

**Stereochemische Zuordnung und Beiträge zur Totalsynthese von Etnangien sowie
Entwicklung von Methoden zu diastereodivergenten Aldolreaktionen und
zur reduktiven Aminierung von Carbonylverbindungen**

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 Fatih Arikan
geboren am 27.10.1978
in Bremen

2008

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Koreferent: Prof. Dr. Dirk Menche

Tag der Promotion: 18.11.2008

Publikationen

„Thiourea-catalyzed Direct Reductive Amination of Aldehydes”

D. Menche, F. Arikan *Synlett* **2006**; 841-844.

„Directed Reductive Amination of β -Hydroxy-Ketones; Convergent Assembly of the Ritonavir/Lopinavir Core”

D. Menche, F. Arikan, J. Li, S. Rudolph, *Organic Letters* **2007**; 9, 267-270.

„Efficient one-pot synthesis of biologically active polysubstituted aromatic amines”

D. Menche, F. Arikan, J. Li, S. Rudolph, F. Sasse *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**; 15, 7311-7317.

„A Potent Stable Analogue of the Nucleic Acid Inhibitor Etnangien”

D. Menche, F. Arikan, J. Hassfeld, R. Jansen, H. Irschik, *European Patent Application* **2008**, PCT/EP2008/056109

„Diastereodivergent Aldol Reaktionen of β -Alkoxy Ethyl Ketones: Modular Access to (1,4)-syn and -anti Polypropionates”

F. Arikan, J. Li, D. Menche, *Organic Letters*, **2008**; 10, 3521-3524

„Stereochemical Determination and Complex Biosynthetic Assembly of Etnangien, a Highly Potent RNA-Polymerase Inhibitor from the Myxobacterium *Sorangium cellulosum*”

D. Menche, F. Arikan, O. Perlova, W. Ahlbrecht, N. Horstmann, S. Wenzel, R. Jansen, H. Irschik, R. Müller, *Journal of the American Chemical Society* **2008**, ASAP Article, (DOI: 10.1021/ja804194c)

Wissenschaftliche Vorträge

“Strukturaufklärung und Beiträge zur Totalsynthese von Etnangien, ein potenter RNA Polymerase Inhibitor aus Myxobakterium *Sorangium cellulosum*”, 28. Tübinger-Göttinger Gespräche zur Chemie von Mikroorganismen, Retzbach-Zellingen, **2007**.

Kurzfassung

Fatih Arikan

Stereochemische Zuordnung und Beiträge zur Totalsynthese von Etnangien sowie Entwicklung von Methoden zu diastereodivergenten Aldolreaktionen und zur reduktiven Aminierung von Carbonylverbindungen

Schlagwörter: Etnangien, Totalsynthese, Aminierung

Etnangien wurde erstmals in der Abteilung von Prof. Höfle am HZI in Braunschweig aus dem Myxobacterium *Sorangium cellulosum* Soce 1045 isoliert. Etnangien zeigte mit einem durchschnittlichen MHK Wert von 1 µg/ml eine ähnliche biologische Aktivität wie Rifampicin, Sorangicin und Ripostatin. Im Vergleich zu diesen Naturstoffen zeigte Etnangien keine Kreuzresistenz mit Rifampicin und darüber hinaus eine Aktivität gegen die retrovirale DNA-Polymerase und HIV-I-Reverse-Transkriptase.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde ein alternatives effizienteres Isolierungsverfahren entwickelt. Hierzu wurde Etnangien im Rohextrakt in den stabileren Methylester überführt und als solcher isoliert. Hierdurch ist es gelungen, ein stabilisiertes, nahezu äquipotentes Etnangienderivat zu erhalten. Die Stereochemie dieser Naturstoffe konnte durch umfangreiche NMR-Studien, wie *J*-basierte Konfigurationsanalysen, in Kombination mit Kraftfeldberechnungen und der Analyse der Biosynthese Gencluster ermittelt werden. Alle drei Analysen führten, unabhängig voneinander, zur identischen Struktur. Das Nordfragment konnte effizient in 23 Stufen mit der längsten linearen Sequenz von 17 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 5.1% synthetisiert werden. Fünf der sechs Stereozentren wurden erfolgreich durch substratkontrollierte Reaktionen synthetisiert. Es wurden eine substratkontrollierte Bor- und Zinn-Aldolreaktion und eine 1,3-*syn*-dirigierende Reduktion durchgeführt. Das Nordfragment konnte durch eine Suzuki-Kupplung mit dem Südfragment verbunden werden. Der anschließende Ringschluss gelang mit einer Yamaguchi-Lactonisierung, sodass der Makrozyklus von Etnangien in 19 linearen Stufen mit einer Gesamtausbeute von 0,76% synthetisiert werden konnte. Darüber hinaus wurde der Makrozyklus in einer dreistufigen Sequenz in die korrespondierende C14/C15 Doppelbindung überführt, um an dieser später die Seitenkette einführen zu können. Weiterhin wurden Studien zur diastereodivergenten Aldolreaktion von β -Alkoxy Ethylketonen durchgeführt. Hier konnte ein modularer und hochgradig stereoselektiver Zugang zu 1,4-*syn* und 1,4-*anti* Polypropionaten durch die Wahl der Schutzgruppe und Reaktionsbedingungen entwickelt werden. Schließlich wurden biomimetische Ein-Topf-Verfahren zur reduktiven Aminierung von Carbonylverbindungen entwickelt.

Abstract

Fatih Arikan

Configurational Assignment and Studies towards the Total Synthesis of Etnangien and Development of Methods for Diastereodivergent Aldol Reactions and Thiourea-catalyzed Direct Reductive Amination of Carbonyl Compounds

Keywords: Etnangien, total synthesis, amination

Etnangien was first isolated from the *Myxobacterium Sorangium cellulosum* Soce 1045 by the group of Höfle at the HZI in Braunschweig. Etnangien shows an average MIC values of 1 µg/ml. It is of similar potency as the rifamycins, sorangicin, and ripostatin. However, as compared to these structures, it appears to have no cross-resistance to the rifamycins. Importantly, it also shows a certain activity against retroviral DNA polymerase and HIV-I-reverse transcriptase. As a prelude to initiating studies towards a stereochemical assignment, a more readily available analogue, the methyl ester of etnangien, was obtained. The preparation of this compound was enabled by direct esterification of etnangien in the crude extract. Importantly, the methyl ester is stable in solution under neutral conditions, allowing for extensive NMR studies. The full stereostructure of etnangien was derived by a combination of classical spectroscopic and genetic methods. For parts of the molecule, three independent methods, namely *J*-based configurational analysis in combination with computational methods and amino acid alignments were used in order to assign the stereochemistry. All these methods consistently proposed the same configurations for the individual centres. The combination of these various methods provides a structure with good confidence for etnangien. Subsequently, the northern fragment was effectively synthesized in 23 steps with the longest linear sequence of 17 steps with a total yield of 5.1%. Five of the six stereogenic centers were efficiently obtained by substrate-controlled reactions. The key steps were boron-mediated 1,4-*anti* aldol reaction, a tin-mediated (1,4)-*syn* aldol reaction and a substrate-controlled 1,3-*syn* reduction. The macrolactonization involved a Suzuki reaction and a Yamaguchi cyclization. The synthesis of the etnangien-Macrocycle was accomplished by connecting the two complex intermediates with 19 linear steps with an overall yield of 0.76%. The macrocycle was then transferred to the corresponding C15/C14 double bond for attachment of the side chain at a later stage of the synthesis. In addition, studies have been performed to asymmetric substrate-controlled aldol reactions of β-Alkoxy ethyl ketones and a modular access to all possible *syn*- and *anti*-aldol products was obtained by careful choice of reaction conditions and protecting groups. Finally, a novel strategy for a thiourea-catalyzed direct reductive amination of aldehydes has been developed.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum vom November 2005 bis September 2008 am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig in der Abteilung Medizinische Chemie angefertigt.

Für die Überlassung des interessanten Themas, die intensive Betreuung während der Doktorarbeit und die ständig vorhandene Diskussionsbereitschaft möchte ich mich bei meinem Mentor, Prof. Dr. Dirk Menche, herzlich bedanken.

Prof. Dr. Markus Kalesse danke ich für die Aufnahme in seine Abteilung am Helmholtz-Zentrum in Braunschweig und für die Möglichkeit, am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover promovieren zu dürfen.

Den Mitgliedern des Arbeitskreises der Medizinischen Chemie danke ich für die freundliche Arbeitsatmosphäre und die schöne Zeit. Ein besonderer Dank gebührt meinen Laborkolleginnen Antje Ritter, Tatjana Arnold, Dr. Nicole Horstmann und den Doktoranden Jun Li, Pengfei Li und Wiebke Ahlbrecht.

Für die ständig vorhandene Diskussionsbereitschaft möchte ich mich bei Heinrich Steinmetz ebenfalls herzlich bedanken, der immer ein offenes Ohr für meine chemischen und analytischen Probleme hatte.

Den Mitarbeitern des HZI in Braunschweig danke ich für ihre Hilfsbereitschaft, vor allem Christel Kakoschke und Beate Jaschok danke ich für die vielen NMR-spektroskopischen Messungen.

Meinen Eltern, Sultan und Mehmet, sowie meinen Geschwistern, Serkan und Zeynep Arikan, danke ich für das mir entgegengebrachte Vertrauen und die Unterstützung, ohne die weder diese Arbeit noch mein Studium in dieser Form möglich gewesen wären.

Meiner Ehefrau, Nilüfer Arikan, möchte ich für ihre Unterstützung außerhalb des Labors danken.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Allgemeine Vorbemerkungen

1	EINLEITUNG	1
1.1	DIE GEBURTSTUNDE DER ORGANISCHEN SYNTHESE.....	1
1.2	BIOSYNTHESE VON POLYKETIDEN	4
1.3	DIE BEDEUTUNG DER ALDOLREAKTION.....	7
1.4	IDENTIFIZIERUNG VON WIRKSTOFFEN.....	12
2	AUFGABENSTELLUNG	17
3	STUDIEN ZUR ISOLIERUNG VON ETNANGIEN	18
3.1	EINLEITUNG UND NOMENKLATUR	18
3.2	FERMENTATION UND ISOLIERUNG VON ETNANGIEN	19
3.2.1	<i>Fermentation</i>	19
3.2.2	<i>Isolierung von Etnangien als freie Säure</i>	20
3.3	ETNANGIENMETHYLESTER: EIN NEUES STABILISIERTES, BIOLOGISCH AKTIVES ETNANGIENDERIVAT ..	23
3.3.1	<i>Synthese von Etnangienmethylester</i>	23
3.3.2	<i>Isolierung von Etnangien als Methylester</i>	24
3.3.3	<i>Stabilität und enzymatische Hydrolyse von Etnangienmethylester</i>	26
3.3.4	<i>Biologische Aktivität von Etnangienmethylester</i>	27
4	BESTIMMUNG DER STEREOCHEMIE VON ETNANGIEN	29
4.1	EINLEITUNG	29
4.2	NMR MESSMETHODEN UND DIE ERMITTELTEN NMR-DATEN	29
4.3	AUSWERTUNG DER NMR-DATEN UND DIE HERLEITUNG DER STEREOCHEMIE	34
4.3.1	<i>Stereochemische Zuordnung des C-35 bis C-40 Fragments</i>	34
4.3.2	<i>Stereochemische Zuordnung des C-19 bis C-24 Fragments</i>	39
4.3.3	<i>Kraftfeldberechnungen zur relativen stereochemischen Zuordnung des Makrolactons vom Etnangienmethylester</i>	41
4.3.4	<i>Gencluster-Analyse von Etnangien nach Reid und Caffrey</i>	44
4.3.5	<i>Biosynthese von Etnangien</i>	47
5	BEITRÄGE ZUR TOTALSYNTHESE VON ETNANGIEN	50
5.1	EINLEITUNG	50
5.2	RETROSYNTHETISCHE ANALYSE VON ETNANGIEN.....	50
5.3	SYNTHESE DES SÜDFRAGMENTS	53
5.4	SYNTHESE DES NORDFRAGMENTS UND KUPPLUNG MIT DEM SÜDFRAGMENT	55
5.4.1	<i>Syntheseroute der 1. Generation</i>	55
5.4.2	<i>Syntheseroute der 2. Generation</i>	56
5.4.3	<i>Syntheseroute der 3. Generation</i>	60
5.4.4	<i>Studien zur Stille-Kupplung</i>	85
5.4.5	<i>Studien zur Suzuki-Kupplung</i>	92

Inhaltsverzeichnis

5.5	NMR DATENVERGLEICH DES MAKROZYKLUS 220 MIT DEM MAKROZYKLUS DES (C-36, C-38)- ACETONIDS 48A	104
6	DIASTEREODIVERGENTE ALDOLREAKTION VON B-ALKOXY ETHYLKETONEN: MODULARER ZUGANG ZU (1,4)-SYN UND (1,4)-ANTI POLYPROPIONATE	107
6.1	EINLEITUNG	107
6.2	MOTIVATION UND ZIELSETZUNG	108
6.3	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	109
7	REDUKTIVE AMINIERUNG VON CARBONYLVERBINDUNGEN	118
7.1	EINLEITUNG	118
7.2	REDUKTIVE AMINIERUNG VON ALDEHYDEN	120
7.3	DIREKTE REDUKTIVE AMINIERUNG VON B-HYDROXY-KETONEN	125
7.4	ERMITTLUNG DER BIOLOGISCHEN AKTIVITÄT DER SYNTHETISIERTEN AMINE	126
8	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	130
9	EXPERIMENTELLER TEIL	135
9.1	ALLGEMEINES.....	135
9.2	VERSUCHSBESCHREIBUNG ZUR SYNTHESE DER VERWENDETEN REAGENZEN	136
9.3	VERSUCHSBESCHREIBUNG ZU KAPITEL 3.2 UND 3.3	140
9.4	VERSUCHSBESCHREIBUNG ZU KAPITEL 5.4.....	144
9.5	VERSUCHSBESCHREIBUNG ZU KAPITEL 6.3.....	181
9.6	VERSUCHSBESCHREIBUNG ZU KAPITEL 7.2.....	194
9.7	MOLECULAR MODELING.....	200
10	SPEKTRENANHANG	204
11	LITERATURVERZEICHNIS.....	351

Abkürzungsverzeichnis

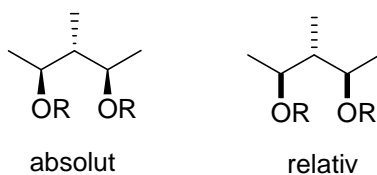
Å	Ångström (100 pm)	IR	Infrarot
Abb.	Abbildung	<i>J</i>	Kopplungskonstante
abs.	absolut (wasserfrei, sauerstofffrei)	kat.	katalytisch
Ac	Acetyl	KHMDS	Kalium-bis(trimethylsilyl)amid
AD	asymmetrische Dihydroxylierung	L	Liter
Alloc	Allyloxycarbonyl	LDA	Lithiumdiisopropylamid
Ar	Aryl	LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
ax	axial	Lit.	Literatur
bipyr	Bipyridinyl	L-Selectride	Lithium-tri- <i>sec</i> -butylborhydrid
Bn	Benzyl	Lsg.	Lösung
BORSM	basierend auf zurückgewonnenem Startmaterial (engl. <i>Based On Recovered Starting Material</i>)	Lsm.	Lösungsmittel
Bu	Butyl	M	molar
<i>t</i> -Bu <i>tert</i> -	Butyl	Me	Methyl
BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	MeCN	Acetonitril
konz.	konzentriert(e)	min	Minute(n)
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>	MMFF	<i>Merck Molecular Force Field</i>
CSA	Camphersulfonsäure	MS	Molsieb
Cy	Cyclohexyl	MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
d	Tag(e)	MTPA	Mosher-Säure
de	Diastereomerenüberschuss	NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
DEIPS	Diethyl- <i>iso</i> -propylsilyl	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -Oxid
<i>ds</i>	Diastereomerenverhältnis	Ipс	Isopinocampheyl
DB	Doppelbindung	NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
DC	Dünnschichtchromatographie	NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>
DCM	Dichlormethan	PCC	Pyridiniumchlorochromat
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	PE P	etrolether
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer</i>	PG	Schutzgruppe (<i>protecting group</i>)
dest.	destilliert	Ph	Phenyl
DIAD	Di- <i>iso</i> -propylazodicarboxylat	PMB	4-Methoxybenzyl
DIB	Diacetoxyiodbenzol	PMP	4-Methoxyphenyl
DiBAL-H	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid	ppm	<i>parts per million</i>
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	PPTS	Pyridinium-4-toluolsulfonat
DME	Dimethoxyethan	Pr	Propyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	R	Rest
DMP	Dess-Martin-Periodinan	rac	racemisch
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan	Ref.	Referenz
DMPH	3,4-Dimethoxyphenyl	<i>R_f</i>	Retentionsfaktor
DMPM	3,4-Dimethoxyphenylmethyl	SAR	Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (<i>Structure-Activity Relationship</i>)
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro	Sdp.	Siedepunkt
DMSO	Dimethylsulfoxid	Smp.	Schmelzpunkt
DNA	<i>desoxyribonucleic acid</i>	ROESY	<i>Rotating Frame Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>
DTBMP	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridin	RT	Raumtemperatur
DTBP	2,6-Di- <i>tert</i> -butylpyridin	Tab.	Tabelle
Et ₂ O	Diethylether	TBAF	Tetra- <i>n</i> -butyl-ammoniumfluorid
EtOAc	Essigsäureethylester	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
eq equatorial;	Äquivalent(e)	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Et	Ethyl	<i>tert</i>	tertiär
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>	Ts <i>p</i> -	Toluolsulfonyl
evtl.	eventuell	Tf	Trifluormethansulfonyl
GC	Gaschromatographie	THF	Tetrahydrofuran
ges.	gesättigt	tol	<i>o</i> -Methylphenyl
h	Stunde (n)	TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperuthenat
HRMS	<i>High Resolution MassSpectroscopy</i>	<i>p</i> -TsOH	4-Toluolsulfonsäure
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons	ÜZ	Übergangszustand
Hz	Hertz		

Allgemeine Vorbemerkungen

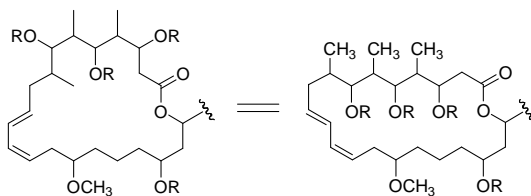
In der vorliegenden Arbeit wurde die Beschreibung der Versuche im Experimentalteil in englischer Sprache verfasst.

Die Nummerierung der Moleküle in der Synthese von Etnangien folgt nicht den IUPAC Regeln, sondern richtet sich an der Nummerierung im Etnangien aus.

Zur Darstellung der absoluten Stereochemie in Schemata und Abbildungen werden Keile verwendet, die relative Stereochemie wird durch Balken angedeutet.



Die Darstellung des Etnangien-Makrozyklus wurde auf zwei Arten realisiert.



1 Einleitung

1.1 Die Geburtsstunde der Organischen Synthese

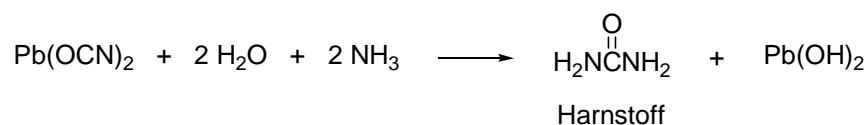
Berlin 22ten Febr. 1828

Lieber Herr Professor!

Ogleich ich sicher hoffe, dass mein Brief vom 22. Jan. und das Postscript vom 2ten Februar bey Ihnen angelangt sind, und ich täglich oder vielmehr stündlich in der gespannten Hoffnung lebe, einen Brief von Ihnen zu erhalten, so will ich ihn doch nicht abwarten, sondern schon wieder schreiben, denn ich kann, so zu sagen, mein chemisches Wasser nicht halten und muss Ihnen sagen, dass ich Harnstoff machen kann, ohne dazu Nieren oder überhaupt ein Tier, sey es Mensch oder Hund, nöthig zu haben. Das cyansaure Ammoniak ist Harnstoff..(...) - ..Diese künstliche Bildung von Harnstoff, kann man sie als ein Beispiel von Bildung einer organischen Substanz aus unorganischen Stoffen betrachten?¹“

(Friedrich Wöhler)

Vor 180 Jahren schrieb Friedrich Wöhler an Berzelius, dass er nun in der Lage sei, synthetischen Harnstoff herzustellen. Das widersprach der damals verbreiteten Vorstellung, dass organische Substanzen grundsätzlich nur von Lebewesen durch die so genannte „*vis vitalis*“ (Lebenskraft) hergestellt werden könnten. Friedrich Wöhler stellte aus den anorganischen Stoffen Bleicyanat und Ammoniak eine organische Substanz her, den Harnstoff, ein Produkt des Proteinmetabolismus der Säugetiere.



Schema 1: Die Wöhlersche Harnstoffsynthese²

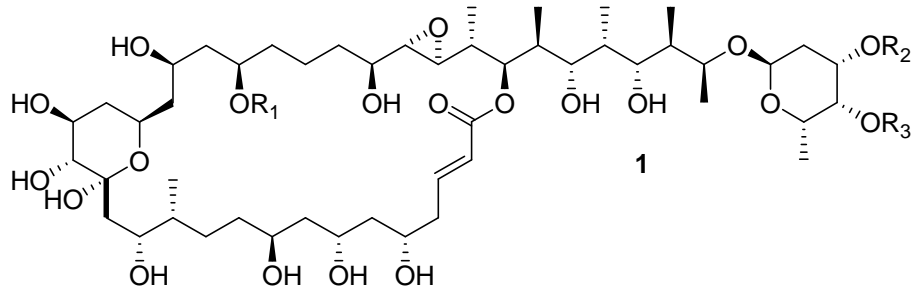
In dieser einfachen chemischen Gleichung verschmilzt die Anorganische Chemie mit der Organischen Chemie. Diese Gleichung stellt ebenfalls den Beginn der modernen Synthesechemie dar. In den letzten 180 Jahren sind nunmehr fast 10 Millionen organische Substanzen synthetisiert worden². Heutzutage ist die chemische Synthese von organischen Molekülen eine der wichtigsten Industriezweige in der chemischen Industrie. Synthetisch hergestellte organische Verbindungen finden sich in den alltäglichen Gebrauchsartikeln wieder, wie z.B. in Bau- und Dichtungsmaterialien, Pflanzenschutzmitteln, Düngemitteln,

Insektiziden und Pestiziden, Kunststoffen, pharmazeutischen Erzeugnissen, Kosmetikas, Klebstoffen oder Reinigungsmitteln.³ Die chemische Synthese hat in den letzten Jahrzehnten sogar verstärkten Einzug in die Nahrungsmittelproduktion gehalten. Aromastoffe, lebenswichtige Vitamine oder Emulgatoren werden heutzutage synthetisch hergestellt. Die Organische Chemie hat zu einer besseren medizinischen Versorgung und zu einer beachtlichen Erhöhung des Lebensstandards geführt.

Die organische Synthese erlaubt uns, heutzutage auch komplexeste Verbindungen darzustellen. Ihrer Kreativität sind keine Grenzen gesetzt. Oftmals dient hierbei die Natur als Vorbild. Die Natur ist ein scheinbar unerschöpfliches Arsenal von verschiedensten Metaboliten, die in ihrer Komplexität, strukturellen Vielfalt und der biologischen Aktivität einzigartig und von großer Bedeutung für die Arzneimittelforschung sind.

Ein weiterer wichtiger Aspekt für die rasante Entwicklung der organischen Synthese ist die immer besser werdende Aufklärung von Strukturen mittels moderner analytischer Verfahren wie die Kernspinresonanzspektroskopie. Diese erlaubt dem Chemiker einen tiefen Einblick in die Molekulararchitektur und damit die eindeutige Zuordnung von zweidimensionalen Strukturen. Die Entwicklung von komplexeren NMR-Experimenten, wie NOESY, ROESY, COSY, HSQC, HMBC⁴, ermöglichen dem Chemiker einen noch nie dagewesenen Einblick in die faszinierende dreidimensionale Welt der Molekulararchitektur. Heutzutage ist es möglich, die dreidimensionale Konfiguration von Molekülstrukturen durch den teilweisen chemischen Abbau, die Derivatisierung, beispielweise durch die Mosher-Methode⁵ oder die Acetonid-Methode⁶, und die erwähnten Kernspinnexperimente zu ermitteln⁷. Die Auswertung von NOESY's, Kopplungskonstanten und Kraftfeldberechnungen (molecular modeling) gestattet eine noch detailliertere Analyse. Diese Strukturvorhersage kann durch Röntgenstrukturanalyse, falls der Naturstoff kristallisiert, oder durch die stereokontrollierte Totalsynthese und den anschließenden Vergleich der Daten untermauert werden.

Die Strukturaufklärung der Brasilinolide (**1**) von Kobayashi⁸ ist ein aktuelles Beispiel, wie es Chemikern gelingt, auch die komplexesten Strukturen von Naturstoffen mithilfe der Kernspinresonanzspektroskopie zu ermitteln.



Brasilinolide A : $R_1 = \text{COCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $R_2 = \text{COBu}$, $R_3 = \text{H}$
 Brasilinolide B : $R_1 = \text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{Me}$, $R_2 = R_3 = \text{Me}$
 Brasilinolide C : $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$

Abbildung 1: *Brasilinolide (A-C)*⁸

Zweifellos ist die Kernspinresonanzspektroskopie zu dem wichtigsten Analyse-Instrument der modernen Synthesechemie geworden⁹. Sie erlaubt die Strukturaufklärung immer komplexerer Verbindungen. Der Chemiker ist dank der NMR-Spektroskopie auch in der Lage, Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu ermitteln¹⁰. Diese interdisziplinäre Verknüpfung zwischen der Strukturaufklärung, der Synthese und der biologischen Aktivität erlaubt den Wissenschaftlern, neuartige selektive Wirkstoffe mit geringsten Nebenwirkungen herzustellen. Die Synthese von asymmetrischen komplexen Naturstoffen verlangt von dem Synthetiker viel Erfahrung, harte Arbeit und Geduld¹¹.

Die Vielfalt und Komplexität der Naturstoffe zeigt sich anhand der Klasse der Polyketide. Diese bilden eine der größten und wichtigsten Naturstoffklassen, die wegen ihrer zahlreichen biologischen Aktivitäten, wie z.B. antibakterieller, antiviraler und immunsuppressiver Wirkung, einen besonderen Stellenwert in der Arzneimittelforschung einnehmen. Die Polyketide können bezüglich ihrer chemischen Strukturen und pharmakologischen Eigenschaften äußerst verschieden sein. Viele Arzneimittel, darunter Antibiotika, wie das Amohotericin B (**2**) oder das Oxytetracyclin (**3**) sind Polyketide.

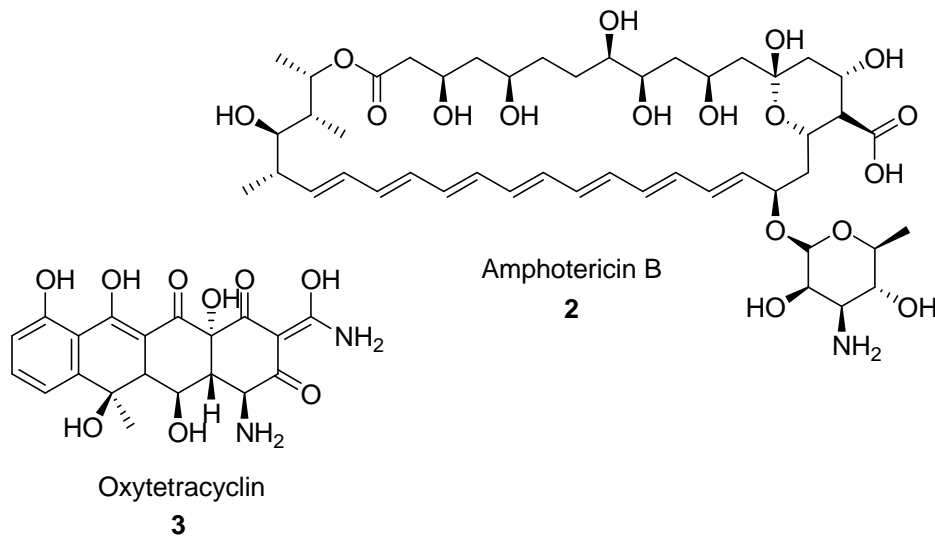
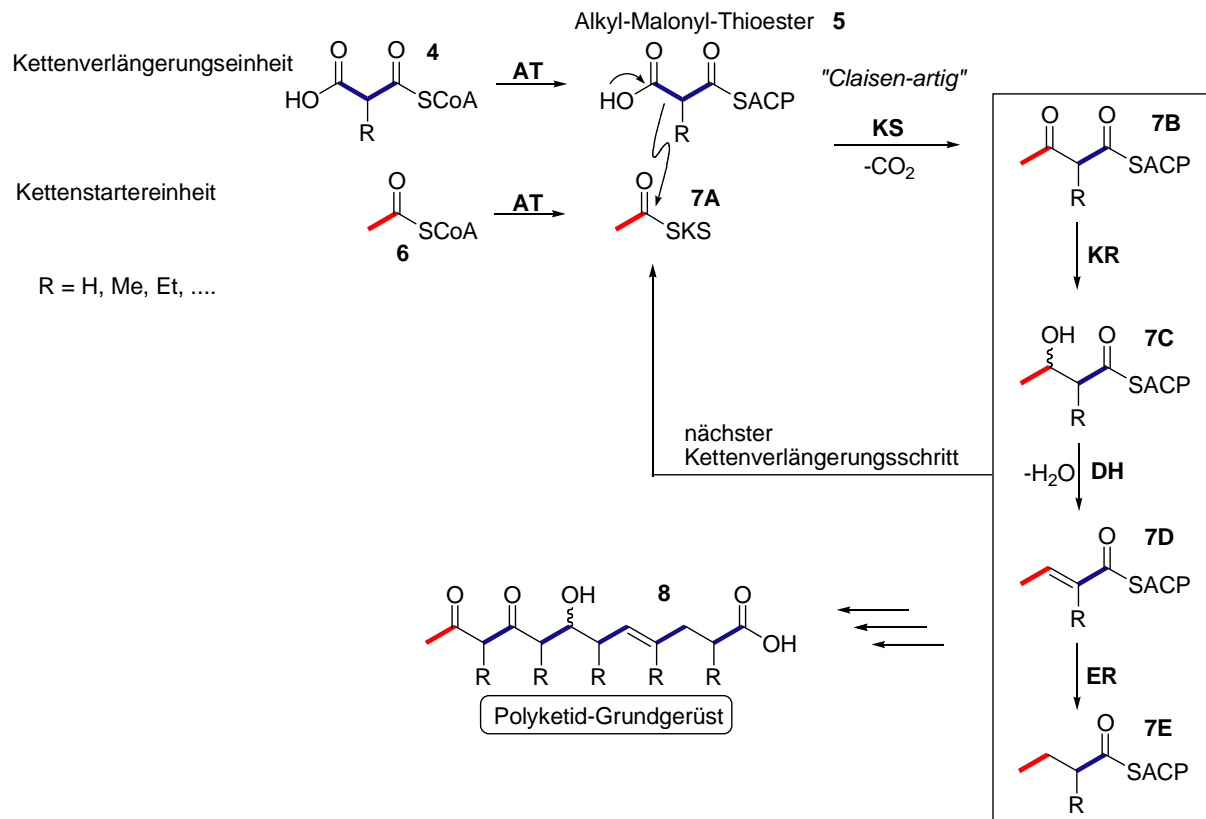


Abbildung 2: Strukturvielfalt bei Polyketiden: Oxytetracyclin und Amphotericin B

Sie weisen unter sich sehr große Strukturunterschiede auf, gehören trotzdem zur selben Naturstoffklasse und werden, in der Natur, über den Polyketidweg synthetisiert.

1.2 Biosynthese von Polyketiden

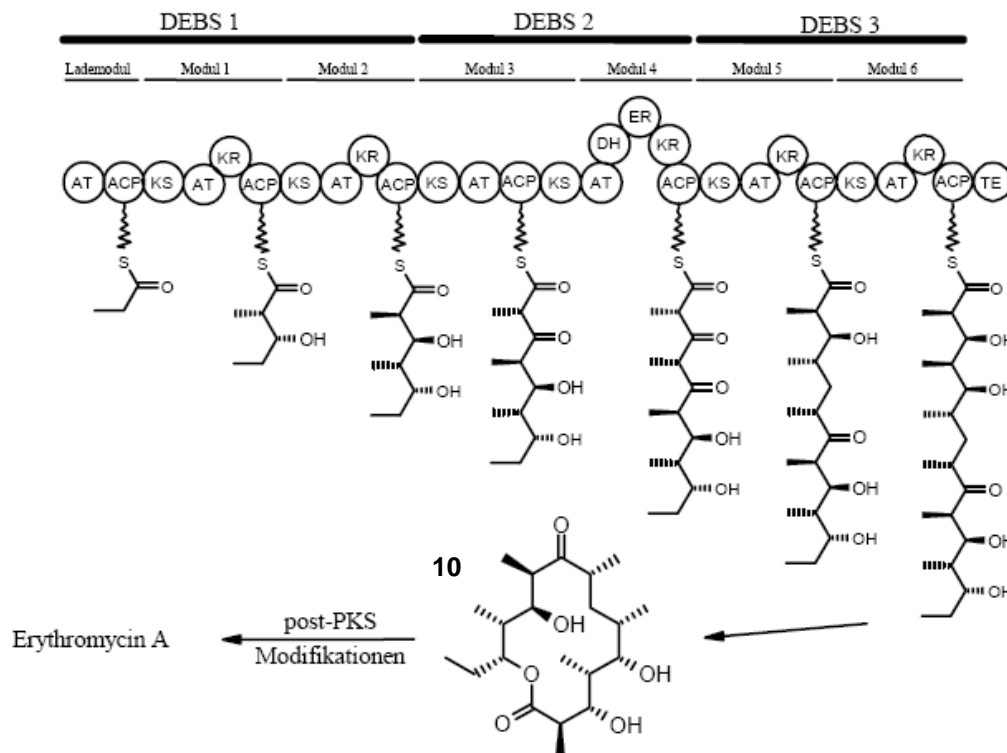
Die Biosynthese von Polyketiden wird an multifunktionalen Enzymkomplexen, den sogenannten Polyketid-Synthasen, durchgeführt (Schema 2). Diese setzen sich aus mehreren Modulen zusammen, diese wiederum bestehen aus einer unterschiedlichen Anzahl von katalytisch aktiven Domänen. Ein einzelnes Modul besteht mindestens aus drei Domänen, die in einer definierten Reihenfolge angeordnet sind und die wachsende Polyketidkette um einige „Essigsäure- Bausteine“ verlängern. Die Ketosynthase (KS), eine Acyltransferase (AT) und ein Acyl-Carrier-Protein (ACP) sind die Mindestausstattung eines Moduls. Diese katalysieren gemeinsam durch eine „Claisen-artige“ Kondensation die Knüpfung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung. Während der Kettenverlängerung kommt es zur Decarboxylierung der Verlängerungseinheit **5**, sodass letztlich um eine C₂-Einheit verlängert wird. Der bei der Kettenverlängerung entstehende β -Ketoester **7B** wird bei Vorhandensein von weiteren Domänen in den jeweiligen Modulen modifiziert.



Schema 2: Schematischer Ablauf der PKS I-katalysierten Polyketid-Biosynthese (mit AT: Acyltransferase, KR: Ketoreduktase, DH: Dehydratase, ER: Enoylreduktase).

So katalysiert die Ketoreduktase (KR) die stereospezifische Reduktion des β -Carbonylkohlenstoffs zum Alkohol **7C**, die Dehydratase (DH) die nachfolgende Dehydratation zur Doppelbindung **7D**. Die Doppelbindung kann entweder eine *E*- oder *Z*-Konfiguration haben, je nach Spezifität des Enzyms. Die Enoylreduktase (ER) katalysiert die Reduktion zur vollständig gesättigten Gruppe (**7E**). Alle Module sind nach demselben Prinzip aufgebaut, eine Ausnahme bilden das erste und das letzte Modul. Das erste Modul besteht häufig nur aus der AT und ACP. Hier wird die Startereinheit „geladen“ und als Coenzym-A-Ester gebunden. Das letzte Modul besitzt am Ende die Thioesterase (TE)-Domäne, an der die fertig prozessierte, bis dahin kovalent gebundene, Polyketidkette vom multifunktionalen Enzymkomplex abgespalten wird. Die Polyketidkette wird von der TE nach vollständigem Aufbau des Polyketid-Rückrats abgespalten. Nach der Biosynthese wird das Polyketid in Post-PKS-Schritten vervollständigt, hierbei können enzymatisch katalysierte Reaktionen, wie Oxidationen, oder der Transfer von Zuckereinheiten ablaufen. Diese Post-PKS-Modifikationen beeinflussen die biologische Aktivität der Verbindungen.

Die Biosynthese des Erythromycin-Grundgerüsts (Deoxyerythronolid B (**10**)) im Bakterium *Saccharopolyspora erythraea* ist die am intensivsten untersuchte PKS DEB-Synthase (DEBS) (Schema 3)¹². Das Erythromycin-Grundgerüst wird von drei DEBS mit je zwei Kettenverlängerungsmodulen synthetisiert. Im ersten Modul befindet sich zusätzlich das Lademodul. Im ersten Schritt der Biosynthese wird die als CoA-Ester aktivierte Propionat-Startereinheit geladen. In den folgenden Modulen wird diese mit sechs Methylmalonat-Einheiten verlängert und bei Vorhandensein von weiteren Domänen modifiziert. Das vollständig synthetisierte Erythromycin-Grundgerüst wird am Ende von der TE abgespalten und durch Post-PKS-Modifikationen zweifach hydroxyliert, glykosyliert und anschließend methyliert.



Schema 3: Polyketidsynthase-Aufbau des 6-Desoxyerythronolids B¹³

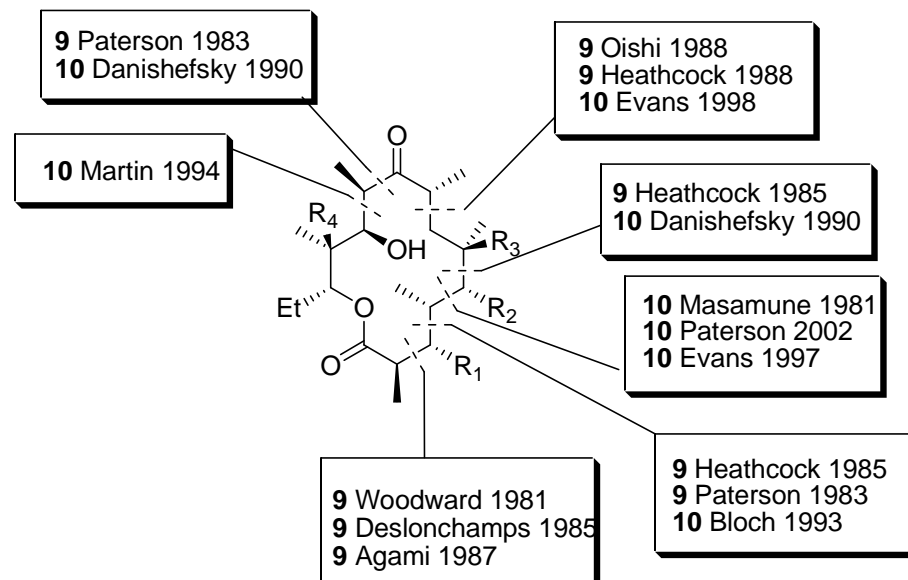
Da die Polyketid-Struktur ein wichtiges Strukturelement in Natur- und Wirkstoffen ist, ist deren chemischer stereoselektiver Aufbau von äußerst großem Interesse für den Chemiker und die pharmazeutische Industrie¹⁴. Im Gegensatz zu der Biosynthese bedient sich der Chemiker an einer Vielzahl von chemischen Reaktionen um Polyketide aufzubauen. Die am häufigsten verwendete Reaktion zur Synthese von Polyketid-Einheiten ist die Aldolreaktion^{14,15}.

1.3 Die Bedeutung der Aldolreaktion

Die asymmetrische Synthese von Naturstoffen verlangt ein großes Repertoire an selektiven organisch chemischen Reaktionen. Die Aldolreaktion ermöglicht den selektiven Aufbau der charakteristischen Abfolge der Methyl- und Hydroxyl-substituierten stereogenen Zentren von Polyketide-Strukturen, wie bei den Brasilinoliden (**1**) und bietet somit einen effizienten Zugang zu dieser Naturstoffgruppe.

Die Aldolreaktion gehört zu den wichtigsten Reaktionen in der Synthesechemie zur stereoselektiven Verknüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff Bindungen. Sie ermöglicht die Kontrolle der absoluten Konfiguration der neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff Bindungen. Diese Fähigkeit ist von großer Bedeutung für die Naturstoffsynthese und die Entwicklung von neuen Wirkstoffen. Im Jahre 1872 entdeckten C. A. Wurtz und A. P. Borodin unabhängig voneinander die Aldolreaktion. Seitdem hat die Aldolreaktion eine enorme Vielfältigkeit erreicht¹⁵. Der Chemiker ist heutzutage imstande, komplexe Polyketide durch eine Vielzahl von verschiedenen Aldolreaktionen aufzubauen¹⁴.

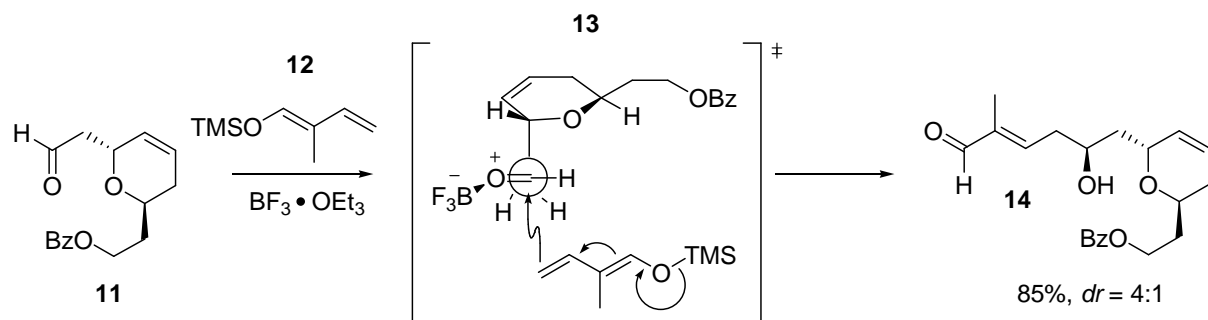
So ist am Beispiel der Totalsynthesen oder Teilsynthesen der Erythromycine (Abbildung 3) zu sehen, wie vielfältig die Möglichkeiten bei der Verwendung von Aldolreaktionen sind.



9 Erythronolid A: $R_1, R_2, R_3, R_4 = OH$;
 10 Desoxyerythronolid B: $R_1, R_2 = OH$; $R_3, R_4 = H$;

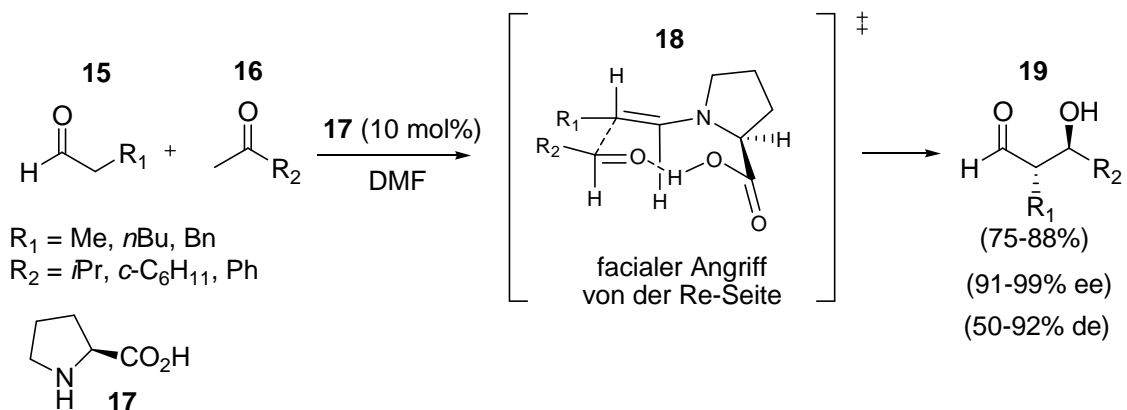
Abbildung 3: Aldolreaktionen in Totalsynthesen oder Teilsynthesen der Erythromycine¹⁶

Die Selektivität der Aldolreaktion lässt sich entweder durch das Substrat, Keton oder Aldehyd (= substratkontrollierte Aldolreaktion) oder das Reagenz (= reagenzkontrollierte Aldolreaktion) steuern. Es gibt mittlerweile eine sehr große Anzahl an unterschiedlichsten Aldolreaktionen und Varianten, die mit katalytischen Mengen an Lewis-Säuren oder Lewis-Basen durchgeführt werden, so zum Beispiel die von Mukaiyama entdeckte Aldoladdition von Silylenolethern¹⁷. Paterson verwendete zum Beispiel die BF_3 -katalysierte Mukaiyama-Aldoladdition bei der Synthese von Swinholide A¹⁸ (Schema 4).



Schema 4: Mukaiyama-Aldoladdition während der Synthese von Swinholide A nach Paterson¹⁸

Eine andere Variante ist die durch organische Verbindungen katalysierte Aldolreaktion (Schema 5), wie zum Beispiel die Prolin **17** vermittelte Aldoladdition¹⁹.



Schema 5: *L*-Prolin-katalysierte asymmetrisch gekreuzte Aldolreaktion von Aldehyden¹⁹

Die Varianten, die bisher die breiteste Anwendung gefunden haben, sind Aldolreaktionen, die mit Lithium-, Titan-, Zinn- oder Borenolaten durchgeführt werden. Die besondere Nützlichkeit von Borenolaten wurden eindrucksvoll bei den Synthesen von Discodermolid

20²⁰ (Abbildung 4) und Spongistatin²¹ demonstriert. Paterson zeigte an diesen beiden Naturstoffen, welche Möglichkeiten die Boreolate beim Aufbau der Stereozentren boten.

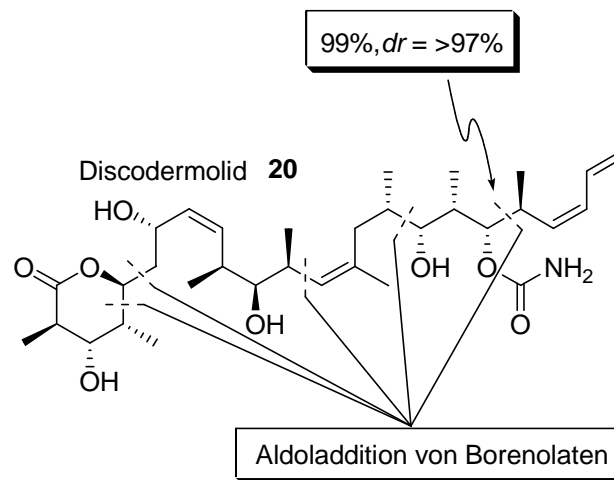
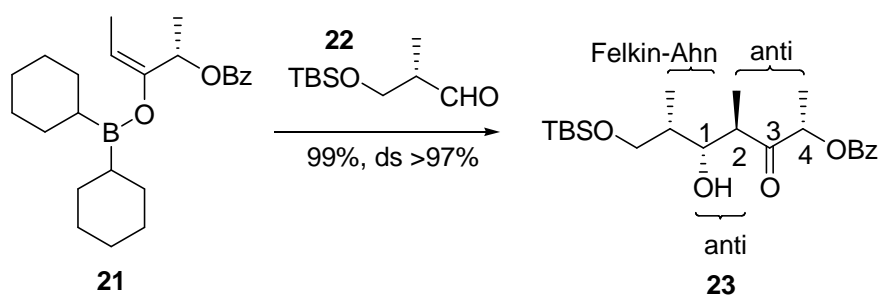


Abbildung 4: Discodermolid (**20**) Synthese nach Paterson²⁰

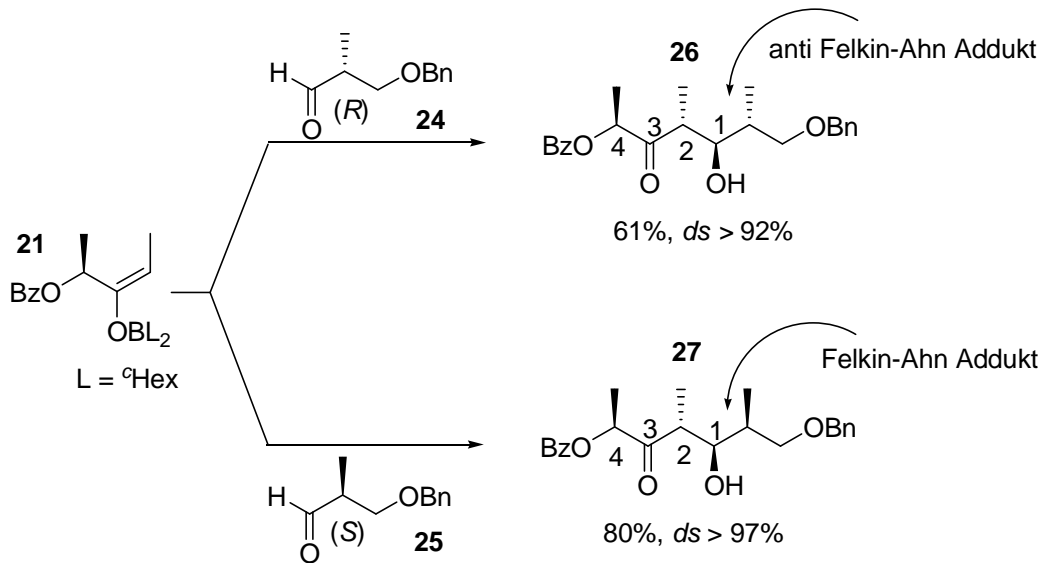
An dem in Schema 6 gezeigten Beispiel ist zu erkennen, dass die *c*-Hex₂BCl-vermittelte Aldolreaktion in diesem Fall sehr selektiv ablief. Die Selektivität lag höher als 97% mit einer Ausbeute von 99%. Bei der genaueren Betrachtung ist zu erkennen, dass in diesem Fall eine „*matched aldol addition*“ Situation während der Synthese vorlag.

Hierbei dirigierten das α -Zentrum des Ketons **21** (hier als Enolat abgebildet) und das α -Zentrum des Aldehyds **22** die neu entstandene Hydroxylfunktion in dieselbe Position (Schema 6). Es bildete sich selektiv, mit sehr guten Ausbeuten, das 1,2-*anti*-2,4-*anti*-Produkt **23**.



Schema 6: Doppelte Stereoinduktion bei der Discodermolid (**20**) Synthese nach Paterson²⁰

Die Induktion durch den α -Benzoylsubstituenten am Keton **21** war ausschlaggebend. Die Felkin-Ahn Induktion des Aldehyds **22** spielte eine untergeordnete Rolle. Bei der Aldolreaktion (Schema 7) des Ketons **21** mit jeweils dem (*R*)-Aldehyd **24** und dem (*S*)-Aldehyd **25** entstand in beiden Reaktionen das 1,2-*anti*-2,4-*anti*-Produkt **26** und **27**.



Schema 7: Reaktion des Benzoylenolats **21** mit dem (R)- und (S)-Aldehyd (**24** und **25**)

Obwohl (*E*)-Enolate in der Regel nach Felkin-Ahn Kontrolle reagieren²², entstand bei der Umsetzung des (*E*)-Enolats **21** mit dem (R)-Aldehyd **2** das *anti*-Felkin-Ahn Produkt **26**. Die π -facial Selektivität des Enolats übersteuerte die Felkin-Ahn Induktion des Aldehyds. Der Grund für diese Selektivität liegt in der Wechselwirkung der Benzoylgruppe mit dem Aldehyd.

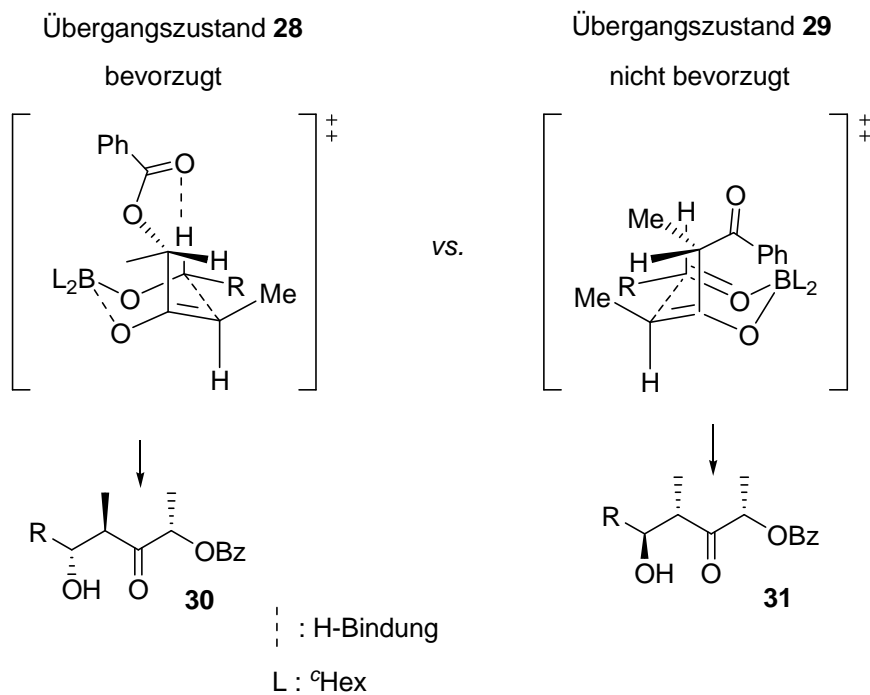
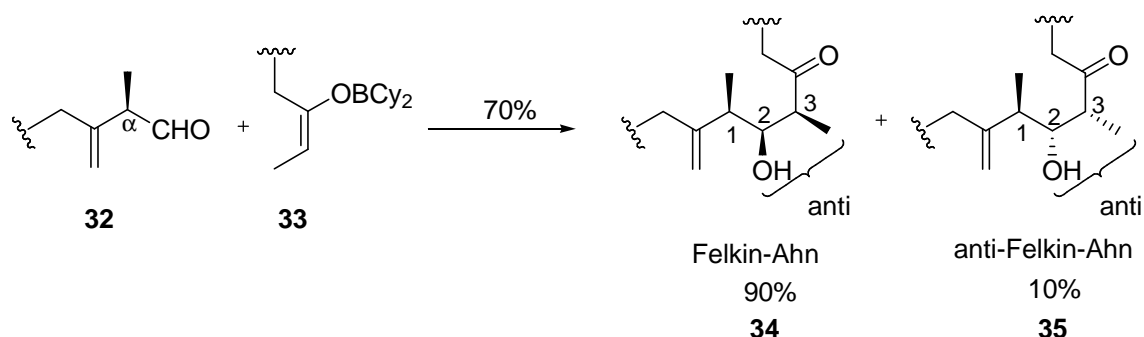


Abbildung 5: Vergleich der Übergangszustände **28** und **29**²³

In Abbildung 5 ist zu erkennen, dass im Übergangszustand **28** zwischen dem Benzoyl-carbonyl-Sauerstoff und dem Formyl-Wasserstoff des Aldehyds eine Wasserstoffbrückenbindung aufgebaut und der Übergangszustand **28** dadurch stabilisiert wird. Im Übergangszustand **29** kann sich aufgrund der Geometrie die Wasserstoffbrückenbindung nicht ausbilden und der Übergangszustand **29** erfährt keine Stabilisierung.

Ein weiteres eindruckvolles Beispiel für die Anwendung von verschiedensten Aldolreaktionen ist die Totalsynthese von Spongistatin nach Evans²⁴. Evans verknüpfte die beiden Hauptfragmente mit einer Bor-vermittelten Aldolreaktion zusammen (Schema 8). Das erwünschte 1,2-*syn*-1,3-*anti*-Produkt **34** entstand mit ausgezeichneter Stereoselektivität.



Schema 8: Ausschnitt aus der Spongistatin Synthese nach Evans²⁴.

Das 1,2-*anti*-1,3-*syn* Produkt **35** wurde nur minimal gebildet. Hier ging im Gegensatz zu dem in Schema 6 gezeigtem Beispiel die Stereoinduktion nur vom α -Zentrum des Aldehyds aus. Das Enolat **33** hatte in diesem Beispiel keinen chiralen β -Sauerstoff-Substituenten. Für die gute Selektivität war die *syn*-Pentan²⁵ Wechselwirkung verantwortlich (Abbildung 6).

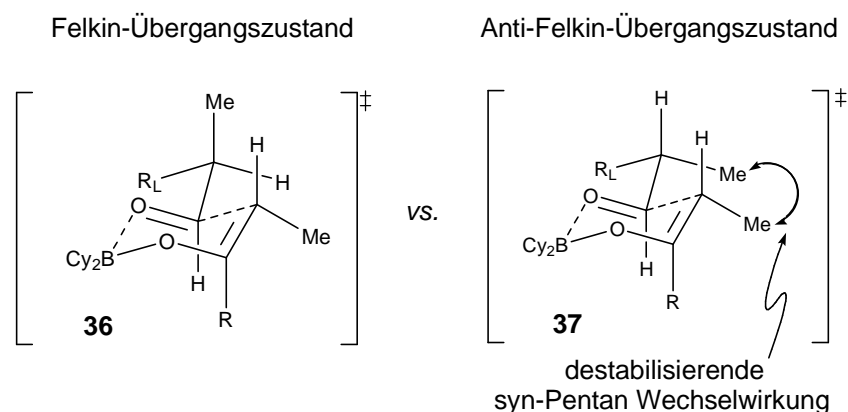


Abbildung 6: Destabilisierende *Syn-Pentan* Wechselwirkung²⁵

Der Anti-Felkin-Übergangszustand **37** wird durch die *syn*-Pentan Wechselwirkung destabilisiert, dies führt zum stereochemischen Ergebnis der Reaktion in Schema 8. Die destabilisierende Wirkung der *syn*-Pentan Wechselwirkung ist auf die sterische Behinderung der beiden Methylgruppen zurückzuführen. Die *syn*-Pentan Wechselwirkung kommt bei der Verwendung von Ethylketonen-Enolaten zum Ausdruck.

Evans zeigte in seiner Spongistatin Synthese²⁴ eindrucksvoll den Umgang mit verschiedensten Aldolreaktionen. Er verwendete zum Beispiel eine BF₃-katalysierte und Zinn-katalysierte Mukaiyama-Aldolreaktion und diverse Bor-Aldolreaktionen bei der Totalsynthese von Spongistatin.

Die Ansprüche, die an Aldolreaktionen gestellt werden, sind enorm. Die Reaktionen sollten sehr stereoselektiv sein, viele funktionelle Gruppen tolerieren und ausgezeichnete Ausbeuten liefern. Deshalb ist es notwendig, Aldolreaktionen weiterzuentwickeln und zu erforschen, um eine größtmögliche Zahl an Kombinationsmöglichkeiten von komplexen Polyketiden synthetisieren zu können. Da immer neue Naturstoffe mit verschiedensten Polyketid-Strukturen entdeckt werden, wie die des Brasilinolids (**1**) und des Etnangiens (**42**), die oftmals interessante biologische Aktivitäten besitzen.

1.4 Identifizierung von Wirkstoffen

Die Suche nach Naturstoffen mit wertvollen biologischen Aktivitäten reicht schon Jahrtausende zurück. Die Geschichte zeigt uns, dass vor mehr als tausend Jahren Mönche die verschiedensten Beschwerden und Krankheiten mit Heilpflanzen behandelten. Sie bedienten sich aus der Naturapotheke. An diesem Verfahren hat sich bis heute nichts geändert, die Natur stellt nach wie vor die wichtigste Inspirationsquelle für die Entwicklung neuer Wirkstoffe dar²⁶. Der Unterschied ist, dass die Methoden der Analyse und die Ursachenfindung verbessert worden sind. Früher hatten die Menschen ein Extrakt aus der Natur ohne genauere Zusammensetzung; heute wird genau ein einziger Naturstoff isoliert und speziell nur dessen biologische Aktivität ermittelt. Die Natur beliefert den Menschen mit so vielen Substanzen, dass ganze Substanzbibliotheken mit Millionen von Verbindungen angelegt werden konnten. Diese Naturstoffe werden in Tausenden von unterschiedlichen Testsystemen auf ihre

biologische Aktivität getestet, um die interessanten Strukturen zu selektieren (High-Throughput-Screening).

Die Naturstoffe bzw. künftigen Wirkstoffe können aus den unterschiedlichsten Pflanzenarten, marinen Organismen oder Mikroorganismen stammen. Die schier unendliche Vielfalt der Natur verbirgt viele unentdeckte Substanzen mit vielversprechenden therapeutischen Eigenschaften. Einige dieser Naturstoffe sind bereits als Wirkstoffe zugelassen. Ein modernes Beispiel ist das Taxol, ein Naturstoff aus der Rinde der pazifischen Eiche (*Taxus brevifolia*), das zur Behandlung von Krebs eingesetzt wird. Taxol wurde erstmals von Wani²⁷ isoliert und ist heute mit eines der wichtigsten Medikamente. Ein anderes Krebsmedikament auf Naturstoffbasis ist das Epothilon B²⁸ (**38**). Das amerikanische Pharma-Unternehmen Bristol-Myers Squibb hat ein Derivat dieses Wirkstoffs kürzlich auf den US-Markt gebracht²⁹, eine Verbindung mit dem Handelsnamen Ixempra (**39**), das gegen Brustkrebs, der bereits Metastasen gebildet hat und gegen andere Chemotherapeutika resistent ist, eingesetzt wird.

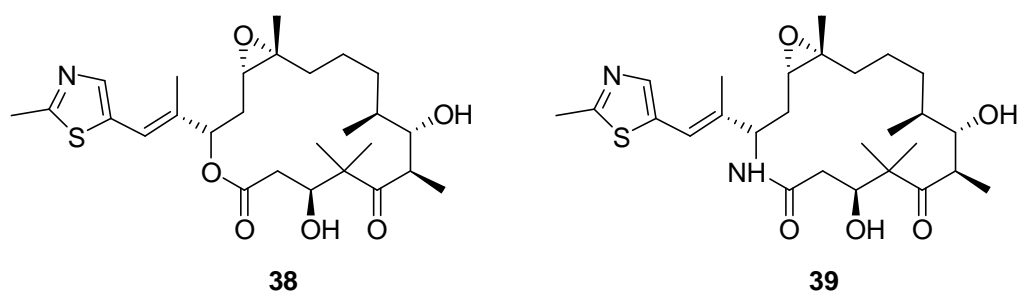


Abbildung 7: Naturstoff Epothilon B²⁸ (**38**) und das Medikament Ixempra²⁹ (**39**)

Die Epothilone wurden erstmals 1987 aus Myxobakterien an der damaligen Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF), dem heutigen Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig, vom Wissenschaftlerteam um den Chemiker Höfle und den Biologen Reichenbach isoliert³⁰. Diese Organismen gehören zur der Gruppe von gleitenden Bakterien und kommen vor allem im Boden und verrottenden Pflanzenmaterial vor. Myxobakterien sind gram-negative, stäbchenförmige Einzeller. Im HZI werden traditionell Myxobakterien als Naturstoffquellen bearbeitet. Das intensive Screening dieser Mikroorganismen nach Sekundärmetaboliten führte bisher zur Isolierung von ca. 100 neuen Substanzen bzw. Grundstrukturen mit attraktiven, vielversprechenden biologischen Eigenschaften, wie antibakterieller, antifungischer, insektizider oder cytotoxischer Aktivität³¹.

In Abbildung 8 werden einige Beispiele von Sekundärmetaboliten aus Myxobakterien präsentiert, wie zum Beispiel das antifungische Jerangolid A (**41**), oder das Tubulyisin D (**40**). Die Tubulyisine bestehen aus seltenen Aminosäuren. Diese ungewöhnliche Klasse von Tetrapeptiden nicht ribosomalen Ursprungs³² wirken auf die Mikrotubuli von Zellen³³. Mikrotubuli haben bei der Zellteilung eine wichtige Funktion. Der Teilungsvorgang von Zellen kann durch das Einwirken von Tubulyisin D (**40**) so stark gestört werden, dass die Zellen absterben. In der richtigen Dosierung verhindert Tubulyisin D nur die Mikrotubuli sich teilender Zellen. Da Krebszellen sich besonders häufig teilen, kann so speziell das Wachstum von Krebszellen aufgehalten bzw. verhindert werden.

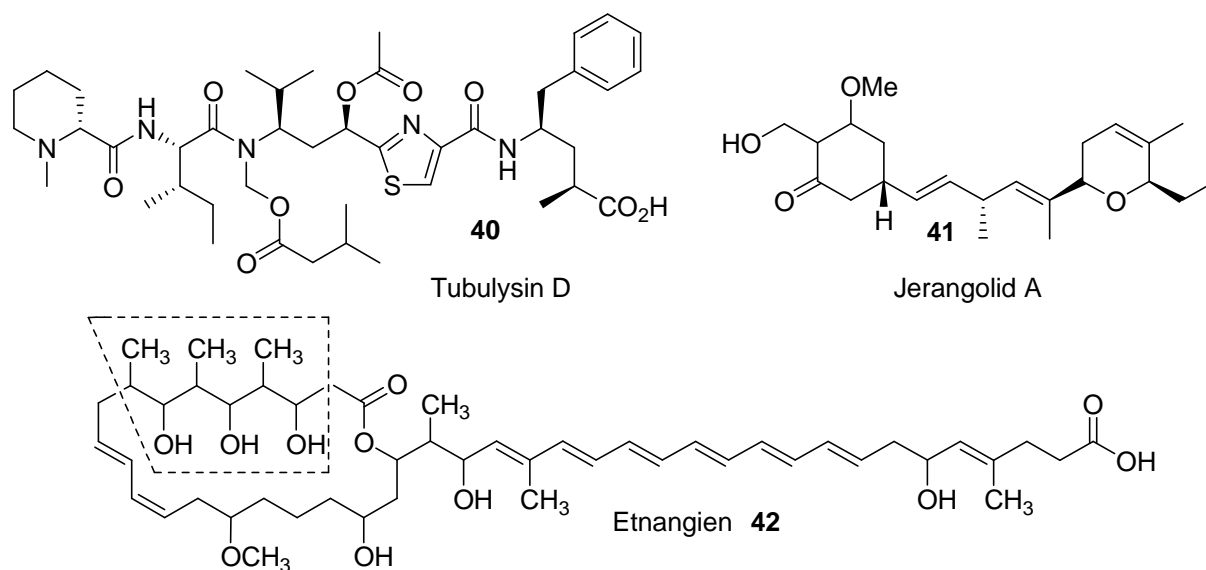


Abbildung 8: Bioaktive Sekundärmetaboliten aus Myxobakterien

Als besonders reich an Sekundärmetaboliten erweist sich die Gattung *Sorangium* (Abbildung 9), die sich vor allem durch die Cellulose abbauende Fähigkeit von anderen Myxobakterien unterschied.

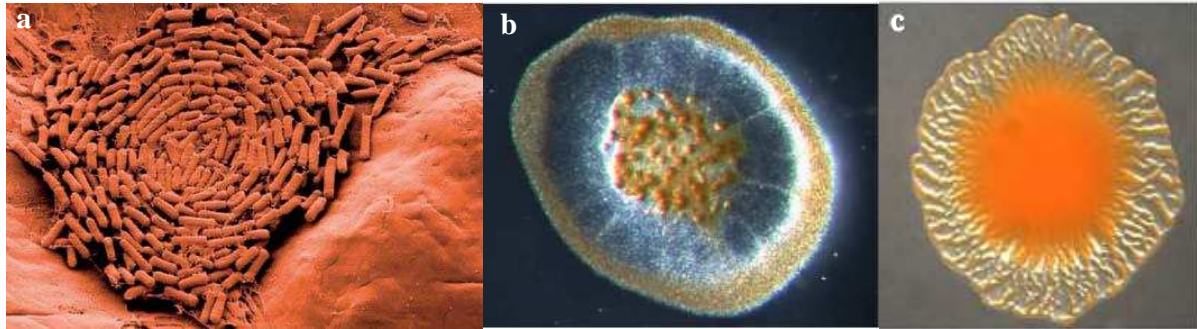


Abbildung 9: Myxobakterium „*Sorangium cellulosum*“ Kolonie (a), Fruchtkörper (b), schwärmende Kultur (c); Bildnachweis Klaus Gerth

Aus einem bestimmten Stamm dieser Gattung *Sorangium cellulosum* (Soce 1045) isolierten die Mitarbeiter um Höfle das Polyketid Etnangien (42)³⁴.

Etnangien (42) ist ein potentes und strukturell neuartiges Makrolidantibiotikum, das die bakterielle RNA-Polymerase hemmt. Darüber hinaus ist es ein Inhibitor der HIV I Reversen-Transkriptase sowie der DNA-abhängigen RNA-Polymerase. Da Transkription für das Wachstum von Bakterien von essentieller Bedeutung ist, ist die DNA-abhängige RNA-Polymerase ein ausgesprochen attraktives therapeutisches Ziel für die Arzneimittelforschung. Dieser Ansatzpunkt könnte zur Entwicklung neuer Antibiotika führen. Die molekulare Struktur und Funktion dieses Proteins sind intensiv untersucht worden.³⁵ Die Rifampicine sind die einzige Substanzklasse der DNA-abhängigen RNA-Polymerasen Hemmer, die klinisch eingesetzt werden. Ihre Wirkung besteht in der Hemmung der DNA-abhängigen RNA-Polymerase in Bakterienmitochondrien, wodurch die RNA- und Eiweißsynthese der Bakterien gehemmt werden³⁶. Die DNA-abhängige RNA-Polymerase in den Mitochondrien von Säugern wird nicht beeinflusst. Es ist von großem Interesse, weitere Polymerase-Inhibitoren zu entwickeln aufgrund der sich rasch ausbreitenden Resistenzbildung. Etnangien zeigte Aktivität gegen ein breites Spektrum von gram-positiven Bakterien. Etnangien wirkt bereits bei sehr niedrigen MHK-Werten im Bereich von 1 µg/mL. Das besonders Interessante an Etnangien ist jedoch, dass es keine Kreuzresistenzen mit dem in der Anwendung befindlichen Antibiotikums Rifampicin zeigt. Es könnte deshalb bei der Bekämpfung Rifampicin resistenter Bakterien zur Anwendung kommen.

Da bis heute von Etnangien nur die Konstitutionsformel bekannt ist, nur geringe Mengen durch Fermentation zugänglich sind und Etnangien sich durch extreme Instabilität auszeichnen, sind intensivere Studien zur Wirkung sehr schwierig bzw. wenig aussagekräftig. Um die vielversprechenden biologischen Eigenschaften von Etnangien intensiv untersuchen zu können, müsste erstmal die absolute Konfiguration von Etnangien ermittelt werden. Zweitens müsste Etnangien, um in ausreichenden Mengen für biologische Tests verfügbar zu sein, synthetisch hergestellt werden. Drittens ist es aufgrund der enormen Instabilität von Etnangien unmöglich, aussagekräftige biologische Tests an Etnangien selbst durchzuführen. Daher sollten Etnangienderivate synthetisiert werden, um stabilere Analoga zu erhalten. Diese drei Bedingungen, Bestimmung der absoluten Konfiguration, Totalsynthese von Etnangien und Synthese von stabilen Analoga, sind die Voraussetzungen für die eventuelle Entwicklung von Arzneimitteln aus der Etnangien-Leitstruktur und für aussagekräftige Struktur-Wirkungs-Beziehungen.

2 Aufgabenstellung

Da zu Beginn der Doktorarbeit nur die Konstitutionsformel von Etnangien bekannt war und kein Material zur Verfügung stand, um weitere NMR-Experimente für die Bestimmung der absoluten Konfiguration durchzuführen, musste als erstes Etnangien nachisoliert werden. Aufgrund der extremen Instabilität von Etnangien sollte eine verbesserte effizientere alternative Isolierungsrouten entwickelt und stabilere Analoga synthetisiert werden, an denen ausgedehnte NMR Untersuchungen durchgeführt werden können. Die absolute Konfiguration von Etnangien sollte ermittelt werden, um danach erste Studien zur Totalsynthese durchführen zu können. Da es von Anfang an schwierig war, die Synthese optimal zu planen, aufgrund der vielen Stereozentren im Nordfragment, sollte hier ein modularer Syntheszugang für das Nordfragment entwickelt werden.

Im Bereich der Methodenentwicklung sollten Methoden zur reduktiven Aminierung von Aldehyden, zur stereoselektiven Aminierung von Ketonen und zur substratkontrollierten asymmetrischen Aminierung von β -Hydroxyketonen entwickelt werden, die bei Synthesen von Strukturen, wie die des Tubulysins, eingesetzt werden könnten. Es sollte untersucht werden, ob sich ein Ein-Topf-Verfahren zur Synthese von polysubstituierten aromatischen Aminen entwickeln lässt.

Zusammengefasst sind die Zielsetzungen dieser Doktorarbeit folgende:

- 1- Nachisolierung von Etnangien
- 2- Ermittlung einer alternativen Isolierungsmethode
- 3- Kinetische Stabilisierung von Etnangien
- 4- Bestimmung der relativen und absoluten Konfiguration von Etnangien
- 5- Planung der Totalsynthese und Beiträge zur Totalsynthese von Etnangien
- 6- Entwicklung eines modularen Zugangs zu (1,4)-*syn* und -*anti* Polypropionaten
- 7- Studien zur reduktiven Aminierung von Carbonylverbindungen

3 Studien zur Isolierung von Etnangien

3.1 Einleitung und Nomenklatur

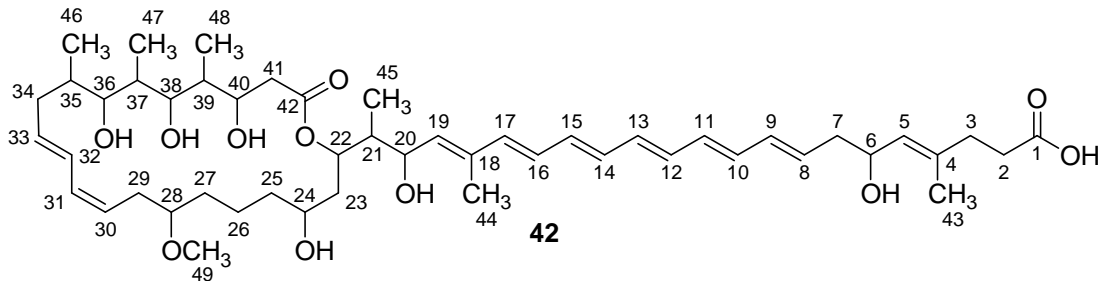


Abbildung 10: Nomenklatur von Etnangien (**42**)

Etnangien (**42**) besteht aus einem 22-gliedrigen Makrolacton und einer 21-gliedrigen Seitenkette. Die Seitenkette besteht hauptsächlich aus einer all-*E*-Hexen Einheit (C-8-C-19), zwei allylischen Hydroxylgruppen (C-6 und C-20) und einer Säurefunktion (C-1). Der Makrolacton-Ring ist aus einem Dien-System (C-30-C-33), einer Methoxygruppe (C-28) und einem Polyketid Fragment (C-35-C-40) aufgebaut. Etnangien hat 12 Stereozentren, somit existieren $2^{12} = 4096$ mögliche Diastereomere. Etnangien hemmt die DNA-abhängige RNA-Polymerase und weist potente antibakterielle Eigenschaften auf. Etnangien wurde an der damaligen GBF in Braunschweig in der Arbeitsgruppe von Höfle aus Myxobakterien isoliert. Die Arbeitsgruppe isolierte neben Etnangien noch weitere Inhibitoren der DNA-abhängige RNA-Polymerase aus Myxobakterien (Abbildung 11), so zum Beispiel Corallopyronin (**44**) und Ripostatin (**43**)³⁷. Die DNA-abhängige RNA-Polymerase ist ein wichtiges therapeutisches Ziel bei der Entwicklung von Antibiotika, da diese Polymerase essentiell für das Wachstum von Bakterien ist. Aus diesem Grund sind Naturstoffe, wie Etnangien (**42**), Corallopyronin (**44**) und Ripostatin (**43**), äußerst interessant für die Arzneimittelforschung.

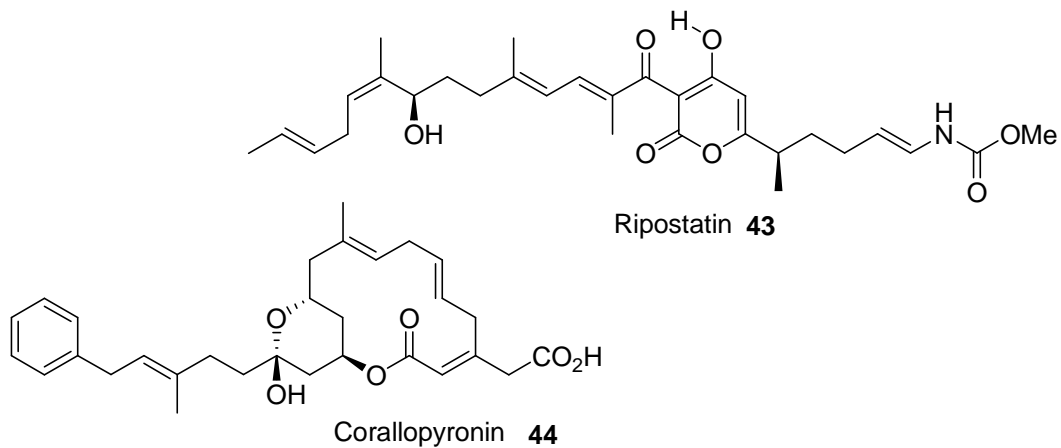


Abbildung 11: Natürliche RNA Polymerase Inhibitoren aus Myxobakterien

Die Rifampicine sind bis heute die einzige auf dem Markt befindliche Substanzklasse, die DNA-abhängige RNA-Polymerasen hemmt. Deshalb sind Naturstoffe, wie Etnangien, die Aktivität gegen ein breites Spektrum von gram-positiven Bakterien zeigen, sehr wichtig für die Entwicklung von neuen Wirkstoffen. Etnangien hemmt das Wachstum von Bakterien bereits bei minimalen Konzentrationen im Bereich von 1 µg/mL. Das besonders Interessante an Etnangien ist jedoch, dass es keine Kreuzresistenz mit dem in der Anwendung befindlichen Antibiotikum Rifampicin zeigt. Bei Betrachtung dieser Tatsachen ist Etnangien ein äußerst interessanter Naturstoff, der intensiver erforscht werden muss, damit auch in Zukunft neue Medikamente zur Behandlung von Infektionskrankheiten, eventuell aus der Leitstruktur des Etnangiens, entwickelt werden könnten.

3.2 Fermentation und Isolierung von Etnangien

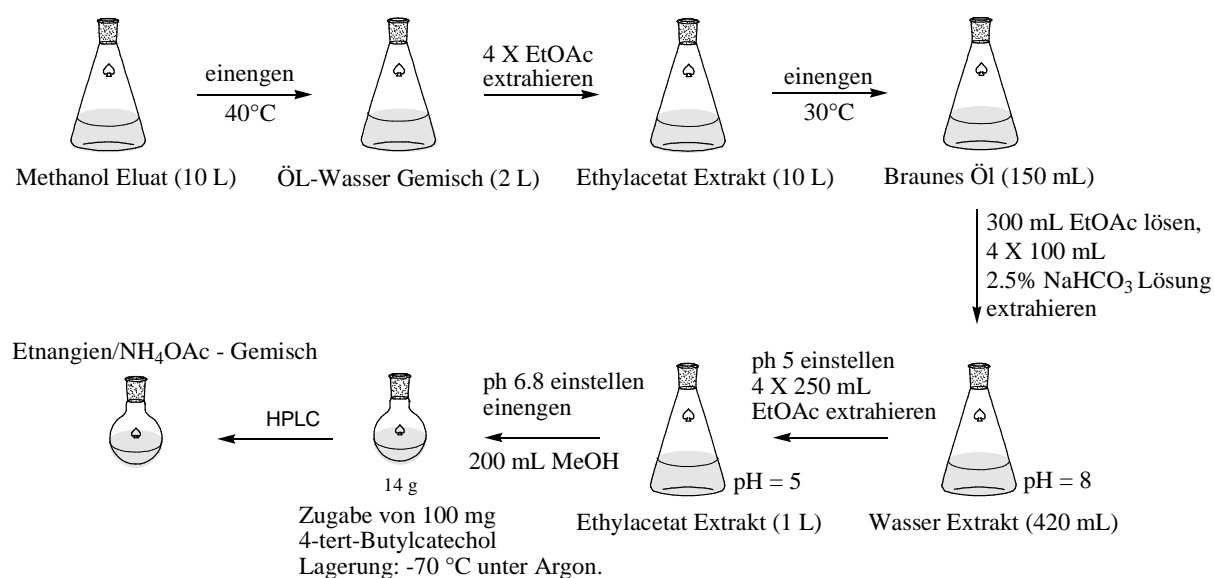
3.2.1 Fermentation

Der *Sorangium cellulosum* Stamm Soce 1045 hat sich als effektiver Etnangien-Produzent bewährt. Für die Produktion von Etnangien wurde der Stamm unter Anleitung von Herbert Irschik an unserem Institut bei 30 °C in einem 280 L Bioreaktor unter anaeroben Bedingungen in der Gegenwart von 1% v/v Amberlite XAD-16 Absorber (Divinylbenzol Copolymer) fermentiert. Im Fermentationsmedium waren 0.25% lösliche Stärke und 0.25% unlösliche Stärke (Cerester), 0.3% Peptone aus Sojamehl, 0.05% entfettetes Sojamehl, 8 mg/L $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, 0.1% Na-Fe-EDTA enthalten. Der pH Wert wurde vor dem Autoklavieren auf 7.6 eingestellt. Glucose und Magnesiumsulfat wurden separat autoklaviert und in das

Fermentationsmedium hinzugegeben (0.3% und 0.1%). Die Impfkulturen wurden mit HEPES Puffer auf pH 7 eingestellt. Die Fermentation wurde mit 1.5 % v/v Impfkulturen begonnen. Es wurde eine Rührgeschwindigkeit von 80 rpm und eine Belüftung von 0.5 L/L Medium \times Minute eingestellt. Der pH-Wert wurde während der Fermentation mit KOH oder H₂SO₄ zwischen 7.0 und 7.8 gehalten. Die gelöste Sauerstoffkonzentration pO_2 erniedrigte sich von 100% auf 10% in den ersten 7 Tagen. Am 8. Tag, nachdem die ganze Stärke und Glucose metabolisiert waren, wurde die Fermentation unterbrochen. Das XAD-16 und die Zellmasse wurden mit einem Sieb aufgefangen (2.8 kg). Die HPLC Analyse des Fermenters nach 8 Tagen ergab eine Produktion von 5 mg/L.

3.2.2 Isolierung von Etnangien als freie Säure

Die Isolierung von Etnangien erfolgte in enger Anlehnung an die Isoliervorschrift aus der Gruppe von Höfle³⁸. Die Zellen wurden vom XAD Absorber durch mehrmaliges Abdekantieren mit Wasser getrennt. Um das Etnangien und weitere Naturstoffe vom XAD-16 zu lösen, wurde das XAD-16 in eine offene Chromatographiesäule gepackt und mit 10 L Methanol eluiert. Das Methanol-Eluat wurde nach dem in Schema 9 abgebildeten Verfahren grob aufgereinigt.



Schema 9: *Isolierung von Etnangien als Carbonsäure.*

Alle Isolierungsschritte wurden in braunen Kolben durchgeführt, die Lösungen zur Extraktion wurden in Eiswasser gekühlt und mit Argon entgast. Dem Methanol-Eluat wurden 50 mL einer 0.1 N NH_4OAc Lösung zugesetzt, bevor das Methanol am Rotationsverdampfer bei 40°C Badtemperatur langsam einrotiert wurde. Das resultierte Öl-Wasser Gemisch wurde zuerst mit 4×2 L EtOAc extrahiert. Der EtOAc-Extrakt wurde am Rotationsverdampfer bis auf 500 mL eingeeengt, dann mit 300 mL Toluol versetzt und weiter bis auf 150 mL eingeeengt. Das entstandene braune Öl wurde in 300 mL EtOAc gelöst und mit 4×100 mL 2.5 % NaHCO_3 extrahiert (pH 8). Bei pH 8 ist die Säurefunktion des Etnangiens deprotoniert und aufgrund der erhöhten Polarität befindet sich das Etnangien in der Wasserphase. Die Phasentrennung des Wasser/EtOAc Gemisches wurde durch Zentrifugieren beschleunigt. Die Wasserphase wurde mit verdünnter Essigsäure von pH 8 auf pH 5 (pH 5 → Etnangien wurde wieder protoniert und konnte mit EtOAc extrahiert werden) angesäuert und dann mit 4×250 mL EtOAc extrahiert. Der EtOAc-Extrakt wurde nach der Säure-Base Verteilung neutralisiert. Durch Zugabe von 5 % NH_4OAc Lösung wurde ein pH von 6.8 eingestellt, bevor das EtOAc einrotiert wurde. Um die letzten Spuren von Wasser zu entfernen, wurde zum Einrotieren wieder Toluol zugesetzt (azeotrope Entfernung von Wasser). Der Rückstand wurde am Hochvakuum eingedampft und anschließend wurde als Radikalfänger zur Stabilisierung 100 mg 4-*tert*-Butylcatechol hinzugeben. Diese grobe Aufreinigung ergab 14.0 g eines dunklen braunen Öls, das anschließend in 200 mL Methanol gelöst und bei -70 °C gelagert wurde. Es erwies sich hierbei, dass die Lagerung von Etnangien auf dieser Reinigungsstufe bei -70 °C in methanolischer Lösung nicht effizient war, da selbst hier das Etnangien über einen Zeitraum von 3-6 Monaten stark zersetzt wurde.

Die weitere Isolierung von Etnangien erfolgte mittels MPLC nach der im Experimentalteil beschriebenen Vorschrift. 1 g des Rohprodukts wurde in 2 mL Methanol aufgenommen und an einer präparativen MPLC gereinigt. Als Laufmittel wurde mit Ammoniumacetat-Puffer versetztes Wasser/Methanol Gemisch verwendet. Die Aufreinigung von 1.00 g des dunklen braunen Öls ergab nach der MPLC 113 mg eines Gemisches aus Etnangien und Ammoniumacetat-Puffer, in dem ca. 50.0 mg Etnangien enthalten waren. Dieses Verhältnis wurde durch ^1H NMR-Spektroskopie bestimmt.

Die Isolierung von Etnangien als Carbonsäure war schwierig und nicht hinreichend effizient. Zu Beginn der Isolierung war die Etnangien Konzentration bei 5 mg/L, sodass bei einem 280 L Fermenter 1.40 g Etnangien zu isolieren gewesen wären. Am Ende der groben Aufreinigung konnten durch anschließende MPLC nur ca. 50.0 mg Etnangien vom 1/14 des Rohprodukts

isoliert werden. Diese 50.0 mg waren zudem mit 60.0 mg Ammoniumacetat-Puffer verunreinigt, sodass es unmöglich war, mit dieser Isolierungsrouten reines Etnangien zu erhalten. Zudem ist Etnangien als Carbonsäure extrem instabil. Es wäre möglich, dass bei einer Aufkonzentrierung von Etnangien die Säurefunktion selbst die autokatalytische Umlactonisierung des Makrolactons (von C-20 auf C-22 oder C-24), die Isomerisierungen oder auch Eliminierungen katalysiert. Diese Vermutung rührt daher, dass bei der Aufkonzentrierung von Etnangien und anschließender LC-MS Analyse nach einigen Tagen im Spektrum mehrere Peaks zu sehen waren, die alle dieselbe Masse und das identische UV-Spektrum von Etnangien hatten. Die Säurefunktion störte ebenfalls während der Isolierung, da durch sie die Löslichkeit von Etnangien in organischen Lösungsmitteln herabgesetzt war. Das Verwenden von Ammoniumacetat gepufferten Laufmitteln war ebenfalls ein großer Nachteil, da das Ammoniumacetat nicht wieder abgetrennt werden konnte, ohne dass sich das Etnangien stark zersetzte. Die Umlactonisierung, die säurekatalysierte Isomerisierung der *all-E*-Hexen Einheit, die komplizierte und aufwändige Aufreinigung des Extrakts, in der das Etnangien einer Säure-Base Verteilung unterzogen werden musste, und die Tatsache, dass Etnangien nicht rein isoliert werden konnte, verdeutlichten die Nachteile der Isolierung von Etnangien. Aufgrund dieser Nachteile erschien es notwendig, eine alternative Isolierungsrouten zu entwickeln, in der die störende Säurefunktion ausgeschaltet werden konnte. Naheliegend war, die Säurefunktion zu verestern. Hierdurch konnten zumindest die säurekatalysierte Umlactonisierung oder Isomerisierungen unterbunden werden. Das Etnangien würde stabiler und leichter zu isolieren sein, da keine Säure-Base Verteilung durchgeführt werden müsste, die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln würde sich ebenfalls erhöhen. Etnangien könnte nach der Isolierung durch eine enzymatische Hydrolyse, zum Beispiel durch die Umsetzung mit einer Esterase, wieder freigesetzt werden.

3.3 Etnangienmethylester: ein neues stabilisiertes, biologisch aktives Etnangienderivat

3.3.1 Synthese von Etnangienmethylester

Aufgrund dieser Nachteile haben wir uns überlegt, die Säurefunktion durch Veresterung zu ‚entfernen‘. Naheliegender war, die Carbonsäure in den Methylester zu überführen. Hierzu eignete sich die Veresterung mit Diazomethan³⁹. Die Synthese des Etnangienmethylesters wurde durch eine Vielzahl von Reihenversuchen mit verschiedenen CH₂N₂-Precursoren optimiert. Die in Tabelle 1 aufgeführten Reaktionsbedingungen zeigen, dass eine optimale Ausbeute bei der Verwendung von 1-Methyl-3-Nitro-1-Nitrosoguanidin (B) als CH₂N₂-Precursor erreicht wurde. Die Umsetzung mit Nitrosomethylurea⁴⁰ (A) und Diazald³⁹ (C) als Vorstufen ergab keinen Umsatz.

Tabelle 1: Optimierung der Veresterungsbedingungen

Precursor	Zeit	Temperatur	Lösungsmittel	Umsatz ^a
A	10 min	23 °C	Et ₂ O/MeOH (9:3)	--
B	10 min	23 °C	Et ₂ O/MeOH (9:3)	30%
C	10 min	23 °C	Et ₂ O/MeOH (9:3)	--
B	2 min	23 °C	Et ₂ O/MeOH (9:3)	20%
B	7 min	23 °C	Et ₂ O/MeOH (9:3)	40%
B	7 min	0 °C	Et ₂ O/MeOH (9:3)	60%
B	7 min	0 °C	Et ₂ O/MeOH (9:7)	10%
B	7 min	0 °C	Et ₂ O/MeOH (9:1)	80%

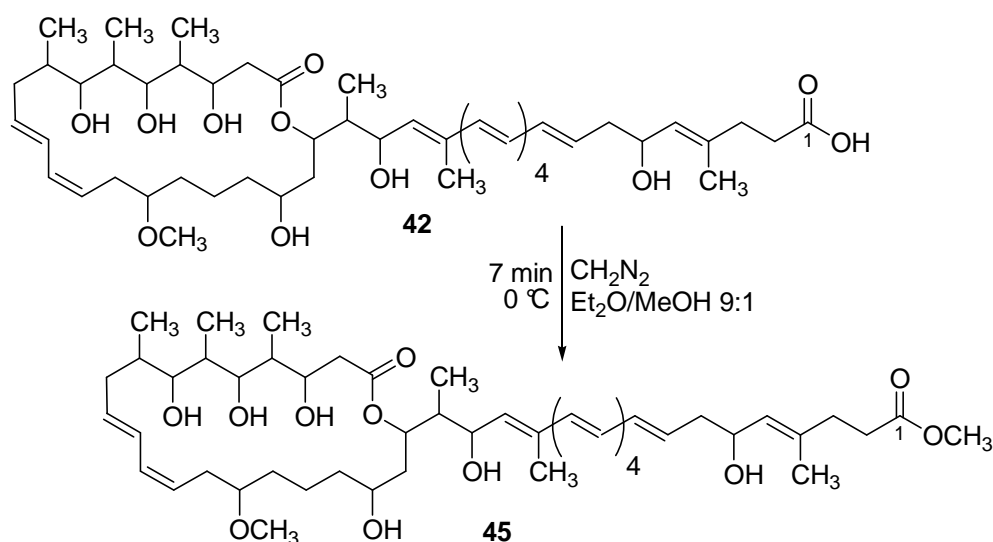
^aDer Umsatz wurde aus dem Verhältnis der Integrale der analytischen HPLC Läufe ermittelt.

Die Ausbeuten stiegen, je kleiner der Methanol-Anteil war. Das Verhältnis von Ether zu Methanol war eine entscheidende Größe. War der Methanol Anteil zu hoch, wurde kein Umsatz beobachtet; war er zu klein, löste sich das Rohprodukt nicht im Lösungsmittel. Das optimale Verhältnis von Methanol zu Ether war bei 1:9. Die Reaktionstemperatur war ebenfalls eine wichtige Größe, bei 0 °C konnten die besten Ausbeuten ermittelt werden. Aus der Tabelle 1 kann man ebenfalls entnehmen, dass bei längeren Reaktionszeiten die Ausbeute aufgrund von Zersetzungen geringer wurde, bei zu kurzen Reaktionslaufzeiten war die

Ausbeute ebenfalls gering. Die optimale Reaktionslaufzeit lag bei ca. 7 min. Ausbeuten bis zu 80 % wurden erzielt bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C, in einem 9:1 Verhältnis von Diethylether zu Methanol und bei einer Reaktionslaufzeit von 7 min. Die frisch hergestellte Diazomethanlösung musste vorher mit pH 9 Puffer gewaschen werden, bevor sie für die Methylierung in die Reaktionslösung eingespritzt werden konnte.

3.3.2 Isolierung von Etnangien als Methylester

Etnangienmethylester (**45**) wurde anschließend direkt aus dem eingeeengten EtOAc-Extrakt durch Umsetzung mit Diazomethan synthetisiert (Schema 10).



Schema 10: *Synthese des Etnangienmethylesters (45)*

Hierzu wurde der eingeeengte Etnangien EtOAc-Rohextrakt in Diethylether/Methanol (9:1) gelöst und das frisch hergestellte Diazomethan bei 0 °C hinzugegeben. Der Reaktionsverlauf wurde mit analytischer HPLC verfolgt. Nach 7 min wurde die Reaktion durch Zugabe von pH 5 Puffer bei 0 °C abgebrochen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde auf einer kurzen Flash Chromatographie Säule an Kieselgel grob aufgereinigt und anschließend auf einer RP-18 Phase durch präparative HPLC (Methanol/Wasser = 79:21) isoliert. Diese Isolierungsrouten ergab nach dem Einengen am Hochvakuum reinen Etnangienmethylester (**45**) als weißen amorphen Feststoff. Das neue Isolierungsverfahren von Etnangien als Etnangienmethylester hatte enorme Vorteile gegenüber der Isolierungsrouten als Carbonsäure. Die Extraktions-Sequenz verkürzte sich

wesentlich, wodurch die Ausbeuten erhöht wurden, da jeder Extraktions-Zyklus mit Verlust an Material verbunden war. Die Säure-Base Verteilung war nicht mehr notwendig, wodurch ebenfalls weniger Material verloren ging. Die abschließende Isolierung an der HPLC benötigte kein gepuffertes Lösungsmittel mehr.

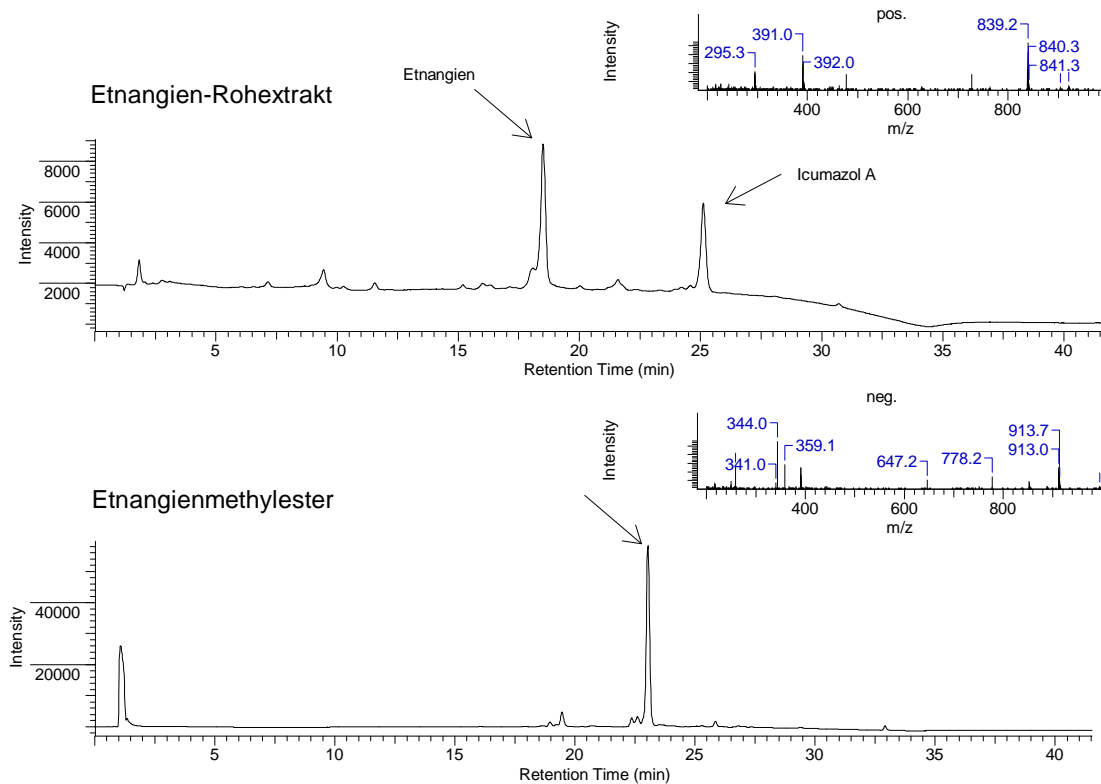
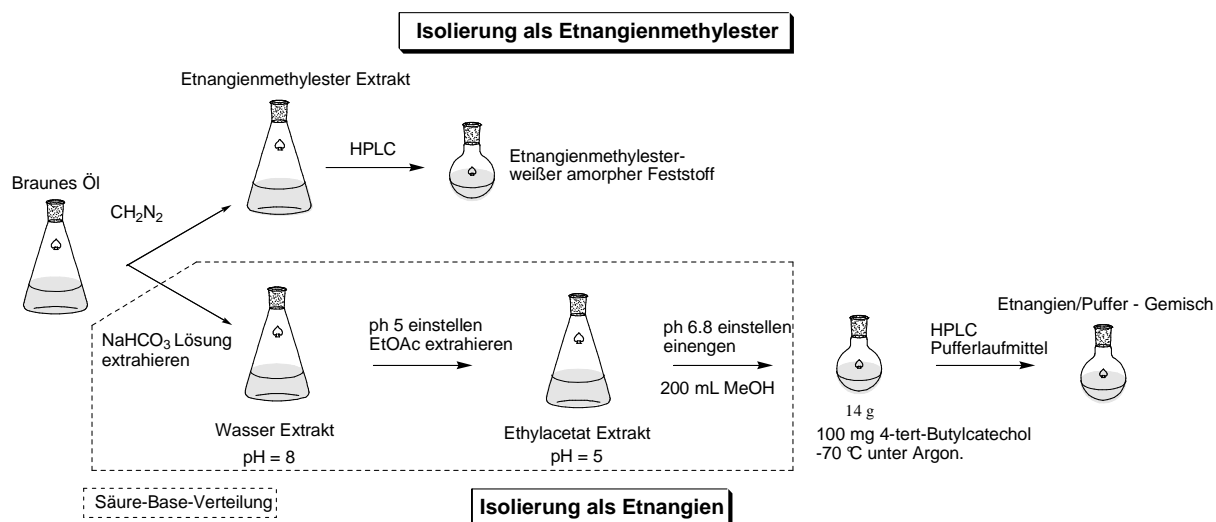


Abbildung 12: LCMS Spektren vor und nach der Isolierung als Etnangienmethylester

Die Reinheit der Isolierung konnte wesentlich erhöht werden (Abbildung 12). Die Isolierung als Methylester bot den Zugang zu reinem Etnangienmethylester als weißem amorphem Feststoff, im Gegensatz zu dem Etnangien/Puffer Gemisch, das bei der Isolierung als Carbonsäure entstand. Die unterschiedlichen Isolierungsverfahren sind in Schema 11 einander gegenübergestellt.

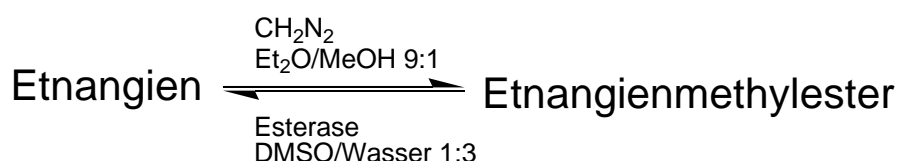


Schema 11: *Gegenüberstellung der Isolierungsverfahren*

3.3.3 Stabilität und enzymatische Hydrolyse von Etnangienmethylester

Neben der erwähnten vorteilhaften Isolierungsrouten konnte der Etnangienmethylester (45) darüber hinaus als Feststoff bei -70 °C gelagert werden. Etnangienmethylester war stabiler als Etnangien, zersetzte sich aber dennoch bei -70 °C in methanolischer Lösung nach längerer Zeit. Als Feststoff konnte der Etnangienmethylester für längere Zeit ohne Zersetzung bei -70 °C gelagert werden. Die erhöhte Stabilität konnte darauf zurück geführt werden, dass jetzt die säurekatalysierte Umesterung und-/oder Isomerisierung nicht mehr ablaufen konnten. Aufgrund der zunehmenden Stabilität durch die Veresterung stellte der Etnangienmethylester eine echte Alternative zu Etnangien dar. Am stabileren Etnangienmethylester können nun längere NMR Messungen bei Raumtemperatur durchgeführt werden, ohne dass es sich während der Messung zersetzt.

Wie in Schema 12 dargestellt, kann der Methylester auch als Etnangien-Quelle fungieren, da aus ihm durch Umsetzung mit Schweineleber Esterase Etnangien synthetisiert werden konnte.



Schema 12: *Etnangien - Etnangienmethylester Beziehung*

Zur Freisetzung von Etnangien wurde hierbei der Ester in DMSO/Wasser (1:3) gelöst, mit Schweineleber Esterase (Sigma) versetzt und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand per HPLC nach dem Etnangien Isolierungsprotokoll gereinigt.

3.3.4 Biologische Aktivität von Etnangienmethylester

Die potente biologische Aktivität von Etnangien deutete darauf, dass auch der Etnangienmethylester aktiv sein könnte. In einer Reihe von biologischen Tests zeigte der Etnangienmethylester vergleichbare biologische Aktivität wie das Etnangien (Tabelle 2).

Tabelle 2: Vergleich der biologischen Aktivität von Etnangienmethylester und Etnangien

Test Organismus	MHK (µg/ml)	
	Etnangienmethylester	Etnangien ^a
Gram-positive Bakterien		
<i>Staphylococcus aureus</i>	2.5	1.25
<i>Staphylococcus aureus</i> Rifampicin-resist.	3.1	0.62
<i>Bacillus subtilis</i>	20	10
<i>Corynebacterium glutamicum</i> (DSM20300)	0.24	0.03
<i>Nocardia corallina</i>	0.12	0.06
<i>Micrococcus luteus</i>	0.39	0.04
Gram-negative Bakterien		
<i>Micrococcus luteus</i>	> 20	> 20
<i>Escherichia coli</i> tol C Yeast	> 40	> 40
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	> 40	> 40

^a Werte aus der Literaturquelle 34 entnommen

Zusammenfassend kann aus Tabelle 2 entnommen werden, dass der Etnangienmethylester gegen ein breites Spektrum von Gram-positiven Bakterien aktiv war. Etnangienmethylester zeigte Aktivitäten gegen einen Rifampicin resistenten Stamm von *Staphylococcus aureus* mit einem MHK 3.1 µg/mL. Der stabilisierte Etnangienmethylester war bei einigen Mikroorganismen nur um das 2 bis 9- Fache weniger aktiv als das Etnangien. Gegen Gram-negative Bakterien entwickelte Etnangienmethylester wie auch die Stammverbindung keine Aktivität. Das ähnliche biologische Potential ließ vermuten, dass auch die DNA-abhängige RNA-Polymerase vom Etnangienmethylester gehemmt wurde.

4 Bestimmung der Stereochemie von Etnangien

4.1 Einleitung

Die 2D Struktur von Etnangien wurde in der Arbeitsgruppe von Höfle durch die Analyse gängiger NMR Daten (^1H und ^{13}C NMR, COSY, HMQC, HMBC, ROESY) aufgeklärt. Die Hauptmerkmale der Etnangien Struktur sind zu einem das im 22-gliedrigen Makrolacton enthaltene Dien-System (30*Z*, 32*E*) und die Polypropionat Einheit (C-35 bis C-40) mit sechs Stereozentren (Abbildung 13). Ein weiteres Hauptmerkmal ist das *all-trans* konfigurierte Doppelbindungs-System in der Seitenkette. Etnangien hat 12 Stereozentren, von denen keine einzige zuvor relativ oder absolut bestimmt worden war. Es musste also zunächst die Stereochemie aufgeklärt werden. Hierbei sollte die *J*-basierte Konfigurationsanalyse⁴¹ auf der Basis ausgedehnter NMR-Untersuchungen in Kombination mit Kraftfeldrechnungen und biosynthetischen Überlegungen angewendet werden. Die stereochemische Zuordnung der 12 Stereozentren wurde am stabilisierten Etnangienmethylester durchgeführt.

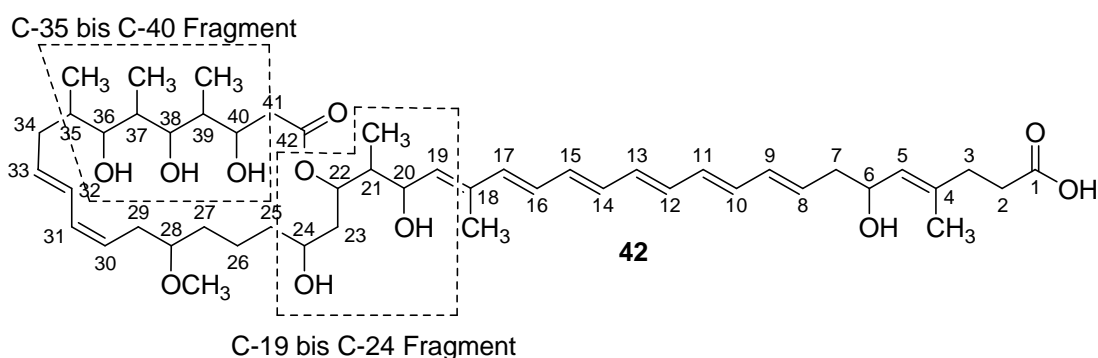


Abbildung 13: Fragmente: C-35 bis C-40 und C-19 bis C-24

4.2 NMR Messmethoden und die ermittelten NMR-Daten

NMR Messungen wurden an einem Bruker AM 600 Spektrometer und einem TXI Bruker 600 Spektrometer mit einer Protonenfrequenz von 600.13 MHz durchgeführt. Als Eichsignal für die Protonenspektren diente der ^1H -Acetonpeak bei 2.09 ppm. Die ROESY Messungen wurden mit einer Mischungszeit von 500 ms, die NOESY Messungen mit Mischungszeiten von 50-700 ms und die HSQC-HECADE Messungen mit TOCSY Mischungszeiten von 60-80 ms erfasst.

Die optimale ^1H und ^{13}C Signalausbreitung für unser von *Sorangium cellulosum* abgeleitetes Etnangienanalogon wurde in Aceton- d_6 beobachtet. Die Messungen bei 600 MHz erlaubten die komplette Zuordnung der Resonanzen in den Regionen C-35 bis C-40 und C-19 bis C-24. Die $^3J_{\text{H,H}}$ Kopplungskonstanten in den Regionen C-35 bis C-40 und C-19 bis C-24 wurden durch Analyse von 2D J -aufgelösten Spektren, Proton-Proton Spin Entkopplungs-Experimenten in Kombination mit Multipllett-Analyse ermittelt⁴². In der folgenden Tabelle 3 sind die ^1H , ^{13}C und die $^{2,3}J_{\text{H,H}}$ Kopplungskonstanten von Etnangienmethylester (**45**) aufgelistet.

Tabelle 3: ^1H und ^{13}C Daten von Etnangienmethylester (600 MHz, Aceton- d_6)

Atom	δ_{H} (ppm)	M	J (Hz)	δ_{C} (ppm)
1	-			174.17
2	2.38	m		33.02
3	2.27	m		35.18
4	-			136.15
5	5.25	d	8.3	129.96
6	4.37	ddd	8.4 / 6.8 / 6.8	68.40
7a	2.33	ddd	14.9 / 7.5 / 6.8	42.36
7b	2.22	m		
8	5.76	ddd	14.9 / 6.8 / 7.5	132.63
9	6.16	dd	14.9 / 10.4	133.47
10	6.25	m		132.14
11	6.24	m		134.36c
12	6.31	m		134.13c
13	6.35	m		134.04c
14	6.35	m		133.97c
15	6.35	m		133.56c
16	6.31	m		129.48
17	6.37	m		138.30
18	-			135.86
19	5.53	d	9.0	135.54
20	4.39	dd	8.7 / 8.3	69.55
21	1.98	m		43.77
22	5.44	ddd	8.5 / 4.4 / 4.4	73.48
23	1.65	m		38.68
24	3.51	m		67.86
25a	1.42	m		39.18
25b	1.31	m		
26a	1.46	m		22.16
26b	1.31	m		
27	1.41	m		33.16
28	3.25	m		81.13

Atom	δ_{H} (ppm)	M	J (Hz)	δ_{C} (ppm)
29a	2.44	m		30.72
29b	2.37	m		
30	5.35	m		126.03
31	6.06	dd	10.9 / 10.9	130.90
32	6.36	m		128.29
33	5.71	ddd	14.9 / 8.5 / 6.2	133.31
34a	2.23	m		37.65
34b	1.95	m		
35	1.75	m		36.54
36	3.44	dd	6.8 / 3.8	79.35
37	1.84	m		37.30
38	3.61	dd	7.9 / 2.6	76.90
39	1.87	m		42.83
40	4.17	dt	5.5 / 5.5	68.97
41	2.40	d	5.5	38.61
42	-			173.64
4-Me	1.66	d	0.7	16.68
18-Me	1.82	d	0.8	13.22
21-Me	0.84	d	1.0	11.12
35-Me	0.92	d	6.4	15.08
37-Me	0.98	d	6.8	7.18
39-Me	0.97	d	7.0	10.94
28-OMe	3.29	s		56.39
1-OMe	3.61	s		51.67
6-OH	3.54	m		
20-OH	3.81	d	4.0	
36-OH	3.72	d	4.4	
38-OH	3.88	t	4.4	
40-OH	3.97	d	4.4	

Die Kohlenstoff-Proton Kopplungskonstanten ${}^{2,3}J_{\text{C,H}}$ wurden durch Messungen von HSQC-TOCSY und HSQC-HECADE Spektren ermittelt⁴³. Die folgende Tabelle 4 beinhaltet die relevanten ${}^{2,3}J_{\text{C,H}}$ Kopplungskonstanten.

Tabelle 4: Relevante Homo- und Heteronukleare Kopplungskonstanten für Etnangienmethylester (600 MHz, Aceton- d_6)

H	δ [ppm], mult., J [Hz]	${}^2J_{\text{H,C}}$ [Hz] ^a	${}^3J_{\text{H,C}}$ [Hz] ^a
20	4.39, dd, 8.7 / 8.3		Me-21 (2.2)
21	1.98, m	C-20 (5.4)	C-23 (6.27)
22	5.44, ddd 8.5 / 4.4 / 4.4		Me-21 (2.1), C-20 (6.2)
23a	1.65, m	C-24 (2.3)	C-25 (~ 0.9), C-21 (1.9)
23b	1.65, m	C-24 (4.9)	C-21 (2.4)

H	δ [ppm], mult., J [Hz]	$^2J_{H,C}$ [Hz] ^a	$^3J_{H,C}$ [Hz] ^a
24	3.51, m		C-22 (1.6)
35	1.75, m	C-36 (5.1)	
36	3.44, dd, 6.8 / 3.8		C-34 (2.3), Me-35 (1.6), C-38 (2.9), Me-37 (5.2)
37	1.84, m	C-36 (5.5), C-38 (2.6)	C-35 (2.7), C-39 (1.7)
38	3.61, dd, 7.9 / 2.6		C-36 (2.3), Me-39 (2.8)
39	1.87, m	C-38 (5.7), C-40 (5.3)	C-37 (1.6), C-41 (4.8)
40	4.17, dt, 5.5 / 5.5		C-38 (3.2), Me-39 (4.8)

^a Kopplungen wurde durch HSQC-HECADE bei 900 MHz ermittelt

Die ROESY Korrelationen ermöglichen es, die Ausrichtungen der Atome im Raum zu bestimmen sowie die relative Konfiguration der Stereozentren zueinander zu ermitteln. In der folgenden Tabelle 5 sind die ROESY Beziehungen der Atome zueinander dargestellt.

Tabelle 5: ROESY Korrelationen für Etnangienmethylester

H	ROESY Korrelation ^a
2-H / 41-H ₂	5-H (m), 40-OH (m), 38-OH (w), 1-OMe oder 38-H (s), 37-H (m), 39-H (m), 4-Me (m), 39-Me (s/m), 35-Me (w), 21-Me (w), 24-H (w)
3-H	5-H (s), 4-Me (s)
5-H	6-H (s), 6-OH (m), 2-H (m), 3-H (m), 7-Ha (m), 7-Hb (m), 4-Me (s)
6-H	9-H (w), 8-H (s), 5-H (s), 6-OH (m), 7-Ha (s), 7-Hb (m)
6-OH	5-H (w), 6-H (m)
7-Ha	9-H (s), 8-H (s), 5-H (s), 6-H (s), 6-OH (m)
7-Hb	9-H (s), 8-H (s), 5-H (m), 6-H (vs), 6-OH (w)
8-H	9-H (s), 19-H (w), 6-H (m), 7-Ha (m), 7-Hb (m)
9-H	8-H (s), 12-H (m), 10-H (m), 7-Ha (s), 7-Hb (s), 6-H (w)
19-H	17-H (s), 22-H (w), 20-H (s), 20-OH (m), 21-H (s), 18-Me (vw), 21-Me (s)
20-H	19-H (s), 22-H (s), 20-OH (s), 21-H (m), 18-Me (s), 23-H ₂ (m), 21-Me (m)
20-OH	19-H (m), 22-H (w), 20-H (s), 40-OH (w), 36-OH (vw), 24-OH (w)
21-H	19-H (s), 22-H (s), 20-H (m), 20-OH (w), 23-H ₂ (m), 21-Me (s)
22-H	19-H (w), 20-H (s), 20-OH (m), 24-H (s), 24-OH (m), 21-H (s), 23-H ₂ (s), 21-Me (s)
23-H	22-H (s), 20-H (s), 24-H (s), 21-H (m), 26-Ha (w), 25-Ha (s), 25-Hb oder 26-Hb (s), 21-Me (s)
24-H	22-H (s), 29-Hb (w), 23-H ₂ (s), 25-Ha (s), 25-Hb (s), 35-Me (w), 41-H ₂ (w), 40-H (vw)
25-Ha / 27-H	32-H (w), 24-H (s), 28-OMe (w), 28-H (w/m), 29-Ha (w), 29-Hb (w), 23-H (m)
25-Hb / 26-Hb	32-H (vw), 30-H (m), 24-H (s), 28-OMe (m), 28-H (m), 29-Ha (vw), 29-Hb (w), 23-H (m)
26-Ha	24-H (w), 28-OMe (w), 28-H (m), 26-Hb (s) oder 25-Hb (s), 23-H ₂ (w)

H	ROESY Korrelation ^a
28-H	30-H (s), 29-Hb (s), 29-Ha (s), 25-Ha oder 27-H (s), 25-Hb oder 26-Hb (m), 26-Ha (m)
29-Ha	32-H (s), 22-H (s), 28-OMe (s), 28-H (vs), 25-Ha oder 27-H (w), 25-Hb (vw)
29-Hb	32-H (s), 22-H (s), 28-OMe (s), 28-H (s), 25-Ha oder 27-H (w), 25-Hb (vw)
30-H	31-H (s), 28-Ome (m), 28-H (s), 29-Ha (s), 25a oder 27-H (m)
31-H	32-H (s), 33-H (s), 30-H (s)
32-H	9-H (s), 33-H (s), 29-Ha (s), 29-Hb (s), 34-Ha (w), 34-Hb (m), 35-Me (vw) 26-Hb oder 25-Hb (vw), 27-H oder 25-Ha (vw)
33-H	32-H (s), 31-H (s), 36-H (w), 34-Ha (s), 35-H (m), 34-Hb (m/w), 35-Me (s)
34-Ha	32-H (m), 36-H (m), 34-Hb (vs), 37-H (s), 35-H (s), 39-Me (w), 35-Me (s)
34-Hb	32-H (s), 36-H (m), 34-Ha (vs), 37-H (s), 35-H (m), 39-Me (w), 35-Me (m)
35-H	33-H (m), 36-OH (m), 38-H (s), 36-H (s), 34-Ha (s), 34-Hb (w), 37-Me (s), 35-Me (s)
36-H	33-H (w), 38-OH (w), 36-OH (s), 38-H (s), 34-Ha (s), 34-Hb (s), 37-H (s) evtl 39-H (m), 35-H (s), 35-Me (s), 37-Me (s)
36-OH	40-OH (w), 38-OH (m), 20-OH (vw), 6-OH (w), 38-H (w), 37-Me (m), 36-H (s), 35-Me (m)
37-H	40-H (s), 36-OH (m), 38-H (s), 36-H (s), 41-H ₂ (s), 34-Ha (m), 34-Hb (m), 35-H (w), 35-Me (m), 39-Me (s)
38-H	40-H (m), 40-OH (vw), 36-H (s), 36-OH (w), 37-H (s), 35-H (s), 41-H ₂ (s)
38-OH	40-OH (w), 20-OH (w), 36-OH (m), 6-OH (w), 39-H (w), 37-Me (m)
39-H	40-OH (m), 38-OH (m), 37-Me (s)
40-H	38-OH (vw), 38-H (s), 29-Ha (w), 41-H ₂ (s), 37-H (s), 39-H (m), 39-Me (s)
40-OH	20-OH (m), 36-OH (w), 6-OH (w), 38-H (w)
4-Me	6-OH (m), 2-H (s), 3-H (s)
18-Me	17-H (s), 20-H (s), 21-Me (w)
21-Me	19-H (s), 22-H (m), 20-H (s), 2-H oder 41-H ₂ (w), 21-H (s), 18-Me (m), 23-H (s)
35-Me	33-H (s), 36-OH (s), 38-H (m), 24-H (w), 36-H (s), 2-H oder 41-H ₂ (w), 34-Ha (w), 34-Hb (m), 35-H (s)
37-Me	36-OH (m), 36-H (s), 34-Ha (w), 34-Hb (w), 37-H (m), 39-H (s), 35-H (s)
39-Me	40-H (s), 40-OH (w), 38-OH (s), 38-H (s), 41-H ₂ (m), 39-H (s), 35-H (s), 35-Me (m)

^a Definition: (s) = stark, (m) = mittel, (w) = schwach, (v) = sehr

Nachdem die NMR-Daten vom Etnangienmethylester (**45**) gemessen und ermittelt worden waren, wurde die relative Struktur aus den NMR-Daten hergeleitet.

4.3 Auswertung der NMR-Daten und die Herleitung der Stereochemie

4.3.1 Stereochemische Zuordnung des C-35 bis C-40 Fragments

Die Auswertung der Daten bzw. Spektren ergab, dass die Regionen C-35 bis C-40 und C-19 bis C-24 relativ starr sind, während ein gewisses Maß an Flexibilität an der Bindung (C-39,C-40) in Betracht gezogen werden muss. Die beobachteten homo- und heteronuklearen Kopplungskonstanten für das Fragment (C-35 bis C-40) des Etnangienmethylesters sind in Abbildung 14 dargestellt.

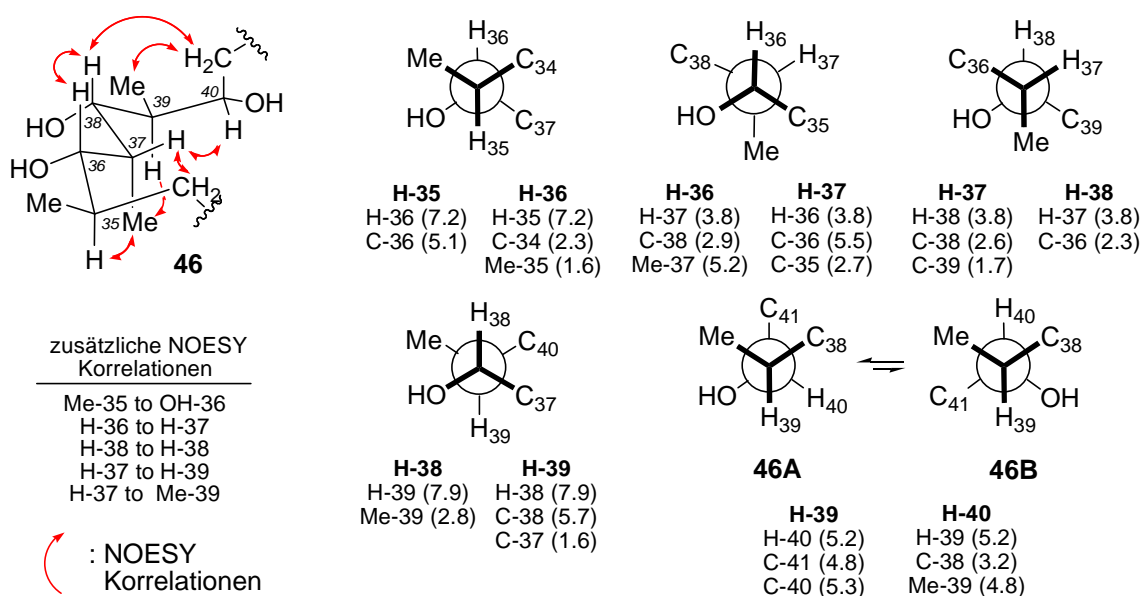


Abbildung 14: Rotamere, ermittelt für das C-35 bis C-40 Fragment des Etnangienmethylesters; Kopplungskonstanten, $^3J_{H,H}$ und $^{2,3}J_{H,C}$ (Hz) in Klammern.

Die beobachtete große homonukleare Kopplungskonstante zwischen H-35 und H-36, die kleine homonukleare Kopplungskonstante zwischen H-36 und H-37 in Kombination mit der kleinen heteronuklearen Kopplungskonstante von H-35 zu C-34 und zu Me-35 und von H-37 zu Me-37 deuten auf eine *all-syn*-Anordnung zwischen den benachbarten Methyl- und Hydroxylgruppen bei Me-35, OH-36 und Me-37 in der C-35 bis C-37 Region hin. Die stereochemische *all-syn*-Anordnung wird durch die weiteren großen heteronuklearen Kopplungskonstanten zwischen H-35 und C-36, H-36 und Me-37 und zwischen H-37 und C-36 bestätigt. Eine große Anzahl von NOESY Korrelationen von H-35 zu Me-37, H-37 zu H₂-

34, Me-35 zu OH-36 und von H-37 zu H-38 bestätigt ebenfalls die relative *all-syn* Orientierung, wie sie oben abgebildet ist.

Die relative stereochemische Zuordnung der Substituenten an C-37 und C-38 erfolgte in ähnlicher Weise durch Analyse der *J*-basierten Konfigurationsbestimmung und Auswertung der relevanten NOESY Korrelationen. Die beobachtete kleine homonukleare Kopplungskonstante zwischen H-37 und H-38, die kleine heteronukleare Kopplung von H-37 zu C-38 und von H-39 zu C-36 deuten auf eine *syn*-Anordnung von Me-37 zu OH-38 hin. Die antiperiplanare Stellung von H-38 zu H-39 wurde durch eine große Kopplungskonstante zwischen diesen beiden Protonen in Zusammenhang mit der kleinen Kopplungskonstante von H-38 zu Me-39 und der ebenfalls kleinen heteronuklearen Kopplung von H-39 zu C-37 abgeleitet. Die große heteronukleare Kopplung von H-39 zu C-38 weist ebenfalls auf die in Abbildung 14 gezeigte Konformation **46** und Konfiguration der Untereinheit C-38 zu C-39 hin. Zwei wichtige NOESY Korrelationen, die Korrelation von H-37 zu H-39 und die von H-37 zu H-40, bestätigen die vorgeschlagene stereochemische Zuordnung. Die beobachteten homo- und heteronuklearen Kopplungen für das C-39 zu C-40 Rotamer deuten auf ein gewisses Maß an Flexibilität in diesem Struktursegment hin. Insbesondere die mittleren Kopplungskonstanten von H-39 zu H-40, H-39 zu C-41 und von H-40 zu Me-39 deuten auf Konformationsänderungen und einen gewissen Grad an Flexibilität hin. Die relativ große heteronukleare Kopplung zwischen H-39 und C-40 und die kleine Kopplung von H-40 zu C-38 in Kombination mit diesen mittleren Kopplungskonstanten deuten auf zwei ineinander überführbare Konformere mit *gauche*-Stellungen von H-39 zu OH-40 hin. Starke NOESY Korrelationen von H-37 zu H-40 und von Me-39 zu H₂-41 weisen auf die Nähe zwischen diesen Protonen hin. Diese Nähe ist aus der relativen Anordnung in **46A** und **46B** erklärbar.

Für die weitere stereochemische Zuordnung des C-35 bis C-40 Fragments wurde die Acetonidmethode nach Rychnovsky's angewendet.⁴⁴ Diese Arbeiten wurden in unserem Arbeitskreis von Nicole Horstmann durchgeführt. Die korrespondierenden (C-38, C-40)- und die (C-36, C-38)-Acetonide wurden synthetisiert. Hierzu wurde Etnangien in Dimethoxypropan gelöst und katalytische Mengen *p*-TsOH zugegeben. Nach Reaktionsende wurden die Acetonide per HPLC getrennt. In die folgenden Tabellen 6 und 7 sind die NMR-Daten der jeweiligen (C-38, C-40)- und die (C-36, C-38)-Acetonide abgebildet (Schema 13).

Tabelle 6: ^1H , ^{13}C -NMR Daten und ROESY Korrelationen für das (C-38, C-40)-Acetonid von Etnangien (ausgewählte Signale, 600 and 150 MHz, Aceton- d_6)

Atom	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	δ_{C} (ppm)	ROESY-Correlations ^a
33	5.81	14.6 / 9.1 / 4.8	132.4	31-H (s), 32-H (s), 34-Hb (m), 35-/37-H (m), 35-Me (s)
34a	2.34		37.7	32-H (m), 33-H (m), 34-Hb (s), 35-/37-H (s), 35-Me (w), 37-Me (w)
34b	2.18			32-H (w), 33-H (m), 34-Hs (s), 35-/37-H (s), 35-Me (m),
35	1.86		37.1	33-H (w), 36-H (s), 34-Ha (s), 34-Hb (m), 37-Me (s), 39-Me (s)
36	3.30		73.7	38-H (m), 35-/37-H (s), 39-H (s), 35-Me (s), 37-Me (w), 39-Me (s)
37	1.86		36.1	s. 35-H
38	3.82	10.5 / 5.0	72.0	36-H (m), 39-H (s), 1'-Me (s), 37-Me (m)
39	1.77		39.2	38-H (s), 36-H (s), 41-Ha (s), 41-Hb (m), 39-Me (s)
40	3.66	9.2 / 1.1	74.3	38-H (w), 41-Ha(m), 41-Hb (m), 2-H (m), 25-Ha (w), 1'-Me (s), 39-Me (s)
41a	2.64	13.6 / 1.1	40.8	40-H (m), 41-Hb (s), 39-H (s), 39-Me (m)
41b	2.27			40-H (w), 41-Ha (s), 39-H (m)
42	-		170.8	
35-Me	1.13	6.6	17.7	33-H (m), 36-H (s), 34-Ha (w), 34-Hb (m), 35-oder 37-H (s)
37-Me	0.93	6.6	9.2	38-H (s), 34-Ha (w), 37-/35-H (vs), 1'-Me (m), 39-Me (m)
39-Me	0.88	6.6	14.5	40-H (s), 36-H (s), 41-Ha (s), 35-/37-H (s), 39-H (s), 27-Ha (m), 27-Hb (m)
1'-Me	1.26		24.5	38-H (s), 40-H (s), 23-H (m), 25-Ha (w), 37-Me (m), 39-Me (m)
1'			101.4	

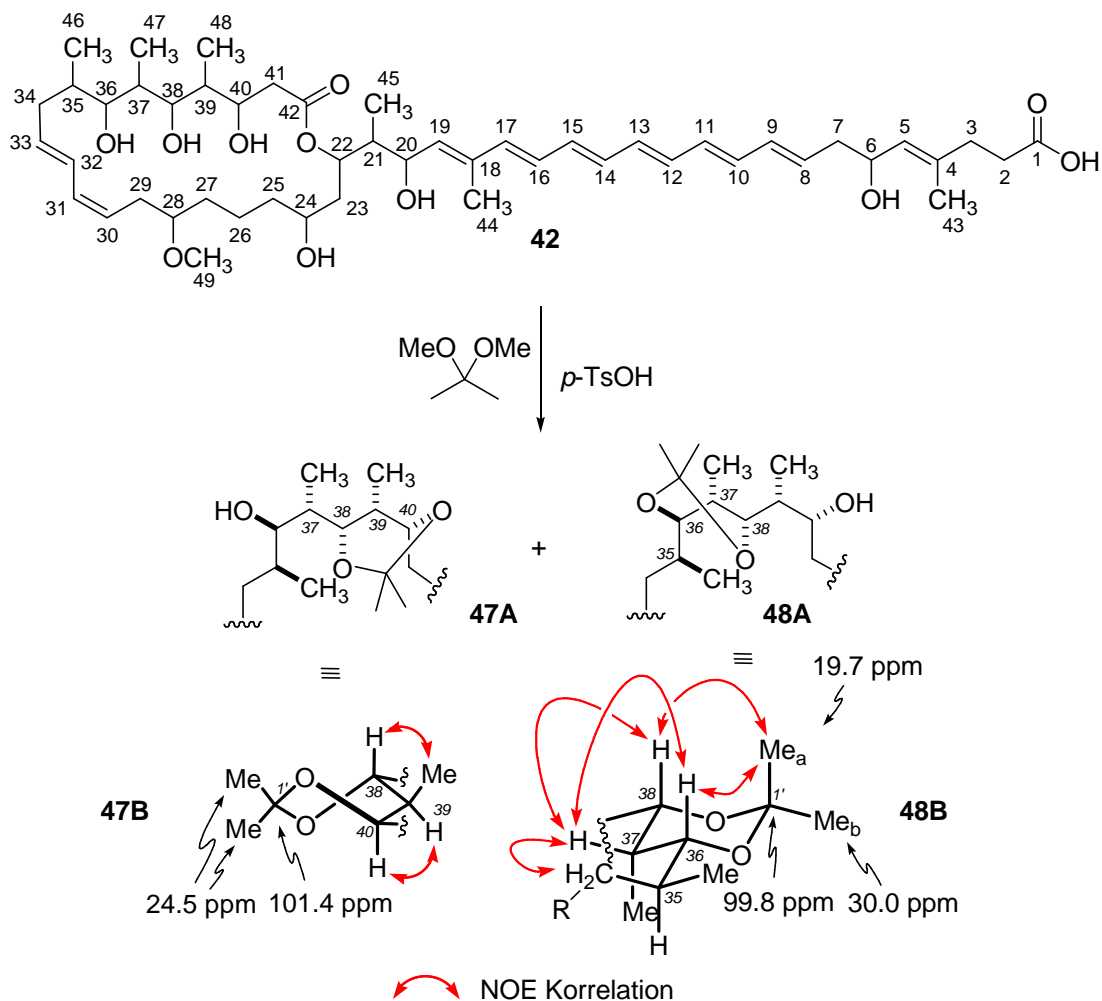
^a Definition: (s) = stark, (m) = mittel, (w) = schwach, (v) = sehr

Tabelle 7: ^1H , ^{13}C -NMR Daten und ROESY Korrelationen für das (C-36, C-38)-Acetonid von Etnangien (ausgewählte Signale, 600 and 150 MHz, Aceton- d_6)

Atom	δ_{H} (ppm)	J (Hz)	δ_{C} (ppm)	ROESY-Correlations ^a
33	5.81		133.0	31-H (s), 32-H (s), 37-H (w), 35-Me (m)
34	2.30		35.0	32-H (w), 33-H (w), 37-H (s), 35-H (m), 37-Me (w)
35	1.56		35.7	36-H (w), 35-Me (m), 34-H ₂ (m)
36	3.49	9.8 / 1.9	78.5	38-H (s), 37-H (s), 1'a-Me (s), 35-Me (s)
37	1.73		30.6	40-H (m), 38-H (m), 36-H (m), 41-Ha (w), 34-H ₂ (s), 35-H (m), 37-Me (s)
38	3.61	9.8 / 1.9	76.7	36-H (m), 41-Ha (s), 37-H (m), 1'a-Me (s), 39-Me (m)
39	1.89		40.6	40-H (s), 38-H (vw), 39-Me (s), 37-Me (s)
40	4.21		67.7	39-H (s), 37-H (s), 37-Me (s), 41-Ha (s)
41a	2.42		37.9	40-H (m), 38-H (s), 37-H (w), 41-Hb (s)
41b	2.21			41-Ha (s), 39-Me (m)
42			172.5	
35-Me	0.95	6.4	15.9	33-H (w), 36-H (s), 39-H (m), 35-H (m), 1'a-Me (w)
37-Me	0.89	6.8	4.8	40-H (m), 39-H (s), 37-H (s), 35-H (m), 35-Me (s)
39-Me	0.94	6.8	9.6	38-H (m), 41-Ha (w), 41-Hb (s), 39-H (m), 37-H (w)
1'a-Me	1.40		19.7	38-H (m), 36-H (m), 1'b-Me(w)
1'b-Me	1.32		30.0	1'a-Me (w)
1'			99.8	

^a Definition: (s) = stark, (m) = mittel, (w) = schwach, (v) = sehr

Die Kohlenstoffatome des (C-36, C-38)-Acetonids (**48A**) zeigten im ^{13}C -NMR die charakteristischen chemischen Verschiebungen für ein 1,3-*syn* Diol-Acetonid, bei δ 19.7 und 30.0 ppm für die Methylgruppen des Acetonids (**48B**). Ebenfalls wurde die *all-syn* Anordnung zwischen C-36, C-37 und C-38 durch eine Vielzahl von NOESY Korrelationen, u.a. von H-37 zu H-38 und H-36, von H-37 zu H₂-34, Me_a-1' zu H-38, wie dargestellt, bestätigt. Die Kohlenstoffatome des (C-38, C-40)-Acetonids (**47A**) zeigten im ^{13}C Spektrum nur zwei Kohlenstoff Peaks. Das deutete auf eine *twist* Konformation des Acetonids hin (**47B**), das ein Hinweis auf ein 1,3-*anti* Diol-Acetonid war. Zudem wurden die C-38/C-39-*anti* und C-39/C-40-*syn* Anordnungen durch eine Reihe von NOESY Korrelation von H-38 zu Me-39 und von H-39 zu H-40 bestätigt.



Schema 13: Stereochemische Zuordnung der C-35 bis C-40 Untereinheit durch die Bildung der Acetonide

Die Auswertung der homo- und heteronuklearen Kopplungskonstanten ($^{2,3}J_{C,H}$ und $^{2,3}J_{H,H}$), der ROESY- und NOESY-Daten und die zusätzliche stereochemische Analyse der Acetonide erlaubten, die relative Stereochemie des C-35 bis C-40 Fragments überzeugend herzuleiten.

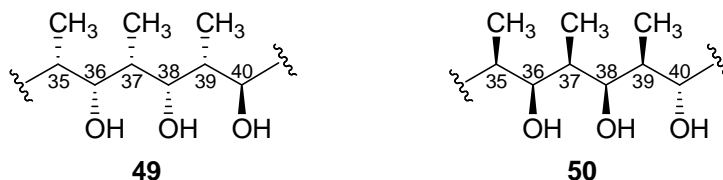


Abbildung 15: Relative Stereochemie des C-35 bis C-40 Fragments

Das C-35 bis C-40 Fragment konnte entweder die stereochemische Anordnung **49** oder **50** in Abbildung 15 besitzen.

4.3.2 Stereochemische Zuordnung des C-19 bis C-24 Fragments

In Abbildung 16 sind die relevanten homo- und heteronuklearen Kopplungskonstanten und die NOESY Korrelation der C-19 bis C-24 Untereinheit des Etnangienmethylesters abgebildet.

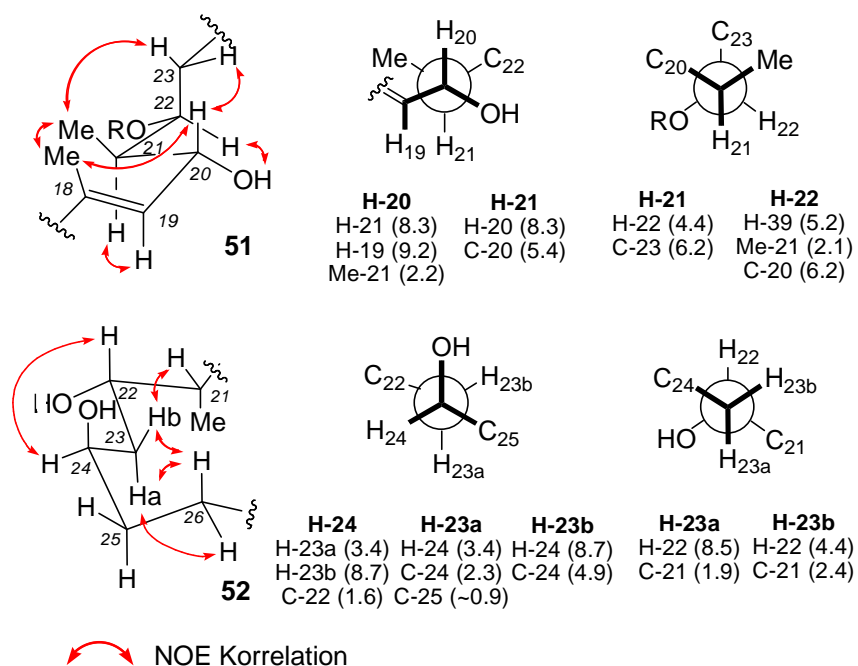


Abbildung 16: Rotamere, ermittelt für die C-18 bis C-23 und die C-21 bis C-26 Fragmente von Etnangienmethylester; Kopplungskonstanten, $^3J_{H,H}$ and $^{2,3}J_{H,C}$ (Hz) in Klammern.

Die Herleitung der relativen Konfiguration erfolgte wie beim C-35 bis C-40 Fragment aus der Analyse der Kopplungskonstanten und der NOESY Korrelationen. Die große homonukleare Kopplung zwischen H-20 und H-21 und die kleine Kopplungskonstante zwischen H-20 und Me-21 im Zusammenhang mit der großen Kopplungskonstante von H-21 zu C-20 deuteten auf eine antiperiplanare Anordnung zwischen H-19 und H-20 hin, die durch die große Kopplung zwischen H-19 und H-20 bestätigt wurde. Die *gauche* Anordnung zwischen H-21 und H-22 und zwischen H-22 und Me-21 konnte abgeleitet werden, da H-21 zu H-22 und H-22 zu Me-21 kleine Kopplungskonstanten besitzen. Diese beobachteten Kopplungskonstanten in Kombination mit der großen heteronuklearen Kopplungskonstante von H-21 zu C-23 und von H-22 zu C-38 wiesen darauf hin, dass die C-18 bis C-23 Untereinheit in der abgebildeten Konformation **51** vorliegt. Die vier wichtigen NOESY Korrelationen von Me-18 zu Me-21, von H-19 zu H-21, von OH-20 zu H-21 und von Me-21 zu H-23 bestätigten die gezeigte

relative stereochemische Zuordnung. Die Zuordnung der zwei diastereotopen Protonen H-23a und H-23b ermöglichten, die stereochemische Anordnung der Substituenten an C-24 und C-22 zu bestimmen. Eine große homonukleare Kopplung zwischen H-23a und H-22 in Kombination mit der kleinen heteronuklearen Kopplung von H-23a zu C-24 und zu C-25 und der kleinen Kopplungskonstante von H-23a zu H-24, zu C-24 und zu C-25 wiesen darauf hin, dass H-23a in *antiperiplanarer* Stellung zu H-22 und in *gauche* Konformation zu H-24 stehen muss. In gleicher Weise wurden eine *antiperiplanare* Stellung von H-23b zu H-24 und eine *gauche* Anordnung von H-23b zu H-22 festgestellt, da die Kopplung von H-23b zu H-24 und zu C-24 groß ist und die Kopplungskonstante von H-23b zu H-22 und zu C-21 klein ist. Diese Beobachtungen bedeuteten, dass die Konfiguration der C-21 bis C-26 Untereinheit in der abgebildeten **52** Form sein muss. Einige wichtige NOESY Korrelationen, wie zum Beispiel von H23a zu H₂-26 und von H-23b zu H-21 und zu H-22, bestätigten die gezeigte stereochemische Zuordnung. Die Auswertung der homo- und heteronuklearen Kopplungskonstanten ($^{2,3}J_{C,H}$ und $^{2,3}J_{H,H}$) und der ROESY und NOESY Daten erlaubte, die relative Stereochemie des C-19 bis C-24 Fragments überzeugend herzuleiten. Das C-19 bis C-24 Fragment konnte entweder wie **53** oder wie das Enantiomer **54** aussehen (Abbildung 17).

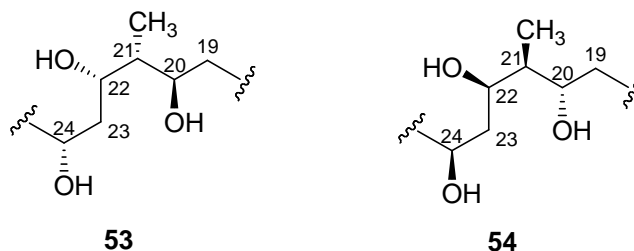


Abbildung 17: relative Stereochemie des C-19 bis C-24 Fragments

Die relative stereochemische Zuordnung der beiden Untereinheiten C-19 bis C-24 und C-35 bis C-40 konnte durch die *J*-basierte Konfigurationsanalyse ermittelt werden. Die Auswertung der homo- und heteronuklearen Kopplungskonstanten führte zu jeweils genau einem Vorschlag für jede Untereinheit, die mit großer Wahrscheinlichkeit richtig ist. Die weitere Zuordnung der Stereochemie musste über andere Methoden erfolgen.

4.3.3 Kraftfeldberechnungen zur relativen stereochemischen Zuordnung des Makrolactons vom Etnangienmethylester

Die relative Stereochemie der beiden oben abgeleiteten Untereinheiten konnten durch die *J*-basierte Konfigurationsanalyse überzeugend hergeleitet werden, da diese ein Spinsystem bildeten. Die beiden Untereinheiten zueinander bildeten aber kein Spinsystem, deshalb war es auch nicht möglich, aus den Kopplungskonstanten die relative Zuordnung dieser beiden Fragmente zueinander abzuleiten. Die Korrelationen bzw. Anordnung der beiden Untereinheiten C-19 bis C-24 und C-35 bis C-40 zueinander und die stereochemische Zuordnung des isolierten, im Makrozyklus befindlichen stereogenen Zentrums an C-28 konnten nicht durch die *J*-basierte Konfigurationsanalyse ermittelt werden.

Deshalb wurden zur Bestimmung der relativen Konfiguration des Makrozyklus Kraftfeldberechnungen angewendet. Hierzu mussten die stereochemischen Permutationen durch computerchemische Verfahren berechnet werden. Es wurden die möglichen Strukturen im Vakuum und in der Lösung berechnet. Als Kraftfeld wurde dabei in MacroModel 8.5⁴⁵ das Merck Molecular Force Field (MMFF) mit einem GBSA (Generalized Born Solvent Accessible) Lösungsmittel-Modell⁴⁶ verwendet. Die Berechnungen der Strukturen wurden bis zum mehrmaligen Auffinden (20,000 Steps) der energieärmsten Konformation der verschiedenen Stereoisomere durchgeführt. Die Monte Carlo-Suche diente zur Bestimmung des globalen Minimums von 10.00 kcal mol⁻¹. Die berechneten Diederwinkel für die energieärmste Konformation (**45**) für das in Abbildung und 19 gezeigte Stereoisomer und die beobachteten ³*J*_{H,H} Kopplungskonstanten aus den NMR Messungen führten zu einem sehr ähnlichen Ergebnis.

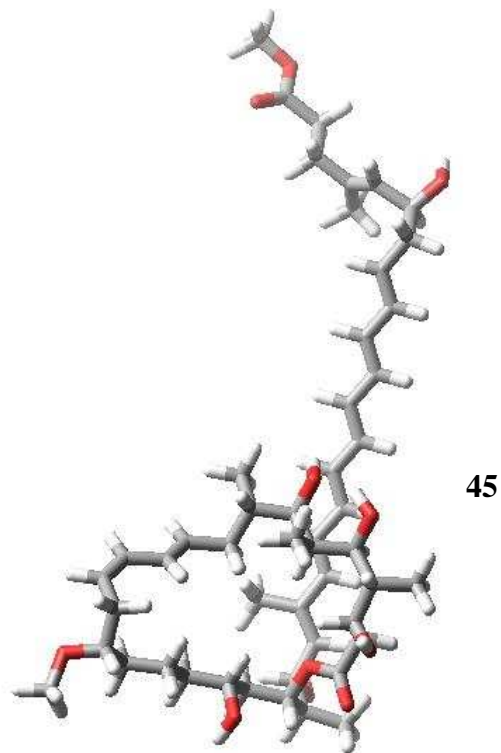


Abbildung 18 *Energieminimum für das gezeigte Stereoisomer des Etnangienmethylesters (45), generiert mit MacroModel V. 8.5⁴⁵*

Darüber hinaus wurde die abgebildete Konformation durch eine Vielzahl von wichtigen transannularen ROESY Korrelationen, wie von H-24 zu H-41, von H-26 zu H-32 und von H-37 zu H-41 bestätigt. Aufgrund dieser Tatsachen war eine erste Zuweisung der relativen Konfiguration des Makrolactons von Etnangien möglich.

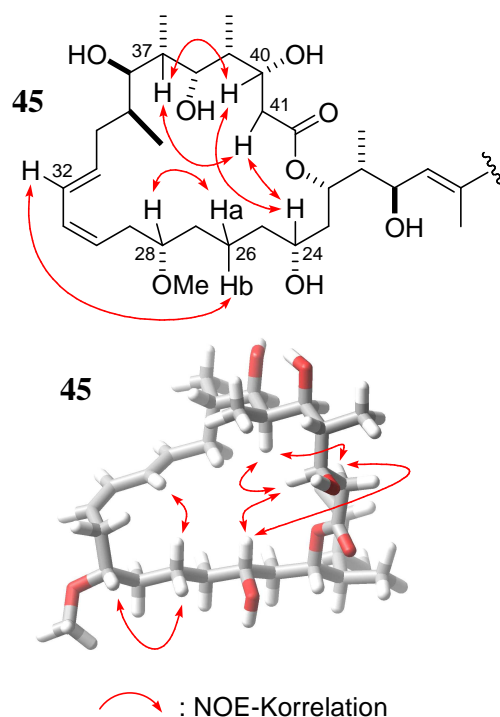


Abbildung 19: Perspektivische Zeichnung des Energieminimums für das gezeigte Stereoisomer des Makrolactons des Etnangienmethylesters, generiert vom MacroModel V. 8.5 mit experimentell bestimmten transannularen NOESY Korrelationen, nur die Makrolactone sind abgebildet.

Im Anschluss an diese Arbeiten sind wir allerdings nicht in der Lage gewesen, trotz zahlreicher Versuche Derivate, wie den Mosherester, zu synthetisieren oder durch gezielten chemischen Abbau Teilfragmente zu isolieren, um die absolute Konfiguration zu ermitteln. Das einzige Stereozentrum, das absolut zugeordnet werden konnte, ist das Stereozentrum C-6 gewesen. Diese Arbeiten wurden von Nicole Horstmann und Wiebke Ahlbrecht durchgeführt. Hierzu wurden Etnangienmethylester durch die Grubbs-Metathese mit Ethylen zersetzt und das C-1 bis C-9 Fragment erhalten. Das Zeretzungsprodukt wurde auf einer chiralen GCMS analysiert. Die Retentionszeiten des Zeretzungsprodukts wurden mit den Retentionszeiten der beiden synthetisch hergestellten Isomeren des C-1 bis C-9 Fragments verglichen. Diese chirale GCMS Analyse ermöglichte die stereochemische Zuordnung des Stereozentrums an C-6 mit einer *S*-Konfiguration.

Zur Bestätigung unseres Strukturvorschlags zogen wir die Gencluster-Analyse und die Analyse des Biosynthesewegs von Etnangien heran, um die notwendigen fehlenden Informationen zur Stereochemie von Etnangien zu erhalten.

4.3.4 Gencluster-Analyse von Etnangien nach Reid und Caffrey

Theoretischer Hintergrund

Die relative Stereochemie des Makrozyklus von Etnangien konnte durch die *J*-basierte Konfigurationsanalyse und die Kraftfeldrechnungen ermittelt werden. Die absolute Konfiguration jedoch nicht, da es nicht möglich war, brauchbare Ergebnisse aus der Abbaureaktion zu bekommen bzw. die Synthese des Mosheresters nicht gelungen war. Zur Umgehung dieses Problems konnten die notwendigen Informationen über die absolute Stereochemie von Etnangien durch die Analyse des Biosynthesewegs ermittelt werden.

Die stereochemische Information der die Hydroxylgruppen tragenden Stereozentren konnte hierbei durch die Analyse der Ketoreduktase (KR) ermittelt werden. Die biochemische Analyse der Ketoreduktase konnte einen Hinweis darauf geben, wie die KR das korrespondierende Keton während der Biosynthese reduziert. Vor Kurzem haben Reid und Caffrey ein Modell vorgeschlagen⁴⁷, wie aus der Analyse der zentralen Region der Ketoreduktase die beobachteten Reduktionen vorhergesagt werden können. Dem Modell nach kann durch einfache Analyse der Aminosäuresequenz der katalytisch aktiven KR-Domäne des Enzyms (PKS) die Konfiguration von biosynthetisch hergestellten sekundären Alkoholen abgeleitet werden. Die Anwesenheit oder die Abwesenheit eines einzigen Aminosäurerestes, eines Aspartatrestes im Kern des Enzyms, bestimmen die Konfiguration während der Reduktion. Bei Anwesenheit eines Aspartatrestes resultiert ein D-konfigurierter Alkohol (entspricht dem B-Typ) und bei Abwesenheit des Aspartatrestes resultiert ein L-konfigurierter Alkohol (entspricht dem A-Typ).

Die Gruppe um Rolf Müller (Universität Saarbrücken) analysierten die Kernregionen der Ketoreduktasen, die in der Biosynthese von Etnangien involviert waren. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: *Vorgeschlagene Konfiguration der Hydroxyl tragenden Stereozentren von Etnangien durch Analyse der Kernregionen der korrespondierenden Ketoreduktasen*

<i>Ketoreduktase</i>	<i>Diagnostische Asp Region^a</i>	<i>Alkohol Stereochemie</i>	<i>Doppelbindung</i>
KR2	AGVLRD■G–FIVRKQ	B-type (D, S), (C-6)	-
KR3	AGVLQDS–FVVNKT	B-type (D)	<i>trans</i>
KR4	AGVLQDS–FVVNKT	B-type (D)	<i>trans</i>
KR5	AGVVEDS–FLVRKT	B-type (D)	<i>trans</i>
KR7	PLVLSDR–SLARME	B-type (D, R), (C-20)	-
KR8	AGTTRDA–LLPRKT	B-type (D, S), (C-22)	-
KR9	AGVESGG–ALLDKR	A-type (L, R), (C-24)	-
KR10	AGVLRDS–TIAKKT	B-type -	-
KR11	AGVESGG–ALLDKR	A-type (L, S), (C-28)	-
KR13	AGNTDFTNPFAFVRKT	A-type (L)	<i>cis</i>
KR15	AGVTRDA–LLLHKT	B-type (D)	<i>trans</i>
KR16	AIVLRDR–SLREMD	B-type -	-
KR17	AVGTFDK–SVANTT	B-type (D, R), (C-36)	-
KR18	AVGTFDK–SVANTT	B-type (D, S), (C-38)	-
KR19	AGVESSG–AVVDRS	A-type (L, R), (C-40)	-

a = Aminosäuren Einbuchstabencode, D = Aspartatrest

Die Analyse der relevanten Kernregionen der Ketoreduktasen nach der Methode von Reid und Caffrey ergab, dass in den Kernregionen der KR 2, 7, 8, 17, 18, die für die Reduktion der korrespondierenden Ketone der Alkohole C-6, C-20, C-22, C-36 und C-38 zuständig sind, ein Aspartatrest vorhanden war. Folglich haben die Alkohole an C-6, C-20, C-22, C-36 und C-38 die D-Konfiguration. Die Kernregionen der KR 9, 11, 19 hingegen wiesen den Aspartatrest nicht auf, somit sollten diese Alkohole an C-24, C-28 und C-40 eine L-Konfiguration besitzen. Die Genecluster-Analyse konnte die durch chirale GC-MS Verfahren ermittelte Stereochemie von C-6 bestätigen. Wie in Abbildung 20 dargestellt ist, stimmten diese Daten beim Vergleich mit denen von uns, durch klassische NMR Interpretationen ermittelten Daten überein. Die beiden unabhängig voneinander bestimmten Konfigurationen stimmten exakt überein. Dieses Ergebnis bestätigte zum einen, dass die *J*-basierte Konfigurationsanalyse eine verlässliche Methode bei der Ermittlung der Stereochemie von komplexen Strukturen ist, und

zum anderen, dass die Methode von Reid und Caffrey auf komplexe Polyketide, wie Etnangien anwendbar war.

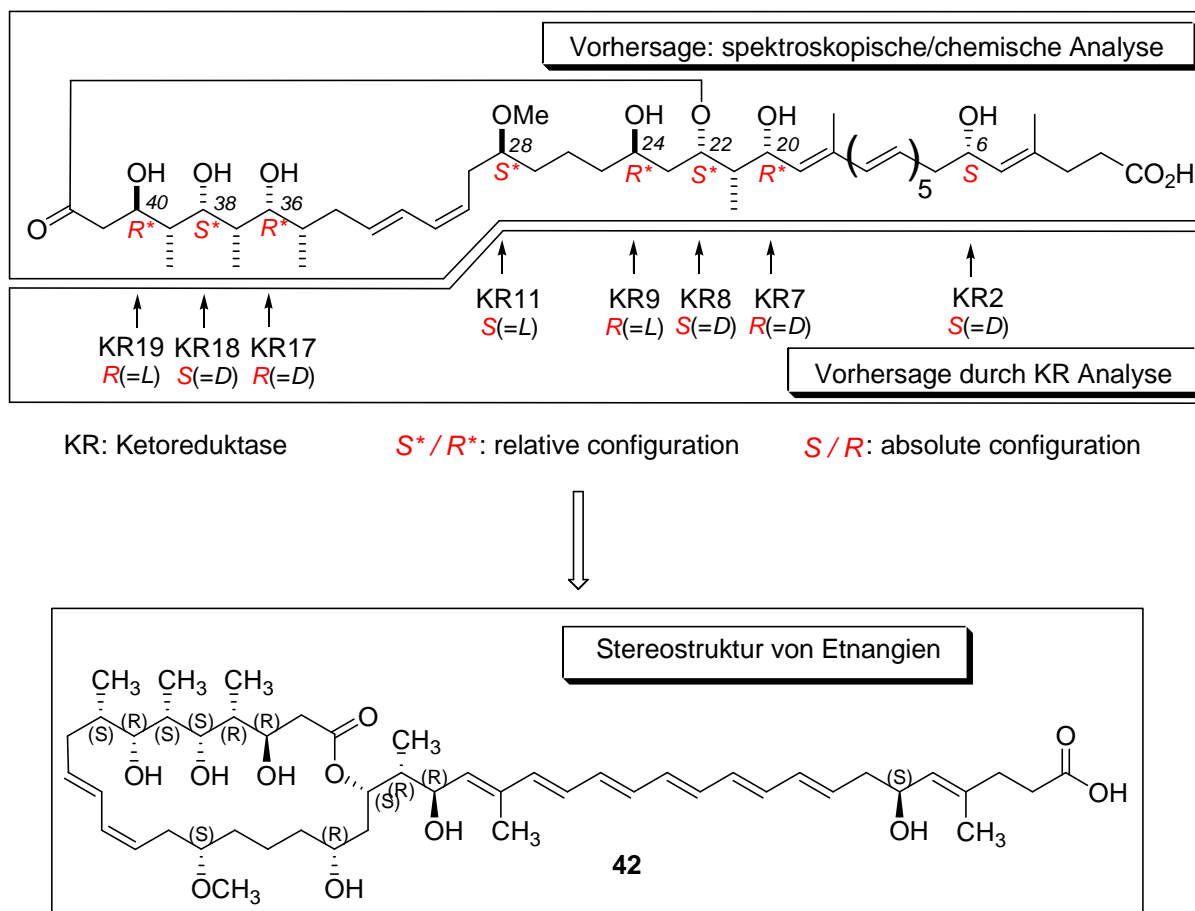


Abbildung 20 Zuordnung der absoluten und relativen Stereochemie von Etnangien durch Kombinationen von NMR Messungen, Kraftfeldrechnung und Gencluster-Analyse

Neben der Analyse der Aminosäuresequenz der Ketoreduktase-Kernregionen gelang es den Biosyntheseweg von Etnangien zu entschlüsseln.

4.3.5 Biosynthese von Etnangien

Die Etnangien Biosynthese erfolgt an einer komplexen, nicht-colinearen Polyketid-Synthase. Durch die Analyse des Gene-Clusters konnte der ketidische Aufbau von Etnangien festgestellt werden.

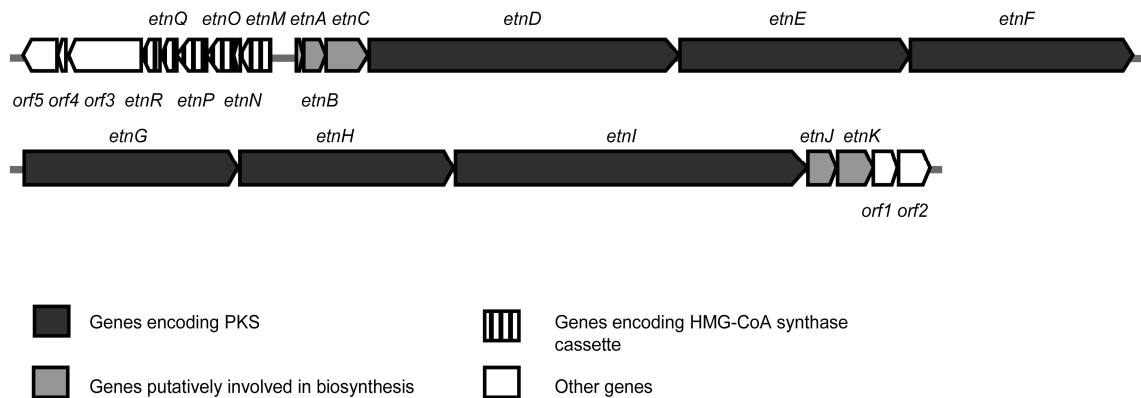


Abbildung 21: Karte der chromosomalen Regionen mit den Etnangien biosynthetischen Genen

Die Etnangien Biosynthese Gene aus *S. cellulosum* Soce 56 konnten durch Rolf Müller identifiziert werden. Die Etnangien Biosynthese Gene codieren eine *trans*-AT-artige Polyketid-Synthasen, da sich keine AT-Domänen in den PKS-Modulen befinden. Stattdessen codieren zwei vor- und nachgelagerte Open-Reading-Frames (*orf*) das Malonyl-Acyl-CoA-Carrier Protein Transacylase (*etnB* und *etnK*) und *etnK* codiert ebenfalls zwei AT-Domäne. Besonderheiten an der Biosynthese von Etnangien sind, dass sie im Modul 1 mit dem Laden eines Succinats beginnt. Weiter kann angenommen werden, dass einige Methylgruppen, wie zum Beispiel an C4 und C18 durch die HMG-CoA Synthase eingeführt werden. Eine weitere Besonderheit ist, dass davon ausgegangen werden kann, dass die Module 11, 14 und 20 während der Biosynthese übersprungen wurden. Die Biosynthese mit allen Domänen ist in Abbildung 22 dargestellt.

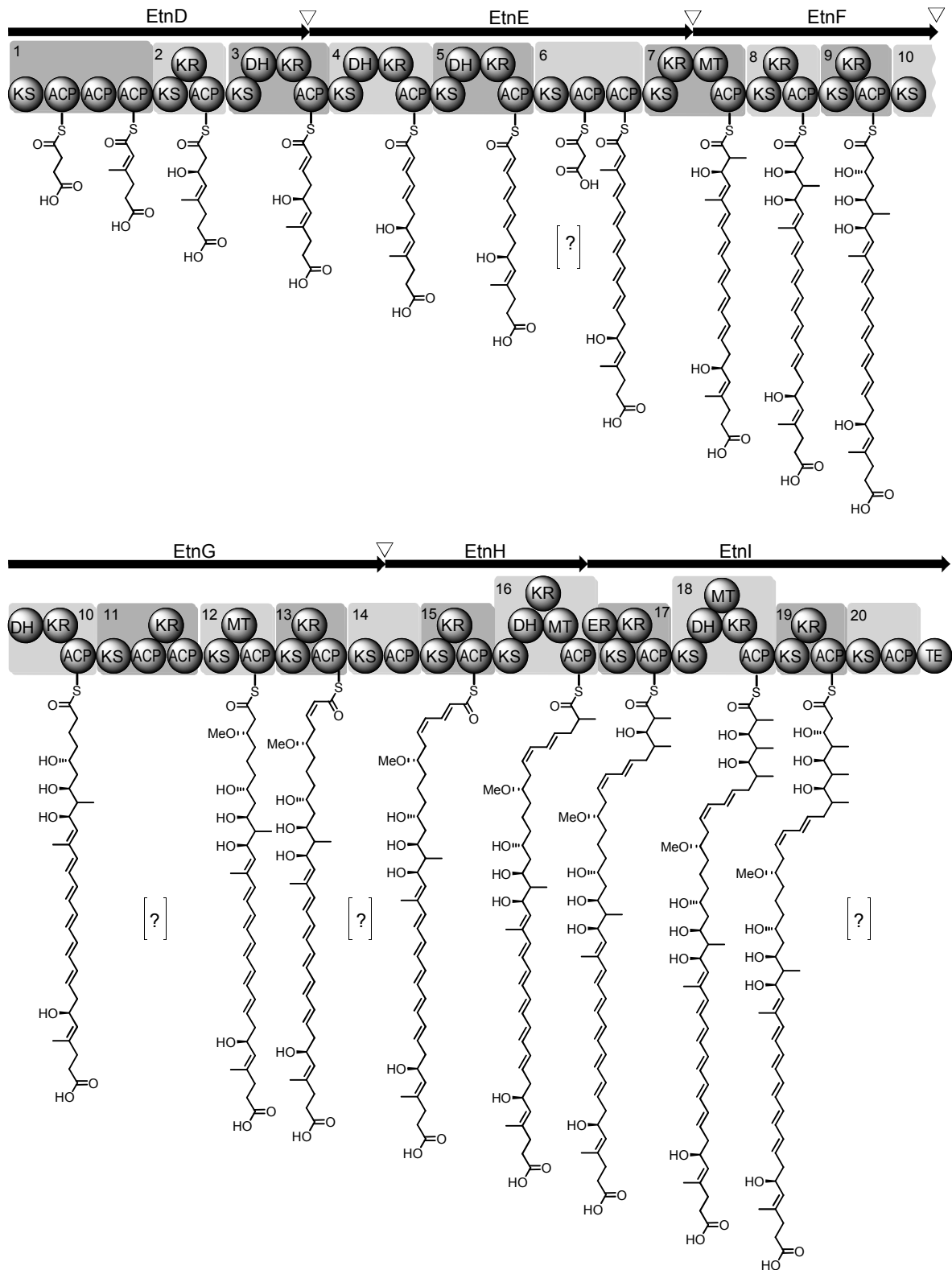


Abbildung 22: Die Etnangien biosynthese Montage-Linie von *Sorangium cellulosum*. Fragezeichen zeigen die Module an, die während der Biosynthese mit großer Wahrscheinlichkeit übersprungen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir ein neues potentes Derivat des myxobakteriellen RNA-Polymerase Inhibitors Etnangien, den Etnangienmethylester (**45**), synthetisiert haben. Diese Verbindung war in effizienter Weise zugänglich durch die direkte Veresterung von Etnangien aus dem Rohextrakt, der aus der Fermentation von *Sorangium cellulosum* Soce 1045 erhalten wurde. Etnangienmethylester war durch ein neues Isolierungsverfahren leichter und effizienter isolierbar als Etnangien. Etnangienmethylester konnte reiner isoliert werden als das Etnangien und musste nicht in gepufferter Lösung gelagert werden. Etnangienmethylester war ein weißer amorpher Feststoff und war unter neutralen Bedingungen in Lösung stabil. Es konnte ohne Zersetzung für längere Zeit bei -70°C als Feststoff gelagert werden und darüber hinaus durch enzymatische Hydrolyse wieder in das Etnangien überführt werden. Es zeigte eine ähnliche biologische Aktivität wie das Etnangien. Dies deutete darauf, dass die Säurefunktion nicht von essentieller Bedeutung für die biologische Aktivität war. Diese Ergebnisse zeigten, dass es möglich ist, die Etnangienstruktur zu stabilisieren, ohne großen Verlust an Aktivität. Des Weiteren wurde durch die Kombination von Hochfeld NMR Analysen, wie *J*-basierte Konfigurationsanalyse nach der Murata-Methode, Kraftfeldrechnungen und Gencluster-Analyse, die volle Stereostruktur von Etnangien ermittelt. Die biosynthetische Vorhersage und die Vorhersage durch die *J*-basierte Konfigurationsanalyse der Etnangien Stereozentren führten zu einem identischen Ergebnis. Zur absoluten Bestätigung des Strukturvorschlags ist die stereokontrollierte Totalsynthese von Etnangien und der anschließende NMR Vergleich mit dem Naturstoff erforderlich.

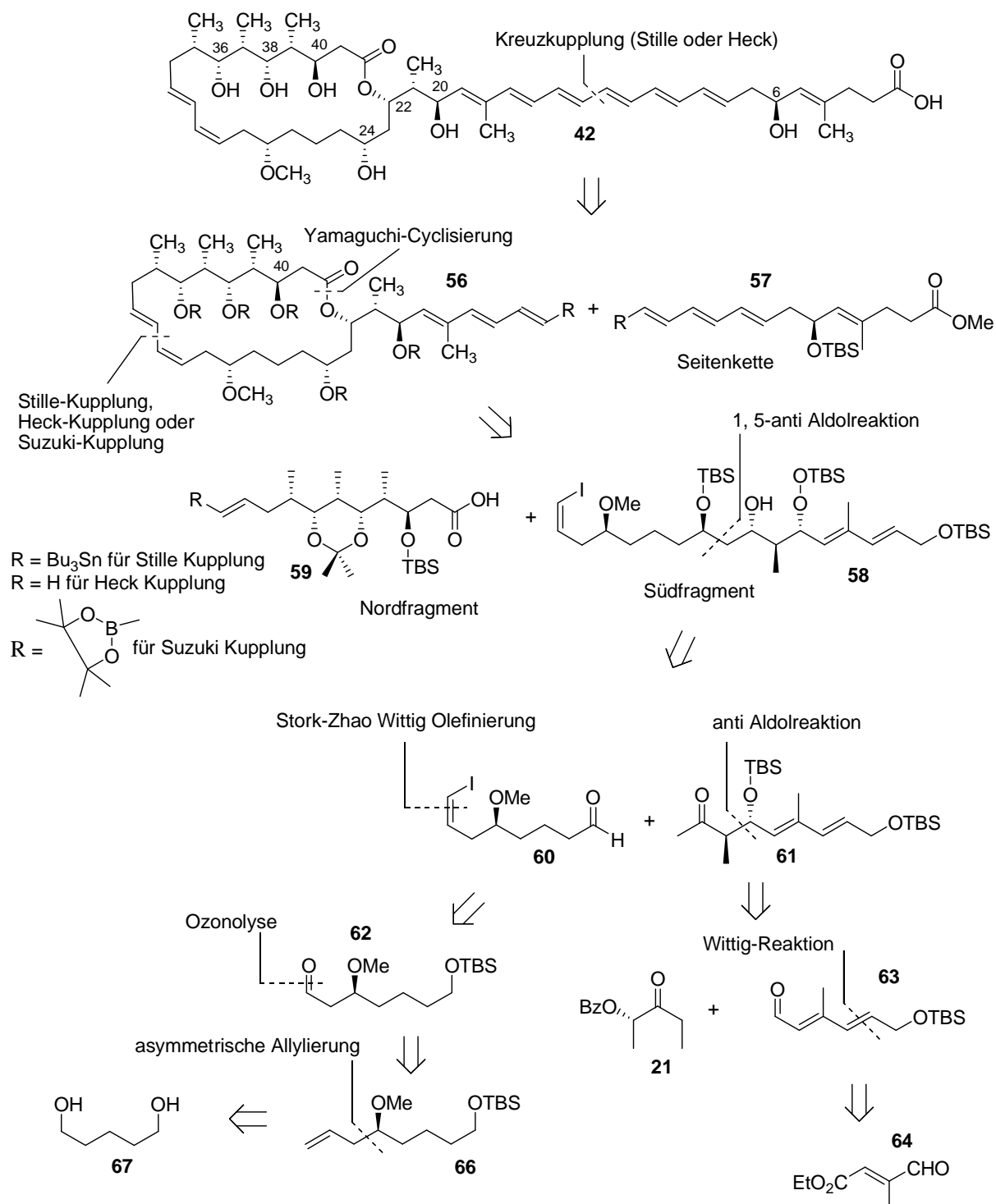
5 Beiträge zur Totalsynthese von Etnangien

5.1 Einleitung

Die vielversprechende biologische Aktivität von Etnangien macht diesen Naturstoff zu einem außerordentlich attraktiven synthetischen Ziel. Für die Weiterentwicklung von Etnangien zu einem medizinischen Wirkstoff ist der synthetische Zugang essentiell. Erst die Totalsynthese von Etnangien erlaubt die Synthese von stabilisierten und vereinfachten Derivaten. Somit könnte zum Beispiel die biologische Aktivität des naturidentischen oder eines veränderten Makrolactons ermittelt werden. Etnangienderivate mit verschiedenen Seitenketten könnten synthetisiert werden, um dadurch die instabile *all-trans* Hexen Einheit zu beseitigen. Aus diesen Gründen sind unsere spezifischen Forschungsziele zur Totalsynthese von Etnangien, zuerst einen synthetischen Ansatz für den makrozyklischen Kern zu erhalten. Das erste Ziel wäre anschließend, den makrozyklischen Kern mit der originalen Seitenkette zu versehen und später weitere modifizierte Seitenketten an den Makrolacton anzuhängen, um dadurch stabilere Etnangienderivate zu erhalten und Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu ermitteln.

5.2 Retrosynthetische Analyse von Etnangien

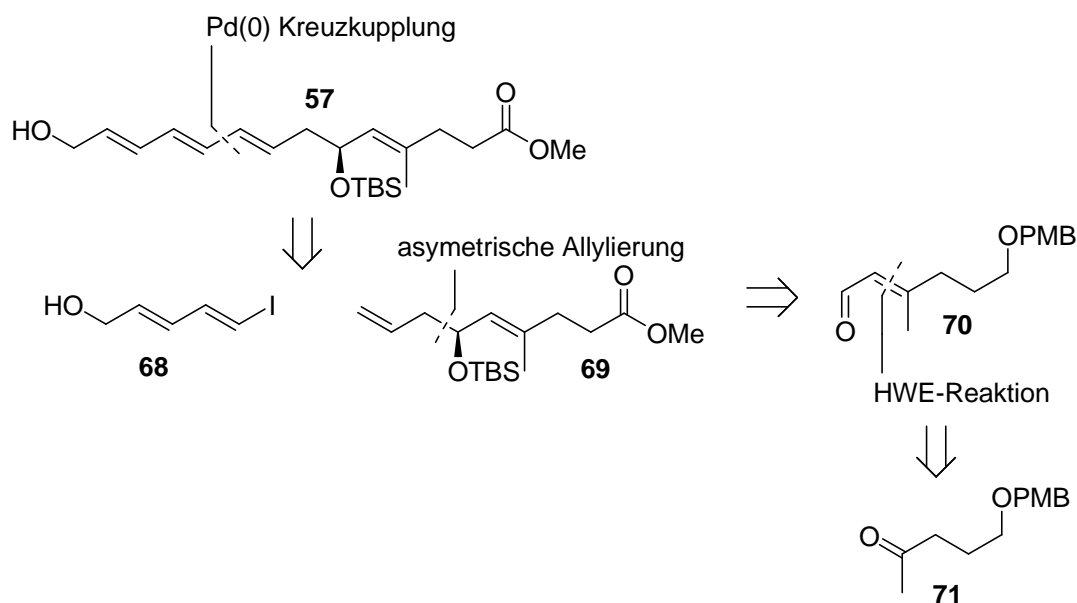
Der retrosynthetische Ansatz zur Syntheseplanung von Etnangien (**42**) war, Etnangien zuerst in drei Hauptfragmente zu zerteilen, in ein Nord-, Süd-, und Seitenketten-Fragment. Die Seitenkette (**57**) könnte mit dem Makrozyklus (**56**) durch eine Heck-Kupplung oder Stille-Reaktion verbunden werden. Der Makrozyklus besteht selbst aus dem Nordfragment (**59**) und dem Südfragment (**58**), die durch eine Yamaguchi-Zyklisierung auf der einen Seite und durch eine Kreuzkupplung auf der anderen Seite miteinander gekuppelt werden könnten. Die in Schema 14 gezeigte Retrosynthese von Etnangien (**42**) ist vielseitig, da die Kupplung des Makrozyklus (**56**) mit der Seitenkette (**57**) durch mehrere Strategien erfolgen kann. Es besteht die Möglichkeit, entweder durch eine Kreuzkupplung oder mit einer Wittig-Reaktion die beiden Fragmente zu verbinden. Der Makrozyklus kann ebenfalls entweder zuerst verestert und dann durch eine Kreuzkupplung vermittelte Zyklisierung synthetisiert werden oder genau anders herum, erst Kreuzkupplung, dann Yamaguchi-Zyklisierung. Das folgende Schema 14 zeigt den vorläufigen retrosynthetischen Vorschlag zur Totalsynthese von Etnangien (**42**) und den retrosynthetischen Vorschlag zum Südfragment (**58**).



Schema 14: Retrosynthese von Etnangien und des Südfragments (**58**)

Das Südfragment **58** sollte, ausgehend von Pentandiol **67**, aufgebaut werden. Dieses sollte zuerst mono TBS-geschützt werden und anschließend zum Aldehyd oxidiert werden, um diesen dann einer asymmetrischen Allylierung⁵¹ zu unterwerfen. Die entstandene Doppelbindung (**66**) sollte durch eine Ozonolyse in den Aldehyd (**62**) überführt werden, der dann in das Vinyljodid **60** überführt werden sollte⁵². Dieses Fragment (**60**) sollte in einer 1,5-

anti Aldolreaktion⁵⁰ mit dem Fragment **61** gekuppelt werden. Das Fragment **61** sollte durch eine Wittig-Reaktion mit dem käuflichen Ethyl 3-methyl-4-oxocrotonat (**64**) und anschließend in einer Paterson *anti*-Aldolreaktion mit einem Ethylketon (**65**) synthetisiert werden. Die Retrosynthese der Seitenkette (**57**) ist im folgenden Schema 15 abgebildet.

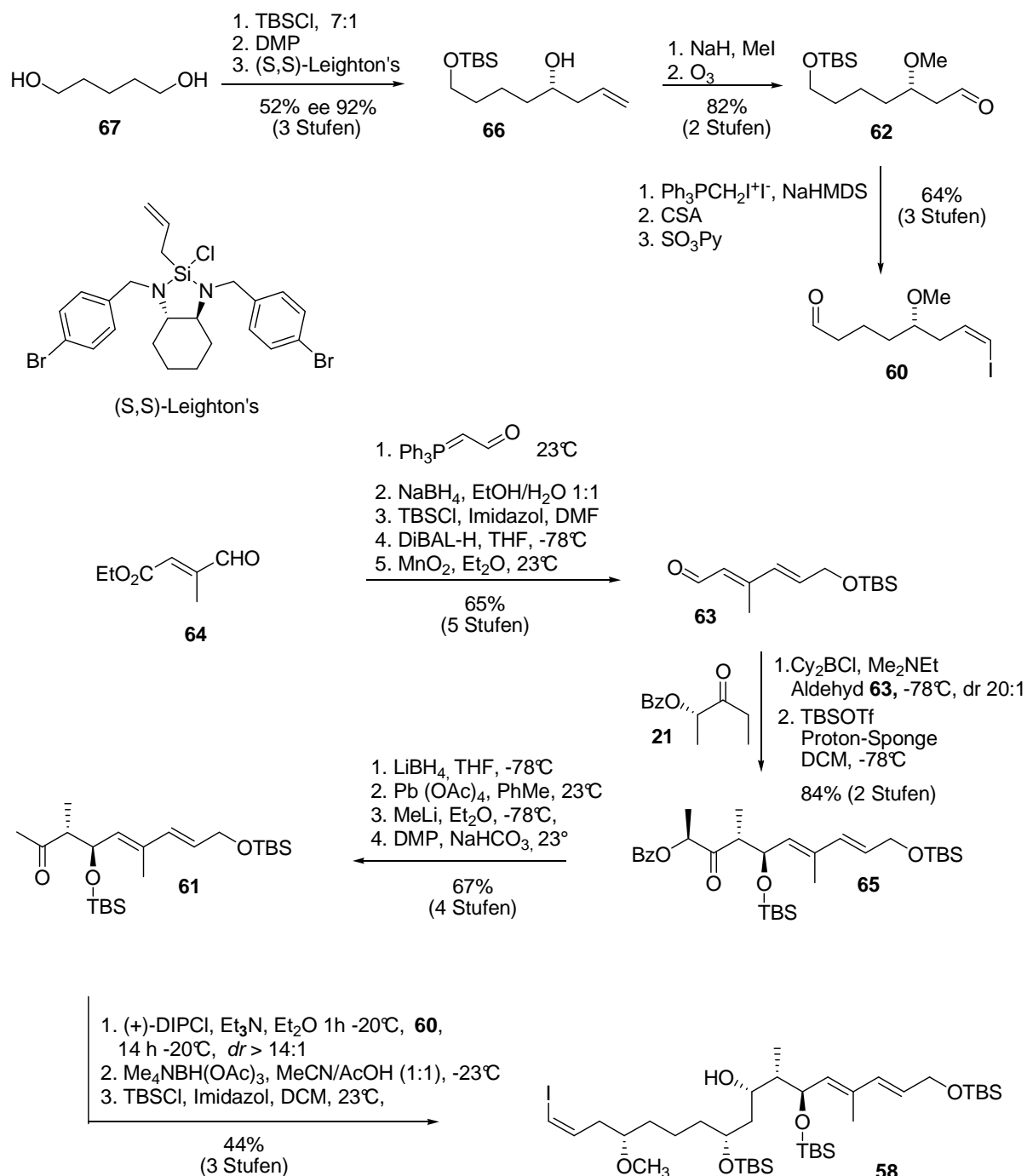


Schema 15: Retrosynthese der Seitenkette

Das PMB geschützte 5-Hydroxypentan-2-one (**71**) sollte nach einer HWE-Reaktion in den Aldehyd **70** überführt werden, der durch asymmetrische Allylierung in die Verbindung **69** überführt wurde, die nach anschließender Kreuzkupplung mit dem Vinyljodid **68** in die Seitenkette **57** überführt werden sollte. Die Syntheseplanung des Nordfragments (**59**) sollte diastereodivergent sein, da dieses Fragment sechs Stereozentren besitzt und je nach Kupplungsstrategie verschiedene Reste tragen müsste. In diesem Zusammenhang sollten generelle Untersuchungen zu diastereodivergenten substratkontrollierten Aldolreaktionen durchgeführt werden (vgl. Kapitel 6) Im Laufe der Promotion wurde der Syntheseplan des Nordfragments immer wieder optimiert, um ein Höchstmaß an Ausbeuten zu erhalten. Im Kapitel 5.4 ist eine ausführliche Diskussion der Synthese des Nordfragments (**59**) und der anschließenden erfolgreichen Kupplung mit dem Südfragment (**58**) beschrieben.

5.3 Synthese des Südfragments

Das Südfragment **58** wurde in unserer Arbeitsgruppe von Jun Li und Pengfei Li synthetisiert.



Schema 16: Synthese des Südfragments (Pengfei Li und Jun Li)

Der Aldehyd **63** konnte in einer fünfstufigen Sequenz, ausgehend vom Aldehyd **64**, synthetisiert werden. Im ersten Schritt wurde eine Wittig-Reaktion⁴⁸ durchgeführt,

anschließend mit NABH_4 reduziert und der entstandene primäre Alkohol TBS-geschützt. Hinterher wurde die Esterfunktion mit DBAL-H zum allylischen Alkohol reduziert, der dann mit Braunstein zum Aldehyd oxidiert wurde. Die fünfstufige Sequenz erbrachte eine Gesamtausbeute von 65%. Der Aldehyd **63** wurde in einer Paterson *anti*-Aldolreaktion mit dem Keton **21** gekuppelt und hinterher das neue Hydroxyl-Zentrum TBS-geschützt. Das Aldol **65** wurde mit einer Gesamtausbeute von 84% (2 Stufen) erhalten. Das Keton **61** konnte in weiteren 4 Stufen aus dem Aldol **65** synthetisiert werden. Im ersten Schritt wurde mit LiBH_4 die Benzoylgruppe reaktiv entfernt und das entstandene Diol mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ⁴⁹ gespalten. Anschließend wurde mit MeLi die Methylgruppe eingeführt und der dabei entstandene sekundäre Alkohol hinterher mit DMP zum Keton oxidiert. Das entstandene Methylketon **61** wurde mit dem Aldehyd **60** mittels einer (+)-DIPCl-vermittelten⁵⁰ 1,5-*anti*-Aldolreaktion gekuppelt. Die anschließende 1,3-*anti*-Reduktion mit $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ ergab das Diol, das hinterher TBS-geschützt wurde.

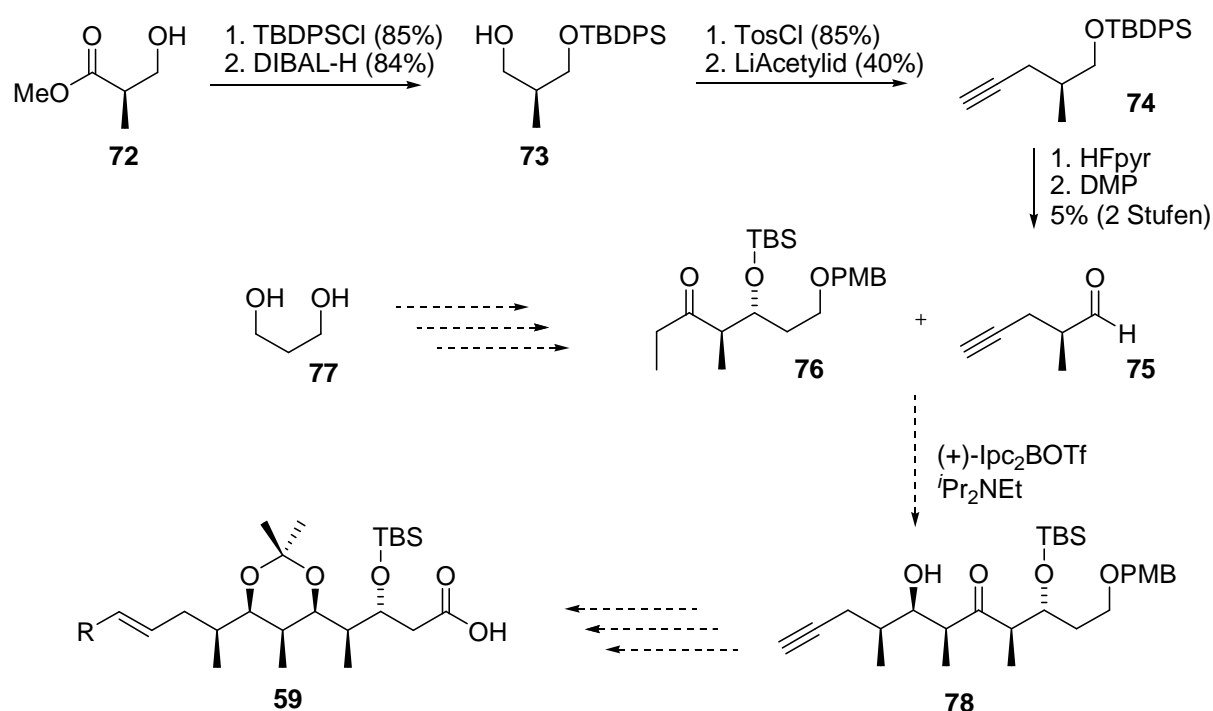
Der Aldehyd **60** konnte aus dem Diol **67** synthetisiert werden. Zuerst wurde das Diol **67** mono TBS-geschützt (mono/di = 7:1). Der primäre Alkohol konnte mit DMP zum Aldehyd oxidiert werden, der dann mit (*S,S*)-Leightons⁵¹ asymmetrisch allyliert wurde (ee 92%). Mit dieser dreistufigen Sequenz konnte eine Gesamtausbeute von 52% erzielt werden. Der entstandene sekundäre Alkohol **66** wurde mit NaH und MeI methyliert und die Doppelbindung ozonolytisch gespalten (**62**). Die gewünschte Vinylidiodid Funktionalität konnte mittels einer Stork-Zhao Wittig-Reaktion⁵² eingeführt werden. Abschließend wurde die primäre TBS-Schutzgruppe entfernt und der freie Alkohol mittels einer Parikh-Doering-Oxidation⁵³ zum Aldehyd oxidiert. Der Aldehyd **60** konnte in sieben Stufen mit einer Gesamtausbeute von 27% synthetisiert werden. Das Südfragment wurde in 21 Stufen synthetisiert. Die längste lineare Sequenz betrug 14 Stufen und ergab eine Gesamtausbeute von 16%.

5.4 Synthese des Nordfragments und Kupplung mit dem Südfragment

Das Nordfragment (**59**) ist eine Carbonsäure, bestehend aus alternierenden Methyl- und Hydroxyl- Substituenten. Die Synthese des Nordfragments sollte ein Höchstmaß an Diversität bieten, da zu Beginn der Synthese noch nicht feststand, wie das Nordfragment mit dem Südfragment gekuppelt werden sollte. Unsere Überlegung war, ausgehend vom Alkin **78**, das benötigte Nordfragment, je nach Kupplungsvariante, zu synthetisieren.

5.4.1 Syntheseroute der 1. Generation

In Schema 17 ist unsere ursprüngliche Syntheseroute des Nordfragments (**59**) dargestellt.

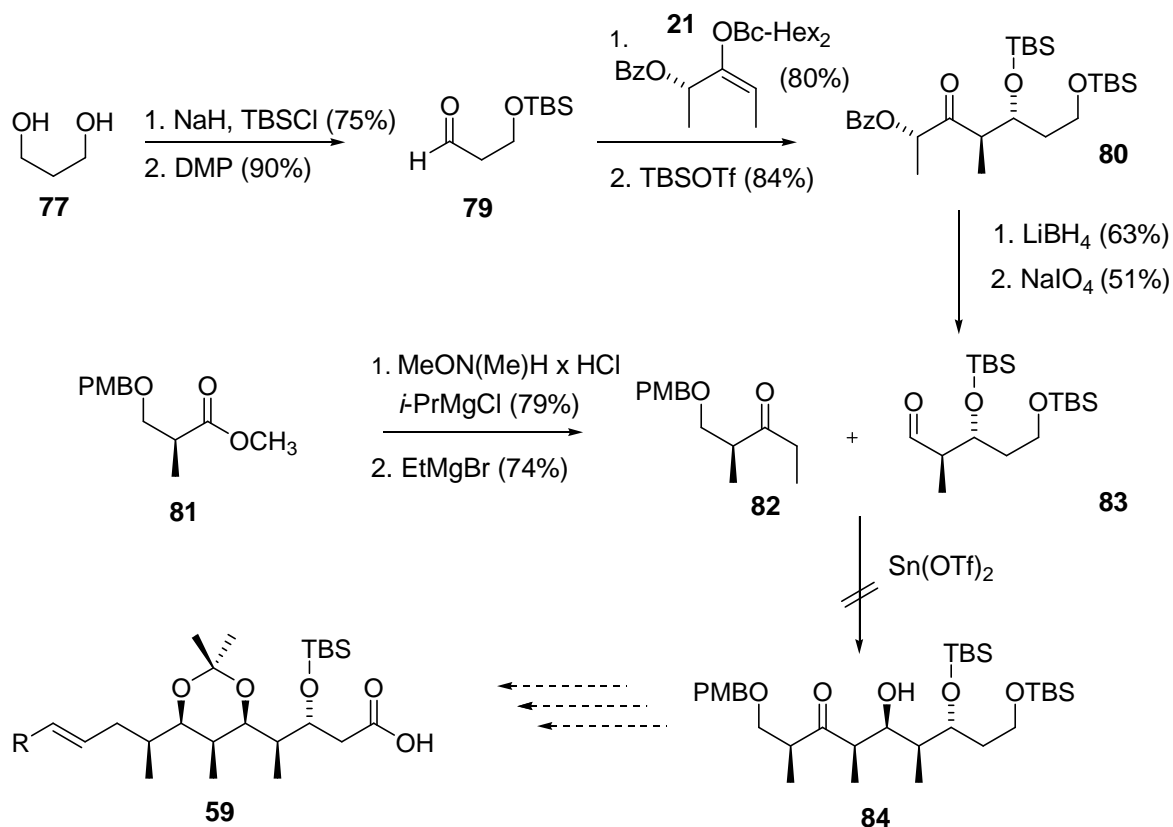


Schema 17 Syntheseroute der 1. Generation

Der Schlüsselschritt war eine (+)-Ipc₂BOTf⁵⁰-vermittelte *syn*-Aldolreaktion zwischen dem Aldehyd **75** und dem Keton **76**. Der käufliche D-(-)- β -Hydroxyisobuttersäuremethylester (= (*R*)-Rocheester) **72** wurde mit TBDPSCI geschützt⁵⁴ und anschließend mit DIBAL-H zum Alkohol **73** reduziert. Die Hydroxylgruppe wurde mit Toluol-4-sulfonylchlorid in Pyridin tosyliert⁵⁵ und dadurch in eine gute Abgangsgruppe überführt. Der tosylierte geschützte

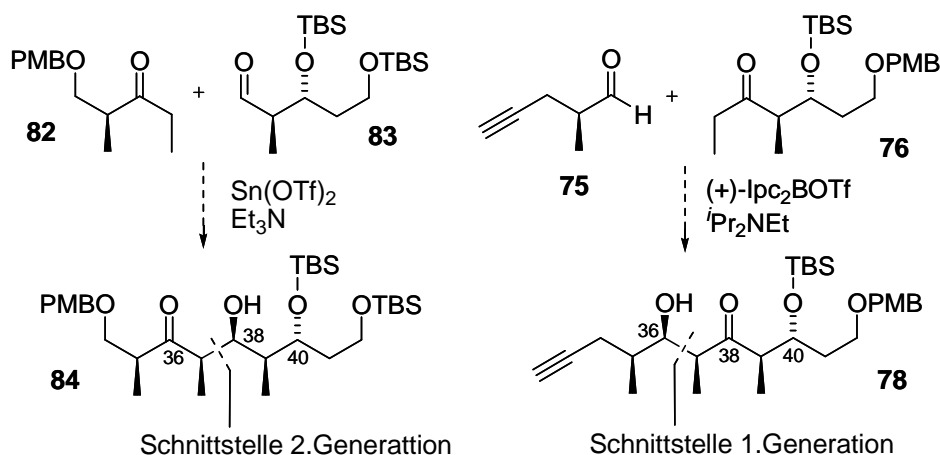
Alkohol wurde in einer nukleophilen Substitutionsreaktion mit Lithiumacetylid⁵⁶ in das TBDPS-geschützte Alkin **74** überführt. Das Alkin **74** war eine sehr flüchtige Verbindung, wodurch die Ausbeuten sehr gering waren. Die Entschützung und die anschließende Oxidation zum Aldehyd **75** konnten nicht erfolgreich in zufriedenstellenden Ausbeuten durchgeführt werden (5%, 2 Stufen). Die Ursache für die sehr geringen Ausbeuten könnte an der extremen Flüchtigkeit des Aldehyds **75** und des korrespondierenden Alkohols liegen. Die anschließende (+)-Ipc₂BOTf-vermittelte *syn*-Aldolreaktion funktionierte ebenfalls nicht, dies könnte an der mangelnden Verfügbarkeit des Aldehyds liegen, da die Reaktionsansätze in sehr kleinem Maßstab durchgeführt wurden und der Aldehyd in äquimolaren eingesetzt wurde. Die Syntheseroute der 1. Generation erlaubte deshalb nicht, ausreichende Mengen zu synthetisieren. Deshalb wurde entschieden, eine neue Syntheseroute zu entwickeln, mit der es möglich sein sollte, größere Mengen zu synthetisieren, und bei der das Problem von extrem flüchtigen Verbindungen umgangen werden sollte. Die Einführung der Dreifachbindung sollte ebenfalls auf einer späteren Stufe der Synthese erfolgen.

5.4.2 Syntheseroute der 2. Generation



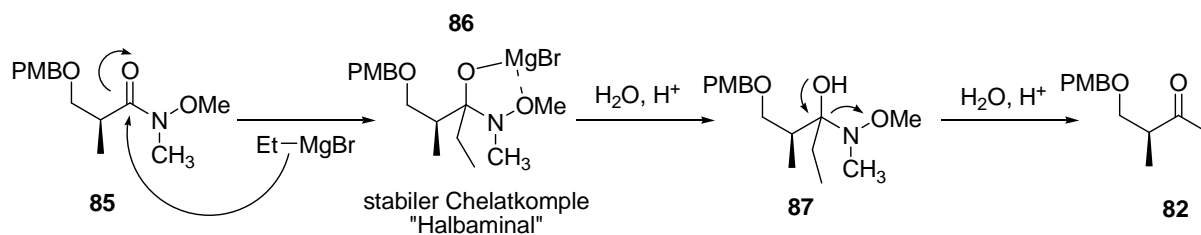
Schema 18: Syntheseroute der 2. Generation

Die Syntheseroute der 2. Generation ist in Schema 18 dargestellt. Sie unterscheidet sich hauptsächlich in der Verknüpfungsstelle der Aldolreaktion und dem „Vertauschen“ der Aldehyd- und Ketonkomponente. Während bei der Syntheseroute der 1. Generation (Schema 17) mit einer Bor-vermittelten *syn*-Aldolreaktion die Bindung zwischen C-36 und C-37 (**78**) aufgebaut werden sollte, sollte nun die Bindung zwischen C-37 und C-38 (**84**) mit einer Zinn-vermittelten *syn*-Aldolreaktion aufgebaut werden (Schema 19).



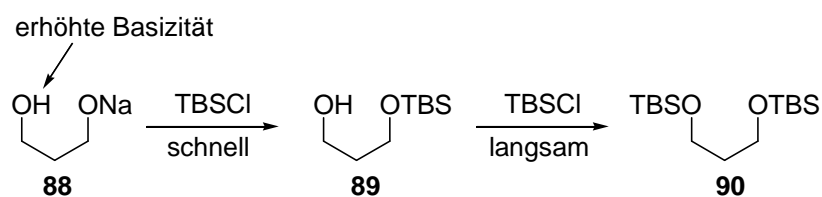
Schema 19: Schnittstellen der 1. und 2. Generation

Für die Darstellung des PMB-Ketons **82** diente als Ausgangssubstanz L-(+)- β -Hydroxyisobuttersäuremethylester (= (*S*)-Rochester) (**95**). Dieser wurde mit 4-Methoxybenzyl-trichloroacetimidat als PMB-Ether geschützt⁵⁷. Zur Lewis-Säure-Aktivierung des Trichloroacetimidats diente der Einsatz einer Protonensäure, wie *p*-Toluolsulfonsäure (*p*-TsOH). Auf diese Weise konnte bei Raumtemperatur eine gute Ausbeute vom PMB-Rochester **81** (74%) erzielt werden. Dieser wurde anschließend mit MeON(Me)H \times HCl und *i*-PrMgCl in das Weinreb-Amid⁵⁸ (**85**) überführt, da eine direkte Alkylierung des PMB-Rochesters (**81**) mit dem Grignard-Reagenz EtMgBr zu einer zweifachen Alkylierung führen würde. Die direkte Keton-Synthese aus Estern durch Reaktion mit Grignard-Reagenzen war nicht ausreichend selektiv. Das gewünschte Keton entstand dabei als Intermediat. Da aber eine gute Abgangsgruppe vorhanden war, wurde das Keton weiter zu Alkohol reduziert. Wie in Schema 20 dargestellt, konnte die doppelte Addition von Organylen an einem Weinreb-Amid (**85**) nicht ablaufen, da bei einem Weinreb-Amid eine schlechte Abgangsgruppe vorhanden war und deshalb nach der Addition des Grignard-Reagenzes sich ein stabiler Chelatkomplex (**86**) ausbildete, der erst bei der wässrigen Aufarbeitung zerfiel, dabei entstand das gewünschte PMB-Keton **82** aus dem Halbaminal⁵⁹.



Schema 20: Weinreb-Amid Methode⁵⁹

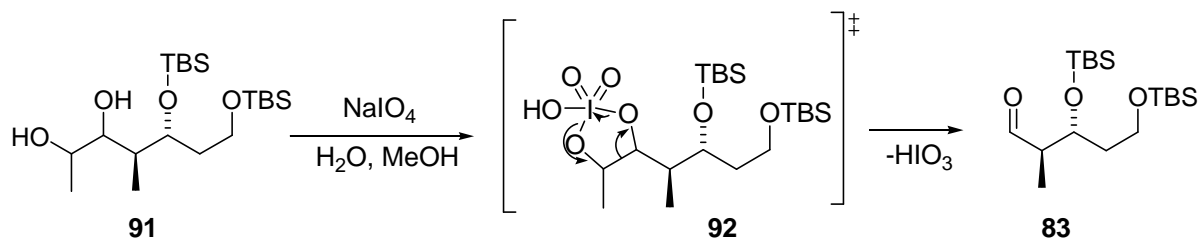
Der gewünschte Aldehyd **83** für die *syn*-Aldolreaktion wurde, ausgehend von 1,3 Propandiol (**77**), synthetisiert. Hierzu wurde 1,3 Propandiol (**77**) selektiv mono TBS-geschützt (Schema 21). Die selektive Schützung erfolgte, indem der Alkohol im ersten Schritt mit einer äquimolaren Menge Natriumhydrid unter Wasserstoffentwicklung deprotoniert wurde. Im zweiten Schritt wurde das entsendende Natrium-Alkoholat mit TBSCl selektiv geschützt. Die Selektivität beruhte darauf, dass das Alkoholat einen voluminösen Niederschlag bildete. Bei Zugabe des Silylierungsreagenzes war die gelöste Konzentration an Alkoholat (**88**) in der Lösung sehr gering. Diese geringe Menge des Alkoholats (**88**) in der Lösung wurde silyliert. Je mehr Salz im Lösungsmittel gelöst wurde, umso höher war auch die Silylierungsrate des gebildeten Alkoholats. Die Silylierungsrate des Alkoholats war höher als die Rate des Protonenaustauschs zwischen dem Alkoholat und dem silylierten Alkohol (**89**). Es wird vermutet, dass aufgrund der permanenten geringen Konzentration des gelösten Salzes die Basizität des zweiten Alkoholzentrums erhöht wurde. Die erhöhte Basizität, die Folge einer geringen Konzentration des gelösten Salzes war, und die erniedrigte Silylierungsrate des zweiten Zentrums führten zu einer selektiven Monosilylierung⁶⁰.



Schema 21: Selektive Schützung eines symmetrischen Diols⁶⁰

Der TBS-geschützte Alkohol **89** wurde mit Dess-Martin-Periodinan⁶¹ zum Aldehyd **79** oxidiert und anschließend in einer Bor-vermittelten *anti*-Aldolreaktion mit dem Benzoyl-ethylketon **21** gekuppelt. Danach wurde die Hydroxylgruppe des resultierenden Aldols mit TBSOTf und 2,6-Lutidin geschützt. Anschließend wurde der Benzoyl-Substituent vom TBS-Aldol **80** in einer LiBH₄-vermittelten reduktiven Abspaltung entfernt²³. Die Abspaltung brachte nicht das gewünschte Ergebnis, da eine Ausbeute von nur 63% einen

großen Verlust an wertvollem Material bedeutete. In der nächsten Stufe wurde das vicinale Diol **91** mit NaIO_4 ⁶² in wässriger methanolischer Lösung gespalten, um so den gewünschten Aldehyd (**83**) für die Zinn-vermittelte *syn*-Aldolreaktion zu erhalten.

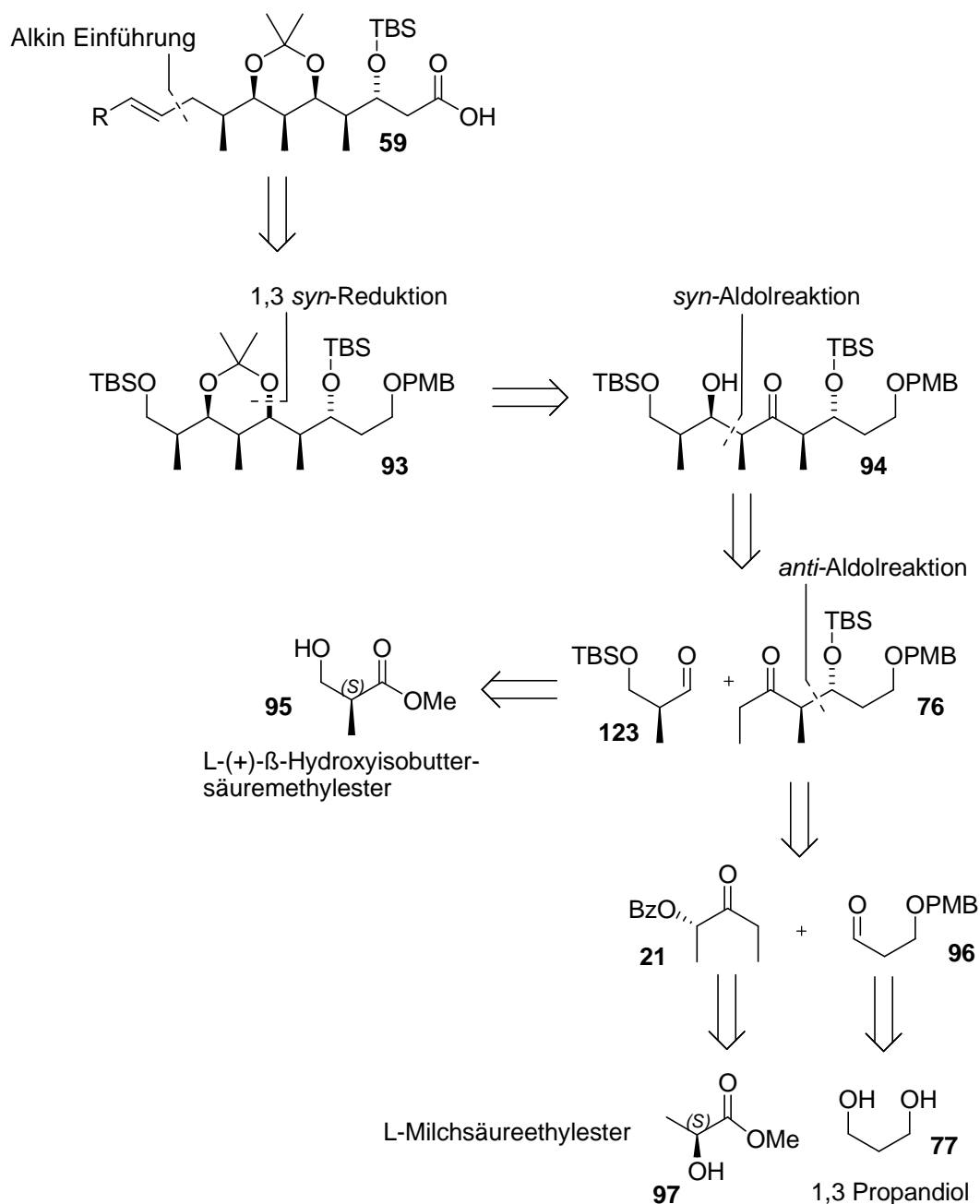


Schema 22: Diolsplaltung im wässrigen NaIO_4 System⁶²

Der Mechanismus (Schema 22) der Umsetzung verläuft über einen cyclischen Periodsäureester (**92**), der über einen aromatischen Sechs-Elektronen-Übergangszustand zerfällt. Die Triebkraft der Spaltung des cyclischen Periodsäureorthoesters (**92**) war die Reduktion von J^{VII} zu J^{V} . Die Ausbeute der Diolsplaltung war mit 51% sehr gering und führte ebenfalls zum Verlust an Material. Somit betrug die Ausbeute über zwei Stufen nur 32%. Die anschließende Zinn-vermittelte *syn*-Aldolreaktion zwischen dem Keton **82** und dem Aldehyd **83** brachte nicht das erwünschte Ergebnis. Es konnte das gewünschte Aldolprodukt nicht isoliert werden, obwohl das Keton **82** und der Aldehyd **83** auf dem DC nicht mehr zu sehen waren. Die Aldolreaktionen mit kommerziell erhältlichem $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ von Sigma oder Strem ergaben jeweils keine Produktbildung. Die schlechten Ausbeuten bei der Synthese des Aldehyds (**83**) (20%, 5 Stufen) und die im ersten Anlauf nicht funktionierende *syn*-Aldolreaktion veranlassten uns, abermals eine neue Syntheseroute für das Nordfragment (**59**) zu entwickeln. Diese ähnelte etwas der Route der 1. Generation. Die Schlüsselschritte sollten eine Bor-vermittelte *anti*-Aldolreaktion und eine Zinn-vermittelte *syn*-Aldolreaktion sein.

5.4.3 Syntheseroute der 3.Generation

Das Nordfragment von Etnangien ist ein klassisches Polypropionat mit sechs alternierenden Methyl- und Hydroxyl-tragenden Stereozentren. Es sollte hierbei eine modulare Strategie verfolgt werden. Das Nordfragment besitzt eine Säurefunktion, an die das Südfragment durch Veresterung geknüpft werden kann. Die sechs Stereozentren sollten möglichst durch substratkontrollierte Reaktionen aufgebaut werden, ohne Verwendung von chiralen Hilfsreagenzien. Wie in Schema 23 abgebildet ist, sollte, ausgehend von L-(+)- β -Hydroxyisobuttersäuremethylester (= (*S*)-Rochester) (**95**), L-Milchsäureethylester (**97**) und 1,3 Propandiol (**77**), dieses Fragment synthetisiert werden. Vier Stereozentren sollten durch substratkontrollierte Aldolreaktionen aufgebaut werden und ein weiteres Stereozentrum sollte durch eine substratkontrollierte Reduktion synthetisiert werden, während ein Stereozentrum in Form des L-(+)- β -Hydroxyisobuttersäuremethylesters (**95**) gekauft werden sollte. Im letzten Teil der Syntheseroute sollte je nach Kreuzkupplungsart der gewünschte Kupplungspartner leicht und effizient synthetisiert werden.

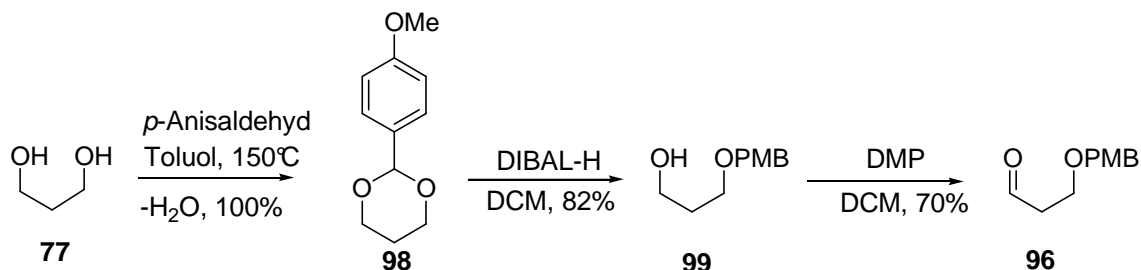


Schema 23: Retrosynthese des Nordfragments (3. Generation)

Zunächst wurde das 1-Benzoylpropanon²³ **21** und danach der PMB-Aldehyd **96** synthetisiert, um die beiden Verbindungen in einer Bor-vermittelten *anti*-Aldolreaktion zu koppeln.

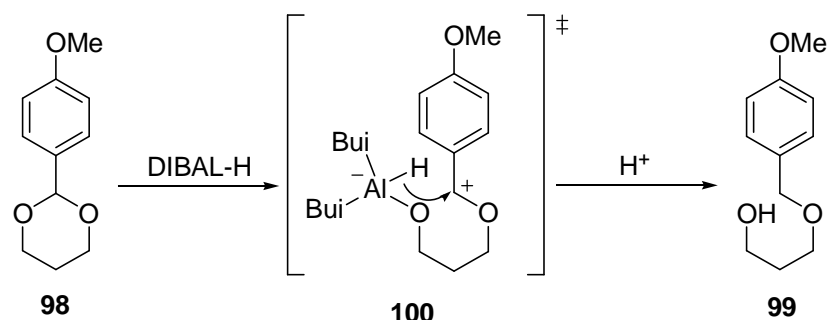
Synthese des PMB-Aldehyds (96)

Der gewünschte PMB-Aldehyd wurde in einer dreistufigen Synthesesequenz synthetisiert (Schema 24).



Schema 24: *Selektive Schützung des 1,3 Propandiols (77)*

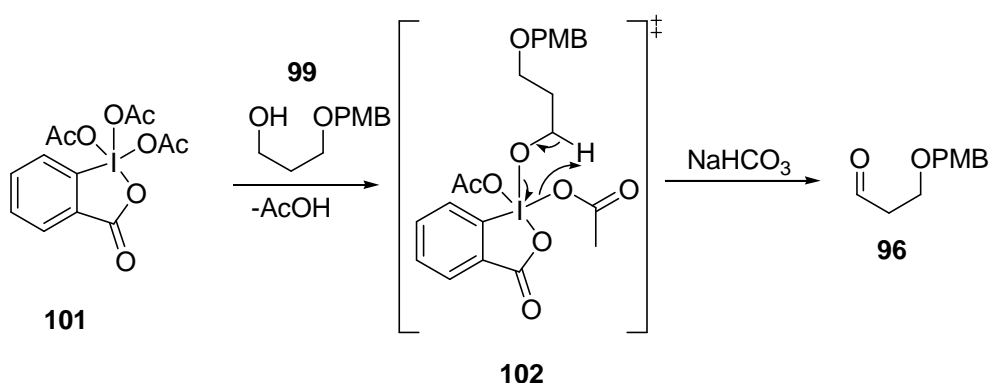
Da eine selektive mono PMB-Schützung eines symmetrischen Diols weder mit 4-Methoxybenzyl-trichloroacetimidat noch mit PMBCl ausreichend selektiv ablief, wurde 1,3 Propandiol (77) zuerst mit *p*-Anisaldehyd als PMP-Acetal (98) geschützt. Die Schützung lief quantitativ ab. Es handelte sich bei dieser Reaktion um eine klassische Gleichgewichtsreaktion. Solange das entstehende Wasser aus dem Gleichgewicht entfernt wurde, konnte die Rückreaktion nicht ablaufen. Das Wasser wurde als azeotropes Gemisch mit Toluol im Wasserabscheider entfernt. Der Vorteil des PMP-Acetals (98) war, dass es sich reaktiv selektiv zu einer Seite hin öffnen ließ. Bei terminalen Acetalen wird der primäre Alkohol selektiv freigesetzt, da das sperrige DIBAL-H an der sterisch weniger gehinderten Seite reduziert (Schema 25).



Schema 25: *Reduktive Acetalöffnung mit DIBAL-H*

Diese zweistufige Sequenz bot die Möglichkeit, den mono geschützten PMB-Alkohol 99 mit einer Gesamtausbeute von 82% (2 Stufen) zu synthetisieren. Der PMB-Alkohol 99 wurde entweder mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) (101) oder mit Pyridinium chlorochromate (PCC) zum PMB-Aldehyd 96 oxidiert. Die Oxidation mit PCC führte zu einer sehr geringen

Ausbeute von 46%. Bei der Oxidation mit DMP wurden erheblich höhere Ausbeuten erzielt und der gewünschte PMB-Aldehyd **96** mit 70% Ausbeute erhalten. Die DMP Oxidation von primären Alkoholen zu Aldehyden und von sekundären Alkoholen zu Ketonen ist sehr selektiv und mild. Während der DMP Oxidation wird eine Acetylgruppe des DMP's durch einen nukleophilen Angriff des Alkohols substituiert (Schema 26).

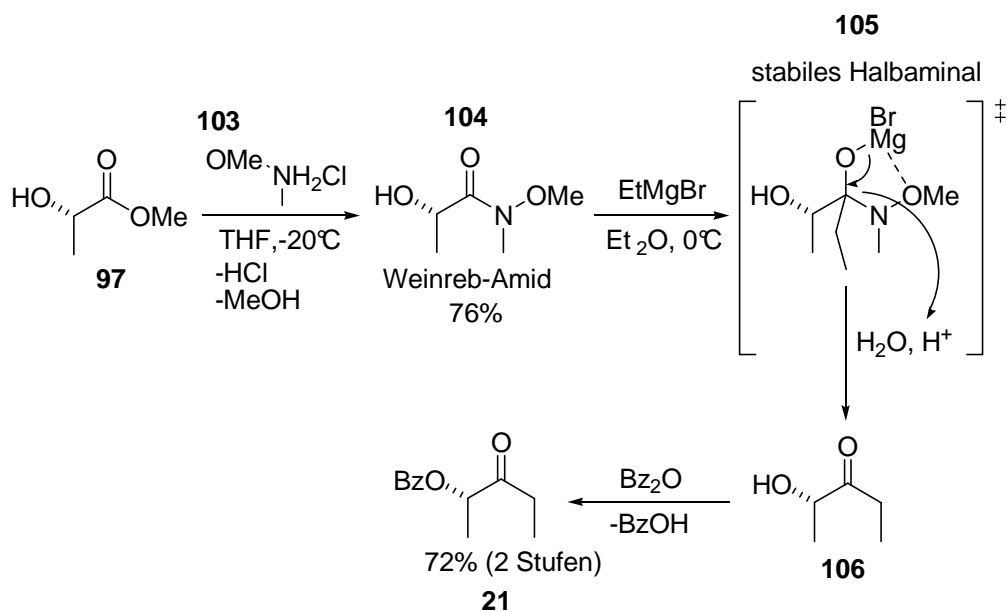


Schema 26: Mechanismus der DMP Oxidation⁵⁷

Die Dess-Martin-Oxidation wurde bei Raumtemperatur in Chloroform oder DCM mit nur 1.1 eq. des Periodinans durchgeführt. Nach einer basischen Hydrolyse des Iod(III)-Derivats ließ sich die Reaktion einfach und effizient aufarbeiten. Der gewünschte PMB-Aldehyd **96** wurde durch die gezeigte dreistufige Reaktionssequenz in einer Gesamtausbeute von 58% im Multigramm-Maßstab synthetisiert. Als Nächstes wurde das Benzoylethylketon **21** nach der bekannten Literaturvorschrift synthetisiert²³.

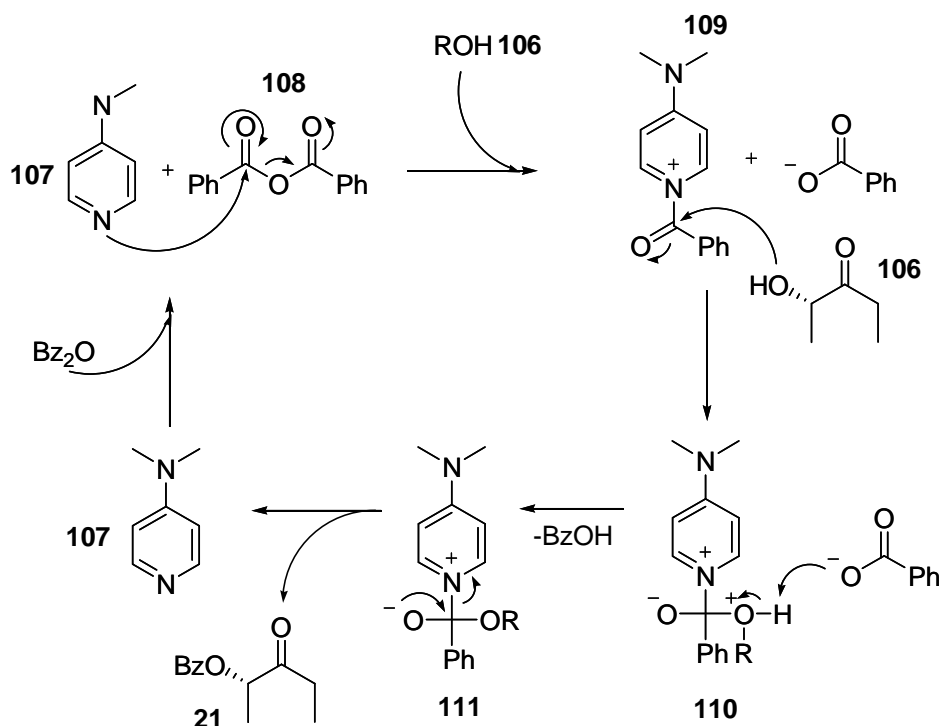
Synthese des Benzoylethylketons **21**

Das Benzoylethylketon (**21**) wurde aus dem kommerziell erhältlichen L-Milchsäureethylester (**97**) in einer dreistufigen Reaktionssequenz nach der Vorschrift von Paterson²³ synthetisiert (Schema 27). Da bekanntlich aus Estern zuerst das Weinreb-Amid hergestellt werden muss, bevor das entsprechende Keton synthetisiert werden kann, wurde im ersten Schritt der L-Milchsäureethylester (**97**) mit N,O-Dimethyl-hydroxylamid (**103**) und *i*-PrMgCl umgesetzt, um das entsprechende Weinreb-Amid zu synthetisieren. Das Weinreb-Amid **104** wurde im Multigramm-Maßstab (ca. 70 g) mit einer Ausbeute von 76% isoliert.



Schema 27: Synthese des Benzoylethylketons (**21**)

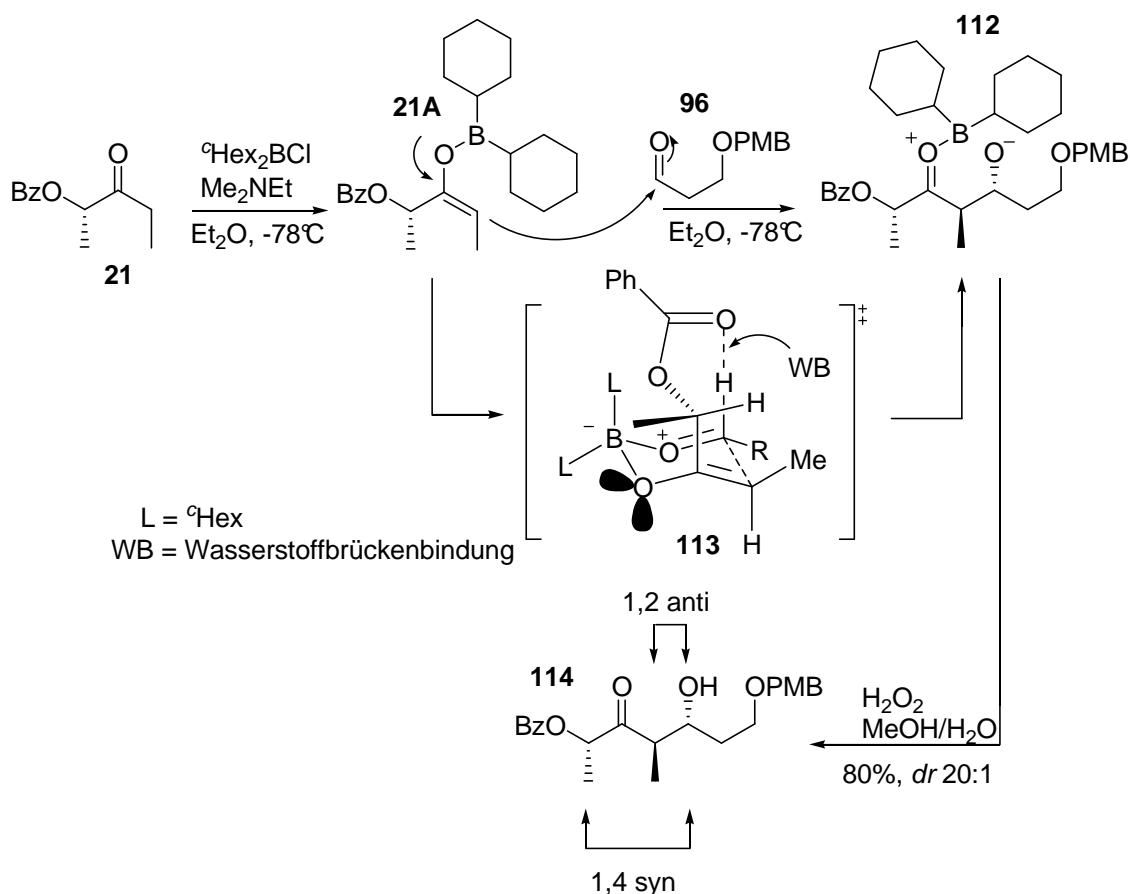
Im zweiten Schritt der Sequenz wurde das Weinreb-Amid **104** mit dem Grignard-Reagenz EtMgBr bei 0°C umgesetzt (Schema 27). Die anschließende saure Aufarbeitung ergab das (*S*)-2-Hydroxypentan-3-one **106**. Das (*S*)-2-Hydroxypentan-3-one (**106**) wurde ohne chromatographische Reinigung mit Benzoesäureanhydrid (**108**) und 10 mol% 4-(Dimethylamino)-pyridin (**107**) acyliert (Schema 28). Sekundäre und tertiäre Alkohole können in apolaren Lösungsmitteln mit Anhydriden als Acylierungsmittel in Gegenwart von katalytischen Mengen DMAP unter milden Acylierungsbedingungen acyliert werden. DMAP (**107**) oder auch Steglich-Katalysator (**107**) genannt, dient dabei als nukleophiler Katalysator, der zuerst die Carbonylgruppe des Benzoesäureanhydrids (**108**) angreift. Die aktivierte Carbonylfunktion wird vom (*S*)-2-Hydroxypentan-3-one (**106**) unter Bildung eines quartären Übergangszustands **110** nukleophil angegriffen. Das Zwitterion **111** zerfällt unter Ausbildung des Benzoylethylketons (**21**) und des regenerierten Katalysators.



Schema 28: DMAP-katalysierte Acylierung von Alkoholen

Anti-Aldolreaktion zum Aufbau der Kohlenstoff-Bindung zwischen C-39 und C-40

Die *c*-Hex₂BCl-vermittelte *anti*-Aldolreaktion ist eine weit verbreitete Methode²³, um selektive 1,2 *anti*-Aldolreaktionen durchzuführen. Wie schon erwähnt, kann bei der unten abgebildeten Aldolreaktion die absolute Stereochemie kontrolliert werden, ohne ein diastereomeres Gemisch zu erhalten. Es entstand selektiv das 1,4-*syn*-1,2-*anti*-Produkt **114** (Schema 29). Die diastereomere Reinheit betrug höher als 20:1. Die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Benzoyl-carbonyl-Sauerstoff und dem Aldehyd-Wasserstoff wird als Grund für die äußerst gute 1,4-*syn* Selektivität angesehen. Die Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert diesen Übergangszustand **113**, der somit gegenüber dem alternativen ÜZ **29** favorisiert ist. Das 1,4 *anti*-Isomer wird nicht gebildet, weil sich beim Übergangszustand **29** (Abbildung 5) die Wasserstoffbrückenbindung aufgrund der Geometrie des Übergangszustands **29** nicht ausbilden kann. Der Übergangszustand **29** erfährt somit keine Stabilisierung. Die 1,2-*syn* Selektivität ist eine Folge der Bildung des *E*-Enolats **21A**. *E*-Enolate ergeben generell 1,2-*anti*-Produkte. Bei Vorhandensein eines α -chiralen Aldehyds wird bevorzugt das Felkin-Ahn Produkt gebildet, wohingegen *Z*-Enolate 1,2-*syn*-Produkte ergeben und generell nach *anti*-Felkin-Ahn reagieren⁶³. Der große sperrige *c*-Hexylrest bei der *c*-Hex₂BCl-vermittelten Aldolreaktion sorgt für die Bildung des *E*-Enolats (**21A**).



Schema 29: 1,2-*anti*-1,4-*syn*-Aldolreaktion

Das gewünschte *anti*-Aldolprodukt **114** wurde nach oxidativer Aufarbeitung mit methanolischer Wasserstoffperoxid-Lösung gebildet.

Bestimmung der absoluten Konfiguration des *anti*-Aldols **114**

Eine Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Alkoholen ist die Überführung in zwei Diastereomere durch Reaktion mit zwei Enantiomeren eines chiralen Hilfsreagenzes. Die bekanntesten Derivate sind die Methoxy-trifluormethylphenylacetat-(MTPA)-Ester⁶⁴. Mosher fand einen Zusammenhang zwischen der Konfiguration und den chemischen Verschiebungen für diastereomere Mandelsäure- bzw. MTPA-Ester und entwickelte ein Modell zur Bestimmung der absoluten Konfiguration unbekannter Stereozentren⁶⁴. Die absolute Konfiguration des neuen Hydroxylzentrums des *anti*-Aldols **114** wurde mit der Mosher-Methode (Abbildung 23) bestimmt. Hierzu wurde das *anti*-Aldol **114** mit *S*-(-)-MTPA-Cl und *R*-(+)-MPTA-Cl (**115**) umgesetzt. Das *R*-(+)-MPTA-Cl (**115**) ergab nach der Reaktion den (*S*)- Mosherester und umgekehrt. Nach dem Modell von Mosher liegen das Carbinyl-Proton, die Ester-Gruppe und die Trifluormethylgruppe in Lösung in einer

Ebene (MTPA-Ebene). Der diamagnetische Effekt des Phenylrings wirkt auf die Protonen, die sich auf derselben Seite (H_X , H_Y , H_Z) im (*S*)-Mosherester befinden. Diese Protonen erfahren eine Hochfeld-Verschiebung. Bei Betrachtung des enantiomeren (*R*)-Mosheresters ist es umgekehrt, die Protonen H_A , H_B , H_C erfahren eine Hochfeld-Verschiebung⁶⁵.

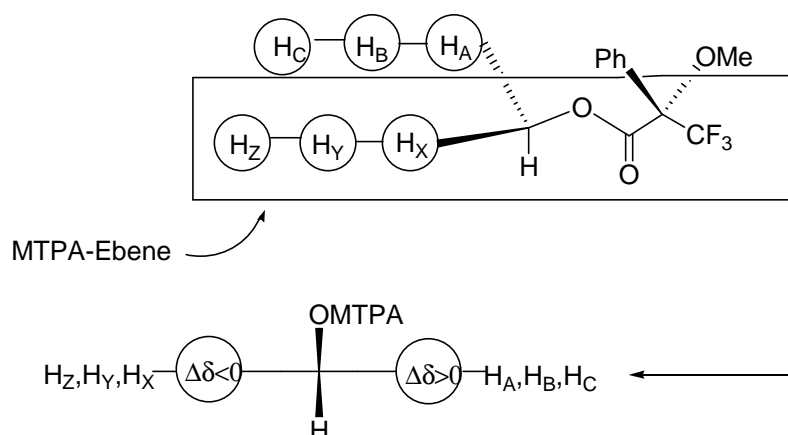
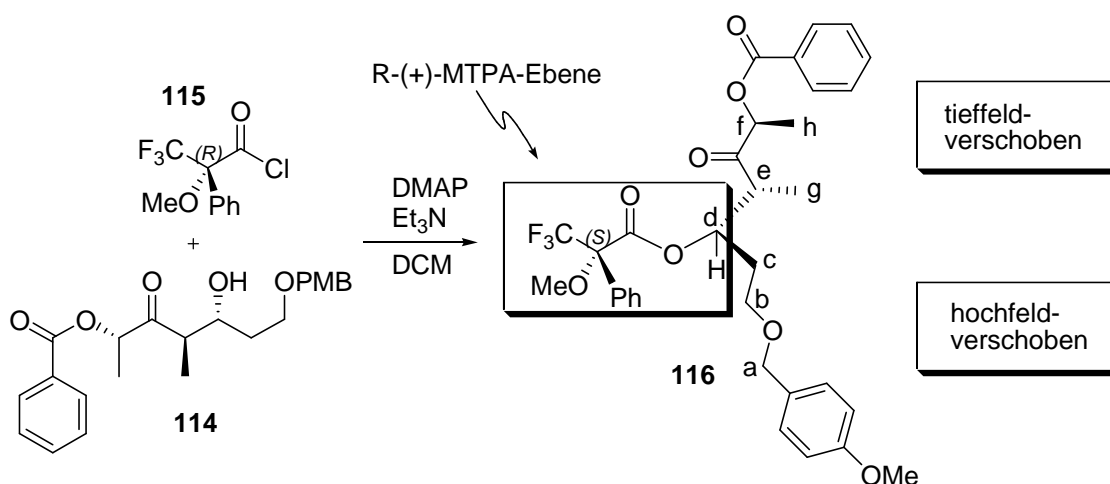


Abbildung 23: Mosher Methode⁶⁴

Die CF_3 -Gruppe der Carbonylfunktion und das α -Wasserstoffatom bilden die MTPA-Ebene. Die chemischen Verschiebungen des (*S*)-Mosheresters **116** und des (*R*)-Mosheresters werden ermittelt und nach dem Mosher Modell ($\Delta\delta = \delta_S - \delta_R$) die Differenzen der einzelnen chemischen Verschiebungen gebildet. Die Seite, die dem Phenylring zugewandt ist, wird von dessen Ringstromeffekt abgeschirmt und ist deshalb hochfeldverschoben. Die in Schema 30 abgebildete Konfiguration zeigt, dass die Wasserstoffatome a, b und c hochfeldverschoben und die Wasserstoffatome e, f, g und h tieffeldverschoben sein müssen beim (*S*)-Mosherester **116** vom *anti*-Aldol **114**.



Schema 30: Mosherester Analyse des *anti*-Aldols **114**

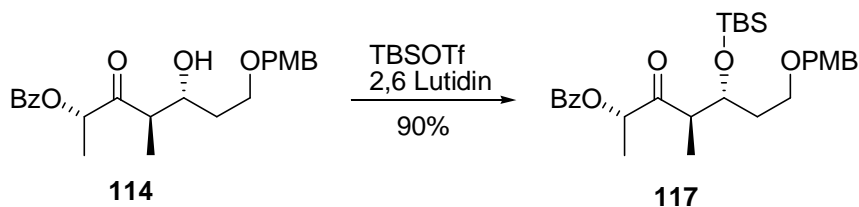
Tabelle 9: Mosherester Analyse des *anti*-Aldols **114**

H-Atom	δ (<i>S</i>) Mosher ester	δ (<i>R</i>) Mosher ester	$\Delta \delta = \delta_S - \delta_R$
a	4.36	4.36	0
b	3.37	3.46	-0.09
c ₁	1.91	1.93	-0.02
c ₂	2.05	2.07	-0.02
d	5.49	5.50	-0.01
e	3.25	3.22	0.03
f	5.32	5.27	0.05
g	1.24	1.16	0.08
h	1.33	1.29	0.04

In Tabelle 9 ist zu sehen, dass die Wasserstoffatome a, b, und c hochfeldverschoben und die Wasserstoffatome e, f, g und h tieffeldverschoben waren. Die Mosherester Analyse bestätigte die Vorhersage der *anti*-Aldolreaktion. Die neu entstandene Hydroxylgruppe war (*R*) konfiguriert.

Schätzung des *anti*-Aldols **114** mit TBSOTf und 2,6 Luthidin

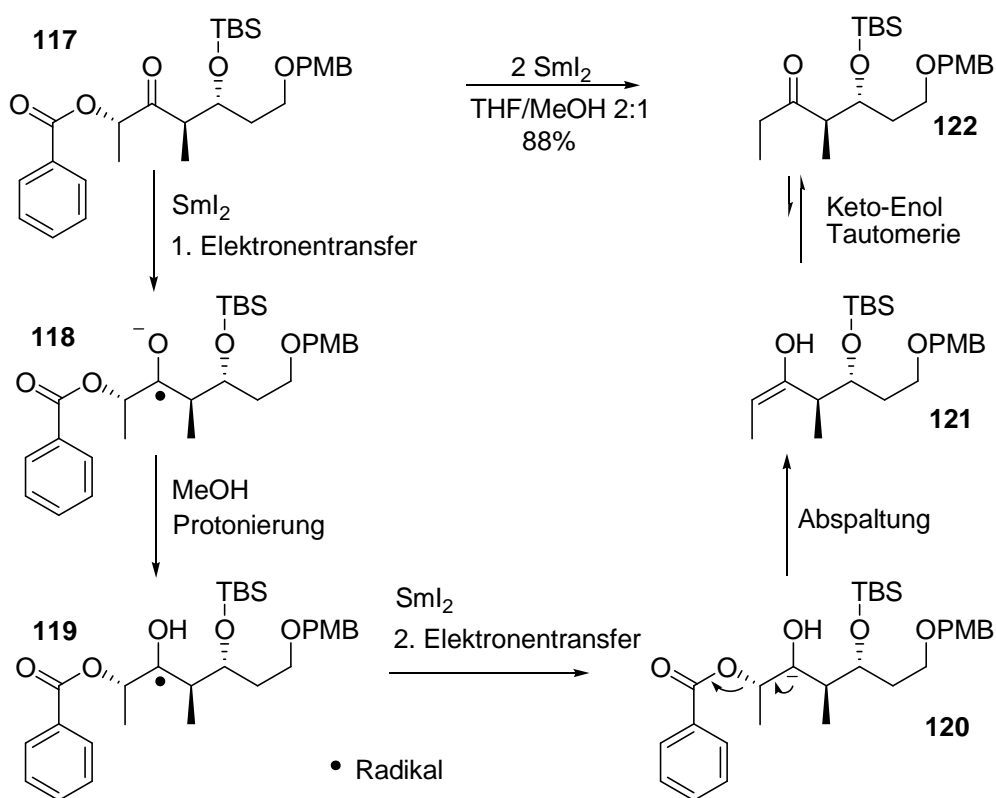
Die Hydroxylgruppe des *anti*-Aldols **114** wurde mit TBSOTf und 2,6 Lutidin geschützt (Schema 31). Die TBS-Schätzung mit TBSOTf eignet sich gut für Edukte, die leicht im Saurem oder Basischen isomerisieren oder eliminieren könnten.

**Schema 31:** TBS-Schätzung des *anti*-Aldols **114**

Dieses Reagenz ist im Vergleich zu TBSCl sehr reaktiv. Aufgrund der hohen Reaktivität und der daraus resultierenden kurzen Reaktionslaufzeiten erlaubte diese Methode TBS-Schätzungen in hohen Ausbeuten (90%) ohne Nebenreaktionen, wie zum Beispiel Retroaldolreaktionen oder Eliminierungen, die im Basischen ablaufen könnten.

Reduktive Abspaltung des Benzoyl-Substituenten mit SmI₂

Der Benzoyl-Substituent wurde mit Samarium(II)iodid in THF/MeOH 2:1 reaktiv abgespalten. Der Mechanismus der reductiven Abspaltung der Benzoyl-Substituenten durch Samarium(II)iodid⁶⁶ ist durch eine radikalische zweifache Ein-Elektronen Reduktion zu erklären (Schema 32). Im ersten Schritt wird ein Elektron auf die α -oxigenierte Carbonylgruppe übertragen (**118**), die anschließende Protonierung ergibt ein radikalisches Zentrum am Carbonyl-Atom (**119**). Durch die Übertragung eines zweiten Elektrons bildet sich ein Carbanion **120**, das durch Umlagerung zum Enol **121** den Benzoyl-Substituenten abspaltet. Durch die anschließende Keto-Enol-Tautomerie wird das gewünschte Keton **122** gebildet.

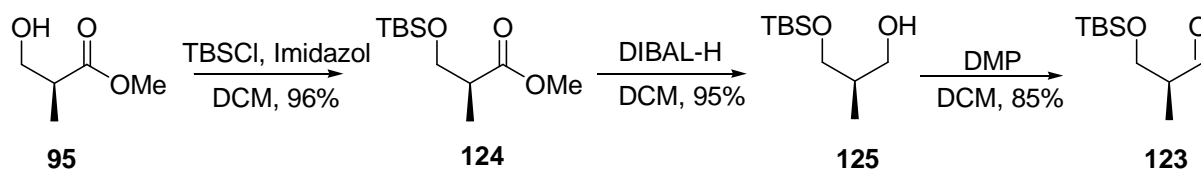


Schema 32: Radikalische SmI₂ Abspaltung⁵⁶

Die Abspaltung mit SmI₂ verlief sehr schnell, die blaue SmI₂ Lösung wurde solange in die Reaktionslösung zugetropft, bis sich ein leichter grüner Farbton bildete, der ca. 2 min beständig war. Es wurde immer frische SmI₂-Lösung in THF verwendet. Das Keton **122** wurde insgesamt in neun Stufen mit der längsten linearen Sequenz von sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 45% synthetisiert.

Synthese des TBS-Aldehyds **123** für die Zinn-vermittelte *syn*-Aldolreaktion

Die Synthese des Aldehyds **123** wurde in einer dreistufigen Sequenz mit einer Gesamtausbeute von 80% erreicht (Schema 33), ausgehend von L-(+)- β -Hydroxyisobuttersäuremethylester (**95**), der mit TBSCl und Imidazol TBS-geschützt wurde. Nach Literaturangaben kann eine Überreduktion des geschützten TBS-Rocheesters **124** durch DIBAL-H zum TBS-Alkohol **125** verhindert werden und dadurch die selektive Reduktion zum TBS-Aldehyd **123** erreicht werden. Hierzu musste die Reduktion bei tiefen Temperaturen (-78°C) durchgeführt werden. Der Literatur nach sollte es also möglich sein, direkt den TBS-Aldehyd **123** durch Reduktion aus dem TBS-Rocheester **124** zu synthetisieren. Diese selektive Reduktion sollte auf der Stufe des TBS-Aldehyds **124** stoppen, weil das tetraedrische Intermediat bei der Reduktion durch den Methoxy-Sauerstoff komplexiert wird. In eigenen Arbeiten wurde während der Durchführung jedoch im erhöhten Maß eine Überreduktion zum TBS-Alkohol **125** beobachtet. Die komplette Reduktion zum TBS-Alkohol **125** und die anschließende Oxidation erwiesen sich als praktischer und ergaben bessere Ausbeuten. Die chromatographische Aufreinigung des TBS-Alkohols **125** war ebenfalls sehr einfach, da der TBS-Alkohol **125** eine hohe Polarität besaß.

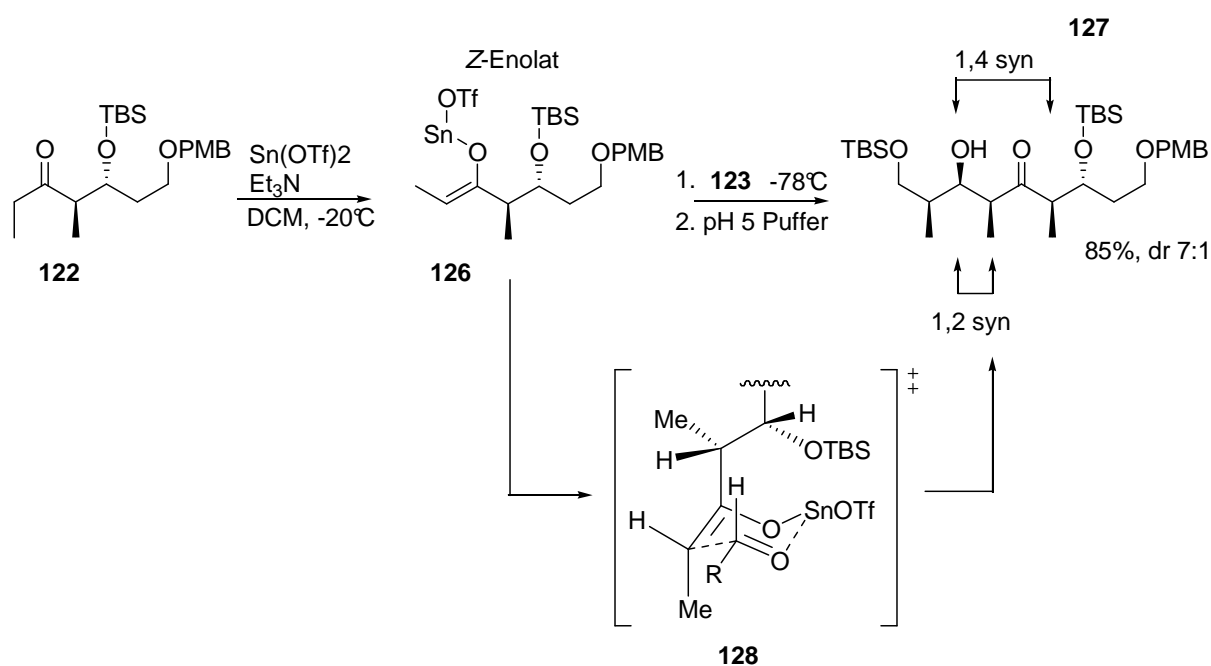


Schema 33: *Synthese des TBS-Roche-Aldehyds (123)*

Die anschließende Oxidation des TBS-Alkohols **125** mit Dess-Martin-Periodinan⁶⁷ zum korrespondierenden TBS-Aldehyd **123** erbrachte die besten Ausbeuten (85%), während die alternative PCC Oxidation zu einer wesentlich schlechteren Ausbeute führte. Der TBS-Aldehyd **123** erwies sich bei Lagerung bei -22°C über Tage als konfiguratv instabil. Um Epimerisierung zu vermeiden, wurde der TBS-Aldehyd **123** nach wässriger Aufarbeitung und Isolierung bei -70°C gelagert und anschließend möglichst zeitnah in Aldolkupplungen eingesetzt.

Die Zinn-vermittelte 1,2-*syn*-1,4-*syn*-Aldolreaktion

Die Zinn-vermittelten Aldolreaktionen verlaufen generell 1,2-*syn* selektiv⁶⁸. Im ersten Schritt der Reaktion wurde das *Z*-Enolat **126** bei -20°C innerhalb von 1 h gebildet (Schema 34). Der abgebildete Übergangszustand **128** ist gegenüber dem Übergangszustand, der das 1,2-*syn*-1,4-*anti*-Produkt ergeben würde, bevorzugt, da der Angriff des *Z*-Enolats von der π facialen Seite erfolgt. Der Aldehyd wird von der sterisch weniger gehinderten Seite angegriffen, es bildet sich somit bevorzugt das 1,2-*syn*-1,4-*syn*-Aldolprodukt. Die Diastereoselektivität der Zinn-vermittelten *syn*-Aldolreaktion war mit $dr = 1:7$ ausreichend, wohingegen die Ausbeute bei sehr guten 85 % lag. Die 1,4-*syn* Induktionen des Ketons übersteuert die *anti*-Felkin-Ahn Steuerung des Aldehyds. Es bildet sich hauptsächlich das Felkin-Ahn-Produkt **127**, da dieser Übergangszustand (**128**) stereochemisch bevorzugt ist.



Schema 34: Zinn-vermittelte 1,2-*syn*-1,4-*syn* selektive Aldolreaktion

Die Sn(OTf)_2 -vermittelte Aldolreaktion war sehr empfindlich. Es wurden 1,3 Äquivalente Sn(OTf)_2 und 1,6 äquivalente Triethylamin benötigt, um optimale Ausbeuten zu erhalten. Da das Zinntriflat extrem hygroskopisch ist, musste auf absoluten Feuchtigkeits-Ausschluss geachtet werden. Die Reaktion funktionierte am besten mit selbst hergestelltem Zinntriflat und bei der Verwendung von 3,0 äquivalenten Aldehyd. In der folgenden Tabelle 10 ist die Optimierung der Reaktionsbedingungen zusammengefasst.

Tabelle 10: Optimierung der Reaktionsbedingungen der Sn(OTf)₂-Aldolreaktion

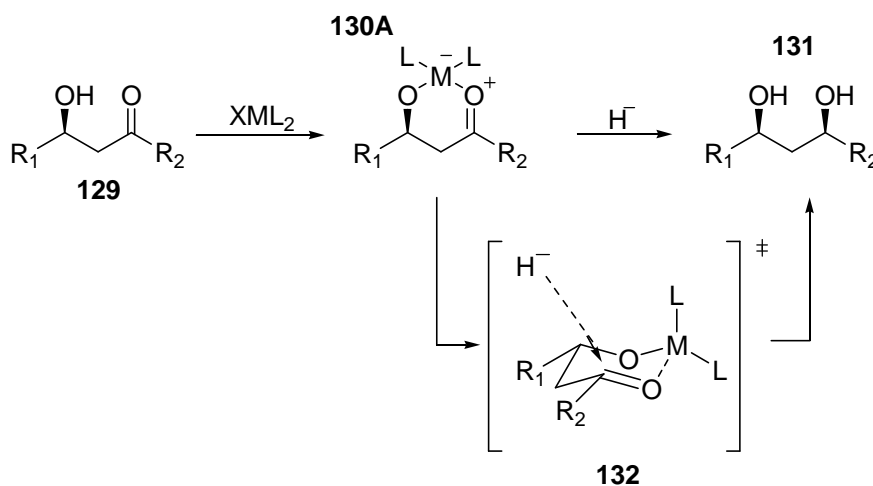
Sn(OTf) ₂ - Herkunft	Sn(OTf) ₂	Et ₃ N	Aldehyd	Ausbeute
Sigma Aldrich	1.3 eq	1.6 eq	1.5 eq	---
Sigma Aldrich	2.0 eq	2.4 eq	2.0 eq	---
Sigma Aldrich	3.5 eq	4.3 eq	3.0 eq	---
Strem	1.3 eq	1.6 eq	1.5 eq	30%
Strem	2.0 eq	2.4 eq	2.0 eq	37%
Strem (mit Et ₂ O gewaschen)	1.3 eq	1.6 eq	1.5 eq	38%
Aus eigener Herstellung	1.3 eq	1.6 eq	1.5 eq	60%
Aus eigener Herstellung	2.0 eq	2.4 eq	2.0 eq	73%
Aus eigener Herstellung	3.5 eq	4.3 eq	3.0 eq	86%
Aus eigener Herstellung	1.3 eq	1.6 eq	2.0 eq	72%
Aus eigener Herstellung	1.3 eq	1.6 eq	3.0 eq	85%

Aus der Tabelle 10 ist zu erkennen, dass bei der Verwendung von käuflichem Sn(OTf)₂ die Aldolreaktion nicht ausreichend gut funktionierte. Das Sn(OTf)₂ von Sigma Aldrich brachte überhaupt keine Ausbeute, bei der Verwendung des Sn(OTf)₂ von Strem funktionierte die Aldolreaktion, aber die Ausbeuten waren sehr gering. Hingegen erbrachte die Verwendung von Sn(OTf)₂ aus eigener Herstellung sehr gute Ausbeuten, wobei sich die Ausbeute mit einem leichten Überschuss an Aldehyd noch steigern ließ.

Reduktion des *syn*-Aldols **127** zum 1,3-*syn* Diol **136**

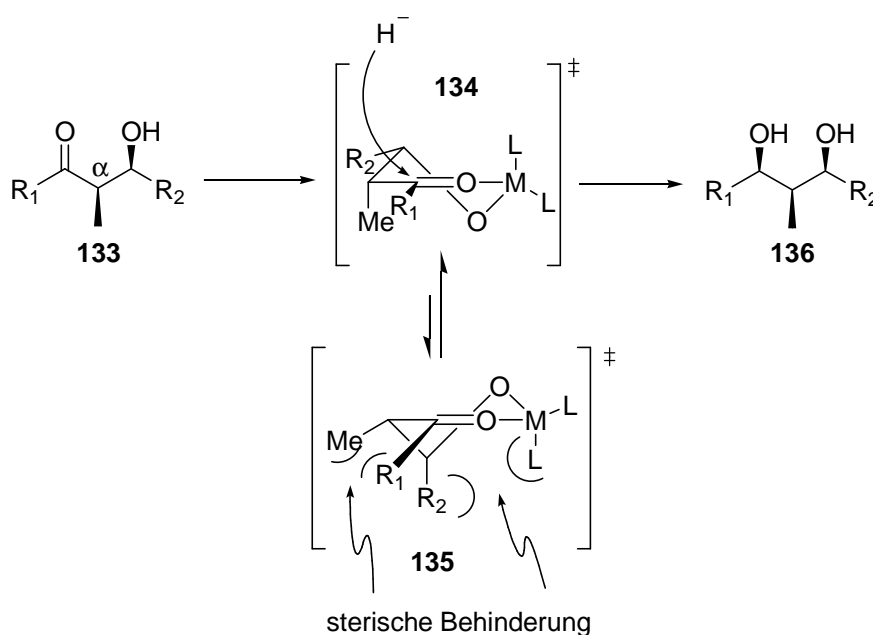
Die 1,3-*syn* Reduktion (Schema 35) von 1,3 Hydroxyketonen (**129**) gehört zu den sehr intensiv untersuchten Reaktionen in der organischen Chemie. In der Literatur gibt es viele Beispiele hierzu mit verschiedensten Reagenzien. Die am häufigsten verwendeten Reagenzien sind DIBAL-H⁶⁹, Zn(BH₄)₂⁷⁰, Et₂BOMe/NaBH₄⁷¹, oder Catecholboran⁷². Die stereoselektive Reduktion von 1,3 Hydroxyketonen zu 1,3-*syn* Diolen (**131**) verläuft chelatkontrolliert über einen sechsgliedrigen zyklischen Übergangszustand **132**. Im ersten Schritt der Reduktion wird das Edukt durch ein Metall komplexiert (**130A**). Im zweiten Schritt erfolgt die Reduktion durch ein externes Hydridion. Die Selektivität rührt dadurch, dass die beiden Seiten des sechsgliedrigen zyklischen Übergangszustands **132** diastereotop sind und somit unterschiedlich zugänglich für das Hydridion sind. Das Hydridion nähert sich der zu

reduzierenden Carbonylgruppe von der sterisch weniger gehinderten Seite im Bürgi-Dunitz-Winkel von 103° . In diesem sesselförmigen Übergangszustand **132** haben die beiden Reste R_1 und R_2 eine pseudoäquatoriale Ausrichtung.



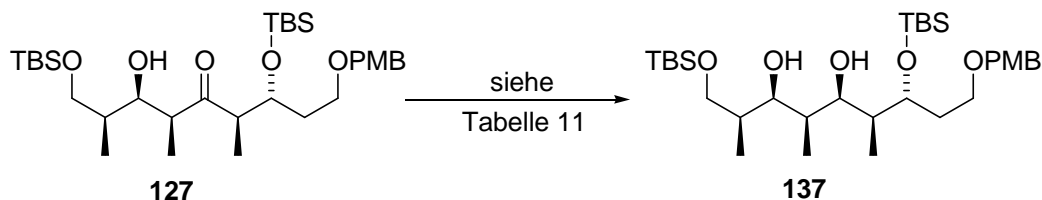
Schema 35: Mechanismus der chelatkontrollierten 1,3-syn-Reduktion⁵⁹.

Die Anwesenheit eines zusätzlichen α -Stereozentrums (**133**) beeinflusst die Stereoselektivität (Schema 36). Ein zu den Hydroxylgruppen *syn* stehendes α -Stereozentrum (**133**) verstärkt den *syn*-dirigierenden Effekt, da weitere sterische Hinderungen zwischen den ekliptisch stehenden Gruppen R und in diesem Fall der Methylgruppe auftreten können⁷³ (**135**).



Schema 36: Verstärkung der *syn*-Selektivität bei der Reduktion von β -Hydroxyketonen durch α , β -*syn*-ständige Substituenten

Die Reduktion des *syn*-Aldols **127** erwies sich als unerwartet schwierig und auch unselektiver bei Verwendung von DIBAL-H⁶⁹, Zn(BH₄)₂⁷⁰ und anderen gängigen Reduktionsreagenzien, die in der Literatur beschrieben sind (Schema 37).



Schema 37: *syn*-Reduktion zum 1,3-*syn* Diol **137**

In der Tabelle 11 ist zu sehen, dass die Reduktion mit Et₂BOMe mit einem äquivalent und drei äquivalenten NaBH₄ (Eintrag 1 und 2) zu keinem Erfolg führte. Die Et₂BOMe/LiBH₄ Reduktion brachte ebenfalls keinen großen Fortschritt (Eintrag 2), außer einer geringen Ausbeute von nur 24%. Erstaunlicherweise führte die Reduktion mit DIBAL-H zu einer 1,3-*anti*-Reduktion mit einem *syn/anti*-Verhältnis von 2:1 (Eintrag 4). Die Reduktionen mit Superhydrid (LiEt₃BH)⁷⁴ oder L-Selectride⁷⁵ ergaben nur Zersetzungen (Eintrag 5 und 6). Die Reduktion mit Catecholboran (Eintrag 7) brachte ebenfalls keinen Umsatz. Die Reduktion mit NaBH₄, ohne Komplexbildung, war ebenfalls wenig erfolgreich (Eintrag 8). Die Reduktion nur mit LiBH₄ führte zu einer Ausbeute von 35% (Eintrag 9). Bei der Bestimmung des *syn/anti* Verhältnisses stellte sich jedoch heraus, dass beide Isomere im gleichen Verhältnis entstanden waren.

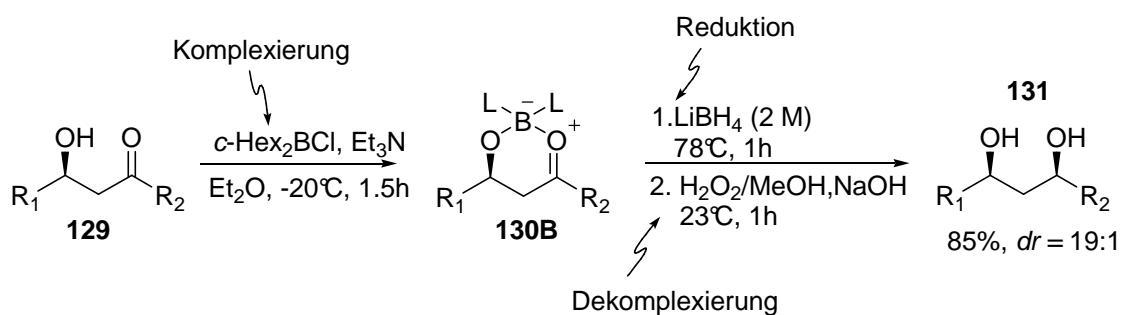
Tabelle 11: *Optimierung der Reduktionsbedingungen*

Eintrag	Komplexierung	Reduktionsmittel	Ausbeute	<i>syn/anti</i>
1	Et ₂ BOMe	NaBH ₄ (1 eq)	---	
2	Et ₂ BOMe	NaBH ₄ (3 eq)	---	
3	Et ₂ BOMe	LiBH ₄	24%	2:1
4	DIBAL-H	DIBAL-H	48%	1:4
5	LiEt ₃ BH	LiEt ₃ BH	Zersetzung	
6	L-Selectride	L-Selectride	Zersetzung	
7	Catecholboran	Catecholboran	---	
8	LiBH ₄	LiBH ₄	35%	1:1
9	NaBH ₄	NaBH ₄	---	

Eintrag	Komplexierung	Reduktionsmittel	Ausbeute	syn/anti
10	Zn(BH ₄) ₂	Zn(BH ₄) ₂ (1 Äq)	22%	20:1
11	Zn(BH ₄) ₂	Zn(BH ₄) ₂ (2. Äq)	39%	20:1
12	Zn(BH ₄) ₂	Zn(BH ₄) ₂ (10 Äq)	55%	20:1
13	Zn(BH ₄) ₂	Zn(BH ₄) ₂ (20 Äq)	57%	20:1
14	<i>c</i> -Hex ₂ BCl (1.5 eq)	LiBH ₄ (1 Äq)	50%	19:1
15	<i>c</i> -Hex ₂ BCl (1.5 eq)	LiBH ₄ (2 Äq)	58%	19:1
16	<i>c</i> -Hex ₂ BCl (1.5 eq)	LiBH ₄ (4 Äq)	80%	19:1
17	<i>c</i> -Hex ₂ BCl (1.5 eq)	LiBH ₄ (5 Äq)	85%	19:1

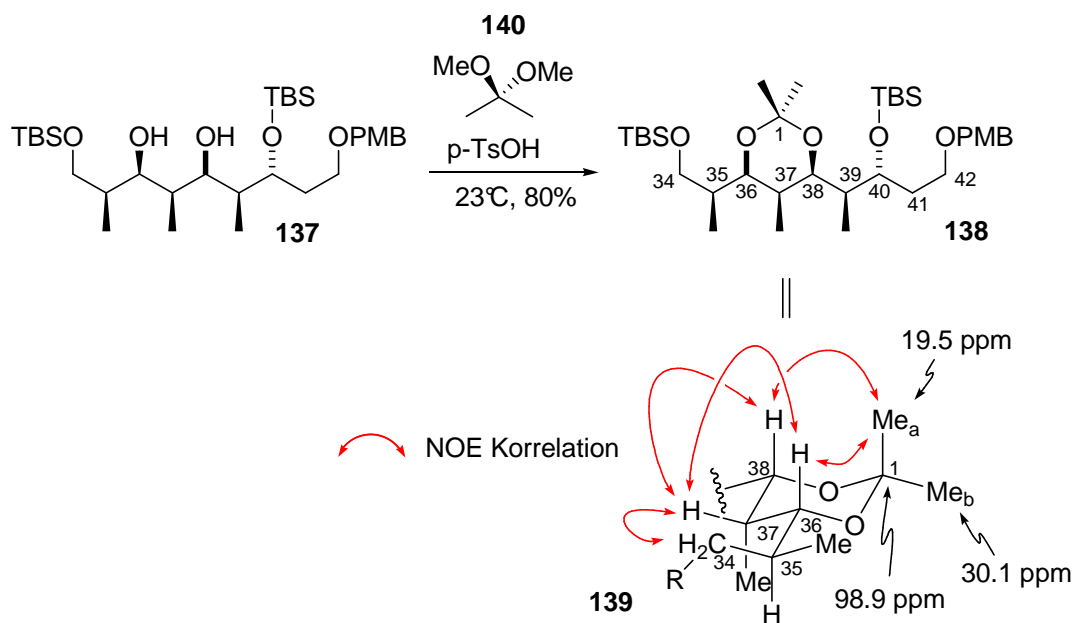
Die Reduktion mit frisch hergestelltem Zn(BH₄)₂⁷⁶ führte bei Verwendung von 20 äquivalenten Zn(BH₄)₂ zu einer Ausbeute von 57%. Diese Reaktion konnte aber nicht ausreichend reproduziert werden und insbesondere auch nicht skaliert werden. Die Ausbeuten lagen je nach Reaktionsansatz zwischen 40% - 80% mit einer variierenden Selektivität von *dr* = 20:1 bis sogar *dr* = 3:1 (Eintrag 10-13). Die Selektivität und die Ausbeuten wurden mit dem zunehmenden Alter der hergestellten Zn(BH₄)₂ Lösung schlechter. Bei kleinen Ansätzen waren die Ausbeuten und die Selektivitäten gut, bei größeren Ansätzen hingegen schlechter.

Die Komplexierung mit *c*-Hex₂BCl und die Reduktion mit 2 M LiBH₄ Lösung in THF brachten letztendlich den erhofften Erfolg⁷⁷ (Eintrag 15-17). Diese Reduktion erwies sich als gut reproduzierbar und die Ausbeuten waren unabhängig von der Ansatzgröße. Wie in Schema 38 gezeigt, wurde im ersten Schritt der Reduktion das Keton bei -20 °C 1.5 h lang mit *c*-Hex₂BCl in Gegenwart von Et₃N komplexiert. Im zweiten Schritt der Reaktion wurde eine frisch hergestellte 2 M LiBH₄ Lösung in THF bei -78°C langsam zugetropft und 1 h bei dieser Temperatur weiter gerührt. Nach 1 h wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt in einem Gemisch aus 30% H₂O₂/MeOH/10% NaOH (1.5/3.3/1.0) für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Bei diesen Bedingungen wurde der stabile Bor-Komplex gespalten und das *syn*-Diol **137** freigesetzt. Diese dreistufige Reduktionssequenz (Komplexierung, Reduktion, oxidative Dekomplexierung) ergab Ausbeuten von 85% mit einer Selektivität von *dr* = 19:1.



Schema 38: *c*-Hex₂BCl vermittelte selektive *syn*-Reduktion Acetonid-Schätzung des Diols **137**⁷⁷

Das *syn*-Diol **137** wurde mit 2,2-Dimethoxypropan (**140**) und *p*-Toluolsulfonsäure als Acetonid (**138**) geschützt⁴⁴. Diese Schätzung wurde bei Raumtemperatur innerhalb von 30 min durchgeführt (Schema 39). Die Schätzung mit 2-Methoxyprop-1-en ergab nur mäßige Ausbeuten von ca. 60%. Die spektroskopische Untersuchung des Acetonids zeigte, dass das synthetisierte *syn*-Diol **137** die gewünschte absolute Konfiguration besaß.



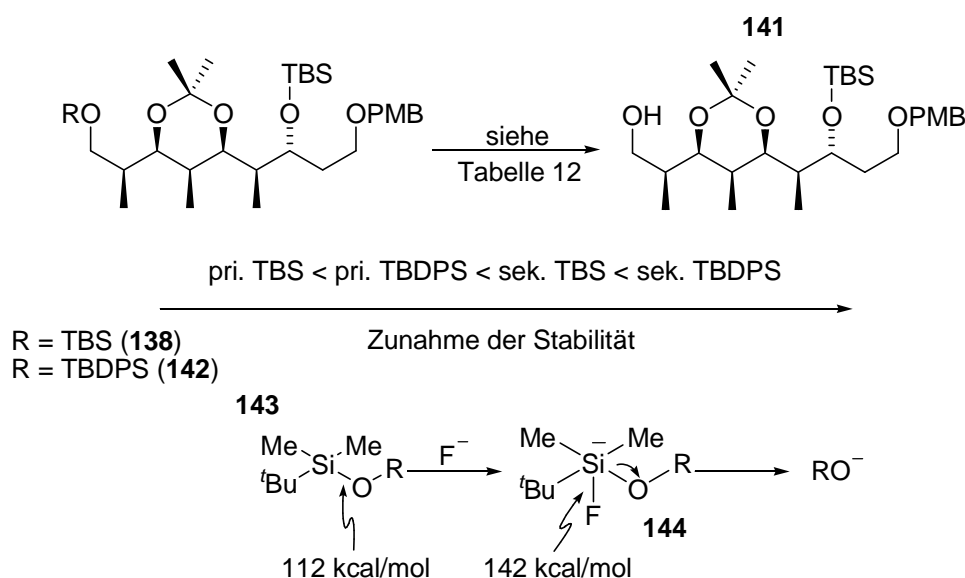
Schema 39: Die Acetonid-Schutzgruppe (Bestimmung der absoluten Konfiguration)⁴⁴

Da die Stereozentren bei C-35, C-39 und C-40 absolut bekannt waren, wurden die Stereozentren bei C-36, C-37 und C-38 durch die NOESY Korrelation ermittelt (**139**). Die Acetonid-Kohlenstoffatome zeigten im ¹³C-Spektrum die typische chemische Verschiebung für ein 1,3-*syn* konfiguriertes Diol. Das quartäre C-Atom war bei 98.9 ppm und die beiden Methylgruppen (Me_a und Me_b) lagen bei 19.5 ppm und 30.1 ppm. Zahlreiche NOESY Korrelationen bestätigten die Struktur; unter anderem war ein NOE von Me_a-1 zu H-36 und

zu H-38 und von H-37 zu H-36, zu H-38 und zu CH₂-34 zu sehen. Die Kopplung von H-35 zu H-36 war mit 4.1 Hz relativ klein und bestätigte die antiperiplanare Stellung der beiden Wasserstoffatome zueinander. Das gebildete Acetonid **138** diente zum einen als Diol-Schutzgruppe, zum anderen zur Strukturaufklärung. Die 5 Stereozentren von C-35 bis C-39 besaßen eine *all-syn* Konfiguration und das Stereozentrum an C-40 war in *anti*-Stellung zu diesen 5 Zentren.

Studien zur selektiven primären TBS- TBDPS-Entschützung

Die selektive Entschützung des primären Alkohols ist möglich, da primäre Silylschutzgruppen schwächer sind als sekundäre Silylschutzgruppen⁷⁸. Die Entschützung kann entweder unter sauren Bedingungen oder mit Fluorid-Reagenzien erreicht werden. Im schwach Sauren kann eine TBS-Gruppe in Gegenwart der TBDPS-Gruppe abgespalten werden, da TBDPS-Gruppen säurebeständiger sind. TBS-Gruppen sind gegen Hydrolyse und milde Basen unempfindlich. Die Abspaltung mit Fluorid-Reagenzien, wie HF oder TBAF, ist eine andere Möglichkeit; sie beruht auf der größeren Affinität des Fluors zum Silizium als zum Sauerstoff (Bindungsenthalpie: F-Si = 142 kcal/mol (**144**) und F-O = 112 kcal/mol (**143**))⁷⁷. Die selektive Abspaltung einer sekundären TBS-Gruppe in Gegenwart einer sekundären TBDPS-Gruppe mit Fluorid-Reagenzien ist möglich, da für die Abspaltung einer sekundären TBDPS-Gruppe mehr Zeit benötigt wird. Die Abspaltung einer primären TBDPS-Gruppe in Gegenwart einer sekundären TBS-Gruppe ist ebenfalls möglich, da eine primäre Schutzgruppe sterisch weniger gehindert ist. Je nach Substrat verläuft diese Entschützung mehr oder weniger selektiv.



Schema 40: Studien zur selektiven Entschützung von **138** und **142**

In zahlreichen Versuchen konnte die selektive Entschützung der primären Schutzgruppe optimiert werden (Schema 40). In der Tabelle 12 sind die wesentlichen Ergebnisse zur Entfernung der primären Schutzgruppe zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 12: Studien zur selektiven Entschützung

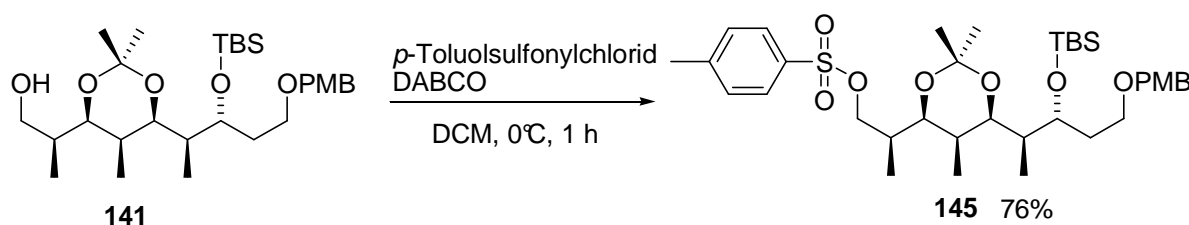
Eintrag	Schutzgruppe	Reagenz	Zeit	Temperatur	Ausbeute	mono/di
1	TBDPS	HF	3 h	-10°C	---	k. Ent. ^c
2	TBDPS	TBAF	24 h	-10°C	43%	4:1 ^b
3	TBDPS	TBAF	24 h	0°C	52%	4:1 ^b
4	TBS	CSA	3 h	0°C	---	k. Ent. ^c
5	TBS	TBAF	3 h	-10°C	45%	15:1 ^b
6	TBS	TBAF	3 h	0°C	60%	15:1 ^b
7	TBS	TBAF	6 h	0°C	81%/95% ^a	15:1 ^b

a = BORSM, b = LCMS Analyse des Rohprodukts, c = komplette Entschützung bis auf PMB

Aus der Tabelle 12 wird ersichtlich, dass die TBAF-vermittelte Entschützung der primären TBDPS-Gruppe in Gegenwart der sekundären TBS-Gruppe nicht ausreichend selektiv war und keine guten Ausbeuten lieferte (Eintrag 2 und 3). Nach einer Reaktionslaufzeit von 24 h bei 0 °C wurde ein Umsatz von 52% ermittelt, mit einem 4:1 Verhältnis von Mono- zu Di-Entschützung. Die TBAF-vermittelte Entschützung der primären TBS-Gruppe in Gegenwart der sekundären TBS-Gruppe brachte hingegen sehr gute Ausbeuten und Selektivitäten (Eintrag 5 und 6). Die Entschützung bei 0 °C innerhalb von 6 h ergab 81% Ausbeute mit einem 15:1 Verhältnis von Mono- zu Di- Entschützung. (Eintrag 7). Da der Umsatz nicht vollständig war, wurde Ausgangsmaterial isoliert, das im nächsten Entschützung-Zyklus eingesetzt wurde. Die Entschützung mit HF oder Camphersulfonsäure führte zu kompletter Abspaltung aller Schutzgruppen, bis auf die PMB-Schutzgruppe (Eintrag 1 und 4). Diese Tatsache könnte bei der globalen Entschützung am Ende der Totalsynthese von Bedeutung sein.

Studien zur Tosylierung der primären Hydroxyfunktion

Da die primäre Hydroxyfunktion des Alkohols **141** in eine Dreifachbindung überführt werden sollte, musste dieser zuerst in eine gute Abgangsgruppe umgewandelt werden. Als gute Abgangsgruppen eignen sich Schwefelderivate (schwache Basen) des Typs ROSO_3^- und RSO_3^- , wie das Tosylat-Ion, da ihre konjugierten Säuren stark sind. Das Hydroxidion ist eine schlechte Abgangsgruppe im Gegensatz zu dem Tosylat-Ion. Die im Handel erhältlichen Chloride der Schwefelderivate werden oft zur Tosylierung verwendet². Das entstehende HCl kann durch eine Base, wie Pyridin⁷⁹ oder 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan⁸⁰, abgefangen werden. Es ist keine zusätzliche Protonierung der Abgangsgruppe erforderlich, die Tosylierung verläuft nach einem $\text{S}_\text{N}2$ -Mechanismus.



Schema 41: Tosylierung von **141** mit DABCO

Die Tosylierung mit Pyridin als Lösungsmittel war nicht sehr erfolgreich, so wurde lediglich eine Ausbeute von 59% erreicht. Ebenfalls gestaltete sich die Abtrennung von Pyridin während der Aufarbeitung als sehr schwierig. Das Pyridin wurde mehrmals mit saurem Milieu (3 - 4 M HCl) ausgeschüttelt, dies führte aber zur teilweisen Abspaltung der Acetonid-Schutzgruppe. Die Abtrennung des Pyridins während der chromatographischen Reinigung war ebenfalls nicht möglich, da die R_f -Werte annähernd identisch waren. Die Tosylierung mit DABCO hingegen erbrachte sehr gute Ausbeuten (Schema 41) und die Abtrennung von DABCO⁸⁰ war wesentlich einfacher. DABCO wurde durch Waschen mit wenig 2 N HCl, NaHCO_3 Lösung und anschließend mit Wasser abgetrennt. Die Reaktion wurde bei 0 °C durchgeführt und erbrachte 76% des gewünschten Tosylats **145**.

Studien zur Einführung der Dreifachbindung

Zur Synthese des benötigten Alkins **147** wurden verschiedene Acetylierungsmittel verwendet. Zum einen wurden im Handel erhältliches Li-Acetylid, selbst hergestelltes Li-Acetylid und eine 18 % Suspension von Na-Acetylid **146** in Toluol als eingesetzt.

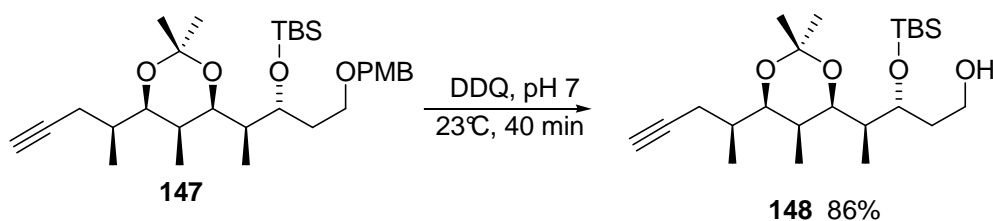


Schema 42: *Synthese des Alkins 147*

Die Einführung der Dreifachbindung mit Li-Acetylid⁵⁶, unabhängig davon, ob selbst hergestelltes oder gekauftes verwendet wurde, ergab die gewünschte Zielverbindung nur in geringen Ausbeuten. Die Verwendung von Na-Acetylid (**146**) als 18 %ige Suspension in Toluol brachte gute reproduzierbare Ausbeuten (Schema 42). Die Ausbeute war unabhängig von der Ansatzgröße der Reaktion. Die Einführung der Dreifachbindung konnte entweder auf dieser Synthesestufe oder nach der Oxidation des PMB-geschützten Alkohols zur Carbonsäure durchgeführt werden. Da aber das Acetylidanion eventuell die Carbonsäure angreifen könnte, wurde entschieden, die Dreifachbindung vor der Oxidation zur Carbonsäure einzuführen.

PMB-Entschützung mit 2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (DDQ)

Die *p*-Methoxybenzyl Schutzgruppe ist eine der wenigen Schutzgruppen, die oxidativ entfernt werden können. Diese Schutzgruppen, wie PMB- oder DMB- Ether, gehören heutzutage zu dem Standard-Repertoire der organischen Schutzgruppenchemie, da sie sich sehr selektiv durch Elektronentransfer auf DDQ^{81,83} (**149A**) oder Cerammoniumnitrat⁸² abspalten lassen. Die Entschützung des Alkins **147** mit DDQ (**149A**) bei Raumtemperatur innerhalb von 40 min ergab, mit sehr guten Ausbeuten 86%, den gewünschten Alkin-Alkohol **148** (Schema 43).

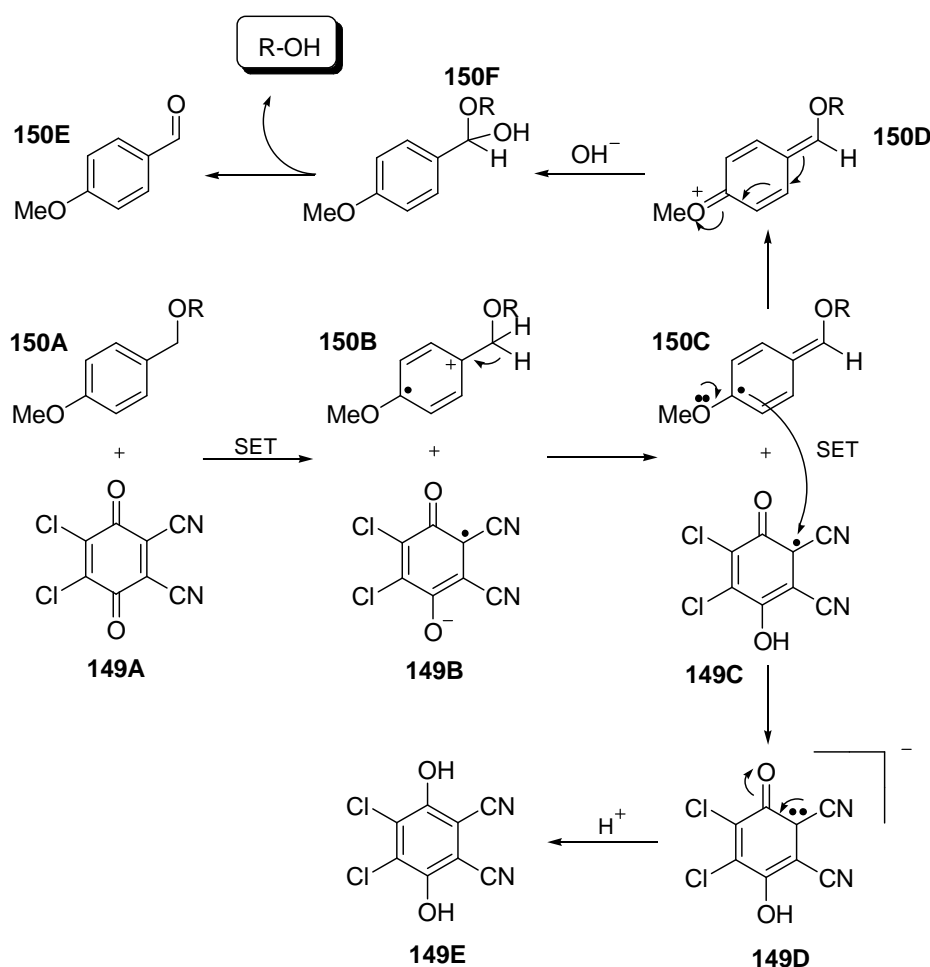


Schema 43: *Oxidative DDQ Entschützung*

Bei dieser Entschützung-Methode wird als Intermediat ein Oxoniumion (**150D**) generiert, das durch Wasser abgefangen wird. Die korrespondierenden Acetale lassen sich ebenfalls unter

denselben Bedingungen abspalten⁸¹. In einigen Fällen kann anstelle von DDQ das Cerammoniumnitrat als alternatives und stärkeres Oxidationsmittel verwendet werden⁸².

Im ersten Schritt der Entschützung wird ein Elektron (single elektron transfer, SET) von der PMB-Gruppe auf das DDQ übertragen (Schema 44). Es folgt die Abspaltung eines Protons (**150B**) und ein zweiter SET von der PMB-Schutzgruppe auf das DDQ (**150C**). Das gebildete Oxoniumion **150D** wird vom Wasser abgefangen und durch anschließende Umlagerung wird der Alkohol freigesetzt und *p*-Methoxybenzylaldehyd (**150E**) gebildet. Das *p*-Chinon-System des DDQ (**149A**) wird durch die Aufnahme von 2 e⁻ und 2 Protonen in das *p*-Hydrochinon-System (**149E**) reduziert.

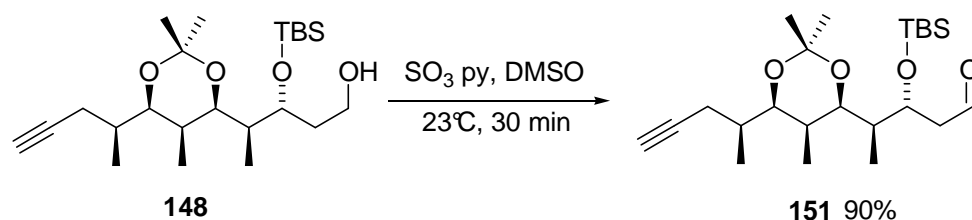


Schema 44: Mechanismus der oxidativen PMB-Entschützung mit DDQ⁸³

Oxidation des primären Alkohols von **148** zur Carbonsäure

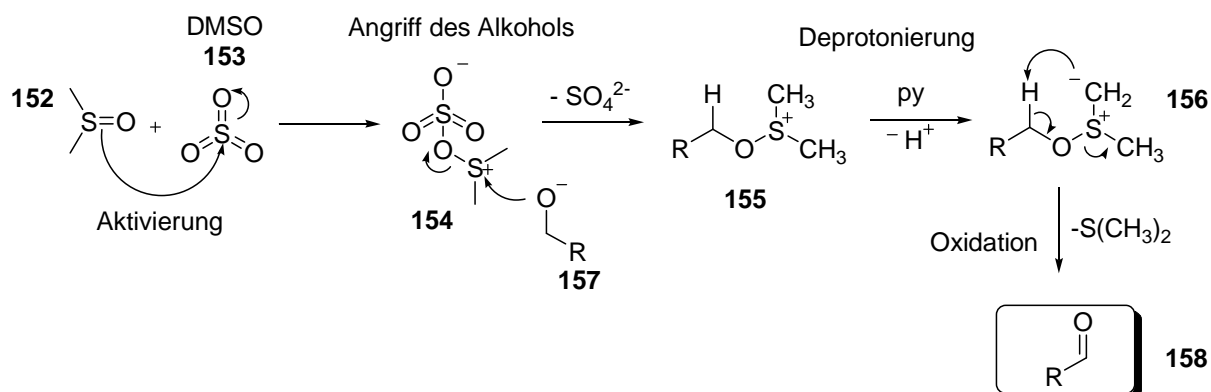
Zur Darstellung der gewünschten Carbonsäure **159** wurde zunächst der Alkin-Alkohol **148** zum Alkin-Aldehyd **151** oxidiert. Hierzu eigneten sich die Dess-Martin-, die TPAP/NMO- oder die Parikh-Doering-Oxidationen. Die Oxidation mit TPAP/NMO⁸⁴ führte zur Zersetzung

des Alkin-Alkohols **148**, die DMP-Oxidation funktionierte, aber die Ausbeute war nicht ausreichend und nicht reproduzierbar. Die besten Ausbeuten (72%) wurden bei kleinen Ansätzen erreicht. Bei größeren Ansätzen war die Ausbeute mit 50% - 60% wesentlich geringer. Bei der Verwendung des Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplexes (Parikh-Doering-Oxidation)⁸⁵ in DMSO als Oxidationsmedium wurden Ausbeuten von 90% erreicht (Schema 45).



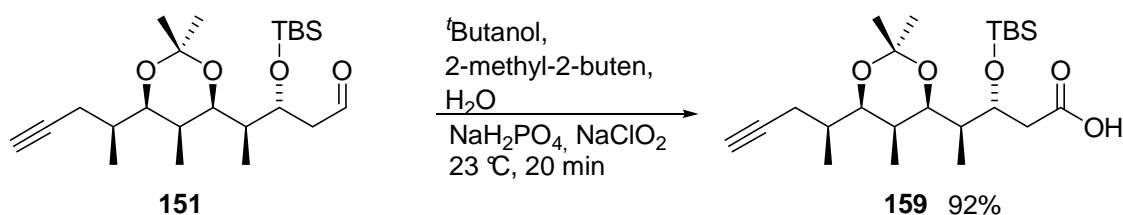
Schema 45: *Parikh-Doering-Oxidation*

Die Parikh-Doering-Oxidation zum Alkin-Aldehyd **151** verlief sehr schnell und sauber. Die Oxidation wurde bei 23 °C für 30 min – 40 min durchgeführt. Sobald kein Ausgangsmaterial auf dem Dünnschichtchromatographie (DC) zu sehen war, wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequenched. Der Mechanismus der Parikh-Doering-Oxidation (Schema 46) ist ähnlich dem der Swern-Oxidation. Im ersten Schritt wird das DMSO (**152**) durch einen nukleophilen Angriff auf das SO_3 (**153**) aktiviert. Der zu oxidierende Alkohol **157** greift nun das Dimethylsulfonium-Addukt **154** unter Abspaltung eines Sulfatanions an und bildet das Alkoxy-sulfonium-Ion **155** aus. Das Pyridin deprotoniert dieses Zwischenprodukt zu einem Schwefelylid (**156**), das durch Umlagerung zum Dimethylsulfid und dem gewünschten Aldehyd **158** zerfällt.



Schema 46: *Mechanismus der Parikh-Doering-Oxidation*⁸⁵

Im zweiten Schritt wurde der isolierte reine Alkin-Aldehyd **151** zur Carbonsäure **159** weiter oxidiert. Die Pinnick-Oxidation⁸⁶ lieferte sehr gut Ausbeuten bei sehr kurzen Reaktionslaufzeiten. Diese Oxidation wurde in einem Gemisch von *tert*-Butanol/2-methyl-2-buten/Wasser (10 mL/3 mL/ 2.6 mL) durchgeführt (Schema 47). Als Oxidationsmittel wurde NaClO₂ verwendet. Die Oxidation ist nach 20 min abgeschlossen, die anschließende leichte Aufarbeitung und die folgende chromatographische Reinigung lieferte die gewünschte Carbonsäure **159** mit einer Ausbeute von 90%.

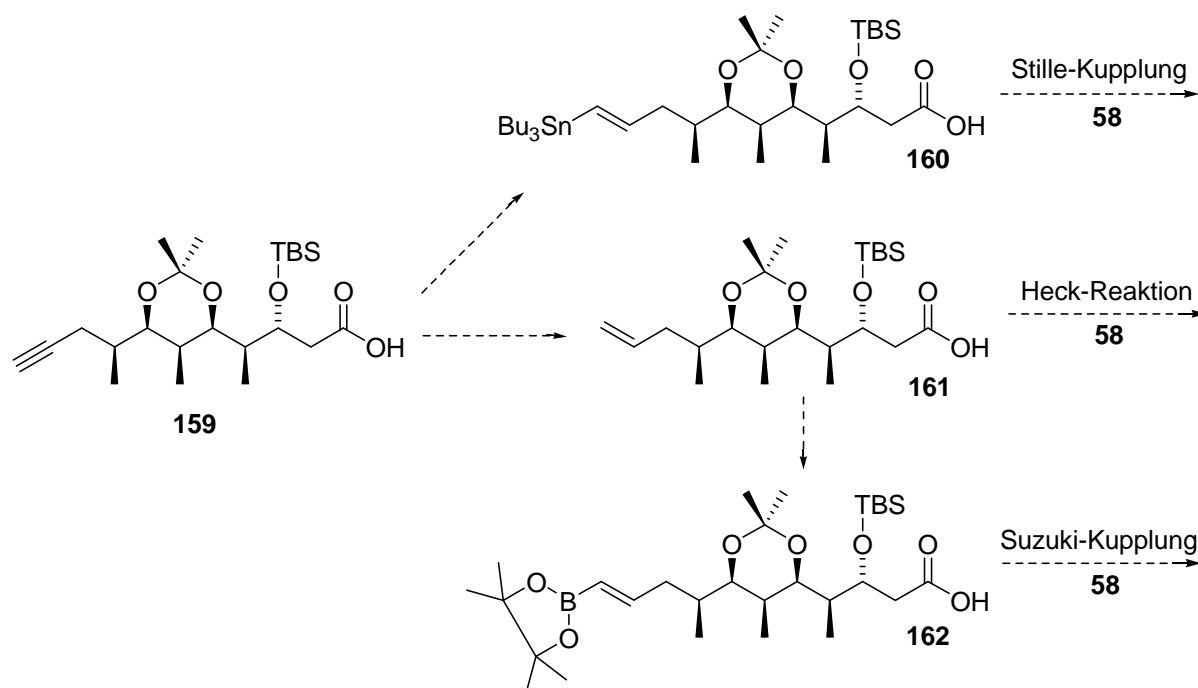


Schema 47: Pinnick-Oxidation des Alkin-Aldehyds **151**

Die zweistufige Oxidationssequenz, die Parikh-Doering-Oxidation gefolgt von der Pinnick-Oxidation, lieferte die gewünschte Carbonsäure **159** aus dem Alkin-Alkohol **148** mit einer Gesamtausbeute von 82%.

Überlegungen zur Kupplung des Nordfragments (**59**) mit dem Südfragment (**58**)

Um das Nordfragment **59** mit dem Südfragment **58**, einem Vinyljodid, zu koppeln, existierten drei mögliche Kupplungs-Szenarien (Schema 48). Die Stille-Kupplung⁸⁷, die Heck-Reaktion⁸⁸ und die Suzuki-Kupplung⁸⁹ waren aussichtsreiche Reaktionen die zum Erfolg führen könnten. Die benötigten Kupplungspartner, wie das Vinylstannan **160**, die Vinylboronsäure **162** und das Alken **161** könnten aus der Dreifachbindung der Carbonsäure **159** synthetisiert werden.



Schema 48: Mögliche Kupplungs-Szenarien des Nordfragments mit dem Südfragment 58

Diese Strategie ermöglicht gleichzeitig drei Kupplungsvarianten. Falls eine Strategie nicht funktioniert, kann ohne großen Aufwand auf die andere Variante umdisponiert werden. Es müsste ebenfalls untersucht werden, ob zuerst die Kreuzkupplung durch die Ausbildung des Dien-System (30Z, 32E) durchgeführt wird oder zuerst die Carbonsäurefunktion von **159** verestert wird. Dies würde bedeuten, dass entweder eine intramolekulare Kreuzkupplung oder eine intermolekulare Kreuzkupplung durchgeführt werden müsste (Abbildung 24).

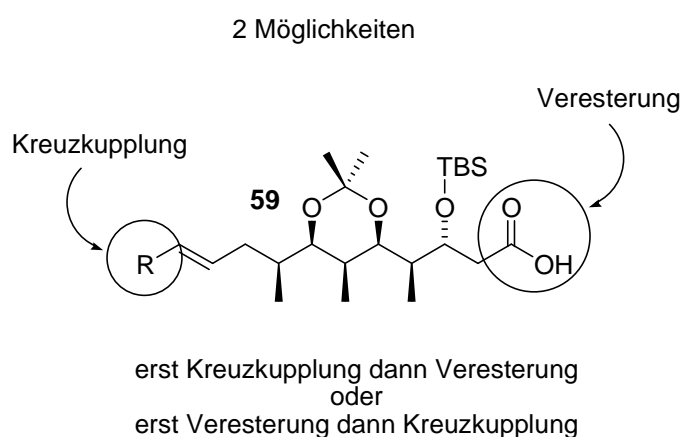
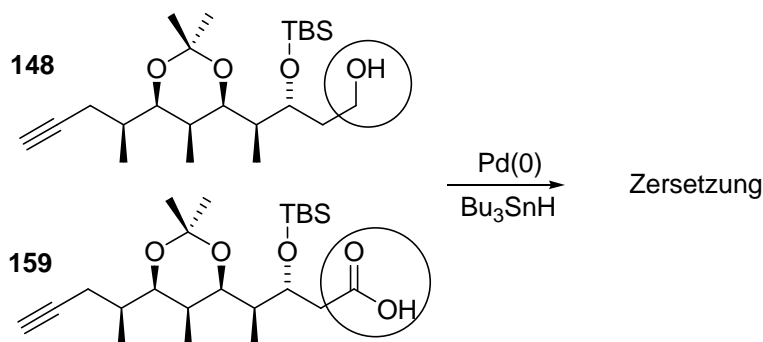


Abbildung 24: Mögliche Reihenfolge zum Aufbau des Makrozyklus von Etnangien (**42**)

Als erstes sollte untersucht werden, ob es möglich ist den Makrozyklus von Etnangien durch die Stille-Kupplung herzustellen. Hierzu wurde zunächst versucht das benötigte Stannan **160** zu synthetisieren

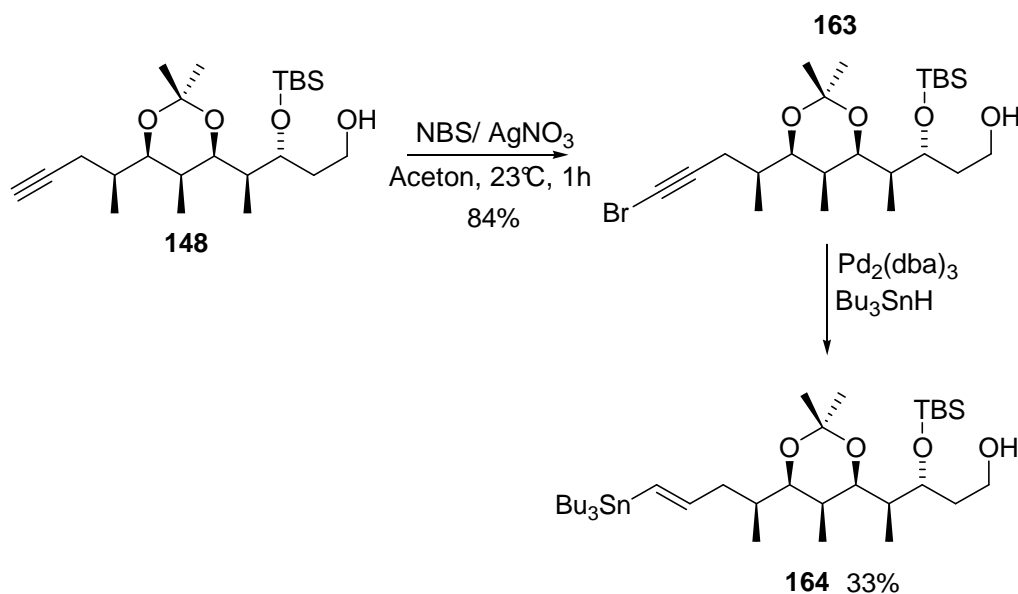
5.4.4 Studien zur Stille-Kupplung

Der Versuch der direkten *trans*-selektiven Hydrostannylierung der Dreifachbindung der Verbindungen **148** und **159** führte zu einem komplexen, nicht näher untersuchten Reaktionsgemisch (Schema 49).



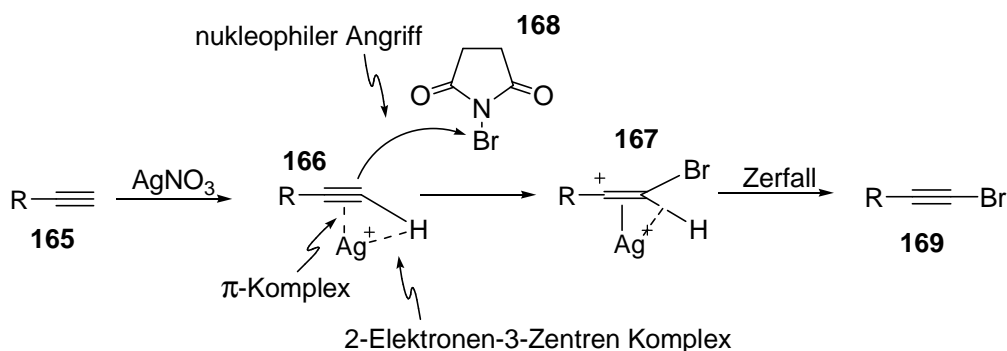
Schema 49: Versuch der *trans*-selektiven direkten Hydrostannylierung einer Dreifachbindung

In der Literatur sind einige wenige Beispiele dargestellt⁹⁰, bei denen die direkte *trans*-selektive Hydrostannylierung einer Dreifachbindung in Nachbarschaft zu einer Methylengruppe funktioniert. Die gängige Methode zur *trans*-selektiven Hydrostannylierung einer Dreifachbindung, in Nachbarschaft zu einer Methylengruppe, ist jedoch die Synthese über das korrespondierende Bromalkin⁹¹. Zuerst sollten mehrere Brom-Alkine synthetisiert werden, um sie anschließend mit Bu₃SnH zu hydrostannylieren. Die Hydrostannylierung kann entweder vor der Oxidation des Alkin-Alkohols **148** zur Carbonsäure **159** erfolgen oder danach. Zuerst wurde der Alkin-Alkohol **148** mit Silbernitrat (AgNO₃) und N-Bromsuccinimid (NBS) **168** in den Brom-Alkohol **163** überführt.



Schema 50: Hydrostannylierung des Alkin-Alkohols **148**

Die Bromierung der Dreifachbindung mit NBS (**168**) in der Gegenwart von katalytischen Mengen Silbernitrat⁹² verlief selektiv und lieferte den gewünschten Brom-Alkohol **163** mit sehr guten Ausbeuten von 84%. Die Bromierung wurde nach 1 h bei Raumtemperatur beendet. Der Mechanismus der Bromierung von Dreifachbindungen mit NBS könnte wie folgt ablaufen (Schema 51).



Schema 51: AgNO_3 -vermittelte Bromierung von Dreifachbindungen^{92,93,94}

Das Silberkation lagert sich an die Dreifachbindung **165** unter Ausbildung des π -Komplexes **166** an und bildet gleichzeitig mit der terminalen C-H Bindung⁹³ einen 2-Elektronen-3-Zentren Komplex. Dies führt zur Abnahme der Elektronendichte der C-H Bindung und dadurch zur Abnahme der Bindungsstärke. Das Brom in NBS (**168**) kann von Dreifachbindungen nukleophil angreifen werden.⁹⁴ Die Dreifachbindung greift hierbei das Brom unter Ausbildung der Alken-Zwischenstufe **167** an. Aus dem Zerfall der Zwischenstufe bildet sich das gewünschte Brom-Alkin **169**. Durch die Umsetzung von NBS/ AgNO_3 wurden

insgesamt vier Alkine bromiert, um sie anschließend für Testzwecke zu hydrostannylieren. Neben dem Brom-Alkohol **163** wurden folgende Brom-Alkine synthetisiert (Abbildung 25).

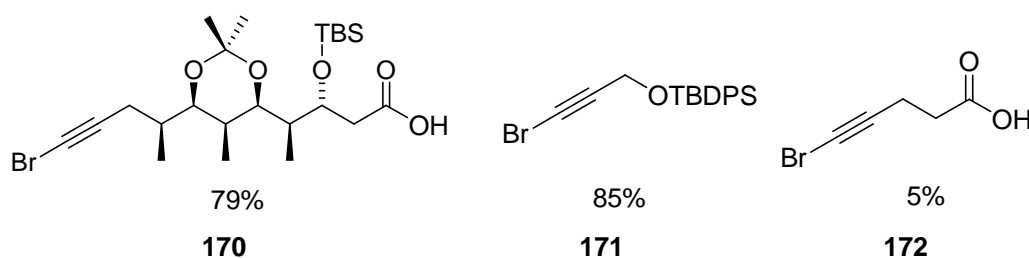
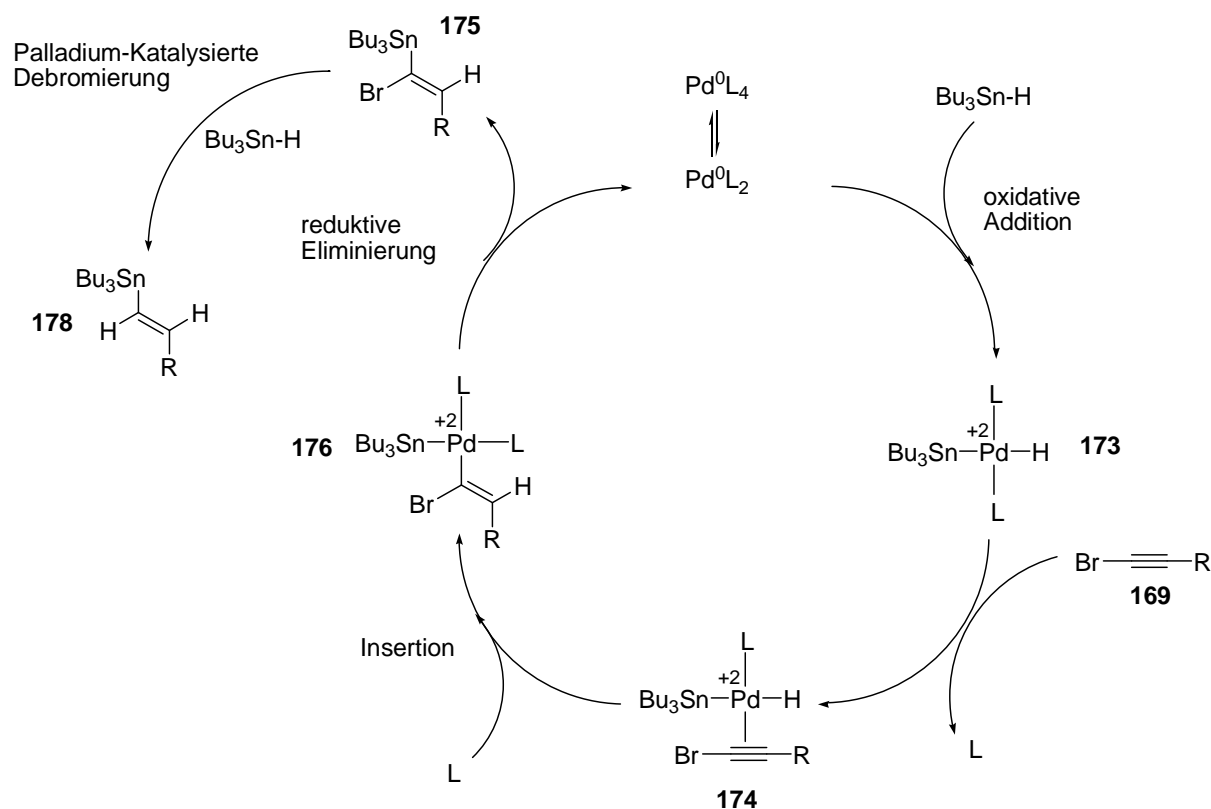


Abbildung 25: Synthetisierte Bromalkine

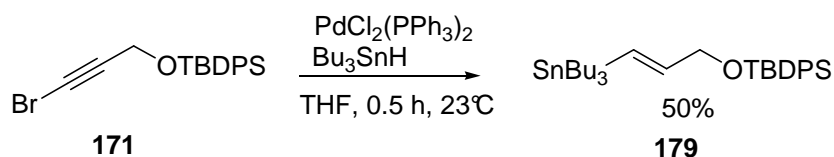
Die Bromierung funktionierte sehr gut, nur die im Handel erhältliche Pent-4-insäure konnte erstaunlicher Weise nicht in ausreichenden Mengen bromiert werden. Es wurde nun versucht, die Brom-Alkine mit verschiedensten Palladium-Katalysatoren und Bu_3SnH zu hydrostannylieren. Der Mechanismus der Hydrostannylierung ist in dem folgenden Schema 52 dargestellt.



Schema 52: Katalysezyklus der Hydrostannylierung von Brom-Alkinen⁹⁵

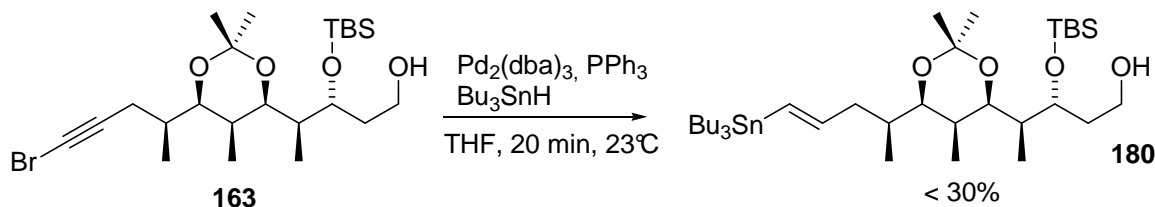
Der Katalysezyklus beginnt mit der oxidativen Addition des Bu_3SnH an den zweifach-koordinierten Palladiumkomplex **173**. Im nächsten Schritt dissoziiert ein Ligand vom Komplex ab und das Alkin lagert sich als π -Komplex (**174**) an das Palladium an. Im folgenden Schritt wird aus dem π -Komplex zwischen Alkin und Palladium eine σ -Bindung (Insertionsschritt) (**176**). Die reduktive Eliminierung generiert den zweifach-koordinierten Palladiumkomplex und das Brom-Vinylstannan **175**. Im abschließenden Schritt wird durch Reaktion mit einem zweiten Bu_3SnH in einer Palladium-katalysierten Debromierung das gewünschte *trans* Vinylstannan **178** erhalten.

Die synthetisierten Brom-Alkine wurden mit einer Reihe von Palladium-Katalysatoren und Bu_3SnH umgesetzt. Als Erstes wurde die Modellverbindung **171** hydrostannyliert, um die besten Reaktionsbedingungen zu ermitteln (Schema 53).



Schema 53: Modellreaktion zur Hydrostannylierung

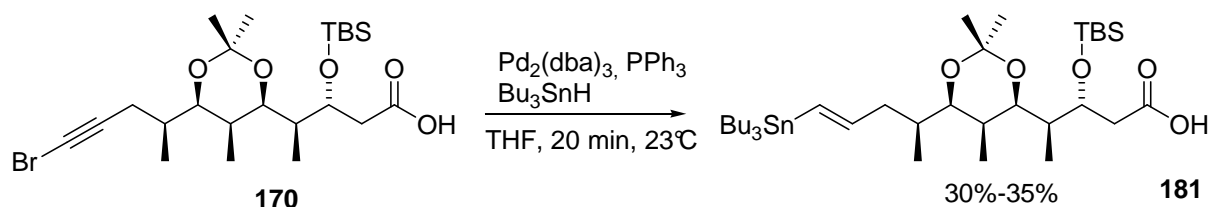
Die Hydrostannylierung wurde mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mol%)⁹⁶ und $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mol%)⁹⁷ in THF durchgeführt. Das Bu_3SnH (2 Äq) wurde dabei langsam zugetropft. Die Reaktion mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ führte zu keinem Umsatz, bei der Verwendung von $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ wurden Ausbeuten bis zu 50% erhalten. Die Hydrostannylierung des Brom-Alkohols **163** erwies sich als weitaus schwieriger als die der Modellverbindung **171**. Der $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ Katalysator brachte hier keinen Umsatz, sondern nur eine Zersetzung der Reaktionslösung zu einem komplexen Gemisch.



Schema 54: Hydrostannylierung des Brom-Alkohols **163**

Die Hydrostannylierung mit dem Katalysator $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ hingegen brachte geringe Ausbeuten von 25% - 35% (Schema 54). Die Isolierung gestaltete sich aufgrund der stark unpolaren

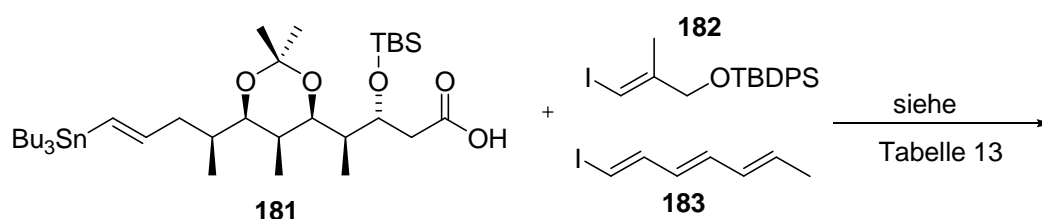
Eigenschaft des Vinylstannan-Alkohols **180** als schwierig. Das Abtrennen von überschüssigem Bu_3SnH wurde quantitativ nicht erreicht, da beide Verbindungen ein sehr ähnliches Laufverhalten in verschiedensten Laufmitteln zeigten. In Anbetracht dieser Ergebnisse wurde versucht, die Brom-Carbonsäure **170** zu hydrostannylieren, da diese aufgrund ihrer erhöhten Polarität sich besser chromatographisch aufreinigen lassen sollte.



Schema 55: Hydrostannylierung der Brom-Carbonsäure **170**

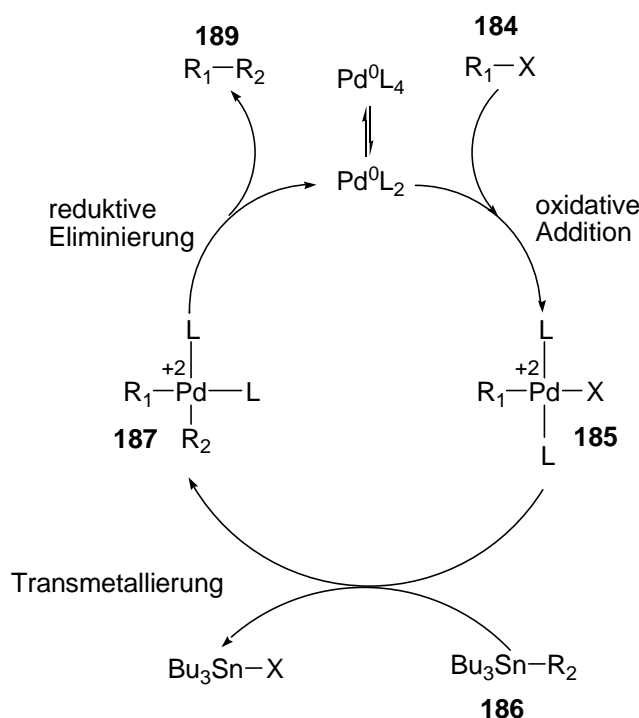
Das DC zeigte nach 20 min vollen Umsatz. Das Ausgangsmaterial war verschwunden, es konnten jedoch nur ca. 35% isoliert werden. Die näheren Untersuchungen ergaben, dass sich die Vinylstannan-Carbonsäure **181** bei der chromatographischen Reinigung zersetzte. Der gewählte Katalysator für die Hydrostannylierung war sehr gut geeignet, aber bei der Aufreinigung ging viel Material verloren. Bei der Verwendung von desaktivierten Kieselgel (3% Et_3N) wurde ebenfalls keine Verbesserung erreicht. Die Vinylstannan-Carbonsäure **181** zersetzte sich auf dem Kieselgel und zeigte bei Lagerung im Gefrierschrank ebenfalls starke Zersetzung. Die Vinylstannan-Carbonsäure **181** musste vor jedem Stille-Kupplungs-Versuch frisch synthetisiert werden. Die besten Ausbeuten wurden bei der Verwendung von 0.1 Äq. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0.2 Äq. PPh_3 und 4 Äq. Bu_3SnH in absolutem THF erzielt (Schema 55).

In einer Stille-Kupplung wurde versucht, die frisch hergestellte Vinylstannan-Carbonsäure **181** mit zwei verschiedenen Vinyljodiden zu kuppeln. Zuerst wurde versucht **182** und **183** mit der Vinylstannan-Carbonsäure **181** erfolgreich zu kuppeln, bevor die Kupplung mit dem Südfragment durchgeführt werden sollte (Schema 56).



Schema 56: Stille-Kupplung der Vinylstannan-Carbonsäure **181**

Die Stille-Kupplung ermöglicht die C-C-Bindungsknüpfung zwischen Stannanen (**186**), und Halogeniden (**184**) oder Pseudohalogeniden⁹⁸. Der Mechanismus der Stille-Kupplung beinhaltet zuerst die oxidative Addition des Palladium(0)Katalysators in die Kohlenstoff-Halogen Bindung (**185**). Dann folgt die Transmetallierung (**187**) mit einem Organylstannan (**186**) und abschließend die reduktive Eliminierung, die das Produkt **189** freisetzt und den Pd(0)-Katalysator generiert⁹⁹ (Schema 57). Es werden meist Elektrophile, die kein β -ständiges Wasserstoff-Atom tragen, verwendet. Die Reaktionsgeschwindigkeit der Einzelschritte ist sehr unterschiedlich. Der langsamste Schritt im Katalysezyklus ist die Transmetallierung, die viel langsamer abläuft als die β -Hydrid-Eliminierung aus einem Alkylpalladiumhalogenid-Komplex.



Schema 57: *Mechanismus der Stille-Kupplung*⁹⁵

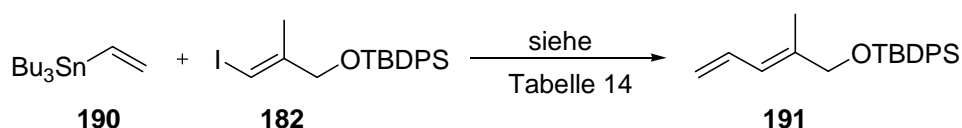
Durch neuere Entwicklungen, wie die Kreuzkupplung mit CuTC¹⁰⁰, wird der Schritt der Transmetallierung beschleunigt. Bei CuTC vermittelten Reaktionen kann das Stannan freier gewählt werden, da sowohl die *trans/cis*-Isomerisierung als auch die reduktive Eliminierung schneller ablaufen als die β -Hydrid-Eliminierung.

In der folgenden Tabelle 13 sind die Versuche zur Stille-Kupplung zusammengefasst. Übersichtlichkeit halber wurden die verwendeten Äquivalente und die Reaktionslaufzeiten sowie die Reaktionstemperaturen nicht aufgelistet.

Tabelle 13: Studien zur Stille-Kupplung der Vinylstannan-Carbonsäure **181**

Vinyliodid	Pd-Katalysator	Additive	Lösungsmittel	Ausbeute
183	Pd(PPh ₃) ₄	CuCl	THF	---
183	Pd ₂ (dba) ₃	CuCl/PPh ₃	THF	---
182	Pd(Cl) ₂ (CN) ₂	---	NMP	---
182	Pd ₂ (dba) ₃	i-Pr ₂ NEt	NMP	---
182	Pd(Cl) ₂ (CN) ₂	i-Pr ₂ NEt	NMP	---
182	Pd(PPh ₃) ₄	CuTc	NMP	---
182	CuTc	---	NMP	---
182	Pd ₂ (dba) ₃	AsPh ₃	NMP	---
182	Pd(Cl) ₂ (CN) ₂	AsPh ₃	NMP	---
182	Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃	THF	---

Wie aus der Tabelle 13 zu entnehmen ist, wurde mit keinem der verwendeten Reaktionsbedingungen das gewünschte Produkt der Stille-Kupplung isoliert. Da das Stannan eindeutig charakterisiert wurde (NMR, LCMS, HRMS), konnte das Misslingen der Stille-Kupplung nicht an der Qualität der Ausgangssubstanzen liegen, sondern eventuell an den verwendeten Reaktionsbedingungen. Um dies auszuschließen, wurde die Stille-Kupplung mit dem im Handel erhältlichen Vinylstannan **190** und dem Vinyliodid **182** durchgeführt (Schema 58).

**Schema 58:** Stille-Kupplung mit Modellverbindungen

In der folgenden Tabelle 14 ist ein Ausschnitt aus den Reihenversuchen zur Stille-Kupplung der Modellreaktion aufgelistet.

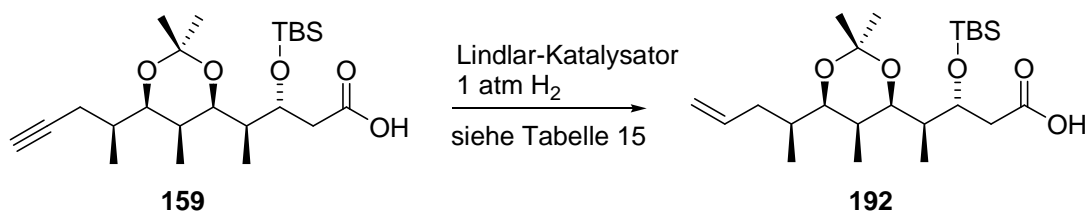
Tabelle 14: *Stille-Kupplung der Modellverbindungen*

Eintrag	Pd-Katalysator	Additive	Lösungsmittel	Ausbeute
1	Pd(PPh ₃) ₄	CuCl	THF	---
2	Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃	DMF	---
3	Pd(Cl) ₂ (CN) ₂	---	NMP	40%

Die Stille-Kupplung der beiden Modellverbindungen miteinander funktionierte bei der Verwendung von Pd(Cl)₂(CN)₂ als Katalysator (Eintrag 3). Dies bedeutete, dass die gewünschte Stille-Reaktion aus nicht erklärbaren Gründen nicht funktionierte, obwohl die richtigen Reaktionsbedingungen gewählt worden waren. Da die intensiven Studien zur Stille Kupplung der beiden Fragmente zu keinem positiven Ergebnis geführt hatten, wurde die Strategie aufgegeben und als Alternativen die Heck- oder die Suzuki-Kupplung weiter verfolgt.

5.4.5 Studien zur Suzuki-Kupplung

Bevor Studien zur Suzuki- bzw. zur Heck-Reaktion begonnen werden können, müsste die Dreifachbindung in eine Doppelbindung überführt werden. Aus der Doppelbindung kann dann durch übergangsmetallkatalysierte Kreuzmetathese der, für die Suzuki-Reaktion, benötigte Vinylboronsäureester **194** synthetisiert werden. Die Doppelbindung kann auch direkt zur Heck-Kupplung mit dem Südfragment verwendet werden. Die in der Literatur¹⁰¹ beschriebene selektive Reduktion von Alkinen zu Alkenen wird meist mit dem Lindlar-Katalysator durchgeführt. Beim Lindlar-Katalysator ist Palladium auf Calciumcarbonat aufgeschlagen, das mit Bleiacetat und Chinolin behandelt wurde. Die Metalloberfläche hat eine weniger aktive Konfiguration als Palladium auf Aktivkohle. Die Hydrierung mit dem Lindlar-Katalysator verläuft immer *syn* selektiv. Die Lindlar-Reduktion¹⁰¹ liefert immer *cis*-Alkene. Das Alkin wird zuerst an das metallische Palladium gebunden, dann erfolgt die Addition eines Wasserstoffmoleküls von der anderen Seite an das Alkin.



Schema 59: Reduktion der terminalen Dreifachbindung

In eigenen Arbeiten verlief die Reduktion der Carbonsäure **159** zum Alken **192** nicht selektiv, wie aus ähnlichen Fällen in der Literatur¹⁰² zu erwarten war (Schema 59). Als Nebenreaktion wurde die Überreduktion zum Alkan beobachtet. Das Verhältnis von gewünschter Reduktion zum Alken **192** und von Überreduktion zum korrespondierenden Alkan war je nach gewählten Reaktionsbedingungen mehr oder weniger stark. In der folgenden Tabelle 15 ist ein Ausschnitt aus den Studien der Reduktion der Dreifachbindung von **159** dargestellt.

Tabelle 15: Studien zur Reduktion der Dreifachbindung von **159**

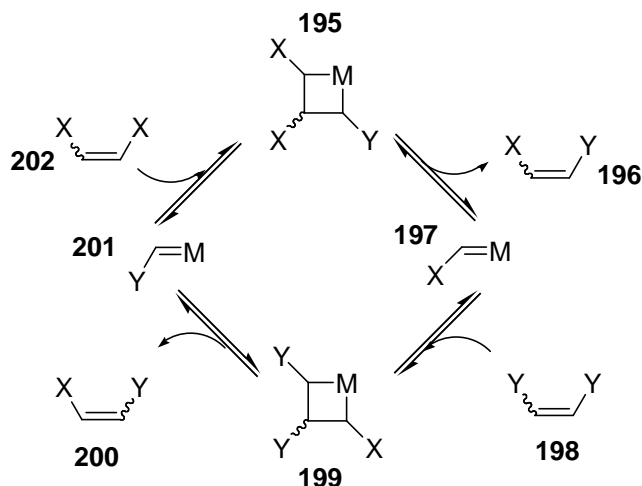
Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	Reaktionslaufzeit	Ausbeute	Alken/Alkan ^a
1	5 mol %	Toluol	6 h	---	---
2	5 mol %	Methanol	6 h	100%	1:1
3	5 mol %	Methanol	3 h	65%	3:1
4	30 mol %	Methanol	1 h	72%	6:1
5	80 mol %	Methanol	15 min	88%	12:1

a = semiquantitative Bestimmung mittels ESI-MS

Die Verwendung von Toluol als Lösungsmittel brachte keinen Umsatz (Eintrag 1). Die besten Resultate wurden bei der Verwendung von 80 mol% Katalysator, bei sehr kurzen Reaktionslaufzeiten erzielt (Eintrag 5). Je länger die Reaktionslaufzeiten waren, desto mehr bildete sich durch Überreduktion das Alkan (Eintrag 2-4). Die Abtrennung der beiden Isomere war durch die Flash-Chromatographie nicht möglich, da beide Verbindungen (Alken und Alkan) sich in ihrer Polarität nicht unterscheiden.

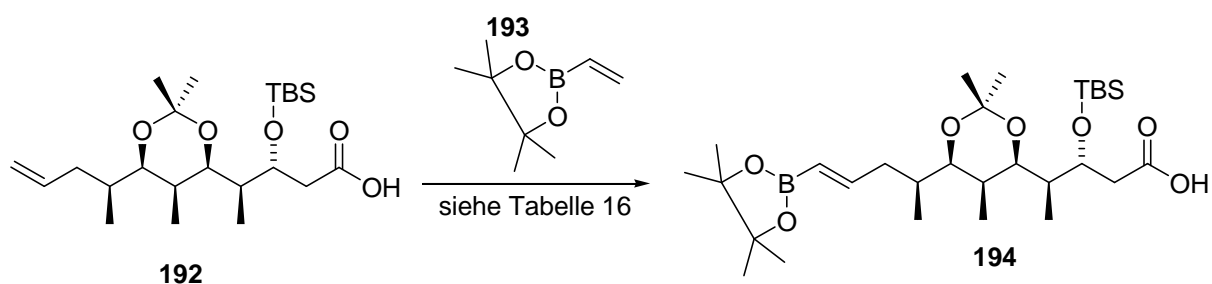
Für die Synthese des Vinylboronsäureesters **194** aus dem Alken **192** eignete sich die Kreuzmetathese¹⁰³ des Alkens mit Vinylboronsäure-Pinakolester (**193**). Die Olefinmetathese ermöglicht die Umalkylierung zweier Doppelbindungen. Die Kreuzmetathese wird mit homogenen Katalysatoren durchgeführt, wie den Carbenoiden des Grubbs- oder des Schrock-

Typs¹⁰⁴. Grubbs-Katalysatoren sind stabiler und finden eine breitere Anwendung als die des Schrock-Typs. Der von Chauvin¹⁰⁵ vorgeschlagene Mechanismus für die Kreuzmetathese ist im folgenden Schema 60 dargestellt.



Schema 60: Mechanismus der Kreuzmetathese nach Chauvin¹⁰⁵

Chauvin schlug vor, dass durch eine [2+2]-Reaktion zwischen dem Alken **202** und dem Metall-Carben **201** der Metallacyclobutan-Komplex **195** entsteht, aus dem wiederum durch einen Retro-[2+2]-Zerfall das Metatheseprodukt **196** gebildet wird. Bei der Kreuzmetathese können Produktgemische entstehen, je nachdem, wie der Metallacyclobutan-Komplex sich gebildet hat und wieder zerfallen ist.



Schema 61: Synthese des Vinylboronsäureesters **194**

Die Kreuzmetathese wurde, um die besten Ausbeuten zu ermitteln, mit verschiedenen Katalysatoren durchgeführt. Außerdem wurde die Reaktionstemperatur weitestgehend optimiert. Die Isolierung gestaltete sich aber als schwierig, da ein Nebenprodukt derselben Polarität die chromatographische Aufreinigung erschwerte. In der folgenden Tabelle 16 sind die Ergebnisse der Kreuzmetathese zusammenfassend dargestellt.

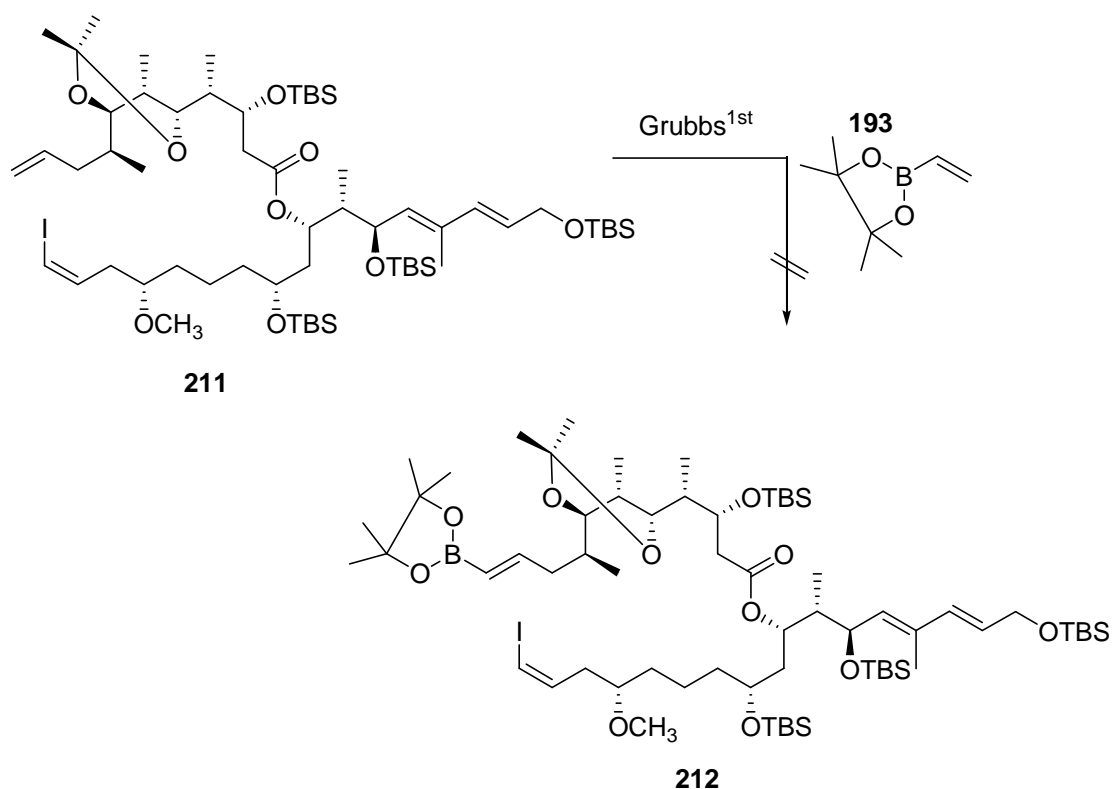
Tabelle 16: *Optimierung der Kreuzmetathese*

Eintrag	Katalysator	Vinyl. ^a	Reaktionslaufzeit	Temperatur	Ausbeute
1	Grubbs ^{1st}	5 eq	4 h	40°C	12%
2	Grubbs ^{2nd}	5 eq	4 h	40°C	---
3	Grubbs-Hoveyda ^{2nd}	5 eq	4 h	40°C	---
4	Grubbs ^{1nd}	10 eq	2 h	40°C	42%
5	Grubbs ^{1nd}	10 eq	2 h	70°C	35%
6	Grubbs ^{1nd}	20 eq	1 h	40°C	64%

a = Äquivalente an Vinylboronsäure-Pinakolester (**193**)

Die besten Ausbeuten wurden bei der Verwendung des Grubbs-Katalysators der 1. Generation und mit einem Überschuss von ca. 20 Äquivalenten des Vinylboronsäure-Pinakolesters **193** erzielt. Die Reaktion wurde bei 40 °C nach 1 h abgebrochen und aufgearbeitet. Die Ausbeute stieg mit der verwendeten Anzahl an Äquivalenten des Vinylboronsäure-Pinakolesters **193**. Die Reaktionsdauer war ausschlaggebend, je kürzer die Reaktionslaufzeit, desto glatter verlief die Reaktion. Der Vinylboronsäureester **194** wurde in 23 Stufen, mit der längsten linearen Sequenz von 17 Stufen, bei einer Gesamtausbeute von 5.1% synthetisiert. Der Vinylboronsäureester **194** ist bei -23 °C konfiguratativ stabil und kann für längere Zeit im Gefrierfach gelagert werden.

Die in Schema 62 gezeigte Kreuzmetathese wurde ebenfalls versucht. Es wurden wieder 20 Äquivalente des Vinylboronsäure-Pinakolesters **193** verwendet, aber zahlreiche Versuche mit verschiedenen Katalysatoren führten zu keinem Erfolg.



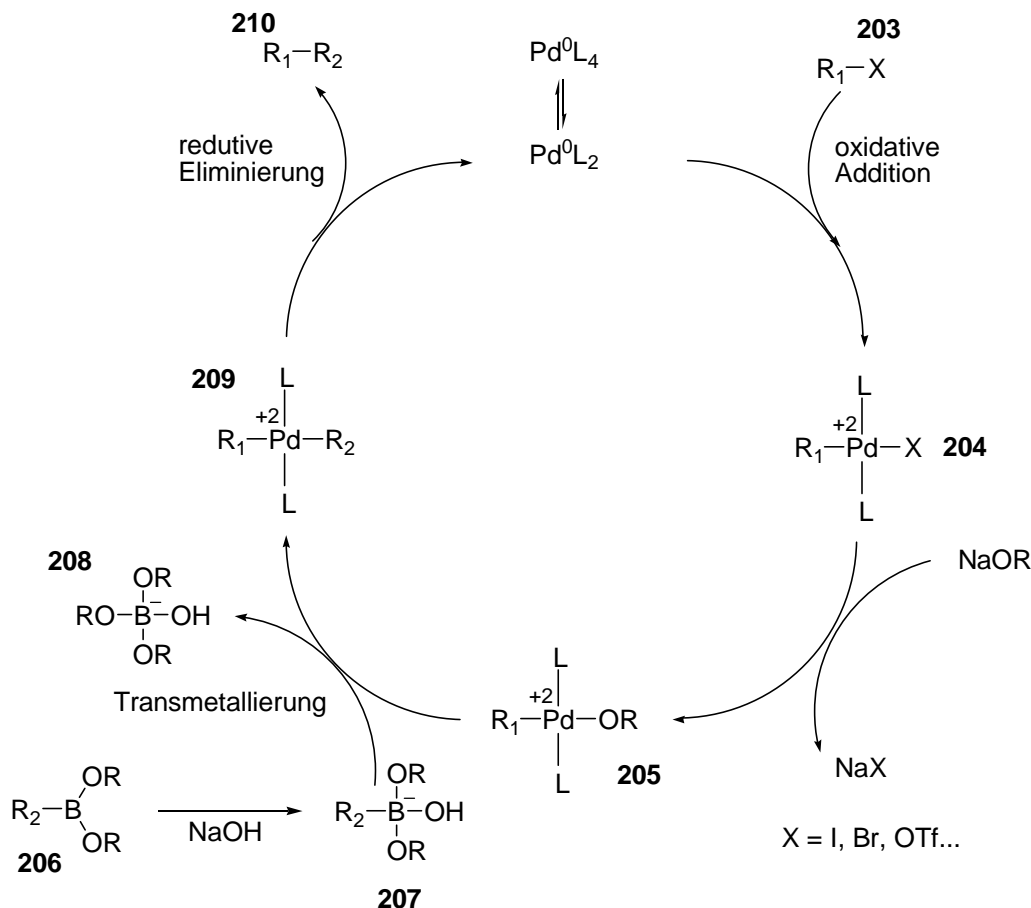
Schema 62: *Alternative Strategie zur Synthese des Makrozyklus*

Die alternative Strategie, erst zu verestern, dann die Kreuzmetathese und anschließend eine Makro-Suzuki-Zyklisierung durchzuführen, um den Makrozyklus zu erhalten, konnte nicht realisiert werden (Schema 62).

Der synthetisierte Vinylboronsäureester **194** kann nun in einer Suzuki-Kupplung mit dem Vinyljodid des Südfragments (**58**) gekuppelt werden. Die Suzuki-Kupplung der beiden Fragmente wurde intensiv untersucht.

Die Suzuki-Kupplung ist eine Palladium katalysierte Kreuzkupplung zwischen Arylhalogeniden bzw. Pseudohalogeniden und Organoboronsäuren. Die Suzuki-Reaktion⁸⁹ gehört zu den meistverwendetsten Kreuzkupplungsreaktionen bei der Synthese von komplexen Naturstoffen¹⁰⁶. Mit moderneren Katalysatoren ermöglicht die Suzuki-Reaktion sogar Kupplungen von C(sp³)-C(sp³)-Bindungen, die wegen der β -Hydrideliminierung schwierig zu handhaben sind¹⁰⁷. Carbonsäuren, Alkohole, Aldehyde und Ester können als Ausgangsstoffe bei Suzuki-Kupplungen verwendet werden, da die Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung verschiedenste Substrate tolerieren. Es wurden in der Literatur zwei Reaktionszyklen publiziert. Der eine Reaktionszyklus wurde von Suzuki¹⁰⁸ selbst vorgeschlagen, der andere stammt von Aliprantis und Canary¹⁰⁹. Aliprantis und Canary haben

Reaktionslösungen direkt in ein Elektrospray-Massenspektrometer eingespritzt, um so Intermediate der Suzuki-Kupplung zu identifizieren. Im folgenden Schema 63 ist der von Suzuki vorgeschlagene Mechanismus dargestellt.

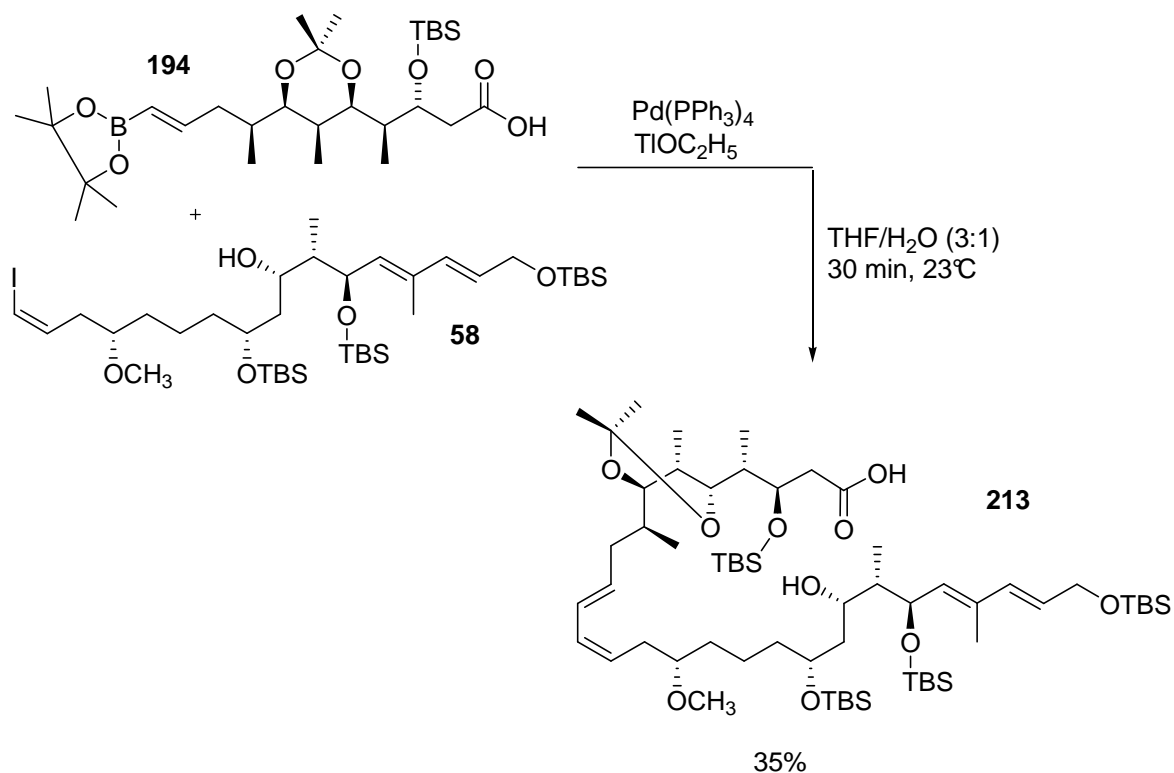


Schema 63: Katalysezyklus für die Kreuzkupplung nach Suzuki^{89,108}

Der Mechanismus der Kupplungsreaktionen beginnt mit der oxidativen Addition des $Pd(0)$ Komplexes in die C-X Bindung (**204**) (z.B. Organohalogenids). Dann folgt die Transmetallierung mit einem Organoboronsäurederivat **207**. Die anschließende reductive Eliminierung des Diorganopalladium-Komplexes **209** führt zu einer neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung (**210**) und der Regeneration des Katalysators. Bei der Suzuki-Kupplung wird immer eine Base verwendet. Ein Äquivalent wird bei der Bildung des Boronats **207**, das zweite Äquivalent bei der Bildung des Organopalladium-Hydroxids **205** verbraucht. Bor reagiert mit der Base und es entsteht das 4-Fach koordinierte Bor-Anion **207**, wobei die Elektronendichte an dem Rest R_2 erhöht wird. Die Pd-Sauerstoff-Bindung ist polarer als die Pd-Halogen-Bindung; dies hat zur Folge, dass nun das Organopalladium-Hydroxid **205** elektrophiler ist und der Rest R_2 elektronenreicher wird. Somit ist die elektrophile

Transmetallierung erleichtert. Der Katalysezyklus erklärt auch, weshalb alle Versuche fehlschlagen, wenn auf die Anwesenheit einer Base verzichtet wird.

Wie schon erwähnt, können die beiden Fragmente zuerst verestert werden und anschließend durch eine Suzuki-Kupplung der Ringschluss erreicht werden. Oder der umgekehrte Weg ist ebenfalls denkbar, zuerst die Verknüpfung der Fragmente durch die Suzuki-Kupplung und anschließend der Ringschluss durch die Makrolactonisierung. Die zweite Variante eignet sich besser, da die Makrolactonisierung eine oft verwendete Methode ist, um Ringschlüsse zu erreichen¹¹⁰, wohingegen man zur Suzuki-Makrozyklisierung weniger Beispiele in der Literatur findet (Schema 64).

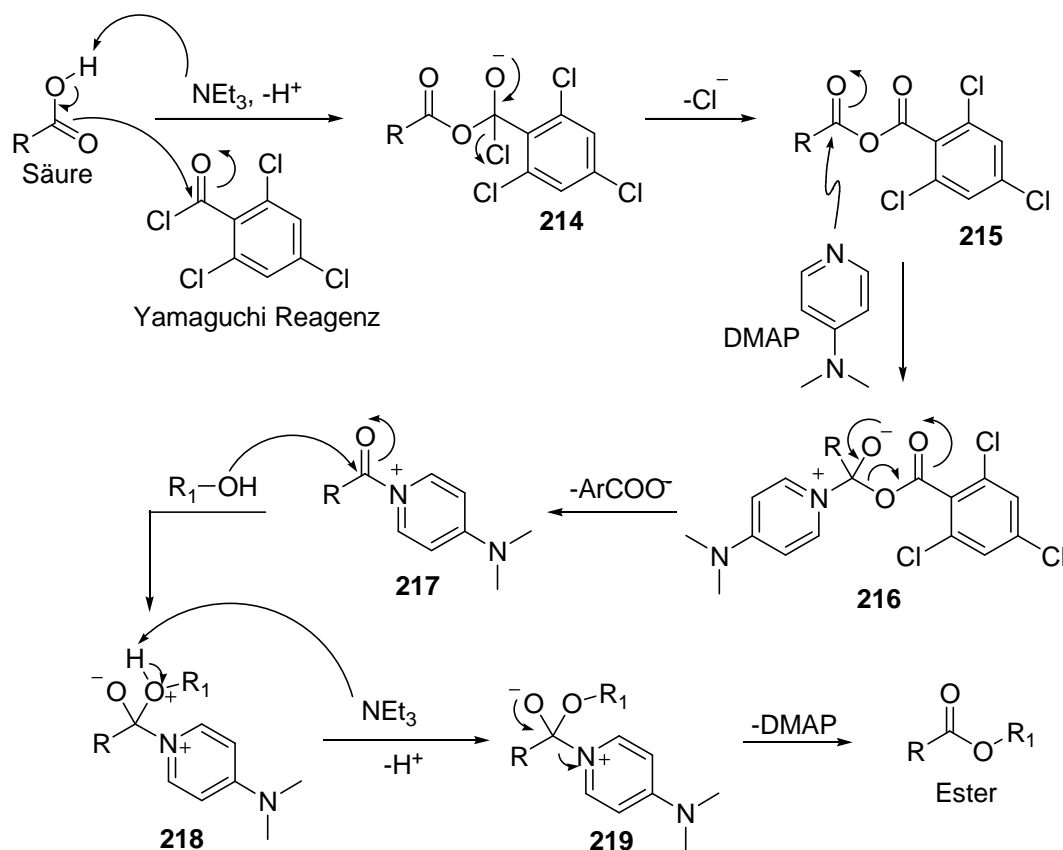


Schema 64: Suzuki-Kupplung des Nordfragments **194** mit dem Südfragment **58**

Bei der Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und Thallium(I)ethoxide¹¹¹ als Base wurde eine Ausbeute von 35% des gewünschten Suzuki-Produkts **213** erzielt. Leider konnte aufgrund der zu diesem Zeitpunkt nur noch geringen Substanzmengen, die zur Verfügung standen, die Reaktion nicht weiter optimiert werden. Es wurden ca. 4.3 mg des Suzuki-Produkts **213** durch die Suzuki-Kupplung synthetisiert. Es wurde anschließend versucht den Ringschluss mit einer Yamaguchi-Makrolactonisierung zu erreichen um so den Makrozyklus von Etnangien zu synthetisieren.

Abschluß der Synthese des Makrozyklus durch Yamaguchi-Makrolactonisierung

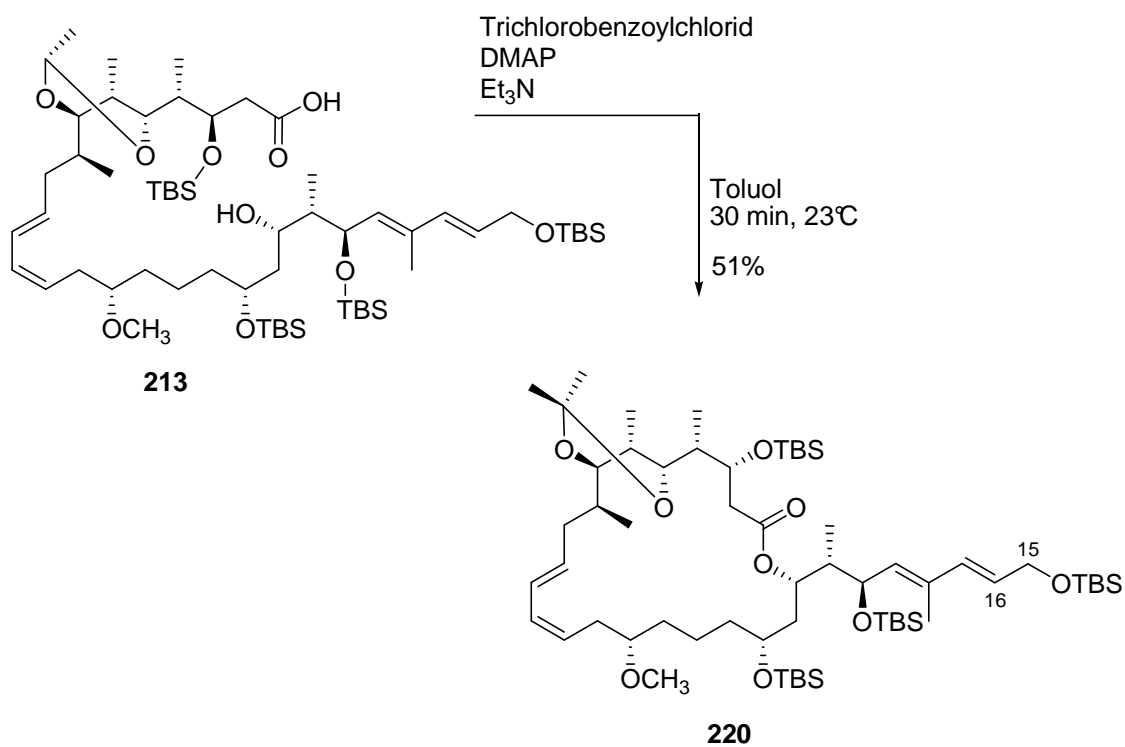
Die synthetisierten 4.3 mg sollten nun in den Makrozyklus überführt werden. Die Yamaguchi-Makrolactonisierung¹¹² ist eine viel verwendete Methode für solche Aufgabenstellungen¹¹³. Der Mechanismus der Yamaguchi-Makrolactonisierung erfolgt über die Deprotonierung der Carbonsäure und die anschließende Bildung des gemischten Anhydrids **215** mit Trichlorbenzoylchlorid (= Yamaguchi Reagenz). Das gebildete Anhydrid **215** reagiert nun mit DMAP in das N-Acyl-pyridiniumsalz **216**. Durch diese Reaktion wird die Carbonsäurefunktion aktiviert und kann jetzt leicht von einem Alkohol angegriffen werden (Schema 65). Anschließend wird zum Komplex **219** deprotoniert, der dann zerfällt.



Schema 65: Yamaguchi-Zyklisierung¹¹²

Die Yamaguchi-Zyklisierung liefert meist Ausbeuten über 50%; es muss bei Lactonisierungen darauf geachtet werden, dass die Reaktionslösung nicht so konzentriert ist, da sonst nicht die Zyklisierung, sondern die Polymerisierung ablaufen kann. Um bei größeren Ansätzen die Konzentration der Ausgangsverbindungen gering zu halten, werden die Ausgangsverbindungen sehr langsam zutropft.

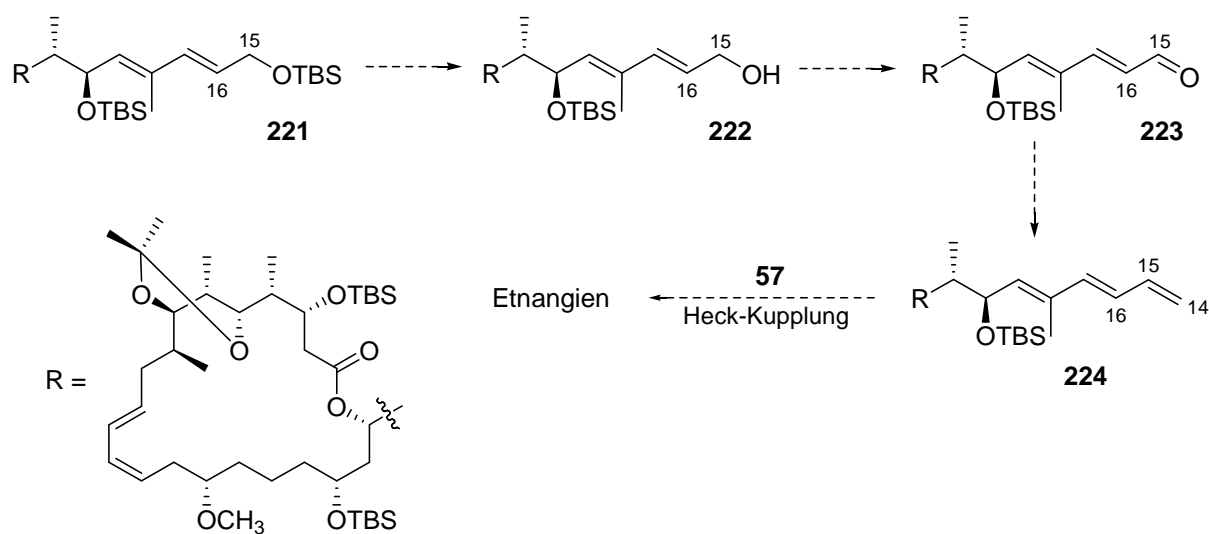
Die Yamaguchi-Zyklisierung wurde in Toluol für 30 min bei 23 °C durchgeführt. Die komplette Reaktionslösung wurde auf eine Kieselgelsäule geladen und kurz abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und über die analytische HPLC (*n*-Hexan/EtOAc 95/05) aufgereinigt. Die Ausbeute betrug 51%, es wurden aus den 4.3 mg des Suzuki-Produkts **213** 2 mg Makrozyklus **220** erhalten (Schema 66).



Schema 66: *Synthese des Makrozyklus durch Yamaguchi-Zyklisierung*

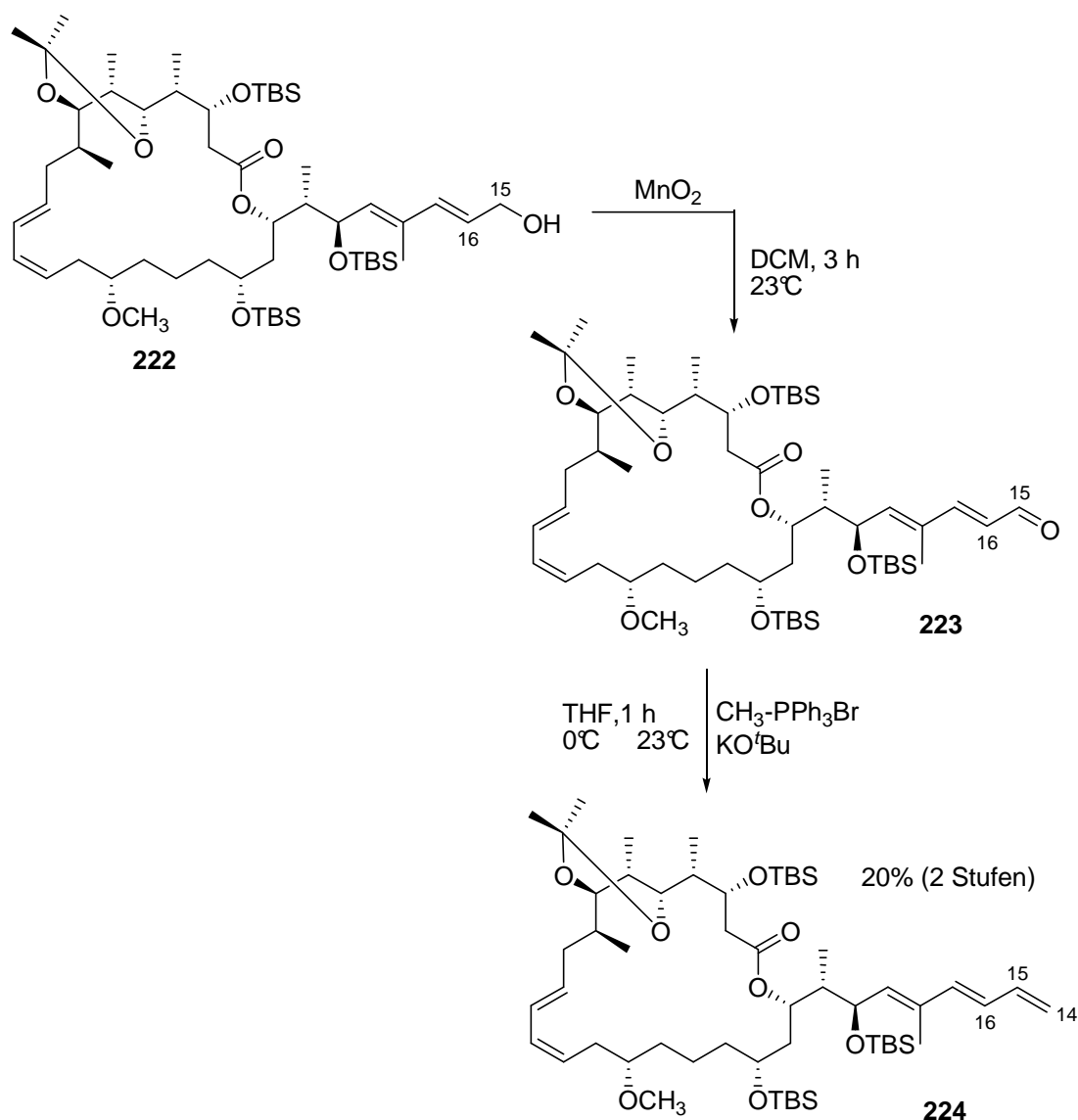
Studien zur Einführung der Doppelbindung an C-14/C-15 von 220

Eine der möglichen Strategien zur Verknüpfung der Seitenkette mit dem Makrozyklus **220** ist die Heck-Reaktion. Hierzu müsste die primäre allylische TBS-Gruppe des Makrozyklus selektiv entschützt werden, dann zum Aldehyd oxidiert und anschließend in die Doppelbindung überführt werden, damit an dieser Doppelbindung später gekuppelt werden kann (Schema 67).



Schema 67: *Möglicher Abschluss der Etnangien-Totalsynthese*

Die primäre allylische TBS-Gruppe wurde mit NH_4F in MeOH bei 23 °C selektiv entschützt¹¹⁴. Nach 24 h wurde eine Ausbeute von 64% erzielt. Die anschließende allylische Oxidation des Alkohols **222** zum Aldehyd **223** und die Wittig-Homologisierung ergaben das gewünschte Produkt der C-14/C15-Doppelbindung **224** (Schema 68).



Schema 68: *Synthese der C-14/C-15 Doppelbindung*

Der Aldehyd **223** wurde nach der Braunstein-Oxidation¹¹⁵ (MnO_2) nicht isoliert. Das Rohprodukt wurde in eine zuvor bei 0°C hergestellte Wittig-Reaktions-Lösung hinzuge tropft¹¹⁶. Das Methyltriphenylphosphonium-bromid wurde bei 0°C in THF vorgelegt und dann wurde Kalium-*tert*-Butoxyolat hinzugegeben. Es entstand sofort eine gelbe Lösung, in die der zuvor nicht isolierte Aldehyd **223** zugetropft wurde. Nach 1 h wurde die Reaktion aufgearbeitet und man erhielt, nach HPLC Reinigung, das gewünschte Produkt der C14/C15-Doppelbindung **224** in 20% Ausbeute über zwei Stufen.

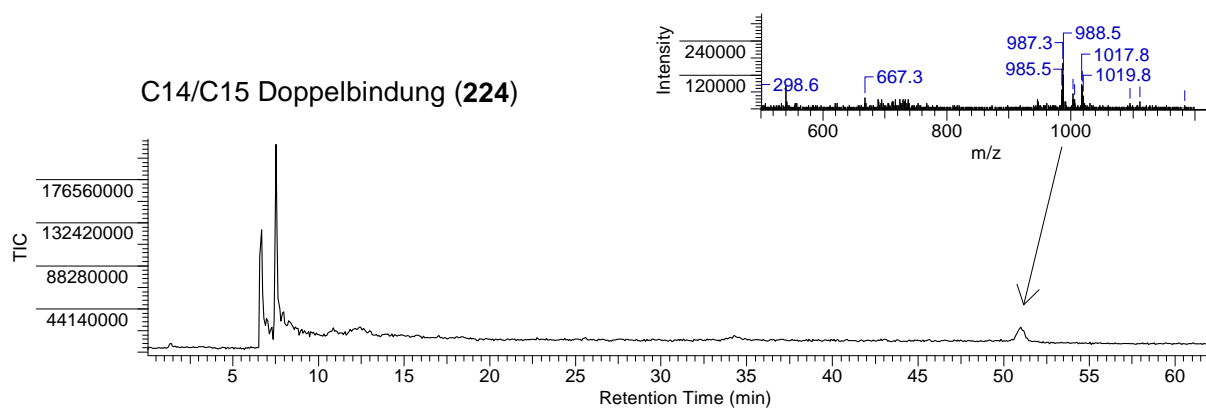


Abbildung 26: LCMS Spektrum von **224**

Nachdem der Makrozyklus **220** erfolgreich synthetisiert und die benötigte C14/C15-Doppelbindung zur abschließenden Kupplung mit der Seitekette eingeführt wurde, sollte ein Vergleich der NMR-Daten vom synthetisierten Makrozyklus **220** mit dem Acetonid-Etnangien Makrozyklus **48A** erfolgen. Durch den Abgleich der NMR-Daten vom synthetischen und natürlichen Makrozyklus könnte letztendlich unser Strukturvorschlag bestätigt werden.

5.5 NMR Datenvergleich des Makrozyklus **220** mit dem Makrozyklus des (C-36, C-38)-Acetonids **48A**

Nachdem die Synthese des Etnangien-Makrolactons erfolgreich abgeschlossen war, wurden die NMR-Spektren des Makrozyklus **220** mit dem Etnangien (C-36, C-38)-Acetonid **48A** verglichen. Im folgenden Balken-Diagramm sind die Differenzen der chemischen Verschiebungen des Makrozyklus von **48A** und des synthetisierten Makrozyklus **220** dargestellt.

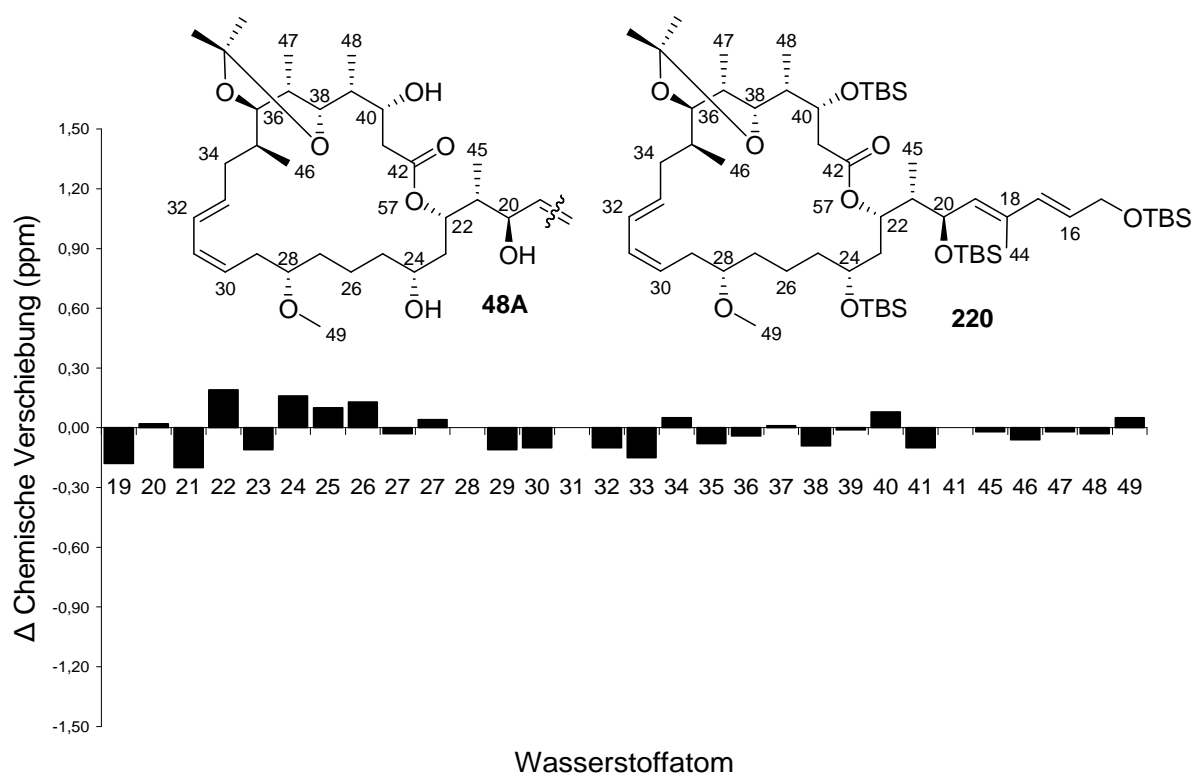
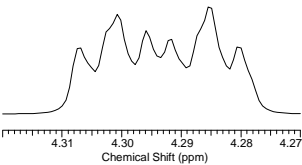
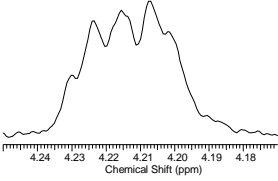
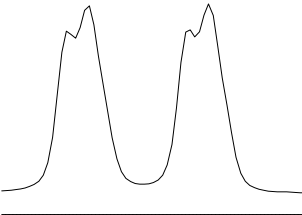
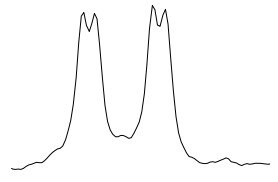
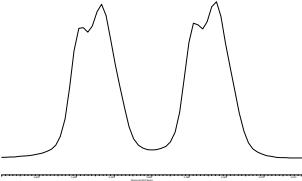
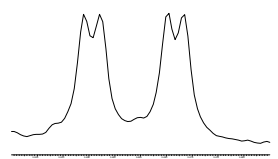


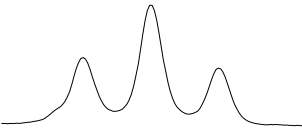
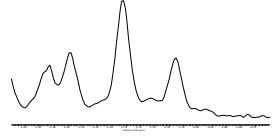


Diagramm 1: Δ chemische Verschiebung von **220** zu dem Makrozyklus von **48A**

Wie aus dem Diagramm 1 entnommen werden kann, waren die Differenzen der chemischen Verschiebungen des Makrozyklus von **48A** und des synthetisierten Makrozyklus **220** minimal. Eine vollkommene Übereinstimmung konnte es zu diesem Zeitpunkt nicht geben, da beim Makrozyklus **220** die Hydroxylgruppen noch geschützt waren. Diese weitestgehende Übereinstimmung bedeutete, dass unser Strukturvorschlag zur absoluten Stereochemie des Etnangien-Makrozyklus richtig war. Anschließend wurden die einzelnen Peakmuster und die Kopplungskonstanten der Stereozentren von beiden Verbindungen miteinander verglichen. In der folgenden Tabelle 17 sind ausgewählte Beispiele dargestellt.

Tabelle 17: Peakmuster-Vergleich des Makrozyklus **220** mit dem Makrozyklus von **48A**

Wasserstoffatom	Macrozyklus (220)	(C-36, C-38)-Acetonid (48A)
H-40	 <p>$J = 9.2, 3.6, 3.6$ Hz</p>	 <p>$J = 8.9, 3.6, 3.6$ Hz</p>
H-38	 <p>$J = 9.7, 1.9$ Hz</p>	 <p>$J = 9.6, 1.8$ Hz</p>
H-36	 <p>$J = 9.6, 2.0$ Hz</p>	 <p>$J = 9.9, 1.8$ Hz</p>
H-39		
H-31	 <p>$J = 11.1, 11.1$ Hz</p>	 <p>$J = 11.1, 11.1$ Hz</p>

Der abschließende umfangreiche Vergleich des NMR-Spektrums des synthetisierten Makrozyklus mit dem NMR-Spektrum des (C-36, C-38)-Acetonids **48A** zeigte, dass unser Strukturvorschlag richtig war. Die chemischen Verschiebungen, die Peakmuster und die

Kopplungskonstanten stimmten sehr gut überein. Aufgrund dieser Tatsachen konnte davon ausgegangen werden, dass unser Strukturvorschlag und die Stereochemie des synthetisierten Makrozyklus stimmten.

6 Diastereodivergente Aldolreaktion von β -Alkoxy Ethylketonen: Modularer Zugang zu (1,4)-*syn* und (1,4)-*anti* Polypropionate

6.1 Einleitung

Polypropionat-Strukturen, wie die des Etnangiens, repräsentieren eine häufig vorkommende Struktureinheit in Naturstoffen, die in ihrer Struktur und Komplexität einzigartig sind. Diese Naturstoffe haben oft sehr interessante biologische Aktivitäten und sind deshalb von sehr großer Bedeutung für die Medizinische Chemie bzw. für die Arzneimittelforschung. Diese Eigenschaft machen sie zu einem äußerst interessanten Synthesziel in der Organischen Chemie. Als Beispiel ist neben dem Etnangien das immunsuppressive Brasinolid zu erwähnen. Diese Naturstoffe zeichnen sich durch alternierende Methyl- und Hydroxyltragende Stereozentren aus.

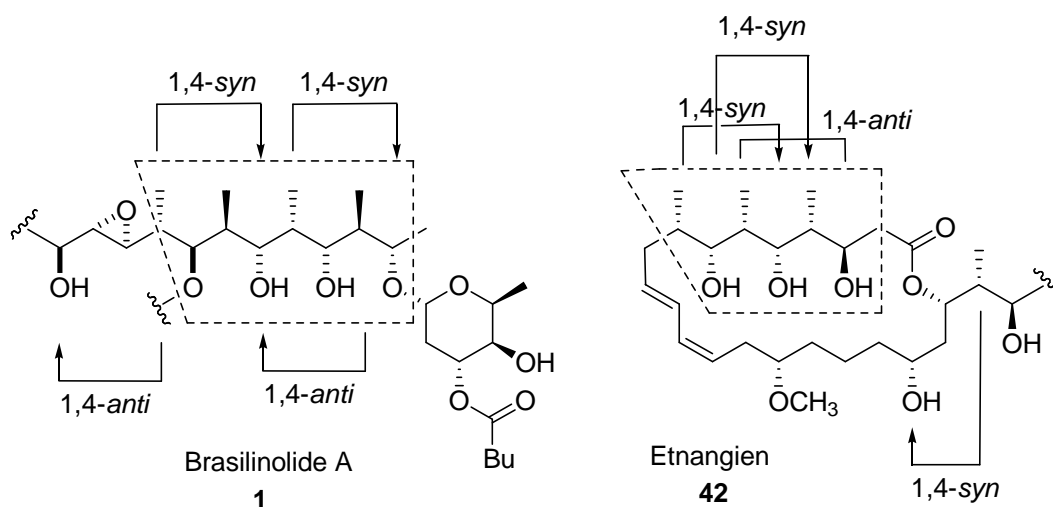


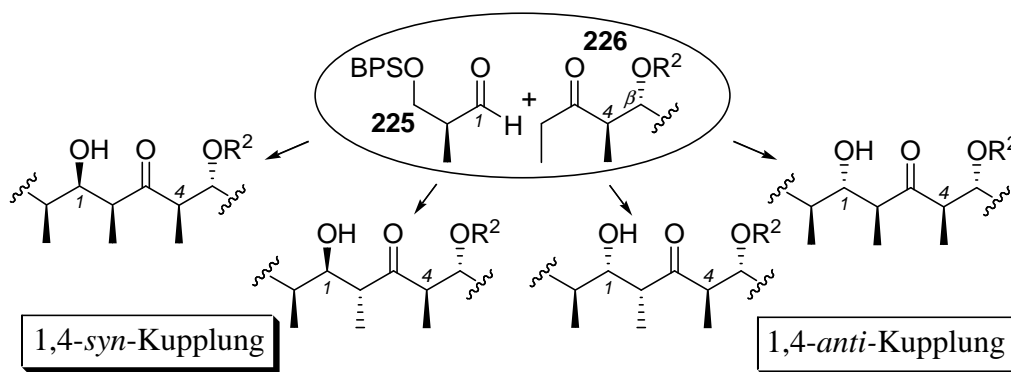
Abbildung 27: Ausschnitt aus einem Teilfragment der Naturstoffe: alternierende Methyl- und Hydroxyl-Einheiten von Brasinolide A und Etnangien

Diese Struktureinheiten bieten eine große Anzahl an Kombinationsmöglichkeiten und Permutationen. Die Polypropionateinheit mit 6 Stereozentren im Nordfragment **59** des Etnangiens (**42**) besitzt bereits $2^6 = 64$ mögliche Stereoisomere.

Diese beiden Beispiele verdeutlichen, wie wichtig es ist, Methoden zu entwickeln, um solche Fragmente stereoselektiv und effizient aufzubauen. Die Aldolreaktion ist eine der effektivsten und leistungsstärksten Methoden zur Synthese dieser stereochemischen Anordnungen^{11b,15}. Besonders attraktiv sind substratkontrollierte Varianten, bei denen die Selektivität aus einem bereits bestehenden chiralen Stereozentrum abgeleitet wird, im Sinne einer (1, n)-*syn* oder *anti* Induktion. Die Substratkontrolle bei Aldoreaktionen geht hauptsächlich vom α -Zentrum des Aldehyds, von α -Zentrum und/ oder vom β -Zentrum des Ketons aus¹¹⁷. Geht die Stereoinduktion von α -Zentrum des Ketons aus, so spricht man von einer 1,4 *syn*- oder 1,4-*anti*- Kontrolle. Überraschenderweise sind in der Literatur wenig diversitätsorientierte Ansätze zur Synthese von Polypropionaten zu finden, trotz ihrer Bedeutung bei der Synthese von Polypropionat-Bibliotheken, die den Weg zur flexiblen Synthese von Naturstoffen unbekannter Konfiguration ermöglichen.

6.2 Motivation und Zielsetzung

Am Beispiel des Nordfragments **59** sollte deshalb ein diversitätsorientierter Ansatz realisiert werden. Dadurch wäre es jederzeit möglich, eine alternative Konfiguration, ohne große Umänderung des Synthesepfades, zu synthetisieren. Dies würde ebenfalls die Option ermöglichen, diverse Derivate des Naturstoffs schnell und effizient herzustellen. Wir wollten ein Modell entwickeln, mit dem es möglich ist, aus einfachen Verbindungen alle denkbaren Stereoisomere zu synthetisieren, um so den Zugang zur Erstellung von Polypropionat-Bibliotheken zu ermöglichen. Unser Modell sollte dabei ausschließlich auf substratkontrollierter Stereoinduktion basieren, da hierbei zum einen auf die Anschaffung von chiralen Auxiliaren verzichtet werden kann, und zum anderen die chemische Abspaltung der Auxiliare, wie das Evans- Auxiliar, erspart bleibt. Durch sorgfältige Analyse haben wir uns für das in Schema 69 abgebildete Modellsystem entschieden, um an diesem einen modularen Zugang zu (1,4)-*syn* und (1,4)-*anti* Polypropionaten zu entwickeln.



Schema 69: Modularer Zugang zu (1,4)-syn und (1,4)-anti Polypropionaten

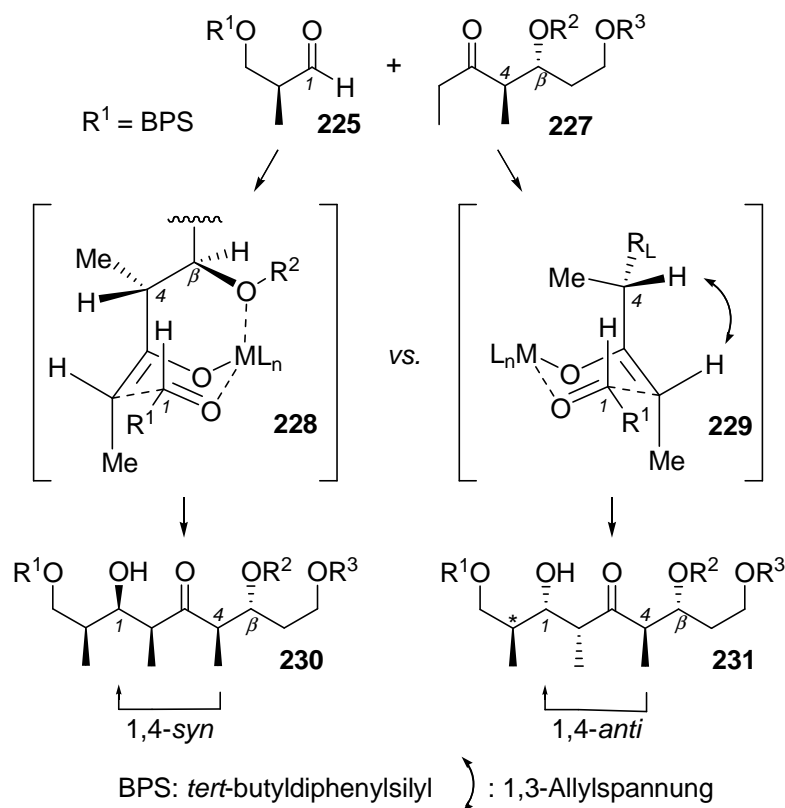
Es sollte untersucht werden, ob durch die Variation der Reaktionsbedingungen alle erdenklichen Stereoisomere aus dem Aldehyd **226** und dem β -Alkoxy-Ethylketonen **226** effizient synthetisiert werden können. Der Einfluss der Schutzgruppe R² sollte charakterisiert werden, ob es möglich ist durch die Änderungen der Schutzgruppe R² die Ausbeuten bzw. Selektivitäten zu beeinflussen.

6.3 Ergebnisse und Diskussion

Wie in Schema 73 und Schema 75 dargestellt, gelang der synthetische Zugang zu allen erdenklichen Aldolprodukten durch die sorgfältige Auswahl der Reaktionsbedingungen. Durch die rein substratkontrollierte diastereodivergente asymmetrische Aldolkupplung des β -Alkoxy-Ethylketons **226** mit dem Aldehyd **225** wurden alle denkbaren Stereoisomere synthetisiert. Zum Erreichen von ausreichenden Stereoselektivitäten bei substratkontrollierten Aldolreaktionen ist es üblicherweise notwendig, die asymmetrische Induktion bzw. die dirigierende Wirkung des Enolats zu nutzen, da die Stereoinduktion eines chiralen Aldehyds in der Regel unzureichend ist und größtenteils nicht ausreicht, um gute Selektivitäten zu erhalten¹¹⁷. Die erzielten Ergebnisse deuteten ebenfalls darauf hin, dass α -Methylgruppen von Ethylketonen eine bedeutendere Rolle bei der Stereoinduktion spielen als das β -Stereozenrum.

Folglich basierte unser Modell zur Untersuchung der asymmetrischen Aldolreaktion auf der Stereoinduktion der α -Methylgruppe des Ketons **227**. Somit bildete sich nach der Aldolreaktion des Ketons **227** mit dem Aldehyd **225** entweder das 1,4-syn oder das 1,4-anti Produkt (Schema 70). Die Stereoinduktion, die vom β -Stereozenrum des Ketons ausgeht, wird dann folglich als 1,5-syn oder 1,5-anti Produkt bezeichnet. Mit unserem Modell können

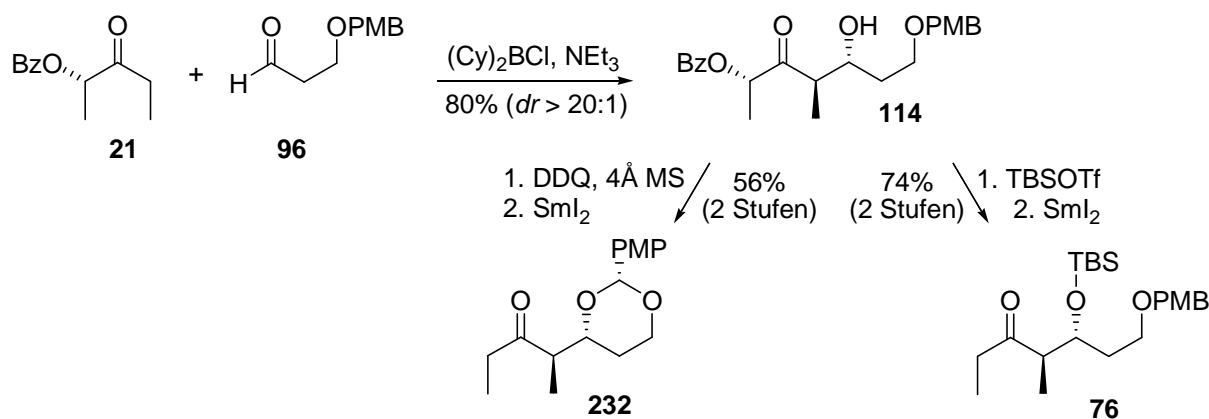
wir ebenfalls untersuchen, welchen Einfluss die Änderung der Schutzgruppe am β -Stereozentrum auf die Selektivität der Aldolreaktion hat.



Schema 70: Gegenüberstellung des 1,4-syn- und 1,4-anti- Übergangszustands

Die Überlegung war, dass die selektive Synthese des 1,4-syn Diastereomers über die Komplexierung des β -Sauerstoff-Atoms erreicht werden könnte. Dieser ÜZ **228** der Chelatkontrollierten Kupplung würde zum 1,4-syn Aldolprodukt führen. Die Berechnungen von Goodman¹¹⁸ für Bor-vermittelten Aldolreaktionen von Methylketonen mit einem β -Sauerstoff-Atom ohne α -Substituenten haben ergeben, dass sich im Übergangszustand eine wasserstoffbindungsähnliche Wechselwirkung zwischen dem β -Sauerstoff-Atom des Ketons und dem Formyl-Wasserstoff des Aldehyds ausbildet. In Analogie hierzu ist es denkbar, dass bei Ethylketonen (wie **227**) mit einer α -Methylgruppe sich ebenso solch eine ähnliche Wasserstoff-Wechselwirkung zwischen dem Formyl-Wasserstoff des Aldehyds **225** und dem β -Sauerstoff-Atom des Ketons **227**, wie in Abbildung 5 dargestellt, ausbilden kann. Alternativ zu der Komplexierung an dem Formyl-Wasserstoff kann der β -Sauerstoff-Atom des Ketons **227** an das Metallatom koordinieren, wie im Übergangszustand **228** abgebildet ist (Schema 70). Diese Komplexierung ist nur dann möglich, wenn am Metallzentrum freie Orbitale zur Verfügung stehen und das β -Sauerstoff-Atom in der Lage ist, als gute Lewis-Base zu

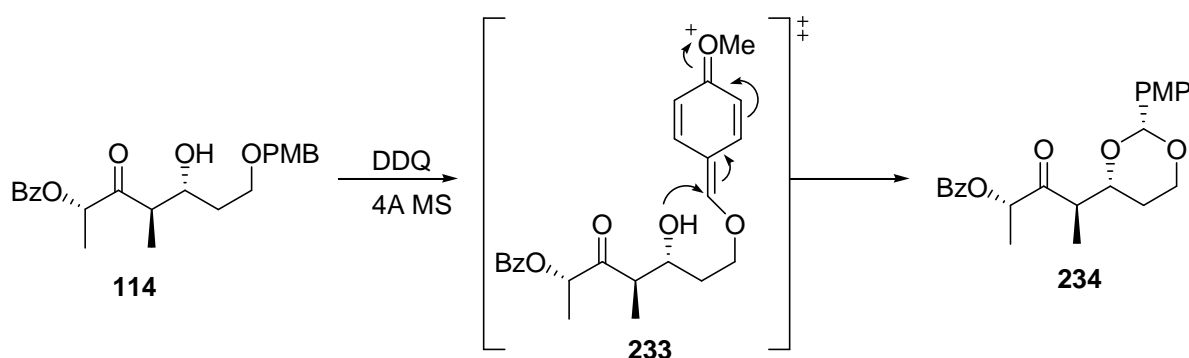
fungieren. So ist ein β -Sauerstoff-Atom mit einer PMB-Schutzgruppe eine gute Lewis-Base und mit einer TBS-Schutzgruppe eine schlechte Lewis-Base. In beiden Fällen, ob durch Komplexierung zum Formyl-Wasserstoff oder zum Metallzentrum, wird die Diastereoselektivität ferner durch die Minimierung der sterischen Interaktion der α -Methylgruppe beeinflusst. Die Minimierung der sterischen Hinderung sollte auch in dem nicht-Chelat-Übergangszustand¹¹⁹ **229** zu beobachten sein. Im nicht-Chelat-Übergangszustand **229** müsste das System die Konformation wie in Schema 70 annehmen, da hier die allylische Spannung am geringsten ist. Der diastereofacialer Angriff erfolgt abhängig von der relativen Größe der Substituenten, der Methylgruppe (= klein) und dem großen β -Substituenten R_L an C_4 . Der Angriff auf den Aldehyd müsste dann von der *si*-Seite des Enolats erfolgen, da bei dieser Anordnung die sterische Hinderung (1,3 Allylspannung) am geringsten ist. Dieser Angriff würde zum gewünschten 1,4-*anti* Aldolprodukt **231** führen. Der nicht-Chelat-Übergangszustand **229** wird bevorzugt bei großer sterischer Hinderung und Elektronen ziehenden Substituenten am β -Sauerstoff-Atom, wohingegen der Chelat-Übergangszustand **228** bevorzugt wird, wenn der Substituent R^2 eher elektronenschiebend ist. Um die Auswirkung von R^2 zu untersuchen, wurden dementsprechend das PMP- und das TBS-geschützte Ethylketon **76** und **232** synthetisiert (Schema 71).



Schema 71: *Synthese der benötigten Ketone zur Untersuchung der diastereodivergenten Aldolreaktion*

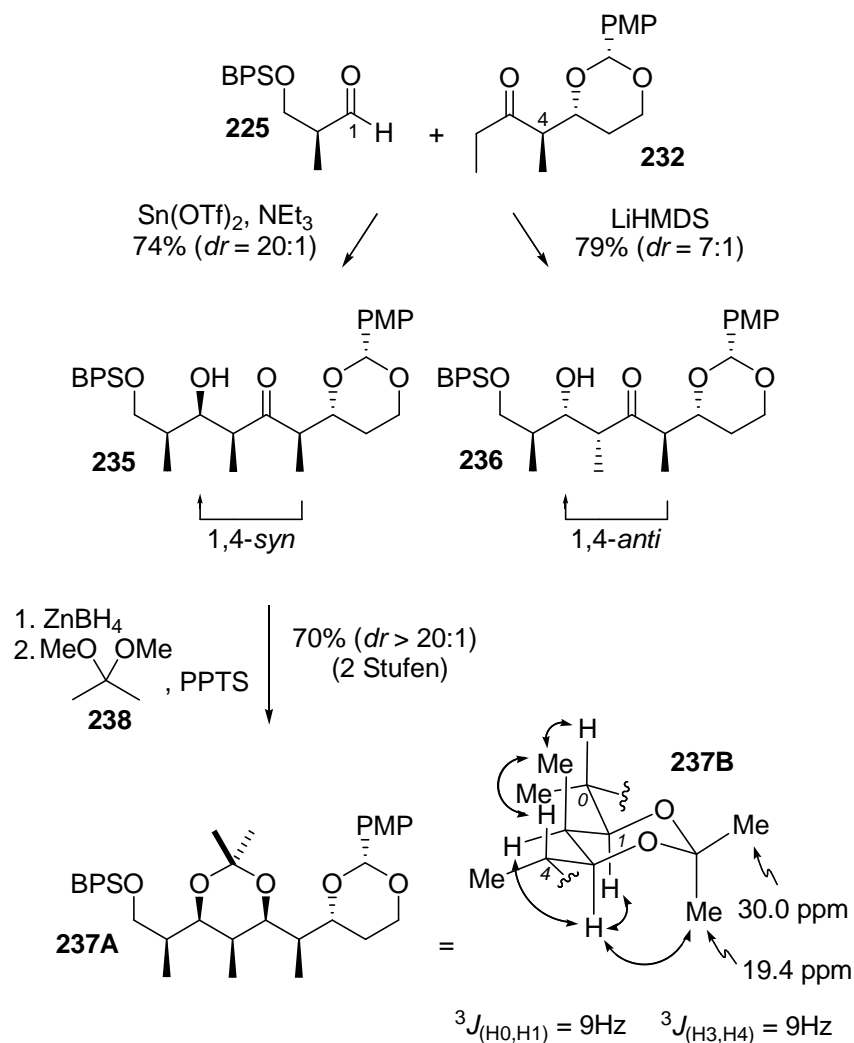
Wie schon in Kapitel 5.4.3 erwähnt, wurde das *anti*-Aldolprodukt **114** durch eine Bor-vermittelte *anti*-Aldolreaktion zwischen dem vom L(-)-Milchsäureethylester abgeleiteten Ethylketon **21** und dem PMB-geschützten Aldehyd **96** mit ausgezeichneten Diastereoselektivitäten und Ausbeuten, synthetisiert¹²⁰. Durch die anschließende TBS-Schutzung und die reduktive Abspaltung des Benzoyl-Substituenten mit SmI_2 , gelangte man

zum Keton **76**. Das PMP-geschützte Keton erhielt man durch die intramolekulare Schützung mit DDQ und die anschließende SmI_2 -vermittelte²³ reduktive Benzoyl-Abspaltung. Der Mechanismus der intramolekularen Schützung¹²¹ ist ähnlich dem der PMP-Abspaltung. Da aber bei der Acetalbindung ohne die Anwesenheit von Wasser gearbeitet wird, erfolgt der Angriff nicht vom externen Wasser, sondern vom benachbarten Hydroxyl-Substituenten (**223**) (Schema 72).



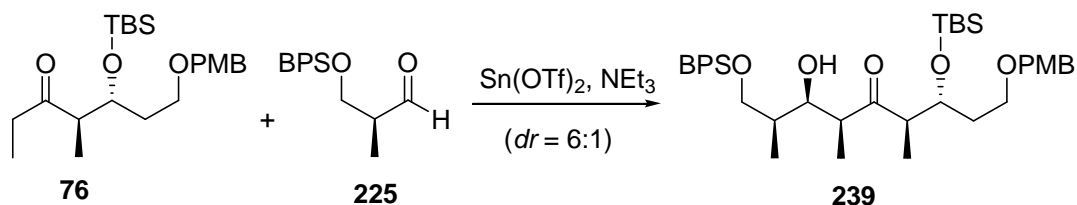
Schema 72: Intramolekulare Schützung durch Acetalbindung

In dem folgenden Schema 73 ist das Ergebnis unserer Studien zu der diastereodivergenten Aldolreaktion des PMP-Ketons **232** dargestellt. Bei unseren Studien zur Aldolkupplung fokussierten wir uns als Erstes, das *all-syn* Produkt **235** (= 1,4-*syn*-Aldolprodukt) zu synthetisieren. Das *all-syn* Produkt **225** sollte aus der Aldolreaktion des PMP-Ketons **232** mit dem vom (*S*)-Rochester abgeleiteten Aldehyd **225** leicht zugänglich sein. Die besten Resultate bezüglich Ausbeute, Diastereoselektivität und präparativ nützlichen Reaktionsansätzen wurden bei der Verwendung einer Zinn-vermittelten Aldolkupplung erzielt¹²². Analoge Bor- und Titan- Kupplungen¹²³ führten zu schlechteren π -facialen Selektivitäten und/ oder geringeren Ausbeuten. Die besten Bedingungen zur Bildung des *Z*-Enolats wurden unter modifizierten Mukaiyama-Bedingungen beobachtet. Die Enolisierung wurde mit frisch hergestelltem $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ (1.3 Äq) in DCM bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ für 1 h durchgeführt, dann wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit dem Aldehyd **225** für 1 h gekuppelt. Durch die modifizierten Bedingungen wurde das *all-syn* Produkt **235** mit einem hohen Grad an Stereoinduktionen ($dr > 20:1$) und sehr guten Ausbeuten (74%) synthetisiert. Die Konfiguration des *all-syn* Produkts **235** wurde durch die ausgedehnte NMR-Analyse (**237B**) des korrespondierenden Acetonids **237A** ermittelt. Das Acetonid **237A** wurde durch die 1,3 *syn*- Reduktion mit etherischer $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ -Lösung und die anschließende Schützung mit 2,2-Dimethoxypropan gebildet.



Schema 73 1,4-syn und 1,4-anti Aldolkupplungen vom Z-Enolat des PMP-Ketons **232**

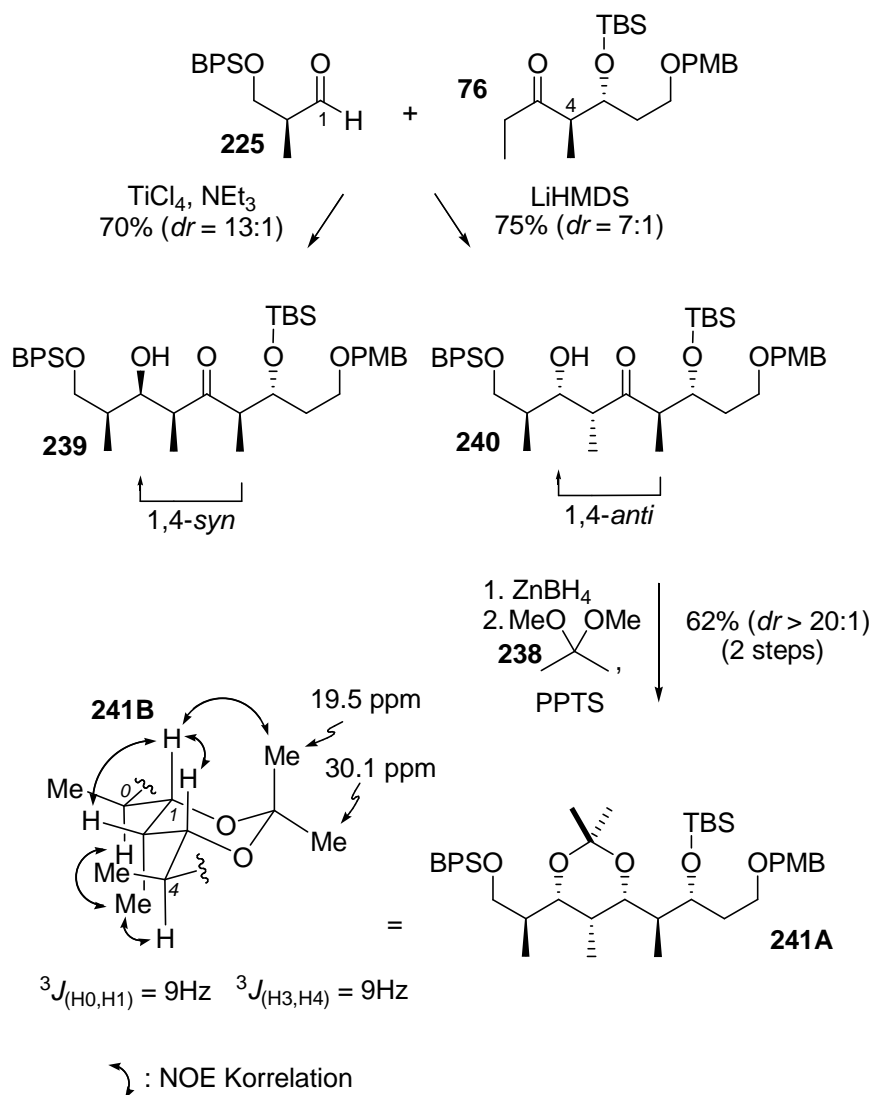
Bei der Anwendung derselben Bedingungen auf das TBS-Keton **76** bildete sich das analoge TBS-geschützte 1,4-syn-Aldolprodukt **239** als Hauptprodukt (Schema 74), wobei die Diastereoselektivität vermindert war ($dr > 6:1$).



Schema 74: Verminderte Diastereoselektivität bei Verwendung des TBS-Ketons **76**

Dieses Ergebnis war mit unserem Übergangszustands-Modell im Einklang, da durch die TBS-Gruppe Elektrondichte vom β -Sauerstoff-Atom abgezogen wurde und dieser folglich den

Chelat-Übergangszustand **228** weniger gut ausbilden konnte. Dieses Ergebnis wurde jedoch durch Umstellung auf die Titan-vermittelte Aldolreaktion¹²³ verbessert (Schema 75).

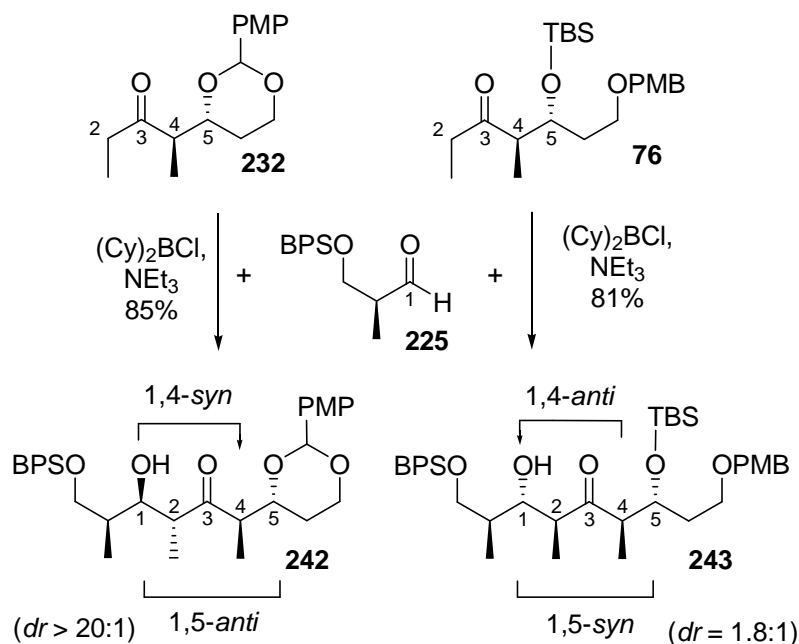


Schema 75: 1,4-*syn* und 1,4-*anti* Aldol Kupplungen vom *Z*-Enolat des Ketons **76**

Die Titan Aldolreaktion wurde bei leicht veränderten Evans-Bedingungen¹²⁴ durchgeführt. Die Enolatbildung wurde 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit Hünigs Base (1.2 Äq) und TiCl_4 (1.5 Äq) durchgeführt und die anschließende Aldolkupplung wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (2 h) und $-25\text{ }^\circ\text{C}$ (5 min) durchgeführt. Mit diesen leicht veränderten Bedingungen wurden gute Stereoselektivitäten ($dr > 13:1$) und Ausbeuten (70%) vom 1,4-*syn*-Aldolprodukt **239** erzielt. Dieses positive Ergebnis war im Einvernehmen mit den zuvor berichteten Titan-vermittelten Aldolreaktionen mit sehr ähnlichen Substraten¹²⁴.

Die korrespondierenden 1,2-*syn*-1,4-*anti*-Aldolprodukte **236** und **240** waren am besten durch Lithium-vermittelte Aldolreaktionen zugänglich. Die Enolisierung des TBS-Ketons **76** oder des PMP-Ketons **232** mit LiHMDS bei -78 °C und die anschließende Addition des Aldehyds **225** ergaben die 1,2-*syn*-1,4-*anti*-Aldolprodukte **236** und **240** als Hauptprodukte mit präparativ nützlichen Diastereoselektivitäten und Ausbeuten. Das 1,2-*syn*-1,4-*anti*-Aldolprodukt **236** wurde mit einer Ausbeute von 79% (*dr* 7:1) und das 1,2-*syn*-1,4-*anti*-Aldolprodukt **240** mit einer Ausbeute von 62% (*dr* 20:1) isoliert. Eine kurze Reaktionslaufzeit ist ausschlaggebend gewesen für die guten Selektivitäten^{117c}. Die Konfiguration des Produkts **240** wurde durch eine ausgedehnte NMR-Analyse (**241B**) des korrespondierenden Acetonids **241A** ermittelt. Das Acetonid **241A** war durch die 1,3 *syn*- Reduktion mit etherischer Zn(BH₄)₂-Lösung und die anschließende Schützung mit 2,2-Dimethoxypropan zugänglich. Während die Selektivität der Lithium-Aldolreaktion des TBS-Ketons **76** durch den nicht-Chelat-Übergangszustand **229** erklärbar ist, war jedoch die vergleichbare π -Selektivität der Lithium-Aldolreaktion des PMP-Ketons **232** sehr überraschend. Lithium-Aldolreaktionen von strukturähnlichen Ketonen ohne α -Substituenten, mit einem β -Sauerstoff-Atom, der eine elektronenschiebenden Schutzgruppe aufweist, haben ergeben, dass vermehrt eine 1,5-*anti* Stereoinduktion stattfindet¹²⁵. Dieses Ergebnis könnte darauf hindeuten, dass der Einfluss der α -Methylgruppe stärker ist als die 1,5-*anti* Stereoinduktion bei *Z*-Enolaten von Ketonen mit einem α -Methyl Substituenten und β -Sauerstoff-Atom. Ebenso müssten weitere Übergangszustands-Modelle in Betracht gezogen werden,¹²⁶ um diese Selektivität zu erklären.

Nachdem wir alle denkbaren 1,2-*syn*-1,4-*syn/anti*-Aldolprodukte aus den *Z*-Enolaten synthetisieren konnten, betrachteten wir nun die korrespondierenden 1,2-*anti*-1,4-*syn/anti*-Aldolprodukte der *E*-Enolate. Diese Arbeiten wurden von Jun Li durchgeführt.



Schema 76: 1,2-*anti*-1,4-*anti*/*syn*-Aldolkupplungen der *E*-Enolate

Die in Schema 76 gezeigte Dicyclohexylbor-vermittelte *anti*-Aldolreaktion zwischen dem PMP-Keton **232** und dem Aldehyd **225** ermöglichte einen sehr effizienten Zugang zum 1,4-*syn*-Aldolprodukt **242**. Bei der Dicyclohexylbor-vermittelten (Bildung des *E*-Enolats) Aldolreaktion kommt vornehmlich die 1,5-*anti*-Induktion des Ketons in Erscheinung. Dieses Ergebnis ist mit dem Goodman-Modell¹²⁷ für Methylketone, bei dem die 1,4-*syn* Induktion schwächer ist als die 1,5-*anti* Induktion¹²⁸, im Einklang. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass insbesondere verwandte als silyl-geschützte β -Sauerstoff-Atome eine sehr starke 1,5-*syn* Induktion ausüben¹²⁹, was im Einklang mit unserem Arbeits-Modell steht (Schema 70). Über die geringe stereochemische Induktion des Aldehyds in der Bor-Aldolreaktion wurde oft berichtet. Die starke 1,5-*anti* dirigierende Wirkung ist bei dem korrespondierenden TBS-geschützten Keton **76** infolge der sperrigen Schutzgruppe und der geringeren Elektrondichte am β -Sauerstoff-Atom nicht mehr gegeben. Die Bor-Aldolkupplung des TBS-Ketons **76** mit dem Aldehyd **225** lieferte, als Hauptprodukt, das gewünschte 1,4-*anti* Aldolprodukt **243**, aber mit geringerer Diastereoselektivität (*dr* 1.8:1). Die extrem niedrige Stereoselektivität war sehr ungewöhnlich, da sehr ähnliche Aldolreaktionen in der Literatur ausgezeichnete 1,4-*anti* Stereoselektivitäten lieferten¹³⁰. Dieses Ergebnis deutete darauf, dass sehr feine strukturelle Unterschiede sehr große Auswirkungen haben auf den Verlauf und das Ergebnis bei diesem Typ von Aldolkupplungen. Die exzellente Ausbeute von 96% dieser Reaktion ermöglichte trotz der niedrigen Stereoselektivität eine diastereomerenreine Ausbeute von 62% an dem gewünschten

1,4-*anti* Aldolprodukt **243**, dadurch war auch diese Reaktion von praktischem Nutzen. Selbst bei diesem in Schema 76 abgebildeten Fall ist eine substratkontrollierte Diversifizierung in spätem Stadium der Synthese möglich, und zwar durch einfache Wahl der Schutzgruppe am β -Sauerstoff-Atom. Zusammenfassend kann aus diesen Ergebnissen abgeleitet werden, dass das β -Sauerstoff-Stereozentrum eine stark dirigierende Wirkung auf die Stereoselektivität bei der $(\text{Cy})_2\text{BCl}$ -vermittelten Aldolreaktion von Ethylketonen hat^{120,130}.

7 Reduktive Aminierung von Carbonylverbindungen

7.1 Einleitung

Organokatalysatoren sind zumeist kleine organische Moleküle, die in der Lage sind, mit einem Reaktionspartner unter Ausbildung einer kovalenten Bindung zu reagieren und zu aktivieren¹⁹. Der Vorteil an diesen katalytisch aktiven Molekülen ist, dass sie meist unempfindlich gegen Luft, Feuchtigkeit und leicht durch Säulenchromatographie abzutrennen sind. Ein chirales organisches Molekül, das katalytisch aktiv ist, kann seine stereochemische Information während der Reaktion weitergeben und ermöglicht somit die Synthese von reinen Stereoisomeren. Ein organischer Katalysator besteht, wie der Name schon andeutet, meist aus den Elementen Kohlenstoff, Phosphor Stickstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Schwefel. Ein weitverbreiteter verwendeter organischer Katalysator ist das Prolin (**17**). Selektive Prolin-vermittelte Aldolreaktionen wurden intensiv erforscht (**Schema 5**), bei der Enamin-Katalyse kommt dieser Organokatalysator ebenfalls zum Einsatz¹⁹. Die Entwicklung organokatalytischer Verfahren ist ein aktuelles Forschungsgebiet der organischen Synthese. Ein Teilgebiet ist die reduktive Aminierung von Carbonylverbindungen durch Organokatalysatoren. Die Aminfunktion ist ein wichtiges Strukturelement in Wirkstoffen, die interessante biologische Aktivitäten besitzen. Amine sind besonders attraktiv für die Pharmazeutische Industrie. In Abbildung 28 sind drei Beispiele von biologisch aktiven Aminen dargestellt. Ethambutol (**246**) wird bei Tuberkulose Behandlung eingesetzt und Tamiflu ist ein Wirkstoff gegen die Vogelgrippe.

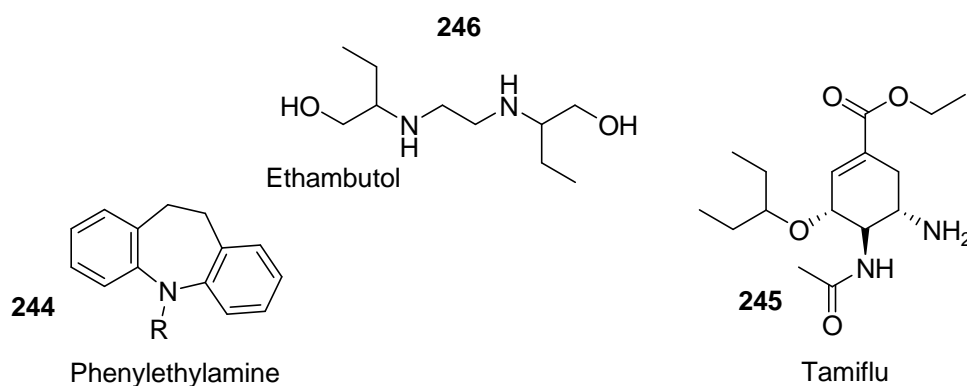


Abbildung 28: Wirkstoffe die Amin-Einheiten beinhalten

Die technisch bedeutende Leuckart-Wallach-Reaktion¹³¹ ist ein Beispiel für eine reduktive Aminierung. Ferner existieren zur Synthese von Aminen neben der reduktiven Aminierung noch die katalytische Aminierung und die Transaminierung. Ebenfalls von Bedeutung sind Methoden zur asymmetrischen reduktiven Aminierung, entweder durch chirale Organokatalysatoren oder substratkontrollierte Methoden. Der Zugang zu chiralen Aminen ist ebenfalls von großer Bedeutung für die Medizinische Chemie, da sie ebenfalls wichtige Fragmente in Wirkstoffen darstellen. So ist in den HIV-Protease Hemmern Ritonavir¹³² (**247**) und Lopinavir (**248**) ein 1,3-*syn* Hydroxyl-Amin Fragment im Kern vorhanden (Abbildung 29)

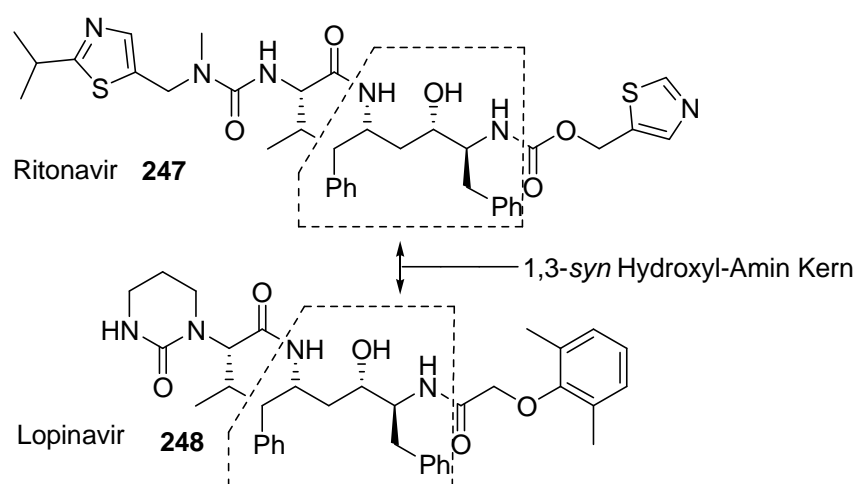
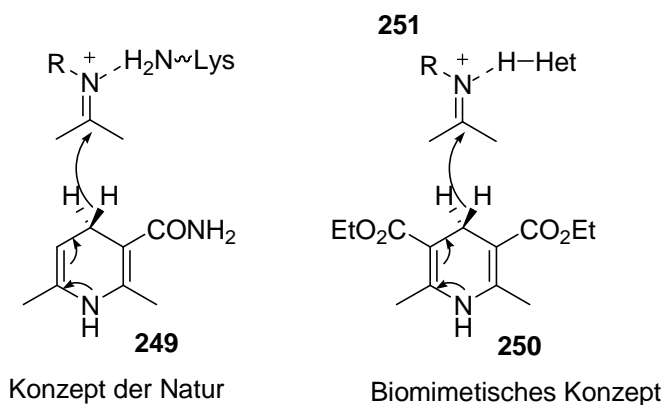


Abbildung 29: HIV-Protease Hemmer Ritonavir (**247**) und Lopinavir (**248**)

Diese Beispiele verdeutlichen, dass die Synthese von „Aminen“ aufgrund ihres medizinischen Potentials von großer Bedeutung ist. Darüber hinaus ist die Entwicklung von neueren Methoden zur Synthese von Aminen bzw. Aminfragmenten mindestens von genauso großer Bedeutung wie deren eigentliche Synthese. Die Organokatalyse nimmt dabei eine Schlüsselrolle ein und bietet die Möglichkeit, selektiv und effizient einen Zugang zu dieser bedeutenden Stoffklasse zu erschließen.

7.2 Reduktive Aminierung von Aldehyden

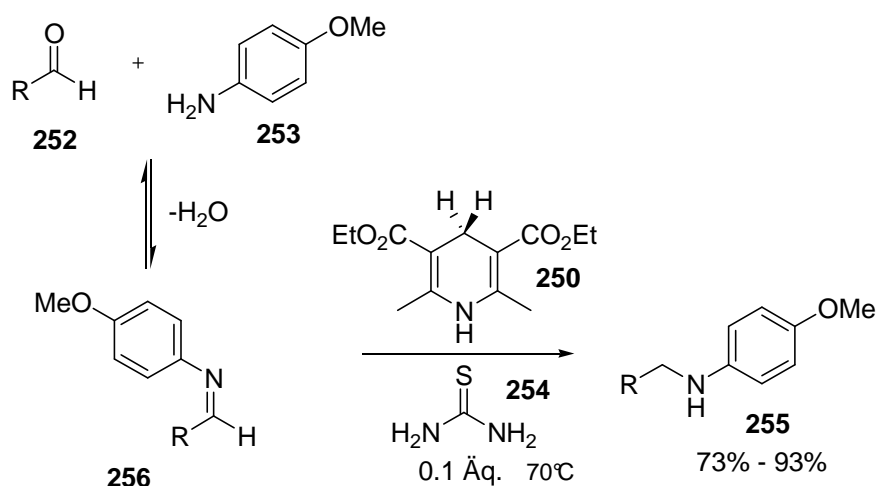
Wie in Schema 77 dargestellt, verwendet die Natur Dihydropyridine-Cofaktoren, wie das NADH (**249**), in Kombination mit Enzymen, um Carbonylgruppen reaktiv zu aminieren¹³³. In der Vitamin B6 vermittelten Aminierung von Carbonylgruppen wird der Stickstoff der Imine (**251**) durch Wasserstoff-Bindungen aktiviert.



Schema 77: *Biomimetisches Konzept*

Um den Schlüsselschritt des eleganten biosynthetischen Wegs zu imitieren, wurde von uns¹³⁴ Thioharnstoff (**254**) in Kombination mit dem Hantzsch-Ester (**250**) vorgeschlagen. Während unserer Studien wurde von Rueping,¹³⁵ List¹³⁶, und MacMillan¹³⁷ die organokatalytische asymmetrische Reduktion von Iminen (**251**) durch Hantzsch-Ester (**250**) in der Gegenwart von chiralen Phosphorsäuren berichtet. Der Hantzsch-Ester (**250**) ist eine Dihydropyridin-Einheit, die in ähnlicher Weise wie das NADH (**249**) auf ein intermolekular durch Wasserstoff-Bindung aktiviertes Imin (**251**), ein Hydrid übertragen kann. Zu Beginn unserer Arbeiten deuteten einige wenige Literaturquellen¹³⁸ zur Reduktion von Iminen durch den Hantzsch-Ester darauf, dass diese Reduktion sehr geringe Ausbeuten lieferte und sehr lange Reaktionszeiten benötigte. Durch Lewis-Säuren Aktivierung [Mg^(II), SiO₂, Al₂O₃, und Sc(OTf)₃]¹³⁹ konnten die Ausbeuten signifikant verbessert werden. Wie erwähnt, berichteten völlig unabhängig von unserem Ansatz Rueping¹³⁵ und List¹³⁶ über die asymmetrische organokatalytisch-vermittelte Hydrierung von Iminen durch den Hantzsch-Ester in Gegenwart von chiralen Brønsted Säuren. Um zu testen, ob durch biomimetische Wasserstoffbindungs-Aktivierung eine Beschleunigung dieses Prozesses möglich war, wurde im Rahmen dieser Arbeit untersucht, ob sich Aldehyde in sekundäre Amine umwandeln lassen, wie sie bei Ketonen in unserer Arbeitsgruppe beobachtet wurden. Hierzu untersuchten wir die Reaktion

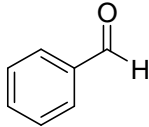
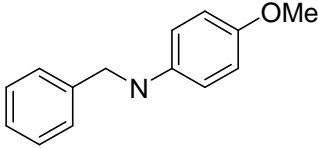
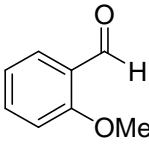
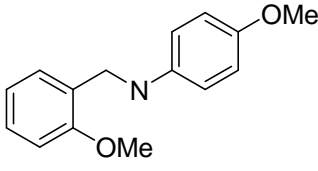
von Benzaldehyd (**257**) mit *p*-Anisidin (**253**) in der Gegenwart von nicht sauren Wasserstoffbindungs-Donaoren. Die besten Ergebnisse wurden bei der Verwendung von Thioharnstoff (**254**) in Toluol erzielt. Die Lösungsmittel Benzol und DCM waren weniger geeignet, da Lösungsmittel mit einer hohen Polarität, wie THF, zu weniger Ausbeuten führten. Protische Lösungsmittel, wie MeOH, limitierten ebenfalls die Anwendbarkeit.

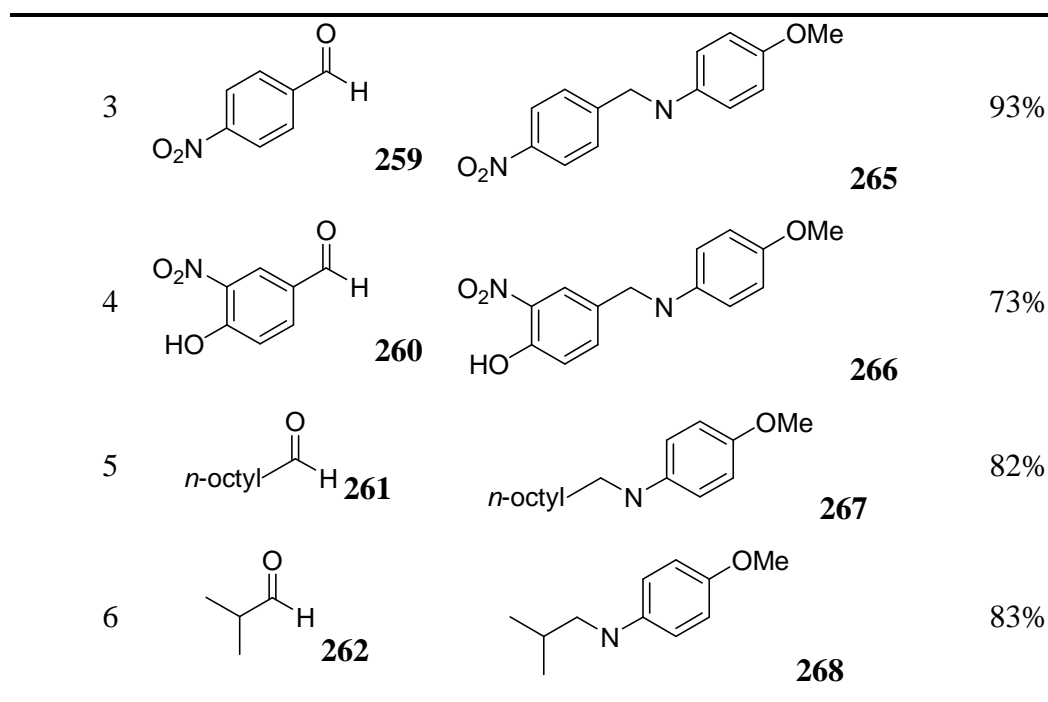


Schema 78: Thioharnstoff katalysierte reduktive Aminierung von Aldehyden

Diese Reaktion benötigte nur einen katalytischen Anteil (1 mol%) an Thioharnstoff (**254**). Dies deutete auf die selektive Komplexierung des Imins **256** durch den Thioharnstoff (**254**) in der Gegenwart des freienamins (**253**) und des Aldehyds (**252**) hin (Schema 78). Die Anwendungsbreite dieser Ein-Topf-Reaktion ist aus der folgenden Tabelle 18 zu entnehmen.

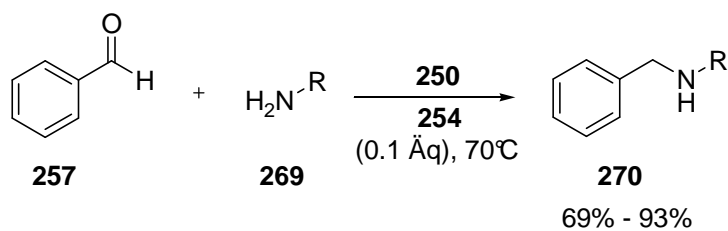
Tabelle 18: Thioharnstoff (**254**) katalysierte direkte reduktive Aminierung von Aldehyden

Eintrag	Aldehyd	Produktamin	Ausbeute
1	 257	 263	93%
2	 258	 264	93%



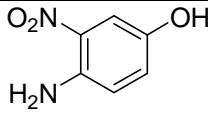
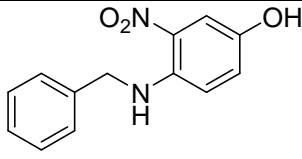
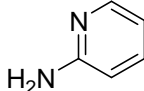
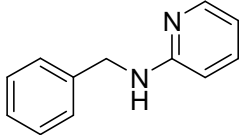
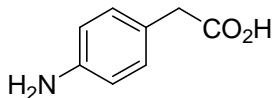
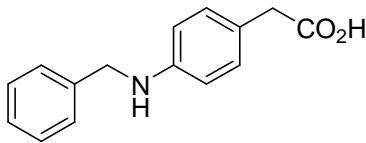
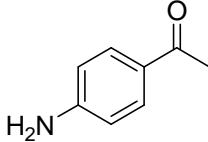
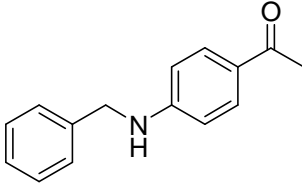
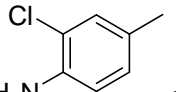
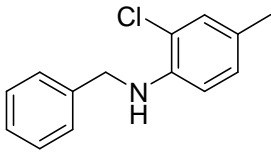
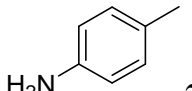
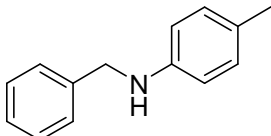
Zur Bewertung der allgemeinen Anwendbarkeit dieses Protokolls wurden verschiedene aromatische und aliphatische Aldehyde (**257-262**) mit *p*-Anisidin (**253**) umgesetzt. In allen Fällen wurde das gewünschte Produktamin (**263-268**) in sehr guten Ausbeuten erzielt, ohne die Notwendigkeit einer weiteren Anpassung der Reaktionsbedingungen für spezifische Substrate. Sowohl elektronenarme (Eintrag 3) als auch elektronenreiche (Eintrag 2) aromatische Aldehyde wurden leicht aminiert. Es wurde keine Reduktion der Nitro-Gruppe beobachtet (Eintrag 4) und Hydroxylgruppen (Eintrag 4) wurden ebenfalls toleriert. Aliphatische Aldehyde reagieren mit gleicher Wirksamkeit, egal ob diese linear (Eintrag 5) oder verzweigt (Eintrag 6) waren.

Die Anwendbarkeit auf verschiedene Amine wurde ebenfalls untersucht (Schema 79). Diese wurden mit Benzaldehyd (**257**) umgesetzt, die Ergebnisse sind in Tabelle dargestellt.



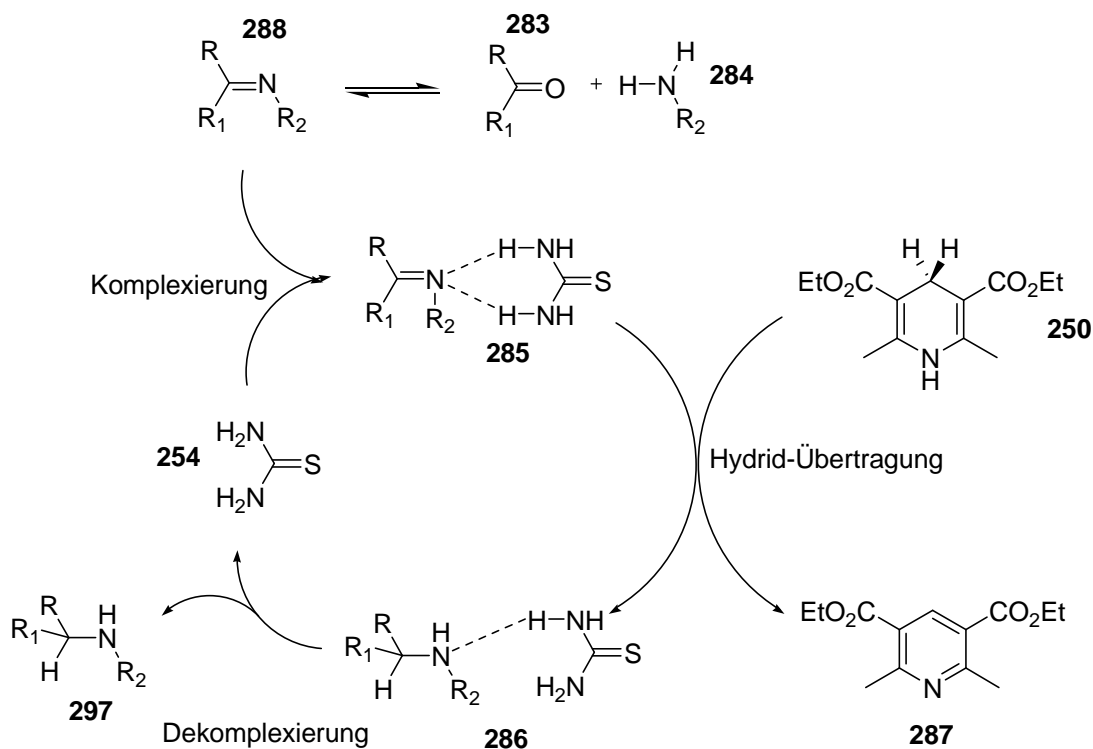
Schema 79: Ermittlung der Anwendungsbreite der Amine

Tabelle 19: Ermittlung der Anwendungsbreite der Amine

Eintrag	Amin	Produktamin	Ausbeute
1	 271	 277	68%
2	 272	 278	91%
3	 273	 279	75%
4	 274	 280	72%
5	 275	 281	73%
6	 276	 282	93%

Wie aus der Tabelle 19 zu entnehmen ist, ist diese Methode auch für verschiedene aromatische und heterozyklische Amine geeignet und ermöglichte einen effizienten Zugang zu sekundären Aminen. Ein breites Spektrum an elektronisch und sterisch unterschiedlichen Aminen wurde umgesetzt. Darüber hinaus wurden Hydroxyl- und Nitro-Gruppen (Eintrag 1) sowie Ketone (Eintrag 4) und Carbonsäuren (Eintrag 3) als Ausgangsstoffe toleriert. Dies zeigt, dass die Methode einen hohen Grad an Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen besitzt. Der in unserer Arbeitsgruppe vorgeschlagene Mechanismus zum Katalysezyklus ist in Schema 80 abgebildet. Das Imin (**288**), das aus der Gleichgewichtsreaktion entsteht, wird von Thioharnstoff aktiviert (**285**), wodurch dem Imin-Kohlenstoffatom Elektronendichte entzogen wird. Die geringere Elektronendichte am Imin-Kohlenstoffatom ermöglicht dem Hantzsch-

Ester (**250**) ein Hydrid auf das Imin zu übertragen. Durch den anschließenden Zerfall des Komplexes (**286**) werden das gewünschte Produktamin (**297**) freigesetzt und der Katalysator (**254**) regeneriert.



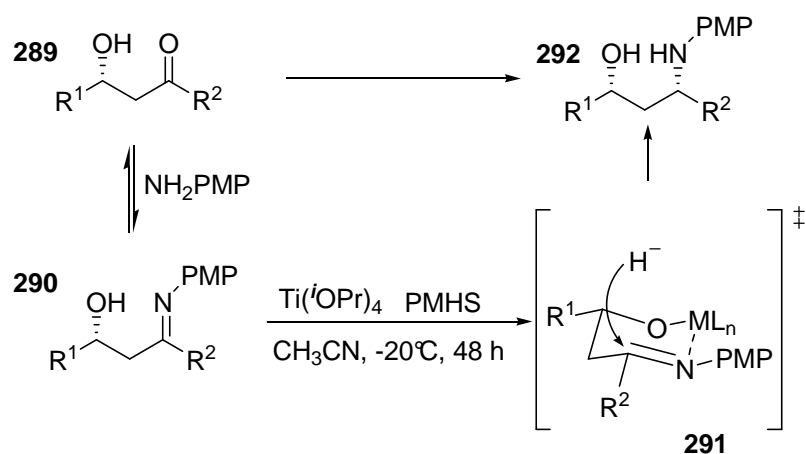
Schema 80: *Vorgeschlagener Mechanismus*¹³⁴

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch uns eine neuartige direkte reduktive Aminierung von Aldehyden mittels Organokatalyse entwickelt wurde, die auf die Aktivierung von Iminen durch Wasserstoffbrückenbindung basiert. Diese Methode erlaubte die effiziente Synthese von verschiedensten Aminen. Die milden, nicht sauren Bedingungen zusammen mit der hohen Chemoselektivität dieser Methode ermöglichten auch, komplexe und säureempfindliche Substrate umzusetzen. Außerdem dürfte die modulare Struktur des Organokatalysators die Entwicklung von asymmetrischen Verfahren ermöglichen. Es wurde anhand von zahlreichen Beispielen gezeigt, dass die Methode geeignet ist, um schnell und effizient im Ein-Topf-Verfahren Aldehyde reduktiv zu aminieren.

7.3 Direkte reduktive Aminierung von β -Hydroxy-Ketonen

Im Zuge der Entwicklung von Methoden zur reduktiven Aminierung von Carbonylverbindungen, konnte von uns ein effizienter Zugang zur 1,3-*syn* Hydroxyl-Amin Struktureinheit entwickelt werden¹⁴⁰ (Schema 81). Die 1,3-*syn* Hydroxyl-Amin Konfiguration stellt ein Schlüsselement in vielen bioaktiven Substanzen dar (Abbildung 29), deshalb ist ihre Synthese aus der Perspektive der Medizinischen Chemie sehr bedeutend. Insbesondere die Entwicklung von substratkontrollierten direkten asymmetrischen reduktiven Aminierungen stellt ein wichtiges Forschungsziel dar¹⁴¹.

Das von uns entwickelte Verfahren zur direkten substratkontrollierten reduktiven Aminierung von β -Hydroxy-Ketonen stellt einen einfachen Zugang zu diesem Strukturelement dar.

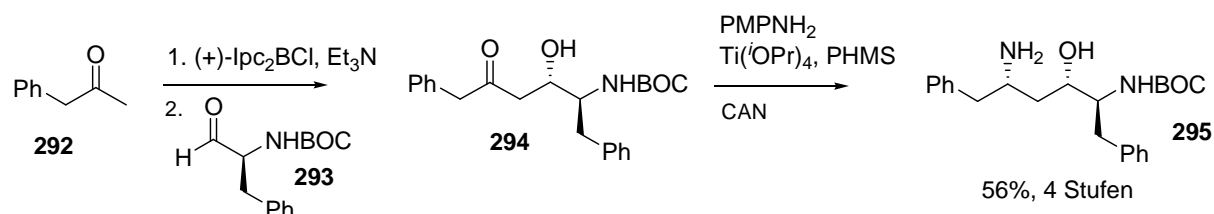


Schema 81: *Synthese von 1,3-syn Hydroxyl-Amin Struktureinheiten*

Es zeigte sich, dass die besten Ausbeuten (81%) und Selektivitäten (*dr* 89:11) in CH_3CN , mit $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ als Komplexbildner und PHMX als Reduktionsmittel bei -20°C erzielt wurden.

Die in Schema 81 gezeigte Methode lieferte gute Ausbeuten und Diastereoselektivitäten und stellte eines der ersten Beispiele für die selektive substratkontrollierte reduktive Aminierung von β -Hydroxyketonen im Ein-Topf-Verfahren dar. Die Effizienz dieser Methode konnte durch die Synthese unterschiedlichster 1,3-*syn* Hydroxyl-Amin Strukturen demonstriert werden.

Als Beispiel für die Anwendung dieser Methode zeigten wir, dass das Aldolprodukt **294** durch substratkontrollierte reduktive Aminierung effizient in das Hydroxyl-Amin-Fragment der auf dem Markt befindlichen HIV-Protease Hemmer Ritonavir¹³² und Lopinavir (Abbildung 29) überführt werden konnte. Dadurch gelang uns die bisher kürzeste Synthese des Hydroxyl-Amin-Fragments dieser Wirkstoffe.



Schema 82: *Kürzeste Synthese des Hydroxyl-Amin-Fragments der Wirkstoffe*

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine effiziente und einfache Methode für die gezielte reduktive Aminierung von β -Hydroxy-Ketonen zu 1,3-*syn*-Amino-Alkohol entwickelt wurde. Diese Methode lieferte gute Ausbeuten und Diastereoselektivitäten und stellte eines der ersten Beispiele für die selektive substratkontrollierte reduktive Aminierung von β -Hydroxy-Ketonen im Ein-Topf-Verfahren dar. Darüber hinaus wurde dieses Verfahren erweitert auf eine Sequenz, bei der auf eine asymmetrische Aldolreaktion eine substratkontrollierte reduktive Aminierung folgte, sodass die bisher kürzeste Synthese des Hydroxyl-Amin-Fragments der HIV-Protease Hemmer Lopinavir und Ritonavir erreicht wurde. Es kann erwartet werden, dass unsere Methode in der Medizinischen Chemie und in der Arzneimittelforschung Anwendungen finden könnte, um solche Teilfragmente in Wirkstoffen zu synthetisieren.

7.4 Ermittlung der biologischen Aktivität der synthetisierten Amine

Der direkte Ein-Topf-Zugang zu sekundären Aminen aus Aldehyden und der von uns entwickelte modulare Zugang zu substituierten tertiären aromatische Aminen¹⁴² erlaubten die intensive Studie und Bewertung der biologischen Aktivität dieser Verbindungen. In Anbetracht der zytotoxischen Aktivität von einfachen aromatischen Aminen lohnte es sich, diese ebenfalls Stickstoff-zentrierten Strukturen auf ihre biologische Aktivität hin zu testen. Die inhibitorische Wirkung der Amine auf das Wachstum der Bindegewebe Zell-Linie L-929

wurde analysiert. Aus Tabelle 20 kann entnommen werden, dass verschiedene Vertreter potente Zytotoxizitäten mit IC₅₀-Werten im niedrigen mikromolaren Bereich zeigten.

Tabelle 20. *Biologische Aktivität der Amine*

Verbindung	Wachstumshemmung ^a	Verbindung	Wachstumshemmung ^a
263	30 (141)	277	9 (37)
264	25 (103)	278	35 (190)
265	>40	279	>40
266	20 (73)	280	22 (98)
267	12 (48)	282	>40
268	>40	296	5 (20)

a = L-929 IC₅₀ µg/ml (µM)

Wie aus der Tabelle 20 zu sehen ist, zeigten die synthetisierten sekundären Amine außergewöhnlich potente biologische Aktivität gegen das Wachstum der Bindegewebe Zell-Linie L-929. Dabei waren die beiden sekundären Amine **267** und **277** und das tertiäre Amin **296** am aktivsten. Um weitere Hinweise über die Wirkungsweise zu erhalten, wurden die Amine **277** und **296** als beispielhafte Vertreter dieser Verbindungsklasse näher untersucht. Die Auswirkungen auf die Morphologie von PtK₂-Zellen wurden ermittelt. Die kultivierten Zellen wurden durch Färbung des Zellkerns (blau) und Markierung der Proteine im endoplasmatischen Retikulum (grün) gekennzeichnet (Abbildung 30). Diese Markierungen ermöglichten die anschließende Analyse der Zelle durch das Fluoreszenz-Mikroskop.

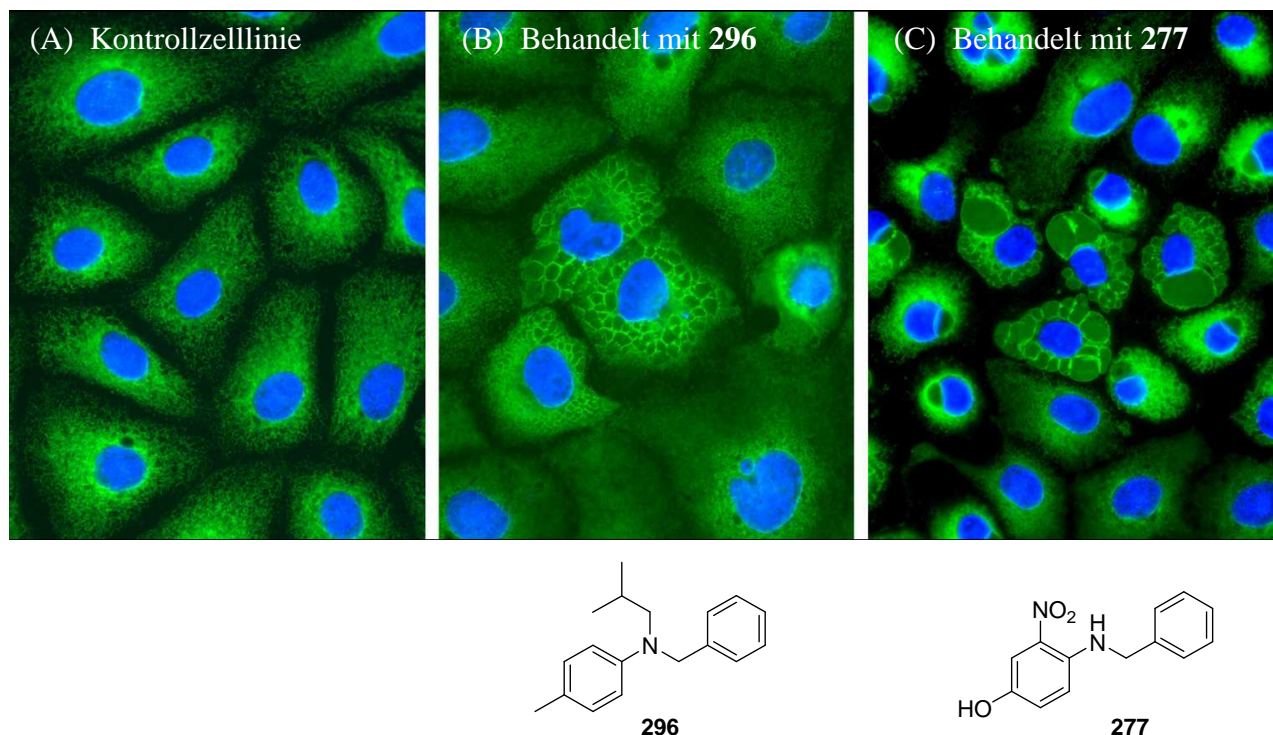


Abbildung 30: Veränderung der Morphologie von PtK₂ Zellen nach Zugabe von **296** und **277** (50µg/ml) nach 18h (F.Sasse, HZI Braunschweig),

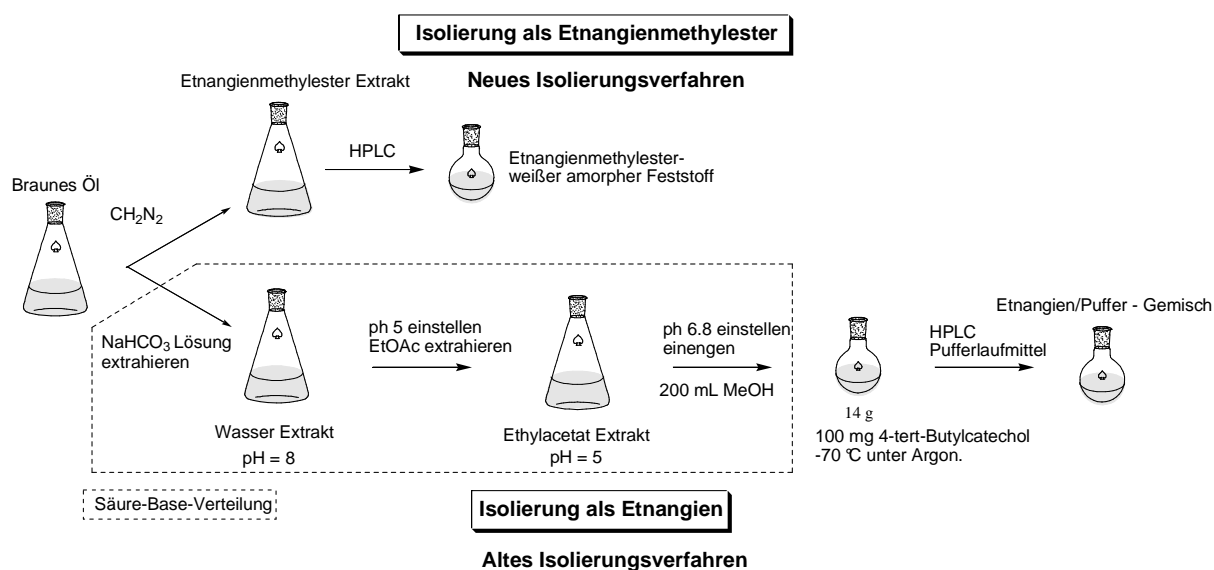
Wie aus Abbildung 30 zu sehen ist, zeigten behandelte Zellen auffällige Veränderungen der inneren Membranstruktur des Zytoplasmas. Sie zeigten große Vakuolen in der Nähe des Zellkerns oder ein kissenähnliches Muster, das zunächst stärker bei den mit **277** behandelten Zellen (Bild C) zu sehen war. Die Verbindung **296** war weniger wirksam bei der Bildung der Vakuolen (Bild B), was zu der Aufblähung der Zelle führte. Da die Wirkung von **277** sehr ähnlich dem Corallidicyals war, einem Sesquiterpen-hydroquinon, isoliert aus dem Karibischen Schwamm *Aka coralliphagum*¹⁴³, lässt sich vermuten, dass hier ein ähnlicher Wirkungsmechanismus vorliegen müsste, dem möglicherweise ein Redoxprozess zugrunde lag. Die Tatsache, dass das tertiäre Amin **296** weniger wirksam, im Vergleich zu dem sekundären Amin **277** war, könnte an der sterischen Hinderung des zentralen Stickstoffatoms liegen, der dadurch weniger zugänglich für Oxidations-Reduktion-Prozesse war.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Verbindungen ausgeprägte hemmende Wirkung auf das Wachstum der Maus-Bindegewebs Zelllinie L-929 zeigten. Wie an zwei exemplarischen Vertretern gezeigt wurde, verursachten diese Verbindungen eine Veränderung der inneren Membranstruktur des Zytoplasmas. Diese interessanten Ergebnisse könnten Impulse in der Arzneimittelforschung auf dem Gebiet der „small molecule Wirkstoffe“ geben.

Es ist immer von Vorteil, einfache kleine Moleküle als Wirkstoffe zu identifizieren, da diese schnell und kostengünstig hergestellt werden können.

8 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser vorliegenden Arbeit wurde zunächst Etnangien, ein vielversprechendes Polyketid mit interessanten biologischen Eigenschaften, erfolgreich nachisoliert. Da die Isolierung sehr aufwändig war und nach dem Literatur-Isolierungsverfahren nur als Ammoniumacetat-Puffer-Gemisch isoliert werden kann, wurde ein neues Verfahren entwickelt, um einen effizienteren Zugang zu ermöglichen.



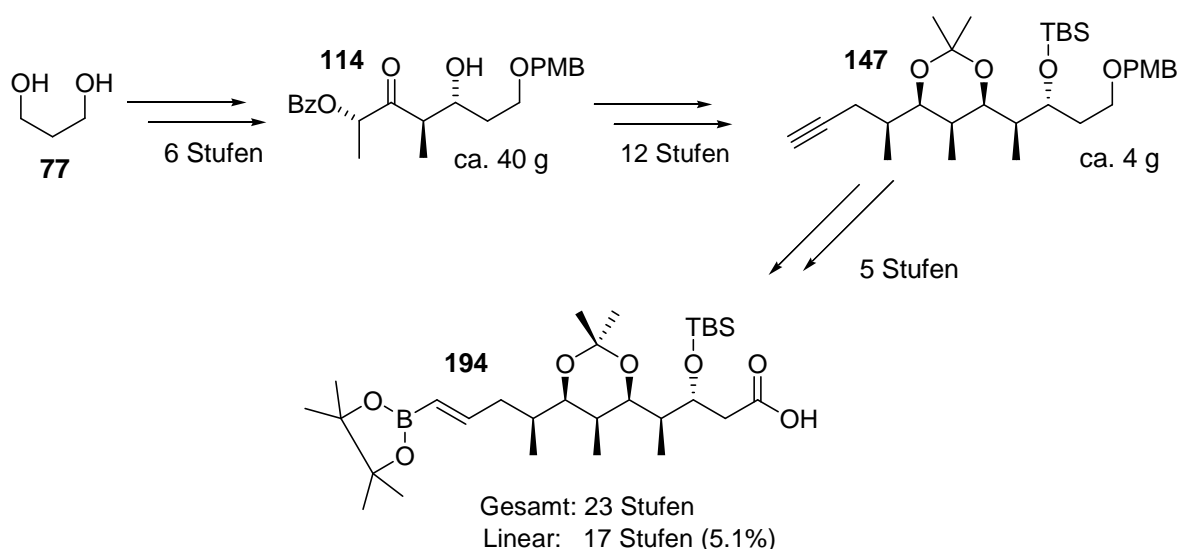
Schema 83: Neues effizienteres Isolierungsverfahren für Etnangien

Die neue Isolierungsvariante als Etnangienmethylester war effizienter und erheblich einfacher, weil durch die „Beseitigung“ der Säurefunktionalität keine gepufferten Lösungs- bzw. HPLC-Laufmittel verwendet werden mussten. Ebenso konnte auf die Säure-Base-Verteilung während der Extraktion verzichtet werden. Etnangien konnte durch enzymatische Hydrolyse, mit Schweineleber-Esterase, aus dem Etnangienmethylester zurück gewonnen werden. Zudem wurde die Stabilität von Etnangien durch die Veresterung wesentlich erhöht. Etnangienmethylester konnte länger bei -70 °C ohne Zersetzung gelagert werden. In zahlreichen biologischen Aktivitäts-Tests wurde festgestellt, dass das neue Etnangienderivat nahezu gleichermaßen aktiv war wie das Etnangien selbst.

Die relative und absolute Stereochemie der 12 Stereozentren von Etnangien wurde im Rahmen dieser Dissertation ermittelt. Hierbei wurde hauptsächlich die *J*-basierte Konfigurationsanalyse¹⁴⁴ auf Basis ausgedehnter NMR-Studien, wie ROESY, NOESY,

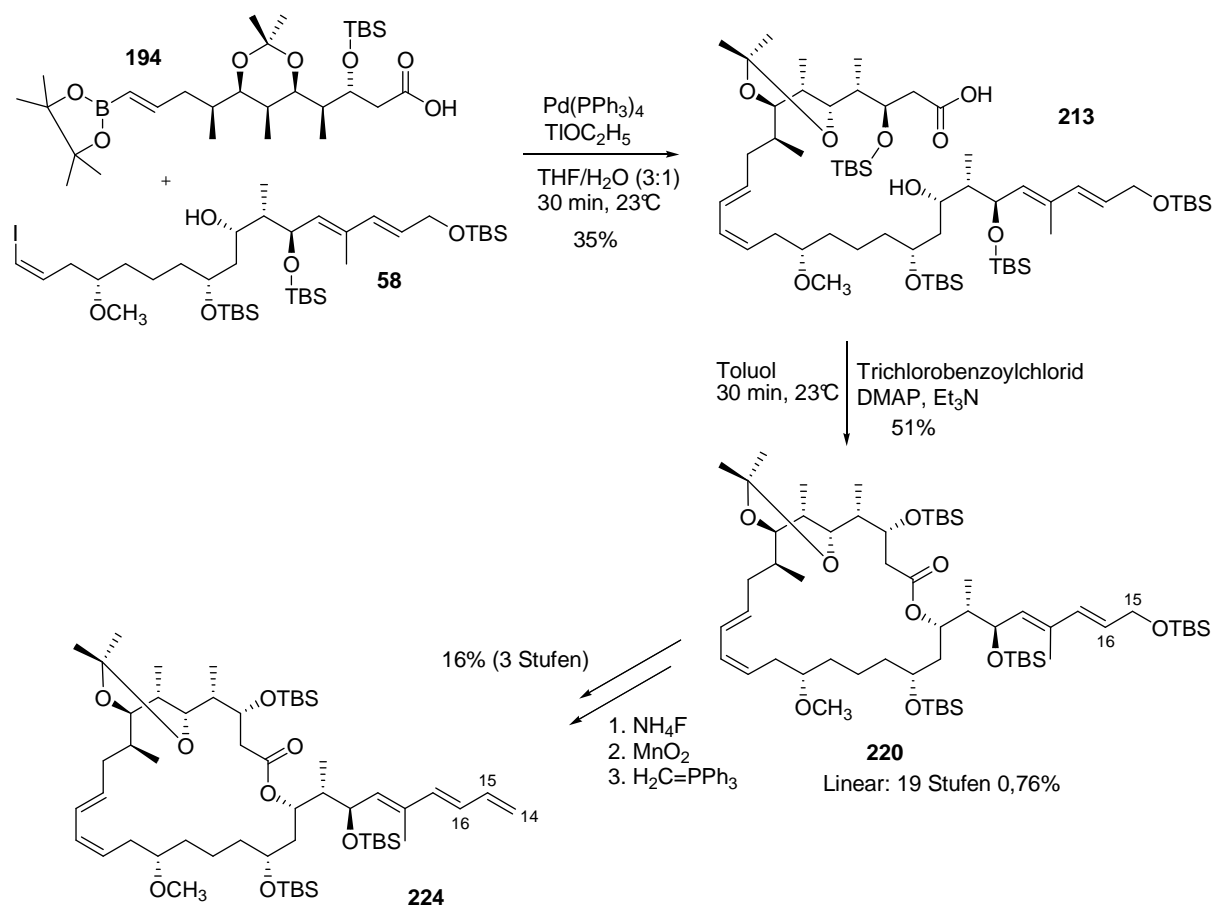
HMBC und HSQC, in Kombination mit Molekülkraftfeldrechnungen angewendet. Der so erhaltene Strukturvorschlag konnte von Rolf Müller, durch die Genomanalyse der Ketoreduktasedomänen nach Reid und Caffrey bestätigt werden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine Synthesestrategie entwickelt, die es erlaubte, auf effiziente Weise einen synthetischen Zugang zum vollständig funktionalisierten Makrolacton von Etnangien (**42**) zu ermöglichen.



Schema 84: Synthese des Nordfragments **194** von Etnangien

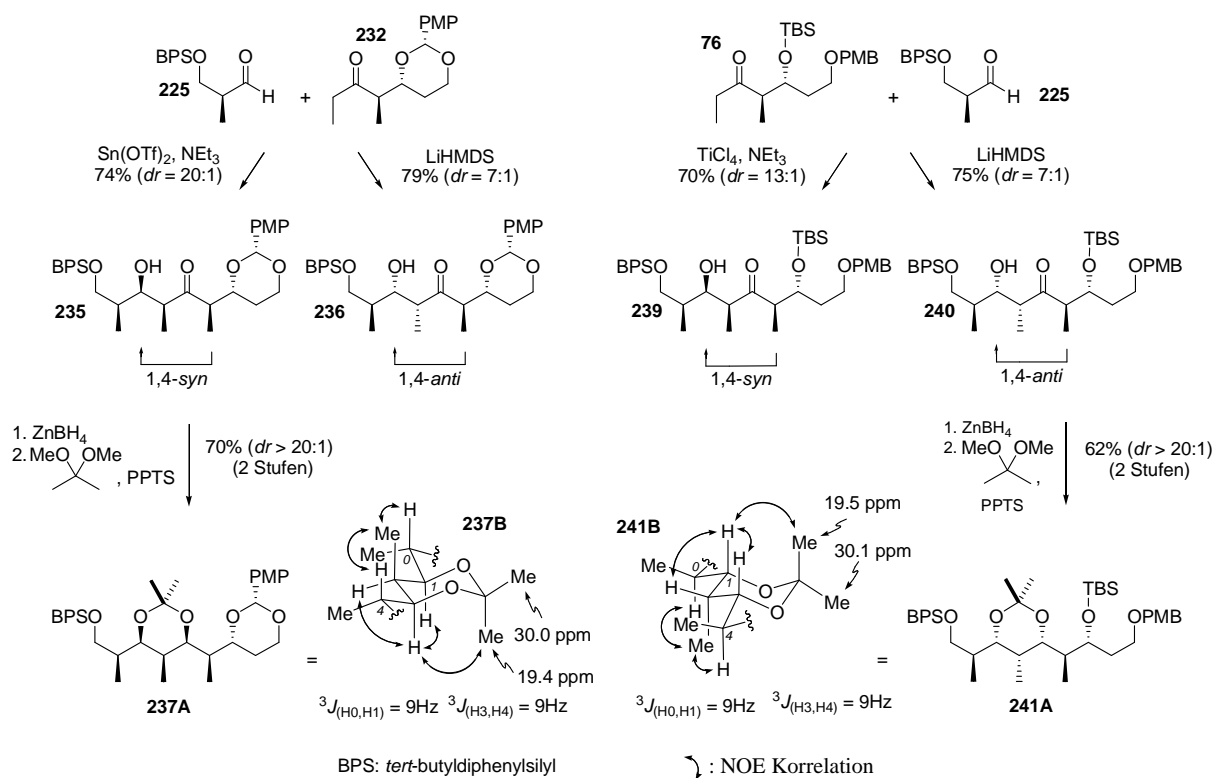
Das Nordfragment, der Vinylboronsäureester **194**, wurde in 23 Stufen mit der längsten linearen Sequenz von 17 Stufen bei einer Gesamtausbeute von 5.1% synthetisiert; dies entsprach einer durchschnittlichen Ausbeute von 78%. Fünf der sechs Stereozentren des Vinylboronsäureesters **194** konnten durch substratkontrollierte Reaktionen hoch stereoselektiv aufgebaut werden. Es ist gelungen, von der Vorstufe des Vinylboronsäureesters **194**, dem Alken **192**, über 1.8 g zu synthetisieren. Vom Acetonid **138** wurden über 12 g synthetisiert und vom *anti*-Aldolprodukt **114** konnten ca. 40 g hergestellt werden. An diesen Mengen ist zu sehen, dass es gelungen war, eine Syntheseroute zum Nordfragment zu erschließen, die es ermöglichte, im großen Multigramm-Maßstab das Nordfragment zu synthetisieren. Alle Reaktionsschritte konnten soweit optimiert werden, dass sie im Durchschnitt über 78% Ausbeute ergaben und bei größeren Ansätzen genauso gut funktionierten. Darüber hinaus wurde der Vinylboronsäureester **194** mittels einer Suzuki-Reaktion mit dem Südfragment **58** gekuppelt. Anschließend konnte der Makrozyklus **220** von Etnangien (**42**), mit Hilfe einer Yamaguchi-Zyklisierung erfolgreich synthetisiert werden.



Schema 85: *Synthese des Makrolactons (224) von Etmangien (42)*

Hinterher wurde eine Doppelbindung an C-14/C-15 mittels einer Wittig-Reaktion in den hergestellten Makrozyklus **220** eingeführt. An diese Doppelbindung sollte die Polyene-Seitenkette mit Hilfe einer Heck-Reaktion eingeführt werden, um den Abschluss der Totalsynthese zu erzielen.

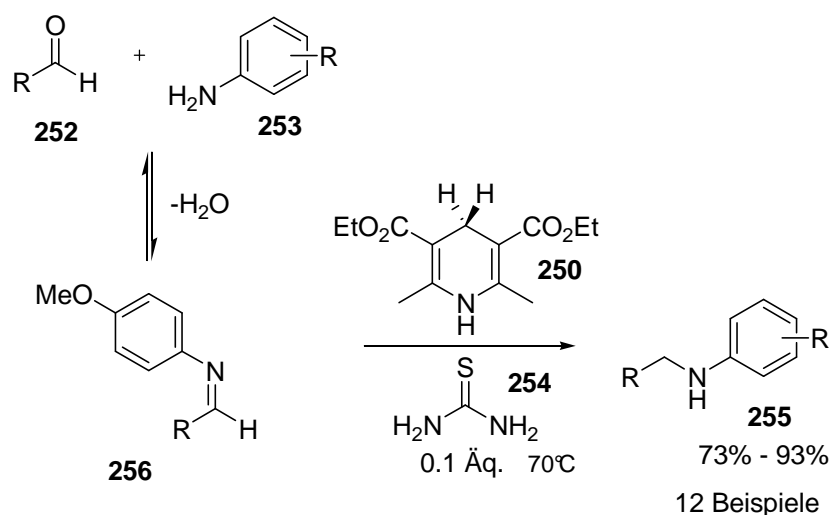
Im zweiten Teil dieser vorliegenden Arbeit wurden substratkontrollierte Aldolreaktionen von β -Hydroxyl-substituierten α -chiralen Ethylketonen **76** und **232** mit dem α -chiralen Aldehyd **225** ausgearbeitet. Es wurde gezeigt, dass es möglich war, durch geeignete Auswahl der Reaktionsbedingungen alle möglichen Stereoisomere (1,2-*syn*-1,4-*anti* und 1,2-*syn*-1,4-*syn*) herzustellen. Die einzelnen Reaktionen konnten soweit optimiert werden, dass präparativ nützliche Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erzielt wurden. Es konnte festgestellt werden, dass die Schutzgruppe am β -Sauerstoff-Atom eine entscheidende Rolle auf die Stereoselektivität der Aldolreaktion ausübte.



Schema 86: Diastereodivergente Aldolreaktion von β -Alkoxy Ethylketonen

Es war hierdurch möglich, stereochemisch verschieden konfigurierte Nordfragmente ohne Änderung des Synthesepans zu synthetisieren. Die gewünschte Stereostruktur konnte einfach durch die Wahl der Reaktionsbedingungen effizient synthetisiert werden. Diese Ausarbeitung der substratkontrollierten Aldolreaktionen von β -Hydroxyl-substituierten Ethylketonen kann in Zukunft verwendet werden, um modulare Synthesestrategien bei komplexen Polyketiden zu entwickeln. Es ist davon auszugehen, dass diese Ergebnisse und unser mechanistisches Modell zur Vorhersage von Aldolreaktionen (Schema 70) in Zukunft nützlich bei der Ausarbeitung von modularen Synthesestrategien sein werden.

Im abschließenden Teil dieser Dissertation wurde eine neuartige Methode zur direkten reduktiven Aminierung von Aldehyden, basierend auf einer Wasserstoffbrückenbindungsvermittelten Imine-Aktivierung ausgearbeitet.



Schema 87: *Thioharnstoff katalysierte reduktive Aminierung von Aldehyden*

Die völlig säurefreie Methode nutzte katalytische Mengen an Thioharnstoff als Organokatalysator und den Hantzsch-Ester als Hydrid-Quelle. Die milden, nicht sauren Bedingungen zusammen mit der hohen Chemo Selektivität dieser Methode ermöglichten, komplexe und säure-empfindliche Substrate umzusetzen. Außerdem dürfte die modulare Struktur des Organokatalysators die Entwicklung von asymmetrischen Verfahren zulassen. Das aus der Natur kopierte biomimetische Konzept erlaubte die effiziente Synthese im Eintopf-Verfahren von verschiedensten biologisch aktiven Aminen. Die synthetisierten Amine zeigten eine ausgeprägte hemmende Wirkung auf das Wachstum der Maus-Bindgewebszelllinie L-929. Wie an zwei exemplarischen Vertretern gezeigt wurde, verursachten diese Verbindungen eine Veränderung der inneren Membranstruktur des Zytoplasmas. Diese interessanten Ergebnisse könnten Impulse in der Arzneimittelforschung auf dem Gebiet der „small molecule Wirkstoffe“ geben. Da es immer von Vorteil ist, einfache kleine Moleküle als Wirkstoffe zu identifizieren, weil diese schnell und kostengünstig hergestellt werden können.

Im Zuge der Entwicklung von Methoden zur reduktiven Aminierung von Carbonylverbindungen, konnte von uns ein effizienter Zugang zur 1,3-*syn* Hydroxyl-Amin Struktureinheit entwickelt werden (Schema 81). Das von uns entwickelte Verfahren zur direkten substratkontrollierten reduktiven Aminierung von β -Hydroxy-Ketonen stellt einen einfachen Zugang zu diesem Strukturelement dar. Darüber hinaus wurde dieses Verfahren auf eine Sequenz erweitert, bei der auf eine asymmetrische Aldolreaktion eine substratkontrollierte reduktive Aminierung folgte, sodass die bisher kürzeste Synthese des Hydroxyl-Amin-Fragments der HIV-Protease Hemmer Lopinavir und Ritonavir erreicht wurde (Schema 82).

9 Experimenteller Teil

9.1 Allgemeines

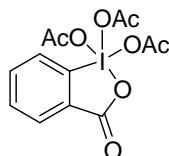
NMR spectra were recorded using an internal deuterium lock at ambient temperature on one of the following instruments: Bruker AM 300 ($^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, $^{13}\text{C-NMR}$: 75.5 MHz), Bruker AM 400 ($^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $^{13}\text{C-NMR}$: 100.6 MHz) and Bruker AM 600 ($^1\text{H-NMR}$: 600 MHz, $^{13}\text{C-NMR}$: 150.9 MHz). Chemical shift values are reported in ppm relative to the deuterated solvents as internal standard. Optical rotations were measured by using a Perkin Elmer 241 polarimeter at the Sodium *D*-line (589 nm). UV spectra were recorded on a Shimadzu UV-2102 PC scanning spectrometer. IR spectra were measured with a Nicolet 20DXB FT-IR spectrometer. EI and DCI mass spectra (reactant gas ammonia) were obtained on a Finnigan MAT 95 spectrometer, high resolution data were acquired using peak matching ($M/DM = 10000$).

For analytical HPLC the Agilent Series 1100 (pump, gradient former, detector) was used and for prep. HPLC were employed Kronlab 2-400 (pump), Techlab SPD 6A (UV-detector) and Servogor 320 (writer). TLC was performed using Merck Kieselgel 60 F254 plates and visualised using UV light and permanganate (Prepared as followed: to a stirring solution of KMnO_4 (12 g) and K_2CO_3 (80 g) in water (1.2 l) was added 5 % NaOH (aq.) (20 ml)) or Goofy's dip (Prepared as followed: to a stirring solution of phosphomolybdic acid [$\text{H}_3\text{Mo}_{12}\text{O}_{40}\text{P} \cdot x\text{H}_2\text{O}$] (50 g) and Cerium(IV) sulphate in water (958 ml) was added conc. H_2SO_4 (50 ml) dropwise). Flash column chromatography was carried out using Merck Kieselgel 60 (230-240 mesh) under a positive pressure.

All solvents were distilled before use. DCM and toluene were distilled from calcium hydride. Ether and THF was distilled from sodium/benzophenone. Triethylamine was distilled and stored over calcium hydride. DMSO was distilled from calcium hydride and stored over 4A MS. All other reagents were used without further purification unless otherwise stated.

9.2 Versuchsbeschreibung zur Synthese der verwendeten Reagenzien

Dess-Martin-Periodinan

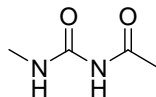


C₁₃H₁₃IO₈
 Exact Mass: 423,9655
 Mol. Wt.: 424,142

1. Step: To a 2-Iodobenzoic acid (63.5g, 0.261 mol) was added a solution of Oxone (230 g, 0.373 mol) in 825 mL water. The mixture was stirred and warmed up to 70 °C in 20 min and stirred for 3 h at this temperature. After 3 h the reaction was cooled to 5 °C and stirred slowly for 90 min. The suspension was filtrated and washed with water (6 ×100 mL) and acetone (2 ×100mL). Drying in vacuum gave 70.9 g of a white powder.

2. Step: *p*-TsOH (380 mg, 2.00 mmol) was dissolved in Ac₂O (287 mL, 3.30 mol) and then 70.9 g of the before prepared white powder was added to this mixture and stirred at 80 °C for 2 h. After 2 h the mixture was cooled in to 2 °C, the solution was decanted and the DMP was washed with dry ether (3×). The DMP was dried in vacuum for 1 h and washed again with dry ether (3×) and dried in vacuum (5 h) to afford 70.0 g (0.160 mmol) of DMP which can directly use for oxidation. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported⁵⁷.

Acetyl Methylurea

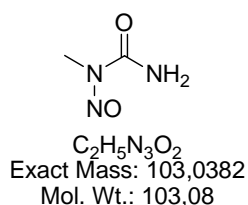


C₄H₈N₂O₂
 Exact Mass: 116,0586
 Mol. Wt.: 116,1185

To a solution of 59 g. (1.00 mol) of acetamide in 88.0 g. (0.550 mol) of bromine (Br₂) in a 2 L beaker is added, dropwise and with hand stirring, a solution of 40.0 g. (1 mol) of sodium hydroxide in 160 mL. of water. The resulting yellow reaction mixture is heated on a steam bath until effervescence sets in, after which heating is continued for an additional two to three minutes. Crystallization of the product from the yellow to red colored solution usually

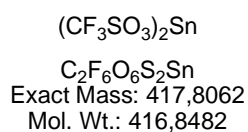
commences immediately and is completed by cooling in an ice bath for 1 h. The weight of the white crystalline acetyl methylurea obtained by filtration and air drying is 50.0 g (0.434 mol, 86%). It melts at 169°C-170°C. The spectroscopic and physicochemical properties were identical to those previously reported⁴⁰.

Nitrosomethylurea

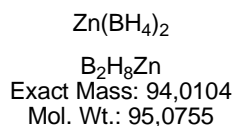


A mixture of 49.0 g. (0.421 mol) of acetyl methylurea and 50 mL of concentrated hydrochloric acid is heated, with hand stirring, on a steam bath until it is apparent that no more solid is dissolving. Heating is continued for three or four minutes longer (total time on steam bath 11 min.), after which the solution is diluted with an equal volume of water and cooled below 10 °C in an ice bath. A cold saturated solution of 38.0 g. (0.552 mol) of sodium nitrite in 55 mL of water is then run in slowly with stirring. The mixture is allowed to remain in the ice bath for several minutes, after which the nitrosomethylurea is filtered and washed with about 10 mL of icecold water. Air drying gives 34.0 g (0.332 mol, 79%) of nitrosomethylurea as pale yellow crystals melting at 123°C–124°C. The spectroscopic and physicochemical properties were identical to those previously reported⁴⁰.

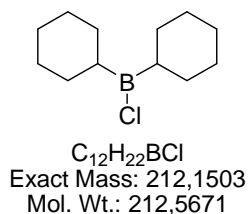
Tin-tirfluoromethansulfonate



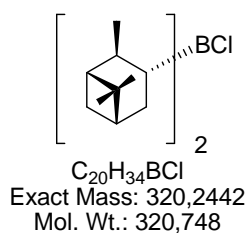
Trifluormethan sulfonic acid (25 mL, 42.2 g, 282 mmol) was dropped under strong stirring to anhydrous Zinn(II)chloride under argon. The reaction mixture was then stirred for 24 h at 83 °C. After 24 h the supernatand was removed via cannula and the white powder was washed several times with dry ether under argon. The white solid was dried in vacuum for 2 h to afford 5.93 g Zinn-tirfluoromethansulfonate (14.4 mmol, 88%). This tin-tirfluoromethansulfonate was used for aldol reactions.

Zinc Borohydride

Commercially available anhydrous Zinc Chloride (10.0 g, 73.3 mmol), in a 200 mL flask was fused four times under reduced pressure and then anhydrous ether (100 mL) was added. The mixture was refluxed for 90 min under argon and allowed to stand at 23 °C. The supernatant saturated solution of ZnCl_2 (0.69 M) in ether (80 mL, 55.0 mmol) was added to a stirred suspension of Sodium Borohydride (4.00 g, 106 mmol) in anhydrous ether (300 mL). The mixture was stirred for 2 h and stored under argon. The supernatant solution was used for reduction⁷⁶.

Dicyclohexylboron chloride

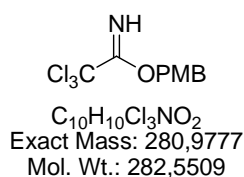
To a solution of dried cyclohexene (21.2 mL, 210 mmol) in anhydrous Et_2O (90 mL) under argon atmosphere at 0 °C was slowly added monochlorborane-dimethyl sulfide (11.6 mL, 8.62 M, 100 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 2 h and then the solvent was removed by distillation. The resulting crude product was distilled under reduced pressure (104°C-105 °C mm Hg) to afford the title compound (16.7 g, 80%, $d = 0.97$) as a colorless oil. This dicyclohexylboron chloride was used for aldol reactions.

(-)-B-Chlorodiisopinocampheylborane

To a solution of (+)- α -Pinene (20 mL, 120 mmol) in 15 mL THF was slowly added Borane dimethyl sulphide complex (5 mL, 50.0 mmol) at r.t. The mixture was allowed to stand 12 h

at 0 °C in ice bath to form crystals. The crystals were washed with absolute pentan several times and dried under vacuum. To a solution of the white crystals (5.17 g, 18.0 mmol) in 9 mL absolute diethyl ether at -78 °C was added 20 mL HCl (1 M in diethyl ether). The mixture was warmed up to 0 °C and allowed to stand 2 h. The solution was used for aldol reaction. The spectroscopic and physicochemical properties were identical to those previously reported¹⁴⁵.

4-methoxybenzyl trichloroacetimidate



To a stirring mixture of 17.0 g (123.3 mmol) of 4-methoxybenzyl alcohol in 150 mL of ether at room temperature was added 0.460 g of a 60% dispersion of sodium hydride in mineral oil (11.6 mmol of NaH). The resulting suspension was allowed to stir until the solid had dissolved and gas evolution had ceased (approximately 1 h). Then, the mixture was cooled to 0 °C, and 12.4 mL (123 mmol) of trichloroacetonitrile was added over 15 min. The mixture was stirred at 0 °C for another 5 min and at room temperature for 20 min. It was then transferred to a separatory funnel, washed with saturated sodium bicarbonate and brine, dried (MgSO₄), and concentrated to yield the crude 4-methoxybenzyl trichloroacetimidate as a yellow oil. The spectroscopic and physicochemical properties were identical to those previously reported¹⁴⁶.

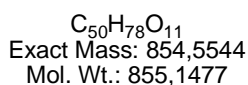
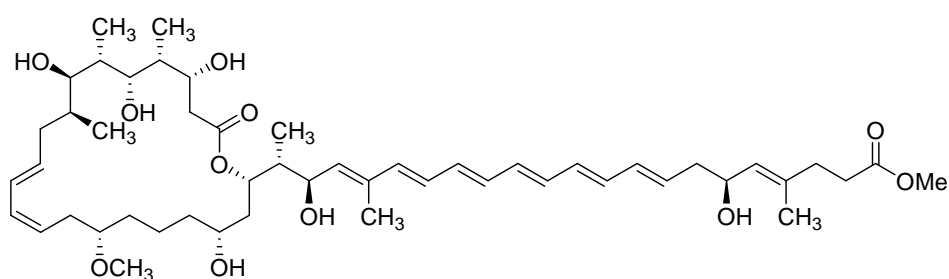
9.3 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 3.2 und 3.3

Extraction and Isolation of Etnangien

Amberlite XAD-16 and cells (2.8 kg) from a 280 L fermentation batch of *S. cellulosum*, strain So ce1045, were thoroughly rinsed with water to remove adherent cells and then transferred to an open chromatography column (10 × 30 cm). After elution with four bed volumes of methanol (4 × 2.2 L) the eluate was buffered with 0.1 N NH₄ acetate solution (50 mL) and concentrated *in Vacuo* (40 °C water bath) until an oil-water mixture had formed (2 L). This mixture was extracted four times with EtOAc. The combined organic layers were evaporated with toluene (200 mL) and concentrated *in Vacuo* to yield a brown, oily residue. This was dissolved in 300 mL of ice-cold EtOAc and extracted four times with 100 mL of cold 2.5% sodium hydrogen carbonate solution (pH 8). The separation of the layers was achieved by centrifugation at 0 °C. After evaporation the EtOAc layer yielded 17.7 g of enriched neutral byproducts. The combined cold aqueous carbonate layers were acidified to pH 5 by ice-cold dilute acetic acid and extracted four times with 250 mL of cold EtOAc. The combined EtOAc portions were partitioned once with cold 5% ammonium acetate (pH shift to 6.8) before they were evaporated. Evaporation was finished in high vacuum after addition of toluene to yield 14.0 g of an dark, oily product. For intermediate storage, 100 mg of 1,2-dihydroxy-4-*tert*-butylbenzene was added as stabilizer to a solution of this material in 200 mL of methanol and kept at -70 °C. About 1 g of the raw product in 2.5 mL of methanol was injected for preparative MPLC (column 480 × 30 mm, ODS-AQ 120 A, 16 μm (YMC); solvent A: 50% methanol, solvent B: 100% methanol (each 0.05 M ammonium acetate), gradient: 35% B (for 15 min, rising to 55% B in 120 min, 55% B for 40 min; flow 18 mL/min; detection UV absorption at 365 nm); the main peak eluting at 62 min was collected. Evaporation yielded an oily, aqueous buffer mixture, which was extracted with three portions of EtOAc. After re-extraction with a small portion of water, the solvent was completely removed by evaporation to yield 113 mg etnangien were obtained in a mixture with ammonium acetat as a yellow residue. NMR determination gave that 50 mg of etnangien are in the mixture. The compound was found to be soluble in lower alcohols, ethyl acetate, and dichloromethane and slightly in water (depending on the pH value). Etnagien (**42**) was unstable in solution at room temperature and decomposed after a few days. The stability could be extended to a few weeks using tanned (brown) sample flasks and vials, oxygen-free solvents, and a argon atmosphere

at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Analytical HPLC: column $4 \times 250\text{ mm}$, Nucleosil-100 RP18, $7\text{ }\mu\text{m}$; methanol-water, 75:25, 0.01 M phosphate buffer, 1.5 mL/min, UV detection 355 nm, $t_{\text{R}} = 4.6\text{ min}$. TLC detection, $R_{\text{f}} = 0.41$ (DCM /MeOH 80:20). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +18.7$ ($c = 0.9$, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} 216 , 235 , 323 , 339 , 356 , 376 nm; IR (KBr) ν_{max} 3412 (s), 3017 (s), 2967 (s), 2931 (s), 1714 (s), 1458 (m), 1439 (m), 1383 (m), 1284 (m), 1181 (m), 1094 (s), 1041 (m), 1004 (s), 986 (w) cm^{-1} ; The spectroscopic and physicochemical properties were identical to those previously reported³⁴.

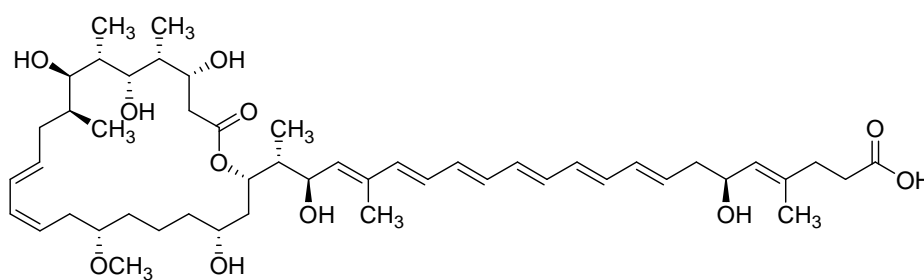
Extraction and Isolation of Etnangienmethylester (45)



A 65-L fermentation batch of strain Soce1045, cultivated at the HZI, was grown in M7 medium in the presence of 1% v/v of Amberlite XAD-16 adsorber resin at $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ for eight days. After harvesting by centrifugation, the mixture of wet cell mass and adsorber resin (350 g) was thoroughly extracted (as controlled by analytical HPLC) with three batches of each 2 L of methanol. The extract was concentrated on a rotary evaporator at $30\text{ }^{\circ}\text{C} / 50\text{ mbar}$ to the water phase. After acidification with NH_4OAc to pH 5, the aqueous phase (1 L) was extracted with one portion of 1.5 L and two portions of 1 L of ethyl acetate. The organic phase was evaporated at $30\text{ }^{\circ}\text{C} / 150\text{ mbar}$ to give a crude oil (14.0 g), which may be directly dissolved in methanol for storage at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. For esterification, a solution of 500 mg of the crude oil in 1 ml diethyl ether / methanol = 9:1 was prepared and treated at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ with a solution of diazomethane in ether, which was prepared as previously described from 1-methyl-3-nitro-1-nitroguanidine and washed with pH 9 buffer prior to addition. After 8 min, the reaction was stopped by addition of pH 5 buffer (1 ml). The organic phase was separated and the aqueous phase was thoroughly extracted with ethyl acetate. After drying (MgSO_4), and evaporation of the organic phase, the residue was purified by flash chromatography on silica gel

(dichloromethane/methanol = 12:1 to 10:1) and subsequent preparative HPLC on Nucleodur (column 250 x 21 mm, 7 μ m, flow 18 ml/min, detection: UV absorption at 365 nm, solvent: methanol/water = 79 :21) to give etnangien methylester (**42**) (10.0 mg, 11.6 μ mol) as a colourless amorphous solid; $[\alpha]_D^{22} = +17.4^\circ$ ($c = 0.38$, MeOH); IR (film) ν_{\max} 3018, 2967, 1715, 1094 cm^{-1} ; UV(MeOH) λ_{\max} 375, 355, 338, 323, 226, 235 nm; HRESI(+MS) calculated for $\text{C}_{50}\text{H}_{78}\text{O}_{11}\text{Na}$ $[M+\text{Na}]^+$: 877.5443, found 877.5442; NMR-Daten vg. Kapitel 4.2

Preparation of Etnangien (**42**) from Etnangienmethylester (**45**)



$\text{C}_{49}\text{H}_{76}\text{O}_{11}$
Exact Mass: 840,5388
Mol. Wt.: 841,1211

A solution of etnangien (**42**) (2.00 mg, 2.34 μ mol) in 1 ml DMSO/water = 1:3 was treated under argon at room temperature with 5 mg porcine liver esterase (obtained from Sigma) and stirred for 24 h. Etnangien (**42**) (1.10 mg, 1.31 μ mol, 56%) was obtained from the crude mixture using previously established protocols. ^1H NMR (600 MHz, Acetone- d_6) δ ppm 0.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 9.9$ Hz, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.41 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.66 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 3.25 (ddt, $J = 5.9, 5.6, 4.5$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.44 (dd, $J = 7.2, 3.8$ Hz, 1H), 3.51 (tt, $J = 8.3, 4.1$ Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.17 (dt, $J = 5.4, 6.2$ Hz, 1H), 4.37 (dt, $J = 8.3, 6.4$ Hz, 1H), 4.39 (dd, 9.2, 7.8 Hz, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 6.06 (dd, $J = 11.2, 11.2$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 14.7, 10.2$ Hz, 1H), 6.24 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.31 (m, 2H), 6.33 (m, 1H), 6.35 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, Acetone- d_6) δ ppm 7.2, 10.9, 11.1, 13.2, 16.7, 22.0, 30.7, 33.1, 33.2, 35.1, 36.5, 37.3, 37.8, 38.71, 38.72, 39.2, 42.3, 42.8, 43.9, 56.4, 68.1, 68.4, 69.0, 69.1, 73.5, 76.8, 79.4,

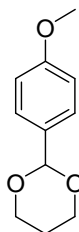
81.4, 126.0, 128.3, 129.5, 129.9, 130.9, 132.1, 132.6, 133.4, 133.5, 133.7, 133.8, 134.0, 134.2, 134.3, 135.5, 136.4, 138.6, 173.5, 174.3; The spectroscopic and physicochemical properties were identical to those previously reported³⁴.

Antimicrobial activity of Etnangien and Etnagienmethylester

The *S. cellulosum* strains were isolated from soil samples. MIC values were determined by serial dilution. Viability of *Micrococcus luteus* was measured according to a literature procedure. 7 Dose-response curves for nucleic acid polymerases (Roche, formerly Boehringer Mannheim) were done according to published procedures. Test conditions for all enzymes were as follows: volume 200 μ L, temperature 37 °C; stop of the reaction by addition of cold 7% perchlorid acid (2 mL). The templates and precursors were as follows: DNA polymerase I (*E. coli*): 0.5 units of enzyme, 0.25 A260- units of poly d(A-T) and dATP/TTP (with deoxy[1',2',2,8-³H]-adenosine 5'-triphosphate; specific activity 86 Ci/mmol, Amersham), incubation time 30 min; RNA polymerase (*E. coli*): 0.5 units of enzyme, 0.25 A260-units of poly d(A-T) and ATP/UTP (with [5,6-³H]-uridine 5'- triphosphate sodium salt; specific activity 35-50 Ci/mmol, NEN), incubation time 15 min; reverse transcriptase from HIV I (0.5 units) and M-MuLV (1 unit): 0.125 units of poly (A).(dT)₁₅ and methyl- [1',2'-³H]-thymidine 5'-triphosphate (specific activity 116 Ci/mmol, Amersham), incubation time 40 min.

9.4 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 5.4

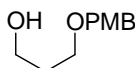
2-(4-Methoxy-phenyl)-[1,3]dioxane (**98**)



C₁₁H₁₄O₃
Exact Mass: 194,0943
Mol. Wt.: 194,2271

A solution of 1,3-propanediol (**77**) (1,24 mL, 0.330 mol) and p-anisaldehyde (40 mL, 0.330 mol) in toluene (41 mL) was treated with a catalytic amount of p-toluenesulfonic acid monohydrate (100 mg, 0.523 mmol) and then heated under reflux in a Dean Stark apparatus for 11 h. The solvent was evaporated and the resulting crude acetal (64.0 g, quantitative yield) was directly reduced to 3-(4-Methoxy-benzyloxy)-propan-1-ol (**99**) without any purification. $R_f = 0.37$ (EtOAc/light petroleum ether 20:80) ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.96 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.40 (dm, $J = 8.95$ Hz, 2H), 6.88 (dm, $J = 8.95$ Hz, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃) δ ppm 25.72, 55.22, 67.29, 101.51, 113.56, 127.25, 131.34, 159.89; MS (ESI) m/z 212 (100) [M+NH₄⁺]. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁴⁷.

3-(4-Methoxy-benzyloxy)-propan-1-ol (**99**)

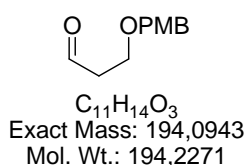


C₁₁H₁₆O₃
Exact Mass: 196,1099
Mol. Wt.: 196,2429

To a solution of 2-(4-Methoxy-phenyl)-[1,3]dioxane (**98**) (15 g, 77.0 mmol) in 250 mL CH₂Cl₂ at -78° C was added 233 mL (233 mmol) of DIBAL-H in CH₂Cl₂ (1 M). The mixture was allowed to warm to 0° C and stirred for 2 h at this temperature before the reaction was quenched with 300 mL EtOAc and 33 mL K-Na-Tartart solution. This mixture was stirred as it formed to a gel. This gel was filtered and washed with EtOAc. The organic layer was dried

with MgSO_4 and concentrated to oil. Column chromatography (EtOAc/light petroleum ether 20:80) gives 12.35 g (62.9 mmol, 82%) of the alcohol. $R_f = 0.11$ (EtOAc/light petroleum ether 20:80); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.85 (tt, $J = 5.55, 5.55$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 5.56$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 5.55$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.89 (dm, $J = 8.77$ Hz, 2H), 7.26 (dm, $J = 8.77$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3) δ ppm 32.07, 55.17, 61.40, 68.70, 72.77, 113.76, 129.19, 130.15, 159.16; MS (ESI) m/z 214 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁴⁸.

3-(4-Methoxy-benzyloxy)-propionaldehyde (**96**)



Oxidation with Dess-Martin Periodinane

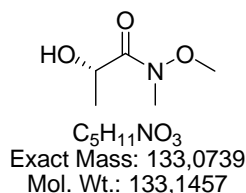
To a solution of Dess-Martin Periodinane (9.75 g, 23.0 mmol) in 100 mL dry CH_2Cl_2 was added via syringe 3-(4-Methoxy-benzyloxy)-propan-1-ol (**99**) (4.00 g, 20.0 mmol) in 5 mL CH_2Cl_2 . The mixture was stirred at ambient temperature for 4 h before the reaction was quenched by addition of 20 mL Et_2O and 20 mL saturated NaHCO_3 solution. The organic Phase was washed with 30 mL saturated NaHCO_3 solution and 30 mL water. The organic Phase was dried with MgSO_4 and concentrated to oil. The resultant colourless oil was purified by column chromatography (EtOAc/light petroleum ether 20:80) to afford the PMB-Aldehyde (**96**) (2.73 g, 14.0 mmol, 70%).

Oxidation with Pyridinium chlorochromate

To a solution of Pyridinium chlorochromate (5.65 g, 26.5 mmol) and MgSO_4 (16.1 g, 134 mmol) in 200 mL DCM was added drop wise a solution of alcohol (4.82 g, 24.5 mmol) in 50 mL DCM. The mixture was stirred for 2 h at r.t before the mixture was filtrated trough Kieselgur. The resultant dark brown oil was purified by column chromatography (EtOAc/light petroleum ether 20:80) to afford the PMB-Aldehyde (**96**) (2.21 g, 46%). $R_f = 0,25$ (EtOAc/light petroleum ether 20:80); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.69 (td, $J = 6.03, 1.93$ Hz, 2H), 3.30 (t, $J = 6.03$ Hz), 3.82 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 6.90 (dm, $J = 8.69$ Hz, 2H), 7.27 (dm, $J = 8.69$ Hz, 2H), 9.80 (t, $J = 1.93$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3) δ ppm 43.9,

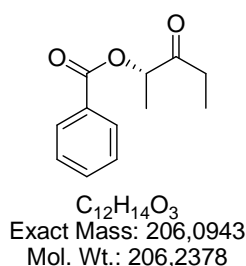
55.3, 63.6, 72.9, 113.9, 129.4, 129.9, 159.4, 201.2; The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁴⁹.

(S)-2-Hydroxy-N-methoxy-N-methyl-propionamide (104)



To a cooled (-20°C) mixture of ethyl (*S*)-lactate (**97**) (4.00 g, 39.8 mmol) and N,O-Dimethyl hydroxylamid (**103**) (8.20 g, 84.2 mmol) in THF (100 mL), was added a 2 M solution of *i*-PrMgCl in Et₂O (84 ml) dropwise over 30 min. The reaction mixture was stirred at -20°C for 30 min and at 0°C for a further 30 min before satd aq NH₄Cl solution (300 ml) was added. The mixture was extracted with Et₂O (4×100 ml), followed by CH₂Cl₂ (4×100 ml). The combined organic extracts were dried (MgSO₄), concentrated in vacuo, and the residue purified by column chromatography (EtOAc/light petroleum ether 30:70) to give the title amide (41 g, 76%) as colourless oil. $R_f = 0,15$ (EtOAc/light petroleum ether 30:70) ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.33 (d, $J = 6.57$ Hz, 3H); 3.20 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (q, $J = 6.57$ Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz CDCl₃) δ ppm 20.1, 31.9, 61.1, 64.9, 175.9; MS (ESI) m/z 134 (100) [M+H⁺]. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported²³

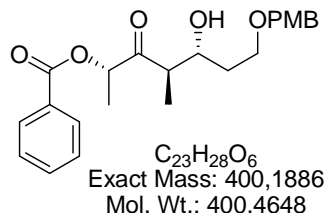
(S)-2-Benzoyloxypentan-3-one (21)



To a cooled (0°C) solution of (S)-2-Hydroxy-N-methoxy-N-methyl-propionamide (**104**) (1.00 g, 7.50 mmol) in THF (30 mL) was added a 3 M solution of EtMgBr in Et₂O (8 mL) and the reaction mixture was allowed to warm to r.t. After 1 h satd aq NH₄Cl solution was (40 mL) added and the reaction mixture was extracted with Et₂O (20 mL) followed by CH₂Cl₂ (2

× 20 ml). The combined organic extracts were dried with (MgSO₄) and concentrated to ca. 50 mL. To this solution was added Bz₂O (2.55 g, 11.3 mmol), DMAP (**107**) (0.100 g, 0.820 mmol) and *i*-PrNEt₂ (2.5 mL, 14.3 mmol). After stirring for 14 h, excess of Bz₂O was removed by addition of ethylendiamin (0.500 g, 8.30 mmol). H₂O (40 mL) was added, the reaction mixture extracted with Et₂O (4 × 20 mL), then the organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated to an oil. Column chromatography (EtOAc/light petroleum ether = 19:4) afforded title compound **21** (1.18 g, 5.72 mmol, 76%) as a colourless oil. R_f = 0,41 (EtOAc/light petroleum ether 19:1); [α]_D²² = + 25.8 (*c* = 4.6, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.56 (dq, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 5.33 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 6.8, 2H), 7.58 (tt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃) δ ppm 7.9, 16.8, 32.1, 76.3, 128.5, 129.2, 129.8, 133.5, 166.2, 209.0; MS (ESI) *m/z* 207 (100) [M+H⁺]. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported²³.

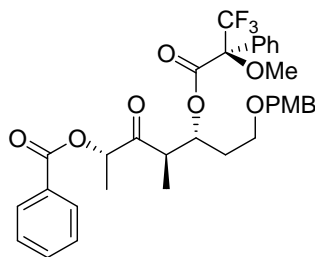
(2*S*,4*R*,5*R*)-5-Hydroxy-7-(4-methoxy-benzyloxy)-2,4-dimethyl-1-phenyl-heptane-1,3-dione (114)



To a cooled (-78 °C) solution of *c*-Hex₂BCl (2.46 g 11.6 mmol) in Et₂O (30 ml) was added Me₂NEt (1.01 g, 13.8 mmol), followed by the ketone **21** (1.58 g, 7.70 mmol) in Et₂O (30 ml). The mixture was warmed to 0 °C and stirred for 2 h before recooling to -78°C. The required aldehyde **96** (4.48 g, 23.1 mmol) in Et₂O (10 ml) was added and stirring was continued for a further 2 h, before being transferred to the freezer (-22 °C) for 14 h. The reaction was quenched at 0 °C by addition of MeOH (30 ml) and pH 7 buffer (30 ml), H₂O₂ (30 ml, 30%) was added and stirring continued for 1 h. The mixture was portioned between H₂O (300 ml) and CH₂Cl₂ (3 × 300 ml). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. Isolation of the title compound **114** (2.46 g, 6.14 mmol, 80%, dr > 20:1) was achieved by column chromatography (light petroleum ether /EtOAc = 4:1) and diastereomeric ratios determined by 300 MHz ¹H NMR analysis. R_f = 0,21 (light petroleum ether /EtOAc 4:1); [α]_D²² = + 10.5 (*c* = 1.00, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ ppm

1.18 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.53 (d, $J = 6.92$ Hz, 3H), 1.69 (dddd, $J = 14.4, 9.5, 7.5, 4.5$ Hz, 1H), 1.83 (dddd, $J = 14.4, 6.8, 4.3, 2.6$ Hz, 1H), 2.91 (dq, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.97 (ddd, $J = 9.5, 7.4, 2.6$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J = 7.47, 7.02$ Hz, 2H), 7.57 (tt, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 2H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 12.7, 15.6, 33.1, 48.0, 55.3, 65.5, 70.7, 72.6, 74.9, 113.8, 128.4, 129.2, 129.9, 130.9, 130.7, 133.3, 159.2, 165.8, 209; HRMS calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$: 423.1784, found: 423.1788.

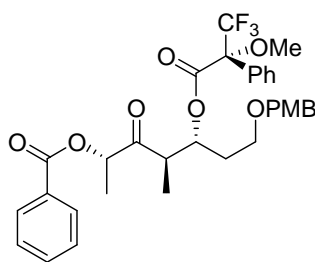
Benzoic acid (1S,3R,4R)-6-(4-methoxy-benzyloxy)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-((S)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionyloxy)-hexyl ester (116)



$\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{O}_8$
Exact Mass: 616,2284
Mol. Wt.: 616,6214

To a cooled (-78 °C) solution of anti-aldol (**114**) (50.0 mg, 0.125 mmol) in DCM (1 ml) was added NEt_3 (780 μl , 5.62 mmol), DMAP (15.3 mg, 0.125 mmol) and (*R*)-(-)-MTPA-Cl (**115**) (1.14 ml 6.25 mmol). The mixture was stirred for 2 h at -78 °C. The reaction was quenched at 0 °C by addition of EtOAc (3 ml) and washed with aq. 1M NaHSO_4 solution (2×1 ml), satd. aq. NaHCO_3 (1 ml) solution and brine (1 ml). The organic extract were dried (MgSO_4) and concentrated in vacuo. Isolation of the (*S*)-Moscherester (**116**) (30.0 mg, 0.048 mmol, 40%,) was achieved by column chromatography (light petroleum ether /EtOAc = 80:20). $R_f = 0,20$ (light petroleum ether /EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = + 4.43$ ($c = 2.3$, CHCl_3); ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3); δ ppm 1.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.28 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 5.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.48 (ddd, $J = 7.8, 6.8, 3.2$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 2H), 7.40 (m, 9H), 7.55 (tt, $J = 6.6, 1.2$ Hz, 1H), 8.0 (m, 2H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 12.9, 15.4, 30.3, 44.9, 55.3, 65.1, 68.1, 71.1, 72.7, 74.3, 74.8, 84.5, 84.7, 113.8, 127.6, 128.5, 129.3, 129.7, 129.8, 130.3, 131.9, 133.4, 159.2, 165.8, 165.9, 207.1; HRMS calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{O}_8\text{F}_3\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$: 639.2182, found: 639.2188

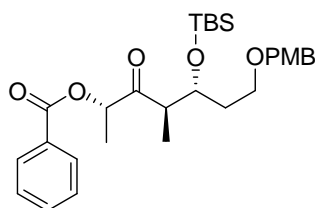
Benzoic acid (1S,3R,4R)-6-(4-methoxy-benzyloxy)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-((R)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionyloxy)-hexyl ester (116B)



$C_{33}H_{35}F_3O_8$
Exact Mass: 616,2284
Mol. Wt.: 616,6214

To a cooled (-78 °C) solution of anti-aldol (**114**) (50.0 mg, 0.125 mmol) in DCM (1 ml) was added NEt_3 (780 μ l, 5.62 mmol), DMAP (15.3 mg, 0.125 mmol) and (*S*)-(+)-MTPA-Cl (1.14 ml 6.25 mmol). The mixture was stirred for 2 h at -78 °C. The reaction was quenched at 0 °C by addition of EtOAc (3 ml) and washed with aq. 1M $NaHSO_4$ solution (2 \times 1 ml), satd aq $NaHCO_3$ (1 ml) solution and brine (1 ml). The organic extract were dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. Isolation of the (*R*)-Moscherester (**116B**) (35.0 mg, 0.056 mmol, 47%,) was achieved by column chromatography (light petroleum ether /EtOAc = 80:20). $R_f = 0,20$ (light petroleum ether /EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = + 16.1$ ($c = 3.5$, $CHCl_3$); 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ ppm 1.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 3.22 (ddd, $J = 14.4, 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 5.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.50 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 3.2$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.42 (m, 4H), 8.05 (m, 2H); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.6, 15.4, 30.4, 45.0, 55.0, 65.4, 68.1, 71.1, 72.8, 74.2, 74.8, 84.5, 84.7, 113.8, 127.6, 128.4, 128.5, 129.3, 129.5, 129.8, 130.1, 133.4, 159.2, 165.7, 165.9, 206.3; HRMS calculated for $C_{33}H_{35}O_8F_3Na$ $[M+Na]^+$: 639.2182, found: 639.2186

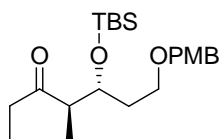
(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-7-(4-methoxy-benzyloxy)-2,4-dimethyl-1-phenyl-heptane-1,3-dione (117)



C₂₉H₄₂O₆Si
Exact Mass: 514,2751
Mol. Wt.: 514,7257

To a cooled (-50 °C) solution of anti-aldol **114** (1.30 g 3.25 mmol) and 2,6-Lutidine (1 mL, 6.46 mmol) in 25 ml DCM was dropwise added TBSOTf (1.3 mL, 4.87 mmol). The mixture was stirred for 30 min at -50° C, before quenching with 30 ml saturated NaHCO₃, and the mixture was extracted with DCM (3 × 50 mL). The organic layers were dried with MgSO₄ and concentrated to an oil. Column chromatography (light petroleum ether /EtOAc 90:10) afforded title compound **117** (1.42 g, 2.76 mmol, 84%) as a colourless oil. R_f = 0,60 (light petroleum ether /EtOAc 80:20); [α]_D²² = -13.26 (c = 2.7, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 1.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.79 (m, 2H), 3.08 (dq, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 3.55 (m, 2H), 4.14 (ddd, *J* = 0, 4.4, 8.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 5.41 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 2H), 7.43 (dd, *J* = 7.4, 8.2, 2H), 7.56 (tt, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.1, 1.8); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm -4.88, -4.66, 12.73, 15.56, 18.02, 25.88, 33.14, 47.99, 55.31, 65.50, 70.65, 72.64, 74.81, 113.81, 128.44, 129.17, 129.86, 130.67, 130.90, 133.25, 159.17, 165.79, 209.10; HRMS calculated for C₂₉H₄₂O₆SiNa [*M*+Na]⁺: 537.2648, found: 537.2648.

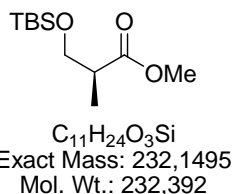
(4*R*,5*R*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-7-(4-methoxy-benzyloxy)-4-methyl-heptan-3-one (122)



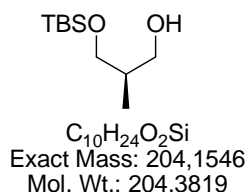
C₂₂H₃₈O₄Si
Exact Mass: 394,2539
Mol. Wt.: 394,6202

To a cooled (0° C) solution of the protected aldol (**117**) prepared above (500 mg, 0.971 mmol) in THF (12 mL) and dry MeOH (6 mL) was added a 0.1 M solution of SmI₂ (25 mL) in THF until the green colour persisted in the reaction mixture (typically 3-4 equiv of SmI₂ were used). Stad aq K₂CO₃ solution (20 ml) was added and the reaction mixture extracted with Et₂O (3 × 50 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) concentrated in vacuo and purified by column chromatography to give 337 mg (0.855mmol, 88%) of the title compound **122**. R_f = 0,55 (light petroleum ether /EtOAc 80:20); [α]_D²² = -46.02 (c = 0,69 CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.00 (s, 6H), 1.69 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.46 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.73 (dq, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.09 (m, 1H), 4.40 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.84, 4.67, 7.43, 12.07, 18.01, 25.82, 33.46, 26.43, 51.38, 55.31, 65.82, 71.21, 72.60, 11.37, 129.18, 130.67, 159.67, 212.82; HRMS calculated for C₂₂H₃₈O₄SiNa [M+Na]⁺: 417.2437, found: 417.2432.

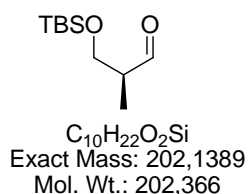
(S)-3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2-methyl-propionic acid methyl ester (124)



To a cooled solution (0° C) of the (*S*)-hydroxyisobutyric (**95**) (2.00 g, 16.9 mmol) and Imidazole (1.50 g, 21.9 mmol) in 15 mL dry DCM was added TBSCl (2.53 g, 16.9 mmol). The mixture was warm to ambient temperature and stirred for 80 min before the mixture was quenched with 40 mL saturated NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted with DCM (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to an oil. Column chromatography (light petroleum ether /EtOAc 95:05) afforded the title compound (**124**) (3.53 g, 14.4 mmol, 90%) as a colourless oil. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.01 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 2.65 (ddq, J = 6.8, 6.1, 7.1 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 9.8, 6.1 Hz, 1H), 3.68 (q, 3H), 3.78 (dd, J = 9.8, 6.8 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm -5.5, 13.4, 18.2, 25.7, 42.5, 51.4, 65.3, 175.4. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁵⁰.

(R)-3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2-methyl-propan-1-ol (125)

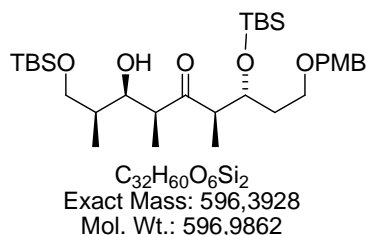
To a solution of the above prepared ester (**124**) (10.0 g, 43.0 mmol) in 100 mL CH_2Cl_2 at $-78^\circ C$ was added 129 mL (129 mmol) of DIBAL-H in CH_2Cl_2 (1 M). The mixture was allowed to warm to $0^\circ C$ and stirred for 2 h at this temperature before the reaction was quenched with MTBE (100 mL) and warmed to ambient temperature, water (10 ml) and 10 mL NaOH (2 M) were added and stirred for 20 min. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to an oil. Column chromatography (EtOAc/light petroleum ether 10:90) afforded 7.21 g (35.3 mmol, 82%) of the title alcohol (**125**). 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.10 (s, 6H), 0.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.89-2.02 (m, 1H), 2.87 (br, 1H), 3.56 (dd, $J = 9.7, 7.5$ Hz, 1H), 3.62 (br, 2H), 3.73 (dd, $J = 9.4, 4.7$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -5.5, -5.6, 13.2, 18.2, 25.8, 37.0, 68.2, 68.5. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁵¹.

(S)-3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2-methyl-propionaldehyde (123)

To a solution of Dess-Martin Periodinane (4.18 g, 12.7 mmol) in 35 mL dry CH_2Cl_2 was added via syringe the above prepared alcohol (**125**) (2.00 g, 9.78 mmol) in 4 mL CH_2Cl_2 . The mixture was stirred at ambient temperature for 4 h before the reaction was quenched by addition of 10 mL Et_2O and 10 mL saturated $NaHCO_3$ solution. The organic Phase was washed with 10 mL saturated $NaHCO_3$ solution and 10 mL water. The organic Phase was dried with $MgSO_4$ and concentrated to an oil. The resultant colourless oil was purified by column chromatography (EtOAc/light petroleum ether 95:05) to afford title Aldehyde (**123**) (1.71 g, 8.39 mmol, 85%) as a white solid. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.01 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.51 (m, 1H), 3.77 (dd, $J = 10.1, 6.1$ Hz, 1H), 3.84 (dd, J

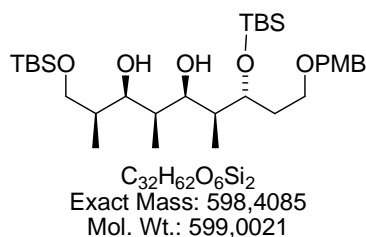
= 10.1, 5.1 Hz, 1H), 9.76 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm -5.6, -5.5, 10.1, 18.3, 25.8, 48.5, 63.1, 204.9; The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁵¹.

(2S,3R,4S,6R,7R)-1,7-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-3-hydroxy-9-(4-methoxybenzyloxy)-2,4,6-trimethyl-nonan-5-one (127)



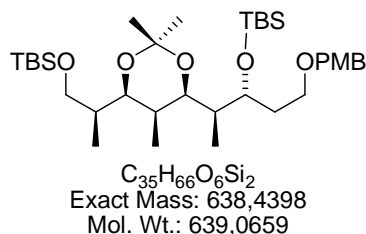
To a suspension of 400 mg (0.937 mmol) of stannous triflate in 2 mL of CH_2Cl_2 at ambient temperature was added 156 μL (1.12 mmol) of Et_3N . The resultant pale yellow slurry was then cooled immediately to -20 °C and stirred for 5 min before a solution of 284 mg (0.720 mmol) of ketone (**122**) in 700 μL of CH_2Cl_2 was added via cannula. The resultant nearly clear solution was stirred at -20 °C for 1 h. The reaction was then cooled to -78 °C and treated with 437 mg (2.16 mmol) of aldehyde **123**. After stirring for 1 h at -78 °C, the reaction was quenched with the addition 5 mL pH 7 puffer at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min until both layers became clear, whereupon the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2×10 mL). The combined organic extracts were washed with a saturated solution of NaHCO_3 (1×4 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated in vacuo to afford clear colorless oil. The reaction was purified by column chromatography (light petroleum ether /EtOAc 90:10) to afford the title aldol **127** (365 mg, 0.612 mmol, 85%) of a clear oil, (dr = 7:1, determined by LCMS); $R_f = 0.30$ (light petroleum ether /EtOAc 80:20); $[\alpha]_D^{22} = -32$ ($c = 1.1$, CHCl_3); ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.03 (s, 3H) 0.04 (s, 3H), 0.05-0.06 (6H), 0.85 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 10.0, 3.8$ Hz), 3.51 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (dd, $J = 5.5, 5.5$ Hz, 1H), 4.13 (ddd, $J = 9.6, 3.8, 1.6$ Hz, 1H), 4.39 (m, 2H), 6.86 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 2H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm -5.6, -5.5, -4.8, -4.5, 10.8, 11.6, 12.5, 18.0, 18.2, 25.7, 25.9, 32.7, 36.9, 48.9, 51.4, 55.3, 66.0, 68.1, 69.4, 72.7, 74.4, 113.7, 129.3, 130.6, 159.2, 216.6; HRMS calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{NaSi}_2$ $[M+\text{Na}]^+$: 619.3826, found: 619.3810.

(2S,3R,4S,5R,6S,7R)-1,7-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-9-(4-methoxy-benzyloxy)-2,4,6-trimethyl-nonane-3,5-diol (137)



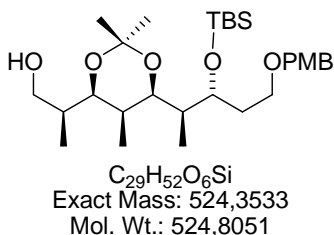
To a solution of chlorodicyclohexylboran (27 μ L, 0.125 mmol) in 300 μ L Et₂O was added Et₃N (18 μ L, 0.125 mmol). The mixture was cooled to -20 °C before a solution of the above prepared aldol (**127**) (50 mg, 0.0832 mmol) in 50 μ L Et₂O was added. The mixture was stirred at -30 °C for 75 min and then cooled to -78 °C before 200 μ L of a solution of LiBH₄ in THF (2 M, 0.415 mmol) was added. The mixture was stirred again for 60 min at -78 °C and then diluted with Et₂O (1 mL) and quenched with 1 mL satd. aq. NH₄Cl solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 \times 2 mL). The combined organic extracts were washed with brine and concentrated in vacuo to an oil. The crude oil was dissolved in MeOH (330 μ L), 10% NaOH solution (100 μ L), 30% H₂O₂ (150 μ L) and stirred for 60 min at r.t before the reaction was diluted with 2 mL H₂O and 2 mL DCM. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 3 mL). The combined organic Phases were dried with MgSO₄ and concentrated to an oil. The reaction was purified by column chromatography (light petroleum ether /EtOAc 85:15) to afford the title diol (**137**) (42.6 mg, 0.0711 mmol, 87%, dr 19:1) of a clear oil. R_f = 0.28 (light petroleum ether /EtOAc 90:10); [α]_D²² = +2.5 (*c* = 1.1, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.05 (6H), 0.87 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 3.55 – 3.47 (m, 2H), 3.51 - 3.60 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (dd, *J* = 6.7, 2.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 7.4, 2.4 Hz), 4.39 (d, *J* = 11.9 Hz), 4.40 (d, *J* = 11.9 Hz), 6.87 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 2H), 7.24 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm -5.5, -5.4, -4.6, -4.5, 8.5, 11.4, 13.7, 17.9, 18.3, 23.8, 25.8, 25.9, 29.7, 34.2, 37.3, 37.9, 38.2, 55.5, 66.2, 66.7, 72.7, 73.8, 74.7, 75.9, 113.8, 129.5, 130.2, 159.9; HRMS calculated for C₃₂H₆₂O₆NaSi₂ [*M*+Na]⁺: 621.3983, found: 621.3990.

(4R,5S,6R)-4-[(1S,2R)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-4-(4-methoxy-benzyloxy)-1-methyl-butyl]-6-[(S)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-1-methyl-ethyl]-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxane (138**)**



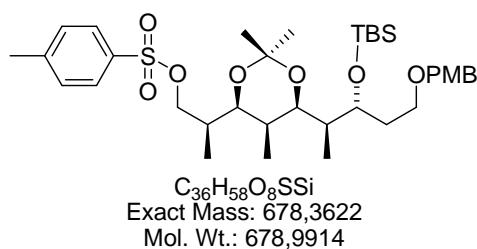
To a solution of diol **137** (620 mg, 1.03 mmol) in 2,2 Dimethoxypropan (15 mL, 0.121 mmol) was added *p*- TsOH x H₂O (60.0 mg, 0.316 mmol). After the mixture was stirred for 30 min at r.t. the reaction was quenched by addition of 5 ml water. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (2 × 5 mL), the combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo to an oil. The resultant colourless oil was purified by column chromatography (EtOAc/light petroleum ether 96:04) to afford 526 mg (0.824 mmol, 80%) of the protected diol **138** as clear oil. $R_f = 0.33$ (light petroleum ether/EtOAc 95:05); $[\alpha]_D^{22} = +9.3$ ($c = 0.8$, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.01 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.82 (ddq, $J = 10.4, 6.8, 4.1$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 8.6, 4.5$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 10.6, 4.7$ Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.39 (dddd, $J = 7.7, 7.7, 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 3.83 (ddd, $J = 10.5, 3.9, 1.9$ Hz, 1H) 4.38 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H) 4.40 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm -5.5, -4.8, -4.1, 6.1, 10.0, 14.4, 18.1, 18.2, 19.5, 25.9 30.1, 31.5, 31.6, 36.7, 40.5, 55.3, 64.5, 67.8, 67.9, 72.8, 76.1, 98.9, 113.8, 129.3, 130.7, 159.1; HRMS calculated for C₃₅H₆₆O₆NaSi₂ $[M+Na]^+$: 661.4296, found: 661.4291.

(S)-2-((4R,5S,6R)-6-[(1S,2R)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-(4-methoxybenzyloxy)-1-methyl-butyl]-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-propan-1-ol (141)



To a cooled solution (0 °C) of 500 mg protected diol **138** (0.782 mmol) in 10 mL abs. THF was added a 1 M solution of TBAF in THF (2.5 mL, 2.5 mmol). The mixture was stirred for 6 h at 0 °C before the reaction was quenched with addition of sat. aq. NH_4Cl solution (5 mL). The mixture was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$), concentrated in vacuo, and the residue purified by column chromatography (light petroleum ether/ $EtOAc$ 85:15) to give the title alcohol (**141**) (333 mg, 81 %) as colourless oil. $R_f = 0,28$ (light petroleum ether/ $EtOAc$ 85:15); $[\alpha]_D^{22} = + 12,3$ ($c = 0,4$, $CHCl_3$); 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -0.04 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.89 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.18 (ddq, $J = 10,3, 6,7, 4,0$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 10,5, 3,5$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 10,4, 5,3$ Hz, 1H), 3.42 (ddd, $J = 9,7, 1,6, 0$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 9,3, 4,5$ Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.95 (ddd, $J = 9,4, 3,7, 1,5$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 2H); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -4.7, -4.0, 5.8, 9.9, 14.1, 18.1, 19.6, 25.9, 30.1, 30.7, 32.0, 36.5, 40.1, 55.4, 63.9, 67.3, 67.4, 72.8, 75.8, 76.6, 99.2, 113.8, 129.9, 130.8, 159.3; HRMS calculated for $C_{29}H_{52}O_6NaSi$ $[M+Na]^+$: 547.3431, found: 547.3411.

Toluene-4-sulfonic acid (S)-2-((4R,5S,6R)-6-[(1S,2R)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-(4-methoxybenzyloxy)-1-methyl-butyl]-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-propyl ester (145)



Tosylation with DABCO

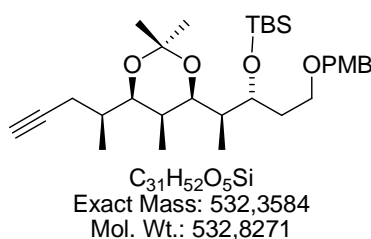
To a cooled (0 °C) solution of the above prepared alcohol **141** (100 mg, 0.191 mmol) in abs. DCM (3 mL) was added 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (85.0 mg, 0.758 mmol) and *p*-Toluenesulfonyl chloride (120 mg 0.631 mmol) the reaction mixture was allowed to warm to r.t. After 1 h the mixtures was sequencely washed with 2 N HCl (2 ml), satd aq NaHCO₃ solution (2 mL) and 2 ml water The organic extract was dried (MgSO₄), concentrated in vacuo, and the residue purified by column chromatography. (light petroleum ether/EtOAc 90:10) to give the title tosylate **145** (98.3 mg, 76%) as colourless oil.

Tosylation with Pyridine

To a cooled (0 °C) solution of alcohol **141** (100 mg, 0.191 mmol) in abs. DCM (3 mL) was added 20 µL Pyridine and *p*-Toluenesulfonyl chloride (120 mg 0.631 mmol) the reaction mixture was allowed to warm to r.t. After 1 h the mixtures was sequencely washed with 2 N HCl (2 ml), satd aq NaHCO₃ solution (2 mL) and 2 ml water The organic extract was dried (MgSO₄), concentrated in vacuo, and the residue purified by column chromatography. (light petroleum ether/EtOAc 90:10) to give the title tosylate **145** (76.0 mg, 59%) as colourless oil.

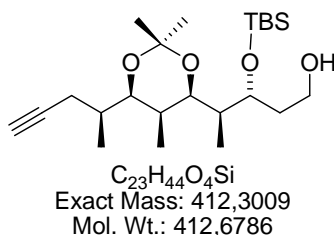
$R_f = 0,33$ (light petroleum ether/EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = +4.6$ ($c = 0.9$, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.00 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.31, (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.41-3.56 (m 4H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (ddd, $J = 10.4, 3.7, 1.8$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 9.7, 5.9$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 9.8, 4.4$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm -4.7, -4.1, 5.7, 9.9, 13.9, 18.1, 19.5, 21.6, 25.8, 29.9, 31.2, 31.8, 34.6, 40.4, 55.3, 67.6, 67.9, 71.2, 72.7, 74.7, 75.8, 99.2, 113.8, 127.9, 129.4, 129.9, 130.8, 133.0, 144.8, 159.1; HRMS calculated for C₃₆H₅₈O₈NaSSi $[M+Na]^+$:701.3519, found: 701.2999.

***tert*-Butyl-((1R,2S)-1-[2-(4-methoxy-benzyloxy)-ethyl]-2-[(4R,5S,6R)-2,2,5-trimethyl-6-((S)-1-methyl-but-3-ynyl)-[1,3]dioxan-4-yl]-propoxy}-dimethyl-silane (147)**



To a cooled (0 °C) solution of tosylate **145** (500 mg, 0.736 mmol) in abs DMSO (3 mL) was added 1.9 mL Sodium acetylide (18 wt. % slurry in xylene). The reaction mixture was allowed to warm to r.t. The resulting red solution was stirred for 30 minutes and then quenched with 1 mL water. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 × 5 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo to give colourless oil. Purification of the crude product by column chromatography (light petroleum ether/EtOAc 95:05) gave the title alkyne **147** (282 mg, 72%) as colourless oil. $R_f = 0,37$ (light petroleum ether/EtOAc 95:05); $[\alpha]_D^{22} = +3.1$ ($c = 0.40$, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.02 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.57 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.91 (dd, $J = 2.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.44-3.52 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (ddd, $J = 10.9, 4.0, 2.0$ Hz, 1H) 4.37 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm -4.8, -4.1, 5.5, 10.0, 16.4, 18.1, 19.6, 21.0, 25.9, 30.1, 30.4, 31.8, 32.8, 40.3, 55.3, 67.3, 67.5, 69.7, 72.6, 76.3, 77.2, 81.9, 99.1, 113.8, 129.1, 130.8, 159.1; HRMS calculated for C₃₁H₅₂O₅NaSi [$M+Na$]⁺: 555.3482, found: 555.3488.

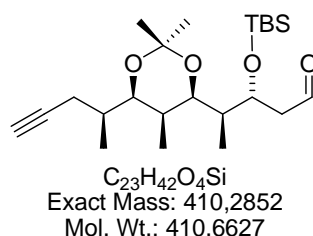
(3R,4S)-3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-4-[(4R,5S,6R)-2,2,5-trimethyl-6-((S)-1-methyl-but-3-ynyl)-[1,3]dioxan-4-yl]-pentan-1-ol (148)



To a solution of the alkyne **147** (100 mg, 0.188 mmol) in DCM (6 mL) and pH 7 puffer (0.6 mL) was added 140 mg 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (0.617 mmol). The mixture was stirred for 40 min at r.t. before quenched with satd aq NaHCO₃ solution (4 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 × 5 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo to give brown oil. Purification of the crude product by column chromatography (light petroleum ether/EtOAc 90:10) gave the title alcohol **148** (66.7 mg, 86%) as colourless oil. $R_f = 0,36$ (light petroleum ether/EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = +7.3$ ($c = 0.4$, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.09

(6H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.6$, 3H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.95 (dd, $J = 2.6, 2.6$ Hz, 1H), 2.2 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 9.6, 1.9$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 9.6, 2.2$ Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.94 (ddd, $J = 10.0, 4.1, 2.1$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm -4.7, -4.9, 5.6, 10.0, 16.4, 18.0, 19.6, 21.1, 25.9, 30.0, 30.8, 31.0, 32.5, 33.6, 40.1, 40.4, 60.6, 69.2, 69.8, 76.1, 99.3; HRMS calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{NaSi}$ [$M+\text{Na}$] $^+$: 435.2907, found: 435.2911.

(3R,4S)-3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-4-[(4R,5S,6R)-2,2,5-trimethyl-6-((S)-1-methyl-but-3-ynyl)-[1,3]dioxan-4-yl]-pentanal (151)



Oxidation with $\text{SO}_3 \times \text{Pyridine}$ complex

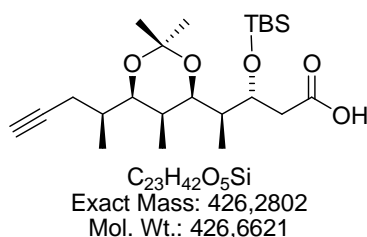
To a mixture of the alcohol **148** (250 mg, 0.605 mmol) and TEA (505 μL , 3.63 mmol) in DMSO (4.8 mL) was added dropwise a solution of $\text{SO}_3 \times \text{Pyridine}$ complex (289 mg, 1.82 mmol) in 2 mL DMSO. The mixture was stirred for 30 min at r.t. before diluted with 4.8 mL Et_2O and 4.8 mL EtOAc. The mixture was cooled to 0 °C and quenched with 6 mL of satd aq NH_4Cl solution and water (4 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3×8 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO_4) and concentrated in vacuo to give the colourless oil. Purification of the crude product by column chromatography (light petroleum ether/EtOAc 95:05) gave the title aldehyde **151** (223 mg, 544 μmol , 90%) as colourless oil.

Oxidation with Dess-Martin-Periodinane

To a solution of Dess-Martin Periodinane (332 mg, 0.786 mmol) in 1 mL CH_2Cl_2 was added via syringe the above prepared alcohol **148** (250 mg, 0.605 mmol) in 700 μL CH_2Cl_2 . The mixture was stirred at ambient temperature for 2 h before the reaction was quenched by addition of 1 mL Et_2O and 1 mL saturated NaHCO_3 solution. The organic Phase was washed with 500 μL saturated NaHCO_3 solution and 500 μL water. The organic Phase was dried with MgSO_4 and concentrated to an oil. The resultant colourless oil was purified by column

chromatography (light petroleum ether/EtOAc 95:05) to afford the aldehyde **151** (178 mg, 433 μ mol, 72%) as a white solid. $R_f = 0.63$ (light petroleum ether/EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = +15.7$ ($c = 0.3$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.05 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.93 (dd, $J = 2.9, 2.9$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.57 (dd, $J = 9.2, 2.9$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 9.0, 1.7$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 9.7, 1.7$ Hz, 1H), 4.29 (ddd, $J = 9.3, 3.9$ Hz, 1H), 9.8 (d, 3.8 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm -4.8, -4.1, 5.6, 10.1, 16.4, 18.0, 19.6, 21.1, 25.7, 30.0, 31.1, 32.5, 40.5, 46.0, 67.0, 69.9, 75.8, 77.6, 81.6, 94.3, 202.1; HRMS calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}$ $[M+\text{H}]^+$: 411.2931, found: 411.2925.

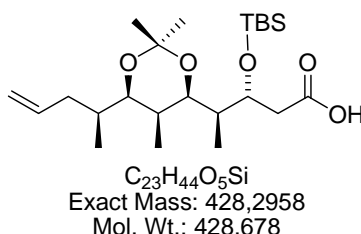
(3R,4S)-3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-[(4R,5S,6R)-2,2,5-trimethyl-6-((S)-1-methyl-but-3-ynyl)-[1,3]dioxan-4-yl]-pentanoic acid (159**)**



To a solution of aldehyde **151** (100 mg, 0.243 mmol) in 10 mL *tert*-Butanol was added 2.6 mL water, 3 mL 2-methyl-2-buten, Sodium phosphate (72.0 mg, 0.602 mmol) and Sodium chlorite (100 mg, 1.11 mmol). The mixture was stirred for 20 min at r.t. and then dissolved with water (4 mL) and EtOAc (6 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2×6 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and concentrated in vacuo to give colourless oil. Purification of the crude product by column chromatography (light petroleum ether/EtOAc 85:15) gave the title acid (**159**) (95.4 mg, 221 μ mol, 92%) as colourless oil. $R_f = 0.14$ (light petroleum ether/EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = +2.8$ ($c = 0.3$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.05 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.55 (ddt, $J = 7.0, 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.93 (dd, $J = 2.6, 2.6$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J = 6.4, 2.6$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 4.1, 2.7$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 15.2, 2.7$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 15.2, 8.8$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 9.2, 1.7$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 9.5, 1.7$, 1H), 4.21 (ddd, $J = 9.1, 3.2, 3.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm -4.9, -4.4, 10.0,

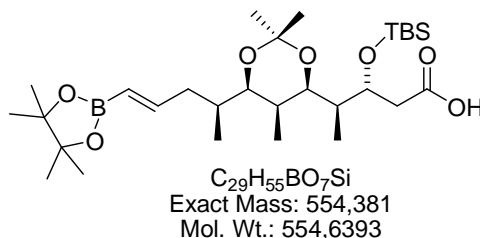
16.4, 18.0, 19.6, 21.1, 25.8, 29.8, 30.0, 31.1, 32.6, 37.2, 40.4, 68.6, 69.9, 75.8, 81.7, 99.3, 176.1; HRMS calculated for $C_{23}H_{41}O_5Si$ $[M-H]^-$: 425.2723, found: 425.2720.

(3R,4S)-3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-[(4R,5S,6R)-2,2,5-trimethyl-6-((S)-1-methyl-but-3-enyl)-[1,3]dioxan-4-yl]-pentanoic acid (192)



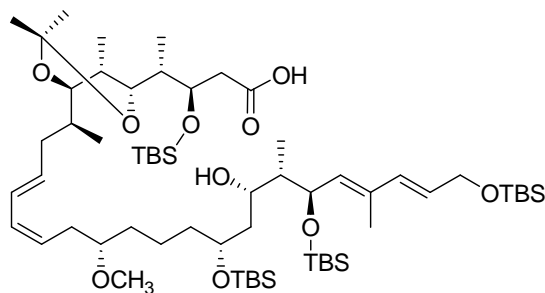
A solution of above prepared acid **159** (75.3 mg 0.176 mmol) in MeOH (3 mL) was hydrogenated over Lindlar catalyst (75.0 mg) at atmospheric pressure for 15 min. After filtration the catalyst was washed with MeOH (2 mL) and the resulting MeOH solution was concentrated by evaporation. The residue was purified by chromatography (light petroleum ether/EtOAc 85:15) gave the title compound **192** (66.4 mg, 155 μ mol, 88 %) as colourless oil. $R_f = 0,29$ (light petroleum ether/EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = +10.8$ ($c = 0.4$, $CHCl_3$); 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.03 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.18 (dd, $J = 15.0, 2.2$ Hz, 1H), 2.43 (dd, 14.9, 9.8 Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 6.9, 1.8$ Hz, 1H), 4.23 (ddd, $J = 9.7, 3.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.01 (m, 2H), 5.77 (dddd, $J = 15.9, 10.3, 8.7, 5.7$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -4.8, -4.4, 5.5, 10.2, 14.2, 18.0, 19.5, 25.8, 30.1, 30.9, 31.3, 32.9, 33.6, 35.9, 40.3, 68.9, 75.8, 98.9, 116.5, 136.2, 177.2; HRMS calculated for $C_{23}H_{43}O_5Si$ $[M-H]^-$: 427.2880, found: 427.2883.

(3R,4S)-3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-4-((4R,5S,6R)-2,2,5-trimethyl-6-[(E)-(S)-1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-but-3-enyl]-[1,3]dioxan-4-yl)-pentanoic acid (194**)**



To a solution of above prepared alkene **192** (50.0 mg, 0.117 mmol) in 1 mL abs DCM was added Grubbs I catalyst (30.0 mg, 0.0363 mmol) and Vinylboronic-acid pinacol ester **193** (360 mg, 2.34 mmol). The mixture was stirred for 1 h min at 40 °C. The reaction mixture was directly put on a silica gel for chromatography. The chromatography (light petroleum ether/EtOAc 85:15) gave the (62.3 mg, 112 mmol, 64%) of the title compound **194** $R_f = 0.38$ (light petroleum ether/EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = +10.9$ ($c = 1.1$, $CHCl_3$) 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.27 (m, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.54 (dt, $J = 6.4, 1.5$ Hz, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.34 (dd, $J = 9.7, 1.8$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 9.51, 1.6$ Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 5.44 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 6.55 (ddd, $J = 17.9, 6.8, 6.8$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, -4.8, -4.6, 5.4, 9.8, 16.4, 17.9, 19.6, 24.8, 24.9, 25.8, 30.0, 30.1, 33.4, 37.7, 38.0, 40.7, 68.4, 75.6, 77.3, 83.4, 83.5, 99.1, 151.1, 174.2; HRMS calculated for $C_{29}H_{55}O_7SiB_1Na$ $[M+Na]^+$: 577.3708, found: 577.3704.

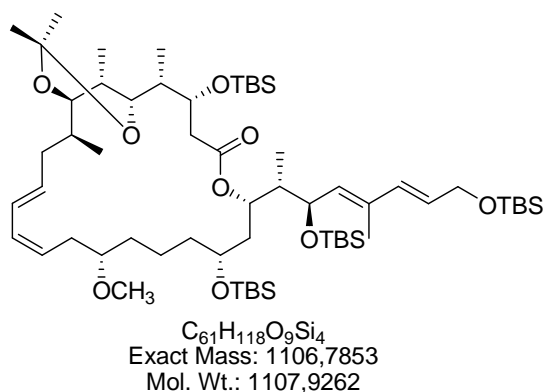
(3R,4S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-((4R,5S,6R)-2,2,5-trimethyl-6-((2S,4E,6Z,9S,13R,15S,16S,17R,18E,20E)-13,17,22-tris(tert-butyldimethylsilyloxy)-15-hydroxy-9-methoxy-16,19-dimethyldocosa-4,6,18,20-tetraen-2-yl)-1,3-dioxan-4-yl)pentanoic acid (213)



$C_{61}H_{120}O_{10}Si_4$
 Exact Mass: 1124,7959
 Mol. Wt.: 1125,9415

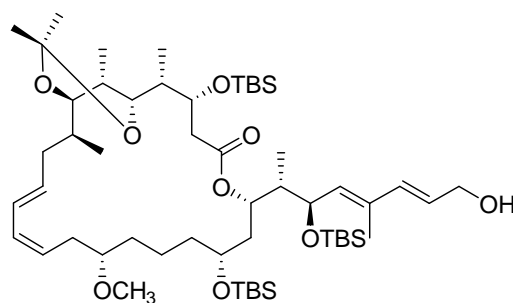
To a mixture of Vinylboronic acid **194** (6.00 mg, 10.8 μ mol) and Vinyl iodine **58** (9.00 mg, 10.9 μ mol) in a mixture of THF/H₂O (600 μ L/200 μ L) was added Pd(PPh₃)₄ (8.00 mg, 7.00 μ mol) and Thallium(I) ethoxide (3.40 mg, 13.6 μ mol). The mixture was stirred for 30 min at r.t before the reaction mixture put directly on the silica gel for purification. The chromatography (light petroleum ether/EtOAc 90:10) gave 4.30 mg (3.82 μ mol 21 %) of the title compound **213** $R_f = 0,25$ (light petroleum ether/EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = +5.4$ ($c = 0.2$, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.07 (m, 12H), 0.08 (s, 3H), 0.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.86 (m, 12H), 0.87 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.33 (dd, $J = 16.6, 8.9$ Hz, 1H), 2.57 (m, 2H), 3.31 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.23 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.49 (dd $J = 9.7, 7.3$ Hz, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.35 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.63 (m, 1H), 5.73 (dt, $J = 15.7, 5.6$ Hz, 1H), 6.01 (dd, $J = 10.6, 10.6$ Hz, 1H), 6.25 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm -5.1, -4.9, -4.7, -4.5, -4.4, -4.3, -4.2, -3.9, 5.5, 10.0, 11.9, 13.4, 14.2, 16.4, 18.0, 18.06, 18.11, 18.5, 19.6, 20.8, 25.8, 25.9, 26.0, 26.1, 29.7, 30.1, 30.4, 32.3, 33.3, 33.4, 34.7, 37.2, 37.7, 40.1, 45.8, 56.7, 64.1, 67.8, 69.9, 70.8, 73.9, 76.3, 81.8, 99.1, 126.5, 128.0, 128.5, 130.2, 130.7, 133.8, 133.9, 134.3, 172.9; HRMS calculated for C₆₁H₁₁₉O₁₀Si₄ [$M-H$]⁻: 1123.7880, found: 1123.7877, and calculated for C₆₁H₁₂₀O₁₀Si₄Cl [$M+H$]⁺: 1156.7647, found: 1156.7666.

(1R,2S,3R,7S,9R,13S,15Z,17E,20S,21R,25S)-7-((2S,3R,4E,6E)-3,8-bis(tert-butyl dimethyl silyloxy)-5-methylocta-4,6-dien-2-yl)-3,9-bis(tert-butyl dimethyl silyloxy)-13-methoxy-2,20,23,23,25-pentamethyl-6,22,24-trioxabicyclo[19.3.1]pentacos-15,17-dien-5-one (220)



To a solution of above prepared acid **213** (2.00 mg, 1.77 μ mol) in Toluene (300 μ L) was added DMAP (1.00 mg, 8.18 μ mol), Et₃N (1 μ L, 7.19 μ mol) and Trichlorobenzoylchlorid (1.70 mg, 7.19 μ mol). The mixture was stirred for 30 min at r.t. After 30 min the mixture was directly put on silica gel for filtration. The purification by analytical HPLC (*n*-Hexan/EtOAc 95/05) gave 1 mg (0.900 μ mol, 51 %) of the Macrolactone **220**. $R_f = 0,63$ (light petroleum ether/EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = + 5.2$ ($c = 0.2$, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm - 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 6H), 0.08 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 0.871 (s, 9H), 0.873 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.912 (s, 9H), 0.913 (m, 3H), 0.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.61 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.35 (dd, $J = 16.1, 9.2$ Hz, 1H), 2.47 (dddd, $J = 7.7, 7.7, 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 3.21 (dddd, $J = 5.9, 5.9, 5.9, 5.9$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.34 (dd, $J = 9.3, 1.5$ Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.25 (m, 3H), 4.40 (dd, $J = 9.2, 6.2$ Hz, 1H), 5.17 (ddd, $J = 6.7, 3.3, 3.3$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.69 (dt, $J = 15.4, 5.5$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 10.8, 10.8$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 14.5, 3.6$ Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm -5.3, -5.0, -4.7, -4.5, -4.4, -4.3, -4.0, -3.8, 1.1, 5.6, 5.8, 11.3, 12.7, 13.1, 14.2, 16.3, 18.0, 18.1, 18.2, 18.5, 19.6, 25.7, 25.8, 25.92, 25.97, 26.0, 26.1 29.7, 30.1, 30.4, 31.1, 31.7, 31.8, 56.6, 64.2, 66.2, 66.7, 69.7, 71.0, 72.9, 77.2, 78.9, 80.3, 99.1, 126.0, 127.1, 127.9, 130.2, 132.2, 133.1, 133.5, 133.6; 171.0; HRMS calculated for C₆₁H₁₁₈O₉Si₄Cl [M+Cl]⁻ : 1141.7542, found: 1141.7523.

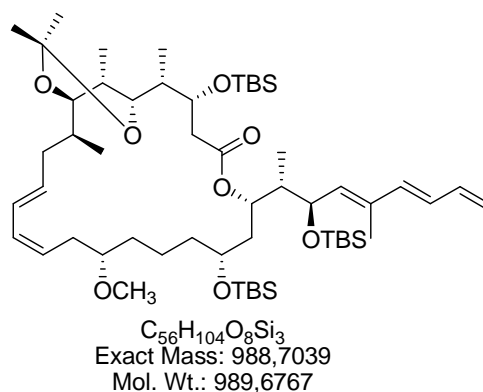
1R,2S,3R,7S,9R,13S,15Z,17E,20S,21R,25S)-3,9-bis(tert-butyl dimethylsilyloxy)-7-((2S,3R,4E,6E)-3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-8-hydroxy-5-methylocta-4,6-dien-2-yl)-13-methoxy-2,20,23,23,25-pentamethyl-6,22,24-trioxabicyclo[19.3.1]pentacos-15,17-dien-5-one (222)



C₅₅H₁₀₄O₉Si₃
 Exact Mass: 992,6988
 Mol. Wt.: 993,6654

To a solution of Macrolactone **220** (4.30 mg, 3.81 μ mol) in MeOH (150 μ L) was added NH₄F (4.60 mg, 121 μ mol). The mixture was stirred for 24 h at r.t. After 24 h the mixture was directly put on silica gel for purification. The flash chromatography (light petroleum ether/EtOAc 90:10) gave (2.50 mg, 2.52 μ mol, 67 %) of the deprotected Macrocycle **222**. R_f = 0.29 (light petroleum ether/EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = +10.1$ ($c = 0.2$, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.04 (3H), 0.01 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.07 (m, 6H), 0.84 (s, 12H), 0.872 (m, 12H), 0.89 (m, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.58-1.60 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.16 (dd, $J = 11.0, 5.9$ Hz, 1H), 2.20 (m, 3H), 2.33 (dd, $J = 15.9, 8.7$ Hz, 1H), 2.47 (ddd, $J = 15.4, 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.21 (m, 3H), 4.42 (dd, $J = 9.3, 6.3$ Hz, 1H), 5.16 (ddd, $J = 6.7, 3.3, 3.3$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 9.2$, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.65 (ddd, $J = 14.3, 7.0, 7.0$ Hz, 1H), 5.79 (dt, $J = 15.8, 6.3$ Hz, 1H), 6.25 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm -4.7, -4.5, -4.4, -4.3, -4.1, -3.9, 5.7, 11.7, 13.3, 16.3, 18.0, 18.1, 19.1, 19.6, 25.90, 25.93, 26.1, 30.1, 31.1, 31.4, 35.0, 38.2, 40.2, 44.1, 56.4, 63.9, 70.4, 70.9, 72.9, 77.3, 80.3, 99.1, 126.2, 127.1, 127.3, 130.3, 132.4, 132.9, 134.4, 135.9, 171.;¹ HRMS calculated for C₅₅H₁₀₄O₉Si₃Cl [M+Cl]⁻: 1027.6677, found: 1027.6654.

(1R,2S,3R,7S,9R,13S,15Z,17E,20S,21R,25S)-3,9-bis(tert-butyltrimethylsilyloxy)-7-((2S,3R,4E,6E)-3-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-5-methylnona-4,6,8-trien-2-yl)-13-methoxy-2,20,23,23,25-pentamethyl-6,22,24-trioxabicyclo[19.3.1]pentacos-15,17-dien-5-one (224)

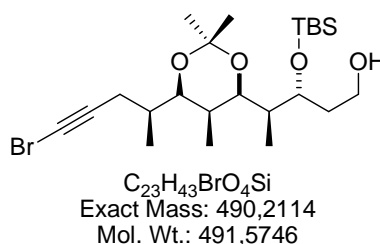


To a solution of deprotected Macrocyclic **222** (2.50 mg, 2.51 μ mol) in abs DCM (100 μ L) was added MnO_2 (2.60 mg, 30.1 μ mol). The mixture was stirred for 3 h at r.t. After 3 h the mixture was directly put on silica gel for filtration. $R_f = 0.55$ (light petroleum ether/EtOAc 90:10). The crude mixture was used for Wittig reaction without further purification.

To a stirred suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (43.6 mg, 0.122 mmol) in THF (300 μ L) at 0 °C was added KO^tBu (12.7 mg, 0.113 μ mol). After 15 min crude aldehyde in 200 μ L THF was added dropwise by cannula. After 1 h at r.t, the reaction was quenched with satd aq NH_4Cl solution. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 \times 0.5 mL). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. Purification of the crude product by column chromatography (light petroleum ether/EtOAc 98:02) gave the title compound **224** (ca. 0.5 mg, 20% in two steps) as colourless oil. $R_f = 0,93$ (light petroleum ether/EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = + 2.3$ ($c = 0.06$, $CHCl_3$); 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.03 (s, 6H), 0.06 (s, 6H), 0.09 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.85 (m, 3H), 0.87 (m, 12H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.24 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.83 (m, 3H), 1.86 (m, 4H), 2.02 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.31 (m, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 5.40 (m, 3H), 5.66 (m, 2H), 5.82 (dt, $J = 14.1, 6.8$ Hz, 1H), 6.04 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 6.10 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.23 (m, 2H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -4.5, -4.4, -4.4, -4.3, -4.0, -3.6, 4.9, 10.9, 13.7, 15.3, 17.9, 18.0, 19.0, 19.9, 25.8, 25.8, 25.9, 30.1, 31.7, 31.7, 31.9, 33.8, 34.4, 39.3, 39.9, 44.2, 56.5, 62.7, 63.6, 68.5, 70.4, 70.8, 72.2, 77.3, 74.8, 99.9, 126.6, 126.7, 127.4, 127.4, 130.5, 130.6, 132.1, 132.2,

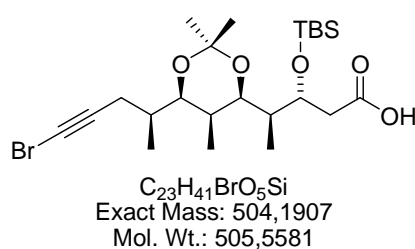
134.2, 136.2; 170.9; HRMS calculated for $C_{56}H_{104}O_8Si_3Na$ $[M+Na]^+$: 1011.6937, found: 1011.6941

(3R,4S)-4-[(4R,5S,6R)-6-((S)-4-Bromo-1-methyl-but-3-ynyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-pentan-1-ol (163)



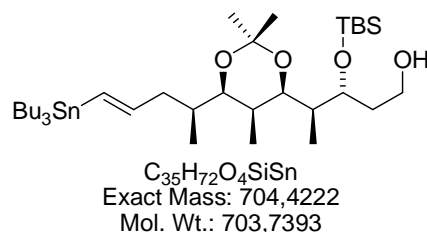
To a solution of alkyne **148** (10.0 mg, 24.3 μ mol) in Acetone (500 μ L) was added N-Bromsuccinimid (5.00 mg, 28.0 μ mol) and Silver nitrate (1.20 mg, 7.00 μ mol). The mixture was stirred for 30 min at r.t before the reaction was diluted with 2 mL DCM and 2 mL water. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (2 \times 2 mL). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to give colourless oil. Purification of the crude product by column chromatography (light petroleum ether/EtOAc 95:05) gave the bromide **163** (10.0 mg, 20.3 μ mol 84 %) as colourless oil. R_f = 0.40 (light petroleum ether/EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = +5.2$ ($c = 0.2$, $CHCl_3$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.10 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.71 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.18 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H) 3.45 (dd, $J = 9.7, 2.2$ Hz, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.94 (ddd, $J = 10.2, 4.3, 2.4$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -4.7, -4.0, 5.6, 10.0, 16.8, 18.0, 19.6, 22.5, 25.8, 30.0, 30.7, 32.7, 33.7, 38.9, 40.1, 60.7, 69.3, 76.3, 77.3, 77.3, 99.3; HRMS calculated for $C_{23}H_{43}O_4SiBrCl$ $[M+Cl]^-$: 525.1803, found: 525.1816.

(3R,4S)-4-[(4R,5S,6R)-6-((S)-4-Bromo-1-methyl-but-3-ynyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-pentanoic acid (170)



To a solution of alkyne **148** (30.0 mg, 72.9 μmol) in Acetone (700 μL) was added N-Bromsuccinimid (14.4 mg, 80.8 μmol) and Silver nitrate (3.60 mg, 21.0 μmol). The mixture was stirred for 30 min at r.t before the reaction was diluted with 3 mL DCM and 3 mL water. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (2×3 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and concentrated in vacuo to give colourless oil. Purification of the crude product by column chromatography (light petroleum ether/EtOAc 90:10) gave the title bromide **170** (28.0 mg, 55.5 μmol , 79 %) as colourless oil. $R_f = 0,16$ (light petroleum ether/EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = +5.1$ ($c = 0.6$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.05 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.37 (m, 3H), 1.38 (m, 3H), 1.54 (ddq, $J = 7.0, 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.26 (dd, $J = 15.1, 2.4$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 15.2, 9.3$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 9.2, 1.5$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 9.7, 1.6$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 9.3, 3.6, 2.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm -4.9, -4.4, 5.6, 10.0, 16.7, 18.0, 22.5, 25.7, 29.9, 33.1, 32.8, 37.2, 40.3, 68.5, 75.9, 77.7, 99.3, 114.4, 132.0, 176.6; HRMS calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{SiBr}$ $[\text{M}-\text{H}^+]^-$: 503.1828, found: 503.1838.

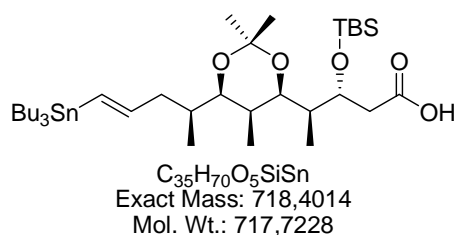
(3R,4S)-3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-[(4R,5S,6R)-2,2,5-trimethyl-6-(E)-(S)-1-methyl-4-tributylstannanyl-but-3-enyl]-[1,3]dioxan-4-yl]-pentan-1-ol (164)



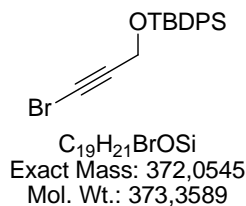
To a mixture of bromide **163** (40.0 mg 81.3 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \times \text{CHCl}_3$ (8.00 mg, 8.10 μmol) and Triphenylphosphine (7.80 mg, 16.0 μmol) in abs THF (700 μL) was added dropwise 90 μL of Bu_3SnH (304 μmol). The mixture was stirred for 30 min at r.t. before the mixture was concentrated in vacuo and put directly on silica gel for purification. Purification of the crude product by column chromatography (light petroleum ether/EtOAc 95:05) gave the Vinylstannan **164** (19 mg, 26.9 μmol , 33 %) as colourless oil. $R_f = 0,31$ (light petroleum ether/EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = +6.43$ ($c = 3.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.10 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.96 (d, 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.30 (m, 18H) 1.34 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.51-1.56 (m, 6H), 1.56-1.61 (m, 6H), 1.64 (m, 1H), 1.75 (m, 4H), 1.84 (m, 1H), 2.27 (ddd, $J = 14.3, 3.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J =$

9.6, 1.9 Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 9.6, 1.8$ Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.85 (m, 1H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.0, -3.6, 5.6, 9.5, 10.2, 13.8, 17.5, 18.1, 20.0, 25.8, 27.3, 29.2, 3.7, 33.4, 33.8, 40.3, 44.5, 60.8, 69.5, 76.1, 78.5, 99.0, 128.4, 128.6, 130.1; HRMS calculated for $\text{C}_{35}\text{H}_{72}\text{O}_4\text{SiClSn}$ [$\text{M}+\text{Cl}^-$]: 739.3879, found: 739.3878.

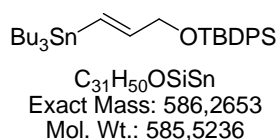
(3R,4S)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-[(4R,5S,6R)-2,2,5-trimethyl-6-((*E*)-(S)-1-methyl-4-tributylstannanyl-but-3-enyl)-[1,3]dioxan-4-yl]-pentanoic acid (181)



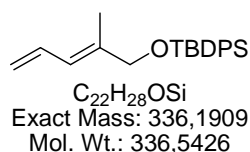
To a mixture of bromide **170** (35.0 mg 69.2 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \times \text{CHCl}_3$ (6.90 mg, 6.90 μmol) and Triphenylphosphine (3.60 mg, 13.0 μmol) in abs THF (600 μL) was added dropwise 90 μL of Bu_3SnH (304 μmol). The mixture was stirred for 30 min at r.t. before the mixture was concentrated in vacuo and put directly on silica gel for purification. Purification of the crude product by column chromatography (light petroleum ether/EtOAc 95:05) gave the Vinylstannan **181** (17 mg, 23.7 μmol , 35 %) as colourless oil. $R_f = 0,27$ (light petroleum ether/EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = +5.92$ ($c = 3.0$, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, Benzene- d_6) δ ppm 0.05 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.10-1.30 (m, 18H), 1.34 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.51-1.56 (m, 6H), 1.56-1.61 (m, 6H), 1.64 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), (m, 1H) 2.29 (m, 1H), 2.45 (dd, c 14.7, 9.2 Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 9.2, 1.7$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 9.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.22 (ddd, $J = 9.4, 6.6, 3.1$ Hz, 1H), 5.9 (m, 2H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm -4.0, -3.6, 6.6, 10.5, 11.0, 14.7, 17.1, 18.9, 20.2, 26.7, 28.4, 30.3, 31.0, 32.2, 34.3, 40.9, 41.6, 69.8, 76.9, 78.5, 99.8, 129.3, 129.7, 130.6, 177.3; HRMS calculated for $\text{C}_{35}\text{H}_{71}\text{O}_5\text{SiSn}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] $^+$: 719.4093, found: 719.4084.

(3-bromo-prop-2-ynyloxy)-*t*-butyldiphenylsilane (171)

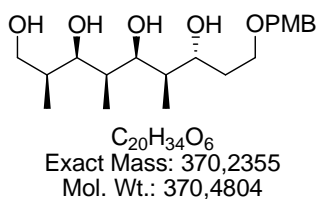
The silylated propargyl alcohol (736 mg, 2.50 mmol) was dissolved in 7.5 mL of dry acetone. *N*-Bromosuccinimide (490 mg, 2.75 mmol) and AgNO_3 (37.5 mg, 0.220 mmol) were added and the reaction was stirred for 2 hours. The reaction was then diluted with ether and washed with H_2O . The aqueous phase was extracted with ether. The combined organics were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated. Purification of the crude product by column chromatography (light petroleum ether/EtOAc 90:10) gave the (3-bromo-prop-2-ynyloxy)-*t*-butyldiphenylsilane (**171**) (793 mg, 2.12 mmol, 85%) as brown oil. $R_f = 0,46$ (light petroleum ether/EtOAc 90:10); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.11 (s, 9H), 4.38 (s, 2H), 7.40-7.50 (m, 6H), 7.70-7.80 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 19.1, 26.7, 44.7, 53.5, 78.3, 127.7, 129.8, 132.8; The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁵²

(*E*)-*t*-butyl-diphenyl-(3-tributylstannanyl-allyloxy)-silane (179)

To a solution of (3-bromo-prop-2-ynyloxy)-*t*-butyldiphenylsilane (**171**) (20.0 mg, 55.0 μmol) in 500 μL THF was added $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$ (3.80 mg, 5.50 μmol) and dropwise Bu_3SnH (30 μL , 110 μmol). The mixture was stirred for 30 min at r.t. Then the mixture was concentrated in *vacuo*. Purification of the crude product by column chromatography (light petroleum ether/EtOAc 98:02) gave the (*E*)-*t*-butyl-diphenyl-(3-tributylstannanyl-allyloxy)-silane (**179**) (16.0 mg, 27.3 μmol 50%) as colorless oil. $R_f = 0,75$ (light petroleum ether/EtOAc 90:10); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.94 (m, 15H), 1.12 (s, 9H), 1.37 (m, 6H), 1.56 (m, 6H), 4.30 (dd, $J = 1.8, 4.2$ Hz, 2H), 6.02-6.43 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 6H), 7.71-7.77 (m, 4H); The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁵³

***tert*-Butyl-((*E*)-2-methyl-penta-2,4-dienyloxy)-diphenyl-silane (**191**)**

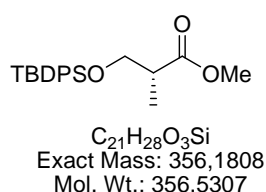
To a mixture of *tert*-Butyl-((*E*)-3-iodo-2-methyl-allyl)-diphenyl-silane (**182**) was added (20.0 mg, 45.8 μ mol) and Pd (Cl)₂(CN)₂ (2.20 mg, 8.40 μ mol) in 500 μ L NMP was dropwise added Tributyl-vinyl-stannane (**190**) (17.3 μ L, 59.5 μ mol). The mixture was stirred 1 h at r.t. and quenched with addition of 2 M NH₃ solution. The mixture was extracted with ether (2 \times 500 μ L). Purification of the crude product by column chromatography (light petroleum ether/EtOAc 95:05) gave the *tert*-Butyl-((*E*)-2-methyl-penta-2,4-dienyloxy)-diphenyl-silane (**191**) (6.2 mg, 18.4 μ mol, 40%) as colorless oil. $R_f = 0,52$ (light petroleum ether/EtOAc 95:05); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.05 (s, 9H), 1.71 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 5.10 (dd, $J = 10.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 16.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 6.62 (ddd, $J = 18.8, 10.3, 10.3$ Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 6H), 7.71-7.77 (m, 4H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 13.9, 19.3, 26.8, 67.7, 116.2, 124.2, 127.7, 127.8, 129.8, 135.5, 135.6; HRMS calculated for C₂₂H₂₉OSi [M+H]⁺: 337.1988, found: 337.1986

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*)-2,4,6-Trimethyl-nonane-1,3,5,7,9-pentaol (180**)**

To a solution of protected diol **138** (50.0 mg, 78.2 μ mol) in 10 mL CH₃CN was added 4 mL of HF mixture (0.5 mL 40% HF aq/ 0.9 mL H₂O/ 8.6 mL CH₃CN). The mixture was stirred for 24 h at r.t. Purification of the crude product by RP column chromatography (MeOH/Water 0:100 to 100:0) gave the title compound **180** (23 mg, 62.1 μ mol, 80 %) as colorless oil. $R_f = 0,10$ (light petroleum ether/EtOAc 50:50); $[\alpha]_D^{22} = +3.45$ ($c = 0.4$, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.29 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H); ¹³C-

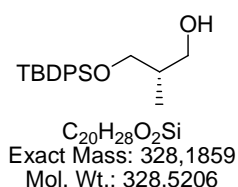
NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.0, 11.6, 13.2, 33.9, 38.5, 40.7, 55.3, 66.9, 69.3, 73.2, 75.7, 75.8, 113.9, 129.5, 129.7, 159.4; HRMS calculated for C₂₀H₃₅O₆ [M+H⁺]⁺: 371.2434, found: 371.2421.

(R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-methyl-propionic acid methyl ester (297)



To a cooled solution (0° C) of the (*R*)-hydroxyisobutyric **72** (2.00 g, 16.9 mmol) and Imidazole (1.50 g, 21.9 mmol) in 15 mL dry DCM was added TBDPSCl (4.67 g 16.9 mmol). The mixture was warm to ambient temperature and stirred for 30 min before the mixture was quenched with 40 mL saturated NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted with DCM (3 × 20 ml). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to an oil. Column chromatography (light petroleum ether /EtOAc 95:05) afforded the title compound **297** (5.12 g, 14.4 mmol, 85%) as a colourless oil. R_f = 0.35 (light petroleum ether /EtOAc 95:05); [α]²²_D = 12.9 (c = 1.0, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (s, 9H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.70 (ddq, J = 6.8, 6.8, 6.8 Hz, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.72 (dd, J = 6.8, 10.3 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 6.3, 10.3 Hz, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.63 (m, 4H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 13.5, 19.2, 26.7, 42.4, 51.5, 65.9, 127.6, 129.6, 133.6, 135.6, 175.3. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁵⁴.

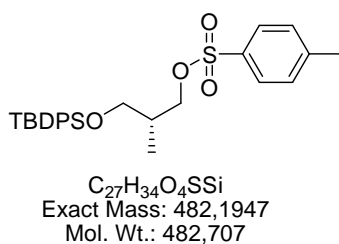
(S)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-methyl-propan-1-ol (73)



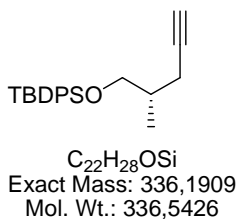
To a solution of the above prepared ester (**297**) (10.0 g, 28.1 mmol) in 100 mL CH₂Cl₂ at -78° C was added 67 mL (67.3 mmol) of DIBAL-H in CH₂Cl₂ (1 M). The mixture was allowed to warm to 0° C and stirred for 2 h at this temperature before the reaction was quenched with

MTBE (100 mL) and warmed to ambient temperature, water (10 mL) and 10 mL NaOH (2 M) were added and stirred for 20 min. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated to an oil. Column chromatography (EtOAc/light petroleum ether 10:90) afforded 7.73 g (32.6 mmol, 84%) of the alcohol **73**. R_f = 0.19 (light petroleum ether /EtOAc 90:10); [α]_D²² = 4.67 (c = 0.89, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.82 (d, J = 6.8, 3H) 1.06 (s, 9H), 1.97 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 7.1, 9.7, 1H), 3.66 (dd, J = 0.9, 6.9 Hz, 2H), 3.71 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.66 (m, 4H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 13.20, 19.18, 26.88, 37.38, 67.61, 68.68, 127.79, 129.82, 133.23, 135.62; MS (ESI) m/z 329 (100) [M+H⁺]. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁵⁴.

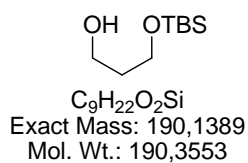
Toluene-4-sulfonic acid (R)-3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-methyl-propyl ester (298)



To a cooled (0 °C) solution of alcohol **73** (100 mg, 0.304 mmol) in abs. DCM (6 mL) was added 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (136 mg, 1.22 mmol) and p-Toluenesulfonyl chloride (192 mg 1.01 mmol) the reaction mixture was allowed to warm to r.t. After 1 h the mixtures was sequencely washed with 2 N HCl (3 ml), satd aq NaHCO₃ solution (3 mL) and 3 ml water The organic extract was dried (MgSO₄), concentrated in vacuo, and the residue purified by column chromatography. (light petroleum ether/EtOAc 90:10) to give the tosylate **298** (124 mg, 0.256 mmol, 85 %) as colourless oil. R_f = 0.22 (light petroleum ether /EtOAc 90:10); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (d, J = 6.7, 3H), 1.01 (s, 9H), 2.03 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.50 (dd, J = 10.2, 6.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 10.2, 5.2 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 9.2, 6.1 Hz, 1H), 7.32-7.47 (10H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.4, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 13.3, 19.2, 21.6, 26.8, 35.7, 64.5, 72.1, 127.7, 127.9, 129.7, 129.8, 133.1, 133.4, 135.5, 144.6; The spectroscopic data were in agreement with those previously reported⁵⁶.

***tert*-Butyl-((S)-2-methyl-pent-4-ynoxy)-diphenyl-silane (74)**

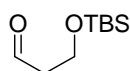
To a cooled (0 °C) solution of tosylate **298** (500 mg, 1.04 mmol) in abs DMSO (5 mL) was added 3.0 mL Sodium acetylide (18 wt. % slurry in xylene). The reaction mixture was allowed to warm to r.t. The resulting red solution was stirred for 30 minutes and then quenched with 1 mL water. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 × 5 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo to give colourless oil. Purification of the crude product by column chromatography (light petroleum ether/EtOAc 95:05) gave the acetylene **74** (139 mg, 0.423 mmol, 40%) as colourless oil. $R_f = 0.35$ (light petroleum ether /EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = +7.9$ ($c = 0.9$, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.92 (dd, $J = 2.7$, 2.7 Hz, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.18 (ddd, $J = 16.7$, 7.2, 2.6 Hz, 1H), 2.38 (ddd, $J = 5.6$, 2.7, 1.6 Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.0$, 6.6 Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 10.0$, 5.4 Hz, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.95 (m, 4H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 16.1, 19.4, 22.3, 26.9, 35.3, 67.4, 69.1, 83.2, 127.7, 129.6, 133.9, 135.7; The spectroscopic data were in agreement with those previously reported⁵⁶.

3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-propan-1-ol (89)

Sodium hydride (0.271 g, 5.61 mmol) was suspended in THF (11 mL) after being washed with hexane. The diol (**77**) (425 mg 5.63 mmol) was added to this mixture at room temperature and stirred for 45 min at which time a large amount of an opaque white precipitate had formed. The tert-butyldimethylsilyl chloride was then added, and vigorous stirring was continued for 45 min. The mixture was poured into ether (100 mL), washed with 10% aqueous K₂CO₃ (30 mL) and brine (30 mL), dried (Na₂SO₃), and concentrated in vacuo.

to an oil. Column chromatography (EtOAc/light petroleum ether 10:90) afforded 798 mg (4.20 mmol, 75%) of the title alcohol (**89**). $R_f = 0.42$ (light petroleum ether /EtOAc 80:20); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.06 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.78 (pentet, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.71 (br s, 1H), 3.70-3.80 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm -5.8, 18.2, 25.9, 34.3, 62.3, 62.9; The spectroscopic data were in agreement with those previously reported⁶⁰.

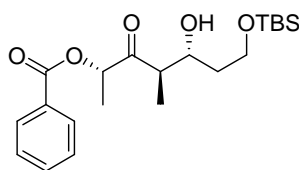
3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-propionaldehyde (**79**)



$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$
Exact Mass: 188,1233
Mol. Wt.: 188,3394

To a solution of Dess-Martin-Periodinane (2.96 g, 7.00 mmol) in 30 mL dry CH_2Cl_2 was added via syringe the above prepared alcohol (**89**) (1.17 g, 6.19 mmol) in 5 mL CH_2Cl_2 . The mixture was stirred at ambient temperature for 4 h before the reaction was quenched by addition of 8 mL Et_2O and 8 mL saturated NaHCO_3 solution. The organic Phase was washed with 8 mL saturated NaHCO_3 solution and 8 mL water. The organic Phase was dried with MgSO_4 and concentrated to an oil. The resultant colourless oil was purified by column chromatography (EtOAc/light petroleum ether 05:95) to afford the aldehyde (**79**) (1.16 g, 5.57 mmol, 90%) as a white solid. $R_f = 0.80$ (light petroleum ether /EtOAc 90:10); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.07 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 2.57 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 9.78 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm -5.5, 25.8, 37.4, 58.8, 202.1; The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁵⁵.

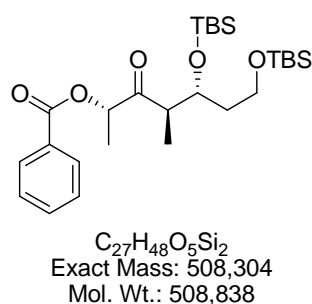
Benzoic acid (1*S*,3*R*,4*R*)-6-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-4-hydroxy-1,3-dimethyl-2-oxo-hexyl ester (**299**)



$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Si}$
Exact Mass: 394,2176
Mol. Wt.: 394,5772

To a cooled (-78 °C) solution of *c*-Hex₂BCl (1.23 g 5.83 mmol) in Et₂O (15 mL) was added Me₂NEt (0.552 g, 6.98 mmol), followed by the ketone **21** (0.792 g, 3.85 mmol) in Et₂O (15 mL). The mixture was warmed to 0 °C and stirred for 2 h before recooling to -78°C. The required aldehyde **79** (2.17 g, 11.5 mmol) in Et₂O (5 ml) was added and stirring was continued for a further 2 h, before being transferred to the freezer (-22 °C) for 14 h. The reaction was quenched at 0 °C by addition of MeOH (15 mL) and pH 7 buffer (15 mL), 30% H₂O₂ (15 mL,) was added and stirring continued for 1 h. The mixture was portioned between H₂O (150 ml) and CH₂Cl₂ (3 × 150 ml). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. Isolation of the title aldol product **299** (1.21 g, 3.06 mmol, 80%, dr > 20:1) was achieved by column chromatography (light petroleum ether /EtOAc = 80:20) and diastereomeric ratios determined by 300 MHz ¹H NMR analysis. R_f = 0,21 (light petroleum ether /EtOAc 80:20); [α]²²_D = + 7.5 (*c* = 0.2, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ ppm 0.05 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.9 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 5.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.57 (tt, *J* = 6.6, 1.3 Hz, 1H), 8.06 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ ppm -5.5, 13.7, 15.7, 18.2, 25.9, 35.5, 48.4, 62.1, 73.3, 75.1, 128.5, 129.7, 129.9, 133.3, 165.9, 210.9; HRMS calculated for C₂₁H₃₅O₅ [M+H]⁺: 395.2254, found: 395.2258.

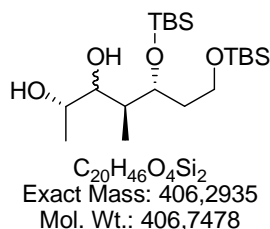
Benzoic acid (1S,3R,4R)-4,6-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1,3-dimethyl-2-oxo-hexyl ester (300)



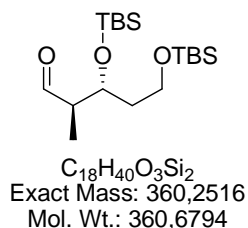
To a cooled (-50 °C) solution of aldol (**299**) (1.30 g, 3.29 mmol) and 2,6-Lutidine (1 mL, 6.46 mmol) in 25 ml DCM was dropwise added TBSOTf (1.3 mL, 4.87 mmol). The mixture was stirred for 30 min at -50° C, before quenching with 30 ml saturated NaHCO₃, and the mixture was extracted with DCM (3 × 50 mL). The organic layers were dried with MgSO₄ and concentrated to an oil. Column chromatography (light petroleum ether /EtOAc 90:10) afforded title product (**300**) (1.42 g, 2.76 mmol, 84%) as a colourless oil. R_f = 0.55 (light

petroleum ether /EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = -19.52$ ($c = 0.85$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 3.15 (ddd, $J = 14.3$, 6.9, 6.9 Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 4.16 (ddd, $J = 7.8$, 5.2, 4.0 Hz, 1H), 5.40 (q, $J = 6.9$ Hz, 3H), 7.44 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 8.05 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm -5.4, -4.8, -4.7, 12.7, 15.5, 18.0, 18.2, 25.90, 25.93, 35.9, 48.3, 58.6, 70.4, 74.8, 128.4, 129.7, 129.9, 133.25, 165.8, 209.2; HRMS calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{O}_4\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]^+$: 509.3119, found: 509.3129.

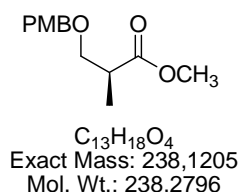
(4S,5R)-5,7-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-methyl-heptane-2,3-diol (91)



To a cooled (-78 °C) solution of LiBH_4 (106 mg, 4.92 mmol) in 2 ml abs THF was added a solution of the TBS protected aldol (**300**) (100 mg, 0.196 mmol) in 500 μL THF. The mixture was stirred for 1 h before quenched was diluted with diethyl ether with aq saturated NH_4Cl solution (1 mL) and the mixture was extracted with DCM (3×3 mL). The organic layers were dried with MgSO_4 and concentrated to an oil. Column chromatography (light petroleum ether /EtOAc 85:15) afforded product (**91**) (50.0 mg, 0.123 mmol, 63%) as a colourless oil. $R_f = 0.14$ (light petroleum ether /EtOAc 85:15); $[\alpha]_D^{22} = +12.75$ ($c = 0.22$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (s, 6H), 0.06 (s, 6H), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 18H), 1.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 2.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.53 (ddd, $J = 9.2$, 3.6, 3.6 Hz, 1H), 3.62-3.86 (m, 3H), 4.03 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm -5.3, -4.48, -4.49, 11.7, 16.2, 18.1, 18.3, 25.9, 26.0, 36.6, 40.7, 60.7, 67.9, 72.3, 77.2; HRMS calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{47}\text{O}_4\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]^+$: 407.3013, found: 407.3017.

(2R,3R)-3,5-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-pentanal (83)

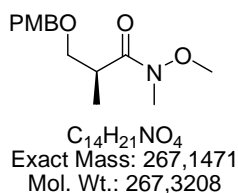
To a solution of diol (**91**) (55.5 mg, 0.144 mmol) in 1.5 mL MeOH and 0.75 mL H₂O was added NaIO₄ (58.2 mg, 0.282 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 50 min before diethyl ether (3 mL) was added. The mixture was extracted with Et₂O (3 × 2 ml). The combined organic extracts were dried (MgSO₄), concentrated in vacuo, and the residue purified by column chromatography. (light petroleum ether/EtOAc 90:10) to give the title aldehyde (**83**) (26 mg, 51%) as colourless oil. $R_f = 0.75$ (light petroleum ether /EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = -6.6$ ($c = 1.3$, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.03 (s, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.60-1.80 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 3.68 (j, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 9.72 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm - 5.4, -4.7, -4.4, 10.3, 18.1, 18.3, 25.8, 25.9, 37.7, 51.6, 59.6, 70.4, 204.8; HRMS calculated for C₁₈H₄₀O₃Si₂Na [M+Na⁺]⁺: 383.2414, found: 383.2411.

(S)- methyl 3-(4-methoxyphenyl)methoxy-2-methylpropanoate (81)

4-methoxybenzyl trichloroacetimidate (22.5 g, 83.7 mmol) was stirred in 150 mL of dichloromethane with 9.1 mL (82.2 mmol) of (*S*)-methyl 3-hydroxy-2-methylpropanoate (**95**) and 0.900 g (3.59 mmol) of pyridinium *p*-toluenesulfonate at room temperature for 22 h (a white solid forms during the reaction). The reaction mixture was then washed with saturated sodium bicarbonate and brine, dried (MgSO₄), and concentrated under vacuum. The resulting semisolid mixture was triturated with 1:1 hexanes/dichloromethane, and the solution was concentrated to an oil. The residue purified by column chromatography. (light petroleum ether/EtOAc 90:10) to give (*S*)- methyl 3-(4-methoxyphenyl)methoxy-2-methylpropanoate

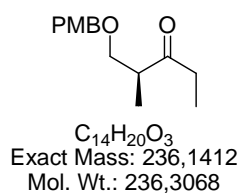
(14.8 g, 74%) as colourless oil; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.66 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.75 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 9.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 9.2, 7.3$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 14.0, 40.2, 51.7, 55.3, 71.7, 72.8, 113.8, 129.2, 130.3, 159.2, 175.3. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported.

(S)-*N*-Methoxy-3-(4-methoxy-benzyloxy)-2,*N*-dimethyl-propionamide (85)



To a 20 °C stirred suspension *p*-methoxybenzyl-protected Rocheester (**81**) and $\text{MeON}(\text{Me})\text{H}\times\text{HCl}$ (**103**) (15.9 g, 163 mmol) in THF (210 mL) was added *i*-PrMgCl (2.0 M in THF, 157 mL, 3.0 equiv) slowly via addition funnel over 30 min. After 20 min of stirring at –20 °C, the reaction was quenched by the addition of a 1:1 mixture of saturated NH_4Cl and H_2O , extracted with three times with ether, and washed with brine. Combined extracts were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The residue purified by column chromatography. (light petroleum ether/EtOAc 85:15) to give Weinreb-amide (**85**) (25.4 g, 95.0 mmol, 79%) as colourless oil; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.40 (dd, $J = 8.9, 5.6$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 9.1, 8.1$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 14.2, 32.2, 35.9, 55.3, 61.5, 72.3, 72.9, 113.7, 129.2, 130.5, 159.1, 189.2. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁵⁶.

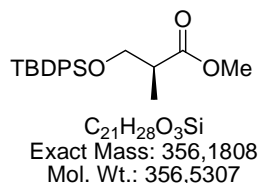
(S)-1-(4-Methoxy-benzyloxy)-2-methyl-pentan-3-one (82)



To a solution of the Weinreb-amide (**85**) (5.88 g, 22.0 mmol) in THF (150 mL) at 0°C was added EtMgBr (3.0 M in THF, 22.0 mL, 66.0 mmol) via addition funnel over 20 min. After 20 min of stirring at 0°C, the reaction was quenched by careful addition of saturated NH₄Cl and extracted three times with ether. Combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The residue purified by column chromatography (light petroleum ether/EtOAc 90:10) to give title ketone (**82**) (3.40 g, 14.3 mol, 74%) as colourless oil; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.49 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.81 (m, 1H), 3.41 (dd, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 9.2, 7.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.38 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.6, 13.7, 35.3, 46.2, 55.3, 72.1, 73.0, 113.8, 129.2, 130.3, 159.2, 213.8. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported²⁰.

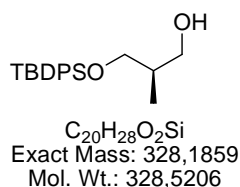
9.5 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 6.3

(*S*)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-2-methyl-propionic acid methyl ester (**301**)



To a cooled solution (0° C) of the (*S*)-hydroxyisobutyric (**95**) (2.00 g, 16.9 mmol) and Imidazole (1.50 g, 21.9 mmol) in 15 mL dry DCM was added TBDPSCl (4.67 g 16.9 mmol). The mixture was warm to ambient temperature and stirred for 30 min before the mixture was quenched with 40 mL saturated NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted with DCM (3 × 20 ml). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to an oil. Column chromatography (light petroleum ether /EtOAc 95:05) afforded the title compound (**301**) (5.12 g, 14.4 mmol, 85%) as a colourless oil. $R_f = 0.35$ (light petroleum ether /EtOAc 95:05); $[\alpha]_D^{22} = 12.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (s, 9H), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.70 (ddq, $J = 6.8, 6.8, 6.8$ Hz, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.72 (dd, $J = 6.8, 10.3$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 6.3, 10.3$ Hz, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.63 (m, 4H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 13.51, 19.23, 26.76, 42.45, 51.54, 65.97, 127.69, 129.68, 133.61, 135.61, 175.38. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁵⁷.

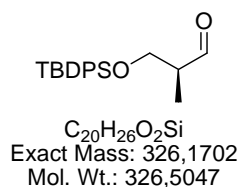
(*R*)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-2-methyl-propan-1-ol (**302**)



To a solution of the above prepared ester (**301**) (10.0 g, 28.1 mmol) in 100 mL CH₂Cl₂ at -78° C was added 67 mL (67.3 mmol) of DIBAL-H in CH₂Cl₂ (1 M). The mixture was allowed to warm to 0° C and stirred for 2 h at this temperature before the reaction was quenched with MTBE (100 mL) and warmed to ambient temperature, water (10 mL) and 10 ml NaOH (2 M)

were added and stirred for 20 min. The organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to an oil. Column chromatography (EtOAc/light petroleum ether 10:90) afforded 7.73 g (32.6 mmol, 84%) of the title alcohol (**302**). $R_f = 0.19$ (light petroleum ether /EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = 4.67$ ($c = 0.89$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.82 (d, $J = 6.8$, 3H) 1.06 (s, 9H), 1.97 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 7.1, 9.7$, 1H), 3.66 (dd, $J = 0.9, 6.9$ Hz, 2H), 3.71 (dd, $J = 4.4, 9.7$ Hz, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.66 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 13.20, 19.18, 26.88, 37.38, 67.61, 68.68, 127.79, 129.82, 133.23, 135.62; MS (ESI) m/z 329 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁵⁸

(S)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-methyl-propionaldehyde (**225**)



Oxidation with Dess-Martin Periodinane

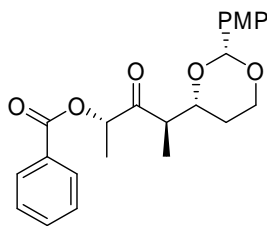
To a solution of Dess-Martin-Periodinane (2.96 g, 7.00 mmol) in 30 mL dry CH_2Cl_2 was added via syringe the above prepared alcohol (**302**) (2.00 g, 6.09 mmol) in 2 mL CH_2Cl_2 . The mixture was stirred at ambient temperature for 4 h before the reaction was quenched by addition of 8 mL Et_2O and 8 mL saturated NaHCO_3 solution. The organic Phase was washed with 8 mL saturated NaHCO_3 solution and 8 mL water. The organic Phase was dried with MgSO_4 and concentrated to an oil. The resultant colourless oil was purified by column chromatography (EtOAc/light petroleum ether 05:95) to afford the aldehyde **225** (1.75 g, 5.35 mmol, 88%) as a white solid.

Oxidation with Pyridinium chlorochromate

To a solution of Pyridinium chlorochromate (1.97 g, 9.14 mmol) and MgSO_4 (4.04 g, 33.5 mmol) in 60 mL DCM was added drop wise a solution of alcohol **302** (2.00 g, 6.09 mmol) in 10 mL DCM. The mixture was stirred for 2 h at r.t before the mixture was filtrated through Kieselgur. The resultant dark brown oil was purified by column chromatography (EtOAc/light petroleum ether 05:95) to afford the aldehyde (**225**) (1.30 g, 3.97 mmol, 65%). $R_f = 0.19$ (light petroleum ether /EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = 26.3$ ($c = 0.57$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.03 (s, 9H), 1.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H) 2.57 (m, 1H), 3.84 (dd, $J = 6.6, 10.6$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 5.1, 10.3$ Hz, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.63 (m, 4H), 9.76 (d, $J = 1.1$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (75

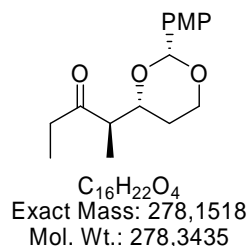
MHz, CDCl₃) δ ppm 10.3, 19.2, 26.8, 48.8, 64.2, 127.8, 129.8, 133.5, 135.6, 204.4; MS (ESI) m/z 327 (100) [M+H⁺]. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁵⁹.

Benzoic acid (1*S*,3*R*)-3-[(*R*)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan-4-yl]-1-methyl-2-oxo-butyl ester (234)



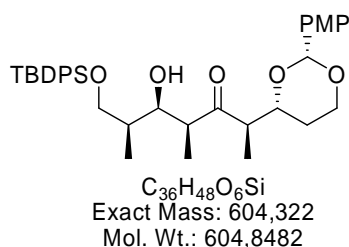
C₂₃H₂₆O₆
Exact Mass: 398,1729
Mol. Wt.: 398,4489

To a mixture of 500 mg (1.15 mmol) of the aldol **114** and 500 mg of molecular sieves (4 Å) in 8 ml DCM at ambient temperature was added via cannula an orange solution of 340 mg (1.50 mmol) of DDQ in 5 ml of DCM. After 1 h 5 mL of a saturated aqueous NaHCO₃ solution was added to the green mixture. The layers were separated and the aqueous layer extracted with DCM (2 × 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to afford an oil. Column chromatography (light petroleum ether /EtOAc 80:20) afforded the title product **234** (324 mg, 0.813 mmol, 70%) as a clear oil. R_f = 0.2 (light petroleum ether /EtOAc 80:20); $[\alpha]_D^{22} = -44.5$ ($c = 0.47$ CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.47 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.65 (dddd, $J = 13.0, 2.6, 2.6, 1.7$ Hz, 1H), 1.77 (dddd, $J = 12.7, 12.7, 12.7, 5.06$ Hz, 1H), 3.05 (dq, $J = 7.1, 9.7$ Hz, 1H), 3.95 (ddd, $J = 11.8, 11.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.14 (ddd, $J = 2.5, 9.1, 11.5$ Hz, 1H), 4.27 (ddd, $J = 1.5, 5.0, 11.6$ Hz, 1H), 5.37 (q, $J = 7.07$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.82 (d, $J = 8.86$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.86$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 6.8, 2H$), 7.58 (tt, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.8, 15.2, 28.9, 47.9, 55.3, 66.8, 75.2, 78.5, 100.9, 113.5, 127.2, 128.4, 129.6, 129.8, 130.8, 133.2, 159.8, 165.9, 209.4; HRMS calculated for C₂₃H₂₆O₆Na [M+Na]⁺: 421.1627, found: 421.1623.

(R)-2-[(R)-2-(4-Methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan-4-yl]-pentan-3-one (232)

To a cooled (0 °C) solution of the protected aldol, prepared above, **(234)** (300 mg, 0.753 mmol) in THF (10 mL) and dry MeOH (5 mL) was added a 0.1 M solution of SmI₂ (40 mL, 4.00 mmol) in THF until the green colour persisted in the reaction mixture (typically 3-4 equiv of SmI₂ were used). Stad aq K₂CO₃ solution (20 mL) was added and the reaction mixture extracted with Et₂O (3 × 50 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) concentrated in vacuo and purified by column chromatography (light petroleum ether /EtOAc 90:10) to give **232** (167 mg, 0.602 mmol, 80%).

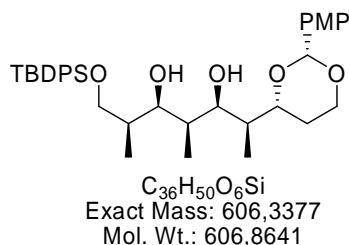
$R_f = 0.18$ (light petroleum ether /EtOAc 85:15); $[\alpha]_D^{22} = -66.3$ ($c = 1.1$ CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.57 (dddd, $J = 12.9, 2.5, 2.5, 1.7$ Hz, 1H), 1.75 (dddd, $J = 12.5, 13.5, 12.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.81 (dq, $J = 9.8, 7.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.94 (ddd, $J = 12.3, 12.3, 2.8$ Hz, 1H), 4.01 (ddd, $J = 11.3, 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.26 (ddd, $J = 11.5, 5.0, 1.3$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.50, 12.3, 28.8, 36.9, 50.6, 55.3, 66.8, 79.1, 100.8, 113.5, 127.1 131.1, 159.8, 214.1; HRMS calculated for C₁₆H₂₂O₄Na $[M+Na]^+$: 301.1416, found: 301.1411.

(2R,4S,5R,6S)-7-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-5-hydroxy-2-[(R)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan-4-yl]-4,6-dimethyl-heptan-3-one (235)

To a suspension of 259 mg (0.607 mmol) of stannous triflate in 2 mL of CH₂Cl₂ at ambient temperature was added 104 μL (0.747 mmol) of Et₃N. The resultant pale yellow slurry was

then cooled immediately to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred for 5 min before a solution of 130 mg (0.467 mmol) of ketone **232** in 700 μL of CH_2Cl_2 was added via cannula. The resultant nearly clear solution was stirred at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h. The reaction was then cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and treated with 500 mg (1.53 mmol) of aldehyde **225**. After stirring for 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, the reaction was quenched with the addition 1 mL pH 7 buffer $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred for 30 min until both layers became clear, whereupon the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 ($2 \times 3\text{ mL}$). The combined organic extracts were washed with a saturated solution of NaHCO_3 ($1 \times 1\text{ mL}$), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated in vacuo to afford a clear colorless oil. The reaction was purified by column chromatography (light petroleum ether /EtOAc 90:10) to afford **15** (211 mg, 0.953 mmol, 74%) of a clear oil, ($dr = 20:1$, determined by $^1\text{H-NMR}$). $R_f = 0.11$ (light petroleum ether /EtOAc 85:15); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -2.53$ ($c = 1.7\text{ CHCl}_3$); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.83 (d, $J = 6.8$, 3H), 0.97 d (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.61 (m, 2H), 1.74 (dddd, $J = 12.9$, 12.9, 12.9, 5.0 Hz, 1H), 2.81 (dq, $J = 7.0$, 5.0 Hz, 1H), 2.95 (dq, $J = 9.0$, 7.0 Hz, 1H), 3.44, (dd, $J = 10.2$, 4.2 Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.3$, 4.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.92 (ddd, $J = 12.3$, 12.3, 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 4.25 (ddd, $J = 11.5$, 5.0, 1.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.41 (m, 6H), 7.65 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.8, 12.9, 12.9, 19.3, 26.9, 28.7, 29.7, 37.7, 49.9, 50.2, 55.3, 66.9, 67.5, 72.7, 79.5, 101.6, 113.7, 127.5, 127.8, 129.8, 129.9, 130.5, 133.2, 135.7, 160.2, 216.8; HRMS calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}$] $^+$: 627.3118, found: 627.3113.

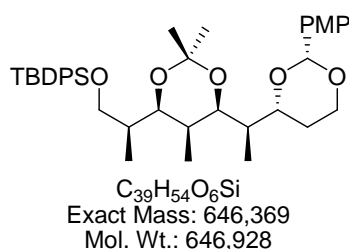
(2S,3R,4S,5R,6S)-1-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-6-[(R)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan-4-yl]-2,4-dimethyl-heptane-3,5-diol (303)



To a solution of 170 mg (0.281 mmol) of aldol adduct **235** in 2.8 mL of CH_2Cl_2 at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added 20 mL (4.00 mmol, 0.20 M in Et_2O) of $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$. After 2.0 h, 5 mL each of pH 7 buffer and MeOH was added slowly, and the resultant mixture warmed to ambient temperature and stirred for 2 h. The mixture was extracted by CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$), and the combined organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated. $^1\text{H NMR}$

spectroscopy analysis of the unpurified product showed >98:2 diastereoselectivity. The residue was purified by flash chromatography (light petroleum ether /EtOAc 90:10) to afford the diol **303** (127 mg, 0.210 mmol, 75%) of a clear oil. $R_f = 0.14$ (light petroleum ether /EtOAc 80:20); $[\alpha]_D^{22} = -3.0$ ($c = 0.9$ CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H) 1.37 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 3.60 (dd, $J = 4.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 2.9, 6.9$ Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.21 (ddd, $J = 11.3, 4.9, 1.0$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.25$ Hz, 2H), 7.40 (m, 6H), 7.63 (m, 4H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.0, 11.3, 13.3, 19.3, 26.9, 29.7, 38.0, 38.4, 40.9, 55.3, 67.0, 67.2, 75.3, 80.4, 101.4, 113.7, 127.2, 127.7, 129.8, 131.1, 133.3, 135.5, 135.7, 160.0; HRMS calculated for C₃₆H₅₀O₆SiNa $[M+Na]^+$: 629.3274, found: 629.3274.

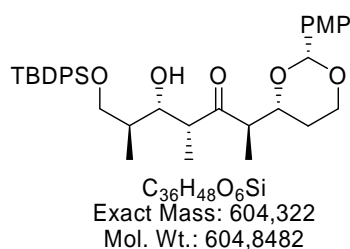
***tert*-Butyl-[(*S*)-2-((4*R*,5*S*,6*S*)-6-{(*R*)-1-[(*R*)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan-4-yl]-ethyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-propoxy]-diphenyl-silane (**237A**)**



To a cooled solution (0 °C) of above prepared diol (**303**) (20.0 mg, 0.0329 mmol) and pyridinium-toluol-4-sulfonat (2.76 μ mol, 0.500 mg) in 500 μ L DCM was added via canula 2-Methoxypropene (0.0989 mmol, 10 μ L) and stirred for 30 minutes, before the reaction was quenched with the addition of 300 μ L of pH 7 buffer. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3 \times 250 μ L), the combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo to an oil. Column chromatography (light petroleum ether /EtOAc 95:5) gave the title compound (**237A**) (19.7 mg, 0.0305 mmol, 93%) of a clear oil. $R_f = 0.63$ (light petroleum ether /EtOAc 80:20); $[\alpha]_D^{22} = 4.6$ ($c = 1.0$ CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.87 (d, $J = 6.56$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.56$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.73$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.15 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.58 (ddq, $J = 6.7, 1.7, 1.7$ Hz, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.90 (dddd, $J = 12.3, 12.3, 12.3, 5.4$ Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.3, 4.0$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 10.3, 4.0$ Hz, 1H), 3.70 – 3.77 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.25$ Hz, 2H), 7.38 (m, 8H), 7.63 (m, 4H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.0, 11.0, 14.0, 19.4, 26.0, 26.9, 30.0, 30.9, 32.5, 36.7, 38.9, 55.3, 65.4, 66.8,

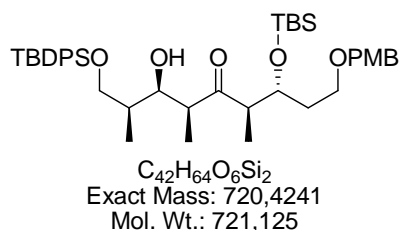
74.8, 76.1, 99.0, 101.3, 113.6, 114.3, 127.3, 127.7, 129.7, 31.5, 133.8, 135.6, 159.9; calculated for $C_{39}H_{54}O_6SiNa$ $[M+Na]^+$: 669.3587, found: 669.3584.

(2R,4R,5S,6S)-7-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-5-hydroxy-2-[(R)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan-4-yl]-4,6-dimethyl-heptan-3-one (236)



To a solution of the ketone **232** (40.0 mg, 143 μ mol in 300 μ L THF at -78 $^{\circ}C$ was added LiHMDS (171 μ L of a 1.0 M solution in THF, 171 μ mol) dropwise and the resulting yellow solution was stirred at -78 $^{\circ}C$ for 30 minutes and then -50 $^{\circ}C$ for a further 30 minutes. The reaction was re-cooled to -78 $^{\circ}C$ and the aldehyde **225** (60.7 mg, 186 μ mol) as a solution in THF (200 μ L) was added via cannula. After 2 hours the reaction was diluted with Et_2O (5 ml) and quenched with the addition of saturated aqueous $NaHCO_3$ (2 ml) then allowed to warm to ambient temperature. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3×10 ml) and the combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to give yellow oil. Purification of the crude product by column chromatography (light petroleum ether /EtOAc 95:05) gave the adduct **236** (68.7 mg, 41.5 μ mol, 79%, *dr* 7:1 determined by 1H -NMR). The two diastereomers were separated by HPLC (EtOAc/Hexane = 1:16). $R_f = 0.22$ (light petroleum ether /EtOAc 80:20); $[\alpha]_D^{22} = -14.72$ ($c = 0.36$ $CHCl_3$); 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.63 (dddd, $J = 13.2, 2.0, 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 1.76 (ddd, $J = 12.0, 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.77 (qd, $J = 7.0, 2.6$ Hz, 1H), 3.00 (dq, $J = 9.2, 6.8$ Hz, 1H), 3.55 (br s, 0.65H), 3.70 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.93 (dd, $J = 12.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.03 (ddd, $J = 11.0, 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 11.6, 4.2$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (m, 6H), 7.66 (m, 4H); ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.6, 12.6, 13.5, 19.2, 26.8, 28.9, 29.7, 37.7, 49.0, 50.3, 55.3, 55.6, 66.9, 68.4, 74.4, 79.8, 100.7, 113.5, 114.4, 127.0, 127.8, 129.9, 132.0, 133.1, 135.6, 135.6, 159.8, 190.8, 216.7; HRMS calculated for $C_{36}H_{48}O_6NaSi$ $[M+Na]^+$: 627.3117, found: 627.3076.

(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*,7*R*)-7-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-(*tert*-butyl-diphenyl-silyloxy)-3-hydroxy-9-(4-methoxy-benzyloxy)-2,4,6-trimethyl-nonan-5-one (239)



Tin aldol reaction

To a suspension of 400 mg (0.937 mmol) of stannous triflate in 2 mL of CH_2Cl_2 at ambient temperature was added 156 μL (1.12 mmol) of Et_3N . The resultant pale yellow slurry was then cooled immediately to $-20\text{ }^\circ C$ and stirred for 5 min before a solution of 284 mg (0.720 mmol) of ketone **76** in 700 μL of CH_2Cl_2 was added via cannula. The resultant nearly clear solution was stirred at $-20\text{ }^\circ C$ for 1 h. The reaction was then cooled to $-78\text{ }^\circ C$ and treated with 705 mg (2.16 mmol) of aldehyde **225**. After stirring for 1 h at $-78\text{ }^\circ C$, the reaction was quenched with the addition 5 mL pH 7 buffer $0\text{ }^\circ C$. The mixture was stirred for 30 min until both layers became clear, whereupon the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 ($2 \times 10\text{ mL}$). The combined organic extracts were washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ ($1 \times 4\text{ mL}$), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo to afford a clear colorless oil. The reaction was purified by column chromatography (light petroleum ether /EtOAc 90:10) to afford **239** (362 mg, 0.502 mmol, 70%) of a clear oil, ($dr = 6:1$, determined by 1H -NMR).

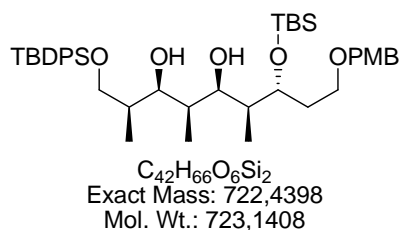
Titanium aldol reaction

To a solution of 284 mg (0.720 mmol) of ketone **76** in 2 ml of CH_2Cl_2 at $-78\text{ }^\circ C$ was added 87 μL (0.792 mmol) of $i\text{-Pr}_2NEt$ and 90 μL (0.828 mmol) of $TiCl_4$. The resultant deep red solution was stirred at $-78\text{ }^\circ C$ for 1 h before 705 mg (2.16 mmol) of aldehyde **225** dissolved in 200 μL CH_2Cl_2 was added dropwise *via* cannula. The mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ C$ for 2 h and then allowed to warm to $-25\text{ }^\circ C$. Aqueous pH 7 buffer solution (3 mL) was then added, and the mixture was allowed to warm to ambient temperature. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 ($2 \times 10\text{ mL}$). The combined organic extracts were washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ ($1 \times 4\text{ mL}$), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo to afford a clear colorless oil. The reaction was purified by column chromatography.

(light petroleum ether /EtOAc 90:10) to afford **239** (336 mg, 0.466 mmol, 70%) of a clear oil, (dr = 13:1, determined by $^1\text{H-NMR}$).

$R_f = 0.27$ (light petroleum ether /EtOAc 90:10); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -23.83$ ($c = 6.8$ CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.01 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.93 (d, $J = 6.88$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 7.02$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 7.05$ Hz, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 2.81, (m, 1H), 2.90(m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 4.4, 10.3$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 4.5, 10.1$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8.93$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.38 (m, 6H), 7.65 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.5, 4.7, 11.1, 11.9, 12.1, 18.0, 19.2, 25.8, 26.9, 32.8, 37.4, 48.8, 51.2, 55.3, 65.9, 68.2, 69.7, 72.6, 73.8, 113.8, 127.8, 119.1, 129.2, 129.81, 130.6, 133.1, 133.3, 135.6, 135.7, 159.1, 216.8; HRMS calculated for $\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ $[M+\text{Na}]^+$: 743.4139, found 743.4125.

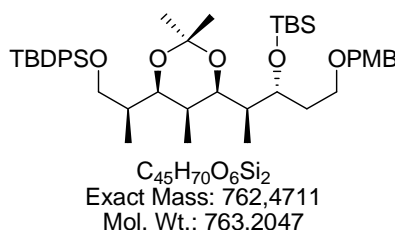
(2S,3R,4S,5R,6S,7R)-7-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-9-(4-methoxy-benzyloxy)-2,4,6-trimethyl-nonane-3,5-diol (304)



To a solution of 80.0 mg (0.110 mmol) of aldol adduct **239** in 1.5 mL CH_2Cl_2 at 0 °C was added 10 mL (2.00 mmol, 0.2 M in Et_2O) of $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$. After 2.0 h, 2.5 mL each of pH 7 buffer and MeOH was added slowly, and the resultant mixture warmed to ambient temperature and stirred for 2 h. The mixture was extracted by CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL), and the combined organic extracts were dried over Mg_2SO_4 , filtered, and concentrated. $^1\text{H NMR}$ spectroscopy analysis of the unpurified product showed >20:1 diastereoselectivity. The residue was purified by flash chromatography (light petroleum ether /EtOAc 90:10) to afford the diol (**304**) (59.6 mg, 0.083 mmol, 57%) of a clear oil. $R_f = 0.17$ (light petroleum ether /EtOAc 90:10); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -28.83$ ($c = 1.3$ CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.95 (s, 9H), 1.67 (dt, $J = 6.6, 2.8$ Hz, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.60 (dd, $J = 7.6, 2.8$ Hz, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.87 (dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 11.9, 11.9$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.93$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.38 (m, 6H), 7.65

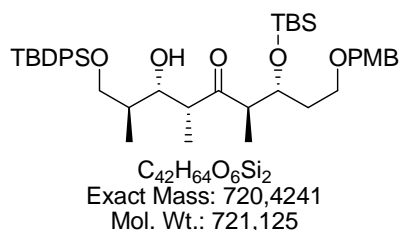
(m, 4H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm -4.6, -4.5, 8.4, 11.6, 13.7, 17.9, 19.3, 25.9, 27.1, 29.7, 34.3, 38.2, 38.5, 55.3, 66.7, 72.7, 73.2, 73.7, 74.7, 79.9, 127.7, 129.4, 129.5, 129.7, 133.4, 135.6, 135.9, 159.3; HRMS calculated for $\text{C}_{42}\text{H}_{66}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ $[M+\text{Na}]^+$: 745.4296, found: 745.4293.

(4*R*,5*S*,6*R*)-4-[(1*S*,2*R*)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-4-(4-methoxy-benzyloxy)-1-methyl-butyl]-6-[(*S*)-2-(*tert*-butyl-diphenyl-silyloxy)-1-methyl-ethyl]-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxane (305)



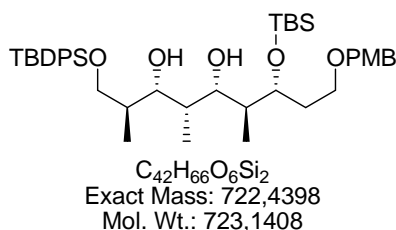
To a cooled solution (0 °C) of diol **304** (20.0 mg, 0.0276 mmol) and pyridinium-toluol-4-sulfonat (2.76 μmol , 0.500 mg) in 500 μL DCM was added via canula 2-Methoxypropene (0.0828 mmol, 8 μL) and stirred for 30 minutes, before the reaction was quenched with the addition of 300 μL of pH 7 buffer. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3 \times 250 μL), the combined organic phases were dried (MgSO_4) and concentrated in vacuo to an oil. Column chromatography (light petroleum ether /EtOAc 95:5) gave the title compound **305** (15.3 mg, 0.0201 mmol, 73%) as a clear oil. R_f = 0.60 (light petroleum ether /EtOAc 90:10);

$[\alpha]_D^{22} = 9.4$ ($c = 6.7$ CHCl_3); ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm -0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 3.30 (dd, $J = 15.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.49 (m, 4H), 3.56 (dd, $J = 9.2, 1.5$ Hz, 1H), 3.74 (ddd, $J = 10.1, 3.4, 1.8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.23 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.38 (m, 6H), 7.64 (m, 4H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm -4.7, -4.1, 6.0, 10.0, 14.6, 18.1, 19.2, 19.5, 25.8, 25.9, 26.9, 29.8, 30.1, 30.7, 31.9, 37.2, 40.6, 55.3, 65.5, 67.9, 68.2, 72.7, 75.9, 76.2, 99.0, 113.7, 127.7, 129.4, 129.7, 129.7, 130.3, 133.6, 133.7, 135.5, 135.7, 159.1; HRMS calculated for $\text{C}_{45}\text{H}_{70}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ $[M+\text{Na}]^+$: 785.4609 found: 785.4611.

(2*S*,3*S*,4*R*,6*R*,7*R*)-7-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-(tert-butyl-diphenyl-silyloxy)-3-hydroxy-9-(4-methoxy-benzyloxy)-2,4,6-trimethyl-nonan-5-one (240)

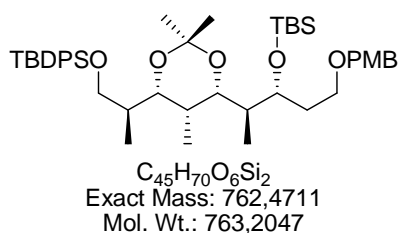
To a solution of ketone **76** (30.0 mg, 76.0 μ mol in THF (150 μ L) at -78 $^{\circ}$ C was added LiHMDS (91 μ L of a 1.0 M solution in THF, 91.0 μ mol) dropwise and the resulting yellow solution was stirred at -78 $^{\circ}$ C for 30 minutes and then -50 $^{\circ}$ C for a further 30 minutes. The reaction was re-cooled to -78 $^{\circ}$ C and the aldehyde **225** (37.2 mg, 98.6 μ mol) as a solution in THF (120 μ L) was added via cannula. After 2 hours the reaction was diluted with Et₂O (10 ml) and quenched with the addition of saturated aqueous NaHCO₃ (3 ml) then allowed to warm to ambient temperature. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 \times 30 ml) and the combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo to give yellow oil. Purification of the crude product by column chromatography (light petroleum ether /EtOAc 95:05) gave the adduct **240** (41.1 mg, 56.9 μ mol, 75%, dr 7:1) as a clear oil. The two diastereomers were separated by HPLC (EtOAc/Hexane = 1:16). $R_f = 0.11$ (light petroleum ether /EtOAc 95:05); $[\alpha]_D^{22} = -25.77$ ($c = 0.97$ CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 2.70 (dq, $J = 7.4, 2.8$ Hz, 1H), 3.01 (dq, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.72 (dd, $J = 10.1, 6.0$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 10.1, 4.4$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.96 (ddd, $J = 9.1, 2.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H) 4.41 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 6.7, 1.9$ Hz, 2H) 7.24 (dd, $J = 6.7, 1.9$ Hz, 2H), 7.38 - 7.42 (m, 6H), 7.65 (m, 4H); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ ppm -4.71, -4.62, 12.21, 13.50, 17.99, 19.24, 25.85, 29.90, 33.20, 37.76, 48.76, 49.62, 55.30, 65.66, 68.66, 71.05, 72.64, 74.39, 113.81, 127.78, 129.14, 129.82, 130.15, 133.15, 133.26, 135.66, 216.17; HRMS calculated for C₄₂H₆₄O₆NaSi₂ $[M+Na]^+$: 743.4139, found: 743.4133.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-7-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-9-(4-methoxy-benzyloxy)-2,4,6-trimethyl-nonane-3,5-diol (306)



To a solution of 80.0 mg (0.110 mmol) of above prepared aldol adduct **240** in 1.5 mL of CH_2Cl_2 at 0 °C was added 10 mL (2.00 mmol, 0.20 M in Et_2O) of $Zn(BH_4)_2$. After 2.0 h, 2.5 mL each of pH 7 buffer and MeOH was added slowly, and the resultant mixture warmed to ambient temperature and stirred for 2 h. The mixture was extracted by CH_2Cl_2 (3 × 5 mL), and the combined organic extracts were dried over Mg_2SO_4 , filtered, and concentrated. 1H NMR spectroscopy analysis of the unpurified product showed >98:2 diastereoselectivity. The residue was purified by flash chromatography (light petroleum ether /EtOAc 90:10) to afford the diol (**306**) (63.6 mg, 0.0883 mmol, 80%) of a clear oil. $R_f = 0.11$ (light petroleum ether /EtOAc 90:10); $[\alpha]_D^{22} = 11.0$ ($c = 0.9$ $CHCl_3$); 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.03 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.64 (m, 3H), 1.85 (m, 2H), 3.56 (m, 3H), 3.70 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 6.87 (dd, $J = 6.7, 2.0$ Hz, 2H) 7.21 (dd, $J = 6.71, 2.05$ Hz, 2H), 7.33 (m, 6H), 7.65 (m, 4H); ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -4.67, -4.35, 4.09, 10.22, 12.89, 18.08, 19.12, 25.94, 26.82, 29.74, 31.57, 35.14, 37.64, 41.81, 55.32, 68.89, 72.69, 79.03, 82.75, 113.80, 127.85, 129.40, 129.92, 130.78, 132.77, 135.62, 159.15 HRMS calculated for $C_{42}H_{66}O_6Si_2Na$ $[M+Na]^+$: 745.4296, found: 745.4296.

(4*S*,5*R*,6*S*)-4-[(1*S*,2*R*)-2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-(4-methoxy-benzyloxy)-1-methyl-butyl]-6-[(*S*)-2-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-1-methyl-ethyl]-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxane (241A)



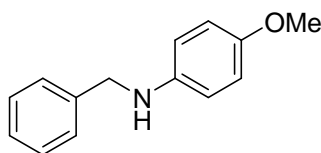
To a cooled solution (0 °C) of diol (**306**) (20.0 mg, 0.0276 mmol) and pyridinium-toluol-4-sulfonat (2.76 μmol, 0.5 mg) in 500 μL DCM was added via canula 2-Methoxypropene (0.0828 mmol, 8 μL) and stirred for 30 minutes, before the reaction was quenched with the addition of 300 μL of pH 7 buffer. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3 × 250 μL), the combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo to an oil. Column chromatography (light petroleum ether /EtOAc 95:5) afford **241A** (16.4 mg, 0.0215 mmol, 78%) of a clear oil. $R_f = 0.42$ (light petroleum ether /EtOAc 95:5); $[\alpha]_D^{22} = 16.4$ ($c = 0.14$ CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.00 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.44 (ddq, $J = 1.8, 1.8, 7.0$ Hz, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.82 (ddq, $J = 3.3, 10.3, 6.9$ Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.78 (dd, $J = 9.9, 1.8$ Hz), 3.79 (s, 3H), 3.83 (dd, $J = 9.5, 4.2$ Hz, 1H), 4.12 (ddd, $J = 9.8, 2.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 6.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.38 (m, 6H), 7.66 (m, 4H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm -4.7, -4.4, 4.3, 8.3, 12.6, 18.1, 19.4, 19.6, 25.9, 26.9, 29.7, 29.9, 30.3, 31.1, 37.0, 40.1, 55.3., 64.8, 72.3, 73.4, 74.7, 98.5, 113.7, 127.5, 129.1, 129.5, 131.0, 133.9, 134.1, 135.7, 135.8, 159.1; HRMS calculated for C₄₅H₇₀O₆Si₂Na [M+Na]⁺: 785.4609, found: 785.4602.

9.6 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 7.2

General Experimental Procedure for the reaktiv amination of aldehydes

A solution of the aldehyde (**252-262**, 2.20 mmol) and the amine (**253**, **271-276**, 2.00 mmol) in 5 mL toluene is treated with the Hantzsch ester (**250**) (3,61 mg, 2.40 mmol), thiourea (**254**) (4,15 mg, 0.200 mmol) and MS 5 Å (2.0 g) and the mixture is stirred 24 h at 70 °C under nitrogen. After filtration over celite, the solvent is evaporated and the residue purified by flash chromatography on silica gel using mixtures of petroleum ether and ethyl acetate as eluants to give the product amines (**263-268**, **277-282**) in pure form.

Benzyl-(4-methoxy-phenyl)-amine (**263**)

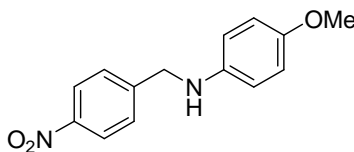


$C_{14}H_{15}NO$
Exact Mass: 213,1154
Mol. Wt.: 213,275

Yield: 396 mg (93%, 1,86 mmol)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.74 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 6.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 9.04$ Hz, 2H), 7.26–7.39 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 49.28, 55.83, 114.14, 114.92, 127.20, 127.58, 128.62, 139.69, 142.44, 152.22; MS (ESI): m/z :calculated for $C_{14}H_{15}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 275,1032. MS (EI) m/z 213.1 (100) $[M^+]$. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁶⁰.

(4-methoxy-phenyl)-(4-nitrobenzyl)-amine (**265**)

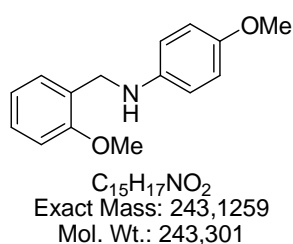


$C_{14}H_{14}N_2O_3$
Exact Mass: 258,1004
Mol. Wt.: 258,2726

Yield: 469mg (90%, 1,82 mmol)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.72 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.54 (d, $J = 9.04$, 2H), 6.76 (d, $J = 9.04$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.85$, 2H), 8.18 (d, $J = 8.85$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 48.59, 55.81, 114.29, 115.06, 123.90, 127.83, 141.47, 147.24, 147.74, 152.70; MS (EI) m/z 258.1 (100) [M^+]. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁶¹.

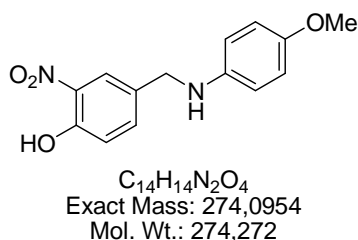
2-(Methoxy-benzyl)-(4-methoxy-phenyl)-amine (264)



Yield : 442 mg (91%, 1,82 mmol)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.73 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 6.61 (d, $J = 9.00$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 9.00$ Hz, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.28 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 44.57, 55.34, 55.84, 110.30, 114.50, 114.89, 120.55, 127.64, 128.29, 129.06, 142.73, 152.19, 157.47. HRMS (ESI): m/z : calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 244.1338. Found: 244.1336.

4-[(4-methoxy-phenylamino)-methyl]-2-nitrophenyl (266)

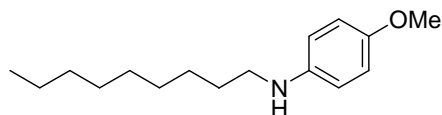


Yield: 400 mg (73%, 1,47 mmol)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.73$ (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.56 (d, $J = 9.04$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 9.04$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 10.74$ Hz, 1H) 8.10 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 47.95$, 55.80, 114.37, 115.02, 120.26, 123.37, 132.45,

133.56, 136.76, 141.58, 152.66, 154.27. HRMS (ESI): m/z : calculated for $C_{14}H_{15}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 275,1032. Found: 275.1034.

Nonyl-(4-methoxy-phenyl)-amine (267)

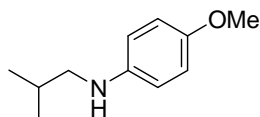


$C_{16}H_{27}NO$
Exact Mass: 249,2093
Mol. Wt.: 249,3917

Yield: 408 mg (82%, 1,64 mmol)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.91 (t, $J = 8.00$ Hz, 3H), 1.30 (m, 12H), 1.62 (m, 2H), 3.08 (t, $J = 8.00$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.60 (d, $J = 8$ Hz, 2H) 6.80 (d, $J = 8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.12, 22.70, 27.26, 29.31, 29.53, 29.61, 29.78, 31.92, 45.16, 55.94, 114.13, 115.04, 142.94, 152.12; HRMS (ESI): m/z : calculated for $C_{16}H_{27}NO$ $[M]^+$: 249,2093. Found: 249.2095.

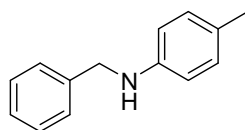
Isobutyl-(4-methoxy-phenyl)-amine (268)



$C_{11}H_{17}NO$
Exact Mass: 179,131
Mol. Wt.: 179,2588

Yield: 297 mg (83%, 1,66 mmol)

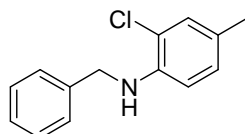
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.97 (d, $J = 5.59$, 6H), 1.86 (m 1H), 2.88 (d, $J = 6.78$, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.56 (d, $J = 8.85$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 9.04$, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 20.55, 28.12, 52.95, 55.92, 114.01, 115.00 142.98, 151.95; HRMS (ESI): m/z :calculated for $C_{11}H_{17}NO$ $[M+H]^+$: 179,1308. Found: 179.1308. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁶².

Benzyl-*p*-tolyl-amine (282)

$C_{14}H_{15}N$
Exact Mass: 197,1204
Mol. Wt.: 197,2756

Yield: 366 mg (93%, 1,86 mmol)

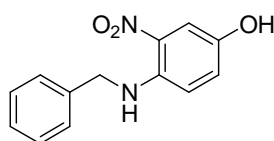
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.24 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 8.48$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.1$, 2H) 7.26–7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 20.41, 48.72, 113.06, 112.82, 127.18, 127.53, 128.62, 129.78, 139.70, 145.95; MS (EI) m/z 197,1 (100) [M^+]. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁶³.

Benzyl-(2-chloro-4-methyl-phenyl)-amine (281)

$C_{14}H_{14}ClN$
Exact Mass: 231,0815
Mol. Wt.: 231,7207

Yield: 337 mg (73%, 1,46 mmol)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.26 (s, 3H), 3.96 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.45 (dd, $J = 8.14, 2.54$, 1H), 6.66 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.29$, 1H), 7.33 (m, 5H), ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 18.88, 48.41, 111.85, 113.18, 124.43, 127.36, 127.48, 128.70, 131.30, 134.85, 139.07, 147.26; HRMS (ESI): m/z : calculated for $C_{14}H_{15}ClN$ [$M+H$] $^+$: 232.0893. Found: 232.0899

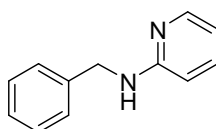
4-Benzylamino-3-nitro-phenol (277)

$C_{13}H_{12}N_2O_3$
Exact Mass: 244,0848
Mol. Wt.: 244,246

Yield: 331 mg (68%, 1,48 mmol)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.53 (s, 2H), 6.74 (d, $J = 9.66$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.58$ Hz, 1H), 7.34 (m, 5H), 6,74 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 9.04$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 47.43, 111.14, 115,69, 126.41, 127.06, 127.72, 128.98, 131.56, 137.71, 140.92, 145.43; HRMS (ESI): m/z : calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 244,0848. Found: 244.0843.

Benzyl-pyridin-2-yl-amine (131j) (278)

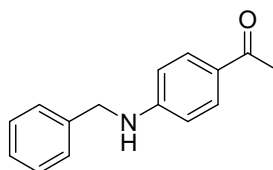


$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$
Exact Mass: 184,1
Mol. Wt.: 184,2371

Yield: 335 mg (91%, 1,82 mmol)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.51 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 6.37 (d, $J = 8.48$, 1H), 6,59 (d, $J = 4.90$, 1H), 7.35 (m, 5H), 8.09 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 46.38, 106.83, 113.20, 127.43, 127.45, 128.66, 137.47, 139,24, 148.27, 158.69; HRMS (ESI): m/z : calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$: 184,1000. Found: 184.0988. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁶⁴.

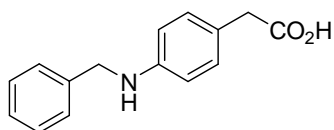
1-(4-Benzylamino-phenyl)ethanone (280)



$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$
Exact Mass: 225,1154
Mol. Wt.: 225,2857

Yield: 324 mg (72%, 1,44 mmol)

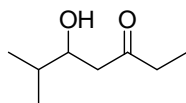
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.54 (s, 3H), 4.21 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 6.71 (d, $J = 4.14$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 3.96$ Hz 2H), 7.26-7.36 (m, 5H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 26.73, 48.31, 111.82, 118.01, 127.55, 128.77, 129.40, 138.27, 139.89, 148.29, 198.57. HRMS (ESI): m/z : calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 226,1232. Found: 226.1233.

(4-Benzylamino-phenyl)-acetic acid (279)

$C_{15}H_{15}NO_2$
Exact Mass: 241,1103
Mol. Wt.: 241,2851

Yield: 361 mg (75%, 1,51 mmol)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.52 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 6.60 (d, $J = 8.65$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.65$ Hz, 2H), 7.26–7.34 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 40.00, 48.47, 113.12, 122.18, 127.54, 128.69, 130.24, 139.24, 139.35, 147.43, 176.85. HRMS (ESI): m/z : calculated for $C_{15}H_{16}NO_2$ [$M+H$] $^+$: 242,1181. Found: 242.1178.

5-Hydroxy-6-methyl-heptan-3-one (307)

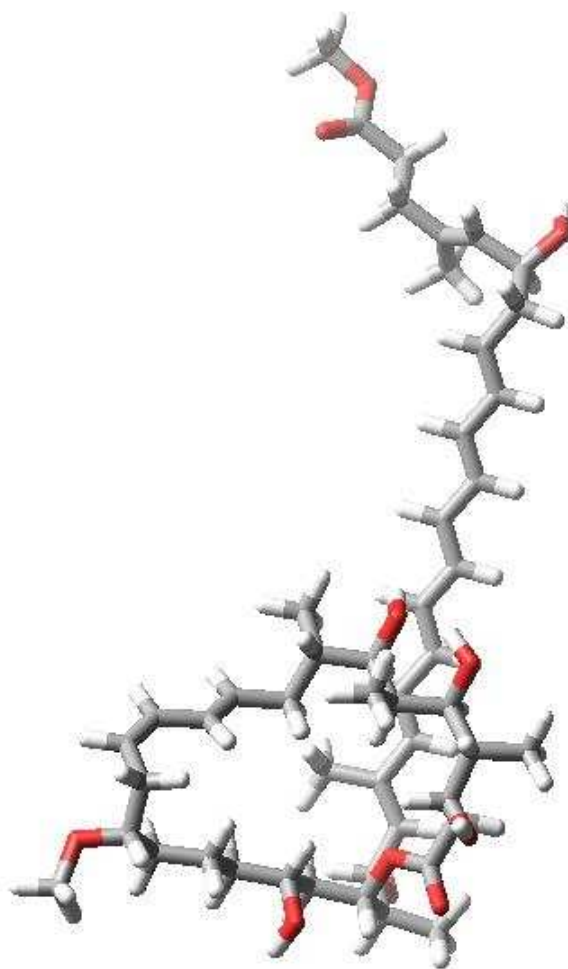
$C_8H_{16}O_2$
Exact Mass: 144,115
Mol. Wt.: 144,2114

A solution of LDA (1.5 M in hexane, 10.5 mmol, 7 mL) in Et_2O (5 mL) was treated at -78 °C with a solution of the butane-2-one (721 mg, 10.0 mmol) in Et_2O (10 mL). After 60 min, a solution of the isobutyraldehyde (721 mg, 10.0 mmol) in Et_2O (10 mL) was added. After 10 min at the same temperature, the reaction mixture was cannulated into pH-7 buffer (20 mL). The organic phase was separated, and the aq. phase thoroughly extracted with Et_2O . The combined organic extracts ($MgSO_4$) were dried, evaporation of the solvent and purified by column chromatography. (light petroleum ether/ $EtOAc$ 90:10) to give the title β -Hydroxy-Ketone (1.25 g, 87%); 1H NMR δ ppm (300 MHz, $CDCl_3$) d 0.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.60 (sept d, $J = 6.7, 6.0$ Hz, 1H), 2.38 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 17.3, 9.3$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 17.3, 2.8$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.74 (dddd, $J = 9.3, 5.7, 3.8, 2.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR δ ppm (75 MHz, $CDCl_3$) d 7.4, 17.6, 18.2, 33.0, 36.7, 45.6, 72.2, 212.7; MS (ESI) m/z 145 (100) [M^+H^+]. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported¹⁶⁵.

9.7 Molecular Modeling

Molecular modeling studies were performed on potential diastereomers of etnagien using Macromodel (version 8.5) and the MMFFs force field, together with the generalized Born/Surface area (GB/SA) water solvent model. Structures were subjected to a minimization procedure to the nearest local minimum prior to the generation of new local energy conformers by Monte Carlo searching (20,000 steps). All conformations within 50 KJ mol⁻¹ were recorded. The normal set-up protocol was employed, with experiments sampling batches of 1000 to 2000 structures.

Perspective drawing of the lowest energy conformation of etnangien methylester generated (45) by Macromodel V 8.5



PDB output-file for the lowest energy conformation of etnangien methylester (45)

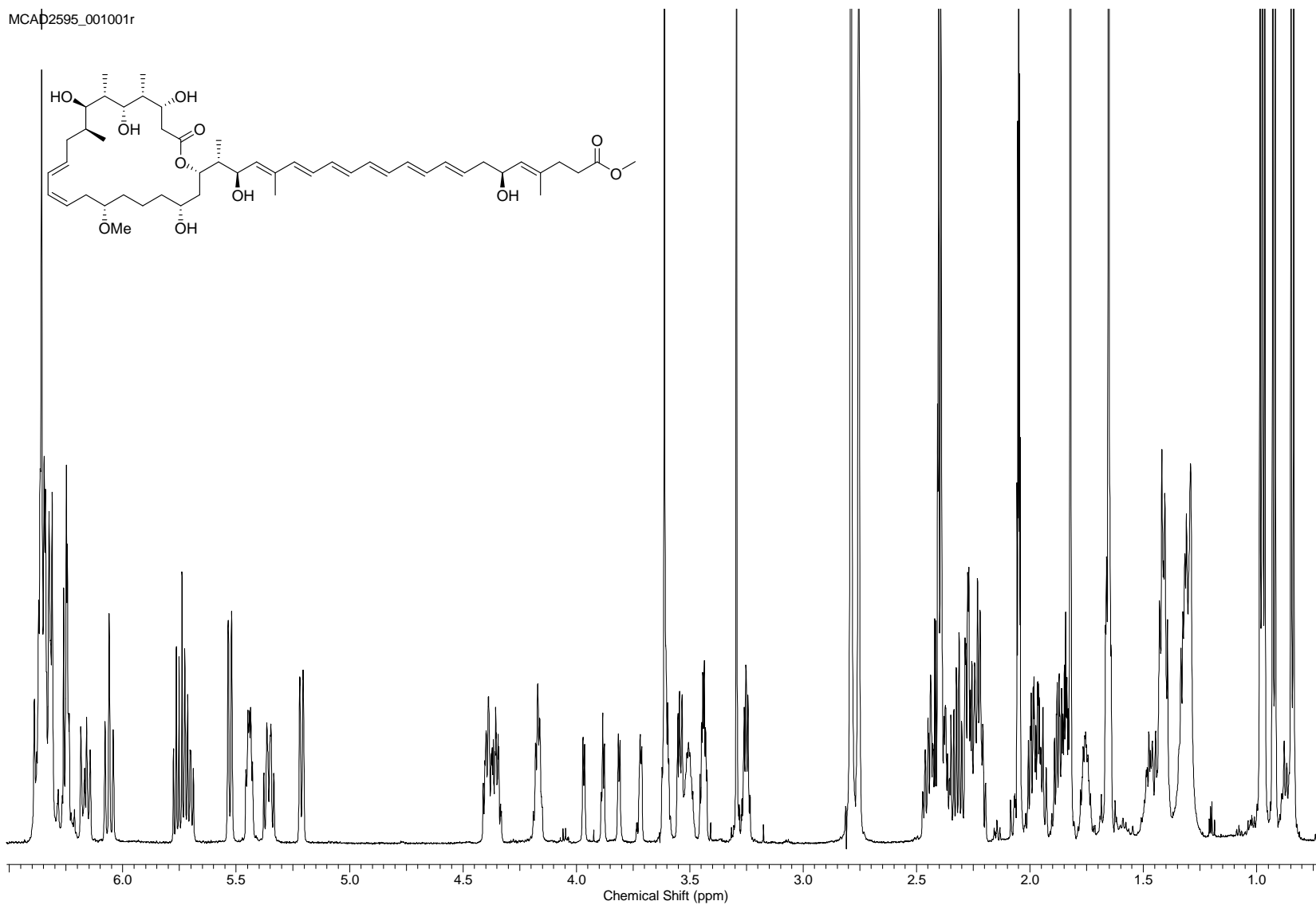
C	-16.08630	19.27380	-8.38930
C	-16.58420	20.75120	-8.49970
C	-16.28820	21.33120	-9.91730
C	-16.55670	22.85150	-10.09390
C	-15.90160	23.76920	-9.02580
C	-14.37360	23.77930	-9.06890
C	-12.46120	24.31230	-5.92570
C	-12.77520	23.53260	-4.63340
C	-14.23210	23.68010	-4.16480
C	-14.45560	22.92810	-2.84260
C	-15.91560	22.97450	-2.37520
C	-16.08090	22.29190	-1.01270
C	-17.55270	22.14740	-0.57820
C	-18.34540	21.10770	-1.40660
C	-17.78460	19.70620	-1.35220
C	-17.14510	19.01990	-2.31290
C	-16.84520	19.49670	-3.64100
C	-16.04750	18.83450	-4.49270
C	-15.69200	19.36160	-5.85730
C	-16.32630	18.57140	-7.02180
C	-15.78820	17.12840	-7.05020
O	-16.70850	18.51070	-9.43500
C	-18.07050	20.88210	-8.13540
O	-17.07650	20.64780	-10.90640
O	-16.37500	25.10850	-9.24230
O	-14.54690	25.06190	-3.98570
H	-18.06460	23.11240	-0.69170
C	-10.93280	24.34200	-6.23140
H	-10.45440	24.85110	-5.38090
C	-10.25050	22.94980	-6.32970
C	-10.73420	22.06260	-7.44370
H	-10.34020	22.46740	-5.35480
C	-11.17640	20.78820	-7.37260
C	-11.22620	19.97780	-6.10100
C	-16.16990	23.28930	-11.52390
H	-15.01110	19.27880	-8.59620
H	-16.00460	21.33980	-7.78270
H	-15.23890	21.12760	-10.16340
H	-17.64280	23.01260	-10.04380
H	-16.24100	23.49140	-8.02260
H	-12.10830	23.89330	-3.84010
H	-12.57880	22.46510	-4.78300
H	-14.90860	23.28640	-4.93180
H	-13.82450	23.36940	-2.06050
H	-14.14860	21.88150	-2.95980
H	-16.54330	22.49700	-3.13220
H	-16.25410	24.01400	-2.29180
H	-15.53060	22.87780	-0.26680
H	-15.58990	21.31160	-1.01170
O	-17.62060	21.74770	0.80640
H	-18.45260	21.45920	-2.43670
H	-19.36620	21.05130	-1.00540
H	-17.91490	19.20900	-0.38980
H	-16.79350	18.01670	-2.06720
H	-17.28020	20.44070	-3.95640
H	-15.58990	17.89320	-4.19430
H	-14.60050	19.35430	-5.95730
H	-15.99090	20.41350	-5.90270
H	-17.40850	18.48740	-6.85820
H	-14.70620	17.11560	-7.21570

H	-16.26250	16.53740	-7.83960
H	-15.99240	16.60550	-6.11080
H	-16.13240	17.73590	-9.60090
H	-18.25430	20.57460	-7.10160
H	-18.70380	20.27090	-8.78600
H	-18.40930	21.91950	-8.21160
H	-17.06560	19.69660	-10.64640
H	-17.34890	25.09030	-9.13610
H	-14.02110	25.38590	-3.22580
C	-10.62310	25.23300	-7.44700
O	-8.84480	23.14160	-6.53360
H	-10.70580	22.54160	-8.42230
H	-10.81630	20.49670	-5.23280
H	-10.64220	19.05690	-6.20870
H	-12.25900	19.71270	-5.85490
H	-16.33930	24.36010	-11.67520
H	-16.77170	22.76380	-12.27300
H	-15.11710	23.07660	-11.73640
C	-11.62970	20.14170	-8.60670
C	-13.78460	24.55550	-7.91230
O	-13.20150	23.71160	-7.01310
O	-13.79280	25.77720	-7.82400
H	-13.99550	24.25420	-9.98180
H	-13.97150	22.76060	-9.04730
C	-17.55920	22.85100	1.70720
H	-16.62300	23.40340	1.59470
H	-18.41250	23.51740	1.54960
H	-17.60980	22.45980	2.72690
H	-9.54380	25.36450	-7.57670
H	-11.02330	24.82210	-8.37790
H	-11.05100	26.23180	-7.30800
H	-8.45670	22.24500	-6.60170
H	-12.78380	25.34980	-5.77350
C	-12.10140	18.88940	-8.72330
C	-12.55840	18.33830	-9.98240
C	-13.07540	17.10460	-10.08770
C	-13.56600	16.56170	-11.33550
C	-14.11740	15.34200	-11.42900
C	-14.61380	14.79890	-12.67520
C	-15.18000	13.58570	-12.76500
C	-15.67600	13.04270	-14.00970
C	-16.25270	11.83440	-14.09510
C	-16.77760	11.24490	-15.37860
C	-16.04380	9.96160	-15.80970
C	-16.34610	8.78600	-14.91810
O	-16.49100	9.60500	-17.12470
C	-15.50740	8.12660	-14.09190
C	-16.01110	6.94950	-13.27420
C	-14.06490	8.49520	-13.86340
C	-15.45090	5.61440	-13.76220
C	-16.01540	4.45770	-12.97280
O	-16.74990	4.54690	-11.99740
O	-15.57100	3.28280	-13.50730
C	-16.04060	2.11130	-12.83340
H	-11.58000	20.75500	-9.50800
H	-12.17450	18.23680	-7.85630
H	-12.48670	18.97670	-10.86200
H	-13.14990	16.46740	-9.20740
H	-13.47790	17.19070	-12.22050
H	-14.20860	14.71480	-10.54300
H	-14.51330	15.42130	-13.56360
H	-15.28240	12.96450	-11.87590
H	-15.56590	13.65510	-14.90410

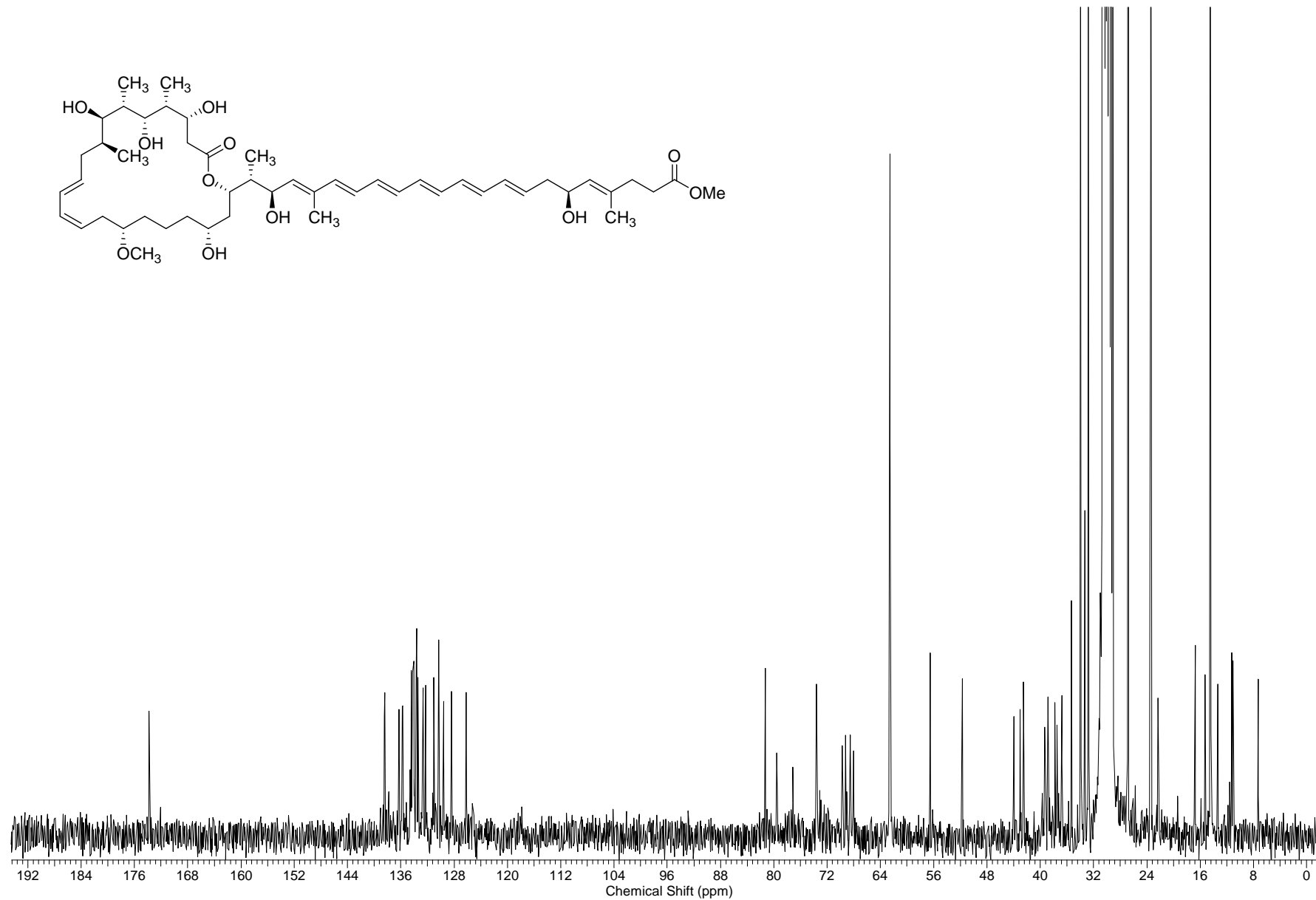
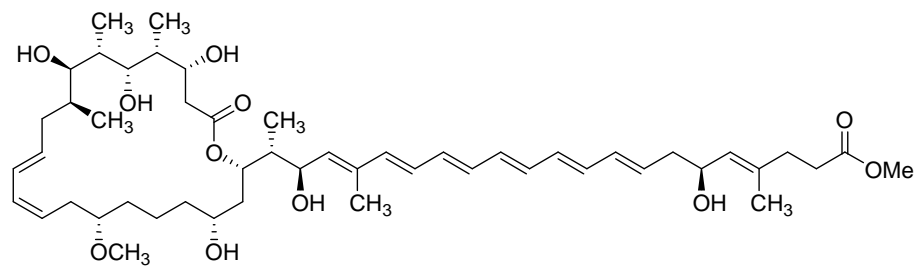
H	-16.37090	11.22010	-13.20340
H	-17.85090	11.04370	-15.26220
H	-16.71150	11.97970	-16.19210
H	-14.97190	10.16220	-15.89310
H	-17.38180	8.44780	-14.97890
H	-15.98640	8.79970	-17.36350
H	-15.74950	7.10750	-12.21980
H	-17.10850	6.91110	-13.29900
H	-13.85450	8.54780	-12.78970
H	-13.40450	7.74470	-14.30840
H	-13.79630	9.46810	-14.28070
H	-15.70890	5.46750	-14.81760
H	-14.36080	5.59370	-13.65550
H	-17.13260	2.05580	-12.87960
H	-15.62660	1.23820	-13.34520
H	-15.69360	2.10280	-11.79550

10 Spektrenanhang

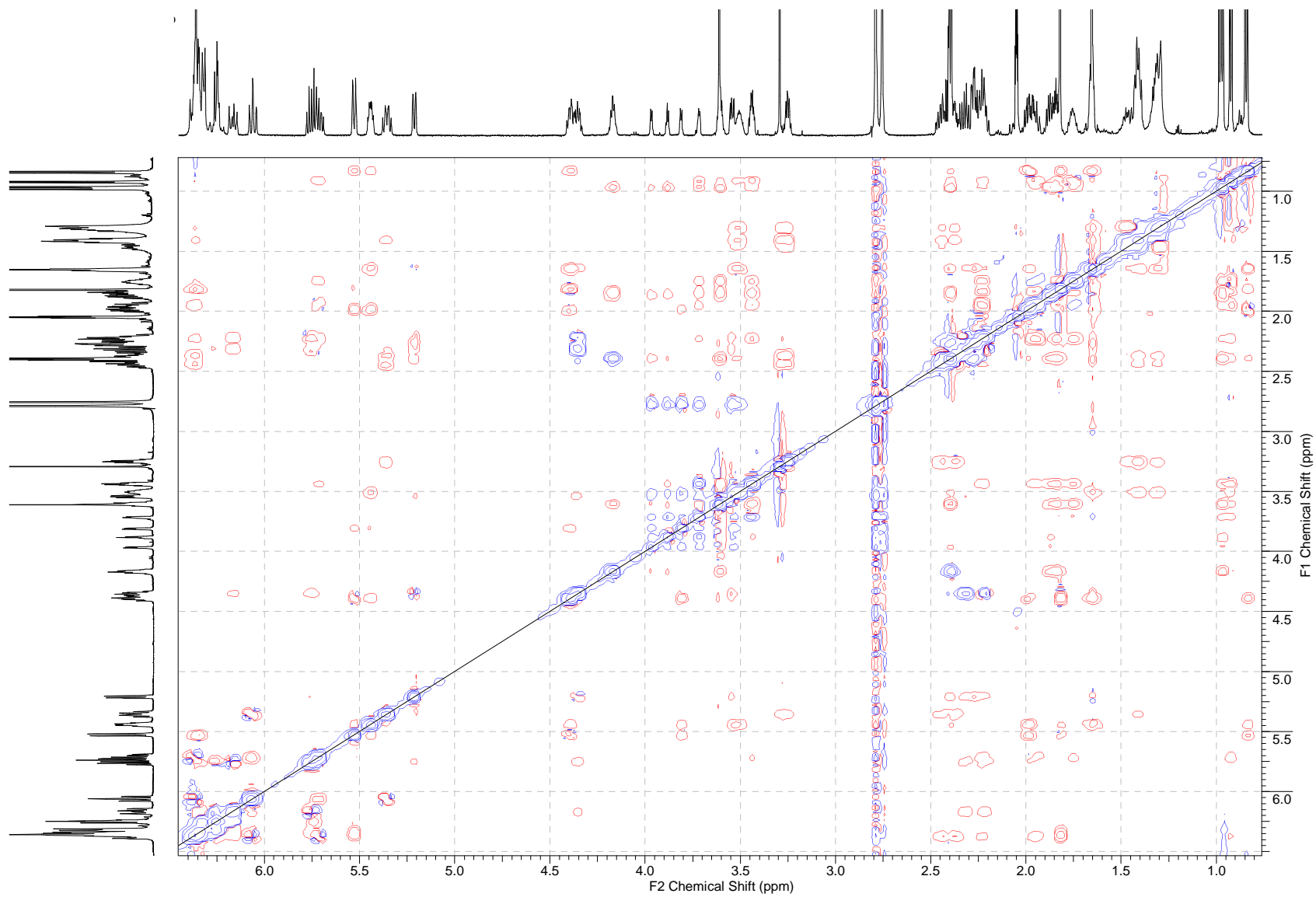
MCAp2595_001001r



^{13}C NMR Spectrum of Etnangienmethylester (**45**) in acetone- d_6 (600 MHz)



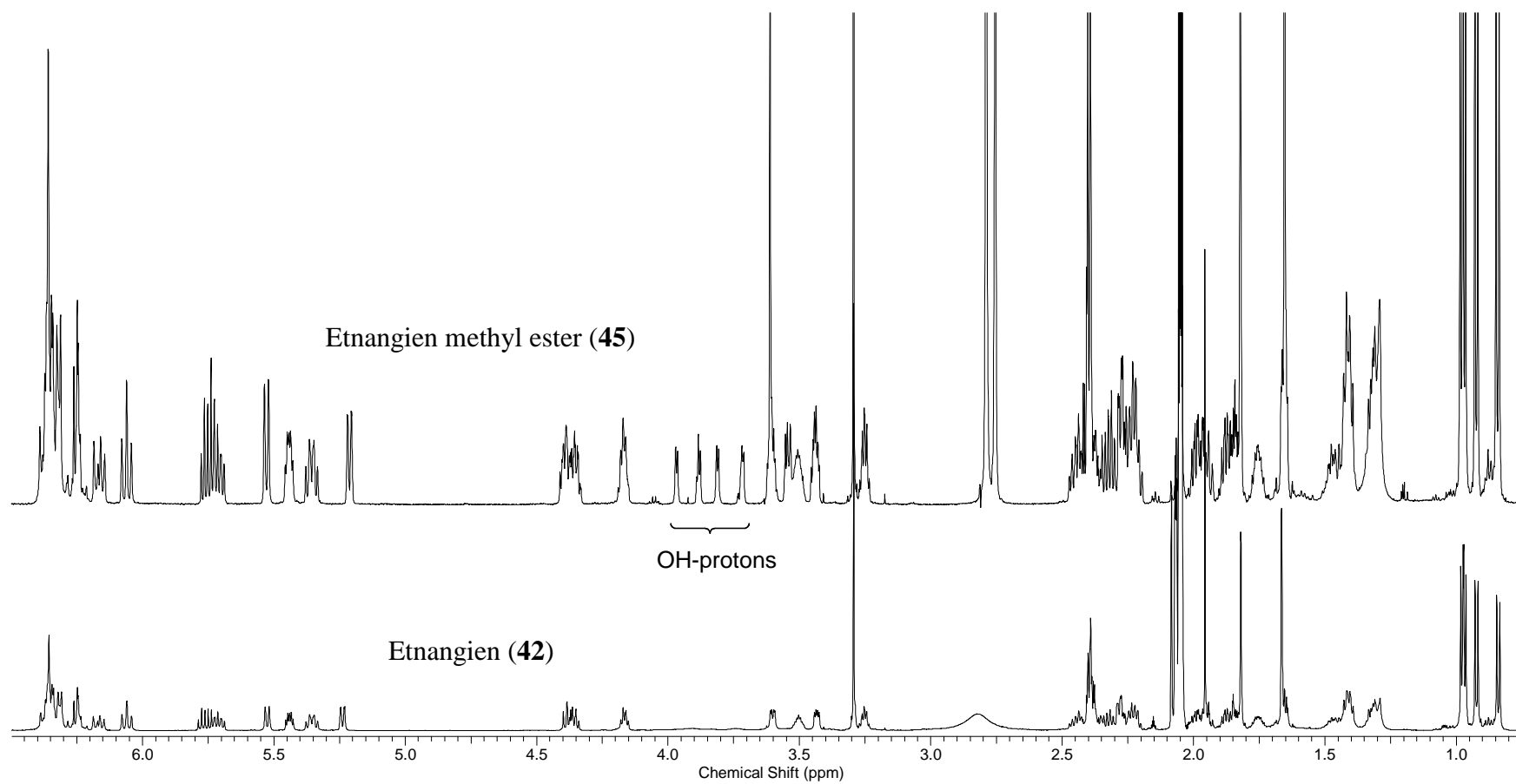
ROESY Spectrum of Etnangienmethylester (**45**) in acetone- d_6 (600 MHz)

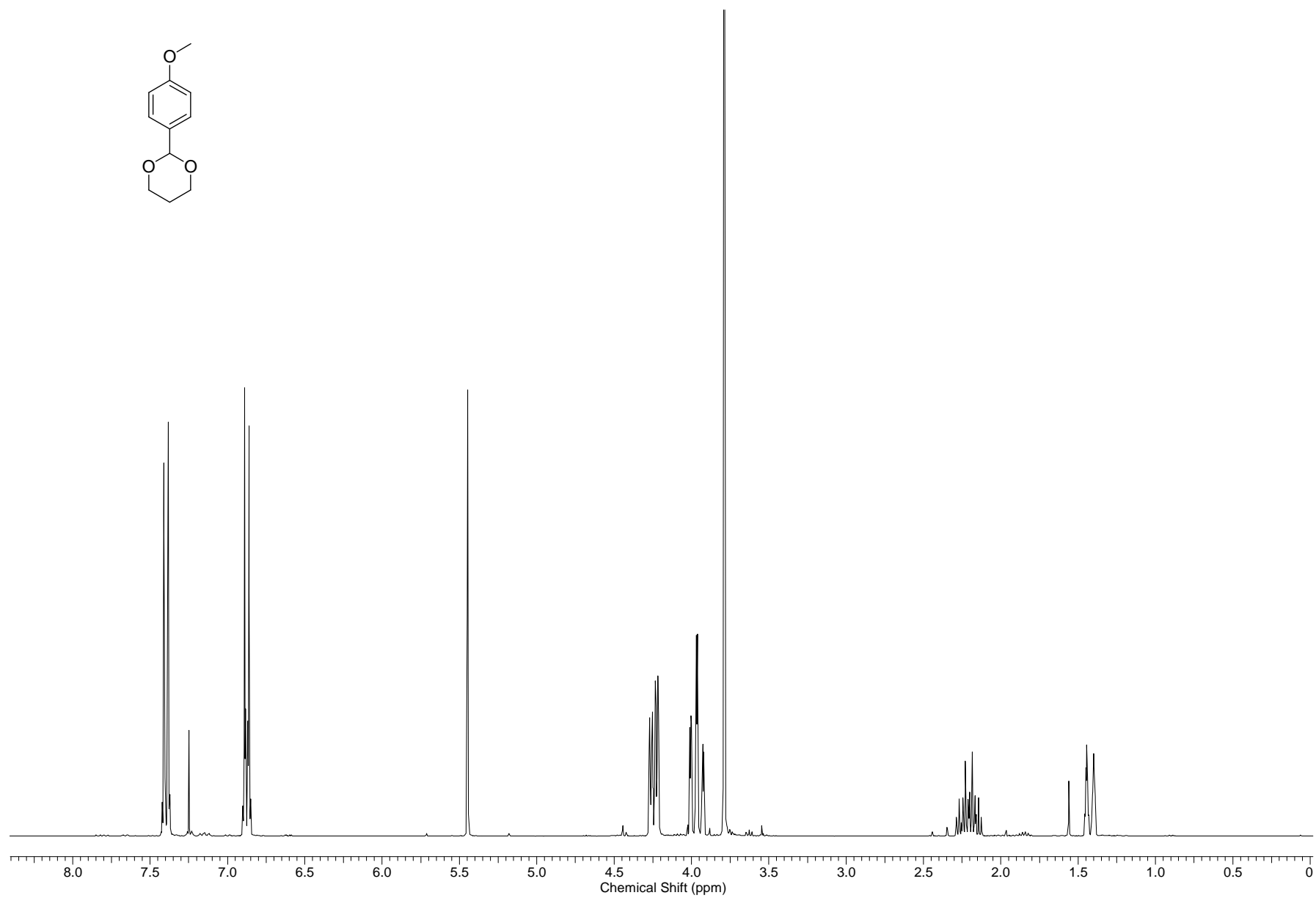
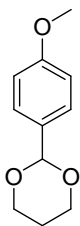


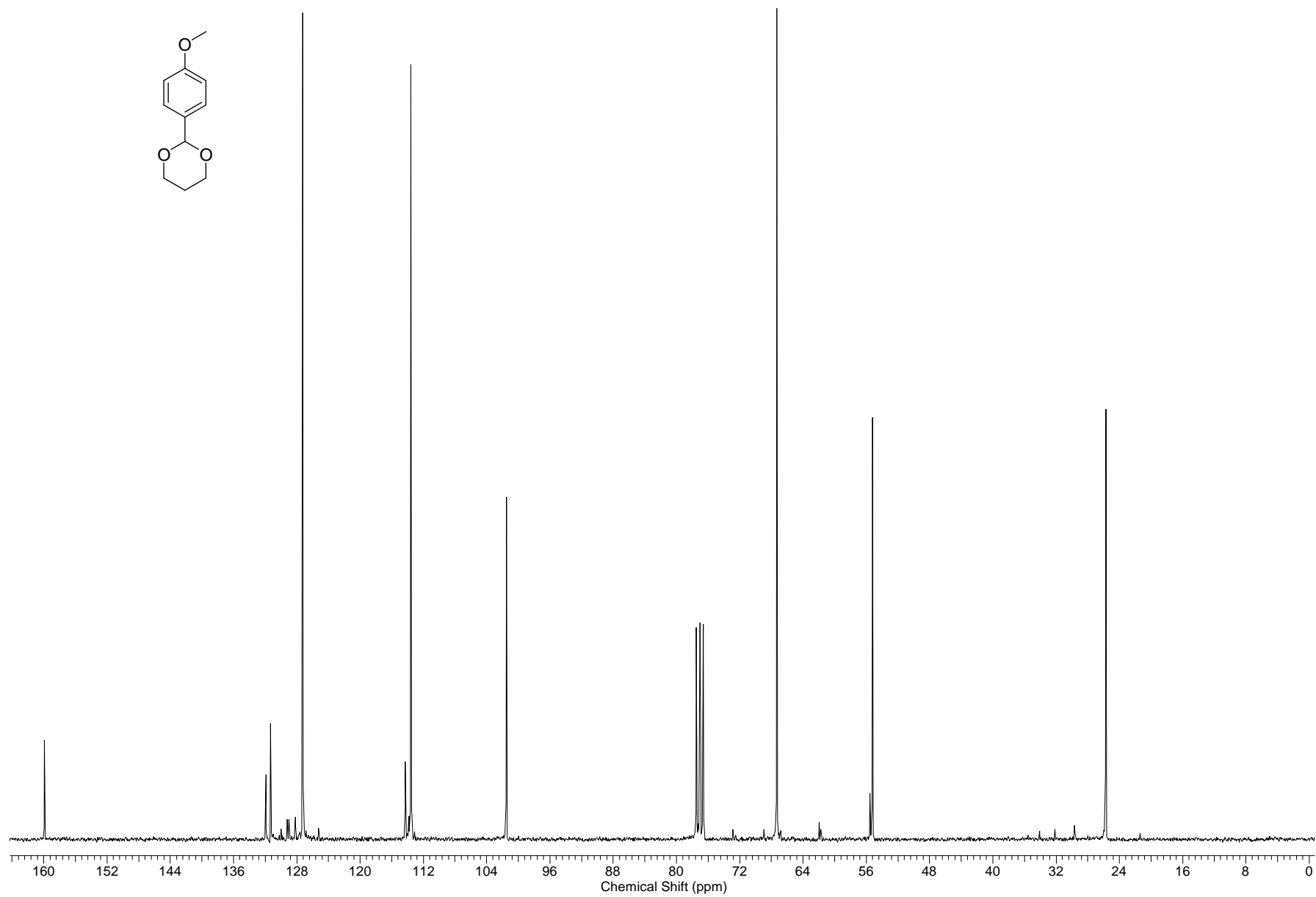
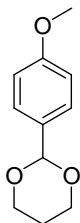
HSQC-HECADE Spectrum of Etnangienmethylester (45)

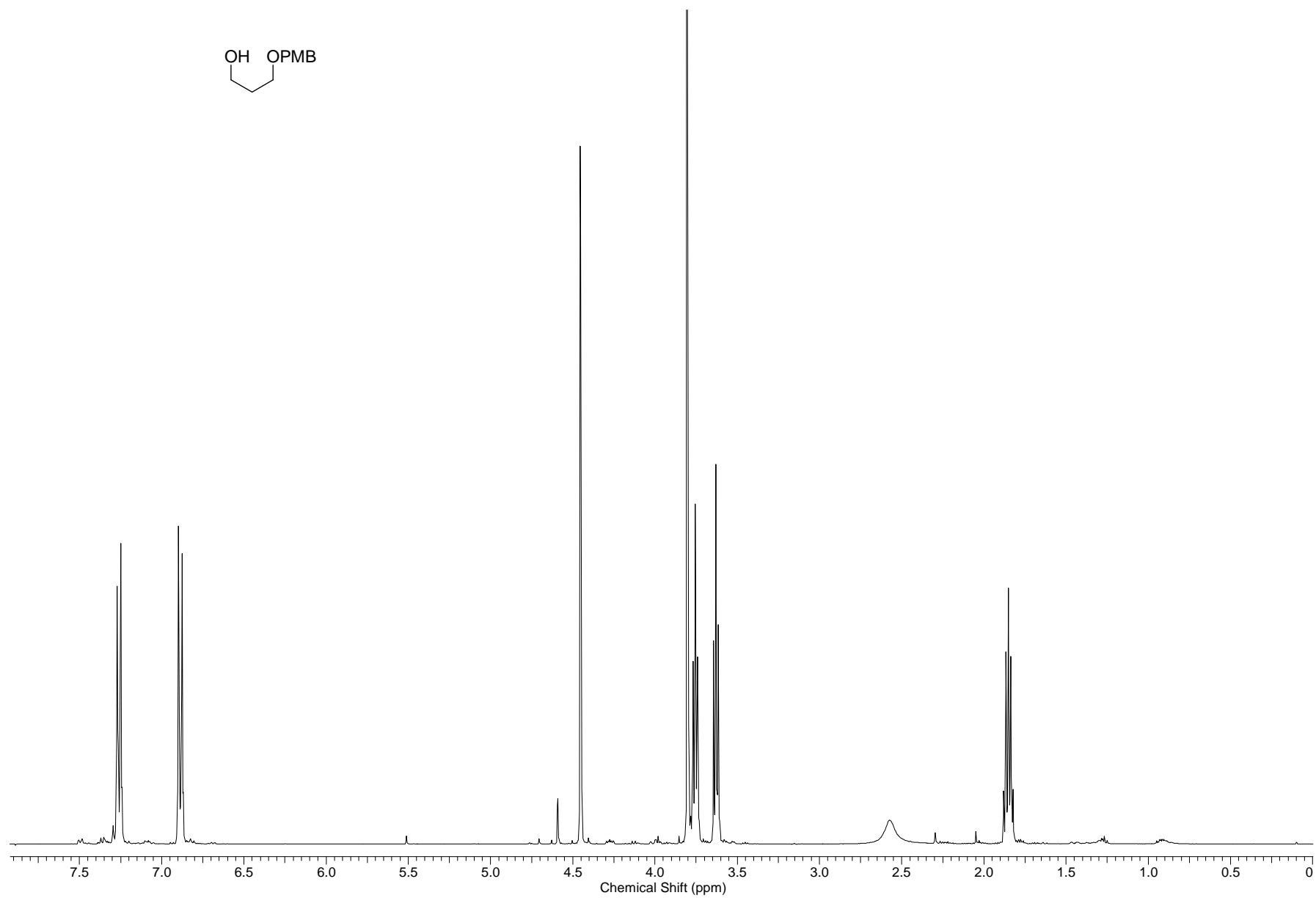
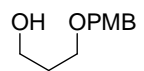


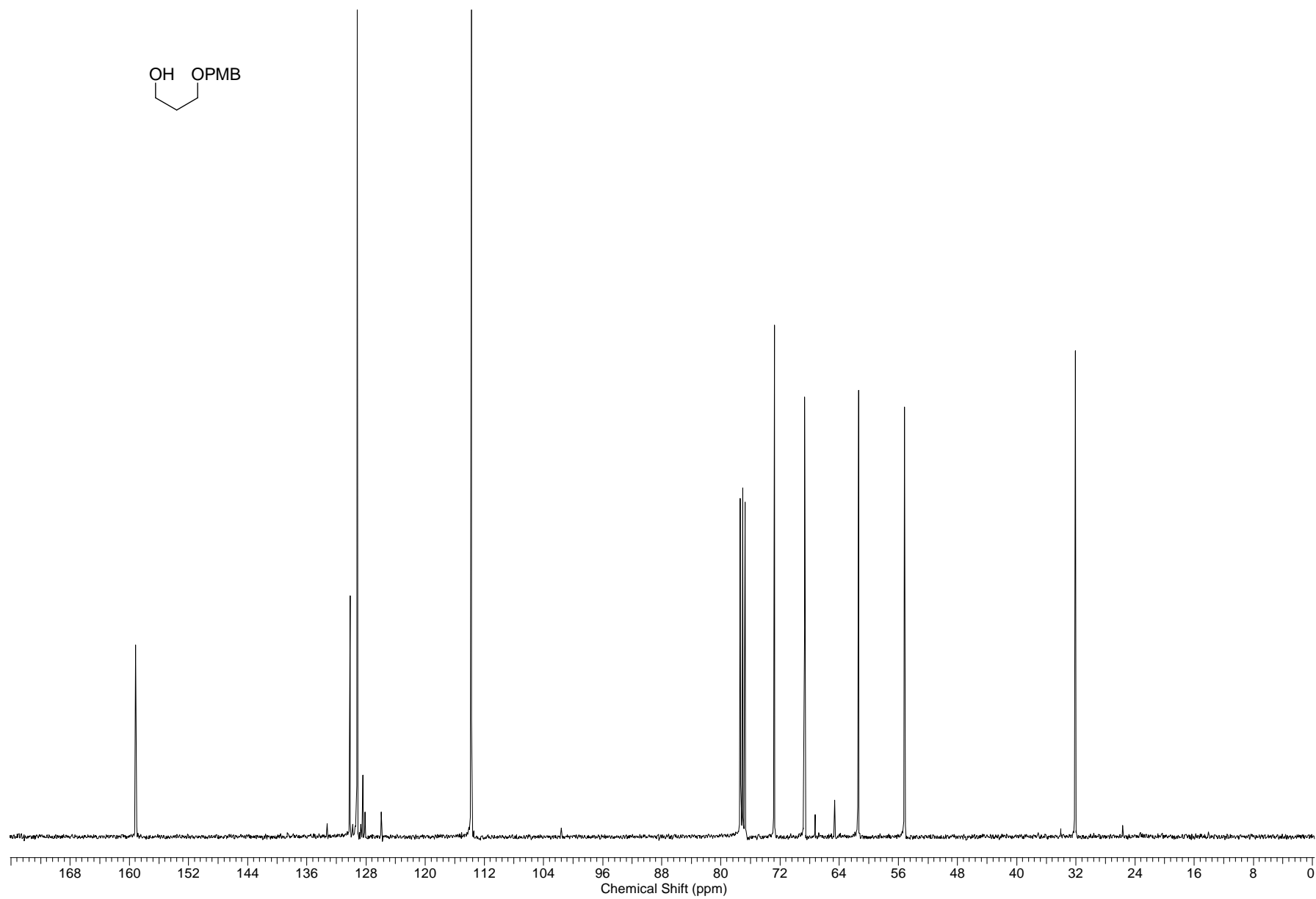
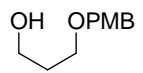
Overlay of the ^1H NMR Spectrum of Etnangien (**42**) and Etnangienmethylester (**45**) in acetone- d_6 (600 MHz)

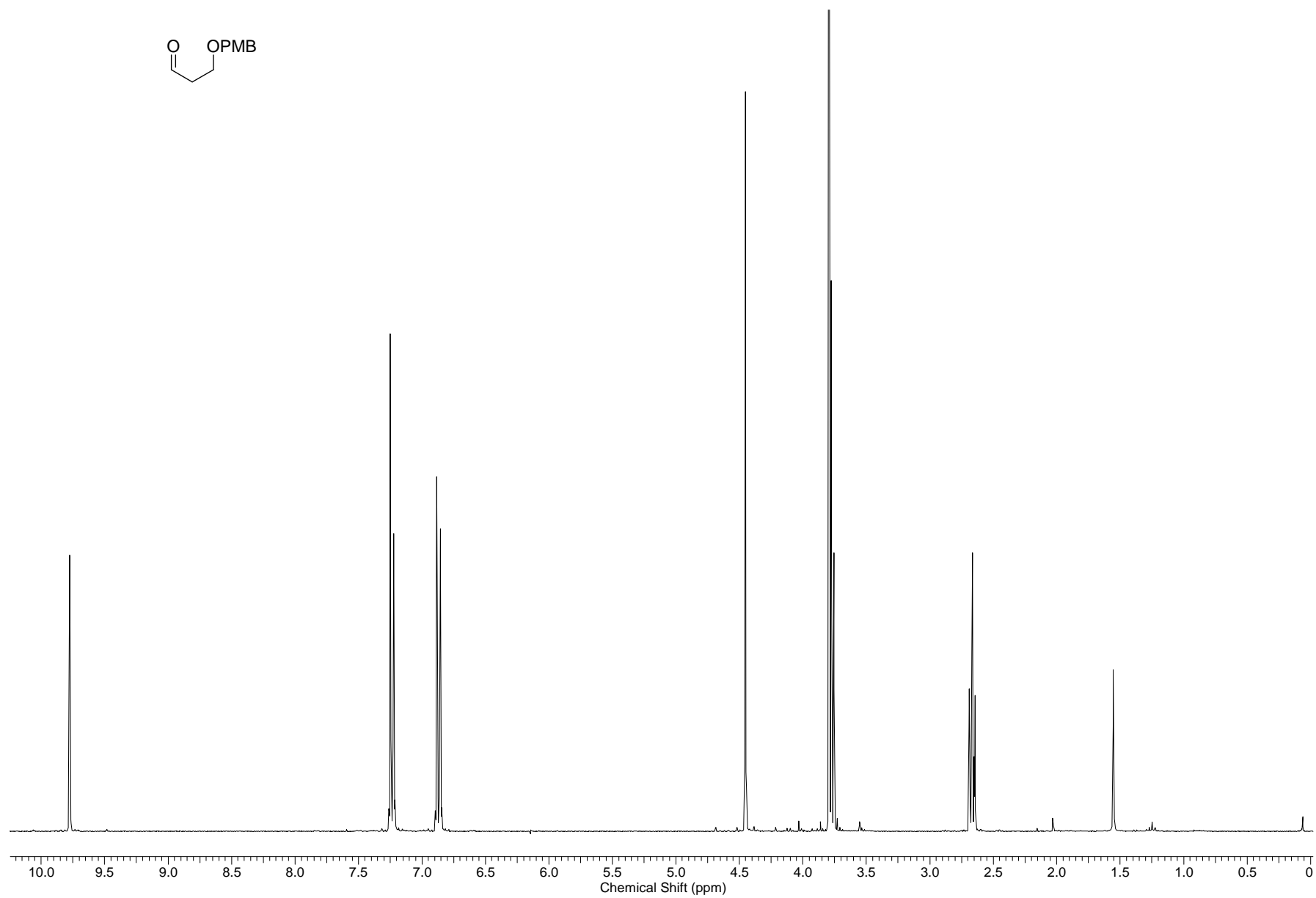
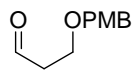


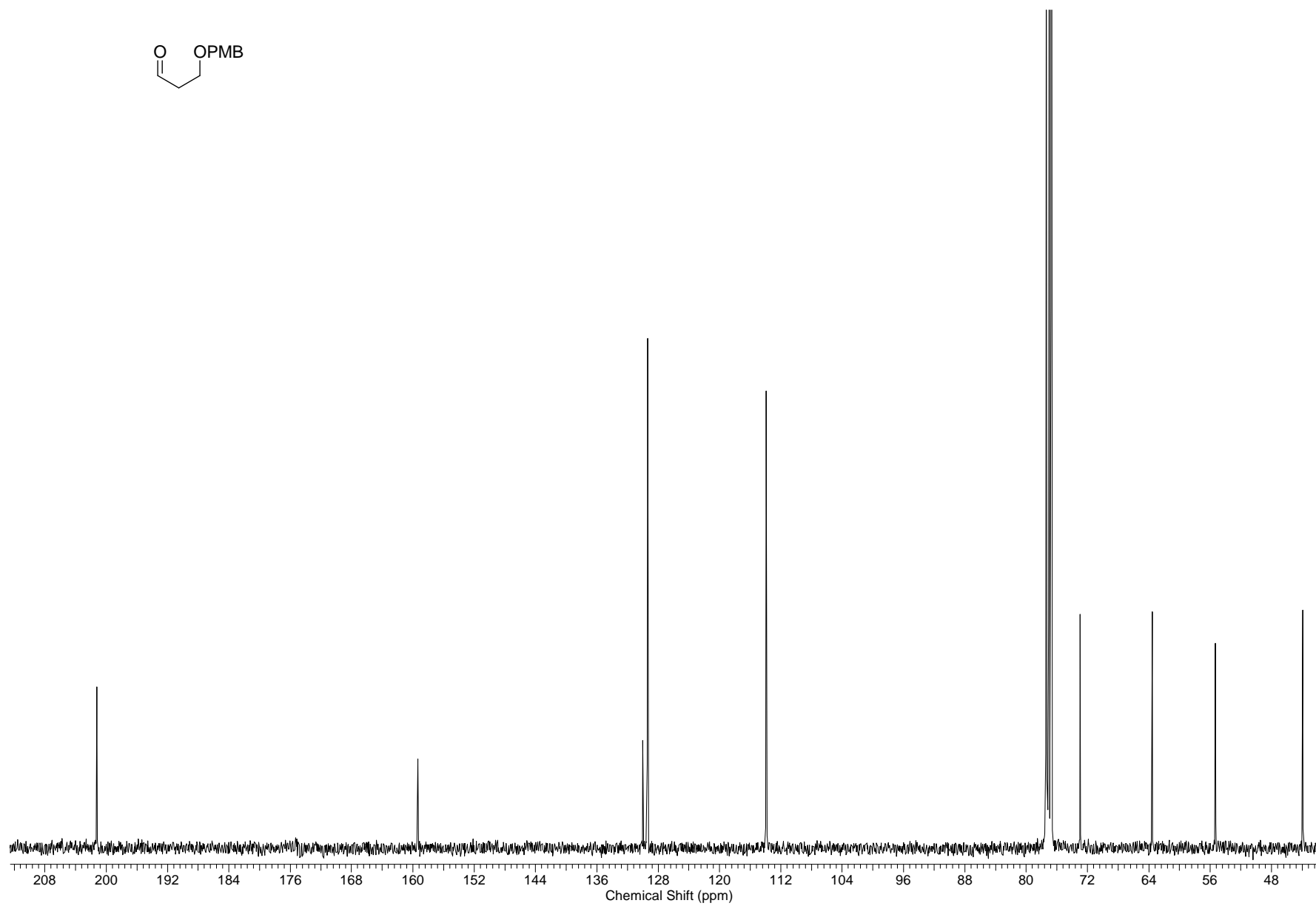
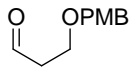


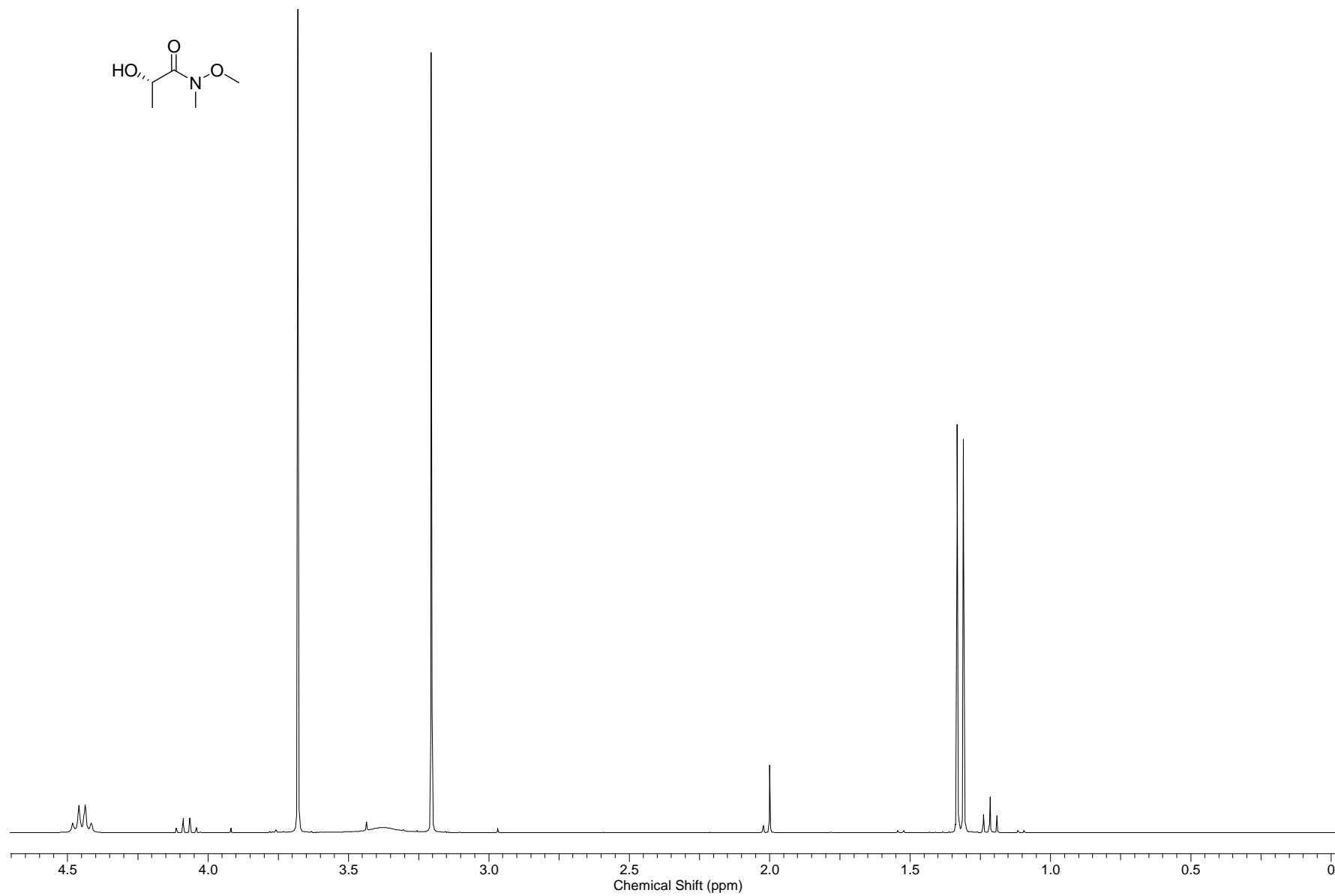
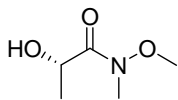


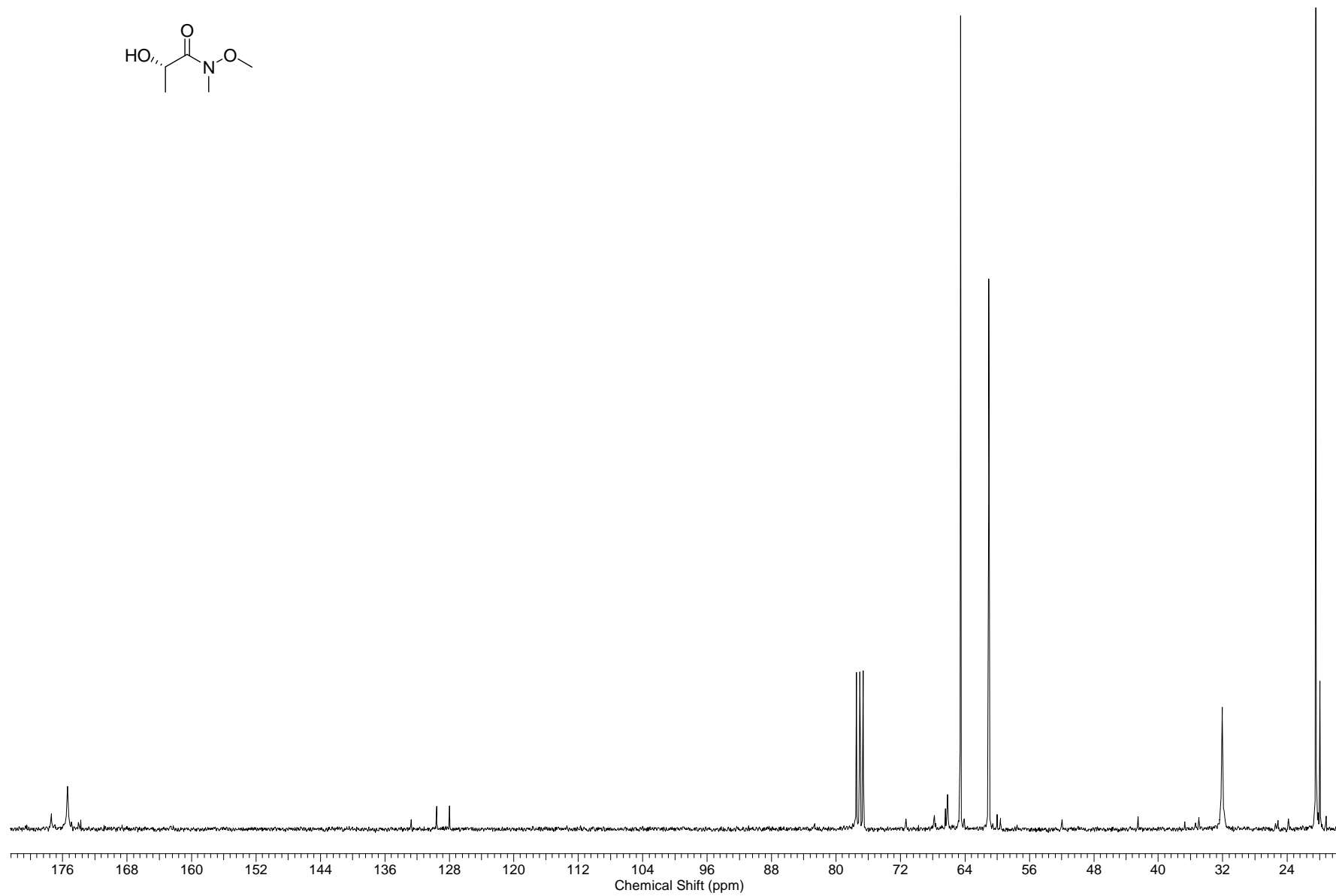
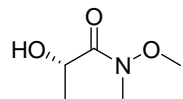


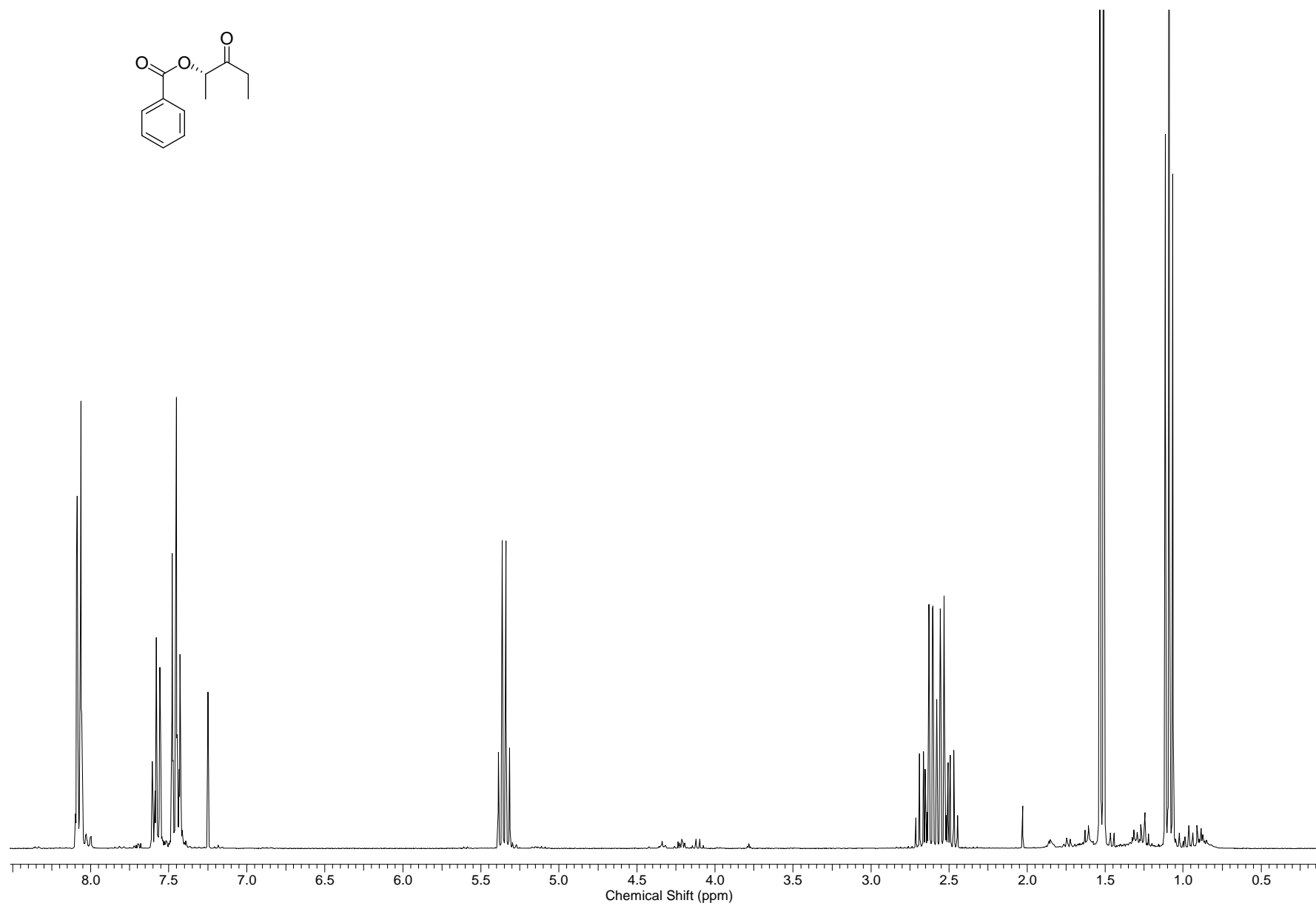
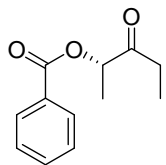


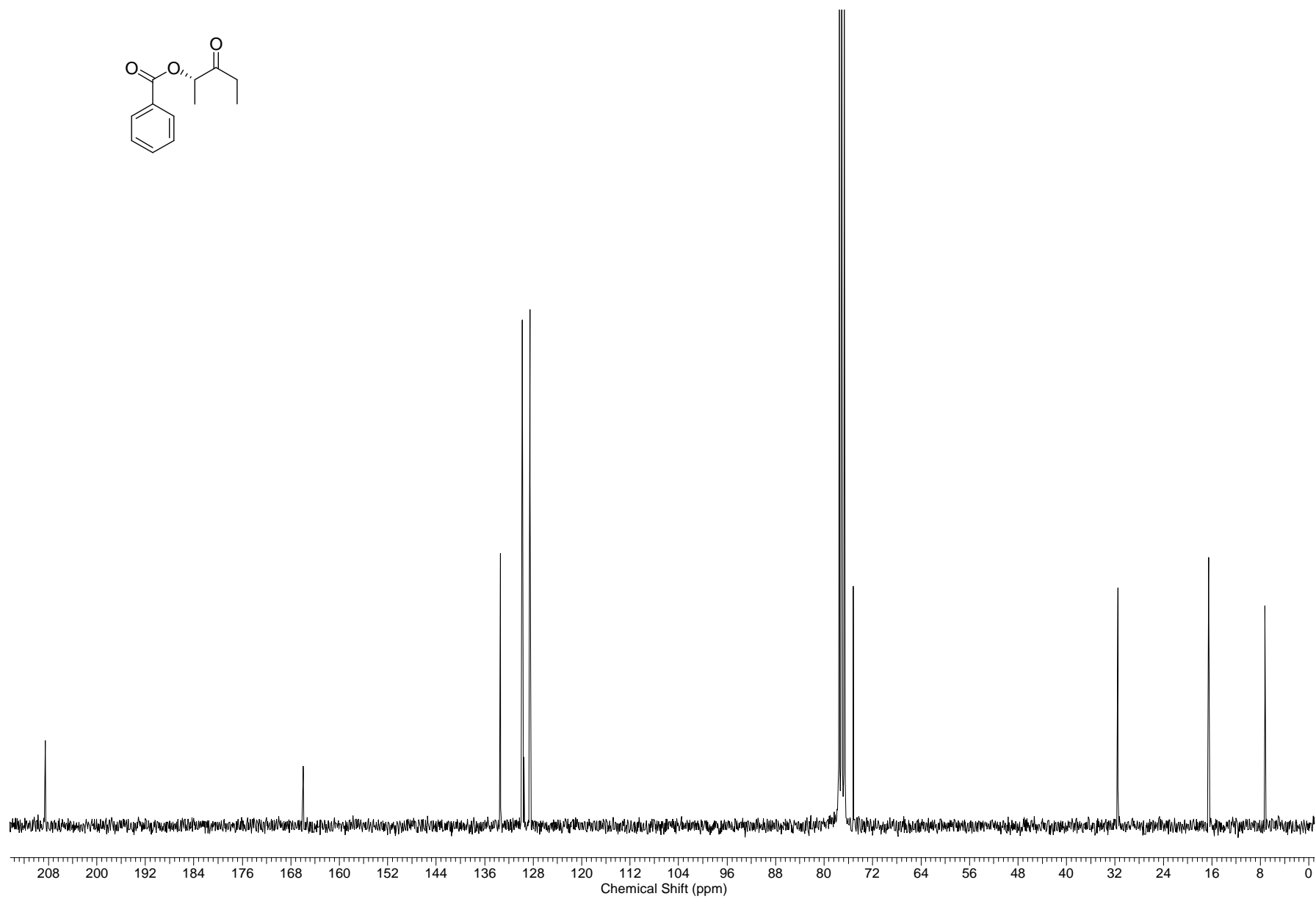
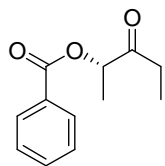


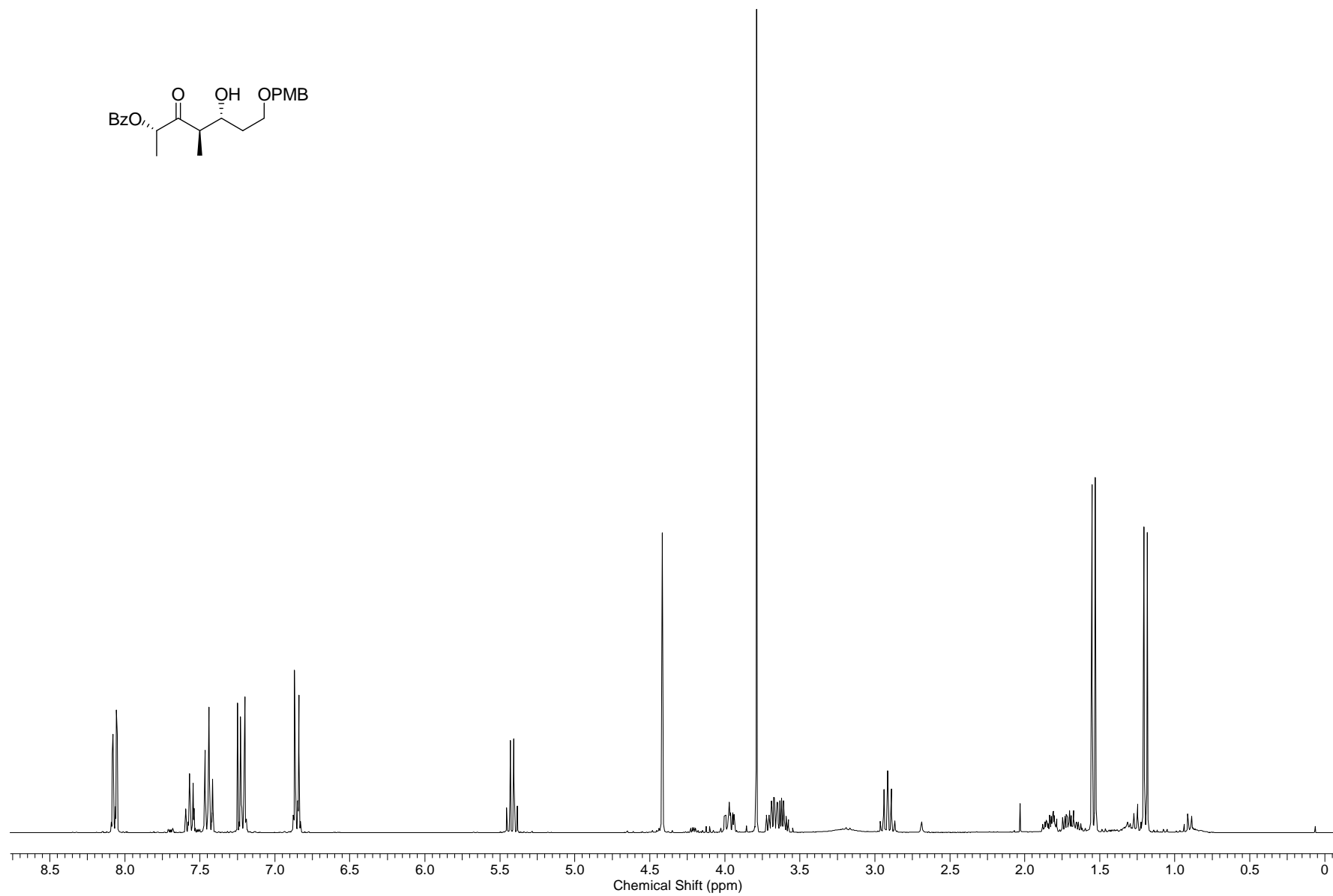
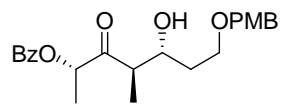


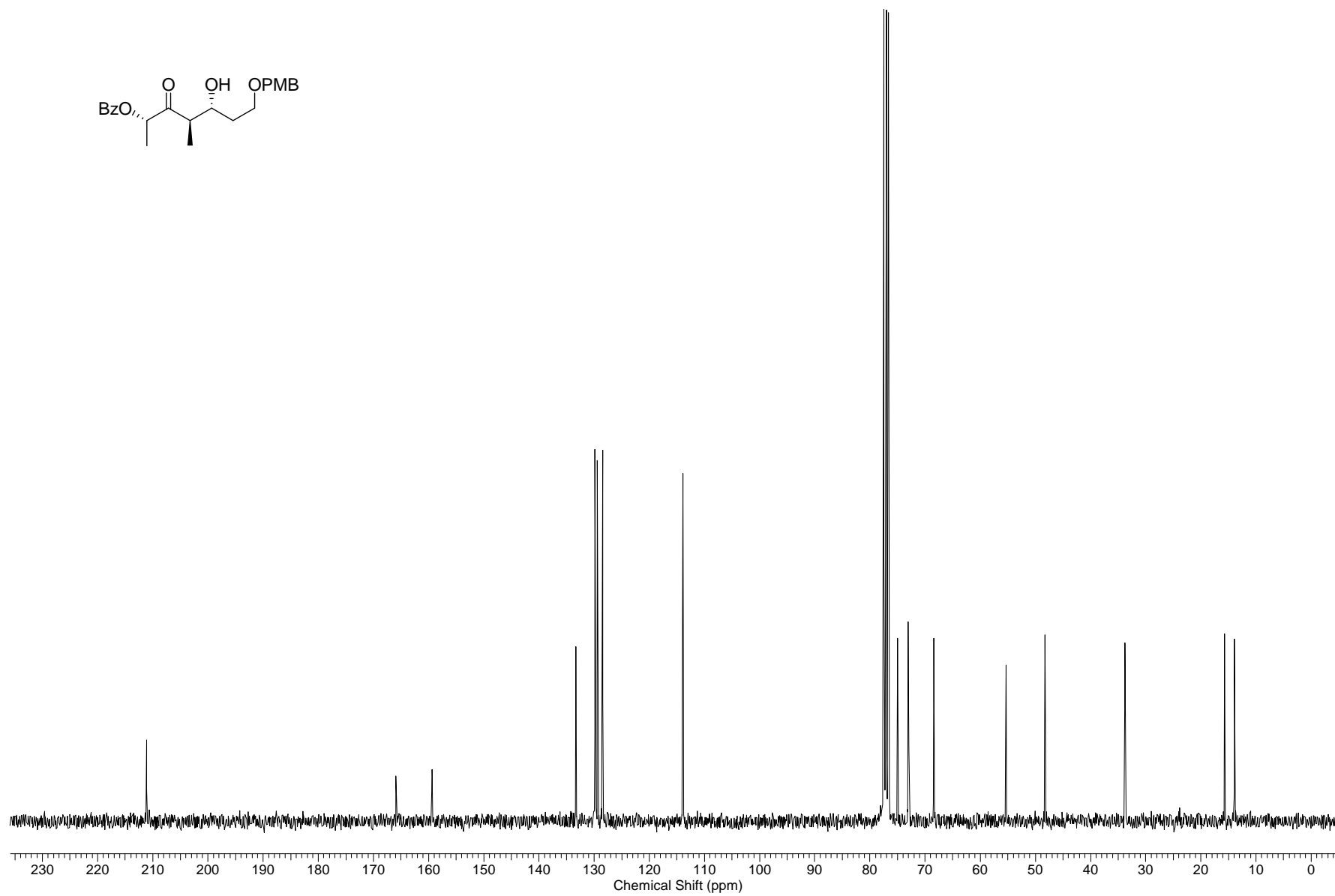
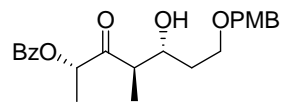


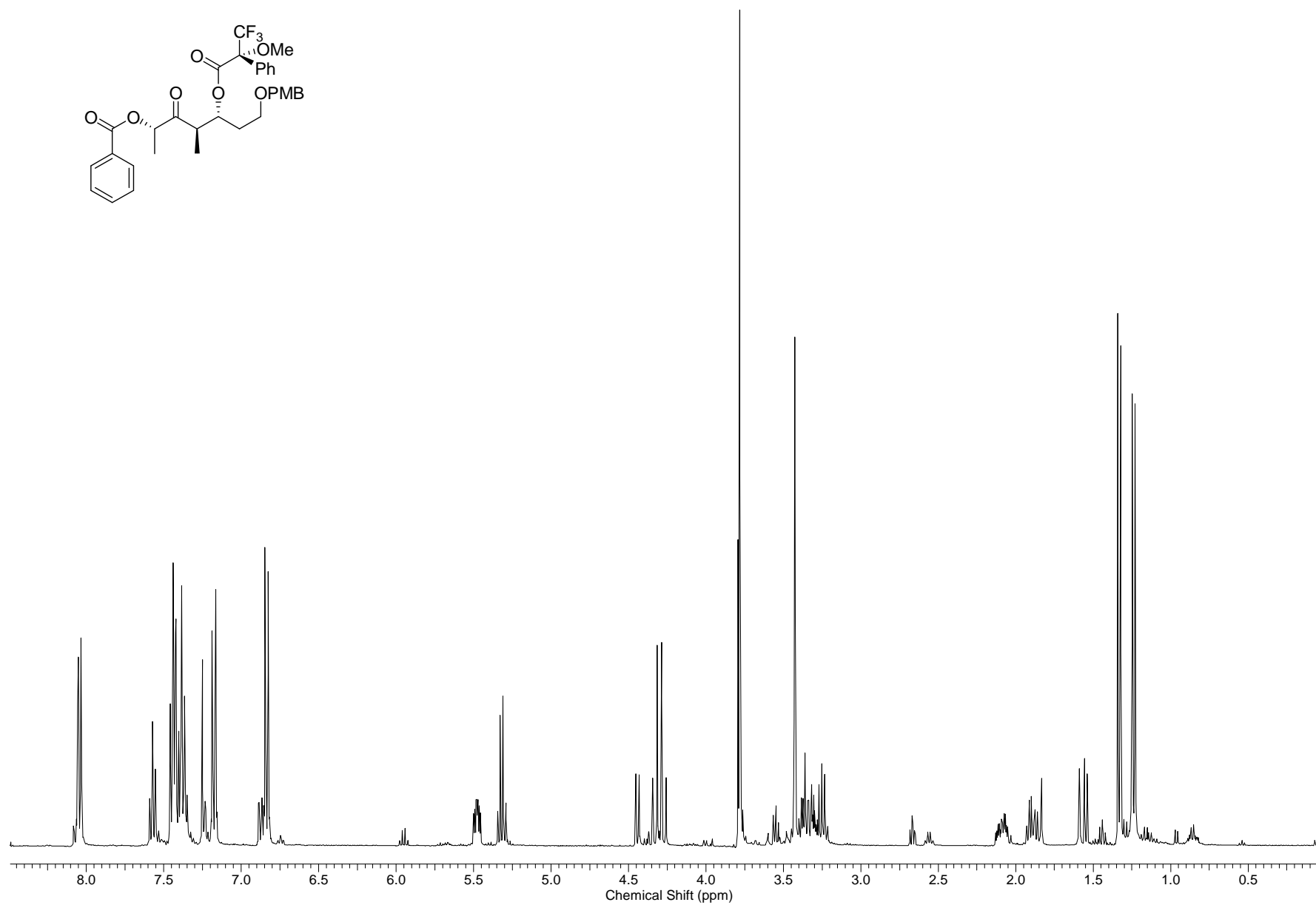
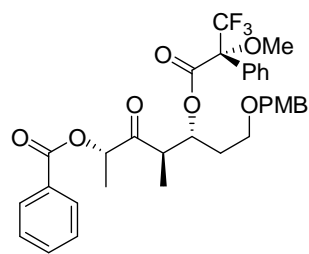


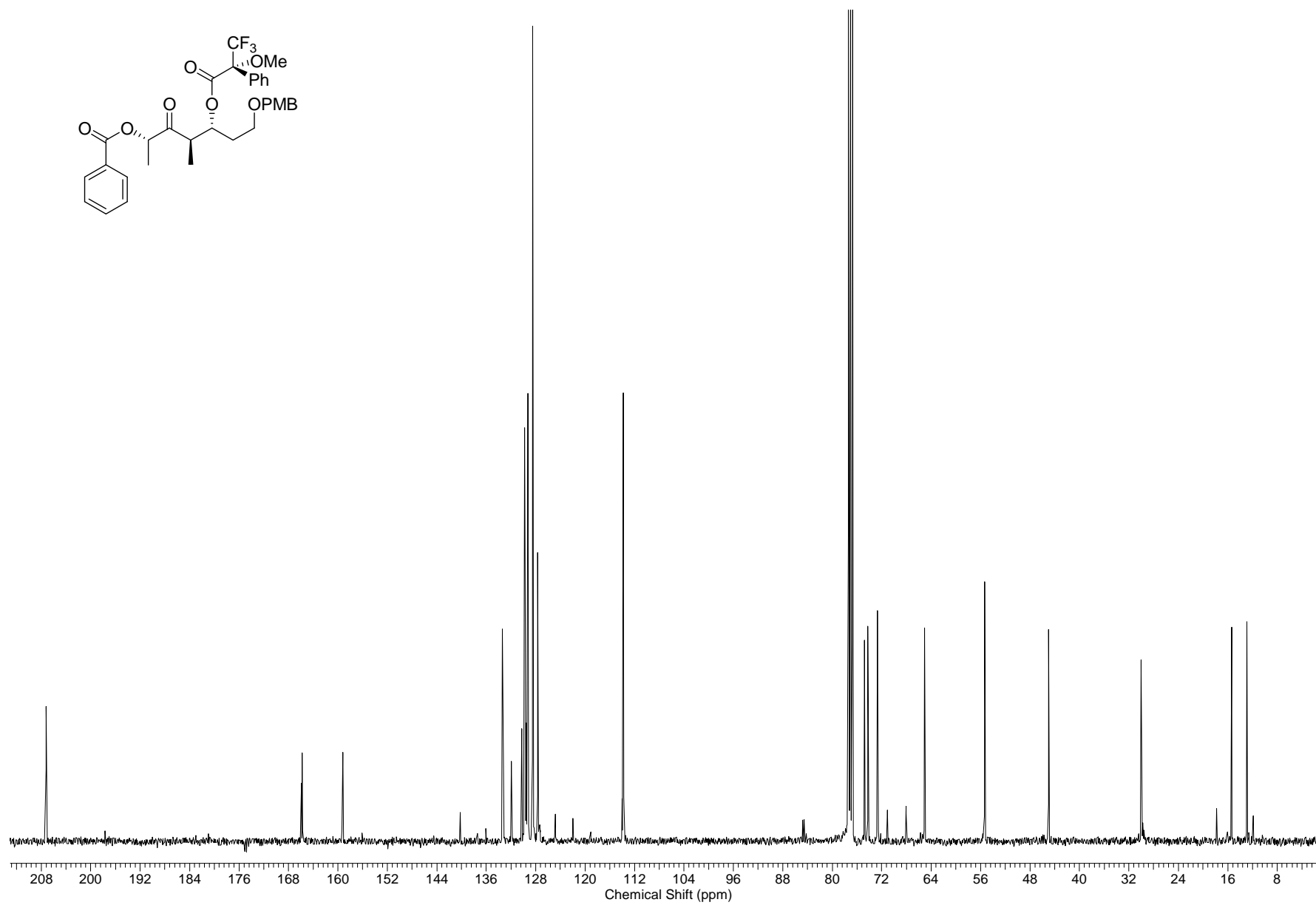
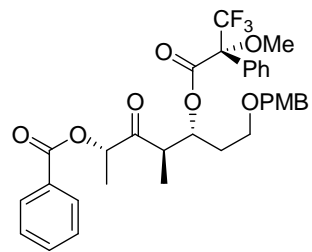


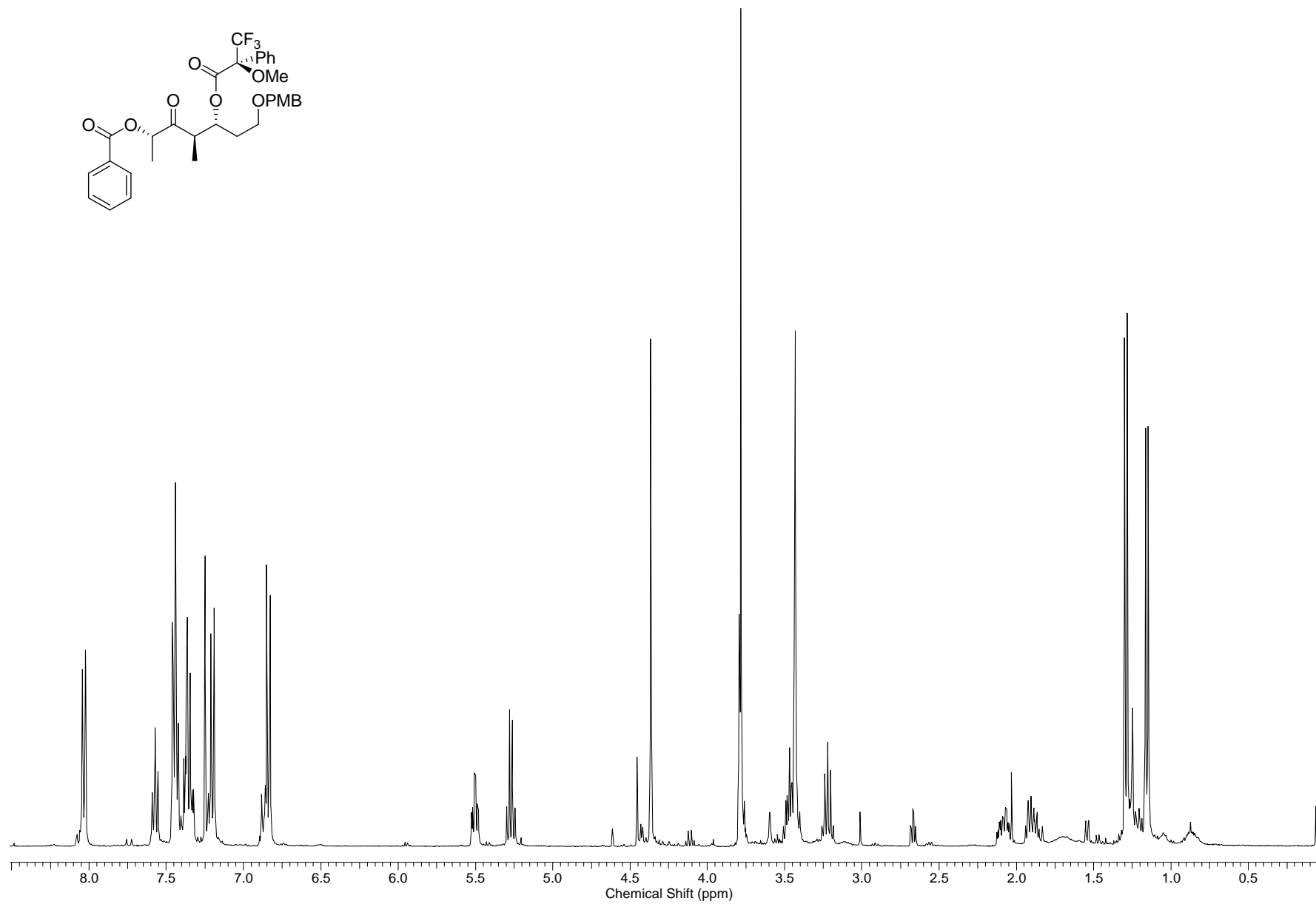
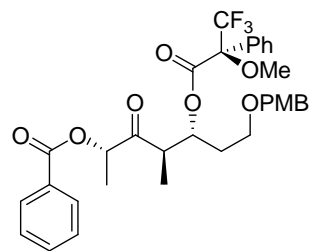


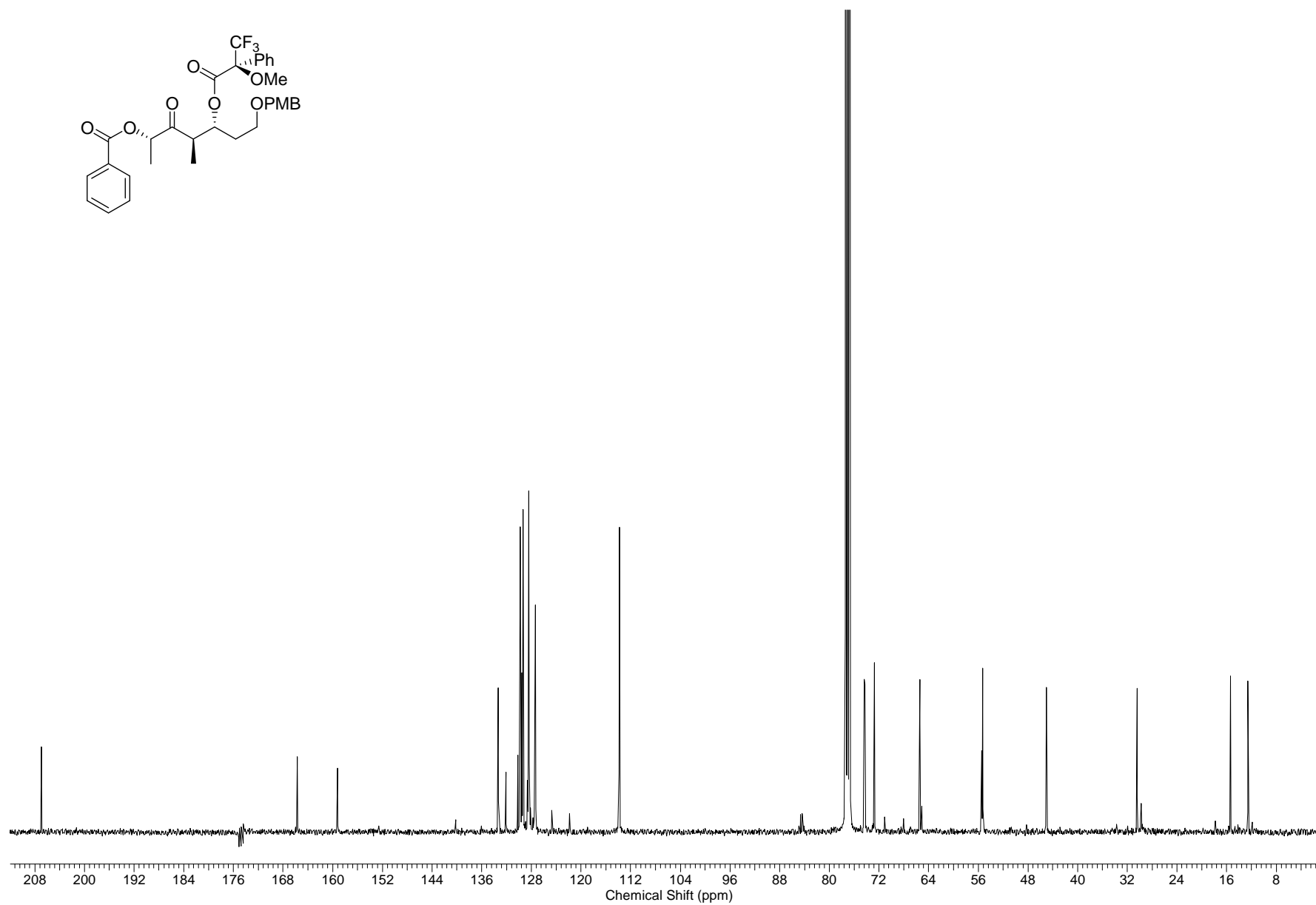
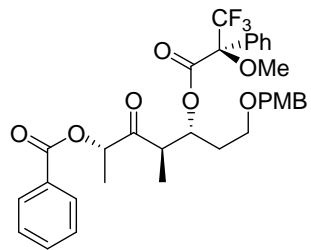


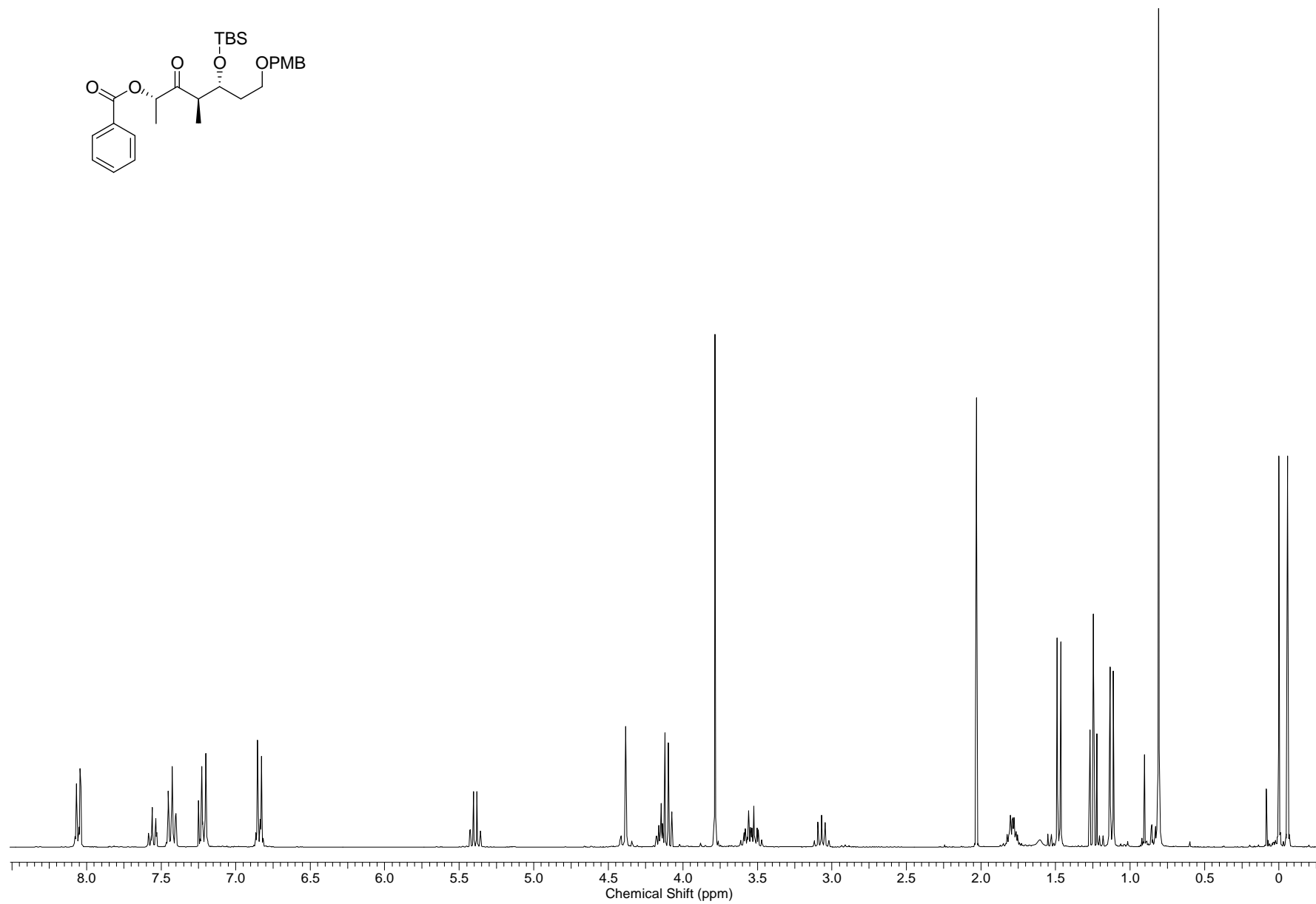
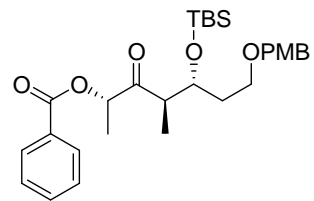


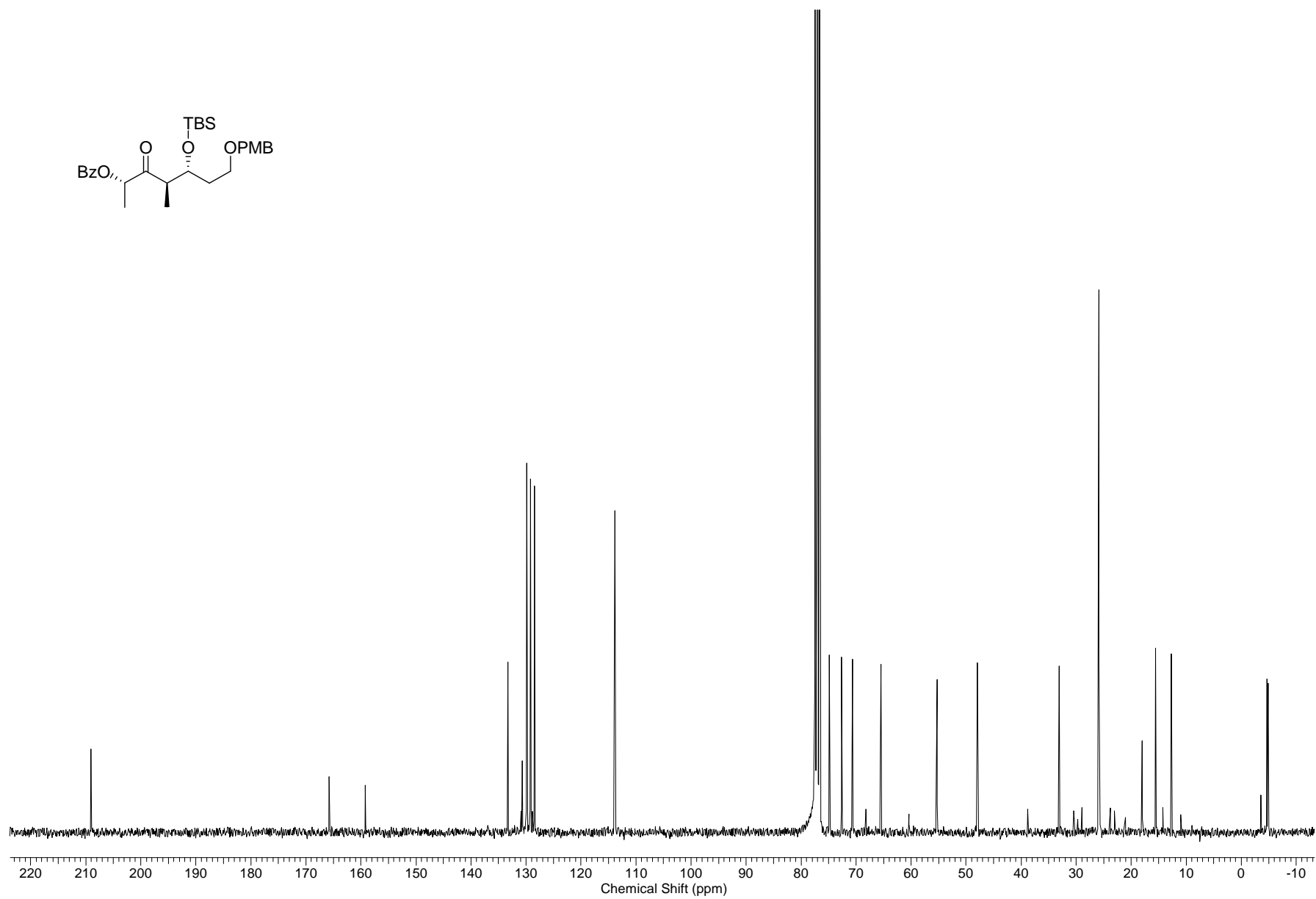
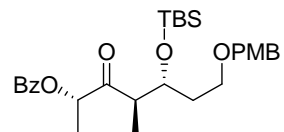


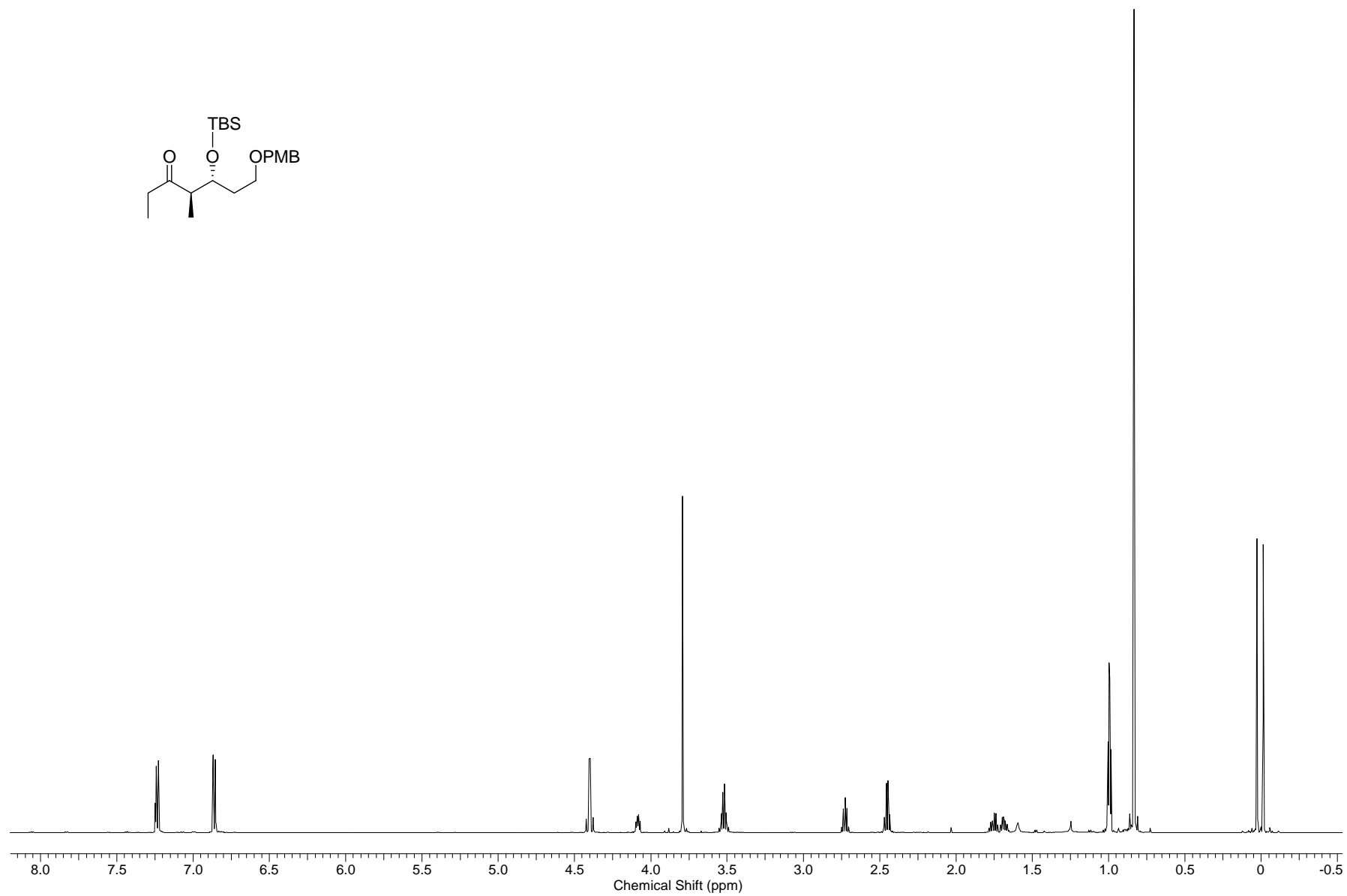
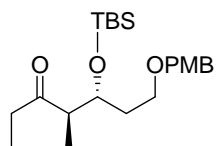


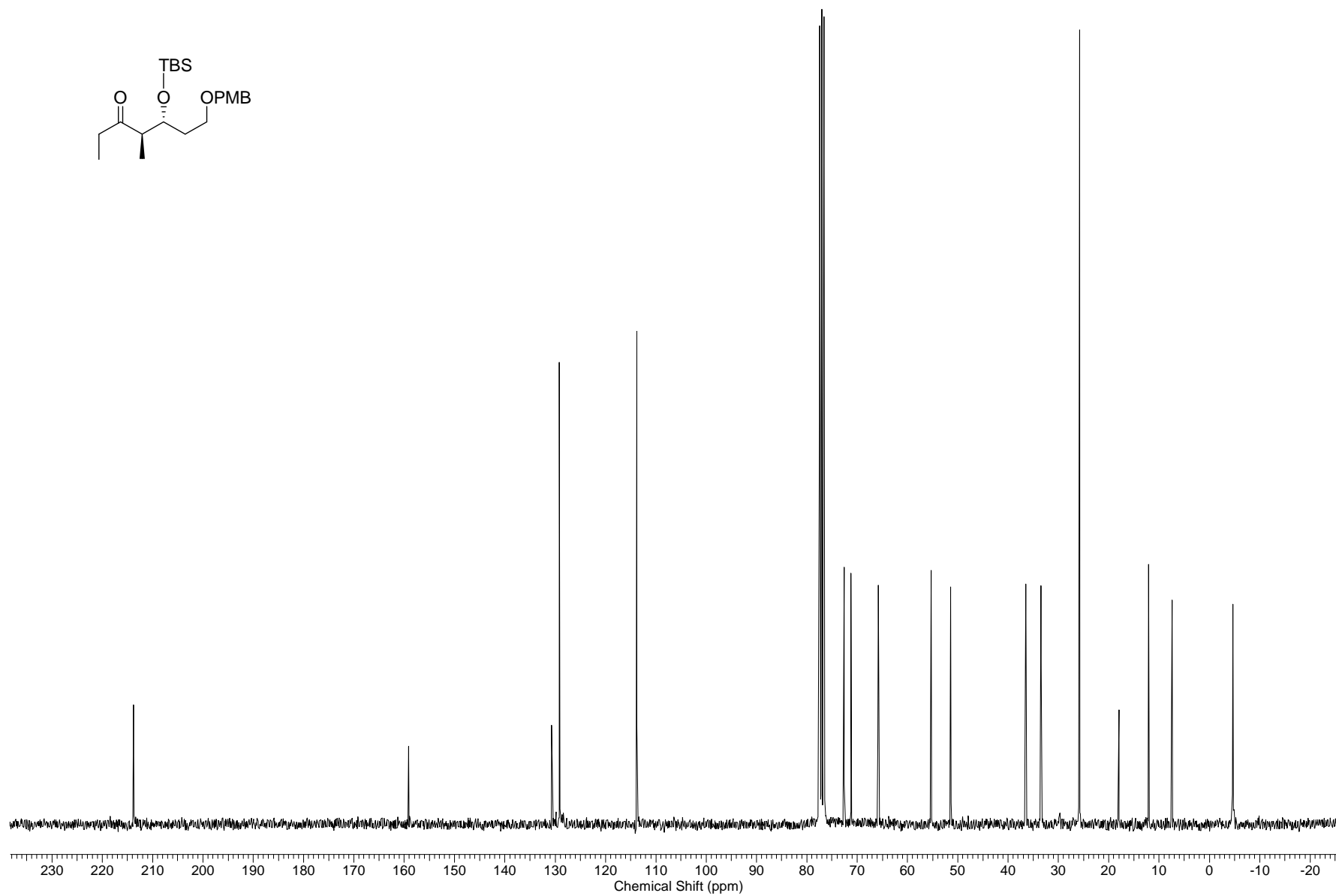
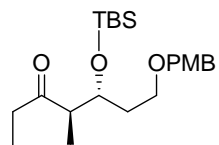


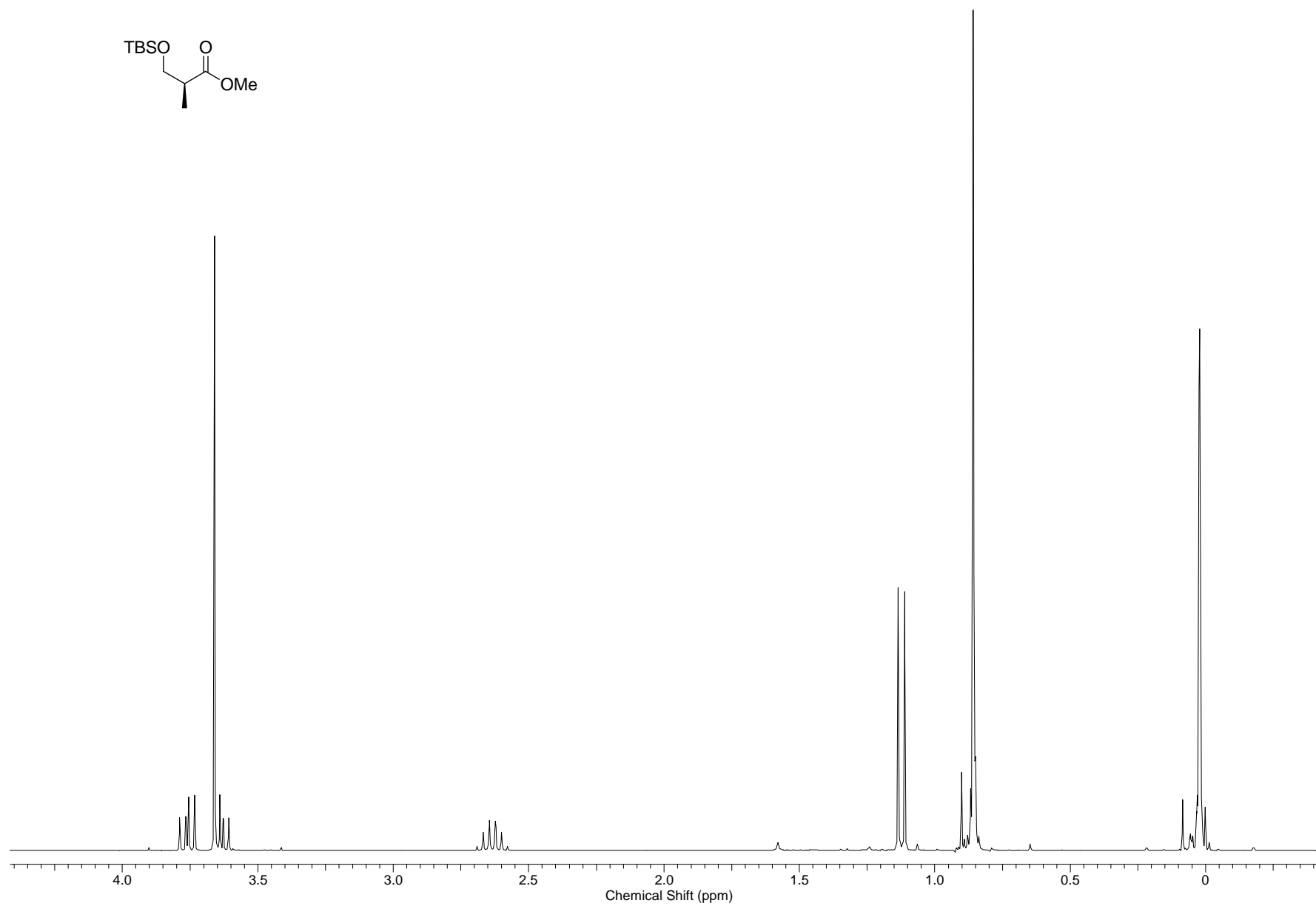
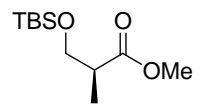


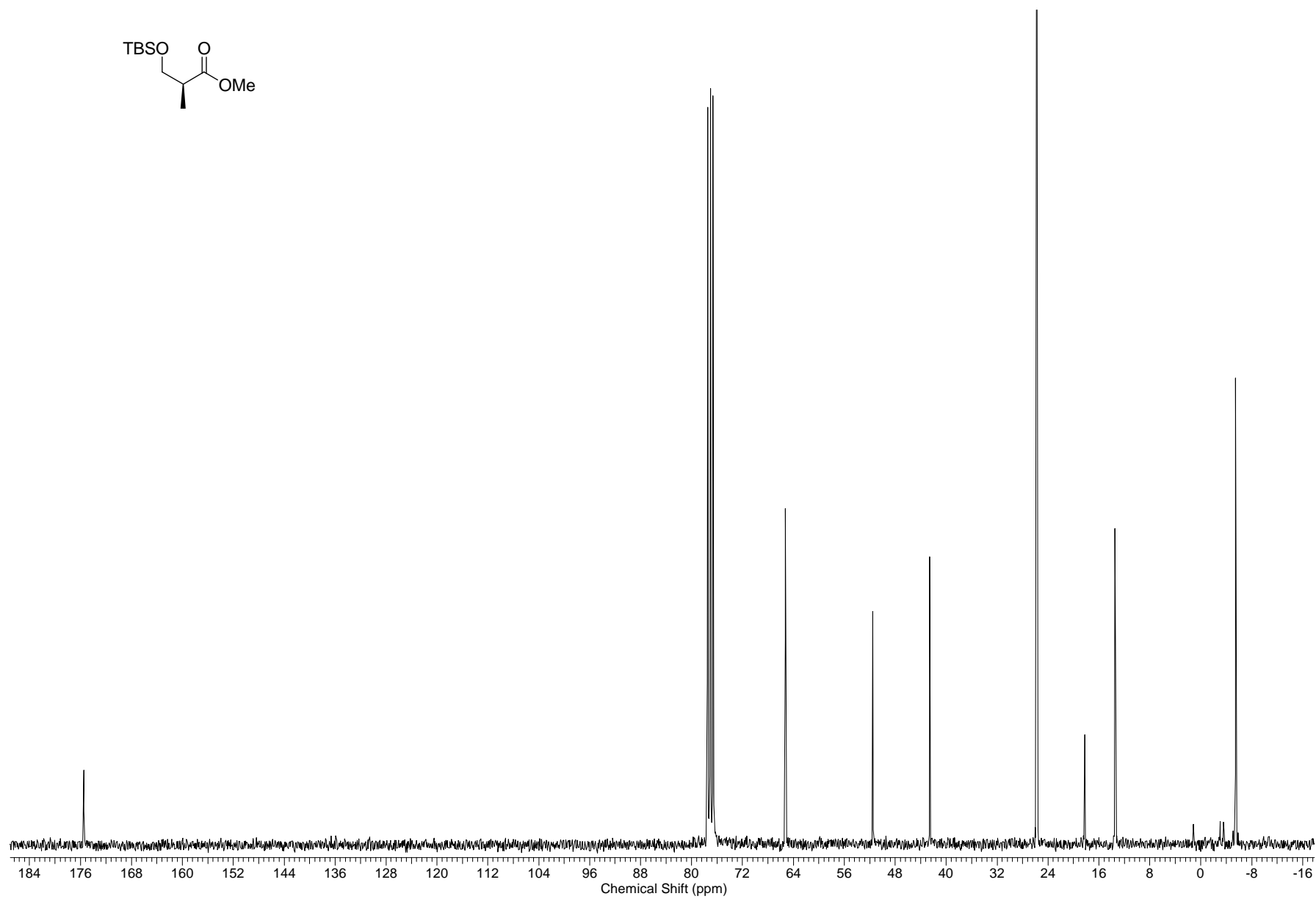
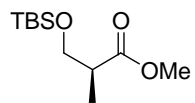


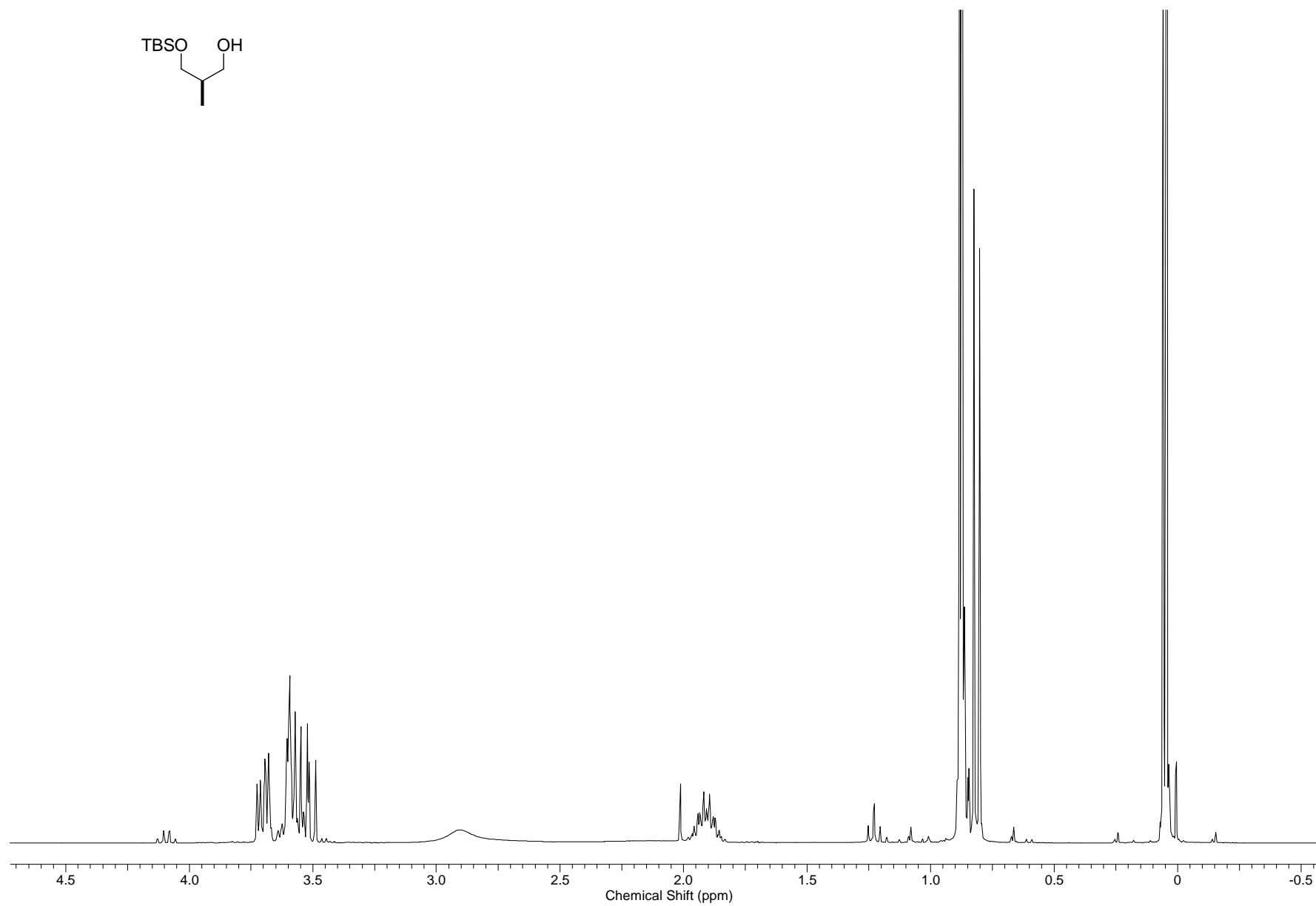
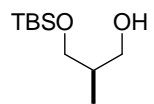


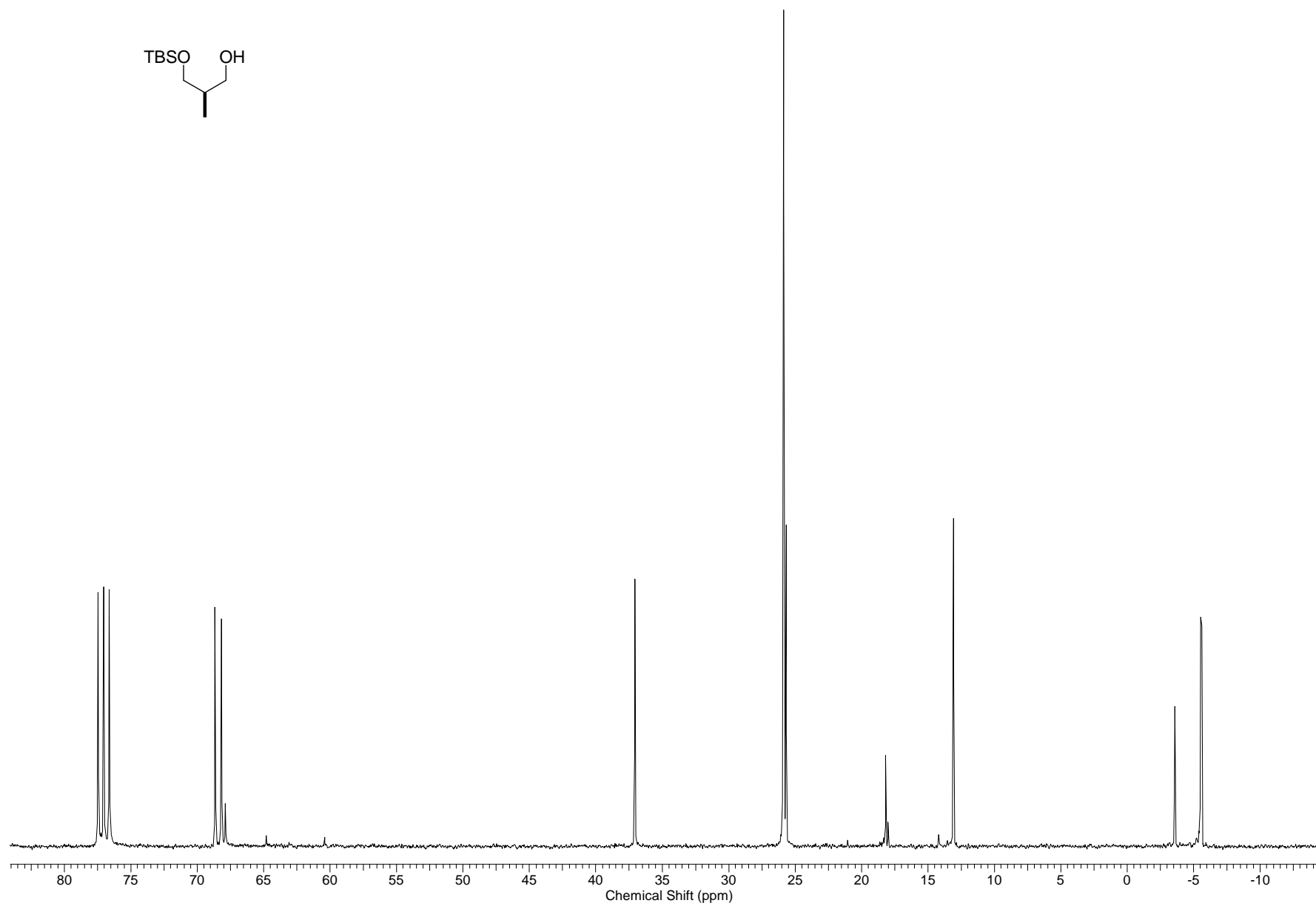
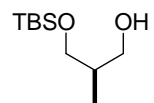


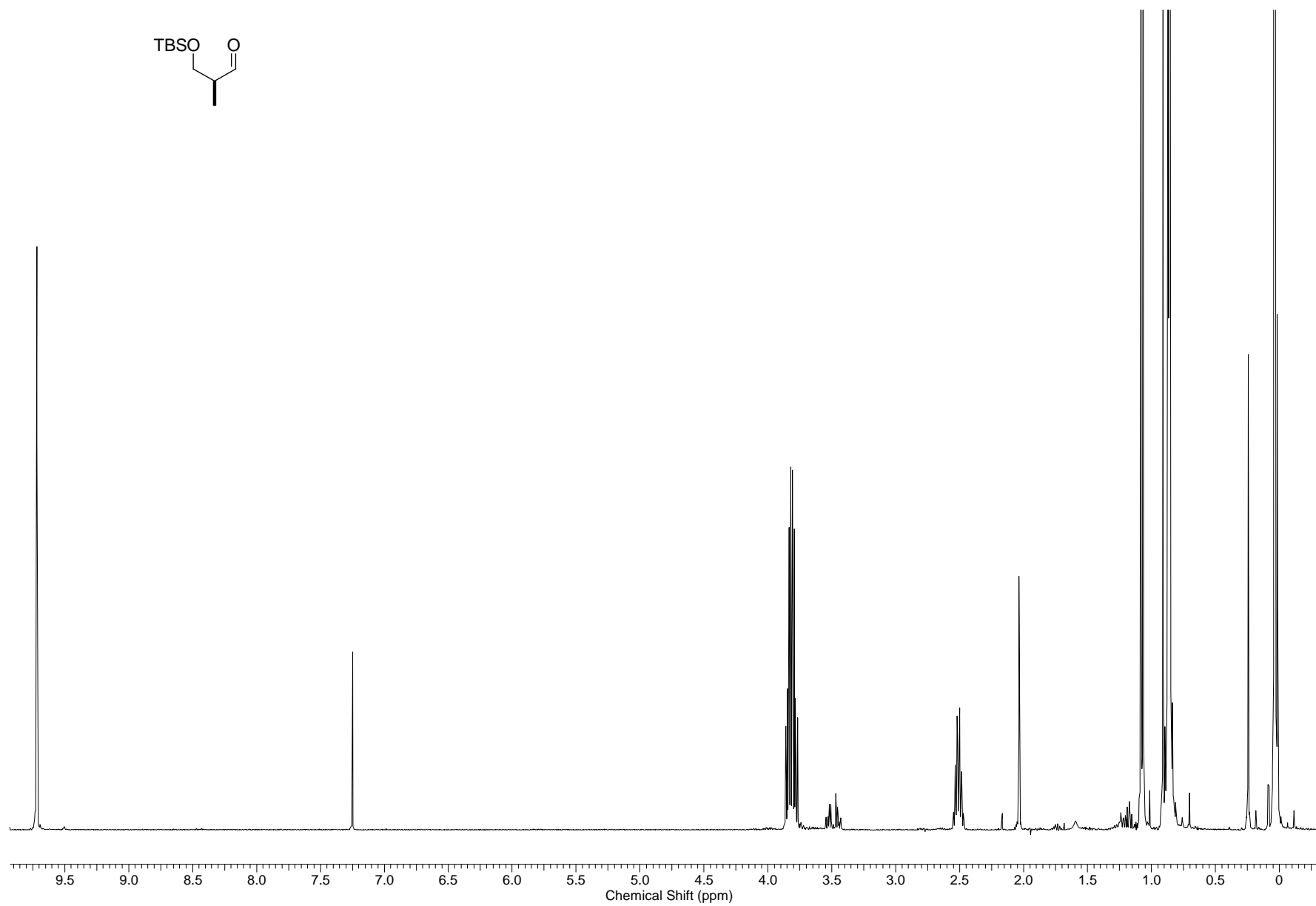
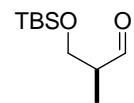


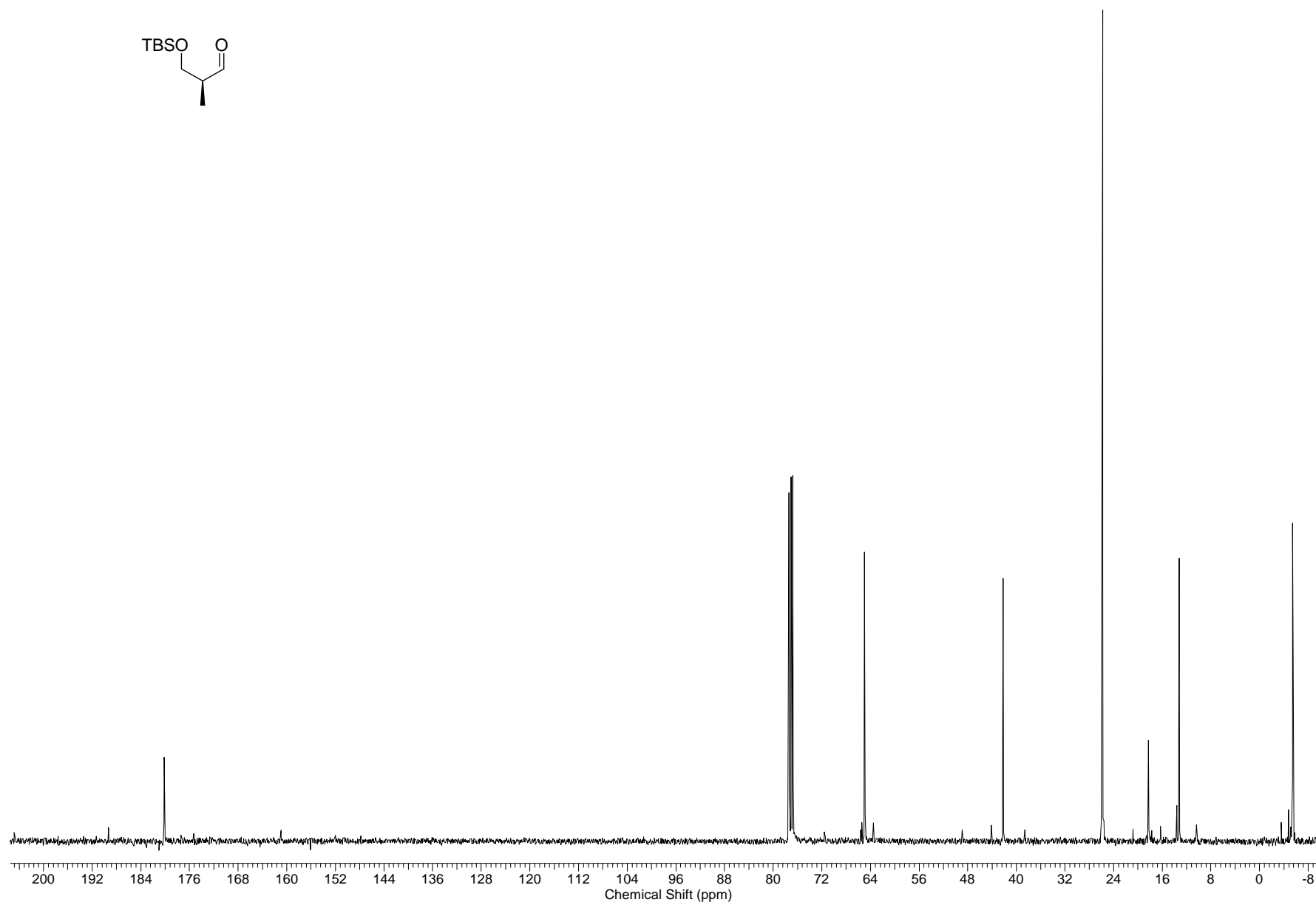
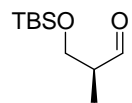


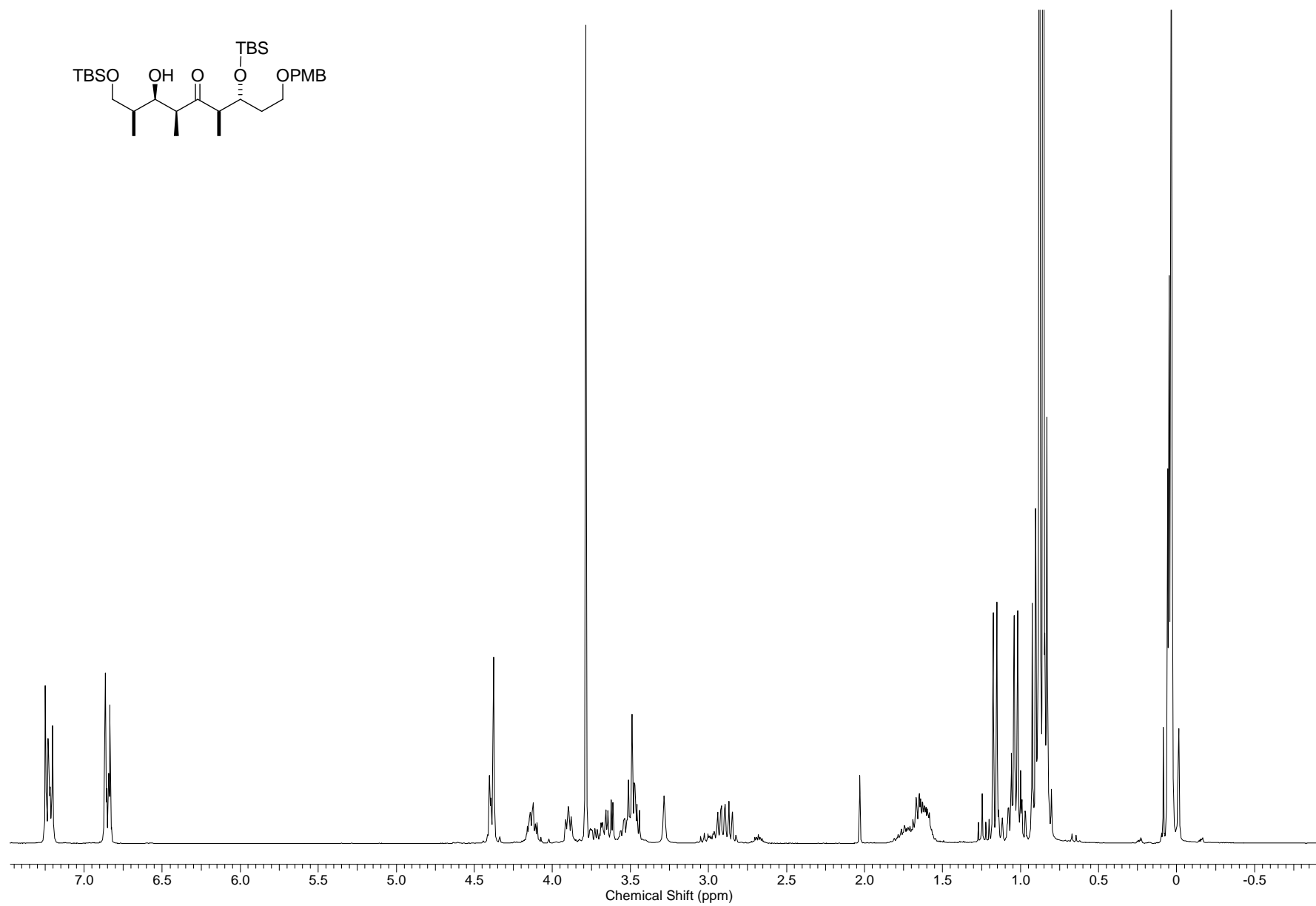
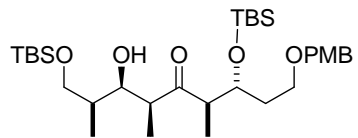


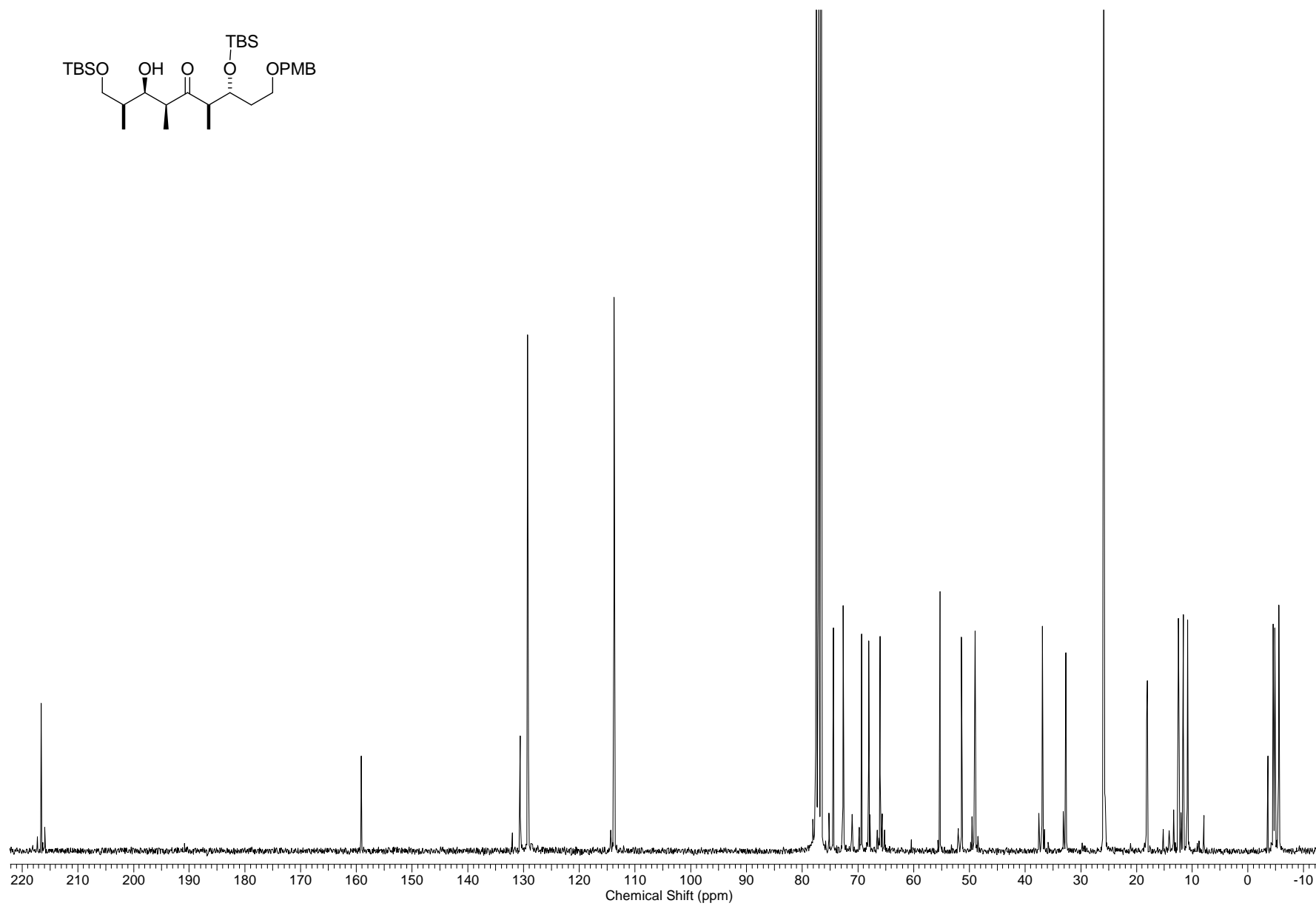
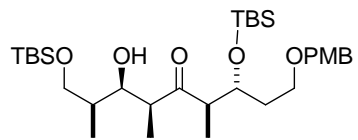


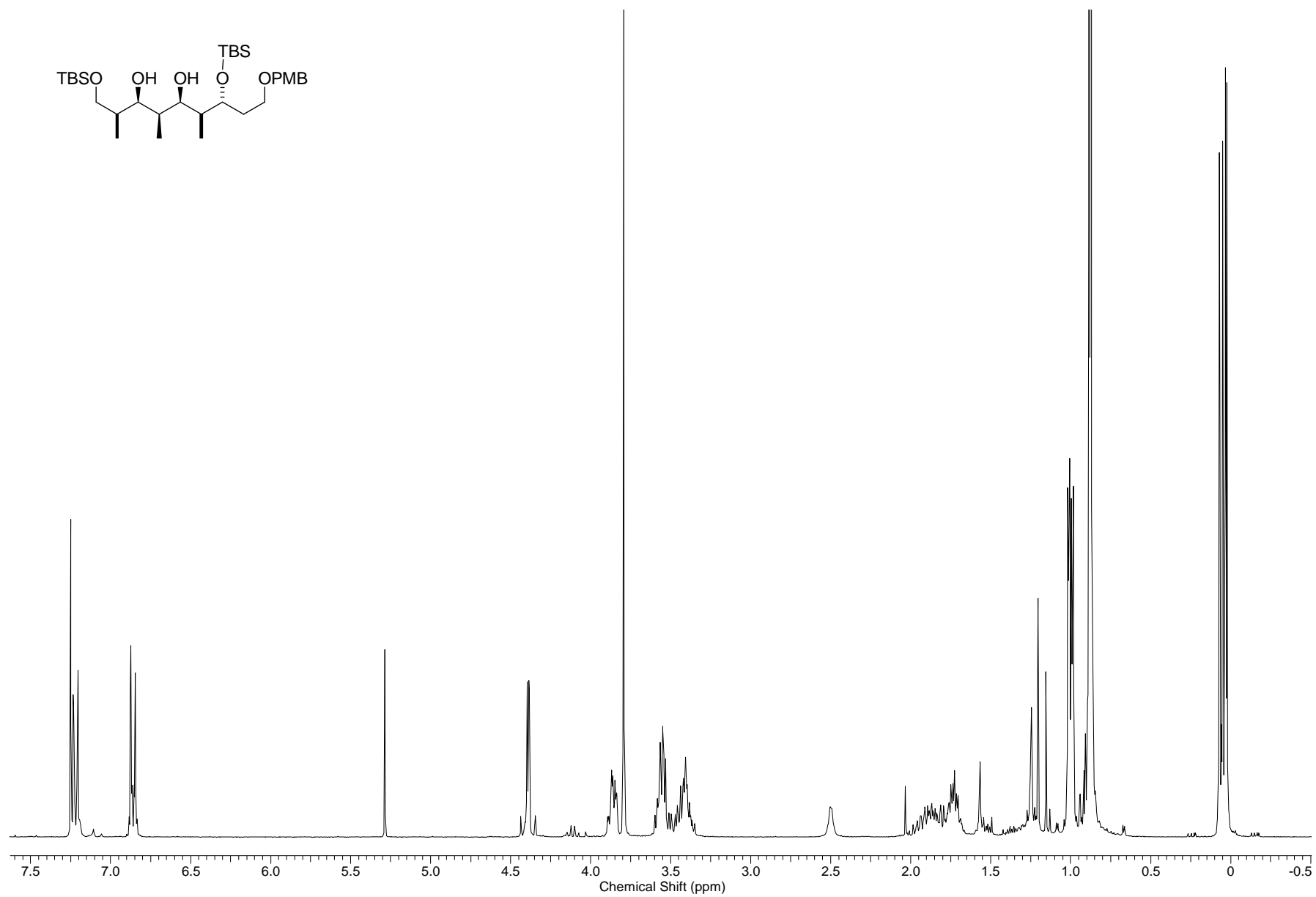
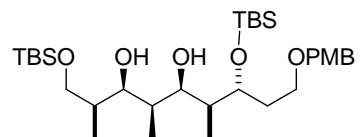


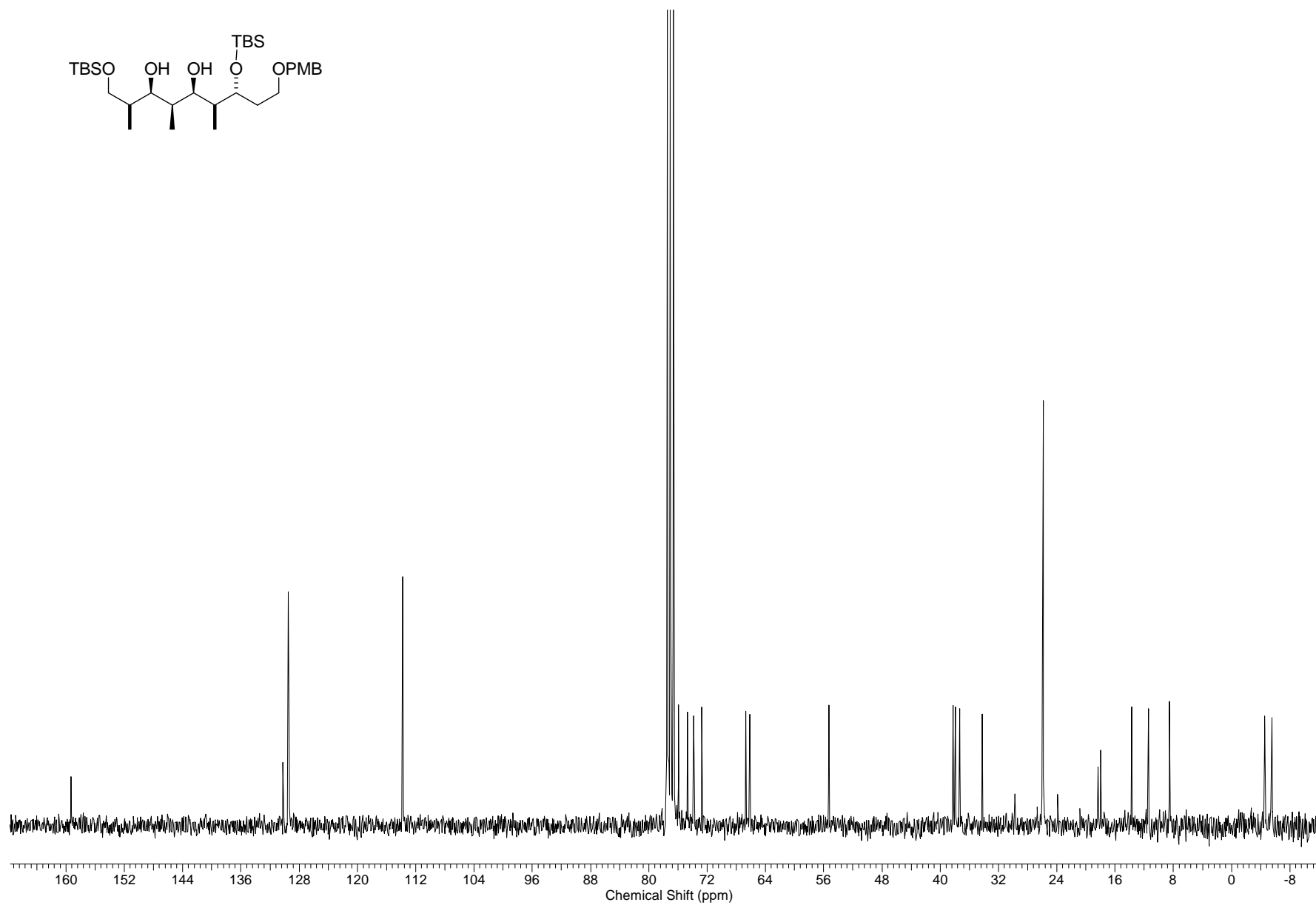
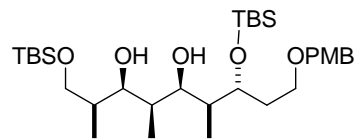


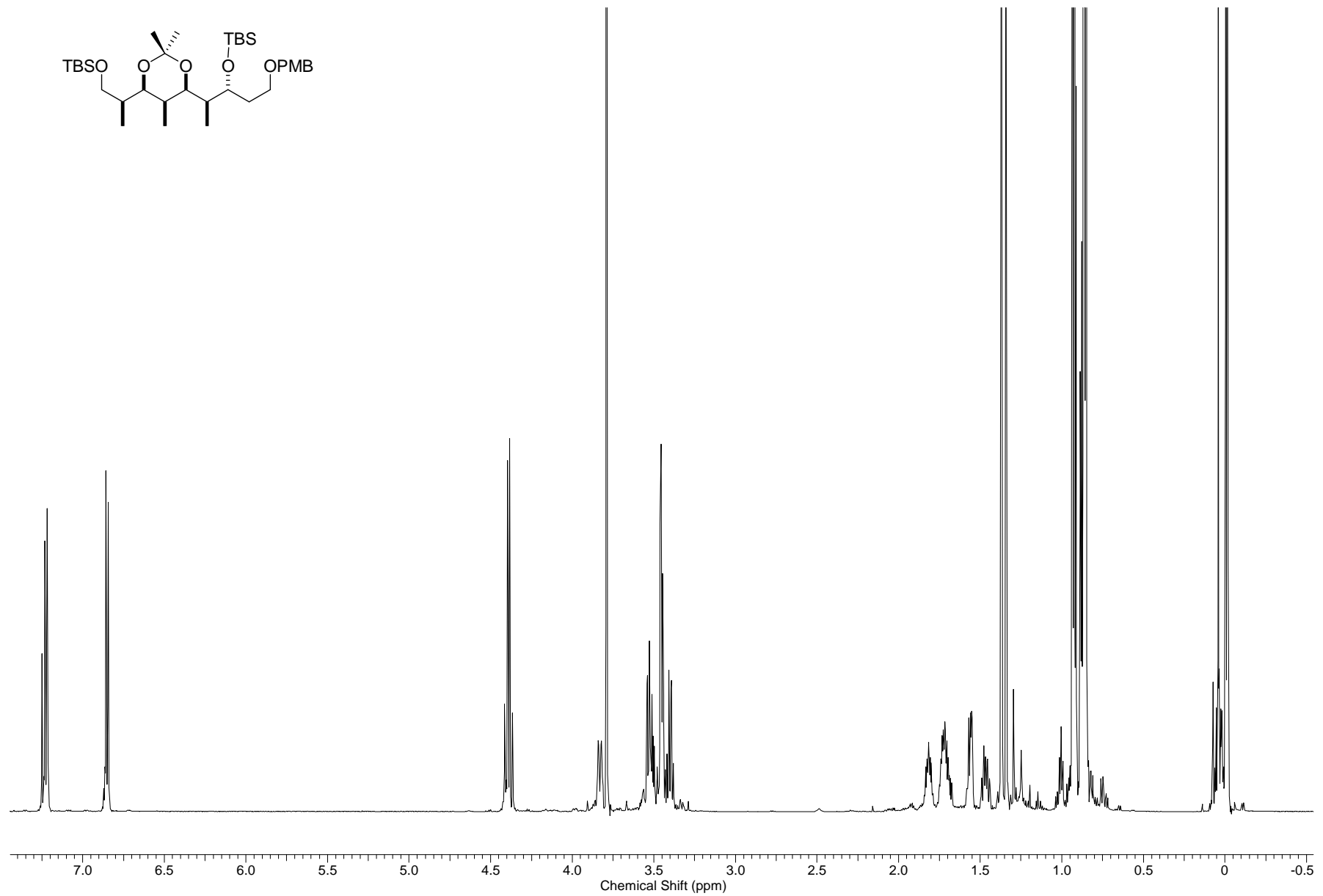
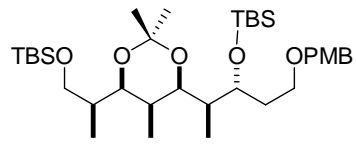


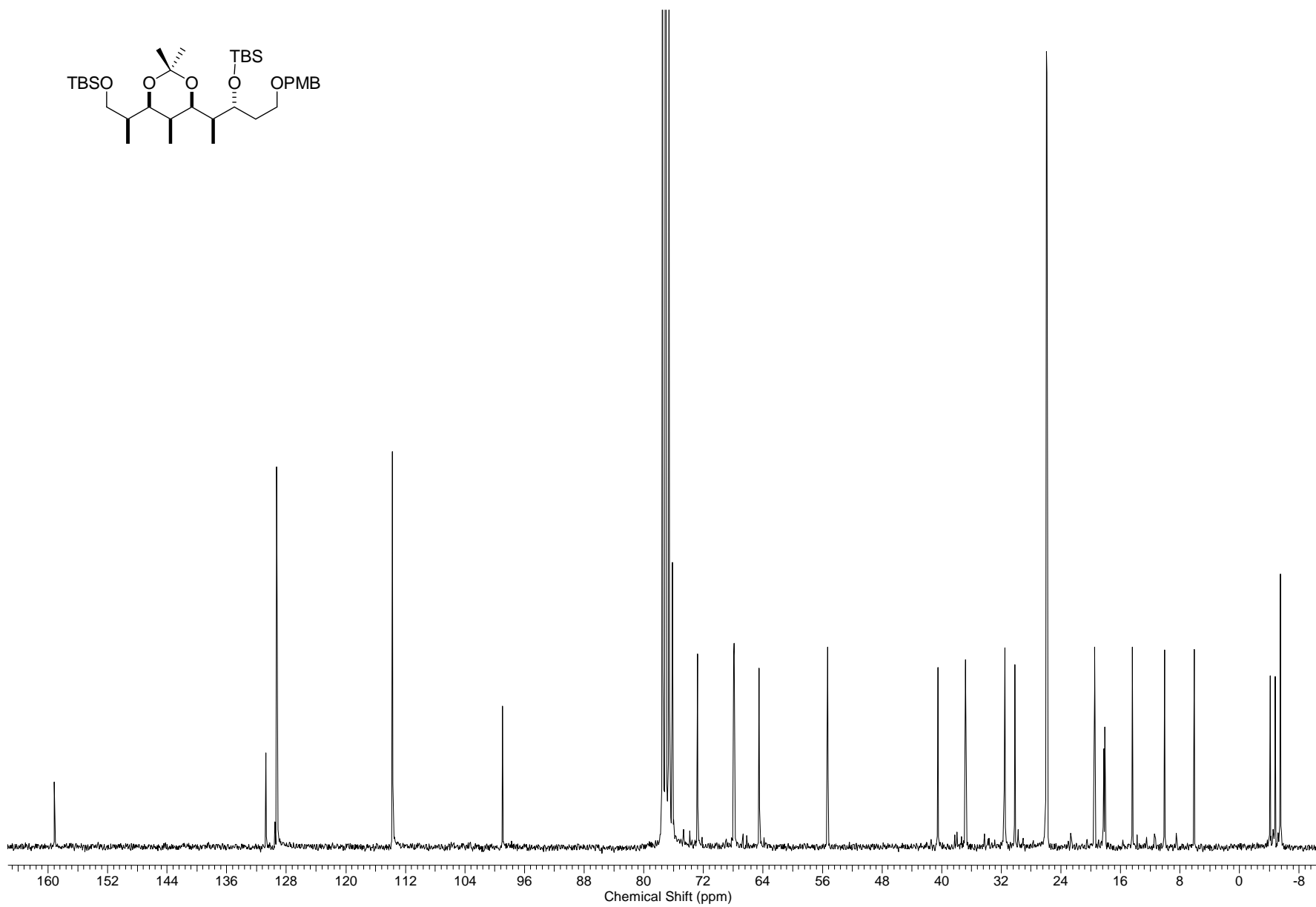
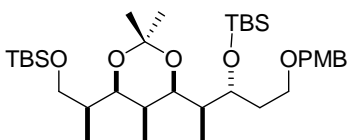


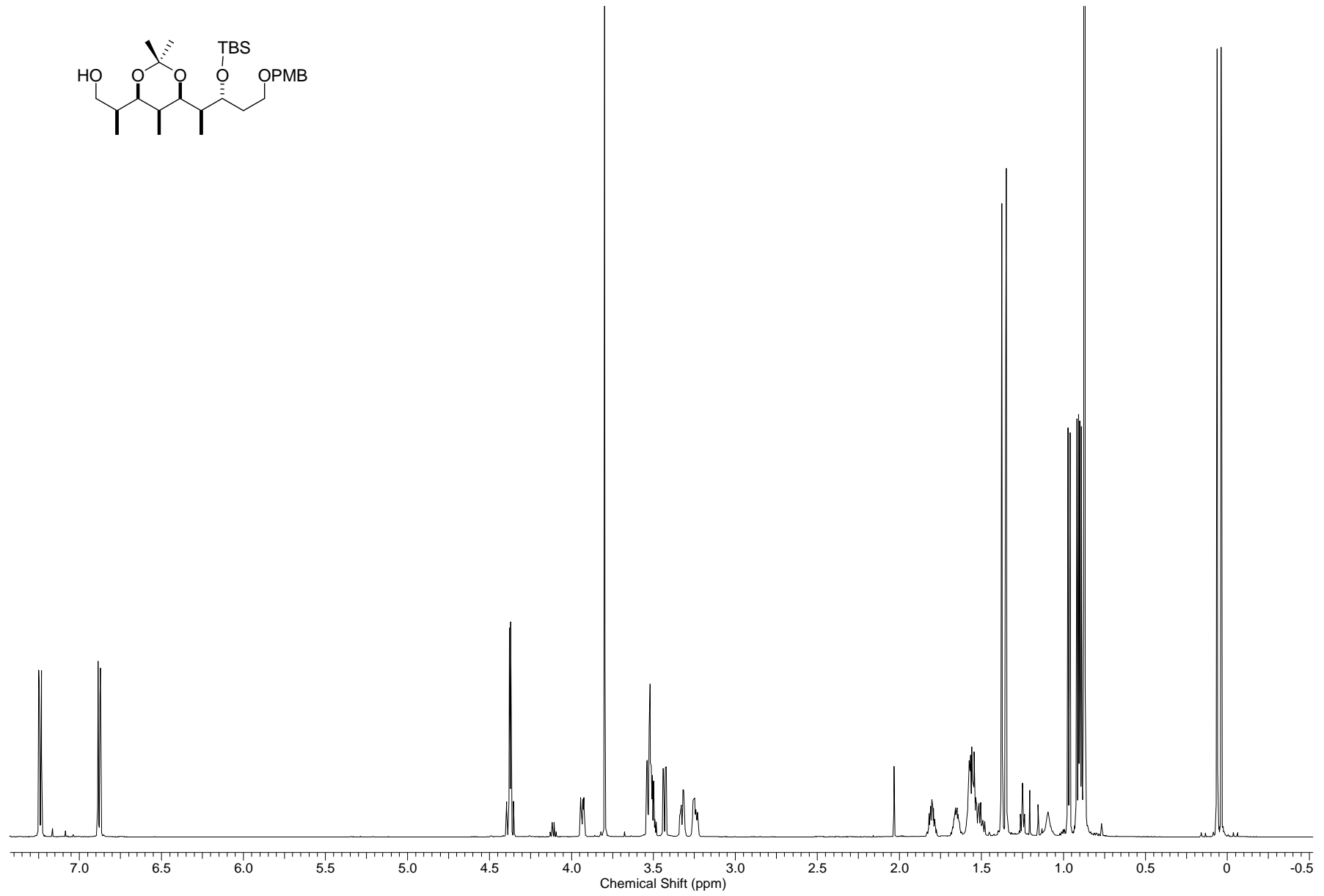
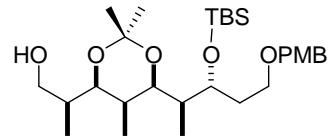


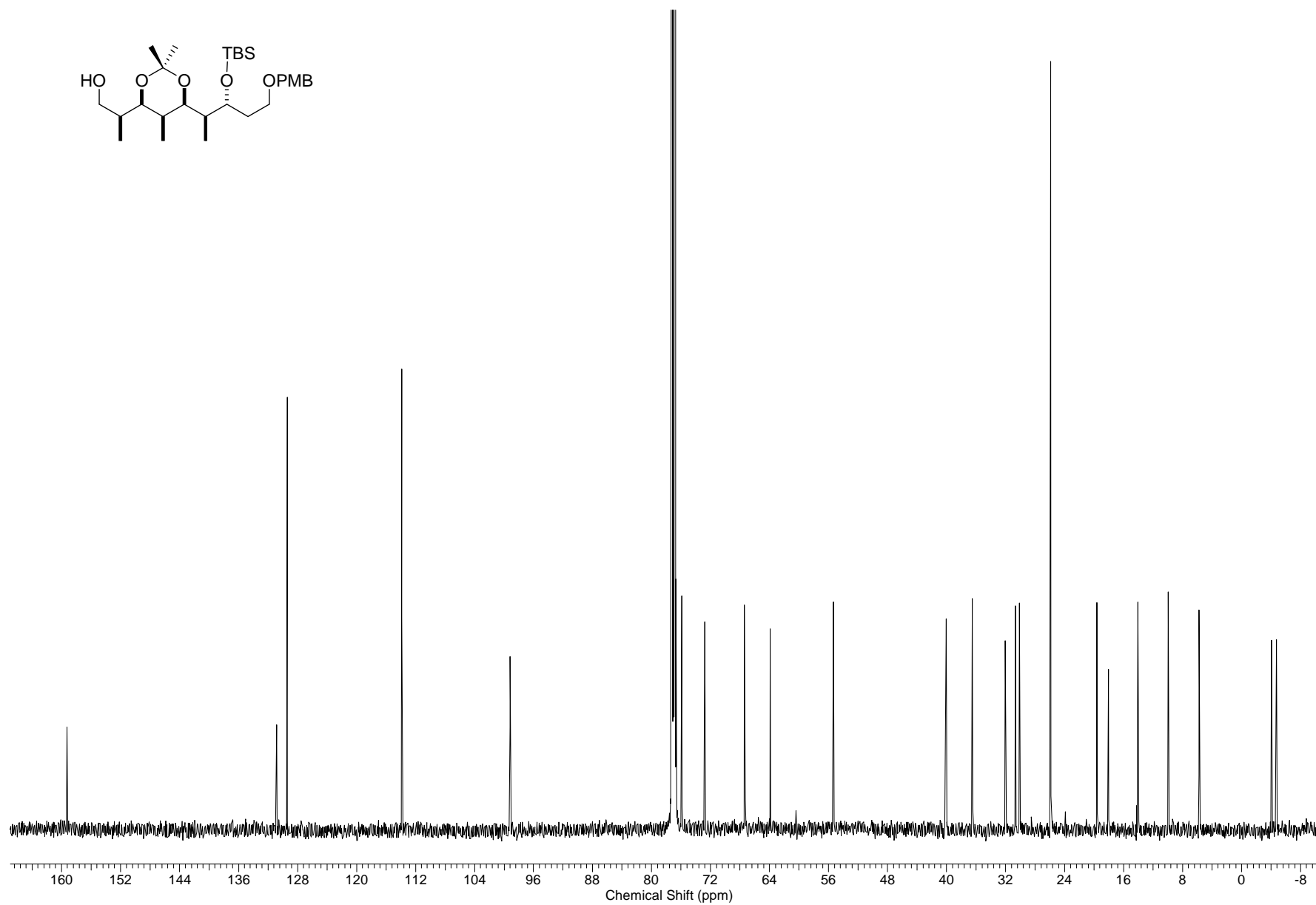
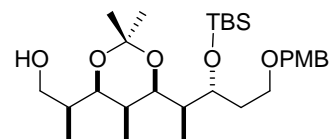


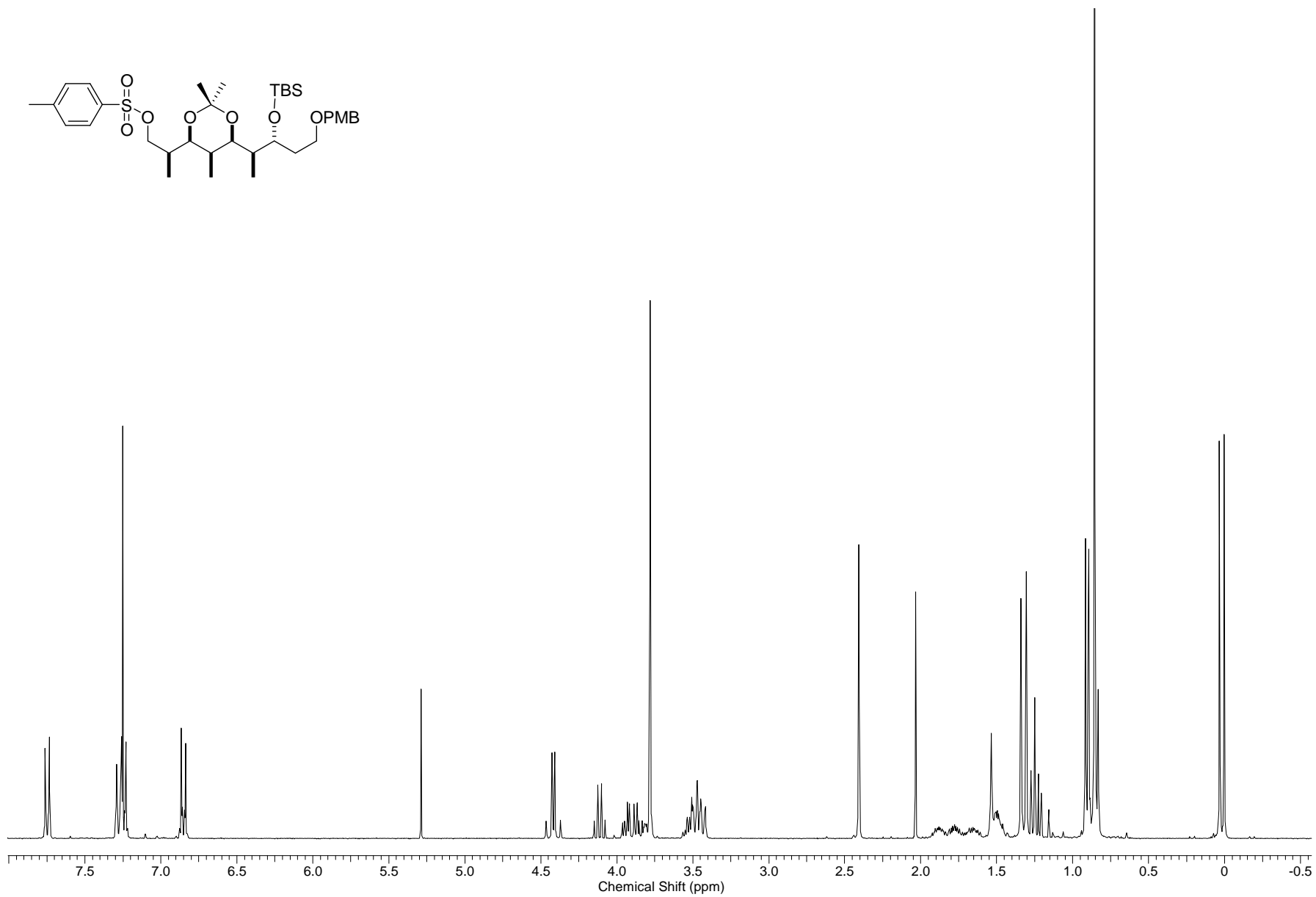
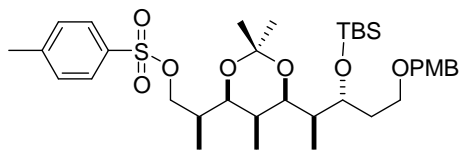


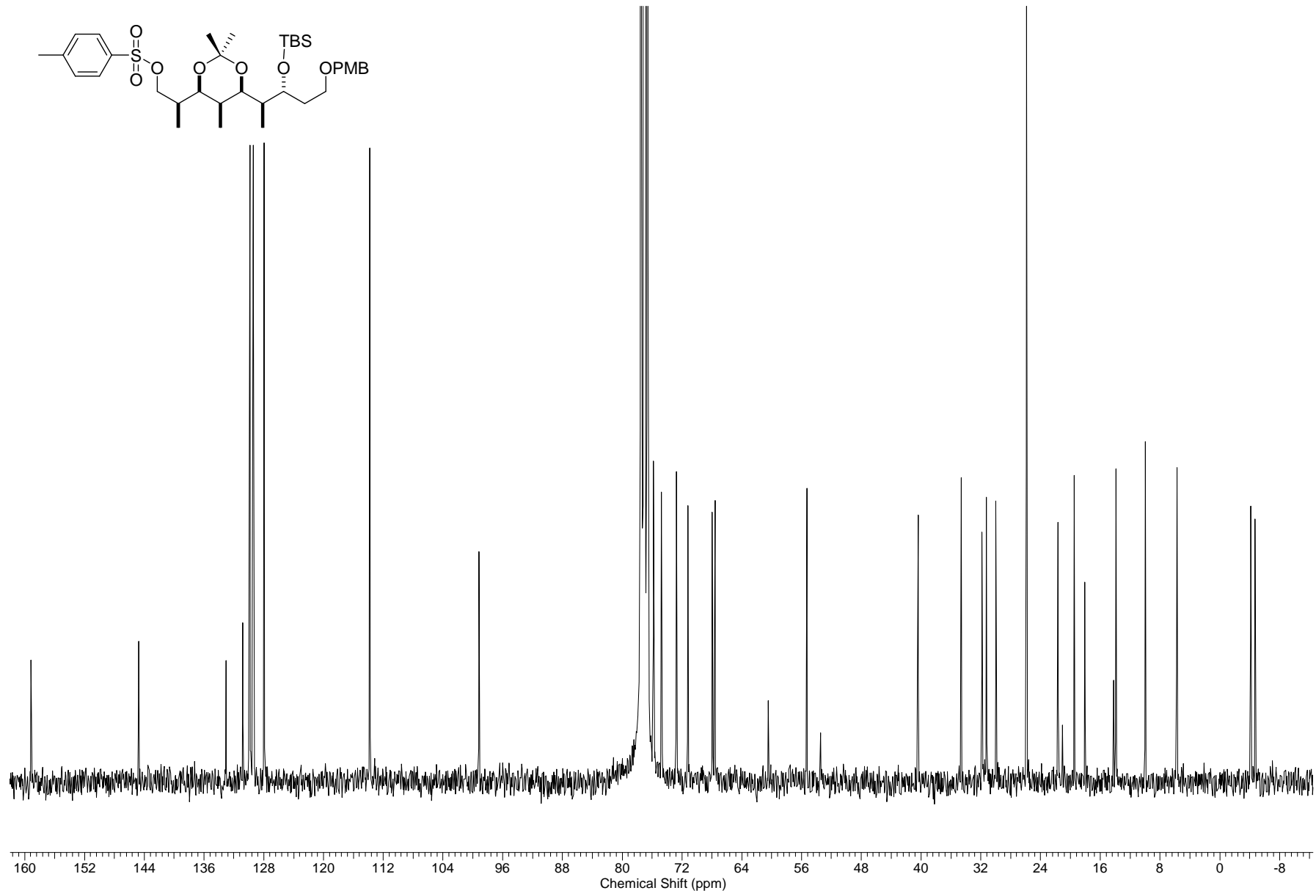
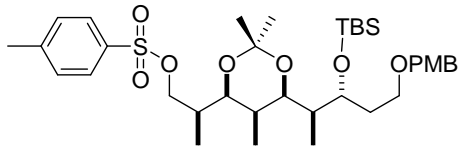


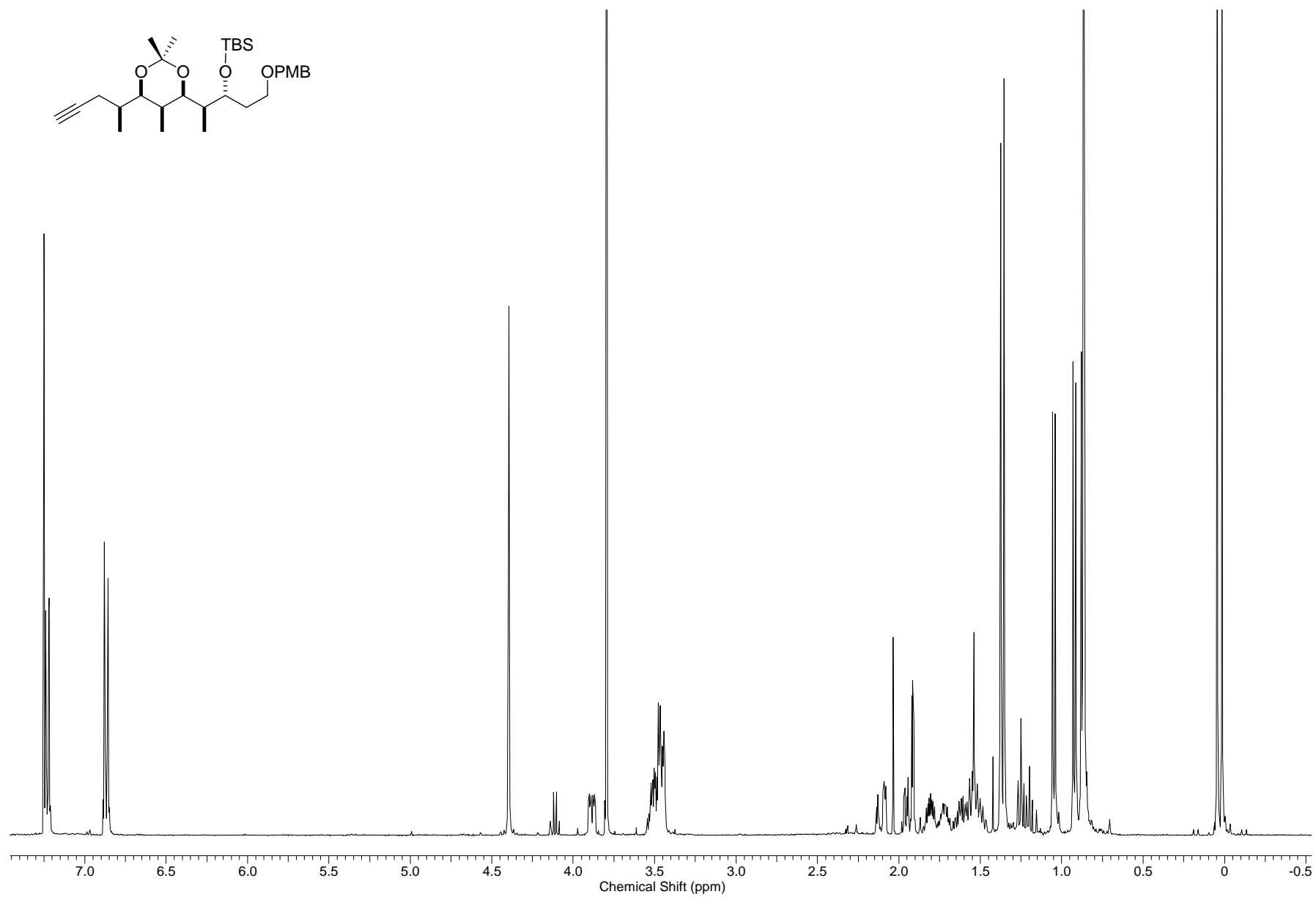
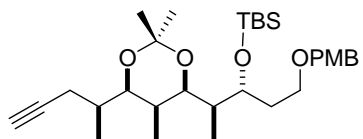


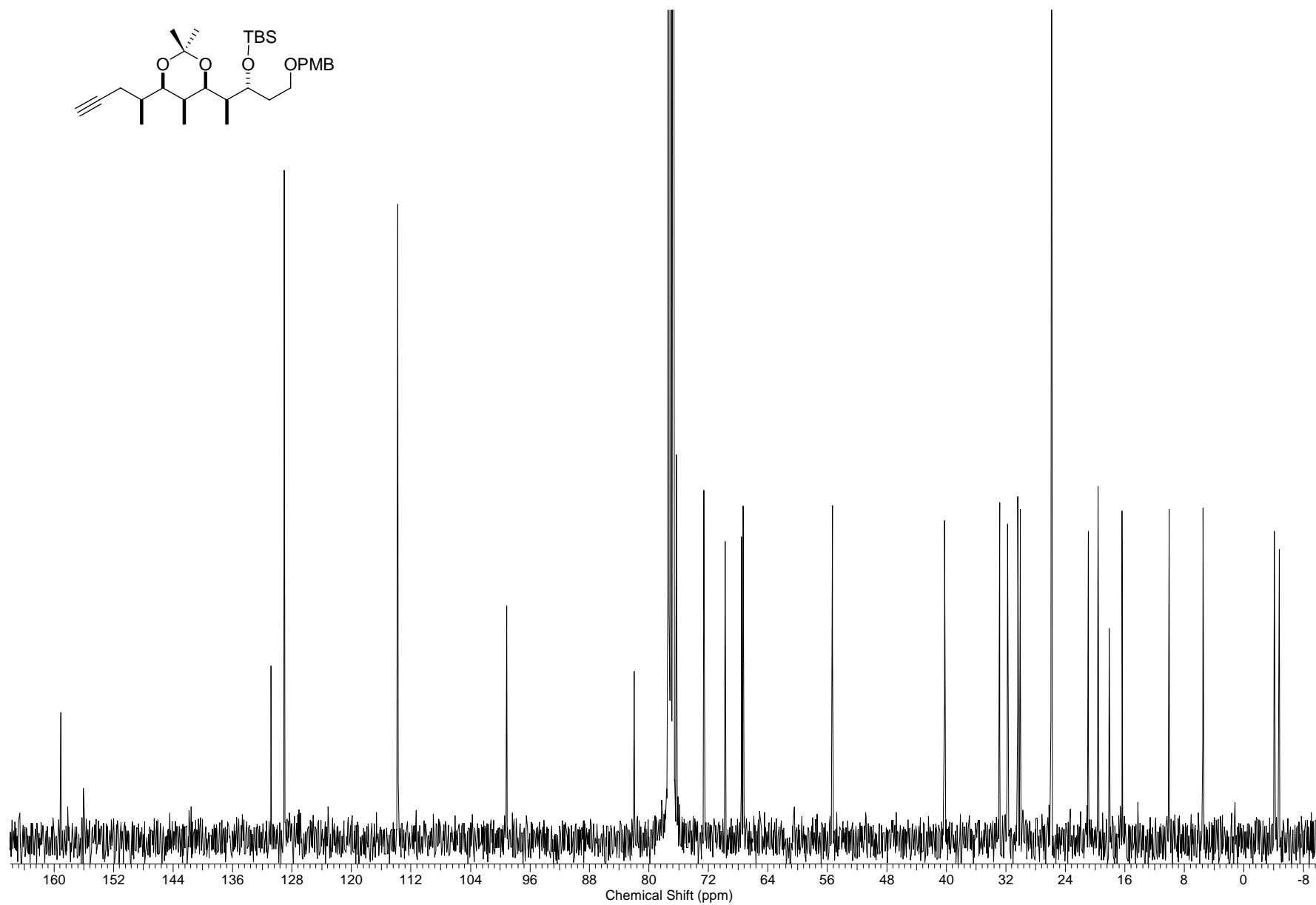
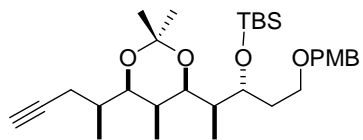


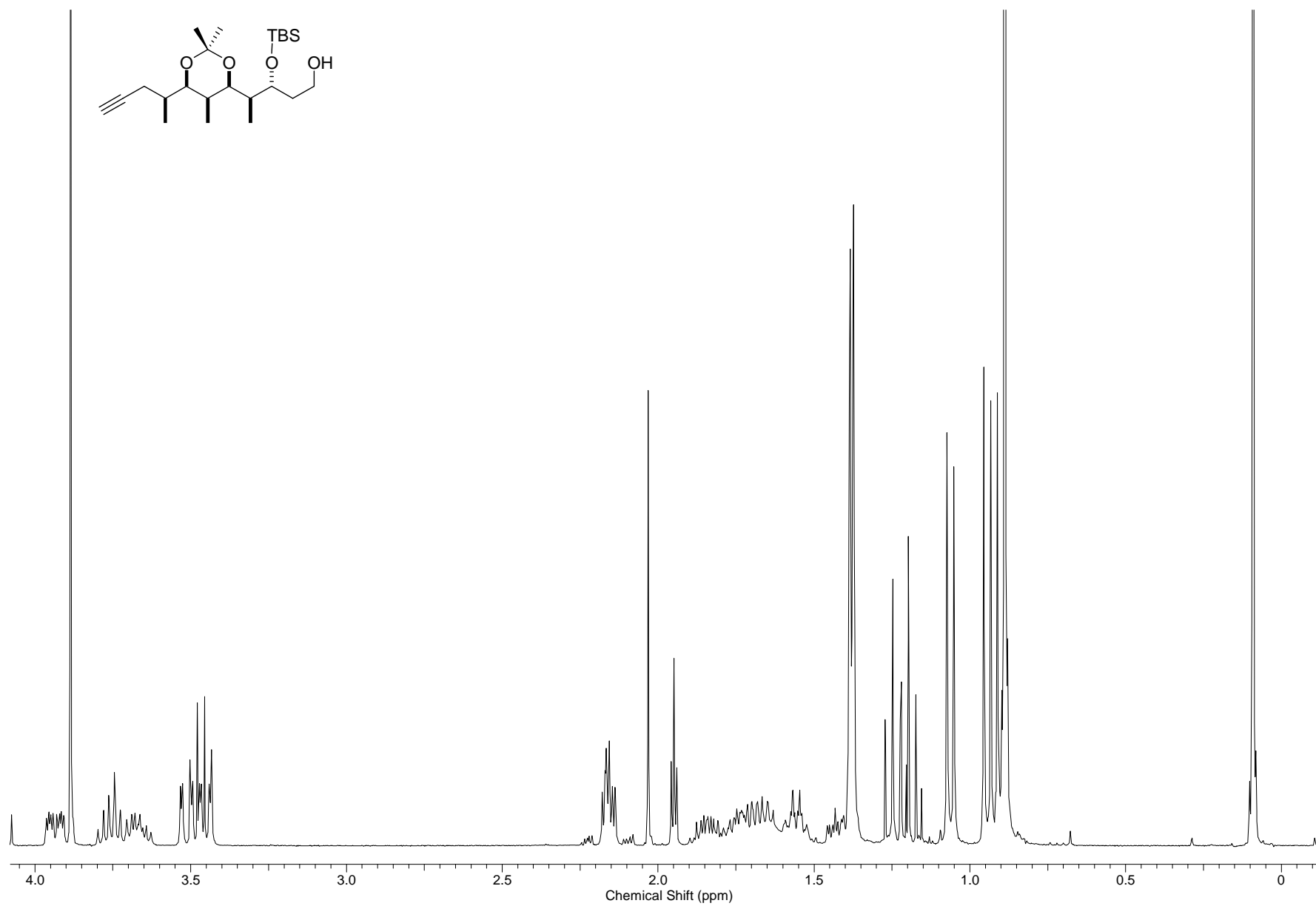
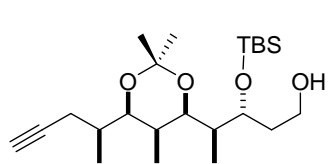


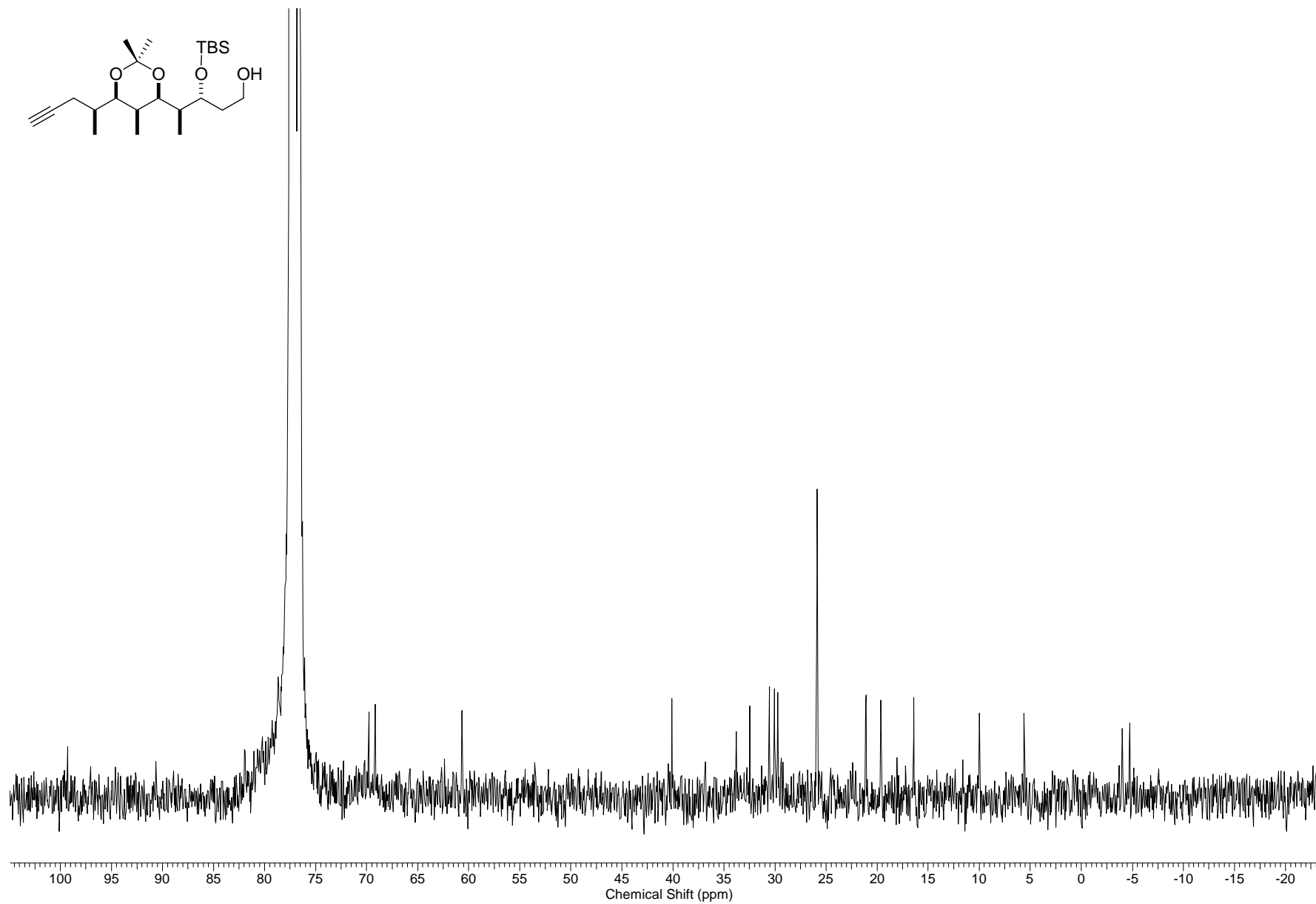
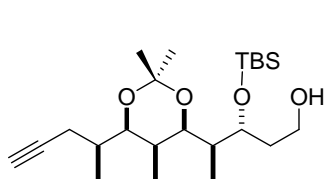


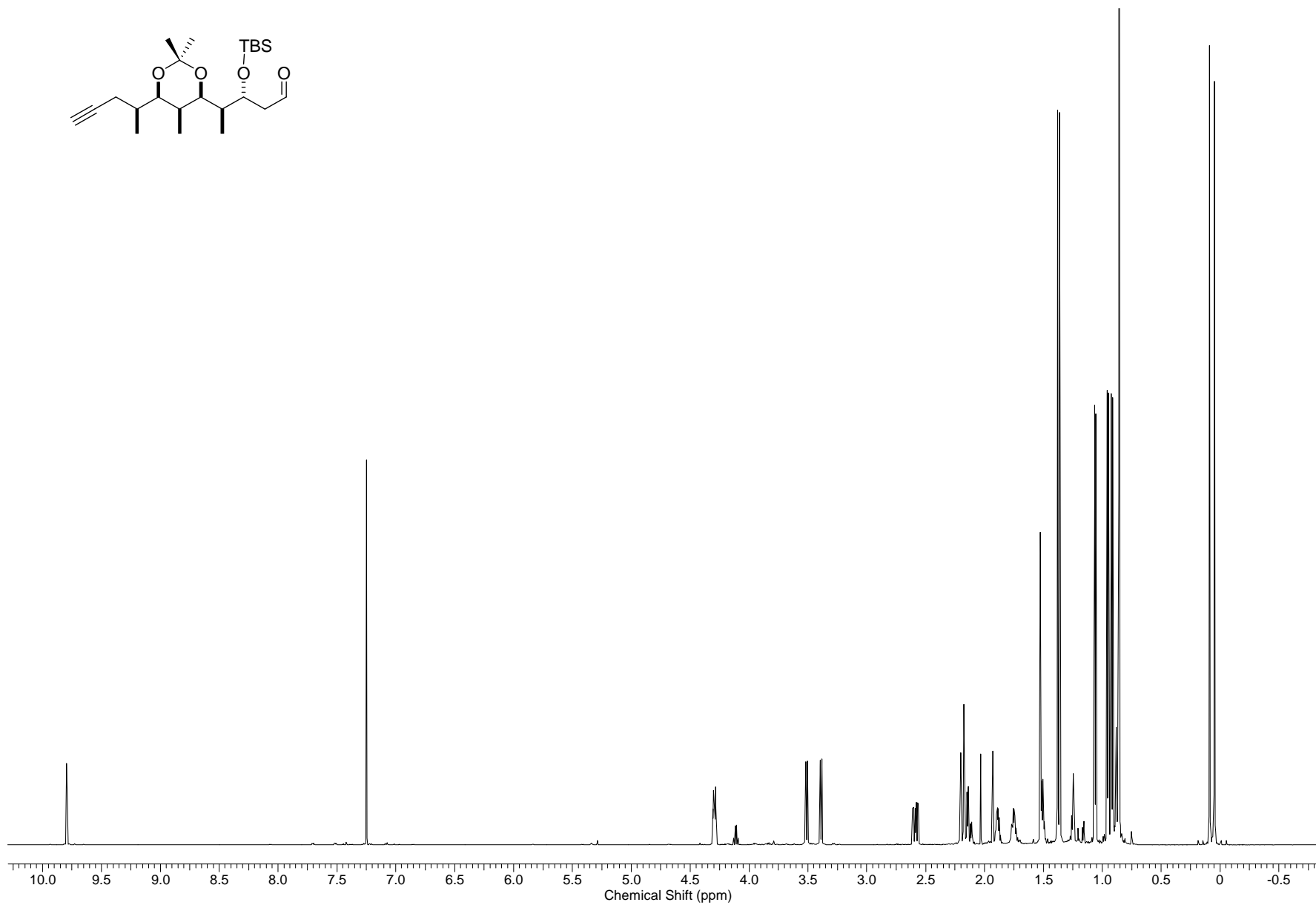
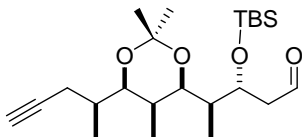


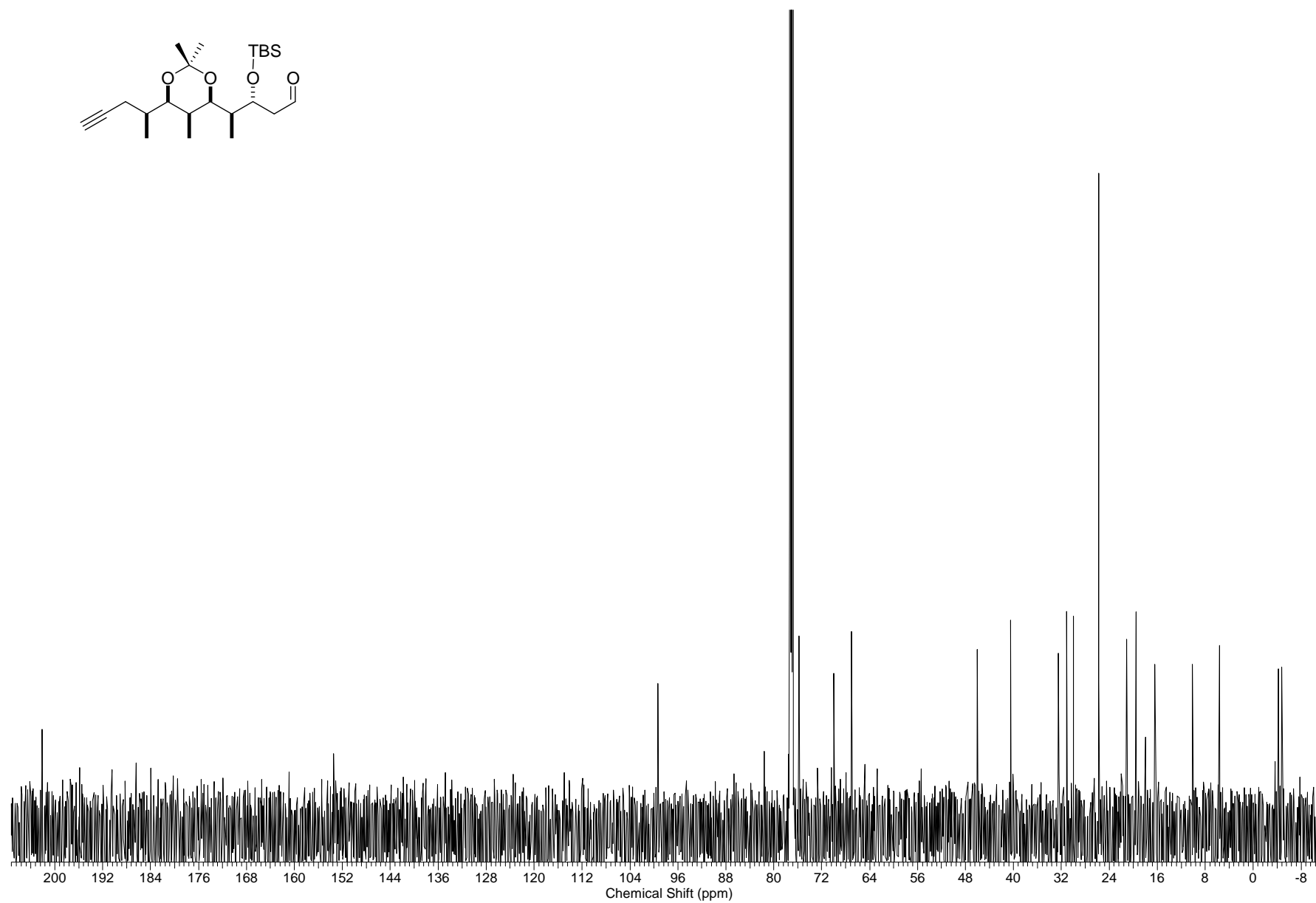
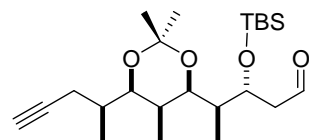


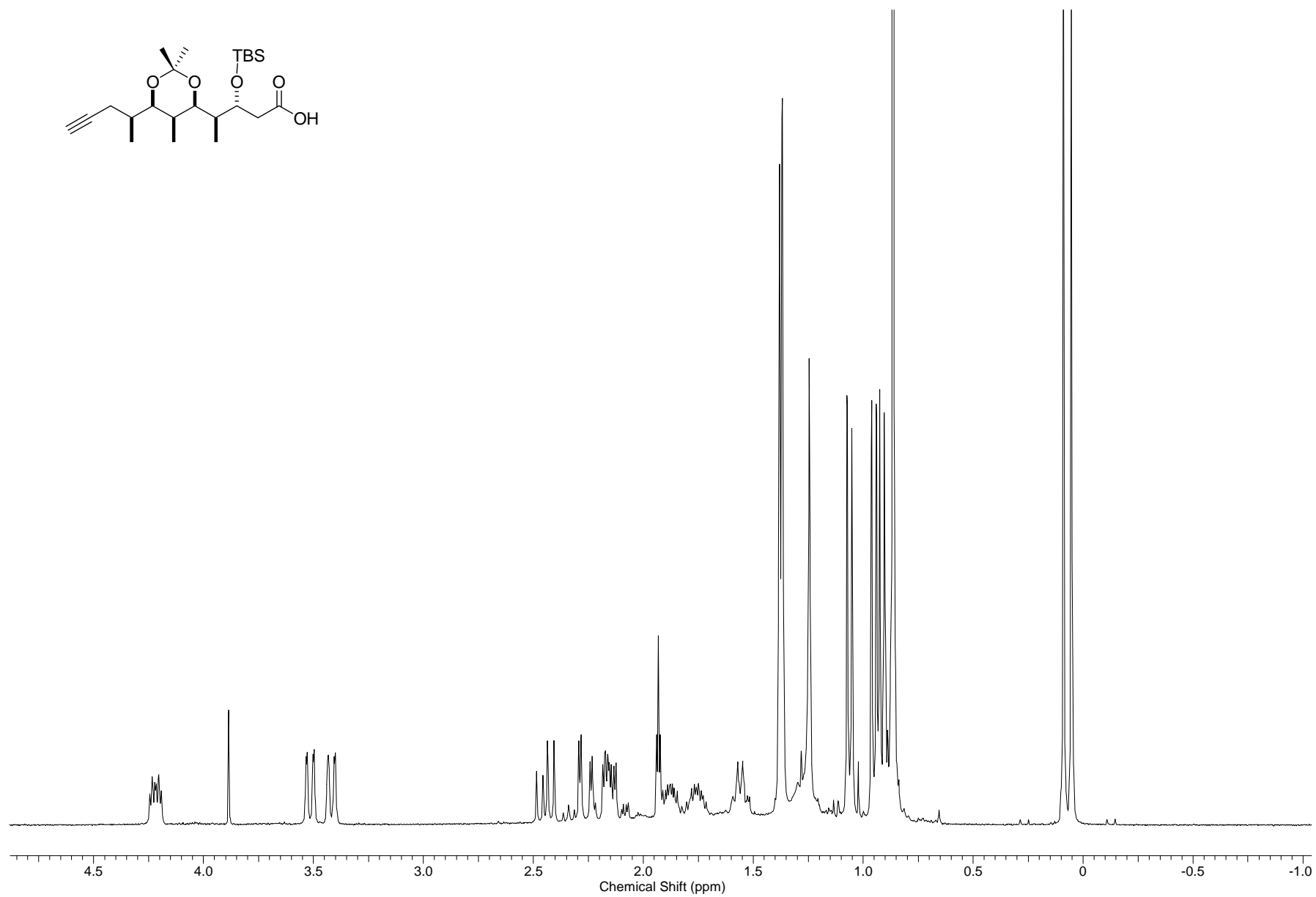
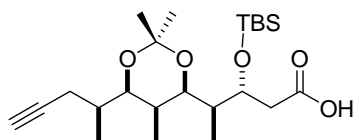


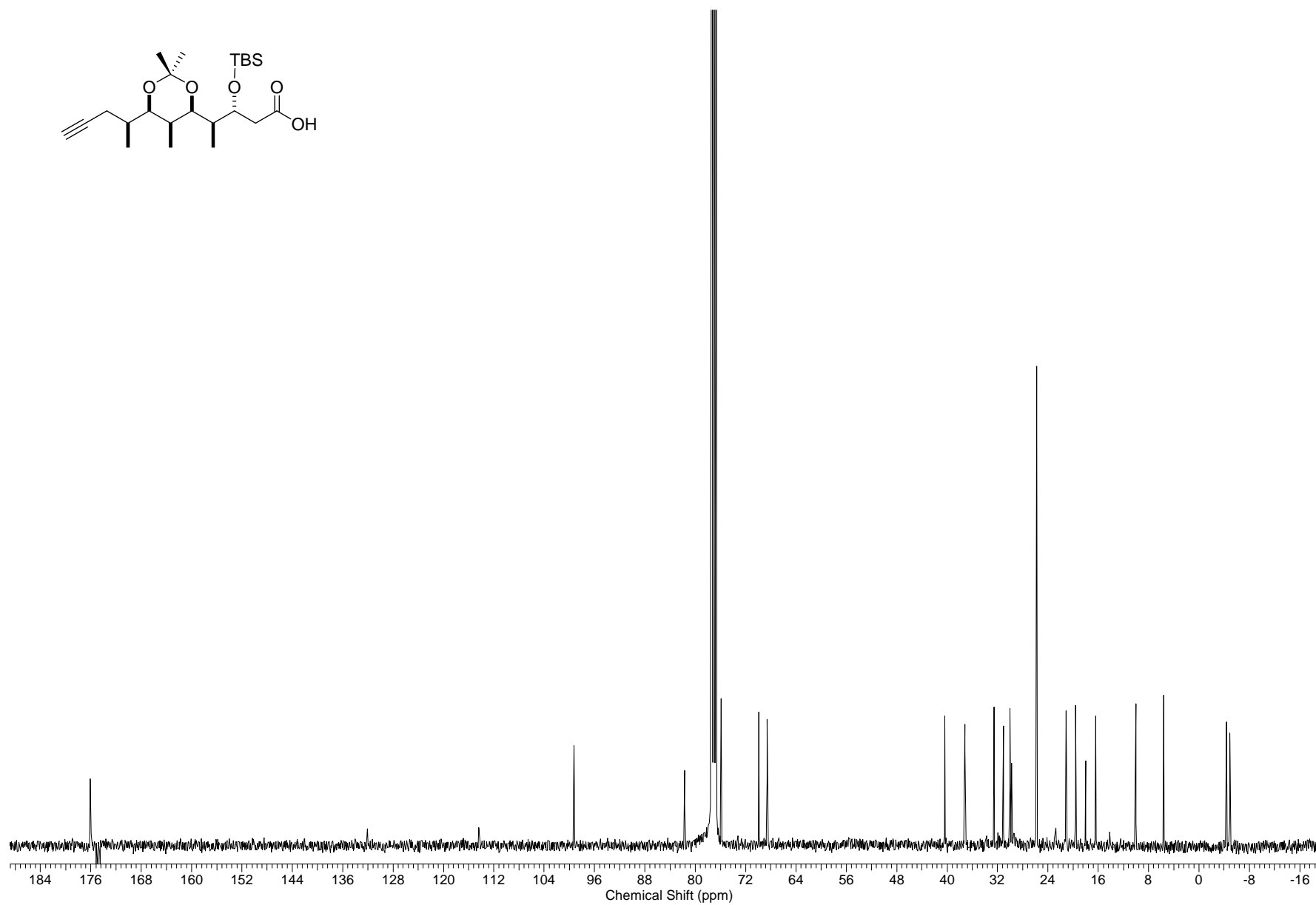
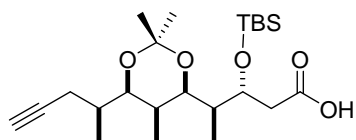


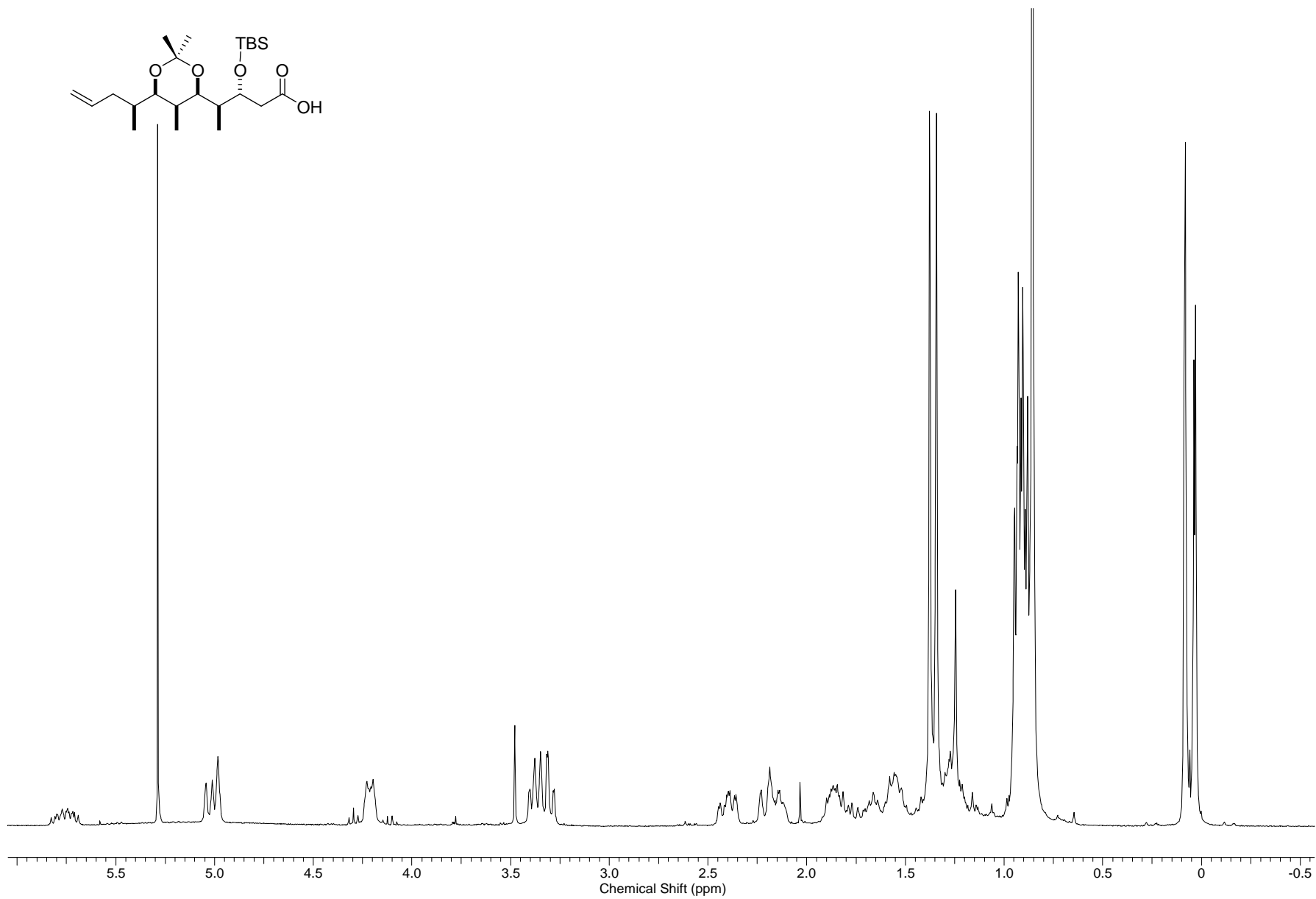
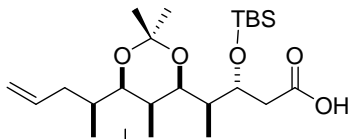


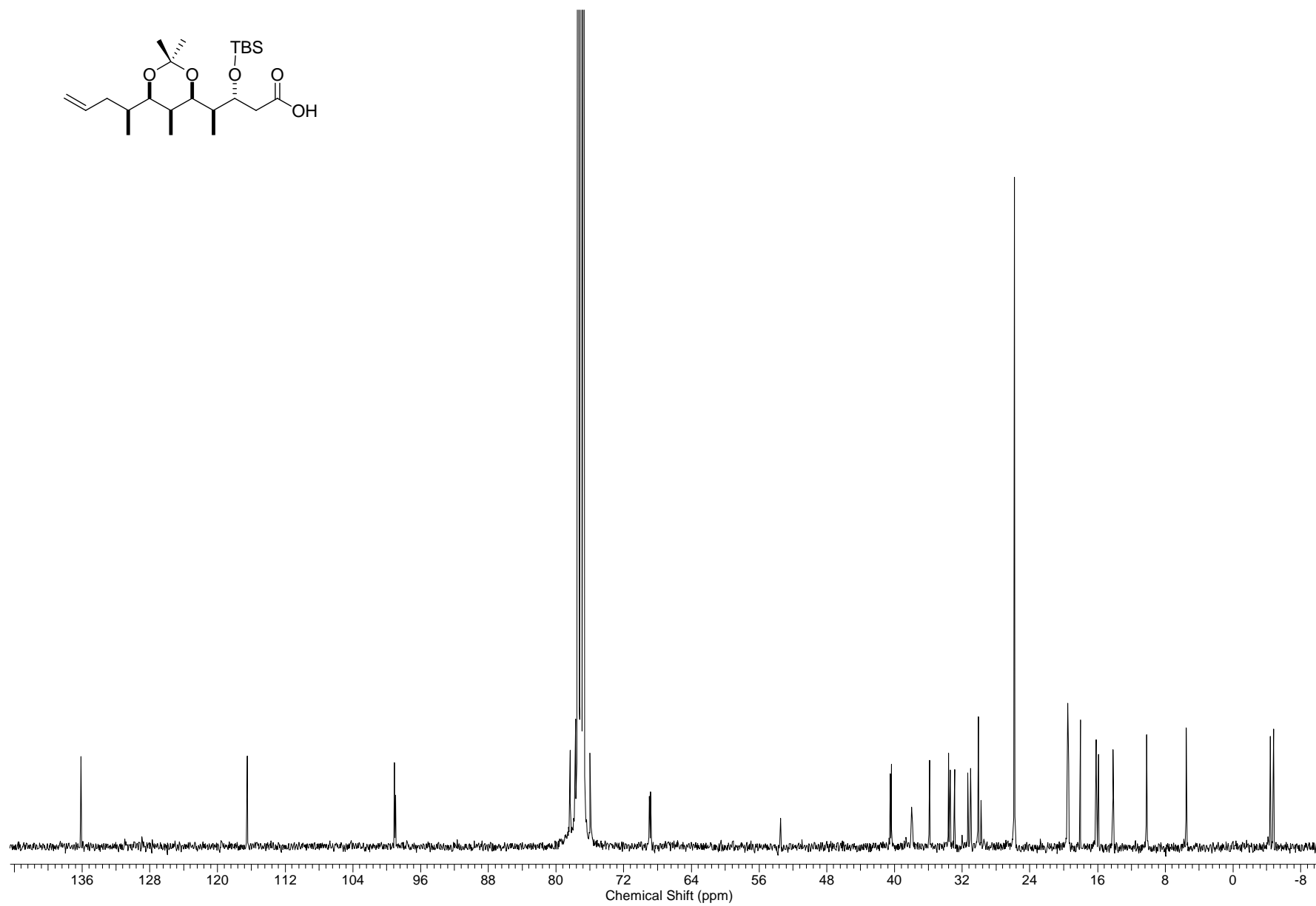
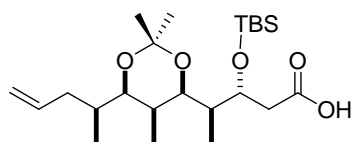


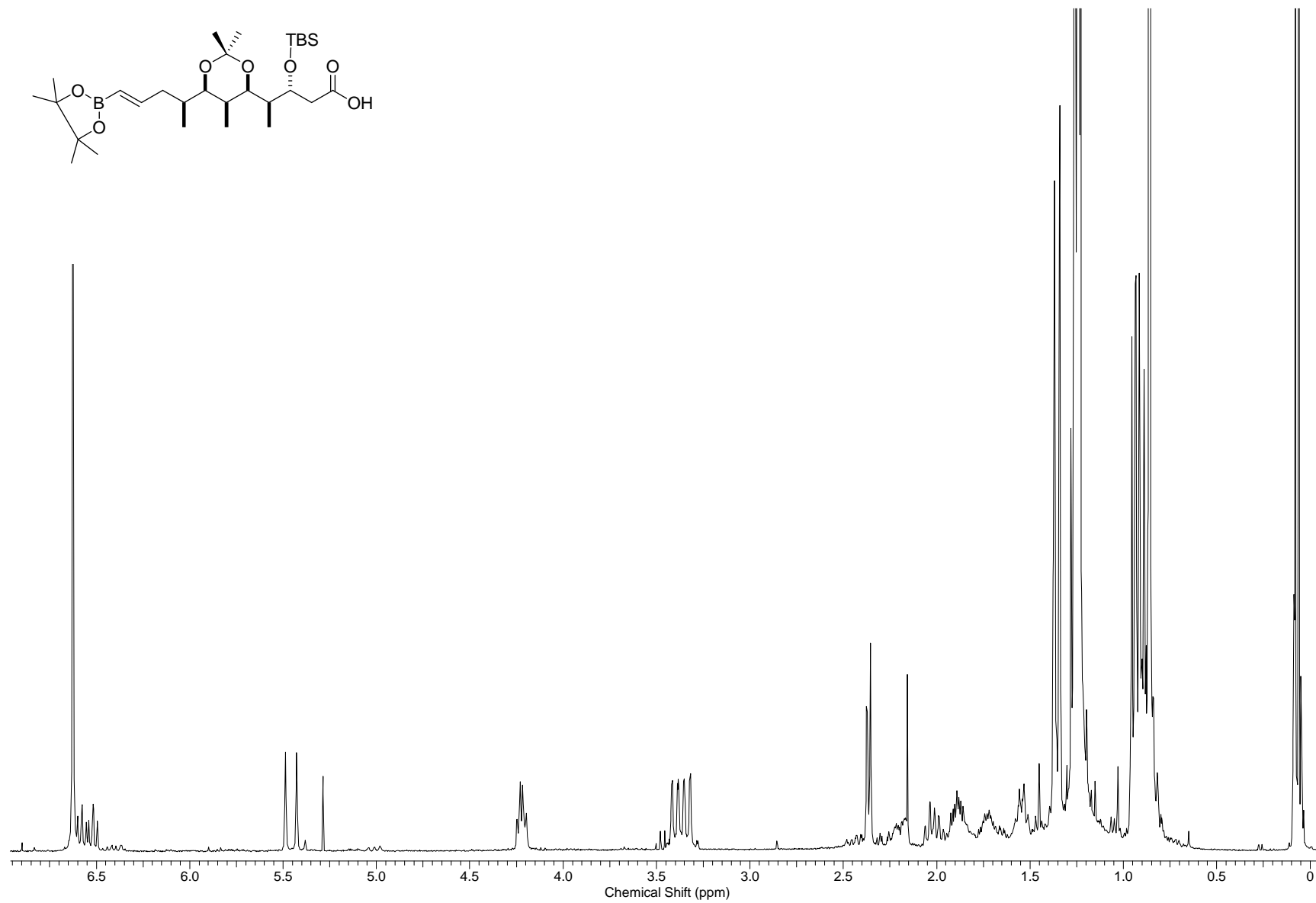
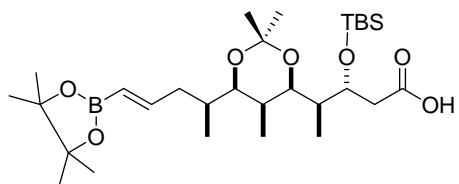


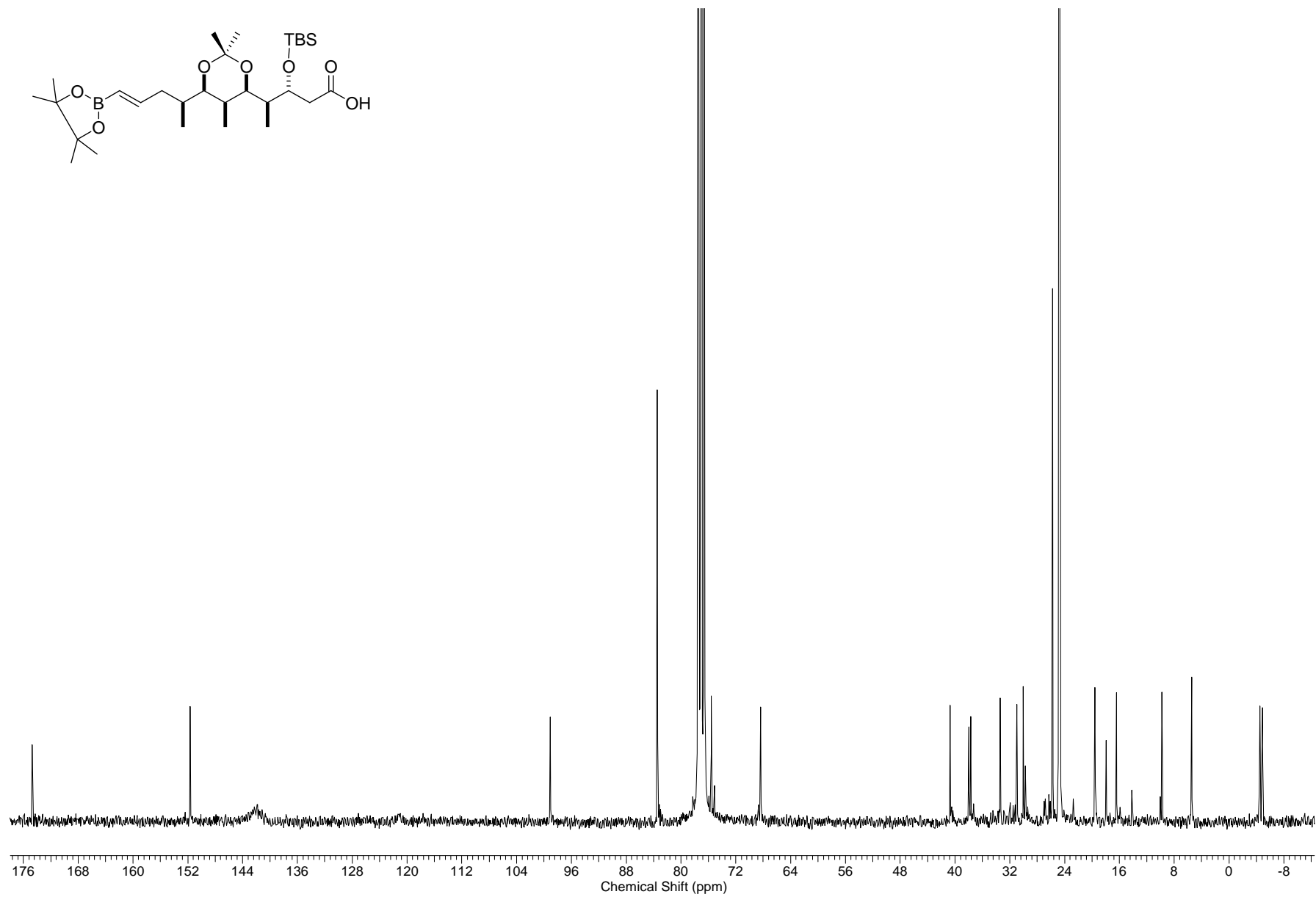
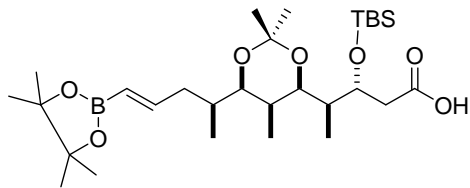


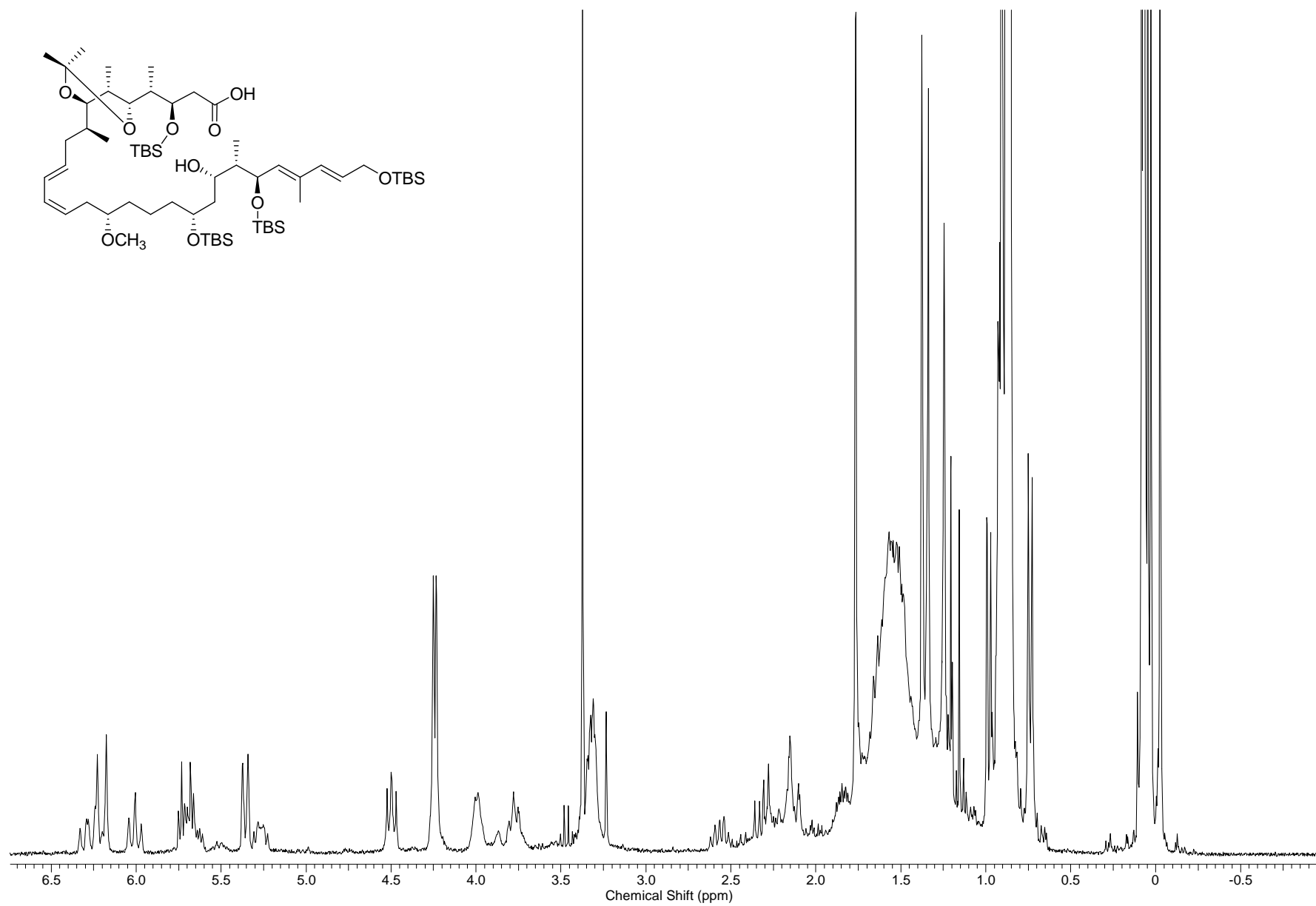


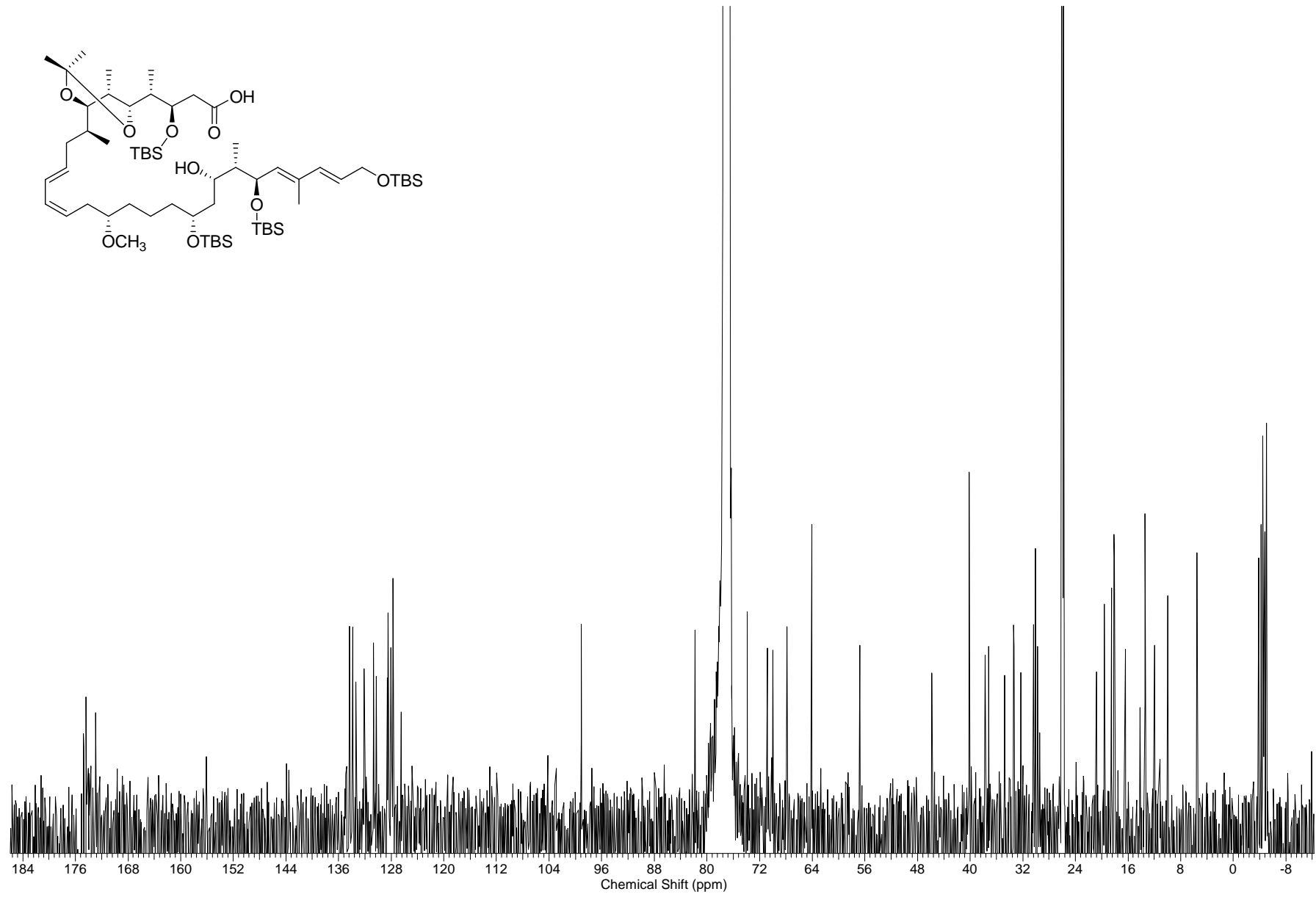
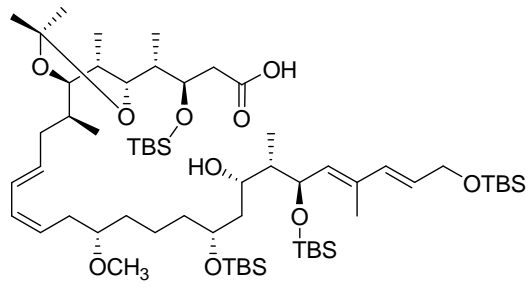


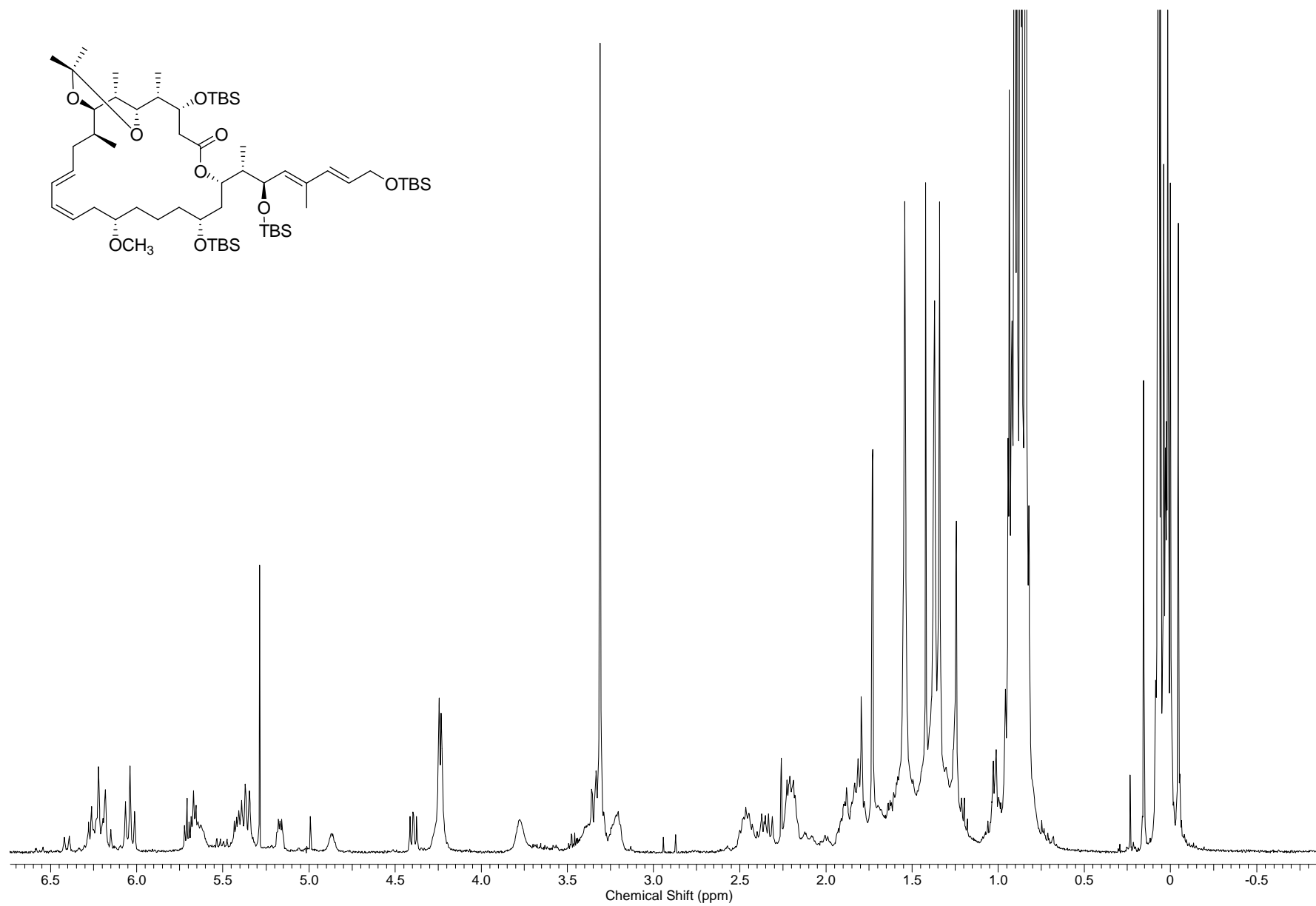


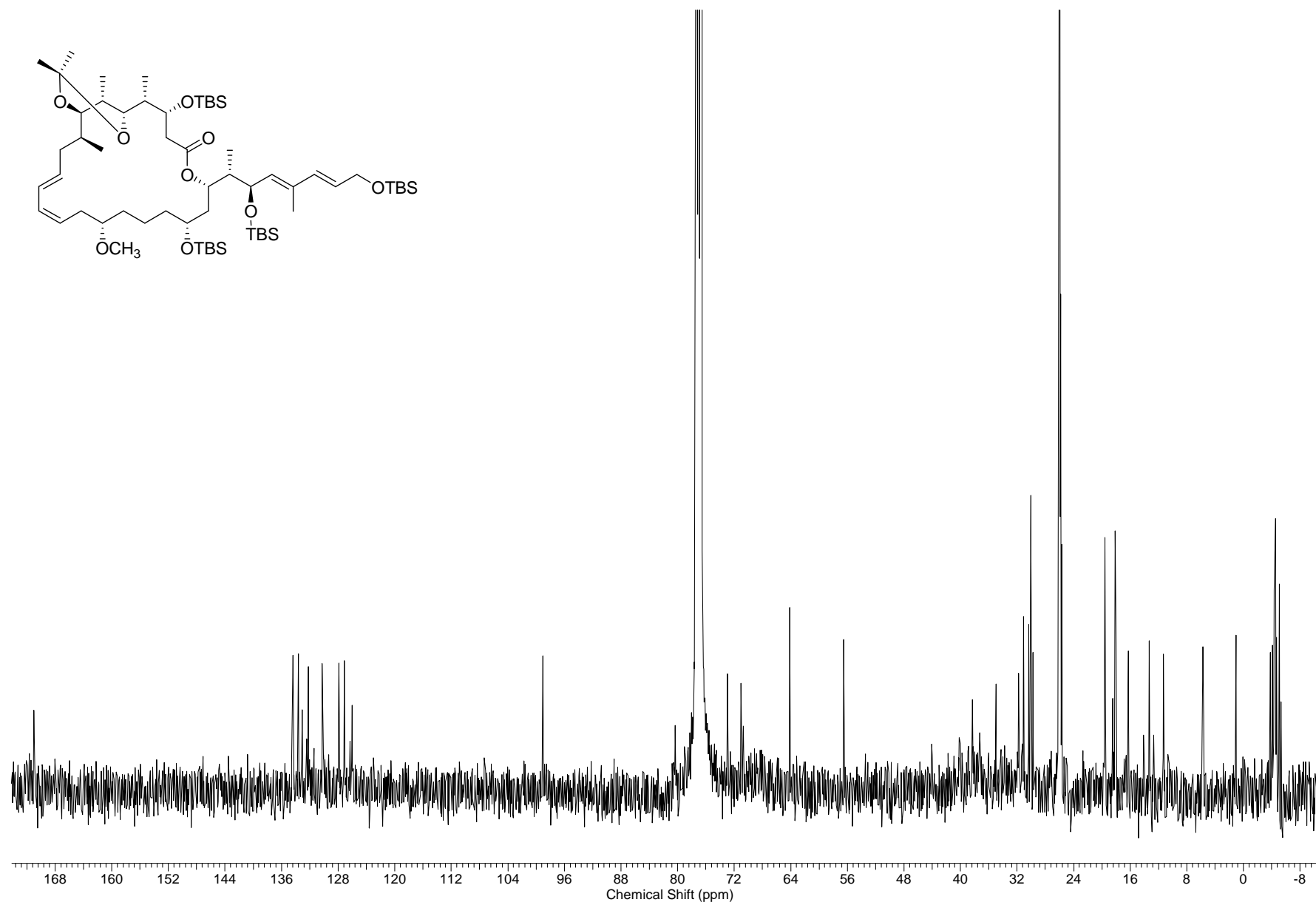


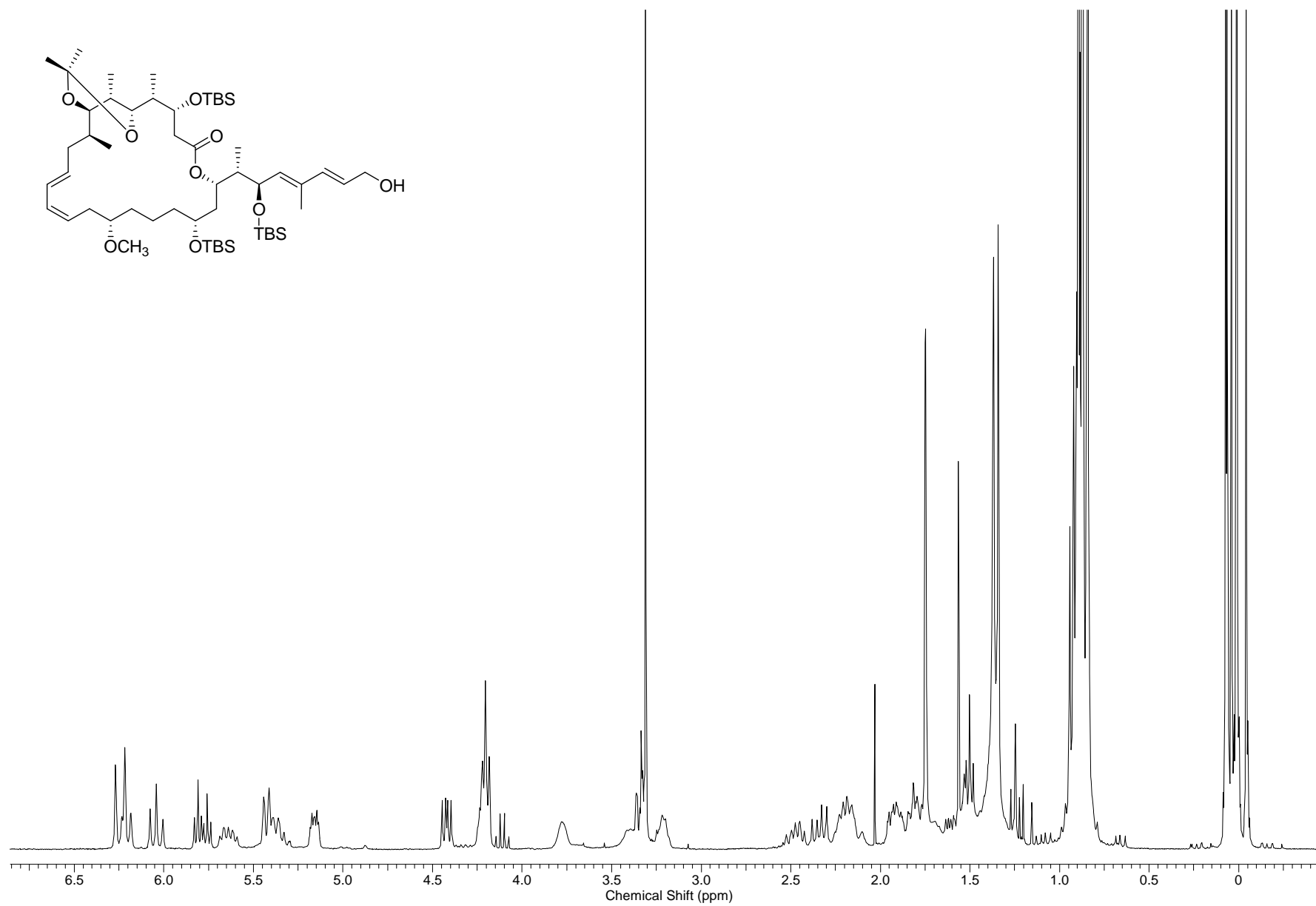


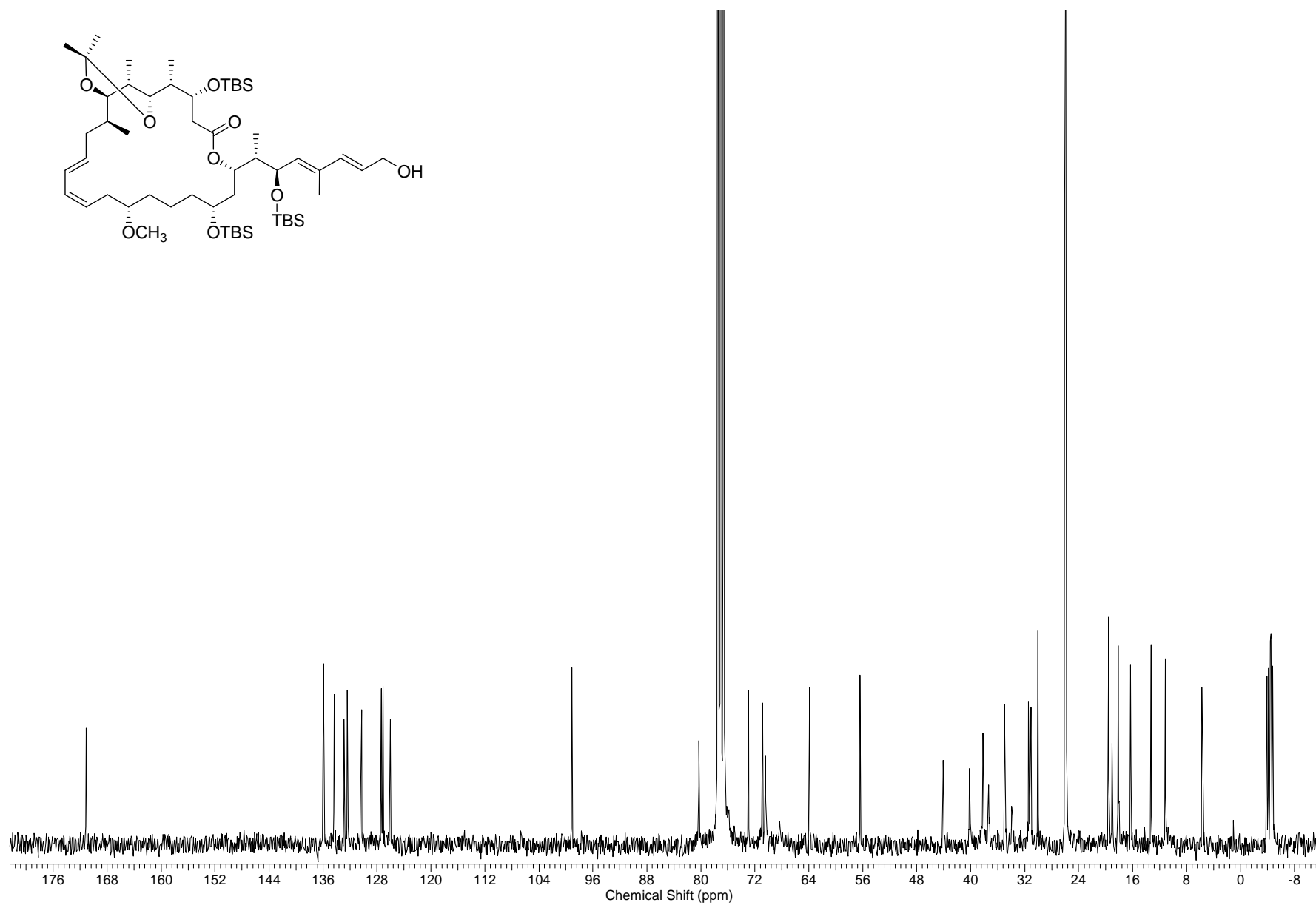
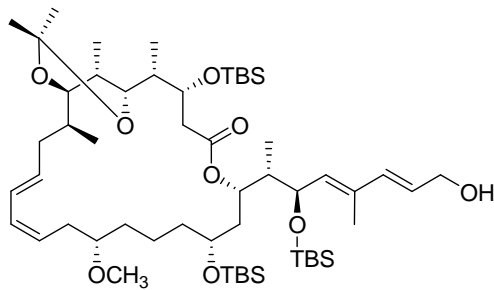


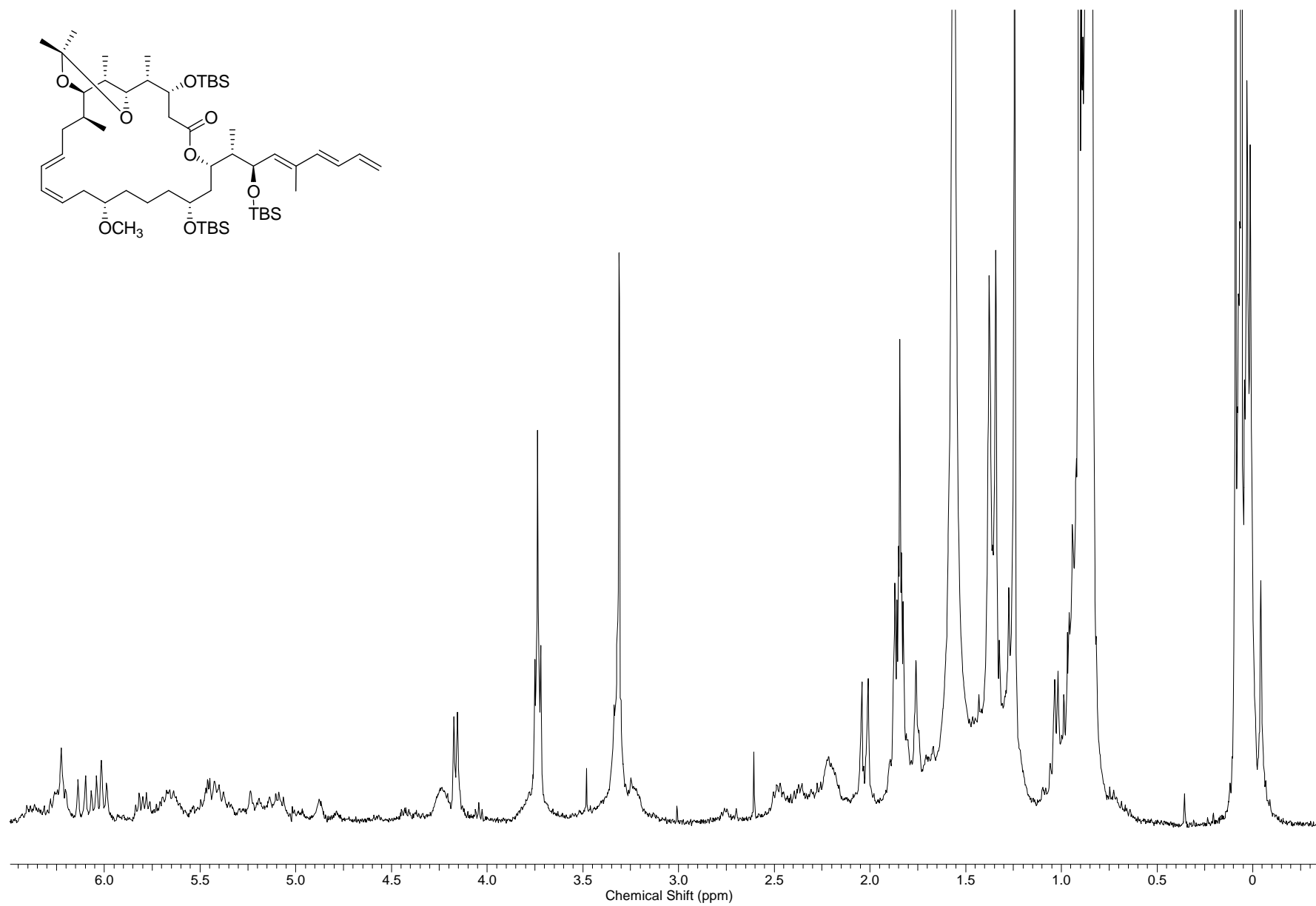
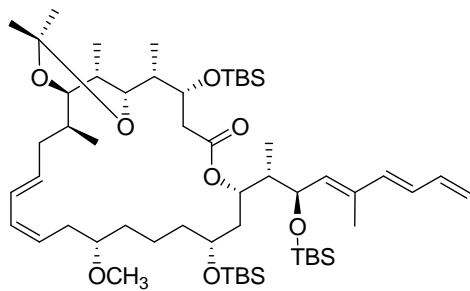


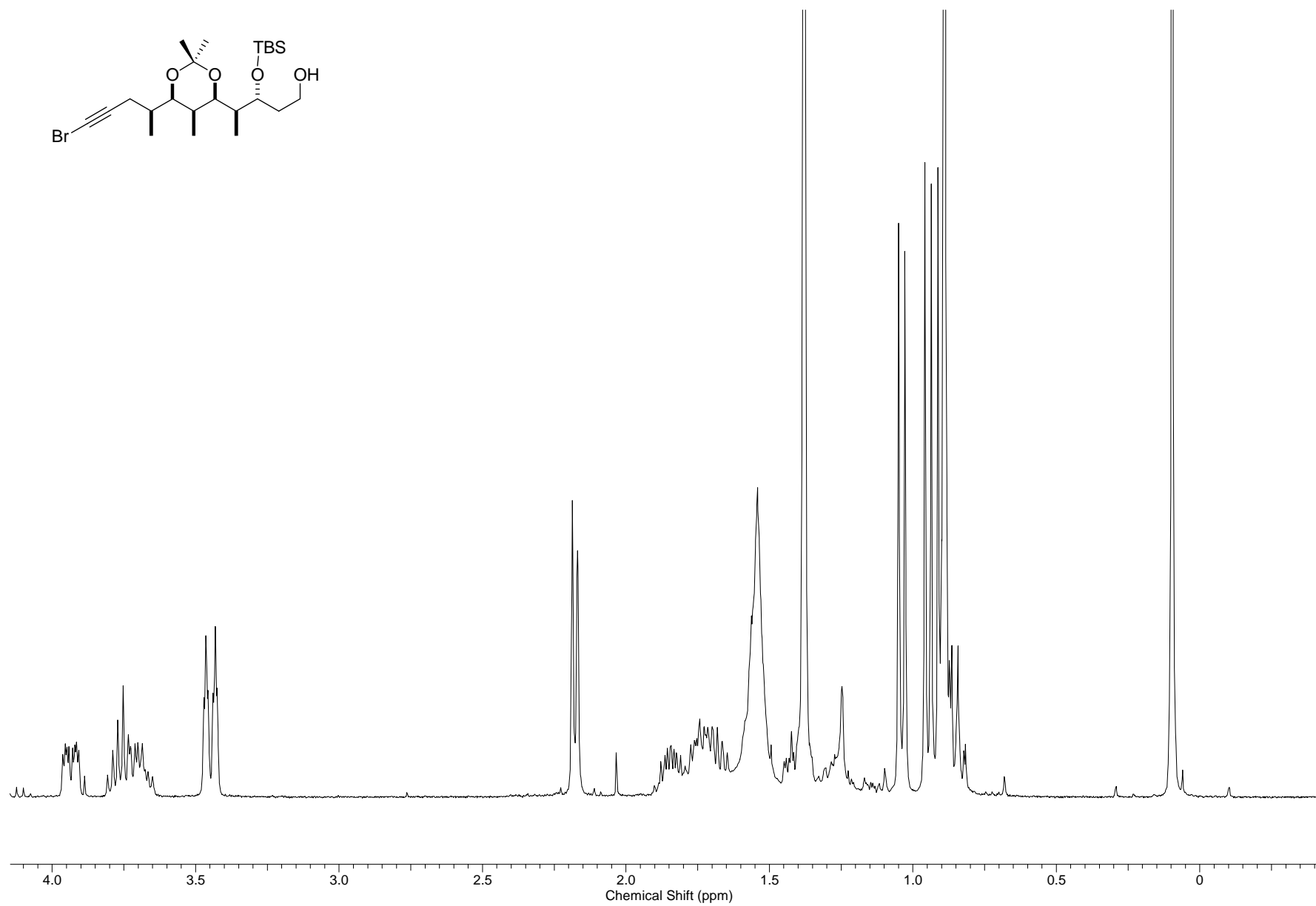
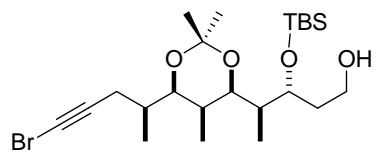


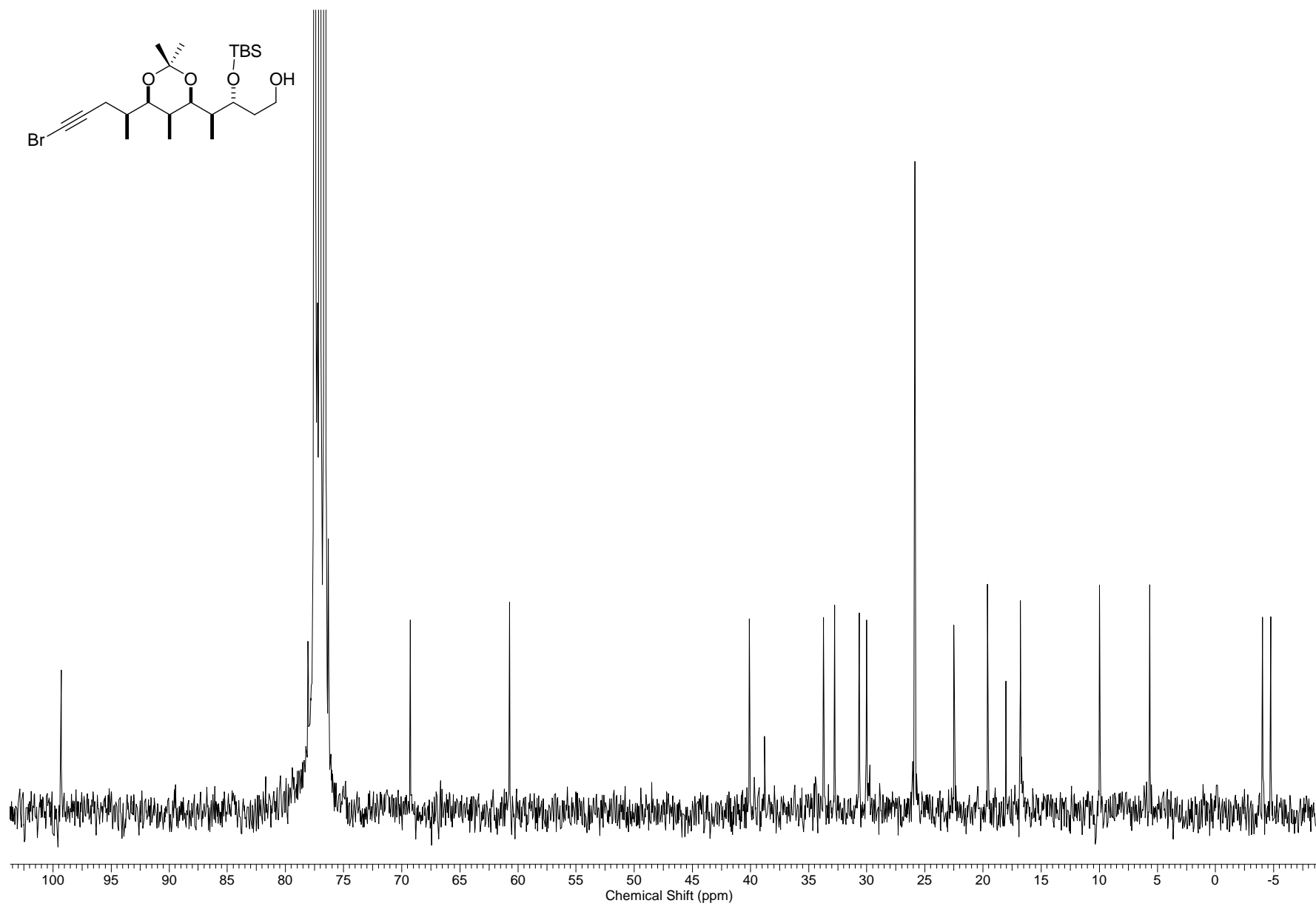
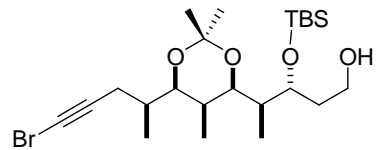


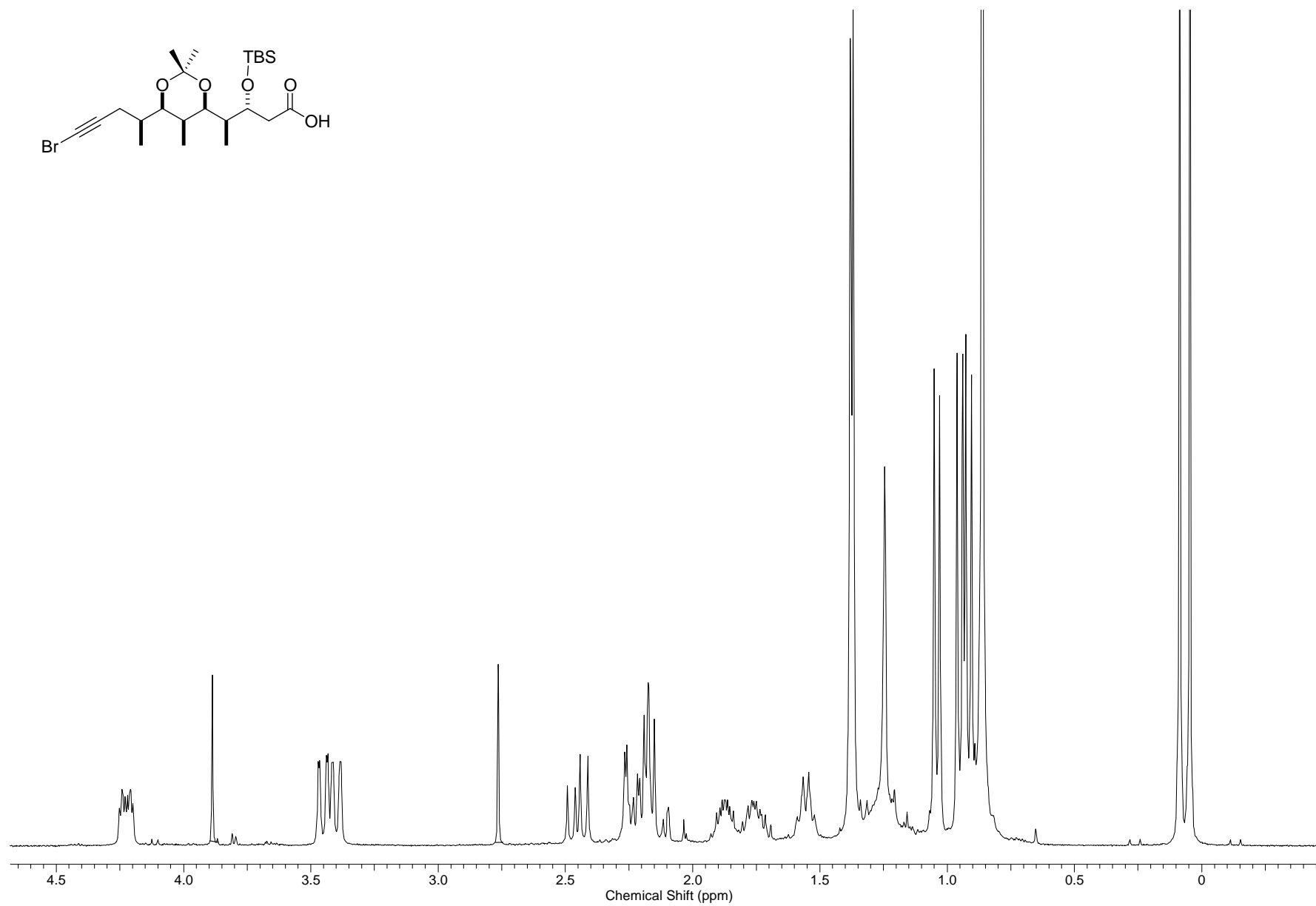
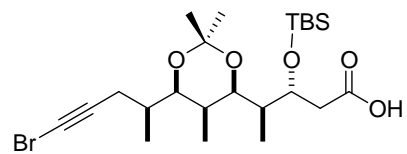


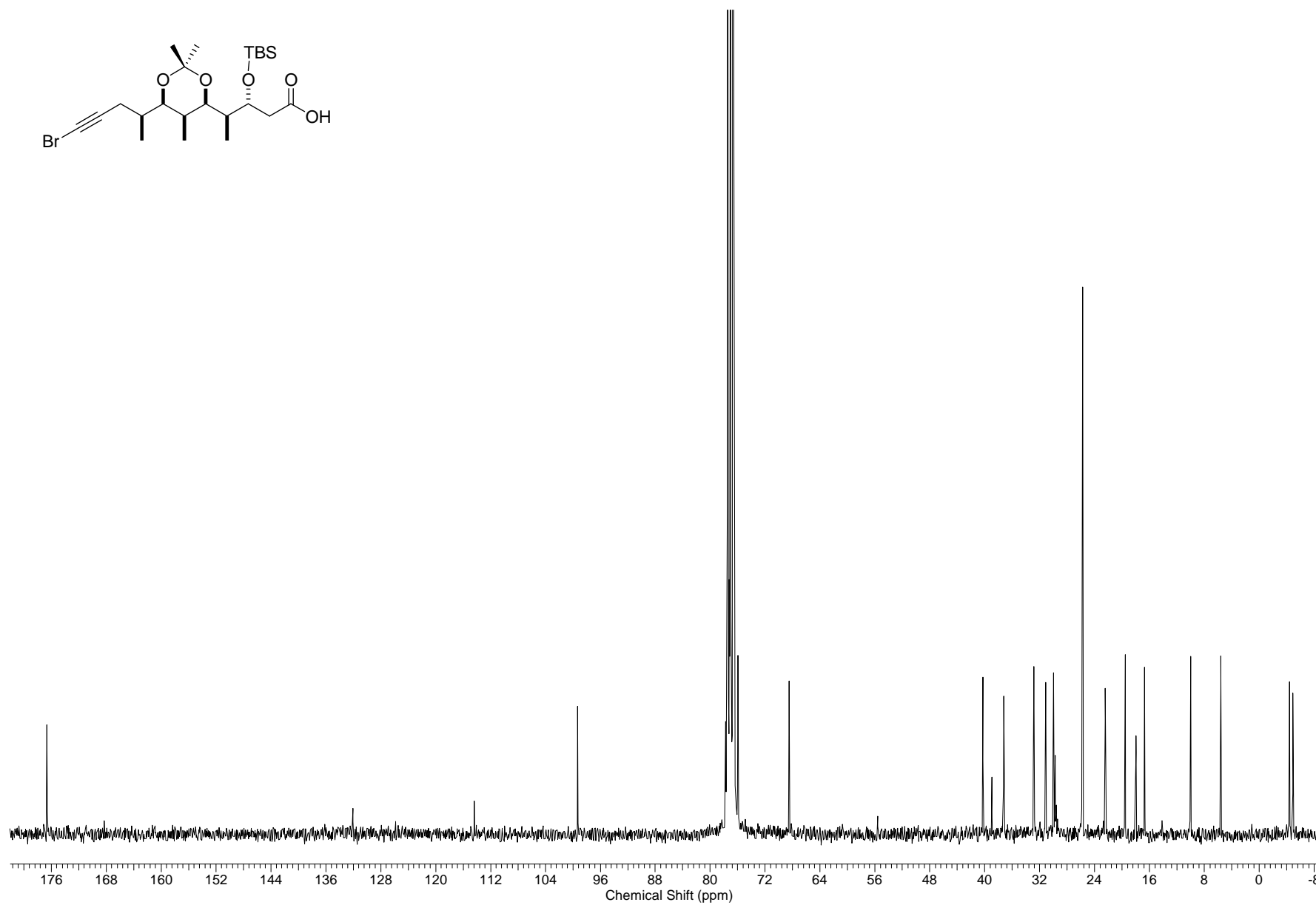
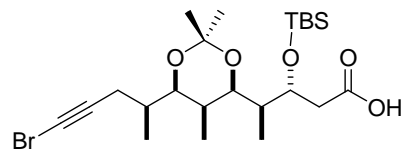


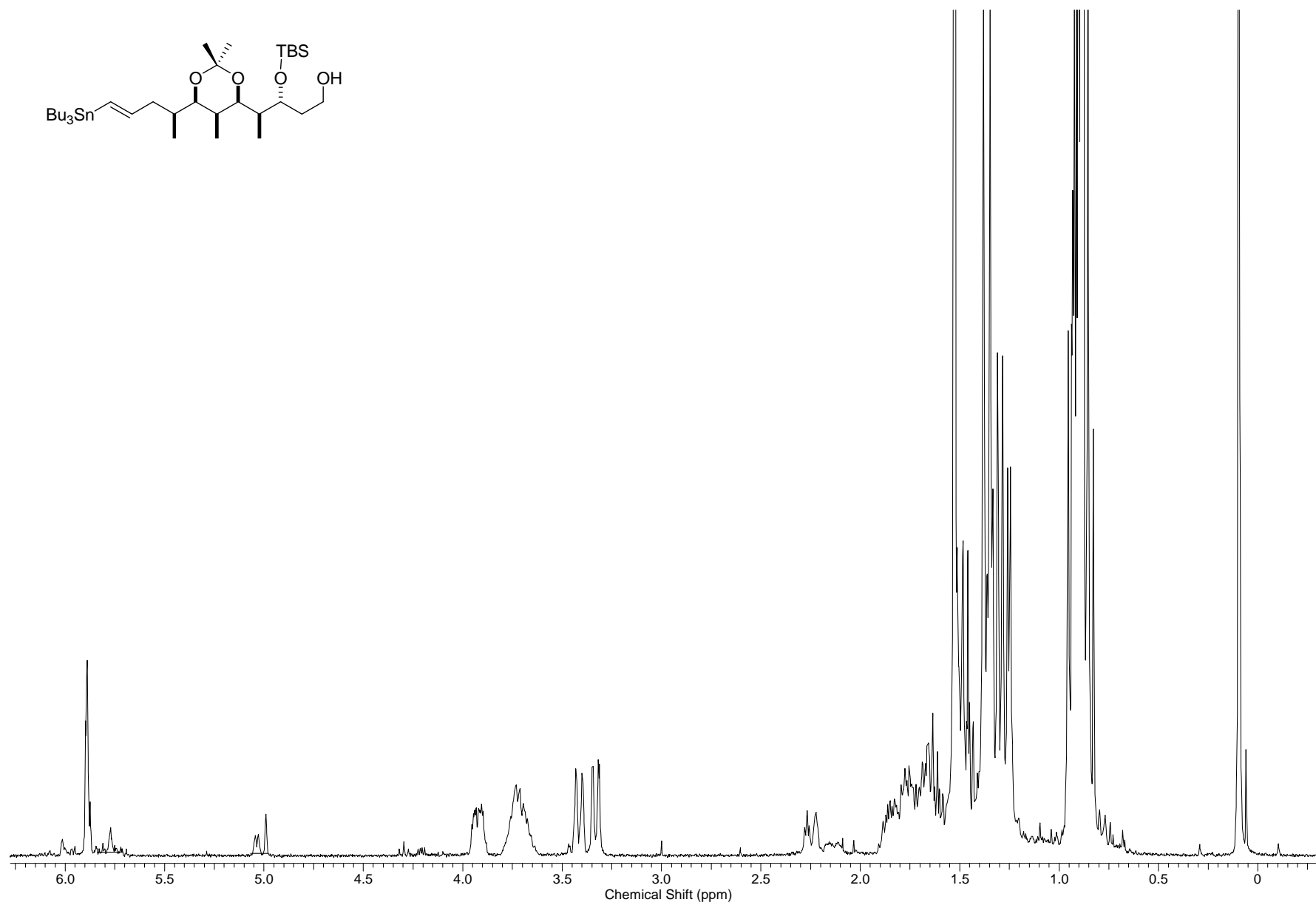
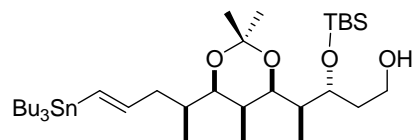


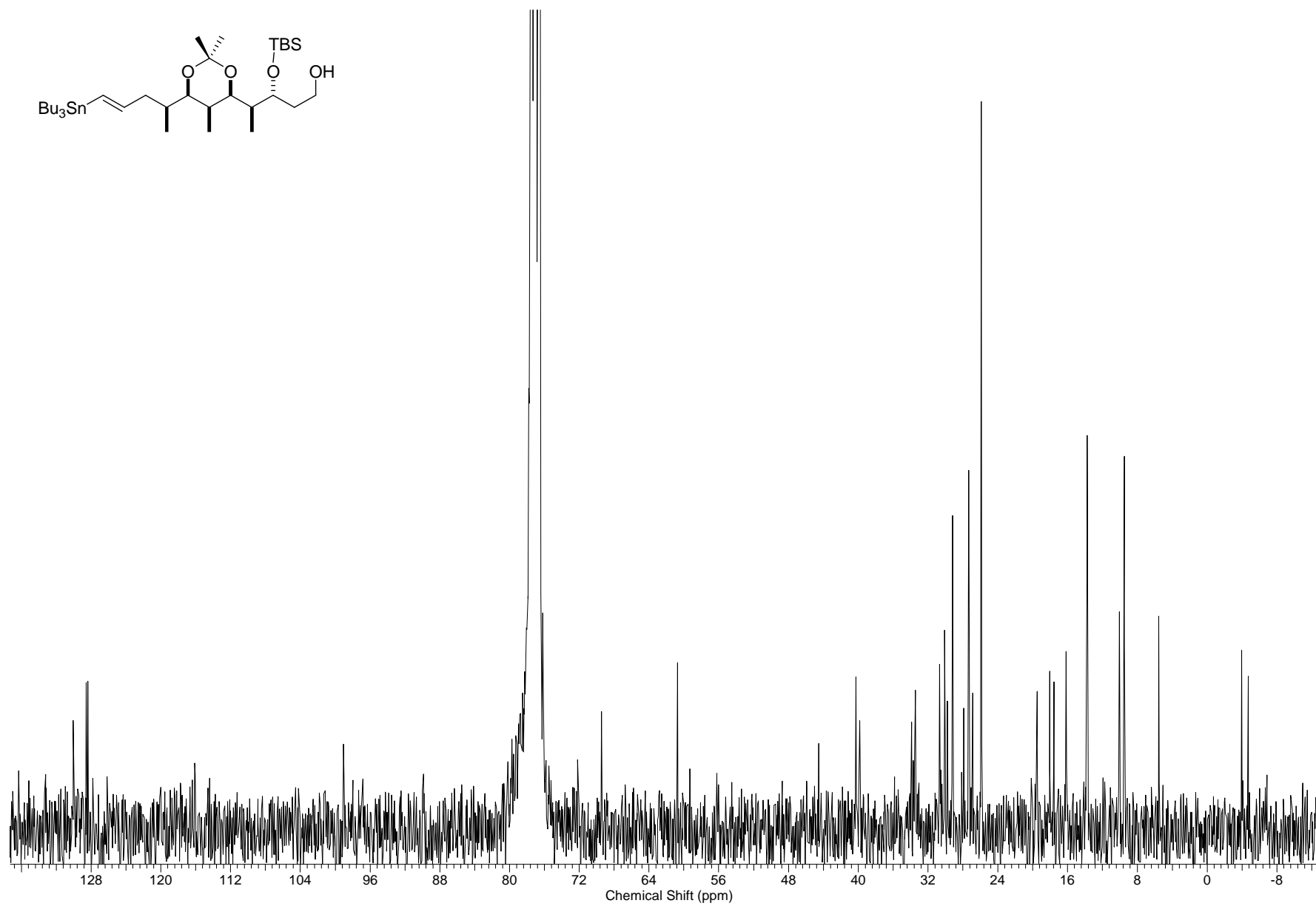
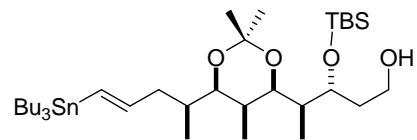


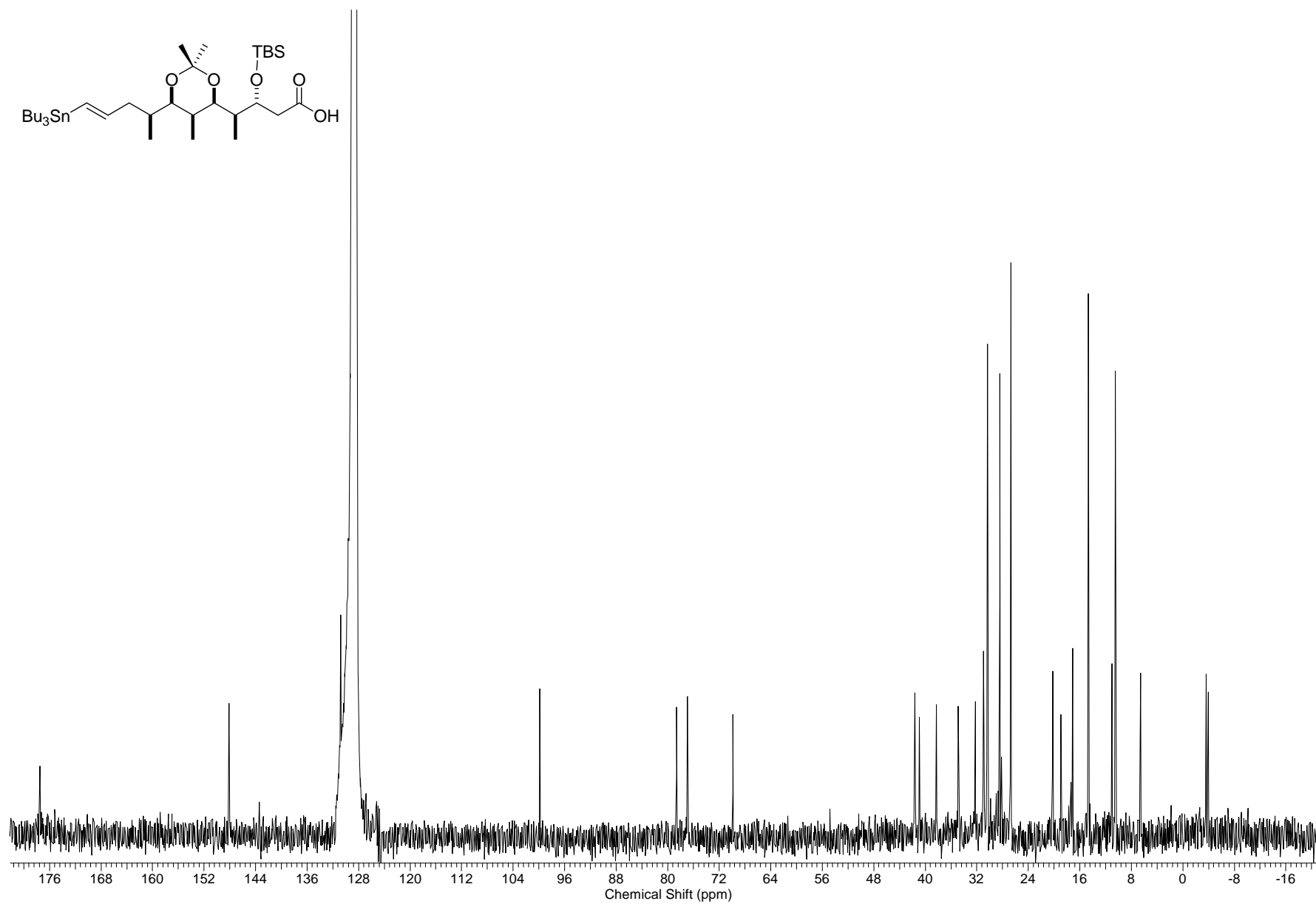
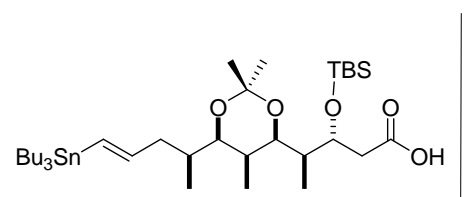


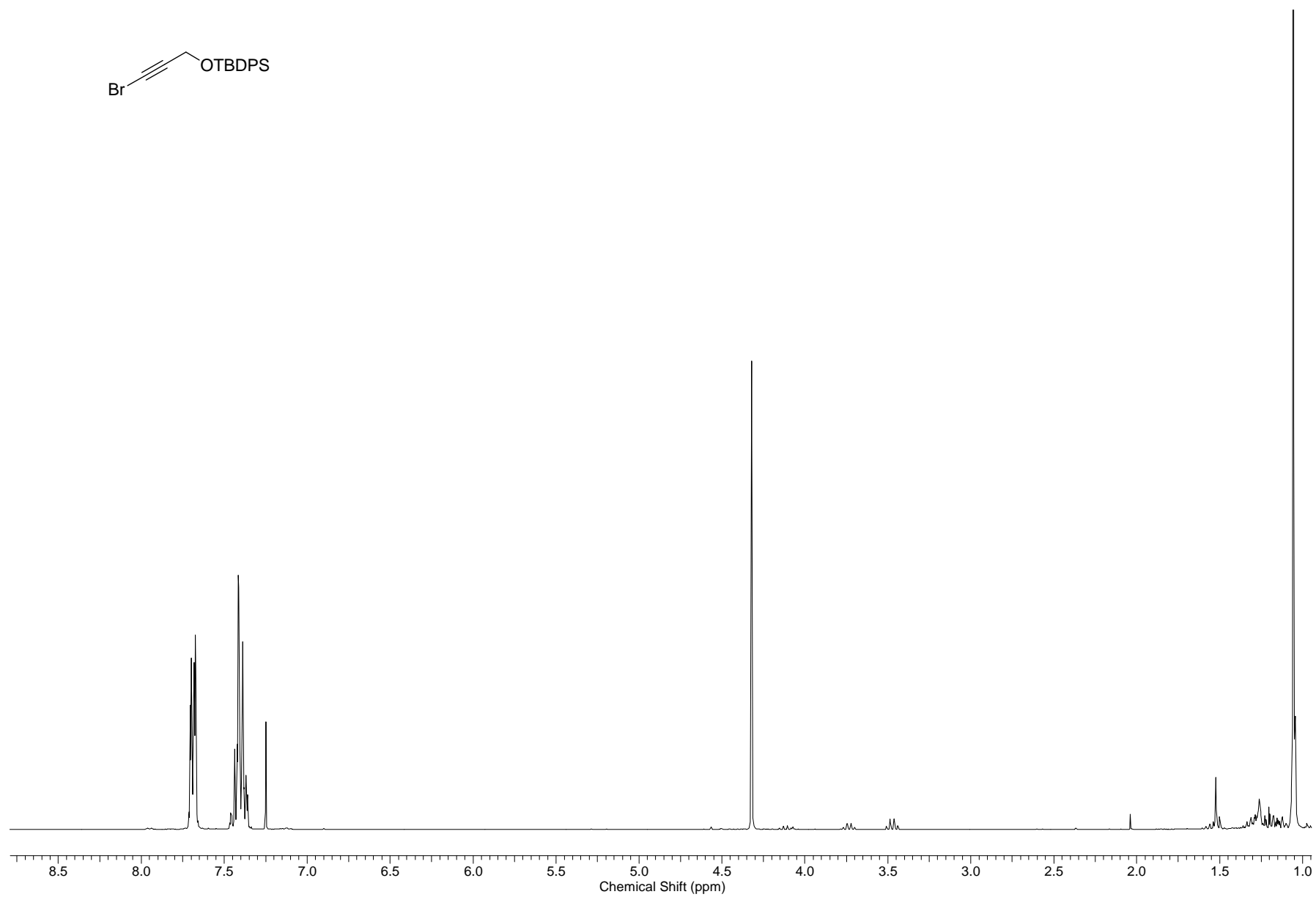
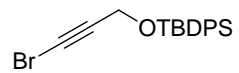


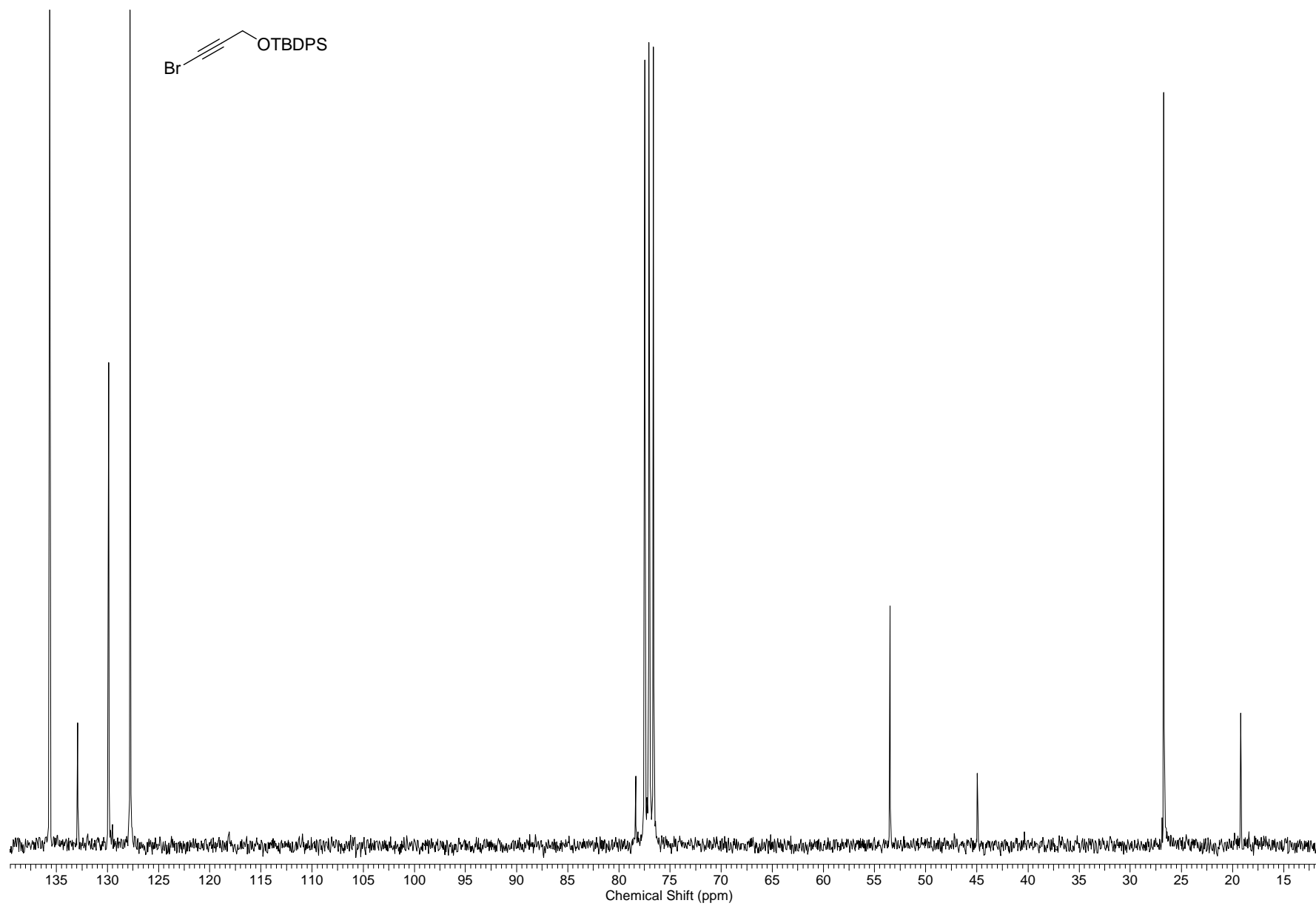


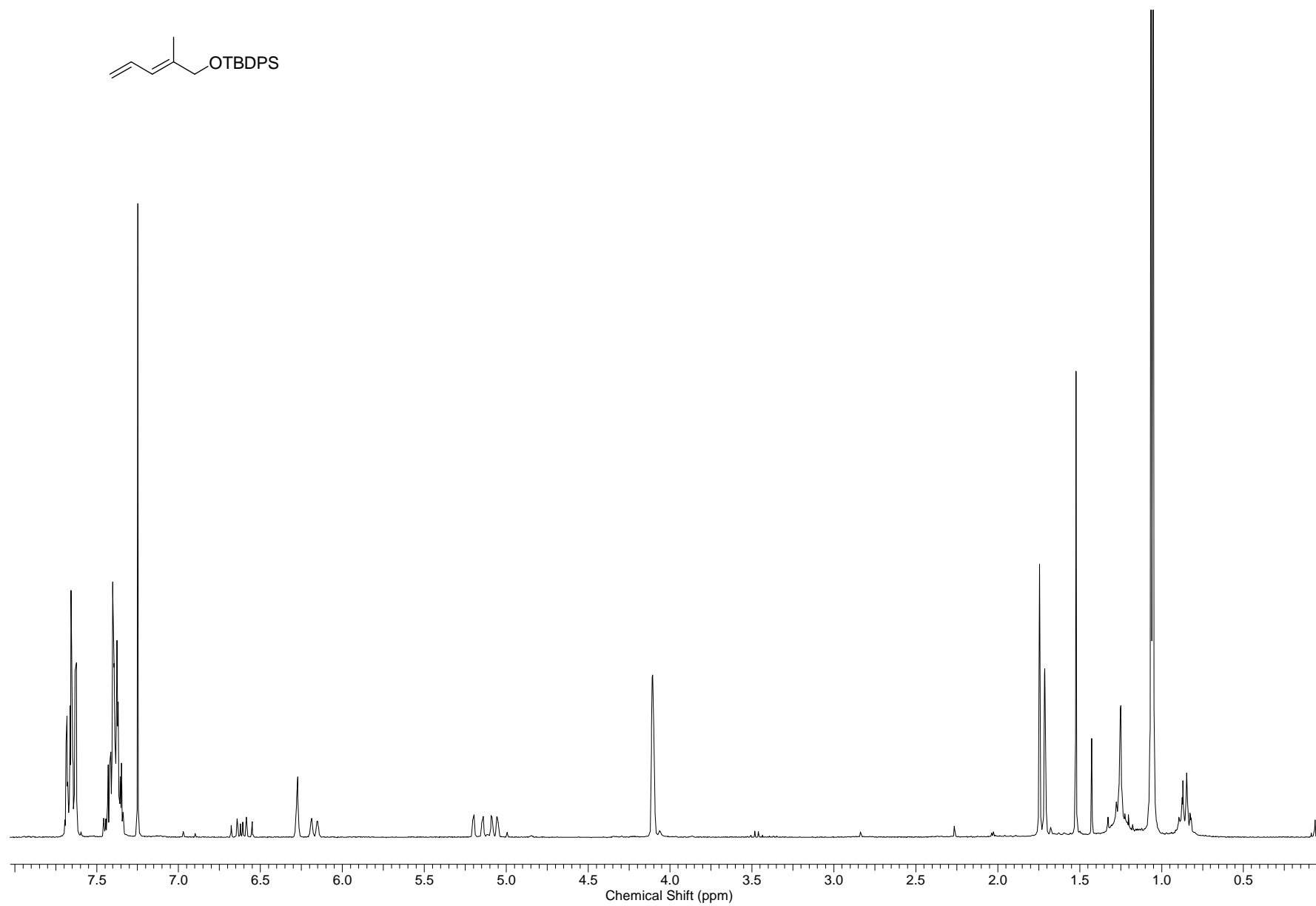
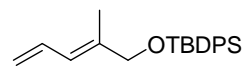


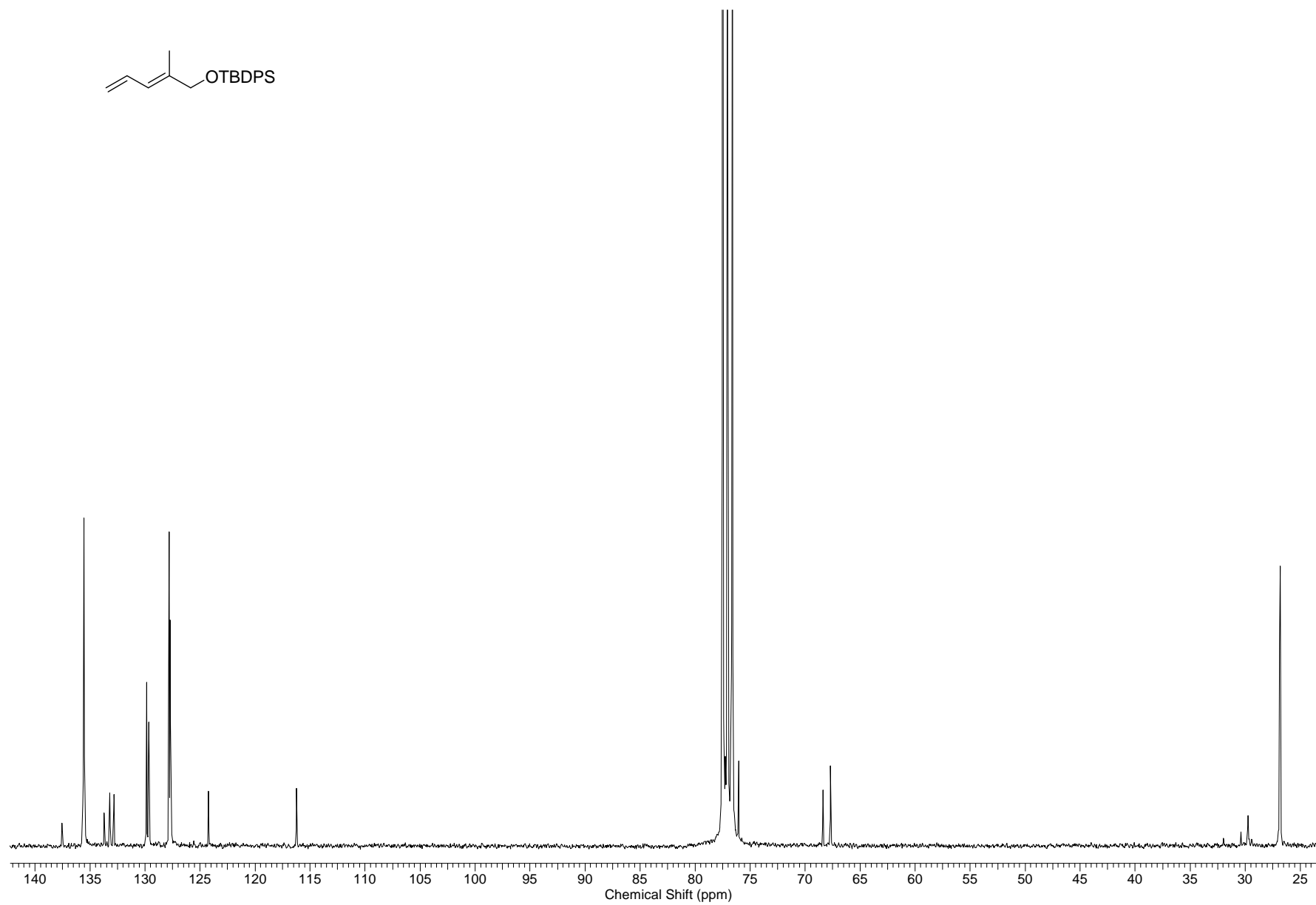
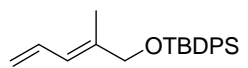


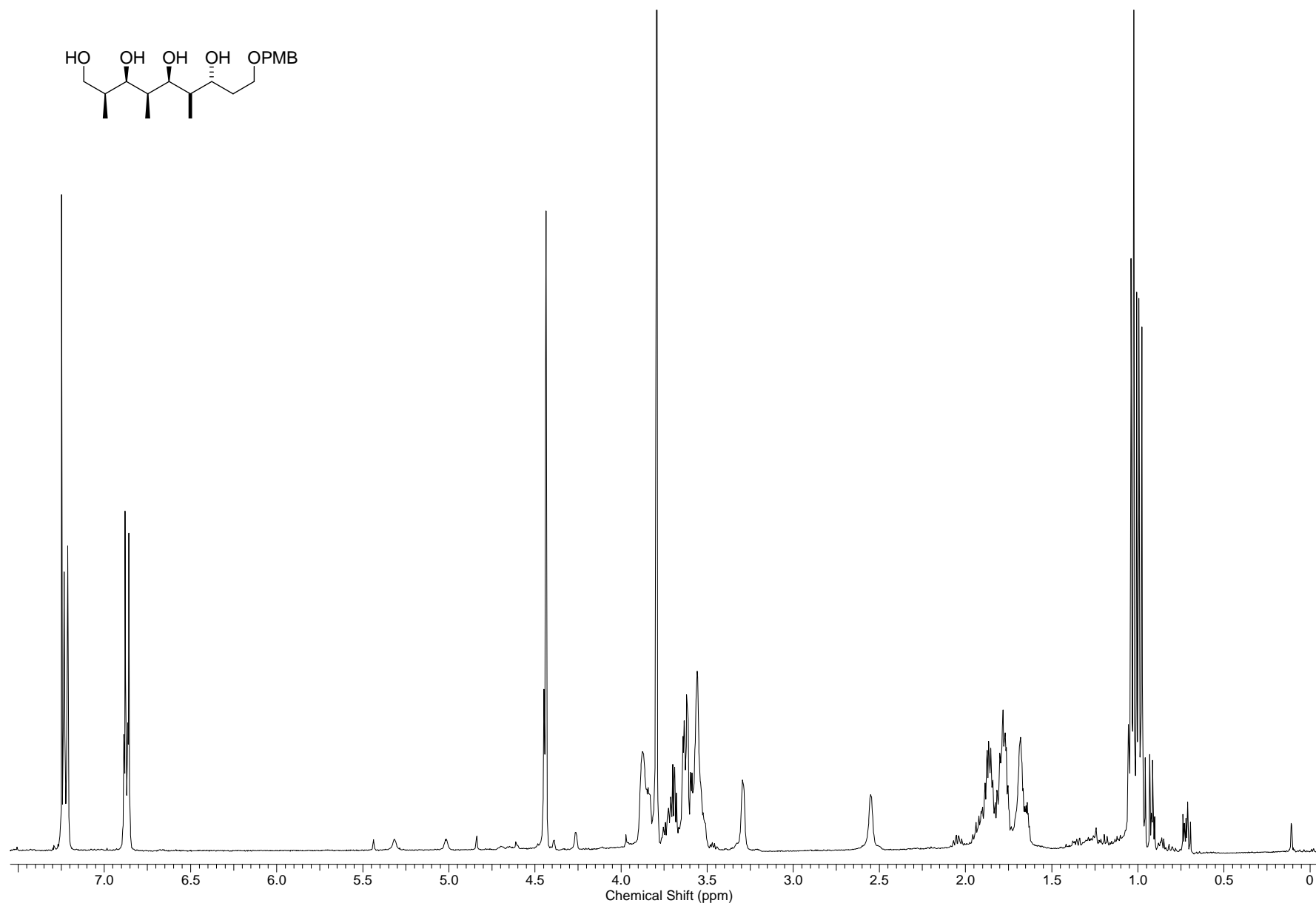
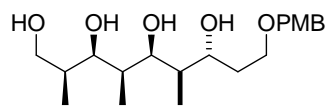


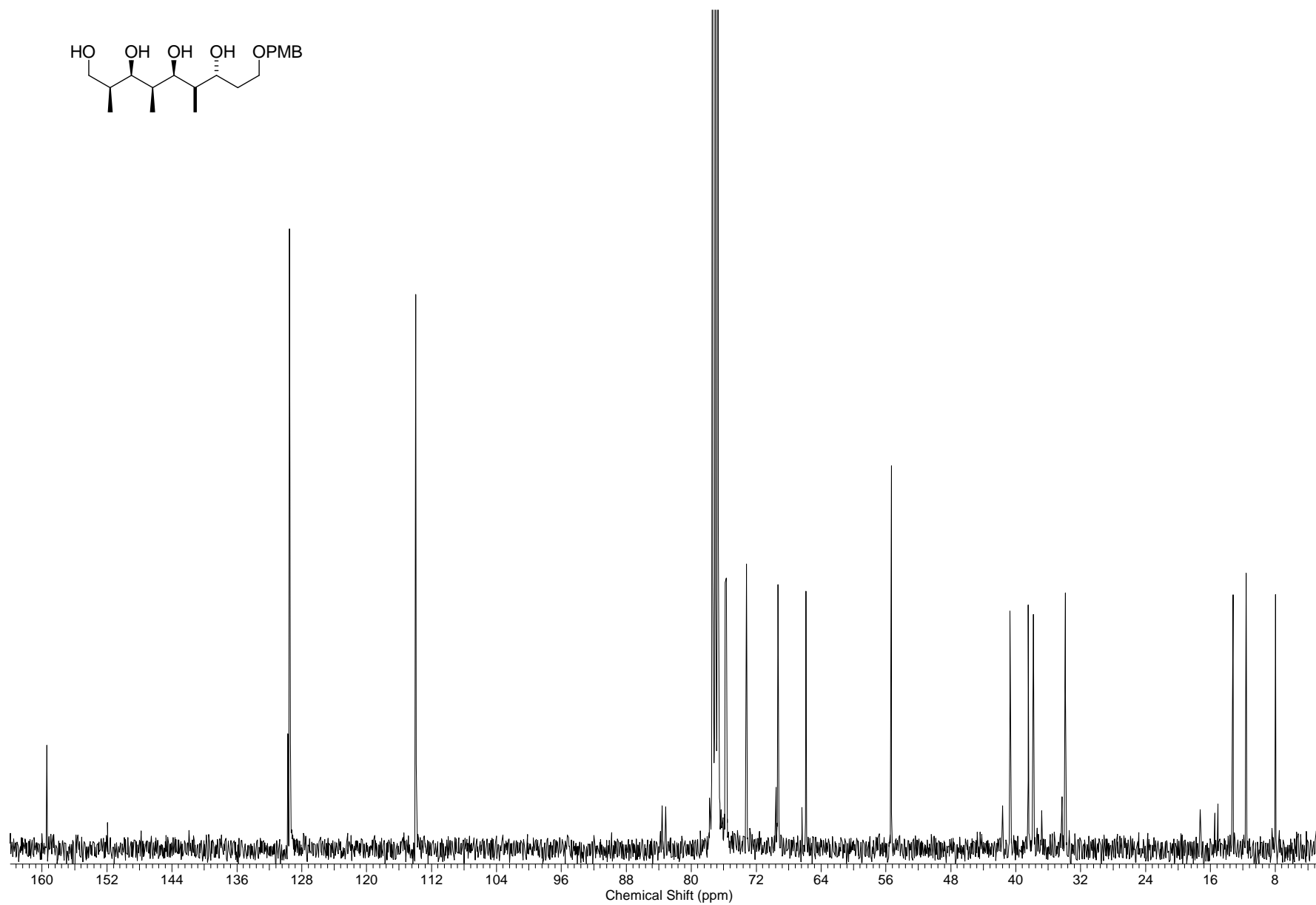
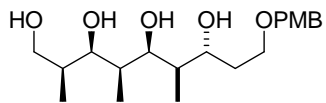


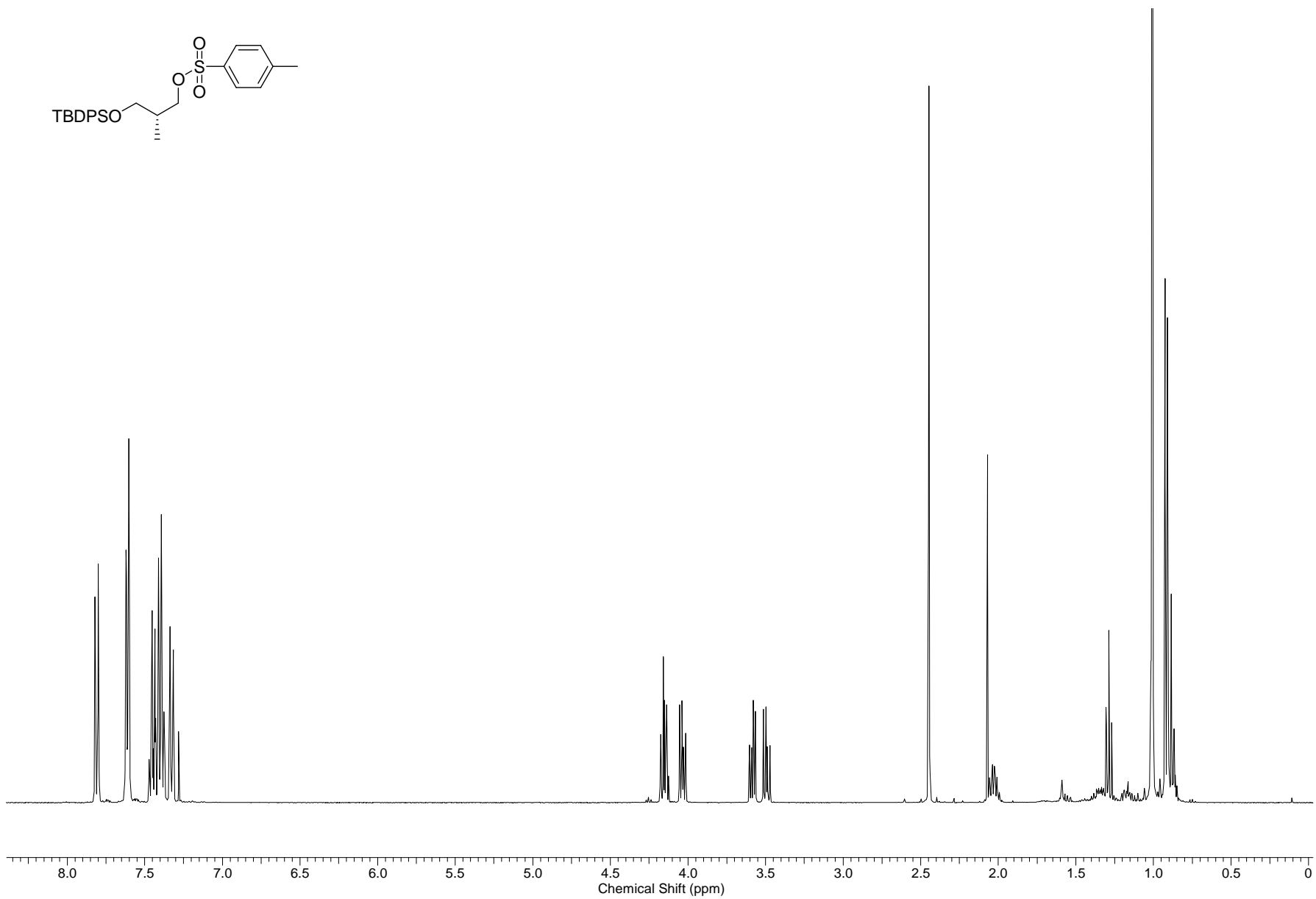
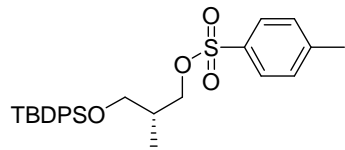


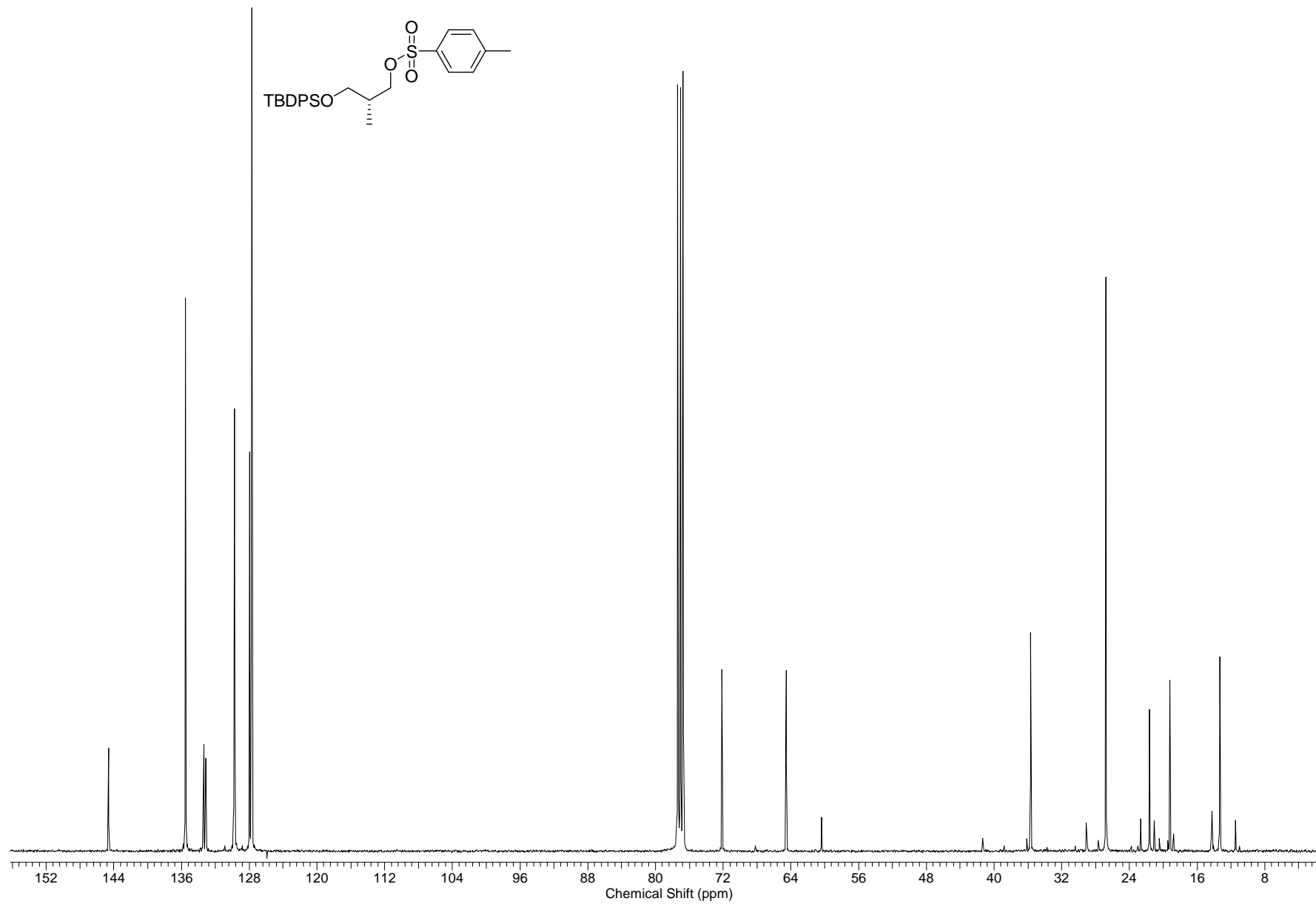
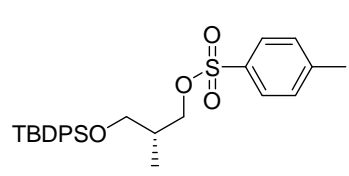


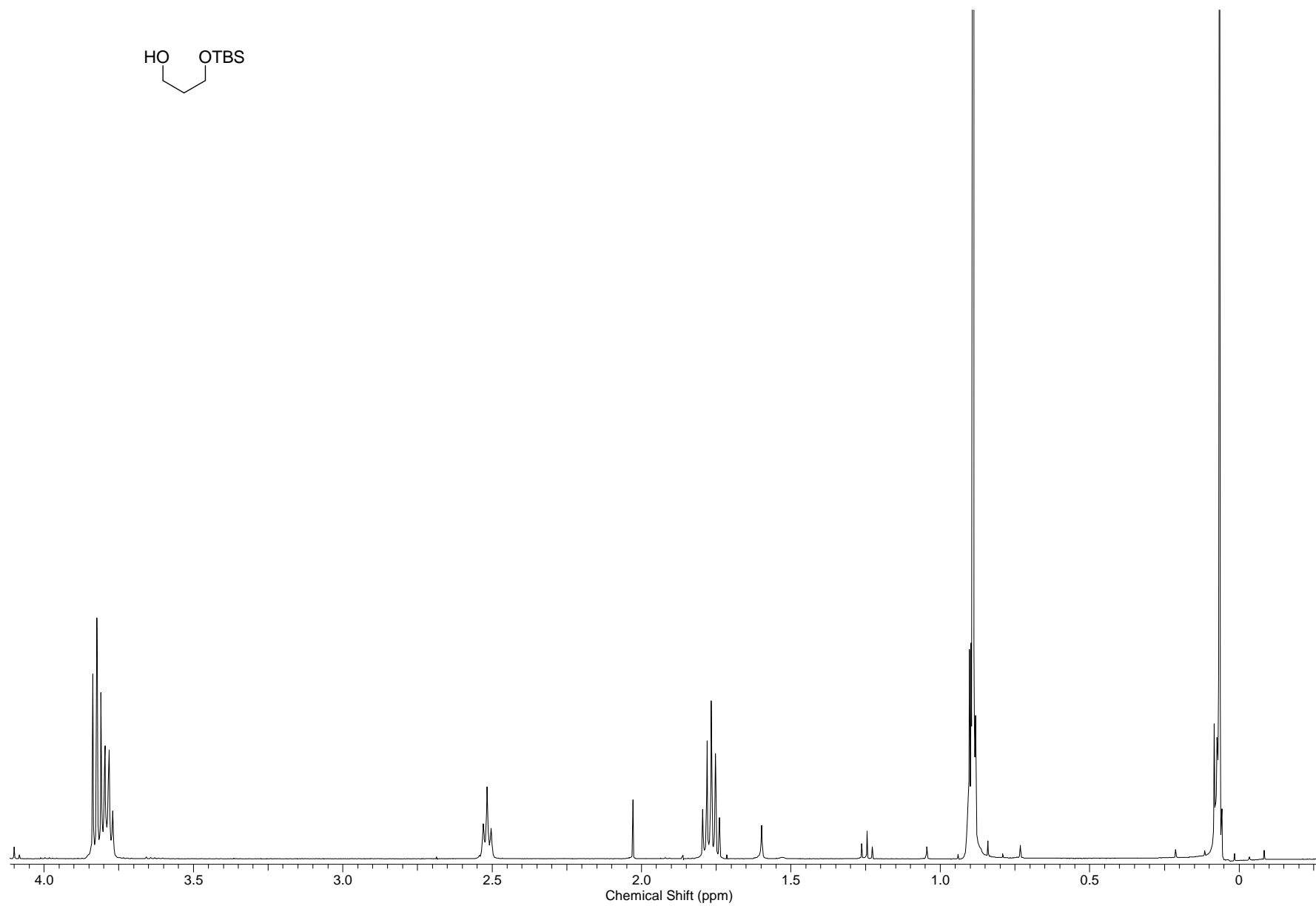
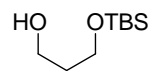


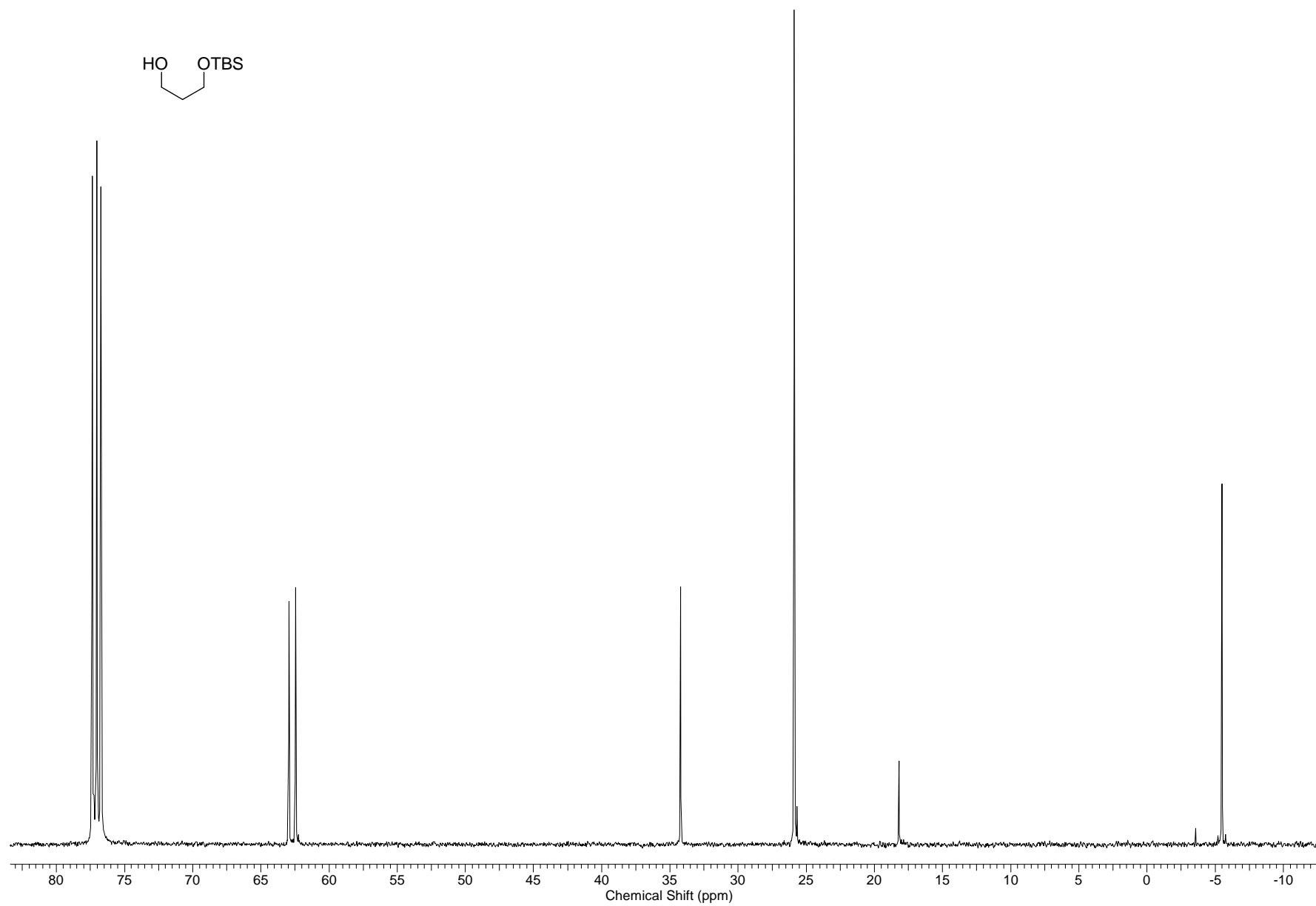
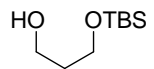


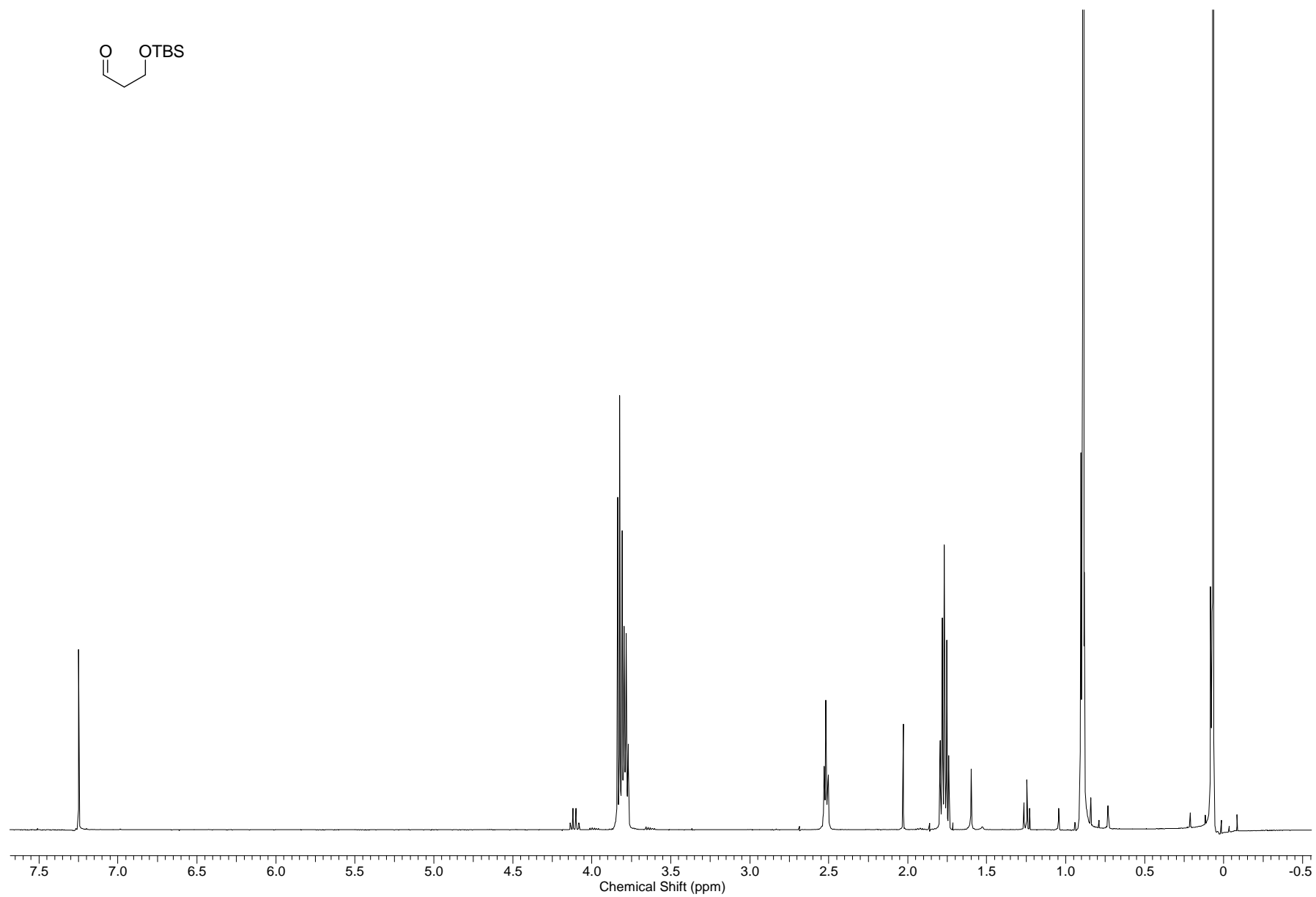
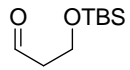


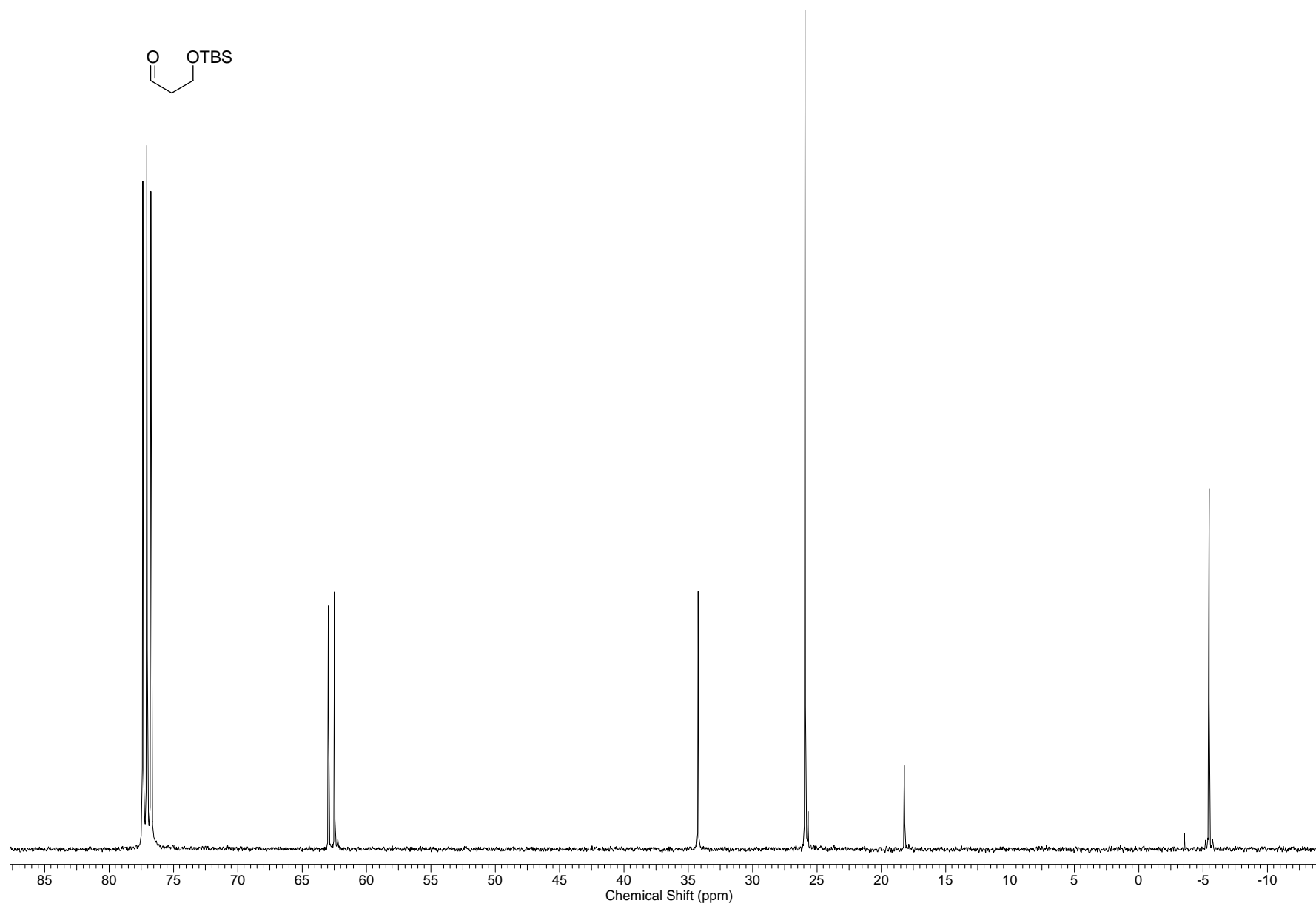
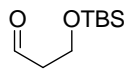


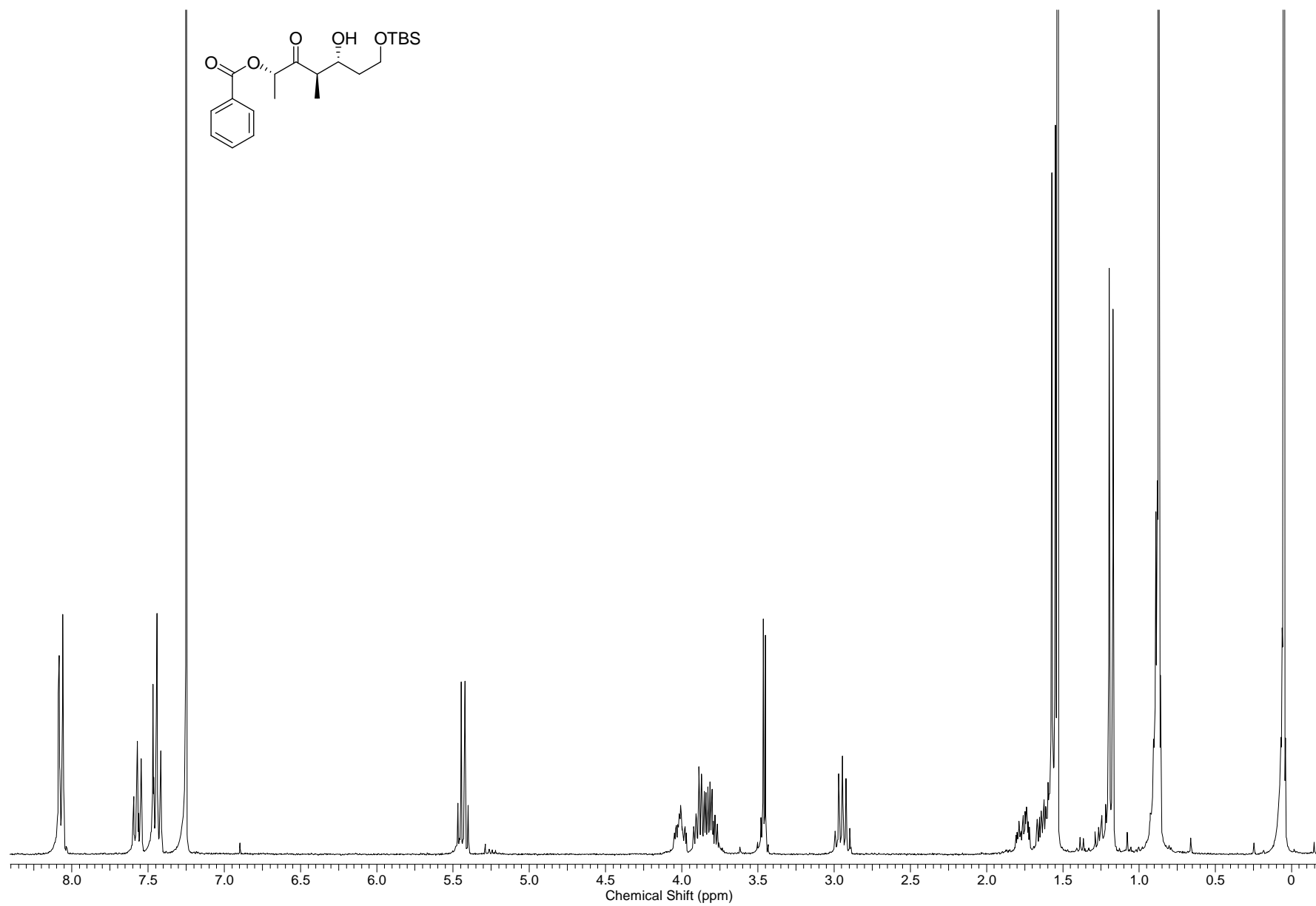


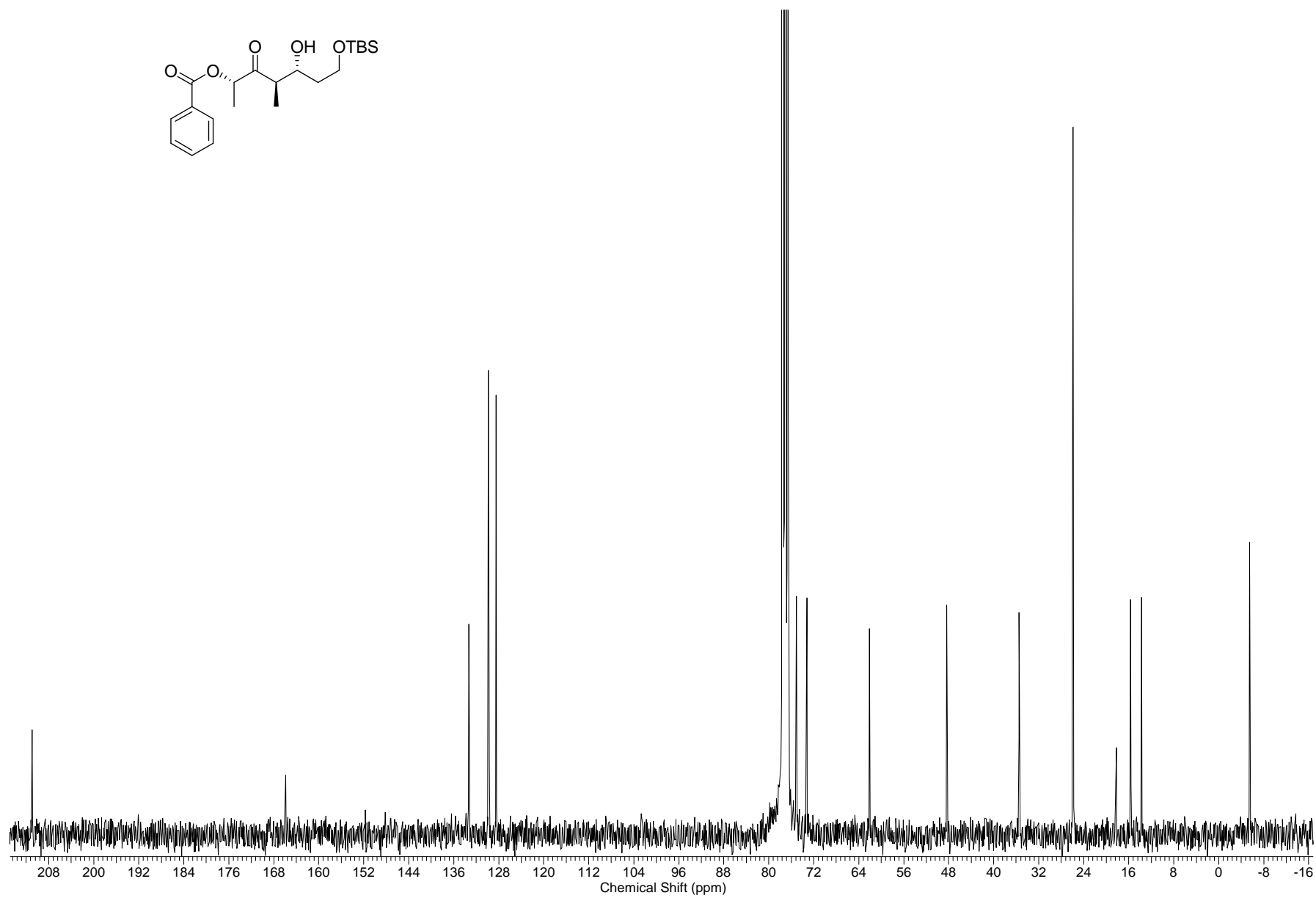
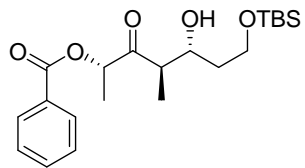


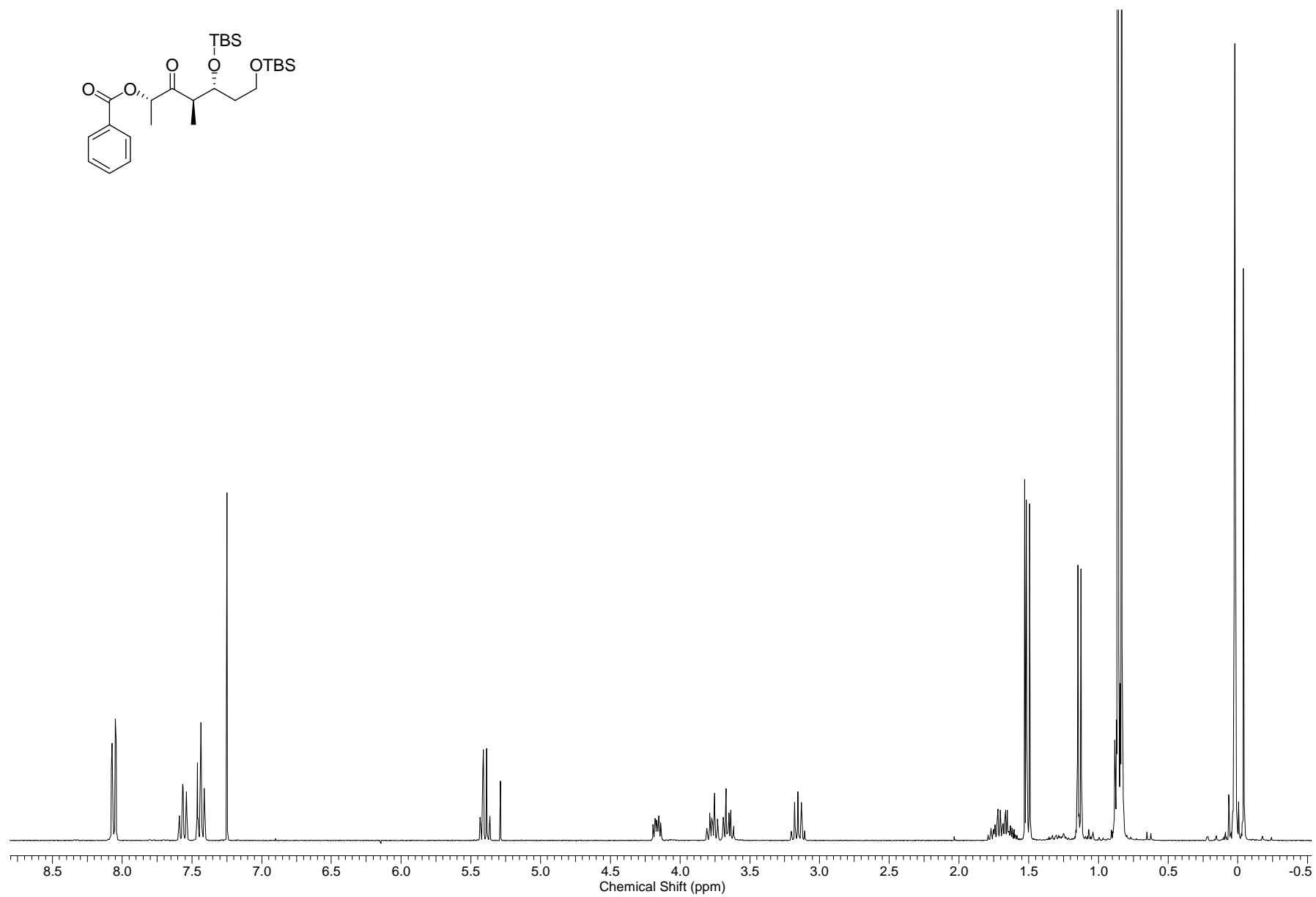
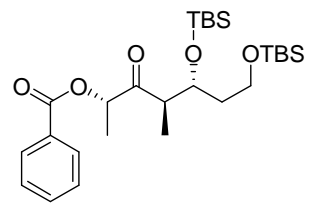


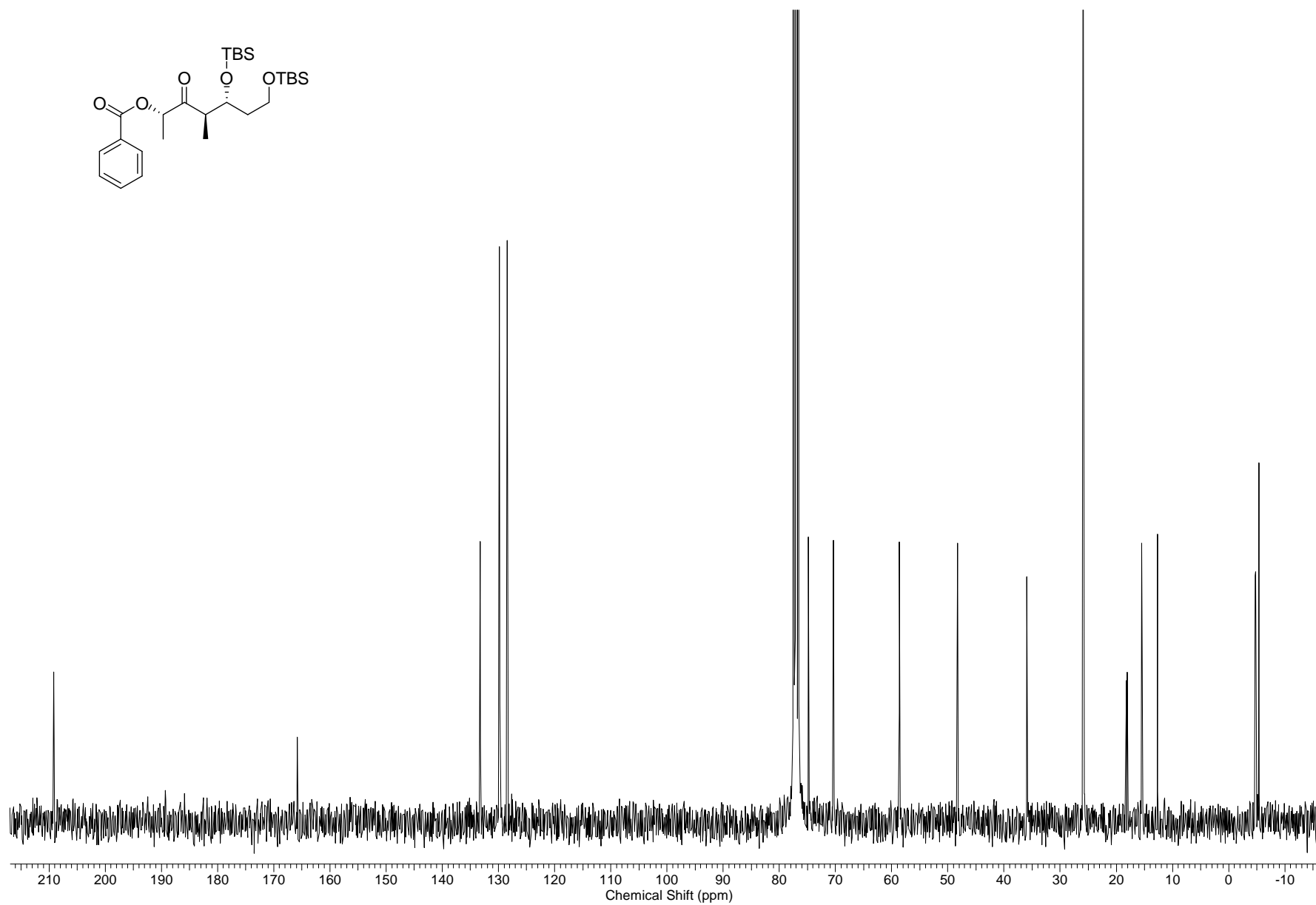
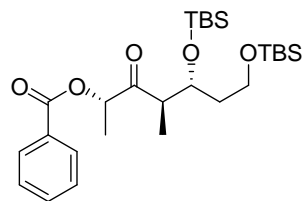


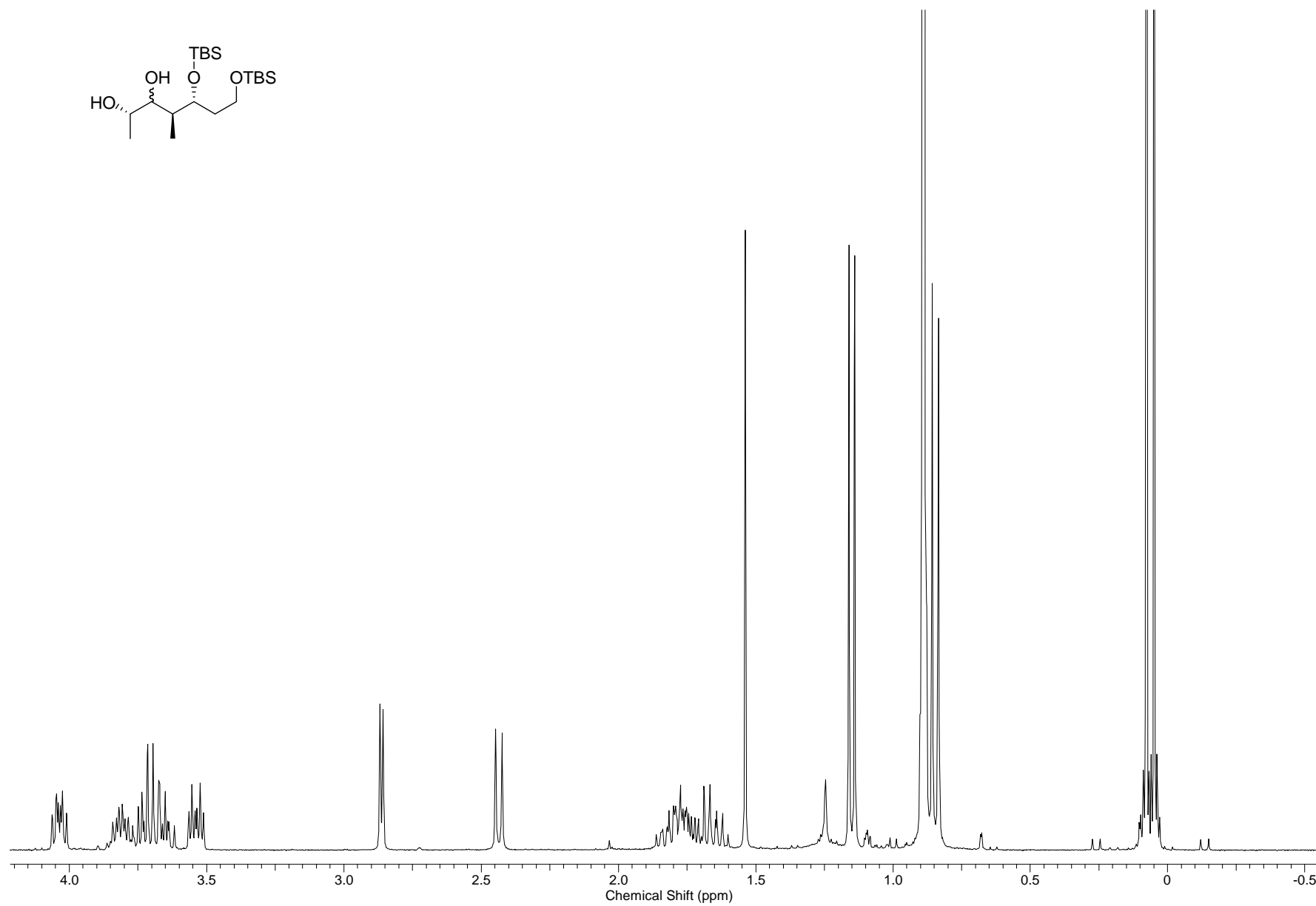
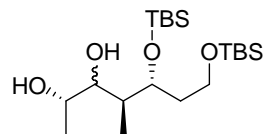


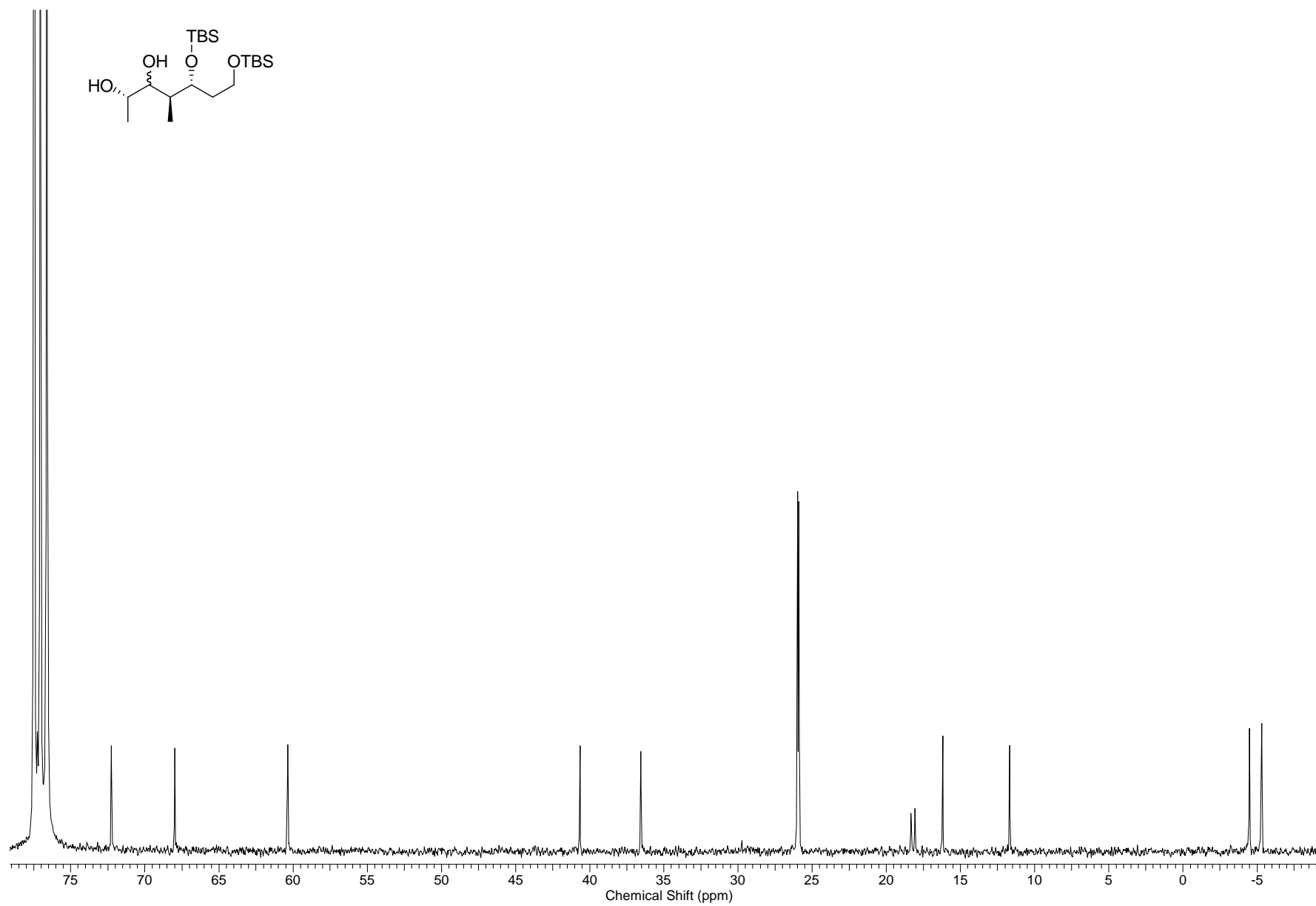
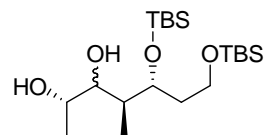


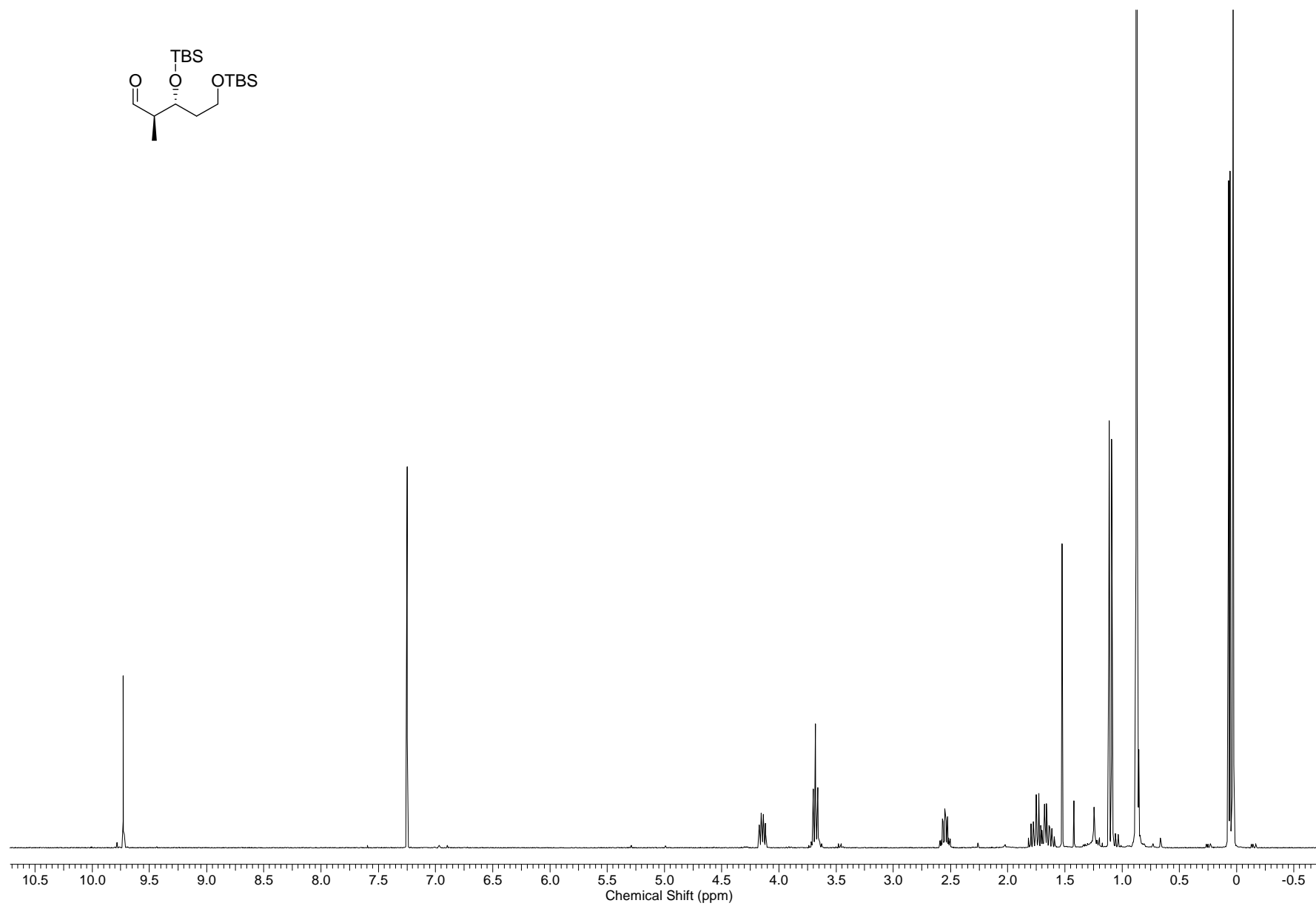
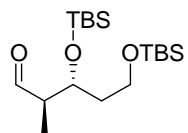


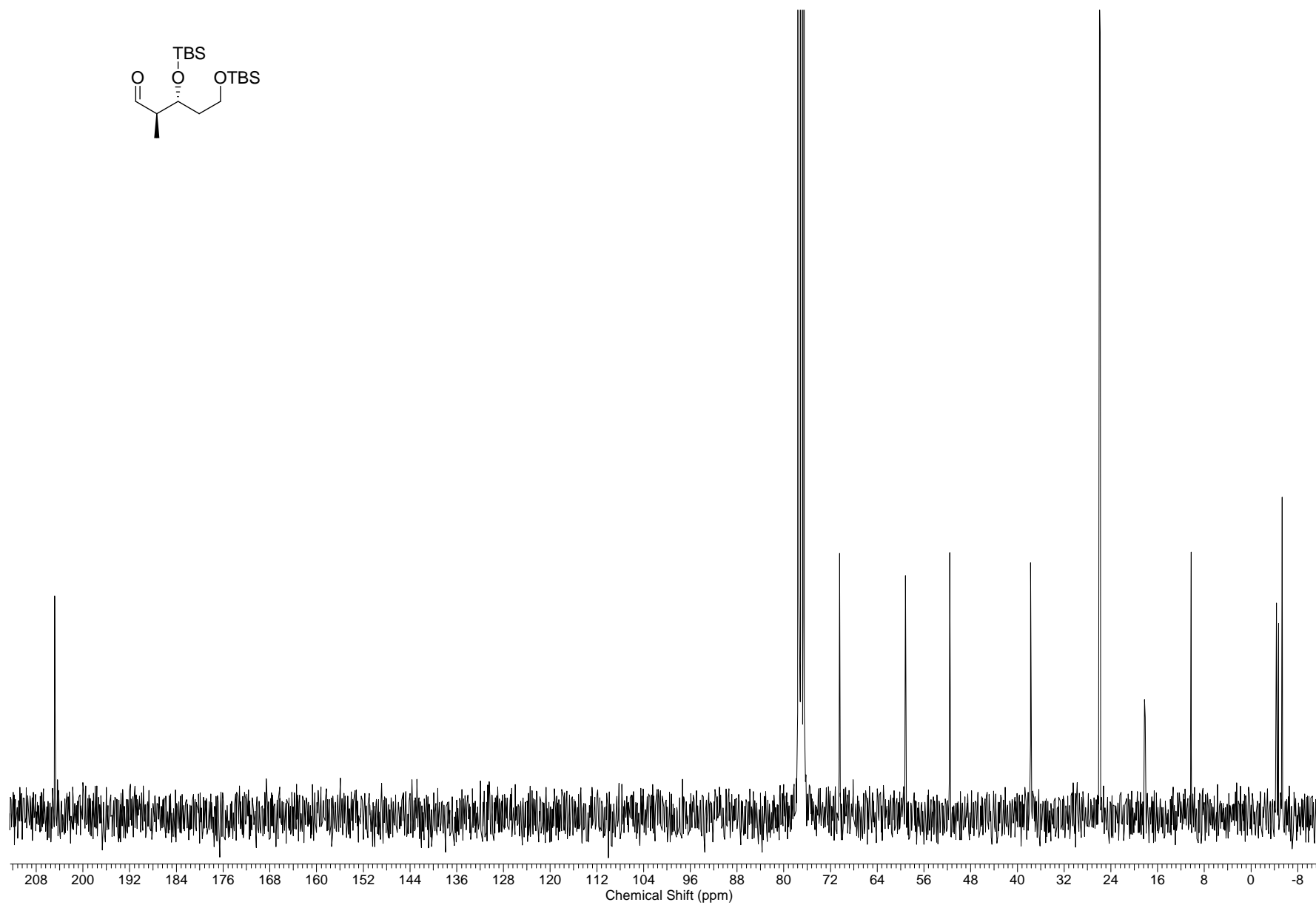
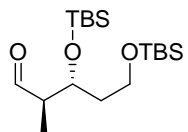


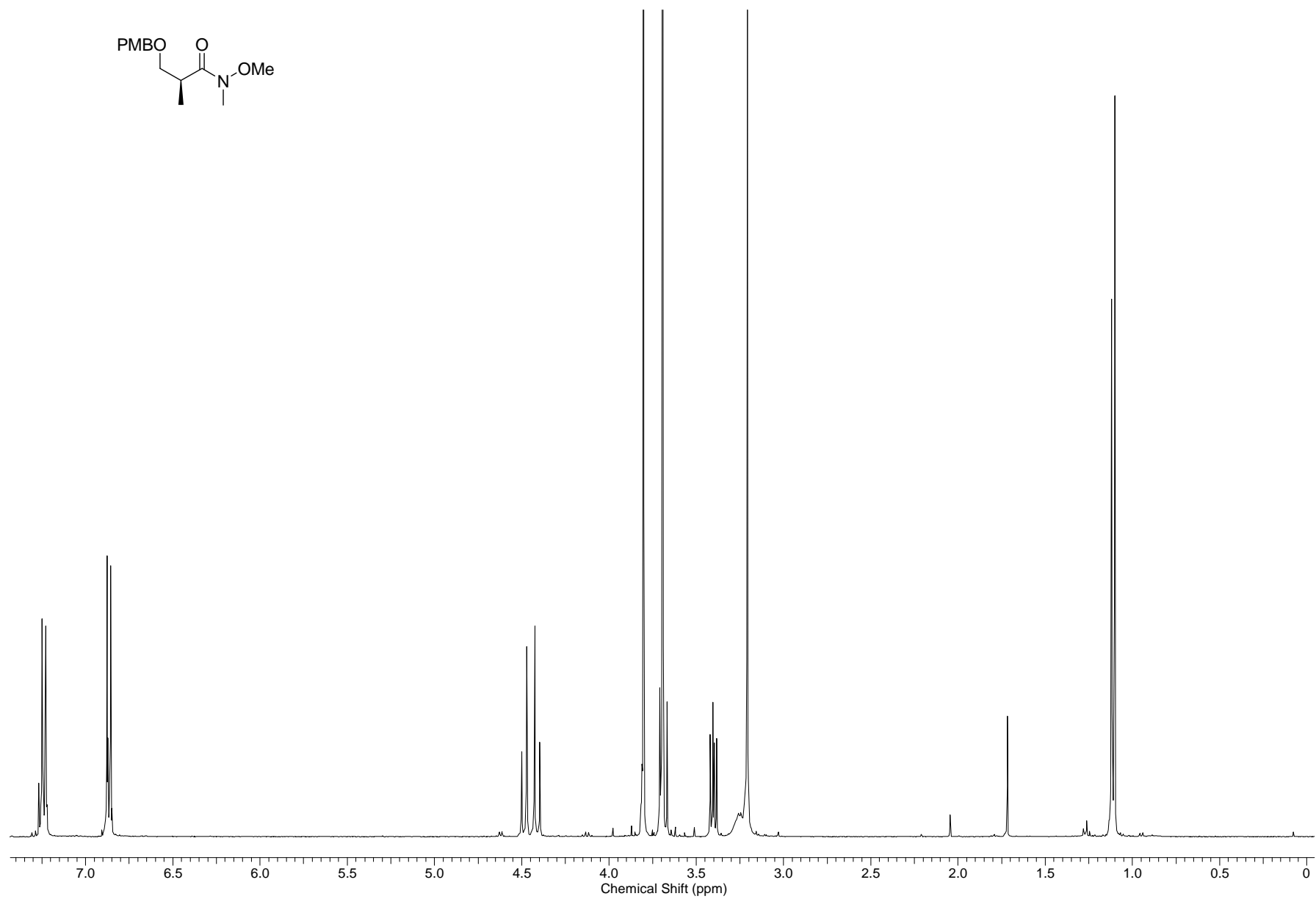
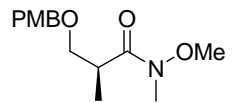


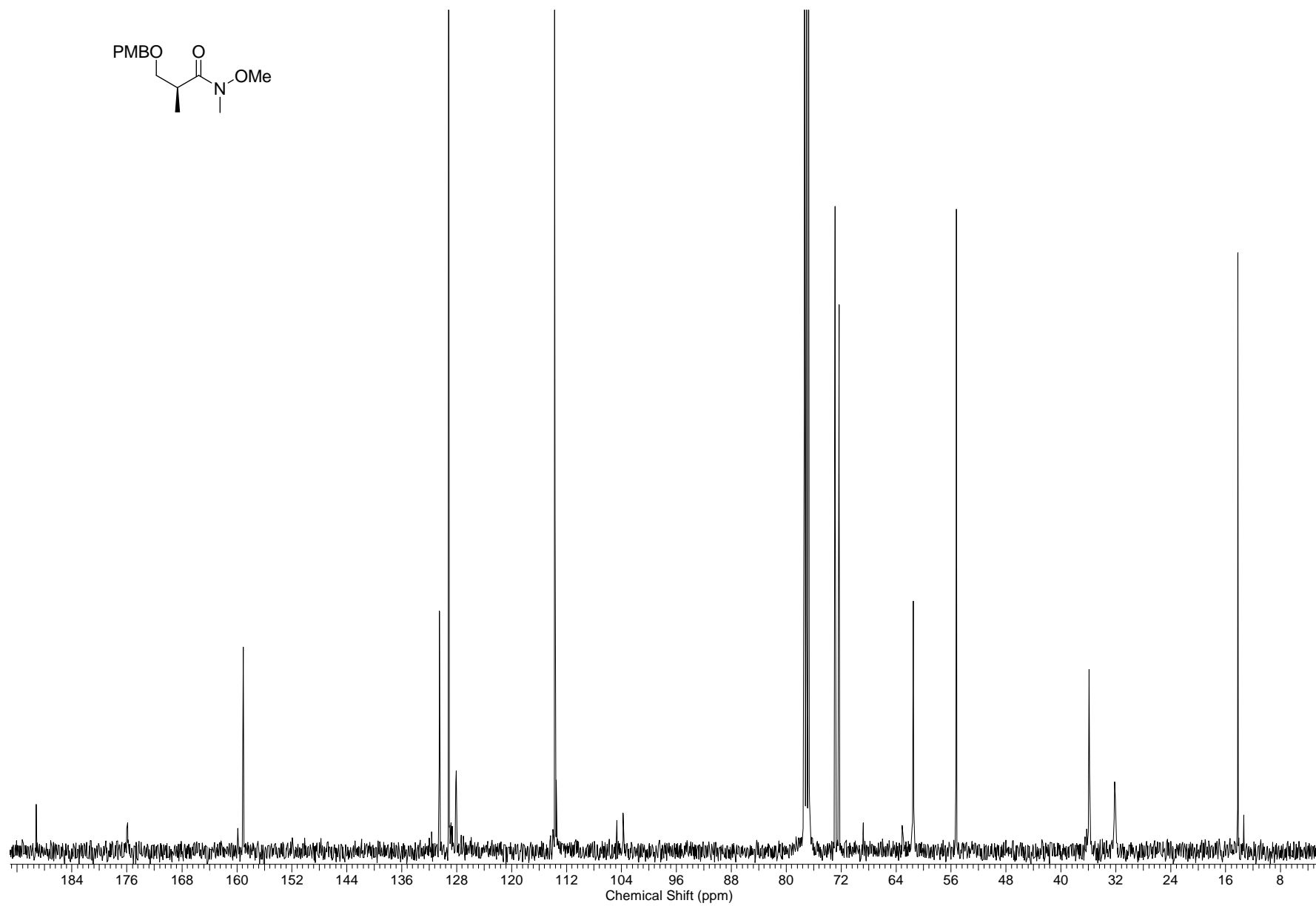
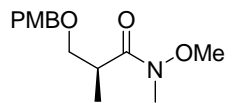


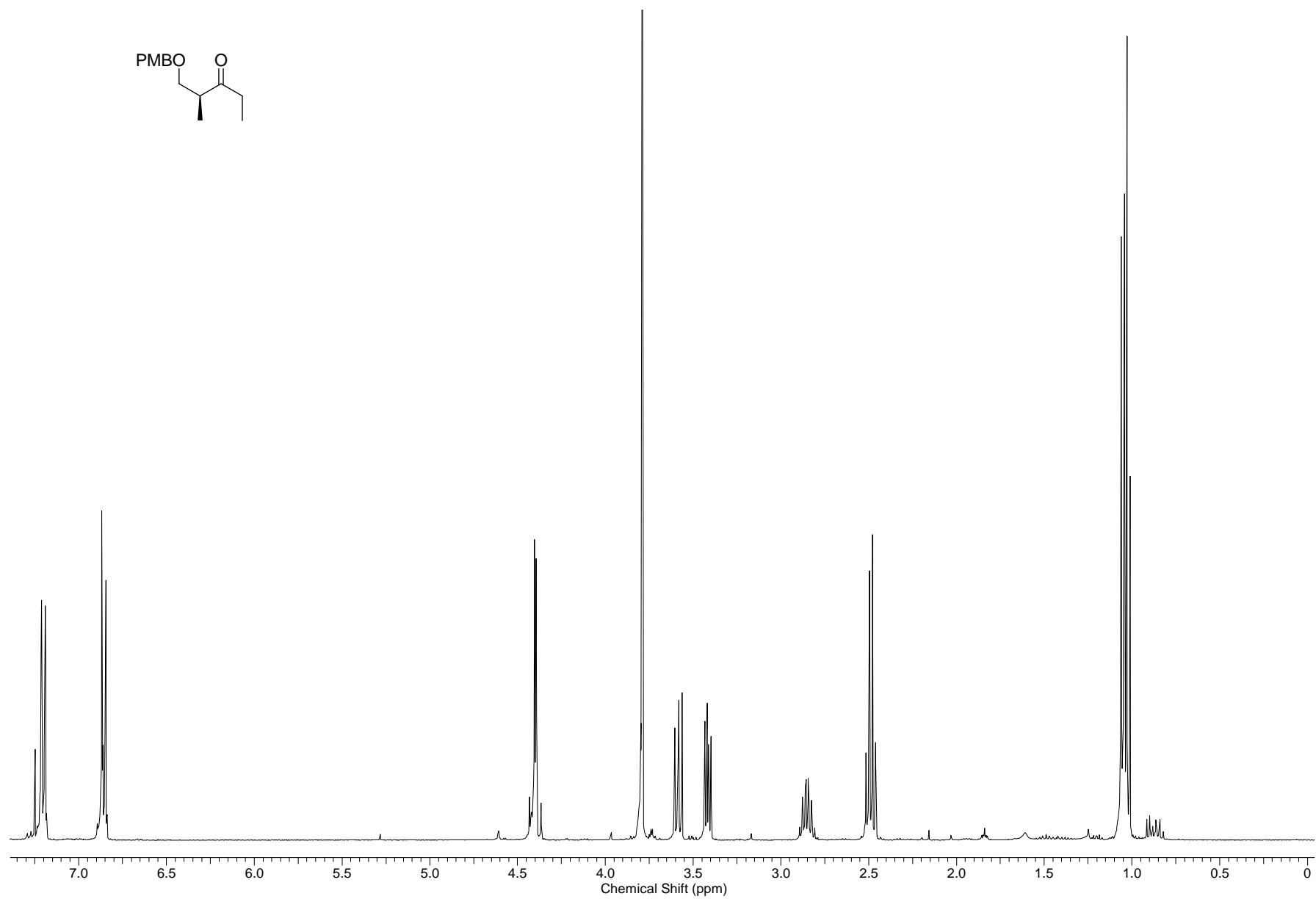
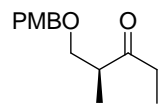


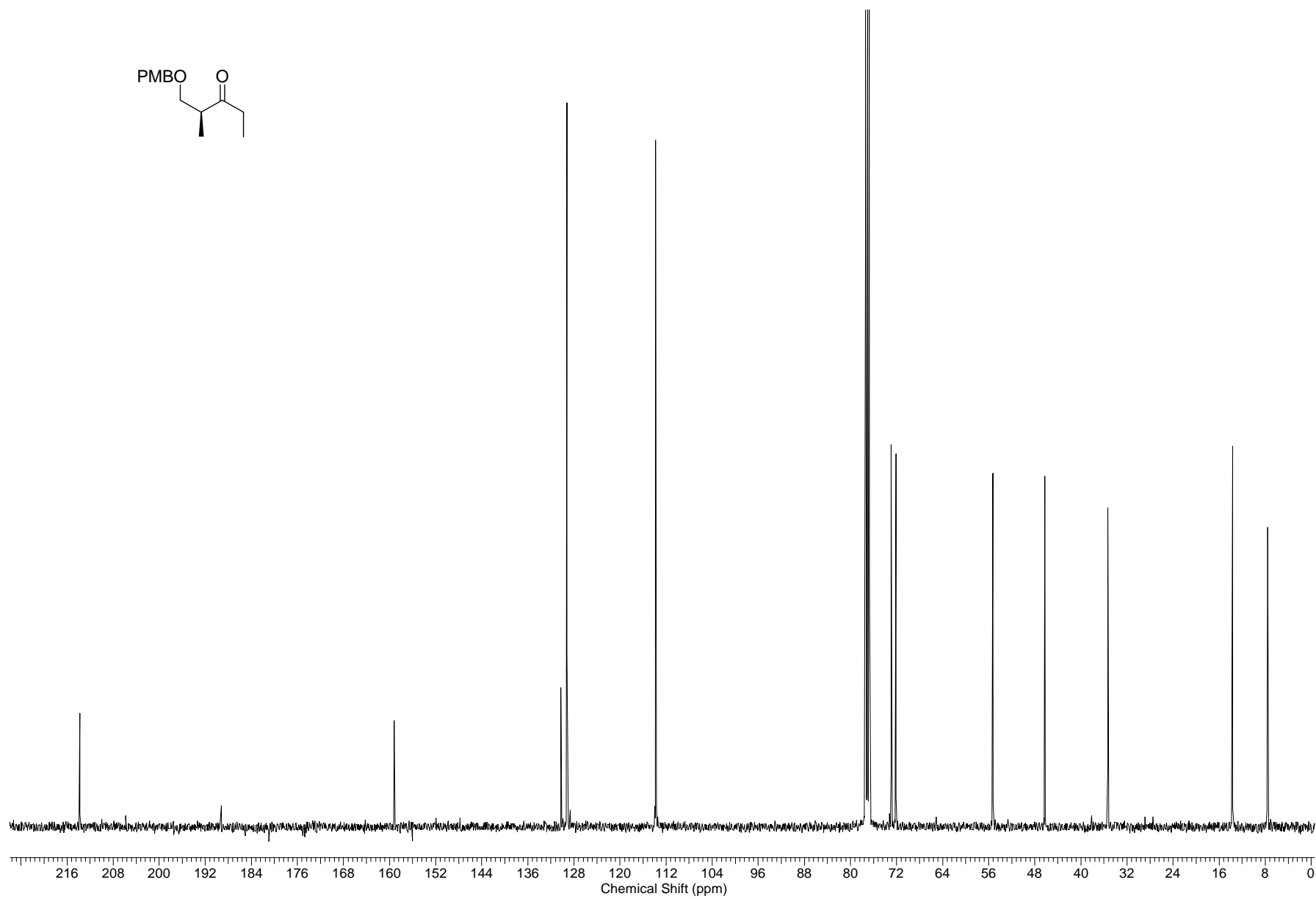
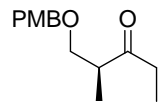


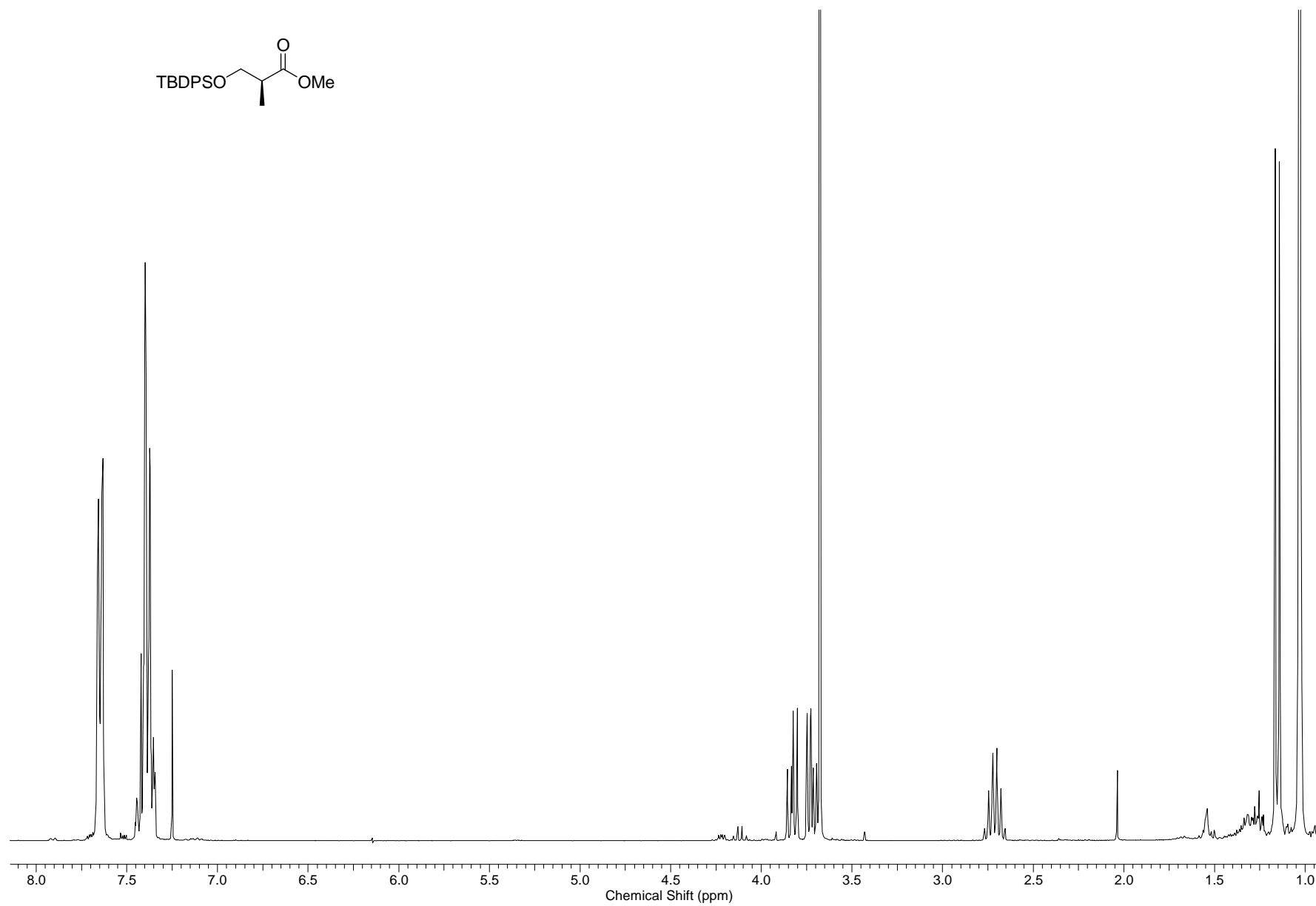
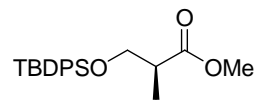


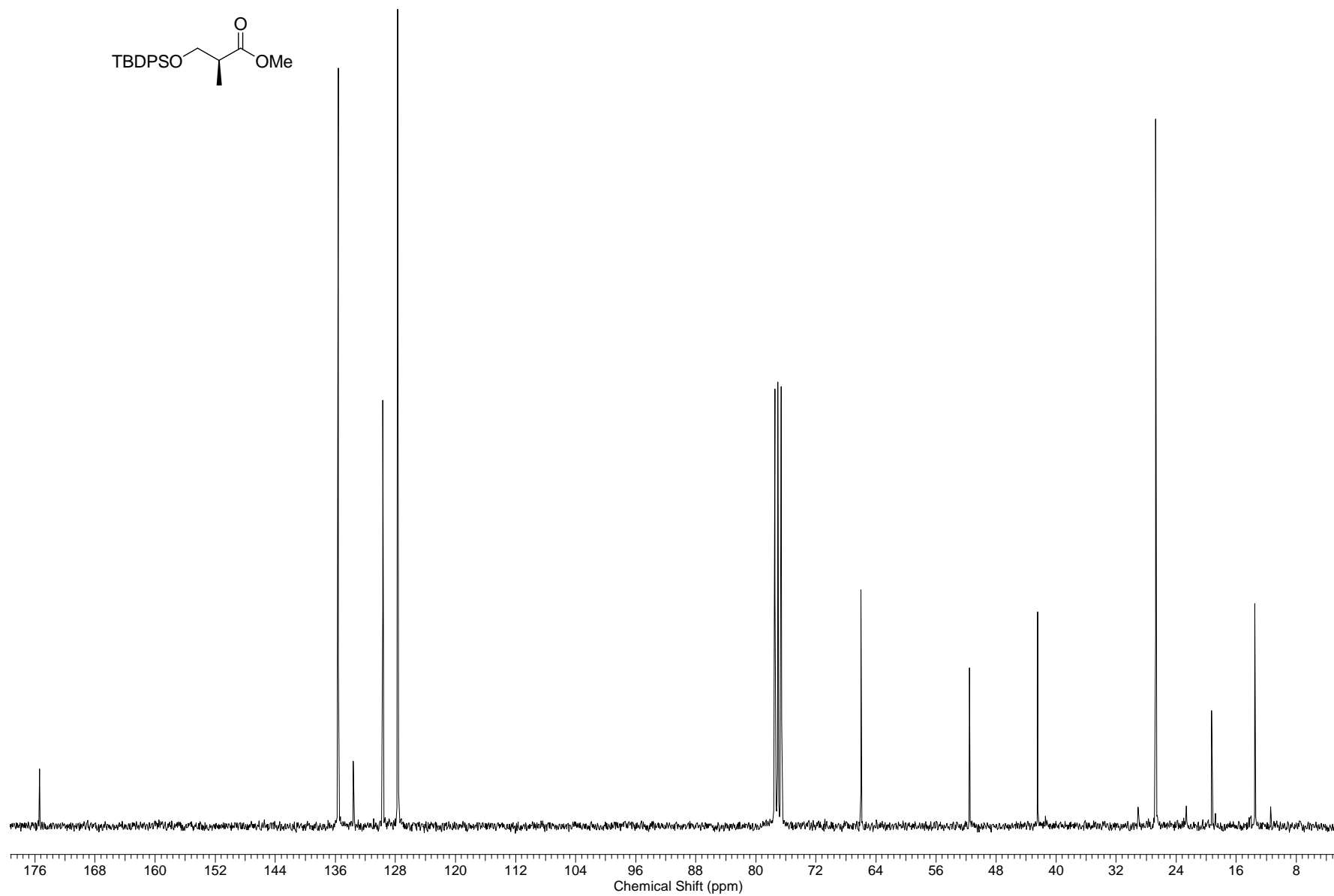
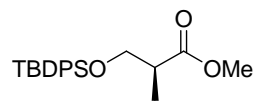


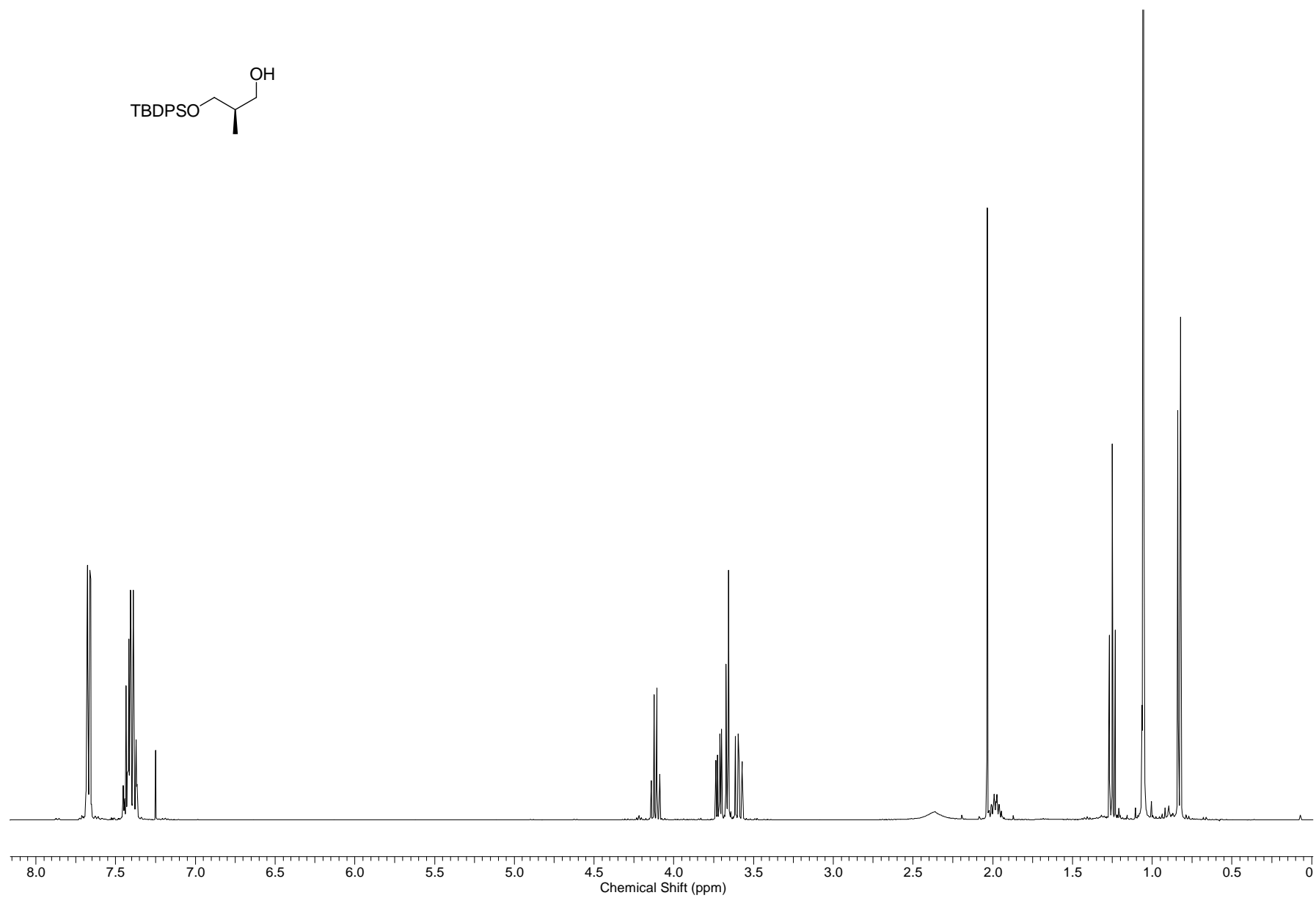
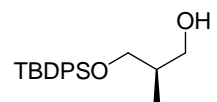


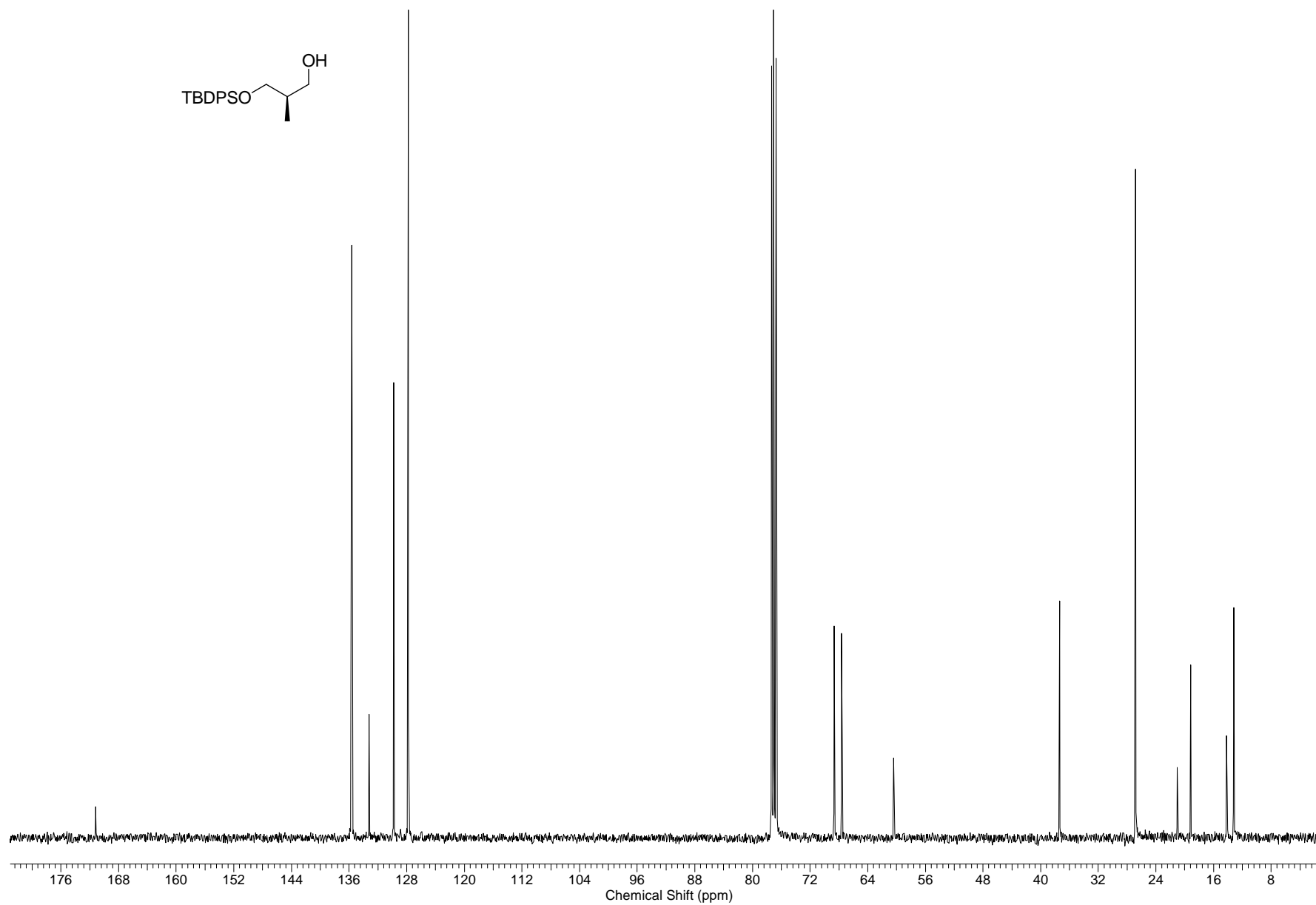
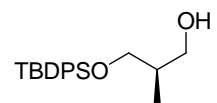


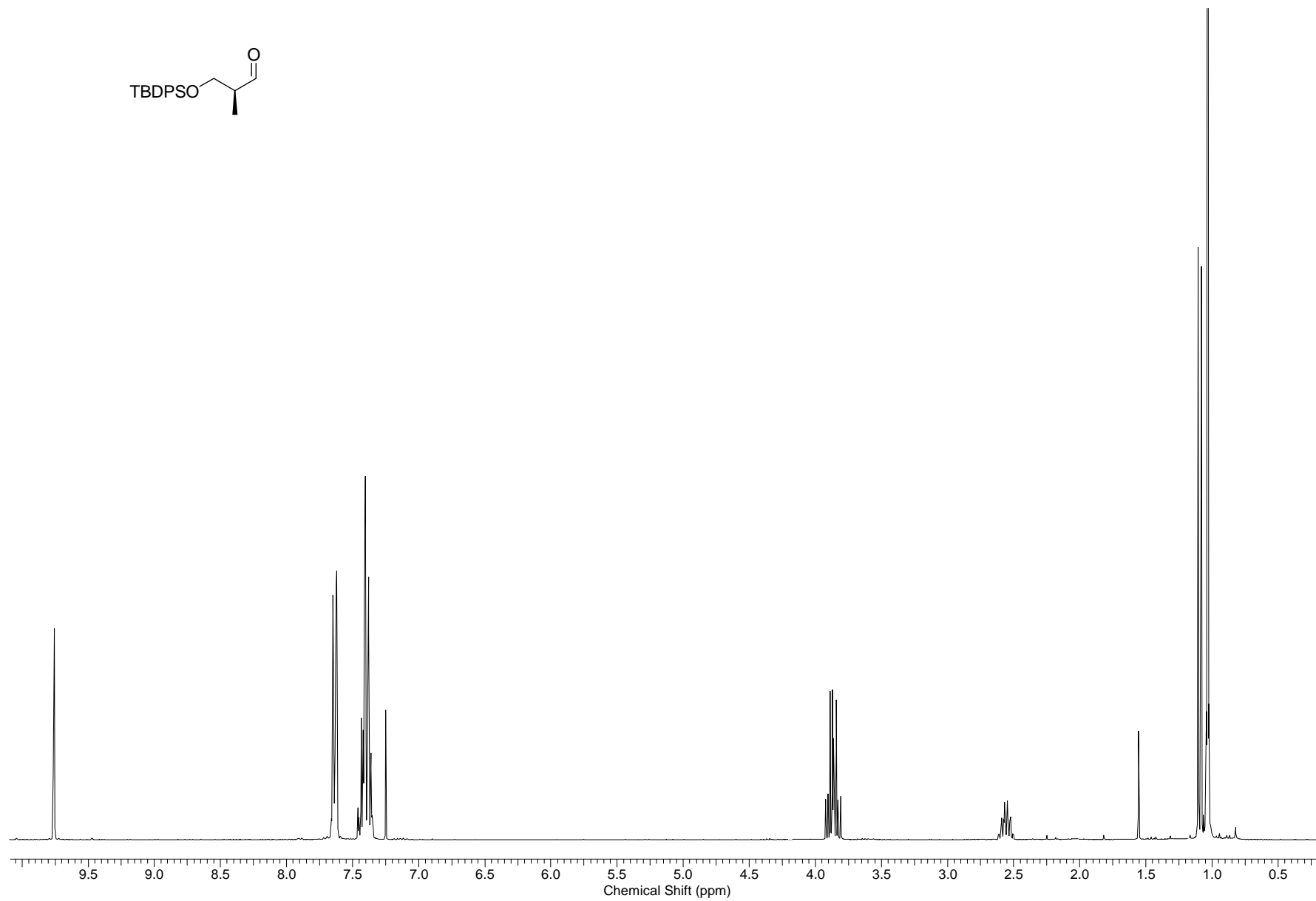
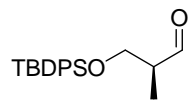


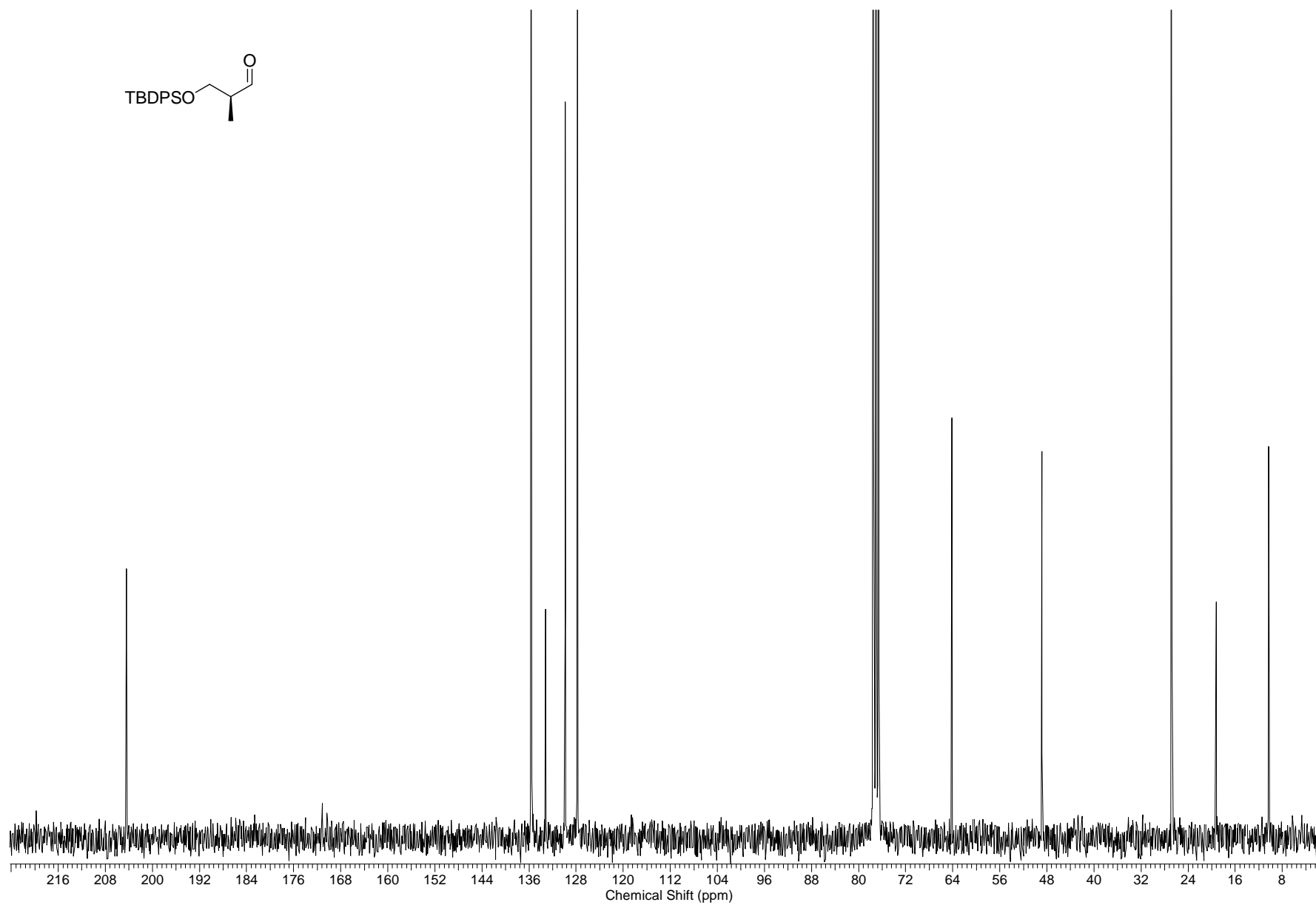
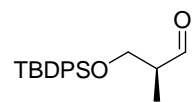


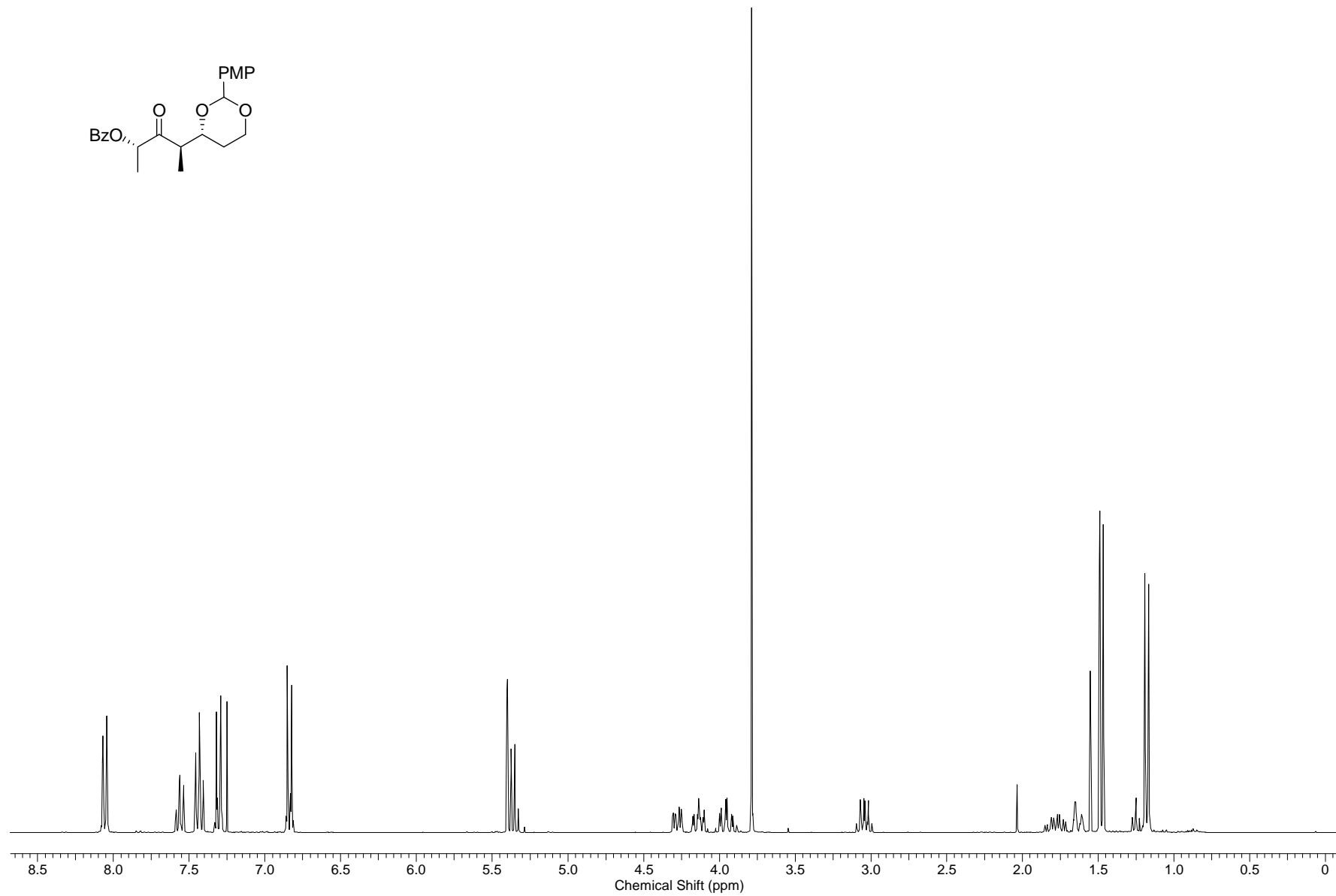
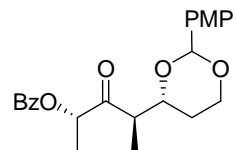


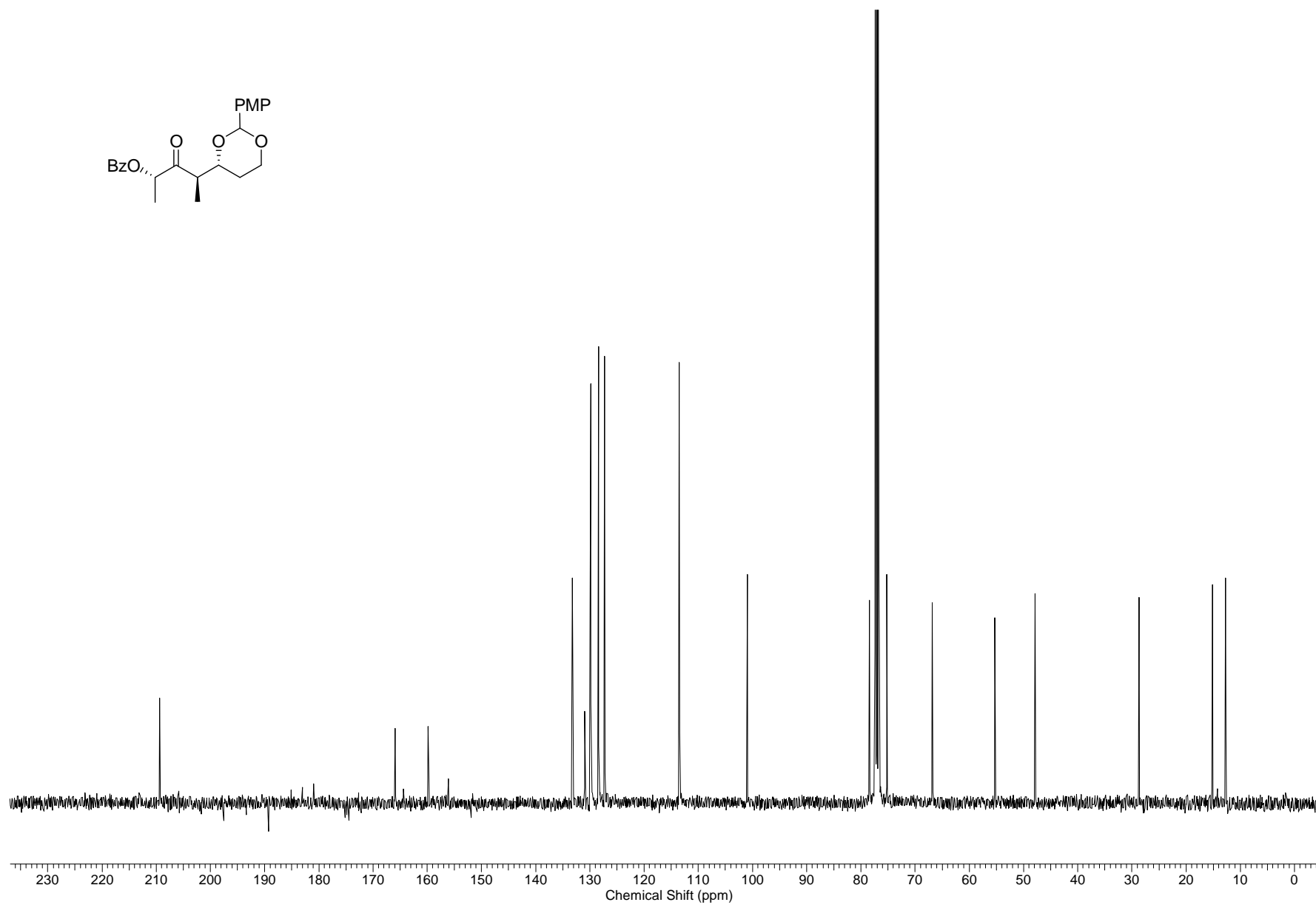
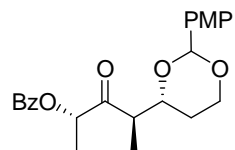


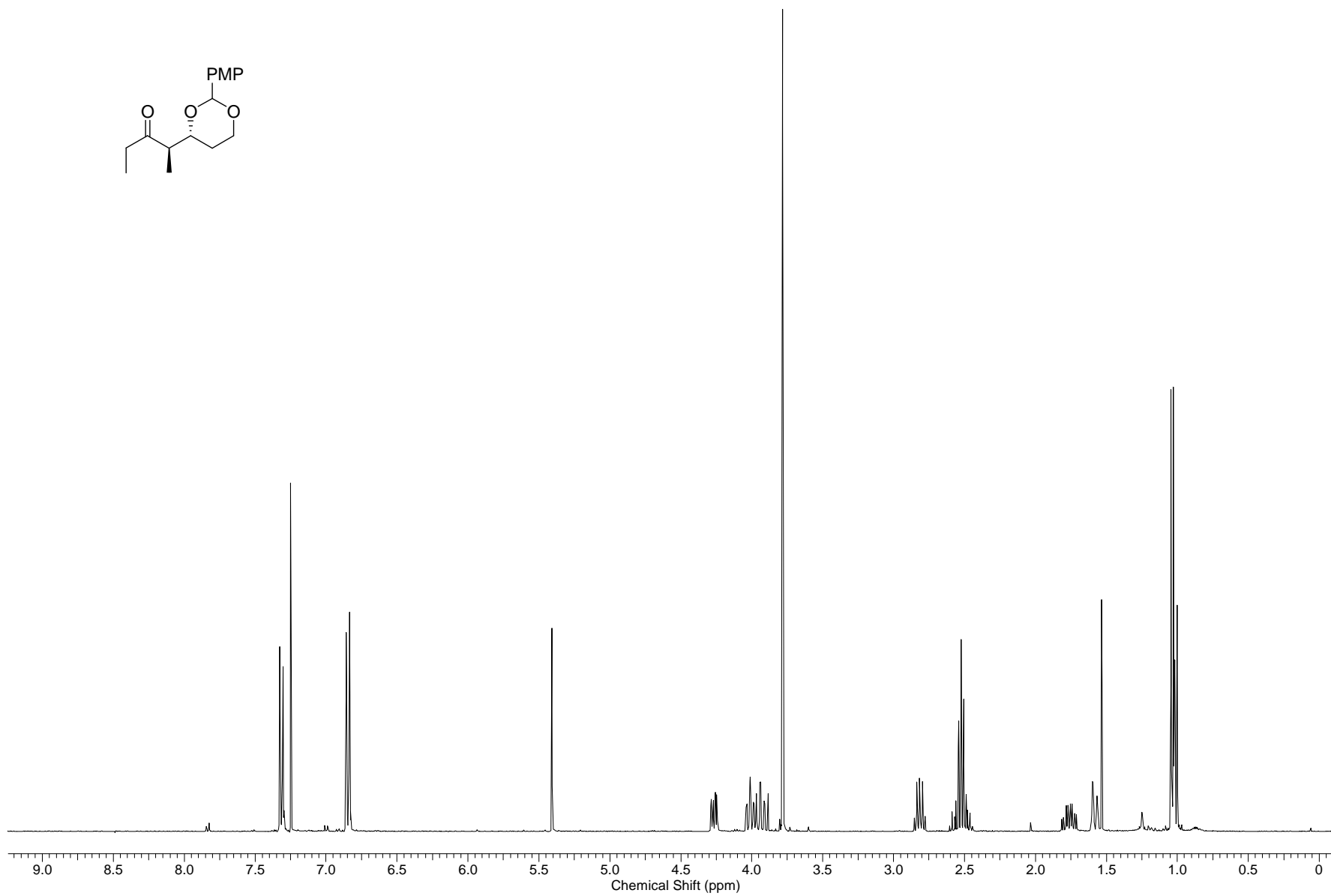
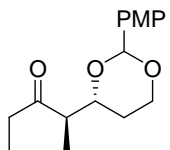


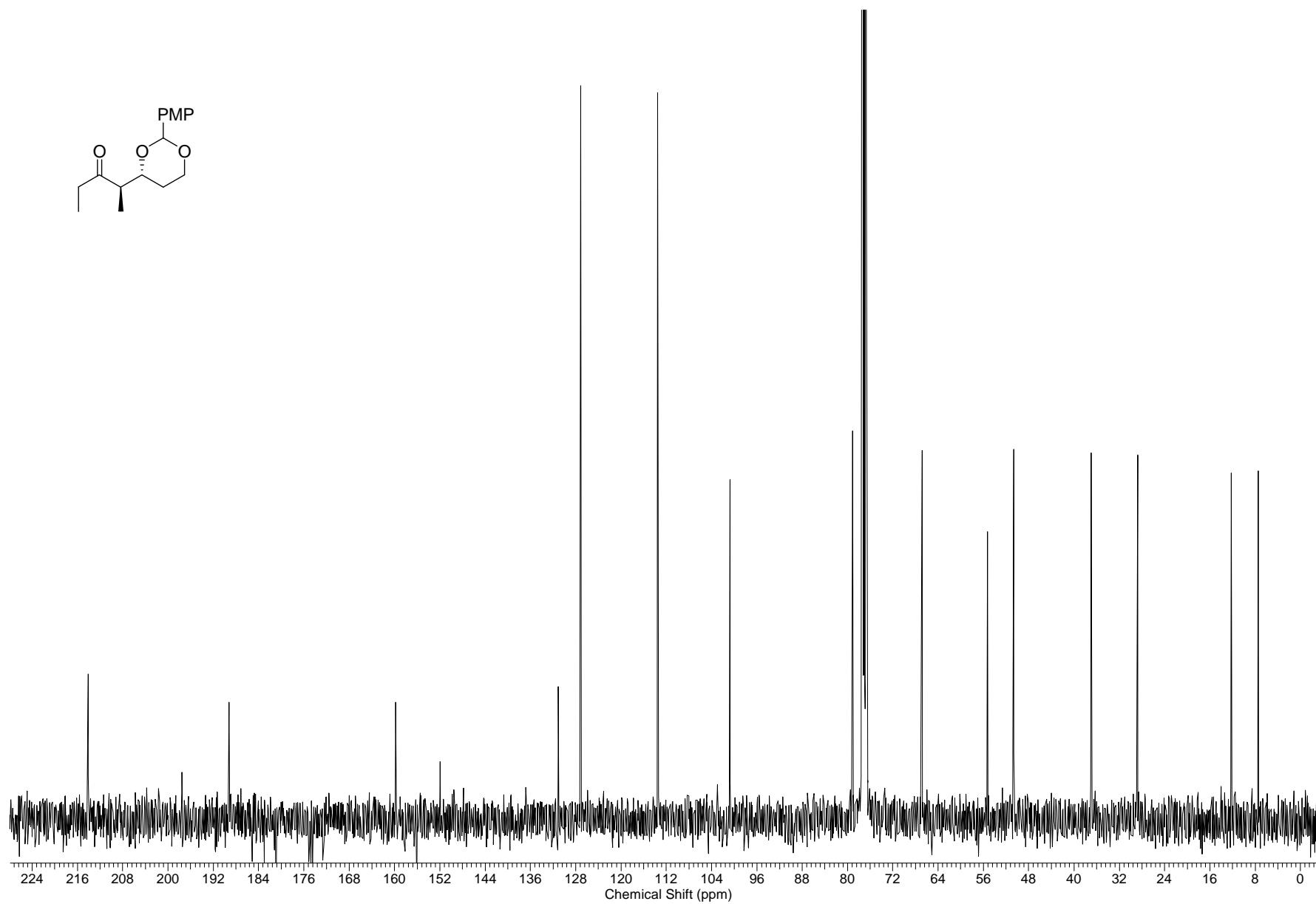
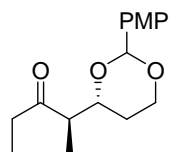


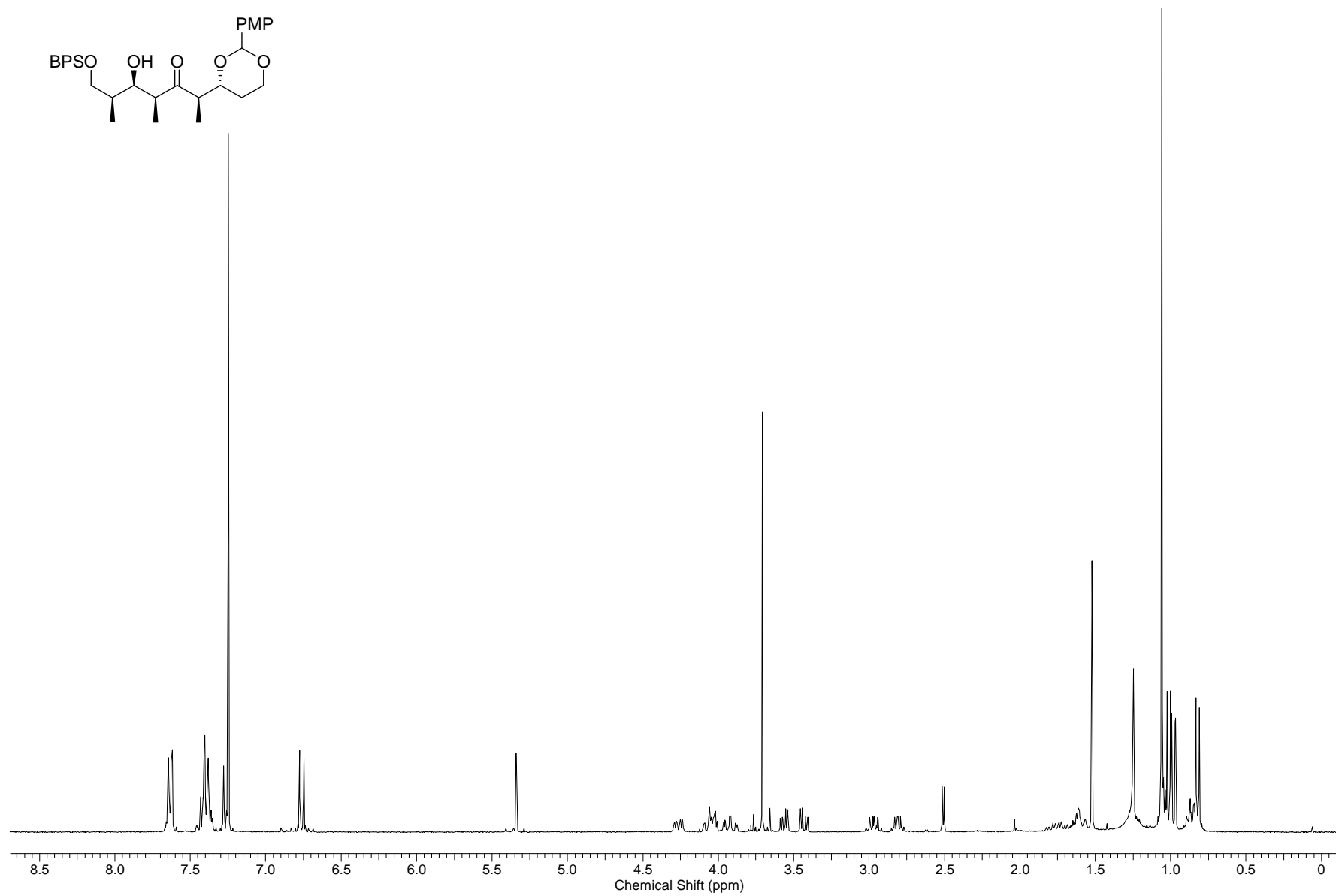
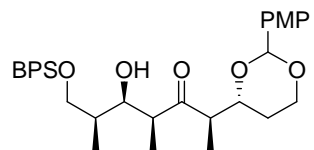


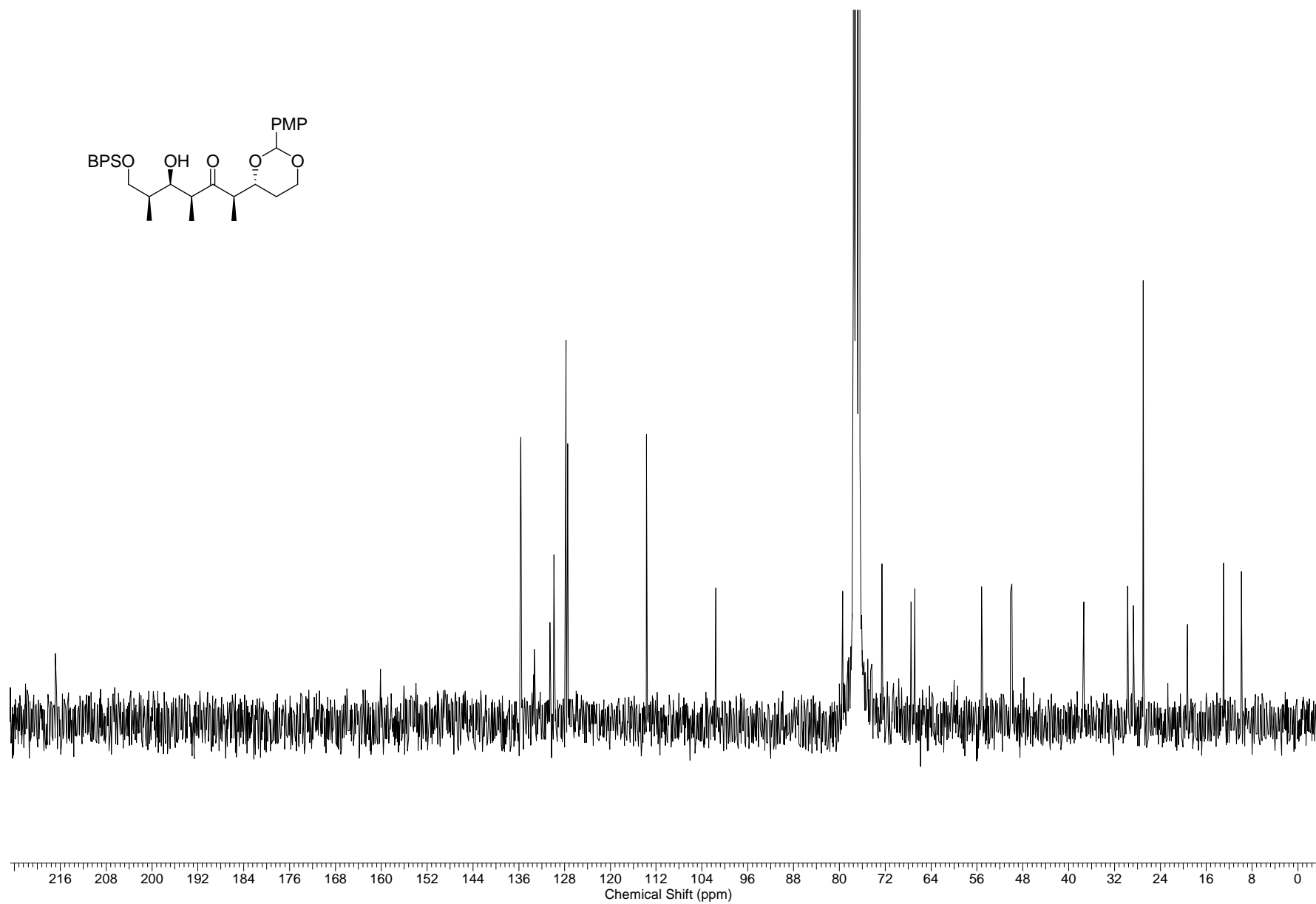
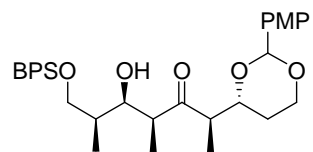


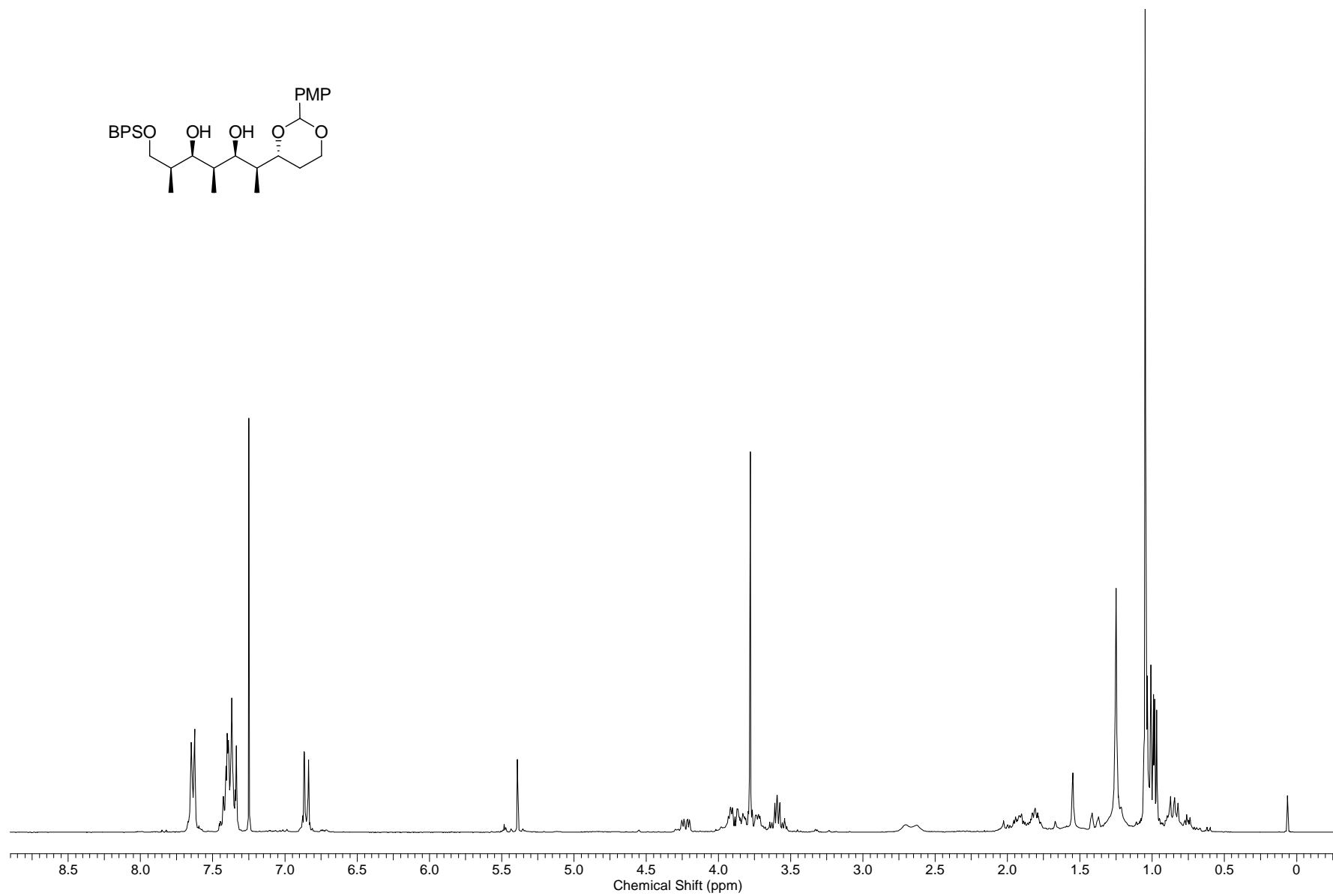
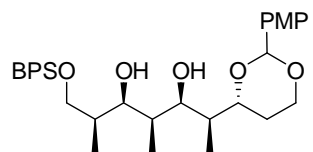


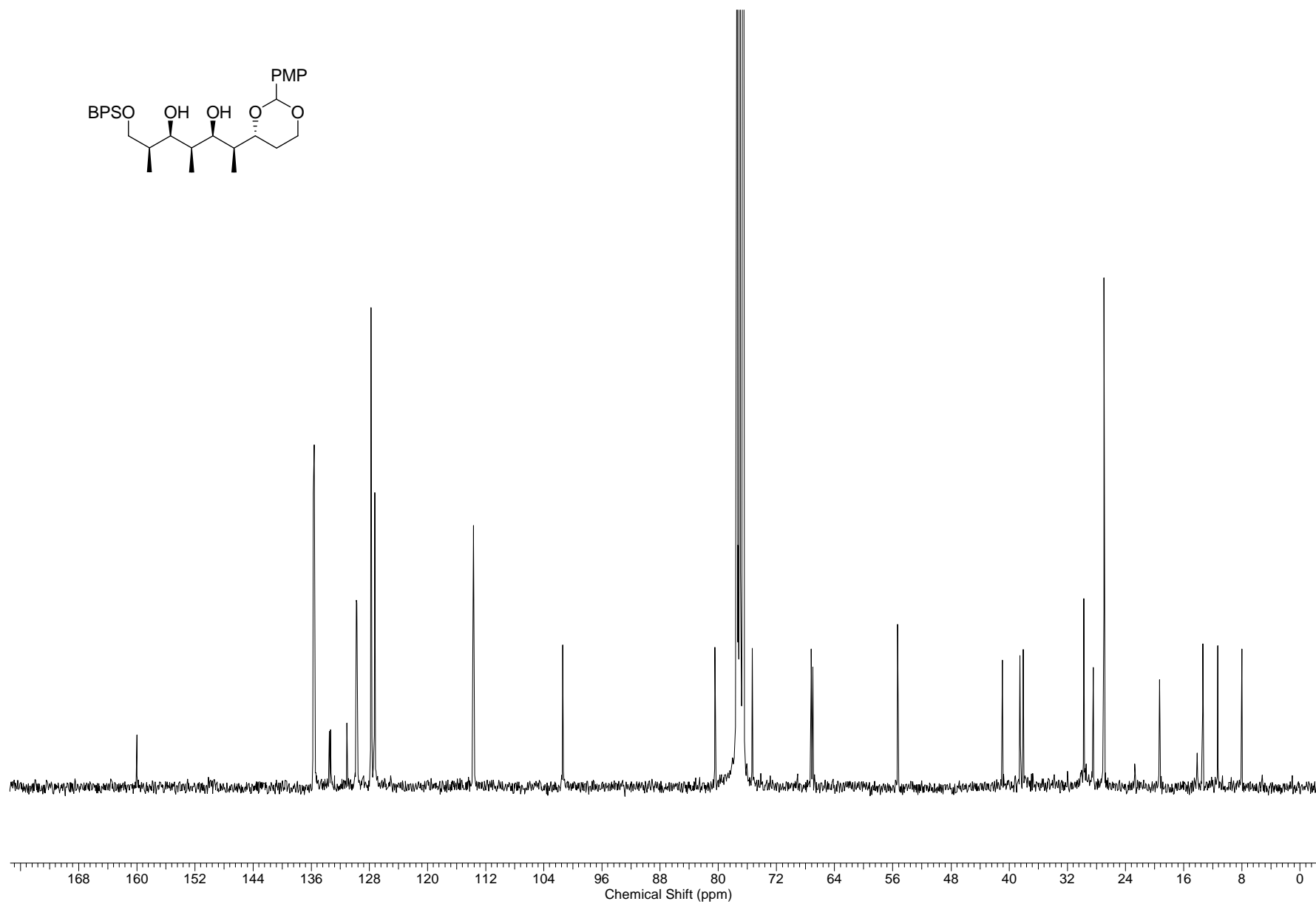
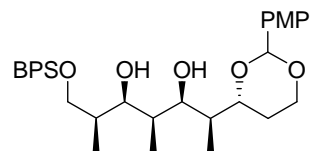


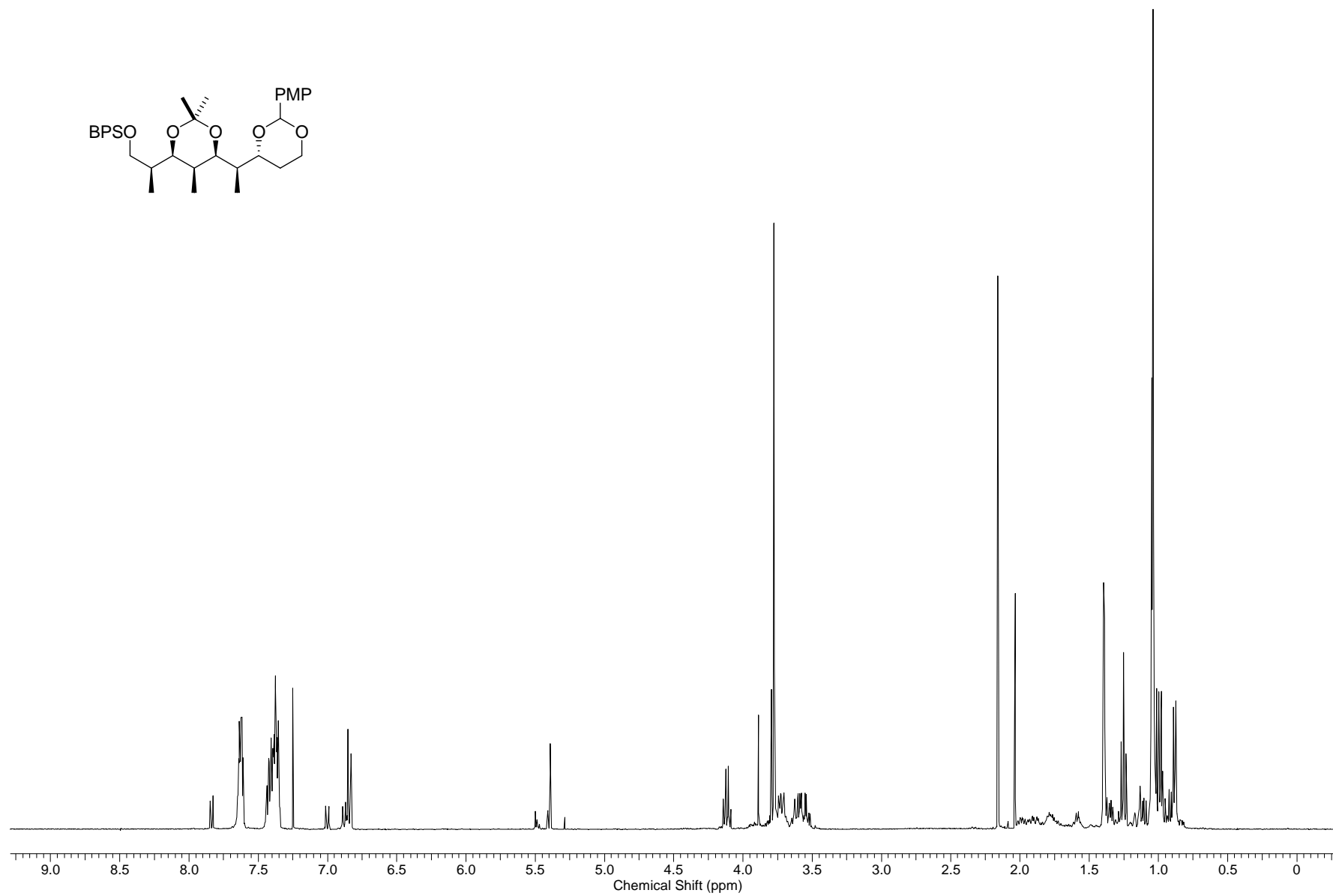
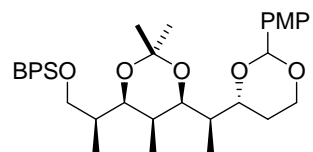


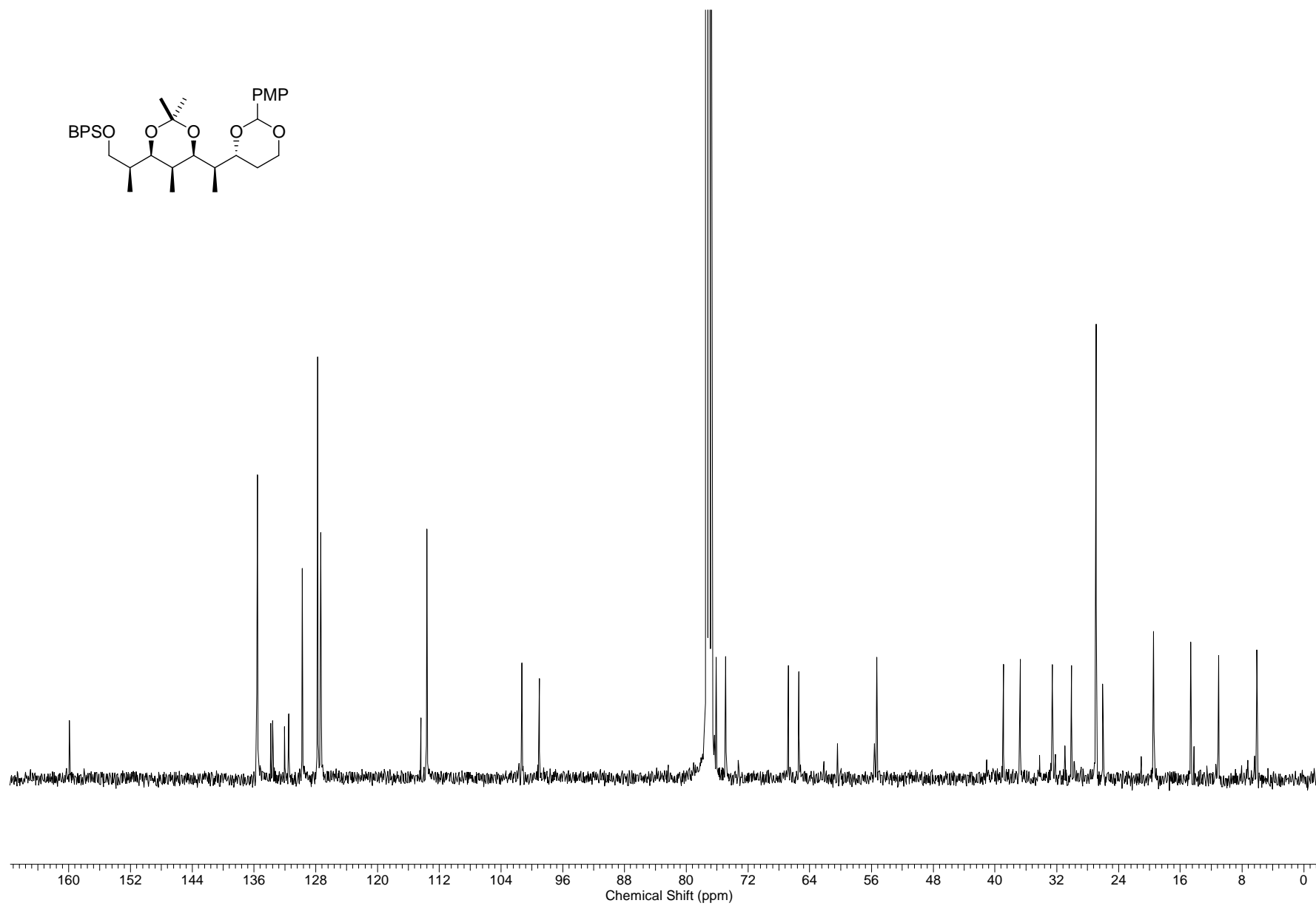
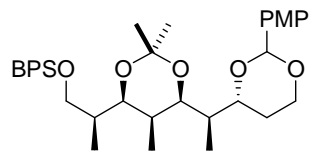


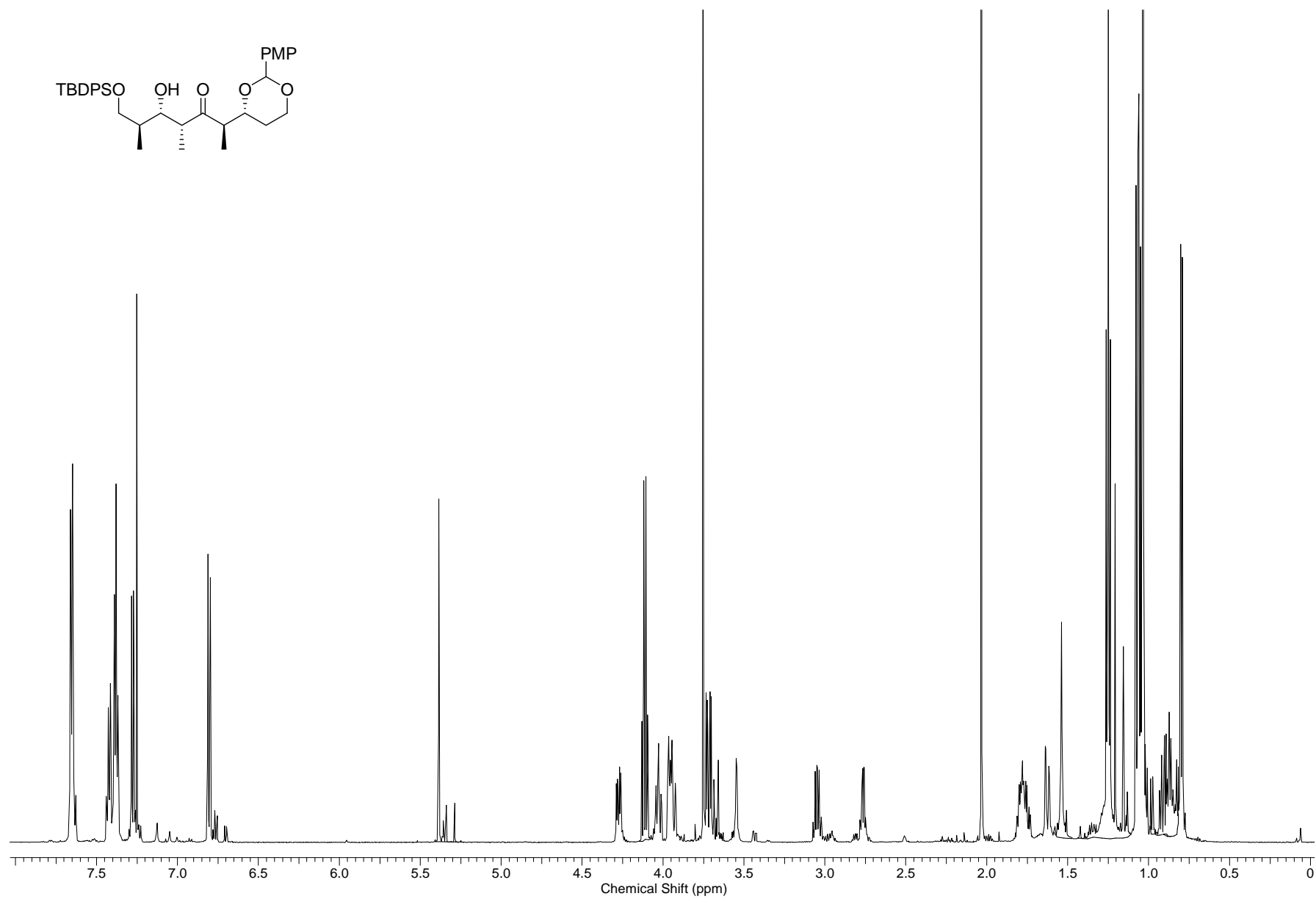
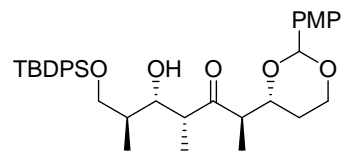


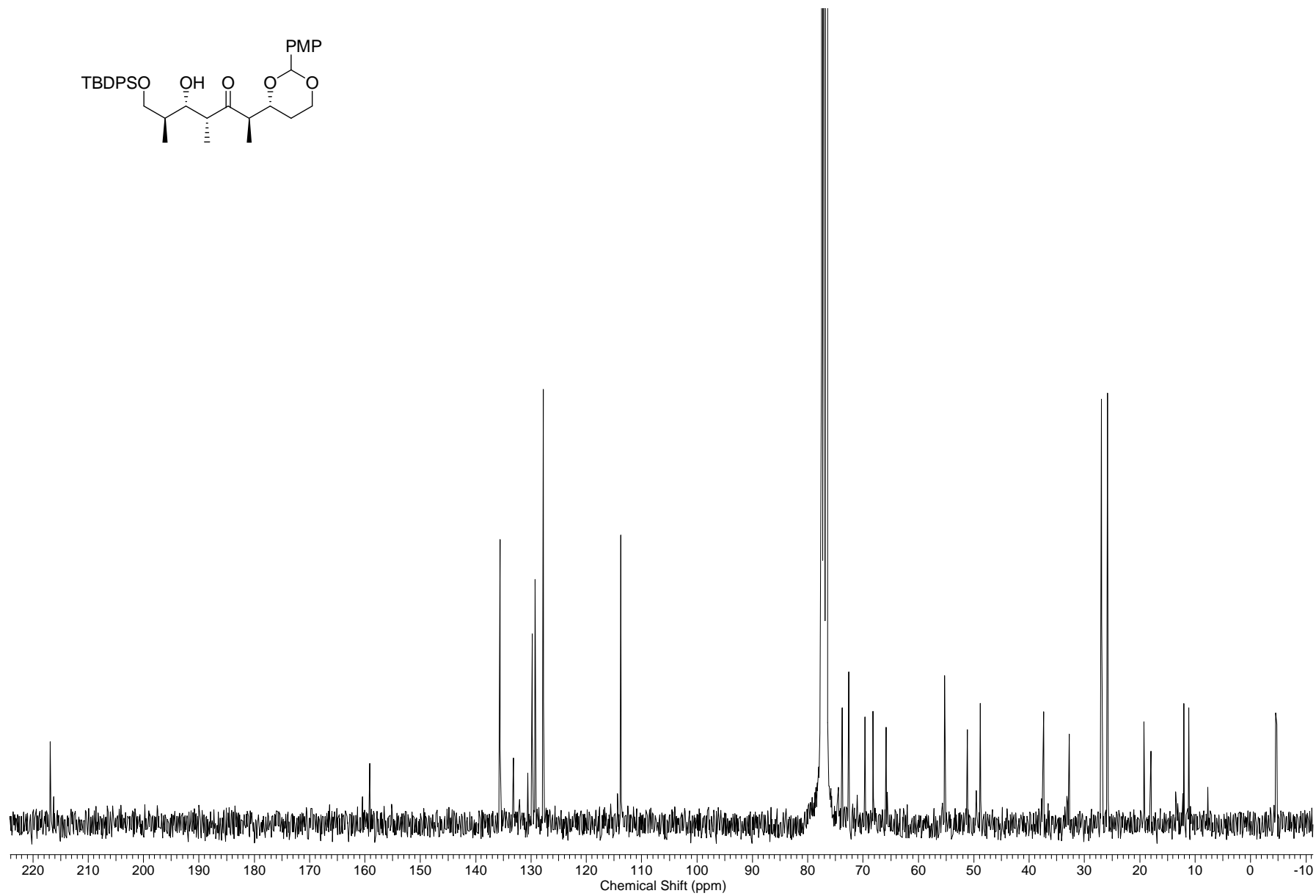
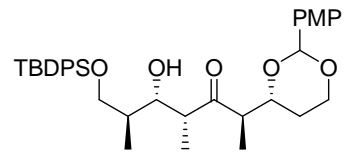


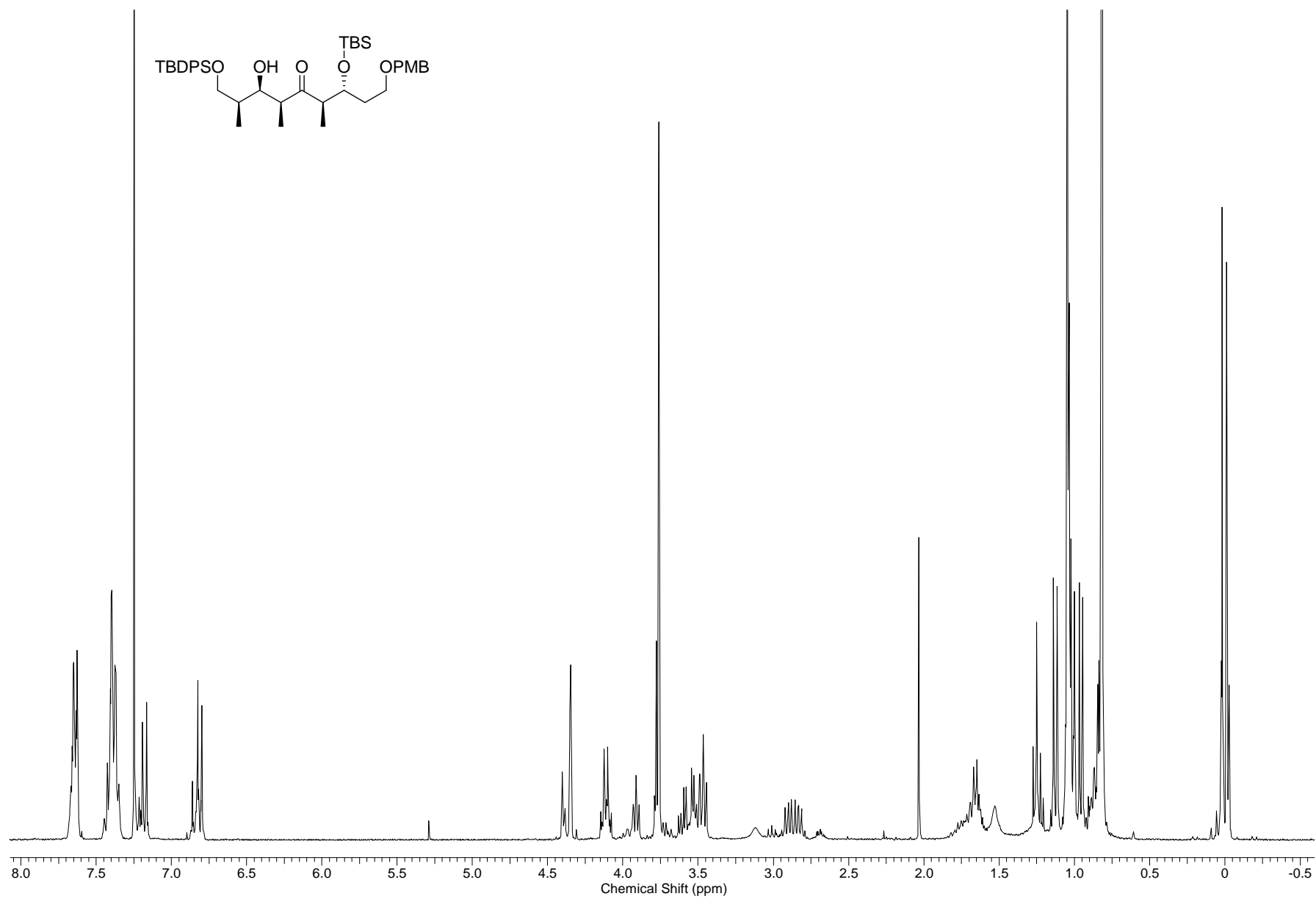
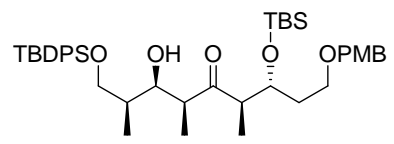


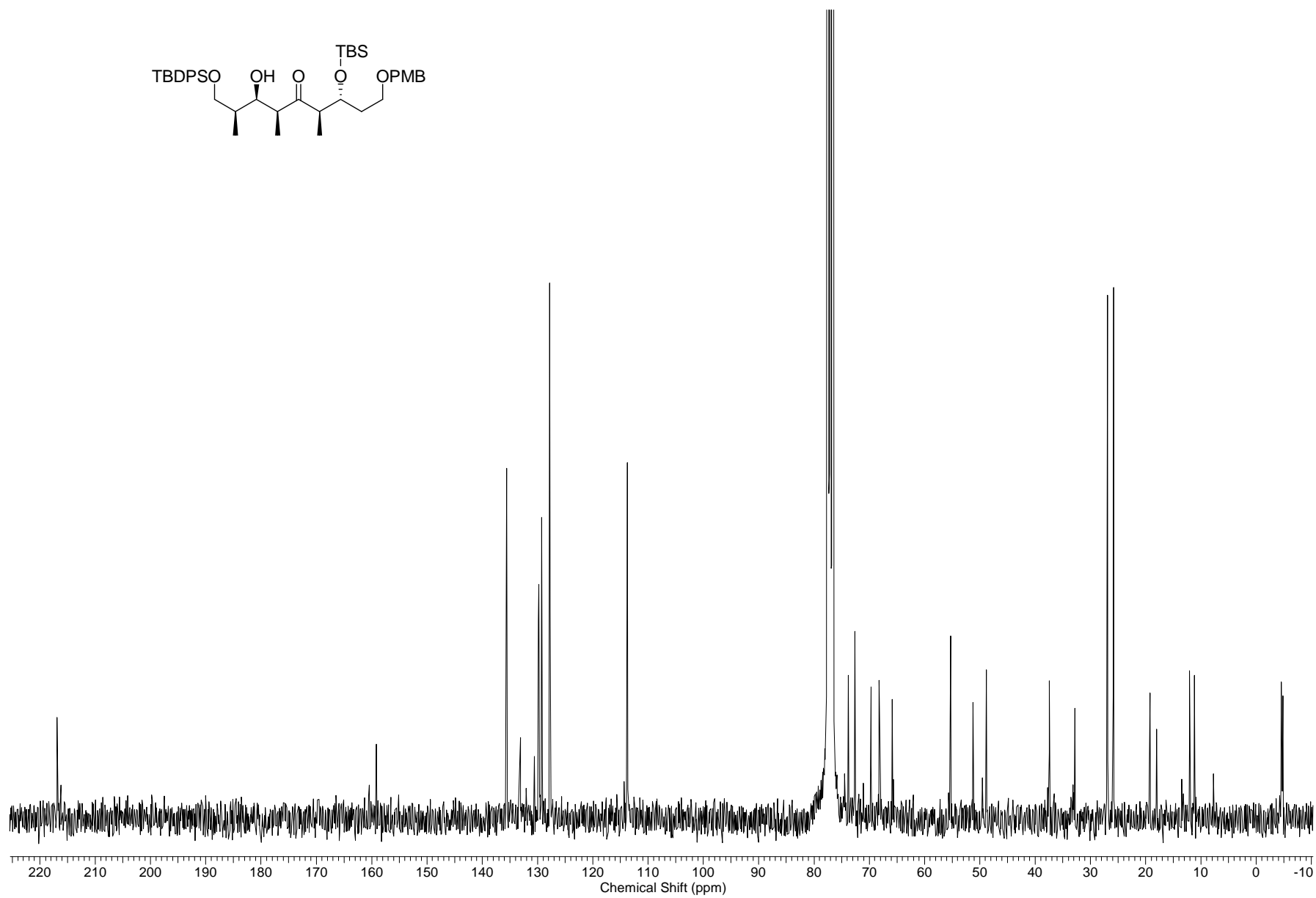
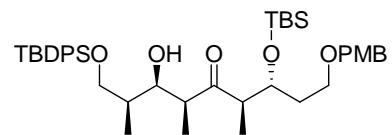


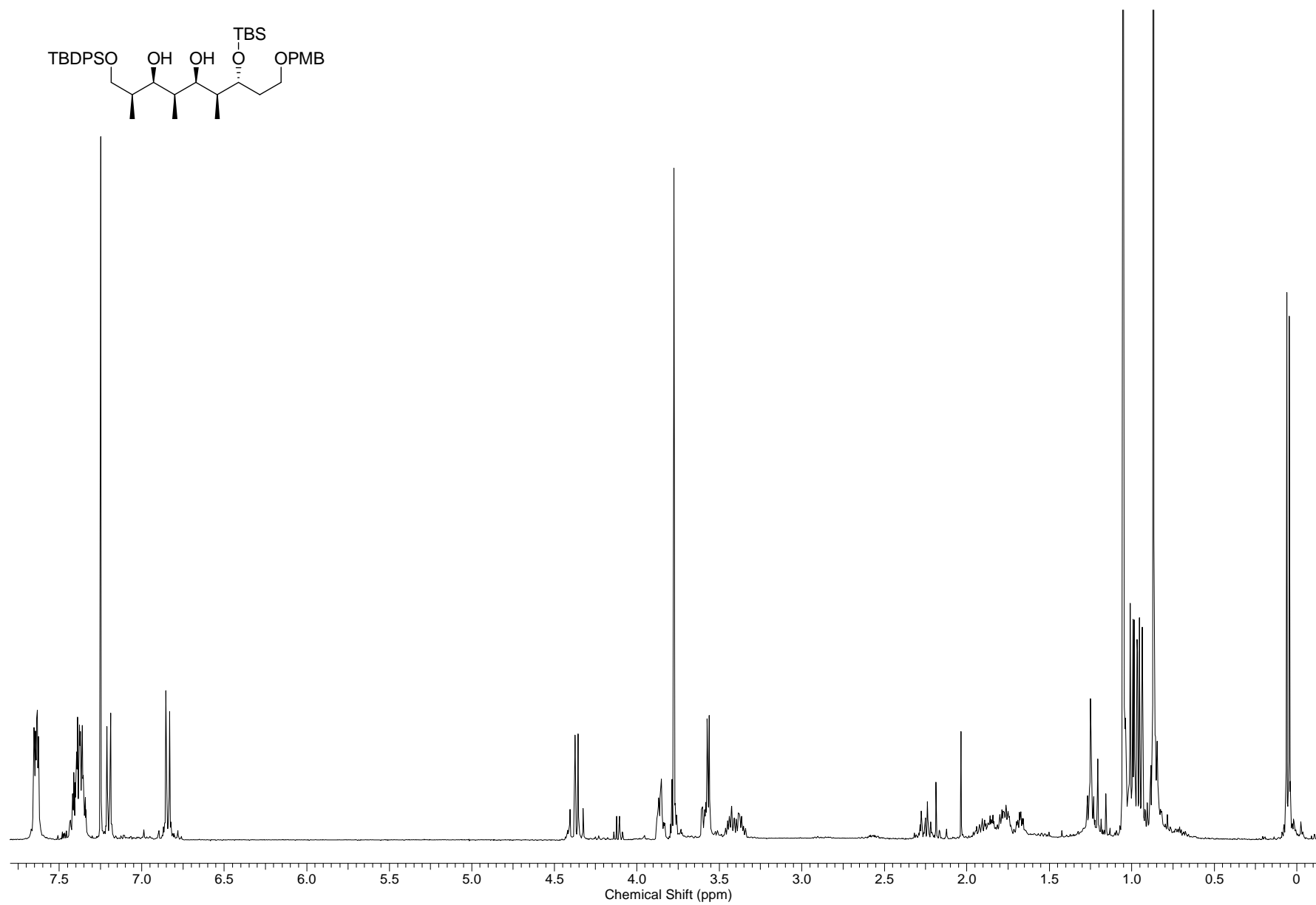
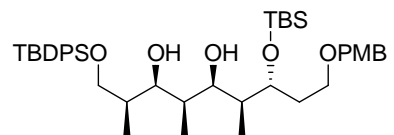


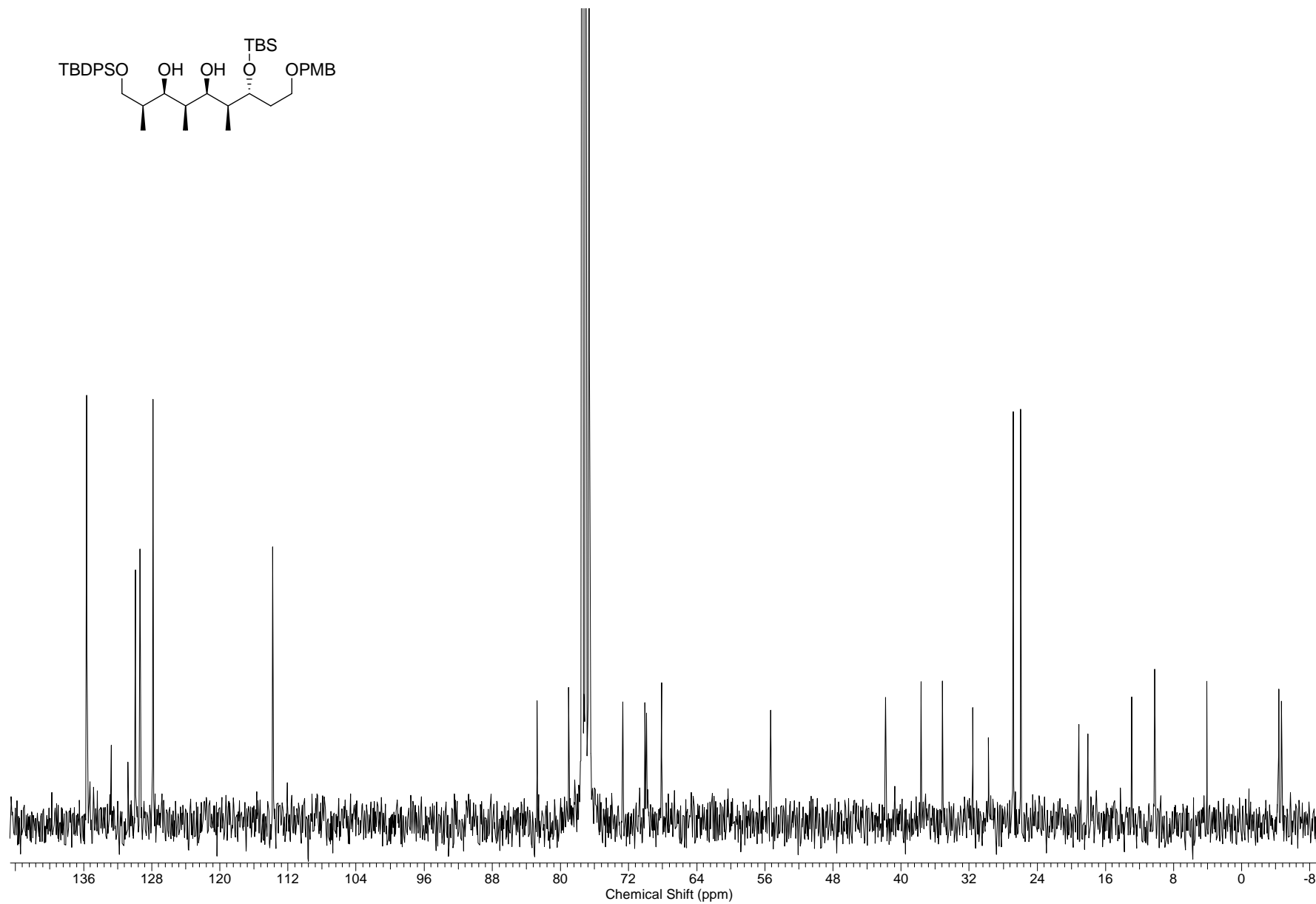
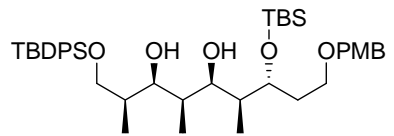


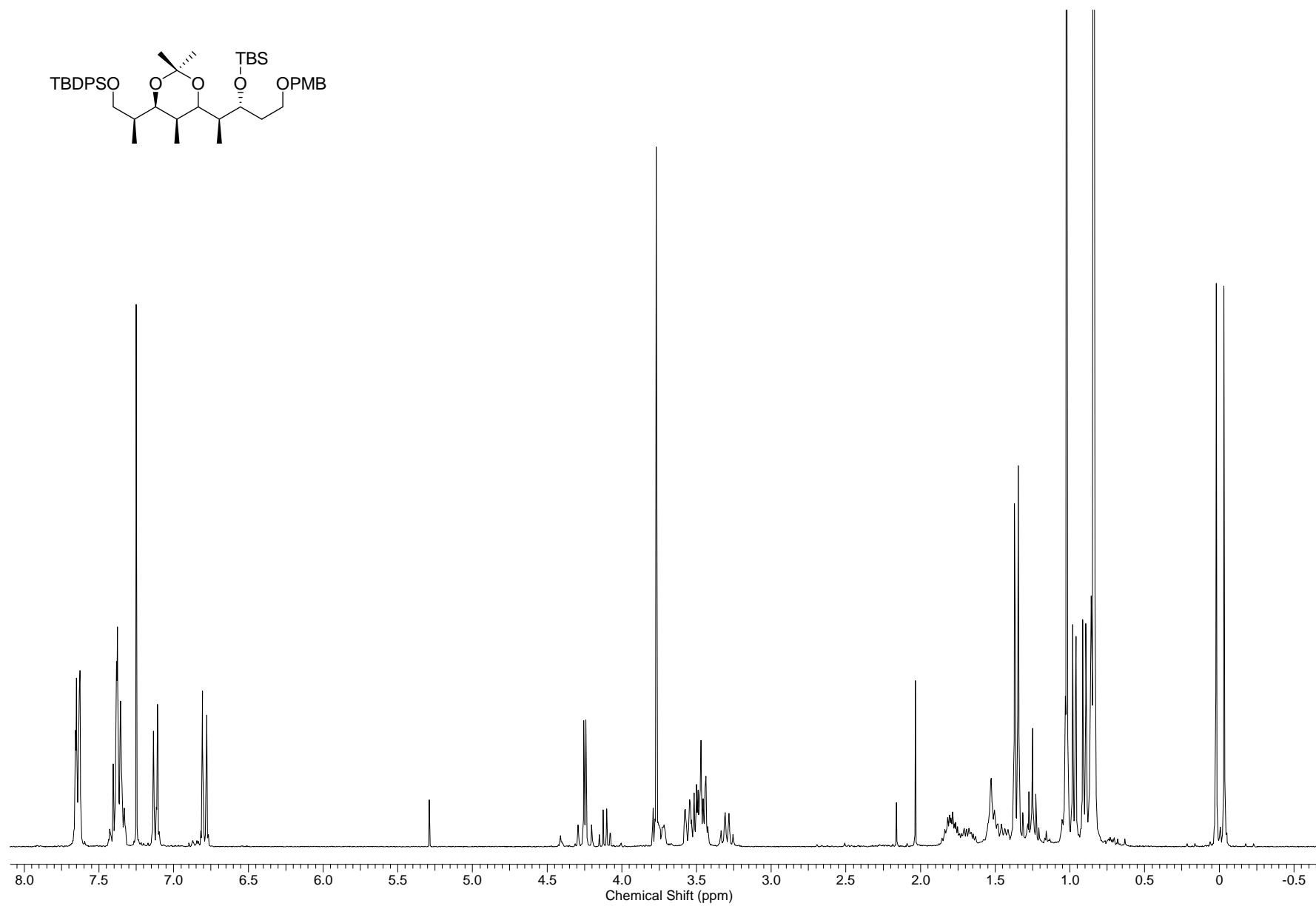
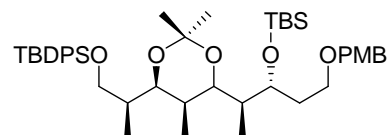


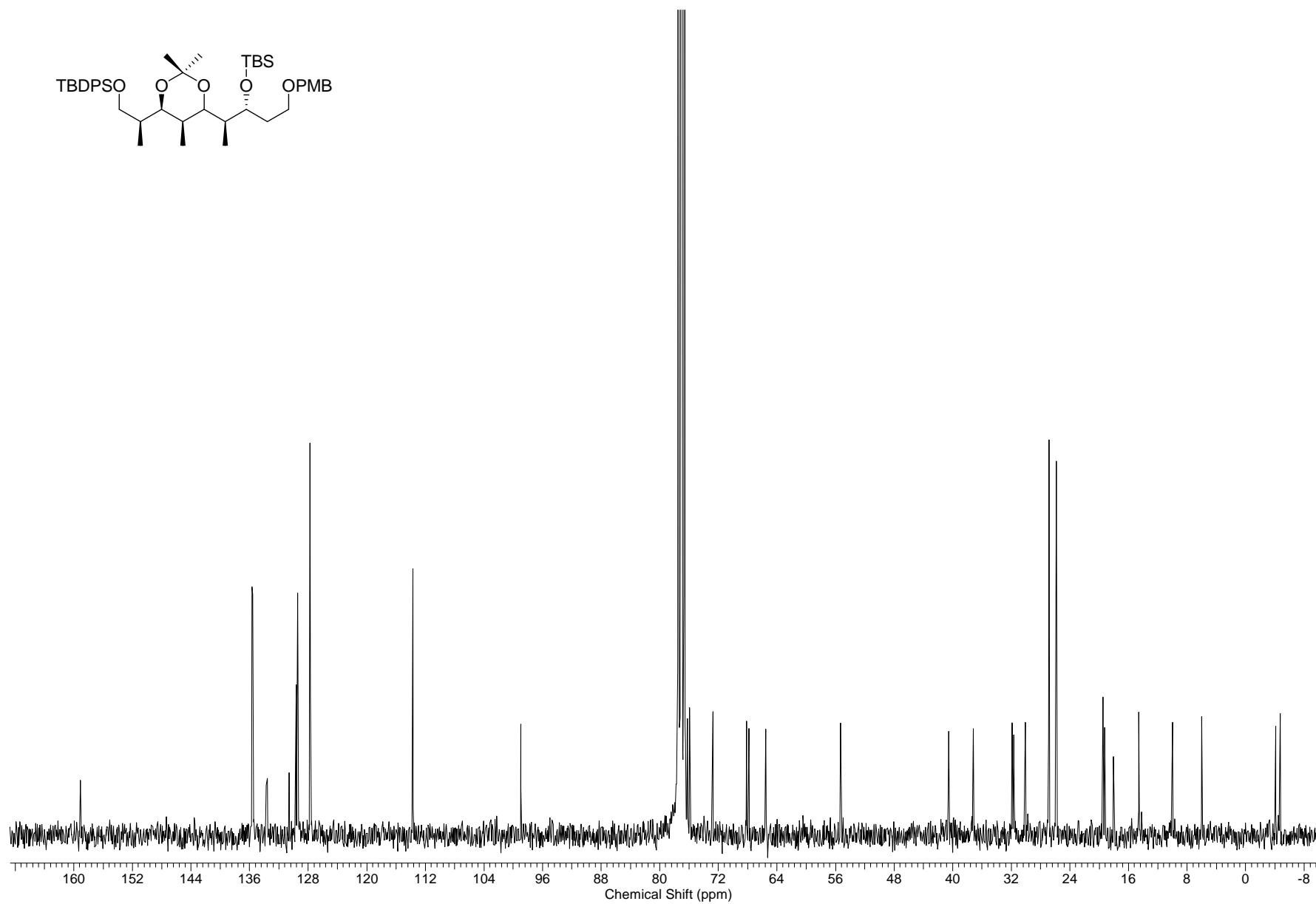
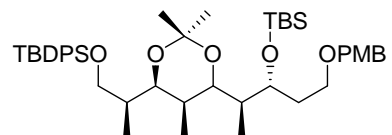


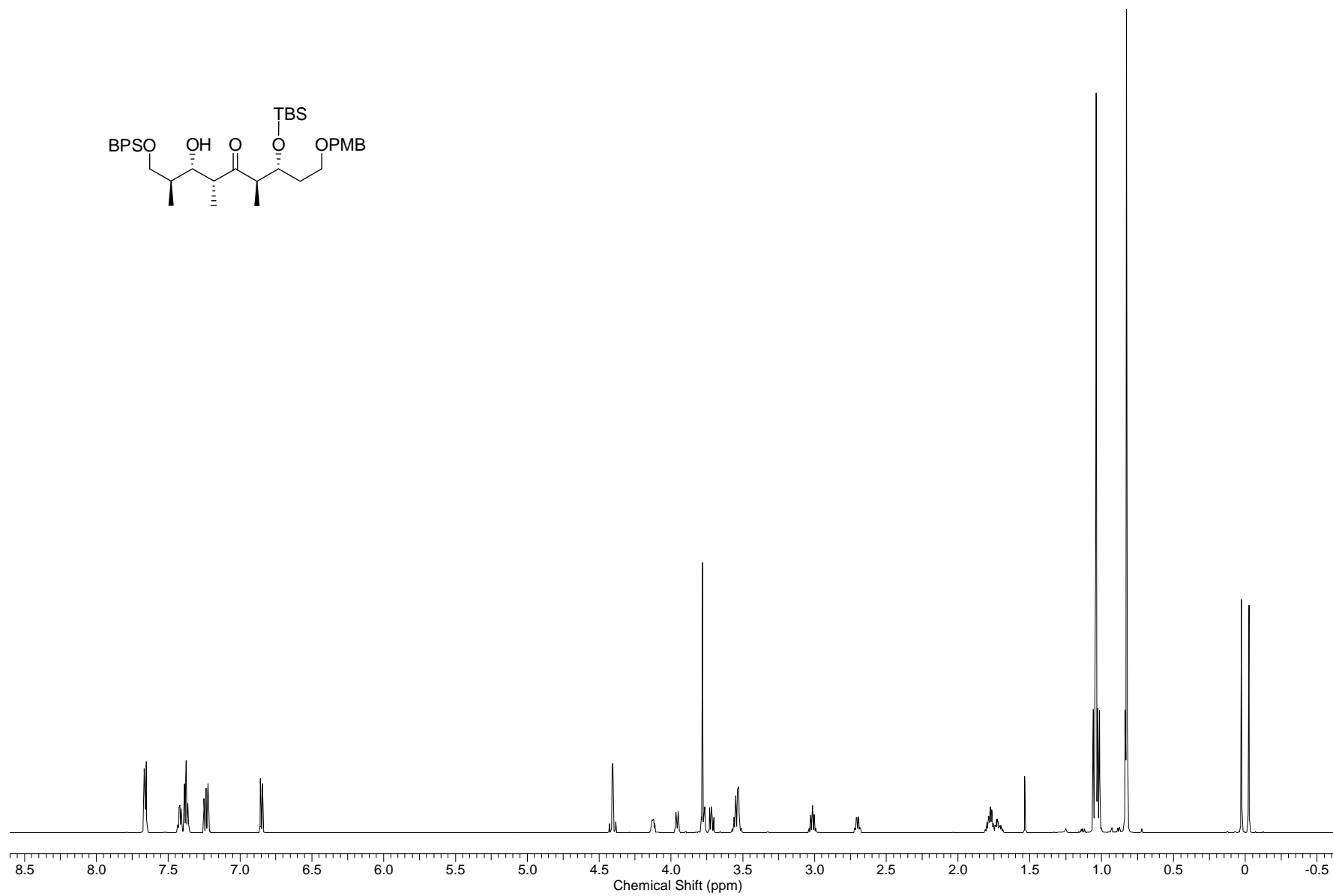
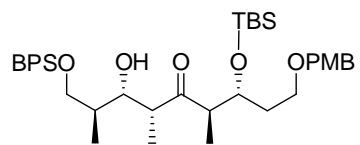


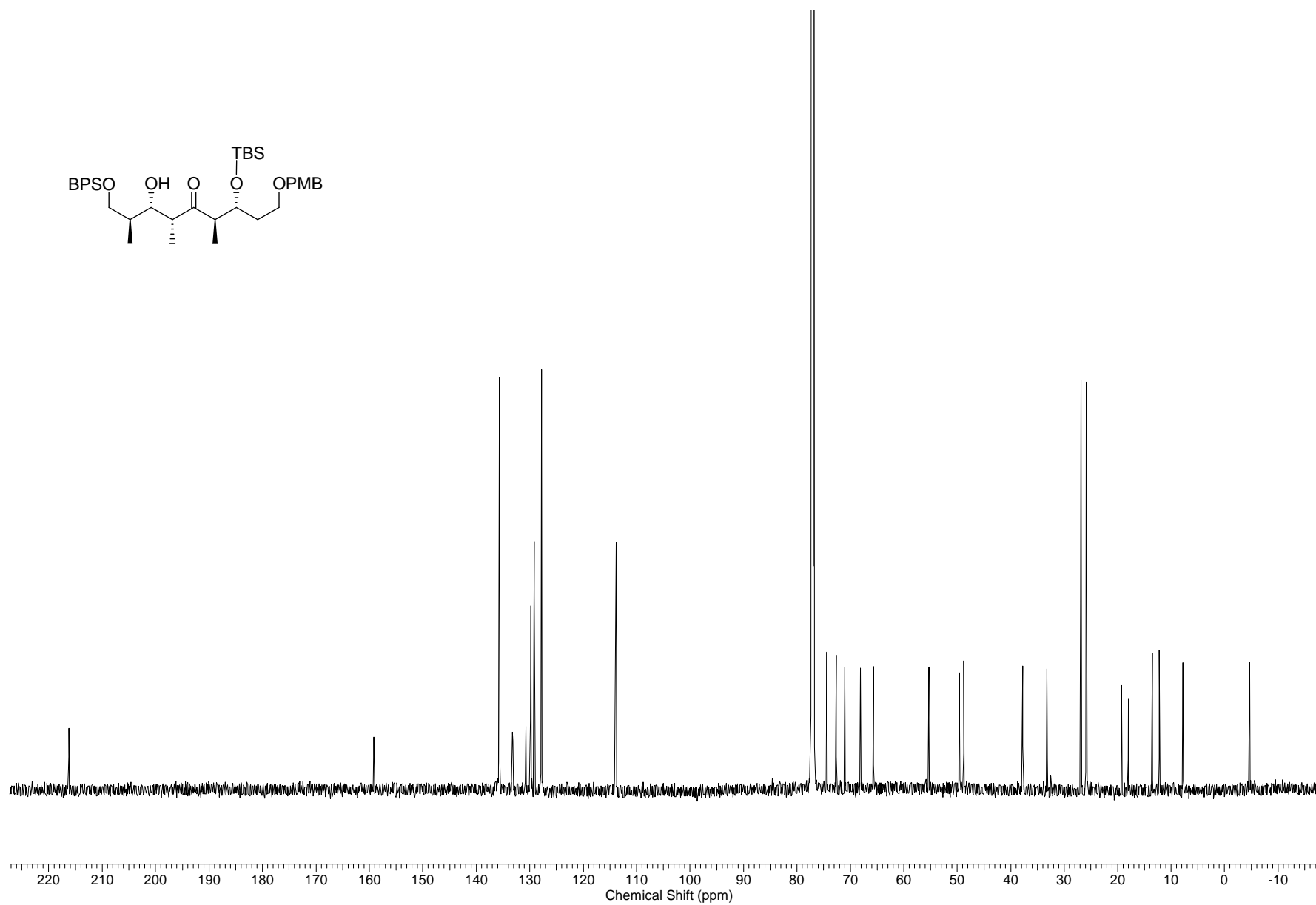
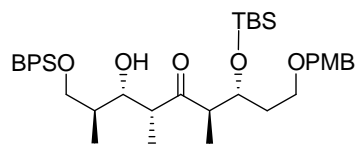


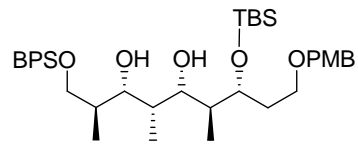


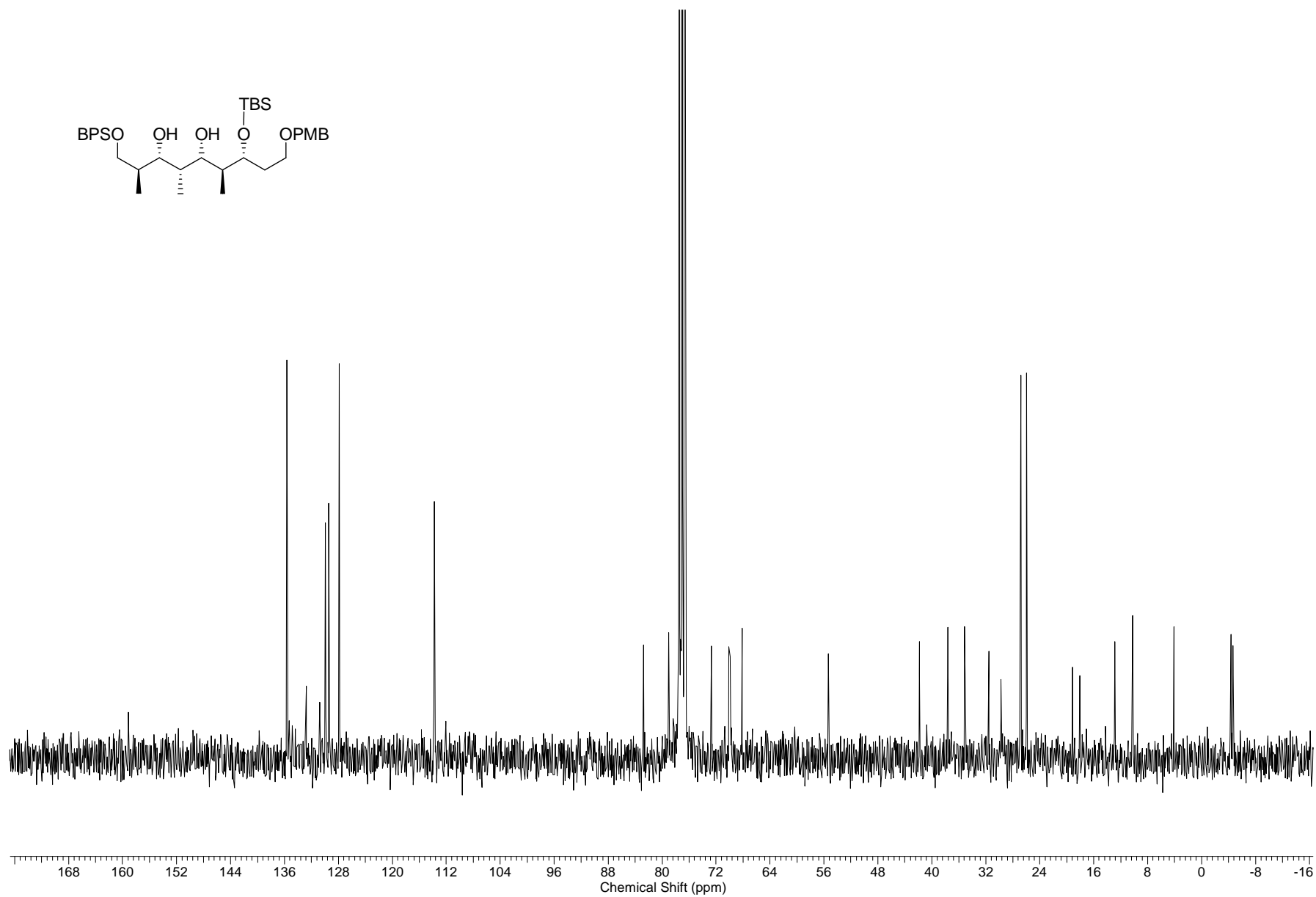
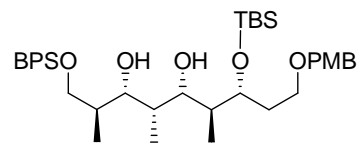


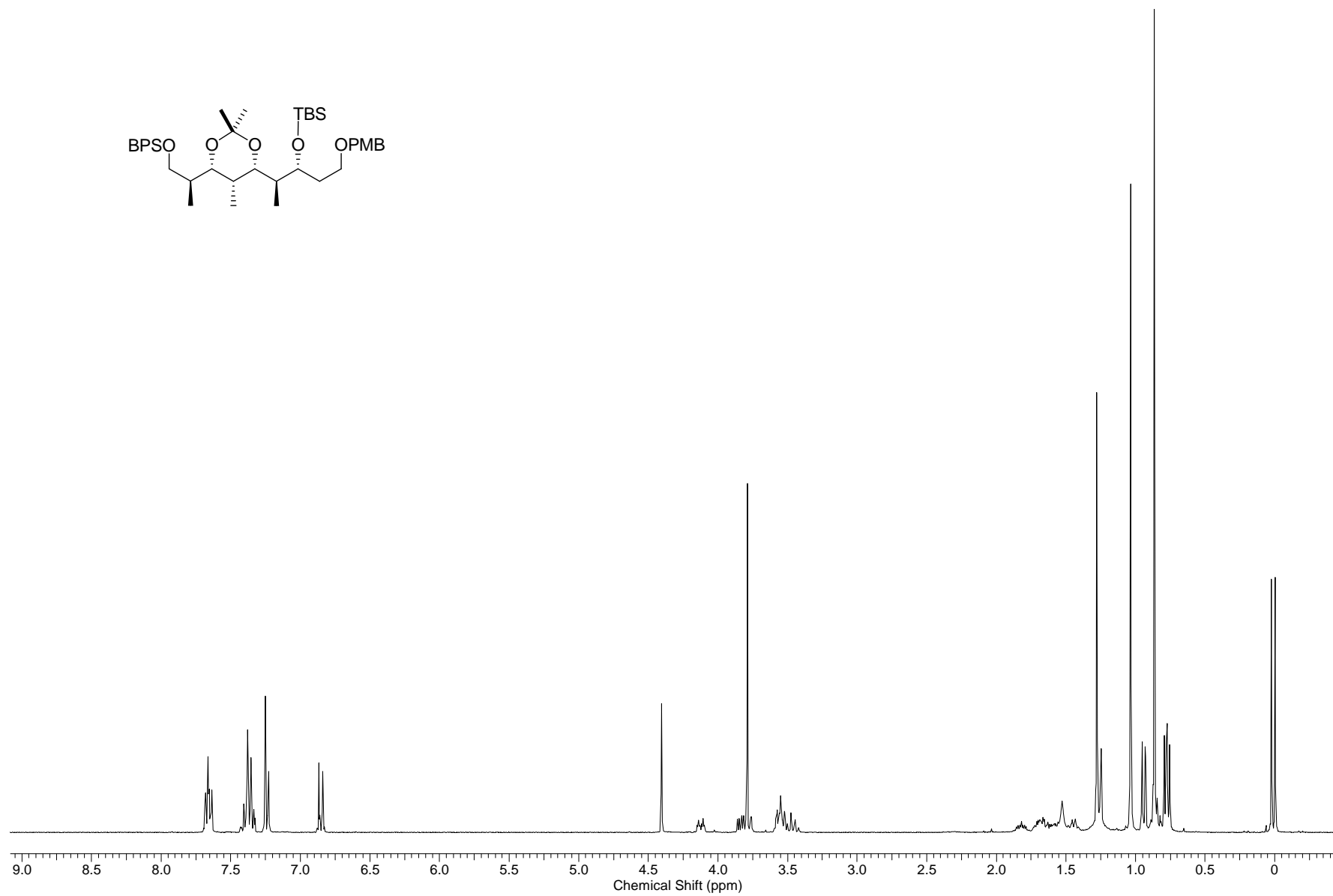
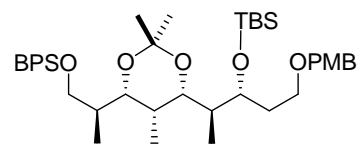


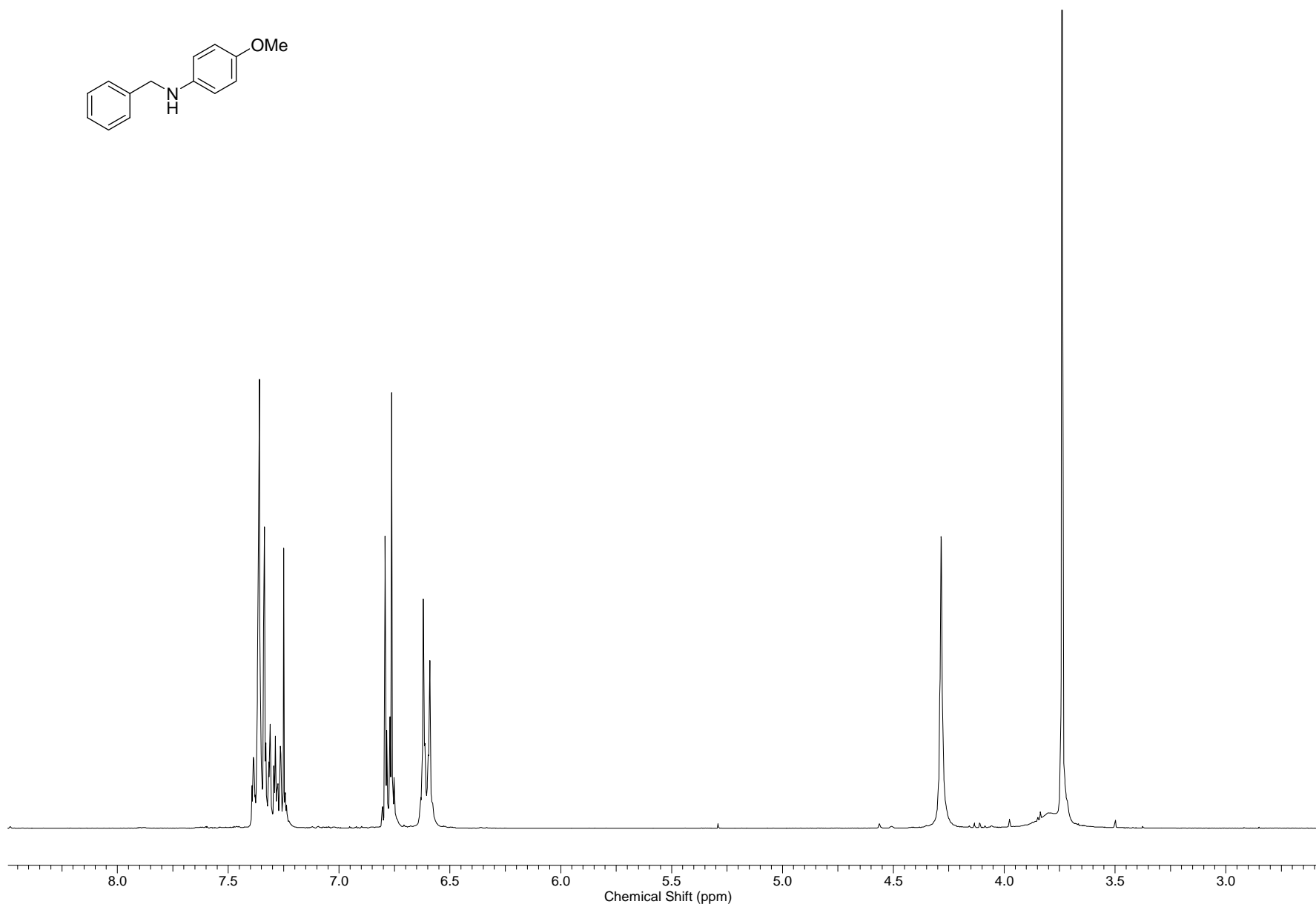
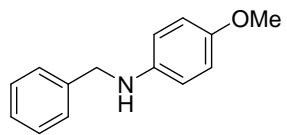


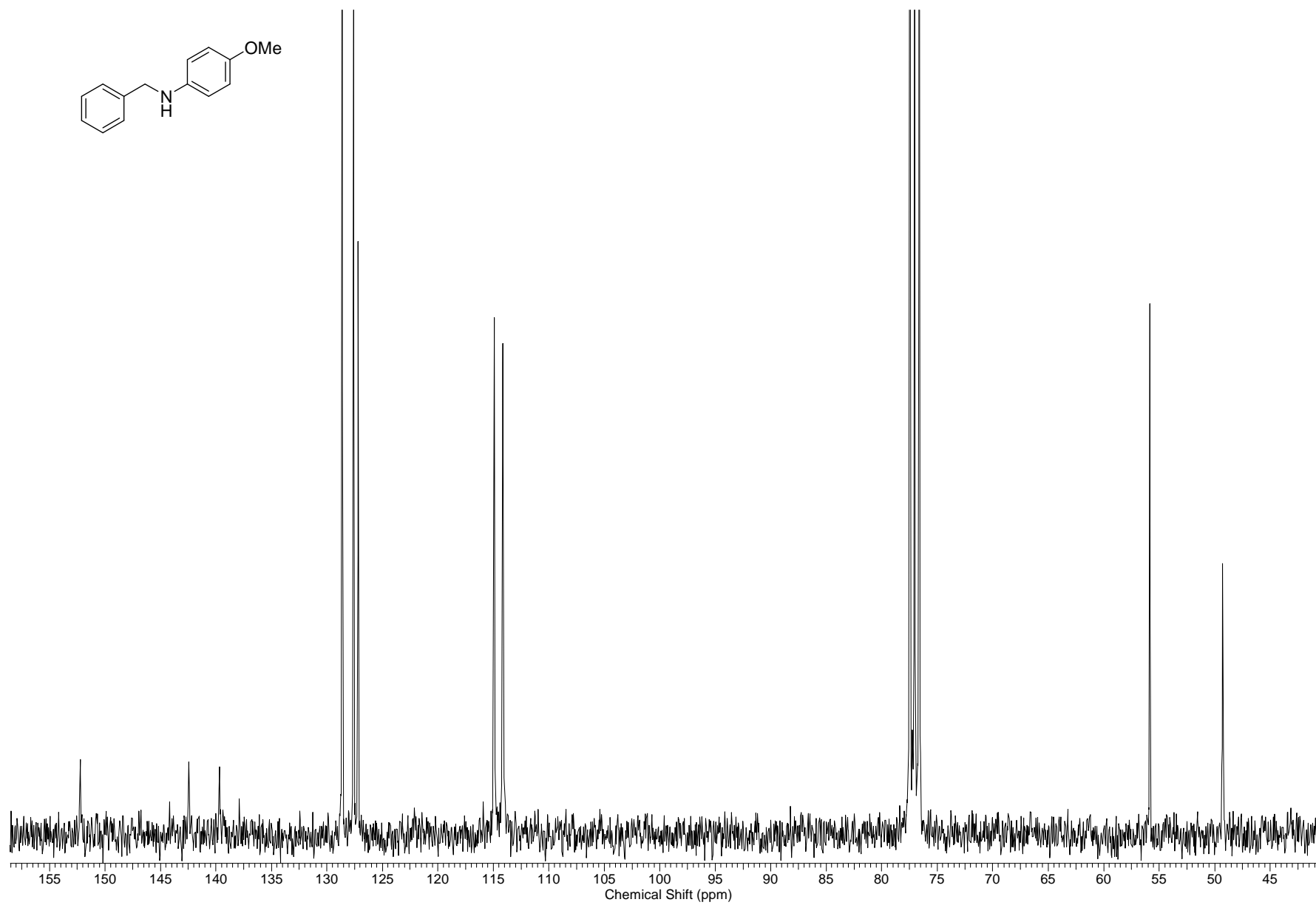
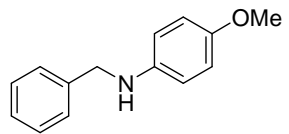


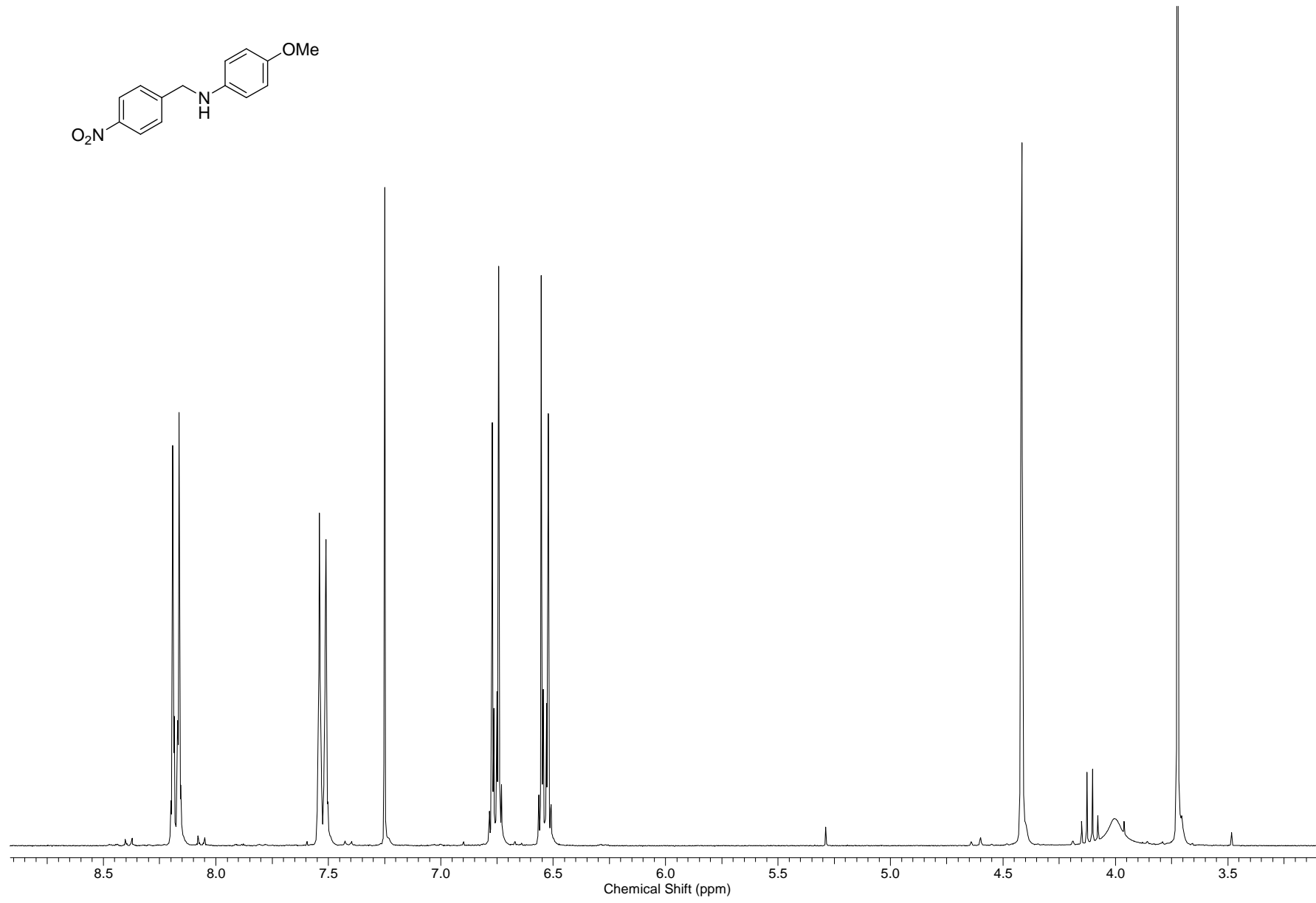
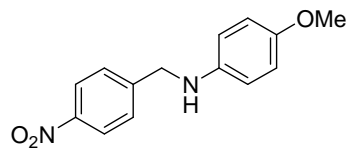


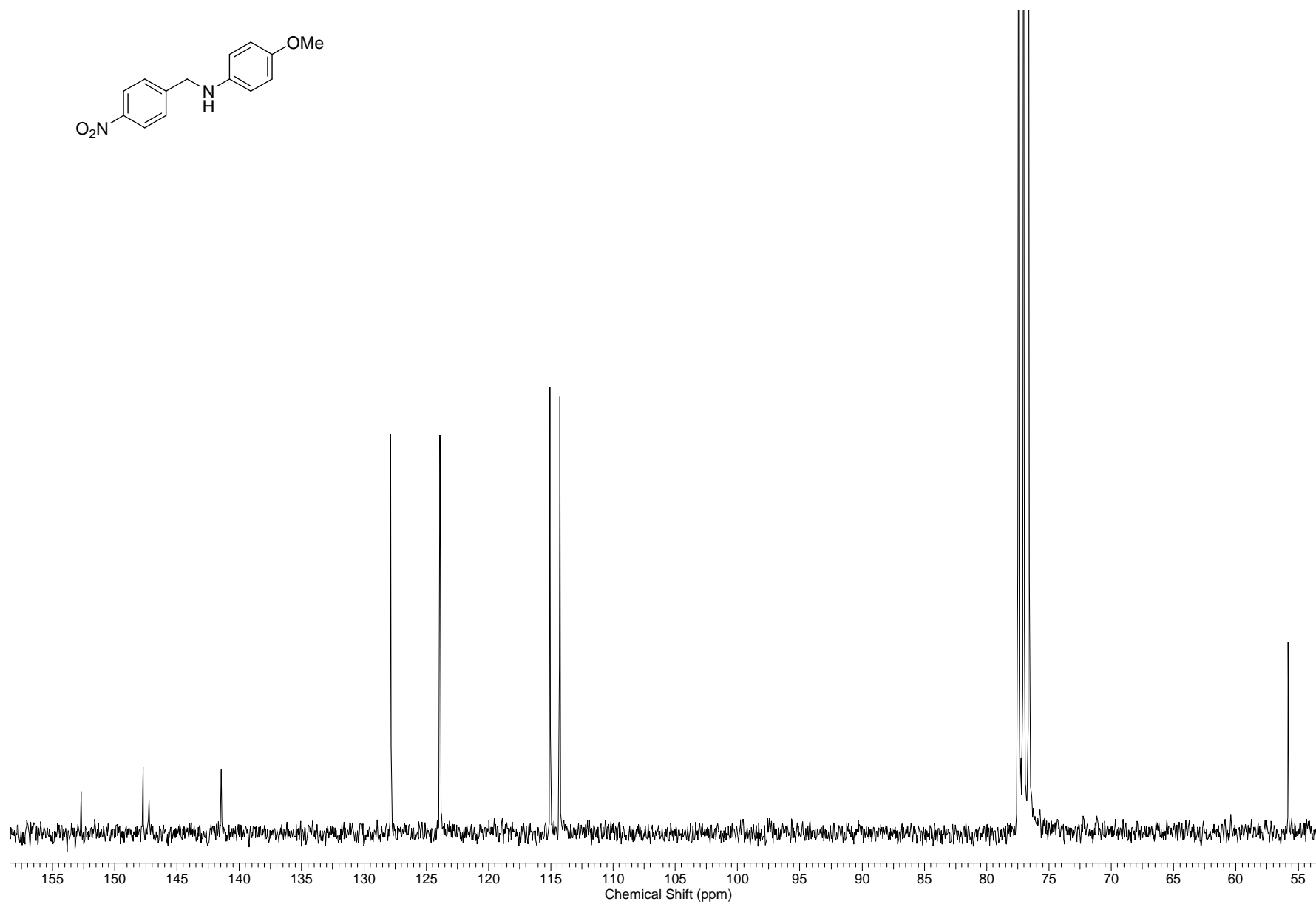
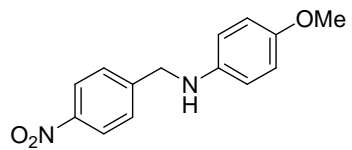


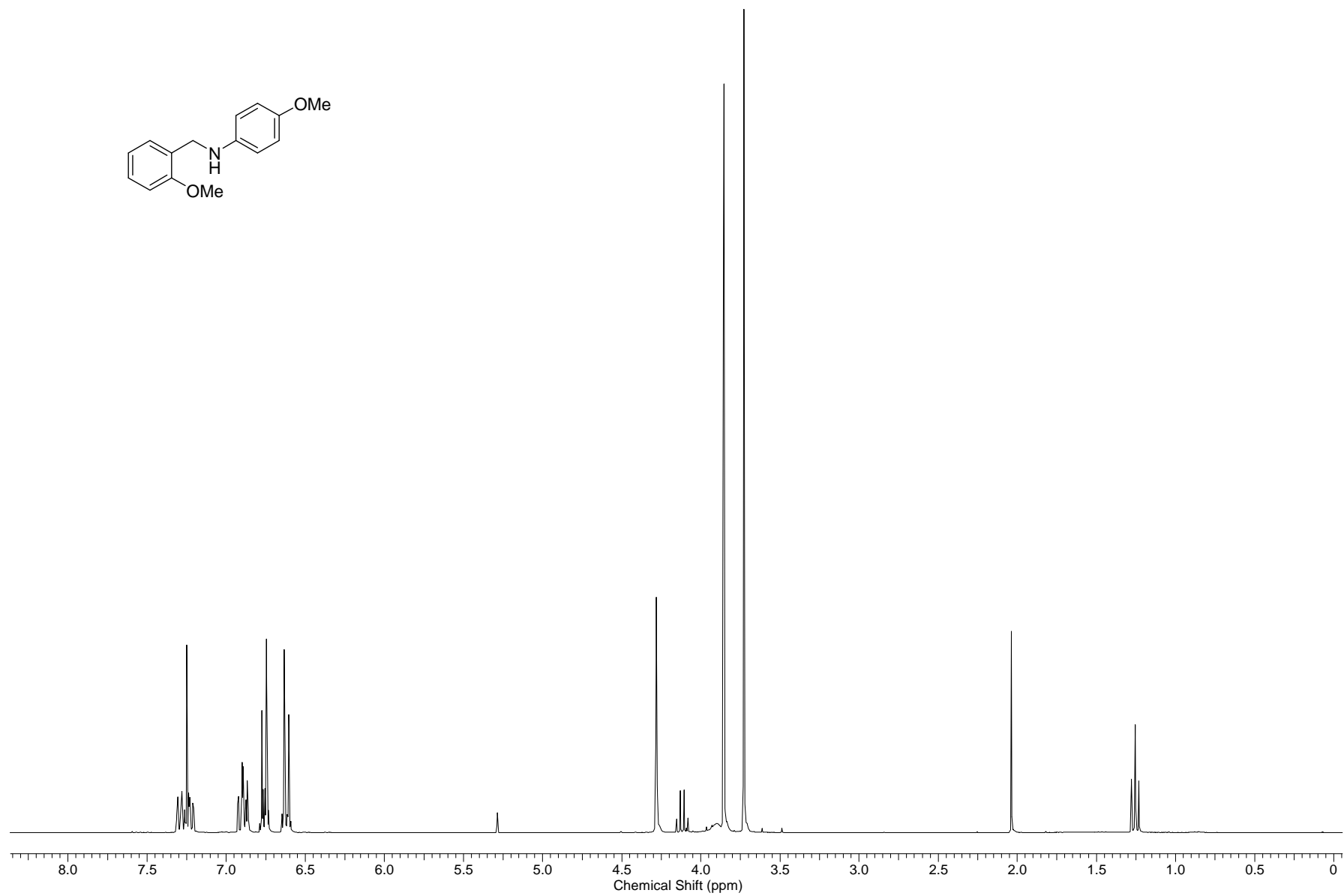
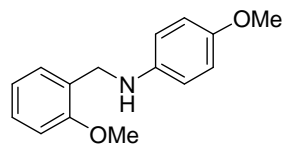


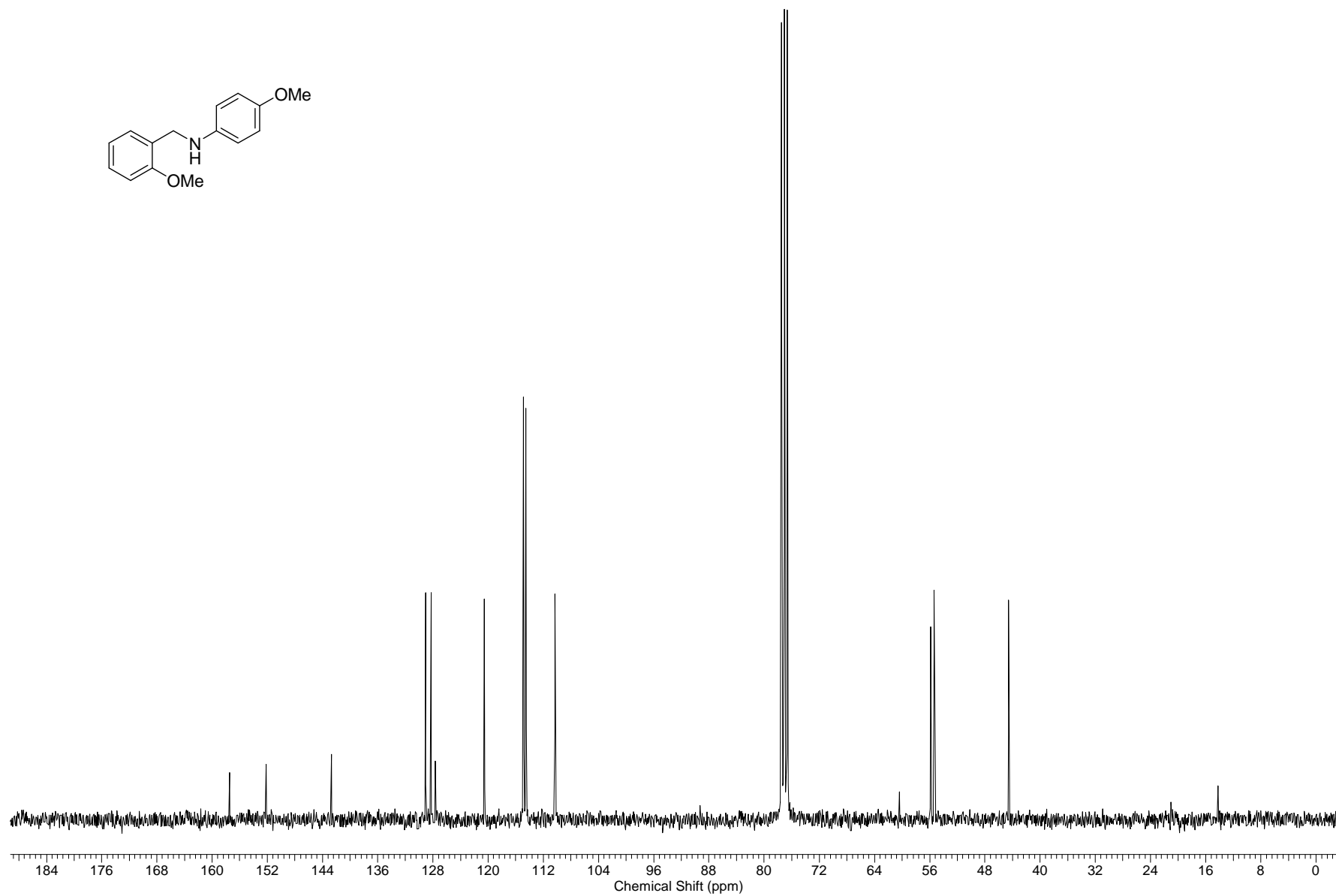
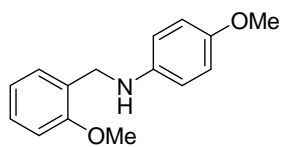


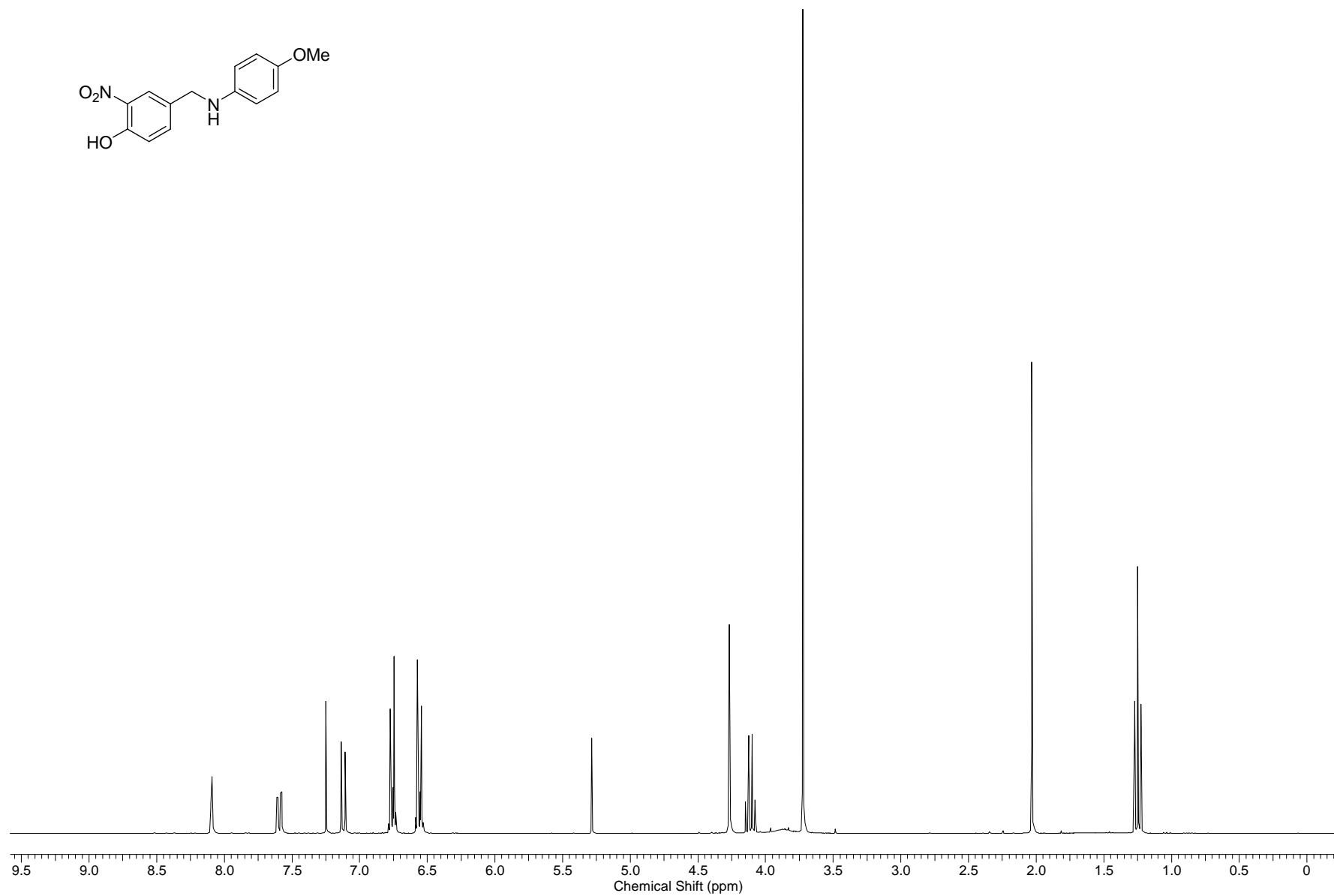
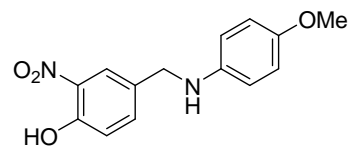


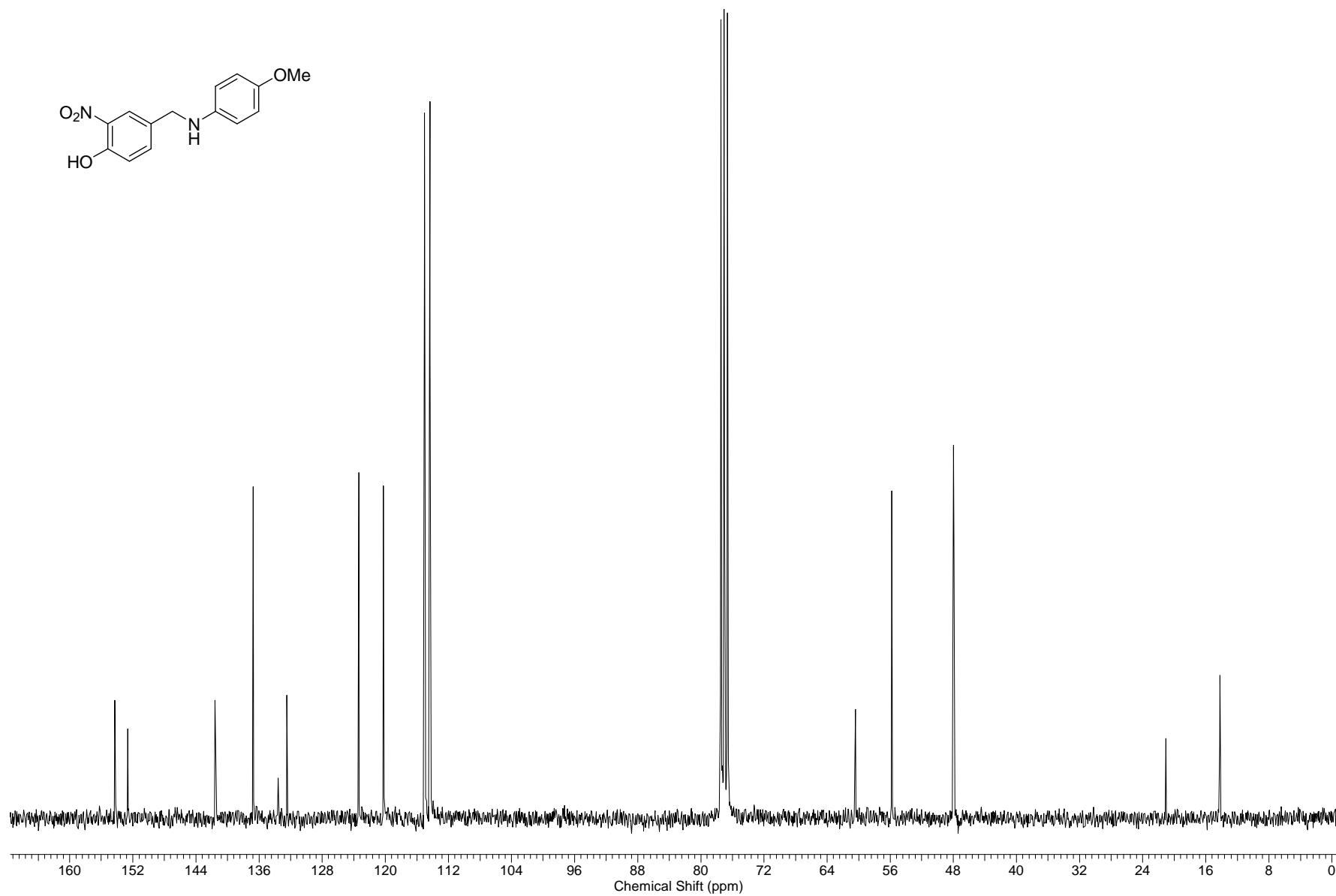
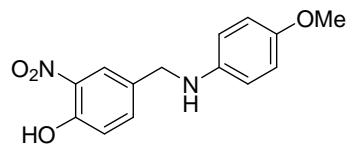


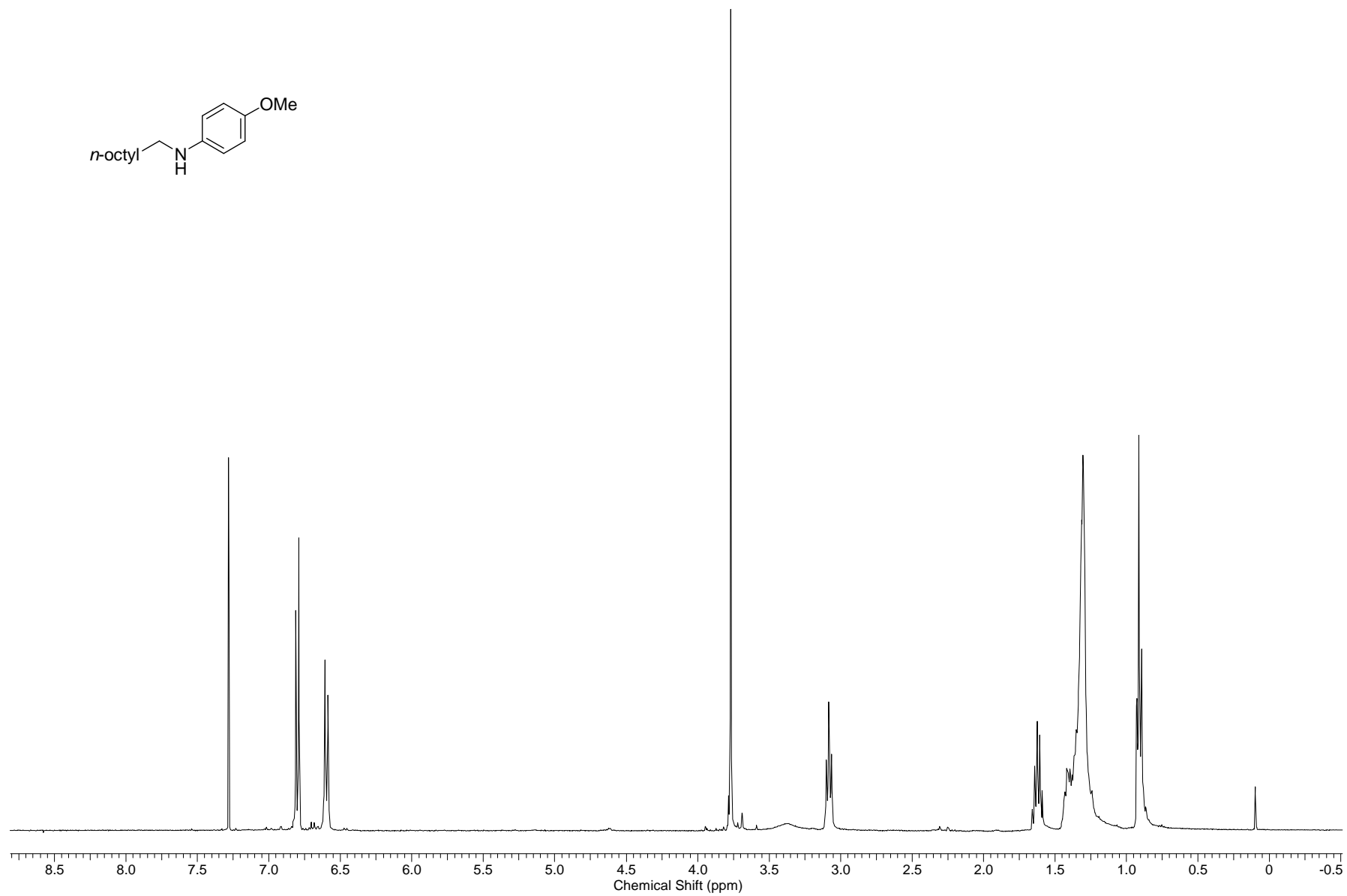
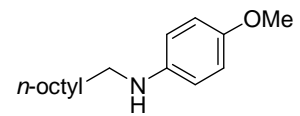


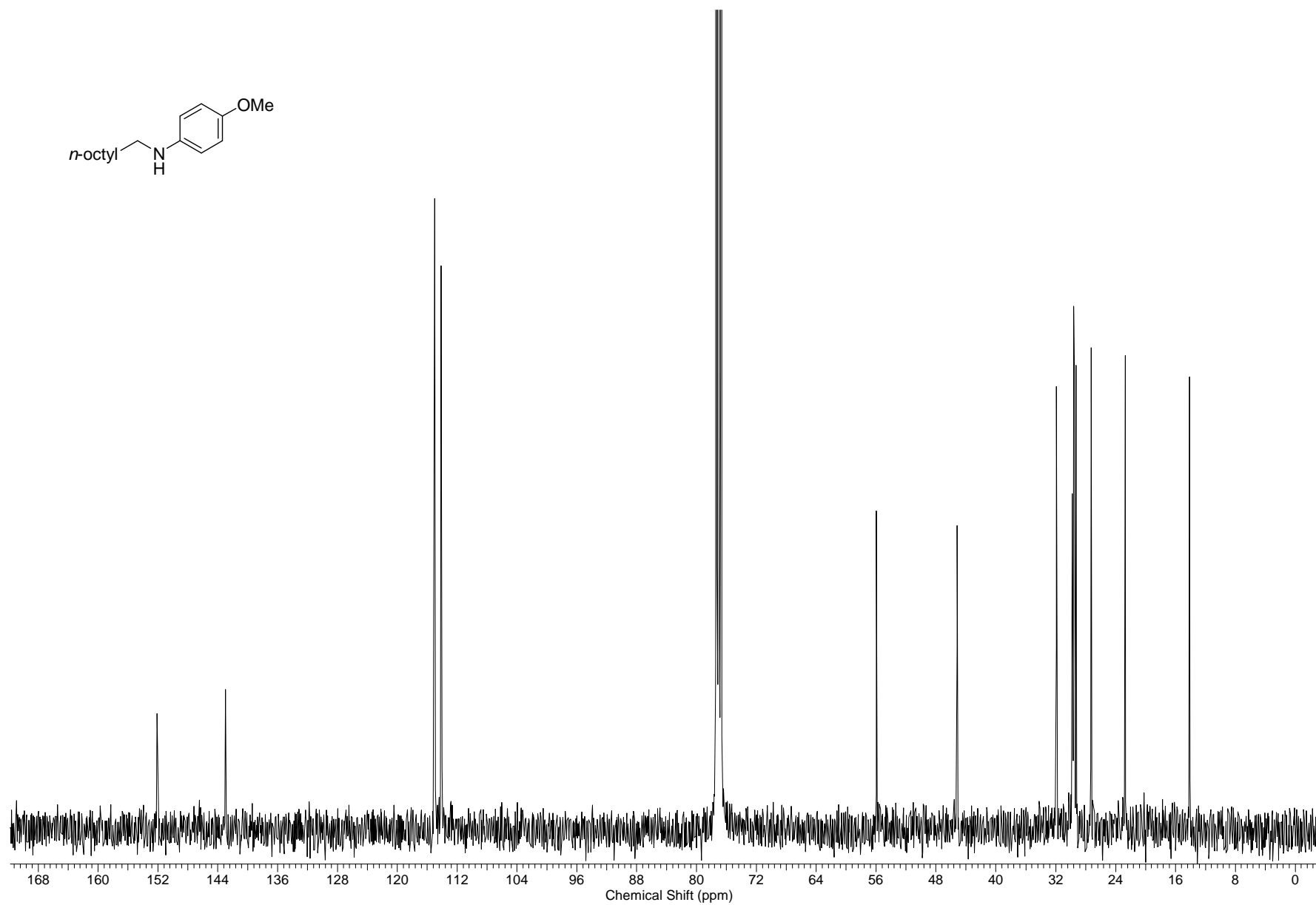
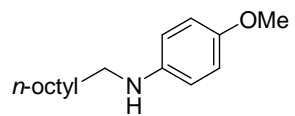


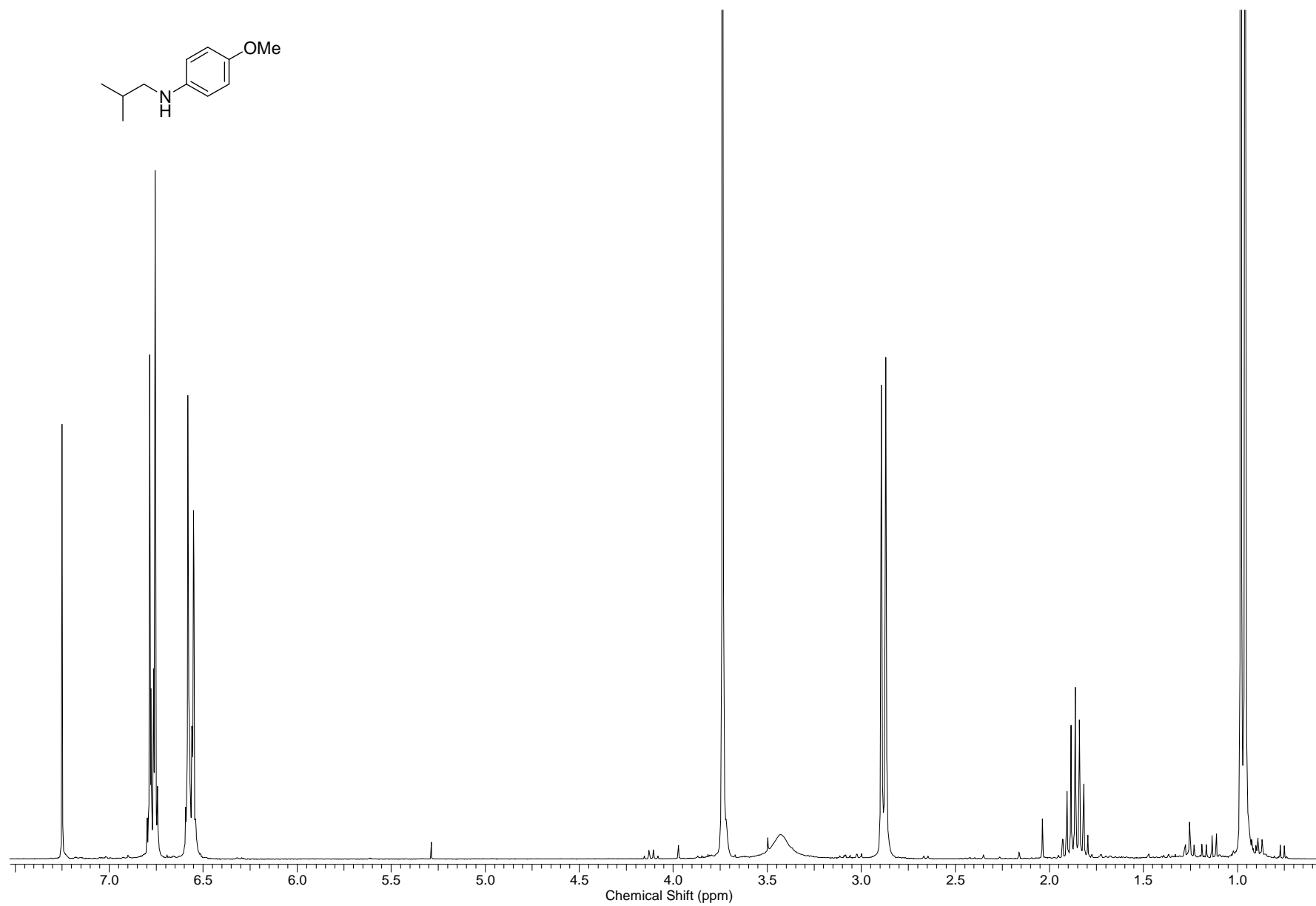
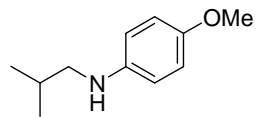


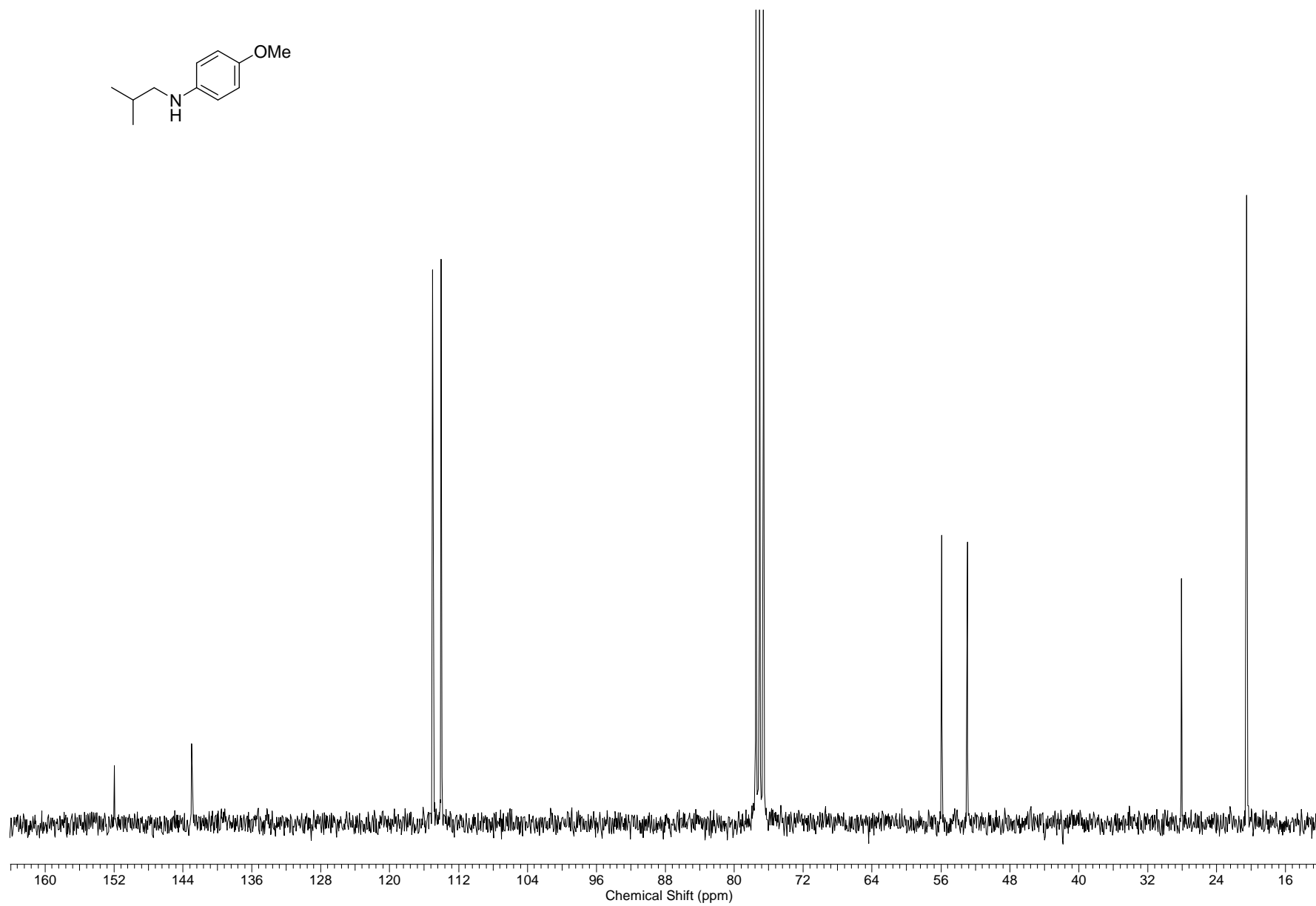
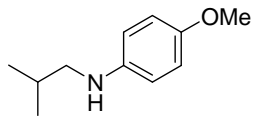


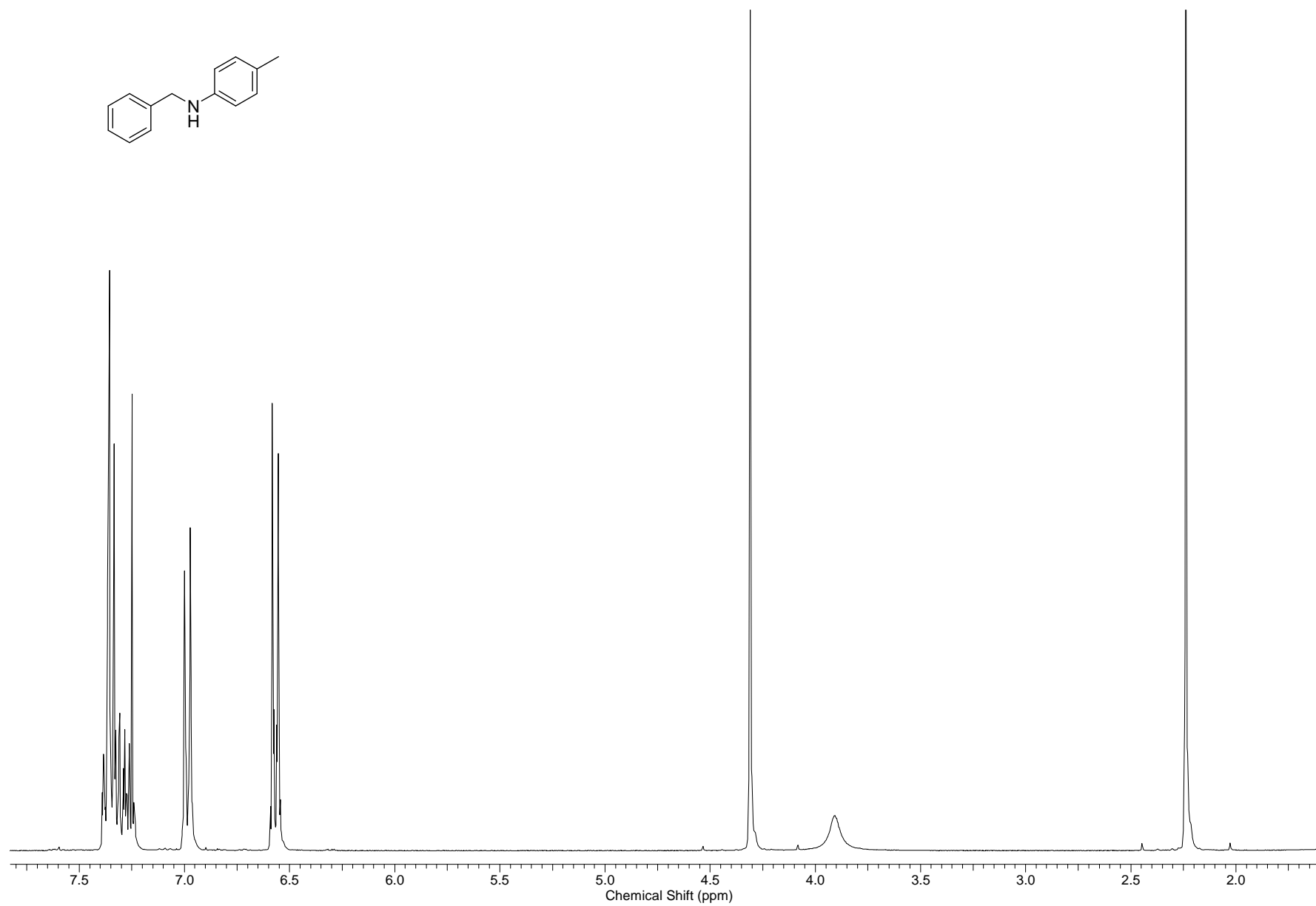
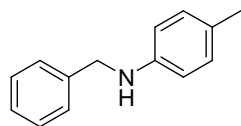


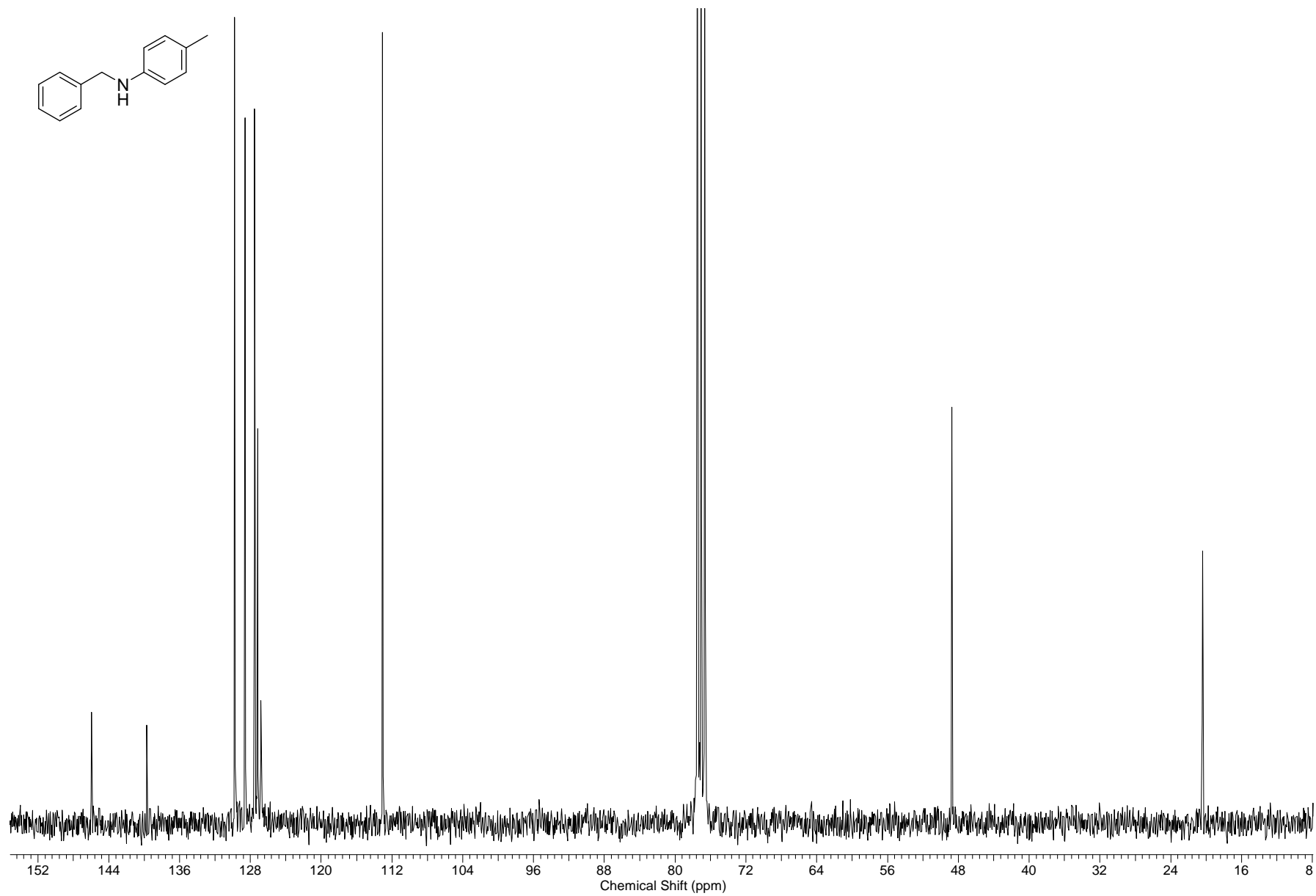
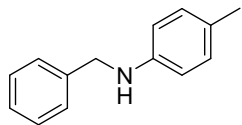


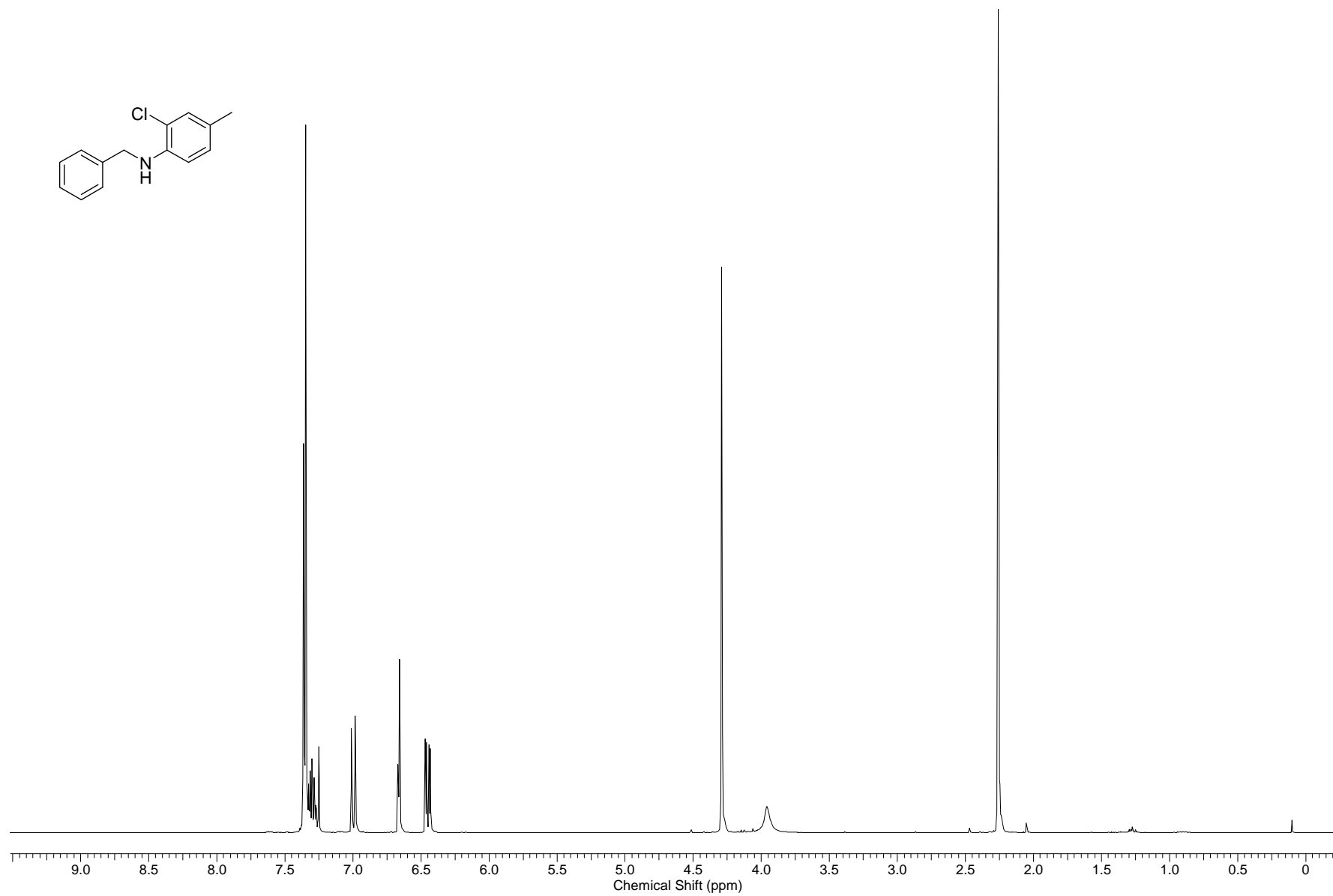
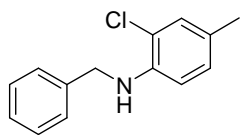


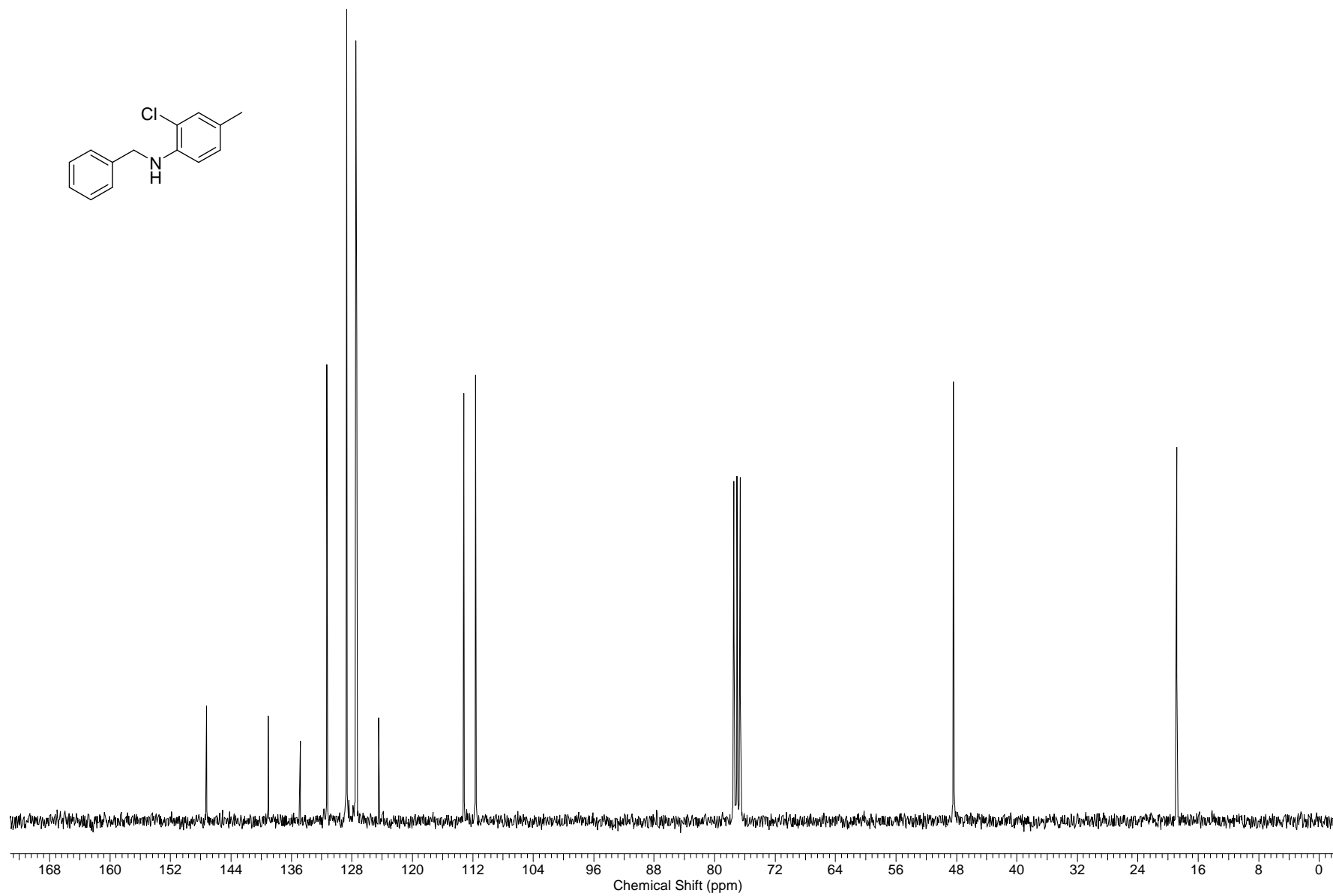
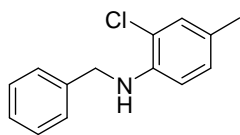


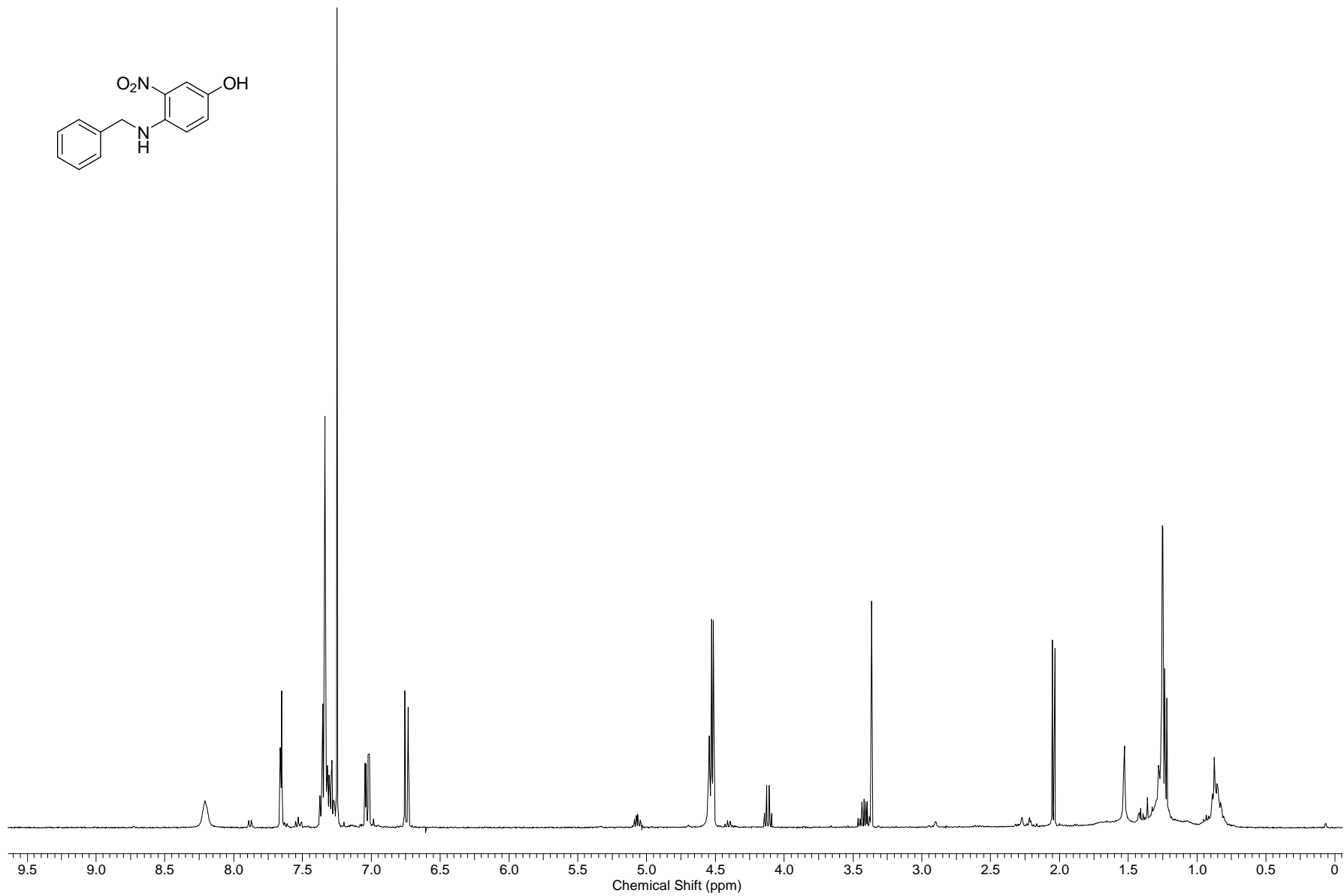
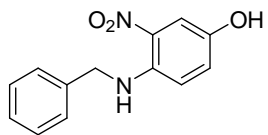


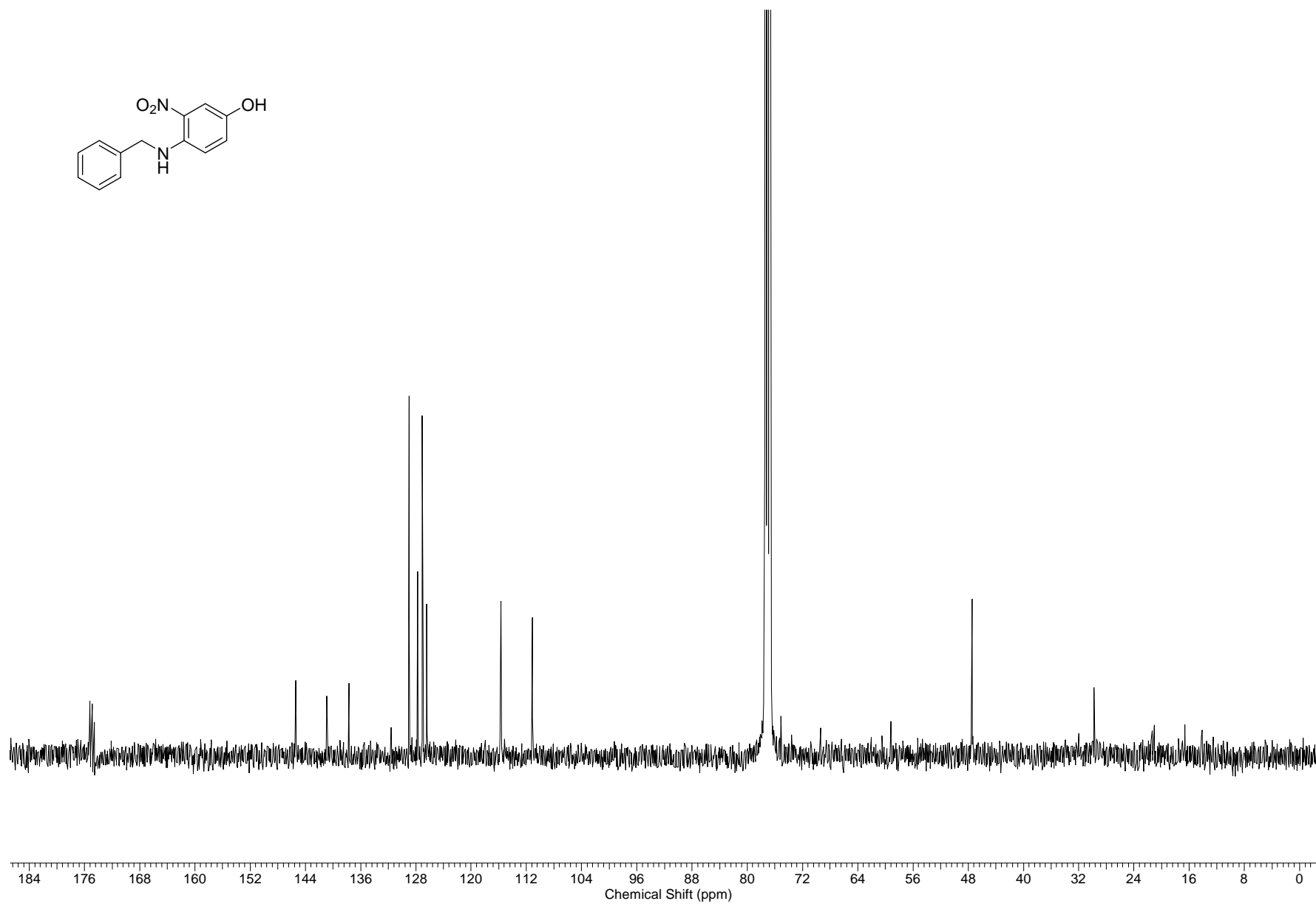
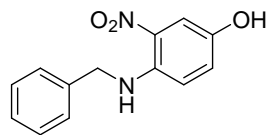


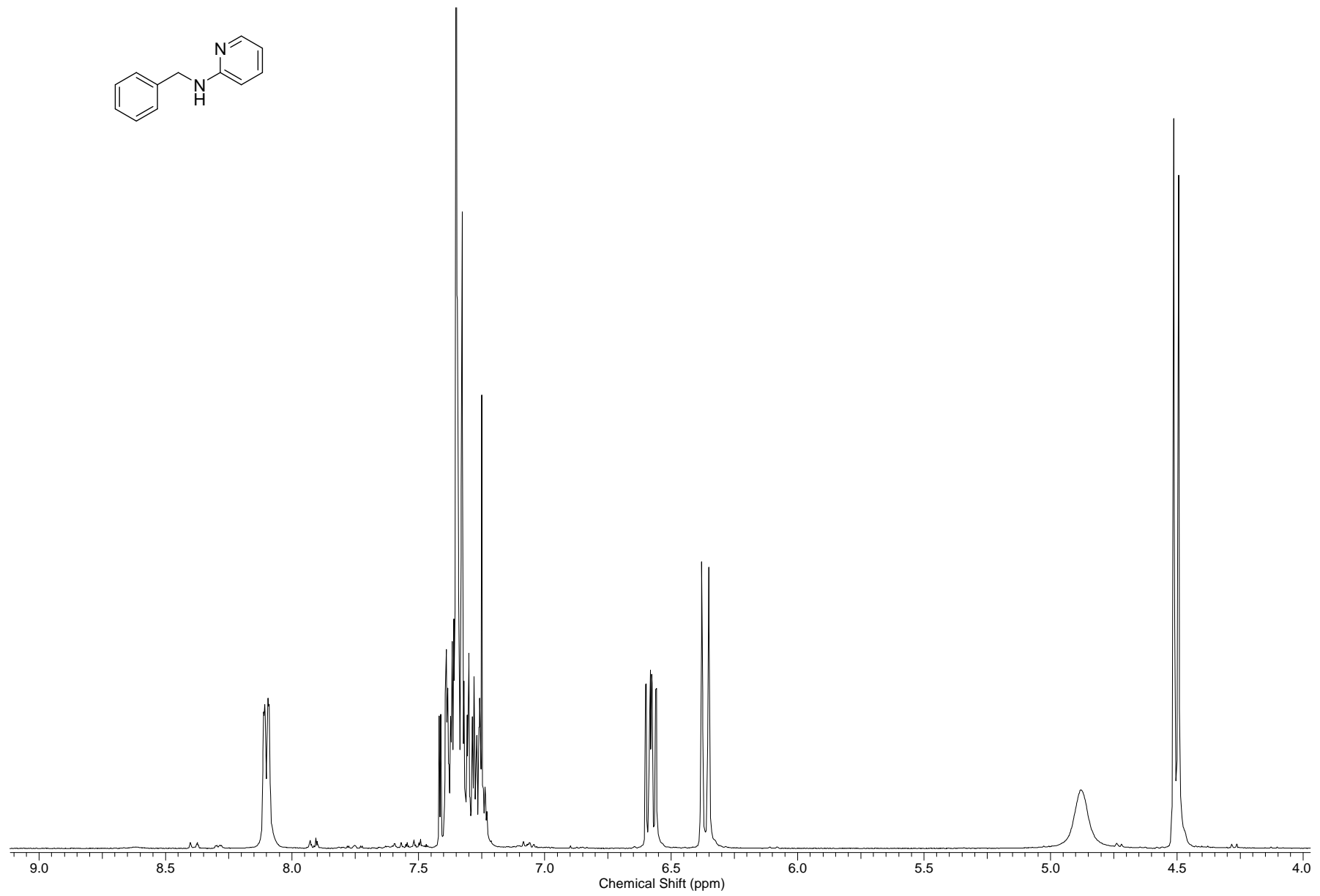
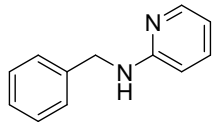


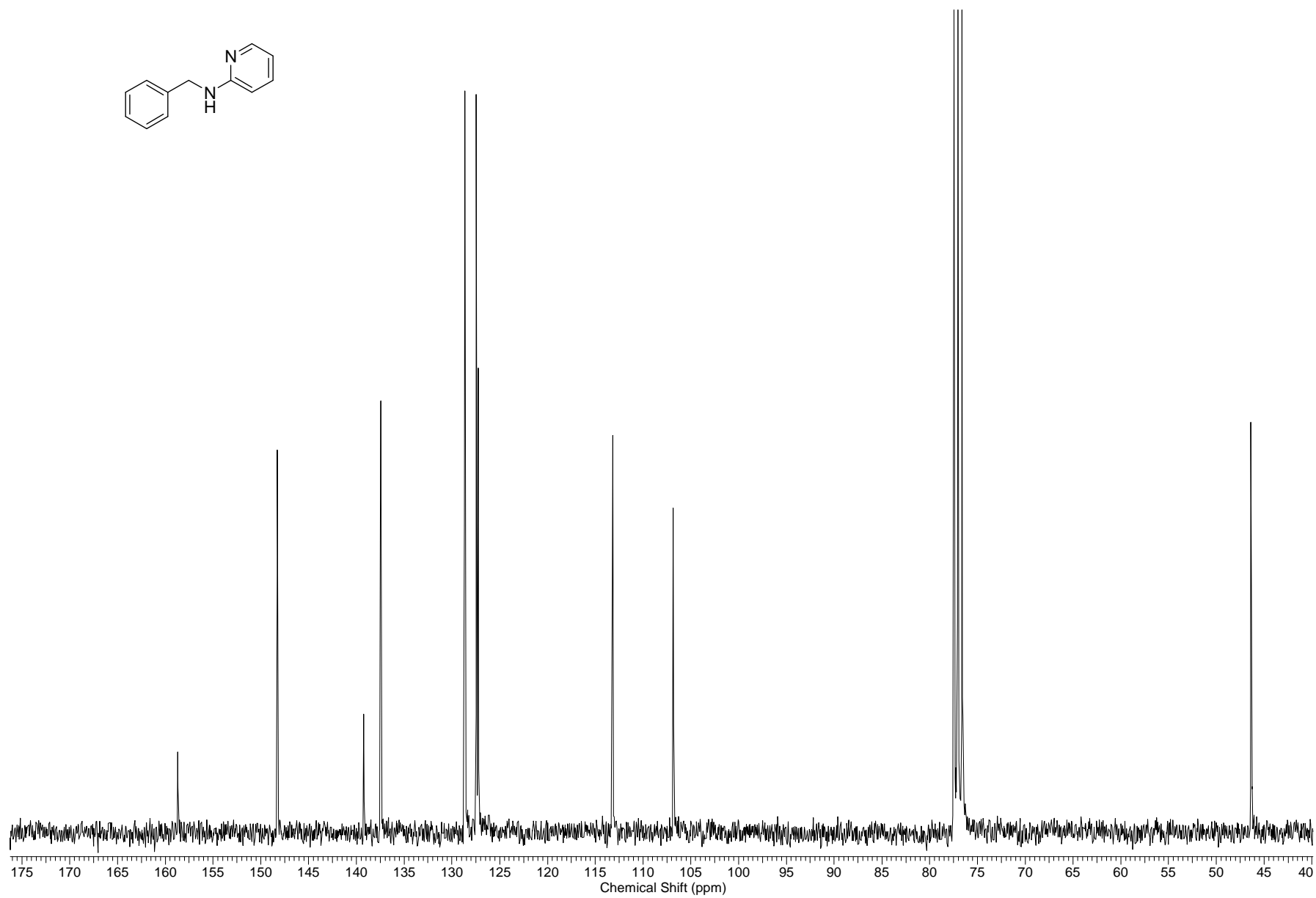
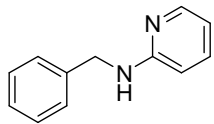


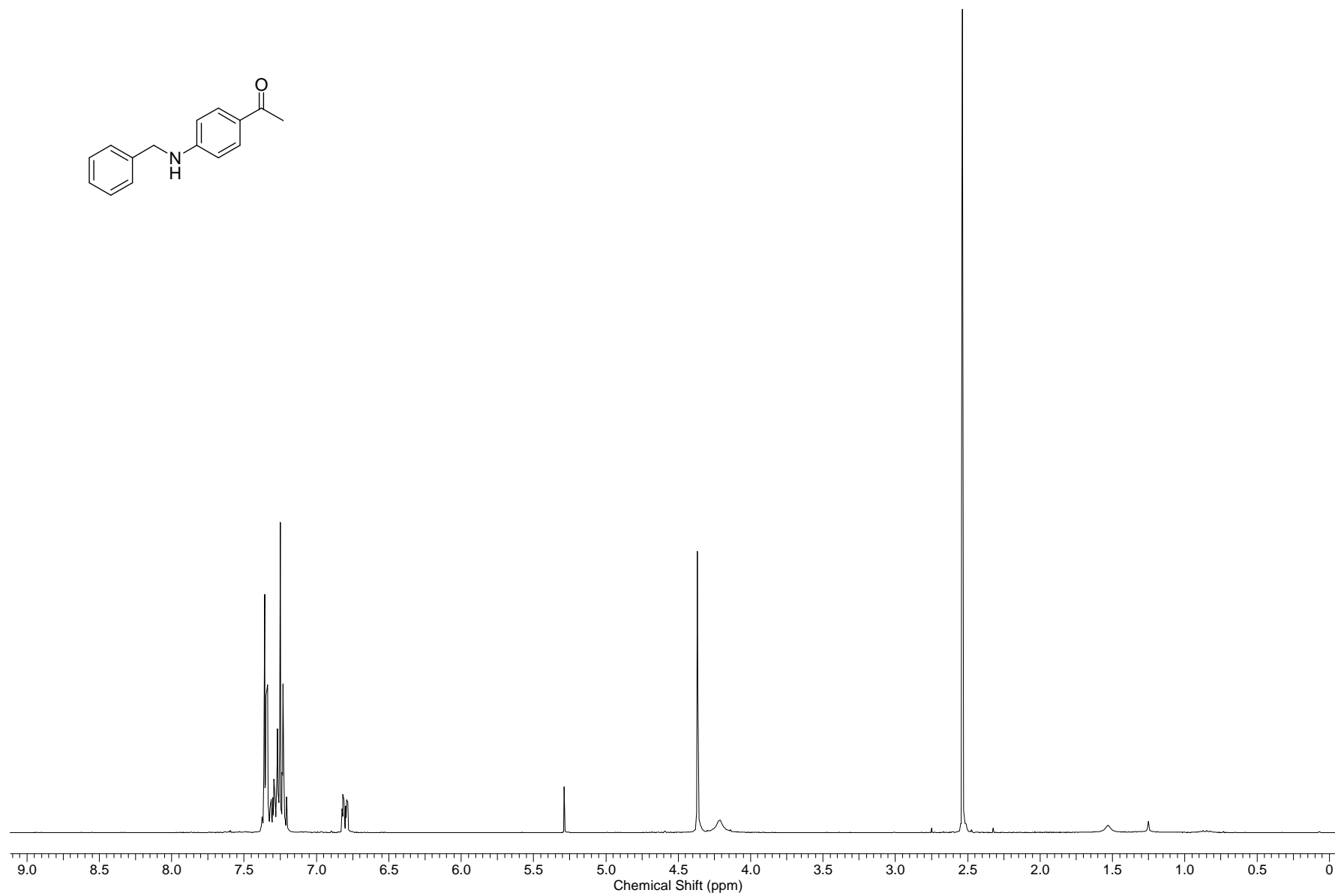
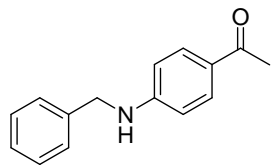


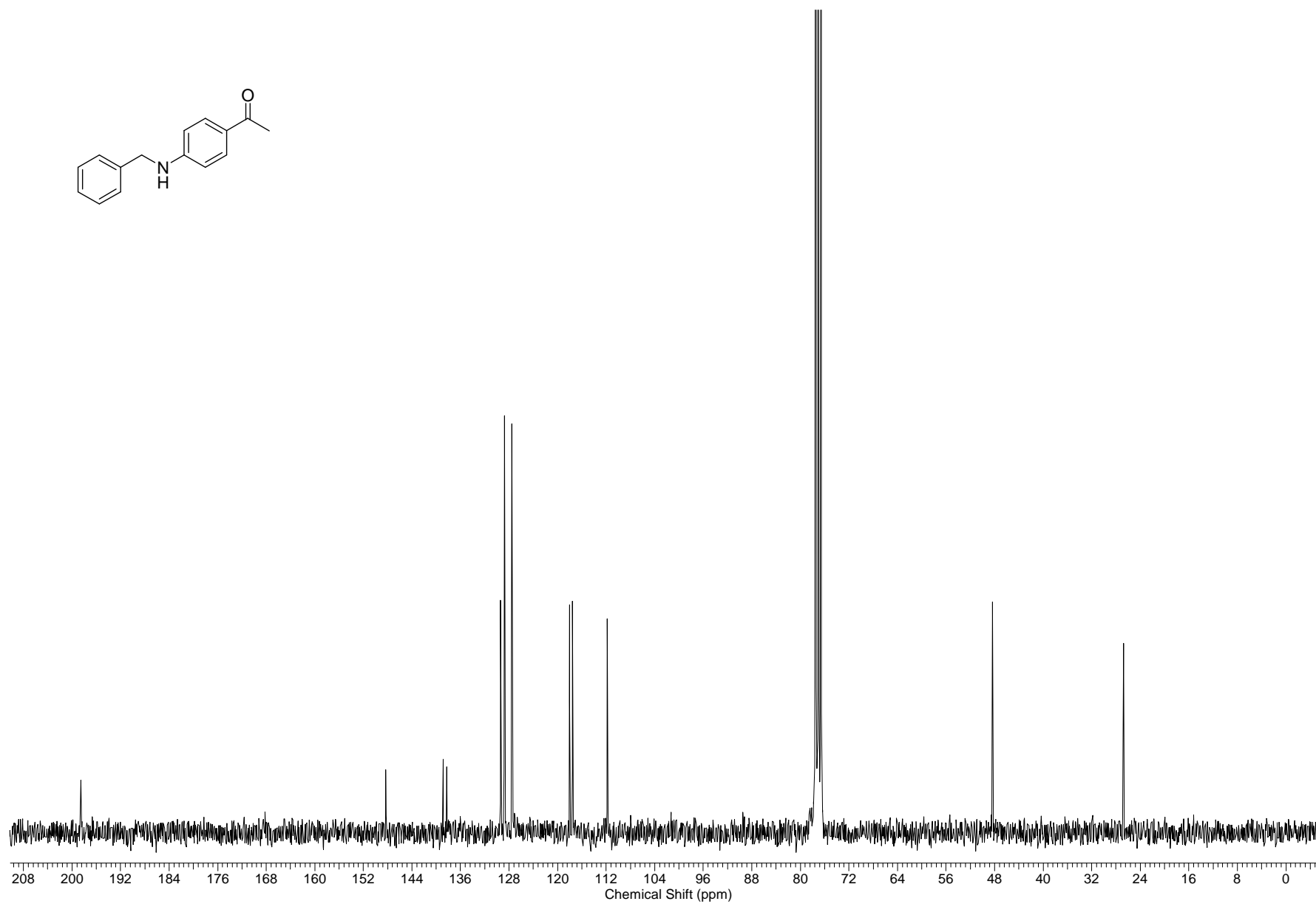
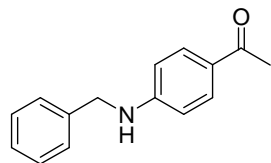


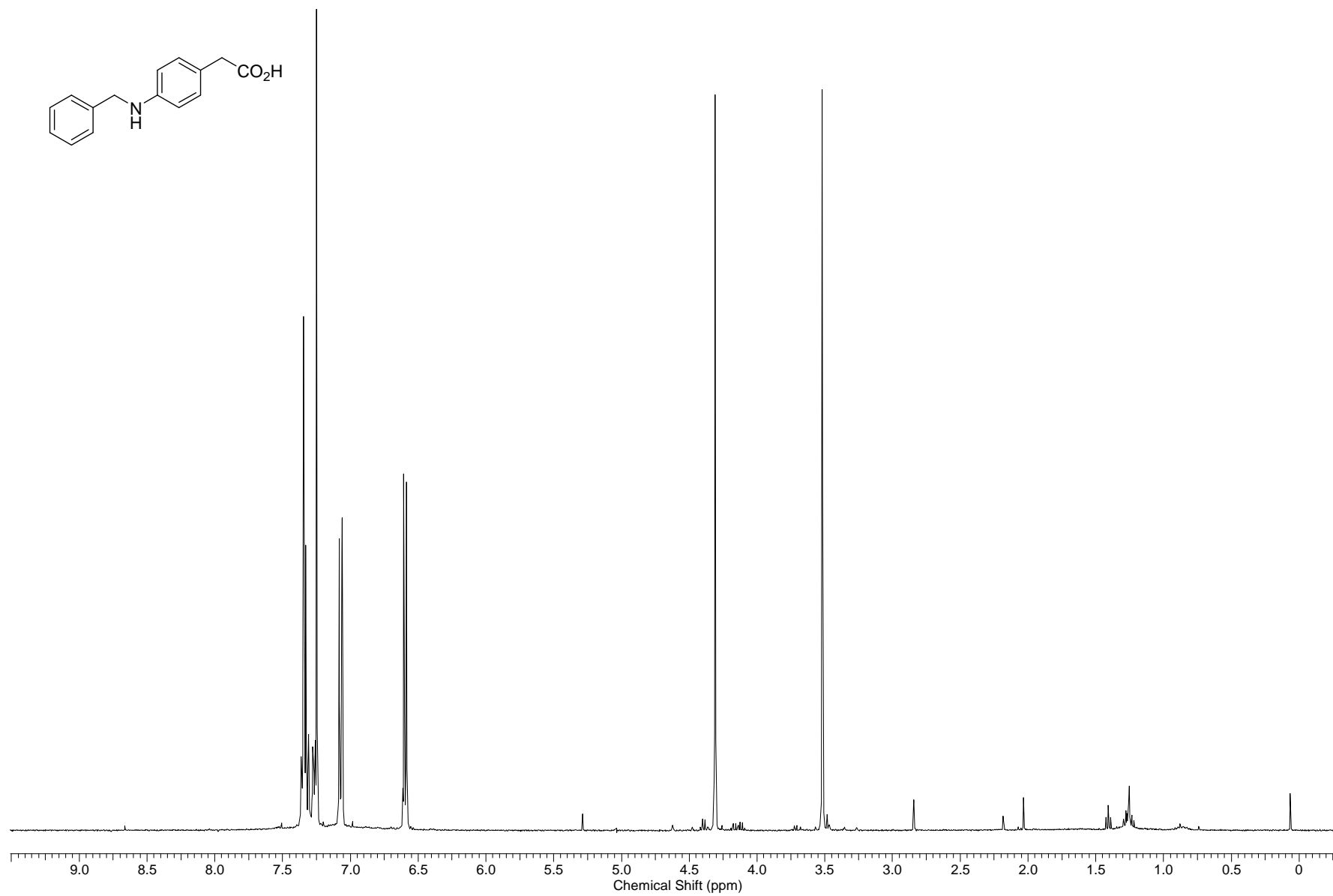
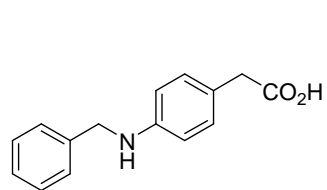


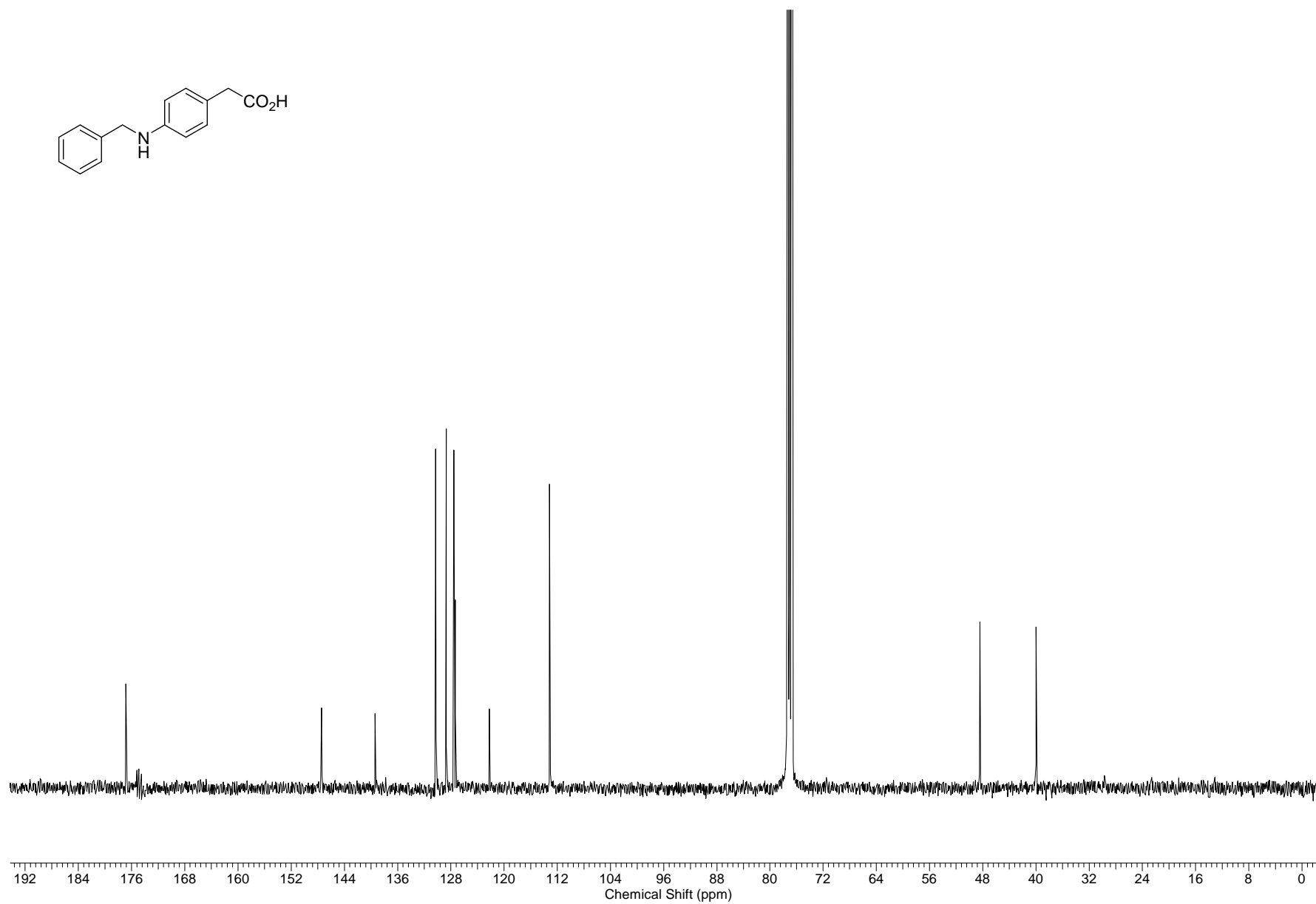
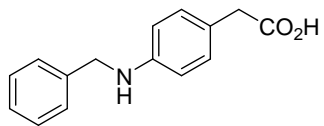












11 Literaturverzeichnis

- ¹ O. Wallach, *Briefwechsel zwischen J. Berzelius und F. Wöhler*, Sändig Reprint Verlag, **1984**, Hans R. Wohlwend, Vaduz
- ² K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, Wiley-VCH **2000**, Weinheim, 3. Auflage
- ³ H.B. Amecke, *Chemiewirtschaft im Überblick*, Verlag Chemie **1987**, Weinheim
- ⁴ (a) J. M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17; (b) G. Bifulco, P. Dambruoso, L. Gomez-Paloma, R. Riccio, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3744 (c) D. Menche, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, in press (DOI: 10.1039/b707989n)
- ⁵ I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.
- ⁶ S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945.
- ⁷ J. M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17.
- ⁸ K. Komatsu, M. Tsuda, Y. Tanaka, Y. Mikami, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2004**; *69*(5); 1535.
- ⁹ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme **2005**, Stuttgart, 7. Auflage
- ¹⁰ V. M. Sanchez-Pedregal, M. Reese, J. Meiler, M. J. J. Blommers, C. Griesinger, T. Carlomagno, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4244.
- ¹¹ (a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, **1996**, 1. Auflage; (b) K. P. Yeung, I. Paterson, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4237.
- ¹² M. Oliynyk, M. J. B. Brown, J. Cortés, J. Staunton, P. F. Leadlay, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 833-839.
- ¹³ T. Schuhmann, *Dissertation*, Göttingen **2004**, S. 7
- ¹⁴ (a) U. Klar, B. Buchmann, W. Schwede, W. Skuballa, J. Hoffmann, R. B. Lichtner, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8110; (b) S. J. Mickel, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, E. Kuesters, E. Schmid, K. Schaer, R. Gamboni, W. Chen, E. Loeser, F.R. Kinder, K. Königsberger, K. Prasad, T. M. Ramsey, O. Repic, R.-M. Wang, G. Florence, I. Lyothier, I. Paterson, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 122.
- ¹⁵ (a) R. Mahrwald, *Modern Aldol Reactions*, Wiley-VCH, **2004**, Weinheim, pp 1-61; (b) B. Schetter, R. Mahrwald, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7668.
- ¹⁶ siehe Ref. 13 (b)
- ¹⁷ T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.

-
- ¹⁸ I. Paterson, K.-S. Yeung, R. A. Ward, J. G. Cumming, J. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9391.
- ¹⁹ B. Alcaide, P. Almendros, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 884.
- ²⁰ I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, N. Sereinig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535.
- ²¹ I. Paterson, M. J. Coster, D. Y.-K. Chen, R. M. O., D. J. Wallace, R. D. Norcross, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2399.
- ²² W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151.
- ²³ I. Paterson, D. J. Wallace, C. J. Cowden, *Synthesis* **1998**, 639.
- ²⁴ D. A. Evans, P. J. Coleman, L. C. Dias, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2629.
- ²⁵ R.W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2134.
- ²⁶ D.J. Newman, G.M. Cragg, K.M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215.
- ²⁷ M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A.T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*(9); 2325.
- ²⁸ G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671.
- ²⁹ http://newsroom.bms.com/article_display.cfm?article_id=5206.
- ³⁰ G. Hofle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth , H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1673.
- ³¹ (a) G. Höfle, H. Reichenbach, in: *Sekundärmetabolismus bei Mikroorganismen* (Eds. W. Kuhn, H.-P. Fiedler) Attempto Verlag, Tübingen, **1995**, pp. 61-78; (b) H. Reichenbach, G. Höfle, in: *Drug Discovery from Nature* (Eds. S. Grabley, R. Thierecke) Springer Verlag, Berlin, **1999**, pp. 149; (c) D. R. Williams, *Org. Prep. Proceed. Int.* **2000**, *32*, 411; (d) S. C. Wenzel, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1211. (e) siehe Ref. 4 (c)
- ³² A. Sandmann, F. Sasse, R. Müller, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1071.
- ³³ H. Steinmetz, N. Glaser, E. Herdtweck, F. Sasse, H. Reichenbach, G. Höfle, *Angew. Chem. Int. Edit.* **2004**, *43*, 4888.
- ³⁴ H. Irschik, D. Schummer, G. Höfle, H. Reichenbach, H. Steinmetz, R. Jansen, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1060.
- ³⁵ G. Zhang, E. A. Campbell, L. Minakhin, C. Richter, K. Severinov, S. A. Darst, *Cell* **1999**, *98*, 811.
- ³⁶ G. R. Hartmann, P. Heinrich, M. C. Kollenda, B. Skrobranek, M. Tropschug, W, Wieß, *Angew. Chem.* **1985**, *12*, 1007.

-
- ³⁷ (a) R. Jansen, V. Wray, H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6031; (b) R. Jansen, H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 822; (c) H. Augustiniak, H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1657.
- ³⁸ (a) G. Höfle, H. Reichenbach, H. Irschik, D. Schummer, *German Patent DE 196 30 980 A1*, **1998**, 1-7.
- ³⁹ A. Moore, D. E. Reed, *Organic Syntheses* **1975** Coll. Vol. 5, p. 351.
- ⁴⁰ F. Arndt, *Organic Syntheses* **1943**, Coll. Vol. 2, p.461 and **1935** Vol. 15, p.48.
- ⁴¹ N. Matsumori, D. Kaneno, M. Murata, H. Nakamura, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 866.
- ⁴² T. R. Hoye, P. R. Hanson, J. R. Vyvyan *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4096.
- ⁴³ (a) W. Kozminski, D. Nanz, *D. J. Magn. Reson.* **2000**, 142, 294. (b) B. L. Marquez, W. H. Gerwick, R. T. Williamson, *Magn. Reson. Chem.* **2001**, 39, 499.
- ⁴⁴ (a) S. D Rychnovsky, D. J Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 945; (b) D. A Evans, L. R Dale, J. R Gage, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7099.
- ⁴⁵ F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, 11, 440.
- ⁴⁶ W. C. Still, A. Tempczyk, R. C. Hawley, T. Hendrickson, *T. J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6127.
- ⁴⁷ (a) R. Reid, M. Piagentini, E. Rodriguez, G. Ashley, N. Viswanathan, J. Carney, D. V. Santi, C. R. Hutchinson, R. McDaniel, *Biochemistry* **2003**, 42, 72; (b) P. Caffrey, *ChemBioChem* **2003**, 4, 649.
- ⁴⁸ L. J. Farmer, K. S. Marron, S. C. Koch, C.K. Hwang, E A. Kallel, L. Zhi, A. M. Nadzan, D. W. Robertson, Y. L. Bennani, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 2352.
- ⁴⁹ R Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg **2004**, 3. Auflage p. 124
- ⁵⁰ I. Paterson, J. M. Goodman *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 997
- ⁵¹ K. Kubota, J. L. Leighton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 946.
- ⁵² G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2173.
- ⁵³ W. R. Roush, J. S. Newcom, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4739
- ⁵⁴ M.K. Anwer, A.F. Spatola *Synthesis* **1980**, 929
- ⁵⁵ T. Allmendinger, *Tetrahedron* **1991**, 27, 4905.

-
- ⁵⁶ S. V. Ley, N. J. Anthony, A. Armstrong, M. G. Brasca, T. Clarke, D. Culshaw, C. Greck, P. Grice, A. Jones, B. Lygo, A. Madin, R. N. Sheppard, D. J. Williams *Tetrahedron*, 1989, 45, 7161
- ⁵⁷ D. L. Boger, M. S. S Palanki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9318
- ⁵⁸ L. De Luca, G. Giacomelli, M. Taddei, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 2534
- ⁵⁹ <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/weinreb-ketone-synthesis.shtm>
- ⁶⁰ P. G. McDougal, J. G. Rico, Y.-I Oh, B. D. Condon *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3388.
- ⁶¹ R. K. Boeckman, P. Shao, J. J. Mullins, *Organic Syntheses* **2004**, Coll. Vol. 10, p.696
- ⁶² I. Paterson, D. J. Wallace, C. J. Cowden, *Synthesis* **1998**, 639.
- ⁶³ Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4151.
- ⁶⁴ (a) J.A. Dale, H.S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512.; (b) J.A. Dale, D.L. Dull, H.S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543.
- ⁶⁵ L. Volbrecht *Dissertation Sierke-Verlag* **2005**, Göttingen,
- ⁶⁶ G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1135.
- ⁶⁷ D. B Dess, J.C Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277.
- ⁶⁸ I Paterson, D. Y.-K. Chen, J. L. Acena, A. S. Franklin, *Org. Lett*, **2000**, 2, 1513
- ⁶⁹ S. Kiyooka, H. Kuroda, Y. Shimasaki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3009
- ⁷⁰ (a) T. Takahashi, M. Miyazawa, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett* **1985**, 26, 5139; (b) *Stereoselective Synthesis* (Houben-Weyl) **1996**, Bd E217, 3988
- ⁷¹ S. A. Burova, F.E McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8188.
- ⁷² D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 18, 5190.
- ⁷³ G. Bartoli, M.C. Belluci, M. Bosco, R. Dalpozzo, E. Marcantoni, L. Sambri, *Chem.Eur. J.*, **2000**, 6,14, 2590.
- ⁷⁴ S. D. Burke, R. L. Danheiser, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley UK, **1990**, p 227
- ⁷⁵ S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 9293
- ⁷⁶ S. D. Burke, R. L. Danheiser, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley UK **1990** , p 510
- ⁷⁷ I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, N. Sereinig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9535.
- ⁷⁸ P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Verlag Stuttgart **1999**, p.33
- ⁷⁹ G. W. Kabalka, M. Varma, R. S. Varma, *J. Org. Chem* **1986**, 51, 2386
- ⁸⁰ J. Hartung, S. Hünig, R. Kneuer, M. Schwarz, H Wenner, *Synthesis* **1997**, 12, 1433.

-
- ⁸¹ Y Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 889.
- ⁸² R. Johansson, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2371
- ⁸³ K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Z. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1986**, 42, 3021.
- ⁸⁴ G. Gunati, L. Banfi, C. Gihron, E. Narisano, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 267.
- ⁸⁵ J.P. Parikh, W.E. J. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5505.
- ⁸⁶ B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091
- ⁸⁷ M. B. Smith, J. March, *Marchs Advanced Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, New York **2001**, p. 931
- ⁸⁸ (a) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2945; (b) M. B. Smith, J. March, *Marchs Advanced Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, New York **2001**, p. 930
- ⁸⁹ N. Mizauri, A. Suyuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457
- ⁹⁰ E. J. Corey, P. Ulrich, J. M. Fitzpatrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 222.
- ⁹¹ H. Uehara, T. Oishi, K. Yoshikawa, K. Mochida, M. Hiramata *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8641.
- ⁹² H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 727.
- ⁹³ G. S. Lewandos, J. W. Maki, J. P. Ginnebaugh, *Organometallics I* **1982**, 1700
- ⁹⁴ H. Klenk, W-D. Stohrer, F. Effenberpr, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 777.
- ⁹⁵ B. P. Mundy, M. G. Ellerd, F. G. Favaloro, *Named Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience **2005** 2. Auflage, p. 620
- ⁹⁶ (a) C. Boden, G. Pattenden, *Synlett* **1994**, 181; (b) I. S. Mitchel, G. Pattenden, J. Stonehouse, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4412
- ⁹⁷ A. B. Smith, G. R. Ott, *J. Am. chem. Soc.* **1999**, 120, 3935
- ⁹⁸ (a) J.F. Betzer, F. Delalogue, B. Muller, A. Pancrazi, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7768; (b) I. Paterson, R. Britton, O. Delgado, A. Meyer, K. G. Poullennec, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4729-4733; (c) L. Del Valle, J. K. Stille, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3019.
- ⁹⁹ T. Kinzel, F. Major, C. Raith, T. Redert, F. Stecker, N. Tölle, J. Zinngrebe, *Organic Synthesis Workbook 3*, Wiley-VCH **2007**, 226.
- ¹⁰⁰ L. S. Liebeskind, *J. Am. chem. Soc.* **1996**, 118, 2748
- ¹⁰¹ A. Tai, F. Matsumura, H. C. Koppel, *J. Org. Chem* **1969**, 34, 2180
- ¹⁰² B. P. Mundy, M. G. Ellerd, F. G. Favaloro, *Named Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience **2005** 2. Auflage, p. 396

-
- ¹⁰³ R.H. Grubbs, *Handbook of Metathesis Vol. 1,2,3*, WILEY-VCH, **2003**
- ¹⁰⁴ R.R. Schrock, A.H. Hoveyda, *Angew. Chem. Sonderausgabe* **2004**, *116*, 4744
- ¹⁰⁵ S.J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1944.
- ¹⁰⁶ (a) J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hill, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662; (b) J. D. White, R. Hanselmann, R. W. Jackson, W. J. Porter, Y. Ohba, T. Tiller, S. Wang, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5217.
- ¹⁰⁷ (a) M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099.
- ¹⁰⁸ A. Suzuki, N. Miyaura, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- ¹⁰⁹ A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985.
- ¹¹⁰ I. Paterson, R. Britton, O. Delgado, A. Meyer, K. G. Poullennec, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4629-4633; (b) I. Paterson, D. Y. Chen, M. J. Coster, J. L. Acena, J. Bach, D. Wallace, *J. Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3* (13), 2431.
- ¹¹¹ S. A. Frank, H. Chen, R. K. Kunz, M. J. Schnaderbeck, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2000** *2*, 2691.
- ¹¹² B. P. Mundy, M. G. Ellerd, F. G. Favalaro, *Named Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience **2005** *2. Auflage*, p. 710
- ¹¹³ (a) R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer **2004**, *3. Auflage* Verlag (Heidelberg); (b) http://www.oci.uni-hannover.de/AK_Kalesse/OCF-vortraege05SS/
- ¹¹⁴ J. D. White, J. C. Ameido, S. Gut, S. Ohira, L.R. Jayasinghe, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2270
- ¹¹⁵ B. M. König, W. Friedrichsen, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4279.
- ¹¹⁶ B. J. Albert, A. Sivaramkrishnan, T. Naka, K. Koide, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2792
- ¹¹⁷ (a) P. McCarthy, M. Kageyama, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4681. (b) D. A. Evans, D. L. Rieger, M. T. Bilodeau, F. Urpi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047. (c) D.J. Gustin, M. S. VanNieuwenhze, W. R. Roush, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3447. (d) D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, D. L. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9073. (e) D. A. Evans, B. Cote, P. J. Coleman, B. T. Connell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10893.
- ¹¹⁸ R. S. Paton, J. M. Goodman, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4299.
- ¹¹⁹ D. A. Evans, H. P. Ng, S. Clark, D. L. Rieger, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2127.
- ¹²⁰ C. J. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, *51*, 1.
- ¹²¹ Z. Wang, *Tetrahedron* **1989**, *30*, 6611
- ¹²² Mukaiyama: T. Mukaiyama, N. Iwasawa, R.W. Stevens, T. Haga, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1381.

-
- ¹²³ Ghosh, A. K.; Shevlin, M. In *Modern Aldol Reactions*; Mahrwald, R., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**, pp 63-125.
- ¹²⁴ D. A. Evans, H. P. Ng, D. L. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446.
- ¹²⁵ D Schinzer, A.Limberg, A Bauer, O. M Bohm, M. Cordes, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 523.
- ¹²⁶ D. Schinzer, In *Modern Aldol Reactions*; Mahrwald, R., Ed.; Wiley- VCH: Weinheim, **2004**, pp 311.
- ¹²⁷ R. S. Paton, J. M. Goodman, *Org.Lett.* **2006**, *8*, 4299.
- ¹²⁸ L. C. Dias, R. Z. Bau, M. A. Sousa, J. Zukerman-Schpector, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4325.
- ¹²⁹ D.A Evans, P. J. Coleman, B. Cote, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 788.
- ¹³⁰ D. A. Evans, H. P. Ng, S.Clark, D. L. Rieger, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2127.
- ¹³¹ P. I Awachie, V. C. Agwada *Tetrahedron.* **1990**, *46*, 1899.
- ¹³² D. J. Kempf, H. L. Sham, K. C. Marsh, C. A Flentge, D. Betebenner, B. E. Green, E. McDonald, S. Vasavanonda, A. Saldivar, N. E. Wideburg, W. M. Kati, L. Ruiz, C. Zhao, L. Fino, J. Patterson, A. Molla, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 602.
- ¹³³ (a) John, R. O. In *Comprehensive Biological Catalysis*; Sinnott, M., Ed.; Academic Press: London **1998**, UK, Vol. 2, p 173. (b) Silverman, R. B. *The Organic Chemistry of Enzyme-Catalyzed Reactions*; Academic Press: London **2002**, UK, p 428.
- ¹³⁴ (a) D. Mecnhe, F. Aarikan *Synlett* **2006**; *6*; 841-844; (b) D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, G Menche, A. Ritter, S. Rudolph, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 741.
- ¹³⁵ M. Rueping, E. Sugioni, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781.
- ¹³⁶ S. Hoffmann, A. Seayad, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424.
- ¹³⁷ D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84.
- ¹³⁸ J. Martens, In *Houben-Weyl*, 4th ed., Vol. E21d; Thieme: Stuttgart, **1995**, 4199. (b) E. W. Baxter, A. B Reitz, *Organic Reactions*, Vol. 59; Wiley: New York, **2002**, 1. (c) S. Gomez, J. A. Peters, T. Maschmeyer, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1037. (d) V. I. Tararov, R. Kadyrov, T. H. Riermeier, S. Fischer, A. Börner, A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 561. (d) T. Ohkuma, R. Noyori, In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Suppl. 1; E. N Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.; Springer: New York, **2004**.
- ¹³⁹ (a) J. B. Steevens, U. K Pandit, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1395; (b) M. Fujii, T. Aida, M. Yoshihara, A. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 3845; (c) T. Itoh, K. Nagata, A. Kurihara, M. Miyazaki, A. Ohsawa, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3105.
- ¹⁴⁰ D. Menche, F. Aarikan, J. Li, S. Rudolph, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 267.

-
- ¹⁴¹ (a) A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849; (b) G. D. Williams, R. A. Pike, C. E. Wade, M. Wills, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4227; (c) T. C. Nugent, R. Seemayer, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 142; (d) D. Enders, J. Paleek, C. Grondal, *Chem. Commun.* **2006**, 655; T. C. Nugent, A. K. Ghosh, V. N. Wakchaure, R. R. Mohanty, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1289.
- ¹⁴² D. Menche, F. Arikian, J. Li, S. Rudolph, F. Sasse *Bioorg. Med. Chem.* **2007**; *15*; 7311.
- ¹⁴³ A. Grube, M. Assmann, E. Lichte, F. Sasse, J.R. Pawlik, M. J. Kock, *Nat. Prod.* **2007**, *70*, 504.
- ¹⁴⁴ N. Matsumori, D. Kaneno, M. Murata, H. Nakamura, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866.
- ¹⁴⁵ L. A. Paquette, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis* (Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis), Wiley **2003** UK, p. 193
- ¹⁴⁶ A. Chau, J. F. Paquin, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1924.
- ¹⁴⁷ A. T. Khan, E. Mondal, S. Ghosh, S. Islam, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *9*, 2002.
- ¹⁴⁸ F. M. Cordero, F. Pisaneschi, M. Gensini, A. Goti, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1941.
- ¹⁴⁹ C. Herb, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*; 8129
- ¹⁵⁰ P. Ramachandran, P. Veeraraghavan, B. Prabhudas, R. Venkat, *J. Org. Chem.* **2004** *69*, 6294
- ¹⁵¹ J. Cossy, D. Bauer, V. Bellosta, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5909.
- ¹⁵² R. E. Maleczka, W. P. Gallagher, *Org. Lett.* **2001**, *26*, 4173.
- ¹⁵³ W. P. Gallagher, R. E. Maleczka, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 841.
- ¹⁵⁴ L. A. Paquette, R. Guevel, S. Sakamoto, I. Kim, J. Crawford, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6096
- ¹⁵⁵ J. Wang, R. P. Hsung, S. K. Ghosh, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1939.
- ¹⁵⁶ A. B. Smith, V. A. Doughty, C. Sofouggatakis, C. S. Bennet, J. Koyanagi, M. Takeuchi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 783
- ¹⁵⁷ F. Yokokawa, T. Asano, T. Shioiri, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6311.
- ¹⁵⁸ J. Cossy, D. Bauer, V. Bellosta, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5909.
- ¹⁵⁹ S. Miah, A. M. Z. Slawin, C. J. Moody, S. M. Sheehan, J. P. Marino, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2489.
- ¹⁶⁰ B. T. Cho, S. K. Kang, *Tetrahedron*; **2005**, *61*, 5725.

-
- ¹⁶¹ T. Itoh, K. Nagata, M. Miyazaki, H. Ishikawa, A. Kurihara, A. Ohsawa, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6649.
- ¹⁶² Q. Shen, S. Shekhar, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1371.
- ¹⁶³ J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158.
- ¹⁶⁴ S. Sato, T. Sakamoto, E. Miyazawa, Y. Kikugawa, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7899.
- ¹⁶⁵ G. P. Luke, J. Morris, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3013.

Lebenslauf

Name Fatih Arikan
 Geburtsdatum 27 Oktober 1978 in Bremen
 Staatsangehörigkeit deutsch
 Familienstand verheiratet

Wissenschaftlicher Werdegang

11/2005 – 10/2008 **Promotion**
 Prof. Dr. D. Menche (Helmholtz Zentrum für
 Infektionsforschung, Braunschweig, jetzt: Institut für
 Organische Chemie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg),
 und Prof. Dr. M. Kalesse (Institut für Organische Chemie,
 Universität Hannover)
*'Stereochemische Zuordnung und Beiträge zur Totalsynthese
 von Etnangien sowie Entwicklung von Methoden zur
 diastereodivergenten Aldolreaktionen und zur biomimetischen
 Aminierung von Carbonylverbindungen'*

04/2005 – 10/2005 **Diplomarbeit**
 Prof. Dr. L. Gooßen (RWTH Aachen)
*'Synthese und Reaktivität von perfluoralkylierten Boronsäure-
 derivaten'*, Gesamtnote „sehr gut“

10/2000 – 04/2005 **Studium** der Chemie an der Universität Bremen
 08/1999 **Abitur** am Schulzentrum Rübekamp, Bremen

08/1990 – 07/1999 **Gymnasium und Orientierungsstufe** an der Pestalozzi
 Schule, Bremen

08/1986 – 07/1990 **Grundschule** „Auf den Heuen“ , Bremen

Stipendium

11/2005 – 11/2007 **Fonds der Chemischen Industrie:** Doktorandenstipendium

Berufliche Erfahrungen

11/2003 – 04/2005 **Hilfswissenschaftler** an der Universität Bremen:
 Betreuung von Praktika am Institut für Organische Chemie

07/2002 – 10/2002 **Ferienjob** bei 'Mercedes Benz AG', Bremen

10/1999 – 09/2000 **Zivildienst**, Rettungssanitäter, DRK Bremen