

Die Totalsynthese von (+)-Tedanolid

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

-Dr. rer. nat.-

genehmigte Dissertation

von

Diplom-Chemiker Gunnar Ehrlich

geboren am 16.04.1978

in Dresden

2007

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Korreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 6.2.2007

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

Diese Arbeit wurde zuvor weder veröffentlicht, als Dissertation, Diplomarbeit oder ähnliche Prüfungsleistung verwendet, noch an einer anderen Fakultät eingereicht. Teilergebnisse wurden im Verlauf der synthetischen an den im Publikationsverzeichnis angegebenen Stellen veröffentlicht.

Hannover, den 6.2.2007

Gunnar Ehrlich

Kurzfassung der Arbeit

Gunnar Ehrlich

Die Totalsynthese von (+)-Tedanolid

Schlagworte: Tedanolid, Macrolid, Aldoladdition, Lactonisierung

In der vorliegenden Arbeit wird die erste Totalsynthese von (+)-Tedanolid beschrieben.

Zunächst ist zur Darstellung des C-13/C-23 Aldehyds eine konvergente Synthese, ausgehend von ROCHE-Aldehyd, entwickelt worden. Über eine *anti*-selektive Aldoladdition wird das C-13/C-16 Keton an den doppelt ungesättigten C-17/C-23 Aldehyd addiert und gleichzeitig die Konfiguration an C-16 und C-17 festgelegt. Nach eingehenden Studien zur Eignung verschiedener Schutzgruppen für die primäre C-29 Hydroxygruppe hat sich der Monomethoxytritylether als gut geeignet erwiesen.

Im weiteren Teil der Arbeit ist die Aldoladdition des C-1/C-12 Methylketons an den C-13/C-23 Aldehyd optimiert worden. Zum einen ist aus dem Aldolprodukt die C-13, C-29 Dihydroxysäure als Lactonvorläufer generiert worden. Durch Anwendung der YAMAGUCHI-Cyclisierung ist jedoch das falsche, 14-gliedrige Macrolacton erhalten worden. Die aus dem TBS-geschützten Aldolprodukt zugängliche C-29 Hydroxysäure hingegen ergibt unter Anwendung des MITSUNOBU-Protokolls das korrekte, 18-gliedrige Macrolacton.

Dieses Lacton konnte durch schrittweise Deblockierung und Oxidation in das Triketolacton überführt werden. Zur globalen TBS-Entschützung hat sich besonders der Komplex von Fluorwasserstoff und Triethylamin gegenüber anderen Fluoridquellen bewährt.

Der abschließende Schritt der stereoselektiven Epoxidierung konnte an dem vollständig entschützten Lacton erfolgreich durchgeführt werden.

Abstract

Gunnar Ehrlich

The Total Synthesis of (+)-Tedanolide

Key words: tedanolide, macrolide, aldol addition, lactonization

In this PhD thesis the first total synthesis of (+)-tedanolide is described.

In the first section a convergent route for the synthesis of C-13/C-23 aldehyde starting from ROCHE aldehyde was developed. The C13/C-16 ketone was coupled with the unsaturated C-17/C-23 aldehyde via an *anti*-selective aldol addition to establish the configuration at C-16 and C-17. In the course of an intensive screening of protecting groups for the primary C-29 hydroxy group the monomethoxy trityl ether proved very suitable for selective removal under mildly acid conditions.

In the second part of this work the aldol coupling of the C-1/C-12 methyl ketone to C-13/C-23 aldehyde was optimized. Starting from this aldol product at first the C-13, C-29 dihydroxy acid was generated. YAMAGUCHI lactonization conditions only furnished the 14-membered macrolactone. To circumvent this problem the corresponding C-29 hydroxy acid was prepared by TBS protection of the aldol product. Using the MITSUNOBU protocol the 18-membered macrolactone was obtained in good yields.

After stepwise deprotection and oxidation at C-5 and C-17 the triketolactone could be synthesized. For the global TBS deprotection the complex of hydrofluoric acid and triethyl amine was used with success leading to the tetrahydroxy lactone.

The final epoxidation step on the deprotected lactone could be performed with high stereo- and regioselectivity.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Die Schwämme.....	1
1.1.1	Aufbau und Lebensweise von Schwämmen.....	1
1.1.2	Toxische Metabolite in Schwämmen.....	2
1.1.3	Die Herkunft der sekundären Metabolite.....	4
1.2	Die Metabolite des Schwammes <i>Tedania ignis</i>	5
1.3	Strukturverwandte Toxine.....	6
1.4	Die biologische Aktivität der Tedanolide.....	7
1.5	Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von 13-Deoxytedanolid.....	9
1.6	Die Myriaporone, ein Ausschnitt aus der Tedanolidstruktur.....	12
2.	Aufgabenstellung	15
3.	Bisherige Synthesearbeiten	16
3.1	Die Totalsynthese von 13-Deoxytedanolid nach SMITH.....	16
3.2	Die Totalsynthese von 13-Deoxytedanolid nach ROUSH.....	21
3.3.	Fragmentensynthesen.....	25
3.3.1	Arbeiten von YONEMITSU.....	26
3.3.2	Arbeiten von LOH.....	30
3.4	Weitere Fragmentensynthesen.....	33
3.4.1	Synthese des C-13/C-23 Fragments durch MIYASHITA.....	33
3.4.2	Synthese der Myriaporone.....	34
4.	Arbeiten von HASFELD	36

4.1	Retrosynthese von Tedanolid.....	36
4.2	Darstellung des Methylketons.....	37
4.3	Macrolactonisierung des Modellsystemes.....	40
5.	Synthese des C-13/C-23 Aldehyds.....	41
5.1	Erste Studien zur Synthese des Aldehydfragmentes.....	41
5.1.1	Synthese des C-19/C-23 Aldehydes.....	41
5.1.2	Darstellung des Ethylketons.....	43
5.1.3	Untersuchungen zur Aldoladdition.....	45
5.2	Erster Syntheseweg des Aldehyds.....	47
5.2.1	Synthese des ungesättigten Ketons.....	48
5.2.2	Studien zur Aldoladdition.....	49
5.2.3	Abschluss der Synthese des Aldehyds.....	52
5.2.4	Untersuchungen alternativer Schutzgruppen.....	54
5.2.5	Tryl- und Monomethoxytrylether als Schutzgruppen.....	57
5.3	Alternativer Syntheseweg zum Aldehyd.....	59
5.3.1	Untersuchungen zur Aldoladdition.....	59
5.3.2	Aufklärung der Konfiguration des Diols.....	60
5.3.3	Etablierung des vollständig funktionalisierten Aldehyds.....	61
5.4	Erste Untersuchungen zur epoxidierung der Seitenkette.....	62
5.4.1	Epoxidierungen mit <i>m</i> -CPBA.....	64
5.4.2	Metallvermittelte Epoxidierungen.....	66
5.4.3	Weiterführende Syntheseschritte mit dem Epoxid.....	68
5.5	Entwicklung eines C-13/C-23 Alkylierungsmittels.....	70
6.	Weiterführende Syntheseschritte.....	72
6.1	Aldoladdition und Darstellung der Hydroxysäure.....	72
6.2	Evaluierung verschiedener Lactonisierungsmethoden.....	75

6.2.1	MITSUNOBU-Lactonisierung.....	75
6.2.2	TROST-KITA-Lactonisierung.....	76
6.2.3	YAMAGUCHI-Lactonisierung.....	77
6.3	Weiterführende Synthese mit dem 14-gliedrigen Lacton.....	80
7.	Abschluss der Totalsynthese.....	83
7.1	Schützungsversuche des Aldolproduktes.....	83
7.2	Macrolactonisierung der Hydroxysäure.....	85
7.3	Synthese des Triketons.....	85
7.4	Abschluß der Totalsynthese.....	89
8.	Zusammenfassung.....	96
9.	Ausblick.....	99
9.1	Möglichkeiten zur Optimierung der Synthese.....	99
9.2	Möglichkeiten zur strukturellen Variation.....	100
10.	Experimenteller Teil.....	102
10.1	Allgemeine Angaben zu Verfahrensweisen.....	102
10.2	Synthese von Reagenzien.....	103
10.3	Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 5.1.....	105
10.4	Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 5.2.....	118
10.5	Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 5.3.....	141
10.6	Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 6.....	165
10.7	Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 7.....	179
10.8	Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten von Tedanolid	195
11.	Abbildungen der NMR-Spektren.....	196
12.	Literaturverzeichnis.....	320

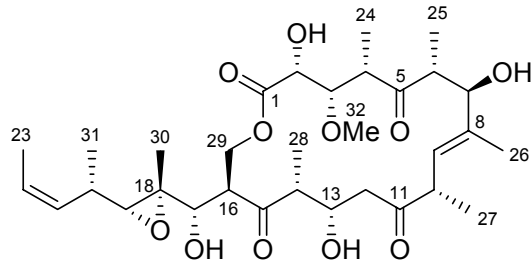
Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut	Et	Ethyl
Ac	Acetyl	HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
acac	Acetylacetonat	HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
Äq.	Äquivalente	HMQS	heteronuclear multiple-quantum coherence
äq.	äquatorial	HPLC	High pressure liquid chromatography
All	Allyl	Ipc	Isopinocampheyl
Alloc	Allyloxycarbonyl	IR	Infrarot
Ar	Aryl	KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
ax.	axial	LDA	Lithiumdi- <i>iso</i> -propylamid
9-BBN	9-Borabicyclononan	LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
BEC	2-Bromethoxycarbonyl	<i>m</i>	<i>meta</i>
BOM	Benzyloxymethyl	Me	Methyl
Bn	Benzyl	MEM	2-Methoxyethoxymethyl
Bu	Butyl	MOM	Methoxymethyl
CAN	Cerammoniumnitrat	MTr	Monomethoxytrityl
COSY	correlated spectroscopy	MS	Molekularsieb
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
CSA	Camphersulfonsäure	NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
Cy	Cyclohexyl	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
DC	Dünnschichtchromatographie	NMR	
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzo- chinon	NOE	nuclear Overhauser effect
DEIPS	Diethylisopropylsilyl	<i>p</i>	<i>para</i>
DEAD	Diethylazodicarboxylat	PG	Schutzgruppe
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	Ph	Phenyl
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
DIPT	Diisopropyltartrat	PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
DMAP	<i>p</i> - <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
DMPM	2,4-Dimethoxyphenylmethyl	Pr	Propyl
DMPU	<i>N,N</i> -Dimethylpropylenurea	Py	Pyridin
DMS	Dimethylsulfid	R	organischer Rest
DMSO	Dimethylsulfoxid	RT	Raumtemperatur
DMTr	Dimethoxytrityl	SEM	2-Trimethylsilylethoxymethyl
<i>dr</i>	<i>diastereomeric ratio</i>	<i>sym</i>	symmetrisch
<i>ds</i>	<i>diastereomeric selectivity</i>	TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i>	TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
EE	Essigsäureethylester	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl	Tr	Trityl

<i>tert</i>	<i>tertiär</i>	TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammonium-perruthenat
Tf	Trifluormethansulfonyl	TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran	u. A.	umsatzbezogene Ausbeute
TIPS	Triisopropylsilyl		
TMS	Trimethylsilyl		

allgemeine Bemerkung:

Die Numerierung von Atomen erfolgt in allen Fällen nach der für Tedanolid geltenden Bezeichnungsweise.



Numerierungsweise von Tedanolid

1. Einleitung

1.1 Die Schwämme (Porifera)

1.1.1 Aufbau und Lebensweise von Schwämmen

Mit ca. 6000-7000 bekannten Spezies verkörpern die Schwämme (*Porifera*) einen sehr artenreichen Stamm wirbelloser Organismen.^[1] Schwämme stellen die primitivsten Formen der mehrzelligen Tiere dar und besitzen viele Gemeinsamkeiten mit einzelligen Organismen. Entwicklungsgeschichtlich sind Schwämme sehr alt, erste Funde stammen aus dem Zeitalter des Präkambriums vor 600 bis 700 Millionen Jahren. Einen Höhepunkt erreichte die Entwicklung im Ordovizium vor ca. 500 Millionen Jahren. Viele rezente Schwammfamilien stammen aus dieser Zeit.

Die überwiegende Zahl der Schwammarten lebt im Salzwasser, jedoch gibt es auch einige Süßwasserarten. Die geographische Verbreitung erstreckt sich von den tropischen und subtropischen Zonen bis hin zu polaren Gebieten, ebenso bis zu Meerestiefen von 9000 m.

Von ihrem Aufbau her gesehen sind Schwämme sehr einfach gegliedert. Es sind grundsätzlich sessile, in der Grundform becherförmige Tiere, welche keine eigentlichen Organe besitzen und auch kein Nervensystem aufweisen. Der Grundaufbau lässt sich auch als Ansammlung individueller Zellen charakterisieren, wobei abhängig vom Organisationstyp eine mehr oder weniger deutliche Spezialisierung der Zelltypen erkennbar ist. Der Körper eines Schwammes ist mit vielen kleinen Wasserkanälen durchsetzt, wobei das Wasser durch eine Vielzahl kleiner Öffnungen an der Außenseite des Körpers einströmt und durch eine große Öffnung wieder abgegeben wird. Für das Einströmen des Wassers sind spezielle Kragen- oder Kragengeißelzellen verantwortlich, welche durch die Bewegung ihres Flagellums den kontinuierlichen Wasserstrom durch die Kolonie erzeugen. Dieser Wasserstrom kann bei einem faustgroßen Schwamm bis zu 5000 l pro Tag betragen. Die Wasserströmung, die von einem Schwamm selbst erzeugt wird, ist sowohl für die Nahrungsaufnahme als auch für die Versorgung mit Sauerstoff verantwortlich. Schwämme sind Strudler, welche sich von den im Wasser befindlichen Detritus und Bakterien ernähren. Bis zu 99% der im einströmenden Wasser befindlichen Bakterien

1. Einleitung

können aufgenommen werden, gleichzeitig werden Abfallstoffe wieder an die Umgebung abgegeben. Es wird vermutet, dass sich Schwämme aufgrund ihres fehlenden Nervensystems offenbar hormonartiger Substanzen zu Regulations- und Kommunikationszwecken bedienen. Speziell in Korallenriffen sind Schwämme nach den Korallen die zweitgrößten Biomasseproduzenten und ein unverzichtbarer Bestandteil des Stoff- und Energiekreislaufes.

Einige Schwämme aus tropischen Breiten enthalten zusätzlich symbiontisch lebende Algen, welche durch ihre Photosyntheseleistung zusätzlich in gewissem Maße der Schwammernahrung dienen. In dieser Hinsicht ähnelt diese Lebensform jener der Korallen mit symbiontischen Zooxanthellen. Bei den mit Schwämmen vergesellschafteten Algen handelt es sich allerdings nicht um Dinoflagellaten wie bei den Nesseltieren, sondern um Blaualgen.

1.1.2 Toxische Metabolite in Schwämmen

Entsprechend ihres weit verbreiteten Vorkommens unterliegen Schwämme auch einem sehr unterschiedlichen Selektionsdruck durch Fraßfeinde, Futterkonkurrenten sowie Raum- bzw. Platzkonkurrenten. Von generellem Nachteil für Schwämme sind ihre sessile Lebensweise sowie das Fehlen mechanisch-stabiler Gerüstelemente. Speziell in Korallenriffen ist die Besiedlungsdichte oft extrem hoch (bis zu 60 Schwammindividuen pro m²), wobei stets die Gefahr des Überwachsenwerdens gegeben ist. Dazu besitzt ein Schwamm keine Möglichkeiten, durch einen aktiven Ortswechsel bessere Umweltbedingungen zu erlangen. Gleichzeitig sind sie nahezu wehrlos Fraßfeinden wie Schnecken, Fischen und Würmern ausgeliefert. Im Laufe der Evolution haben daher viele Schwammarten ein sehr spezialisiertes chemisches Verteidigungssystem entwickelt.^[2] Dieses umfasst neben der Synthese, der Speicherung und Ausscheidung einer Vielzahl von Naturstoffen auch deren Aufnahme durch die Nahrung. Neben der unmittelbaren Wirkung auf Fraßfeinde ist auch eine sehr interessante wachstumshemmende Wirkung gegenüber Mikroorganismen, Bakterien und Pilze (Antibiose) gefunden worden.

1. Einleitung

Zum unmittelbaren Schutz vor Fraßfeinden besitzen einige Schwämme neben akut toxischen Giften auch Inhaltsstoffe, welche einen „bitteren“ Geschmack erzeugen und damit bewirken, dass Fische diese Schwämme nicht als Nahrung bevorzugen. Die toxische Wirkung gegenüber Fischen ist gleichzeitig ein wichtiger Indikator, der das Auffinden solcher Naturstoffe überhaupt erst ermöglicht. Dazu werden Testfische in einem Aquarium definierten Konzentrationen eines Schwamm-Extraktes ausgesetzt und die Wirkung auf die Fische quantifiziert. So wurde z. B. festgestellt, dass in einer Stichprobe von 42 niederen Lebewesen eines australischen Riffes mit vorwiegend exponiertem Lebensraum 73% von diesen eine beträchtliche, teilweise tödliche Wirkung auf Fische ausübten, während bei verborgen lebenden Arten nur 25% diese Eigenschaft aufwiesen.^[2] Ebenso schwankt die Toxizität bei verschiedenen Schwammspezies von nahezu 100% in tropischen Breiten zu 25% in gemäßigten Zonen. Beispiele für stark toxische sekundäre Metabolite aus Schwämmen sind neben den Macrolactonen Latrunculin A (1), Laulimalid (2) und Pelorusid A (3) auch terpenartige Komponenten wie Dimethylscalaren (4) und Suvanin (5) (Abb. 1.1).

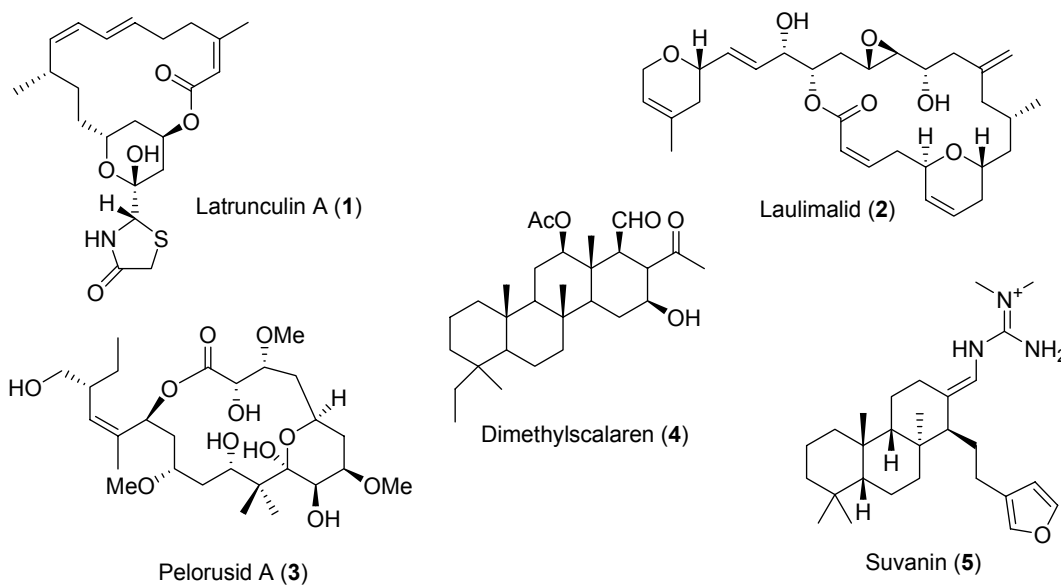


Abb. 1.1: aus Schwämmen isolierte toxische Sekundärmetabolite

Ein Überblick über die Strukturvielfalt sekundärer Metabolite von marinen Mikroorganismen ist gegeben in: Kelecom, A. *Secondary metabolites from marine microorganisms*, *An. Acad. Bras. Cienc.* **2002**, 74, 151.

Als Toxin bezeichnet man in der Regel eine chemisch einheitliche Verbindung mit einer definierten Wirkung, während als Gift oft ein Gemisch toxischer und nicht toxischer Naturstoffe bezeichnet wird.

1.2 Die Herkunft der sekundären Metabolite

Obwohl der Nachweis toxischer Substanzen in Schwämmen anhand des Fischtestes auf einfache Weise möglich ist, bleibt die Frage nach der Herkunft der Toxine oft ungeklärt. Es hat sich gezeigt, dass die Toxizität von Schwämmen je nach Fundort und jahreszeitlichen Umweltbedingungen stark schwanken kann, mitunter weisen prinzipiell als nicht stark giftig geltende Schwämme eine stark erhöhte toxische Wirkung auf. Dieses Phänomen tritt ebenfalls bei anderen Plaktonfiltrierern, z. B. Muscheln, auf. Auch hierbei ist augenfällig, dass als genießbar geltende Muscheln bei Verzehr plötzlich starke Vergiftungserscheinungen auslösen.

Es hat sich gezeigt, dass für diese Erscheinungen oftmals Dinoflagellaten verantwortlich sind. Dinoflagellaten sind einzellige Organismen mit teilweise autotropher, teilweise heterotropher Ernährungsweise, wobei einige Arten zwischen beiden Ernährungsweisen wechseln können. Man rechnet sie weder dem Reich der Tiere noch dem der Pflanzen zu, auch ist die Einordnung zu den eukaryontischen oder prokaryontischen Organismen schwierig, so dass sie auch als mesokaryontische Organismen bezeichnet werden. Sie bilden einen wichtigen Teil des Phyto- und Zooplanktons und treten phänomenologisch meist dann in Erscheinung, wenn ein Massenvorkommen zu verzeichnen ist. Die in einigen Flagellaten enthaltenen Pigmente verursachen dann in oberflächennahen Wasserschichten eine intensiv rötliche Färbung, was auch als „red tide“ bezeichnet wird.

Als unmittelbare Folge dieses Naturphänomens findet oft ein Massensterben unter der marinen Fauna statt. Verantwortlich dafür sind neben dem Sauerstoffmangel, hervorgerufen durch extensives Algenwachstum (Algenblüte), in erster Linie bestimmte Toxine, welche mit zu den stärksten natürlichen vorkommenden zählen. Zu den hervorstechenden Vertretern zählen hierbei die Brevetoxine, Maitotoxine, Ciguatoxin sowie Saxitoxin. Diese Toxine können sich oft unbemerkt in der Nahrungskette anreichern und führen dann bei Genuss durch den Menschen zu erheblichen Vergiftungserscheinungen (z. B. die Fischvergiftung Ciguatera).

Auch für Schwämme liegen Hinweise vor, dass Dinoflagellaten einen beträchtlichen Einfluss auf die Giftigkeit ausüben. In einer vor der Küste Venezuelas gesammelten

Dinoflagellaten werden auch als Geißeltierchen bezeichnet, was aus ihrer Fortbewegungsweise mit Hilfe einer Geißel (Flagellum) abgeleitet ist.

1. Einleitung

Anzahl von Schwämmen der Art *Tedania ignis* (auch als karibischer Feuerschwamm bekannt) ist im Jahre 1982 nach einer Planktonblüte ein signifikanter Gehalt toxischer Verbindungen nachgewiesen worden, während andere Schwammarten keinen Toxingehalt aufgewiesen haben.^[3] Das aus dem Schwamm isolierte, paralytisch wirkende Toxin war mit dem aus den infolge der Planktonblüte verendeten Fischen isolierten identisch. Die Struktur des Toxins konnte jedoch nicht bestimmt werden. Als Verursacher wird der Dinoflagellat *Ceratium furca* vermutet. Neben Dinoflagellaten kommen auch Bakterien als Quelle von Sekundärmetaboliten in Betracht, wenn man bedenkt, dass diese bis zu 40% des interzellulären Volumens eines Schwammes ausmachen können.

Große Probleme bestehen neben der Zuordnung des eigentlichen Produzenten oft in der geringen Menge der isolierten Substanz, was die Strukturaufklärung verkompliziert. Weiterhin unterscheiden sich einzelne Exemplare einer Spezies stark in ihrem Toxingehalt, je nach Fundort und -zeit. Erschwerend kommt hinzu, dass eine Kultivierung von Schwämmen zwar möglich ist, diese ihre Produktion von Sekundärmetaboliten jedoch nach kurzer Zeit der Kultivierung in Gefangenschaft stark umstellen bzw. die Produktion des interessanten Toxins einstellen. Dieses könnte daran liegen, dass in Gefangenschaft der nachlassende Konkurrenzdruck die Produktion dieser Toxine überflüssig macht.

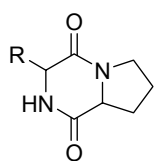
1.3 Die Metabolite des Schwammes *Tedania ignis*

Tedania ignis ist ein in der karibischen See häufig vorkommender Schwamm. Die Bezeichnung Feuerschwamm rührt allerdings weniger von seiner orangeroten Färbung her als von den Hautausschlägen oder Nesselungen, welche durch einen Hautkontakt ausgelöst werden. Von SCHMITZ *et al.* konnten aus toxischen Schwamm-extrakten durch Bioassay-Tests einige Verbindungen isoliert und identifiziert werden. Neben cyclischen Dipeptiden und Diketopiperazinen **6a-c** sind sowohl das schwach aktive Epiloliolid (**7**) als auch Atisan-3 β ,16 α -diol (**8**) gewonnen worden (Abb. 1.2).^[4]

Bei einer nachfolgenden Untersuchung eines Extraktes von vor der Küste Floridas gesammelten Exemplaren ist dagegen ein stark toxischer Metabolit isoliert worden. Dieses unter dem Namen Tedanolid (**9**) bekannte Macrolid zeigt eine bemerkenswert

1. Einleitung

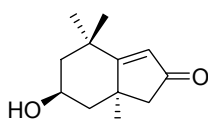
hohe Cytotoxizität mit einem ED₅₀ Wert von 0.25 ng/ml gegenüber einer Zellkultur des Nasopharynx-Carcinoms sowie eine *in vitro*-Aktivität von 0.016 ng/ml gegenüber lymphatischer Leukämie.^[5] Bereits ab einem ED₅₀ Wert von <20 µg/ml gilt eine Verbindung als „aktiv“, womit die außerordentlich hohe Cytotoxizität von Tedanolid (**9**) noch zusätzlich unterstrichen wird. Die Strukturaufklärung ist mit Hilfe von Röntgenkristallstrukturanalysen gelungen. Die Menge des isolierten Materials ist mit 10⁻⁴% des Trockengewichtes jedoch für weiterführende medizinische Untersuchungen zu gering gewesen, auch ist keine erneute Isolierung von Tedanolid (**9**) beschrieben worden.



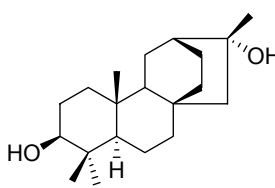
6a) R= -CH₂CH(CH₃)₂

6b) R= -CH(CH₃)₂

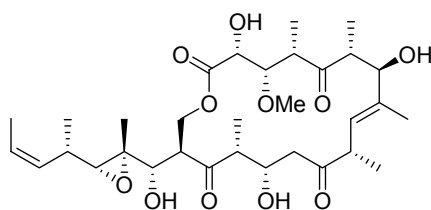
6c) R= -CH₃



Epiloliolid (7)



Atisan-3β,16α-diol (8)



(+)-Tedanolid (9)

Abb. 1.2: aus *Tedania ignis* isolierte Metabolite

1.4 Strukturverwandte Toxine

Im Jahre 1991 ist von FUSETANI *et al.* die Isolierung einiger biologisch stark aktiven Verbindungen aus dem Schwamm *Mycale adhaerens* (auch als purple scallop sponge bekannt) beschrieben worden.^[6] Aus einer Anzahl vor der Küste Japans gesammelter Exemplare konnten durch Bioassay-kontrollierte fraktionierte Trennung 105 mg eines zu Tedanolid (**9**) strukturell sehr ähnlichen Macrolides **10** isoliert werden (Abb. 1.3). Die Ausbeute hat in diesem Fall $5.5 \cdot 10^{-3}$ % des Feuchtgewichtes betragen. Dieses als 13-Deoxytedanolid (**10**) bezeichnete Toxin unterscheidet sich von Tedanolid (**9**) lediglich durch das Fehlen der 13-Hydroxygruppe. Die biologische Aktivität ist, verglichen mit der von Tedanolid (**9**), ähnlich.^[7] Aufgrund der größeren

1. Einleitung

isolierten Menge ist es möglich gewesen, durch gezielte chemische Transformationen bzw. Abbaureaktionen zehn verschiedene Derivate von **10** darzustellen und eine aussagekräftige Struktur-Aktivitäts-Beziehung aufzustellen.^[8]

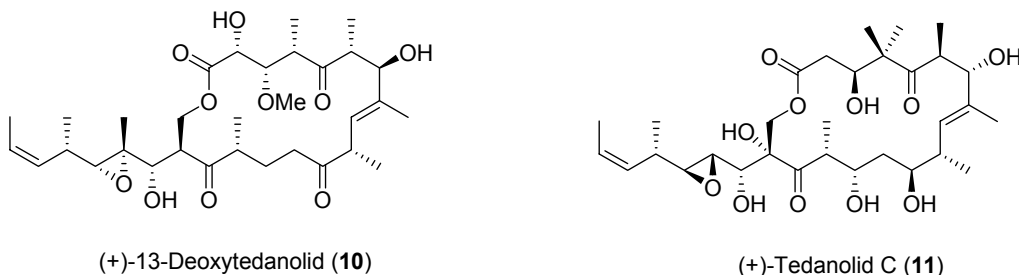


Abb. 1.3: zu Tedanolid (**9**) strukturell ähnliche Macrolide

Ein weiterer Vertreter, Tedanolid C (**11**), ist 2005 aus vor Papua Neuguinea gesammelten Exemplaren der Gattung *Ircinia* isoliert worden.^[9] Auch in diesem Fall konnte anhand einer Bioassay-kontrollierten Fraktionierung die toxische Wirkung des Schwammextraktes speziell dieser Verbindung **11** zugeordnet werden. Strukturverwandte Elemente sind hierbei das 18-gliedrige Macrolacton, verbunden mit dem acylierten primären Alkohol, sowie das Epoxid in der Seitenkette. Im Oxygenierungs- und Methylverzweigungsmuster liegen dagegen signifikante Unterschiede vor.

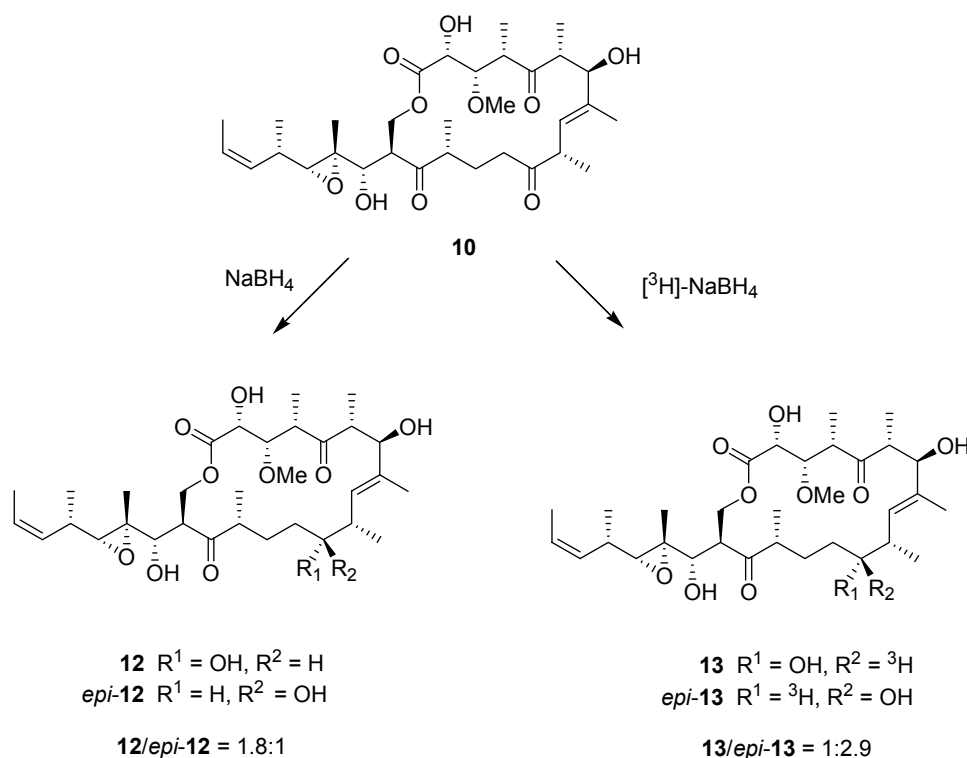
1.5 Die biologische Aktivität der Tedanolide

Die bisher aussagekräftigsten Untersuchungen zur biologischen Aktivität und vor allem zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Tedanolide sind an 13-Deoxytedanolid (**10**) durchgeführt worden.^[7] Bei Tedanolid (**9**) hat einer weiterführenden Untersuchung die geringe verfügbare Menge im Wege gestanden. Bei dem erst kürzlich isolierten Tedanolid C (**11**) dagegen ist mit weiteren Ergebnissen zu rechnen. Daher kann lediglich über die strukturelle Ähnlichkeit ein Analogieschluss zur biologischen Wirkungsweise erfolgen.

Sowohl Tedanolid (**9**) als auch 13-Deoxytedanolid (**10**) zeigen bereits in pico- bis nanomolaren Konzentrationen eine erstaunlich hohe Cytotoxizität gegenüber der P338-Zelllinie des murinen Leukämie-Virus. Phänomenologisch äußert sich dies in einer erhöhten Ansammlung von Zellen, welche in der S-Phase des Zellcyclus verharren. Um die Wirkungsweise von **10** weitergehend zu untersuchen, sind

1. Einleitung

isotopenmarkierte Derivate dargestellt und verwendet worden. Es hat sich gezeigt, dass bei der Reduktion von **10** mit Natriumborhydrid selektiv die C-11 Carbonylgruppe reduziert wird, wobei ein Epimerengemisch von ca. 2:1 zugunsten des (*11R*)-Epimers **12** entsteht (Schema 1.1). Des Weiteren ist festgestellt worden, dass die Aktivität des (*11S*)-Epimers *epi-12* der von **10** entspricht, während das (*11R*)-Epimer **12** signifikant weniger aktiv ist. Durch Verwendung von [³H]-Natriumborhydrid hat sich leicht das in der Aktivität dem 13-Deoxytedanolid (**10**) vergleichbare isotopenmarkierte Dihydroderivat *epi-13* gewinnen lassen.



Schema 1.1: Synthese der isotopenmarkierten Derivate **13** und *epi-13*

Mit Hilfe eines Hefezell-Lysates aus *Saccharomyces cerevisiae* konnte die 60S große ribosomale Untereinheit als Target von **10** gefunden werden. Weiterhin ist festgestellt worden, dass **10** die Polypeptid-Synthese effektiv unterbindet. Durch Fraktionierung des Zell-Lysates hat sich zeigen lassen, dass das Target von **10** bzw. *epi-13* aufgrund der großen ermittelten Masse ein Ribosom sein könnte. In speziellen Bindungs-Assays konnte ermittelt werden, dass der Radioligand *epi-13* sowohl an das 80S Ribosom als auch an die 60S ribosomale Untereinheit, nicht jedoch an die 40S ribosomale Untereinheit bindet. Die hohe Bindungsaffinität dabei ist ein Indiz dafür, dass eine kovalente Bindung zwischen dem Radioliganden *epi-13* und dem Ribosom vorliegen könnte. Erste Vermutungen, dass die Epoxid-Funktion in der

1. Einleitung

Seitenkette zu einer kovalenten Verknüpfung führen könnte, sind jedoch nicht bestätigt worden, da sowohl die aus diesem Bindungs-Assay extrahierten ribosomalen RNA als auch ribosomale Proteine keine Radioaktivität aufgewiesen haben.

Nachdem das Target von **10** bzw. *epi-13* konkretisiert werden konnte, sind durch kompetitive Bindungs-Assays Versuche unternommen worden, die genaue Bindungsstelle an die 60S Untereinheit zu lokalisieren. Als ribosomale Vergleichsantibiotika sind hierfür Peptidyltransferase-Inhibitoren sowie Translokations-Inhibitoren verwendet worden. Zwei typische Transferase-Inhibitoren wie z. B. Puromycin oder Anisomycin, welche eine benachbarte Bindungsstelle in der Nähe des Zentrums der Transferase besitzen, haben keine Änderung in der Bindungsstärke des Radioliganden *epi-13* bewirkt. Bei der Untersuchung der Translokations-Inhibitoren hat sich gezeigt, dass Cycloheximid, ebenfalls ein gebräuchlicher Inhibitor, keine Änderung des Bindungsverhaltens des Radioliganden *epi-13* erzeugt. Demgegenüber können Pederin und einige weitere strukturverwandte Cytotoxine wie Theopederin A und Onnamid A die Bindung verhindern. Dieser Umstand könnte darauf hinweisen, dass 13-Deoxytedanolid (**10**) die gleiche Bindungsstelle an der 60S Untereinheit wie diese Inhibitoren besitzt.

Bemerkenswert ist weiterhin, dass 13-Deoxytedanolid (**10**) das erste bekannte Macrolid ist, welches eine Polypeptid-Elongation durch direkte Bindung an eukaryontische Ribosomen inhibiert, während andere macrocyclische Antibiotika, z. B. Erythromycin oder Carbomycin, lediglich an prokaryontische Ribosomen binden. Allerdings zeigt 13-Deoxytedanolid (**10**) gegenüber *Escherischia coli* keine Inhibierung der Proteinsynthese.

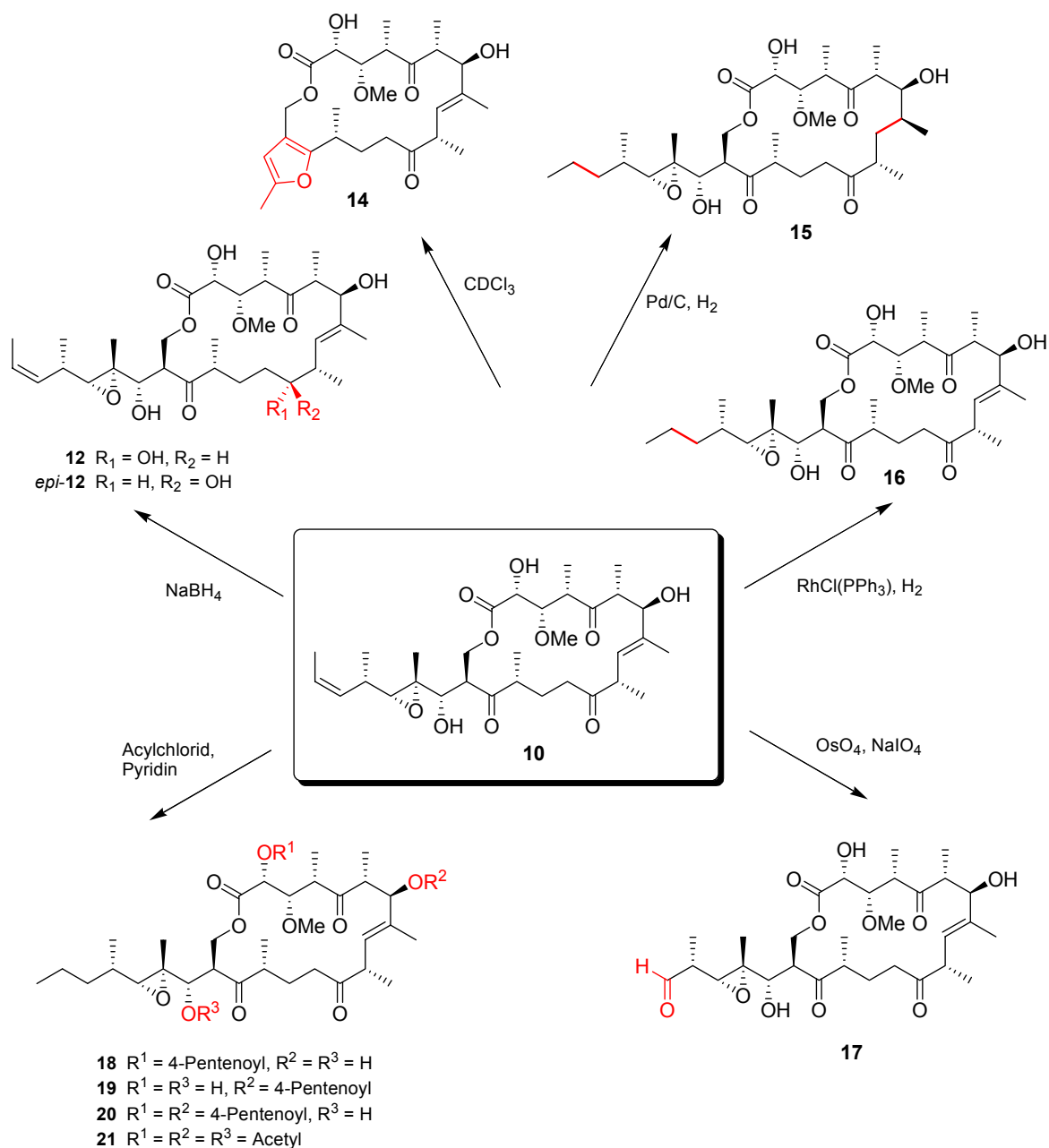
1.6 Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von 13-Deoxytedanolid

Neben der detaillierten Aufklärung des Wirkmechanismus eines Cytotoxins ist es ebenfalls wichtig zu ermitteln, welches die pharmakophoren Gruppen des Moleküls sind bzw. welche funktionellen Gruppen eine untergeordnete Rolle spielen. Diese Frage lässt sich durch gezielte chemische Variation der Ursprungsverbindung klären. So bietet es sich an, Carbonylgruppen zu reduzieren bzw. Hydroxygruppen zu

1. Einleitung

oxidieren, um so die Polarität dieser Molekülabschnitte zu verändern. Gleichfalls wird dadurch auch die Bildung neuer Wasserstoffbrücken möglich bzw. im anderen Falle verhindert. Die Acylierung von Hydroxygruppen ist ebenfalls eine gute Möglichkeit, die Polarität herabzusetzen. Auch lassen sich Hydroxygruppen gezielt invertieren, während die Inversion von ausschließlich C-substituierten Chiralitätszentren schwierig ist und sich in der Regel nur durch eine Totalsynthese erreichen lässt.

Von FUSETANI *et al.* sind insgesamt zehn Derivate von 13-Deoxytedanolid (**10**) dargestellt und hinsichtlich ihrer Aktivität untersucht worden (Schema 1.2).^[8]



Schema 1.2: strukturelle Modifikationen von 13-Deoxytedanolid (**10**)

1. Einleitung

Die Cytotoxizitäten der zehn dargestellten neuen Verbindungen **12-21** sind wiederum gegenüber der murinen Leukämie-Zelllinie P388 ermittelt und die Inhibition der Peptidelongation an Hefezell-Lysaten von *Saccharomyces cerevisiae* bestimmt worden. Die ermittelten Werte der IC₅₀ sind gegenüber der Ursprungsverbindung **10** teilweise ähnlich, mitunter aber auch um Größenordnungen höher, d.h. dass hierbei ein beträchtlicher Aktivitätsverlust vorliegt (Tabelle 1.1).

Tab. 1.1: biologische Aktivität der Derivate **12-21**^[8]

Derivat	Cytotoxizität	Inhibierung der Polypeptidelongation
	IC ₅₀ (ng/ml)	IC ₅₀ (μM)
10	0.064	0.15
12	92	0.80
<i>epi-12</i>	0.014	0.15
14	>5000	>100
15	49	1.5
16	0.2	0.4
17	>5000	15.0
18	20	0.75
19	9.2	0.65
20	500	>50
21	8	>50

Aus diesen Ergebnissen lassen sich wichtige Schlüsse hinsichtlich des Einflusses eines Substituenten bzw. einer funktionellen Gruppe auf die Toxizität von **10** ziehen. Das Fehlen der Seitenketten inklusive des Epoxides in **14** führt zu einem vollständigen Aktivitätsverlust. Wird die Seitenkette durch oxidativen Abbau der Δ^{21} -Doppelbindung zum C-21 Aldehyd verkürzt, so geht die Aktivität von **17** ebenfalls vollständig verloren. Das könnte darauf hindeuten, dass eine relativ unpolare Seitenkette inklusive des Epoxides zwingend notwendig für eine effektive Bindung an das Ribosom ist. Wird lediglich die Δ^{21} -Doppelbindung hydriert, ändert sich der

1. Einleitung

hydrophobe Charakter der Seitenkette kaum, und die Aktivität von **16** ist noch signifikant. Wird hingegen die Δ^8 -Doppelbindung ebenfalls hydriert, ist ein starker Aktivitätsverlust von **15** zu verzeichnen. Es wird vermutet, dass der Macrocyclus **15** durch die Aufhebung dieses planaren Strukturelementes und der neu gewonnenen konformativen Flexibilität eine andere Vorzugskonformation einnimmt oder die vorherige Konformation nicht mehr ausreichend stabilisiert wird.

Die Acylierung einer der beiden Hydroxygruppen an C-2 oder C-7 wird ebenfalls toleriert (Beispiel **18** und **19**), wobei die Acylierung beider Hydroxygruppen bei **20** wiederum zu einem fast vollständigen Aktivitätsverlust führt. Werden dagegen alle drei Hydroxygruppen acetyliert, bleibt bei **21** eine bedeutende Cytotoxizität erhalten, während die Polypeptidelongation kaum noch gehemmt wird. Die verbleibende Cytotoxizität von **21** könnte damit begründet werden, dass endogene Esterasen rasch zur Deacetylierung und somit zur Rückbildung von **10** führen.

Die C-11 Carbonylgruppe muss nicht zwingend als Carbonylgruppe vorliegen. Im Falle der Reduktion zum (11*S*)-Alkohol *epi*-**12** bleibt die effektive Inhibition der Polypeptidelongation erhalten, während die Cytotoxizität gegenüber dem Naturstoff sogar gesteigert ist. Hierbei scheint die räumliche Ausrichtung des Sauerstoffes von primärer Bedeutung zu sein, denn das Epimer **12** besitzt eine um den Faktor $6 \cdot 10^3$ verringerte Cytotoxizität bei gleichzeitigem Erhalt der Polypeptidsynthese-Inhibition.

1.7 Die Myriaporone, ein Ausschnitt aus der Tedanolid-Struktur

Eine weitere strukturell sehr ähnliche Substanzklasse sind die von RINEHART *et al.* aus der mediterranen Trugkoralle *Myriapora truncata* isolierten Myriaporone 1-4.^[10] Myriaporon 3/4 (**22**) stellt sozusagen den C-10/C-23 Ausschnitt von Tedanolid (**9**) dar (Abb. 1.4). Ebenso wie Tedanolid (**9**) und 13-Deoxatedanolid (**10**) zeigt Myriaporon 3/4 (**22**) eine starke biologische Aktivität gegenüber der P388 Maus-Leukämie Zelllinie und eine Inhibition der Zellproliferierung sowie der Proteinsynthese.^[10,11] Die antiproliferative Eigenschaft von **22** ist allerdings auf eukaryontische Zellen begrenzt und zeigt bei *Saccharomyces cerevisiae* keine sonderliche Aktivität. Gleichfalls tritt eine Arretierung der Zellen in der S-Phase des Zellcyclus auf. Von den IC₅₀ Werten

Die Bezeichnung Trugkoralle weist auf das korallenähnliche Aussehen hin. *Myriapora truncata* ist jedoch eine Moostierchenkolonie und gehört zu den Bryozoen.

1. Einleitung

her betrachtet liegt Myriaporon 3/4 (**22**) unter denen des weniger aktiven Tedanolid C (**11**), jedoch über denen von Tedanolid (**9**) und 13-Deoxytedanolid (**10**).

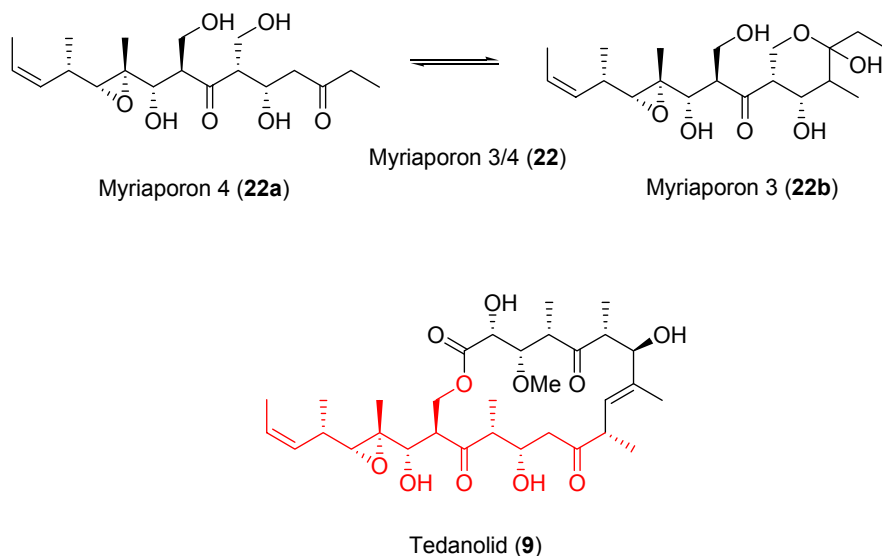
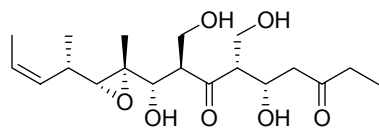


Abb. 1.4: Myriaporon 3/4 (**22**) als Ausschnitt der Tedanolidstruktur (**9**)

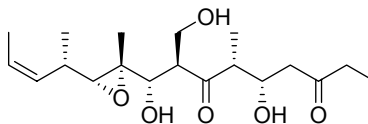
Durch die Arbeiten von TAYLOR *et al.*^[12] und ECHAVARREN *et al.*^[13] ist die Gruppe der Myriaporone synthetisch leicht zugänglich geworden. So bietet sich die Möglichkeit, über strukturelle Variationen den Beitrag des C-10/C-23 Ausschnittes von Tedanolid (**9**) zur beobachteten biologischen Aktivität zu untersuchen (Abb. 1.5).^[11] Es hat sich herausgestellt, dass das C18/C-19 Epoxid unabdingbar für die biologische Wirkung ist. Ist statt diesem nur die Δ^{18} -Doppelbindung vorhanden (Verbindung **23**), sinkt die Aktivität um den Faktor 10^3 . Dies ist umso bemerkenswerter, als dass das Epoxid nicht Quelle einer kovalenten Verknüpfung mit der ribosomalen Untereinheit ist, da sowohl die Bindung von 13-Deoxytedanolid (**10**) als auch von Myriaporon 3/4 (**22**) reversibel ist. Ebenfalls konnte der Einfluß der C-13 Hydroxygruppe erstmalig untersucht werden, welche in 13-Deoxytedanolid (**10**) fehlt. Das C-13 Epimer **25** besitzt ebenfalls eine erheblich reduzierte Aktivität. Die C-14 Hydroxymethylgruppe ist bei den Tedanoliden **9-11** durch eine Methylgruppe ersetzt. Sie bewirkt, dass ein Großteil von Myriaporon 4 (**22a**) in der cyclischen Halbacetalform **22b** vorliegt. Fehlt diese Hydroxygruppe (Verbindung **24**), kann die Halbacetalform nicht gebildet werden, was sich einer der stark reduzierten Aktivität widerspiegelt.

Die Bezeichnung Myriaporon 3/4 (**22**) bezeichnet beide im Gleichgewicht miteinander korrespondierende Formen von Myriaporon 4 (**22a**) und Myriaporon 3 (**22b**).

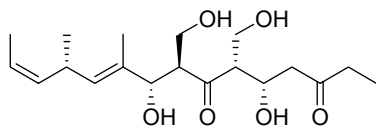
1. Einleitung



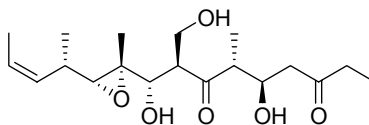
Myriaporon 4 (22a)



24



23



25

Abb. 1.5: Myriaporon-Analoga

Abschließend lässt sich sagen, dass sowohl die cytotoxische als auch die Peptidsynthese-inhibierende Wirkung der Tedanolide **9-11** wie auch von Myriaporon 3/4 (**22**) hauptsächlich durch die südliche Hemisphäre (C-10/C-23) bedingt wird, während die nördliche Hemisphäre nur geringfügige Einflüsse auf diese ausübt. Diese könnten z. B. die Ringkonformation stabilisierende Effekte sein. Fehlt die nördliche Hemisphäre wie bei Myriaporon 3/4 (**22**), ist die Aktivität gegenüber Tedanolid (**9**) und 13-Deoxytedanolid (**10**) etwas abgeschwächt, aber immer noch sehr stark ausgeprägt. Die zwingend notwendige Anwesenheit des C-18/C-19 Epoxides ist unbestritten. Es scheint so zu sein, als dass das Epoxid ein wichtiges sterisches Strukturelement ist, welches für die passende Form bzw. Ausrichtung der Seitenkette sorgt.

2. Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es gewesen, einen totalsynthetischen Zugang zu Tedanolid (**9**) zu entwickeln. Damit sollte es möglich sein, evt. vorhandene Unterschiede in der Wirkungsweise zwischen 13-Deoxytedanolid (**10**) und Tedanolid (**9**) aufzuzeigen sowie tiefergehende Untersuchungen zum Bindungsverhalten durchzuführen.

Bisher ist noch keine erfolgreiche Totalsynthese von **9** beschrieben worden, obgleich bereits eine Vielzahl von Fragmentsynthesen und zwei Totalsynthesen von 13-Deoxytedanolid (**10**) existieren.^[14,15] Damit stellte die Totalsynthese von **9** einen bedeutenden Beitrag zum Aufbau komplexer Macrocyclen dar.

Anknüpfend an die von HARFELD^[16] durchgeführten Arbeiten zur Darstellung der C-1/C-12 Nordhälfte **26** sollte ein synthetisch effizienter Zugang zu dem C-13/C-23 Aldehyd-Fragment **27** entwickelt werden. Großes Augenmerk musste dabei auf ein orthogonales Schutzgruppenmuster gelegt werden. Des Weiteren war es notwendig, die Bedingungen der Aldolkupplung beider Fragmente **26** und **27** zu optimieren sowie eine geeignete Macrolactonisierungsmethode zu finden. Die nachfolgenden Schritte sollten das vollständig funktionalisierte Gerüst des Macrolactons ergeben, wobei die Einführung des Epoxids als abschließender Schritt zur Darstellung von **9** geplant war (Abb. 2.1).

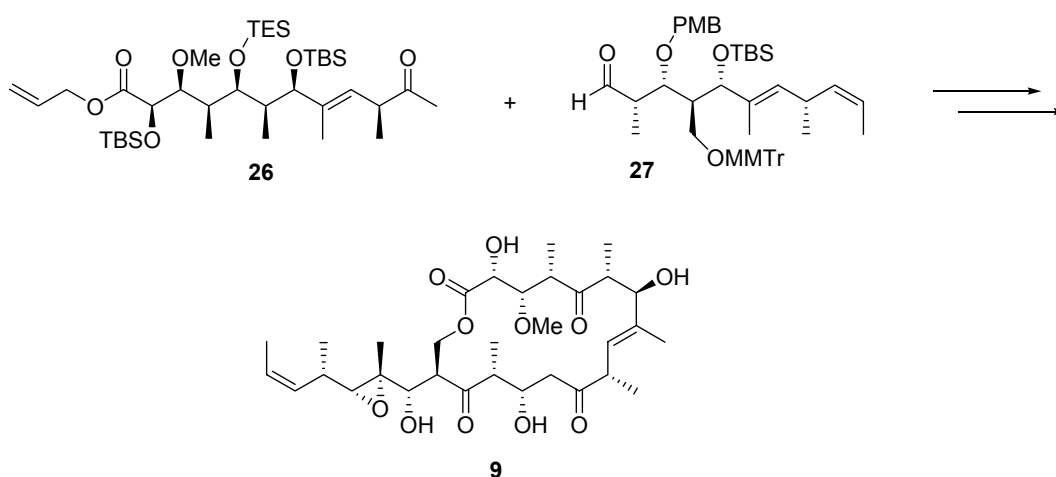
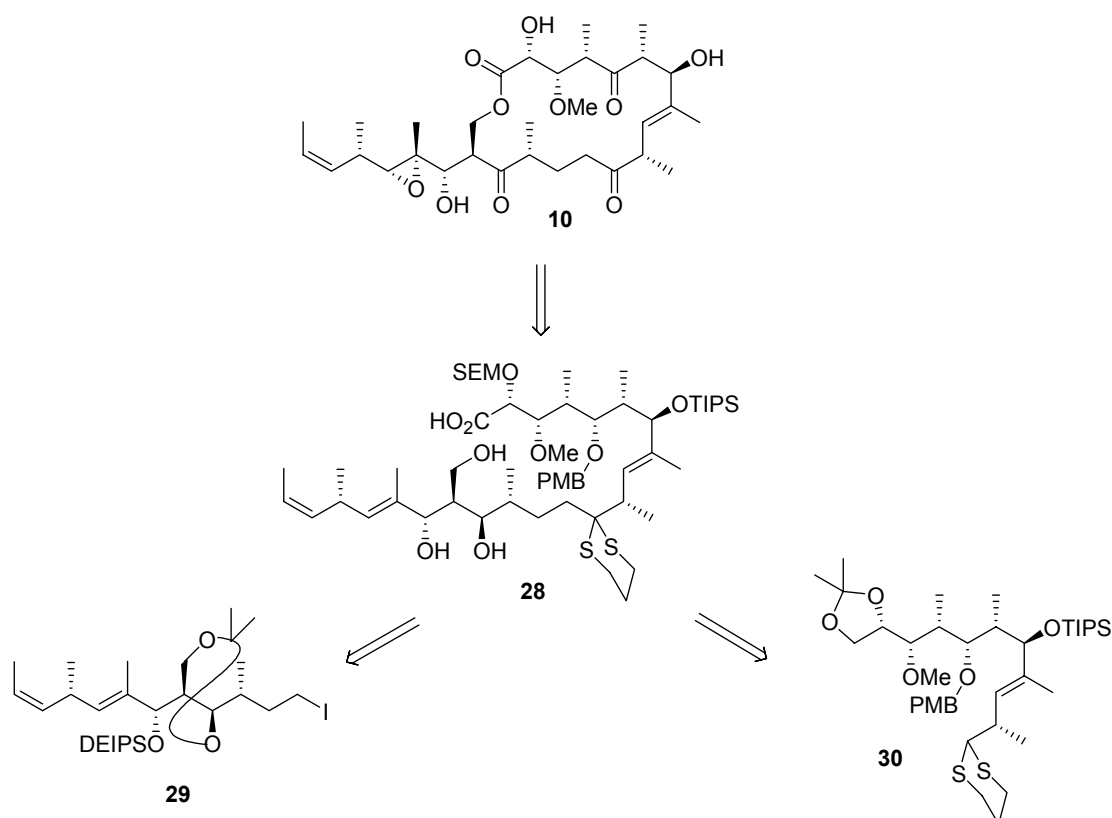


Abb. 2.1: geplante Totalsynthese von Tedanolid (**9**)

3. Bisherige Synthesearbeiten

3.1 Die Totalsynthese von 13-Deoxytedanolid (10) nach SMITH

Die von SMITH *et al.* publizierte erste Totalsynthese von 13-Deoxytedanolid (**10**) baut auf der Alkylierung eines Dithians **30** als Schlüsselschritt auf (Schema 3.1).^[14] Weiterhin ist die Synthese darauf ausgelegt, das C-18/C-19 Epoxid erst sehr spät einzuführen.

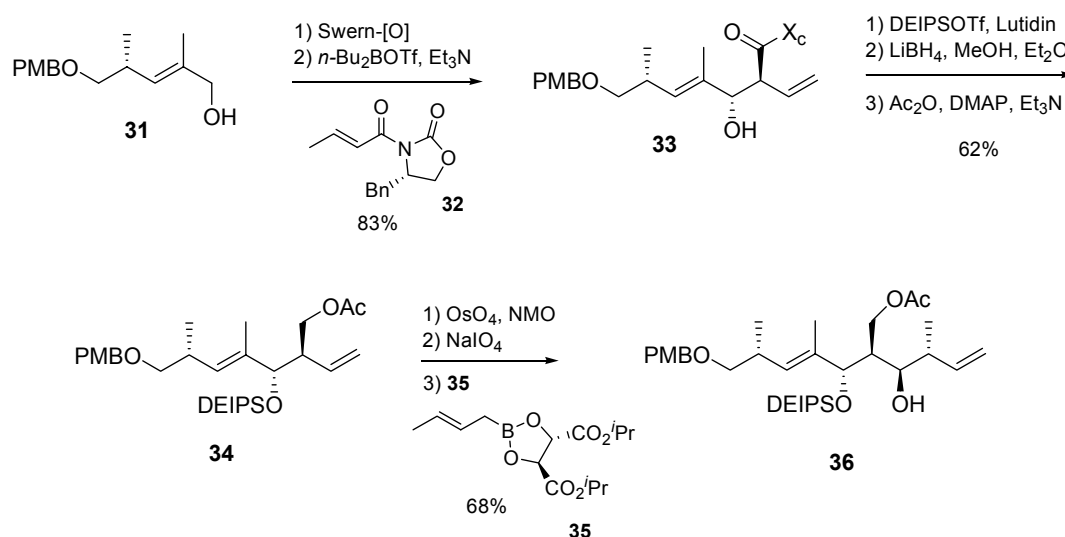


Schema 3.1: Retrosynthese von 13-Deoxytedanolid (**10**)

Von SMITH ist anhand von Modellverbindungen gezeigt worden, dass bei Verwendung eines C-12/C-13 Epoxides und dessen nucleophiler Öffnung durch das deprotonierte Dithian **30** das Substitutionsmuster von Tedanolid (**9**) generiert werden kann. Ein Nachteil dieser Verknüpfungsvariante besteht allerdings darin, dass in beiden Kupplungsfragmenten keine Carbonyl- oder Carboxylgruppen toleriert werden. Die einerseits zur Deprotonierung des Dithians **30** notwendigen, stark basischen Reaktionsbedingungen des *tert*-Butyllithium als auch das stark basische Dithian-Anion selbst würden zur Enolisierung bzw. Epimerisierung der Carbonylgruppe benachbarter Zentren führen.

3. bisherige Synthesearbeiten

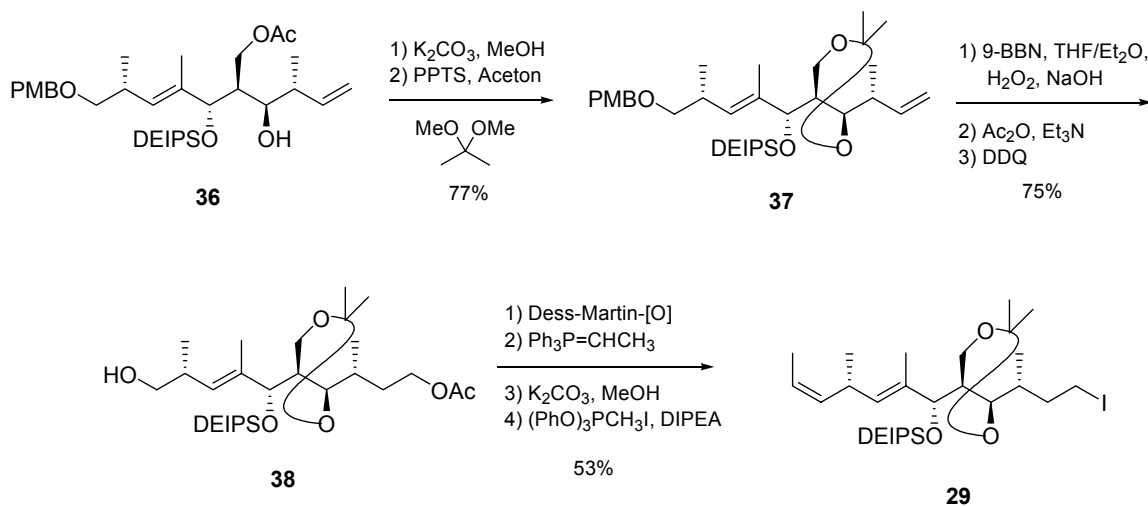
Die Synthese des C-12/C-23 Fragmentes beginnt mit dem Allylalkohol **31**, welcher leicht durch WITTIG-Reaktion von PMB-geschütztem ROCHE-Aldehyd erhältlich ist. Durch eine EVANS-Aldoladdition^[17] des aus **31** dargestellten Aldehyds mit 2'-Butenoyl-5-benzyl-3-oxazolidin-2-on (**32**) werden die Stereozentren an C-16 und C-17 selektiv aufgebaut. Die allylische C-17 Hydroxygruppe wird in den Silylether überführt und das EVANS-Auxiliar reaktiv mit Lithiumborhydrid entfernt. Die C-29 Hydroxygruppe wird als Acetat geschützt, und die terminale Doppelbindung in **34** wird selektiv durch Dihydroxylierung, gefolgt von einer Periodatspaltung, zum Aldehyd abgebaut. Die nachfolgende ROUSH-Crotylborierung^[18] mit dem chiralen Crotylboronsäureester **35** ergibt das C-12/C-21 Grundgerüst sowie die korrekte Konfiguration der C-14 Methylgruppe in **36** (Schema 3.2).



Schema 3.2: Synthese des Fragmentes **36**

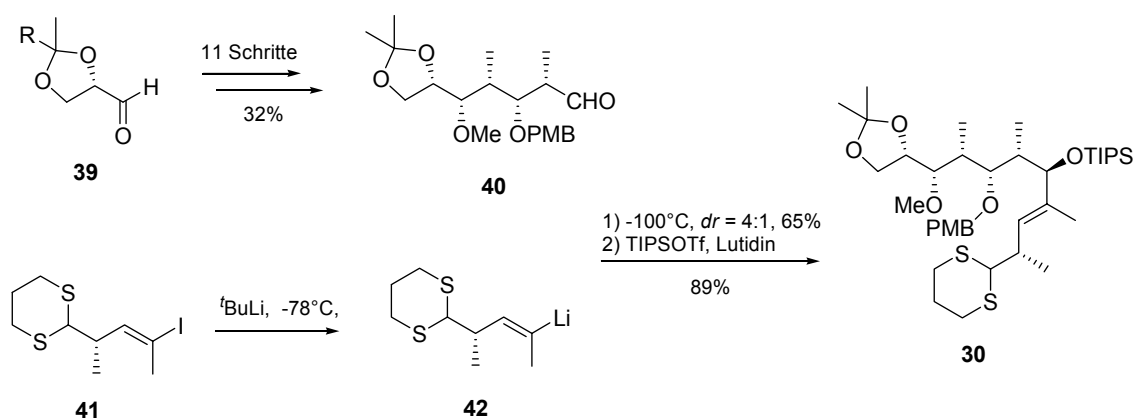
Die folgenden Schritte umfassen die Verseifung des C-29 Acetates und den Schutz des 1,3-Diols als Acetonid **37**. Durch Hydroborierung mit 9-BBN und oxidative Hydrolyse wird die terminale Doppelbindung in den C-12 Alkohol überführt, welcher als Acetat **38** geschützt wird. Die noch ausstehende Kettenverlängerung an C-21 wird nach Abspaltung der PMB-Schutzgruppe und Oxidation des C-21 Alkohols durch eine (Z)-selektive WITTIG-Olefinierung erreicht. Als letzte Schritte zur Darstellung des Iodids **29** wird das C-12 Acetat verseift und der freie Alkohol über eine weniger bekannte Iodierungsmethode^[19] mit $(\text{PhO})_3\text{PCH}_3\text{I}$ und HÜNIG-Base umgesetzt (Schema 3.3).

3. bisherige Synthesearbeiten



Schema 3.3: Synthese des Iodids **29**

Die Darstellung des Dithian-Kupplungspartners **30** beginnt mit einer Kettenverlängerung von Isopropyliden-geschütztem (L)-Glycerinaldehyd **39** über eine zweifache EVANS-Aldoladdition.^[17] In 11 Schritten ist damit der C-1/C-7 Aldehyd **40** zugänglich.^[20] Dieser wird mit der aus dem Vinyljodid **41** generierten Vinylolithium-Verbindung **42** umgesetzt, wobei an C-7 die gewünschte Konfiguration mit einem Diastereomenverhältnis von 4:1 erhalten wird. Abschließend erfolgt die Überführung des C-7 Alkohols in den TIPS-Ether (Schema 3.4).

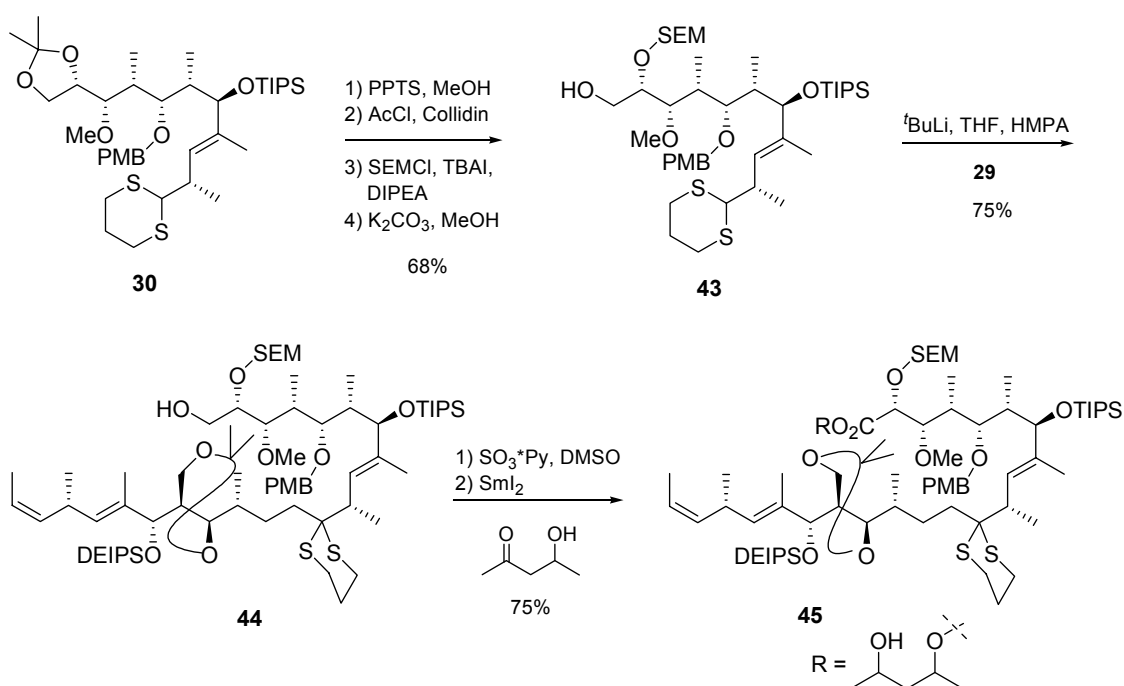


Schema 3.4: Darstellung des Dithians **30**

Im weiteren Verlauf der Synthese wird zunächst das C-1/C-2 Acetonid von **30** säurekatalysiert entfernt und über einige Schutzgruppentransformationen die C-2 Hydroxygruppe als SEM-Ether **43** geschützt, während die C-1 Hydroxygruppe ungeschützt bleibt. Das hat den Vorteil, dass nach erfolgter Kupplung diese Hydroxygruppe direkt zur Carboxylgruppe oxidiert werden kann. Zur Deprotonierung

3. bisherige Synthesearbeiten

von **43** müssen daher zwei Äquivalente *tert*-Butyllithium verwendet werden. Als problematisch hat sich allerdings die Oxidation der C-1 Hydroxygruppe zur Carboxylgruppe herausgestellt. Ursache dafür ist die leichte Oxidierbarkeit des Dithians. Als effektiv hat sich nach vielfältigen Testversuchen eine modifizierte EVANS-TISHCHENKO-Reduktion^[21] erwiesen. Nach PARIKH-DOERING-Oxidation^[22] von **44** zum Aldehyd und Anwendung der modifizierten, Samariumdiodid medierten EVANS-TISHCHENKO-Redoxreaktion liegt die C-1 Carboxylgruppe als Ester **45** vor (Schema 3.5).

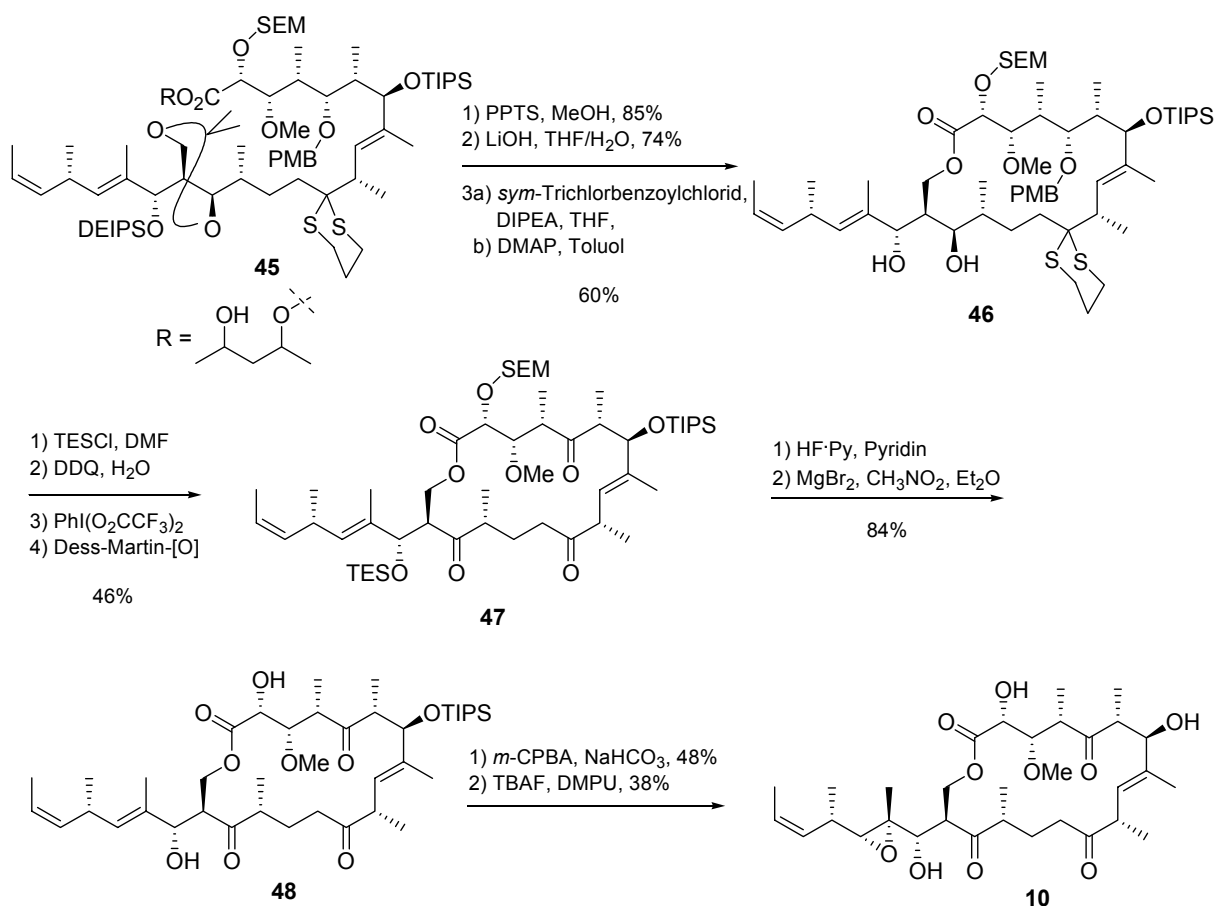


Schema 3.5: Kupplung der Fragmente **29** und **43**

Nachfolgend werden sowohl das Acetonid als auch die DEIPS-Schutzgruppe säurekatalysiert in einem Schritt abgespalten und der C-1 Ester verseift. Die gleichzeitige Freisetzung der beiden Hydroxygruppen an C-15, C-17 sowie der C-29 Hydroxygruppe bereitet bei Anwendung einer YAMAGUCHI-Macrolactonisierung^[23] keine Probleme, da der primäre Alkohol aufgrund der größeren sterischen Hinderung der beiden anderen Hydroxygruppen bevorzugt unter Bildung des gewünschten Macrolactons **46** acyliert wird. Die beiden sekundären Alkohole an C-15 und C-17 unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Reaktivität ausreichend, so dass mit TES-Chlorid selektiv der allylische Alkohol an C-17 geschützt werden kann. Um die noch fehlenden Carbonylgruppen an C-6, C-11 und C-15 zu generieren, wird zunächst die C-6 Hydroxygruppe freigesetzt und das Dithian oxidativ mit PhI(O₂CCF₃)₂ entfernt.

3. bisherige Synthesearbeiten

Die DESS-MARTIN-Oxidation²⁴ beider Hydroxygruppen liefert dann Triketon **47**. Danach werden sukzessive der C-17 TES-Ether und der C-2 SEM-Ether abgespalten. Die Epoxidierung der Δ^{18} -Doppelbindung gelingt mit einer sehr guten facialen Stereoselektivität durch Verwendung von *m*-CPBA in Gegenwart der freien C-17 Hydroxygruppe als koordinierendem Element. Die Epoxidierung der Δ^8 Doppelbindung wird dadurch vermieden, dass der C-9 Alkohol als TIPS-Ether geschützt vorliegt. Der abschließende Schritt der Totalsynthese von 13-Deoxytedanolid (**10**) besteht in der fluoridinduzierten Abspaltung des TIPS-Ethers (Schema 3.6).

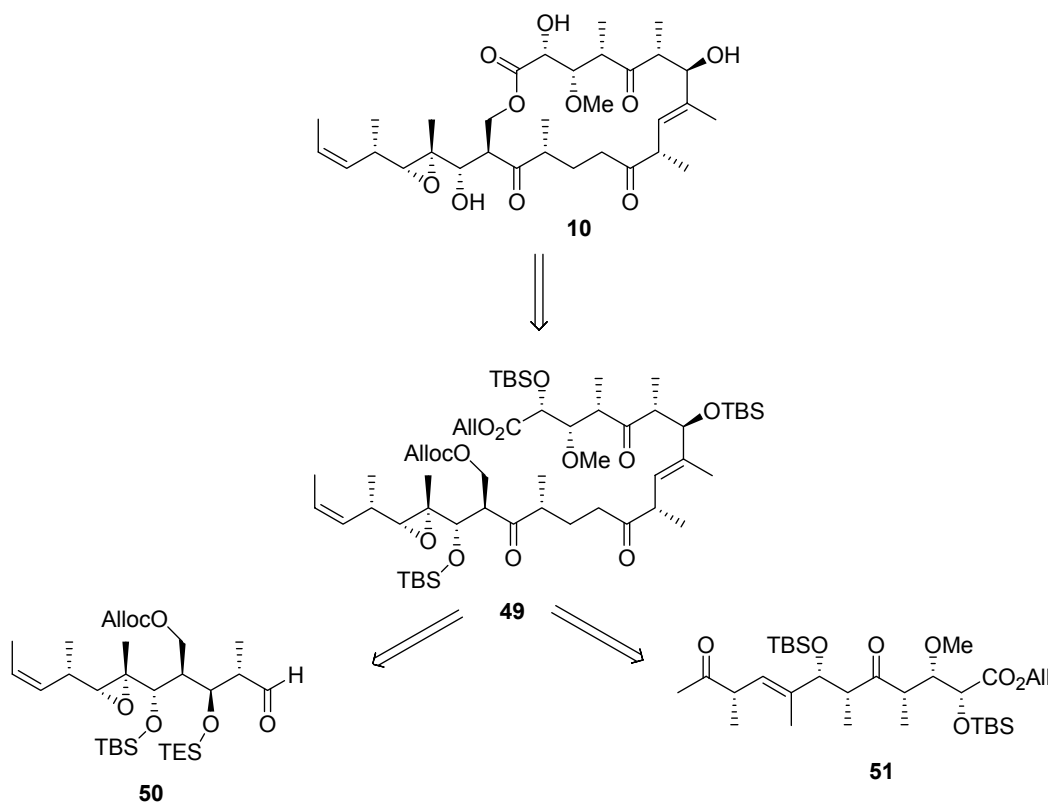


Schema 3.6: Abschluß der Totalsynthese von 13-Deoxytedanolid (**10**)

Damit haben SMITH *et al.* zeigen können, dass die Einführung des Epoxids in einer sehr fortgeschrittenen Synthesestufe bei gleichzeitigem Vorliegen von drei Carbonyl- und drei ungeschützten Hydroxygruppen mit einer guten Ausbeute und einer hervorragenden Stereoselektivität möglich ist. Als problematisch hat sich allerdings die Oxidation des C-1 Alkohols zur Säure bzw. die basenkatalysierte Verseifung des C-1 Esters herausgestellt.

3.2 Die Totalsynthese von 13-Deoxytedanolid (10) nach ROUSH

Die zweite Totalsynthese von 13-Deoxytedanolid (**10**) stammt von ROUSH und ist ursprünglich als Totalsynthese von Tedanolid (**9**) geplant gewesen, musste aber aufgrund unüberwindbarer Probleme abgeändert werden.^[15] Schlüsselschritt ist dabei eine Aldoladdition des C-13/C-23 Aldehyds **50** an das C-1/C-12 Methylketon **51**. Bemerkenswert an dieser Synthese ist die Einführung des Epoxids in einer sehr frühen Stufe (Schema 3.7).^[25]

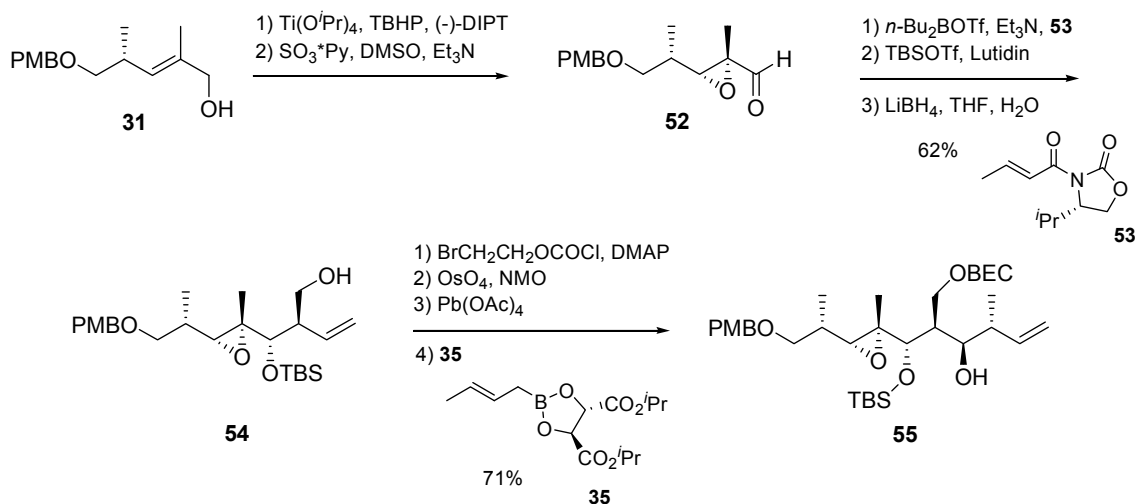


Schema 3.7: Retrosynthese von 13-Deoxytedanolid (**10**)

Die Synthese des C-13/C-13 Aldehyds **50** verläuft prinzipiell analog zu der von SMITH entwickelten Route. Ausgehend vom Allylalkohol **31** wird zunächst eine asymmetrische Epoxidierung nach SHARPLESS^[26] durchgeführt und der Epoxyalkohol nachfolgend zum Epoxyaldehyd **52** oxidiert. Die Kettenverlängerung des Epoxyaldehyds erfolgt analog der Route von SMITH über eine EVANS-Aldolreaktion^[17] mit dem chiralen 2-Butenylimid **53**. Nach Schutz der C-17 Hydroxygruppe als TBS-Ether und der reduktiven Abspaltung des EVANS-Auxiliars liegt der Homoallylalkohol **54** vor. Auch in dieser Synthese wird die C-29 Hydroxygruppe kurzzeitig als 2-Bromethylcarbonat geschützt und die Δ^{14} -Doppelbindung durch Dihydroxylierung

3. bisherige Synthesearbeiten

und Periodatspaltung zum Aldehyd abgebaut. Die ROUSH-Crotylborierung^[18] mit **35** führt schließlich zum Homoallylalkohol **55** (Schema 3.8).

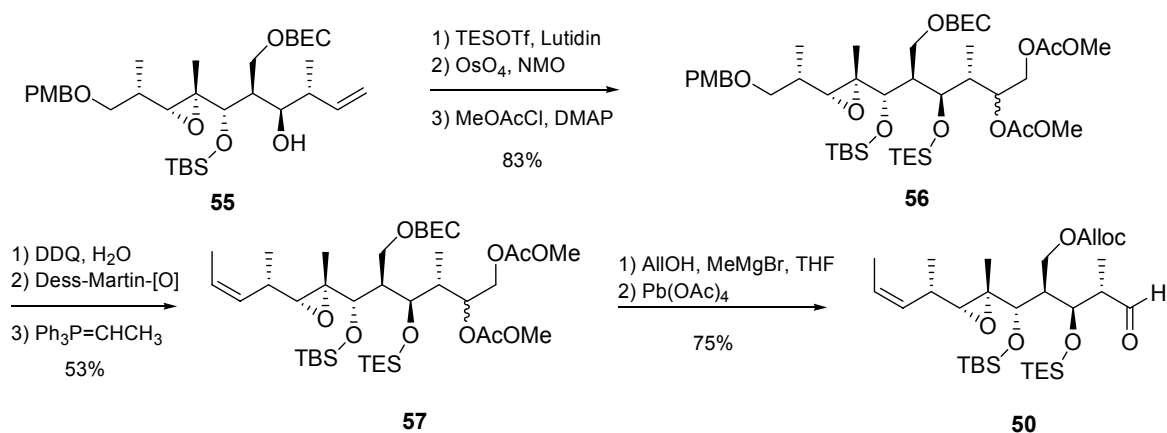


Schema 3.8: Darstellung des Homoallylalkohols **55**

Diese häufig abgewandte Sequenz einer Allylierung als Äquivalent einer Aldoladdition, gefolgt von einer Dihydroxylierung/Periodatspaltung, hat allerdings den Nachteil, dass die Δ^{21} -Doppelbindung im Substrat nicht toleriert wird, und auch die geplante Alloc-Schutzgruppe für die C-29 Hydroxygruppe ist mit dieser Reaktionssequenz nicht kompatibel.

Die C-15 Hydroxygruppe wird nun als TES-Ether geschützt und die Δ^{12} Doppelbindung dihydroxyliert. Beide neu eingeführten Hydroxygruppen werden vorübergehend als Methoxyacetat geschützt, und nach Freisetzung der C-21 Hydroxygruppe wird die noch fehlende Δ^{21} -Doppelbindung über eine WITTIG-Olefinierung eingefügt. Durch eine basenkatalysierte Umesterung mit Allylalkohol werden nachfolgend das 2-Bromethylcarbonat in das Allylcarbonat überführt und gleichzeitig beide Methoxyacetate verseift. Die abschließende Diolspaltung mit Bleitetraacetat ergibt den epoxidierten C-13/C-23 Aldehyd **50** (Schema 3.9).

3. bisherige Synthesearbeiten

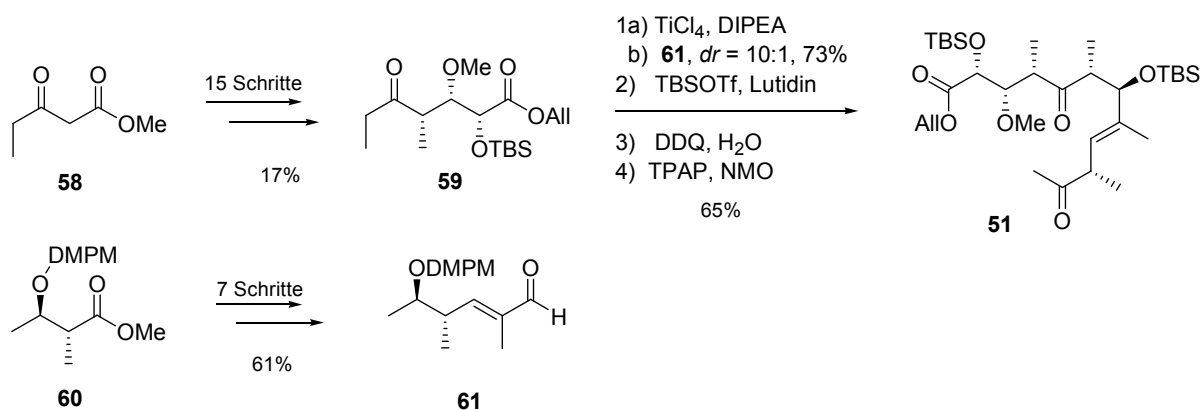


Schema 3.9: Synthese des Aldehyds **50**

Der Aufbau des C-1/C-12 Ketons **51** gestaltet sich, verglichen mit der Synthese von SMITH, etwas zielgerichteter, da sowohl die C-6 Carbonylgruppe als auch der C-1 Ester im vollständig funktionalisierten Fragment **51** bereits die erforderliche Oxidationsstufe aufweisen.^[27]

Ausgehend von 3-Oxovaleriansäuremethylester (**58**) ist der Ketoester **59** in 15 Stufen zugänglich. Als geeigneter Esterrest hat sich dabei die Allylgruppe herausgestellt, da diese sich in einer späteren Stufe gleichzeitig mit der Alloc-Schutzgruppe an C-29 abspalten lässt. Der Ester **60** ist rasch durch enantioselective Reduktion von Acetessigester^[28] und nachfolgende FRATER-SEEBACH Alkylierung^[29] zugänglich.

Die Komplettierung des C-1/C-12 Grundgerüsts erfolgt über eine Titan-tetrachlorid-katalysierte Aldoladdition des Aldehyds **61** an das Keton **59**, welche mit ausgezeichneter Diastereoselektivität abläuft. Nach Schutz der C-8 Hydroxygruppe als TBS-Ether und Oxidation der entschützten C-11 Hydroxygruppe zum Keton liegt der vollständig funktionalisierte Kupplungspartner **51** vor (Schema 3.10).



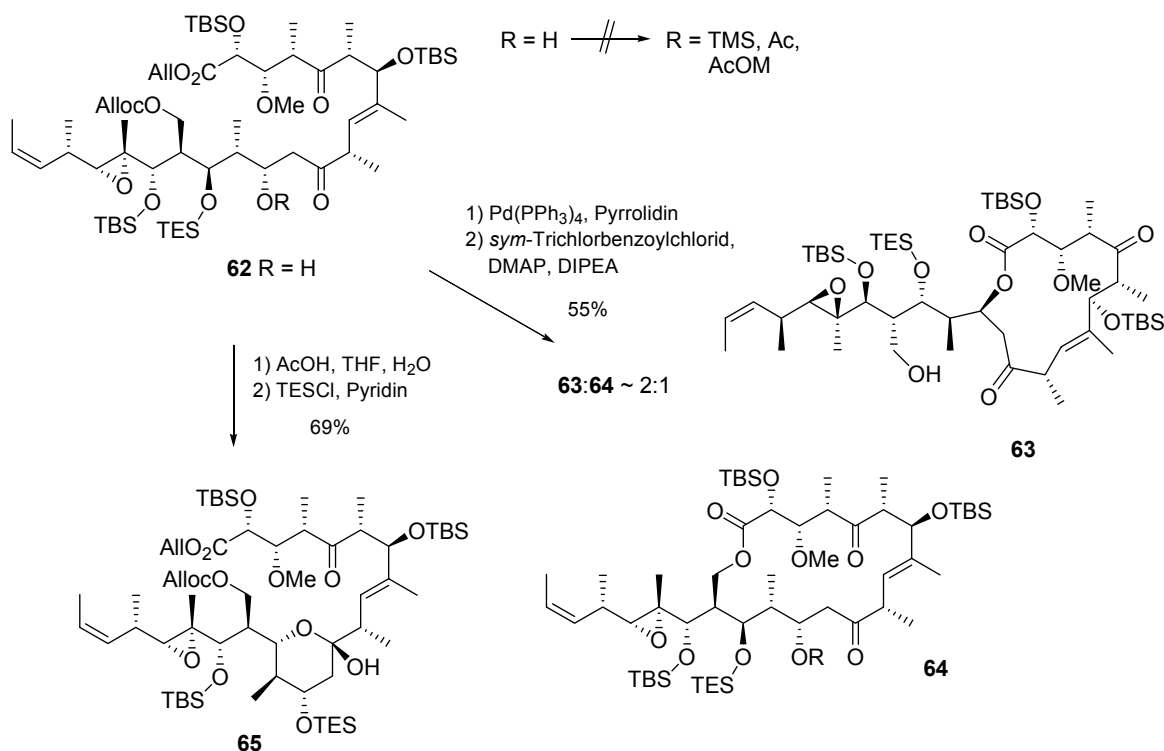
Schema 3.10: Aufbau des C-1/C-12 Ketons **51**

3. bisherige Synthesearbeiten

Nach der Überführung des Ketons **51** in das Lithiumenolat ergibt die Aldoladdition an **50** das vollständige Grundgerüst **62**, wobei mit hoher Präferenz die gewünschte Konfiguration an C-13 etabliert wird.

Es ist geplant gewesen, nach Schutz der C-13 Hydroxygruppe den C-15 TES-Ether zu spalten und diese Hydroxygruppe zum C-15 Keton zu oxidieren. Allerdings ist es nicht möglich gewesen, die C-13 Hydroxygruppe als TMS-Ether oder Acetat zu schützen.^[30] Die nach Abspaltung sowohl des Allylesters als auch der Alloc-Schutzgruppe vorliegende Dihydroxysäure hat unter den Bedingungen einer YAMAGUCHI-Lactonisierung^[23] ein nicht trennbares Gemisch beider möglicher Macrolactone **63** und **64** ergeben.

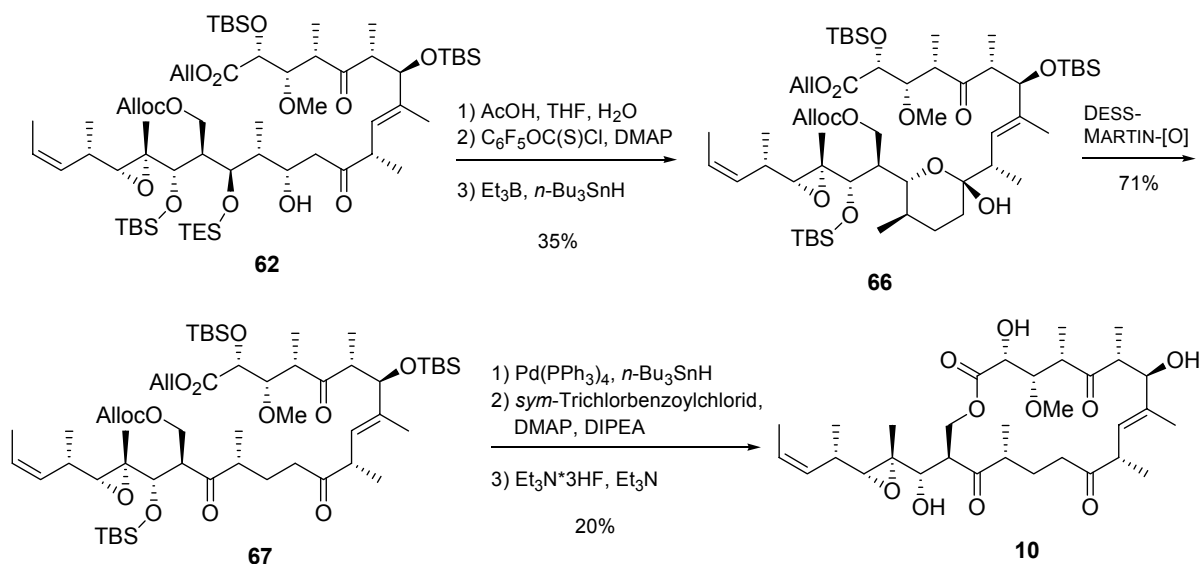
Ebenfalls durchgeführte Versuche, zunächst die C-15 Hydroxygruppe freizusetzen, haben gezeigt, dass sich sehr leicht das C-11/C-15 Hemiketal bildet. Die C-13 Hydroxygruppe aus der Hemiacetalform heraus als TES-Ether **65** zu schützen ist möglich; die nachfolgende Oxidation der C-15 Hydroxygruppe aus der offenkettigen Gleichgewichtsform des Hemiacetals **65** ist dagegen nicht erfolgreich gewesen (Schema 3.11).



Schema 3.11: YAMAGUCHI-Lactonisierung der Dihydroxysäure

3. bisherige Synthesearbeiten

Die einzige Möglichkeit dieses Problem zu umgehen besteht darin, die C-13 Hydroxygruppe in das Pentafluorphenylthiocarbonat zu überführen und radikalisch zu deoxygenieren. In dem 13-Deoxyderivat **66** ist aufgrund des fehlenden Substituenten eine Destabilisierung des Hemiacetals (Schwächung des THORPE-INGOLD-Effektes) gegeben, so dass eine Oxidation der C-15 Hydroxygruppe zur Triketoverbindung **67** möglich ist. Die bereits erprobte Spaltung des Allylesters und der Alloc-Schutzgruppe mit *Tetrakis*-(triphenylphosphin)-palladium führt zur Hydroxysäure, welche ebenfalls unter YAMAGUCHI-Bedingungen^[23] lactonisiert werden kann. Die Ausbeute dieser Macrolactonisierung ist mit 33% jedoch nur mäßig. Der Abschluß der Synthese von 13-Deoxytedanolid (**10**) besteht nach der Cyclisierung in der globalen TBS-Entschützung und ist, verglichen mit der Route von SMITH, deutlich kürzer (Schema 3.12).



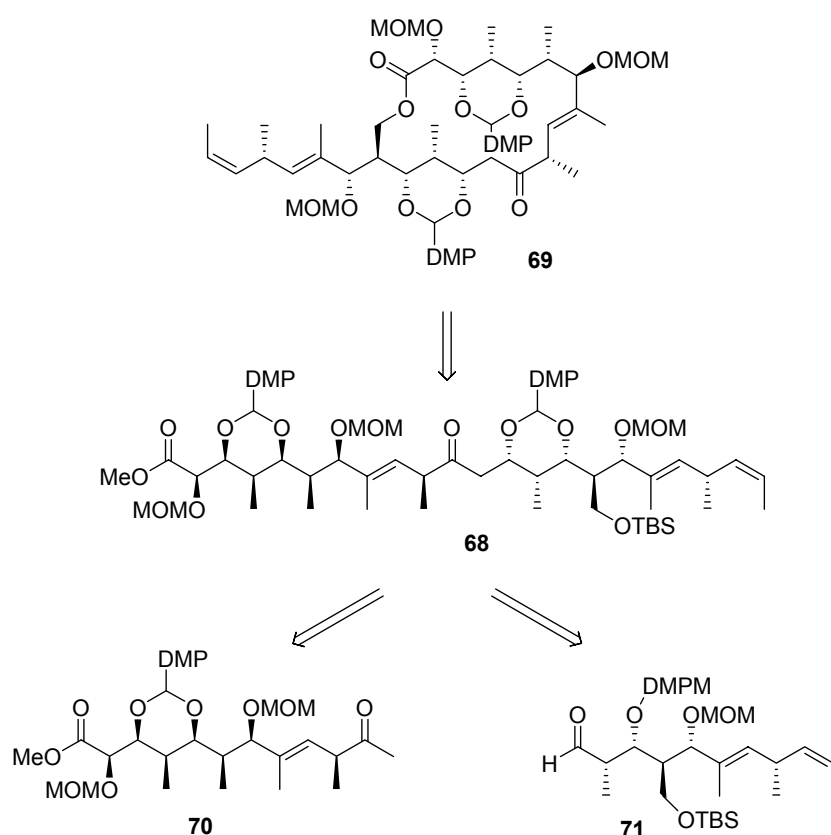
Schema 3.12: Abschluss der Totalsynthese von 13-Deoxytedanolid (**10**)

3.3 Fragmentsynthesen

Neben den beiden Totalsynthesen von 13-Deoxytedanolid (**10**) sind eine große Anzahl Fragmentsynthesen bekannt. Teilweise handelt es sich dabei um angestrebte Totalsynthesen von Tedanolid (**9**), welche noch nicht abgeschlossen werden konnten, der andere Teil sind verbesserte Synthesen einzelner Fragmente.

3.3.1 Arbeiten von YONEMITSU

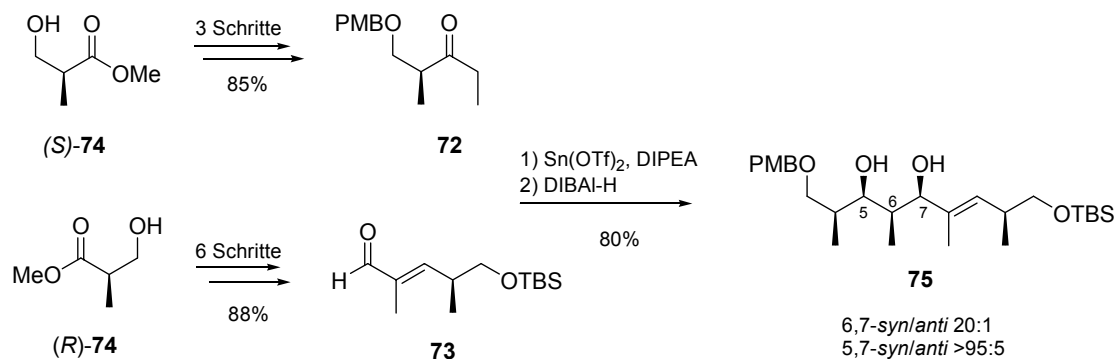
Die ersten synthetischen Arbeiten zu **9** stammen von YONEMITSU, der bereits 1996 eine Synthese des vollständigen C-1/C-23 Grundgerüsts **68** sowie des Macrolactons **69** publiziert hat.^[31] In der folgenden Zeit sind von ihm einige weitere verbesserte Fragmentsynthesen vorgestellt worden. In der Synthese von YONEMITSU werden ebenfalls das C-1/C-12 Methylketon **70** und der C-13/C-23 Aldehyd **71** über eine Aldoladdition verknüpft. Charakteristisch ist die häufige Verwendung von Dimethoxybenzylidenacetalen als 1,3-Diolschutzgruppen in hochfunktionalisierten Intermediaten (Schema 3.13).



Schema 3.13: Retrosynthese des Macrolactons **69**

Der Aufbau des C-1/C-12 Ketons **70** erfolgt durch eine *syn*-selektive Aldoladdition nach PATERSON^[32], wobei das Ethylketon **73** mit dem ungesättigten Aldehyd **72** umgesetzt wird. Zur Enolisierung des Ketons **73** wird Zinn(II)-triflat in Kombination mit HÜNIG-Base verwendet, was zu einer ausgezeichneten *syn*-Selektivität von 20:1 führt. Nachfolgend wird das β -Hydroxyketon durch Verwendung von DIBAL-H diastereoselektiv zum 1,3-*syn* Diol **75** reduziert (Schema 3.14).

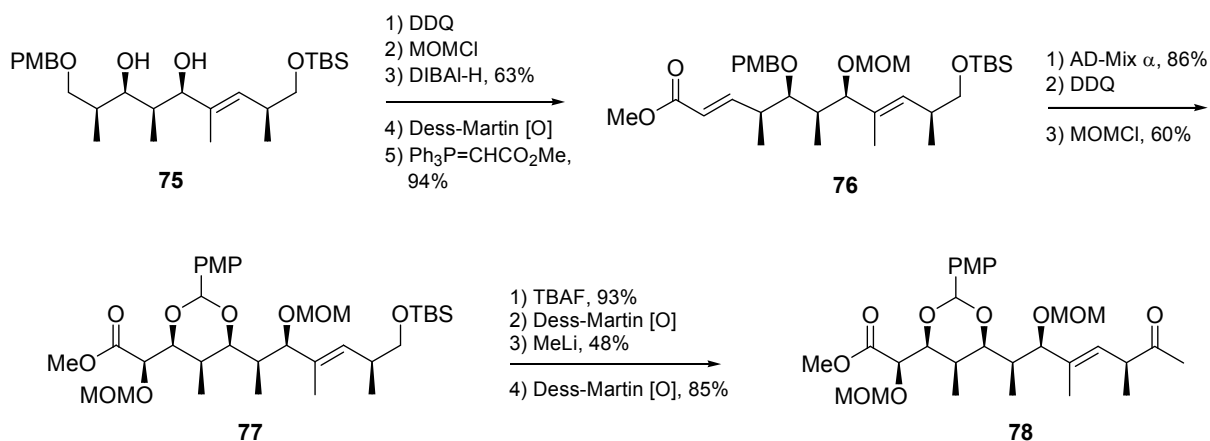
3. bisherige Synthesearbeiten



Schema 3.14: *syn*-selektive Aldoladdition

Die Differenzierung der beiden sekundären Hydroxygruppen in **75** ist leicht möglich. Dazu wird der PMB-Ether nach einem von YONEMITSU entwickelten Protokoll DDQ unter Wasserausschluss zum PMP-Acetal oxidiert,^[33] wobei die C-5 Hydroxygruppe als Acetal geschützt wird und die C-7 Hydroxygruppe ungeschützt bleibt. Diese wird als MOM-Ether maskiert und das PMP-Acetal reduktiv zum C-5 PMB-Ether geöffnet.^[34] Nach Oxidation der freien C-3 Hydroxygruppe zum Aldehyd erfolgt die Verlängerung des Grundgerüsts durch eine WITTIG-Reaktion zum ungesättigten Ester **76**. Über eine anschließende SHARPLESS-Dihydroxylierung^[35] mit AD-Mix- α werden die beide Hydroxygruppen an C-2 und C-3 stereoselektiv eingeführt. In diesem 1,2-Diol ist es ebenfalls möglich, die C-3 Hydroxygruppe durch eine analoge Sequenz der DDQ-Oxidation des C-5 PMB-Ethers als PMP-Acetal zu schützen, so dass die C-2 Hydroxygruppe als MOM-Ether **77** geschützt werden kann. An dem Substrat **77** ist es jedoch nicht mehr möglich, das PMP-Acetal reduktiv zu öffnen, da die vorhandene Carboxylgruppe mit den hierfür notwendigen Reaktionsbedingungen nicht kompatibel ist und ebenfalls reduziert würde. Die noch benötigte C-12 Methylgruppe wird eingefügt, indem die TBS-entschützte C-11 Hydroxygruppe zum Aldehyd oxidiert wird und der nach der Addition von Methylithium vorliegende C-11 Alkohol zum Keton **78** oxidiert wird (Schema 3.15). Das Keton **78** unterscheidet sich von dem Keton **70** lediglich durch die Anwesenheit eines PMP-Acetals anstelle eines DMPM-Acetals (vergl. Schema 3.13).

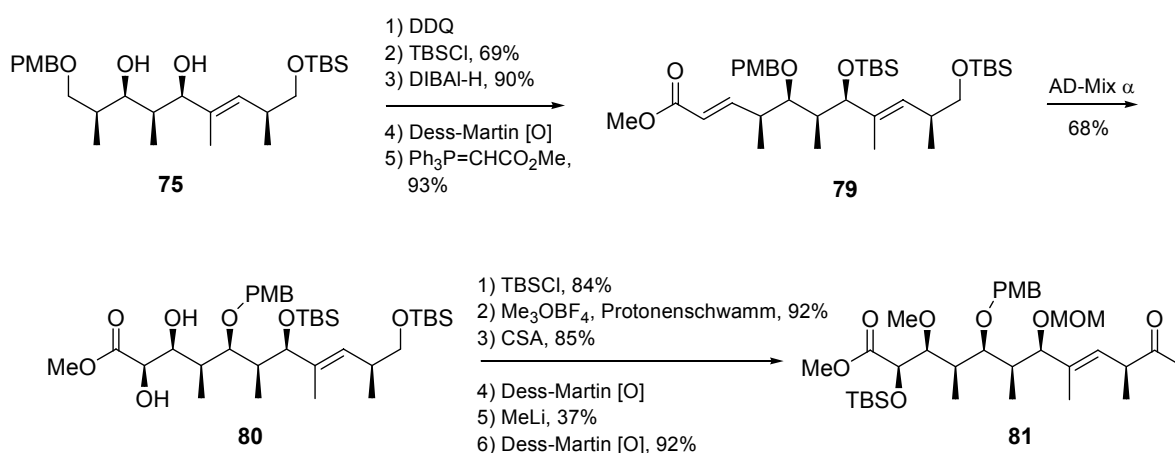
3. bisherige Synthesearbeiten



Schema 3.15: Darstellung des Methylketons **78**

Im weiteren Verlauf der Synthese dürfte es jedoch Schwierigkeiten bereiten, ein bzw. beide PMP-Acetale im Macrolacton **69** ohne Verlust der MOM-Ether abzuspalten sowie später beide Hydroxygruppen an C-3 und C-5 zu differenzieren.

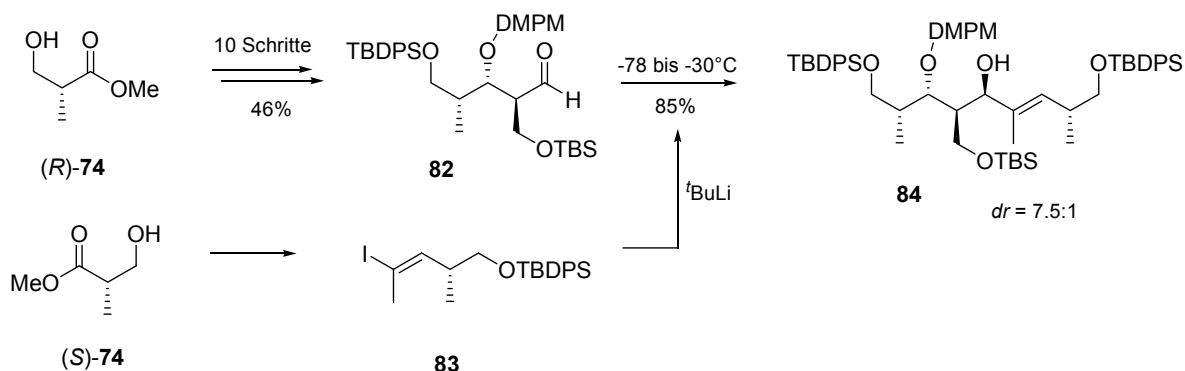
Als Alternative hat YONEMITSU zeigen können, dass ausgehend von **75** über eine analoge Reaktionsfolge das 1,2-Diol **80** erhältlich ist. Beide Hydroxygruppen an C-2 und C-3 sind von ähnlich geringer Reaktivität. Wird **80** jedoch mit einem großen Überschuß TBS-Chlorid bei kurzen Reaktionszeiten umgesetzt, gelingt es selektiv die C-2 Hydroxygruppe als TBS-Ether zu schützen. Damit bietet die ungeschützte C-3 Hydroxygruppe die Möglichkeit, den im Zielmolekül **9** benötigten C-3 Methyleneher zu etablieren (Schema 3.16).



Schema 3.16: Darstellung des Methylketons **81**

3. bisherige Synthesearbeiten

Für die Darstellung des C-13/C-23 Aldehyds **71** ist von YONEMITSU eine andere Verknüpfungsmethode gewählt worden. Dazu wird der aus dem ROCHE-Ester (*R*)-**74** in zehn Stufen zugängliche Aldehyd **82** mit der aus dem Iodid **83** *in situ* generierten Vinylolithium-Spezies umgesetzt. Allerdings entsteht bei dieser Addition bevorzugt das unerwünschte CRAM-Produkt **84** mit einem Diastereomerenverhältnis von 7.5:1 (Schema 3.17).

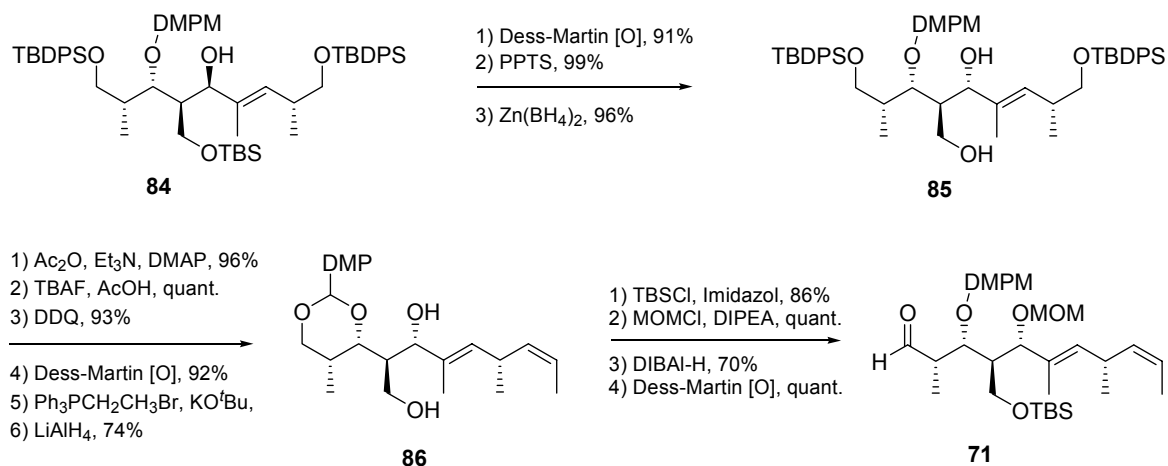


Schema 3.17: Aufbau des C-13/C-21 Fragmentes

Versuche, die Selektivität unter Chelatkontrolle durch Zusatz von Magnesiumbromid oder Zinkchlorid zu verändern, haben keine Verbesserungen ergeben. Schließlich ist es jedoch möglich, den Allylalkohol **84** zum ungesättigten Keton zu oxidieren und dieses nach Freisetzung der C-29 Hydroxygruppe mit Zinkborhydrid^[36] unter Chelatkontrolle diastereoselektiv zum Diol **85** zu reduzieren.

Der weitere Verlauf der Synthese von **71** mutet recht umständlich an. Zunächst werden beide freien Hydroxygruppen in **85** als Acetat geschützt. Nachfolgend werden beide TBDPS-Ether gespalten, und die primäre C-13 Hydroxygruppe wird wieder durch DDQ-Oxidation des PMB-Ethers als PMP-Acetal geschützt. Dann wird an C-21 die Kettenverlängerung durch eine WITTIG-Olefinierung durchgeführt und beide Acetat-Schutzgruppen reaktiv abgespalten. Im Diol **86** können nun beide Hydroxygruppen differenziert werden. Als abschließende Schritte folgen die bereits erwähnte regioselektive Öffnung des DMPM-Acetals durch DIBAL-H Reduktion^[34] zum C-17 DMPM-Ether und die Oxidation der C-13 Hydroxygruppe zum Aldehyd **71** (Schema 3.18).

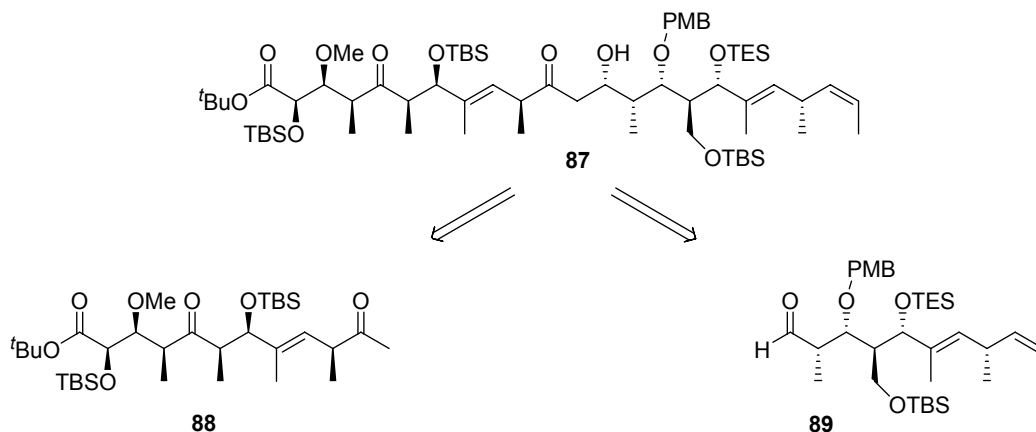
3. bisherige Synthesearbeiten



Schema 3.18: Abschluß der Synthese des Aldehyds **71**

3.3.2 Arbeiten von LOH

Von LOH *et al.* sind ebenfalls einige weit fortgeschrittene Fragmentsynthesen publiziert worden.^[37] Ausgehend von dem Lactonvorläufer **87** sind die retrosynthetischen Überlegungen ebenfalls auf eine Aldoladdition des C-1/C-12 Ketons **88** an den C-13/C-23 Aldehyd **89** ausgerichtet (Schema 3.19).

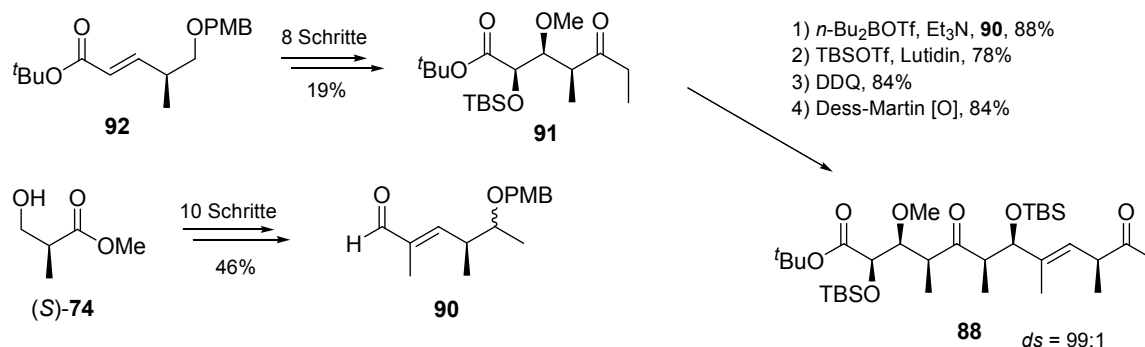


Schema 3.19: Retrosynthese des Lactonvorläufers **87**

Der Aufbau des Ketons **88** erfolgt ähnlich der Synthese des ROUSH-Fragmentes **51**^[27] durch eine *syn*-selektive Aldoladdition des Ethylketons **91** an den ungesättigten Aldehyd **90** (Schema 3.20). Ausgangsverbindung für die Fragmente **90** und **92** ist jeweils der ROCHE-Ester **74**.

3. bisherige Synthesearbeiten

Interessant ist ein Vergleich der hier erzielten Ausbeuten der Aldolkupplung mit denen von ROUSH. In beiden Fällen werden 1.5 Äquivalente des jeweiligen Aldehyds **90** bzw. **61** eingesetzt. Die Ausbeute ist jedoch mit 88% etwa doppelt so hoch, verglichen mit der Titan-tetrachlorid-vermittelten Aldoladdition von ROUSH, welche eine Ausbeute von 48% ergibt.

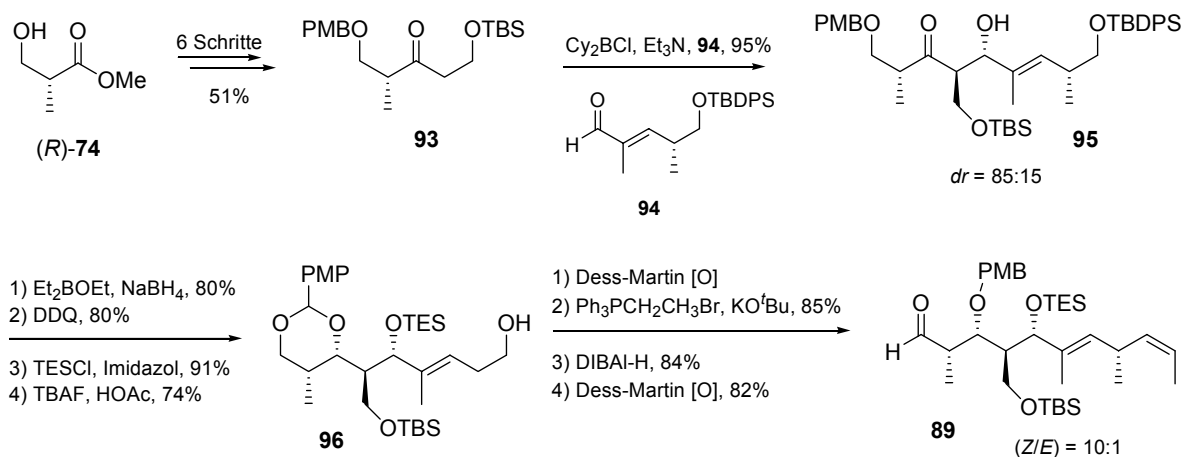


Schema 3.20: Synthese des Methylketons **88**

Insgesamt ähnelt dieser Aufbau des C-1/C-12 Ketons **88** der von ROUSH gewählten Route. Beide Fragmente **88** und **51** haben den Vorteil, dass alle im Zielmolekül **9** benötigten Funktionalitäten wie das C-5 Keton und der C-3 Methylether bereits etabliert sind.

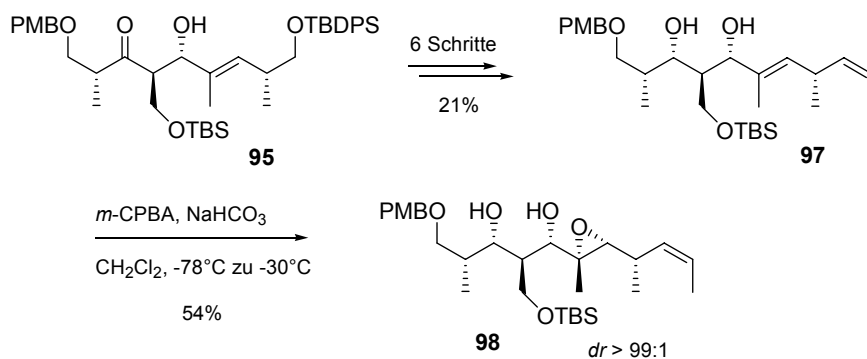
Der Aufbau des C-13/C-23 Aldehydes **89** erfolgt in einer sehr konvergenten Synthese über eine *anti*-Aldoladdition nach PATERSON.^[38] Bedingt durch die Verwendung von Dicyclohexylborchlorid zur Enolisierung des Ethylketons **93** entsteht ausschließlich das *anti*-Aldolprodukt **95** mit einer guten Diastereoselektivität von 85:15 gegenüber dem C-16/C-17 Epimer. Nachfolgend wird das Hydroxyketon **95** unter Verwendung von Ethoxydiethylboran und Natriumborhydrid^[39] diastereoselektiv zum *syn*-Diol reduziert und die C-15 Hydroxygruppe als PMP-Acetal geschützt. Bemerkenswert ist, dass die allylische C-17 Hydroxygruppe dabei nicht oxidiert wird. Nach dem TES-Schutz der C-17 Hydroxygruppe wird der C-21 TBDPS-Ether zu **96** abgespalten, ohne den TES-Ether anzutasten, was ebenfalls erstaunlich ist. Abschließend wird nach der WITTIG-Olefinierung des C-21 Aldehyds das PMP-Acetal reaktiv geöffnet und der C-13 Alkohol zum Aldehyd **89** oxidiert (Schema 3.21).

3. bisherige Synthesearbeiten



Schema 3.21: Synthese des C-13/C-23 Aldehyds 89

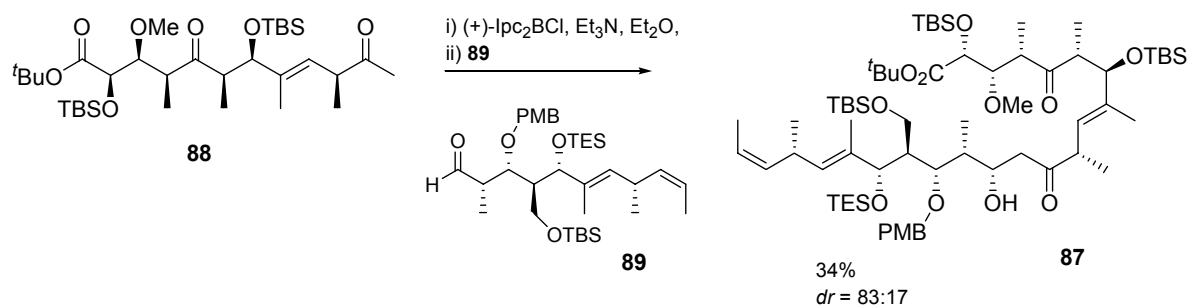
Des Weiteren ist von LOH bereits 2001 eine erfolgreiche Epoxidierung der Dien-Seitenkette durchgeführt worden.^[37a] So ist in sechs Stufen, ausgehend von **95**, das Diendiol **97** zugänglich. Die sowohl regio- als auch stereoselektive Epoxidierung wird dabei durch die Verwendung von *m*-CPBA bei tiefen Reaktionstemperaturen erreicht. Dabei findet eine Koordinierung der Persäure durch die C-17 Hydroxygruppe statt, wobei die Konfiguration an C-17 gleichfalls die faciale Stereoselektivität der Epoxidierung steuert. Die Δ^{21} -Doppelbindung wird unter diesen Bedingungen nicht epoxidiert (Schema 3.22).



Schema 3.22: stereoselektive Epoxidierung der Dien-Seitenkette

Die Aldolkupplung der Fragmente **88** und **89** ist ebenfalls beschrieben worden. Dabei ist auffällig, dass die von ROUSH mit Erfolg verwendete Amid-Base LiHMDS in diesem Fall nur schlechte Ausbeute und geringe Selektivitäten von 2:1 ergeben hat. Durch den Einsatz der chiralen Bor-LEWIS-Säure (+)-Ipc₂BCl^[40] konnte schließlich die Selektivität auf ein Verhältnis von 83:17 bei einer Ausbeute von 34% gesteigert werden (Schema 3.23).

3. bisherige Synthesearbeiten



Schema 3.23: Aldolkupplung zum Macrolactonvorläufer **87**

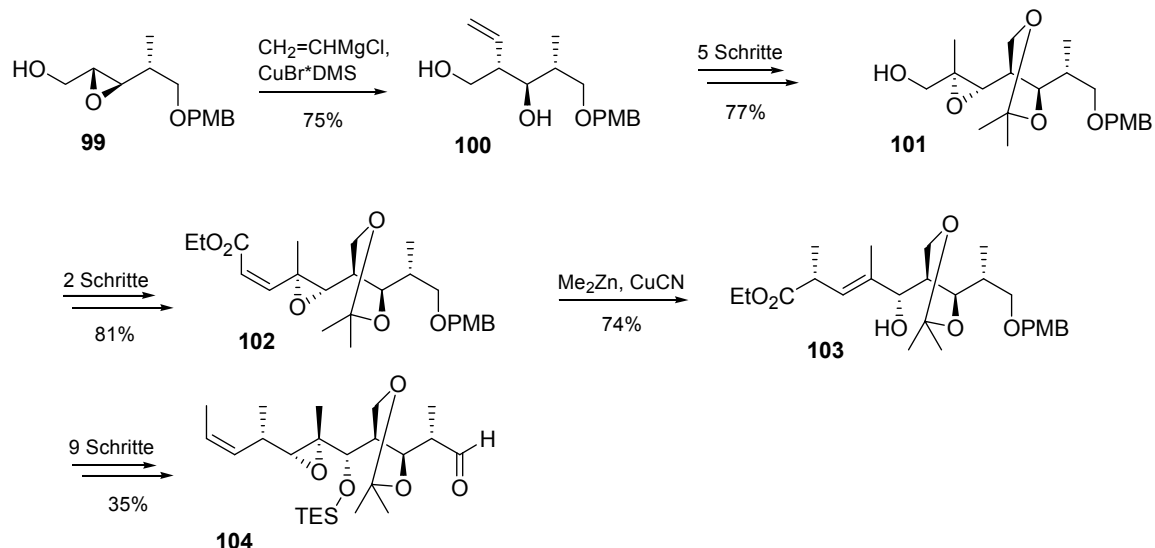
3.4 Weitere Fragmentsynthesen

3.4.1 Synthese des C-13/C-23 Fragmentes durch MIYASHITA

Im Jahre 2005 sind von MIYASHITA *et al.*^[41] ebenfalls die Synthese eines vollständig funktionalisierten C-13/C-23 Fragmentes beschrieben worden. Interessant ist hierbei, dass auf Aldolreaktionen vollständig verzichtet worden ist und stattdessen sowohl die C-16 als auch die C-31 Methylgruppe durch regioselektive Epoxidöffnungen eingeführt werden konnten.

Der Aufbau des Fragmentes beginnt im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Arbeiten mit dem C-13/C-16 Grundgerüst **99**, welches durch eine nucleophile Öffnung des Epoxides um den C-17/C-18 Vinylsubstituenten zu **100** kettenverlängert wird. Nach erfolgter oxidativer Spaltung dieser Vinylgruppe zum C-17 Aldehyd erfolgt wiederum eine WITTIG-Kettenverlängerung mit anschließender Reduktion zum Allylalkohol, welcher diastereoselektiv mit *m*-CPBA zu **101** epoxidiert wird. Dieser Epoxyalkohol **101** wird nach Oxidation zum Aldehyd über eine (*Z*)-selektive ANDO-Olefinierung^[42] um C-20/C-21 verlängert. Sehr innovativ ist die Einführung der C-31 Methylgruppe durch eine stereospezifische S_N2' Methylierung^[43] unter Öffnung des Allylepoxides **102**. Die abschließenden Schritte umfassen die bereits bekannte WITTIG-Olefinierung zur Einführung der Δ²¹-Doppelbindung und die durch die C-17 Hydroxygruppe gelenkte Epoxidierung mit *m*-CPBA zu **104** (Schema 3.24).

3. bisherige Synthesearbeiten

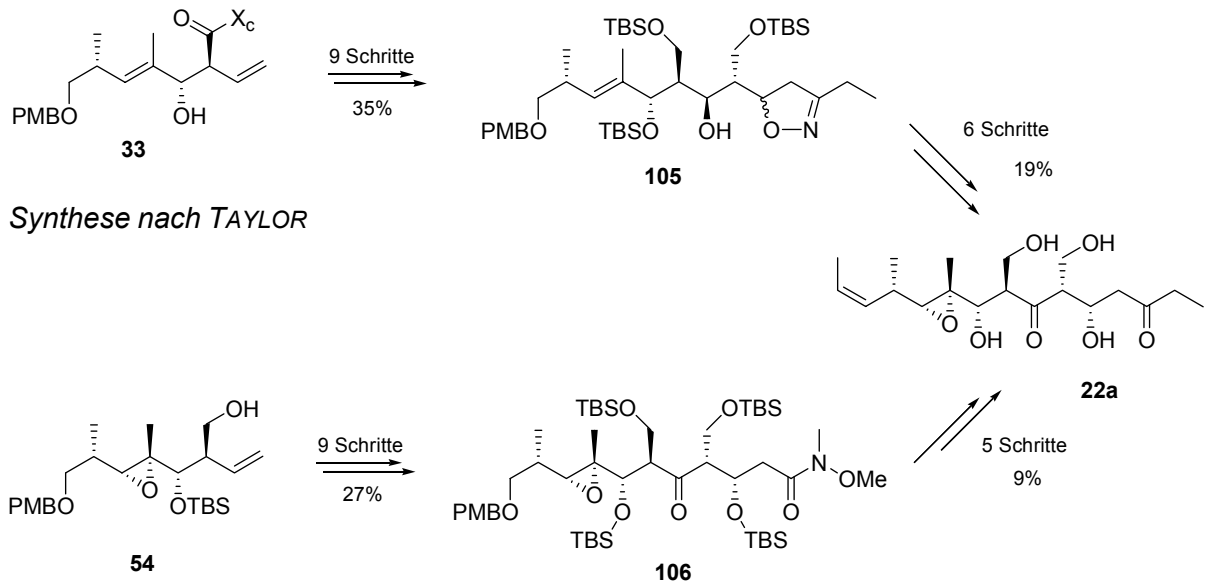


Schema 3.24: Synthese des C-13/C-23 Aldehyds **104** (MIYASHITA)^[47]

3.4.2 Synthese der Myriaporone 1, 3 und 4

Wie bereits in Kap. 1.7 erwähnt sind die Myriaporone, insbesondere Myriaporon 3/4 (**22**), strukturell mit der Südhälfte von Tedanolid (**9**) eng verwandt. Daher bietet es sich an, an dieser Stelle noch kurz zwei weitere Synthesen zu erwähnen. Sowohl von TAYLOR *et al.*^[12] als auch von ECHAVARREN *et al.*^[13] sind im Jahr 2004 zeitgleich erste Totalsynthesen der Myriaporone 3/4 (**22**) sowie von Myriaporon 1 veröffentlicht worden. Beide Synthesen verlaufen relativ ähnlich und unterscheiden sich im Zeitpunkt der Einführung des Epoxides. In den zwei Synthesen ist dabei gezeigt worden, dass es möglich ist, das Epoxid analog dem von ROUSH gewählten Ansatz auf einer sehr frühen Stufe einzuführen (ECHAVARREN) oder durch die von LOH und SMITH beschriebene stereoselektive Epoxidierung mittels *m*-CPBA als abschließenden Schritt (TAYLOR) einzufügen (Schema 3.25).

3. bisherige Synthesearbeiten



Synthese nach TAYLOR

Synthese nach ECHAVAREN

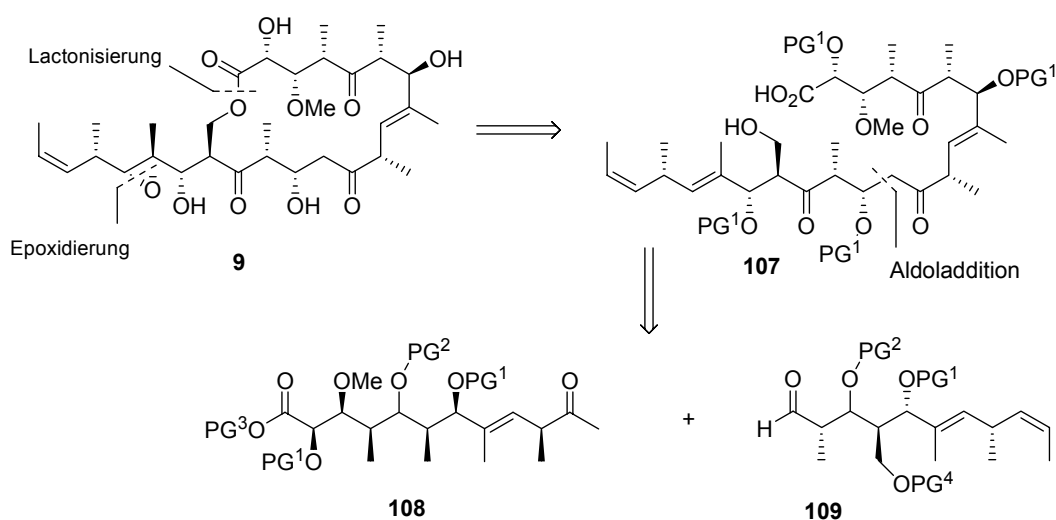
Schema 3.25: Synthese von Myriaporon 4 (22a)

4. Arbeiten von HAßFELD

4.1 Retrosynthese von Tedanolid (9)

Zu Beginn der synthetischen Arbeiten an Tedanolid (**9**) in der Gruppe von KALESSE durch HAßFELD im Jahre 2001 sind neben den Arbeiten von YONEMITSU^[31] und LOH^[37] bereits erste Fragmentsynthesen von SMITH^[20] und ROUSH^[27] bekannt gewesen, jedoch noch keine Totalsynthese von 13-Deoxytedanolid (**10**) oder Tedanolid (**9**) selbst.

Die retrosynthetischen Überlegungen beruhen auf der Einführung des C-18/C-19 Epoxides in einer abschließenden Stufe, um so Probleme durch eine mögliche nucleophile Epoxidöffnung während der Synthese zu umgehen. Die Möglichkeit der stereoselektiven Epoxidierung der Seitenkette ist kurze Zeit später von LOH und SMITH gezeigt worden. Die Retro-Macrolactonisierung von Desepoxytedanolid führt zu der vierfach geschützten Hydroxysäure **107** als vollständigen C-1/C-23 Baustein. Um eine möglichst konvergente Synthese zu entwickeln, wird der Lactonvorläufer **107** ähnlich wie in der Synthese von ROUSH über eine Retro-Aldoladdition auf das C-1/C-12 Keton **108** und den C-13/C-13 Aldehyd **109** zurückgeführt (Schema 4.1).



Schema 4.1: Retrosynthese von Tedanolid (**9**)

Um mögliche Retroaldolprozesse oder Epimerisierungen während der Synthese zu umgehen ist es einfacher, die beiden Carbonylgruppen C-5 und C-15 als geschützte Alkohole mitzuführen und erst zum Ende der Synthese zu oxidieren. Ausgehend von

der Annahme, dass eine Epoxidierung des global entschützten Macrolactons aufgrund der geringeren sterischen Abschirmung der Seitenkette selektiv möglich ist, ohne den C-7 Allylalkohol zu epoxidieren, können alle vier Schutzgruppen PG₁ in **107** identisch sein. Die beiden Schutzgruppen für den C-5 und C-15 Alkohol werden ebenfalls erst zum Ende der Synthese entfernt. Die Wahl sowohl des Esterrestes als auch der Schutzgruppe für C-29 sind von entscheidender Bedeutung. Eine Abspaltung muss an einem komplexen, hoch funktionalisierten Intermediat möglich sein muss, ohne andere Teile des Moleküls zu berühren. Letztendlich hat sich folgendes Schutzgruppenmuster bewährt (Abb. 4.1).

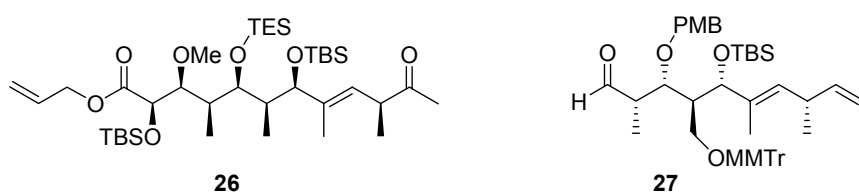
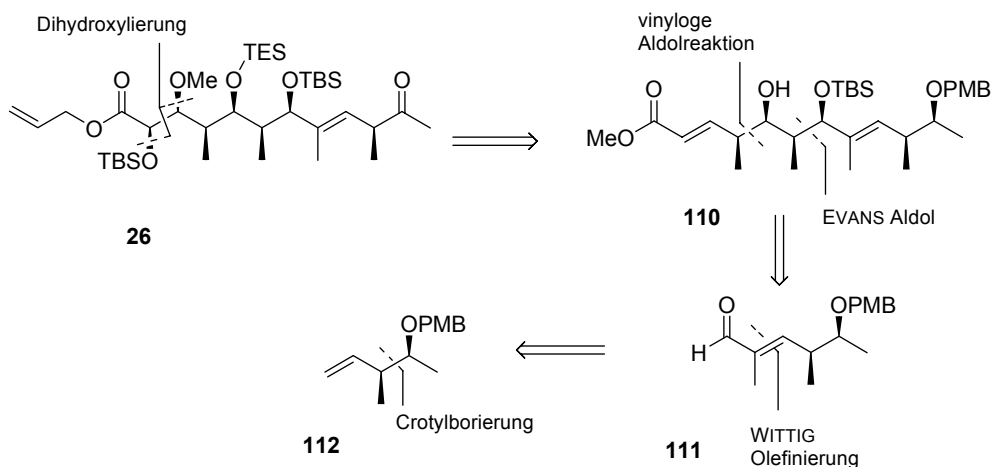


Abb. 4.1: Schutzgruppenmuster der Fragmente **26** und **27**

4.2 Darstellung des Methylketons **26**

Von HÄßFELD sind eine Synthese des C-1/C-12 Methylketons **26** sowie auch weiterführende Modellversuche zur Aldolkupplung mit einem verkürzten C-13/C-17 Aldehyd publiziert worden.^[16,44] Schlüsselschritt beim Aufbau des C-1/C-12 Ketons **26** ist dabei eine vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion^[45] (Schema 4.2).

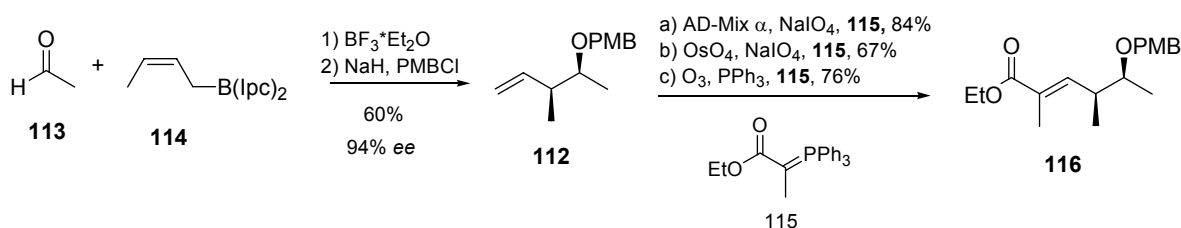


Schema 4.2: Retrosynthese des Ketons **26**

4. Arbeiten von HABFELD

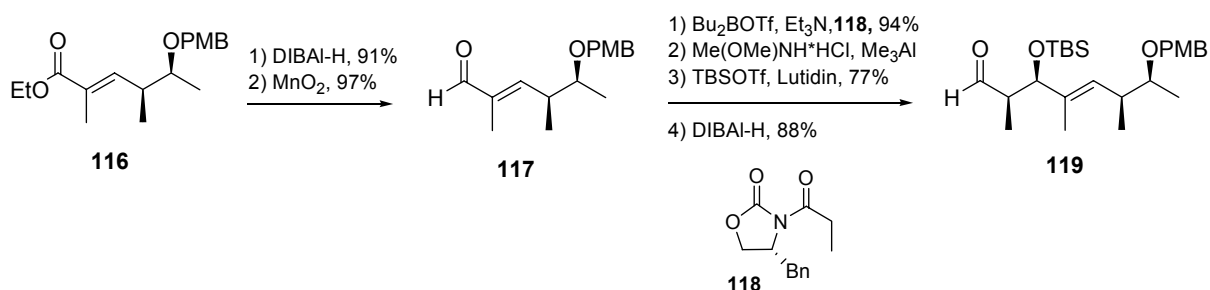
Diese Art der Aldoladdition erlaubt es, in einem Schritt vier Kohlenstoffatome inklusive der C-24 Methylgruppe einzuführen. Die beiden Hydroxysubstituenten an C-2 und C-3 können durch eine asymmetrische Dihydroxylierung des ungesättigten Esters **110** nach SHARPLESS^[35] eingeführt werden. Der Aldehyd **111** ist leicht aus dem geschützten Homoallylalkohol **112** zugänglich.

Zur Darstellung des Homoallylalkohols **112** eignet sich sehr gut die von BROWN *et al.* entwickelte asymmetrische Crotylborierung^[46] von Acetaldehyd **113** mit dem chiralen Crotylboran **114**. Die Reaktion verläuft mit guter Enantioselektivität und ergibt nach PMB-Schutz der freien Hydroxygruppe **112** in einer guten Ausbeute. Zur oxidativen Spaltung der Doppelbindung sind drei Methoden untersucht worden, wobei die dreistufige Reaktionsführung nach Variante a) die besten Ausbeuten des ungesättigten Esters **116** ergibt (Schema 4.3).



Schema 4.3: Crotylborierung und WITTIG-Olefinierung zu **116**

Über eine Standardsequenz aus DIBAL-H-Reduktion und Oxidation des allylischen Alkohols ist der Aldehyd **117** zugänglich, welcher nachfolgend in das EVANS-Aldolprodukt überführt wird. Anstelle einer reduktiven Abspaltung des Auxiliars wird eine Transaminierung zum WEINREB-Amid^[47,48] durchgeführt und dieses nach TBS-Schutz der C-7 Hydroxygruppe selektiv zum Aldehyd **119** reduziert (Schema 4.4).

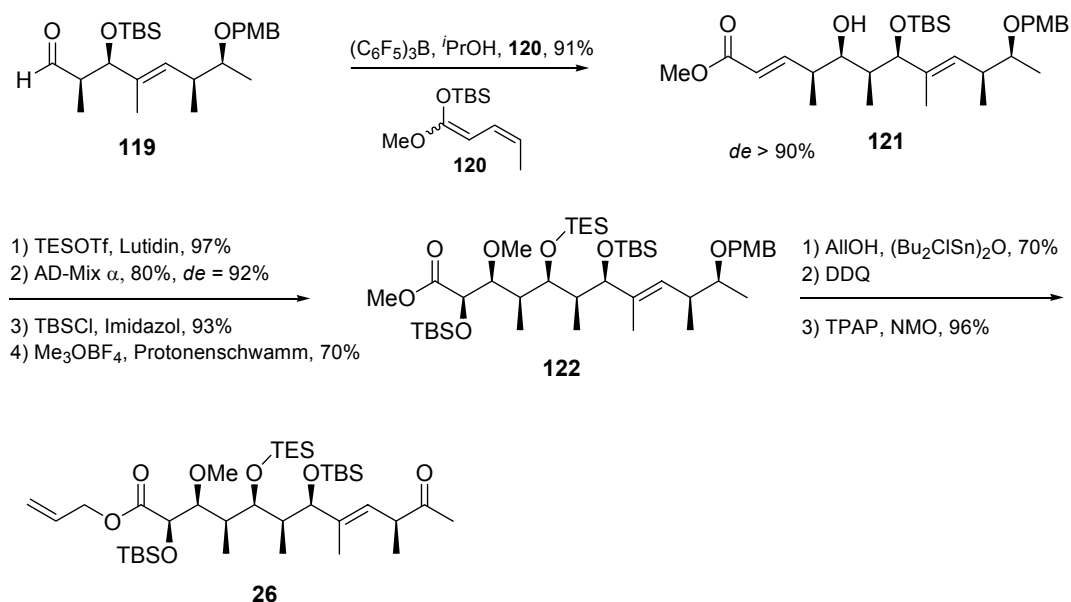


Schema 4.4: EVANS-Aldoladdition

In der nachfolgenden vinylogenen MUKIYAMA Aldoladdition wird das Ketenacetal **120** durch LEWIS-Säure-Katalyse an den Aldehyd **119** addiert. Damit ist es in einem

4. Arbeiten von HABFELD

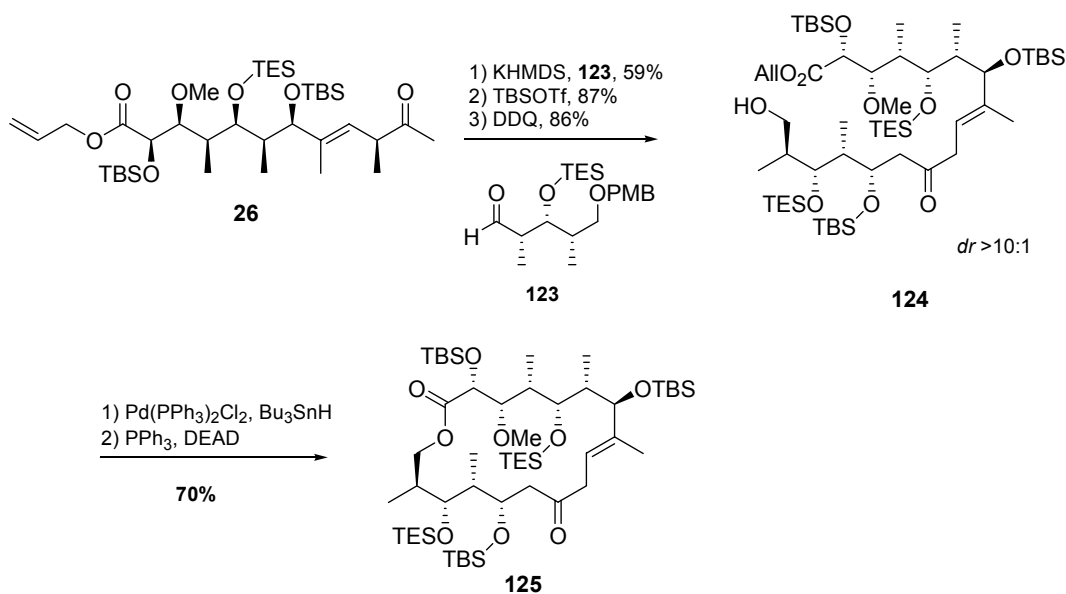
Schritt möglich, die Kohlenstoffkette um vier Kohlenstoffatome zu verlängern. Wenn das Ketenacetal wie in diesem Fall noch γ -substituiert ist, wird gleichzeitig ein weiteres Stereozentrum generiert. Als LEWIS-Säure hat sich *Tris*-(pentafluorphenyl)-boran (TPPB) sehr gut bewährt. Hierbei findet fast ausschließlich eine γ -Addition unter Bildung des *all-syn*-Produktes **121** statt. Die freie C-5 Hydroxygruppe wird als TES-Ether geschützt, um im weiteren Verlauf der Synthese eine selektive Freisetzung dieser Hydroxygruppe in Gegenwart der vier TBS-Ether zu ermöglichen. Die weitere Funktionalisierung des ungesättigten Esters geschieht durch eine asymmetrische Dihydroxylierung nach SHARPLESS, wobei an die C-2 und C-3 benötigte Stereochemie generiert wird. Wie von YONEMITSU gezeigt worden ist, kann selektiv die C-2 Hydroxygruppe in den TBS-Ether überführt werden, so dass die C-3 Hydroxygruppe methyliert werden kann. Die besten Ergebnisse werden unter Verwendung des MEERWEIN-Salzes und 1,8-*Bis*-(dimethylamino)-naphthalin erzielt.^[49] Um die großen Probleme, die bei der späteren Verseifung des Methylesters **122** aufgetreten sind, zu umgehen, wird dieser durch Umesterung mit *Bis*-(dibutylchlorzinn)-oxid und Allylalkohol in den Allylester überführt. Die abschließenden Schritte beinhalten die DDQ-Oxidation des PMB-Ethers und die TPAP-Oxidation^[50] des C-10 Alkohols zum Keton **26** (Schema 4.5).



Schema 4.5: Darstellung des Ketons **26**

4.3 Macrolactonisierung des Modellsystems

Zur weiteren Untersuchung der Tragfähigkeit der geplanten Route ist das Keton **26** mit einem verkürzten C-13/C-17 Aldehyd **123** umgesetzt worden. Nach eingehenden Studien zur Aldoladdition konnten die besten Ergebnisse sowohl hinsichtlich der Diastereoselektivität als auch der Ausbeute mit KHMDS oder NaHMDS als Basen erzielt werden. Nach Schützung der C-13 Hydroxygruppe des Aldolproduktes und Freisetzung der C-29 Hydroxygruppe liegt der Hydroxyester **124** vor. Zunächst an einem analogen Methylester durchgeführte Versuche, diesen durch Basenkatalyse zu verseifen, haben sich als nicht erfolgreich erwiesen. Dies hat letztendlich zur Wahl des Allylesters geführt. Unter den von ROUSH beschriebenen Bedingungen der Palladium-katalysierten reduktiven Allylesterspaltung ist es möglich gewesen, die Hydroxysäure als unmittelbaren Macrolacton-Vorläufer zu generieren. Unter Anwendung eines MITSUNOBU-Protokolls^[51] ist es gelungen, die Hydroxysäure in guten Ausbeuten in das Macrolacton **125** zu überführen (Schema 4.6).



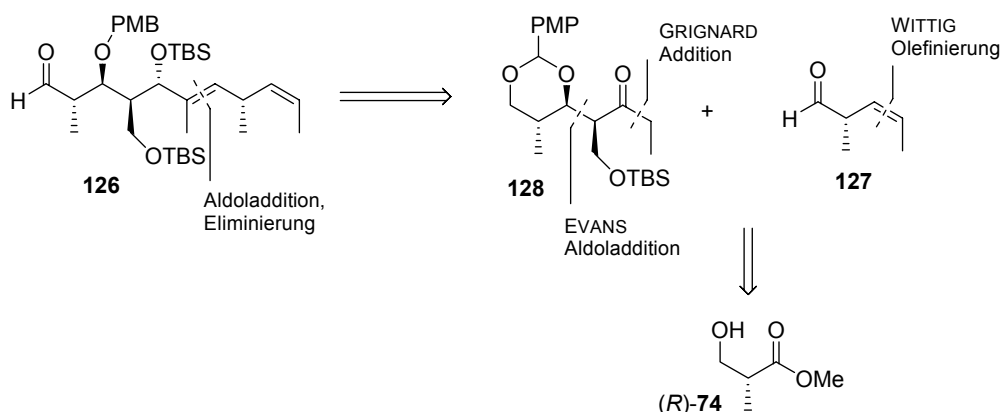
Schema 4.6: Darstellung des Modell-Macrolactons **125**

Anhand dieser Modellverbindungen konnte gezeigt werden, dass sowohl die Aldoladdition als auch die Macrolactonisierung der C-1/C-17 Hydroxysäure in guten Ausbeuten möglich ist.

5. Synthese des C-13/C-23 Aldehyds

5.1 Erste Studien zur Synthese der Seitenkette

Die zuerst erfolgte retrosynthetische Analyse sieht den Aufbau des C-13/C-23 Grundgerüsts **126** durch eine Aldoladdition des Methylketons **128** an den C-19/C-23 Aldehyd **127** vor. Der bisher noch nicht in der Literatur beschriebene Aldehyd **127** ist über eine (*Z*)-selektive WITTIG-Olefinierung von geschütztem ROCHE-Aldehyd möglich (Schema 5.1).



Schema 5.1: Retrosynthese des Aldehyds **126**

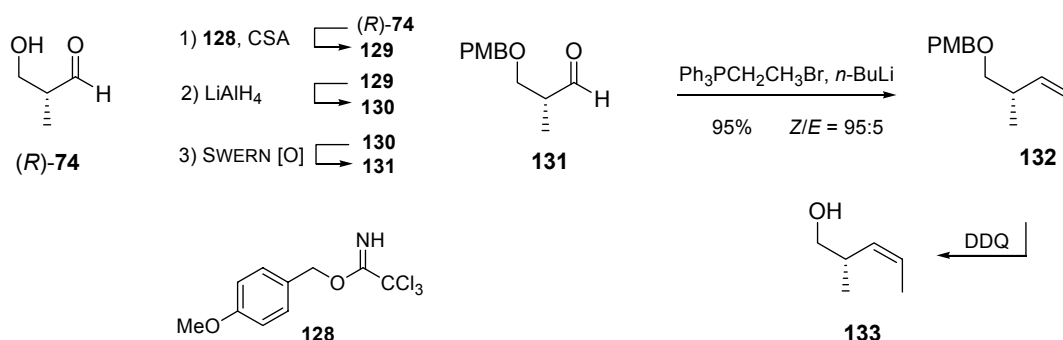
5.1.1 Synthese des C-19/C-23 Aldehyds

Als gebräuchliche Schutzgruppen für den Hydroxyester **74** werden oftmals TBS-, PMB- und Tritylether verwendet. Die Reaktionsbedingungen zur Einführung der jeweiligen Schutzgruppe dürfen nicht zu stark basisch sein, um eine Retroaldolreaktion des Hydroxyesters **74** zu vermeiden. Zur Einführung des Silyl- und des Tritylethers genügt es, den Ester **74** mit TBS-Chlorid oder Tritylchlorid und einer schwachen Hilfsbase wie Triethylamin oder Imidazol umzusetzen. Die für Alkohole übliche Einführung des PMB-Ethers mit *p*-Methoxybenzylchlorid und Natriumhydrid ist aus oben genannten Gründen nicht möglich, so dass sich hier das von YONEMITSU^[52] modifizierte BUNDLE-Reagenz^[53] gut eignet. Mit Hilfe des *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidoesters (**128**) lassen sich bereits unter sehr milden sauren Bedingungen selbst tertiäre Alkohole in PMB-Ether überführen.

5. Synthese des Aldehyds

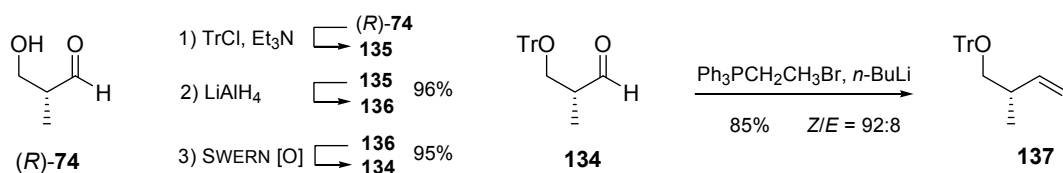
Für den weiteren Verlauf der Synthese des Aldehyds **127** ist zunächst der PMB-geschützte ROCHE-Ester **129** verwendet worden. Die Reduktion von **129** ist mit Lithiumaluminiumhydrid in guten Ausbeuten zu erreichen. Die nachfolgende Oxidation des Alkohols **130** zu dem PMB-geschützten ROCHE-Aldehyd **131** ist in kleineren Maßstäben durch DESS-MARTIN-Oxidation^[24] möglich, bei großen Ansätzen ist eine SWERN-Oxidation^[54] besser geeignet.

Die anschließende WITTIG-Olefinierung mit Ethyltriphenylphosphoniumbromid und *n*-Butyllithium als Base ergibt das gewünschte Olefin **132** in guten Ausbeuten und in einer (*Z/E*)-Selektivität von >90:10. Die folgende Abspaltung des PMB-Ethers von **132** mit DDQ erfolgt quantitativ, jedoch ist eine chromatographische Trennung des Alkohols **133** von dem während der DDQ-Oxidation entstandenen Anisaldehyd nicht zu erzielen (Schema 5.2).



Schema 5.2: Synthese des Olefins **132**

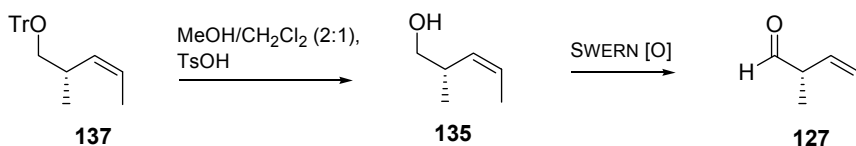
Eine bessere Eignung als Schutzgruppe hat der Tritylether gezeigt. Der entsprechende Trityl-geschützte ROCHE-Aldehyd **134** ist ebenfalls in sehr guten Ausbeuten aus (*R*)-**74** zugänglich. Dazu wird der geschützte Hydroxyester **135** mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **136** reduziert und nachfolgend durch SWERN-Oxidation^[54] zum Aldehyd **134** oxidiert. Die WITTIG-Olefinierung verläuft in etwas geringeren Ausbeuten, und das (*Z/E*)-Verhältnis des Olefins **137** ist etwas schlechter als beim Einsatz des PMB-geschützten Aldehyds **131** (Schema 5.3).



Schema 5.3: Synthese des Olefins **137**

5. Synthese des Aldehyds

Die Freisetzung der Hydroxygruppe aus dem Tritylether **137** lässt sich sehr leicht durch eine säurekatalysierte Übertragung des Tritylrestes auf Methanol erreichen. Der freie Alkohol **135** kann destillativ im Hochvakuum vom nichtflüchtigen Trityloxymethan abgetrennt und in einer Kühlfalle ausgefroren werden. Die erhaltene Lösung des Alkohols **135** in Dichlormethan kann direkt für die Oxidation zum gewünschten Aldehyd **127** verwendet werden. Hierfür hat sich bei kleinen Ansätzen eine DESS-MARTIN-Oxidation^[24] bewährt, bei größeren eignet sich eine SWERN-Oxidation^[54] besser. Die hohe Flüchtigkeit des Aldehyds **127** erschwert eine Reindarstellung, so dass die direkte Weiterverwendung des Rohproduktes günstiger ist (Schema 5.4).



Schema 5.4: Synthese des Aldehyds **127**

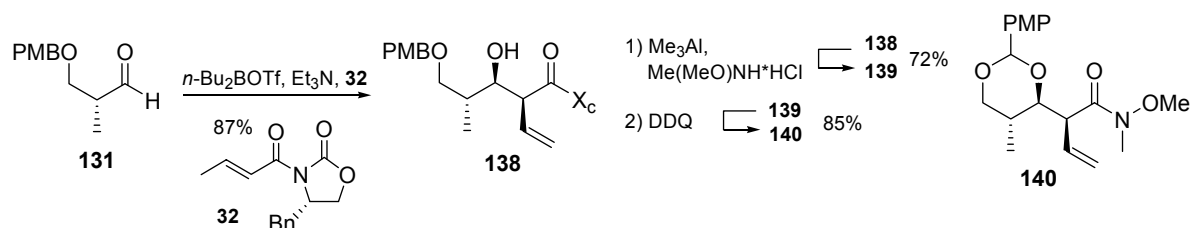
5.1.2 Darstellung des Ethylketons

Das Ethylketon **128** ist in Anlehnung an die von YONEMITSU durchgeführte Synthese zugänglich. Über eine EVANS-Aldoladdition^[17] des Butenoyloxazolidinons **32** an den PMB-geschützten ROCHE-Aldehyd **131** wird die C-16 Seitenkette eingeführt. Da die C-15 Hydroxygruppe später zum Keton oxidiert wird, ist es generell möglich, beide Konfigurationen an C-15 zu wählen. Die Entscheidung für die in dem Aldolprodukt **138** gewählte (15*R*)-Konfiguration folgt aus dem Umstand, dass diese Konfiguration die Stereoselektivität der späteren Aldoladdition von **26** und **27** zugunsten des FELKIN-Produktes steigern sollte.

Bedingt durch die *syn*-Selektivität der EVANS-Aldoladdition ist damit auch festgelegt, dass die Vinylgruppe im weiteren Verlauf in die C-29 Hydroxy-methylgruppe transformiert werden muss. Die zu **138** entgegengesetzte (15*S*)-Konfiguration wird bei Verwendung des enantiomeren Oxazolidinons *ent*-**32** erhalten. Hierbei muss jedoch, wie von YONEMITSU durchgeführt, das Auxiliar reduktiv abgespalten werden, wobei die C-29 Hydroxymethylgruppe aus dem Amid hervorgeht. Die Vinylgruppe wird durch oxidative Spaltung in den C-17 Aldehyd überführt (vergl. Schema 3.17).

5. Synthese des Aldehyds

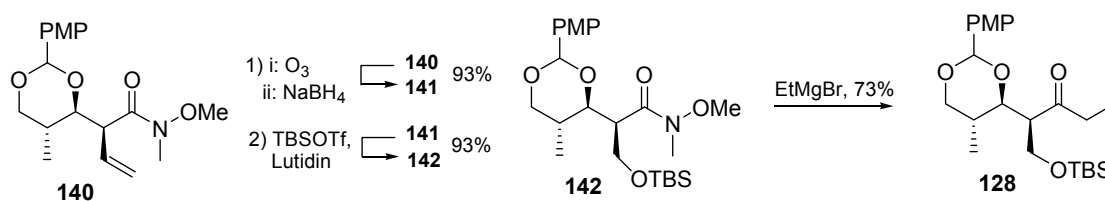
Um die spätere Einführung des Ethylrestes durch eine GRIGNARD-Addition in möglichst wenigen Schritten zu ermöglichen, wird das EVANS-Auxiliar durch Transaminierung^[47] des Aldolproduktes **138** zum WEINREB-Amid^[48] **139** abgespalten. Die freie C-15 Hydroxygruppe in **139** wird nachfolgend durch DDQ-Oxidation des PMB-Ethers als Acetal **140** geschützt (Schema 5.5).



Schema 5.5: Evans-Aldoladdition und Transaminierung zu **140**

Zur Überführung des Vinylsubstituenten in die C-29 Hydroxymethylgruppe hat sich am besten eine Ozonolyse mit nachfolgender reduktiver Aufarbeitung bei tiefen Temperaturen (-78°C) bewährt. Das nach ozonolytischer Spaltung der Doppelbindung intermediär durchlaufene β -Oxoamid ist anfällig gegenüber einer Epimerisierung an C-16, so dass ähnliche, bei Raumtemperatur ablaufende Sequenzen wie z. B. eine Dihydroxylierung/Periodatspaltung nicht möglich sind. Durch die reduktive Aufarbeitung mit Natriumborhydrid bei tiefen Temperaturen wird die Epimerisierungsgefahr vermieden. Erfolgt die Reduktion bei Raumtemperatur, wird in signifikantem Ausmaß auch das WEINREB-Amid zum Alkohol reduziert. Nach der Reduktion zum C-29 Alkohol **141** wird dieser in den TBS-Ether **142** überführt.

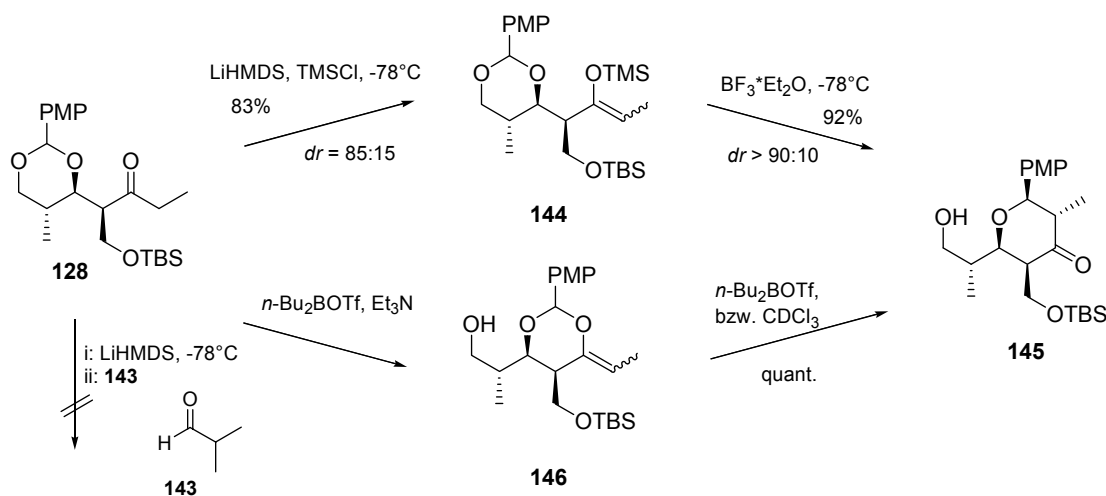
Der Vorteil von WEINREB-Amiden liegt darin, dass GRIGNARD-Reagenzien direkt addiert werden können und das tetraedrische Intermediat stabil ist, so dass eine doppelte Addition vermieden wird.^[48] Die Addition von Ethylmagnesiumbromid ergibt in einem Schritt das Ethylketon **128** (Schema 5.6).



Schema 5.6: Synthese des Ethylketons **128**

5.1.3 Untersuchungen zur Aldoladdition

Für die Ermittlung optimaler Reaktionsbedingungen der Aldoladdition des Ketons **128** ist anstelle des Aldehyds **127** zunächst Isobutyraldehyd (**143**) eingesetzt worden. Zur Generierung des Enolates von **128** sind zuerst Amidbasen wie z. B. LDA oder LiHMDS untersucht worden. In beiden Fällen ist eine Enolisierung zu beobachten, eine Aldoladdition an Isobutyraldehyd (**143**) findet jedoch nicht statt. Demgegenüber lässt sich das Enolat mit TMS-Chlorid in sehr guten Ausbeuten als Silylenolether **144** abfangen. Damit ist sichergestellt, dass die Enolisierung fast vollständig abläuft. Der Silylenolether **144** lässt sich isolieren und auch chromatographisch reinigen. Eine weitere Möglichkeit bietet der Einsatz des Silylenolethers **144** in einer MUKAIYAMA-Aldolreaktion. Wird der Enolether **144** mit Isobutyraldehyd (**143**) unter LEWIS-Säure-Katalyse (Bortrifluorid oder Zinkbromid) umgesetzt, entsteht allerdings nicht das gewünschte Aldolkupplungsprodukt, sondern mit hoher Diastereoselektivität das intramolekulare Aldolprodukt **145** unter Einbeziehung des PMP-Acetals (Schema 5.7).



Schema 5.7: intramolekulare Aldoladdition der Enolether **144** und **146**

Eine Alternative zur baseninduzierten Aldoladdition bietet die Katalyse durch LEWIS-Säuren an. Wird das Keton **128** mit Di-*n*-butylbortriflat enolisiert, so erfolgt ebenfalls eine rasche Wanderung des PMP-Acetals, wobei zunächst das Enolacetal **146** gebildet wird. Dieses lässt sich isolieren, unterliegt aber sehr leicht einer säurekatalysierten Umlagerung zum Tetrahydropyranon **145**.

5. Synthese des Aldehyds

Die Aufklärung der absoluten Konfiguration der neu gebildeten Stereozentren ist anhand der Kopplungskonstanten und charakteristischer NOE-Kontakte möglich (Abb. 5.1).

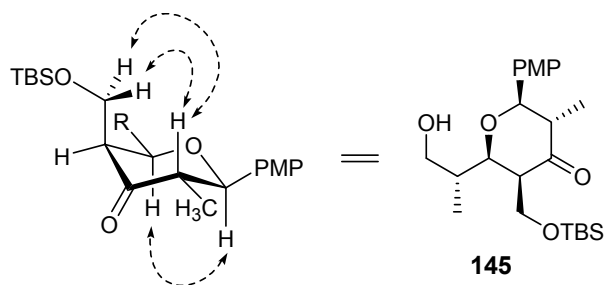
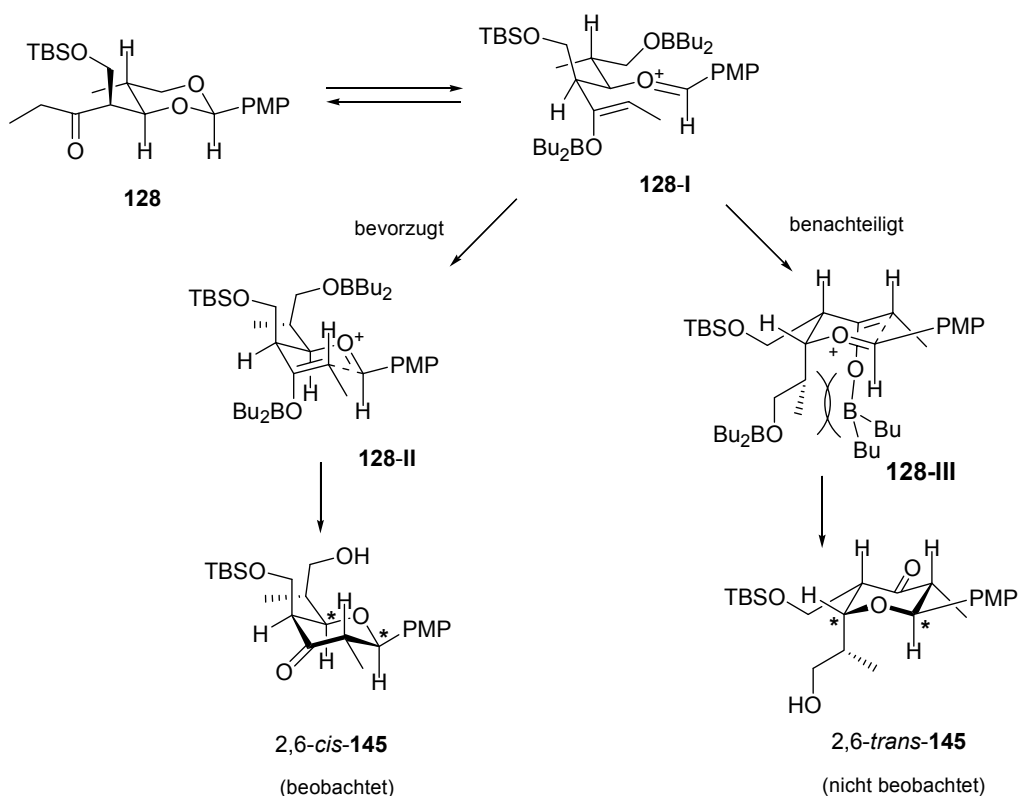


Abb. 5.1: Bestimmung der Konfiguration von **145** anhand von NOE-Kontakten

Diese Art der intramolekularen Aldoladdition von Silylenolethern und Acetalen ist eine leistungsfähige Methode zum stereoselektiven Aufbau substituierter Tetrahydropyranone sowie höhergliedriger Ether.^[55] Was die durch Di-*n*-butylbortriflat medierte Aldoladdition dieser Substrate anbelangt, so ist es möglich, durch eine genau gewählte Zugabegeschwindigkeit der LEWIS-Säure den Reaktionsweg entweder in Richtung der intermolekularen Aldoladdition oder der intramolekularen Etherbildung zu verlagern. Von SINHA *et al.* ist diese Aldolcyclisierung soweit optimiert worden, dass ausschließlich 2,6-*cis*-substituierte Tetrahydropyranone in Ausbeuten von bis zu 94% mit bemerkenswert hohen Diastereoselektivitäten von >98% gebildet werden.^[56] Die beschriebene Favorisierung der *cis*-substituierten Tetrahydropyranone stimmt mit dem bei **145** beobachteten Substitutionsmuster überein.

Die hohe Stereoselektivität der Cyclisierung kann ausgehend von dem (*Z*)-Enol **128-I** über einen S_N1-artigen Mechanismus erklärt werden. Dabei wird der sesselartige Übergangszustand **128-II** durchlaufen, woraus das 2,6-*cis*-substituierte Tetrahydropyranon **145** folgt. Der zweite mögliche Übergangszustand **128-III** weist jedoch eine starke sterische Spannung durch die ausgeprägten 1,3-diaxialen Wechselwirkungen des Di-*n*-butylboryloxy-Substituenten mit der gleichfalls axial ausgerichteten Seitenkette auf und ist daher weniger bevorzugt (Schema 5.8). Im Falle der Umsetzung des Silylenolethers **144** mit Bortrifluorid sollte ein ähnlicher mechanistischer Ablauf möglich sein.

5. Synthese des Aldehyds



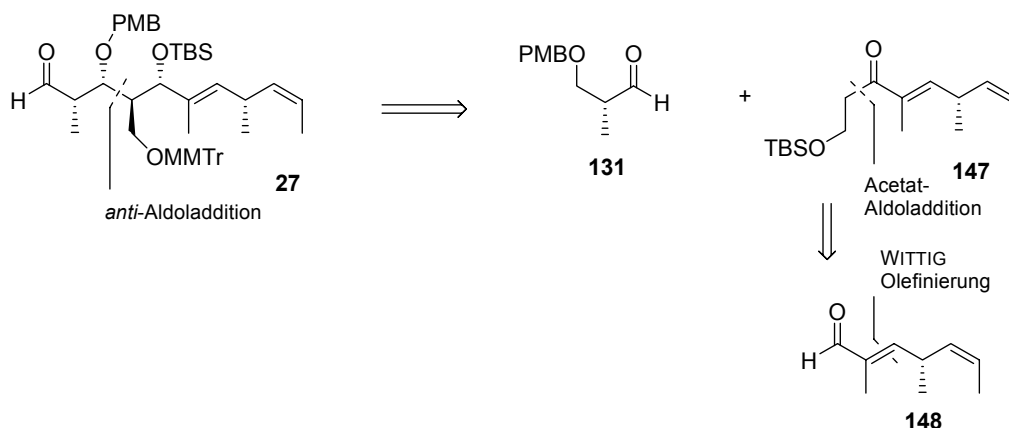
Schema 5.8: postulierter Mechanismus^[56] der Cyclisierung von **128** zum Tetrahydropyran **145**

Durch die Beteiligung des PMP-Acetals am Reaktionsgeschehen hat sich dieser geplante Weg der Aldoladdition als wenig brauchbar erwiesen.

5.2 Erster Syntheseweg des Aldehyds

Ein weiterer möglicher Ausgangspunkt zum Aufbau des C-13/C-23 Grundgerüsts ist eine Aldolverknüpfung zwischen C-15 und C-16. Die retrosynthetische Spaltung führt zu dem bereits erwähnten ROCHE-Aldehyd **131** sowie zu dem ungesättigten β -Hydroxyketon **147**. Letzteres ist leicht zugänglich, indem der Aldehyd **127** über eine WITTIG-Olefinierung in den doppelt ungesättigten C-17/C-23 Aldehyd **148** überführt wird und dieser durch eine Acetat-Aldolreaktion kettenverlängert wird (Schema 5.9).

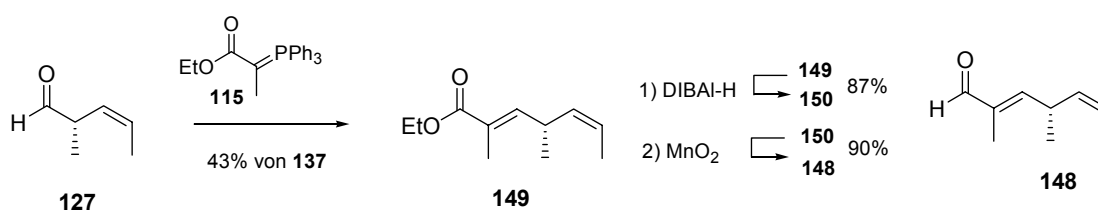
5. Synthese des Aldehyds



Schema 5.8: Aufbau des C-13/C-23 Fragmentes **27** durch Aldoladdition

5.2.1 Synthese des ungesättigten Ketons

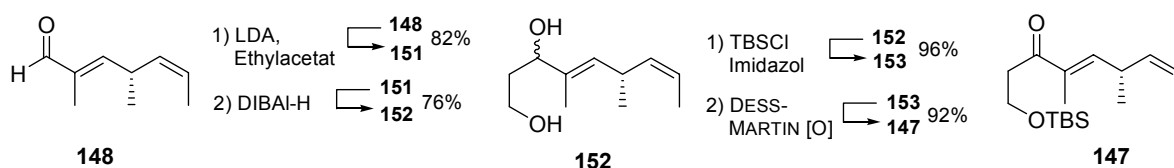
Aufbauend auf der erprobten Darstellungsweise des Aldehyds **127** ist die Überführung in den doppelt ungesättigten Ester **149** unproblematisch. Die WITTIG-Olefinierung mit dem stabilen Ylid **115** erfordert keine Arbeiten unter Feuchtigkeitsausschluß bzw. Schutzgasatmosphäre. Daher lassen sich die Probleme hinsichtlich der Trocknung und Reindarstellung des leichtflüchtigen Aldehyds **127** umgehen, indem die nach der SWERN-Oxidation^[54] anfallende Lösung des Aldehyds **127** direkt weiter eingesetzt wird. Die (*E/Z*)-Selektivität dieser Reaktion ist sehr gut, die Ausbeute über drei Stufen beträgt 43%. Die direkte Reduktion des Esters **149** zum Aldehyd **148** ist mit DIBAL-H wenig reproduzierbar, so dass die zweistufige Reaktionsführung mit der Reduktion zum Allylalkohol **150** vorzuziehen ist. Die Oxidation von **150** zum Aldehyd **148** ist in kleinen Maßstäben mit Mangandioxid möglich, bei größeren Ansätzen ist eine DESS-MARTIN-^[24] oder SWERN-Oxidation^[54] geeigneter (Schema 5.10).



Schema 5.10: Synthese des Dienaldehyds **148**

5. Synthese des Aldehyds

Die anschließende Kettenverlängerung um zwei Kohlenstoffatome ist durch eine Acetat-Aldolreaktion zu erreichen. Diese verläuft völlig unselektiv bezüglich der Konfiguration an C-17. Das hat jedoch keine Auswirkungen auf die weiterführende Synthese, da der C-17 Alkohol später zum Keton oxidiert wird. Der β -Hydroxyester **151** wird danach mit DIBAL-H zum 1,3-Diol **152** reduziert. Als Schutzgruppe für die primäre Hydroxygruppe ist ein TBS-Ether gut geeignet, die Reaktivitätsunterschiede beider Hydroxygruppen sind ausreichend, um ausschließlich die primäre Hydroxygruppe zu schützen. Nachfolgend wird der C-17 Alkohol durch DESS-MARTIN-Oxidation^[24] zum Keton **147** oxidiert (Schema 5.11).



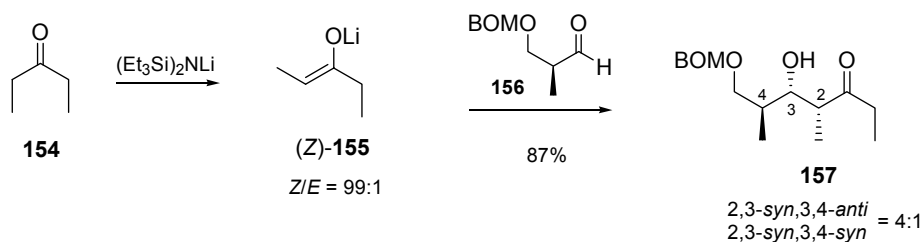
Schema 5.11: Darstellung des Ketons **147**

5.2.2 Studien zur Aldoladdition

Für die Aldoladdition der Fragmente **147** und **131** stehen prinzipiell sowohl *syn*- als auch *anti*-selektive Varianten zur Auswahl, da lediglich die korrekte Konfiguration an C-16 gefordert wird, während die Konfiguration an C-15 beliebig ist.

Es ist bekannt, dass Ethylketone, speziell 3-Pentanon (**154**), mit Lithium-*bis*-(silyl)-amid-Basen bevorzugt bis ausschließlich das (*Z*)-Enolat (*Z*)-**155** bilden, je nach dem sterischen Anspruch der Base.^[57] Demgegenüber führt LDA zu einer Bevorzugung des (*E*)-Enolates (*E*)-**155**. Die Aldoladdition des (*Z*)-Enolats (*Z*)-**155** mit dem BOM geschützten ROCHE-Aldehyd **156** ergibt in guten Ausbeuten das *anti*-FELKIN-Produkt **157** mit der gewünschten 2,3-*syn*-3,4-*anti*-Stereotriade in einem Verhältnis von 4:1 gegenüber dem *all-syn*-Produkt (Schema 5.12). Die 2,3-*syn*-Konfiguration wird hierbei durch die Enolatgeometrie gesteuert, die 3,4-*anti*-Konfiguration hingegen durch den α -chiralen Aldehyd **156** gelenkt.

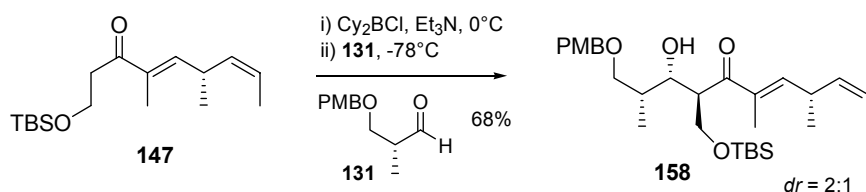
5. Synthese des Aldehyds



Schema 5.12: *syn*-selektive Aldoladdition von 3-Pentanon (**154**)

Inwieweit sich diese Verhältnisse auf das komplexere Keton **147** übertragen lassen, ist ungewiss. Insbesondere die TBS-geschützte Hydroxyethylgruppe ist um einiges größer als ein Ethylrest, und damit könnte neben der Bildung des (Z)-Enolates auch die Aldoladdition dieses (Z)-Enolates erschwert werden. In Testversuchen ist bei der Umsetzung des Ketons **147** sowohl mit LDA als auch LiHMDS und Aldehyd **131** kein Aldolprodukt isoliert worden. Abfangversuche mit TMS-Chlorid haben gezeigt, dass die Enolisierung abläuft.

Sollte die große sterische Überfrachtung des (Z)-Enolates für die ausbleibende Weiterreaktion verantwortlich sein, so bietet sich eine *anti*-selektive Aldoladdition nach PATERSON^[38] an. Die prinzipielle Durchführbarkeit ist bereits von LOH *et al.* bei der Aldoladdition des Ketons **93** an den Aldehyd **94** gezeigt worden (siehe Schema 3.21).^[37a] Die Verwendung von Dicyclohexylborchlorid als LEWIS-Säure führt fast ausschließlich zur Bildung des 15,16-*anti*-konfigurierten Aldolproduktes **158**. Die 14,15-*syn*-Selektivität ist jedoch mit 2:1 nur gering (Schema 5.13).



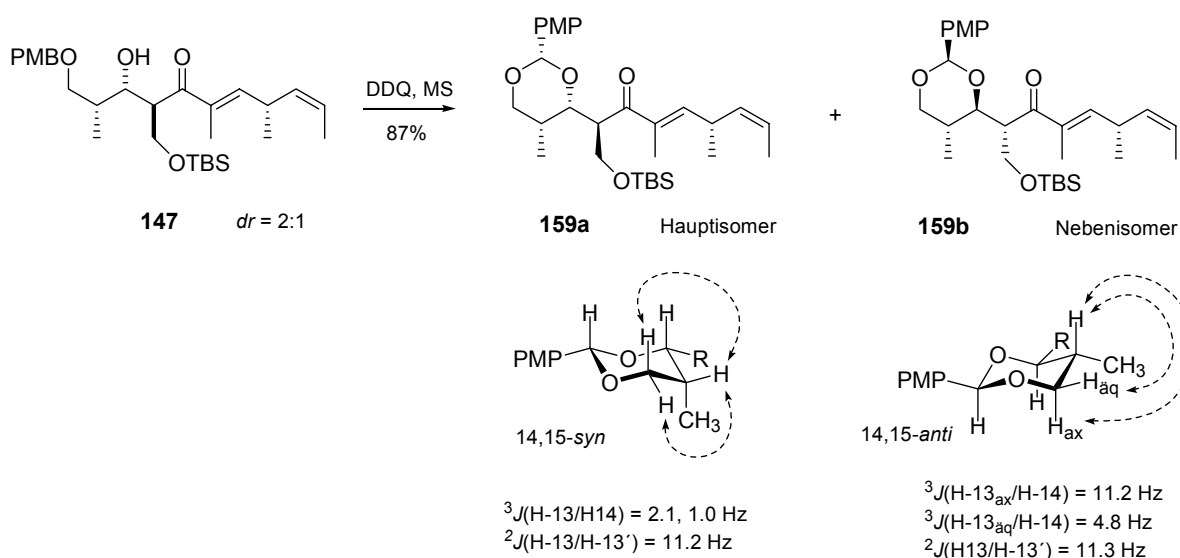
Schema 5.13: *anti*-selektive Aldoladdition zu **158**

Auch lassen sich beide Diastereomere von **158** chromatographisch schlecht voneinander trennen. Ein Ausweg besteht darin, den PMB-Ether **158** zum PMP-Acetal **159** zu oxidieren und dabei gleichzeitig die freie C-15 Hydroxygruppe zu schützen. Beide diastereomeren Acetale **159a** und **159b** weisen voneinander genügend verschiedene R_f -Werte auf, um chromatographisch getrennt werden zu können.

5. Synthese des Aldehyds

Die Bestimmung der Konfiguration der C-15 Hydroxygruppe ist anhand der Kopplungsmuster der Acetale **159a** und **159b** im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum möglich. Ausgehend von der Annahme, dass der größere Substituent (in diesem Fall die Seitenkette) stets eine äquatoriale Position einnimmt, befindet sich die C-14 Methylgruppe im Hauptisomer **159a** in einer axialen, beim Nebenisomer **159b** in einer äquatorialen Position. Die Kopplungskonstanten von H-15 sind in beiden Fällen recht ähnlich. So besitzt H-15 in **159a** eine große Kopplungskonstante (9.5 Hz) zu H-16 und eine kleine (2.3 Hz) innerhalb des Ringes zu H-14. Im anderen Fall von **159b** besitzt H-15 eine große Kopplungskonstante (9.9 Hz) innerhalb des Ringes zu H-14 und eine kleine (4.0 Hz) zu H-16. Über die alleinige Betrachtung von H-15 ist somit keine eindeutige Zuordnung zu treffen.

Werden allerdings jeweils beide H-13 betrachtet, so beträgt der Diederwinkel zu H-14 in **159a** sowohl für H-13_{ax.} als auch H-13_{äq.} etwa 60° , die vicinalen Kopplungskonstanten sind mit 2.1 Hz und 1.0 Hz entsprechend gering. Im Nebenisomer **159b** weist H-14 eine axiale Lage auf, folglich beträgt der Diederwinkel zu H-13_{ax.} 180° . Demnach sollte H-13_{ax.} eine große und H-13_{äq.} eine kleine Kopplungskonstante zu H-14 aufweisen. Die beobachteten vicinalen Kopplungskonstanten von 11.2 Hz für H-13_{ax.} und von 4.8 Hz für H-13_{äq.} unterstützen diesen Strukturvorschlag (Schema 5.14).



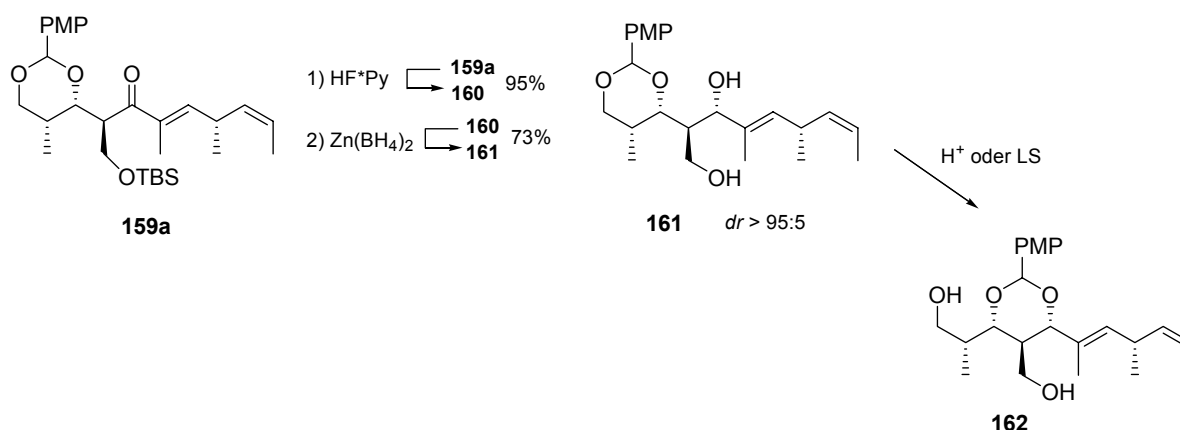
Schema 5.14: Bestimmung der Konfiguration von C-15 in **159a** und **159b**

5.2.3 Abschluß der Synthese des Aldehyds

Die stereoselektive Reduktion der C-17 Carbonylgruppe ist analog des von YONEMITSU^[31d] eingeschlagenen Weges durch eine Reduktion mit Zinkborhydrid^[36] möglich, wobei die Steuerung über die freie C-29 Hydroxygruppe erfolgt.

Dafür wird zunächst der C-29 TBS-Ether **159a** gespalten. Die zuerst angewandte Abspaltungsmethode mit TBAF ergibt nur mittlere Ausbeuten von 70-80%, was durch die MICHAEL-Acceptoreigenschaft des Enons **159** und den ausgeprägt basischen Charakter des TBAF begründet werden kann. Eine signifikante Ausbeutesteigerung auf 95% lässt sich durch Verwendung des Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplexes in Pyridin-gepufferter Lösung erreichen.

Die Reduktion des Hydroxyketons **160** mit Zinkborhydrid^[36] verläuft zwar mit einer ausgezeichneten Diastereoselektivität von über 95:5, jedoch sind die Ausbeuten des Diols **161** zwischen 60-75% schwankend und wenig verlässlich. Ursache dafür ist die ausgeprägte Wanderungstendenz des PMP-Acetals vom C-13/C-15 Acetal **161** zum C-15/C-17 Acetal **162**. Diese Wanderung wird durch BRØNSTED-Säuren bzw. LEWIS-Säuren (z. B. Zink(II)-ionen) induziert. Treibende Kraft hierfür ist die Vermeidung des axialen Substituenten im Acetal **161**, da in **162** alle Substituenten eine äquatoriale Lage einnehmen können (Schema 5.15).



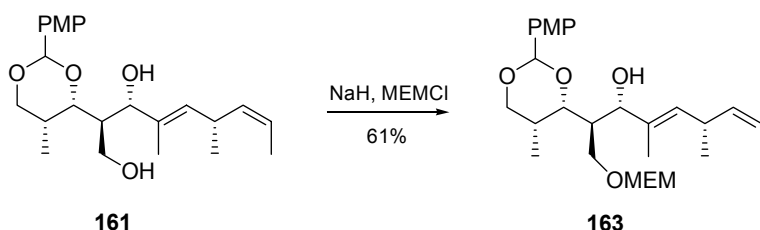
Schema 5.15: stereoselektive Reduktion mit Zinkborhydrid

Das Diol **161** stellt ein sehr vielseitiges Syntheseintermediat dar, da es erlaubt, die Schutzgruppe für die C-29 Hydroxygruppe auf einer späten Stufe frei zu wählen. Eine an die Schutzgruppe gestellte Bedingung ist lediglich die Stabilität gegenüber DIBAL-H bei 0°C, da die reduktive Öffnung des PMP-Acetals diese Reaktions-

5. Synthese des Aldehyds

bedingungen erfordert. Der Reaktivitätsunterschied der primären C-29 Hydroxygruppe gegenüber der sekundären an C-17 ist für eine selektive Schützung der zuerst genannten ausreichend.

Nachfolgend ist die weitere Synthese zunächst mit dem C-29 MEM-Ether **163** durchgeführt worden, um die prinzipielle Durchführbarkeit der Folgeschritte zu überprüfen (Schema 5.16). Die Wahl der MEM-Schutzgruppe ist aus der Absicht heraus entstanden, diese nach der Aldoladdition des Ketons **26** an den Aldehyd **164** unter LEWIS-Säure-Katalyse abzuspalten.



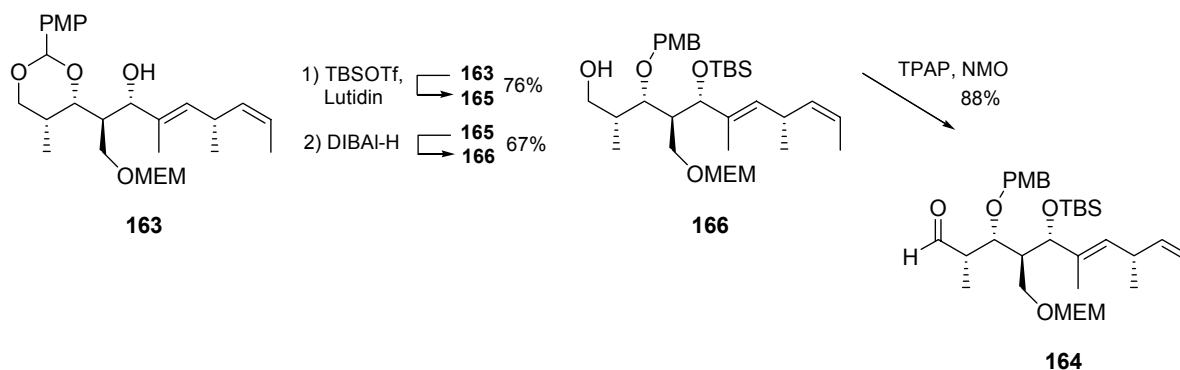
Schema 5.16: Einführung des MEM-Ethers

Obwohl für die Einführung von MEM-Ethern oftmals die Umsetzung des zu schützenden Alkohols mit MEM-Chlorid, HÜNIG-Base und TBAI erfolgreich ist,^[58] hat sich gezeigt, dass hier die Deprotonierung des Diols **163** mit Natriumhydrid notwendig ist. Die mäßigen Ausbeuten sind auf die leichte Wanderung des PMP-Acetals sowohl im Edukt **163** als auch im Produkt **164** zurückzuführen. Der nachfolgende TBS-Schutz der allylischen C-17 Hydroxygruppe ist mit TBS-Triflat in guten Ausbeuten möglich.

Für die reduktive Öffnung des PMP-Acetals **165** ist die Qualität des DIBAL-H entscheidend. Generell ist ein großer Überschuss an DIBAL-H notwendig, in der Regel vier bis fünf Äquivalente, wobei eine Reaktionstemperatur von 0°C optimal ist. Bei -15°C findet keine Reaktion statt, bei höheren Temperaturen setzen Nebenreaktionen ein. Besonders ältere Chargen von DIBAL-H-Lösung führen zu einer unerwünschten Abspaltung der C-17 TBS-Schutzgruppe. Bei Verwendung neuer DIBAL-H-Lösung hingegen sind Ausbeuten von ca. 70% des Alkohols **166** möglich.

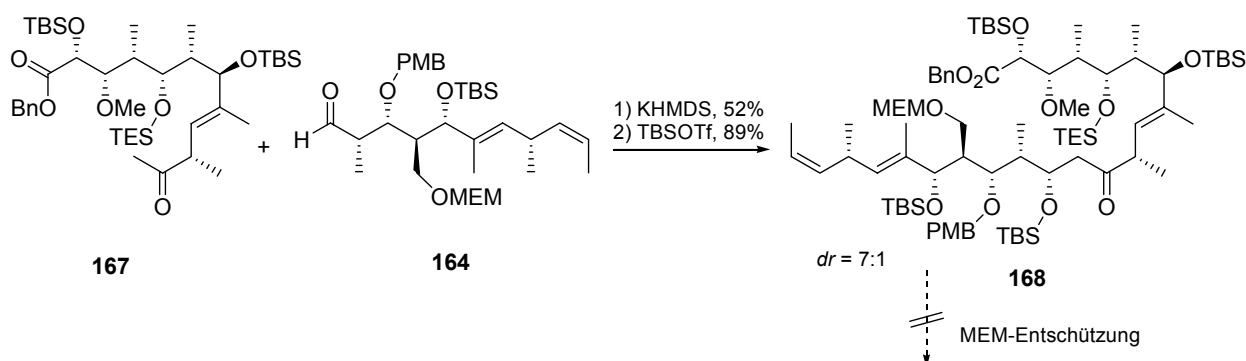
Die abschließende Oxidation des Alkohols **166** zum Aldehyd **164** gelingt mit TPAP/NMO^[50] in guten Ausbeuten (Schema 5.17).

5. Synthese des Aldehyds



Schema 5.17: Darstellung des C-13/C-23 Aldehyds **164**

Die Eignung dieses MEM-geschützten Aldehyds **164** für die Aldolkupplung beider Fragmente ist von HÄRFELD eingehend untersucht worden.^[59] Die erzielte Ausbeute des Aldolproduktes beträgt 52% bei einer ausgezeichneten FELKIN-Selektivität. Die Synthesestrategie sieht vor, nach erfolgtem TBS-Schutz der C-13 Hydroxygruppe den MEM-Ether an C-29 zu spalten. Trotz umfangreicher Testreaktionen zur Entschützung des MEM-Ethers **168** konnte dieses Ziel nicht erreicht werden, so dass die Verwendung einer alternativen Schutzgruppe nötig gewesen ist (Schema 5.18).



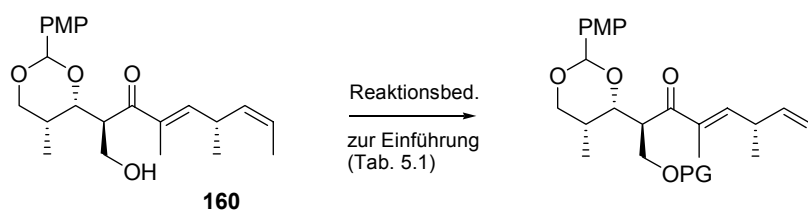
Schema 5.18: Aldoladdition des Ketons **167** an den Aldehyd **164** (HÄRFELD)

5.2.4 Untersuchung alternativer Schutzgruppen

Zur Evaluierung weiterer Schutzgruppen für die C-29 Hydroxygruppe wäre es möglich gewesen, eine Vielzahl verschiedener Schutzgruppen in das Diol **161** einzuführen. Dann wäre die weitere Synthese des daraus abgeleiteten Aldehyds bzw. Aldolproduktes durchzuführen, um anschließend nach geeigneten Entschützungsverfahren zu suchen. Dieser Weg wäre jedoch sehr zeitraubend und materialintensiv

5. Synthese des Aldehyds

gewesen. Eine wesentlich einfachere Variante bietet die Verwendung des Hydroxyketons **160** als Testsubstrat. Das Diol **161** wäre ebenfalls als Modellverbindung denkbar gewesen, allerdings steht dort wiederum die Labilität des PMP-Acetals im Vordergrund. Ausgehend vom Hydroxyketon **160** sind eine Reihe substituierter Alkoxymethylether (MOM, BOM, SEM) sowie der Tritylether synthetisiert worden.⁶⁰ Die Einführung der verschiedenen Alkoxymethylether gelingt bereits mit den entsprechenden α -Chlormethylethern, HÜNIG-Base und TBAI in für nicht optimierte Reaktionen annehmbaren Ausbeuten (Schema 5.19).



Schema 5.19: Einführung verschiedener Schutzgruppen

Tabelle 5.1: Einführung und Abspaltung verschiedener Schutzgruppen

PG	Reagenzien	Ausb.	Abspaltungsmethoden	Bemerkungen
Tr	TrCl, Et ₃ N	63%	1,4-Cyclohexadien, Pd/C	DB-Isomerisierung
BOM	BOMCl, DIPEA, TBAI	55%	1,4-Cyclohexadien, Pd/C	DB-Isomerisierung
SEM	SEMCl, DIPEA, TBAI	92%	MgBr ₂ , CH ₃ NO ₂ ^[61]	SEM und PMP-Verlust
MOM	MOMCl, DIPEA, TBAI	76%	ZnBr ₂	Zersetzung

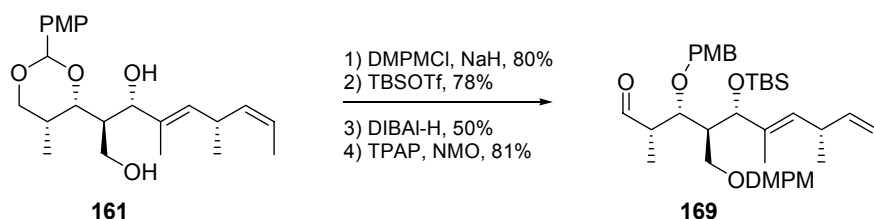
Bei den untersuchten Abspaltungsbedingungen ist besonders das Versagen LEWIS-saurer Methoden interessant. In einigen Fällen werden zwar der SEM- bzw. MEM-Ether abgespalten, jedoch ebenfalls das PMP-Acetal. An vollständig funktionalisierten Substraten, welche bereits die TBS-geschützte C-17 Hydroxygruppe und den C-15 PMB-Ether enthalten, ist der Verlust des PMB-Ethers ebenfalls aufgetreten. Eine hydrogenolytische Abspaltung des Tritylethers und BOM-Ethers durch Transferhydrierung ist ebenfalls nicht erfolgreich verlaufen, da die Abspaltung extrem langsam erfolgt und als Nebenreaktion das Diensystem isomerisiert (was allerdings durch die C-17 Carbonylgruppe begünstigt wird). Somit fallen durch LEWIS-Säuren

5. Synthese des Aldehyds

abzuspaltende Schutzgruppen aus dem Blickpunkt, ebenfalls sind Transferhydrierungen bei BOM- und Tritylethern nicht erfolgreich.

Eine weitere getestete Schutzgruppe ist der eng mit dem PMB-Ether verwandte DMPM-Ether. Beide Methoxybenzylether sind mit DDQ oxidativ leicht abspaltbar, wobei die Leichtigkeit der Oxidation bei zwei vorhandenen Methoxysubstituenten im DMPM-Ether erhöht wird. Betrachtet man beide Benzylether isoliert voneinander, so sollte sich der elektronenreichere DMPM-Ether bei Einsatz eines Äquivalents DDQ selektiv in Gegenwart des PMB-Ethers oxidativ abspalten lassen.

Die Einführung dieser Schutzgruppe mittels 2,4-Dimethoxybenzylchlorid gelingt nur mit Natriumhydrid als Base, Bedingungen, gegen die das Hydroxyketon **160** jedoch nicht beständig ist. Wird stattdessen das Diol **161** als Substrat verwendet, lässt sich die primäre Hydroxygruppe in guten Ausbeuten schützen. Die weitere Synthese des vollständig funktionalisierten Aldehyds **169** verläuft in Analogie zu der des MEM-geschützten Aldehyds **164** (Schema 5.20).



Schema 5.20: Synthese des DMPM-geschützten Aldehyds **169**

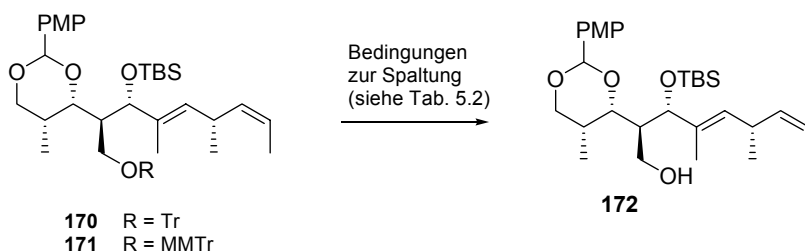
Die Aldolkupplung des Ketons **167** mit dem Aldehyd **169** sowie der TBS-Schutz des Aldolproduktes ist ebenfalls von HÄßFELD durchgeführt worden.^[44] Die Oxidation mit DDQ führt allerdings nicht zu einer selektiven Abspaltung des DMPM-Ethers, sondern, durch die räumliche Nachbarschaft beider Benzylether bedingt, zu einer Bildung verschiedener Benzylidenacetale unter Abspaltung des nicht oxidierten Benzylalkohols. Die nichttriviale Hydrolyse der Benzylidenacetale hat letztlich den Einsatz der DMPM-Schutzgruppe vereitelt.

5.2.5 Trityl- und Monomethoxytritylether als Schutzgruppen

Bei den bisher untersuchten Schutzgruppen sind BRØNSTED-saure Bedingungen zur Abspaltung nicht betrachtet worden. Für die relativ säurestabilen MOM- und MEM-Ether sind die Erfolgsaussichten der selektiven Abspaltung ohne Berührung anderer Schutzgruppen oder funktioneller Gruppen recht gering. Demgegenüber lassen sich Tritylether unter vergleichsweise milden Bedingungen säurekatalysiert abspalten. Ursache hierfür ist die relativ hohe Stabilität des Triphenylmethyl-Kations, welches nach Protonierung des Ethersauerstoffes abgespalten wird. Eine weitere Erhöhung der Reaktivität von Tritylethern ist mit der Einführung von einem oder zwei Methoxysubstituenten am Aromatensystem zu beobachten. Mit jedem neu eingeführten Methoxysubstituenten steigt die Reaktivität des Tritylethers gegenüber einer BRØNSTEDT-Säure-katalysierten Spaltung um den Faktor 10.^[62]

Während Tritylether als relativ stabil gelten, sind Monomethoxytritylether (MMTr) bereits mit sehr schwachen Säuren zu spalten. Beispielsweise sind hierfür Essigsäure oder PPTS geeignet. Dimethoxytritylether (DMTr) sind schon gegenüber Kieselgel instabil und stellen die Grenze zwischen leichter Abspaltbarkeit und zu geringer chemischer Stabilität während anderer Synthese- und Reinigungsschritten (speziell Chromatographie) dar.

Von diesen Fakten ausgehend sind der Tritylether **170** und der Monomethoxytritylether **171** dargestellt worden. Das PMP-Acetal dient dabei als Indikator. Wenn es während der Abspaltung des Tritylethers intakt bleibt, sollten diese Reaktionsbedingungen auch von dem Aldolprodukt toleriert werden. Die gewählten Bedingungen zur Spaltung des unsubstituierten Tritylethers sind meist zu stark sauer gewesen, was zu einer mehr oder weniger parallel verlaufenden Hydrolyse des PMP-Acetals geführt hat (Schema 5.21).



Schema 5.21: Versuche zur Spaltung der Tritylether **170** und **171**

5. Synthese des Aldehyds

Tabelle 5.2: Reaktionsbedingungen zur Spaltung der Tritylether **170** und **171**

R	Spaltungsbedingungen	Bemerkungen
Tr	Cl ₃ CCO ₂ H, CH ₃ NO ₂	Verlust von Trityl und PMP
	HOAc, <i>tert</i> -BuOH	keine Reaktion
	I ₂ , MeOH	zuerst Trityl-, dann PMP-Verlust
	PPTS, MeOH	zuerst Trityl-, dann PMP-Verlust
	SiO ₂ , CDCl ₃	keine Reaktion
MMTr	(CF ₃) ₂ CHOH, MeOH	ausschließlich Spaltung des MMTr-Ethers

Für den Triphenylmethylether **170** ist es nicht gelungen, einen optimalen pH-Wert zur Entfernung der Tritylschutzgruppe zu finden.

Sehr brauchbar ist hingegen der Monomethoxytritylether als Schutzgruppe. Zur Abspaltung hat sich Hexafluorisopropanol als schwache Brønsted-Säure sehr gut bewährt.^[63] Der pK_a -Wert von Hexafluorisopropanol ist mit 9.3 so hoch, dass ausschließlich der Monomethoxytritylether gespalten wird, das PMP-Acetal hingegen intakt bleibt. Das Einsetzen der Reaktion ist auch optisch durch das Auftreten einer intensiven orangen Färbung, hervorgerufen durch das Monomethoxytrityl-Kation, zu verfolgen. Wird die Reaktion in reinem Hexafluor-isopropanol durchgeführt, so stellt sich ein Gleichgewicht ein, da das freie Kation das bereits entschützte Produkt **172** erneut tritylieren kann. Es ist deshalb notwendig, zum Abfangen des Kations ein Nucleophil zuzusetzen. Dazu haben sich kleine Mengen Methanol bestens bewährt.

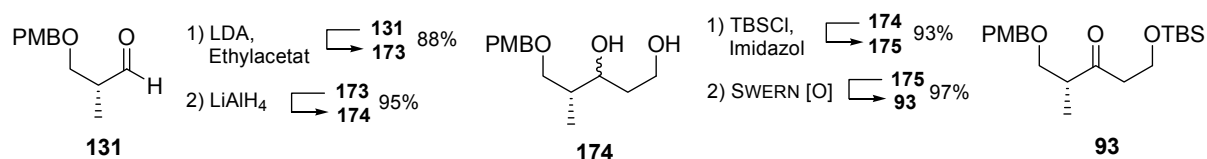
Die weiterführenden Synthesearbeiten zum C-13/C-23 Aldehyd haben sich daher auf die Verwendung der MMTr-Schutzgruppe konzentriert. Der bisher angewandte Syntheseweg zum Diol **161** ist jedoch recht linear, hinzu kommen die nie ganz beseitigten Probleme hinsichtlich der Isomerisierungstendenz des PMP-Acetals. Aus dieser Situation heraus ist eine konvergentere Synthese zum C-13/C-23 Grundgerüst entwickelt worden.

5.3 Alternativer Syntheseweg zum Aldehydfragment

Eine Möglichkeit zur konvergenteren Gestaltung der Synthese besteht darin, den Aldehyd **148** über eine *anti*-Aldoladdition mit dem β -Hydroxyketon **93** nach dem von LOH entwickelten Weg umzusetzen. Auf diese Weise können vier lineare Schritte eingespart werden.

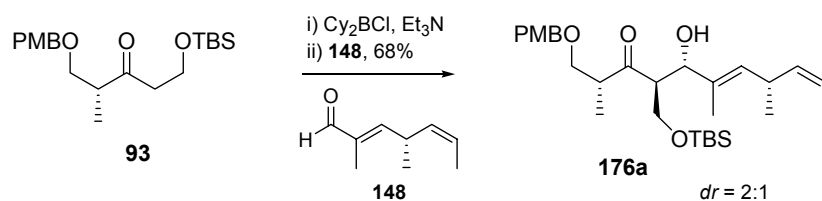
5.3.1 Untersuchungen zur Aldoladdition

Das Keton **93** ist in wenigen Stufen aus dem ROCHE-Aldehyd **131** zugänglich.^[37a] Dazu werden über eine Acetat-Aldoladdition die zwei fehlenden Kohlenstoffatome eingeführt, der Hydroxyester **173** zum Diol **174** reduziert, die primäre Hydroxygruppe selektiv TBS-geschützt und die sekundäre Hydroxygruppe zum Keton **93** oxidiert (Schema 5.22).



Schema 5.22: Darstellung des Ketons **93**

Die Aldoladdition ist unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie bei Verwendung des Ketons **147** möglich. Das Keton **93** wird über einen Zeitraum von 16 Stunden mit Dicyclohexylborchlorid bei -5°C enolisiert, und dann wird bei -78°C der Aldehyd **148** zugegeben. Die Ausbeuten liegen in der Regel zwischen 65% und 75%, die Diastereoselektivität ist mit einem Verhältnis von 2:1 für das gewünschte 14,16-*anti*-Isomer **176a** aber gering (Schema 5.23).



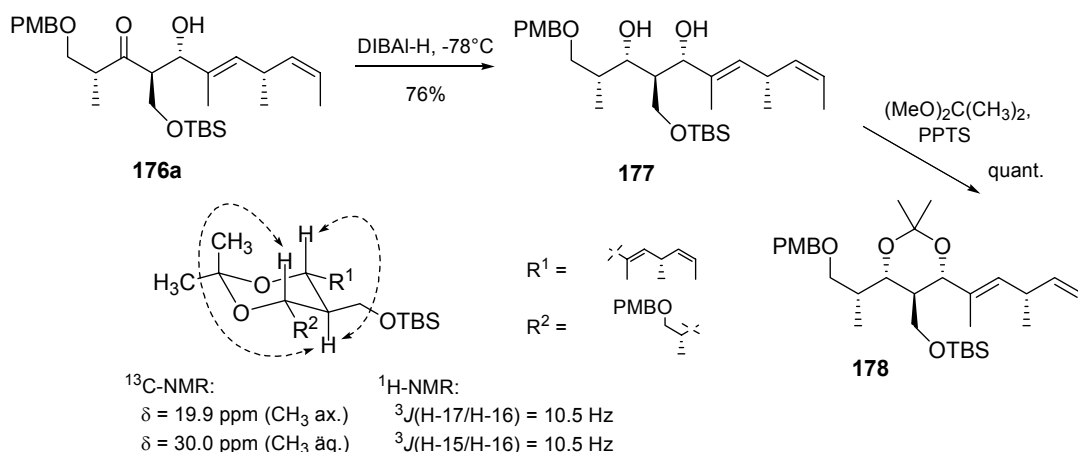
Schema 5.23: *anti*-Aldoladdition des Ketons **93** an den Aldehyd **148**

5. Synthese des Aldehyds

Alle Versuche, die Diastereoselektivität zu erhöhen, haben weder eine Verbesserung noch Verschlechterung des ursprünglich erreichten Verhältnisses ergeben. Dass die Aldoladdition des Ketons **93** an α -methylverzweigte ungesättigte Aldehyde (z.B. **94**) mit Ausbeuten von 95% und einem Diastereomerenverhältnis von 85:15 möglich ist, konnte von LOH gezeigt werden (vergl. Kap. 3.3.2). Im Gegensatz zu den Diastereomeren von **159** ist die Trennung beider Diastereomere des Hydroxyketons **176** durch Säulenchromatographie möglich.

5.3.2 Aufklärung der Konfiguration des Diols

Nachfolgend wird die C-15 Carbonylgruppe reduziert, wobei die Konfiguration an C-15 wiederum beliebig ist. Die *syn*-Reduktion des Hydroxyketons ist am einfachsten mit DIBAL-H zu erreichen.^[64] Die Verwendung von Zinkborhydrid ergibt keine Vorteile. Die mittleren Ausbeuten von 75% beruhen auf der leichten Retroaldolspaltung des Hydroxyketons **176**, induziert durch das LEWIS-saure DIBAL-H. Die Diastereoselektivität der Reduktion ist sehr hoch, es wird ausschließlich das *syn*-Diol **177** gebildet. Der strukturelle Beweis für das Vorliegen eines *syn*-Diols ist anhand des entsprechenden Acetonides möglich. Dazu wird das Diol mit 2,2-Dimethoxypropan unter Zugabe von PPTS in das Acetonid **178** überführt (Schema 5.24).



Schema 5.24: Bestimmung der Konfiguration des Acetonides **178**

Von RYCHNOVSKY ist eine verlässliche Methode zur Bestimmung der relativen Konfiguration von 1,3-Diolen anhand der Interpretation der NMR-Spektren ihrer Acetonide entwickelt worden.^[65a-c] Bei 1,3-*syn*-Diolen wird davon ausgegangen, dass

5. Synthese des Aldehyds

das Acetonid in einer Sesselkonformation vorliegt und beide Reste an C-1 und C-3 eine äquatoriale Lage einnehmen. Dann unterscheiden sich beide Methylgruppen des Isopropylidenrestes in ihrer räumlichen Position deutlich und besitzen unterschiedliche chemische Verschiebungen im ^{13}C -NMR. Bei einer Vielzahl untersuchter *syn*-Diole besitzen die Methylgruppen eine durchschnittliche Verschiebung von 19.6 ppm (axiale CH_3 -Gruppe) und 30.0 ppm (äquatoriale CH_3 -Gruppe). Bei einem *anti*-Diol muss zwangsläufig einer der beiden Reste an C-1 oder C-3 eine axiale Position einnehmen, so dass insbesondere bei Resten mit größeren A-Werten^[66] eine Verzerrung der Sesselkonformation hin zu einer Twistboot-Konformation auftritt. Auch kann es zu einer rasch ablaufenden Inversion der Sesselkonformation kommen, so dass im zeitlichen Mittel beide Methylgruppen eine axiale als auch äquatoriale Lage einnehmen. Dieses äußert sich phänomenologisch darin, dass die chemische Verschiebung für beide Methylgruppen gleich ist und ca. 24.6 ppm beträgt. Dieses Modell ergibt allerdings nur dann verlässliche Ergebnisse, wenn an C-2 kein störender, z.B. axial stehender Rest vorhanden ist.

Die Analyse des ^{13}C -NMR-Spektrums von **178** zeigt für beide Methylgruppen die charakteristischen Werte eines *syn*-Diols von 19.9 ppm und 30.0 ppm. Die großen 3J -Kopplungskonstanten für H-17 und H-15 von jeweils 10.5 Hz sind ein Indiz dafür, dass H-16 als Kopplungspartner ebenfalls eine axiale Position einnimmt. Daraus folgt eine äquatoriale Lage der C-29 Hydroxymethylgruppe und somit die vollständig aufgeklärte Konfiguration des Diols **177**.

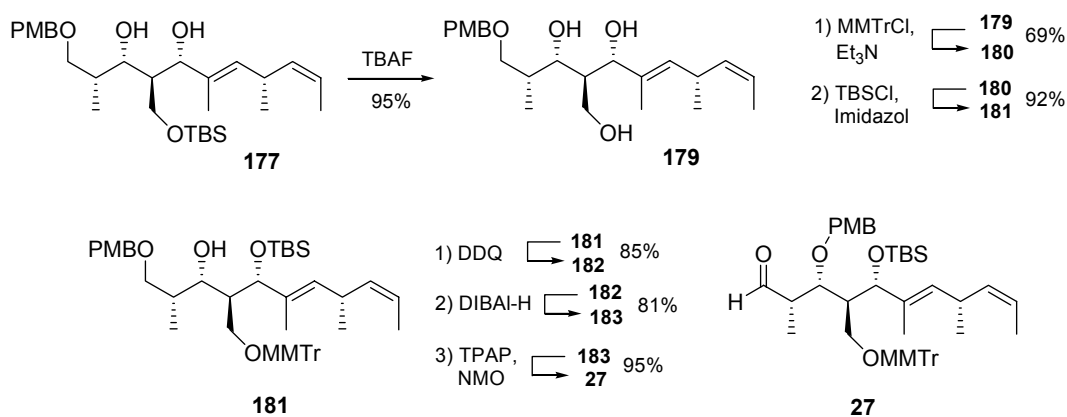
5.3.3 Etablierung des vollständig funktionalisierten Aldehyds

Nach Reduktion der C-15 Carbonylgruppe ist die Gefahr einer Retroaldolreaktion gebannt, so dass die TBS-Schutzgruppe ohne Probleme mit TBAF abgespalten werden kann. Das Triol **179** stellt ein sehr vielseitiges Syntheseintermediat dar, da es eine freie Wahl der drei einzuführenden Schutzgruppen erlaubt. Die Reaktivitätsunterschiede der drei Hydroxygruppen sind so stark abgestuft, dass eine selektive Schützung in allen Fällen möglich ist.

Der A-Wert ist ein substituentenspezifischer Wert, der angibt, um welchen Energiebetrag das axiale Konformer gegenüber dem äquatorialen benachteiligt ist.

5. Synthese des Aldehyds

Zur Einführung der MMTr-Schutzgruppe wird das Triol **179** mit einem geringen Überschuß MMTr-Chlorid umgesetzt. Nachfolgend wird die allylische C-17 Hydroxygruppe des Diols **180** als TBS-Ether **181** geschützt und der PMB-Ether mit DDQ zum PMP-Acetal **182** oxidiert. Dabei hat sich ebenfalls gezeigt, dass der MMTr-Ether stabil gegen DDQ ist und keine Gefahr einer Oxidation dieser Gruppe besteht. Abschließend wird das PMP-Acetal **182** reduktiv mit DIBAL-H geöffnet und der resultierende primäre C-13 Alkohol **183** zum Aldehyd **27** oxidiert (Schema 5.25).



Schema 5.25: Darstellung des Aldehyds **27**

Die Synthese des C-13/C-23 Aldehyds **27** ist bei diesem modifizierten Syntheseweg um vier lineare Stufen verkürzt.

5.4 Erste Untersuchungen zur Epoxidierung der Seitenkette

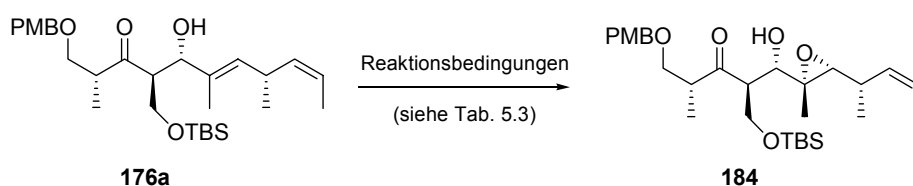
Die Synthesepaltung sieht vor, das Epoxid im abschließenden Schritt einzuführen. Dies ist von SMITH unter Verwendung von *m*-CPBA bereits durchgeführt worden, wobei allerdings der C-7 Allylalkohol als TIPS-Ether geschützt gewesen ist, so dass sich keine Probleme bezüglich der Differenzierung beider Allylalkohole ergeben haben.^[14]

Liegen beide Allylalkohole in freier Form vor, besteht bei Einsatz eines achiralen Reagenzes zur Epoxidierung die Gefahr einer nichtregioselektiven Epoxidierung bzw. einer doppelten Epoxidierung. Zudem weisen beide Allylalkohole ein identisches Substitutionsmuster auf. Die erforderliche Regioselektivität könnte durch die möglicherweise geringere Abschirmung der Seitenkette erreicht werden, was jedoch *a priori* nicht vorhersagbar ist. Der einzige Unterschied besteht in der Konfiguration

5. Synthese des Aldehyds

beider Allylalkohole, der C-7 Alkohol ist (*R*)-konfiguriert, der C-17 Alkohol besitzt (*S*)-Konfiguration. So sollte es gegebenenfalls möglich sein, durch Anwendung einer asymmetrischen Epoxidierung, z. B. nach SHARPLESS^[67], gezielt den C-17 Allylalkohol zu epoxidieren.

Zur Überprüfung der generellen Anwendbarkeit verschiedener Epoxidierungsmethoden ist daher das Hydroxyketon **176a** herangezogen worden.^[68] Besonders die Empfindlichkeit des β -Hydroxycarbonyl-Strukturelementes gegenüber Retroaldolprozessen ist ein guter Indikator für die Verträglichkeit der Reaktionsbedingungen (Schema 5.26, Tab. 5.3).



Schema 5.26: Untersuchung geeigneter Epoxidierungsmethoden

Tabelle 5.3: Epoxidierungsmethoden

Reaktionsbedingungen	Zeit	Ausb.	Bemerkungen
0.9 Äq. <i>m</i> -CPBA, NaHCO ₃ , 0°C	1 h	35%	kein Edukt reisolierbar
0.9 Äq. <i>m</i> -CPBA, NaHCO ₃ , -45°C	2.5 d	62%	Edukt reisolierbar
0.5 Äq. Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ , 2 Äq. ^{<i>t</i>} BuOOH, -25°C	3 d	30%	in allen Fällen Retroaldolreaktionen
0.5 Äq. Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ , 2 Äq. ^{<i>t</i>} BuOOH, 0.55 Äq. (+)-DIPT, -25°C	3 d	30%	
0.5 Äq. Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ , 2 Äq. ^{<i>t</i>} BuOOH, 0.55 Äq. (-)-DIPT	3 d	27%	
VO(acac) ₂ , ^{<i>t</i>} BuOOH	6 h	-	keine Reaktion
1 Äq. Zr(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ , 2 Äq. ^{<i>t</i>} BuOOH	1 d	-	Retroaldolreaktion

5.4.1 Epoxidierungen mit *m*-CPBA

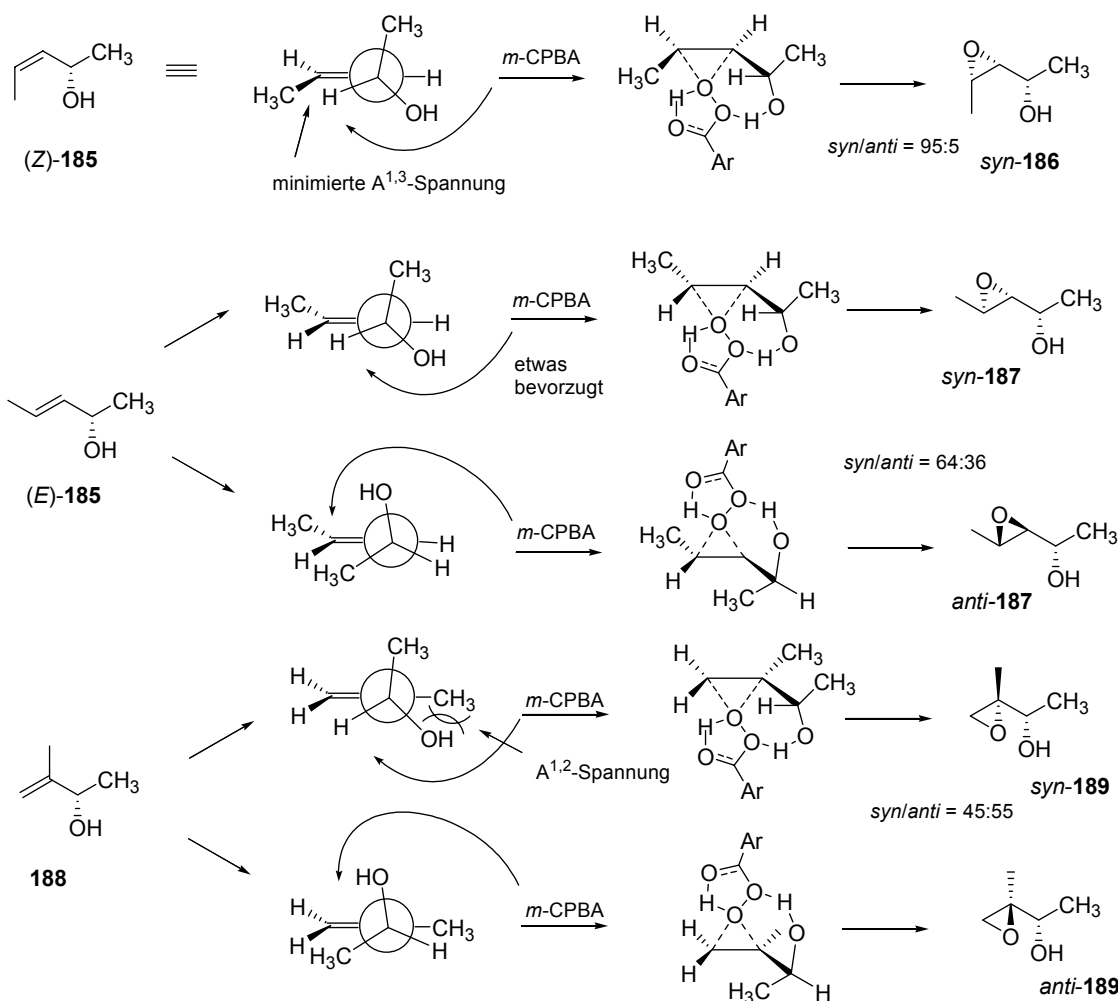
Die Epoxidierung des Hydroxyketons **176a** mit *m*-CPBA ergibt bei 0°C nur geringe Ausbeuten des Epoxids **184**, jedoch mit einer ausgezeichneten Diastereoselektivität von über 95:5. Die vollständige Konsumption des Eduktes **176a** deutet auf Neben- bzw. Zersetzungsreaktionen hin. Werden die Reaktionszeiten zu lang gewählt, nimmt auch die Menge des bereits gebildeten Epoxides **184** wieder ab. Als besser geeignet haben sich die von TAYLOR *et al.* in der Synthese der Myriaporone angewandten Bedingungen von einer Reaktionstemperatur von -50°C und einer substöchiometrischen Menge *m*-CPBA, verbunden mit langen Reaktionszeiten von ein bis zwei Tagen, erwiesen.^[12] Der Umsatz ist in diesem Fall nicht vollständig, jedoch kann das Edukt **176a** reisoliert werden. Unterhalb -50°C ist die Reaktionsgeschwindigkeit zu gering, oberhalb -30°C ist die Reaktionsgeschwindigkeit höher, aber es laufen auch verstärkt Nebenreaktionen ab. Im Endeffekt sind Temperaturen zwischen -40°C und -50°C am besten geeignet. Die ausgesprochene *syn*-Selektivität der Epoxidierung ist bemerkenswert für diese Substratstruktur.

Zum Verständnis des Ablaufes der gelenkten Persäure-Epoxidation wird oft der sogenannte BARTLETT-LYNCH Mechanismus^[69] betrachtet (Schema 5.27). In der Regel ist bei chiralen Allylalkoholen die Konformation ausschlaggebend für die Diastereoselektivität. Liegt z. B. der (*Z*)-Allylalkohol (*Z*)-**185** vor, so bewirkt die Minimierung der Allyl-1,3-Spannung^[70] eine ekliptische Anordnung des H-Atoms am Hydroxykohlenstoffatom und der allylischen Methylgruppe. Die Persäure (*m*-CPBA) wird über eine Wasserstoffbrückenbindung mit der freien Hydroxygruppe räumlich fixiert, wobei die Übertragung des elektrophilen Sauerstoffes von demjenigen Halbraum erfolgt, in dem sich die Hydroxygruppe befindet. Es wird somit der *syn*-Epoxyalkohol *syn*-**186** gebildet (in diesem Fall mit einem Verhältnis von 95:5).^[71]

Liegt dagegen der entsprechende (*E*)-Allylalkohol (*E*)-**185** vor, so fällt die Allyl-1,3-Spannung als konformativ einschränkendes Element weg, und es ergibt mit *m*-CPBA ein Gemisch, in dem der *syn*-Epoxyalkohol *syn*-**187** mit ca. 2:1 überwiegt.^[72] Grund hierfür ist der nur geringfügige energetische Unterschied beider Übergangszustände. Der sterische Anspruch des Restes R übt hierbei nur einen untergeordneten Einfluss auf die Diastereoselektivität der Reaktion aus.

5. Synthese des Aldehyds

Besitzt der Allylalkohol zusätzlich eine α -Methylverzweigung, so treten sowohl Allyl-1,3-Spannung als auch Allyl-1,2-Spannung gemeinsam auf. Für den α -methylverzweigten Allylalkohol **188** ohne β -Substituenten verläuft die Epoxidierung mit *m*-CPBA unselektiv, wobei der *anti*-Epoxyalkohol *anti*-**189** geringfügig überwiegt. Werden für das letztgenannte Substrat Vanadyl(acetoacetonat) und *tert*-Butylhydroperoxid eingesetzt, wird ausschließlich der *anti*-Epoxyalkohol *anti*-**189** gebildet.



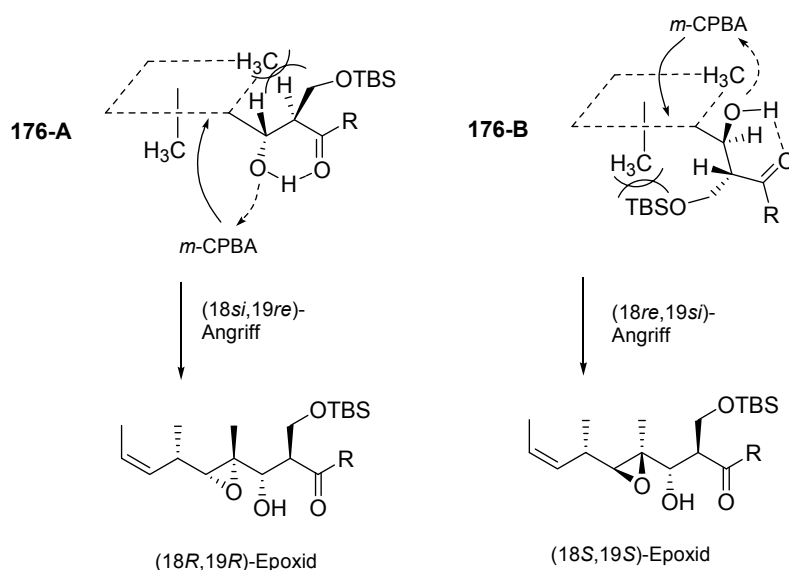
Schema 5.27: Selektivitäten der Epoxidierung einfacher Allylalkohole mit Persäuren^[71]

Für das Testsubstrat **176** ist die Analyse noch differenzierter zu betrachten, da sowohl der Rest R als auch die Dieneinheit chiral sind und damit weitere Faktoren einfließen. Es kann allerdings angenommen werden, dass die Dieneinheit aufgrund der additiv wirkenden Allyl-1,3-Spannungen beider allylischer Methylgruppen C-23 und C-30 konformativ starr ist, wobei das H-20 Wasserstoffatom in der Ebene beider Doppelbindungen liegt und die C-31 Methylgruppe fast rechtwinklig absteht.

5. Synthese des Aldehyds

Für die Anordnung der C-17 Hydroxygruppe sind zwei Konformere plausibel. Im Konformer **176-A** liegt die C-30 Methylgruppe nahezu in einer Ebene mit H-16, während die C-17 Hydroxygruppe unterhalb der Dienebene zeigt. Ein weiterer Vorteil dieser Konformation wäre, dass der C-29 TBS-Ether in den freien Halbraum oberhalb der Dienebene gerichtet ist. Von diesem Konformer **176-A** ausgehend könnte unter Berücksichtigung der nachfolgenden Koordinierung der *m*-CPBA die beobachtete Selektivität der Epoxidierung bezüglich des (18*R*,19*R*)-Epoxids erklärt werden. Allerdings könnte die C-31 Methylgruppe die Annäherung der *m*-CPBA wiederum erschweren.

In dem Konformer **176-B** würde H-17 eine ekliptische Position mit der C-30 Methylgruppe einnehmen und die C-17 Hydroxygruppe in den freien Halbraum oberhalb der Dienebene ragen. Hierbei könnten unter Umständen Wechselwirkungen zwischen dem C-29 TBS-Ether und der C-31 Methylgruppe auftreten. Eine Epoxidierung über dieses Konformer **176-B** würde zu einer inversen facialen Selektivität führen (Schema 5.28).



Schema 5.28: Betrachtung konformativer Einflüsse auf die Selektivität der Epoxidierung

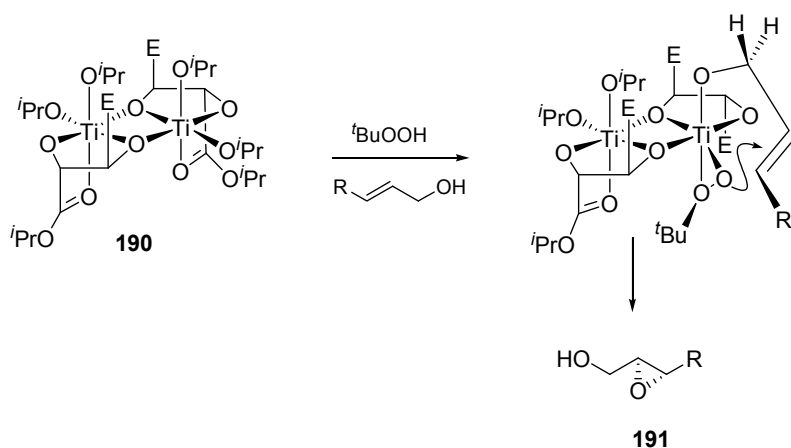
5.4.2 Metallvermittelte Epoxidierungen

Des Weiteren sind auch enantioselektive katalytische Epoxidierungen von **176a** mit Hilfe von Übergangsmetallen untersucht worden. Interessant ist hierbei, dass bei der SHARPLESS-Epoxidierung^[67] unabhängig von den eingesetzten Enantiomeren des

5. Synthese des Aldehyds

Liganden (D- oder L-DIPT) jeweils das gleiche Epoxid **184** gebildet wird, ebenso bei Abwesenheit des Liganden. Auch ist die isolierte Ausbeute von **184** in allen drei Fällen mit ca. 30% sehr ähnlich. Das spricht dafür, dass, falls der Ligand überhaupt aktiv an der Reaktion teilnimmt, er nur einen sehr geringen Einfluß auf die faciale Selektivität ausübt. Ansonsten sollte in einem Fall ein matched-pair und bei Verwendung des enantiomeren Liganden ein mismatched-pair auftreten, was aber durch die nahezu identischen Ausbeuten und Selektivitäten verneint werden kann.

Mechanistische Untersuchungen zum Ablauf der SHARPLESS-Epoxidierung unterstützen die Annahme, dass ein dinuclearer, sauerstoffverbrückter Titan-Tartat-Komplex **190** die katalytisch aktive Spezies darstellt.^[73] Durch Austausch zweier Isopropoxid-Liganden werden das *tert*-Butylhydroperoxid und der Allylkohol über zwei axiale Positionen an ein Titanzentrum koordiniert, während das andere seine beiden Isopropoxid-Liganden behält (Schema 5.29).



Schema 5.29: angenommener Übergangszustand der SHARPLESS-Epoxidierung

Der sterische Anspruch dieses dinuclearen Komplexes **190** ist allerdings sehr groß, und es ist möglich, dass der Allylkohol **176a** aufgrund seiner Größe von diesem Komplex **190** nicht als Ligand akzeptiert wird.

Meist beträgt das stöchiometrische Verhältnis von Titan-tetra-isopropoxid zu dem Tartrat-Liganden 1:1.1, um eine nichtstereoselektive Epoxidierung durch freies Titan(IV) zu unterbinden. Nun ist der Allylkohol **176a**, bedingt durch seine β -Hydroxyketon-Struktureinheit, ebenfalls ein bidentater Ligand und es ist möglich, dass dieser einen Tartrat-Liganden aus **190** verdrängt. In diesem Komplex würde die substratinhärente Stereochemie des Allylkohols **176a** die Richtung der

5. Synthese des Aldehyds

Epoxidierung beeinflussen, wobei ähnliche Effekte wie bei der Epoxidierung mit *m*-CPBA eine entscheidende Rolle spielen könnten.

Auffallend sind auch die langen Reaktionszeiten von drei Tagen. Das könnte darauf hindeuten, dass die beobachtete Epoxidierung wohl durch geringe Mengen des durch Dissoziation von **190** im Gleichgewicht vorhandenen freien Titan(IV) erfolgt. Der beträchtliche Anteil an Retroaldolprodukten ist auf die hohe LEWIS-Acidität des Titan(IV) zurückzuführen. Damit erscheint der Einsatz dieser Epoxidierungsmethode im abschließenden Schritt der Totalsynthese wenig erfolgversprechend.

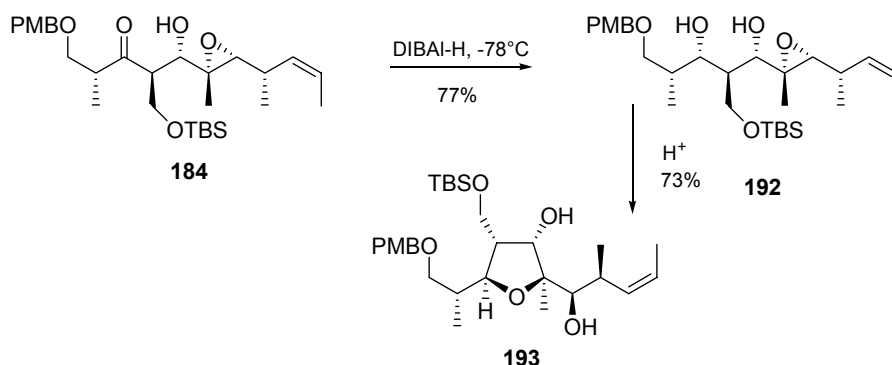
Die Verwendung von Zirkoniumtetrakisopropoxid anstelle von Titantetrakisopropoxid induziert ausschließlich Retroaldolprozesse und liefert kein Epoxid. Eine Umsetzung mit Vanadylacetoacetat und *tert*-Butylhydroperoxid^[74] führt nach sechs Stunden zu keiner beobachtbaren Reaktion.

5.4.3 Weiterführende Syntheseschritte mit dem Epoxid **184**

Der weitere Fortlauf der Synthese ist mit dem Epoxid **184** auf einem analogen Weg wie bisher beschrieben denkbar. Zunächst wird das β -Hydroxyketon **184** diastereoselektiv zum *syn*-Diol **192** reduziert. Als Reduktionsmittel ist DIBAL-H geeignet. Allerdings sind die Reaktionszeiten bei -78°C erheblich länger als im Falle des Hydroxyketons **176a**. In der Mehrzahl der durchgeführten Versuche bleibt der Umsatz auch unvollständig.

Ein großes Problem stellt die sehr hohe Säureempfindlichkeit des Diols **192** dar. Es ist nicht möglich, dieses durch säulenchromatographische Trennung als Reinsubstanz zu erhalten. Selbst bei Zusatz von Triethylamin zum Elutionsmittel findet auf Kieselgel anteilig eine säurekatalysierte Öffnung des Epoxides **192** statt. Diese Epoxidöffnung lässt sich mit einer katalytischen Menge PPTS sogar in wenigen Minuten quantitativ erreichen. Als Produkt dieser intramolekularen Epoxidöffnung entsteht das hochsubstituierte Tetrahydrofuran **193** (Schema 5.30).

5. Synthese des Aldehyds



Schema 5.30: Reduktion zum *syn*-Diol **192** und nachfolgende Epoxidöffnung

Die Leichtigkeit dieser Cyclisierung ist bereits von LOH zur Strukturaufklärung des Epoxides **98** genutzt worden (vergl. Schema 3.22).^[37a] Allerdings wird von LOH für das Tetrahydrofuran das C-18 Epimer *epi*-**193** postuliert. Anhand der aufgetretenen NOE-Kontakte erscheint jedoch die Strukturformel **193** plausibler. Der beobachtete Kontakt der C-30 Methylgruppe mit H-15 sollte nur für das 2,5-*cis*-Isomer **193** möglich sein (Abb. 5.2).

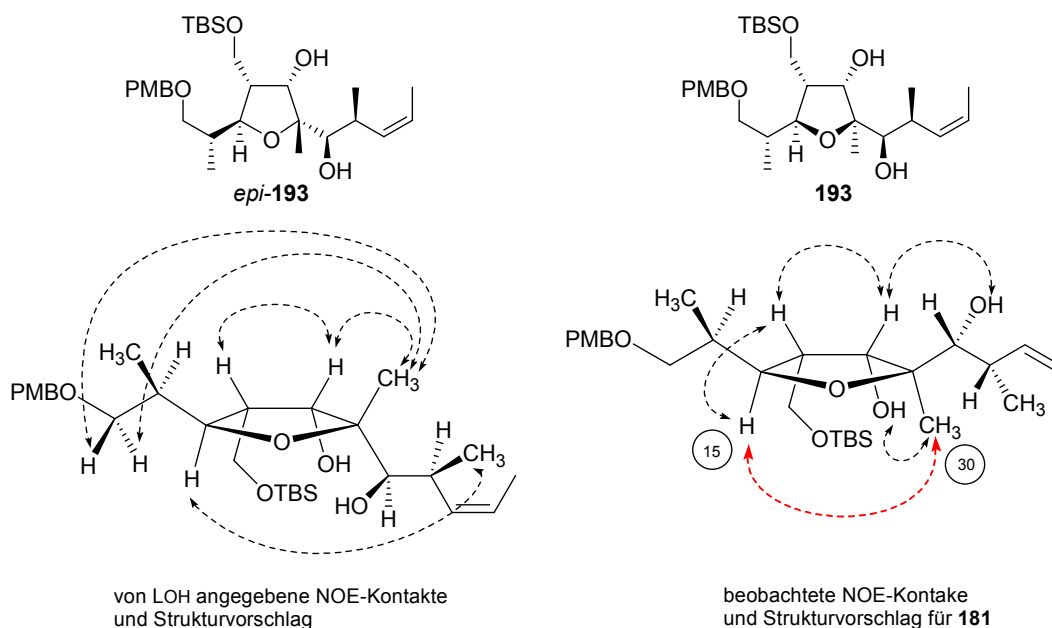


Abb. 5.2: Strukturinterpretation für **193** anhand von NOE-Kontakten

Der mechanistische Verlauf der säurekatalysierten Epoxidöffnung sollte einen S_N2 -artigen Charakter aufweisen, um die postulierte Konfiguration des Tetrahydrofurans **193** zu erklären. Die Protonierung des Epoxid-Sauerstoffatoms führt zu einer latenten Schwächung der C-18-O Bindung unter partieller Ausbildung eines tertiären Kations an C-18. Dieses wird durch die C-15 Hydroxygruppe unter Inversion

5. Synthese des Aldehyds

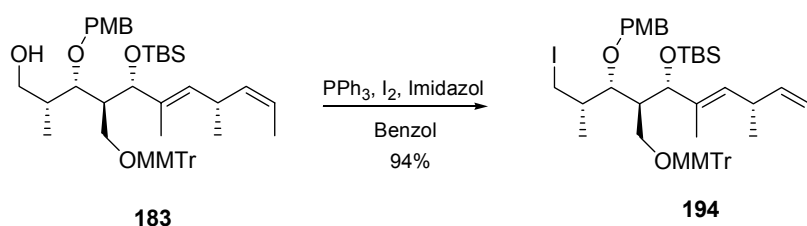
substituiert. Für die Bildung des Epimers *epi*-**193** müsste das Epoxid unter Retention an C-18 geöffnet werden. Ob die Substitution eines tertiären Epoxides unter Retention oder Inversion wahrscheinlicher ist, kann nicht endgültig beantwortet werden.

Die große Tendenz des Diols **192** zur Öffnung des Epoxides allein würde einer weiterführenden Synthese nicht vollkommen im Wege stehen. Bei der nachfolgenden Abspaltung des TBS-Ethers entstünde allerdings ein Triol, welches noch anfälliger gegen diese intramolekulare Epoxidöffnung sein sollte. Insbesondere die später erfolgende säurekatalysierte Detritylierung, verbunden mit den längeren Reaktionszeiten von 16 Stunden, sollte zu einer vollständigen intramolekularen Epoxidöffnung durch die C-29 Hydroxygruppe führen. Daher bietet diese Variante bei dem vorliegenden Schutzgruppenmuster wenig Aussicht auf Erfolg.

5.5 Entwicklung eines C-13/C-23 Alkylierungsmittels

Mit der geplanten Aldoladdition an den Aldehyd **27** wird das 3-Hydroxy-1,5-dicarbonyl-Substitutionsmuster von Tedanolid (**9**) etabliert. Daneben besteht parallel die Möglichkeit, durch Alkylierung des Methylketons **26** das 1,5-Dicarbonyl-Substitutionsmuster von 13-Deoxytedanolid (**10**) zu erhalten. Eine ähnliche Strategie ist von SMITH genutzt worden, allerdings ist hierbei das um ein Kohlenstoffatom kürzere Dithian **43** mit dem C-12/C-23 Iodid **29** alkyliert worden (vergl. Schema 3.5).^[14]

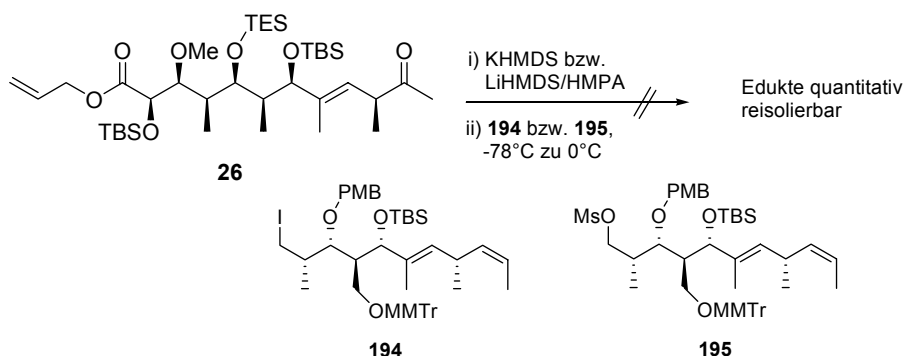
Das für die Alkylierung des Ketons **26** notwendige C-13 Iodid **194** ist in einem Schritt aus dem Alkohol **183** über eine MUKAIYAMA-Redoxkondensation zugänglich.^[75] Dazu wird der Alkohol **183** mit Triphenylphosphin, Iod und Imidazol als Base umgesetzt. Die Ausbeuten sind in der Regel sehr gut (Schema 5.31).



Schema 5.31: Darstellung des C-13 Iodids **194**

5. Synthese des Aldehyds

Die Versuche, das Enolat des Ketons **26** mit dem Iodid **194** zu alkylieren, sind jedoch nicht erfolgreich gewesen. Sowohl das Keton **26** als auch das Iodid **194** können hierbei nahezu quantitativ reisoliert werden. Ebenso verhält es sich mit dem aus dem Alkohol **183** darstellbaren Mesylat **195**. Mit diesem lässt sich ebenfalls keine Alkylierung erreichen (Schema 5.32).



Schema 5.32: Versuche zur Alkylierung des Ketons **26**

Ausschlaggebend für die nicht erfolgreiche Alkylierung mag die α -Methylverzweigung des Iodids **194** sein. In Kombination mit der ebenfalls reich verzweigten Hauptkette erinnert dieses Iodid **194** strukturell stark an ein Neopentylhalogenid.

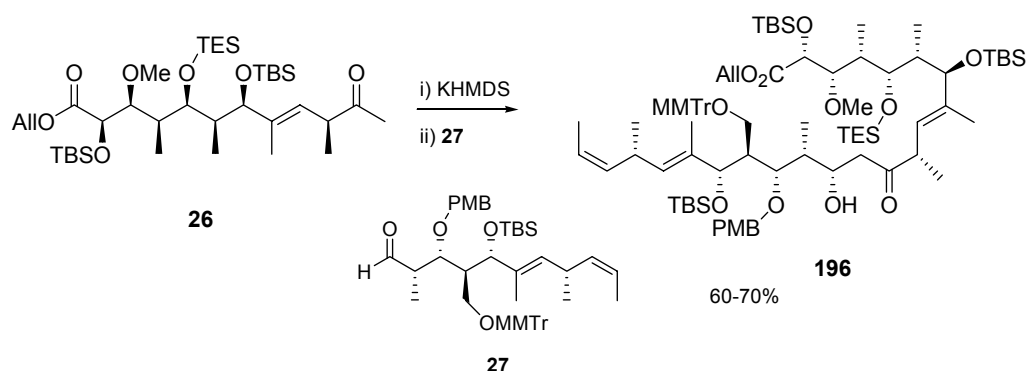
Obwohl es sich bei Neopentylhalogeniden um primäre Halogenide handelt, findet an ihnen nur schwierig eine S_N2 -Reaktion statt. Ursache hierfür ist die sehr große sterische Abschirmung des halogenierten Kohlenstoffatoms durch die drei Methylgruppen, so dass die Interaktion des Nucleophils mit dem σ^* -Orbital der Kohlenstoff-Halogen-Bindung unterdrückt wird.

Weiterhin ist bei dem vorliegenden Fall noch der sterische Anspruch des Keton-Enolates zu betrachten. So ist auch zu erklären, dass die als Konkurrenzreaktion denkbare basische Eliminierung von Iodwasserstoff aus **194** bzw. des Mesylates aus **195** selbst bei Raumtemperatur nicht erfolgt.

6. Weiterführende Syntheseschritte

6.1 Optimierung der Aldoladdition

Die Kupplung der Fragmente **26** und **27** ist unter den von HÄßFELD optimierten Reaktionsbedingungen durchgeführt worden.^[44] Die Enolisierung des Ketons **26** erfolgt mit KHMDS bei -78°C . Nachfolgend wird der Aldehyd **27** bei -78°C im Unterschuß zugegeben und die Reaktion nach 15-25 Minuten bei dieser Temperatur durch Zugabe gesättigter Ammoniumchloridlösung abgebrochen (Schema 6.1).



Schema 6.1: Aldoladdition zum Aufbau des C-1/C-23 Grundgerüsts

Die chromatographische Trennung des Produktgemisches ist schwierig. Das nichtumgesetzte Keton **26** läßt sich durch Verwendung eines sehr unpolaren Elutionsmittels reisolieren. Der Aldehyd **27** wird während der Reaktion vollständig konsumiert, wobei neben mehreren diastereomeren Aldolprodukten **196** jedoch ein weiteres, nicht identifiziertes Nebenprodukt entsteht. Dieses enthält fast alle charakteristischen ¹H-NMR-Signale von **27** mit Ausnahme des Aldehyd-Wasserstoffes. Eine Isolierung von NMR-spektroskopisch reinem Aldolprodukt **196** ist nur durch weiterführende HPLC-Reinigung möglich. Unter Verwendung einer reversed phase RP-18 HPLC-Säule und reinem Methanol als Elutionsmittel läßt sich das Aldolprodukt **196** neben einer Mischfraktion von bis zu drei anderen isomeren Aldolprodukten isolieren. Das Verhältnis der Nebenisomere zum Hauptisomer **196** schwankt hierbei von Reaktion zu Reaktion. Eine genaue Angabe des Verhältnisses anhand eines NMR ist aufgrund der Vielzahl überlappender Signale nicht möglich, im Chromatogramm überlagern sich die Peaks der Nebenisomere.

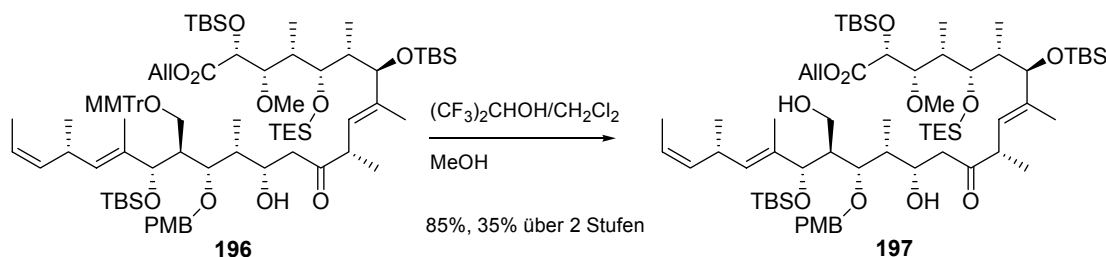
6. weiterführende Syntheseschritte

Als nächster Schritt ist die Schützung der C-13 Hydroxygruppe als TBS-Ether erforderlich. Die zunächst untersuchte Umsetzung des Aldolproduktes **196** mit einer älteren Charge TBS-Triflat und 2,6-Lutidin bei -78°C hat keine Reaktion ergeben, die langsame Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 0°C hat zu einer raschen Orangefärbung der Reaktionslösung, verbunden mit Retroaldolprozessen, geführt. Werden TBS-Triflat und 2,6-Lutidin vorgemischt und bei 0°C zugegeben, so färbt sich die Lösung langsam orange, wobei allerdings keine weitere Reaktion feststellbar ist bzw. Retroaldolprozesse einsetzen. Zu diesem Zeitpunkt der Synthese ist es nicht möglich gewesen, die C-13 Hydroxygruppe als Silylether zu schützen.

Die Tatsache, dass die C-13 Hydroxygruppe so schlecht in den TBS-Ether zu überführen ist, kann auf eine wirksame sterische Abschirmung hindeuten. So könnte die Unzugänglichkeit der C-13 Hydroxygruppe ausgenutzt werden und das C-13, C-29 Diol **197** als Lactonvorläufer verwendet werden. Durch die Wahl der Lactonisierungsmethode sollte es möglich sein, gezielt den primären C-29 Alkohol zu acylieren.

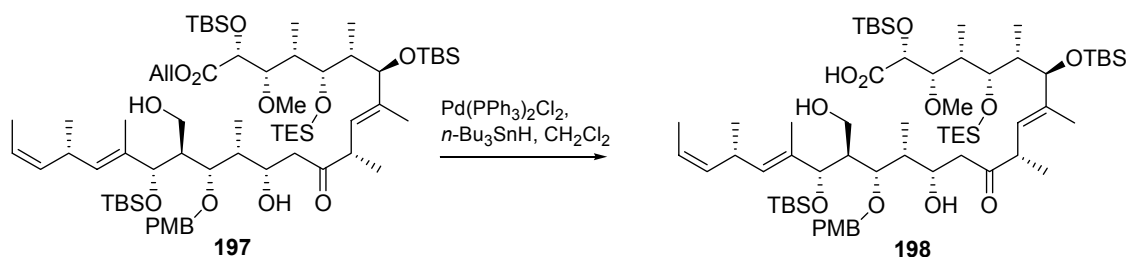
Dieser Strategie folgend wird zunächst die MMTr-Schutzgruppe entfernt. Die bereits an dem Testsubstrat **171** erfolgreich angewandte Methode der Kombination von Hexafluorisopropanol als schwacher Säure und Methanol als Abfangreagenz für das Tritylkation^[63] eignet sich ebenfalls sehr gut für das Aldolprodukt **196**. Zunächst wird das Aldolprodukt **196** in einem Gemisch aus Dichlormethan und Hexafluorisopropanol (1:1) gelöst, und nach fünf Minuten wird solange tropfenweise Methanol zugegeben, bis die orange Färbung fast verschwunden ist. Die Tritylentschützung ist nach 16 Stunden beendet. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass es genügt, von dem Isomerengemisch der Aldolprodukte **196** auszugehen, da sich die diastereomeren Diole **197** chromatographisch sehr gut trennen lassen. Die Ausbeute auf alle Isomere **197** bezogen beträgt 85%, womit das Diol **197** ausgehend von dem Aldehyd **27** über zwei Stufen mit 35% Ausbeute erhalten wird (Schema 6.2).

6. weiterführende Syntheseschritte



Schema 6.2: selektive Spaltung des MMTr-Ethers

Die Spaltung des Allylesters erfolgt durch Palladium(0)-Katalyse unter Einsatz von Tri-*n*-butylzinnhydrid.^[15,76] Als Palladiumquelle kann $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ verwendet werden, dieses wird *in situ* zu Palladium(0) reduziert. Ebenfalls wird das während der Esterspaltung gebildete η^3 -Allylpalladium-Kation reduziert und Palladium(0) regeneriert. Die Reaktionsgeschwindigkeit hängt stark von der Qualität des Tri-*n*-butylzinnhydrid ab. Bei einwandfreier Qualität findet die Reduktion von Palladium(II) zu Palladium(0) innerhalb weniger Minuten statt, erkennbar an dem Farbumschlag von gelb zu rotbraun. Zur vollständigen Allylesterspaltung sind fünf bis sechs Äquivalente Tri-*n*-butylzinnhydrid notwendig, bei geringerer Qualität sind weitaus größere Mengen notwendig, und die Reaktion verläuft sehr langsam über Nacht (Schema 6.3).



Schema 6.3: Palladium-katalysierte Spaltung des Allylesters

Eine weitere, oft angewandte Methode ist die Zugabe eines Nucleophils wie z. B. Morpholin, Anilin oder Dimedon anstelle von Tri-*n*-butylzinnhydrid.^[77] Diese Nucleophile haben die Aufgabe, aus dem während der Spaltung des Esters **197** gebildeten η^3 -Allylpalladium-Kation den Allylrest aufzunehmen und gleichzeitig Palladium(0) zu regenerieren. Obgleich keine Bestimmung der Ausbeute durch Chromatographie durchgeführt worden ist, haben die zwei untersuchten Alternativmethoden des Zusatzes von Morpholin und Dimedon nicht den glatten Reaktionsverlauf gezeigt, wie er bei Verwendung von Tri-*n*-butylzinnhydrid zu beobachteten ist.

6. weiterführende Syntheseschritte

Eine chromatographische Reinigung der Dihydroxysäure **198** wird durch ihre schlechten Laufeigenschaften erschwert. Es ist daher einfacher, die Dihydroxysäure **198** nach Aufarbeitung direkt weiter einzusetzen.

6.2 Evaluierung verschiedener Macrolactonisierungsmethoden

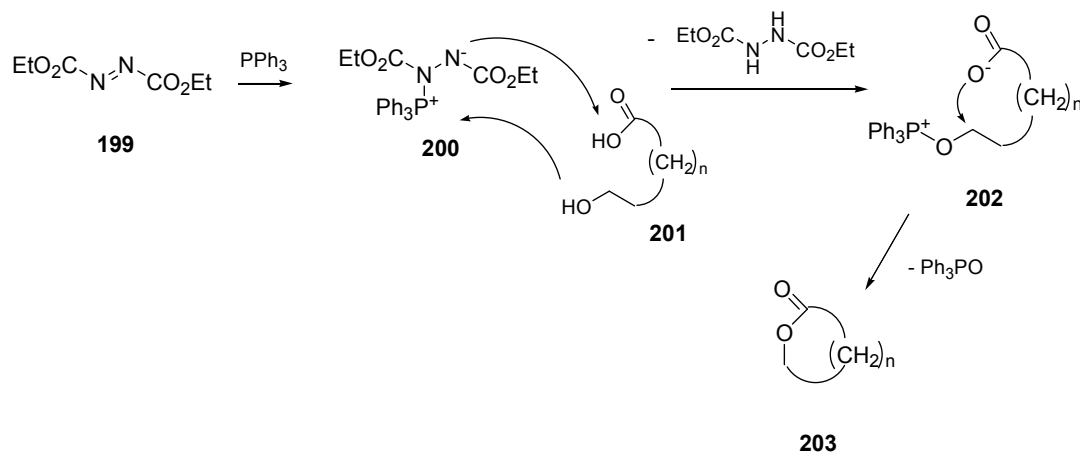
Sowohl in den Totalsynthesen von 13-Deoxytedanolid (**10**) von SMITH^[14] als auch von ROUSH^[15] ist die Lactonisierung unter YAMAGUCHI-Bedingungen erzielt worden. Die von ROUSH durchgeführte Lactonisierung der Dihydroxysäure **62** hat allerdings ein Gemisch beider Macrolactone ergeben, und für die nach der Deoxygenierung letztlich erfolgreiche Lactonisierung der Hydroxysäure beträgt die Ausbeute lediglich 35% (vergl. Schemata 3.10 und 3.11).

6.2.1 MITSUNOBU-Lactonisierung

Die Anwendung der MITSUNOBU-Lactonisierung^[51,78] als OH-aktivierende Methode hat den Vorteil, dass kein nucleophiler Angriff am Carboxyl-Kohlenstoff erfolgen muss. Dadurch, dass ein Sauerstoffatom der Carboxylgruppe als Nucleophil fungiert, ist das reaktive Zentrum um eine Bindung von dem Carboxylkohlenstoffatom entfernt und damit freier zugänglich, so dass auch sterisch stärker gehinderte Säuren verestert werden können. Zunächst wird aus Triphenylphosphin und dem Azoester **199** das Addukt **200** erzeugt, in welchem der Phosphor positiv polarisiert vorliegt. Nachfolgend findet eine nucleophile Substitution durch den freien Alkohol der Hydroxysäure **201** am Phosphor statt, wobei das Anion des Hydrazoester-Adduktes **200** die Carbonsäure deprotoniert. Dieses Triphenylphosphoxoniumion **202** ist eine gute Fluchtgruppe und wird leicht durch das Carboxylation in einer S_N2-Reaktion unter Bildung des Lactons **203** substituiert. Entscheidend für das Gelingen der Substitution ist die Deprotonierbarkeit der Carbonsäure oder einer vergleichbaren funktionellen Gruppe durch das Anion des Hydrazoesters. Entsprechend ihres pK_s-Wertes sind hierfür neben Carbonsäuren in erster Linie Thiole und Phenole acide genug. Für Macrocyklisierungen ist weiterhin von Vorteil, dass in stark verdünnten Lösungen die elektrostatische Assistenz des Phosponiumions und des Carboxylations eine räumliche Annäherung beider reaktiver Zentren begünstigt.

6. weiterführende Syntheseschritte

Zu beachten ist allerdings, dass die Veresterung unter Inversion des OH-tragenden Stereozentrums erfolgt. Für die primäre C-29 Hydroxygruppe von **198** hat das jedoch keine Auswirkungen (Schema 6.4).



Schema 6.4: mechanistischer Ablauf der MITSUNOBU-Lactonisierung

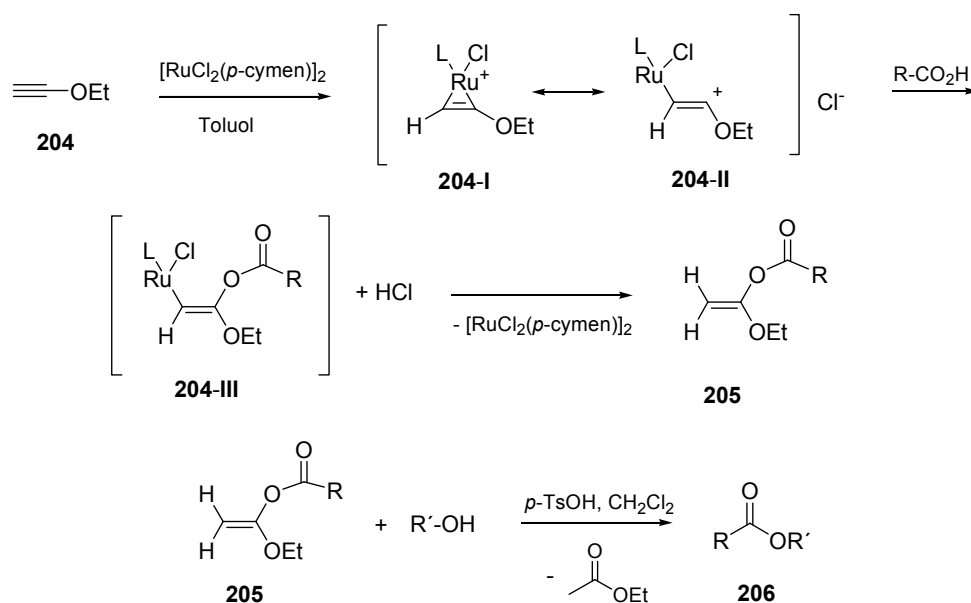
Bei Anwendung des MITSUNOBU-Protokolls auf die Dihydroxysäure **198** ist allerdings kein Cyclisierungsprodukt erhalten worden. Das Edukt wird nach einiger Zeit vollständig konsumiert, wobei ausschließlich sehr polare Nebenprodukte gebildet werden. Die Ursache dieses Verhalten lässt sich dahingehend deuten, dass für die Reaktion große Überschüsse an Triphenylphosphin und dem Azoester **199** notwendig sind. Selbst wenn der erste Schritt aus Aktivierung des primären Alkohols und Cyclisierung erfolgreich abläuft, so besitzt das Lacton noch eine weitere freie Hydroxygruppe. Diese wird in gleicher Weise durch überschüssiges Reagenz erneut in das Phosphoxoniumion überführt werden, nur dass nachfolgend keine zweite Carboxylgruppe vorhanden ist, um die Substitution herbeizuführen. So bliebe das ionische Intermediat erhalten, was den hohen Anteil stark polarer Substanzen erklären könnte.

6.2.2 TROST-KITA-Lactonisierung

Eine andere Methode zur Acylierung von Alkoholen besteht darin, die freie Carbonsäure zunächst in einen Aktivester zu überführen. Besonders geeignet sind hierfür 1-Ethoxyvinylester, welche sich durch eine Ruthenium-katalysierte Addition einer Carbonsäure an Ethoxyacetylen (**204**) einfach darstellen lassen.^[79] Als

6. weiterführende Syntheseschritte

effizientester Katalysator hat sich hierfür $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})]_2$ erwiesen. Der Rutheniumkatalysator koordiniert zunächst an die Dreifachbindung von **204**, nachfolgend öffnet sich das Ruthenacyclopropen **204-I** zu einem 2-Ruthenium-vinylether-Kation **204-II**, welches von der Carbonsäure abgefangen wird. Der Vinylester **205** braucht nicht isoliert zu werden, sondern kann direkt nach dem Wechsel des Lösungsmittels säurekatalysiert mit Aminen oder Alkoholen umgesetzt werden. Neben dem gewünschten Ester **205** entsteht als weiteres Produkt Essigsäureethylester (Schema 6.5).



Schema 6.5: Mechanismus der KITA-TROST-Veresterung

Die durchgeführten Versuche, die Dihydroxysäure **198** auf analogem Wege in den Ethoxyvinylester zu überführen, haben jedoch zu keinem Erfolg geführt.

6.2.3 YAMAGUCHI-Lactonisierung

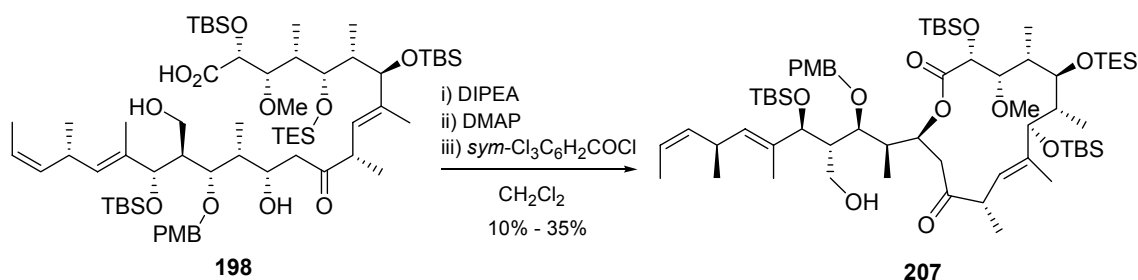
Die YAMAGUCHI-Lactonisierung^[23,78] kann hinsichtlich ihres Ablaufes als klassische Variante einer Acyl-Aktivierung betrachtet werden. Hierbei wird die Säure bzw. im Falle einer Lactonisierung die Hydroxysäure mit *sym*-Trichlorbenzoylchlorid, DMAP und HÜNIG-Base zunächst in das gemischte Anhydrid überführt. Dieses gemischte Anhydrid, welches in einigen Fällen substantiell isolierbar ist, wird nachfolgend von der freien Hydroxygruppe nucleophil angegriffen. Dabei ist entscheidend, dass der Trichlorbenzoylrest eine bessere Fluchtgruppe ist, so dass der nucleophile Angriff

6. weiterführende Syntheseschritte

hauptsächlich am Carboxylkohlenstoff der Hydroxysäure erfolgt. Eine unerwünschte Nebenreaktion kann dann eintreten, wenn der zu acylierende Alkohol sterisch kaum gehindert ist. Dann kann neben der Bildung des gemischten Anhydrids ebenfalls eine Acylierung des Alkohols zum Trichlorbenzoesäureester stattfinden, welcher nicht cyclisieren kann.

Generell bietet die YAMAGUCHI-Lactonisierung bei Polyhydroxysäuren eine sehr gute Differenzierung der einzelnen Hydroxygruppen unter Acylierung des am wenigsten gehinderten Alkohols. Um die Bildung von Macrodioliden zu vermeiden, wird meist unter Hochverdünnungs- bzw. pseudo-Hochverdünnungsbedingungen gearbeitet. Bei der letzteren Methode wird das Cyclisierungsreagenz bereits stark verdünnt vorgelegt und nachfolgend die Hydroxysäure sehr langsam zugegeben, so dass die Konzentration der Hydroxysäure quasi-stationär auf einem sehr geringen Niveau gehalten wird. Dadurch werden unerwünschte Dimerisierungs- bzw. Oligomerisierungsprozesse zurückgedrängt.

Die YAMAGUCHI-Lactonisierung der Dihydroxysäure **198** erfolgt unter analogen Bedingungen zu den von ROUSH verwendeten. Die nach der Allylesterspaltung erhaltene Säure **198** wird ohne Reinigung in stark verdünnter Lösung mit HÜNIG-Base, DMAP und *sym*-Trichlorbenzoylchlorid versetzt. Nach wenigen Minuten ist das gesamte Edukt konsumiert. Das zunächst gebildete gemischte Anhydrid reagiert nachfolgend langsam zu einem Macrolacton **207** und weiteren, nicht näher charakterisierten Produkten (Schema 6.6).



Schema 6.6: YAMAGUCHI-Lactonisierung der Säure **198**

Die Ausbeute des Macrolactons **207** schwankt jedoch in Bereichen von 10% bis 35% und ist stark von der Lagerungsdauer der Dihydroxysäure **198** abhängig. Direkt nach der Allylesterspaltung eingesetzte Säure **198** ergibt die besten Ausbeuten. Wird die

6. weiterführende Syntheseschritte

Säure **198** aber über einige Stunden selbst in verdünnter Lösung gelagert, sinken die Ausbeuten des Macrolactons **207** stark ab.

Für die Aufklärung der Ringgröße des Macrolactons **207** eignen sich NMR-spektroskopische Untersuchungen, insbesondere HMBC-Methoden. Auffällig ist die starke Tieffeldverschiebung von H-13 mit 5.71 ppm. Dieser Wert könnte für eine Acylierung der C-13 Hydroxygruppe sprechen, aber auch auf entschirmende Effekte, hervorgerufen durch die beiden flankierenden Carbonylgruppen, zurückzuführen sein. Eine eindeutige Zuordnung der Konnektivität sollte anhand von long range Kopplungen des C-1 Carboxylkohlenstoffatoms zu dem Wasserstoffatom des acylierten Alkohols möglich sein. Speziell bei dem Macrolacton **207** versagt diese Zuordnungsmethode jedoch, da ausgehend von C-1 sowohl zu H-13 als auch zu H-29 keine HMBC-Kopplung sichtbar ist.

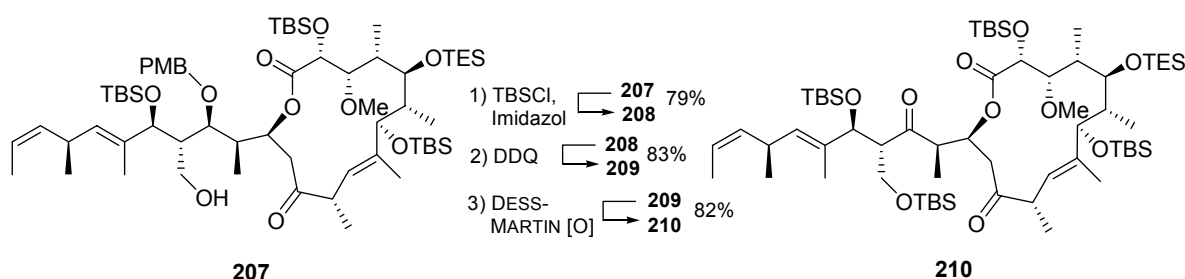
Damit bleibt an dieser Stelle die Frage nach der Ringgröße zunächst unbeantwortet. Es hat sich jedoch bei weiter fortgeschrittenen Syntheseintermediaten gezeigt, dass bei dieser Cyclisierung ausschließlich das falsche, 14-gliedrige Macrolacton entstanden ist. Dieses Ergebnis ist insofern überraschend, da ausschließlich der sekundäre C-13 Alkohol acyliert worden ist und nicht der primäre C-29 Alkohol. Bei der von ROUSH durchgeführten Cyclisierung der C-15 epimeren Dihydroxysäure **62** ist jedoch ebenfalls ein Gemisch beider Macrolactone **63** und **64** entstanden, in welchem das 14-gliedrige Lacton **63** mit einem Verhältnis von 2:1 überwiegt.

Diese ungewöhnliche Bevorzugung des sekundären C-13 Alkohols kann darauf basieren, dass die konformative Struktur der Kohlenstoffkette eine räumliche Annäherung der C-13 Hydroxygruppe und des gemischten Anhydrids erlaubt, während die C-29 Hydroxygruppe zu weit entfernt ist. Interessant wäre an dieser Stelle ein Vergleich, ob die Cyclisierung auch mit der C-13 Hydroxysäure, welche noch die C-29 Tritylschutzgruppe besitzt, funktioniert. Es wäre denkbar, dass erst die Abspaltung der voluminösen Tritylschutzgruppe eine Konformationsänderung der Hauptkette, verbunden mit der besseren Zugänglichkeit der C-13 Hydroxygruppe, hervorruft.

6.3 Weiterführende Synthese mit dem 14-gliedrigen Lacton

Da für das Lacton **207** zunächst noch keine Aussage über die Ringgröße getroffen werden konnte, ist die Synthese zunächst wie geplant fortgeführt worden. Der Annahme folgend, dass nach der erfolgreichen Cyclisierung zum 18-gliedrigen Macrolacton die veränderte Konformation des Lactons **207** eine bessere Zugänglichkeit der C-13 Hydroxygruppe ermöglichen könnte, ist erneut eine Silylierung untersucht worden.

Bereits der Einsatz von TBS-Chlorid und Imidazol in einer konzentrierten Lösung führt zu einem nahezu kompletten Umsatz zum vollständig geschützten Macrolacton. Im nachhinein untermauern diese relativ milden Reaktionsbedingungen auch die Vermutung, dass es sich bei dem zu schützenden Alkohol um den primären C-29 Alkohol gehandelt hat. Im Anschluß daran wird der C-15 PMB-Ether durch Oxidation mit DDQ gespalten. Diese Reaktion verläuft ebenfalls in guten Ausbeuten und guter Reproduzierbarkeit ohne erkennbare Bildung von Nebenprodukten ab. Die Oxidation der C-15 Hydroxygruppe gelingt mit DESS-MARTIN-Periodinan^[24] und führt zu dem gewünschten Diketon **210** (Schema 6.7).



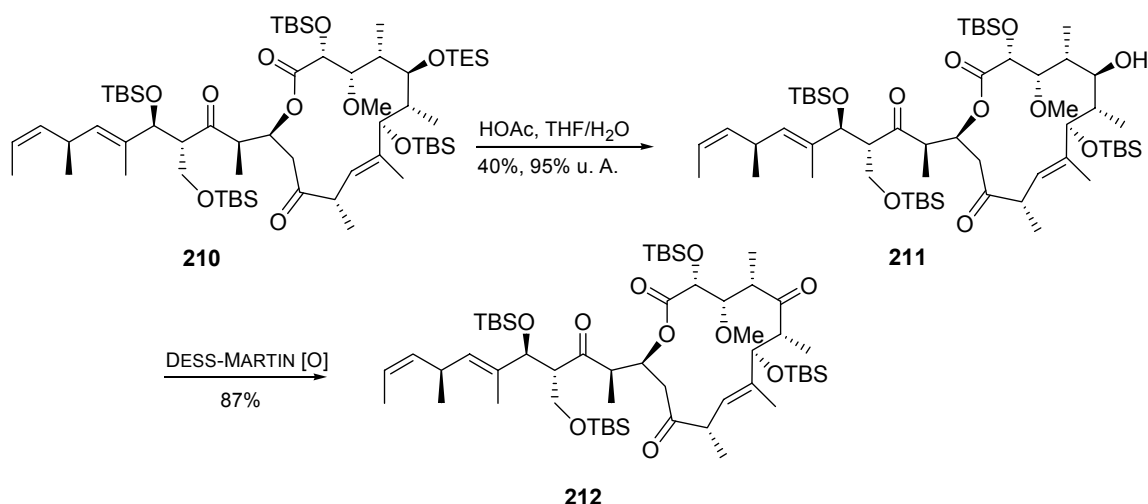
Schema 6.7: weiterführende Reaktionsschritte zum Diketon **210**

Die unterschiedliche Reaktivität von Trialkylsilylethern gegenüber sauren Abspaltungsbedingungen ist hauptsächlich durch die unterschiedliche Raumbesetzung der drei Alkylreste am Siliciumatom bedingt.^[80] So ist die sterische Abschirmung des Ethersauerstoffes in einem Triethylsilylether geringer als die in einem TBS-Ether, was sich in einer ca. 300-fach erhöhten Halbwertszeit des TBS-Ethers gegenüber sauren Entschützungsbedingungen widerspiegelt. Ein zweites wichtiges Faktum ist zusätzlich die räumliche Umgebung des Silylethers. Stark raumausfüllende Gruppen in der Nachbarschaft erhöhen die Stabilität gegenüber einer sauren Abspaltung.

6. weiterführende Syntheseschritte

Bei dem Substrat **210** ist ein sekundärer TES-Ether in Gegenwart von drei sekundären TBS-Ethern und einem primären TBS-Ether selektiv zu spalten. Dieses gelingt durch Einsatz von Essigsäure als schwacher BRØNSTED-Säure. Die speziell abgestimmten, schwach sauren Reaktionsbedingungen in Kombination mit einem Lösungsmittelgemisch aus THF/Wasser führen zu der Spaltung des C-5 TES-Ethers, während die drei sekundären TBS-Ether intakt bleiben. Problematisch ist in diesem Fall jedoch die geringe Löslichkeit des unpolaren Eduktes **210** in dem sehr polaren Solvens. Demgegenüber ist die Löslichkeit des Alkohols **211** bedeutend besser, so dass bei einer DC-Kontrolle ein höherer Umsatz vorgetäuscht wird. Erhöht man den Anteil des THF im Lösungsmittel, steigt die Löslichkeit des TES-Ethers **210**, jedoch wird die Dissoziation der Essigsäure zurückgedrängt und die Spaltung des TES-Ethers kommt zum Erliegen. Bei den langen Reaktionszeiten von drei bis vier Tagen findet ebenfalls eine merkliche Konkurrenzreaktion statt, welche sich in dem Erscheinen eines polareren Nebenproduktes äußert. Dabei könnte es sich um das C-29 TBS-entschützte Diol handeln. Die erzielte Ausbeute des C-15 Alkohols **211** von 40% ist hierbei akzeptabel, zumal ein Großteil des Eduktes **210** reisoliert werden kann.

Die nachfolgende Oxidation des C-5 Alkohols **211** zum Triketon **212** ist wie die vorhergehende Oxidation zum Diketon **210** mit DESS-MARTIN-Periodinan^[24] problemlos durchführbar (Schema 6.8).



Schema 6.8: Darstellung des Triketons **212**

Bei dem Triketon **212** ist es möglich gewesen, die Ringgröße des Macrolactons zu bestimmen. Durch Anwendung von HMBC-Methoden ist eine eindeutige Kopplung

6. weiterführende Syntheseschritte

von C-1 mit H-13 zu erkennen, während von beiden H-29 keine Kopplung zu C-1 ausgeht. Verbunden mit der sehr großen Tieffeldverschiebung von H-13 von 6.14 ppm spricht alles für das Vorliegen des falschen, 14-gliedrigen Macrolactons.

7. Abschluß der Totalsynthese

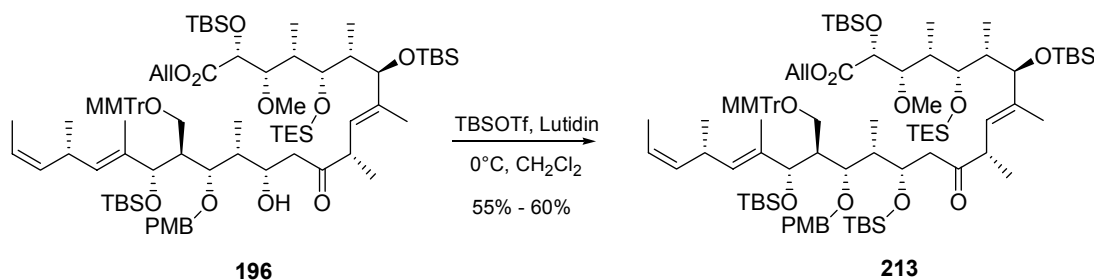
Da es durch Anwendung der YAMAGUCHI-Lactonisierung nicht möglich ist, aus der Dihydroxysäure **198** das 18-gliedrige Macrolacton zu erhalten, ist die zwingende Aufgabe gegeben, die C-13 Hydroxygruppe des Aldolprodukts **196** vor der Macrolactonisierung zu schützen.

7.1 Schützungsversuche des Aldolproduktes

Einen Weg, die C-13 Hydroxygruppe zu schützen, bietet die Oxidation des C-15 PMB-Ethers zum PMP-Acetal. Der Nutzen ist allerdings nur mittelfristig, da beide Alkohole später differenziert werden müssen. Eine reduktive Öffnung des PMP-Acetals scheidet aus, da hierbei alle anderen im Molekül vorhandenen Carbonylgruppe ebenfalls reduziert würden. Die alternative saure Hydrolyse des Acetals ergäbe zwei sekundäre Hydroxygruppen, von denen die C-13 Hydroxygruppe wieder selektiv geschützt werden müsste. Daher rückt auch diese Überlegung in den Hintergrund.

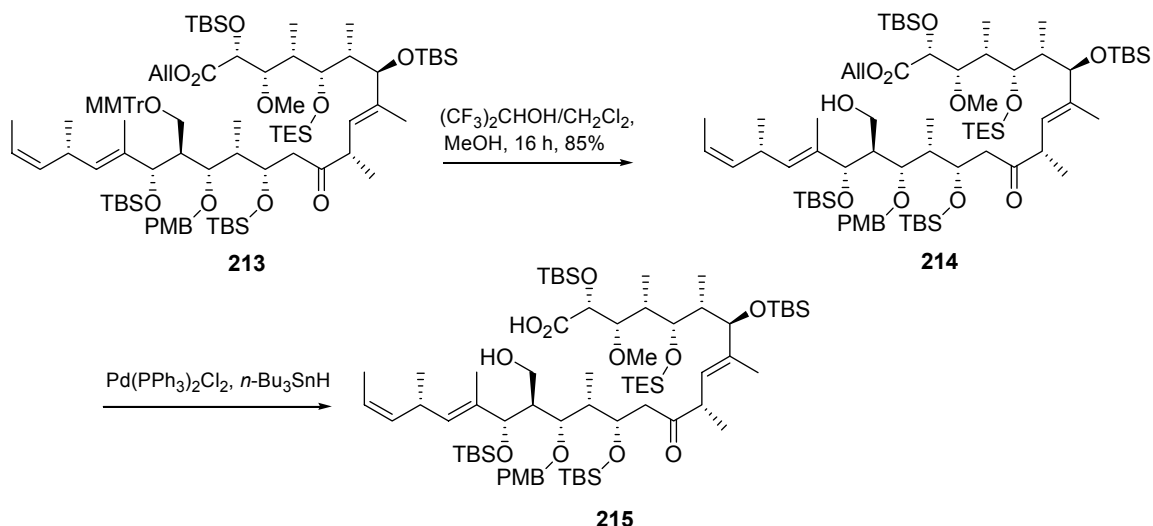
Glücklicherweise haben forcierte Untersuchungen zur Silylierung der C-13 Hydroxygruppe von **196** schließlich zu einem positiven Ergebnis geführt. Entscheidend für das Gelingen ist die Qualität des TBS-Triflates. Ein moderater Überschuß des Silyltriflates (drei bis vier Äquivalente) in Kombination mit einem großen Überschuß 2,6-Lutidin (zehn Äquivalente) ergibt das vollständig geschützte Aldolprodukt **213** in konstanten Ausbeuten von 55-60% (Schema 7.1). Sobald das Aldolprodukt **196** bei 0°C zu der Mischung beider Reagenzien gegeben wird, tritt rasch eine Orange-färbung auf. Diese Färbung scheint auf das Vorliegen des MMTr-Kations hinzuweisen. Ursache für die mäßige Ausbeute ist in erster Linie die konkurrierende Retroaldolreaktion. Ein Teil des Methylketons **26** läßt sich reisolieren, von dem entsprechenden Aldehyd-Äquivalent kann jedoch nichts zurückgewonnen werden. Alle Versuche, diese Retroaldolreaktion oder das Auftreten der orangen Färbung zu verhindern, haben keine Änderung bezüglich der Ausbeute ergeben. Bei -78°C findet keine Reaktion statt, beim sukzessiven Erwärmen setzt wieder die Orangefärbung ein.

7. Abschluss der Totalsynthese



Schema 7.1: Silylierung des Aldolproduktes **197**

Die nachfolgende Spaltung des Tritylethers **213** ist analog zu der des Aldolproduktes **196** und in vergleichbaren Ausbeuten und Reaktionszeiten möglich. Die Überführung des Hydroxyesters **214** in die Säure **215** erfolgt nach dem gleichen Verfahren wie für den Ester **197**. Bei Verwendung von Tri-*n*-butylzinnhydrid ist die Reaktion nach wenigen Minuten beendet, eine Reinigung der Hydroxysäure **215** ist nicht erforderlich (Schema 7.2)



Schema 7.2: Darstellung der Hydroxysäure **215**

Ein Problem dieses Syntheseabschnittes liegt in der schlechten Separationsmöglichkeit der Diastereomeren von **213**. Das aus der Aldoladdition resultierende Diastereomergemisch variiert von Reaktion zu Reaktion, und das säulenchromatographisch abtrennbare Hauptisomer **196** ist meist noch verunreinigt. In der bisherigen Synthese sind die Diastereomeren auf der Stufe des Diols **197** leicht zu trennen gewesen. Die in der modifizierten Syntheseroute zusätzlich eingeführte Silylschutzgruppe erniedrigt jedoch die Polarität so weit, dass sowohl auf der Stufe des TBS-geschützten Aldolproduktes **213** als auch auf der des detritylierten Alkohols **214** durch Säulenchromatographie keine Trennung der Diastereomeren möglich gewesen

7. Abschluss der Totalsynthese

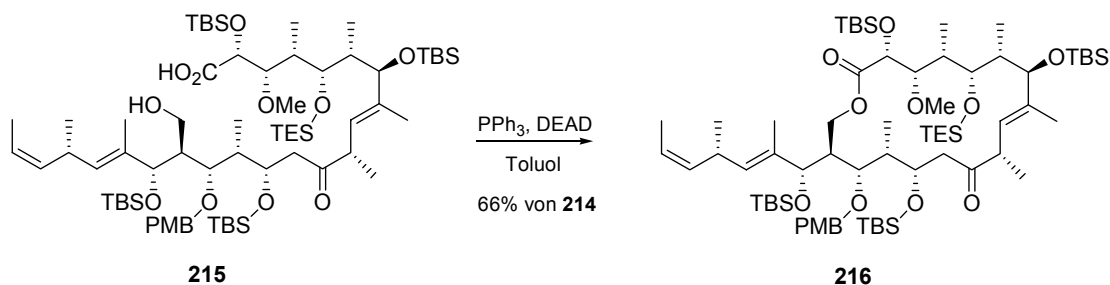
ist. Eine Reinigung des Tritylethers **213** durch HPLC ist bei Verwendung von Methanol als Elutionsmittel nicht mehr möglich, da durch die sehr geringe Polarität von **213** bedingt die Retentionszeiten viel zu lang werden. Nach Abspaltung der Tritylschutzgruppe ändert sich die Polarität kaum, zudem ist bei einer HPLC-Reinigung die Detektion der Verbindung durch die signifikant erniedrigte UV-Absorption erschwert. Die einzige Variante zur Trennung besteht darin, das Aldolprodukt **196** präparativ über HPLC zu reinigen. Die geringen Ausbeuten von 55%-60% für den nächsten Reaktionsschritt lassen dieses Verfahren allerdings wieder ineffektiv erscheinen.

7.2 Macrolactonisierung der Hydroxysäure

Da für die YAMAGUCHI-Lactonisierung^[23] bereits die meisten Erfahrungswerte vorgelegen haben, ist diese Methode zuerst auf das neue Substrat **215** angewandt worden. Wird die Hydroxysäure **215** unter analogen Reaktionsbedingungen wie **198** mit HÜNIG-Base, DMAP und *sym*-Trichlorbenzoylchlorid umgesetzt, findet jedoch keine Macrolactonisierung statt. Durch Reaktionsverfolgung anhand DC ist eine Konsumtion der Säure **215** festzustellen. Das nachfolgend chromatographisch isolierte Produkt dieser Umsetzung weist im ¹H-NMR-Spektrum zusätzlich zu den bekannten Signalen ein Singulett der Intensität zwei im aromatischen Bereich auf. Das spricht dafür, dass das gebildete Produkt entweder das gemischte Anhydrid ist, welches aus unbekanntem Gründen auch bei langen Reaktionszeiten keine Lactonisierung eingeht, oder aber der Trichlorbenzoesäureester des primären Alkohols ist.

Als letztlich sehr effiziente Methode zur Cyclisierung von **215** hat sich die MITSUNOBU-Lactonisierung^[51] herausgestellt. Wird die Hydroxysäure **215** zu einer Lösung des Azoesters **199** und Triphenylphosphin gegeben, so findet sehr schnell ein vollständiger Umsatz des Eduktes **215** zum Macrolacton **216** statt. Notwendig ist jedoch ein großer Reagenzüberschuß von jeweils zehn Äquivalenten. Die Ausbeuten der MITSUNOBU-Lactonisierung sind mit 66%, ausgehend von dem C-29 entschützten Ester **214**, bedeutend besser und auch reproduzierbarer als im Falle der YAMAGUCHI-Lactonisierung der Dihydroxysäure **198** (Schema 7.3).

7. Abschluss der Totalsynthese



Schema 7.3: MITSUNOBU-Lactonisierung der Hydroxysäure **215**

Für das Macrolacton **216** ist es möglich, noch aus der Aldoladdition stammende Minder mengen-Diastereomere abzutrennen. Dies lässt sich durch Verwendung von Hexan/Dichlormethan als Elutionsmittel erreichen, mit Hexan/Ethylacetat ist keine Trennung zu erzielen. Daher gewinnt dieser Syntheseweg wieder an Attraktivität, können doch präparative HPLC-Trennungen nach der Aldoladdition vermieden werden.

7.3 Synthese des Triketons

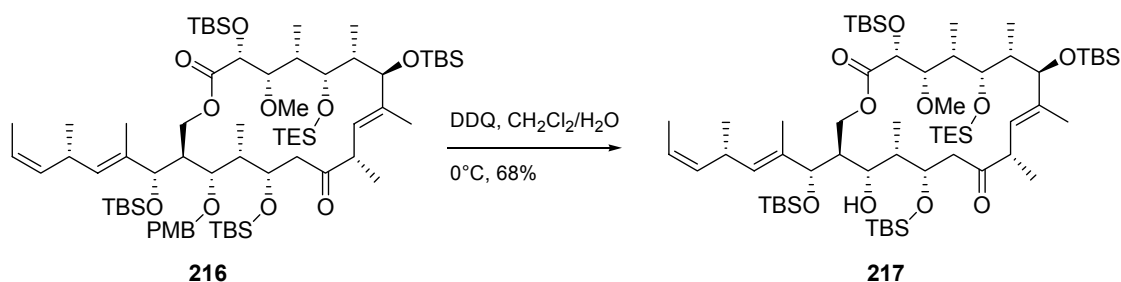
Die nachfolgende Sequenz beinhaltet die schrittweise Abspaltung der Schutzgruppen an C-15 und C-5 sowie die Oxidation zum Triketon. In Analogie zu der bei dem 14-gliedrigen Macrolacton erfolgreichen Reihenfolge ist zunächst die oxidative Spaltung des C-15 PMB-Ethers untersucht worden.

Wird der PMB-Ether **216** in einem Dichlormethan/Wasser-Gemisch bei 0°C mit DDQ umgesetzt, so findet zunächst eine Oxidation des PMB-Ethers statt. Der Umsatz ist allerdings bei einem 1.2-fachen Überschuss an DDQ unvollständig. Die weitere Zugabe von DDQ führt zur vollständigen Konsumption des Eduktes **216**, jedoch scheint der bereits entschützte Alkohol **217** bei zu hohen Konzentrationen an DDQ verstärkt zu undefinierten Produkten weiterzureagieren. Werden von Anfang an zwei Äquivalente DDQ zugegeben, so wird das Edukt **216** vollständig umgesetzt, die Ausbeute des PMB-entschützten Alkohols **217** ist allerdings mit 50% bis 60% nur mäßig. Eine Reaktionskontrolle durch DC ist erst bei Verwendung von Hexan/Dichlormethan als Lösungsmittel anstelle von Hexan/Ethylacetat möglich.

7. Abschluss der Totalsynthese

Generell ist für die chromatographische Reinigung der sehr unpolaren Macrolactone **216** und **217** Hexan/Dichlormethan als Elutionsmittel besser geeignet als Hexan/ Ethylacetat.

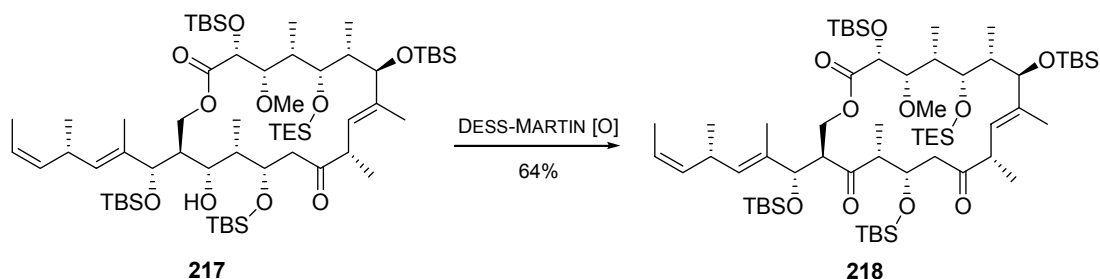
Die letztendlich praktikabelste Durchführung besteht aus der anfänglichen Zugabe von 1.5 Äquivalenten DDQ und, sobald eine Konstanz des Umsatzes erreicht ist, der weiteren portionsweisen Zugabe von 0.5 Äquivalenten DDQ, bis der PMB-Ether **216** vollständig konsumiert worden ist. Die maximal erreichten Ausbeuten betragen 68%, sind jedoch konstant und reproduzierbar (Schema 7.4).



Schema 7.4: oxidative Spaltung des PMB-Ethers **216**

Eine alternative Methode zur oxidativen Spaltung von PMB-Ethern ist der Einsatz von Cerammoniumnitrat (CAN). Auf das vorliegende Substrat **216** angewandt führt dieses Oxidationsmittel jedoch zu einer kompletten Zersetzung des Eduktes **216**.

Die nachfolgende Oxidation des C-15 Alkohols **217** zum Diketon **218** bereitet ebenfalls Schwierigkeiten. Wird DESS-MARTIN-Periodinan^[24] als Oxidans verwendet, sind sehr hohe Überschüsse von 30-40 Äquivalenten und längere Reaktionszeiten von ca. sechs Stunden notwendig. Die erzielten Ausbeuten betragen durchschnittlich 65% (Schema 7.5).



Schema 7.5: Oxidation zum Diketon **218**

7. Abschluss der Totalsynthese

Verglichen mit den Ausbeuten der äquivalenten Sequenz bei dem 14-gliedrigen Lacton fällt auf, dass bei dem 18-gliedrigen Lacton **217** die Ausbeuten erheblich schlechter und die Reaktionszeiten länger sind. Offenbar ist in diesem Lacton **217** die C-15 Hydroxygruppe durch die beiden benachbarten TBS-Ether stark abgeschirmt. Anhand des ^{13}C -NMR-Spektrums von **217** kann jedoch das Vorliegen eines Halbacetales, wie es in der Synthese von ROUSH beschrieben worden ist,^[30] ausgeschlossen werden. Der langsame Verlauf der Oxidation und die erforderliche hohe Konzentration an DESS-MARTIN-Reagenz^[24] scheinen hauptsächlich auf der sterischen Abschirmung der C-15 Hydroxygruppe zu beruhen.

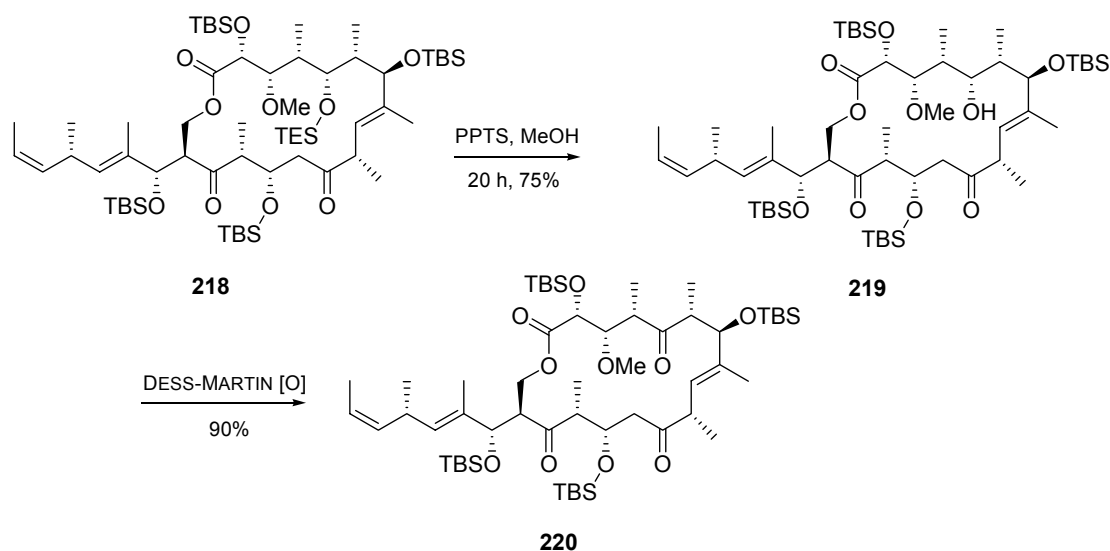
Als alternatives Oxidationsmittel ist PCC untersucht worden.^[81] Dieses führt jedoch nach kurzer Zeit zur Zersetzung des Eduktes **217**. Die SWERN-Oxidation,^[54] bei sehr kleinen Ansatzgrößen ohnehin schwierig durchzuführen, hat bei -78°C keine Reaktion ergeben.

Die für das 14-gliedrige Macrolacton **210** erprobten Bedingungen zur selektiven Abspaltung des C-5 TES-Ethers sind ebenfalls nicht auf das 18-gliedrige Lacton **218** übertragbar. Das Lösungsmittelgemisch aus Essigsäure/THF/Wasser (3.5:3.5:1) führt selbst nach fünf Tagen zu keiner erkennbaren Reaktion. Daher sind einige stärker acidere Halogenessigsäuren wie Trifluoressigsäure,^[82] Trichloressigsäure und Monochloressigsäure in analogen Mischungsverhältnissen mit THF/Wasser untersucht worden. In allen Fällen setzt eine Reaktion ein, wobei jedoch eine ganze Reihe an Zwischenprodukten durchlaufen wird und sich kein stationärer Zustand einstellt. Die Bildungsgeschwindigkeit dieser Zwischenprodukte schwankt von Reaktion zu Reaktion stark, und nach LC-MS-Analysen zu urteilen, stellt keines davon das TES-entschützte Produkt **219** dar.

Neben den häufig benutzten Abspaltungsbedingungen mit Essigsäure bzw. einer Halogenessigsäure in THF/Wasser wird oftmals die Verwendung von PPTS in Methanol beschrieben.^[83] Diese Methode hat schließlich zu dem gewünschten Erfolg geführt. Die Spaltung des TES-Ethers erfolgt innerhalb von 20 Stunden und verläuft ohne erkennbare Bildung von Nebenprodukten. Zudem ist die Löslichkeit des Diketons **218** in Methanol bedeutend besser als in dem zuvor verwendeten Gemisch. Die erreichten Ausbeuten von 75% sind konstant. Die abschließende Oxidation des Alkohols **219** zum Triketon **220** ist durch Verwendung von DESS-MARTIN-Periodinan^[24] ohne Schwierigkeiten zu erreichen. Hierfür genügt ein geringer

7. Abschluss der Totalsynthese

Überschuß an Reagenz, und die Reaktionszeiten liegen mit 30 Minuten bis einer Stunde im Rahmen des üblichen (Schema 7.6).



Schema 7.6: selektive TES-Entschützung und Oxidation zum Triketon **220**

Mit der Darstellung des Triketons **220** konnte ein wichtiger Syntheseabschnitt erfolgreich abgeschlossen werden. Vor allen Dingen die für das Scheitern der Totalsynthese von ROUSH verantwortliche Hemiacetalbildung ist nicht beobachtet worden. Ursache dafür kann die zu dem entsprechenden ROUSH-Fragment **65** entgegengesetzte (15*S*)-Konfiguration von **217** sein.

Nachteilig sind die mäßigen Ausbeuten von jeweils ca. 65% für die oxidative Spaltung des PMB-Ethers **216** und die Oxidation zum Diketon **218**. Es wäre daher vorteilhaft, eine Variation dieser Reihenfolge zu untersuchen, d. h. zuerst den C-5 TES-Ether zu entfernen und nach der Oxidation zum C-5 Keton den C-15 PMB-Ether zu spalten. Vielleicht wäre es auch effektiver, zuerst beide Schutzgruppen abzuspalten und nachfolgend beide Alkohole in einem Schritt zum Triketon **220** zu oxidieren.

7.4 Abschluß der Totalsynthese von Tedanolid (**9**)

Mit der Synthese des Triketons **220** ist das komplette Oxidations- bzw. Substitutionsmuster von Tedanolid (**9**) etabliert worden. Für die globale TBS-Entschützung stehen prinzipiell drei verschiedene Wege offen. Die Abspaltung

7. Abschluss der Totalsynthese

von TBS-Schutzgruppen durch Verwendung von LEWIS-Säuren erscheint bei dem hochfunktionalisierten Oxygenierungsmuster von **220** wenig aussichtsreich. Dabei sei nur auf die fehlgeschlagenen Versuche zur Spaltung des MEM-Ethers **168** mit Hilfe von LEWIS-Säuren verwiesen.

Der Erfolg der durch BRØNSTED-Säuren bewirkten TBS-Abspaltung ist sehr stark von dem vorliegenden Substrat abhängig. Bei Gegenwart von PPTS in Methanol haben sich die vier TBS-Ether als völlig stabil erwiesen. Stärker saure Bedingungen erhöhen wieder die stets latente Gefahr, dass die nach der Entschützung vorliegenden β -Hydroxycarbonyl-Struktur motive Retroaldolprozessen unterliegen.

Von den fluoridinduzierten Desilylierungsmethoden erscheinen aus vorher genannten Gründen solche, welche in einem zu stark basischen Milieu ablaufen, unvorteilhaft. Insbesondere TBAF ist für einige Anwendungen zu basisch. Ebenso ist ungepufferter Fluorwasserstoff in manchen Fällen zu acide. Eine Reihe sehr milder Reagenzien repräsentieren die verschiedenen Komplexe von Fluorwasserstoff mit Aminbasen, wie z. B. Pyridin oder Triethylamin.^[84] In diesen wird die Acidität des Fluorwasserstoffs durch die Base des Komplexes genügend gepuffert, mitunter wird zur weiteren Abpufferung während der Reaktion zusätzlich das jeweilige Amin zugesetzt.

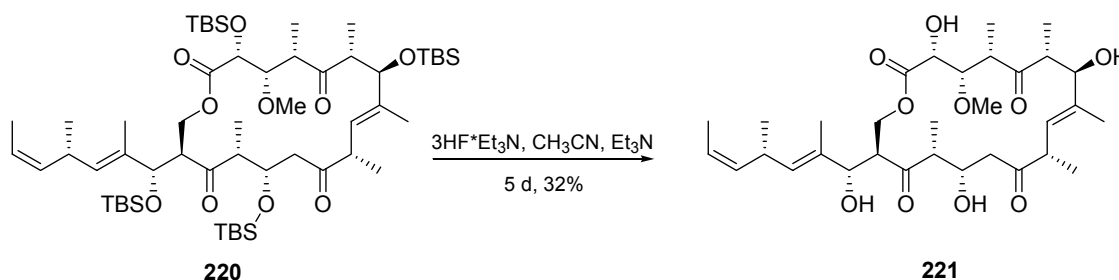
Herauszuheben ist an dieser Stelle der Komplex $3\text{HF}\cdot\text{Et}_3\text{N}$. Der Gehalt an freiem Fluorwasserstoff ist so niedrig, dass dieser Komplex sogar einige Zeit in Glasgefäßen aufbewahrt werden kann, ohne dass diese angegriffen werden. Im abschließenden Schritt der Totalsynthese von 13-Deoxytedanolid (**10**) ist dieses Reagenz von ROUSH^[15] mit Erfolg angewandt worden. Daher bietet der Einsatz dieses Komplexes zur Entschützung des Triketons **220** gute Voraussetzungen.

Die Lösung des Triketons **220** in Acetonitril wird mit $3\text{HF}\cdot\text{Et}_3\text{N}$ versetzt und zusätzlich noch Triethylamin zugegeben. Bereits nach zwei Tagen ist das Edukt vollständig konsumiert, und die Vielzahl von partiell TBS-entschützten Zwischenprodukten lässt auf eine größtenteils statistisch ablaufende Reihenfolge der Abspaltung schließen. Nach vier bis fünf Tagen hat sich ein Endzustand eingestellt, in dem drei sehr polare Hauptkomponenten überwiegen. Eine Verlängerung der Reaktionszeit führt zu keinem weiteren registrierbaren Umsatz. Von den drei Endprodukten ist das polarste Produkt das gewünschte Tetrahydroxylacton **221**, während die beiden anderen Produkte jeweils eine bzw. noch zwei residuale TBS-Gruppen besitzen. Beide partiell

7. Abschluss der Totalsynthese

entschützten Lactone sind jedoch nach $^1\text{H-NMR}$ Analyse einheitliche Verbindungen, d. h., ein bzw. zwei definierte TBS-Ether werden zuletzt gespalten.

Es ist möglich, diese partiell entschützten Lactone erneut unter gleichen Bedingungen einzusetzen, allerdings sind die Reaktionszeiten ähnlich lang und der Umsatz ist wiederum nicht vollständig (Schema 7.7).



Schema 7.7: globale TBS-Entschützung zum Tetrahydroxylacton **221**

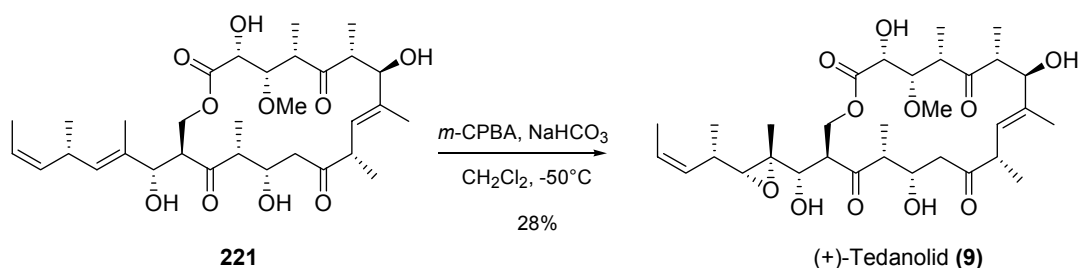
Durch die bereits an dem Seitenkettenfragment **176** durchgeführten Versuche zur Epoxidierung hat sich *m*-CPBA als vielversprechendes Reagenz herausgestellt. Die Diastereoselektivität der Epoxidierung ist ausgezeichnet. Durch die Koordinierung der Persäure über die allylische Hydroxygruppe wird bei Einsatz substöchiometrischer Mengen von *m*-CPBA außerdem die Δ^{18} -Doppelbindung mit großer Selektivität epoxidiert. Auf das Macrolacton **221** bezogen bleibt jedoch die fehlende Differenzierung der Δ^8 - und der Δ^{18} -Doppelbindung bestehen. Der Einsatz der SHARPLESS-Epoxidierung hat für das Fragment **176** zu keiner Differenzierung geführt. Der einzige Weg zur Unterscheidung beider Doppelbindungen könnte darin liegen, dass die Δ^{18} -Doppelbindung in der Seitenkette eventuell weniger stark abgeschirmt sein könnte.

Die ersten Versuche zur Epoxidierung von **221** sind daher mit substöchiometrischen Mengen *m*-CPBA bei -50°C durchgeführt worden. Eine Reaktionskontrolle durch DC ist mit konventionellen Silicagel 60-Platten nicht möglich, da die Polaritätsunterschiede zwischen dem Macrolacton **221** und dem epoxidierten Produkt zu gering sind. Bei Verwendung von reversed phase RP-18-Kieselgelplatten und Methanol/Wasser als Elutionsmittel ist jedoch eine Trennung gegeben. Bereits nach einem Tag ist ein polareres Produkt (bei Verwendung einer RP-18 Phase besitzen polarere Substanzen einen größeren R_f -Wert) zu erkennen. Die zunächst durchgeführten LC-MS-Analysen haben gezeigt, dass neben unverändert vorliegendem Edukt **221**

7. Abschluss der Totalsynthese

auch ein monoepoxidiertes Produkt gebildet wird. Durch säulenchromatographische Reinigung mit konventionellem Kieselgel ist es jedoch nicht möglich, diese beiden Substanzen zu trennen. Die Verwendung von reversed phase Kieselgel (RP-18) als Säulenfüllmaterial und die Elution mit Methanol/Wasser führt zwar zu einer Trennung, bereitet aber bei den sehr geringen Substanzmengen vielfältige Schwierigkeiten bei der DC-Detektion beider Substanzen im Eluat. Eine HPLC-Trennung ist bisher an der zu geringen UV-Absorption beider Substanzen gescheitert.

Eine Lösung dieser Problematik besteht darin, durch weitere Zugabe von *m*-CPBA den Umsatz des Eduktes **221** zu erhöhen, gegebenenfalls bis zur Vollständigkeit. Dieses gelingt auch durch Einsatz von ca. drei Äquivalenten *m*-CPBA und einer Reaktionszeit von drei Tagen, allerdings wird mit zunehmendem Umsatz auch ein weiteres, noch polareres Produkt gebildet. LC-MS-Analysen haben einen Hinweis darauf gegeben, dass es sich dabei um ein Diepoxid handeln könnte. Eine säulenchromatographische Trennung des Mono- und des Diepoxides ist mit konventionellem Kieselgel möglich (Schema 7.8).



Schema 7.8: selektive Epoxidierung des Lactons **221** zu Tedanolid (**9**)

Die Ausbeute dieser Epoxidierung ist mit 28% allerdings gering. Ausschlaggebend hierfür ist der notwendige vollständige Umsatz des Eduktes **221**, wobei in beträchtlichen Ausmaßen eine weiterfolgende Epoxidierung stattfindet. Anderenfalls könnte das nichtumgesetzte Edukt **221** reisoliert und erneut eingesetzt werden. Eine Isolierung und NMR-spektroskopische Analyse des Diepoxides ist nicht durchgeführt worden.

7. Abschluss der Totalsynthese

Aufklärung der Regioselektivität der Epoxidierung:

Die NMR-spektroskopische Untersuchung des isolierten Monoepoxides spricht eindeutig dafür, dass es sich um das C-18/C-19 Epoxid handelt. Zum einen besitzt H-19 nicht mehr die chemische Verschiebung eines Olefins (5.02 ppm), sondern einen für Epoxide charakteristischen Wert von kleiner drei ppm (2.61 ppm). Ebenso weisen C-18 und C-19 im Produkt **9** für oxysubstituierte Kohlenstoffatome charakteristische Werte auf (62.8 ppm und 66.7 ppm). Zum anderen erfahren H-30 (3.92 ppm zu 3.24 ppm) und H-17 (1.60 ppm zu 1.39 ppm) durch die Aufhebung ihres allylischen Charakters eine deutliche Hochfeldverschiebung. Eine ähnlich signifikante Verschiebung ist ebenfalls für H-20 festzustellen (3.28 ppm zu 2.44 ppm) (Abb. 7.1).

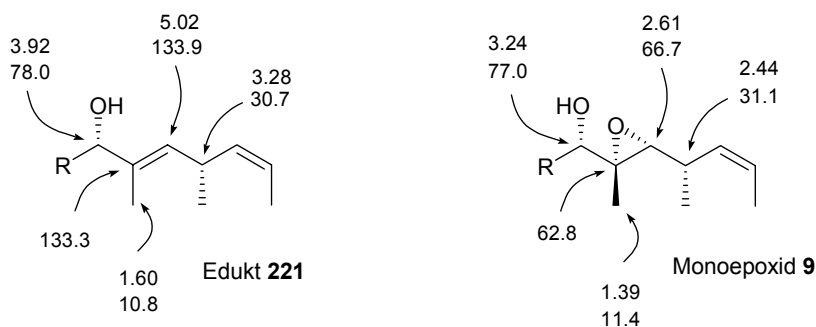


Abb. 7.1: Gegenüberstellung ausgewählter chemischer Verschiebungen von **221** und **9**

Zusätzlich können die Δ^8 - und Δ^{21} -Doppelbindungen zur Betrachtung hinzugezogen werden. Für beide Doppelbindungen entsprechen die chemischen Verschiebungen sowohl der Wasserstoff- als auch der Kohlenstoffatome im isolierten Monoepoxid **9** unter Berücksichtigung der unterschiedlichen NMR-Lösungsmittel weitgehend denen des Eduktes **221**.

Damit ist sichergestellt, dass diese beiden Doppelbindungen im isolierten Produkt **9** nicht epoxidiert worden sind.

7. Abschluss der Totalsynthese

Vergleich der NMR-Daten mit denen des Naturstoffes:

Ein ausführlicher Vergleich der publizierten NMR-spektroskopischen Daten^[5] von Tedanolid (**9**) zeigt eine signifikante Übereinstimmung mit denen des isolierten Monoepoxides, woraus gefolgert werden kann, dass es sich bei dem isolierten Monoepoxid um Tedanolid (**9**) handelt (vergl. dazu die tabellarische Gegenüberstellung auf S. 195).

Leider sind für Tedanolid (**9**) als NMR-spektroskopische Originaldaten nur tabellarisch wiedergegebene chemische Verschiebungen zugänglich. Die gefundenen Verschiebungen der Wasserstoffatome des synthetischen Produktes **9** stimmen mit den tabellierten Werten des Naturstoffes **9** gut überein. Die Lagen der Signale entsprechen im Bereich der Methylgruppen (1 - 2 ppm) sehr gut den angegebenen Originaldaten. Insbesondere das Singulett von H-30 stimmt exakt mit den tabellierten Daten überein, so dass sichergestellt werden kann, dass die Epoxidierung der Δ^{18} -Doppelbindung mit der korrekten facialen Selektivität abgelaufen ist (Abb. 7.2).

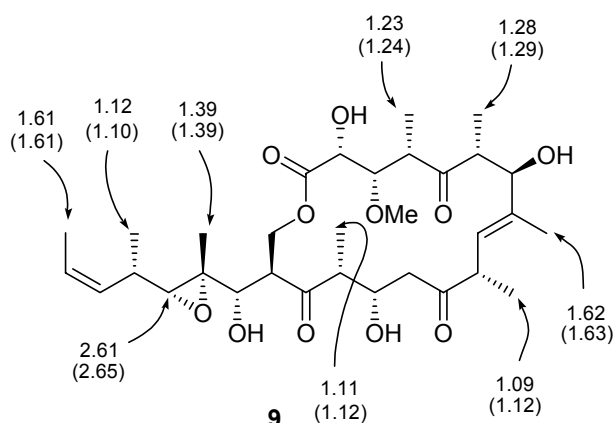


Abb. 7.2: Vergleich ausgewählter chemischer Verschiebungen von synthetischem Tedanolid (**9**) mit Originaldaten (in Klammern angegeben)

Für den anderen Teil des Spektrums (2 - 5.5 ppm) sind die chemischen Verschiebungen der gefundenen Signale noch weitgehend übereinstimmend, die Kopplungsmuster und -konstanten sind allerdings nicht immer mit den angegebenen Werten zur Deckung zu bringen.

Die Lage und Form der Signale der Hydroxygruppen unterscheidet sich mitunter. Hierbei ist der Wassergehalt des NMR-Lösungsmittels ein entscheidender Faktor. Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen werden durch den variierenden

7. Abschluss der Totalsynthese

Restwassergehalt des Lösungsmittels stark beeinflusst, mitunter sogar unterdrückt, so dass diese abweichenden Signallagen nicht überraschend sind.

Besonders bei dem polyhydroxylierten Grundgerüst von **9** spielen Wasserstoffbrücken eine entscheidende Rolle zur Stabilisierung bzw. Herausbildung einer bestimmten Konformation. Ändern sich die Anzahl dieser Wasserstoffbrücken stark oder fallen sie gar ganz fort, könnte der Macrocyclus eine geringfügig abweichende Konformation einnehmen. Dieses hätte ebenfalls Auswirkungen auf die Kopplungsmuster benachbarter Wasserstoffatome des Macrocyclus, wodurch die beobachteten geringen Abweichungen auftreten könnten.

Sehr aussagekräftig ist ein Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten (vergl. dazu die tabellarische Gegenüberstellung auf S. 195). Hierbei stimmen alle gefundenen Werte für die chemischen Verschiebungen mit den tabellierten Daten sehr gut überein. Die Abweichung beträgt in der Regel ± 0.1 ppm. Eine Ausnahme stellt jedoch C-2 dar. Die gefundene chemische Verschiebung beträgt 71.2 ppm, angegeben sind 72.2 ppm. Möglicherweise liegt in diesem Fall ein typographischer Fehler in den Originaldaten vor. Es ist wenig wahrscheinlich, dass bei Übereinstimmung aller übrigen Werte ein einzelner Wert derart signifikant abweicht. Sollte tatsächlich die Konfiguration des Stereozentrums C-2 inkorrekt sein, hätte das eine viel weitreichendere Auswirkung auf die gesamte Konformation des Macrocyclus. In diesem Fall sollten bei weiteren Signalen signifikante Unterschiede auftreten.

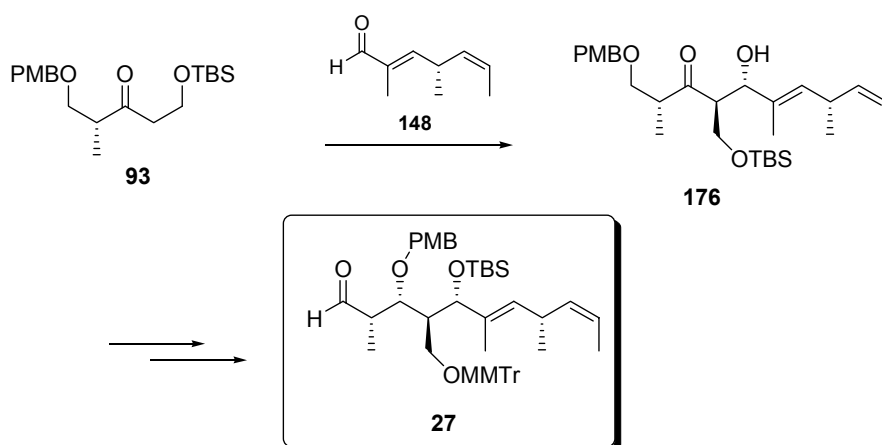
Der Vergleich beider Drehwerte unterstützt die Annahme, dass es sich um das korrekte Enantiomer (+)-Tedanolid (**9**) handelt.

8. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit ist die erste erfolgreiche Totalsynthese von (+)-Tedanolid (**9**) durchgeführt worden.

Im ersten Teil der Arbeit ist zunächst eine Syntheseroute zur Darstellung des C-13/C-23 Aldehydfragmentes ausgearbeitet worden. Als Schlüsselschritt dient eine *anti*-selektive Aldoladdition zum Aufbau des C-13/C-23 Kohlenstoff-Grundgerüsts und zur Etablierung der Konfiguration von C-16. Ausgangspunkt dieser Route ist der in neun Stufen aus dem ROCHE-Ester (*R*)-**74** darstellbare Aldehyd **148**. Als Schutzgruppe für den primären C-29 Alkohol ist der Monomethoxytritylether (MMTr) mit Erfolg verwendet worden.

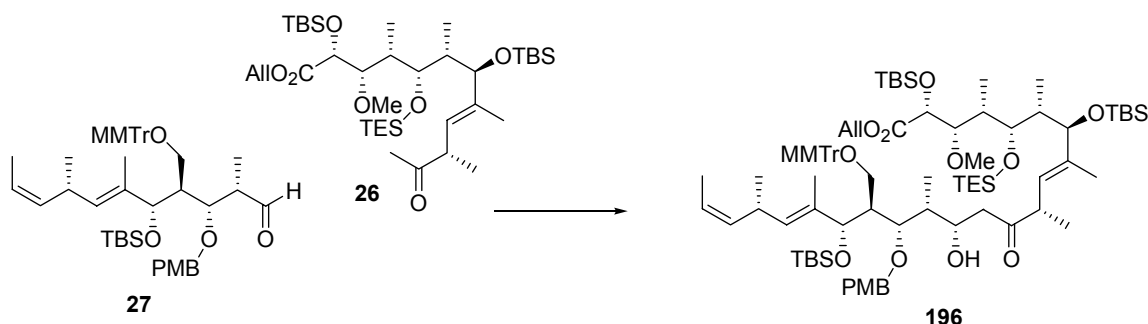
Zur Optimierung der Synthese des Aldehyds **27** ist ebenfalls eine zweite, stärker konvergente Route ausgearbeitet worden (Schema 8.1).



Schema 8.1: Synthese des Aldehyds **27**

8. Zusammenfassung

Im zweiten Teil dieser Arbeit ist, aufbauend auf den Arbeiten von HARFELD,^[16,44] die Aldoladdition des Methylketons **26** an den Aldehyd **27** optimiert worden (Schema 8.2).



Schema 8.2: Aldoladdition zum Aufbau des vollständigen C-1/C-23 Grundgerüsts

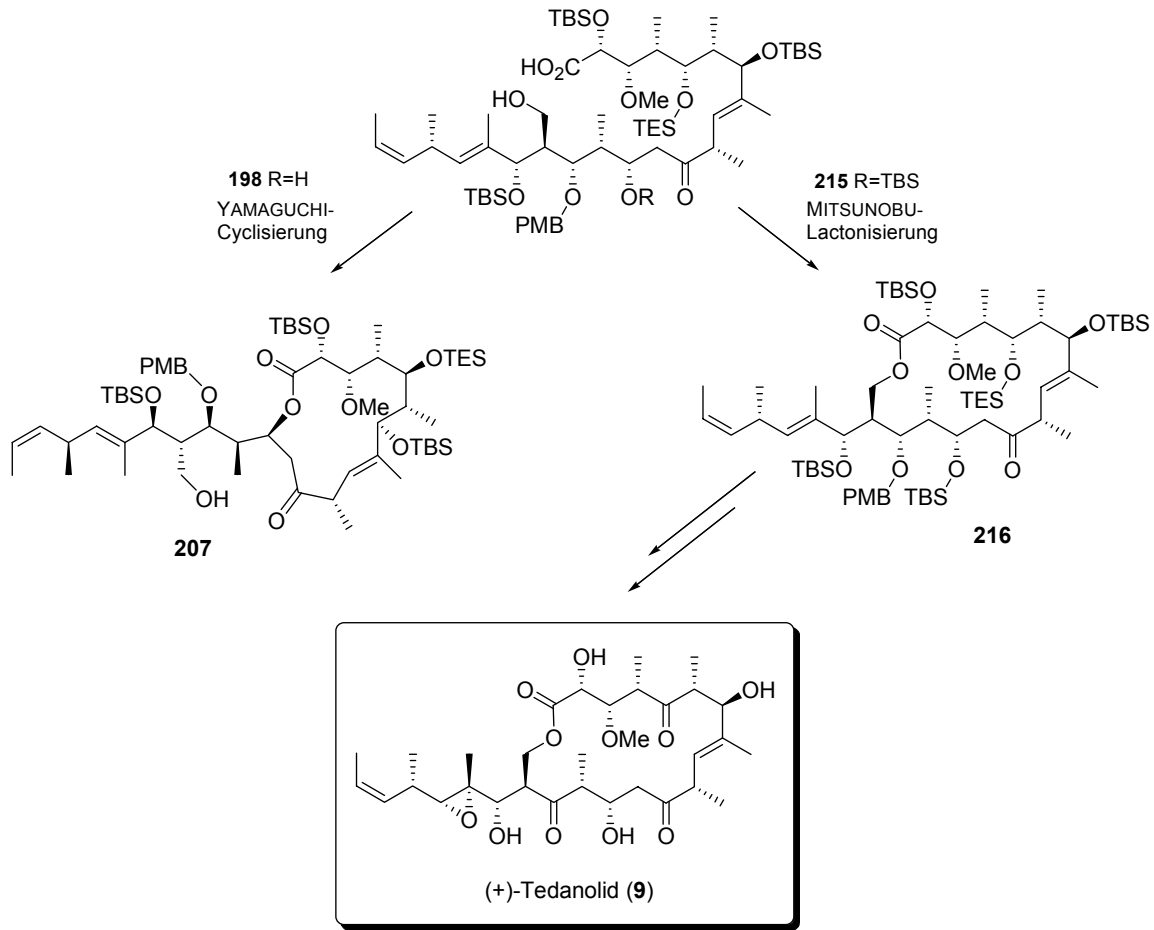
Ausgehend von dem Aldolprodukt **196** ist zunächst die Dihydroxysäure **198** als Lactonvorläufer dargestellt worden. Die YAMAGUCHI-Macrolactonisierung von **198** hat allerdings zu dem falschen, 14-gliedrigen Lacton **207** geführt.

Die aus dem TBS-geschützten Aldolprodukt **213** zugängliche Hydroxysäure **215** lässt sich hingegen über eine MITSUNOBU-Lactonisierung in guten Ausbeuten in das 18-gliedrige Macrolacton **216** überführen. Durch eine schrittweise Sequenz der Entschützung an C-5 und C-15 sowie der Oxidation dieser Zentren ist das Triketolacton **220** dargestellt worden.

Die globale TBS-Entschützung von **220** ist durch Verwendung des Fluorwasserstoff/Triethylamin-Komplexes als milder Fluoridquelle erreicht worden. Ebenfalls konnte abschließend die selektive Epoxidierung der Δ^{18} -Doppelbindung in Gegenwart der ungeschützten C-7 Hydroxygruppe erfolgreich durchgeführt werden (Schema 8.3).

Somit konnte die angestrebte Totalsynthese von (+)-Tedanolid (**9**) erfolgreich abgeschlossen werden.

8. Zusammenfassung



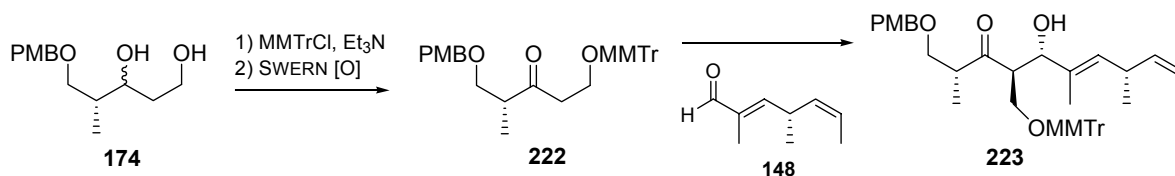
Schema 8.4: Macrolactonisierung und Abschluss der Synthese von Tedanolid (9)

9. Ausblick

9.1 Möglichkeiten zur Optimierung der Synthese

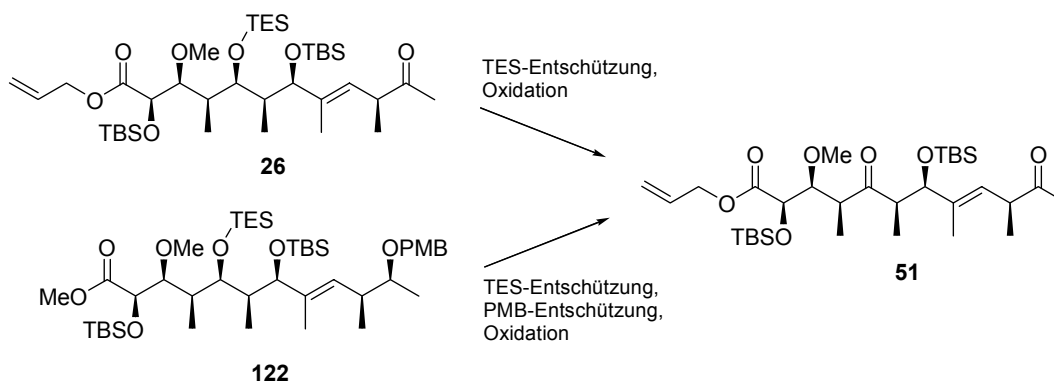
Der erarbeitete Syntheseweg des Aldehyds **27** bietet das Potential zur Einsparung von zwei Schritten. Dafür könnte anstelle des an C-29 TBS-geschützten Ketons **93** das MMTr-geschützte Keton **222** in der Aldoladdition eingesetzt werden. Die Darstellung des Ketons **222** ist auf analoge Weise zu **93** möglich, indem die primäre Hydroxygruppe des Diols **174** MMTr-geschützt wird und der sekundäre Alkohol nachfolgend oxidiert wird.

Falls die anschließende Aldoladdition an den Aldehyd **148** mit akzeptablen Ausbeuten und Selektivitäten verläuft, könnte so nach der Reduktion des Aldolproduktes **223** zum *syn*-Diol die bisher notwendige Umschützung entfallen (Schema 9.1).



Schema 9.1: möglicher Einsatz des MMTr-geschützten Ketons **222**

Eine weitere Möglichkeit zur Vorverlagerung von zwei Schritten besteht in der Modifizierung des Ketons **26**. Wie von ROUSH gezeigt worden ist, kann die C-5 Carbonylgruppe bereits etabliert sein, ohne dass während der Aldoladdition eine Enolisierung dieser Carbonylgruppe auftritt. Dazu müsste der C-5 TES-Ether auf der Stufe des Esters **122** oder des Ketons **26** gespalten und nachfolgend der C-5 Alkohol zur Carbonylgruppe oxidiert werden. Letzten Endes würde so das zu dem von ROUSH verwendeten Diketon **51** identische Fragment erhalten werden (Schema 9.2).



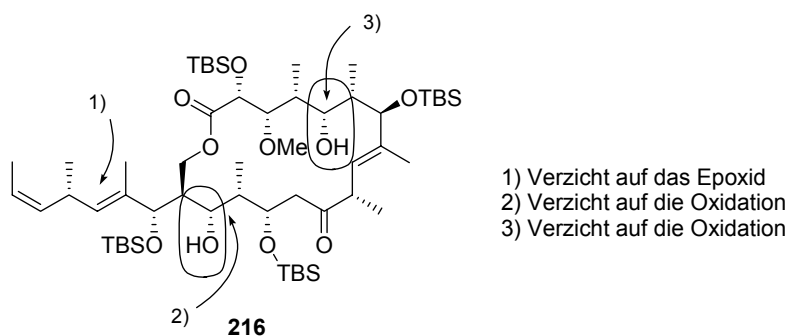
Schema 9.2: Darstellung des ROUSH-Ketons **51**

Bei der erarbeiteten Syntheseroute wäre es ebenfalls leicht zu untersuchen, ob die Variation der Reihenfolge der PMB- und TES-Entschützung zu einer Ausbeutensteigerung führt. So bietet es sich an, zuerst den TES-Ether zu spalten und dann nach der Oxidation zum C-5 Keton den PMB-Ether mit DDQ zu entfernen. Weiterhin können zunächst auch beide Alkohole freigesetzt werden und nachfolgend das C-5, C-15 Diol in einem Schritt zum Triketolacton **220** oxidiert werden.

9.2 Möglichkeiten zur strukturellen Variation

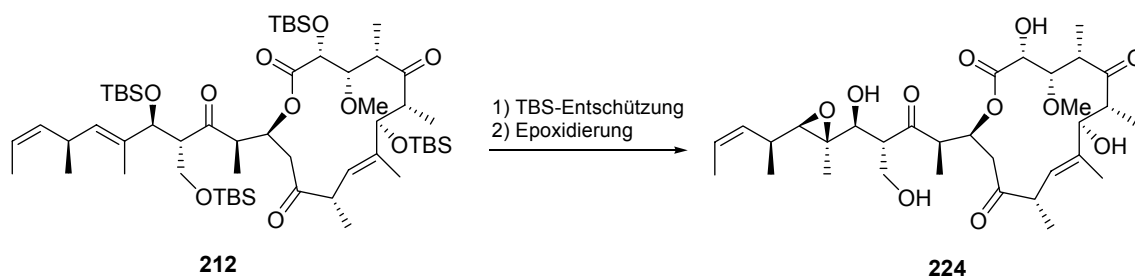
Besonders in Hinblick auf eingehende biologische Studien von Tedanolid (**9**) als Leitstruktur für potentielle Wirkstoffe ist die Flexibilität einer Totalsynthese wichtig. Erst durch diese strukturellen Variationen ist es möglich, aussagekräftige Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu erstellen. Der konvergente Aufbau sowohl des Macrocyclus als auch der Fragmente **26** und **27** bietet hierfür vielfältige Möglichkeiten.

Als erste Variationen könnten Änderungen des Oxygenierungsmusters durchgeführt werden. Dazu wären ein Verzicht auf das Epoxid sowie der Verzicht auf die Oxidation des C-5 und des C-15 Alkohols denkbar. Diese Strukturvarianten sind sehr einfach durch das Auslassen des jeweiligen Reaktionsschrittes bzw. eine Permutation dieser Änderungen zugänglich (Schema 9.3).



Schema 9.3: *Derivate von Tedanolid (9) durch Auslassen von Reaktionsschritten*

Eine weitere relativ einfach durchführbare Strukturvariation ist die Änderung der Ringgröße des Macrolactons. Da bereits ein Zugang zu dem 14-gliedrigen Triketolacton **207** besteht, wäre es interessant, die beiden noch ausstehenden Schritte der TBS-Entschützung und Epoxidierung zum 14-gliedrigen Isomer von Tedanolid (**9**) durchzuführen.



Schema 9.4: *mögliche Darstellung des 14-gliedrigen Isomers 224 von Tedanolid (9)*

10. experimenteller Teil

10.1 allgemeine Angaben zu Verfahrensweisen:

¹H-NMR-Spektren sind mit den Geräten AVS 500, AVS 400 und AM 200 der Firma Bruker gemessen worden. Als Lösungsmittel haben Deuteriochloroform (CDCl₃, 99.8%), Deuterobenzol (C₆D₆, 99.6%) sowie Deuteroaceton (CD₃COCD₃) der Firma Deutero GmbH gedient. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm auf der δ -Skala angegeben und auf das jeweilige vom Restprotonengehalt des Lösungsmittels stammende Signal kalibriert (CDCl₃: δ = 7.26 ppm; C₆D₆: δ = 7.16 ppm; CD₃COCD₃: δ = 2.04 ppm).

Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz angegeben. Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt gekennzeichnet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, m_c = zentriertes Multiplett, dd = Doppeldublett, dt = Doppeltriplett, dq = Doppelquartett, br = breit. Die Zuordnung der Protonen-Signale ist mit Hilfe von 2D-NMR-Methoden wie H,H-COSY, HMBC und HMQC erfolgt. Ist eine eindeutige Zuordnung aufgrund nahe beieinander liegender Signale nicht möglich, sind beide möglichen Zuordnungen angegeben. Die Numerierung der Wasserstoffatome in den jeweiligen Verbindungen erfolgt willkürlich und richtet sich nicht nach der Tedanolid-Numerierung.

¹³C-NMR-Spektren wurden mit den Geräten AVS 500 und AVS 400 der Firma Bruker gemessen. Die chemischen Verschiebungen sind ebenfalls in ppm auf der δ -Skala angegeben. Die Kalibrierung ist anhand des Lösungsmittelsignals bei δ = 77.0 ppm für CDCl₃, δ = 128.1 ppm für C₆D₆ und δ = 206.3 ppm für CD₃COCD₃ erfolgt. Die Multiplizitäten der Kohlenstoff-Signale in den entkoppelten Spektren wurden anhand von DEPT-Messungen bestimmt. Es bedeuten: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett. Die Zuordnung der Kohlenstoffatome erfolgte ebenfalls anhand 2D-NMR-Methoden, hauptsächlich mit HMBC und HMQC. Ist die Zuordnung nicht eindeutig möglich, sind beide Möglichkeiten angegeben.

IR-Spektren wurden mit einem ATR-Spektrometer 580 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen. Die Substanzen wurden direkt auf das Messfenster aufgetragen oder

10. experimenteller Teil

mit etwas CH_2Cl_2 verdünnt. Die charakteristischen Banden sind in Wellenzahlen ν (cm^{-1}) aufgetragen und hinsichtlich ihrer Intensitäten bewertet. Es bedeuten: ss = sehr stark, s = stark, m = medium, w = schwach, br = breit.

LC-MS-Spektren sind mit einem Micromass-LCT-Gerät der Firma Waters gemessen worden.

EI-MS-Spektren sind mit den Geräten Finnigan MAT 312 und Autospec der Firma VG aufgenommen worden.

Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer-341 Polarimeter ohne Temperierung gemessen. Als Lösungsmittel diente CHCl_3 (Merck, Uvasol-Qualität), die Konzentration ist in 10 mg/ml angegeben.

10.2 Synthese von Reagenzien:

p-Methoxybenzyltrichloracetimidat (**128**)

Zu einer Suspension von Natriumhydrid (1.02 g, 60% Suspension in Mineralöl, 25.5 mmol, 0.1 Äq.) in abs. Et_2O (70 ml) wird über einen Zeitraum von 5 min langsam *p*-Methoxybenzylalkohol (31.9 ml, 0.254 mol, 1.0 Äq.) in abs. Et_2O (70 ml) zugetropft. Nach 1 h wird die Lösung auf 0°C gekühlt und über einen Zeitraum von 15 min Trichloracetonitril (25.5 ml, 0.254 mmol, 1.0 Äq.) in abs. Et_2O (70 ml) zugegeben. Nach Erwärmen auf RT und Rühren für 1 h wird die gelbliche Lösung mit MeOH (1 ml) versetzt und das Lösungsmittel direkt am Rotationsverdampfer entfernt, während dem Rückstand nochmals MeOH (1 ml) zugesetzt wird. Der ölige, teilweise kristalline Rückstand wird mit Hexan (150 ml) aufgenommen, über Celite abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält den *p*-Methoxybenzyltrichloracetimido-ester (**128**) (62.0 g, 0.219 mol, 86%) als gelbliches, evt. mit weißen Kristallen verunreinigtes Öl. Eine weitere Reinigung ist nicht notwendig.

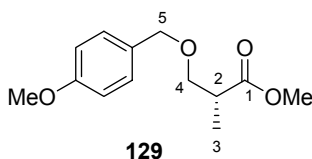
Triphenylphosphoranylideneethoxycarbonylylid (**115**)^[85]

Triphenylphosphin (131 g, 0.5 mol, 1.0 Äq.) wird in Toluol (250 ml) gelöst und 2-Brompropansäureethylester (90 g, 0.5 mol, 1.0 Äq.) wird zugegeben. Unter Einsatz eines KPG-Rührers wird die klare Lösung für 20 h auf 70°C erwärmt. Bereits nach kurzer Zeit tritt eine weiße Trübung durch ausgefallenes Phosphonium-Halogenid auf, die sich im weiteren Verlauf der Reaktion verstärkt, so dass eine hochviskose Suspension entsteht. Nachfolgend wird das Heizbad entfernt und unter langsamem Rühren ca. 50°C warmes Wasser zu der Suspension gegeben, wobei sich der ausgefallene Niederschlag langsam auflöst. Die wässrige Phase wird abgetrennt und der Kolben gegebenenfalls mit weiterem Wasser ausgespült, bis alle Feststoffreste gelöst sind. Die klare wässrige Phase (Gesamtvolumen ca. 1.5 l) wird zweimal mit MTBE (200 ml) ausgeschüttelt und abgetrennt. Anschließend wird zu der wässrigen Lösung unter stetem Rühren portionsweise Natriumhydroxid gegeben, wobei eine gelbliche Trübung durch ausgefallenes Ylid auftritt. Nach wenigen min aggregiert dieses zu einem flockigen, gelben Niederschlag. Es wird bis zur vollständigen Fällung weiteres Natriumhydroxid zugesetzt und der Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird weitestgehend trocken gesaugt und anschließend für 12 h im Vakuum getrocknet. Man erhält das Wittig-Ylid **115** (100 g, 0.28 mol, 55%) als gelbes Pulver. Eine weitere Reinigung durch Umkristallisation ist nicht erforderlich.

Zinkborhydrid-Lösung⁸⁶

In einem 250 ml Kolben wird wasserfreies Zinkchlorid (10 g) für 3 h im Vakuum mit Hilfe eines Heizgebläses auf ca. 150°C erhitzt. Anschließend wird nach dem Erkalten abs. Et₂O (100 ml) zugegeben und die Suspension 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird von der überstehenden klaren Lösung 80 ml mit Hilfe einer Spritze entnommen und in eine gerührte Suspension von Natriumborhydrid (4 g) in abs. Et₂O (300 ml) gegeben. Nach weiterem Rühren für 2 d bei RT wird die überstehende klare Lösung unter Inertgas abfiltriert und unter Inertgas aufbewahrt.

10.3 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 5.1

ROCHE-Ester **129**

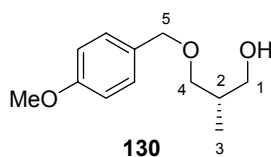
Zunächst wird der Hydroxyester (*R*)-**74** (10.6 g, 89.5 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ gelöst (200 ml) und nachfolgend *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (**128**) (27.7 g, 98.4 mmol, 1.1 Äq.) sowie Camphersulfonsäure (0.5 g) zugegeben. Nach 16 h Rühren bei RT wird Methanol (30 ml) zu der gelblichen Lösung gegeben und für eine weitere Stunde gerührt. Anschließend wird gesättigte NaHCO₃-Lösung (30 ml) zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit CH₂Cl₂ (20 ml) ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen im Vakuum eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Hexan/EE 4:1) erhält man den PMB-Ether **129** (22.2 g) als schwach gelbliches Öl, welches leicht mit einem weißen Feststoff verunreinigt ist.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 7.24 (d, 2H, H_{ar}, ³*J* = 8.7 Hz), 6.87 (d, 2H, H_{ar}, ³*J* = 8.7 Hz), 4.47 (d, 1H, H-5, ²*J* = 11.6 Hz), 4.43 (d, 1H, H-5', ²*J* = 11.6 Hz), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃), 3.69 (s, 3H, 1-OCH₃), 3.63 (dd, 1H, H-4, ²*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 7.2 Hz), 3.46 (dd, 1H, H-4', ²*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 5.8 Hz), 2.67 (m_c, 1H, H-2), 1.16 (d, 3H, H-3, ³*J* = 7.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 175.2 (s, C-1), 159.2 (s, C_{ar}), 130.1 (s, C_{ar}), 129.1 (d, 2C, C_{ar}), 113.7 (d, 2C, C_{ar}), 72.7 (t, C-5), 71.5 (t, C-4), 55.2 (q, ArOCH₃), 51.7 (q, 1-OCH₃), 40.1 (d, C-2), 13.9 (q, C-3).

HRMS (EI): C₁₃H₁₈O₄ [M]⁺, berechnet 238.1205, gef. 238.1199.

$[\alpha]_D^{25} = -12.1$ (c = 0.98, CHCl₃),

Alkohol **130**

Zunächst wird Lithiumaluminiumhydrid (2.54 g, 67.1 mmol, 0.75 Äq.) in abs. THF (100 ml) suspendiert. Dann wird der leicht verunreinigte Ester **129** (21.9 g) in abs. THF (75 ml) gelöst langsam zu dieser Suspension getropft. Daraufhin wird die Temperatur auf 40°C erhöht und nach 1 h Rühren nochmals Lithiumaluminiumhydrid (0.50 g, 13.2 mmol, 0.15 Äq.) zugegeben. Nach insgesamt 2 h Rühren bei 40°C wird auf RT abgekühlt und vorsichtig tropfenweise solange gesättigte Na₂SO₄-Lösung zugegeben, bis die ausgefallenen weißen Niederschläge aggregieren. Die überstehende klare Lösung wird abfiltriert und der Rückstand zweimal mit EE (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen werden im Vakuum eingeeengt und durch Chromatographie gereinigt. Man erhält den Alkohol **130** (14.6 g, 69.4 mmol, 76% über 2 Stufen) als farbloses Öl.

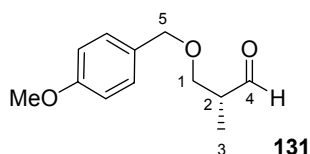
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 7.27 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.9 Hz), 6.90 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.5 Hz), 4.47 (s, 2H, H-5), 3.82 (s, 3H, ArOCH₃), 3.66-3.57 (m, 2H, H-1), 3.54 (dd, 1H, H-4, ²J = 9.0 Hz, ³J = 4.6 Hz), 3.41 (dd, 1H, H-4', ²J = 8.7 Hz, ³J = 8.4 Hz), 2.67 (dd, 1H, OH, ³J = 6.8 Hz, ³J = 4.4 Hz), 2.08 (m_c, 1H, H-2), 0.89 (d, 3H, H-3, ³J = 7.2 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 159.2 (s, C_{ar}), 130.1 (s, C_{ar}), 129.2 (d, 2C, C_{ar}), 113.8 (d, 2C, C_{ar}), 75.1 (t, C-4), 73.0 (t, C-5), 67.8 (t, C-1), 55.2 (q, ArOCH₃), 35.5 (d, C-2), 13.4 (q, C-3).

IR: $\nu = cm^{-1}$ 3381 (br, m), 2958 (m), 2870 (m), 1681 (w), 1612 (m), 1511 (ss), 1462 (m), 1362 (m), 1302 (m), 1245 (ss), 1173 (m), 1086 (s), 1031 (ss), 818 (s).

HRMS (EI): C₁₂H₁₆O₃ [M]⁺, berechnet 210.1256, gef. 210.1252.

$[\alpha]_D^{25} = -12.5$ (c = 1.06, CHCl₃).

ROCHE-Aldehyd **131**

Zunächst wird Oxalylchlorid (13.2 g, 104 mmol, 1.5 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (250 ml) gelöst und auf -78°C gekühlt. Dann wird DMSO (11.3 g, 139 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und 30 min bei -78°C gerührt. Des Weiteren wird der Alkohol **130** (14.6 g, 69.4 mmol, 1.0 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (100 ml) gelöst und langsam zu der Reaktionsmischung getropft. Nach 1 h wird das Reaktionsgemisch bei -78°C mit Triethylamin (35.0 g, 347 mmol; 5.0 Äq.) versetzt und auf RT erwärmt, wobei ein starker Feststoffausfall zu verzeichnen ist. Nachfolgend wird Wasser (300 ml) zugegeben und etwa 5 min stark gerührt, bis der gesamte Feststoff in Lösung gegangen ist. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ (50 ml) extrahiert. Dann werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält den Aldehyd **131** (13.7 g, 65.9 mmol, 95%) als weißen Feststoff. Eine weitere Reinigung ist nicht notwendig.

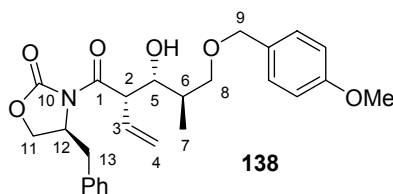
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 9.73 (d, 1H, H-4, ³J = 1.5 Hz), 7.26 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.7 Hz), 6.90 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.7 Hz), 4.47 (s, 2H, H-5), 3.82 (s, 3H, ArOCH₃), 3.67 (dd, 1H, H-1, ²J = 9.3 Hz, ³J = 6.8 Hz), 3.62 (dd, 1H, H-1', ²J = 9.4 Hz, ³J = 5.3 Hz), 2.66 (m_c, 1H, H-2), 1.13 (d, 3H, H-3, ³J = 7.2 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 203.9 (d, C-4), 159.2 (s, C_{ar}), 129.9 (s, C_{ar}), 129.2 (d, 2C, C_{ar}), 113.7 (d, 2C, C_{ar}), 72.9 (t, C-5), 69.7 (t, C-1), 55.2 (q, ArOCH₃), 46.7 (d, C-2), 10.7 (q, C-3).

IR: $\nu = cm^{-1}$ 2935 (m), 2839 (m), 2727 (w), 1721 (m), 1683 (s), 1599 (s), 1578 (m), 1511 (ss), 1459 (m), 1362 (w), 1315 (w), 1302 (w), 1246 (ss), 1159 (ss), 1092 (s), 1030 (s), 831 (ss).

HRMS (EI): C₁₂H₁₆O₃ [M]⁺, berechnet 208.1099, gef. 208.1096.

$[\alpha]_D^{25} = -24.5$ (c = 1.12, CHCl₃).

EVANS-Aldolprodukt **138**

Zu einer Lösung von (4*S*)-4-Benzyl-3-but-2'-enoyloxazolidin-2-on (**32**)^[87] (0.74 g, 3.00 mmol, 1.05 Äq.) in CH₂Cl₂ (8 ml) werden bei -78°C Di-*n*-butylbortriflat-Lösung (3.15 ml, 3.15 mmol, 1.1 Äq., 1.0 M in CH₂Cl₂) langsam zugetropft.^[88] Anschließend wird Triethylamin (0.35 g, 3.42 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben, wobei die Farbe der Lösung von orange nach gelb wechselt. Die Lösung wird zunächst 15 min bei -78°C und 30 min bei 0°C gerührt und anschließend wieder auf -78°C gekühlt. Dann wird der ROCHE-Aldehyd **131** (0.59 g, 2.83 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (4 ml) langsam zugetropft. Nach 15 min Rühren bei -78°C wird die Reaktionslösung auf 0°C erwärmt und nach 1 h unter starkem Rühren durch Zugabe von 0°C kaltem pH-7 Phosphatpuffer (10 ml), Methanol (10 ml) und Wasserstoffperoxid-Lösung (3 ml, 30%) abgebrochen. Es wird noch für weitere 30 min gerührt, nachfolgend die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ (5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie (Hexan/EE 2:1) gereinigt. Man erhält das Aldolprodukt **138** (1.18 g, 2.60 mmol, 87%) als schwach gelb gefärbtes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 7.37-7.20 (m, 7H, H_{ar}), 6.88 (d, 2H, H_{ar}, ³*J* = 8.7 Hz), 6.20 (ddd, 1H, H-3, ³*J*_Z = 17.3 Hz, ³*J*_E = 10.2 Hz, ³*J* = 9.7 Hz), 5.40 (dd, 1H, H_E-4, ²*J* = 1.5 Hz, ³*J* = 10.3 Hz), 5.37 (dd, 1H, H_Z-4, ²*J* = 1.2 Hz, ³*J* = 17.4 Hz), 4.69 (m_c, 1H, H-12), 4.64 (dd, 1H, H-2, ³*J* = 9.5 Hz, ³*J* = 3.6 Hz), 4.45 (s, 2H, H-9), 4.16 (d, 2H, H-11, ³*J* = 5.0 Hz), 3.96 (ddd, 1H, H-5, ³*J* = 8.0 Hz, ³*J* = 3.2 Hz, ³*J* = 2.2 Hz, OH-Koppl. sichtbar), 3.91 (d, 1H, OH, ³*J* = 1.9 Hz), 3.82 (s, 3H, ArOCH₃), 3.58-3.54 (m, 2H, H-8), 3.31 (dd, 1H, H-13, ²*J* = 13.3 Hz, ³*J* = 3.1 Hz), 2.77 (dd, 1H, H-13', ²*J* = 13.4 Hz, ³*J* = 9.6 Hz), 1.99 (m_c, 1H, H-6), 0.97 (d, 3H, H-7, ³*J* = 6.9 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 173.3 (s, C-1), 159.2 (s, C_{ar}), 153.0 (s, C-10), 135.2 (s, C_{ar}), 131.8 (d, C-3), 129.8 (s, C_{ar}), 129.4 (d, 2C, C_{ar}), 129.3 (d, 2C, C_{ar}), 128.9 (d, 2C, C_{ar}), 127.3 (d, C_{ar}), 120.3 (t, C-4), 113.8 (d, 2C, C_{ar}), 75.5 (d, C-5), 74.2

10. experimenteller Teil

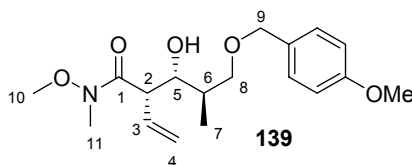
(t, C-8), 73.1 (t, C-9), 66.0 (t, C-11), 55.5 (d, C-12), 55.2 (q, ArOCH₃), 51.1 (d, C-2), 37.5 (t, C-13), 36.0 (d, C-6), 13.4 (q, C-7).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3459 (br, w), 2962 (m), 2914 (m), 2861 (m), 1775 (ss), 1693 (s), 1612 (m), 1512 (s), 1455 (m), 1384 (s), 1354 (s), 1244 (ss), 1208 (ss), 1098 (s), 1032 (s), 997 (s), 928 (m), 817 (s), 760 (s), 702 (ss).

HRMS (LC-MS): C₂₆H₃₁NO₆Na [M+Na]⁺, berechnet 476.2049, gef. 476.2047.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +15.9$ (c = 1.50, CHCl₃).

WEINREB-Amid **139**



N,O-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (0.53 g, 5.46 mmol, 2.1 Äq.) werden in CH₂Cl₂ (9 ml) suspendiert und auf 0°C gekühlt. Anschließend wird tropfenweise Trimethylaluminim-Lösung (2.75 ml, 5.50 mmol, 2.1 Äq., 2.0 M in Toluol) zugegeben, worauf sich der Feststoff auflöst. Nach 1 h wird die Lösung auf -20°C gekühlt und das Aldolprodukt **138** (1.18 g, 2.60 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (6 ml) langsam zugegeben. Anschließend wird die gelbe Lösung langsam auf RT erwärmt und 16 h gerührt. Nachfolgend wird die Lösung mit einer Spritze aufgenommen und sehr vorsichtig in 50 ml einer stark gerührten, gesättigten Na-Tartat-Lösung gegeben. Sollte sich der ausgefallene Aluminiumhydroxid-Niederschlag nicht vollständig lösen, wird noch weitere Na-Tartrat-Lösung zugegeben. Danach wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch zweimal mit CH₂Cl₂ (10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie (Hexan/EE 2:1) gereinigt. Man erhält das WEINREB-Amid **139** (0.63 g, 1.87 mmol, 72%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = \text{ppm}$ 7.27 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.2 Hz), 6.88 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.9 Hz), 5.95 (ddd, 1H, H-3, ³J_Z = 17.4 Hz, ³J_E = 10.2 Hz, ³J = 8.9 Hz), 5.34 (dd,

10. experimenteller Teil

^1H , H_{E4} , $^2J = 0.4$ Hz, $^3J = 10.6$ Hz), 5.19 (d, 1H, H_{Z4} , $^3J = 17.4$ Hz), 4.81 (d, 1H, OH , $^3J = 1.0$ Hz), 4.48 (d, 1H, H-9, $^2J = 11.6$ Hz), 4.44 (d, 1H, H-9', $^2J = 11.6$ Hz), 3.84-3.79 (m, 1H, H-5), 3.82 (s, 3H, ArOCH_3), 3.68 (dd, 1H, H-8, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz), 3.49 (dd, 1H, H-8', $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz), 3.45 (dd, 1H, H-2, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz), 3.00 (s, 3H, NOCH_3), 2.97 (s, 3H, NCH_3), 1.92 (m, 1H, H-6), 1.00 (d, 3H, H-7, $^3J = 6.8$ Hz).

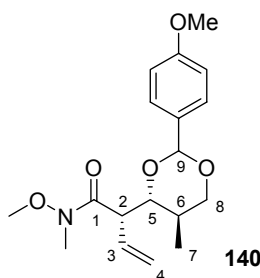
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 173.9 (s, C-1), 159.0 (s, C_{ar}), 131.9 (d, C-3), 130.9 (s, C_{ar}), 129.2 (d, 2C, C_{ar}), 119.5 (t, C-4), 113.7 (d, 2C, C_{ar}), 73.5 (d, C-5), 72.8 (t, C-9), 72.1 (t, C-8), 55.2 (ArOCH_3), 48.0 (d, C-2), 37.3 (q, NOCH_3), 36.0 (d, C-6), 35.7 (q, NCH_3), 14.2 (q, C-7).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3451 (br, m), 2964 (m), 2935 (m), 2859 (m), 1626 (ss), 1613 (ss), 1586 (w), 1512 (s), 1461 (m), 1420 (m), 1386 (m), 1301 (m), 1245 (ss), 1173 (s), 1085 (ss), 1033 (ss), 996 (s), 923 (m), 819 (s).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, berechnet 360.1787, gef. 360.1790.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -66.0$ ($c = 1.04$, CHCl_3).

PMP-Acetal **140**



Der PMB-Ether **139** (0.62 g, 1.84 mmol, 1.0 Äq.) wird in abs. CH_2Cl_2 (15 ml) gelöst, mit gepulvertem Molsieb 4 Å (0.20 g) versetzt und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung auf 0°C gekühlt und portionsweise DDQ (0.50 g, 2.10 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Die anfangs rötliche Lösung färbt sich dabei rasch bräunlich. Nach 3 h wird gesättigte NaHCO_3 -Lösung (10 ml) zugegeben und überschüssiges DDQ durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (50 mg) reduziert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige noch zweimal mit CH_2Cl_2 (10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, vom Trocken-

10. experimenteller Teil

mittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt **140** wird durch Chromatographie (Hexan/EE 2:1 + 1% Et₃N) gereinigt. Man erhält das PMP-Acetal **140** (0.48 g, 1.43 mmol, 78%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 7.41 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.5 Hz), 6.87 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.5 Hz), 6.17 (ddd, 1H, H-3, ³J_Z = 17.3 Hz, ³J_E = 10.0 Hz, ³J = 9.3 Hz), 5.47 (s, 1H, H-9), 5.25 (dd, 1H, H_E4, ²J = 1.4 Hz, ³J = 10.2 Hz), 5.18 (d, 1H, H_Z4, ³J = 17.4 Hz), 4.07 (dd, 1H, H-8, ²J = 11.3 Hz, ³J = 4.8 Hz), 3.95 (dd, 1H, H-5, ³J = 9.9 Hz, ³J = 5.5 Hz), 3.81-3.75 (m, 1H, H-2), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃), 3.73 (s, 3H, NOCH₃), 3.54 (t, 1H, H-8', ²J = 11.3 Hz, ³J = 11.3 Hz), 3.21 (s, 3H, NCH₃), 2.01 (m_c, 1H, H-6), 0.79 (d, 3H, H-7, ³J = 6.5 Hz).

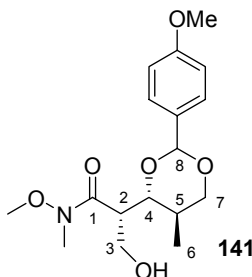
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 172.6 (s, C-1), 159.7 (s, C_{ar}), 134.0 (d, C-3), 131.0 (s, C_{ar}), 127.2 (d, 2C, C_{ar}), 118.1 (t, C-4), 113.4 (d, 2C, C_{ar}), 100.6 (d, C-9), 82.3 (d, C-5), 72.6 (t, C-8), 61.3 (q, NOCH₃), 55.2 (q, ArOCH₃), 49.7 (d, C-2), 32.8 (d, C-6), 32.5 (q, NCH₃), 12.1 (q, C-7).

IR: $\nu = cm^{-1}$ 3076 (w), 2960 (m), 2935 (m), 2838 (m), 1661 (s), 1615 (m), 1517 (s), 1460 (m), 1385 (s), 1372 (s), 1302 (m), 1247 (ss), 1170 (s), 1115 (ss), 1074 (s), 1030 (ss), 993 (ss), 920 (m), 826 (s), 655 (m).

HRMS (LC-MS): C₁₈H₂₅NO₅Na [M+Na]⁺, berechnet 358.1630, gef. 358.1629.

$[\alpha]_D^{25} = -43.3$ (c = 0.93, CHCl₃).

Alkohol **141**



Eine Lösung des Olefins **140** (0.45 g, 1.35 mmol) in abs. Methanol (15 ml) wird auf -78°C gekühlt. Anschließend wird durch diese Lösung solange ein Ozon-Sauerstoff-Strom geleitet, bis eine schwache Blaufärbung bestehen bleibt. Nachfolgend wird für 5 min mit Stickstoff gespült, um überschüssiges Ozon zu vertreiben. Zur Reduktion

10. experimenteller Teil

des Sekundärozonids wird Natriumborhydrid (0.51 g, 13.5 mmol, 10 Äq.) zugegeben und die Lösung für 30 min bei -78°C gerührt. Danach wird die Lösung auf RT erwärmt, mit EE (10 ml) und Wasser (10 ml) versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit EE (10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das nach Abfiltrieren und Einengen im Vakuum erhaltene Rohprodukt **141** wird durch Chromatographie (Hexan/EE 1:5 + 1% Et_3N) gereinigt. Man erhält den Alkohol **141** (0.42 g, 1.25 mmol, 93%) als farbloses Öl.

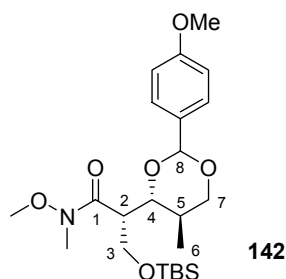
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 7.39 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.9$ Hz), 6.88 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.9$ Hz), 5.48 (s, 1H, H-8), 4.10-4.00 (m, 3H, H-3, H-4, H-7), 3.96 (dd, 1H, H-3', $^2J = 10.9$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz), 3.80 (s, 3H, ArOCH_3), 3.76 (s, 3H, NOCH_3), 3.52 (t, 1H, H-7', $^2J = 11.3$ Hz, $^3J = 11.3$ Hz), 3.35 (q, 1H, H-2, $^3J = 5.9$ Hz), 3.22 (s, 3H, NCH_3), 2.77 (s, br, 1H, OH), 2.03 (m_{c} , 1H, H-5), 0.76 (d, 3H, H-6, $^3J = 6.5$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 173.3 (s, C-1), 159.9 (s, C_{ar}), 130.7 (s, C_{ar}), 127.2 (d, 2C, C_{ar}), 113.6 (d, 2C, C_{ar}), 101.0 (d, C-8), 82.2 (d, C-4), 72.8 (t, C-7), 61.6 (t, C-3), 61.5 (q, NOCH_3), 55.2 (q, ArOCH_3), 47.0 (d, C-2), 33.9 (d, C-5), 32.4 (q, NCH_3), 12.1 (q, C-6).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3425 (br, m), 2959 (m), 2838 (m), 1644 (s), 1615 (s), 1518 (s), 1461 (m), 1387 (s), 1302 (m), 1247 (ss), 1172 (s), 1146 (m), 1111 (s), 1074 (s), 1027 (ss), 989 (ss), 828 (s), 626 (m).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet 362.1580, gef. 362.1584.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -42.0$ ($c = 1.01$, CHCl_3).

TBS-Ether **142**

Zu einer Lösung des Alkohols **141** (0.41 g, 1.19 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (6 ml) werden bei 0°C 2,6-Lutidin (0.25 g, 2.38 mmol, 2.0 Äq.) und TBS-Triflat (0.41 ml, 1.79 mmol, 1.5 Äq.) zugetropft. Die Lösung wird noch für 1 h bei 0°C gerührt und anschließend durch Zugabe gesättigter NaHCO_3 -Lösung (5 ml) gestoppt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt **142** wird durch Chromatographie (Hexan/EE 3:1 + 1% Et_3N) gereinigt. Man erhält den TBS-Ether **142** (0.50 g, 1.11 mmol, 93%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 7.39 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 6.89 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 5.42 (s, 1H, H-8), 4.13 (dd, 1H, H-3, $^2J = 9.4$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz), 4.03 (dd, 1H, H-7, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz), 4.00 (t, 1H, H-3', $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 9.6$ Hz), 3.82-3.75 (m, 1H, H-4), 3.81 (s, 3H, ArOCH_3), 3.76 (s, 3H, NOCH_3), 3.49 (t, 1H, H-7', $^2J = 11.3$ Hz, $^3J = 11.3$ Hz), 3.20 (s, 3H, NCH_3), 2.06 (m_c, 1H, H-5), 0.87 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.75 (d, 3H, H-6, $^3J = 6.5$ Hz), 0.05 (s, 3H, SiCH_3), 0.04 (s, 3H, SiCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 173.6 (s, C-1), 159.7 (s, C_{ar}), 131.0 (s, C_{ar}), 127.2 (d, 2C, C_{ar}), 113.5 (d, 2C, C_{ar}), 100.7 (d, C-8), 82.0 (d, C-4), 72.9 (t, C-7), 62.4 (t, C-3), 61.3 (q, NOCH_3), 55.2 (q, ArOCH_3), 47.4 (d, C-2), 34.0 (d, C-5), 32.2 (q, NCH_3), 25.8 (q, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 12.2 (q, C-6), -5.5 (q, SiCH_3), -5.6 (q, SiCH_3).

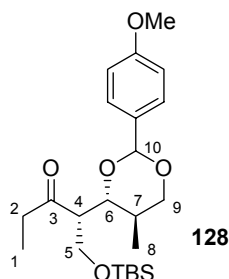
IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 2955 (s), 2930 (s), 2855 (s), 1660 (s), 1615 (m), 1518 (m), 1462 (s), 1388 (s), 1302 (m), 1248 (ss), 1172 (m), 1152 (m), 1098 (ss), 1076 (ss), 1034 (ss), 1005 (s), 993 (s), 832 (ss), 776 (ss), 666 (m), 626 (m).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{NaSi}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, berechnet 476.2444, gef. 476.2449.

10. experimenteller Teil

$[\alpha]_D^{25} = -40.6$ ($c = 1.18$, CHCl_3).

Ethylketon **128**



Zu einer Lösung des WEINREB-Amids **142** (0.178 g, 0.39 mmol, 1.0 Äq.) in Et_2O (6 ml) wird bei RT langsam eine Lösung von Ethylmagnesiumbromid (1.2 ml, 1.2 mmol, 3.1 Äq., 1.0 M in THF) getropft. Nach 3 h wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (5 ml) abgebrochen und noch solange nachgerührt, bis die ausgefallenen Magnesiumhydroxid-Niederschläge in Lösung gegangen sind. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit EE (5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung durch Chromatographie (Hexan/EE 5:1 + 1% Et_3N) erhält man das Ethylketon **128** (0.120 g, 0.28 mmol, 73%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 7.36 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.9$ Hz), 6.90 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 5.40 (s, 1H, H-10), 4.11-4.04 (m, 2H, H-5, H-9), 4.00 (dd, 1H, H-5', $^2J = 10.2$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz), 3.86 (dd, 1H, H-6, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz), 3.82 (s, 3H, ArOCH_3), 3.50 (t, 1H, H-9', $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 11.1$ Hz), 2.98 (dt, 1H, H-4, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz), 2.64 (m_c , 2H, H-2), 2.04 (m_c , 1H, H-7), 1.05 (t, 3H, H-1, $^3J = 7.2$ Hz), 0.88 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.78 (d, 3H, H-8, $^3J = 6.8$ Hz), 0.06 (s, 3H, SiCH_3), 0.05 (s, 3H, SiCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 212.1 (s, C-3), 159.8 (s, C_{ar}), 130.8 (s, C_{ar}), 127.1 (d, 2C, C_{ar}), 113.5 (d, 2C, C_{ar}), 100.9 (d, C-10), 82.3 (d, C-6), 73.0 (t, C-9), 60.7 (t, C-5), 57.2 (d, C-4), 55.2 (q, ArOCH_3), 36.4 (t, C-2), 32.6 (d, C-7), 25.8 (q, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 12.5 (q, C-8), 7.4 (q, C-1), -5.6 (q, SiCH_3), -5.6 (q, SiCH_3).

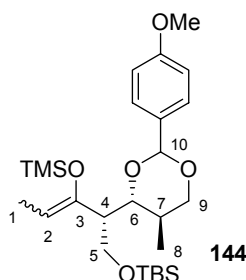
10. experimenteller Teil

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 2955 (s), 2931 (s), 2855 (m), 1711 (s), 1615 (m), 1518 (s), 1461 (m), 1389 (m), 1362 (m), 1302 (m), 1248 (ss), 1171 (m), 1153 (s), 1106 (s), 1077 (ss), 1033 (ss), 985 (w), 938 (w), 832 (ss), 776 (ss), 733 (w).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet 445.2386, gef. 445.2383.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -41.4$ ($c = 0.99$, CHCl_3).

TMS-Enolether **144**



Zu einer Lösung des Ethylketons **128** (50 mg, 120 μmol , 1.0 Äq.) in THF (2 ml) wird bei -78°C LiHMDS-Lösung (0.18 ml, 180 μmol , 1.5 Äq., 1.0 M in THF) langsam zugetropft und zur vollständigen Enolisierung 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Parallel dazu werden TMS-Chlorid (45 μl , 0.35 mmol, 3.0 Äq.) und Triethylamin (49 μl , 0.35 mmol, 3.0 Äq.) in THF (0.5 ml) vorgemischt und anschließend langsam zu der Enolatlösung getropft. Anschließend wird 1 h bei -78°C und 1 h bei RT gerührt. Danach wird die Reaktion durch Zugabe gesättigter NaHCO_3 -Lösung (5 ml) abgebrochen und die organische Phase mit EE (5 ml) aufgenommen. Nachfolgend wird die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit EE (5 ml) extrahiert und die organischen Phasen vereinigt. Nach Trocknen über MgSO_4 und Abfiltrieren wird die Lösung im Vakuum eingeeengt. Man erhält das Rohprodukt **144** als schwach gelbliches Öl. Es ist möglich, dieses durch Chromatographie (Hexan/EE 8:1 + 1% Et_3N) zu reinigen. Man erhält den Silylenolether **144** (48 mg, 98 μmol , 83%, $dr = 85:15$) als farbloses Öl.

analytische Daten des Hauptisomers:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 7.62 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.9$ Hz), 6.82 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.9$ Hz), 5.42 (s, 1H, H-10), 4.88 (d, 1H, H-2, $^3J = 6.7$ Hz), 4.23 (dd, 1H, H-5,

10. experimenteller Teil

$^2J = 10.2$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz), 4.02 (dd, 1H, H-5', $^2J = 10.1$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz), 3.98 (dd, 1H, H-9, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz), 3.74 (dd, 1H, H-6, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz), 3.27-3.19 (m, 1H, H-9'), 3.26 (s, 3H, ArOCH₃), 2.65 (t, 1H, H-4, $^3J = 6.1$ Hz), 2.37 (m_c, 1H, H-7), 1.64 (d, 3H, H-1, $^3J = 6.5$ Hz), 0.98 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.67 (d, 3H, H-8, $^3J = 6.5$ Hz), 0.25 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃).

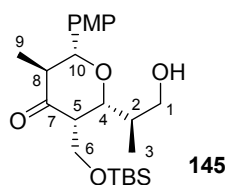
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): $\delta = \text{ppm}$ 160.4 (s, C_{ar}), 150.9 (s, C-3), 132.4 (s, C_{ar}), 128.0 (d, 2C, C_{ar}), 113.8 (d, 2C, C_{ar}), 103.8 (d, C-2), 101.6 (d, C-10), 83.6 (d, C-6), 73.5 (t, C-9), 61.6 (t, C-5), 54.8 (q, ArOCH₃), 50.4 (d, C-4), 32.2 (d, C-7), 26.2 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 18.5 (s, SiC(CH₃)₃), 12.9 (q, C-8), 11.6 (q, C-1), 1.1 (q, 3C, Si(CH₃)₃), -5.1 (q, SiCH₃), -5.2 (q, SiCH₃).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 2955 (m), 2929 (m), 2856 (m), 1674 (w), 1616 (w), 1589 (w), 1518 (m), 1462 (m), 1385 (m), 1302 (m), 1249 (ss), 1181 (m), 1172 (m), 1146 (m), 1076 (s), 1036 (s), 989 (w), 964 (w), 937 (w), 892 (w), 831 (ss), 775 (s), 688 (w), 665 (w).

HRMS (LC-MS): C₂₆H₄₆O₅NaSi₂, [M+Na]⁺, berechnet 517.2782, gef. 517.2784.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -32.8$ (c = 1.09, CHCl₃).

Tetrahydropyran **145**



Eine Lösung des Silylenolethers **144** (30 mg, 61 μmol , 1.0 Äq.) in THF (2 ml) wird auf -78°C gekühlt und mit Bortrifluorid-Etherat (7.5 μl , 61 μmol , 1.0 Äq.) versetzt. Nach 30 min Rühren bei -78°C wird die Reaktion durch Zugabe gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 ml) gestoppt und auf RT. Die organische Phase wird mit EE (2 ml) aufgenommen, abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit EE (2 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingedunstet. Nach chromatographischer Reinigung (Hexan/EE 2:1) erhält man das Tetrahydropyran **145** (24 mg, 56 μmol , 92%, *dr* = 9:1) als farbloses Öl.

10. experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 7.29 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 6.92 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 4.26 (t~dd, 1H, H-6, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 9.9$ Hz), 4.12 (d, 1H, H-10, $^3J = 10.6$ Hz), 4.09 (dd, 1H, H-6', $^2J = 10.2$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz), 3.84 (s, 3H, ArOCH_3), 3.63 (dd, 1H, H-4, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz), 3.61-3.50 (m, 2H, H-1), 2.95 (ddd, 1H, H-5, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz), 2.84 (dq, 1H, H-8, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz), 2.09 (m_c, 1H, H-2), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.87 (d, 3H, H-3, $^3J = 7.2$ Hz), 0.82 (d, 3H, H-9, $^3J = 6.5$ Hz), 0.10 (s, 6H, SiCH_3).

charakteristische NOE-Kreuzpeaks: H10-H4 (stark), H10-H5 (schwach), H4-H5 (mittel), H8-H6 (stark).

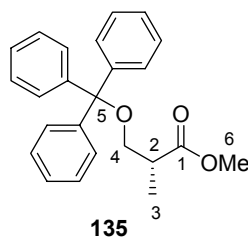
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 208.5 (s, C-7), 159.7 (s, C_{ar}), 131.6 (s, C_{ar}), 128.1 (d, 2C, C_{ar}), 114.1 (d, 2C, C_{ar}), 86.4 (d, C-10), 85.5 (d, C-4), 68.6 (t, C-1), 59.1 (t, C-6), 56.0 (d, C-5), 55.3 (q, ArOCH_3), 49.0 (d, C-8), 36.8 (d, C-2), 25.7 (q, 3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 (s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 12.9 (q, C-3), 9.3 (q, C-9), -5.4 (q, SiCH_3), -5.6 (q, SiCH_3).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3478 (w), 2930 (m), 2856 (m), 1716 (s), 1613 (w), 1514 (s), 1463 (m), 1377 (w), 1361 (w), 1304 (w), 1249 (ss), 1176 (m), 1091 (ss), 1035 (m), 1006 (w), 835 (ss).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{NaSi}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet, 445.2386, gef. 445.2375.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +104.1$ (c = 0.97, CHCl_3).

10.4 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 5.2

ROCHE-Ester **135**

Zu einer Lösung des Hydroxyesters (*R*)-**74** (10.5 g, 88.5 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (170 ml) werden unter Rühren langsam Triphenylchlormethan (37.0 g, 132 mmol, 1.5 Äq.) und Triethylamin (14.3 g, 142 mmol, 1.6 Äq.) gegeben. Bereits nach kurzer Zeit färbt sich die Lösung gelblich und ein weißer Feststoffausfall ist zu beobachten. Anschließend wird 16 h bei RT gerührt. Danach wird gesättigte NaHCO₃-Lösung (170 ml) zu der Suspension gegeben und weitere 15 min gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert, und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt **135** fällt dabei als gelblicher Feststoff aus, welcher noch mit Triphenylmethanol verunreinigt ist. Das Rohprodukt **135** wird direkt ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 7.44 (d, 6H, H_{ar}, ³*J* = 7.2 Hz), 7.31 (t, 6H, H_{ar}, ³*J* = 7.1 Hz), 7.25 (t, 3H, H_{ar}, ³*J* = 7.2 Hz), 3.72 (s, 3H, H-6), 3.32 (dd, 1H, H-4, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 7.0 Hz), 3.19 (dd, 1H, H-4', ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 5.8 Hz), 2.75 (m_c, 1H, H-2), 1.17 (d, 3H, H-3, ³*J* = 7.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 175.4 (s, C-1), 143.9 (s, 3C, C_{ar}), 128.7 (d, 6C, C_{ar}), 127.7 (d, 6C, C_{ar}), 126.9 (d, 3C, C_{ar}), 86.4 (s, C-5), 65.3 (t, C-4), 51.6 (q, C-6), 40.4 (d, C-2), 14.0 (q, C-3).

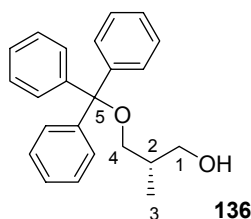
IR: $\nu = cm^{-1}$ 3058 (w), 3028 (w), 2971 (w), 2951 (w), 2908 (w), 2861 (w), 1727 (s), 1489 (w), 1447 (m), 1434 (m), 1378 (w), 1367 (w), 1317 (w), 1234 (w), 1223 (w), 1196 (s), 1175 (s), 1157 (m), 1143 (m), 1088 (s), 1073 (s), 1001 (m), 989 (m), 901 (w), 839 (w), 763 (s), 746 (s), 711 (ss), 697 (s).

HRMS (EI): C₂₄H₂₄O₃ [M]⁺, berechnet 360.1726, gef. 360.1724.

10. experimenteller Teil

$[\alpha]_D^{25} = -16.5$ ($c = 1.12$, CHCl_3).

Alkohol **136**



Zunächst wird Lithiumaluminiumhydrid (2.52 g, 66.3 mmol, 0.75 Äq.) in abs. THF (50 ml) suspendiert. Der ungereinigte Ester **135** wird in abs. THF (150 ml) gelöst und langsam zu der Suspension getropft. Nach beendeter Zugabe wird die Temperatur auf 40°C erhöht und nach 1 h eine weitere Portion Lithiumaluminiumhydrid (0,84 g, 22.1 mmol, 0.25 Äq.) zugegeben. Nach weiterem Rühren für 1 h bei 40°C wird die Suspension auf RT gekühlt und vorsichtig solange gesättigte Na_2SO_4 -Lösung zugetropft, bis sich der zunächst flockig ausgefallene weiße Niederschlag absetzt. Anschließend wird die organische Phase abdekantiert und der feste Rückstand dreimal mit EE (50 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingeeengt und der Alkohol **136** durch Chromatographie (Hexan/EE 4:1) gereinigt. Man erhält den Alkohol **136** (28.2 g, 84.9 mmol, 96% über 2 Stufen) als weißen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = ppm$ 7.46 (d, 6H, H_{ar} , $^3J = 7.7$ Hz), 7.32 (t, 6H, H_{ar} , $^3J = 7.3$ Hz), 7.26 (t, 3H, H_{ar} , $^3J = 7.2$ Hz), 3.65-3.56 (m, 2H, H-1), 3.27 (dd, 1H, H-4, $^2J = 9.1$ Hz, $^3J = 7.22$ Hz), 3.07 (dd, 1H, H-4', $^2J = 8.7$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz), 2.38-2.31 (s, br, 1H, OH), 2.07 (m_c, 1H, H-2), 0.90 (d, 3H, H-3, $^3J = 6.9$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = ppm$ 143.9 (s, 3C, C_{ar}), 128.6 (d, 6C, C_{ar}), 127.8 (d, 6C, C_{ar}), 127.0 (d, 3C, C_{ar}), 86.9 (s, C-5), 67.7 (t, C-4/1), 67.4 (t, C-1/4), 36.0 (d, C-2), 13.8 (q, C-3).

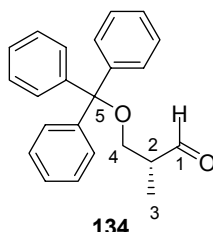
IR: $\nu = cm^{-1}$ 3294 (br, m), 3058 (w), 3028 (w), 2959 (w), 2909 (w), 2868 (w), 1596 (w), 1488 (m), 1447 (s), 1386 (w), 1318 (w), 1215 (m), 1185 (w), 1155 (m), 1071 (s), 1031 (ss), 990 (m), 898 (m), 775 (m), 760 (s), 743 (s), 699 (ss).

10. experimenteller Teil

HRMS (EI): C₂₃H₂₄O₂ [M]⁺, berechnet 332.1776, gef. 332.1775.

$[\alpha]_D^{25} = -27.0$ (c = 0.99, CHCl₃).

ROCHE-Aldehyd **134**



Zunächst wird Oxalylchlorid (16.1 g, 126 mmol, 1.5 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (250 ml) gelöst und auf -78°C gekühlt. Dann wird DMSO (13.2 g, 168 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und 30 min bei -78°C gerührt. Des Weiteren wird der Alkohol **136** (28.0 g, 84.3 mmol, 1.0 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (100 ml) gelöst und langsam zu der Reaktionsmischung getropft. Nach 1 h wird das Reaktionsgemisch bei -78°C mit Triethylamin (42.6 g, 422 mmol; 5.0 Äq.) versetzt und auf RT erwärmt, wobei ein starker Feststoffausfall zu verzeichnen ist. Nachfolgend wird Wasser (300 ml) zugegeben und etwa 5 min stark gerührt, bis der gesamte Feststoff in Lösung gegangen ist. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ (50 ml) extrahiert. Dann werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält den Aldehyd **134** (27.3 g, 82.6 mmol, 98%) als weißen Feststoff. Eine weitere Reinigung ist nicht notwendig.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 9.72 (d, 1H, H-1, ³J = 1.6 Hz), 7.44 (d, 6H, H_{ar}, ³J = 7.4 Hz), 7.32 (t, 6H, H_{ar}, ³J = 7.7 Hz), 7.26 (t, 3H, H_{ar}, ³J = 7.2 Hz), 3.42 (dd, 1H, H-4, ²J = 9.4 Hz, ³J = 5.2 Hz), 3.37 (dd, 1H, H-4', ²J = 9.2 Hz, ³J = 6.6 Hz), 2.63 (m_c, 1H, H-2), 1.15 (d, 3H, H-3, ³J = 7.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 204.0 (d, C-1), 143.7 (s, 3C, C_{ar}), 128.6 (d, 6C, C_{ar}), 127.8 (d, 6C, C_{ar}), 127.1 (d, 3C, C_{ar}), 86.7 (s, C-5), 63.6 (t, C-4), 47.0 (d, C-2), 10.8 (q, C-3).

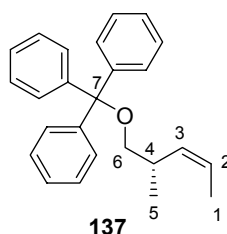
10. experimenteller Teil

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3059 (w), 3023 (w), 2980 (w), 2923 (w), 2868 (w), 2831 (w), 2727 (w), 1720 (s), 1596 (w), 1488 (m), 1448 (s), 1401 (w), 1378 (w), 1319 (w), 1219 (m), 1182 (w), 1153 (m), 1121 (w), 1090 (m), 1074 (m), 1045 (s), 1029 (s), 1001 (w), 969 (m), 925 (w), 900 (w), 855 (w), 777 (m), 766 (s), 748 (s), 708 (ss), 696 (ss).

HRMS (EI): $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}$ $[\text{M}]^+$, berechnet 330.1620, gef. 330.1619.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -29.7$ (c = 0.99, CHCl_3).

Olefin **137**



Zur Darstellung des Phosphonium-Ylids wird zunächst Ethyltriphenylphosphoniumbromid (48.5 g, 131 mmol, 1.6 Äq.) in abs. THF (150 ml) suspendiert und auf -78°C gekühlt. Dann wird *n*-BuLi-Lösung (49.0 ml, 123 mmol; 1.5 Äq. 2,5 M in Hexan) langsam hinzuge tropft, wobei sich die Suspension orange färbt. Nach beendeter Zugabe wird das Kältebad entfernt und die Suspension 30 min bei RT gerührt. Dabei geht der Großteil des Feststoffes in Lösung. Danach wird die dunkelrote Lösung erneut auf -78°C gekühlt und eine Lösung des Aldehyds **134** (27.0 g, 81.7 mmol, 1.0 Äq.) in THF (150 ml) schnell hinzuge tropft. Nach erfolgter Zugabe wird das Kältebad rasch entfernt und die bräunliche Suspension noch 3 h bei RT gerührt. Anschließend wird Wasser (200 ml) zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit EE (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Zur Abtrennung des Triphenylphosphinoxids wird das Rohprodukt **137** chromatographisch gereinigt (Hexan/EE 10:1 + 1% Et_3N). Man erhält das Olefin **137** (23.8 g, 69.5 mmol, 85%) als viskoses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 7.49 (d, 6H, H_{ar} , $^3\text{J} = 7.5$ Hz), 7.32 (t, 6H, H_{ar} , $^3\text{J} = 7.7$ Hz), 7.25 (t, 3H, H_{ar} , $^3\text{J} = 7.3$ Hz), 5.51 (dq, 1H, H-2, $^3\text{J} = 10.9$ Hz, $^3\text{J} = 6.7$ Hz), 5.25 (ddq, 1H, H-3, $^3\text{J} = 10.7$ Hz, $^3\text{J} = 9.4$ Hz, $^4\text{J} = 1.5$ Hz), 3.02 (dd, 1H, H-6,

10. experimenteller Teil

$^2J = 8.4$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz), 2.94 (dd, 1H, H-6', $^2J = 8.3$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz), 2.83 (m_c, 1H, H-4), 1.69 (dd, 3H, H-1, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz), 1.05 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.7$ Hz).

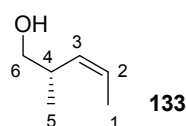
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 144.5 (s, 3C, C_{ar}), 133.9 (d, C-3), 128.8 (d, 6C, C_{ar}), 127.6 (d, 6C, C_{ar}), 126.8 (d, 3C, C_{ar}), 123.9 (d, C-2), 86.2 (s, C-7), 68.1 (t, C-6), 32.4 (d, C-4), 17.9 (q, C-5), 13.1 (q, C-1).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3059 (m), 3021 (m), 2059 (m), 2917 (m), 2864 (m), 1597 (w), 1491 (s), 1448 (s), 1405 (w), 1317 (w), 1221 (w), 1182 (w), 1154 (w), 1066 (s), 1033 (m), 986 (w), 896 (w), 774 (s), 763 (s), 746 (s), 705 (ss).

HRMS (EI): $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}$ $[\text{M}]^+$, berechnet 342.1984, gef. 342.1987.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +37.9$ (c = 0.99, CHCl_3).

Alkohol **133**



Eine Lösung des Olefins **137** (23.5 g, 68.6 mmol) in CH_2Cl_2 /Methanol (2:1, 150 ml) wird mit *p*-Toluolsulfonsäure (1.0 g) versetzt und 24 h bei RT gerührt. Anschließend wird die gelbliche Lösung mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (200 ml) entsäuert und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit CH_2Cl_2 (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel bei Atmosphärendruck über einer Vigreux-Kolonne weitestgehend abdestilliert. Anschließend wird der Druck auf 1 mbar reduziert und der Rückstand langsam auf 100°C erhitzt. Dabei wird der übergehende Alkohol zusammen mit restlichem CH_2Cl_2 in einer Kühlfalle bei -190°C ausgefroren. Man erhält eine Lösung des Alkohols **133** in CH_2Cl_2 , welche direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 5.61 (dq, 1H, H-2, $^3J = 11.0$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz), 5.17 (ddq, 1H, H-3, $^3J = 10.9$ Hz, $^3J = 9.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz), 3.50 (dd, 1H, H-6,

10. experimenteller Teil

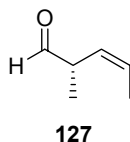
$^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz), 3.35 (dd, 1H, H-6', $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 8.1$ Hz), 2.72 (m, 1H, H-4), 1.67 (dd, 3H, H-1, $^3J = 6.6$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz), 0.96 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 133.0 (d, C-3), 126.1 (d, C-2), 67.6 (t, C-6), 34.3 (d, C-4), 16.7 (q, C-5), 13.1 (q, C-1).

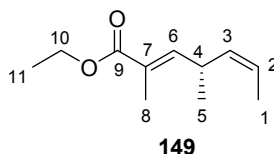
IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3328 (br, ss), 3010 (m), 2958 (s), 2922 (s), 2872 (s), 1453 (m), 1405 (m), 1374 (m), 1260 (w), 1222 (w), 1030 (ss), 984 (m), 947 (m), 715 (ss).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26.6$ (c = 1.10, CHCl_3).

Aldehyd **127**



Zunächst wird Oxalylchlorid (13.1 g, 103 mmol, 1.5 Äq., bezogen auf das Olefin **137**) in CH_2Cl_2 (100 ml) vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Nach der Zugabe von DMSO (10.7 g, 138 mmol, 2.0 Äq.) wird 30 min bei -78°C gerührt, wobei die Lösung eine leichte Trübung aufweist. Darauffolgend wird die Lösung des Alkohols **133** mit abs. CH_2Cl_2 auf ein Gesamtvolumen von ca. 20 ml verdünnt und langsam zugetropft. Nach 1 h wird Triethylamin (34.7 g, 343 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt, wobei ein starker Feststoffausfall erfolgt. Dann wird Wasser (200 ml) zugegeben und bis zur Auflösung des Niederschlages gerührt. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und abfiltriert. Die Lösung des Aldehyds **127** in CH_2Cl_2 (Gesamtvolumen ca. 300 ml) wird ohne Einengen sofort weiterverwendet.

Ester **149**

Die Lösung des Aldehyds **127** in CH_2Cl_2 (Gesamtvolumen ca. 300 ml) wird mit dem Ylid **115** (74.6 g, 206 mmol, 3.0 Äq., bezogen auf das Olefin **137**) versetzt und 24 h bei RT gerührt. Anschließend wird die gelbe Lösung zunächst vorsichtig am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Die ausgefallenen Feststoffe werden mehrfach mit MTBE gewaschen, wobei ein Großteil des Triphenylphosphin-oxides und des nichtumgesetzten Ylids **115** als Feststoff zurückbleiben. Die gelbliche Lösung wird nachfolgend erneut unter vermindertem Druck bis zur Trockene eingengt. Nach chromatographischer Reinigung (Hexan/EE 10:1) erhält man den Ester **149** (5.38 g, 29.5 mmol, 43% über 3 Stufen) als farblose Flüssigkeit.

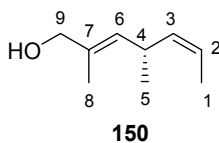
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 6.61 (dd, 1H, H-6, $^3J = 9.7$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz), 5.44 (dq, 1H, H-2, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz), 5.29 (ddq, 1H, H-3, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 9.1$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 4.19 (q, 2H, H-10, $^3J = 7.2$ Hz), 3.49 (m, 1H, H-4), 1.89 (d, 3H, H-8, $^4J = 1.25$ Hz), 1.65 (dd, 3H, H-1, $^3J = 6.7$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 1.30 (t, 3H, H-11, $^3J = 7.1$ Hz), 1.09 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 168.4 (s, C-9), 145.6 (d, C-6), 133.2 (d, C-3), 125.8 (d, C-2), 60.4 (t, C-10), 31.5 (d, C-4), 14.3 (q, C-11), 13.0 (q, C-1), 12.4 (q, C-8).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3012 (m), 2967 (s), 2929 (s), 2871 (m), 1708 (ss), 1647 (m), 1449 (m), 1390 (w), 1367 (m), 1291 (s), 1261 (s), 1229 (ss), 1146 (s), 1098 (s), 1034 (s), 989 (m), 951 (m), 750 (s), 719 (s).

HRMS (EI): $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$, berechnet 182.1307, gef. 182.1306.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +138.2$ (c = 1.08, CHCl_3).

Allylalkohol **150**

Eine Lösung des Esters **149** (5.20 g, 28.5 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (100 ml) wird auf -78°C gekühlt und langsam mit DIBAL-H-Lösung (47.5 ml, 71.3 mmol, 2,5 Äq., 1.5 M in Toluol) versetzt. Nach 1 h wird das Kältebad entfernt und die Lösung auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe einer gesättigten Na-Tartrat-Lösung (5 ml) gestoppt, wobei unter starker Erwärmung die gesamte Reaktionslösung durch ausgefallene gelartige Niederschläge erstarrt. Anschließend wird weiterhin soviel Tartrat-Lösung zugegeben, bis sich die Niederschläge wieder gelöst haben. Die Reaktionsmischung wird mit EE (50 ml) aufgenommen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit EE (30 ml) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Hexan/EE 4:1) erhält man den Allylalkohol **150** (3.48 g, 24.8 mmol, 87%) als farblose Flüssigkeit.

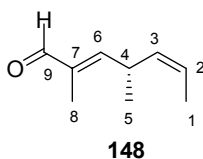
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 5.37 (dq, 1H, H-2, $^3J = 11.1$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz), 5.27 (dd, 1H, H-6, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz), 5.24 (ddq, 1H, H-3, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 9.1$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 3.96 (s, 2H, H-9), 3.40 (m_c , 1H, H-4), 1.71 (d, 3H, H-8, $^4J = 1.0$ Hz), 1.66 (dd, 3H, H-1, $^3J = 6.7$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 1.60 (s, br, 1H, OH), 1.02 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 135.1 (d, C-3), 132.9 (s, C-7), 130.8 (d, C-6), 121.9 (d, C-2), 68.8 (t, C-9), 30.4 (d, C-4), 21.4 (q, C-5), 13.7 (q, C-8), 12.9 (q, C-1).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3299 (br, ss), 3010 (m), 2963 (s), 2921 (s), 2867 (s), 1653 (w), 1451 (s), 1402 (m), 1371 (m), 1258 (w), 1224 (w), 1068 (m), 1008 (ss), 951 (s), 855 (m), 814 (w), 719 (ss).

HRMS (EI): $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}$ $[\text{M-H}]^+$, berechnet 139.1123, gef. 139.1118.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +74.2$ ($c = 1.12$, CHCl_3).

Aldehyd **148**a) Oxidation mit MnO₂:

Zu einer Lösung des Alkohols **150** (1.33 g, 9.46 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O (25 ml) wird portionsweise Mangan(IV)oxid (16.5 g, 190 mmol, 20 Äq.) gegeben und die Suspension bei RT kräftig gerührt. Nach 4 h ist die Reaktion beendet und die Suspension wird über Celite abfiltriert. Der Rückstand wird zweimal mit EE (20 ml) gewaschen und die vereinigten Filtrate im Vakuum bis zu einem Druck von 20 mbar eingengt. Der erhaltene Aldehyd **148** (1.18 g, 8.52 mmol, 90%) ist von ausreichender Reinheit, so daß keine weitere Reinigung notwendig ist.

b) Swern-Oxidation:

Zuerst wird Oxalylchlorid (3.48 g, 27.4 mmol, 1.5 Äq) in CH₂Cl₂ (50 ml) vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Nach der Zugabe von DMSO (2.86 g, 36.6 mmol, 2.0 Äq.) werden 30 min bei -78°C gerührt, wobei die Lösung leicht getrübt sein kann. Nachfolgend wird eine Lösung des Alkohols **150** in abs. CH₂Cl₂ (10 ml) langsam zugetropft. Nach 1 h wird Triethylamin (9.42 g, 91.5 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt, wobei ein Feststoffausfall auftritt. Dann wird Wasser (50 ml) zugegeben und bis zur Auflösung des Niederschlages gerührt. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ (20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und bei einem Druck von 20 mbar eingengt. Man erhält dem Aldehyd **148** (2.28 g, 16.5 mmol, 90%) als farblose Flüssigkeit. Eine weitere Reinigung ist nicht erforderlich.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 9.36 (s, 1H, H-9), 6.31 (dd, 1H, H-6, ³J = 9.5 Hz, ⁴J = 1.1 Hz), 5.49 (dq, 1H, H-2, ³J = 10.8 Hz, ³J = 6.8 Hz), 5.31 (ddq, 1H, H-3, ³J = 10.6 Hz, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 1.6 Hz), 3.67 (m_c, 1H, H-4), 1.79 (d, 3H, H-8, ⁴J = 1.1 Hz), 1.65 (dd, 3H, H-1, ³J = 6.8 Hz, ⁴J = 1.7 Hz), 1.14 (d, 3H, H-5, ³J = 6.7 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 195.5 (d, C-9), 157.8 (d, C-6), 137.0 (s, C-7), 132.2 (d, C-3), 124.6 (d, C-2), 31.7 (d, C-4), 20.4 (q, C-5), 13.0 (q, C-1), 9.2 (q, C-8).

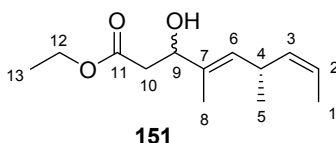
10. experimenteller Teil

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3013 (m), 2967 (m), 2926 (m), 2871 (m), 2710 (w), 1686 (ss), 1638 (s), 1453 (m), 1403 (m), 1376 (m), 1355 (m), 1279 (m), 1209 (m), 1014 (s), 956 (w), 878 (w), 830 (w), 722 (s).

HRMS (EI): $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}]^+$, berechnet 137.0966, gef. 137.0951.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +120.8$ ($c = 0.96$, CHCl_3).

Hydroxyester **151**



Eine Lösung von Essigsäureethylester (1.48 g, 16.8 mmol, 2.0 Äq.) in abs. THF (20 ml) wird auf -78°C gekühlt und langsam mit LiHMDS-Lösung (16.8 ml, 16.8 mmol, 2.0 Äq., 1.0 M in Hexan) versetzt. Nach 30 min Rühren bei -78°C wird eine Lösung des Aldehyds **148** (1.16 g, 8.39 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (6 ml) langsam zugetropft. Nach 5 min wird die Reaktion durch Zugabe gesättigter NH_4Cl -Lösung (10 ml) abgebrochen. Man läßt auf RT erwärmen, gibt solange Wasser zu, bis die auftretende Trübung verschwunden ist und trennt die organische Phase ab. Die wäßrige Phase wird zweimal mit EE (10 ml) ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Hexan/EE 4:1) erhält man den Hydroxyester **151** (1.56 g, 6.88 mmol, 82%, $dr = 1:1$) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 5.38-5.27 (m, 2H, H-2, H-6), 5.25-5.17 (m, 1H, H-3), 4.39 (dd, 1H, H-9, $^3J = 8.7$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz), 4.16 (q, 2H, H-12, $^3J = 7.2$ Hz), 3.37 (m_c , 1H, H-4), 2.78-2.68 (s, br, 1H, OH), 2.59-2.45 (m, 2H, H-10), 1.66 (s, 3H, H-8), 1.63-1.59 (m, 3H, H-1), 1.27 (t, 3H, H-13, $^3J = 7.2$ Hz), 1.02, 1.00 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.9, 7.0$ Hz),

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 172.6, 172.5 (s, C-11), 134.9 (d, C-3), 133.6, 133.5 (s, C-7), 131.5 (131.3 (d, C-6), 122.0 (d, C-2), 73.4, 73.3 (d, C-9), 60.6 (t, C-12), 40.3 (t, C-10), 30.3 (d, C-4), 21.3 (q, C-5), 14.1 (q, C-13), 12.9 (q, C-1), 12.0 (q, C-8).

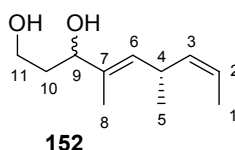
10. experimenteller Teil

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3436 (br, ss), 3009 (m), 2964 (s), 2924 (s), 2869 (m), 1734 (ss), 1718 (ss), 1448 (m), 1401 (m), 1370 (m), 1328 (m), 1270 (s), 1243 (s), 1158 (ss), 1014 (ss), 954 (m), 872 (m), 859 (m), 721 (s).

HRMS (EI): $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, berechnet 208.1463, gef. 208.1462.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +65.3$ ($c = 1.08$, CHCl_3).

Diol **152**



Zu einer Lösung des Hydroxyesters **151** (1.30 g, 5.80 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (25 ml) wird bei -78°C DIBAL-H-Lösung (13.5 ml, 20.3 mmol, 3.5 Äq., 1.5 M in Toluol) getropft. Nach 30 min Rühren bei -78°C lässt man auf RT erwärmen und für weitere 2 h Rühren. Anschließend wird vorsichtig gesättigte Na-Tartrat-Lösung (20 ml) zugegeben, wobei die Reaktionslösung nach kurzer Zeit unter Ausscheidung gelartiger Niederschläge erstarrt. Man verdünnt mit EE (5 ml) und gibt unter Rühren solange weiter gesättigte Na-Tartrat-Lösung zu, bis sich die Niederschläge vollständig aufgelöst haben. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit EE (5 ml) ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Abfiltrieren der Lösung und Einengen im Vakuum wird das Rohprodukt **152** durch Chromatographie (Hexan/EE 1:1) gereinigt. Man erhält das Diol **152** (0.81 g, 4.40 mmol, 76%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 5.40-5.29 (m, 2H, H-2, H-6), 5.28-5.20 (m, 1H, H-3), 4.21 (dd, 1H, H-9, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz), 3.82-3.73 (m, 2H, H-11), 3.40 (m, 1H, H-4), 2.80-2.61 (s, br, 2H, OH), 1.87-1.68 (m, 2H, H-10), 1.67-1.62 (m, 6H, H-1, H-8), 1.02, 1.00 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 135.3 (s, C-7), 135.1, 135.0 (d, C-3), 130.7, 130.6 (d, C-6), 122.0, 121.9 (d, C-2), 77.2, 77.1 (d, C-9), 61.3 (t, C-11), 36.7, 36.6 (d, C-4), 21.4 (q, C-5), 12.9 (q, C-1), 11.9 (q, C-8).

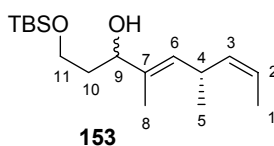
10. experimenteller Teil

IR : $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3313 (br, ss), 3009 (m), 2957 (ss), 2923 (ss), 2868 (ss), 1450 (s), 1402 (s), 1370 (m), 1316 (m), 1286 (m), 1051 (ss), 987 (s), 860 (m), 720 (ss).

HRMS (EI): $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 166.1358, gef. 166.1358.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +76.7$ (c = 1.00, CHCl_3).

Alkohol **153**



Zu einer Lösung des Diols **-152** (0.40 g, 2.16 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (15 ml) wird Imidazol (0.22 g, 3.24 mmol, 1.5 Äq.) und TBS-Chlorid (0.36 g, 2.38 mmol, 1.1 Äq.) gegeben, wobei rasch ein weißer Niederschlag zu beobachten ist. Nach 2 h wird eine weitere Menge TBS-Chlorid (65 mg, 0.43 mmol, 0.2 Äq.) und Imidazol (29 mg, 0.43 mmol, 0.2 Äq.) zugegeben. Nach 4 h wird die Reaktion durch Zugabe gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 ml) abgebrochen und 5 min nachgerührt. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (5 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Hexan/EE 8:1) erhält man das monogeschützte Diol **153** (0.62 g, 2.07 mmol, 96%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = \text{ppm}$ 5.39-5.31 (m, 2H, H-2, H-6), 5.30-5.22 (m, 1H, H-3), 4.19 (dd, 1H, H-9, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz), 3.87-3.71 (m, 2H, H-11), 3.40 (m, 1H, H-4), 3.21-3.14 (s, OH), 1.84-1.68 (m, 2H, H-10), 1.67-1.62 (m, 6H, H-1, H-8), 1.03, 1.01 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.5$ Hz), 0.91 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (s, 6H, SiCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 135.5, 135.4 (d, C-3), 135.0, 134.9 (s, C-7), 130.4, 130.2 (d, C-6), 121.7, 121.6 (d, C-2), 76.7, 76.4 (d, C-9), 62.1, 62.0 (t, C-11), 37.0, 36.9 (t, C-10), 30.3 (d, C-4), 25.9 (q, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.5 (q, C-5), 18.1 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 12.9 (q, C-1/C-9), 12.3, 12.1 (q, C-8/C-1), -5.5 (q, SiCH_3), -5.6 (q, SiCH_3).

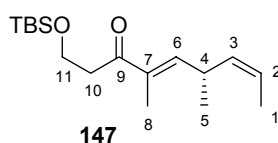
10. experimenteller Teil

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3420 (br, s), 3010 (w), 2954 (s), 2928 (s), 2857 (s), 1471 (m), 1463 (m), 1402 (w), 1388 (w), 1361 (w), 1253 (s), 1097 (ss), 1004 (m), 939 (m), 832 (ss), 812 (m), 774 (ss), 720 (s).

HRMS (EI): $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{OSi}$, $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$, berechnet 294.2379, gef. 294.2384.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +58.0$ ($c = 0.97$, CHCl_3).

Keton **147**



Zunächst wird der monogeschützte Alkohol **153** (0.61 g, 2.03 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (10 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wird DESS-MARTIN-Periodinan (1.14 g, 2.70 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und die Lösung auf RT erwärmt. Mit fortschreitender Reaktion kann es zu einer weißen Trübung der Reaktionslösung kommen. Nach 4 h wird die Reaktion vorsichtig durch Zugabe gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 ml) sowie $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.20 g) abgebrochen und solange stark gerührt, bis eine klare, zweiphasige Lösung vorliegt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Chromatographie (Hexan/EE 10:1) erhält man das Keton **147** (0.55 g, 1.86 mmol, 92%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 6.47 (dd, 1H, H-6, $^3J = 9.3$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz), 5.46 (dq, 1H, H-2, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz), 5.29 (ddq, 1H, H-3, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 9.1$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 3.93 (t, 2H, H-11, $^3J = 6.7$ Hz), 3.57 (m_c, 1H, H-4), 2.89 (m_c, 2H, H-10), 1.82 (d, 3H, H-8, $^4J = 1.0$ Hz), 1.65 (dd, 3H, H-1, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz), 1.11 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.7$ Hz), 0.88 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 6H, SiCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 200.9 (s, C-9), 146.6 (d, C-6), 135.4 (s, C-7), 133.0 (d, C-3), 124.0 (d, C-2), 59.8 (t, C-11), 40.3 (t, C-10), 31.9 (d, C-4), 25.9 (q, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.6 (q, C-5), 18.3 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 13.0 (q, C-1), 11.2 (q, C-8), -5.4 (q, 2C, SiCH_3).

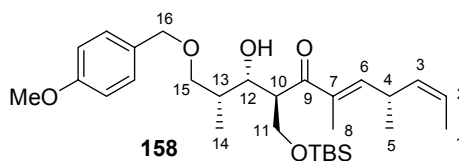
10. experimenteller Teil

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3013 (w), 2956 (s), 2929 (s), 2857 (s), 1666 (ss), 1638 (m), 1471 (m), 1463 (m), 1383 (m), 1361 (m), 1253 (s), 1097 (ss), 1033 (m), 938 (m), 833 (ss), 811 (m), 776 (ss), 719 (s).

HRMS (EI): $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$, berechnet 310.2328, gef. 310.2319.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +95.1$ ($c = 1.01$, CHCl_3).

Hydroxyketon **158**



Zunächst wird eine Lösung von Dicyclohexylborchlorid (2.6 ml, 2.60 mmol, 1.5 Äq., 1.0 M in CH_2Cl_2) vorgelegt, mit Et_2O (6 ml) verdünnt und auf -78°C gekühlt. Dann wird Triethylamin (0.30 g, 3.00 mmol, 1.7 Äq.) zugegeben und eine Lösung des Ketons **147** (0.52 g, 1.75 mmol, 1.0 Äq.) in Et_2O (5 ml) langsam zugetropft. Die gelbliche Reaktionslösung wird noch 30 min bei -78°C gerührt und anschließend für 16 h ohne Rühren bei 2°C (Kühlschrank) aufbewahrt, wobei ein starker Feststoffausfall zu verzeichnen ist. Anschließend wird die Suspension erneut auf -78°C abgekühlt und eine Lösung des Aldehyds **131** (0.73 g, 3.50 mmol, 2.0 Äq.) in Et_2O (5 ml) langsam an der Wandung entlang zugetropft. Nach 30 min wird die Reaktion durch Zugabe von 0°C kaltem Methanol (10 ml), pH-7 Phosphatpuffer (10 ml) und Wasserstoffperoxid-Lösung (5 ml) abgebrochen. Nach 1 h Rühren bei 0°C wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit EE (5 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Hexan/EE 6:1) erhält man das Hydroxyketon **158** (0.60 g, 1.20 mmol, 68%, $dr = 2:1$) als farbloses Öl. Durch nochmalige Chromatographie (Hexan/EE 6:1) ist es möglich, das gewünschte Diastereomer von **158** in einem angereicherten Verhältnis von 8:1 zu isolieren.

10. experimenteller Teil

Hauptdiastereomer 158:

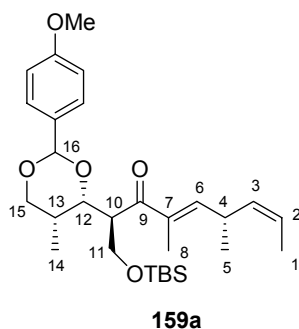
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 7.24 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.7$ Hz), 6.88 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.7$ Hz), 6.53 (dd, 1H, H-6, $^3J = 9.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz), 5.46 (ddq, 1H, H-2, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz), 5.27 (ddq, 1H, H-3, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 9.1$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 4.42 (d, 1H, H-16, $^2J = 11.6$ Hz), 4.37 (d, 1H, H-16', $^2J = 11.6$ Hz), 3.97 (dd, 1H, H-12, $^3J = 9.6$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz), 3.88 (dd, 1H, H-11, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz), 3.82-3.77 (m, 1H, H-11'), 3.81 (s, 3H, ArOCH_3), 3.65 (m_c, 1H, H-10), 3.60 (m_c, 1H, H-4), 3.50-3.45 (d, br, 1H, OH), 3.40 (dd, 1H, H-15, $^2J = 9.1$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz), 3.36 (dd, 1H, H-15', $^2J = 9.1$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz), 1.83 (d, 3H, H-8, $^4J = 1.1$ Hz), 1.75 (m_c, 1H, H-13), 1.64 (dd, 3H, H-1, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz), 1.10 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.8$ Hz), 0.95 (d, 3H, H-14, $^3J = 6.9$ Hz), 0.85 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.02 (s, 3H, SiCH_3), 0.00 (s, 3H, SiCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 207.0 (s, C-9), 159.1 (s, C_{ar}), 148.1 (d, C-6), 136.4 (s, C-7), 132.8 (d, C-3), 130.4 (s, C_{ar}), 129.1 (d, 2C, C_{ar}), 124.1 (d, C-2), 113.7 (d, 2C, C_{ar}), 73.6 (t, C-15), 73.1 (d, C-12), 72.8 (t, C-16), 64.3 (t, C-11), 55.2 (q, ArOCH_3), 49.6 (d, C-10), 37.7 (d, C-13), 32.0 (d, C-4), 25.8 (s, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.5 (q, C-5), 18.1 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 13.0 (q, C-1), 11.9 (q, C-14), 11.4 (q, C-8), -5.6 (q, SiCH_3), -5.7 (q, SiCH_3).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3475 (br, s), 3011 (w), 2955 (s), 2928 (s), 2856 (s), 1659 (m), 1635 (m), 1613 (m), 1513 (s), 1463 (m), 1362 (m), 1301 (m), 1247 (ss), 1173 (m), 1094 (ss), 1036 (s), 1006 (m), 834 (ss), 776 (s), 719 (m).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet 527.3169, gef. 527.3181.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +67.1$ (c = 1.04, CHCl_3).

PMP-Acetal **159**

Eine Lösung des PMB-Ethers **158** (Diastereomerengemisch, $dr = 2:1$, 0.60 g, 1.20 mmol, 1.0 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (10 ml) wird mit pulverisiertem Molsieb 4Å versetzt und 30 min bei RT gerührt. Nachfolgend wird die Suspension auf 0°C abgekühlt und DDQ (0.30 g, 1.32 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Die zunächst grünliche Lösung färbt sich dabei nach kurzer Zeit bräunlich. Nach 2 h Rühren bei 0°C wird die Reaktion durch Zugabe gesättigter NaHCO_3 -Lösung (5 ml) und $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (50 mg) zur Reduktion überschüssigen DDQ abgebrochen. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Wasser (20 ml) verdünnt und zweimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Durch wiederholte Chromatographie (Hexan/EE 6:1 + 1% Et_3N) ist es möglich, das Diastereomerengemisch der PMP-Acetale **159** (0.53 g, 1.05 mmol, 87%) weitestgehend in die reinen Diastereomere zu trennen (0.33 g des Hauptisomers **159a**, 0.16 g Nebenisomer **159b**).

Hauptdiastereomer **159a**:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 7.26 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.7$ Hz), 6.80 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.7$ Hz), 6.48 (dd, 1H, H-6, $^3J = 9.2$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz), 5.44 (dq, 1H, H-2, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz), 5.37 (s, 1H, H-16), 5.28 (ddq, 1H, H-3, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 4.18 (dd, 1H, H-12, $^3J = 9.5$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz), 4.09 (dd, 1H, H-15, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz), 3.99 (dd, 1H, H-15', $^2J = 11.2$ Hz, $^3J = 1.0$ Hz), 3.83-3.75 (m, 2H, H-10, H-11), 3.79 (s, 3H, ArOCH_3), 3.66 (dd, 1H, H-11', $^2J = 8.0$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz), 3.55 (m_c, 1H, H-4), 1.83 (d, 3H, H-8, $^4J = 1.0$ Hz), 1.66-1.57 (m, 1H, H-13), 1.60 (dd, 1H, H-1, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 1.30 (d, 3H, H-14, $^3J = 6.9$ Hz), 1.12 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.8$ Hz), 0.85 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.03 (s, 3H, SiCH_3), 0.01 (s, 3H, SiCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 204.3 (s, C-9), 159.6 (s, C_{ar}), 146.4 (d, C-6), 137.1 (s, C-7), 133.2 (d, C-3), 131.3 (s, C_{ar}), 127.1 (d, 2C, C_{ar}), 123.7 (d, C-2), 113.3 (d, 2C, C_{ar}), 101.1 (d, C-16), 79.9 (d, C-12), 73.4 (t, C-15), 61.8 (t, C-11), 55.2 (q,

10. experimenteller Teil

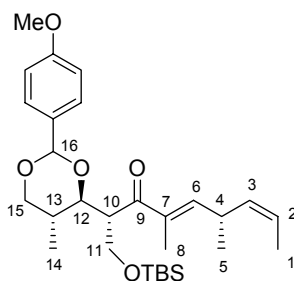
ArOCH₃), 49.6 (d, C-10), 31.8 (d, C-4), 30.6 (d, C-13), 25.7 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 20.7 (q, C-5), 18.1 (s, SiC(CH₃)₃), 13.0 (q, C-1), 11.7 (q, C-8), 11.4 (q, C-14), -5.6 (q, SiCH₃), -5.7 (q, SiCH₃).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3011 (w), 2957 (s), 2928 (s), 2856 (s), 1666 (s), 1638 (w), 1616 (m), 1518 (s), 1463 (m), 1396 (m), 1360 (m), 1302 (w), 1248 (ss), 1172 (m), 1158 (m), 1110 (ss), 1080 (s), 1035 (s), 1008 (s), 936 (w), 835 (ss), 777 (s), 741 (m), 714 (w).

HRMS (LC-MS): C₂₉H₄₆O₅NaSi [M+Na]⁺, berechnet 525.3012, gef. 525.2994.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +43.3$ (c = 1.03, CHCl₃).

Nebendiastereomer 159b:



159b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = \text{ppm}$ 7.36 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.7 Hz), 6.87 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.7 Hz), 6.38 (dd, 1H, H-6, ³J = 9.2 Hz, ⁴J = 0.9 Hz), 5.45 (dq, 1H, H-2, ³J = 10.6 Hz, ³J = 6.8 Hz), 5.34 (s, 1H, H-16), 5.28 (ddq, (1H, H-3, ³J = 10.7 Hz, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 1.6 Hz), 4.06 (dd, 1H, H-15, ²J = 11.4 Hz, ³J = 4.8 Hz), 3.94 (d, 2H, H-11, ³J = 6.5 Hz), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃), 3.75 (dd, 1H, H-12, ³J = 9.9 Hz, ³J = 4.0 Hz), 3.77-3.68 (m, 1H, H-10), 3.59 (m_c, 1H, H-4), 3.46 (t, 1H, H-15', ²J = 11.2 Hz, ³J = 11.2 Hz), 1.99 (m_c, 1H, H-13), 1.86 (d, 3H, H-8, ⁴J = 1.0 Hz), 1.65 (dd, 1H, H-1, ³J = 6.8 Hz, ⁴J = 1.8 Hz), 1.12 (d, 3H, H-5, ³J = 6.7 Hz), 0.88-0.84 (m, 3H, H-14), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = \text{ppm}$ 202.2 (s, C-9), 159.8 (s, C_{ar}), 145.0 (d, C-6), 137.0 (s, C-7), 133.0 (d, C-3), 131.0 (s, C_{ar}), 127.3 (d, 2C, C_{ar}), 123.9 (d, C-2), 113.4 (d, 2C, C_{ar}), 100.8 (d, C-16), 81.6 (d, C-12), 73.0 (t, C-15), 61.8 (t, C-11), 55.3 (q, ArOCH₃), 51.1 (d, C-10), 31.9 (d, C-4), 31.8 (d, C-13), 25.8 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 20.7 (q, C-5), 18.2 (s, SiC(CH₃)₃), 13.0 (q, C-1), 12.8 (q, C-14), 12.0 (q, C-8), -5.5 (q, 2C, SiCH₃).

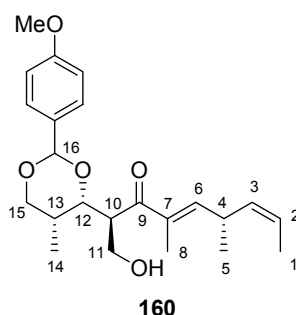
10. experimenteller Teil

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3011 (w), 2958 (s), 2928 (s), 2856 (s), 1667 (s), 1638 (w), 1616 (m), 1518 (s), 1463 (m), 1396 (m), 1362 (m), 1302 (w), 1248 (ss), 1172 (m), 1158 (m), 1110 (ss), 1080 (s), 1035 (s), 1008 (s), 936 (w), 835 (ss), 777 (s), 740 (m).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet 525.3012, gef. 525.2304.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +42.4$ (c = 1.12, CHCl_3).

Hydroxyketon **160**



Zu einer Lösung des TBS-geschützten Hydroxyketons **159a** (0.63 g, 1.24 mmol) in einem Lösungsmittelgemisch aus THF (5 ml) und Pyridin (5 ml) wird vorsichtig Fluorwasserstoff/Pyridin-Komplex (1.0 ml, 70% Gehalt an HF) gegeben und die Reaktionslösung 2 h bei RT gerührt. Danach wird die Reaktionslösung sehr vorsichtig unter starkem Rühren in eine gesättigte NaHCO_3 -Lösung (40 ml) getropft, bis die Gasentwicklung abgeklungen ist. Anschließend wird die organische Phase mit EE (10 ml) aufgenommen, abgetrennt, und die wässrige Phase wird zweimal mit EE (10 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Hexan/EE 2:1 + 1% Et_3N) erhält man das Hydroxyketon **160** (0.42 g, 1.08 mmol, 88%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 7.26 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.7$ Hz), 6.81 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.7$ Hz), 6.54 (dd, 1H, H-6, $^3J = 9.2$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz), 5.40 (ddq, 1H, H-2, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, $^4J = 0.6$ Hz), 5.34 (s, 1H, H-16), 5.17 (ddq, 1H, H-3, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 4.40 (dd, 1H, H-12, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz), 4.14 (dd, 1H, H-15, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz), 4.03 (dd, 1H, H-15', $^2J = 11.2$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz), 3.80 (s, 3H, ArOCH_3), 3.77 (d, 2H, H-11, $^3J = 2.3$ Hz), 3.60 (m_c , 1H,

10. experimenteller Teil

H-10), 3.55 (m_c, 1H, H-4), 3.12-3.01 (s, br, 1H, OH), 1.83 (d, 3H, H-8, ⁴J = 1.1 Hz), 1.70-1.62 (m, 1H, H-13), 1.59 (dd, 3H, H-1, ³J = 6.8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz), 1.29 (d, 3H, H-14, ³J = 7.0 Hz), 1.12 (d, 3H, H-5, ³J = 6.8 Hz).

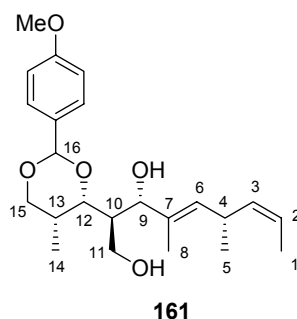
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = ppm 207.1 (s, C-9), 159.7 (s, C_{ar}), 148.9 (d, C-6), 136.4 (s, C-7), 132.6 (d, C-3), 131.2 (s, C_{ar}), 127.1 (d, 2C, C_{ar}), 123.8 (d, C-2), 113.3 (d, 2C, C_{ar}), 101.4 (d, C-16), 79.3 (d, C-12), 73.5 (t, C-15), 60.2 (t, C-11), 55.2 (q, ArOCH₃), 46.8 (d, C-10), 32.1 (d, C-4), 29.8 (d, C-13), 20.7 (q, C-5), 12.9 (q, C-1), 11.5 (q, C-8), 11.2 (q, C-14).

IR: ν = cm⁻¹ 3470 (br, m), 3030 (w), 2965 (m), 2927 (m), 2869 (m), 1661 (s), 1616 (m), 1518 (s), 1463 (m), 1397 (m), 1358 (m), 1303 (m), 1249 (ss), 1172 (m), 1157 (m), 1112 (s), 1034 (ss), 1009 (s), 828 (m), 732 (w).

HRMS (LC-MS): C₂₃H₃₂O₅Na [M+Na]⁺, berechnet 411.2147, gef. 411.2132.

[α]_D²⁵ = +26.5 (c = 1.14, CHCl₃).

Diol **161**



Eine Lösung des Hydroxyketons **160** (0.252 g, 0.65 mmol) in Et₂O (5 ml) wird auf -78°C gekühlt und mit einer Lösung von Zinkborhydrid^[86] (1.0 ml) versetzt. Nachfolgend wird die Temperatur langsam auf RT erhöht und 5 h bei dieser Temperatur gerührt. Nachfolgend wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung (5 ml) gestoppt. Im Anschluß daran wird unter Rühren solange gesättigte Na-Tartrat-Lösung zugegeben, bis die ausgefallenen weißen Niederschläge in Lösung gegangen sind. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige zweimal mit EE (5 ml) ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung durch Chromatographie (Hexan/EE 2:1 + 1% Et₃N) erhält man das

10. experimenteller Teil

Diol **161** (0.182 g, 0.47 mmol, 73%) als farbloses Öl, welches bei Anwesenheit von Säurespuren sehr empfindlich gegenüber einer PMP-Acetal-Wanderung ist.

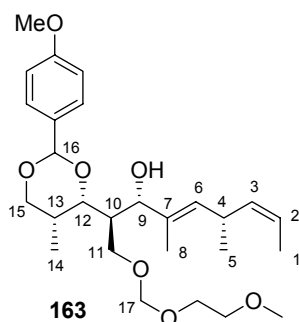
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3COCD_3): $\delta = \text{ppm}$ 7.40 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.7$ Hz), 6.92 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.8$ Hz), 5.51 (s, 1H, H-16), 5.36-5.20 (m, 3H, H-2, H-3, H-6), 4.41 (dd, 1H, H-9, $^3J = 6.8$ Hz, $^3J_{\text{OH}} = 2.3$ Hz), 4.21 (dd, 1H, H-12, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz), 4.16 (d, 1H, OH, $^3J = 2.8$ Hz), 4.07 (dd, 1H, H-15, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz), 3.95 (dd, 1H, H-15', $^2J = 11.2$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz), 3.87 (s, 3H, ArOCH_3), 3.66-3.59 (m, 2H, H-10, H-11), 3.53 (m_c, 1H, H-11'), 3.42 (m_c, 1H, H-4), 1.95 (m_c, 1H, H-10), 1.83 (m_c, 1H, H-13), 1.66-1.62 (m, 6H, H-1, H-8), 1.22 (d, 3H, H-15, $^3J = 6.8$ Hz), 0.95 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3COCD_3): $\delta = \text{ppm}$ 161.5 (s, C_{ar}), 136.5 (d, C-3), 135.4 (s, C-7), 132.7 (s, C_{ar}), 132.5 (d, C-6), 128.5 (d, 2C, C_{ar}), 122.4 (d, C-2), 114.4 (d, 2C, C_{ar}), 102.8 (d, C-16), 82.3 (d, C-12), 79.0 (d, C-9), 74.7 (t, C-15), 60.3 (t, C-11), 55.7 (q, ArOCH_3), 46.3 (d, C-10), 31.3 (d, C-13), 31.2 (d, C-4), 21.8 (q, C-5), 13.3 (q, C-1), 12.5 (q, C-8), 12.1 (q, C-14).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3421 (br, ss), 3007 (w), 2963 (s), 2923 (s), 2867 (s), 1616 (m), 1519 (s), 1463 (m), 1398 (m), 1373 (m), 1303 (m), 1249 (ss), 1172 (m), 1158 (m), 1112 (s), 1032 (ss), 999 (s), 829 (m), 782 (w), 740 (m).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet 413.2304, gef. 413.2307.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +92.8$ (c = 0.98, CHCl_3).

MEM-Ether **163**

Eine Lösung des Diols **161** (55 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (2 ml) wird auf 0°C gekühlt. Nachfolgend wird Natriumhydrid (13 mg, 0.31 mmol, 2.2 Äq., 60% Suspension in Mineralöl) zugegeben und nach beendeter Gasentwicklung noch 15 min gerührt, bis eine klare Lösung vorliegt. Anschließend wird MEM-Chlorid (24 µl, 0.21 mmol, 1.5 Äq.) langsam zugetropft und die Temperatur 1 h bei 0°C belassen. Durch Zugabe gesättigter NaHCO₃-Lösung (1 ml) wird die Reaktion abgebrochen und zur vollständigen Hydrolyse des überschüssigen MEM-Chlorids noch 15 min intensiv gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit EE (1 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Chromatographie (Hexan/EE 2:1 + 1% Et₃N) erhält man das monogeschützte Diol **163** (42 mg, 86 µmol, 61%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 7.40 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.8 Hz), 6.88 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.8 Hz), 5.57 (s, 1H, H-16), 5.39-3.26 (m, 2H, H-2, H-6), 5.19 (ddq, 1H, H-3, ³J = 10.8 Hz, ³J = 9.2 Hz, ⁴J = 1.6 Hz), 4.60 (d, 1H, H-17, ²J = 6.8 Hz), 4.51 (d, 1H, H-17', ²J = 6.5 Hz), 4.41 (dd, 1H, H-12, ³J = 9.9 Hz, ³J = 1.9 Hz), 4.40 (d, 1H, H-9, ³J = 8.8 Hz), 4.24 (s, 1H, OH), 4.14 (dd, 1H, H-15, ²J = 11.5 Hz, ³J = 1.9 Hz), 4.05 (dd, 1H, H-15', ²J = 11.3 Hz, ³J = 0.9 Hz), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃), 3.71-3.3.65 (m, 1H, OCH₂), 3.62-3.52 (m, 4H, H-11, 3 • OCH₂), 3.46-3.37 (m, 1H, H-4), 3.40 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.22 (dd, 1H, H-11', ²J = 10.0 Hz, ³J = 2.4 Hz), 1.96 (m_c, 1H, H-10), 1.82 (m_c, 1H, H-13), 1.69-1.63 (m, 6H, H-1, H-8), 1.26 (d, 3H, H-14, ³J = 6.8 Hz), 1.02 (d, 3H, H-5, ³J = 6.7 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 160.1 (s, C_{ar}), 135.1 (d, C-3), 133.7 (d, C-6), 132.9 (s, C-7), 130.5 (s, C_{ar}), 127.2 (d, 2C, C_{ar}), 121.7 (d, C-2), 113.7 (d, 2C, C_{ar}), 102.0 (d, C-16), 96.1 (t, C-17), 83.0 (d, C-12), 80.4 (d, C-9), 74.0 (t, C-15), 71.7 (t,

10. experimenteller Teil

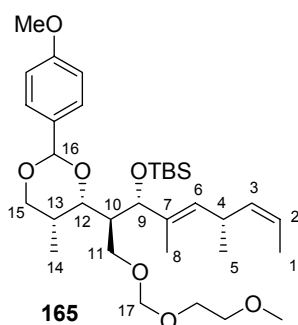
OCH₂), 67.1 (t, OCH₂), 65.4 (t, C-11), 59.0 (q, CH₂OCH₃), 55.3 (q, ArOCH₃), 42.7 (d, C-10), 30.3 (d, C-4), 30.1 (d, C-10), 21.3 (q, C-5), 12.9 (q, C-1), 11.5 (q, C-5), 11.0 (q, C-8).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3491 (br, s), 3055 (w), 3010 (w), 2961 (s), 2923 (s), 2878 (s), 1616 (m), 1519 (s), 1456 (m), 1394 (m), 1364 (m), 1303 (m), 1249 (ss), 1173 (m), 1157 (m), 1113 (ss), 1031 (ss), 1012 (ss), 830 (s), 740 (s).

HRMS (LC-MS): C₂₇H₄₂O₇NaSi [M+Na]⁺, berechnet 501.2828, gef. 501.2839.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +57.6$ (c = 0.98, CHCl₃).

PMP-Acetal **165**



Zu einer Lösung des Alkohols **163** (52 mg, 0.11 mmol, 1.0 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (2 ml) wird bei 0°C 2,6-Lutidin (63 µl, 0.54 mmol, 5.0 Äq.) sowie TBS-Triflat (50 µl, 0.22 mmol, 2.0 Äq.) langsam zugetropft. Nach 30 min ist die Reaktion beendet und wird durch Zugabe gesättigter NaHCO₃-Lösung (1 ml) gestoppt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ (1 ml) ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das nach Abfiltrieren und Einengen im Vakuum erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatographie (Hexan/EE 5:1 + 1% Et₃N) gereinigt. Man erhält den TBS-Ether **165** (49 mg, 83 µmol, 76%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = \text{ppm}$ 7.43 (d, 2H H_{ar}, ³J = 8.7 Hz), 6.91 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.8 Hz), 5.42-5.34 (m, 1H, H-2), 5.32 (s, 1H, H-16), 5.21 (ddq, 1H, H-3, ³J = 10.6 Hz, ³J = 9.1 Hz, ⁴J = 1.6 Hz), 5.18 (d, 1H, H-6, ³J = 9.2 Hz), 4.65 (s, 2H, H-17), 4.44 (d, 1H, H-9, ³J = 5.2 Hz), 4.01 (dd, 1H, H-15, ²J = 11.0 Hz, ³J = 2.0 Hz), 3.97 (dd, 1H, H-15', ²J = 11.0 Hz, ³J = 1.2 Hz), 3.83 (s, 3H, ArOCH₃), 3.81 (dd, 1H, H-11, ²J = 9.7

10. experimenteller Teil

Hz, $^3J = 3.7$ Hz), 3.78 (dd, 1H, H-12, $^3J = 9.9$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz), 3.69-3.64 (m, 2H, OCH₂), 3.57-3.53 (m, 2H, OCH₂), 3.50 (dd, 1H, H-11', $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz), 3.43-3.32 (m, 1H, H-4), 3.40 (s, 3H, CH₂OCH₃), 2.15 (m_c, 1H, H-10), 1.72 (m_c, 1H, H-13), 1.66 (dd, 3H, H-1, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 1.59 (d, 3H, H-8, $^4J = 0.9$ Hz), 1.25 (d, 3H, H-14, $^3J = 6.8$ Hz), 0.95 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.8$ Hz), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), -0.02 (s, 3H, SiCH₃).

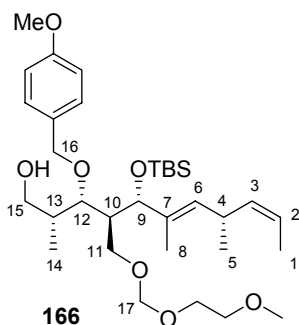
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 159.8 (s, C_{ar}), 135.6 (d, C-3), 132.8 (s, C-7), 131.9 (d, C-6), 131.8 (s, C_{ar}), 127.3 (d, 2C, C_{ar}), 121.8 (d, C-2), 113.5 (d, 2C, C_{ar}), 101.6 (d, C-16), 95.8 (t, C-17), 79.7 (d, C-12), 74.9 (d, C-9), 74.4 (t, C-15), 71.8 (t, OCH₂), 66.8 (t, OCH₂), 64.6 (t, C-11), 59.0 (q, CH₂OCH₃), 55.2 (q, ArOCH₃), 47.2 (d, C-10), 30.7 (d, C-13), 30.2 (d, C-4), 25.8 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 21.0 (q, C-5), 18.1 (s, SiC(CH₃)₃), 13.1 (q, C-1), 12.5 (q, C-8), 12.0 (q, C-14), -4.3 (q, SiCH₃), -4.8 (q, SiCH₃).

IR: $\nu = cm^{-1}$ 2955 (ss), 2928 (ss), 2882 (s), 2856 (s), 1617 (w), 1519 (m), 1462 (m), 1399 (w), 1372 (w), 1302 (w), 1249 (ss), 1161 (m), 1113 (ss), 1047 (ss), 859 (m), 835 (ss), 776 (m), 740 (m).

HRMS (LC-MS): C₃₃H₅₆O₇NaSi [M+Na]⁺, berechnet 615.3693, gef. 615.3682.

$[\alpha]_D^{25} = +40.9$ (c = 1.02, CHCl₃).

Alkohol **166**



Eine Lösung des PMP-Acetals **165** (46 mg, 78 μ mol, 1.0 Äq.) in abs. Toluol (2 ml) wird auf 0°C gekühlt und mit DIBAL-Lösung (0.16 ml, 0.24 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Nach 3 h Rühren bei 0°C wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe gesättigter NaHCO₃-Lösung (1 ml) abgebrochen. Der nach wenigen Minuten ausfallende

10. experimenteller Teil

Niederschlag wird durch Zugabe gesättigter Na-Tartrat-Lösung in Lösung gebracht. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige zweimal mit EE (1 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingengt. Den PMB-Ether **166** (31 mg, 52 μmol, 67%) erhält man nach chromatographischer Reinigung (Hexan/EE 4:1) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 7.23 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.1 Hz), 6.88 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.5 Hz), 5.30 (dq, 1H, H-3, ³J = 10.9 Hz, ³J = 6.6 Hz), 5.25-5.17 (m, 2H, H-3, H-6), 4.63 (s, 2H, H-17), 4.55 (d, 1H, H-16, ²J = 11.2 Hz), 4.36 (d, 2H, H-16', ²J = 11.2 Hz), 4.12 (d, 1H, H-9, ³J = 7.7 Hz), 3.84-3.78 (m, 1H, H-12), 2.82 (s, 3H, ArOCH₃), 3.73-3.59 (m, 4H, H-11, 3 x OCH₂), 3.56-3.47 (m, 3H, 2 x H-15, OCH₂), 3.44-3.32 (m, 2H, H-4, H-11'), 3.38 (s, 3H, CH₂OCH₃), 2.43 (s, br, 1H, OH), 2.38 (m_c, 1H, H-10), 2.12 (m_c, 1H, H-10), 1.65 (dd, 3H, H-1, ³J = 6.5 Hz, ⁴J = 1.6 Hz), 1.64 (d, 3H, H-8, ⁴J = 0.9 Hz), 0.97 (d, 3H, H-5, ³J = 6.8 Hz), 0.94 (d, 3H, H-14, ³J = 7.0 Hz), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), -0.03 (s, 3H, SiCH₃).

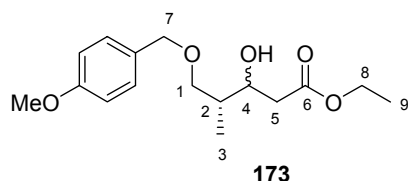
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 159.1 (s, C_{ar}), 135.0 (d, C-3), 133.8 (s, C-7), 132.1 (d, C-6), 130.9 (s, C_{ar}), 129.2 (d, 2C, C_{ar}), 121.8 (d, C-2), 113.7 (d, 2C, C_{ar}), 95.9 (t, C-17), 79.5 (d, C-12), 77.5 (d, C-9), 71.8 (t, 2C, C-15, C-16), 67.7 (t, OCH₂), 66.8 (t, OCH₂), 66.1 (t, C-11), 59.0 (q, CH₂OCH₃), 55.2 (q, ArOCH₃), 44.1 (d, C-10), 37.7 (d, C-13), 30.3 (d, C-4), 25.9 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 21.0 (q, C-5), 18.1 (s, SiC(CH₃)₃), 13.0 (q, C-1/C-14), 12.9 (q, C-14/C-1), 12.2 (q, C-8), -4.3 (q, SiCH₃), -5.1 (q, SiCH₃).

IR: $\nu = cm^{-1}$ 3492 (br, w), 3010 (w), 2955 (s), 2928 (s), 2858 (s), 1613 (w), 1514 (m), 1462 (m), 1363 (w), 1302 (w), 1248 (s), 1217 (m), 1174 (w), 1040 (ss), 837 (s), 762 (ss).

HRMS (LC-MS): C₃₃H₅₈O₇NaSi [M+Na]⁺, berechnet 617.3850, gef. 617.3864.

$[\alpha]_D^{25} = +21.9$ (c = 1.04, CHCl₃).

10.5 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 5.3

Hydroxyester **173**

Zunächst wird Di-*iso*-propylamin (8.72 g, 86.4 mmol, 1.4 Äq.) in abs. THF (200 ml) vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Nachfolgend wird *n*-BuLi-Lösung (32.0 ml, 80.0 mmol, 1.3 Äq., 2.5 M in Hexan) langsam zugegeben und auf RT erwärmt. Nach 30 min Rühren bei RT wird die Lösung erneut auf -78°C abgekühlt und Essigsäureethylester (8.15 g, 92.5 mmol, 1.5 Äq.) zugetropft. Nach 30 min wird der Aldehyd **131** (12.8 g, 61.7 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (20 ml) rasch zugegeben. Die Reaktion wird nach 30 min durch Zugabe gesättigter NH_4Cl -Lösung (50 ml) bei -78°C unterbrochen und auf RT erwärmt. Die organische Phase wird mit EE (50 ml) verdünnt und evt. ausgefallene Feststoffe durch Zugabe von Wasser wieder gelöst. Nachfolgend wird die organische Phase abgetrennt, während die wässrige Phase zweimal mit EE (30 ml) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung durch Chromatographie erhält man den Hydroxyester **173** (16.1 g, 54.3 mmol, 88%, $dr = 1:1$) als schwach gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = ppm$ 7.27, 7.26 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 6.90, 6.89 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 4.46 (s, 2H, H-7), 4.23 (m_{C} , 0.5H), 4.19, 4.18 (q, 2H, H-8, $^3J = 7.2$ Hz), 4.01 (m_{C} , 0.5H), 3.82 (s, 3H, ArOCH_3), 3.57-3.47 (m, 2H), 2.57-2.40 (m, 2H, H-6), 1.93 (m_{C} , 1H, H-2), 1.29 (t, 3H, H-9, $^3J = 7.2$ Hz), 0.97, 0.95 (d, 3H, H-3, $^3J = 7.5$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = ppm$ 172.9, 172.7, (s, C-6), 159.2 (s, C_{ar}), 130.2, 130.0 (s, C_{ar}), 129.2 (d, 2C, C_{ar}), 113.8 (d, 2C, C_{ar}), 73.4, 73.3, 73.0, 73.0, 71.8, 69.9, 60.6 (t, C-8), 55.3 (q, ArOCH_3), 39.6, 39.0, 38.3, 37.9, 14.2 (q, C-9), 13.7, 11.2 (q, C-3).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3436 (br, ss), 2964 (s), 2924 (s), 2869 (m), 1734 (ss), 1718 (ss), 1448 (m), 1406 (m), 1370 (m), 1328 (m), 1270 (s), 1243 (s), 1158 (ss), 1014 (ss), 954 (m),

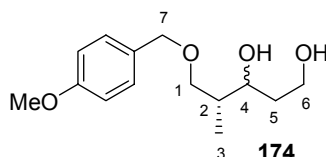
10. experimenteller Teil

872 (m), 721 (s).

HRMS (LC-MS): C₁₅H₂₂O₅Na [M+Na]⁺, berechnet 319.1521, gef. 319.1524.

[α]_D²⁵ = -2.5 (c = 0.98, CHCl₃).

Diol **174**



Zunächst wird Lithiumaluminiumhydrid (2.05 g, 54.0 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (50 ml) suspendiert. Daran anschließend wird der Hydroxyester **173** (16.1 g, 54.1 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (100 ml) gelöst langsam zugetropft, so daß die Gasentwicklung nicht zu heftig wird. Nach beendeter Zugabe wird die Suspension auf 40°C erwärmt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen der Suspension auf RT wird vorsichtig tropfenweise gesättigte Na₂SO₄-Lösung zugegeben, bis die ausgefallenen weißen Niederschläge aggregieren. Die überstehende klare Lösung wird abfiltriert und der Rückstand zweimal mit EE (30 ml) ausgewaschen. Die vereinigten organischen Lösungen werden im Vakuum eingengt und durch Chromatographie (Hexan/EE 2:1) gereinigt. Man erhält das Diol **174** (13.1 g, 51.4 mmol, 95%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = ppm 7.23 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.5 Hz), 6.88 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.5 Hz), 4.46 (d, 1H, H-7, ²J = 11.6 Hz), 4.42 (d, 1H, H-7, ²J = 11.6 Hz), 3.97 (m, 0.5H, H-4), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃), 3.79-3.73 (m, 0.5H), 3.59 (dd, 0.5H, H-1, ²J = 9.1 Hz, ³J = 4.1 Hz), 3.51 (dd, 0.5H, H-1, ²J = 9.1 Hz, ³J = 4.7 Hz), 3.48 (dd, 0.5H, H-1', ²J = 9.0 Hz, ³J = 6.5 Hz), 3.42 (dd, 0.5H, H-1', ²J = 9.2 Hz, ³J = 8.0 Hz), 1.89 (m_c, 1H, H-2), 1.81-1.49 (m, 2H, H-5), 0.92, 0.85 (d, 3H, H-3, ³J = 7.1 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = ppm 159.3 (s, C_{ar}), 129.9 (s, C_{ar}), 129.6, 129.3 (d, 2C, C_{ar}), 113.9, 113.8 (d, 2C, C_{ar}), 75.1, 74.1, 73.2, 73.1, 62.2, 61.7 (t, C-6), 55.2 (q, ArOCH₃), 38.5, 38.3, 36.0, 35.0, 13.6, 11.4 (q, C-3).

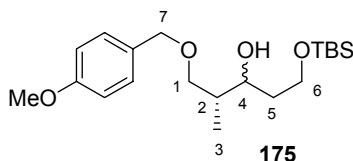
10. experimenteller Teil

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3313 (br, ss), 2957 (ss), 2923 (ss), 2868 (ss), 1450 (s), 1402 (s), 1370 (m), 1316 (m), 1286 (m), 1051 (ss), 987 (s), 860 (m), 720 (ss).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet 277.1416, gef. 277.1426.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.2$ ($c = 1.06$, CHCl_3).

Alkohol **175**



Zunächst wird das Diol **174** (13.1 g, 51.4 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (100 ml) gelöst. Nachfolgend werden portionsweise Imidazol (5.25 g, 77.1 mmol, 1.5 Äq.) und TBS-Chlorid (8.52 g, 56.5 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben, wobei während der Zugabe des TBS-Chlorids rasch ein weißer Niederschlag ausfällt. Nach 1 h ist die Reaktion beendet und gesättigte NaHCO_3 -Lösung (50 ml) wird zugegeben. Nach 5 min Rühren wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (30 ml) ausgeschüttelt. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung durch Chromatographie (Hexan/EE 4:1) erhält man das monogeschützte Diol **175** (17.7 g, 47.9 mmol, 93%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 7.27 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 9.2$ Hz), 6.89 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.7$ Hz), 4.46 (s, 2H, H-7), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.82 (s, 3H, ArOCH_3), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.52 (dd, 1H, $J = 5.5$ Hz, $J = 4.4$ Hz), 3.44 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, $J = 5.4$ Hz), 1.89 (m_{c} , 1H, H-2), 1.78-1.54 (m, 2H, H-5), 0.96, 0.95 (d, 3H, H-3, $^3J = 7.2$ Hz), 0.92 (s, 9H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.09 (s, 6H, SiCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 159.1 (s, C_{ar}), 130.4, 130.3 (s, C_{ar}), 129.2 (d, 2C, C_{ar}), 113.7 (d, 2C, C_{ar}), 74.2, 72.6 (d, C-4), 73.5 (t, C-1), 72.9 (t, C-7), 62.4, 62.1 (t, C-6), 55.2 (q, ArOCH_3), 38.9, 38.7 (d, C-2), 36.3, 36.1 (t, C-5), 25.9 (q, 3C, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.2 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 13.8, 11.3 (q, C-3), -5.5 (q, 2C, SiCH_3).

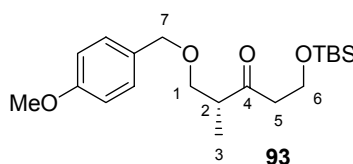
10. experimenteller Teil

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3493 (br, s), 2954 (ss), 2930 (ss), 2857 (ss), 1613 (m), 1513 (ss), 1464 (s), 1388 (w), 1361 (m), 1302 (w), 1248 (ss), 1173 (m), 1083 (ss), 1037 (s), 938 (w), 832 (ss), 776 (ss), 739 (m).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet 391.2281, gef. 391.2293.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1.5$ ($c = 1.14$, CHCl_3).

Keton **93**



Zunächst wird Oxalylchlorid (0.85 g, 6.71 mmol, 1.5 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (15 ml) vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Nachfolgend wird DMSO (0.70 g, 8.94 mmol, 1.7 Äq.) langsam zugetropft, wobei eine starke Gasentwicklung, verbunden mit einer leichten Trübung, zu beobachten ist. Nach 15 min Rühren wird der Alkohol **175** (1.64 g, 4.47 mmol, 1.0 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (10 ml) langsam zugetropft und für weitere 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird Triethylamin (2.52 g, 22.3 mmol, 5.0 Äq.) rasch zugegeben und das Kältebad entfernt, wobei der Kolbeninhalt durch ausgefallene Niederschläge sehr zähflüssig wird. Nach Erreichen von RT wird Wasser (30 ml) zugegeben und stark gerührt, bis die gesammte Menge der ausgefallenen Niederschläge gelöst ist. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das nach Abfiltrieren und Einengen im Vakuum erhaltene, leicht gelbliche Rohprodukt **93** ist für nachfolgende Reaktionen von ausreichender Reinheit, kann aber auch durch Chromatographie (Hexan/EE 6:1) gereinigt werden. Man erhält das Keton **93** (1.52 g, 4.14 mmol, 98%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 7.21 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 6.86 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.8$ Hz), 4.43 (d, 1H, H-7, $^2J = 11.6$ Hz), 4.39 (d, 1H, H-7', $^2J = 11.6$ Hz), 3.89 (dd, 1H, H-6, $^2J = 2.4$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz), 3.87 (dd, 1H, H-6', $^2J = 2.2$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz), 3.79 (s, 3H, ArOCH_3), 3.60 (dd, 1H, H-1, $^2J = 8.9$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz), 3.43 (dd, 1H, H-1', $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz), 2.87 (m_c, 1H, H-2), 2.72 (dd, 1H, H-5, $^2J = 3.8$ Hz, $^3J = 6.5$

10. experimenteller Teil

H_z), 2.68 (dd, 1H, H-5', ²J = 3.8 Hz, ³J = 6.1 Hz), 1.07 (d, 3H, H-3, ³J = 6.8 Hz), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.04 (s, 6H, SiCH₃).

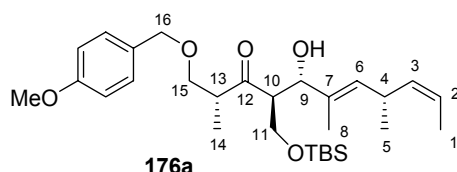
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = ppm 211.7 (s, C-4), 159.2 (s, C_{ar}), 130.2 (s, C_{ar}), 129.1 (d, 2C, C_{ar}), 113.7 (d, 2C, C_{ar}), 72.8 (t, C-7), 71.7 (t, C-1), 58.1 (t, C-6), 55.2 (q, ArOCH₃), 47.0 (d, C-2), 44.8 (t, C-5), 25.8 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 18.1 (s, SiC(CH₃)₃), 13.1 (q, C-3), -5.5 (q, 2C, SiCH₃).

IR: ν = cm⁻¹ 2954 (s), 2930 (s), 2856 (s), 1713 (ss), 1613 (m), 1587 (w), 1515 (ss), 1463 (m), 1361 (m), 1302 (w), 1247 (ss), 1211 (s), 1173 (m), 1089 (ss), 1036 (ss), 1005 (s), 917 (w), 829 (ss), 776 (ss), 664 (w).

HRMS (LC-MS): C₂₀H₃₄O₄NaSi [M+Na]⁺, berechnet 389.2124, gef. 389.2143.

[α]_D²⁵ = -8.1 (c = 1.15, CHCl₃).

Hydroxyketon **176**



Zunächst wird Dicyclohexylborchlorid-Lösung (15.0 ml, 15.0 mmol, 1.9 Äq., 1.0 M in CH₂Cl₂) in abs. Et₂O (30 ml) vorgelegt, auf -78°C gekühlt und Triethylamin (1.72 g, 17.0 mmol, 2.1 Äq.) zugetropft. Nach 15 min Rühren wird das Keton **93** (3.66 g, 10.0 mmol, 1.3 Äq.) in abs. Et₂O (15 ml) langsam zugetropft. Die Temperatur wird noch 30 min bei -78°C gehalten, Anschließend wird die Reaktionslösung ohne Rühren für 16 h bei 2°C (Kühlschrank) gelagert. Dabei ist ein weißer Feststoffausfall zu beobachten. Nach erneutem Abkühlen auf -78°C wird der Aldehyd **148** (1.10 g, 8.0 mmol, 1.0 Äq.) in abs. Et₂O (5 ml) zugetropft. Nach 30 min Rühren wird die Reaktion durch Zugabe von 0°C kaltem Methanol (10 ml), pH-7 Phosphatpuffer sowie Wasserstoffperoxid (5 ml) abgebrochen und die Reaktionslösung noch 1 h bei 0°C intensiv gerührt. Nachfolgend wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit EE (10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Hexan/EE 4:1) erhält man zunächst ein

10. experimenteller Teil

Diastereomeregemisch beider Aldolprodukte **176** (2.77 g, 5.50 mmol, 68%, *dr* = 2:1) als farbloses Öl, welches durch erneute Chromatographie (Hexan/EE 6:1) in die beiden reinen Diastereomere **176a** und **176b** getrennt werden kann.

Hauptdiastereomer 176a:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 7.22 (d, 2H, H_{ar}, ³*J* = 8.5 Hz), 6.86 (d, 2H, H_{ar}, ³*J* = 6.7 Hz), 5.32 (ddq, 1H, H-2, ³*J* = 10.6 Hz, ³*J* = 6.8 Hz, ⁴*J* = 0.6 Hz), 5.24 (d, 1H, H-6, ³*J* = 9.0 Hz), 5.19 (ddq, 1H, H-3, ³*J* = 10.7 Hz, ³*J* = 9.2 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz), 4.47 (d, 1H, H-16, ²*J* = 11.7 Hz), 4.42 (d, 1H, H-16', ²*J* = 11.8 Hz), 4.20 (d, 1H, H-9, ³*J* = 8.0 Hz), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃), 3.72 (dd, 1H, H-15, ²*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 7.2 Hz), 3.70 (dd, 1H, H-11, ²*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 8.5 Hz), 3.52 (dd, 1H, H-11', ²*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 5.1 Hz), 3.37 (m_c, 1H, H-4), 3.35 (dd, 1H, H-15', ²*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 6.4 Hz), 3.11 (dd, 1H, H-10, ³*J* = 8.2 Hz, ³*J* = 5.1 Hz), 3.07-2.98 (m, 2H, H-13, OH), 1.66 (d, 3H, H-8, ⁴*J* = 1.3 Hz), 1.63 (dd, 3H, H-1, ³*J* = 6.7 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz), 1.08 (d, 3H, H-14, ³*J* = 7.0 Hz), 1.00 (d, 3H, H-5, ³*J* = 6.8 Hz), 0.84 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), -0.02 (s, 3H, SiCH₃), -0.03 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 215.8 (s, C-12), 159.2 (s, C_{ar}), 134.8 (d, C-3), 32.8 (d, C-6), 132.7 (s, C-7), 129.8 (s, C_{ar}), 129.3 (d, 2C, C_{ar}), 121.8 (d, C-2), 113.8 (d, 2C, C_{ar}), 75.8 (d, C-9), 72.9 (t, C-16), 71.4 (t, C-15), 62.4 (t, C-11), 57.2 (d, C-10), 55.2 (q, ArOCH₃), 46.5 (d, C-13), 30.3 (d, C-4), 25.8 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 21.2 (q, C-5), 18.2 (s, SiC(CH₃)₃), 13.4 (q, C-14), 12.9 (q, C-1), 11.6 (q, C-8), -5.7 (q, SiCH₃), -5.70 (q, SiCH₃).

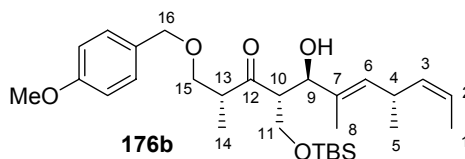
IR: $\nu = cm^{-1}$ 3448 (br, m), 3054 (w), 3007 (w), 2956 (s), 2932 (s), 2858 (m), 1710 (s), 1613 (m), 1514 (s), 1464 (m), 1363 (m), 1302 (m), 1266 (s), 1250 (s), 1174 (m), 1092 (s), 1037 (m), 837 (ss), 778 (m), 741 (ss), 706 (w).

HRMS (LC-MS): C₂₉H₄₈O₅NaSi [M+Na]⁺, berechnet 527.3169, gef. 527.3159.

$[\alpha]_D^{25} = +38.5$ (c = 1.01, CHCl₃).

10. experimenteller Teil

Nebendiastereomer 176b:



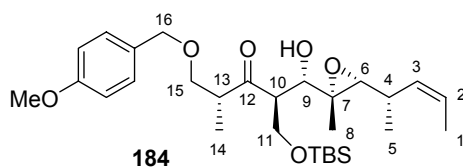
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 7.24 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.5 Hz), 6.88 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.5 Hz), 5.35 (dq, 1H, H-2, ³J = 11.1 Hz, ³J = 6.7 Hz), 5.27 (d, 1H, H-6, ³J = 9.9 Hz), 5.23 (ddq, 1H, H-3, ³J = 10.9 Hz, ³J = 9.2 Hz, ⁴J = 1.6 Hz), 4.46 (d, 1H, H-16, ²J = 11.7 Hz), 4.41 (d, 1H, H-16', ²J = 11.7 Hz), 4.21 (d, 1H, H-9, ³J = 6.7 Hz), 3.79 (s, 3H, ArOCH₃), 3.75 (dd, 1H, H-11, ²J = 10.1 Hz, ³J = 8.2 Hz), 3.70 (dd, 1H, H-15, ²J = 9.2 Hz, ³J = 7.0 Hz), 3.60 (dd, 1H, H-11', ²J = 9.9 Hz, ³J = 5.3 Hz), 3.39 (m_c, 1H, H-4), 3.36 (dd, 1H, H-15', ²J = 9.1 Hz, ³J = 6.5 Hz), 3.17 (dt, 1H, H-10, ³J = 7.8 Hz, ³J = 5.4 Hz), 3.02 (m_c, 2H, H-13, OH), 1.69 (d, 3H, H-8, ⁴J = 1.1 Hz), 1.64 (dd, 3H, H-1, ³J = 6.8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz), 1.08 (d, 3H, H-14, ³J = 6.9 Hz), 1.01 (d, 3H, H-5, ³J = 6.9 Hz), 0.85 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.00 (s, 3H, SiCH₃), -0.01 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 215.8 (s, C-12), 159.2 (s, C_{ar}), 134.8 (d, C-3), 132.8 (s, C-7), 132.4 (d, C-6), 129.9 (s, C_{ar}), 129.3 (d, 2C, C_{ar}), 121.9 (d, C-2), 113.7 (d, 2C, C_{ar}), 75.6 (d, C-9), 72.8 (t, C-16), 71.3 (t, C-15), 62.4 (t, C-11), 56.7 (d, C-10), 55.2 (q, ArOCH₃), 47.0 (d, C-13), 30.4 (d, C-4), 25.6 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 21.4 (q, C-5), 18.1 (s, SiC(CH₃)₃), 13.1 (q, C-14), 12.9 (q, C-1), 11.9 (q, C-8), -5.7 (q, SiCH₃), -5.7 (q, SiCH₃).

IR: $\nu = cm^{-1}$ 3452 (br, m), 3054 (w), 3007 (w), 2956 (s), 2932 (s), 2858 (m), 1710 (s), 1613 (m), 1515 (s), 1464 (m), 1362 (m), 1302 (m), 1266 (s), 1250 (s), 1174 (m), 1092 (s), 1037 (m), 837 (ss), 778 (m), 741 (ss), 706 (w).

HRMS (LC-MS): C₂₉H₄₈O₅NaSi [M+Na]⁺, berechnet 527.3169, gef. 527.3162.

$[\alpha]_D^{25} = -6.7$ (c = 1.05).

Epoxid **184**Epoxidierung mit *m*-CPBA:

Zunächst wird das Hydroxyketon **176a** (0.142 g, 0.28 mmol, 1.0 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (5 ml) gelöst, auf -78°C gekühlt und NaHCO_{3(s)} (84 mg) zugegeben. Nachfolgend wird *m*-CPBA (48 mg, 0.28 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben, die Temperatur noch 1 h bei -78°C belassen und anschließend 16 h bei -40°C gehalten. Zum Abbruch der Reaktion wird gesättigte NaHCO₃-Lösung (3 ml) zugegeben, die Reaktionslösung auf RT erwärmt und 15 min intensiv gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige zweimal mit CH₂Cl₂ (3 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Durch chromatographische Reinigung (Hexan/EE 6:1) lässt sich neben dem Epoxid **184** (60 mg, 0.12 mmol, 41%, 49% u. A.) auch der Allylkohol **176a** (24 mg, 48 µmol, 17%) reisolieren.

SHARPLESS-Epoxidierung:

Zunächst wird Titan-tetraisopropoxid (0.31 ml einer Lösung in abs. CH₂Cl₂, c = 30 mg/ml, 32 µmol, 0.5 Äq.) vorgelegt, pulverisiertes Molsieb 4A (30 mg) sowie (-)-D-Diisopropyltartat (0.31 ml einer Lösung in CH₂Cl₂, c = 30 mg/ml, 39 µmol, 0.6 Äq.) zugegeben und 15 min bei RT gerührt. Nachfolgend wird die Temperatur auf -25°C erniedrigt und eine Lösung des Allylkohols **176a** (33 mg, 64 µmol, 1.0 Äq) in abs. CH₂Cl₂ (1.0 ml) zugegeben, gefolgt von einer Lösung von *tert*-Butylhydroperoxid (23 µl, 0.13 mmol, 2.0 Äq., 5.5 M in Decan). Nach 16 h Rühren wird eine weitere Menge *tert*-Butylhydroperoxid (11 µl, 1.0 Äq, 5.5 M in Decan) zugegeben und für weitere 24 h bei -25°C gerührt. Durch Zugabe gesättigter NaHCO₃-Lösung (1 ml) sowie Na₂S₂O₃ (20 mg) wird die Reaktion beendet und anschließend die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit CH₂Cl₂ (1 ml) ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Hexan/EE 6:1) erhält man das Epoxid **184** (10 mg, 19 µmol, 30%, 53% u. A.) sowie nichtumgesetzten Allylkohol **176a** (14 mg, 28 mmol, 43%).

10. experimenteller Teil

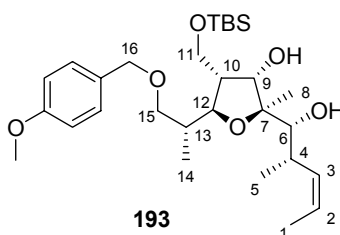
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 7.23 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.9$ Hz), 6.86 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 5.50 (ddq, 1H, H-2, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 0.6$ Hz), 5.23 (ddq, 1H, H-3, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 10.3$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 4.44 (d, 1H, H-16, $^2J = 11.6$ Hz), 4.41 (d, 1H, H-16', $^2J = 11.6$ Hz), 3.79 (s, 3H, ArOCH_3), 3.73 (dd, 1H, H-15, $^2J = 9.4$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz), 3.71 (dd, 1H, H-11, $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz), 3.64 (dd, 1H, H-11', $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz), 3.45 (dd, 1H, H-9, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{OH}} = 4.4$ Hz), 3.36 (dd, 1H, H-15', $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz), 3.17 (dd, 1H, H-10, $^3J = 8.7$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz), 3.04 (d, 1H, OH, $^3J = 4.8$ Hz), 2.91 (d, 1H, H-6, $^3J = 9.2$ Hz), 2.41 (m_c, 1H, H-4), 1.65 (dd, 3H, H-1, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz), 1.31 (s, 3H, H-8), 1.16 (d, 3H, H-14, $^3J = 7.2$ Hz), 1.13 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.8$ Hz), 0.84 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -0.01 (s, 3H, SiCH_3), -0.02 (s, 3H, SiCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 214.7 (s, C-12), 159.2 (s, C_{ar}), 130.5 (d, C-3), 130.0 (s, C_{ar}), 129.6 (d, 2C, C_{ar}), 124.6 (d, C-2), 113.7 (d, 2C, C_{ar}), 75.2 (d, C-9), 72.8 (t, C-16), 71.1 (t, C-15), 66.2 (d, C-6), 63.0 (s, C-7), 61.6 (t, C-11), 55.8 (d, C-10), 55.2 (q, ArOCH_3), 47.8 (d, C-13), 31.4 (d, C-4), 25.8 (q, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.7 (q, C-5), 18.6 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 13.4 (q, C-14), 13.2 (q, C-1), 12.1 (q, C-8), -5.6 (q, SiCH_3), -5.7 (q, SiCH_3).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3462 (br, m), 2954 (s), 2930 (s), 2856 (s), 1715 (m), 1613 (m), 1513 (s), 1462 (m), 1363 (w), 1302 (w), 1248 (ss), 1173 (w), 1092 (ss), 1037 (ss), 898 (w), 835 (ss), 778 (s), 727 (w).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet 543.3118, gef. 543.3121.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +21.8$ (c = 1.03, CHCl_3).

Tetrahydrofuran **193**Reduktion des Hydroxyketons **184**:

Zunächst wird das Hydroxyketon **184** (96 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (4 ml) gelöst und auf -78°C gekühlt. Nachfolgend wird DIBAL-H-Lösung (0.19 ml, 0.28 mmol, 1.5 Äq., 1.5 M in Toluol) zugetropft, nach jeweils 1 h erfolgt eine weitere Zugabe des gleichen Volumens an DIBAL-Lösung. Nach 6 h Rühren bei -78°C wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe gesättigter NaHCO_3 -Lösung (1 ml) abgebrochen und das Kältebad entfernt. Nachdem die Reaktionslösung auf RT erwärmt ist, beginnt rasch der Ausfall eines gelatinösen Niederschlages, welcher durch Zugabe gesättigter Na-Tartrat-Lösung wieder in Lösung gebracht wird. Nachfolgend wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit EE (3 ml) ausgeschüttelt. Dann werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Durch chromatographische Reinigung (Hexan/EE 4:1 + 1% Et_3N) lässt sich das epoxidierte Diol **192** isolieren, aufgrund der großen Empfindlichkeit des Diols gegenüber einer intramolekularen Epoxidöffnung enthält es jedoch stets variierende Mengen des cyclisierten Produktes **193** (Gesamtausbeute 75 mg, 0.14 mmol, 77%).

säurekatalysierte Cyclisierung von **192**:

Ein Teil des Produktgemisches (51 mg, 0.10 mmol) wird in CH_2Cl_2 gelöst und mit PPTS (2 mg) versetzt. Nach 30 min wird die Reaktion durch Zugabe gesättigter NaHCO_3 -Lösung (1 ml) abgebrochen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit CH_2Cl_2 (1 ml) ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Abfiltrieren und Einengen im Vakuum wird das Rohprodukt **193** durch Chromatographie (Hexan/EE 6:1) gereinigt. Man erhält das Tetrahydrofuran **193** (38 mg, 73 μmol , 73%) als farbloses Öl.

10. experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) : $\delta = \text{ppm}$ 7.23 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 6.81 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 5.63 (ddq, 1H, H-3, $^3J = 11.0$ Hz, $^3J = 9.5$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 5.38 (dq, 1H, H-2, $^3J = 11.0$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz), 4.71 (dd, 1H, H-9, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{OH}} = 6.5$ Hz), 4.37 (d, 1H, H-16, $^2J = 11.8$ Hz), 4.32 (d, 1H, H-16', $^2J = 11.8$ Hz), 4.13 (dd, 1H, H-12, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz), 3.72 (dd, 1H, H-11, $^2J = 10.6$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz), 3.62 (dd, 1H, H-11', $^2J = 10.6$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz), 3.61 (d, 1H, H-6, $^3J = 6.5$ Hz), 3.43 (dd, 1H, H-15, $^2J = 9.1$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz), 3.33-3.28 (m, 1H, H-15'), 3.31 (s, 3H, ArOCH_3), 3.14 (d, 1H, 9-OH, $^3J = 6.8$ Hz), 3.01 (m_c, 1H, H-4), 2.78 (s, br, 1H, 6-OH), 2.18 (m_c, 1H, H-10), 1.94 (m_c, 1H, H-13), 1.63 (dd, 3H, H-1, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz), 1.39 (s, 3H, H-8), 1.37 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.8$ Hz), 0.88 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (d, 3H, H-14, $^3J = 6.9$ Hz), -0.02 (s, 3H, SiCH_3), -0.03 (s, 3H, SiCH_3).

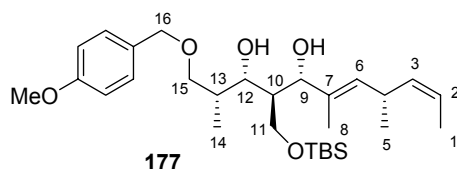
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 159.8 (s, C_{ar}), 136.6 (d, C-3), 131.1 (s, C_{ar}), 129.6 (d, 2C, C_{ar}), 121.7 (d, C-2), 114.1 (d, 2C, C_{ar}), 88.0 (s, C-7), 80.2 (d, C-6), 76.9 (d, C-12), 74.5 (d, C-9), 73.1 (t, 2C, C-15, C-16), 61.7 (t, C-11), 54.8 (q, ArOCCH_3), 47.1 (d, C-10), 36.8 (d, C-13), 33.5 (d, C-4), 26.0 (q, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 17.7 (q, C-8), 16.9 (q, C-5), 13.0 (q, C-1), 12.0 (q, C-14), -5.5 (q, SiCH_3), -5.6 (q, SiCH_3).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3498 (br, m), 2954 (s), 2930 (s), 2857 (s), 1613 (m), 1587 (w), 1513 (s), 1463 (m), 1389 (w), 1362 (m), 1302 (w), 1248 (ss), 1173 (m), 1068 (ss), 1038 (ss), 992 (s), 836 (ss), 778 (ss), 719 (w), 668 (w).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{NaSi}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, ber. 545.3274, gef. 545.3234.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.7$ ($c = 0.98$, CHCl_3).

Diol **177**



Eine Lösung des Hydroxyketons **176a** (1.23 g, 2.42 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (25 ml) wird auf -78°C gekühlt und mit DIBAL-H-Lösung (4.1 ml, 6.06 mmol, 2.5 Äq. 1.5 M in Toluol) versetzt. Nach 2 h wird der Reaktionslösung gesättigte NaHCO_3 -

10. experimenteller Teil

Lösung (10 ml) zugesetzt und das Kältebad entfernt. Nach Erwärmen auf RT erstarrt der Kolbeninhalt rasch durch gelatinöse Niederschläge, welche durch Zugabe gesättigter Na-Tartrat-Lösung und intensivem Rühren wieder in Lösung gebracht werden. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit EE (10 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Hexan/EE 5:1) erhält man das Diol **177** (0.94 g, 1.85 mmol, 76%, *dr* > 95:5) als farbloses Öl.

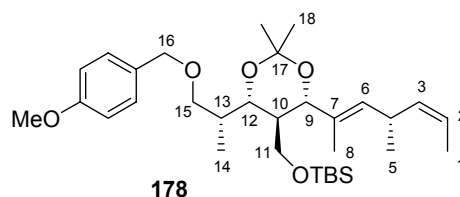
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 7.26 (d, 2H, H_{ar}, ³*J* = 8.7 Hz), 6.90 (d, 2H, H_{ar}, ³*J* = 8.6 Hz), 5.35-5.26 (m, 2H, H-2, H-6), 5.22 (ddq, 1H, H-3, ³*J* = 10.7 Hz, ³*J* = 9.3 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz), 4.49 (d, 1H, H-16, ²*J* = 11.7 Hz), 4.44 (d, 1H, H-16', ²*J* = 11.7 Hz), 4.31 (d, 1H, H-9, ³*J* = 9.3 Hz), 4.25 (d, 1H, H-12, ³*J* = 7.0 Hz), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃), 3.60 (dd, 1H, H-15, ²*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 4.2 Hz), 3.54 (dd, 1H, H-15', ²*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 4.6 Hz), 3.50 (dd, 1H, H-11, ²*J* = 10.4 Hz, ³*J* = 2.9 Hz), 3.42 (m_c, 1H, H-4), 3.39 (dd, 1H, H-11', ²*J* = 10.4 Hz, ³*J* = 3.4 Hz), 2.07 (m_c, 1H, H-13), 1.75 (m_c, 1H, H-10), 1.65-1.61 (m, 6H, H-1, H-8), 1.04 (d, 6H, H-5, H-14, ³*J* = 6.7 Hz), 0.85 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), -0.04 (s, 3H, SiCH₃), -0.05 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = ppm$ 159.2 (s, C_{ar}), 135.2 (d, C-3), 134.0 (s, C-7), 133.2 (d, C-6), 130.0 (s, C_{ar}), 129.1 (d, 2C, C_{ar}), 121.4 (d, C-2), 113.8 (d, 2C, C_{ar}), 79.8 (d, C-9), 76.3 (d, C-12), 75.5 (t, C-15), 73.0 (t, C-16), 61.8 (t, C-11), 55.2 (q, ArOCH₃), 44.5 (d, C-10), 35.3 (d, C-13), 30.3 (d, C-4), 25.7 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 21.3 (q, C-5/C-14), 18.0 (s, SiC(CH₃)₃), 12.9 (q, C-1/C-8), 11.1 (q, C-8/C-1), 10.5 (q, C-5/C-14), -5.6 (q, SiCH₃), -5.9 (q, SiCH₃).

IR: $\nu = cm^{-1}$ 3380 (br, s), 2955 (s), 2928 (s), 2857 (s), 1613 (w), 1514 (s), 1463 (m), 1361 (w), 1302 (w), 1248 (ss), 1173 (w), 1100 (ss), 1038 (m), 1006 (w), 961 (m), 834 (ss), 777 (s), 725 (m).

HRMS (LC-MS): C₂₉H₅₀O₅NaSi [M+Na]⁺, berechnet 529.3325, gef. 529.3323.

$[\alpha]_D^{25} = +25.0$ (c = 1.16, CHCl₃).

Acetonid **178**

Zu einer Lösung des Diols **177** (31 mg, 61 μ mol) in abs. Aceton (1.5 ml) werden 2,2-Dimethoxypropan (0.2 ml) und PPTS (2 mg) gegeben. Nach 30 min wird die Reaktion durch Zugabe gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2 ml) abgebrochen, die organische Phase mit EE (2 ml) verdünnt und eine evt. auftretende Trübung durch tropfenweise Zugabe von Wasser beseitigt. Die organische Phase wird abgetrennt, während die wäßrige Phase zweimal mit EE (2 ml) ausgeschüttelt wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Hexan/EE 12:1) erhält man das Acetonid **178** (30 mg, 55 μ mol, 90%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 7.27 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 7.9$ Hz), 6.89 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 5.38-5.28 (m, 2H, H-2, H-6), 5.20 (ddq, 1H, H-3, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 9.4$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz), 4.47 (d, 1H, H-16, $^2J = 11.7$ Hz), 4.42 (d, 1H, H-16', $^2J = 11.6$ Hz), 4.36 (d, 1H, H-9, $^3J = 10.5$ Hz), 4.25 (dd, 1H, H-12, $^3J = 10.5$ Hz, $^3J = 1.6$ Hz), 3.82 (s, 3H, ArOCH_3), 3.51 (dd, 1H, H-11, $^2J = 10.5$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz), 3.50-3.39 (m, 1H, H-4), 3.46 (dd, 1H, H-15, $^2J = 8.8$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz), 3.39 (dd, 1H, H-11', $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz), 3.32 (dd, 1H, H-15', $^2J = 8.9$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz), 2.17 (m_c, 1H, H-13), 1.69-1.63 (m, 6H, H-1, H-8), 1.58 (m_c, 1H, H-10), 1.45 (s, 3H, H-18), 1.36 (s, 3H, H-18'), 1.05 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.7$ Hz), 0.92-0.86 (m, 3H, H-14), 0.89 (s, 9H, $\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 0.00 (s, 6H, SiCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 158.9 (s, C_{ar}), 135.1 (d, C-3), 134.8 (d, C-6), 131.6 (s, C-7/ C_{ar}), 131.1 (s, C_{ar} /C-7), 129.0 (d, 2C, C_{ar}), 121.5 (d, C-2), 113.6 (d, 2C, C_{ar}), 97.6 (s, C-17), 76.9 (d, C-9), 73.0 (t, C-15), 72.5 (t, C-16), 68.6 (d, C-12), 59.0 (t, C-11), 55.3 (q, ArOCH_3), 38.6 (d, C-10), 34.0 (d, C-13), 30.4 (d, C-4), 30.0 (q, C-18), 25.8 (q, 3C, $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 21.2 (q, C-5), 19.9 (q, C-18), 18.0 (s, $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 12.9 (q, C-1), 11.2 (q, C-8), 9.9 (q, C-14), -5.6 (q, SiCH_3), -5.8 (q, SiCH_3).

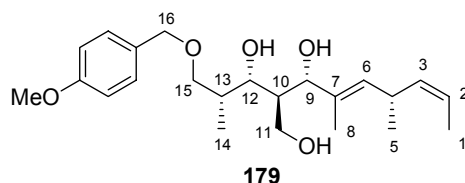
10. experimenteller Teil

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 2954 (ss), 2929 (ss), 2856 (ss), 1728 (w), 1614 (w), 1513 (m), 1463 (m), 1379 (m), 1362 (m), 1249 (ss), 1201 (m), 1172 (m), 1138 (w), 1102 (ss), 1040 (s), 1007 (m), 834 (ss), 776 (s), 741 (m).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet 569.3638, gef. 569.3631.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +31.8$ ($c = 0.83$, CHCl_3).

Triol **179**



Zu einer Lösung des Diols **177** (0.93 g, 1.83 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 ml) wird TBAF-Lösung (2.2 ml, 2.2 mmol, 1.2 Äq., 1.0 M in THF) getropft. Dabei nimmt die Lösung rasch eine gelbliche Färbung an. Nach 30 min ist die Reaktion beendet und wird durch Zugabe gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 ml) gestoppt. Die organische Phase wird mit EE (5 ml) aufgenommen, dann abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit EE (5 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das gelbliche Rohprodukt **179** wird durch Chromatographie (Hexan/EE 1:2) gereinigt, wobei das Triol **179** (0.67 g, 1.67 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten wird.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 7.28 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 6.87 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.7$ Hz), 5.39-5.29 (m, 2H, H-2, H-6), 5.19 (ddq, 1H, H-3, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 9.2$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz), 4.46 (d, 1H, H-16, $^2J = 11.6$ Hz), 4.42 (d, 1H, H-16', $^2J = 11.6$ Hz), 4.27 (d, 1H, H-9, $^3J = 8.9$ Hz), 4.16 (dd, 1H, H-12, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz), 3.79 (s, 3H, ArOCH_3), 3.59 (dd, 1H, H-15, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz), 3.52 (dd, 1H, H-15', $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz), 3.46 (dd, 1H, H-11, $^2J = 11.8$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz), 3.42 (dd, 1H, H-11, $^2J = 11.6$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz), 3.43-3.38 (m, 1H, H-4), 2.05 (m_{c} , 1H, H-13), 1.77 (m_{c} , 1H, H-10), 1.68 (d, 3H, H-8, $^4J = 1.3$ Hz), 1.64 (dd, 3H, H-1, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 1.03 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.8$ Hz), 1.00 (d, 3H, H-14, $^3J = 7.0$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 159.2 (s, C_{ar}), 134.7 (s, C-7), 134.7 (d, C-3), 132.9 (d, C-6), 129.8 (s, C_{ar}), 129.3 (d, 2C, C_{ar}), 122.1 (d, C-2), 113.8 (d, 2C, C_{ar}),

10. experimenteller Teil

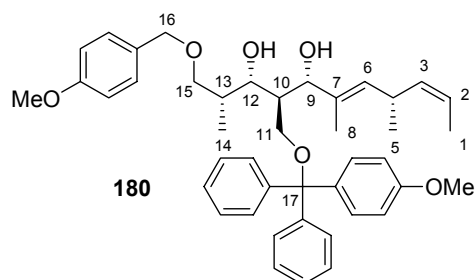
80.1 (d, C-9), 75.7 (d, C-12), 75.2 (t, C-15), 73.1 (t, C-16), 61.1 (t, C-11), 55.2 (q, ArOCH₃), 45.3 (d, C-10), 35.4 (d, C-13), 30.3 (d, C-4), 21.1 (q, C-5), 12.9 (q, C-1), 11.4 (q, C-8), 10.4 (q, C-14).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3360 (br, ss), 2960 (s), 2919 (s), 2867 (s), 1612 (m), 1586 (m), 1513 (ss), 1454 (s), 1363 (m), 1302 (m), 1265 (s), 1247 (ss), 1174 (m), 1076 (s), 1035 (ss), 978 (m), 821 (m), 738 (ss).

HRMS (LC-MS): C₂₃H₃₆O₅Na [M+Na]⁺, berechnet 415.2460, gef. 415.2472.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +40.4$ (c = 1.13, CHCl₃).

MMTr-Diol **180**



Zunächst wird das Triol **179** (0.67 g, 1.67 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (10 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nachfolgend werden MMTr-Chlorid (0.57 g, 1.84 mmol, 1.1 Äq.) sowie Triethylamin (0.25 g, 2.51 mmol, 1.5 Äq.) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die bräunliche Lösung auf RT erwärmt und noch 2 h gerührt. Durch Zugabe gesättigter NaHCO₃-Lösung (5 ml) wird die Reaktion abgebrochen und zur Hydrolyse überschüssigen MMTr-Chlorids noch 5 min intensiv gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ (5 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung durch Chromatographie (Hexan/EE 2:1 + 1% Et₃N) erhält man das Diol **180** (0.77 g, 1.15 mmol, 69%) als schwach gelbliches Öl.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = \text{ppm}$ 7.55 (d, 4H, H_{ar}, ³J = 7.5 Hz), 7.39 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.8 Hz), 7.15-7.12 (m, 6H, H_{ar}), 7.03 (t, 3H, H_{ar}, ³J = 7.5 Hz), 6.77 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.5 Hz), 6.72 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.8 Hz), 5.35 (d, 1H, H-6, ³J = 8.9 Hz), 5.26 (dq, 1H, H-2, ³J = 10.7 Hz, ³J = 6.4 Hz), 5.19 (ddq, 1H, H-3, ³J = 10.9 Hz, ³J = 9.5 Hz,

10. experimenteller Teil

$^4J = 1.0$ Hz), 4.49 (d, 1H, H-9, $^3J = 8.4$ Hz), 4.43 (dd, 1H, H-12, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz), 4.24 (s, 2H, H-16), 3.43-3.32 (m, 1H, H-4), 3.43 (dd, 1H, H-15, $^2J = 8.8$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz), 3.38 (dd, 1H, H-15', $^2J = 8.9$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz), 3.30 (s, 6H, ArOCH₃), 3.29 (dd, 1H, H-11, $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz), 3.12 (dd, 1H, H-11', $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz), 2.24 (m_c, 1H, H-10), 1.92 (m_c, 1H, H-13), 1.73 (s, 3H, H-8), 1.47 (dd, 3H, H-1, $^3J = 6.4$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz), 1.07 (d, 3H, H-14, $^3J = 6.9$ Hz), 1.02 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.7$ Hz).

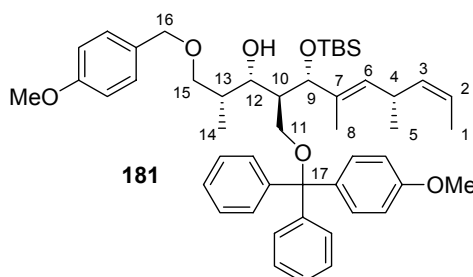
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C₆D₆): $\delta = \text{ppm}$ 159.8 (s, C_{ar}), 159.2 (s, C_{ar}), 145.2 (s, C_{ar}), 145.1 (s, C_{ar}), 136.0 (s, C_{ar}), 135.9 (s, C-7), 135.8 (d, C-3), 132.6 (d, C-6), 131.1 (d, 2C, C_{ar}), 130.8 (s, C_{ar}), 129.5 (d, 2C, C_{ar}), 129.2 (d, 4C, C_{ar}), 128.4 (d, C_{ar}), 128.2 (d, 4C, C_{ar}), 127.2 (d, C_{ar}), 121.6 (d, C-2), 114.2 (d, 2C, C_{ar}), 113.5 (d, 2C, C_{ar}), 87.3 (s, C-17), 79.5 (d, C-9), 75.7 (d, C-12), 75.4 (t, C-15), 73.3 (t, C-16), 63.5 (t, C-11), 54.8 (q, 2C, ArOCH₃), 44.8 (d, C-10), 36.3 (d, C-13), 30.8 (d, C-4), 21.7 (q, C-5), 13.0 (q, C-1), 12.1 (q, C-8), 11.1 (q, C-14).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3395 (br, m), 3007 (w), 2960 (m), 2931 (m), 2868 (m), 1610 (m), 1511 (s), 1447 (m), 1301 (m), 1249 (ss), 1217 (m), 1179 (m), 1076 (m), 1035 (s), 830 (m), 757 (ss), 708 (m).

HRMS (LC-MS): C₄₃H₅₂O₆Na [M+Na]⁺, berechnet 687.3662, gef. 687.3663.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +37.0$ (c = 1.28, CHCl₃).

Alkohol **181**



Zunächst wird das Diol **180** (0.77 g, 1.15 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (8 ml) gelöst. Nachfolgend werden portionsweise Imidazol (0.31 g, 4.60 mmol, 4.0 Äq.) und TBS-Chlorid (0.43 g, 2.88 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben, wobei während der Zugabe

10. experimenteller Teil

des TBS-Chlorids rasch ein weißer Niederschlag ausfällt. Nach 16 h ist die Reaktion beendet und gesättigte NaHCO₃-Lösung (5 ml) wird zugegeben. Nach 5 min Rühren wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ (5 ml) ausgeschüttelt. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung durch Chromatographie (Hexan/EE 4:1) erhält man das monogeschützte Diol **181** (0.83 g, 1.06 mmol, 92%) als schaumartig erstarrenden Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = ppm$ 7.62 (d, 4H, H_{ar}, ³J = 8.3 Hz), 7.44 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.8 Hz), 7.28 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.5 Hz), 7.19-7.14 (m, 4H, H_{ar}), 7.04 (t, 2H, H_{ar}, ³J = 7.2 Hz), 6.82 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.7 Hz), 6.74 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.9 Hz), 5.30 (dq, 1H, H-2, ³J = 10.7 Hz, ³J = 6.5 Hz), 5.18 (ddq, 1H, H-3, ³J = 10.7 Hz, ³J = 9.2 Hz, ⁴J = 1.5 Hz), 5.04 (d, 1H, H-6, ³J = 8.9 Hz), 4.59 (d, 1H, H-9, ³J = 7.4 Hz), 4.54 (dt, 1H, H-12, ³J = 8.0 Hz, ³J = 2.4 Hz, OH-Koppl. sichtbar), 4.56 (d, 1H, H-16, ²J = 11.7 Hz), 4.52 (d, 1H, H-16', ²J = 11.7 Hz), 3.88 (d, 1H, OH, ³J = 2.1 Hz), 3.81 (dd, 1H, H-15, ²J = 8.5 Hz, ³J = 7.5 Hz), 3.51 (dd, 1H, H-15', ²J = 8.6 Hz, ³J = 5.8 Hz), 3.37 (dd, 1H, H-11, ²J = 9.5 Hz, ³J = 4.0 Hz), 3.32 (s, 3H, ArOCH₃), 3.31 (s, 3H, ArOCH₃), 3.15 (dd, 1H, H-11', ²J = 9.6 Hz, ³J = 4.5 Hz), 2.38 (m_c, 1H, H-13), 2.32 (m_c, 1H, H-10), 1.65 (d, 3H, H-8, ⁴J = 0.8 Hz), 1.46 (dd, 3H, H-1, ³J = 6.7 Hz, ⁴J = 1.6 Hz), 1.11 (d, 3H, H-14, ³J = 6.9 Hz), 1.02 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.03-0.98 (m, 3H, H-5), 0.20 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = ppm$ 159.6 (s, C_{ar}), 159.2 (s, C_{ar}), 145.3 (s, C_{ar}), 145.1 (s, C_{ar}), 136.0 (s, C_{ar}), 135.4 (d, C-3), 135.1 (s, C-7), 132.6 (d, C-6), 131.8 (s, C_{ar}), 131.2 (d, 2C, C_{ar}), 129.3 (d, 2C, C_{ar}), 129.3 (d, 2C, C_{ar}), 129.1 (d, 2C, C_{ar}), 128.4 (d, 2C, C_{ar}), 128.2 (d, 2C, C_{ar}), 128.1 (d, 2C, C_{ar}), 127.2 (d, 2C, C_{ar}), 122.0 (d, C-2), 114.1 (d, 2C, C_{ar}), 113.5 (d, 2C, C_{ar}), 87.2 (s, C-17), 80.2 (d, C-9), 74.5 (t, C-15), 73.1 (t, C-16), 71.2 (d, C-12), 62.3 (t, C-11), 54.8 (q, 2C, ArOCH₃), 46.4 (d, C-10), 36.1 (d, C-13), 30.8 (d, C-4), 26.2 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 21.2 (q, C-5), 18.5 (s, SiC(CH₃)₃), 13.0 (q, C-1), 11.9 (q, C-8), 11.1 (q, C-14), -3.9 (q, SiCH₃), -4.6 (q, SiCH₃).

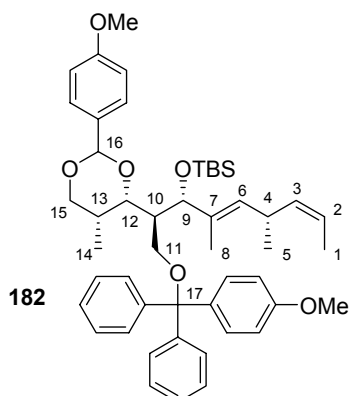
IR: $\nu = cm^{-1}$ 3502 (br, m), 3058 (w), 3003 (w), 2955 (s), 2929 (s), 2856 (m), 1611 (m), 1511 (s), 1463 (m), 1448 (m), 1362 (w), 1301 (w), 1249 (ss), 1179 (m), 1074 (s), 1036 (ss), 1003 (s), 879 (m), 834 (ss), 775 (s), 708 (m).

HRMS (LC-MS): C₄₉H₆₆O₆NaSi [M+Na]⁺, berechnet 801.4526, gef. 801.4554.

10. experimenteller Teil

$[\alpha]_D^{25} = +12.8$ (c = 1.12, CHCl₃).

PMP-Acetal **182**



Zunächst wird der PMB-Ether **181** (0.83 g, 1.06 mmol, 1.0 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (8 ml) gelöst und pulverisiertes Molsieb 4Å (0.10 g) zugegeben. Nach 30 min Rühren wird die Lösung auf 0°C abgekühlt und portionsweise DDQ (0.29 g, 1.27 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben, wobei sich die zunächst grünliche Suspension rasch bräunlich färbt. Die Reaktionslösung wird für 2 h bei 0°C gerührt, und nachfolgend wird gesättigte NaHCO₃-Lösung (5 ml) sowie Na₂S₂O₅ (50 mg) zur Reduktion überschüssigen DDQ zugegeben. Nach 5 min intensiven Rührens wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige zweimal mit CH₂Cl₂ (5 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung durch Chromatographie (Hexan/EE 6:1 + 1% Et₃N) erhält man das PMP-Acetal **182** (0.70 g, 0.90 mmol, 85%) als schaumartig erstarrenden Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = ppm$ 7.67 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.9 Hz), 7.64 (d, 4H, H_{ar}, ³J = 7.7 Hz), 7.48 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.9 Hz), 7.22-7.15 (m, 6H, H_{ar}), 7.06 (t, 1H, H_{ar}, ³J = 7.3 Hz), 7.05 (t, 1H, H_{ar}, ³J = 7.3 Hz), 6.95 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.7 Hz), 6.87 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.9 Hz), 5.50 (s, 1H, H-16), 5.38 (d, 2H, H-6, ³J = 8.5 Hz), 5.35-5.28 (m, 2H, H-2, H-3), 4.89 (d, 1H, H-12, ³J = 4.1 Hz), 3.88-3.80 (m, 2H, H-11, H-15), 3.77-3.71 (m, 2H, H-9, H-15'), 3.32 (m_c, 1H, H-4), 3.31 (s, 3H, ArOCH₃), 3.25 (s, 3H, ArOCH₃), 3.00 (dd, 1H, H-11', ²J = 9.1 Hz, ³J = 7.6 Hz), 2.81 (m_c, 1H, H-10), 1.72 (m_c, 1H, H-13), 1.59-1.55 (m, 6H, H-1, H-8), 1.47 (d, 3H, H-14, ³J = 5.0 Hz), 1.01 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.95 (d, 3H, H-5, ³J = 6.7 Hz), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃).

10. experimenteller Teil

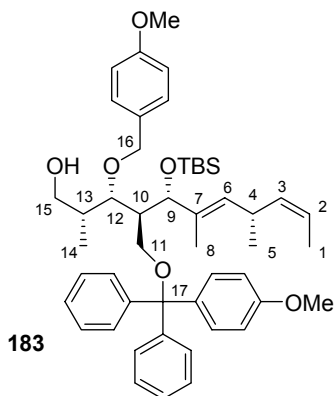
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 160.4 (s, C_{ar}), 159.2 (s, C_{ar}), 145.7 (s, C_{ar}), 145.3 (s, C_{ar}), 136.5 (s, C_{ar}), 135.9 (d, C-3), 133.3 (s, C-7), 132.6 (s, C_{ar}), 132.2 (d, C-6), 130.9 (d, 2C, C_{ar}), 129.2 (d, 2C, C_{ar}), 129.1 (d, 2C, C_{ar}), 128.2 (d, 2C, C_{ar}), 128.1 (d, 2C, C_{ar}), 127.9 (d, 2C, C_{ar}), 127.2 (d, C_{ar}), 127.1 (d, C_{ar}), 122.4 (d, C-2), 113.9 (d, 2C, C_{ar}), 113.5 (d, 2C, C_{ar}), 102.3 (d, C-16), 87.8 (s, C-17), 81.2 (d, C-9), 75.1 (d, C-12), 74.3 (t, C-15), 62.7 (t, C-11), 54.8 (q, ArOCH_3), 54.7 (q, ArOCH_3), 48.4 (d, C-10), 31.9 (d, C-13), 30.8 (d, C-4), 26.4 (q, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.3 (q, C-5), 18.7 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 13.4 (q, C-1), 13.3 (q, C-14), 12.9 (q, C-8), -4.4 (q, SiCH_3), -4.7 (q, SiCH_3).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3060 (w), 3003 (w), 2955 (s), 2928 (s), 2855 (m), 1960 (w), 1878 (w), 1614 (m), 1510 (s), 1463 (m), 1447 (m), 1301 (m), 1249 (ss), 1179 (m), 1159 (m), 1113 (s), 1035 (ss), 1003 (s), 832 (s), 774 (m), 707 (m).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{49}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet 799.4370, gef. 799.4390.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +28.2$ (c = 1.04, CHCl_3).

Alkohol **183**



Zunächst wird das PMP-Acetal **182** (0.70 g, 0.90 mmol, 1.0 Äq.) in abs. Toluol (8 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nachfolgend wird DIBAL-H-Lösung (1.50 ml, 2.25 mmol, 2.5 Äq., 1.5 M in Toluol) langsam zugetropft, nach 1 h gefolgt von einer weiteren Zugabe von DIBAL-Lösung (0.50 ml, 0.75 mmol, 0.83 Äq.). Nach 3 h wird ebenfalls bei einer Temperatur von 0°C vorsichtig gesättigte NaHCO_3 -Lösung (5 ml) zugegeben und das Eisbad entfernt. Nach Erreichen von RT erstarrt der Kolbeninhalt durch ausgefallene gelatinöse Niederschläge, welche durch Zugabe gesättigter Na-

10. experimenteller Teil

Tartrat-Lösung unter intensivem Rühren in Lösung gebracht werden. Daraufgehend wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit EE (5 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Nach Reinigung durch Chromatographie (Hexan/EE 5:1) erhält man den Alkohol **183** (0.57 g, 0.73 mmol, 81%) als farblosen, glasartig erstarrenden Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 7.66 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.4$ Hz), 7.63 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.8$ Hz), 7.48 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.8$ Hz), 7.21-7.14 (m, 6H, H_{ar}), 7.05 (t, 1H, H_{ar} , $^3J = 7.2$ Hz), 7.05 (t, 1H, H_{ar} , $^3J = 7.0$ Hz), 6.81 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 6.76 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.8$ Hz), 5.26 (dq, 1H, H-2, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz), 5.15 (ddq, 1H, H-3, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 9.4$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz), 4.98 (d, 1H, H-6, $^3J = 9.2$ Hz), 4.51 (d, 1H, H-16, $^2J = 11.0$ Hz), 4.44 (d, 1H, H-16', $^2J = 11.0$ Hz), 4.36 (d, 1H, H-9, $^3J = 8.2$ Hz), 4.18 (dd, 1H, H-12, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz), 3.76 (dd, 1H, H-15, $^2J = 10.6$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz), 3.69 (dd, 1H, H-15', $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz), 3.32-3.24 (m, 2H, H-4, H-11), 3.30 (s, 6H, ArOCH_3), 3.13 (t, 1H, H-11', $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 9.2$ Hz), 2.86 (m_c, 1H, H-10), 2.52 (m_c, 1H, H-13), 2.04-1.95 (s, br, 1H, OH), 1.71 (d, 3H, H-8, $^4J = 0.5$ Hz), 1.36 (dd, 3H, H-1, $^3J = 6.7$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz), 1.17 (d, 3H, H-14, $^3J = 6.9$ Hz), 0.99 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.94 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.7$ Hz), 0.13 (s, 3H, SiCH_3), 0.05 (s, 3H, SiCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 159.6 (s, C_{ar}), 159.3 (s, C_{ar}), 145.7 (s, C_{ar}), 145.3 (s, C_{ar}), 136.4 (s, C_{ar}), 135.2 (d, C-3), 134.5 (s, C-7), 132.1 (d, C-6), 132.0 (s, C_{ar}), 131.0 (d, 2C, C_{ar}), 129.5 (d, 2C, C_{ar}), 129.2 (d, 2C, C_{ar}), 129.0 (d, 2C, C_{ar}), 128.2 (d, C_{ar}), 128.1 (d, 2C, C_{ar}), 127.2 (d, 2C, C_{ar}), 127.1 (d, 2C, C_{ar}), 121.8 (d, C-2), 114.0 (d, 2C, C_{ar}), 113.5 (d, 2C, C_{ar}), 87.2 (s, C-17), 80.4 (d, C-12), 78.1 (d, C-9), 74.5 (t, C-16), 66.9 (t, C-15), 63.0 (t, C-11), 54.8 (q, 2C, ArOCH_3), 44.8 (d, C-10), 39.8 (d, C-13), 30.6 (d, C-4), 26.4 (q, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.0 (q, C-5), 18.6 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 15.1 (q, C-14), 12.9 (q, C-1), 12.0 (q, C-8), -3.8 (q, SiCH_3), -4.3 (q, SiCH_3).

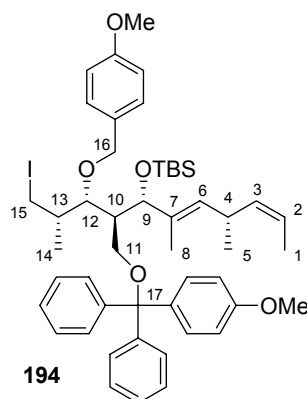
IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3458 (br, m), 3057 (w), 2954 (s), 2927 (s), 2856 (s), 1717 (w), 1611 (m), 1586 (w), 1511 (s), 1463 (m), 1447 (m), 1300 (m), 1248 (ss), 1177 (m), 1034 (ss), 880 (m), 834 (ss), 774 (s), 740 (ss), 707 (s).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{49}\text{H}_{66}\text{O}_6\text{NaSi}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, berechnet 801.4526, gef. 801.4551.

10. experimenteller Teil

$[\alpha]_D^{25} = +14.1$ ($c = 1.10$, CHCl_3).

Iodid **194**



Zunächst wird der Alkohol **183** (48 mg, 62 μmol , 1.0 Äq.) in Benzol (1.5 ml) gelöst. Nachfolgend werden Triphenylphosphin (48 mg, 0.19 mmol, 3.0 Äq.) und Imidazol (13 mg, 0.19 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben, wobei sich das Imidazol nicht vollständig auflöst. Danach wird Iod (31 mg, 0.12 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und die bräunliche Lösung intensiv gerührt. Bereits nach wenigen min setzt ein Feststoffausfall ein. Nach 15 min wird die trübe Reaktionslösung direkt über Watte abfiltriert und das Filtrat mit CuCl (50 mg) 20 min zur Komplexierung überschüssigen Triphenylphosphins gerührt. Die Suspension wird anschließend unter vermindertem Druck vorsichtig bis zur Trockene eingengt, das Rohprodukt **194** mit einem Lösungsmittelgemisch (Hexan/EE 10:1, 1 ml) aufgenommen und direkt chromatographiert (Hexan/EE 10:1). Man erhält das Iodid **194** (52 mg, 59 μmol , 94%) als farbloses Öl.

H-NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 7.75 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 7.4$ Hz), 7.71 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 7.3$ Hz), 7.53 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.9$ Hz), 7.22-7.17 (m, 2H, H_{ar}), 7.10 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.4$ Hz), 7.06 (t, 1H, H_{ar} , $^3J = 7.3$ Hz), 7.05 (t, 1H, H_{ar} , $^3J = 7.3$ Hz), 6.78 (d, 4H, H_{ar} , $^3J = 8.7$ Hz), 5.27 (dq, 1H, H-2, $^3J = 10.9$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz), 5.12 (ddq, 1H, H-3, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 9.4$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz), 4.86 (d, 1H, H-6, $^3J = 9.2$ Hz), 4.52 (d, 1H, H-16, $^2J = 10.8$ Hz), 4.41 (d, 1H, H-16', $^2J = 10.8$ Hz), 4.29 (d, 1H, H-9, $^3J = 8.4$ Hz), 4.19 (dd, 1H, H-12, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 0.8$ Hz), 3.56 (dd, 1H, H-15, $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz), 3.34-3.27 (m, 1H, H-15'), 3.30 (s, 3H, ArOCH_3), 3.28 (s, 3H, ArOCH_3), 3.26-3.20 (m, 2H, H-4, H-11'), 2.95 (t, 1H, H-11', $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 9.7$ Hz), 2.60 (m_{c} , 1H, H-10), 2.31 (m_{c} , 1H, H-13), 1.61 (d, 3H, H-8, $^4J = 0.8$ Hz), 1.34 (dd, 3H, H-1, $^3J = 6.8$ Hz,

10. experimenteller Teil

$^4J = 1.6$ Hz), 1.25 (d, 3H, H-14, $^3J = 6.5$ Hz), 0.94 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.90 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.7$ Hz), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), -0.02 (s, 3H, SiCH₃).

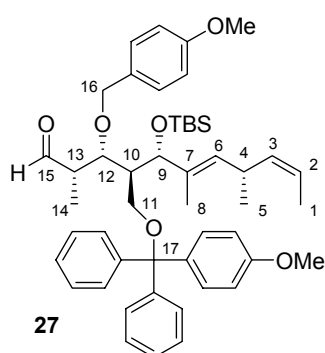
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C₆D₆) : $\delta = \text{ppm}$ 159.6 (s, C_{ar}), 159.3 (s, C_{ar}), 145.8 (s, C_{ar}), 145.2 (s, C_{ar}), 136.3 (s, C_{ar}), 135.0 (d, C-3), 134.2 (s, C-7), 132.2 (d, C-6), 131.8 (s, C_{ar}), 131.1 (d, 2C, C_{ar}), 129.4 (d, 2C, C_{ar}), 129.2 (d, 2C, C_{ar}), 129.1 (d, 2C, C_{ar}), 128.2 (d, 2C, C_{ar}), 128.1 (d, 2C, C_{ar}), 127.2 (d, C_{ar}), 127.1 (d, C_{ar}), 121.7 (d, C-2), 113.9 (d, 2C, C_{ar}), 113.5 (d, 2C, C_{ar}), 87.3 (s, C-17), 82.1 (d, C-12), 77.8 (d, C-9), 75.1 (t, C-16), 62.5 (t, C-11), 54.8 (q, ArOCH₃), 54.7 (q, ArOCH₃), 43.8 (d, C-10), 37.3 (d, C-13), 30.6 (d, C-4), 26.4 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 20.9 (q, C-5), 18.8 (q, C-14), 18.5 (s, SiC(CH₃)₃), 17.8 (t, C-15), 12.9 (q, C-1), 11.6 (q, C-8), -3.6 (q, SiCH₃), -4.3 (q, SiCH₃).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3057 (w), 2954 (s), 2926 (s), 2855 (s), 1737 (w), 1611 (m), 1586 (w), 1511 (s), 1462 (m), 1448 (m), 1362 (w), 1300 (m), 1248 (ss), 1180 (m), 1035 (ss), 949 (w), 877 (w), 834 (ss), 775 (s), 741 (s), 707 (s).

HRMS (LC-MS): C₄₉H₆₅O₅NaSi [M+Na]⁺, berechnet 911.3544, gef. 911.3568.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +4.7$ (c = 1.06).

Aldehyd **27**



Eine Lösung des Alkohols **183** (0.44 g, 0.57 mmol, 1.0 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (8 ml) wird mit pulverisiertem Molsieb 4Å (0.40 g) sowie NMO (0.165 g, 1.41 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und 20 min bei RT gerührt. Nachfolgend wird TPAP (5 mg) zugegeben, wobei die Suspension eine grünliche Färbung annimmt. Nach 30 min ist die Reaktion beendet und die Suspension wird direkt über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte

10. experimenteller Teil

abfiltriert. Das nach Einengen der Lösung im Vakuum erhaltene Rohprodukt **27** ist von ausreichender Reinheit und kann direkt weiter verwendet werden. Es ist auch möglich, das Rohprodukt **27** chromatographisch zu reinigen (Hexan/EE 8:1). Man erhält den Aldehyd **27** (0.40 g, 0.51 mmol, 90%) als farblosen, glasartig erstarrenden Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = ppm$ 9.72 (d, 1H, H-15, ³J = 0.8 Hz), 7.66 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.2 Hz), 7.63 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.7 Hz), 7.47 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.8 Hz), 7.20-7.14 (m, 6H, H_{ar}), 7.04 (t, 2H, H_{ar}, ³J = 7.4 Hz), 6.80 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.7 Hz), 6.75 (d, 2H, H_{ar}, ³J = 8.9 Hz), 5.29 (dq, 1H, H-2, ³J = 10.9 Hz, ³J = 6.5 Hz), 5.19 (ddq, 1H, H-3, ³J = 10.6 Hz, ³J = 9.3 Hz, ⁴J = 1.4 Hz), 5.09 (d, 1H, H-6, ³J = 9.2 Hz), 4.49 (dd, 1H, H-12, ³J = 5.2 Hz, ³J = 3.2 Hz), 4.41-4.36 (m, 3H, H-16, H-16', H-9), 3.37 (dd, 1H, H-11, ²J = 9.3 Hz, ³J = 6.0 Hz), 3.32-3.26 (m, 1H, H-4), 3.30 (s, 6H, ArOCH₃), 3.24-3.17 (m, 2H, H-13, H-11'), 2.70 (m_c, 1H, H-10), 1.64 (d, 3H, H-8, ⁴J = 0.6 Hz), 1.40 (dd, 3H, H-1, ³J = 6.7 Hz, ⁴J = 1.5 Hz), 1.20 (d, 3H, H-14, ³J = 7.2 Hz), 0.97-0.93 (m, 3H, H-5), 0.95 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃).

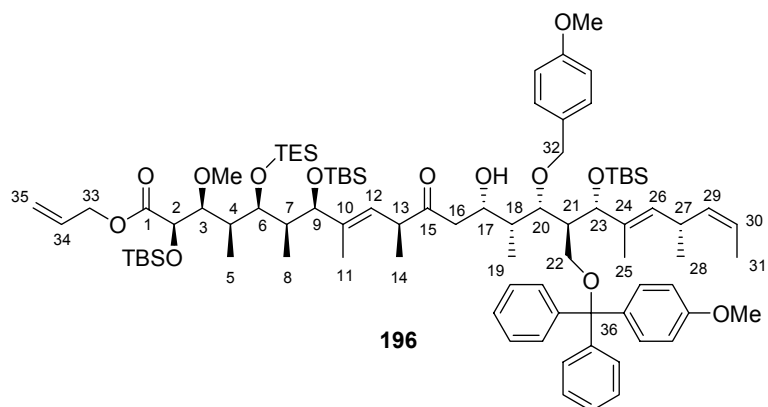
¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = ppm$ 203.4 (d, C-15), 159.8 (s, C_{ar}), 159.3 (s, C_{ar}), 145.6 (s, C_{ar}), 145.2 (s, C_{ar}), 136.3 (s, C_{ar}), 135.2 (d, C-3), 133.9 (s, C-7), 132.1 (d, C-6), 131.3 (s, C_{ar}), 130.9 (d, 2C, C_{ar}), 129.6 (d, 2C, C_{ar}), 129.2 (d, 2C, C_{ar}), 129.0 (d, 2C, C_{ar}), 128.2 (d, 2C, C_{ar}), 127.2 (d, C_{ar}), 127.2 (d, C_{ar}), 122.1 (d, C-2), 114.0 (d, 2C, C_{ar}), 113.6 (d, 2C, C_{ar}), 87.4 (s, C-17), 77.2 (d, C-9), 76.1 (d, C-12), 73.3 (t, C-16), 62.5 (t, C-11), 54.8 (q, 2C, ArOCH₃), 50.3 (d, C-13), 46.1 (d, C-10), 30.7 (d, C-4), 26.3 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 21.2 (q, C-5), 18.5 (s, SiC(CH₃)₃), 13.0 (q, C-1), 12.6 (q, C-8), 10.4 (q, C-14), -3.9 (q, SiCH₃), -4.6 (q, SiCH₃).

IR: $\nu = cm^{-1}$ 3058 (w), 2954 (s), 2929 (s), 2857 (s), 2709 (w), 1724 (s), 1611 (m), 1511 (ss), 1462 (m), 1448 (m), 1300 (m), 1249 (ss), 1178 (m), 1114 (w), 1036 (ss), 834 (ss), 775 (s), 740 (ss), 707 (s).

HRMS (LC-MS): C₄₉H₆₄O₆NaSi [M+Na]⁺, berechnet 799.4370, gef. 799.4388.

$[\alpha]_D^{25} = +8.1$ (c = 1.03, CHCl₃).

10.6 Versuche zum Kapitel 6

Aldolprodukt **196**

Zu einer Lösung des Ketons **26** (0.388 g, 0.53 mmol, 1.1 Äq.) in abs. THF (14 ml) wird bei -78°C KHMDS-Lösung (1.40 ml, 0.69 mmol, 1.45 Äq., 0.5 M in Toluol) langsam zugetropft. Nach 1 h Deprotonierungsdauer wird der Aldehyd **27** (0.33 g, 0.43 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (4 ml) langsam an der Wandung entlang zugetropft. Nach 30 min wird die Reaktion bei -78°C durch Zugabe gesättigter NH_4Cl -Lösung (8 ml) abgebrochen und auf RT erwärmt. Zum Lösen evt. ausgefallenen NH_4Cl wird etwas Wasser zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit EE (8 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt **196** wird nachfolgend chromatographisch gereinigt (Hexan/EE 20:1 + 1% Et_3N), wobei das Keton **26** (57 mg, 78 μmol) reisoliert werden kann. Eine erneute Chromatographie (Hexan/EE 8:1 + 1% Et_3N) ergibt das Aldolprodukt **196** (0.384 g, 0.26 mmol, 59%) als Diastereomergemisch. Eine weitere Trennung der Diastereomere von **196** ist durch Anwendung semipräparativer HPLC (Icospher[®]100 RP-18 Säule, Elutionsmittel MeOH 100%) möglich.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 7.72 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 7.4$ Hz), 7.68 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 7.4$ Hz), 7.52 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.8$ Hz), 7.25-7.19 (m, 6H, H_{ar}), 7.07 (t, 1H, H_{ar} , $^3J = 7.3$ Hz), 7.06 (t, 1H, H_{ar} , $^3J = 7.3$ Hz), 6.83 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.7$ Hz), 6.79 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.8$ Hz), 5.78 (ddt, 1H, H-34, $^3J = 16.9$ Hz, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz), 5.70 (d, 1H, H-12, $^3J = 9.0$ Hz), 5.27 (dq, 1H, H-30, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz), 5.20-5.11 (m, 1H, H-29), 5.14 (dd, 1H, H_Z -35, $^2J = 1.4$ Hz, $^3J = 17.1$ Hz), 5.06-4.99 (m, 1H, H-26), 5.01 (dd, 1H, H_E -35, $^2J = 1.3$ Hz, $^3J = 10.4$ Hz), 4.71 (d, 1H, H-17, $^3J = 9.3$

10. experimenteller Teil

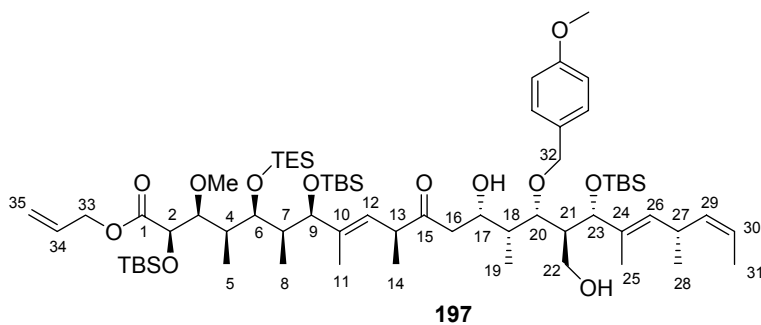
Hz), 4.57 (d, 1H, H-32, $^2J = 10.5$ Hz), 4.55 (d, 1H, H-2, $^3J = 6.8$ Hz), 4.49-4.39 (m, 5H, H-20, H-23, H-32', 2H-33), 4.12 (d, 1H, H-9, $^3J = 10.0$ Hz), 3.79 (d, 1H, H-6, $^3J = 8.3$ Hz), 3.66 (dd, 1H, H-3, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 0.9$ Hz), 3.63 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.51-3.48 (s, 1H, OH), 3.38 (dd, 1H, H-13, $^3J = 9.2$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz), 3.35-3.26 (m, 2H, H-22, H-27), 3.33 (s, 3H, ArOCH₃), 3.32 (s, 3H, ArOCH₃), 3.13 (t, 1H, H-22', $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 9.2$ Hz), 2.93-2.84 (m, 2H, H-16, H-24), 2.61 (dd, 1H, H-16', $^2J = 16.9$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz), 2.53 (m_c, 1H, H-18), 2.11 (m_c, 1H, H-7), 2.00 (m_c, 1H, H-4), 1.75 (d, 3H, H-11, $^4J = 0.2$ Hz), 1.71 (d, 3H, H-25, $^4J = 0.2$ Hz), 1.38 (dd, 3H, H-31, $^3J = 6.7$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz), 1.29 (d, 3H, H-19, $^3J = 7.0$ Hz), 1.26 (d, 6H, H-5, H-8, $^3J = 6.9$ Hz), 1.15 (t, 9H, SiCH₂CH₃, $^3J = 7.9$ Hz), 1.15 (d, 3H, H-14, $^3J = 6.9$ Hz), 1.03 (s, 18H, SiC(CH₃)₃), 1.02 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.97 (d, 3H, H-28, $^3J = 6.7$ Hz), 0.87-0.79 (m, 6H, SiCH₂CH₃), 0.21 (s, 3H, SiCH₃), 0.18 (s, 3H, SiCH₃), 0.16 (s, 6H, SiCH₃), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = ppm$ 211.6 (s, C-15), 171.6 (s, C-1), 159.7 (s, C_{ar}), 159.3 (s, C_{ar}), 145.8 (s, C_{ar}), 145.3 (s, C_{ar}), 139.3 (s, C-10), 136.4 (s, C_{ar}), 135.2 (d, C-29), 134.6 (s, C-24), 132.3 (d, C-26), 132.2 (d, C-34), 131.8 (s, C_{ar}), 131.1 (d, 2C, C_{ar}), 129.7 (d, 2C, C_{ar}), 129.2 (d, 2C, C_{ar}), 129.1 (d, 2C, C_{ar}), 128.4 (d, 2C, C_{ar}), 128.3 (d, C-12), 128.2 (d, 2C, C_{ar}), 127.2 (d, 2C, C_{ar}), 121.8 (d, C-30), 119.0 (t, C-35), 114.0 (d, 2C, C_{ar}), 113.5 (d, 2C, C_{ar}), 87.2 (s, C-36), 83.1 (d, C-3), 81.4 (d, C-9), 80.5 (d, C-20), 78.2 (d, C-23), 76.6 (d, C-2), 74.6 (t, C-32), 74.4 (d, C-6), 69.7 (d, C-17), 65.6 (t, C-33), 63.0 (t, C-22), 61.1 (q, 3-OCH₃), 54.8 (q, 2C, ArOCH₃), 46.8 (t, C-16), 46.5 (d, C-13), 44.5 (d, C-24), 41.8 (d, C-18), 40.3 (d, 2C, C-4, C-7), 30.7 (d, C-27), 26.5 (q, SiC(CH₃)₃), 26.2 (q, SiC(CH₃)₃), 26.1 (q, SiC(CH₃)₃), 21.0 (q, C-28), 18.6 (s, 3C, SiC(CH₃)₃), 17.0 (q, C-14), 12.9 (q, C-31), 12.1 (q, C-11), 12.0 (q, C-25), 11.7 (q, C-5), 10.7 (q, C-19), 10.6 (q, C-8), 7.7 (q, 3C, SiCH₂CH₃), 6.6 (t, 3C, SiCH₂CH₃), -3.8 (q, SiCH₃), -3.9 (q, SiCH₃), -4.2 (q, SiCH₃), -4.5 (q, SiCH₃), -4.7 (q, SiCH₃), -4.8 (q, SiCH₃).

IR: $\nu = cm^{-1}$ 2954 (s), 2930 (s), 2881 (m), 2857 (m), 1740 (m), 1715 (m), 1611 (w), 1511 (m), 1462 (m), 1361 (w), 1300 (w), 1249 (ss), 1106 (s), 1036 (ss), 1005 (s), 834 (ss), 774 (ss), 726 (m), 708 (m).

HRMS (LC-MS): C₈₇H₁₄₀O₁₃NaSi₄ [M+Na]⁺, berechnet 1527.9269, gef. 1527.9273.

$[\alpha]_D^{25} = +21.1$ (c = 1.10, CHCl₃).

Diol **197**

Zunächst wird das Diastereomereingemisch der Aldolprodukte **196** (0.384 g, 0.26 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) gelöst und Hexafluorisopropanol (3 ml) zugegeben. Nach wenigen min färbt sich die Lösung intensiv gelb. Nach 10 min wird tropfenweise Methanol zugegeben, bis die Lösung nur noch schwach gelb gefärbt ist, und anschließend 16 h bei RT gerührt. Nachfolgend wird gesättigte NaHCO_3 -Lösung (3 ml) zugegeben, die organische Phase mit CH_2Cl_2 (5 ml) verdünnt und abgetrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit CH_2Cl_2 (4 ml) ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Durch anschließende Chromatographie (Hexan/EE 10:1 + 1% Et_3N) lassen sich die Diastereomere des Diols **197** gut voneinander trennen. Man erhält das Hauptdiastereomer **197** (0.213 g, 0.17 mmol, 68%) als farbloses Öl sowie mehrere weitere Diastereomere (insgesamt 41 mg, 33 μmol , 13%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 7.30 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 6.82 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.4$ Hz), 5.77 (ddt, 1H, H-34, $^3J = 17.0$ Hz, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz), 5.71 (d, 1H, H-12, $^3J = 9.7$ Hz), 5.37 (dq, 1H, H-30, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz), 5.32-5.26 (m, 2H, H-26, H-29), 5.15 (dd, 1H, H_Z -35, $^2J = 1.4$ Hz, $^3J = 17.2$ Hz), 5.01 (dd, 1H, H_E -35, $^2J = 1.0$ Hz, $^3J = 10.3$ Hz), 4.65 (d, 1H, H-32, $^2J = 11.0$ Hz), 4.54 (d, 1H, H-2, $^3J = 6.9$ Hz), 4.51-4.41 (m, 3H, H-17, H-33), 4.50 (d, 1H, H-32', $^2J = 10.8$ Hz), 4.24-4.18 (m, 2H, H-20, H-23), 4.11 (d, 1H, H-9, $^3J = 9.9$ Hz), 3.85-3.75 (m, 1H, H-22), 3.77 (d, 1H, H-6, $^3J = 8.5$ Hz), 3.68-3.62 (m, 1H, H-22'), 3.65 (d, 1H, H-3, $^3J = 6.9$ Hz), 3.59 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.44-3.35 (m, 2H, H-13, H-27), 3.32 (s, 3H, ArOCH_3), 2.76 (dd, 1H, H-16, $^2J = 16.7$ Hz, $^3J = 8.9$ Hz), 2.58-2.49 (m, 1H, H-21), 2.50 (dd, 1H, H-16', $^2J = 16.8$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz), 2.27 (m_c , 1H, H-18), 2.10 (m_c , 1H, H-7), 2.00 (m_c , 1H, H-4), 1.73 (s, 3H, H-11), 1.69 (s, 3H, H-25), 1.56 (dd, 1H, H-32, $^3J = 6.4$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz), 1.26 (d, 3H, H-8, $^3J = 6.8$ Hz), 1.24 (d, 3H, H-5, $^3J = 7.3$ Hz), 1.23 (d, 3H, H-19, $^3J = 6.9$ Hz), 1.18-1.12 (m, 3H, H-14), 1.15 (t, 9H, SiCH_2CH_3 , $^3J = 7.8$ Hz), 1.08 (d,

10. experimenteller Teil

3H, H-28, $^3J = 6.8$ Hz), 1.05 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.03 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.02 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.83 (q, 6H, SiCH₂CH₃, $^3J = 7.7$ Hz), 0.21 (s, 3H, SiCH₃), 0.19 (s, 3H, SiCH₃), 0.17 (s, 3H, SiCH₃), 0.15 (s, 3H, SiCH₃), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃).

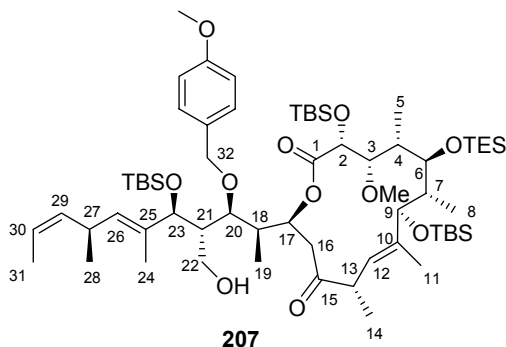
¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = ppm$ 211.1 (s, C-15), 171.6 (s, C-1), 159.9 (s, C_{ar}), 139.3 (s, C-10), 135.1 (d, C-29), 134.8 (s, C-24), 132.4 (d, C-26), 132.2 (d, C-34), 130.9 (s, C_{ar}), 128.7 (d, 2C, C_{ar}), 128.2 (d, C-12), 122.6 (d, C-30), 119.0 (t, C-35), 114.3 (d, 2C, C_{ar}), 83.1 (d, C-3), 81.6 (d, C-23), 81.4 (d, C-9), 78.0 (d, C-20), 76.5 (d, C-2), 74.4 (d, C-6), 72.4 (t, C-32), 71.4 (d, C-17), 65.6 (t, C-33), 61.7 (t, C-22), 61.1 (q, 3-OCH₃), 54.8 (q, ArOCH₃), 46.6 (d, C13/C-21), 46.6 (t, C-16), 46.5 (d, C-21/C-13), 40.3 (d, 2C, C-4, C-7), 39.9 (d, C-18), 30.8 (d, C-27), 26.4 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.2 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.1 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 21.2 (q, C-28), 18.6 (s, 3C, SiC(CH₃)₃), 17.1 (q, C-14), 13.2 (q, C-31), 12.4 (q, C-25), 12.0 (q, C-11), 11.7 (q, C-5), 10.6 (q, C-8), 9.5 (q, C-19), 7.7 (q, 3C, SiCH₂CH₃), 6.6 (t, 3C, SiCH₂CH₃), -3.9 (s, SiCH₃), -4.0 (s, SiCH₃), -4.5 (s, SiCH₃), -4.7 (s, SiCH₃), -4.7 (s, SiCH₃), -4.8 (s, SiCH₃).

IR: $\nu = cm^{-1}$ 3494 (br, m), 2954 (ss), 2929 (ss), 2884 (s), 2857 (s), 1738 (m), 1716 (m), 1613 (w), 1514 (m), 1462 (m), 1361 (w), 1250 (ss), 1173 (w), 1108 (s), 1038 (ss), 1006 (s), 836 (ss), 776 (ss), 738 (ss).

HRMS (LC-MS): C₆₇H₁₂₄O₁₂NaSi₄ [M+Na]⁺, berechnet 1255.8068, gef. 1255.8048.

$[\alpha]_D^{25} = +29.1$ (c = 0.66, CHCl₃).

Hydroxymacrolacton **207**



Spaltung des Allylesters **197**:

Eine Lösung des Allylesters **197** (0.188 g, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (10 ml) wird mit Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg) und Tri-*n*-butylzinnhydrid (0.24 ml, 0.91 mmol, 6.0 Äq.) versetzt, wobei sich nach wenigen min die anfänglich gelbliche Lösung rötlich-braun färbt und eine Gasentwicklung einsetzt. Nach 30 min ist die Reaktion beendet und gesättigte NaHCO₃-Lösung (5 ml) wird zugegeben. Anschließend wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase nacheinander mit gesättigter NaCl-Lösung (5 ml) und gesättigter NH₄Cl-Lösung (5 ml) gewaschen. Abschließend werden die vereinigten wässrigen Phasen einmal mit CH₂Cl₂ (5 ml) ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und abfiltriert. Die bräunliche Lösung wird im Vakuum vorsichtig eingeeengt und direkt für die Macrolactonisierung eingesetzt.

YAMAGUCHI-Lactonisierung:

Die ungereinigte Säure **198** wird in abs. CH₂Cl₂ (50 ml) gelöst und nacheinander mit Diisopropylethylamin (1.2 ml einer Lösung in CH₂Cl₂, c = 0.5 M, 0.60 mmol, 4.0 Äq.), *N,N*-Dimethylaminopyridin (1.5 ml einer Lösung in CH₂Cl₂, c = 0.1 M, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) sowie *sym*-Trichlorbenzoylchlorid (1.5 ml einer Lösung in CH₂Cl₂, c = 0.2 M, 0.30 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und bei RT gerührt. Nach 3 h ist die Reaktion beendet und gesättigte NaHCO₃-Lösung (10 ml) wird zugegeben. Die organische wird nach 5 min intensiven Rührens abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ (5 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung durch Chromatographie (Hexan/EE 15:1) erhält man das Macrolacton **207** (61 mg, 52 μmol, 34%

10. experimenteller Teil

über 2 Stufen) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 7.44 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 6.85 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 5.71 (m_{c} , 1H, H-17), 5.57 (d, 1H, H-12, $^3J = 9.6$ Hz), 5.38 (dq, 1H, H-30, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz), 5.33-5.28 (m, 2H, H-26, H-29), 4.78 (d, 1H, H-32, $^2J = 10.9$ Hz), 4.74 (d, 1H, H-32', $^2J = 10.6$ Hz), 4.46 (d, 1H, H-2, $^3J = 4.8$ Hz), 4.42 (d, 1H, H-23, $^3J = 6.8$ Hz), 4.06 (d, 1H, H-9, $^3J = 7.9$ Hz), 3.98 (dd, 1H, H-20, $^3J = 5.5$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz), 3.82 (t, 1H, H-6, $^3J = 4.3$ Hz), 3.75 (dd, 1H, H-22, $^2J = 10.6$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz), 3.69-3.65 (m, 2H, H-3, H-22'), 3.59 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.39 (m_{c} , 1H, H-27), 3.31 (s, 3H, ArOCH₃), 3.21 (m_{c} , 1H, H-13), 2.97 (dd, 1H, H-16, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz), 2.72 (m_{c} , 1H, H-18), 2.52-2.45 (m, 2H, H-16', H-21), 2.08 (m_{c} , 1H, H-7), 1.92 (m_{c} , 1H, H-4), 1.75 (s, 3H, H-11), 1.69 (s, 3H, H-25), 1.56 (dd, 3H, H-31, $^3J = 6.5$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz), 1.36 (d, 3H, H-19, $^3J = 6.8$ Hz), 1.33 (d, 3H, H-8, $^3J = 7.2$ Hz), 1.29 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.8$ Hz), 1.22 (d, 3H, H-14, $^3J = 6.8$ Hz), 1.12 (t, 9H, SiCH₂CH₃, $^3J = 8.0$ Hz), 1.08-1.03 (m, 3H, H-28), 1.06 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.04 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.01 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.81 (q, 6H, SiCH₂CH₃, $^3J = 8.0$ Hz), 0.26 (s, 3H, SiCH₃), 0.20 (s, 3H, SiCH₃), 0.17 (s, 3H, SiCH₃), 0.17 (s, 3H, SiCH₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 207.1 (s, C-15), 172.8 (s, C-1), 159.8 (s, C_{ar}), 141.4 (s, C-10), 135.2 (d, C-29), 135.0 (s, C-24), 132.1 (d, C-26), 131.6 (s, C_{ar}), 129.8 (d, 2C, C_{ar}), 127.9 (d, C-12), 122.5 (d, C-30), 114.2 (d, 2C, C_{ar}), 84.9 (d, C-3), 81.3 (d, C-9), 79.0 (d, C-20), 77.9 (d, C-6), 77.7 (d, C-23), 75.9 (d, C-2), 74.4 (d, C-17), 73.9 (t, C-32), 62.1 (t, C-22), 59.9 (q, 3-OCH₃), 54.8 (q, ArOCH₃), 46.6 (t, C-16), 46.6 (d, C-13/C-21), 46.5 (d, C-21/C-13), 45.0 (d, C-7), 43.2 (d, C-4), 42.3 (d, C-18), 30.8 (d, C-27), 26.5 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.2 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.2 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 21.3 (q, C-28), 18.6 (s, 3C, SiC(CH₃)₃), 15.6 (q, C-8), 15.2 (q, C-14), 13.2 (q, C-31), 12.7 (q, C-25), 11.7 (q, C-11), 11.5 (q, C-19), 10.7 (q, C-19), 7.6 (q, 3C, SiCH₂CH₃), 6.0 (t, 3C, SiCH₂CH₃), -3.9 (q, SiCH₃), -4.0 (q, SiCH₃), -4.0 (q, SiCH₃), -4.4 (q, SiCH₃), -4.5 (q, SiCH₃), -4.6 (q, SiCH₃).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3520 (w), 2954 (s), 2928 (s), 2856 (s), 1740 (m), 1721 (m), 1514 (w), 1462 (m), 1386 (w), 1302 (w), 1249 (s), 1151 (m), 1111 (s), 1039 (ss), 1005 (s), 835 (ss), 775 (ss), 724 (m), 672 (w).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{64}\text{H}_{118}\text{O}_{11}\text{NaSi}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, berechnet 1197.7649, gef. 1197.7607.

10. experimenteller Teil

3H, SiCH₃), 0.17 (s, 3H, SiCH₃), 0.15 (s, 3H, SiCH₃), 0.14 (s, 6H, SiCH₃), 0.13 (s, 3H, SiCH₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃).

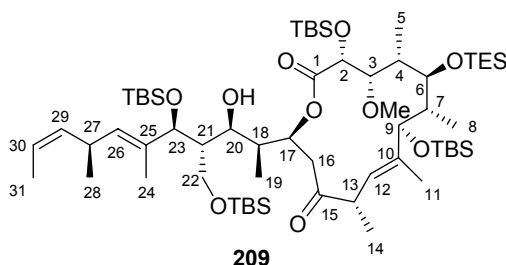
¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = \text{ppm}$ 207.4 (s, C-15), 172.1 (s, C-1), 159.8 (s, C_{ar}), 141.6 (s, C-10), 135.6 (d, C-29), 134.8 (s, C-24), 131.7 (s, C_{ar}), 131.1 (d, C-26), 129.8 (d, 2C, C_{ar}), 127.9 (d, C-12), 122.2 (d, C-30), 114.2 (d, 2C, C_{ar}), 85.3 (d, C-3), 81.3 (d, C-9), 78.2 (d, C-6), 77.0 (d, C-20), 76.4 (d, C-2), 75.5 (d, 2C, C-17, C-23), 72.7 (t, C-32), 60.9 (t, C-22), 60.2 (q, 3-OCH₃), 54.8 (q, ArOCH₃), 47.9 (d, C-21), 46.9 (d, C-13), 46.8 (t, C-16), 45.3 (d, C-7), 42.1 (d, C-4), 41.8 (d, C-18), 30.9 (d, C-27), 26.5 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.3 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.2 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.2 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 21.8 (q, C-28), 18.7 (s, SiC(CH₃)₃), 18.6 (s, 2C, SiC(CH₃)₃), 18.5 (s, SiC(CH₃)₃), 16.0 (q, C-8), 14.9 (q, C-14), 14.1 (q, C-25), 13.2 (q, C-31), 12.2 (q, C-19), 11.6 (q, C-11), 11.0 (q, C-5), 7.7 (q, 3C, SiCH₂CH₃), 6.0 (t, 3C, SiCH₂CH₃), -3.8 (q, SiCH₃), -4.1 (q, SiCH₃), -4.2 (q, SiCH₃), -4.6 (q, SiCH₃), -4.6 (q, SiCH₃), -4.7 (q, SiCH₃), -5.0 (q, SiCH₃), -5.1 (q, SiCH₃).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 2954 (s), 2929 (s), 2884 (s), 2857 (s), 1742 (m), 1721 (m), 1614 (w), 1514 (m), 1463 (m), 1250 (s), 1152 (m), 1111 (s), 1041 (s), 1005 (s), 836 (ss), 776 (ss), 724 (m), 671 (w).

HRMS (LC-MS): C₇₀H₁₃₆NO₁₁Si₅ [M+NH₄]⁺, berechnet 1306.8960, gef. 1306.8948.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +46.1$ (c = 0.90, CHCl₃).

Alkohol **209**



Zunächst wird der PMB-Ether **208** (11.2 mg, 8.7 μmol , 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (1 ml) gelöst, Wasser (0.1 ml) wird zugegeben und anschließend unter intensivem Rühren

10. experimenteller Teil

der zweiphasigen Lösung DDQ (2.5 mg, 10.5 μmol , 1.2 Äq.) zugegeben. Die zunächst rötliche Lösung färbt sich rasch bräunlich und ein Feststoff scheidet sich in der wässrigen Phase ab. Nach 2 h intensiven Rührens wird gesättigte NaHCO_3 -Lösung (1 ml) sowie eine Spatelspitze $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ zugegeben, die organische mit CH_2Cl_2 (3 ml) verdünnt und abgetrennt, während die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (1 ml) ausgeschüttelt wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Hexan/EE 50:1) erhält man den Alkohol **209** (8.5 mg, 7.3 μmol , 83%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 5.76 (dt, 1H, H-17, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz), 5.60 (d, 1H, H-12, $^3J = 9.3$ Hz), 5.42-5.29 (m, 3H, H-26, H-29, H-30), 4.56 (d, 1H, H-23, $^3J = 8.2$ Hz), 4.37 (d, 1H, H-2, $^3J = 5.0$ Hz), 4.24 (d, 1H, H-20, $^3J = 7.9$ Hz), 4.14 (s, 1H, 20-OH), 4.08 (d, 1H, H-9, $^3J = 8.2$ Hz), 3.82 (t, 1H, H-6, $^3J = 3.8$ Hz), 3.71 (t, 1H, H-3, $^3J = 4.5$ Hz), 3.60 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.57 (dd, 1H, H-22, $^2J = 3.7$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz), 3.46 (dd, 1H, H-22', $^2J = 3.7$ Hz, $^3J = 10.3$ Hz), 3.39 (m_c, 1H, H-27), 3.29 (m_c, 1H, H-13), 3.18 (dd, 1H, H-16, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz), 2.92 (dd, 1H, H-16', $^2J = 17.2$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz), 2.49 (m_c, 1H, H-18), 2.04 (m_c, 1H, H-7), 1.98 (m_c, 1H, H-21), 1.88 (m_c, 1H, H-4), 1.80 (s, 3H, H-11), 1.65 (s, 3H, H-25), 1.56 (d, 3H, H-31, $^3J = 5.3$ Hz), 1.32 (d, 3H, H-8, $^3J = 7.2$ Hz), 1.30 (d, 3H, H-19, $^3J = 6.8$ Hz), 1.29 (d, 3H, H-5, $^3J = 7.0$ Hz), 1.21 (d, 3H, H-14, $^3J = 6.8$ Hz), 1.13 (t, 9H, SiCH₂CH₃, $^3J = 8.0$ Hz), 1.08 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.05 (d, 3H, H-28, $^3J = 6.8$ Hz), 1.01 (s, 27H, SiC(CH₃)₃), 0.82 (q, 6H, SiCH₂CH₃, $^3J = 7.9$ Hz), 0.28 (s, 3H, SiCH₃), 0.22 (s, 3H, SiCH₃), 0.21 (s, 3H, SiCH₃), 0.18 (s, 3H, SiCH₃), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 207.8 (s, C-15), 172.2 (s, C-1), 140.8 (s, C-10), 135.2 (d, C-29), 134.7 (s, C-24), 133.3 (d, C-26), 128.1 (d, C-12), 122.4 (d, C-30), 84.5 (d, C-3), 81.4 (d, C-9), 80.9 (d, C-23), 76.7 (d, C-6), 76.2 (d, C-2), 75.6 (d, C-17), 71.3 (d, C-20), 61.5 (t, C-22), 60.0 (q, 3-OCH₃), 46.8 (d, C-21), 46.6 (d, C-13), 45.2 (t, C-16), 45.1 (d, C-7), 44.1 (d, C-4), 39.7 (d, C-18), 30.9 (d, C-27), 26.3 (q, SiC(CH₃)₃), 26.2 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 21.2 (q, C-28), 18.7 (s, SiC(CH₃)₃), 18.6 (s, SiC(CH₃)₃), 18.5 (s, SiC(CH₃)₃), 18.4 (s, SiC(CH₃)₃), 15.7 (q, C-14), 14.7 (q, C-8), 13.2 (q, C-31), 11.8 (q, 2C, C-11, C-25), 10.8 (q, C-5), 10.5 (q, C-19), 7.7 (q, 3C,

10. experimenteller Teil

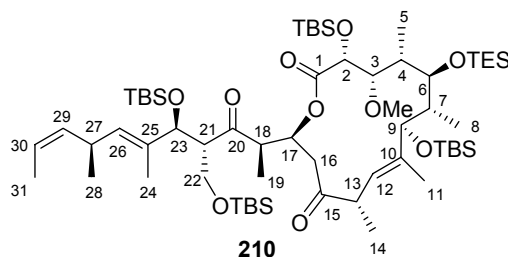
SiCH₂CH₃), 6.1 (t, 3C, SiCH₂CH₃), -3.8 (q, SiCH₃), -3.9 (q, SiCH₃), -4.0 (q, SiCH₃), -4.3 (q, SiCH₃), -4.6 (q, SiCH₃), -4.8 (q, SiCH₃), -5.3 (q, 2C, SiCH₃).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3498 (w), 2954 (s), 2928 (ss), 2856 (s), 1743 (m), 1721 (m), 1462 (m), 1407 (w), 1387 (w), 1253 (s), 1151 (m), 1100 (s), 1043 (s), 1005 (s), 835 (ss), 776 (ss), 725 (m), 672 (w).

HRMS (LC-MS): C₆₂H₁₂₄O₁₀NaSi₅ [M+Na]⁺, berechnet 1191.7939, gef. 1197.7946.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +45.2$ (c = 0.85, CHCl₃).

Diketon **210**



Zu einer Lösung des Alkohols **209** (8.5 mg, 7.3 μmol) in CH₂Cl₂ (1 ml) wird gesättigte DESS-MARTIN-Periodinan-Lösung (0.1 ml) gegeben und die trübe Lösung bei RT gerührt. Nach 1 h ist die Reaktion beendet und gesättigte NaHCO₃-Lösung (1 ml) sowie Na₂S₂O₃ (30 mg) werden zugegeben. Nachfolgend wird noch wenige min intensiv gerührt, bis die Lösung klar ist. Die organische Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 ml) verdünnt und abgetrennt, während die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ (1 ml) ausgeschüttelt wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Hexan/EE 50:1) erhält man das Diketon **210** (7.0 mg, 6.0 μmol , 82%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = \text{ppm}$ 6.00 (dt, 1H, H-17, ³J = 7.6 Hz, ³J = 2.1 Hz), 5.53 (dd, 1H, H-12, ³J = 9.5 Hz, ⁴J = 0.7 Hz), 5.35 (dq, 1H, H-30, ³J = 10.8 Hz, ³J = 6.8 Hz), 5.20 (ddq, 1H, H-29, ³J = 10.8 Hz, ³J = 9.3 Hz, ⁴J = 1.5 Hz), 5.08 (d, 1H, H-26, ³J = 8.9 Hz), 4.39 (d, 1H, H-23, ³J = 8.9 Hz), 4.34 (d, 1H, H-2, ³J = 5.0 Hz), 4.05 (d, 1H, H-9, ³J = 8.2 Hz), 3.79 (t, 1H, H-6, ³J = 3.7 Hz), 3.68 (dd, 1H, H-22, ²J = 9.4 Hz,

10. experimenteller Teil

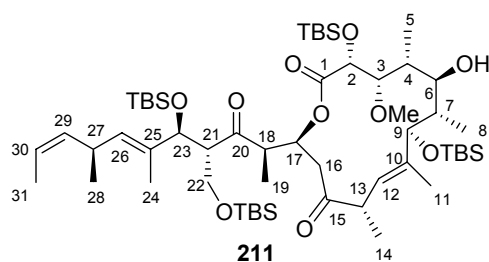
$^3J = 16.1$ Hz), 3.66 (t, 1H, H-3, $^3J = 4.3$ Hz), 3.57 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.51 (dd, 1H, H-22', $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz), 3.38-3.25 (m, 3H, H-13, H-21, H-27), 3.21 (qui, 1H, H-18, $^3J = 7.3$ Hz), 3.01 (dd, 1H, H-16, $^2J = 17.3$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz), 2.73 (dd, 1H, H-16', $^2J = 17.2$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz), 2.00 (m_c, 1H, H-7), 1.85-1.79 (m, 1H, H-4), 1.81 (d, 3H, H-11, $^4J = 0.8$ Hz), 1.67 (d, 1H, H-25, $^4J = 0.9$ Hz), 1.57 (dd, 3H, H-31, $^3J = 6.7$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz), 1.44 (d, 3H, H-19, $^3J = 7.4$ Hz), 1.30 (d, 3H, H-8, $^3J = 7.0$ Hz), 1.26 (d, 3H, H-5, $^3J = 7.0$ Hz), 1.16 (d, 3H, H-14, $^3J = 7.7$ Hz), 1.13 (t, 9H, SiCH₂CH₃, $^3J = 8.0$ Hz), 1.08 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.01 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.00-0.97 (m, 3H, H-28), 0.98 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.95 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.82 (q, 6H, SiCH₂CH₃, $^3J = 7.9$ Hz), 0.33 (s, 3H, SiCH₃), 0.25 (s, 3H, SiCH₃), 0.17 (s, 3H, SiCH₃), 0.13 (s, 3H, SiCH₃), 0.12 (s, 3H, SiCH₃), 0.12 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C₆D₆): $\delta = \text{ppm}$ 211.4 (s, C-20), 206.5 (s, C-15), 172.1 (s, C-1), 140.8 (s, C-10), 135.2 (d, C-29), 133.4 (s, C-24), 133.3 (d, C-26), 128.1 (d, C-12), 122.1 (d, C-30), 84.4 (d, C-3), 81.4 (d, C-9), 77.6 (d, C-23), 76.7 (d, C-6), 76.1 (d, C-2), 72.7 (d, C-17), 64.4 (t, C-22), 59.9 (q, 3-OCH₃), 56.6 (d, C-21), 52.9 (d, C-18), 46.4 (d, C-13), 46.1 (t, C-16), 45.1 (d, C-7), 44.3 (d, C-4), 30.7 (d, C-27), 26.3 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.3 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.2 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.2 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 21.0 (q, C-28), 18.7 (s, SiC(CH₃)₃), 18.7 (s, SiC(CH₃)₃), 18.6 (s, SiC(CH₃)₃), 18.5 (s, SiC(CH₃)₃), 15.7 (q, C-14), 14.4 (q, C-8), 13.2 (q, C-31), 12.3 (q, C-19), 11.9 (q, C-11), 11.3 (q, C-25), 10.6 (q, C-5), 7.7 (q, 3C, SiCH₂CH₃), 6.1 (t, 3C, SiCH₂CH₃), -3.9 (q, SiCH₃), -3.9 (q, SiCH₃), -4.3 (q, SiCH₃), -4.4 (q, SiCH₃), -4.4 (q, SiCH₃), -4.6 (q, SiCH₃), -5.2 (q, SiCH₃), -5.3 (q, SiCH₃).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 2955 (s), 1929 (ss), 2885 (m), 2857 (s), 1747 (m), 1720 (m), 1471 (m), 1463 (m), 1387 (w), 1362 (w), 1253 (s), 1146 (m), 1105 (m), 1048 (s), 1006 (m), 836 (ss), 777 (ss), 725 (m).

HRMS (LC-MS): C₆₂H₁₂₆NO₁₀Si₅ [M+NH₄]⁺, berechnet 1184.8228, gef. 1184.8191.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +87.1$ (c = 1.61, CHCl₃).

Alkohol **211**

Der TES-Ether **210** (19.3 mg, 16.5 μmol) wird mit einem Lösungsmittelgemisch (HOAc/THF/H₂O 3.5:3.5:1, 3 ml) versetzt, dem zur besseren Löslichkeit des Eduktes einige Tropfen CH₂Cl₂ zugegeben werden, und anschließend 5 d bei RT gerührt. Zum Abschluß der Reaktion wird vorsichtig gesättigte NaHCO₃-Lösung (5 ml) zugegeben. Nach dem Abklingen der Gasentwicklung wird die organische Phase mit EE (5 ml) verdünnt und abgetrennt, während die wässrige Phase zweimal mit EE (3 ml) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Nach Chromatographie (Hexan/EE 25:1) erhält man den freien Alkohol **211** (7.0 mg, 6.6 μmol , 40%, 95% u. A.) als weißen Feststoff neben reisolierem TES-Ether **210** (10.8 mg, 9.2 μmol , 56%).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = \text{ppm}$ 5.97 (q, 1H, H-17, ³J = 4.8 Hz), 5.36 (dq, 1H, H-30, ³J = 10.9 Hz, ³J = 6.7 Hz), 5.28-5.20 (m, 2H, H-12, H-29), 5.15 (d, 1H, H-26, ³J = 9.2 Hz), 4.58 (d, 1H, H-2, ³J = 5.9 Hz), 4.44 (d, 1H, H-23, ³J = 8.4 Hz), 4.13 (d, 1H, H-9, ³J = 9.9 Hz), 3.76-3.71 (m, 2H, H-6, H-22), 3.59 (dd, 1H, H-22', ²J = 9.9 Hz, ³J = 5.3 Hz), 3.41-3.30 (m, 4H, H-3, H-21, H-27, OH), 3.24-3.15 (m, 2H, H-13, H-18), 3.22 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.07 (dd, 1H, H-16, ²J = 18.8 Hz, ³J = 4.1 Hz), 2.54 (dd, 1H, H-16', ²J = 18.7 Hz, ³J = 5.5 Hz), 1.96 (m_c, 1H, H-4), 1.83-1.73 (m, 1H, H-7), 1.80 (d, 3H, H-11, ⁴J = 0.9 Hz), 1.75 (d, 3H, H-25, ⁴J = 0.8 Hz), 1.57 (dd, 1H, H-31, ³J = 6.8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz), 1.41 (d, 3H, H-8, ³J = 6.8 Hz), 1.39 (d, 3H, H-19, ³J = 6.4 Hz), 1.37 (d, 3H, H-5, ³J = 6.5 Hz), 1.16 (d, 3H, H-14, ³J = 6.5 Hz), 1.02-0.98 (m, 3H, H-28), 1.01 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.99 (s, 18H, SiC(CH₃)₃), 0.98 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.25 (s, 3H, SiCH₃), 0.17 (s, 3H, SiCH₃), 0.16 (s, 3H, SiCH₃), 0.16 (s, 6H, SiCH₃), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = \text{ppm}$ 210.7 (s, C-20), 205.5 (s, C-15), 173.3 (s, C-1), 140.0 (s, C-10), 135.2 (d, C-29), 133.6 (s, C-24), 133.1 (d, C-26), 128.5 (d, C-12), 122.1 (d, C-30), 86.9 (d, C-3), 82.2 (d, C-9), 77.7 (d, C-23), 72.8 (d, C-2), 70.5 (d, C-17), 67.5 (d, C-6), 63.8 (t, C-22), 58.6 (q, 3-OCH₃), 56.6 (d, C-21), 51.7 (d, C-18),

10. experimenteller Teil

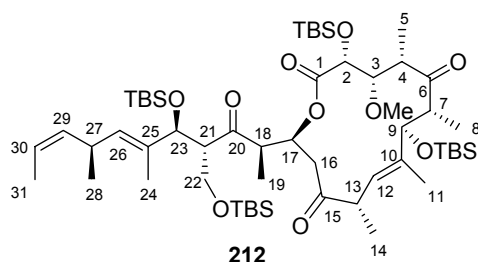
46.3 (d, C-13), 44.4 (t, C-16), 44.4 (d, C-7), 43.1 (d, C-4), 30.8 (d, C-27), 26.4 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.3 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.2 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.0 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 21.1 (q, C-28), 18.7 (s, SiC(CH₃)₃), 18.6 (s, SiC(CH₃)₃), 18.5 (s, SiC(CH₃)₃), 18.5 (s, SiC(CH₃)₃), 15.0 (q, C-14), 13.2 (q, C-31), 12.4 (q, C-5), 11.6 (q, 2C, C-11, C-25), 11.6 (q, C-8), 10.5 (q, C-19), -4.1 (q, SiCH₃), -4.3 (q, SiCH₃), -4.4 (q, SiCH₃), -4.6 (q, SiCH₃), -4.7 (q, SiCH₃), -5.5 (q, SiCH₃), -5.3 (q, SiCH₃), -5.4 (q, SiCH₃).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3521 (w), 2955 (s), 2929 (s), 2857 (s), 1722 (s), 1463 (m), 1408 (w), 1388 (w), 1361 (w), 1252 (s), 1205 (w), 1127 (m), 1098 (m), 1050 (s), 1005 (m), 835 (ss), 776 (ss).

HRMS (LC-MS): C₅₆H₁₀₈O₁₀NaSi₄ [M+Na]⁺, berechnet 1075.6917, gef 1075.6917.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +127.3$ (c = 0.62, CHCl₃).

Triketon **212**



Der Alkohol **211** (6.1 mg, 5.8 μmol) wird in CH₂Cl₂ (1 ml) gelöst und eine gesättigte Lösung von DESS-MARTIN-Reagenz (0.1 ml) wird zugegeben. Anschließend wird die trübe Lösung für 6 h bei RT gerührt. Durch Zugabe gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 ml) sowie Na₂S₂O₃ (30 mg) wird die Reaktion abgebrochen und noch einige min intensiv gerührt, bis die organische Phase klar ist. Im Anschluss daran wird die organische Phase mit CH₂Cl₂ (3 ml) verdünnt und abgetrennt, während die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ (2 ml) ausgeschüttelt wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung erhält man das Triketon **212** (5.3 mg, 5.0 μmol , 87%) als weißen, leicht kristallisierenden Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = \text{ppm}$ 6.14 (dt, 1H, H-17, ³J = 9.0 Hz, ³J = 1.0 Hz), 5.35 (dq, 1H, H-30, ³J = 10.5 Hz, ³J = 6.5 Hz), 5.19 (ddq, 1H, H-29, ³J = 10.7 Hz, ³J = 9.2

10. experimenteller Teil

Hz, $^4J = 1.8$ Hz), 5.11 (d, 1H, H-12, $^3J = 9.8$ Hz), 5.06 (d, 1H, H-26, $^3J = 9.2$ Hz), 4.39 (d, 1H, H-23, $^3J = 9.2$ Hz), 4.35 (d, 1H, H-2, $^3J = 9.3$ Hz), 4.26 (d, 2H, H-3, H-9, $^3J = 9.5$ Hz), 3.68 (t, 1H, H-22, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 9.8$ Hz), 3.63 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.49 (dd, 1H, H-22', $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz), 3.40 (m_c, 1H, H-18), 3.34-3.22 (m, 3H, H-13, H-21, H-27), 3.17-3.08 (m, 1H, H-7), 3.16 (dd, 1H, H-16, $^2J = 19.2$ Hz, $^3J = 9.3$ Hz), 2.97 (dd, 1H, H-16', $^2J = 19.1$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz), 2.37 (dq, 1H, H-4, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 0.8$ Hz), 1.84 (d, 3H, H-11, $^4J = 1.0$ Hz), 1.66 (d, 3H, H-25, $^4J = 0.9$ Hz), 1.57 (dd, 3H, H-31, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 1.47 (d, 3H, H-19, $^3J = 7.4$ Hz), 1.31 (d, 3H, H-5, $^3J = 7.4$ Hz), 1.20 (d, 3H, H-8, $^3J = 6.7$ Hz), 1.08 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.99-0.94 (m, 6H, H-14, H-28), 0.98 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.95 (s, 18H, SiC(CH₃)₃), 0.26 (s, 3H, SiCH₃), 0.22 (s, 3H, SiCH₃), 0.14 (s, 3H, SiCH₃), 0.11 (s, 6H, SiCH₃), 0.06 (s, 6H, SiCH₃), -0.05 (s, 3H, SiCH₃).

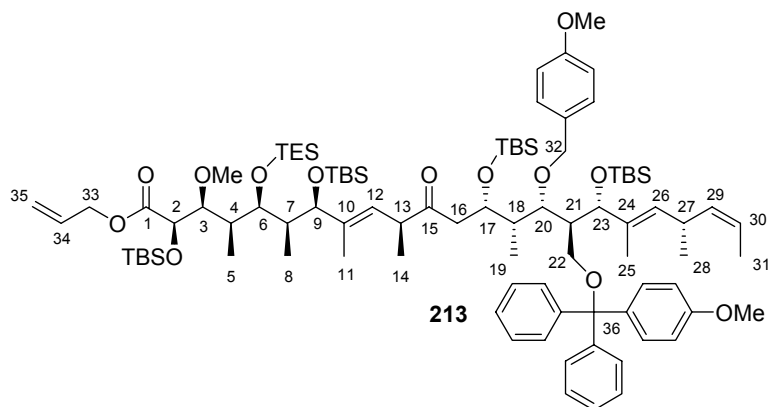
¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = \text{ppm}$ 212.1 (s, C-6), 211.9 (s, C-20), 104.8 (s, C-15), 171.3 (s, C-1), 137.9 (s, C-10), 135.2 (d, C-29), 133.4 (d, C-26), 133.4 (s, C-24), 128.4 (d, C-12), 122.0 (d, C-30), 80.9 (d, C-3), 78.6 (d, C-9), 77.6 (d, C-23), 75.5 (d, C-2), 71.7 (d, C-1), 64.7 (t, C-22), 61.7 (q, 3-OCH₃), 56.4 (d, C-21), 51.8 (d, C-18), 50.4 (d, C-4), 47.4 (d, C-7), 46.5 (t, C-16), 45.2 (d, C-13), 30.7 (d, C-27), 26.3 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.2 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.2 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.1 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 21.0 (q, C-28), 18.7 (s, SiC(CH₃)₃), 18.7 (s, SiC(CH₃)₃), 18.6 (s, SiC(CH₃)₃), 18.4 (s, SiC(CH₃)₃), 16.4 (q, C-14), 15.5 (q, C-8), 13.2 (q, C-31), 13.0 (q, C-19), 11.2 (q, C-11/C-25), 11.1 (q, C-25/C-11), 9.7 (q, C-5), -4.4 (q, SiCH₃), -4.5 (q, SiCH₃), -4.5 (q, SiCH₃), -4.6 (q, SiCH₃), -4.7 (q, SiCH₃), -4.9 (q, SiCH₃), -5.2 (q, SiCH₃), -5.3 (q, SiCH₃).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 2955 (m), 2929 (s), 2857 (m), 1766 (w), 1727 (m), 1713 (m), 1462 (m), 1388 (w), 1362 (w), 1254 (s), 1145 (m), 1114 (m), 1082 (s), 1053 (s), 989 (m), 878 (w), 835 (ss), 777 (ss).

HRMS (LC-MS): C₅₆H₁₀₆O₁₀NaSi₄ [M+Na]⁺, berechnet 1073.6761, gef. 1073.6743.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +108.8$ (c = 0.51, CHCl₃).

10.7 Versuche zu Kapitel 7

TBS-geschütztes Aldolprodukt **213**

Zu einer Lösung des Aldolproduktes **196** (62 mg, 41 μmol , 1.0 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (5 ml) wird bei 0°C 2,6-Lutidin (48 μl , 0.41 mmol, 10 Äq.) und TBS-Triflat (47 μl , 0.21 mmol, 5.0 Äq.) gegeben. Bereits bei der Zugabe des TBS-Triflates färbt sich die Lösung orange. Nach 4 h ist die Reaktion vollständig und wird durch Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lösung (5 ml) beendet, wobei die Lösung wieder farblos wird. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit CH_2Cl_2 (3 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes **213** erfolgt durch Chromatographie (Hexan/EE 20:1 + 1% Et_3N). Man erhält das TBS-geschützte Aldolprodukt **213** (37 mg, 23 μmol , 55%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 7.71 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 7.3$ Hz), 7.69 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 7.0$ Hz), 7.51 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.8$ Hz), 7.26-7.20 (m, 4H, H_{ar}), 7.17-7.12 (m, 2H, H_{ar}), 7.09 (t, 1H, H_{ar} , $^3J = 7.3$ Hz), 7.08 (t, 1H, H_{ar} , $^3J = 7.3$ Hz), 6.82 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.7$ Hz), 6.77 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.9$ Hz), 5.83-5.72 (m, 2H, H-12, H-34), 5.33-5.16 (m, 3H, H-26, H-29, H-30), 5.15 (dd, 1H, H-35, $^2J = 1.4$ Hz, $^3J = 17.1$ Hz), 5.01 (dd, 1H, H-35, $^2J = 1.2$ Hz, $^3J = 10.4$ Hz), 4.73 (m, 1H, H-17), 4.77 (d, 1H, H-32, $^2J = 10.5$ Hz), 4.72 (d, 1H, H-32', $^2J = 10.5$ Hz), 4.56 (d, 1H, H-2, $^3J = 6.9$ Hz), 4.54 (d, 1H, H-23, $^3J = 6.5$ Hz), 5.33-5.16 (m, 2H, H-33), 4.20 (dd, 1H, H-20, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz), 4.13 (d, 1H, H-9, $^3J = 9.5$ Hz), 3.82-3.74 (m, 1H, H-22), 3.76 (d, 1H, H-6, $^3J = 8.4$ Hz), 3.71 (dd, 1H, H-3, $^3J = 6.9$ Hz, $^3J = 1.0$ Hz), 3.60 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.40-3.26 (m, 3H, H-13, H-22', H-27), 3.34 (s, 6H, ArOCH₃), 3.09 (dd, 1H, H-16,

10. experimenteller Teil

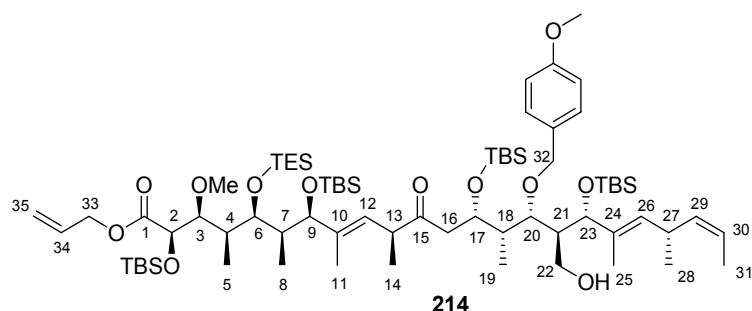
$^2J = 16.3$ Hz, $^3J = 8.1$ Hz), 2.90 (m_c, 1H, H-21), 2.67 (dd, 1H, H-16', $^2J = 16.3$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz), 2.33 (m_c, 1H, H-18), 2.13 (m_c, 1H, H-7), 1.99 (m_c, 1H, H-4), 1.75 (s, 3H, H-11), 1.73 (s, 3H, H-25), 1.44 (dd, 3H, H-31, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz), 1.33 (d, 3H, H-19, $^3J = 6.8$ Hz), 1.26 (d, 3H, H-8, $^3J = 6.4$ Hz), 1.25 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.9$ Hz), 1.21 (d, 3H, H-14, $^3J = 7.0$ Hz), 1.16 (t, 9H, SiCH₂CH₃, $^3J = 7.8$ Hz), 1.13 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.05 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.04 (s, 18H, SiC(CH₃)₃), 0.98 (d, 3H, H-28, $^3J = 6.8$ Hz), 0.83 (q, 6H, SiCH₂CH₃, $^3J = 8.0$ Hz), 0.38 (s, 3H, SiCH₃), 0.34 (s, 3H, SiCH₃), 0.28 (s, 3H, SiCH₃), 0.21 (s, 3H, SiCH₃), 0.20 (s, 3H, SiCH₃), 0.19 (s, 3H, SiCH₃), 0.17 (s, 3H, SiCH₃), 0.13 (s, 3H, SiCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C₆D₆): $\delta = \text{ppm}$ 208.9 (s, C-15), 171.6 (s, C-1), 159.5 (s, C_{ar}), 159.3 (s, C_{ar}), 245.9 (s, C_{ar}), 145.3 (s, C_{ar}), 139.3 (s, C-10), 136.4 (s, C_{ar}), 135.6 (s, C-24), 135.5 (d, C-29), 132.1 (d, 2C, C-26, C-34), 131.3 (d, 2C, C_{ar}), 129.5 (d, 2C, C_{ar}), 129.4 (d, 2C, C_{ar}), 129.3 (d, 2C, C_{ar}), 128.2 (d, 2C, C_{ar}), 128.1 (d, 2C, C_{ar}), 127.7 (d, C-129), 127.2 (d, C_{ar}), 127.1 (d, C_{ar}), 121.9 (d, C-30), 119.1 (t, C-35), 113.8 (d, 2C_{ar}), 113.5 (d, 2C_{ar}), 87.5 (s, C-36), 83.0 (d, C-3), 81.3 (d, C-9), 79.5 (d, C-20), 76.9 (d, C-23), 76.6 (d, C-2), 74.8 (t, C-32), 74.7 (d, C-6), 70.7 (d, C-17), 65.6 (t, C-33), 62.9 (t, C-22), 61.0 (q, 3-OCH₃), 54.8 (q, 2C, ArOCH₃), 48.3 (d, C-16), 47.8 (d, C-21), 47.1 (d, C-13), 42.1 (d, C-18), 40.4 (d, C-4), 40.1 (d, C-7), 30.7 (d, C-27), 26.6 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.5 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.3 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.2 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 21.4 (q, C-28), 18.7 (s, SiC(CH₃)₃), 18.6 (s, 2C, SiC(CH₃)₃), 18.5 (s, SiC(CH₃)₃), 17.3 (q, C-14), 13.5 (q, C-25), 13.0 (q, C-31), 12.1 (q, C-11), 11.7 (q, C-5), 10.9 (q, C-19), 10.6 (q, C-8), 7.8 (q, 3C, SiCH₂CH₃), 6.7 (t, 3C, SiCH₂CH₃), -3.4 (q, SiCH₃), -3.5 (q, SiCH₃), -3.8 (q, SiCH₃), -3.9 (q, SiCH₃), -4.1 (q, SiCH₃), -4.5 (q, SiCH₃), -4.6 (q, SiCH₃), -4.8 (q, SiCH₃).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 2955 (s), 2930 (s), 2881 (m), 2857 (m), 1740 (m), 1715 (m), 1611 (w), 1511 (m), 1461 (m), 1361 (w), 1300 (w), 1248 (ss), 1106 (s), 1034 (ss), 1008 (s), 834 (ss), 776 (ss), 726 (m), 709 (m).

HRMS (LC-MS): C₉₃H₁₅₈NO₁₃Si₅ [M+NH₄]⁺, berechnet 1637.0580, gef. 1637.0571.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +29.0^\circ$ (c = 1.38, CHCl₃).

Alkohol **214**

Zunächst wird der MMTr-Ether **213** (28.0 mg, 17.3 μmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) gelöst und Hexafluorisopropanol (0.5 ml) zugegeben. Nach wenigen min färbt sich die Lösung intensiv gelb. Nach 10 min wird tropfenweise Methanol zugegeben, bis die Lösung nur noch schwach gelb gefärbt ist und 16 h bei RT gerührt. Nachfolgend wird gesättigte NaHCO_3 -Lösung (2 ml) zugegeben, die organische Phase mit CH_2Cl_2 (2 ml) verdünnt und abgetrennt, während die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (2 ml) extrahiert wird. Im Anschluss daran werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Alkohol **214** durch Chromatographie (Hexan/EE 25:1 + 1% Et_3N) gereinigt. Man erhält den Alkohol **214** (20.0 mg, 14.8 μmol , 85%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 7.38 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 6.85 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.7$ Hz), 5.77 (ddt, 1H, H-34, $^3J = 17.0$ Hz, $^3J = 10.5$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz), 5.72 (d, 1H, H-12, $^3J = 8.3$ Hz), 5.37 (dq, 1H, H-30, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz), 5.31-5.24 (m, 2H, H-26, H-29), 5.15 (dd, 1H, H-35, $^2J = 1.4$ Hz, $^3J = 17.2$ Hz), 5.01 (dd, 1H, H-35, $^2J = 1.1$ Hz, $^3J = 10.4$ Hz), 4.69 (d, 1H, H-32, $^2J = 10.7$ Hz), 4.65 (d, 1H, H-32', $^2J = 10.8$ Hz), 4.60-4.55 (m, 1H, H-17), 4.56 (d, 1H, H-2, $^3J = 6.9$ Hz), 4.52-4.40 (m, 3H, H-23, H-33), 4.13 (d, 1H, H-9, $^3J = 9.7$ Hz), 3.86 (dd, 1H, H-20, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 1.3$ Hz), 3.77-3.68 (m, 1H, H-22), 3.76 (d, 1H, H-6, $^3J = 7.5$ Hz), 3.70 (dd, 1H, H-3, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 0.9$ Hz), 3.60-3.57 (m, 1H, H-22'), 3.64 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.41 (m_{c} , 1H, H-27), 3.36 (m_{c} , 1H, H-13), 3.31 (s, 3H, ArOCH_3), 3.04 (dd, 1H, H-16, $^2J = 16.5$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz), 2.56 (dd, 1H, H-16', $^2J = 16.4$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz), 2.45-2.36 (m, 2H, H-18, H-21), 2.13 (m_{c} , 1H, H-7), 1.99 (m_{c} , 1H, H-4), 1.88 (d, 3H, H-25, $^4J = 0.6$ Hz), 1.76 (d, 3H, H-11, $^4J = 0.6$ Hz), 1.57 (dd, 3H, H-31, $^3J = 6.7$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz), 1.34 (d, 3H, H-19, $^3J = 6.9$ Hz), 1.26 (d, 3H, H-8, $^3J = 6.7$ Hz), 1.25 (d, 3H, H-14, $^3J = 6.8$ Hz), 1.24 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.7$ Hz), 1.16 (t, 9H, SiCH_2CH_3 , $^3J = 8.1$ Hz), 1.08 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.05-1.02 (m, 3H, H-28), 1.04 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 (s, 18H,

10. experimenteller Teil

$\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$, 0.83 (q, 6H, SiCH_2CH_3 , $3J = 8.0$ Hz), 0.31 (s, 3H, SiCH_3), 0.26 (s, 3H, SiCH_3), 0.22 (s, 3H, SiCH_3), 0.21 (s, 3H, SiCH_3), 0.19 (s, 3H, SiCH_3), 0.17 (s, 3H, SiCH_3), 0.14 (s, 3H, SiCH_3), 0.15 (s, 3H, SiCH_3).

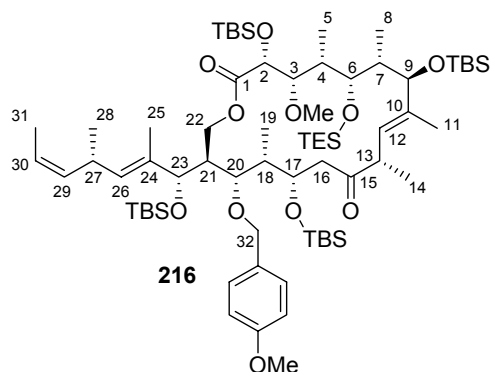
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 208.5 (s, C-15), 171.6 (s, C-1), 159.8 (s, C_{ar}), 139.4 (s, C-10), 136.1 (s, C-24), 135.3 (d, C-29), 132.5 (d, C-26), 132.1 (d, C-34), 131.9 (s, C_{ar}), 129.8 (d, 2C, C_{ar}), 128.0 (d, C-12), 122.4 (d, C-30), 119.1 (t, C-35), 114.1 (d, 2C, C_{ar}), 83.0 (d, C-3), 81.4 (d, C-20), 81.3 (d, C-9), 78.9 (d, C-23), 76.6 (d, C-2), 74.9 (t, C-32), 74.6 (d, C-6), 69.8 (d, C-17), 65.6 (t, C-33), 63.7 (t, C-22), 61.0 (q, 3- OCH_3), 54.8 (q, ArOCH_3), 48.4 (d, C-16), 47.7 (d, C-21), 47.0 (d, C-13), 43.1 (d, C-18), 40.3 (d, C-4), 40.1 (d, C-7), 30.8 (d, C-27), 26.5 (q, 3C, $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 26.4 (q, 3C, $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 26.2 (q, 3C, $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 26.1 (q, $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 21.1 (q, C-28), 18.7 (s, $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 18.6 (s, $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 18.6 (s, $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 18.5 (s, $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 17.2 (q, C-14), 13.2 (q, C-31), 12.5 (q, C-25), 12.1 (q, C-11), 11.7 (q, C-5), 10.6 (q, C-8), 9.8 (q, C-19), 7.7 (q, 3C, SiCH_2CH_3), 6.6 (t, 3C, SiCH_2CH_3), -3.6 (q, SiCH_3), -3.8 (q, SiCH_3), -4.0 (q, SiCH_3), -4.1 (q, SiCH_3), -4.2 (q, SiCH_3), -4.5 (q, SiCH_3), -4.6 (q, SiCH_3), -4.8 (q, SiCH_3).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3502 (br, w), 2954 (s), 2930 (s), 2884 (m), 2857 (m), 1741 (w), 1741 (w), 1614 (w), 1514 (w), 1462 (m), 1361 (w), 1249 (s), 1105 (m), 1037 (ss), 1005 (s), 938 (w), 869 (m), 835 (ss), 775 (ss), 727 (m).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{73}\text{H}_{138}\text{O}_{12}\text{NaSi}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet 1369.8932, gef. 1369.8929.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +51.0$ (c = 1.01, CHCl_3).

Macrolacton **216**



Spaltung des

Allylesters 214:

Eine Lösung des Allylesters **214** (58 mg, 43 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (6 ml) wird mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2 mg) und Tri-*n*-butylzinnhydrid (68 μl , 0.26 mmol, 6.0 Äq.) versetzt, wobei sich die anfänglich gelbliche Lösung nach wenigen min rötlich-braun färbt. Nach 30 min ist die Reaktion beendet und gesättigte NaHCO_3 -Lösung (6 ml) wird zugegeben. Anschließend wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase nacheinander mit gesättigter NaCl -Lösung (6 ml) und gesättigter NH_4Cl -Lösung (6 ml) gewaschen. Abschließend werden die vereinigten wässrigen Phasen einmal mit CH_2Cl_2 (6 ml) ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und abfiltriert. Die bräunliche Lösung wird im Vakuum vorsichtig eingeeengt und die Säure **215** direkt in die Macrolactonisierung eingesetzt.

MITSUNOBU-Lactonisierung von 215:

Des Weiteren werden parallel Triphenylphosphin (0.113 g, 0.43 mmol, 10 Äq.) in abs. Toluol (5 ml) gelöst und Diethylazodicarboxylat (**199**) (67 μl , 0.43 mmol 10 Äq.) zugegeben. Nach 30 min wird die ungereinigte Säure in abs. Toluol (3 ml) langsam zu der hellgelben Lösung zugetropft. Nach 5 h ist die Reaktion beendet, Wasser (5 ml) wird zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit EE (5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum bleibt ein bräunliches Öl zurück. Dieses wird mit einem Lösungsmittelgemisch (Hexan/EE 50:1, 1 ml) verdünnt, wobei eine zweiphasige Lösung resultiert. Zu diesem Gemisch wird unter Rühren soviel CuCl zugegeben, bis die öligen Rückstände zu einem festen Rückstand aggregieren.

10. experimenteller Teil

Die überstehende, klare Lösung wird direkt auf eine Chromatographiesäule aufgetragen und eluiert (Hexan/EE 50:1). Man erhält das Macrolacton **216** (38 mg, 29 μ mol, 68%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 7.47 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 6.90 (d, 2H, H_{ar} , $^3J = 8.5$ Hz), 5.47 (d, 1H, H-12, $^3J = 8.9$ Hz), 5.36 (dq, 1H, H-30, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz), 5.30-5.22 (m, 2H, H-26, H-29), 4.78 (d, 1H, H-32, $^2J = 10.9$ Hz), 4.65 (d, 1H, H-32', $^2J = 10.9$ Hz), 4.64 (d, 1H, H-23, $^3J = 7.5$ Hz), 4.55-4.50 (m, 3H, H-2, H-17, H-22), 4.23 (t, 1H, H-22', $^2J = 10.8$ Hz, $^3J = 10.8$ Hz), 4.00 (d, 1H, H-9, $^3J = 10.2$ Hz), 3.75 (d, 1H, H-6, $^3J = 2.0$ Hz), 3.69 (t, 1H, H-20, $^3J = 4.8$ Hz), 3.63 (dd, 1H, H-3, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz), 3.45 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.44-3.34 (m, 2H, H-13, H-27), 3.32 (s, 3H, ArOCH₃), 2.89-2.83 (m, 2H, H-16, H-16'), 2.64 (m_c, 1H, H-21), 2.45 (m_c, 1H, H-18), 2.17 (m_c, 1H, H-4), 2.06 (m_c, 1H, H-7), 1.80 (s, 3H, H-11), 1.78 (s, 3H, H-25), 1.59 (dd, 3H, H-31, $^3J = 6.7$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 1.32 (d, 3H, H-19, $^3J = 7.2$ Hz), 1.28 (d, 3H, H-8, $^3J = 6.8$ Hz), 1.24 (d, 6H, H-5, H-14, $^3J = 6.8$ Hz), 1.14 (t, 9H, SiCH₂CH₃, $^3J = 7.7$ Hz), 1.13 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.05 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.02 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.01-0.98 (m, 1H, H-28), 1.00 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.79 (d, 6H, SiCH₂CH₃), 0.40 (s, 3H, SiCH₃), 0.36 (s, 3H, SiCH₃), 0.28 (s, 3H, SiCH₃), 0.22 (s, 3H, SiCH₃), 0.19 (s, 3H, SiCH₃), 0.18 (s, 3H, SiCH₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 208.3 (s, C-15), 172.7 (s, C-1), 159.9 (s, C_{ar}), 141.5 (s, C-10), 135.2 (d, C-29), 134.5 (s, C-24), 133.9 (d, C-26), 131.4 (s, C_{ar}), 129.5 (d, 2C, C_{ar}), 127.7 (d, C-12), 122.4 (d, C-30), 114.3 (d, 2C, C_{ar}), 84.4 (d, C-3), 82.1 (d, C-9), 79.8 (d, C-20), 77.7 (d, C-23), 74.9 (t, C-32), 74.6 (d, C-2), 72.4 (d, C-6), 72.0 (d, C-17), 65.5 (t, C-22), 60.3 (q, 3-OCH₃), 54.8 (q, ArOCH₃), 48.5 (d, C-21), 47.4 (d, C-13), 46.6 (t, C-16), 44.8 (d, C-18), 43.2 (d, C-4/7), 43.1 (d, C-7/4), 30.8 (d, C-27), 26.7 (q, 2C, SiC(CH₃)₃), 26.4 (q, SiC(CH₃)₃), 26.1 (q, SiC(CH₃)₃), 21.1 (q, C-28), 19.3 (s, SiC(CH₃)₃), 18.7 (s, SiC(CH₃)₃), 18.6 (s, SiC(CH₃)₃), 18.5 (s, SiC(CH₃)₃), 16.4 (q, C-5/14), 13.2 (q, C-31), 12.4 (q, 2C, C-25, C-8), 12.1 (q, 2C, C-11, C-19), 10.6 (q, C-14/5), 7.7 (q, 3C, SiCH₂CH₃), 6.5 (t, 3C, SiCH₂CH₃), -2.8 (q, SiCH₃), -3.6 (q, 3C, SiCH₃), -3.9 (q, SiCH₃), -4.1 (q, SiCH₃), -4.2 (q, SiCH₃), -4.6 (q, SiCH₃).

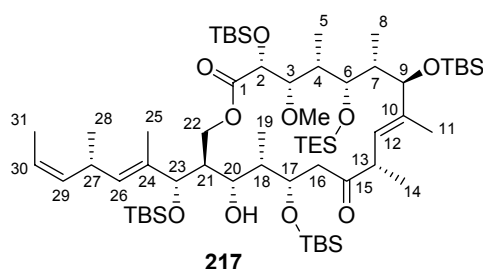
10. experimenteller Teil

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 2955 (s), 2930 (s), 2883 (m), 2857 (m), 1758 (m), 1715 (m), 1614 (w), 1514 (m), 1462 (m), 1388 (w), 1361 (w), 1249 (ss), 1153 (m), 1099 (s), 1042 (ss), 1006 (s), 955 (w), 880 (w), 835 (ss), 776 (ss), 725 (m).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{70}\text{H}_{132}\text{O}_{11}\text{NaSi}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet 1311.8514, gef. 1311.8518.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +41.0$ ($c = 0.83$, CHCl_3).

Alkohol **217**



Zunächst wird der PMB-Ether **216** (38.0 mg, 29.5 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (4 ml) gelöst, mit Wasser (0.4 ml) versetzt und auf 0°C gekühlt. Anschließend wird DDQ (8.0 mg, 35.3 μmol , 1.2 Äq.) zugegeben und die Lösung intensiv gerührt. Nach 2 h wird nochmals DDQ (0.7 mg, 3.1 μmol , 0.5 Äq.) zugegeben. Nach 4 h intensiven Rührens bei 0°C wird die Reaktion durch Zugabe gesättigter NaHCO_3 -Lösung (1 ml) beendet. Überschüssiges DDQ wird durch Zugabe einer Spatelspitze $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ reduziert. Die organische Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 ml) verdünnt und abgetrennt, während die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (1 ml) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie (Hexan/ CH_2Cl_2 2:1). Man erhält den Alkohol **217** (23.5 mg, 20.1 μmol , 68%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 5.45-5.33 (m, 4H, H-12, H-16, H-29, H-30), 4.74 (m_c , 1H, H-17), 4.61 (d, 1H, H-23, $^3J = 9.3$ Hz), 4.54 (d, 1H, H-2, $^3J = 5.1$ Hz), 4.41 (s, 1H, 20-OH), 4.22-4.16 (m, 2H, H-20, H-22), 4.10 (dd, 1H, H-22', $^2J = 11.9$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz), 4.02 (d, 1H, H-9, $^3J = 10.3$ Hz), 3.89 (d, 1H, H-6, $^3J = 6.1$ Hz), 3.82 (t, 1H, H-3, $^3J = 4.3$ Hz), 3.52 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.37 (m_c , 2H, H-13, H-27), 2.95 (dd, 1H,

10. experimenteller Teil

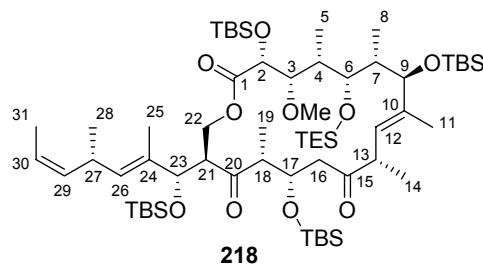
H-16, $^2J = 17.4$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz), 2.85 (dd, 1H, H-16', $^2J = 17.3$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz), 2.12-1.93 (m, 4H, H-4, H-7, H-18, H-21), 1.93 (s, 3H, H-11), 1.58-1.56 (m, 6H, H-25, H-31), 1.29 (d, 3H, H-8, $^3J = 6.8$ Hz), 1.25 (d, 3H, H-14, $^3J = 7.0$ Hz), 1.20 (d, 3H, H-19, $^3J = 6.8$ Hz), 1.17 (t, 9H, SiCH₂CH₃, $^3J = 8.1$ Hz), 1.07 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.5$ Hz), 1.08-1.06 (m, 3H, H-28), 1.07 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.05 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.03 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.97 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.79 (q, 6H, SiCH₂CH₃, $^3J = 8.0$ Hz), 0.40 (s, 3H, SiCH₃), 0.31 (s, 3H, SiCH₃), 0.27 (s, 3H, SiCH₃), 0.20 (s, 9H, SiCH₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = \text{ppm}$ 207.5 (s, C-15), 172.3 (s, C-1), 141.6 (s, C-10), 135.0 (d, C-26), 134.5 (d, C-29), 133.6 (s, C-24), 128.1 (d, C-12), 123.1 (d, C-30), 83.1 (d, C-3), 81.8 (d, C-23), 81.6 (d, C-9), 74.7 (d, C-2), 74.3 (d, C-6), 73.7 (d, C-20), 72.1 (d, C-17), 63.3 (t, C-22), 59.8 (q, 3-OCH₃), 47.2 (d, C-13), 46.8 (t, C-16), 44.8 (d, C-21), 41.6 (d, C-18), 41.3 (d, C-4), 40.8 (d, C-7), 30.9 (d, C-27), 26.8 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.3 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.2 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.0 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 21.1 (q, C-28), 18.8 (s, SiC(CH₃)₃), 18.8 (s, SiC(CH₃)₃), 18.6 (s, SiC(CH₃)₃), 18.3 (s, SiC(CH₃)₃), 16.7 (q, C-14), 13.2 (q, C-31), 12.2 (q, C-11), 11.4 (q, C-5), 11.3 (q, 2C, C-8/C-25), 8.9 (q, C-19), 7.7 (q, 3C, SiCH₂CH₃), 6.5 (t, 3C, SiCH₂CH₃), -3.5 (q, SiCH₃), -3.6 (q, SiCH₃), -3.9 (q, SiCH₃), -4.1 (q, SiCH₃), -4.1 (q, SiCH₃), -4.5 (q, SiCH₃), -4.6 (q, SiCH₃), -4.9 (q, SiCH₃).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3491 (br, w), 2955 (s), 2930 (s), 2884 (m), 2858 (s), 1753 (m), 1718 (m), 1463 (m), 1409 (w), 1383 (m), 1362 (m), 1252 (s), 1104 (s), 1042 (s), 1005 (s), 938 (w), 836 (ss), 776 (ss), 726 (m), 673 (w).

HRMS (LC-MS): C₆₄H₁₂₄O₁₀NaSi₅ [M+Na]⁺, berechnet 1191.7939, gef. 1191.7937.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +25.4$ (c = 0.65, CHCl₃).

Diketon **218**

Zu einer Lösung des Alkohols **217** (22.0 mg, 18.8 μmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wird DESS-MARTIN-Reagenz (40 mg) gegeben und die trübe Lösung bei RT gerührt. Nach 2 h wird erneut Dess-Martin-Reagenz (40 mg) zugegeben und für insgesamt 6 h gerührt. Sollte die Reaktion unvollständig sein, wird nochmals DESS-MARTIN-Reagenz zugegeben und die Reaktionszeit verlängert. Nachfolgend wird gesättigte NaHCO_3 -Lösung (3 ml) sowie $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.10 g) zugegeben und solange intensiv gerührt, bis die trübe organische Phase klar ist. Die organische Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 ml) verdünnt, anschließend abgetrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit CH_2Cl_2 (3 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Hexan/ CH_2Cl_2 2:1) erhält man das Diketon **218** (14.1 mg, 12.1 μmol , 64%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 5.43-5.34 (m, 2H, H-12, H-30), 5.22 (ddq, 1H, H-29, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz), 5.09 (d, 1H, H-26, $^3J = 9.2$ Hz), 4.79 (dd, 1H, H-17, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz), 4.55 (d, 1H, H-2, $^3J = 4.4$ Hz), 4.37 (d, 1H, H-23, $^3J = 9.6$ Hz), 4.34 (dd, 1H, H-22, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz), 4.08 (t, 1H, H-22', $^2J = 10.9$ Hz, $^3J = 10.9$ Hz), 3.97 (d, 1H, H-9, $^3J = 9.9$ Hz), 3.77 (d, 1H, H-6, $^3J = 2.4$ Hz), 3.63-3.55 (m, 2H, H-3, H-21), 3.50-3.41 (m, 1H, H-13), 3.44 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.34 (m_c, 1H, H-27), 3.19 (m_c, 1H, H-18), 2.86 (dd, 1H, H-16, $^2J = 16.2$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz), 2.71 (dd, 1H, H-16', $^2J = 16.2$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz), 1.94 (m_c, 1H, H-4), 1.87 (m_c, 1H, H-7), 1.76 (s, 3H, H-25), 1.72 (s, 3H, H-11), 1.60 (dd, 3H, H-31, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz), 1.45 (d, 3H, H-19, $^3J = 7.5$ Hz), 1.25-1.20 (m, 9H, H-5, H-8, H-14), 1.11 (t, 9H, SiCH₂CH₃, $^3J = 7.9$ Hz), 1.06 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.06 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.01 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.97 (d, 3H, H-28, $^3J = 6.8$ Hz), 0.96 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.78 (q, 6H, SiCH₂CH₃, $^3J = 8.0$ Hz), 0.36 (s, 3H, SiCH₃), 0.30 (s, 3H, SiCH₃), 0.25 (s, 3H, SiCH₃), 0.17 (s, 6H, SiCH₃), 0.13 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃).

10. experimenteller Teil

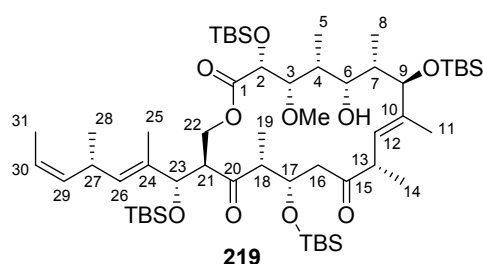
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 213.2 (s, C-20), 208.0 (s, C-15), 172.0 (s, C-1), 141.3 (s, C-10), 134.7 (d, C-26/C-29), 134.6 (d, C-29/C-26), 132.8 (s, C-24), 128.0 (d, C-12), 123.1 (d, C-30), 84.5 (d, C-3), 82.0 (d, C-9), 78.8 (d, C-23), 75.4 (d, C-2), 73.4 (d, C-6), 69.2 (d, C-17), 65.5 (t, C-22), 60.6 (q, 3- OCH_3), 55.3 (d, C-18), 53.6 (d, C-21), 47.9 (d, C-16), 46.7 (d, C-13), 43.9 (d, C-7), 43.1 (d, C-4), 30.7 (d, C-27), 26.6 (q, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.4 (q, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.3 (q, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.2 (q, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.7 (q, C-28), 18.9 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.7 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.6 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.5 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 16.2 (q, C-14), 13.3 (q, C-31), 12.4 (q, C-19), 12.1 (q, C-8), 11.9 (q, C-11), 10.9 (q, C-25), 10.1 (q, C-5), 7.7 (q, 3C, SiCH_2CH_3), 6.5 (t, 3C, SiCH_2CH_3), -3.6 (q, SiCH_3), -3.8 (q, SiCH_3), -3.9 (q, SiCH_3), -4.0 (q, SiCH_3), -4.2 (q, SiCH_3), -4.3 (q, SiCH_3), -4.4 (q, SiCH_3), -4.6 (q, SiCH_3).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 2955 (s), 2930 (s), 2884 (m), 2858 (m), 1742 (w), 1716 (m), 1462 (m), 1388 (w), 1361 (w), 1252 (s), 1147 (m), 1099 (s), 1062 (s), 1005 (s), 836 (ss), 776 (ss), 730 (m).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{62}\text{H}_{122}\text{O}_{10}\text{NaSi}_5$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet 1189.7782, gef. 1189.7788.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +48.7$ (c = 0.86, CHCl_3).

Alkohol **219**



Zunächst wird der TES-Ether **218** (14.1 mg, 12.1 μmol) in MeOH (1.5 ml) gelöst und zur besseren Löslichkeit CH_2Cl_2 (0.3 ml) zugesetzt. Nachfolgend wird PPTS (3 mg) zugegeben und die klare Lösung 16 h bei RT gerührt. Nachfolgend wird vorsichtig gesättigte NaHCO_3 -Lösung (2 ml) zugesetzt und intensiv gerührt. Nach Abklingen der Gasentwicklung wird die organische Phase mit CH_2Cl_2 (2 ml) verdünnt und abgetrennt, während die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (2 ml) ausgeschüttelt

10. experimenteller Teil

wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingengt. Nach Reinigung durch Chromatographie (Hexan/EE 25:1) erhält man den Alkohol **219** (8.4 mg, 8.0 μmol , 67%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 5.43 (dq, 1H, H-30, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz), 5.25 (ddq, 1H, H-29, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz), 5.15 (d, 1H, H-12, $^3J = 10.2$ Hz), 5.13 (d, 1H, H-26, $^3J = 9.0$ Hz), 4.76 (ddd, 1H, H-17, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz), 4.46 (dd, 1H, H-22, $^2J = 10.6$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz), 4.44 (d, 1H, H-2, $^3J = 6.0$ Hz), 4.36 (d, 1H, H-23, $^3J = 9.5$ Hz), 4.00 (t, 1H, H-22', $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 11.1$ Hz), 3.91 (d, 1H, H-9, $^3J = 9.8$ Hz), 3.74 (t, 1H, H-6, $^3J = 1.6$ Hz), 3.62 (t, 1H, H-3, $^3J = 5.5$ Hz), 3.56 (ddd, 1H, $^3J = 11.0$ Hz, H-21, $^3J = 9.9$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz), 3.49-3.42 (m, 1H, H-13), 3.44 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.39-3.25 (m, 2H, H-18, H-27), 2.88 (dd, 1H, H-16, $^2J = 16.0$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz), 2.61 (dd, 1H, H-16', $^2J = 16.0$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz), 2.12 (d, 1H, 6-OH, $^3J = 3.8$ Hz), 1.76-1.69 (m, 2H, H-4, H-7), 1.72 (d, 3H, H-25, $^4J = 0.9$ Hz), 1.65-1.61 (m, 6H, H-11, H-31), 1.41 (d, 3H, H-19, $^3J = 7.3$ Hz), 1.24 (d, 3H, H-8, $^3J = 6.8$ Hz), 1.22 (d, 3H, H-14, $^3J = 6.7$ Hz), 1.15 (d, 3H, H-5, $^3J = 7.0$ Hz), 1.03 (s, 18 H, SiC(CH₃)₃), 0.99-0.96 (m, 3H, H-28), 0.98 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.94 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.31 (s, 3H, SiCH₃), 0.28 (s, 3H, SiCH₃), 0.24 (s, 3H, SiCH₃), 0.18 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃), -0.03 (s, 3H, SiCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 213.5 (s, C-20), 207.8 (s, C-15), 171.1 (s, C-1), 140.5 (s, C-10), 134.9 (d, C-26), 134.5 (d, C-29), 132.6 (s, C-24), 128.2 (d, C-12), 123.4 (d, C-30), 87.6 (d, C-3), 83.1 (d, C-9), 78.5 (d, C-23), 75.9 (d, C-2), 72.5 (d, C-6), 71.2 (d, C-17), 64.9 (t, C-22), 61.0 (q, 3-OCH₃), 56.3 (d, C-18), 54.0 (d, C-21), 49.4 (t, C-16), 46.6 (d, C-13), 43.6 (d, C-7), 40.9 (d, C-4), 30.7 (d, C-27), 26.5 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.2 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.1 (q, 6C, SiC(CH₃)₃), 20.8 (q, C-28), 18.7 (s, SiC(CH₃)₃), 18.6 (s, SiC(CH₃)₃), 18.5 (s, SiC(CH₃)₃), 18.4 (s, SiC(CH₃)₃), 15.2 (q, C-14), 14.2 (q, C-19), 13.3 (q, C-31), 11.5 (q, C-8), 11.3 (q, C-11), 10.8 (q, C-25), 8.8 (q, C-5), -3.6 (q, SiCH₃), -4.1 (q, SiCH₃), -4.2 (q, SiCH₃), -4.2 (q, SiCH₃), -4.3 (q, SiCH₃), -4.5 (q, SiCH₃), -4.5 (q, SiCH₃), -4.8 (q, SiCH₃).

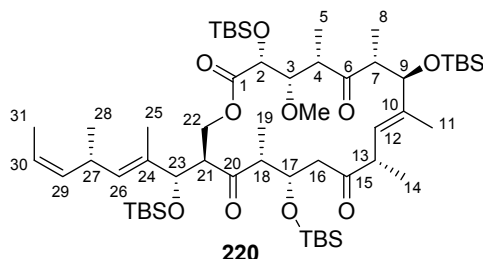
IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3548 (br, w), 2956 (s), 2930 (s), 2857 (s), 1747 (w), 1716 (m), 1463 (m), 1389 (w), 1361 (w), 1253 (s), 1150 (m), 1065 (s), 1004 (s), 836 (ss), 777 (ss).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{56}\text{H}_{108}\text{O}_{10}\text{NaSi}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, berechnet 1075.6917, gef. 1075.6929.

10. experimenteller Teil

$[\alpha]_D^{25} = +111.6$ ($c = 0.58$, CHCl_3).

Triketon **220**



Zu einer Lösung des Alkohols **219** (6.0 mg, 5.7 μmol) in CH_2Cl_2 (1.5 ml) wird DESS-MARTIN-Reagenz (20 mg) gegeben und die trübe Lösung 30 min bei RT gerührt. Nachfolgend wird gesättigte NaHCO_3 -Lösung (2 ml) und $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.10 g) zugegeben und intensiv gerührt, bis die trübe organische Phase klar ist. Anschließend wird die organische Phase mit CH_2Cl_2 (2 ml) verdünnt und abgetrennt, während die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (2 ml) ausgeschüttelt wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingedunstet. Nach Reinigung durch Chromatographie erhält man das Triketon **220** (5.5 mg, 5.2 μmol , 91%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 5.39 (dq, 1H, H-30, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz), 5.32 (dd, 1H, H-12, $^3J = 9.7$ Hz, $^4J = 0.5$ Hz), 5.21 (ddq, 1H, H-29, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz), 5.02 (d, 1H, H-26, $^3J = 9.6$ Hz), 4.92 (q, 1H, H-17, $^3J = 5.0$ Hz), 4.50 (t, 1H, H-22, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 11.1$ Hz), 4.30 (d, 1H, H-2, $^3J = 4.1$ Hz), 4.22-4.17 (m, 2H, H-23, H-9), 4.04-3.99 (m, 2H, H-3, H-22'), 3.79 (ddd, 1H, H-21, $^3J = 11.3$ Hz, $^3J = 9.9$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz), 3.47 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.37 (dq, 1H, H-18, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz), 3.28 (m_c, 1H, H-27), 3.20-3.09 (m, 2H, H-7, H-13), 2.99 (dq, 1H, H-4, $^3J = 6.8$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz), 2.76 (dd, 1H, H-16, $^2J = 18.3$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz), 2.61 (dd, 1H, H-16', $^2J = 18.1$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz), 1.68 (d, 3H, H-25, $^4J = 1.0$ Hz), 1.59 (d, 3H, H-11, $^4J = 0.7$ Hz), 1.57 (dd, 3H, H-31, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz), 1.30 (d, 3H, H-19, $^3J = 6.8$ Hz), 1.28 (d, 3H, H-5, $^3J = 6.8$ Hz), 1.23 (d, 3H, H-8, $^3J = 6.8$ Hz), 1.15 (d, 3H, H-14, $^3J = 6.8$ Hz), 1.12 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.11 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.96-0.91 (m, 3H, H-28), 0.94 (s, 18H, SiC(CH₃)₃), 0.40 (s, 3H, SiCH₃), 0.39 (s, 3H, SiCH₃).

10. experimenteller Teil

0.38 (s, 3H, SiCH₃), 0.33 (s, 3H, SiCH₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃), -0.01 (s, 3H, SiCH₃), -0.07 (s, 3H, SiCH₃).

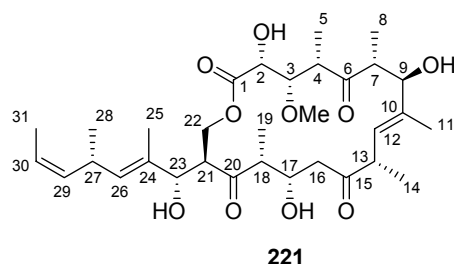
¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = \text{ppm}$ 213.7 (s, C-20), 213.5 (s, C-6), 208.1 (s, C-15), 171.3 (s, C-1), 138.1 (s, C-10), 134.7 (d, C-26), 134.5 (d, C-29), 132.8 (s, C-24), 129.3 (d, C-12), 123.1 (d, C-30), 82.3 (d, C-3), 80.8 (d, C-9), 79.3 (d, C-23), 75.9 (d, C-2), 70.4 (d, C-17), 65.2 (t, C-22), 60.7 (q, 3-OCH₃), 55.8 (d, C-18), 54.1 (d, C-21), 50.0 (d, C-7), 48.9 (d, C-4), 47.8 (t, C-16), 46.5 (d, C-13), 30.7 (d, C-27), 26.7 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.5 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.1 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.0 (q, 3C, SiC(CH₃)₃), 20.7 (q, C-28), 19.2 (s, SiC(CH₃)₃), 18.8 (s, SiC(CH₃)₃), 18.4 (s, SiC(CH₃)₃), 18.4 (s, SiC(CH₃)₃), 15.5 (q, C-8), 15.3 (q, C-14), 13.4 (q, C-19), 13.3 (q, C-31), 12.9 (q, C-5), 11.0 (q, C-25), 10.7 (q, C-11), -3.3 (q, SiCH₃), -3.8 (q, SiCH₃), -4.0 (q, SiCH₃), -4.2 (q, SiCH₃), -4.2 (q, SiCH₃), -4.6 (q, SiCH₃), -4.6 (q, SiCH₃), -5.0 (q, SiCH₃).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 2956 (s), 2930 (s), 2896 (m), 2857 (s), 1761 (m), 1708 (s), 1462 (m), 1389 (w), 1362 (w), 1253 (s), 1162 (s), 1102 (m), 1068 (ss), 1004 (s), 885 (w), 837 (ss), 777 (ss), 719 (w).

HRMS (LC-MS): C₅₆H₁₀₆O₁₀NaSi₄ [M+Na]⁺, berechnet 1073.6761, gef. 1073.6721.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +55.1$ (c = 0.55, CHCl₃).

Tetrahydroxylacton **221**



Zunächst wird das Triketon **220** (10.8 mg, 10.3 μmol) in einem Nalgene-Gefäß vorgelegt und abs. Acetonitril (2.5 ml) zugegeben, worin sich das Triketon nur anteilig löst. Des Weiteren werden Fluorwasserstoff-Triethylamin-Komplex (1.1 ml) und Triethylamin (1.2 ml) zugegeben und die Lösung 5 d bei RT gerührt. Nachfolgend

10. experimenteller Teil

wird die Reaktionslösung mit EE (5 ml) verdünnt und vorsichtig in gesättigte NaHCO₃-Lösung (5 ml) transferiert. Nach Abklingen der Gasentwicklung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit EE (5 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) erhält man das vollständig entschützte Macrolacton **221** (2.1 mg, 3.5 μmol, 32%) sowie ein teilweise entschütztes Produkt mit einer verbliebenen TBS-Gruppe (2.3 mg, 3.2 μmol, 30%) als farblose Öle.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = ppm 5.52 (dd, 1H, H-12, ³J = 9.5 Hz, ⁴J = 0.9 Hz), 5.35 (dq, 1H, H-30, ³J = 10.4 Hz, ³J = 6.9 Hz), 5.20 (ddq, 1H, H-29, ³J = 10.7 Hz, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 1.6 Hz), 5.02 (d, 1H, H-26, ³J = 9.2 Hz), 4.52 (m_c, 1H, H-17), 4.43 (dd~t, 1H, H-22, ²J = 11.2 Hz, ³J = 11.2 Hz), 4.14 (dd, 1H, H-22', ²J = 10.5 Hz, ³J = 4.0 Hz), 3.97 (dd, 1H, H-2, ³J = 9.0 Hz, ³J = 1.4 Hz), 3.97-3.93 (m, 1H, H-9), 3.92 (dd, 1H, H-23, ³J = 9.3 Hz, ³J = 3.6 Hz), 3.75 (dd, 1H, H-3, ³J = 9.1 Hz, ³J = 1.4 Hz), 3.67 (ddd, 1H, H-21, ³J = 11.7 Hz, ³J = 9.1 Hz, ³J = 4.0 Hz), 3.44 (d, 1H, 17-OH, ³J = 3.6 Hz), 3.28 (m_c, 1H, H-27), 3.16-3.07 (m, 1H, H-18), 3.12 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.04 (dq, 1H, H-13, ³J = 9.3 Hz, ³J = 7.0 Hz), 2.95 (dq, 1H, H-4, ³J = 8.8 Hz, ³J = 7.3 Hz), 2.92 (dq, 1H, H-7, ³J = 10.0 Hz, ³J = 7.0 Hz), 2.78 (d, 1H, 2-OH, ³J = 9.2 Hz), 2.64 (dd, 1H, H-16, ²J = 17.4 Hz, ³J = 9.4 Hz), 2.94 (dd, 1H, H-16', ²J = 17.4 Hz, ³J = 2.6 Hz), 1.60 (d, 3H, H-25, ⁴J = 1.0 Hz), 1.55 (dd, 3H, H-31, ³J = 6.8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz), 1.49 (d, 3H, H-11, ⁴J = 1.1 Hz), 1.27 (d, 3H, H-19, ³J = 7.0 Hz), 1.17 (d, 3H, H-8, ³J = 6.9 Hz), 1.00 (d, 3H, H-5, ³J = 7.2 Hz), 0.98 (d, 3H, H-14, ³J = 7.0 Hz), 0.95 (d, 3H, H-28, ³J = 6.8 Hz).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = ppm 5.48 (dd, 1H, ³J = 9.6 Hz, ⁴J = 1.1 Hz), 5.37 (ddq, 1H, ³J = 10.7 Hz, ³J = 6.8 Hz, ⁴J = 0.6 Hz), 5.29 (d, 1H, ³J = 9.0 Hz), 5.21 (ddq, 1H, ³J = 10.7 Hz, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 1.7 Hz), 4.34 (m_c, 1H), 4.19 (dd~t, 1H, ²J = 11.1 Hz, ³J = 11.1 Hz), 4.15 (d, 1H, ³J = 9.7 Hz), 4.10 (dd, 1H, ²J = 10.7 Hz, ³J = 4.1 Hz), 3.87 (dd, 1H, ³J = 8.4 Hz, ³J = 1.4 Hz), 3.68 (dd, 1H, ³J = 8.6 Hz, ³J = 1.4 Hz), 3.57 (ddd, 1H, ³J = 11.5 Hz, ³J = 8.8 Hz, ³J = 4.0 Hz), 3.43 (dq, 1H, ³J = 9.5 Hz, ³J = 7.0 Hz), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.98 (dq, 1H, ³J = 7.0 Hz, ³J = 5.6 Hz), 2.85 (d, 1H, ³J = 8.4 Hz), 2.58 (dd, 1H, ²J = 17.0 Hz, ³J = 9.0 Hz), 2.50 (dd, 1H, ²J = 16.9 Hz, ³J = 3.1 Hz), 1.83 (d, 1H, ³J = 4.0 Hz), 1.74 (d, 3H, ⁴J = 1.1 Hz), 1.64 (d, 3H, ⁴J = 1.3 Hz), 1.63 (dd, 3H, ³J = 7.0 Hz, ⁴J = 1.9 Hz), 1.31 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz).

10. experimenteller Teil

Hz), 1.25 (d, 3H, $^3J = 7.2$ Hz), 1.15 (d, 3H, $^3J = 7.0$ Hz), 1.12 (d, 3H, $^3J = 7.0$ Hz), 1.03 (d, 3H, $^3J = 6.7$ Hz).

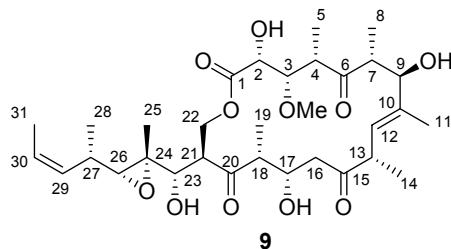
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): $\delta = \text{ppm}$ 215.2 (s, C-6), 214.4 (s, C-20), 212.2 (s, C-15), 172.2 (s, C-1), 137.3 (s, C-10), 134.7 (d, C-29), 133.9 (d, C-26), 133.3 (s, C-24), 129.3 (d, C-12), 122.8 (d, C-30), 84.0 (d, C-3), 79.4 (d, C-9), 78.0 (d, C-23), 71.6 (d, C-2), 69.1 (d, C-17), 65.6 (t, C-22), 60.3 (q, 3-OCH₃), 54.0 (d, C-18), 52.9 (d, C-21), 50.1 (d, C-7), 48.4 (d, C-4), 45.8 (t, C-16), 45.6 (d, C-13), 30.7 (d, C-27), 21.3 (q, C-28), 16.6 (q, C-14), 15.4 (q, C-8), 14.6 (q, C-5), 13.2 (q, C-31), 11.8 (q, C-19), 10.8 (q, C-25), 10.2 (q, C-11).

IR: $\nu = \text{cm}^{-1}$ 3467 (s, br), 2957 (s), 2924 (ss), 2854 (s), 1739 (s), 1707 (ss), 1458 (s), 1376 (m), 1273 (s), 1203 (w), 1123 (m), 1084 (m), 995 (m), 860 (w), 722 (w).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet 617.3302, gef. 617.3306.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +72.3$ ($c = 0.16$, CHCl_3).

(+)-Tedanolid (**9**)



Zu einer gekühlten Lösung des geschützten Macrolactons **221** (2.1 mg, 3.5 μmol , 1.0 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (0.4 ml) werden NaHCO_3 (1.0 mg) sowie $m\text{-CPBA}$ (0.7 mg, 4.2 μmol , 1.2 Äq.) gegeben. Nach 1 d wird erneut $m\text{-CPBA}$ (0.6 mg, 3.5 μmol , 1.0 Äq.) zugegeben und die Temperatur auf -30°C erhöht. Der Reaktionsfortschritt wird durch Dünnschichtchromatographie (reversed phase RP-18, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, 3:1) verfolgt, wobei die Reaktionszeit solange zu wählen ist, bis das Edukt vollständig umgesetzt ist, da anderenfalls Probleme bei der chromatographischen Abtrennung des Produktes auftreten. Nach Beendigung wird die Reaktionslösung mit CH_2Cl_2 (3 ml) verdünnt und in gesättigte NaHCO_3 -Lösung (3 ml) transferiert. Die organische Phase wird abgetrennt, während die wässrige dreimal mit CH_2Cl_2 (5 ml)

10. experimenteller Teil

ausgeschüttelt wird. Nachfolgend werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung durch Chromatographie (Hexan/EE 1:1) erhält man das Epoxid **9** (0.6 mg, 1.0 μmol , 28%) als farbloses Öl, welches keine Tendenz zur Kristallisation aufweist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 5.47 (dd, 1H, H-12, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz), 5.46 (dq, 1H, H-30, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz), 5.23 (ddq, 1H, H-29, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 10.4$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz), 4.31 (m_c , 1H, H-17), 4.26 (dd, 1H, H-22, $^2J = 10.6$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz), 4.12 (dd~t, 1H, H-22', $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 11.1$ Hz), 4.11 (dd, 1H, H-9, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 1.0$ Hz), 3.89 (dd, 1H, H-2, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 0.7$ Hz), 3.68 (dd, 1H, H-3, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 1.4$ Hz), 3.54 (ddd, 1H, H-21, $^3J = 11.6$ Hz, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz), 3.44-3.37 (m, 1H, H-13), 3.30 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.24 (dd, 1H, H-23, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz), 3.07-3.00 (m, 3H, H-4, H-7, H-18), 2.76 (d, 1H, 2-OH, $^3J = 8.5$ Hz), 2.61 (d, 1H, H-26, $^3J = 9.2$ Hz), 2.57 (dd, 1H, H-16, $^2J = 16.7$ Hz, $^3J = 9.2$ Hz), 2.47 (dd, 1H, H-16', $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz), 2.48-2.40 (m, 1H, H-27), 2.14 (d, 1H, 23-OH, $^3J = 4.1$ Hz), 1.62 (d, 3H, H-11, $^4J = 1.4$ Hz), 1.61 (dd, 3H, H-31, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz), 1.39 (s, 3H, H-25), 1.28 (d, 3H, H-8, $^3J = 7.2$ Hz), 1.23 (d, 3H, H-5, $^3J = 7.2$ Hz), 1.12 (d, 3H, H-28, $^3J = 6.5$ Hz), 1.11 (d, 3H, H-19, $^3J = 7.2$ Hz), 1.09 (d, 3H, H-14, $^3J = 7.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = \text{ppm}$ 215.6 (s, C-6), 214.2 (s, C-20), 212.8 (s, C-15), 171.4 (s, C-1), 136.3 (s, C-10), 130.0 (d, C-29), 129.3 (s, C-12), 125.2 (d, C-30), 83.0 (d, C-3), 79.6 (d, C-9), 77.0 (d, C-23), 71.2 (d, C-2), 68.3 (d, C-17), 66.7 (d, C-26), 63.9 (t, C-22), 62.8 (s, C-24), 60.5 (q, 3-OCH₃), 53.3 (d, C-18), 52.0 (d, C-21), 49.6 (d, C-7), 48.3 (d, C-4), 45.5 (d, C-13), 44.8 (t, C-16), 31.1 (d, C-27), 18.5 (q, C-28), 16.6 (q, C-14), 15.3 (q, C-8), 14.3 (q, C-5), 13.4 (q, C-11), 11.4 (q, C-25), 10.6 (q, C-19), 10.2 (q, C-31).

HRMS (LC-MS): $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_{11}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet 633.3251, gef. 633.3244.

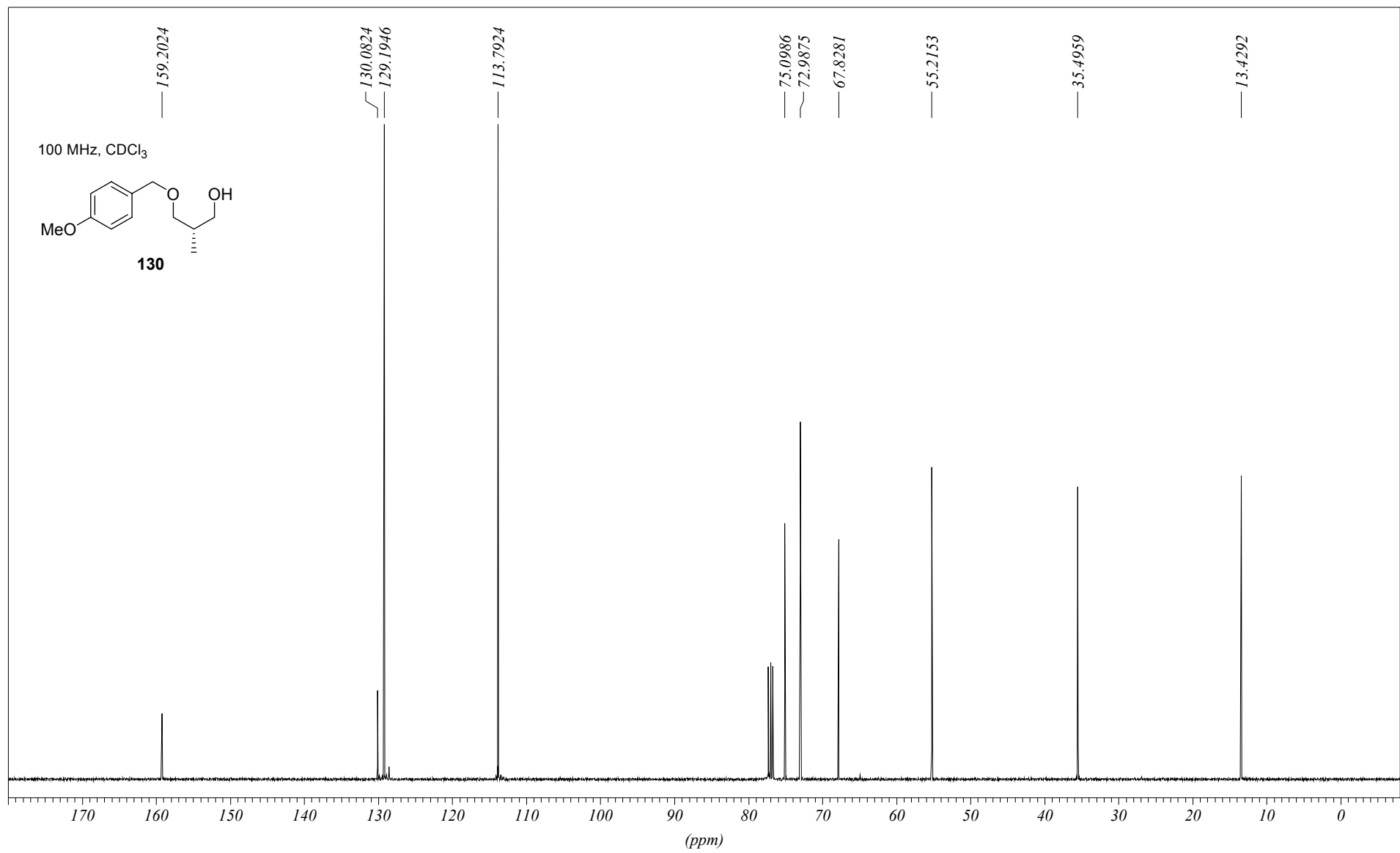
$[\alpha]_D^{25} = +14.0$ (c = 0.05, CHCl_3).

10. experimenteller Teil

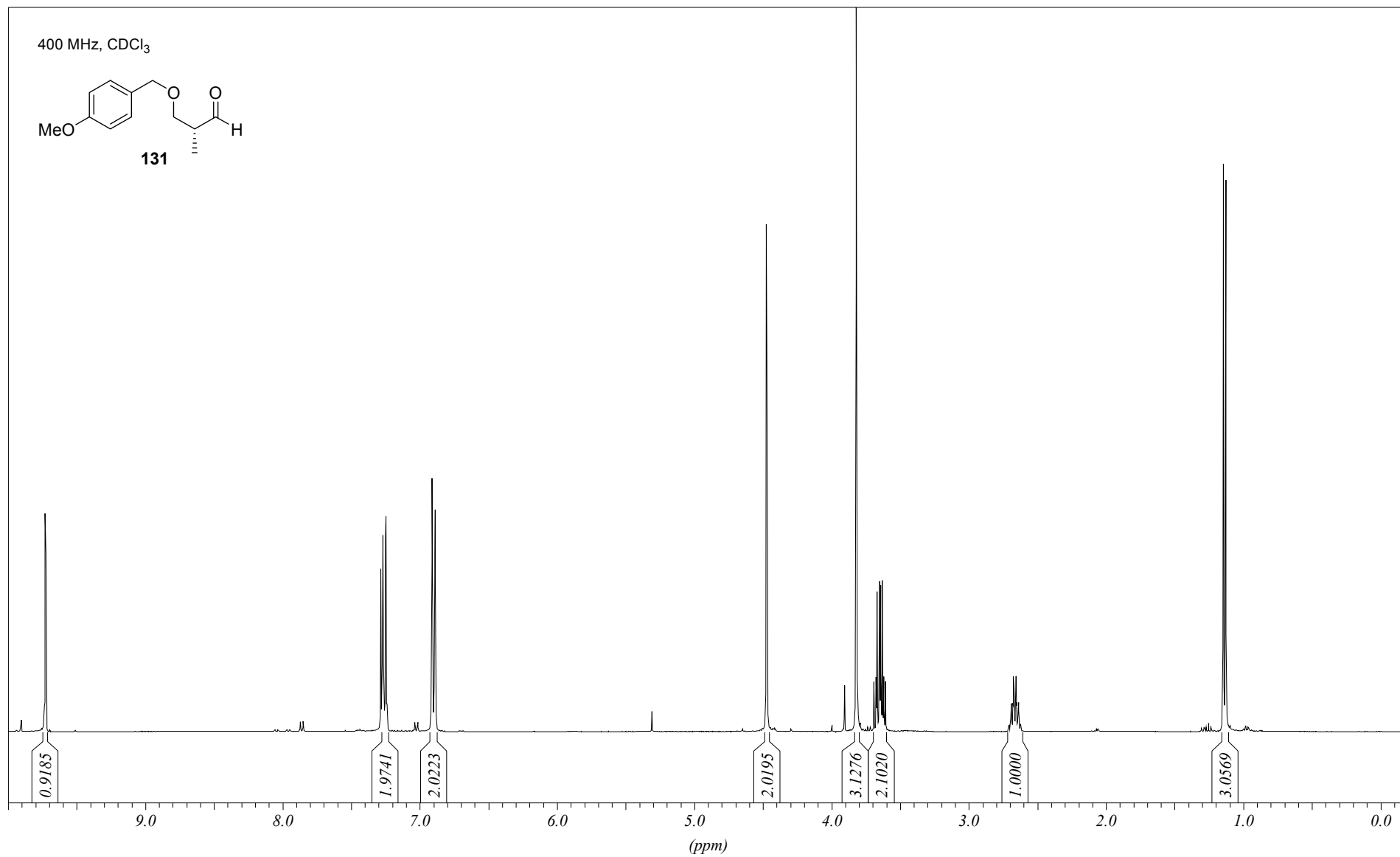
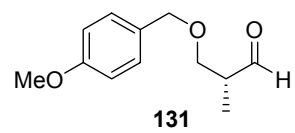
10.8 Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten von Tedanolid

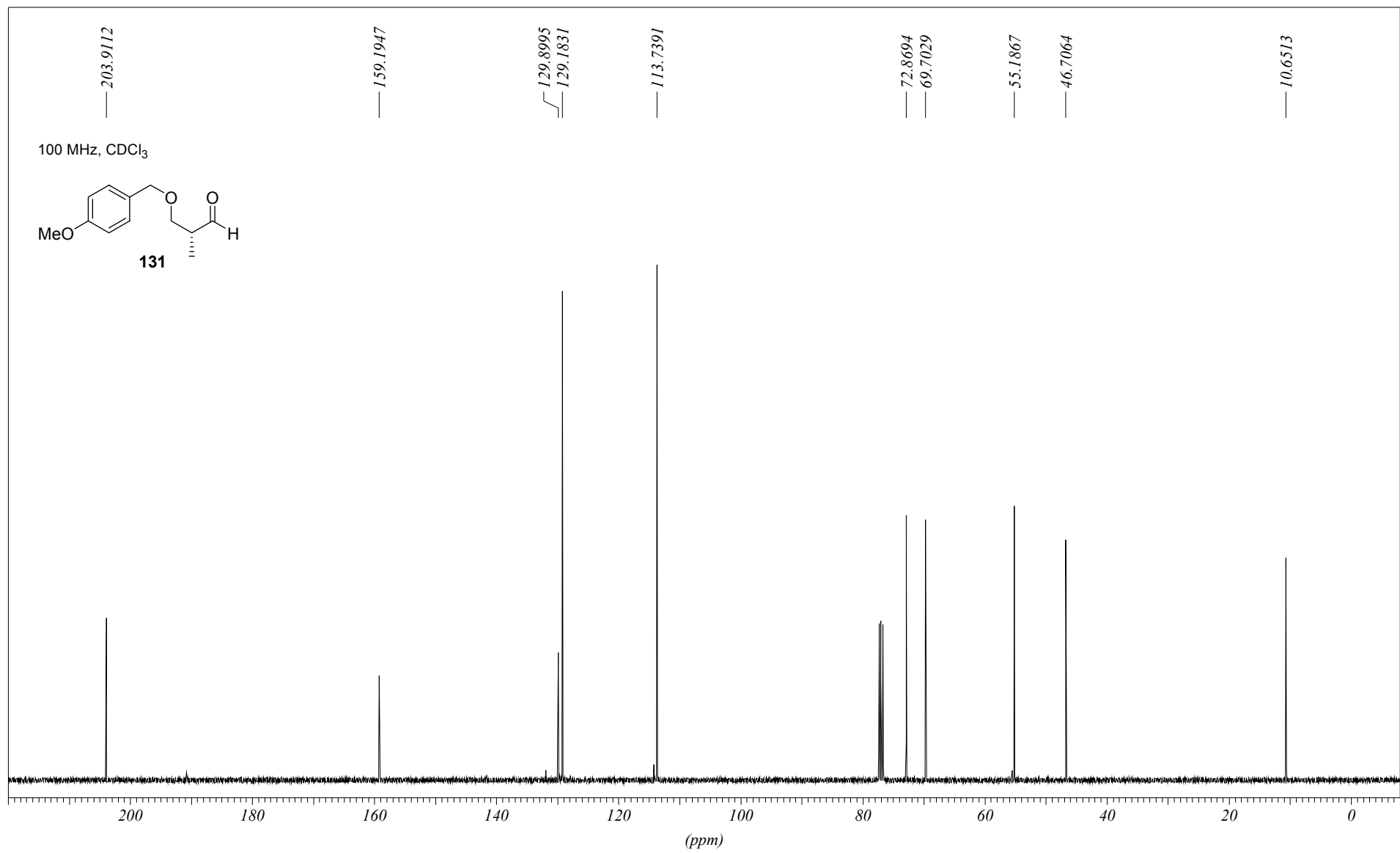
¹ H-NMR (400 MHz)	Lit. (300 MHz)	¹³ C-NMR (125 MHz)	Lit. (75 MHz)
5.47 (dd, 8.5, 1.0 Hz, 1H)	5.47 (dq, 10.8, 1.4 Hz, 1H)	215.6	215.5 (s)
5.46 (dq, 10.8, 6.8 Hz, 1H)	5.46 (dq, 10.8, 7.4 Hz, 1H)	214.2	214.2 (s)
5.23 (ddq, 10.6, 10.4, 1.7 Hz, 1H)	5.24 (ddq, 10.8, 10.8, 1.7 Hz, 1H)	212.8	212.7 (s)
4.31 (m, 1H)	4.31 (dddd, 9.0, 6.5, 3.3, 3.2 Hz, 1H)	171.4	171.4 (s)
4.26 (dd, 10.6, 4.1 Hz, 1H)	4.26 (dd, 11.6, 4.1 Hz, 1H)	136.3	136.4 (s)
4.11 (dd, 7.5, 1.0 Hz, 1H)	4.11 (dd, 9.9, 2.5 Hz, 1H)	130.0	130.0 (d)
4.12 (dd, 11.1, 11.1 Hz, 1H)	4.11 (dd, 11.6, 11.6 Hz, 1H)	129.3	129.2 (d)
3.89 (dd, 7.9, 0.7 Hz, 1H)	3.87 (dd, 8.7, 1.7 Hz, 1H),	125.2	125.2 (d)
3.68 (dd, 8.5, 1.4 Hz, 1H)	3.68 (dd, 8.6, 1.7 Hz, 1H)	83.0	83.0 (d)
3.54 (ddd, 11.6, 9.4, 3.9 Hz, 1H)	3.54 (ddd, 11.6, 9.5, 4.1 Hz, 1H)	79.6	79.6 (d)
3.44-3.37 (m, 1H)	3.42 (dq, 10.8, 6.6 Hz, 1H)	77.0	77.0 (d)
	3.37 (d, 3.2 Hz, 1H, OH)	71.2	72.2 (d)
3.30 (s, 3H)	3.30 (s, 3H)	68.3	68.3 (d)
	3.25 (dq, 8.6, 7.2 Hz, 1H)	66.7	66.7 (d)
3.24 (dd, 9.4, 3.6 Hz, 1H)	3.24 (dd, 9.5, 3.9 Hz, 1H)	63.9	63.9 (t)
3.07-3.00 (m, 3H)	3.04 (dq, 9.9, 6.8 Hz, 1H)	62.8	62.9 (s)
	3.03 (dq, 6.6, 6.5 Hz, 1H)	60.5	60.4 (q)
2.76 (d, 8.5 Hz, 1H)	2.83 (d, 8.7 Hz, 1H, OH)	53.3	53.3 (d)
2.61 (d, 9.2 Hz, 1H)	2.65 (d, 9.4 Hz, 1H)	52.0	52.1 (d)
2.57 (dd, 16.7, 9.2 Hz, 1H)	2.58 (dd, 16.9, 9.0 Hz, 1H)	49.6	49.6 (d)
2.47 (dd, 17.0, 3.1 Hz, 1H)	2.53 (dd, 16.9, 3.8 Hz, 1H)	48.3	48.4 (d)
2.48-2.40 (m, 1H)	2.45 (ddq, 10.8, 9.4, 6.9 Hz, 1H)	45.5	45.5 (d)
2.14 (d, 4.1 Hz, 1H)	2.20 (d, 3.6 Hz, 1H, OH)	44.8	44.8 (t)
1.62 (d, 1.4 Hz, 3H)	1.63 (d, 1.4 Hz, 3H)	31.1	31.1 (d)
1.61 (dd, 8.2, 1.4 Hz, 3H)	1.61 (dd, 7.4, 1.7 Hz, 3H)	18.5	18.5 (q)
	1.56 (d, 2.5 Hz, 1H, OH)	16.6	16.6 (q)
1.39 (s, 3H)	1.39 (s, 3H)	15.3	15.3 (q)
1.28 (d, 7.2 Hz, 3H)	1.29 (d, 6.8 Hz)	14.3	14.3 (q)
1.23 (d, 7.2 Hz, 3H)	1.24 (d, 7.2 Hz, 1H)	13.4	13.4 (q)
1.12 (d, 6.5 Hz, 3H)	1.12 (d, 6.5 Hz, 6H)	11.4	11.4 (q)
1.11 (d, 7.2 Hz, 3H)	1.10 (dd, 6.7, 1.7 Hz, 3H)	10.6	10.6 (q)
1.09 (d, 7.2 Hz, 3H)		10.2	10.2 (q)

Abbildungen der NMR-Spektren für Kap. 10.3

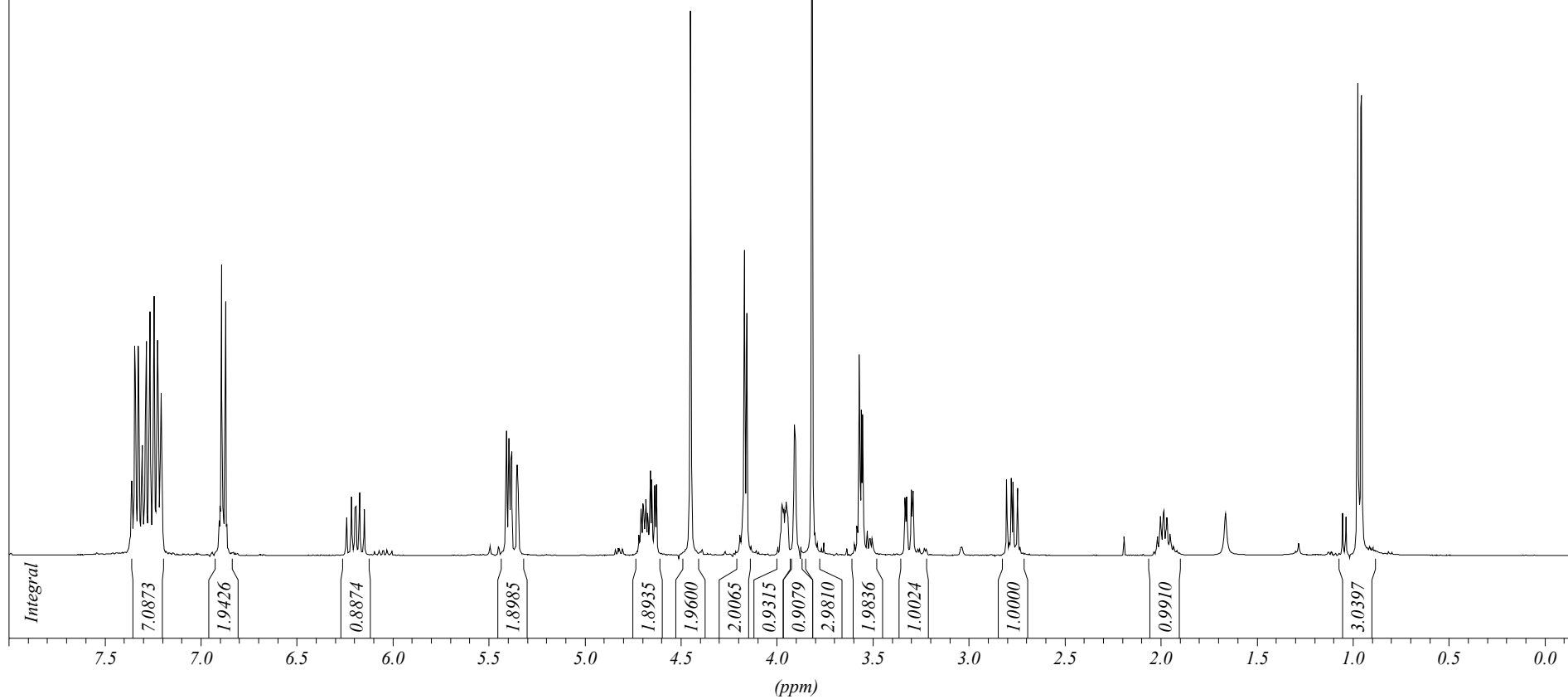
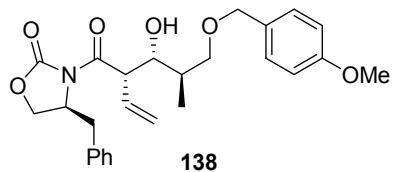


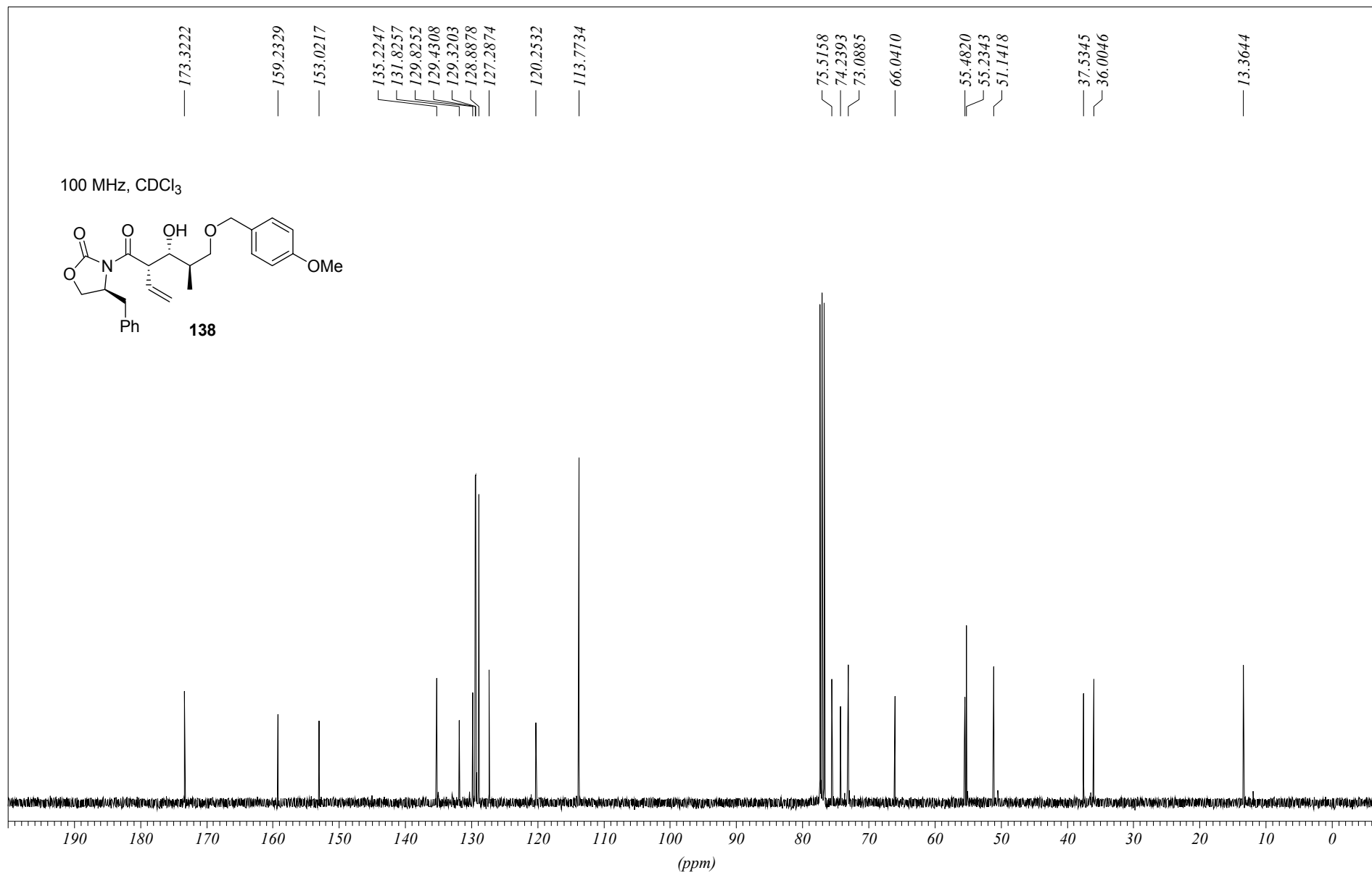
400 MHz, CDCl₃



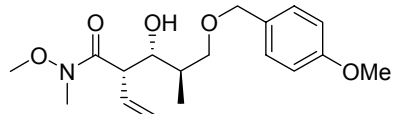


400 MHz, CDCl₃

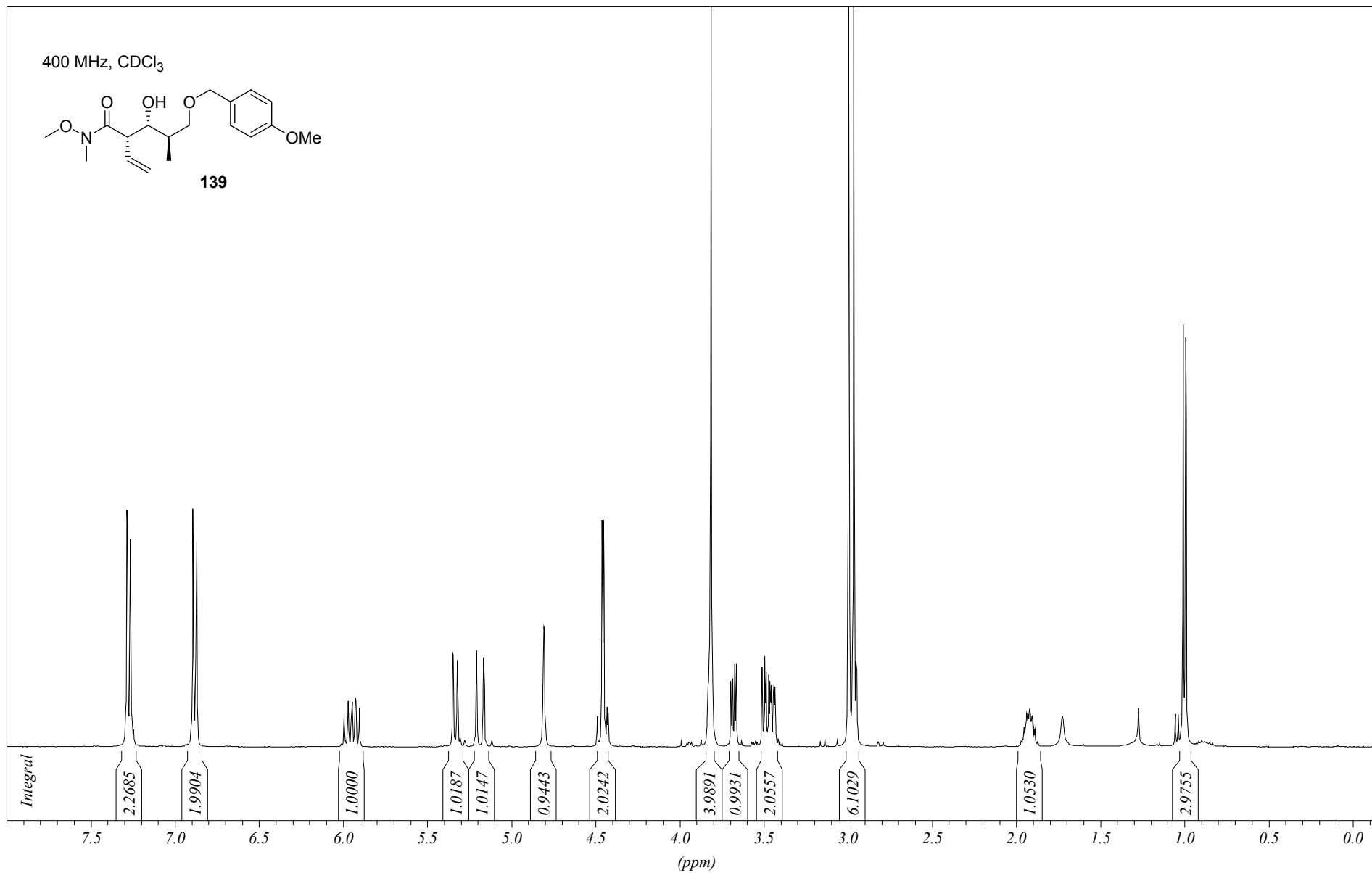


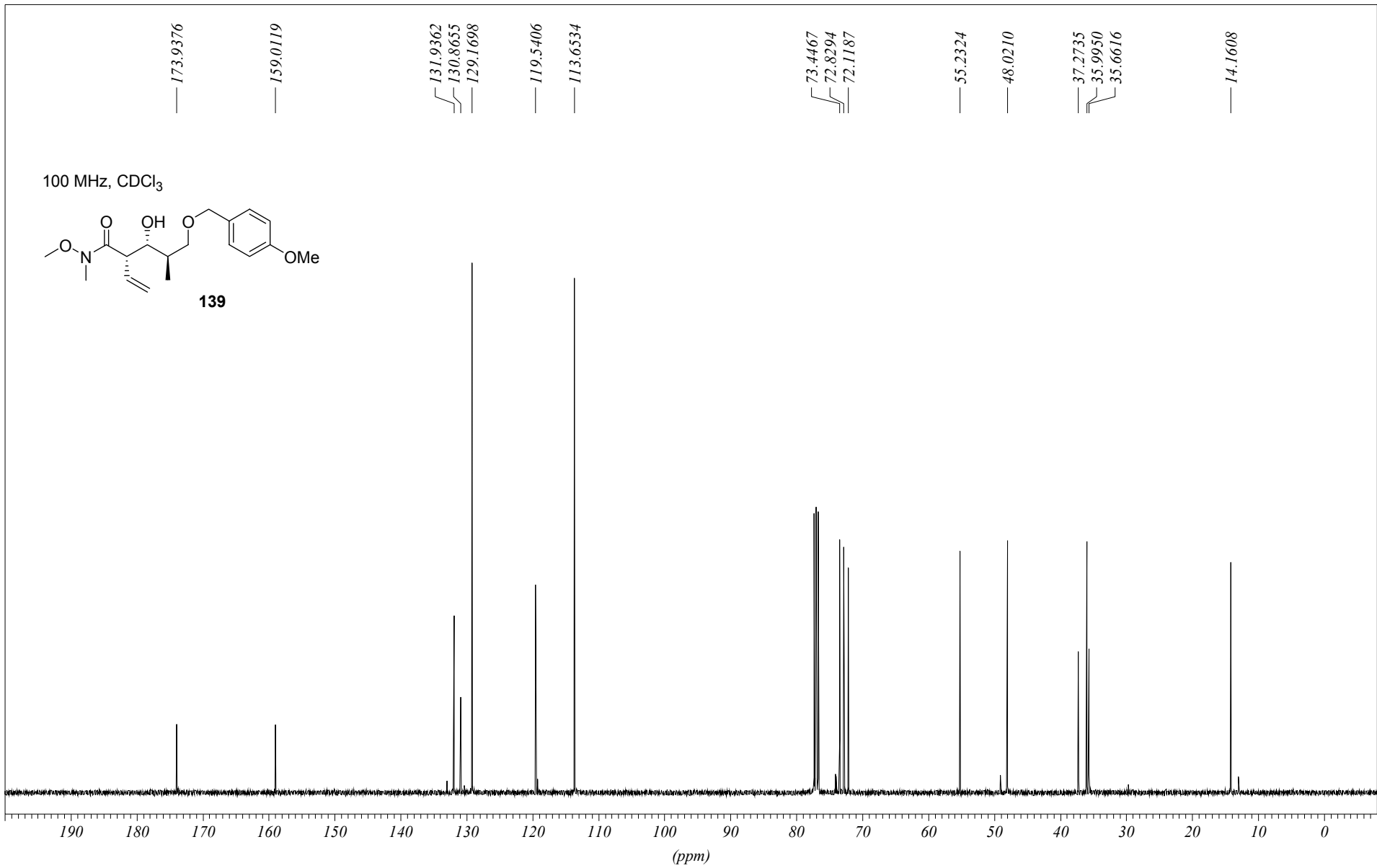


400 MHz, CDCl₃

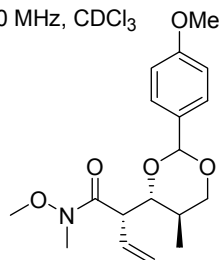


139

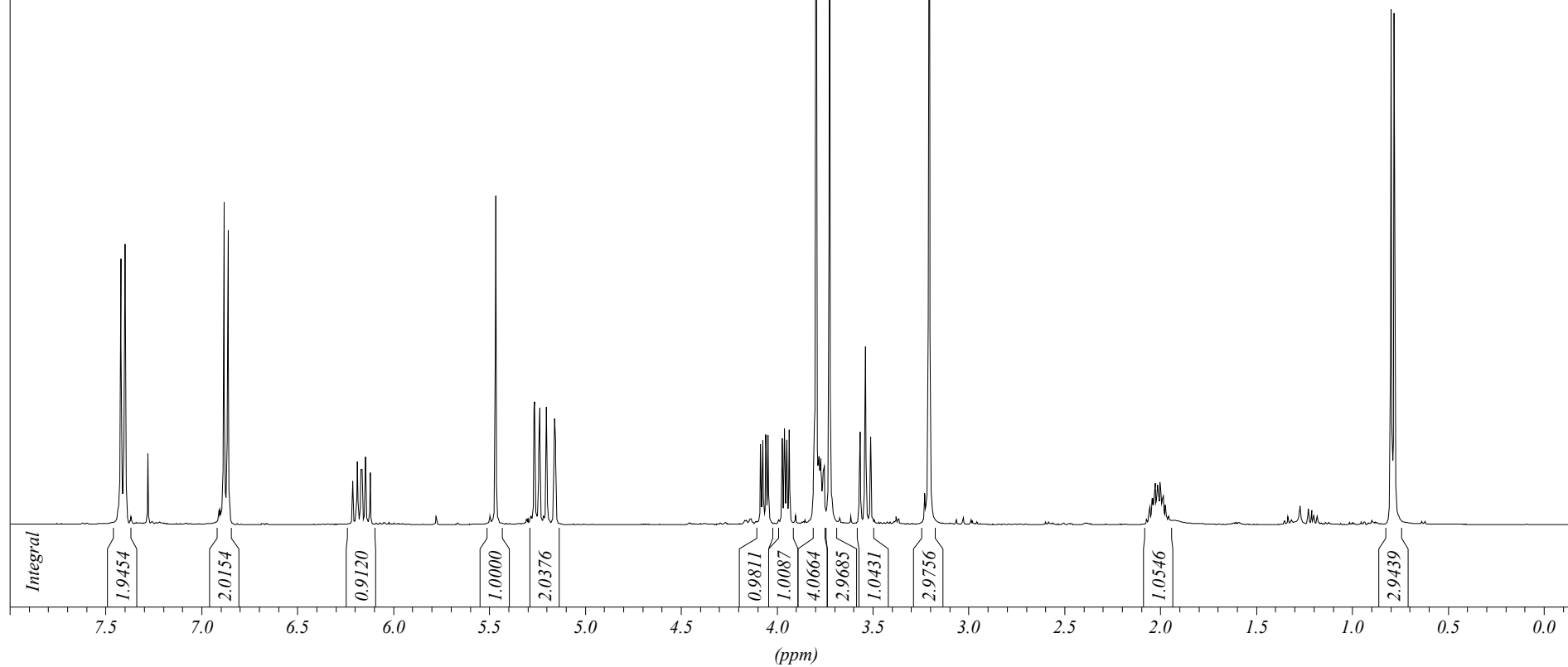


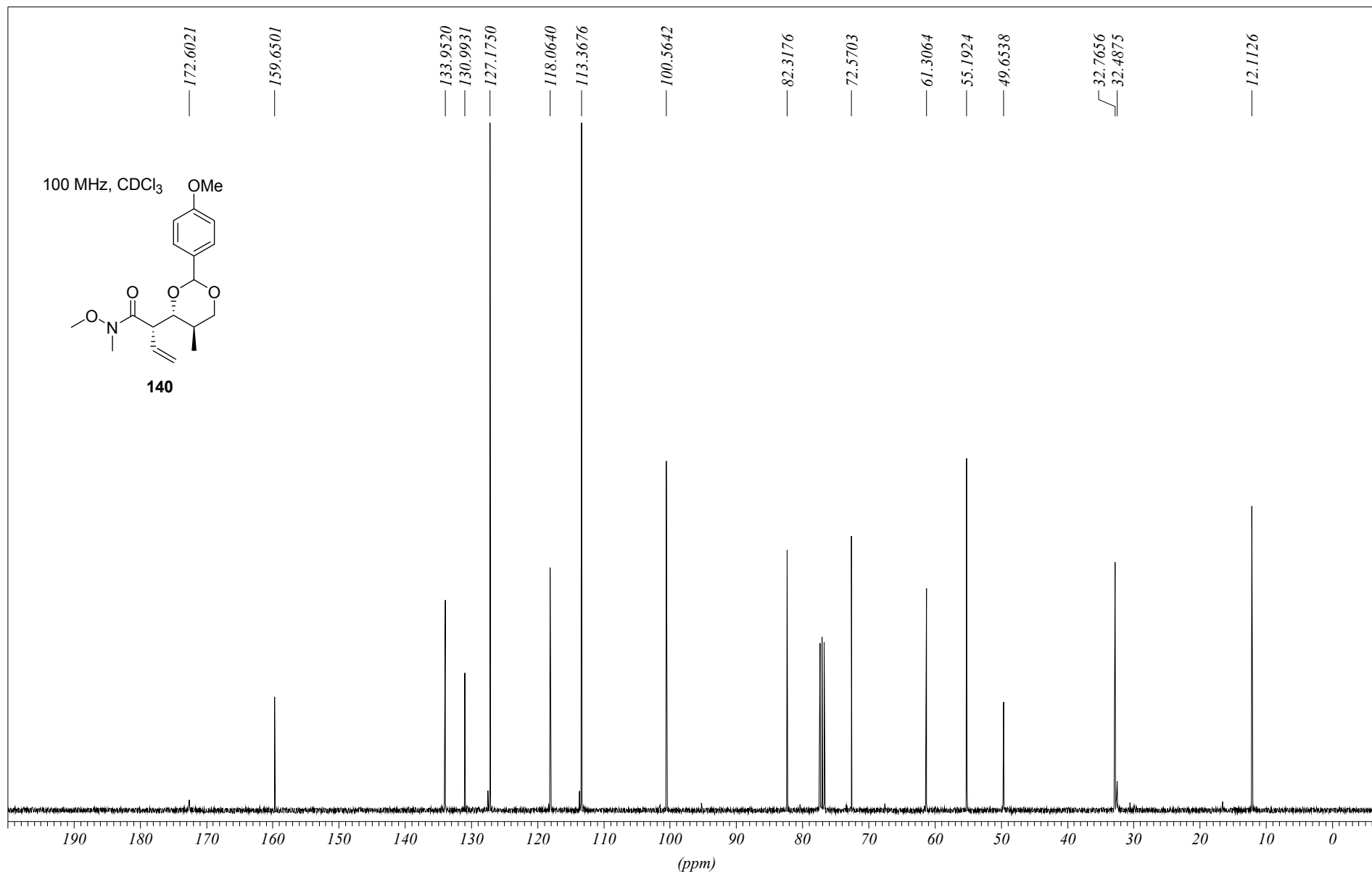


400 MHz, CDCl₃

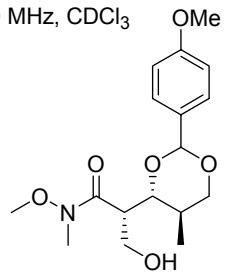


140

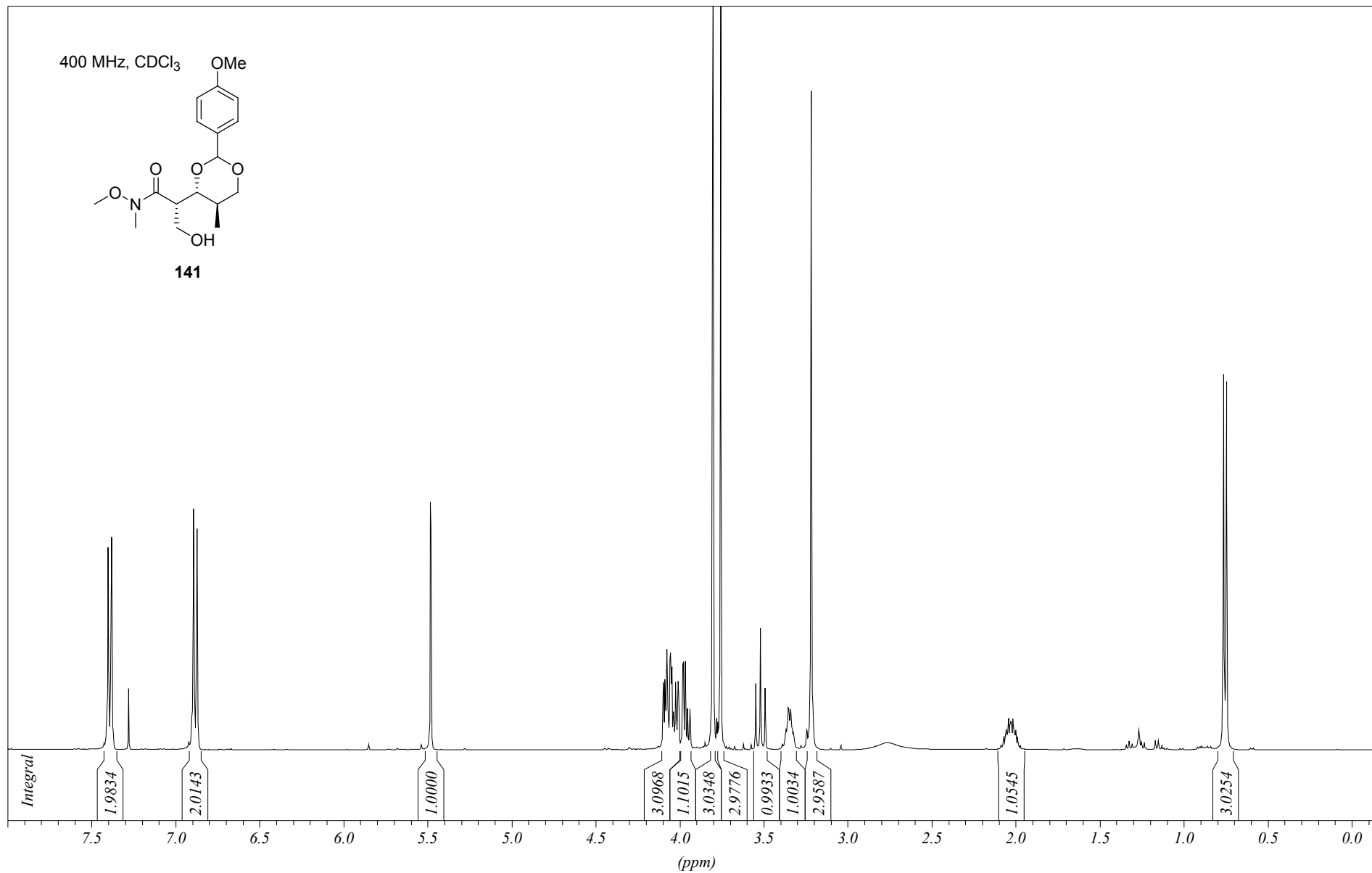




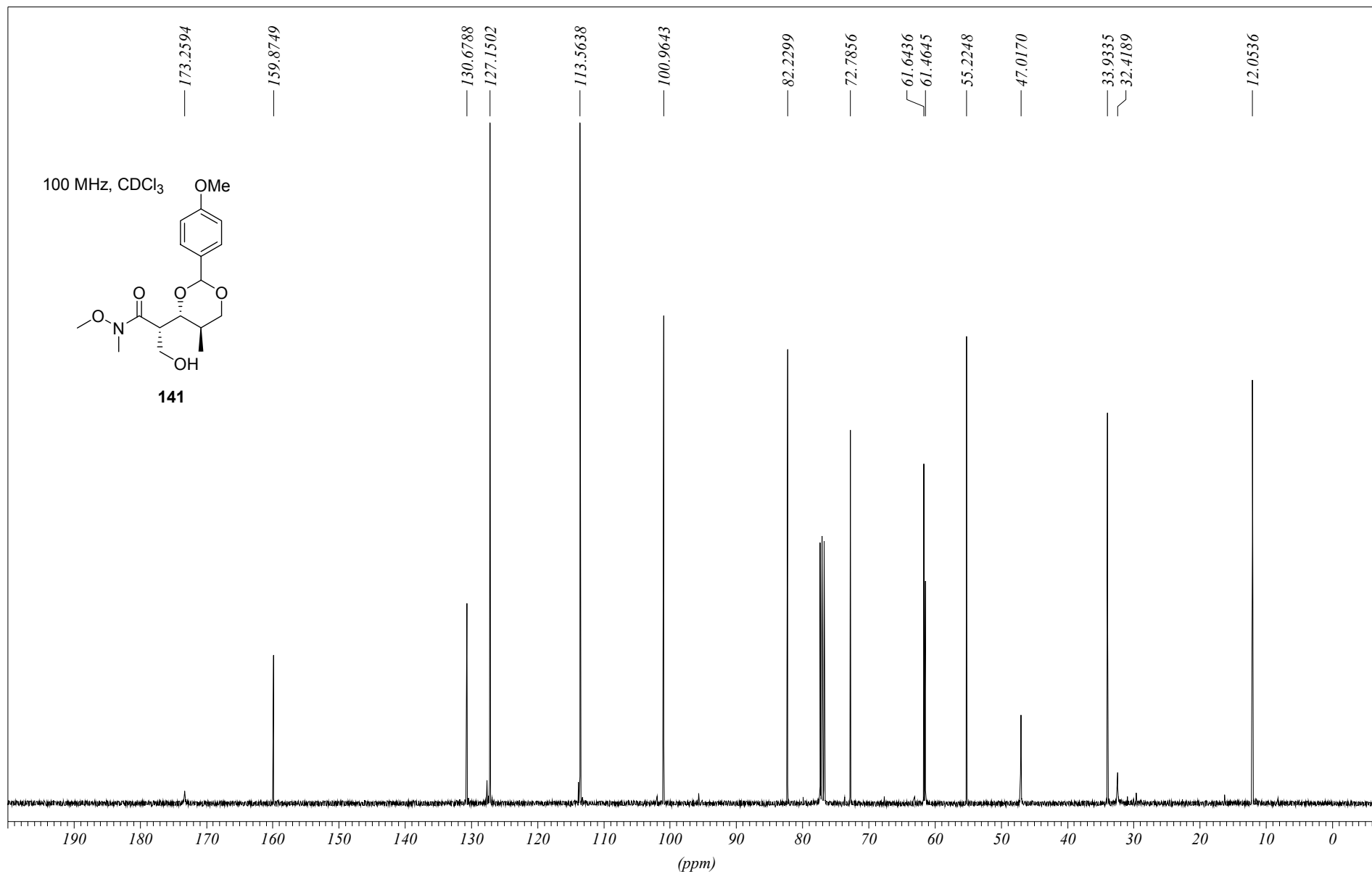
400 MHz, CDCl₃



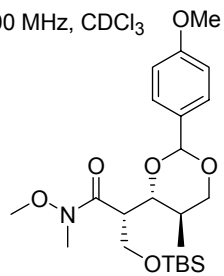
141



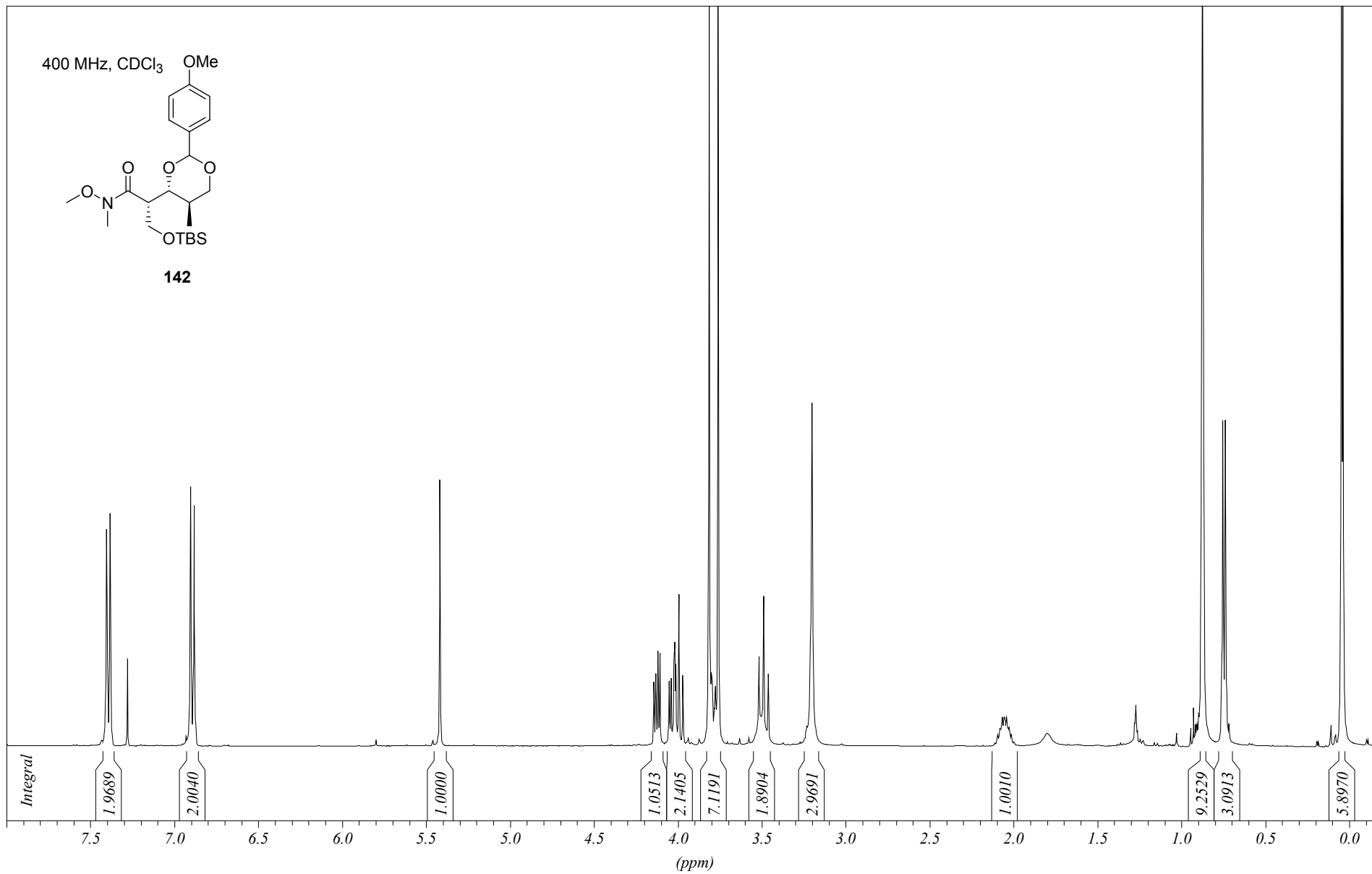
206

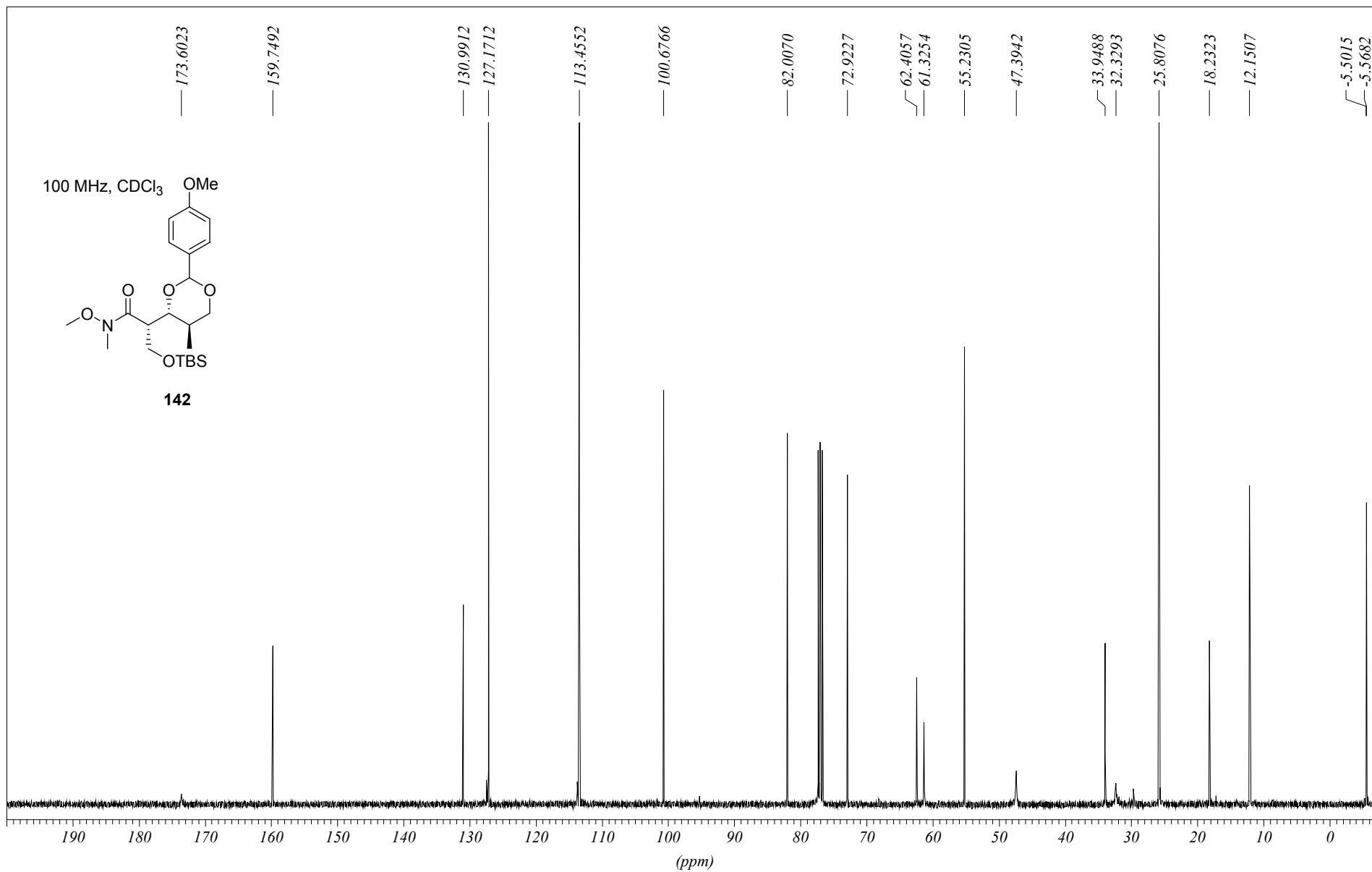


400 MHz, CDCl₃

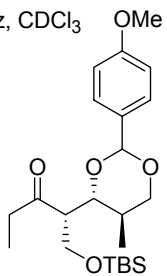


142

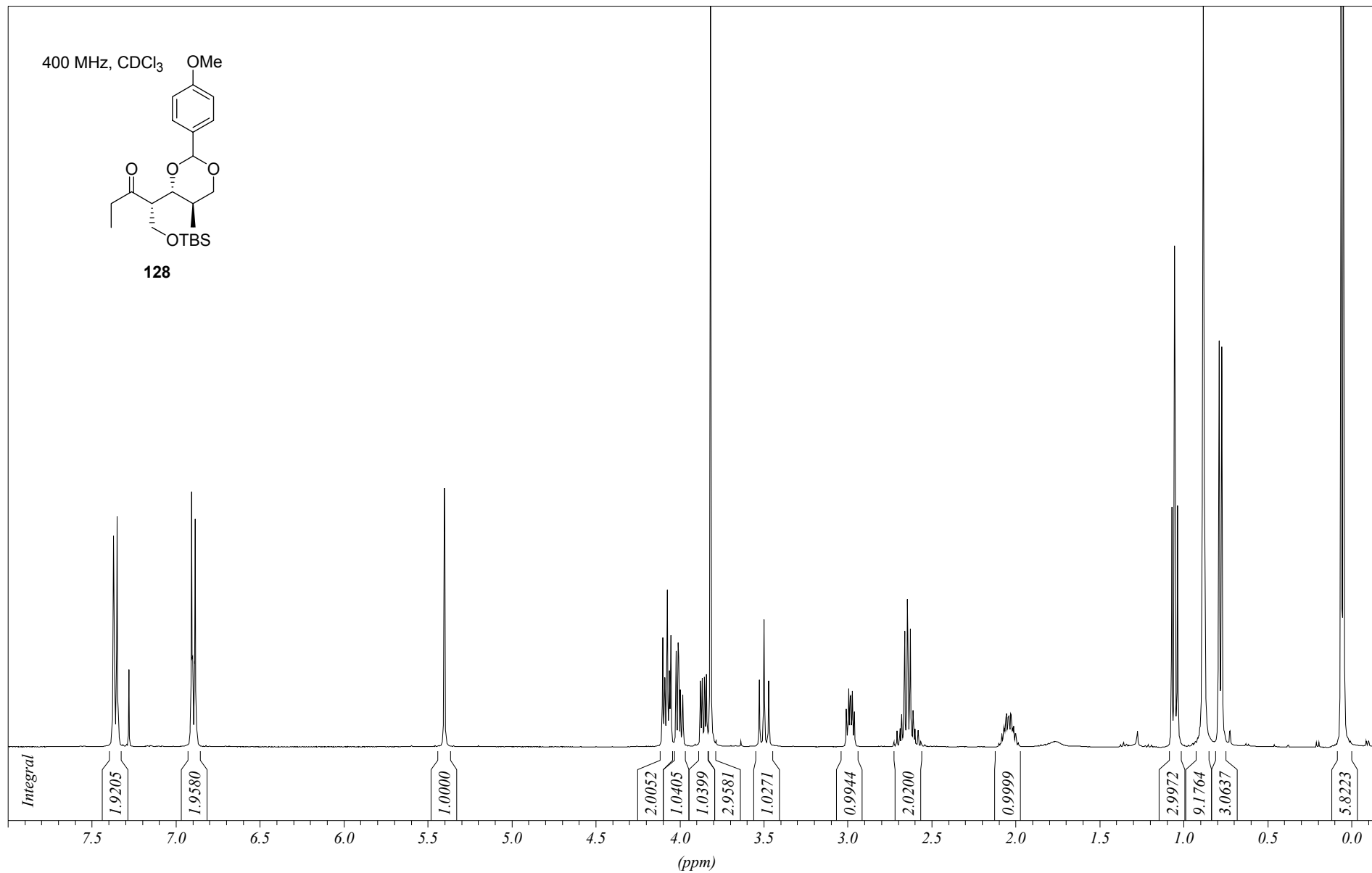




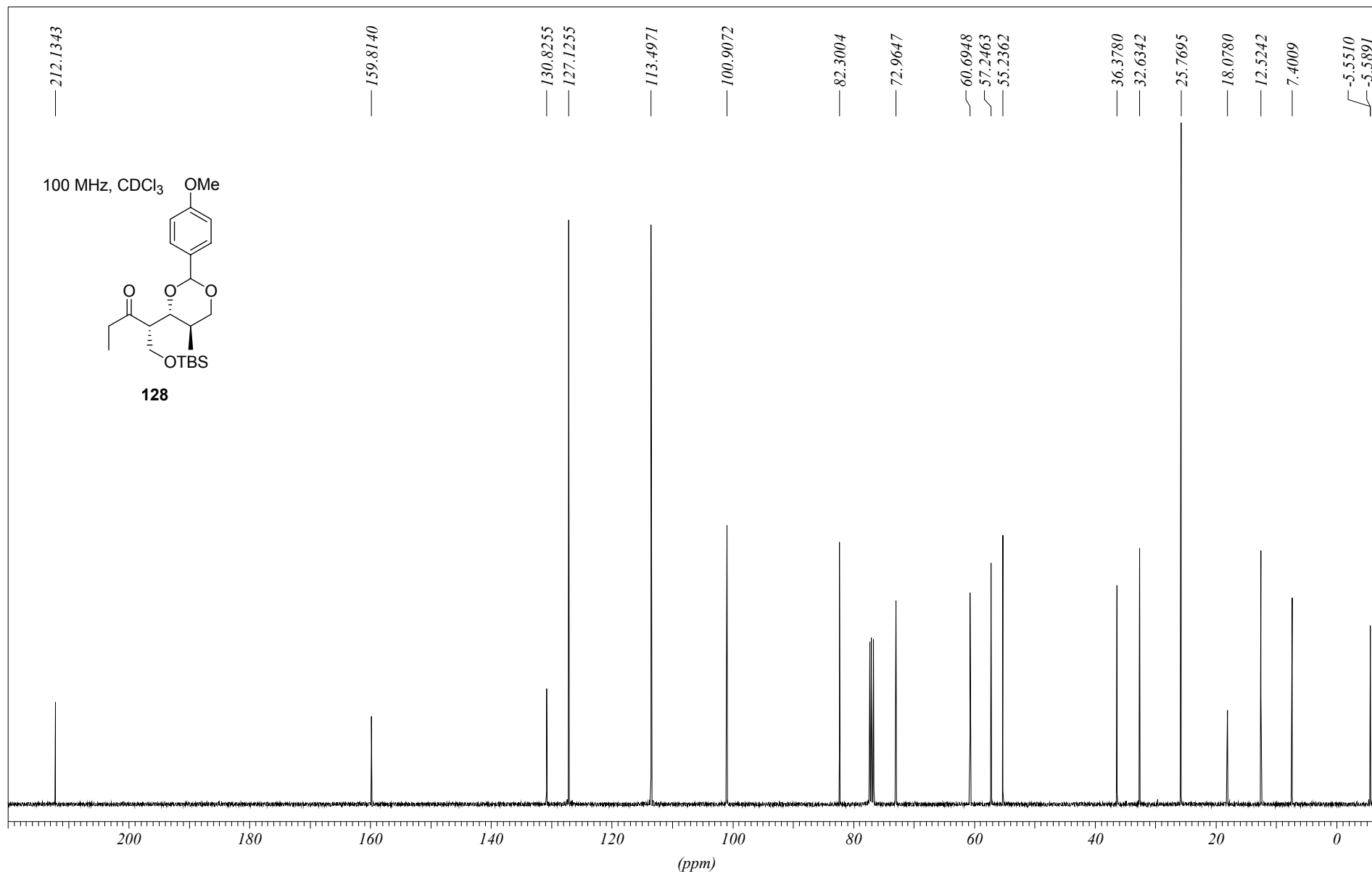
400 MHz, CDCl₃

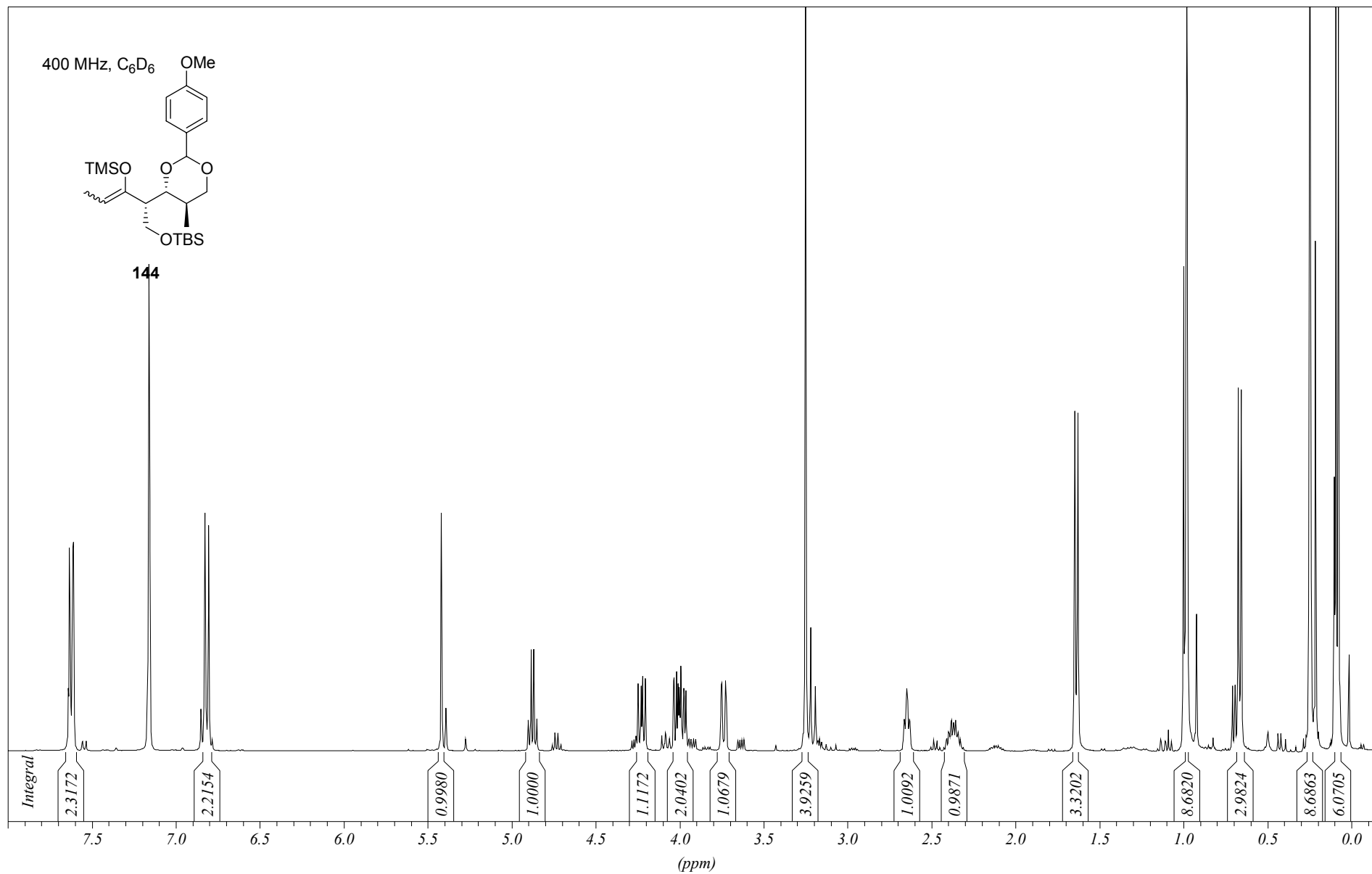


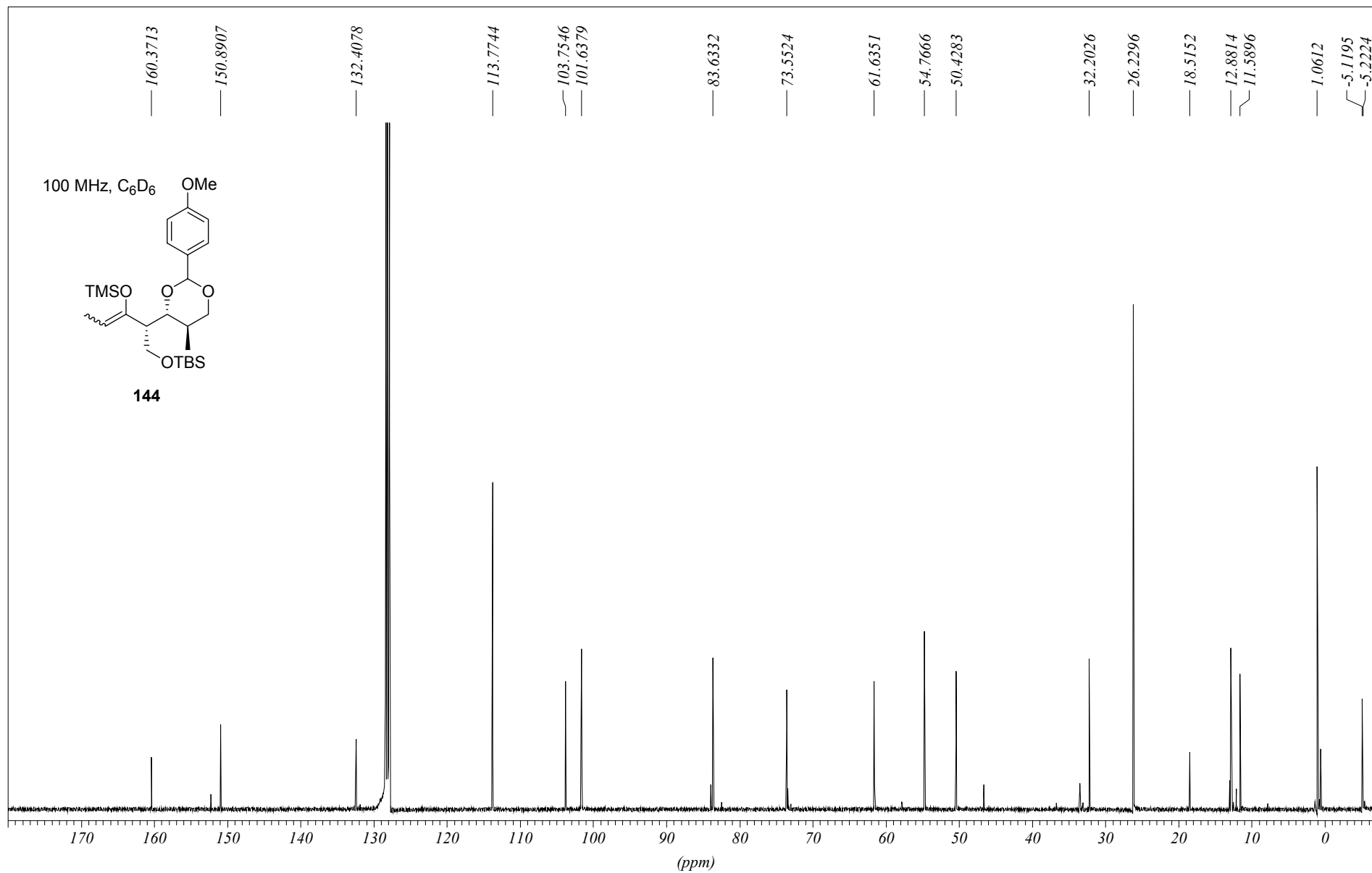
128

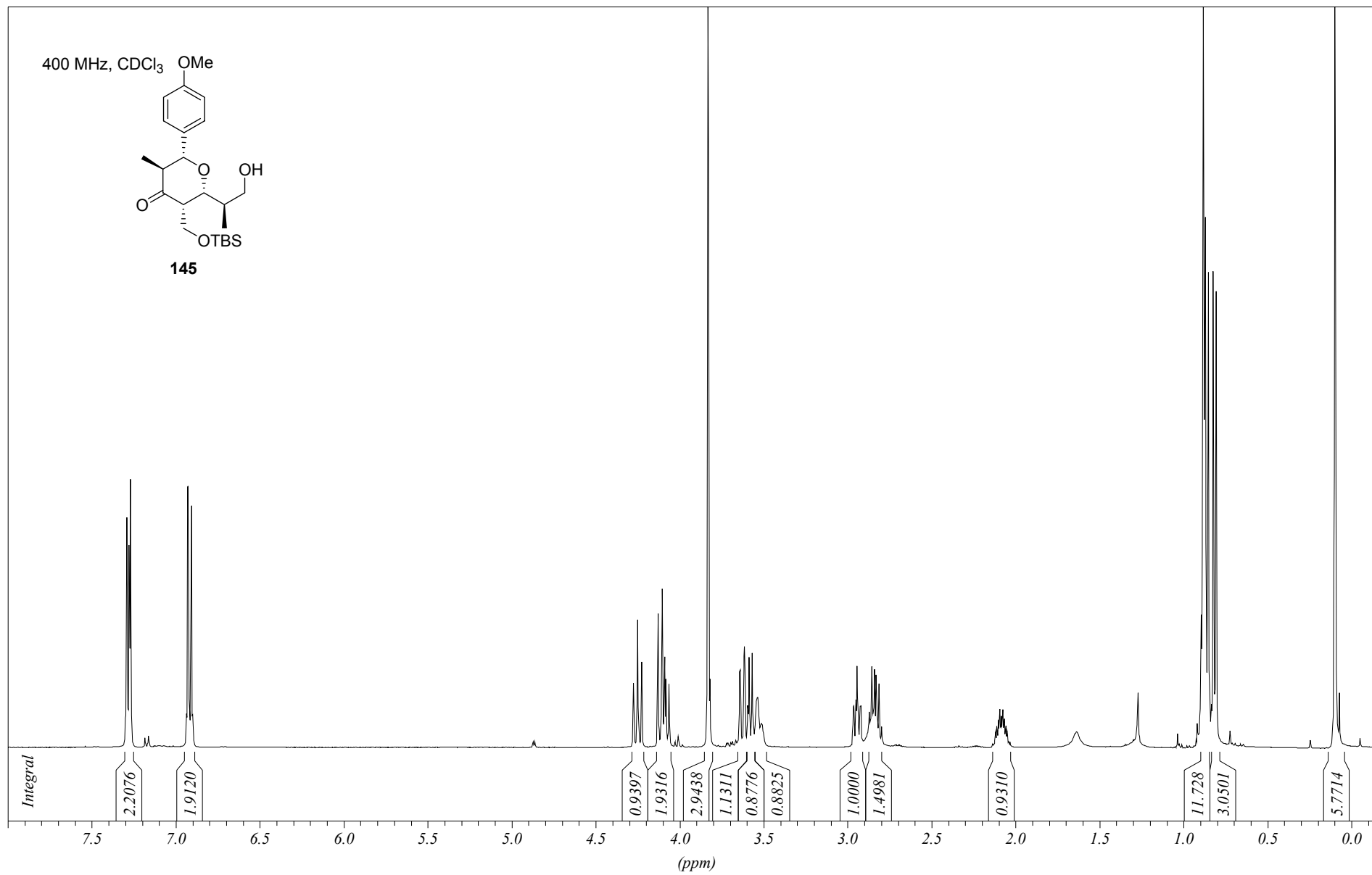


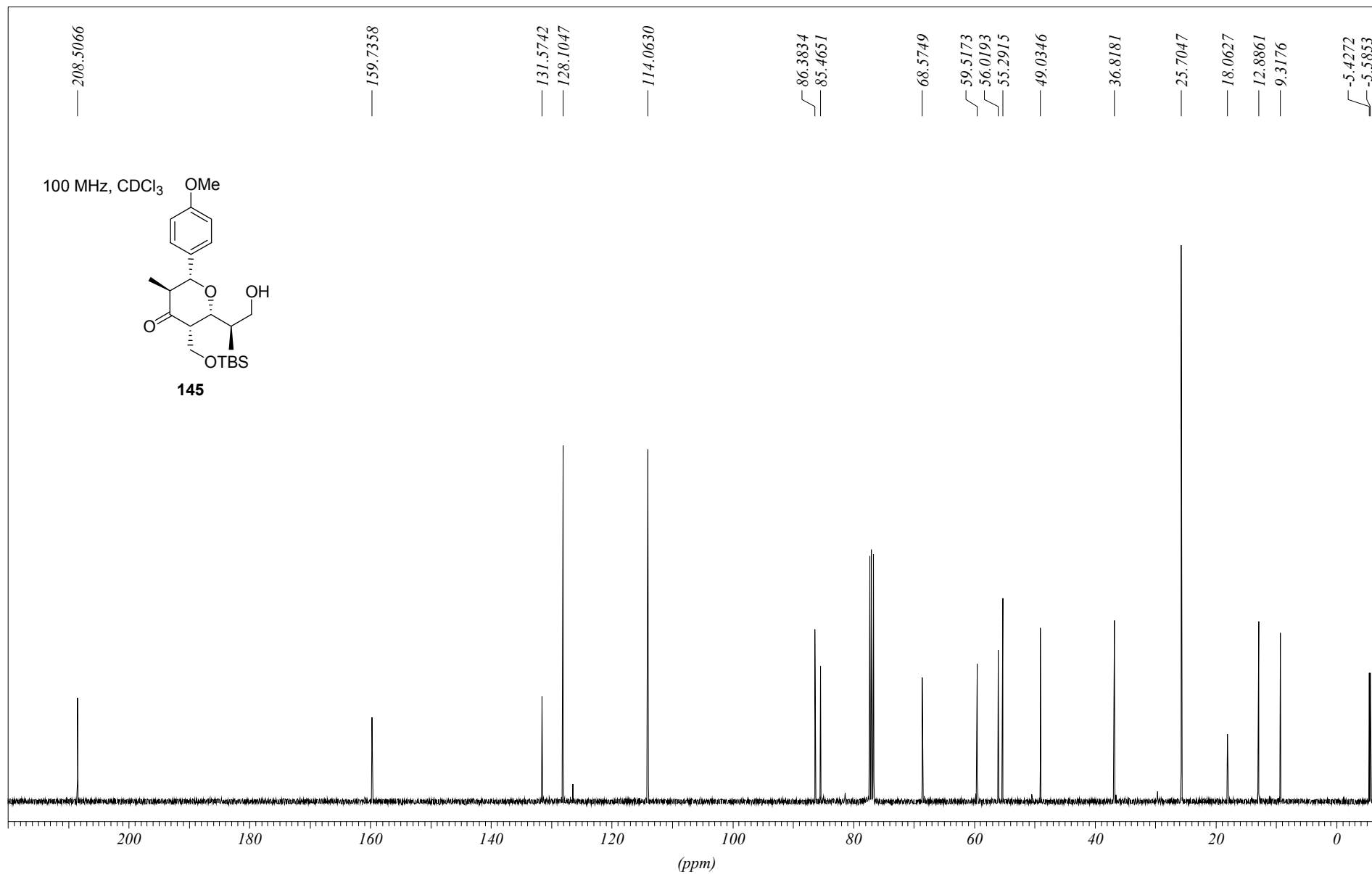
210



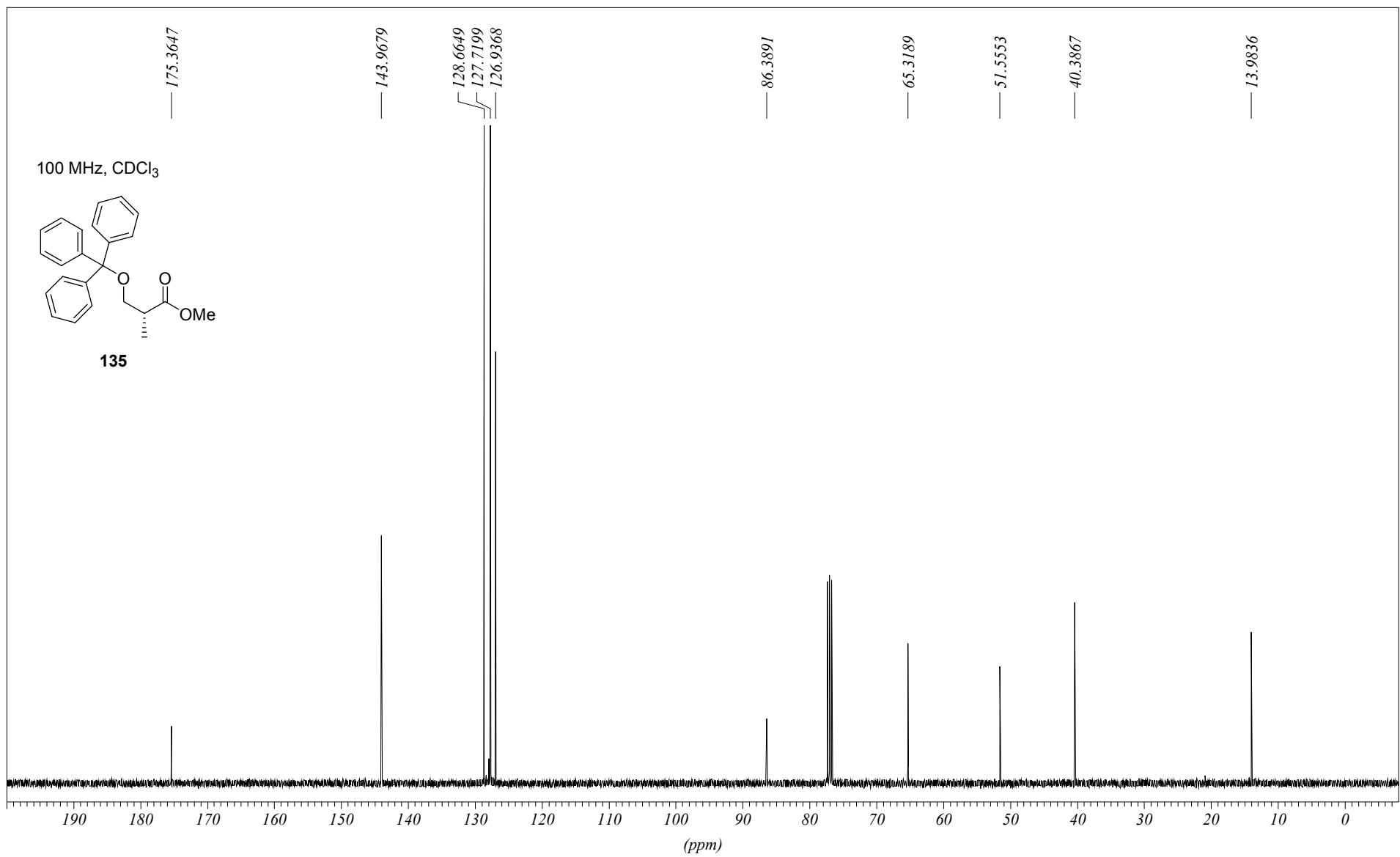


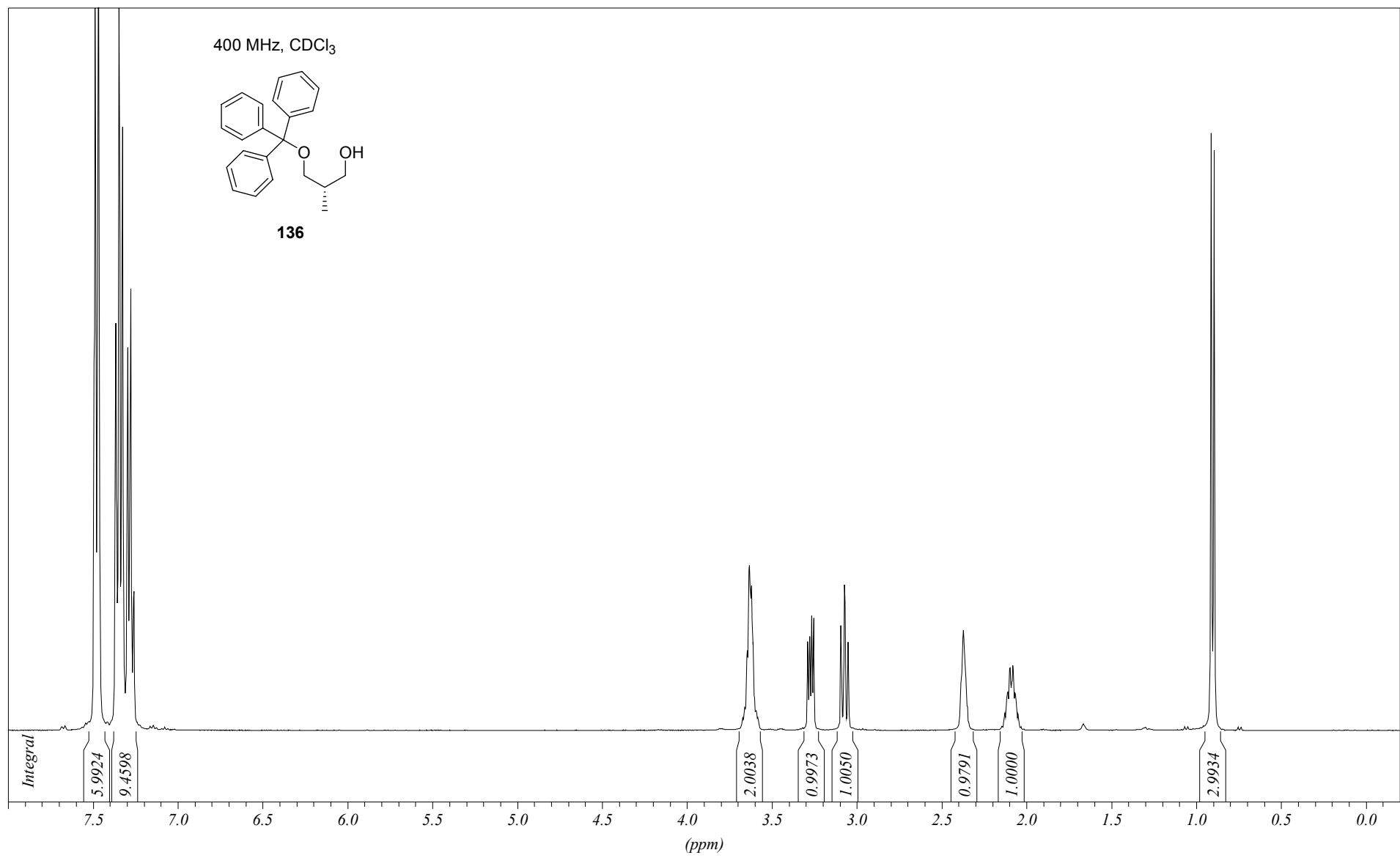


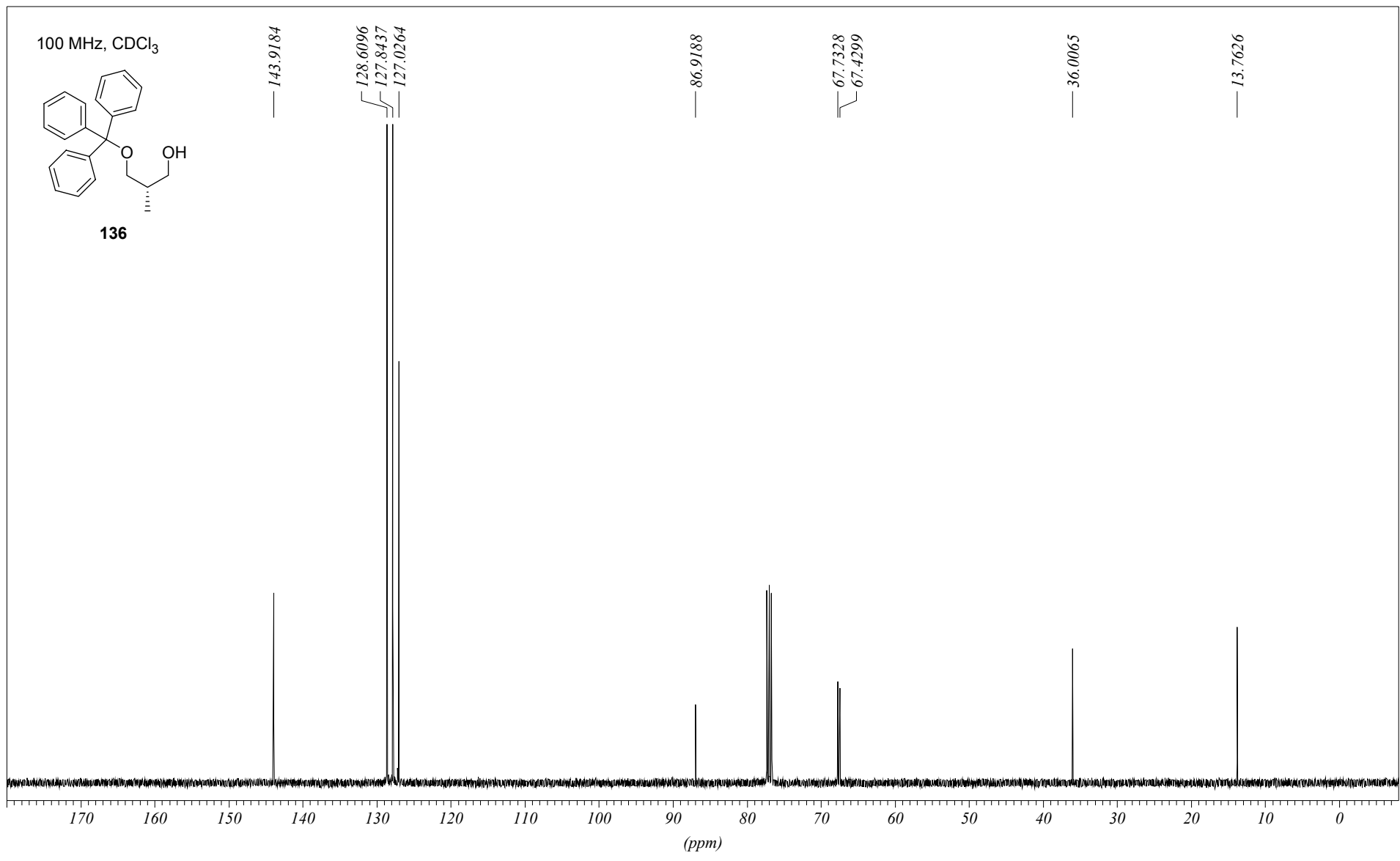


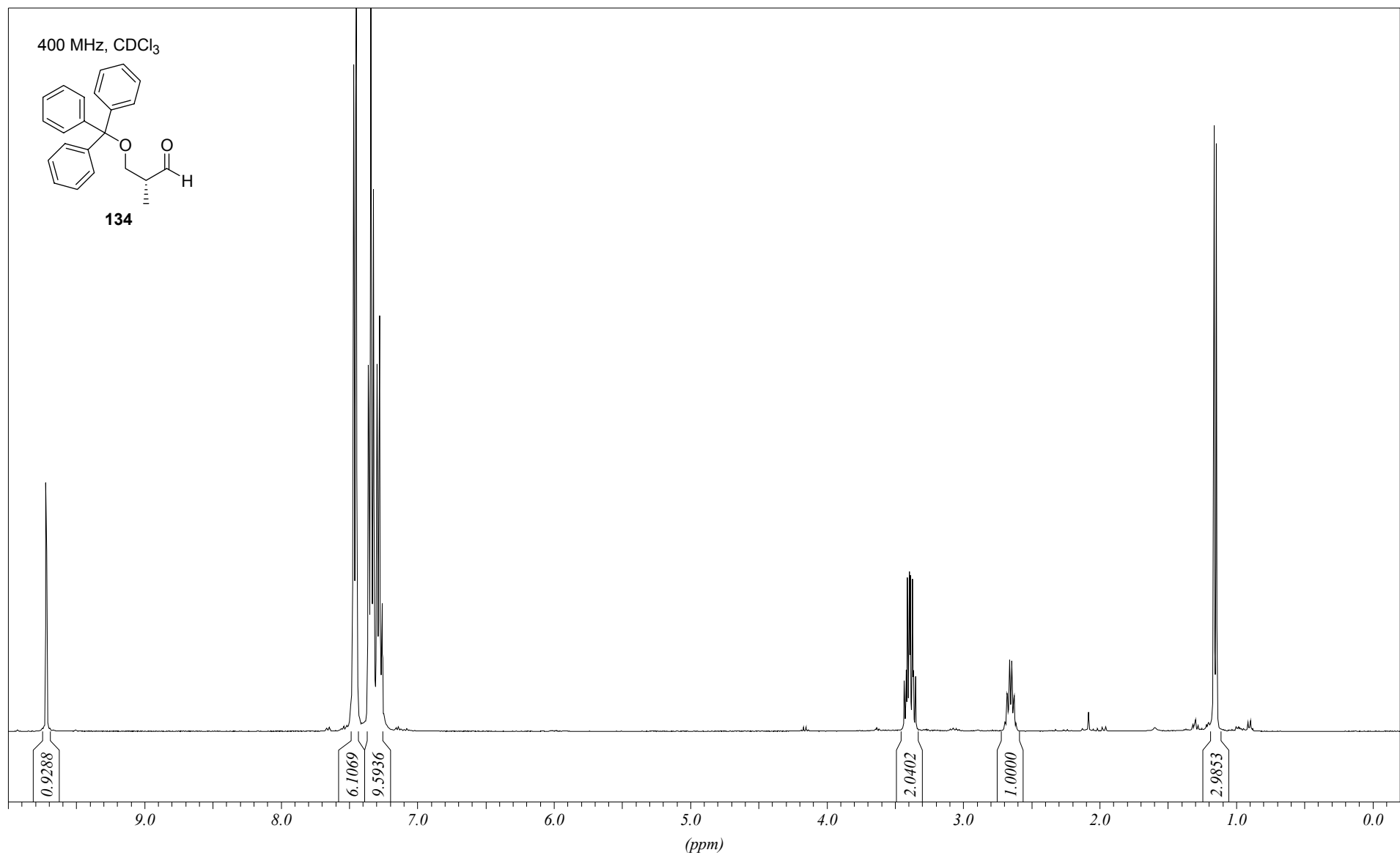


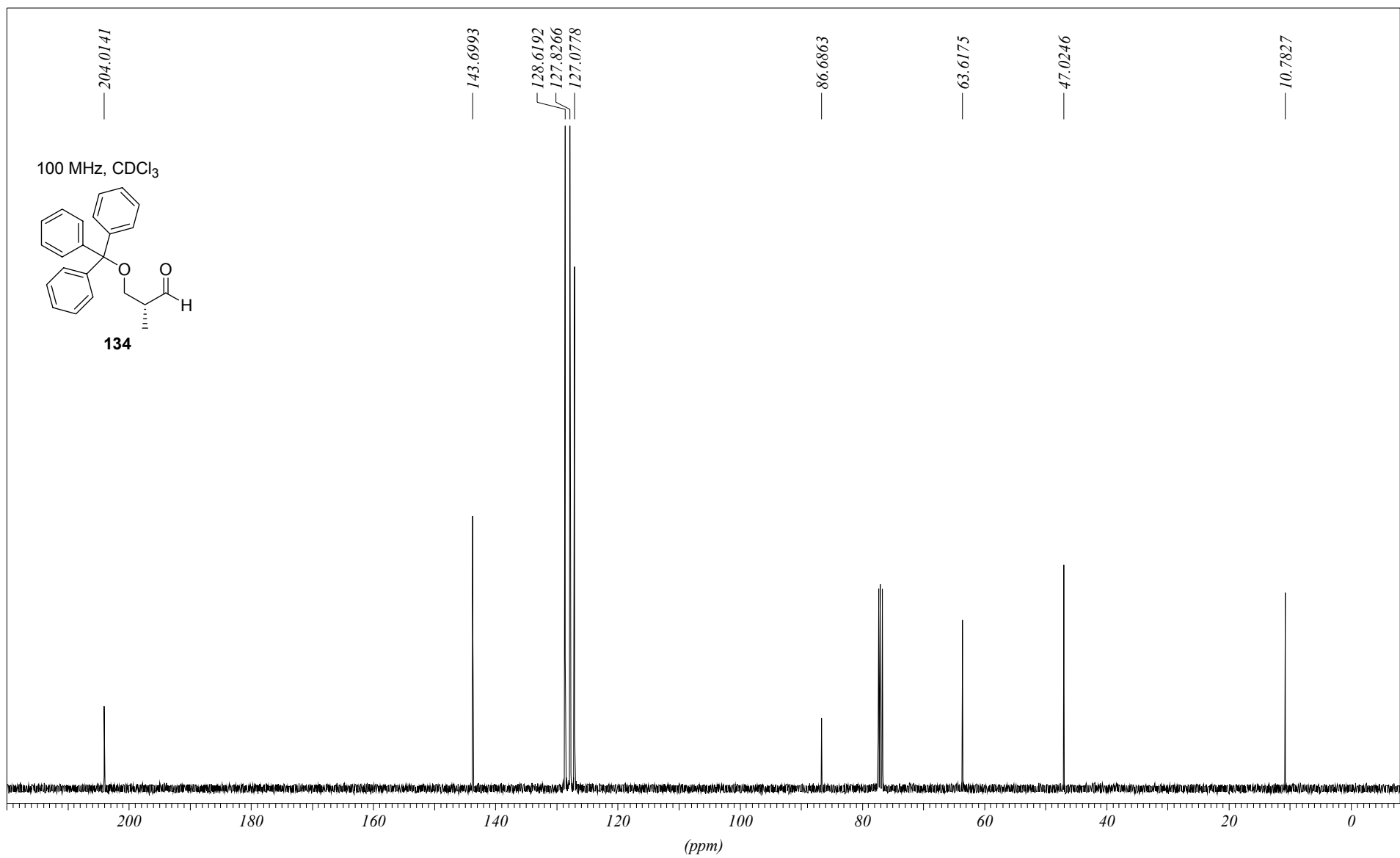
Abbildungen der NMR-Spektren für Kap. 10.4

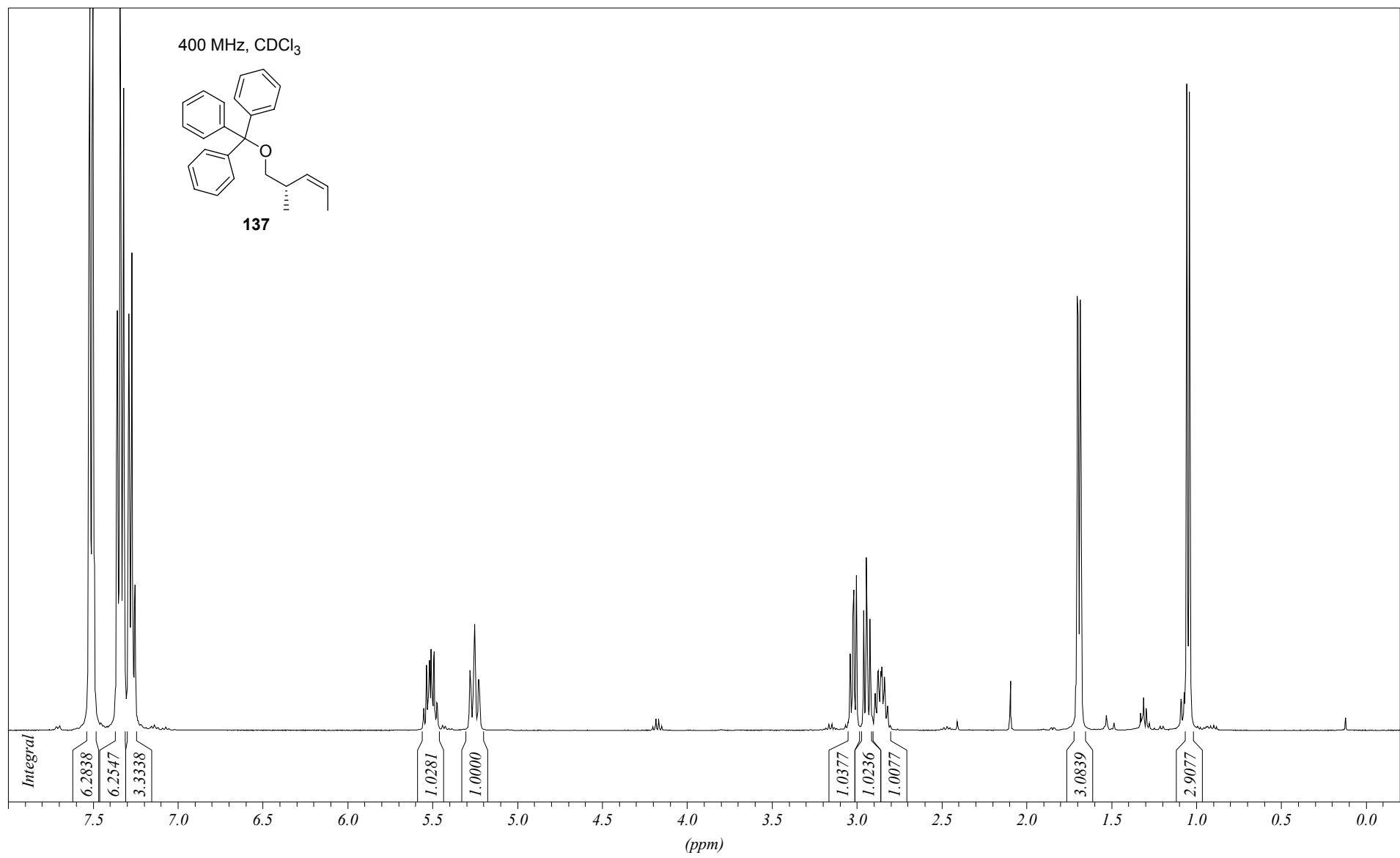


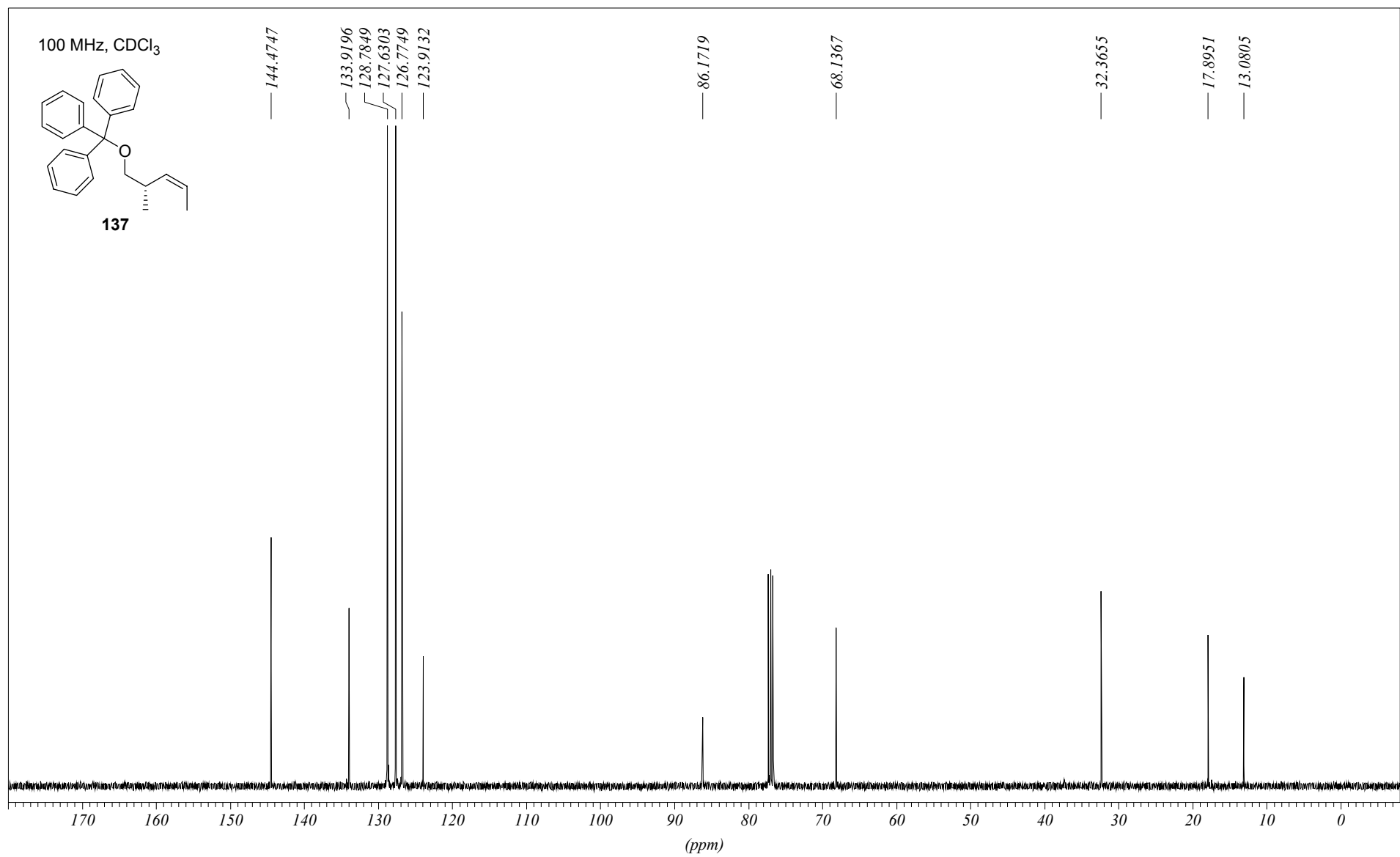




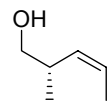




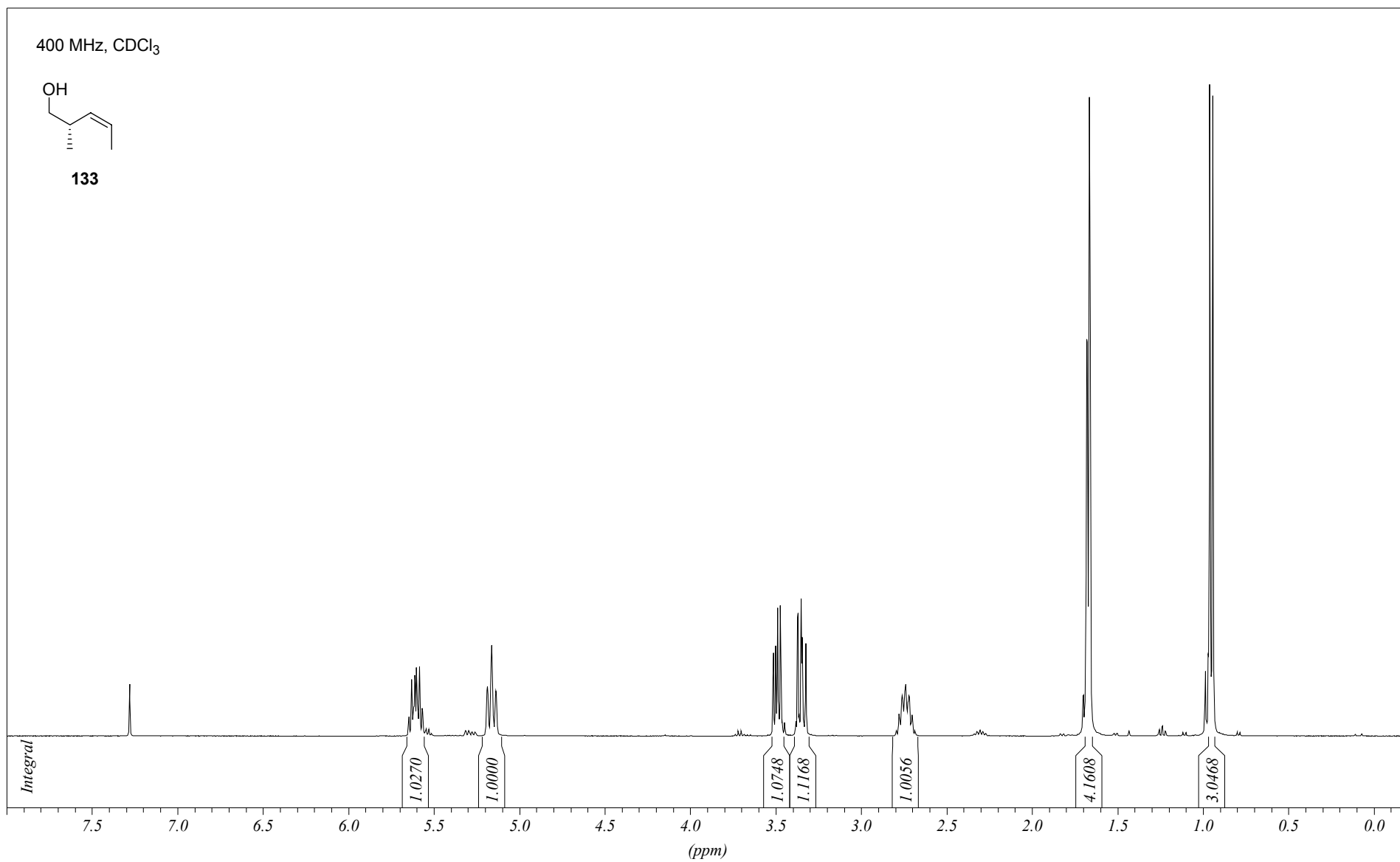




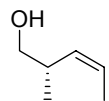
400 MHz, CDCl₃



133



100 MHz, CDCl₃



133

— 132.9727

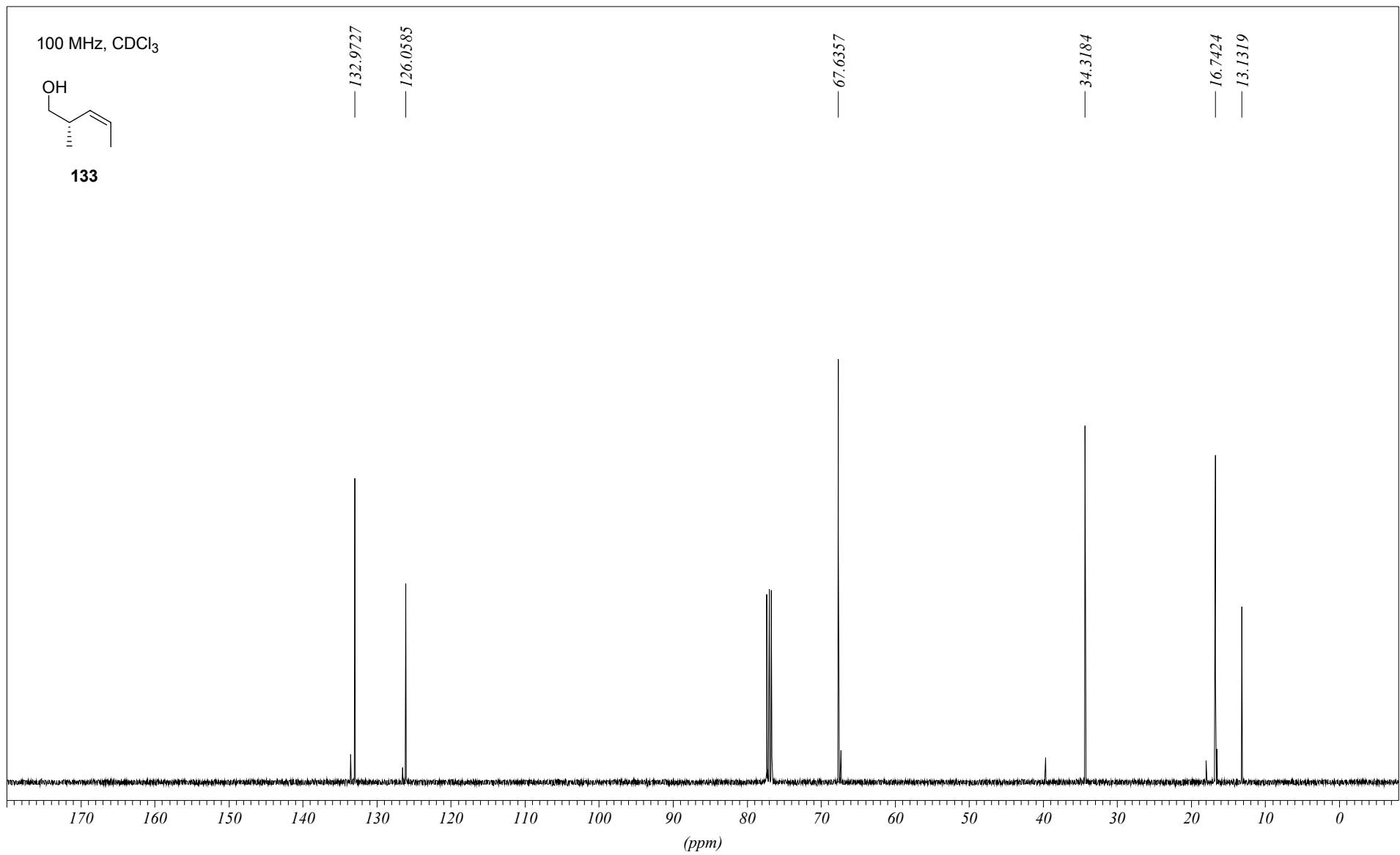
— 126.0585

— 67.6357

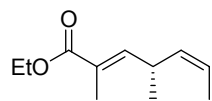
— 34.3184

— 16.7424

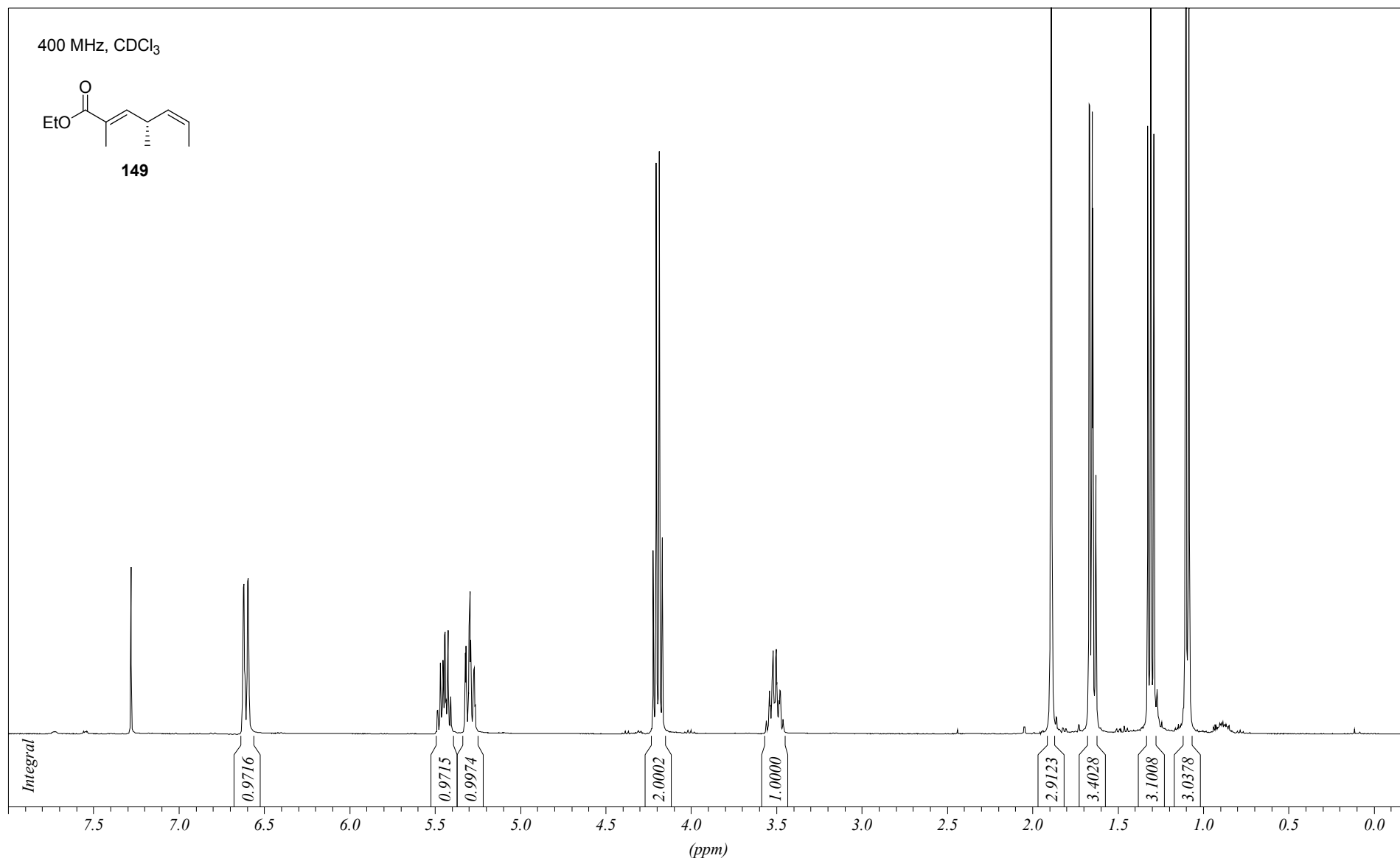
— 13.1319

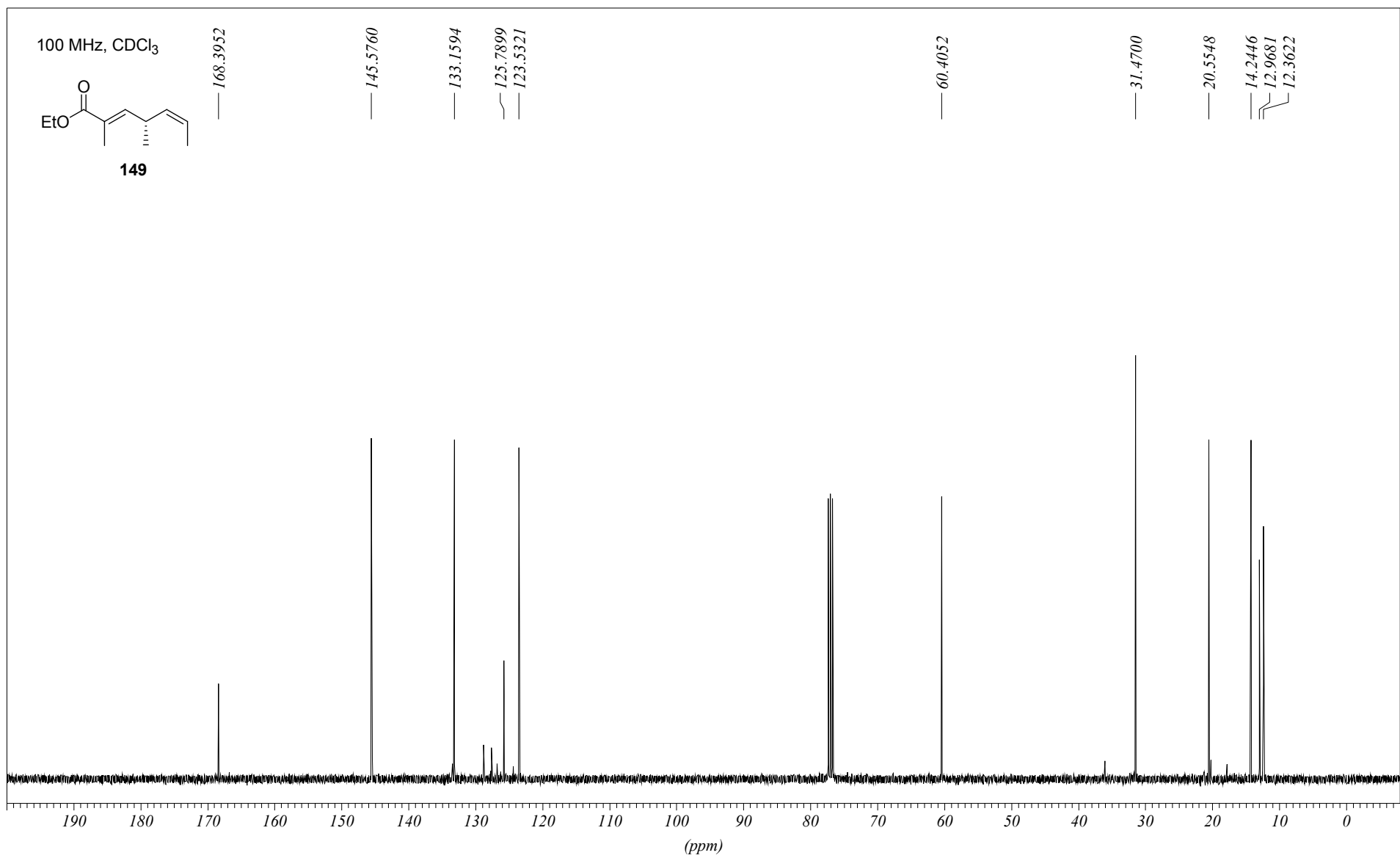


400 MHz, CDCl₃

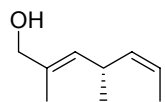


149

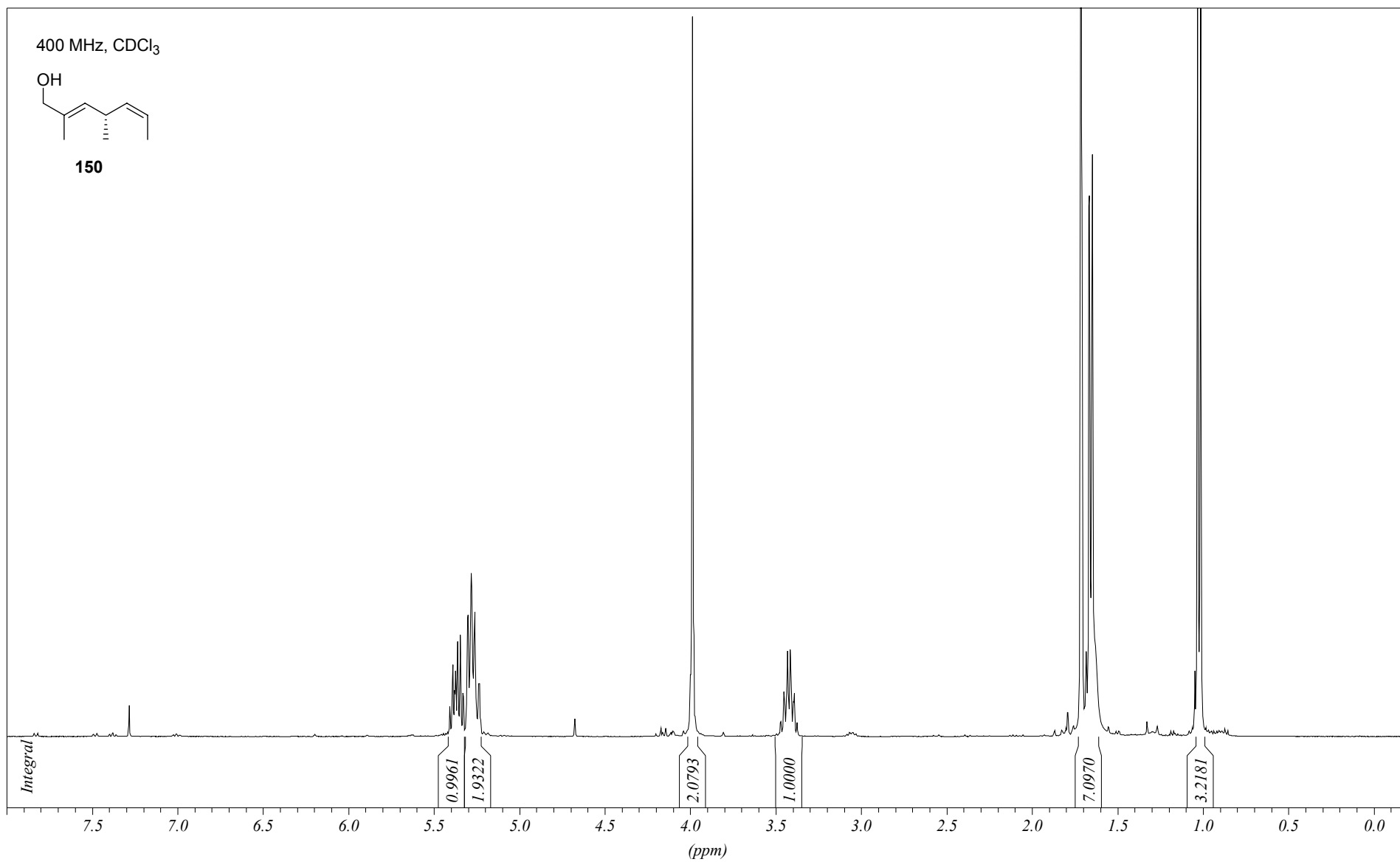




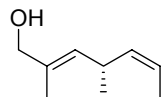
400 MHz, CDCl₃



150



100 MHz, CDCl₃



150

135.1428

132.9593

130.7988

121.8993

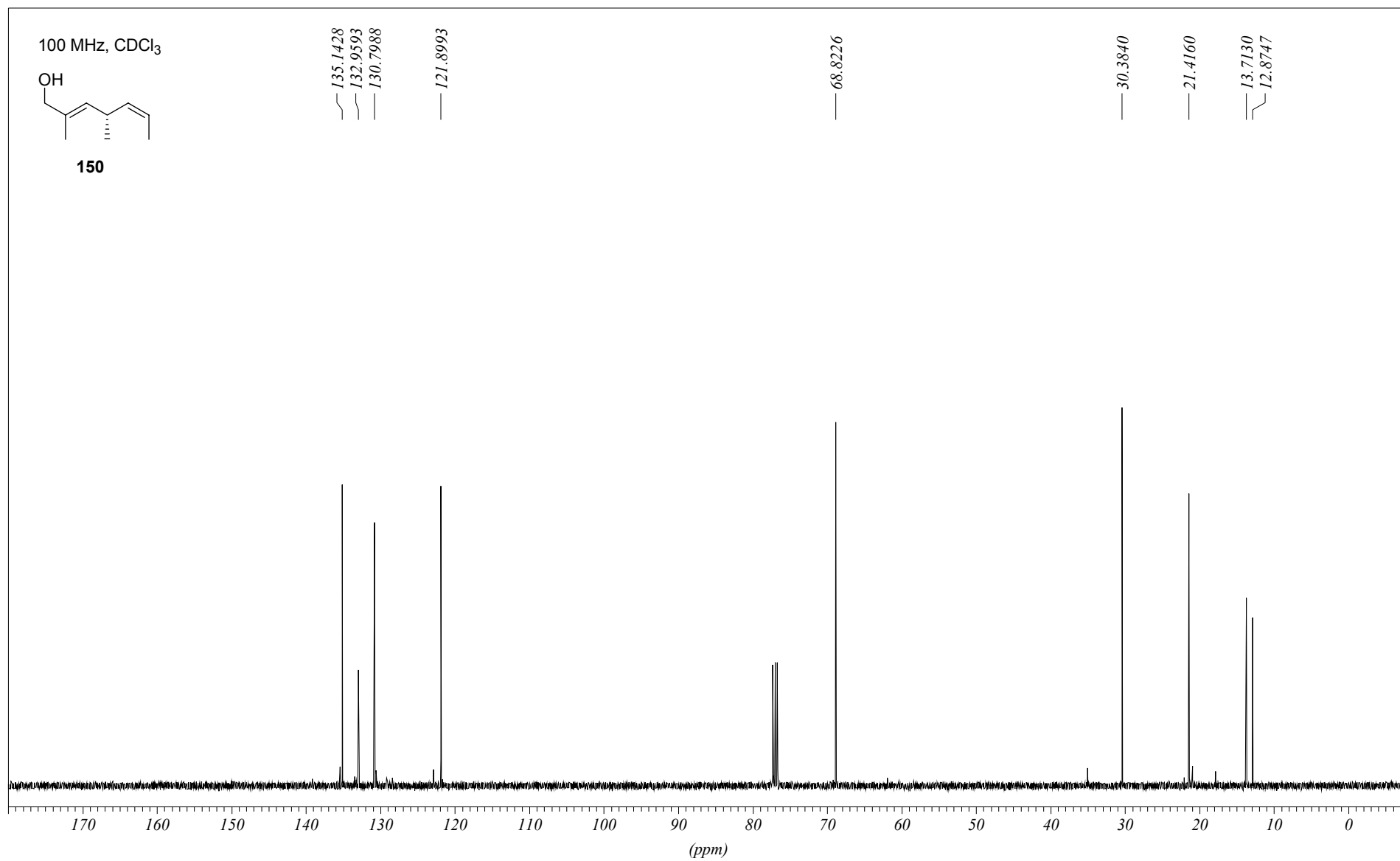
68.8226

30.3840

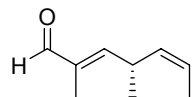
21.4160

13.7130

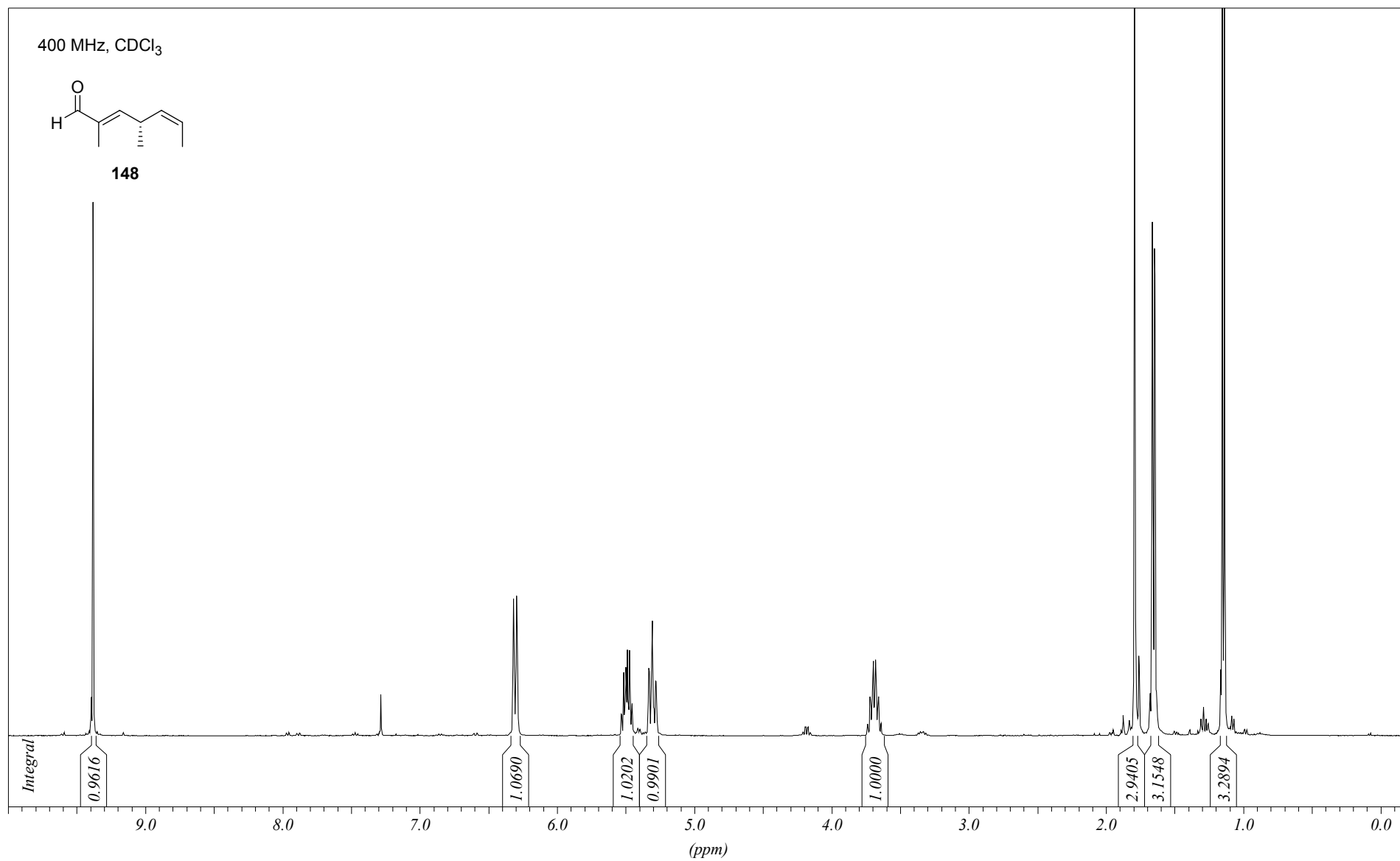
12.8747

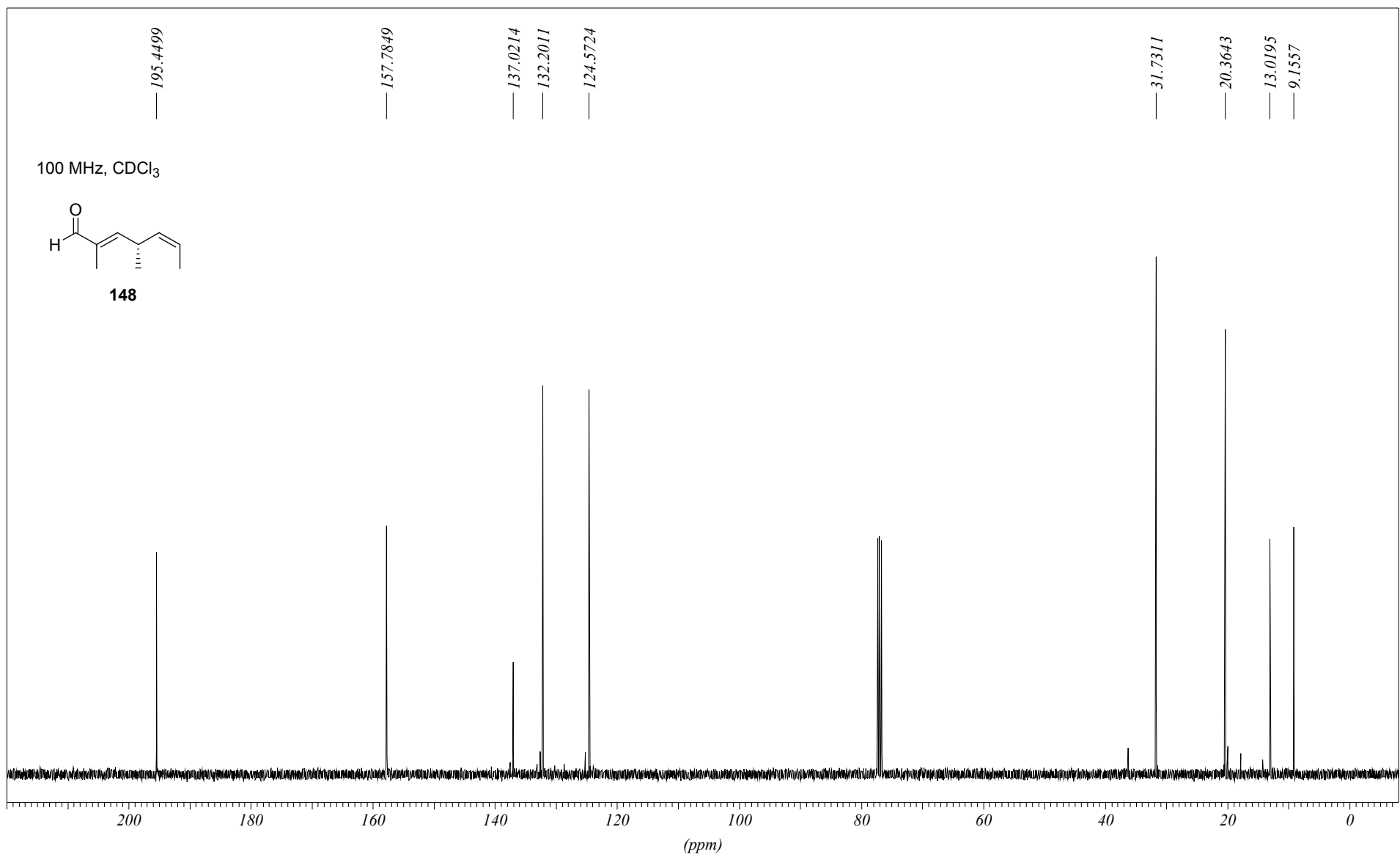


400 MHz, CDCl₃

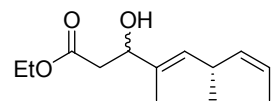


148

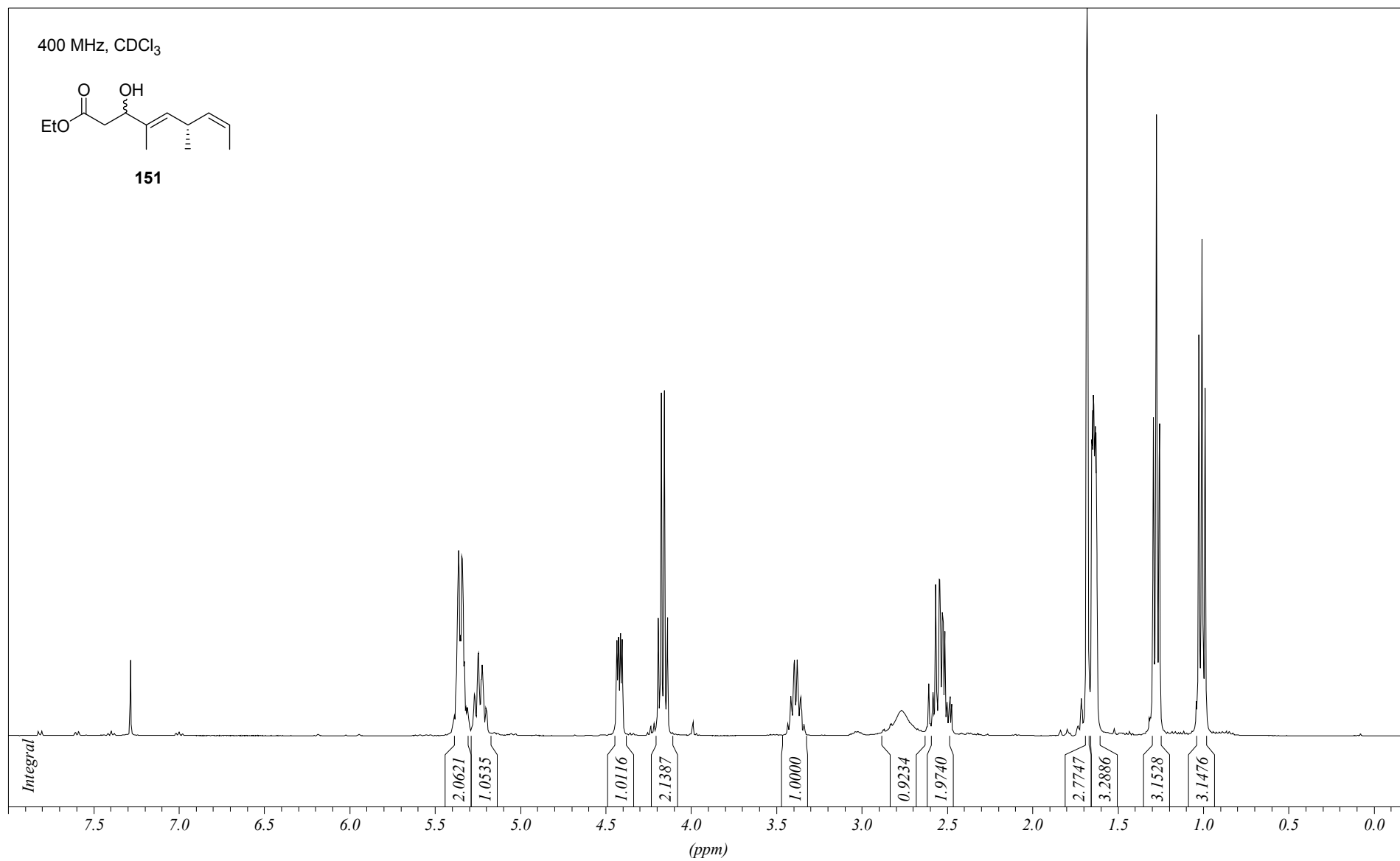


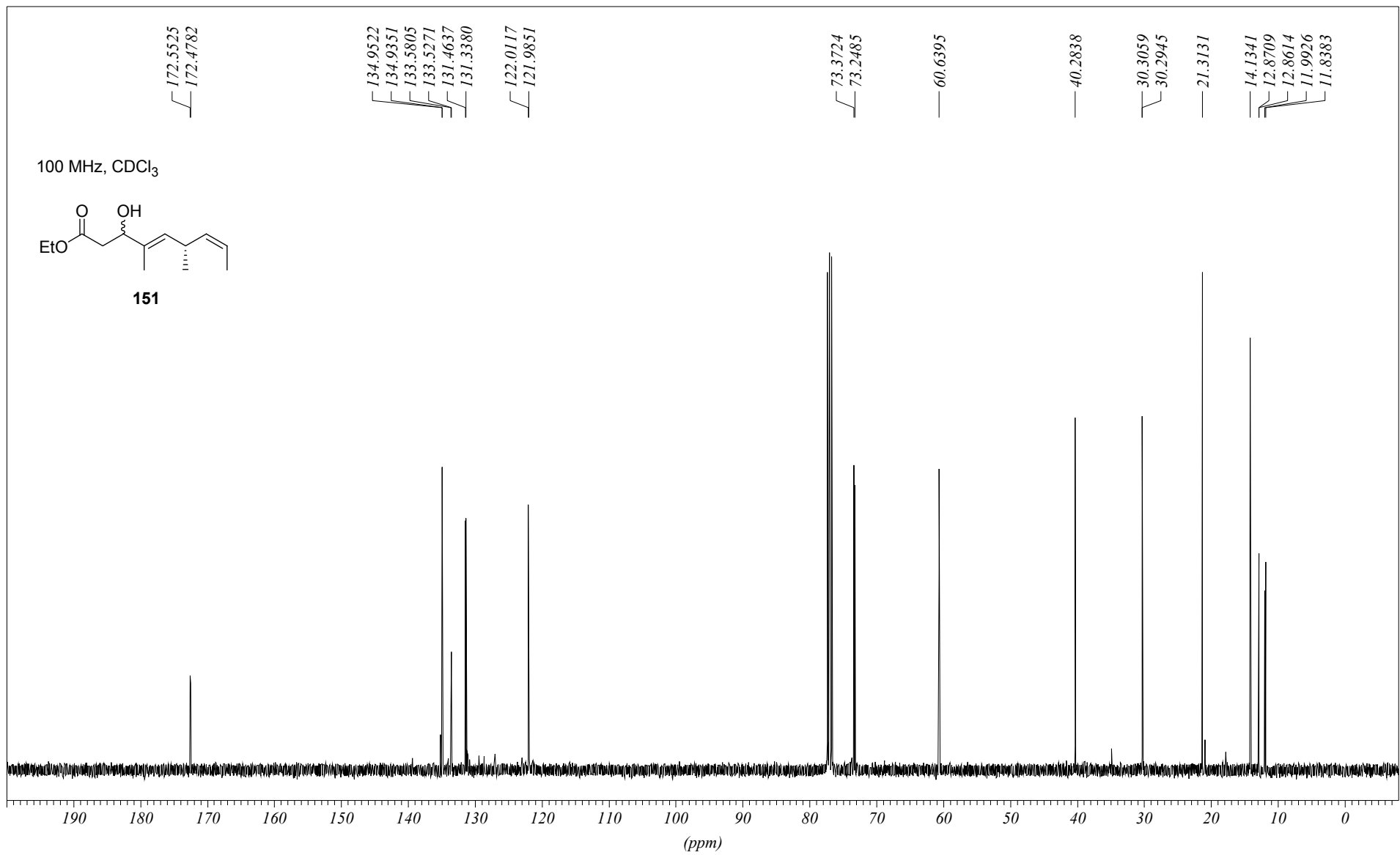


400 MHz, CDCl₃

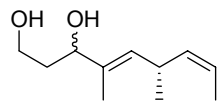


151

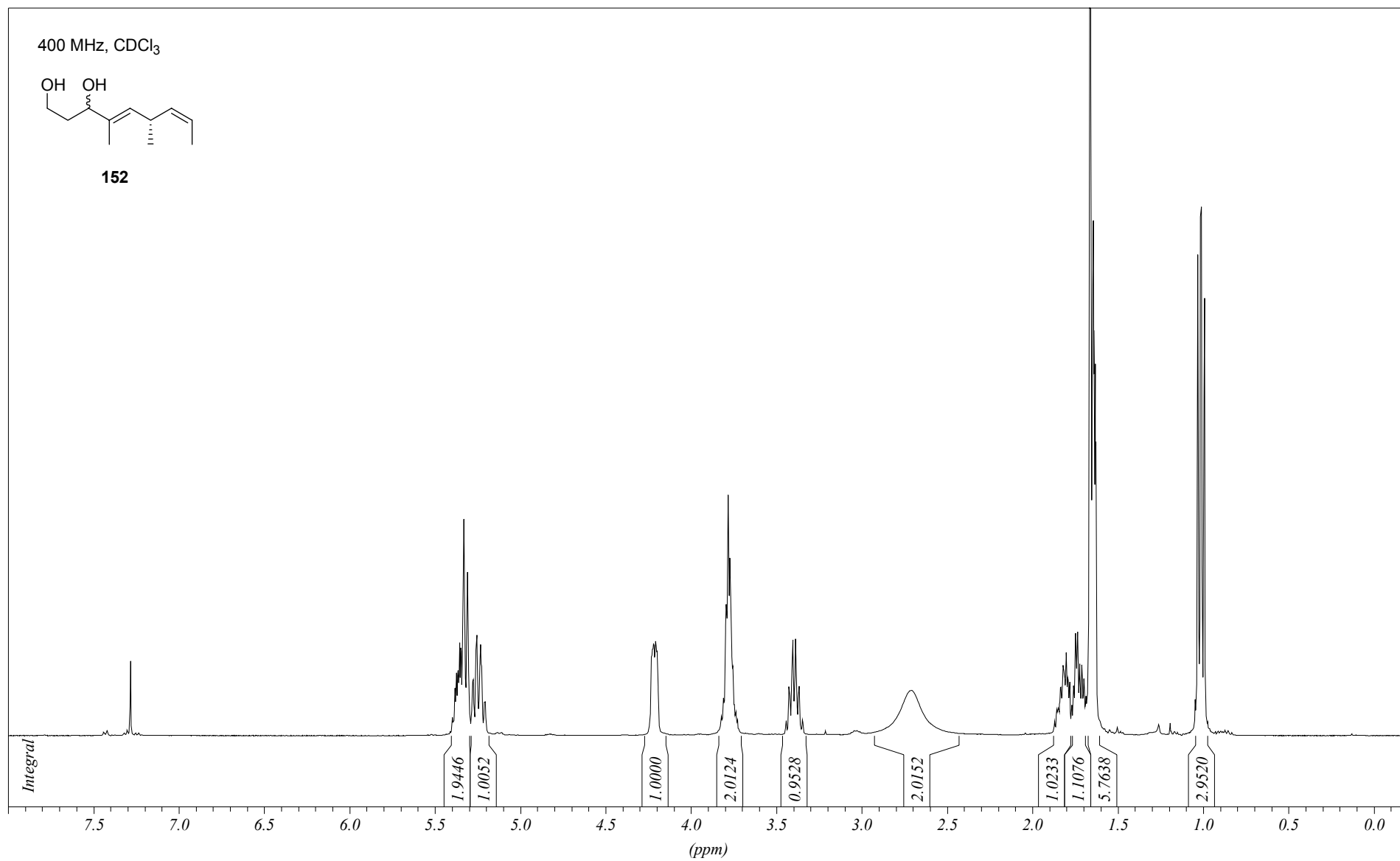




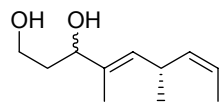
400 MHz, CDCl₃



152



100 MHz, CDCl₃



152

135.3085
135.0837
135.0589
130.6730
130.6559
121.9851
121.9393

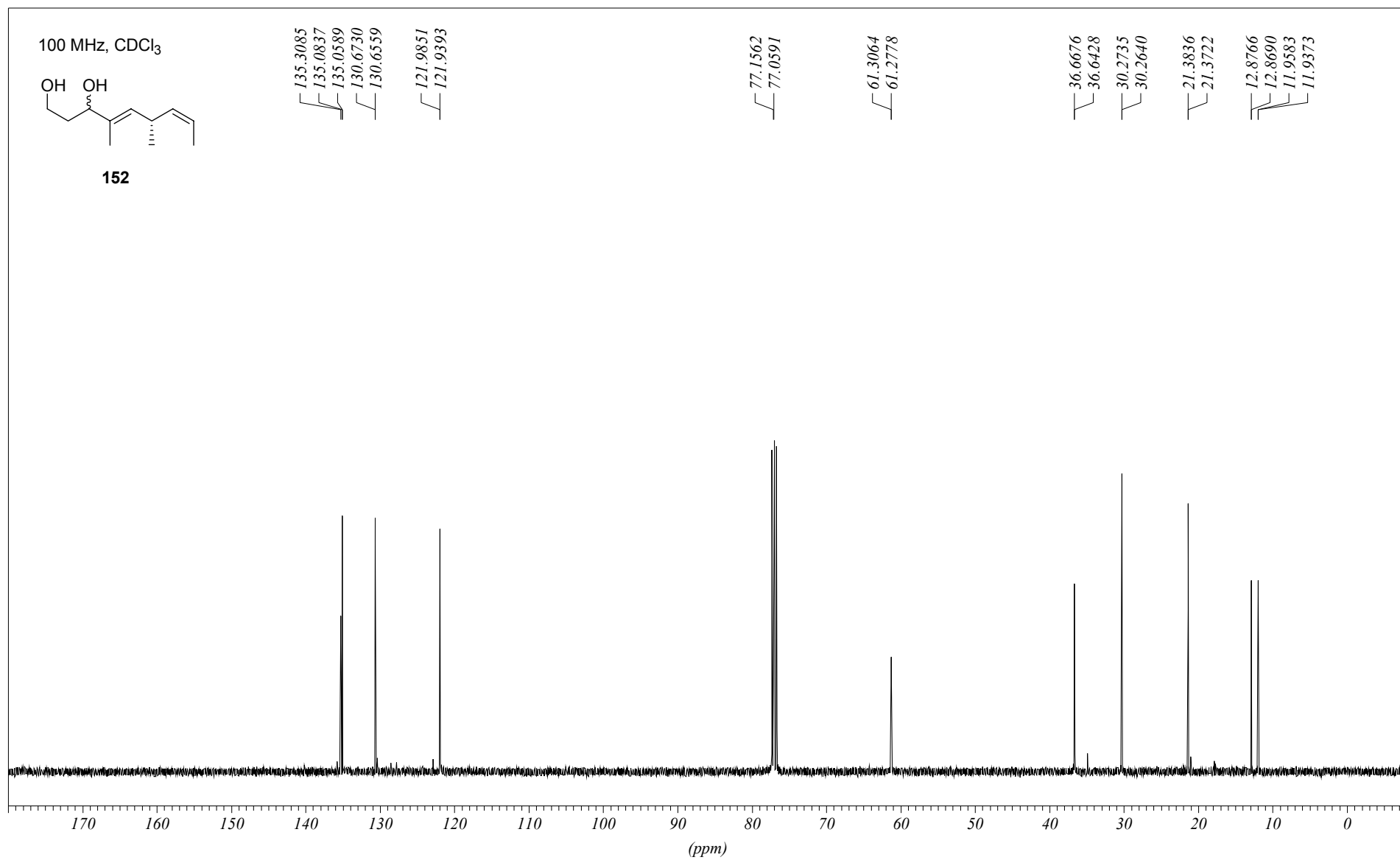
77.1562
77.0591

61.3064
61.2778

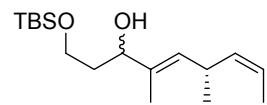
36.6676
36.6428
30.2735
30.2640

21.3836
21.3722

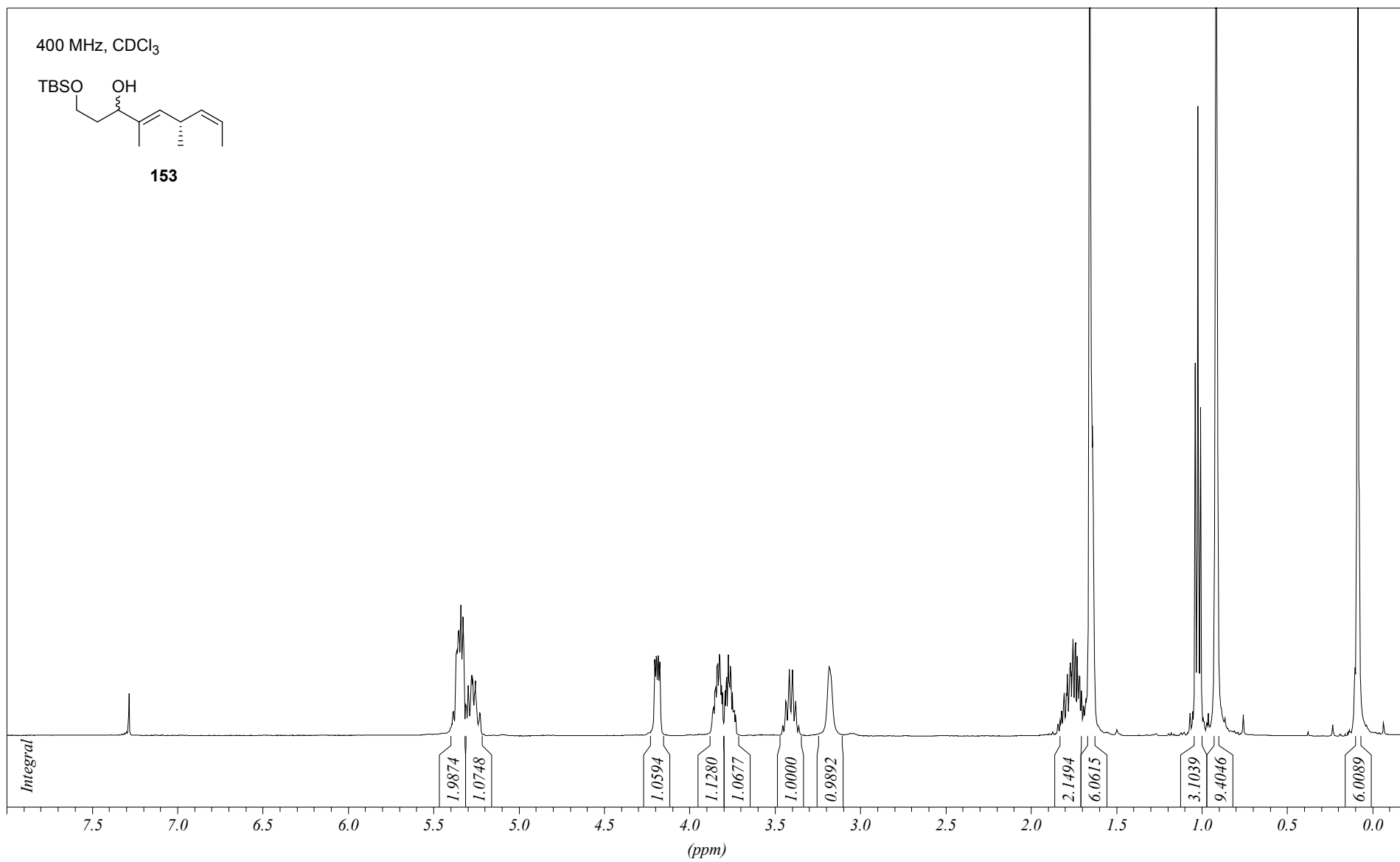
12.8766
12.8690
11.9583
11.9373

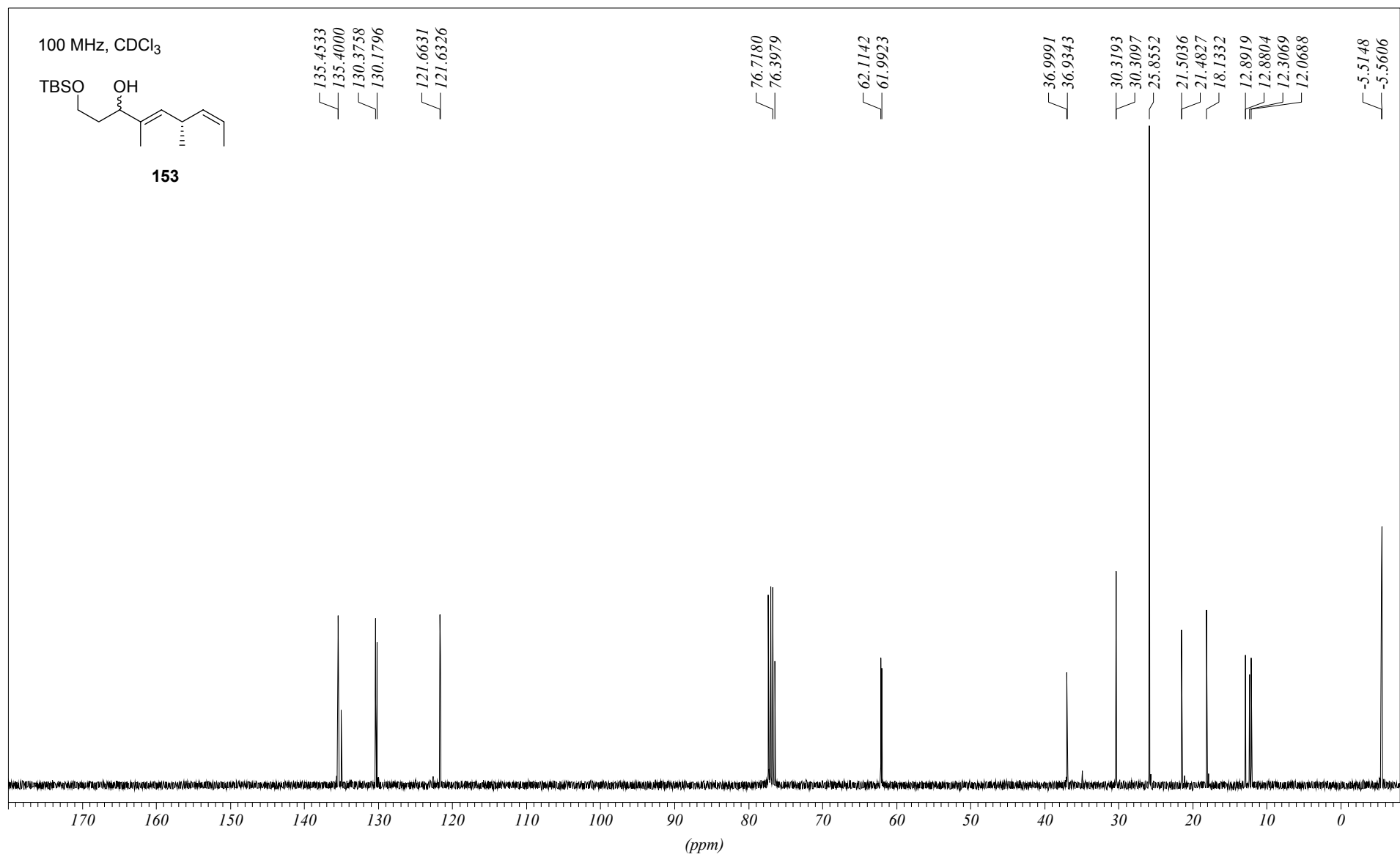


400 MHz, CDCl₃

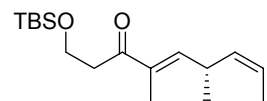


153

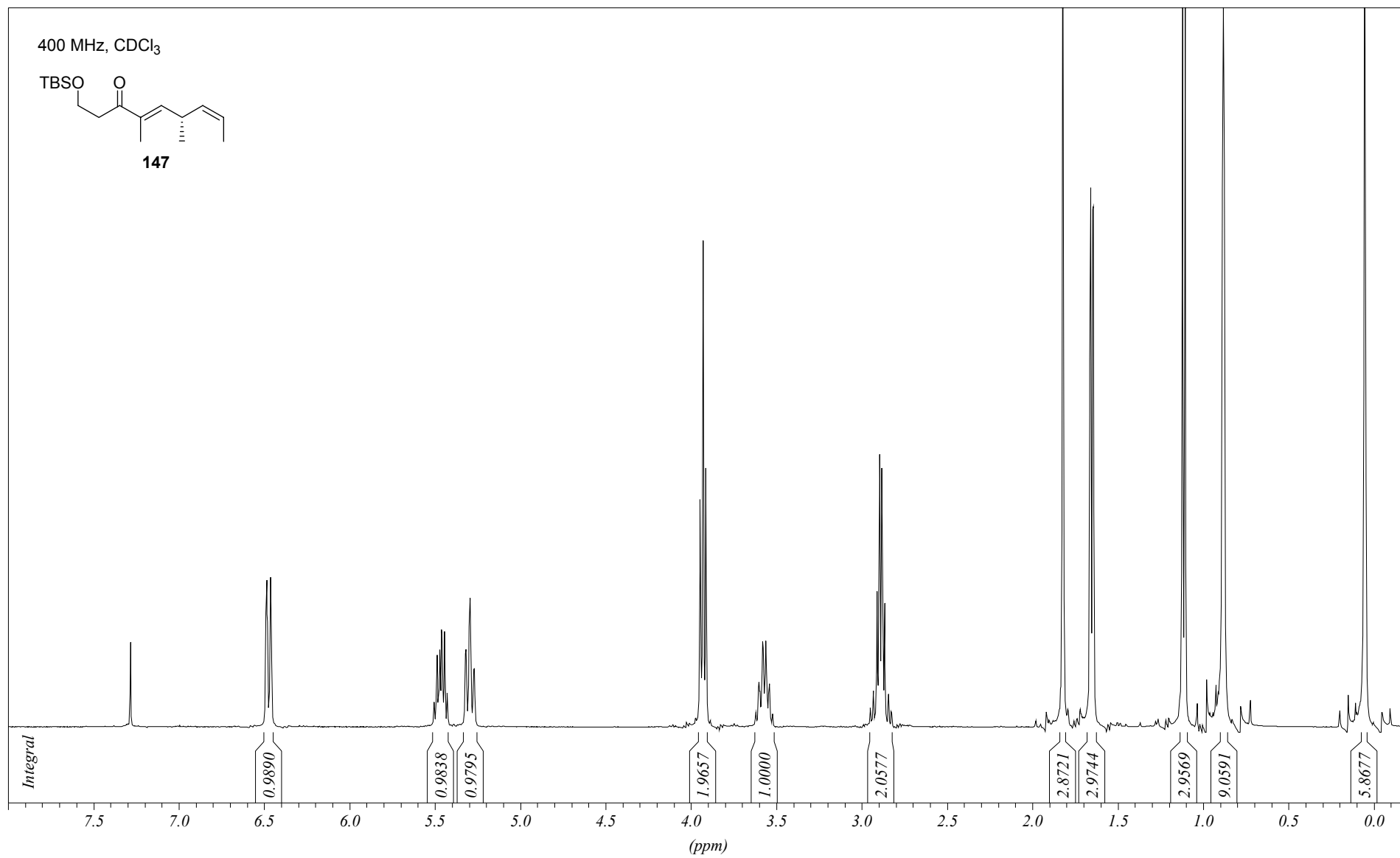


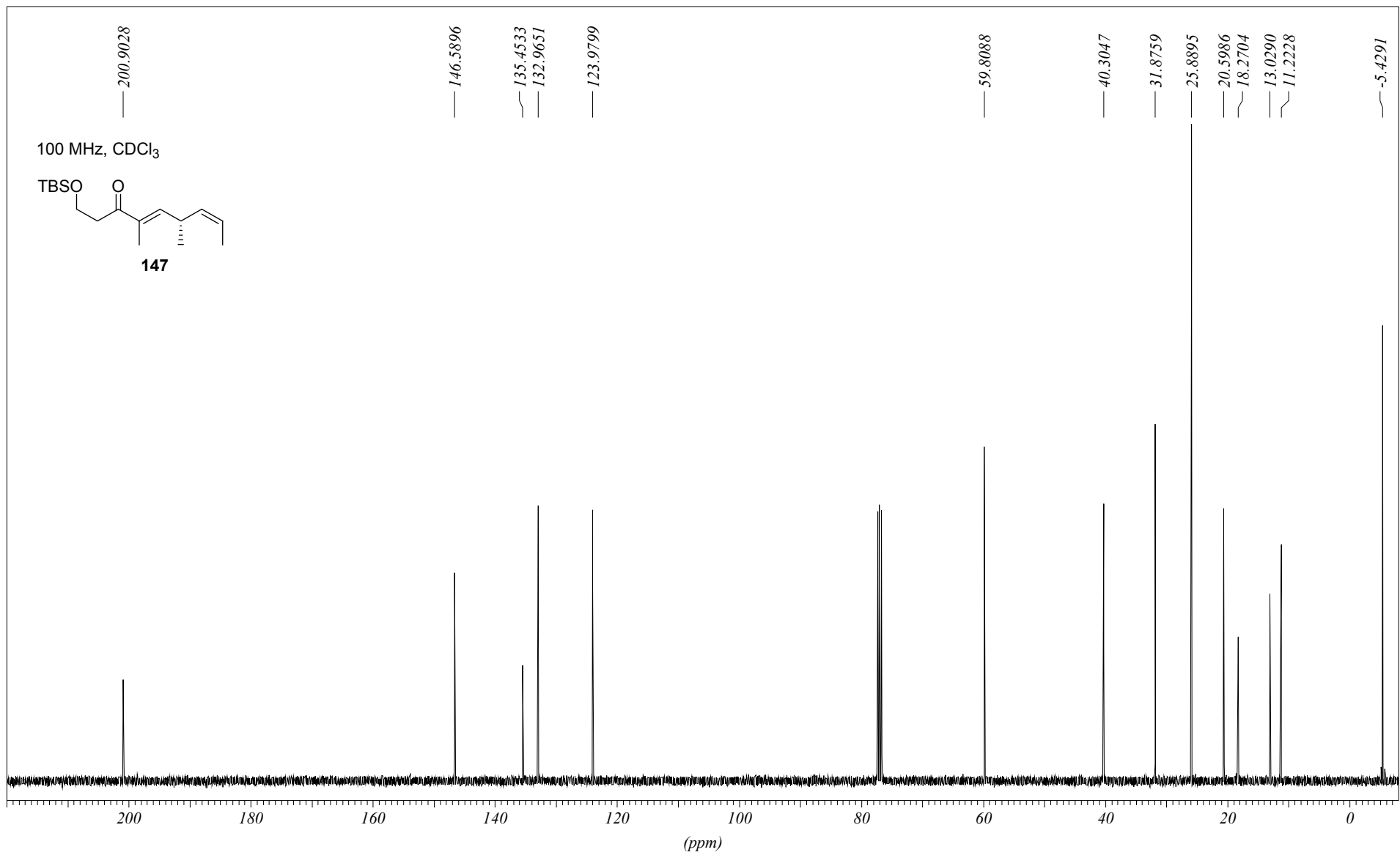


400 MHz, CDCl₃

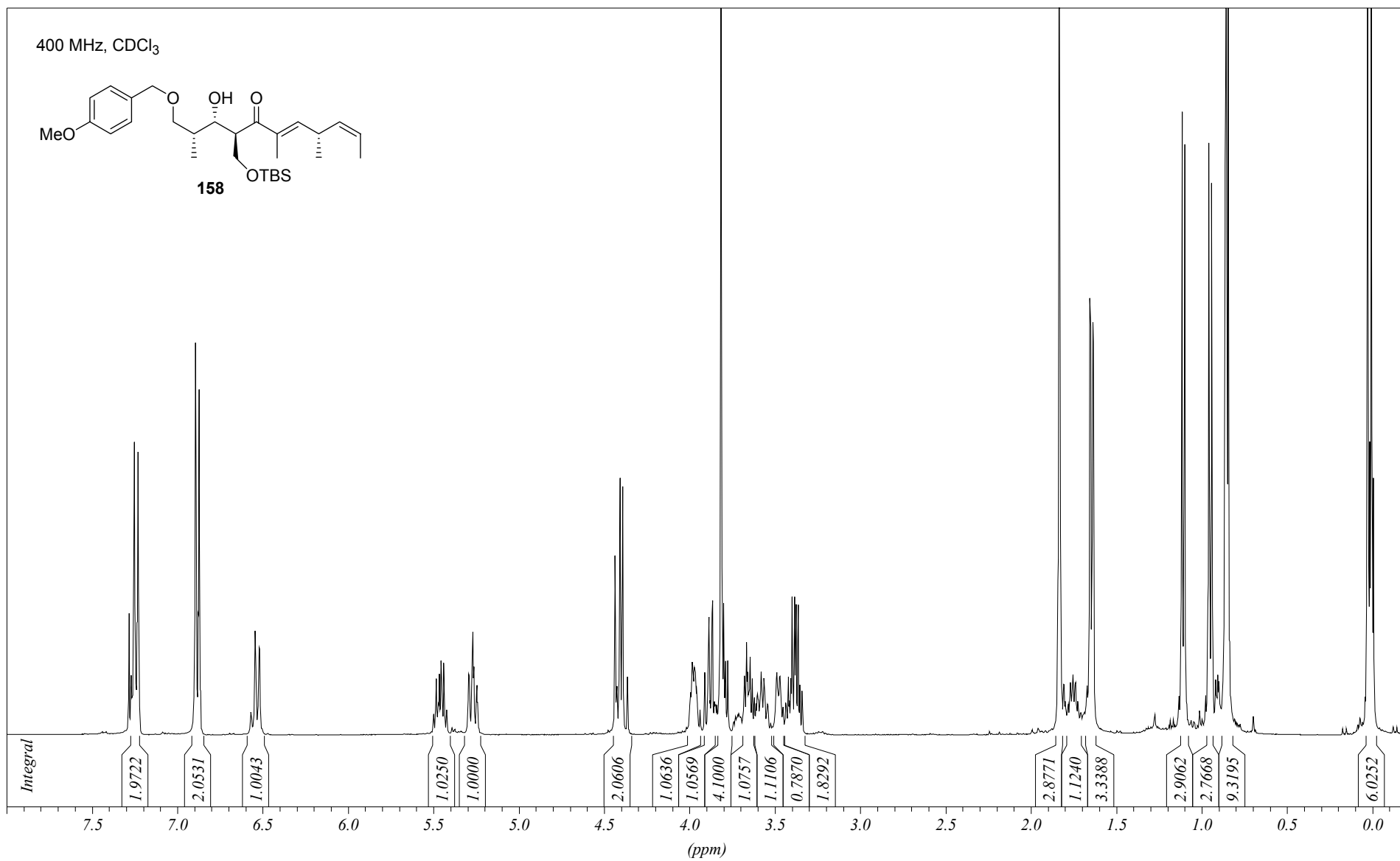
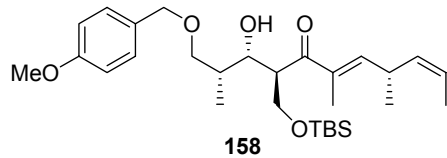


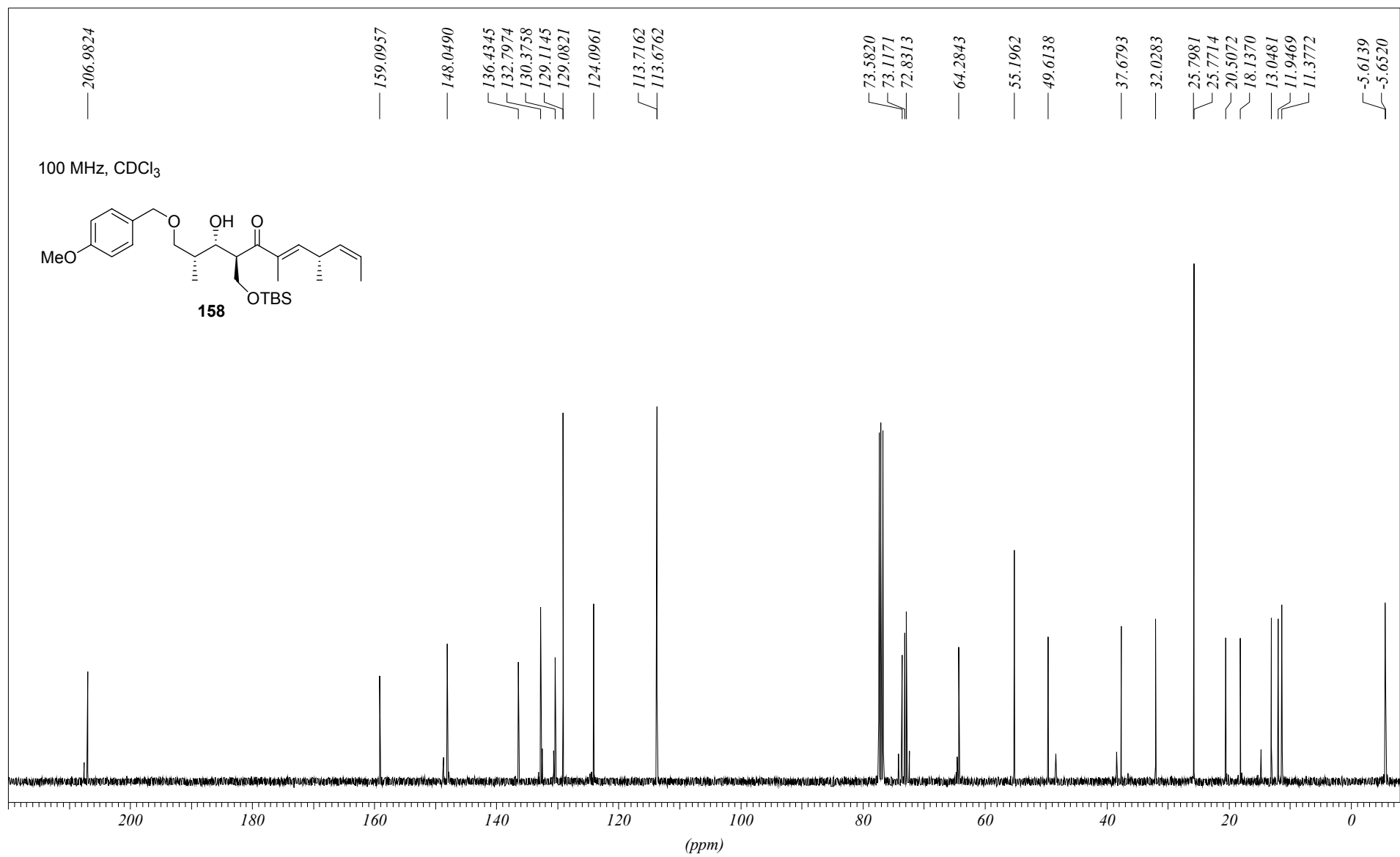
147



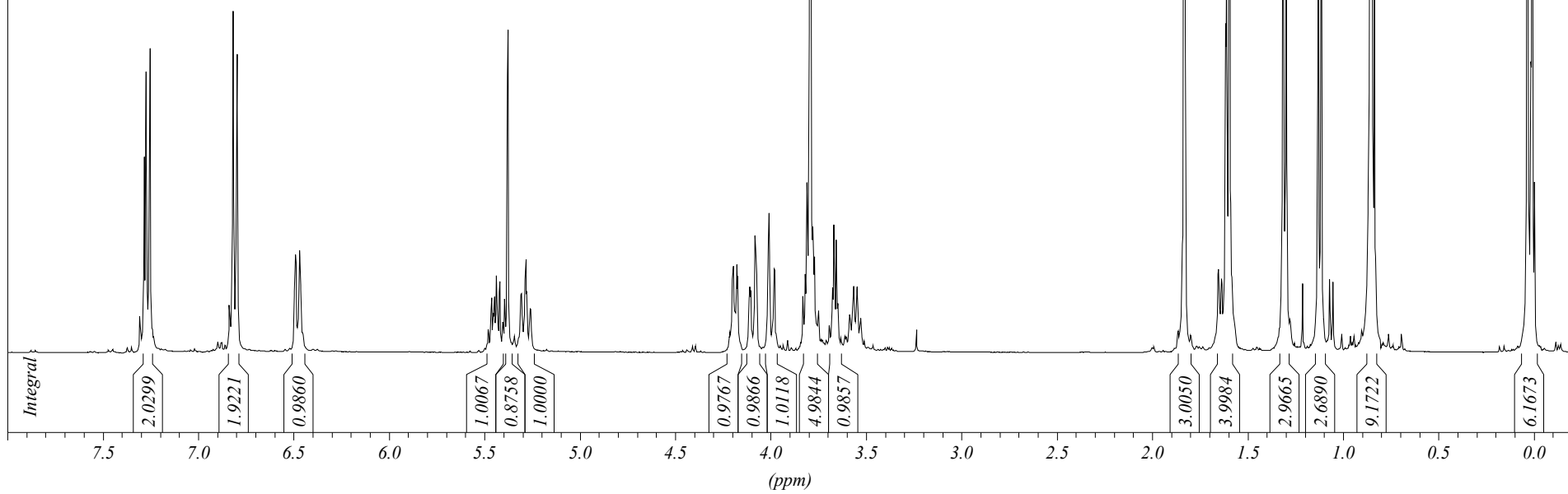
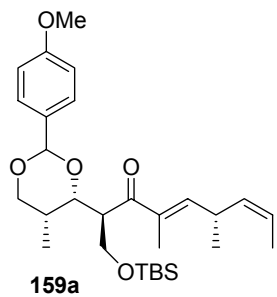


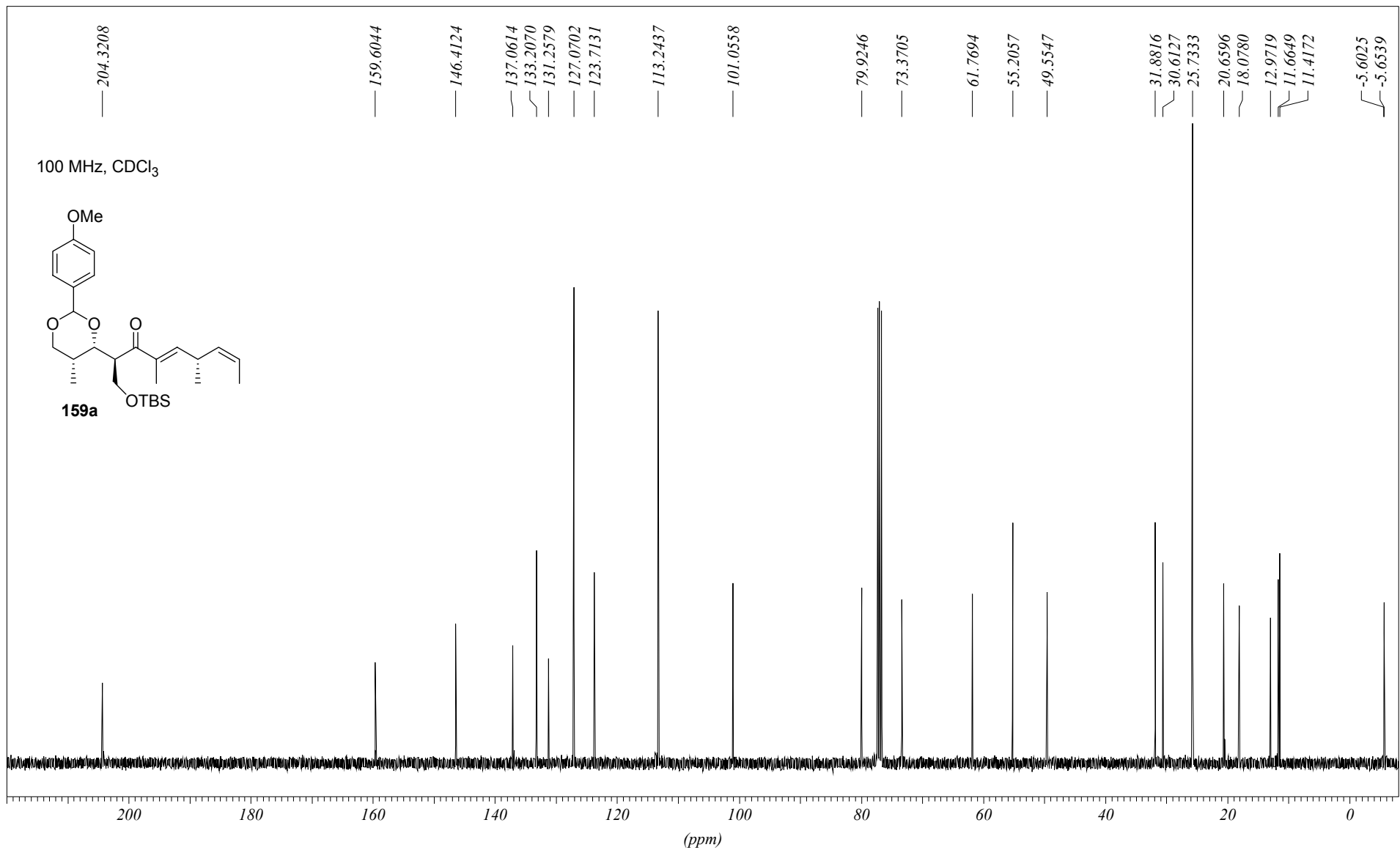
400 MHz, CDCl₃



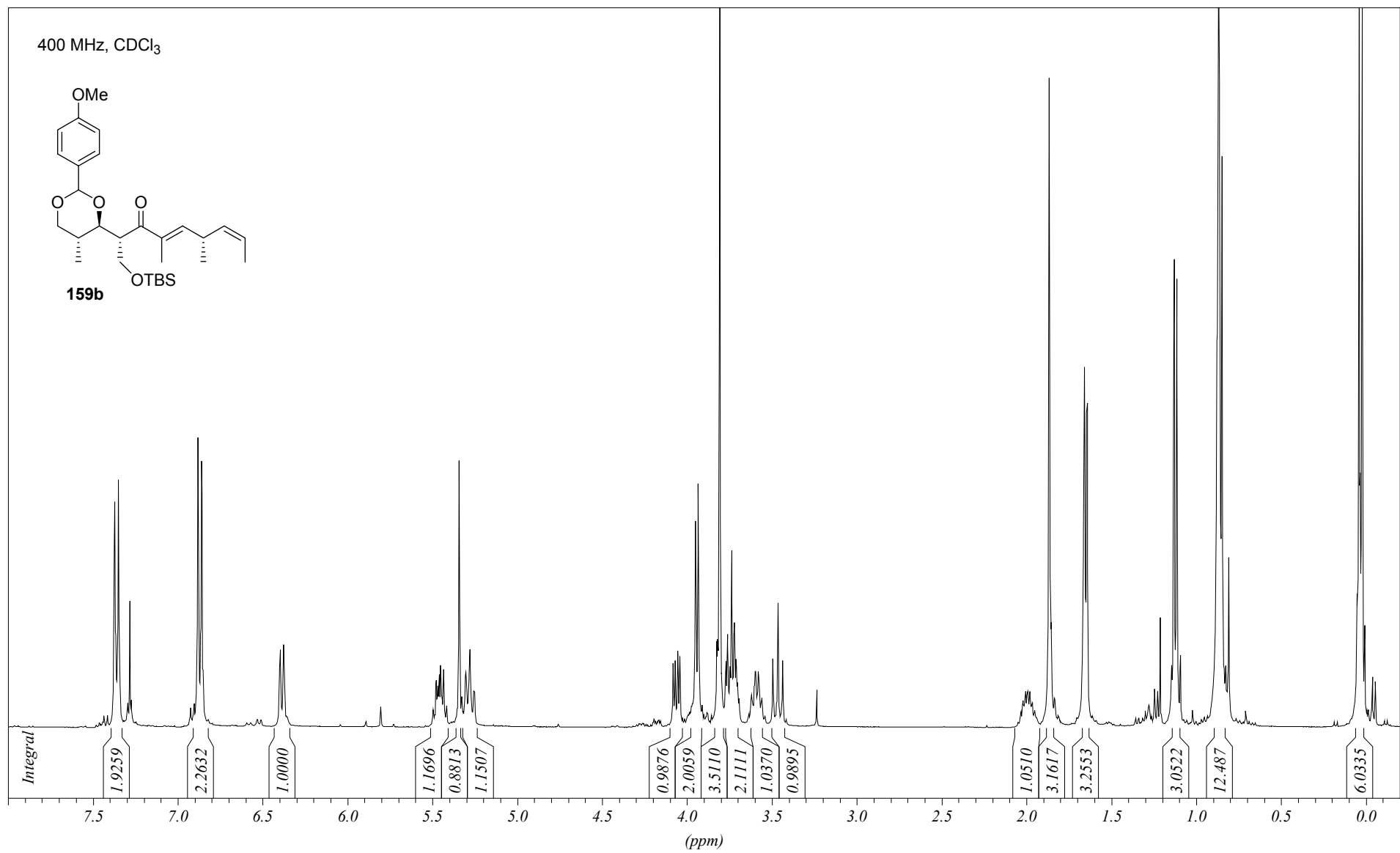
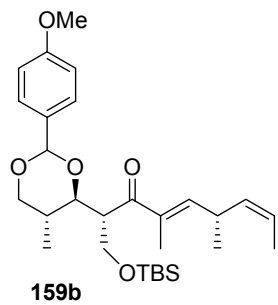


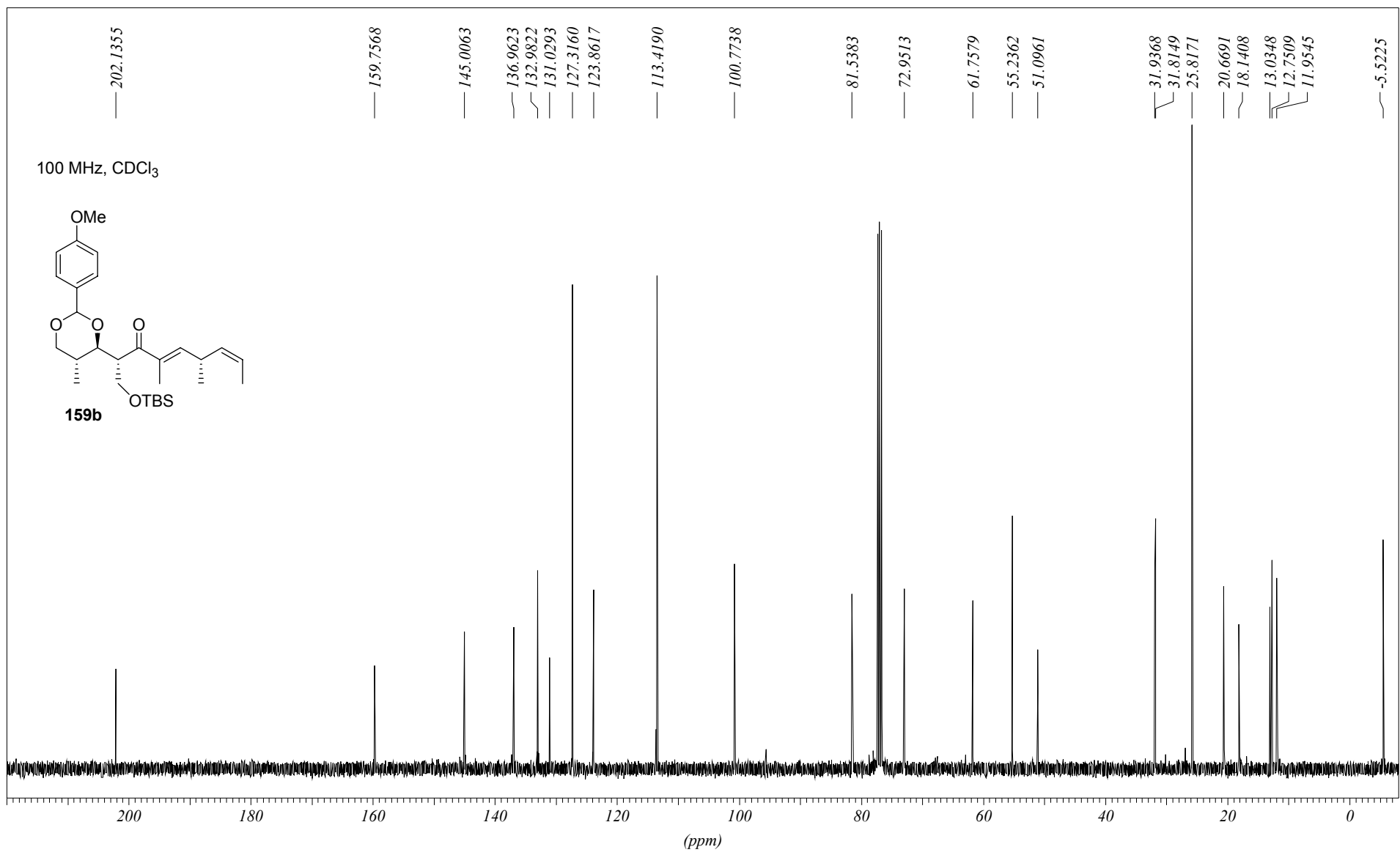
400 MHz, CDCl₃



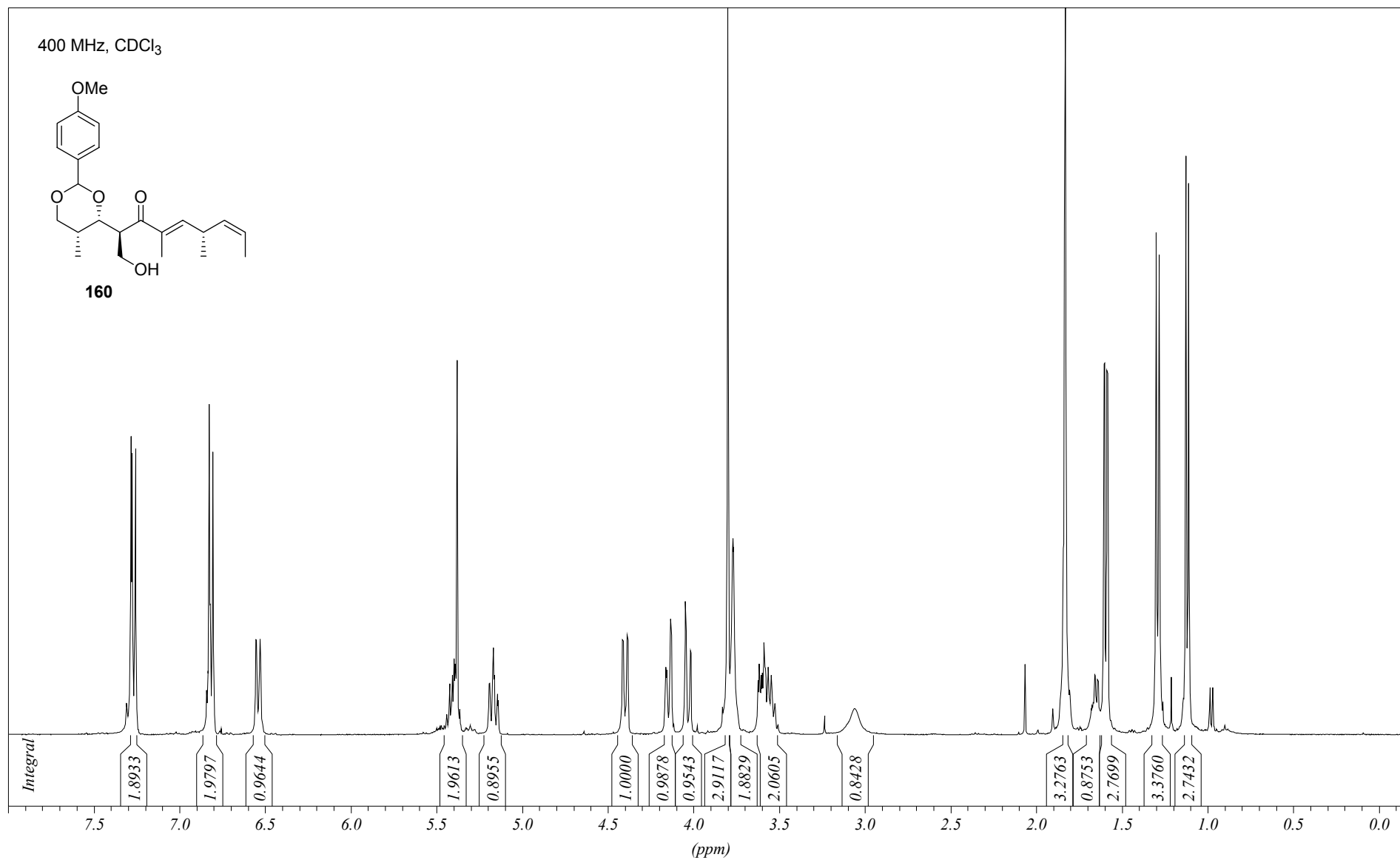
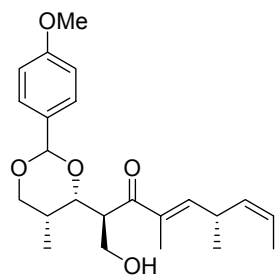


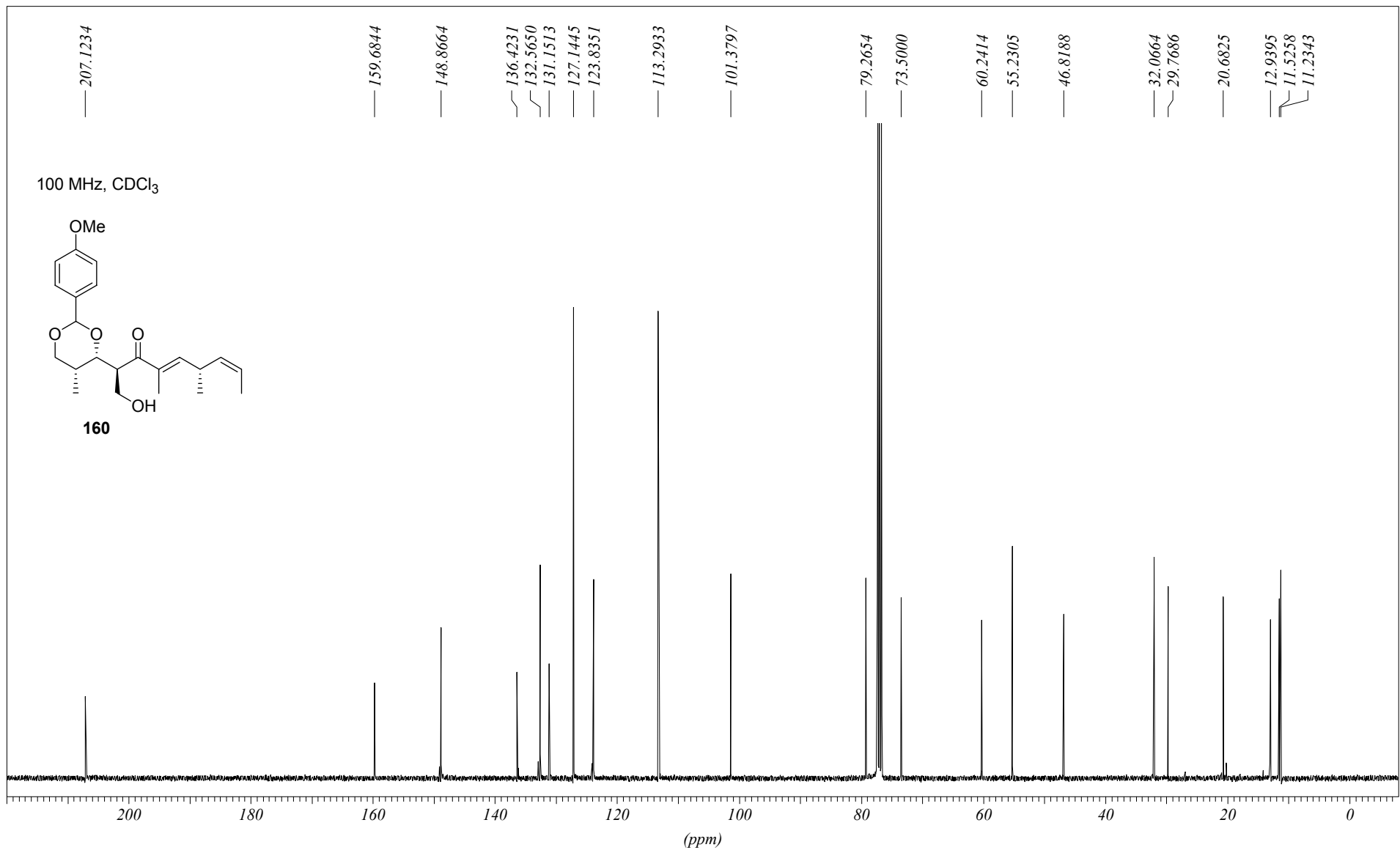
400 MHz, CDCl₃



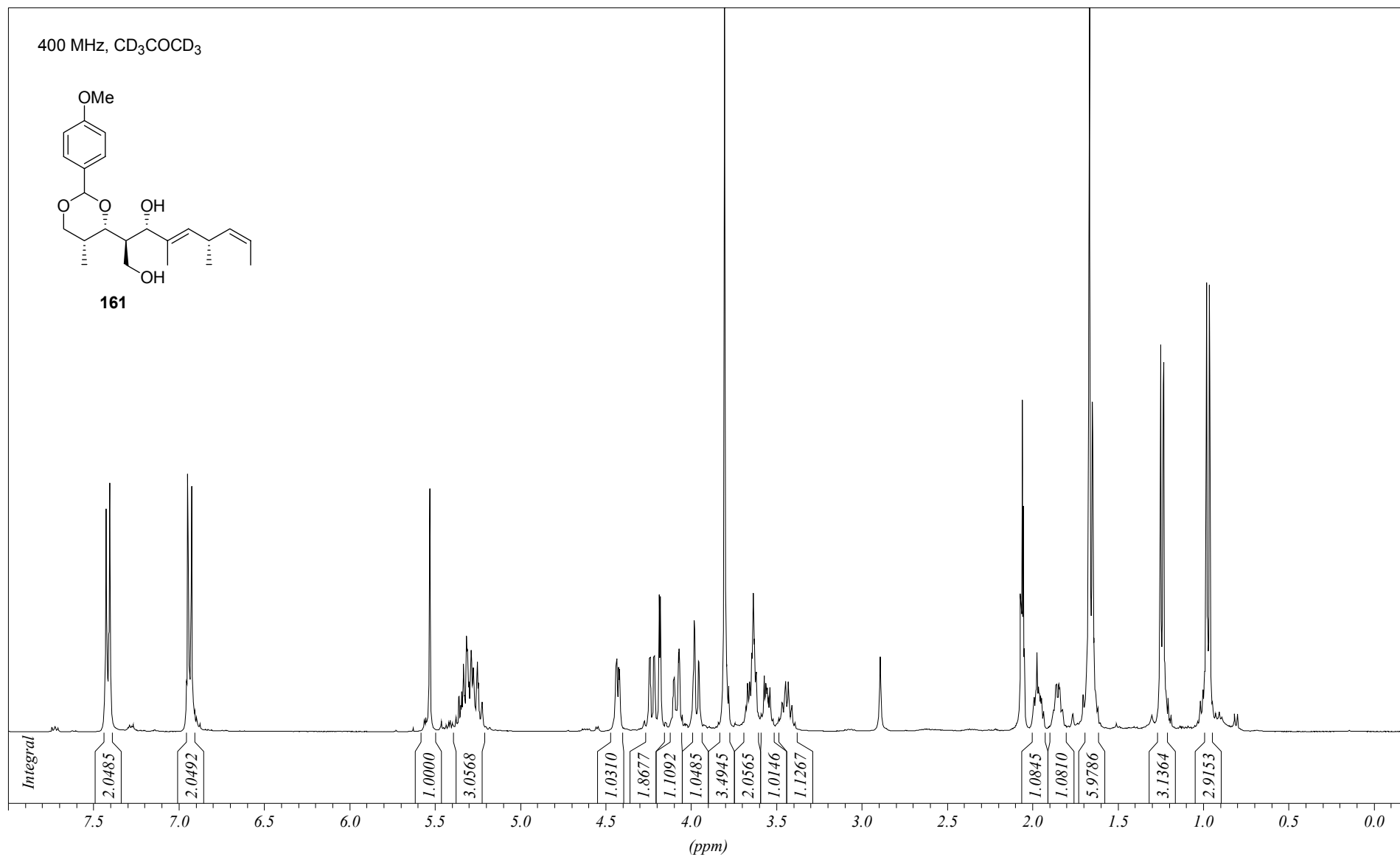
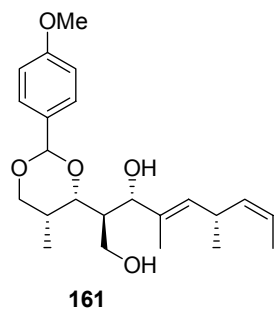


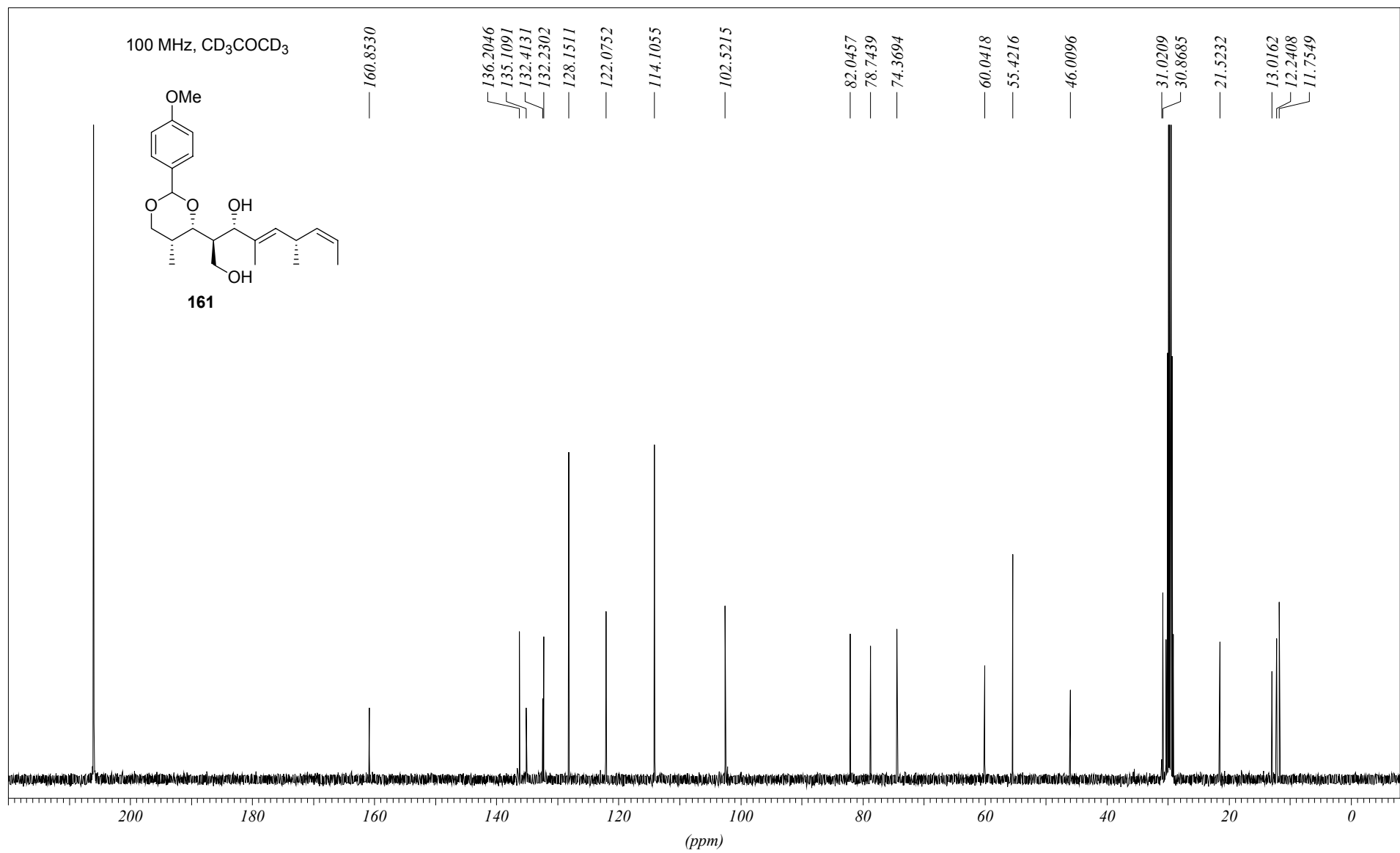
400 MHz, CDCl₃



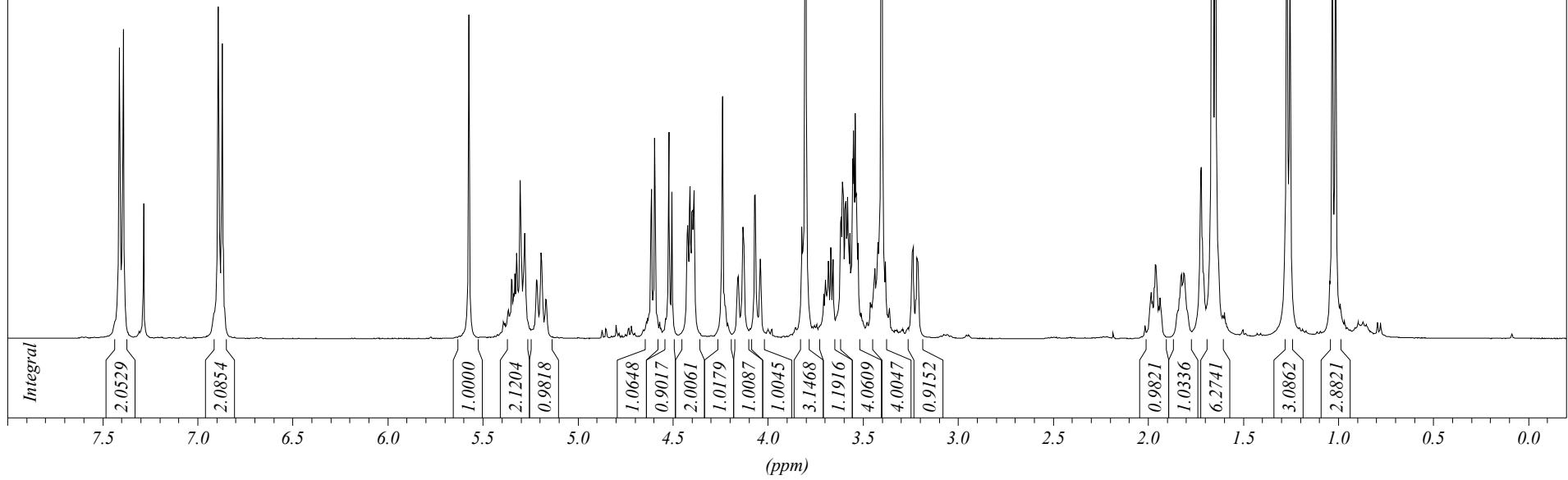
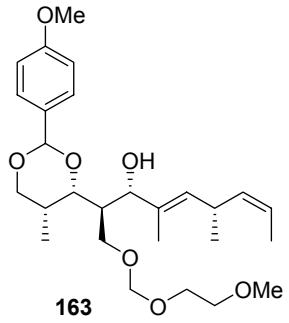


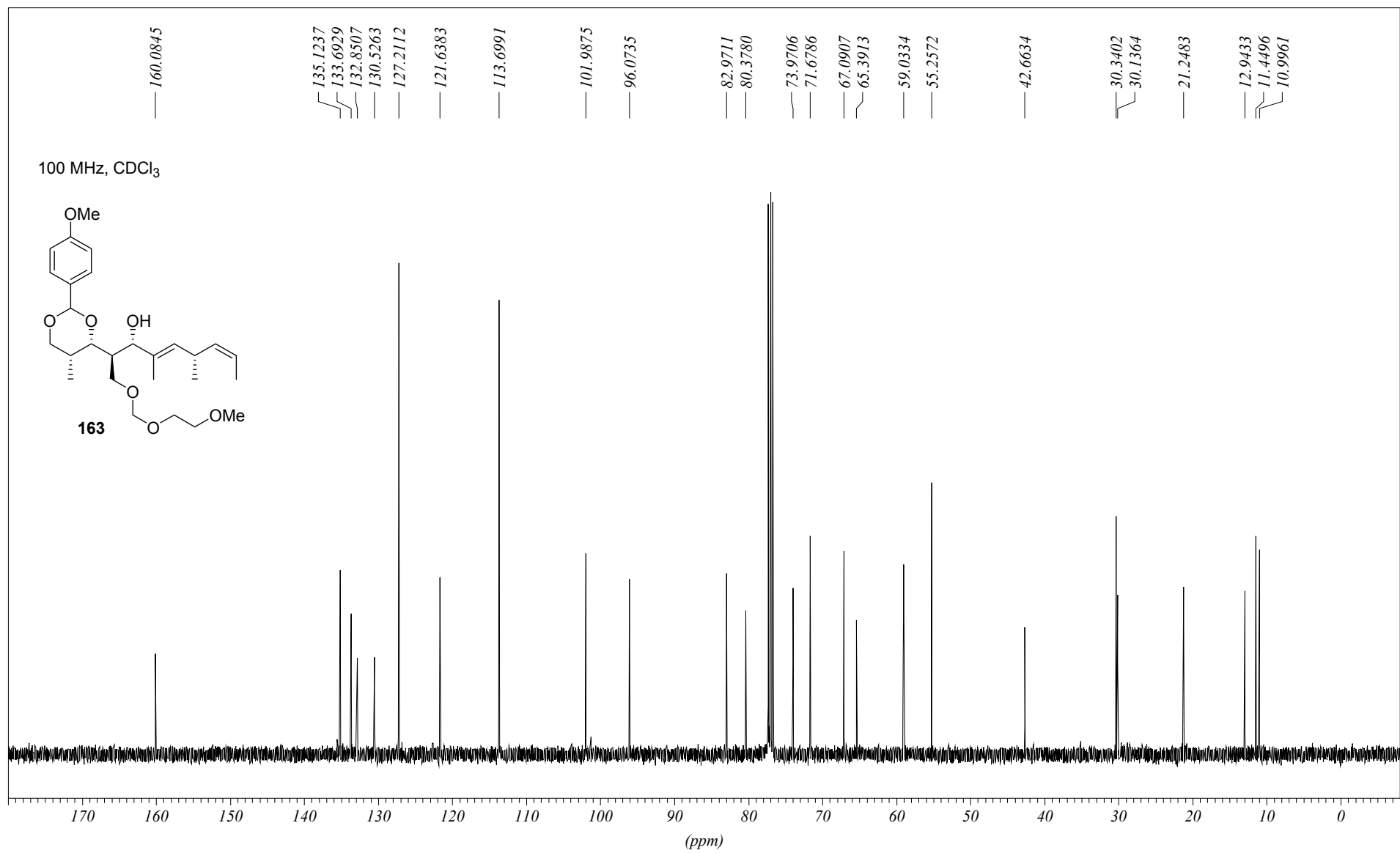
400 MHz, CD₃COCD₃



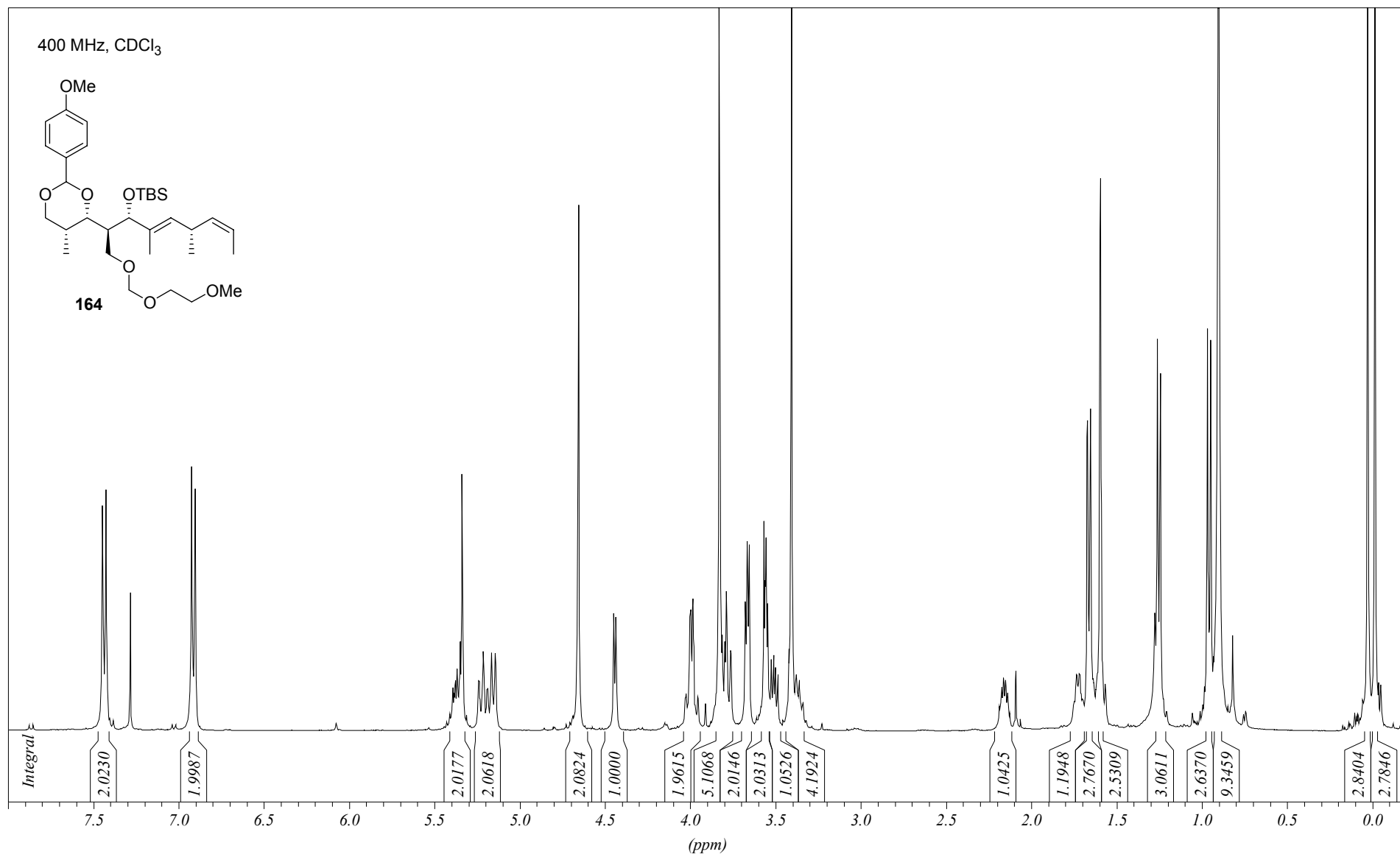
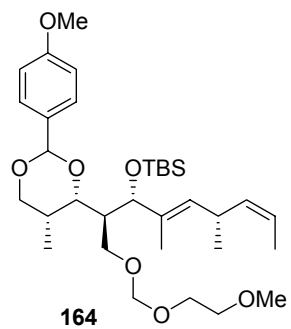


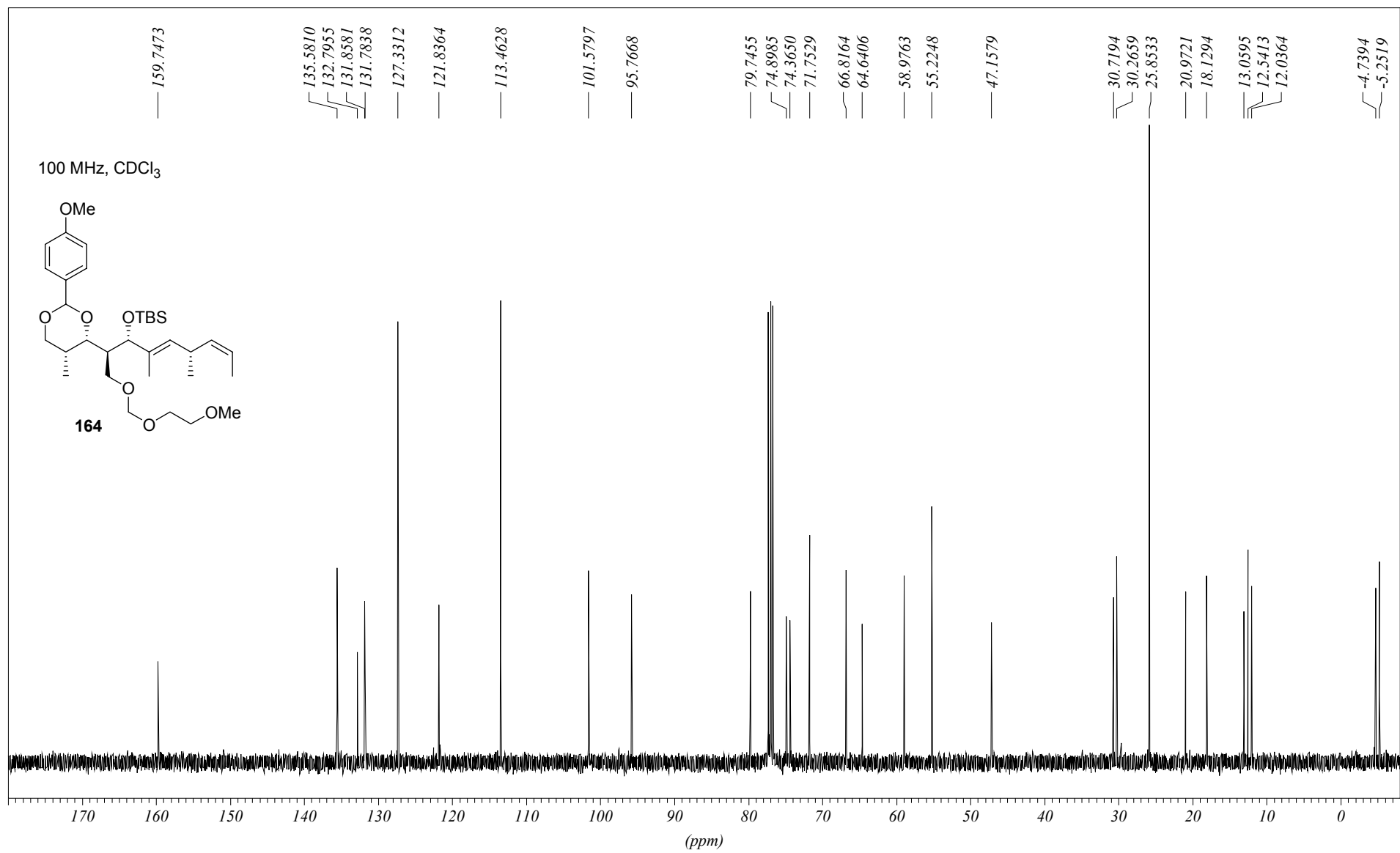
400 MHz, CDCl₃

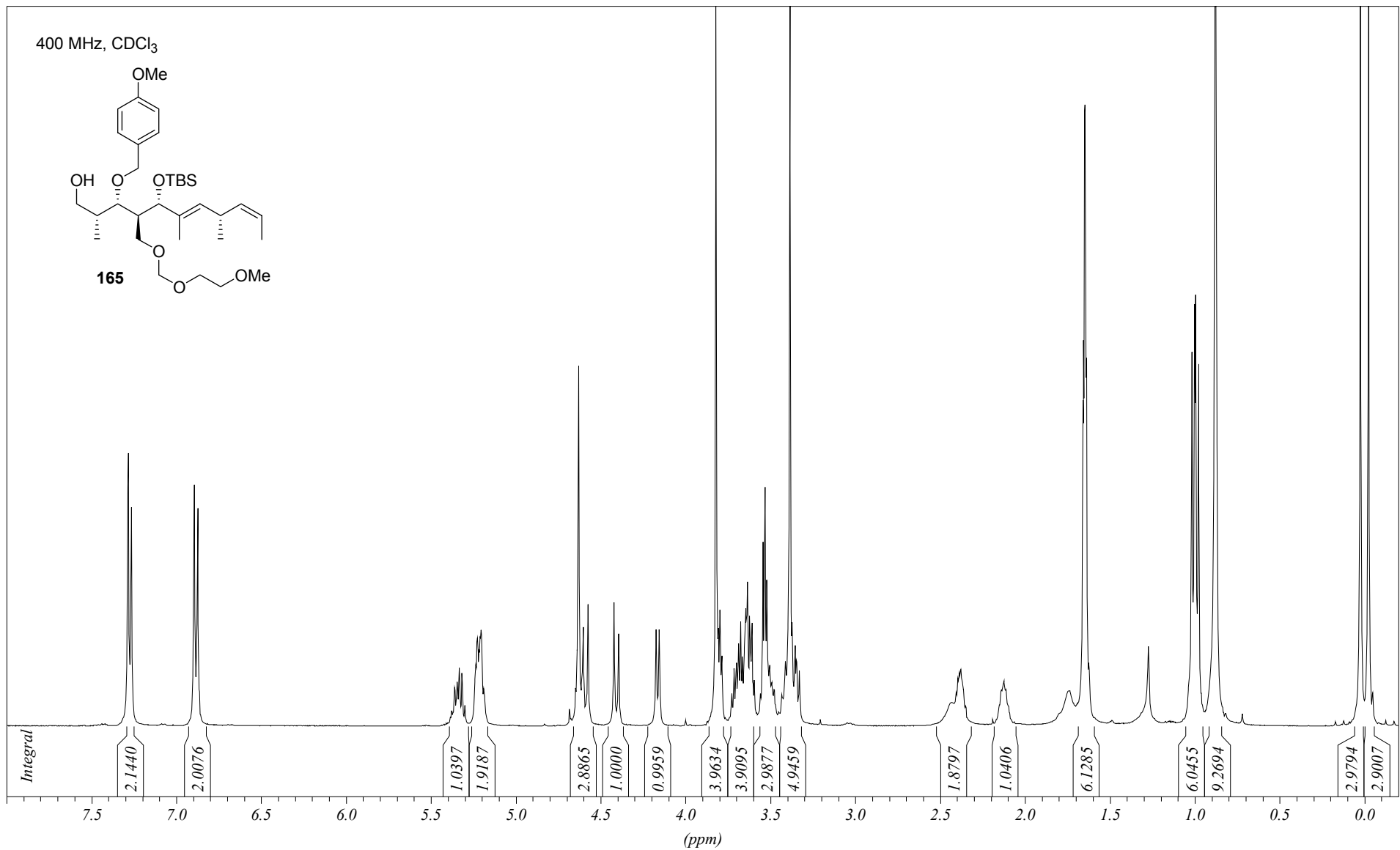


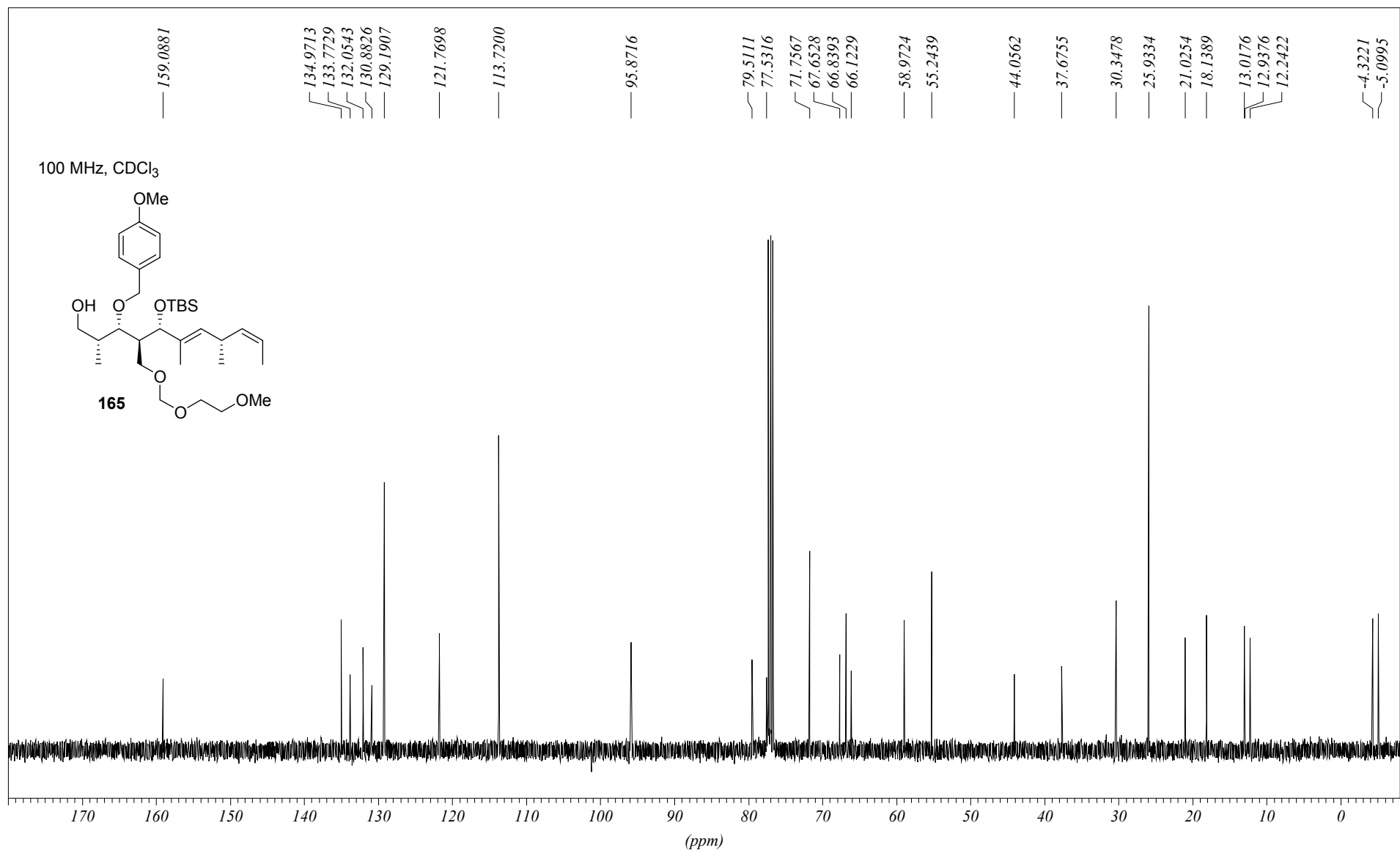


400 MHz, CDCl₃



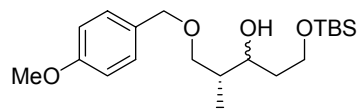




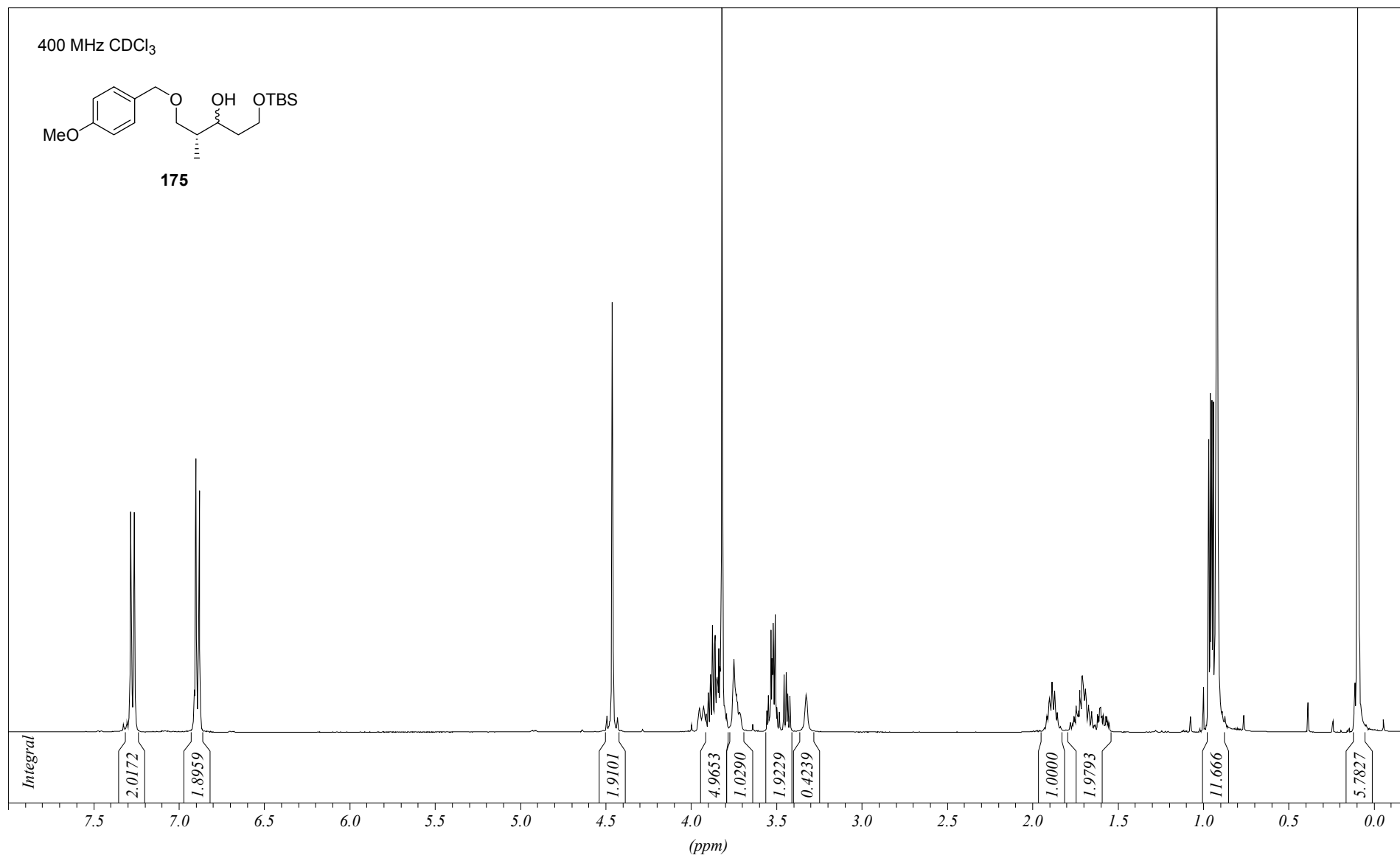


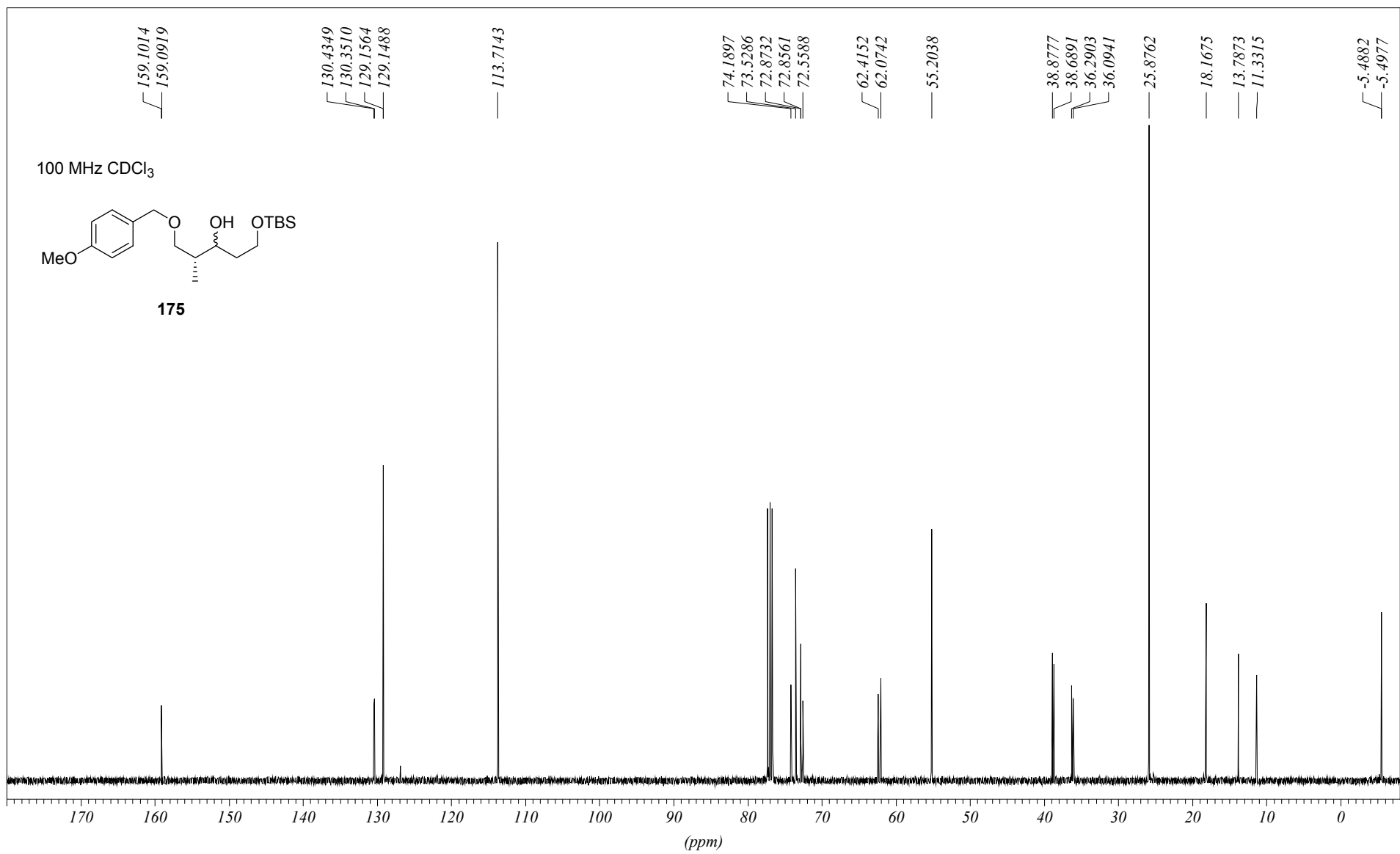
Abbildungen der NMR-Spektren für Kap. 10.5

400 MHz CDCl₃

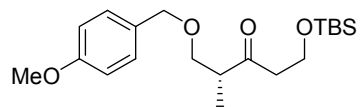


175

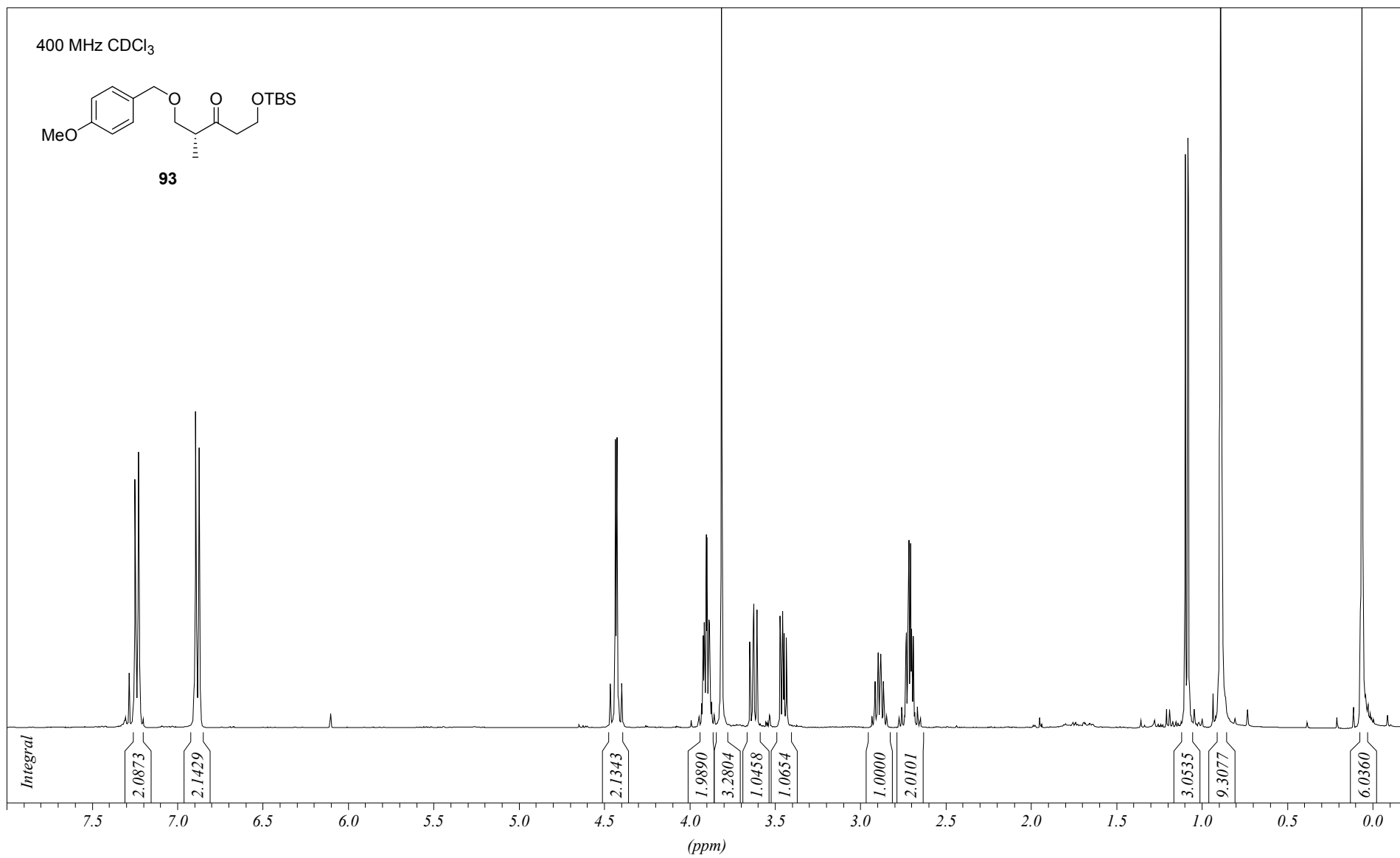


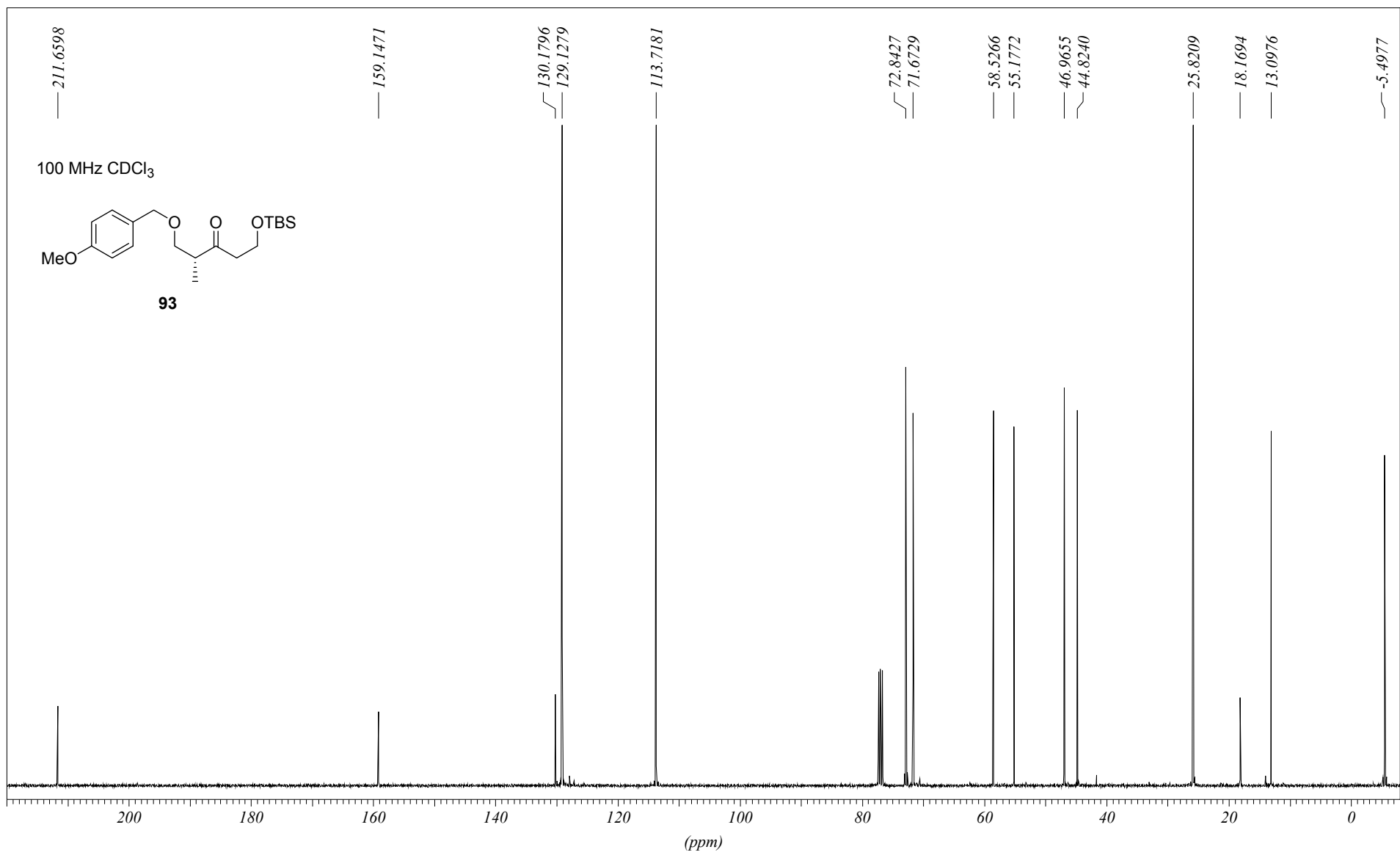


400 MHz CDCl₃

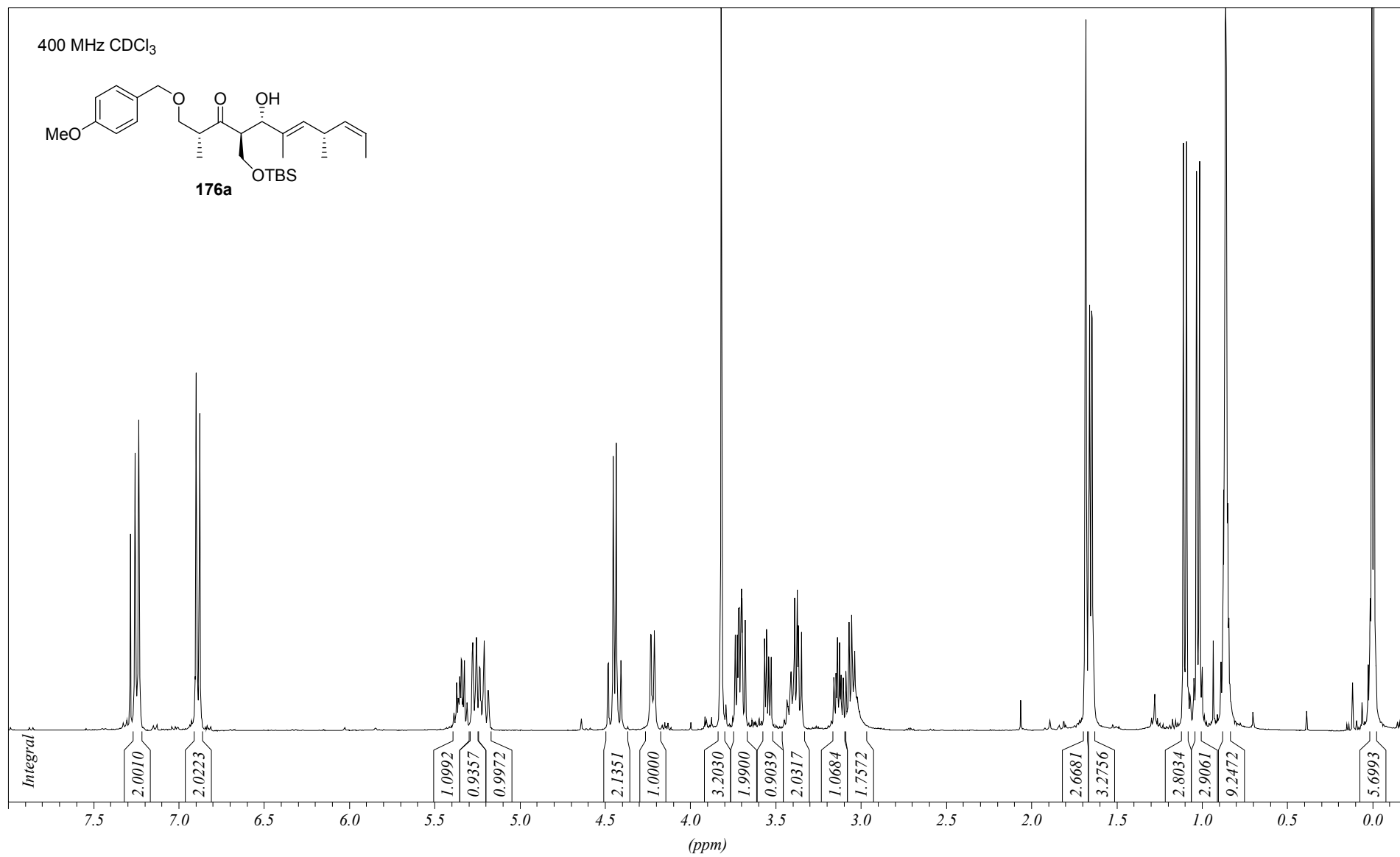
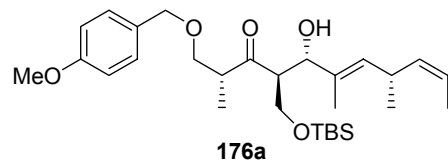


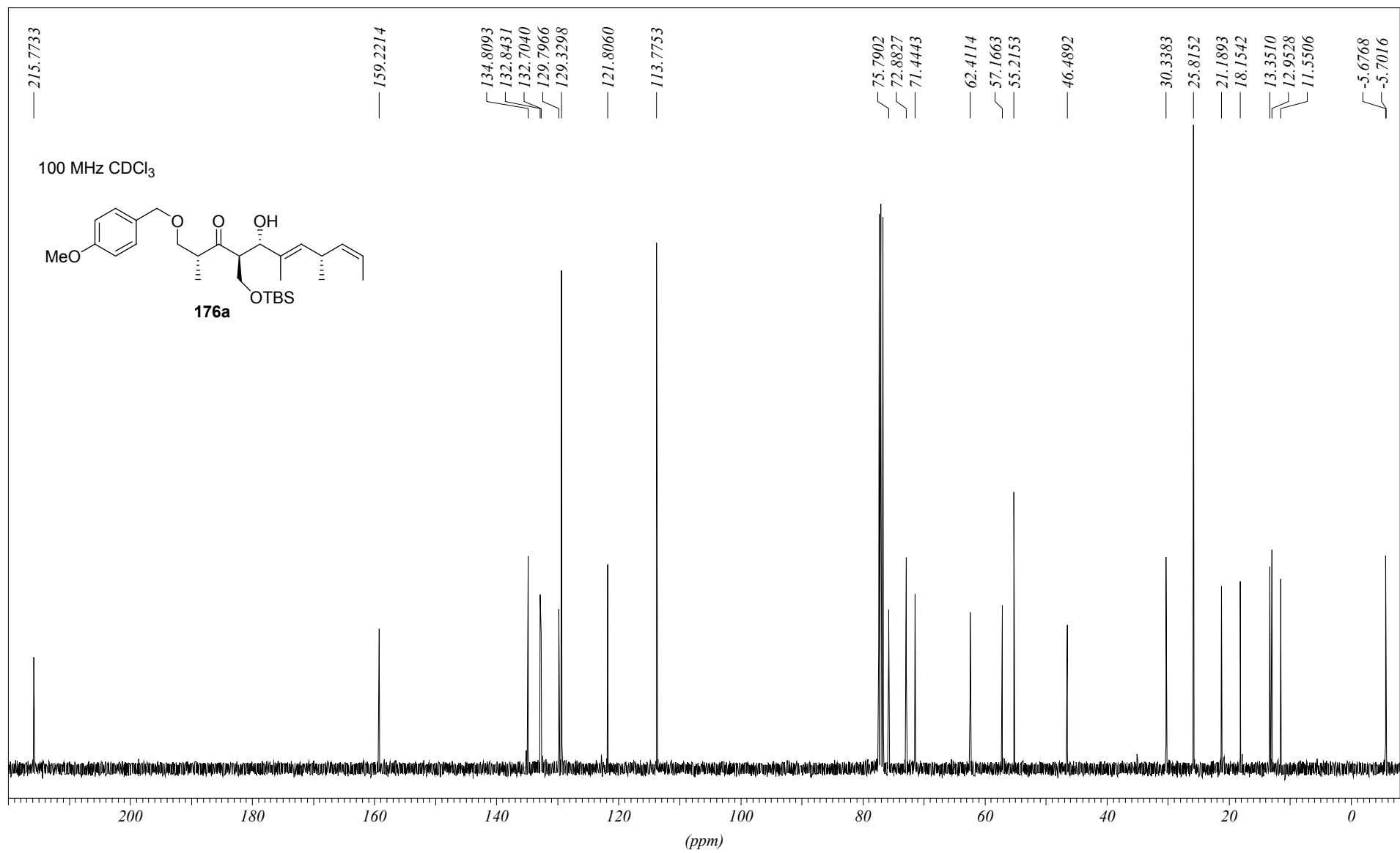
93



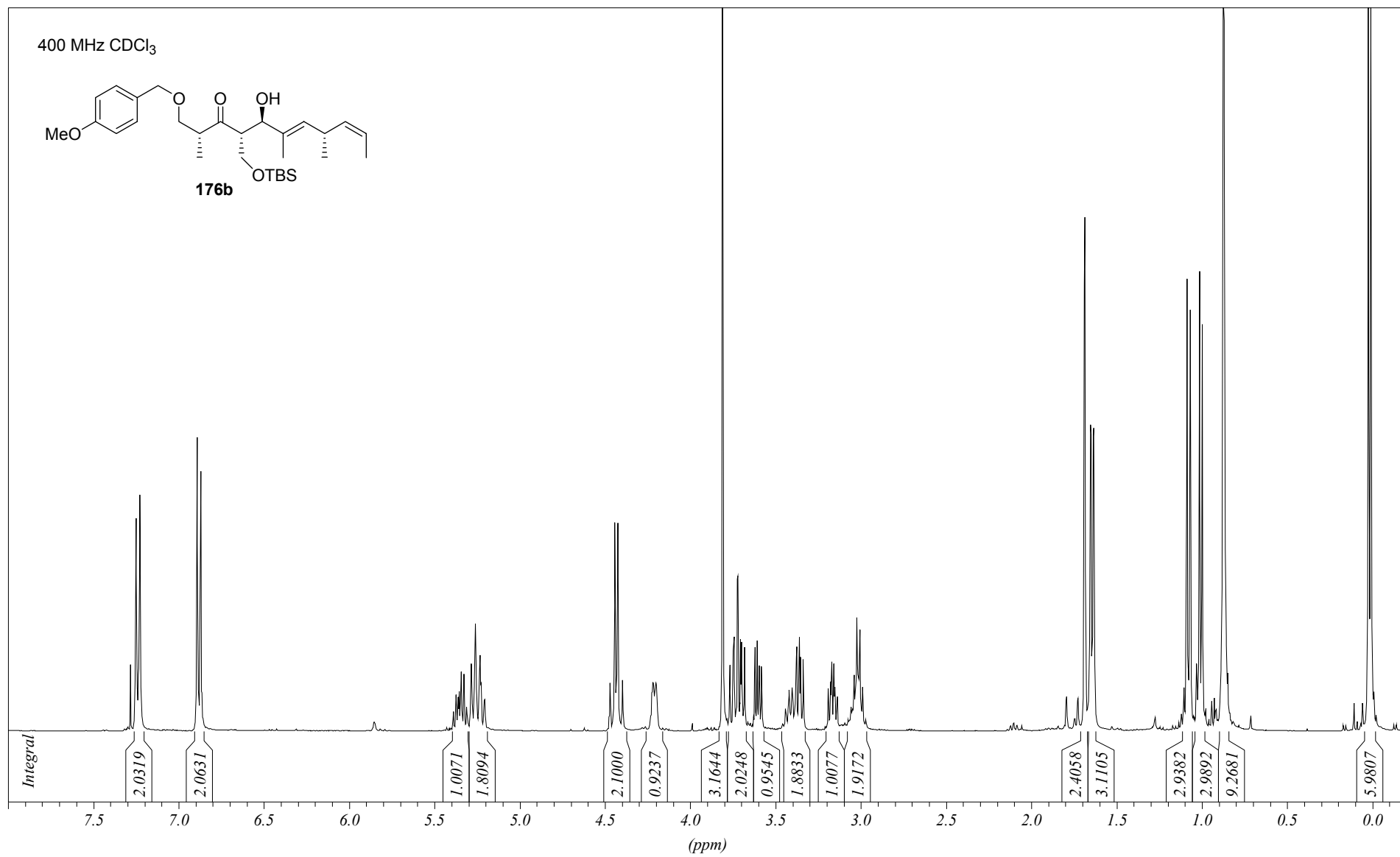
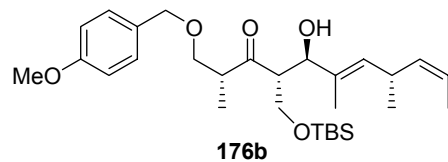


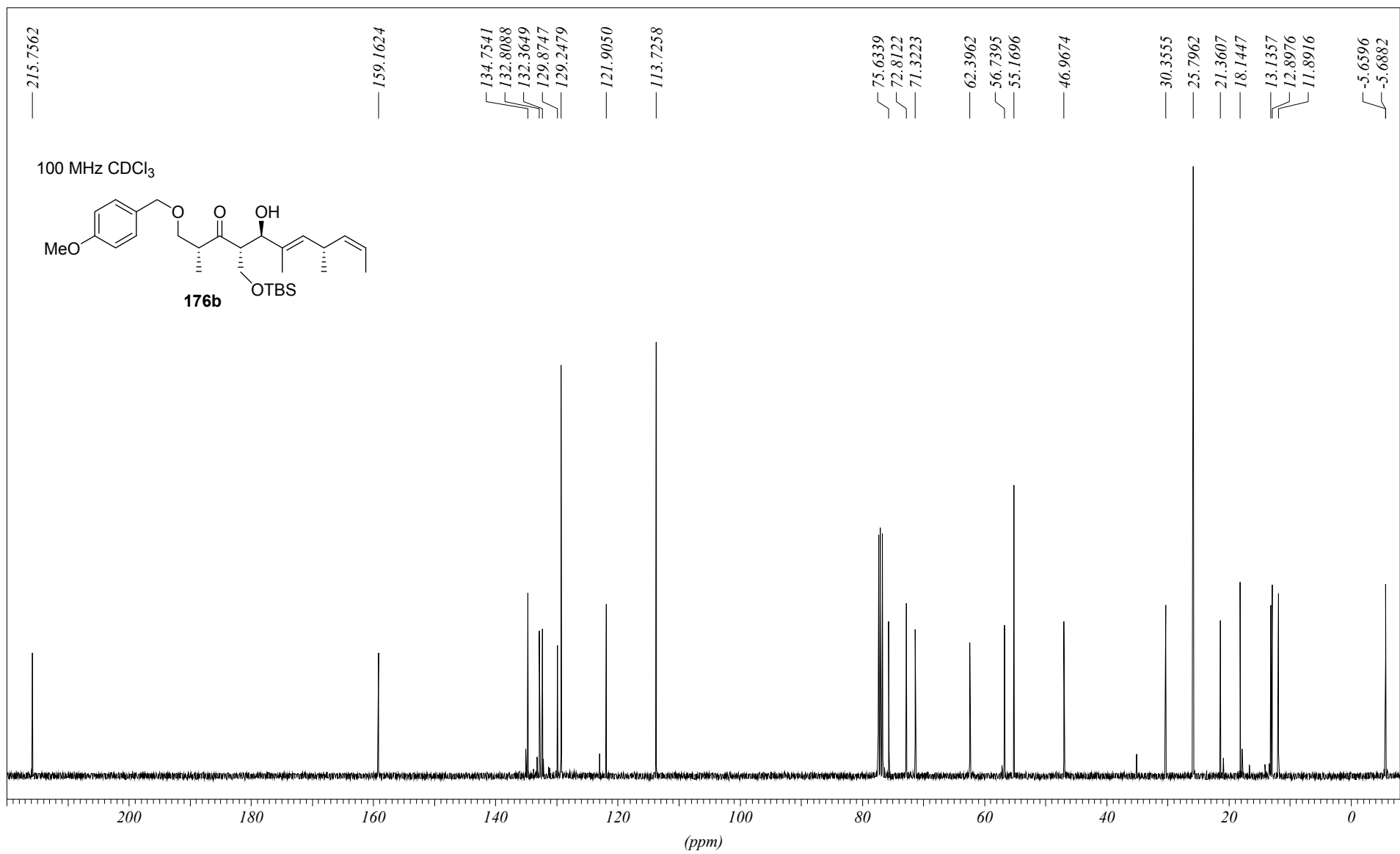
400 MHz CDCl₃

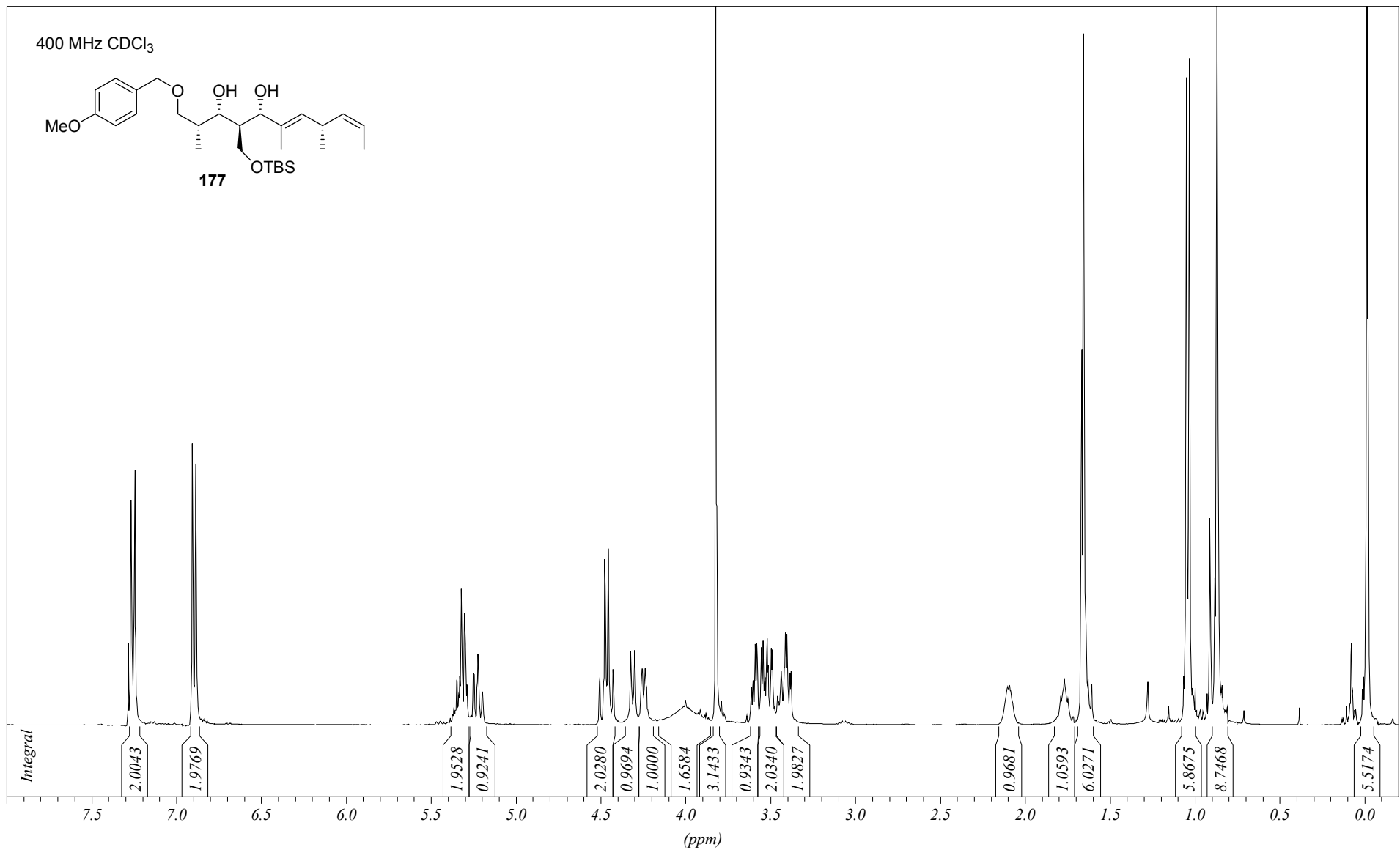


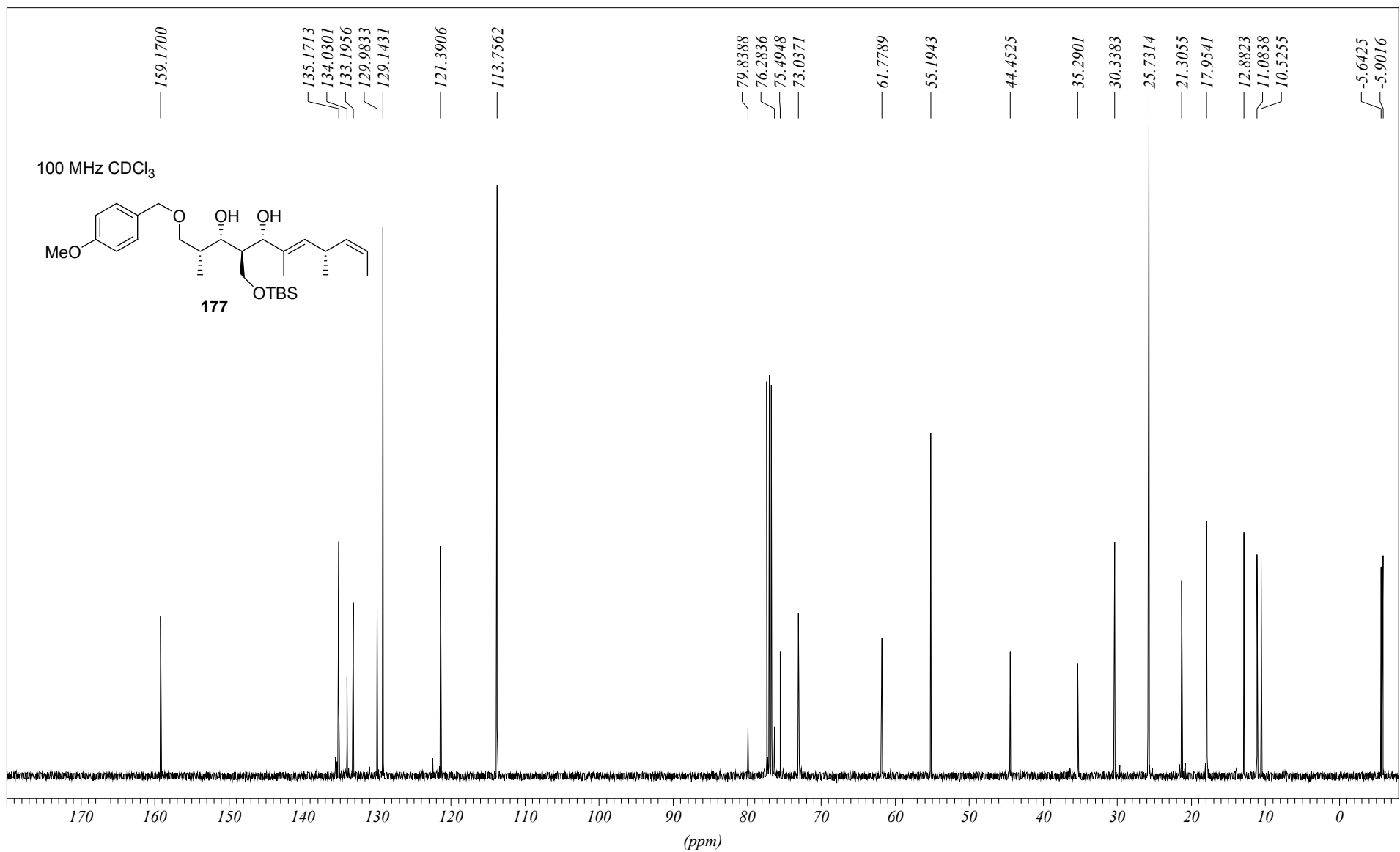


400 MHz CDCl₃

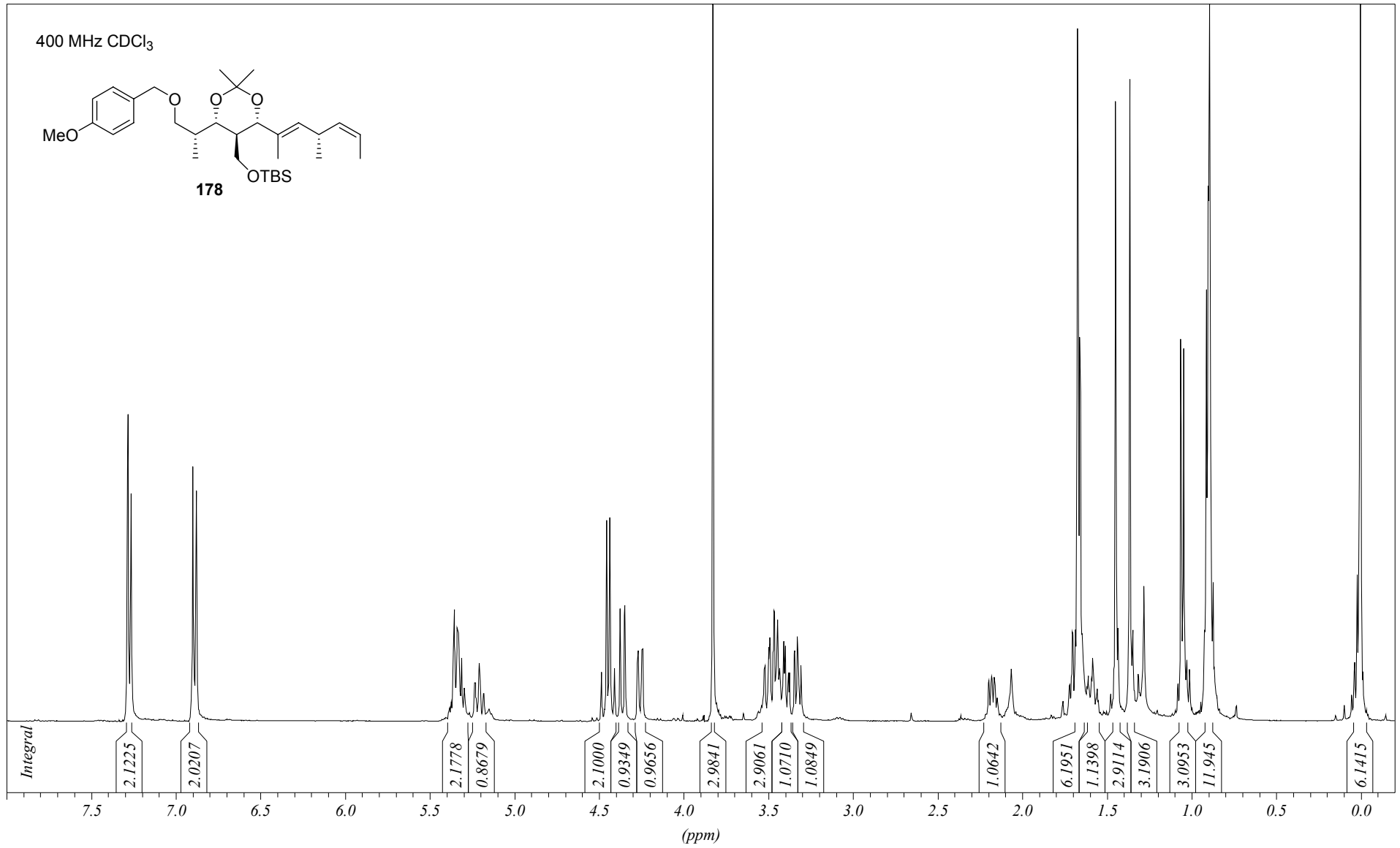
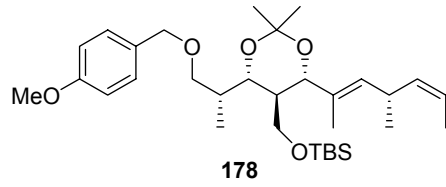


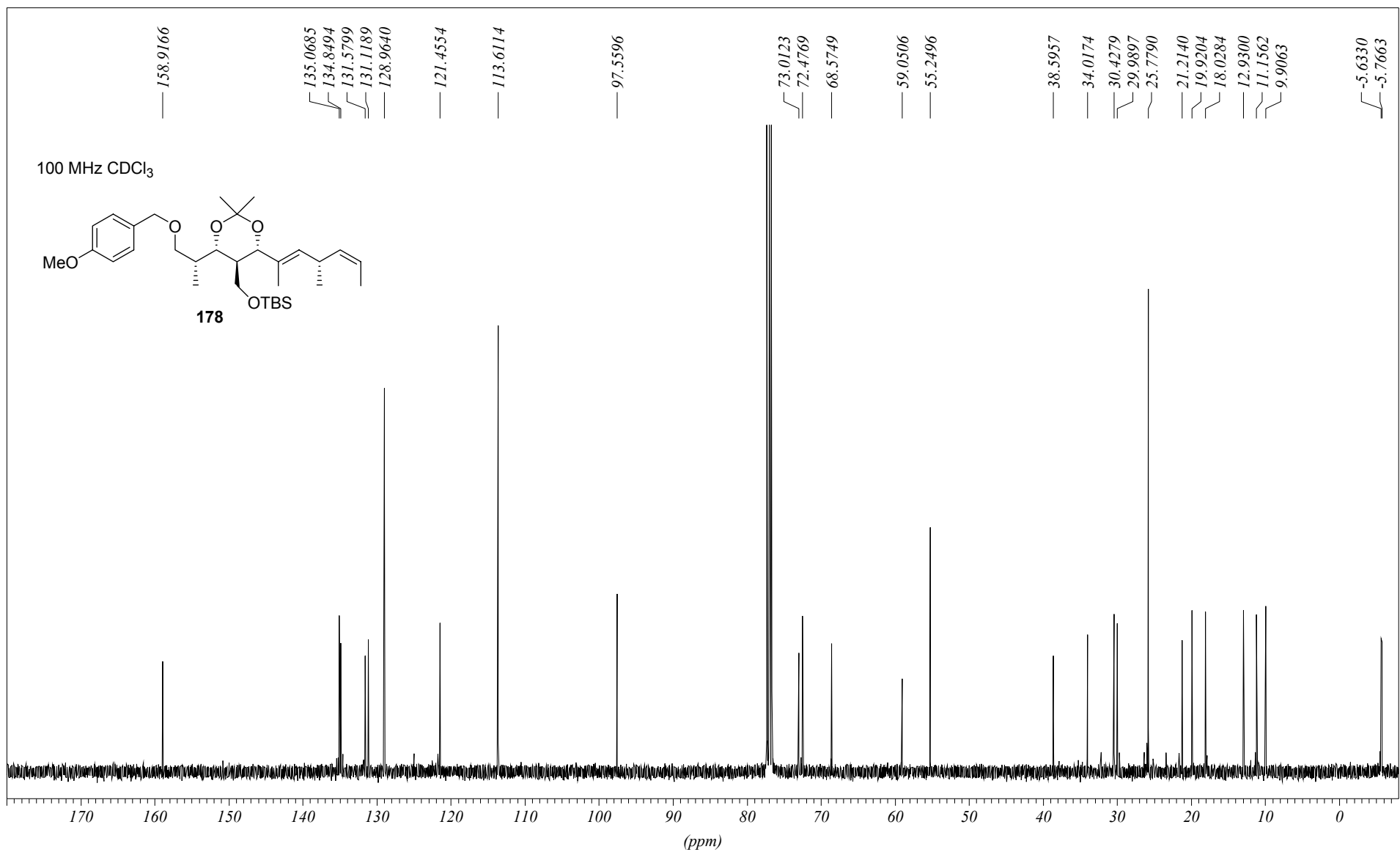




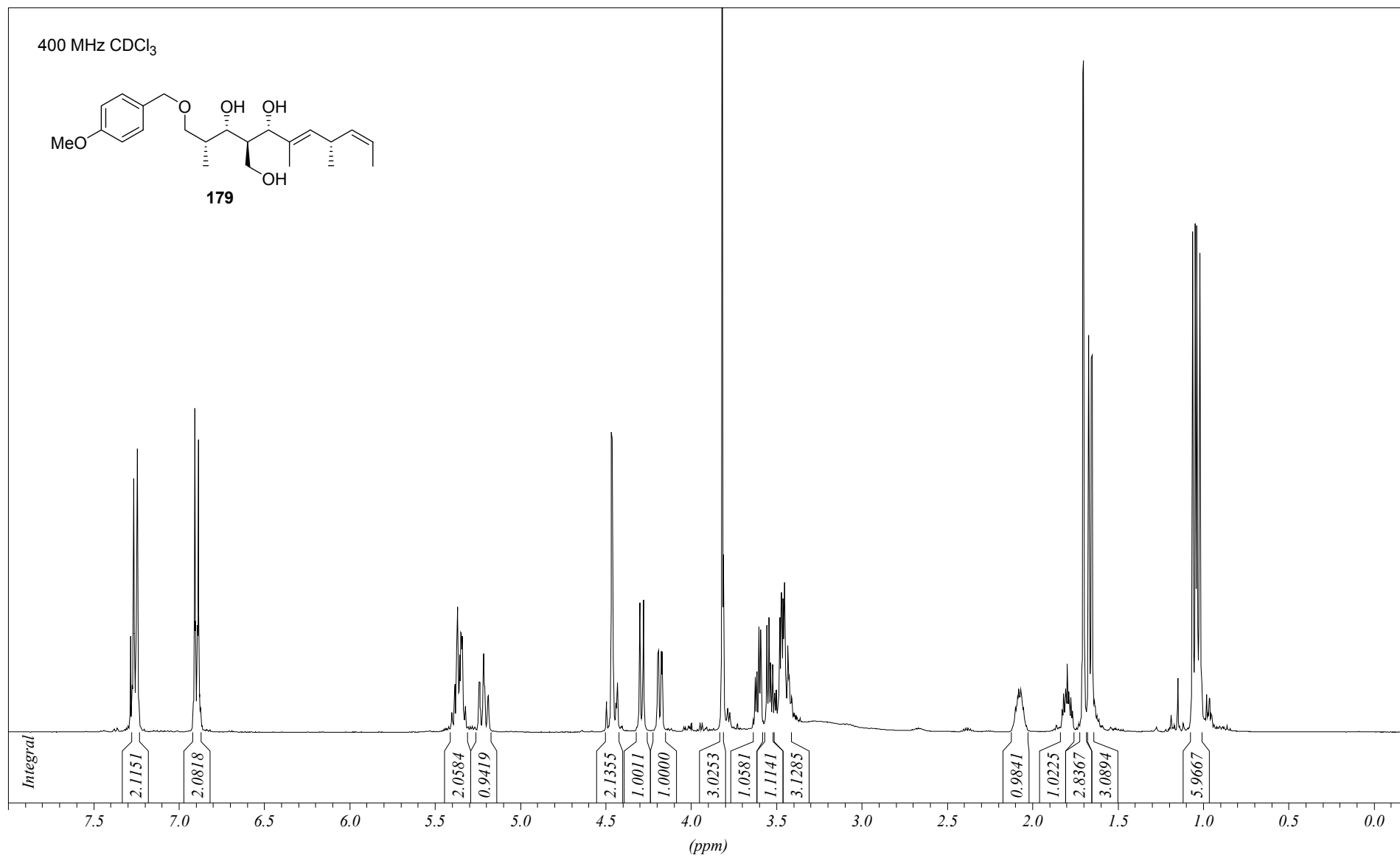
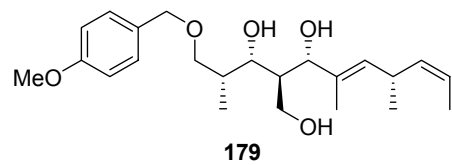


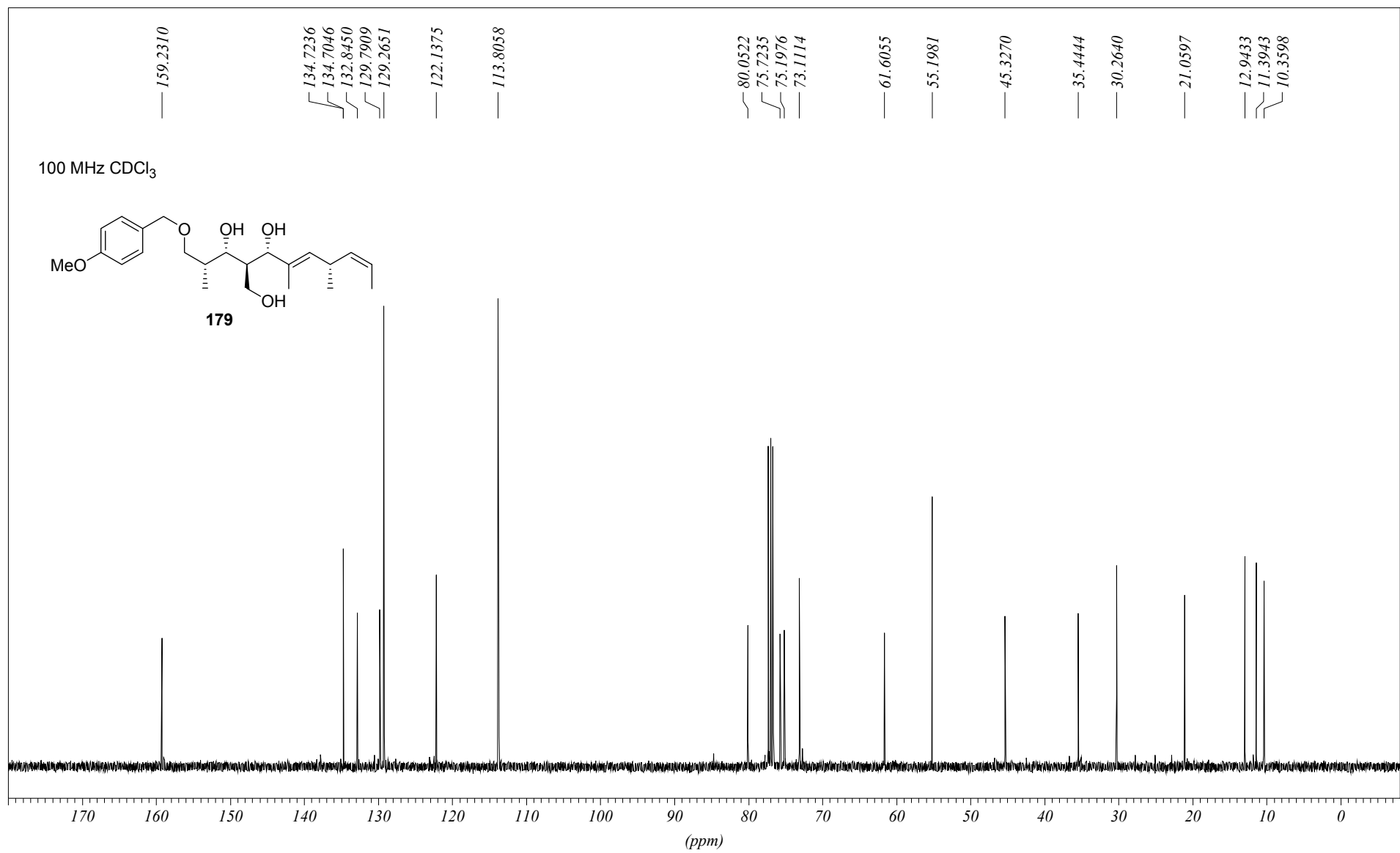
400 MHz CDCl₃

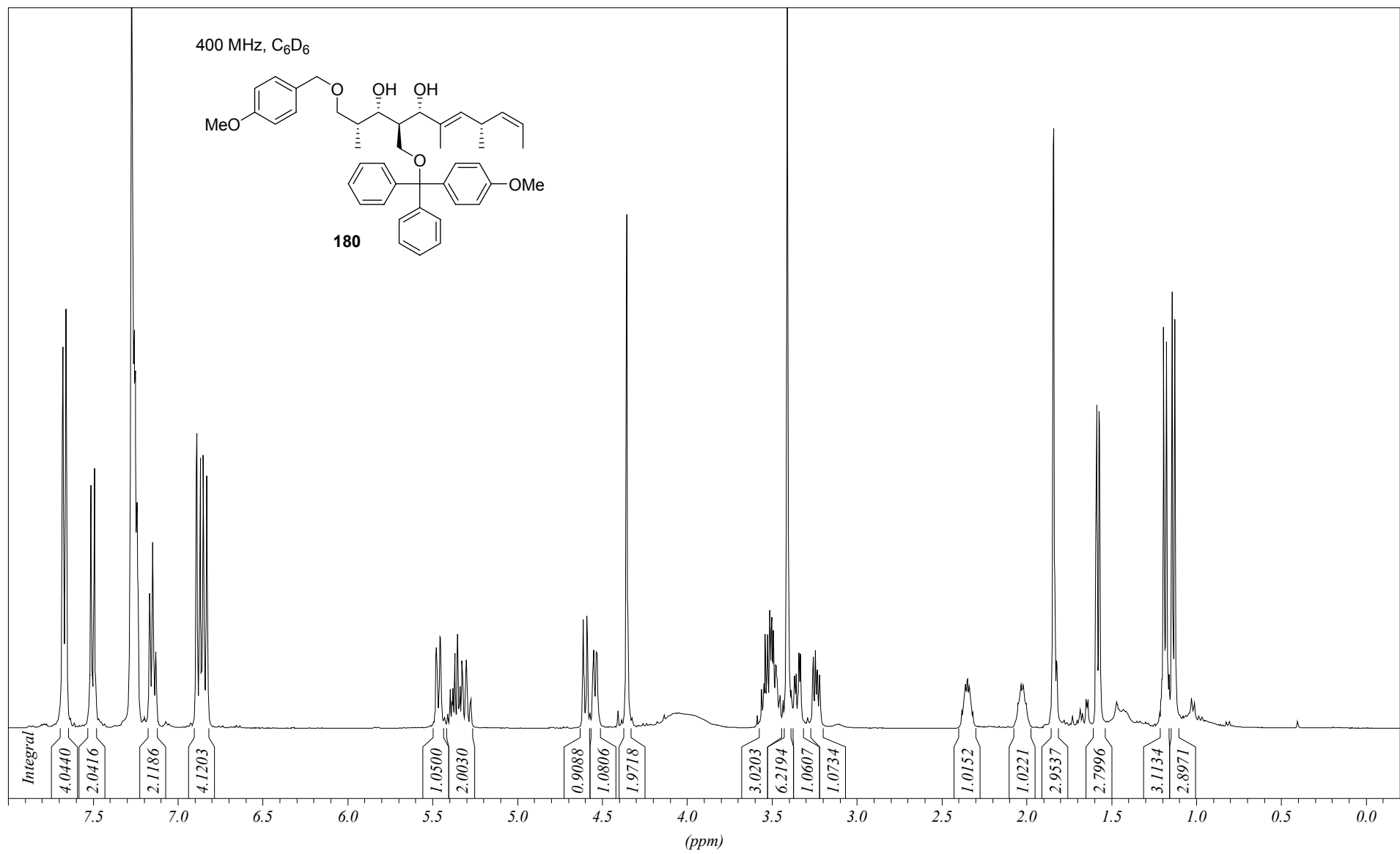


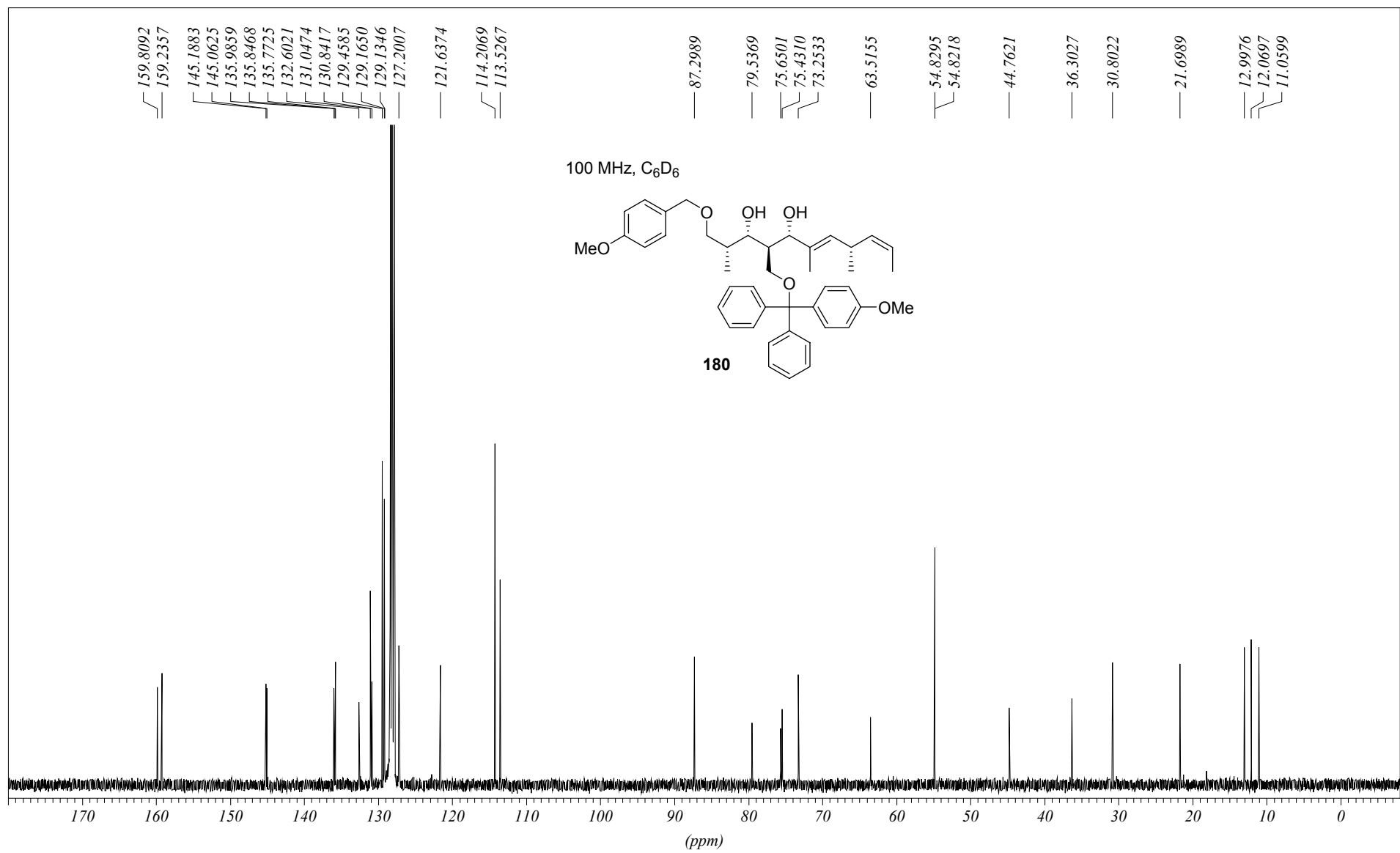


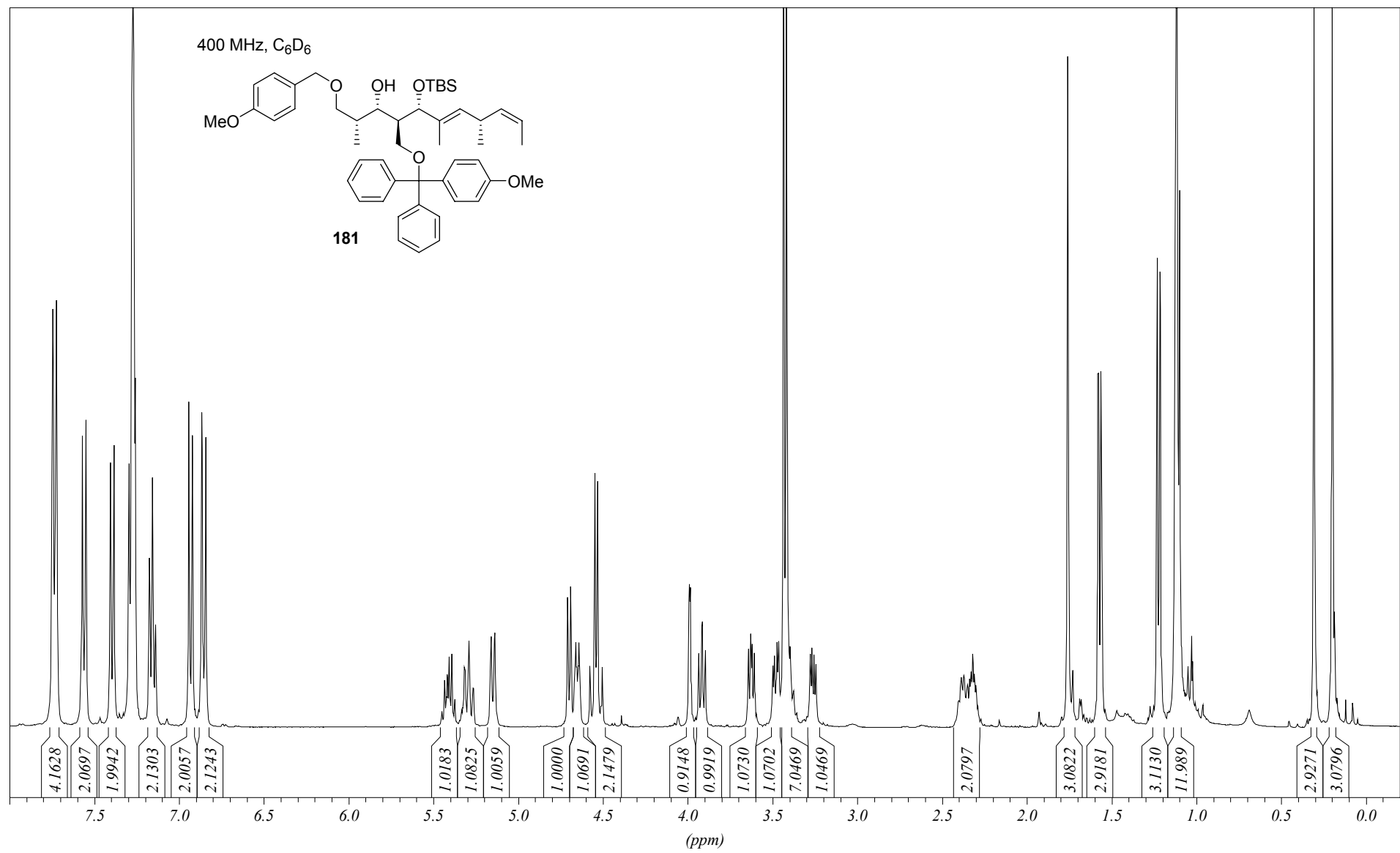
400 MHz CDCl₃

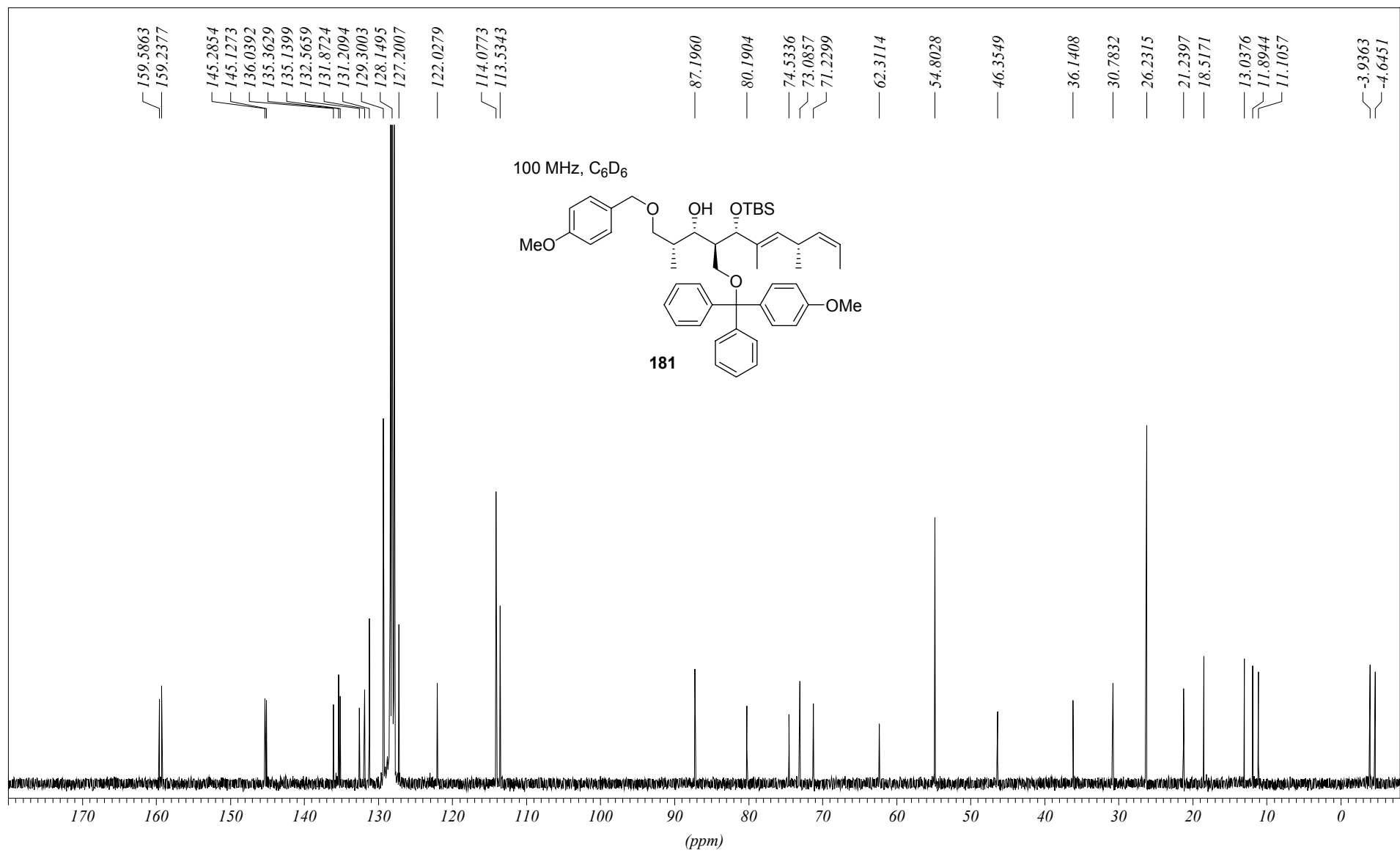


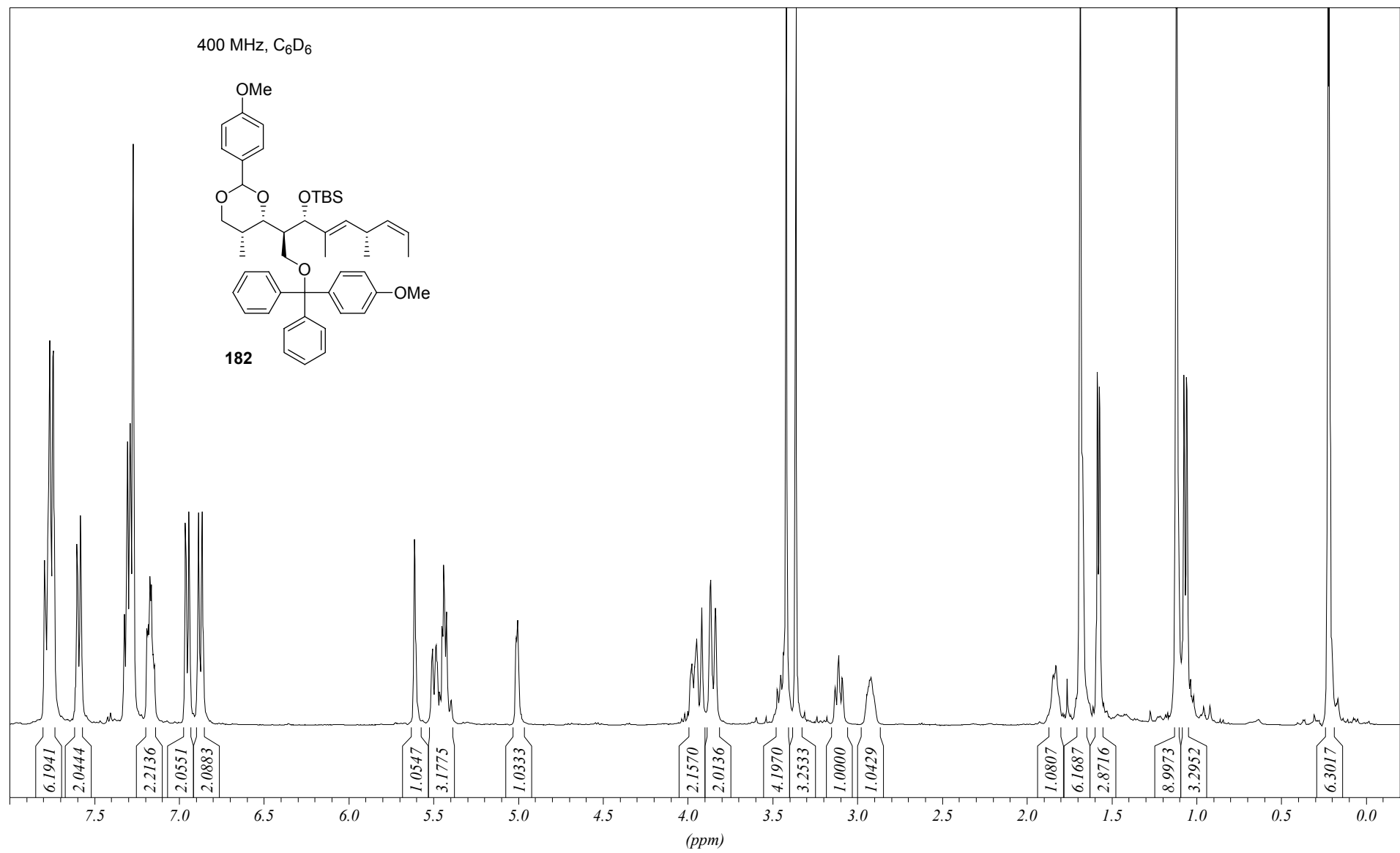


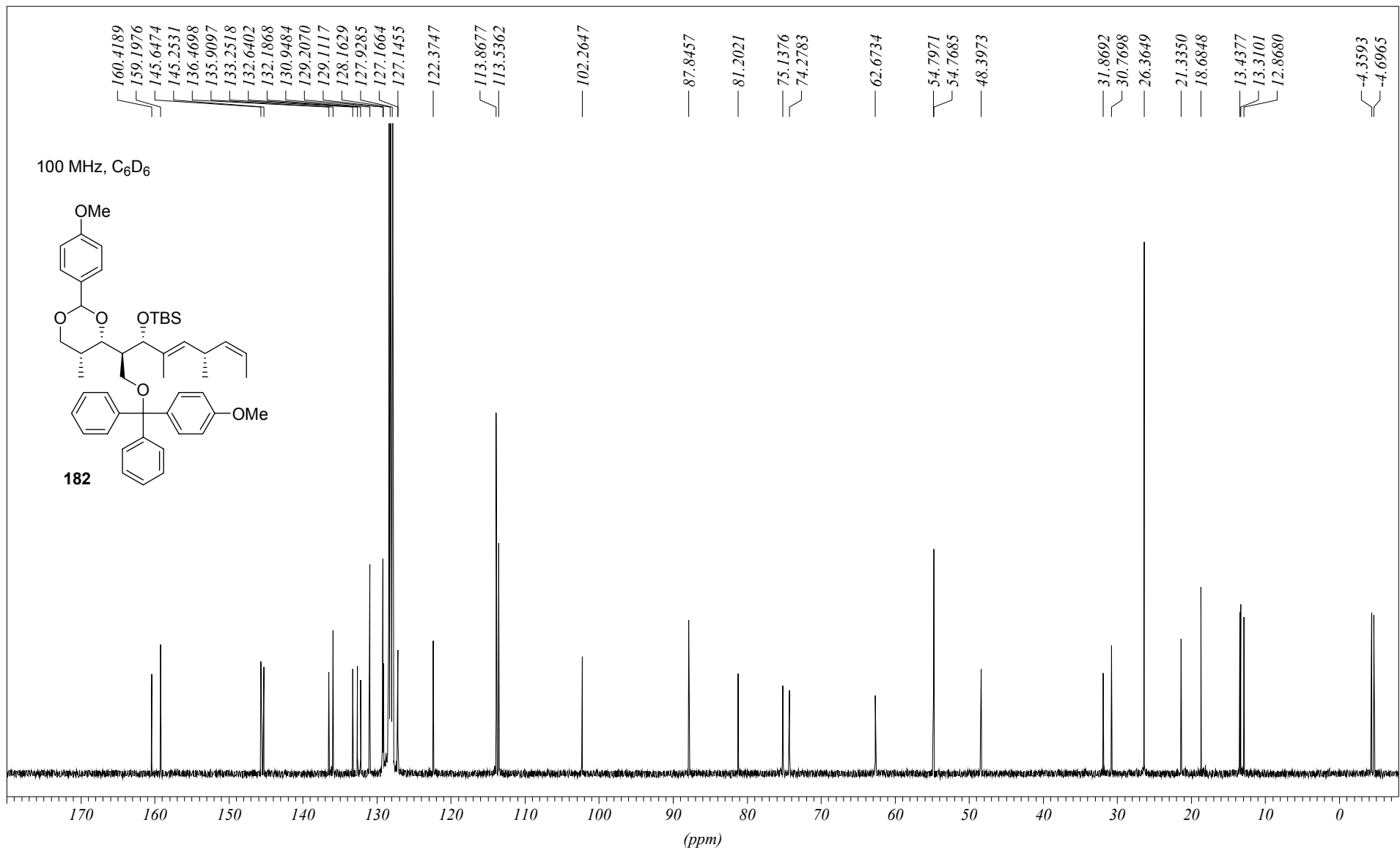


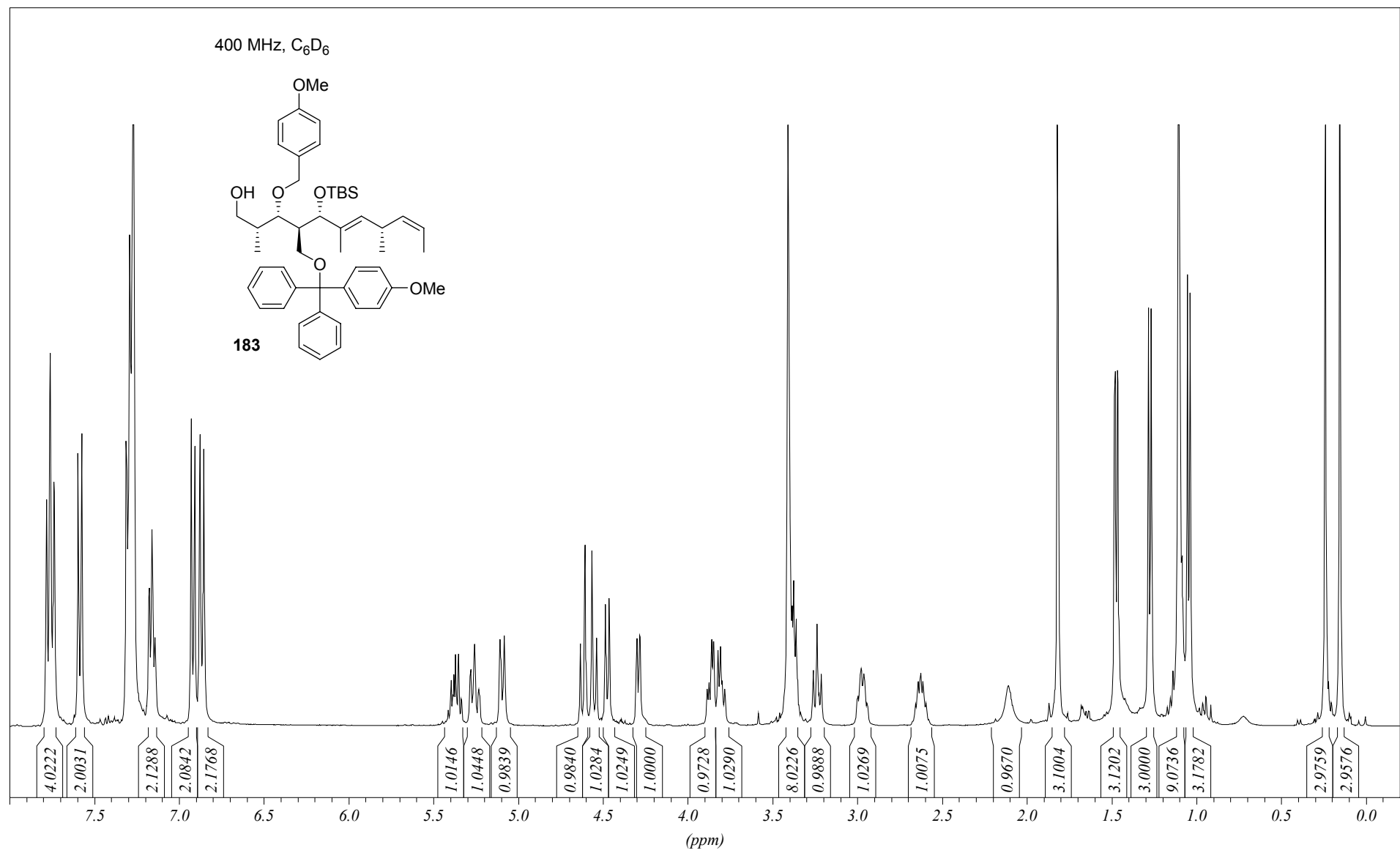


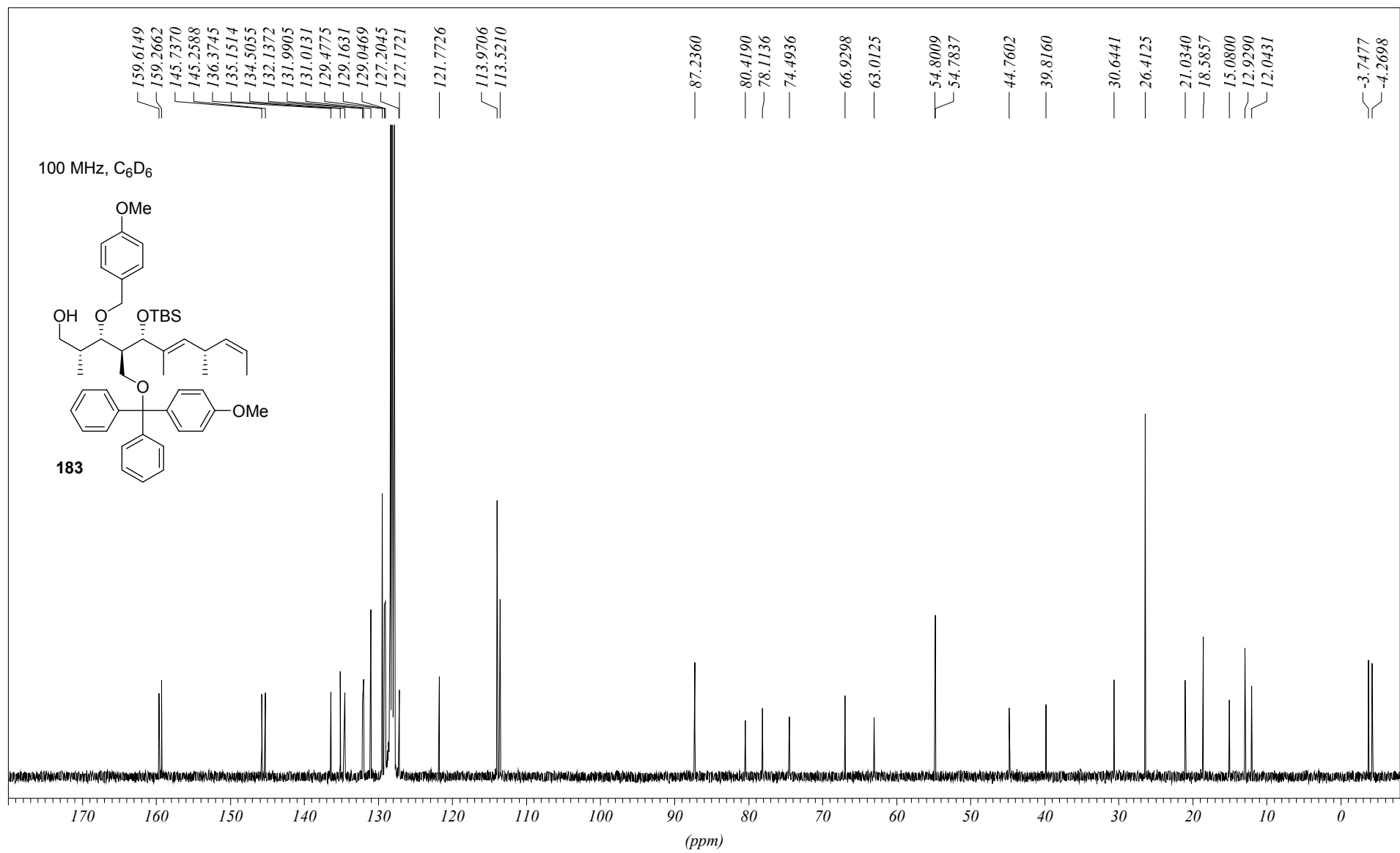


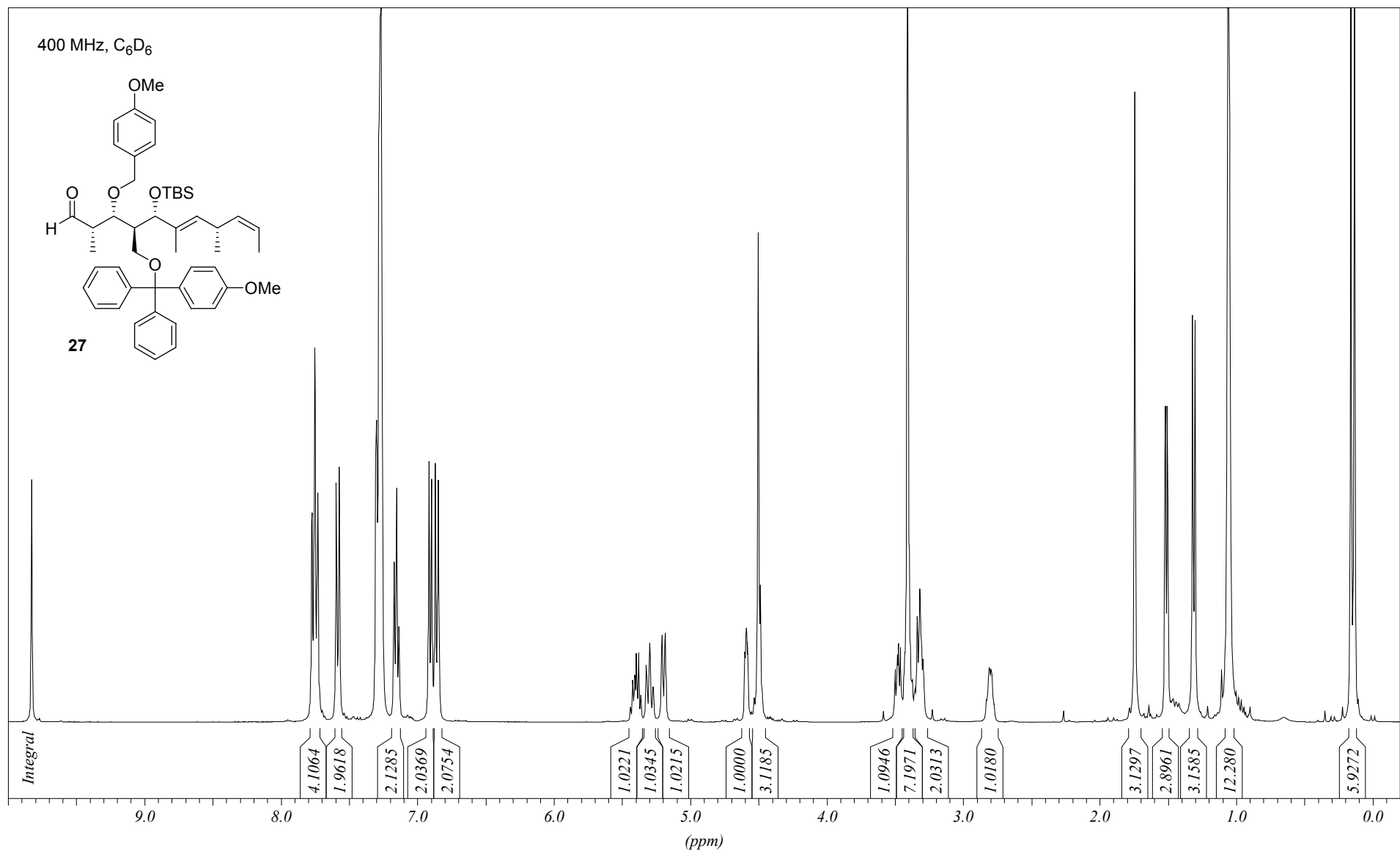


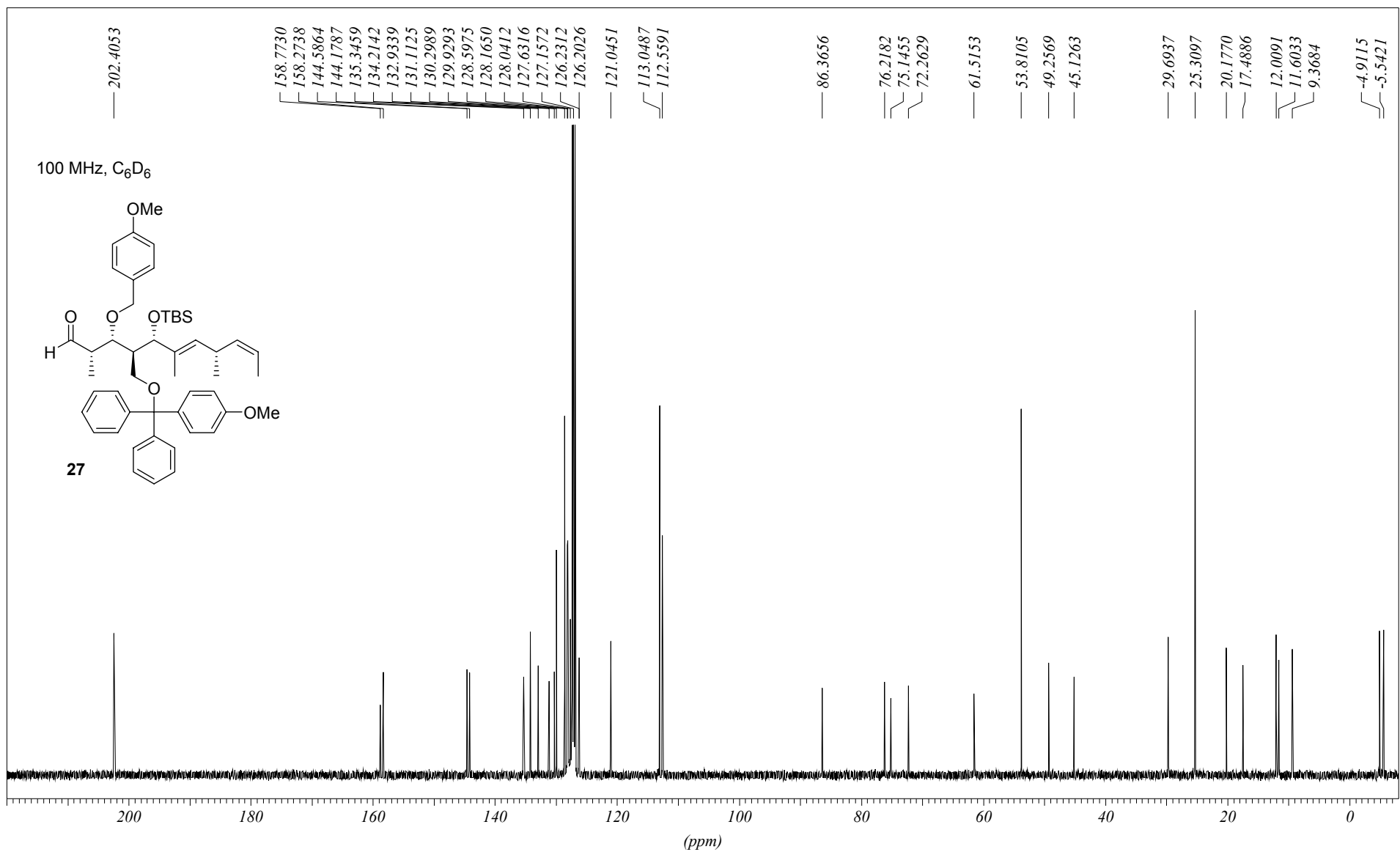




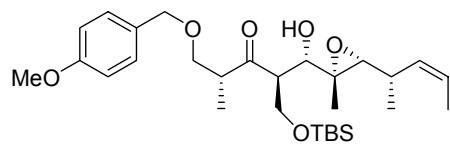




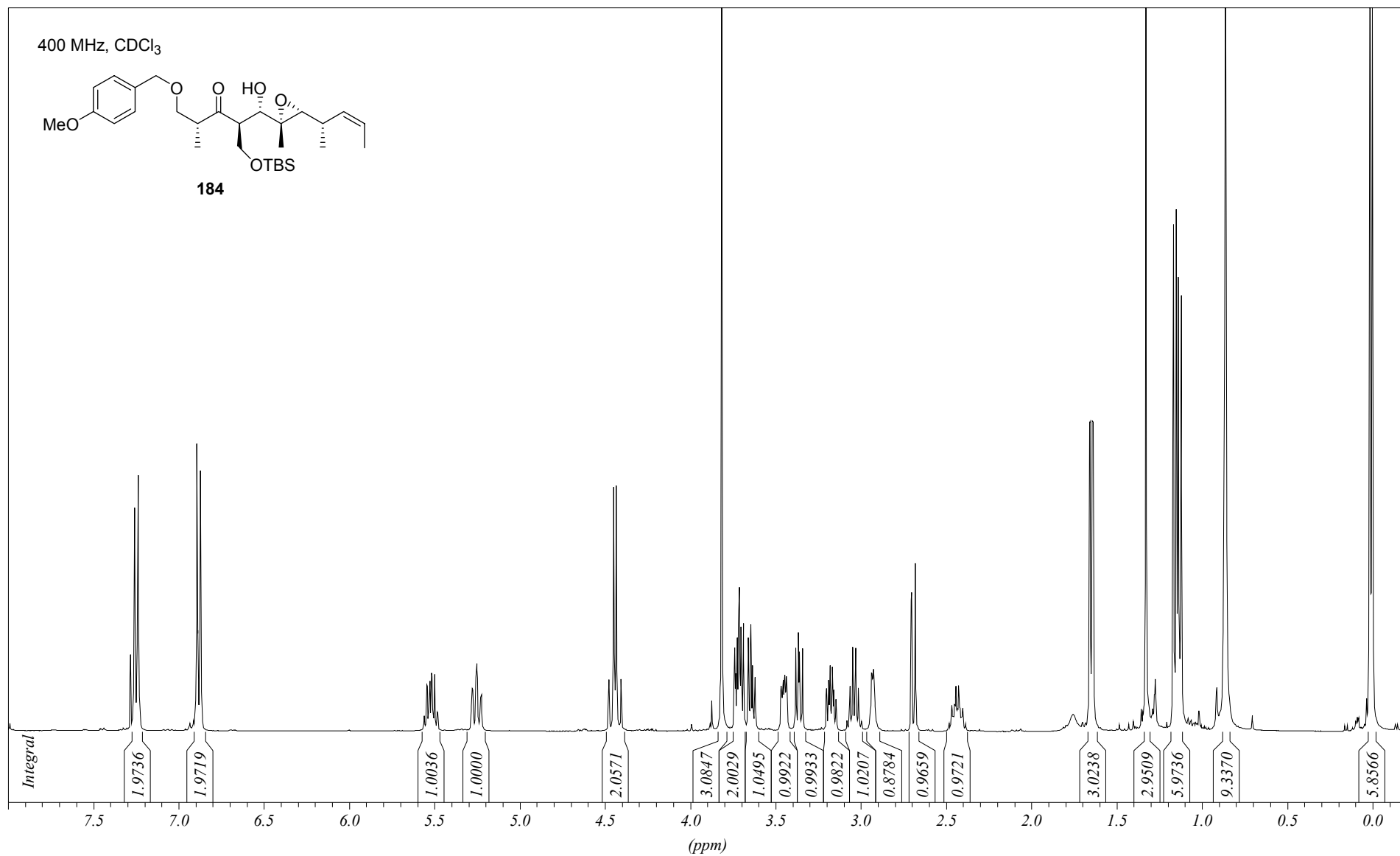


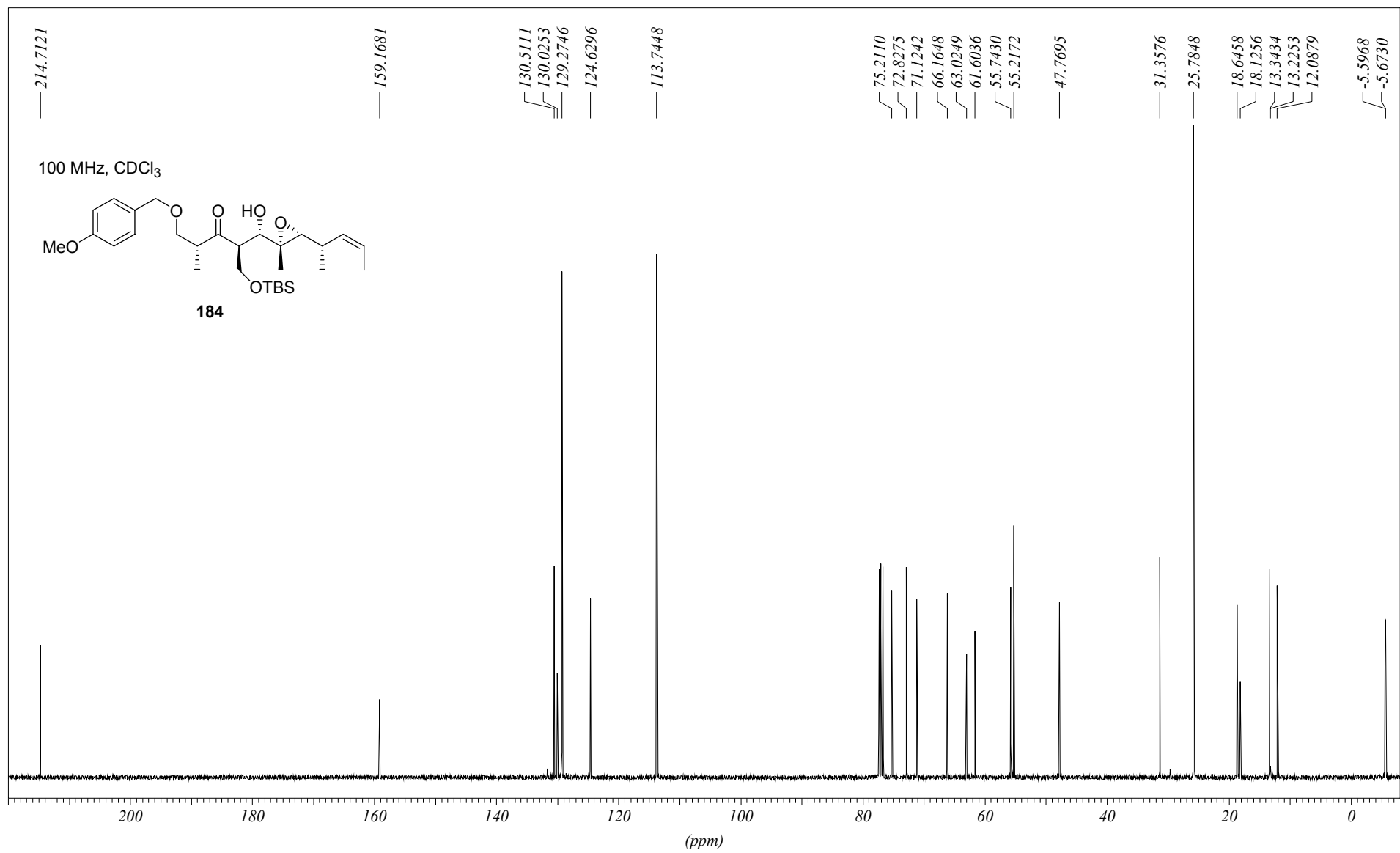


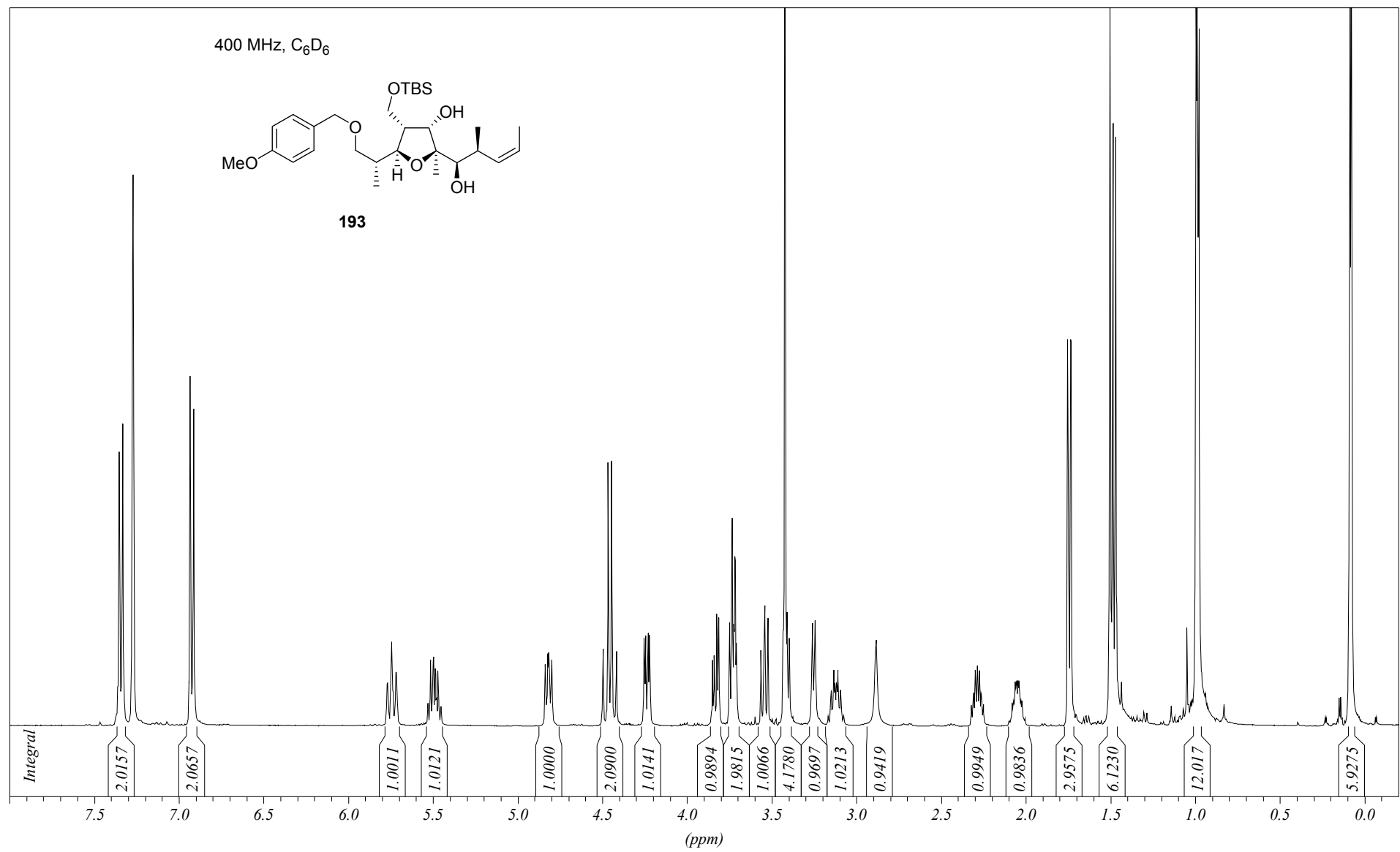
400 MHz, CDCl₃

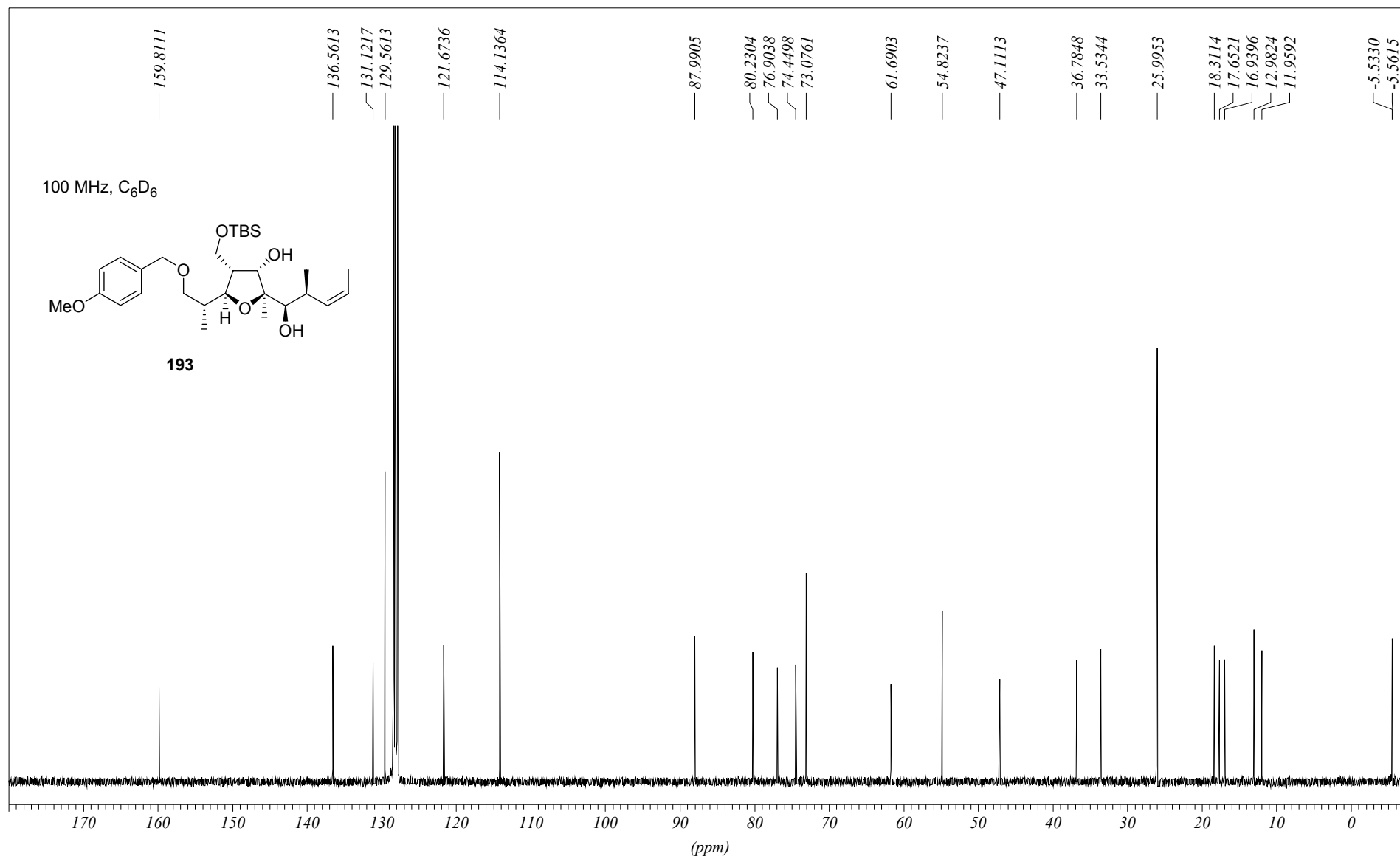


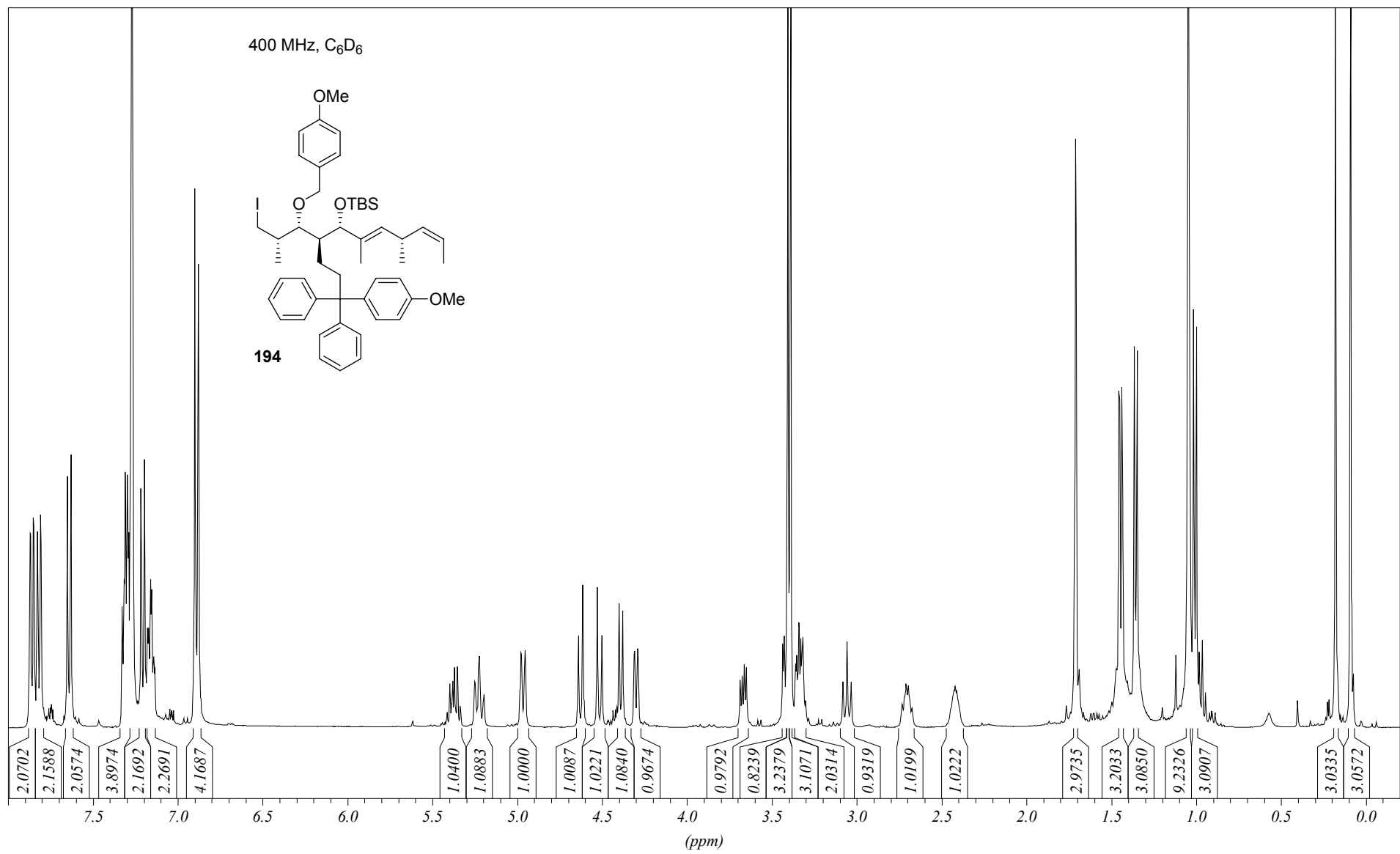
184

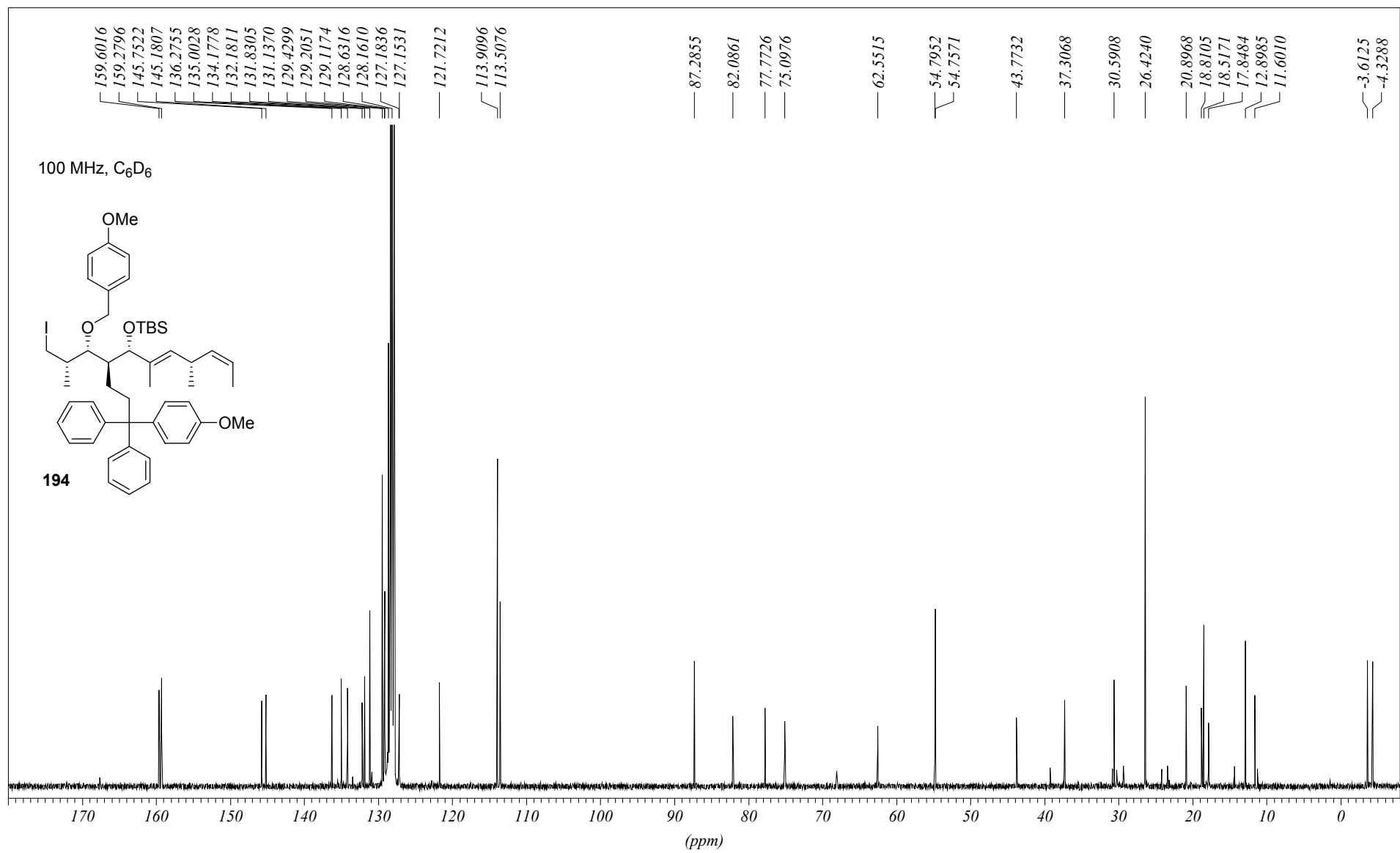




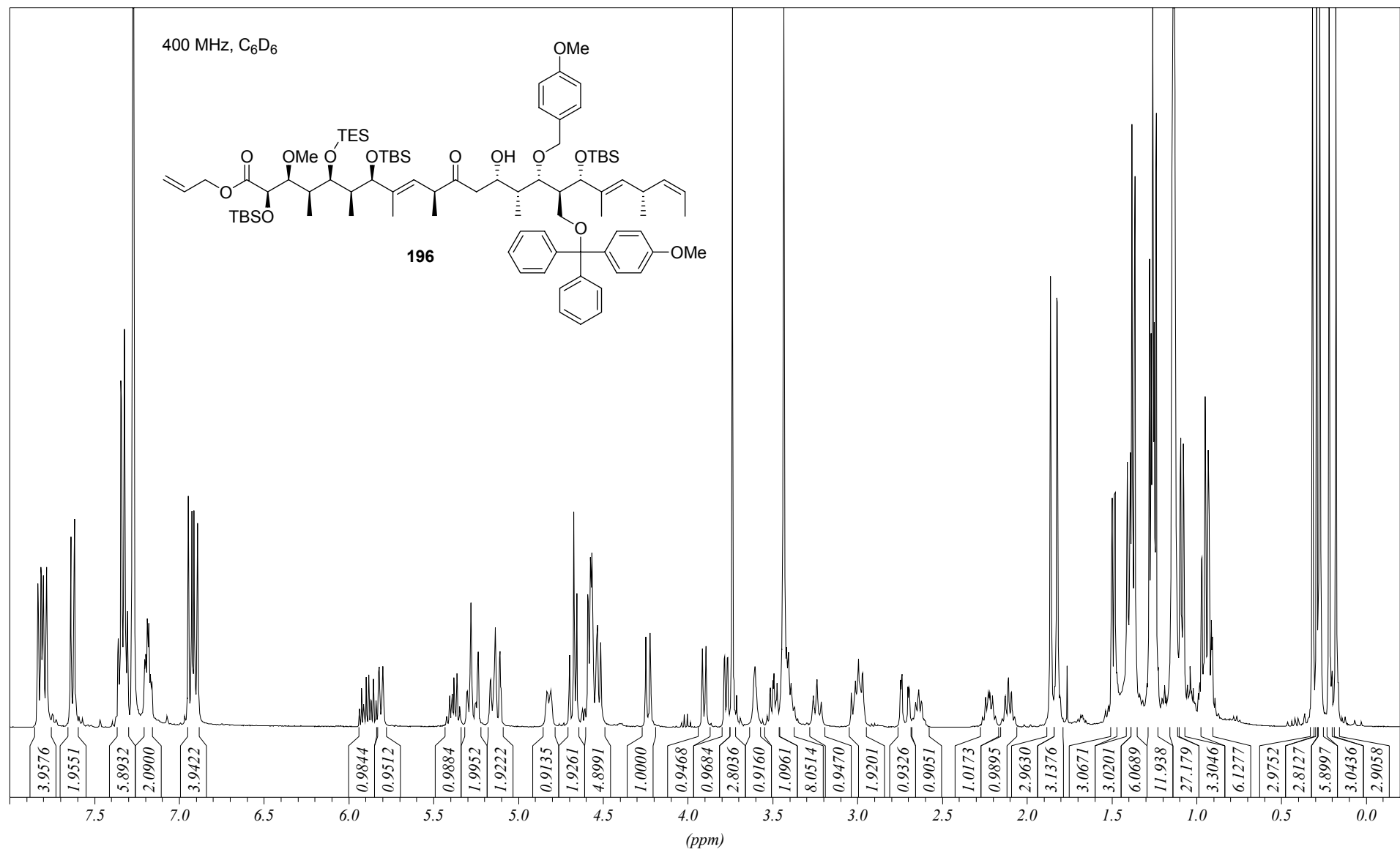


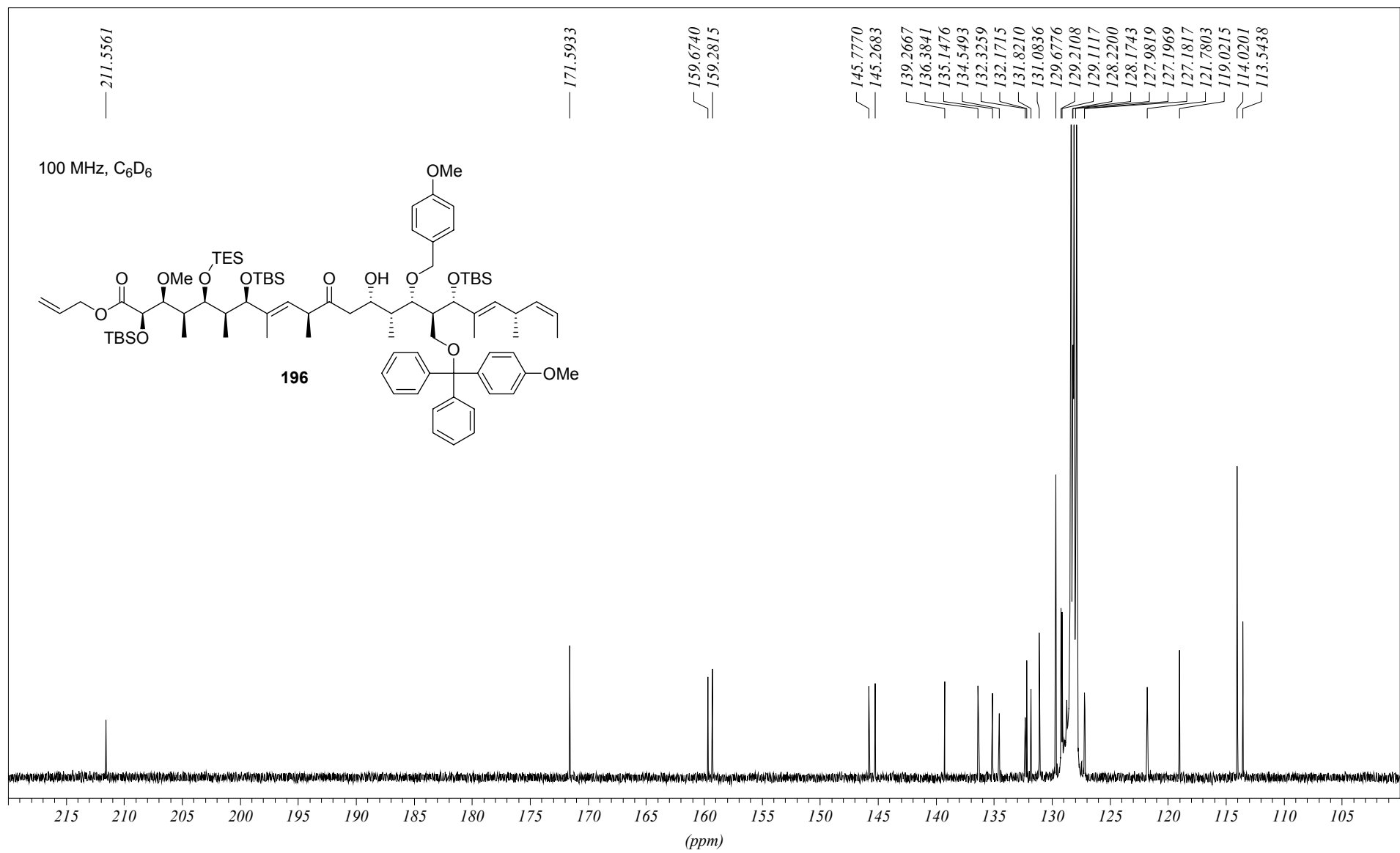


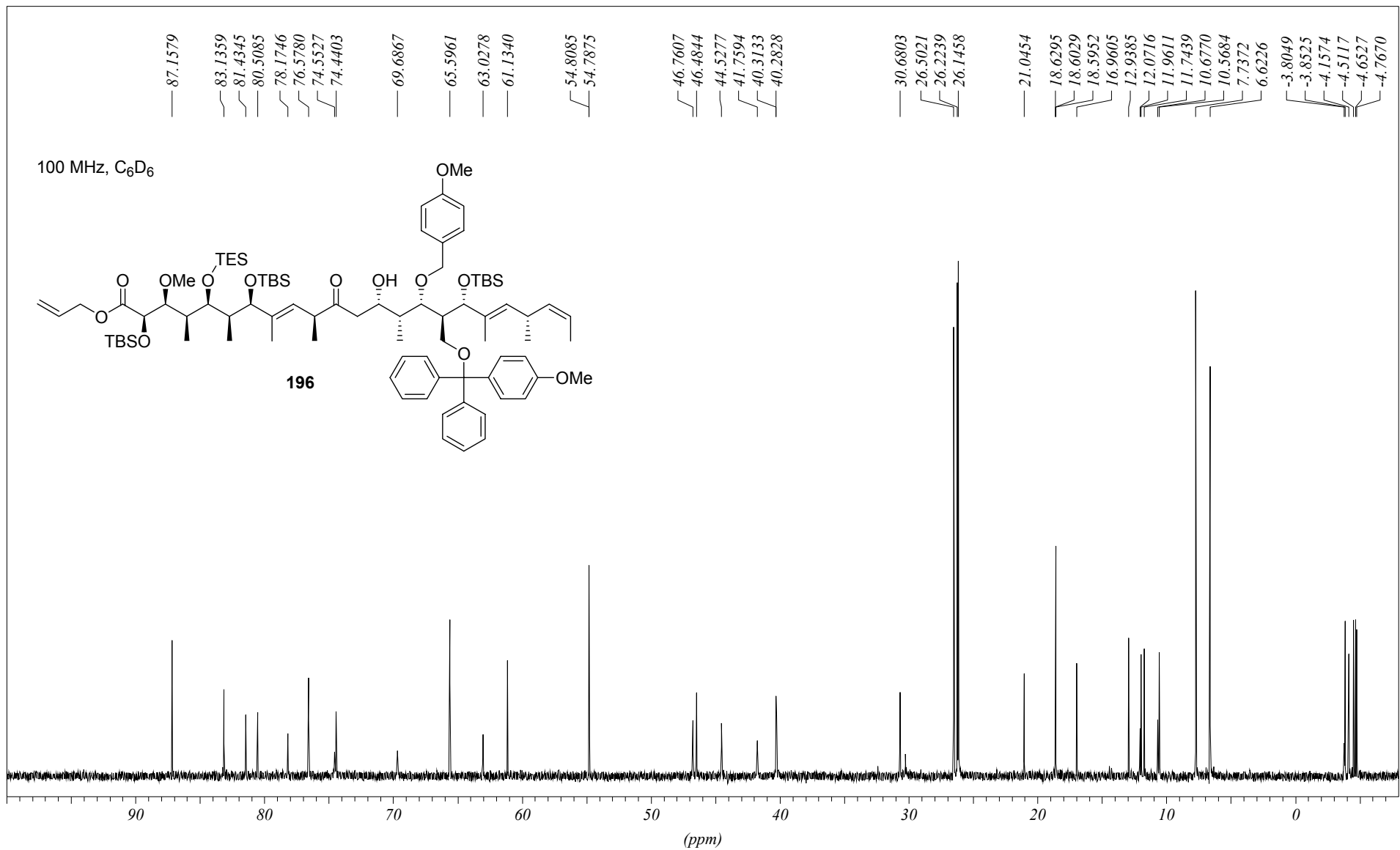


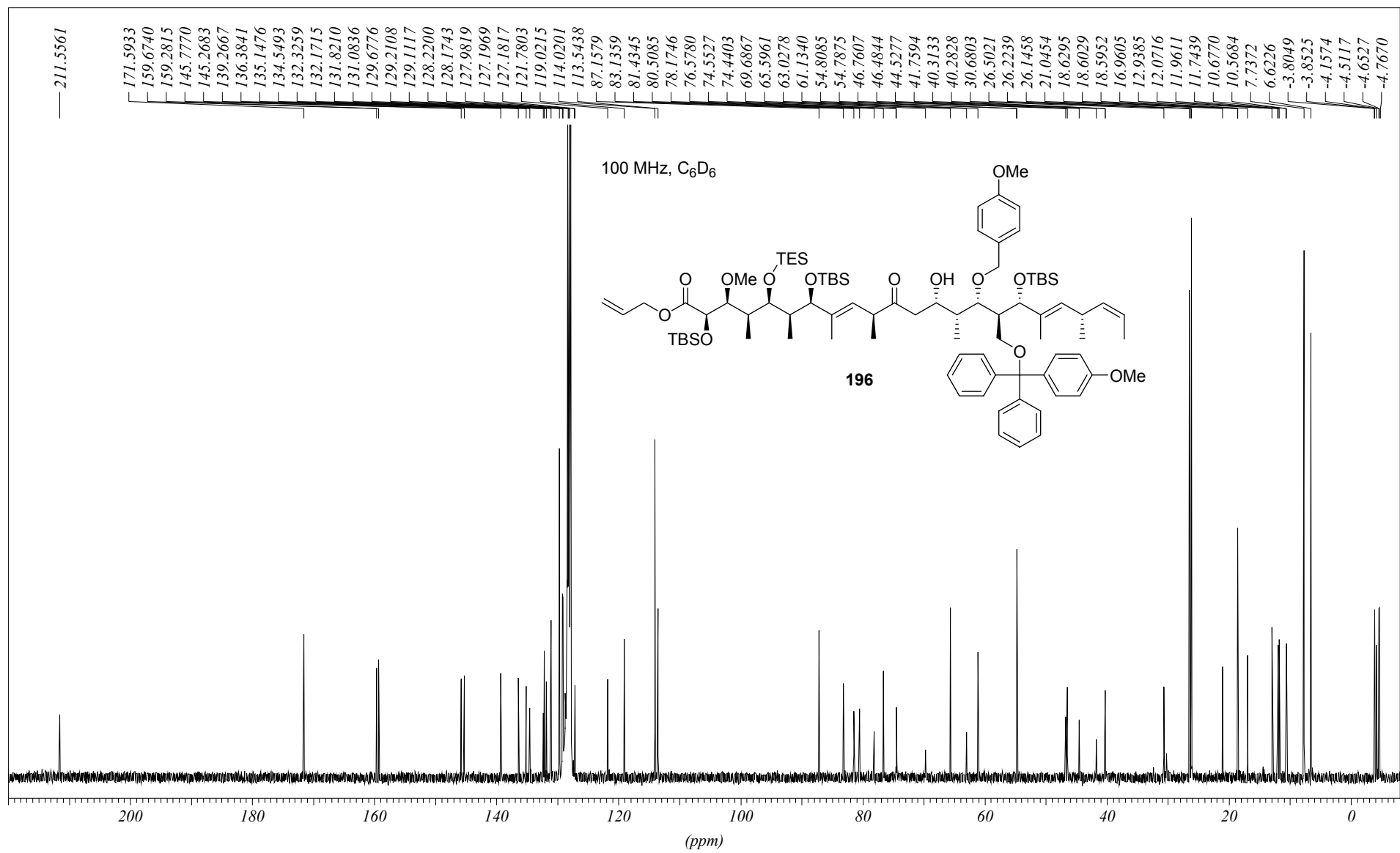


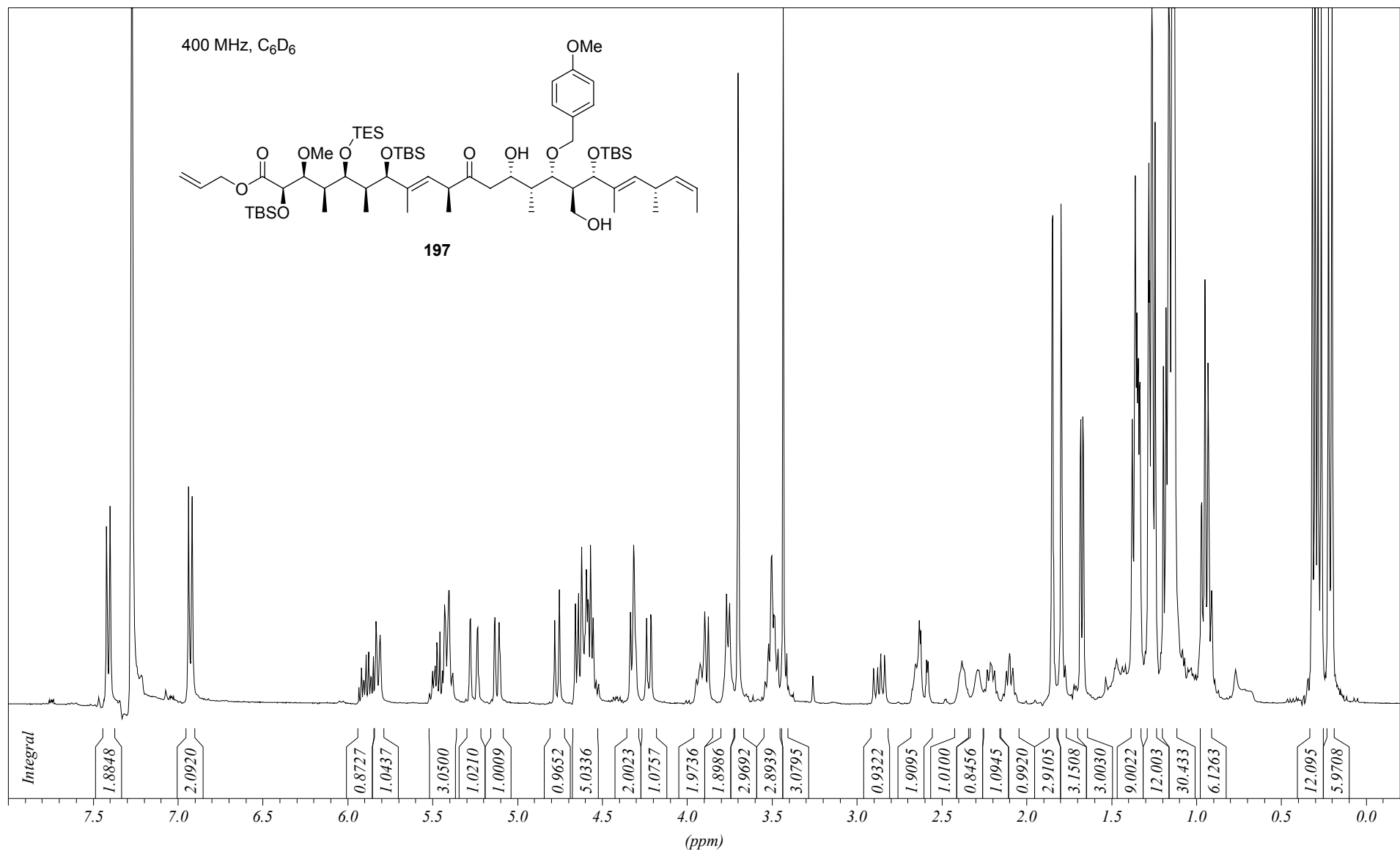
Abbildungen der NMR-Spektren für Kap. 6

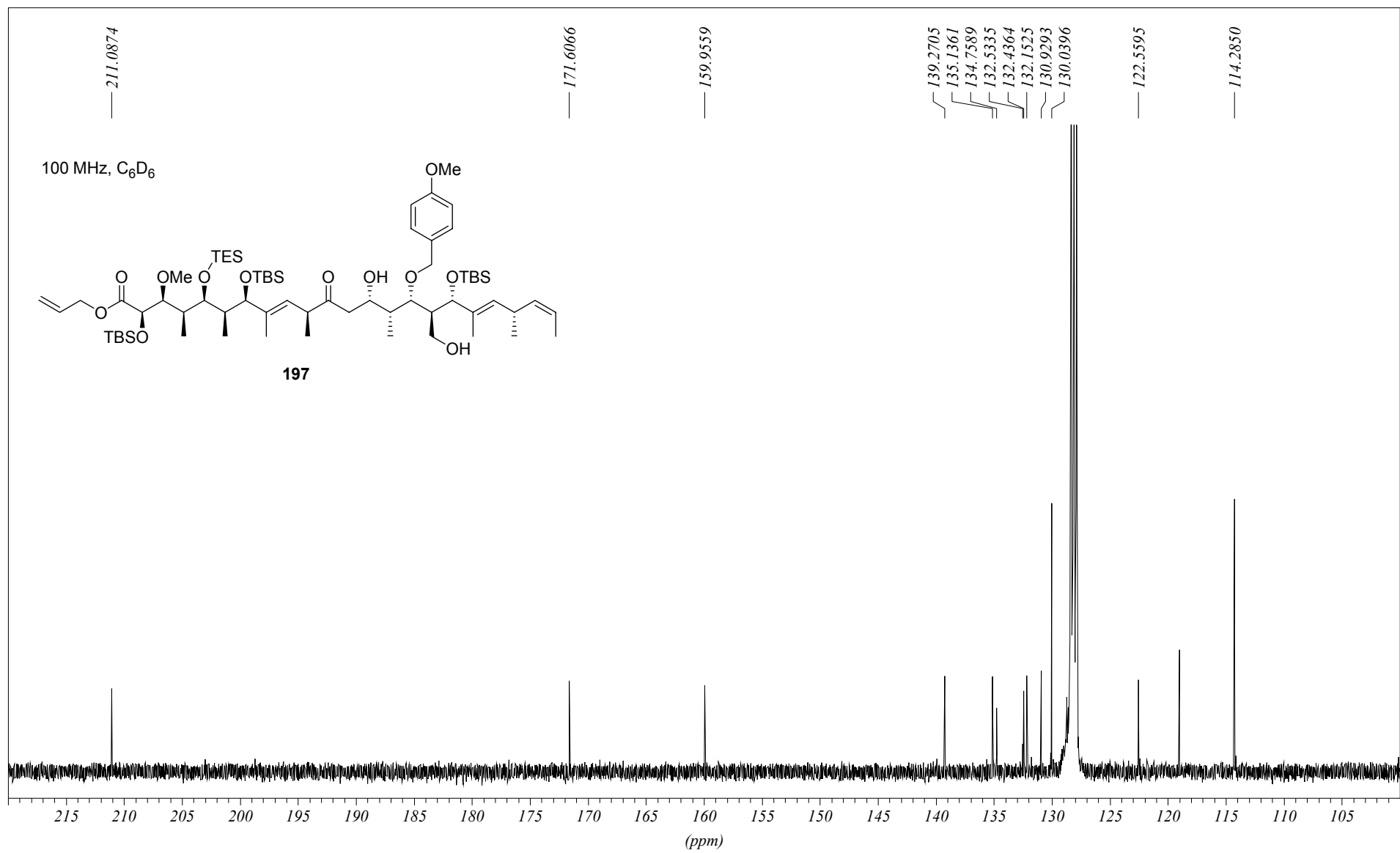


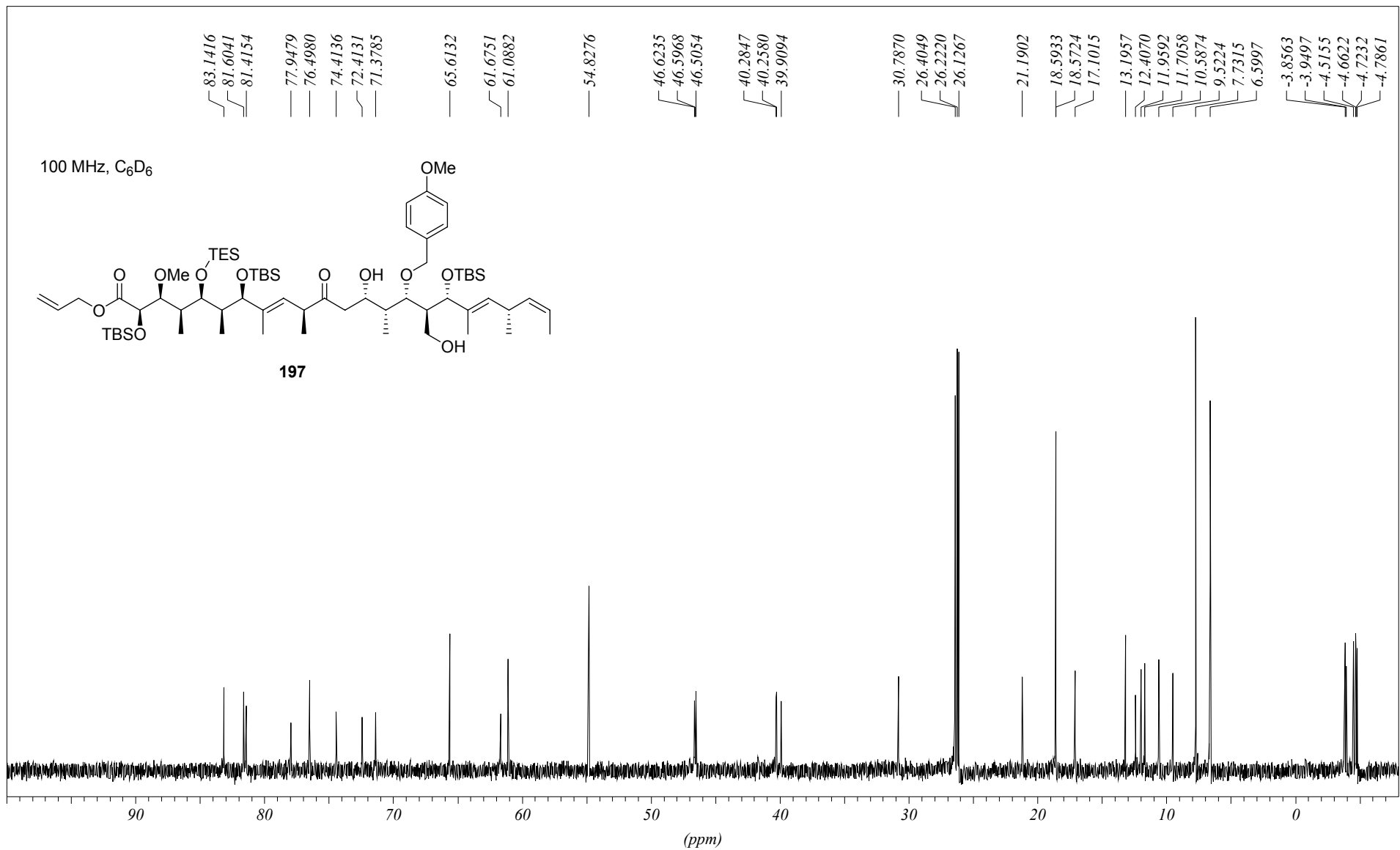


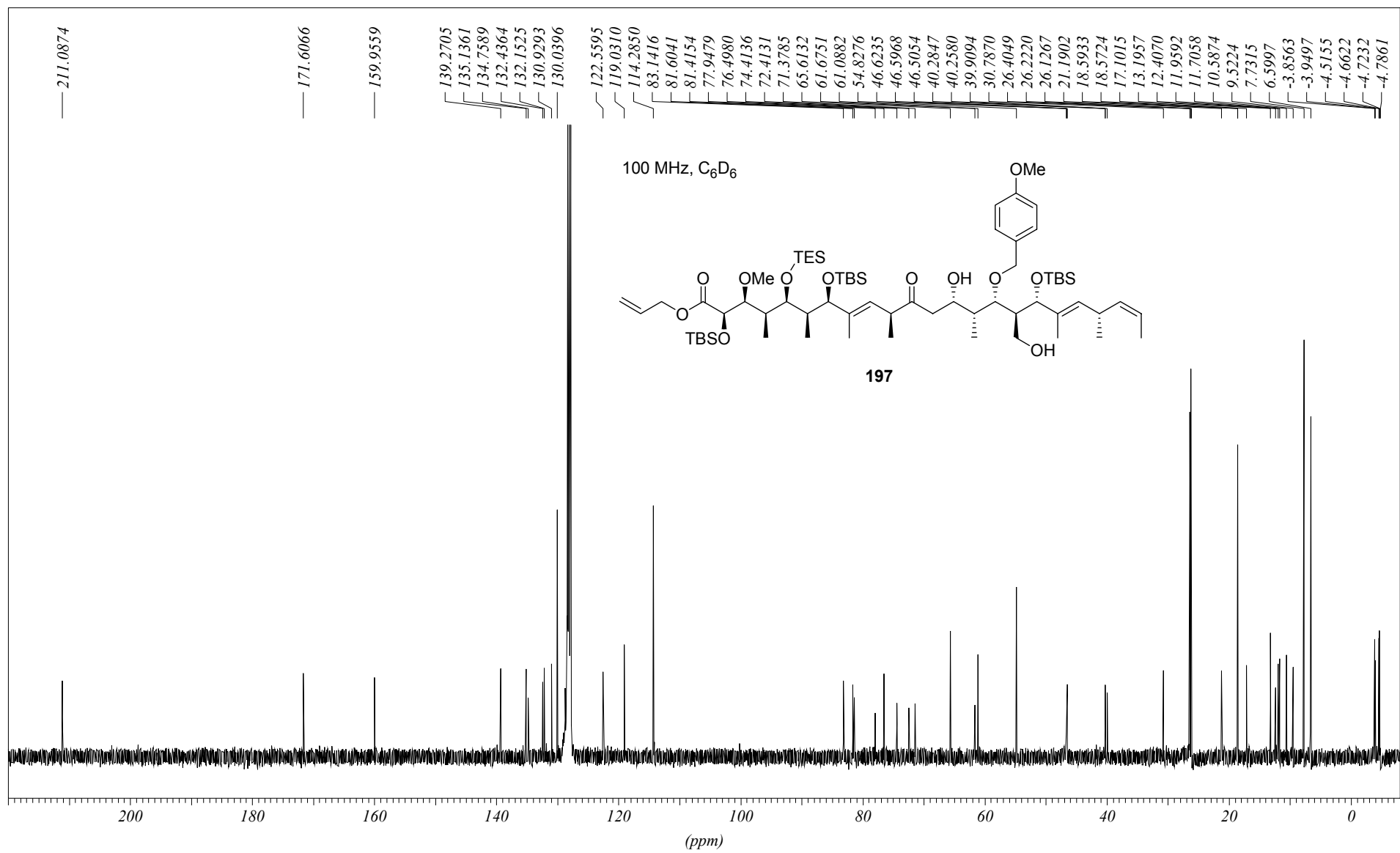


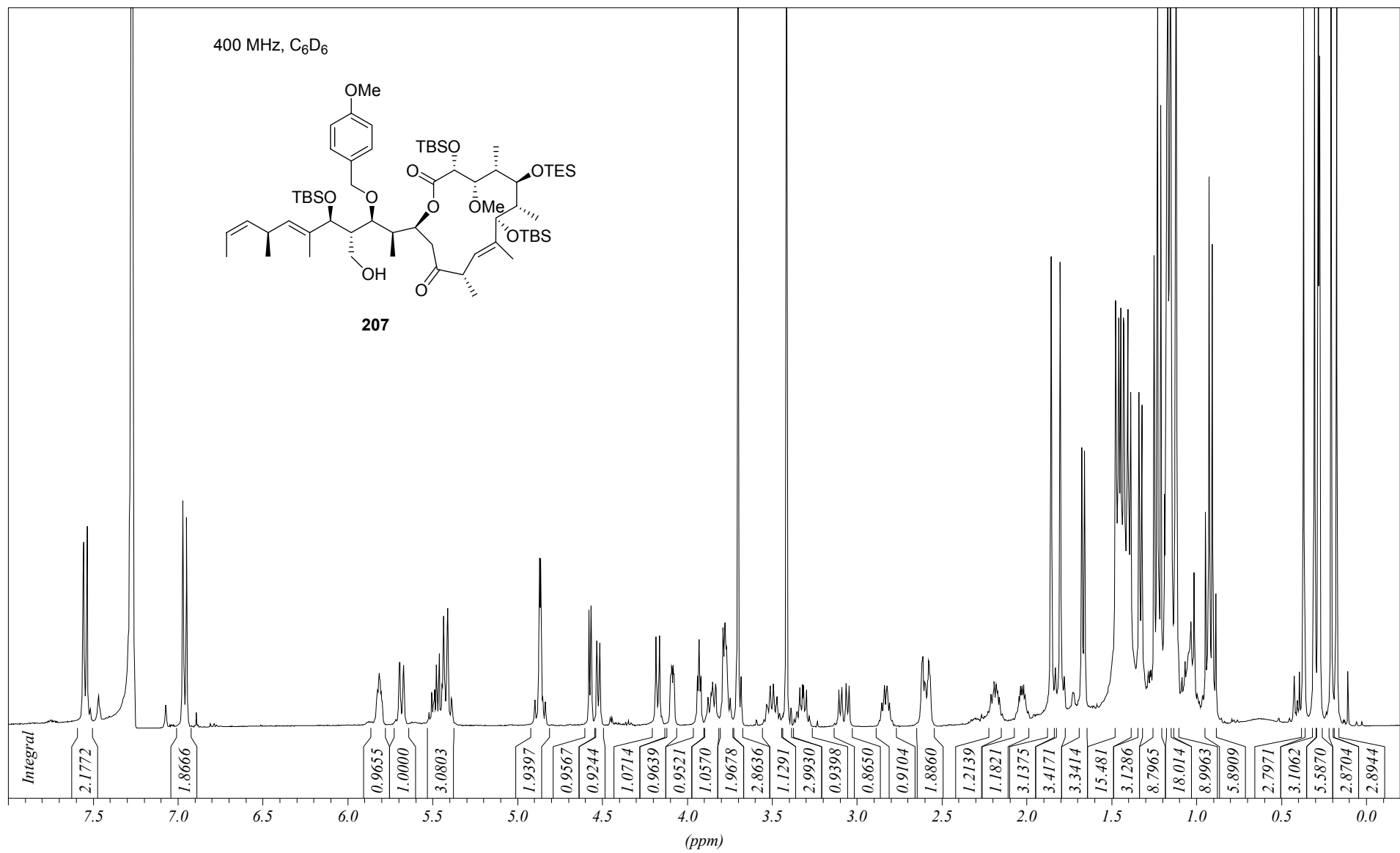


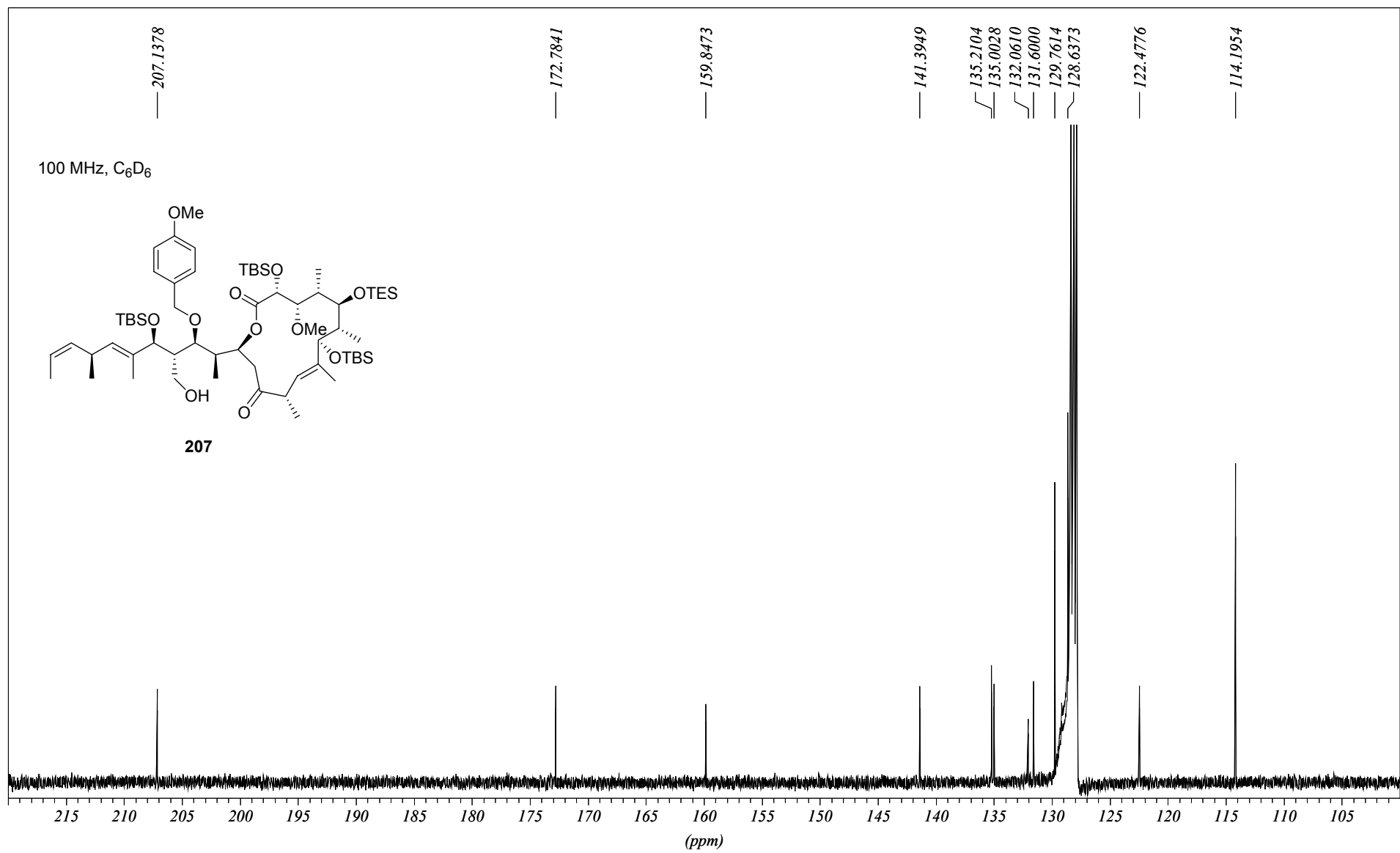


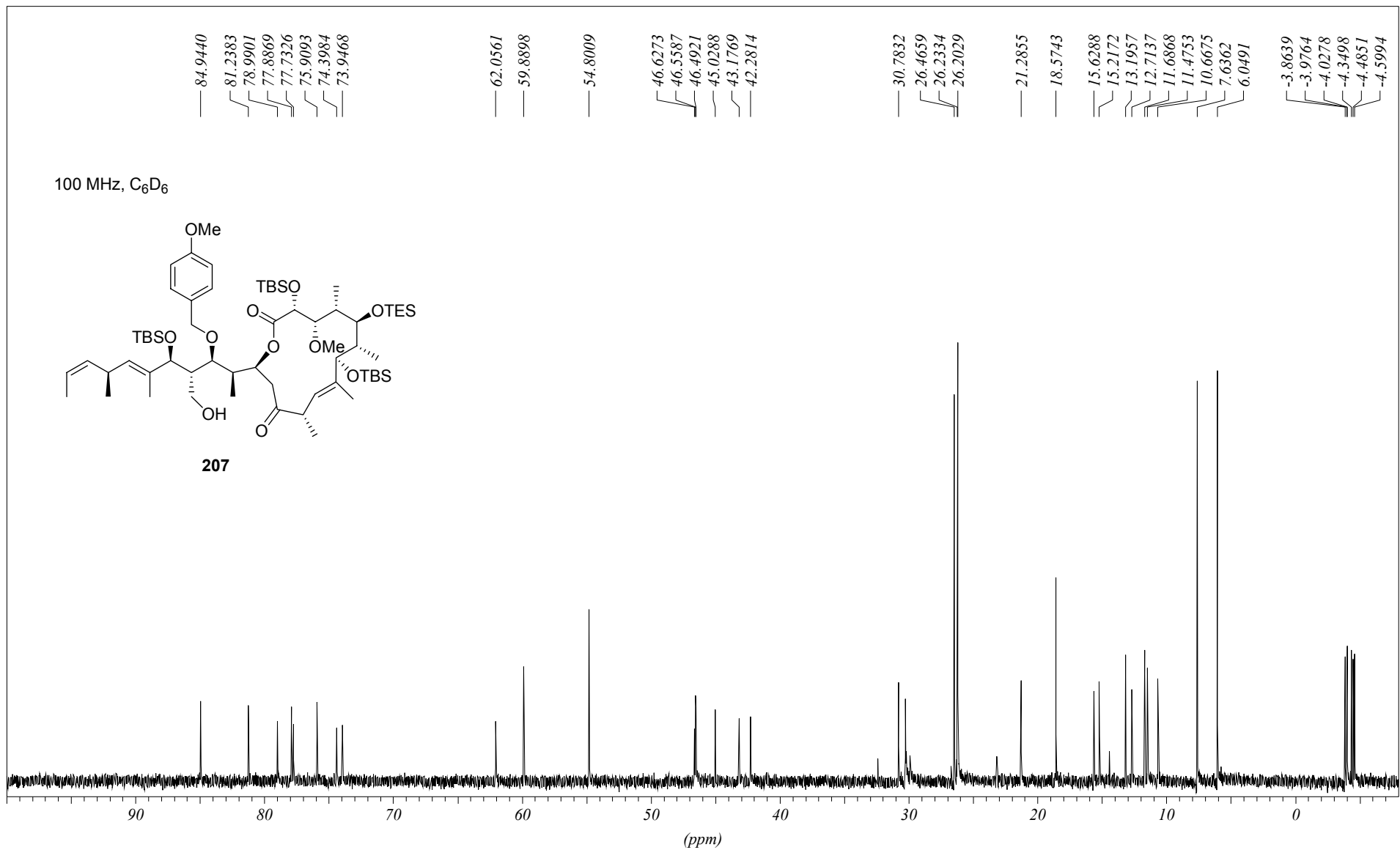


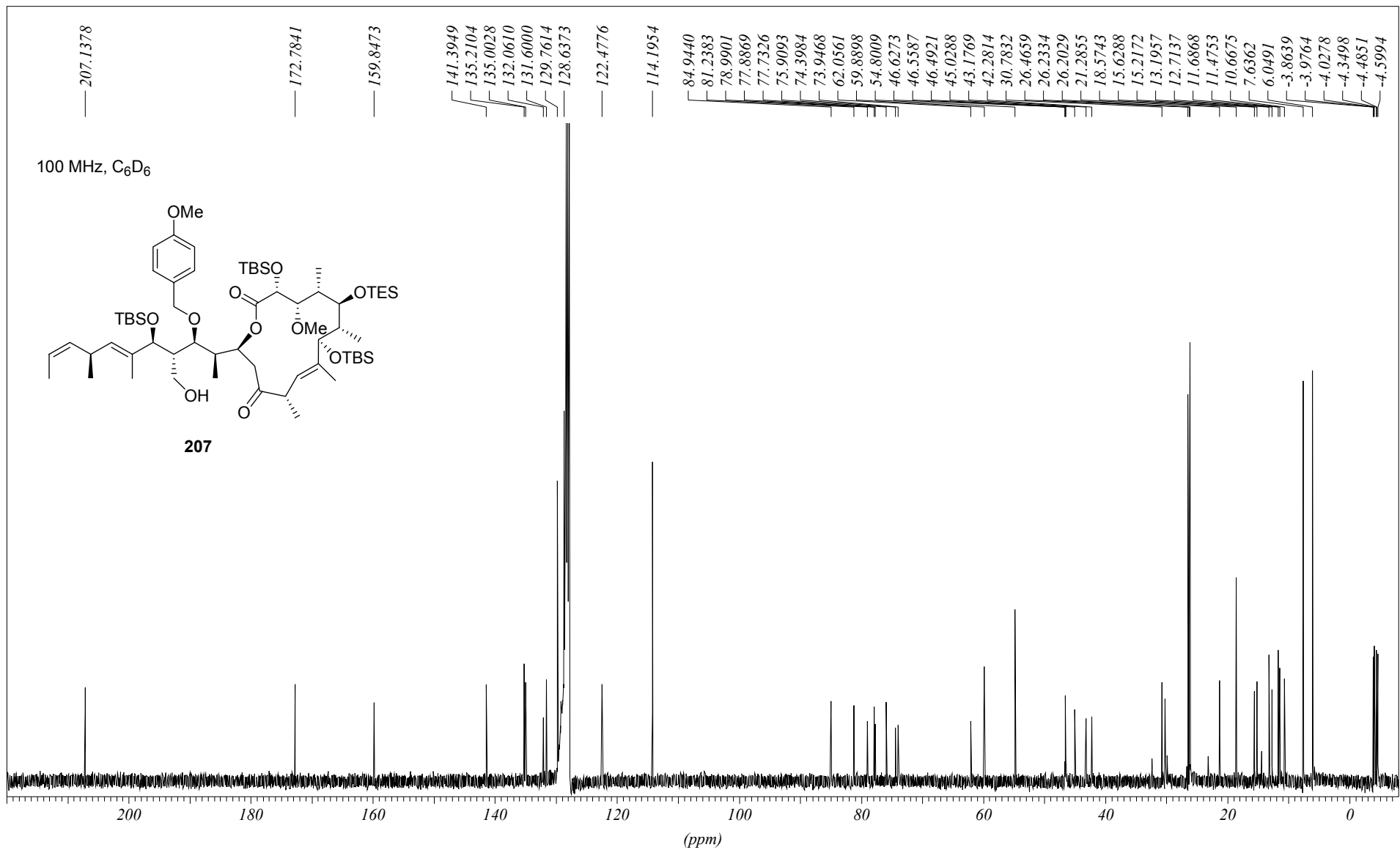


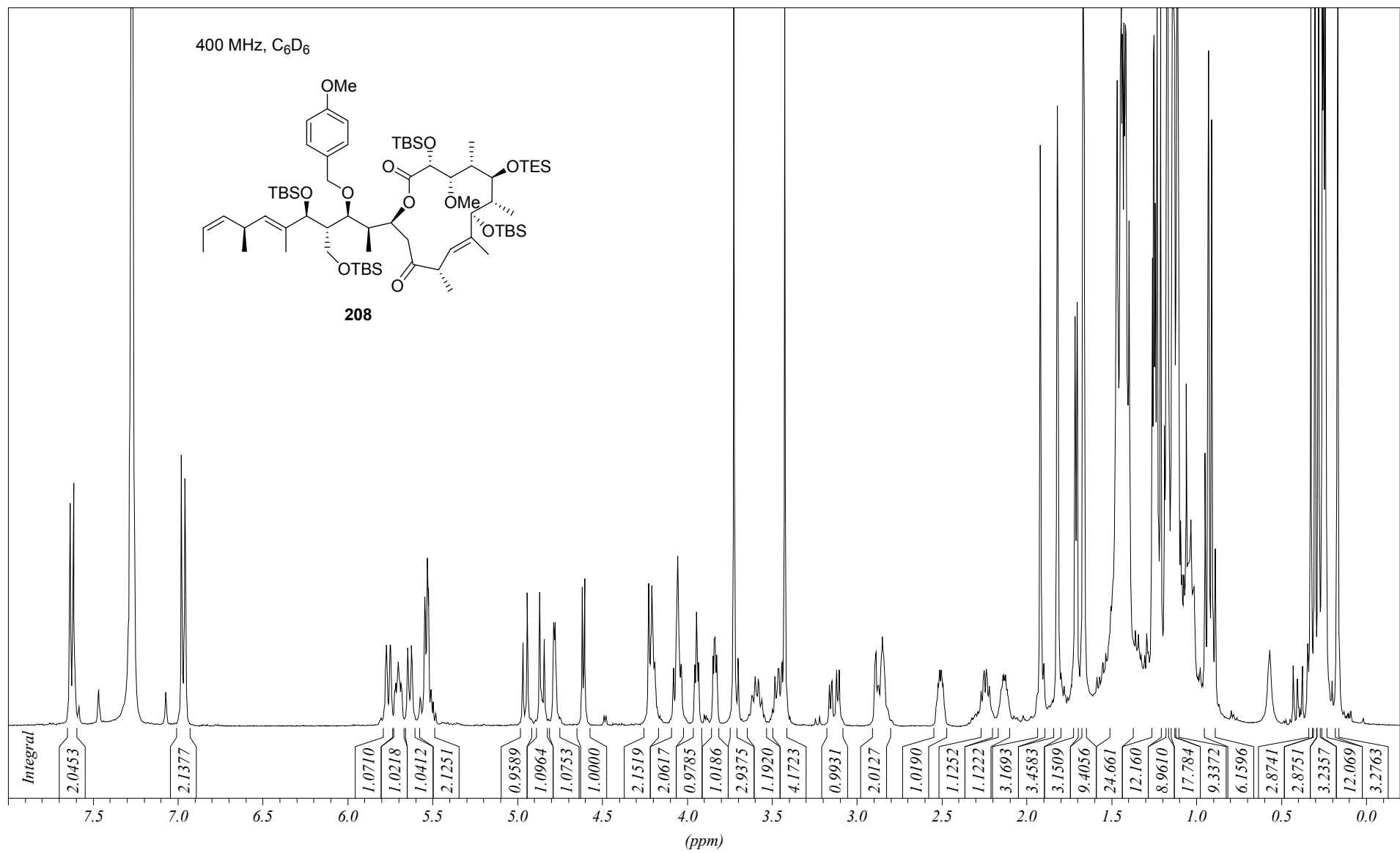


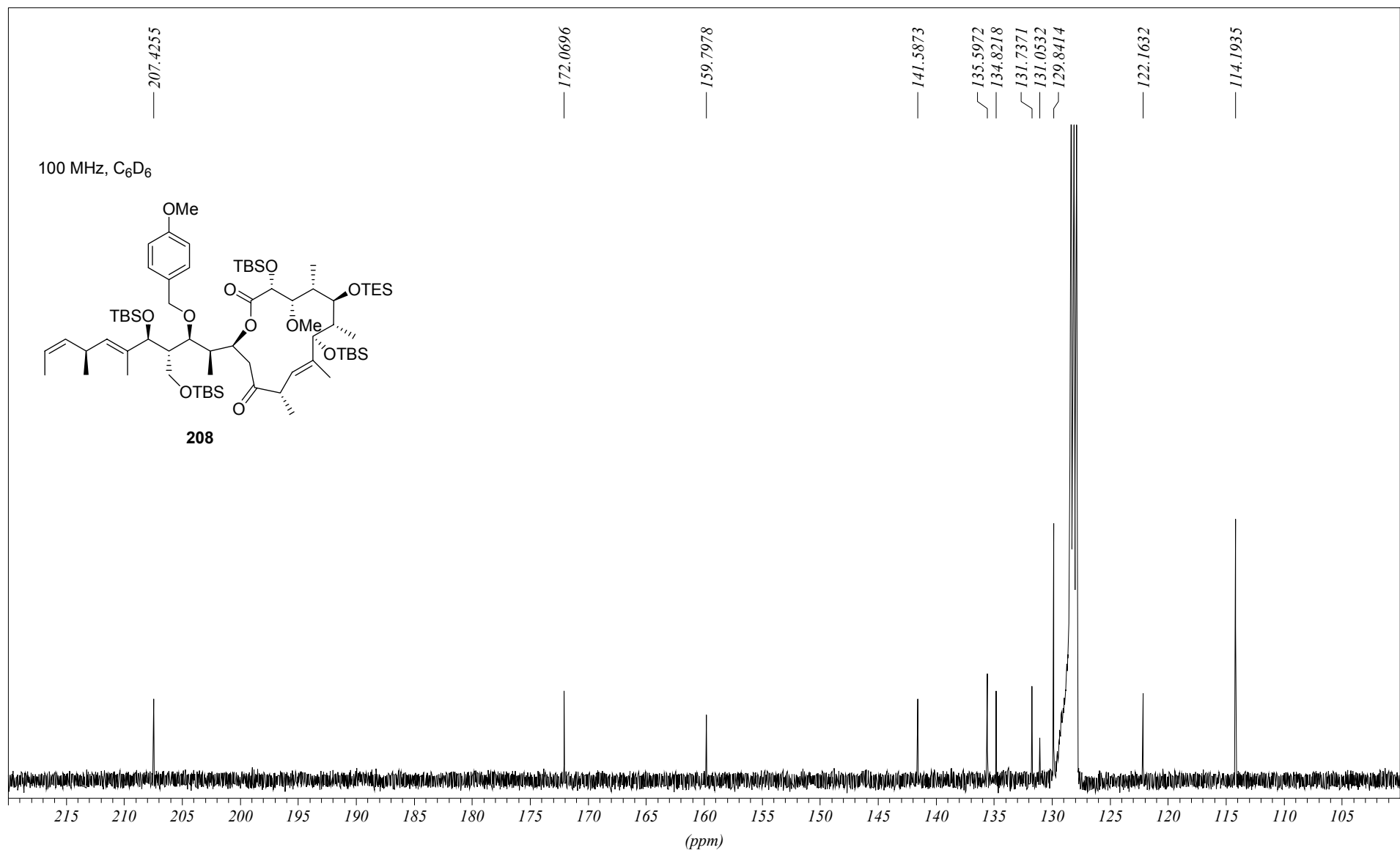


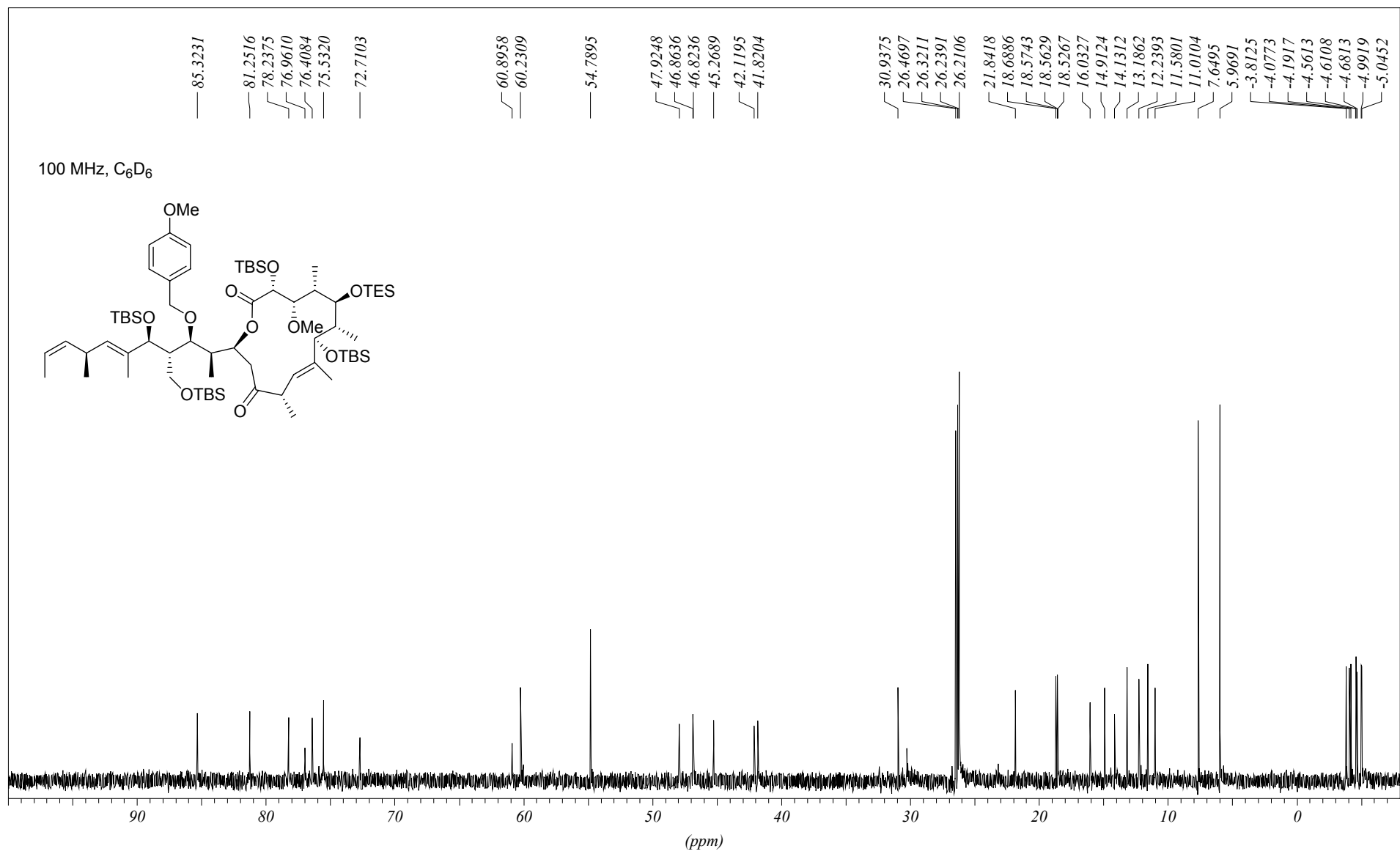


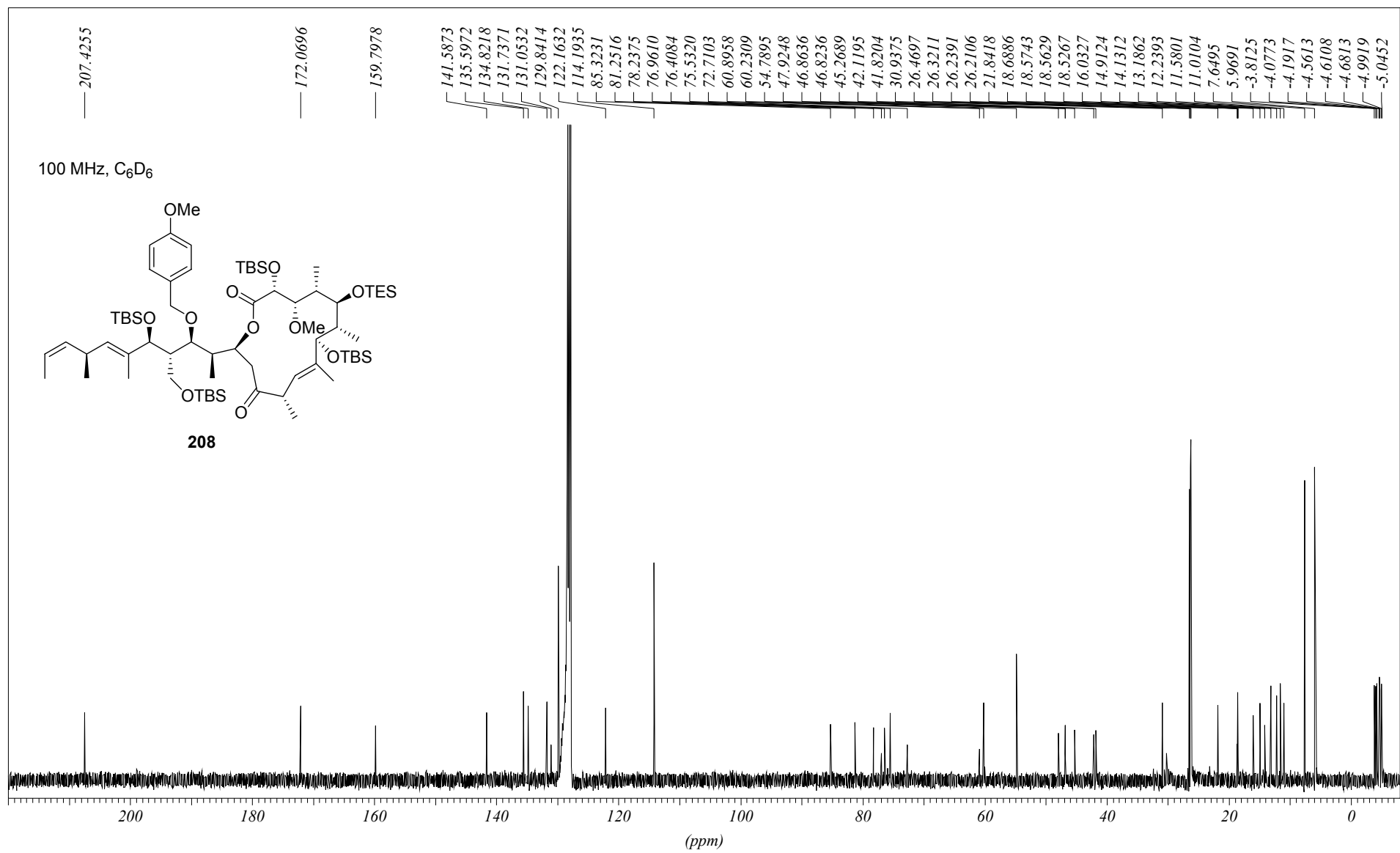


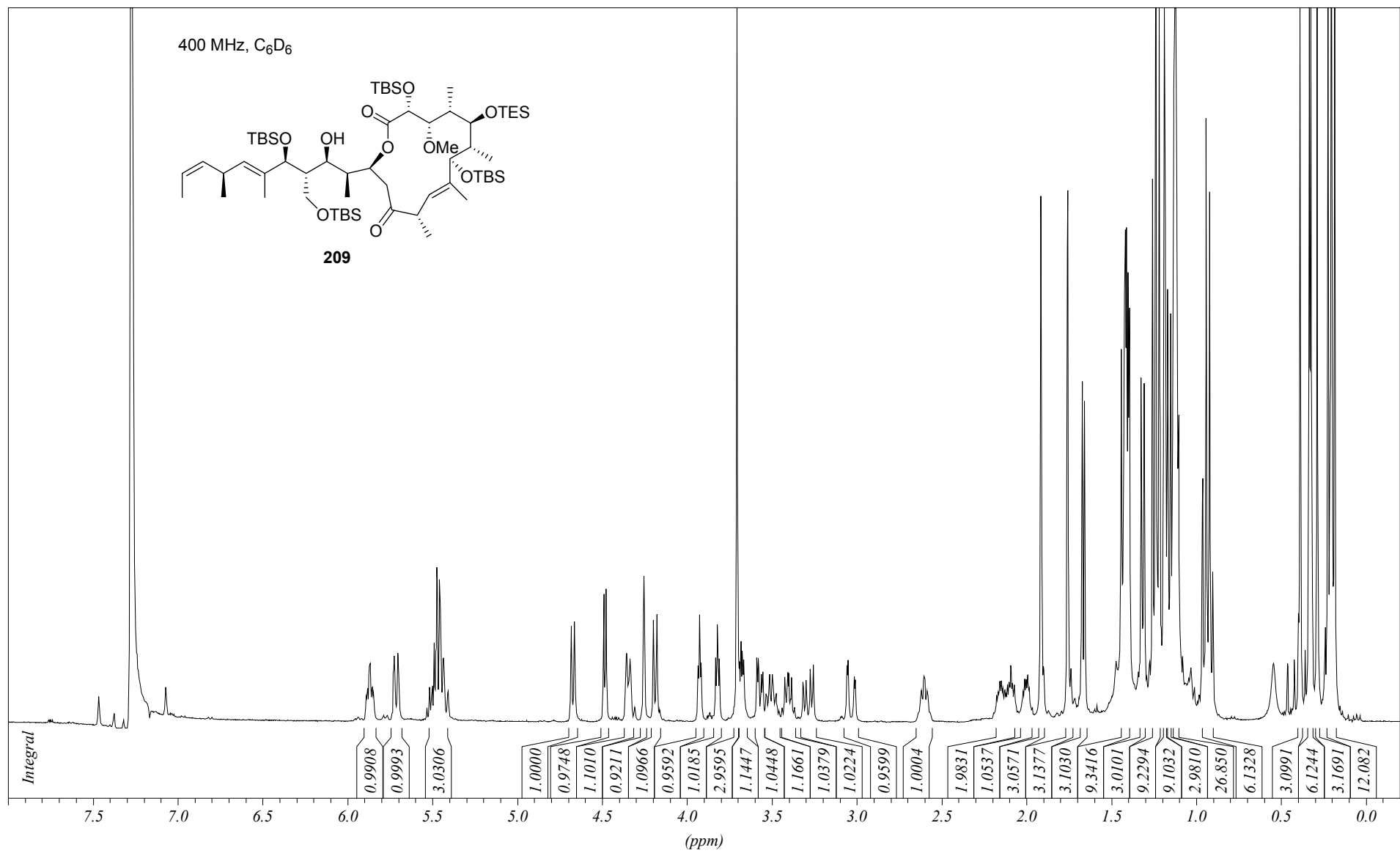


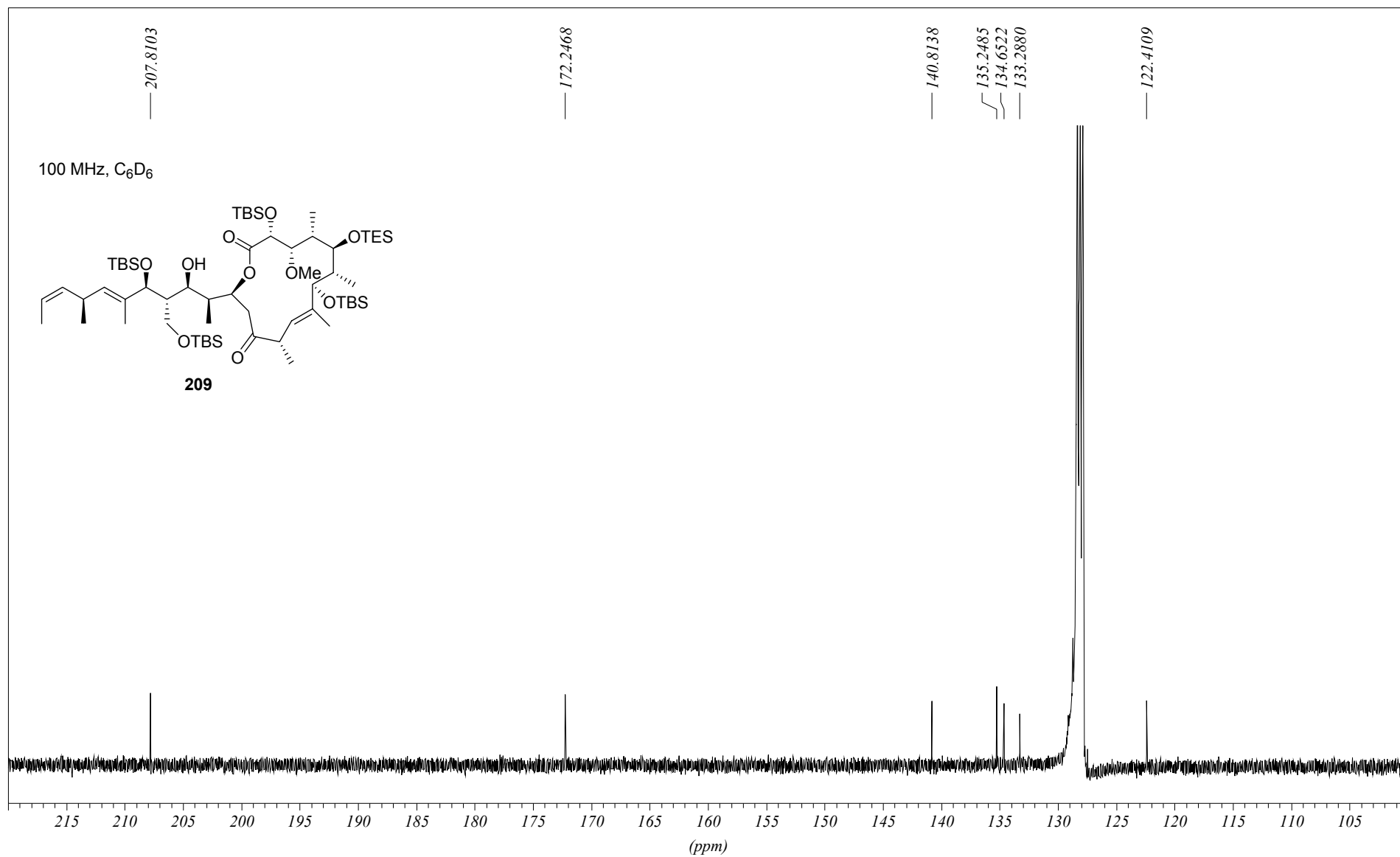


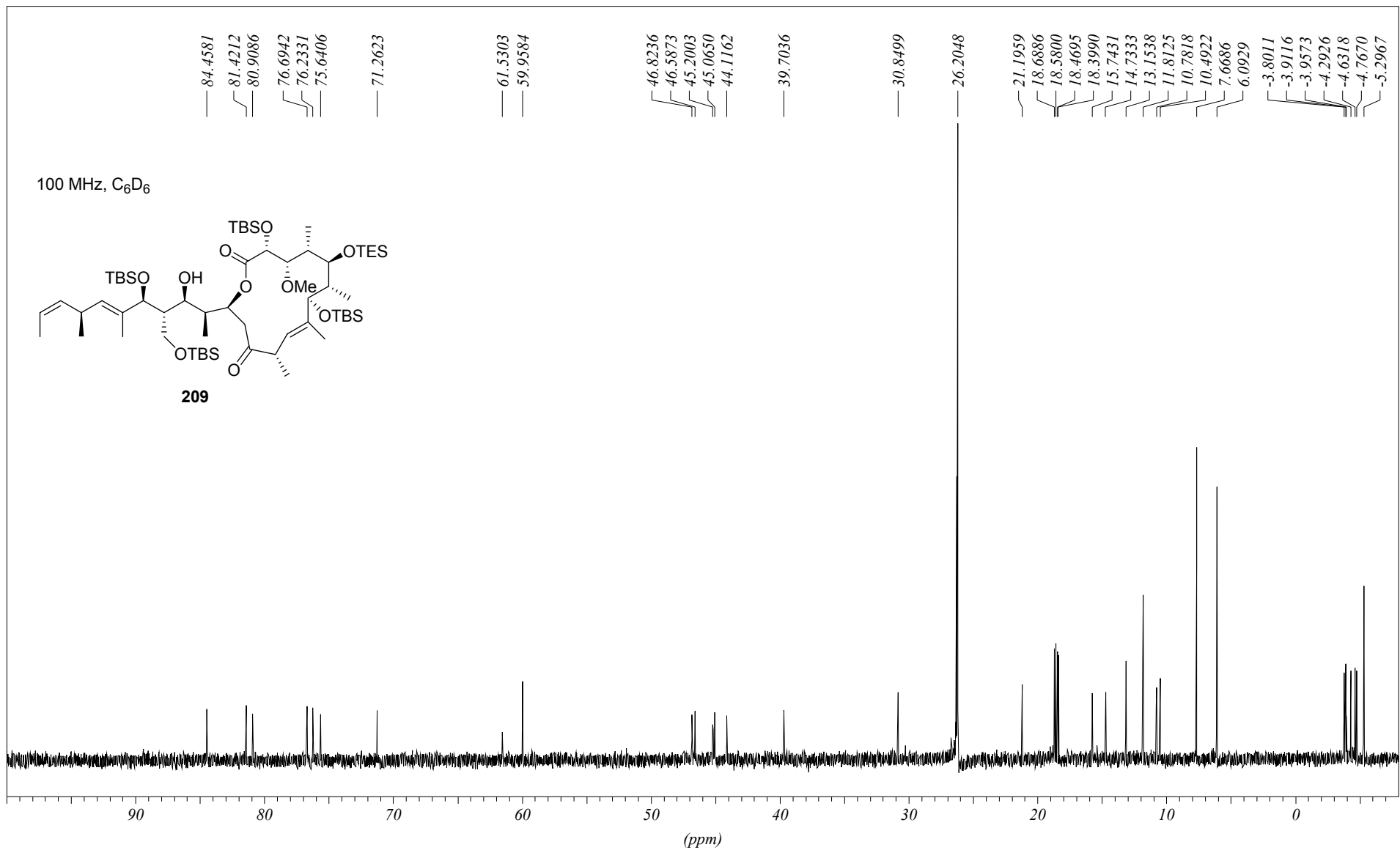


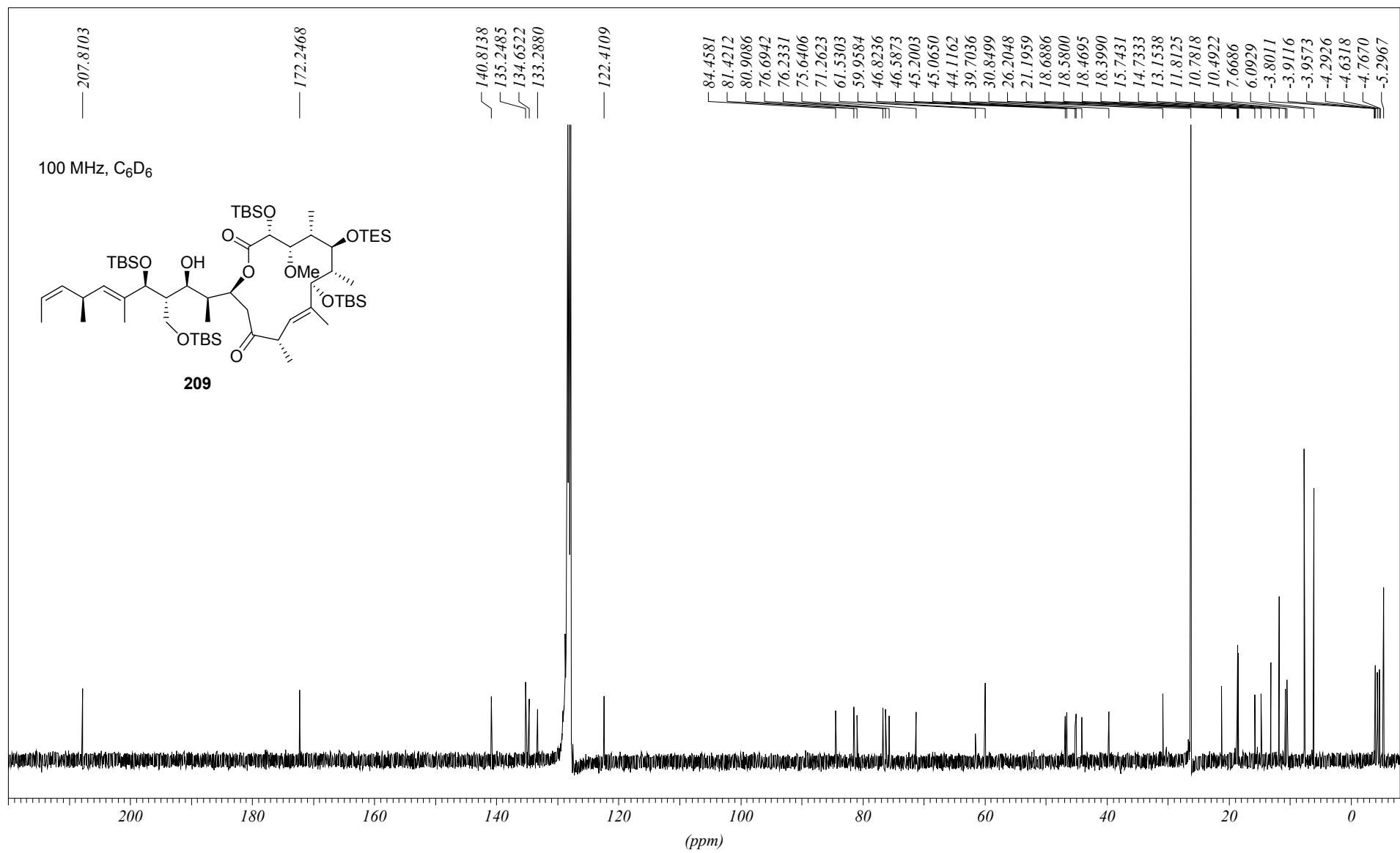


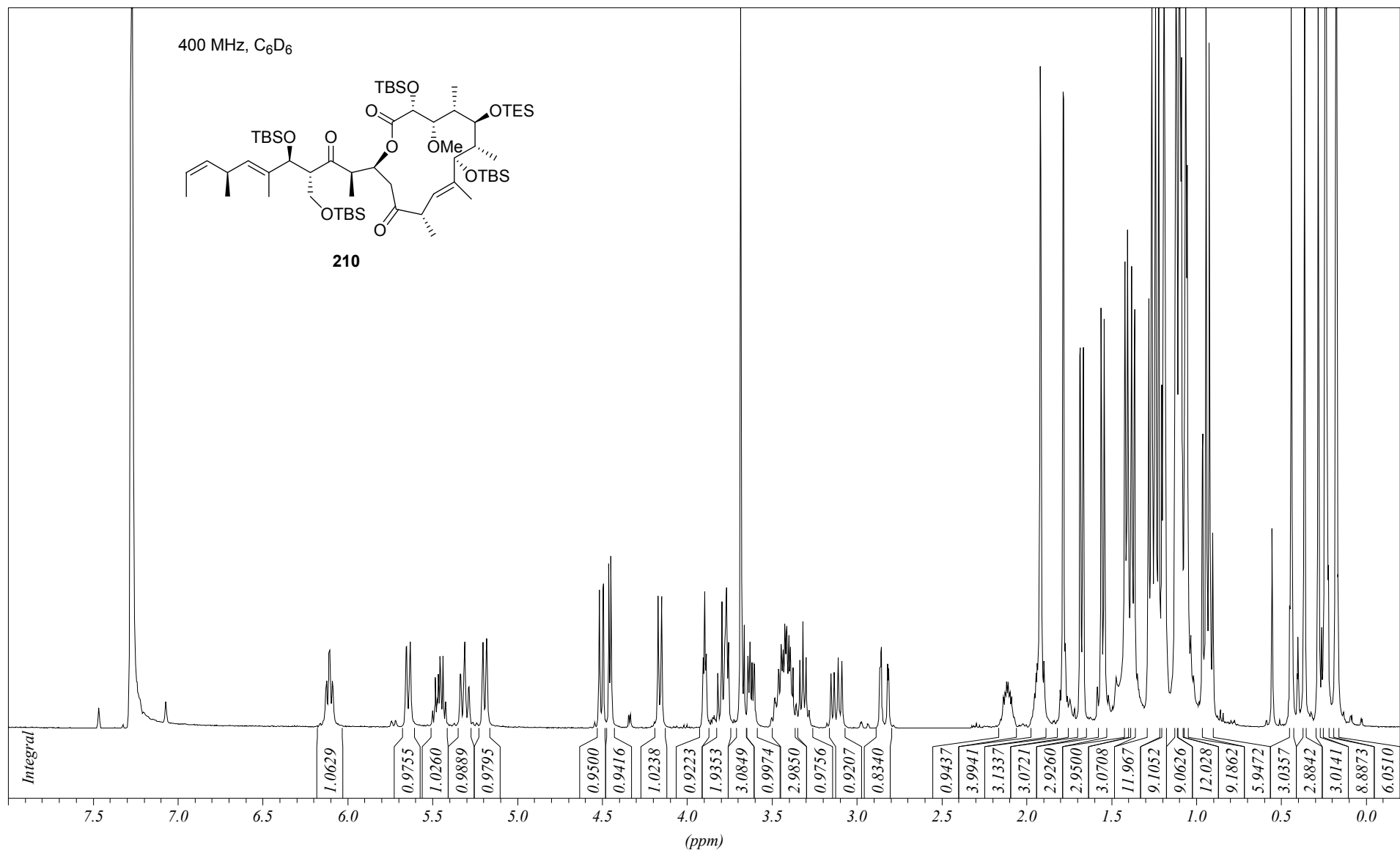


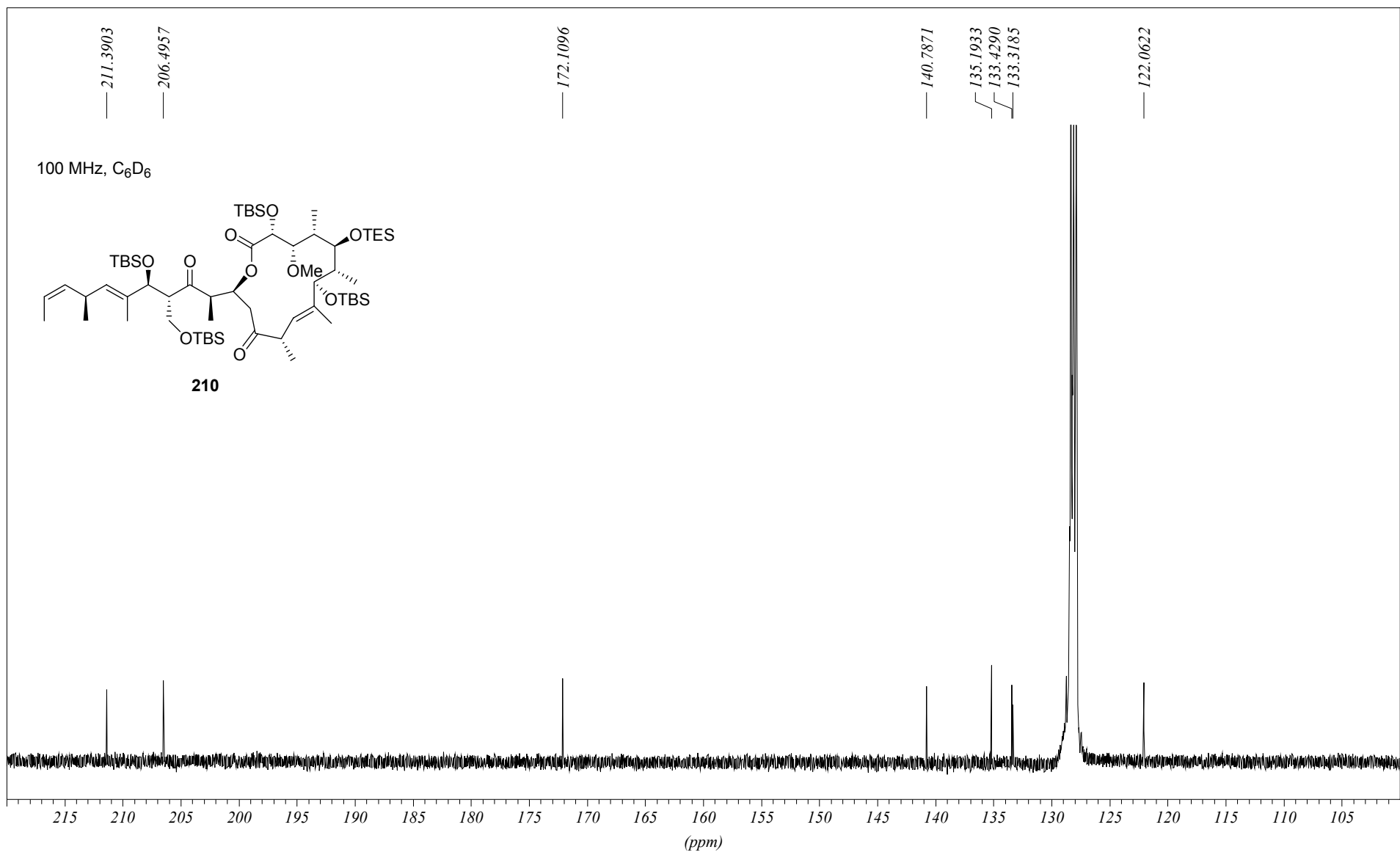


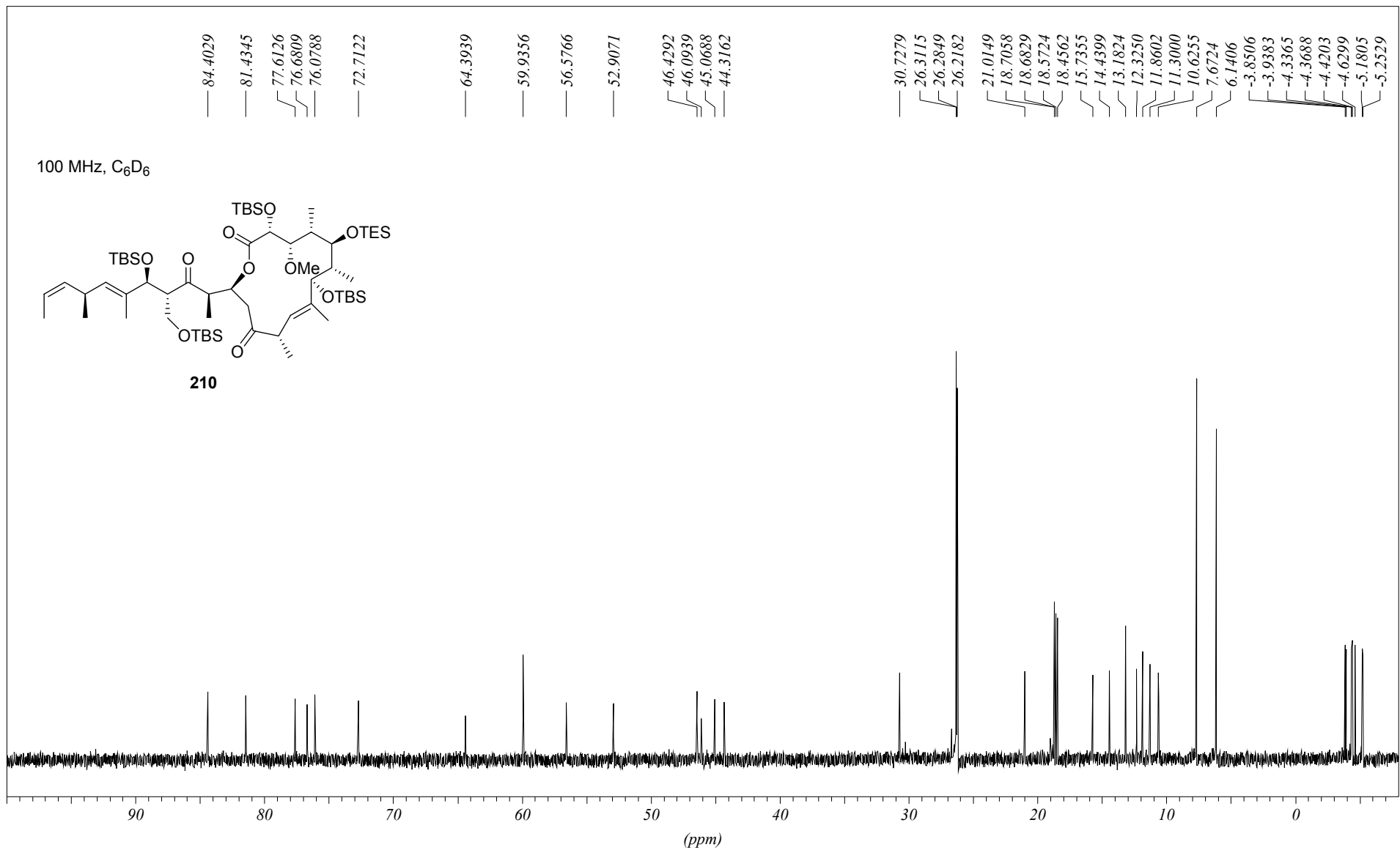


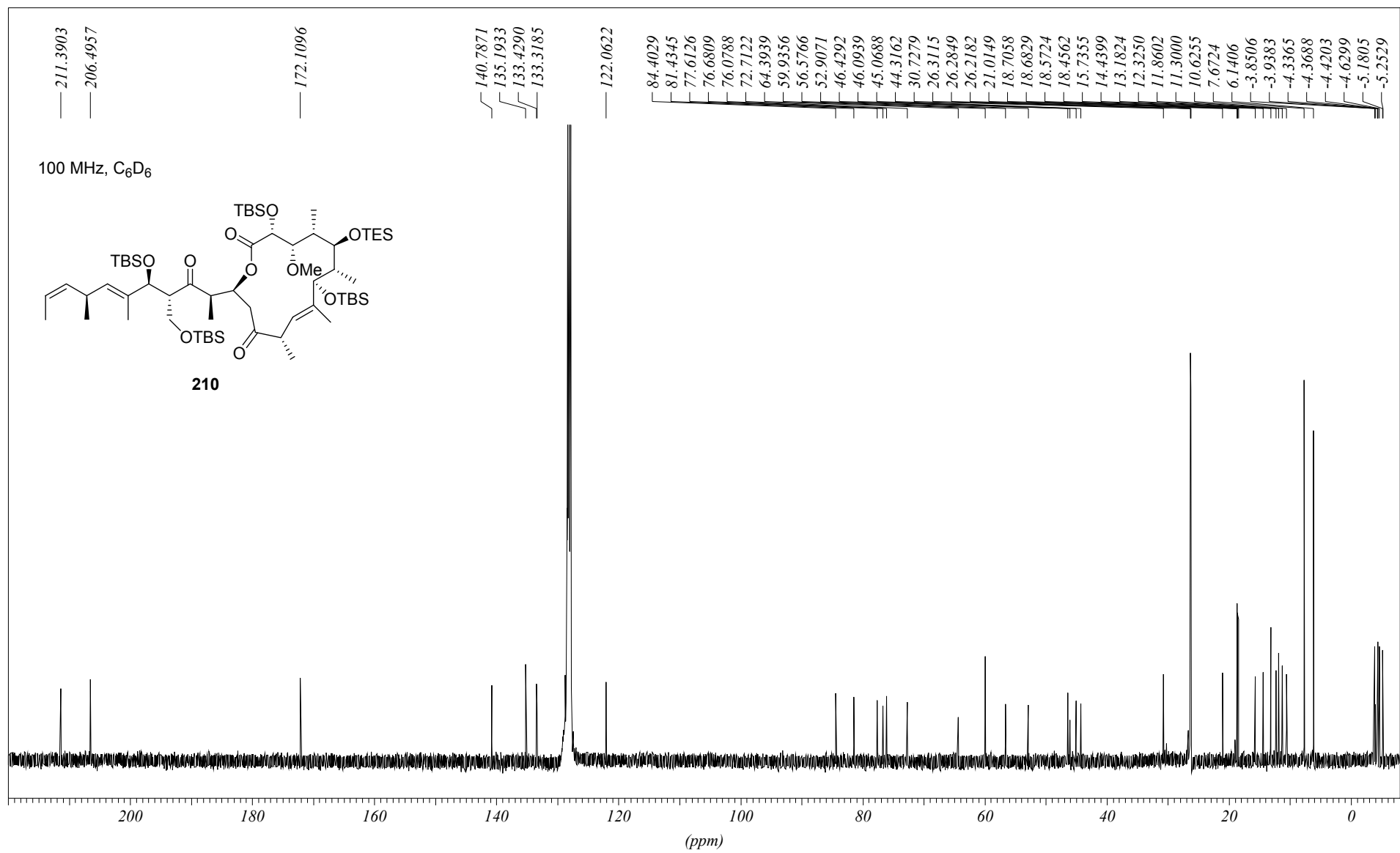


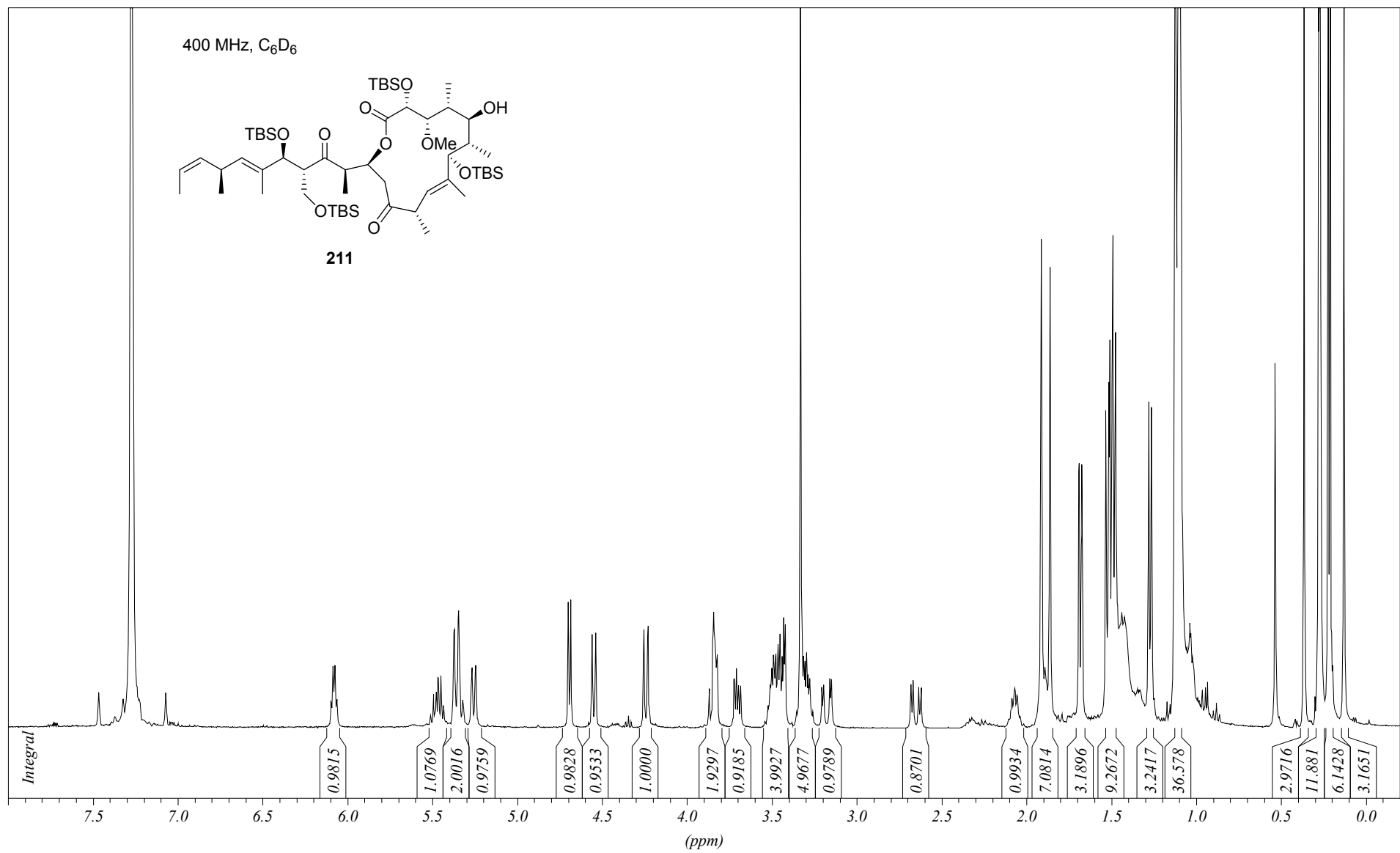


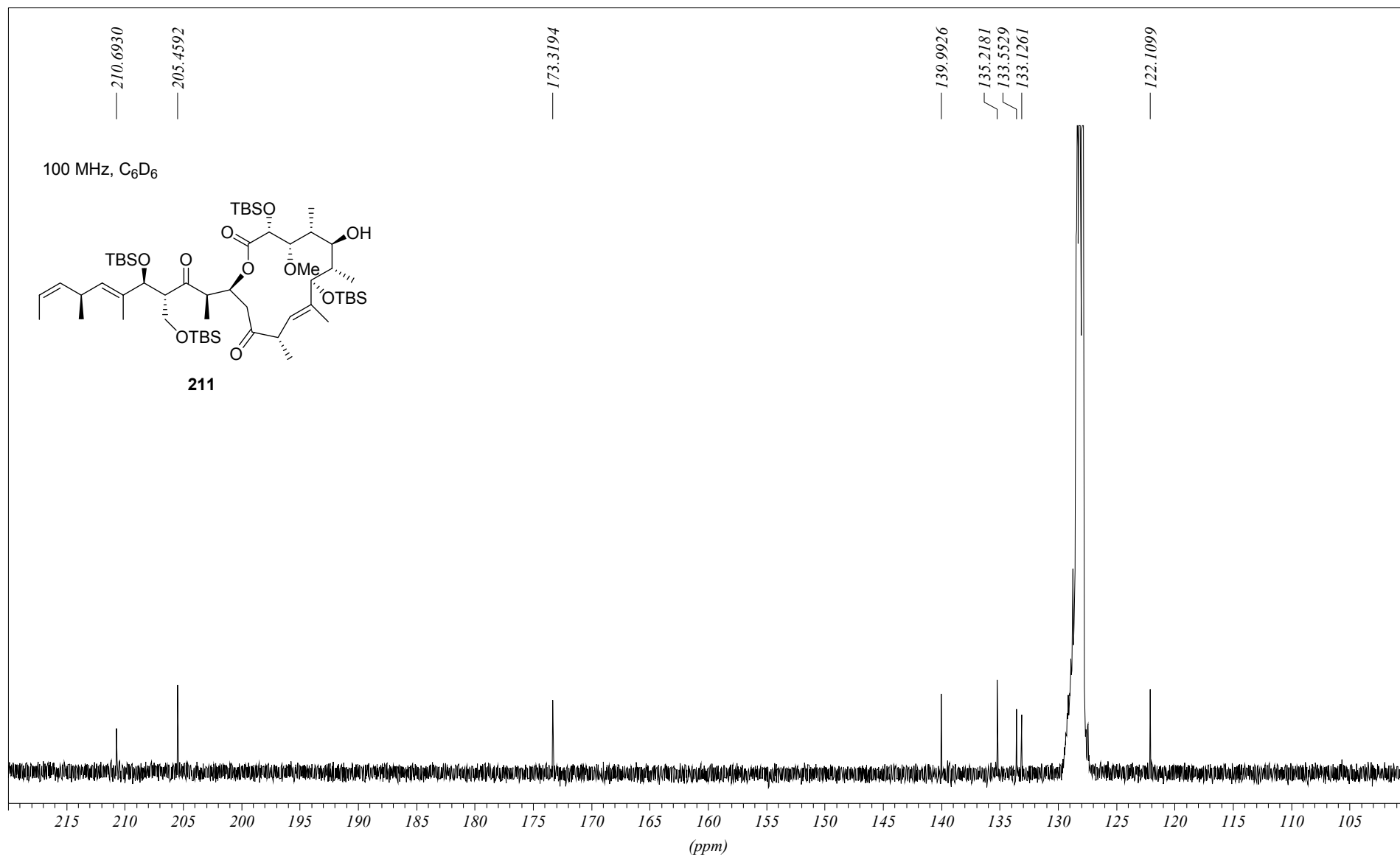


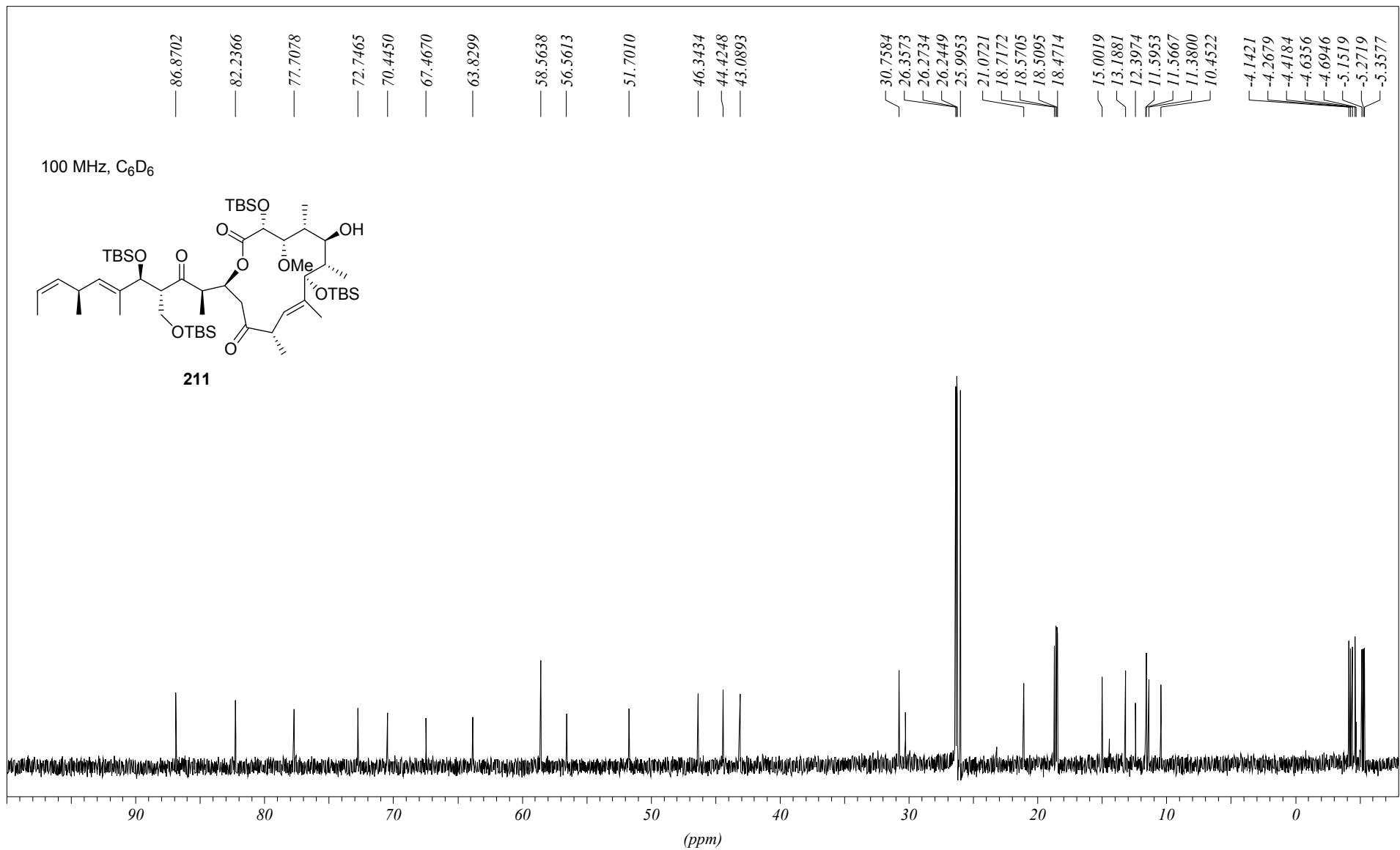


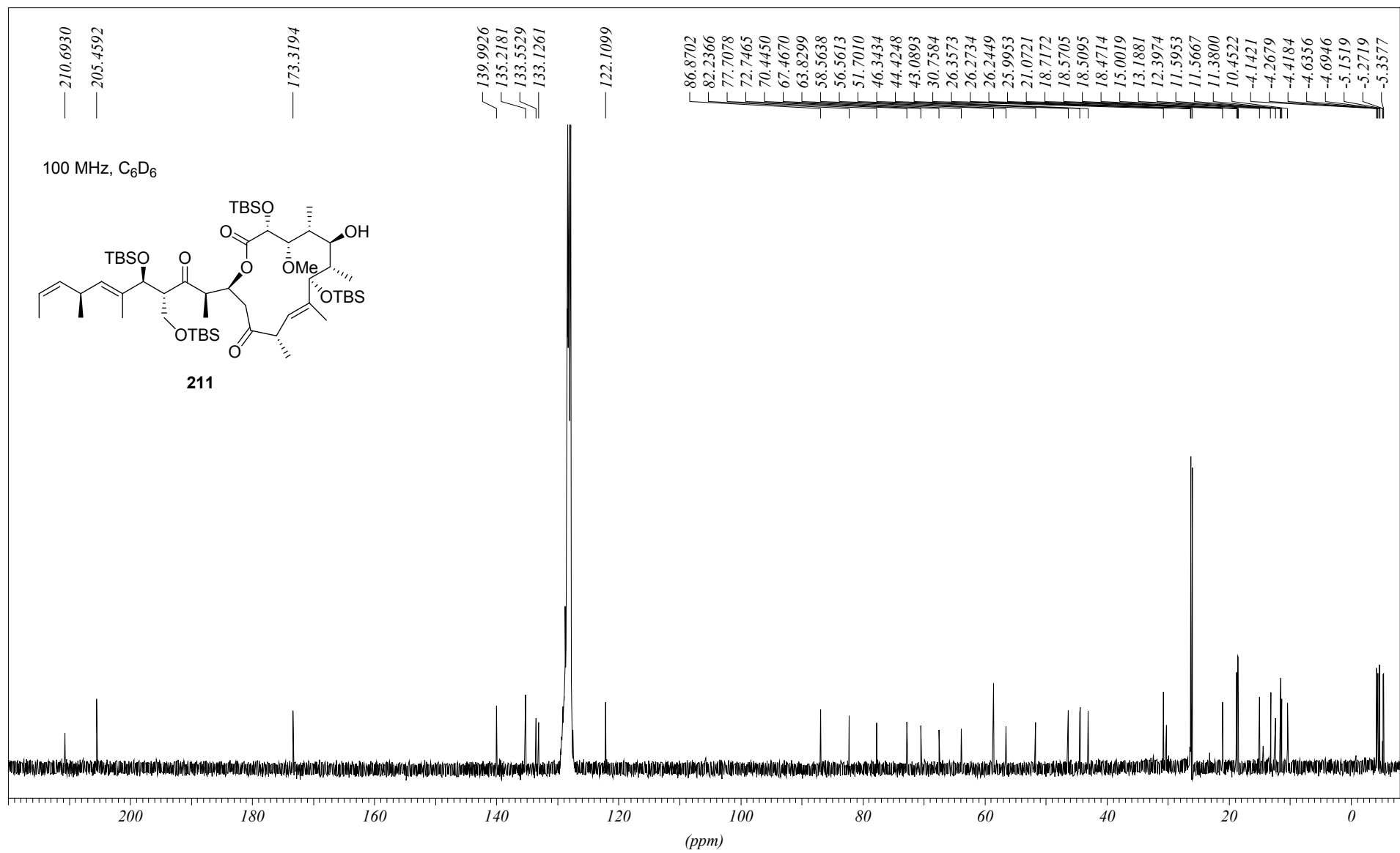


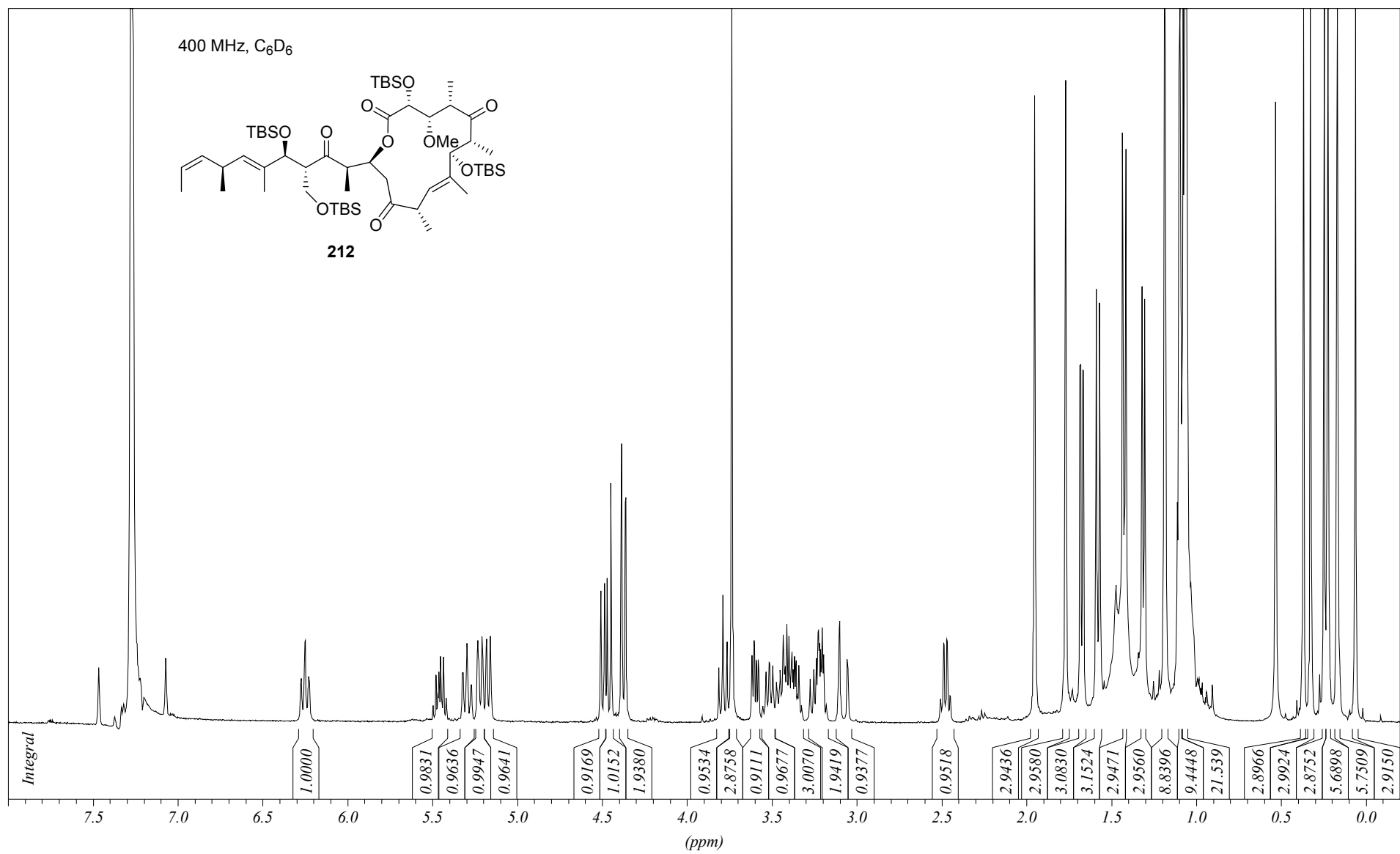


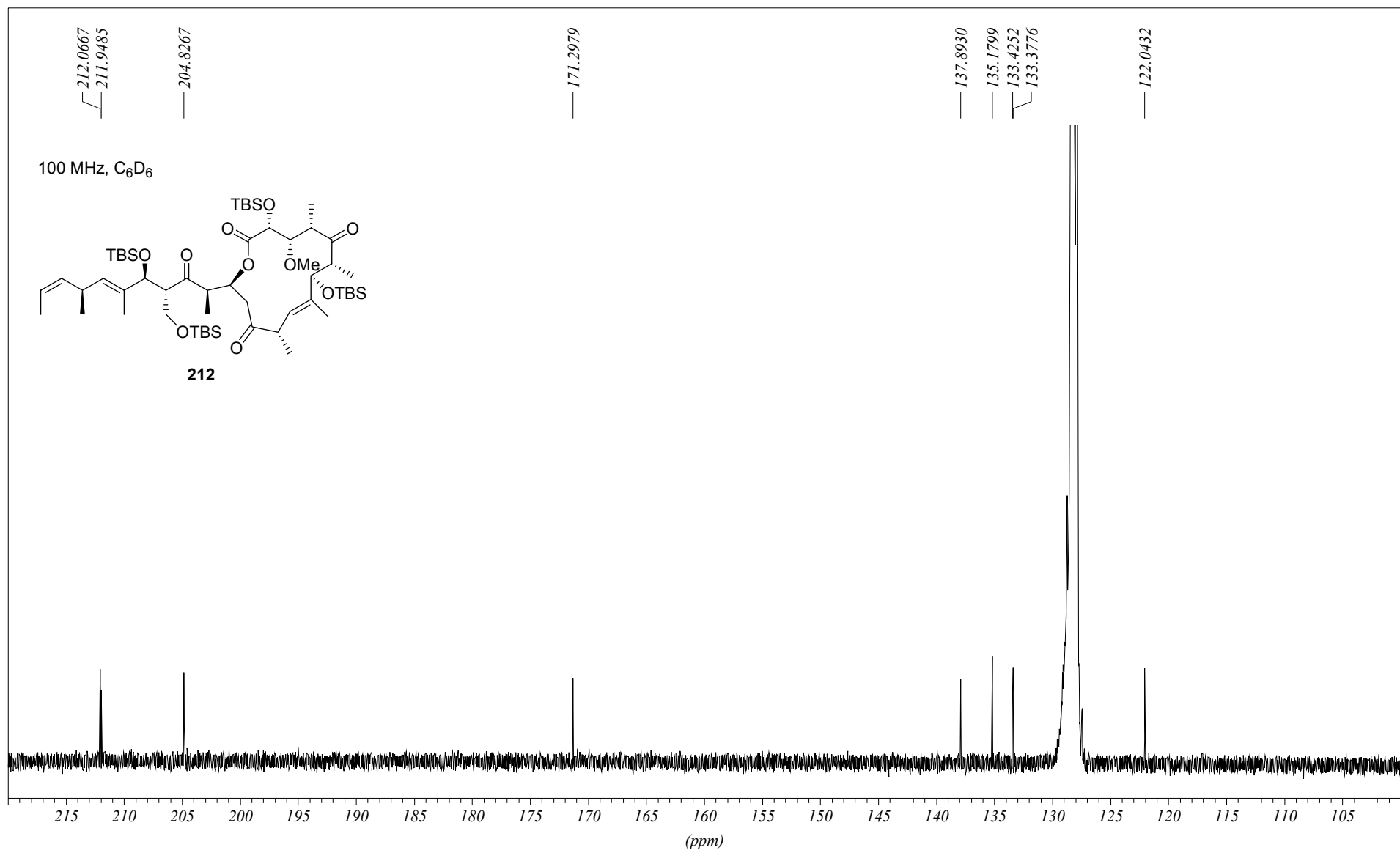


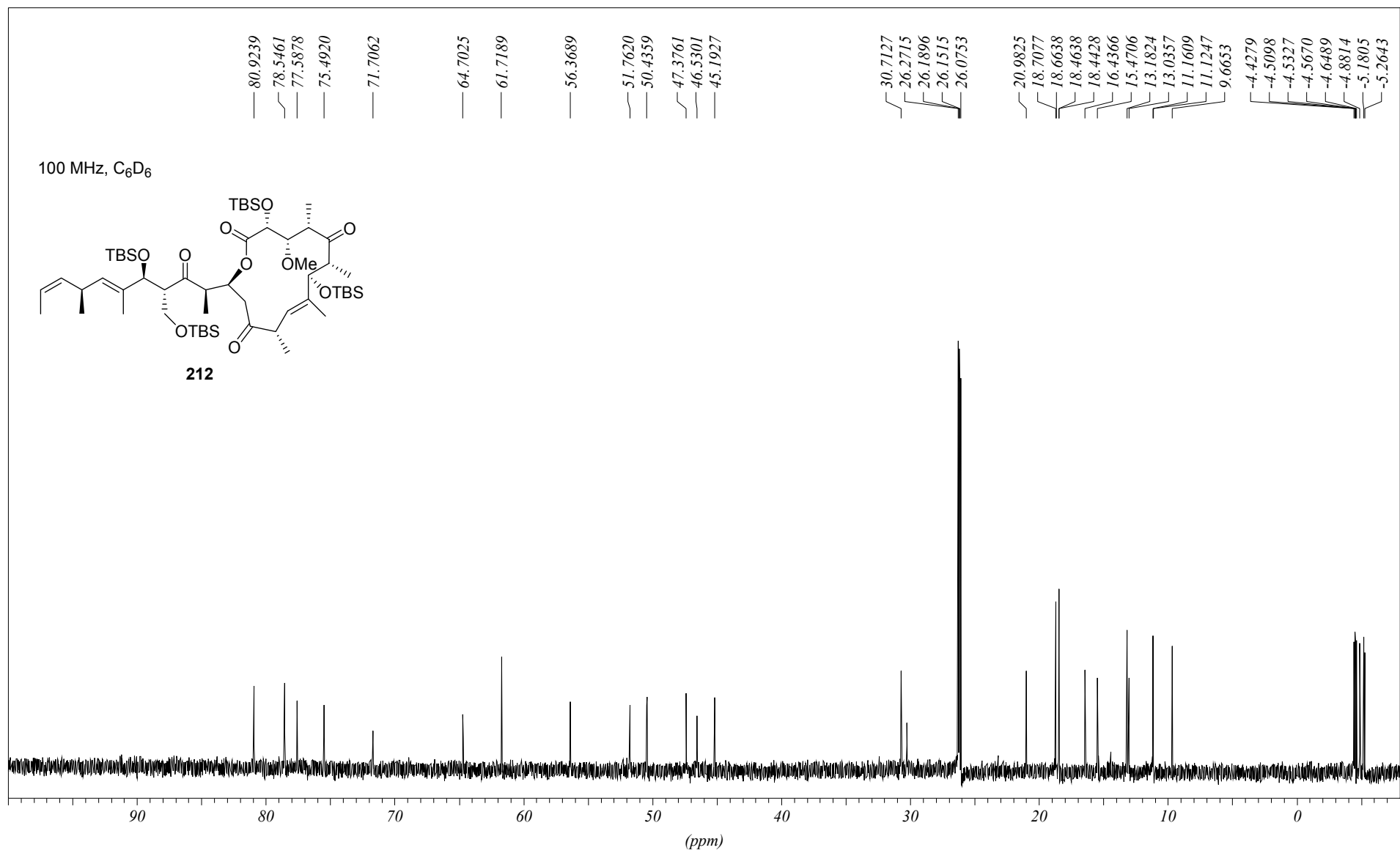


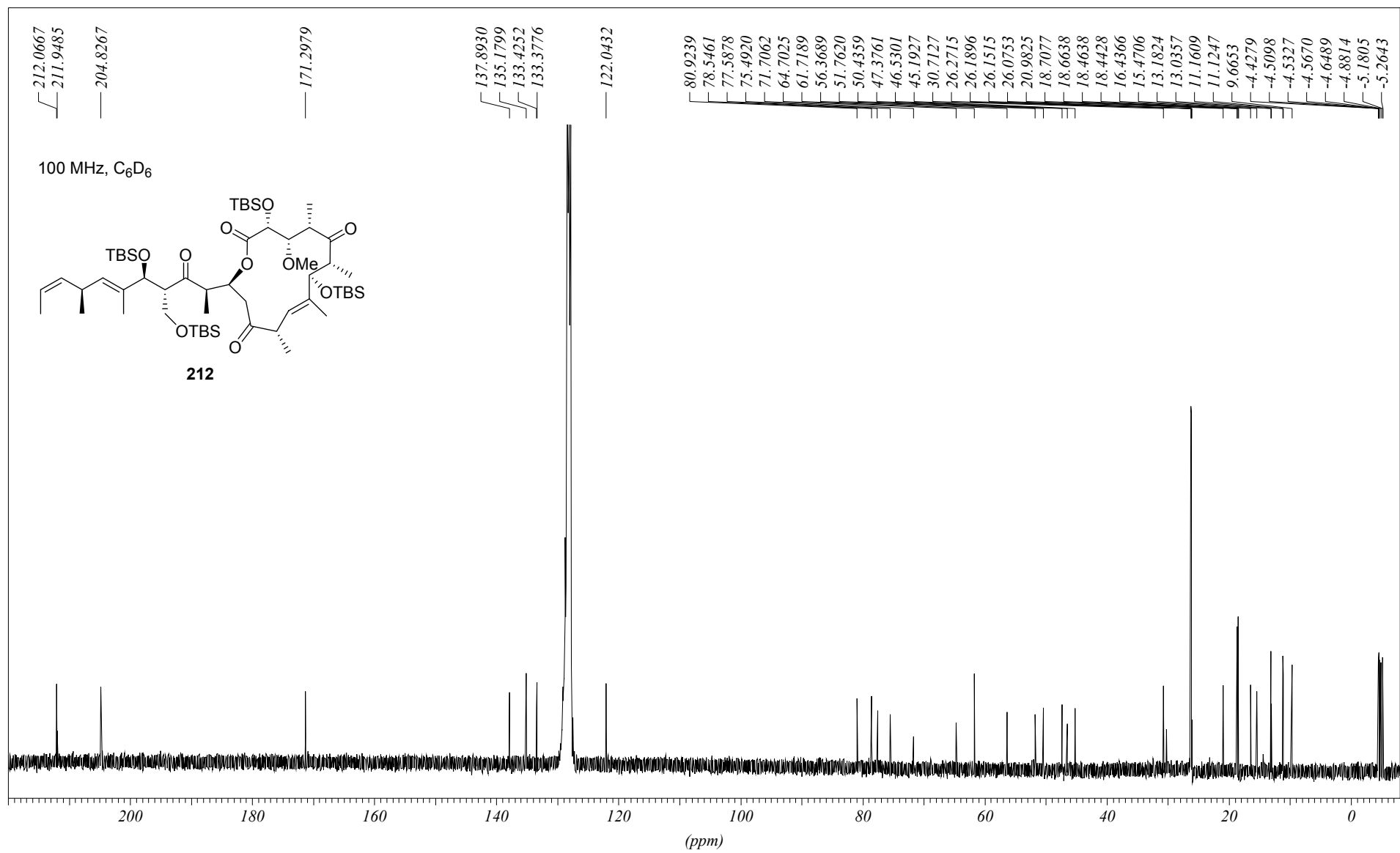




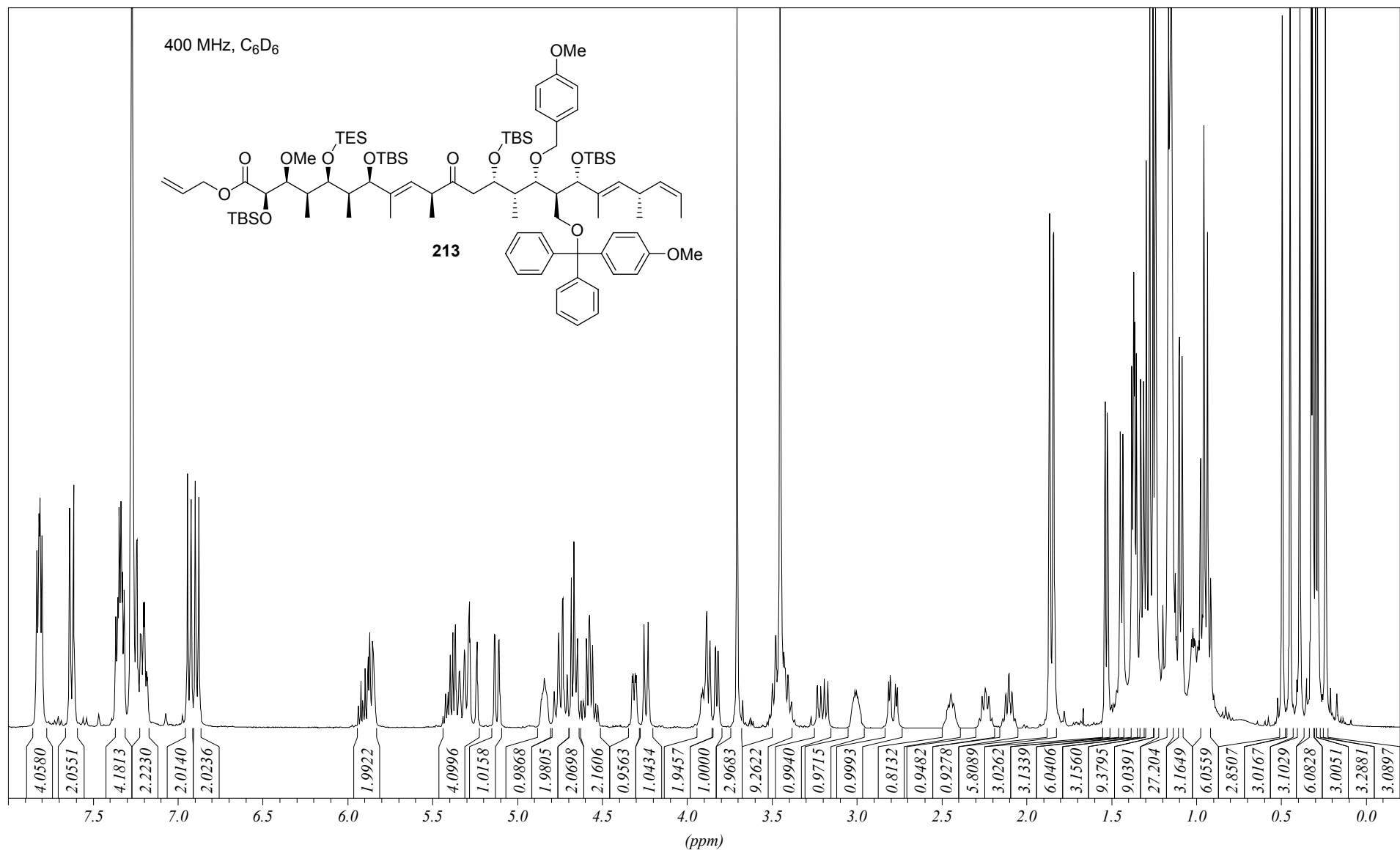


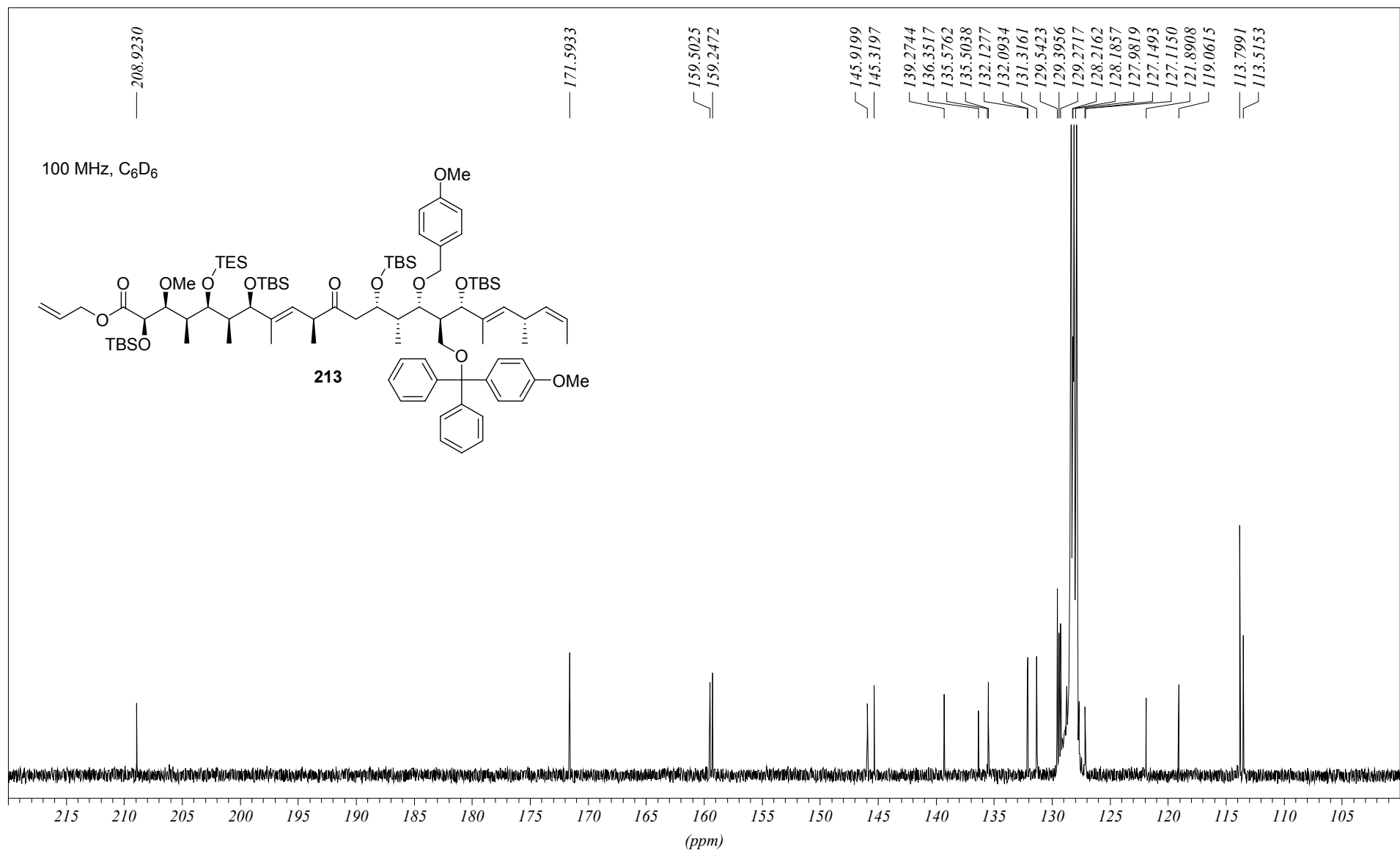


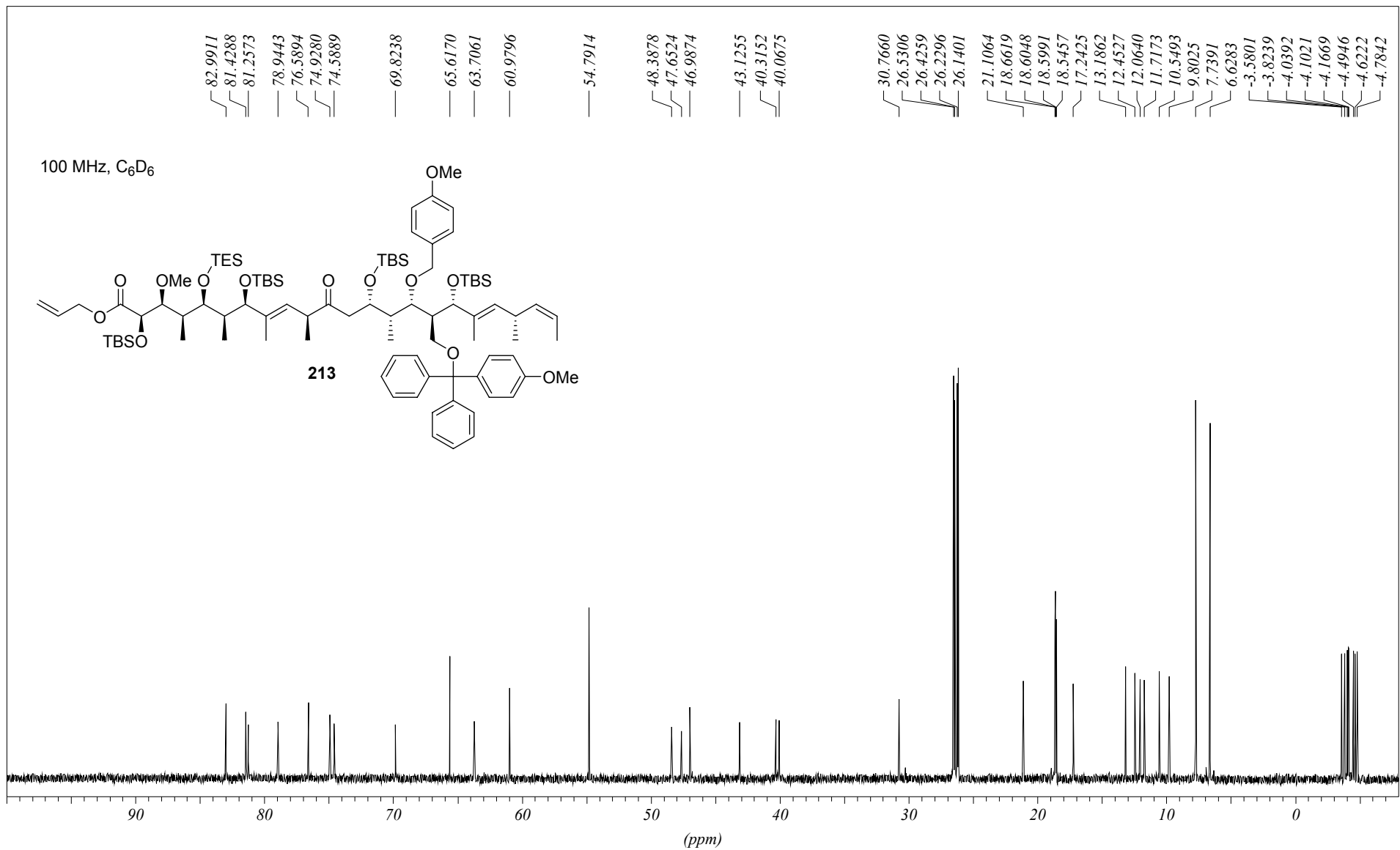


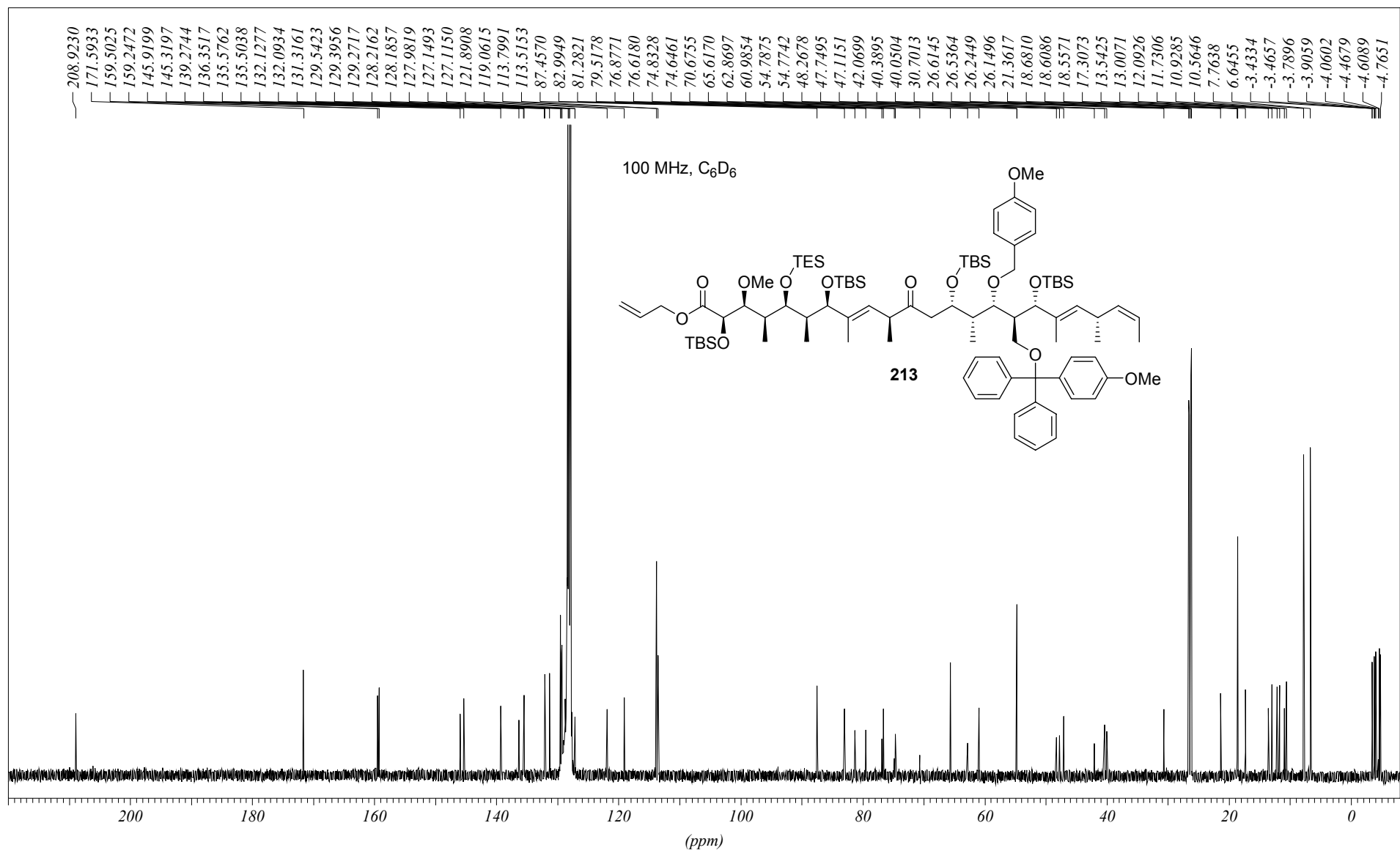


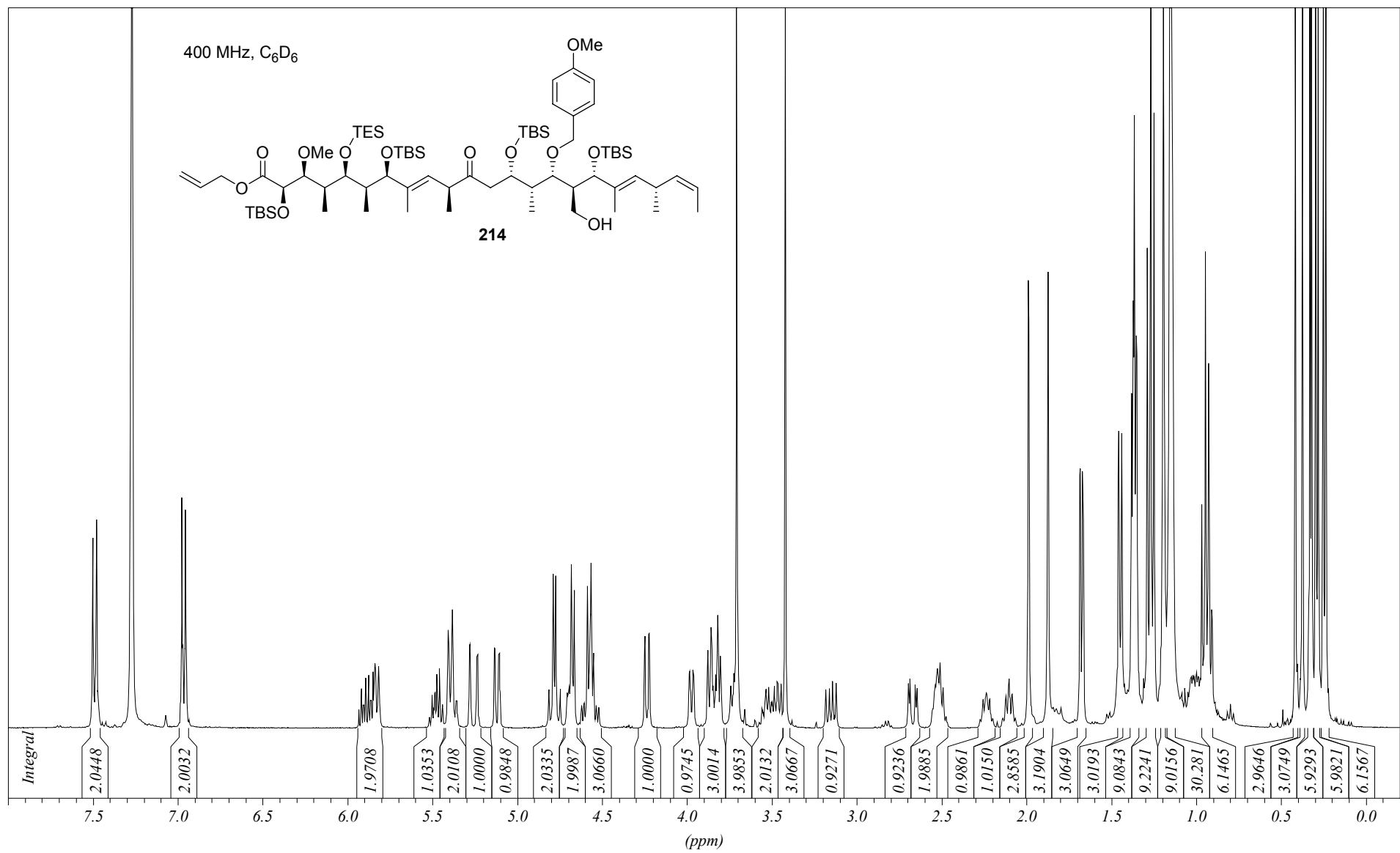
Abbildungen der NMR-Spektren für Kap. 7

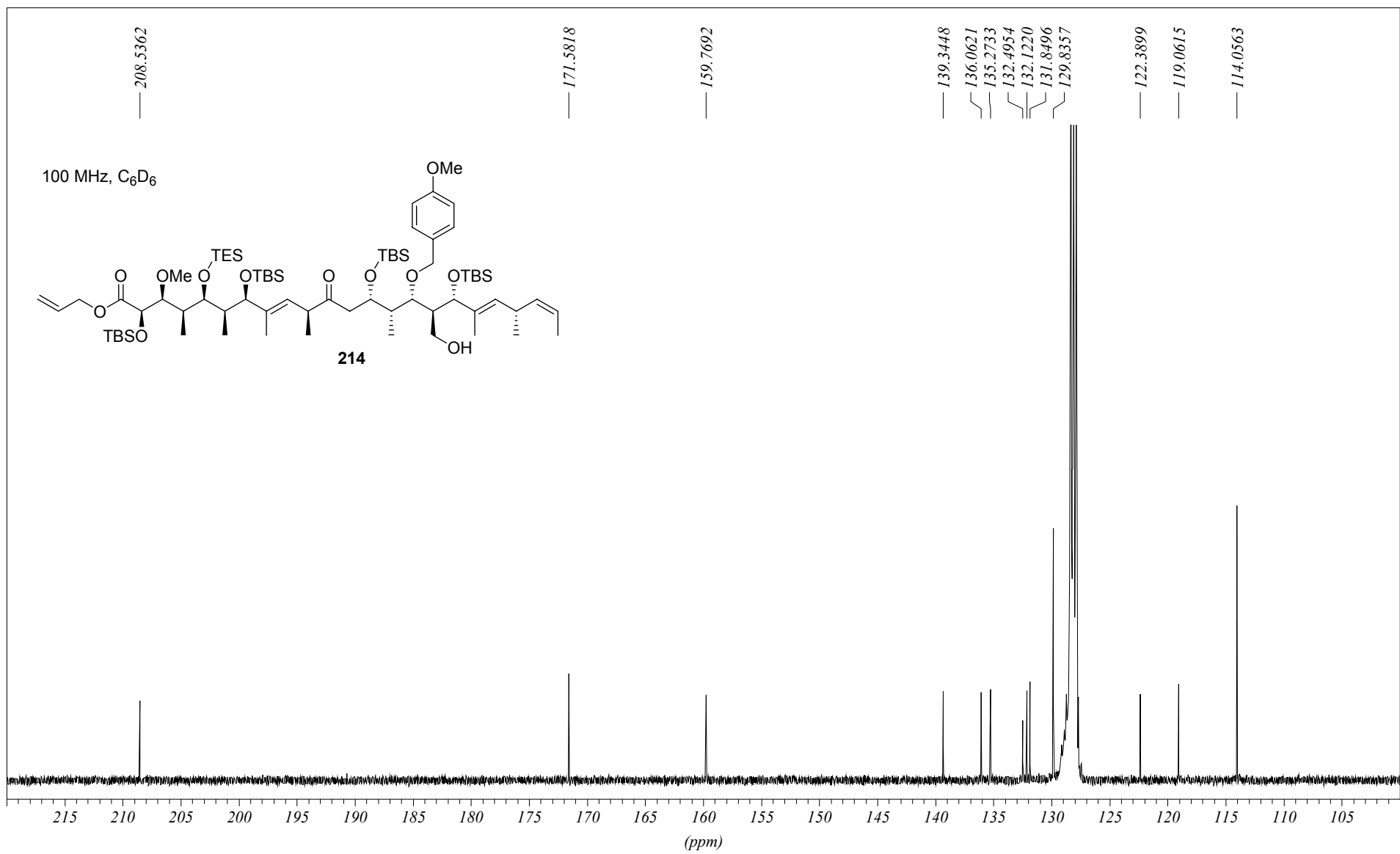


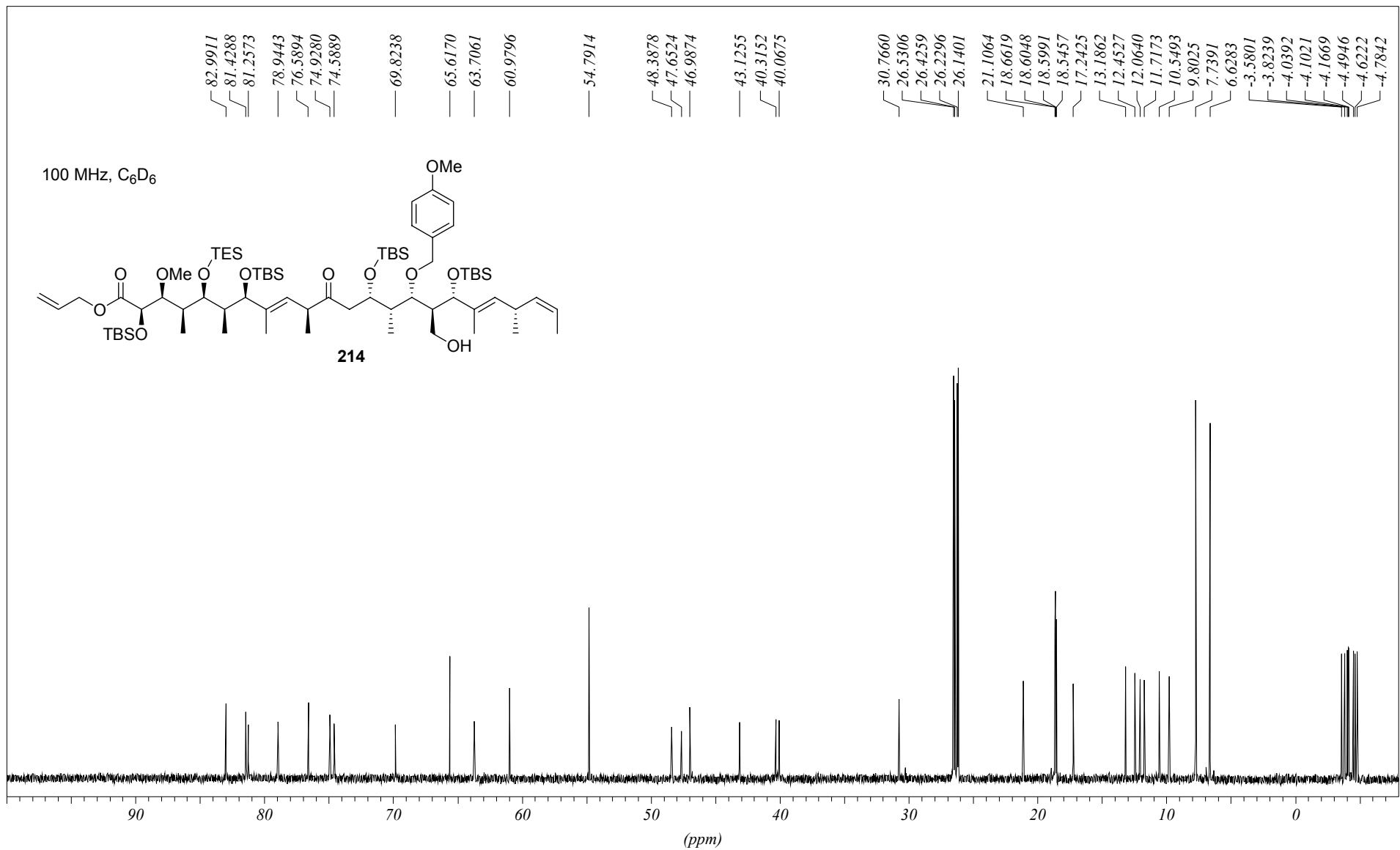


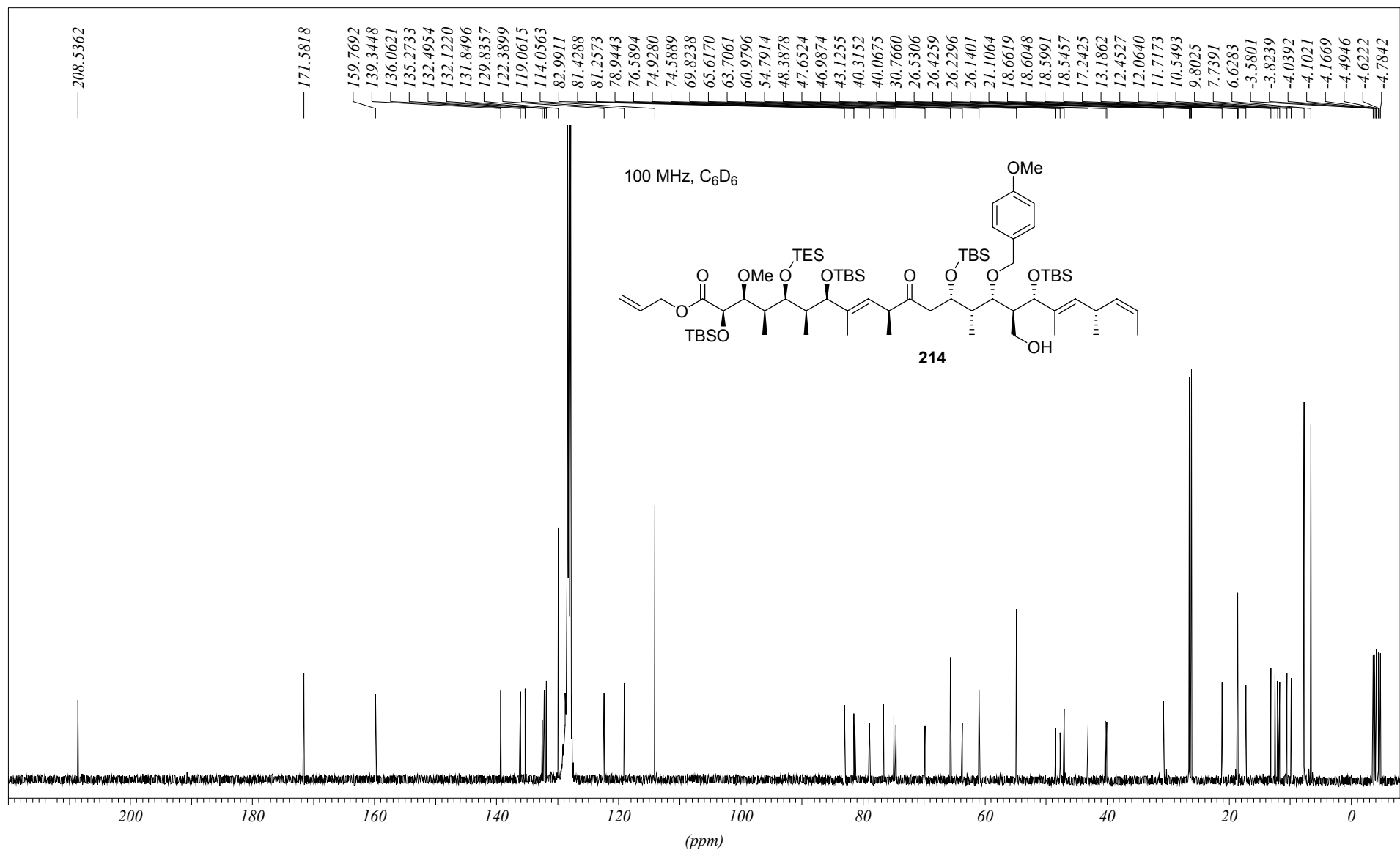


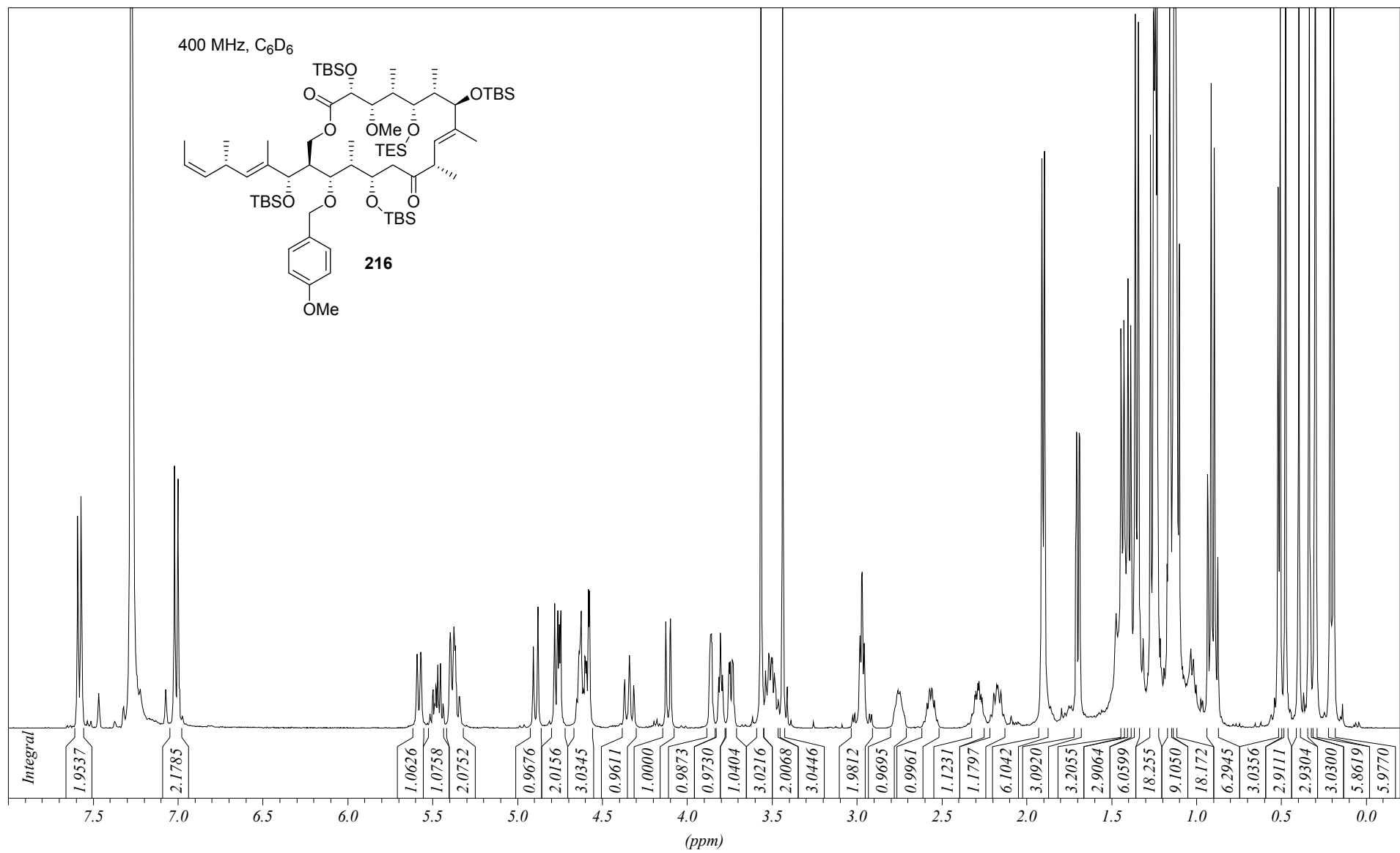


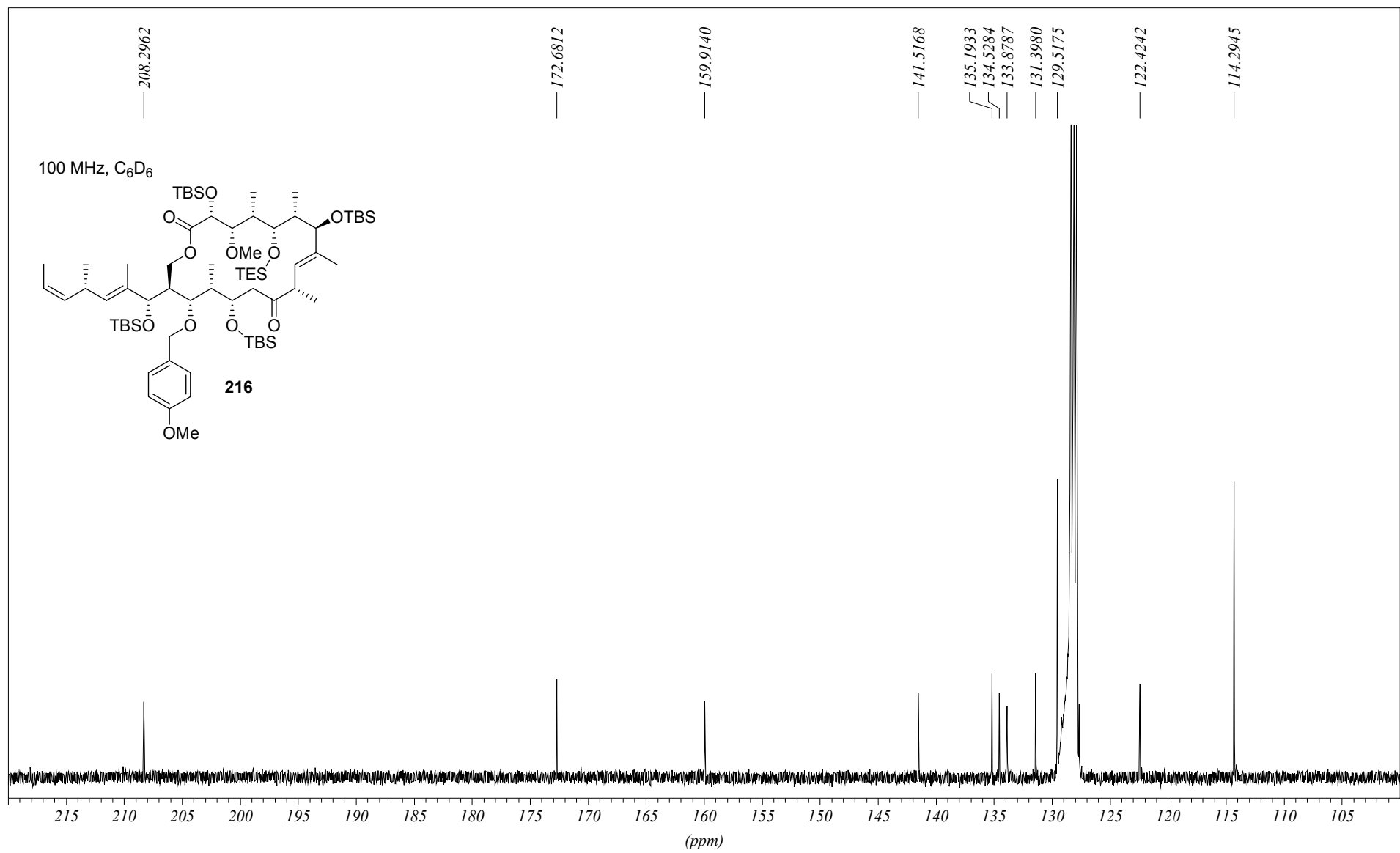


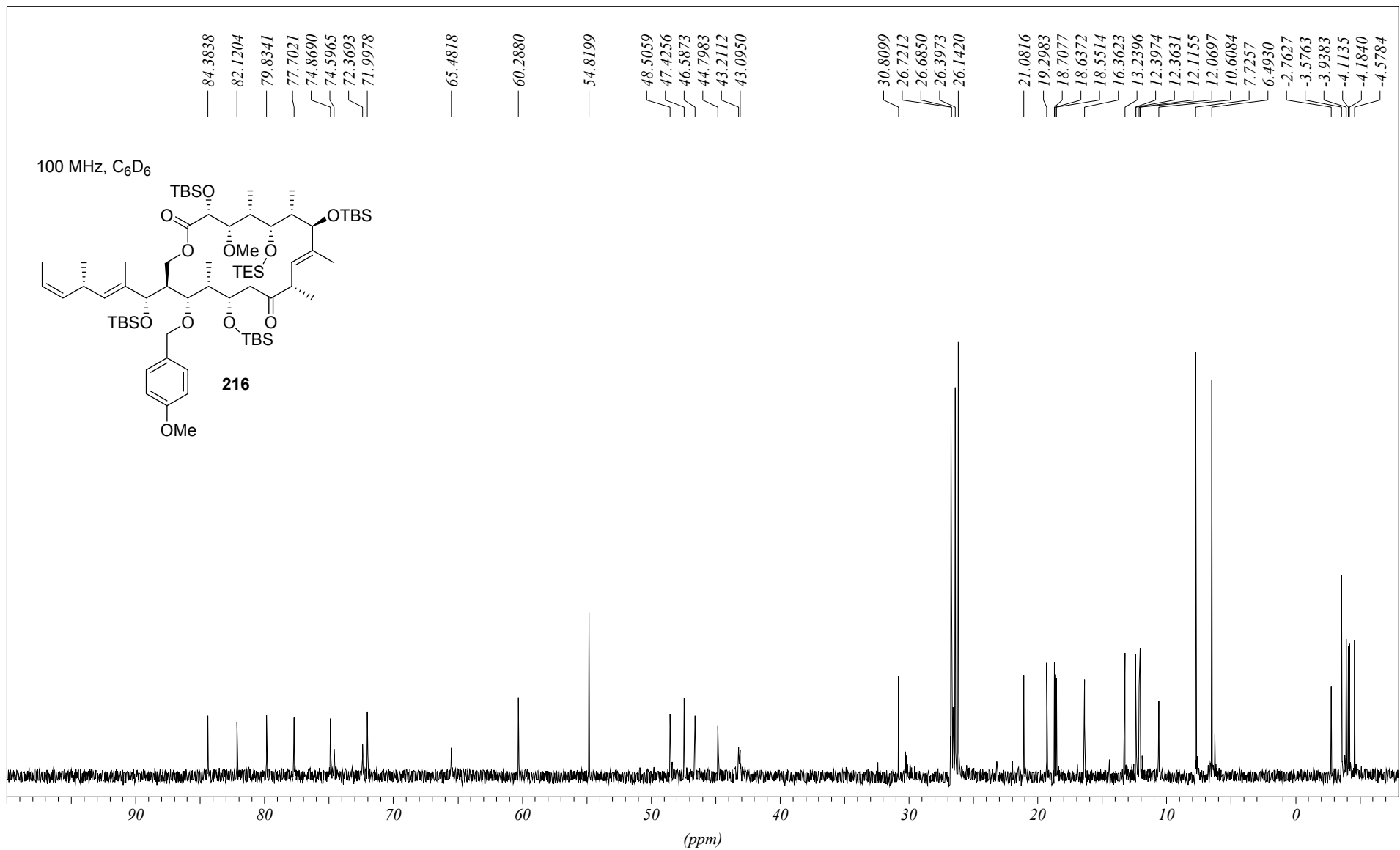


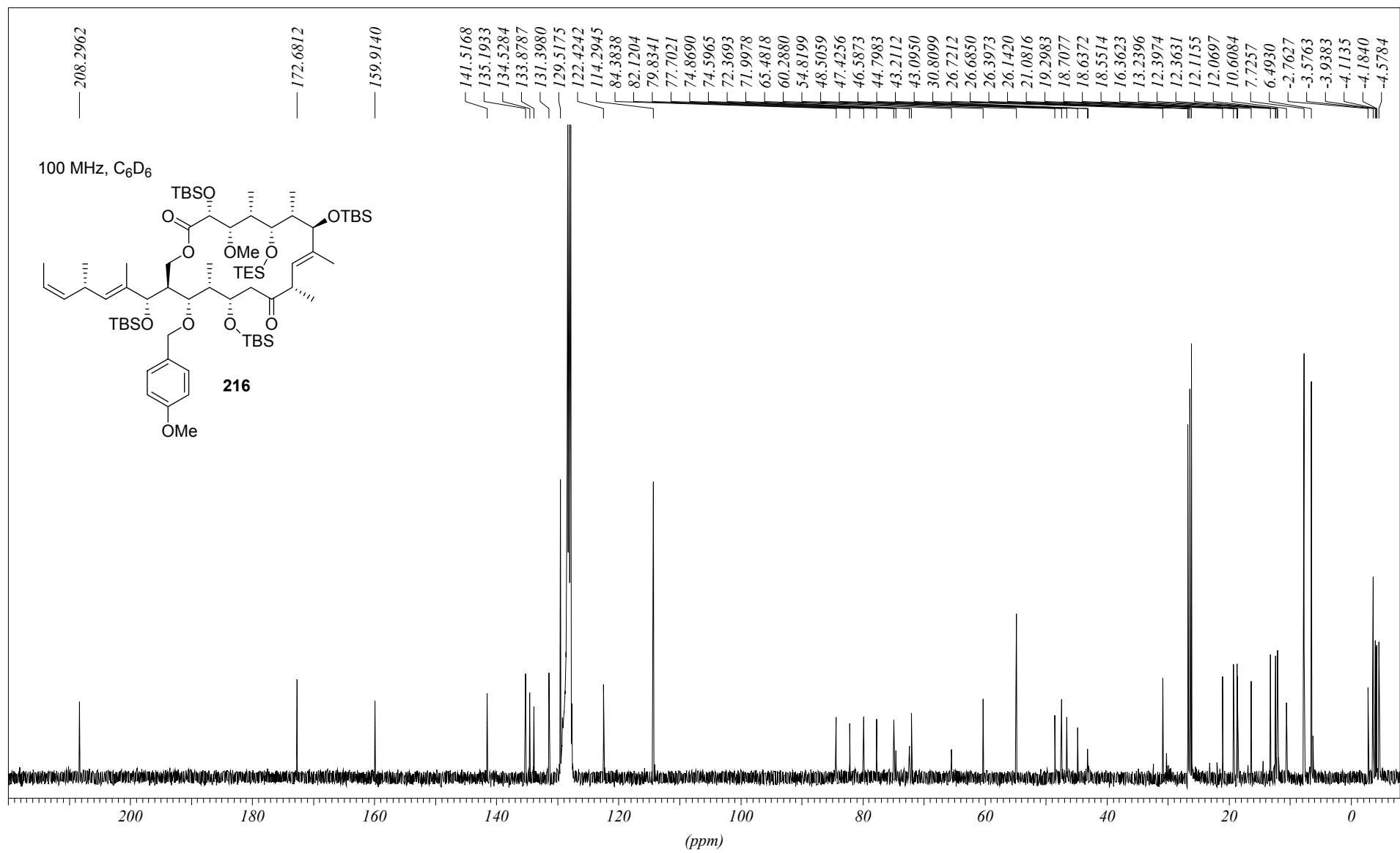


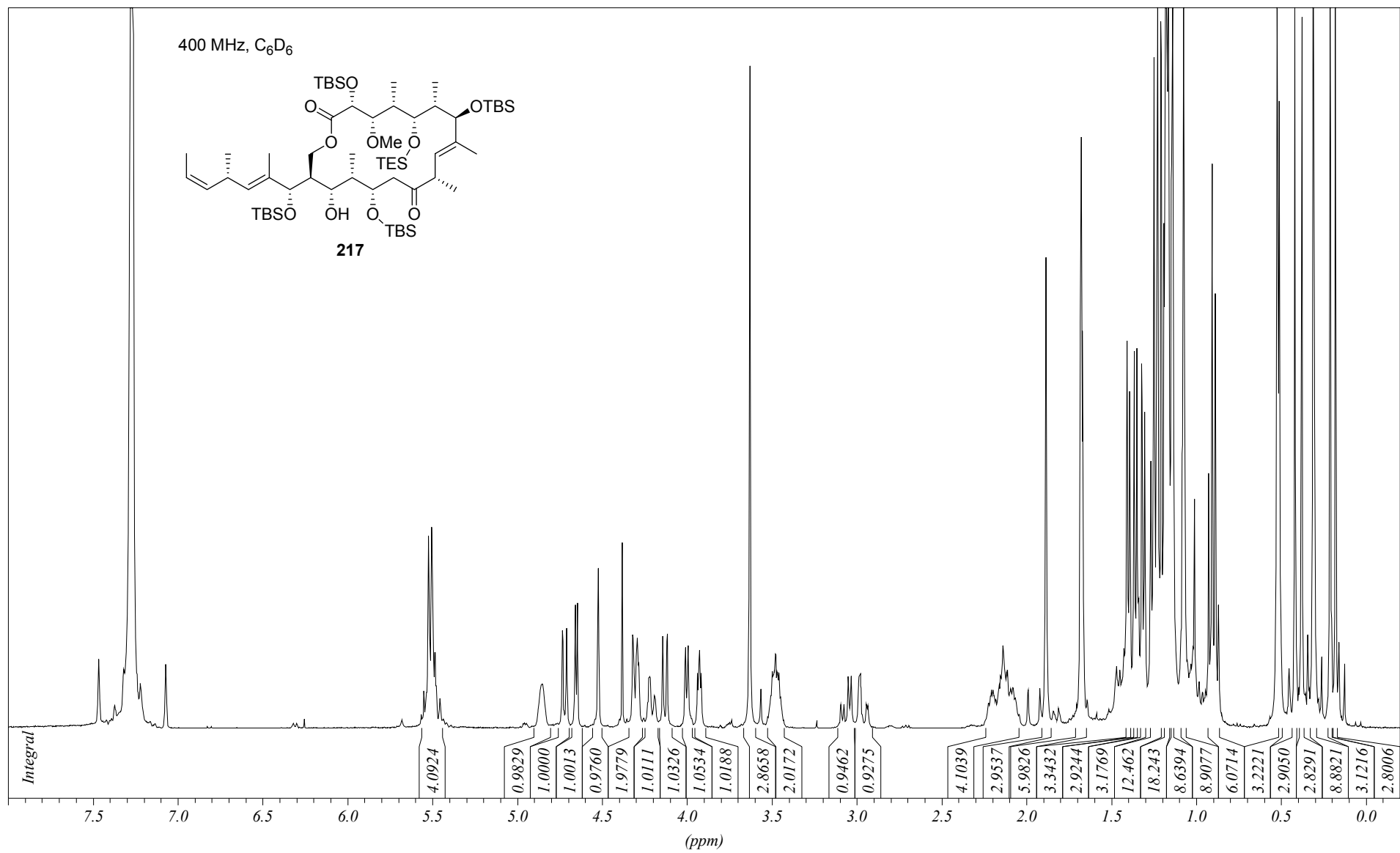


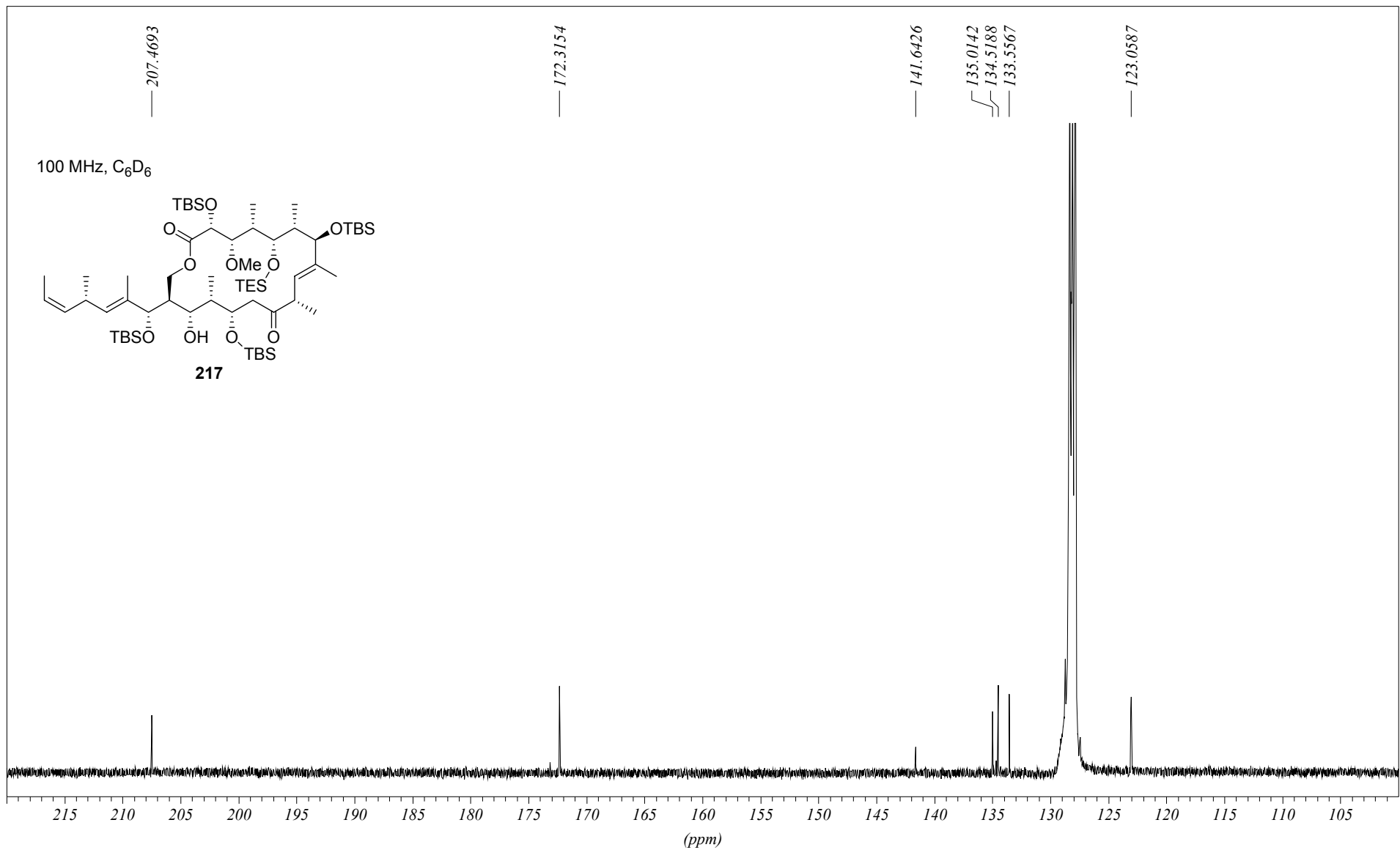


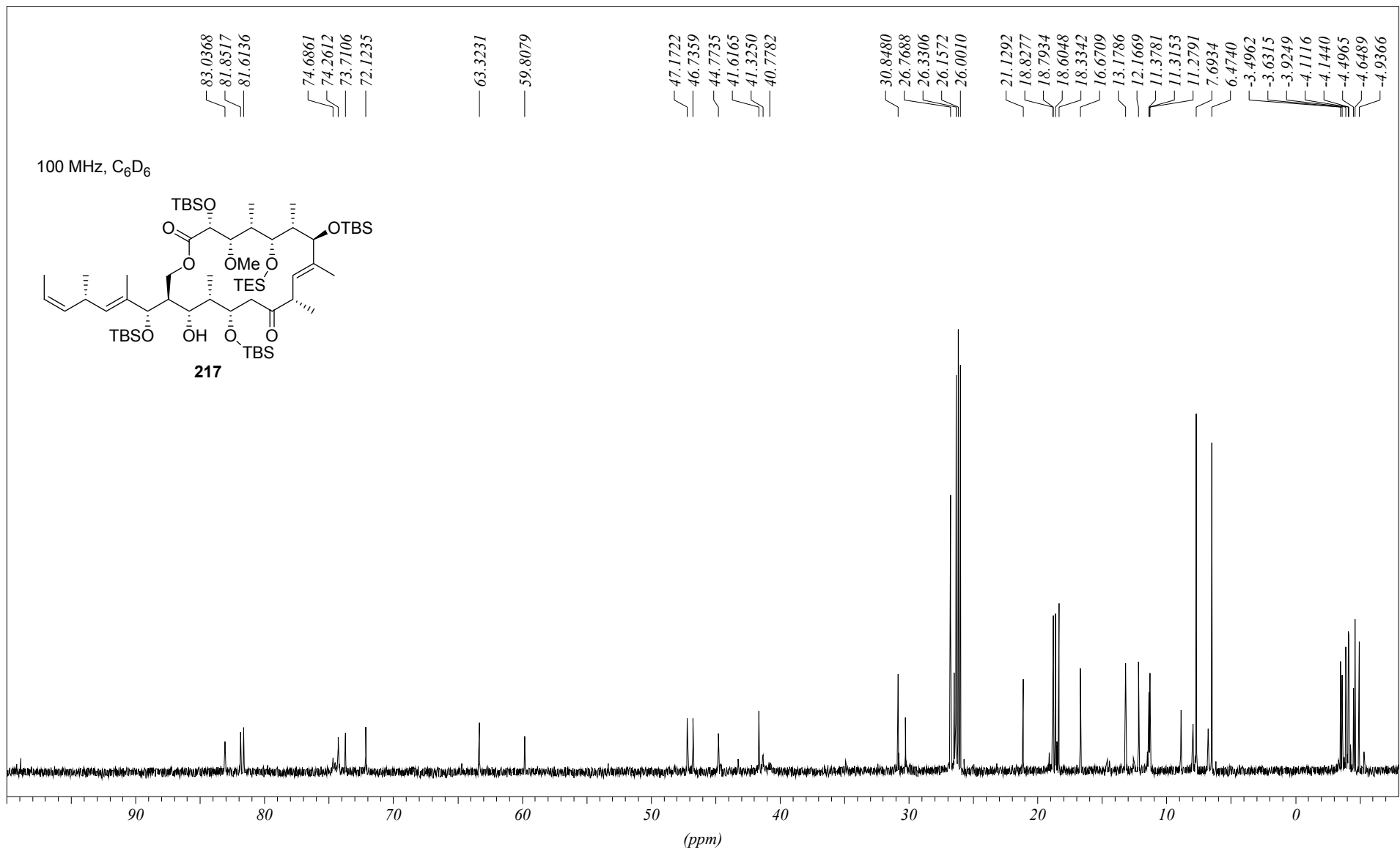


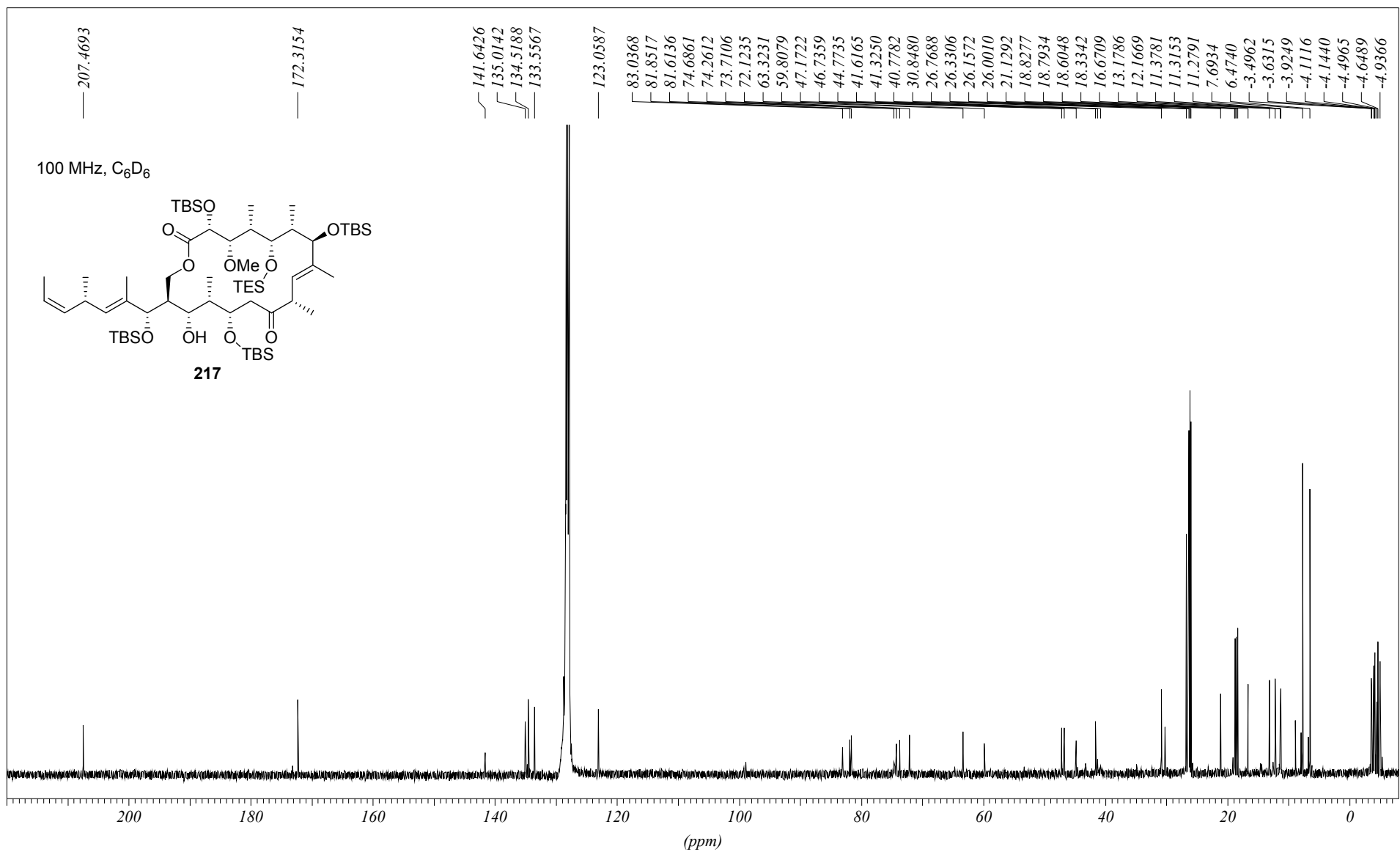


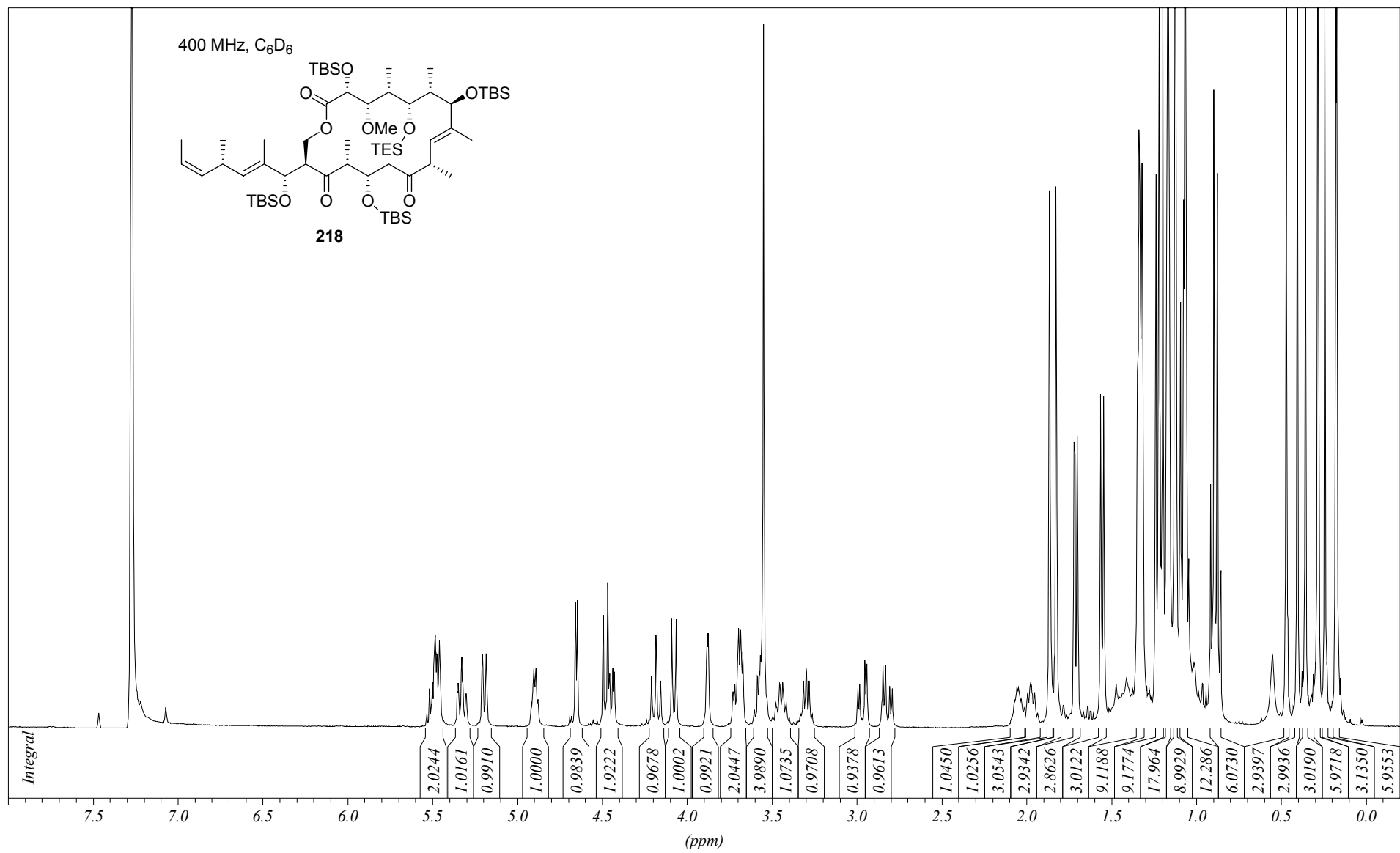


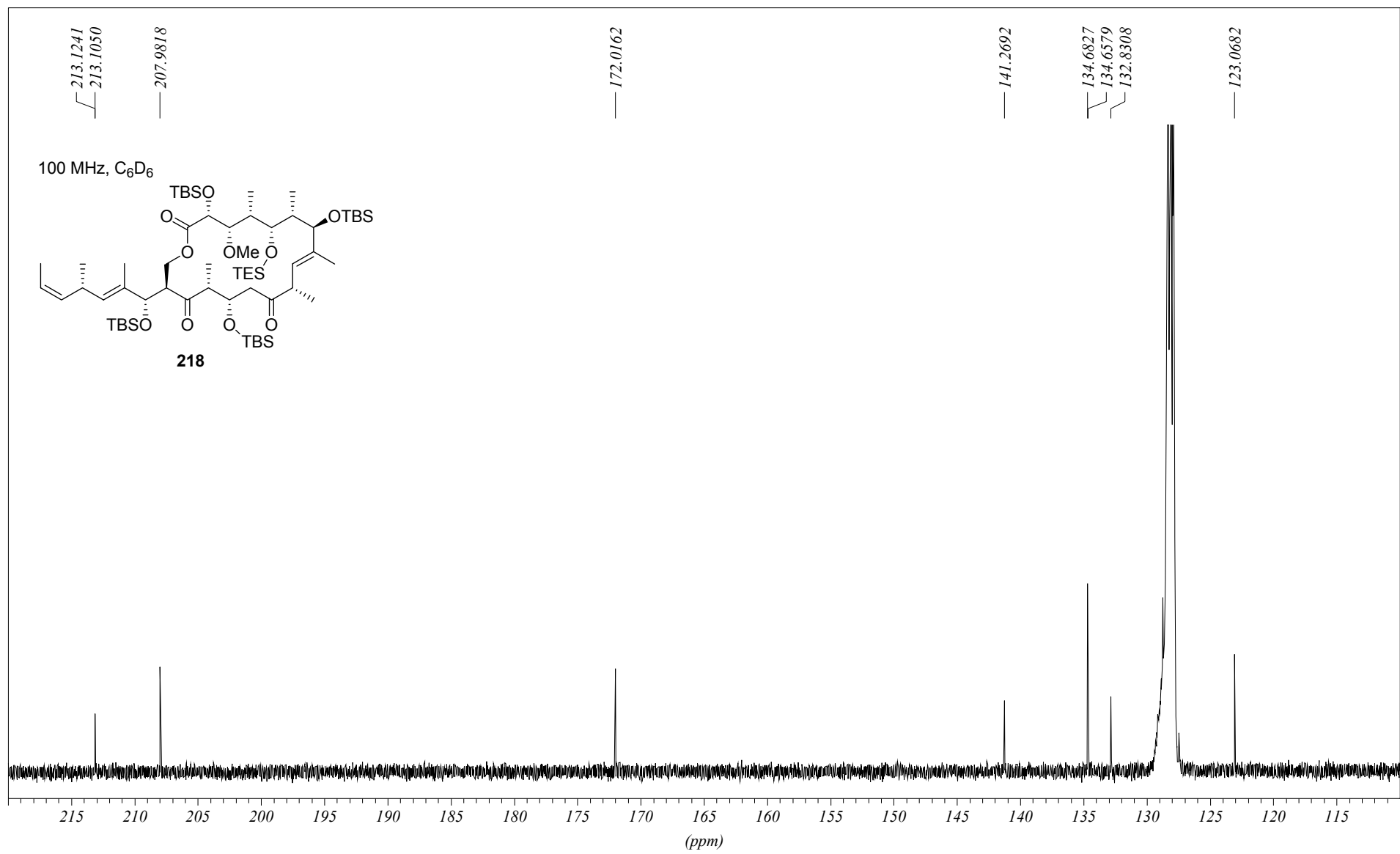


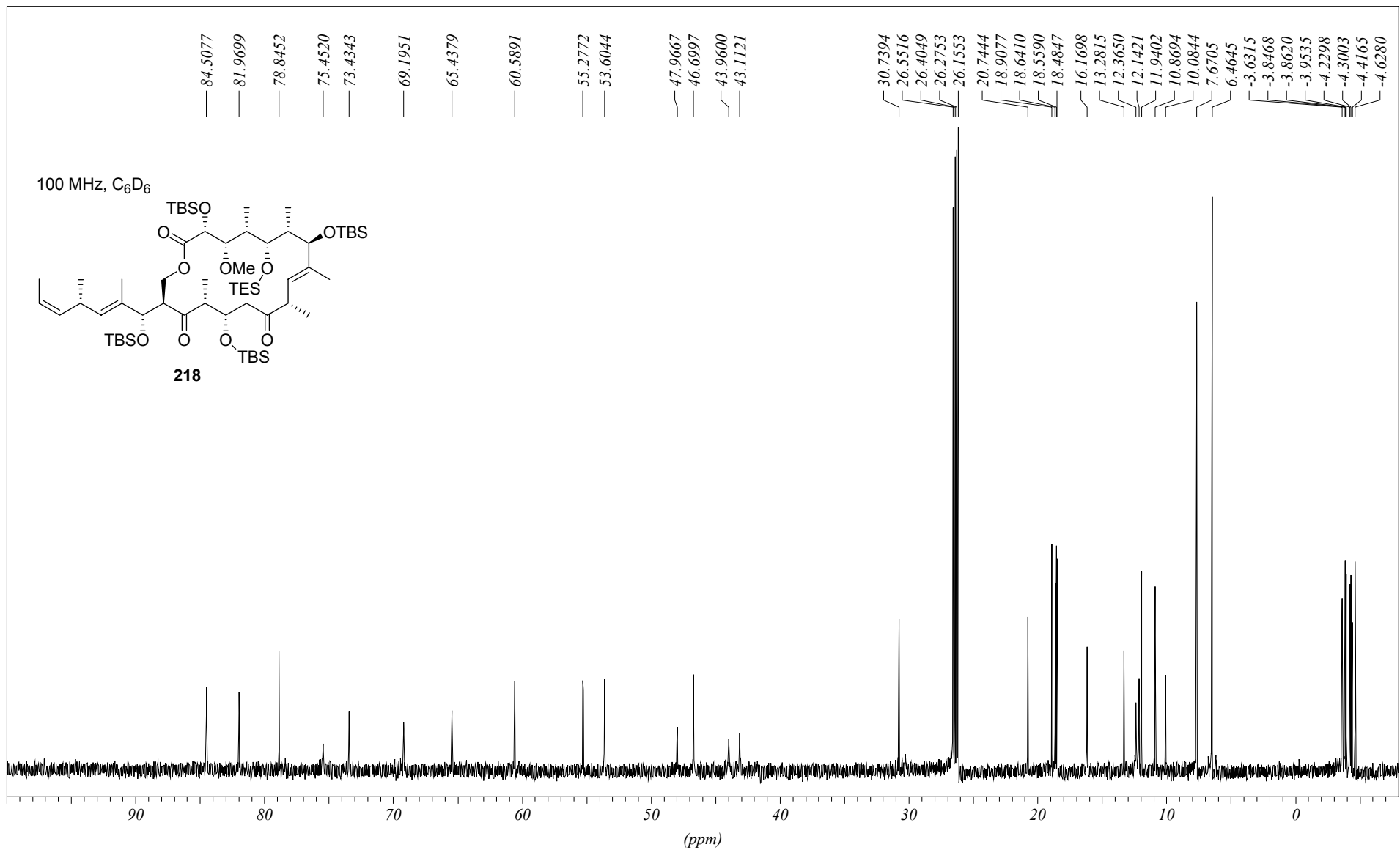


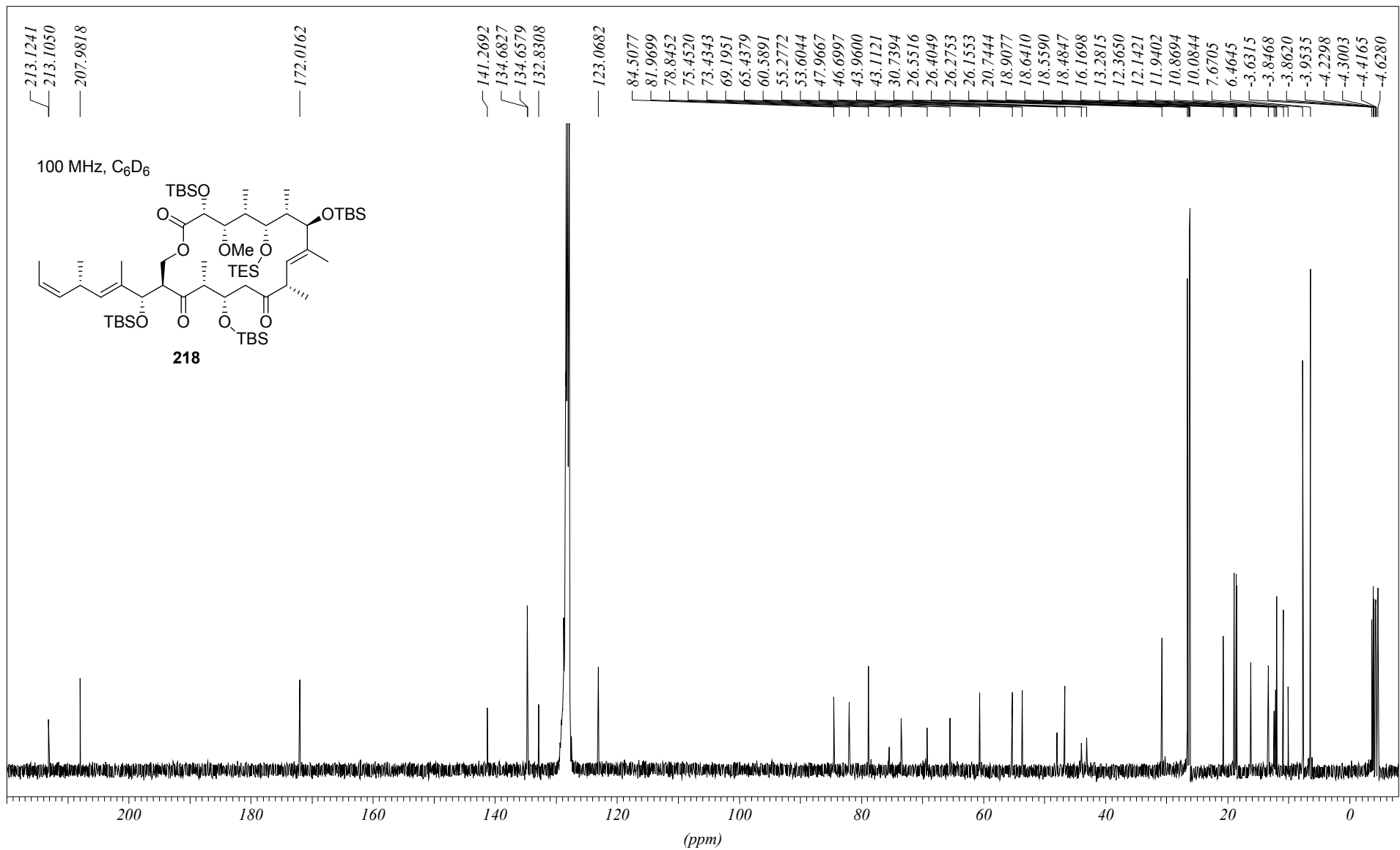


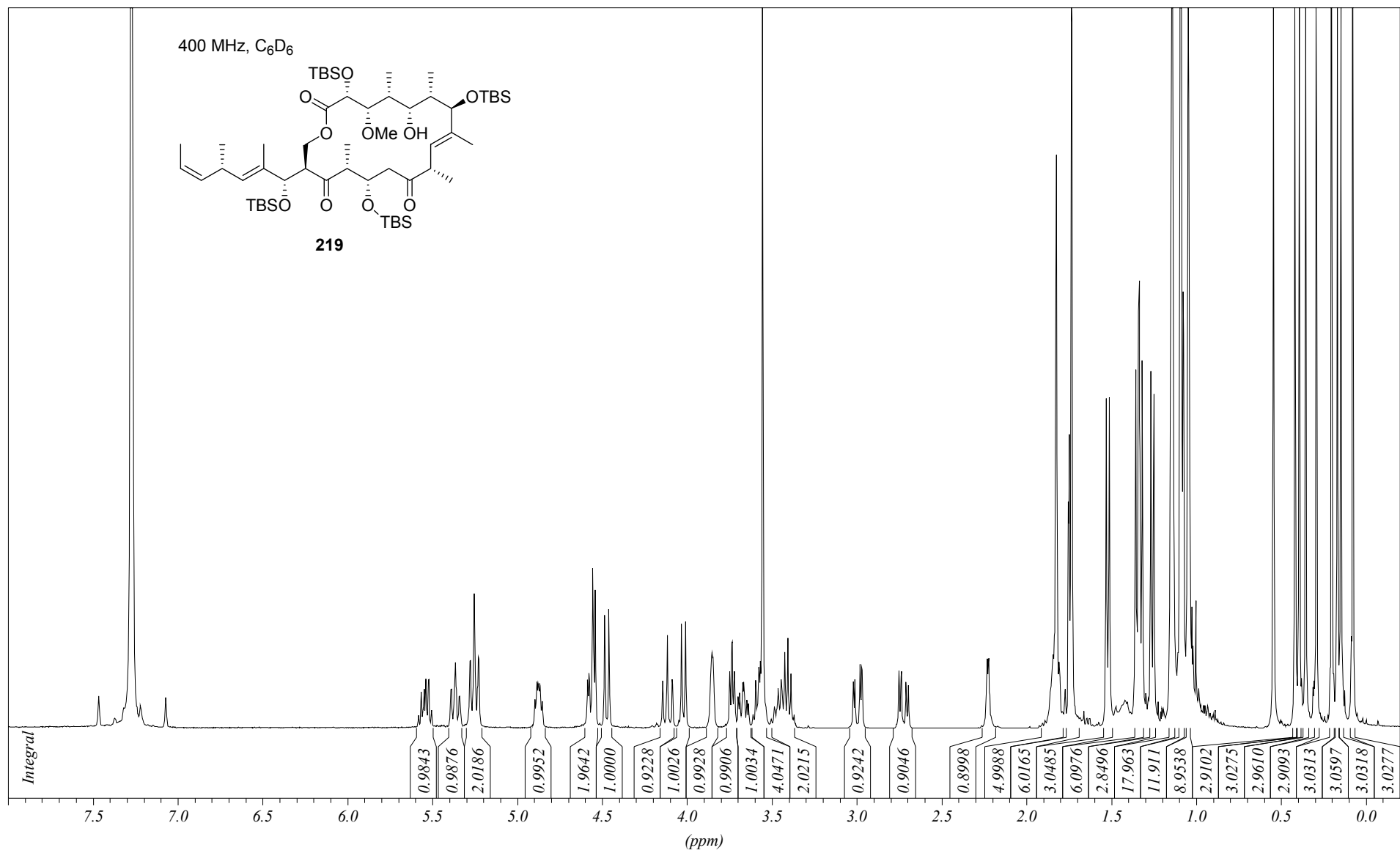


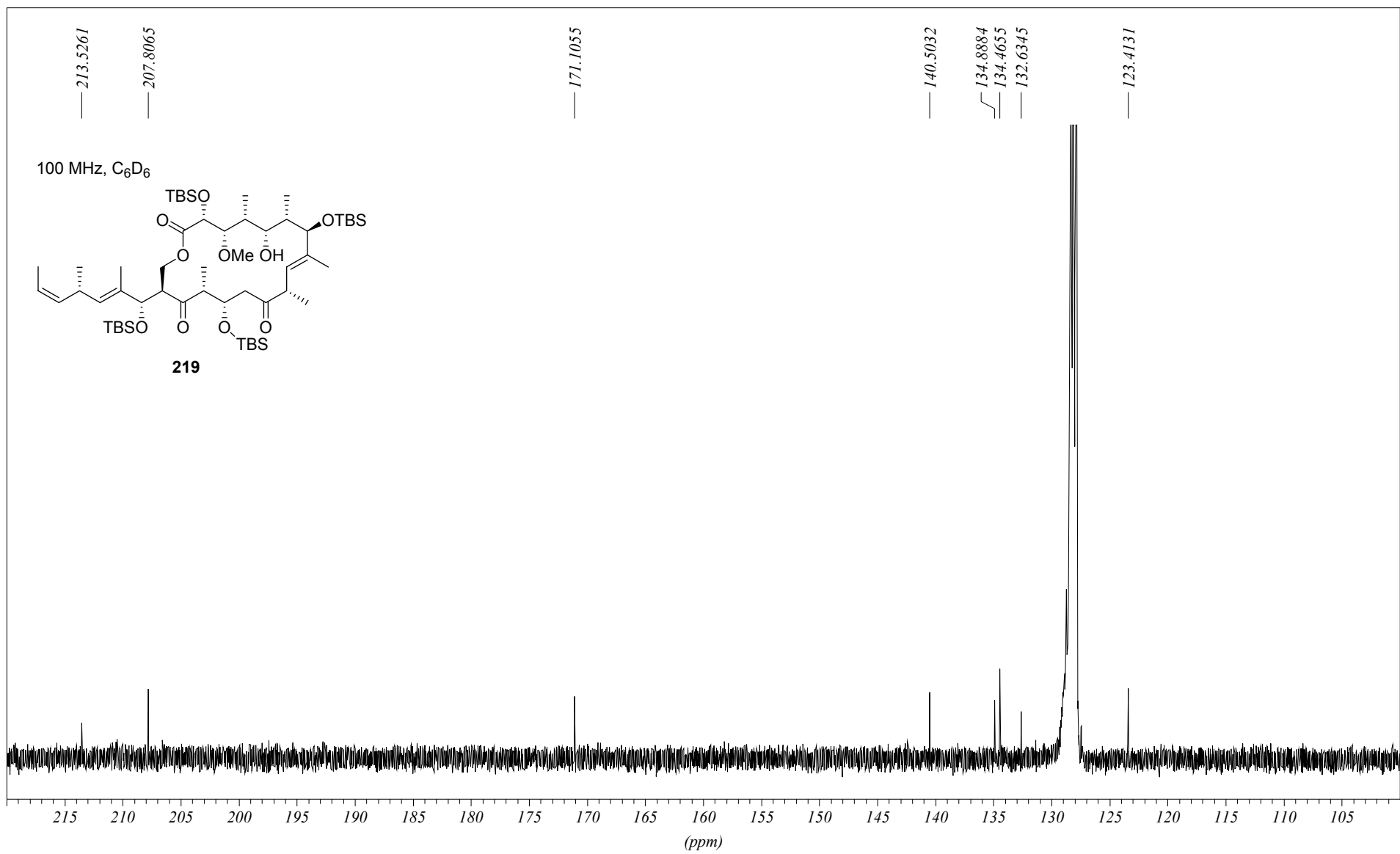


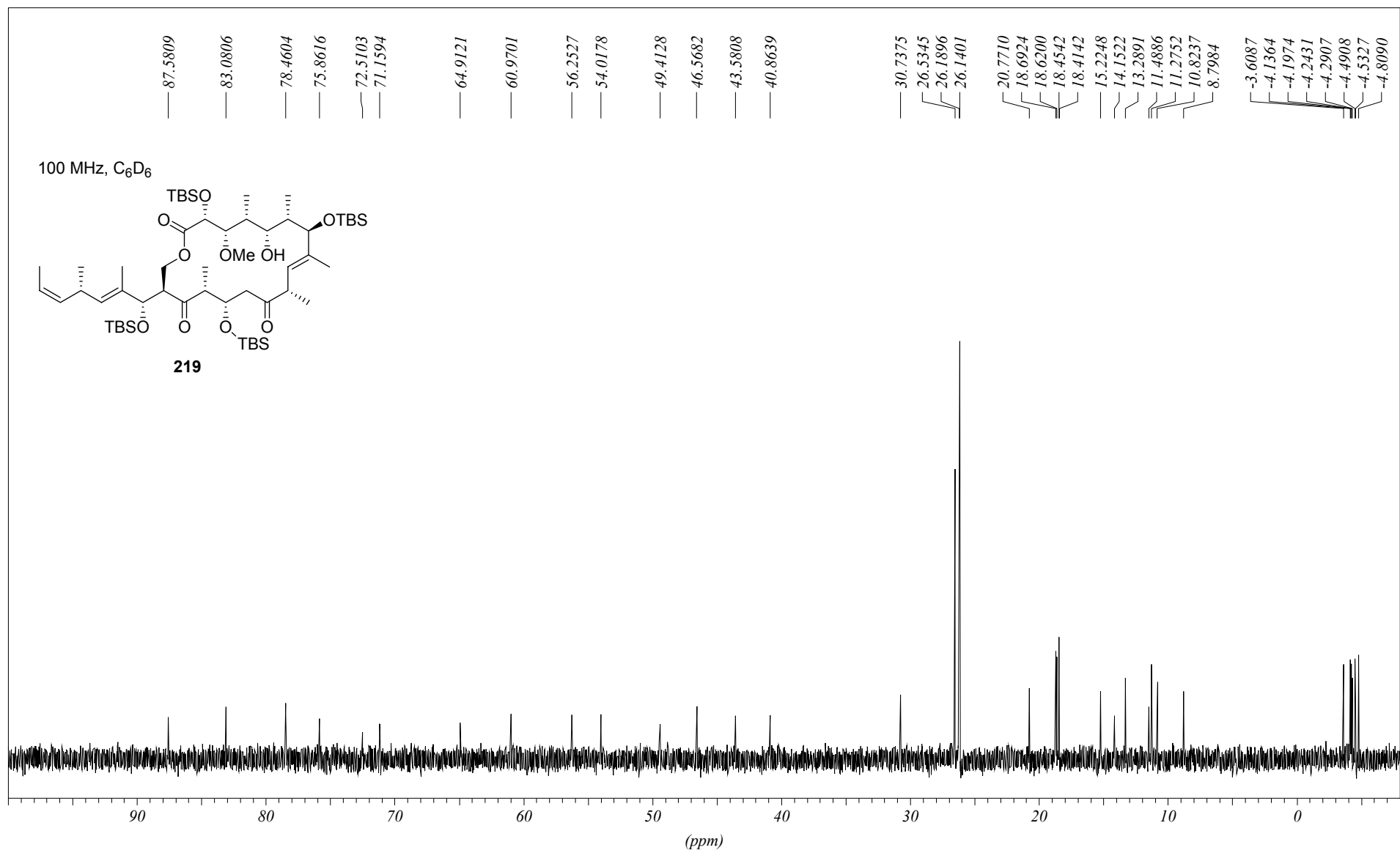


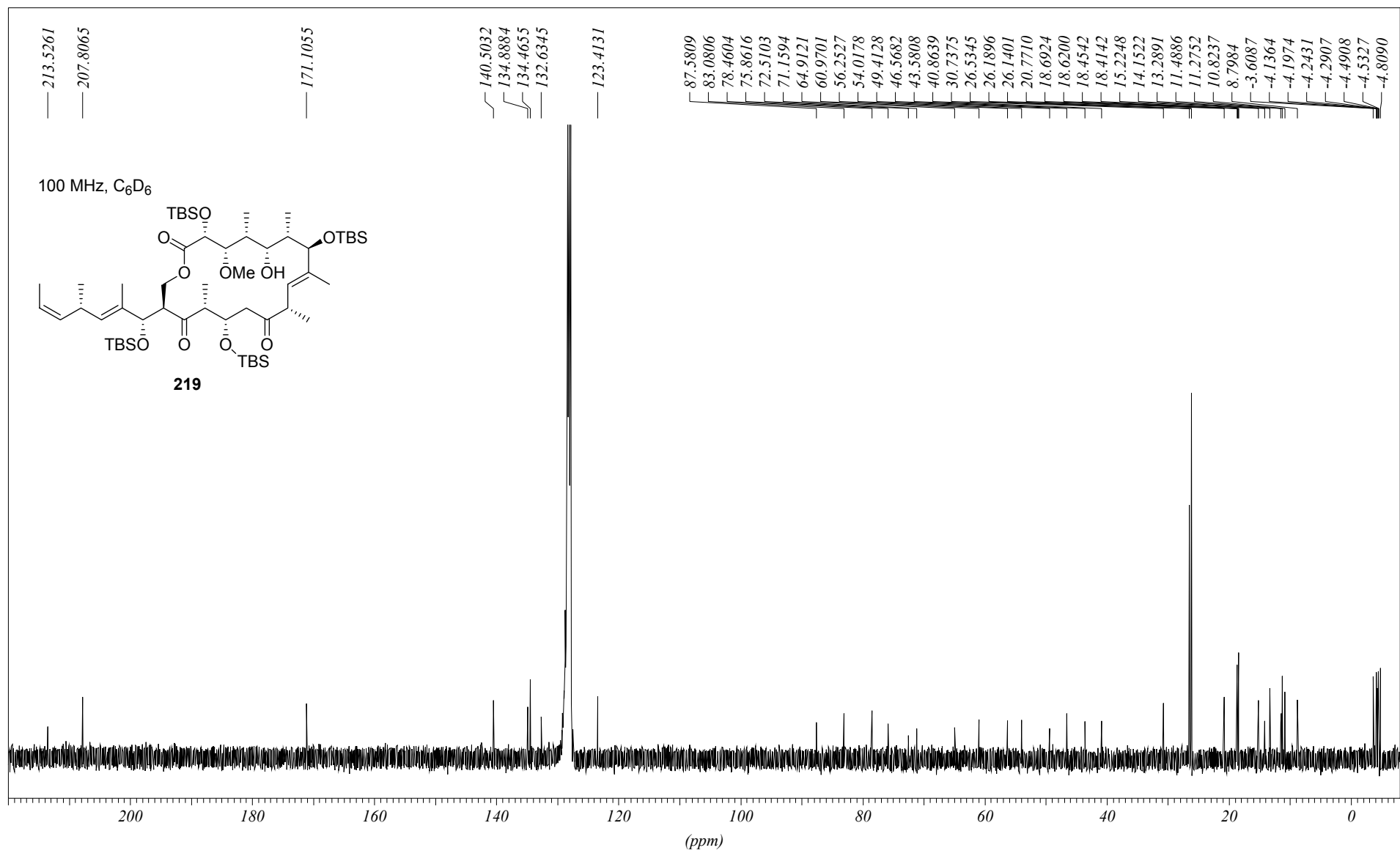


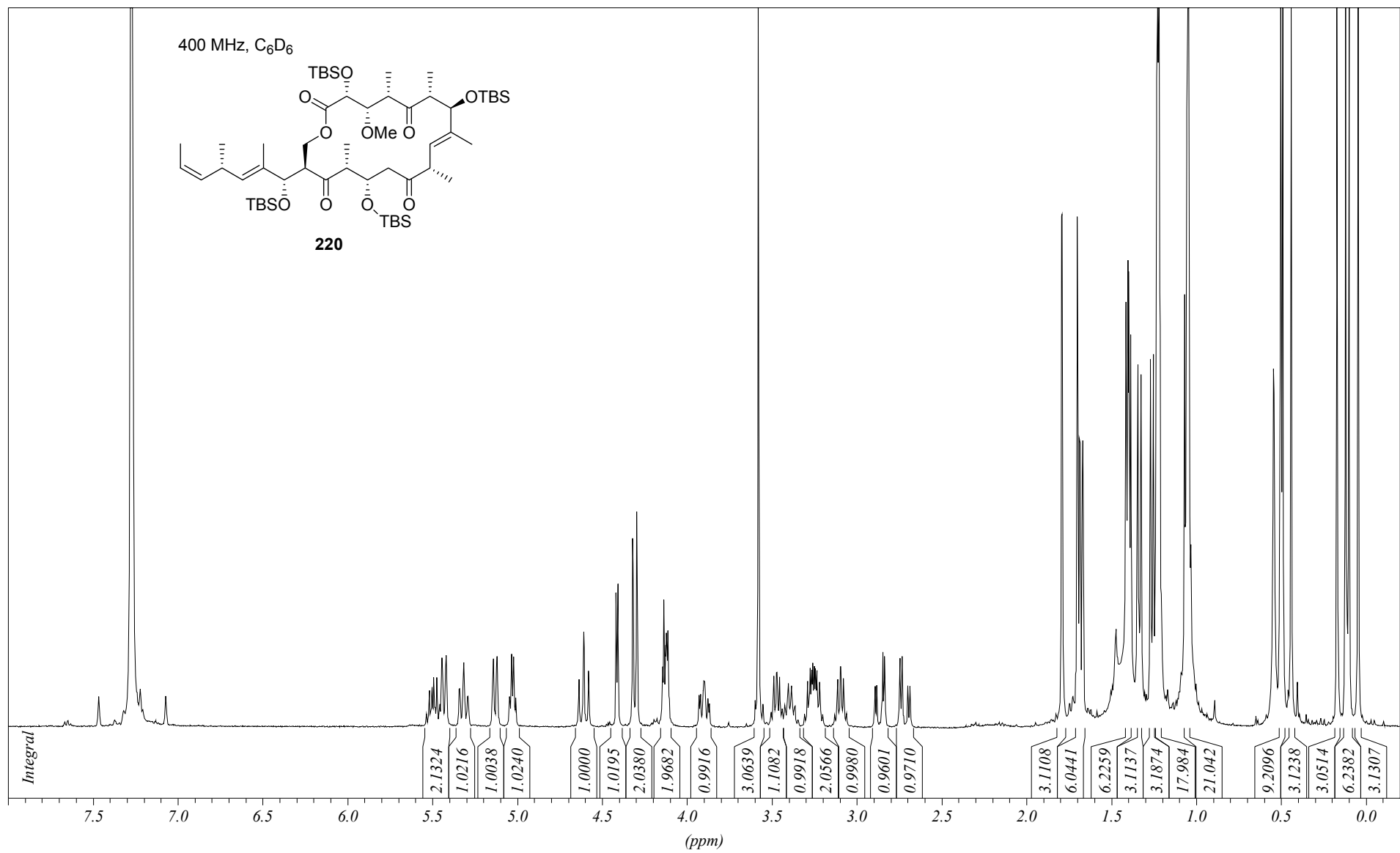


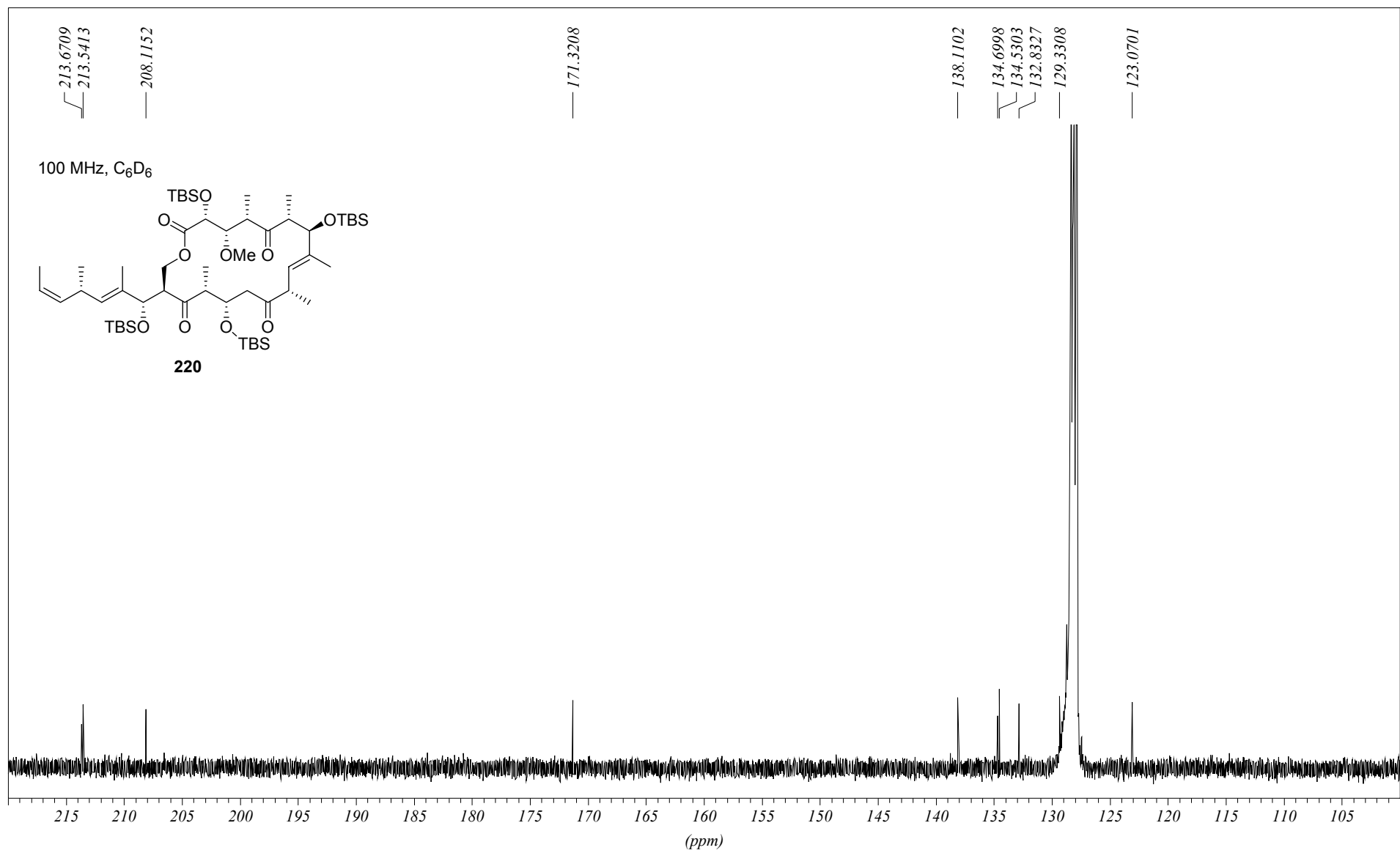


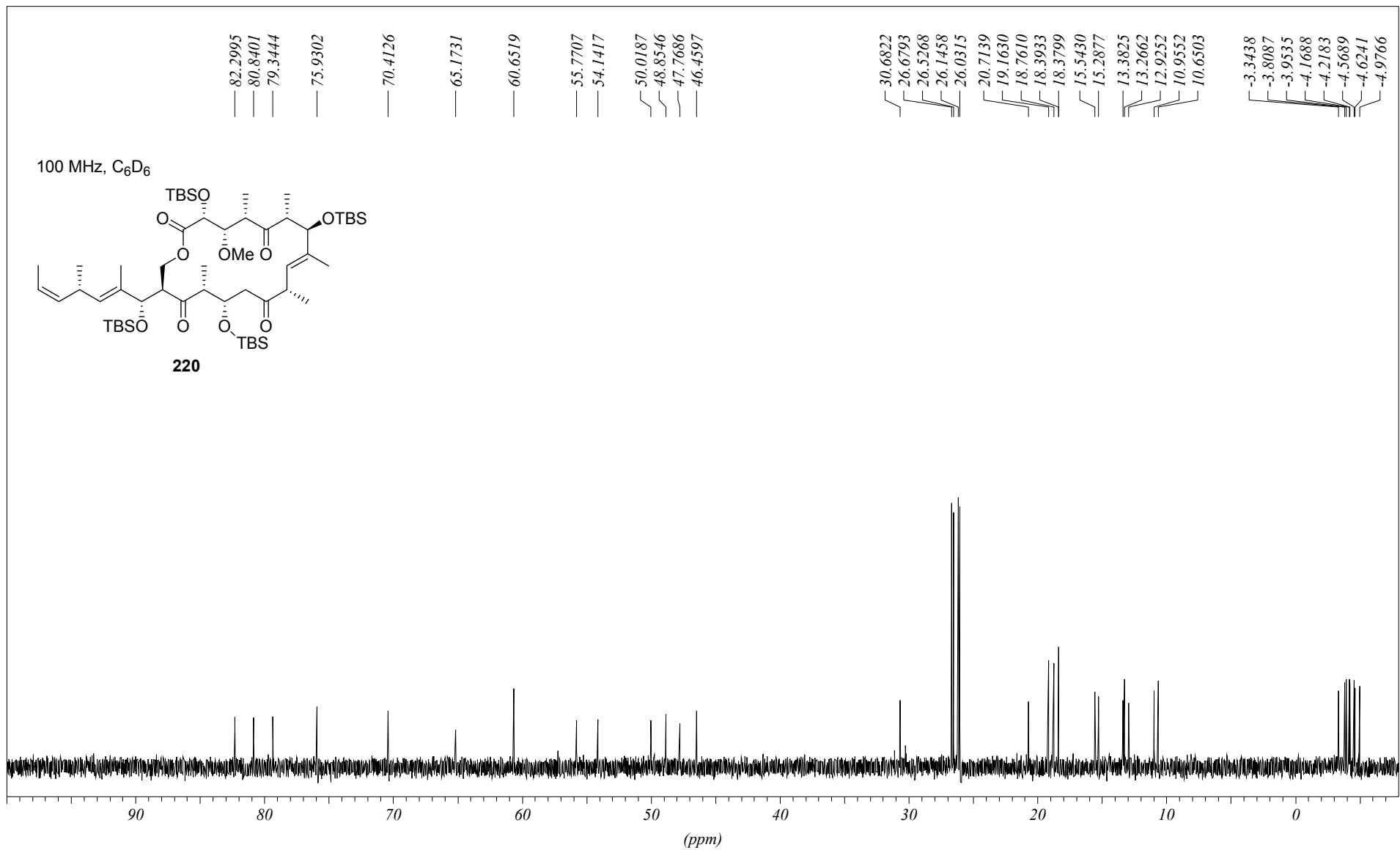


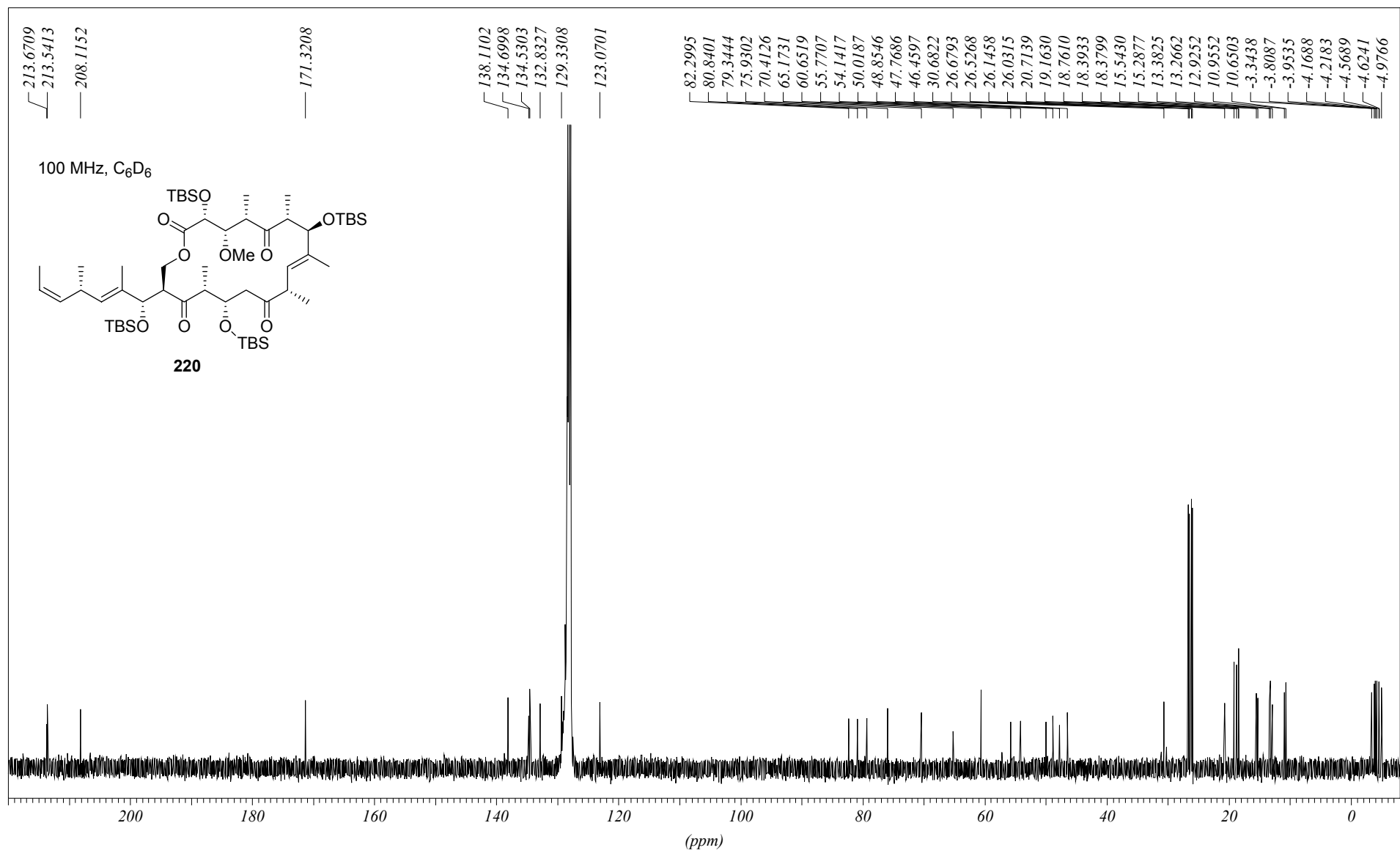


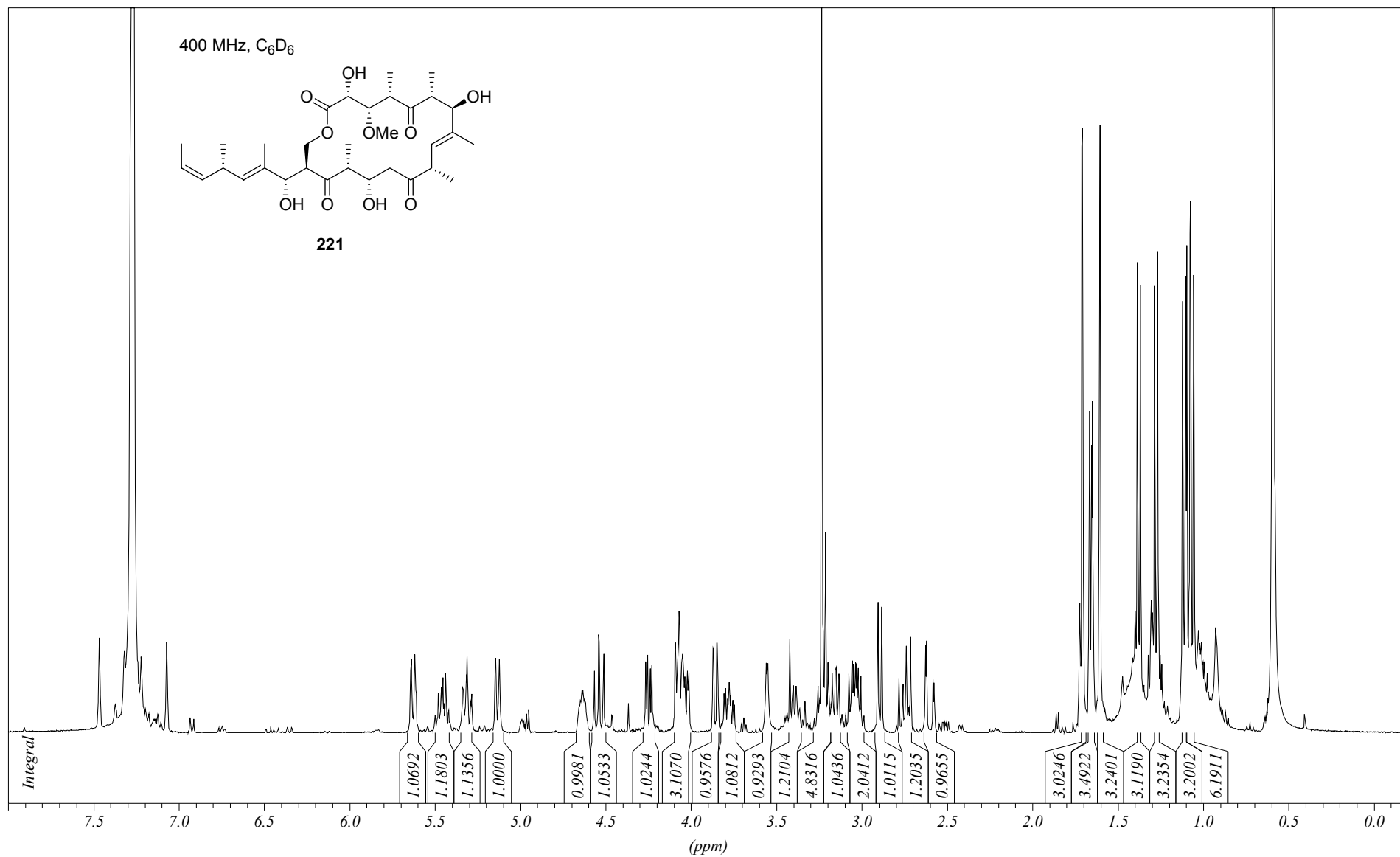


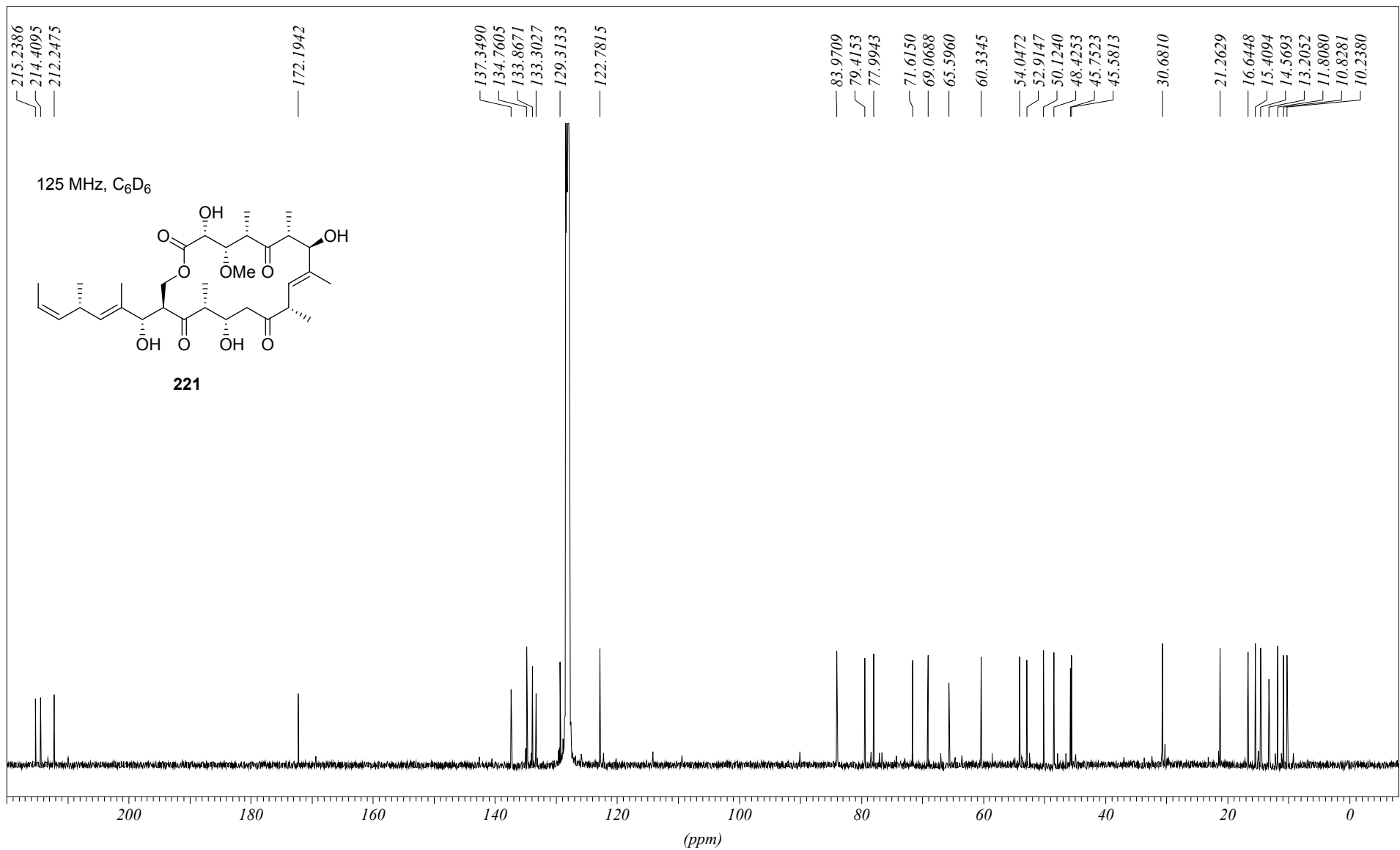


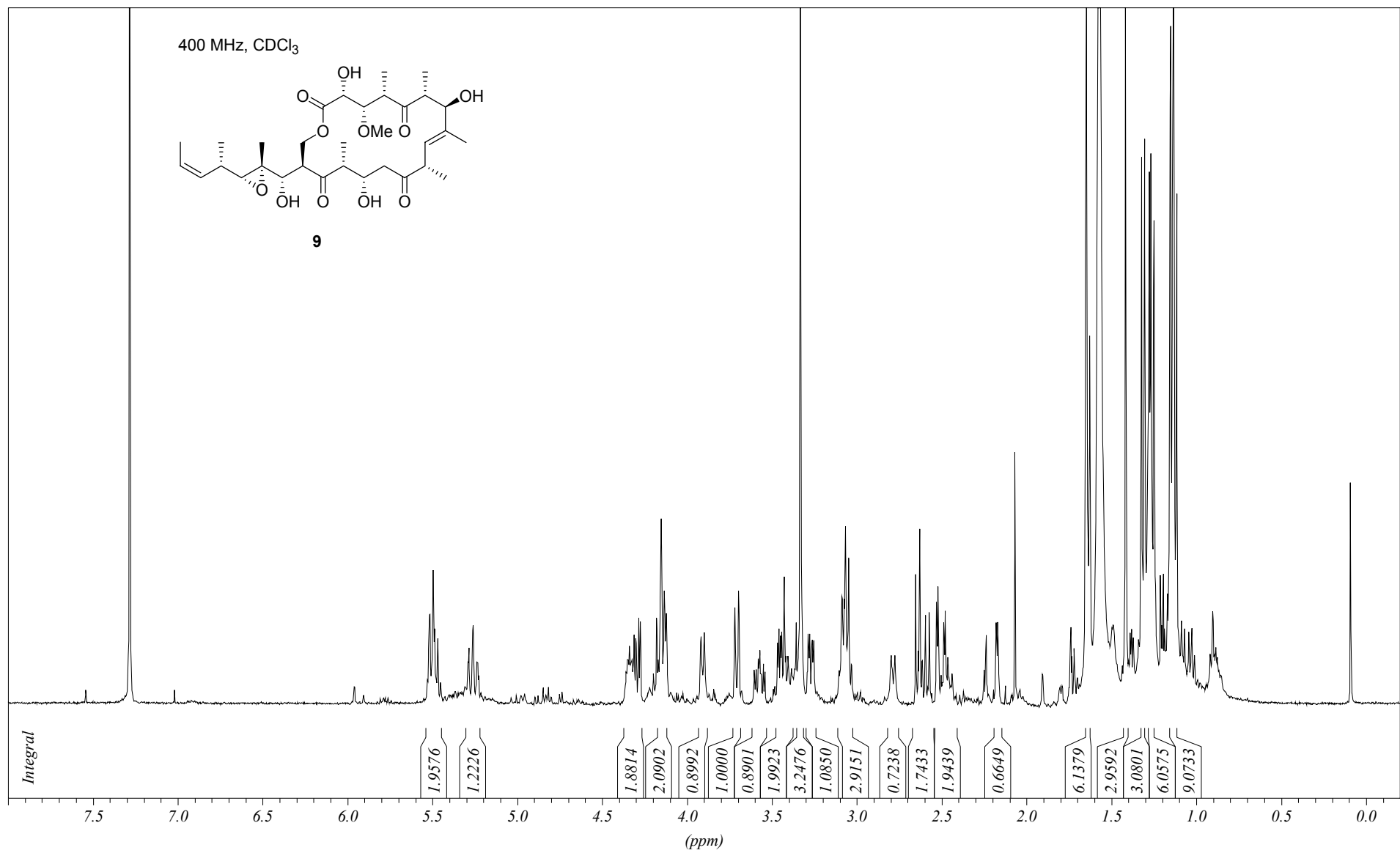




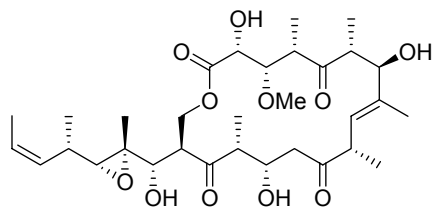




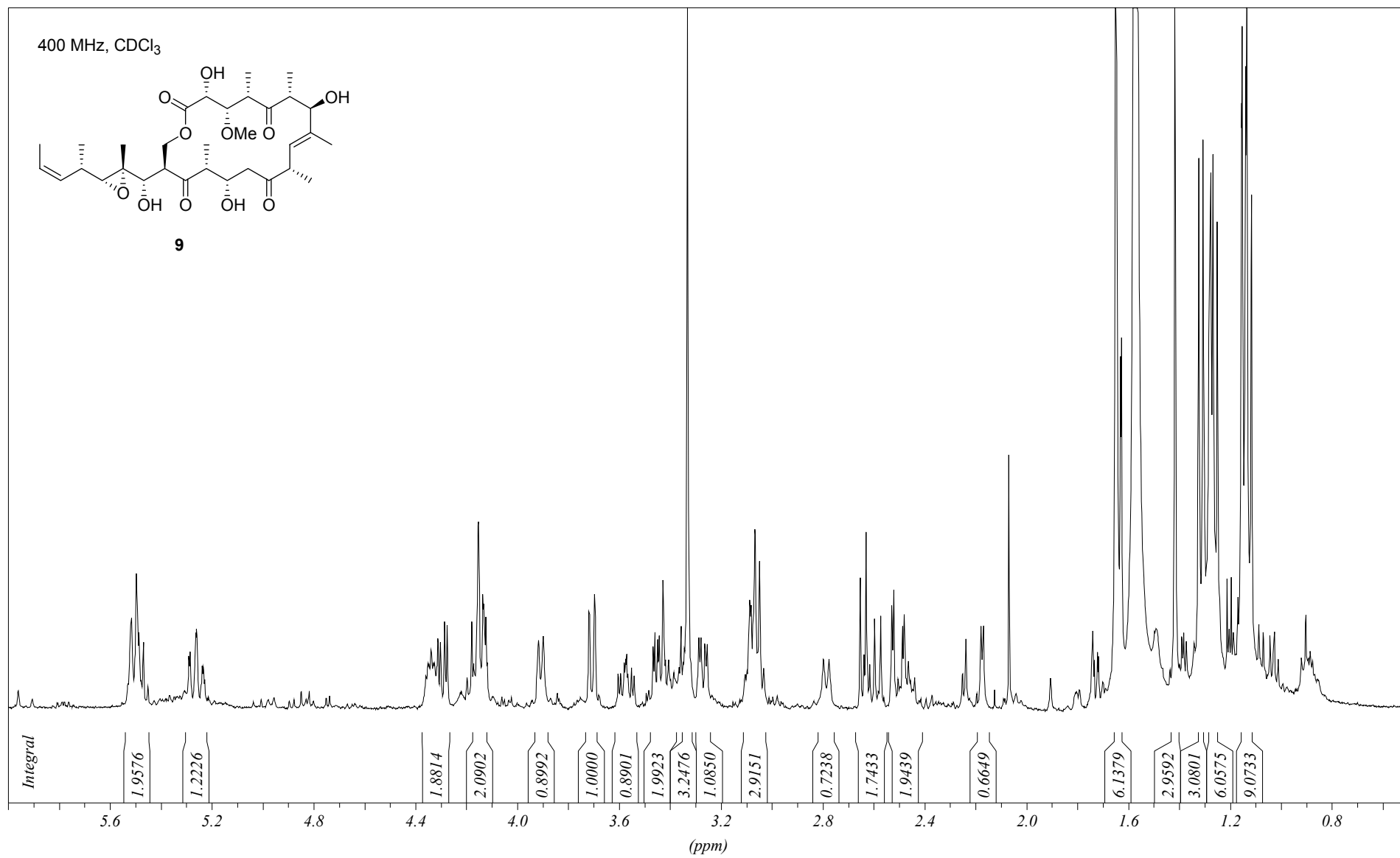


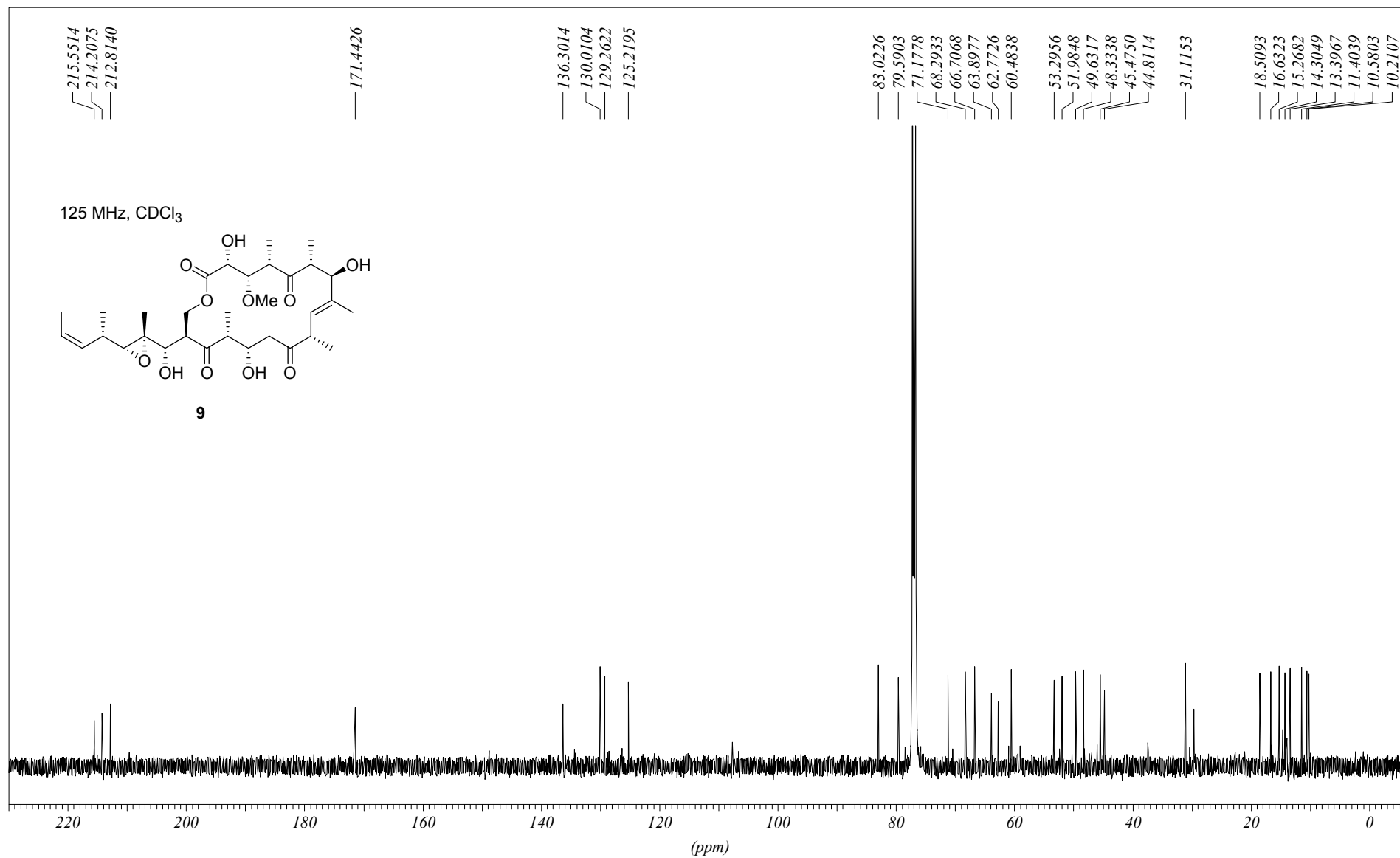


400 MHz, CDCl₃



9





12. Literaturverzeichnis

- ¹ a) Fossa, S. A.; Nilsen, A. J. *Korallenriff-Aquarium*, Band 5, Schmettkamp-Verlag, Bornheim, **1996**.
- b) Erhardt, H.; Moosleitner, H. *Meerwasser Atlas*, Band 2, Mergus-Verlag, **1995**.
- ² Mebs, D. *Gifte im Riff, Toxikologie und Biochemie eines Lebensraumes*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **1989**.
- ³ Mijares, A. J.; Sevcik, C.; Barboza, C. A.; Saavedra, J. A. *Toxicon*, **1985**, 23, 221.
- ⁴ a) Schmitz, F. J.; Gopichand, Y.; Michaud, D. P.; Prasad, R. S.; Remaley, S. *Pure & appl. Chem.* **1981**, 53, 853.
- b) Schmitz, F. J.; Vanderah, D. J.; Hollenbeak, K. H.; Enwall, C. E. L.; Yalamanchili, G. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3941.
- ⁵ Schmitz, F. J., Gunasekera, S. P.; Yalamanchili, G.; Hossain, M. B.; van der Helm, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7251.
- ⁶ Fusetani, N.; Sugawara, T.; Matsunaga, S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4971.
- ⁷ Nishimura, S.; Matsunaga, S.; Yoshida, M.; Hirota, H.; Yokoyama, S.; Fusetani, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 449.
- ⁸ Nishimura, S.; Matsunaga, S.; Yoshida, M.; Nakao, Y.; Hirota, H., Fusetani, N. *Bioorg, Med. Chem.* **2005**, 13, 455.
- ⁹ Chevallier, C.; Bugni, T. S.; Feng, X.; Harper, M. K.; Orendt, A. M.; Ireland, C. M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2510.
- ¹⁰ Rinehart, K. L.; Tachibana, K. *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 344.
- ¹¹ Hines, J.; Roy, M.; Cheng, H.; Agapakis, C. M.; Taylor, R. E., Crews, C. M. *Mol.BioSyst.* **2006**, 2, 371.
- ¹² Fleming, K. N.; Taylor, R. E. *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1760.
- ¹³ Perez, M.; del Pozo, C.; Reyes, F.; Rodriguez, A.; Francesch, A.; Echavarren, A. M.; Cuevas, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1724.
- ¹⁴ a) Smith III., A. B., Adams, C. M.; Barbosa, S. A. L.; Degnan, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 350.
- b) Smith III., A. B., Adams, C. M.; Barbosa, S. A. L.; Degnan, P. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, 101, 12042.
- ¹⁵ Julian, L. D.; Newcom, J. S.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6186.
- ¹⁶ Kalesse, M.; Haßfeld, J.; Eggert, U. *Synthesis* **2005**, 1183.
- ¹⁷ Evans, D. A. *Aldrichimica Acta*, **1982**, 15, 23.

12. Literaturverzeichnis

- ¹⁸ Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Ando, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348.
- ¹⁹ Verheiden, J. P. H.; Moffatt, J. G. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2319.
- ²⁰ Smith III., A. B.; Lodise, S. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1249.
- ²¹ Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447.
- ²² Parikh, J. P.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.
- ²³ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.
- ²⁴ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- ²⁵ Roush, W. R., Lane, G. C. *Org. Lett.* 1999, *1*, 95.
- ²⁶ Katsuki, T.; Martin, V. S. *Org. React.* **1996**, *48*, 1.
- ²⁷ Roush, W. R.; Newcom, J. S. *Org. Lett.* 2002, *4*, 4739.
- ²⁸ Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.
- ²⁹ Frater, G.; Müller, U.; Günther, W. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1269.
- ³⁰ Julian, L. D. Ph. D. Thesis, University of Michigan, **2005**.
- ³¹ a) Matsushima, T.; Horita, K.; Nakajima, N.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 385.
- b) Matsushima, T.; Mori, M.; Nakajima, N.; Maeda, H.; Uenishi, J.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1335.
- c) Matsushima, T.; Mori, M.; Zheng, B.-Z.; Maeda, H.; Nakajima, N.; Uenishi, J.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 308.
- d) Matsushima, T.; Zheng, Z.-B.; Maeda, H.; Nakajima, N.; Uenishi, J.; Yonemitsu, O. *Synlett*, **1999**, 780.
- e) Zheng, B.-Z.; Maeda, H.; Mori, M.; Kusaka, S.-i.; Yonemitsu, O.; Matsushima, T.; Nakajima, N.; Uenishi, J.; *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1288.
- f) Matsushima, T.; Nakajima, N.; Zheng, Z.-B.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 855.
- g) Zheng, Z.-B.; Yamauchi, H.; Die, H.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1761.
- h) Matsui, K.; Zheng, B.-Z.; Kusaka, S.-i.; Kuroda, M.; Yoshimoto, K.; Yamada, H.; Yonemitsu, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3615.
- ³² Paterson, I.; Norcross, R. D.; Ward, R. A.; Romea, P.; Lister, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11287.
- ³³ Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* 1982, *23*, 889.
- ³⁴ a) Takano, S.; Akiyama, N.; Ogasawara, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 791;

12. Literaturverzeichnis

- b) Johansson, R.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 2371;
- c) Schreiber, S. L.; Wang, Z.; Schulte, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4085;
- d) De Ninno, M. P.; Etienne, J. B.; Duplantier, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 669.
- ³⁵ Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M., Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768.
- ³⁶ a) Nakata, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1641.
- b) Nakata, T.; Kukui, M.; Ohtsuka, H.; Oishi, T. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2225.
- ³⁷ a) Feng, L.-C.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3223;
- b) Feng, L.-C.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6001;
- c) Loh, T.-P.; Wong, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4485.
- ³⁸ Paterson, I.; Tillyer, R. D. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4182.
- ³⁹ Chen, K. M.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 155.
- ⁴⁰ Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schumann, R. C.; McClure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4663.
- ⁴¹ Iwata, Y.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2341.
- ⁴² Ando, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4105.
- ⁴³ Hirai, A.; Matsui, A.; Komatsu, K.; Tanino, K.; Miyashita, M.; *Chem. Commun.* **2002**, 1970.
- ⁴⁴ Haßfeld, J. Dissertation, Universität Hannover, 2005.
- ⁴⁵ eine Übersicht über die vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion ist gegeben in: Kalesse, M. In *Topics in Current Chemistry: Natural Product Synthesis II, Targets, Methods, Concepts*; Mulzer, J., Hrsg.; Springer-Verlag, **2004**, Vol. 22443.
- ⁴⁶ Brown, H. C.; Bhat, K. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5919.
- ⁴⁷ Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 48, 4171.
- ⁴⁸ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.
- ⁴⁹ Evans, D. A.; Ratz, A. M.; Huff, B. E.; Sheppard, G. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3461.
- ⁵⁰ Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis*, **1994**, 639.
- ⁵¹ Mitsunobu, O. *Synthesis*, **1981**, 1.
- ⁵² Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4139.
- ⁵³ a) Iversen, T., Bundle, D. R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1240;

12. Literaturverzeichnis

- b) Wessel, H.-P.; Iversen, T.; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1985**, 2247.
- ⁵⁴ Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis*, **1981**, 165.
- ⁵⁵ Cockerill, G. S.; Kocienski, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2093.
- ⁵⁶ Das, S.; Li, L.-S.; Sinha, S. C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 123.
- ⁵⁷ Masamune, S.; Ellingboe, J. W.; Choy, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5526.
- ⁵⁸ Corey, E. J., Gras, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 809.
- ⁵⁹ Jorma Haßfeld, Dissertation, Universität Hannover, 2005.
- ⁶⁰ für Methoden zur Einführung und Abspaltung siehe: Greene, T. W., Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, New York, **1999**; sowie: Kocienski, P. K. *Protecting Groups*, Thieme-Verlag, Stuttgart. **2000**.
- ⁶¹ Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1447.
- ⁶² Smith, M.; Rammler, D. H.; Goldberg, I. H.; Khorana, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 430.
- ⁶³ Leonard, N. J., Neelima *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7833.
- ⁶⁴ Eine Übersicht zu diastereoselektiven Reduktionen ist gegeben in:
Davis, A. P. In *Houben-Weyl - Methods Of Organic Chemistry: Stereoselective Synthesis*; Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E., Eds.; Thieme Verlag Stuttgart, **1996**, Workbench Edition E21, Vol. 7, 3988.
- ⁶⁵ a) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31,945.
b) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3511.
c) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 9.
- ⁶⁶ für eine ausführliche Diskussion siehe: Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Organische Stereochemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- ⁶⁷ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974.
- ⁶⁸ für eine Übersicht zu diastereoselektiven Epoxidierungen siehe:
Schwesinger, R.; Willaredt, J.; Bauer, T. In *Houben-Weyl - Methods Of Organic Chemistry: Stereoselective Synthesis*; Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E., Eds.; Thieme Verlag Stuttgart, **1996**, Workbench Edition E21, Vol. 8, 4599.
- ⁶⁹ Lynch, B. M.; Pausacker, K. H. *J. Chem. Soc.* **1955**, 1525.
- ⁷⁰ für eine Diskussion der Allylspannung als konformativ einschränkendes Element siehe: a) Johnson, F. *Chem. Rev.* **1968**, 68, 375.
b) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1147.

12. Literaturverzeichnis

- ⁷¹ Rossiter, B. E.; Verhoeven, T. R.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4733.
- ⁷² Mihelich, E. D. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *49*, 4729.
- ⁷³ Jorgensen, K. A.; Wheeler, R. A.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3240.
- ⁷⁴ Narula, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5579.
- ⁷⁵ Castro, B. R. *Org. Reactions*, **1983**, *29*, 1.
- ⁷⁶ de la Torre, B. G.; Torres, J. L.; Bardaji, E.; Clapes, P.; Xaus, N.; Jorba, X.; Calvet, S.; Albericio, F.; Valencia, G. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1990**, 965.
- ⁷⁷ für eine Übersicht von Palladium-katalysierten Methoden zur Allylesterspaltung siehe: Tsuji, J.; Mandai, T. *Synthesis*, **1996**, 1.
- ⁷⁸ für eine Übersicht zu Lactonisierungsmethoden siehe:
Mulzer, J. In *Comprehensive Organic Chemistry*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol. 6, 323.
- ⁷⁹ a) Kita, Y.; Maeda, H.; Omori, K.; Okuno, T.; Tamura Y. *Synlett*, **1993**, 273.
b) Kita, Y.; Maeda, H.; Omori, K.; Okuno, T.; Tamura Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 2999.
c) Trost, B. M.; Chisholm, J. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3743.
- ⁸⁰ für einen Reviewartikel siehe: Nelson, T. D.; Crouch, R. D. *Synthesis*, **1996**, *9*, 1031.
- ⁸¹ Corey, E. J.; Suggs, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647.
- ⁸² Jones, T. K.; Reamer, R. A.; Desmond, R.; Mills, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2998.
- ⁸³ a) Pakrash, C.; Saleh, S.; Blair, I. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 19.
b) Boger, D. L.; Ichikawa, S.; Zhong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4161.
- ⁸⁴ Myers, A. G.; Gin, D. Y.; Rogers, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4697.
- ⁸⁵ Bestmann, H.-J.; Hartung, H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1198.
- ⁸⁶ Paquette, L. A. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, New York, **1995**, 5536.
- ⁸⁷ die Acylierung des Oxazolidinons kann ebenfalls mit Crotonsäureanhydrid erfolgen, sonst siehe: Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238.
- ⁸⁸ Gage, J. R.; Evans, D. A. *Organic Syntheses*, **1990**, Vol. 68, 83.

12. Literaturverzeichnis

Lebenslauf:

Name: Gunnar Ehrlich

Geburtstag, -ort: 16.4.1978 in Dresden

Familienstand: ledig

Schulbesuch: 09.1984 - 06.1990 allgemeine polytechnische Oberschule in Dresden
08.1990 - 06.1992 Realschule in Dresden
08.1992 - 06.1996 Gymnasium in Dresden
06.1996 allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst: 07.1996 - 04.1997 allgemeiner Grundwehrdienst

Studium: 10.1997 - 07.2002 Studium der Chemie an der Technischen Universität Dresden
09.1999 Vordiplom
10.2001 – 07.2002 Diplomarbeit in organischer Chemie:
„*Untersuchungen zur Synthese von Morphinen*“
Betreuung: Prof. Dr. P. Metz
07.2002 Abschluß als Dipl.Chemiker,
10.2002 - 08.2003 Beginn der Dissertation an der Freien Universität Berlin bei Prof. Dr. M. Kalesse:
„*Die Totalsynthese von Tedanolid*“
09.2003 Wechsel mit Prof. Dr. M. Kalesse an die Universität Hannover
6.2.2007 Promotionsprüfung

wissenschaftliche Veröffentlichungen:

Ehrlich, G.; Kalesse, M. "Synthesis of C13-C23 Segment of Tedanolide", *Synlett* **2005**, 655.

Ehrlich, G. Haßfeld, J., Eggert, U., Kalesse, M. "The Total Synthesis of (+)-Tedanolide", *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14038.

Danksagung:

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Prof Markus Kalesse im Zeitraum von Oktober 2002 bis August 2003 an der Freien Universität Berlin sowie von September 2003 bis November 2006 an der Universität Hannover/ Institut für Organische Chemie angefertigt.

Bei Prof. Markus Kalesse möchte ich mich ganz herzlich für die sehr gute Betreuung und für das entgegengebrachte Vertrauen während dieser langen Zeit bedanken.

Prof. Andreas Kirschning danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Ein großer Dank gilt meinen beiden Mitstreitern, Jorma Haßfeld und Ulrike Eggert, welche durch ihre geleistete (Vor)arbeit bzw. Unterstützung in Syntheseangelegenheiten überhaupt erst den Abschluss dieser Arbeit ermöglicht haben.

Ebenfalls sehr zum Gelingen der Arbeit haben Frau Rettstadt und Frau Koertje beigetragen. Erst durch so manche „Sonderschicht“ und sehr sehr viel Hilfsbereitschaft haben sie verwertbare Spektren ermöglicht.

Ein großes Dankeschön gilt auch Mike Boysen und dem „Pögelchen“ für die Durchsicht des Manuskriptes sowie für so manch hilfreiche Diskussionen.

Einen ganz persönlichen Dank möchte ich an alle Mitglieder des AK richten, insbesondere an Mike Boysen und Herrn Meyer, die bei vielen Problemen immer hilfsbereit waren, sowie für die unvergleichliche Atmosphäre bzw. die „weiterführenden“ Gespräche außerhalb der Arbeitszeit.