

Stereoselektive Totalsynthese von zwei nicht-natürlichen Disorazol-Derivaten

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades einer

Doktorin der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Romy Schäckel

geboren am 24.02.1981

in Hohenmölsen

2009

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Korreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 19.11.2009

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

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

Hannover, den 30.11.2009

Romy Schäckel

Kurzfassung

Romy Schäckel

Stereoselektive Totalsynthese von zwei nicht-natürlichen Disorazol-Derivaten

Schlagworte: Naturstoffe, Disorazole, Totalsynthese, Aldol-Reaktion, Cyclodimerisierung

Die Disorazole stellen eine strukturell sehr interessante Naturstofffamilie von makrocyclischen Polyketiden dar. Im Jahr 1994 wurden von G. HÖFLE *et al.* am HZI (ehemals GBF) insgesamt 29 eng verwandte Disorazol-Derivate aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* (So ce12) isoliert. Ihre komplexe Struktur zeichnet sich durch ein mehrfach ungesättigtes Polyketidgerüst aus, das aus zwei Hydroxycarbonsäuren aufgebaut ist. Ein weiteres charakteristisches Strukturelement sind 2,4-disubstituierte Oxazolbausteine. Neben Disorazol A₁ weisen auch einige weitere Vertreter eine signifikante Cytotoxizität in subnanomolaren Konzentrationen gegenüber verschiedenen Krebszelllinien auf. Bislang konnte nur eine Totalsynthese von Disorazol C₁ erfolgreich abgeschlossen werden. Nach dem Vorbild von Disorazol Z, eines weiteren im Jahr 2001 isolierten, ebenfalls hoch cytotoxischen Metaboliten wurden im Rahmen der hier vorliegenden Dissertation zwei nicht-natürliche Disorazol-Derivate synthetisiert. Der Makrocyclus dieser Derivate ist um vier Ring-C-Atome kleiner als die Mehrheit der Disorazol Vertreter und verfügt über keine zusätzlichen *O*-Substituenten am Polyensystem. Aufgrund der C₂-symmetrischen Struktur der beiden Derivate bildete die direkte Cyclodimerisierung der jeweiligen Secosäuren den Schlüsselschritt der Totalsynthesen. Dabei bestand die synthetische Herausforderung darin, in Gegenwart der labilen konjugierten Doppelbindungssysteme und mit möglichst wenigen Schutzgruppenmanipulationen zu arbeiten. Durch Etablierung einer konvergenten Syntheseroute und Verwendung von milden Reaktionsbedingungen wurde diese Aufgabe erfolgreich gelöst. Die Monomere wurden mit Hilfe einer selektiven WITTIG-Kupplung entsprechender Vorläuferverbindungen dargestellt. Zum Aufbau des charakteristischen 2,4-disubstituierten Oxazols wurde eine effiziente Synthese erarbeitet, die den Baustein in wenigen Syntheseschritten und aus kostengünstigen Startmaterialien liefert. Durch zwei selektive Aldol-Reaktionen wurden die Stereozentren an C₁₂ und C₁₄ sowie das quartäre Zentrum an C₁₃ in nur drei Syntheseschritten aufgebaut. Zusätzlich wurde mit Hilfe dieser Strategie der synthetische Zugang zu beiden Disorazol-Derivaten gleichzeitig geschaffen. Die hier beschriebenen Totalsynthesen stellen die Disorazol-Derivate mit Gesamtausbeuten von 0.12 % (über 13 lineare Stufen) bzw. 0.28% (über 15 lineare Stufen) dar.

Abstract

Romy Schäckel

Stereoselective Total Synthesis of two non-natural Disorazole Analogues

Keywords: natural products, total synthesis, Disorazoles, aldol reaction, cyclodimerization

The Disorazoles are a structurally interesting family of closely related polyene Macrodiolids. In 1994 29 Disorazol Derivatives were isolated by G. HÖFLE and co-workers from the myxobacterium *Sorangium cellulosum* (So ce12) at the HZI (formerly GBF) in Braunschweig. Their complex structure is characterized by an unsaturated polyketide scaffold which comprises two hydroxy acids. Furthermore all Disorazole derivatives contain a masked amino acid forming a 2,4-disubstituted oxazole. Besides Disorazole A₁ other isolated Disorazoles show significant cytotoxic activities, as well. They inhibit cell proliferation of different mammalian cancer cell lines in subnanomolar concentrations. Up to date only one total synthesis of Disorazol C₁ was complete successfully. In 2001 Disorazole Z, a further highly cytotoxic Disorazole Derivative, was isolated of the same myxobacterium *Sorangium cellulosum* (So ce12). This macrocyclic polyketide features a simplified Disorazole structure. In the course of this thesis two non-natural Disorazole derivatives based on the Disorazol Z structure were synthesised for further SAR studies. Their macrocycles contain four ring atoms less than most of the other members of the Disorazole family and there are no further substituents incorporated into the polyene segment. Because of the homodimeric structure, a direct cyclodimerisation of the respective seco acids represents the key step of the total syntheses. The synthetic challenge building up the macrocycles in the presence of the conjugated polyene segment and with only some protecting group manipulation was proved with a convergent retrosynthesis and mild reaction conditions. The monomeric compounds were prepared *via* a selective WITTIG-coupling of the corresponding precursors. Furthermore an efficient approach for the oxazole construction *via* only a few steps and *via* cheap starting materials was developed. Both stereogenic centres at C₁₂ and C₁₄ as well as the quaternary centre at C₁₃ were installed in only three synthetic steps *via* two selective aldol reactions. With this strategy it was possible to create a synthetic approach for both derivatives simultaneously. With the developed total syntheses the Disorazol derivatives were built up with overall yields of 0.12% (*via* 13 linear steps) and 0.28% (*via* 15 linear steps).

*„Mut ist der Tat Anfang,
doch das Glück entscheidet über das Ende.“*

(Demokrit, 460-371 v. Chr.)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Allgemeine Vorbemerkungen

1. Einleitung	1
1.1 Wirkstoffe aus der Natur - neue Krebstherapien	1
1.1.1 Naturstoffsynthese	1
1.1.2 Krebsentstehung und Regulation des Zellcyclus	2
1.2 Biologischer Hintergrund	5
1.2.1 Myxobakterien: reichhaltige Quelle biologisch aktiver Naturstoffe	5
1.2.2 Die Disorazol-Familie	6
1.2.3 Biosynthese der Disorazole	10
1.2.4 Cytotoxische Aktivität und SAR-Studien an Disorazol C ₁	12
2. Synthetische Studien anderer Arbeitsgruppen	18
2.1 Studien zur Totalsynthese von Disorazol C ₁ (MEYERS <i>et al.</i>)	19
2.2 Die erste Totalsynthese von Disorazol C ₁ (WIPF <i>et al.</i>)	23
2.3 Synthese eines Disorazol C ₁ Didehydrodimers und Studien zur Synthese von Disorazol A ₁ und D ₁ (HOFFMANN <i>et al.</i>)	28
3. Aufgabenstellung	34
4. Stereoselektive Totalsynthese von zwei nicht-natürlichen Disorazol-Derivaten	35
4.1 Retrosynthese <i>via</i> Cyclodimerisierung	35
4.2 Selektiver Aufbau der C ₁₂ und C ₁₄ Stereozentren	37
4.3 Fertigstellung der C ₆ -C ₁₇ Schlüsselfragmente 96 und 100	46
4.4 Synthese des C ₁ -C ₅ Oxazolfragments 97	48
4.5 WITTIG-Kupplung zur Darstellung der Monomere	55
4.6 Darstellung der Monohydroxysäuren 95 und 99	59
4.7 Abschluss der Totalsynthese zur Cyclodimerisierung	65
4.7.1 Cyclodimerisierung <i>via</i> Veresterungsreaktionen	67
4.7.2 Enzymatische Cyclodimerisierung <i>via</i> SNAc-Ester 229	78
4.7.3 Versuche zur Cyclodimerisierung <i>via</i> EVANS-TISHCHENKO-Reaktion	79
4.8 Finale TBS-Entschützung	81

5.	<i>Cytotoxische Aktivität der nicht-natürlichen Disorazol-Derivate</i>	83
6.	<i>Zusammenfassung und Ausblick</i>	84
7.	<i>Experimentelle Arbeiten</i>	87
7.1	Allgemeine Bemerkungen	87
7.2	Experimente zur Synthese des <i>Z-E-E</i> -Disorazol-Derivates 11	89
7.2.1	Experimente zur Synthese des C ₆ -C ₁₇ <i>Z-E</i> -Aldehyds 96	89
7.2.2	Experimente zur Überprüfung der Stereochemie	101
7.2.3	Experimente zur Synthese des C ₁ -C ₅ Oxazolfragments 97	105
7.2.6	Experimente zur Fertigstellung des <i>Z-E-E</i> -Disorazol-Derivates 11	109
7.3	Experimente zur Synthese des <i>E-E-E</i> -Disorazol-Derivates 12	114
7.3.1	Experimente zur Synthese des C ₆ -C ₁₇ <i>E-E</i> -Aldehyds 100	114
7.3.2	Experimente zur Überprüfung der Stereochemie	120
7.3.3	Experimente zur Fertigstellung des <i>E-E-E</i> -Disorazol-Derivates 12	121
8.	<i>Spektrenanhang</i>	129
9.	<i>Literaturverzeichnis</i>	165

Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström (100 pm)
α	Drehwert
A	Adenylierungsdomäne
Ac	Acetyl
ACP	Acyl Carrier Protein
AIBN	Azoisobutyronitril
AT	Acyltransferase
ax.	axial
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bu	Butyl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
c	Konzentration
d	Tag(e)
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DH	β -Hydroxydehydratase
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPDS	2,2'-Dipyridyldisulfid
DPTC	<i>O,O'</i> -Dipyridylthionocarbonat
DPTS	2,2'-Dipyridyldisulfid
dr	Diastereomerenverhältnis (<i>engl.</i> diastereomeric ratio)
EDC	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid
EEDQ	2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin
ESI	Electron Spray Ionisation
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Essigester
eq.	Äquivalente, equatorial
g	Gramm
GBF	Gesellschaft für Biotechnologische Forschung
h	Stunde(n)
HC	Heterocyclisierungsdomäne
HMTA	Hexamethylentetramin = Urotropin
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
Hz	Hertz
HWE	HORNER-WADSWORTH-EMMONS
HZI	Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KR	β -Ketoacylreduktase
KS	Ketosynthase
LDA	Lithiumdiisopropylamid

Lsg.	Lösung
M	molar
Me	Methyl
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
min.	Minute(n)
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid
MS	Massenspektroskopie
MT	Methyltransferase
MTBE	Methyl- <i>t</i> -butylether
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazan
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
nm	Nanometer
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	Kernresonanzspektroskopie (engl. Nuclear Magnetic Resonance)
NRPS	Nicht-ribosomale Peptidsynthetase
Or	Oxidoreduktase
Ox	Oxidationsdomäne
<i>p</i>	para
PCP	Peptidyl Carrier Protein
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe (engl. Protecting Group)
PKS	Polyketidsynthase
PMB	4-Methoxybenzyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium-4-toluolsulfonat
R	Rest
Red-Al®	Natrium-bis-2-methoxyethoxyaluminiumdihydrid
Ref.	Referenz
RT	Raumtemperatur
SAR	Structure Activity Relationship
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
SNAc	<i>N</i> -Acetylcysteamin
TBS	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i>	tertiär
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBAT	<i>tetra</i> -Butylammonium-tri-phenyldifluorsilikat
TBSCl	<i>t</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TE	Thioesterase
TES	Triethylsilyl
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TfO	Trifluormethansulfonat
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Tol	Toluyl
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett

1. Einleitung

1.1 Wirkstoffe aus der Natur – neue Krebstherapien

„In der Todesursachen-Statistik stehen Krebserkrankungen bisher nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen an zweiter Stelle. Jeder vierte Todesfall in Deutschland wird durch Krebs verursacht. Zurzeit gibt es etwa vier bis fünf Millionen Krebskranke, jährlich erkranken zwischen 330.000 und 380.000 Menschen neu. Trotz neuer Erkenntnisse, neuer Medikamente und der Einführung von Früherkennungsprogrammen stellen die Krebserkrankungen nach wie vor eine große Herausforderung für die Forschung dar. Neben der Weiterentwicklung der bisher angewandten Diagnose- und Therapieverfahren (beispielsweise Strahlen- und Chemotherapie) liegt der Schwerpunkt [...] in der Erschließung grundlegend neuer Heilungsmethoden.“¹ „Unter den verschiedenen Quellen für die Suche nach neuen Arzneimitteln zur Therapie von Krankheiten und Verletzungen nehmen Substanzen aus der belebten Natur, die so genannten Naturstoffe, eine herausragende Stelle ein. Etwa ein Drittel unserer derzeit verfügbaren Arzneistoffe besteht aus Naturstoffen oder wurde auf Grund von Leitstrukturen aus der Natur entwickelt.“²

1.1.1 Naturstoffsynthese

Die Totalsynthese von biologisch aktiven Naturstoffen steht im Fokus zahlreicher Arbeitsgruppen der organischen Chemie überall auf der Welt.³ Dabei stellt die Natur den synthetisch arbeitenden Chemiker mit ihren diversen, komplex aufgebauten Strukturen immer wieder vor Herausforderungen. Nicht nur die Effizienz einer Totalsynthese spielt eine entscheidende Rolle, sondern auch ihr flexibler Zugang zu Analoga stellt einen wesentlichen Aspekt dar. Denn durch Strukturmodifikationen eines Naturstoffes ist es möglich, so genannte Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (*engl.* Structure Activity Relationships = SAR) aufzudecken und auf diese Weise pharmakophore Gruppen zu identifizieren. Dies kann zum einen zu einer erheblichen Verbesserung der Eigenschaften eines Naturstoffes beitragen, denn Naturstoffe selbst sind wegen ihrer Nebenwirkungen und ihres oft ungeklärten Wirkmechanismus meist nicht für den Einsatz als Wirkstoff geeignet. Zum anderen können so komplexe Verbindungen möglicherweise auf deutlich einfachere Strukturen reduziert werden. Oft dient die

Totalsynthese ebenfalls dazu, die absolute Stereochemie eines Naturstoffes zu bestimmen bzw. zu bestätigen.

1.1.2 Krebsentstehung und Regulation des Zellcyclus

Im allgemeinen Sprachgebrauch wird Krebs als Sammelbegriff von genetischen Erkrankungen gebraucht, die sich durch unkontrolliertes Wachstum von Körperzellen auszeichnen.⁴ Dabei können so gut wie alle Gewebe des Körpers in ihrem Wachstum entarten und einen Tumor oder Neoplasma⁵ bilden.

Während gutartige (benigne) Tumoren in den meisten Fällen keine schwer wiegenden gesundheitlichen Probleme verursachen und auf den Ort ihres Ursprungs in einem Haufen zusammengeballt bleiben, dringen bösartige (maligne) Tumoren schrankenlos in die Umgebung vor und zerstören das benachbarte Gewebe. Für dieses invasive Wachstum lösen sich Krebszellen völlig von dem ursprünglichen Tumor, d.h. sie nutzen die Blut- und Lymphgefäße des Kreislaufsystems, um an anderen Stellen des Körpers „Tochtergeschwülste“ (Metastasen) zu bilden.⁶ Maßgebend für die Beurteilung der Bösartigkeit eines Tumors ist in erster Linie dessen Wachstumsgeschwindigkeit, aber auch der Ort seines Auftretens. Je nach dem aus welchen Geweben und Zelltypen die Tumoren entstanden sind, wird zwischen Carcinomen (Krebsgeschwüre aus Epithelzellen), Sarcomen (Krebsgeschwüre aus Bindegewebe oder Muskelzellen) und Leukämien (aus Blut bildenden Zellen und Zellen des Nervensystems) unterschieden.⁷

Gegenwärtig sind etwa 100 verschiedene Krebserkrankungen bekannt, die sich in Überlebenschance, Behandlungsmöglichkeiten und der Bildung von Metastasen teilweise stark unterscheiden. Die Aussichten auf Heilung sind umso besser, je früher der Krebs erkannt und behandelt wird. Bei Vorliegen eines benignen Tumors kann dessen operatives Entfernen zur vollständigen Heilung führen. Für die einzelnen malignen Krebstypen sind jedoch exakt abgestimmte Therapien nötig (Strahlentherapie, Chemotherapie oder Hormontherapie). Die größte Schwierigkeit bei der Krebstherapie besteht vor allem darin, die gesunden Zellen von den kranken zu unterscheiden.⁸

Krebszellen zeichnen sich vor allem durch folgende Eigenschaften⁹ aus:

- 1) Zellteilung auch ohne externe Wachstumssignale
- 2) Wachstum trotz Stoppsignal der Nachbarzellen

- 3) Umgehen des Selbstzerstörungsprogramms
- 4) Stimulation des Blutgefäßwachstums
- 5) Gewinn potenzieller Unsterblichkeit
- 6) Invasion und Bildung von Metastasen

Obwohl Krebs die unterschiedlichsten Auslöser haben kann, besteht aufgrund wesentlicher Fortschritte in der Zellcyclus-Forschung innerhalb der vergangenen 15 bis 20 Jahre kein Zweifel daran, dass Krebserkrankungen in erster Linie auf Störungen des genetisch geregelten Gleichgewichts zwischen Wachstum / Teilung und programmiertem Zelltod (Apoptose) zurückzuführen sind.¹⁰ Die Entdeckung des Zellcyclus ermöglichte daher einen tiefen Einblick in die Krebsentstehung und wurde 2001 mit dem Nobelpreis für Medizin und Physiologie ausgezeichnet. Weltweit werden von zahlreichen Arbeitsgruppen intensive Versuche unternommen, die aus der Zellcyclus-Forschung gewonnenen Erkenntnisse für zukünftige therapeutische Ansätze zu nutzen. Trotz dieser Erkenntnisse ist die Entstehung von Krebs weiterhin ein überaus komplexes biologisches Problem, bei dem noch zahlreiche Fragen unbeantwortet sind. Auch wenn maligne Tumoren durch grundlegende Prozesse entstehen, so können diese nicht allein auf einen Verlust an Zellcycluskontrolle reduziert werden.¹⁰

Der Zellcyclus (Abbildung 1) ist ein komplexes und streng kontrolliertes Regelwerk mit zwei wichtigen Schlüsselfunktionen – Zellvermehrung und Apoptose. Für die Zellvermehrung muss zunächst die Gesamtheit der genetischen Information fehlerfrei verdoppelt werden, um anschließend zu gleichen Teilen an die Tochterzellen weiter gegeben werden zu können. Darüber hinaus müssen jedoch zelluläre Altlasten entsorgt werden, um Platz für neue Zellen schaffen zu können.¹¹

Innerhalb von 24 Stunden durchläuft der Standard-Zellcyclus vier definierte und voneinander abgrenzbare Phasen: G1 (Gap-Phase 1), S (Synthese-Phase), G2 (Gap-Phase 2), M (Mitose Phase). Die meisten Zellen brauchen viel mehr Zeit für Wachstum und Verdoppelung ihrer Proteine und Organelle als für DNA-Replikation und Teilung. Um diesen Zeitbedarf zu decken, enthalten die meisten Zellcyclen zusätzlich Lücken, die so genannten G-Phasen (*engl.*: gap = Lücke).

In einer ersten Wachstumsphase (G1) wachsen die Zellen und bereiten sich auf die nächste Zellteilung vor. In der S-Phase wird die DNA in 10-12 Stunden verdoppelt. Damit macht diese Phase etwa die Hälfte der Dauer eines Zellcyclus aus. Eine zweite Wachstumsphase (G2) schließt sich an, bevor die eigentliche Zellteilung in der M-Phase erfolgt. Die

Chromosomentrennung und Zellteilung erfordern wesentlich weniger Zeit, obwohl die M-Phase eine Reihe verschiedener Unterphasen durchläuft (Prophase, Prometaphase, Metaphase, Anaphase, Telophase, Cytokinese).^{7,12} Als Ausstieg aus dem Zellcyclus bieten sich hauptsächlich zwei Schritte an. In die so genannte G₀-Phase kommen alle Zellen, die sich nicht mehr teilen können. Die Apoptose erfolgt, wenn Zellen nicht mehr benötigt werden, oder wenn sich im Verlauf des Zelllebens zu viele Fehler angehäuft haben. Dieser Schritt ist nicht nur ein normaler Schritt im Verlauf der Differenzierung eines Organismus, sondern führt auch dazu die Häufigkeit von Krebs natürlich zu reduzieren.

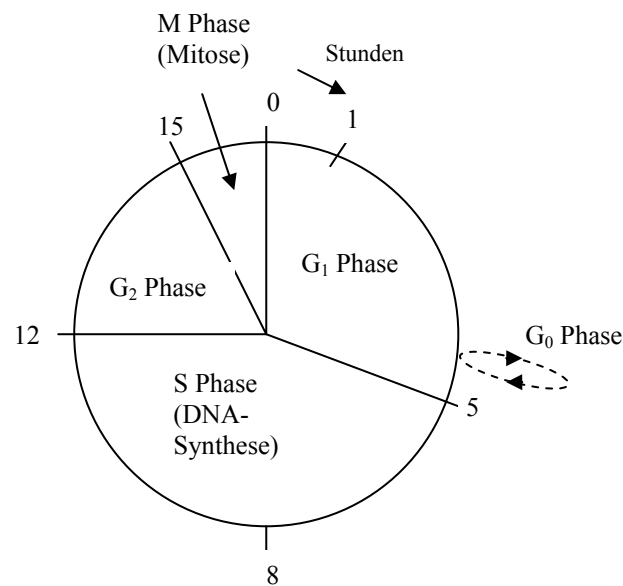


Abbildung 1 Zeitablauf eines typischen Zellcyclus

Für das Kontrollprogramm sind zahlreiche Gene zuständig, die verschiedene Regulatorproteine produzieren. Dabei handelt es sich um Proteine vom Typ der Cycline und um cyclinabhängige Proteinkinasen (CDK; *engl.* cyclin-dependent kinase). Diese müssen mit den Cyclinproteinen komplexieren, um wirksam zu werden.^{7,11} Die Cycline durchlaufen als regulatorische Untereinheiten der CDKs phasenspezifisch inaktive und aktive Zustände und geben damit den Takt der verschiedenen Stationen des Zellcyclus vor. Es sind acht Typen von Cyclinen (A bis H) und neun cyclinabhängige Kinasen (CDK1 bis 9) bekannt. Von diesen neun CDKs besitzen jedoch nur vier eine direkte Funktion im Zellcyclus (CDK1, 2, 4 und 6). Auch bei den Cyclinen haben nur Mitglieder der Familien A, B, D, und E gesicherte Funktionen bei Zellcyclusübergängen.¹¹

1.2 Biologischer Hintergrund

1.2.1 Myxobakterien: reichhaltige Quelle biologisch aktiver Naturstoffe

Neben Pflanzen und Tieren dienen auch Mikroorganismen, wie z.B. Myxobakterien, als reichhaltige Quelle für pharmakologisch interessante Naturstoffe.¹³ Myxobakterien gehören zu den Bodenbakterien und sind in der Natur ubiquitär vertreten. Ihr Lebensraum befindet sich auf verrottendem Holz, abgestorbenen Pflanzen oder auf Zellwänden von Bakterien und Pilzen.¹⁴ Sie besitzen Eigenschaften einzelliger und mehrzelliger Organismen. Zum einen wachsen und teilen sie sich als einzelne Zellen - die vegetativen Zellen der Myxobakterien sind einfache, unbegeißelte Stäbchen - zum anderen ernähren sie sich in dichten Schwärmen. Sind die Nährstoffe verbraucht, beginnen die vegetativen Schwärme, vielzellige Aggregate, so genannte Fruchtkörper zu bilden, in denen sich die Bakterien differenzieren (Abbildung 2). Ein einziger Fruchtkörper kann 10^9 oder mehr Zellen enthalten.¹⁵ In dem Maße, wie die Zellhaufen höher werden, setzt die Differenzierung des Fruchtkörpers in Stiel und Kopf ein. Während der Stiel aus Schleim besteht, in dem nur wenige Zellen gefangen sind, sammelt sich die Mehrheit der Zellen im Fruchtkörperkopf an. Im Vergleich zur einzelnen vegetativen Zelle sind diese Fruchtkörper gegenüber äußeren Stressfaktoren, wie z.B. Trockenheit, Hitze und UV-Strahlung resistenter und erhöhen auf diese Weise die Überlebensfähigkeit des Gesamtorganismus. Solch ein Sozialverhalten ist unter den prokaryontischen Mikroorganismen einzigartig.

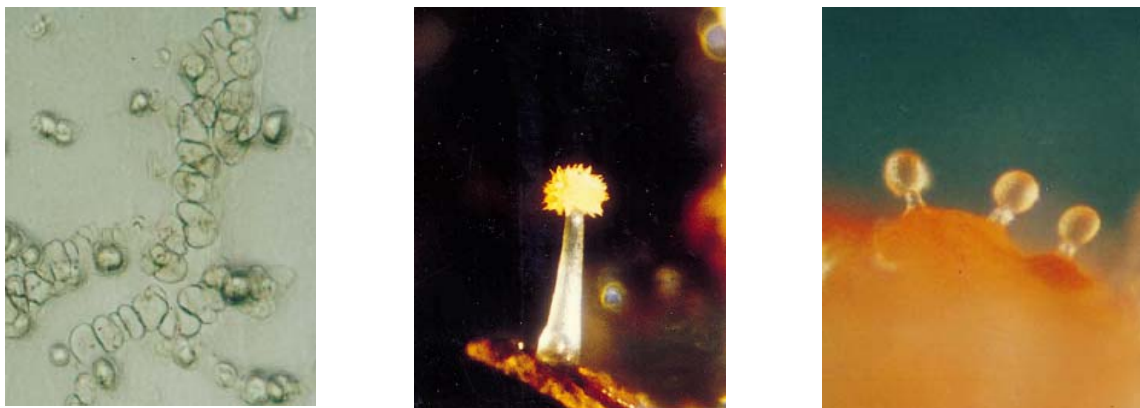


Abbildung 2 Fruchtkörper von Myxobakterien: *So. Cellulosum* (links), *Cm. apiculatus* (mitte), *M. lichenicola* (rechts)^{14a}

Myxobakterien können hinsichtlich ihrer Ernährung in zwei Gruppen unterteilt werden, in solche mit einem bakteriolytischen und solche mit einem cellulolytischen Stoffwechsel.¹⁴ Erstere bauen durch Exkretion von Verdauungsenzymen Biomakromoleküle und sogar Zellen anderer Mikroorganismen ab. Dies könnte eine Erklärung für die Schwarmbildung sein, da aufgrund der hohen Konzentration von Individuen die Menge an abgegebenen Enzymen ebenfalls wächst und dadurch die Ernährung erleichtert wird. Die zweite Gruppe deckt ihren Kohlenstoffbedarf durch den Abbau von Cellulose, wozu allerdings lediglich die Gattung *Sorangium* in der Lage ist. Außerdem bewegen sich Myxobakterien auf Oberflächen durch Gleiten in Schwärmen fort (Schleimbakterien, *engl.* gliding bacteria), was eine Eigenschaft darstellt, die sie nur mit wenigen anderen Bakterienspezies teilen.¹⁴ Auf festen Medien kann eine rasche Ausbreitung der Kolonien beobachtet werden. Das Gleiten ermöglicht einen intensiven Signalaustausch zwischen den Zellen durch Zell-Zell-Kontakt, eine Voraussetzung für die Stabilität des Schwarms. Ein drittes, wesentliches Merkmal der Myxobakterien ist die Produktion einer Vielzahl an Sekundärmetaboliten mit einer enormen strukturellen Vielfalt. Im Gegensatz zu den Primärmetaboliten spielen Sekundärmetabolite keine essentielle Rolle für die Lebenserhaltung und den Stoffwechsel ihrer Produzenten. Vielmehr dienen sie der interzellulären Kommunikation und der Abwehr von Fressfeinden und Konkurrenten um einen bestimmten Lebensraum. Daher wirken viele dieser Substanzen antibiotisch oder cytotoxisch.¹³

Am HZI (ehemals GBF) in Braunschweig werden seit 1975 Myxobakterienstämme kultiviert und einem intensiven Screening-Programm unterzogen. Die dabei isolierten Verbindungen - pharmakologisch interessante Sekundärmetabolite - gehören dabei ganz unterschiedlichen chemischen Verbindungsklassen, wie z.B. Makrolactamen und Makrolactonen, Polyenen, Heterocyclen, Aromaten, Alkaloiden und Peptiden an.¹³ Die Fähigkeit, einen bestimmten Strukturtyp zu produzieren, ist nicht auf eine bestimmte Art beschränkt, sondern stammspezifisch. Angesichts der Tatsache, dass es nur ca. 40 Arten von Myxobakterien gibt, hingegen aber eine praktisch unbegrenzte Zahl von Stämmen, bietet die Forschung an Myxobakterien auch in der Zukunft ein weites Betätigungsfeld.

1.2.2 Die Disorazol-Familie

Die Disorazole stellen eine strukturell sehr interessante Familie aus makrocyclischen Polyketiden dar. Im Jahr 1994 wurden von G. HÖFLE *et al.* am HZI insgesamt 29 eng verwandte Disorazol-Derivate bei der Fermentation von Myxobakterien des Stammes *Sorangium cellulosum* So ce12 isoliert.¹⁶ Zur Charakterisierung der einzelnen Komponenten fand eine Einteilung in Gruppen statt, die durch Großbuchstaben (A-H) gekennzeichnet wurden. Jede Gruppe beinhaltet verschiedene Modifikationen der Grundstruktur, die wiederum durch Nummerierungen unterschieden wurden. Lediglich acht Disorazol-Derivate sind mit einem Anteil von größer 1% vertreten und repräsentieren bereits 92% (bezogen auf die relative Menge des Fermentationsextrakts) der gesamten Disorazol-Familie (Abbildung 3).¹⁷ Mit 71% stellt Disorazol A₁ (**1**) die Hauptkomponente dar und wurde daher als Basis zur Strukturaufklärung herangezogen. Die absolute Konfiguration für **1** konnte erst 2000, sechs Jahre nach dessen Isolation, mit Hilfe von Partialsynthesen und chemischen Abbaureaktionen am HZI aufgeklärt werden.¹⁸

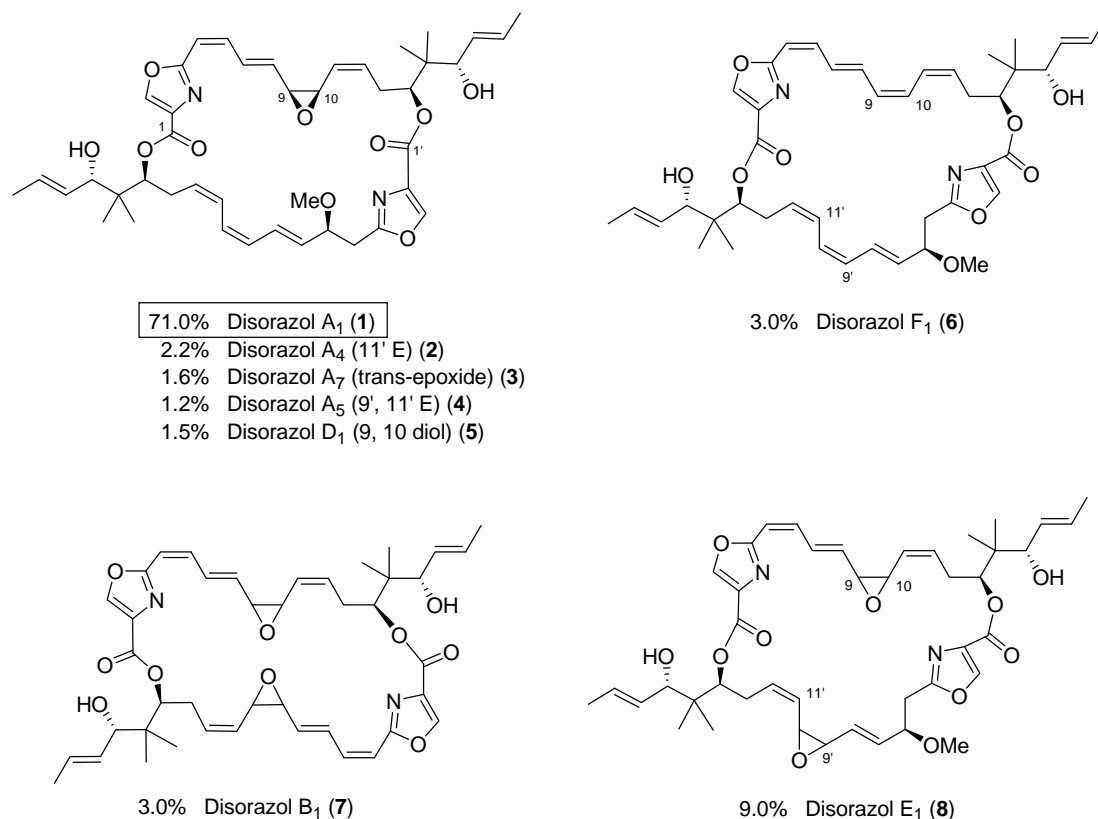


Abbildung 3 Hauptvertreter der Disorazol-Familie

Eine interessante Nebenkomponente der Disorazol-Familie ist Disorazol C₁ (**9**), das aus der südlichen Hemisphäre der Hauptkomponente Disorazol A₁ (**1**) aufgebaut ist und zu den wenigen symmetrischen Vertretern der Disorazol-Familie gehört (Abbildung 4). Da diese Komponente **9** wie auch **1** ebenfalls eine hohe cytotoxische Aktivität vermuten ließ, aber mit lediglich 0.3% aus der natürlichen Quelle gewonnen werden kann, war hier ein synthetischer Zugang besonders interessant. Daher haben bereits verschiedene Arbeitsgruppen an der Synthese von Disorazol C₁ (**9**) gearbeitet. Eine anschauliche Übersicht über synthetische Arbeiten zu dem Nebenmetaboliten Disorazol C₁ (**9**) und weiteren natürlichen Vertretern der Disorazol-Familie wurde aktuell von P. WIPF *et al.* veröffentlicht.¹⁹ In Kapitel 2 wird auf diese Arbeiten ausführlich eingegangen.

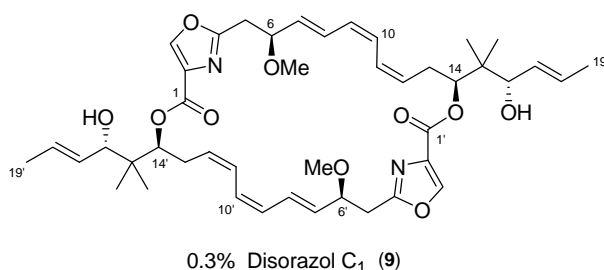


Abbildung 4 Natürliche Nebenkomponente der Disorazol-Familie: Disorazol C₁ (**9**)

Alle Disorazole sind makrocyclische Bislactone, die (bis auf wenige symmetrische Vertreter wie z.B. **9** oder **7**) aus zwei verschiedenen Dihydroxyoxazolcarbonsäuren aufgebaut sind. Weitere gemeinsame Kennzeichen sind die 2,4-disubstituierten Oxazolbausteine, die charakteristische exocyclische Seitenkette die über eine geminale Dimethyleneinheit an den Makrocyclus verlinkt ist, sowie ausgedehnte Polyensysteme konjugierter Doppelbindungen. Unterschiede sind gekennzeichnet durch Variation der Position und Konfiguration von Doppelbindungen, Sauerstoffsubstituenten wie Epoxide, Hydroxylgruppen oder Methoxygruppen und die Ringgröße. Bis auf drei Ausnahmen (zwei 32-gliedrige und einem 34-gliedrigen Vertreter) verfügt die Mehrheit der Disorazole über einen 30-gliedrigen Makrocyclus.

Im Jahr 2001 wurde am HZI ebenfalls aus dem Myxobakterium des Stammes *Sorangium cellulosum* So ce12 ein weiteres Derivat der Disorazole isoliert – Disorazol Z (**10**) (Abbildung 5).²⁰ Dieses C₂-symmetrische Derivat stellt einen 26-gliedrigen Makrocyclus dar und ist damit um vier Ring-C-Atome kleiner als die Mehrheit der übrigen Disorazole. Ein weiterer wesentlicher Unterschied zu allen übrigen Metaboliten besteht im quartären

Zentrum C₁₃ der exocyclischen Seitenkette. Hier ist eine der geminalen Methylgruppen durch eine Esterfunktion ersetzt. Dagegen befinden sich im Makrocyclus keinerlei zusätzlichen Sauerstoffsubstituenten. Die wesentlichen Strukturelemente (konjugiertes Polyensystem, 2,4-disubstituiertes Oxazol, charakteristische exocyclische Seitenkette) und die übliche stereochemische Konfiguration (1,3-*anti* Einheit) der Disorazol Familie sind enthalten.

Auf Grundlage dieses natürlichen Metaboliten **10** ergaben sich zwei nicht-natürliche Derivate **11** und **12**, die für SAR-Studien besonders interessant sind (Abbildung 5). Ein wesentlicher struktureller Unterschied der beiden Disorazol-Derivate **11** und **12** zum Disorazol Z (**10**) besteht im quartären Zentrum C₁₃. Hier wurden die geminalen Methylgruppen, die allen übrigen Disorazol-Derivaten gemein sind (Abbildung 3), beibehalten. Zudem unterscheidet sich die Konfiguration des Polyensegments von Verbindung **12** von der des Disorazol Z (**10**). Daher stellen **11** und **12** nicht-natürliche Disorazol-Derivate dar. Das Polyensegment beider Verbindungen ist aus drei konjugierten Doppelbindungen aufgebaut, bei Verbindung **11** wurde das *Z-E-E*-Trien von Disorazol Z (**10**) beibehalten und bei Verbindung **12** in ein *E-E-E*-Trien abgewandelt. Im Folgenden werden daher Verbindung **11** als *Z-E-E*-Disorazol und Verbindung **12** als *E-E-E*-Disorazol bezeichnet. Die Nummerierung der Atome wurde von den übrigen Disorazolen übernommen.

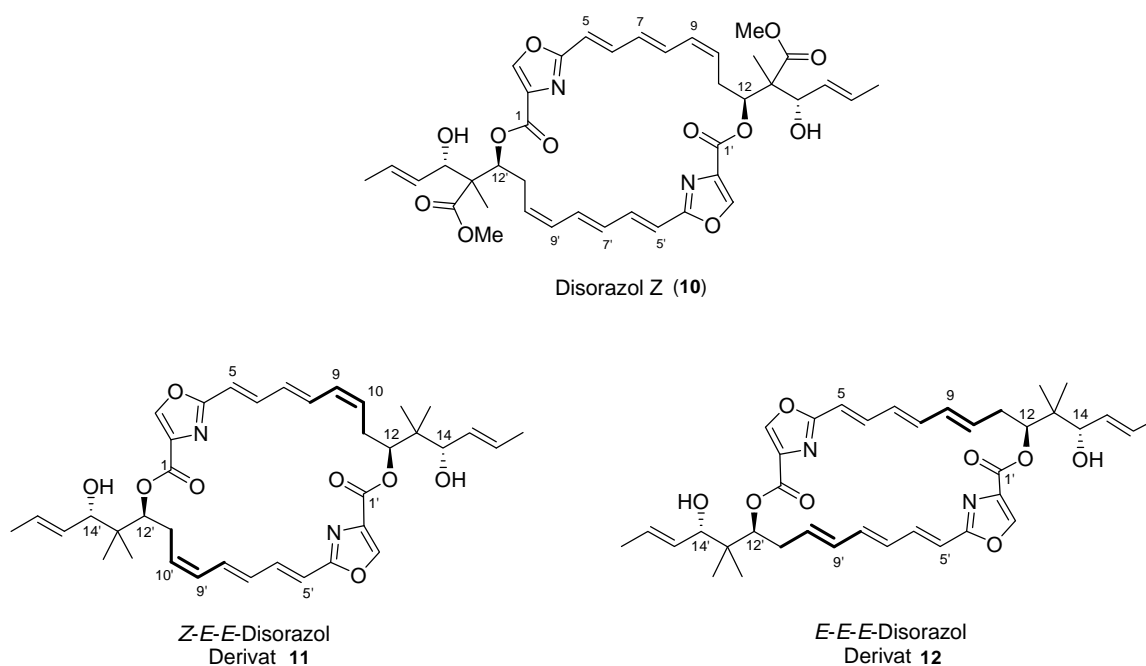


Abbildung 5 Disorazol Z (**10**) und nicht-natürliche Disorazol-Derivate **11** und **12**

1.2.3 Biosynthese der Disorazole

Einen synthetischen Beitrag zur Aufklärung der Biosynthese der Disorazole wurde 2002 von I. HARTUNG geleistet.²¹ Im Jahr 2005 ist es der Gruppe von R. MÜLLER²² gelungen, den biosynthetischen Gencluster²³ vollständig zu entschlüsseln und einen tieferen Einblick in den biosynthetischen Aufbau der Disorazole zu erhalten.¹⁹

Die Disorazole enthalten neben polyketidischen Elementen (C2 Einheiten) ebenso ein peptidisches Element (Oxazol: maskierte Aminosäure). Daher werden sie durch ein Hybridsystem aus PKS (Polyketidsynthase) und NRPS (nicht-ribosomomale Peptidsynthase) durch so genannte PK-NRP-Synthasen synthetisiert.²⁴ Diese molekularen Synthesemaschinerien PKS und NRPS sind logisch arbeitende Megaenzyme. Während die PKS für den Einbau von polyketidischen Einheiten zuständig ist, ermöglicht die NRPS die Verknüpfung von Aminosäuren zu Aminen/Peptiden.

Die PKS setzt sich aus verschiedenen Modulen zusammen, wobei jedes Modul im Verlauf der Biosynthese eines Polyketids nur einmal genutzt wird. Durch jedes Modul wird jeweils eine C2 Einheit (Malonat oder Methylmalonat) eingebaut, so dass die enzymgebundene Thioesterkette schrittweise durch decarboxylierende CLAISEN-Kondensationen verlängert wird. Jedes Modul besteht wiederum aus speziellen enzymatischen Domänen, die das Polyketid Rückrat modifizieren. Dabei handelt es sich z.B. um Ketoreduktasen (KR), Dehydratasen (DH) oder Ketosynthasen (KS), die jeweils eine spezielle Modifikation an der Polyketidkette katalysieren. Solche Modifikationen können entweder während des Kettenaufbaus oder nach Abspaltung von der PKS erfolgen. Letzteres wird als Post-PKS Tailoring bezeichnet und beinhaltet Modifikationen wie Isomerisierungen, Eliminierungen, Methylierungen oder Oxidationen. Der Kettenstart erfolgt im Allgemeinen über ein so genanntes ‚loading module‘. Dort wählt das ACP (Acyl-Carrier-Protein) den Startbaustein der Biosynthese aus. Die Thioesterase Domäne (TE) befindet sich am Ende der PKS und spaltet die Polyketidkette durch Esterhydrolyse ab. Je nachdem, ob dabei eine intramolekulare Hydroxygruppe vorhanden ist oder nicht, entsteht nach Abspaltung der Kette entweder ein Lacton oder die freie Säure.

Zum Einbau der peptidischen Struktur motive arbeitet die NRPS ähnlich wie die PKS. Auch hier sorgen verschiedene Module für den Aufbau des peptidischen Rückrats und katalytische Domänen für die Verknüpfung von Aminosäuren. Essentielle Domänen sind hier z.B. die Adenylierungsdomäne (A) und die Kondensationsdomäne (C).

Abbildung 6 stellt den Ablauf des biosynthetischen Aufbaus der Disorazole schematisch dar.¹⁹ Zur Biosynthese der Disorazole wurden vier Gene entschlüsselt: *disA*, *disB*, *disC*, *disD*. Während drei Gene (*disA*, *disB*, *disC*) für zehn PKS Module, ein NRPS Modul und die TE zuständig sind, enthält ein einzelnes Gen (*disD*) eine Bidomäne aus Acyltransferase (AT) und Oxidoreduktase (Or).

Interessanterweise enthält der Gencluster bzw. das *DisA* Gen keine „loading-Domäne“, d.h. es konnte keine Kodierung für ein Beladungsmodul gefunden werden, um die Startereinheit Acetyl-CoA auf ein ACP zu übertragen. Um die Initiierung der Biosynthese zu erklären, ist eine direkte Übertragung einer Acetyl Gruppe von CoA auf ein KS Modul denkbar. Das ungesättigte System entsteht nach Reduktion und Dehydratisierung. Die Hydroxyfunktion sowie die geminalen Methyl Gruppen an C₁₅ werden in Modul 2 installiert. Dies wird durch die zusätzlich vorhandene Methyltransferase (MT) Domäne bestätigt. Durch ¹³C-markierte Methionin Fütterungsversuche wurde ermittelt, dass sich die geminalen Methylgruppen von *S*-Adenosyl Methionin ableiten.¹⁶ Der Zweck des zweiten ACP ist noch nicht eindeutig geklärt. Die β -Hydroxy Gruppe an C₁₄ wird im Modul 3 *via* KS, KR und ACP-Domäne installiert.

Das *DisB* Gen mit den Modulen 4, 5, 6 und 7 sorgt für eine Kettenverlängerung und baut die konjugierte Polyeneinheit durch eine Serie von KS, DH, KR und ACP Domänen auf. Auf welche Weise dabei in *E*- und *Z*-Doppelbindungen unterschieden wird, konnte noch nicht ermittelt werden. Außerdem ist noch unklar, an welcher Stelle die Hydroxy Gruppe an C₆ installiert wird. Dazu sind zwei Varianten denkbar. Entweder die DH Domäne an Modul 7 verbleibt fortlaufend aktiv, um ein Intermediat mit vier konjugierten Doppelbindungen zu produzieren, an dem die Hydroxy Gruppe durch post PKS Synthasen installiert wird. Oder die DH Domäne an Modul 7 arbeitet möglicherweise nur die halbe Zeit. Letzteres ist nur ein Szenario von vielen, die die Bildung von unsymmetrischen Makrodioliden aus zwei nicht identischen Secosäuren erklären könnten. Die Cyclisierung resultiert letztendlich aus konformativen Gründen und/oder Ringspannung. Daher erlauben nur wenige Kombinationen von Secosäuren eine Cyclisierung. Bislange scheinbar unnötige Erweiterungseinheiten führen gezielte Unterbrechungen herbei, die möglicherweise für vielfältige Secosäure Kombinationen sorgen. Ähnliche Mechanismen wurden bereits in der Cyclopeptid Biosynthese diskutiert. Wie auch immer, die wahrscheinlichste Hypothese ist immer noch die Bildung von einem noch zu identifizierenden symmetrischen Makrolacton, das durch post PKS Synthasen modifiziert wird.

Am DisC Gen erfolgt durch NRPS die Bildung eines Oxazolin Ringes *via* zwei Heterocyclisierungsdomänen (HC). Dabei baut die erste HC Domäne wahrscheinlich die Aminosäure Serin ein und die zweite HC Domäne fördert die Cyclisierung zum Oxazolin. Alternativ könnten beide Schritte auch nur durch die erste HC Domäne katalysiert werden, während die zweite Domäne inaktiv bleibt. Die Oxidation des Oxazolins zum Oxazol erfolgt an der Ox Domäne und schließt die Synthese des monomeren Disorazolgerüsts ab. Die Module 9 und 10 am DisD Gen scheinen keinen Beitrag zur Disorazol Synthese zu leisten. Daher wird das Monomer an der Thioesterase (TE) freigesetzt. Ob die TE zusätzlich an der Dimerisierung des biosynthetischen Monomers teilnimmt oder die Dimerisierung über ein alternatives Enzym erfolgt, muss noch geklärt werden. Weitere strukturelle Modifikationen der zahlreichen Disorazol Derivate werden vermutlich durch post PKS hervorgerufen. Zudem wurden eine Vielzahl von ORF (*engl.* open reading frames = offener Leseramen) entdeckt, die an den Disorazol Gencluster angrenzen.

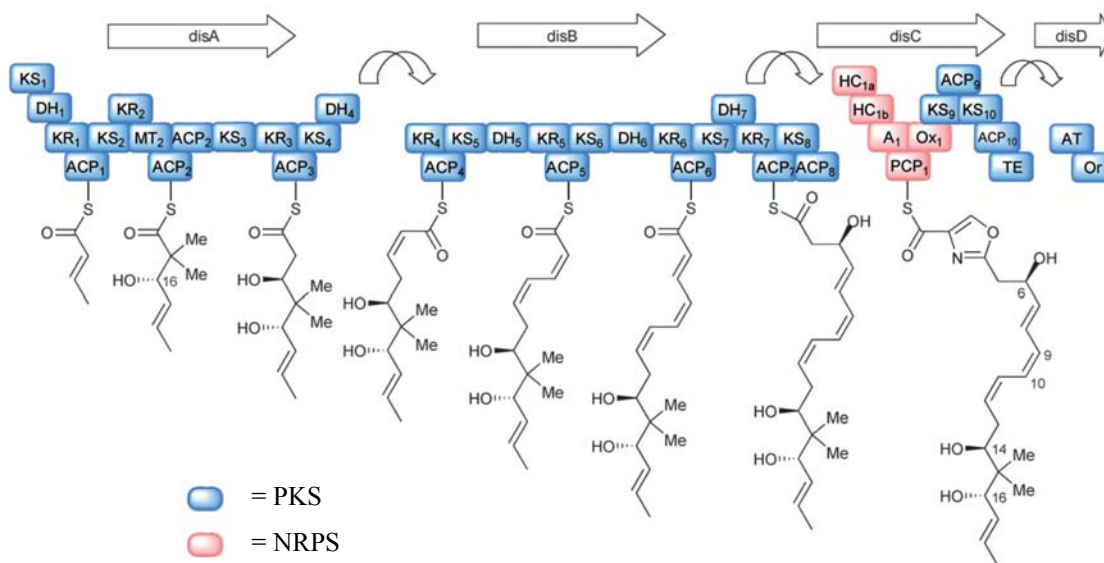


Abbildung 6 Biosynthetischer Aufbau der Disorazole am Beispiel der Südhälfte von Disorazol A₁ (1)¹⁹

1.2.4 Cytotoxische Aktivität und SAR-Studien an Disorazol C₁

Zur Aufklärung der biologischen Aktivität und der Wirkungsweise wurde die Hauptkomponente Disorazol A₁ (1) von allen Disorazol-Derivaten inzwischen am intensivsten studiert, was vor allen Dingen mit dessen Verfügbarkeit aus der natürlichen Quelle zusammenhängt.^{16,19,25} Ein Jahr nach der Isolation der Disorazol-Familie wurde die

außergewöhnlich hohe Cytotoxizität von Disorazol A₁ (**1**) gegenüber Säugerkrebszellen veröffentlicht.^{25a} Exemplarische IC₅₀ Werte gegenüber kultivierten Zelllinien wie z.B. gegenüber Mausfibroblasten L929 = 3 pg/mL und gegenüber der HeLa Zelllinie ATCC CCL2 = 30 pg/mL verdeutlichen, wie effektiv Disorazol A₁ (**1**) das Zellwachstum hemmt. Zudem zeigte sich, dass Disorazol A₁ (**1**) gegenüber einer Vielzahl von Pilzen, nicht aber gegenüber Hefen oder Bakterien, aktiv ist. Weitere umfangreiche biologische Tests an natürlichem Disorazol A₁ (**1**) konzentrierten sich u.a. auf die Untersuchung des Wirkmechanismus.^{25b} Dabei wurde durch toxikologische Tests an L929 Mausfibroblasten und PtK₂-Zellen eine konzentrationsabhängige Wirkung auf den Abbau der Mikrotubuli festgestellt. Wie die in Abbildung 7 dargestellten Naturstoffe Tubulysin D (**13**) oder die Taxane Vinblastin (**14**) und Vincristin (**15**) bindet auch Disorazol A₁ (**1**) an Tubulin und hemmt auf diese Weise die Tubulinpolymerisation.

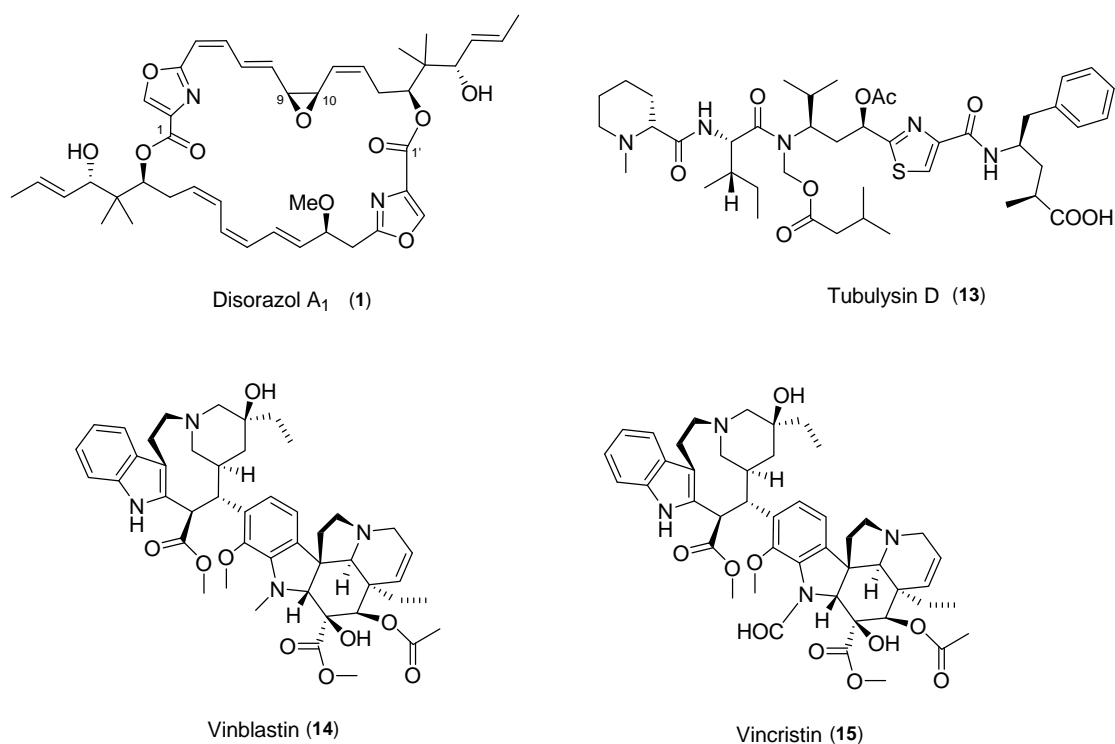


Abbildung 7 Auswahl an Naturstoffen, die die Mikrotubuli destabilisieren

Da die Mikrotubuli zusammen mit Aktin und den Intermediärfilamenten das Cytoskelett aufbauen und für die mechanische Stabilität der Zelle sowie für Transportvorgänge innerhalb der Zelle verantwortlich sind, führt eine Destabilisierung der Mikrotubuli zum programmierten Zelltod (Apoptose).²⁶ Die Mikrotubuli spielen vor allem während der Mitose

eine entscheidende Rolle. Somit gehört Disorazol A₁ (**1**) zu der Klasse der Mitosehemmer und stoppt den Zellcyclus am G₂/M Kontrollpunkt. Im Gegensatz zu anderen Mitosehemmern handelt es sich bei Disorazol A₁ (**1**) um einen irreversiblen Effekt. Durch Verdrängungsexperimente konnte zudem nachgewiesen werden, dass Disorazol A₁ (**1**) und Vinblastin dieselbe Tubulinbindungsstelle adressieren. Dies überrascht, da keine offensichtliche Ähnlichkeit in den beiden Strukturen **14** und **1** erkennbar ist. Weiterhin wurde herausgefunden, dass **1** nicht an den Seiten der Mikrotubuli bindet, sondern an den Enden, genauer am Plus oder Wachstumsende der Mikrotubuli. Diese röhrenförmigen Gebilde befinden sich in einem dynamischen Gleichgewicht aus Polymerisation und Depolymerisation von Tubulindimeren (α - und β -Tubulin). Die in Abbildung 8 dargestellten Naturstoffe **16**, **17** und **18** sorgen im Gegensatz zu Disorazol A₁ (**1**) für eine Stabilisierung der Mikrotubuli, indem sie die Tubulindepolymerisation blockieren und das dynamische Gleichgewicht auf diese Weise stören.²⁷

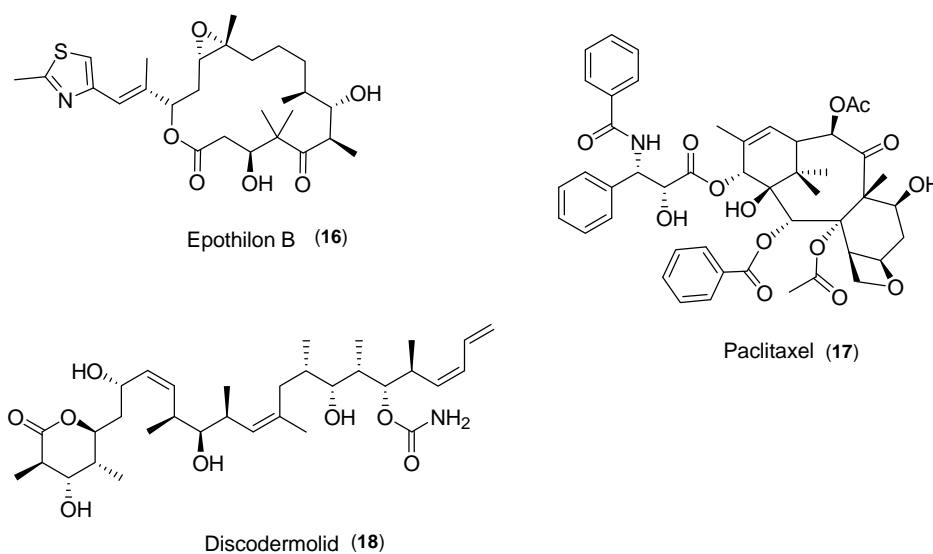


Abbildung 8 Auswahl an Naturstoffen, die die Mikrotubuli stabilisieren

In den folgenden Tabellen 1 und 2 wird ein Überblick über IC₅₀ Werte von Disorazol A₁ (**1**) sowie von synthetischem Disorazol C₁ (**9**) im Vergleich zu Epothilon B (**16**), Vinblastin (**14**) oder Vincristin (**15**) gegenüber verschiedenen Krebszelllinien (von Mensch und Tier) gegeben.^{19,25,28} Nicht nur Disorazol A₁ (**1**) sondern auch Disorazol C₁ (**9**) zeigt sich gegenüber allen getesteten Zelllinien wesentlich aktiver als die Vergleichsverbindungen. Darin ist auch die Aktivität gegenüber mehrfach resistenten Zelllinien eingeschlossen. Disorazol A₁ (**1**) zeigt neben der beispiellosen Aktivität gegenüber Mausfibroblasten (Eintrag 9, Tabelle 1) zudem

außergewöhnlich hemmende Wirkungen auf die Zellteilung von zahlreichen menschlichen Krebszelllinien (Einträge 1 bis 7, Tabelle 1). Verglichen mit Epothilon B (**16**) und Vinblastin (**14**) sind die wachstumshemmenden Wirkungen von Disorazol A₁ (**1**) um mindestens eine Zehnerpotenz besser.

Tabelle 1 Vergleich der biologischen Aktivitäten von Disorazol A₁, Epothilon B und Vinblastin gegen etablierte Zelllinien von Mensch* und Tier (IC₅₀ Werte beziehen sich auf die wachstumshemmenden Aktivitäten)^{19,25}

Eintrag	Zelllinie	Herkunft der Geschwulste	IC ₅₀ [nM]		
			Disorazol A ₁ (1)	Epothilon B (16)	Vinblastin (14)
1	A549	Lunge*	0.0023	0.26	5.9
2	PC-3	Prostata*	0.0071	2.0	0.82
3	SK-OV-3	Eierstock*	0.0049	0.64	1.4
4	A-498	Nieren*	0.016	4.3	46
5	U-937	Lymphknoten*	0.002	0.09	0.43
6	K-562	Blut*	0.006	0.69	8.7
7	KB-3.1	Gebärmutterhals*	0.0025	1.6	8.6
8	KB-V1	mehrfach resistente Zelllinie	0.042	0.57	114
9	L929	Mausfibroblasten	0.0038	1.3	28

Biologische Tests ergaben, dass auch Disorazol C₁ (**9**) einen effektiven cytotoxischen Wirkstoff mit IC₅₀ Werten von 1.6 bis 6.9 nM gegenüber verschiedener menschlicher Krebszelllinien darstellt (Tabelle 2).²⁸ Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von bereits klinisch angewandtem Vinblastin (**14**) und Vincristin (**15**). Zudem konnte kürzlich gezeigt werden, dass Disorazol C₁ (**9**) eine frühzeitige Seneszenz (Alterung, von *lat. senescere* = ‚alt werden‘, ‚altern‘) induziert.²⁹

Tabelle 2 Vergleich der biologischen Aktivitäten von Disorazol C₁, Vincristin B und Vinblastin gegen etablierte Zelllinien von Mensch* und Tier (IC₅₀ Werte beziehen sich auf die wachstumshemmenden Aktivitäten)^{19,28}

Eintrag	Zelllinie	Herkunft der Geschwulste	IC ₅₀ [nM]		
			Disorazol C ₁ (1)	Vincristin (15)	Vinblastin (14)
1	A549	Lunge*	2.21	21.62	1.52
2	PC-3	Prostata*	1.57	4.68	0.86
3	MDA-MB-231	Brust*	3.53	7.16	1.34
4	2008	Eierstock*	1.91	21.81	2.24
5	Quiescent WI-38	normale Lungen Fibroblasten	>100		>100
6	HCT-116 WT	Kolorektal*	1.09	5.62	1.40
7	HCT-116 p53 -/-	Kolorektal*	2.25	5.42	2.17
8	DC3F WT	Lunge (Hamster)	5.55	17.53	
9	VCRD-5L	mehrfach resistente Zelllinie (Hamster)	6.77		

Studien zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) von synthetischem Disorazol C₁ (9) haben gezeigt, dass das Weglassen bzw. das Abändern der Grundgerüstfunktionalitäten einen enorm nachteiligen Einfluss auf die Aktivitäten des Makrocyclus 9 haben (Abbildung 9).^{17,19,28}

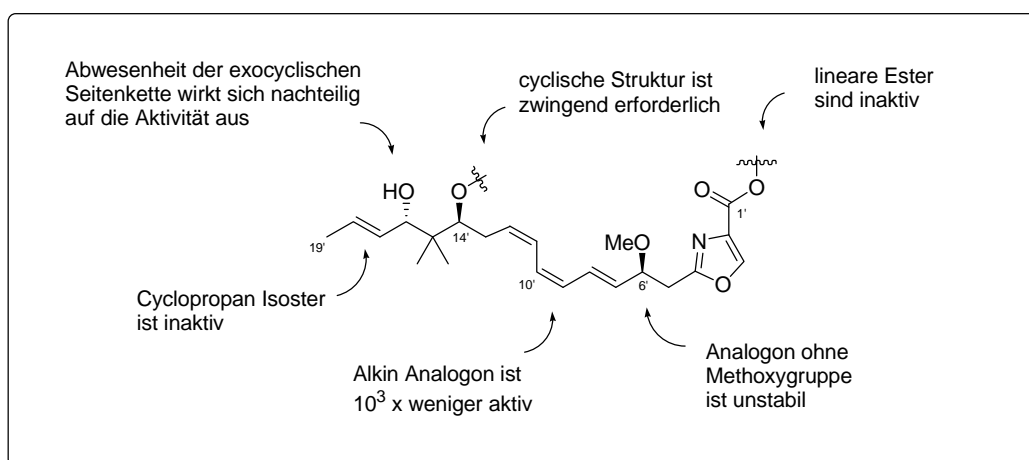


Abbildung 9 SAR-Studien an Disorazol C₁ (9)¹⁹

So waren beispielsweise Derivate ohne die charakteristische Seitenkette oder nach Ausbildung eines Cyclopropanisosters vollkommen inaktiv.¹⁹ Wurde die Trieneinheit durch ein Dienin ersetzt, dann ergab sich ein Analogon mit einer um drei Zehnerpotenzen geringeren Aktivität. Die Anwesenheit einer Tetraensequenz war dagegen für die wachstumshemmenden Eigenschaften nicht erforderlich. Während Fragmente von Disorazol C₁ (**9**) komplett inaktiv waren, erwiesen sich Verbindungen ohne Methoxygruppe an C₆ als instabil. Auf Grundlage dieser Ergebnisse lässt sich schlussfolgern, dass sowohl die exocyclische Seitenkette als auch das Triensystem essentiell für die biologische Aktivität sind. Obwohl es klar ersichtlich ist, dass Disorazol C₁ (**9**) lediglich ein Minimum der pharmakophoren Gruppen der Disorazol Familie besitzt, können eindeutige Aussagen über die entscheidenden Strukturelemente jedoch nur nach vollständiger Aufklärung der Wechselwirkungen zwischen den Disorazolen und dem α,β -Tubulin Heterodimer getroffen werden.

2. Synthetische Studien anderer Arbeitsgruppen

Wie bereits in Kapitel 1.2.4 ausführlich dargelegt, stellen die Disorazole eine interessante Familie von hoch aktiven makrocyclischen Polyketiden dar. Seit ihrer Entdeckung und Isolation im Jahr 1994 steht die Totalsynthese dieser strukturell komplexen Verbindungen im Fokus von verschiedenen Arbeitsgruppen.¹⁹ Mit Hilfe des synthetisch gewonnenen Materials sollen zum einen genauere Einblicke in die Wirkungsweise dieser Cytostatika erhalten und zum anderen die Struktur bestätigt bzw. aufgeklärt werden.

Im Folgenden werden die wesentlichen, bereits veröffentlichten Studien der Arbeitsgruppen von MEYERS, WIPF und HOFFMANN zusammengefasst und interessante Schritte auf dem Weg der Totalsynthese von Disorazol C₁ (**9**) und weiteren natürlichen Vertretern, Disorazol A₁ (**1**) und Disorazol D₁ (**5**), hervorgehoben.

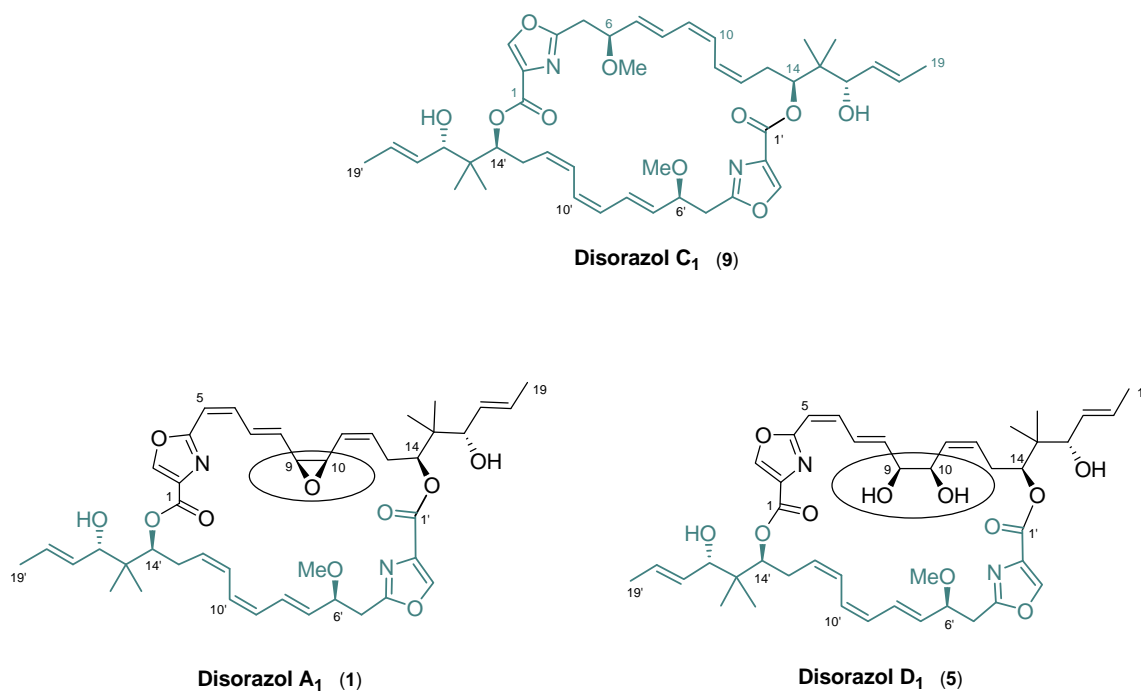


Abbildung 10 Natürliche Vertreter der Disorazol-Familie: Disorazol C₁ (**9**), Disorazol A₁ (**1**) und Disorazol D₁ (**5**)

Während Disorazol C₁ (**9**) ein symmetrisches Makrodiolide darstellt, welches aus identischen Monomeren aufgebaut ist, sind die Makrocyclen von Disorazol A₁ (**1**) und Disorazol D₁ (**5**) aus unterschiedlichen Hemisphären zusammengesetzt (Abbildung 10). Die Südhälften sind

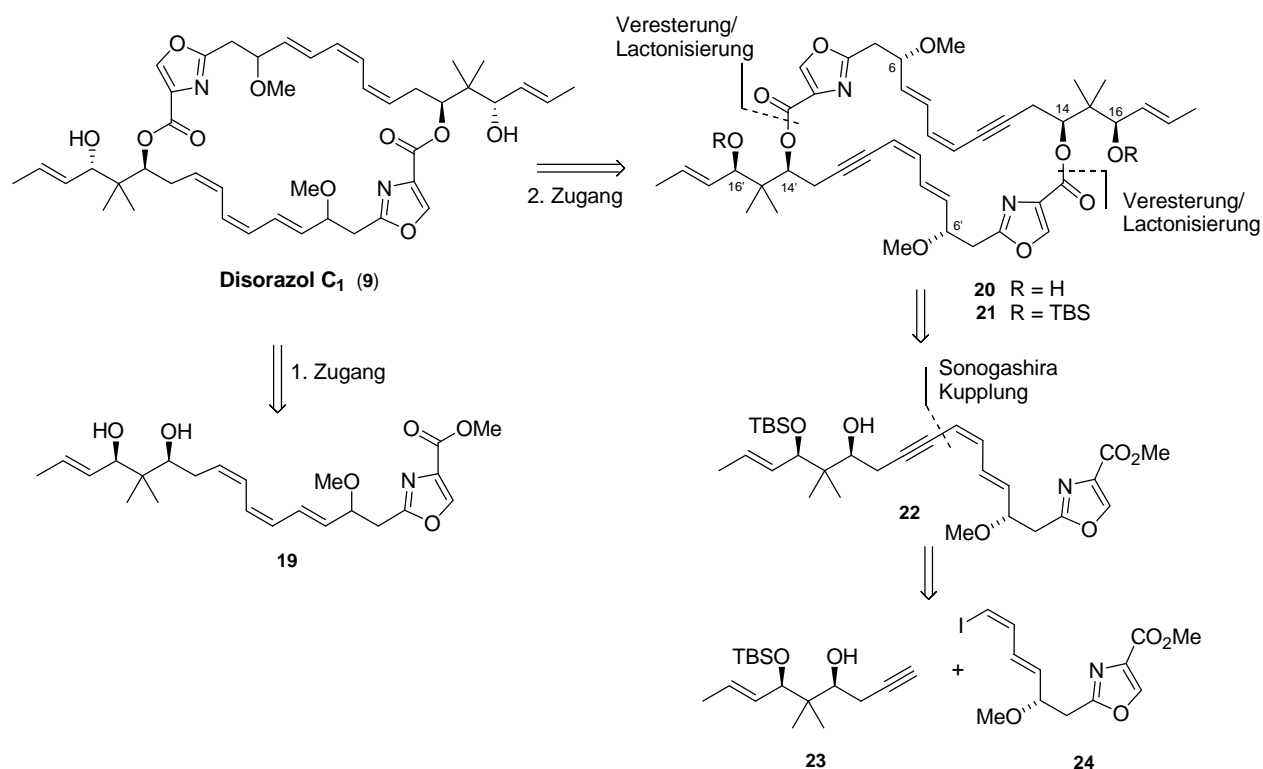
durch das labile *Z-Z-E*-Polyensegment und die Methoxygruppe an C₆, gekennzeichnet und für alle drei Disorazole identisch. Die Nordhälften der beiden Disorazole **1** und **5** unterscheiden sich durch die Expoxid-Gruppe bzw. die 1,2-Diol-Einheit an C₉ und C₁₀.

2.1 Studien zur Totalsynthese von Disorazol C₁ (MEYERS *et al.*)

Die ersten Studien zur Totalsynthese des natürlich vorkommenden Disorazols C₁ (**9**) wurden von der Arbeitsgruppe von A. I. MEYERS im Jahr 2000 veröffentlicht.^{30a} Sie präsentierten die Synthese eines natürlichen Monomers **19**, das das *Z,Z,E*-Triensystem beinhaltete (Schema 1). Aufgrund der Labilität dieses Polyensegments waren jedoch keine weiteren Syntheseschritte zur Dimerisierung des Monomers **19** möglich.

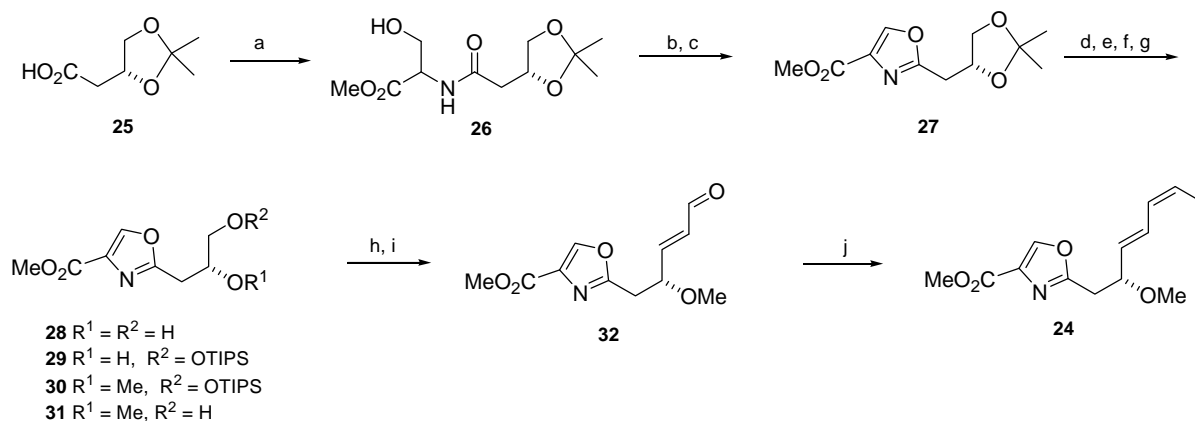
Deshalb modifizierten sie die Synthese und präsentierten ein Jahr später den erfolgreichen Aufbau eines TBS geschützten Tetradeyhydro-Makrocyclus (**21**), ein hoch entwickelter Vorläufer des Naturstoffs **9** (Schema 1).^{30b} Da bis zu diesem Zeitpunkt aufgrund der geringen Menge des Naturstoffs **9** aus natürlichen Quellen weder die relative noch die absolute Konfiguration der Stereozentren an C₆, C₁₄ und C₁₆ von Disorazol C₁ (**9**) aufgeklärt werden konnte, nahmen MEYERS *et al.* die in Schema 1 dargestellte Konfiguration für ihre synthetischen Studien an.

Die retrosynthetische Analyse des symmetrischen Naturstoffs **9** schützte bis zum finalen Schritt der Synthese die C₁₁-C₁₂ *Z*-Doppelbindungen als Alkin, um das Polyensegment zu stabilisieren (Schema 1). Auf diese Weise wurde ein Didehydrodimer **20** erhalten, welches den direkten Vorläufer zu **9** darstellte. Nach Entschützung der beiden Silylschutzgruppen und selektiver *cis*-Hydrierung der beiden Dreifachbindungen sollte der Naturstoff **9** erhalten werden. Das Monomer **22** sollte durch SONOGASHIRA-Kupplung der beiden Fragmente **23** und **24** zugänglich gemacht werden. Anschließend sollte **22** in einer schrittweisen Dimerisierung über Veresterung und Lactonisierung zum Didehydrodimer **21** umgesetzt werden. Die für die SONOGASHIRA-Kupplung notwendigen Schlüsselfragmente **23** und **24** wurden jeweils in linearen Synthesesequenzen dargestellt (Schemata 2 und 3).



Schema 1 Retrosynthese von Disorazol C₁ (**9**) nach A. I. MEYERS mit der von ihm angenommenen 1,3-syn-Konfiguration (2000/2001)

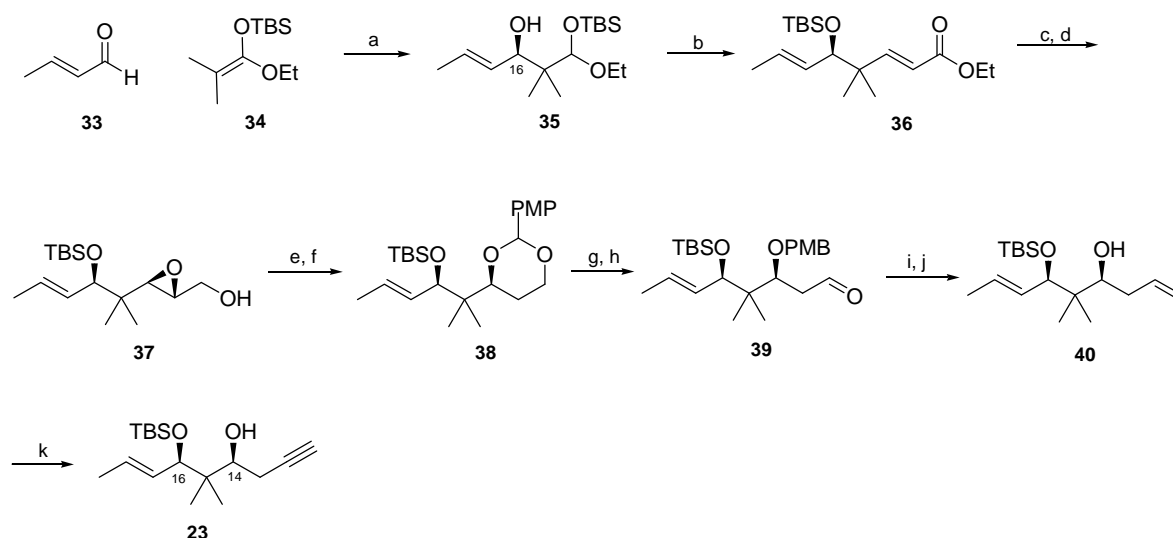
In einer zehnstufigen linearen Synthese wurde das erforderliche *Z*-Vinyljodid **24** dargestellt (Schema 2). Chirale Ausgangsverbindung war die Acetonid geschützte *S*-Äpfelsäure **25**, welche das erforderliche Stereozentrum lieferte. Zum Aufbau des Oxazol-Bausteins diente das WIPF-Protokoll eine häufig angewandte Methode, bei der β -Hydroxyamide wie z.B. **26** mit dem Trifluorid DAST umgesetzt werden.³¹ Das aus dieser milden und effizienten Reaktion resultierende Oxazolin-Derivat wurde anschließend mit DBU und BrCCl₃ zum gewünschten Oxazol **27** oxidiert.³² Nach Hydrolyse des Acetals von **27**, einigen wenigen Schutzgruppenmanipulationen, PARIKH-DOERING-Oxidation³³, sowie Homologisierung zum Aldehyd **32** wurde das gewünschte *Z*-Vinyljodid **24** durch eine von STORK und ZHAO³⁴ modifizierte WITTIG-Reaktion fertig gestellt.



Schema 2 Darstellung von Fragment 24

Reaktionsbedingungen: a) *L*-SerOMe · HCl, CDI, THF, 67%; b) DAST, CH₂Cl₂; c) DBU, BrCCl₃, CH₂Cl₂, 79% (2 Stufen); d) Dowex-H⁺, MeOH, 95%; e) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 76%; f) MeI, Ag₂O, CH₃CN, 71%; g) TBAF, THF, 89%; h) SO₃-Pyridin, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂; i) Ph₃P=CH₂CHO, THF, 45% (2 Stufen); j) I Ph₃P⁺CH₂I, NaHMDS, HMPA, 76%.

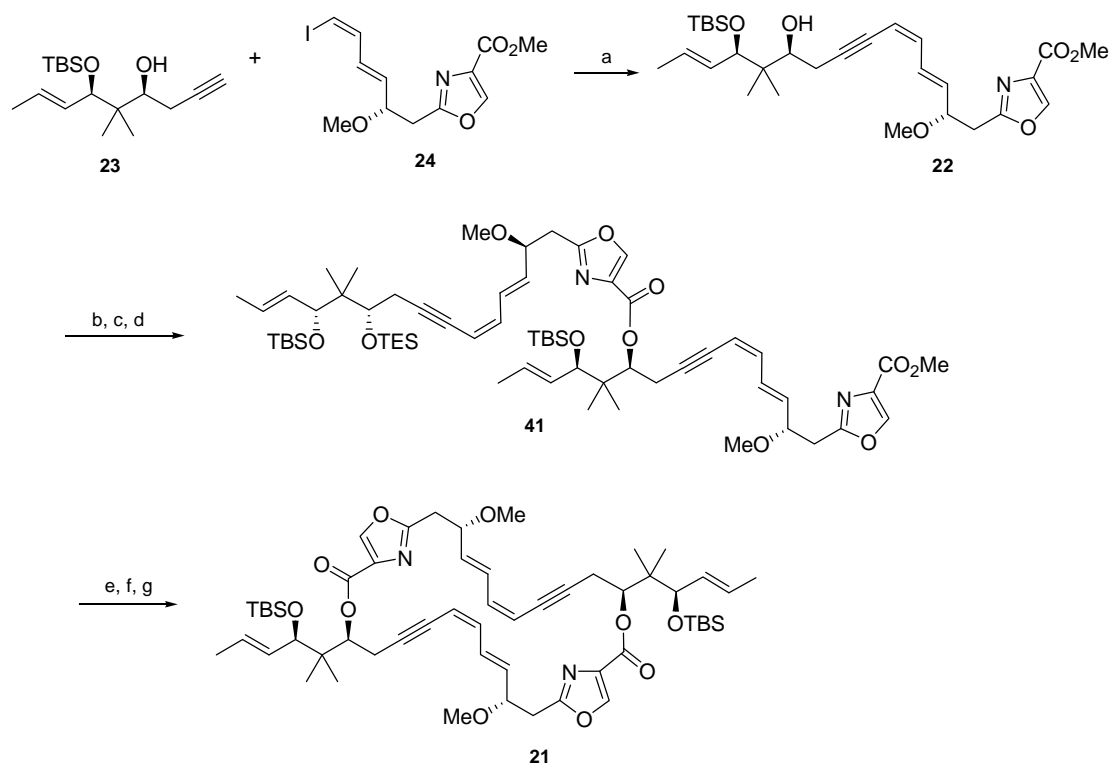
Das Alkin **23** wurde in insgesamt 11 Stufen dargestellt (Schema 3). Den Anfang bildete eine KIYOOKA-Aldol-Reaktion zwischen dem käuflichen *E*-Crotonaldehyd (**33**) und dem TBS-Ketenacetal **34**.³⁵ In dieser hoch selektiven MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion wurde das Stereozentrum an C₁₆ sowie das quartäre Zentrum an C₁₅ aufgebaut. Das dabei erhaltene gemischte Acetal **35** wurde anschließend mit NaH und Triethylphosphonoacetat in einer Drei-Stufen-Transformation als Eintopfreaktion zum *E*- α,β -ungesättigten Ester **36** umgesetzt.³⁰ Anschließend folgten Standardumsetzungen wie DiBAL-Reduktion, asymmetrische SHARPLESS-Epoxidierung³⁶ und regioselektive Öffnung des Epoxids mit Red-Al[®], sowie Aufbau und reduktive Öffnung des PMP-Acetals **38**. Nach Oxidation des primären Alkohols mit DESS-MARTIN-Periodinan zum Aldehyd **39** wurde dieser mit der bereits für Fragment **24** (vgl. Schema 2) verwandten Methode von STORK und ZHAO³⁴ zum *Z*-Vinyljodid **40** umgesetzt. Zuletzt wurde die PMB-Schutzgruppe entfernt und das Alkin **23** durch Dehydrohalogenierung von **40** mit NaHMDS fertig gestellt.



Schema 3 Darstellung von Fragment 23

Reaktionsbedingungen: a) $BH_3 \cdot THF$, *N-Ts-L-Valin*, CH_2Cl_2 , 85%, 92% ee; b) $(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Et$, NaH (2 eq.), THF, 72%; c) *DiBAL-H*, CH_2Cl_2 , 85%; d) *D-(-)-DIPT*, *t-BuOOH*, $Ti(Oi-Pr)_4$, CH_2Cl_2 , 94%, dr 15:1; e) *Red-Al*, THF, 77%; f) *p-Methoxybenzyliden-dimethylacetal*, *PPTS*, CH_2Cl_2 , 95%; g) *DiBAL-H*, CH_2Cl_2 , 90%; h) *DMP*, Pyridin, *t-BuOH*, CH_2Cl_2 , 90%; i) $IPh_3P^+CH_2I$, *NaHMDS*, *HMPA*, THF, 78%; j) *DDQ*, CH_2Cl_2 , H_2O , 86%; k) *NaHMDS* (2 eq.), THF, 93%.

Die Schlüsselfragmente **23** und **24** wurden anschließend in einer SONOGASHIRA-Reaktion gekuppelt (Schema 4). Das auf diese Weise erhaltene Hydroxydienin **41** wurde TES geschützt und der Methylester unter milden Reaktionsbedingungen verseift, um in einer schrittweisen Dimerisierung den Makrocyclus **21** aufzubauen. Versuche einer direkten Dimerisierung der Secosäure von **41** führten lediglich zur Cyclisierung des Monomers zum 15-gliedrigen Lacton aber zu keinerlei Dimerisierungsprodukt.^{30b} Zum schrittweisen Aufbau des cyclischen Dimers **21** wurde die freie Säure umgehend mit **22** unter Verwendung von *DPTC* und katalytischen Mengen *DMAP* gekuppelt und auf diese Weise das offenkettige Dimer **41** erhalten. Nach selektiver TES-Entschützung und Verseifung des Methylesters konnte unter *YAMAGUCHI*-Bedingungen das Makrolacton **21** geschlossen werden.³⁷ Aufgrund der Empfindlichkeit des Makrocyclus **21** gegenüber Säuren und Basen war es trotz zahlreicher Bemühungen der Gruppe von *MEYERS* nicht möglich, die TBS Schutzgruppen ohne die Bildung von Nebenprodukten zu entfernen. Bei ihren Entschützungsversuchen erhielten sie immer eine komplexe Mischung von transesterifizierten Produkten, die sich nicht voneinander trennen ließen.^{30b} Auch Versuche zur selektiven Hydrierung der Dreifachbindungen blieben erfolglos. Der Tetradeydro-Makrocyclus (**21**) konnte über diese modifizierte Synthese mit einer Gesamtausbeute von 1.3% über 18 Stufen (längste lineare Sequenz) dargestellt werden.



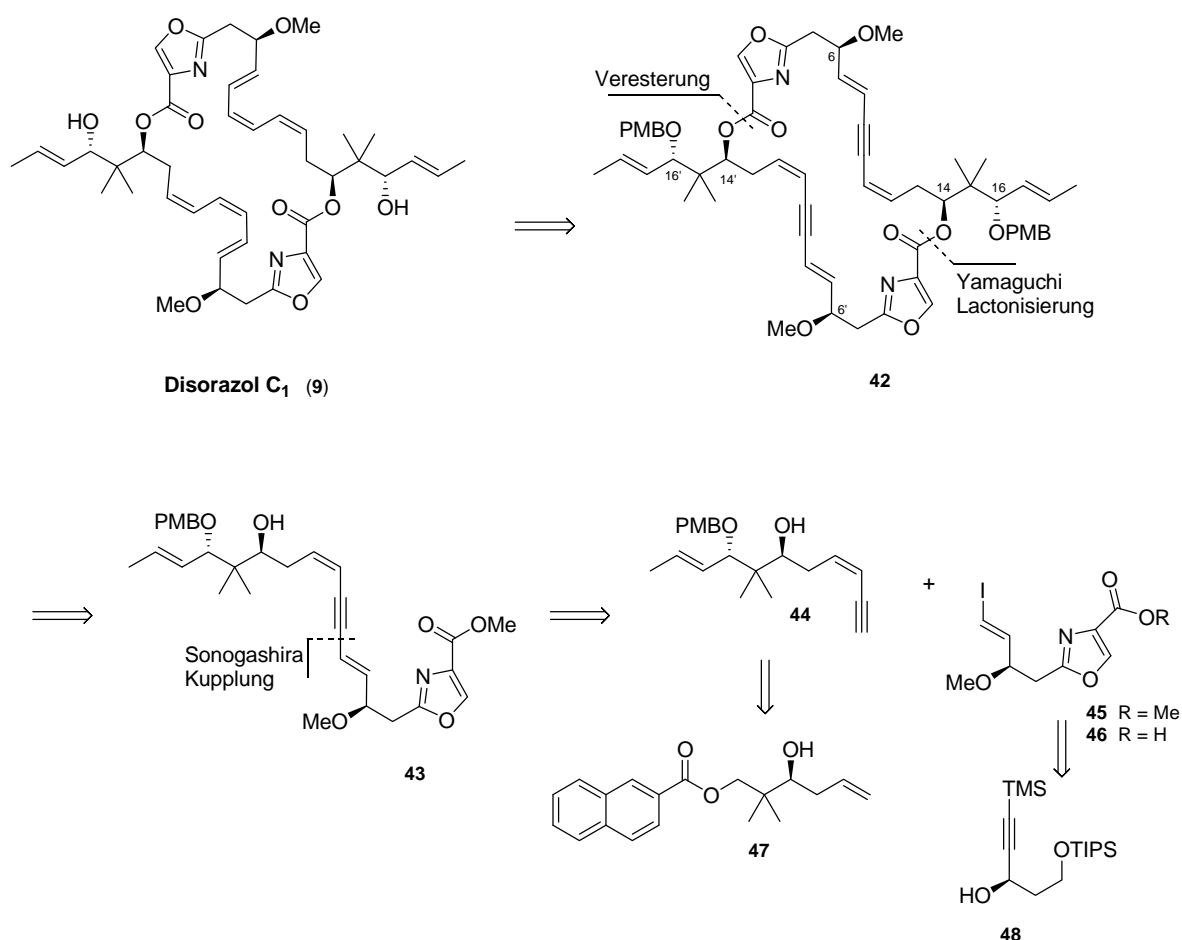
Schema 4 End Game der Synthese von Disorazol C₁ (**9**) nach A. I. MEYERS

Reaktionsbedingungen: a) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, CH₃CN, 87%; b) TESOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 69%; c) LiOH (1 M), THF; d) **22**, DPTC, DMAP, Toluol, Rückfluss, 65% (2 Stufen); e) TFA, H₂O, THF, 65%; f) LiOH (1 M), THF; g) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, DMAP, Toluol, 24% (2 Stufen).

2.2 Die erste Totalsynthese von Disorazol C₁ (WIPF *et al.*)

Die erste Totalsynthese des symmetrischen Bislactons Disorazol C₁ (**9**) wurde von der Arbeitsgruppe von P. WIPF im Jahr 2004 erfolgreich durchgeführt.³⁸ Auch diese konvergente Retrosynthese des Naturstoffs **9** sah eine schrittweise Cyclisierung vor. Hier wurde jedoch nicht wie bei der Synthese von MEYERS *et al.*^{30b} das Monomer **43** dimerisiert, sondern drei Schlüsselfragmente **44**, **45** und **46** dargestellt, die nacheinander durch SONOGASHIRA-Kupplung und Veresterung unter milden Reaktionsbedingungen und minimalen Schutzgruppenmanipulationen den Makrocyclus aufbauen sollten (Schema 5). Aufgrund der bereits bekannten Labilität des natürlichen Monomers **19** (vgl. Schema 1, Seite 20) sollte auch hier eine Z-Doppelbindung des Polyensegments bis zum Schluss der Totalsynthese in Form einer Dreifachbindung maskiert werden. P. WIPF und seine Mitarbeiter entschieden sich, die C₉-C₁₀ Z-Doppelbindung auf diese Weise zu schützen. Während das 1,3-*anti*-Diol **44** aus der

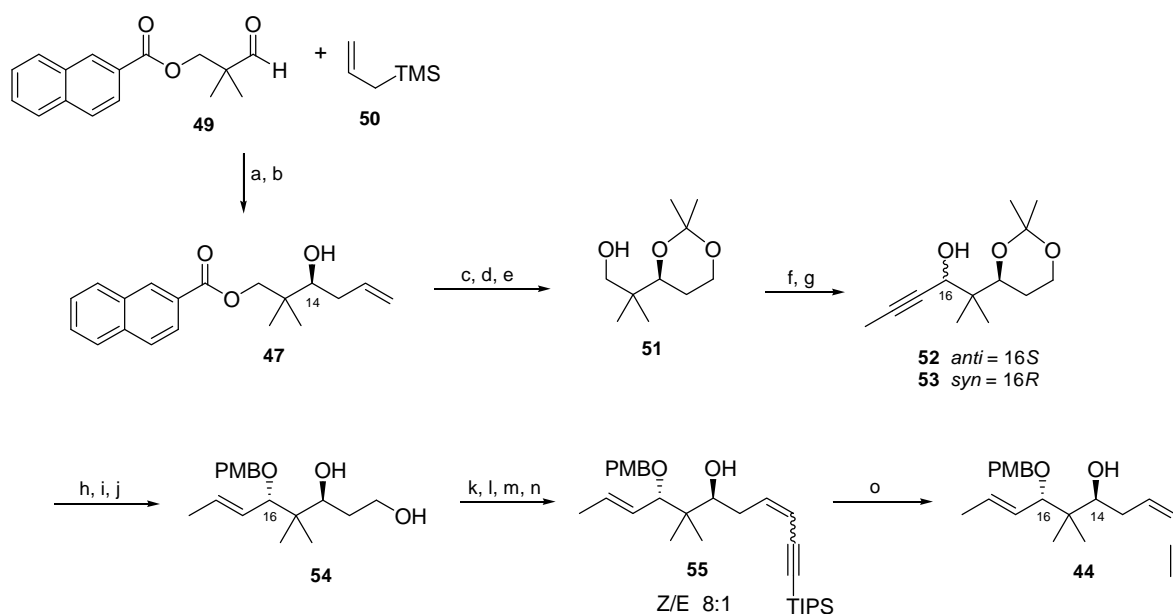
bereits bekannten von CARREIRA *et al.*³⁹ veröffentlichten Verbindung **47** hervorgehen sollte, sollte das Oxazolfragment **45** aus dem Propargylalkohol **48** aufgebaut werden.



Schema 5 Retrosynthese von Disorazol C₁ (**9**) nach P. WIPF (2004)

In einer linearen Synthese wurde in 15 Stufen das gewünschte Fragment **44** aufgebaut (Schema 6). Neben der 1,3-*anti*-Diol-Einheit enthält **44** außerdem die für die SONOGASHIRA-Kupplung erforderliche Dreifachbindung. Die ersten beiden Syntheseschritte lieferten den bekannten Homoallylalkohol **47**. Dabei wurde mit Hilfe einer TiF₄-(S)-BINOL katalysierten Allylierung des α,α -disubstituierten Aldehyds **49** mit Allyltrimethylsilan **50** bereits das erste Stereozentrum an C₁₄ installiert.³⁹ Nach Ozonolyse und *in situ* Reduktion mit NaBH₄, Acetonidaufbau, SWERN Oxidation und eine nicht stereoselektive Kettenverlängerung mit Propin, wurden die Alkohole (16*S*)-**52** und (16*R*)-**53** erhalten. Dieses Diastereomergemisch ließ sich säulenchromatographisch auftrennen, so dass mit dem *anti*-(16*S*)-Produkt **52** weiter gearbeitet werden konnte. Nach *trans*-selektiver Reduktion der Dreifachbindung mit Red-Al[®] wurde die allylische Hydroxygruppe von **52** hier mit einer PMB-Schutzgruppe versehen, denn

aus den Arbeiten von MEYERS *et al.*³⁰ war bereits bekannt, dass eine Abspaltung von Silylschutzgruppen wie z.B. TBS zu keinem definierten Produkt führte (Schema 4, Seite 23). Zur Fertigstellung des gewünschten Fragments **44** wurde das Acetonid geöffnet, beide Hydroxygruppen in Verbindung **54** als TES-Ether geschützt und anschließend der primäre in Gegenwart des sekundären TES-Ethers unter chemoselektiven SWERN-Bedingungen zum korrespondierenden Aldehyd oxidiert.⁴⁰ Dieser wurde schließlich in einer PETERSON-Olefinierung umgesetzt und der sekundäre Alkohol an C₁₄ freigesetzt.^{41,42} Dabei wurde das Enin **55** als *Z/E*-Gemisch im Verhältnis von 8:1 erhalten. Nach säulenchromatographischer Abtrennung des gewünschten *Z*-Enins wurde durch Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe Verbindung **44** fertig gestellt.

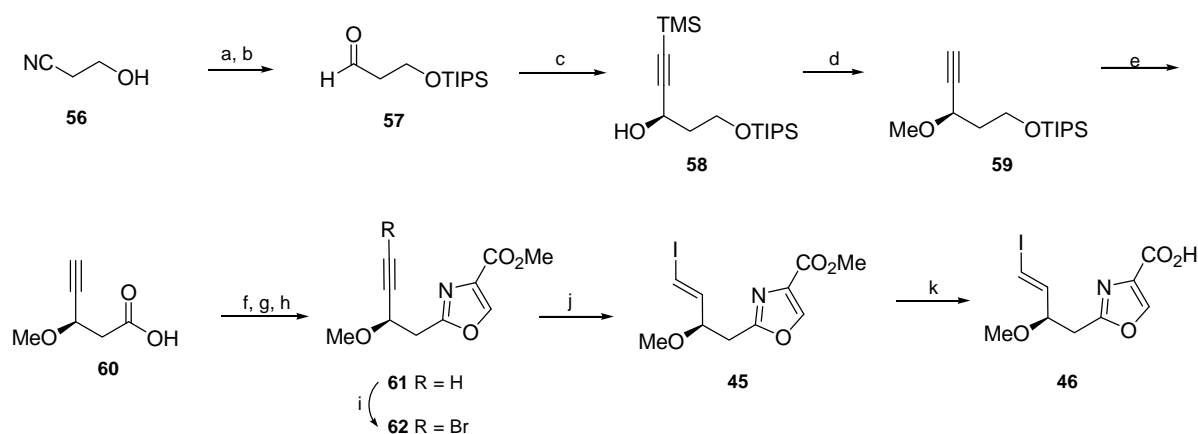


Schema 6 Darstellung von Fragment **44**

Reaktionsbedingungen: a) TiF_4 , (*S*)-BINOL, CH_2Cl_2 ; b) $\text{HF}_{(\text{aq.})}$, CH_3CN , 97% (2 Stufen) 96% ee; c) O_3/O_2 , Sudan III, MeOH, CH_2Cl_2 dann NaBH_4 , 88%; d) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, THF, 97%; e) LiOH (1 M), THF, MeOH, 82%; f) Oxalylchlorid, DMSO; g) Propin, *n*-BuLi, THF; h) Red-Al, THF, 83%; i) PMBBr, Et_3N , KHMDS, THF; j) AcOH, THF, H_2O (4:1:1), 84% (2 Stufen); k) TESOTF, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 ; l) Oxalylchlorid, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , 75% (2 Stufen); m) 1,3-Bis(TIPS)propin, *n*-BuLi, THF; n) Chlorameisensäure, MeOH / CH_2Cl_2 ; o) TBAF, THF, 94%.

Die lineare Synthese der Schlüsselfragmente **45** bzw. **46** umfasst neun bzw. zehn Stufen (Schema 7). Als Startmaterial wurde 3-Hydroxypropionitril (**56**) verwendet. TIPS-Schätzung der Hydroxyfunktion und DiBAL-Reduktion des Nitrils lieferten den entsprechenden Aldehyd **57**. Dieser wurde unter Reaktionsbedingungen nach Pu⁴³ durch $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4/(\text{S})\text{-BINOL}$ -Katalyse in einer asymmetrischen Additionsreaktion zum TMS-Propargylalkohol **58** verlängert, welcher unter gleichzeitigem Verlust der TMS-Gruppe

zum Methylether **59** umgesetzt wurde. Nach Freisetzung der primären OH-Gruppe und Oxidation nach dem MERCK-Protokoll⁴⁴ wurde die zum Oxazol Aufbau notwendige Säure **60** erhalten. Diese wurde mit dem D,L-Serinmethylester gekuppelt und das daraus resultierende β -Hydroxyamid mit der zuvor von MEYERS *et al.* genutzten Methode cyclisiert³¹ und anschließend zum Oxazolalkin **61** oxidiert³². Erfreulicherweise entstand bei dieser Transformation zudem das Bromalkin **62** als Nebenprodukt. Das restliche terminale Oxazolalkin **61** wurde in einer separaten Reaktion ebenfalls zum gewünschten Bromalkin **62** umgesetzt, bevor dieses in einer Pd-katalysierten Hydrostannylierung⁴⁵ und sich anschließendem Metall-Halogen-Austausch zum *E*-Vinyljodid **63** umgesetzt wurde. Damit war das für die SONOGASHIRA-Kupplung erforderliche Fragment **45** bereits fertig gestellt. Verseifung des Methylesters unter Standardbedingungen liefert die Oxazolsäure **46**, die für die schrittweise Cyclisierung erforderlich ist.

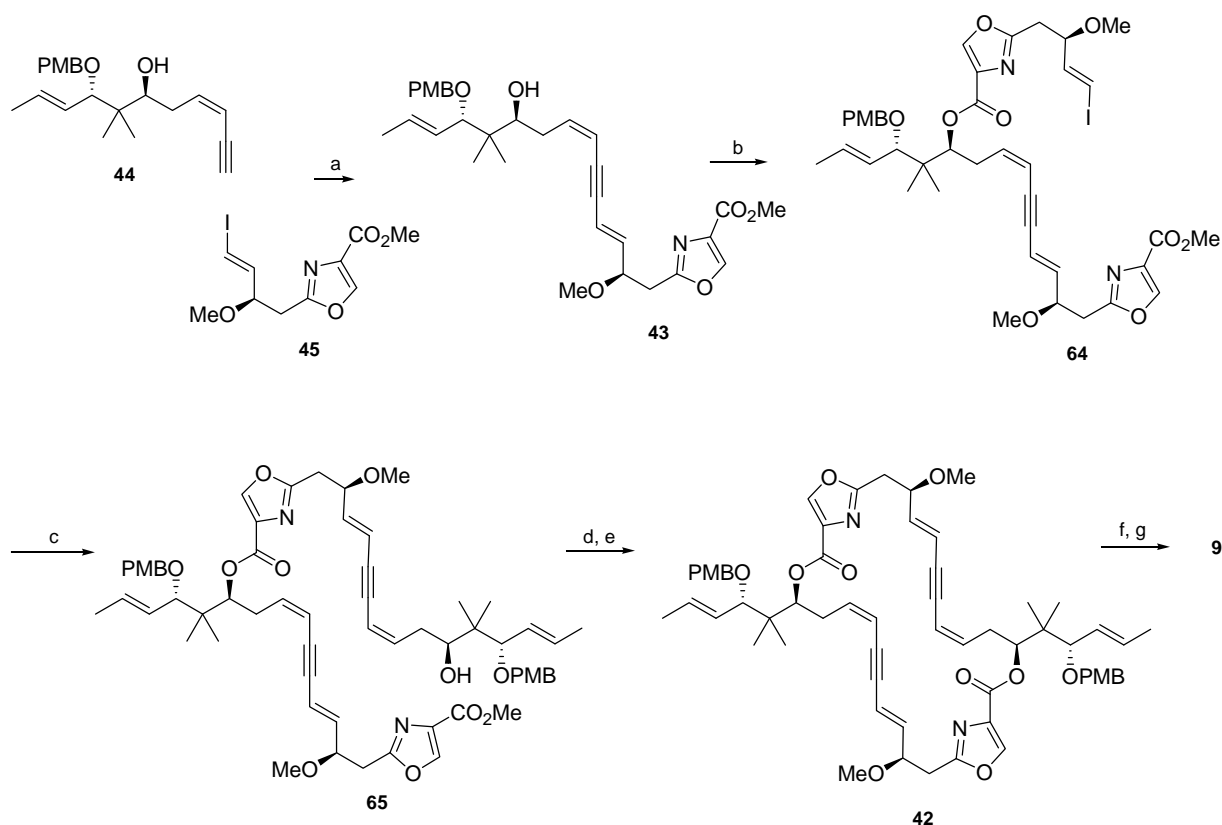


Schema 7 Darstellung der Schlüsselfragmente **45** und **46**

Reaktionsbedingungen: a) TIPSCl, Imidazol, DMF; b) DiBAL-H, CH₂Cl₂, 78% (2 Stufen); c) TMS-Acetylen, Et₂Zn, Toluol, dann (S)-BINOL, Ti(Oi-Pr)₄ dann **57**, 66%, 92% ee; d) Dimethylsulfat, n-Bu₄NHSO₄, NaOH, Toluol / H₂O, 95%; e) HF, CH₃CN, dann NaOCl, NaClO₂, TEMPO, CH₃CN, Phosphat Puffer (pH 6.7), 99%; f) SerOMe · HCl, EDC, HOBT, NMM, CH₂Cl₂, 55%; g) DAST, CH₂Cl₂, dann K₂CO₃; h) DBU, BrCCl₃, CH₂Cl₂; i) NBS, AgNO₃, Aceton, 54%; j) n-Bu₃SnH, PdCl₂(PPh₃)₂, THF dann I₂, 92%; k) LiOH, H₂O, THF, 97%.

Die SONOGASHIRA-Kupplung der beiden Schlüsselfragmente **44** und **45** erfolgte unter denselben Reaktionsbedingungen, die bereits von MEYERS *et al.* (vgl. Kapitel 2.1) erfolgreich benutzt wurden (Schema 8).^{30b} Zur schrittweisen Cyclisierung wurde die C₁₄-Hydroxyfunktion von **43** zunächst mit der in Schema 7 dargestellten Säure **46** verestert. Daran anschließend folgte eine zweite SONOGASHIRA-Kupplung mit dem Enin **44**. Nach Freisetzung der Secosäure durch selektive Verseifung des Methylesters von **65** wurde das Makrolacton **42** unter YAMAGUCHI-Bedingungen geschlossen.⁴⁶ Eine direkte Dimerisierung

der von Ester **43** abgeleiteten Secosäure zum Aufbau von **42** konnte unter Hochverdünnung (0.6 mM) inzwischen ebenfalls von P. WIPF *et al.* mit Hilfe des YAMAGUCHI-Protokolls erfolgreich durchgeführt werden, was im Jahr 2007 veröffentlicht wurde.⁴⁷ Zur Fertigstellung des Naturstoffs **9** wurden die PMB-Schutzgruppen unter abgepufferten Reaktionsbedingungen entfernt, denn aufgrund der Labilität des Makrolactons **42** gegenüber Säuren und Basen erforderte die Entschützung der beiden PMB Schutzgruppen besonders milde Reaktionsbedingungen. Die Dreifachbindungen wurden mit Hilfe des LINDLAR-Katalysators selektiv reduziert. Aus dem Rohprodukt der LINDLAR-Hydrierung, in der 2.1 mg des entsprechenden Vorläufers eingesetzt wurden, konnten 1.2 mg Disorazol C₁ (**9**) mittels HPLC Reinigung isoliert werden.



Schema 8 Schrittweise Cyclisierung und Fertigstellung des Disorazol C₁ (**9**)

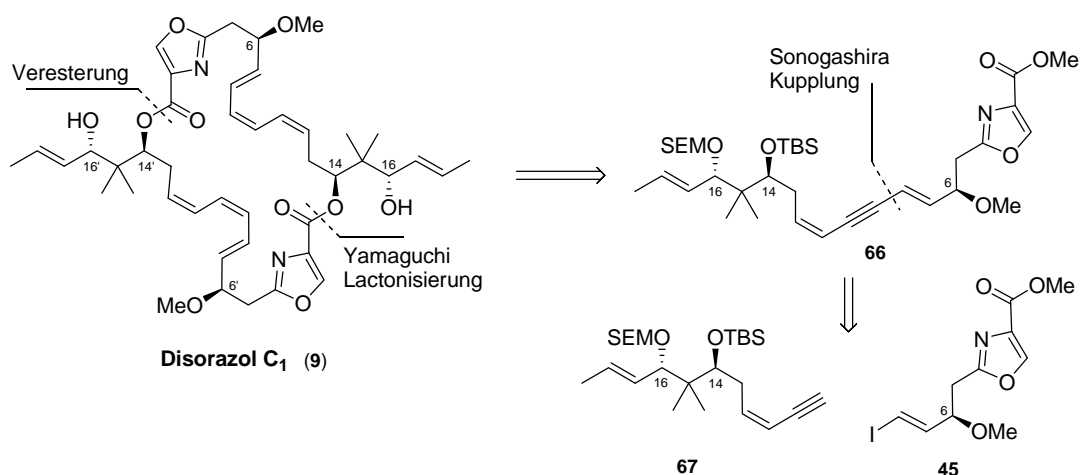
Reaktionsbedingungen: a) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, CH₃CN, 94%; b) **46**, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 80%; c) **44**, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, CH₃CN, 94%; d) LiOH, H₂O, THF, 98%; e) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et₃N, THF, RT, 2 h dann DMAP, Toluol, 79%; f) DDQ, Phosphat-Puffer, CH₂Cl₂, 61%; g) H₂, LINDLAR-Katalysator, Chinolin, EtOAc, 57%.

Disorazol C₁ (**9**) wurde über die von P. WIPF *et al.* entwickelte Synthese in einer längsten linearen Sequenz von 20 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 1.5% dargestellt werden. Die spektroskopischen Daten des synthetischen Disorazol C₁ (**9**) stimmten mit denen des natürlich gewonnenen Materials exakt überein. Damit konnte die bis dahin angenommene absolute

Konfiguration der Stereozentren von **9** bestätigt werden. Da sich das natürlich gewonnene Disorazol C₁ (**9**) bereits zersetzt hatte, konnte kein direkter Vergleich mit dem synthetischen Material durchgeführt werden.

2.3 Synthese eines Disorazol C₁ Didehydrodimers und Studien zur Synthese von Disorazol A₁ und D₁ (HOFFMANN *et al.*)

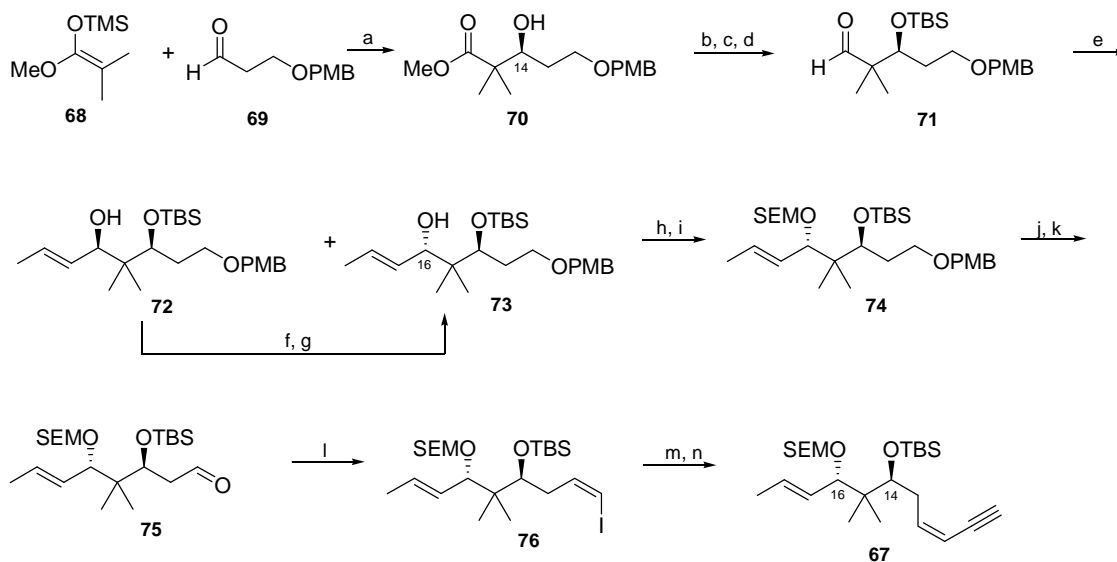
Die Arbeitsgruppe von H. M. R. HOFFMANN beschäftigte sich neben der Synthese von Disorazol C₁ (**9**) mit zwei weiteren natürlichen Vertretern - den Disorazolen A₁ (**1**) und D₁ (**5**) (vgl. Abbildung 3, Seite 7).⁴⁸ An dieser Stelle stehen die Arbeiten zur Synthese des Disorazol C₁ (**9**) im Vordergrund. Auf die weiteren Arbeiten wird nur am Rande eingegangen. Diese Synthese wurde parallel zu der von P. WIPF *et al.*³⁸ durchgeführt (vgl. Kapitel 2.2) und orientierte sich ebenfalls an den Ergebnissen von A. I. MEYERS *et al.*³⁰ (vgl. Kapitel 2.1). Auch hier sahen die wesentlichen retrosynthetischen Überlegungen eine Dimerisierung (Veresterung und Lactonisierung) des Monomers **66** sowie dessen Aufbau über eine SONOGASHIRA-Kupplung geeigneter Vorläufer vor (Schema 9). Die Dreifachbindung wurde auch hier wie bei der Synthese von P. WIPF zum Schutz der C₉-C₁₀ Z-Doppelbindung installiert. Neben einer TBS Schutzgruppe für die OH-Gruppe an C₁₄ wurde eine SEM-Schutzgruppe für die OH-Gruppe an C₁₆ gewählt.



Schema 9 Retrosynthese des Disorazol C₁ (**9**) nach H. M. R. HOFFMANN *et al.* (2002 / 2006)

Die Darstellung des C₉-C₁₉ Fragments **67** ist in Schema 10 gezeigt und umfasst zwölf lineare Stufen. Ausgangsmaterialien waren hier Ketenacetal **68** und PMB geschütztes

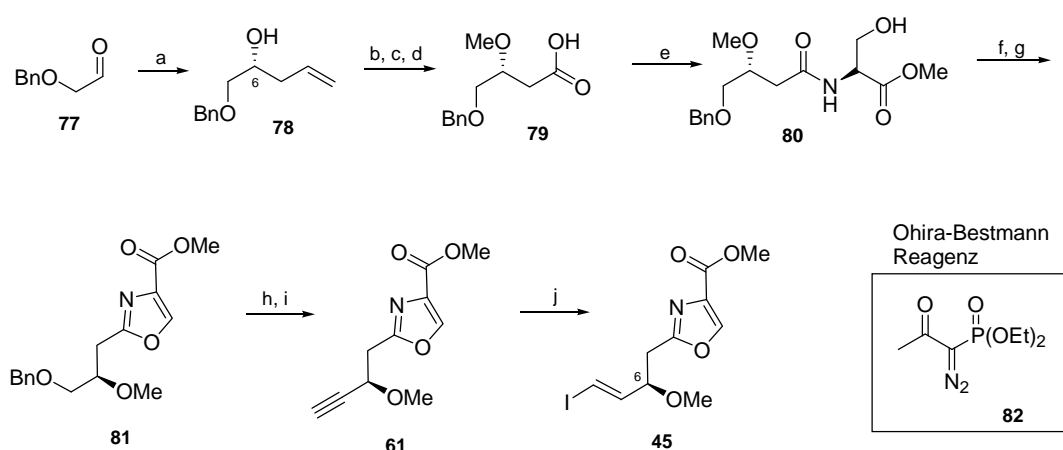
3-Hydroxypropanal **69** für eine asymmetrische vinyloge Aldol-Reaktion nach dem KIYOOKA-Protokoll³⁵, das auch schon MEYERS für seine Synthese erfolgreich zum Aufbau des Stereozentrums an C₁₄ verwendete (vgl. Kapitel 2.1, Schema 3). Der daraus resultierende β -Hydroxymethylester **70** lieferte nach TBS-Schützung der sekundären Hydroxygruppe, DiBAL-H Reduktion und DESS-MARTIN-Oxidation den Aldehyd **71**. Eine anschließende Umsetzung mit lithiiertem *trans*-Brompropen ergab die beiden diastereomeren Allylkohole **72** und **73** mit einem Verhältnis von *syn* / *anti* = 1.1 : 1.0. Nach säulenchromatographischer Trennung des Diastereomerengemisches wurde versucht, das unerwünschte *syn*-Isomer **72** in einer zweistufigen Sequenz über Oxidation und diastereoselektiver Reduktion nach COREY-BAKSCHI-SCHIBATA^{49,50} ebenfalls zum *anti*-Isomer **73** umzusetzen. Dies gelang allerdings nur mit mäßigen Ausbeuten und *syn* / *anti*-Selektivitäten und war daher nur bedingt einsetzbar.⁵¹ Nach SEM-Schützung der OH-Funktion an C₁₆ und PMB-Entschützung zum primären Alkohol wurde das *Z*-Vinyljodid **76** mit Hilfe einer von MEYERS *et al.* ebenfalls angewandten Reaktionssequenz aus PARIKH-DOERING-Oxidation⁵² und WITTIG-Reaktion nach STORK und ZHAO³⁴ aufgebaut (vgl. Kapitel 2.1, Schema 2, Seite 21). Anschließend folgte eine C2-Verlängerung an **76** durch SONOGASHIRA-Reaktion mit TMS-Acetylen. Durch abschließende TMS-Entschützung wurde das terminale Alkin freigesetzt und damit das C₉-C₁₉ Fragment **67** fertig gestellt.



Schema 10 Darstellung von Fragment **67**

Reaktionsbedingungen: a) *N*-Tos-*D*-Valin, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, CH_2Cl_2 ; K_2CO_3 , MeOH, 96%; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DMAP, CH_2Cl_2 , 99%; c) DiBAL-H, Toluol, 94%; d) DMP, CH_2Cl_2 , 83%; e) *trans*-1-Brompropen, *t*-BuLi, $\text{Et}_2\text{O} / \text{THF}$ 1:1, 99% (**72**:**73** = 1.1 : 1.0); f) DMP, CH_2Cl_2 , 95% g) (*R*)-*Me*-CBS-Reagenz, $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$, THF, 23%; h) Trennung der Diastereomere; i) SEMCl, *i*-Pr₂NEt, Bu_4NI , CH_2Cl_2 ; j) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{H}_2\text{O}$ 10:1, 98% von **73**; k) $\text{SO}_3 \cdot \text{Pyridin}$, Et_3N , $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{DMSO}$ 6:1, 80%; l) $\text{IPh}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{I}$, NaHMDS, THF / HMPA 10:1, 82%; m) TMS-Acetylen, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI, Et_3N , CH_3CN , 99%; n) TBAF (1.1 eq.), THF, 81%.

Die Synthese des C₁-C₁₀ Fragmentes **45** startete mit dem kommerziell erhältlichen Benzyl geschütztem 2-Hydroxyaldehyd **77** (Schema 11). Dieser wurde in einer asymmetrischen Ti(Oi-Pr)₄/(*R*)-BINOL katalysierten KECK-Allylierung⁵³ zum Homoallylalkohol **78** mit der gewünschten (*R*)-Konfiguration an Position C₆ umgesetzt. Nach *O*-Methylierung, Ozonolyse folgte Oxidation des intermediär gebildeten Aldehyds zur Säure **79**. Das β-Hydroxyamid **80** wurde durch Kupplung der Säure **79** mit Serinmethylester erhalten. Dieses diente anschließend als Startmaterial für den Oxazolaufbau durch Cyclodehydratisierung³¹ und Oxidation des gebildeten Oxazolins mit DBU/BrCCl₃³² nach dem WIPF-Protokoll. Nach Entfernen der Benzyl Schutzgruppe wurde der primäre Alkohol zum α-Methoxyaldehyd oxidiert und dieser mit dem OHIRA-BESTMANN-Reagenz⁵⁴ **82** zum terminalen Alkin **61** umgesetzt. Wie auch in der Synthese von P. WIPF³⁸ wurde das *E*-Vinyljodid **45** in sehr guten *E*-Selektivitäten aus einer Hydrostannylierung⁴⁵ mit sich anschließendem Metall-Halogen-Austausch (vgl. Kapitel 2.2, Schema 7, Seite 26) erhalten. Das C₁-C₁₀ Fragment **45** wurde hier über zehn Stufen dargestellt.

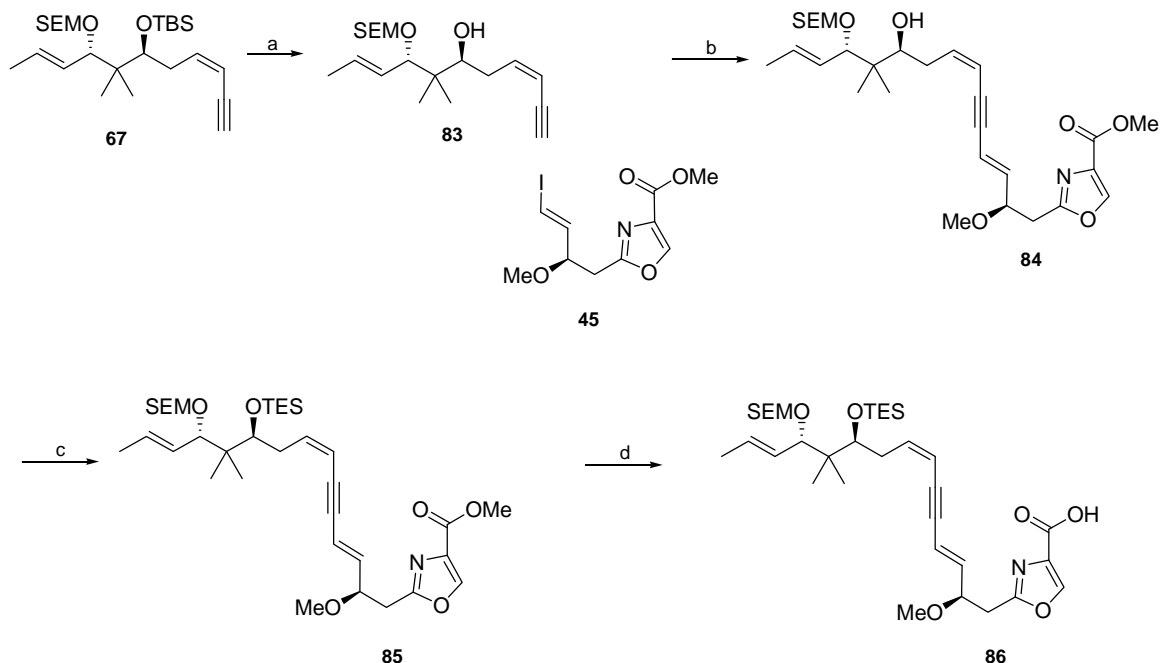


Schema 11 Darstellung des C₁-C₁₀ Fragments **45**

Reaktionsbedingungen: a) (*R*)-BINOL, Ti(Oi-Pr)₄, MS 4 Å, Allyltributylstannan, CH₂Cl₂, 84%, 94% ee; b) NaH, MeI, THF, 94%; c) O₃, CH₂Cl₂ dann PPh₃, 86%; d) NaClO₂, KH₂PO₄, H₂O₂, CH₃CN / MeOH / H₂O 1:1:2, 98%; e) *L*-SerOMe · HCl, IBCF, NMM, THF, 71%; f) DAST, K₂CO₃, CH₂Cl₂; g) DBU, BrCCl₃, CH₂Cl₂, 79% (2 Stufen); h) H₂, Pd / C, EtOH, 97%; i) (ClCO)₂, Et₃N, DMSO / CH₂Cl₂ dann **82**, K₂CO₃, MeOH, 75% (2 Stufen); j) *n*-Bu₃SnH, Pd(PPh₃)₄, THF dann I₂, 88%, *E*-selektiv.

Da die SONOGASHIRA-Kupplung zum Aufbau des nicht-natürlichen Monomers **84** mit dem Monohydroxy-Alkin **83** bessere Ausbeuten lieferte als mit Komponente **67**, wurde diese zunächst TBS entschützt und anschließend die Kupplung mit dem *E*-Vinyljodid **45** durchgeführt (Schema 12). Alle Versuche, den Makrocyclus durch eine direkte Dimerisierung der Secosäure von **84** zu erhalten, blieben erfolglos und lieferten keinerlei Produkt – auch

kein cyclisiertes Monomer wie es P. WIPF *et al.* beobachtete (vgl. Kapitel 2.2). Daher wurde eine schrittweise Dimerisierung vorbereitet und nach TES-Schützung der OH-Gruppe an C₁₄ der Methyl ester verseift und Verbindung **86** erhalten.

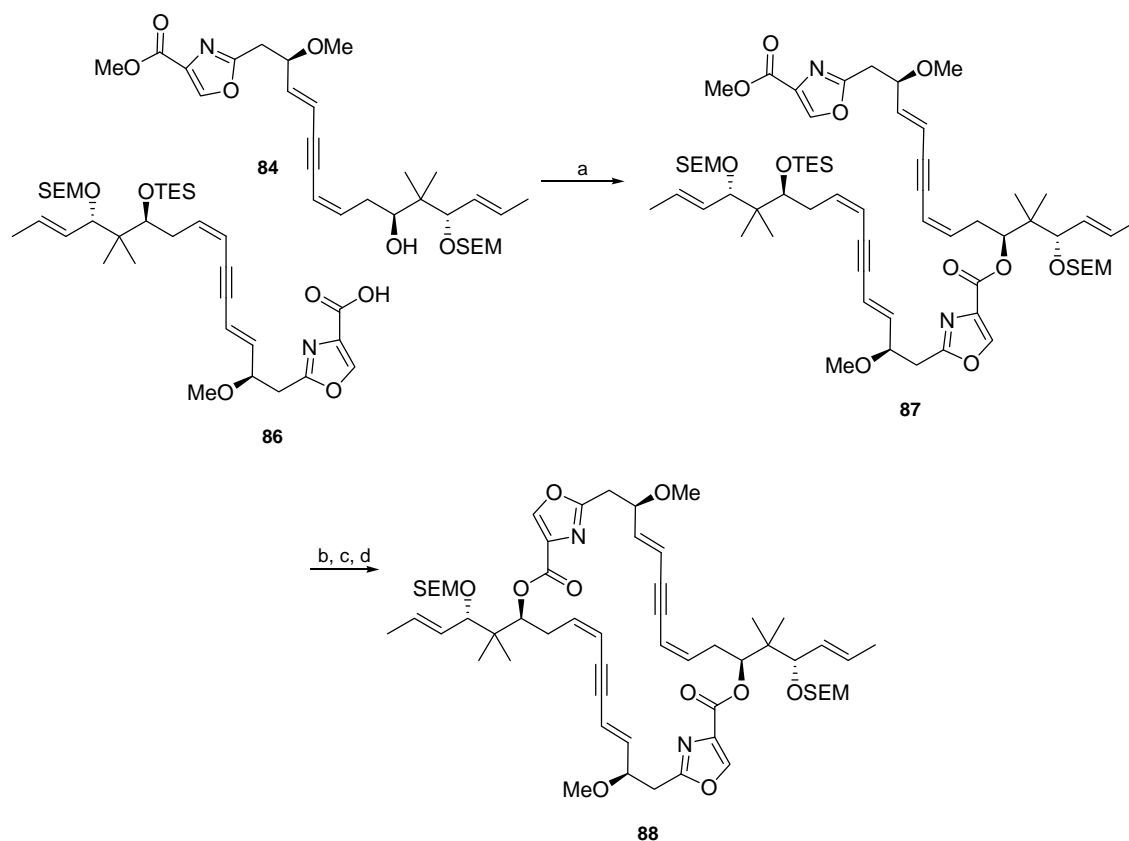


Schema 12 Darstellung des nicht-natürlichen Monomers **84** und Vorbereitung zur schrittweisen Dimerisierung

Reaktionsbedingungen: a) TBAF (10.0 eq.), THF, 95%; b) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, 89%; c) TESOTf, 2,6-Lutidin, DMAP, CH₂Cl₂, 85%; d) LiOH (1 M), THF, RT, quant.

Das offenkettige Dimer **87** wurde aus einer Veresterung der Säure **86** mit dem Alkohol **84** unter YAMAGUCHI-Bedingungen erhalten (Schema 13).⁵⁵ Es folgten eine selektive TES-Entschützung unter abgepufferten Reaktionsbedingungen sowie selektive Verseifung des Methyl esters in Gegenwart der neu aufgebauten Esterbindung. Die auf diese Weise erhaltene Secosäure konnte anschließend ebenfalls unter YAMAGUCHI-Bedingungen erfolgreich lactonisiert werden. Das SEM geschützte Didehydrodimer **88** wurde über eine längste lineare Sequenz von 22 Stufen dargestellt werden.

Zur Fertigstellung des Naturstoffs **9** war neben der Entfernung der beiden SEM-Schutzgruppen eine selektive *cis*-Hydrierung der beiden Dreifachbindungen geplant, die auch so von P. WIPF *et al.* erfolgreich durchgeführt wurde. Dies war hier allerdings nicht erfolgreich.⁵¹

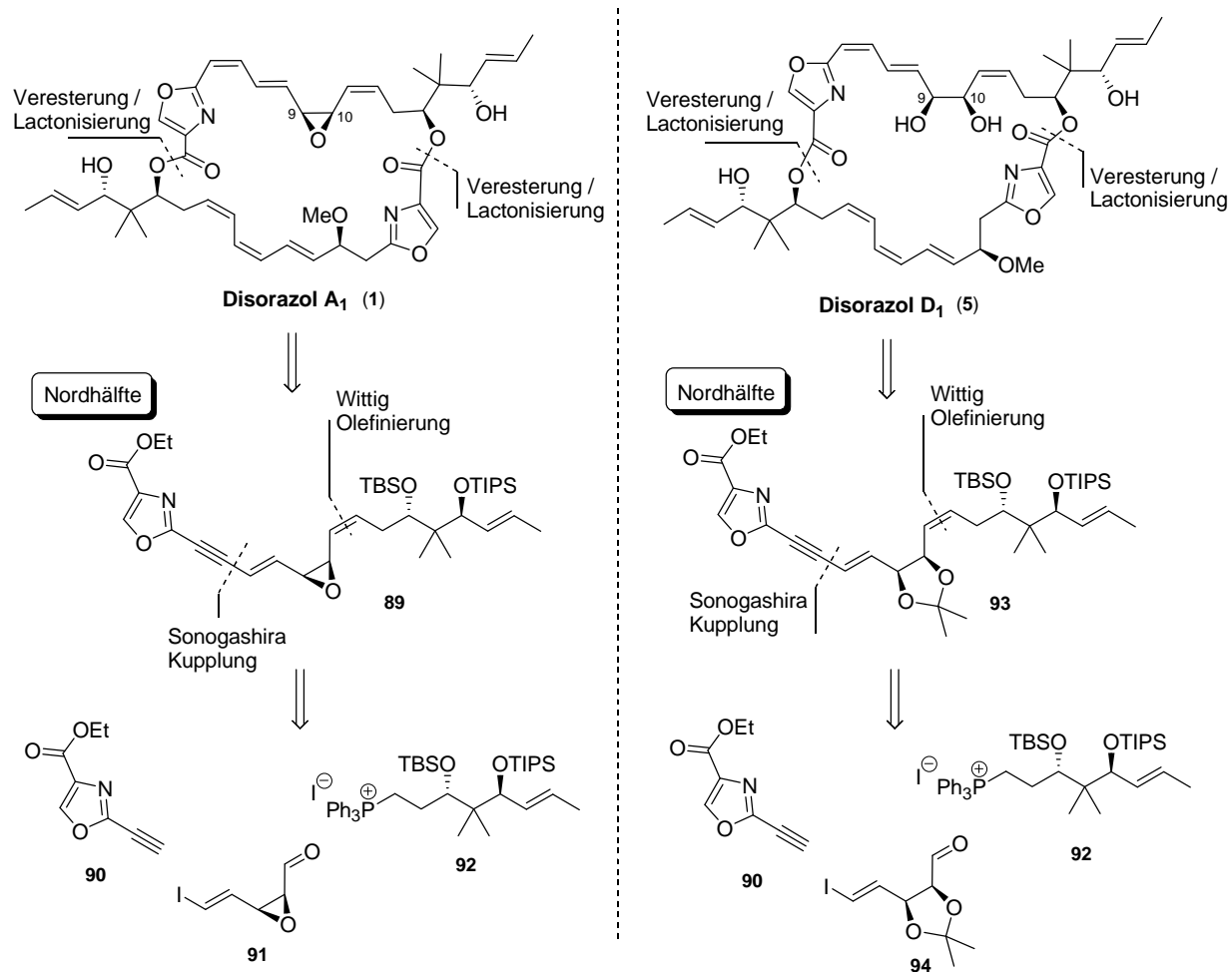


Schema 13 Fertigstellung des Disorazol C₁ (9)

Reaktionsbedingungen: a) 86, 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et₃N, Toluol dann 84, DMAP, Toluol, 69%; b) TBAF, AcOH, H₂O, THF, 87%; c) Ba(OH)₂, H₂O, MeOH, THF, quant.; d) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et₃N, DMAP, Toluol, 31%.

Zudem beschäftigte sich die Arbeitsgruppe von H. M. R. HOFFMANN mit der Synthese der verschiedenen Nordhälften der Disorazole A₁ (1) und D₁ (5).⁴⁸ In dem folgenden Schema 14 sind die retrosynthetischen Zerlegungen der jeweiligen Nordhälften 89 und 93 veranschaulicht.

Die Nordhälften 89 und 93 unterscheiden sich lediglich durch ihre Substituenten an den Positionen C₉ und C₁₀ (1: Epoxidgruppe, 5: 1,2-Diol-Einheit). Die Konstitution und Konfiguration aller Doppelbindungen sowie die stereogenen Zentren von 89 und 93 sind vollkommen identisch. Für eine schnelle und effiziente Synthese wurden daher beide Nordhälften in jeweils drei gleich komplexe Fragmente 90, 91, 92 und 94 zerteilt, die über SONOGASHIRA-Kupplung bzw. WITTIG-Reaktion miteinander verbunden werden sollten. Auf eine ausführliche Diskussion der einzelnen Fragmentsynthesen wird an dieser Stelle jedoch verzichtet.



Schema 14 Retrosynthese der Nordhälften der Disorazole A₁ (1) und D₁ (5) nach H. M. R. Hoffmann

3. Aufgabenstellung

Wie in Kapitel 1.2.4 bereits ausführlich dargelegt wurde, besitzt nicht nur Disorazol A₁ (**1**) sondern auch viele weitere Vertreter dieser strukturell sehr interessanten Polyketid-Familie eine signifikante cytotoxische Aktivität. Damit stellen sie viel versprechende Wirkstoffe bzw. Leitstrukturen für die Anti-Krebs-Therapie dar. Da die Disorazole bis auf **1** nur in sehr geringem Umfang aus der natürlichen Quelle gewonnen werden können, ist ein effizienter synthetischer Zugang zu möglichst vielen Vertretern und deren Derivaten wünschenswert. Bislang konnte nur eine Totalsynthese von Disorazol C₁ (**9**) erfolgreich abgeschlossen werden. Nach dem Vorbild von Disorazol Z (**10**), eines weiteren, ebenfalls hoch cytotoxischen Metaboliten, sollten im Rahmen der hier vorliegenden Dissertation zwei nicht-natürliche Disorazol-Derivate **11** und **12** synthetisiert werden (Abbildung 11).

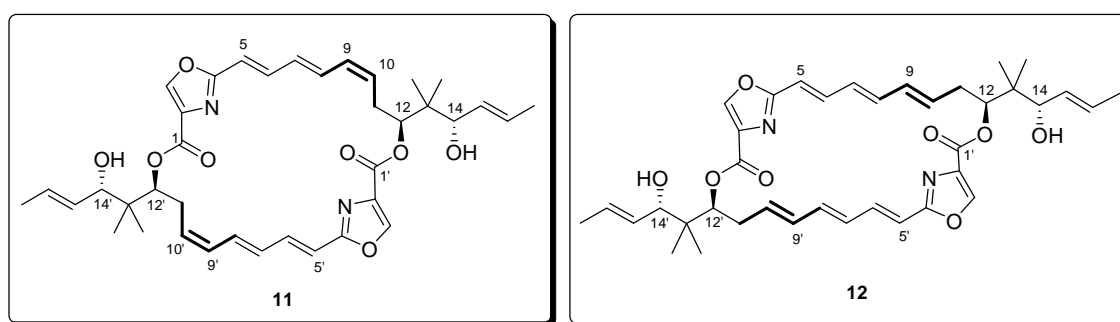


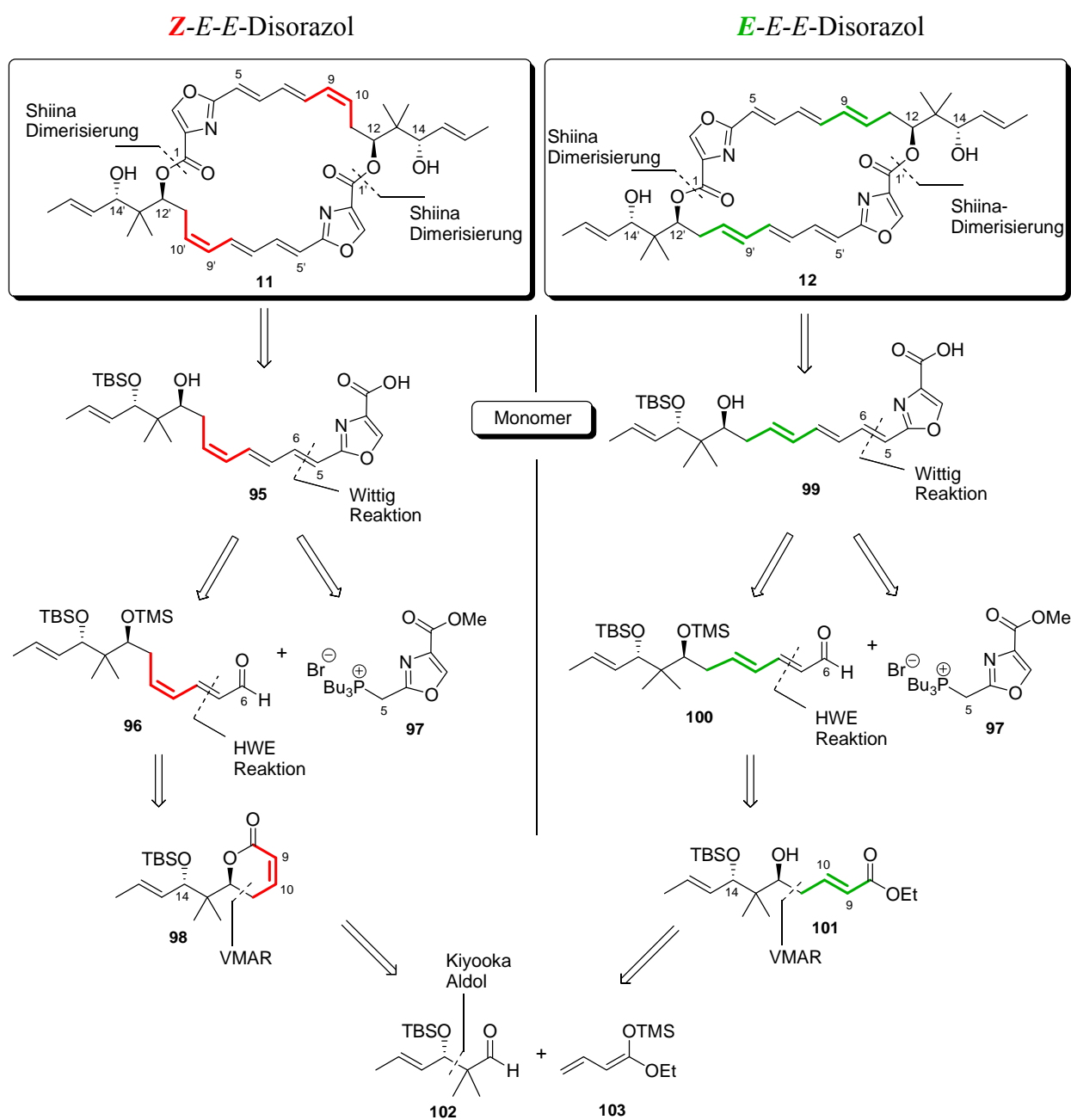
Abbildung 11 Nicht-natürliche Disorazol-Derivate **11** und **12**

Dafür sollte eine konvergente und stereoselektive Totalsynthese ausgearbeitet werden, die einen effizienten Zugang für **11** und **12** gleichzeitig liefert. Im Vordergrund stand dabei, eine direkte Dimerisierung der Secosäuren zu ermöglichen, da dies den kürzesten synthetischen Zugang zu den Makrocyclen liefert. Das Hauptaugenmerk zur Darstellung der Monomere **95** und **99** lag auf den labilen Polyensystemen, vor allem auf dem *Z-E-E*-Polyensystem, die eine große synthetische Herausforderung darstellen. Die konjugierten Trieneinheiten sollten unter möglichst milden Reaktionsbedingungen aufgebaut werden, um Isomerisierungen zu vermeiden. Außerdem sollten die stereogenen Zentren an C₁₂ und C₁₄ sowie das quartäre Zentrum an C₁₃ durch zwei selektive Aldolreaktionen in wenigen Syntheseschritten aufgebaut werden. Zum Aufbau des charakteristischen 2,4-disubstituierten Oxazols **97** sollte ein effizienter Zugang aus möglichst kostengünstigen Startmaterialien geschaffen werden. Zudem sollte die Synthese den Aufbau von weiteren Strukturderivaten ermöglichen.

4. Stereoselektive Totalsynthese von zwei nicht-natürlichen Disorazol-Derivaten

4.1 Retrosynthese via Cyclodimerisierung

Das folgende Schema 15 fasst die wesentlichen retrosynthetischen Zerlegungen der beiden nicht-natürlichen Disorazol-Derivate **11** und **12** zusammen.



Schema 15 Retrosynthese der beiden nicht-natürlichen Disorazol-Derivate **11** und **12**

Aufgrund des C_2 -symmetrischen Aufbaus sollte das makrocyclische Gerüst der Dimere **11** und **12** durch direkte Cyclodimerisierung der jeweiligen Monohydroxysäuren **95** und **99** dargestellt werden, da dies den kürzesten synthetischen Zugang zu den Makrocyclen liefert. Somit führte die erste retrosynthetische Zerlegung zu den beiden jeweiligen Monomeren **95** und **99**. Im Gegensatz zu den bereits vorgestellten Disorazol-Synthesen (vgl. Kapitel 2) sollte hier auf eine Maskierungsstrategie der *Z*-Doppelbindung von **11** verzichtet werden, da angenommen wurde, dass das *Z-E-E*-Polyensegment mit einer labilen *Z*-Doppelbindung im Vergleich zum *Z-Z-E*-Triensystem von Disorazol C_1 (**9**) mit zwei labilen *Z*-Doppelbindungen etwas stabiler gegenüber potentieller Isomerisierung durch Licht oder Wärme sein sollte.

Die Monomere **95** und **99** sollten mit Hilfe einer WITTIG-Reaktion zwischen entsprechenden Schlüsselfragmenten erhalten werden, in der selektiv die C_5 - C_6 (*E*)-Doppelbindung aufgebaut und das Triensystem fertig gestellt werden sollte. Dazu wurde neben dem C_1 - C_5 Oxazol Fragment **97** die chiralen C_6 - C_{17} Aldehyde **96** und **100** benötigt.

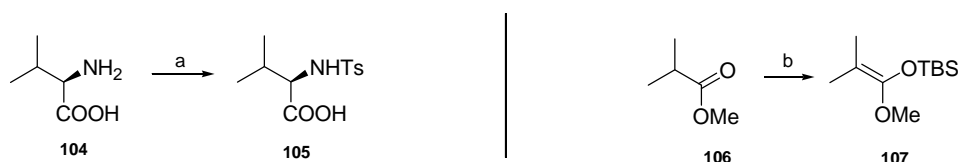
Die C_6 - C_{17} Schlüsselfragmente **96** und **100** enthalten neben den beiden stereogenen Zentren an C_{12} und C_{14} (1,3-*anti* Einheit), das quartäre C-Atom an C_{13} mit den geminalen Methylgruppen sowie ein *Z-E*- bzw. *E-E*-Dien-System. Angelehnt an die bereits bekannten synthetischen Studien sollte das Stereozentrum an C_{14} sowie das quartäre Zentrum an C_{13} mit Hilfe der KIYOOKA-Aldol Reaktion aufgebaut werden (vgl. Kapitel 2). Das Stereozentrum an C_{12} sollte über eine zweite vinyloge Aldol-Reaktion installiert werden. In dieser selektiven Reaktion sollte zudem die C_9 - C_{10} *Z*-Doppelbindung für Verbindung **96** bzw. die C_9 - C_{10} *E*-Doppelbindung für Verbindung **100** generiert werden, um auf diese Weise den synthetischen Zugang zu beiden Disorazol-Derivaten **11** und **12** zu schaffen. Aus diesen Überlegungen ergaben sich die C_8 - C_{17} Vorläuferverbindungen, das α,β -ungesättigte Lacton **98** sowie das lineare vinyloge Aldol Produkt **101**. Mit Hilfe einer *E*-selektiven HWE-Reaktion sollte die C_7 - C_8 *E*-Doppelbindung aufgebaut werden.

Das achirale C_1 - C_5 Fragment **97** beinhaltet den charakteristischen Oxazolring und ist ein gemeinsames Schlüsselfragment für beide Disorazol-Derivate **11** und **12** sein. Der Aufbau des 2,4-disubstituierten Oxazols sollte schnell und aus möglichst kostengünstigen Startmaterialien ermöglicht werden und stellte somit den Schlüsselschritt in der kurzen linearen Synthese dieses Fragments **97** dar. Die für die spätere Dimerisierungsreaktion benötigte Säure sollte als Methylester geschützt bleiben.

4.2 Selektiver Aufbau der C₁₂ und C₁₄ Stereozentren

Zur Ausarbeitung eines effizienten und selektiven Aufbaus der beiden Stereozentren an C₁₂ und C₁₄ wurde auf Vorarbeiten aus dem Arbeitskreis KALESSE *et al.* aufgebaut.⁵⁶ In dem von C. Diène und B. Melancon⁵⁷ ursprünglich ausgearbeiteten Synthesepfad erwies sich der Aufbau des C₁₂ Stereozentrums, der über eine stereoselektive Allylborierung realisiert werden sollte, auch nach verschiedenen Optimierungsversuchen als nicht effizient. Diese anfänglichen Probleme konnten durch Etablierung einer alternativen leistungsfähigen Syntheseroute gelöst werden.⁵⁶ Dabei wurden beide Stereozentren durch zwei selektive vinyloge Aldol-Reaktionen bereits nach drei Stufen in Form der C₈-C₁₇ Komponenten **98** und **101** mit der gewünschten 1,3-*anti* Konfiguration erhalten (Schema 17, Seite 39). Zudem wurde durch die gleichzeitige Synthese der Schlüsselkomponenten **98** und **101** ein schneller und effizienter Zugang zu beiden Disorazol-Derivaten **11** und **12** geschaffen. Im Rahmen der hier vorliegenden Dissertation wurde der synthetische Zugang zu dem α,β -ungesättigten Lacton **98** und dem linearen vinylogen Aldol Produkt **101** und vor allen Dingen ihre Trennung voneinander (Schema 18, Seite 40) optimiert.

Zum Aufbau des C₁₄ Stereozentrums wurde mit der bereits in anderen Disorazol-Synthesen^{30,48,58} erprobten und hoch enantioselektiven Aldol-Reaktion nach dem KIYOOKA-Protokoll³⁵ (Schema 17) begonnen. Die asymmetrische Induktion erfolgt dabei durch einen chiralen Oxazaborolidin Promoter, der *in situ* aus *N*-Tos-D-Valin **105** und BH₃·THF hergestellt wird. Die dafür notwendigen Startmaterialien, das Sulfonamid der α -Aminosäure D-Valin **104** sowie das TBS-Ketenacetal **107**, wurden auch im größeren Maßstab mit gut reproduzierbaren Ausbeuten erhalten (Schema 16).^{59,60}



Schema 16 Darstellung der Startmaterialien **105** und **107** für die KIYOOKA-Aldol-Reaktion

Reaktionsbedingungen: a) TsCl, Na₂CO₃, H₂O, 60 °C, 8 h, 75%; b) *c*-HexNH_i-Pr, *n*-BuLi, TBSCl, DMPU, THF, -78 °C, 30 min., 86%.

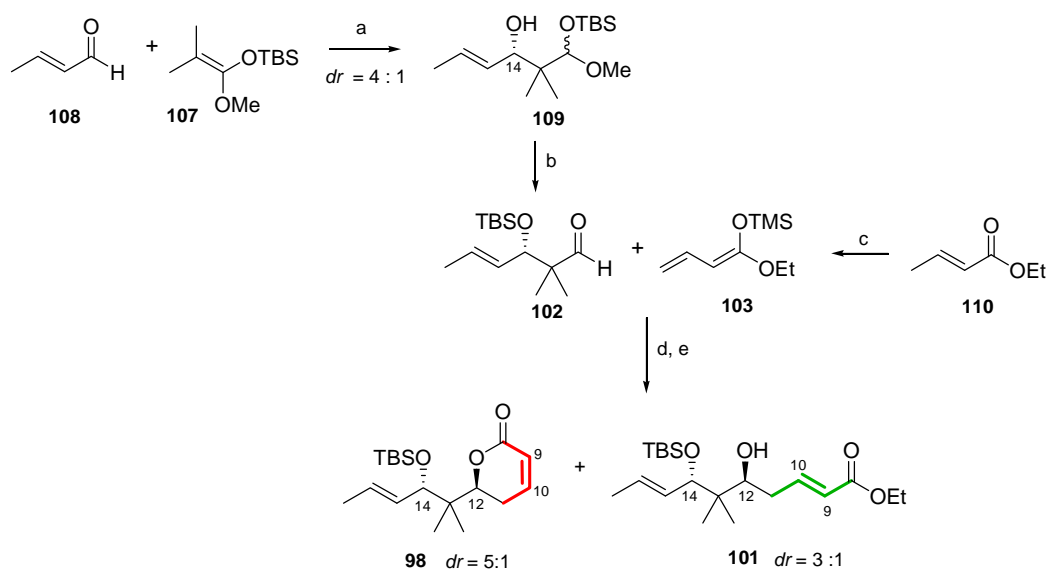
Die enantioselective Aldol-Reaktion des TBS-Ketenacetals **107** mit frisch destilliertem *E*-Crotonaldehyd (**108**) lieferte das β -Hydroxyacetal **109** mit einer Ausbeute von 86% als Diastereomergemisch (*anti* / *syn* = 4 : 1). Die Bildung des entsprechenden β -Hydroxyesters wurde hier lediglich in Spuren beobachtet. Unter Verwendung des entsprechenden TMS-Ketenacetals wird als ausschließliches Aldolprodukt der β -Hydroxyester dargestellt. Ein Austausch der TMS-Schutzgruppe am Ketenacetal zur TBS-Schutzgruppe hat einen entscheidenden Einfluss auf den Reaktionsablauf. Hier wird ausgelöst durch einen Hydridshift, der sich an die Addition anschließt, nicht mehr das eigentliche Aldol Produkt sondern das β -Hydroxyacetal gebildet. Diese Variante wird auch als modifizierte KIYOOKA-Prozedur bezeichnet.

Der Aldehyd **102** ging mit 92%iger Ausbeute in einem Schritt aus einer Zwei-Stufen-Transformation hervor. Unter Verwendung von NaHMDS findet hier eine 1,5 *O*→*O*-Silylwanderung gefolgt von einer Eliminierung der Methoxygruppe statt.^{30,48,61}

Zum Aufbau des C₁₂ Stereozentrums wurde eine Kupferkatalysierte vinyloge Aldol-Reaktion, eine von CARREIRA *et al.*⁶² entwickelte und von BLUET und CAMPAGNE⁶³ erweiterte asymmetrische Methode, herangezogen (Schema 17). Dazu wurde der Aldehyd **102** mit dem TMS-Ketenacetal **103** stereoselektiv umgesetzt.⁶⁴

Die Darstellung des TMS-Ketenacetals **103** bereitete einige Schwierigkeiten und benötigte intensive Optimierungsarbeiten.⁶⁵ Problematisch war vor allem die Aufreinigung der leicht flüchtigen sowie temperatur-, luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Verbindung **103**. Die Literaturausbeuten schwanken zwischen 42% und 73%. Durch Kugelrohrdestillation war es möglich, das labile TMS-Ketenacetal **103** mit einer optimierten Ausbeute von 62% sauber zu erhalten.

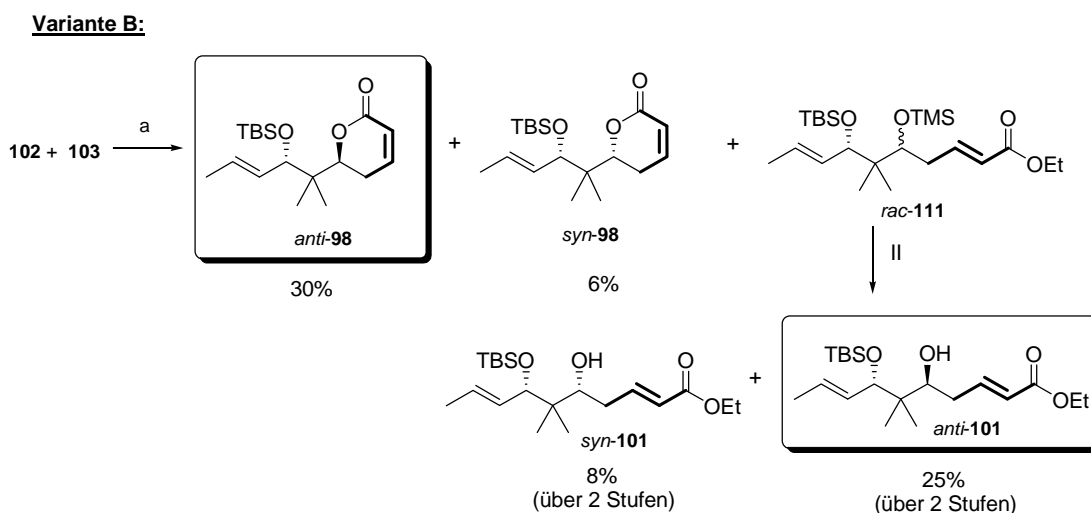
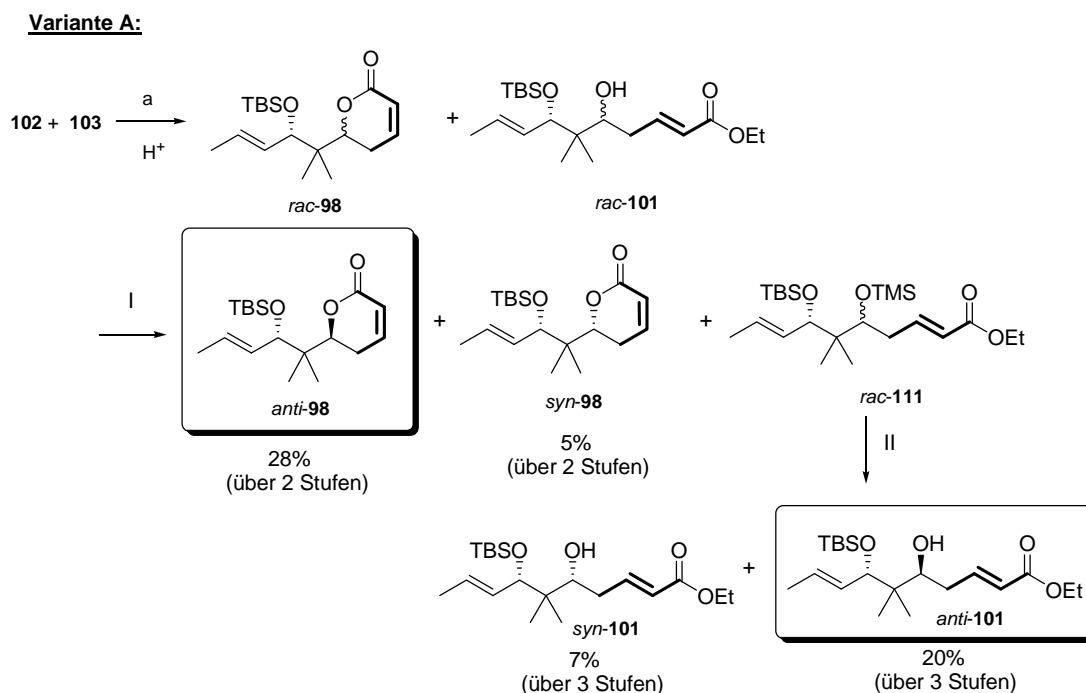
Nach Umsetzung des frisch hergestellten Aldehyds **102** mit dem TMS-Ketenacetal **103** unter den in Schema 17 angegebenen Bedingungen wurden nach 24 Stunden Reaktionszeit das Lacton **98** mit einer Ausbeute von 30% (*anti*-Diastereomer) und das lineare Produkt **101** mit einer Ausbeute von 25% (*anti*-Diastereomer) erhalten.



Schema 17 Synthese der C_8 - C_{17} Komponenten **98** und **101** mit 1,3-anti-Konfiguration

Reaktionsbedingungen: a) **105**, $BH_3 \cdot THF$, CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$, 3 h, 86%; b) $NaHMDS$, THF , $-78^\circ C \rightarrow 0^\circ C$, 30 min, 92%; c) $HN(iPr)_2$, $n-BuLi$, $DMPU$, $TMSCl$, THF , $-78^\circ C \rightarrow RT$, 3 h, 62%; d) $Cu(OTf)_2$, (*S*)-Tol-BINAP, TBAT, THF mit **103**, dann **102**, RT , 24 h; e) Trennung der Produkte: 30% anti-**98** (1 Stufe) und 25% anti-**101** (2 Stufen).

Da das α,β -ungesättigte Lacton **98** und das lineare vinyloge Aldol Produkt **101** den gleichen R_f hatten, war die Trennung der beiden Produkte mit einigem Aufwand verbunden. Daher wurden zwei Trennungsstrategien verfolgt (Schema 18, Varianten A und B). Wurde die Reaktion, wie in der Literatur⁶³ beschrieben, leicht sauer gequench (MeOH / HCl 9 : 1), musste die C_{12} OH-Gruppe des linearen vinylogen Aldol Produkts *rac*-**101** zunächst mit einer TMS-Schutzgruppe versehen werden, um anschließend chromatographisch von den Diastereomeren des α,β -ungesättigten Lacton *anti*-**98** und *syn*-**98** abgetrennt werden zu können (Variante A, für kleine Ansätze). Da die Diastereomere des doppelt geschützten vinylogen Produkts *rac*-**111** jedoch auf dieser Stufe nicht getrennt werden konnten, musste nach der Trennung vom α,β -ungesättigte Lacton **98** das vinyloge Produkt *rac*-**111** TMS-entschützt werden. Auf diese Weise war es zwar möglich alle vier Produkte voneinander zu trennen, allerdings war diese Variante nicht nur mühsam sondern auch unökonomisch. Daher wurde bei großen Ansätzen auf eine saure Aufarbeitung verzichtet. Nachdem das Lacton *anti*-**98** und *syn*-**98** chromatographisch abgetrennt werden konnte, wurde das vinyloge Produkt *rac*-**111** anschließend TMS entschützt und seine Diastereomere *syn*-**101** und *anti*-**101** getrennt (Variante B).

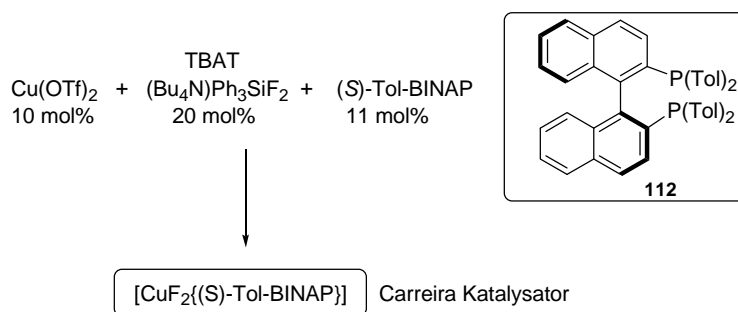


Schema 18 Zwei Varianten zur Trennung der C₈-C₁₇ Komponenten anti-98 und anti-101

Reaktionsbedingungen: a) Cu(OTf)₂, (S)-Tol-BINAP, TBAT, THF mit 103 dann 102, RT, 24 h; chromatographische Trennung der beiden Produkte 98 und 101: mit saurem Quenchen **Variante A:** I) TMSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 30 min., 30% anti-98 (2 Stufen); ohne saures Quenchen **Variante B:** II) PPTS, MeOH, RT, 15 min., 25% anti-101 (2 Stufen).

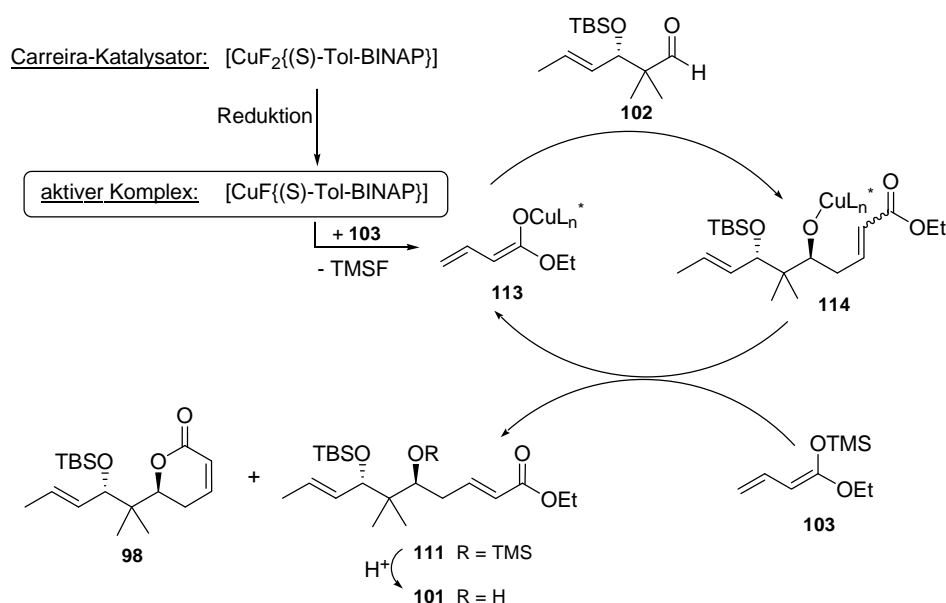
Der benötigte chirale Kupferkatalysator, der so genannte CARREIRA-Katalysator [CuF₂{(S)-Tol-BINAP}], wird *in situ* aus Kupfer(II)triflat, dem Liganden (S)-Tol-BINAP **112** und der nicht hygroskopischen Fluoridquelle TBAT [(Bu₄N)Ph₃SiF₂] hergestellt (Schema 19).⁶³ Für eine erfolgreiche Umsetzung ist neben einer einwandfreien

Inertgasatmosphäre während der Reaktion eine sorgfältige Trocknung des feuchtigkeitsempfindlichen Kupfer(II)triflats im Vorfeld entscheidend.



Schema 19 Darstellung des Carreira-Katalysators

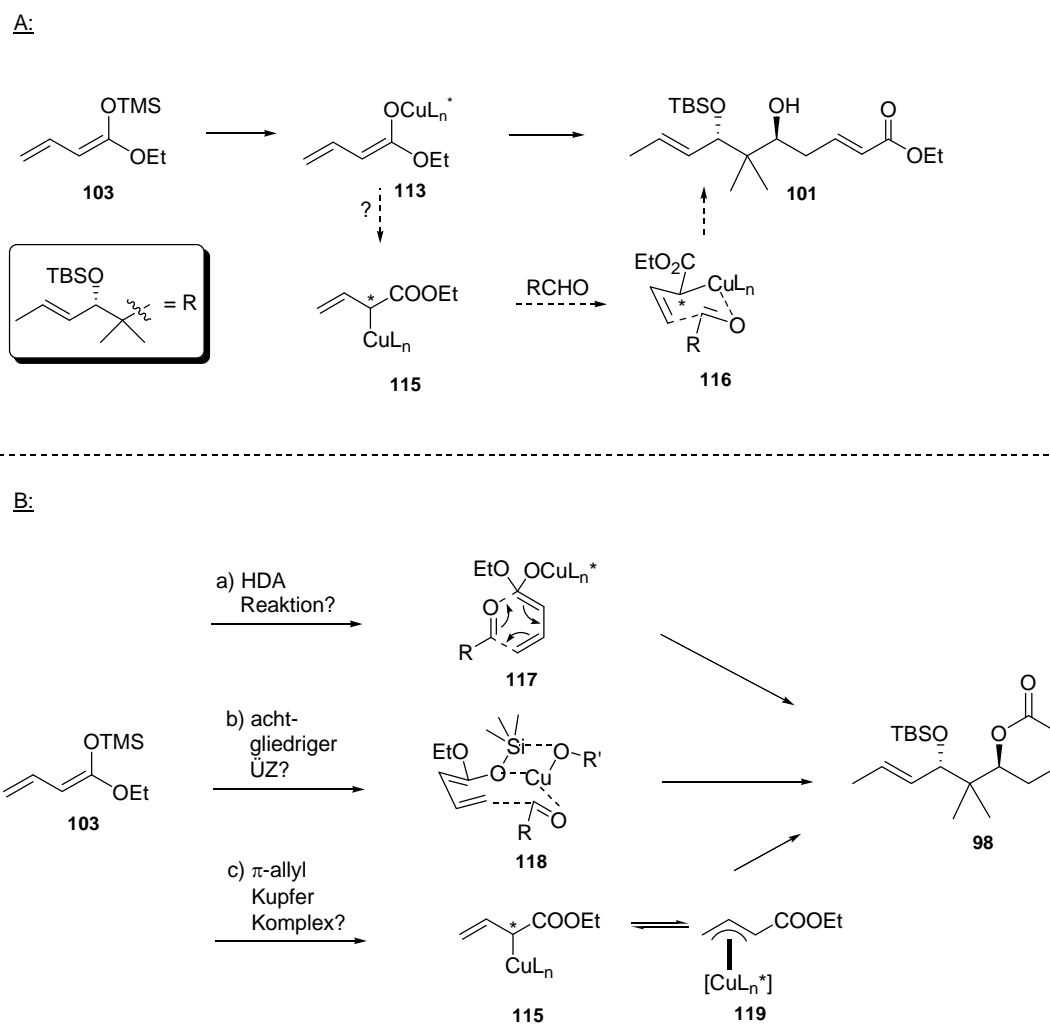
Im Gegensatz zu einer Vielzahl von etablierten MUKAIYAMA-Aldol-Reaktionen⁶⁶ wird hier nicht der Aldehyd aktiviert, sondern es findet eine Aktivierung des Enolats durch Desilylierung statt. Auch wenn der Mechanismus dieser Lewis-Säure katalysierten Aldol-Reaktion noch nicht bis ins Detail aufgeklärt werden konnte, postulierten CARREIRA *et al.* einen Katalysezyklus mit einem chiralen α -Cu(I)-Metallenolat **113** als zentraler Zwischenstufe (Schema 20).⁶⁷ Mechanistische Studien haben ergeben, dass die katalytisch aktive Spezies ein Cu(I)-Komplex $[\text{CuF}\{(\text{S})\text{-Tol-BINAP}\}]$ sein muss. Dabei wird angenommen, dass dieser aktive Komplex durch einen Prozess generiert wird, in dem Kupfer(II) durch den Silylenolether zu Kupfer(I) reduziert wird. Der weiche Komplex $[\text{CuF}\{(\text{S})\text{-Tol-BINAP}\}]$ reagiert zunächst mit dem TMS-Ketenacetal **103** unter Verlust der TMS-Schutzgruppe und bildet das Cu(I)-Metallenolat **113**.⁶⁸ Diese aktivierte Spezies **113** reagiert im nächsten, transmetallisierenden Schritt als Nucleophil mit dem Aldehyd **102** in einer Aldol-Addition zum chiralen Cu-Alkoholat **114**, welches anschließend durch **103** silyliert wird. Durch Freisetzung der Produkte, die C₈-C₁₇ Komponenten **98** und **111**, und gleichzeitige Regenerierung des α -Cu(I)-Metallenolates **113** wird der katalytische Zyklus geschlossen.



Schema 20 Postulierter Katalysezyklus der Kupferkatalysierten vinylogenen Aldol-Reaktion

Um die Entstehung des α,β -ungesättigten Lactons **98** sowie die Diastereoselektivitäten bei der Bildung der beiden Produkte **98** und **101** zu erklären, werden die von CAMPAGNE *et al.* postulierten Übergangszustände zur Hilfe genommen (Schema 21).^{63c} Dabei sind folgende Möglichkeiten A und B denkbar. Im Katalysezyklus der Aldol-Reaktion scheint der chirale Ligand des Kupfer-Komplexes relativ weit von dem Aldehyd entfernt zu sein. Daher nahmen CAMPAGNE *et al.* an, dass nach der Ausbildung des α -Cu(I)-Metallenolates **113**, welches möglicherweise zum Allylkupferintermediat **115** umlagert, ein sechsgliedriger Übergangszustand durchlaufen wird (Schema 21, A).

Auf dem Weg zum α,β -ungesättigten Lacton **98** sind drei Übergangszustände denkbar (Schema 21, B): erstens eine Hetero-DIELS-ALDER-Reaktion **117**, zweitens ein achtegliedriger Übergangszustand **118**, in dem Kupfer wie in klassischen MUKAIYAMA-Reaktionen die Rolle einer LEWIS-Säure übernimmt⁶³ oder drittens ebenfalls die Ausbildung eines π -Allylkupferkomplexes **115**. Welcher der postulierten Übergangszustände durchlaufen wird, ist bislang noch ungeklärt.

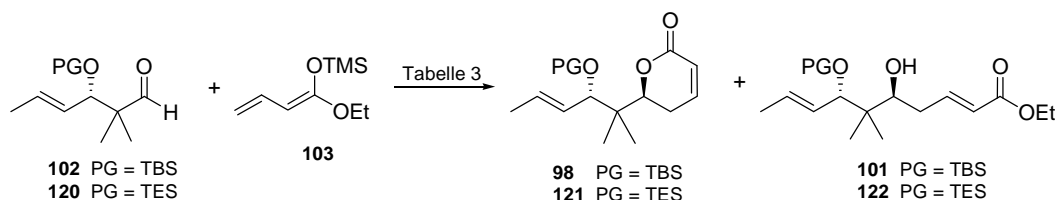


Schema 21 Vorgeschlagene Mechanismen zur Erklärung der Diastereoselektivitäten

CARREIRA *et al.* entwickelten diese Methode für aromatische, heteroaromatische und α,β -ungesättigten ungesättigte Aldehyde und erreichte Enantioselektivitäten bis 95% ee.⁶⁹ Olefinische Aldehyde lieferten dagegen geringere Selektivitäten (65-91% ee) und Ausbeuten (48-81%). Um die *anti*-Selektivität mit dem Aldehyd **102** zu verbessern, wurden verschiedene Optimierungsversuche unternommen. Allerdings brachten beispielsweise eine Senkung der Reaktionstemperatur oder kürzere Reaktionszeiten keinerlei Selektivitätssteigerungen. Da der Mechanismus der Aldol-Reaktion noch nicht vollständig aufgeklärt werden konnte, gestalteten sich gerichtete Optimierungsversuche schwierig. Unklar war auch, ob möglicherweise die sterisch anspruchsvolle Schutzgruppe an C₁₄ einen störenden Einfluss auf die Diastereoselektivitäten ausübt. Daher wurde die TBS-Schutzgruppe gegen die kleinere TES-Schutzgruppe ausgetauscht und Aldehyd **102** bzw. **120** unter denselben Reaktionsbedingungen wie in Schema 17 angegeben in die Aldol-Reaktion eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Durch einen Austausch der Schutzgruppe

an C₁₄ konnte keine Steigerung der Selektivität erreicht werden. Für das vinyloge Aldol Produkt **122** wurde sogar eine Verschlechterung der Selektivitäten verzeichnet.

Tabelle 3 Gezielter Optimierungsversuch durch Variierung der Schutzgruppe an C₁₄



Eintrag	Startmaterialien	Reaktionsbedingungen	Ergebnis <i>dr</i> (<i>anti</i> : <i>syn</i>)			
			98	121	101	122
1	102 + 103	Cu(OTf) ₂ , (S)-Tol-BINAP, TBAT, THF, RT, 24 h	5 : 1		3 : 1	
2	120 + 103	Cu(OTf) ₂ , (S)-Tol-BINAP, TBAT, THF, RT, 24 h		5 : 1		1.5 : 1

Mit Hilfe der ¹³C-Acetonid-Methode wurde der strukturelle Beweis für das Vorliegen der *anti*-Konfiguration in den C₈-C₁₇ Komponenten **98** und **101** durchgeführt. Bei dieser von RYCHNOVSKY⁷⁰ entwickelten Methode wird das 1,3-Diol mit 2,2-Dimethoxypropan und unter Zugabe katalytischer Mengen PPTS in das entsprechende Acetonid überführt (Schema 22). Anhand der Interpretation der ¹³C-NMR Spektren kann eine verlässliche Aussage über die relative Konfiguration der Acetonide getroffen werden.

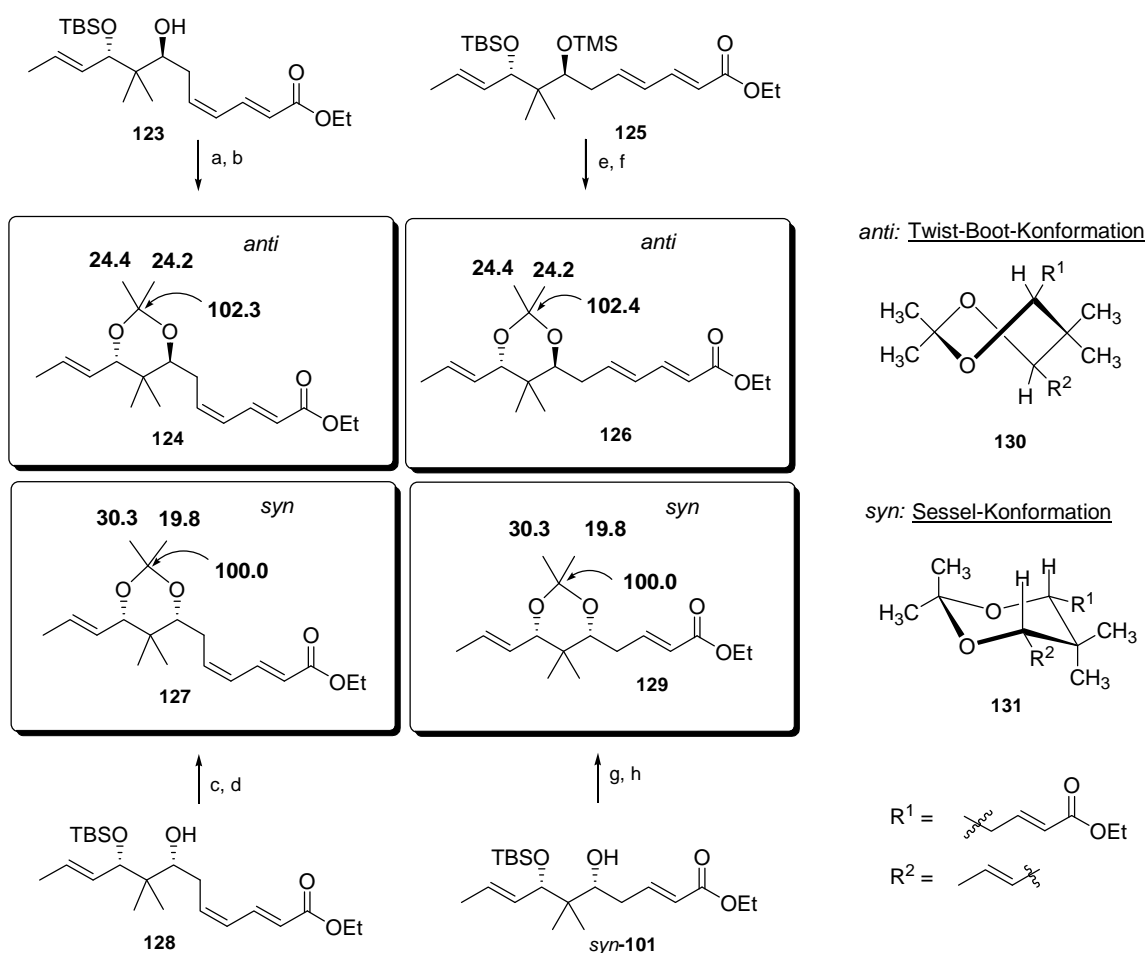
Bei 1,3-*anti*-Acetoniden wird davon ausgegangen, dass sie in der energetisch günstigeren Twist-Boot Konformation vorliegen. In dieser recht flexiblen Konformation befinden sich die beiden Methylgruppen des Acetonids in fast identischer chemischer Umgebung. Daher weisen sie fast identische chemische Verschiebungen im ¹³C-NMR auf. Bei 1,3-*syn*-Acetoniden liegt dagegen eine Sesselkonformation vor. In dieser wiederum starren Konformation besitzen die beiden Methylgruppen aufgrund ihrer unterschiedlichen räumlichen Position auch deutlich unterschiedliche chemische Verschiebungen.

RYCHNOVSKY *et al.* haben eine Vielzahl von *syn*- und *anti*-Acetoniden vermessen und dabei folgende durchschnittliche Verschiebungen festgestellt:

Tabelle 4 Durchschnittliche chemische Verschiebungen von *syn*- und *anti*-Acetoniden

	CH ₃ δ [ppm]	C (quartär) δ [ppm]
<i>syn</i> -Acetonid	19 CH ₃ (ax.) / 30 CH ₃ (äqu.)	98.5
<i>anti</i> -Acetonid	25	100.5

Bei den hier untersuchten Verbindungen konnten mit Hilfe der Acetonid-Methode die *syn*- und *anti*-Konfiguration eindeutig bestimmt werden.



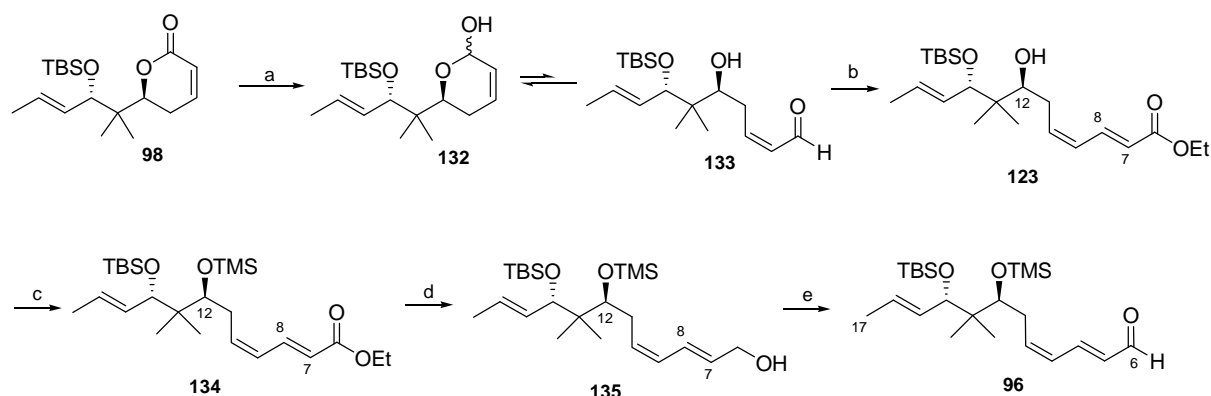
Schema 22 Darstellung der *syn*- und *anti*-Acetonide zur Überprüfung der Stereochemie

Reaktionsbedingungen: a) PPTS, MeOH, RT, 15 h, 91%; b) PPTS, 2,2-Dimethoxypropan, CH₂Cl₂, RT, 30 min., 96%; c) PPTS, MeOH, RT, 15 h, 70%; d) PPTS, 2,2-Dimethoxypropan, CH₂Cl₂, RT, 30 min., 92%; e) PPTS, MeOH, RT, 15 h, 76%; f) PPTS, 2,2-Dimethoxypropan, CH₂Cl₂, RT, 30 min., 82%; g) PPTS, MeOH, RT, 15 h, 60%; h) PPTS, 2,2-Dimethoxypropan, CH₂Cl₂, RT, 30 min., 91%.

4.3 Fertigstellung der C₆-C₁₇ Schlüsselfragmente **96** und **100**

Nach erfolgreicher Etablierung der beiden Stereozentren an C₁₂ und C₁₄ musste zum Aufbau der voll funktionalisierten C₆-C₁₇ Schlüsselfragmente **96** und **100** das jeweilige Dien System aufgebaut und die Aldehydfunktion freigesetzt werden (Schemata 23 und 25).

Zur Fertigstellung des *Z-E*-Fragments **96** wurde das α,β -ungesättigte Lacton **98** zunächst unter Standardbedingungen mit DiBAL-H⁷¹ zum Lactol **132** reduziert (Schema 23). Das Lactol **132** befindet sich mit seiner offenkettigen Form, dem Aldehyd **133**, im Gleichgewicht, wobei dieses auf Seiten des Lactols **132** liegt. Mit Hilfe einer selektiven HWE-Reaktion wurde der Aldehyd **133** anschließend zum *Z-E*-Dien **123** umgesetzt und auf diese Weise bis zum vollständigen Umsatz kontinuierlich dem Gleichgewicht entzogen.⁷² Für eine derartige Umsetzung aus dem Gleichgewicht eines in dieser Weise aufgebauten Lactols **132** ließen sich nur wenige äquivalente Literaturbeispiele finden.⁷³

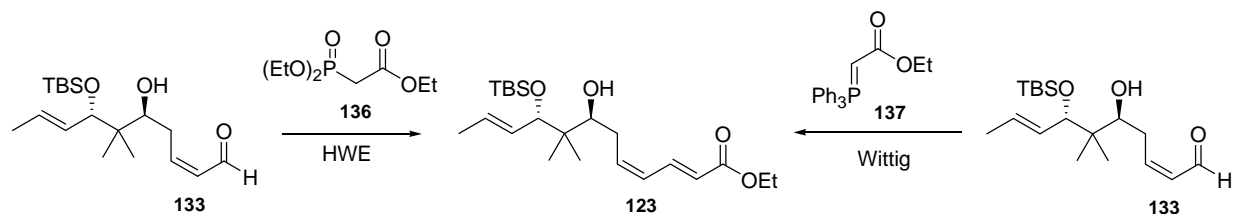


Schema 23 Fertigstellung des C₆-C₁₇ Fragments **96** mit *Z-E*-Dien

Reaktionsbedingungen: a) DiBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h, 88%; b) (EtO)₂P(=O)CH₂CO₂Et, LiHMDS, THF, 0 °C → RT, 3 h, 87%; c) TMSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 30 min., 93%; d) DiBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h, 91%; e) MnO₂, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 96%.

Zu Beginn der synthetischen Arbeiten wurde die C₇-C₈ *E*-Doppelbindung unter WITTIG-Bedingungen aufgebaut (Schema 23).⁷³ Dabei wurde das Produkt **123** bei kleinen Ansätzen mit bis zu 20 mg Aldehyd in guten Ausbeuten von etwa 85% erhalten. Bei größeren Ansätzen erwies sich die WITTIG-Reaktion jedoch als ineffizient. Auch durch Verlängerung der Reaktionszeiten bis auf zwei Tage oder durch Erhöhung der Reaktionstemperatur und Menge an eingesetztem Ylid **137** konnten die Ausbeuten nicht über 50% gesteigert werden. Daher wurde auf eine HWE-Reaktion ausgewichen. Unter den hier angegebenen

Reaktionsbedingungen konnte das Dien **123** wesentlich effizienter bereits nach drei Stunden Reaktionszeit und mit einer Ausbeute von 87% erhalten werden. Das *Z-E*-Dien **123** konnte auf der Stufe des Esters einige Wochen bei -20 °C und unter Lichtausschluss gelagert werden, ohne dass eine Isomerisierung der *Z*-Doppelbindung beobachtet wurde.



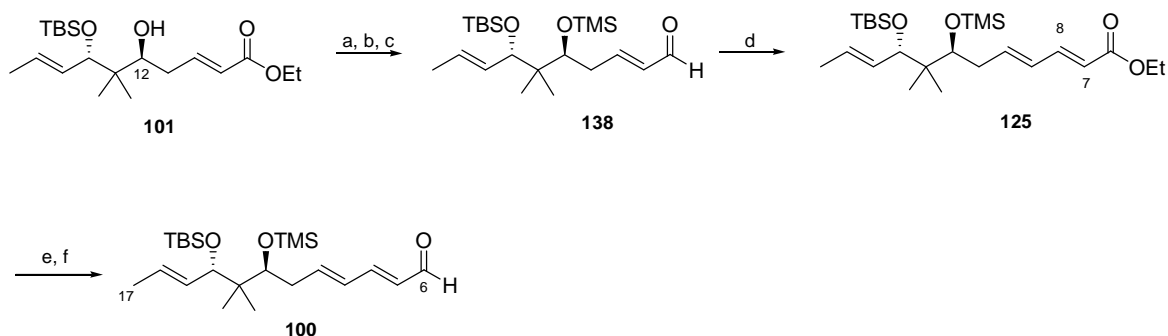
Schema 24 HWE- vs. WITTIG-Reaktion zum Aufbau des *Z-E*-Diens **123**

Reaktionsbedingungen: a) **136**, LiHMDS, THF, 0 °C → RT, 3 h, 87%; b) **137**, Toluol, RT, 2 d, 50 % (bei großen Ansätzen) .

Die C₁₂ Hydroxygruppe des *Z-E*-Diens **123** wurde auf dieser Stufe der Synthese als Silylether geschützt, bevor in einer abschließenden Reduktions-Oxidations-Reaktionssequenz das C₆-C₁₇ Fragment **96** fertig gestellt wurde (Schema 23). Anfänglich wurde dafür eine TES-Schutzgruppe verwendet. Diese wurde allerdings mit Voranschreiten der synthetischen Arbeiten durch eine TMS-Schutzgruppe ausgetauscht, da sich diese zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese effizienter in Gegenwart der TBS Schutzgruppe abspalten ließ. Eine detaillierte Diskussion zur selektiven TES- bzw. TMS-Entschützung findet sich in Kapitel 4.6. Die TMS-Schutzgruppe wurde hier unter Standardbedingungen mit einer Ausbeute von 93% eingeführt. Anschließend wurde der Ethylester zum entsprechenden Allylalkohol **135** mit einer Ausbeute von 91% reduziert. Versuche, die Reduktion des Esters direkt auf der Stufe des Aldehyds **96** anzuhalten, führten zu keinem brauchbaren Ergebnis, da lediglich Alkohol **135** / Aldehyd **96** Gemische erhalten wurden. Daher wurde der Ester zunächst vollständig zum Allylalkohol **135** reduziert und dieser anschließend mit Braunstein (Schering AG, wie geliefert eingesetzt) oxidiert, wobei das voll funktionalisierte Fragment **96** mit einer Ausbeute von 96% erhalten wurde. Das *Z-E*-Fragment **96** ließ sich über insgesamt acht lineare Stufen sauber und effizient mit einer Gesamtausbeute von 15% darstellen.

Analog zur Darstellung des *Z-E*-Fragments **96** verlief auch die Darstellung des *E-E*-Fragments **100** (Schema 25). Nachdem auch hier die C₁₂ Hydroxygruppe zunächst mit einer TMS-Schutzgruppe versehen worden war, folgte eine erste Reduktions-Oxidations-Reaktionssequenz, die den Aldehyd **138** für die anschließende HWE Reaktion lieferte. Unter

den gleichen Reaktionsbedingungen wie in Schema 23 beschrieben, konnte hier das *E-E*-Dien **125** mit einer Ausbeute von 94% aufgebaut werden. Eine zweite Reduktions-Oxidations-Reaktionssequenz ergab den *E-E*-Aldehyd **100**. Somit konnte das für die *E-E-E*-Disorazol-Synthese benötigte C₆-C₁₇ Fragment **100** über insgesamt zehn Stufen mit einer Gesamtausbeute von 13% dargestellt werden.



Schema 25 Fertigstellung des C₆-C₁₇ Fragments **100** mit *E-E*-Dien

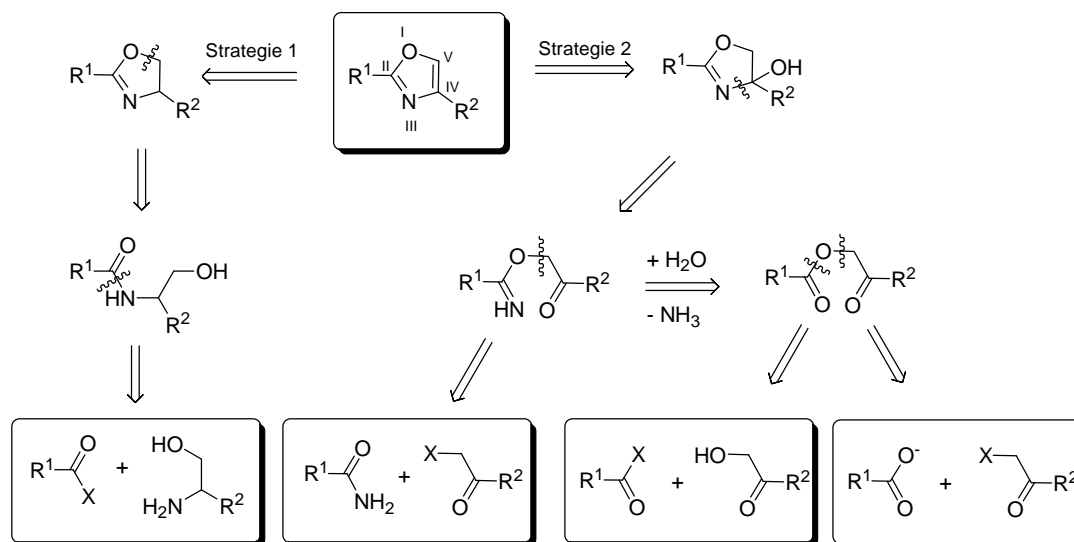
Reaktionsbedingungen: a) TMSOTf, 2,6-Luidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 20 min., 90%; b) DiBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h, 90%; c) MnO₂, CH₂Cl₂, RT, 2 h, quant.; d) (EtO)₂P(=O)CH₂CO₂Et (**136**), LiHMDS, THF, 0 °C → RT, 3 h, 94%; e) DiBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 3 h, 95%; f) MnO₂, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 90%.

4.4 Synthese des C₁-C₅ Oxazolfragments **97**

Für einen effizienten Aufbau des achiralen C₁-C₅ Oxazolfragments **97** stand die Ausarbeitung einer leistungsfähigen Synthese des 2,4-disubstituierten Oxazolbausteins im Mittelpunkt der Forschungsarbeiten. Es wurde nach einer Methode gesucht, die in wenigen Syntheseschritten und aus kostengünstigen Startmaterialien einen Zugang zum Oxazol ermöglichte.

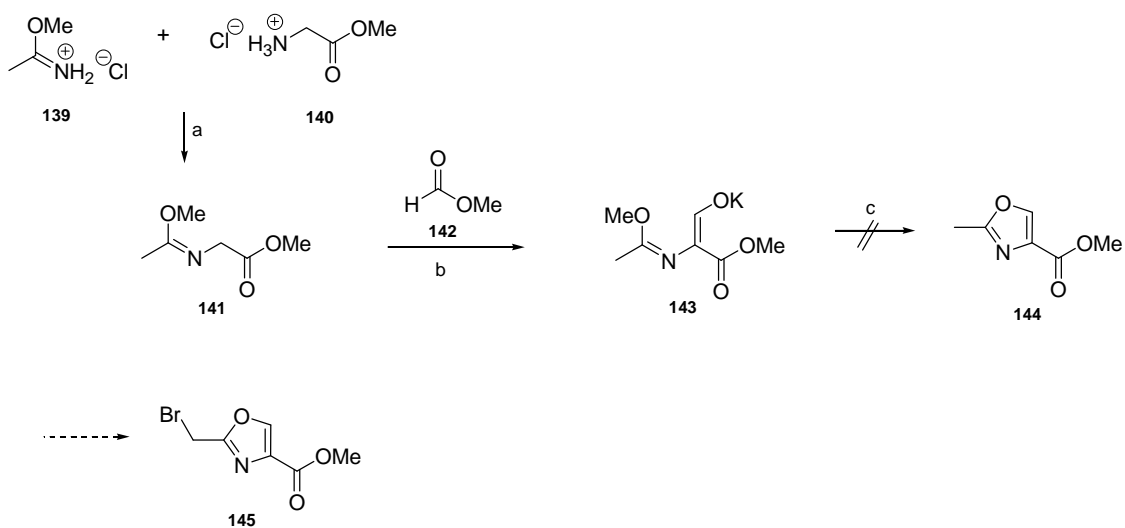
Da 2,4-disubstituierte Oxazol-Komponenten in zahlreichen cytotoxischen Naturstoffen vertreten sind, stellen diese immer wieder ein interessantes Syntheseziel dar.⁷⁴ In der Literatur werden die unterschiedlichsten Methoden zum Aufbau von Oxazolen⁷⁵ beschrieben, welche durch anschließende Oxidation das Oxazol liefern. Für die Oxidation stehen ebenfalls verschiedene Reagenzien und Bedingungen zur Verfügung. Als Startmaterialien für Oxazolin-Synthesen werden acyclische Verbindungen wie z.B. Carbonsäuren, Carbonsäureester, Nitrile, Imidate, Amidoalkohole und Olefine verwendet.^{75,76} Eine häufig angewandte Methode zum Aufbau von Oxazolen ist die Synthese aus Carbonsäuren oder deren Derivaten und β -Aminoalkoholen. Als fünfgliedriger, planarer Heterocyclus stellt das

Oxazol einen Aromaten mit Elektronenüberschuss dar. Die Position II ist aufgrund des Elektronenzuges des N-Atoms vergleichsweise elektronenarm. Die elektronenziehende Estergruppe an Position IV verstärkt den Elektronenmangel an Position II. Während daher Nucleophile bevorzugt an der Position II angreifen, finden an den Positionen IV und V elektrophile Substitutionen statt. Retrosynthetisch können die in Schema 26 dargestellten Zerlegungsstrategien⁷⁷ angewandt werden (Strategie 1 und 2).



Schema 26 Retrosynthetische Zerlegungsstrategien für Oxazole⁷⁷

Zu Beginn der synthetischen Arbeiten wurde zunächst die Methode nach CORNFORTH *et al.* genutzt (Schema 27).⁷⁸ Dabei werden 4-Oxazolcarbonsäureester durch thermische Cyclisierung eines entsprechenden Vorläufers **143** erhalten. Für diesen synthetischen Ansatz wurde zunächst Verbindung **141** aus Methylacetimidat (**139**) und Glycinmethylester (**140**), die beide in Form ihrer Hydrochloride verwendet wurden, dargestellt. Dies gelang auch nach mehreren Optimierungsversuchen lediglich mit einer Ausbeute von 45% und lag damit weit unter der Literatursausbeute von 76%. Im zweiten Schritt wurde **141** mit Ameisensäuremethylester (**142**) umgesetzt. Das dabei entstehende Hydroxyacrylat **143** ist extrem luft- und feuchtigkeitslabil und wurde deshalb umgehend in die säurekatalysierte Cyclisierung eingesetzt. Das Oxazol **144** konnte aus dem Hydroxyacrylat **143** unter den hier angegebenen Reaktionsbedingungen allerdings nicht erhalten werden. Es fand lediglich Zersetzung des Hydroxyacrylats **143** statt. Aufgrund der schlechten Ausbeuten und des labilen Intermediats **143** wurde nach einem alternativen Zugang gesucht.

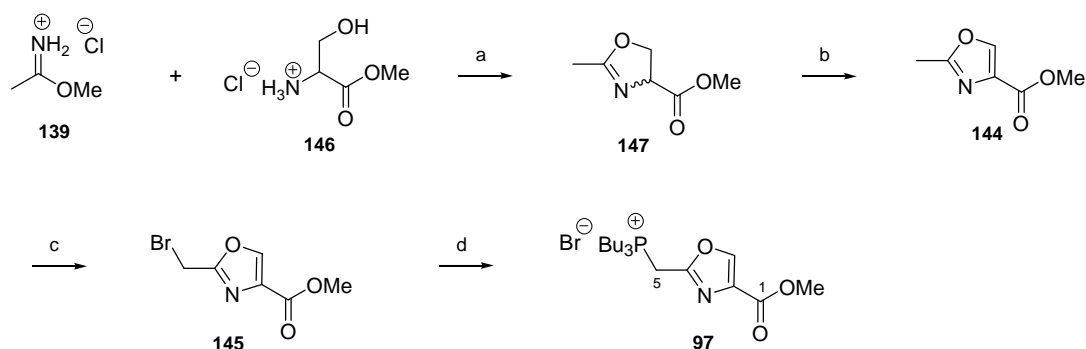


Schema 27 Darstellung des Oxazols **144**

Reaktionsbedingungen: a) Et_3N , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 5 h \rightarrow RT , 45%; b) **142**, $t\text{-BuOK}$, THF , $-10\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min. \rightarrow Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h ; c) AcOH , Rückfluss.

Mit Hilfe einer alternativen Syntheseroute wurde das Oxazol **144** über zwei Stufen aufgebaut (Schema 28). Hier wurde Methylacetimidat (**139**) mit D,L-Serinmethylester (**146**) (ebenfalls beide in Form ihrer Hydrochloride) in Gegenwart von Et_3N umgesetzt.⁷⁹ Dabei wurde das Oxazolin **147** in einer Ausbeute von 54% erhalten. Die anschließende Oxidation unter Verwendung von DBU und BrCCl_3 lieferte das Oxazol **144** mit einer Ausbeute von 50%.⁸⁰ Ein entscheidender Faktor, der die Ausbeuten minimiert, ist die Flüchtigkeit der beiden Verbindungen **147** und **144**. Auch durch optimierte Bedingungen bei der Aufarbeitung der Reaktionsmischungen, wie z.B. Abdestillieren des Lösungsmittels bei Normaldruck, konnten die Ausbeuten nicht gesteigert werden. Das auf diese Weise dargestellte Oxazol **144** wurde anschließend unter radikalischen Reaktionsbedingungen in Benzylstellung halogeniert und die bromierte Verbindung **145** nach zwei Tagen Reaktionszeit mit einer Ausbeute von 50% erhalten.^{80b} Die Verwendung alternativer Radikalstarter, wie Dibenzoylperoxid, oder Verlängerung der Reaktionszeiten bewirkten keinerlei Steigerung der Ausbeute. Allerdings spielt die Reaktionstemperatur eine wesentliche Rolle. So muss die Reaktion bei Rückflusstemperatur des Lösungsmittels CCl_4 durchgeführt werden, die Badtemperatur darf $100\text{ }^\circ\text{C}$ allerdings nicht überschreiten, da ansonsten das NBS zusammenklumpt und nicht weiter reagiert. Da Brom zudem bevorzugt Stellen hoher Elektronendichte angreift, ist die Reaktion an der elektronenarmen Benzylstellung wahrscheinlich erschwert. Zur Fertigstellung des $\text{C}_1\text{-C}_5$ Oxazolfragments **97** wurde das bromierte Oxazol-Derivat **145** mit PBU_3 umgesetzt.

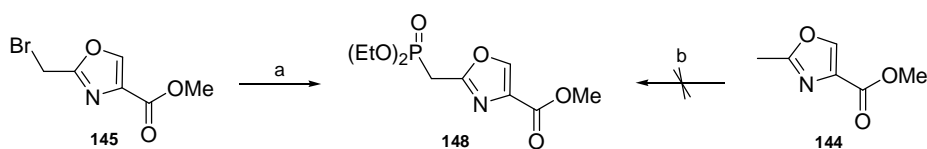
Dabei wurde das WITTIG-Salz **97** bereits nach 1.5 h Reaktionszeit quantitativ erhalten und umgehend in die WITTIG-Kupplung mit den entsprechenden Aldehyden **96** bzw. **100** eingesetzt (Kapitel 4.5). Über diese vierstufige Synthese wurde das C₁-C₅ Oxazolfragment **97** mit einer Gesamtausbeute von 13% dargestellt.



Schema 28 Synthese des C₁-C₅ Oxazolfragments **97**

Reaktionsbedingungen: a) Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 24 h, 54%; b) DBU, BrCCl₃, CH₂Cl₂, -10 °C, 8 h → RT, 50%; c) NBS, AIBN, CCl₄, Rückfluss, 48 h, 50%; d) Bu₃P, CH₃CN, RT, 1.5 h, quant.

Im ursprünglichen Syntheseplan wurde zunächst eine ARBUSOW-Reaktion⁸¹ herangezogen, um den Kupplungspartner in Form des HWE Reagenzes **148** fertig zu stellen (Schema 29). Nach zwei Stunden Reaktionszeit wurde **148** quantitativ erhalten. Um den Aufbau des HWE-Reagenzes **148** effizienter zu gestalten, wurde außerdem eine Methode getestet, die **148** bereits aus dem Oxazol **144** generiert (Schema 29).⁸² Da auf diese Weise eine Stufe eingespart werden könnte, stellte dies eine attraktive Alternative dar. Unter den hier angegebenen Reaktionsbedingungen konnte allerdings keinerlei Umsetzung beobachtet werden. Da eine Kupplung des HWE-Reagenzes **148** mit dem Aldehyd **96** erfolglos blieb (vgl. Kapitel 4.5) wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt.

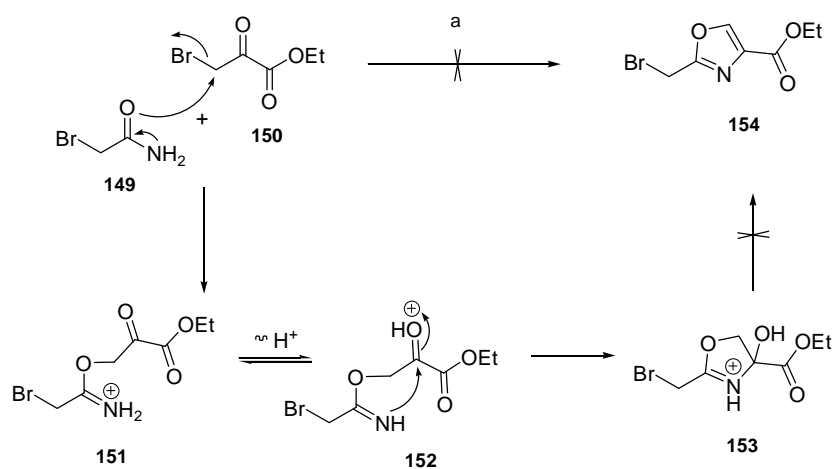


Schema 29 Darstellung des HWE-Reagenzes **148**

Reaktionsbedingungen: a) P(OEt)₃, Rückfluss, 2 h, quant.; b) LDA, CIP(=O)(OEt)₂, THF, -78 °C, 2 h.

Da die in Schema 28 beschriebene Synthese sich nicht weiter optimieren ließ, wurde nach weiteren Alternativen gesucht, um das C₁-C₅ Oxazolfragment **97** effizient aufzubauen. Dazu

wurde eine Prozedur herangezogen, die von PANEK *et al.*⁸³ beschrieben wurde (Schema 30). Danach wäre das voll funktionalisierte C₁-C₅ Fragment **97** bereits nach zwei Syntheseschritten zugänglich. Unter modifizierten HANTZSCH-Bedingungen wurde 2-Bromacetamid (**149**) mit Brombrenztraubensäureethylester (**150**) umgesetzt. Forciert wird diese Umsetzung entweder durch Hitze, Druck oder durch abgepufferte Reaktionsbedingungen, die intermediär gebildetes HBr neutralisieren. Der Mechanismus dieser Synthese ist in Schema 30 gezeigt. Zunächst wird das Bromid von **150** durch einen nucleophilen Angriff von **149** substituiert. Anschließend leitet ein Protonentransfer vom Iminiumsalz **151** auf die Carbonylgruppe die Cyclisierung zum Oxazolin **153** ein. Eine säurekatalysierte Wasserabspaltung sollte das fertige Oxazolfragment **154** liefern. Unter den in Schema 30 angegebenen Reaktionsbedingungen konnte jedoch keinerlei Produkt **154** erhalten werden. Es wurde lediglich ein undefinierbares braunes Öl isoliert, das sich weder durch Säulenchromatographie noch durch Umkristallisation weiter aufreinigen ließ. Möglicherweise verursacht das Bromid an **149** Nebenreaktionen, wodurch eine Bildung von **154** nicht mehr möglich ist.

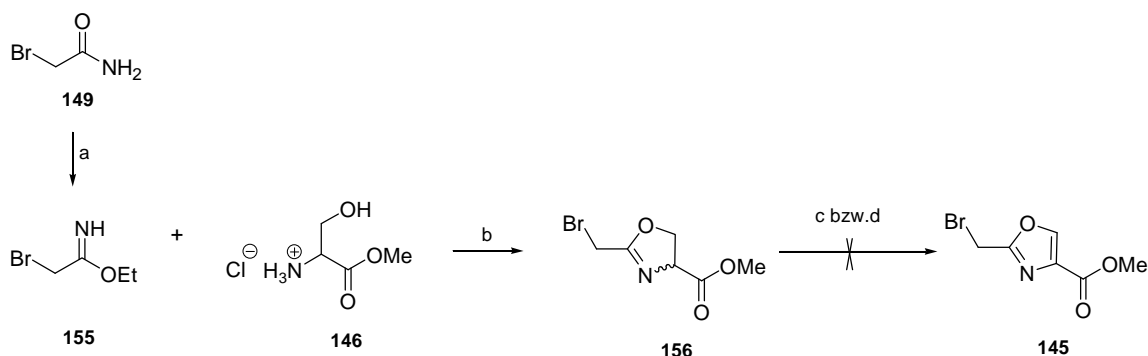


Schema 30 Darstellung des bromierten Oxazol-Derivates **154** unter HANTZSCH-Bedingungen

Reaktionsbedingungen: a) 1. NaHCO₃, THF, Rückfluss, 24 h; 2. TFAA, THF, RT, 15 h.

Ein weiterer Versuch, das bromierte Oxazol-Derivat **145** darzustellen, ist in Schema 31 gezeigt. Wie auch zuvor sollte hier durch geeignete Wahl der Startmaterialien, das Bromid in Form von 2-Bromacetamid (**149**) eingeführt werden, um die mühsame radikalische Bromierung zu umgehen. Durch Umsetzung von **149** mit Et₃OPF₆ in CH₂Cl₂ wurde durch selektive O-Alkylierung Verbindung **155** erhalten und umgehend mit D,L-Serin-

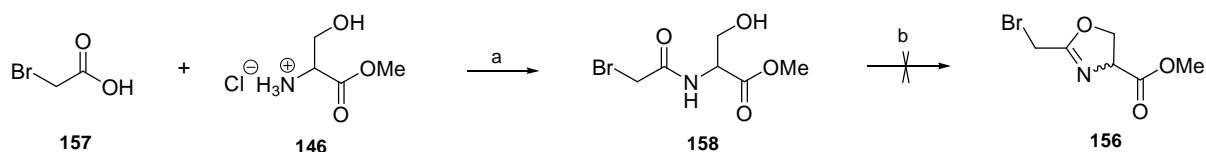
methylester (**146**) zur Reaktion gebracht.^{79,84} Dabei konnte das bromierte Oxazolin-Derivat **156** lediglich mit einer Ausbeute von 24% erhalten werden. Die anschließende Oxidation von Verbindung **156** zum gewünschten bromierten Oxazol-Derivat **145** blieb erfolglos. Zum einen wurde die bereits erfolgreich angewandte Methode mit DBU und BrCCl₃ sowie eine alternative Umsetzung unter Verwendung von DBU, CuBr₂ und Urotropin getestet.^{80,85} Auch hier scheint das Bromid in Verbindung **156** einen störenden Einfluss auszuüben.



Schema 31 Alternative Darstellung des bromierten Oxazol-Derivates **145**

Reaktionsbedingungen: a) Et₃OPF₆, CH₂Cl₂, RT → 35 °C, 48 h; b) Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → RT → 40 °C, 8 h, 24% (2 Stufen); c) DBU, BrCCl₃, CH₂Cl₂, -10 °C, 8 h → RT; d) CuBr₂, DBU, HMTA, THF, RT, 24 h.

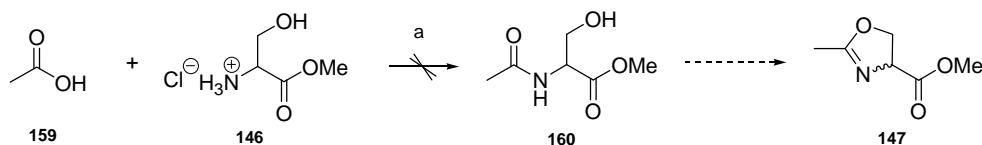
Eine häufig angewandte Methode in der Oxazol-Synthese stellt die DAST-Cyclisierung dar.^{31,84c,86} Sie wurde auch von MEYERS, WIPF und HOFFMANN in ihren Disorazol-Synthesen angewandt (vgl. Kapitel 2).^{30,38,48} Für eine solche Cyclisierung musste zunächst der entsprechende Vorläufer **158** hergestellt werden (Schema 32). Dabei wurde noch immer die Idee verfolgt, das Bromid mit den Startmaterialien einzuführen. Dazu wurde von Bromessigsäure (**149**) ausgegangen. Diese wurde mit D,L-Serinmethylester (**146**) gekuppelt, wobei Verbindung **158** erhalten wurde.^{38,87} Eine erfolgreiche Cyclisierung von **158** zum bromierten Oxazolin-Derivat **156** unter Verwendung von DAST wurde jedoch nicht erreicht. Auch nach acht Stunden Reaktionszeit konnte keinerlei Umsatz beobachtet werden. Das Edukt **158** konnte zudem nicht reisoliert werden.



Schema 32 Alternative Darstellung des bromierten Oxazolin-Derivats **156** durch DAST-Cyclisierung

Reaktionsbedingungen: a) EDC, HOBT, DIPEA, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 24 h, 46%; b) DAST, K₂CO₃, CH₂Cl₂, -78 °C, 8 h.

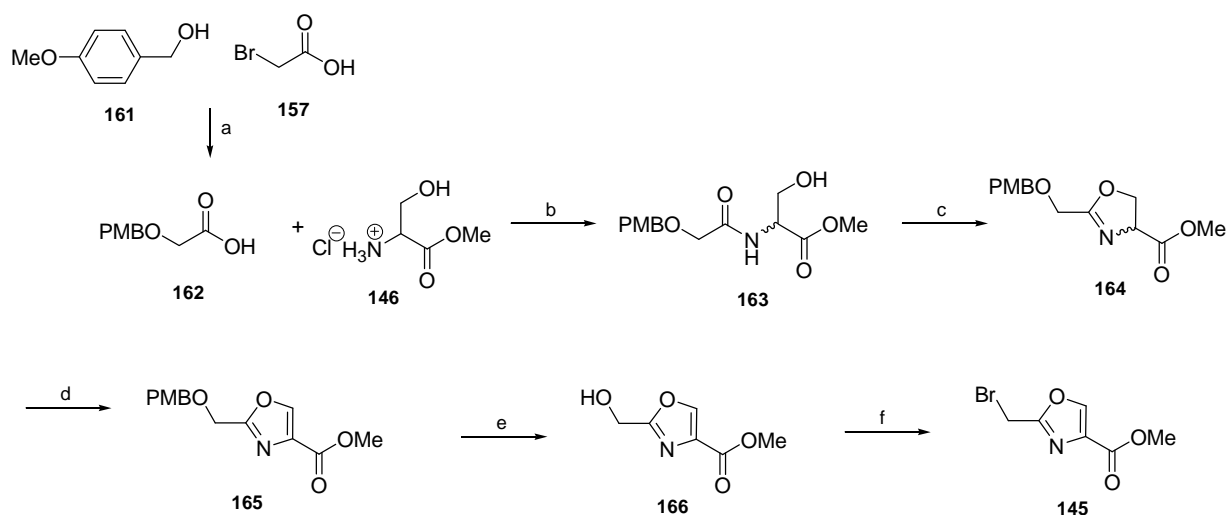
Da alle Versuche, das Bromid bereits mit den Startmaterialien einzuführen, fehlschlugen wurde diese Idee verworfen. Als Alternative wurde stattdessen versucht, das Oxazolin **147** über eine Peptidkupplung zwischen unsubstituierter Essigsäure (**159**) und D,L-Serinmethylester (**146**) und anschließender DAST vermittelter Cyclisierung aufzubauen (Schema 33). Diese Methode führte allerdings zu keinem Erfolg. Es konnte keinerlei Kupplungsprodukt **160** erhalten werden. Vermutlich ist unter diesen Reaktionsbedingungen Essigsäure (**159**) ein ungeeigneter Kupplungspartner, da in der Literatur keine Beispiele mit einfachen Säuren beschrieben sind.



Schema 33 Peptidkupplung und DAST-vermittelte Cyclisierung

Reaktionsbedingungen: a) EDC, HOBT, DIPEA, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 20 h.

Als weitere Alternative wurde von der PMB-Säure **162** ausgegangen (Schema 34). Diese wurde zunächst durch Umsetzung von 4-Methoxybenzylalkohol (**161**) und Bromessigsäure (**157**) in 71% Ausbeute dargestellt.⁸⁸ Anschließend wurde **162** mit D,L-Serinmethylester (**146**) unter Einsatz von HOBT und EDC gekuppelt, wobei das Amid **163** mit einer Ausbeute von 78% erhalten wurde. Nach anschließender DAST-Cyclisierung von **163** konnte das Oxazolin **164** mit 64% Ausbeute erhalten werden, welches durch DBU und BrCCl_3 zum Oxazol **165** mit 62% Ausbeute oxidiert wurde. Die Entfernung der PMB-Schutzgruppe mit DDQ⁸⁹ lieferte den freien Alkohol **166** lediglich in 50% Ausbeute. Dieser wurde schließlich in einer APPEL-Reaktion⁹⁰ zum bromierten Oxazol-Derivat **145** umgesetzt, was allerdings lediglich mit einer Ausbeute von 25% realisiert werden konnte. Prinzipiell war es zwar auf diese Weise gelungen das gewünschte Produkt **145** über eine DAST-Cyclisierung zu erhalten, allerdings benötigte diese Syntheseroute drei Stufen mehr als die in Schema 28 gezeigte und wurde daher nicht weiter verfolgt.



Schema 34 Alternative Synthese des bromierten Oxazol-Derivates **145**

Reaktionsbedingungen: a) NaH, Toluol, Rückfluss, 20 h, 71%; b) HOBT, EDC, DIPEA, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 2.5 h, 78%; c) DAST, K₂CO₃, CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h, 64%; d) DBU, BrCCl₃, CH₂Cl₂, -10 °C, 10 h, 62%; e) DDQ, CH₂Cl₂ / H₂O (18 : 1), RT, 7 h, 50%; f) PPh₃, CBr₄, CH₃CN, RT, 1 h, 25%.

4.5 WITTIG-Kupplung zur Darstellung der Monomere

Nach erfolgreicher Darstellung der Schlüsselfragmente **96**, **100** und **97** (vgl. Kapitel 4.3 und 4.4.), wurde an einer effizienten Kupplung dieser Komponenten gearbeitet. Mit Hilfe einer *E*-selektiven Olefinierungsreaktion sollte die C₅-C₆ Doppelbindung des Triensystems aufgebaut und damit das *Z*-*E*-*E*-Monomer **167** / **168** bzw. das *E*-*E*-*E*-Monomer **169** / **170** erhalten werden (Abbildung 12).

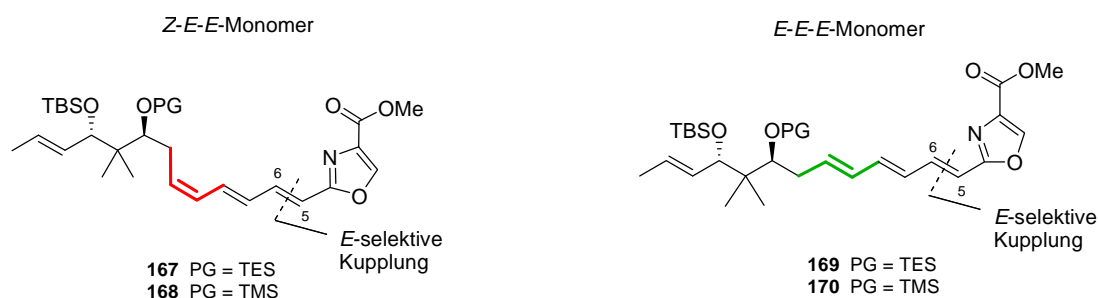
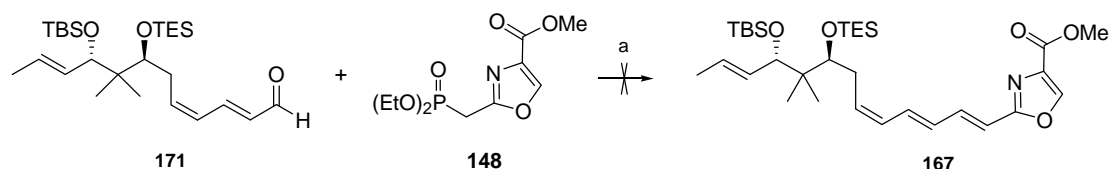


Abbildung 12 *Z*-*E*-*E*-Monomere **167** und **168** und *E*-*E*-*E*-Monomere **169** und **170**

Die ersten Versuche konzentrierten sich auf eine HWE-Reaktion, für die eine Vorschrift von MEYERS *et. al.* herangezogen wurde.⁸² Sowohl der Aldehyd **171** als auch das Phosphonat **148** wurden dabei stets frisch hergestellt. Jedoch konnte unter den in Schema 35 angegebenen Reaktionsbedingungen auch nach Reaktionszeiten von etwa zwei Tagen keinerlei Umsatz

erreicht werden. Während sich das HWE-Reagenz **148** zersetzte, wurde der eingesetzte Aldehyd **171** fast vollständig reisoliert. Aufgrund der Labilität von **148** wurde daher die Reaktionstemperatur im ersten Deprotonierungsschritt mit LDA auf $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ gesenkt und der Aldehyd **171** anschließend bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben.⁸¹ Erst dann wurde die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt. Aber auch unter diesen Bedingungen war es nicht möglich, die Kupplung erfolgreich durchzuführen.



Schema 35 Darstellung des Z-E-E-Monomers **167** durch HWE-Reaktion

Reaktionsbedingungen: a) DBU, LiCl, CH₃CN, RT, 24 h.

Daher wurde eine alternative Olefinierungsreaktion herangezogen und die Schlüsselfragmente **96** bzw. **100** und **97** unter WITTIG-Bedingungen gekuppelt.⁹¹ Mit dieser Methode ließen sich schnell Erfolge verzeichnen, allerdings waren umfangreiche Optimierungsarbeiten (Tabelle 5) nötig, um die Monomere **168** und **170** nicht nur selektiv sondern auch effizient darzustellen. Auch hier wurden die jeweiligen Kupplungspartner immer frisch hergestellt und sofort zur Reaktion gebracht. Zudem sind aber noch einige andere Reaktionsbedingungen wie die Reihenfolge der Zugabe der einzelnen Komponenten, die Reaktionstemperatur sowie die Wahl der Base und des Lösungsmittels von entscheidender Bedeutung.

Die Reihenfolge der Zugabe der Reaktionspartner ist ein erster wesentlicher Faktor. Während im Allgemeinen bei WITTIG-Reaktionen die Base zu einem Gemisch aus Aldehyd und WITTIG-Salz zugegeben wird, musste hier das WITTIG-Salz **97** zunächst deprotoniert werden, erst dann wurde der Aldehyd **96** / **176** zugesetzt. Zum anderen spielt die Reaktionstemperatur eine große Rolle. Das WITTIG-Salz **97** wird hier zunächst bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise mit der Base versetzt und anschließend langsam über eine Stunde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Das Erwärmen auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ war zwingend notwendig, um eine vollständige Deprotonierung von **97** zu gewährleisten. Erst dann wurde der Aldehyd **96** / **176** bei erneut $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ebenfalls tropfenweise zugesetzt. Nach vollständiger Zugabe von **96** / **176** wurde die Reaktionsmischung langsam über einen Zeitraum von etwa drei Stunden auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Wurde die Reaktionstemperatur bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten, war es möglich, die Bildung des C₅-C₆ Z-Isomers **172** / **173** (Abbildung 12) weitgehend zu unterdrücken und wurde nur in Spuren beobachtet (Eintrag 7 und 8, Tabelle 5).

Zudem wurde bei Experimenten, die bei RT und mit der Base $\text{KO}t\text{-Bu}$ durchgeführt wurden die Bildung eines zweiten Nebenproduktes beobachtet (Eintrag 1 und 2, Tabelle 5). Dabei handelte es sich um das *t*-Butylestermonomer **174** (Abbildung 13), was durch HRMS bestätigt werden konnte. Demnach muss bei RT vermutlich eine Umesterungsreaktion vom Methylestermonomer zum *t*-Butylestermonomer **174** stattgefunden haben. Über welchen Mechanismus eine solche Umesterung verlaufen könnte, ist unklar, da *t*-BuOH, das sich während der Deprotonierung des WITTIG-Salzes **97** bildet, in der Regel ein schlechtes Nucleophil darstellt. Daher überraschte die Bildung eines solchen Nebenproduktes.

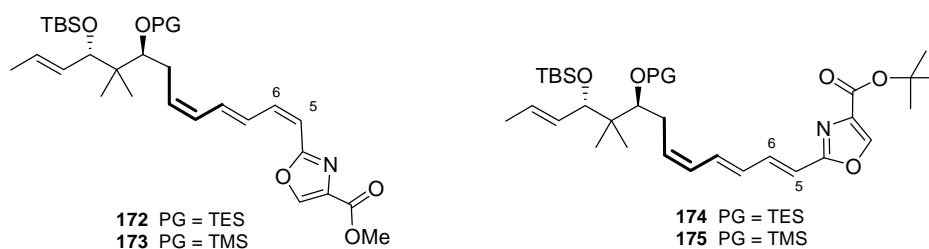
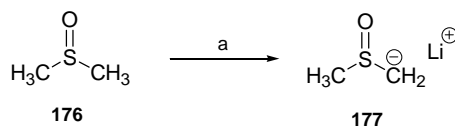


Abbildung 13 Nebenprodukte bei der Darstellung des *Z-E-E*-Monomers **167** / **168**

Auch die Wahl der Base wurde überprüft. Da $\text{KO}t\text{-Bu}$ für diese WITTIG-Kupplung in besonders reiner Form vorliegen musste, wurden außerdem noch alternative Basen, wie z.B. LDA, NaOMe oder das Methylsulfinylcarbanion **177** („Dimsyl-Anion“) getestet. Allerdings wurden mit $\text{KO}t\text{-Bu}$ die besten Ergebnisse erzielt. Das äußerst reaktionsfähige „Dimsyl-Anion“ **177** ist ein vielseitig einsetzbares Reagenz und wird durch Deprotonierung von abs. DMSO (**176**) mit *n*-BuLi dargestellt (Schema 36).⁹² Die Reaktion muss unter Schutzgasatmosphäre und mit einem Überschuss an DMSO (**176**) erfolgen. Unter Verwendung dieser speziellen Base konnte jedoch keine Steigerung der Ausbeute erzielt werden.



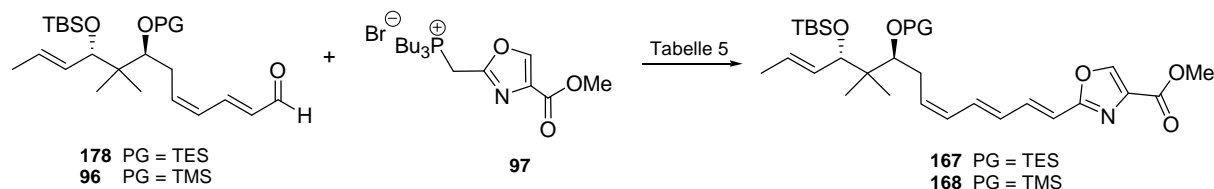
Schema 36 Darstellung des „Dimsyl-Anions“ **177**

Reaktionsbedingungen: a) *n*-BuLi, Toluol, RT, 1 h.

Zudem stellte sich THF als das beste Lösungsmittel heraus, ein Lösungsmittelgemisch aus Toluol / THF war nicht nötig. Durch eine Verlängerung der Reaktionszeiten konnte die Ausbeute an **167** / **168** nicht gesteigert werden. Mit Hilfe dieser optimierten Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte *Z-E-E*-Monomer **167** / **168** nun sauber und in

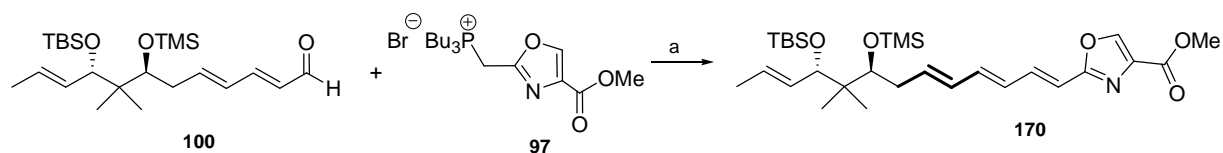
akzeptablen, reproduzierbaren Ausbeuten dargestellt werden. Auch im größeren Maßstab, mit bis zu 170 mg Aldehyd **96** konnte die WITTIG-Kupplung erfolgreich durchgeführt werden.

Tabelle 5 Optimierungsversuche zur WITTIG-Kupplung der Schlüsselfragmente **178** / **96** und **97**



Eintrag	Start-materialien	Reaktionsbedingungen	Ergebnis [%]				
			<i>Z-E-E</i> 167 / 168		<i>Z-E-Z</i> 172 / 173		174
1	178 + 97	KO <i>t</i> -Bu, Toluol / THF, -30 °C → RT, 24 h	45		9		30
2	178 + 97	KO <i>t</i> -Bu, Toluol / THF, -78 °C → 0 °C → RT, 3 h	57		5		10
3	178 + 97	“Dimethylsilyl-Anion” 175 , Toluol, -78 °C, 1 h	---		---		---
4	178 + 97	“Dimethylsilyl-Anion” 175 , Toluol, -78 °C → 0 °C → RT, 15 h	55		3		---
5	178 + 97	LDA, Toluol, 78 °C → 0 °C → RT, 19 h	40		5		---
6	178 + 97	NaOMe, Toluol, -78 °C → 0 °C → RT, 24 h	33		7		---
7	96 + 97	KO <i>t</i> -Bu, Toluol / THF, -78 °C → 0 °C, 1 h		80		4	---
8	96 + 97	KO<i>t</i>-Bu, THF, -78 °C → 0 °C, 3 h		85		6	---

Zur Darstellung des *E-E-E*-Monomers **170** wurden die optimierten Reaktionsbedingungen unter Eintrag 8, Tabelle 5 angewandt. Es wurde mit einer Ausbeute von 75% erhalten (Schema 37). Die Bildung des entsprechenden *E-E-Z*-Monomers wurde nur in geringem Ausmaß von unter 5% Ausbeute beobachtet.



Schema 37 WITTIG-Kupplung zum *E-E-E*-Monomer **170**

Reaktionsbedingungen: a) *KOt*-Bu, THF, -78 °C → 0 °C, 3 h, 75%.

4.6 Darstellung der Monohydroxysäuren **95** und **99**

Für eine Cyclodimerisierung der jeweiligen Secosäuren **95** und **99**, die in Kapitel 4.7 ausführlich beschrieben wird, musste zunächst die C₁₂ OH-Gruppe selektiv in Gegenwart des TBS-Ethers an C₁₄ freigesetzt und anschließend der Methylester am Oxazolbaustein verseift werden (Abbildung 14). Für beide Transformationen mussten milde Reaktionsbedingungen gefunden werden, um Isomerisierungen des konjugierten Doppelbindungssystems zu vermeiden.

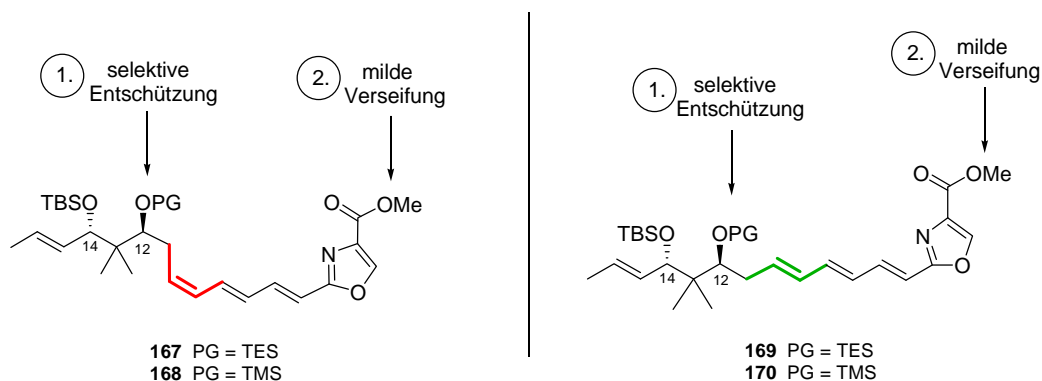


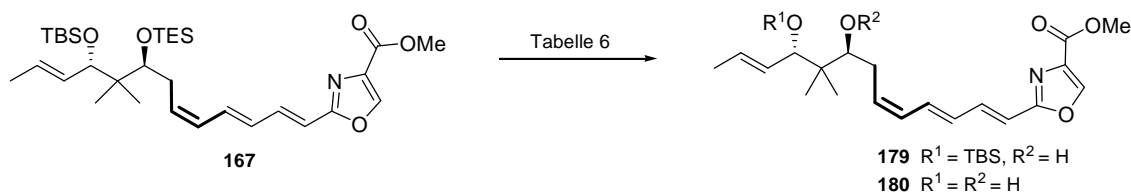
Abbildung 14 Schrittweise Darstellung der Monohydroxysäuren

Trialkylsilylether lassen sich unter sauren Reaktionsbedingungen spalten.⁹³ Dabei wird ihre unterschiedliche Reaktivität im Wesentlichen durch zwei Faktoren bestimmt. Zum einen spielen die drei Alkylreste am Si-Atom eine entscheidende Rolle, denn mit größerem sterischen Anspruch der Reste wird der Ethersauerstoff stärker abgeschirmt und die

Reaktivität des Silylethers damit herabgesetzt. Befinden sich in direkter räumlicher Umgebung des Silylethers zusätzliche sperrige Gruppen sorgen diese ebenfalls für eine erhöhte Stabilität gegenüber Entschützungsbedingungen.

Am Substrat **167** sollte zunächst die C₁₂ OH-Gruppe durch selektive Spaltung eines TES-Ethers in Gegenwart eines TBS-Ethers an C₁₄ freigesetzt werden, wofür zahlreiche Methoden zur Verfügung stehen. Im Allgemeinen ist eine solche Entschützung problemlos mit PPTS in verschiedenen Lösungsmitteln wie z.B. MeOH, EtOH oder CH₂Cl₂ möglich. Hier handelt es sich allerdings um einen aktivierten TBS-Ether in Allylposition C₁₄, wodurch eine selektive Abspaltung der TES-Schutzgruppe an C₁₂ erschwert wird, da der Reaktivitätsunterschied der beiden Schutzgruppen im Substrat **167** herabgesetzt ist (Tabelle 6). Daher wurde eine Prozedur von BOGER *et al.* verwendet, der ebenfalls einen TES-Ether in Gegenwart eines Allyl-TBS-Ethers spaltet (Eintrag 4, Tabelle 6).⁹⁴ Unter Verwendung von PPTS in einem Lösungsmittelgemisch aus MeOH / EtOH (1:1) betrug die Ausbeute an *Z-E-E*-Alkohol **179** jedoch maximal 45%. Wurde die Reaktion nur in EtOH durchgeführt, wurde gar keine Reaktion beobachtet, während MeOH als alleiniges Lösungsmittel dagegen fast ausschließlich doppelt entschütztes Produkt **180** lieferte. Das Edukt **167** konnte in keinem Fall reisoliert werden.

In Tabelle 6 sind weitere Reaktionsbedingungen aufgeführt, die zur Optimierung der selektiven TES-Entschützung herangezogen wurden. Während unter Verwendung einer schwachen BRÖNSTEDT-Säure wie z.B. wässriger Essigsäure⁹⁵ (Eintrag 1, Tabelle 6) oder PTSA in MeOH (Eintrag 2, Tabelle 6) keinerlei Umsetzungen erreicht werden konnte, wurde mit wässriger Trifluoressigsäure⁹⁶ (Eintrag 3, Tabelle 6) zu großen Anteilen zweifach entschütztes Produkt **180** erhalten. Mit HF · Pyridin und extra Pyridin^{37b} in THF konnten die besten Ergebnisse erzielt werden (Eintrag 4, Tabelle 6).⁹⁰ Um die Bildung des Produkts **180** zu vermeiden, wurde das Reagenz bei 0 °C zum Edukt **167** zugegeben, anschließend langsam auf RT erwärmt und etwa eine Stunde bei RT gerührt. Auf diese Weise konnte die Konkurrenzreaktion an C₁₄ unterdrückt und der TES-Ether an C₁₂ selektiv gespalten werden. Allerdings wurde auch unter diesen Bedingungen eine Ausbeute von maximal 50% erzielt. Auch hier konnte keinerlei Edukt **167** reisoliert werden und es ist unklar, wo das restliche Material verblieben ist.

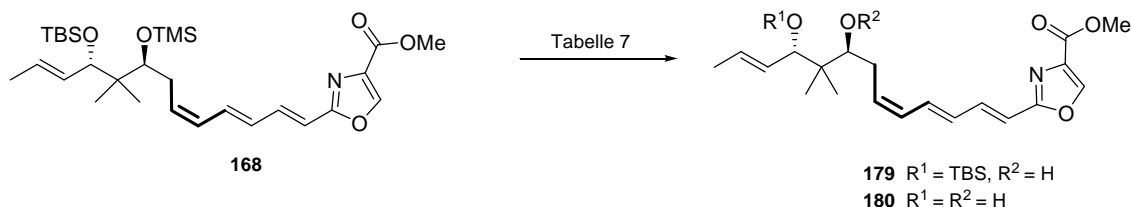
Tabelle 6 Versuche zur selektiven *TES*-Entschützung in Gegenwart der *TBS*-Schutzgruppe am Monomer **167**

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ergebnis [%]	
		179	180
1	HOAc / H ₂ O / THF, RT, 24 h	----	----
2	PTSA, MeOH, RT	----	----
3	TFA / H ₂ O / THF, RT, 2 h	30	50
4	PPTS, MeOH / EtOH = 1 : 1, 0 °C → RT, 5 h	45	5
5	HF · Py / Py, THF, 0 °C → RT, 1 h	50	----

Um die Freisetzung der OH Gruppe an C₁₂ effizient und selektiv zu gestalten, musste ein größerer Reaktivitätsunterschied zwischen den beiden Silylethern an C₁₂ und C₁₄ geschaffen werden. Daher wurde die OH Gruppe an C₁₂ alternativ mit der sensibleren TMS-Schutzgruppe versehen. Auch hierfür lassen sich zahlreiche Reaktionsbedingungen zur selektiven Spaltung des TMS-Ethers finden. Unter Verwendung von Citronensäure⁹⁷ in MeOH (Eintrag 1, Tabelle 7), wässriger Essigsäure⁹⁸ in THF (Eintrag 2, Tabelle 7) oder K₂CO₃ in MeOH⁹⁹ (Eintrag 3, Tabelle 7) konnten keinerlei Umsetzungen erreicht werden. Allerdings war es hier möglich, das Edukt **168** zurück zu gewinnen. Dagegen fand bei Reaktion mit Amberlyst[®] 15 in einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser und THF (Eintrag 4, Tabelle 7) vollständige Zersetzung der Verbindung **168** statt. Entschützungsversuche mit PPTS in verschiedenen Lösungsmitteln wie CH₂Cl₂ oder MeOH / EtOH¹⁰⁰ (Einträge 5 und 6, Tabelle 7) lieferten **179** in maximal 38% bzw. 52% Ausbeute. Dabei konnte auch durch Verringerung der Reaktionstemperatur keine Steigerung der Ausbeuten erreicht werden. Wurde die Reaktionstemperatur bei 0 °C gehalten, wurde gar keine Umsetzung beobachtet. Die besten Ergebnisse wurden mit HF · Pyridin^{37b} in THF (Eintrag 7, Tabelle 7) erreicht. Hier wurde der *Z-E-E*-Alkohol **179** mit einer Ausbeute von bis zu 75% erhalten. Eine Isomerisierung der Doppelbindungen wurde unter diesen Bedingungen nicht festgestellt. Allerdings wurde das Kieselgel vor der chromatographischen Aufreinigung des

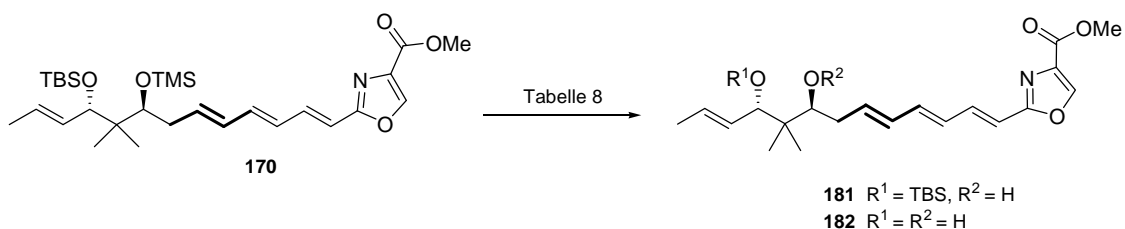
Produkts **179** mit Et₃N inaktiviert, um eine mögliche Zersetzung von **179** auf der Säule vorzubeugen.

Tabelle 7 Versuche zur selektiven TMS-Entschützung in Gegenwart der TBS-Schutzgruppe am Monomer **168**



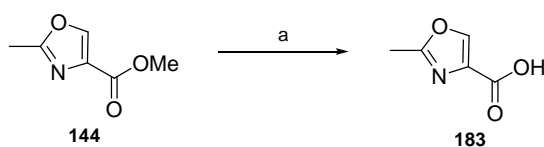
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ergebnis [%]	
		179	180
1	Citronensäure, MeOH, RT, 24 h	-----	-----
2	HOAc / H ₂ O / THF, RT, 2 d	-----	-----
3	K ₂ CO ₃ , MeOH, 0 °C → RT, 24 h	-----	-----
4	Amberlyst [®] 15, MeOH / THF, RT, 1h	Zersetzung	
5	PPTS, CH ₂ Cl ₂ , RT, 1h	38	-----
6	PPTS, MeOH / EtOH = 1 : 1, RT, 5 h	52	-----
7	HF · Py / Py, THF, 0 °C → RT, 15 min	75	-----

Die Darstellung des *E-E-E*-Alkohols **181** benötigte wie auch die Darstellung des *Z-E-E*-Alkohols **179** einige Optimierungsmaßnahmen, die in Tabelle 8 zusammengefasst sind. Auf Grundlage der Ergebnisse bei der Darstellung des *Z-E-E*-Alkohols **179** wurde auch beim *E-E-E*-Substrat **170** Position C₁₂ ebenfalls mit einem TMS-Ether versehen. Auch hier wurden mit HF · Pyridin und extra Pyridin^{37b} in THF (Eintrag 5, Tabelle 8) die besten Ergebnisse erzielt und Ausbeuten von 60% erreicht. Diese konnten auch durch Verwendung von inaktiviertem Kieselgel während der chromatographischen Aufreinigung nicht gesteigert werden. Obwohl TMS-Ether im Allgemeinen sehr säurelabil sind, wurde am Substrat **170** unter leicht sauren Reaktionsbedingungen wie 0.1 M HCl in Chloroform¹⁰¹ (Eintrag 1, Tabelle 8) oder wässriger Essigsäure in THF (Eintrag 2, Tabelle) keine Reaktion beobachtet.

Tabelle 8 Versuche zur selektiven TMS-Entschützung in Gegenwart der TBS-Schutzgruppe am *E-E-E*-Monomer **13**

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ergebnis [%]	
		181	182
1	0.1 M HCl, Chloroform, RT, 24 h	-----	-----
2	HOAc / H ₂ O / THF, RT, 24 h	-----	-----
3	Amberlyst [®] 15, MeOH / THF, RT, 1 h	Zersetzung	
4	PPTS, MeOH / EtOH = 1 : 1, RT, 1 h	52	-----
5	HF · Py / Py, THF, 0 °C → RT, 20 min	60	-----

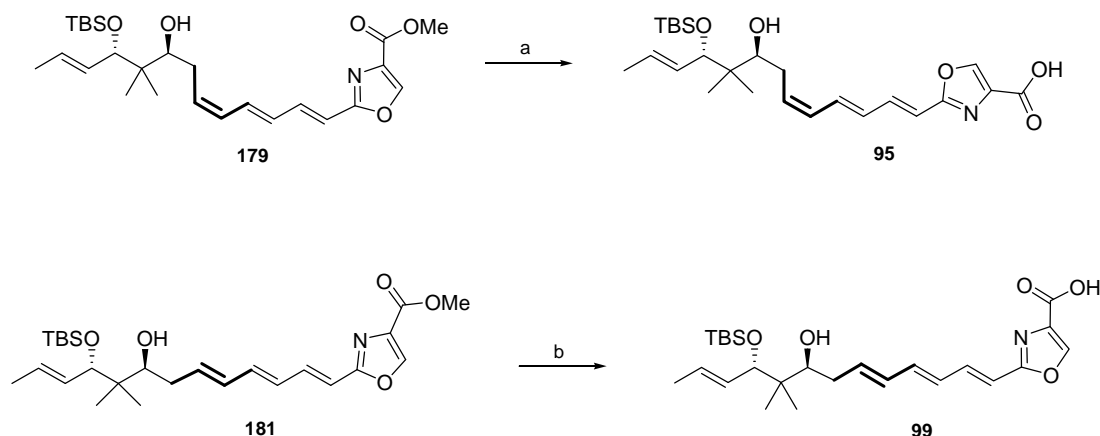
Zur Verseifung des Methylesters der beiden Monohydroxyverbindungen *Z-E-E-179* und *E-E-E-181* waren milde Reaktionsbedingungen nötig. Zunächst lieferten Standardbedingungen wie z.B. LiOH in THF lediglich Zersetzung der Edukte **179** und **181**. Auch durch Verringerung der Reaktionstemperatur oder der Reaktionszeiten konnte keine erfolgreiche Freisetzung der Secosäuren *Z-E-E-95* und *E-E-E-99* erreicht werden. Lediglich das einfache Oxazolfragment **144** konnte unter diesen Bedingungen verseift werden (Schema 38).

**Schema 38** Verseifung des einfachen Oxazolfragments **144**

Reaktionsbedingungen: a) LiOH (1 M), THF, RT, 15 h, HCl (1 M) pH 2-3, quant.

Da jedoch die Verseifung des Esters am Oxazolbaustein unter diesen Bedingungen bei anderen Disorazol-Synthesen^{30,38,48} (vgl. Kapitel 2) bereits mehrfach erfolgreich durchgeführt

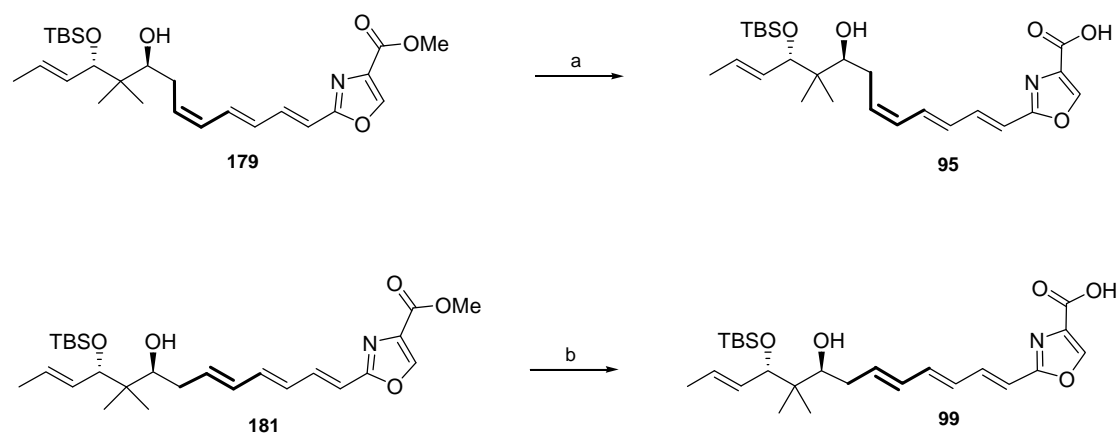
werden konnte, wurden an dieser Stelle weitere Optimierungsarbeiten durchgeführt. Um der Sensibilität der Polyensysteme Rechnung zu tragen, wurde die Verseifung unter Lichtausschluss durchgeführt (Schema 39). Dies brachte den erwünschten Erfolg. Die Secosäuren *Z-E-E-95* und *E-E-E-99* konnten quantitativ erhalten werden und wurden ohne weitere Reinigungsschritte umgehend in die nächste Stufe eingesetzt (Kapitel 4.7).



Schema 39 Darstellung der Secosäuren *Z-E-E-95* und *E-E-E-99* unter Standardbedingungen

Reaktionsbedingungen: unter Lichtausschluss: a) LiOH (1 M), THF 0 °C → RT °C, 15 h, HCl (1 M) pH 2-3, quant.; b) LiOH (1 M), THF 0 °C → RT °C, 15 h, HCl (1 M) pH 2-3, quant.

Aufgrund der beschriebenen Schwierigkeiten die Secosäuren *Z-E-E-95* und *E-E-E-99* darzustellen, wurde parallel zu den Optimierungsarbeiten unter Standardverseifungsbedingungen eine Methode von K. C. NICOLAOU *et al.* angewandt.¹⁰² Diese Methode wird in der Literatur als mild und selektiv beschrieben und verwendet Me₃SnOH als Base und 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel. Allerdings sind hierbei Temperaturen von 60 bis 80 °C nötig. Dennoch wurde diese Variante getestet. Nach 15 Stunden Reaktionszeit und bei einer Reaktionstemperatur von 65 °C waren die jeweiligen Edukte *Z-E-E-179* und *E-E-E-181* vollständig umgesetzt (Schema 40). Da für die folgende Cyclodimerisierung eine säulenchromatographische Aufreinigung der Secosäuren *Z-E-E-95* und *E-E-E-99* notwendig waren, konnten diese nicht quantitativ sondern mit Ausbeuten zwischen 70% und 90% erhalten werden.



Schema 40 Darstellung der Secosäuren *Z-E-E-95* und *E-E-E-99* nach einer Methode von K. C. NICOLAOU

Reaktionsbedingungen: a) Me_3SnOH , 1,2-Dichlorethan, 65 °C, 15 h, 90%; b) Me_3SnOH , 1,2-Dichlorethan, 65 °C, 15 h, 90%.

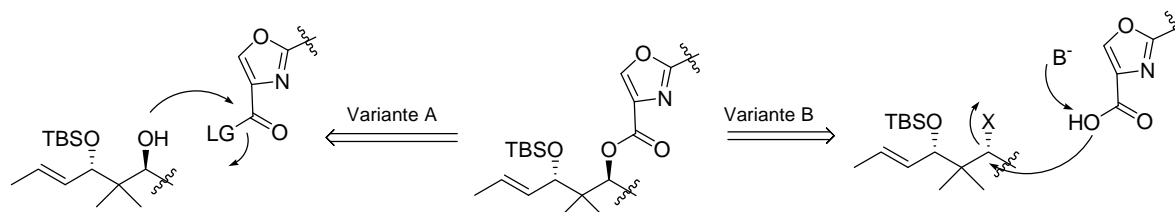
Diese Methode wurde jedoch verworfen, da beide Substrate *Z-E-E-179* und *E-E-E-181* unter diesen Reaktionsbedingungen nicht isomerisierungsstabil waren. Hier konnte auch durch Lichtausschluss kein sauberes Produkt erhalten werden.

4.7 Abschluss der Totalsynthese durch Cyclodimerisierung

Zum Abschluss der Totalsynthese wurde nach einem effizienten Weg gesucht, die Makrocyclen der beiden nicht-natürlichen Disorazol-Derivate **11** und **12** aufzubauen. Zur Cyclisierung der entsprechenden Monomere stehen verschiedene Möglichkeiten zur Auswahl. Zum einen können die beiden Esterbindungen schrittweise geknüpft werden, was eine sehr selektive Methode darstellt und die Bildung von Trimeren oder Oligomeren unterbindet. Allerdings benötigt diese Variante relativ viele Syntheseschritte. Eine wesentlich elegantere Cyclisierungsmethode stellt eine direkte Dimerisierung der entsprechenden Secosäuren **95** und **99** dar. Daher wurde diese Möglichkeit favorisiert.

Zum Aufbau der Esterbindungen können prinzipiell zwei Reaktionswege verfolgt werden (Schema 41).¹⁰³ Für eine effiziente Reaktion zwischen Carbonsäure und Alkohol muss einer der beiden Reaktionspartner vor der Reaktion zunächst aktiviert werden. Wird die Carbonsäure in ein reaktiveres Derivat, wie z.B. einen Aktivester überführt, so wird dieser anschließend nucleophil von der Hydroxyfunktion angegriffen und die Esterbindung aufgebaut (Variante A). Es ist aber auch möglich, den Alkohol zu aktivieren, indem die

Hydroxyfunktion in eine gute Fluchtgruppe wie z.B. ein Halogenid überführt wird. Dabei wird die Esterbindung durch nucleophile Substitution durch die Säure aufgebaut (Variante B). Da es sich bei dieser Variante um eine S_N2 -Reaktion handelt, erfolgt eine solche Umsetzung immer unter Inversion des Stereozentrums. Daher müsste in diesem Fall das Diastereomer eingesetzt werden. Für Variante B werden im Allgemeinen primäre Alkohole verwendet, da bei sekundären Alkoholen leicht S_N1 -Reaktionen als Konkurrenzreaktionen ablaufen können. Da es sich hier zudem um einen sekundären Alkohol mit einer sterisch anspruchsvollen Umgebung handelt, ist eine erfolgreiche Umsetzung durch Inversion zum Aufbau der Esterbindung eher unwahrscheinlich. Auf Grund dessen wurde Variante B in der Syntheseplanung nicht berücksichtigt.



Schema 41 Zwei Varianten zum Aufbau der Esterbindungen

Für Variante A steht eine ganze Reihe von Reagenzien zur Verfügung, um die Säure in entsprechende Aktivester zu überführen.¹⁰⁴ Bei der Wahl des Reagenz musste vor allem auf die Labilität des Substrats geachtet werden. Milde Methoden sind beispielsweise die Aktivierung mit DCC als *O*-Acylisoharnstoff **184**, mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid als gemischtes Anhydrid **185** nach YAMAGUCHI oder mit DPDS als Thio(pyridyl)ester **186** nach COREY-NICOLAOU (Abbildung 15).

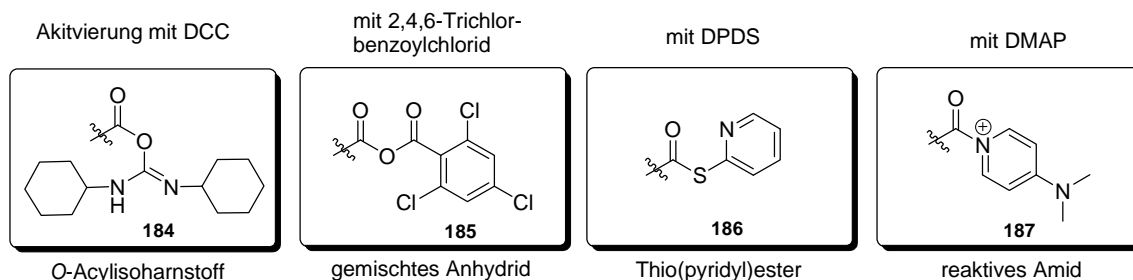
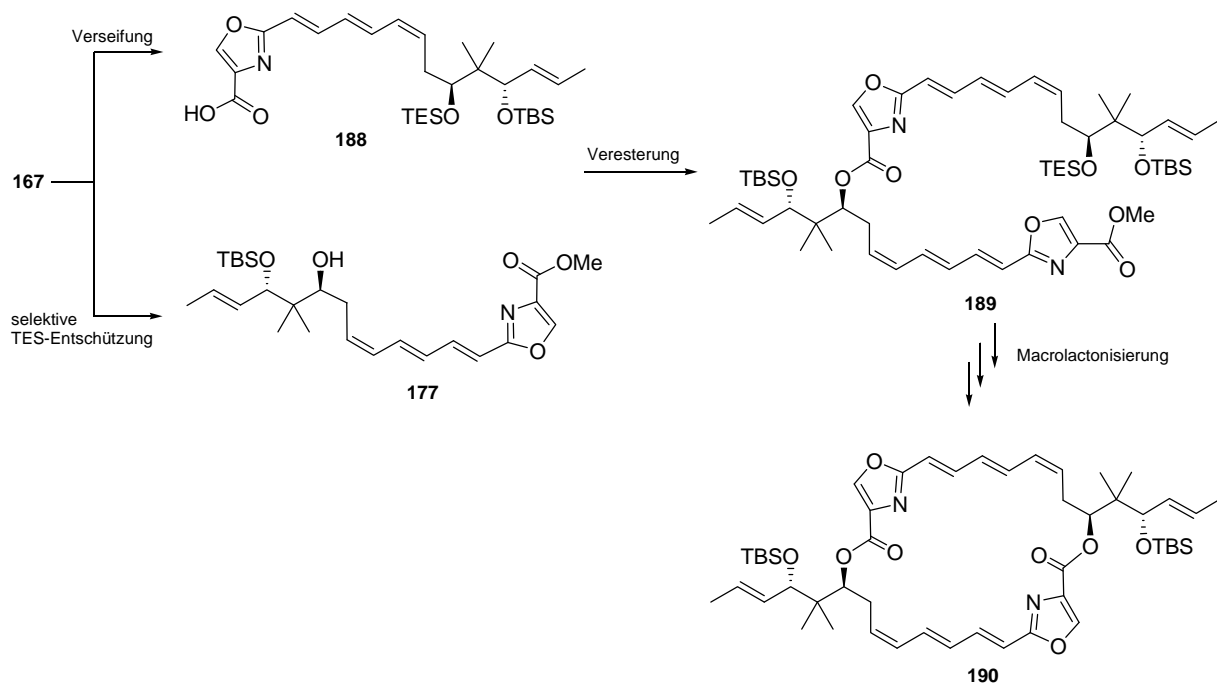


Abbildung 15 Verschiedene Aktivester

In vielen Veresterungsreaktionen wird zusätzlich DMAP (STEGLICH-Katalysator) verwendet, um die Reaktivität des Aktivesters zusätzlich zu erhöhen. Es wird auch als Acyltransferreagenz bezeichnet, denn es überführt den Aktivester in ein reaktives Amid **187**, welches keine intramolekularen Nebenreaktionen durchführt, sondern umgehend mit dem Alkohol zum stabilen Ester reagiert. Die in Abbildung 15 dargestellten Aktivester **184** bis **187** stellen nur eine Auswahl von vielen weiteren Möglichkeiten dar.

4.7.1 Cyclodimerisierung *via* Veresterung

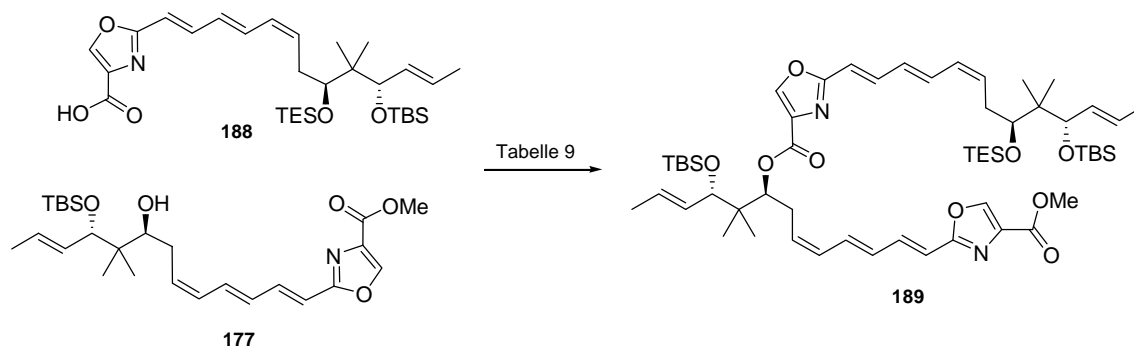
Zum Aufbau der Makrobislactone **11** und **12** wurde zunächst an einer sequenziellen Synthese gearbeitet und die Strategie einer schrittweisen Veresterung-Makrolactonisierung verfolgt (Schema 42). Dazu wurde die monomere Verbindung **167** zum einen selektiv TES-entschützt und zum anderen der Methylester verseift. Nach selektivem Aufbau des offenkettigen Dimers **189** sollte nach TES-Entschützung und Verseifung der *Z-E-E*-Makrocyclus **190** geschlossen werden. Der Aufbau des *E-E-E*-Makrocyclus wurde entsprechend verfolgt.



Schema 42 Schrittweise Synthese des *Z-E-E*-Makrobislactons **190**

Für die Darstellung des offenkettigen Dimers **189** wurden zahlreiche Methoden und Reaktionsbedingungen getestet, die in Tabelle 9 zusammengestellt sind.

Tabelle 9 Verwendete Reaktionsbedingungen zur Darstellung des offenkettigen Dimers **189**



Eintrag	Startmaterialien	Reaktionsbedingungen	Ergebnis [%] 189
1	177 und 188	Et ₃ N, 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, THF, RT, 3h dann DMAP, Toluol, RT, 16 h	41 - 74
2	177 und 188	MNBA, DMAP, Toluol / THF (Molsieb 4 Å), RT, 20 h	44 - 84
3	177 und 188	DCC, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C → RT, 2 d	keine Reaktion
4	177 und Butyranhydrid	MgBr ₂ , DIPEA, CH ₂ Cl ₂ , RT, 3 d	keine Reaktion
5	177 und 188	DPTC, DMAP, Toluol, Rückfluss, 5 d	Zersetzung

Begonnen wurde mit dem YAMAGUCHI-Protokoll¹⁰⁵, da dieses bereits in zahlreichen Naturstoffsynthesen auch mit hochfunktionalisierten Verbindungen erfolgreich angewandt wurde.¹⁰⁶ Dazu wurde die Säure **188** vorgelegt mit Et₃N deprotoniert und mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid aktiviert. Anschließend wurde der Alkohol **177** unter Einsatz von DMAP mit der aktivierten Säure zur Reaktion gebracht. Unter diesen Bedingungen war es zwar möglich, das offenkettige Dimer **189** durch Kupplung der beiden Verbindungen **177** und **188** darzustellen, jedoch konnte diese Umsetzung nur schwer reproduziert werden, weshalb umfangreiche Optimierungsarbeiten durchgeführt wurden (Tabelle 9). In vereinzelten Experimenten wurde **189** in guten Ausbeuten bis 74% erhalten (Eintrag 1, Tabelle 9), doch die Mehrheit der Versuche lieferten das Produkt **189** nur in geringen Ausbeuten von etwa

15% oder ergaben teilweise gar keine Umsetzung der Edukte **177** und **188**. Bei diesen Experimenten war es allerdings möglich, den Alkohol **177** säulenchromatographisch aus dem Reaktionsgemisch zurück zu gewinnen. Da zum Aufbau von Estern bzw. Makrolactonen heute eine Fülle von Variationen des YAMAGUCHI-Protokolls zur Verfügung steht, wurde die Veresterung zum offenkettigen Dimer **189** einem breiten Spektrum verschiedener Reaktionsbedingungen unterworfen. Dabei wurden verschiedene Basen (Et_3N , DIPEA), Lösungsmittel (Toluol, THF, CH_2Cl_2 mit Molsieb 4\AA) sowie Schutzgasatmosphären (N_2 , Ar) getestet. Zudem wurde die Reaktionstemperatur von RT auf Rückflusstemperaturen erhöht und die Reaktionszeiten bis auf acht Tage verlängert. Auch die Dauer der Säureaktivierung wurde bis auf 20 Stunden verlängert und die Äquivalente an eingesetztem 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und DMAP erhöht. Alle diese Variationen der Reaktionsbedingungen führten jedoch zu keiner verlässlichen Prozedur, um **189** mit reproduzierbaren Ausbeuten darzustellen. Die besten Ergebnisse wurden erreicht, wenn die Säure **188** mit drei bis vier Äquivalenten im Überschuss eingesetzt wurde. Doch auch unter Berücksichtigung dieses Säureüberschusses ergaben sich keine reproduzierbaren Ergebnisse. Zudem wurden bei größeren Ansätzen (d.h. bei 8 mg *Z-E-E*-Alkohol **177**) die Bildung von erheblichen Mengen an nicht näher identifizierten Nebenprodukten beobachtet.

Aufgrund der geschilderten Probleme bei der Darstellung des offenkettigen Dimers **189** wurde MNBA (Abbildung 16) als ein alternatives Reagenz zur Säureaktivierung verwendet und die Kupplung nach dem SHIINA-Protokoll¹⁰⁷ durchgeführt. Bei MNBA handelt es sich um ein reaktives Anhydrid, das in Gegenwart katalytischer Mengen DMAP Esterbindungen chemoselektiv aufbaut.¹⁰⁸ Auch sekundäre Alkohole werden unter Verwendung von MNBA mit sehr guten und sicher reproduzierbaren Ausbeuten zum Ester umgesetzt. In der Regel wird die Base wie z.B. Et_3N oder DIPEA im Überschuss eingesetzt. Eine erfolgreiche Umsetzung kann hier auch ohne den Einsatz einer zusätzlichen Base erreicht werden. Dabei wird das sonst katalytisch verwendete und ebenfalls basische DMAP im Überschuss eingesetzt.^{108b}

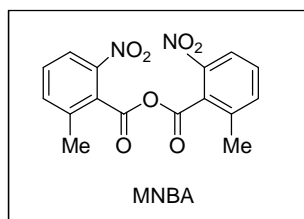
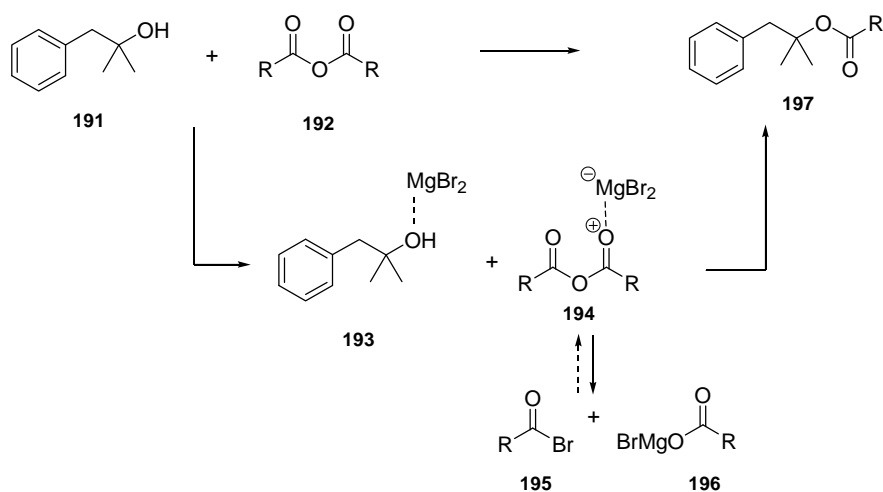


Abbildung 16 Struktur des reaktiven Anhydrids MNBA

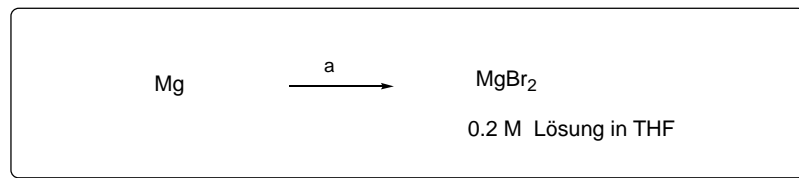
Unter SHINA-Bedingungen konnte das offenkettige Dimer **189** mit einer Ausbeute von 84% dargestellt werden. Allerdings war es auch unter diesen Bedingungen nicht möglich, reproduzierbare Ausbeuten zu erhalten (Eintrag 2, Tabelle 9). Die Bildung von Nebenprodukten wurde hier nicht beobachtet. Versuche, die Edukte **177** und **188** unter Verwendung des dehydratisierten Harnstoffderivates DCC zu kuppeln, brachten keinerlei Produkt **189** hervor (Eintrag 3, Tabelle 9).

Da gängige Methoden zum Aufbau von Esterbindungen keine befriedigenden Ergebnisse lieferten und auch in anderen Disorazol-Synthesen⁵¹ der Aufbau der Esterbindungen umfangreiche Optimierungsarbeiten benötigte, wurde auf alternative Methoden zur Veresterung übergegangen. Dabei wurden gezielt Methoden gewählt, die für sterisch anspruchsvolle Alkohole entwickelt worden sind, da möglicherweise die sterische Abschirmung der Hydroxygruppe an C₁₂ in **177** durch den TBS-Ether an C₁₄ ein Grund für die schlechte Reproduzierbarkeit darstellen könnte. Eine solche Methode ist z.B. die Veresterung von gehinderten Alkoholen mit Anhydriden unter Einsatz von MgBr₂ und tertiären Aminen (Schema 43).¹⁰⁹ Hierbei werden sowohl der Alkohol **191** als auch das Anhydrid **192** durch Koordination des MgBr₂ vor der Reaktion aktiviert. Anschließend reagiert der aktivierte Alkohol **193** als Nucleophil wahrscheinlich mit dem Bromid **195**, das aus der aktivierten Anhydrid-Spezies **194** gebildet wird. Hierbei spielt die Reihenfolge, in der die Reaktanten miteinander vermischt werden eine wesentliche Rolle. Es werden zwei Methoden angewendet. Bei Methode A wird der Alkohol mit MgBr₂ und dem tertiären Amin vermischt, erst dann wird das Anhydrid zugegeben. Für Methode B werden Anhydrid, tertiäres Amin und MgBr₂ vorgelegt und erst dann der Alkohol hinzugegeben. Bei dieser Variante kann allerdings teilweise eine Zersetzung des Anhydrids stattfinden.



Schema 43 Doppelte Aktivierung des Alkohols **191** und des Anhydrids **192** durch MgBr₂¹⁰⁹

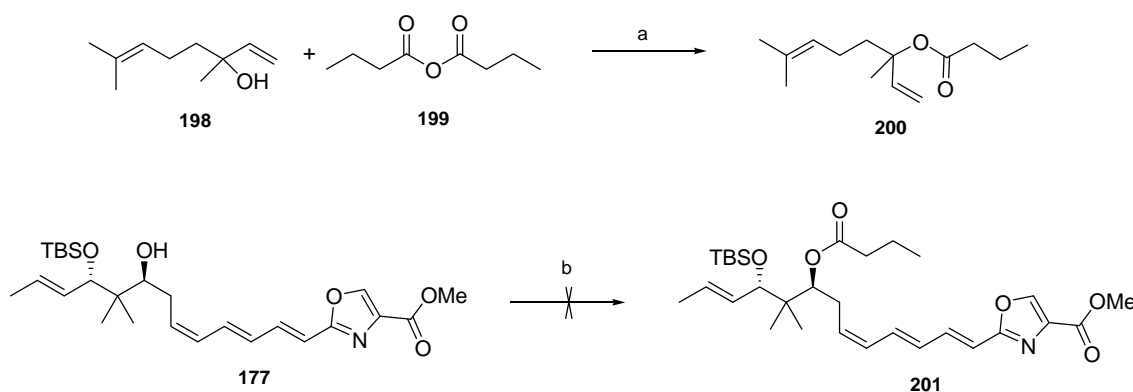
Vor der Reaktion wurde zunächst das nötige MgBr_2 als 0.2 M Lösung in THF frisch hergestellt (Schema 44). Dies gelang problemlos durch Umsetzung von Mg-Spänen mit 1,2-Dibromethan bei 45 °C. Die fertige Lösung wurde unter N_2 -Atmosphäre im Kühlschrank gelagert.



Schema 44 Darstellung der MgBr_2 -Lösung

Reaktionsbedingungen: a) 1,2-Dibromethan, THF, 45 °C, 3 h.

Das auf diese Weise dargestellte MgBr_2 wurde zunächst in einer literaturbekannten Testreaktion verwendet (Schema 45). In dieser wurde nach Vorschrift Linalool (**198**) mit Butyranhydrid (**199**) umgesetzt und der Ester **200** bereits nach 15 min. in quantitativer Ausbeute erhalten. Anschließend wurde ebenfalls Butyranhydrid (**199**) mit dem *Z-E-E*-Substrat **177** nach der Methode A umgesetzt (Eintrag 4, Tabelle 9). Hierbei konnte allerdings auch nach drei Tagen Reaktionszeit keinerlei Produkt **201** isoliert werden. Vermutlich stört die TBS-Schutzgruppe in Nachbarschaft zum freien Alkohol die Reaktion. Es wurden keine weiteren Versuche mit dieser Methode unternommen.

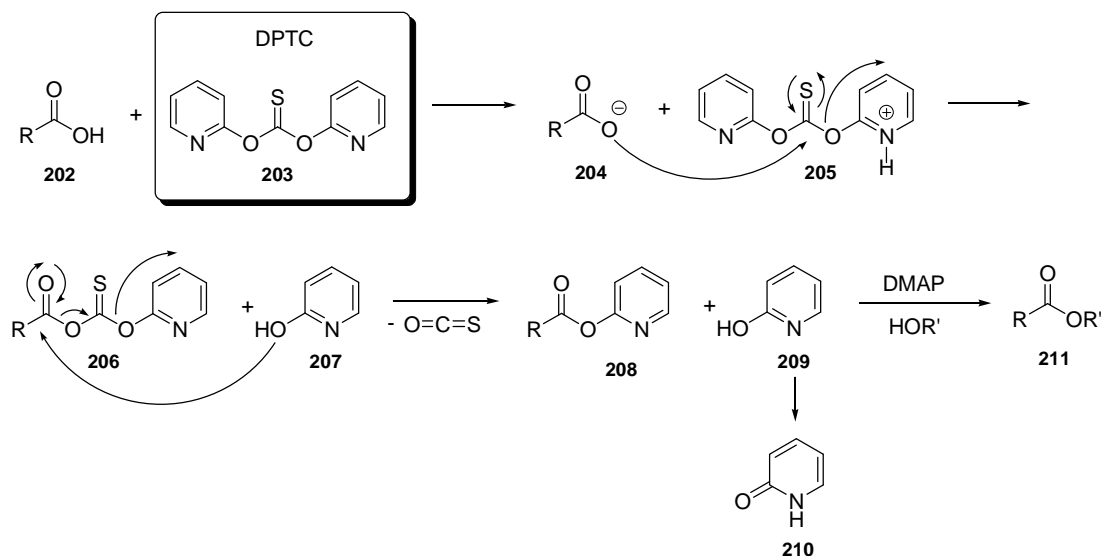


Schema 45 Darstellung der Ester **200** und **201** mit MgBr_2

Reaktionsbedingungen: a) MgBr_2 , DIPEA, CH_2Cl_2 , RT, 15 min., quant.; b) **199**, MgBr_2 , DIPEA, CH_2Cl_2 , RT, 3 d.

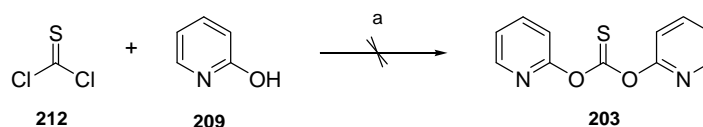
Eine weitere Methode, die gehinderte Alkohole zum Ester umsetzt, verwendet DPTC (*O,O'*-Di(2-pyridyl)thionocarbonat) als Kupplungsreagenz.¹¹⁰ Dieses aktiviert die Säure als

Pyridylester **208**, welcher anschließend mit DMAP und dem Alkohol umgesetzt wird (Schema 46). Die treibende Kraft dieser Aktivierung ist hier das Freiwerden von Carbonylsulfid und die Bildung des Pyridinons **210**. Da DPTC bereits in anderen Disorazol-Synthesen⁴⁸ verwendet wurde, erschien es ein viel versprechendes Reagenz zu sein.



Schema 46 Allgemeiner Mechanismus der Veresterung mit DPTC als Aktivierungsreagenz

Um ein Kupplungsreagenz von möglichst hoher Reinheit und Qualität zur Verfügung zu haben, wurde versucht, DPTC selbst herzustellen, (Schema 47).¹¹¹ Durch Umsetzung von 2-Hydroxypyridin (**209**) mit Thiophosgen (**212**) in CH_2Cl_2 , wie in der Literatur beschrieben, konnte das Kupplungsreagenz **203** allerdings nicht dargestellt werden.

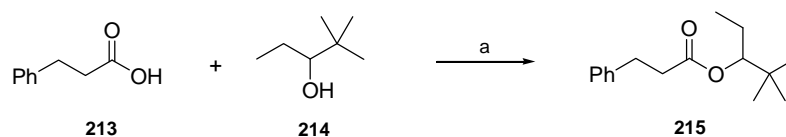


Schema 47 Darstellung des Kupplungsreagenzes DPTC **203**

Reaktionsbedingungen: a) Et_3N , CH_2Cl_2 , RT.

Das gekaufte DPTC wurde mittels Schmelzpunktbestimmung (96 – 99 °C) und NMR auf seine Reinheit überprüft und zunächst in einer literaturbekannten Testreaktion verwendet (Schema 48). Bei der Umsetzung von Hydrozimtsäure (**213**) mit dem Alkohol **214** unter

Verwendung von 2 Äquivalenten DPTC und katalytischen Mengen DMAP wurde nach 24 h der Ester **215** mit einer Ausbeute von 60% erhalten.



Schema 48 Darstellung des Esters **215** mit Hilfe von DPTC

Reaktionsbedingungen: a) DPTC (2 eq.), DMAP (0.1 eq.), Toluol, RT, 24 h, 60%.

Daher wurde DPTC zur Kupplung von **177** und **188** eingesetzt. Allerdings konnte unter diesen Reaktionsbedingungen lediglich Zersetzung beobachtet und keinerlei Produkt **189** isoliert werden (Eintrag 5, Tabelle 9, Seite 68).

Weitere Möglichkeiten, das offenkettige Dimer **189** darzustellen, bestanden in der Verwendung alternativer Kupplungsreagenzien **216** bis **218**, die in Abbildung 17 dargestellt sind. Diese werden teilweise auch erfolgreich für Peptidkupplungen eingesetzt und sind möglicherweise reaktiver als die bisher verwendeten Reagenzien.

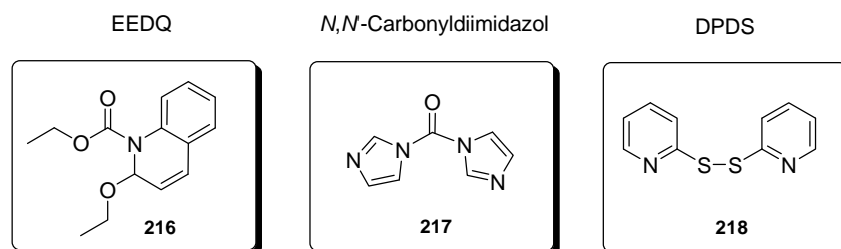
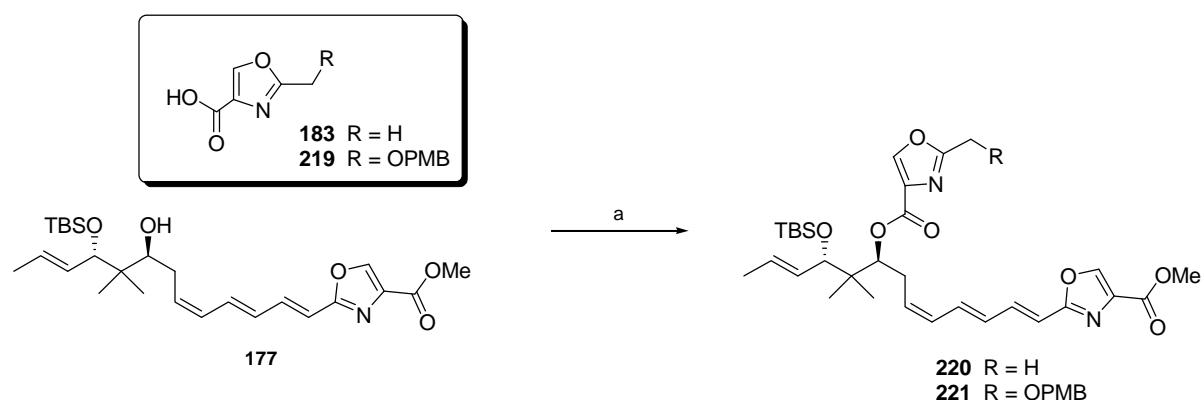


Abbildung 17 Alternative Kupplungsreagenzien

Da jedoch alle diese Aktivierungsmethoden prinzipiell nach dem gleichen Mechanismus ablaufen, musste ermittelt werden, welche Ursachen für die Schwierigkeiten bei der Veresterung verantwortlich sind. Diese Ursachen könnten in der sterisch anspruchsvollen Umgebung der Hydroxyfunktion an C₁₂ oder in einer gehinderten Säureaktivierung am Oxazolbaustein zu finden sein. In diesem Fall würden auch andere Aktivierungsreagenzien keine besseren Kupplungsergebnisse bewirken. Für die schwankenden Ausbeuten beim Kuppeln der Komponenten **177** und **188** könnte aber auch das labile Substrat selbst

verantwortlich sein. Daher wurden Kupplungsversuche mit kleinen Oxazolbausteinen und Teilfragmenten durchgeführt (Schemata 49 und 50).

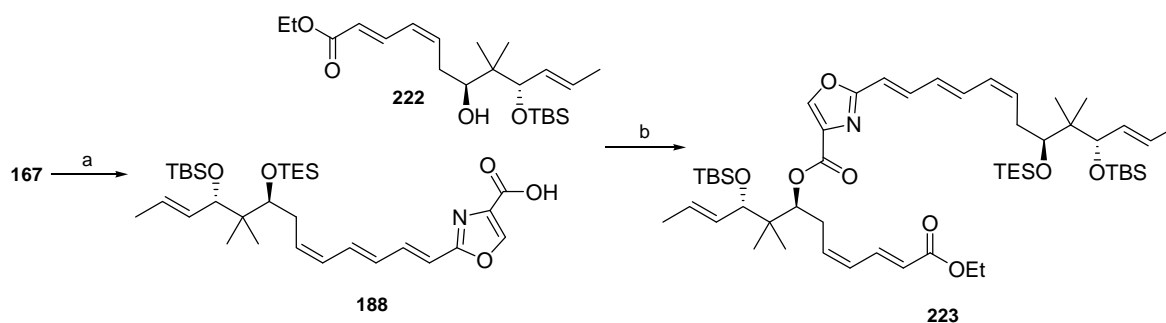
Zunächst wurden die einfachen Oxazolbausteine **183** und **219** mit dem Substrat **177** zur Reaktion gebracht (Schema 49). Dabei wurden unter YAMAGUCHI-Bedingungen die Verbindungen **220** und **221** in guten Ausbeuten von 83% bzw. 89% dargestellt. Da sich diese Ergebnisse reproduzieren ließen, wurde daraus geschlossen, dass weder die räumliche Umgebung des sekundären Alkohols an C₁₂ noch die Säureaktivierung am Oxazolbaustein für den Erfolg oder Misserfolg der Kupplung verantwortlich sind.



Schema 49 YAMAGUCHI-Kupplungen mit einfachen Oxazol-Bausteinen **10** und **12**

Reaktionsbedingungen: a) **183** bzw. **219** Et₃N, 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, THF, RT, 1 h dann **177**, DMAP, Toluol, 40 °C, 15 h, **220** = 89%, **221** = 83%.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse mit den einfachen Oxazolbausteinen **183** und **219** wurden weitere Modellversuche zur Optimierung der Kupplungsbedingungen herangezogen und die Säure **188** mit dem Alkohol **222** ebenfalls unter YAMAGUCHI-Bedingungen umgesetzt (Schema 50). Alkohol **222** spiegelt die sterischen Verhältnisse an der C₁₂ Hydroxyfunktion exakt wieder, sollte aber durch das kleinere Doppelbindungssystem einen stabileren Kupplungspartner als **177** darstellen. Unter den angegebenen Reaktionsbedingungen konnte das Kupplungsprodukt **223** allerdings lediglich mit Ausbeuten von etwa 40% erhalten werden. Zudem wurden TES- und TBS-entschützte Kupplungsprodukte als Nebenprodukte erhalten. Daraus wurde geschlossen, dass das Substrat den YAMAGUCHI-Bedingungen nicht stand hält, weshalb für den weiteren schrittweisen Aufbau des Makrocyclus nur noch mit dem SHINA Protokoll gearbeitet wurde, da dieses mildere Reaktionsbedingungen verwendet.

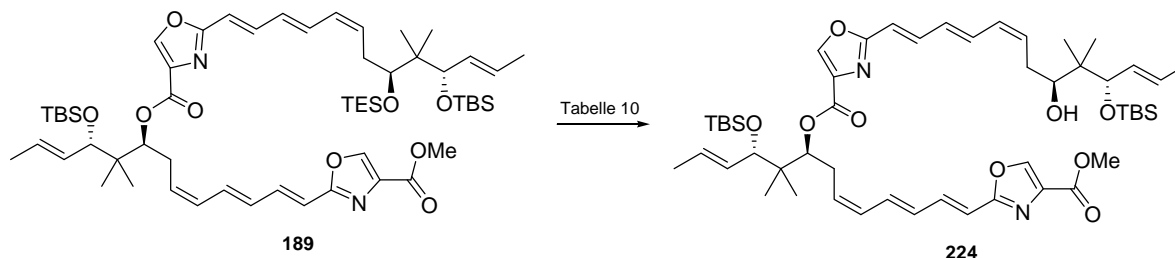


Schema 50 Darstellung des Kupplungsprodukts 223

Reaktionsbedingungen: a) Me_3SnOH , 1,2-Dichlorethan, 65 °C, 20 h, quant.; b) Et_3N , 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, THF, RT, 3.5 h dann 222, DMAP, Toluol, 40 °C, 19 h, 40%.

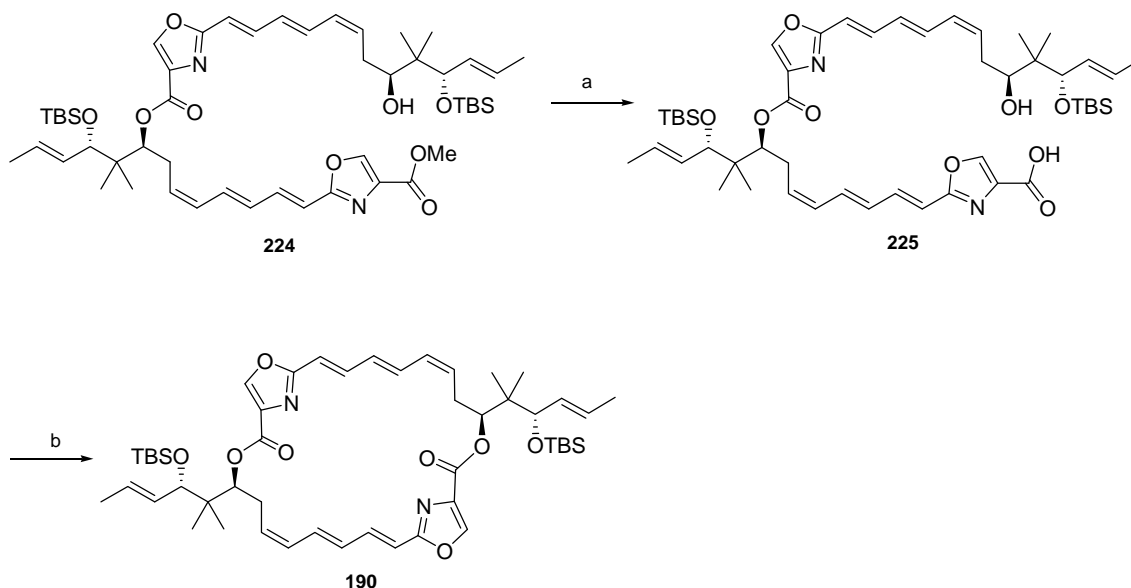
Für die Makrolactonisierung, musste zunächst die Secosäure 225 dargestellt, d.h. die TES-Schutzgruppe am offenkettigen Dimer 189 entfernt und anschließend der Methylester verseift werden. Wie auf der Stufe des *Z-E-E*-Monomers 167 gestaltete sich die selektive Abspaltung der TES-Schutzgruppe am offenkettigen Dimer 189 ebenfalls schwierig und lieferte den freien Alkohol 224 mit geringen bzw. stark schwankenden Ausbeuten (Tabelle 10). Unter Verwendung von PPTS konnten für die Spaltung des TES-Ethers lediglich Ausbeuten von max. 32% erreicht werden (Eintrag 1, Tabelle 10). Daher wurde versucht, mit Hilfe der bereits auf der Stufe von 167 optimierten Reaktionsbedingungen HF·Pyridin und extra Pyridin in THF (Eintrag 2, Tabelle 10) die Ausbeuten zu steigern. Dabei war es möglich, den freien Alkohol 224 mit einer Ausbeute von maximal 70% zu erhalten, was sich aber ebenfalls schlecht reproduzieren ließ.

Tabelle 10 Optimierungsversuche zur selektiven TES-Entschützung am offenkettigen Dimer 189



Eintrag	Reaktionsbedingungen	224 [%]
1	PPTS (MeOH / EtOH, 1:1), RT, 4.5 h	32
2	HF·Py / Py / THF, 0 °C → RT, 1h	35 - 70

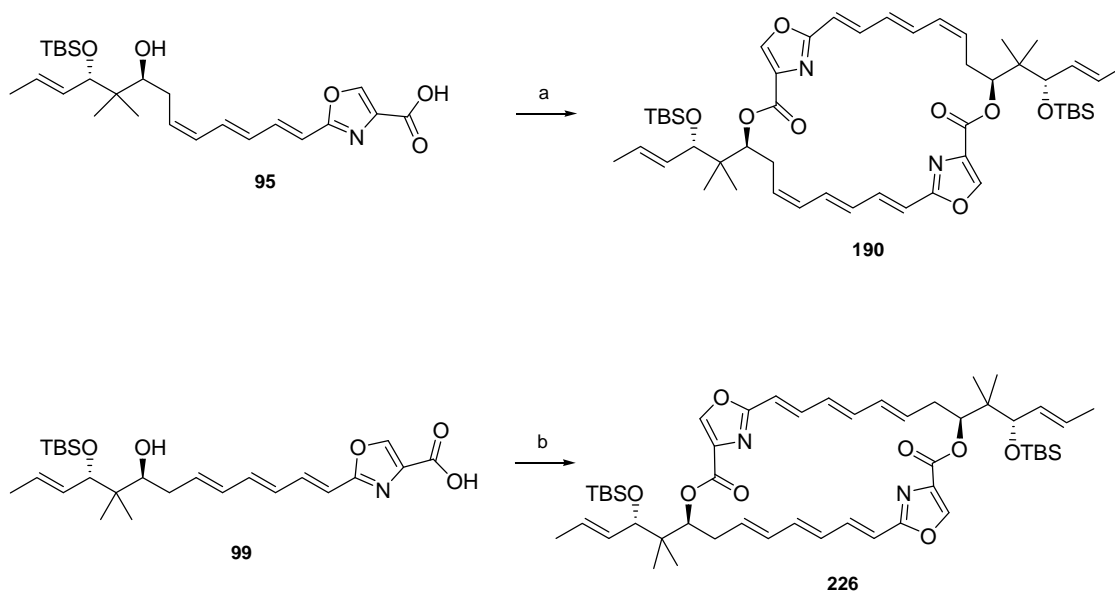
Die Verseifung des Methylesters an **224** wurde unter Verwendung von Me_3SnOH in 1,2-Dichlorethan durchgeführt (Schema 51), da zu diesem Zeitpunkt noch keine erfolgreiche Verseifung unter Standardbedingungen erreicht werden konnte (vgl. Kapitel 4.6). Ein vollständiger Umsatz des Edukts **224** wurde erst nach zwei Tagen Reaktionszeit festgestellt. Nach anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung konnte die Secosäure **225** lediglich mit einer Ausbeute von 45% erhalten werden. Dieser Aufreinigungsschritt war jedoch für die folgende Makrolactonisierung unerlässlich, wenn die Säure unter den NICOLAOU-Bedingungen¹⁰² frei gesetzt wurde. Die Makrolactonisierung wurde unter SHINA Bedingungen durchgeführt und das Makrolacton **190** mit einer Ausbeute von etwa 50% erhalten, was durch HRMS bestätigt wurde. Die $^1\text{H-NMR}$ Spektren ließen jedoch mehrere Signalsätze für das Oxazolproton erkennen, was auf Isomerisierungsprodukte hindeutete. Durch HPLC-MS wurden vier Hauptisomere des Makrocyclus **190** identifiziert, die allerdings auch durch HPLC nicht voneinander getrennt werden konnten. Durch schrittweise Cyclodimerisierung war es zwar möglich, den Makrocyclus aufzubauen, aber es konnte auf diese Weise kein definiertes Produkt **190** erhalten werden. Auch Versuche zur Darstellung des *E-E-E*-Disorazol-Derivates **12** lieferten über die schrittweise Cyclodimerisierungsstrategie immer Isomerengemische.



Schema 51 Aufbau des Makrocyclus **190**

Reaktionsbedingungen: a) Me_3SnOH , 1,2-Dichlorethan, 65 °C, 2 d, 45%; b) MNBA, DMAP, Toluol, RT, 13 h 50%.

Auf Grund der beschriebenen zahlreichen Probleme bei dem schrittweisen Aufbau des Makrocyclus wurde an einer direkten Dimerisierung gearbeitet. Dass eine schrittweise Veresterung und Makrolactonisierung prinzipiell funktioniert, wurde bereits nachgewiesen. Es mussten allerdings milde Reaktionsbedingungen gefunden werden, die der Labilität der konjugierten Doppelbindungssysteme Rechnung tragen. Dabei mussten sowohl Lichteinwirkung als auch Wärme vermieden werden, da diese Bedingungen zu Isomerisierung führen können. Daher wurden die Secosäuren **95** und **99** unter SHIINA-Bedingungen, unter Verwendung von MNBA und DMAP, bei RT und unter Lichtausschluss gekuppelt (Schema 52). Auf diese Weise war es möglich, beide Makrocyclen *Z-E-E-190* und *E-E-E-226* ohne die Bildung von Isomerisierungsprodukten aufzubauen. Nach sechs Tagen Reaktionszeit wurde *Z-E-E-190* mit einer Ausbeute von 6% und *E-E-E-226* nach drei Tagen Reaktionszeit mit einer Ausbeute von 18% erhalten. Es wurde keine Bildung von Trimeren oder Oligomeren beobachtet. In Anbetracht der Komplexität dieser Umsetzungen sowie der Schwierigkeiten beim schrittweisen Aufbau des Makrocyclus stellt dies ein gutes Ergebnis dar. Beide Verbindungen *Z-E-E-190* und *E-E-E-226* konnten auf diese Weise isomerenrein dargestellt werden. Auf die finale TBS-Entschützung wird in Kapitel 4.8 ausführlich eingegangen.

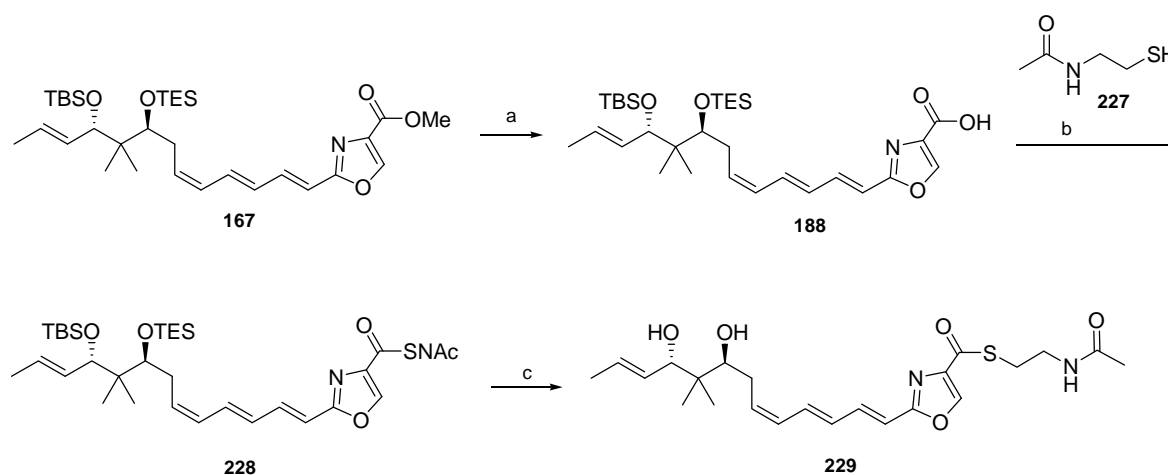


Schema 52 Direkte Cyclodimerisierung der Secosäuren **95** und **99**

Reaktionsbedingungen: unter Lichtausschluss a) MNBA, DMAP, Toluol, RT, 6 d, 6%; b) MNBA, DMAP, Toluol, RT, 3 d, 18%

4.7.2 Enzymatische Cyclodimerisierung *via* SNAc-Ester **229**

Parallel zu der in Kapitel 4.7.1 beschriebenen Cyclodimerisierung wurde ein weiterer interessanter Ansatz zum Aufbau der Makrodiolide **11** und **12** verfolgt. Dieser besteht in einer biomimetischen Synthese, d.h. in einer enzymatischen Dimerisierung der jeweiligen Monomere. Dazu wurde mit der Arbeitsgruppe von R. MÜLLER an der Universität in Saarbrücken ein Cooperationsprojekt ins Leben gerufen. Für eine enzymatische Dimerisierung musste das SNAc-Ester-Monomer **229** dargestellt werden (Schema 53). Nach Verseifung des Monomers **167** wurde die Säure **188** anschließend mit guter Ausbeute von 85% in den SNAc-Ester **228** überführt.¹¹² Die Entfernung der beiden Silyl-Schutzgruppen durch PPTS in MeOH ergab Verbindung **229** mit einer Ausbeute von 80%.



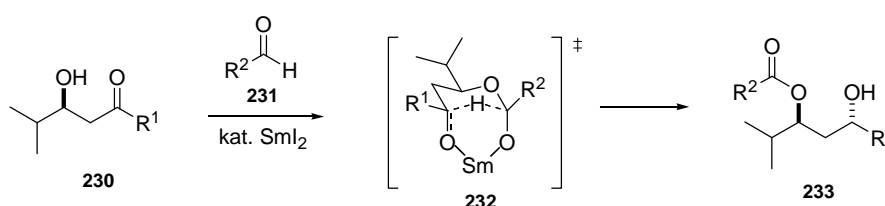
Schema 53 Darstellung des zweifach entschützten SNAc-Esters **229**

Reaktionsbedingungen: a) Me_3SnOH , 1,2-Dichlorethan, 65 °C, 20 h, quant.; b) EDC, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 27 h, 85%; c) PPTS, MeOH, RT, 20 h, 80%.

Die SNAc-Verbindung **229** wurde anschließend im Arbeitskreis von R. MÜLLER enzymatisch umgesetzt. Neben einer großen Menge an Hydrolyseprodukt, wurde auch die cyclische Verbindung **11** beobachtet. Die erhaltenen Mengen waren jedoch nur gering und für eine potentielle biomimetische Synthese nicht ausreichend.

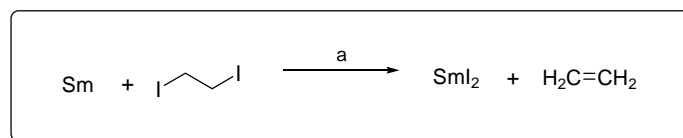
4.7.3 Versuche zur Cyclodimerisierung via EVANS-TISHCHENKO-Reaktion

Aufgrund der in Kapitel 4.7.1 beschriebenen Probleme beim Aufbau des Makrocyclus über Veresterung und Makrolactonisierung wurde zeitweise parallel an einer alternativen Cyclodimerisierungsstrategie gearbeitet. Diese beinhaltete eine SmI₂-vermittelte Umsetzung eines β -Hydroxyketons **230** mit einem Aldehyd **231** nach dem EVANS-TISHCHENKO-Protokoll (Schema 54).¹¹³ In dieser hoch chemoselektiven Reaktion werden 1,3-*anti*-Hydroxyester **233** erhalten. Durch Hydrid Transfer wird das β -Hydroxyketon durch den Aldehyd reduziert bzw. der Aldehyd durch das β -Hydroxyketon oxidiert.



Schema 54 Darstellung des 1,3-*anti*-Hydroxyesters **233** nach EVANS-TISHCHENKO

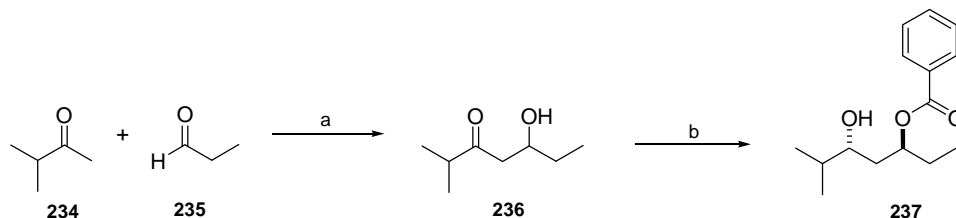
Diese hochselektive Umsetzung wurde bereits mehrfach erfolgreich zum Aufbau verschieden großer Ringsysteme in der Naturstoffsynthese eingesetzt.¹¹⁴ A. B. SMITH III *et al.* wendeten die EVANS-TISHCHENKO Reaktion in Anwesenheit von elektronenreichen Heteroatomen (z.B. S, Se, N, P) an, um nach Hydrolyse des Monoesters 1,3-*anti*-Diol Einheiten aufzubauen.¹¹⁵ Für eine erfolgreiche Umsetzung wird eine vor der Reaktion frisch hergestellte SmI₂-Lösung benötigt, wofür verschiedene Methoden zu Verfügung stehen. Die gängigste Darstellungsvariante ist die Umsetzung von elementarem Samarium mit 1,2-Diodethan in trockenem, sauerstofffreiem THF (Schema 55). Nach etwa ein bis zwei Stunden Reaktionszeit bei RT färbte sich die zunächst gelbe Reaktionslösung, wie in der Literatur¹¹⁶ beschrieben, tief blau-grün und wurde umgehend eingesetzt.



Schema 55 Darstellung der SmI₂-Lösung

Reaktionsbedingungen: a) THF, 0 °C → RT, 1 - 2 h, quant.

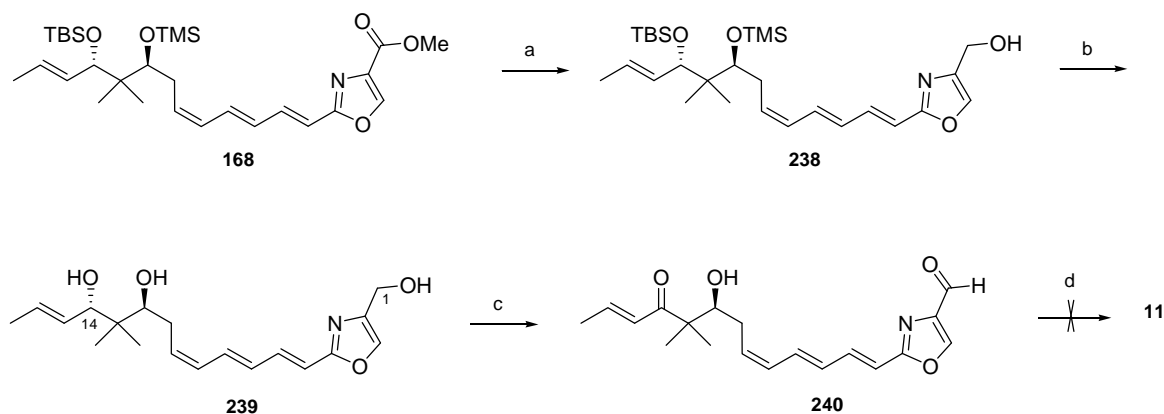
Die auf diese Weise erhaltene SmI_2 -Lösung wurde zunächst in einer literaturbekannten Reaktion getestet (Schema 56). Dazu wurde zunächst das β -Hydroxyketon **236** dargestellt und anschließend mit Benzaldehyd in Gegenwart katalytischer Mengen SmI_2 umgesetzt.¹¹⁵ Dabei wurde der Ester **237** mit 51% Ausbeute erhalten.



Schema 56 Darstellung des Esters **237** aus dem β -Hydroxyketon **236** nach dem EVANS-TISHCHENKO-Protokoll

Reaktionsbedingungen: a) $i\text{-Pr}_2\text{NH}$, $n\text{-BuLi}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 90%; b) PhCHO , SmI_2 (0.2 eq.), THF, $-15\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 51%.

Anschließend wurde ausgehend vom Z - E - E -Monomer **168** Verbindung **240** aufgebaut (Schema 57). Dazu wurde zunächst der Methylester mit DiBAL-H zum Alkohol **238** reduziert und anschließend die beiden Silylschutzgruppen an C_{12} und C_{14} entfernt. Um die β -Hydroxyketoneinheit und den erforderlichen Aldehyd zu erhalten, wurde das Triol **239** einer selektiven Oxidation unterzogen. Dazu wurde unter Verwendung von polymerem IBX¹¹⁷ die Hydroxygruppen an C_1 und C_{14} oxidiert und Verbindung **240** erhalten. Diese wurde nach dem EVANS-TISHCHENKO Protokoll mit SmI_2 umgesetzt, wobei allerdings keinerlei Cyclisierungsprodukt erhalten werden konnte. An dieser Stelle wurden keine weiteren Optimierungen dieser Route vorgenommen, da die in Abschnitt 4.7.1 beschriebene direkte Cyclisierung zwischenzeitlich erfolgreich durchgeführt werden konnte.



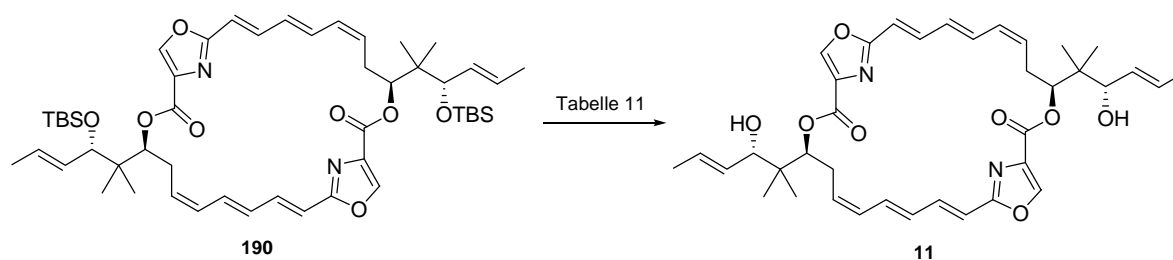
Schema 57 Makrocyclisierungsversuch nach dem EVANS-TISHCHENKO-Protokoll

Reaktionsbedingungen: a) DiBAL-H, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h, 88%; b) TBAF, THF, RT, 20 min., 77%; c) IBX (polymer), CH_2Cl_2 , RT, 26 h, 40%; d) SmI_2 (0.1 M in THF), THF, $-15\text{ }^\circ\text{C}$, 15 h.,

4.8 Finale TBS-Entschützung

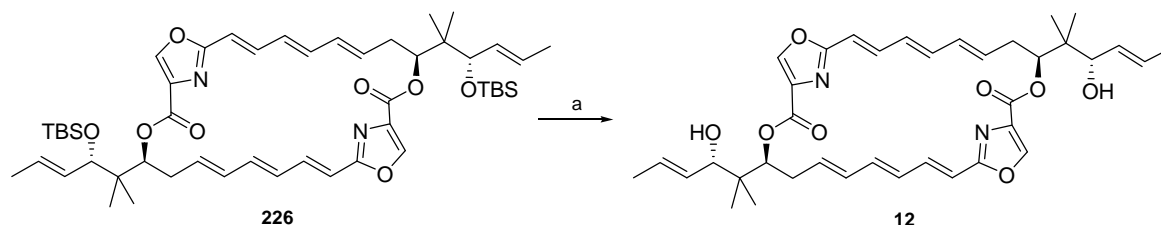
Zur Fertigstellung der beiden nicht-natürlichen Disorazol-Derivate **11** und **12** wurden im finalen Schritt die beiden TBS-Schutzgruppen entfernt. Dazu wurden die in Tabelle 11 aufgeführten Methoden herangezogen. Aufgrund der Labilität des Substrats **190** wurden zunächst sehr milde Entschützungsbedingungen gewählt. Das Edukt **190** wurde bei 0 °C mit HF · Pyridin und extra Pyridin zum Abpuffern in THF versetzt, anschließend langsam auf RT erwärmt und bei dieser Temperatur unter Lichtausschluss gerührt (Eintrag 1, Tabelle 11). Auf diese Weise konnte zwar bereits nach einem Tag ein Umsatz beobachtet werden, allerdings war auch nach sieben Tagen Reaktionszeit bei RT immer noch Edukt **190** und einfach entschütztes Produkt in der Reaktionsmischung vorhanden, was durch HRMS bestätigt wurde. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur zur Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit kam aufgrund der Sensibilität des konjugierten Doppelbindungssystems nicht in Frage. Daher wurden alternative Reaktionsbedingungen verwendet und das Edukt **190** mit HF_(aq.) in CH₃CN bei -20 °C unter Lichtausschluss gerührt (Eintrag 2, Tabelle 11). Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde nach drei Tagen ein vollständiger Umsatz erreicht. Das Disorazol-Derivat **11** wurde mit 22% Ausbeute isomerenrein erhalten.

Tabelle 11 Optimierungsversuche zur TBS-Entschützung am offenkettigen Dimer **189**



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ergebnis [%]	
		190	11
1	unter Lichtausschluss HF·Py / Py / THF, 0 °C → RT, 7 d	10	15
2	unter Lichtausschluss HF _(aq.) 48%, CH ₃ CN, -20 °C, 3 d	----	22

Auch das *E-E-E*-Disorazol-Derivat **12** konnte unter den optimierten Bedingungen dargestellt werden (Schema 58). Nach ebenfalls drei Tagen Reaktionszeit wurde **12** mit einer Ausbeute von 34% erhalten.



Schema 58 Finale TBS-Entschützung am *E-E-E*-Makrocyclus **226**

Reaktionsbedingungen: unter Lichtausschluss a) $\text{HF}_{(\text{aq.})}$, CH_3CN , $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 3 d, 34%.

Damit konnten die Hydroxygruppen an C_{14} ohne Zersetzung der Edukte **190** bzw. **226** freigesetzt und die beiden nicht-natürlichen Disorazol-Derivate **11** und **12** fertig gestellt werden. Unter den etablierten milden Reaktionsbedingungen, sowohl zur Darstellung der jeweiligen Secosäuren **95** und **99** (vgl. Kapitel 4.6) als auch zum Aufbau der Makrocyclen **190** und **226** (vgl. Kapitel 4.7), konnte eine Isomerisierung der konjugierten Doppelbindungssysteme erfolgreich unterbunden werden, so dass keine aufwendige Isomerentrennung nötig war. Zudem lieferte die direkte Cyclodimerisierung in wenigen Syntheseschritten einen effizienten Zugang zu den Makrocyclen **190** und **226**. Das *Z-E-E*-Disorazol-Derivat **11** wurde mit einer Gesamtausbeute von 0.12% über 13 lineare Stufen und das *E-E-E*-Disorazol-Derivat **12** wurde mit einer Gesamtausbeute von 0.28% über 15 lineare Stufen dargestellt.

5. Cytotoxische Aktivität der nicht-natürlichen Disorazol-Derivate

Die synthetisierten Disorazol-Derivate **11** und **12** wurden am HZI von F. SASSE ersten biologischen Tests zur Bestimmung ihrer cytotoxischen Aktivität unterzogen. Dabei ergaben sich folgende IC_{50} -Werte, die mittels MTT-Test an Mausfibroblasten (L929) ermittelt wurden (Abbildung 18).¹¹⁸ Bei beiden Disorazol-Derivaten **11** und **12** handelt es sich um sehr aktive Verbindungen. Im Vergleich zum natürlichen Disorazol Z (**10**) ist die cytotoxische Aktivität des *Z-E-E*-Disorazol-Derivates **11** allerdings um Faktor 100 geringer. Zudem liegen die IC_{50} -Werte von **11** und **12** um Faktor 60 auseinander.

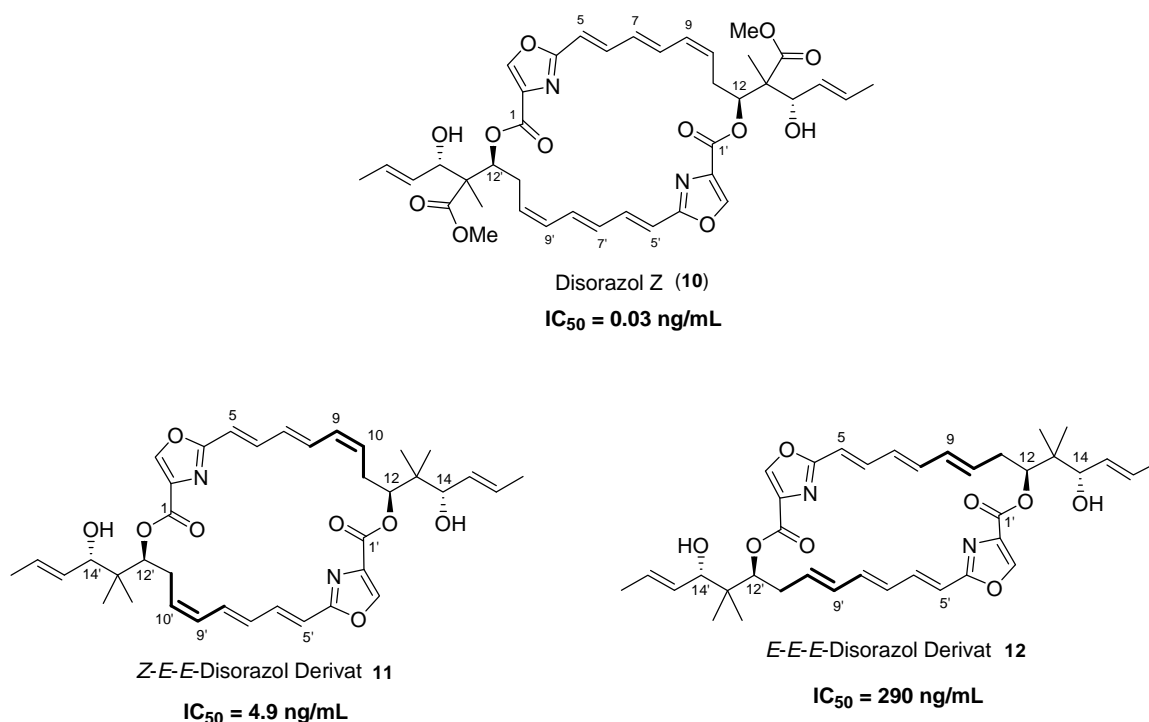


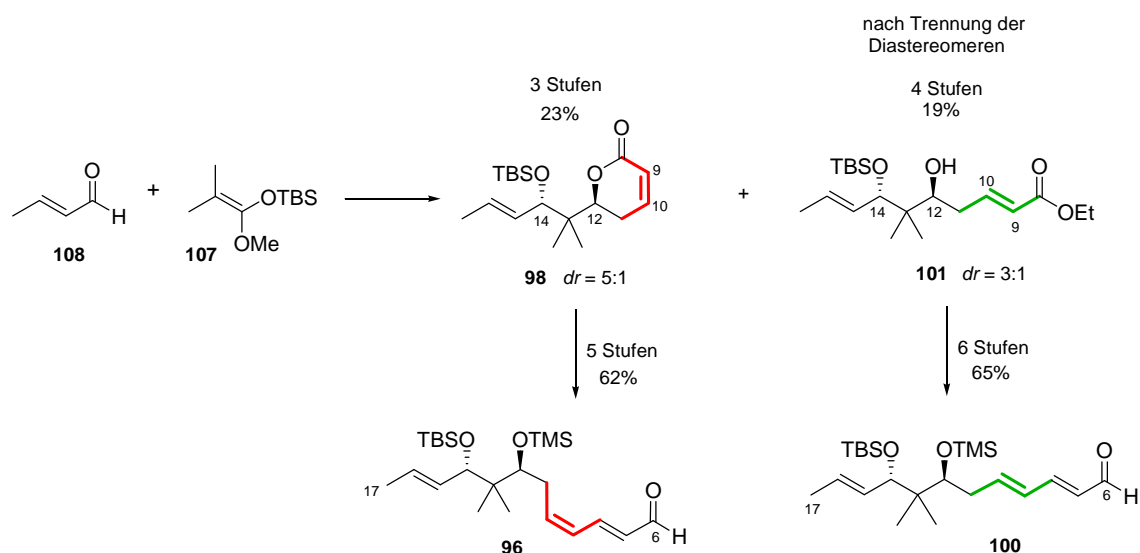
Abbildung 18 Vergleich der IC_{50} -Werte an Mausfibroblasten L929 von natürlichem Disorazol Z (**10**) und den nicht-natürlichen Derivaten *Z-E-E*-Disorazol **11** und *E-E-E*-Disorazol **12**

Aus diesen Ergebnissen können erste Rückschlüsse auf die Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Disorazol-Vertreter **10**, **11** und **12** gezogen werden. So scheinen sowohl die Estergruppe am quartären Zentrum an C_{13} sowie die C_9 - C_{10} *Z*-Doppelbindung wichtige Strukturelemente für die cytotoxische Wirkung zu sein.

6. Zusammenfassung und Ausblick

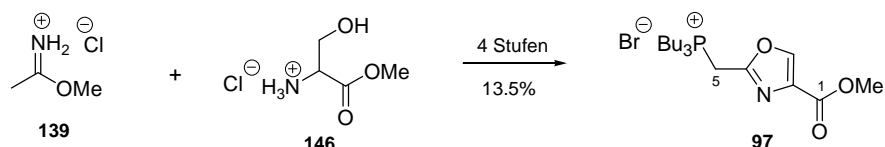
Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden zwei nicht-natürliche Disorazol-Derivate **11** und **12** nach dem Vorbild des Disorazol Z (**10**) synthetisiert. Dieser hoch cytotoxische Metabolit **10** wurde im Jahr 2001 am HZI aus dem Myxobakterium *Sorangium Cellulosum* (So ce12) isoliert und weist eine vereinfachte Disorazol-Struktur auf. Der Makrocyclus ist um vier Ring-C-Atome kleiner als die Mehrheit der Disorazol Vertreter und verfügt über keine zusätzlichen *O*-Substituenten am Polyensystem.

Für eine konvergente Synthese des *Z-E-E*-Disorazols **11** und des *E-E-E*-Disorazols **12** wurden zunächst drei Schlüsselfragmente synthetisiert, die beiden C_6 - C_{17} -Fragmente **96** und **100** und das C_1 - C_5 Oxazolfragment **97** (Schemata 59 und 60). Zum Aufbau des C_{12} Stereozentrums sowie des quartären Zentrums an C_{13} diente eine hoch selektive KIYOOKA-Aldol-Reaktion zwischen Crotonaldehyd (**108**) und dem TBS-Ketenacetal **107** (Schema 59). Das C_{14} Stereozentrum wurde ebenfalls durch eine selektive vinyloge Aldol-Reaktion unter Verwendung eines chiralen Kupfer Katalysators - des CARREIRA-Katalysators - aufgebaut. Dabei wurden die beiden C_8 - C_{17} -Komponenten **98** und **101** erhalten, die einen synthetischen Zugang zu beiden Disorazol-Derivaten **11** und **12** ermöglichten. Das Schlüsselfragment **96** wurde so über acht lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von 15% und das Schlüsselfragment **100** über zehn lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von 13% erhalten.



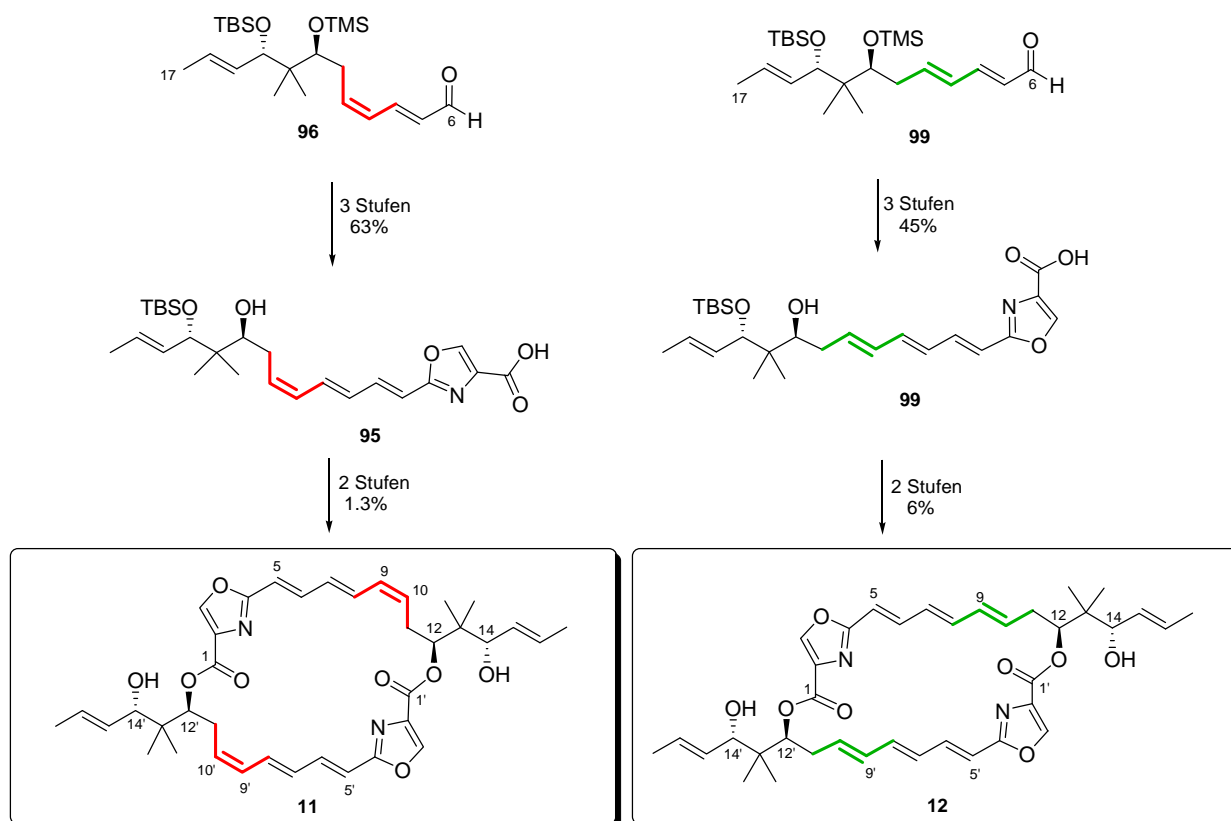
Schema 59 Synthese der C_6 - C_{17} Schlüsselfragmente **96** und **100**

Zum Aufbau des dritten Schlüsselfragments, der C₁-C₅ Komponente **97**, stand die Synthese des Oxazolbausteins im Mittelpunkt. Umfangreiche synthetische Studien waren erforderlich, um eine effiziente Oxazol-Synthese zu etablieren. Ausgehend von D,L-Serinmethylester **139** und Methylacetimidat (**146**) wurde das Oxazolfragment **97** letztendlich über vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 13.5% dargestellt (Schema 60).



Schema 60 Synthese des C₁-C₅ Oxazolfragments **97**

Dieses C₁-C₅ Oxazolfragment **97** lieferte durch *E*-selektive WITTIG-Reaktion mit den C₆-C₁₇-Aldehyden **96** bzw. **100** die jeweiligen Monomere nach umfangreichen Optimierungen mit guten Ausbeuten (Schema 61). Bei allen weiteren Transformationen lag das Hauptaugenmerk auf dem Erhalt der labilen konjugierten Doppelbindungssystemen. Um Isomerisierungen zu vermeiden, wurden alle folgenden Reaktionen unter Lichtausschluss und moderaten Reaktionstemperaturen durchgeführt. Nach selektiver Silyletherspaltung an C₁₂ und Verseifung des Methylesters unter milden Reaktionsbedingungen wurden die Secosäuren *Z-E-E*-**95** (3 Stufen, 63%) und *E-E-E*-**99** (3 Stufen, 45%) isomerenrein erhalten. Für einen effizienten Aufbau der Makrocyclen wurde eine direkte Cyclodimerisierung der jeweiligen Secosäuren **95** und **99** favorisiert. Diese wurde nach umfangreichen Studien zur Veresterung und Makrolactonisierung unter SHIINA-Bedingungen realisiert. Die finale TBS-Ether Spaltung lieferte die nicht-natürlichen Disorazol-Derivate. Das *Z-E-E*-Disorazol Derivat **11** wurde über eine längste lineare Sequenz von 13 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 0.12% dargestellt. Dies entspricht einer durchschnittlichen Ausbeute von 73% pro Stufe. Das *E-E-E*-Disorazol-Derivat **12** wurde über eine längste lineare Sequenz von 15 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 0.28% erhalten. Dies entspricht einer durchschnittlichen Ausbeute von 70% pro Stufe.



Schema 61 Fertigung der nicht-natürlichen Disorazol-Derivate Z-E-E-11 und E-E-E-12

Nach erfolgreicher Etablierung dieser konvergenten Syntheseroute könnten die Gesamtausbeuten durch Optimierung einzelner Syntheseschritte noch gesteigert werden. Die Synthesen der einzelnen Schlüsselfragmente sind bereits gut ausgearbeitet, jedoch könnte die Kupfer katalysierte Aldol-Reaktion noch effektiver gestaltet werden. Da der Mechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt wurde, gestalteten sich gerichtete Optimierungen der Reaktionsbedingungen bislang schwierig. Die Ausbeuten der direkten Cyclodimerisierung der Secosäuren **95** und **99** könnte möglicherweise durch gezielte Anpassung der Reaktionsbedingungen (z.B. Verdünnung, Reaktionstemperatur) gesteigert werden. Zudem könnte der alternative Zugang zum Makrocyclus über die EVANS-TISHCHENKO Reaktion noch weiter verfolgt werden. Da an dieser Stelle noch keinerlei Optimierungen vorgenommen wurden, könnte in diesem Syntheseansatz noch unentdecktes Potential bestehen.

Des Weiteren ist auf Grundlage der erarbeiteten Syntheseroute der Aufbau von weiteren Derivaten dieser Disorazol-Vertreter möglich. Dabei ist vor allem die Einführung von Z-Doppelbindungen an anderen Positionen des Polyensystems interessant, da diese einen wesentlichen Einfluss auf die Cytotoxizität zu haben scheinen.

7. EXPERIMENTELLE ARBEITEN

7.1 Allgemeine Bemerkungen

Reaktionen wurden sofern nicht anders angegeben immer unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Die Glasgeräte wurden dafür vor Beginn der Reaktionen unter Vakuum mit Hilfe einer Heizpistole erhitzt und nach Abkühlen mit Stickstoff belüftet. Außerdem wurde bei allen Experimenten ein Magnetrührer verwendet. Zum Trocknen wurden in der Aufarbeitung wasserfreies Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat verwendet.

Lösungsmittel sind nur absolut eingesetzt worden und nach bekannten Vorschriften getrocknet und über Molekularsieb, CaH_2 oder Na gelagert worden. THF wurde über Natrium/Benzophenon in einer Stickstoffatmosphäre und CH_2Cl_2 über CaH_2 in einer Stickstoffatmosphäre destilliert. Toluol und Et_2O wurden außerdem aus einem Lösungsmittelschrank MB SPS der Firma Braun entnommen. Die Filter- und Trocknungsmaterialien entsprechen den von Braun angegebenen Spezifikationen. Andere absolute Lösungsmittel wurden bei Acros oder Fluka gekauft und wie erhalten eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit den Geräten DPX-200, DPX-400, AVANCE-400 und DRX-500 der Firma Bruker gemessen. Als Lösungsmittel wurden Deuteriochloroform (CDCl_3 , 99.8%) und Deuteromethanol (CD_3OD , 99%) der Firma Deutero GmbH verwendet. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm auf der δ -Skala angegeben. Als interner Standard diene dabei das vom Restprotonengehalt des Lösungsmittels verursachte Signal (CDCl_3 $\delta = 7.24$ ppm; CD_3OD $\delta = 3.32$ ppm). Die Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) aufgeführt. Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt gekennzeichnet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, dd = Doppeldublett, dt = Doppeltriplett, dq = Doppelquartett, br = breit.

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden an den Geräten AVS-400, AVANCE-400 und DRX-500 der Firma Bruker und dem CDCl_3 -Signal bei $\delta = 77.0$ ppm bzw. CD_3OD $\delta = 49.0$ ppm als internem Standard gemessen. Als Lösungsmittel diene, sofern nicht anders angegeben, CDCl_3 oder MeOD.

Massenspektren (EI-MS, EI-HRMS) wurden mit den Geräten Finnigan MAT 312, MAT 711 oder Autospec von VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen. Für die Messungen nach dem **Elektronenspray-Verfahren (ESI)** wurde ein Waters Micromass LCT mit Lock-Spray-Einheit verwendet. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in eine HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695). Alternative wurde ein Micromass Q-TOF in Verbindung einer Waters Aquity Ultrapformance LC Anlage verwendet.

Drehwerte $[\alpha]$ wurden mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 341 gemessen. Es wurde bei 20 °C mit absolutem Chloroform (Uvasol[®]) der Firma Merck bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589$ nm (Natrium D-Linie) gemessen. Die verwendete Quarzglaszelle hatte eine Länge von 10 cm und ein Volumen von 1 mL. Die Konzentrationen der Messsubstanzen sind in g / 100 mL und die Drehwerte in Grad ° angegeben.

Kugelrohrdestillationen erfolgten mit einem Büchi GKR 50 - Kugelrohrföfen, die angegebenen Temperaturen beziehen sich auf das Luftbad.

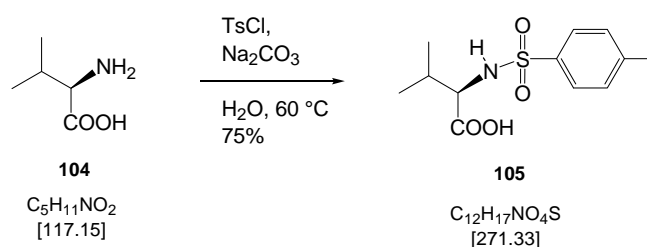
Säulenchromatographie wurde unter Verwendung von Kieselgel (Korngröße 40 - 63 μm) der Firma Merck bei leichtem Überdruck durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel und deren Mischungsverhältnisse sind jeweils angegeben. Für automatisierte säulenchromatographische Reinigungen wurde ein Gerät der Firma Biotage verwendet.

Analytische Dünnschichtchromatographie erfolgte auf mit Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien 60F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma Merck. Neben den Tauchreagenzien Vanillin, Cer und Kaliumpermanganat wurde eine UV-Lampe mit einer Wellenlänge von $\lambda = 254$ nm verwendet.

7.2 Experimente zur Synthese des Z-E-E-Disorazol Derivates 11

7.2.1 Experimente zur Synthese des C₆-C₁₇ Z-E-Aldehyds 96

Darstellung von N-Ts-D-Valin **105**



Zu einer Lösung von D-Valin **104** (10.0 g, 85.36 mmol, 1.0 eq.) und Natriumcarbonat (21.7 g, 204.87 mmol, 2.4 eq.) in dest. Wasser (200 mL) wird TsCl (19.5 g, 102.43 mmol, 1.2 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 60 °C erwärmt und nach 8 h über Nacht auf RT abgekühlt. Durch Ansäuern mit Salzsäure (6 M) wird ein weißer Niederschlag ausgefällt, welcher abfiltriert und mit wenig destilliertem Wasser gewaschen wird. Anschließend wird der Filterkuchen in MTBE aufgenommen, über Na₂SO₄ getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Produkt **105** (17.3 g, 63.76 mmol, 75%) als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

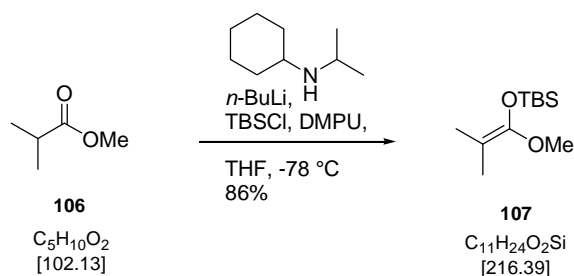
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30.7$ (c 1.05, CHCl₃);

Smp. = 147 - 149 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.65 (bs, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.31 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.6, 143.9, 136.5, 129.6, 127.2, 60.7, 31.3, 21.5, 18.9, 17.1;

HRMS (ESI) *berechnet* für C₁₂H₁₆NO₄S (**105** minus H⁺): 270.0800, *gefunden*: 270.0809.

Darstellung von Ketenacetal **107**

Bei 0 °C wird zu *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 42.0 mL, 105.00 mmol, 1.05 eq.) langsam *N*-Isopropylcyclohexylamin (17.8 mL, 105.00 mmol, 1.05 eq.) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in THF (100 mL) aufgenommen. Dann wird Methylisobutyrat (**106**) (11.5 mL, 100.00 mmol, 1.0 eq.) bei -78 °C tropfenweise zur Reaktionsmischung gegeben. Die klare Lösung wird weitere 10 min. bei -78 °C gerührt, bevor zuerst DMPU (10.9 mL, 90.49 mmol, 0.9 eq.) und dann TBSCl (15.9 g, 105.00 mmol, 1.05 eq.) in THF (35 mL) addiert werden. Jetzt wird die Reaktionsmischung wieder auf 0 °C erwärmt. Nach 15 min. wird die Reaktion durch Zugabe von eisgekühlter Essigsäure (1 M, 100 mL) beendet. Nach erfolgter Phasentrennung wird die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert und die Lösung unter reduziertem Druck aufkonzentriert.

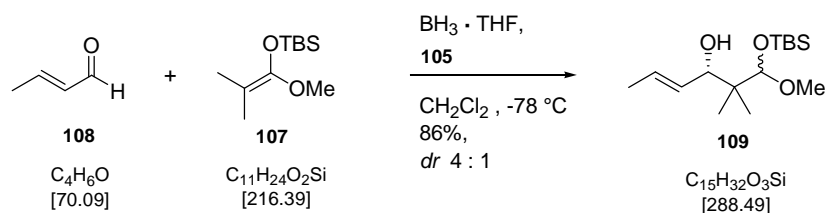
Zur Aufreinigung wird der Rückstand bei 7 - 8 mbar über Vigreux-Kolonnen rektifiziert (Ölbadtemp. 85 - 95 °C). Dabei wird das Ketenacetal **107** (18.7 g, 86.42 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten.

Sdp. = 59 - 62 °C / 5 - 6 mbar

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.48 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.12 (s, 6H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.7, 91.3, 57.0, 25.7, 18.0, 16.8, 16.2, -4.6;

HRMS (EI) berechnet für C₁₁H₂₄O₂Si (**107**): 216.1546, gefunden: 216.1546.

Darstellung von Alkohol **109**

N-Ts-D-Valin **105** (10.0 g, 36.86 mmol, 1.1 eq.) wird in CH_2Cl_2 (93 mL) gelöst und bei 0°C tropfenweise $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (33.5 mL, 33.50 mmol, 1.0 eq.) zur Lösung zugegeben, wobei eine starke Wasserstoffentwicklung auftritt. Die Reaktionsmischung wird zunächst 30 min. bei 0°C und anschließend 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird bei -78°C frisch destillierter Crotonaldehyd (**108**) (2.8 mL, 33.50 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (25 mL) langsam zugetropft. Nach 5 min. wird das Ketenacetal **107** (9.4 g, 43.56 mmol, 1.3 eq.) in CH_2Cl_2 (25 mL) zur Reaktionsmischung gegeben und diese weitere 3 h bei -78°C gerührt. Dann wird die Reaktion durch Zugabe von Phosphat-Puffer (100 mL, pH = 7) beendet und das Zweiphasengemisch langsam über Nacht auf RT erwärmt. Nach erfolgter Phasentrennung wird die organische Phase mit MTBE (20 mL) verdünnt, mit wässriger, gesättigter NaHCO_3 -Lösung (20 mL) und wässriger, gesättigter NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen. Es wird über Na_2SO_4 getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (6 : 1 \rightarrow 2 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei zwei Diastereomere des Alkohols **109** (8.4 g, 29.12 mmol, 86%) im Verhältnis 4 : 1 (*anti* : *syn*) als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.34$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17.4$ (c 1.07, CHCl_3);

anti-Hauptdiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 5.63 (dq, $J = 15.2, 2.1, 0.8$ Hz, 1H), 5.52 (ddq, $J = 15.1, 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 1.72 (ddd, $J = 6.3, 1.5, 0.6$ Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.14 (s, 3H);

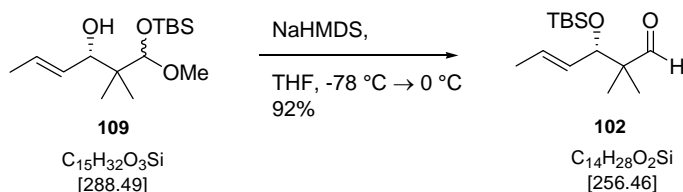
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 131.9, 129.1, 105.6, 77.5, 58.0, 44.9, 26.5, 19.1, 18.8, 18.5, 18.0, -3.3, -4.0;

syn-Minderdiastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 5.63 (dq, $J = 15.2, 2.1, 0.8$ Hz, 1H), 5.52 (ddq, $J = 15.1, 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 1.72 (ddd, $J = 6.3, 1.5, 0.6$ Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.14 (s, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD) δ 131.8, 128.9, 105.7, 77.7, 57.8, 44.8, 26.4, 19.4, 19.2, 18.5, 17.6, -3.6, -4.1;

HRMS (ESI) *berechnet* für C₁₇H₃₅NO₃SiNa (**109** plus Na und CH₃CN): 352.2284, *gefunden*: 352.2295.

Darstellung von Aldehyd 102

Zu einer Lösung des Alkohols **109** (2.3 g, 7.97 mmol, 1.0 eq.) in THF (15 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ NaHMDS (8.0 mL, 7.97 mmol, 1.0 eq.) zugegeben und anschließend die Reaktionsmischung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Nach 30 min. wird die Reaktion durch Zugabe von wässriger, gesättigter NH₄Cl-Lösung (15 mL) beendet. Das Zweiphasengemisch wird mit MTBE (5 mL) verdünnt und die beiden Phasen voneinander getrennt. Anschließend wird die wässrige Phase mit MTBE (2 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert, bevor das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wird.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (6 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei der Aldehyd **102** (1.8 g, 7.33 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.65$ (PE / EtOAc 4 : 1)

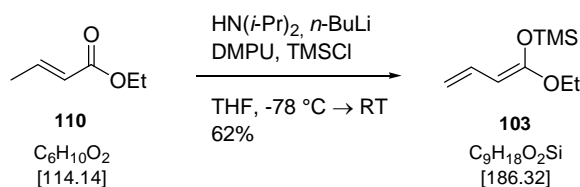
$[\alpha]_D^{20} = -6.7$ (c 1.07, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.54 (s, 1H), 5.61-5.52 (m, 1H), 5.35 (ddqu, *J* = 15.2, 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.67 (dd, *J* = 6.5, 1.7 Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), -0.01 (s, 3H), -0.05 (s, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 206.6, 129.8, 129.0, 78.4, 50.8, 25.7, 19.2, 18.0, 17.6, 16.7, -3.8, -5.1;

HRMS (ESI) *berechnet* für C₁₀H₁₉O₂Si (**102** minus *t*-Butyl): 199.1154, *gefunden*: 199.1154.

Darstellung von Ketenacetal **103**



Eine Lösung von Diisopropylamin (6.0 mL, 44.13 mmol, 1.1 eq.) in THF (80 mL) wird bei -50 °C mit *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 17.6 mL, 44.13 mmol, 1.1 eq.) versetzt und 30 min. bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf -78 °C gekühlt und langsam DMPU (5.3 mL, 44.13 mmol, 1.1 eq.) zugegeben. Nach weiteren 30 min. wird bei -78 °C Crotonsäureethylester (**110**) (5.0 mL, 40.12 mmol, 1.0 eq.) tropfenweise addiert. Zuletzt wird nach 30 min. eine Lösung von TMSCl (4.7 mL, 60.18 mmol, 1.5 eq.) in THF (8 mL) langsam über einen Zeitraum von 15 min. zur Reaktionsmischung gegeben und weitere 20 min. bei -78 °C gerührt, bevor auf RT erwärmt wird. Die Lösung wird für einen vollständigen Umsatz 2 h bei RT gerührt. Jetzt wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mit PE (50 mL) aufgenommen. Es wird vom ausgefallenen LiCl abfiltriert und das Lösungsmittel erneut am Rotationsverdampfer entfernt.

Zur Aufreinigung wird das gelb-braune Rohprodukt im Kugelrohrföfen destilliert (Ofentemp. 100 °C). Dabei wird das Ketenacetal **103** (4.6 g, 24.69 mmol, 62%) als farbloses Öl erhalten.

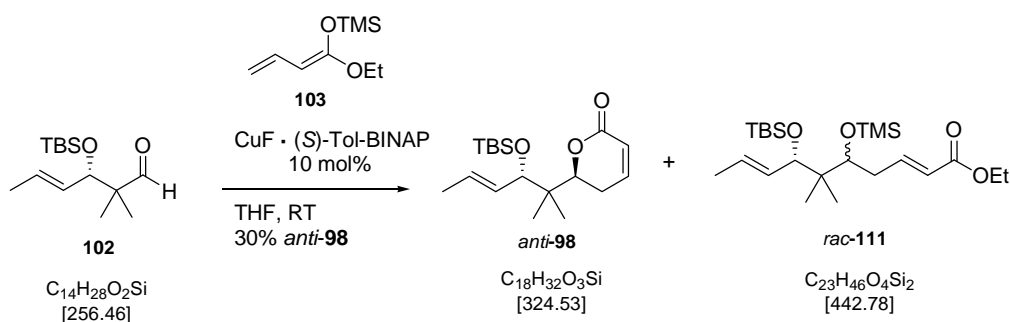
Sdp. = ~ 90 °C / 18 mbar

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.48 (dt, *J* = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 17.4, 2.0 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 10.4, 1.9 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.78 (qu, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.21 (s, 9H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 132.5, 106.4, 80.7, 63.3, 14.4, 0.4;

HRMS (EI) *berechnet* für $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2$ (**103** minus TMS): 113.0603, *gefunden*: 113.0600.

Darstellung von Lacton **98** und offenkettigem Ester **101**



In der glove box wird $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (245 mg, 0.68 mmol, 0.1 eq.) in einen intensiv ausgeheizten Kolben eingewogen. Dann wird (*S*)-Tol-BINAP (506 mg, 0.75 mmol, 0.11 eq.) als Feststoff hinzugefügt. Unter intensivem Rühren wird beides bei RT in THF (100 mL) gelöst, wobei eine intensiv gelbe Lösung entsteht. Nach 20 min. wird eine Lösung von TBAT (733 mg, 1.36 mmol, 0.2 eq.) in THF (20 mL) addiert und weitere 20 min. gerührt. Zu der nun schwach gelben Reaktionsmischung wird ebenfalls bei RT das Kettenacetal **103** (1.9 g, 10.18 mmol, 1.5 eq.) langsam zugetropft, wobei sich die Lösung sofort rot-braun färbt. Anschließend wird der Aldehyd **102** (1.74 g, 6.78 mmol, 1.0 eq.) addiert und die Reaktionsmischung 24 h bei RT gerührt. Dann wird die Reaktion durch Zugabe von wässriger, gesättigter NH_4Cl -Lösung (60 mL) beendet. Die beiden Phasen werden voneinander getrennt und die blaue, wässrige Phase mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und unter reduziertem Druck aufkonzentriert.

Zur Aufreinigung wird das dunkelgrüne Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (20 : 1 \rightarrow 4 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei das Lacton *anti*-**98** (660 mg, 2.03 mmol, 30%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.30$ (PE / EtOAc 4 : 1)

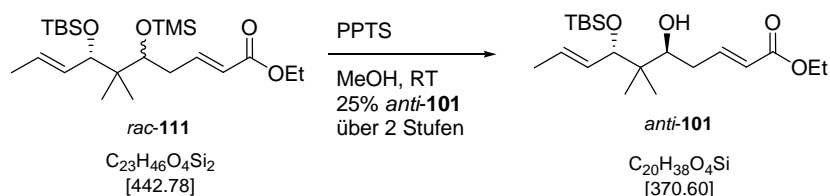
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -65.6$ (c 1.01, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.12 (ddd, $J = 9.6, 6.2, 2.6$ Hz, 1H), 5.98 (dd, $J = 9.7, 1.5$ Hz, 1H), 5.64 (dqu, $J = 15.3, 6.4$, 1H), 5.48 (ddd, $J = 15.4, 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 12.5, 4.6$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.48-2.32 (m, 2H), 1.73 (dd, $J = 6.5, 1.4$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 167.2, 149.4, 132.0, 130.0, 121.1, 82.1, 77.3, 42.4, 26.4, 25.4, 19.0, 18.5, 17.9, 17.6, -3.6, -4.8;

HRMS (ESI) *berechnet* für $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SiNa}$ (**98** plus Na): 347.2018, *gefunden*: 347.2013.

Der offenkettige Ester *rac-111* wird als TMS-geschütztes Produkt erhalten. Um die Diastereomere trennen zu können, muss *rac-111* entschützt werden.



Der TMS-Ether *rac-111* (1.34 g, 3.03 mmol, 1.0 eq.) wird in MeOH (20 mL) gelöst und bei RT mit PPTS (931 mg, 3.70 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 15 min. bei RT gerührt, anschließend mit MTBE (10 mL) verdünnt und die Reaktion durch Zugabe von wässriger, gesättigter NaHCO_3 -Lösung beendet, wobei die wässrige Phase trüb wird. Das Zweiphasengemisch wird solange mit dest. Wasser verdünnt, bis die weiße Trübung verschwunden ist. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige Phase mit MTBE (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (10 : 1 \rightarrow 4 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei das offenkettige Produkt *anti-101* (630 mg, 1.69 mmol, 25% über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.31$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = -17.7$ (c 1.04, CHCl_3);

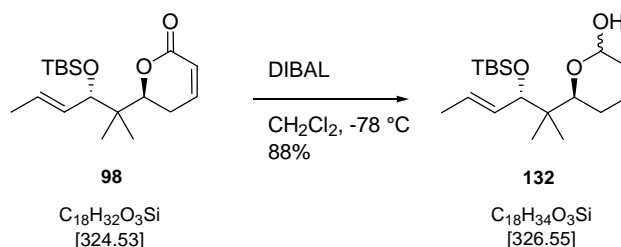
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.06 (dt, $J = 15.5, 7.3$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.62 (dqu, $J = 15.2, 6.5$, 1H), 5.45 (ddd, $J = 15.4, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.18 (qu, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 10.6, 1.7$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 14.7, 7.2$ Hz, 1H), 2.23

(dddd, $J = 14.8, 10.6, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 1.72 (dd, $J = 6.3, 1.2$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.76 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 168.2, 149.6, 132.6, 129.3, 123.6, 80.4, 75.5, 61.3, 43.9, 35.7, 26.4, 19.1, 19.0, 18.8, 17.9, 14.6, -3.2, -4.7;

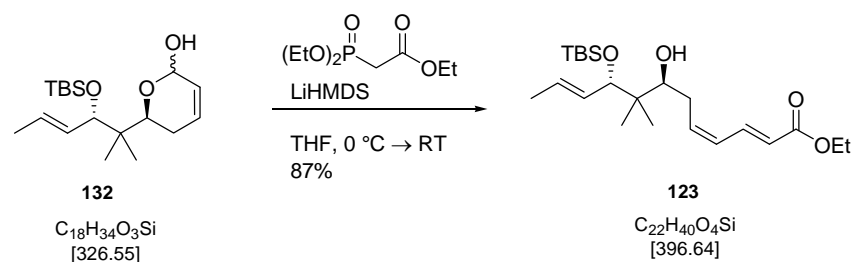
HRMS (ESI) *berechnet* für $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SiNa}$ (**101** plus Na): 393.2437, *gefunden*: 393.2441.

Darstellung von Lactol **132**



Eine Lösung von Lacton **98** (113.0 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit DIBAL-H (1.0 M in CH_2Cl_2 , 0.4 mL, 0.38 mmol, 1.1 eq.) versetzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird die Reaktion durch Zugabe von wässriger, gesättigter Di-Natriumtartratlösung (5 mL) beendet, die Reaktionsmischung mit MTBE (3 mL) verdünnt und langsam auf RT erwärmt. Das Zweiphasengemisch wird solange kräftig gerührt bis beide Phasen klar sind. Anschließend werden die beiden Phasen voneinander getrennt, die wässrige Phase mit MTBE (2 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Zuletzt wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (6 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei das Lactol **132** (100 mg, 0.31 mmol, 88%) als gelbliches Öl erhalten und umgehend in die nächste Stufe eingesetzt wird.

Darstellung von *Z-E*-Dien **123**

Eine Lösung von Diethylphosphonoessigsäureethylester (0.2 mL, 0.97 mmol, 2.0 eq.) in THF (2 mL) wird bei 0 °C mit LiHMDS (1.0 M in THF, 1.0 mL, 0.97 mmol, 2.0 eq.) versetzt und 15 min gerührt. Anschließend wird das Lactol **132** (159 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) in THF (4 mL) ebenfalls bei 0 °C zur Lösung addiert. Es wird auf RT erwärmt und weitere 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung mit MTBE verdünnt und die Reaktion durch Zugabe von dest. Wasser beendet. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige Phase mit MTBE (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (10 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei das *Z-E*-Dien **123** (169 mg, 0.43 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten wird.

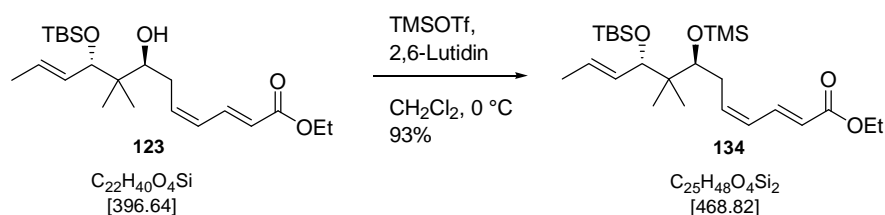
$R_f = 0.47$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = -60.6$ (c 1.03, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.64 (dd, $J = 15.0, 11.6$ Hz, 1H), 6.26 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 6.08-6.01 (m, 1H), 5.91 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.65 (dqu, $J = 15.3, 6.3$ Hz, 1H), 5.52 (ddd, $J = 15.4, 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 10.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.73 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.04 (s, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD) δ 168.9, 141.0, 140.9, 132.0, 130.0, 128.4, 122.2, 82.3, 77.1, 61.5, 43.0, 31.7, 26.4, 20.9, 19.7, 19.0, 17.9, 14.6, -3.4, -4.8;

HRMS (ESI) berechnet für C₂₂H₄₀O₄SiNa (**123**): 419.2594, gefunden: 419.2591.

Darstellung von TMS-Ether **134**

Das *Z-E*-Dien **123** (73 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.) wird in CH_2Cl_2 (2.5 mL) gelöst und bei 0 °C zunächst mit 2,6-Lutidin (32 μL , 0.28 mmol, 1.5 eq.) und anschließend mit TMSOTf (33 μL , 0.28 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Dann wird die Reaktionsmischung weitere 30 min. bei 0 °C gerührt. Durch Zugabe von wässriger, gesättigter NaHCO_3 -Lösung wird die Reaktion beendet und die beiden Phasen voneinander getrennt. Anschließend wird die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert, bevor das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt wird.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (10 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei der TMS-Ether **134** (80.2 mg, 0.17 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten wird.

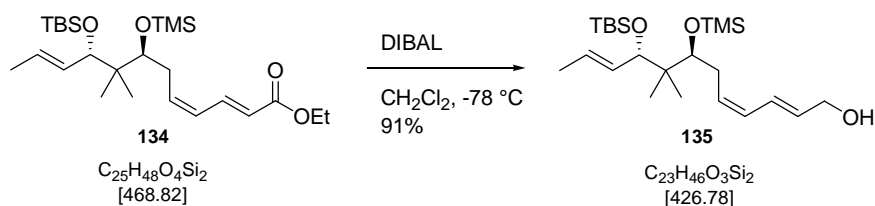
$R_f = 0.54$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.9$ (c 1.05, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.62 (ddd, $J = 15.2, 11.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.26 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.99-5.90 (m, 2H), 5.62 (dqu, $J = 15.4, 6.3$ Hz, 1H), 5.49 (ddd, $J = 15.4, 8.7, 1.5$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$, 2H), 3.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 8.5, 3.1$, 1H), 2.55-2.40 (m, 2H), 1.72 (dd, $J = 6.5, 1.4$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.91 (s, 12H), 0.86 (s, 3H), 0.08 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 168.8, 141.4, 141.1, 132.9, 129.4, 128.7, 122.4, 80.2, 78.8, 61.5, 45.0, 32.7, 26.5, 20.8, 20.2, 19.1, 17.9, 14.6, 1.1, -3.0, -4.4;

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ (**134** plus Na): 491.2989, gefunden: 491.3010.

Darstellung von Alkohol **135**

Zu einer Lösung des Esters **134** (56 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) wird bei -78 °C langsam DIBAL-H (0.24 mL, 0.24 mmol, 2.3 eq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf 0 °C erwärmt. Nach Zugabe von MeOH (0.1 mL) wird weitere 10 min. gerührt, bevor die Lösung mit MTBE (1 mL) verdünnt wird. Anschließend wird dest. Wasser (0.1 mL) addiert und die Suspension bei RT stark gerührt bis sich ein weißes Gel bildet. Dann werden wässrige NaOH-Lösung (4 N, 0.1 mL) und Wasser (0.1 mL) zugegeben und weitere 10 min. stark gerührt. Die Lösung wird schließlich über MgSO_4 getrocknet und es wird vom Trockenmittel abfiltriert, bevor das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt wird.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (8 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei der Alkohol **135** (46.3 mg, 0.11 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten wird.

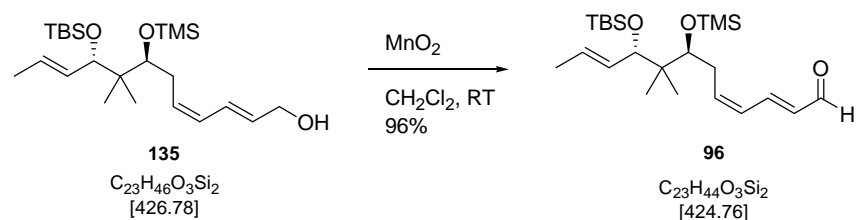
$R_f = 0.38$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = -25.1$ (c 1.04, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH) δ 6.54 (ddd, $J = 15.1, 11.0, 1.1$ Hz, 1H), 6.07 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.80 (dt, $J = 11.8, 7.8$ Hz, 1H), 5.64-5.42 (m, 3H), 4.14 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 2.45-2.26 (m, 2H), 1.73 (dd, $J = 6.1, 1.0$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.09 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOH) δ 133.8, 133.0, 131.6, 130.3, 129.2, 127.4, 80.1, 78.9, 63.4, 44.9, 32.1, 26.5, 20.6, 20.1, 19.1, 17.9, 1.1, -3.0, -4.4;

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ (**135** plus Na): 449.2883, gefunden: 449.2898.

Darstellung von Aldehyd **96**

Der Alkohol **135** (67 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) wird in CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst. Bei RT wird zu dieser Lösung Braunstein (409 mg, 4.71 mmol, 30 eq.) zugegeben und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (5 x 3 mL) gewaschen. Anschließend wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Dabei wird der Aldehyd **96** (64 mg, 0.15 mmol, 96%) ohne weitere Aufreinigung als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.62$ (PE / EtOAc 4 : 1)

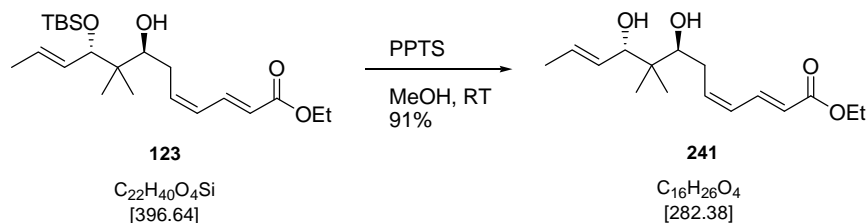
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.9$ (c 1.05, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 9.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 15.0, 11.6$ Hz, 1H), 6.42 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J = 15.2, 8.0$ Hz, 1H), 6.09 (dt, $J = 10.4, 8.1$ Hz, 1H), 5.62 (dqu, $J = 15.4, 6.1$ Hz, 1H), 5.51 (ddd, $J = 15.4, 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 8.5$, 1H), 3.74 (dd, $J = 6.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.58-2.54 (m, 2H), 1.73 (dd, $J = 6.1, 1.0$ Hz, 3H), 0.91 (brs, 12H), 0.86 (s, 3H), 0.09 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 196.1, 149.3, 144.1, 133.0, 132.9, 129.4, 129.2, 80.2, 78.6, 44.9, 33.0, 26.5, 20.7, 20.1, 19.1, 17.9, 1.1, -2.9, -4.3;

HRMS (ESI) *berechnet* für $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ (**96** plus Na): 447.2727, *gefunden*: 447.2726.

7.2.2 Experimente zur Überprüfung der Stereochemie

Darstellung von *anti*-Diol **241**

Zu einer Lösung des *Z-E*-Diens **123** (10 mg, 25.21 μmol , 1.0 eq.) in MeOH (1 mL) wird bei RT PPTS (7 mg, 27.73 μmol , 1.1 eq.) addiert. Die Reaktionsmischung wird 15 h bei RT gerührt, anschließend mit MTBE (2 mL) verdünnt und die Reaktion durch Zugabe von wässriger, gesättigter NaHCO_3 -Lösung beendet, wobei die wässrige Phase trüb wird. Das Zweiphasengemisch wird solange mit dest. Wasser verdünnt, bis die weiße Trübung verschwunden ist. Dann werden die beiden Phasen voneinander getrennt, die wässrige mit MTBE (2 x 4 mL) extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Zur Aufreinigung wird das gelbe Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (4 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei das *anti*-Diol **241** (6.5 mg, 23.02 μmol , 91%) als farbloses Öl erhalten wird.

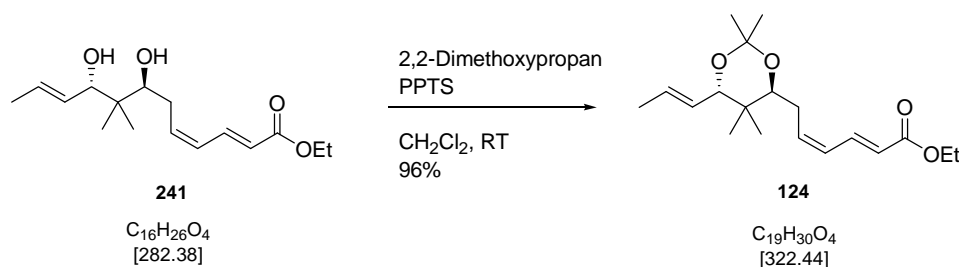
$R_f = 0.30$ (PE / EtOAc 2 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = -10.3$ (c 0.65, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.64 (ddd, $J = 15.1, 11.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.27 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 6.06 (dt, $J = 10.7, 7.6$ Hz, 1H) 5.92 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 5.70 (dqu, $J = 15.4, 6.1$ Hz, 1H), 5.58 (ddd, $J = 15.3, 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.20 (qu, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 10.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.59-2.36 (m, 2H), 1.73 (dd, $J = 6.3, 0.8$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 169.0, 141.1, 140.9, 131.7, 129.3, 128.5, 122.2, 79.7, 78.2, 61.5, 42.0, 31.6, 20.5, 18.0, 14.6;

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ (**241** plus Na): 305.1729, gefunden: 305.1728.

Darstellung von *anti*-Acetonid **124**

Das *anti*-Diol **241** (6 mg, 21.25 μmol , 1.0 eq.) wird in CH_2Cl_2 (1.5 mL) gelöst und bei RT mit zunächst mit PPTS (1 mg, 3.98 μmol , 0.2 eq.) und anschließend mit 2,2-Dimethoxypropan (4 μL , 31.87 μmol , 1.5 eq.) versetzt. Nach 30 min. Rühren bei RT wird die Reaktion durch Zugabe von wässriger, gesättigter NaHCO_3 -Lösung beendet. Es wird mit EtOAc (3 mL) verdünnt und die Phasen voneinander getrennt. Anschließend wird die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (8 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei das *anti*-Acetonid **124** (6.5 mg, 20.16 μmol , 96%) als farbloses Öl erhalten wird.

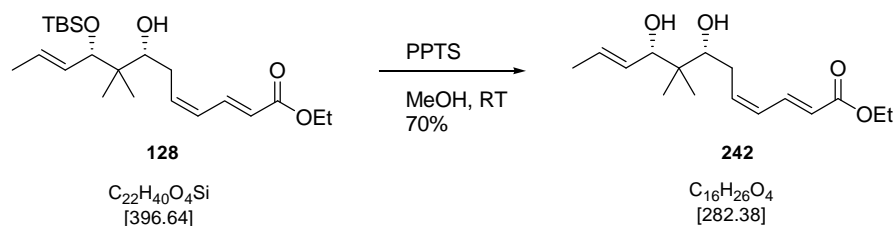
$R_f = 0.55$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = +4.1$ (c 0.65, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.64 (ddd, $J = 15.3, 11.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.25 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.96 (dt, $J = 10.6, 7.5$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 5.70 (dqu, $J = 15.7, 6.4$ Hz, 1H), 5.45 (ddqu, $J = 15.0, 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 4.21 (qu, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 10.6, 2.7$ Hz, 1H), 2.48-2.29 (m, 2H), 1.74 (dd, $J = 6.5, 1.0$ Hz, 3H), 1.32-1.28 (m, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.81 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 169.0, 141.0, 139.9, 129.7, 128.6, 128.4, 122.3, 102.3, 79.0, 77.3, 61.5, 40.9, 29.0, 24.4, 24.1, 20.7, 19.9, 18.0, 14.6;

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ (**124** plus Na): 345.2042, gefunden: 345.2049.

Darstellung von *syn*-Diol **242**

Zu einer Lösung des *Z-E*-Diens **128** (12 mg, 30.25 μmol , 1.0 eq.) in MeOH (2 mL) wird PPTS (8 mg, 33.28 μmol , 1.1 eq.) bei RT addiert. Die Reaktionsmischung wird 15 h bei dieser Temperatur gerührt, anschließend mit MTBE (2 mL) verdünnt und die Reaktion durch Zugabe von wässriger, gesättigter NaHCO_3 -Lösung beendet, wobei die wässrige Phase trüb wird. Das Zweiphasengemisch wird solange mit dest. WASSER verdünnt bis die weiße Trübung verschwunden ist. Dann werden die beiden Phasen voneinander getrennt, die wässrige mit MTBE (2 x 4 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Zur Aufreinigung wird das gelbe Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (4 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei das *syn*-Diol **242** (6 mg, 21.25 μmol , 70%) als farbloses Öl erhalten wird.

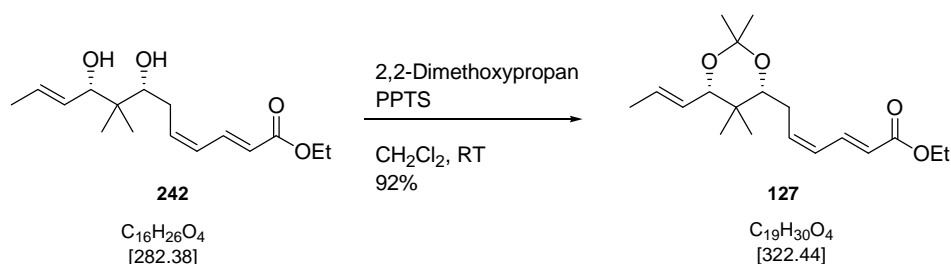
$R_f = 0.30$ (PE / EtOAc 2 : 1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.6$ (c 0.65, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.65 (ddd, $J = 15.1, 11.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.26 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 6.04 (dt, $J = 10.8, 7.6$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 5.68 (dqu, $J = 15.5, 6.2$ Hz, 1H), 5.56 (ddd, $J = 15.3, 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.19 (qu, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J = 7.5$, 1H), 3.58 (dd, $J = 10.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.64-2.32 (m, 2H), 1.72 (dd, $J = 6.1, 1.0$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.79 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 169.0, 141.2, 141.1, 131.9, 129.2, 128.5, 122.1, 79.9, 78.3, 61.5, 42.7, 31.6, 20.3, 18.0, 17.3, 14.6;

HRMS (ESI) *berechnet* für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ (**242** plus Na): 305.1729, *gefunden*: 305.1733.

Darstellung von *syn*-Acetonid **127**

Das *syn*-Diol **242** (5.5 mg, 19.48 μmol , 1.0 eq.) wird in CH_2Cl_2 (1.5 mL) gelöst und bei RT mit zunächst mit PPTS (1 mg, 3.98 μmol , 0.2 eq.) und anschließend mit 2,2-Dimethoxypropan (3.5 μL , 29.22 μmol , 1.5 eq.) versetzt. Nach 30 min. Rühren bei RT wird die Reaktion durch Zugabe von wässriger, gesättigter NaHCO_3 -Lösung beendet. Es wird mit EtOAc (3 mL) verdünnt und die Phasen voneinander getrennt. Anschließend wird die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (8 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei das *syn*-Acetonid **127** (5.8 mg, 17.99 μmol , 92%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.58$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = +20.0$ (c 0.56, CHCl_3);

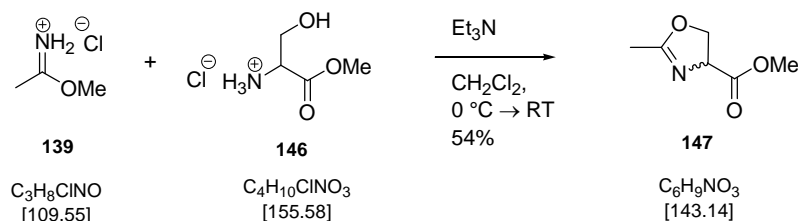
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (ddd, $J = 15.2, 11.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.21 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.94 (dt, $J = 10.8, 7.5$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.69 (dqu, $J = 14.5, 6.5$ Hz, 1H), 5.42 (ddqu, $J = 15.3, 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 4.18 (qu, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.00 (d, $J = 7.8$, 1H), 3.62 (dd, $J = 10.0, 2.2$ Hz, 1H), 2.54-2.23 (m, 2H), 1.71 (dd, $J = 6.5, 1.1$ Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.78 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 169.0, 141.1, 140.1, 130.8, 128.6, 128.5, 122.1, 100.0, 80.8, 79.3, 61.5, 37.2, 30.3, 29.3, 21.2, 19.8, 18.0, 14.6, 13.6;

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ (**127** plus Na): 345.2042, gefunden: 345.2046.

7.2.3 Experimente zur Synthese des C₁-C₅ Oxazolframents 97

Darstellung von Oxazolin 147



Methylacetimidat-Hydrochlorid (**139**) (4.0 g, 36.51 mmol, 1.0 eq.) wird in CH₂Cl₂ (25 mL) suspendiert und bei 0 °C mit DL-Serinmethylester-Hydrochlorid (**146**) (5.7 g, 36.51 mmol, 1.0 eq.) als Feststoff in einer Portion versetzt. Nach 10 min. wird zu dieser Suspension eine Lösung von Et₃N (11.2 mL, 80.32 mmol, 2.2 eq.) in CH₂Cl₂ (15 mL) langsam über 45 min. zuge tropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt und 24 h bei dieser Temperatur gerührt, wobei sich die Lösung gelb färbt. Dann wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet. Die beiden Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige mit CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Zuletzt wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel durch Destillation bei Normaldruck entfernt. Dabei wird das Oxazolin **147** (2.8 g, 19.53 mmol, 54%) als weißer Feststoff erhalten und ohne weitere Aufreinigung umgehend in die nächste Stufe eingesetzt.

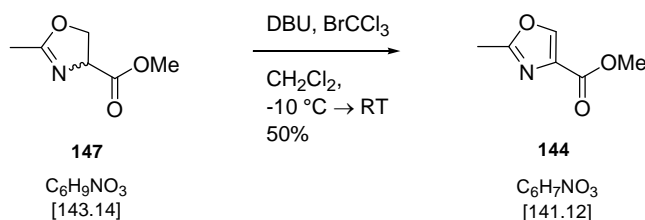
R_f = 0.23 (PE / EtOAc 1 : 1)

Smp. = 40 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.71-4.66 (m, 1H), 4.47-4.34 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.99 (s, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 167.7, 69.4, 68.2, 52.6, 13.8;

HRMS (EI) berechnet für C₆H₉NO₃ (**147**): 143.0582, gefunden: 143.0582.

Darstellung von Oxazol 144

Eine Lösung des Oxazolins **147** (580 mg, 4.05 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (20 mL) wird bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ zunächst mit DBU (1.2 mL, 8.10 mmol, 2.0 eq.) und nach 5 min. mit BrCCl_3 (0.4 mL, 4.46 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Diese Reaktionsmischung wird 8 h bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, wobei sie sich dunkelbraun färbt. Anschließend wird langsam auf RT erwärmt und die Reaktion durch Zugabe von wässriger, gesättigter NH_4Cl -Lösung (10 mL) beendet. Die beiden dunkelbraunen Phasen werden voneinander getrennt. Hierbei wird die organische Phase zur leichteren Abtrennung von der wässrigen Phase stark mit CH_2Cl_2 (50 mL) verdünnt. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel durch Destillation bei Normaldruck entfernt.

Zur Aufreinigung erfolgt eine Umkristallisation aus PE. Dafür wird das dunkelbraune Rohprodukt in PE (30 mL) aufgenommen und unter Rückfluss und starkem Rühren erhitzt (Ölbadtemp. $65\text{ }^\circ\text{C}$). Die Lösung wird warm filtriert, wobei ein brauner zähflüssiger Rückstand im Filter verbleibt. Zuletzt wird das Lösungsmittel durch Destillation bei Normaldruck entfernt. Dabei wird das Oxazol **144** (285 mg, 2.02 mmol, 50%) als weißer Feststoff erhalten.

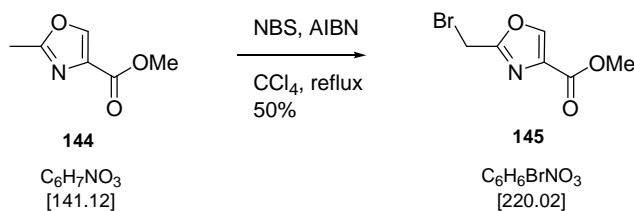
$R_f = 0.23$ (PE / EtOAc 1 : 1)

Smp. = $60\text{ }^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.46 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 162.3, 161.6, 143.7, 133.1, 52.0, 13.7;

HRMS (EI) *berechnet* für $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_3$ (**144**): 141.0426, *gefunden*: 141.0425.

Darstellung von Brom-Oxazol 145

Das Oxazol **144** (2 g, 14.17 mmol, 1.0 eq.) wird in CCl₄ (30 mL) gelöst, bei RT mit AIBN (400 mg, 20% w/w) und NBS (7.5 g, 42.51 mmol, 3.0 eq.) versetzt und diese Suspension 48 h unter Rückfluss erhitzt (Ölbadtemp.: 80 - 90 °C). Dabei muss darauf geachtet werden, dass das Ölbad nicht über 100 °C erhitzt wird. Anschließend wird von überschüssigen NBS abfiltriert, der Filtrerrückstand mit CCl₄ (3 x 5 mL) gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (1 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei das Brom-Oxazol **145** (1.5 g, 7.08 mmol, 50%) als weißer Feststoff erhalten wird.

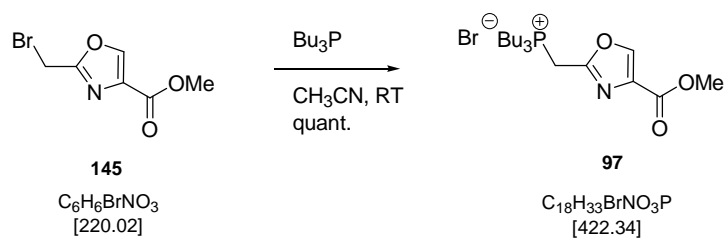
$R_f = 0.38$ (PE / EtOAc 1 : 1)

Smp. = 49 - 51 °C

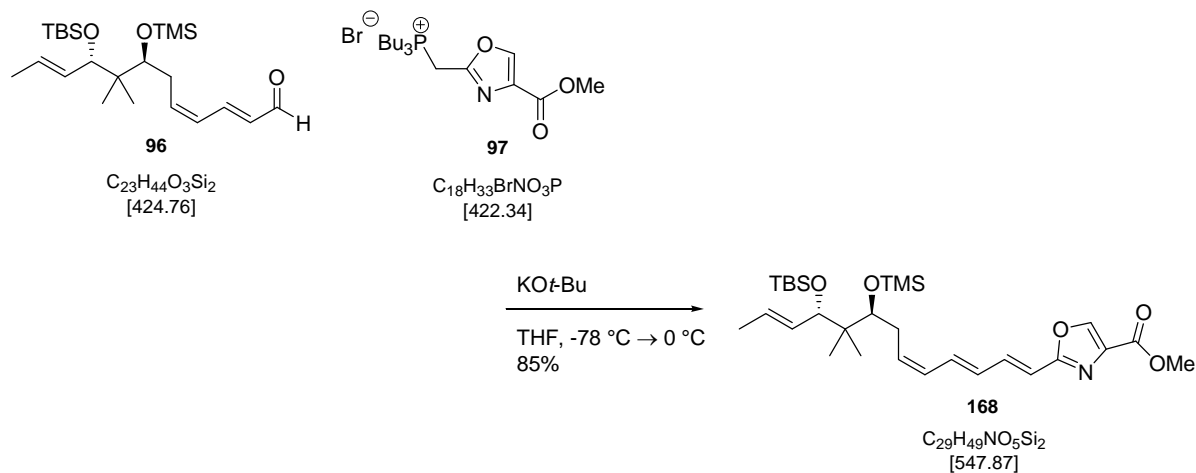
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.1, 160.0, 144.9, 134.0, 52.3, 19.3;

HRMS (EI) *berechnet* für C₆H₆NO₃Br (**145**): 218.9531, *gefunden*: 218.9530.

Darstellung von WITTIG-Salz **97**

Das Brom-Oxazol **145** (250 mg, 1.13 mmol, 1.0 eq.) wird in CH_3CN (8 mL) gelöst und bei RT mit Bu_3P (0.85 mL, 3.41 mmol, 3.0 eq.) versetzt. Die heterogene Mischung wird 1.5 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt, das WITTIG-Salz **97** im Hochvakuum getrocknet und umgehend, ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

7.2.4 Experimente zur Fertigstellung des *Z-E-E*-Disorazol-Derivates 11Darstellung von *Z-E-E*-Monomer 168

Das frisch hergestellte WITTIG-Salz **97** (0.57 mmol, 5.0 eq.) wird in THF (2 mL) gelöst und bei -78 °C langsam mit einer Lösung von KO^tBu (55 mg, 0.45 mmol, 4.0 eq.) in THF (2 mL) versetzt. Anschließend wird die Mischung langsam auf 0 °C erwärmt und 30 min. bei 0 °C gerührt, bevor der ebenfalls frisch hergestellte Aldehyd **96** (48 mg, 113.0 μmol, 1.0 eq.) in THF (2 mL) bei -78 °C zur Reaktionsmischung hinzu gegeben wird. Dann wird die Reaktionsmischung wiederum langsam (über 3 h) auf 0 °C erwärmt und die Reaktion schließlich durch Zugabe von dest. Wasser (5 mL) beendet. Nach erfolgter Phasentrennung, wird die wässrige Phase mit MTBE (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (15:1) als Laufmittel unterzogen, wobei das *Z-E-E*-Monomer **168** (53 mg, 96.9 μmol, 85%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.37$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = -29.9$ (c 1.19, CHCl₃);

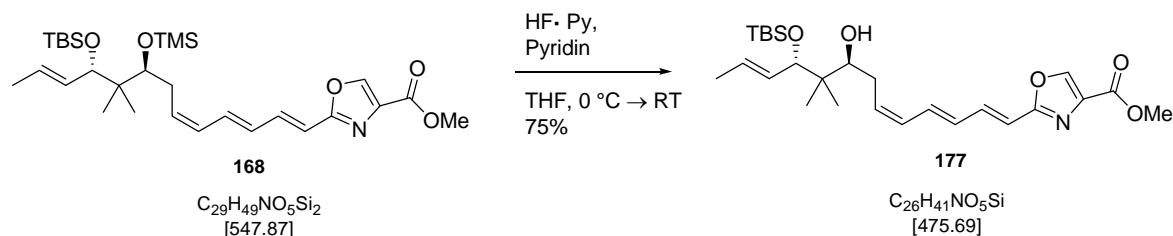
¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.48 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 15.7, 11.3$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 14.7, 11.3$ Hz, 1H), 6.47 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 6.23 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.75-5.68 (m, 1H), 5.62 (dqu, $J = 15.4, 6.3$ Hz, 1H), 5.50 (ddd, $J = 15.4, 8.7, 1.5$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68 (dd, $J = 8.5, 3.1$ Hz, 1H), 2.51-2.36 (m, 2H),

1.73 (dd, $J = 6.3, 1.2$ Hz, 3H), 0.91 (brs, 12H), 0.85 (s, 3H), 0.08 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 164.0, 162.9, 145.4, 140.5, 136.4, 136.0, 135.0, 133.0, 132.0, 130.6, 129.3, 115.8, 80.2, 78.9, 52.5, 44.9, 32.6, 26.5, 20.7, 20.1, 19.2, 17.9, 1.1, -2.9, -4.3;

HRMS (ESI) *berechnet* für $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{NO}_5\text{Si}_2\text{Na}$ (**168** plus Na): 570.3047, *gefunden*: 570.3023.

Darstellung von Alkohol **177**



Das *Z-E-E*-Monomer **168** (42 mg, 76.66 μmol , 1.0 eq.) wird in THF (5 mL) gelöst und bei 0 °C zunächst mit Pyridin (0.6 mL, 7.67 μmol , 0.1 eq.) und anschließend mit HF·Py (70%, 0.4 mL) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und 15 min. bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von wässriger, gesättigter NaHCO_3 -Lösung bei 0 °C beendet. Außerdem wird mit MTBE (2 mL) verdünnt und das Zweiphasengemisch solange stark gerührt bis die Gasentwicklung beendet ist. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige Phase mit MTBE (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Zuletzt wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (10 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei der Alkohol **177** (27.2 mg, 57.2 μmol , 75%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.43$ (PE / EtOAc 2 : 1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.2$ (c 0.93, CHCl_3);

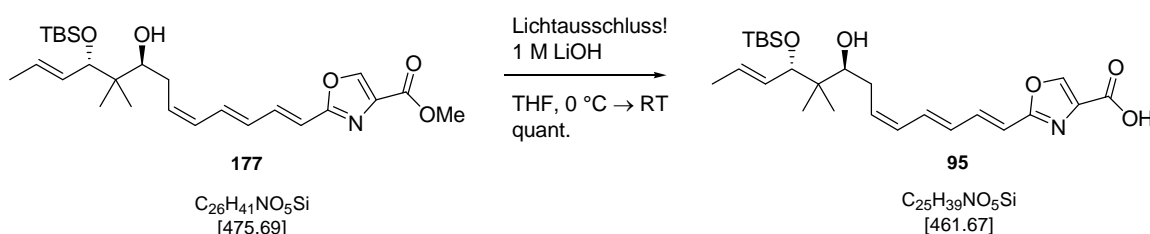
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 15.7, 11.3$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 15.2, 11.8$ Hz, 1H), 6.46 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.23 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.81 (dt, $J = 10.6, 7.5$ Hz, 1H), 5.65 (dqu, $J = 15.2, 6.3$ Hz, 1H), 5.53 (ddd, $J = 15.4, 8.2,$

1.7 Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (dd, $J = 10.1, 2.6$ Hz, 1H), 2.52-2.25 (m, 2H), 1.73 (dd, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.05 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 164.0, 162.9, 145.4, 140.6, 135.9, 135.7, 135.0, 132.0, 131.9, 130.3, 129.9, 115.7, 82.4, 77.2, 52.5, 43.0, 31.6, 26.4, 21.0, 19.6, 19.0, 17.9, -3.5, -4.8;

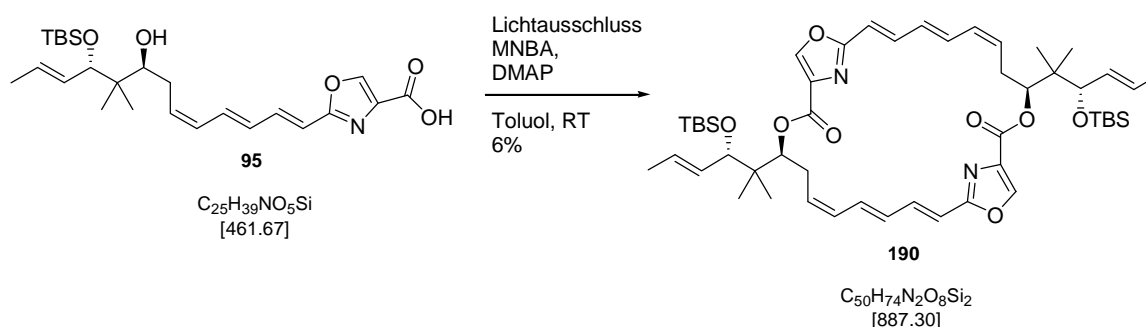
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{Si}_2\text{Na}$ (**177** plus Na): 498.2652, gefunden: 498.2653.

Darstellung von Secosäure **95**



Der Alkohol **177** (27 mg, 56.76 μmol , 1.0 eq.) wird in THF (6 mL) gelöst und über die gesamte Reaktionszeit unter strengem Lichtausschluss gerührt. Bei 0 °C wird vorsichtig LiOH (1.0 M in H_2O , 1 mL, 1 mmol, 18 eq.) addiert. Nach vollendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt und 15 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird die Lösung mit 1 N HCl auf einen pH-Wert von 2-3 angesäuert und mit MTBE (3 mL) verdünnt. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige Phase mit MTBE (5 x 2 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Zuletzt wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Ohne weitere Reinigungsschritte wird die erhaltene Secosäure **95** (24 mg) umgehend in die nächste Stufe eingesetzt.

Darstellung von *Z-E-E*-Makrolacton **190**

In den Reaktionskolben wird aktiviertes und gepulvertes Molsieb (2 Spatelspitzen) vorgelegt. Dann werden MNBA (54 mg, 0.16 mmol, 3.0 eq.) und DMAP (38 mg, 0.31 mmol 6.0 eq.) bei RT in Toluol (4 mL) gelöst und 5 min. gerührt. Zu dieser Lösung wird unter strengem Lichtausschluss die Secosäure **95** (24 mg, 51.98 μ mol, 1.0 eq.) in Toluol (2 mL) langsam über einen Zeitraum von 4 h (mithilfe einer Spritzenpumpe) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionsmischung weiterhin unter Lichtausschluss 6 d bei RT gerührt bis kein weiterer Umsatz der Säure über DC Kontrolle mehr zu erkennen ist. Zur Aufarbeitung wird die Mischung vom Molsieb abfiltriert und der Filtrerrückstand mit EtOAc (3 x 3 mL) gewaschen. Anschließend wird mit wässriger, gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung (2 x 5 mL) und wässriger, gesättigter $NaCl$ -Lösung (2 x 5 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Zuletzt wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (10 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei das *Z-E-E*-Makrolacton **190** (1.5 mg, 1.69 μ mol, 6%) als farbloses Öl erhalten wird.

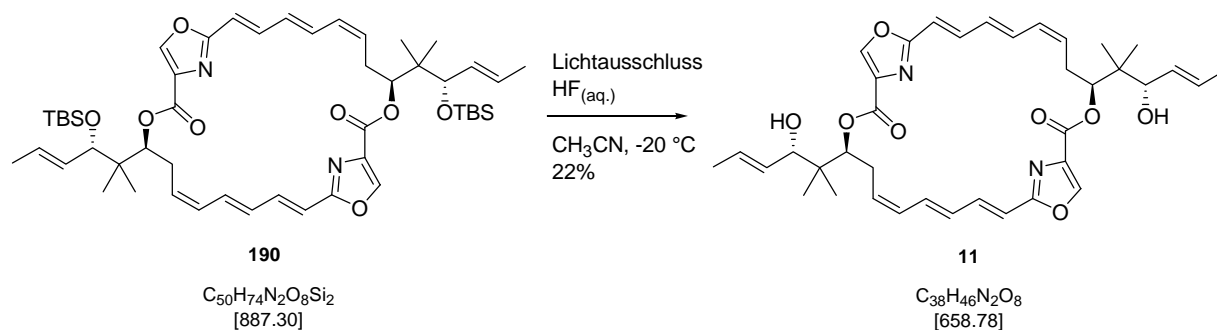
$R_f = 0.35$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = +59.6$ (c 0.15, $CHCl_3$);

1H -NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.53 (s, 2H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.76 (dd, $J = 14.1, 12.1$ Hz, 2H), 6.16-6.08 (m, 6H), 5.70-5.59 (m, 4H), 5.53 (ddd, $J = 15.4, 8.5, 1.3$ Hz, 2H), 5.12 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H), 1.73 (dd, $J = 6.2, 1.2$ Hz, 6H), 1.07 (s, 6H), 0.98 (s, 6H), 0.90 (s, 18H), 0.02 (s, 6H), -0.01 (s, 6H);

^{13}C -NMR (125 MHz, MeOD) δ 163.5, 145.4, 136.0, 135.9, 132.7, 132.6, 132.4, 131.8, 129.9, 115.8, 80.3, 78.6, 43.6, 27.2, 26.5, 20.3, 19.5, 19.1, 17.9, -3.2, -4.7;

HRMS (ESI) berechnet für $C_{50}H_{74}N_2O_8Si_2Na$ (**190** plus Na): 909.4881, gefunden: 909.4879.

Darstellung von *Z-E-E*-Disorazol Derivat **11**

Das *Z-E-E*-Makrolacton **190** (3 mg, 3.4 μ mol, 1.0 eq.) wird in CH_3CN (2 mL) gelöst und über die gesamte Reaktionszeit unter Lichtausschluss gerührt. Bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ wird $HF_{(aq.)}$ (48%, 0.3 mL) vorsichtig addiert. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionsmischung 3 d bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Dann wird die Reaktion durch Zugabe von festem $CaCO_3$ und wässriger, gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung beendet. Die Mischung wird so lange kräftig gerührt bis die Gasentwicklung abgeklungen ist. Dann wird vom ausgefallenen CaF_2 abfiltriert und der Filtrückstand mit $EtOAc$ (3 x 1 mL) gewaschen. Das Filtrat wird mit pH 7 Puffer (2 mL) verdünnt. Dann wird die wässrige Phase von der organischen abgetrennt und mit $EtOAc$ (4 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Zuletzt wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit $PE / EtOAc$ (1 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei das *Z-E-E*-Disorazol Derivat **11** (0.5 mg, 0.76 μ mol, 22%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.28$ ($PE / EtOAc$ 1 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = +17.6$ (c 0.05, $CHCl_3$);

1H -NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.60 (brs, 2H), 6.96-6.87 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 2H), 6.17-6.11 (m, 6H), 6.74-5.67 (m, 4H), 5.60 (ddd, $J = 15.3, 7.9, 1.5$ Hz, 2H), 5.16 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.44 (dd, $J = 13.7, 7.0$ Hz, 2H), 1.74 (dd, $J = 6.3, 1.2$ Hz, 6H), 1.06 (s, 6H), 0.99 (s, 6H);

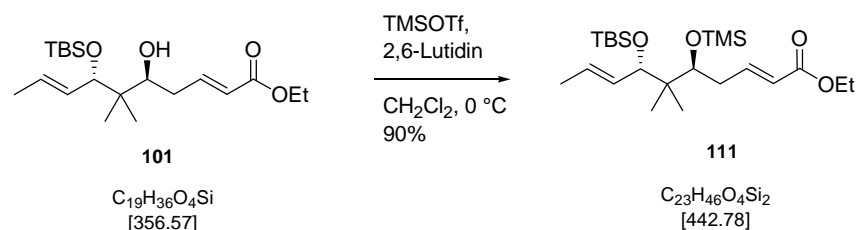
^{13}C -NMR (125 MHz, MeOD) δ 163.5, 161.9, 145.5, 139.3, 136.2, 135.9, 132.7, 132.5, 131.8, 131.7, 129.7, 115.8, 78.8, 77.8, 42.7, 29.6, 19.4, 19.2, 18.1;

HRMS (ESI) berechnet für $C_{38}H_{47}N_2O_8$ (**11** plus H^+): 659.3332, gefunden: 659.3336.

7.3 Experimente zur Synthese des *E-E-E*-Disorazol Derivates 12

7.3.1 Experimente zur Synthese des C₆-C₁₇ *E-E*-Aldehyds 100

Darstellung von TMS-Ether 111



Der Alkohol **101** (270 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq.) wird in CH₂Cl₂ (8 mL) gelöst und bei 0 °C zunächst mit 2,6-Lutidin (0.13 mL, 1.09 mmol, 1.5 eq.) versetzt. Nach 5 min. wird TMSOTf (0.13 mL, 0.73 mmol, 1.0 eq.) ebenfalls bei 0 °C addiert und die Reaktionsmischung 20 min. bei derselben Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von wässriger, gesättigter NaHCO₃-Lösung beendet. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (10 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei der TMS geschützte Ester **111** (290 mg, 0.65 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten wird.

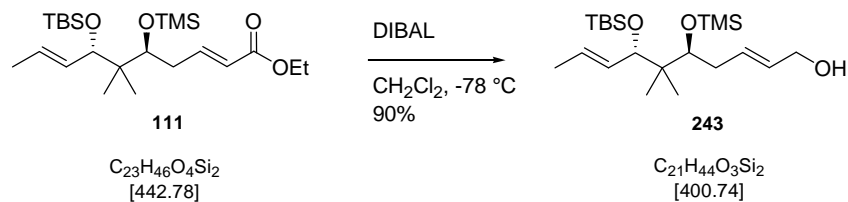
$R_f = 0.64$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = -29.3$ (c 1.04, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.05 (dt, $J = 15.5, 7.3$ Hz, 1H), 5.89 (dt, $J = 15.7, 1.5$ Hz, 1H), 5.62 (dqu, $J = 15.4, 6.4$ Hz, 1H), 5.45 (ddqu, $J = 15.4, 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 4.17 (qu, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 10.6, 2.4$ Hz, 1H), 2.51 (ddt, $J = 14.8, 7.0, 1.9$ Hz, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.72 (dd, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.75 (s, 3H), 0.12 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD) δ 168.3, 149.6, 132.6, 129.3, 123.6, 80.4, 75.5, 61.3, 43.9, 35.8, 26.5, 19.1, 19.0, 18.8, 17.9, 14.6, -1.2, -3.2, -4.7;

HRMS (ESI) berechnet für C₂₃H₄₆O₄Si₂Na (**111** plus Na): 465.2832, gefunden: 465.2814.

Darstellung von Alkohol **243**

Der Ester **111** (445 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) wird in CH_2Cl_2 (25 mL) gelöst und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit DIBAL (1.0 M in CH_2Cl_2 , 1.5 mL, 1.50 mmol, 1.5 eq.) versetzt. Diese Reaktionsmischung wird 2 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von wässriger, gesättigter Di-Natriumtartrat Lösung (10 mL) beendet. Das Zweiphasengemisch wird mit MTBE (5 mL) verdünnt und langsam auf RT erwärmt. Anschließend wird bei RT so lange intensiv gerührt, bis beide Phasen wieder klar sind. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige Phase mit MTBE (2 x 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert, bevor das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt wird.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (4 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei der Alkohol **243** (360 mg, 0.90 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten wird.

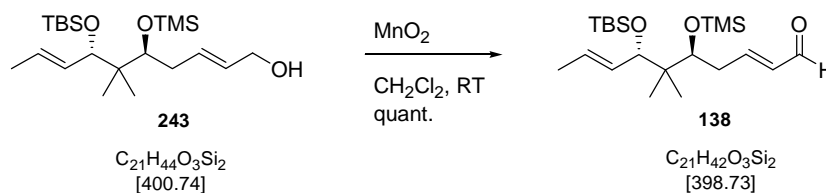
$R_f = 0.38$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.8$ (c 1.05, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 5.71-5.64 (m, 1H), 5.61-5.52 (m, 2H), 5.45 (ddd, $J = 15.4, 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.71 (dd, $J = 6.1, 1.4$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.09 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 133.0, 132.2, 131.7, 129.1, 80.1, 79.0, 63.6, 44.7, 36.7, 26.5, 20.5, 19.9, 19.1, 17.9, 1.2, -3.0, -4.4;

HRMS (ESI) *berechnet* für $\text{C}_{21}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ (**243** plus Na): 423.2727, *gefunden*: 423.2727.

Darstellung von Aldehyd **138**

Der Alkohol **243** (104 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq.) wird in CH_2Cl_2 (7 mL) gelöst und bei RT mit MnO_2 (677 mg, 7.79 mmol, 30 eq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei RT gerührt, bevor vom MnO_2 über eine kurze Kieselgelsäule abfiltriert wird. Es wird mit EtOAc (5 x 5 mL) gespült und anschließend das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Dabei wird der Aldehyd **138** (102 mg, 0.26 mmol, quant.) ohne weitere Aufreinigung als farbloses Öl erhalten.

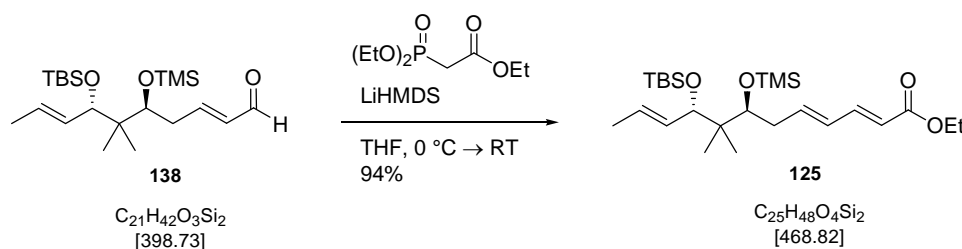
$R_f = 0.53$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = -32.4$ (c 1.02, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 9.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.00 (ddd, $J = 15.3, 8.6, 6.6$ Hz, 1H), 6.12 (ddt, $J = 15.5, 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 5.60 (dqu, $J = 15.5, 6.2$ Hz, 1H), 5.49 (ddd, $J = 15.4, 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.44 (dtd, $J = 15.9, 3.6, 1.1$ Hz, 1H), 1.73 (dd, $J = 6.5, 1.4$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.10 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 195.8, 159.9, 135.4, 132.8, 129.5, 80.2, 78.0, 44.9, 37.6, 26.5, 20.7, 20.0, 19.1, 17.9, 1.1, -3.0, -4.4;

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ (**138** plus Na): 421.2570, gefunden: 421.2573.

Darstellung von *E-E*-Dien **125**

Eine Lösung von Triethylphosphonoacetat (0.35 mL, 1.79 mmol, 2.0 eq.) in THF (4 mL) wird bei 0 °C mit LiHMDS (1.0 M in THF, 1.8 mL, 1.79 mmol, 2.0 eq.) versetzt und 15 min gerührt. Anschließend wird der Aldehyd **138** (357 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq.) in THF (10 mL) ebenfalls bei 0 °C zur Lösung addiert. Es wird auf RT erwärmt und weitere 3 h bei RT gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung mit MTBE verdünnt und die Reaktion durch Zugabe von dest. Wasser beendet. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige Phase mit MTBE (2 x 8 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (10 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei das *E-E*-Dien **125** (392.2 mg, 0.84 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten wird.

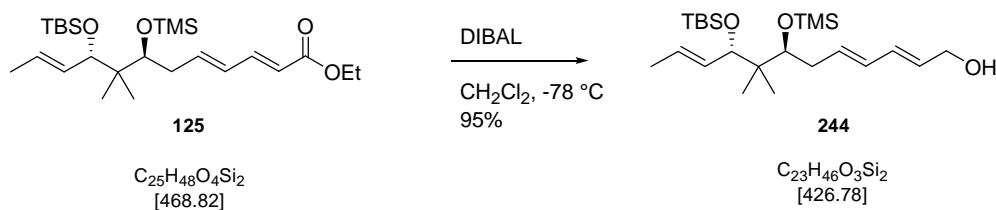
$R_f = 0.63$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = -29.5$ (c 0.94, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.26 (dd, $J = 15.4, 10.2$, 1H), 6.28-6.12 (m, 2H), 5.84 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.59 (dqu, $J = 15.4, 6.1$ Hz, 1H), 5.48 (ddd, $J = 15.4, 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.19 (qu, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.22 (dt, $J = 14.2, 8.4$ Hz, 1H), 1.73 (dd, $J = 6.1, 1.4$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.90 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.08 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 168.9, 146.3, 144.7, 132.9, 131.4, 129.3, 120.4, 80.1, 78.6, 61.4, 44.7, 37.6, 26.5, 20.6, 19.9, 19.1, 17.9, 14.6, 1.1, -3.0, -4.4;

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ (**125** plus Na): 491.2989, gefunden: 491.2988.

Darstellung von Alkohol **244**

Das *E-E*-Dien **125** (360 mg, 0.77 mmol, 1.0 eq.) wird in CH_2Cl_2 (7 mL) gelöst und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit DIBAL (1.0 M in CH_2Cl_2 , 1.2 mL, 1.15 mmol, 1.5 eq.) versetzt. Diese Reaktionsmischung wird 3 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von wässriger, gesättigter Di-Natriumtartrat Lösung (4 mL) beendet. Das Zweiphasengemisch wird mit MTBE (3 mL) verdünnt und langsam auf RT erwärmt. Anschließend wird bei RT so lange intensiv gerührt, bis beide Phasen wieder klar sind. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige Phase mit MTBE (2 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert, bevor das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt wird.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (10 : 1 \rightarrow 5 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei der Alkohol **244** (312 mg, 0.73 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten wird.

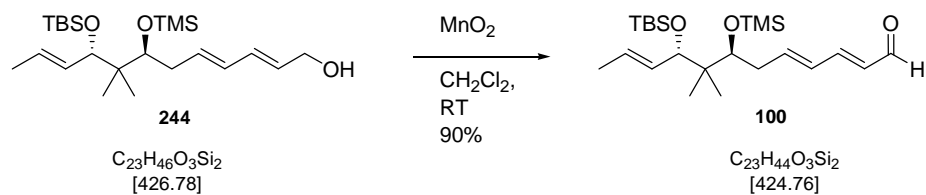
$R_f = 0.31$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.3$ (c 1.03, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 6.22 (dd, $J = 15.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J = 15.2, 10.1$ Hz, 1H), 5.74-5.53 (m, 3H), 5.46 (ddd, $J = 15.4, 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 1H), 2.09 (dt, $J = 14.2, 8.6$ Hz, 1H), 1.72 (dd, $J = 6.1, 1.4$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.07 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.01 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 134.2, 133.0, 132.9, 132.1, 131.6, 129.2, 80.1, 79.0, 63.3, 44.7, 37.0, 26.5, 20.5, 19.8, 19.1, 17.9, 1.1, -3.0, -4.4;

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ (**244** plus Na): 449.2883, gefunden: 449.2888.

Darstellung von Aldehyd **100**

Der Alkohol **244** (313 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq.) wird in CH_2Cl_2 (20 mL) gelöst und bei RT mit MnO_2 (1.9 g, 22.00 mmol, 30 eq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei RT gerührt, bevor vom MnO_2 über eine kurze Kieselgelsäule abfiltriert wird. Es wird mit EtOAc (5 x 4 mL) gespült und anschließend das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Dabei wird der Aldehyd **100** (280.7 mg, 0.66 mmol, 90%) ohne weitere Aufreinigung als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.53$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = +5.3$ (c 1.02, CHCl_3)

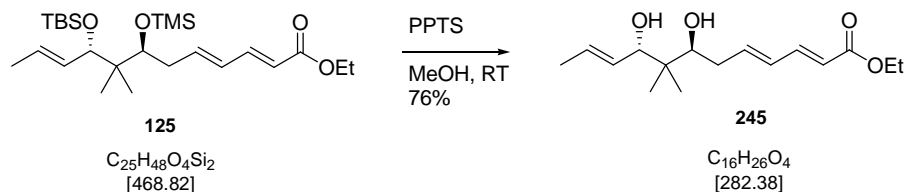
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 9.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 15.2, 10.1$ Hz 1H), 6.46-6.34 (m, 2H), 6.10 (dd, $J = 15.2, 8.0$ Hz, 1H), 5.60 (dqu, $J = 15.4, 6.4$ Hz, 1H), 5.47 (ddd, $J = 15.4, 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.72 (dd, $J = 6.1, 1.4$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.91 (s, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.10 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 196.2, 154.7, 147.5, 132.8, 132.0, 131.3, 129.4, 80.0, 78.0, 44.5, 37.6, 26.5, 20.5, 19.1, 18.9, 17.8, 1.1, -3.0, -4.6;

HRMS (ESI) *berechnet* für $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ (**100** plus Na): 447.2727, *gefunden*: 447.2725.

7.3.2 Experimente zur Überprüfung der Stereochemie

Darstellung von *anti*-Diol **245**



Bei RT wird zu einer Lösung des *E-E*-Diens **125** (17.5 mg, 37.3 μmol , 1.0 eq.) in MeOH (1.5 mL) PPTS (20 mg, 78.4 μmol , 2.1 eq.) in einer Portion addiert. Die Reaktionsmischung wird 15 h bei RT gerührt, anschließend mit MTBE (2 mL) verdünnt und die Reaktion durch Zugabe von wässriger, gesättigter NaHCO_3 -Lösung beendet, wobei die wässrige Phase trüb wird. Das Zweiphasengemisch wird solange mit dest. Wasser verdünnt, bis die weiße Trübung verschwunden ist. Dann werden die beiden Phasen voneinander getrennt, die wässrige mit MTBE (2 x 4 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Zur Aufreinigung wird das gelbe Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (4 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei das *anti*-Diol **245** (8 mg, 28.3 μmol , 76%) als farbloses Öl erhalten wird.

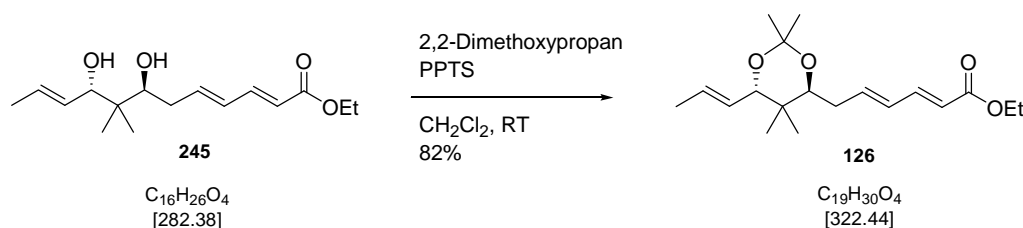
$R_f = 0.14$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = -35.9$ (c 0.80, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.29 (dd, $J = 15.4, 10.2$ Hz, 1H), 6.35-6.25 (m, 2H), 5.84 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.68 (dqu, $J = 15.0, 6.1$ Hz, 1H), 5.58 (ddd, $J = 15.2, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.18 (qu, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 10.3, 2.4$ Hz, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.73 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 169.0, 146.6, 144.2, 131.7, 131.1, 129.2, 120.2, 79.7, 77.8, 61.4, 41.9, 36.5, 20.5, 20.3, 18.0, 14.6;

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ (**245** plus Na): 305.1729, gefunden: 305.1721.

Darstellung von *anti*-Acetonid **126**

Das *anti*-Diol **245** (6 mg, 21.25 μmol , 1.0 eq.) wird in CH_2Cl_2 (1.5 mL) gelöst und bei RT mit zunächst mit PPTS (1 mg, 3.98 μmol , 0.2 eq.) und anschließend mit 2,2-Dimethoxypropan (4 μL , 31.87 μmol , 1.5 eq.) versetzt. Nach 30 min. Rühren bei RT wird die Reaktion durch Zugabe von wässriger, gesättigter NaHCO_3 -Lösung beendet. Es wird mit EtOAc (3 mL) verdünnt und die Phasen voneinander getrennt. Anschließend wird die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (8 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei das *anti*-Acetonid **126** (5.6 mg, 17.36 μmol , 82%) als farbloses Öl erhalten wird.

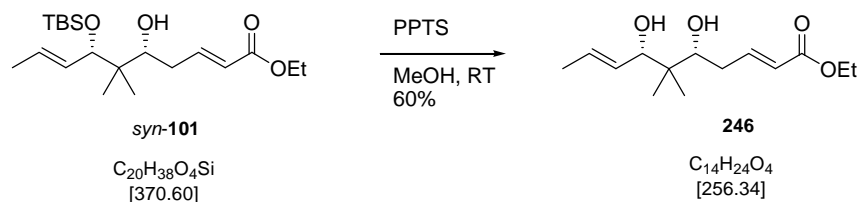
$R_f = 0.44$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.4$ (c 0.47, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.26 (dd, $J = 15.2, 11.7$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 15.2, 10.8$ Hz, 1H), 6.24-6.17 (m, 1H), 5.84 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.69 (dqu, $J = 14.8, 6.3$ Hz, 1H), 5.44 (ddd, $J = 15.2, 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.19 (qu, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 10.6, 2.7$ Hz, 1H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.73 (dd, $J = 6.3, 1.2$ Hz, 3H), 1.33-1.27 (m, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.79 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 168.9, 146.4, 143.4, 131.1, 129.6, 128.4, 120.4, 102.4, 79.0, 77.1, 61.4, 40.9, 33.8, 24.4, 24.2, 20.6, 19.9, 18.0, 14.6;

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ (**126** plus Na): 345.2042, gefunden: 345.2046.

Darstellung von *syn*-Diol **246**

Zu einer Lösung des Esters *syn*-**101** (16 mg, 43.17 μmol , 1.0 eq.) in MeOH (1.5 mL) wird PPTS (13 mg, 51.81 μmol , 1.2 eq.) bei RT addiert. Die Reaktionsmischung wird 15 h bei dieser Temperatur gerührt, anschließend mit MTBE (2 mL) verdünnt und die Reaktion durch Zugabe von wässriger, gesättigter NaHCO_3 -Lösung beendet, wobei die wässrige Phase trüb wird. Das Zweiphasengemisch wird solange mit dest. WASSER verdünnt bis die weiße Trübung verschwunden ist. Dann werden die beiden Phasen voneinander getrennt, die wässrige mit MTBE (2 x 4 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Zur Aufreinigung wird das gelbe Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (4 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei das *syn*-Diol **246** (6.7 mg, 26.13 μmol , 60%) als farbloses Öl erhalten wird.

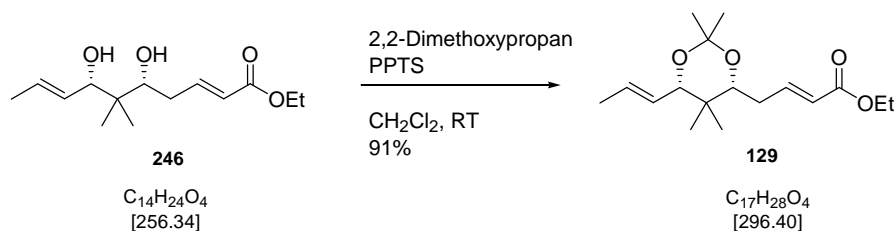
$R_f = 0.11$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = -17.9$ (c 0.67, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.07 (dt, $J = 15.7, 7.2$ Hz, 1H), 5.91 (dt, $J = 15.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.68 (dqu, $J = 15.0, 6.4$ Hz, 1H), 5.55 (ddd, $J = 15.2, 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 4.17 (qu, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 10.4, 2.2$ Hz, 1H), 2.52 (ddt, $J = 14.6, 6.9, 1.9$ Hz, 1H), 2.26 (dddd, $J = 14.6, 10.5, 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 1.73 (dd, $J = 6.3, 1.2$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.76 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 168.3, 149.6, 131.9, 129.3, 123.6, 79.8, 77.4, 61.3, 42.6, 35.7, 20.1, 18.0, 17.2, 14.6;

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ (**246** plus Na): 279.1572, gefunden: 279.1574.

Darstellung von *syn*-Acetonid **129**

Das *syn*-Diol **246** (6 mg, 23.41 μmol , 1.0 eq.) wird in CH_2Cl_2 (1.5 mL) gelöst und bei RT mit zunächst mit PPTS (1 mg, 4.68 μmol , 0.2 eq.) und anschließend mit 2,2-Dimethoxypropan (4 μL , 35.11 μmol , 1.5 eq.) versetzt. Nach 30 min. Rühren bei RT wird die Reaktion durch Zugabe von wässriger, gesättigter NaHCO_3 -Lösung beendet. Es wird mit EtOAc (3 mL) verdünnt und die Phasen voneinander getrennt. Anschließend wird die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (8 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei das *syn*-Acetonid **129** (6.3 mg, 21.26 μmol , 91%) als farbloses Öl erhalten wird.

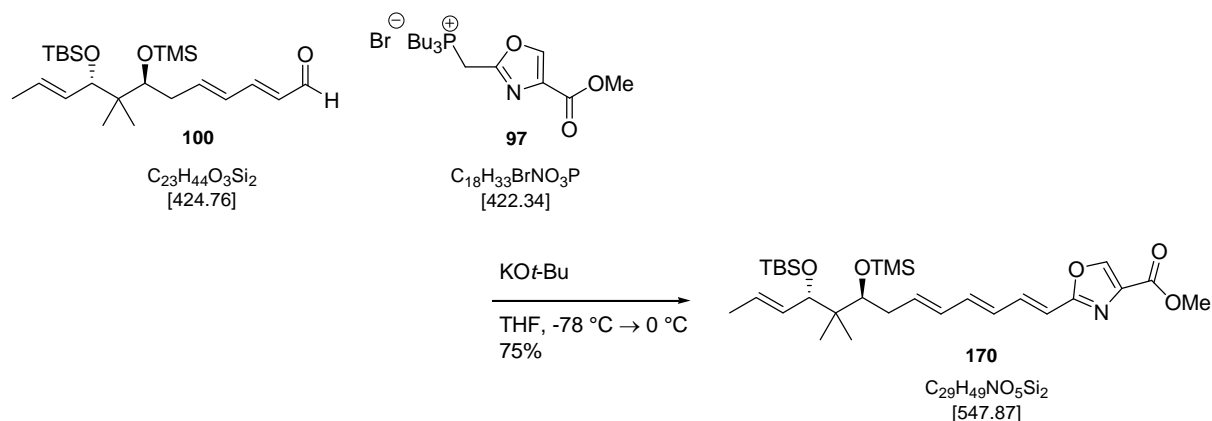
$R_f = 0.52$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = +26.3$ (c 0.63, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 6.97 (dt, $J = 15.7, 7.0$ Hz, 1H), 5.89 (dt, $J = 15.7, 1.5$ Hz, 1H), 5.71 (dqu, $J = 15.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.43 (ddqu, $J = 15.4, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 4.17 (qu, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 9.9, 2.0$ Hz, 1H), 2.42 (ddd, $J = 15.1, 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.73 (dd, $J = 6.5, 1.4$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.77 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 168.3, 148.7, 130.8, 128.4, 123.4, 100.0, 80.7, 78.4, 61.4, 37.0, 33.3, 30.3, 21.2, 19.8, 18.0, 14.5, 13.5;

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ (**129** plus Na): 319.1885, gefunden: 319.1887.

7.3.3 Experimente zur Fertigstellung des *E-E-E*-Disorazol Derivates 12Darstellung von *E-E-E*-Monomer 170

Das frisch hergestellte WITTIG-Salz **97** (2.63 mmol, 5.0 eq.) wird in THF (15 mL) gelöst und bei -78 °C langsam mit einer Lösung von KOtBu (265 mg, 2.36 mmol, 4.0 eq.) in THF (5 mL) versetzt. Anschließend wird die Mischung langsam auf 0 °C erwärmt und 30 min. bei 0 °C gerührt, bevor der ebenfalls frisch hergestellte Aldehyd **100** (223 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) in THF (8 mL) bei -78 °C zur Reaktionsmischung hinzu gegeben wird. Dann wird die Reaktionsmischung wiederum langsam (über 3 h) auf 0 °C erwärmt und die Reaktion schließlich durch Zugabe von dest. Wasser (10 mL) beendet. Nach erfolgter Phasentrennung, wird die wässrige Phase mit MTBE (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (15:1 → 10:1) als Laufmittel unterzogen, wobei das *E-E-E*-Monomer **170** (217.8 mg, 0.40 mmol, 75%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.29$ (PE / EtOAc 4 : 1)

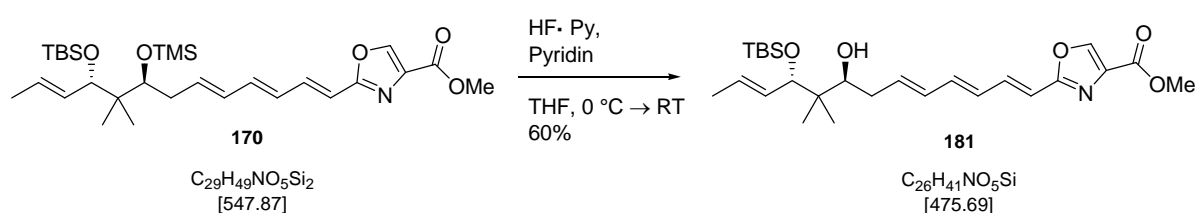
$[\alpha]_D^{20} = -30.1$ (c 1.06, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.45 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 15.5, 11.1$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 14.8, 10.4$ Hz, 1H), 6.42-6.35 (m, 2H), 6.19 (dd, $J = 15.0, 10.9$ Hz, 1H), 5.95-5.87 (m, 1H), 5.57 (dqu, $J = 15.4, 6.1$ Hz, 1H), 5.46 (ddd, $J = 15.4, 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 14.2, 6.3$ Hz, 1H), 2.17 (dt, $J = 14.3, 8.5$ Hz, 1H), 1.72 (dd, $J = 6.1, 1.0$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.07 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 164.1, 162.8, 145.3, 140.7, 140.6, 139.4, 134.9, 133.2, 132.9, 130.2, 129.2, 115.3, 80.1, 78.8, 52.5, 44.7, 37.5, 26.5, 20.5, 19.9, 19.1, 17.9, 1.1, -1.2, -3.0, -4.4;

HRMS (ESI) *berechnet* für $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{NO}_5\text{Si}_2$ (**170** plus H^+): 548.3228, *gefunden*: 548.3227.

Darstellung von Alkohol **181**



Das *E-E-E*-Monomer **170** (50 mg, 91.26 μmol , 1.0 eq.) wird in THF (6 mL) gelöst und bei 0 °C zunächst mit Pyridin (0.7 mL, 9.13 μmol , 0.1 eq.) und anschließend mit HF·Py (70%, 0.5 mL) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und 20 min. bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von wässriger, gesättigter NaHCO_3 -Lösung bei 0 °C beendet. Außerdem wird mit MTBE (3 mL) verdünnt und das Zweiphasengemisch solange stark gerührt bis die Gasentwicklung beendet ist. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige Phase mit MTBE (3 x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Zuletzt wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (4 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei der Alkohol **181** (26.0 mg, 54.76 μmol , 60%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.34$ (PE / EtOAc 2 : 1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.2$ (c 0.50, CHCl_3);

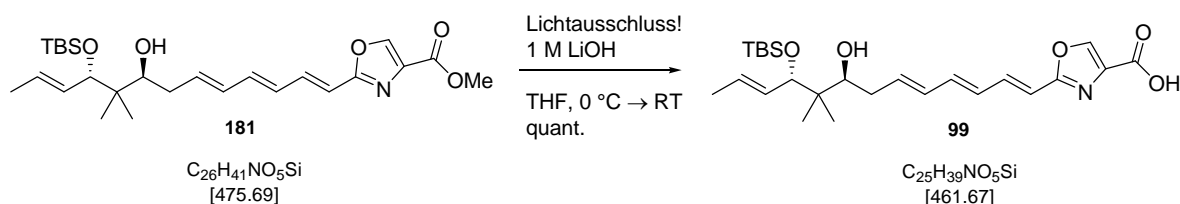
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.45 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 15.3, 10.9$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 15.1, 10.5$ Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 6.26 (dd, $J = 14.9, 10.7$ Hz, 1H), 6.07-6.00 (m, 1H), 5.63 (dqu, $J = 15.2, 6.2$ Hz, 1H), 5.51 (ddqu, $J = 15.2, 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 8.2$ Hz,

1H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 10.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.72 (dd, $J = 6.2, 1.2$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.03 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 164.1, 162.9, 145.3, 141.1, 140.7, 138.7, 134.9, 132.8, 131.9, 129.9, 129.8, 115.1, 82.6, 76.9, 52.5, 42.8, 36.5, 26.4, 21.1, 19.6, 19.0, 17.9, -3.5, -4.8;

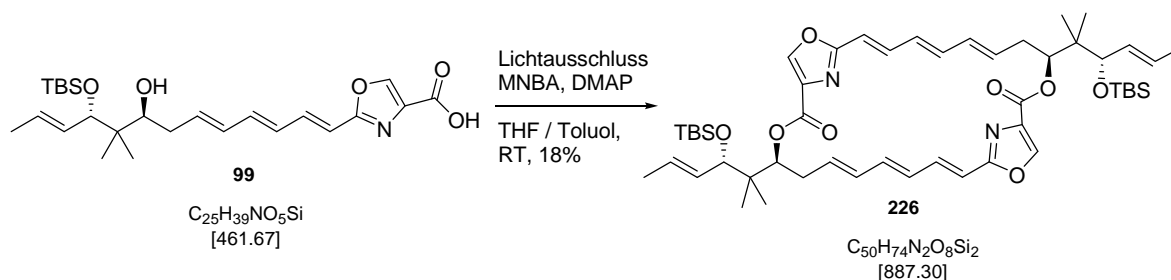
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{NO}_5\text{Si}_2$ (**181** plus H^+): 476.2832, gefunden: 476.2831.

Darstellung von Secosäure **99**



Der Alkohol **181** (24 mg, 50.45 μmol , 1.0 eq.) wird in THF (5 mL) gelöst und über die gesamte Reaktionszeit unter strengem Lichtausschluss gerührt. Bei 0 °C wird vorsichtig LiOH (1.0 M in H_2O , 1 mL, 1 mmol, 20 eq.) addiert. Nach vollendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt und 15 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird die Lösung mit 1 N HCl auf einen pH-Wert von 2-3 angesäuert und mit MTBE (3 mL) verdünnt. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige Phase mit MTBE (5 x 2 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Zuletzt wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Ohne weitere Reinigungsschritte wird die erhaltene Secosäure **99** (23 mg) umgehend in die nächste Stufe eingesetzt.

Darstellung von *E-E-E*-Makrolacton **226**

In den Reaktionskolben wird gepulvertes und aktiviertes Molsieb (2 Spatelspitzen) vorgelegt. Dann werden MNBA (51 mg, 0.15 mmol, 3.0 eq.) und DMAP (37 mg, 0.30 mmol 6.0 eq.) bei RT in Toluol (5 mL) gelöst und 5 min. gerührt. Zu dieser Lösung wird unter strengem Lichtausschluss die Secosäure **99** (23 mg, 49.82 μmol , 1.0 eq.) in THF / Toluol (1 mL / 2 mL) langsam über einen Zeitraum von 4 h (mithilfe einer Spritzenpumpe) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionsmischung weiterhin unter Lichtausschluss 3 d bei RT gerührt bis kein weiterer Umsatz der Säure über DC Kontrolle mehr zu erkennen ist. Zur Aufarbeitung wird die Mischung vom Molsieb abfiltriert und der Filtrerrückstand mit EtOAc (3 x 3 mL) gewaschen. Anschließend wird mit wässriger, gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2 x 5 mL) und wässriger, gesättigter NaCl -Lösung (2 x 5 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Zuletzt wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (10 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei das *E-E-E*-Makrolacton **226** (4 mg, 4.51 μmol , 18%) als farbloses Öl erhalten wird.

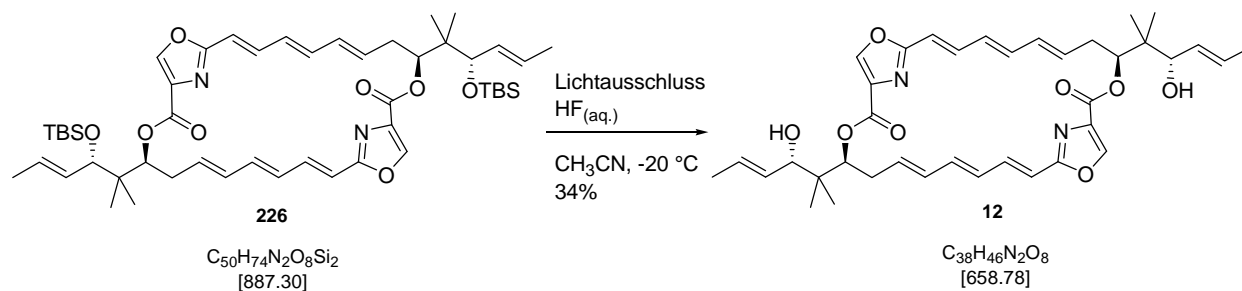
$R_f = 0.44$ (PE / EtOAc 4 : 1)

$[\alpha]_D^{20} = -1.9$ (c 0.40, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.36 (s, 2H), 7.09 (dd, $J = 15.2, 11.0$ Hz, 2H), 6.27 (dd, $J = 14.7, 10.5$ Hz, 2H), 6.10 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 5.92 (dd, $J = 15.0, 10.9$ Hz, 2H), 5.82 (dd, $J = 14.7, 11.3$ Hz, 2H), 5.70-5.58 (m, 4H), 5.52 (ddd, $J = 15.4, 8.3, 1.3$ Hz, 2H), 5.29 (dd, $J = 11.0, 3.3$ Hz, 2H), 3.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.56-2.46 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 1.72 (dd, $J = 6.1, 1.1$ Hz, 6H), 1.00 (s, 6H), 0.99 (s, 6H), 0.92 (s, 18H), 0.03 (s, 6H), 0.00 (s, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 164.0, 162.5, 144.4, 140.0, 139.4, 136.5, 136.0, 134.5, 132.5, 130.5, 129.8, 115.5, 80.1, 78.4, 43.1, 26.6, 20.0, 19.3, 19.1, 17.9, -3.1, -4.7;

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{50}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}_2\text{Na}$ (**226** plus Na): 909.4881, gefunden: 909.4888.

Darstellung von *E-E-E*-Disorazol Derivat **12**

Das *E-E-E*-Makrolacton **226** (4 mg, 4.51 μmol , 1.0 eq.) wird in CH_3CN (1.5 mL) gelöst und über die gesamte Reaktionszeit unter Lichtausschluss gerührt. Bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ wird $\text{HF}_{(\text{aq.})}$ (48%, 0.4 mL) tropfenweise addiert. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionsmischung 3 d bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Dann wird die Reaktion durch Zugabe von festem CaCO_3 und wässriger, gesättigter NaHCO_3 -Lösung beendet. Die Mischung wird so lange kräftig gerührt, bis die Gasentwicklung abgeklungen ist. Dann wird vom ausgefallenen CaF_2 abfiltriert und der Filtrerrückstand mit EtOAc (3 x 1 mL) gewaschen. Das Filtrat wird mit pH 7 Puffer (2 mL) verdünnt. Dann wird die wässrige Phase von der organischen abgetrennt und mit EtOAc (4 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Zuletzt wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE / EtOAc (1 : 1) als Laufmittel unterzogen, wobei das *E-E-E*-Disorazol Derivat **12** (1 mg, 1.52 μmol , 34%) als farbloses Öl erhalten wird.

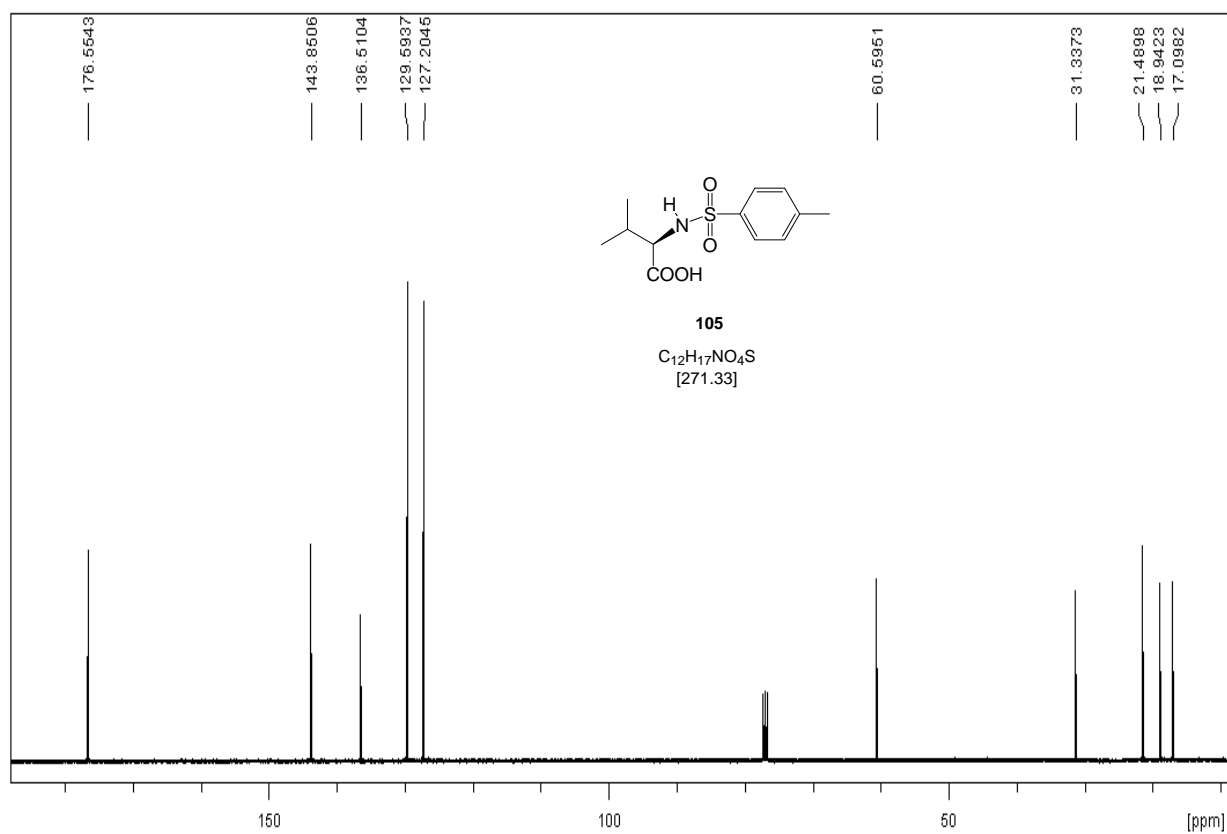
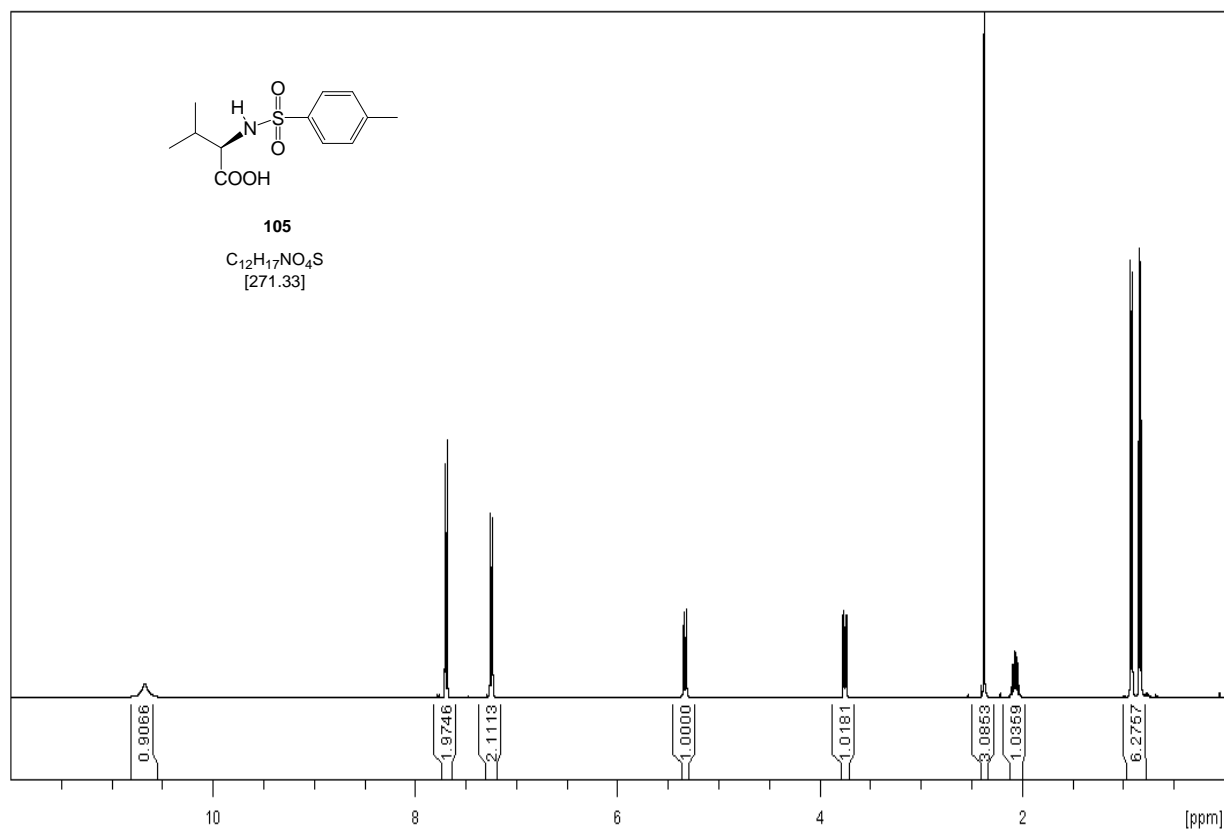
$R_f = 0.23$ (PE / EtOAc 1 : 1)

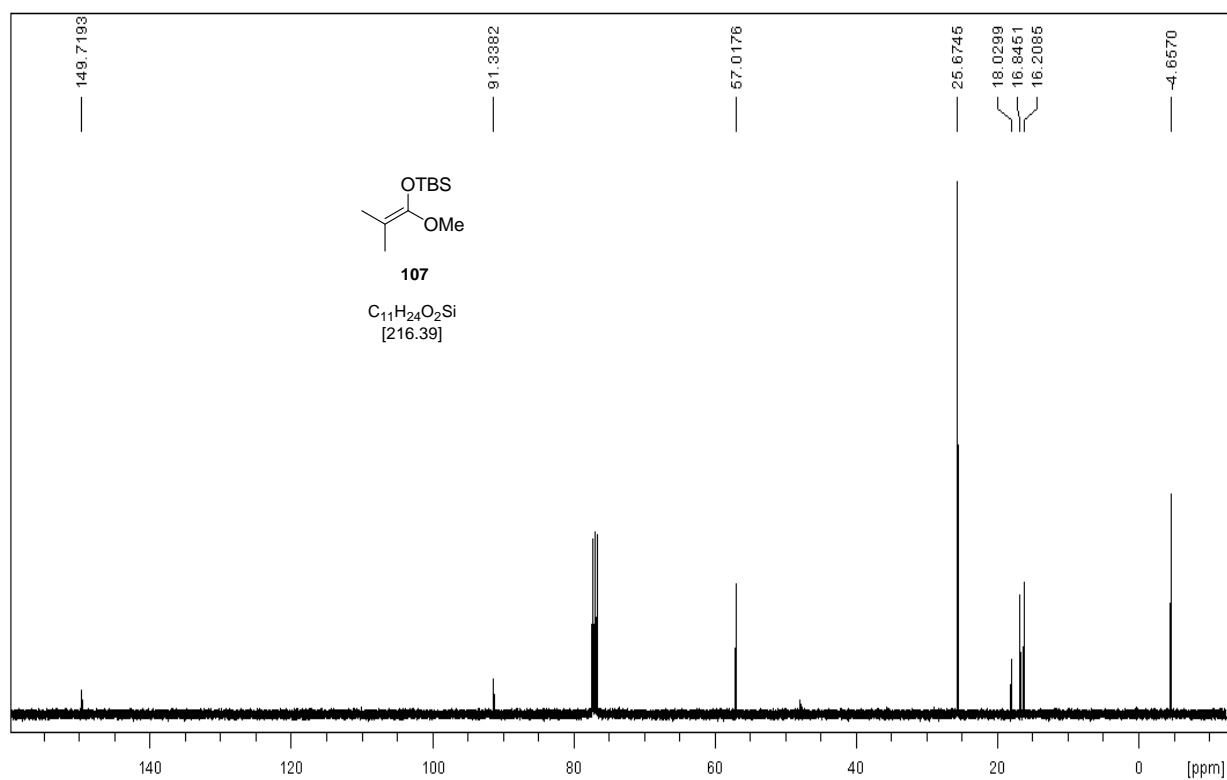
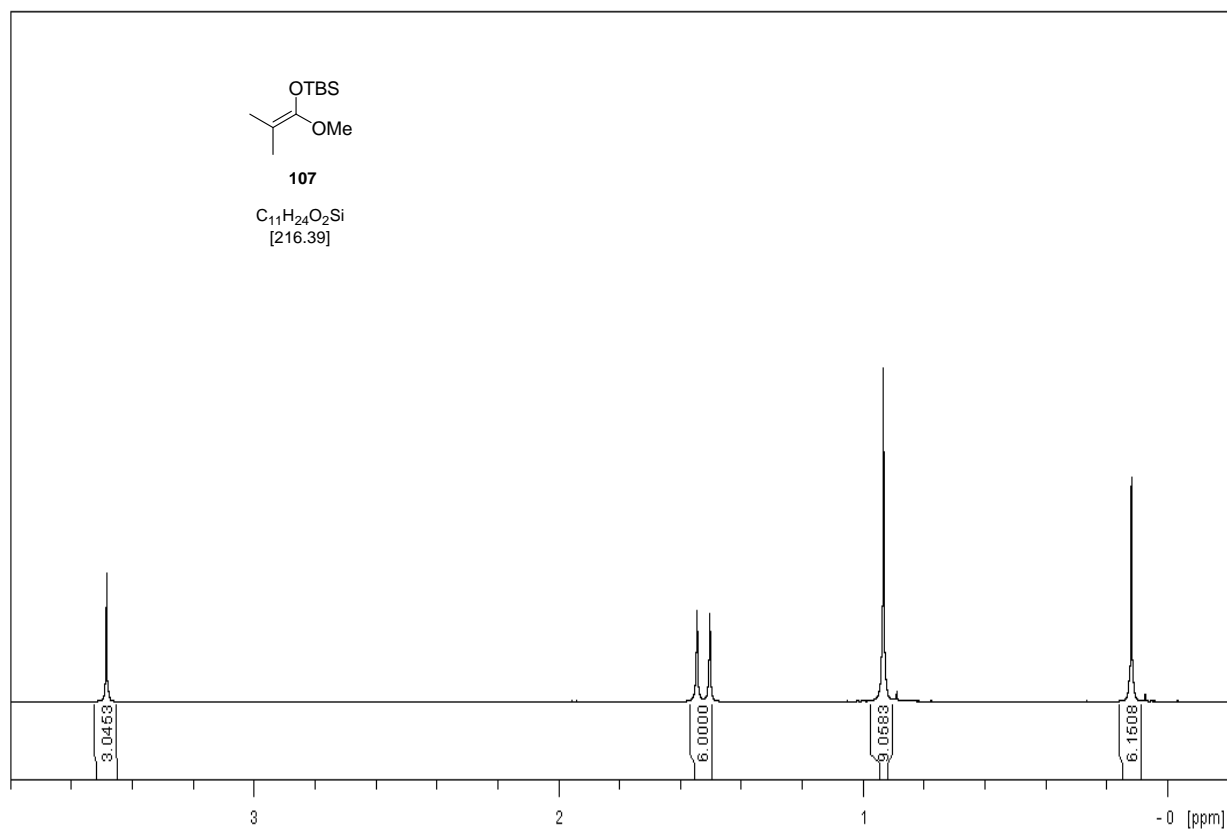
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.6$ (c 0.10, CHCl_3);

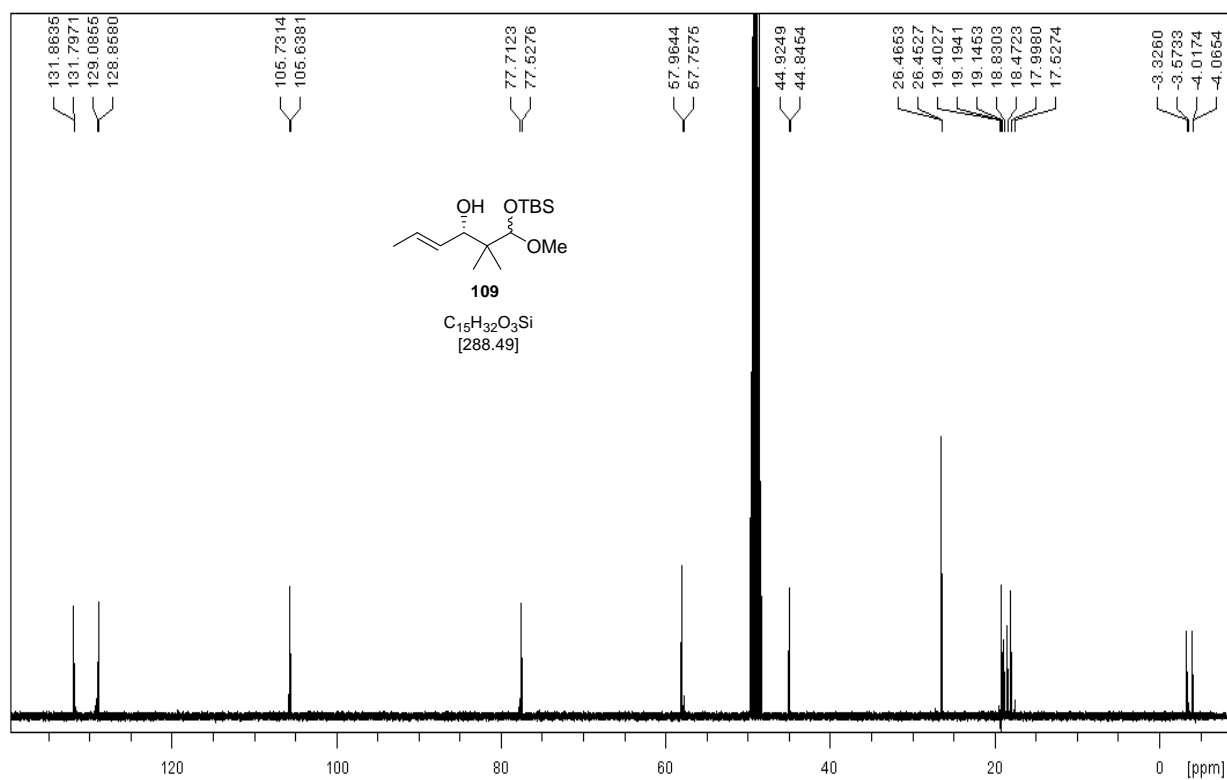
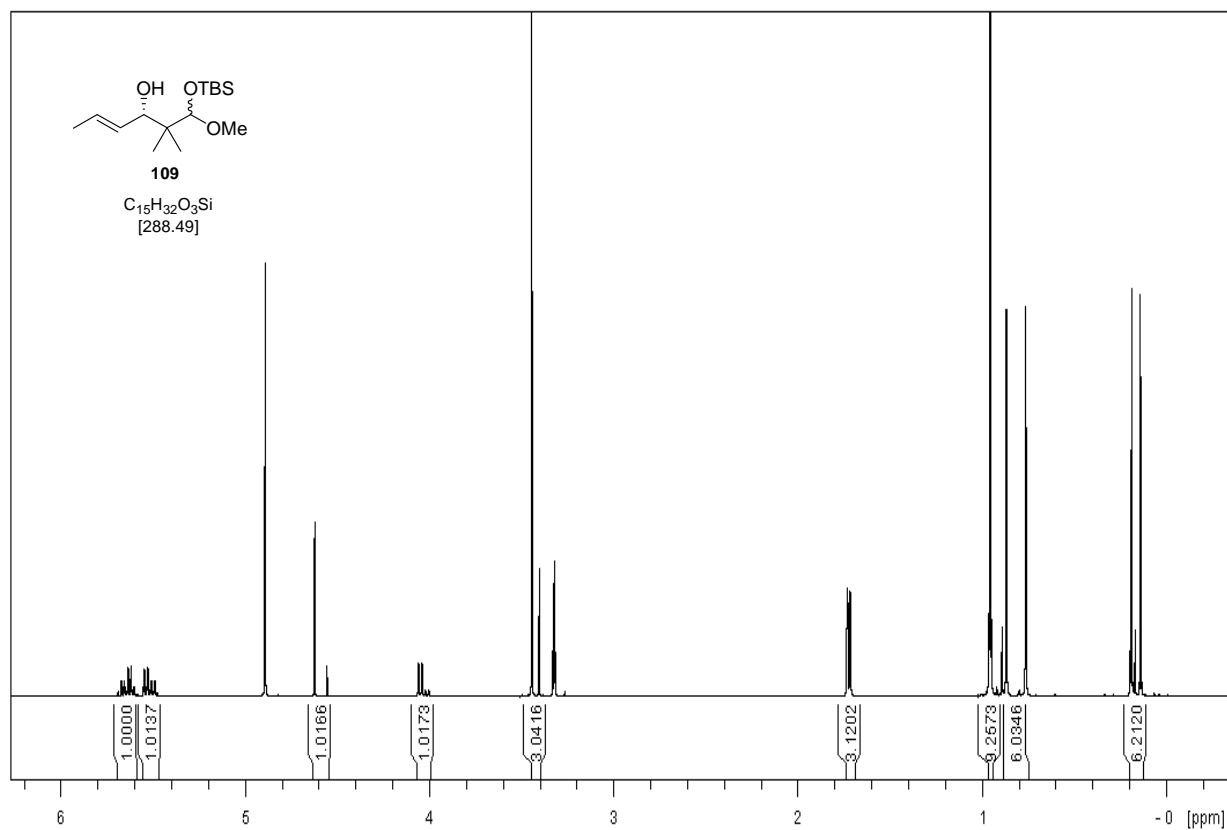
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 8.40 (s, 2H), 7.09 (dd, $J = 15.3, 11.0$ Hz, 2H), 6.27 (dd, $J = 15.0, 10.7$ Hz, 2H), 6.12 (d, $J = 15.4$ Hz, 2H), 5.95 (dd, $J = 15.0, 10.9$ Hz, 2H), 5.83 (dd, $J = 15.0, 11.5$ Hz, 2H), 5.73-5.65 (m, 4H), 5.60 (ddd, $J = 15.3, 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 5.32 (dd, $J = 11.4, 3.1$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 1.73 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.00 (s, 6H), 0.99 (s, 6H);

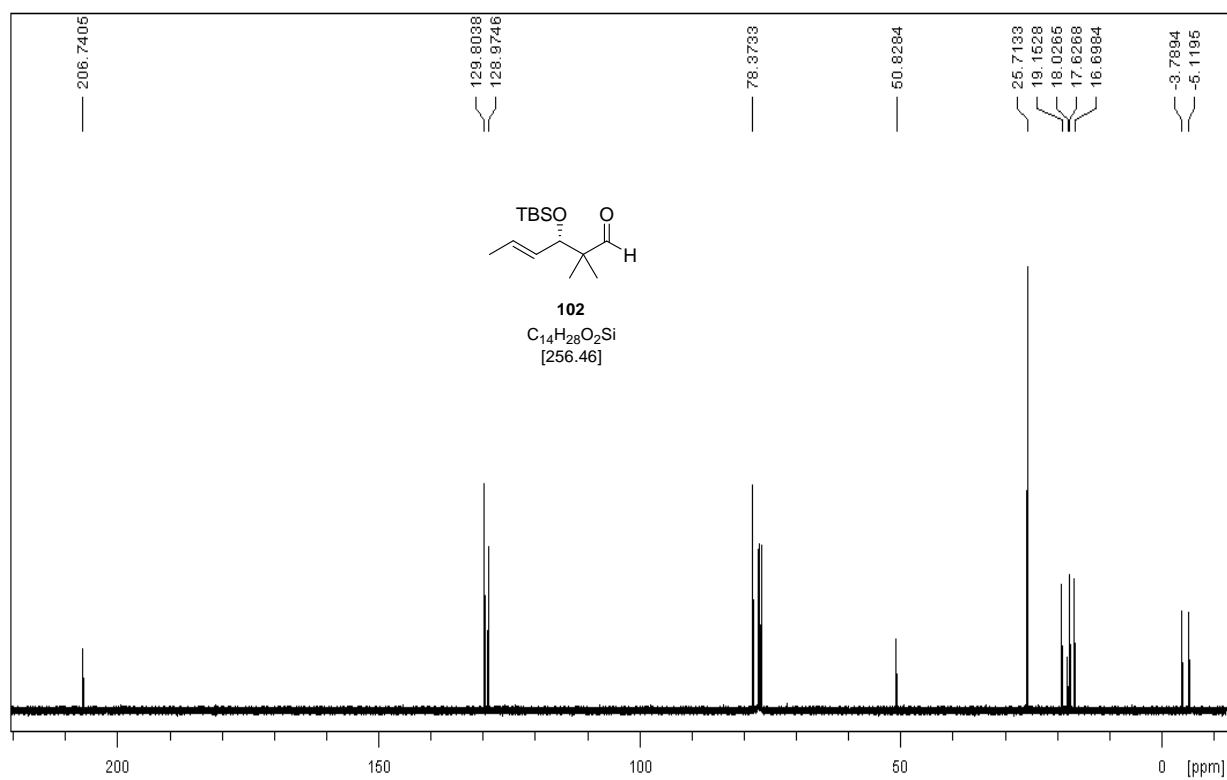
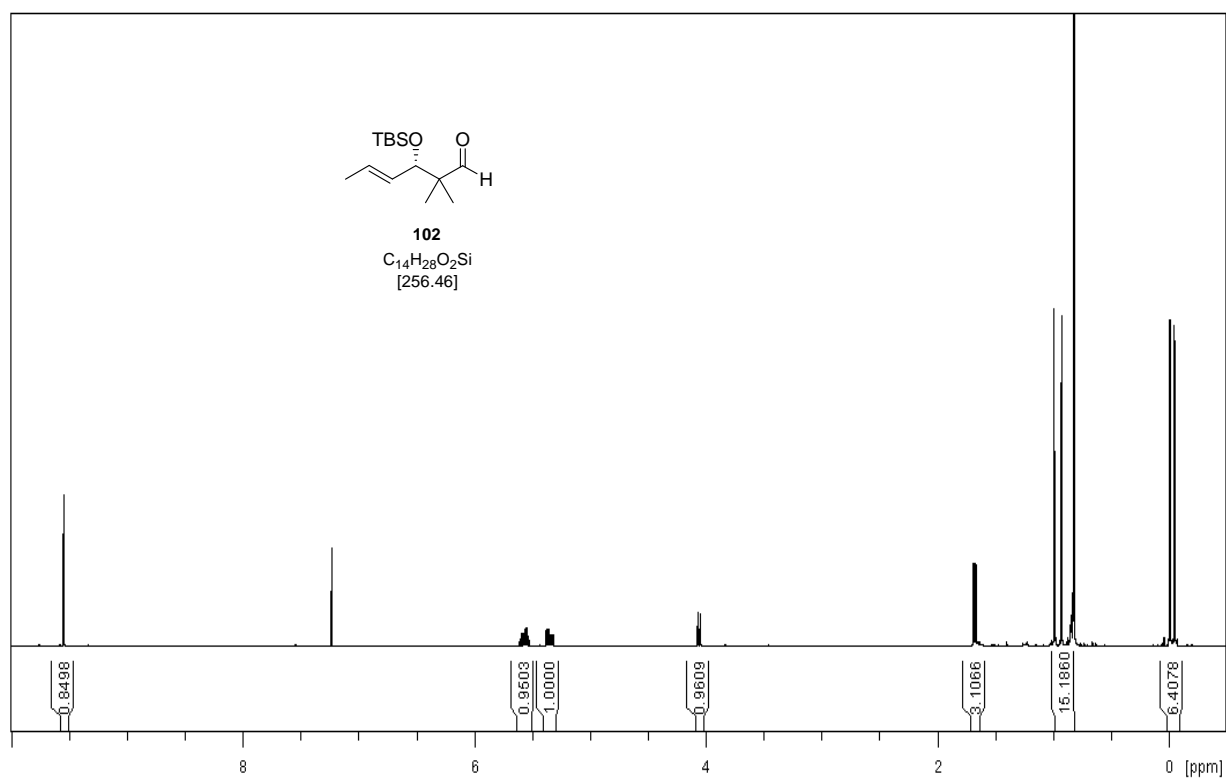
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOD) δ 164.0, 162.7, 144.5, 140.0, 139.3, 136.7, 135.9, 134.5, 131.7, 130.5, 129.6, 115.5, 78.8, 77.7, 42.2, 35.5, 19.4, 19.1, 18.1;

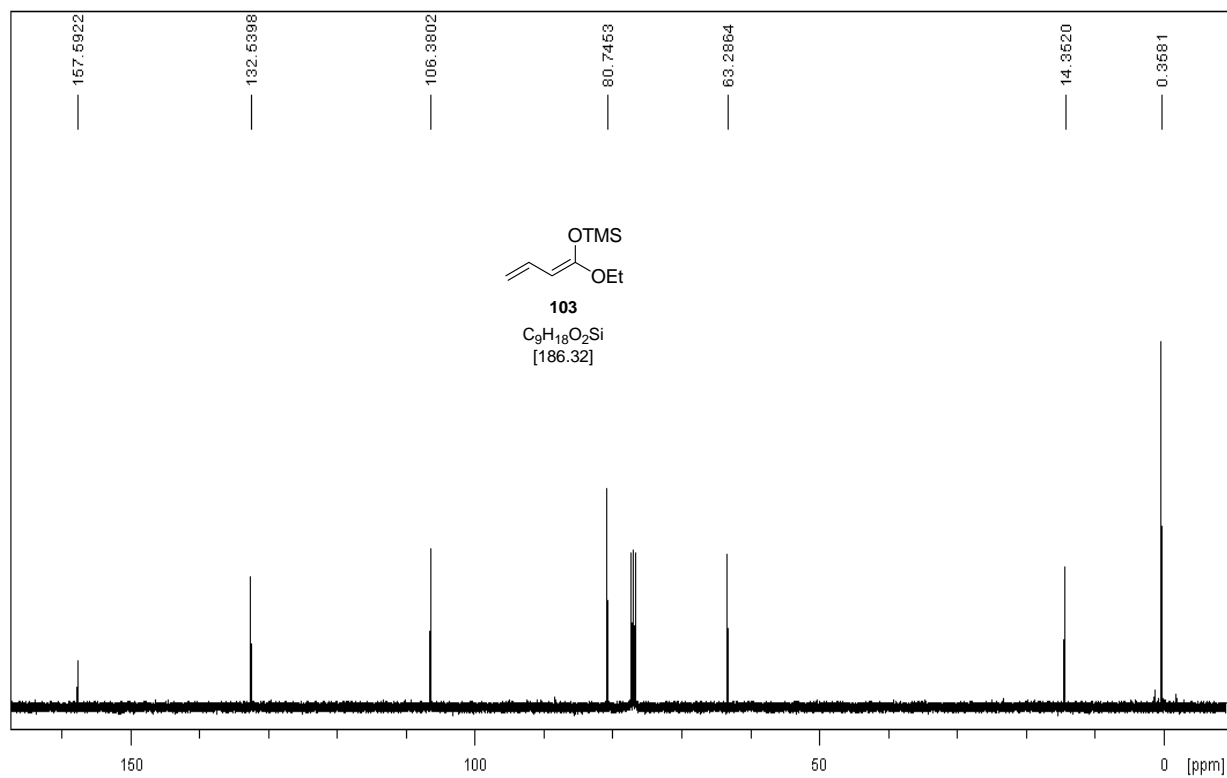
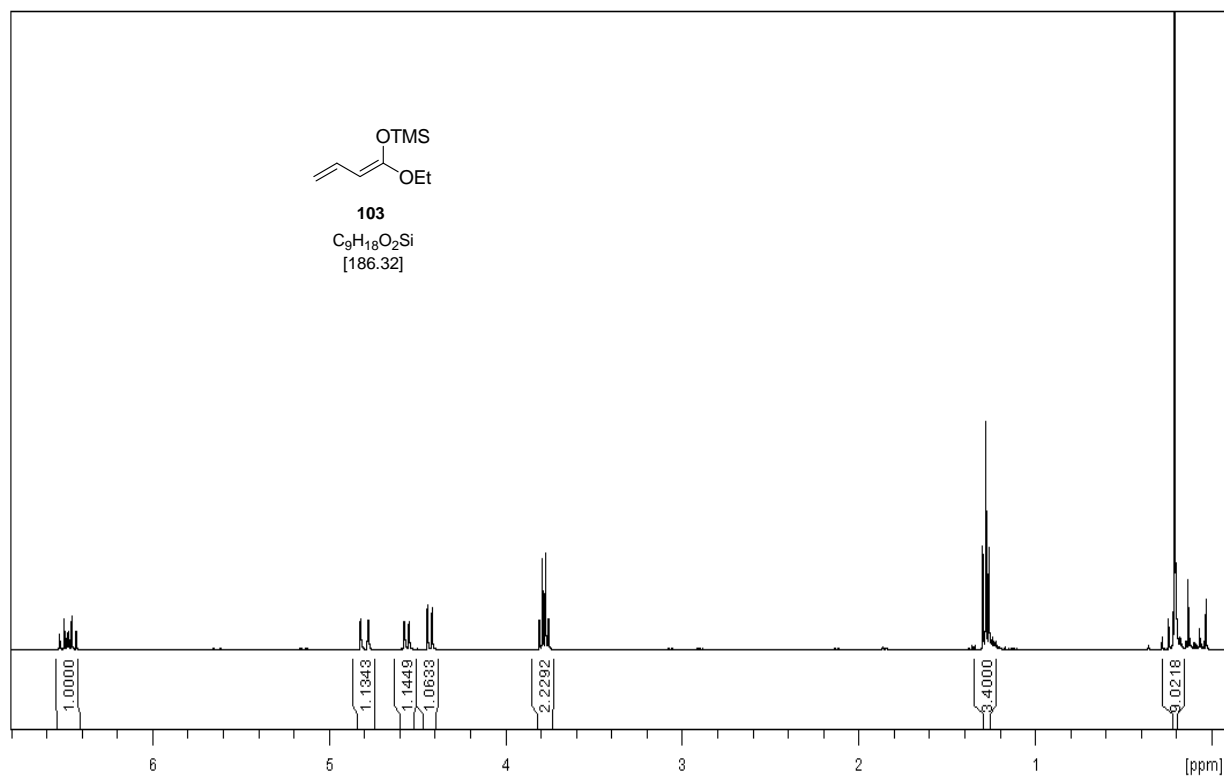
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ (**12** plus Na): 681.3152, gefunden: 681.3152.

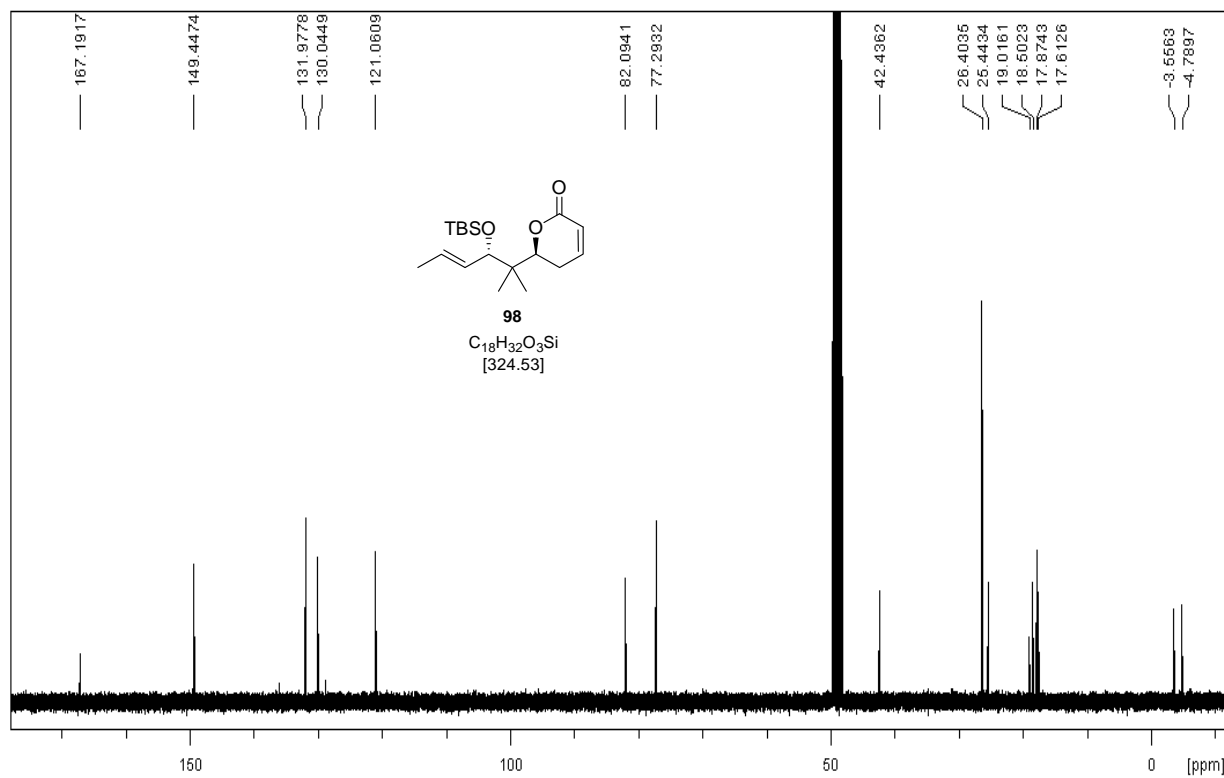
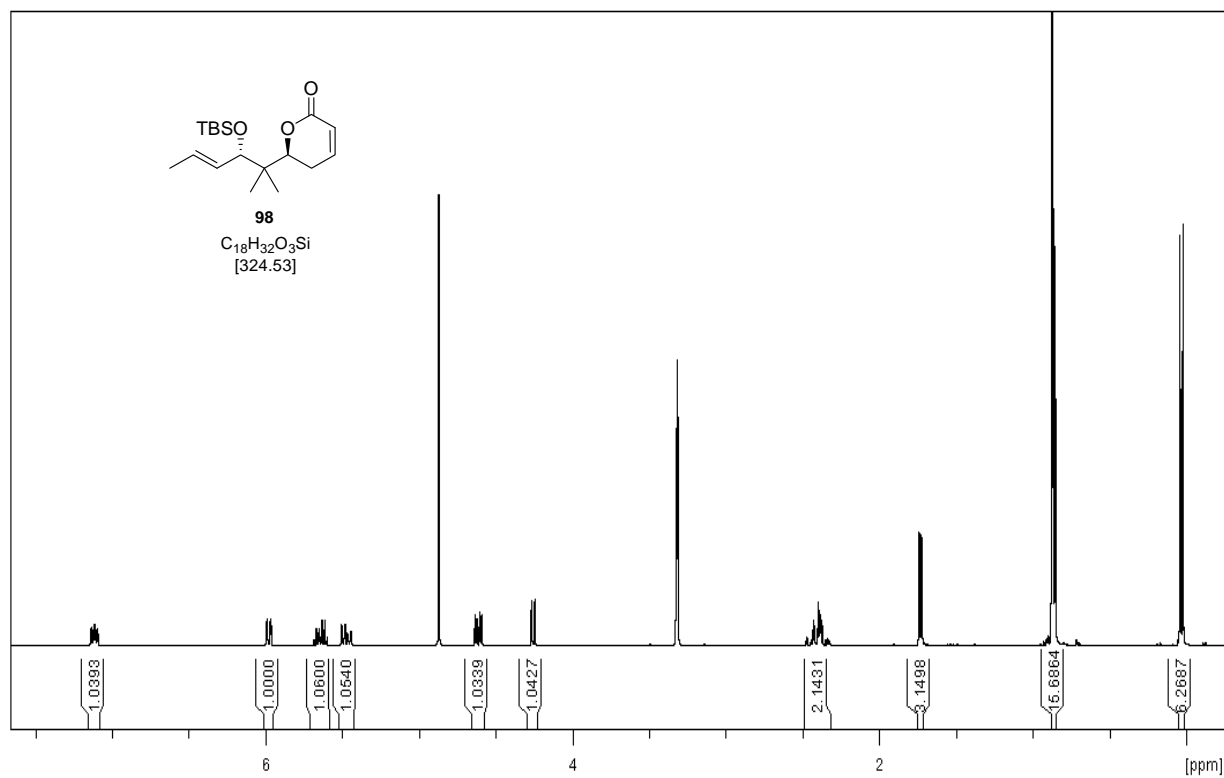


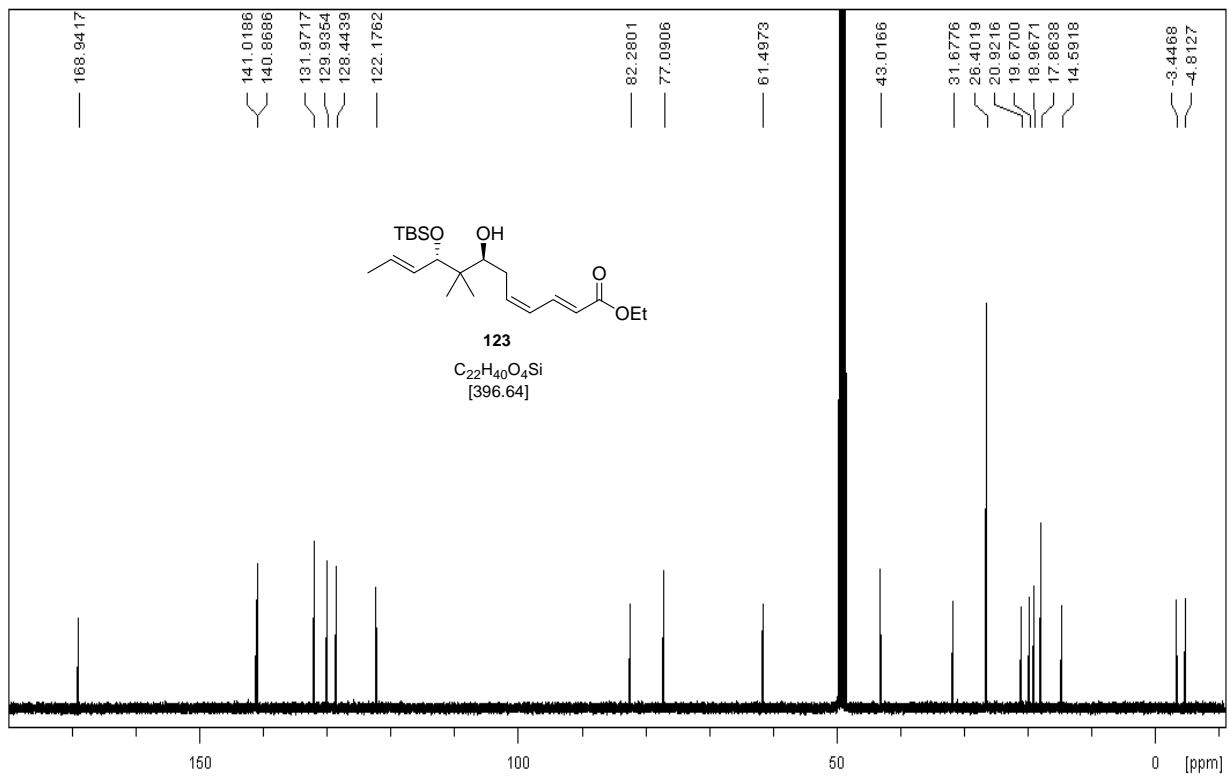
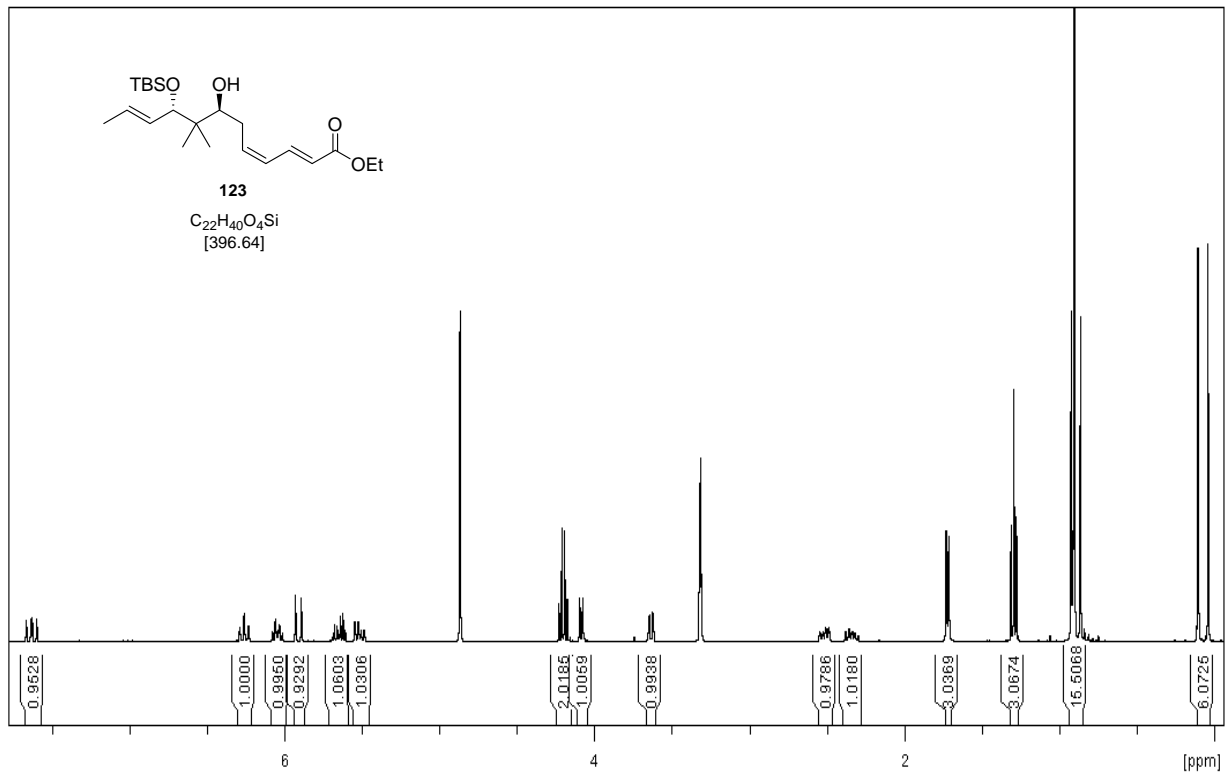


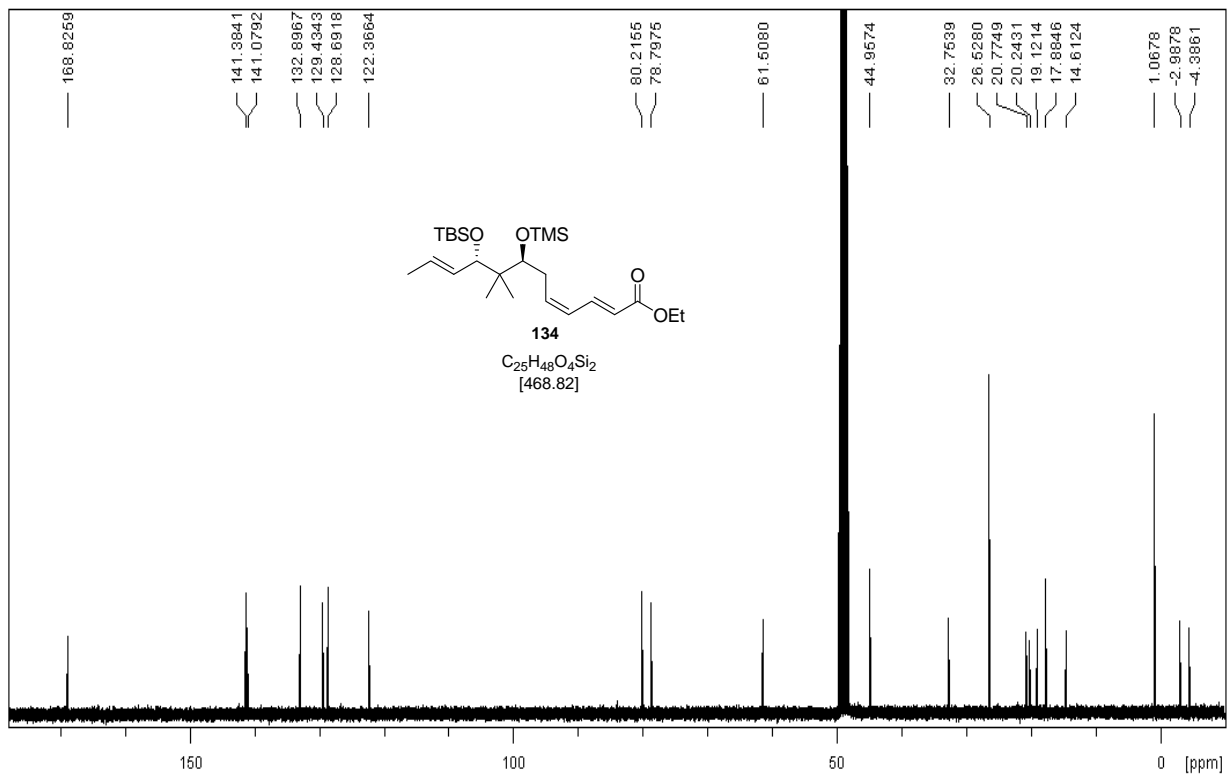
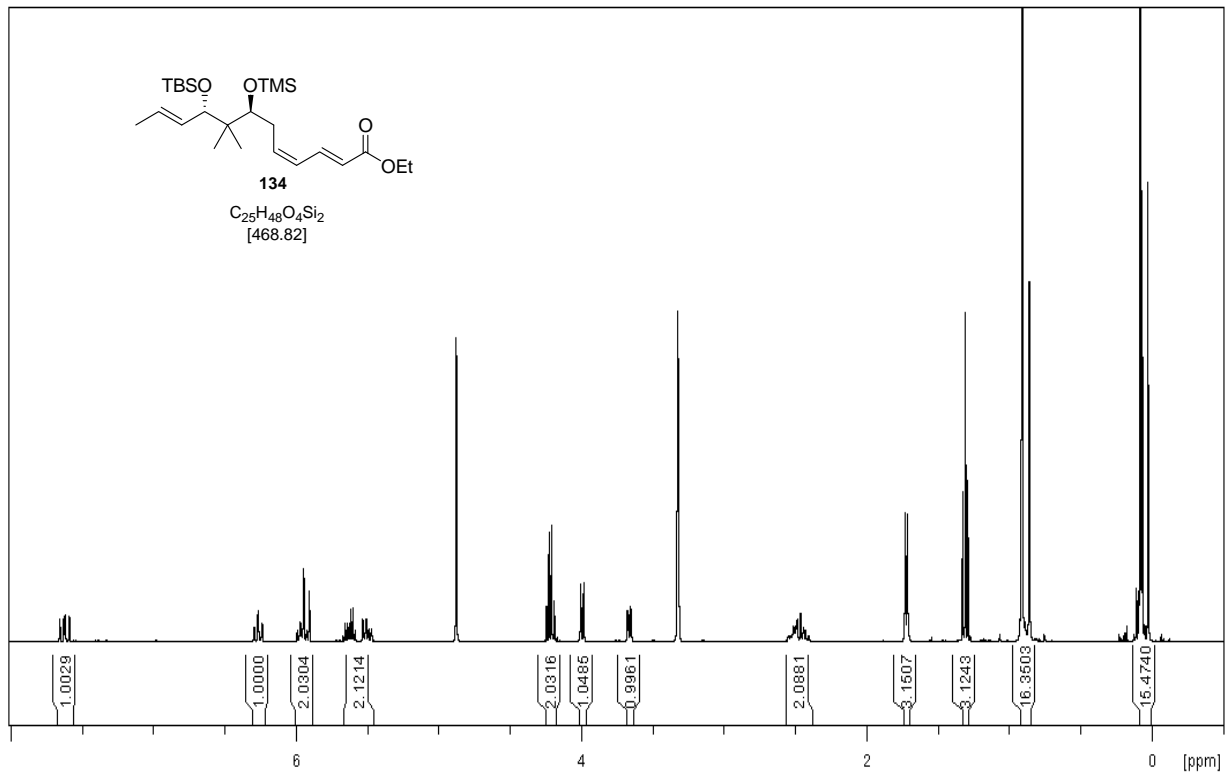


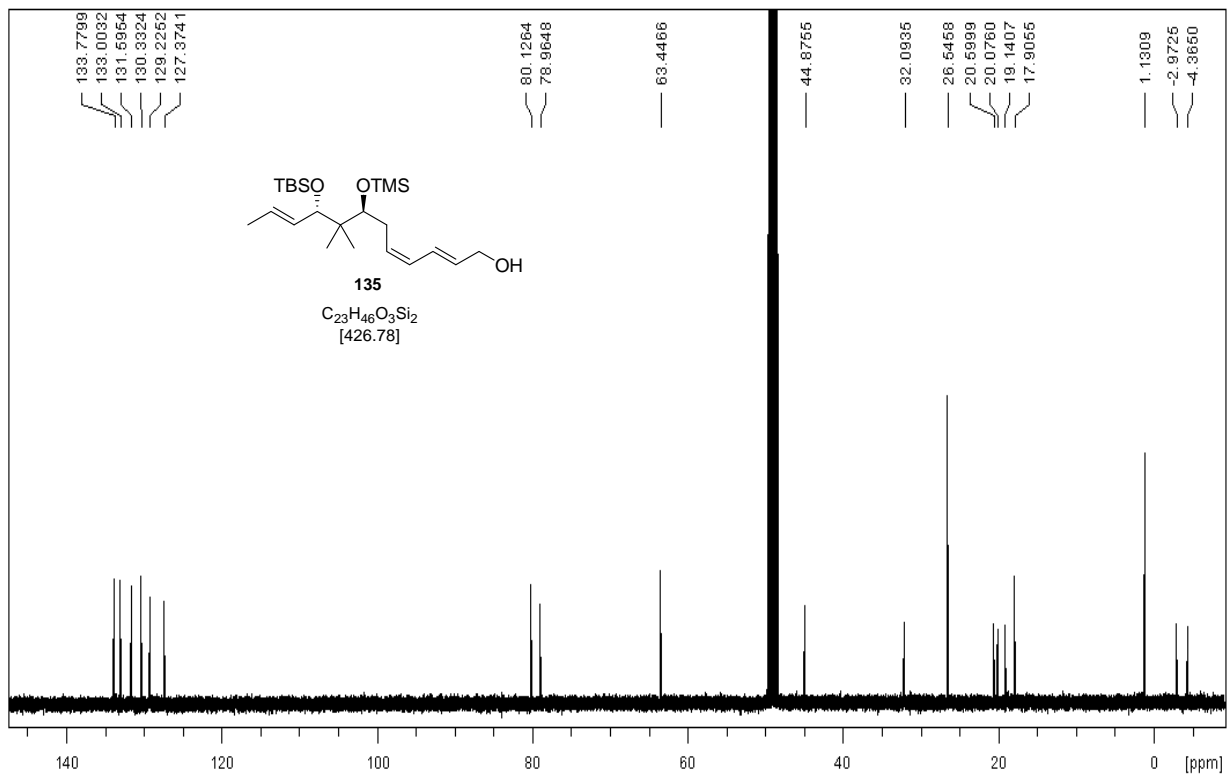
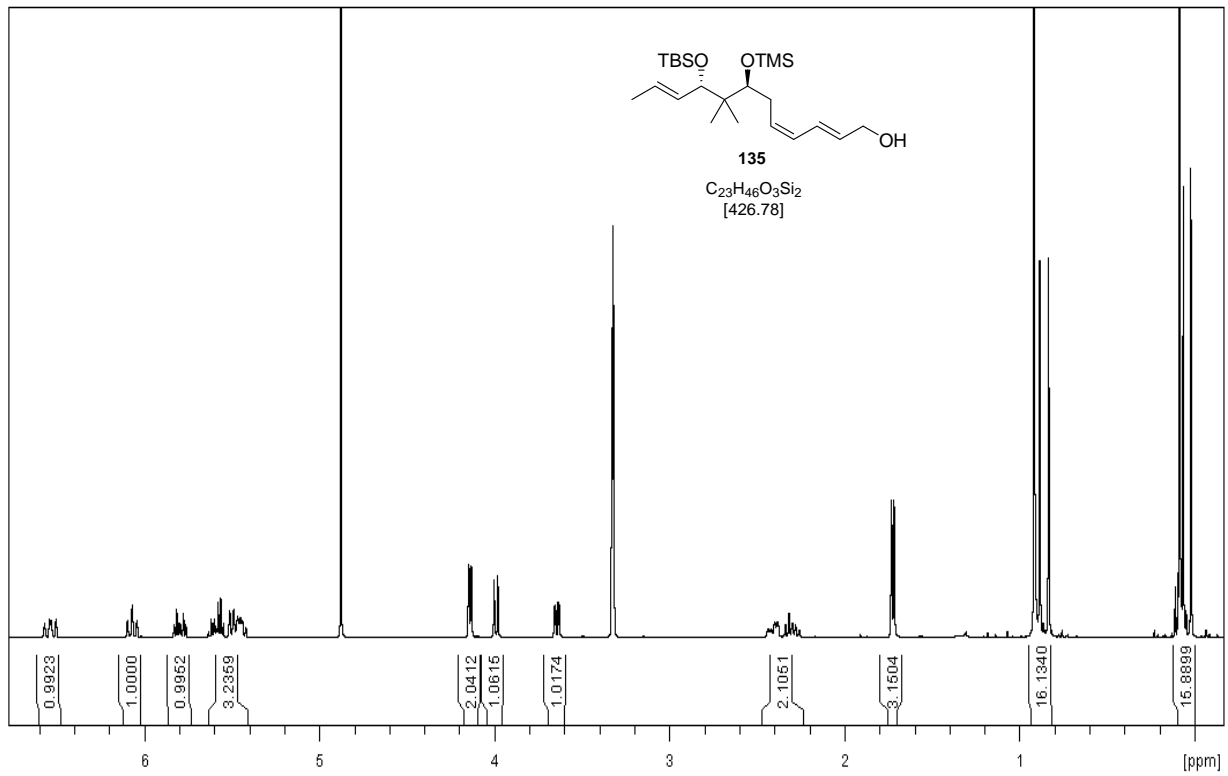


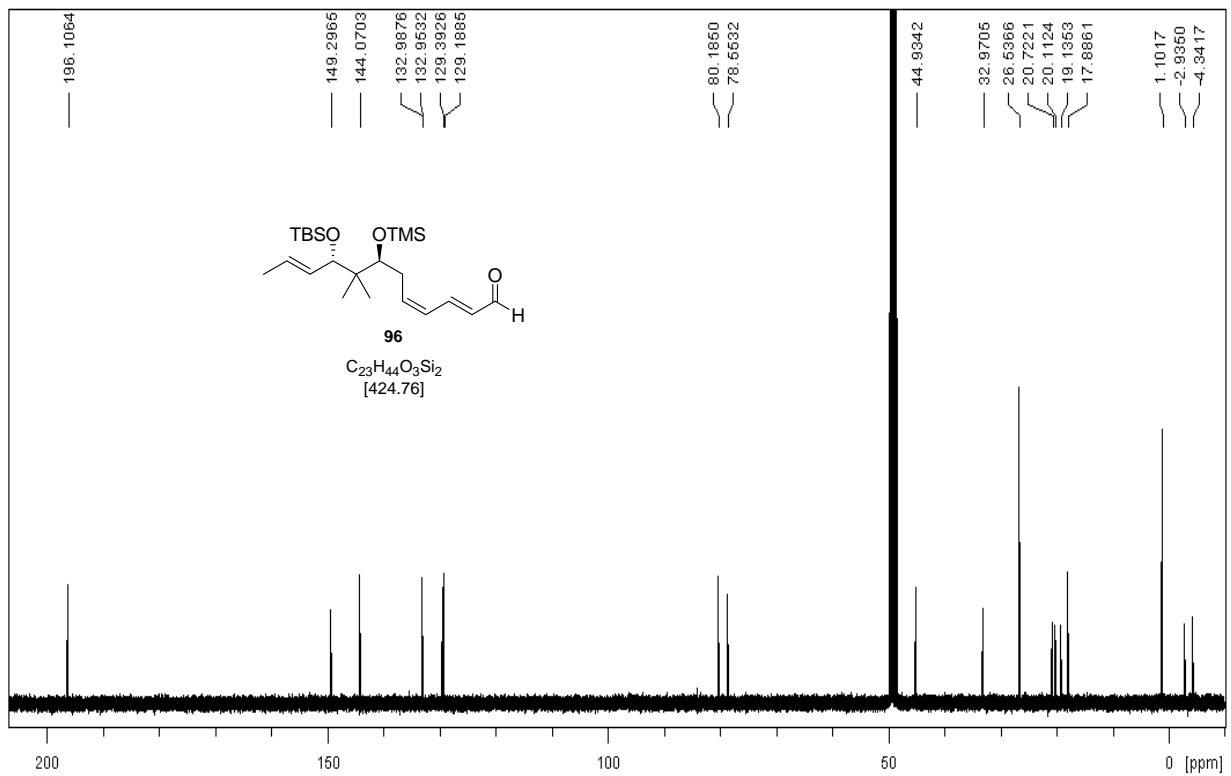
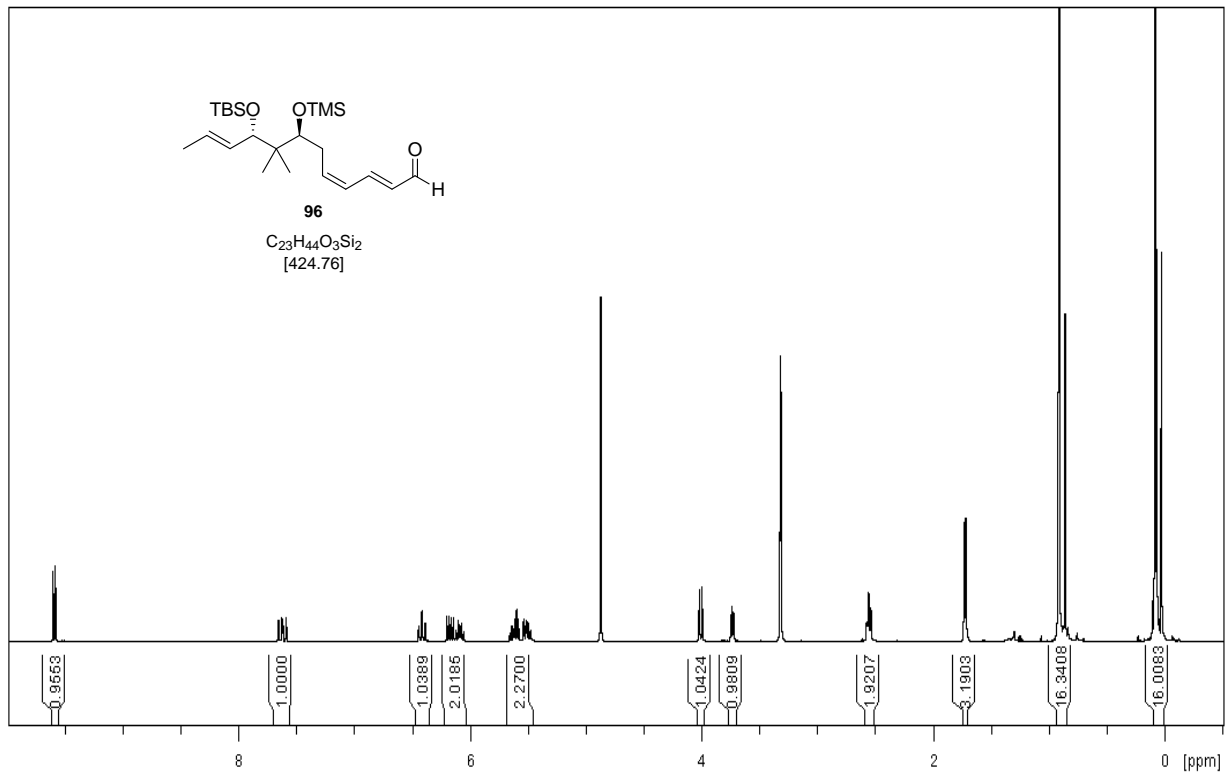


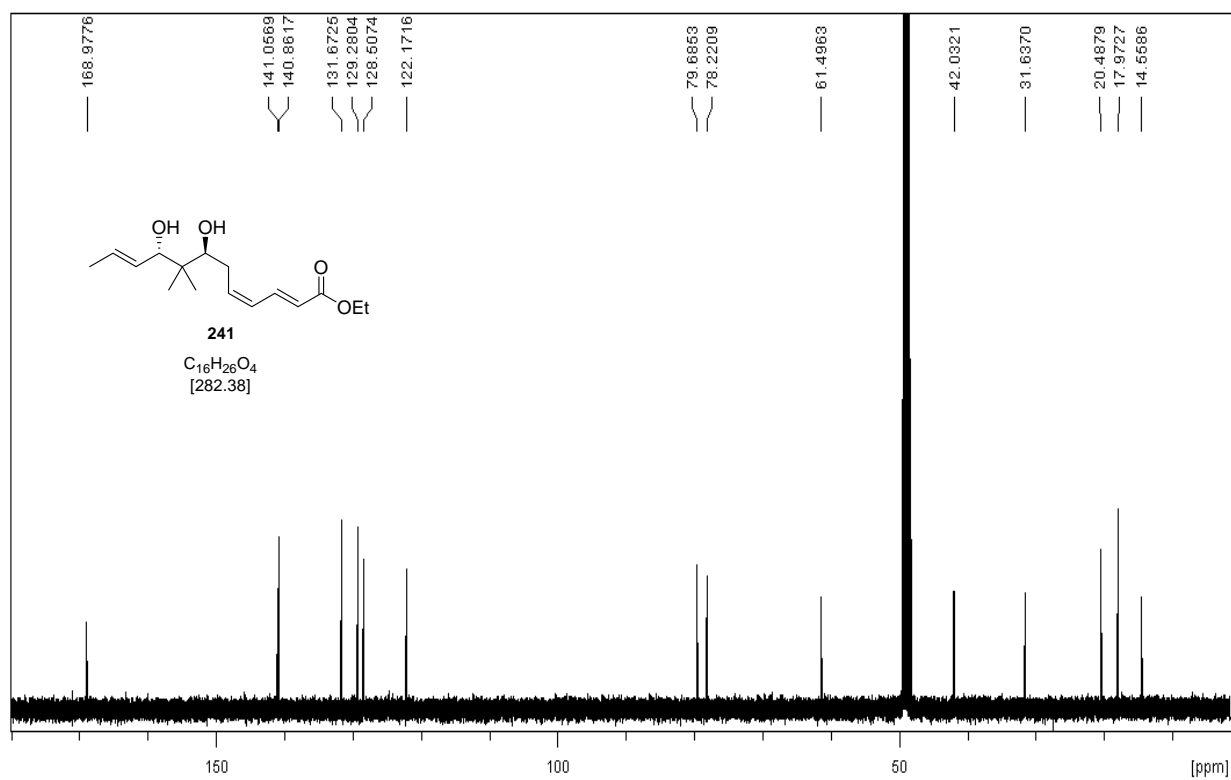
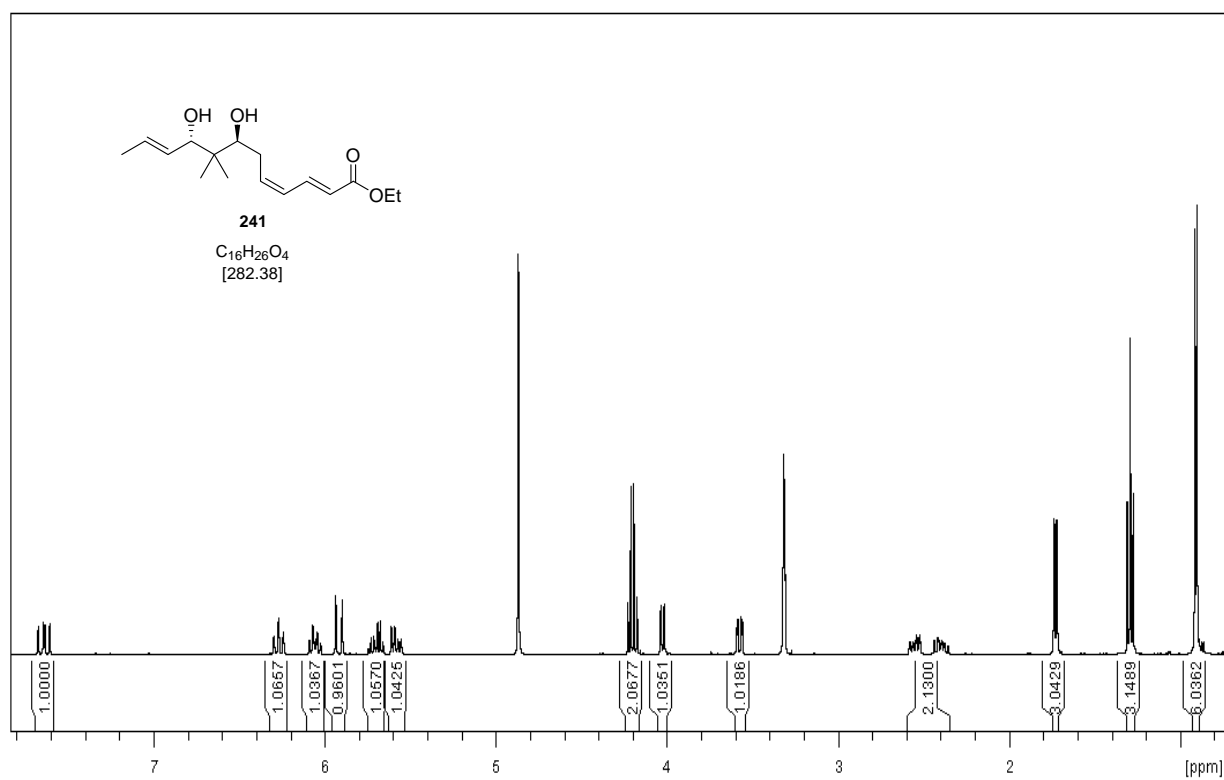


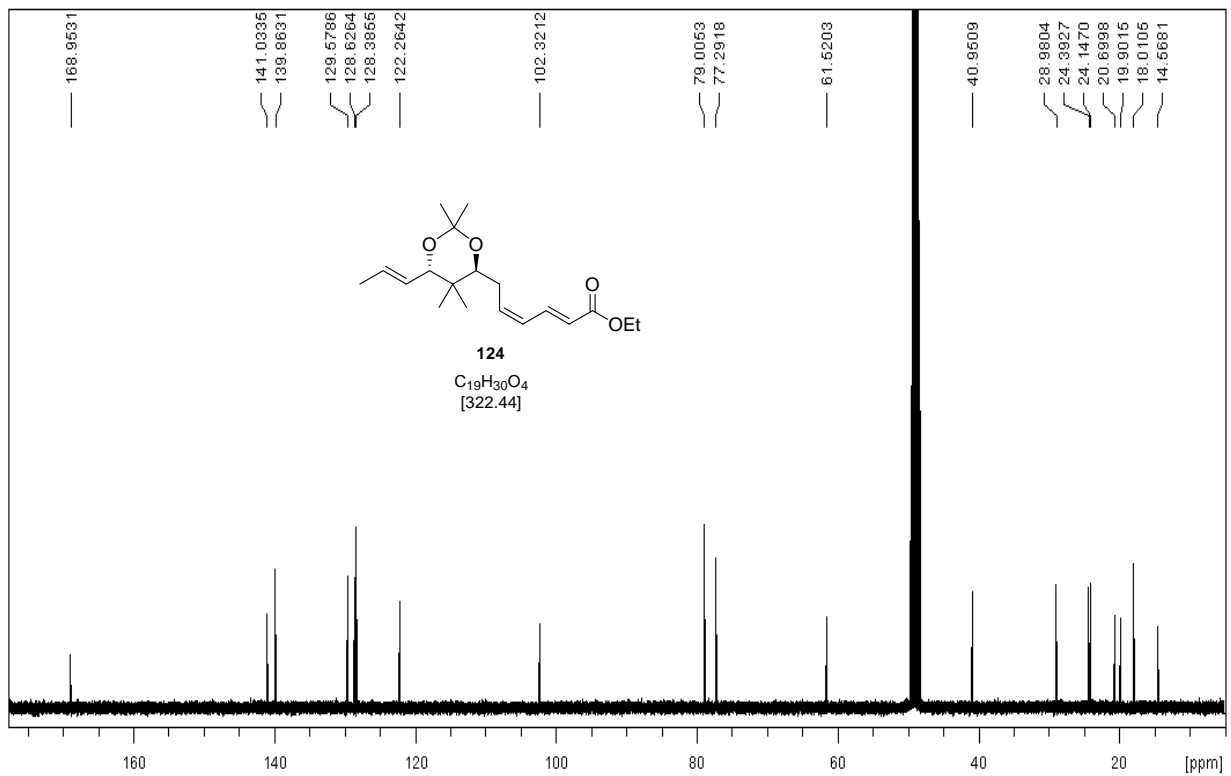
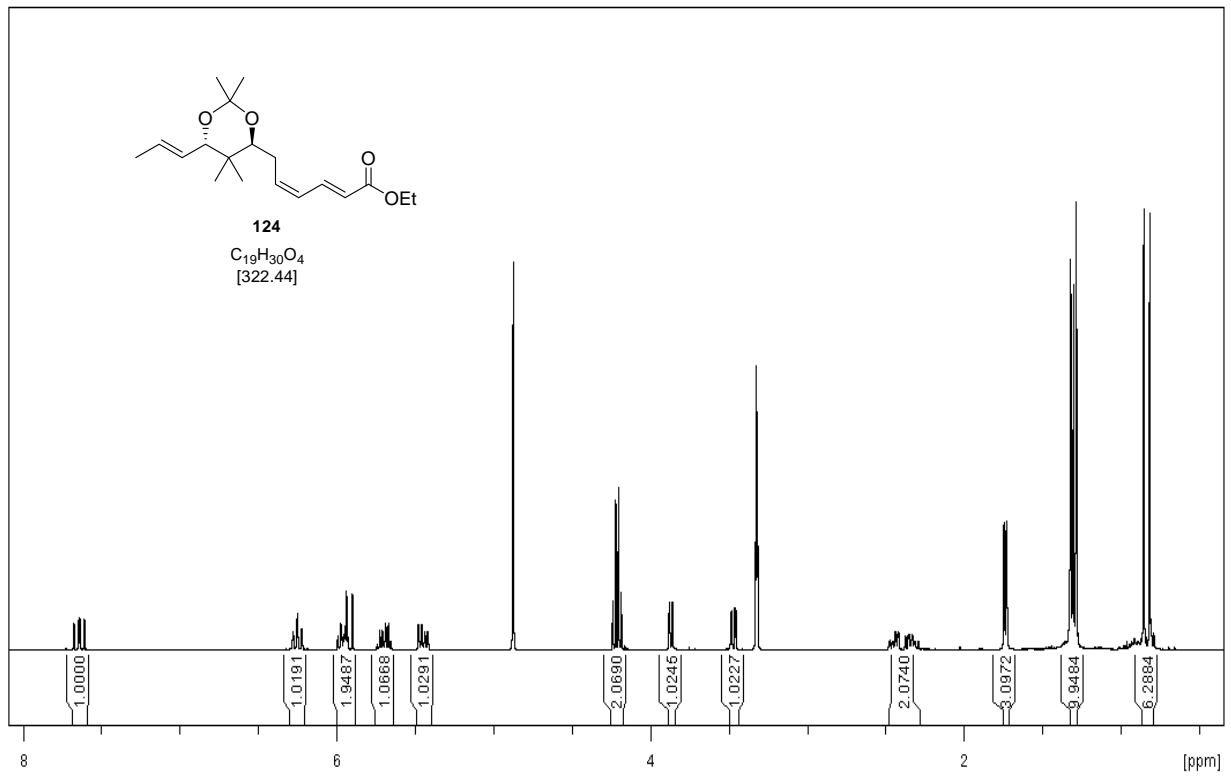


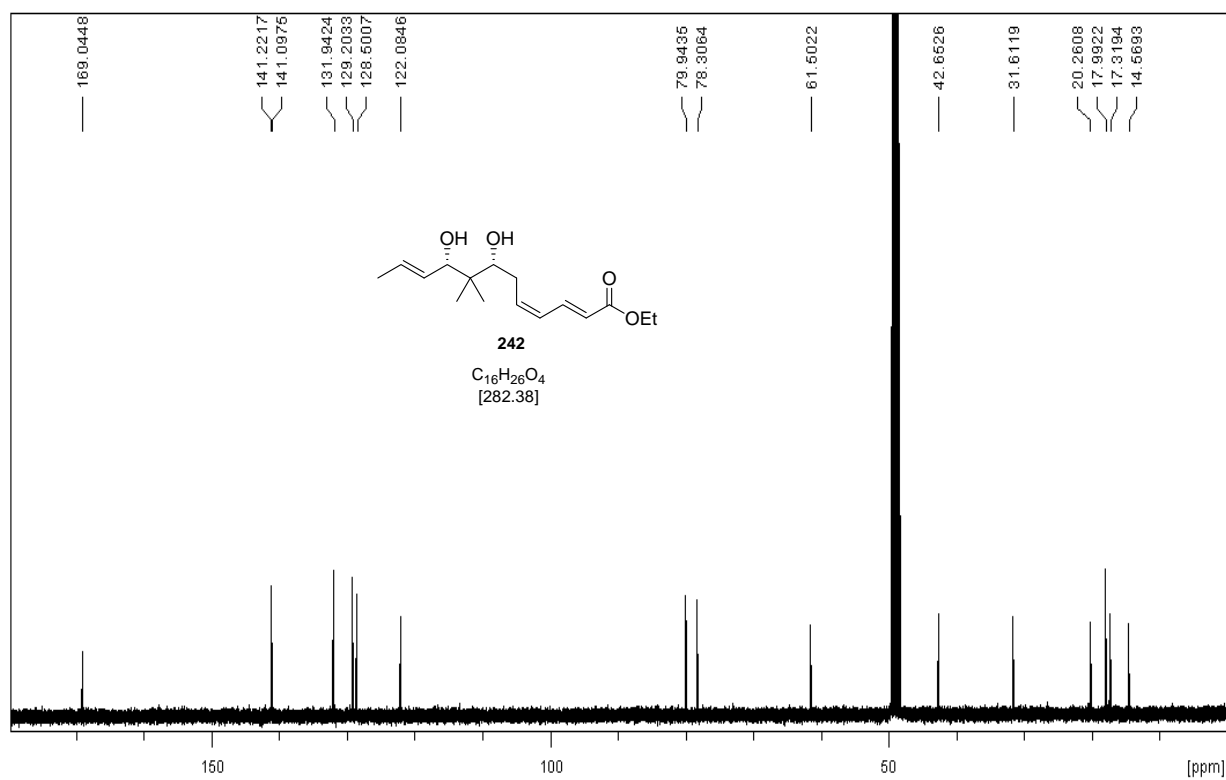
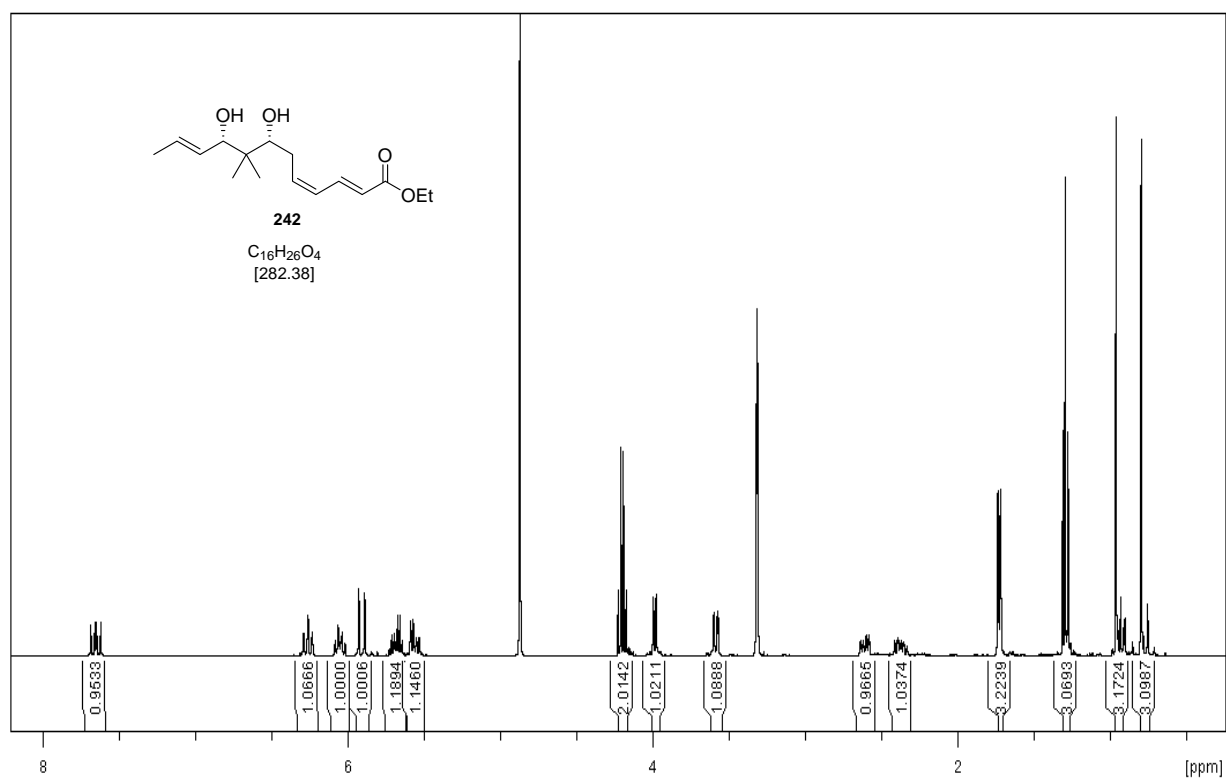


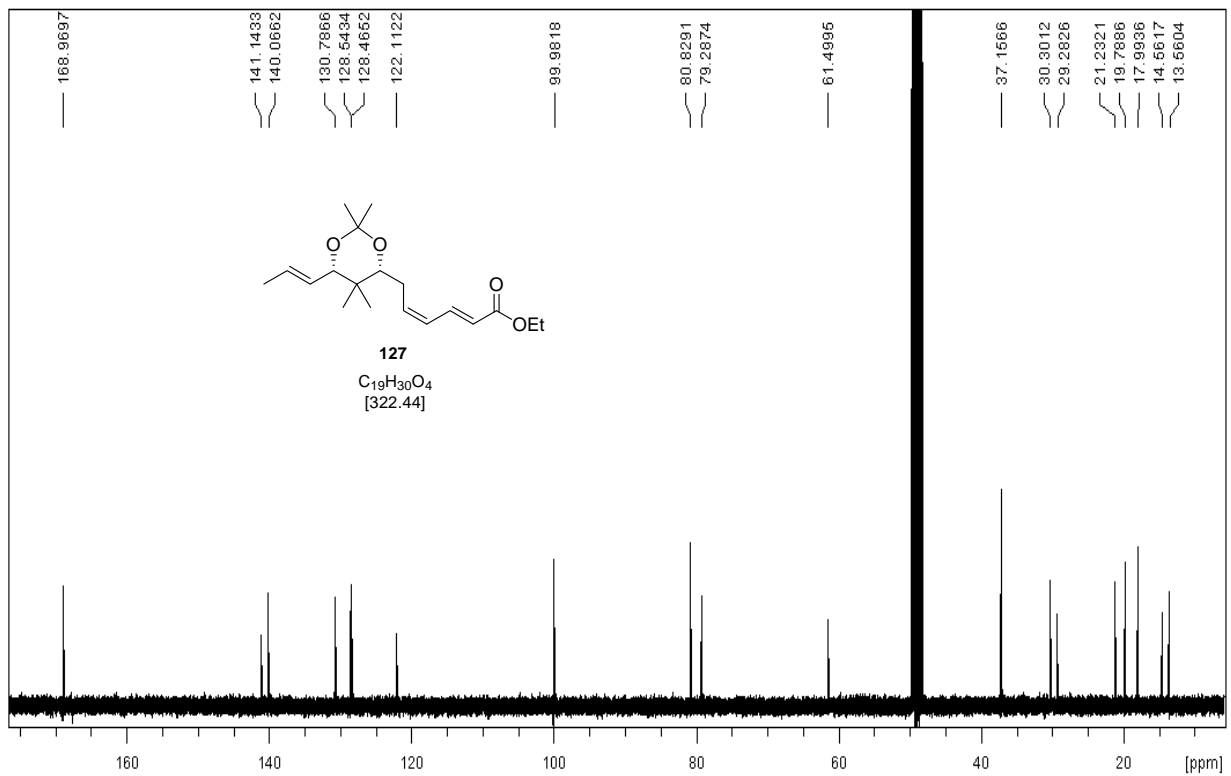
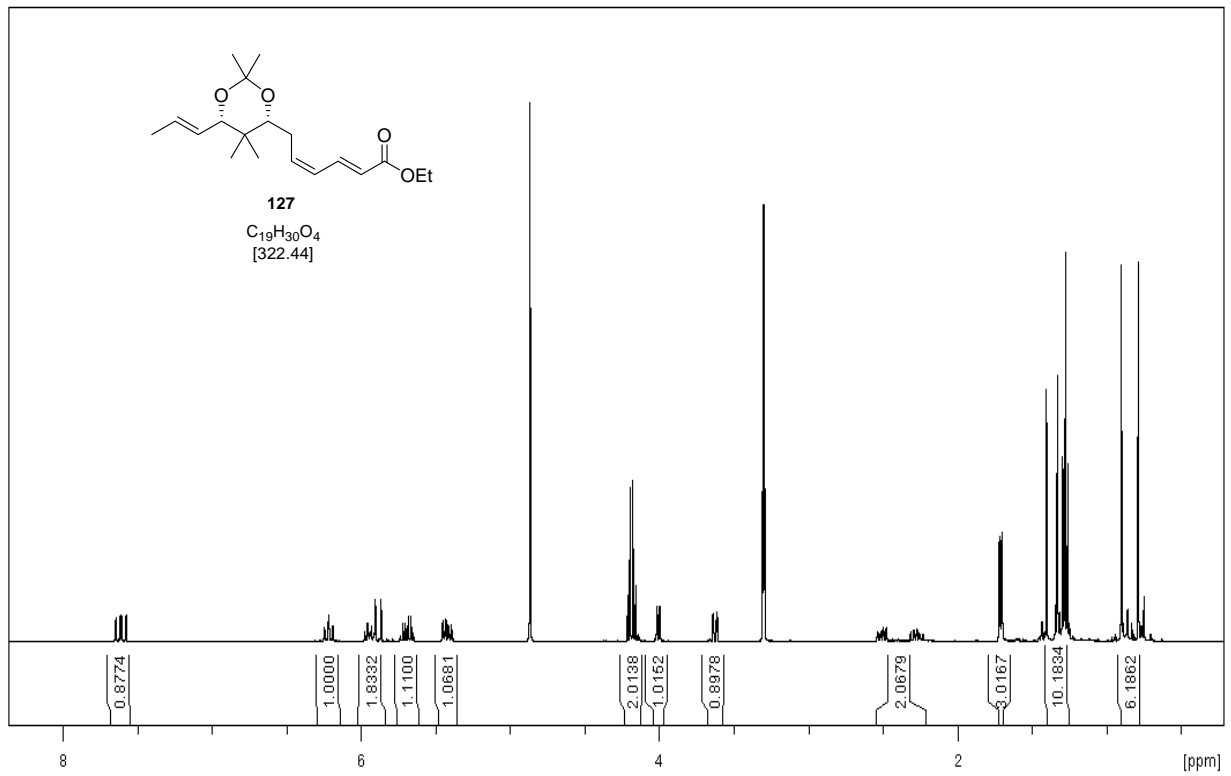


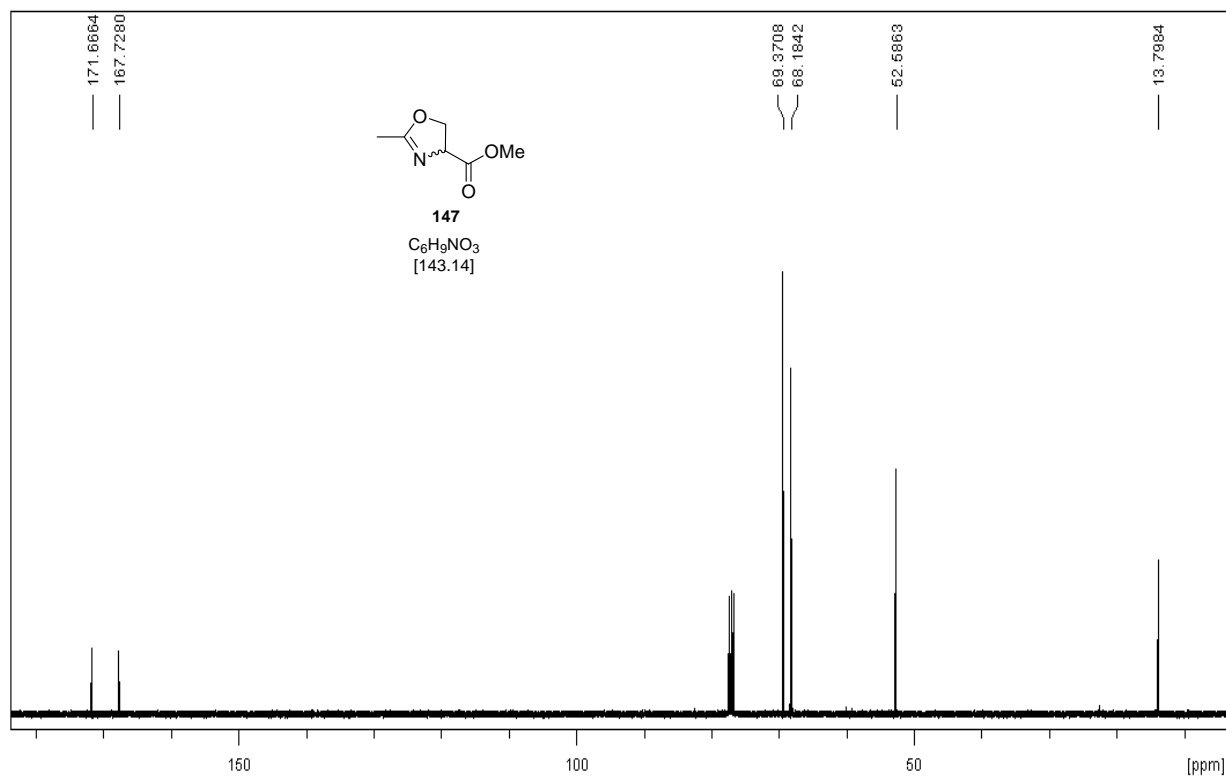
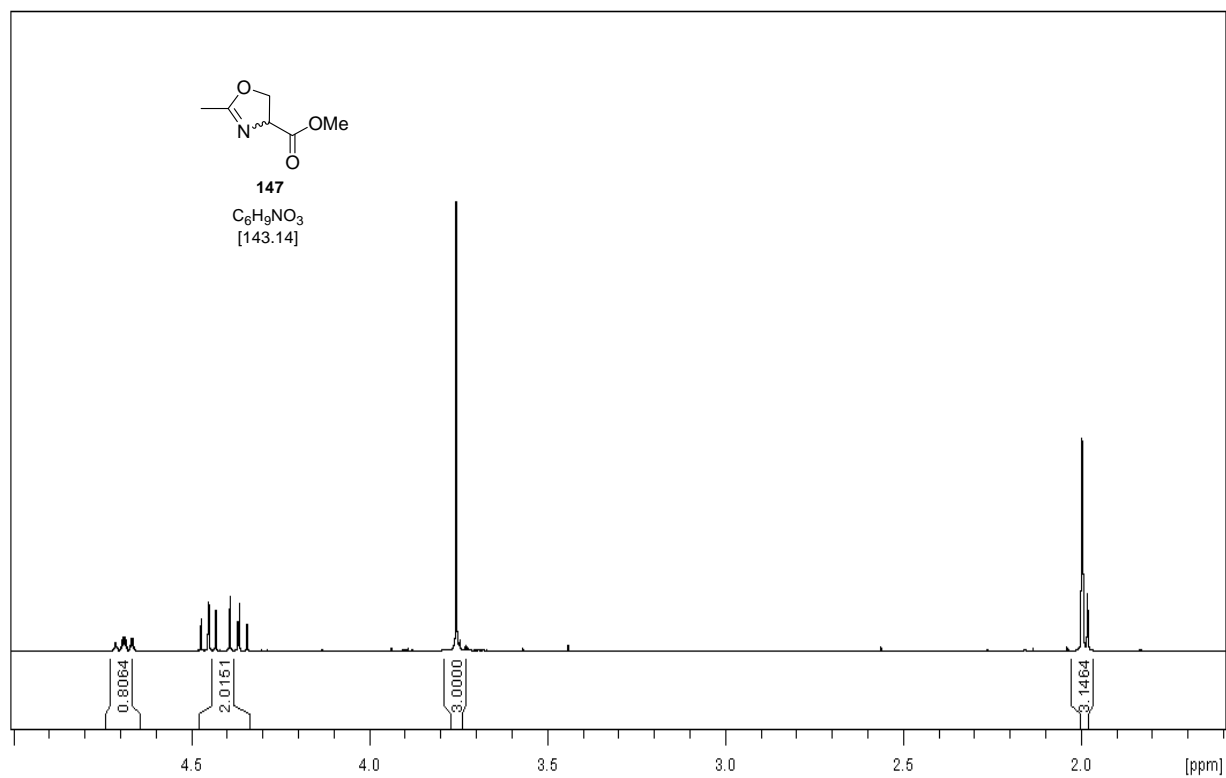


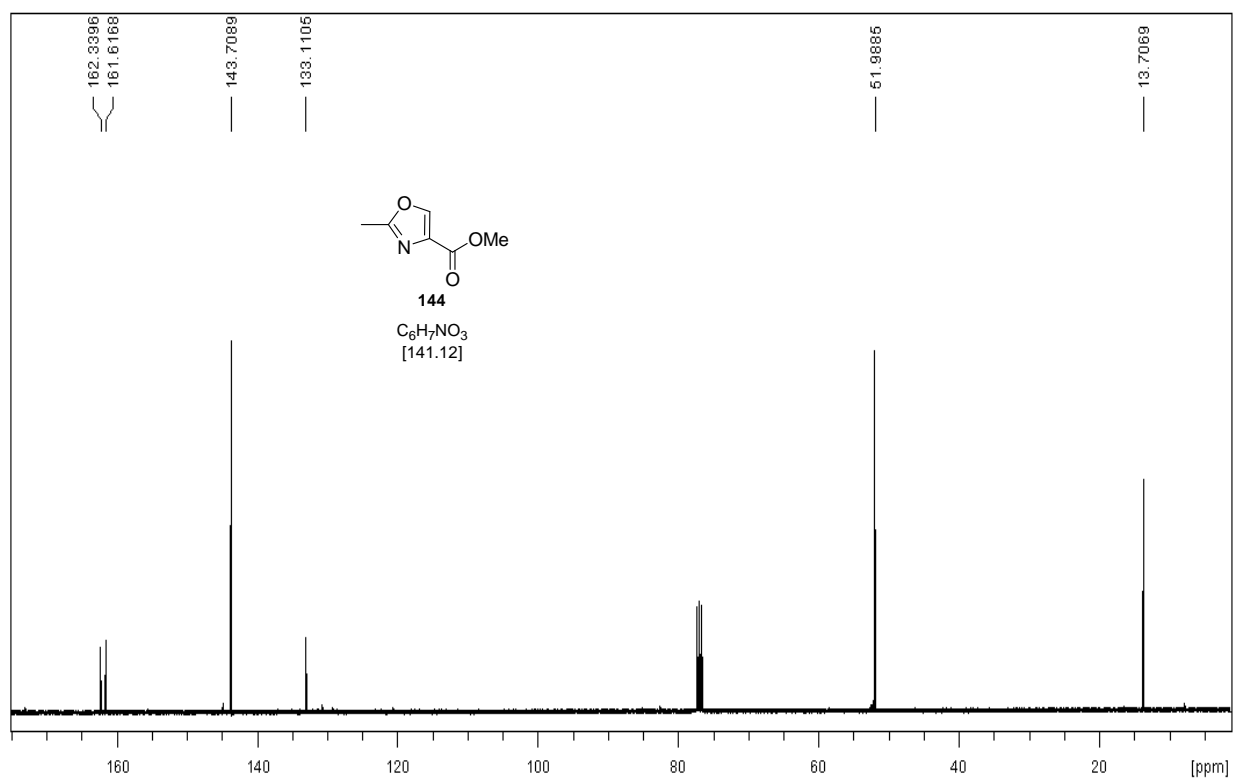
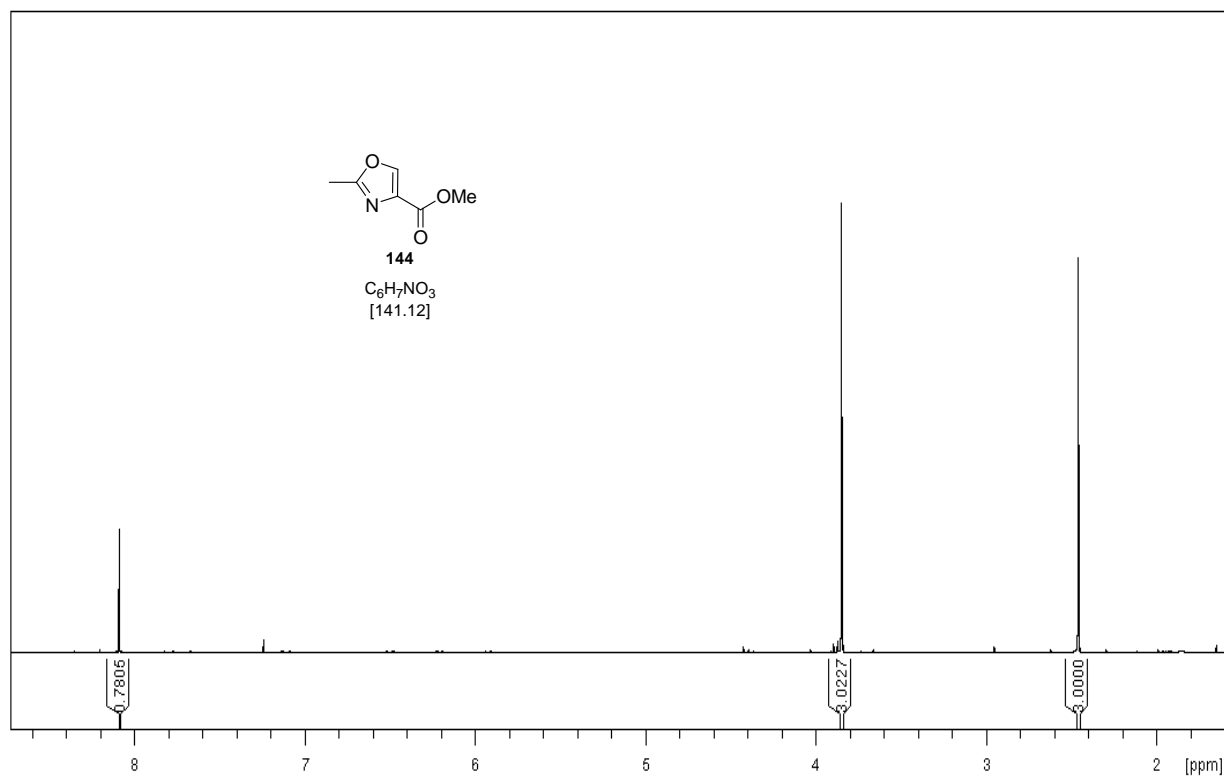


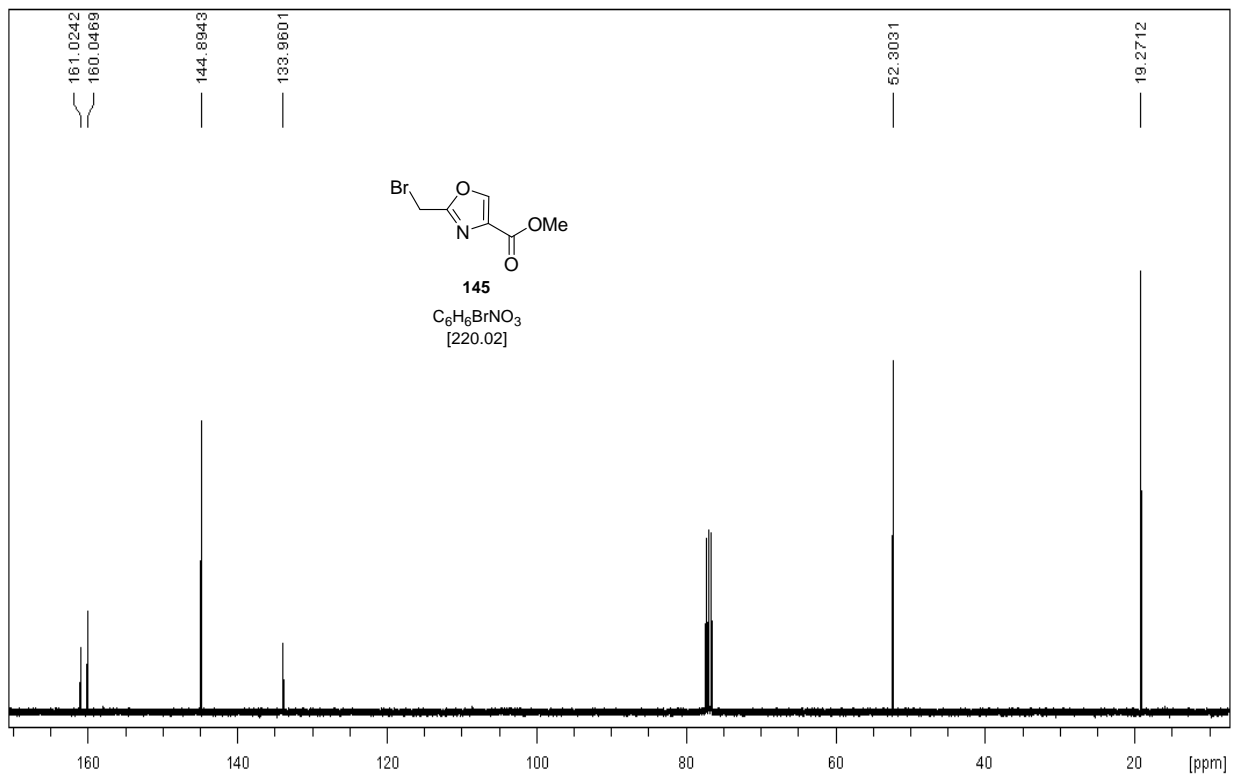
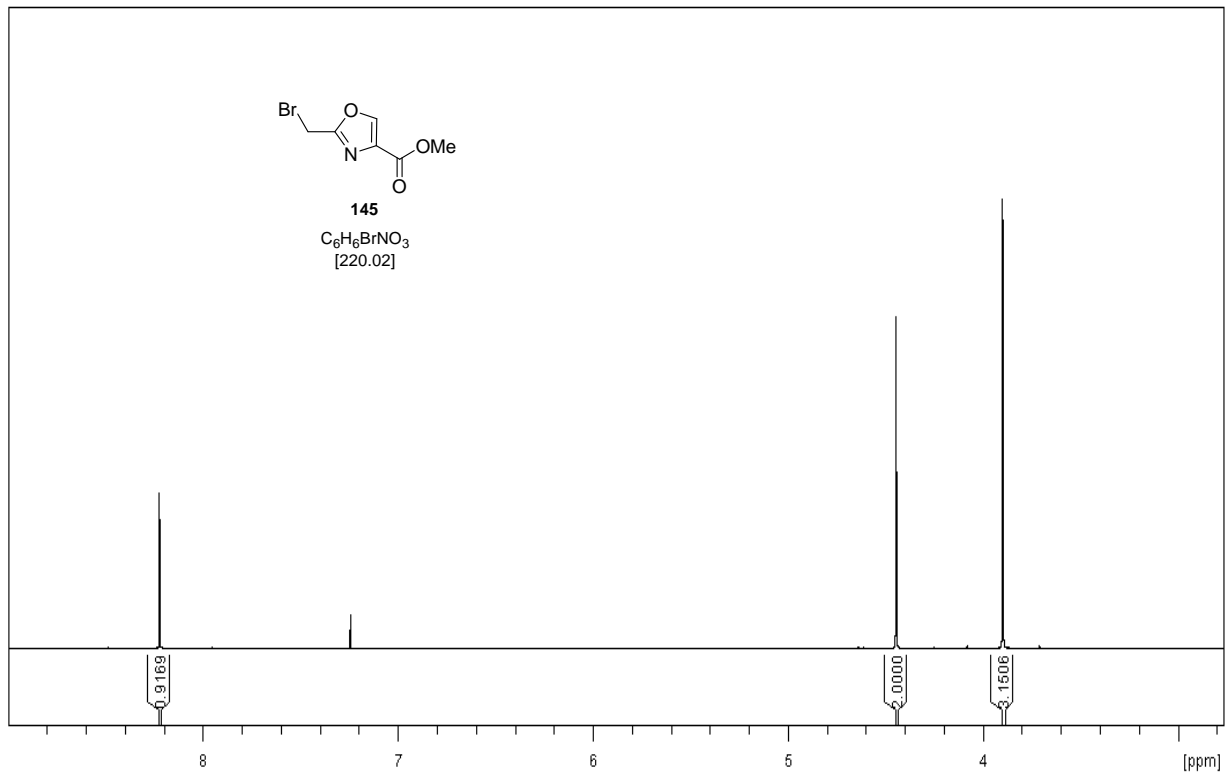


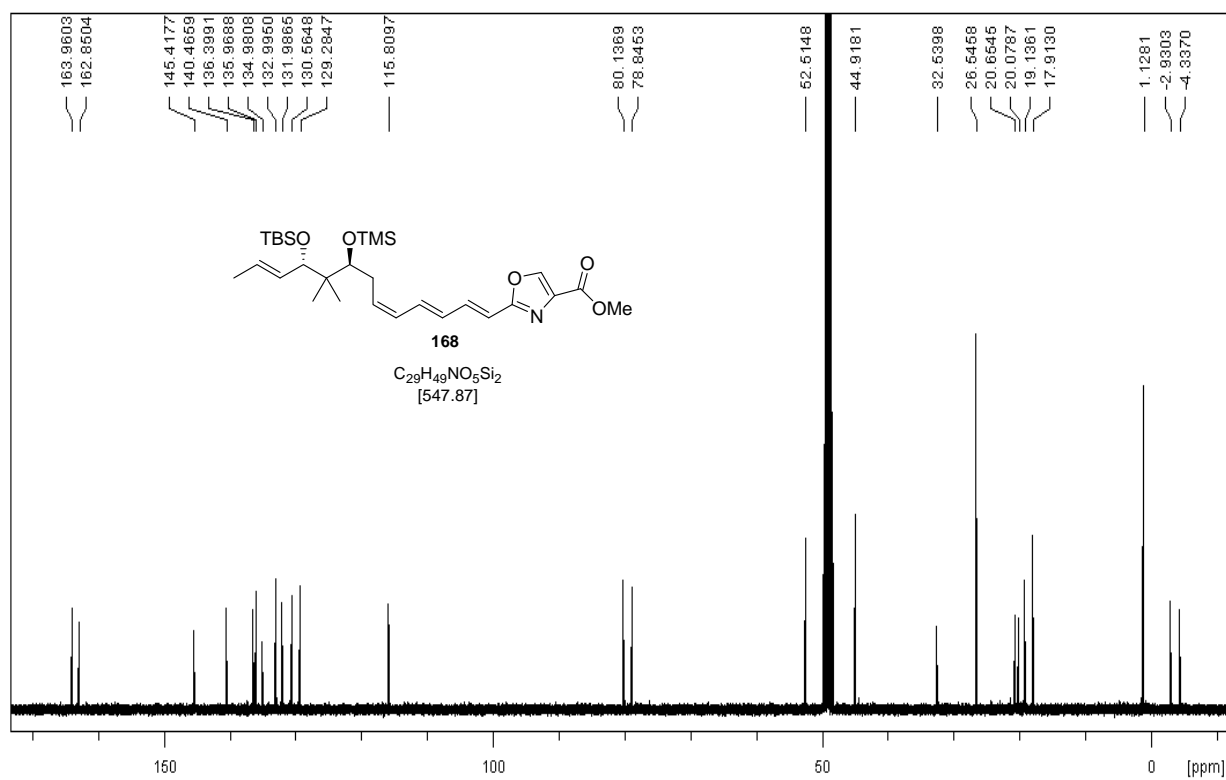
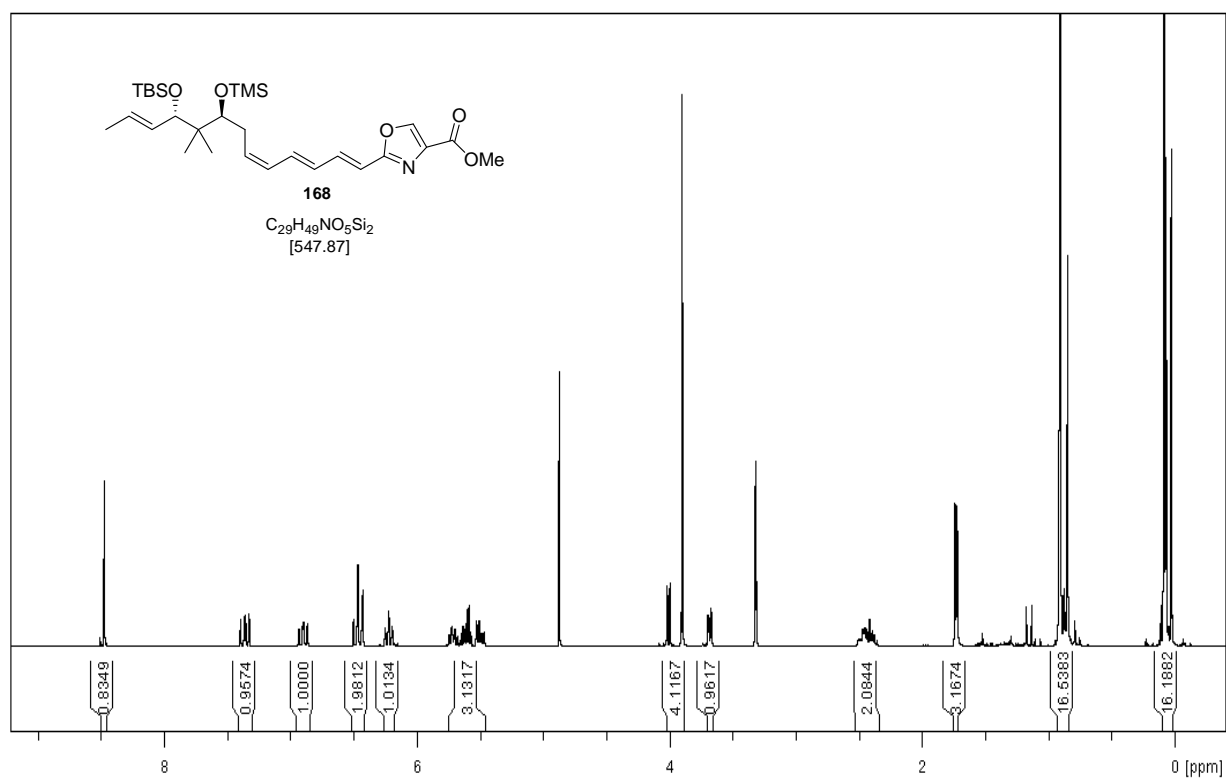


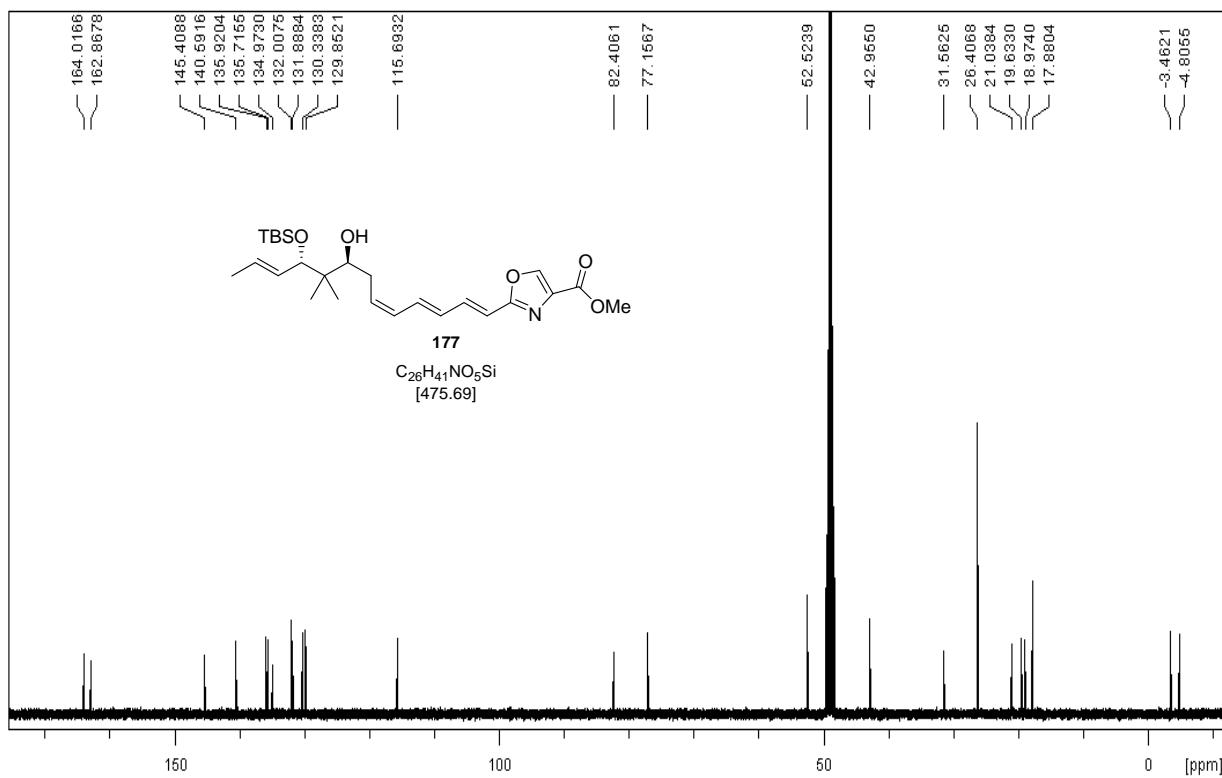
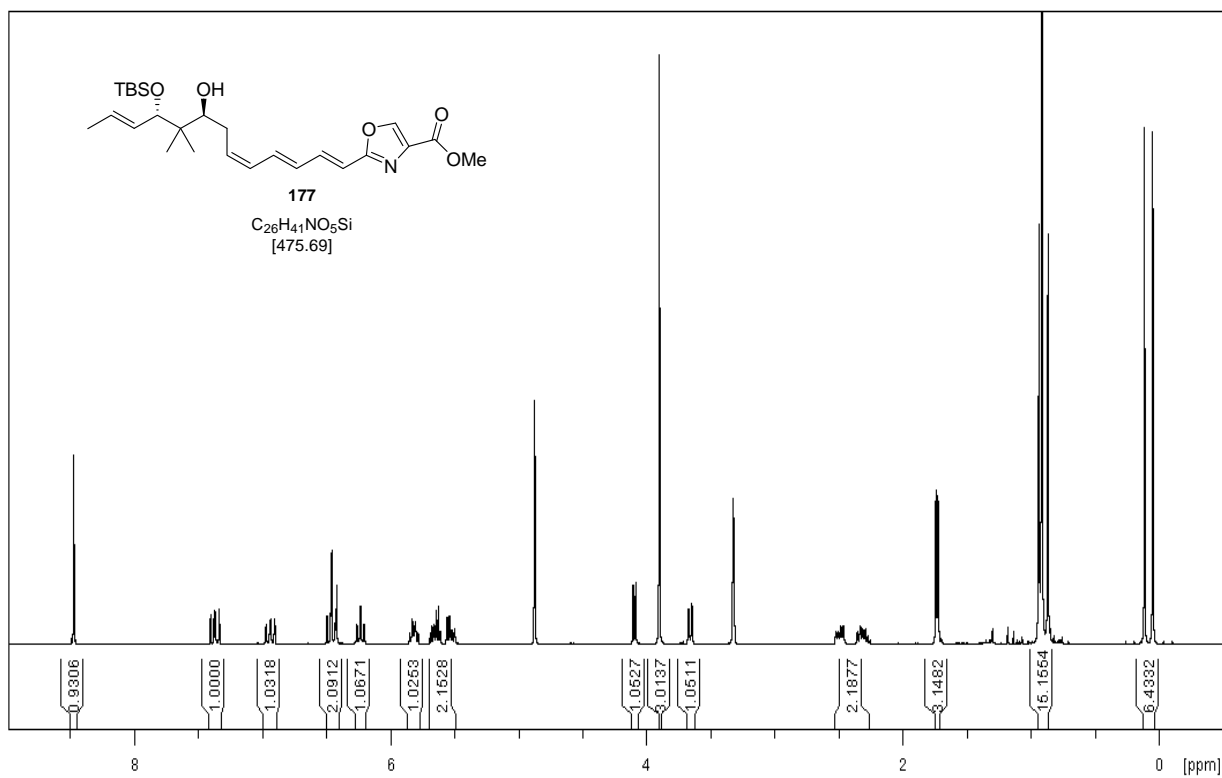


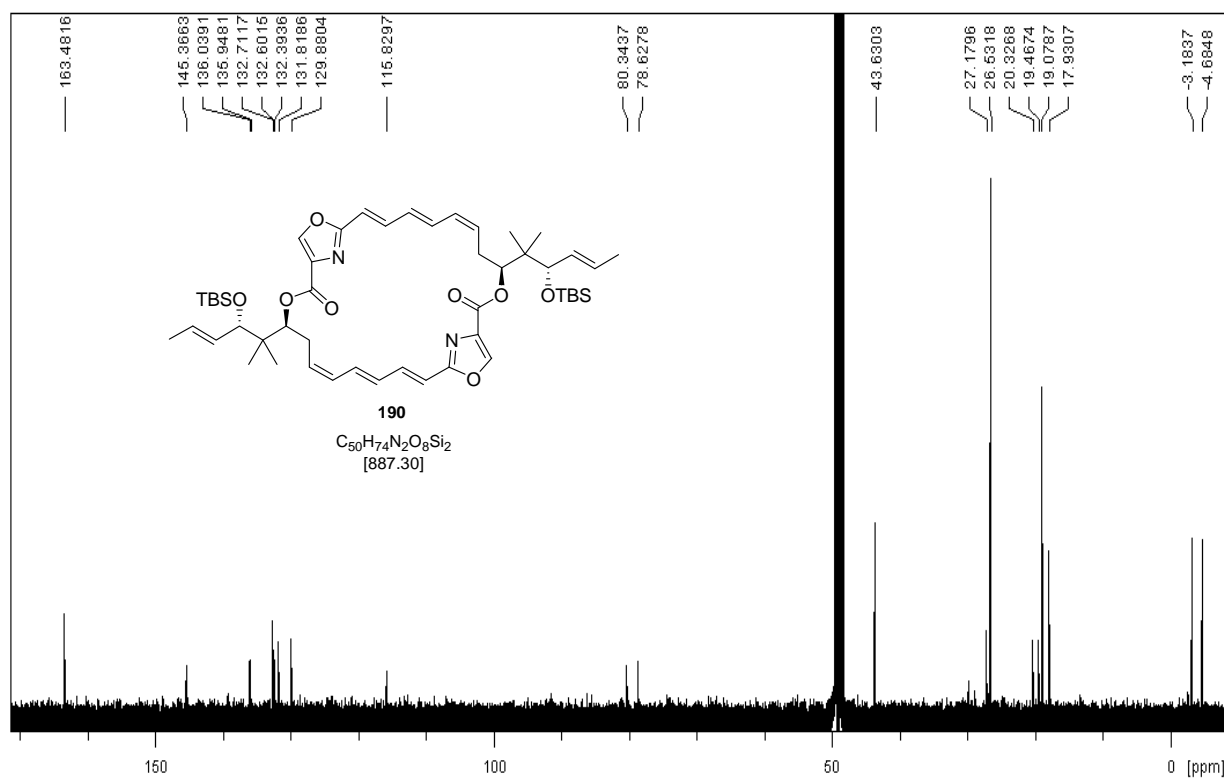
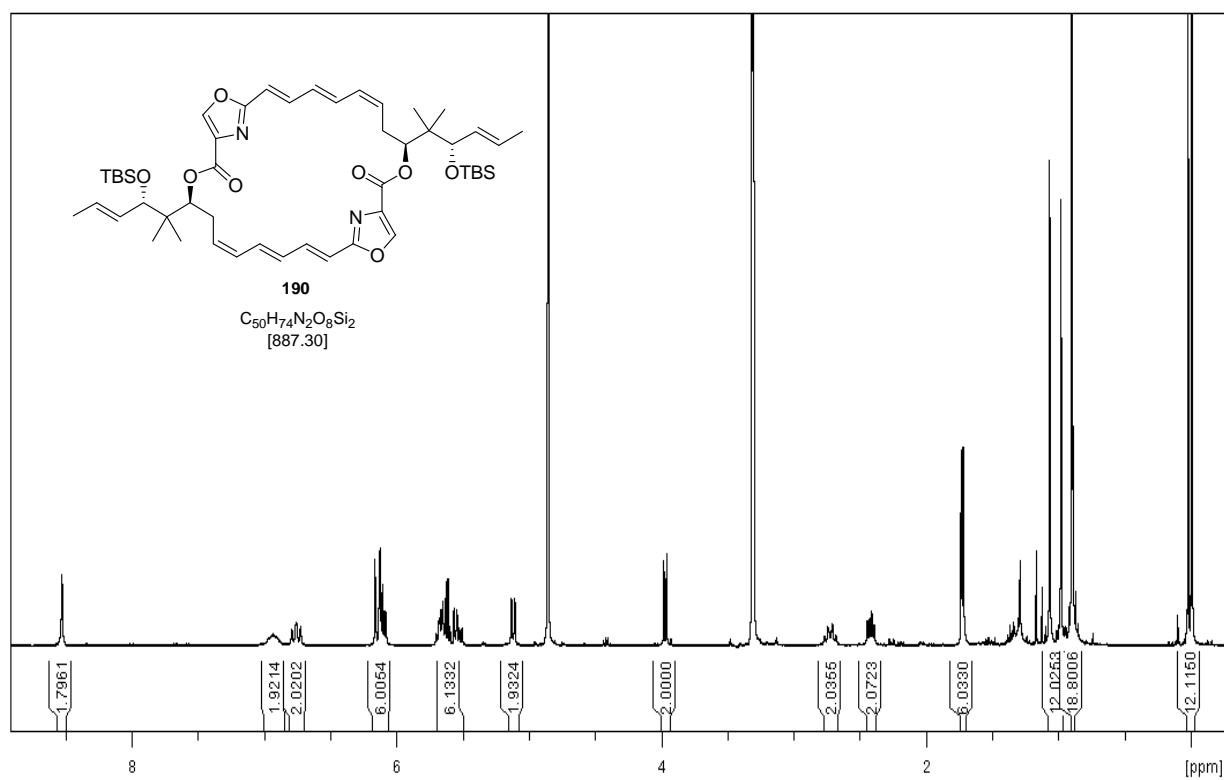


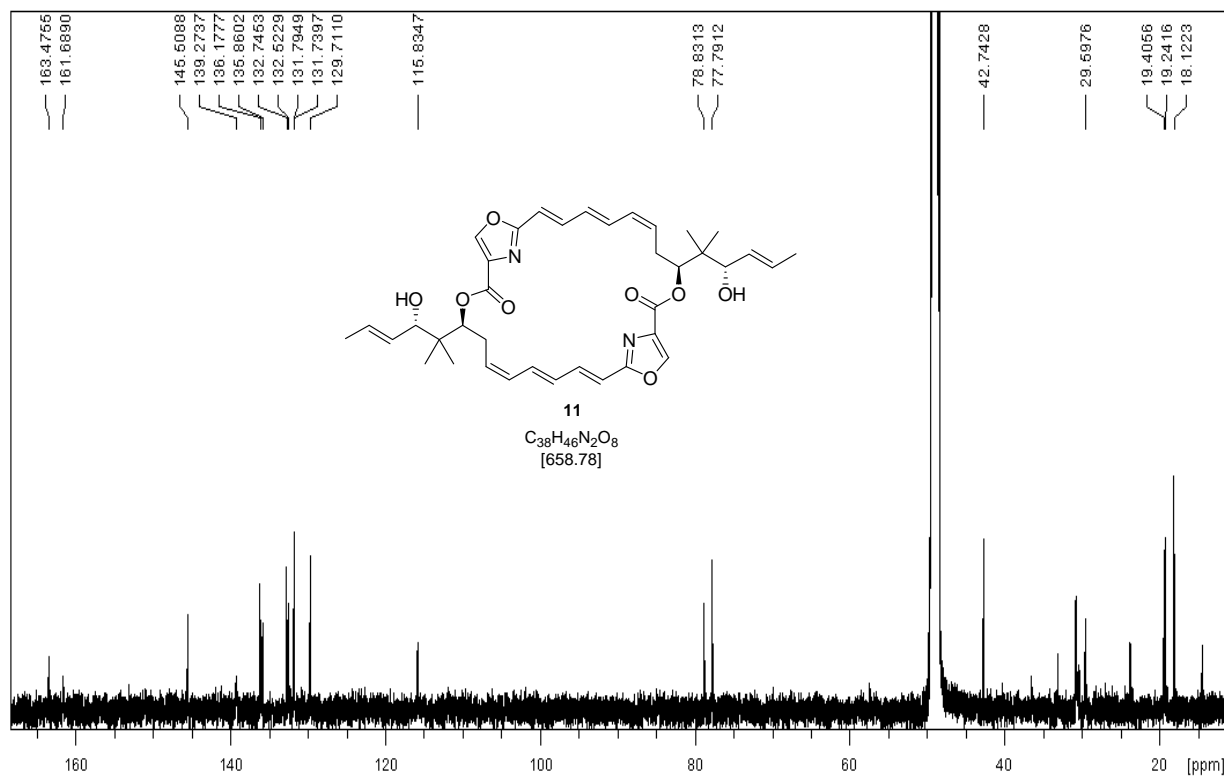
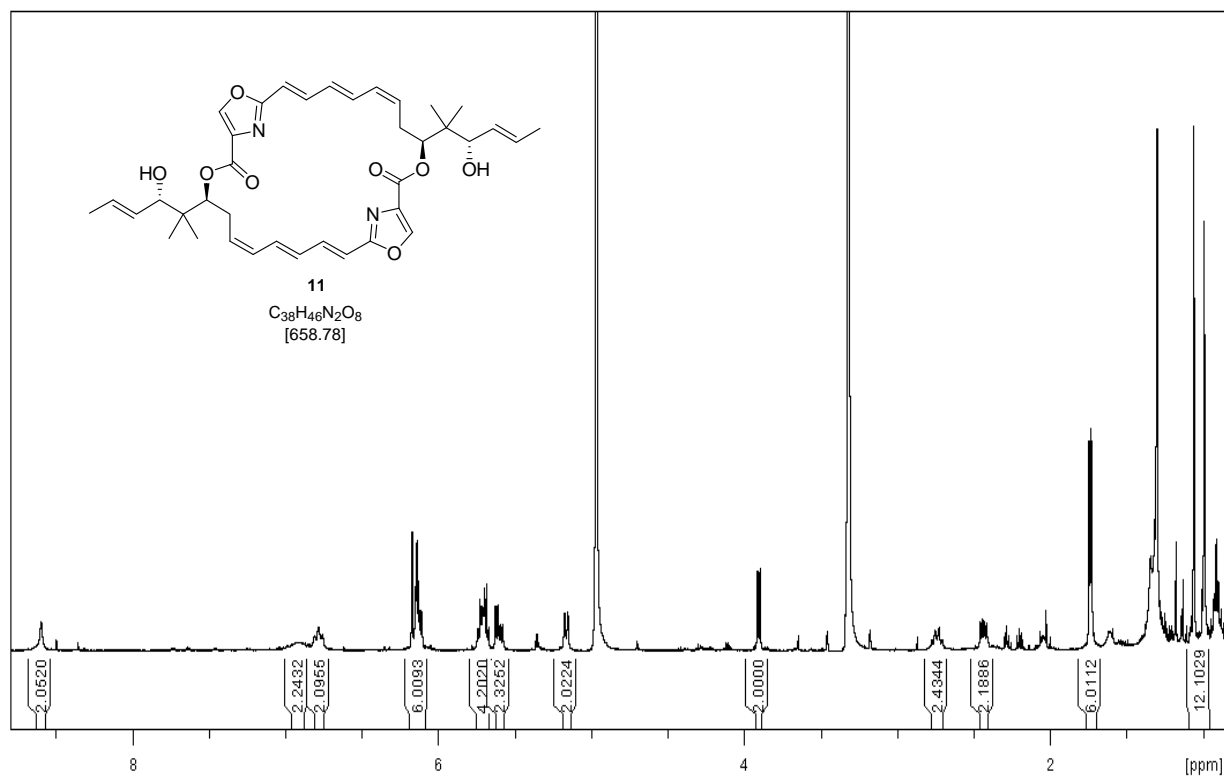


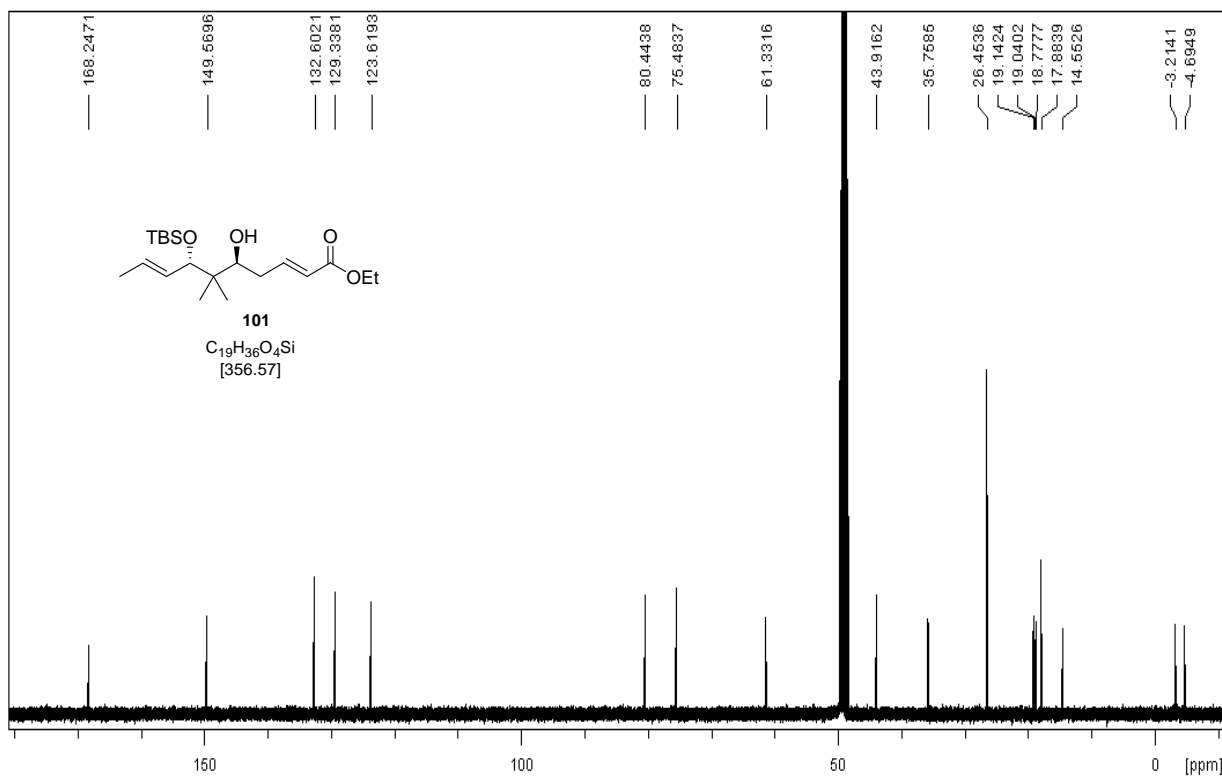
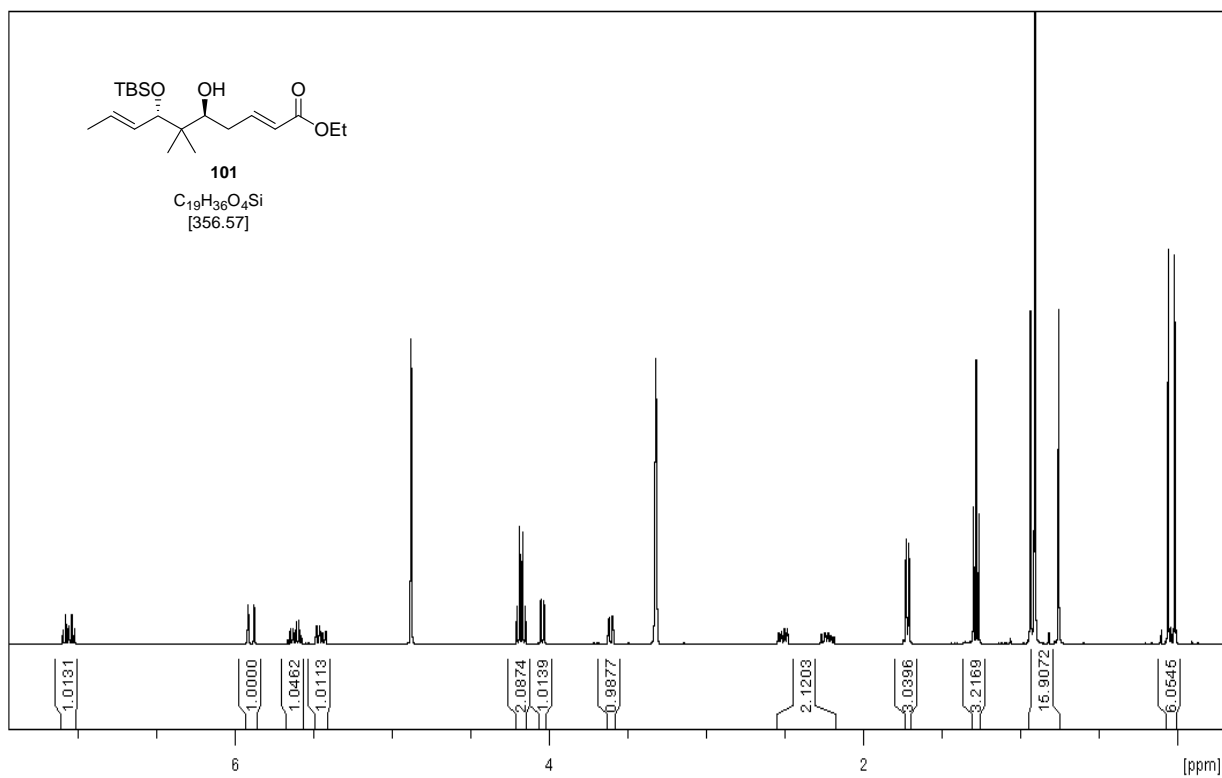


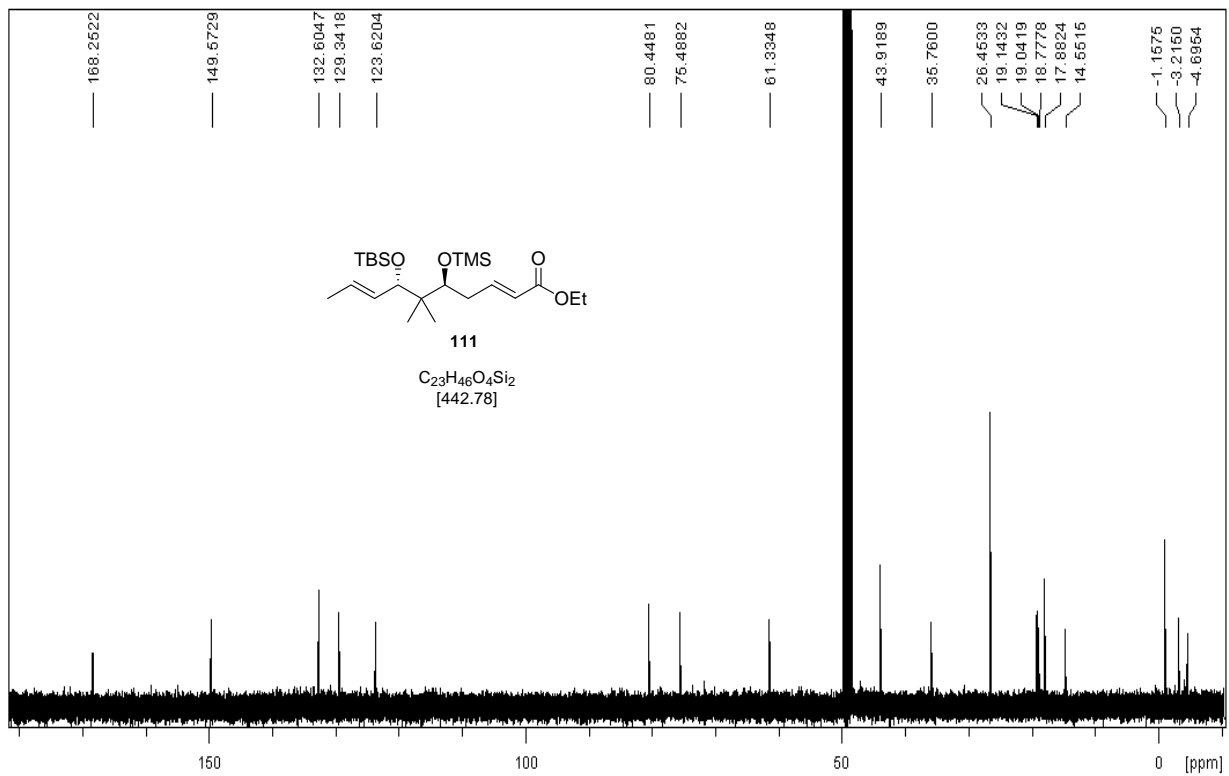
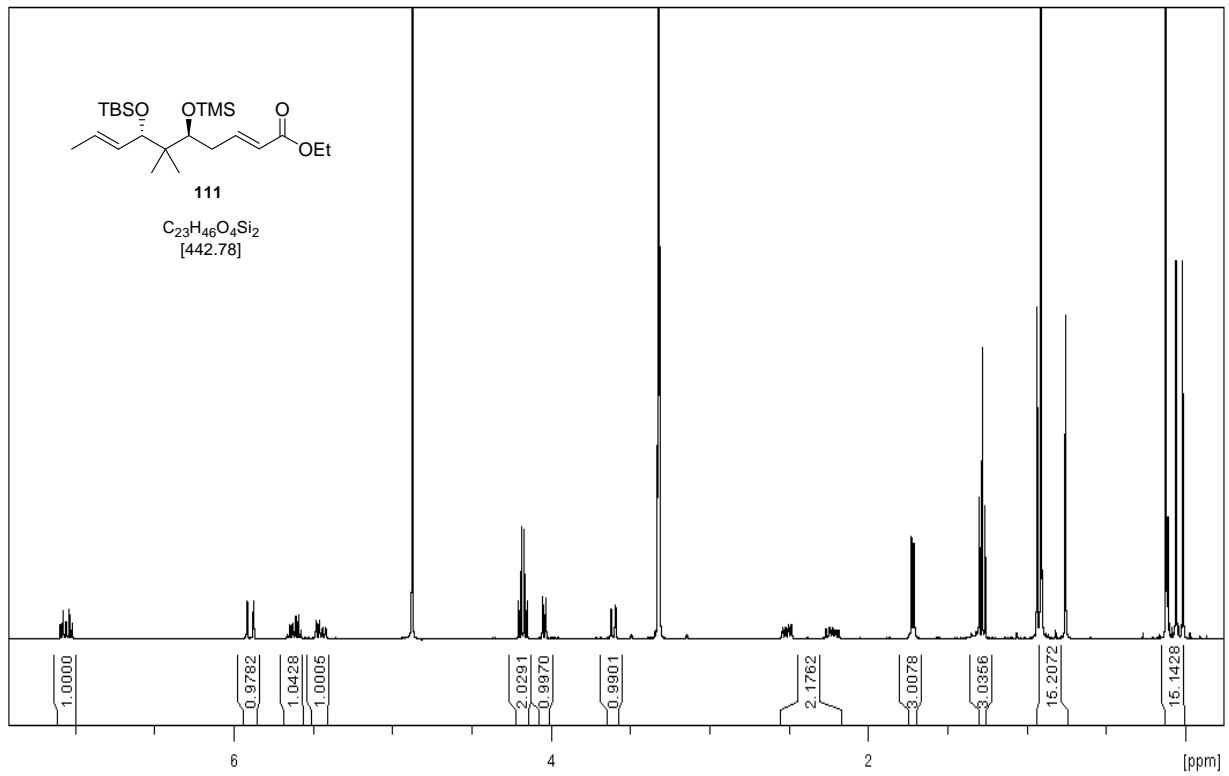


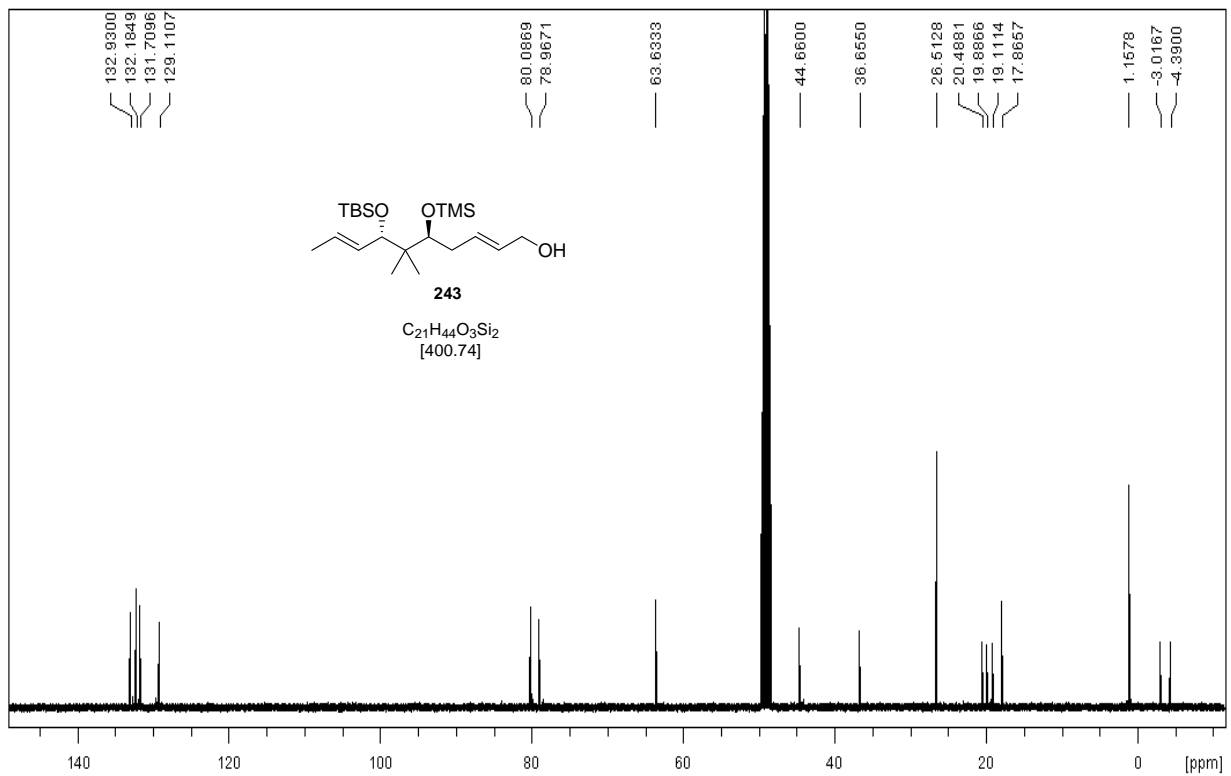
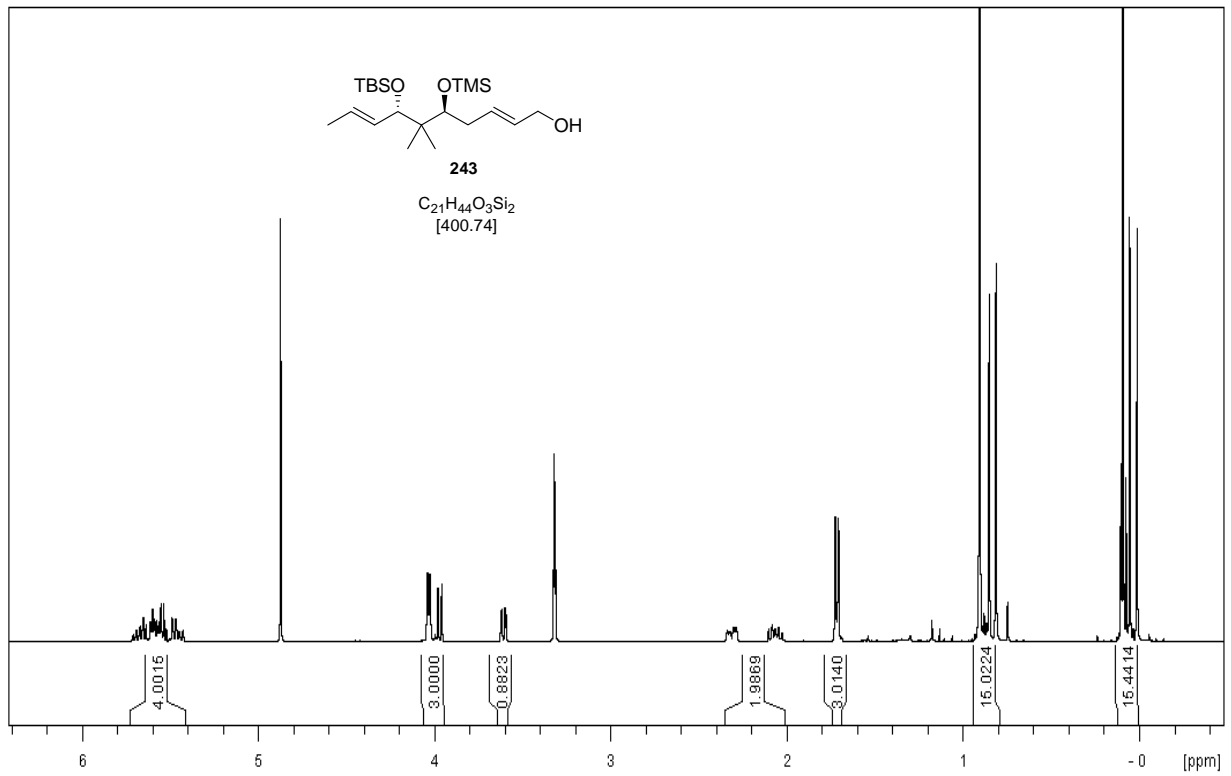


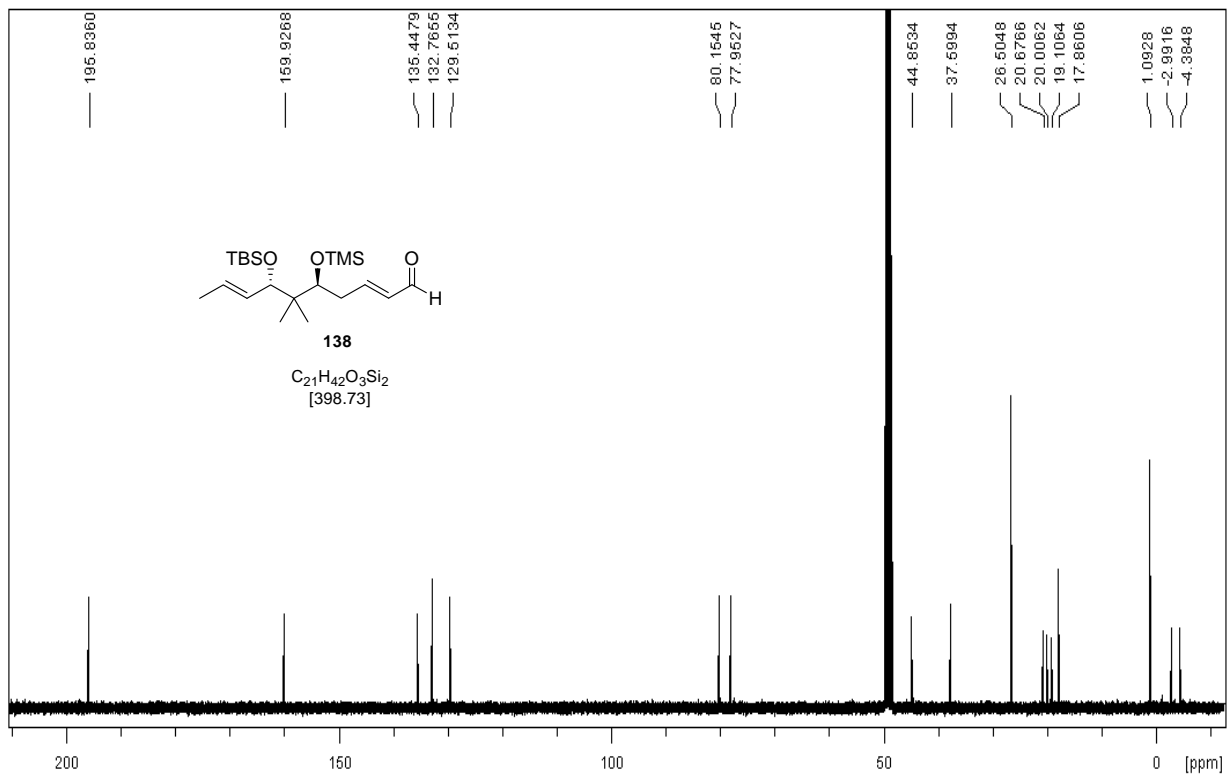
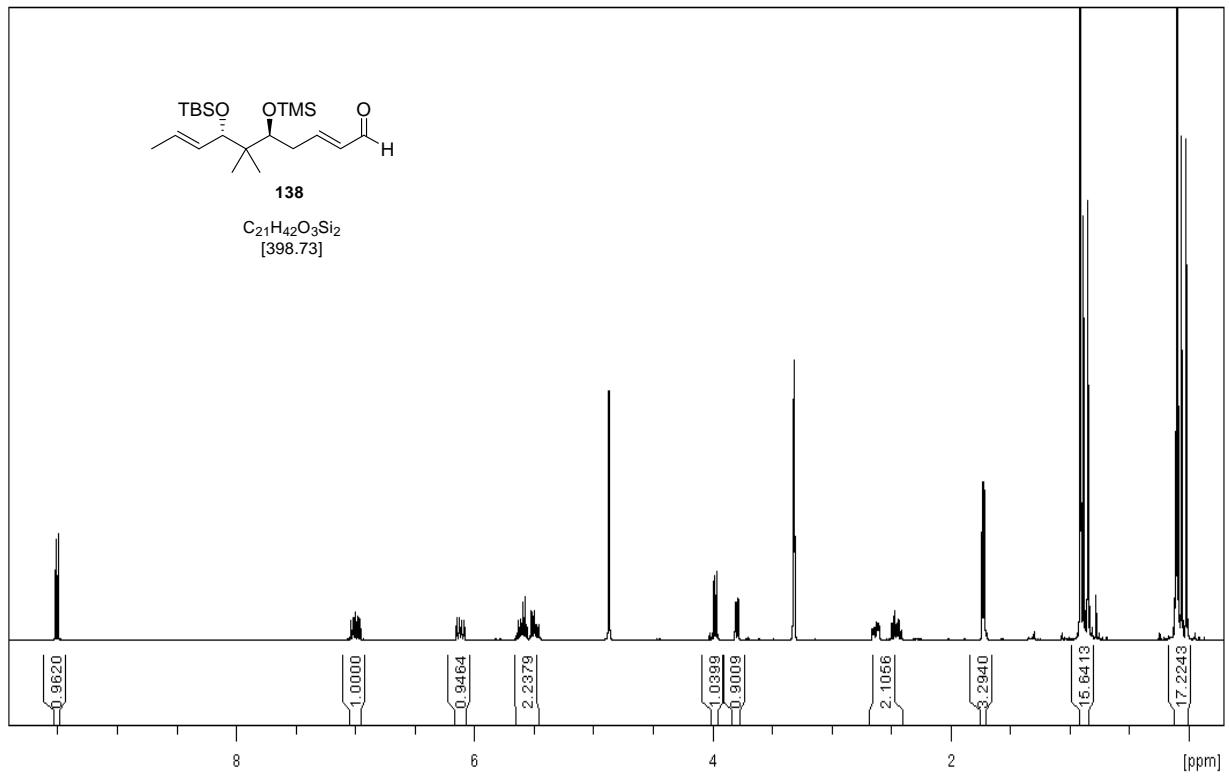


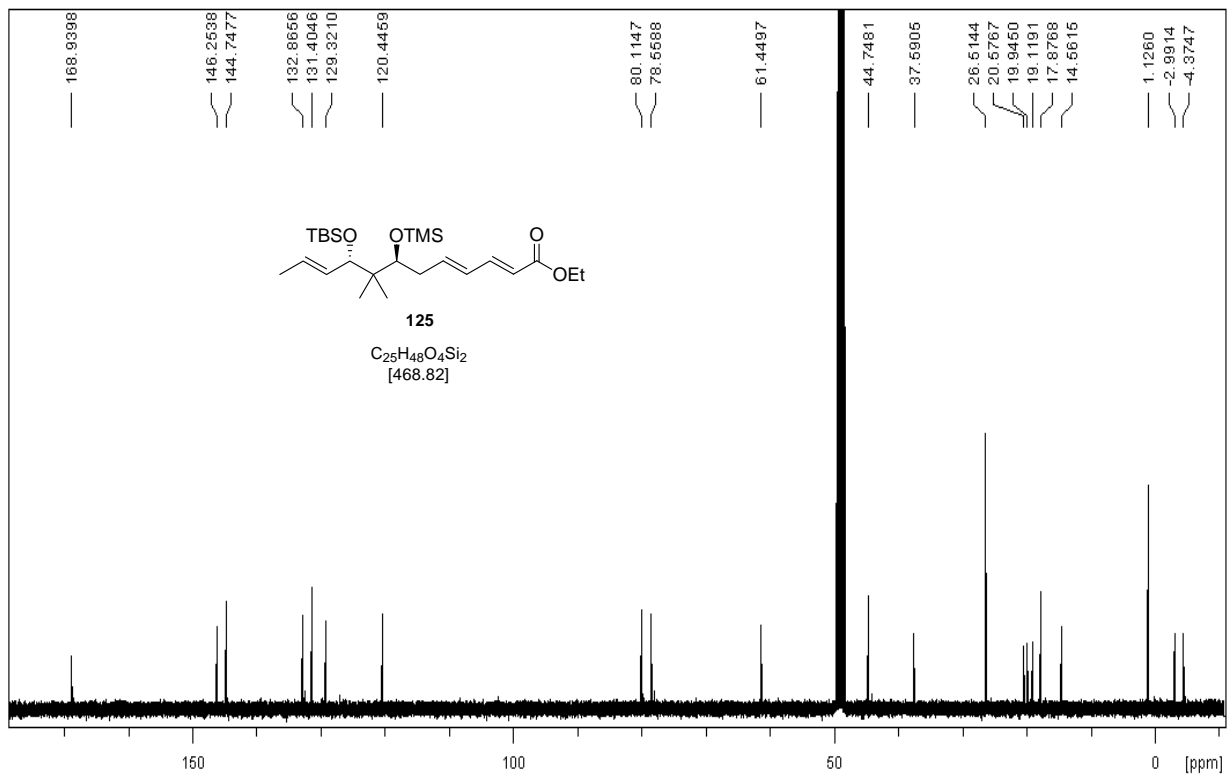
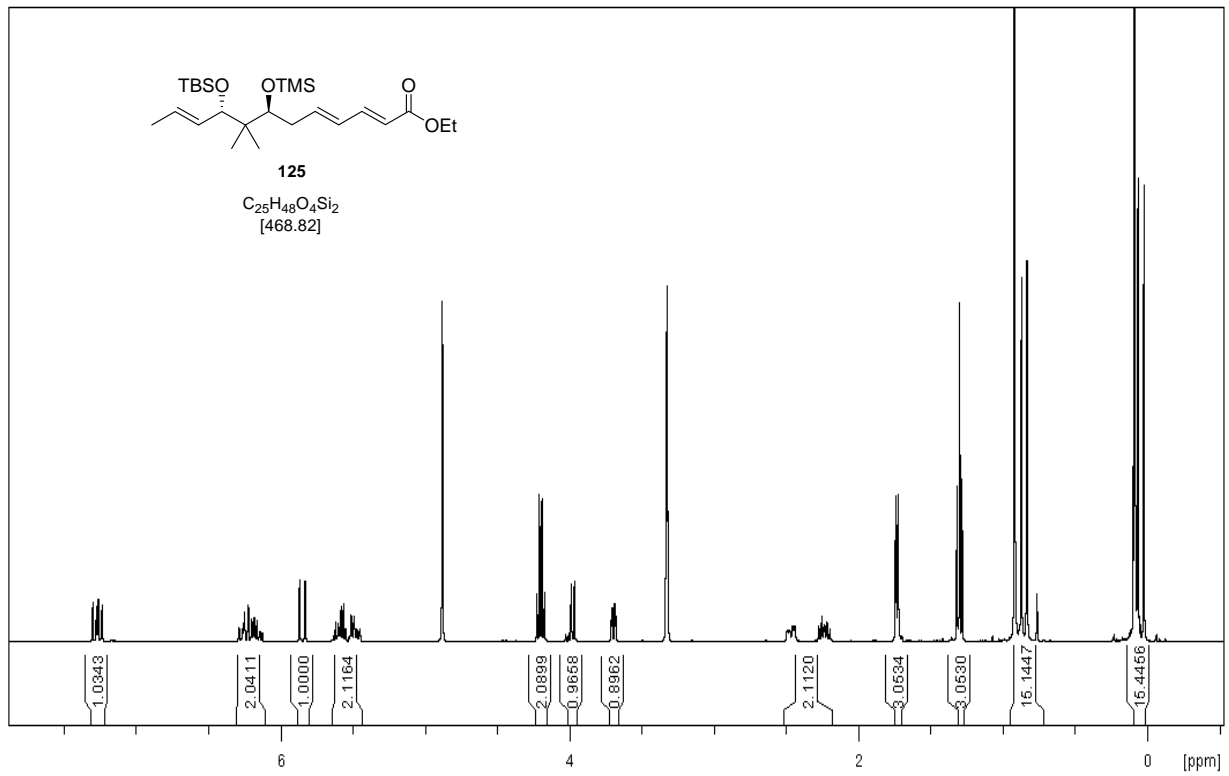


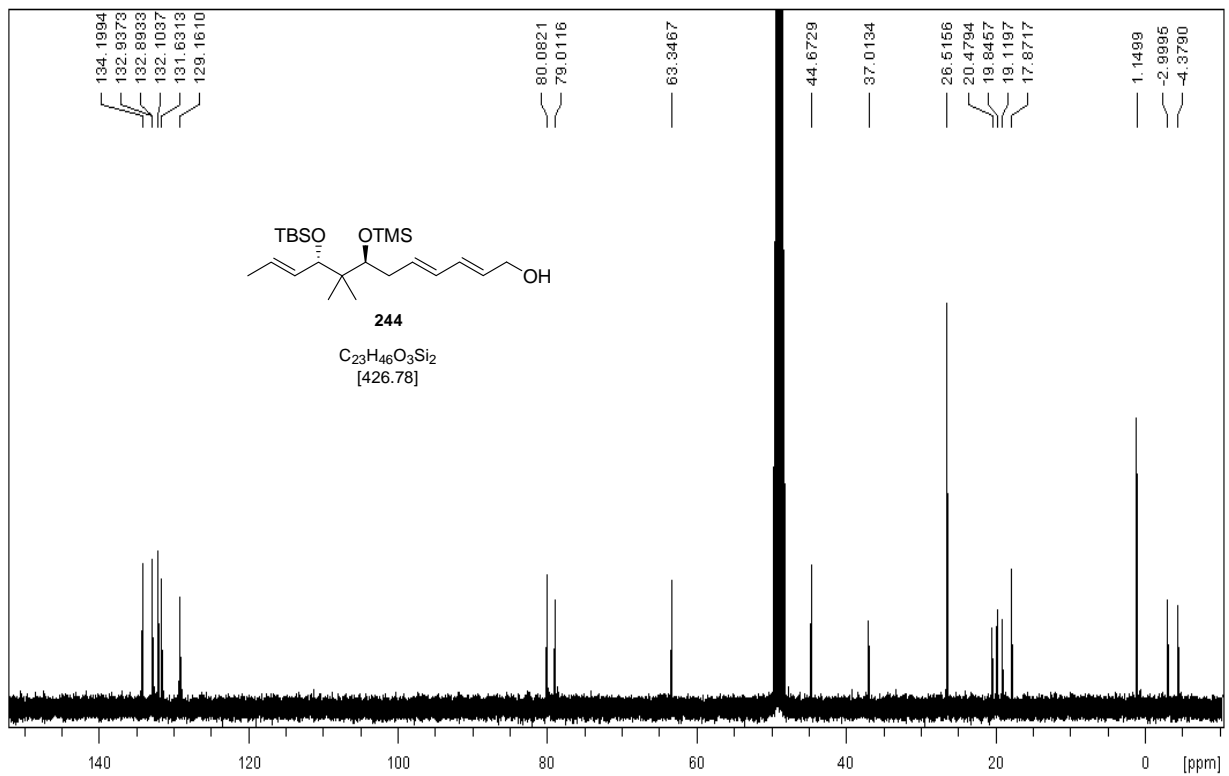
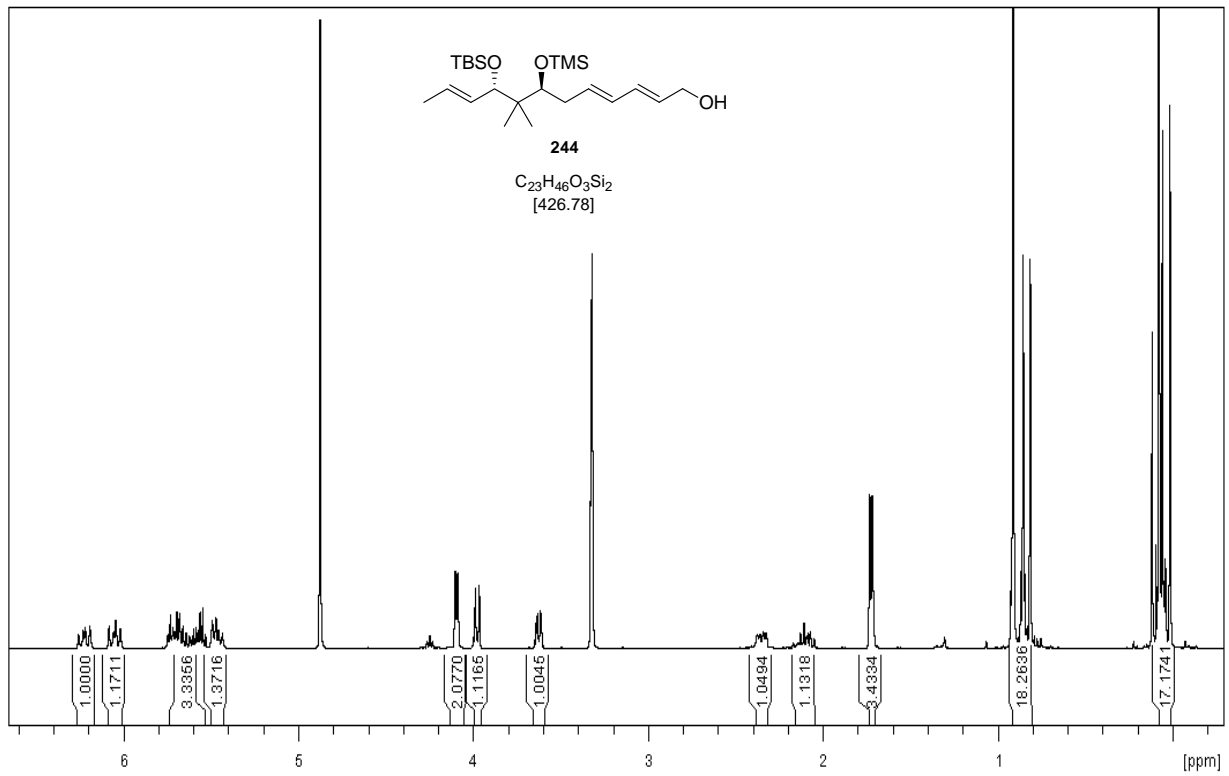


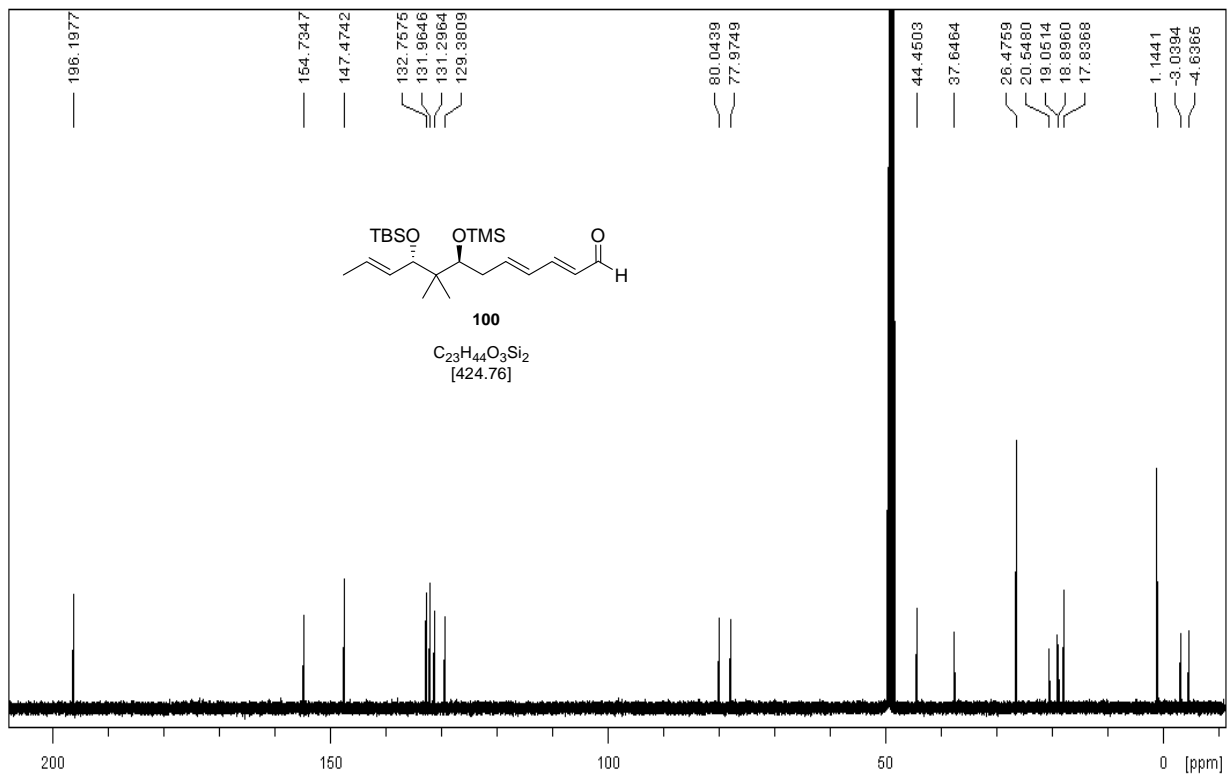
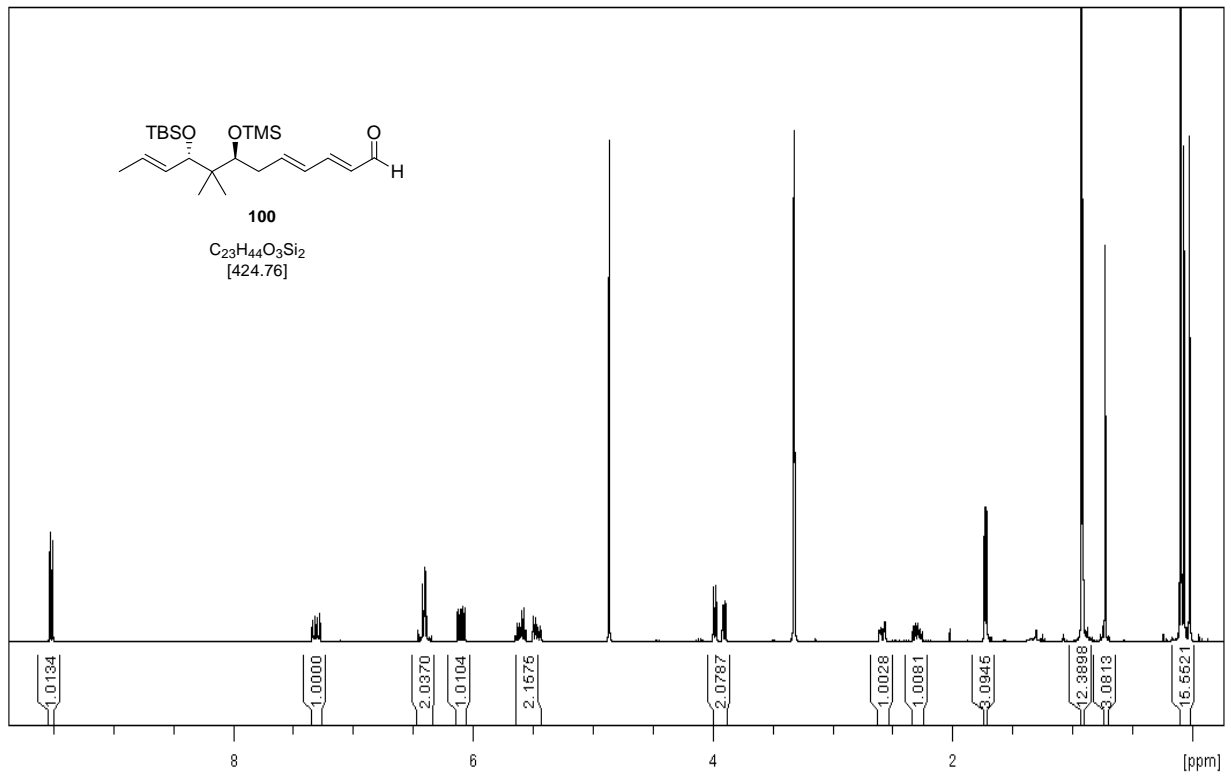


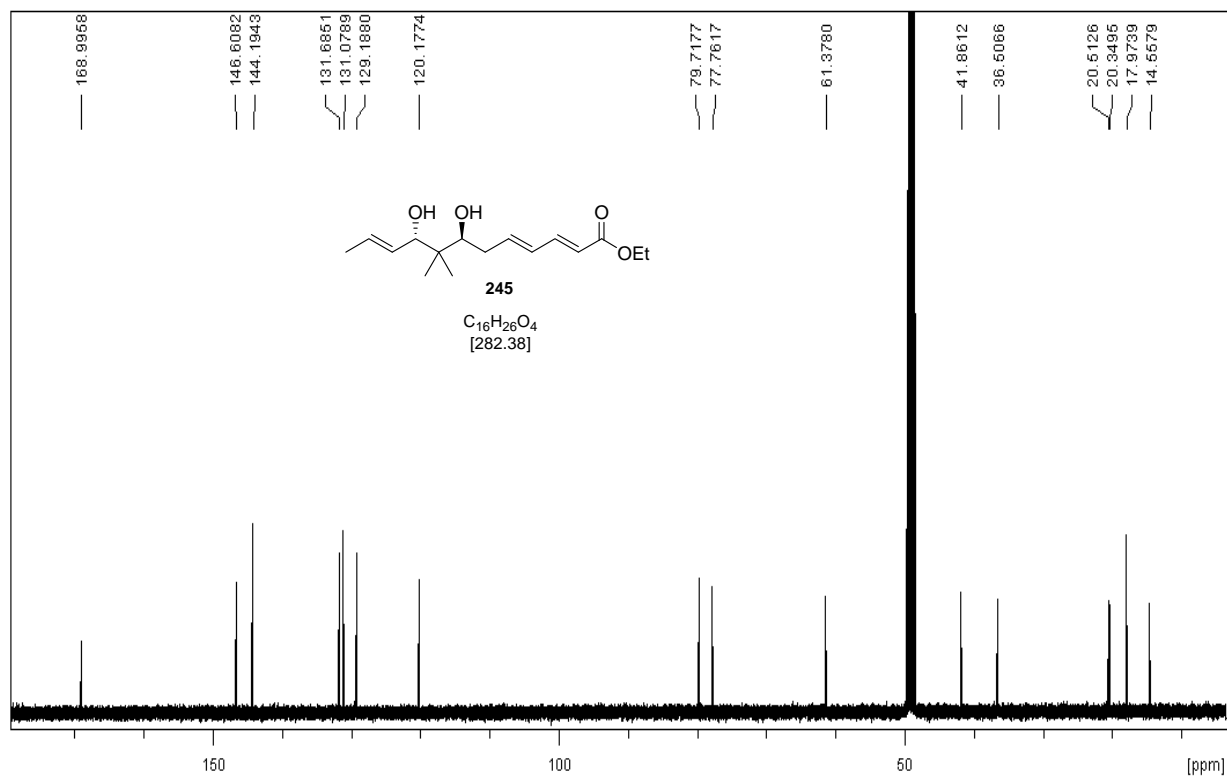
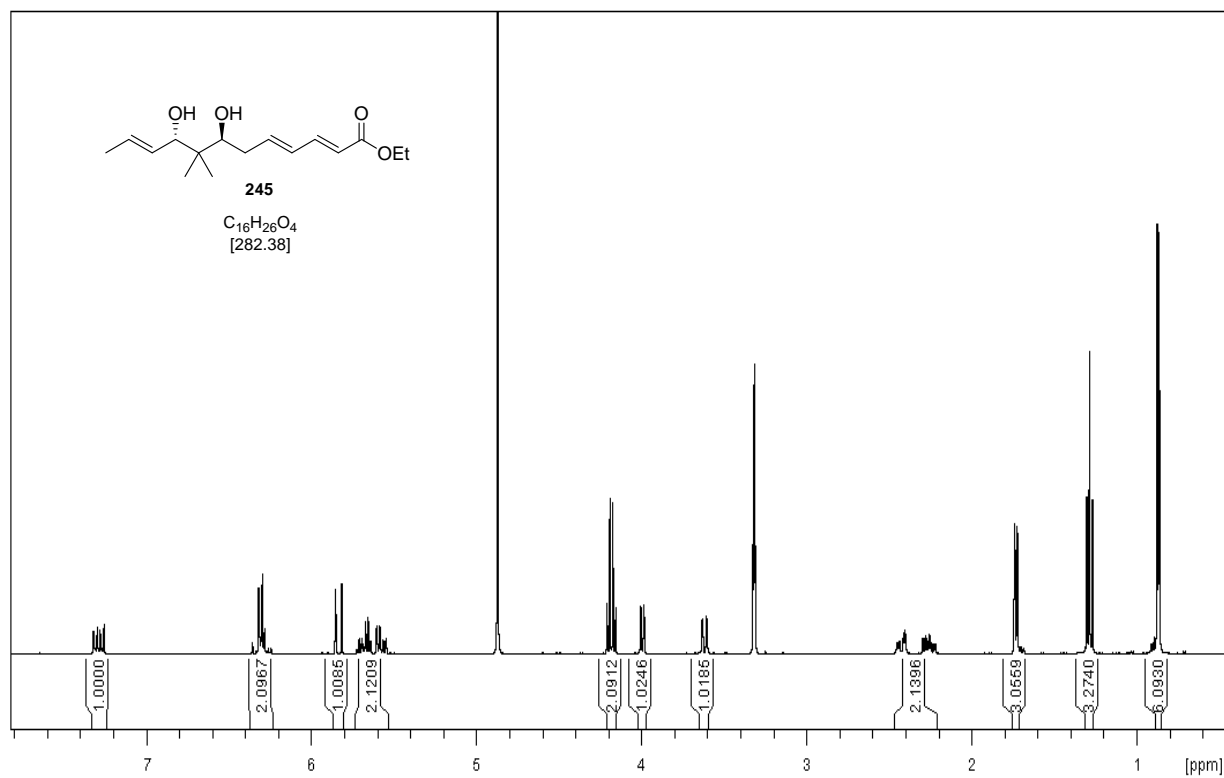


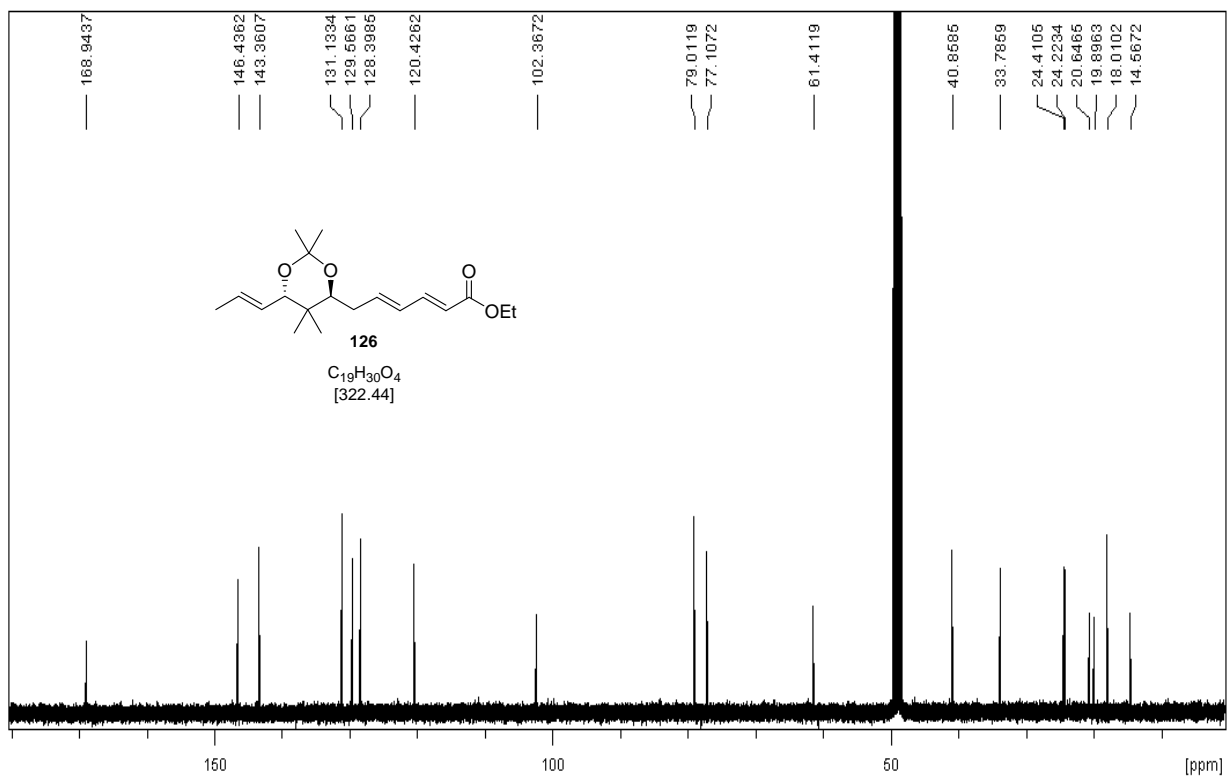
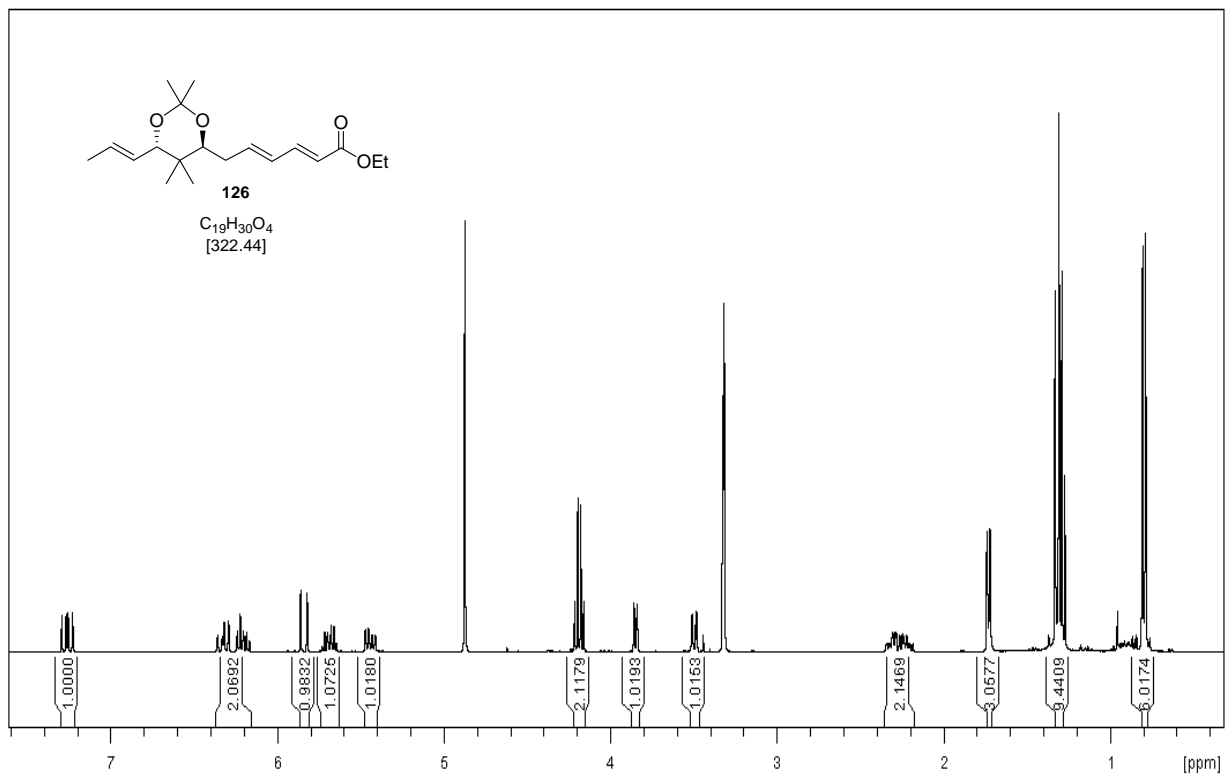


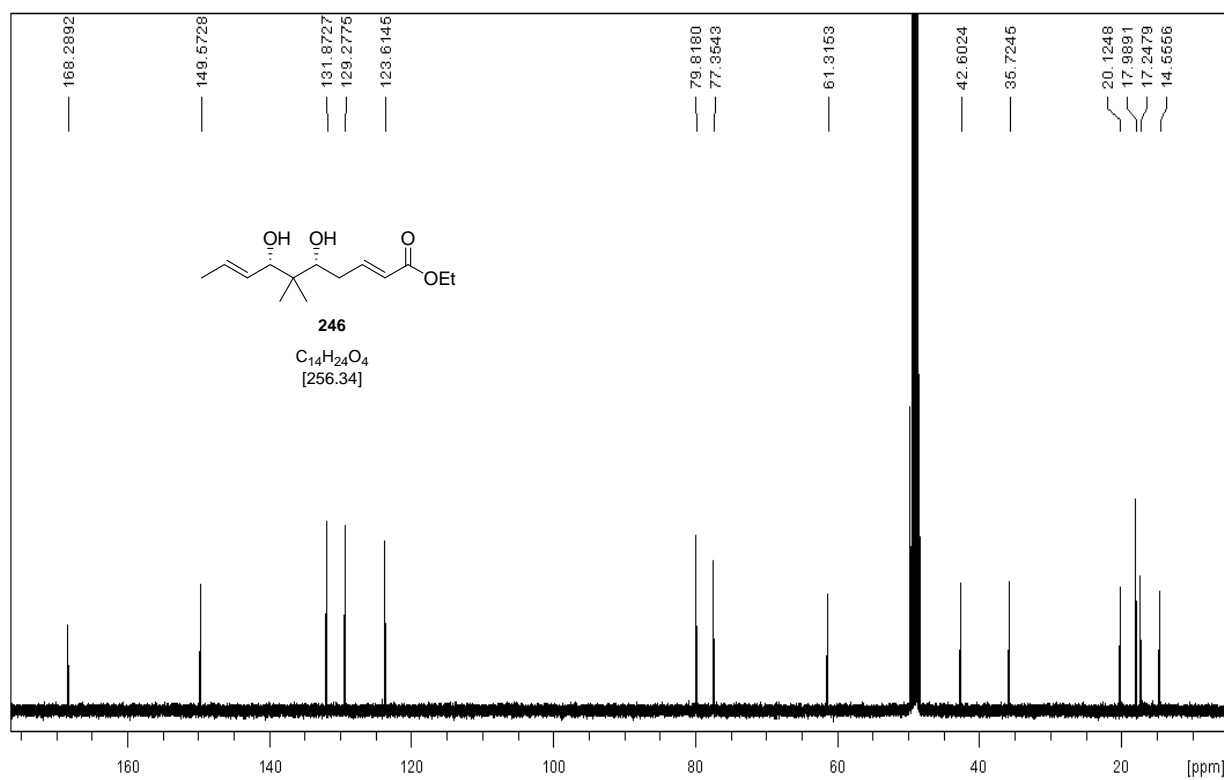
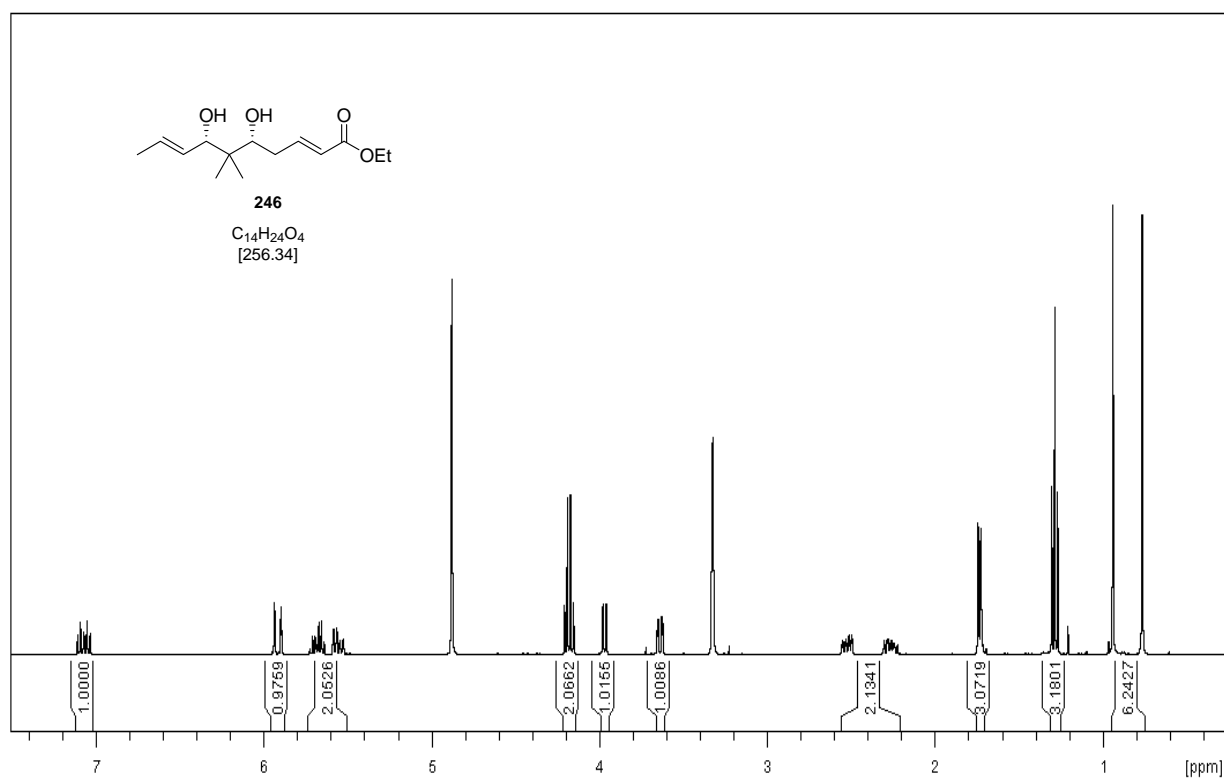


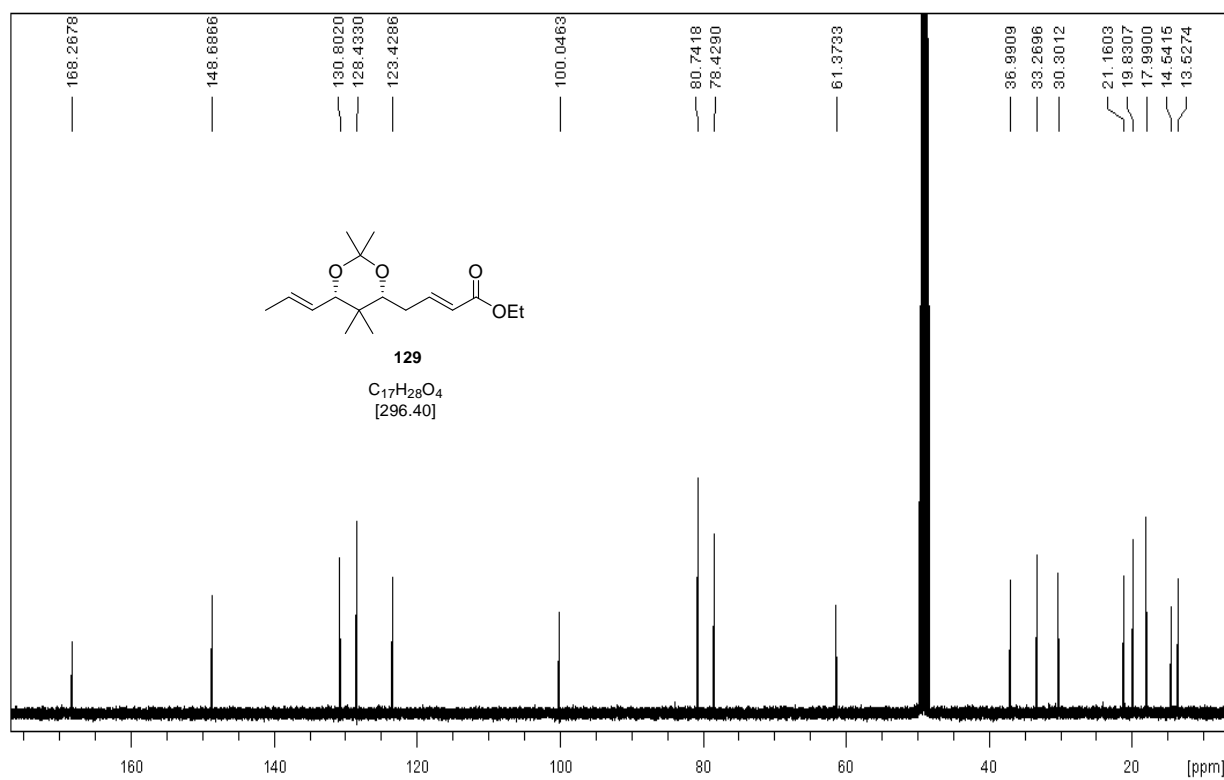
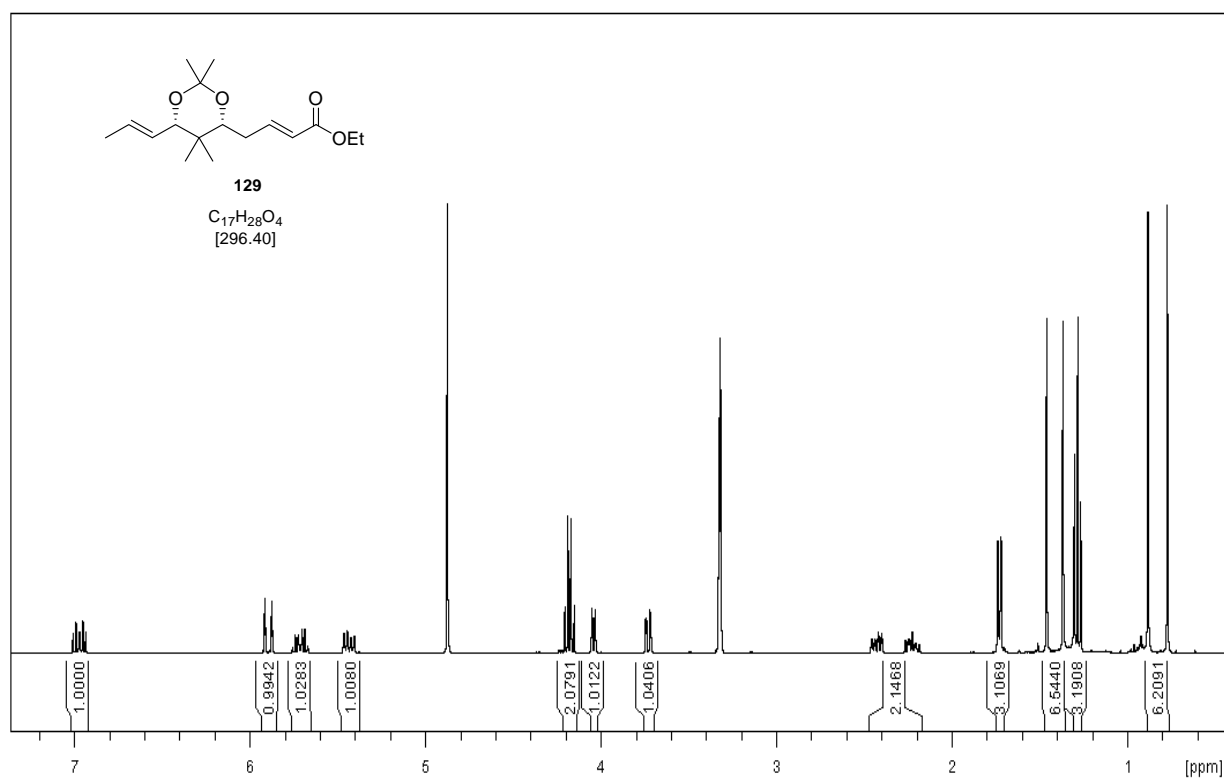


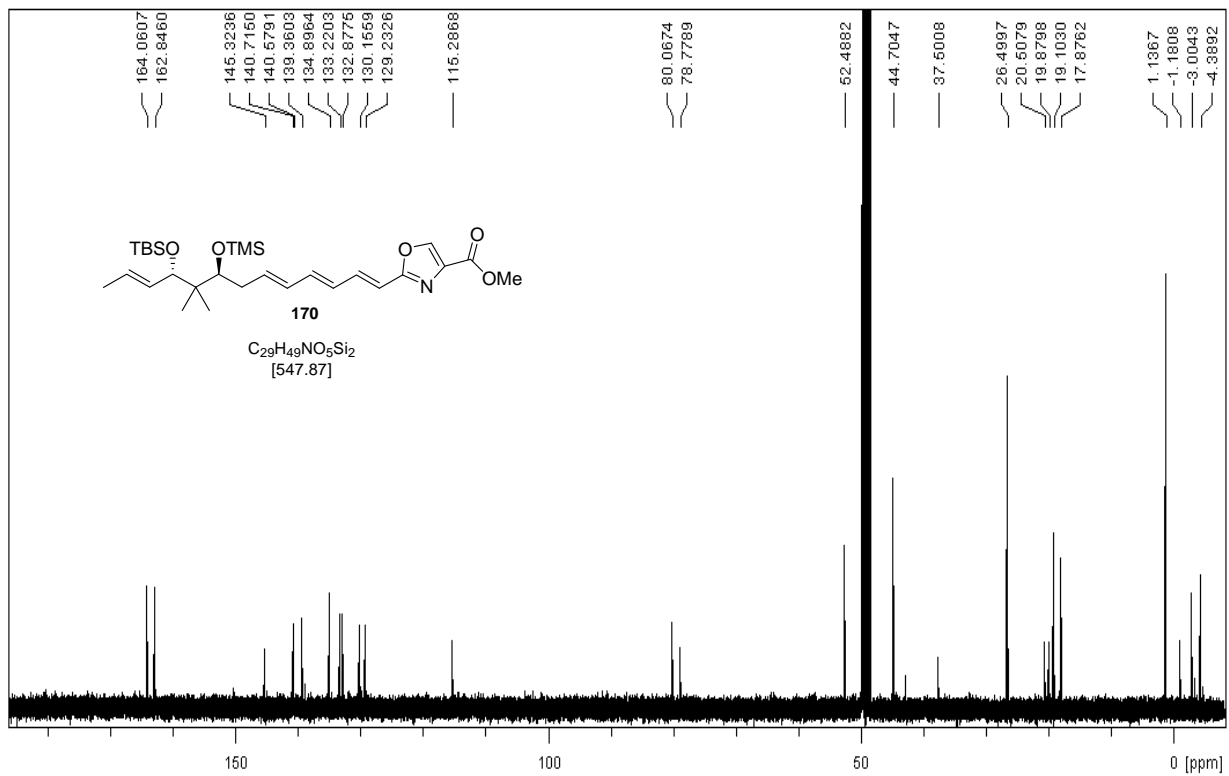
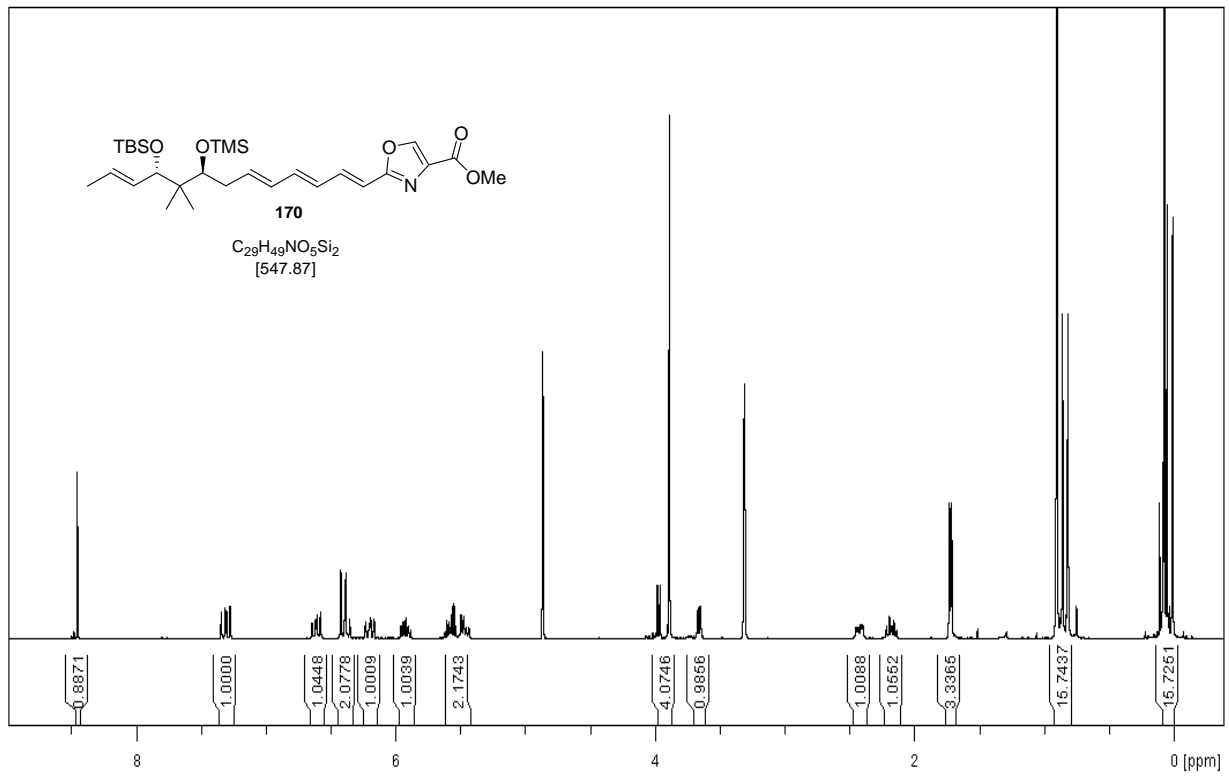


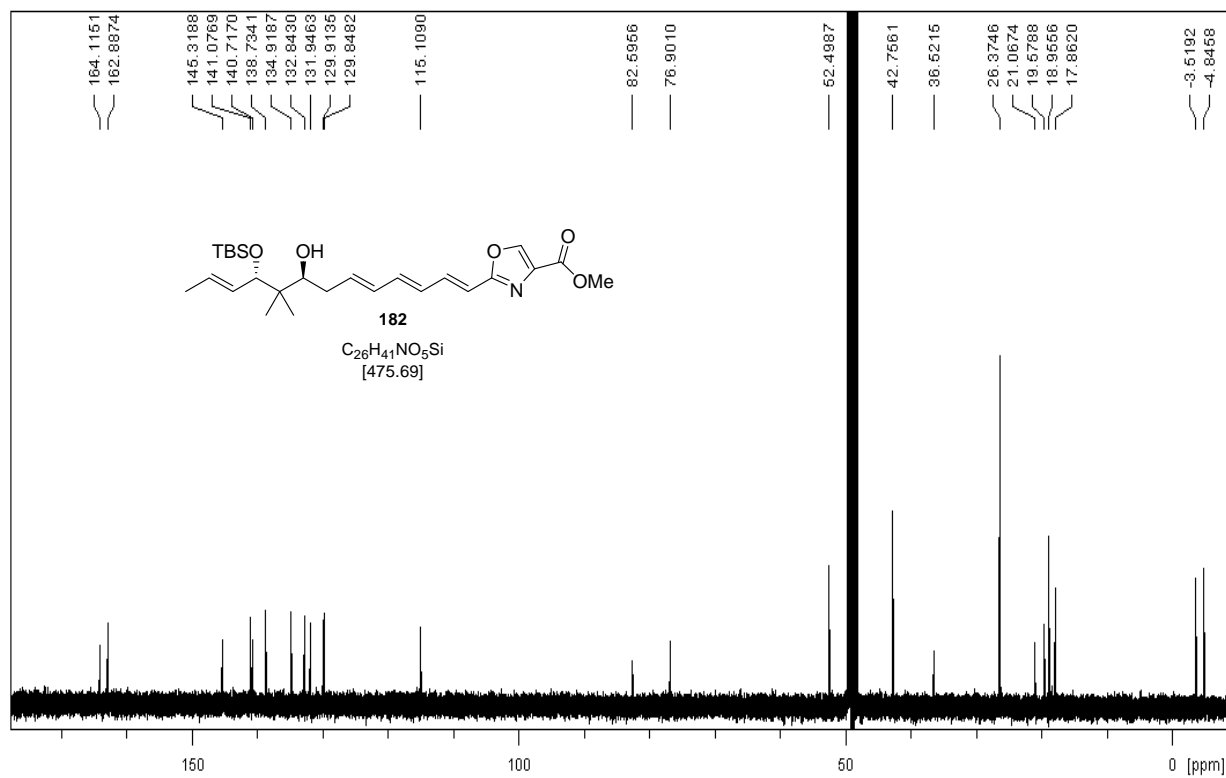
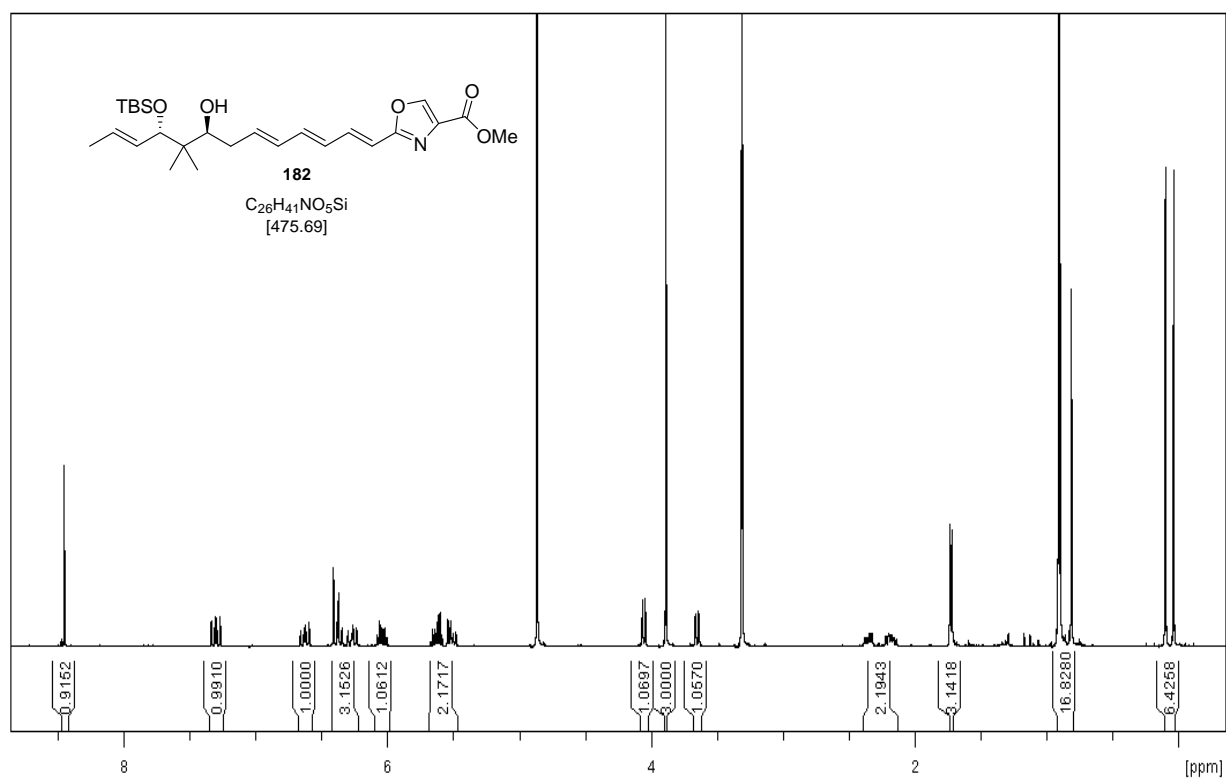


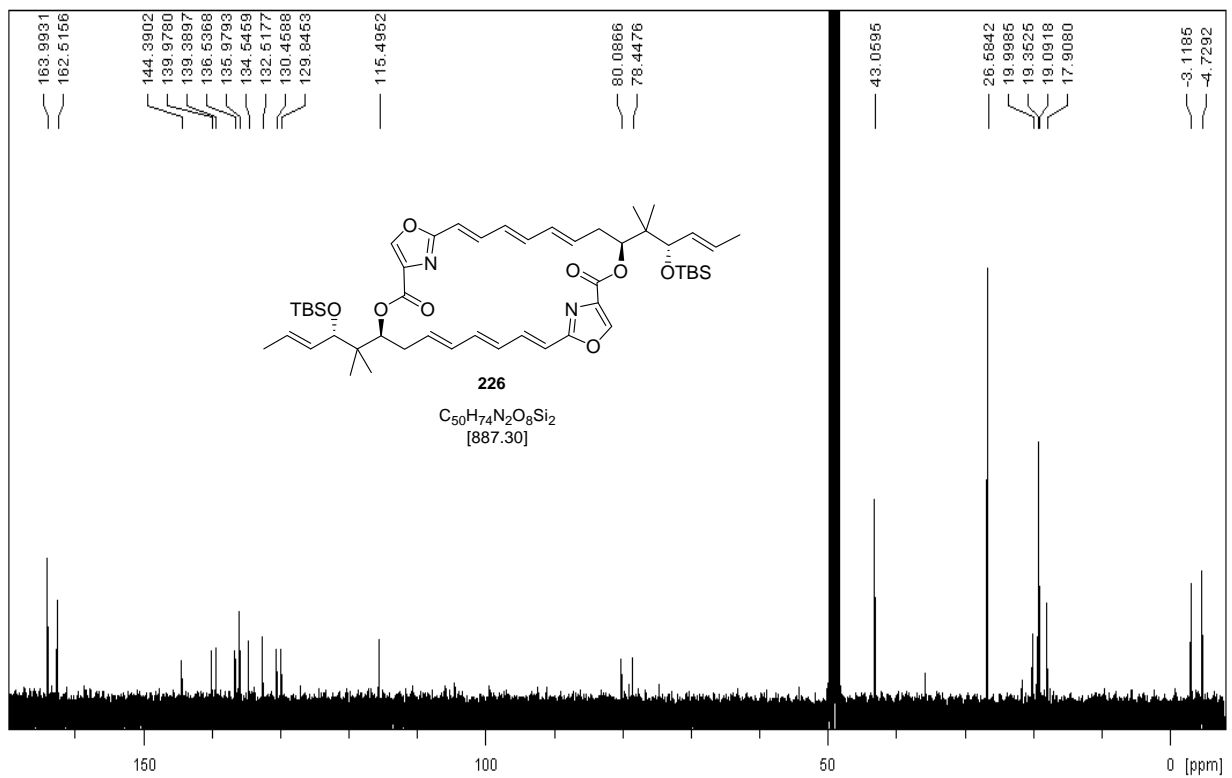
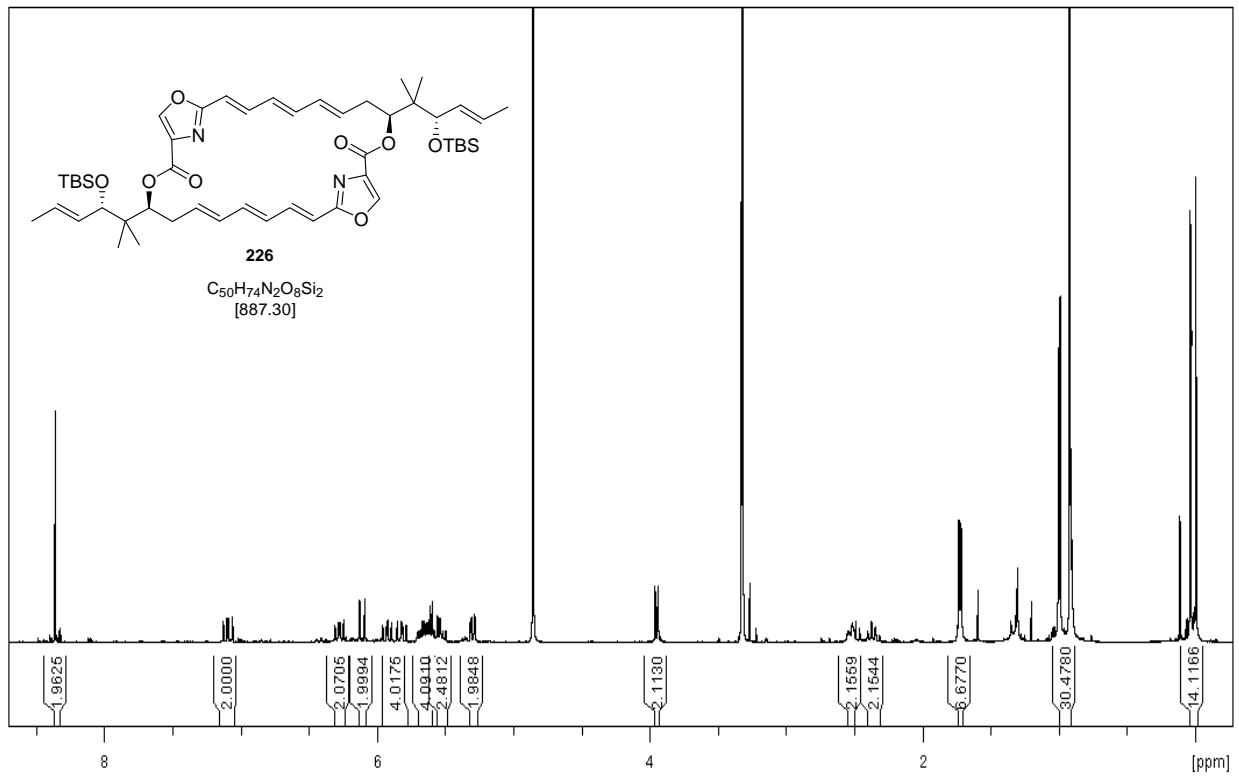


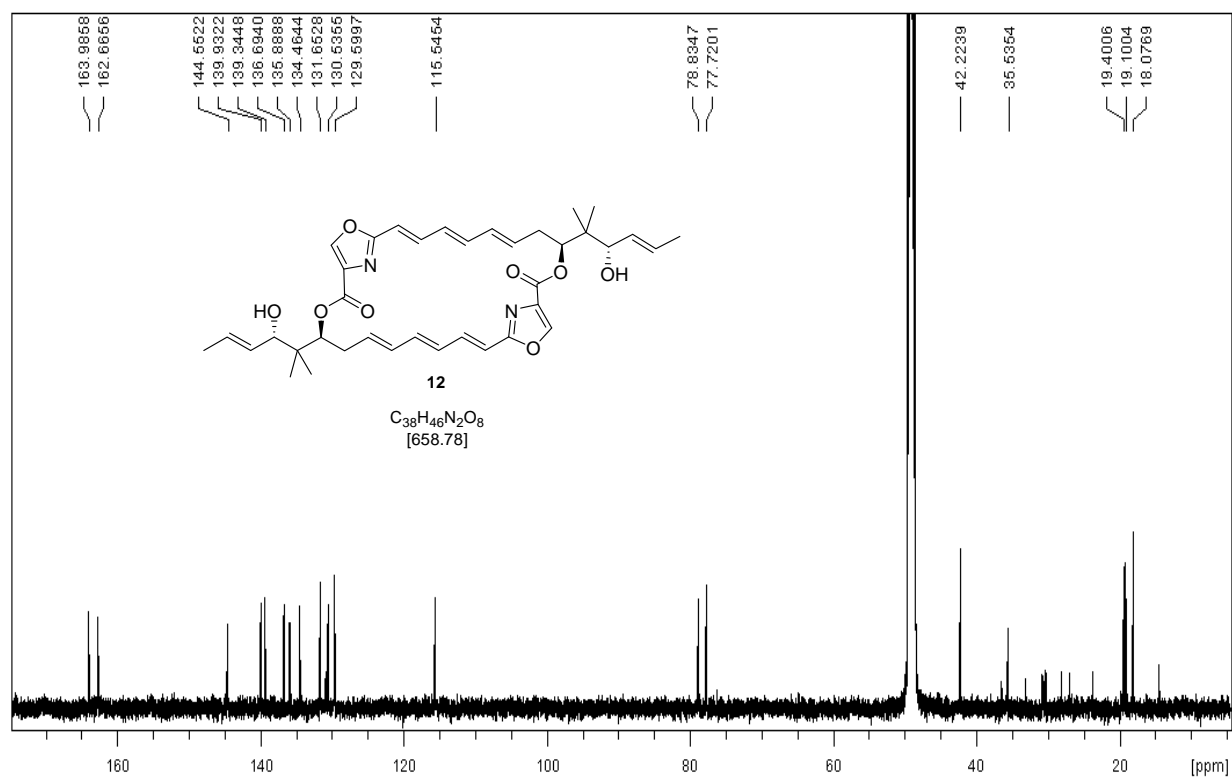
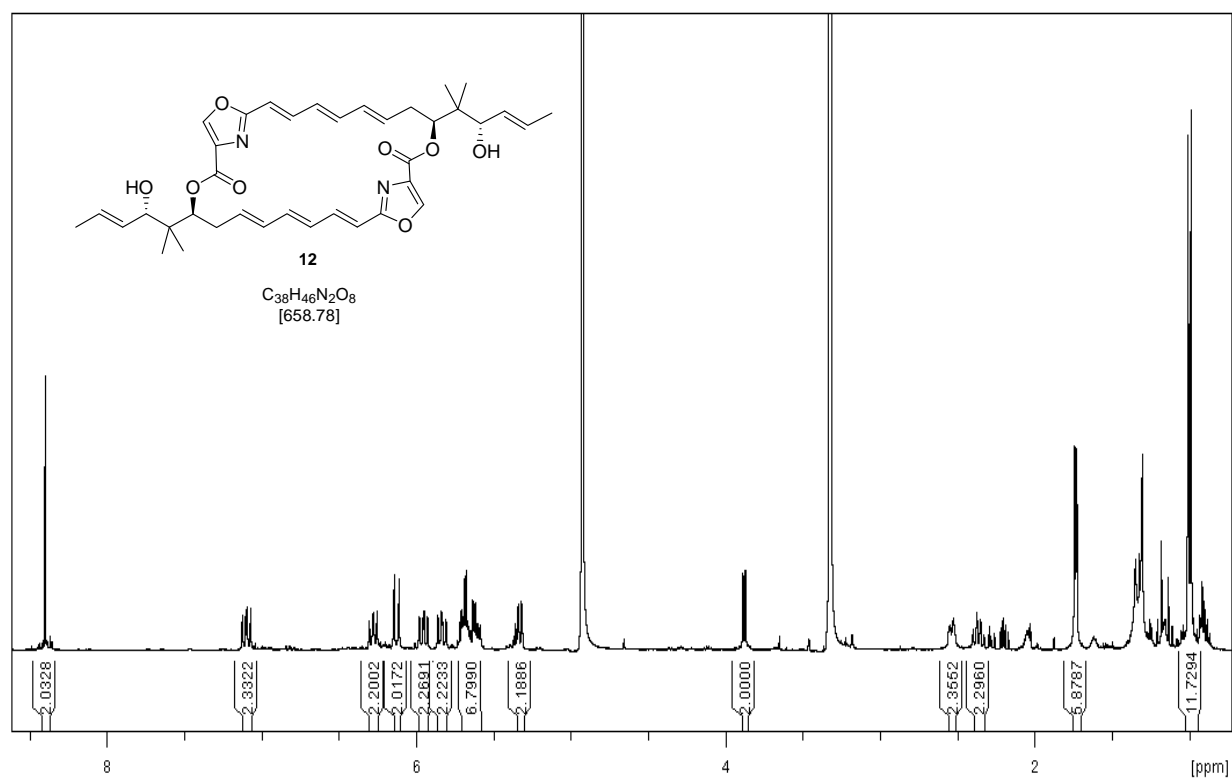












9. Literaturverzeichnis

- ¹ Auszug aus dem BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) Bericht **2009**.
- ² P. Proksch, *Jahrbuch der Heinrich Heine Universität*, **2002**, 221ff.
- ³ a) M. MacCoss, T. A. Baillie, *Science* **2004**, 303, 1810-1813; b) G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newman, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3012-3043.
- ⁴ N. A. Campbell, J. B. Reece, J. Markl (Hrsg.), *Biologie*, Pearson Studium München, 6. Auflage **2006**, 254ff.
- ⁵ In einem gesunden Gewebe kann durch verschiedene äußere Faktoren die Bildung einer Masse von abnormen (neoplastischen) Zellen hervorgerufen werden. Diese Zellen zeigen schwerwiegende Anomalien oder Schäden im Erbgut. Aufgrund dessen entziehen sie sich der normalen Zellteilung und wachsen daher unkontrolliert.
- ⁶ „Die Zellen bösartiger Tumoren vermehren sich nicht nur übermäßig stark, sondern sie unterscheiden sich auch in vielen anderen Eigenschaften von normalen Zellen. Häufig haben sie eine ungewöhnliche Chromosomenzahl, ihr Stoffwechsel ist aus dem Gleichgewicht und sie erfüllen keinerlei nützliche Funktion mehr.“
- ⁷ B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, L. Jaenicke (Hrsg.), *Molekularbiologie der Zelle*, WILEY-VCH Weinheim, 4. Auflage **2004**, 1533ff.
- ⁸ Vorlesungsskript G. Benz, Bayer AG: *Neue Ansätze zur Krebstherapie*, Universität Hannover, SS **2009**.
- ⁹ W. W. Gibbs, *Krebs: Chaos in der Erbsubstanz*, Spektrum, Spezial 3 Krebsmedizin II, **2003**, 12-22.
- ¹⁰ E. A. Nigg, *Der Zellzyklus im Fokus der Krebsforschung*, MAX PLANCK Institut für Biochemie, Martinsried, Heft 1 **2002**, 64-67.
- ¹¹ W. Müller-Esterl, *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag München, 1. Auflage **2004**, 447ff.
- ¹² H. Kleinig, P. Sitte, *Zellbiologie*, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm, 4. Auflage **1999**, 461ff.
- ¹³ a) H. Reichenbach, K. Gerth, H. Irschik, B. Kunze, G. Höfle *TIBTECH Trends in Biotechnology* **1988**, 6, 115-121; b) K. Gerth, S. Pradella, O. Perlova, S. Beyer, R. Müller *J. Biotech.* **2003**, 106, 233-253.
- ¹⁴ a) W. David, *FEMS Microbiology Reviews.* **2000**, 24, 403-427; b) H. Reichenbach, *J. Indust. Microbiol. Biotech.* **2001**, 27, 149-156.
- ¹⁵ M. T. Madigan, J. M. Martinko, J. Parker, T. D. Brock, *Mikrobiologie*, Spektrum Heidelberg, Berlin **2001**, 551ff.
- ¹⁶ R. Jansen, H. Irschik, H. Reichenbach, V. Wray, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 759-773.
- ¹⁷ P. Wipf, T. H. Graham, A. Vogt, R. P. Sikorski, A. P. Ducruet, J. S. Lazo, *Chem. Biol. Drug. Des.* **2006**, 67, 66-73.
- ¹⁸ Jahresbericht HZI **1999/2000**.
- ¹⁹ C. D. Hopkins, P. Wipf, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 585-601.
- ²⁰ a) Jahresbericht HZI **2001**; b) H. Irschik, R. Jansen, F. Sasse, *European Patent Application* **2007**, EP 1743897A1.
- ²¹ I. Hartung, *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2002**.
- ²² a) M. Kopp, H. Irschik, S. Pradella, R. Müller, *ChemBioChem* **2005**, 6, 1277-1286; b) R. Carvalho, R. Reid, N. Viswanathan, H. Gramajo, B. Julien, *Gene* **2005**, 359, 91-98.
- ²³ Als Gencluster wird ein zusammenhängender DNA Abschnitt bezeichnet, der die genetischen Informationen zur Biosynthese einer Substanz enthält.
- ²⁴ Übersichtsartikel über die Biosynthese von Polyketid-Naturstoffen: a) J. Staunton, K. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 380-416.
- ²⁵ a) H. Irschik, R. Jansen, K. Gerth, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 31-35; b) Y. A. Elnakady, *Dissertation*, Technische Universität Braunschweig **2001**; c) Y. A. Elnakady, F. Sasse, H. Lünsdorf, H. Reichenbach, *Biochem. Pharm.* **2004**, 67, 927-935; d) B. R. Hearn, R. L. Arslanian, H. Fu, F. Liu, H. Gramajo, D. C. Myles, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 148-150.
- ²⁶ H. Lodish, D. Baltimore, A. Berk, S. L. Zipurski, P. Matsudaira, J. Darnell, *Molekularbiologie der Zelle*, de Gruyter Berlin, 2. Auflage, **1996**, 1079ff.
- ²⁷ Für eine Übersicht über die Funktion von Tubulin und die Rolle von Anti-Tubulin Wirkstoffen: F. Pellegrini, D. R. Budman, *Cancer Invest.* **2005**, 23, 264-273.

- ²⁸ P. Wipf, T. H. Graham, J. Xiao, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 753-761.
- ²⁹ M. B. Tierno, C. A. Kitchens, B. Petrik, T. H. Graham, P. Wipf, F. Xu, W. Saunders, B. S. Raccor, R. Balachandran, B. W. Day, J. R. Stout, C. E. Walczak, A. P. Ducruet, C. E. Reese, J. S. Lazo, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2009**, *328*, 715-722.
- ³⁰ a) M. C. Hillier, D. H. Park, A. T. Price, R. Ng, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2821-2824; b) M. C. Hillier, A. T. Price, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6037-6045.
- ³¹ a) J. W. Middleton, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574-678; b) P. Lafargue, P. Geunot, J.-P. Lellouch, *Heterocycles* **1995**, *41*, 947-958.
- ³² a) D. R. Williams, P. D. Lowder, Y.-G. Gu, D. A. Brooks, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 331-334. b) D. R. Williams, D. A. Brooks, M. A. Berliner, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4924-4925.
- ³³ J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507.
- ³⁴ G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173-2174.
- ³⁵ a) S.-I. Kiyooka, Y. Kaneko, M. Komura, H. Matsuo, M. Nakano, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2276-2278; b) S.-I. Kiyooka, M. A. Hena, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5511-5523.
- ³⁶ Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.
- ³⁷ a) M. Hikota, T. Hitoshi, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4613-4628; b) D. A. Evans, H. P. Ng, D. L. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446-11459; c) M. Berger, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8393-8394.
- ³⁸ P. Wipf, T. H. Graham, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15346-15347.
- ³⁹ a) D. R. Gauthier, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2363-2365; b) J. W. Bode, D. R. Gauthier, E. M. Carreira, *Chem. Commun.* **2001**, *24*, 2560-2561.
- ⁴⁰ A. Rodríguez, M. Nomen, B. W. Spur, J. J. Godfroid, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5161-5164.
- ⁴¹ E. J. Corey, C. Rucker, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 719-722.
- ⁴² E. M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8106-8125.
- ⁴³ G. Gao, D. Moore, R.-G. Xie, L. Pu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4143-4146.
- ⁴⁴ M. Zhao, J. Li, E. Mano, Z. Song, D. M. Tschaen, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564-2566.
- ⁴⁵ H. X. Zhang, F. Guibé, G. Balavoine, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857-1867.
- ⁴⁶ J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
- ⁴⁷ P. Wipf, T. H. Graham, J. Xiao, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 753-761.
- ⁴⁸ a) B. Nieß, I. V. Hartung, L. O. Haustedt, H. M. R. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1132-1143, b) L. O. Haustedt, S. B. Panicker, M. Kleinert, I. V. Hartung, U. Eggert, B. Nieß, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6967-6977, c) I. V. Hartung, U. Eggert, L. O. Haustedt, B. Nieß, P. M. Schäfer, H. M. R. Hoffmann, *Synthesis* **2003**, *12*, 1844-1850, d) I. V. Hartung, B. Nieß, L. O. Haustedt, H. M. R. Hoffmann, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3239-3242.
- ⁴⁹ E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012.
- ⁵⁰ B. M. Trost, J. L. Gunzner, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9449-9450.
- ⁵¹ B. Nieß, *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2005**.
- ⁵² siehe Ref. 33 und T. T. Tidwell, *Org. React.* **1990**, *39*, 297-572.
- ⁵³ G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *Org. Synth.* **1998**, *75*, 12-18.
- ⁵⁴ a) S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561-564; b) S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521-522.
- ⁵⁵ J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
- ⁵⁶ R. Schäckel, *Diplomarbeit*, Universität Hannover, **2006**.
- ⁵⁷ a) C. Diène, *Persönliche Mitteilung*, **2005**; b) B. Melancon, *Persönliche Mitteilung*, **2005**.
- ⁵⁸ I. V. Hartung, *Dissertation*, Universität Hannover, **2002**.
- ⁵⁹ a) SCHOTTEN-BAUMANN Bedingungen: E. W. McChesney, W. K. Swann, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1116-1119; b) W. H. Hersh, P. Xu, C. K. Simpson, J. Grob, B. Bickford, M. Salman Hamdani, T. Wood, A. L. Rheingold, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2153-2163.

- ⁶⁰ M. W. Rathke, D. F. Sullivan, *Syn. Comm.* **1973**, *3*, 67-72.
- ⁶¹ a) M. C. Hillier und A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5145-5147.
- ⁶² a) B. L. Pagenkopf, J. Krüger, A. Stojanovic, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3124-3126; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3312-3314.
- ⁶³ a) G. Bluet, B. Bazán-Tejeda, J.-M. Campagne, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3807-3810; b) G. Bluet, J.-M. Campagne, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4293-4298; c) B. Bazán-Tejeda, G. Bluet, G. Broustal, J.-M. Campagne, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8358-8366; d) V. Boucard, G. Broustal, J.-M. Campagne, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 225-236.
- ⁶⁴ T. Brodmann, M. Lorenz, R. Schäckel, S. Simsek, M. Kalesse, *Synlett* **2009**, 174-192.
- ⁶⁵ Optimierte Darstellungsbedingungen aus folgenden Literaturvorschriften: a) W. R. Hertler, G. S. Reddy, D. Y. Sogah *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3532-3539; b) J. R. Grunwell, A. Karipides, C. T. Wigal, S. W. Heinzman, J. Parlow, J. A. Surso, L. Clayton, J. Fleitz, M. Daffner, J. E. Stevens, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 91-95; c) R. V. Hoffman, H.-O. Kim, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1014-1019.
- ⁶⁶ Arbeiten aus dem Arbeitskreis Kalesse: a) J. Hassfeld, M. Christmann, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3561-3564; b) M. Christmann, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1269-1271; c) M. Christmann, U. Bhatt, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4364; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4535.
- ⁶⁷ Siehe Ref. 62 und darin zitiert: a) Y. Kobayashi, T. Taguchi, T. Morikawa, E. Tokuno, S. Sekiguchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 262; b) F. H. Jardine, L. Rule, A. G. Vohra, *J. Chem. Soc. A* **1970**, 238.
- ⁶⁸ Da die genaue Struktur des Kupfer-Enolates **113** in Lösung nicht bekannt ist, wählte CARREIRA *et al.* diese einfache *O*-Enolat Struktur als eine mögliche Darstellungsform.
- ⁶⁹ J. Krüger, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837-838.
- ⁷⁰ a) S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945-948; b) S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511-3515; c) S. D. Rychnovsky, B. N. Rogers, T. I. Richardson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9-17.
- ⁷¹ K. C. Nicolaou, A. P. Patron, K. Ajito, P. K. Richter, H. Khatuya, P. Bertinato, R. A. Miller, M. J. Tomaszewski, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 847-868.
- ⁷² F. Ding, M. P. Jennings, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2321-2324.
- ⁷³ I. Louis, N. L. Hungerford, E. J. Humphries, M. D. McLeod, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1117-1120.
- ⁷⁴ Ausgewählte Beispiele von Naturstoffsynthesen mit 2,4-disubstituierter Oxazol Komponente: a) A. I. Meyers, J. P. Lawson, D. G. Walker, R. J. Linderman, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5111-5123; b) D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434-9453; c) P. Wipf, S. Venkatraman, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6517-6522; d) D. R. Williams, D. A. Brooks, M. A. Berliner, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4924-4925; e) A. B. Smith III, K. P. Minbiole, P. R. Verhoest, M. Schelhaas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10942-10953; f) J. A. Lafontaine, D. P. Provencal, C. Cardelli, J. W. Leahy, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4215-4234; g) P. Wipf, T. H. Graham, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 31-35; h) D. Janssen, M. Kalesse, *Synlett* **2007**, *17*, 2667-2670; Übersichtsartikel: V. S. C. Yeh, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11995-12042.
- ⁷⁵ Übersicht über verschiedene Synthesemöglichkeiten von Oxazolinen: a) M. Reumann, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 837-860; b) P. Breton, C. André-Barrès, Y. Langlois, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2543-2554; c) T. G. Gant, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297-2360.
- ⁷⁶ a) P. Wipf, C. P. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 907-910; b) M. E. Bunnage, A. N. Chernega, S. G. Davies, C. J. Goodwin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2385-2391; c) A. J. Phillips, Y. Uto, P. Wipf, M. J. Reno, D. R. Williams, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165-1168; d) A. R. Gangloff, B. Akermark, P. Helquist, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4797-4799; e) G. Pattenden, S. M. Thom, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1629-1636.
- ⁷⁷ J. Scherkenbeck, *Vorlesungsskript: 5-Ring Heterocyclen*, Universität Wuppertal, **2007**.
- ⁷⁸ a) J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, *J. Chem. Soc.* **1947**, 96; b) J. D. White, C. L. Kranemann, P. Kuntiyong, *Org. Synth. Coll. Vol.* **2004**, *10*, 488; **2002**, *79*, 244.
- ⁷⁹ a) K. Yonetani, Y. Hirotsu, T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1975**, *48*, 3302-3305; b) A. I. Meyers, F. X. Tavares, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8207-8215; c) G. Videnov, D. Kaiser, C. Kempter, G. Jung, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1503-1506; d) S. J. F. Macdonald, M. D. Dowle, L. A. Harrison, G. D. E. Clarke, G. G. A. Inglis, M. R. Johnson, P. Shah, R. A. Smith, A. Amour, G. Fleetwood, D. C. Humphreys, C. R. Molloy, M. Dixon, R. E. Godward, A. J. Wonacott, O. M. P. Singh, S. T. Hodgson, G. W. Hardy, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3878-3890.

- ⁸⁰ a) siehe Ref. 74d; b) S. K. Chattopadhyay, J. Kempson, A. McNeil, G. Pattenden, M. Reader, D. E. Rippon, D. Waite, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2415-2428.
- ⁸¹ P. Brown, D. T. Davies, J. O'Hanlon, J. M. Wilson, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 446-457.
- ⁸² A. I. Meyers, M. Shipman, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7098-7102.
- ⁸³ J. S. Panek, R. T. Beresis, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6496-6497.
- ⁸⁴ a) R. J. Bergeron, J. S. McManis, J. B. Dionis, J. R. Garlich, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2780-2782. b) R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, C. J. Moody, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15644-15651. c) I. G. Stankova, G. I. Videnov, E. V. Golovinsky, G. Jung, *J. Peptide Sci.* **1999**, *5*, 392-398.
- ⁸⁵ a) Ref. 74f; b) Y. Iso, A. P. Kozikowski, *Synthesis* **2006**, 243-246.
- ⁸⁶ a) R. J. Bergeron, J. S. McManis, J. B. Dionis, J. R. Garlich, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2780-2782. c) R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, C. J. Moody, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15644-15651.
- ⁸⁷ Standardbedingungen für Peptidkupplung
- ⁸⁸ a) D. J. Abraham, P. E. Kennedy, A. S. Mehanna, D. C. Patwa, F. L. Williams, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 967-978; b) D. Askin, R. A. Reamer, D. Joe, R. P. Volante, I. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6121-6124.
- ⁸⁹ G. R. Heintzelman, W. K. Fang, S. P. Keen, G. A. Wallace, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3939-3945.
- ⁹⁰ M. Christmann, *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2001**.
- ⁹¹ Dabei wurden zunächst die Arbeiten von D. Janssen zur WITTIG-Kupplung zu Hilfe genommen (siehe Ref. 74h). Da auf diese Weise allerdings keine erfolgreiche Kupplung möglich war, mussten die Reaktionsbedingungen optimiert werden.
- ⁹² L. C. Dias, P. R. R. Meira, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4762-4773 und darin zitierte Paper
- ⁹³ Für einen Review Artikel siehe: T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Synthesis* **1996**, *6*, 1031-1069.
- ⁹⁴ D. L. Boger, S. Ichikawa, W. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4161-4167.
- ⁹⁵ G. Ehrlich, *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2007**.
- ⁹⁶ M. Nakatsuka, J. A. Ragan, T. Sammakia, D. B. Smith, D. E. Uehling, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5583-5601.
- ⁹⁷ M. J. Brown, T. Harrison, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5378-5384.
- ⁹⁸ R. R. Sicinski, K. L. Perlman, H. F. DeLuca, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3730-3738.
- ⁹⁹ T. Oka, K. Fujiwara, A. Murai, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 21-44.
- ¹⁰⁰ G. E. Keck, A. Palani, S. F. McHardy, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3113-3122.
- ¹⁰¹ D. Askin, C. Angst, S. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5005-5007.
- ¹⁰² a) K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, M. Zak, S. Hyup Lee, B. S. Safina, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378-1382; b) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, W. E. Brenzovich, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2158-2183.
- ¹⁰³ Übersichtsartikel über Makrolactonisierungsstrategien: A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911-939.
- ¹⁰⁴ I. Shiina, H. Fukui, A. Sasaki, *Nature Protocols* **2007**, *2*, 2312-2317.
- ¹⁰⁵ J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
- ¹⁰⁶ Ausgewählte Beispiele von Veresterungen bzw. Makrolactonisierungen unter YAMAGUCHI-Bedingungen: siehe Ref. 102b und folgende a) M. Hikota, H. Tone, K. Horita, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 7-9; b) D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, M. Lautens, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2526-2530; c) M. Berger, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8393-8394; d) B. Wu, Q. Liu, G. A. Sulikowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6673-6675; e) P. Fischer, A. Belén García Segovia, M. Gruner, P. Metz, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6387-6390; f) A. Fürstner, E. Kattinig, O. Lepage, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9194-9204; g) A. Fürstner, C. Aissa, C. Chevrier, F. Teplý, C. Nevado, M. Tremblay, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5964-5969; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5832-5837; h) T. K. Chakraborty, V. R. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2099-2102.
- ¹⁰⁷ a) I. Shiina, R. Ibuka, M. Kubota, *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 286-287; b) I. Shiina, M. Kubota, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7535-7539.
- ¹⁰⁸ a) I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822-1830; b) I. Shiina, M. Hashizume, Y. Yamai, H. Oshiumi, T. Shimazaki, Y. Takasuna, R. Ibuka, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6601-6608;

- c) I. Shiina, H. Fukui, A. Sasaki, *Nature Protocols* **2007**, *2*, 2312-2317, d) Y. Wu, J. Gao, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1533-1536.
- ¹⁰⁹ E. Vedejs, O. Daugulis, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5705-5703.
- ¹¹⁰ K. Saitoh, I. Shiina, T. Mukaiyama, *Chemistry Lett.* **1998**, 679-680.
- ¹¹¹ S. Kim, K. Y. Yi, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1661-1664.
- ¹¹² M. M. Alhamadsheh, N. Palaniappan, S. DasChouduri, K. A. Reynolds, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1910-1911.
- ¹¹³ D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447-6449.
- ¹¹⁴ a) O. P. Törmäkangas, A. M. P. Koskinen, *Recent Res. Devel. Organic Chem.* **2001**, *5*, 225-255; b) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371-3404.
- ¹¹⁵ A. B. Smith III, D. Lee, C. M. Adams, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4539-4541.
- ¹¹⁶ Darstellung der SmI₂-Lösung aus einer Kombination dieser Literaturquellen: a) G. A. Molander, J. B. Etter, L. S. Harring, P.-J. Thorel, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8036-8045; b) J. Marco-Contelles, P. Gallego, M. Rodríguez-Fernández, N. Khiar, C. Destabel, M. Bernabé, A. Martínez-Grau, J. L. Chiara, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7397-7412; c) S.-C. Lin, F.-D. Yang, J.-S. Shiue, S.-M. Yang, J.-M. Fang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2909-2917.
- ¹¹⁷ P.-Y. Dakas, S. Barluenga, F. Totzke, U. Zirrgiebel, N. Winssinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6899-6902.
- ¹¹⁸ F. Sasse, *Persönliche Mitteilung*, **2009**.

Lebenslauf

- Persönliche Daten:** Romy Schäckel
geboren am 24.02.1981 in Hohenmölsen
deutsch, ledig
- Schulbildung:**
- | | |
|-----------|----------------------------|
| 1987-1991 | Grundschule, Leipzig |
| 1991-1993 | Orientierungsstufe, Alfeld |
| 1993-2000 | Gymnasium, Alfeld |
| 2000 | Abitur |
- Studium:**
- | | |
|-------------|---|
| 2000-2006 | Chemiestudium an der Leibniz Universität Hannover |
| 11/05-04/06 | Diplomarbeit an der Leibniz Universität Hannover unter der Leitung von Prof. Dr. M. Kalesse, Titel der Diplomarbeit: „ <i>Studien zur Totalsynthese von Disorazol Z</i> “ |
| 04/2006 | Diplom |
| 06/06-11/09 | Promotion an der Leibniz Universität Hannover unter der Leitung von Prof. M. Kalesse
Titel der Doktorarbeit: „ <i>Stereoselektive Totalsynthese von zwei nicht-natürlichen Disorazol-Derivaten</i> “ |
- Wissenschaftliche Veröffentlichung:** „*Highly Stereoselective Aldol Reactions in the Total Syntheses of Complex Natural Products*“, T. Brodmann, M. Lorenz, R. Schäckel, S. Simsek, M. Kalesse, *Synlett* **2009**, 174-192.