

Synthese von chemischen Sonden für das aktivitätsbasierte Protein-Profilung zur Aufklärung der Wirkungsweise von Spirangien

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktorin der Naturwissenschaften

Dr. rer. nat.

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Nadine Bluhm
geboren am 13.07.1983, in Bad Pyrmont

2012

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von März 2009 bis Juni 2012 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und die benutzen Hilfsmittel und Quellen sowie gegebenenfalls die zur Hilfeleistungen herangezogenen Institutionen vollständig angegeben habe.

Die Dissertation wurde nicht schon als Masterarbeit, Diplomarbeit oder andere Prüfungsleistung verwendet.

Hannover, den 12.06.2012

Nadine Bluhm

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Korreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 24.08.2012

Für meine Eltern

Kurzfassung

Nadine Bluhm

Synthese von chemischen Sonden für das aktivitätsbasierte Protein-Profilierung zur Aufklärung der Wirkungsweise von Spirangien

Schlagworte: Spirangien-Derivate, Naturstoffe, Totalsynthese, aktivitätsbasiertes Protein-Profilierung, Targetidentifizierung

Die Naturstoffe Spirangien A und B wurden 2005 von HÖFLE *et al.* aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* (So ce90) isoliert. Spirangien A weist eine hohe biologische Aktivität gegenüber Pilzen und Hefen auf (Durchmesser der Inhibierungszonen: *Pichia membranaefaciens* 24 mm, *Rhodotorula glutins* 19 mm, *Botrytis cinerea* 11 mm), ebenso wie eine hohe zytotoxische Wirkung gegenüber der L929 Mausfibroblastzelllinie ($IC_{50} = 0.7 \text{ ng/mL}$).

Trotz ihrer bemerkenswerten biologischen Aktivität sind die Wirkungsweise sowie der Wirkort der Spirangiene bisher nicht bekannt. Die Tatsache, dass das durch Metathese gewonnene Abbauprodukt von Spirangien A noch immer eine hohe biologische Aktivität besitzt ($IC_{50} = 7.0 \text{ ng/mL}$) zeigt deutlich, dass die Einführung von Markierungen in der Seitenkette ohne signifikanten Verlust der Aktivität möglich sein sollte.

In der vorliegenden Arbeit wird ein synthetischer Zugang zu dem an C20-desoxygenierten Spirangien-Derivat vorgestellt. Die Synthese basiert auf der Verknüpfung zweier komplexer Polyketidstrukturen (West- und Ostfragment) in einer Substrat-kontrollierten Aldolreaktion mit anschließender Methylierung und Spiroketalisierung. Für die Synthese des Westfragments sind zwei Syntheserouten beschrieben, wobei die erfolgreiche Synthese als Schlüsselschritt eine EVANS-METTERNICH-Aldolreaktion beinhaltet. Das Ostfragment kann durch eine S_N2 -artige Kupplung, eine Substrat-kontrollierte Aldolreaktion sowie eine WACKER-Oxidation aufgebaut werden.

Das Spirangien-Derivat soll Anwendung im aktivitätsbasierten Protein-Profilierung finden. Dafür wurden bifunktionelle Linker synthetisiert, die Affinitäts- sowie Detektionsmarkierungen zur Identifizierung des Targets einbringen. Die Verknüpfung des Linkers mit dem Spirangiengrundgerüst wird in Modellreaktionen untersucht und anschließend eine erste auf dem Spirangien-Derivat basierende Sonde synthetisiert.

Abstract

Nadine Bluhm

Synthesis of Probes for the Activity-Based Protein Profiling to Identify the Mode of Action of Spirangiens

Keywords: Spirangien derivatives, natural products, total synthesis, activity-based protein profiling, target identification

The natural products spirangien A and B were isolated in 2005 by HÖFLE and co-workers from the myxobacterium *Sorangium cellulosum* (strain So ce90). Spirangien A exhibits high biological activity against yeast and fungi (diameter of inhibition zones: *Pichia membranaefaciens* 24 mm, *Rhodotorula glutins* 19 mm, *Botrytis cinerea* 11 mm) and is furthermore highly cytotoxic against the L929 mouse fibroblast cell line ($IC_{50} = 0.7$ ng/mL).

Despite their remarkable activity the biological target of the spirangiens and their mode of action are still unknown. The fact, that the degradation product of Spirangien A still has a high biological activity ($IC_{50} = 7.0$ ng/mL) shows clearly, that the incorporation of marker should be possible without significant loss of activity.

In the course of this thesis an access to the C20 desoxygenated Spirangien derivative was developed. The synthesis is based on the linkage of two complex polyketide structures (western and eastern fragment) in a substrate controlled aldol reaction followed by methylation and spiroketalisation. For the synthesis of the western fragment two synthetic strategies are described, the successful one uses an EVANS-METTERNICH aldol reaction as key step. The eastern fragment is built up through an S_N2 -like coupling, a substrate controlled aldol reaction and a WACKER oxidation.

This derivative of spirangien will be applied in the activity based protein profiling. Therefore, bifunctional photoaffinity linkers were synthesized which can be anchored to biotin or fluorescence tags. The connection of the linker to the spirangien core structure was studied on model substrates and the first probe, based on the Spirangien derivative, was synthesized.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Allgemeine Vorbemerkungen

1 Einleitung	1
1.1 <i>Naturstoffe</i>	1
1.2 <i>Myxobakterien und Sorangium cellulosum</i>	2
1.3 <i>Spirangiene</i>	4
1.3.1 Biosynthese	6
1.4 <i>Aktivitätsbasiertes Protein-Profilung</i>	9
2 Aufgabenstellung und Zielsetzung	13
3 Synthetischer Teil	15
3.1 <i>Vorarbeiten</i>	15
3.1.1 Arbeitsgruppe KALESSE	15
3.1.2 Arbeitsgruppe PATERSON	19
3.1.3 Arbeitsgruppe COSSY	23
3.2 <i>Retrosynthese der Spirangien-basierten Sonden</i>	26
3.2.1 Allgemeine Retrosynthese	26
3.2.2 Retrosynthese des Westfragments	27
3.2.3 Retrosynthese des Ostfragments	28
3.3 <i>Synthese der Spirangien-basierten Sonden</i>	30
3.3.1 Synthese des Westfragments	30
3.3.1.1 Erste Synthese des Westfragments (Aldehyd 65)	30
3.3.1.2 Zweite Synthese des Westfragments (Aldehyd 65)	35
3.3.1.3 Modifizierter Abschluss der Synthese des Westfragments	38
3.3.2 Synthese des Ostfragments (Keton 66)	39
3.3.3 Aldol-Kupplung und Spiroketalisierung	46
3.3.4 Synthese des Linkers	54
3.3.5 Modellreaktionen und Verknüpfung des Linkers mit dem Spirangien-Derivat	55
3.3.6 Erste biologische Tests	59

4 Zusammenfassung und Ausblick	60
4.1 Zusammenfassung	60
4.2 Ausblick	62
5 Experimenteller Teil	64
5.1 Allgemeines	64
5.2 Reagenzien	66
5.3 Versuchsdurchführungen	75
5.3.1 Synthese des Westfragments (Aldehyd)	75
5.3.1.1 Erste Synthese des Westfragments (Aldehyd)	75
5.3.1.2 Zweite Synthese des Westfragments (Aldehyd)	87
5.3.1.3 Modifizierter Abschluss der Synthese des Westfragments	93
5.3.2 Synthese des Ostfragments (Keton)	98
5.3.3 Kupplung der Fragmente und Spiroketalisierung	119
5.3.4 Synthese des Linkers	123
5.3.5 Verknüpfung des Linkers	132
6 Anhang	134

Abkürzungsverzeichnis

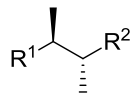
ABPP	Aktivitätsbasiertes Protein-Profilng
Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
ACP	Acyl-Carrier-Protein
AD	asymmetrische Dihydroxylierung
AT	Acyltransferase
Bn	Benzyl
BT	Benzothiazolylsulfonfyl
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
CBS	COREY-BAKSHI-SHIBATA
CoA	Co-Enzym A
COSY	Correlation Spektroskopie
CSA	Camphersulfonsäure
d	Tag(e)
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DiBAI-H	<i>Diisobutylaluminiumhydrid</i>
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DiPEA	<i>N,N'</i> - <i>Diisopropylethylamin</i>
DH	Dehydratase
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. r.	Diastereomeric Ratio (Diastereomerenverhältnis)
Eq.	Equivalent(e)
ER	Enoylreduktase
ESI	Electronspray Ionisation
Et	Ethyl
et al.	et alii (und andere)
Et ₂ O	Diethylether
EtOH	Ethanol
g	Gramm
GBF	Gesellschaft für biotechnologische Forschung, Braunschweig
h	Stunde(n)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMDS	Hexamethyldisilazan (-id)
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
H ₂ O	Wasser
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spektrometrie
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
HZI	Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
Ipc	Isopinocampheyl

IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KR	Ketoreduktase
KS	Ketosynthase
L	Liter
LC	Liquid chromatography
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
m	milli
M	Molar
M	Molekülmasse
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
min	Minute(n)
MTPA	α -Methoxy- α -Trifluoromethylphenylacetic acid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spektroskopie
Nu	Nucleophil
PAL	Photoaffinitätslabel
PG	Protecting Group (Schutzgruppe)
pH	negative dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
PKS	Polyketidsynthase
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluensulfonat
PyAOP	Azabenzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
quant.	quantitativ
®	registrierte Warenmarke
R	Rest
R _F	Retentionsfaktor
ROESY	Rotating-frame Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
RT	Raumtemperatur
SAR	structure activity relationship
Smp.	Schmelzpunkt
TAMRA	Tetramethylrhodamin
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumtetrafluoroborat
TE	Thioesterase
<i>tert</i>	tertiär
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluoromethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
UV	Ultraviolett
z. B.	zum Beispiel

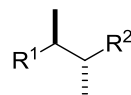
Allgemeine Vorbemerkungen

Die Nummerierung der Atome in den Molekülen, die dem Aufbau der Spirangiene und den Derivaten dienen, orientiert sich an der Nummerierung der Position des Zentrums im Naturstoff und entspricht nicht den IUPAC-Regeln.

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



absolute Konfiguration



relative Konfiguration

1 Einleitung

1.1 Naturstoffe

Rund die Hälfte der Medikamente, die sich zurzeit im klinischen Gebrauch befinden, leiten sich von Naturstoffen bzw. deren Analoga ab. Von 1940 bis heute wurden im Bereich der Krebstherapeutika 175 neue Verbindungen eingeführt, von denen 49% Naturstoffe sind oder von diesen abstammen.¹ Unglücklicherweise sind die meisten der vielversprechenden natürlichen Leitstrukturen nur in extrem kleinen Mengen verfügbar, da sie aus Organismen wie marinen Schwämmen oder Myxobakterien gewonnen werden. Hier stellt die Totalsynthese den einzigen praktikablen Zugang zu diesen Substanzen dar.²

Die Geburtsstunde der Totalsynthese war bereits 1828 als Friedrich WÖHLER die Synthese von Harnstoff aus den anorganischen Ausgangsverbindungen Kaliumcyanat und Ammoniumsulfat durchführte. 1845 verwendete Hermann KOLBE in seiner Veröffentlichung der Synthese von Essigsäure aus elementarem Kohlenstoff erstmals das Wort „Synthese“ für den Aufbau einer chemischen Verbindung aus anderen Substanzen. Emil FISCHER synthetisierte 1890 erstmals das Zielmolekül Glucose unter stereochemischer Kontrolle.³

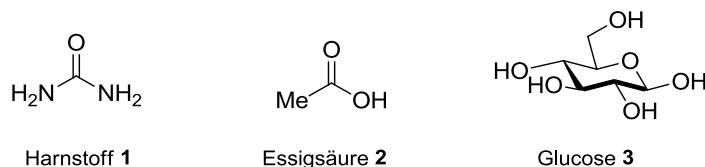


Abbildung 1: Beispiele für im 19. Jahrhundert totalsynthetisch dargestellte Naturstoffe.

Bis heute sind sehr viele, zum Teil sehr komplexe Naturstoffe und ihre Derivate totalsynthetisch oder auch semisynthetisch hergestellt worden und finden größtenteils ihren Einsatz in der Medizin.

Heutzutage ist Krebs die zweithäufigste Todesursache nach kardiovaskulären Erkrankungen. Im Jahr 2010 starben in Deutschland rund 220.000 Menschen an Krebserkrankungen. Dabei gibt es mehr als 100 verschiedene Krebsarten und verschiedene Therapieansätze, wie z. B. Zytostatika, hormonelle Therapien oder Target-orientierte Therapien. In den letzten Jahren

¹ D. J. Newman, G. M. Crag, *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 311.

² I. Paterson, E. A. Anderson, *Science* **2005**, 310, 451.

³ K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44.

wurden viele signifikante biochemische Signalwege, die zum Tumorwachstum führen, aufgeklärt, was neue Ansätze für die Entwicklung von Medikamenten eröffnet.⁴ Ziel ist es, Substanzen zu entwickeln, die zwischen einer Tumorzelle und einer gesunden Zelle unterscheiden können, was oft nur über totalsynthetische Herstellung modifizierter Analoga gelingt.⁵ Hier zeigt die Totalsynthese ihren großen Einfluss auf die Entdeckung und Entwicklung von Arzneistoffen.

Damit Naturstoffe und ihre Analoga Anwendung als Wirkstoffe in der Target-orientierten Therapie finden, muss zunächst ihr genauer Wirkort sowie ihr Wirkmechanismus aufgeklärt und genaue Struktur-Aktivitäts-Beziehungen untersucht werden.

1.2 Myxobakterien und *Sorangium cellulosum*

Myxobakterien sind eine reichhaltige Quelle, aus der biologisch aktive Naturstoffe gewonnen werden können. Es handelt sich bei ihnen um in den oberen Bodenschichten lebende Mikroorganismen, die in Schwarmkolonien leben und erstmals 1892 von Roland THAXTER beschrieben wurden.⁶ Sie gehören zur Ordnung der *Myxococcales*, die sich in zwei Untergruppen, die *Cystobacterineae* und die *Sorangineae*, gliedert. Zu der Untergruppe der *Sorangineae* gehört u. a. die Gattung *Polyangium* (*Sorangium*).

Myxobakterien kommen in verschiedenen Klimazonen vor und können aus Erde, Kompost oder aus Tierdung isoliert werden. Sie sind gramnegative, stäbchenförmige Bakterien, die sich durch die Bildung spezifischer Fruchtkörper und die Produktion einer Vielzahl von Sekundärmetaboliten auszeichnen.⁷ Myxobakterien haben die Fähigkeit sich durch Gleiten aktiv auf Oberflächen zu bewegen und sind bisher die einzigen bekannten Prokaryonten, die Merkmale sowohl von Einzellern als auch von vielzelligen Organismen aufweisen.⁸ Sie wachsen und teilen sich als einzelne Zellen, bilden aber unter Hungerbedingungen vielzellige, mit Sporen gefüllte Fruchtkörper aus, um ihren Fortbestand zu sichern und zeigen damit „soziales“ Verhalten. Diese Fruchtkörper können die unterschiedlichsten Formen annehmen (Abbildung 2).

⁴ E. J. Corey, B. Czako, L. Kürti, *Molecules and Medicine*, 2007, Wiley, New Jersey.

⁵ T. Brodmann, N. Diaz Gomez, M. Kalesse, *Nachr. Chem.*, 2010, 58, 131.

⁶ R. Thaxter, *Bot. Gaz.*, 1892, 17, 389.

⁷ J. S. Dickschat, H. Bode, T. Mahmud, R. Müller, S. Schulz, *J. Org. Chem.* 2005, 13, 5174.

⁸ M. Dworkin, *Microbiol. Rev.* 1996, 60, 70.

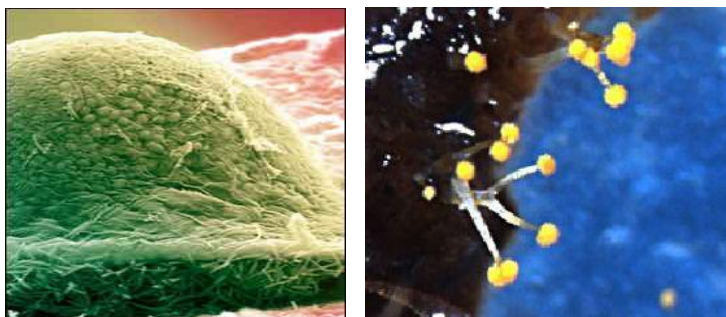


Abbildung 2: Fruchtkörper verschiedener Myxobakterien: links: *Myxococcus xanthus*, rechts: *Chondromyces crocatus*.⁹

Myxobakterien besitzen Stämme mit unterschiedlichen, sehr großen Genomen, die aus ca. 9-12 Millionen Basenpaaren bestehen. Mit mehr als 13 Millionen Basenpaaren ist das von *Sorangium cellulosum* (So ce90) eines der größten bisher sequenzierten bakteriellen Genome.^{10, 11} Es wurde 1985 aus einer Bodenprobe von den Ufern des Zambesi aus Südafrika von GERTH *et al.* isoliert und aus dessen Strang konnten Strukturen der Spirangiene und Chivosazole¹² isoliert werden.

Am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI, ehemals Gesellschaft für biotechnologische Forschung, GBF) in Braunschweig werden Myxobakterien seit den 1980iger Jahren als reichhaltige und vielseitige Produzenten bioaktiver Naturstoffe untersucht. In den letzten 30 Jahren konnten aus Myxobakterien 100 neue und rund 500 Varianten von Naturstoffen isoliert und charakterisiert werden.¹³ Das pharmazeutische Interesse an diesen Sekundärmetaboliten ist sehr groß, da viele Wirkstoffe auf diesen Naturstoffen basieren.

Unter den bislang isolierten Naturstoffen befinden sich unter anderem auch Argyrin F (4),¹⁴ ein vielversprechendes Antitumorthapeutikum, und Epothilon (5), ein Wirkstoff,¹⁵ dessen Derivat Ixempra[®] 2007 in den USA als Zytostatikum zugelassen wurde

⁹ a) © Max-Planck-Institut für Entwicklungsforschung, München; b) R. Müller, Universität des Saarlands.

¹⁰ G. Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach, Patent DE 42 11 056 C1, **1995**.

¹¹ H. Bode, R. Müller, „Secondary metabolism in myxobacteria“ in D. Whitworth *Myxobacteria, Multicellularity and Differentiation*, ASM press, Chicago, **2007**, 259.

¹² A) H. Irschik, R. Jansen, K. Gerth, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 962; b) R. Jansen, H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1725.

¹³ H. Reichenbach, G. Höfle, „Myxobacteria as producers of secondary metabolites“ in S. Grabley, R. Thieriecke (eds.), *Drug Discovery from Nature*, Springer Verlag, Berlin, **1999**, 149.

¹⁴ a) S. V. Ley, A. Priour, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *23*, 3995; b) I. Nickeleit, S. Zender, F. Sasse, R. Geffers, G. Brandes, I. Sörensen, H. Steinmetz, S. Kubicka, T. Carlomagno, D. Menche, I. Gütgemann, J. Buer, A. Gossler, M. P. Manns, M. Kalesse, R. Frank, N. P. Malek, *Cancer Cell* **2008**, *14*, 23; c) L. Bülow, I. Nickeleit, A.-K. Girbig, T. Brodmann, A. Rentsch, U. Eggert, F. Sasse, H. Steinmetz, R. Frank, T. Carlomagno, N. P. Malek, M. Kalesse, *ChemMedChem*, **2010**, *5*, 832.

¹⁵ a) H. Reichenbach, G. Höfle, *J. Antibiot.* (Tokyo) **2002**, *6*, 543; b) D. Schinzer „The Aldol Reaction in Natural Product Synthesis“ in *Modern Aldol Reactions*, R. Mahrwald, Wiley-VCH, **2004**, 311.

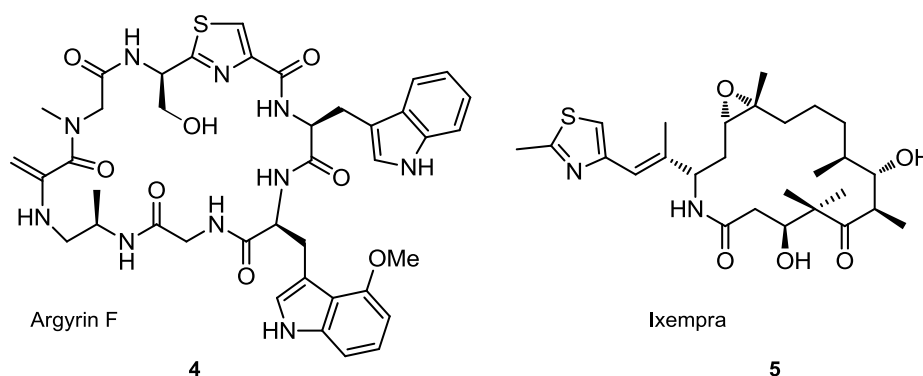


Abbildung 3: Argyrin F (4) und Ixempra (5).

1.3 Spirangiene

Die Naturstoffe Spirangien A und B wurden 2005 von HÖFLE *et al.* aus Myxobakterien des Stammes *Sorangium cellulosum* (So ce90) isoliert.^{10, 16} Die Isolation gelang aus einer Großfermentation (750 L) am HZI in Braunschweig. Das Absorberharz XAD-16 wurde dabei von der Fermentationsbrühe getrennt, mit Methanol eluiert und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Rohextrakt zwischen Methanol und Heptan verteilt. Nach zwei Chromatographien konnten mehrere Spirangien-Fractionen aufgefangen werden, aus denen durch HPLC-Reinigung Spirangien A und Spirangien B als amorphe Feststoffe isoliert werden konnten.

Diese polyketidischen Naturstoffe besitzen 14 Chiralitätszentren und neben einer hoch funktionalisierten Spiroketalstruktur eine Seitenkette mit einem Pentaen-Chromophor und einer terminalen Carboxylgruppe. Spirangien A und B unterscheiden sich nur in der Substitution an C31, Spirangien A besitzt an dieser Stelle eine Methyl-Gruppe und Spirangien B eine Ethyl-Gruppe.

¹⁶ J. Niggemann, N. Bedorf, U. Flörke, H. Steinmetz, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5013.

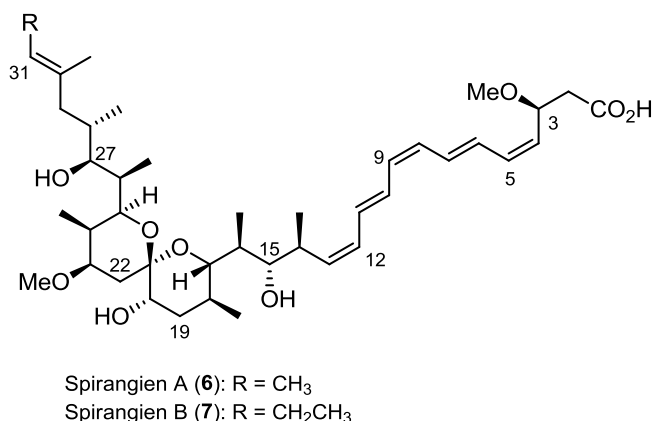
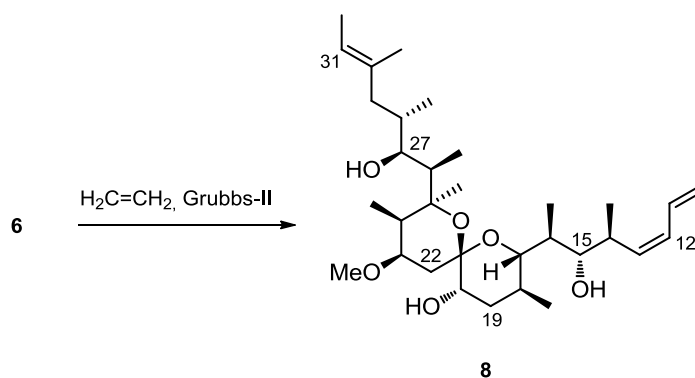


Abbildung 4: Spirangien A (6) und Spirangien B (7).

Spirangien A (6) wurde auf seine biologische Aktivität gegenüber einem breiten Spektrum von Bakterien, Hefen und Pilzen getestet. Es konnte eine antibiotische Wirkung gegenüber einzelnen Hefen und Pilzen festgestellt werden (Durchmesser der Inhibitionszonen: *Pichia membranaefaciens* 24 mm, *Rhodotorula glutins* 19 mm, *Botrytis cinerea* 11 mm). Des Weiteren konnte eine hohe Zytotoxizität des Spirangien A in Assays gegenüber der L929 Mäusefibroblastzelllinie beobachtet werden (IC₅₀ = 0.7 ng/mL). Da für die zytotoxische Aktivität weder der Wirkmechanismus noch der Wirkort bekannt sind, erregten diese Verbindungen besonderes Interesse.

Die Spirangiene A und B wurden als amorphe Feststoffe isoliert und sind UV- und hitzeunbeständige Verbindungen. Für die vollständige Strukturaufklärung wurden Kristalle der Naturstoffe benötigt, um eine Röntgenstrukturanalyse durchführen zu können. Da aber weder aus Spirangien A (6) noch aus Spirangien B (7) Kristalle gezüchtet werden konnten, wurde 6 durch eine Abbaureaktion mit Grubbs-II-Katalysator und Ethen zu 8 verkürzt (Schema 1).



Schema 1: Verkürztes Spirangien 8.

Das stabile Fragment **8** zeigt eine um den Faktor 10 geringere Zytotoxizität von $IC_{50} = 7.0 \text{ ng/mL}$ verglichen mit Spirangien A. Verbindung **8** wurde kristallisiert und durch Röntgenstrukturanalysen konnten HÖFLE und Mitarbeiter die relativen Konfigurationen von C14 bis C28 bestimmen. Die absolute Konfiguration wurde sowohl durch eine Analyse des Genclusters¹⁷ als auch durch Synthese und Vergleich der spezifischen Drehwerte bestimmt.¹⁸ Es sind weitere Spirangiene bekannt, bei denen es sich um C8/C9 *trans*-Spirangiene handelt.¹⁷ Hierbei ist allerdings ungeklärt, ob es sich um Isomerisierungsprodukte der Spirangiene A und B oder um neue Naturstoffe handelt.

1.3.1 Biosynthese

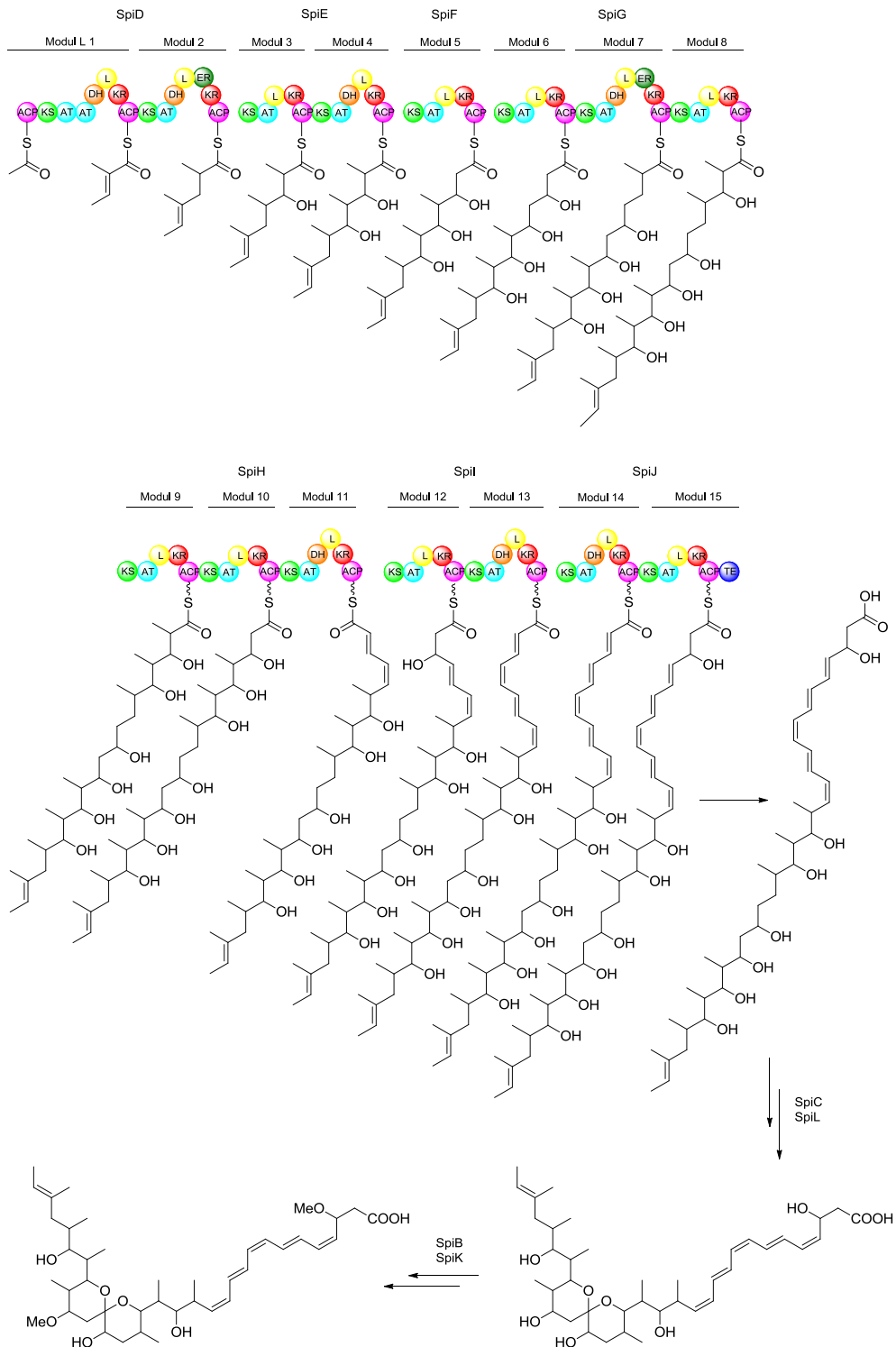
Polyketidische Naturstoffe werden häufig in Bakterien von großen modularen Multienzymkomplexen synthetisiert.¹⁹ Das Myxobakterium *Sorangium cellulosum* So ce90 produziert u. a. das Polyketid Spirangien. Das Gencluster umfasst 88 kb und enthält sieben Typ I Polyketidsynthasen (PKS) sowie weitere Enzyme, wie eine Thioesterase, zwei *O*-Methyltransferasen (SpiB, SpiK) und zwei Cytochrom P₄₅₀ Monooxygenasen (SpiC, SpiL; Schema 2). Die Polyketidsynthasen bestehen aus insgesamt 15 Modulen für den Einbau und die Variation von Verlängerungseinheiten.¹⁷ Jedes Modul enthält eine Acyltransferase (AT), die den jeweiligen Verlängerungsbaustein aussucht und eine Ketosynthase (KS), durch die der Verlängerungsbaustein in einer CLAISEN-artigen Kondensationsreaktion in die wachsende Ketten integriert wird. Die dritte essentielle Domäne ist das Acyl-Carrier-Protein (ACP), an das die Intermediate über Thioesterbindungen angebunden sind und optional reduktive Modifikationen erfahren. Zu den Enzymen, die Modifikationen der β -Keto-Funktionalitäten vornehmen, gehören Ketoreduktasen (KR), Dehydratasen (DH) und Enoylreduktasen (ER). Die prozessierte Polyketidkette wird abschließend von einer Thioesterase (TE) vom Multienzymkomplex durch eine intramolekulare Laktonisierung oder Hydrolyse abgespalten. In der Biosynthese der Spirangiene werden in den Modulen 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14 und 15 Malonyl-CoA als Verlängerungsbausteine und in den Modulen 1, 2, 3, 4, 7, 8 und 9 Methylmalonyl-CoA-Einheiten eingebaut. KR-Domänen sind in allen 15 Modulen zu finden. Die DH-Domäne in Modul 4 ist höchstwahrscheinlich durch Punktmutationen in der Nähe der zentralen Aminosäuren inaktiv und die Hydroxygruppe an C25 bleibt somit erhalten. Die

¹⁷ B. Frank, J. Knauber, H. Steinmetz, M. Scharfe, H. Blöcker, S. Beyer, R. Müller, *Chem. Biol.* **2007**, *14*, 221.

¹⁸ a) I. Paterson, A. D. Findlay, C. Noti, *Chem. Commun.* **2008**, 6408; b) I. Paterson, A. D. Findlay, C. Noti, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 594.

¹⁹ J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380.

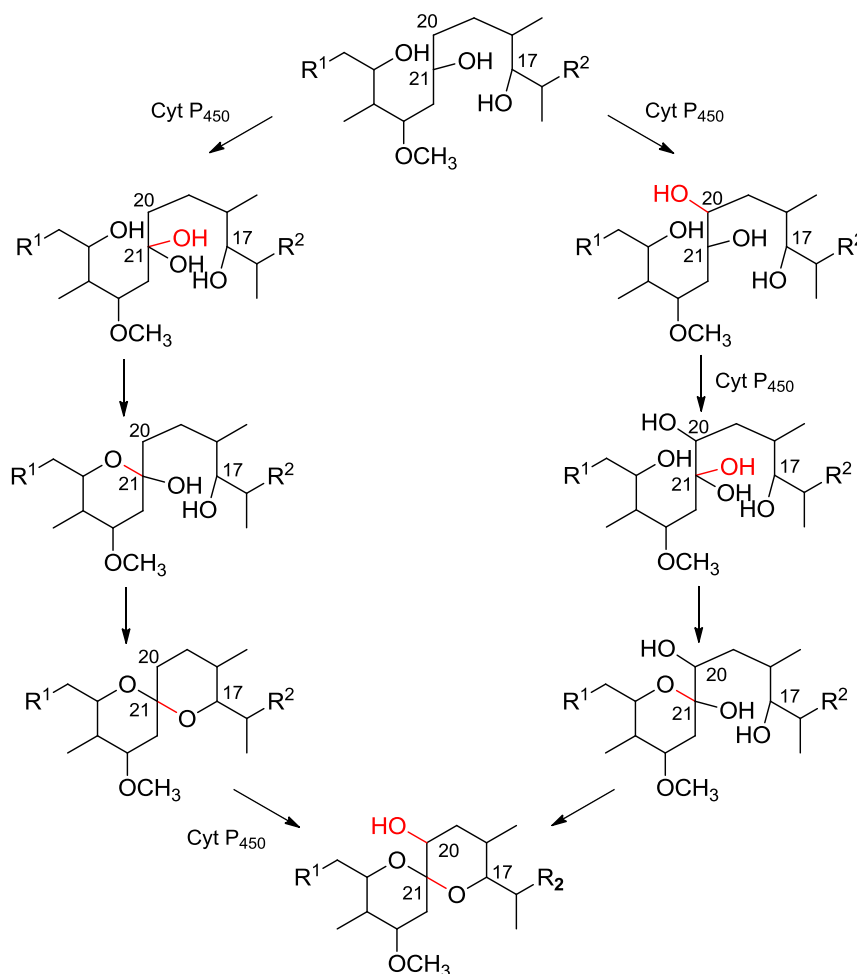
Stereoselektivität des Reduktionsschrittes wird durch verschiedene Aminosäuremotive gesteuert. So werden D- oder L-konfigurierte Alkohole sowie *E*- bzw. *Z*- Doppelbindungen selektiv erhalten.



Schema 2: Modell der Spirangien A Biosynthese;

AT-KR/DH-KR/DH-ER Linkerregionen sind als „L“ gekennzeichnet.

Für die Bildung des Spiroketal wurden bisher zwei Möglichkeiten vorgeschlagen.¹⁷ An der C21-Position in der linearen Polyketidkette liegt kein Keton sondern eine Hydroxygruppe vor, weshalb diese post-PKS-Modifikation durch eine Cytochrom P₄₅₀ Oxidoreduktase eingeführt werden müsste. Anschließend folgt eine spontane oder Enzym-katalysierte Cyclisierung, durch die das Spiroketal generiert wird (Schema 3, links; die Ketogruppe an C21 ist in hydratisierter Form dargestellt) und eine weitere Hydroxylierung an C20 durch das Cytochrom P₄₅₀.



Schema 3: Mögliche Biosynthesewege der Spiroketalbildung.

Alternativ kann zuerst C20 hydroxyliert werden, bevor die C21-Position oxidiert wird und das Intermediat zum Spiroketal cyclisiert (Schema 3; rechts; die Ketogruppe ist als Hydrat dargestellt). Die einzelnen Reaktionen können durch die PKS SpiL bzw. SpiC stattfinden.

Um den genauen Mechanismus der Spiroketalisierung aufzuklären, werden zurzeit weitere Untersuchungen durchgeführt.

1.4 Aktivitätsbasiertes Protein-Profilung

Das *aktivitätsbasierte Protein-Profilung* (ABPP)²⁰ ist ein interdisziplinärer Ansatz, der Methoden und Techniken der Chemie, Biologie und Analytik kombiniert. Kleine Moleküle sowie auch komplexe Naturstoffe, die eine hohe Affinität für die aktiven Zentren einzelner Enzymklassen aufweisen, werden für diese Methode mit einem Marker zur Visualisierung versehen. Solche Sonden tragen zur Aufklärung der Targets von Naturstoffen bei, sowie zum Verständnis ihrer genauen Wirkmechanismen. Prominente Beispiele dieses Konzeptes wurden unter anderem von den Gruppen um CRAVATT und SIEBER veröffentlicht.²¹

Das ABPP ist als ausgereifte Standardtechnologie für die schnelle, empfindliche und selektive Identifizierung von Enzymaktivitäten und entsprechender Inhibitoren etabliert. Grundsätzlich besteht eine Sonde aus drei Elemente: der reaktiven Gruppe, dem Spacer und einem Marker (Abbildung 5).

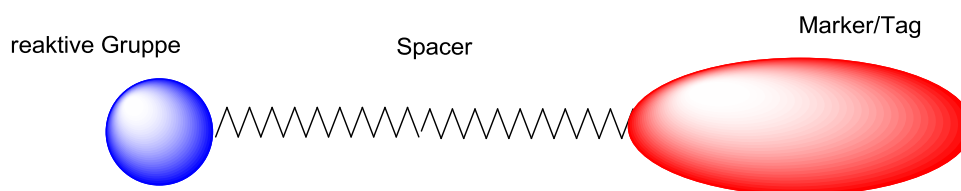


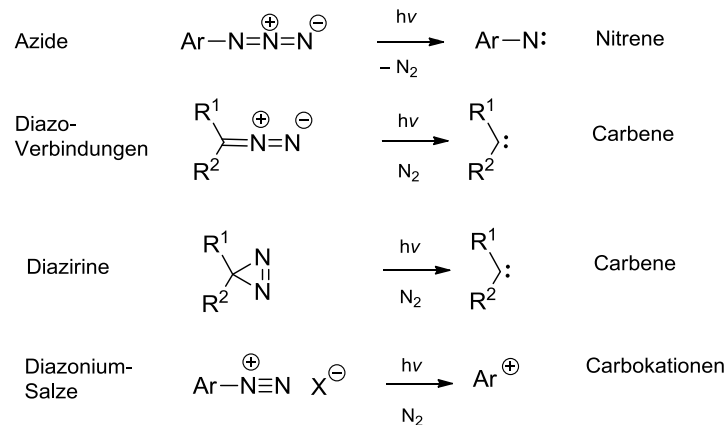
Abbildung 5: Grundgerüst einer ABPP-Sonde.

Die reaktive Gruppe bildet das erste Element und bindet kovalent an das Targetprotein. Für eine irreversible Bindung an den biologischen Rezeptor werden oft chemisch inerte, aber photoaktivierbare funktionelle Gruppen, sogenannte Photoaffinitätslabel (PAL) eingesetzt. Diese funktionellen Gruppen dienen als Vorläufer für reaktive Spezies wie Nitrene, Carbene, Radikale oder Carbokationen (Schema 4).²² Liegt allerdings im Naturstoff selbst bereits eine intrinsische Reaktivität vor, die eine kovalente Verknüpfung mit dem Zielprotein ermöglicht, ist die Einführung eines zusätzlichen Kreuzlinkers zur künstlichen Reaktivitätssteigerung nicht nötig.

²⁰ a) M. J. Evans, B. F. Cravatt, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3279; b) C. Drahl, B. F. Cravatt, E. J. Sorensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5788.

²¹ a) A. E. Speers, G. C. Adam, B. F. Cravatt, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4866; b) M. J. Evans; A. Saghatelian, E. J. Sorensen, B. F. Cravatt, *Nature Biotech.* **2005**, *23*, 1303; c) C. M. Salisbury, B. F. Cravatt, *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 1229; d) C. M. Salisbury, B. F. Cravatt, *P. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104*, 1171; e) T. Böttcher, S. A. Sieber, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14400.

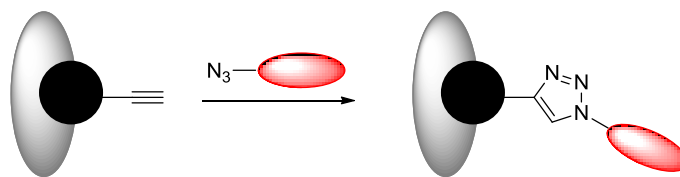
²² F. Kotzyba-Hibert, I. Kapfer, M. Goeldner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1296.



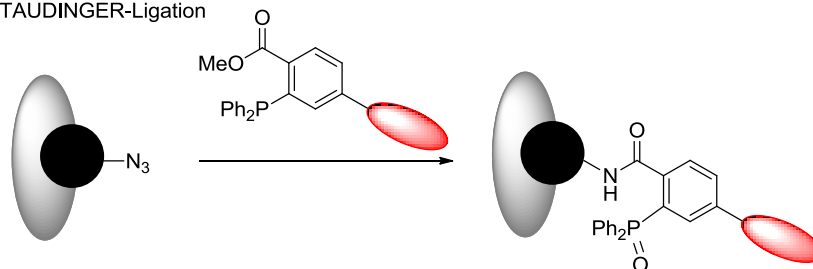
Schema 4: Vorläufer von reaktiven Spezies im Photoaffinitätslabeling.

Das zweite Element der Sonde bildet der Spacer, der die reaktive Gruppe vom Marker trennt. Dieser Spacer kann in Naturstoff-basierten Sonden der Naturstoff selber sein oder, wenn der Abstand zwischen reaktiver Gruppe und Marker nicht ausreicht, eine Alkyl- oder Polyethylenglykolkette. Der Marker, oder auch *Tag*, ist das dritte Element der Sonde. Er dient zur Anreicherung, Identifizierung und Visualisierung der Zielproteine. Üblicherweise werden Biotin- und Fluoreszenzmarker, wie beispielsweise Tetramethylrhodamin (TAMRA) verwendet. Der Marker wird entweder vor dem Protein-Profilung direkt mit der Sonde verknüpft oder erst nach der Bindung der Sonde an das Targetprotein über bioorthogonale Chemie. Die Einführung des Markers vor dem Protein-Profilung kann allerdings den Nachteil einer Aktivitätsminderung aufgrund sterischer und elektronischer Effekte nach sich ziehen.²³

a) CLICK-Chemie



b) STAUDINGER-Ligation

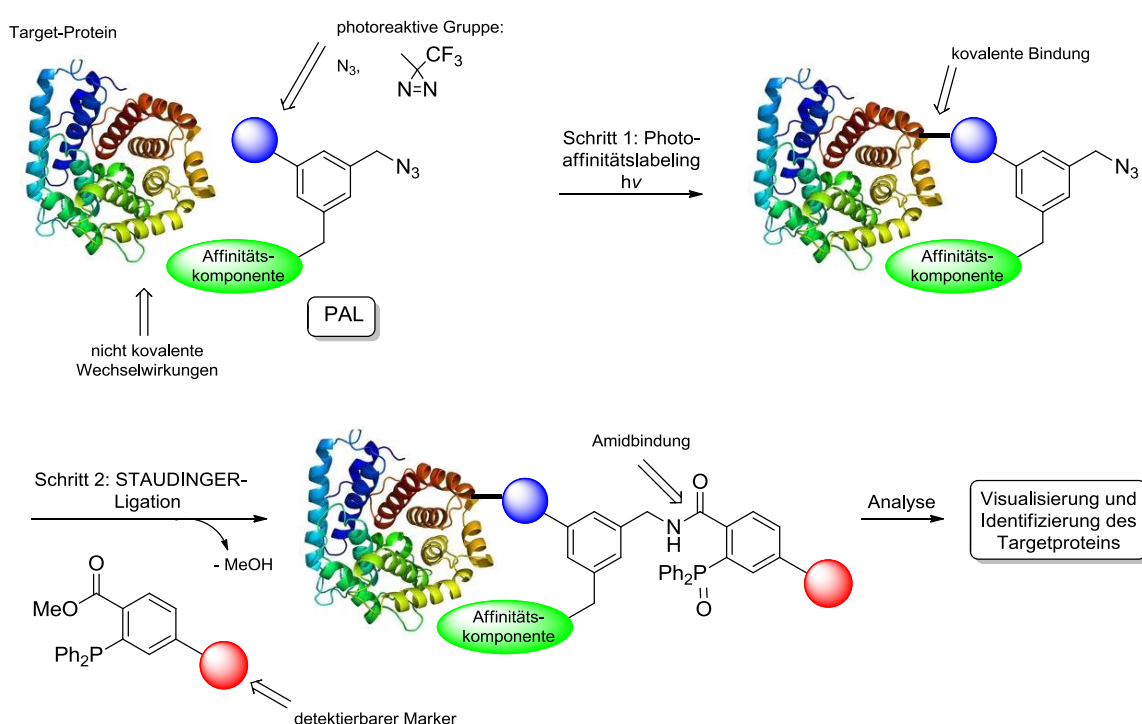


Schema 5: ABPP mit bioorthogonalen Reaktionen: a) Click-Chemie; b) STAUDINGER-Ligation.

²³ T. Hosoya, T. Hiramatsu, T. Ikemoto, M. Nakanishi, H. Aoyama, A. Hosoya, T. Iwaka, K. Maruyama, M. Endo, M. Suzuki, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 637.

Bioorthogonale Reaktionen (Click-Chemie²⁴, STAUDINGER-Ligation²⁵) bieten den Vorteil, dass einerseits Proteine in intakten Zellen über zellpermeable Sonden markiert werden können und nach anschließendem Zellaufschluss mit dem jeweiligen Marker versehen werden können und andererseits sterisch anspruchsvolle Marker die Anlagerung der Sonde an das Targetprotein nicht behindern (Schema 5).²⁶

In dieser Arbeit soll eine kompakte bifunktionale Sonde Einsatz finden, die sowohl eine photoreaktive Gruppe, ein aromatisches Azid, als auch ein Alkylazid für Labelingexperimente *via* STAUDINGER-Ligation enthält. Das relativ photostabile Alkylazid soll dabei den Bedingungen einer Photoaktivierung standhalten (Schema 6).



Schema 6: Konzept des PALs mit bifunktionellem Ligand.²³

Dieses Konzept wurde bereits erfolgreich bei der Fluoreszenzdetektion der HMG-CoA-Reduktase mit einem bifunktionellen Cerivastatinderivat (**10**) umgesetzt.²³ Ebenfalls konnte eine auf dem Naturstoff Dantrolen basierende PAL-Probe GIF-0430 (**9**) von SUZUKI *et al.* synthetisiert werden und im Protein Profiling eingesetzt werden (Abbildung 6).²⁷ Die

²⁴ V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

²⁵ a) E. Saxon, C. R. Bertozzi, *Science* **2000**, *287*, 2007; b) M. Köhn, R. Breinbauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3106.

²⁶ E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974.

²⁷ T. Hosoya, T. Hiramatsu, T. Ikemoto, H. Aoyama, T. Ohmae, M. Endo, M. Suzuki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1289.

kovalente Anknüpfung des PAL an den Naturstoff bzw. das Derivat kann dabei über eine Ether-, Amid- oder auch Esterbindung erfolgen.

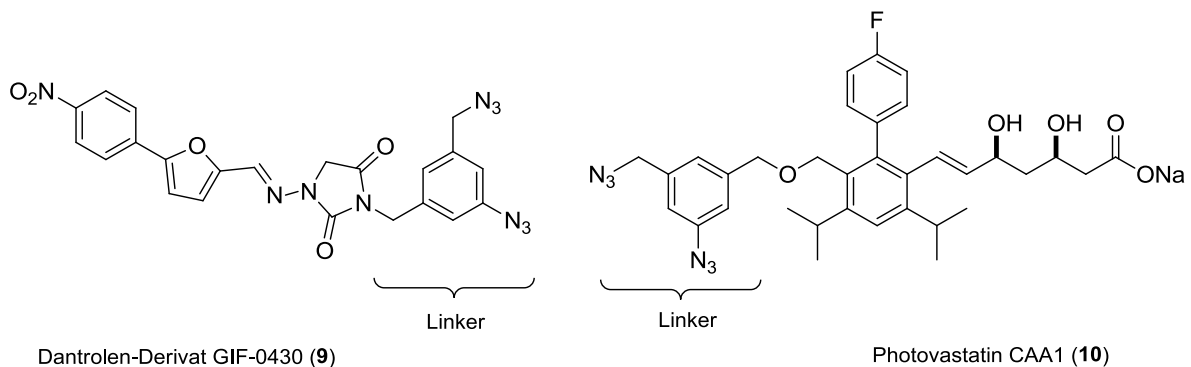


Abbildung 6: Bifunktionelle Naturstoff-basierte PAL-Sonden.

Als Marker zur Visualisierung und Identifizierung kann beispielsweise das Biotinderivat **11** mit Triarylphosphin-Funktionalität *via* STAUDINGER-Ligation mit dem Alkylazid verknüpft werden.

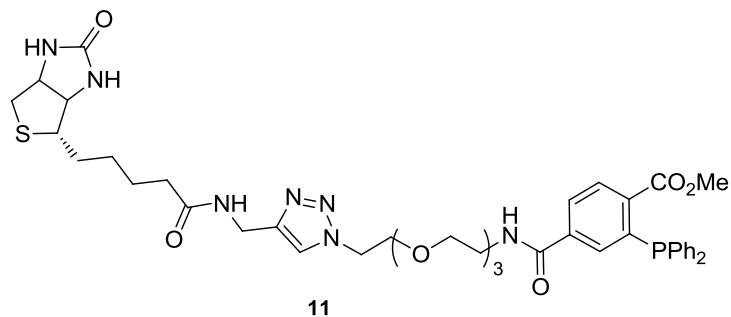


Abbildung 7: Biotinderivat zur Anknüpfung an den Alkylazid-Linker.

Insgesamt muss eine Naturstoff-basierte PAL-Sonde folgende Anforderungen erfüllen:

- 1) starke spezifische Bindung zum Targetprotein
- 2) hohe Photospezifität
- 3) hohe Detektionssensibilität

Diese bifunktionellen Sonden können Anwendung im Aktivitäts-basierten Protein-Profilung finden und helfen Wirkmechanismen komplexer Naturstoffe aufzuklären und Targets für neuartige Medikamente zu entdecken.

2 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Bei den Spirangienen handelt es sich um zytotoxische Naturstoffe, von denen bisher weder das Target noch der Wirkmechanismus bekannt sind. Spirangien A (**6**) wurde von der Arbeitsgruppe PATERSON 2008 totalsynthetisch dargestellt, ein Abbauprodukt des Spirangien A (**8**) wurde 2008 in der Arbeitsgruppe KALESSE von M. LORENZ synthetisiert.

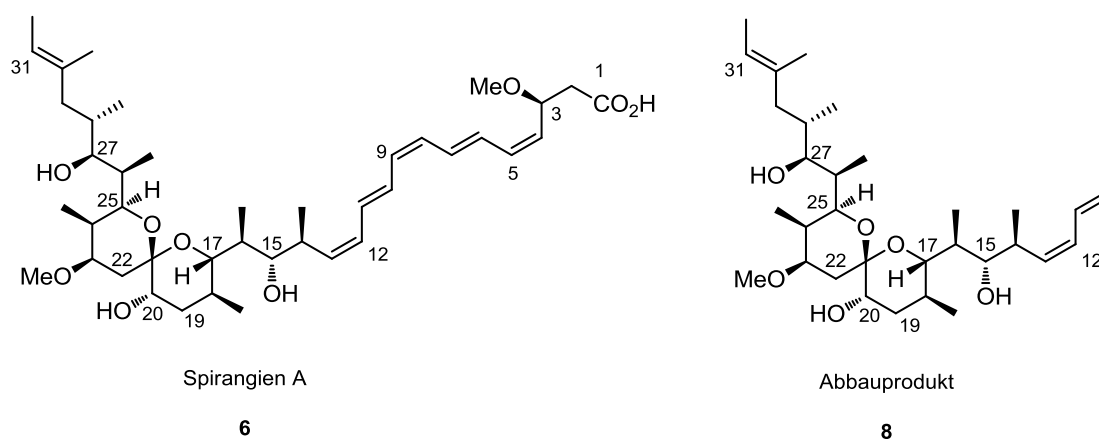


Abbildung 8: Spirangien A (**6**) und sein Abbauprodukt **8**.

Bemerkenswerterweise zeigt das Abbauprodukt **8** eine ähnlich hohe Zytotoxizität wie Spirangien A selbst und liefert somit einen ersten Hinweis, dass ein „Target-Fishing“ ebenfalls mit Derivaten des Spirangines möglich sein sollte.

Ziel dieser Arbeit ist es, Derivate des Spirangiens als Sonden für das aktivitäts-basierte Protein-Profilung (ABPP) zu synthetisieren. Die Modifikationen orientieren sich am Spirangien-Derivat **11**, bei dem die Hydroxygruppe an C20 fehlt. Der Vorteil dieses Gerüsts als Leitstruktur im Vergleich zu Spirangien A liegt im leichteren synthetischen Zugang bei vergleichbarer biologischer Aktivität. Die Modifikationen, die zusätzlich eingeführt werden sollen, sind sowohl Affinitäts- als auch Detektionsmarkierungen. Nach Einführung des Labels an einem der Termini (R^1 oder R^2) soll die biologische Aktivität der Sonde überprüft werden, da diese essentiell für einen Einsatz im ABPP ist. Je nach Aktivität der Derivate, kann der andere Terminus (R^1 oder R^2) geschützt oder als freie Hydroxygruppe vorliegen (Abbildung 9).

Mit diesen Sonden soll in Zusammenarbeit mit F. SASSE vom Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig (HZI) das Target von Spirangien identifiziert werden.

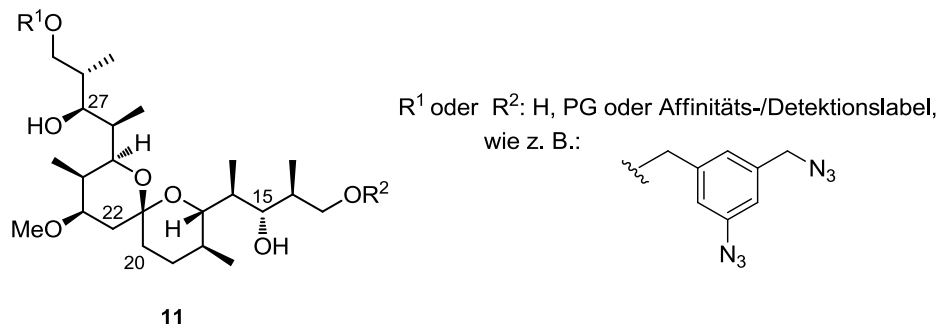


Abbildung 9: Spirangien-basierte Sonden für das ABPP.

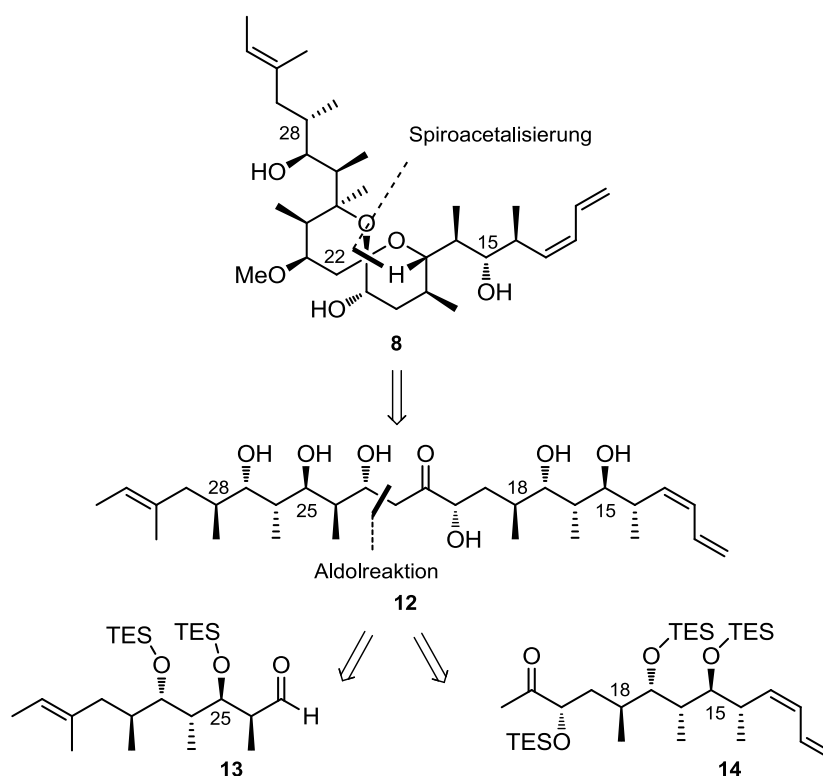
3 Synthetischer Teil

3.1 Vorarbeiten

3.1.1 Arbeitsgruppe KALESSE

Die Synthese des Abbauprodukts **8** von Spirangien A wurde von Dr. Michael Lorenz in unserer Arbeitsgruppe erfolgreich abgeschlossen.²⁸

Die retrosynthetische Analyse geht von dem Abbauprodukt **8** aus (Schema 7). Dieses Fragment wird an der Spiroketaleinheit geöffnet und die lineare Verbindung **12** kann durch eine Aldolreaktion zwischen Aldehyd **13** und Keton **14** dargestellt werden.



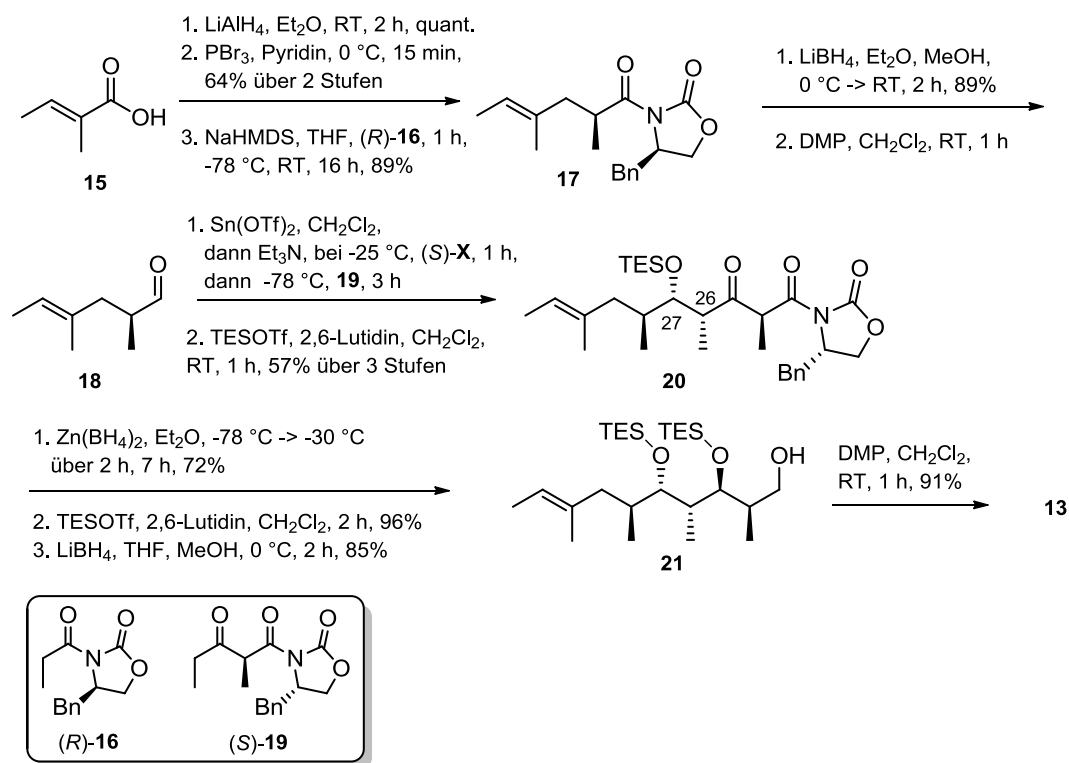
Schema 7: Retrosynthese des Abbauprodukts **8**.

Die Synthese des Aldehyds **13** beginnt mit der kommerziell erhältlichen Tiglinsäure **15** (Schema 8). Diese wird reduziert, in das Bromid überführt und in einer EVANS-Alkylierung mit (*R*)-Oxazolidinon **16** wird Verbindung **17** erhalten. Durch reduktive Spaltung des

²⁸ a) M. Lorenz, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2905; b) M. Lorenz, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2008**, *19*, 4371.

Oxazolidinon-Auxiliars und anschließende Oxidation wird Aldehyd **18** generiert, der in einer *syn*-selektiven EVANS-METTERNICH-Aldolreaktion mit (*S*)-**19** umgesetzt wird (*de* = 1.7:1).

Nach der Silylierung mit Triethylsilyltriflat können die zwei zuvor erhaltenen Diastereomere getrennt und die Ketofunktion von **20** stereoselektiv mit $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ reduziert werden. Der erhaltene Alkohol wird anschließend TES geschützt, das Auxiliar reduktiv abgespalten und mit Hilfe des DESS-MARTIN-Reagenzes zum Aldehyd **13** oxidiert.

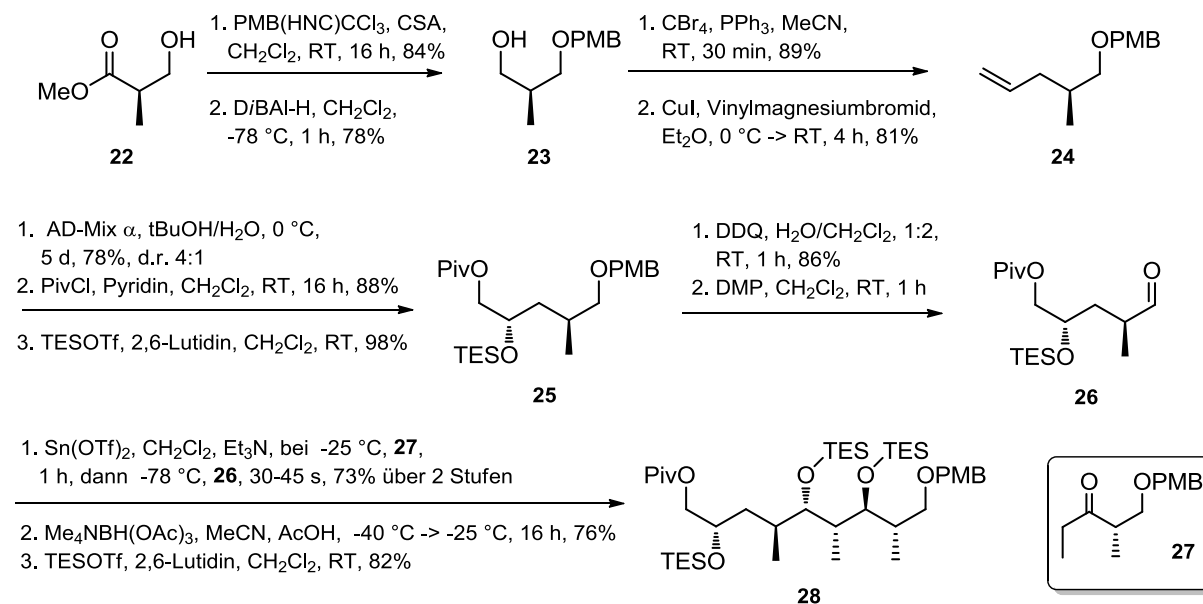


Schema 8: Synthese des Aldehyds **13**.

Die Synthese des Ketons **14** geht vom kommerziell erhältlichen (*R*)-(-)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (ROCHE-Ester) **22** aus (Schema 9), der *via* PMB-Schätzung und DiBAL-H-Reduktion der Esterfunktion zum Alkohol **23** umgesetzt wird. Verbindung **23** wird anschließend in einer APPEL-Reaktion in das Bromid überführt und mit Vinylmagnesiumcuprat zu Verbindung **24** umgesetzt. In einer SHARPLESS Dihydroxylierung wird das Diol dargestellt, wobei der primäre Alkohol durch einen Pivaloyl ester und die sekundäre Alkoholfunktion durch eine TES-Schutzgruppe geschützt werden. Nach der PMB-Entschätzung wird der Alkohol zum Aldehyd **26** oxidiert und dieser in einer PATERSON-Aldolreaktion²⁹ mit Verbindung **27** und frisch hergestelltem $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ umgesetzt. Das *anti*-

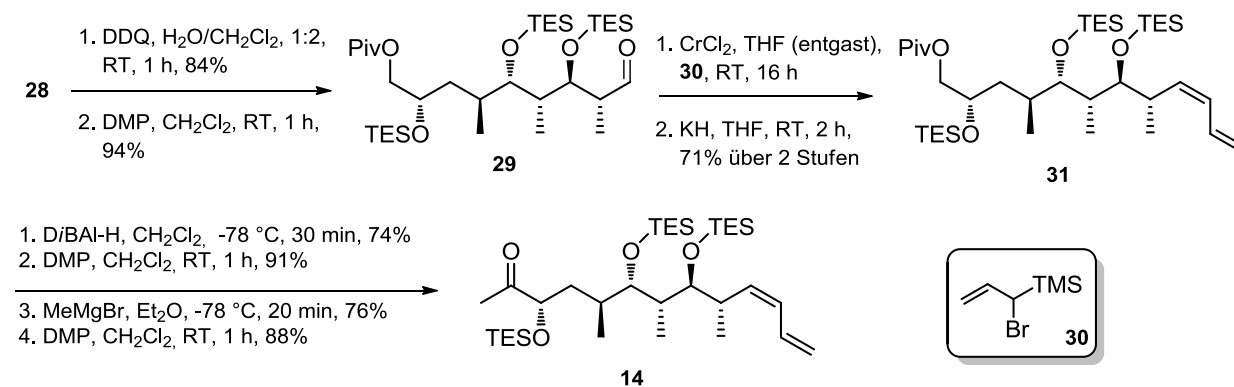
²⁹ a) I. Paterson, R. D. Tillyer, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4233; b) K. S. Yeung, I. Paterson, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4237.

FELKIN-Produkt wird als einziges Diastereomer erhalten. Die nachfolgende stereoselektive Reduktion generiert das *anti*-Diol, dessen Hydroxyfunktionen als Triethylsilylether geschützt werden.



Schema 9: Synthese des Fragments **28**.

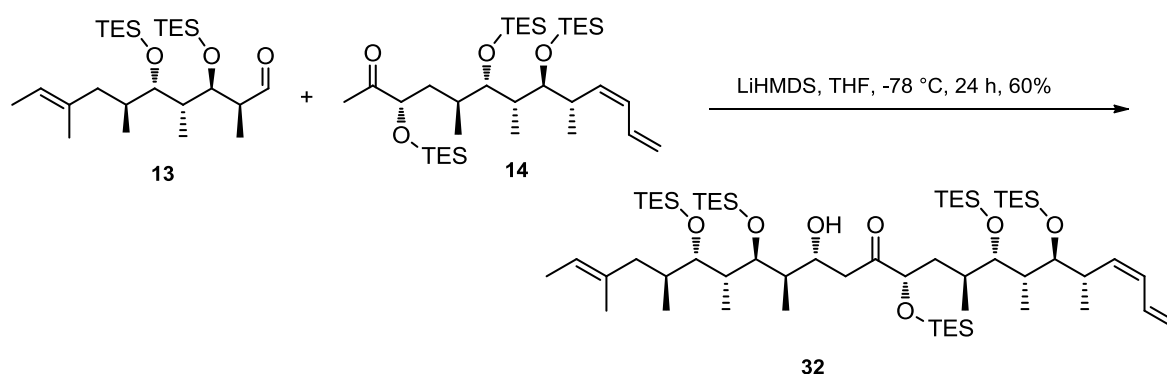
Die terminale Dien-Einheit wird eingeführt, indem die primäre Hydroxygruppe PMB-entschützt, zum Aldehyd **29** oxidiert und in einer zweistufigen PETERSON-Olefinierung³⁰ zu Verbindung **31** umgesetzt wird (Schema 10). Einer anschließenden reduktiven Entschützung der Pivaloyl-Schutzgruppe folgt eine Oxidation und GRIGNARD-Addition mit Methylmagnesiumbromid. Eine DESS-MARTIN-Oxidation ergibt das gewünschte Keton **14**.



Schema 10: Synthese des Ketons **14**.

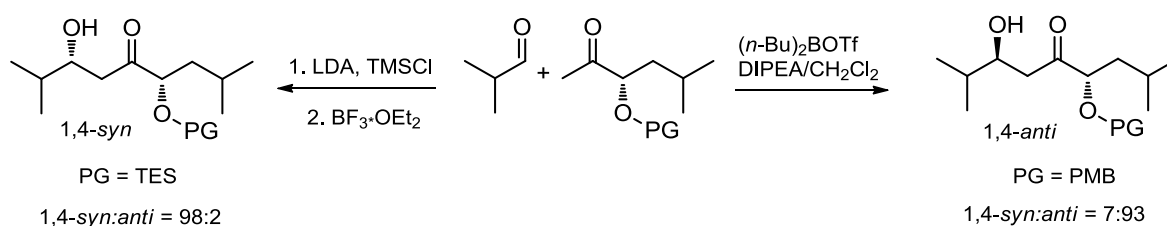
³⁰ a) P. F. Hurlik, D. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1464; b) J. Mulzer, L. Kattner, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 717.

Das Keton **14** wird anschließend in der Aldolreaktion unter Verwendung von LiHMDS als Base unter substratkontrollierten Bedingungen mit Aldehyd **13** zum offenkettigen Fragment **32** umgesetzt (Schema 11). Aldolprodukt **32** kann in 60% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 3:1 (*anti*-FELKIN:FELKIN) zu Gunsten des gewünschten Produkts erhalten werden.



Schema 11: Aldolreaktion zwischen dem Westfragment **13** und dem Ostfragment **14**.

Für diesen Schlüsselschritt wurden in unserer Arbeitsgruppe die dirigierenden Einflüsse des Aldehyds **13** und des Ketons **14** separat voneinander untersucht.³¹ Insbesondere wurde der Einfluss des Methylketons in der Aldolreaktion anhand von Modellsystemen eingehend analysiert. Durch die Verwendung von verschiedenen Schutzgruppen am α -Chiralitätszentrum des Ketons und unterschiedlichen Reaktionsbedingungen ist es möglich, die Stereoselektivität der Aldolreaktion zu steuern (Schema 12).

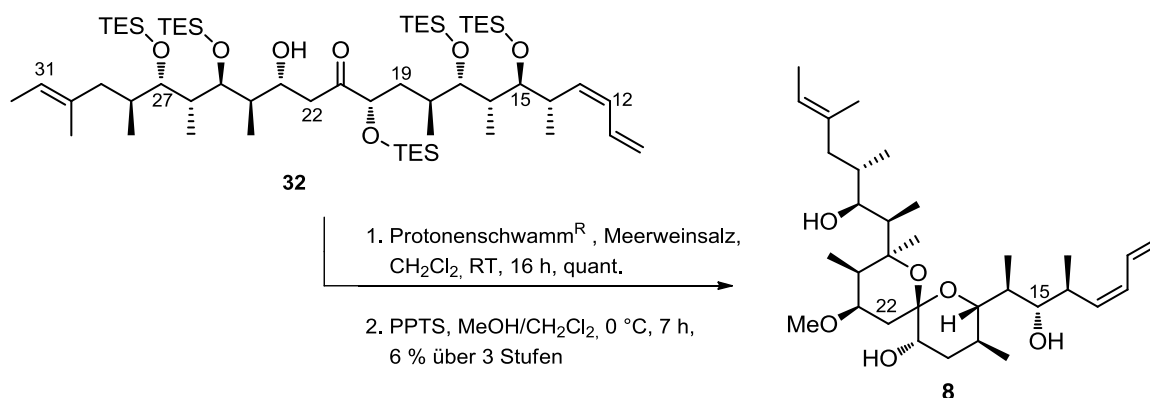


Schema 12: Einfluss des Methylketons in der Aldolreaktion unter unterschiedlichen Bedingungen.

Im Abschluss der Synthese wird Fragment **32** an der Hydroxyfunktion an C23 mit MEERWEINSALZ und Protonenschwamm[®] methyliert. Die anschließende globale TES-Etherspaltung, gefolgt von der direkten Spiroketalisierung ergibt das Abbauprodukt **8** (Schema 13).

³¹ M. Lorenz, N. Bluhm, M. Kalesse, *Synthesis* **2009**, 18, 3061.

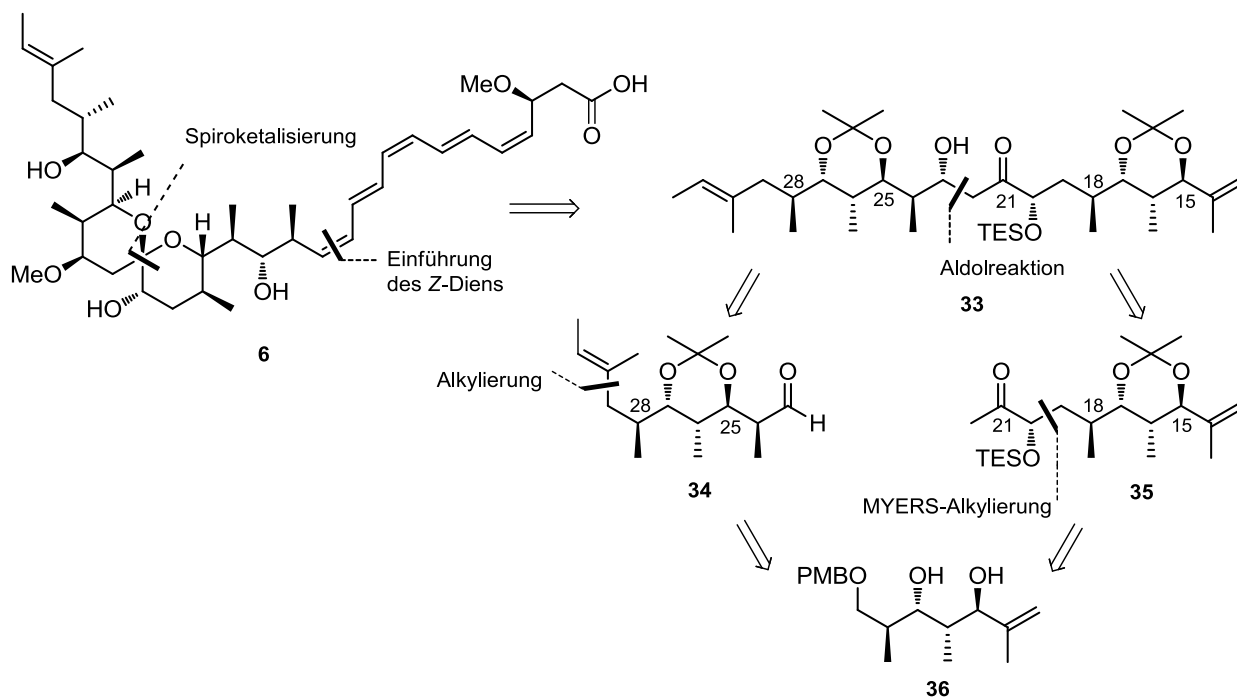
Die längste lineare Sequenz der Totalsynthese von **8** beträgt 23 Stufen (insgesamt 34) ausgehend von *R*-(-)-Hydroxyisobuttersäuremethylester **22**.



Schema 13: Abschluss der Synthese zu **8**.

3.1.2 Arbeitsgruppe PATERSON

Die erste Totalsynthese von Spirangien A wurde 2008 von PATERSON veröffentlicht.³² Der retrosynthetische Ansatz sieht eine späte Einführung der *Z*-Dien-Seitenkette und eine Spiroketalisierung an C21 vor.

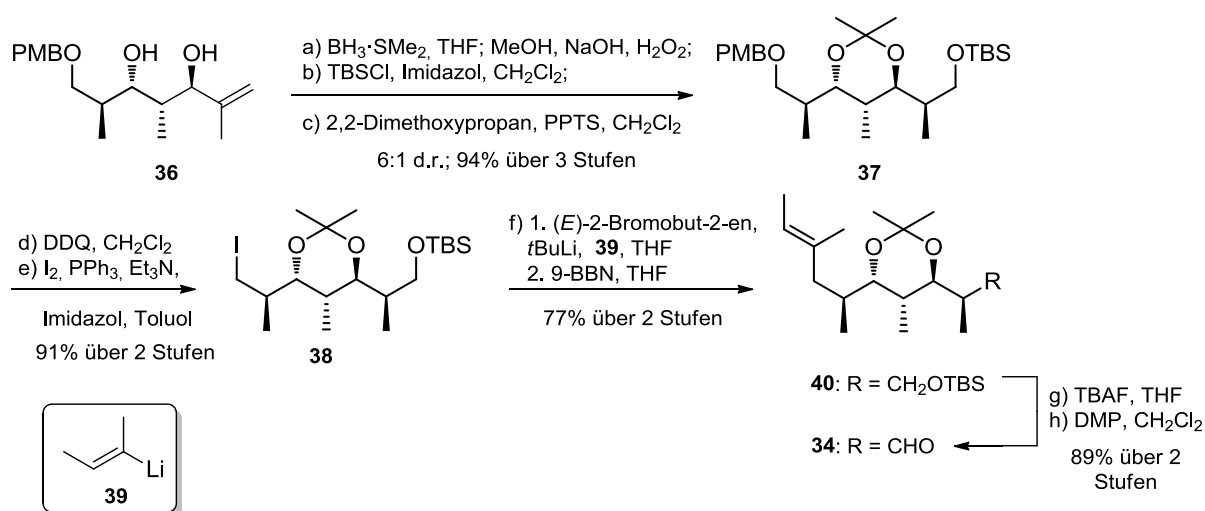


Schema 14: Retrosynthetische Analyse nach PATERSON *et al.*

³² a) I. Paterson, A. D. Findlay, C. Noti, *Chem. Commun.* **2008**, 6408; b) I. Paterson, A. D. Findlay, C. Noti, *Chem. Asian J.* **2009**, 4, 594.

Das offenkettige Fragment **33** wird durch eine Aldolreaktion aus Aldehyd **34** und Keton **35** aufgebaut, die beide das 1,3-Diol **36** als Grundbaustein aufweisen (Schema 14).

Die Synthese des Aldehyds **34**³³ (Schema 15) geht vom Diol **36** aus, welches durch eine Hydroborierung/Oxidation, einer anschließenden selektiven Schützung der primären Hydroxygruppe mit TBSCl und nachfolgender Acetonidbildung zum Ether **37** umgesetzt wird. Die PMB-Schutzgruppe wird mit DDQ entfernt und der Alkohol durch eine APPEL-Reaktion zu Iodid **38** umgesetzt. Anschließend erfolgt eine Substitution des Iodids durch die Organolithiumspezies **39**. Nach der Spaltung des TBS-Ethers und einer DESS-MARTIN-Oxidation wird Aldehyd **34** in acht Stufen und einer Ausbeute von 45% erhalten.

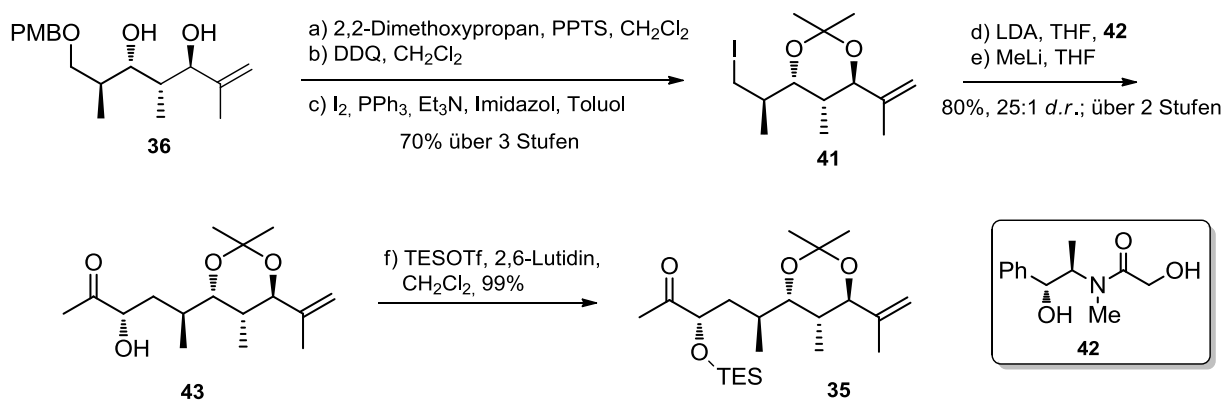


Schema 15: Synthese des C23-C32 Aldehyds **34**.

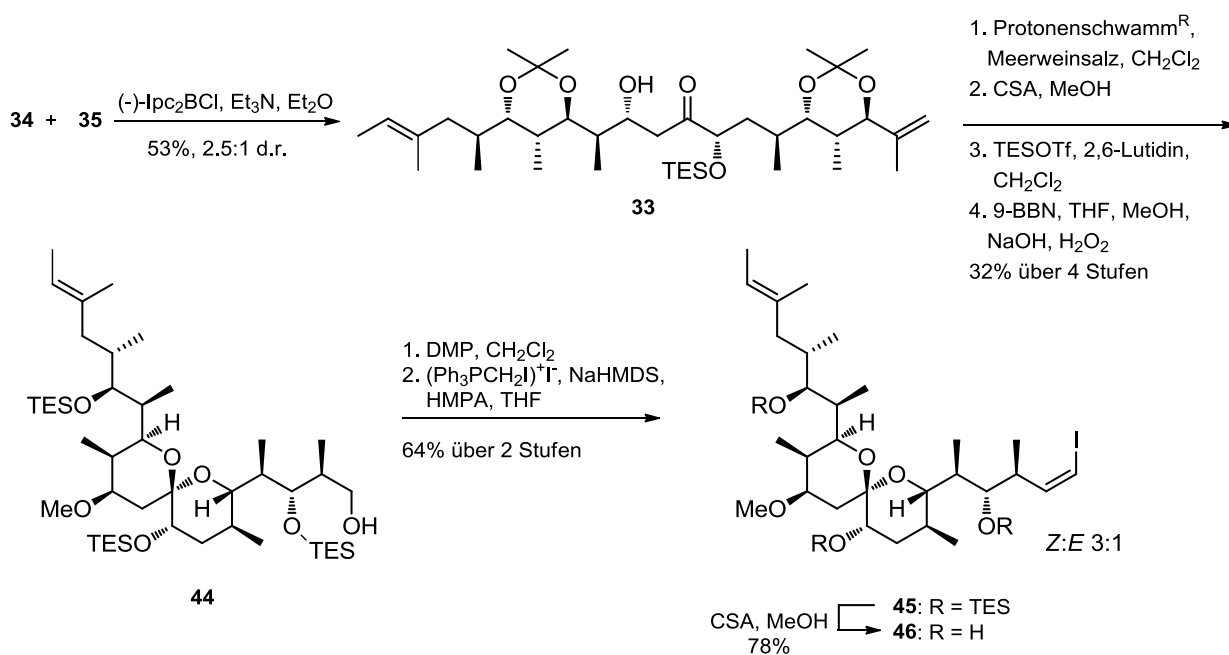
Keton **35** wird ebenfalls ausgehend von 1,3-Diol **36** aufgebaut, welches zunächst in das Acetonid überführt, PMB-entschützt und in Iodid **41** umgewandelt wird (Schema 16). Mit Hilfe einer modifizierten asymmetrischen Alkylierung nach MYERS³⁴ wird der Baustein an C20 verlängert. Durch die Zugabe von Methyllithium und durch Schützung der Hydroxyfunktion als TES-Silylether wird Keton **35** in sechs Stufen und einer Ausbeute von 55% erhalten.

³³) I. Paterson, A. D. Findlay, E.A. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6699.

³⁴ A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496.


 Schema 16: Synthese des C13-C22 Ketons **35**.

Das Acetonid-geschützte Keton **35** wird reagenzkontrolliert mit (-)-Ipc₂BCl als LEWIS-Säure und dem ebenfalls Acetonid-geschützten Aldehyd **34** umgesetzt. Dabei wird das *anti*-FELKIN-Produkt **33** in einer Diastereoselektivität von 2.5:1 erhalten.

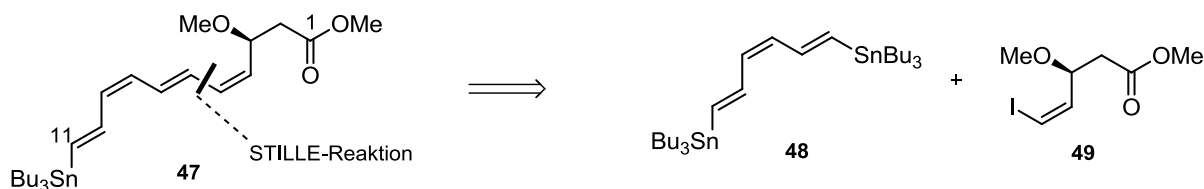


Schema 17: Aldoreaktion und Spiroketalisierung.

Durch die sauren Bedingungen der Acetonid-Entschützung findet direkt die Spiroketalisierung statt (Schema 17). Die Hydroxygruppen des Spiroketals werden als TES-Ether geschützt, gefolgt von einer selektiven Hydroborierung/Oxidation der C13-C14 Doppelbindung. DESS-MARTIN-Oxidation von Alkohol **44** und eine anschließende STORK-WITTIG-Olefinierung des Aldehyds ergibt (*Z*)-Vinyljodid **45** (Z:E 3:1), das nach der

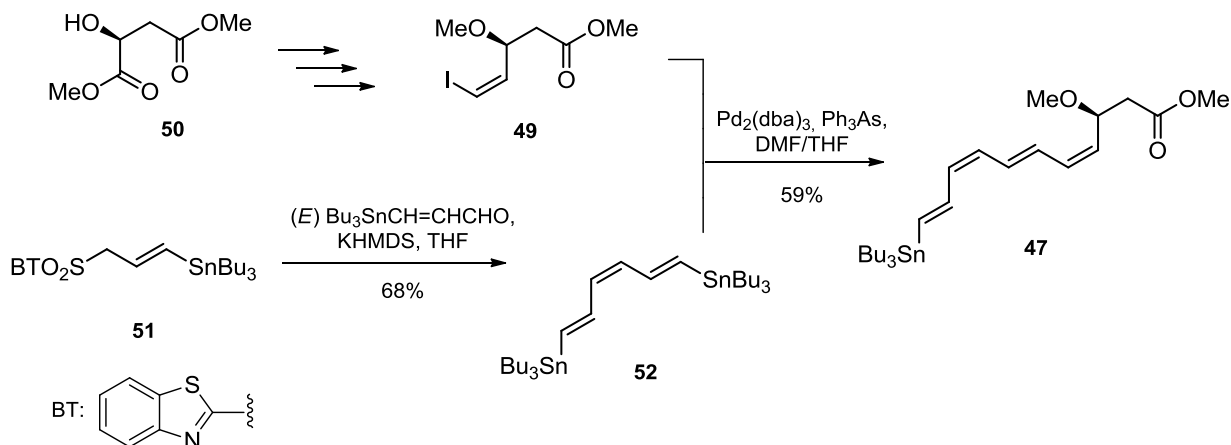
Entschützung der Hydroxygruppen mit Camphersulfonsäure für die Kupplung mit der C1-C11-Seitenkette zur Verfügung steht.

Das für die Seitenkette benötigte Tetraen **47** wird durch eine STILLE-Reaktion aus den Fragmenten **48** und **49** hergestellt.³²



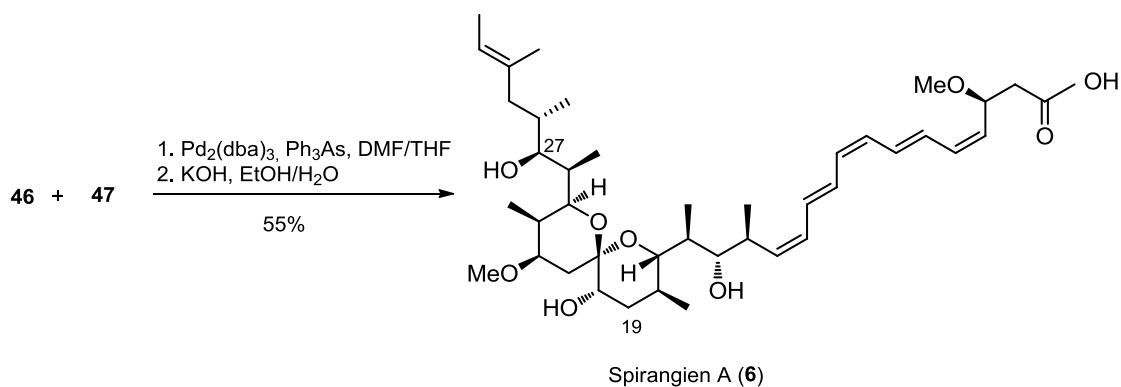
Schema 18: Retrosynthetische Analyse des Tetraens **47**.

Das (*Z*)-Vinyljodid **49** wird in sechs Stufen aus Dimethyl-(*S*)-malat **50** hergestellt (Schema **19**). Durch eine modifizierte (*Z*)-selektive JULIA-Olefinierung zwischen Benzothiazolysulfon **51** und (*E*)-Tributylstannylpropenaldehyd wird das *bis*-stannylierte Trien **52** erhalten, das anschließend in einer STILLE-Kupplung mit (*Z*)-Vinyljodid **49** zum Tetraen **47** umgesetzt wird.



Schema 19: Darstellung des Tetraens **47**.

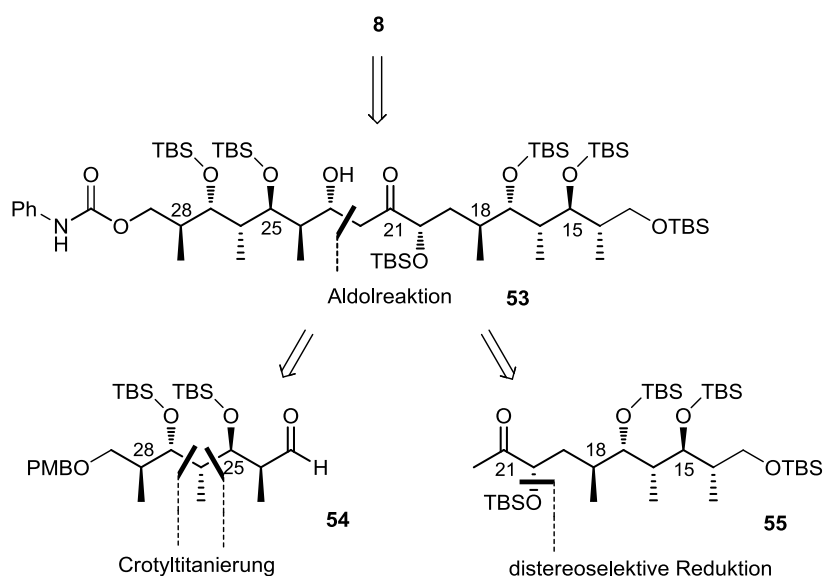
Die Fragmente **46** und **47** werden unter STILLE- Bedingungen zum Methylester gekuppelt (Schema **20**). Zum Abschluss der Synthese wird das Kupplungsprodukt basisch verseift und der Naturstoff Spirangien A (**6**) erhalten.



Schema 20: Abschluss der Synthese von Spirangien A.

3.1.3 Arbeitsgruppe COSSY

Die Arbeitsgruppe COSSY beschäftigt sich ebenfalls mit Studien zur Synthese von Spirangien A.^{35, 36} In der Retrosynthese wird das Abbauprodukt **8**, wie auch bei den retrosynthetischen Analysen von KALESSE und PATERSON, an der Spiroketaleinheit geöffnet und der lineare Vorläufer durch eine Aldolreaktion aus Aldehyd **54** und Keton **55** generiert.



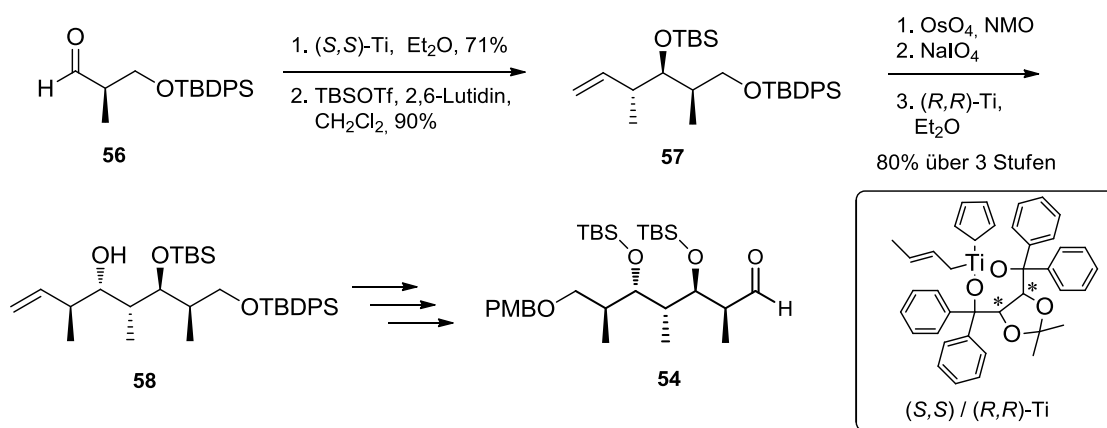
Schema 21: Retrosynthetische Analyse nach Cossy *et al.*

Die Synthese des Aldehydfragments **54** basiert auf zwei aufeinanderfolgenden stereoselektiven Crotyltitanierungen. Aldehyd **54** kann ausgehend von (*R*)-(-)-

³⁵ A. Guérinot, G. Lapesqueux, S. Sablé, S. Reymond, J. Cossy, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5151.

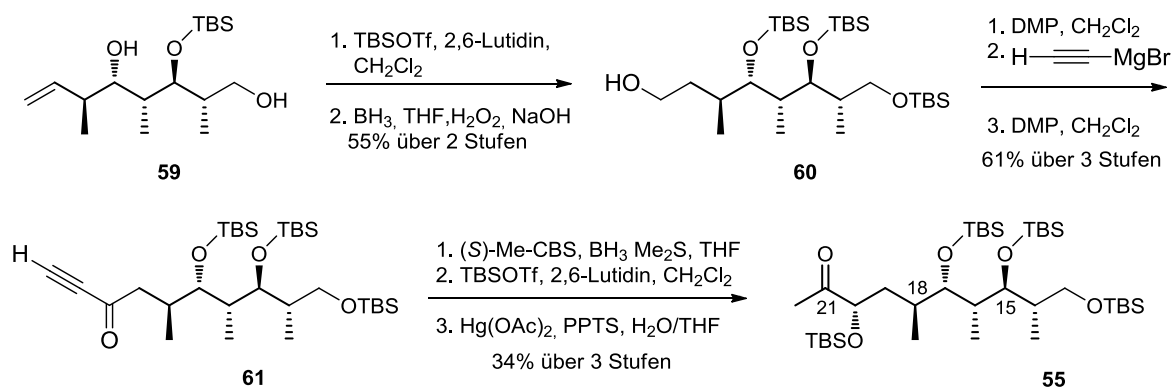
³⁶ a) A. Guérinot, S. Reymond, J. Cossy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6521; b) S. Reymond, L. Ferrié, A. Guérinot, P. Capdevielle, J. Cossy, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1665.

Hydroxyisobuttersäuremethylester (ROCHE-Ester) in 13 Stufen in einer Gesamtausbeute von 10% erhalten werden.



Schema 22: Synthese des Aldehyds 54.

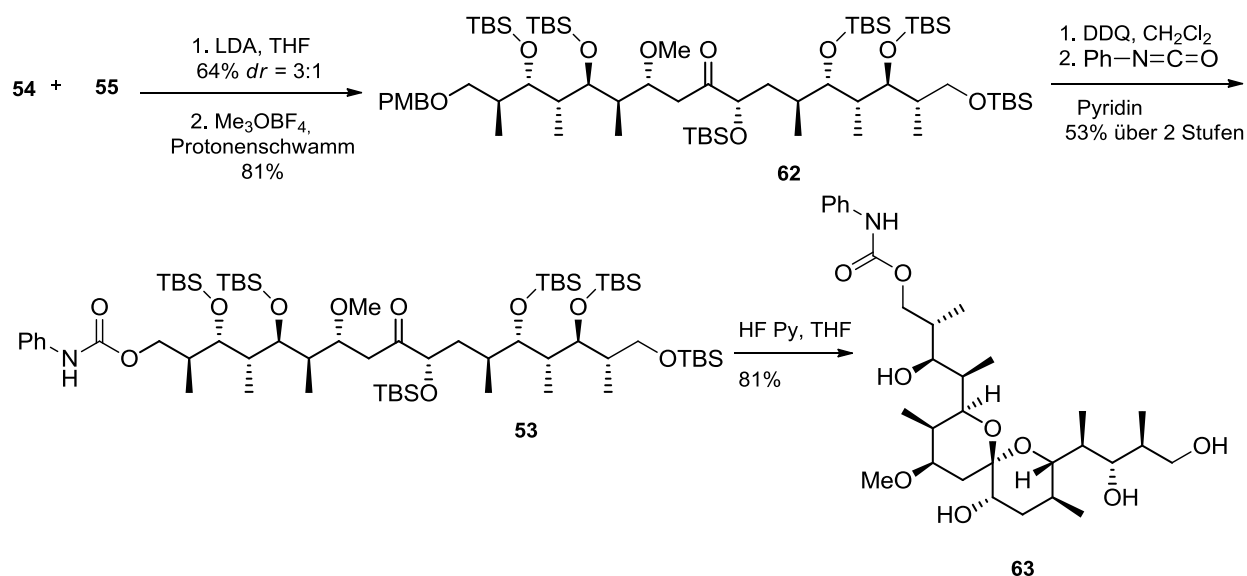
Die Synthese des Ketons **55** beginnt mit dem literaturbekannten Diol **59**.³⁵ Nach TBS-Schützung und regioselektiver Hydroborierung wird Alkohol **60** erhalten, der mit dem DESS-MARTIN-Reagenz oxidiert und über eine GRIGNARD-Reaktion mit Ethynylmagnesiumbromid und anschließender Oxidation zum Propargylketon **61** umgesetzt wird (Schema 23). In einer diastereoselektiven Reduktion mit (*S*)-Me-CBS-Oxaborolidin wird das Stereozentrum an C20 aufgebaut. Die entstandene Hydroxygruppe wird TBS geschützt, die Dreifachbindung über eine Oxymercurierung hydriert und es wird Keton **55** über acht Stufen (ausgehend von Diol **59**) mit einer Ausbeute von 11% erhalten.



Schema 23: Synthese des Ketons 55.

In einer substratkontrollierten Aldolreaktion werden Aldehyd **54** und Keton **55** zum linearen Vorläufer **62** gekuppelt und mit MEERWEIN-Salz und Protonenschwamm[®] methyliert.

Versuche, die vorhandenen sechs TBS-Ether des PMB-geschützten Methylierungsprodukts **62** unter HF·Pyridin-Bedingungen zu spalten und gleichzeitig eine Spiroketalisierung herbeizuführen, scheiterten u. a. an der Instabilität der PMB-Gruppe unter diesen Bedingungen. Daher wurde die PMB-Schutzgruppe gegen eine Säure-resistente Carbamat-Schutzgruppe ausgetauscht. In einer erneuten Entschützung mit HF·Pyridin konnte das Carbamat-Derivat **63** mit dem C13-C23 Korpus von Spirangien A isoliert werden.



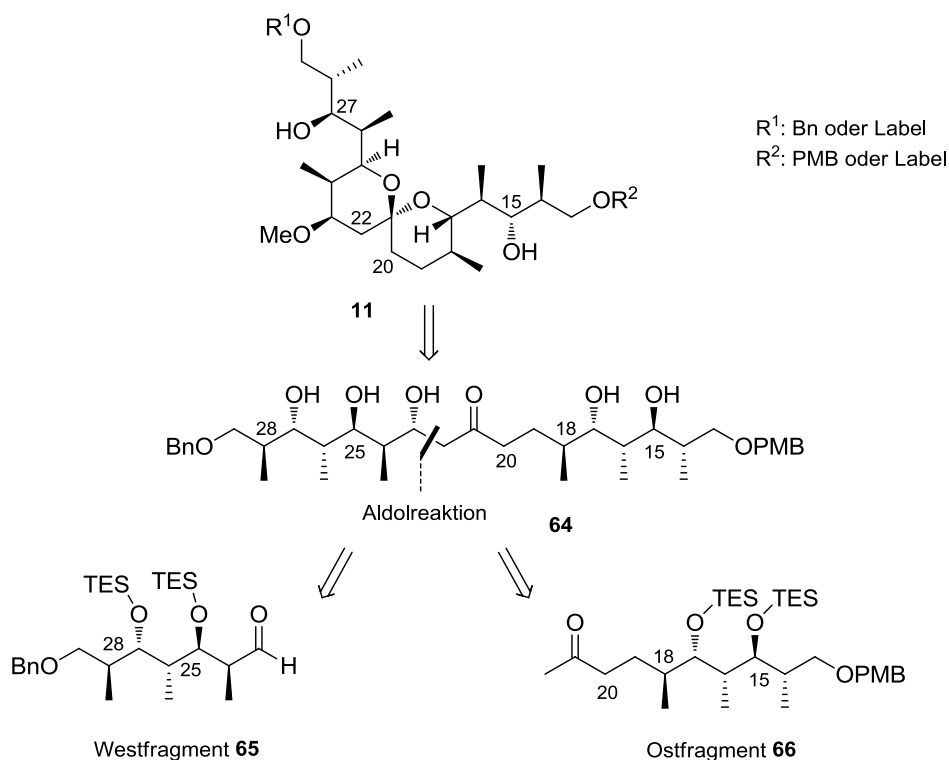
Schema 24: Aldolreaktion und Spiroketalisierung.

3.2 Retrosynthese der Spirangien-basierten Sonden

3.2.1 Allgemeine Retrosynthese

Die Synthese der Sonden für das Naturstoff-basierte Protein-Profilings geht retrosynthetisch von Desoxy-Spirangien (**11**) aus. An den jeweiligen Termini sollen Alkoholfunktionalitäten zum Anbringen von Markierungen installiert sein. Diese Syntheseroute soll es erlauben, wahlweise nur an einem Ende des Abbauprodukts eine Markierung anzubringen, wodurch eine größere Flexibilität und Spezifität der Sonde erreicht werden kann. Diese Flexibilität ist notwendig, da an dieser Stelle noch nicht endgültig festgelegt werden kann, welcher Terminus des Naturstoffs die größere Toleranz für das Anbringen der Marker aufweist.

In der retrosynthetischen Analyse wird Spiroketal **11** an der Spiroketaleinheit geöffnet und das offenkettige Fragment **64** erhalten.



Schema 25: Retrosynthetische Analyse.

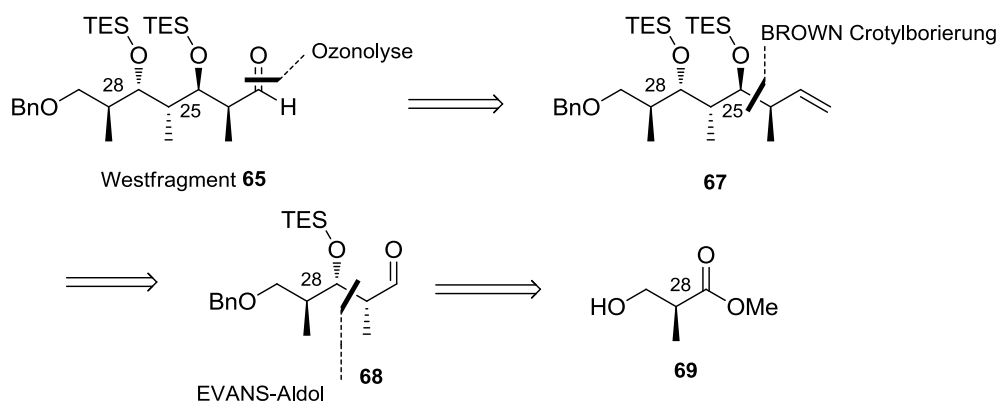
Die Spiroketal-Einheit in **11** wird durch einen doppelten anomeren Effekt stabilisiert und kann durch eine Säure-katalysierte globale Entschützung des linearen Vorläufers in einem Schritt generiert werden. Die offenkettige Verbindung **64** kann in einer Substrat-kontrollierten

Aldolreaktion aus Aldehyd **65** (Westfragment) und Keton **66** (Ostfragment) synthetisiert werden.

3.2.2 Retrosynthese des Westfragments

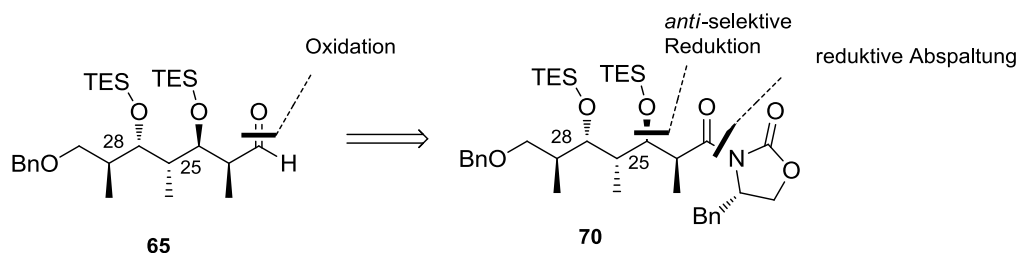
Für den Aufbau des Westfragments wurden zwei unterschiedliche retrosynthetische Ansätze ausgearbeitet. Der zweite Ansatz bietet jedoch gegenüber dem ersten präparative Vorteile sowie bessere Ausbeuten.

In der ersten Retrosynthese des Westfragments soll die Aldehydfunktion im letzten Schritt durch eine Ozonolyse eingeführt werden (Schema 26). Ein weiterer Schlüsselschritt ist eine Crotylierung nach BROWN *et al.*, die die Stereozentren an C24 und C25 aufbauen soll. Die *syn*-Konfiguration der C26-C27-Zentren wird durch eine EVANS-Aldolreaktion erreicht. Das Auxiliar wird anschließend in ein WEINREB-Amid umgewandelt, welches direkt zum Aldehyd **68** umgesetzt werden kann. Die Synthese geht von kommerziell erhältlichem *L*-(+)-Hydroxyisobuttersäuremethylester **69** (ROCHE-Ester) aus.



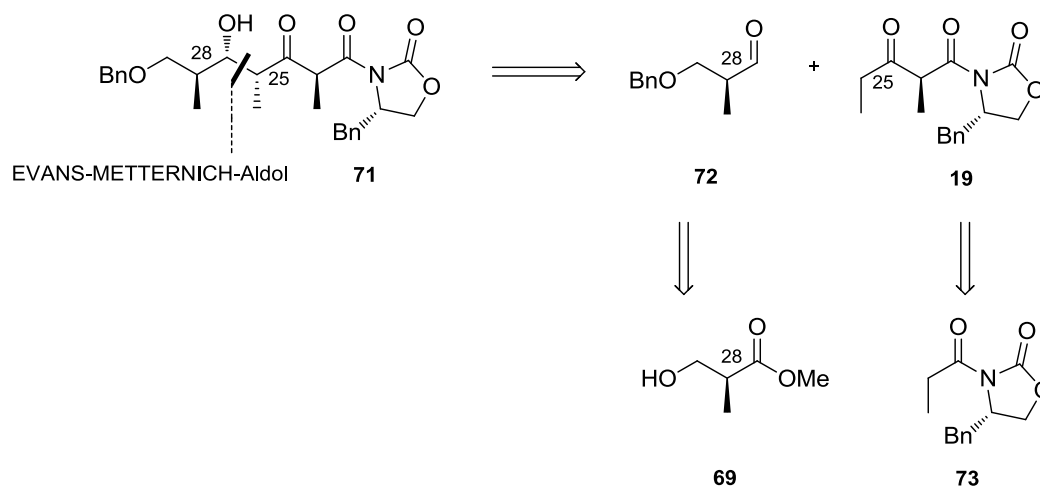
Schema 26: Erste retrosynthetische Analyse des Westfragments.

Die zweite retrosynthetische Analyse sieht die Einführung der Aldehydfunktion im letzten Schritt durch eine Oxidation vor (Schema 27). Der Vorläufer **70** soll durch eine *anti*-selektive Reduktion an C25 und eine reduktive Abspaltung des EVANS-Auxiliars aufgebaut werden.



Schema 27: Zweite retrosynthetische Analyse des Westfragments.

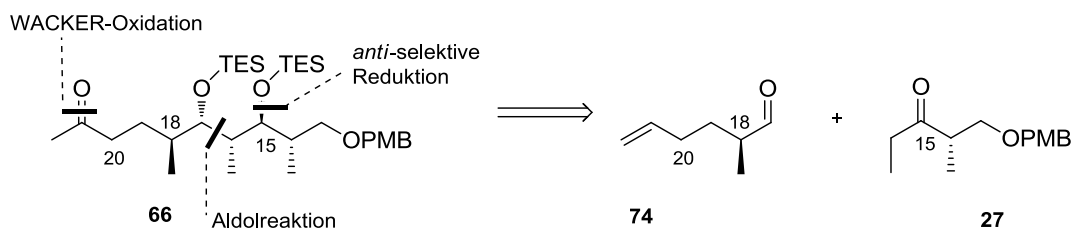
Der Schlüsselschritt dieser neuen Retrosynthese ist eine erweiterte EVANS-Aldolreaktion, auch EVANS-METTERNICH-Reaktion genannt (Schema 28). Durch sie sollen die Stereozentren an C26 und C27 aufgebaut werden. Die Synthese des Aldehyds **72** für die EVANS-METTERNICH-Reaktion geht, ebenso wie der erste retrosynthetische Ansatz, von kommerziell erhältlichem *L*-(+)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**69**) (ROCHE-Ester) aus. Das EVANS-METTERNICH-Auxiliar **19** kann ausgehend vom EVANS-Auxiliar **73** in zwei Stufen synthetisiert werden.



Schema 28: Retrosynthese des Fragments **71**.

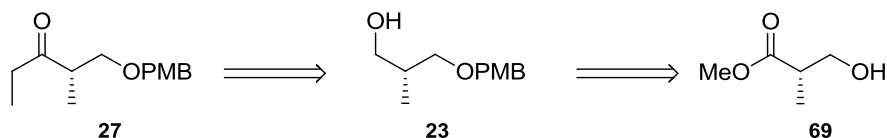
3.2.3 Retrosynthese des Ostfragments

In der Retrosynthese des östlichen Fragments soll die Ketofunktion an C21 durch eine WACKER-Oxidation installiert werden. Weitere entscheidende Schlüsselschritte sind eine *anti*-selektive Reduktion und eine Substrat-kontrollierte Aldolreaktion, die das Ostfragment in Aldehyd **74** und Keton **27** teilt.



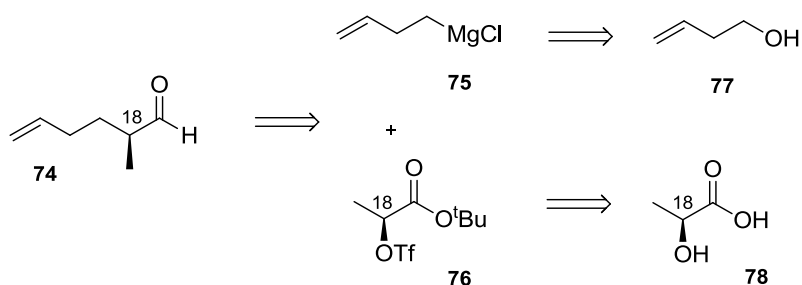
Schema 29: Retrosynthetische Analyse des Ostfragments.

Die Synthese des Ethylketons **27** für die Aldolreaktion geht vom kommerziell erhältlichen *L*-(+)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**69**) (ROCHE-Ester) aus, der mit *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat geschützt und anschließend reduziert wird (Schema 30). In einer Sequenz aus Oxidation, GRIGNARD-Reaktion und erneuter Oxidation ist Keton **27** erhältlich.



Schema 30: Retrosynthese des Ethylketons **27**.

Der für die in Schema 29 dargestellte Aldolreaktion benötigte Aldehyd **74** kann über eine Zink(II)-katalysierte S_N2 -artige Kupplung zwischen GRIGNARD-Reagenz **75** und α -Hydroxyestertriflat **76** mit anschließender Reduktions-/Oxidations-Sequenz dargestellt werden (Schema 31). Das GRIGNARD-Reagenz lässt sich in zwei Stufen aus kommerziell erhältlichem 3-Buten-1-ol **77** herstellen und Triflat **76** kann in vier Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichlicher (*L*)-Milchsäure **78** synthetisiert werden.



Schema 31: Retrosynthese des Aldehyds **74**.

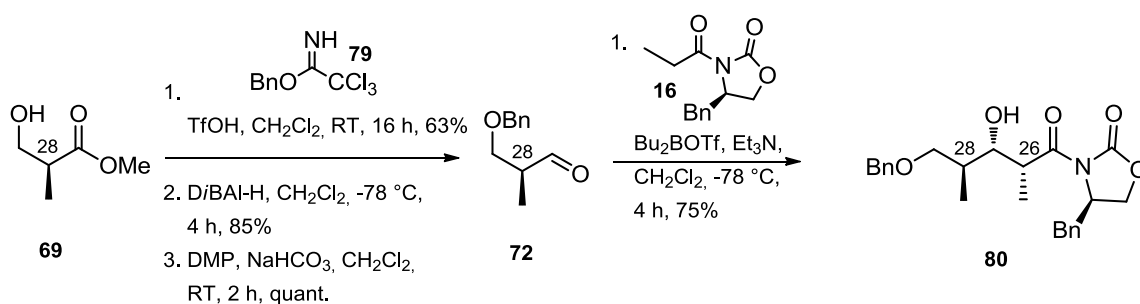
3.3 Synthese der Spirangien-basierten Sonden

3.3.1 Synthese des Westfragments

3.3.1.1 Erste Synthese des Westfragments (Aldehyd 65)

Die erste Synthese des Westfragments geht von kommerziell erhältlichem *L*-(+)-Hydroxyisobuttersäuremethylester **69** (ROCHE-Ester) aus (Schema 32). Mit Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat **79** wird **69** zum Benzylether umgesetzt³⁷. Eine Reduktions-/Oxidationssequenz generiert den α -chiralen Aldehyd **72**.

In einer *syn*-selektiven EVANS-Aldolreaktion wird die 1,2-*syn*-Konfiguration an C26 und C27 aufgebaut.³⁸ Aldolprodukt **80** wird als einziges Diastereomer in guter Ausbeute erhalten.



Schema 32: EVANS-Aldolreaktion.

Die Stereoselektivität der EVANS-Aldolreaktion lässt sich durch den in Abbildung 10 gezeigten ZIMMERMANN-TRAXLER-Übergangszustand erklären.³⁹ Dabei ist der Oxazolidinon-Carbonylsauerstoff nicht an das Boratom koordiniert und es herrscht Dipol-Abstoßung zwischen dem Enolatsauerstoffatom und dem Oxazolidinonsauerstoffatom.

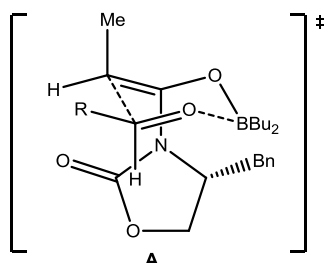


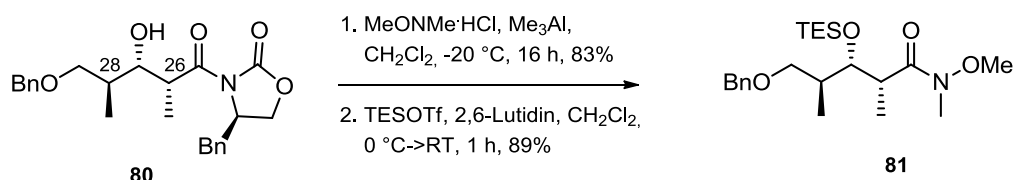
Abbildung 10: ZIMMERMANN-TRAXLER-Übergangszustand der EVANS-Aldolreaktion.

³⁷ I. Paterson, R. D. Norcross, R. A. Ward, P. Romea, M. A. Lister, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11287.

³⁸ a) D. A. Evans, J. R. Gage, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83; b) D. A. Evans, L. R. McGee, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2876; c) D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127; d) D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. McGee, M. D. Ennis, D. J. Mathre, J. Bartroli, *Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109.

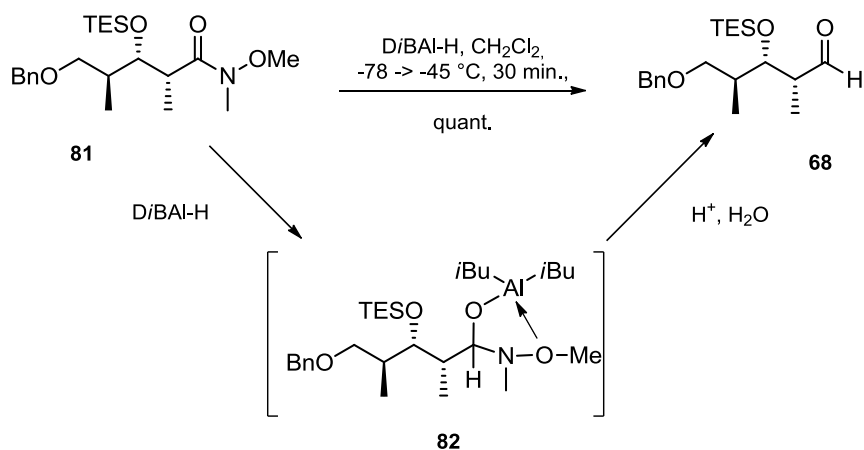
³⁹ H. E. Zimmermann, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.

Das Aldolprodukt **80** wird anschließend mit Trimethylaluminium und *N,O*-Dimethylhydroxylamin in das WEINREB-Amid⁴⁰ umgewandelt, wobei das EVANS-Auxiliar nach der Abspaltung wiedergewonnen werden kann. Die freie Hydroxygruppe wird in guter Ausbeute als TES-Ether geschützt.



Schema 33: Darstellung des WEINREB-Amids **81**.

WEINREB-Amide sind von *N,O*-Dimethylhydroxylamin abgeleitete Carbonsäureamide und können mit DiBAI-H direkt zu Aldehyden reduziert werden. Aus vielen tertiären Amiden entstehen bei der Reaktion mit DiBAI-H stabile tetraedrische Intermediate, besonders zuverlässig aus WEINREB-Amiden, da die (MeO)MeN⁻-Funktion eine sehr schlechte Abgangsgruppe ist. Zusätzlich stabilisiert eine Chelatisierung zwischen der Methoxygruppe und dem Aluminium das Intermediat **82** (Schema 34). Erst bei der wässrigen Aufarbeitung hydrolysiert das Intermediat direkt zum Aldehyd **68**.



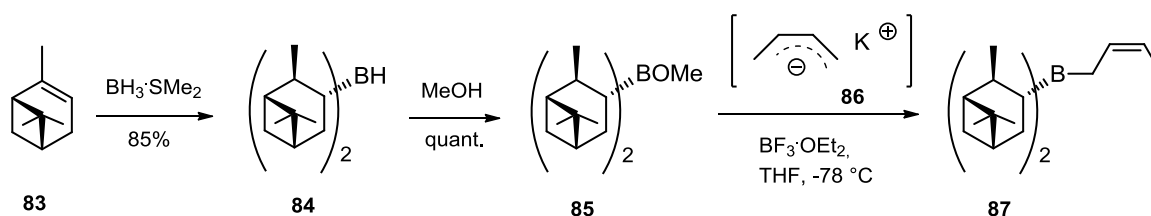
Schema 34: Mechanismus der Reaktion des WEINREB-Amids **81** mit DiBAI-H.

Der Aldehyd **68** wird zusammen mit *cis*-Buten und (-)-Methoxydiisopinocampheylboran **85** in der folgenden Crotylborierung nach BROWN *et al.* eingesetzt.⁴¹ Dafür wird zunächst

⁴⁰ J. I. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989.

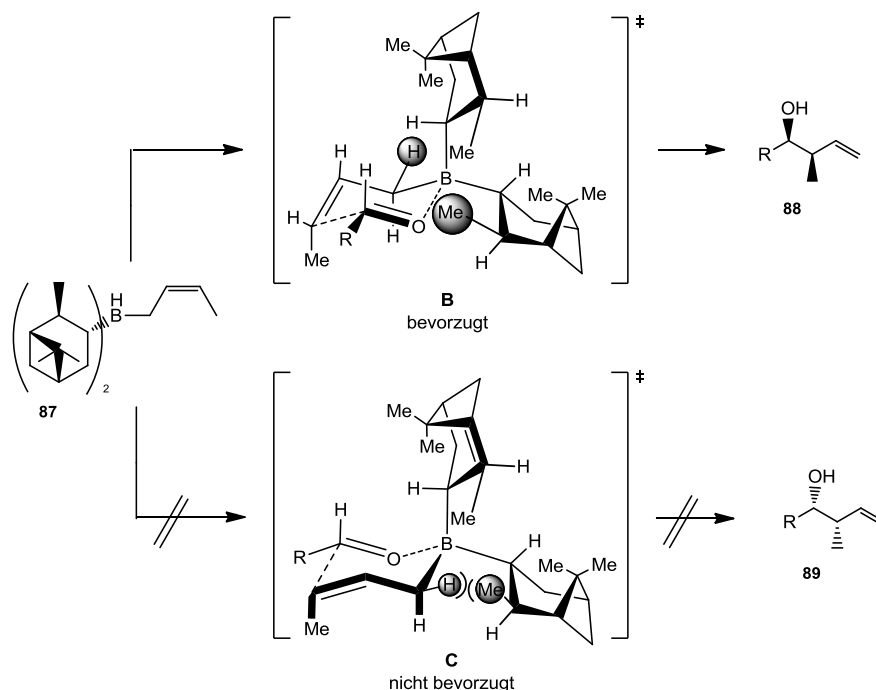
⁴¹ a) H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293; b) H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919; c) A. B. Smith III, B. S. Freeze, M. Xian, T. Hirose, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1825; d) H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092.

(+)- α -Pinen **83** mit Borandimethylsulfidkomplex zum diastereomerenreinen, kristallinen Diisopinocampheylboran **84** umgesetzt. In einer anschließenden Methanolyse wird das (-)-Methoxydiisopinocampheylboran **85** als viskose Flüssigkeit erhalten. Da Crotylboran **87** instabil und dadurch nicht lagerfähig ist, wird es *in situ* aus Boran **85**, *cis*-Buten und Kalium-*tert*-butoxid generiert.⁴²



Schema 35: Darstellung des chiralen (Ipc)₂Borans **85** und des Crotylborans **87**.

Die Stereoselektivität der Reaktion erklärt sich durch die in Schema 36 gezeigten Übergangszustände nach BROWN *et al.*⁸ Der Übergangszustand **B** ist bevorzugt, wodurch das gewünschte Produkt **88** generiert wird. Im nicht-bevorzugten Übergangszustand **C** treten sterische Wechselwirkungen zwischen der Methylgruppe des Ipc-Liganden und einem Proton der CH₂-Gruppe des Crotylrests auf.



Schema 36: Übergangszustände der Crotylboration nach BROWN.

⁴² a) M. Schlosser, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1627; b) M. Schlosser, M. Stahle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 487.

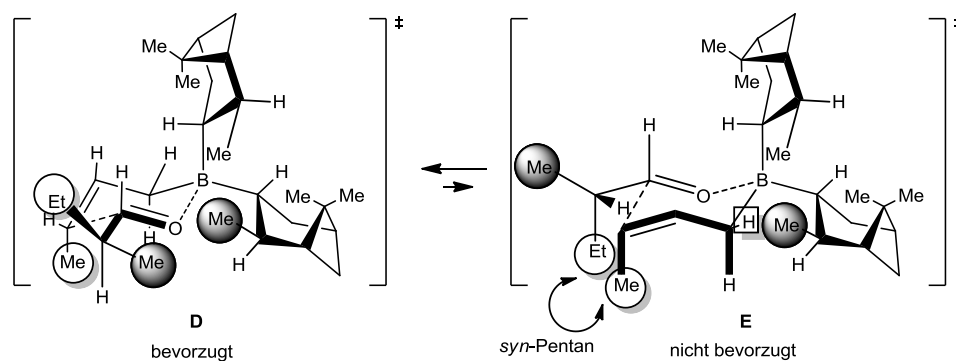
Bei der Durchführung der Crotylborierung kann das gewünschte Produkt allerdings nur mit einer Ausbeute von 17-24% isoliert werden. Das Diastereomerenverhältnis beträgt dabei 4:1 für das gewünschte Stereoisomer (laut $^1\text{H-NMR}$). Auch weitere Optimierungsversuche konnten die Ausbeute nicht maßgeblich steigern: durch eine Temperaturerhöhung bei der Herstellung des Crotylborans⁴³ wurde eine Ausbeute von 24% erreicht, eine mildere Aufarbeitungsmethode (gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung statt 2 M Natriumhydroxidlösung) führte ebenfalls zu geringen Ausbeuten des Homoallylalkohols **88**. Die Verwendung von kommerziell erhältlichem (-)-Methoxydiisopinocampheylboran **85** führte auch zu keiner Verbesserung der Ausbeute.

Tabelle 1: Optimierungsversuche zur Crotylborierung.

Methode	Ip _c ₂ BOMe	Temperatur bei Crotylherstellung [°C]	Aufarbeitung	Ausbeute
BROWN-Crotylborierung	eigene Herstellung	-50	2 M NaOH/30%ige H ₂ O ₂	17%
BROWN-Crotylborierung	eigene Herstellung	-25	2 M NaOH/30%ige H ₂ O ₂	24%
BROWN-Crotylborierung	eigene Herstellung	-25	NaHCO ₃ -Lsg/30%ige H ₂ O ₂	20%
BROWN-Crotylborierung	Acros Organics	-25	2 M NaOH/30%ige H ₂ O ₂	20%

Neben dem gewünschten Produkt wurde bei allen Versuchen eine Fraktion isoliert, bei der die TES- sowie die Benzyl-Schutzgruppe fehlt.

Eine Erklärung für die unerwartet geringen Ausbeuten könnten *syn*-Pentan-Wechselwirkungen in den Übergangszuständen in Schema 37 liefern.



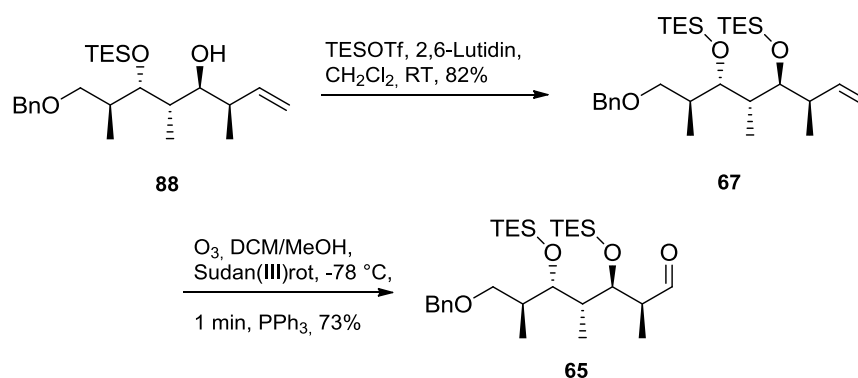
Schema 37: Übergangszustände der Crotylborierung unter Berücksichtigung der *syn*-Pentan-Wechselwirkungen.

⁴³ W. R. Roush, K. Ando, D. B. Powers, A. D. Palkowitz, R. L. Halterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339.

Im nach BROWN bevorzugten Übergangszustand **D** (vgl. Übergangszustand **B**, Schema 36) sind die *syn*-Pentan-Wechselwirkungen (weiß) minimal, wohingegen sterische Wechselwirkungen der α -Methylgruppe des Aldehyds mit der Methylgruppe des Ipc-Liganden (grau) auftreten. Betrachtet man dagegen den weniger bevorzugten Übergangszustand **E** treten die Wechselwirkungen zwischen der α -Methylgruppe des Aldehyds mit der Methylgruppe des Ipc-Liganden (grau) nicht auf, dafür gibt es aber eine *syn*-Pentan-Wechselwirkung (weiß), ebenso wie eine sterische Hinderung zwischen der Methylgruppe des Ipc-Liganden und dem Crotyl-Proton. Folglich ist keiner der Übergangszustände ganz ohne eine sterische Hinderung, was die Reaktion insgesamt behindert. Dies liefert eine Erklärung für die sehr geringen Ausbeuten.

Aufgrund der geringen Ausbeuten in der Crotylborierung und der Instabilität der Schutzgruppen unter diesen Bedingungen, wurde eine neue Syntheseroute für das Aldehydfragment ausgearbeitet (siehe Abschnitt 3.3.1.2 und 3.3.1.3).

Der bereits hergestellte Homoallylalkohol **88** wurde in einer zweiten TES-Schätzung umgesetzt und der entstandene TES-Ether in einer Ozonolyse mit dem Indikator Sudan(III)rot[®] in einem Gemisch aus Methanol und Dichlormethan (1:1) direkt zum Westfragment umgewandelt (Schema 38).

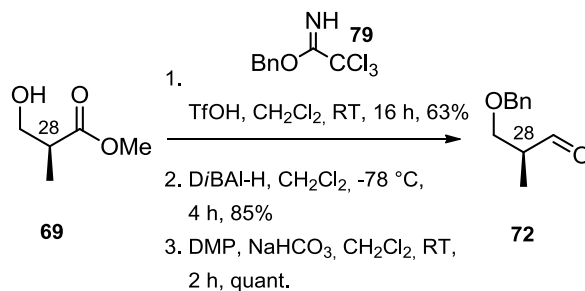


Schema 38: TES-Schätzung mit anschließender Ozonolyse.

Durch den Einsatz des Indikators Sudan(III)rot[®] konnte vermieden werden, dass die Benzylschutzgruppe in der Ozonolyse abgespalten wird. Der erhaltene Aldehyd, das Westfragment, wurde in der Kupplung des West- und Ostfragments eingesetzt (siehe Abschnitt 3.3).

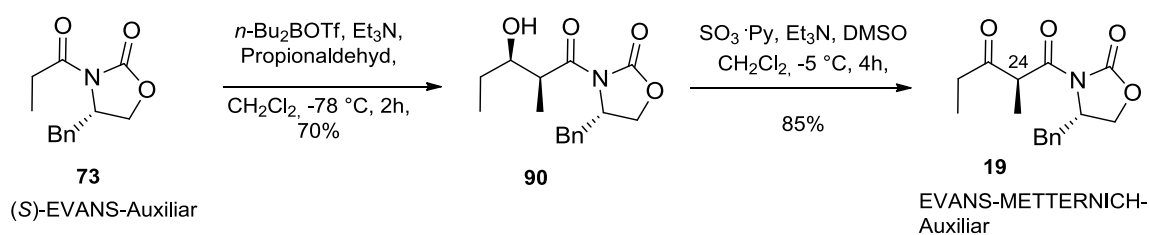
3.3.1.2 Zweite Synthese des Westfragments (Aldehyd 65)

Der zweite Syntheseansatz des Westfragments **65** geht ebenfalls von kommerziell erhältlichem *L*-(+)-Hydroxyisobuttersäuremethylester **69** (ROCHE-Ester) aus. Zunächst wird die Benzylschutzgruppe mit Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat **79** eingeführt und der α -chirale Aldehyd **72** durch eine Reduktions-/Oxidationssequenz generiert.



Schema 39: Synthese des α -chiralen Aldehyds **72**.

Das Auxiliar für die EVANS-METTERNICH-Reaktion kann ausgehend vom EVANS-Auxiliar in zwei Stufen hergestellt werden (Schema 40). Zunächst wird das EVANS-Auxiliar **73** in einer Aldolreaktion mit *n*-Dibutylbortriflat, Triethylamin und Propionaldehyd zu Verbindung **90** umgesetzt. Anschließend folgt eine PARIKH-DOERING-Oxidation.⁴⁴ Die PARIKH-DOERING-Oxidation ist eine milde Variante der SWERN-Oxidation und zeichnet sich durch ihre einfache Aufarbeitung und keine störenden Nebenprodukte aus. Das DMSO, welches als Oxidationsmittel dient, wird hierbei durch den SO_3 -Pyridin-Komplex aktiviert.



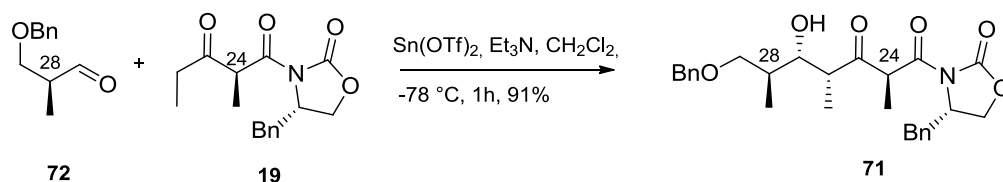
Schema 40: Synthese des EVANS-METTERNICH-Auxiliars **19**.

Das EVANS-METTERNICH-Auxiliar **19** wird in der Aldolreaktion⁴⁵ zusammen mit dem α -chiralen Aldehyd **72** eingesetzt. Dabei wird zunächst durch Deprotonierung mit der Base Triethylamin das (*Z*)-Enolat des Auxiliars gebildet. Das Stereozentrum des Auxiliars ist unter

⁴⁴ a) J. R. Parikh, W. E. v. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505; b) T. T. Tidwell, *Synthesis* **1990**, 857.

⁴⁵ a) D. A. Evans, *Aldrichim. Acta* **1982**, *15*, 23; b) D. A. Evans, M. D. Ennis, T. Le, N. Mandel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1154; c) D. A. Evans, J. S. Clark, R. Metternich, V. J. Novack, G. S. Shepard, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866; d) D. A. Evans, A. S. Kim, R. Metternich, V. J. Novack, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5921; e) D. A. Evans, H. P. Ng, J. S. Clark, D. L. Rieger, *Tetrahedron* **1992**, *115*, 11446.

den basischen Bedingungen stabil, da die auftretende 1,3-Allylspannung eine Deprotonierung an C24 verhindert. Das Enolat wird mit Zinn(II)triflat versetzt, welches frisch hergestellt wurde, da kommerziell erhältliches Material oft eine starke Säureverunreinigung besitzt.⁴⁶ Das Aldolprodukt **71** kann mit einer Ausbeute von 91% isoliert werden.



Schema 41: EVANS-METTERNICH-Aldolreaktion.

Anders als im eigentlichen EVANS-Auxiliar wird die Selektivität der Reaktion nicht durch die Stereochemie des Oxazolidinon-Rings, sondern durch die Methylgruppe an C24 gesteuert, wie in Übergangszustand **F** gezeigt (Abbildung 11). Sie ist vom sechsgliedrigen Ring weggerichtet, wodurch der ZIMMERMANN-TRAXLER-Übergangszustand **F** bevorzugt wird.

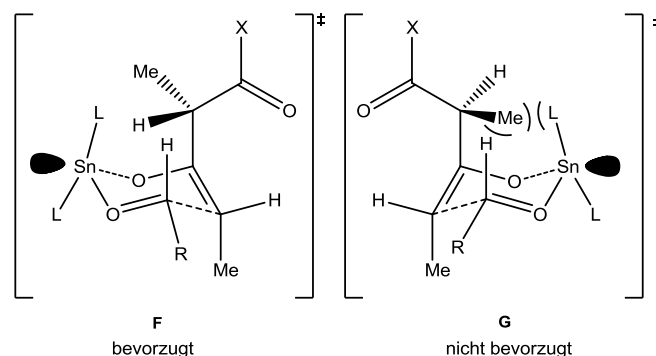
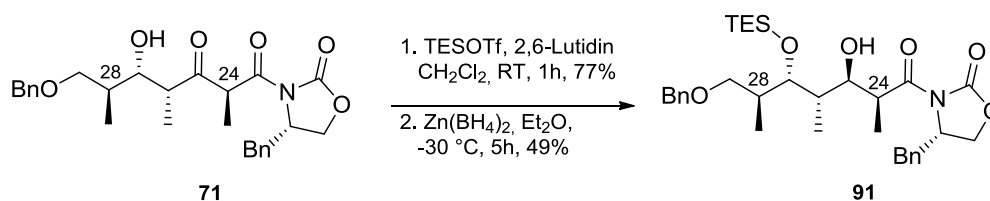


Abbildung 11: Übergangszustände der EVANS-METTERNICH-Reaktion.

Als nächstes wird die freie Hydroxygruppe als TES-Ether geschützt und das Keton an C25 selektiv *syn* zu der Methylgruppe an C24 reduziert.



Schema 42: *anti*-Reduktion mit anschließender TES-Schätzung.

⁴⁶ L. A. Paquette, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, 1995, West Sussex.

Für die Reduktion wurde frisch hergestelltes Zinkborhydrid verwendet.⁴⁶ Das Zinkkation chelatisiert die C23-C25 Carbonylfunktionalitäten, so dass ein planarer Übergangszustand vorliegt, in dem die untere Seite durch die Methylgruppe abgeschirmt wird. Wie in Abbildung 12 gezeigt, kann der nukleophile Angriff des Hydrids bevorzugt durch einen Oberseitenangriff stattfinden, bei dem das gewünschte Produkt entsteht.

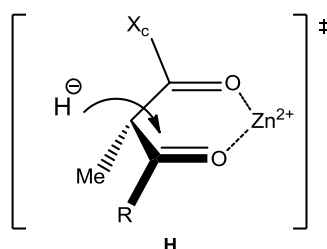
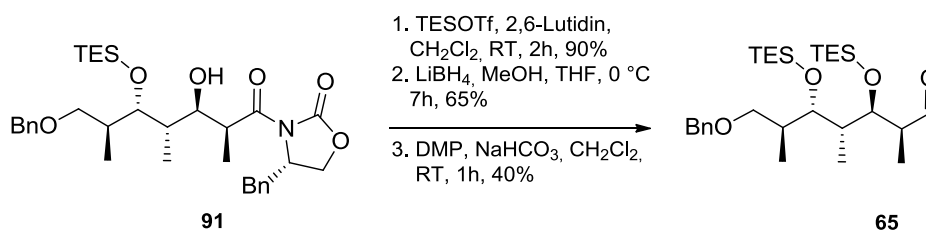


Abbildung 12: Übergangszustand der Reduktion mit $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$.

Für die selektive Reduktion ist eine vorherige Schützung der C27-Hydroxyfunktion notwendig, da sich ansonsten ein sesselförmiger Übergangszustand ausbilden würde, in dem nicht selektiv reduziert werden würde. Da die Ausbeuten mit 49% nicht zufriedenstellend waren und bereits ein großer Überschuss des Zinkborhydrids (50 Eq.) eingesetzt werden musste, wurde ebenfalls eine Reduktion mit Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid durchgeführt. Dafür musste die Syntheseroute allerdings leicht modifiziert werden (Abschnitt 3.3.1.3).

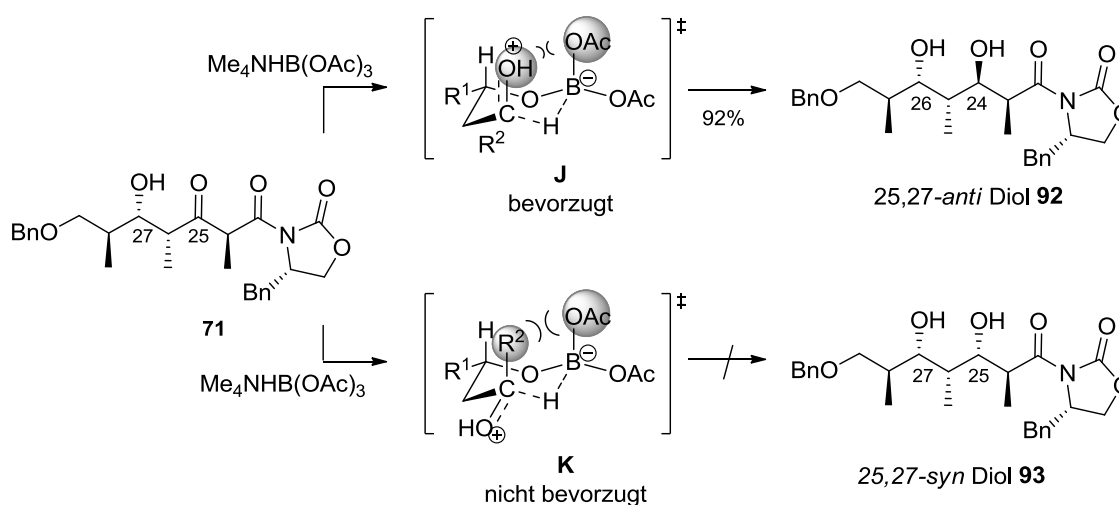
In dem aus der Zinkborhydrid-Reduktion erhaltenen Material **91** wird zum Abschluss der Synthese des Westfragments die neu eingeführte Hydroxygruppe als TES-Ether geschützt, das Auxiliar mit Lithiumborhydrid reaktiv abgespalten und anschließend der entstandene Alkohol *via* DESS-MARTIN-Oxidation zum Aldehyd **65** oxidiert. Die Oxidation des Alkohols wird direkt vor der Kupplung mit dem Ostfragment durchgeführt, um eine Epimerisierung zu vermeiden.



Schema 43: Abschluss der Synthese des Westfragments.

3.3.1.3 Modifizierter Abschluss der Synthese des Westfragments

Für die *anti*-selektive Reduktion mit Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid⁴⁷ wird das Produkt aus der EVANS-METTERNICH-Reaktion direkt umgesetzt. Eine vorherige Schützung, wie bei der Reduktion mit Zinkborhydrid ist hierfür nicht nötig, da die Hydroxyfunktion essentiell für die stereoselektive Reduktion mit Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid ist. Die Diastereoselektivität dieser Reaktion lässt sich durch die Übergangszustände **J** und **K** erklären.



Schema 44: Vorgeschlagene Übergangszustände der 1,3-*anti*-Reduktion nach EVANS.

Es wird angenommen, dass dem eigentlichen Reduktionsschritt ein Ligandenaustausch einer Acetoxygruppe am Boratom gegen die Hydroxyfunktion des Substrats vorausgeht. Die 1,3-diaxialen Wechselwirkungen zwischen R^2 und dem Acetatrest destabilisieren den Übergangszustand **K** in größerem Maße als die analoge 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen der protonierten Carbonylgruppe und dem Acetatrest in Übergangszustand **J**, wodurch das *anti*-Diol **92** bevorzugt gebildet wird. Das *anti*-Diol wird mit einer Ausbeute von 92% dargestellt.

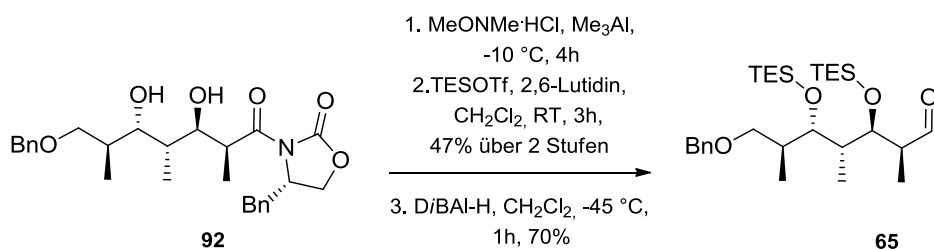
Die relative Konfiguration wird durch die ^{13}C -Acetonidmethode nach RYCHNOVSKY und EVANS überprüft⁴⁸ und dadurch wird bestätigt, dass das C25/C27-*anti*-Diol **92** in der stereoselektiven Reduktion gebildet wird.

Das *anti*-Diol **92** wird anschließend mit Trimethylaluminium und *N,O*-Dimethylhydroxylamin in das WEINREB-Amid umgewandelt. Es werden beide

⁴⁷ D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.

⁴⁸ a) S. D. Rychnovsky, B. N. Rogers, T. I. Richardson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9; b) D. A. Evans, D. L. Rieger, J. R. Gage, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099.

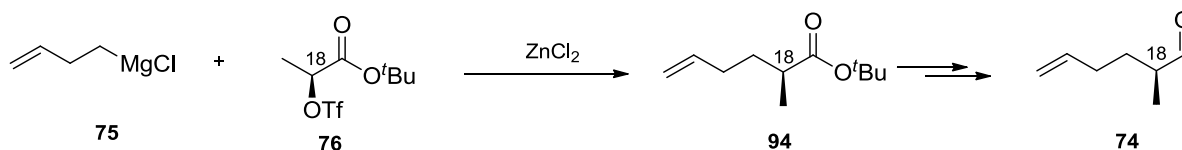
Hydroxyfunktionen als TES-Ether geschützt und anschließend das Westfragment **65** durch eine Reduktion mit Di-*iso*-butylaluminiumhydrid fertiggestellt.



Schema 45: Modifizierter Abschluss der Synthese des Westfragments.

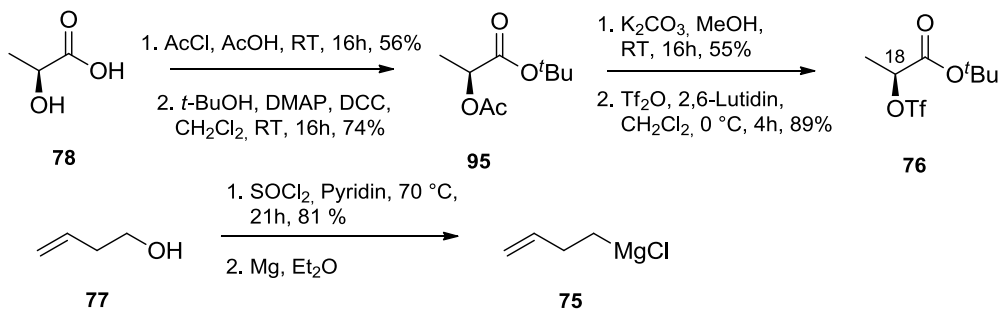
3.3.2 Synthese des Ostfragments (Keton **66**)

Die Synthese des Ostfragments beginnt mit einer Zink(II)-katalysierten S_N2-artigen Kupplung von α -Hydroxytriflat **76** mit GRIGNARD-Reagenz **75** nach BREIT *et al.*⁴⁹



Schema 46: S_N2-artige Kupplung nach BREIT.

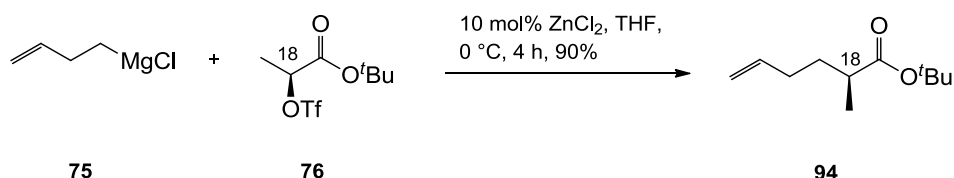
Für die Darstellung des Triflats **76** wird von kommerziell erhältlicher (*L*)-Milchsäure **78** ausgegangen (Schema 47). Diese wird zuerst acetyliert, mit *tert*-Butanol, DMAP und DCC versetzt und der *tert*-Butylester **95** anschließend deacetyliert. Der erhaltene Alkohol wird mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid zum α -Hydroxy-*tert*-butylestertriflat **76** umgesetzt.



Schema 47: Synthese des Triflats **76** und des GRIGNARD-Reagenzes **75**.

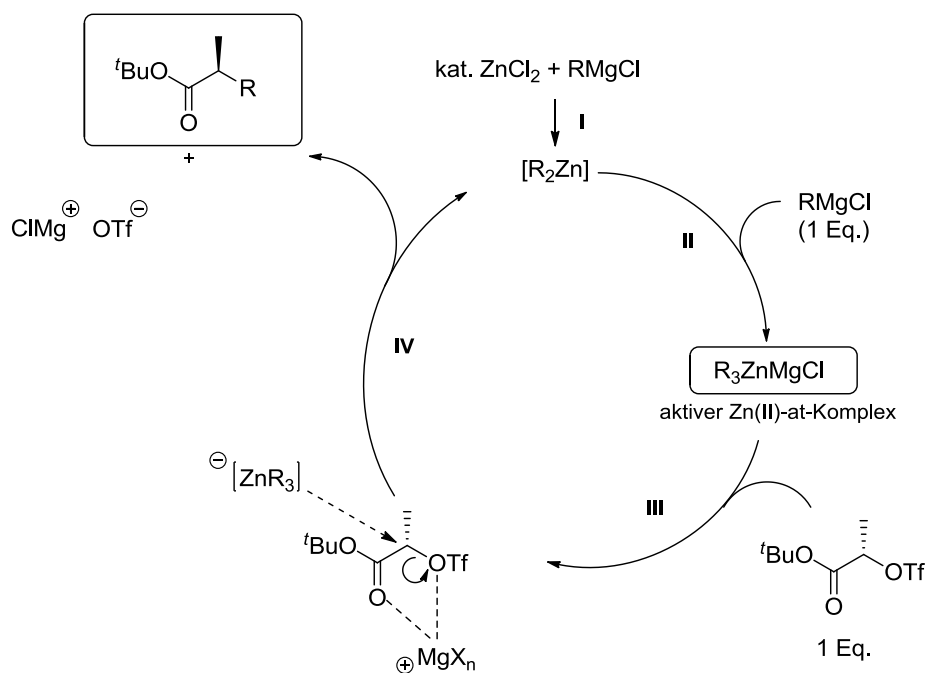
⁴⁹a) C. Studte, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5451; b) G. J. Brand, C. Studte, B. Breit, *Org. Lett.* **2009**, *20*, 4668.

Das GRIGNARD-Reagenz **75** wird in zwei Stufen aus kommerziell erhältlichem 3-Buten-1-ol **77** dargestellt. Bei der anschließenden Zink(II)-katalysierten S_N2 -artigen Kupplung werden katalytische Mengen an Zinkchlorid verwendet und das Produkt **94** unter vollständiger Inversion der Konfiguration erhalten. Die Bestimmung des *ee* nach MOSHER ergibt einen Enantiomerenüberschuss von >99%.



Schema 48: Zink(II)-katalysierte-Kupplung nach BREIT.

Für den Mechanismus der Zink-katalysierten Reaktion schlagen BREIT und Mitarbeiter eine S_N2 -artige Alkylierung vor.



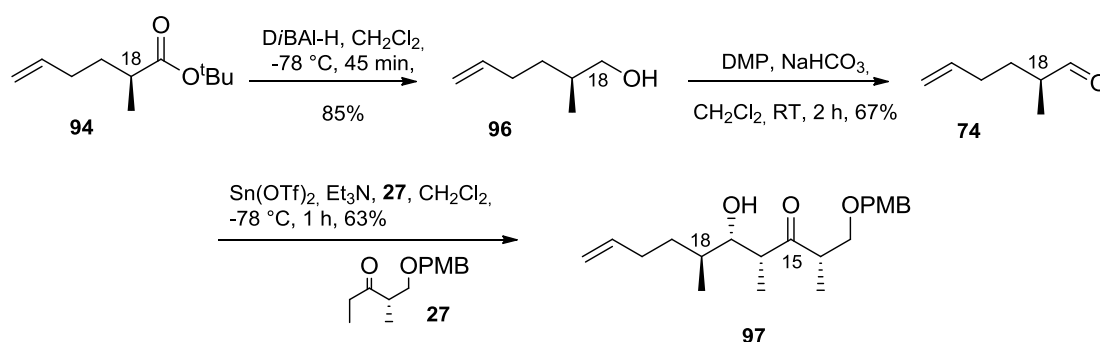
Schema 49: Vermuteter Mechanismus der sp^3 - sp^3 -Zn(II)-katalysierten Kreuzkupplung nach BREIT.

Im ersten Schritt addiert die GRIGNARD-Spezies an das Zinkchlorid (Schema 49) und eine neutrale, lineare Diorganozink-Verbindung wird gebildet (**I**). Diese R_2Zn -Spezies ($\text{R} = \text{alkyl}$) reagiert anschließend mit dem dritten Äquivalent des GRIGNARDS zu einer Triorganozink-Verbindung (**II**). Die Nukleophilie des Alkyl-Substituenten wird dadurch erhöht und die S_N2 -

Substitution des Triflats durch den Alkyl-Substituenten erleichtert (**IV**). Des Weiteren wird eine Koordination des Magnesium-Ions an das Triflat als essentiell angenommen (**III**), da Triorganozink-Verbindungen, welche aus Organolithium-Spezies gewonnen werden, nicht zum gewünschten Produkt führen.

Der erhaltene Ester **94** wurde in einer Reduktions-/Oxidationssequenz zum Aldehyd **74** umgesetzt, der in der nachfolgenden Substrat-kontrollierten 1,2-*syn* PATERSON-Aldolreaktion eingesetzt wird⁵⁰ (Schema 50).

Keton **27** wird in fünf Stufen aus kommerziell erhältlichem *L*-(+)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (ROCHE-Ester) synthetisiert.^{51,28}



Schema 50: Synthese des Aldehyds **74** und Aldolreaktion.

Für die PATERSON-Aldolreaktion wird frisch hergestelltes Zinn(II)triflat als LEWIS-Säure verwendet,⁵² da die bevorzugt gebildeten (*Z*)-Enolate durch eine zusätzliche Koordinationsstelle am Benzylsauerstoffatom einen chelatisierten Übergangszustand mit dem divalenten Zinn(II) bilden, wodurch eine hohe Kontrolle der Diastereoselektivität erreicht wird.⁵³ Im Vergleich zu Bor- und Titan-Enolaten zeigen die Zinn-Enolate eine deutlich größere diastereofaciale Selektivität bei den jeweiligen Aldolreaktionen.

⁵⁰ a) I. Paterson, R. D. Tillyer, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4233; b) F. Arikan, J. Li, D. Menche, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3521.

⁵¹ a) I. Paterson, M. A. Lister, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 585.

⁵² Kommerziell erhältliches Zinn(II)triflat enthält häufig eine Säureverunreinigung, die in dieser Reaktion störend wirkt.

⁵³ J. G. Solsona, J. Nebot, P. Romea, F. Urpi, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6533.

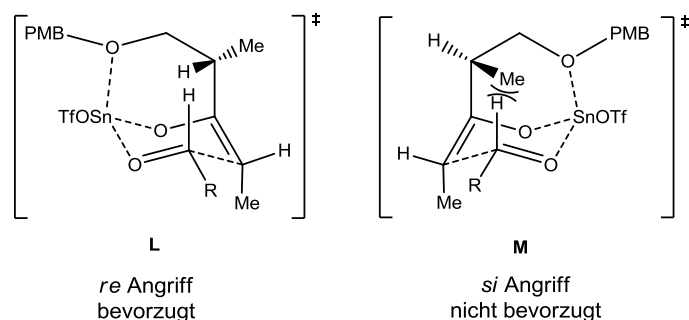
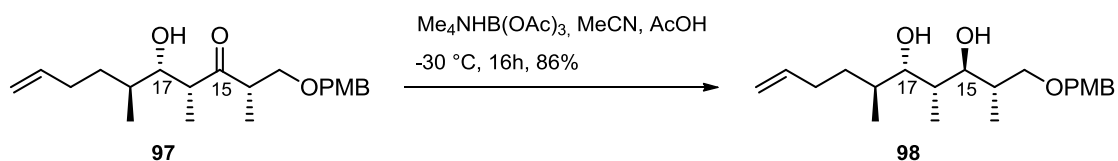


Abbildung 13: Übergangszustände der Aldolreaktion mit Zinn(II)triflat.

Der Angriff des (*Z*)-Zinn(II)-Enolats erfolgt bevorzugt auf die *re*-Seite des Aldehyds **74**, wobei der kleinste Substituent des α -stereogenen Zentrums am Enolat (in diesem Fall das Wasserstoffatom) nach vorne über den sesselförmigen Übergangszustand orientiert ist (Übergangszustand **L**, Abbildung 13). Im Vergleich zum Angriff des Enolats auf die *si*-Seite des Aldehyds ergibt sich für den *re*-Angriff ein Minimum an sterischer Hinderung, da im Übergangszustand **M** sterische Wechselwirkungen zwischen der Methylgruppe des α -stereogenen Zentrums am Enolat und dem axialen Wasserstoffatom des Aldehyds auftreten.

Das Aldolprodukt **97** wird in guten Ausbeuten und als ein einziges Diastereomer isoliert. Die absolute Stereochemie der entstandenen Hydroxygruppe wurde über die Methode nach MOSHER bestimmt.⁵⁴ Dafür wurden der (*S*)- und der (*R*)-MOSHER-Ester des Aldolprodukts synthetisiert und über die unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der Signale in den ¹H-NMR-Spektren die Stereochemie bestimmt. Es konnte gezeigt werden, dass die Hydroxygruppe an C17 die gewünschte (*S*)-Konfiguration aufweist.

Das aus der PATERSON-Aldolreaktion erhaltene Produkt **97** wird anschließend in einer *anti*-selektiven Reduktion mit Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid eingesetzt (Schema 51).



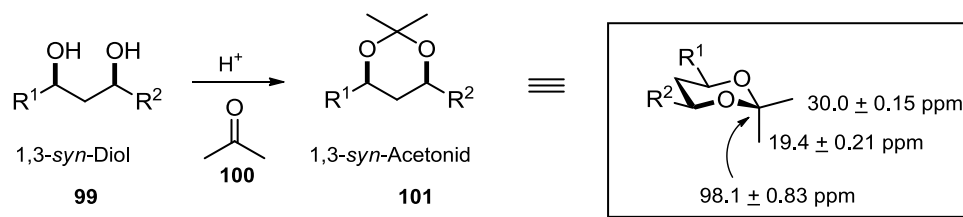
Schema 51: 1,3-*anti*-Reduktion nach EVANS.

Zur Bestimmung der relativen Konfiguration der Stereozentren an C15 und C17 wurde die ¹³C-Acetonidmethode nach RYCHNOVSKY und EVANS verwendet.⁴⁸ Dabei wird das Acetonid

⁵⁴ a) S. Simsek, M. Horzella, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2007**, *26*, 5637; b) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092; c) J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *9*, 2543.

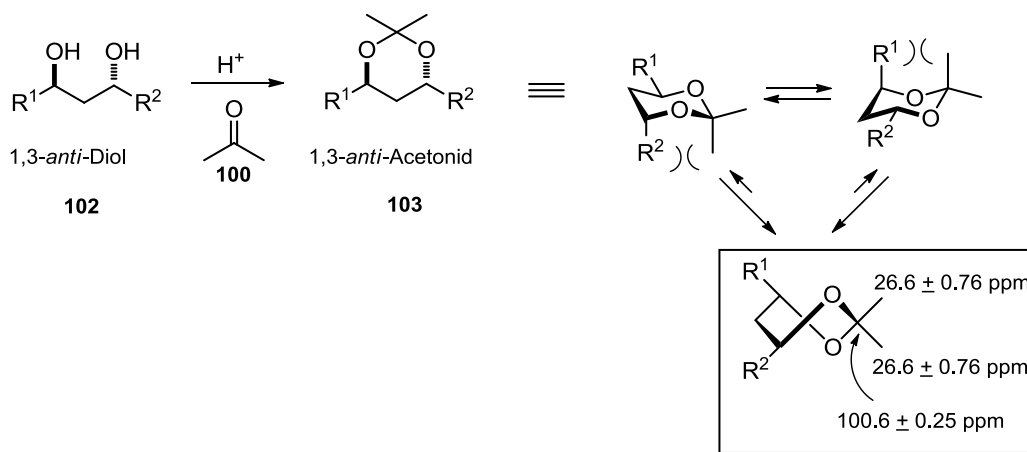
des Diols gebildet und anhand der Verschiebungen der Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum die Konfiguration der beiden Hydroxygruppen bestimmt.

Beim Vorliegen eines 1,3-*syn*-Diols liegt das gebildete Acetonid in der stabilen Sesselkonformation vor (Schema 52). Dabei stehen die geminalen Methylgruppen in axialer und äquatorialer Position und im ^{13}C -NMR-Spektrum zeigen sich unterschiedliche Verschiebungen ihrer Signale.



Schema 52: ^{13}C -Acetonidmethode nach RYCHNOVSKY und EVANS für 1,3-*syn*-Diole.

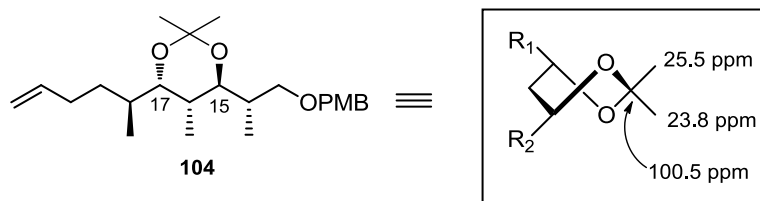
Die Sesselkonfiguration des 1,3-*anti* Acetonids ist im Vergleich zu **101** durch 1,3-diaxiale Wechselwirkungen zwischen den Methylgruppen und den Resten des Acetonids nicht stabil. Daher liegt das 1,3-*anti*-Acetonid **103** bevorzugt in der stabileren *twist-boat*-Konformation vor (Schema 53).



Schema 53: ^{13}C -Acetonidmethode nach RYCHNOVSKY und EVANS für 1,3-*anti*-Diole.

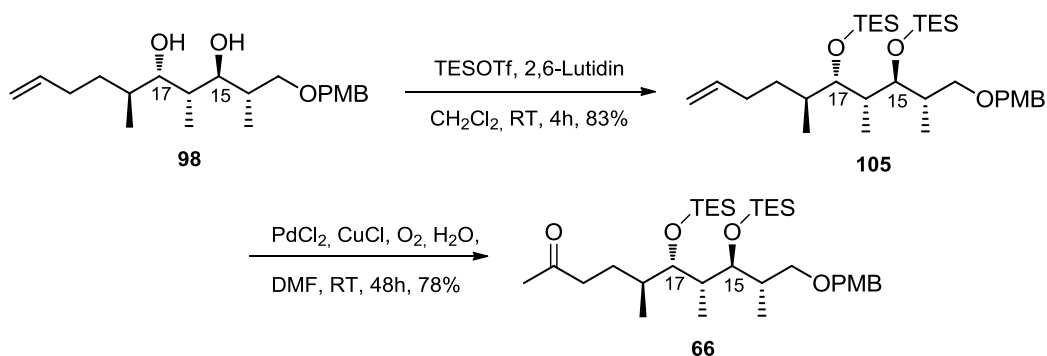
In dieser Konformation weisen die beiden Methylgruppen aufgrund einer ähnlichen chemischen Umgebung etwa die gleiche Verschiebung ihrer Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum auf. Ein weiterer Hinweis für ein 1,3-*anti*-Acetonid liefert die ^{13}C -Verschiebung des quartären Kohlenstoffatoms des Acetals, die bei der *twist-boat*-Konformation tieffeldverschoben oberhalb von 100 ppm zu finden ist.

In Schema 54 ist die spektroskopische Analyse des Acetonids **104** gezeigt. Aufgrund der Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem synthetisierten Diol **104** um das gewünschte 1,3-*anti*-Diol handelt.



Schema 54: Spektroskopische Analyse des Acetonids **104**.

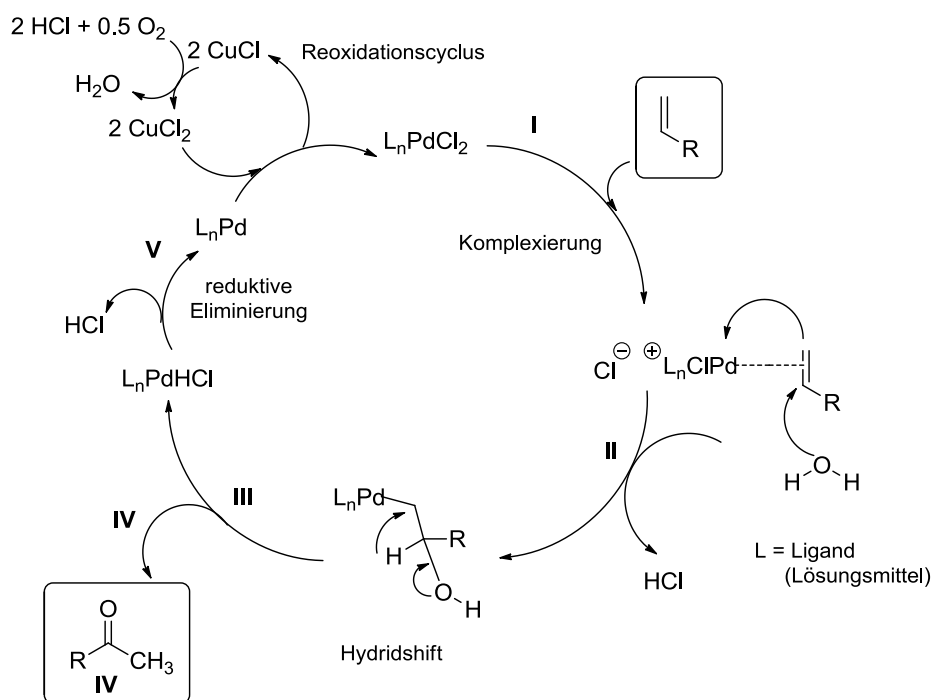
Die beiden Hydroxygruppen des Diols werden anschließend mit Triethylsilylchlorid geschützt und der TES-Ether **105** in die folgende Reaktion eingesetzt. Terminale Alkene können als maskierte Ketone angesehen werden und so am Ende einer Synthesesequenz durch eine WACKER-Oxidation frei gesetzt werden.



Schema 55: Schützung des Diols **98** und WACKER-Oxidation.

Die Reaktion wird mit katalytischen Mengen an Palladium(II)salzen durchgeführt und es wird ein Lösungsmittelsystem aus Wasser und Dimethylformamid verwendet. Trotz intensiver Forschungen auf diesem Gebiet sind immer noch einige Schritte im Mechanismus der WACKER-Oxidation ungeklärt, daher ist in Schema 56 ein vereinfachter Mechanismus gezeigt.⁵⁵

⁵⁵a) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 176; b) W. H. Clement, C. M. Selwitz, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 241; c) J. K. Stille, R. Divakaruni, *J. Organomet. Chem.* **1979**, 169, 239; d) J. E. Bäckvall, B. Akermark, S. O. Ljunggren, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2411; e) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, 1st Edition **2004**, Wiley, 29; f) C. N. Cornell, M. S. Sigman, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1903.



Schema 56: Mechanismus der WACKER-Oxidation.

Im ersten Schritt der WACKER-Oxidation erfolgt eine Komplexierung des terminalen Olefins an den Palladium(II)katalysator (I) und es folgt ein nucleophiler Angriff eines Wassermoleküls, wodurch ein Palladium- σ -organyl (II) gebildet wird. Durch einen Hydridshift (III) wird anschließend das Keton (IV) als Produkt freigesetzt. Die anschließende reduktive Eliminierung von HCl generiert Palladium der Oxidationsstufe (0), welches durch Kupfer(II)salze und Sauerstoff reoxidiert wird.

In ersten Versuchen zur WACKER-Oxidation konnte das erwünschte Produkt **66** lediglich mit einer Ausbeute von 40% isoliert werden. Durch die Optimierungen der Reaktionsparameter wie eine Verringerung des Palladium-Anteils, die Variierung der Sauerstoff-Zufuhr und Variation des Reoxidansmittels konnte die Ausbeute auf 78% gesteigert und das Ostfragment fertig gestellt werden (Eintrag 6, Tabelle 2).

Tabelle 2: Bedingungen für die WACKER-Oxidation.

Eintrag	Pd-Anteil [mol%]	O ₂ -Zufuhr	Reoxidans	Ausbeute
1	15%	O ₂ -Ballon	Cu ^I Cl (1.5 eq.)	40% brsm: 63%
2	15%	O ₂ -Gaseinleitung ^a	Cu ^I Cl (1.5 eq.)	30%
3	1%	an Luft ^b	Cu ^I Cl (1.5 eq.)	ca. 30%
4	10%	an Luft ^b	Benzochinon (1.5eq)	Verlust von TES
5	10%	an Luft ^b	Cu ^{II} Cl ₂ (1.5 eq.)	Spuren
6	10%	an Luft^b	Cu^ICl (3 eq.)	78%
7	10%	an Luft ^b	Cu ^I Cl (4 eq.)	58%

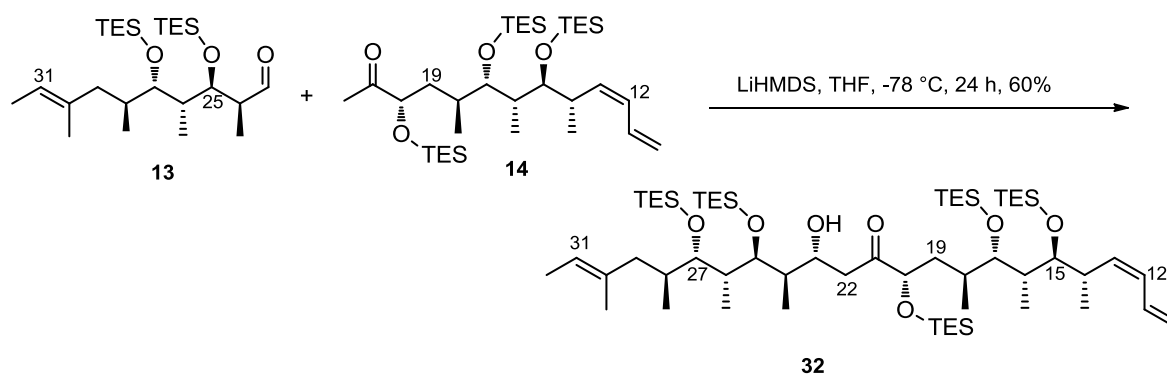
^a O₂ wurde durch die Reaktionlösung geleitet.

^b Reaktion im offenen Kolben.

Das Ketonfragment **66** wird, ausgehend von kommerziell erhältlichem (*L*)-Milchsäure **78**, in insgesamt 19 Stufen mit einer längsten linearen Sequenz von 11 Stufen, synthetisiert.

3.3.3 Aldol-Kupplung und Spiroketalisierung

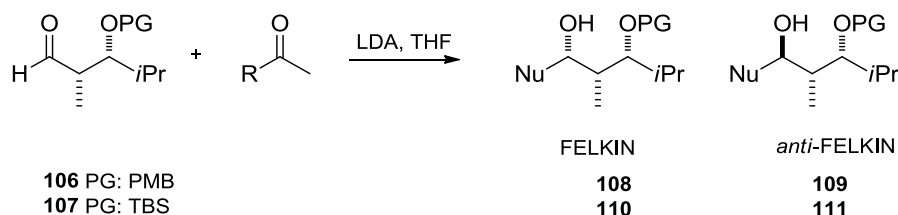
Das West- und das Ostfragment werden in einer Substrat-kontrollierten Aldolreaktion gekuppelt. Gesteuert wird die Stereoselektivität dabei durch den Aldehyd. In Vorarbeiten von M. LORENZ aus der Arbeitsgruppe KALESSE wurden bereits Studien zu ähnlichen Aldolkupplungen mit Lithiumenolaten durchgeführt.²⁸ Dabei übersteuert der β -Effekt der Siloxygruppe des α , β -disubstituierten Aldehyds den stereochemischen Einfluss des α -substituierten Methylketons zugunsten des gewünschten *anti*-FELKIN-Produkts **32** mit einer Selektivität von 3:1 (*anti*-FELKIN:FELKIN).



Schema 57: Aldolreaktion in der Synthese des Abbauprodukts von Spirangien nach KALESSE *et al.*²⁸

Ähnliche Ergebnisse zeigten Untersuchungen von EVANS *et al.* in der 1,2- und 1,3-asymmetrischen Induktion in diastereoselektiven MUKAIYAMA-Aldolreaktionen und verwandten Prozessen (Tabelle 3).⁵⁶ Es konnte gezeigt werden, dass in Lithium-Aldolreaktionen mit 2,3-*syn*-substituierten Aldehyden als Hauptdiastereomer das *anti*-FELKIN-Produkt erhalten wird.

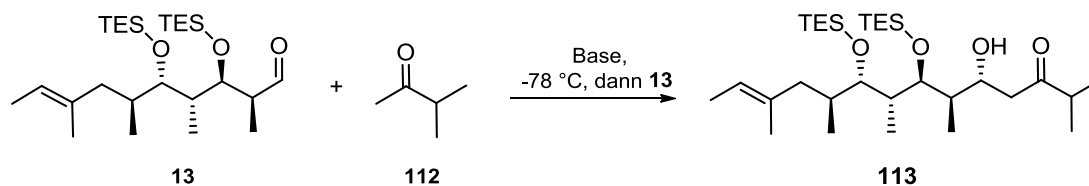
Tabelle 3: Addition von Lithiumenolaten an *syn*-Aldehyde nach EVANS *et al.*



Eintrag	R	108:109 (PG: PMB) (Ausbeute, %)	110:111 (PG:TBS) (Ausbeute, %)
1	<i>t</i> -Bu	11:89 (71)	8:92 (91)
2	<i>i</i> -Pr	14:86 (95)	13:87 (64)
3	Me	22:78 (73)	14:86 (88)

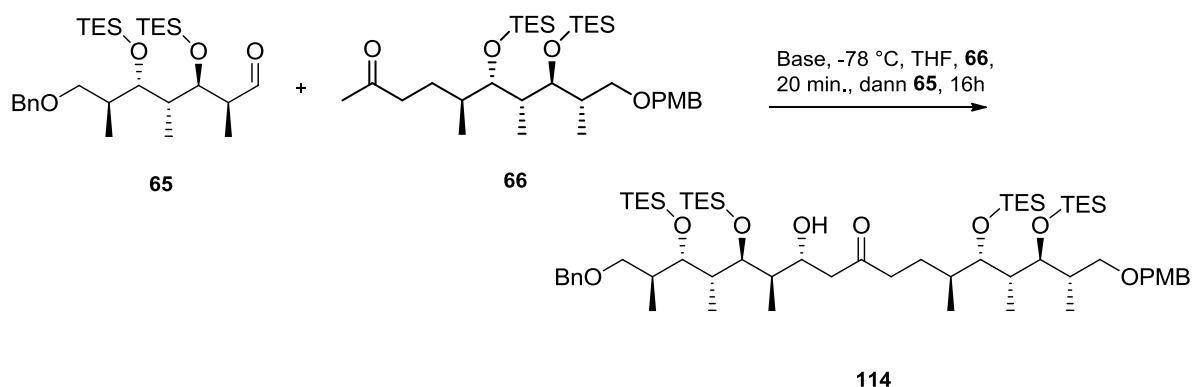
In der Arbeitsgruppe KALESSE wurden bereits Studien zu den stereodirigierenden Effekten des Aldehyds **13** (Schema 57) durchgeführt,³¹ der strukturell sehr ähnlich dem hier verwendeten Westfragment **65** ist (Schema 58). Als Keton wurde das achirale Isopropylmethylketon (**112**) verwendet, um dirigierende Effekte des Ketons auszuschließen. Es konnte in allen Versuchen das *anti*-FELKIN-Produkt als einziges Diastereomer isoliert werden (Tabelle 4).

⁵⁶ D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322.

Tabelle 4: Modellreaktion und Selektivitäten des Aldehyds **13** mit dem achiralen Methylketon **112**.

Eintrag	Lösemittel	Base	<i>d.e.</i> ⁵⁷ (Ausbeute, %)
1	THF	LiHMDS	>95:5 (87)
2	CH ₂ Cl ₂	LiHMDS	>95:5 (84)
3	THF	KHMDS	>95:5 (61)

Das in der nachfolgenden Aldolreaktion verwendete Keton **66** hat im Vergleich zum in Schema 57 dargestellten Keton **14** keinen α -Substituenten. Die Reste an der γ - und δ -Position sollten aufgrund der räumlichen Entfernung zum neu generierten Stereozentrum keinen bzw. einen sehr geringen Einfluss auf die Stereoselektivität der Aldolreaktion ausüben (Schema 58).

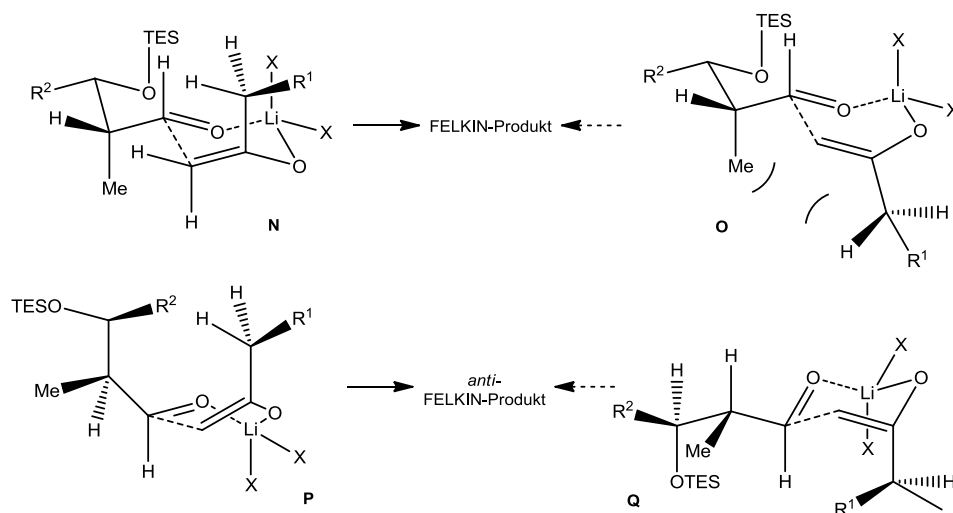
**Schema 58:** Kupplung der Fragmente durch Substrat-kontrollierte Aldolreaktion.

Es wird zunächst durch eine kurze Enolisierungszeit das Lithium-Enolat als kinetisches Produkt gebildet. Dafür wurde das Keton zu einer Lösung der Base in THF bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam zugegeben.

Für diese Substrat-kontrollierte Aldolreaktion wurde als Base Lithiumhexamethyldisilazid sowie Tetrahydrofuran als Lösungsmittel verwendet. α -Unsubstituierte Enolate gehen Übergangszustände mit Boot- und Sesselkonformation gleichermaßen ein. Zusammen mit den Ergebnissen der Untersuchungen der Stereoselektivität von Aldolreaktionen mit komplexen

⁵⁷ Die Konfiguration der neuen Stereozentren wurde mit der Methode nach MOSHER bestimmt.

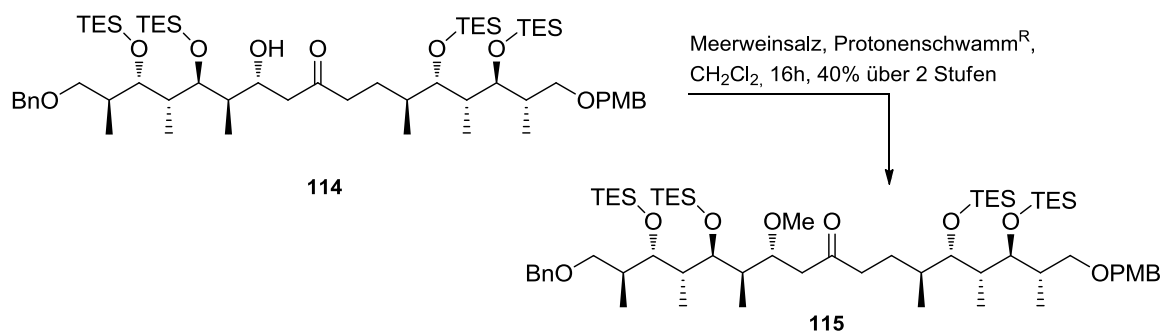
Aldehyden von ROUSH *et al.*⁵⁸ können die in Schema 59 gezeigten Übergangszustände für die hier durchgeführten Aldolreaktionen postuliert werden.



Schema 59: Postulierte Übergangszustände für die Aldolkupplung.

Die Beobachtung, dass die Lithiumenolat-Aldolreaktionen selektiv für das *anti*-FELKIN-Produkt sind, deutet auf den Boot-artigen Übergangszustand **P** hin. Durch den sterischen Anspruch der TES-Schutzgruppe wird die Selektivität noch gesteigert. Sterische und Dipol-Wechselwirkungen destabilisieren den Übergangszustand **N**, der zum FELKIN-Produkt führt. An dieser Stelle konnten allerdings keine Untersuchungen zur Stereoselektivität gemacht werden, da aufgrund von sehr ähnlichen Polaritäten ein nicht trennbares Gemisch des Ketons **66** und des Aldolprodukts **114** erhalten wurde.

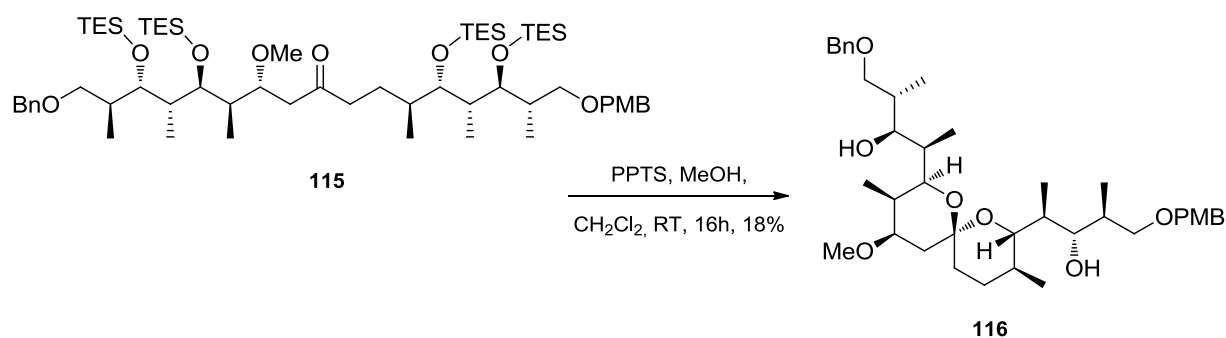
Das Gemisch aus der Aldolreaktion wird in die darauf folgende Methylierung mit MEERWEIN Salz und Protonenschwamm[®] eingesetzt und das Methylierungsprodukt **115** mit einer Ausbeute von 40% über zwei Stufen isoliert.



Schema 60: Methylierung des Aldolprodukts **114**.

⁵⁸ D. J. Gustin, M. S. VanNieuwenhze, W. R. Roush, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3443.

Für die globale TES-Entschützung wurden die Bedingungen der erfolgreichen Entschützung und Spiroketalisierung des Abbauprodukts von Spirangien A verwendet.²⁸ Durch den Einsatz von Pyridinium-*para*-Toluolsulfonat in einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch (1:5) werden die vier TES-Gruppen simultan entfernt. Durch die leicht sauren Bedingungen findet gleichzeitig die Zyklisierung zum Spiroketal **116** in 18%iger Ausbeute statt.

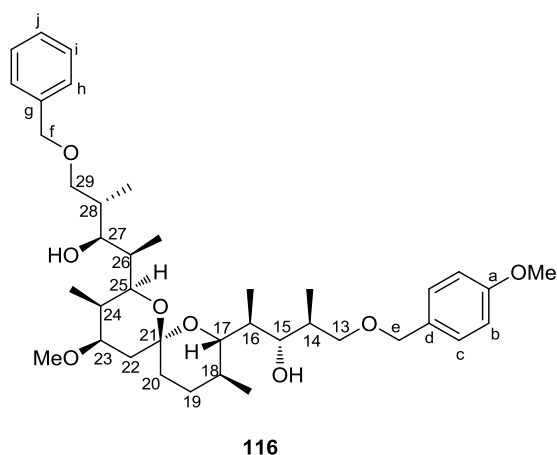


Schema 61: Entschützung und Spiroketalisierung.

Die Ausbeute konnte weder durch eine längere Reaktionslaufzeit noch durch die Erhöhung der verwendeten Äquivalente an PPTS gesteigert werden. Isolierte Nebenproduktfraktionen der HPLC-Reinigung konnten aufgrund der geringen Mengen nicht ausreichend analysiert werden. Es könnte sich dabei aber um Fraktionen mit nicht vollständig entschützten TES-Ethern handeln.

Das Benzyl- und *para*-Methoxybenzyl-geschützte Spiroketal wurde ¹H- und ¹³C-NMR-Messungen unterzogen, um die Stereochemie der Methoxygruppe am Spiroketalring, die in der Aldolreaktion neu aufgebaut wurde, zu analysieren.

(Hinweis: Die Nummerierung der Atome im Molekül **116** folgt der des Naturstoffs Spirangien A, die Schutzgruppen sind mit Buchstaben gekennzeichnet).

Tabelle 5: ^{13}C - und ^1H - Verschiebungen von **116** in MeOD bei 500 MHz.

Position	δ_{C} [ppm]	δ_{H} [ppm]	Multiplizität	J [Hz]	HMBC
a	160.7				
b	114.7	6.89-6.85	m		
c	130.4	7.24	d	8.6	
d	132.0				
e	73.5	4.46-4.36	m		
13	73.6	3.74 (a) 3.39 (b)	dd dd	9.4, 3.7 9.3, 7.7	C15 14-Me
14	37.7	2.19-2.14	m		C15
15	78.9	3.33-3.32	m		
16	35.0	1.99-1.92	m		
17	77.5	4.18	dd	10.3, 2.1	C15, C19, C21
18	32.5	1.64-1.60	m		
19	28.7	1.57-1.52 (a) 1.46-1.38 (b)	m m		
20	30.6	2.26-2.21 1.33-1.31	m m		C18, C21
21	99.4				
22	39.0	1.78 (a) 1.46-1.38 (b)	dd m	12.3, 4.5	C21, C23, C24
23	78.7	3.54-3.48	m		
24	32.5	2.35-2.28	m		
25	76.4	3.36-3.34	m		
26	37.5	1.86-1.81	m		
27	73.0	3.54-3.48	m		
28	38.2	1.91-1.86	m		
29	74.9	3.62 (a) 3.54-3.48 (b)	dd m	9.0, 4.5	f, C27, C28, 28-Me
f	74.3	4.55-4.49	m		C29
g	139.9				
h	128.8	7.34	d	4.4	
i	129.4	7.34	d	4.4	
j	128.7	7.30-7.26	m		
14-Me	15.3	1.00-0.96	m		

16-Me	10.9	1.00-0.96	m		C15
18-Me	14.4	0.80	d	6.5	C19
24-Me	4.9	0.78	d	6.8	C23, C25
26-Me	9.9	1.02	d	6.7	C25, C27
28-Me	14.3	0.83	d	6.8	
23-OMe	55.6	3.32-3.31	m		C23
a-OMe	55.6	3.77	s		a

Die relative Stereochemie von C26 bis C15 wurde durch NOESY- bzw. ROESY-Messungen (Abbildung 14) sowie anhand von ^1H - ^1H -Kopplungen durch Entkopplungsexperimente bestimmt (Abbildung 15).

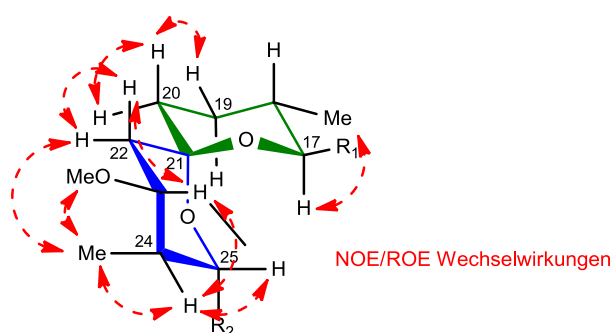


Abbildung 14: NOE/ROE-Wechselwirkungen.

Die NOE/ROE-Kontakte zwischen der Methoxygruppe an C23 und der Methylgruppe an C24 geben erste Hinweise darauf, dass es sich bei der Konfiguration an C23 um die gewünschte (*R*)-Konfiguration und somit um das *anti*-FELKIN-Produkt aus der Aldolreaktion handelt.

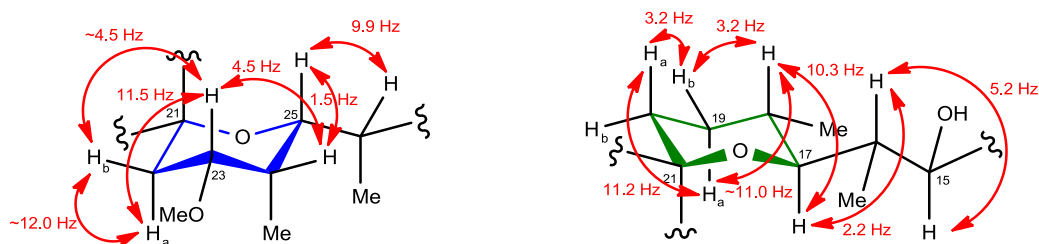


Abbildung 15: ^1H - ^1H -Kopplungen (Entkopplungsexperimente).

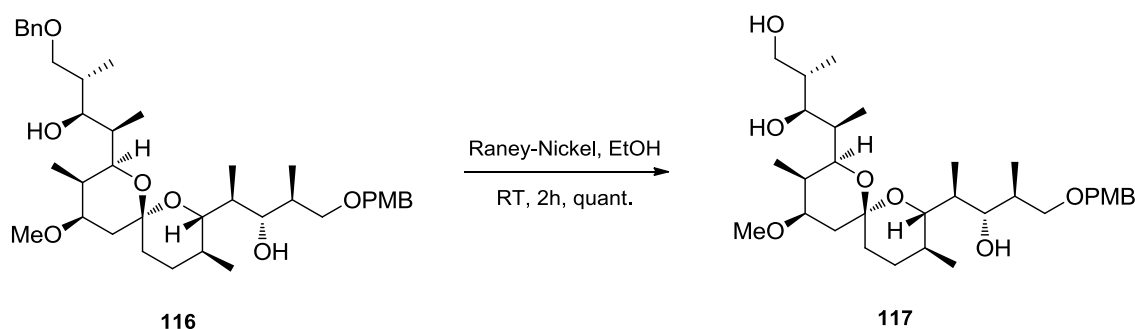
Die Kopplungskonstante von 10.3 Hz zwischen H17 und H18 lässt auf eine *anti*-Position der beiden Protonen im Ring schließen, und damit auf eine äquatoriale Position des Substituenten an C17. Die große Kopplungskonstante von 11.0 Hz zwischen H18 und H19a zeigt, dass eine Sesselkonformation vorliegen muss. Die Kopplungskonstanten von 3.2 Hz zwischen H20a und H19b, sowie 11.2 Hz zwischen H20a und H19a stützen diese These. Die große

Kopplungskonstante zwischen H23 und H22a zusammen mit den NOE-Korrelationen zwischen H23 und H24 zeigen, dass auch der C21 bis C25 Tetrahydropyranring in Sesselkonformation vorliegen muss. Die Kopplungskonstanten zwischen H23 und H22b, sowie zwischen H23 und H24 bei 4.5 Hz entsprechen dieser Beobachtung.

Die ^1H - ^1H -Kopplungen sowie die NOE/ROE-Korrelationen zeigen, dass es sich in dem Produkt um die gewünschte, absolute Stereochemie handelt.

Um das Spiroketal **116** mit einem Affinitäts- bzw. Detektionslinker zu verknüpfen, müssen die Benzyl- bzw. die *para*-Methoxybenzyl-Schutzgruppen selektiv entfernt werden.

Zunächst wird die Bn-Schutzgruppe entfernt, da die reduktiven Entschützungsbedingungen zu einer Zersetzung des Linkers führen könnten. Spiroketal **116** wird dafür in Ethanol gelöst und mit einer wässrigen Suspension von Raney-Nickel[®] versetzt.⁵⁹



Schema 62: Benzyl-Entschützung des Spiroketal **116** mit Raney[®]-Nickel.

Das Bn-entschützte Spiroketal **117** kann in quantitativer Ausbeute ohne säulenchromatographische Reinigung isoliert werden und steht für die Verknüpfung mit dem Linker bereit.

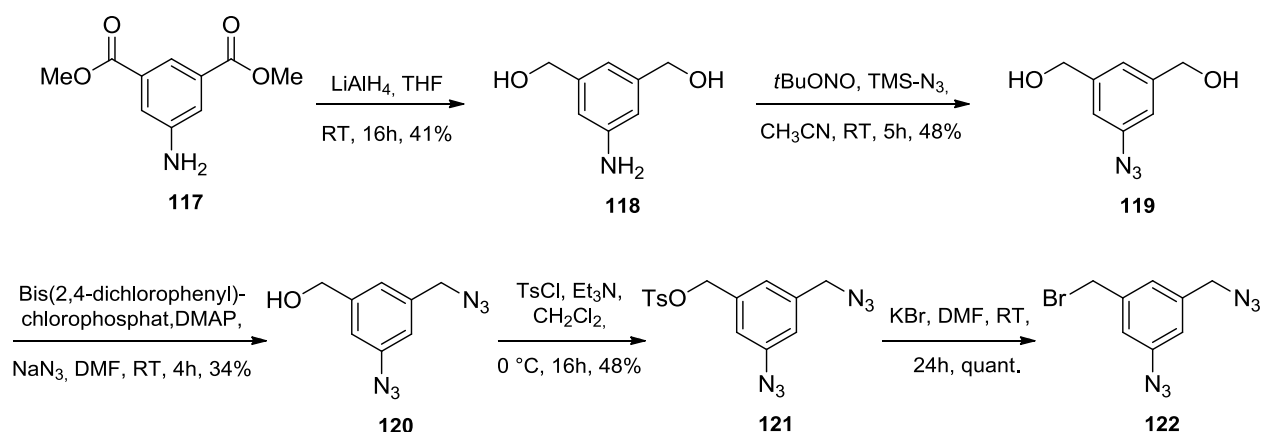
Biologische Tests und Toxizitätstests sollen zeigen, ob eine Entfernung der PMB-Gruppe nach der Linkerverknüpfung notwendig ist, oder ob die biologische Aktivität noch groß genug ist, damit die Sonde im aktivitätsbasierten Protein Profiling Anwendung findet.

⁵⁹ A) I. Paterson, H.-G. Lombart, C. Allerton, *Org. Lett.* **1999**, *1*,19; b) K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3028.

3.3.4 Synthese des Linkers

Für die Darstellung des Diazid-Linkers wurde auf eine bekannte Synthese nach PETUKHOV *et al.*⁶⁰ zurückgegriffen.

Die Synthese des Tosyl- bzw. Bromid-Linkers geht von kommerziell erhältlichem Dimethyl-5-aminoisophthalat **117** aus (Schema 63). Das Phthalat wird zum Aminodiol **118** reduziert. Um das Amin in das Azid **119** umzuwandeln, wird Aminodiol **118** in einer Diazotierung mit *tert*-Butylnitrit und anschließender Verkochung mit TMS-Azid umgesetzt. Es folgt die selektive Einführung des zweiten Azids in einer einstufigen Reaktion mit Bis-(2,4-dichlorophenyl)chlorophosphat,⁶¹ 4-*N,N'*-Dimethylaminopyridin und Natriumazid. Der Diazidoalkohol **120** wird in einer mäßigen Ausbeute von 34% erhalten und als Nebenprodukt wird das Triazid in 35%iger Ausbeute gebildet. Mit Tosylchlorid und Triethylamin wird der Diazidoalkohol **120** anschließend tosyliert.



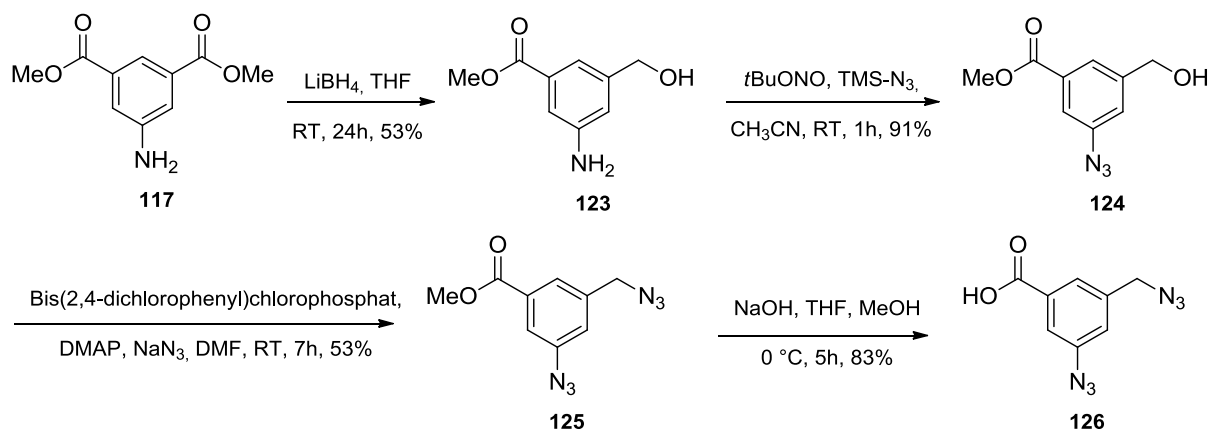
Schema 63: Synthese des Tosylat- bzw. Bromidlinkers.

Tosylat **121** wird anschließend mit Kaliumbromid umgesetzt und Bromiddiazid **122** in quantitativer Ausbeute erhalten.²⁷

Die Synthese der Diazidsäure **126** (Schema 64) geht ebenfalls vom Dimethyl-5-aminoisophthalat **117** aus und verläuft analog zur Synthese des Tosylat- bzw. des Bromidlinkers (Schema 63).

⁶⁰ R. Neelarapu, D. L. Holzle, S. Velaparthy, H. Bai, M. Brunsteiner, S. Y. Blond, P. A. Petukhov, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4350.

⁶¹ K. Nakayama, W. J. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6936.



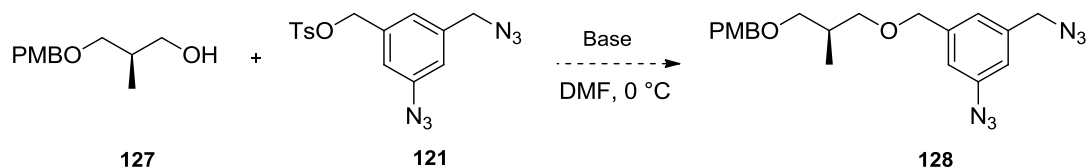
Schema 64: Synthese der Diazidsäure **126**.

Zunächst wird in Verbindung **117** selektiv eine Estergruppe mit Lithiumborhydrid zum Aminoester **123** reduziert. Azidoester **124** und Diazidoester **125** werden unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie Azidodiol **119** und Diazidodiol **120** umgesetzt (Schema 63). Die Verseifung der Estergruppe generiert die Diazidsäure **125** in einer guten Ausbeute von 83%. IR-spektroskopische Untersuchungen der Diazidsäure **126** zeigen eine deutliche Azidbande bei 2086 cm^{-1} .

Somit stehen die Linker Tosylat **121**, Bromid **122** und die Diazidsäure **126** für die Verknüpfung mit dem Naturstoff-Derivat bereit.

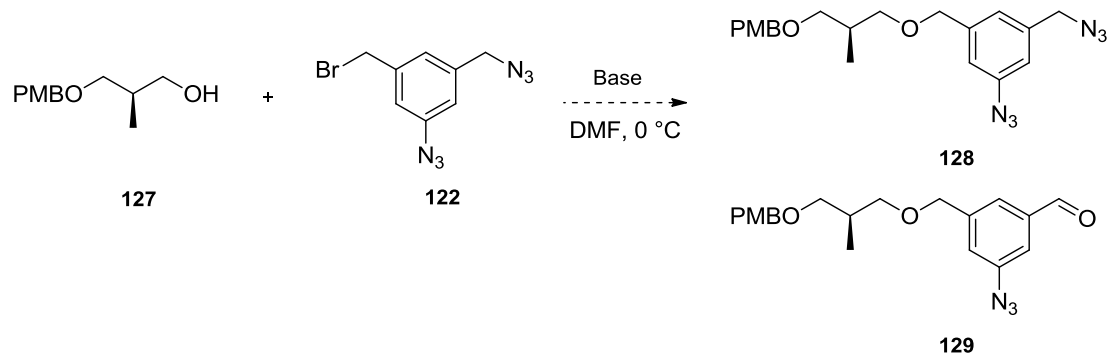
3.3.5 Modellreaktionen und Verknüpfung des Linkers mit dem Spirangien-Derivat

Die optimalen Kupplungsbedingungen für die Verknüpfung des Linkers mit dem Spirangien-Derivat **117** sollen zunächst an Modellsystemen ermittelt werden. Als Modellsubstrat wird der PMB-Alkohol **127** gewählt, da dieser, wie das Spirangien-Derivat **117**, eine primäre Hydroxygruppe sowie eine Methylgruppe im 1,2-Abstand aufweist. Zunächst wird der PMB-Alkohol mit Tosylat **121** und verschiedenen Basen unter den Bedingungen der WILLIAMSON-Ethersynthese umgesetzt.

Tabelle 6: Modellreaktion des Tosylats **121** mit PMB-Alkohol **127**.

Eintrag	Alkohol	Diazid	Base	Ausbeute
1	127	121	NaH	Kein Umsatz
2	127	121	2,6-Lutidin	Kein Umsatz
3	127	121	Et ₃ N	Zersetzung
4	127	121	LiHMDS	Zersetzung

Bei der Verwendung von Natriumhydrid und 2,6-Lutidin wurde kein Umsatz beobachtet, was darauf schließen lässt, dass das Tosylat unter diesen Bedingungen zu unreaktiv ist. Beim Einsatz anderer Basen, wie Triethylamin und LiHMDS, trat Zersetzung des Linkers ein. Daher wird das Tosylat zum Bromid **122** (Schema 63) umgesetzt und erneut mit dem Modells substrat getestet.

Tabelle 7: Modellreaktion des Bromidlinkers **122** mit PMB-Alkohol **127**.

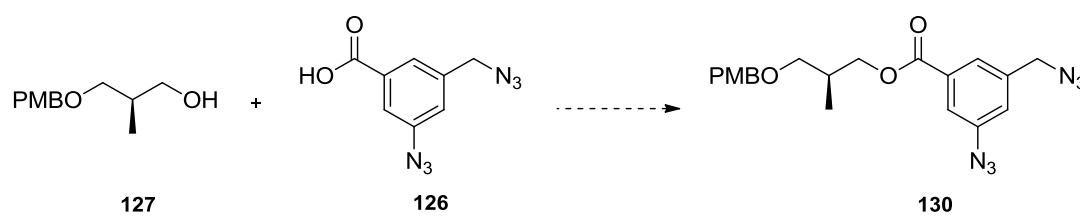
Eintrag	Alkohol	Diazid	Base	Ausbeute
1	127	122	NaH	Nebenprodukt 129 ^a
2	127	122	NaH	Nebenprodukt 129 ^b
3	127	122	NaHMDS	Kein Umsatz
4	127	122	KHMDS	Kein Umsatz
5	127	122	NaH, KI	Kein Umsatz

^a CDCl₃ als Lösungsmittel für NMR-Messung^b C₆D₆ als Lösungsmittel für NMR-Messung

Bei den Modellreaktionen mit Bromid **122** konnte unter der Verwendung von NaH als Base ein Kupplungsprodukt isoliert werden. Allerdings zeigen NMR-spektroskopische Untersuchungen eine Aldehydfunktionalität anstelle des Alkylazids an, so dass es sich wahrscheinlich um das Nebenprodukt **129** handelt. Das gewünschte Diazid **128** konnte unter keinen der getesteten Bedingungen isoliert werden. Auch die Verwendung von HMDS-Basen wie NaHMDS (Tabelle 7, Eintrag 3) und KHMDS (Tabelle 7, Eintrag 4) führt nicht zum gewünschten Ether **128**, ebenso wie eine Kombination aus NaH und Kaliumiodid (Tabelle 7, Eintrag 5).

Da sich der Diazidlinker weder als Tosylat noch als Bromid über eine Etherbindung an den Modell-Alkohol anbringen lässt, wird die Diazidsäure **126** synthetisiert (Schema 64) und in erneuten Modellreaktionen getestet.

Tabelle 8: Modellreaktion der Diazidsäure **126** mit PMB-Alkohol **127**.



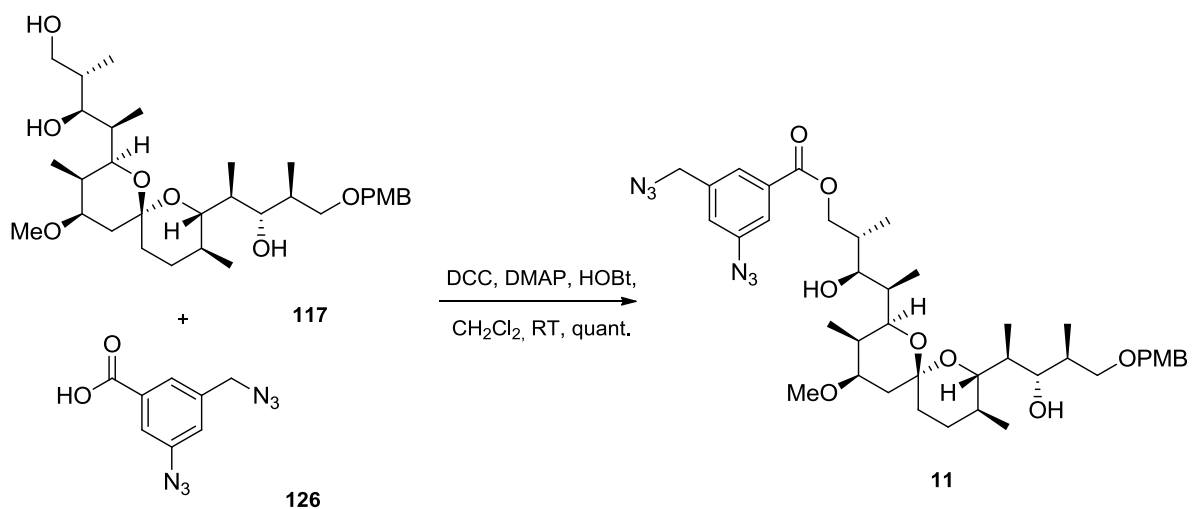
Eintrag	Reagenzien	Reaktionsdauer	Ausbeute
1	DCC, DMAP, HOBT ^a	4h	23%
2	DCC, DMAP ^a	16h	56%
3	PyAOP, HOAt ^a	16h	Kein Umsatz
4	TBTU, HOBT ^a	16h	29%
5	DCC, DMAP, HOBT ^a	48h	56%
6	DCC, DMAP, HOBT ^b	16h	92%

^a1eq. der Diazidsäure wurden verwendet

^b2 eq. der Diazidsäure wurden verwendet

Eine erste Kupplungsreaktion mit DCC/DMAP/HOBT in Dichlormethan lieferte den gewünschten Ester **130** in 23% Ausbeute (Tabelle 8, Eintrag 1). Eine Verlängerung der Reaktionszeit (Eintrag 2) verbesserte die Ausbeute auf 56%. Nebenprodukte wurden bei der Reaktion nicht beobachtet. Bei der Verwendung anderer Kupplungsreagenzien wie PyAOP/HOAt oder TBTU/HOBT wurde kein Umsatz (Eintrag 3) bzw. eine Ausbeute von nur 29% (Eintrag 4) erreicht. Eine Erhöhung der Äquivalente des Linkers unter DCC/DMAP/HOBT-Bedingungen lieferte letztendlich eine Ausbeute von 92% (Eintrag 6).

Die in Tabelle 8 (Eintrag 6) erarbeiteten Reaktionsbedingungen werden anschließend bei der Kupplung des Benzyl-entschützten Spiroketalis **117** mit der Diazidsäure **126** angewendet.



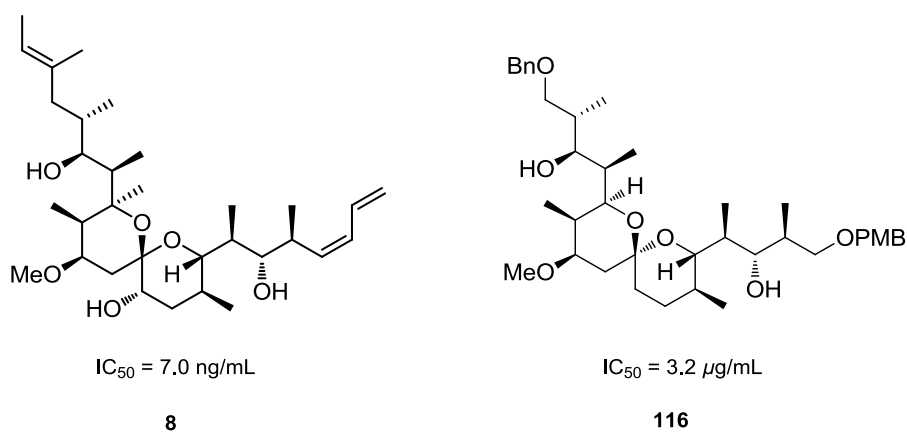
Schema 65: Verknüpfung des Azids **126** an das Spirangien-Derivat **117**.

Nach einer Reaktionszeit von 48h⁶² kann das Kupplungsprodukt **11** in quantitativer Ausbeute isoliert werden und steht für biologische Tests sowie die Anwendung im aktivitätsbasierten Protein-Profilung bereit.

⁶² Nach 16 Stunden war der Umsatz des Edukts **117** noch nicht vollständig, daher wurde die Reaktionszeit auf 48h erhöht.

3.3.6 Erste biologische Tests

Die biologischen Aktivitätstests werden in Zusammenarbeit mit F. SASSE am HZI in Braunschweig durchgeführt. Zunächst wurde das Benzyl- und PMB-geschützte Spiroketal **116** auf seine biologische Aktivität untersucht. Mit HeLa-Klon-Zellen des Typs KB-3-1 wurde ein IC_{50} von $19 \mu\text{g/mL}$ bestimmt, mit der Mausfibroblastzelllinie L-929 ein IC_{50} -Wert von $3.2 \mu\text{g/mL}$. Damit ist die Aktivität des geschützten Derivats sehr viel geringer als die von Spirangien ($IC_{50} = 0.7 \text{ ng/mL}$) bzw. des Abbauprodukts **8** ($IC_{50} = 7.0 \text{ ng/mL}$).



Schema 66: Biologische Aktivitäten gegenüber L-929 Mausfibroblasten.

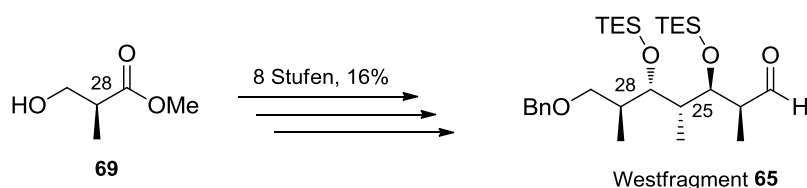
Weitere Tests an den mit den Linker verknüpften Spirangien-Derivate ebenso wie das aktivitätsbasierte Protein-Profilung mit den Sonden werden von der Arbeitsgruppe SASSE durchgeführt.

4 Zusammenfassung und Ausblick

4.1 Zusammenfassung

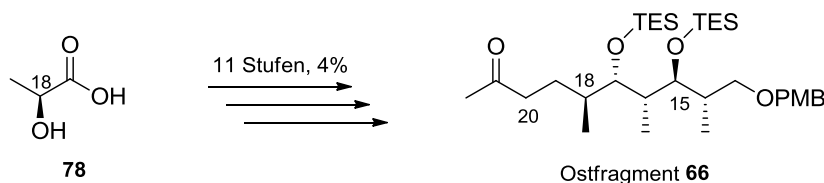
Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein synthetischer Zugang zu dem an C20 desoxygenierten Spirangien-Derivat **11** entwickelt. Die Synthese gelang auf Basis der in Kapitel 3.2 vorgestellten Retrosynthese.

Ein erster Syntheseansatz für das Westfragment beinhaltete eine Crotylborierung nach BROWN als Schlüsselschritt. Aufgrund geringer Ausbeuten und der Instabilität der Schutzgruppen unter den Bedingungen der BROWN-Crotylierung wurde allerdings eine zweite, erfolgreichere Route ausgearbeitet. Auf dieser Route wurde das Westfragment (**65**), ausgehend von *L*-(+)-Hydroxyisobuttersäuremethylester **69** in 10 Stufen mit einer längsten linearen Sequenz von acht Stufen und einer Gesamtausbeute von 16% erhalten. Schlüsselschritte dieser Sequenz sind eine EVANS-METTERNICH-Aldolreaktion und eine *anti*-selektive Reduktion.



Schema 67: Erfolgreiche Synthese des Westfragments **65**.

Die Synthese des Ostfragments gelang auf einer konvergenten Route, ausgehend von kommerziell erhältlicher (*L*)-Milchsäure **78**. Als Schlüsselschritte dienten hierbei eine Zink-katalysierte S_N2 -artige Kupplung nach BREIT, eine Substrat-kontrollierte 1,2-*syn*-Aldolreaktion und eine finale WACKER-Oxidation. Das Ostfragment (**66**) wurde in insgesamt 18 Stufen mit einer längsten linearen Sequenz von 11 Stufen und einer Ausbeute von 4% synthetisiert.



Schema 68: Erfolgreiche Synthese des Ostfragments **66**.

Die Verknüpfung des West- und Ostfragments gelang in einer Substrat-kontrollierten Aldolreaktion mit anschließender Methylierung. In einer globalen TES-Entschützung wurde das Bn- und PMB-geschützte Spiroketal **116** isoliert und per HPLC gereinigt. Anschließend wurde die Benzyl-Schutzgruppe entfernt. Der Alkohol **117** konnte in insgesamt 32 Stufen synthetisiert werden und steht für die Verknüpfung mit den ebenfalls dargestellten bifunktionellen Diazidlinkern zur Verfügung.

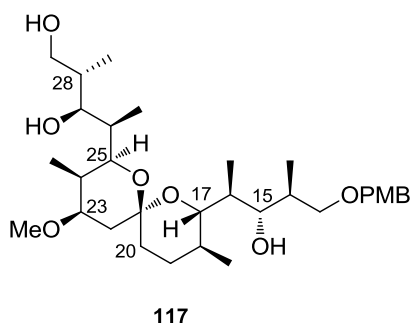


Abbildung 16: Bn-entschütztes Spirangien-Derivat **117**.

In Testreaktionen mit verschiedenen Linkern wurde schließlich eine erfolgreiche Verknüpfung des Diazidlinkers an ein Modellsubstrat über eine Aktivestercupplung erreicht. Die erfolgreichen Bedingungen der Verknüpfung der Diazidsäure **126** mit dem Modellsubstrat wurden anschließend auf das Spirangien-Derivat **117** als Alkoholkomponente angewendet. Es wurde das Kupplungsprodukt **11** in quantitativer Ausbeute synthetisiert, welches nun auf seine biologische Aktivität getestet wird.

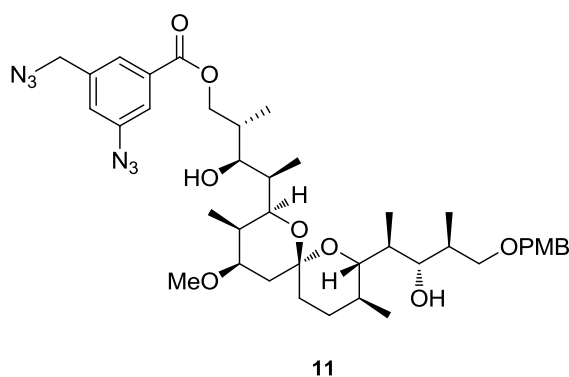


Abbildung 17: Auf dem Spirangien-Derivat basierende Sonde **11**.

4.2 Ausblick

Die in dieser Arbeit synthetisierte Sonde **11** soll Anwendung im aktivitätsbasierten Protein-Profilung finden. Prinzipiell besteht die Möglichkeit, sowohl intakte Zellen als auch Zellysate für die Identifizierung des molekularen Targets heranzuziehen. Zunächst sollen intakte Zellen genutzt werden. Nach der Inkubation mit der Sonde wird durch UV-Bestrahlung das photoreaktive benzyliche Azid kovalent mit dem Zielprotein verknüpft. Anschließend werden die Zellen lysiert und mit einem Biotin-Marker über eine STAUDINGER-Ligation mit dem Alkylazid verlinkt, was die Identifizierung des Targets von Spirangien ermöglichen sollte.

In zukünftigen Studien sollen weitere chemische Sonden basierend auf der Grundstruktur des Spirangien-Derivats **11** synthetisiert werden. Der Zugang zum Spirangien-Derivat wurde in der vorliegenden Arbeit erarbeitet und die Schutzgruppenstrategie ermöglicht es, flexibel verschiedene Linker an beiden Termini zu installieren.

Die bereits synthetisierte chemische Sonde **11** kann an C13 entschützt werden. Des Weiteren kann der Diazidlinker auch an dem C13 Terminus der Kernstruktur installiert werden.

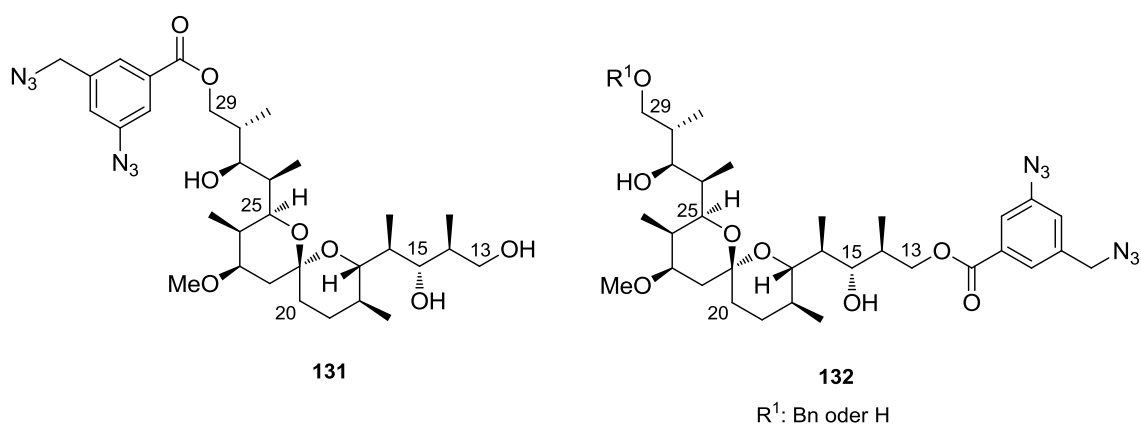


Abbildung 18: Weitere Diazid-Sonden.

Es können ebenso die Photoaffinitätssonden **133** und **134** synthetisiert werden, welche über eine photoreaktive Diazirinegruppe nach UV-Bestrahlung eine kovalente Bindung mit dem Zielprotein eingehen. Zur Visualisierung kann ein Alkin eingeführt werden, das über eine 1,3-dipolare-Cycloaddition mit Rhodaminazid (o. a. Biotin- oder Fluoreszenzmarkern) verknüpft wird.⁶³

⁶³ A. L. MacKinnon, J. L. Garrison, R. S. Hegde, J. Taunton, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14560.

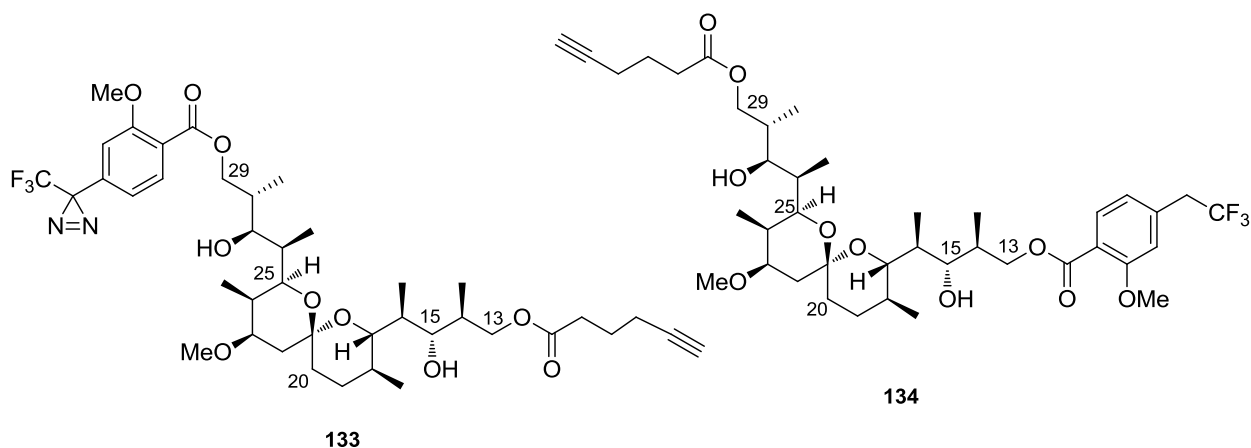


Abbildung 19: Auf dem Spirangien-Derivat basierende Sonden mit Diazrin als Affinitätslabel und Alkin zur Verknüpfung mit einem Marker.

Weiterhin sollen chemische Sonden mit einer TAMRA-Markierung (Tetramethylrhodamin), wie in Abbildung 20 gezeigt, hergestellt werden. Hier besteht auf Grund des längeren Linkers zwischen Naturstoff und Markierung eine größere Flexibilität und der Vorteil, die Sonde ohne nachträgliches Einführen von Gruppen zur Visualisierung, verwenden zu können.⁶⁴

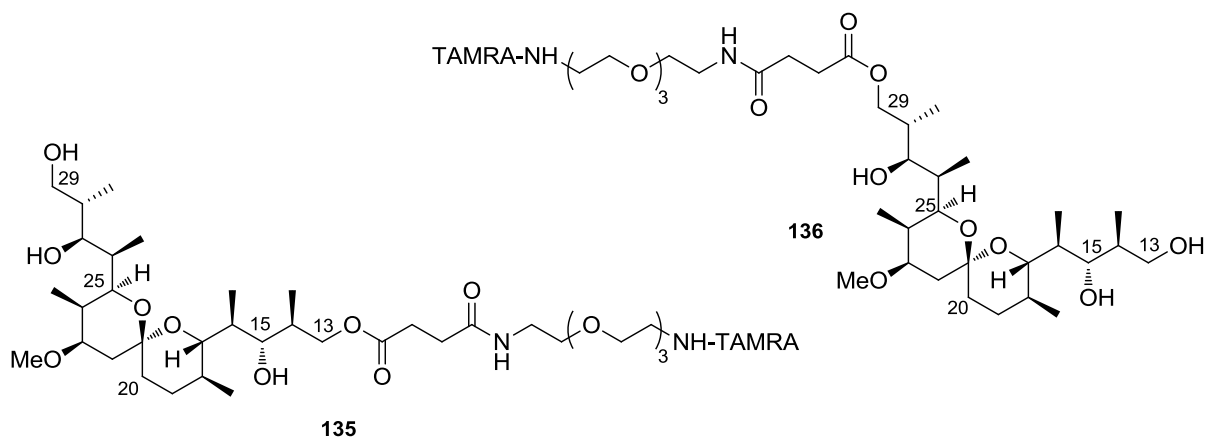


Abbildung 20: Spirangien- mit direkter Anbindung des Fluoreszenzmarkers Tetramethylrhodamin (TAMRA).

Die in Abbildung 18, 19 und 20 vorgestellten Sonden basieren alle auf der Grundstruktur des Spirangien-Derivats und können in weiteren ABPP Studien eingesetzt werden. Desweiteren können vereinfachte Derivate der Spirangiene dargestellt und in genauen SAR-Studien (*structure activity relationship*) eingesetzt werden.

⁶⁴ Y. Liu, K. R. Shreder, W. Gal, S. Corral, D. G. Ferris, J. S. Rosenblum, *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 99.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines

Alle hier aufgeführten **Reaktionen** wurden unter Schutzgasatmosphäre (Stickstoff, Argon) durchgeführt. Bei luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurde die Schlenk-Technik angewendet. Die Glasgeräte wurden dafür zuvor unter Vakuum ausgeheizt und vor dem Gebrauch mit Inertgas (Stickstoff, Argon) gespült. Die verwendeten Spritzen wurden ebenfalls vor Gebrauch mit Inertgas gespült und bei allen Reaktionen wurden Magnetrührer verwendet. Alle Reaktionstemperaturen, Raumtemperatur ausgenommen, wurden durch Badtemperaturen eingestellt.

Absolute **Lösungsmittel**: **Dichlormethan** wurde über Calciumhydrid refluxiert und destilliert. **Tetrahydrofuran** wurde über Natrium mit Benzophenon als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator refluxiert und destilliert. **Dichlormethan**, **Diethylether**, **Acetonitril**, **Hexan** und **Toluol** wurden aus einem Solvent Purification System (MB SPS) der Firma Braun entnommen. Filter- und Trocknungsmaterialien entsprechen den von der Firma Braun angegebenen Spezifikationen. Andere absolute Lösungsmittel wurden bei Acros oder Fluka gekauft und wie erhalten eingesetzt.

Triethylamin wurde destilliert und über Calciumhydrid gelagert.

Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel 60M der Firma Macherey-Nagel (Korngröße: 40-63 μm Durchmesser) unter leichtem Überdruck durchgeführt. Säulendurchmesser und Füllhöhe der verwendeten Säulen wurden in Anlehnung an die von STILL⁶⁵ beschriebenen Empfehlungen gewählt.

Wahlweise wurde die Säulenchromatographie halbautomatisch mit der SP1 der Firma Biotage durchgeführt (Packungsmaterial der Säulen: KP-Sil 60Å, Korngröße: 40-63 μm). Die verwendeten Lösungsmittel und deren Zusammensetzungen sind angegeben.

Dünnschichtchromatographie wurde auf mit Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ der Firma Merck (Schichtdicke: 0.2 mm) durchgeführt. Die Indikation erfolgte mittels UV-Lampe bei λ 254 nm und mit Kaliumpermanganat-, Vanillin-, Bromkresolgrün- und Cer(IV)-tauchreagenzien.

⁶⁵ W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-200, DPX-400, AVANCE-400 sowie DRX-500 der Firma Bruker aufgenommen. Das Solvens ist jeweils angegeben. Kalibriert wurde auf das durch den Restprotonengehalt des verwendeten Lösungsmittels verursachte Signal.⁶⁶ Die chemischen Verschiebungen δ sind in *parts per million* (ppm) und die Kopplungskonstante J in Hertz (Hz) angegeben. Für die Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, b = breit. Sofern nötig wurden zusätzliche NMR-Experimente wie ¹H-¹H-Korrelationspektren (COSY, NOESY, ROESY) oder ¹H-¹³C-Experimente (HSQC, HMBC) durchgeführt.

¹³C-NMR-Spektren wurden mit dem Gerät DPX-400, AVANCE-400 sowie DRX-500 der Firma Bruker aufgenommen. Das Solvens ist jeweils angegeben. Kalibriert wurde auf das durch das verwendete Lösungsmittel verursachte Signal.⁶⁶ Die chemischen Verschiebungen δ sind in *parts per million* (ppm) angegeben.

Die Spekten wurden computergestützt mit den Programmen MestReNova der Firma Mestralab Research S.L. und TopSpin der Firma Bruker ausgewertet.

Hochaufgelöste **Massenspektren (HRMS)** wurden mit dem Gerät Micromass LCT der Firma Waters mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgt im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695). Alternativ wurde ein Micromass Q-TOF Premier Massenspektrometer in Verbindung mit einer Aquity Ultrapformance LC Anlage (Firma Waters) verwendet. Die Ionisierung erfolgte durch Elektrospray-Ionisation (ESI). Angegeben sind jeweils die berechnete und die gefundenen Masse.

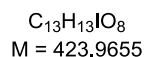
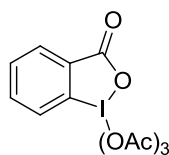
Die **Drehwerte** $[\alpha]$ wurden mit dem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 bestimmt. Es wurde bei 20 °C mit absolutem Chloroform (Uvasol[®]) der Firma Merck bei einer Wellenlänge von λ 589.3 nm (Natrium-D-Linie) in einer 1 mL Quarzglaszelle gemessen. Die Drehwerte sind in Grad [$^{\circ}$ ·mL / (g·dm)] und die Konzentration c in [g / 100mL] angegeben.

IR-Spektrometrie (IR): IR-Spektren wurden mit einem ATR-FT-IR-Spektrometer (Vector 22) der Firma Bruker aufgenommen.

⁶⁶ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512.

5.2 Reagenzien

DESS-MARTIN-Periodinan 137



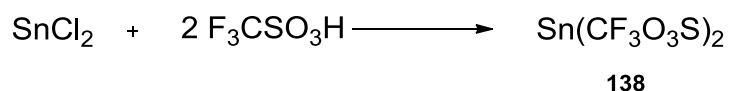
137

In einem Zweihalskolben wird Oxon® (92.2 g, 0.15 mol) in destilliertem Wasser (325 mL) gelöst und Iodbenzoesäure (24.8 g, 0.10 mol) in einer Portion zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf 69-74 °C erwärmt, vier Stunden bei dieser Temperatur gerührt, anschließend auf 5 °C gekühlt und weiter 90 Minuten gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Aceton gewaschen und über Nacht an der Luft getrocknet.

IBX (32.6 g, 0.12 mol) und *p*-Toluolsulfonsäure (0.16 g, cat.) werden in einem Kolben mit absolutem Essigsäureanhydrid (110 mL, 1.17 mol; über CaC₂ refluxiert und abdestilliert) versetzt und zwei Stunden bei 80 °C gerührt. Die gelbliche Suspension wird mit einem Eisbad gekühlt und eine weitere Stunde gerührt. Es wird unter Stickstoffstrom abgenutscht und mit trockenem Diethylether (50 mL) gewaschen. Das Produkt **137** (33.5 g, 0.08 mol, 66% über zwei Stufen) wird über Nacht unter Lichtausschluss im Vakuum getrocknet und bei -20 °C unter Lichtausschluss gelagert.

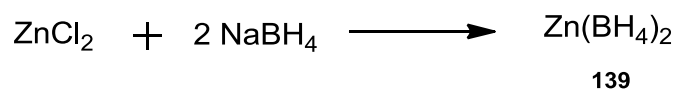
Smp.: 132.5 °C; Lit.-Smp.: 133-134 °C.⁶⁷

⁶⁷ R. E. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.

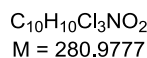
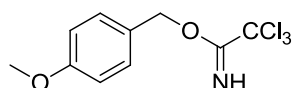
Zinn-(II)-trifluormethansulfonat **138**

An einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter werden zwei Waschflaschen mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung zur Salzsäureentsorgung angeschlossen. Unter Stickstoffstrom wird zu wasserfreiem Zinn(II)chlorid (3.08 g, 16.22 mmol) unter sehr starkem Rühren Trifluormethansulfonsäure (25 mL, 0.28 mol) zugetropft. Dabei ist eine starke Nebelbildung und Gasentwicklung zu beobachten. Die Reaktionslösung wird auf 83 °C erwärmt und 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Es entsteht ein weißer Niederschlag und die Reaktionslösung wird breiig, nach einigen Stunden wieder flüssig.

Nach 24 Stunden wird die braune Suspension auf eine Schlenkfritte überführt, der Niederschlag wird abgekühlt und filtriert. Der Rückstand wird zwei Stunden in der Schlenkfritte im Vakuum getrocknet, anschließend mit trockenem Diethylether (5 x 15 mL) gewaschen und in einen Schlenkfinger überführt. Der weiße Feststoff **138** (4.69 g, 11.52 mmol, 71%) wird im Vakuum getrocknet und anschließend in der Glovebox gelagert.

Zinkborhydrid **139**⁴⁶

Wasserfreies Zink(II)chlorid (2.50 g, 18.30 mmol) wird in einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler an der Vakuumlinie getrocknet. Anschließend wird Diethylether (30 mL) zugegeben und die Suspension zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die klare Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt. In einem zweiten Zweihalskolben wird Natriumborhydrid (1.00 g, 26.50 mmol) in Diethylether (75 mL) gelöst. Per Spritze wird die Zinkchlorid-Lösung zur Natriumborhydrid-Lösung zugetropft. Es wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung anschließend vom sich absetzenden Feststoff abgenommen. Das Produkt wird im Kolben unter Schutzgas bei 4 °C gelagert.

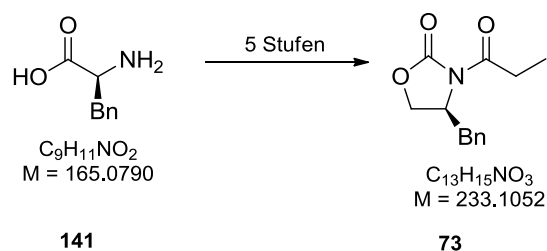
para-Methoxybenzyltrichloracetimidat **140****140**

In einem Zweihalskolben wird Natriumhydrid (80%-ige Suspension in Mineralöl, 0.77 g, 25.50 mmol) in Diethylether (70 mL) gelöst und mit *n*-Hexan (1 mL) versetzt. Eine Lösung aus *para*-Methoxybenzylalkohol (22 mL, 0.18 mol) in Diethylether (70 mL) wird langsam zugetropft und die Reaktionslösung wird fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt bevor auf 0 °C gekühlt wird. Bei 0 °C wird Trichloracetonitril (18 mL, 0.18 mol) in Diethylether (70 mL) zugegeben. Die leicht gelbliche Lösung wird zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt und anschließend 16 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Methanol (2 mL) beendet, das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird mit *n*-Hexan und Methanol (je 1 mL) versetzt. Der ausgefallene Feststoff wird über eine kurze Kieselgelsäule abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird erneut wie oben beschrieben gereinigt. Das Produkt **140** (47.07 g, 166.6 mmol, 95%) wird als gelblich-bräunliches Öl erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (bs, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.82 (s, 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁶⁸

⁶⁸ N. Nakajima, K. Horita, R. Abe, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 4139.

EVANS-Auxiliar 73

Zu Methanol (150 mL) wird bei 0 °C über 20 Minuten langsam Acetylchlorid (27.5 mL, 392.0 mmol) zugetropft. Anschließend wird L-Phenylalanin **141** (20.0 g, 121.0 mmol) zugegeben, wobei eine trübe Lösung entsteht, die nach einiger Zeit klar wird. Die Reaktionslösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck entfernt und es bleibt ein weißer Feststoff zurück.

Dieser weiße Feststoff wird vollständig in destilliertem Wasser (500 mL) gelöst, langsam mit Natriumhydrogencarbonat (50.0 g, 595.0 mmol) und Ethylchlorformiat (4.98 mL, 51.75 mmol) versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit Ethylacetat (3 x 300 mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wird ein leicht gelbliches Öl erhalten.

Das Öl wird in einer Mischung aus Ethanol/Tetrahydrofuran (2:1, 300 mL) gelöst, mit Calciumchlorid (23.0 g, 207 mmol) und portionsweise mit Natriumborhydrid (16.6 g, 438.7 mmol) versetzt. Es entsteht eine milchig trübe Lösung, die unter Rückfluss 16 Stunden gerührt wird. Die Reaktionslösung wird in eine Zitronensäurelösung (1 M in destilliertem Wasser, 500 mL) gegeben und 30 Minuten gerührt. Die wässrige Lösung wird mit Ethylacetat (3 x 300 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (300 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird 16 Stunden bei -25 °C gelagert.

Das weiße, kristalline Produkt wird mit Kaliumcarbonat (20.0 g, 144.7 mmol) und Toluol (30 mL) versetzt, und am Rotationsverdampfer vier Stunden bei 350 mbar und 75 °C Wasserbadtemperatur erhitzt. Das Gemisch wird in eine Lösung aus Ethanol/Wasser (1:1, 200 mL) gegeben und zehn Minuten gerührt. Anschließend werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 80 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (250 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der

Rückstand wird 16 Stunden bei -25 °C gelagert und anschließend wird der kristalline Feststoff aus einer Mischung aus Ethanol/Hexan (1:1, 100 mL) umkristallisiert.

Ein Teil des erhaltenen Feststoffs (10.0 g, 56.0 mmol) wird in Tetrahydrofuran (150 mL) gelöst und langsam wird *n*-Buthyllithium (35.1 mL, 56.7 mmol, 1.6 M in Hexan) bei -78 °C zugetropft. Zu der Reaktionslösung wird bei -78 °C frisch destilliertes Propionylchlorid (5.4 mL, 61.6 mmol) gegeben und die trübe Lösung wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird auf Raumtemperatur aufgewärmt und weitere 30 Minuten gerührt, bevor die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (100 mL) beendet wird. Das organische Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird mit Dichlormethan (3 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natronlauge (1 M in destilliertem Wasser, 300 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (300 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird 16 Stunden bei -25 °C gelagert und anschließend mit *n*-Hexan gewaschen, wobei das Produkt (*S*)-(-)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on **73** (11.6 g, 49.84 mmol, 89%) erhalten wird.

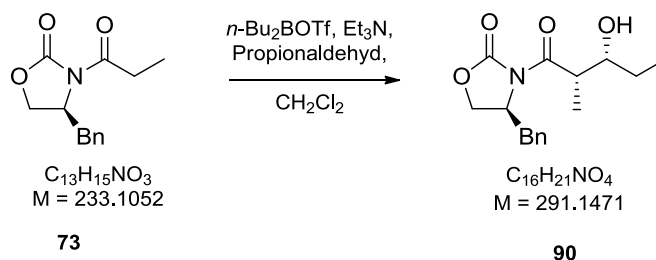
$[\alpha]_{589}^{20} + 62.6$ (*c* 0.98, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.31 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 4.68 (ddd, *J* = 13.0, 6.9, 3.2 Hz, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.31 (dd, *J* = 13.3, 3.3 Hz, 1H), 3.05-2.88 (m, 2H), 2.77 (dd, *J* = 13.3, 9.7 Hz, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.3, 158.3, 135.5, 129.6 (2C), 129.2 (2C), 127.5, 66.4, 55.4, 38.1, 29.4, 8.5 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁶⁹

⁶⁹ a) J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1989**, *68*, 77; b) J. R. Falck, A. He, H. Fukui, H. Tsutsui, A. Radha, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4527; c) D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, *108*, 6757.

Aldolprodukt 90

Eine Lösung von Di-*n*-Butylboryltrifluormethansulfonat (14.1 mL, 14.10 mmol, 1 M in Dichlormethan) und Triethylamin (2.50 mL, 34.03 mmol) wird bei -78 °C zu einer Lösung aus (*S*)-(-)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon **73** (3.00 g, 12.87 mmol) in Dichlormethan (40 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt und anschließend wieder auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird tropfenweise Propionaldehyd (1.21 mL, 16.80 mmol) zugegeben und es wird weitere zwei Stunden bei -78 °C gerührt. Durch die Zugabe von wässriger pH 7-Phosphatpufferlösung (13.5 mL), Methanol (39 mL) und eines Methanol/Wasserstoffperoxid-Gemisches (39 mL, 2:1 MeOH/30%-H₂O₂-Lösung in Wasser) wird die Reaktion beendet. Die Mischung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (80 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Biotage[®]) wird der Rückstand bei -25 °C gelagert, wobei ein leicht gelblicher Feststoff entsteht, der mit *n*-Hexan gewaschen wird. Das weiße kristalline Produkt wird im Vakuum getrocknet und es werden 2.63 g (9.01 mmol, 70%) des Aldolprodukts **90** erhalten.

R_f 0.56 (Ethylacetat:Petrolether 1:1);

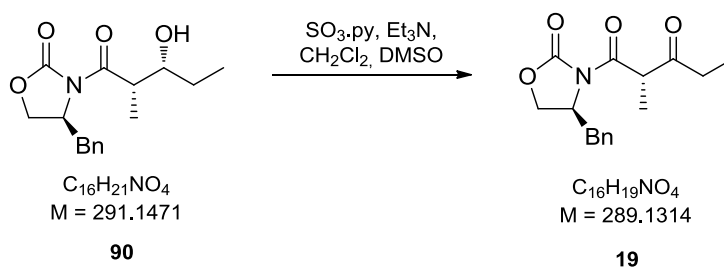
$[\alpha]_{589}^{20} + 46.5$ (*c* 0.97, CHCl₃);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.27 (m, 3H), 7.23-7.19 (m, 2H), 4.71 (ddd, *J* = 10.8, 7.0, 3.3 Hz, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.79 (qd, *J* = 7.1, 2.6 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1H), 2.84 (bs, 1H), 2.79 (dd, *J* = 13.4, 9.5 Hz, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.8, 153.2, 135.2, 129.6 (2C), 129.2 (2C), 127.6, 73.2, 66.4, 55.3, 41.9, 38.0, 27.0, 10.6, 10.5 ppm;

HRMS (ESI, [C₁₆H₂₁NO₄Na [M+Na⁺]) berechnet: 314.1368, gefunden: 314.1371.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁵

EVANS-METTERNICH-Auxiliar 19

Alkohol **90** (2.61 g, 8.97 mmol) wird in einer Mischung aus Dichlormethan (13 mL; 1.5 mL pro mmol) und Dimethylsulfoxid (27 mL; 3 mL pro mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird Triethylamin (3.74 mL, 26.89 mmol) und Sulfontrioxidpyridin-Komplex (3.85 g, 26.89 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird bei 0 °C vier Stunden gerührt und anschließend mit etwas Diethylether verdünnt. Die Reaktionsmischung wird mit viel destilliertem Wasser (5 x 30 mL), mit Natriumhydrogensulfatlösung (1 M in destilliertem Wasser, 30 mL), mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird bei -25 °C gelagert, wobei ein weißer Feststoff entsteht, der anschließend aus einer Mischung aus *n*-Hexan/Diethylether (1:1, 10 mL) umkristallisiert wird. Es werden 2.22 g (7.67 mmol, 85%) des Auxiliars **19** erhalten.

R_f 0.93 (Ethylacetat:Petrolether 1:1);

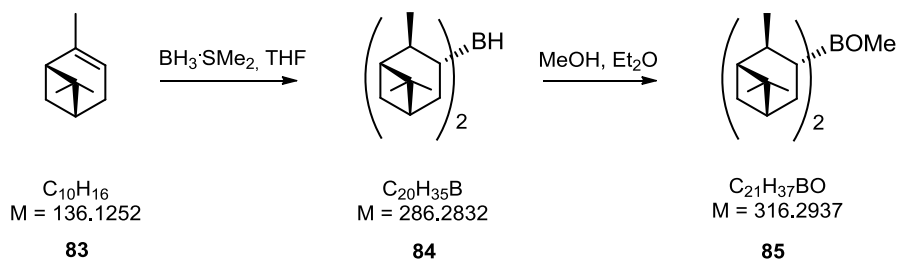
$[\alpha]_{589}^{20} + 122.5$ (c 0.87, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.31 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 4.74 (ddt, $J = 11.1, 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 4.61 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 9.1, 2.9$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 13.3, 3.3$ Hz, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 208.4, 170.3, 154.0, 135.3, 129.6 (2C), 129.2 (2C), 127.6, 66.7, 55.5, 52.9, 38.2, 34.2, 13.1, 7.7 ppm;

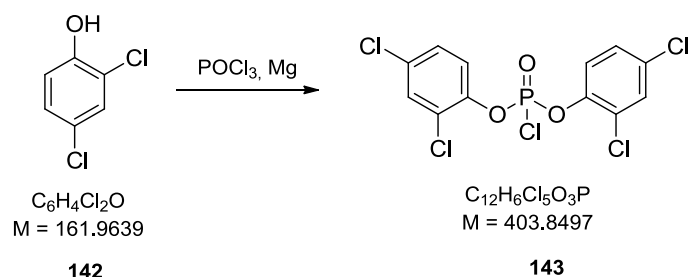
HRMS (ESI, $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na} [\text{M}+\text{Na}^+]$) berechnet: 312.1212, gefunden: 312.1211.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁴

(-)-Methoxydiisopinocampheylboran **85**

Zu einer Lösung von (+)- α -Pinen **83** (3.31 mL, 19.56 mmol, 98%ee) in Tetrahydrofuran (3 mL) wird Borandimethylsulfidkomplex (0.79 mL, 7.82 mmol, 94%-ig) bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt, anschließend wird der Rührer abgestellt und die Mischung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen, so dass sich Diisopinocampheylboran-Kristalle bilden können. Die (Ipc_2BH) -Kristalle werden mit *n*-Hexan (5 x 5 mL) unter Schutzgasatmosphäre gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Ipc_2BH **84** wird in Form weißer Kristalle (1.90 g, 6.65 mmol, 85%) erhalten, die unter Schutzgasatmosphäre bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mehrere Monate stabil sind.

Zu Diisopinocampheylboran **84** wird Diethylether (6 mL) zugegeben, die Lösung wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und vorgekühltes Methanol (0.33 mL, 7.98 mmol) wird langsam über 15 Minuten addiert. Nach Ende der Wasserstoffgas-Entwicklung bildet sich eine homogene Lösung, aus der im Vakuum das Lösungsmittel und überschüssiges Methanol vorsichtig entfernt werden. (-)-Methoxydiisopinocampheylboran **85** wird als viskose Lösung erhalten und über Nacht im Vakuum getrocknet. Es wird von quantitativer Ausbeute ausgegangen.

Bis-(2,4-dichlorophenyl)-chlorophosphat **143**

Eine Mischung aus 2,4-Dichlorophenol **142** (24.5 g, 150.0 mmol), Phosphorylchlorid (8.75 mL, 94.0 mmol) und Magnesiumspänen (0.08 g, 3.3 mmol) wird unter Rückfluss drei Stunden auf 120 °C erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf 160 °C erhitzt und weitere zwei Stunden gerührt. Das erhaltene orange Öl wird fraktioniert unter vermindertem Druck destilliert und bei 55-70 °C geht das mono-substituierte 2,4-Dichlorophenylphosphorodichlorid (8.7 g) als farbloses Öl über. Der Rückstand wird in einer Mischung aus Petrolether und Dichlormethan (1:1, 40 mL) aufgenommen und die erhaltene Suspension durch eine Fritte filtriert. Die erhaltenen farblosen Kristalle werden mit wenig Petrolether/Dichlormethan (1:1, 5 mL) gewaschen, getrocknet und es wird das gewünschte disubstituierte Phosphat **143** erhalten (4.75 g, 11.77 mmol, 13%).

Smp.: 98-102 °C, Lit.Smp.: 125 °C;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.45 (m, 4H), 7.25 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 2H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 145.1, 145.0, 132.0, 132.0, 130.8 (2C), 128.3, 128.3, 126.8, 126.7, 122.5, 122.5 ppm.

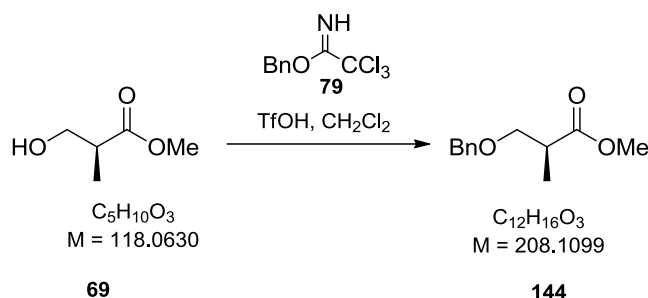
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁶¹

5.3 Versuchsdurchführungen

5.3.1 Synthese des Westfragments (Aldehyd)

5.3.1.1 Erste Synthese des Westfragments (Aldehyd)

Benzylether 144



In einem Zweihalskolben wird *L*-(+)-Hydroxyisobuttersäuremethylester **69** (2.0 mL, 18.18 mmol) in Dichlormethan gelöst (60 mL) und es wird Benzyl-2,2,2-trichloroacetimidat **79** (3.72 mL, 19.99 mmol) gelöst in Cyclohexan (13 mL) zugegeben. Trifluormethansulfonsäure (0.65 mL, 7.27 mmol) wird langsam zu der Reaktionslösung getropft, wobei ein feiner weißer Feststoff (Trichloracetimidat) ausfällt. Die Reaktionslösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend ruhen gelassen, damit sich der Feststoff absetzen kann. Die überstehende Lösung wird dekantiert und der kristalline Rückstand wird mit Petrolether (20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand, der noch Trichloracetimidat enthält, wird erneut mit Petrolether (10 mL) gewaschen, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Biotage[®]) wird Benzylether **144** (2.39 g, 11.48 mmol, 63%) erhalten.

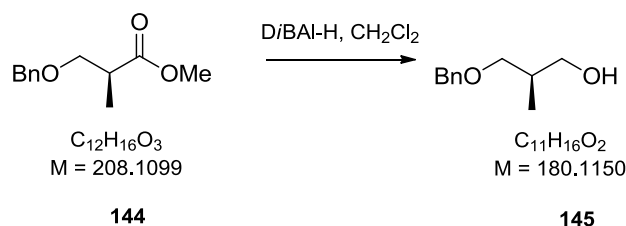
R_f 0.77 (Ethylacetat:Petrolether 1:7);

$[\alpha]_{589}^{20} + 10.8$ (c 1.00, CHCl_3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.30 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (dd, $J = 9.4, 7.1$ Hz, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.5, 138.3, 128.5 (2C), 127.8, 127.8 (2C), 73.3, 72.2, 51.9, 40.4, 14.2 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 231.0989, gefunden: 231.0997.

Alkohol 145

In einem Zweihalskolben wird der Ester **144** (4.00 g, 19.24 mmol) in Dichlormethan (60 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Über 30 Minuten wird Di-*iso*-butylaluminiumhydrid (50.00 mL, 50.00 mmol, 1 M in Dichlormethan) zugetropft und die Reaktionslösung wird 45 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt, zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt und anschließend wieder auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Durch die Zugabe von Methanol (30 mL) und gesättigter wässriger ROCHELLE-Salzlösung (30 mL) wird die Reaktion beendet und wieder auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit destilliertem Wasser (10 mL) verdünnt und mit Dichlormethan (3 x 20 mL) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (80 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Biotage[®]) wird der Alkohol **145** (2.95 g, 16.38 mmol, 85%) erhalten.

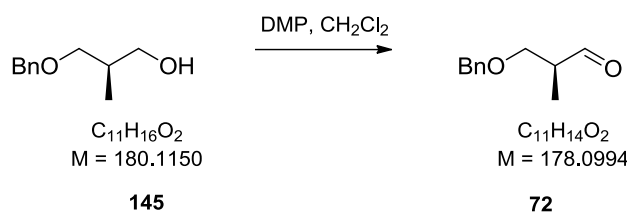
R_f 0.21 (Ethylacetat:Petrolether 1:6);

$[\alpha]_{589}^{20} +14.2$ (c 1.01, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.28 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.5-3.54 (m, 1H), 3.43 (dd, $J = 9.0, 8.1$ Hz, 1H), 2.33 (bs, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.2, 128.6 (2C), 127.9, 127.8 (2C), 75.7, 73.6, 68.1, 35.8, 13.6 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 203.1048, gefunden: 203.1044.

Aldehyd 72

Alkohol **145** (2.07 g, 9.13 mmol) wird in Dichlormethan (50 mL) gelöst. Es werden etwas festes Natriumhydrogencarbonat sowie DESS-MARTIN-Periodinan (4.83 g, 11.41 mmol) zugegeben und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (25 mL) und gesättigter wässriger Natriumthiosulfatlösung (25 mL) beendet, wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Es wird gerührt, bis sich der Niederschlag aufgelöst hat. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 x 50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Aldehyd **72** (1.62 g, 9.13 mmol, quantitativ) erhalten.

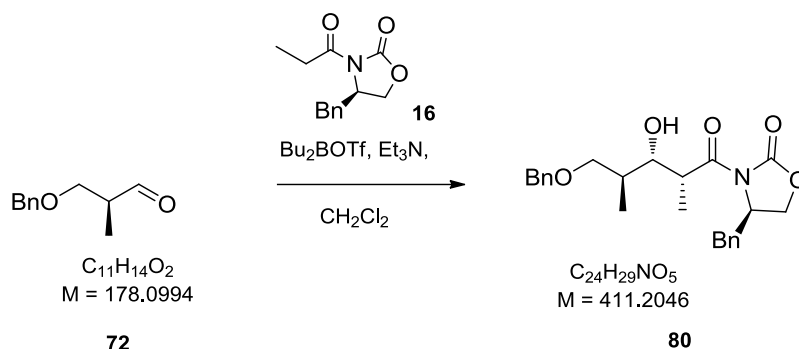
R_f 0.67 (Ethylacetat:Petrolether 1:6);

$[\alpha]_{589}^{20} + 29.4$ (c 0.99, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.71-3.62 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 204.1, 138.1, 128.6 (2C), 127.9, 127.8 (2C), 73.6, 70.3, 47.0, 10.9 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 179.1072, gefunden: 179.0851.

EVANS-Aldol 80

Di-*n*-Butylboryltrifluormethansulfonat (13.53 mL, 13.53 mmol, 1 M in Dichlormethan) und Triethylamin (2.39 mL, 17.22 mmol) werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Lösung aus (*R*)-(+)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon **16** (2.87 g, 12.30 mmol) in Dichlormethan (50 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 45 Minuten bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung des Aldehyds **72** (2.63 g, 14.76 mmol) in Dichlormethan (10 mL) zugegeben und es wird weitere 45 Minuten gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ für zwei Stunden gerührt. Durch die Zugabe von wässriger pH 7-Phosphatpufferlösung (16 mL, 0.1 M in destilliertem Wasser), Methanol (50 mL) und eines Methanol/Wasserstoffperoxid-Gemisches (50 mL, 2:1 MeOH/30%- H_2O_2 -Lösung in Wasser) wird die Reaktion beendet. Die Mischung wird eine Stunde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Biotage[®]) werden 3.79 g (9.22 mmol, 75%) des Aldolprodukts **80** erhalten.

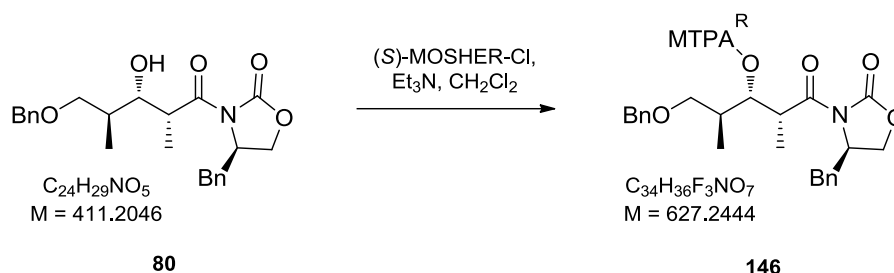
R_f 0.28 (Ethylacetat:Petrolether 1:4);

$[\alpha]_{589}^{20} - 22.0$ (c 1.20, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 8H), 7.23-7.19 (m, 2H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.94 (qd, $J = 6.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 8.4, 3.2$ Hz, 1H), 3.58 (qd, $J = 9.1, 5.8$ Hz, 2H), 3.32 (dd, $J = 13.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 13.3, 9.7$ Hz, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 176.4, 153.3, 137.9, 135.5, 129.6 (2C), 129.1 (2C), 128.6 (2C), 127.9, 127.9 (2C), 127.5, 75.5, 75.2, 73.7, 66.3, 55.8, 40.8, 37.9, 36.2, 13.7, 9.8 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 434.1943, gefunden: 434.1950.

(R)-MOSHER-Ester 146

Zu einer Lösung von Aldolprodukt **80** (10.0 mg, 24.3 μmol) in Dichlormethan (1 mL) werden nacheinander Triethylamin (27 μL , 194.6 μmol), 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (4.0 mg, 34.1 μmol) und (*S*)-(-)- α -Methoxy- α -trifluorphenylacetylchlorid (18 μL , 97.3 μmol) gegeben. Die Reaktion wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach durch Zugabe von Ethylacetat (1 mL) beendet. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung (3 x 2 mL), mit Natronlauge (1 M in destilliertem Wasser, 2 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 2 mL) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der (*R*)-MOSHER-Ester **146** (12.7 mg, 20.2 μmol , 83%) erhalten.

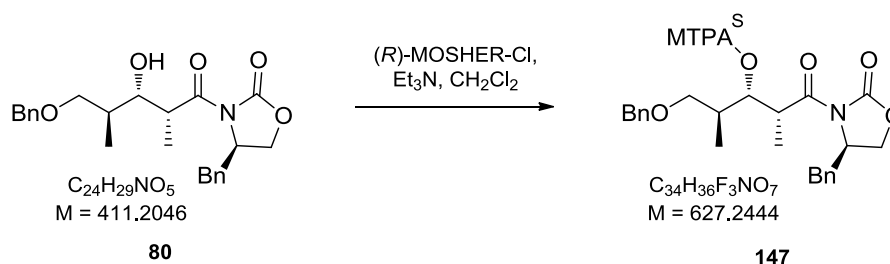
R_f 0.36 (Ethylacetat:Petrolether 1:4);

$[\alpha]_{589}^{20} - 46.9$ (c 1.27, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.52 (m, 2H), 7.43-7.25 (m, 11H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.46 (dd, $J = 7.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 4.41-4.33 (m, 2H), 4.20 (dt, $J = 11.9, 5.9$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 3.37 (dd, $J = 9.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.23 (ddd, $J = 9.1, 5.8, 3.3$ Hz, 2H), 2.73 (dd, $J = 13.3, 9.8$ Hz, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 174.2, 166.7, 153.5, 138.5, 135.6, 132.1, 129.8, 129.6 (2C), 129.1 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.0, 128.0, 127.7, 127.6 (2C), 127.5, 125.0, 78.5, 73.2, 71.5, 66.4, 56.0, 55.6, 39.7, 38.1, 35.9, 14.4, 11.3 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{F}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 650.2343, gefunden: 650.2327.

(S)-MOSHER-Ester 147

Zu einer Lösung von Aldolprodukt **80** (10.0 mg, 24.3 μmol) in Dichlormethan (1 mL) werden nacheinander Triethylamin (27 μL , 194.6 μmol), 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (4.0 mg, 34.1 μmol) und (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -trifluorphenylacetylchlorid (18 μL , 97.3 μmol) gegeben. Die Reaktion wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach durch Zugabe von Ethylacetat (1 mL) beendet. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung (3 x 2 mL), mit Natronlauge (1 M in destilliertem Wasser, 2 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 2 mL) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der (*S*)-MOSHER-Ester **147** (14.8 mg, 23.6 μmol , 97%) erhalten.

R_f 0.45 (Ethylacetat:Petrolether 1:4);

$[\alpha]_{589}^{20} - 83.2$ (c 1.48, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.56 (m, 2H), 7.41-7.17 (m, 13H), 5.39 (dd, $J = 8.7, 3.7$ Hz, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 4.13 (ddd, $J = 12.7, 11.5, 6.4$ Hz, 4H), 3.66 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 3.28 (dd, $J = 13.3, 3.2$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 9.0, 4.2$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 9.0, 5.8$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 13.3, 9.9$ Hz, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 174.3, 166.8, 153.9, 138.6, 135.7, 132.5, 129.8, 129.6 (2C), 129.2 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 127.7, 127.6, 127.6, 127.5, 127.5 (2C), 124.9, 77.9, 73.0, 71.4, 66.7, 56.3, 56.1, 39.7, 38.2, 35.7, 14.0, 10.4 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{F}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 650.2342, gefunden: 650.2336.

WEINREB-Amid 148

N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (1.78 g, 18.24 mmol) wird bei 0 °C in Dichlormethan (90 mL) suspendiert und langsam wird Trimethylaluminium (18.24 mL, 18.24 mmol, 1 M in Heptan) zu der Suspension getropft. Die klare Lösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf -20 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird Aldolprodukt **80** (3.00 g, 7.29 mmol) in Dichlormethan (10 mL) langsam zu der Reaktionslösung zugetropft und für 20 Minuten gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt, 16 Stunden gerührt und anschließend wieder auf 0 °C gekühlt. Durch die Zugabe von wässriger ROCHELLE-Salzlösung (1 M, 80 mL in destilliertem Wasser) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird eine Stunden bei 0 °C gerührt, bis sich zwei Phasen abzeichnen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (100 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Biotage[®]) werden 1.78 g (6.03 mmol, 83%) des WEINREB-Amids **148** erhalten.

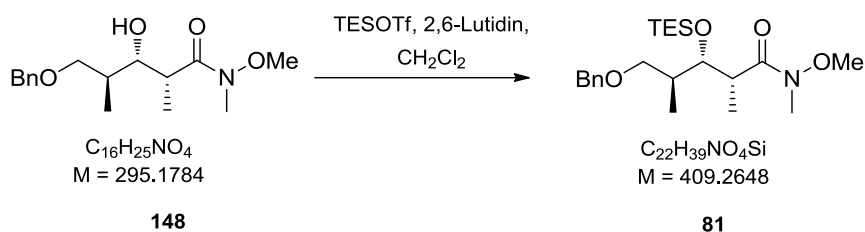
R_f 0.46 (Ethylacetat:Petrolether 1:1);

$[\alpha]_{589}^{20} - 9.1$ (c 0.90, CHCl_3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 4.57-4.48 (m, 2H), 3.72 (dd, $J = 8.4, 3.3$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.57 (dd, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.05 (s, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 138.7, 128.5 (2C), 127.8 (2C), 127.7, 74.0, 73.5, 73.2, 61.7, 36.6, 36.6, 36.2, 14.4, 10.5 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]) berechnet: 318.1681, gefunden: 318.1671.

TES-Ether **81**

WEINREB-Amid **148** (1.36 g, 4.60 mmol) wird in Dichlormethan (80 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam nacheinander 2,6-Lutidin (1.18 mL, 10.12 mmol) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (1.14 mL, 5.06 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 30 Minuten bei 0 °C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (50 mL) wird die Reaktion beendet und es wird noch eine weitere Stunde gerührt. Die Phasen werden anschließend getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Natriumhydrogensulfatlösung (1 M in destilliertem Wasser, 80 mL) mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (80 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (80 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Biotage[®]) und es wird TES-Ether **81** (1.68 g, 4.10 mmol, 89%) erhalten.

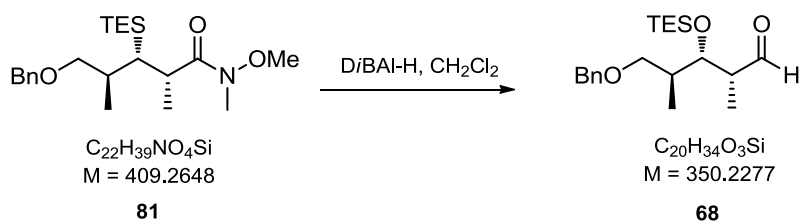
R_f 0.74 (Ethylacetat:Petrolether 1:2);

$[\alpha]_{589}^{20} - 7.8$ (c 1.20, CHCl_3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.30 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.95 (dd, $J = 8.3, 3.0$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 9.2, 5.0$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.19 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 3.13-3.06 (m, 4H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.03-1.00 (m, 3H), 0.98-0.93 (m, 9H), 0.66-0.61 (m, 6H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 169.3, 139.5, 128.5 (2C), 127.9 (2C), 127.6, 76.9, 73.4, 72.6, 60.8, 32.1, 39.7, 39.4, 15.7, 14.8, 7.5 (3C), 5.9 (3C) ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NO}_4\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 410.2727, gefunden: 410.2728.

Aldehyd 68

TES-Ether **81** (2.25 g, 5.49 mmol) wird in Dichlormethan (40 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Di-*iso*-butylaluminumhydrid (13.73 mL, 13.73 mmol, 1 M in Dichlormethan) wird langsam über 20 Minuten bei dieser Temperatur zugetropft und anschließend wird die Reaktionslösung 30 Minuten bei $-45\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es werden 0.7 mL Aceton zugetropft, um überschüssiges Di-*iso*-butylaluminumhydrid zu quenchen. Bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion durch die Zugabe von *n*-Hexan (40 mL) und gesättigte wässrige Rochelle-Salzlösung (50 mL) beendet. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit *tert*-Butylmethylether (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt und es wird Aldehyd **68** (1.92 g, 5.49 mmol, quant.) erhalten.

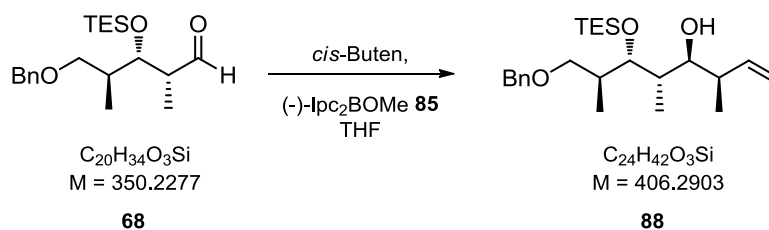
R_f 0.89 (Ethylacetat:Petrolether 1:5);

$[\alpha]_{589}^{20} - 30.8$ (c 1.07, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 5H), 4.50-4.43 (m, 2H), 4.21 (dd, $J = 6.7, 3.7$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 9.0, 5.2$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 9.0, 6.1$ Hz, 1H), 2.53-2.47 (m, 1H), 1.98 (dp, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.95-0.90 (m, 9H), 0.61-0.53 (m, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 205.1, 138.6, 128.5 (2C), 127.8 (2C), 127.7, 73.2, 72.8, 72.2, 50.2, 38.4, 14.5, 8.2, 7.1 (3C), 5.4 (3C) ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 373.2175, gefunden: 373.2166.

Homoallylalkohol **88**

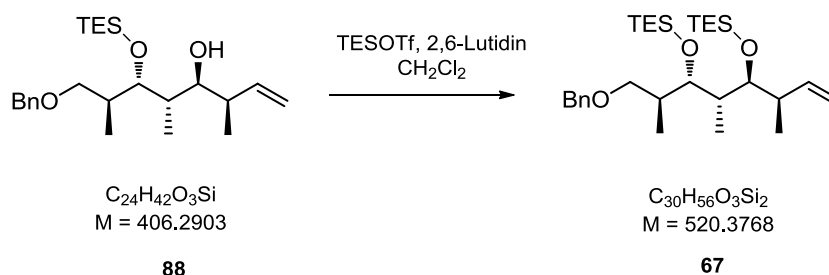
Bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird *cis*-Buten (1.1 mL, 11.5 mmol) einkondensiert und in Tetrahydrofuran (8 mL) gelöst. Nacheinander werden Kalium-*tert*-Butoxid (0.75 g, 6.65 mmol) und *n*-Buthyllithium (2.66 mL, 6.65 mmol, 2.5 M in Hexan) zugegeben und es entsteht eine gelbe Lösung, die für 30 Minuten bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt wird. Anschließend wird wieder auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und langsam wird (-)-Methoxydiisopinocampheylboran **85** (2.10 g, 6.65 mmol) gelöst in Tetrahydrofuran (3 mL) zugetropft. Es wird weitere 30 Minuten gerührt bevor Bortrifluoretherat (1.14 mL, 9.00 mmol) zugegeben wird. Nach 30 Minuten wird Aldehyd **68** (1.32 g, 3.76 mmol) in Tetrahydrofuran (3 mL) zu der Reaktionslösung gegeben und diese wird für vier Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Natronlauge (5.0 mL, 2 M-Lösung in destilliertem Wasser) und Wasserstoffperoxid-Lösung (6.0 mL, 30%-ig in destilliertem Wasser) beendet und die Reaktionsmischung wird für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit *tert*-Butylmethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfatlösung (30 mL), destilliertem Wasser (30 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Biotage[®]) des Rohprodukts (dr: 7:1) wird Alkohol **88** (0.332 mg, 0.82 mmol, 24%) erhalten.

R_f 0.52 (Ethylacetat:Petrolether 1:10);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.31 (m, 5H), 5.57 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 8.5$ Hz, 1H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.95 (dd, $J = 10.3, 1.9$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.50-4.45 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 1H), 3.47 (dd, $J = 9.1, 6.3$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 9.1, 6.4$ Hz, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.05-1.02 (m, 3H), 0.99-0.94 (m, 12H), 0.90-0.87 (m, 3H), 0.66-0.60 (m, 6H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 141.7, 138.6, 128.5 (2C), 127.8 (2C), 127.7, 114.7, 78.2, 77.7, 73.4, 73.0, 42.1, 38.2, 37.8, 16.8, 15.1, 8.1, 7.2 (3C), 5.6 (3C) ppm;

HRMS (ESI, C₂₄H₄₃O₃Si [M+H⁺]) berechnet: 407.2981, gefunden: 407.2978.

TES-Ether 67

Homoallylalkohol **88** (0.332 g, 0.82 mmol) wird in Dichlormethan (8 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam nacheinander 2,6-Lutidin (0.209 mL, 1.79 mmol) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (0.203 mL, 0.89 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) wird die Reaktion beendet und es wird noch eine weitere Stunde gerührt. Die Phasen werden anschließend getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Natriumhydrogensulfatlösung (1 M in destilliertem Wasser, 15 mL), mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Biotage[®]) und es wird TES-Ether **67** (351 mg, 0.67 mmol, 82%) erhalten.

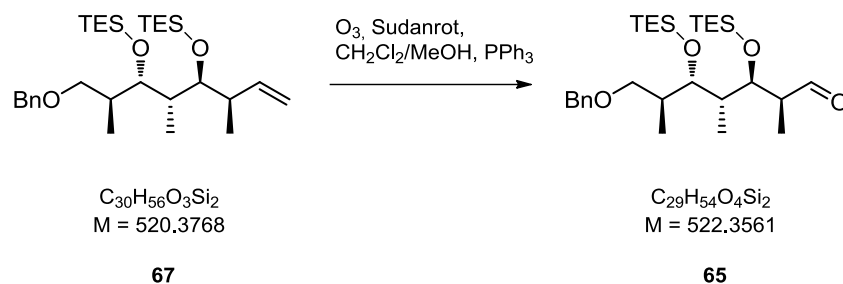
R_f 0.94 (Ethylacetat:Petrolether 1:15);

$[\alpha]_{589}^{20} - 9.8$ (c 0.41, $CHCl_3$);

¹H-NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.32-7.27 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H), 5.87 (ddd, $J = 17.7, 10.3, 7.6$ Hz, 1H), 5.03 (ddd, $J = 23.2, 12.3, 5.9$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.56 (dd, $J = 9.0, 5.2$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 9.0, 6.9$ Hz, 1H), 2.59-2.48 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.10-1.01 (m, 21H), 0.76-0.68 (m, 12H);

¹³C-NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 143.0, 139.3, 128.6 (2C), 127.9 (2C), 127.7, 114.0, 77.8, 76.4, 73.4, 72.3, 42.2, 39.8, 38.2, 15.9, 14.9, 11.5, 7.5 (3C), 7.5 (3C), 6.2 (3C), 6.2 (3C) ppm;

HRMS (ESI, $C_{30}H_{56}O_3Si_2Na$ [$M+Na^+$]) berechnet: 543.3666, gefunden: 543.3668.

Aldehyd 65

TES-Ether **67** (0.09 g, 0.173 mmol) wird in einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (1:1, 8 mL) gelöst und mit einigen Tropfen des Indikators Sudan(III)rot (Lösung in Ethanol) versetzt, bis die Reaktionslösung eine leicht rosa Farbe annimmt. Die Lösung wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und für 15 Minuten wird Sauerstoff durchgeleitet. Anschließend wird der Ozonisator angeschaltet und Ozon wird durch die Reaktionslösung geleitet, bis ein Farbumschlag von rosa nach farblos zu beobachten ist (2 Min). Der Ozonisator wird abgeschaltet und für 15 Minuten reiner Sauerstoff durch die Lösung geleitet. Anschließend wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Triphenylphosphin (0.09 g, 0.346 mmol) und Dichlormethan (2 mL) zugegeben, die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde gerührt, bis sich das Triphenylphosphin gelöst hat. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt und es wird Aldehyd **65** (66.0 mg, 0.13 mmol, 73%) erhalten.

R_f 0.52 (Ethylacetat:Petrolether 1:30);

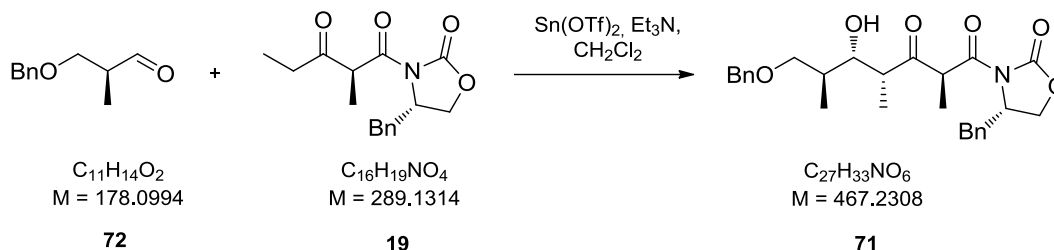
$[\alpha]_{589}^{20} - 24.7$ (c 0.30, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 5H), 4.47 (q, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.18 (dd, $J = 7.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 5.4, 3.9$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 9.1, 5.3$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 9.1, 6.7$ Hz, 1H), 2.54 (qd, $J = 6.9, 3.1$ Hz, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.99-0.89 (m, 21H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.62-0.55 (m, 12H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 205.4, 138.7, 128.5 (2C), 127.8 (2C), 127.7, 74.9, 73.3, 73.3, 72.6, 50.7, 39.3, 38.3, 15.2, 11.2, 7.7, 7.3 (3C), 7.2 (3C), 5.8 (3C), 5.6 (3C) ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 545.3458, gefunden: 545.3457.

5.3.1.2 Zweite Synthese des Westfragments (Aldehyd)

EVANS-METTERNICH-Aldolprodukt 71

Zu einer Suspension aus frisch hergestelltem Zinn(II)trifluormethansulfonat (1.41 g, 3.47 mmol) in Dichlormethan (50 mL) wird Triethylamin (0.44 mL, 3.47 mmol) gegeben und sofort auf $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nach zehn Minuten wird Auxiliar **19** (0.86 g, 2.98 mmol) zugetropft und die nun klare Lösung eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wird anschließend auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und Aldehyd **72** (0.44 g, 2.47 mmol) schnell zugegeben. Die Reaktion wird eine Stunde gerührt und anschließend bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durch die Zugabe von Natriumhydrogensulfatlösung (1 M in destilliertem Wasser, 40 mL) beendet. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (80 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (80 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Biotage[®]) wird das Aldolprodukt **71** (1.05 g, 2.24 mmol, 91%) erhalten.

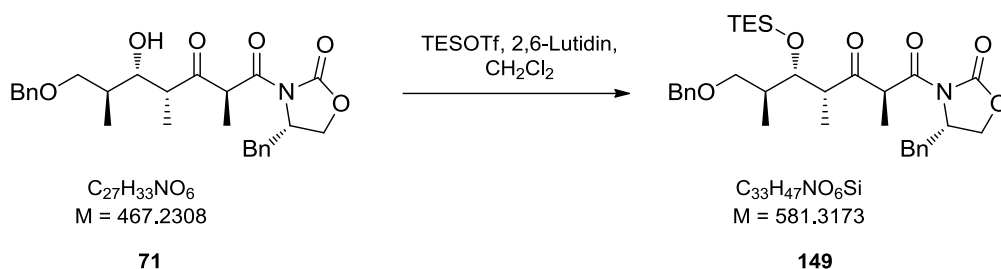
R_f 0.32 (Ethylacetat:Petrolether 1:3);

$[\alpha]_{589}^{20} + 40.4$ (c 0.83, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 8H), 7.21-7.18 (m, 2H), 4.94 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.72 (ddd, $J = 10.8, 7.0, 3.3$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.24-4.16 m, 2H), 3.91 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.30 (dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H), 2.93 (qd, $J = 7.1, 2.8$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 13.4, 9.6$ Hz, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 210.7, 170.6, 153.7, 138.2, 135.3, 129.6 (2C), 129.2 (2C), 128.6 (2C), 127.9, 127.9 (2C), 127.6, 74.5, 74.4, 73.6, 66.6, 55.6, 51.2, 47.5, 38.1, 36.2, 14.1, 13.6, 9.3 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 490.2206, gefunden: 490.2208.

TES-Ether 149

Aldolprodukt **71** (1.36 g, 2.91 mmol) wird in Dichlormethan (40 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam nacheinander 2,6-Lutidin (0.75 mL, 6.34 mmol) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (0.72 mL, 3.20 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 30 Minuten bei 0 °C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) wird die Reaktion beendet und es wird noch eine weitere Stunde gerührt. Die Phasen werden anschließend getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Natriumhydrogensulfatlösung (1 M in destilliertem Wasser, 50 mL), mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (50 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Biotage[®]) und es wird TES-Ether **149** (1.30 g, 2.24 mmol, 77%) erhalten.

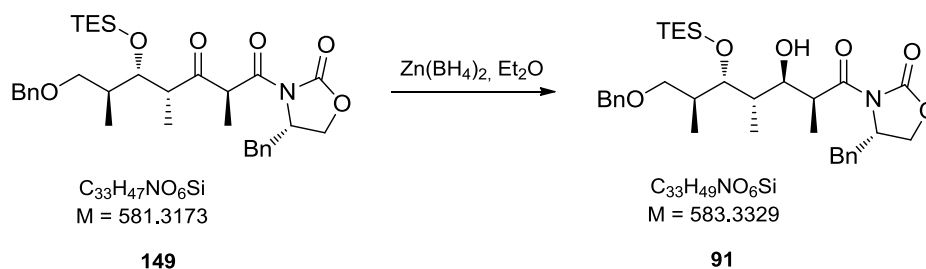
R_f 0.65 (Ethylacetat:Petrolether 1:3);

$[\alpha]_{589}^{20} + 32.1$ (c 0.77, $CHCl_3$);

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.28 (m, 8H), 7.21-7.18 (m, 2H), 4.99-4.90 (m, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.30 (dd, $J = 13.3, 2.8$ Hz, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.76 (dd, $J = 13.3, 9.6$ Hz, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.60 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 230.3, 170.4, 153.5, 138.0, 135.1, 129.4 (2C), 129.0 (2C), 128.4 (2C), 127.7, 127.7 (2C), 127.4, 74.3, 74.2, 73.4, 66.4, 55.4, 51.0, 47.3, 37.9, 36.0, 13.9, 13.4, 9.1, 6.6 (3C), 5.8 (3C) ppm;

HRMS (ESI, $C_{33}H_{47}NO_6SiNa$ [$M+Na^+$]) berechnet: 604.3070, gefunden: 604.3067.

Alkohol 91

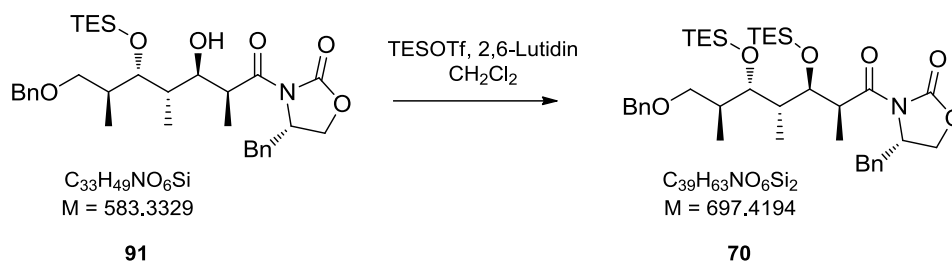
Frisch hergestelltes Zinkborhydrid (0.5 M in Diethylether, 12 mL) wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und Keton **149** (100.0 mg, 0.17 mmol) wird langsam als Lösung in Diethylether (2 mL) dazu addiert. Die Reaktionslösung wird auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ aufgewärmt und fünf Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (15 mL) beendet (H_2 -Entwicklung) und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Alkohol **91** (48.7 mg, 0.08 mmol, 49%) erhalten.

R_f 0.33 (Ethylacetat:Petrolether 1:5);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 3H), 6.83-6.80 (m, 2H) 4.50-4.43 (m, 2H), 4.40 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.48 (dd, $J = 8.7, 6.8$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 3.06 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 13.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J = 13.3, 9.6$ Hz, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.14-1.07 (m, 12H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.84-0.77 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 177.4, 151.7, 138.5, 134.7, 128.6 (2C), 128.0 (2C), 127.6 (2C), 126.9 (2C), 126.6, 126.4, 72.7, 72.4, 72.4, 71.2, 64.7, 54.1, 39.0, 38.0, 37.2, 36.6, 13.8, 8.8, 8.5, 6.6 (3C), 5.0 (3C) ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{NO}_6\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 584.3407, gefunden: 584.3418.

TES-Ether 70

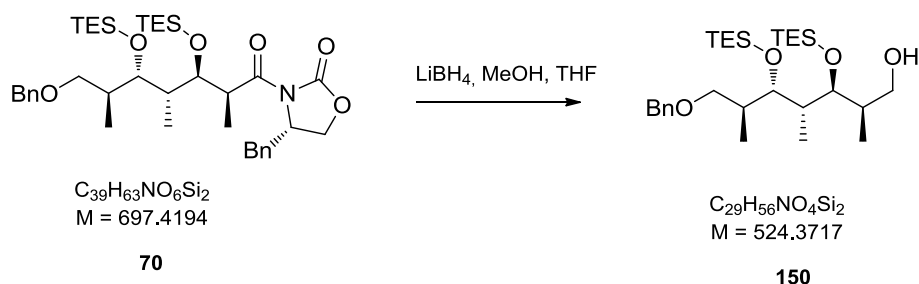
Alkohol **91** (0.21 g, 0.36 mmol) wird in Dichlormethan (2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam nacheinander 2,6-Lutidin (91 μL , 0.78 mmol) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (88 μL , 0.39 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 30 Minuten bei 0 °C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 mL) wird die Reaktion beendet und es wird noch eine weitere Stunde gerührt. Die Phasen werden anschließend getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Natriumhydrogensulfatlösung (1 M in destilliertem Wasser, 5 mL), mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Biotage[®]) und es wird TES-Ether **70** (222 mg, 0.32 mmol, 90%) erhalten.

R_f 0.76 (Ethylacetat:Petrolether 1:5);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.32 (m, 8H), 7.23-7.19 (m, 2H), 4.59-4.53 (m, 1H), 4.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.18-4.12 (m, 2H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 9.1, 4.4$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 6.5, 3.3$ Hz, 1H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.75 (dd, $J = 13.3, 9.6$ Hz, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00-0.91 (m, 24H), 0.66-0.55 (m, 12H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.0, 152.9, 139.0, 135.5, 129.6 (2C), 129.1 (2C), 128.4 (2C), 127.7 (2C), 127.5, 127.5, 76.2, 74.1, 73.3, 72.7, 66.0, 55.8, 43.1, 40.6, 38.3, 37.8, 16.2, 13.6, 12.2, 7.3 (3C), 7.3 (3C), 5.9 (3C), 5.6 (3C) ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{39}\text{H}_{63}\text{NO}_6\text{Si}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 720.4092, gefunden: 720.4092.

Alkohol 150

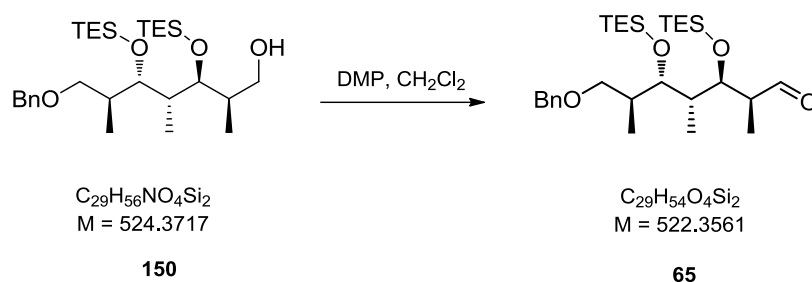
TES-Ether **70** (0.11 g, 0.15 mmol) wird in Tetrahydrofuran (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung wird Methanol (2.5 mL) und Lithiumborhydrid (0.12 mL, 0.46 mmol 4 M in Tetrahydrofuran) gegeben und es wird drei Stunden gerührt. Nach dieser Zeit wird nochmals Methanol (2.5 mL) und Lithiumborhydrid (0.12 mL, 0.46 mmol, 4 M in Tetrahydrofuran) zugegeben. Nach weiteren vier Stunden Reaktionszeit wird die Reaktion durch die Zugabe von Natronlauge (2 M in destilliertem Wasser, 2 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit *tert*-Butylmethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Alkohol **150** (52 mg, 0.99 mmol, 65%) erhalten.

R_f 0.60 (Ethylacetat:Petrolether 1:5);

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.34 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 2H), 7.20 (dd, $J = 10.3, 4.7$ Hz, 2H), 7.13-7.08 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (dd, $J = 6.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 4.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 9.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 9.1, 7.2$ Hz, 2H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.12 (dd, $J = 7.0, 4.9$ Hz, 6H), 1.08-1.03 (m, 18H), 0.95 (dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz, 3H), 0.76-0.68 (m, 12H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 139.4, 128.6, 127.8 (2C), 127.6 (2C), 76.4, 73.4, 73.2, 72.9, 66.5, 42.4, 39.2, 38.1, 15.4, 12.1, 11.5, 7.6 (3C), 7.5 (3C), 6.3 (3C), 6.0 (3C) ppm;

HRMS (ESI, $C_{29}H_{56}O_4Si_2Na$ [$M+Na^+$]) berechnet: 547.3615, gefunden: 547.3614.

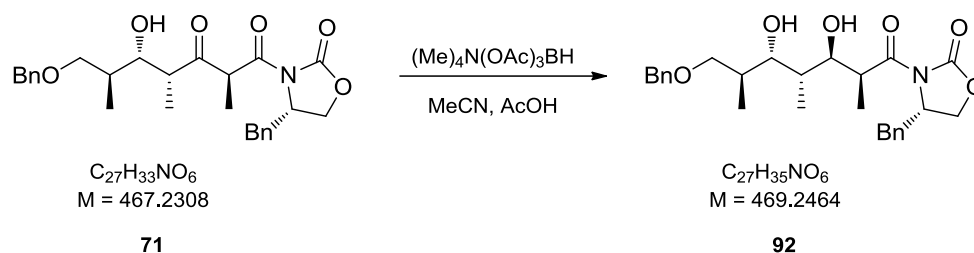
Aldehyd 65

Alkohol **150** (52.2 mg, 99.5 μmol) wird in Dichlormethan (2 mL) gelöst. Anschließend werden etwas festes Natriumhydrogencarbonat sowie DESS-MARTIN-Periodinan (0.53 g, 124.4 μmol) zugegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (1.5 mL) und gesättigter wässriger Natriumthiosulfatlösung (1.5 mL) beendet, wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Es wird gerührt, bis sich der Niederschlag aufgelöst hat. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 2 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden ein Mal mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Aldehyd **65** (20.9 mg, 40.0 μmol , 40%) erhalten.

(Analytik: die spektroskopischen Daten stimmen mit Aldehyd **65** (S. 86) überein)

5.3.1.3 Modifizierter Abschluss der Synthese des Westfragments

Diol **92**



Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid (50.0 mg, 190.0 μmol) wird in Eisessig (0.2 mL) gelöst und für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf 0 °C gekühlt und Acetonitril (2 mL) zugegeben. Die Lösung wird auf -30 °C gekühlt und Hydroxyketon **71** (18.0 mg, 38.0 μmol) gelöst in Acetonitril (1 mL) wird langsam zugetropft. Die Reaktion wird 16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt bevor sie auf 0 °C aufgewärmt wird. Es wird eine weitere Stunde gerührt, bevor zum Beenden der Reaktion Ethylacetat (2 mL) und gesättigter wässriger ROCHELLE-Salzlösung (2 mL) zugegeben werden. Um einen pH-Wert von 8-9 einzustellen, wird gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2 x 2 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen und über etwas festem Natriumhydrogencarbonat und Magnesiumsulfat getrocknet. Es wird filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Diol **92** (16.4 mg, 35.0 μmol , 92%) erhalten.

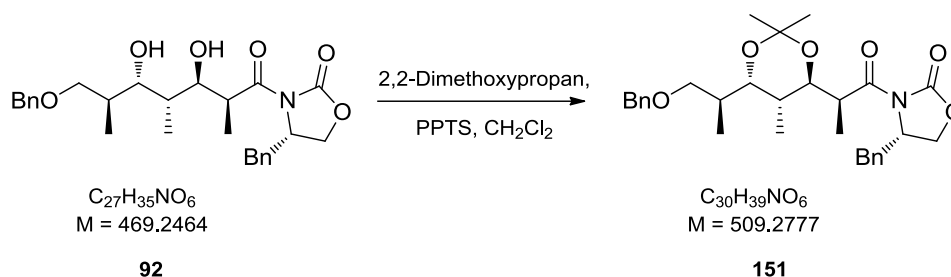
R_f 0.39 (Ethylacetat:Petrolether 1:2);

$[\alpha]_{589}^{20} + 48.5$ (c 3.00, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.28 (m, 8H), 7.23-7.19 (m, 2H), 4.70-4.72 (m, 1H), 4.59-4.47 (m, 2H), 4.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.01 (dd, $J = 6.8, 4.6$ Hz, 1H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.60 (dd, $J = 9.1, 4.1$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 13.4, 9.5$ Hz, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177.6, 153.0, 137.6, 135.3, 129.6 (2C), 129.1 (2C), 128.7 (2C), 128.0, 127.9 (2C), 127.6, 77.1, 76.3, 74.4, 73.8, 66.3, 55.4, 40.4, 37.9, 36.8, 35.9, 13.2, 11.9, 9.7 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 492.2362, gefunden: 492.2368.

Acetonid **151**

Diol **92** (7.0 mg, 13.7 μmol) wird in Dichlormethan (2 mL) gelöst und nacheinander mit 2,2-Dimethoxypropan (51 μL , 411.0 μmol) und Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (5.0 mg, 19.9 μmol) versetzt und für 16 Stunden bei Raumtempertaur gerührt. Durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 mL) und Methanol (3 mL) wird die Reaktion beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL), mit destilliertem Wasser (10 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt und Acetonid **151** wird erhalten (6.6 mg, 12.9 μmol , 95%).

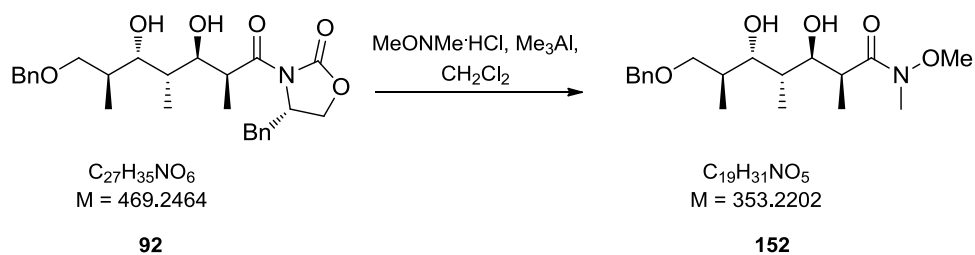
R_f 0.63 (Ethylacetat:Petrolether 1:3);

$[\alpha]_{589}^{20} + 38.2$ (c 0.66, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.33-7.29 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 3H), 6.87-6.83 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.33 (dd, $J = 6.9$, 4.7 Hz, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.86 (ddd, $J = 9.2$, 8.7, 4.3 Hz, 2H), 3.56-3.54 (m, 2H), 3.44 (dd, $J = 9.1$, 2.4 Hz, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 3.00 (dd, $J = 13.3$, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 13.3$, 9.7 Hz, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.38 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 174.6, 153.2, 139.6, 136.0, 129.7 (2C), 129.0 (2C), 128.5 (2C), 127.7 (2C), 127.5, 127.3, 100.8, 76.4, 73.4, 72.6, 70.3, 65.6, 55.7, 42.0, 37.7, 35.4, 34.4, 25.5, 24.0, 13.5, 12.4, 12.4 ppm;

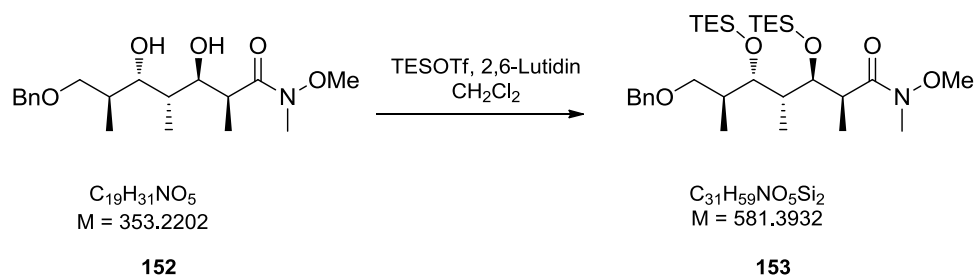
HRMS (ESI, $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 532.2675, gefunden: 532.2671.

WEINREB-Amid **152**

N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (515 mg, 5.28 mmol) wird bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Dichlormethan (25 mL) suspendiert und es wird langsam Trimethylaluminium (5.28 mL, 5.28 mmol, 1 M in Heptan) zu der Suspension getropft. Die klare Lösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wieder auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Bei dieser Temperatur wird Diol **92** (0.354 g, 0.75 mmol) in Dichlormethan (5 mL) langsam zu der Reaktionslösung zutropft und für vier Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktion auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und durch die Zugabe von gesättigter wässriger ROCHELLE-Salzlösung (1 M in destilliertem Wasser, 20 mL) beendet. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bis sich zwei Phasen abzeichnen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (60 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Biotage[®]) werden 0.163 g eines nicht trennbaren Gemischs aus dem WEINREB-Amid **152** und dem abgespaltenen EVANS-Auxiliar erhalten. Dieses Gemisch wird in die nachfolgende Schützung eingesetzt.

R_f 0.22 (Ethylacetat:Petrolether 1:1);

HRMS (ESI, $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 376.2100, gefunden: 376.2104.

TES-Ether **153**

Diol **152** (18.0 mg, 50.9 μ mol) wird in Dichlormethan (2 mL) gelöst und nacheinander werden 2,6-Lutidin (24 μ L, 203.8 μ mol) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (29 μ L, 127.4 μ mol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird die Reaktion durch die Zugabe von Methanol (2 mL) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (2 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 2 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden nacheinander mit wässriger Natriumhydrogensulfatlösung (1 M in destilliertem Wasser, 5 mL), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. TES-Ether **153** (23.1 mg, 39.7 μ mol, 47% über zwei Stufen) wird nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten.

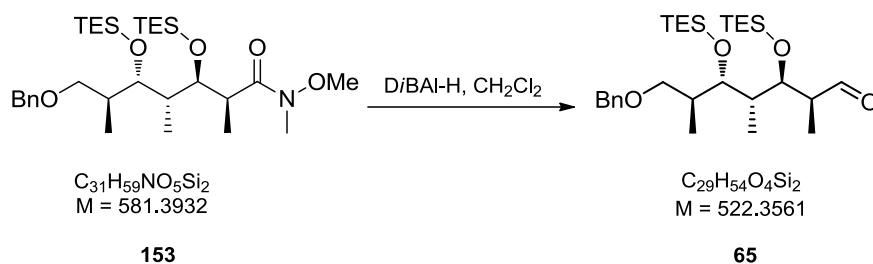
R_f 0.42 (Ethylacetat:Petrolether 1:10);

$[\alpha]_{589}^{20}$ - 20.8 (c 0.67, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.46 (dd, $J = 6.7, 4.6$ Hz, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.68 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.12-1.02 (m, 18H), 0.82-0.69 (m, 12H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 173.3, 139.6, 128.5 (2C), 127.8 (2C), 127.5, 77.6, 74.6, 73.5, 72.7, 60.7, 44.3, 38.0, 37.9, 32.1, 17.1, 15.2, 12.5, 7.6 (3C), 7.5 (3C), 6.2 (3C), 5.8 (3C) ppm;

HRMS (ESI, $C_{31}H_{59}NO_5Si_2Na$ [$M+Na^+$]) berechnet: 604.3830, gefunden: 604.3833.

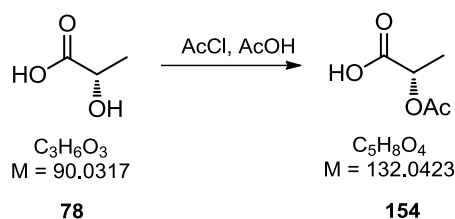
Aldehyd 65

TES-Ether **153** (0.106 g, 0.182 mmol) wird in Dichlormethan (2 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Di-*iso*-butylaluminumhydrid (13.73 mL, 13.73 mmol, 1 M in Dichlormethan) wird langsam über 20 Minuten bei dieser Temperatur zugetropft und anschließend wird die Reaktionslösung eine Stunde bei $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird die Reaktion durch die Zugabe von Aceton (0.2 mL), *n*-Hexan (1.5 mL) und gesättigter wässriger ROCHELLE-Salzlösung (2 mL) beendet. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit *tert*-Butylmethylether (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt und es wird Aldehyd **65** (67.0 mg, 0.128 mmol, 70%) erhalten.

(Analytik: die spektroskopischen Daten stimmen mit Aldehyd **65** (S. 86) überein)

5.3.2 Synthese des Ostfragments (Keton)

Propionsäure 154



(L)-Milchsäure **78** (50 mL, 0.67 mol, 90 %w in Wasser) wird in Essigsäure (192 mL, 3.35 mol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Reaktionslösung wird Acetylchlorid (143 mL, 2.01 mol) gegeben und die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden überschüssige Essigsäure und Acetylchlorid unter Normaldruck abdestilliert. Der Rückstand wird durch fraktionierte Destillation unter vermindertem Druck gereinigt und das Produkt **154** (57 g, 0.43 mol, 64%) wird erhalten (Sdp.: 110-112 °C, 5 mbar).

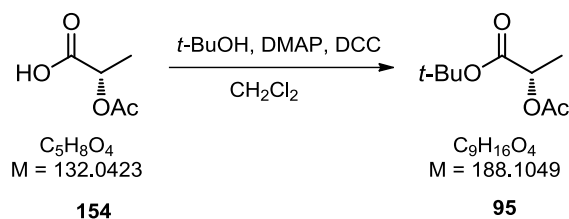
R_f 0.15 (Ethylacetat:Petrolether 1:10);

$[\alpha]_{589}^{20} - 39.2$ (*c* 2.03, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.6, 170.6, 68.3, 26.8, 17.0 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁹

tert-Butylester **95**

Zu einer Lösung von Propionsäure **154** (6.65 g, 50.38 mmol) in Dichlormethan (30 mL) werden *tert*-Butanol (10.45 mL, 0.11 mol) und 4-*N,N'*-Dimethylaminopyridin (2.03 g, 16.63 mmol) gegeben und die Mischung wird auf 0 °C gekühlt. Es wird *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (13.77 mL, 65.50 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung durch Celite filtriert, die organische Phase unter vermindertem Druck entfernt und über Nacht im Eisfach ausgefroren. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit *tert*-Butylmethylether (10 mL) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden mit destilliertem Wasser (30 mL) gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch fraktionierte Destillation unter vermindertem Druck gereinigt und Produkt **95** (8.99 g, 47.77 mmol, 95%) wird erhalten (Sdp.: 46-47 °C, 5 mbar).

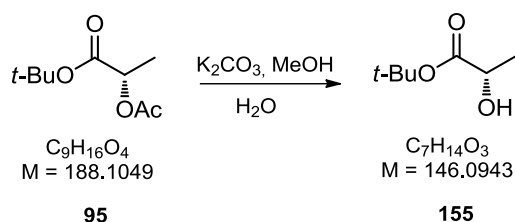
R_f 0.68 (Ethylacetat:Petrolether 1:10);

$[\alpha]_{589}^{20} - 45.2$ (c 1.10, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.94 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 170.2, 82.1, 69.3, 28.1 (3C), 20.9, 17.1 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁹

Hydroxy-*tert*-Butylester **155**

Kaliumcarbonat (1.0 g, 7.97 mmol) wird in einem Gemisch aus Methanol (3 mL) und destilliertem Wasser (4.5 mL) gelöst und zu dieser Lösung wird *tert*-Butylester **95** (0.5 g, 2.67 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird überschüssiges Methanol destillativ entfernt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Produkt **155** (0.21 g, 1.47 mmol, 55%) kristallisiert in Form farbloser Kristalle.

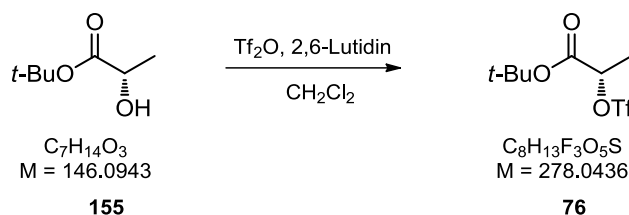
R_f 0.37 (Ethylacetat:Petrolether 1:10);

$[\alpha]_{589}^{20} - 4.9$ (c 1.52, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.14 (q, $J = 6.81$ Hz, 1H), 2.83 (bs, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 175.3, 82.5, 67.1, 28.2 (3C), 20.8 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁹

tert-Butylester-Triflat **76**

In einem Zweihalskolben wird Hydroxy-*tert*-Butylester **155** (0.39 g, 2.67 mmol) in Dichlormethan (6 mL) gelöst. Es wird 2,6-Lutidin (0.45 mL, 4.01 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt. Langsam wird Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.62 mL, 3.73 mmol) zugetropft und die Reaktion wird vier Stunden bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Petrolether (5 mL) beendet, mit einer 3:1 Mischung aus gesättigter wässriger Natriumchloridlösung und Salzsäure (1 N in destilliertem Wasser, 3 x 8 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Produkt **76** (0.51 g, 1.84 mmol, 69 %) erhalten.

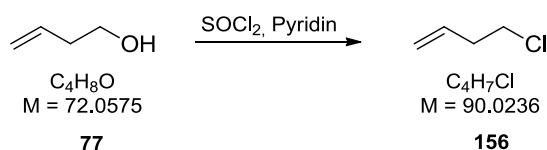
R_f 0.79 (Ethylacetat:Petrolether 1:10);

$[\alpha]_{589}^{20} - 40.8$ (*c* 2.42, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.10 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.51 (s, 9H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 120.2, 84.6, 80.8, 28.0 (3C), 18.2 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁹

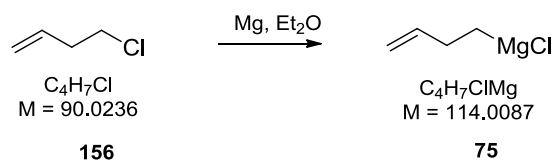
4-Chloro-1-buten 156⁷⁰

In einem Zweihalskolben werden 3-Buten-1-ol **77** (20.0 mL, 0.24 mol) und Pyridin (0.57 mL, 7.07 mmol) vorgelegt und bei 0 °C wird langsam über eine Stunde Thionylchlorid (17.10 mL, 235.75 mmol) zugetropft. Anschließend wird die Reaktionslösung eine Stunde refluxiert. Der Rückflusskühler wird anschließend durch eine Mikrodestille ersetzt und das Rohprodukt wird unter Normaldruck abdestilliert (Sdp.: 70 °C), mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (20 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird erneut destilliert (Sdp.: 72 °C) und es wird Chlorid **156** (17.22 g, 190.2 mmol, 81%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (ddt, *J* = 17.0, 10.0, 6.7 Hz, 1H), 5.19-5.09 (m, 2H), 3.56 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.53 (qt, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 2H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 134.5, 117.8, 44.0, 37.0 ppm.

Die Masse konnte nicht detektiert werden.

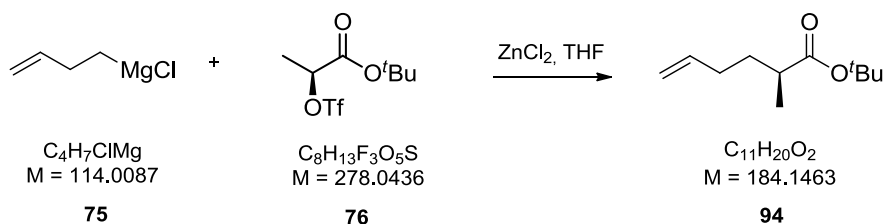
GRIGNARD 75⁷¹

Magnesiumspäne (5.0 g, 0.206 mol) werden mit Salzsäure (1 N in destilliertem Wasser) angeätzt, abfiltriert, mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet. Unter Stickstoff wird zu den Magnesiumspänen etwas Iod (kat.) und Diethylether (20 mL) hinzugefügt. Anschließend wird Chlorid **156** (3.72 g, 41.14 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung wird fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt bevor nochmals Diethylether (20 mL) hinzugefügt wird. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Molarität der erhaltenen GRIGNARD-Lösung **75** wird durch Titration mit Salicylaldehydphenylhydrazon in Tetrahydrofuran bestimmt.⁷²

⁷⁰R. I. Trust, R. E. Ireland, *Organic Syntheses*, **1988**, 6, 606.

⁷¹K. V. Baker, J. M. Brown, N. Hughes, A. J. Skarnulis, A. Sexton, *J. Org. Lett.* **1991**, 56, 698.

⁷²B. E. Love, E. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3755.

Ester **94**⁴⁹

In einem Zweihalskolben wird eine Lösung aus wasserfreiem Zink(II)chlorid (0.27 g, 2.06 mmol, 15 mol%) in Tetrahydrofuran (40 mL) auf 0 °C gekühlt. Nacheinander werden Triflat **76** (3.81 g, 13.71 mmol) und GRIGNARD **75** (30 mL, 19.2 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung wird bei gleicher Temperatur vier Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit *n*-Pentan (10 mL) verdünnt und mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (40 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit *n*-Pentan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden durch Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und Ester **94** (2.28 g, 12.38 mmol, 90%) wird erhalten.

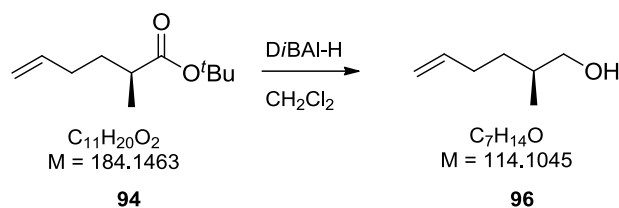
R_f 0.55 (Diethylther:*n*-Pentan 1:40);

$[\alpha]_{589}^{20} + 10.8$ (*c* 0.81, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.79 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.02 (ddd, *J* = 17.1, 3.5, 1.6 Hz, 1H), 4.96 (ddt, *J* = 10.2, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.73 (dq, *J* = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.43-1.40 (m, 1H) 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.1, 138.2, 114.9, 79.8, 39.8, 33.0, 31.4, 28.1 (3C), 17.1 ppm.

Die Masse konnte nicht detektiert werden.

Alkohol 96

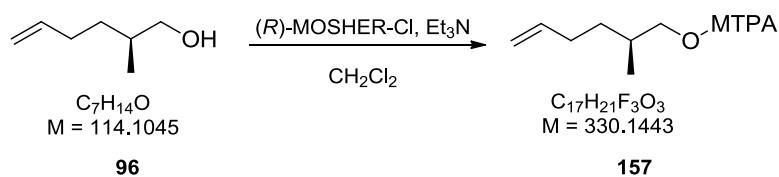
In einem Zweihalskolben wird Ester **94** (1.25 g, 6.75 mmol) in Dichlormethan (18 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Über 30 Minuten wird Di-*iso*-butylaluminiumhydrid (17.55 mL, 17.55 mmol, 1 M in Dichlormethan) zugetropft und die Reaktionslösung wird 45 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt, 90 Minuten gerührt und anschließend wieder auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Durch die Zugabe von Methanol (10 mL) und gesättigter wässriger ROCHELLE-Salzlösung (10 mL) wird die Reaktion beendet und wieder auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit destilliertem Wasser (5 mL) verdünnt und mit Dichlormethan (3 x 10 mL) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (40 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der Alkohol **96** (0.65 g, 5.70 mmol, 85%) erhalten.

R_f 0.15 (Diethylether:*n*-Pentan 1:10);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.81 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.02 (ddd, $J = 17.1, 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.95 (ddt, $J = 10.2, 2.1, 1.2$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 9.7, 5.0$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 10.5, 6.4$ Hz, 1H), 2.19-1.98 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.33-1.29 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 139.1, 114.6, 68.4, 35.4, 32.5, 31.4, 16.6 ppm.

Die Masse konnte nicht detektiert werden.

MOSHER-Ester **157**

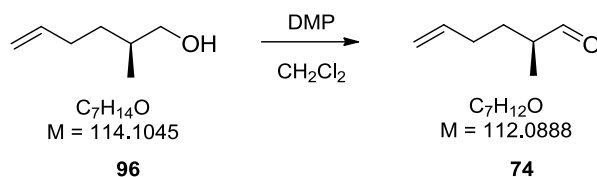
Zu einer Lösung von Alkohol **96** (3.0 mg, 26.5 μmol) in Dichlormethan (1 mL) werden nacheinander Triethylamin (30 μL , 212.2 μmol), 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (4.5 mg, 37.1 μmol) und (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -trifluorphenylacetylchlorid (20 μL , 106.0 μmol) gegeben. Die Reaktion wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach durch Zugabe von Ethylacetat (1 mL) beendet. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung (3 x 2 mL), mit Natronlauge (1 M in destilliertem Wasser, 2 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 2 mL) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der (*S*)-MOSHER-Ester **157** (5.0 mg, 15.1 μmol , 57%) erhalten.

R_f 0.55 (Ethylacetat:Petrolether 1:20);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.49 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 3H), 5.75 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.03-4.92 (m, 2H), 4.24 (dd, $J = 10.7, 5.6$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 10.7, 6.5$ Hz, 1H), 3.59-3.51 (m, 3H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.49-1.42 (m, 1H), 1.30-1.27 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 138.4, 130.3, 129.8 (2C), 128.9, 128.6 (2C), 127.3, 114.9, 71.2, 55.6, 32.4, 32.0, 31.0, 16.8 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{F}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 353.1341, gefunden: 353.1340.

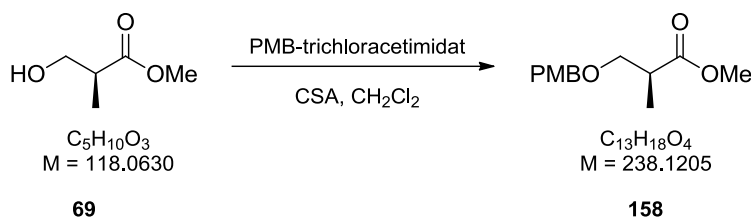
Aldehyd 74

Alkohol **96** (0.11 g, 0.92 mmol) wird in Dichlormethan (5 mL) gelöst. Anschließend werden etwas festes Natriumhydrogencarbonat sowie DESS-MARTIN-Periodinan (0.48 g, 1.15 mmol) zugegeben und sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 mL) und gesättigter wässriger Natriumthiosulfatlösung (3 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 x 15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der leicht flüchtige Aldehyd **74** (25.4 mg, 0.62 mmol, 67%) erhalten.

R_f 0.85 (Ethylacetat:Petrolether 1:10);

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 9.63 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.89-5.68 (m, 1H), 5.09-4.96 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.97-1.77 (m, 2H), 1.54-1.39 (m, 2H), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

Die Masse konnte nicht detektiert werden.

Benzylether 158

In einem Zweihalskolben wird Camphersulfonsäure (358 mg, 1.54 mmol) in Dichlormethan (25 mL) gelöst und es wird *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (6.52 g, 23.12 mmol) zugegeben. Zu der gelben Lösung wird *L*-(+)-Hydroxyisobuttersäuremethylester **69** (1.7 mL, 15.42 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (20 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit *tert*-Butylmethylether (3 x 15 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (50 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Petrolether aufgenommen, der ausgefällt Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Biotage[®]) wird Ester **158** (3.49 g, 14.67 mmol, 95%) erhalten.

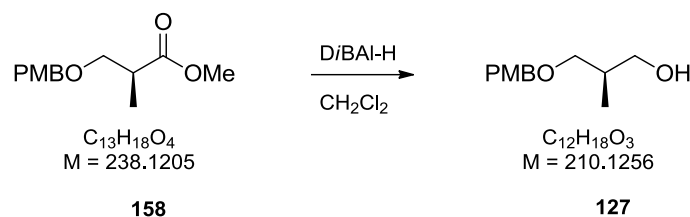
R_f 0.70 (Ethylacetat:Petrolether 1:2);

$[\alpha]_{589}^{20} + 8.1$ (c 0.88, CHCl_3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.46-4.45 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (dd, $J = 9.1, 7.3$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 9.2, 5.9$ Hz, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.5, 159.4, 130.4, 129.4 (2C), 113.9 (2C), 73.0, 71.9, 55.5, 51.9, 40.4, 14.2 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 261.1103, gefunden: 261.1103.

Alkohol 127

In einem Zweihalskolben wird der Ester **158** (5.97 g, 25.09 mmol) in Dichlormethan (70 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Über 30 Minuten wird Di-*iso*-butylaluminiumhydrid (65.23 mL, 65.23 mmol, 1 M in Dichlormethan) zugetropft und die Reaktionslösung wird 45 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt, 90 Minuten gerührt und anschließend wieder auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Durch die Zugabe von Methanol (45 mL) und gesättigter wässriger ROCHELLE-Salzlösung (45 mL) wird die Reaktion beendet und wieder auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit destilliertem Wasser (10 mL) verdünnt und mit Dichlormethan (3 x 25 mL) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (100 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Biotage[®]) wird Alkohol **127** (3.47 g, 16.52 mmol, 66%) erhalten.

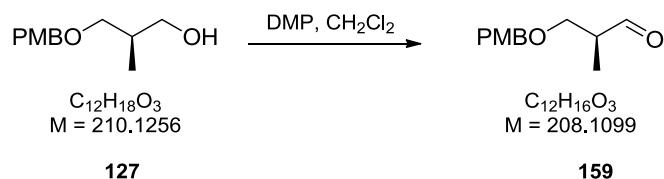
R_f 0.37 (Ethylacetat:Petrolether 1:2);

$[\alpha]_{589}^{20} + 14.4$ (c 0.86, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.23 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 9.0, 8.8$ Hz, 1H), 2.57 (bs, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 130.3, 129.4 (2C), 114.0 (2C), 75.5, 73.2, 68.2, 55.5, 35.7, 13.6 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 233.1154, gefunden: 233.1155.

Aldehyd 159

Alkohol **127** (1.72 g, 8.19 mmol) wird in Dichlormethan (50 mL) gelöst. Anschließend werden etwas festes Natriumhydrogencarbonat sowie DESS-MARTIN-Periodinan (4.33 g, 10.23 mmol) zugegeben und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (25 mL) und gesättigter wässriger Natriumthiosulfatlösung (25 mL) beendet, wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Es wird gerührt, bis sich der Niederschlag aufgelöst hat. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 x 50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Aldehyd **159** (1.70 g, 8.16 mmol, 99%) erhalten.

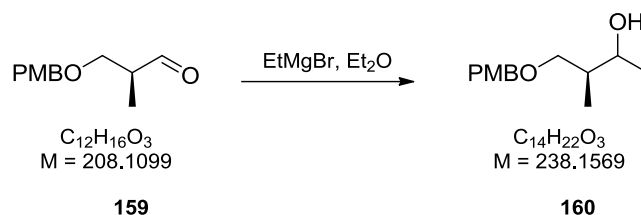
R_f 0.68 (Ethylacetat:Petrolether 1:3);

$[\alpha]_{589}^{20} + 15.1$ (c 1.54, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.71 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 9.4, 6.8$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 204.2, 159.5, 130.2, 129.4 (2C), 114.0 (2C), 73.2, 70.0, 55.5, 47.0, 10.9 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 231.0997, gefunden: 231.0993.

Alkohol 160

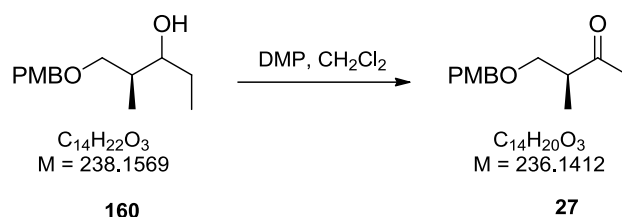
Aldehyd **159** (1.70 g, 8.16 mmol) wird in Diethylether (25 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Es wird Ethylmagnesiumbromid (1 M in Tetrahydrofuran, 16.32 mL, 16.32 mmol) in einer Portion addiert, wobei eine graue Lösung entsteht, die 30 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt wird. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (25 mL) beendet, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit *tert*-Butylmethylether (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Alkohol **160** (1.33 g, 5.58 mmol, 68%) erhalten.

R_f 0.44 (Ethylacetat:Petrolether 1:3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.88 (dd, $J = 8.7, 1.0$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.68-3.54 (m, 1H), 3.50 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 1H), 1.63-1.35 (m, 2H), 0.98-0.93 (m, 3H), 0.92-0.87 (m, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 159.4, 130.1, 129.4 (2C), 114.0 (2C), 75.9, 74.8, 73.3, 55.5, 37.6, 27.0, 10.8, 9.7 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 261.1467, gefunden: 261.1467.

Keton 27

Alkohol **160** (0.53 g, 2.23 mmol) wird in Dichlormethan (20 mL) gelöst. Anschließend wird DESS-MARTIN-Periodinan (1.18 g, 2.79 mmol) zugegeben und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) und gesättigter wässriger Natriumthiosulfatlösung (10 mL) beendet, wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Es wird gerührt, bis sich der Niederschlag aufgelöst hat. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 x 20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Biotage[®]) wird Keton **27** (0.44 g, 1.88 mmol, 84%) erhalten.

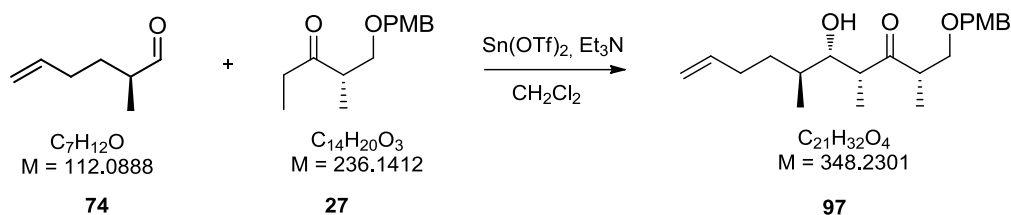
R_f 0.56 (Ethylacetat:Petrolether 1:5);

$[\alpha]_{589}^{20} + 25.6$ (*c* 1.26, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.41 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (dd, *J* = 9.1, 7.8 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.50 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.08-1.02 (m, 6H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 214.0, 159.4, 130.4, 129.4 (2C), 113.9 (2C), 73.1, 72.3, 55.5, 46.4, 35.5, 13.8, 7.7 ppm;

HRMS (ESI, C₁₄H₂₀O₃Na [M+Na⁺]) berechnet: 259.1310, gefunden: 259.1312.

Zinn-Aldolprodukt **97**

Zu einer Suspension aus frisch hergestelltem Zinn(II)trifluormethansulfonat (1.96 g, 4.80 mmol) in Dichlormethan (60 mL) wird Triethylamin (0.62 mL, 4.80 mmol) gegeben und sofort auf $-25\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nach zehn Minuten wird Keton **27** (0.94 g, 4.00 mmol) zugetropft und die nun klare Lösung eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wird anschließend auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gebracht und Aldehyd **74** (1.35 g, 12.01 mmol) wird schnell zugegeben. Die Reaktion wird 45 Minuten gerührt und anschließend bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durch die Zugabe von Methanol (30 mL) und pH 7-Phosphatpuffer (40 mL) beendet. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung (100 mL), mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (100 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (100 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird das Aldolprodukt **97** (0.88 g, 2.53 mmol, 63%) erhalten.

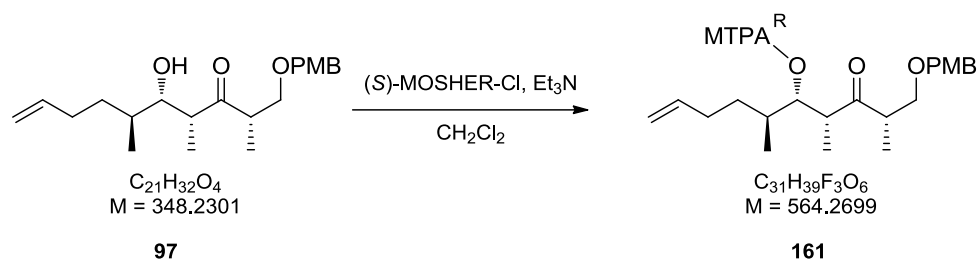
R_f 0.29 (Ethylacetat:Petrolether 1:10);

$[\alpha]_{589}^{20} + 2.2$ (c 1.20, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.82 (ddt, $J = 16.9, 10.1, 6.6$ Hz, 1H), 5.00 (ddd, $J = 17.1, 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.38 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.43 (dd, $J = 8.6, 4.7$ Hz, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.81 (qd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.18-1.10 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 218.4, 159.5, 139.5, 129.7, 129.5 (2C), 114.2, 114.0 (2C), 73.8, 73.4, 73.3, 55.4, 48.8, 44.4, 35.0, 32.4, 31.2, 15.5, 13.9, 7.7 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 371.2198, gefunden: 371.2192.

(R)-MOSHER-Ester 161

Zu einer Lösung von Aldolprodukt **97** (10.0 mg, 28.7 μmol) in Dichlormethan (1 mL) werden nacheinander Triethylamin (32 μL , 229.7 μmol), 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (4.9 mg, 40.2 μmol) und (*S*)-(-)- α -Methoxy- α -trifluorphenylacetylchlorid (22 μL , 114.1 μmol) gegeben. Die Reaktion wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach durch Zugabe von Ethylacetat (1 mL) beendet. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung (3 x 2 mL), mit Natronlauge (1 M in destilliertem Wasser, 2 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 2 mL) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der (*R*)-MOSHER-Ester **161** (10.2 mg, 18.1 μmol , 63%) erhalten.

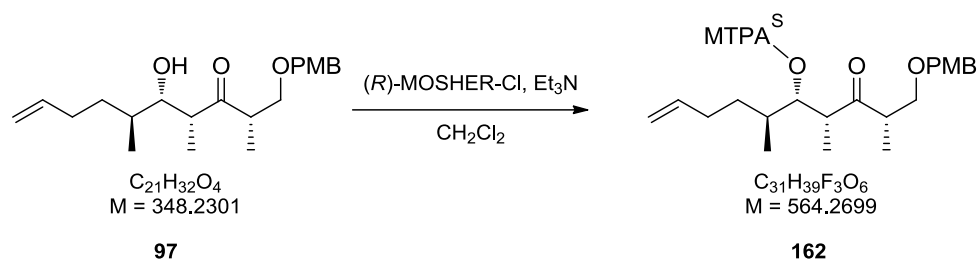
R_f 0.42 (Ethylacetat:Petrolether 1:10);

$[\alpha]_{589}^{20} + 27.3$ (c 0.98, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58-7.55 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H), 5.68 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 6.0, 5.4$ Hz, 1H), 4.97-4.89 (m, 2H), 4.38 (dd, $J = 26.8, 11.6$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.54 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 3.38 (dd, $J = 8.9, 5.7$ Hz, 1H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 1H), 1.12-1.06 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 213.6, 166.1, 159.4, 138.5, 132.3, 130.3, 129.7, 129.5 (4C), 128.5 (2C), 127.9, 114.8, 113.9 (2C), 82.8, 79.9, 73.2, 72.5, 55.6, 55.5, 47.2, 45.3, 35.1, 31.2, 30.5, 16.3, 14.2, 12.1 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{F}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 587.2596, gefunden: 587.2585.

(S)-MOSHER-Ester 162

Zu einer Lösung von Aldolprodukt **97** (10.0 mg, 28.7 μmol) in Dichlormethan (1 mL) werden nacheinander Triethylamin (32 μL , 229.7 μmol), 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (4.9 mg, 40.2 μmol) und (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -trifluorphenylacetylchlorid (22 μL , 114.1 μmol) gegeben. Die Reaktion wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach durch Zugabe von Ethylacetat (1 mL) beendet. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung (3 x 2 mL), mit Natronlauge (1 M in destilliertem Wasser, 2 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 2 mL) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der (*S*)-MOSHER-Ester **162** (13.4 mg, 23.7 μmol , 83%) erhalten.

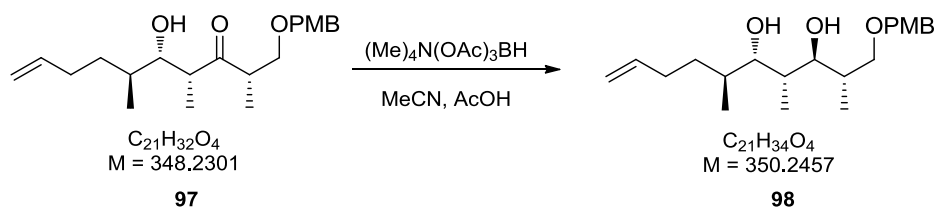
R_f 0.42 (Ethylacetat:Petrolether 1:10);

$[\alpha]_{589}^{20} - 8.0$ (c 1.34, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58-7.55 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 3H), 7.22-7.19 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H), 5.61 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.40 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.95-4.87 (m, 2H), 4.39 (dd, $J = 28.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.54 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 3.40 (dd, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.84-.71 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 1H), 1.19-1.13 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 213.9, 166.2, 159.4, 138.5, 132.2, 130.3, 129.7, 129.5 (4C), 128.5 (2C), 127.9, 114.8, 113.9 (2C), 82.8, 79.4, 73.2, 72.5, 55.6, 55.5, 46.8, 45.3, 35.0, 31.1, 30.6, 16.0, 14.3, 11.6 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{F}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 587.2596, gefunden: 587.2596.

Diol 98

In einer Mischung aus Acetonitril (117 mL) und Eisessig (11.7 mL) wird Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid (2.95 g, 11.19 mmol) gelöst und bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ wird Hydroxyketon **97** (0.780 g, 2.24 mmol) zugegeben. Die Reaktion wird 16 Stunden gerührt und zum Beenden der Reaktion wird Natronlauge (2 M in destilliertem Wasser, 50 mL) zugegeben. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt, die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit *tert*-Butylmethylether (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (150 mL) gewaschen und über etwas festem Natriumhydrogencarbonat und Magnesiumcarbonat getrocknet. Es wird filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Biotage[®]) wird Diol **98** (675 mg, 1.93 mmol, 86%, borsm: 96%) erhalten.

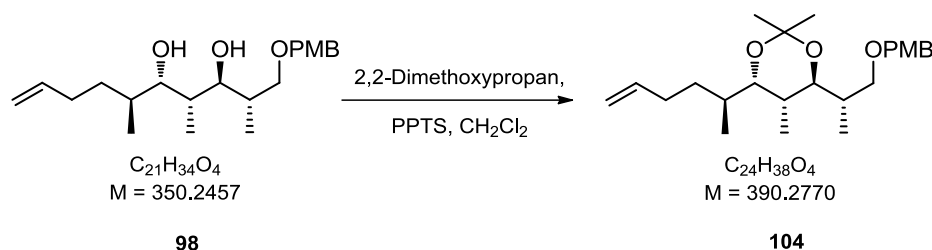
R_f 0.40 (Ethylacetat:Petrolether 1:6);

$[\alpha]_{589}^{20} - 4.8$ (c 1.01, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.85 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.5$ Hz, 1H), 5.05-4.98 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.66 (bs, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.07 (bs, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.65-3.56 (m, 3H), 3.44 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.25-2.12 (m, 2H), 2.06-1.87 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 1H), 1.19-1.10 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.6, 139.6, 129.6 (2C), 129.5, 114.1 (2C), 114.1, 83.7, 76.8, 74.8, 73.5, 55.5, 35.9, 35.7, 34.7, 32.3, 31.4, 15.3, 13.4, 10.8 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 373.2355, gefunden: 373.2343.

Acetonid **104**

Diol **98** (15.1 mg, 42.8 μmol) wird in Dichlormethan (2 mL) gelöst und nacheinander mit 2,2-Dimethoxypropan (0.16 mL, 1.28 mmol) und Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (15.6 mg, 62.1 μmol) versetzt und vier Stunden gerührt. Durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 mL) wird die Reaktion beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt und Acetonid **104** wird erhalten (14.0 mg, 35.9 μmol , 84%).

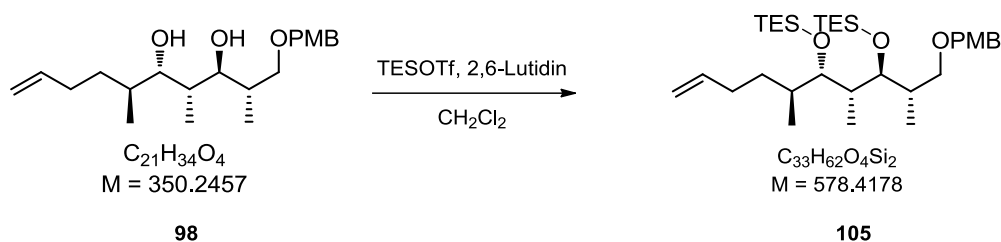
R_f 0.73 (Ethylacetat:Petrolether 1:10);

$[\alpha]_{589}^{20} + 6.6$ (c 1.40, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.25 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 5.82 (ddt, $J = 16.9, 10.1, 6.6$ Hz, 1H), 5.00 (ddd, $J = 17.1, 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.55 (dd, $J = 9.2, 4.9$ Hz, 1H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.23 (dd, $J = 6.8, 5.6$ Hz, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.02-1.76 (m, 4H), 1.54-1.37 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 9.8$ Hz, 6H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 139.7, 131.1, 129.3 (2C), 114.1 (2C), 113.9, 100.5, 76.8, 73.7, 72.9, 72.3, 55.5, 38.2, 35.4, 32.6, 32.5, 31.2, 25.5, 23.8, 14.9, 14.4, 12.6 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{H} [\text{M}+\text{H}^+]$) berechnet: 391.2848, gefunden: 391.2834.

TES-Ether 105

Diol **98** (18.1 mg, 51.6 μmol) wird in Dichlormethan (1 mL) gelöst und nacheinander werden 2,6-Lutidin (24 μL , 206.4 μmol) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (30 μL , 129.0 μmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird die Reaktion durch die Zugabe von Methanol (2 mL) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (2 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 2 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. TES-Ether **105** (24.8 mg, 42.8 μmol , 83%) wird nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten.

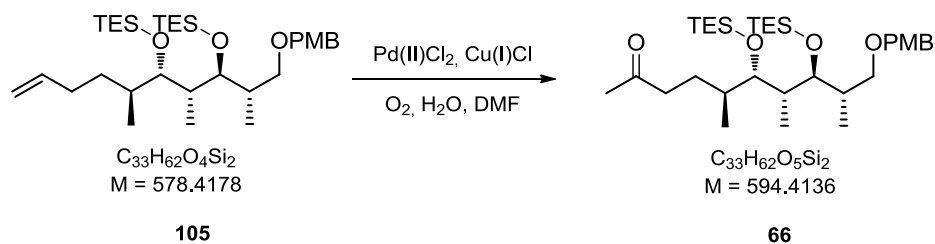
R_f 0.65 (Ethylacetat:Petrolether 1:20);

$[\alpha]_{589}^{20} - 14.9$ (c 0.92, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.26 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 2H), 5.83 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.04-4.99 (m, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (dd, $J = 9.3, 4.1$ Hz, 1H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.32-1.06 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00-0.94 (m, 18H), 0.91 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 0.64-0.56 (m, 12H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 139.3, 131.2, 129.3 (2C), 114.5 (2C), 113.8, 78.3, 77.6, 72.8, 72.6, 55.5, 42.1, 37.6, 36.5, 32.1, 30.7, 17.1, 16.7, 12.0, 7.4 (3C), 7.3 (3C), 6.0 (3C), 5.7 (3C) ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{33}\text{H}_{62}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 601.4084, gefunden: 601.4079.

Keton 66

In einem Einhalskolben wird eine Mischung aus Palladium(II)chlorid (1.0 mg, 3.5 μmol , 59%ig) und Kupfer(I)chlorid (10.0 mg, 103.7 μmol) in Dimethylformamid (0.5 mL) und destilliertem Wasser (0.2 mL) gelöst. Die Lösung wird eine Stunde an Luft und unter starkem Rühren gerührt, bevor TES-Ether **105** (20.0 mg, 34.6 μmol), gelöst in Dimethylformamid (0.5 mL), zugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur für 48 Stunden gerührt und anschließend wird mit Petrolether (2 mL) verdünnt und durch Celite filtriert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Petrolether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (10 mL), mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Biotage[®]) und Keton **66** (16.0 mg, 26.9 μmol , 78%) wird erhalten.

R_f 0.18 (Ethylacetat:Petrolether 1:20);

$[\alpha]_{589}^{20} - 15.1$ (c 0.81, CHCl_3);

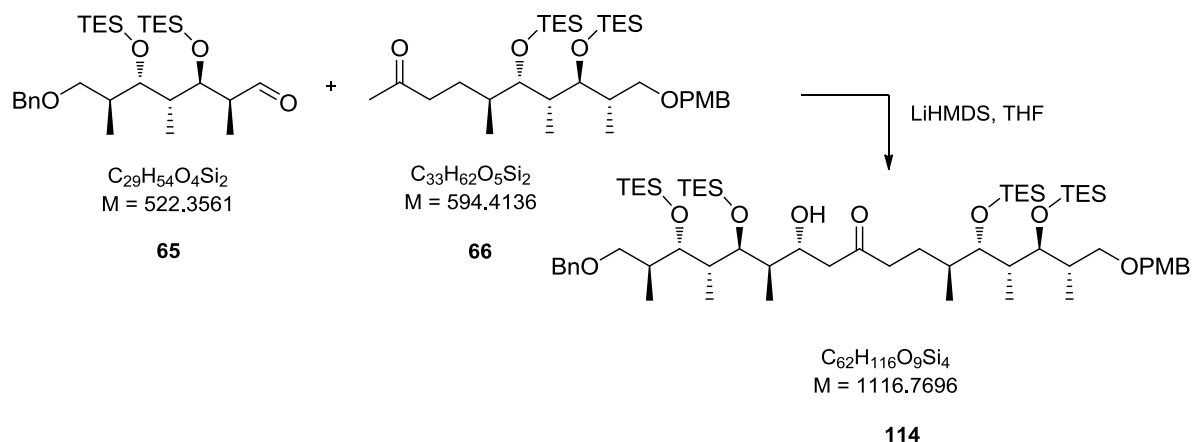
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.23 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.40 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62-3.56 (m, 3H), 3.24 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.38-1.33 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (td, $J = 7.9, 6.0$ Hz, 21H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.60 (qd, $J = 7.9, 4.0$ Hz, 12H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 209.3, 159.2, 131.2, 129.3 (2C), 113.8 (2C), 77.9, 77.6, 72.8, 72.5, 55.5, 42.2, 41.9, 37.9, 36.9, 30.0, 25.6, 16.7, 16.7, 12.2, 7.4 (3C), 7.3 (3C), 6.0 (3C), 5.7 (3C) ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{33}\text{H}_{63}\text{O}_5\text{Si}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 595.4233, gefunden: 595.4214.

5.3.3 Kupplung der Fragmente und Spiroketalisierung

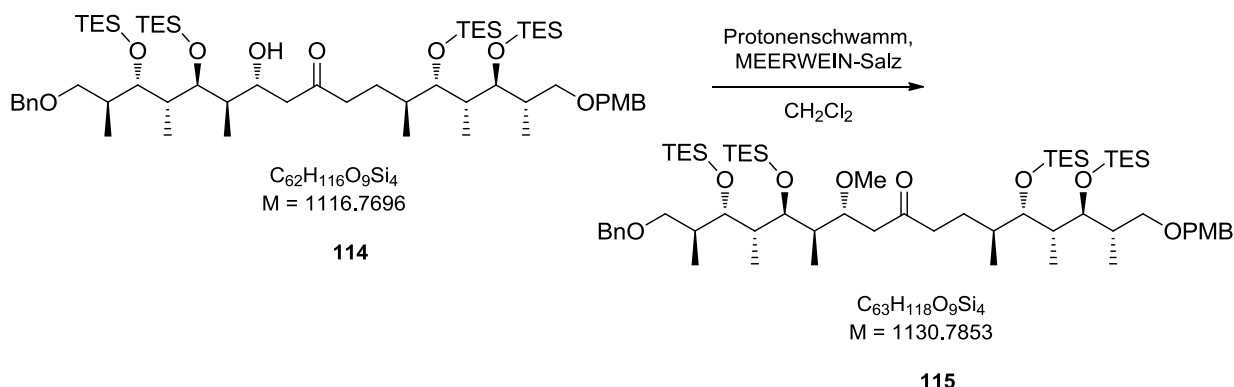
Aldol-Produkt **114**



Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird Lithiumhexamethyldisilazan ($53.4\ \mu\text{L}$, $53.4\ \mu\text{mol}$, $1\ \text{M}$ in Hexan) in Tetrahydrofuran ($1\ \text{mL}$) gelöst und Keton **66** ($16.0\ \text{mg}$, $26.7\ \mu\text{mol}$) wird langsam zugegeben. Es wird $45\ \text{Minuten}$ bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend wird Aldehyd **65** ($20.9\ \text{mg}$, $40.0\ \mu\text{mol}$) in einer Portion addiert. Die Reaktionslösung wird $16\ \text{Stunden}$ bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Zum Beenden der Reaktion werden Methanol ($3\ \text{mL}$) und gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung ($3\ \text{mL}$) zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan ($5 \times 3\ \text{mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung ($15\ \text{mL}$) und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung ($15\ \text{mL}$) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es ergibt sich eine nicht trennbare Mischung aus Keton **65** und Aldolprodukt **114**, die direkt weiter in die nachfolgende Methylierung eingesetzt wird.

R_f 0.16 (Ethylacetat:Petrolether 1:30);

HRMS (ESI, $C_{62}H_{116}O_9Si_4Na$ [$M+Na^+$]) berechnet: 1139.7594 , gefunden: 1139.7555 .

Methylierungsprodukt 115

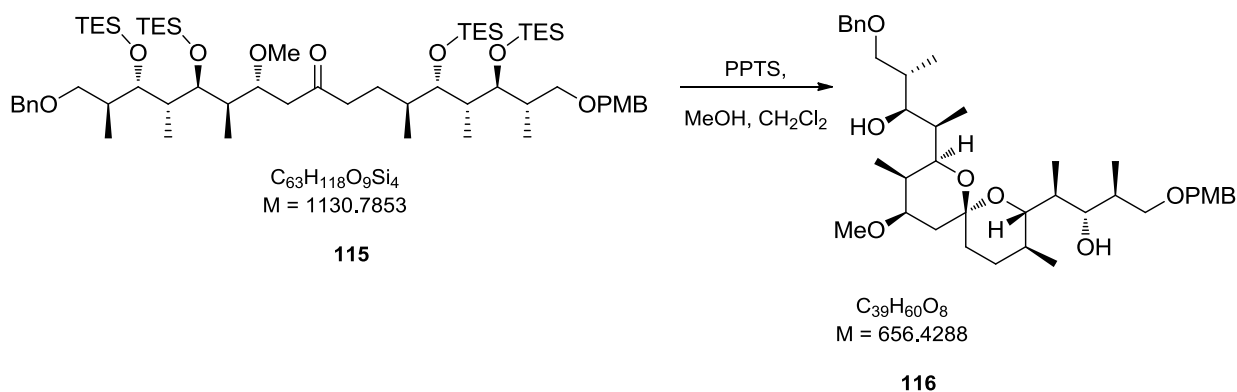
Zu einer Suspension aus Protonenschwamm[®] (180.1 mg, 837.8 μ mol) und MEERWEINs-Salz (124.0 mg, 837.8 μ mol) in Dichlormethan (1 mL) wird das Aldol-Produktgemisch **114** (47.0 mg, ca. 41.9 μ mol) gelöst in Dichlormethan (0.5 mL) addiert. Die Reaktionslösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (2 mL) und Dichlormethan (2 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Natriumhydrogensulfatlösung (1 M, in destilliertem Wasser, 10 mL), mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Biotage[®]) wird das Methylierungsprodukt **115** (12.0 mg, 10.6 μ mol, 40 % über zwei Stufen) erhalten.

R_f 0.29 (Ethylacetat:Petrolether 1:30);

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.46-4.41 (m, 4H), 4.18 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.86-3.77 (m, 4H), 3.71 (dd, $J = 9.1, 5.6$ Hz, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.51 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.45-2.37 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 3H), 2.13-2.00 (m, 3H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.26-1.23 (m, 3H), 1.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.12-1.05 (m, 42H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.80-0.71 (m, 24H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 208.0, 159.7, 139.4, 131.5, 129.4 (2C), 128.6 (2C), 127.8 (2C), 127.6, 114.1 (2C), 80.3, 78.5, 77.7, 76.4, 73.5, 73.4, 73.1, 72.8, 72.7, 56.9, 54.8, 45.4, 43.4, 42.2, 42.0, 39.2, 38.9, 38.0, 37.7, 25.5, 16.8, 16.7, 15.6, 12.4, 12.0, 11.1, 7.6 (3C), 7.6 (3C), 7.5 (3C), 7.5 (3C), 6.3 (3C), 6.2 (3C), 6.0 (6C) ppm;

HRMS (ESI, C₆₃H₁₁₈O₉Si₄Na [M+Na⁺]) berechnet: 1153.7751, gefunden: 1153.7755.

Spiroketal **116**

Das Methylierungsprodukt **115** (12.0 mg, 10.6 μ mol) wird in Methanol (1 mL) und Dichlormethan (0.2 mL) gelöst und bei 0 °C mit Pyridinium-4-toluolsulfonat (27.0 mg, 106.1 μ mol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und durch die Zugabe von destilliertem Wasser (2 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (5 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das rötliche Rohprodukt wird zunächst säulenchromatographisch gereinigt (MeOH:CH₂Cl₂ 1:50) und anschließend per HPLC (Bedingungen: Säule: Nucleodur C 18 ISIS, 5 μ m; Laufmittel: Acetonitril/Wasser; Programm: 5 min 50% Acetonitril, von 50% Acetonitril auf 70% Acetonitril in 40 min, 15 min mit 70% Acetonitril, von 70% Acetonitril auf 80% Acetonitril in 5 min, von 80% Acetonitril auf 100% Acetonitril in 5 min bei 3 mL/min Flowrate; $t_R = 66.5$ min) und es wird Spiroketal **116** (1.3 mg, 1.9 μ mol, 18%) erhalten.

R_f 0.24 (Methanol:Dichlormethan 1:75);

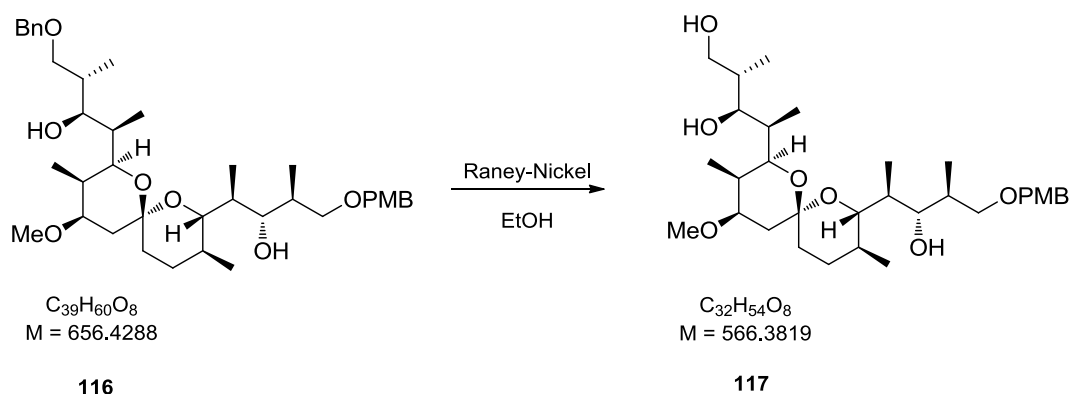
$[\alpha]_{589}^{20} +2.0$ (c 0.20, CHCl₃);

¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.34 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 4.55-4.49 (m, 2H), 4.46-4.36 (m, 2H), 4.18 (dd, $J = 10.3$, 2.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (dd, $J = 9.4$, 3.7 Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 9.0$, 4.5 Hz, 1H), 3.54-3.48 (m, 3H), 3.39 (dd, $J = 9.3$, 7.7 Hz, 1H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.32-3.31 (m, 3H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.78 (dd, $J = 12.3$, 4.5 Hz, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.33-1.31 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.00-0.96 (m, 6H), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOD) δ 160.7, 139.9, 132.0 (2C), 130.4 (2C), 129.4 (2C), 128.8 (2C), 128.7, 114.7, 99.4, 78.9, 78.7, 77.5, 76.4, 74.9, 74.3, 73.6, 73.5, 73.0, 55.6, 55.6, 39.0, 38.2, 37.7, 37.5, 35.0, 32.5, 32.5, 30.6, 28.7, 17.4, 15.3, 14.3, 10.9, 9.9, 4.9 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{29}\text{H}_{61}\text{O}_8$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 657.4366, gefunden: 657.4360.

Alkohol **117**



Benzylether **116** (1.5 mg, 2.29 μmol) wird in Ethanol (1 mL) gelöst und es wird Raney[®]-Nickel (0.3 mL, W2-Raney[®]-Nickel-Mischung in Wasser) zugegeben. Der Kolben wird mit Wasserstoff geflutet (3 x) und die Reaktionsmischung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Suspension durch einen Filter abfiltriert, der Filter gut mit Ethanol gespült (3 x 5 mL) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wird Alkohol **117** (1.3 mg, 2.29 μmol , quantitativ) erhalten.

R_f 0.05 (Methanol:Dichlormethan 1:75);

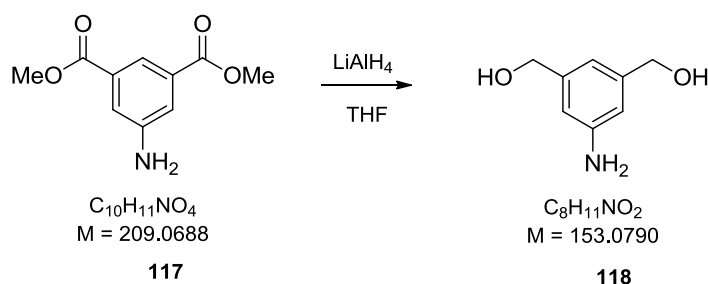
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7.26-7.23 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 4.46-4.36 (m, 2H), 4.18 (dd, $J = 10.3, 2.0$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (dd, $J = 9.4, 3.7$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 10.6, 4.9$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 10.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.47 (dd, $J = 9.9, 1.2$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 9.4, 7.8$ Hz, 1H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.34-3.33 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.78 (dd, $J = 12.4, 4.5$ Hz, 1H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.63-1.60 (m, 1H), 1.55 (dd, $J = 12.4, 3.4$ Hz, 1H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.00-0.97 (m, 6H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.80-0.77 (m, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOD) δ 160.7, 131.9, 130.4 (2C), 114.7 (2C), 99.4, 78.9, 78.7, 77.5, 76.4, 73.6, 73.5, 73.3, 66.6, 55.6, 55.6, 39.6, 39.0, 37.7, 37.6, 35.0, 32.5, 32.5, 30.8, 28.7, 17.5, 15.3, 13.7, 10.9, 9.9, 4.9 ppm;

HRMS (ESI, $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_8$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 589.3716, gefunden: 589.3713.

5.3.4 Synthese des Linkers

Aminodiol 118



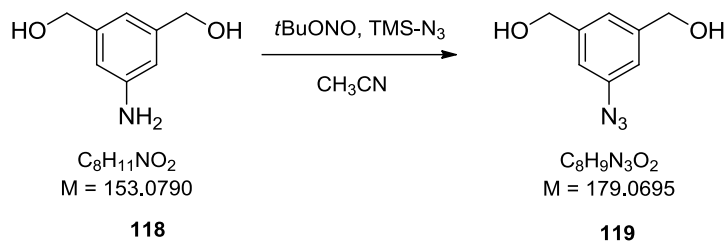
Dimethyl-5-aminoisophthalat **117** (10 g, 47.5 mmol) wird in Tetrahydrofuran (200 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird Lithiumaluminiumhydrid (5.4 g, 143.5 mmol) portionsweise vorsichtig zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktion auf 0 °C gekühlt und durch die Zugaben von Kaliumhydroxidlösung (20%ige Lösung in destilliertem Wasser, 30 mL) und Ethylacetat (200 mL) beendet. Die Mischung wird durch Celite filtriert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und Aminodiol **118** (3 g, 19.60 mmol, 41%) wird als hellgelber Feststoff erhalten.

R_f 0.18 (Ethylacetat:Petrolether 4:1);

¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.68 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 4.50 (s, 4H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD) δ 148.9, 143.7 (2C), 116.6, 114.2 (2C), 65.4 (2C) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁶⁰

Azidodiol **119**

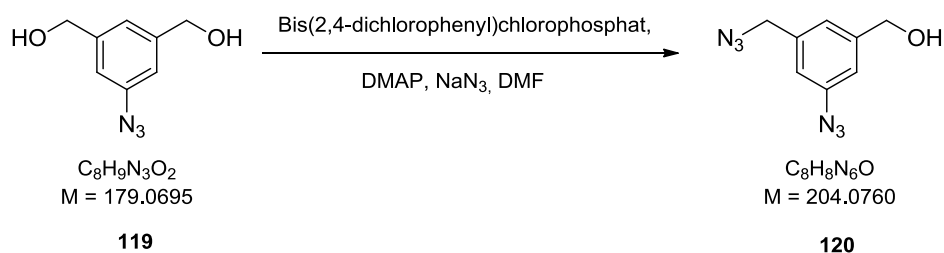
Aminodiol **118** (1.5 g, 9.80 mmol) wird in Acetonitril (30 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wird *tert*-Butylnitrit (1.65 mL, 13.72 mmol) gegeben und danach tropfenweise Trimethylsilyl-Azid (1.54 mL, 11.76 mmol). Die Reaktionslösung wird fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter vermindertem Druck konzentriert. Der ausgefallene Feststoff wird über eine Fritte filtriert, mit Petrolether (10 mL) gewaschen und anschließend getrocknet. Azidodiol **119** (0.85 g, 4.75 mmol, 48%) wird als gelber Feststoff erhalten.

R_f 0.59 (Ethylacetat:Petrolether 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.13 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 4.60 (s, 4H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 145.2 (2C), 136.6, 122.7, 116.9 (2C), 64.6 (2C) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁶⁰

Diazidoalkohol **121**

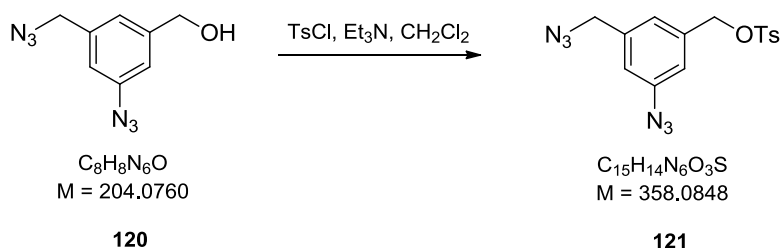
Azidodiol **119** (0.5 g, 2.79 mmol) wird in Dimethylformamid (5.0 mL) gelöst und Natriumazid (0.726 g, 11.16 mmol), 4-*N,N'*-Dimethylaminopyridin (0.409 g, 3.35 mmol) und Bis-(2,4-dichlorophenyl)-chlorophosphat **143** (1.25 g, 3.07 mmol) in je einer Portion zugegeben. Die Reaktionslösung wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Diazidoalkohol **120** (0.19 g, 0.94 mmol, 34%) als gelbes Öl erhalten.

R_f 0.42 (Ethylacetat:Petrolether 1:3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 1.75 (s, 1H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 143.7, 141.1, 137.8, 122.8, 117.8, 117.1, 64.6, 54.4 ppm;

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁶⁰

Tosylat **121**

Eine Lösung aus Diazidoalkohol **120** (50.0 mg, 0.25 mmol) und Triethylamin (84.9 μL , 0.61 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wird auf 0 °C gekühlt und es wird Tosylchlorid (116.7 mg, 0.61 mmol) in einer Portion zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden bei 0 °C gerührt und durch die Zugabe von destilliertem Wasser (10 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wird Tosylat **121** (43.1 mg, 0.12 mmol, 48%) erhalten.

R_f 0.70 (Ethylacetat:Petrolether 1:2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.43 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 1.83 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 144.6, 141.1, 138.2, 136.5, 134.3, 129.9 (2C), 128.2 (2C), 124.2, 118.8, 118.4, 70.4, 53.5, 21.1 ppm;

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁶⁰

Bromid 122

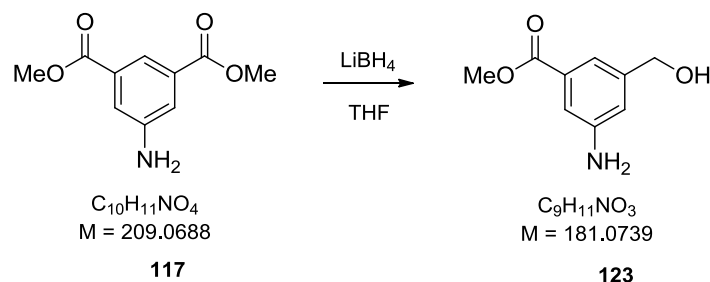
Tosylat **121** (10.1 mg, 28.2 μmol) wird in Dimethylformamid (1.3 mL) bei Raumtemperatur gelöst und Kaliumbromid (6.7 mg, 54.4 μmol) wird dazu gegeben. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt und durch die Zugabe von destilliertem Wasser (5 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit destilliertem Wasser (3 x 2 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (1 x 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und es wird Bromid **122** (7.5 mg, 28.2 μmol , quantitativ) erhalten.

R_f 0.54 (Ethylacetat:Petrolether 1:5);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 6.52 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 6.41 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.43 (s, 2H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 141.1, 140.4, 138.3, 125.1, 119.2, 118.4, 53.5, 31.9 ppm;

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁷

Aminoester **123**

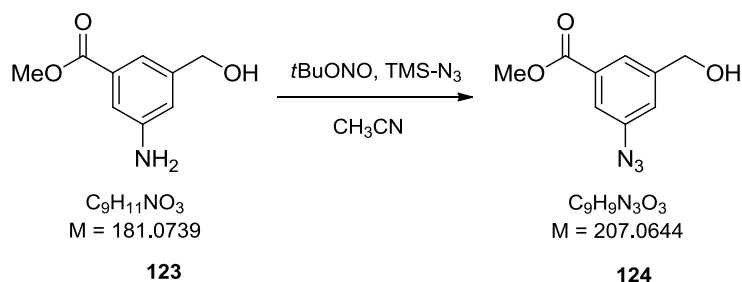
Zu einer Lösung aus Dimethyl-5-aminoisophthalat **117** (5.0 g, 23.9 mmol) in Tetrahydrofuran (50 mL) wird bei 0 °C langsam Lithiumborhydrid (11.95 mL, 4 M in Tetrahydrofuran) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 50 °C erhitzt, für 24 Stunden gerührt und anschließend wieder auf 0 °C gekühlt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Methanol (150 mL) beendet und weitere zwei Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Feststoff säulenchromatographisch gereinigt. Aminoester **123** (2.30 g, 12.7 mmol, 53%) kann als hell-gelber Feststoff isoliert werden.

R_f 0.50 (Ethylacetat:Petrolether 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.32 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.86 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 167.6, 147.5, 144.2, 132.1, 119.1, 118.2, 115.7, 64.9, 52.4 ppm;

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁶⁰

Azidoester **124**

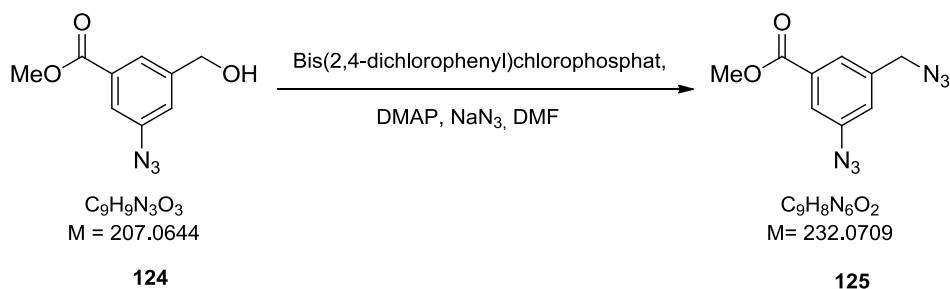
Aminoester **123** (2.30 g, 12.7 mmol) wird in Acetonitril (30 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wird *tert*-Butylnitrit (2.1 mL, 17.8 mmol) gegeben und danach tropfenweise Trimethylsilyl-Azid (1.9 mL, 15.2 mmol). Die Reaktionslösung wird eine Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und es wird Azidoester **124** (2.38 g, 11.5 mmol, 91%) als hell-gelber Feststoff erhalten.

R_f 0.80 (Ethylacetat:Petrolether 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.93 (bs, 3H), 1.62 (bs, 1H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 143.4, 141.1, 125.8, 124.3, 121.7, 119.3, 64.4, 52.6 ppm;

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁶⁰

Diazidoester **125**

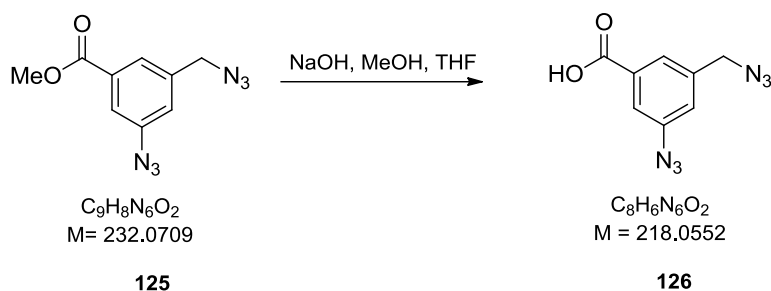
Azidodiol **124** (0.53 g, 2.56 mmol) wird in Dimethylformamid (3.0 mL) gelöst und Natriumazid (0.83 g, 12.78 mmol), 4-*N,N'*-Dimethylaminopyridin (0.47 g, 3.84 mmol) und Bis-(2,4-dichlorophenyl)-chlorophosphat **143** (1.25 g, 3.07 mmol) in je einer Portion zugegeben. Die Reaktionslösung wird sieben Stunden bei Raumtemperatur gerührt und durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert, mit destilliertem Wasser gewaschen (15 mL) die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Diazidoester **125** (0.317 g, 1.37 mmol, 53%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f 0.85 (Ethylacetat:Petrolether 3:7);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.94 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 141.5, 138.1, 132.6, 125.6, 122.9, 119.9, 54.1, 52.7 ppm;

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁶⁰

Diazidsäure **126**

Diazidoester **125** (150 mg, 0.65 mmol) wird in einem Tetrahydrofuran/Methanol-Gemisch (1:1, 2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird langsam Natronlauge (0.5 mL, 0.97 mmol, 2 N in destilliertem Wasser) zugetropft und die Reaktionslösung fünf Stunden gerührt. Durch Ethylacetat (1.5 mL) wird die Reaktionsmischung verdünnt und durch die Zugabe von Salzsäure (1 N in destilliertem Wasser, 2.5 mL) die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Biotage[®]) wird Diazidsäure **126** (116 mg, 0.53 mmol, 83%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f 0.27 (Ethylacetat:Petrolether 1:3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.44 (s, 2H) ppm;

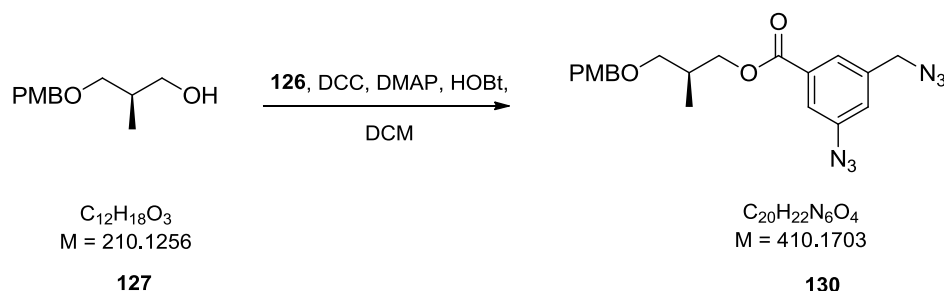
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.1, 141.7, 138.4, 131.5, 126.1, 123.7, 120.4, 54.0 ppm;

APX-IR 2086 cm⁻¹ (m, N₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁶⁰

5.3.5 Verknüpfung des Linkers

Diazidester **130**

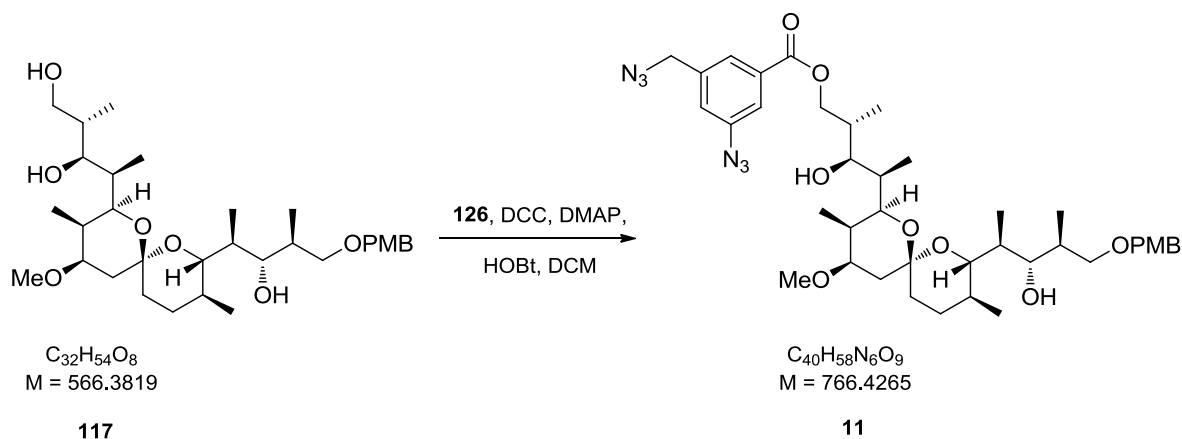


Zu einer Mischung aus Alkohol **127** (20 mg, 0.095 mmol) und Diazidsäure **126** (31 mg, 0.143 mmol) in Dichlormethan (2 mL) wird bei 0 °C HOBt (21 mg, 0.152 mmol) gegeben. Nach fünf Minuten werden DCC (31 mg, 0.152 mmol) und DMAP (1 mg, 0.005 mmol) zu der Reaktionslösung gegeben und die Temperatur langsam auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die Reaktionslösung wird 16 Stunden gerührt und anschließend konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Diazidester **130** (22 mg, 0.054 mmol, 56%) erhalten.

R_f 0.86 (Ethylacetat:Petrolether 1:2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.69-7.67 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 7.17-7.16 (m, 1H), 6.78-6.77 (m, 1H), 6.76-6.75 (m, 1H), 6.67-6.65 (m, 1H), 4.34 (dd, $J = 10.8, 6.2$ Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.25 (dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.21 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.11 2.03 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 165.0, 159.7, 141.3, 138.3, 133.2, 131.0, 129.4, 125.5, 122.4, 119.8, 114.1, 73.0, 71.7, 67.6, 54.8, 53.4, 33.9, 14.2 ppm;

Spirangien-Derivat-Diazidester **11**

Zu einer Mischung aus Alkohol **117** (1.2 mg, 2.29 μmol) und Diazidsäure **126** (1.3 mg, 5.73 μmol) in Dichlormethan (1 mL) wird bei 0 °C HOBt (1.0 mg, 5.95 μmol) gegeben. Nach fünf Minuten werden DCC (1.2 mg, 5.95 μmol) und DMAP (0.02 mg, 0.23 μmol) zu der Reaktionslösung gegeben und die Temperatur langsam auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden gerührt und anschließend konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Diazidester **11** (1.8 mg, 2.29 μmol , quantitativ) erhalten.

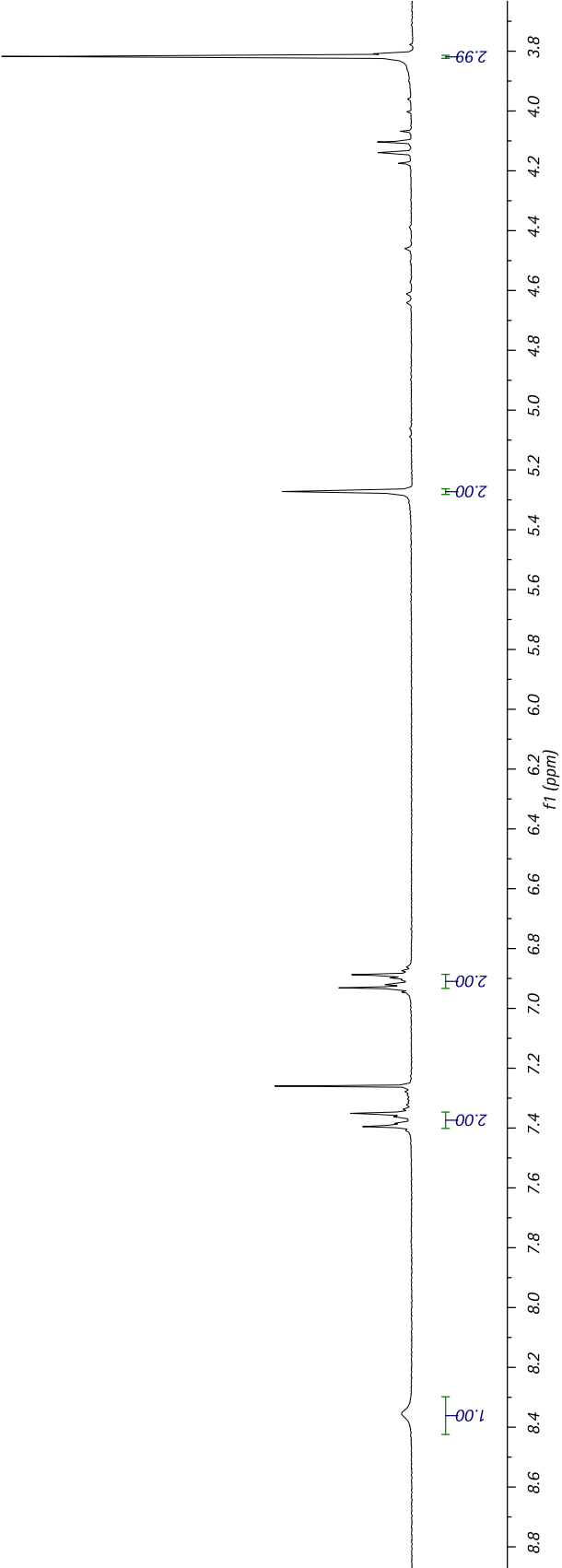
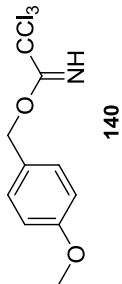
R_f 0.32 (Methanol:Dichlormethan 1:75);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.81-7.79 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.88-6.84 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.41 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 4.20 (dd, $J = 10.3, 2.2$ Hz, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (dd, $J = 10.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.49-3.48 (m, 1H), 3.46-3.44 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.32-3.31 (m, 3H), 2.36-3.32 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.63-1.60 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 1H), 1.32-1.30 (m, 1H), 1.13-1.11 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.01- 0.98 (m, 6H), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.84-0.80 (m, 6H) ppm.

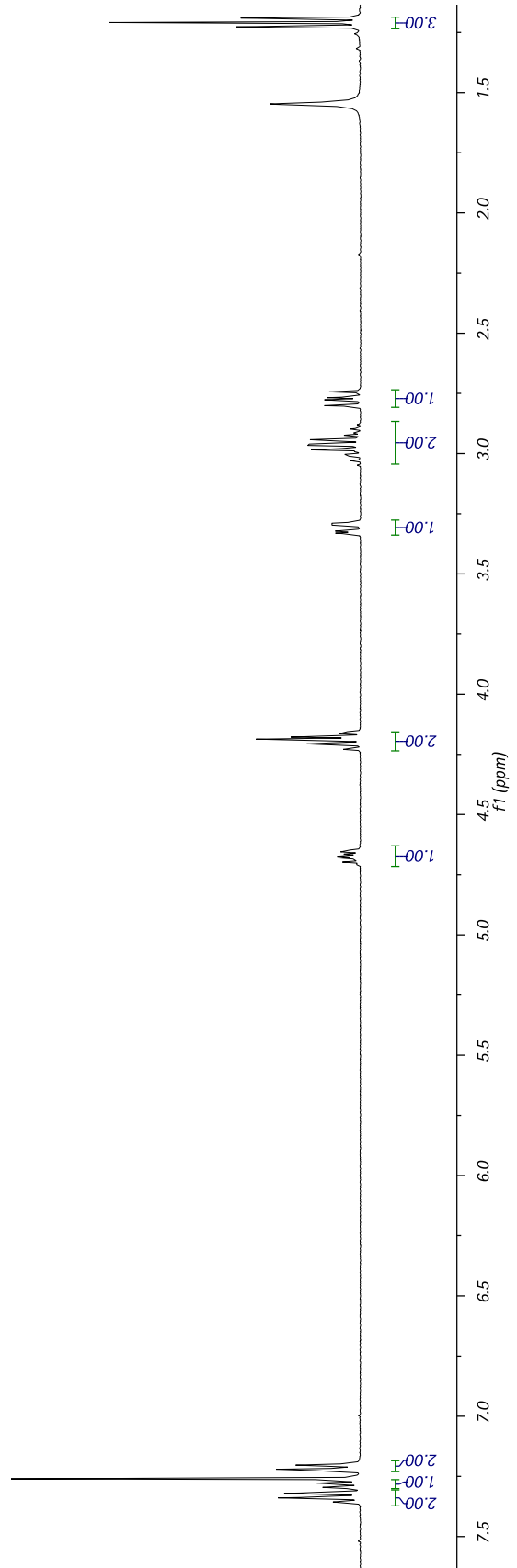
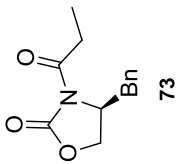
HRMS (ESI, $\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{N}_9\text{O}_9$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 767.4344, gefunden: 767.4336.

6 Anhang

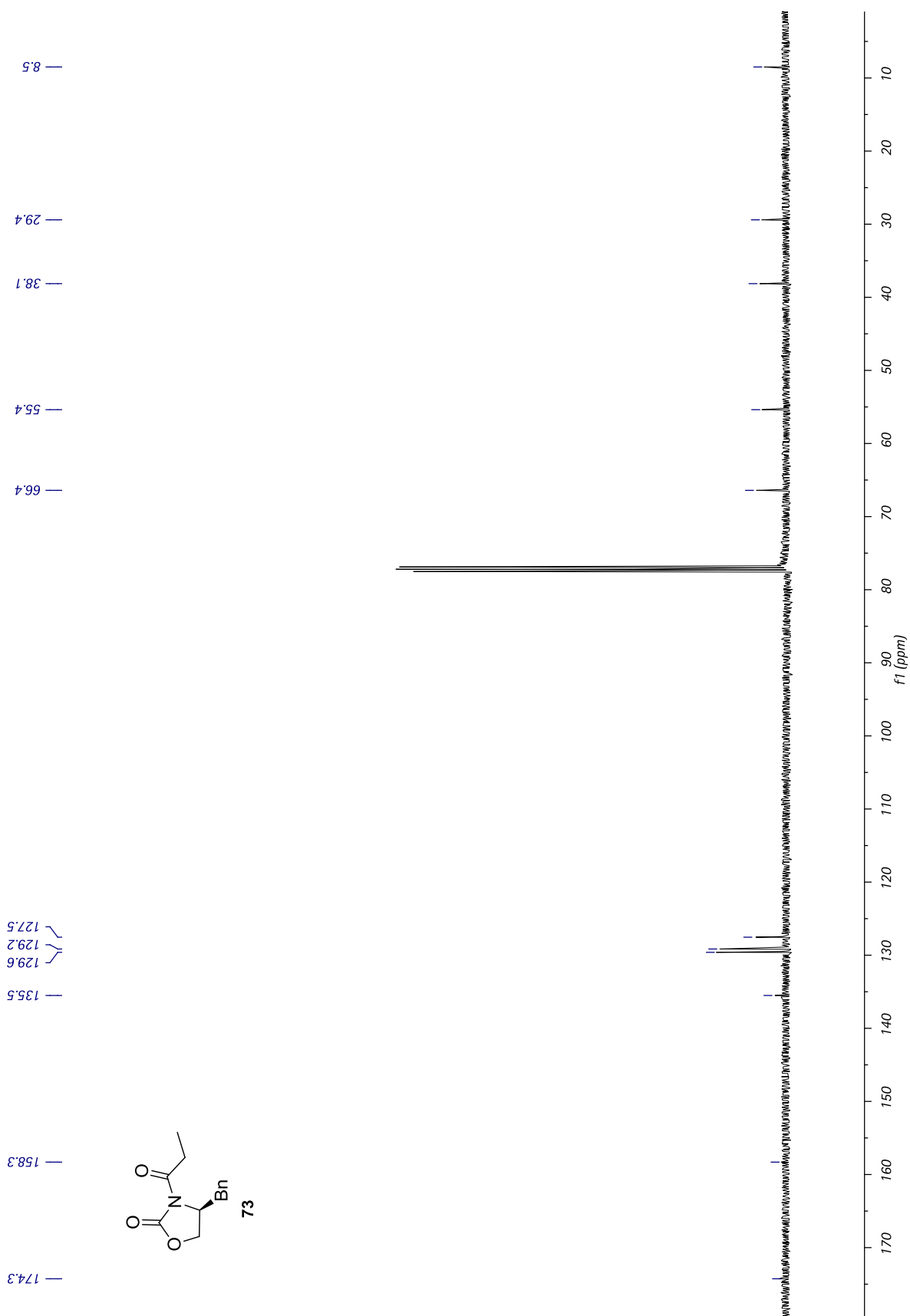
NMR-Spektren zu Kapitel 5.2: Reagenzien

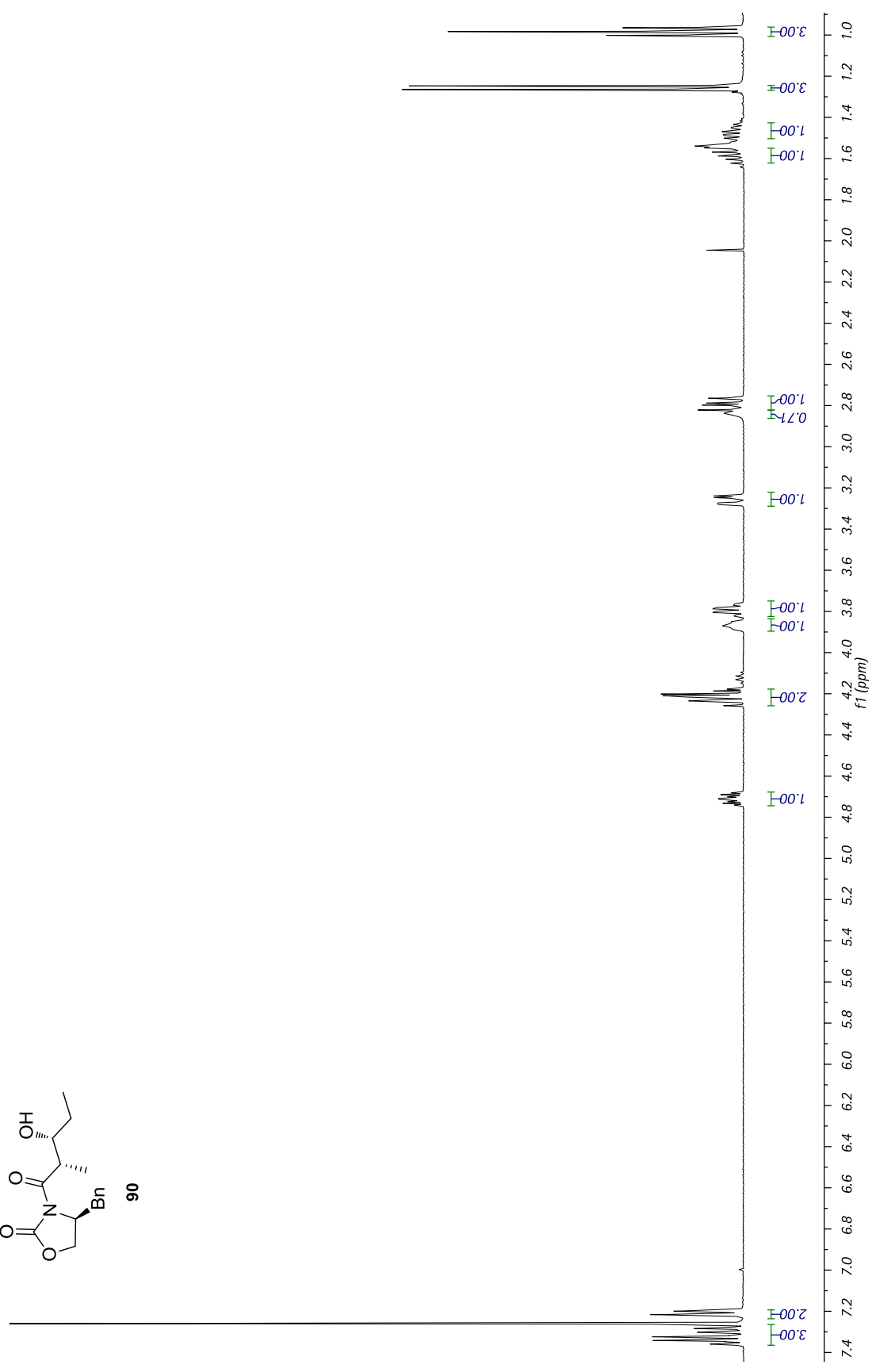
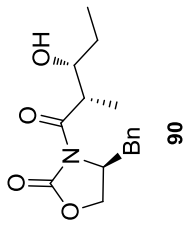


Anhang

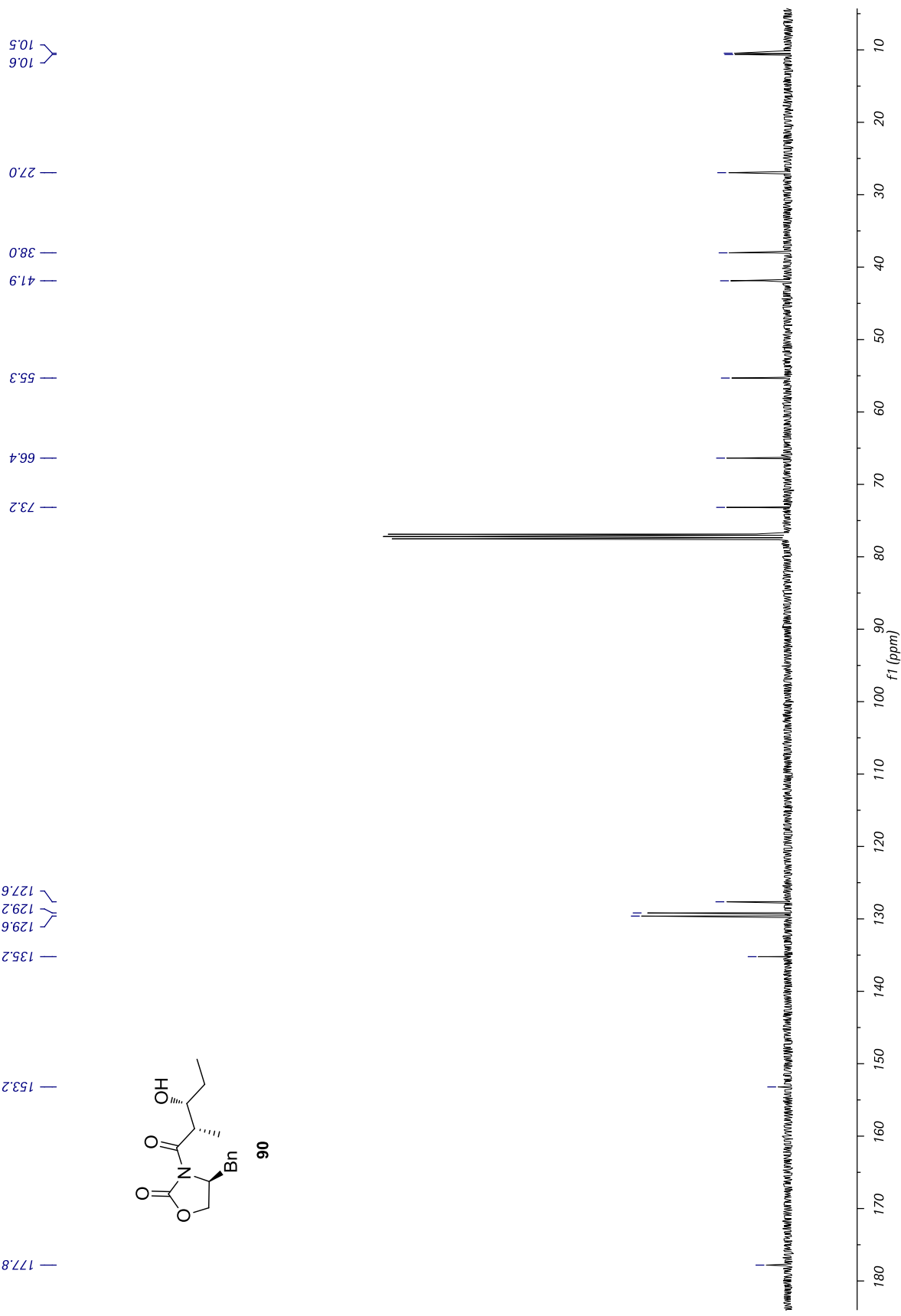


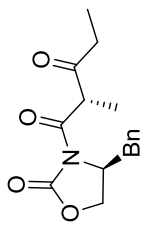
Anhang



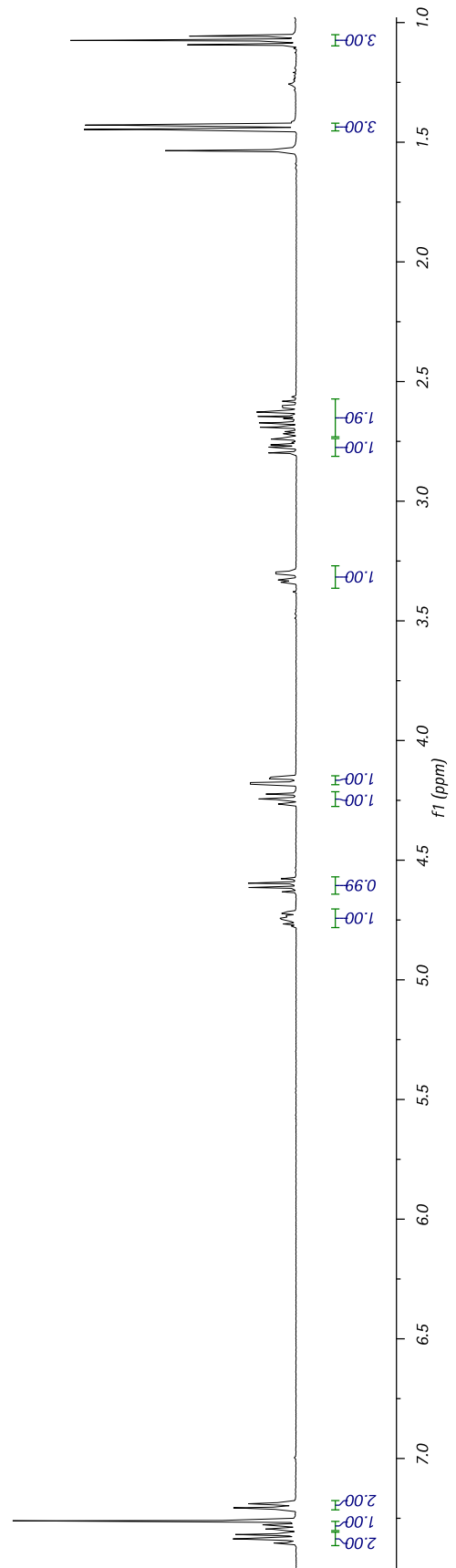


Anhang

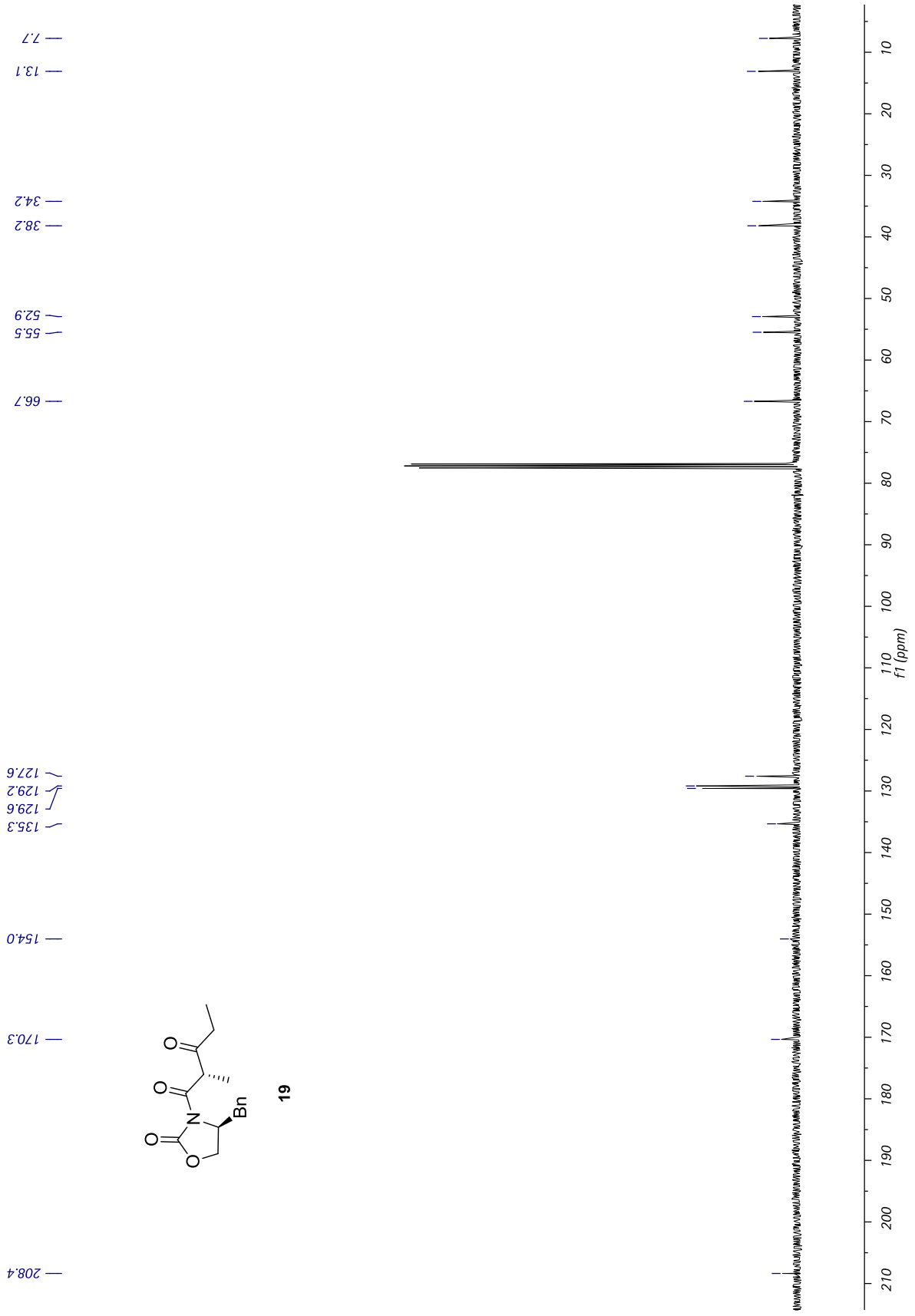


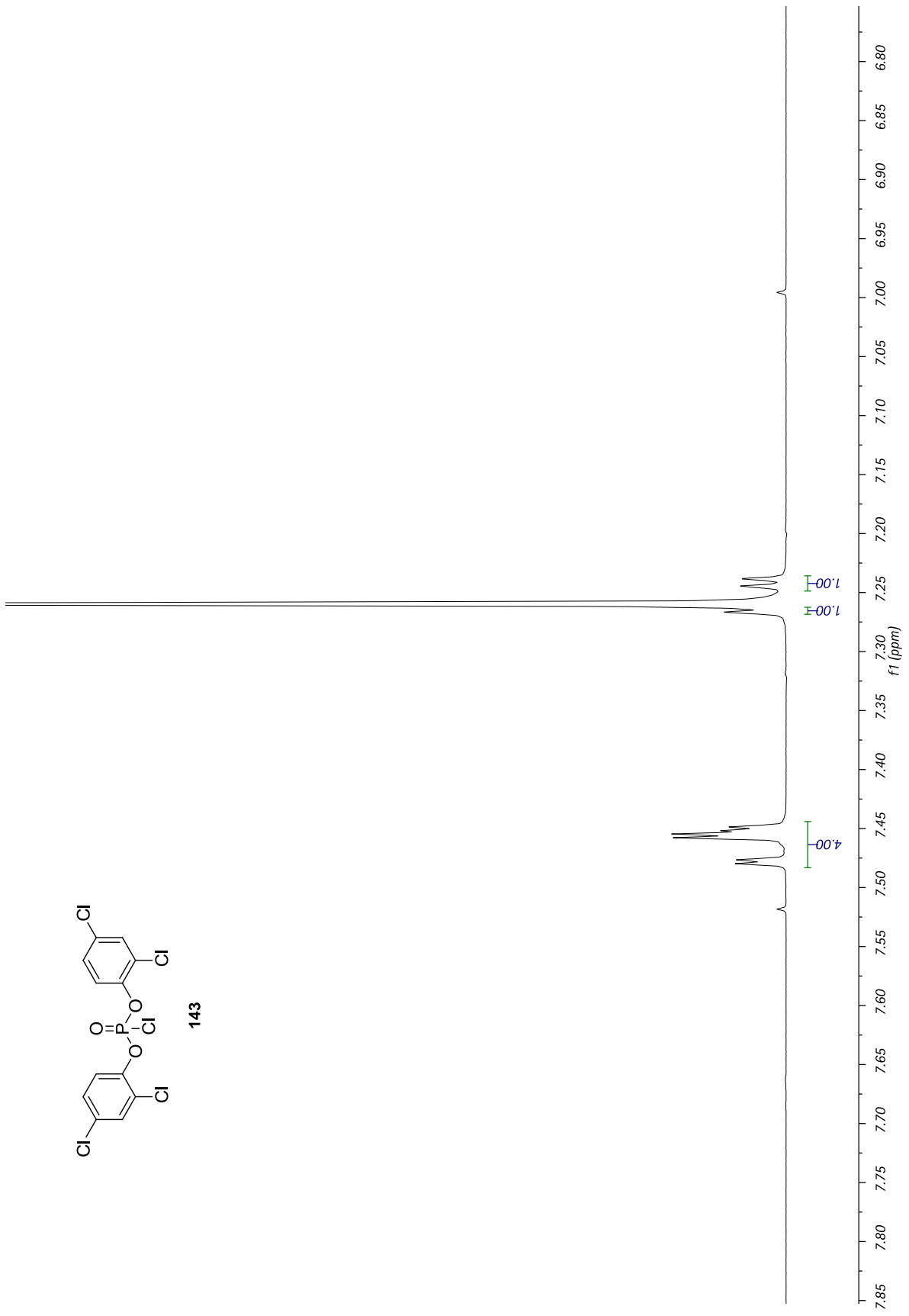


19



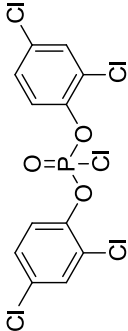
Anhang



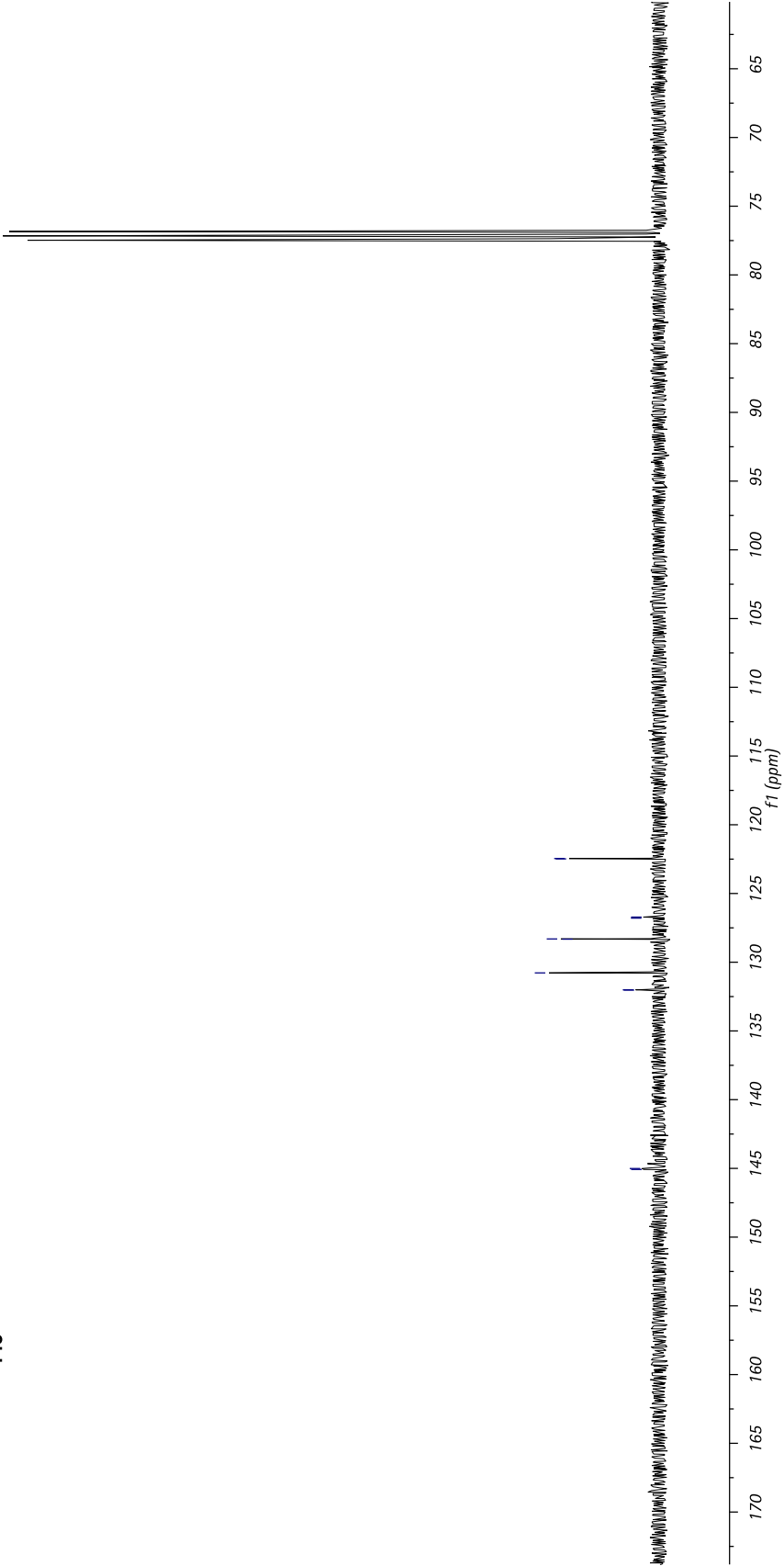


132.0
130.8
128.3
128.3
126.8
126.7
122.5

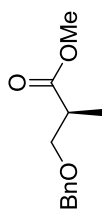
145.1
145.0



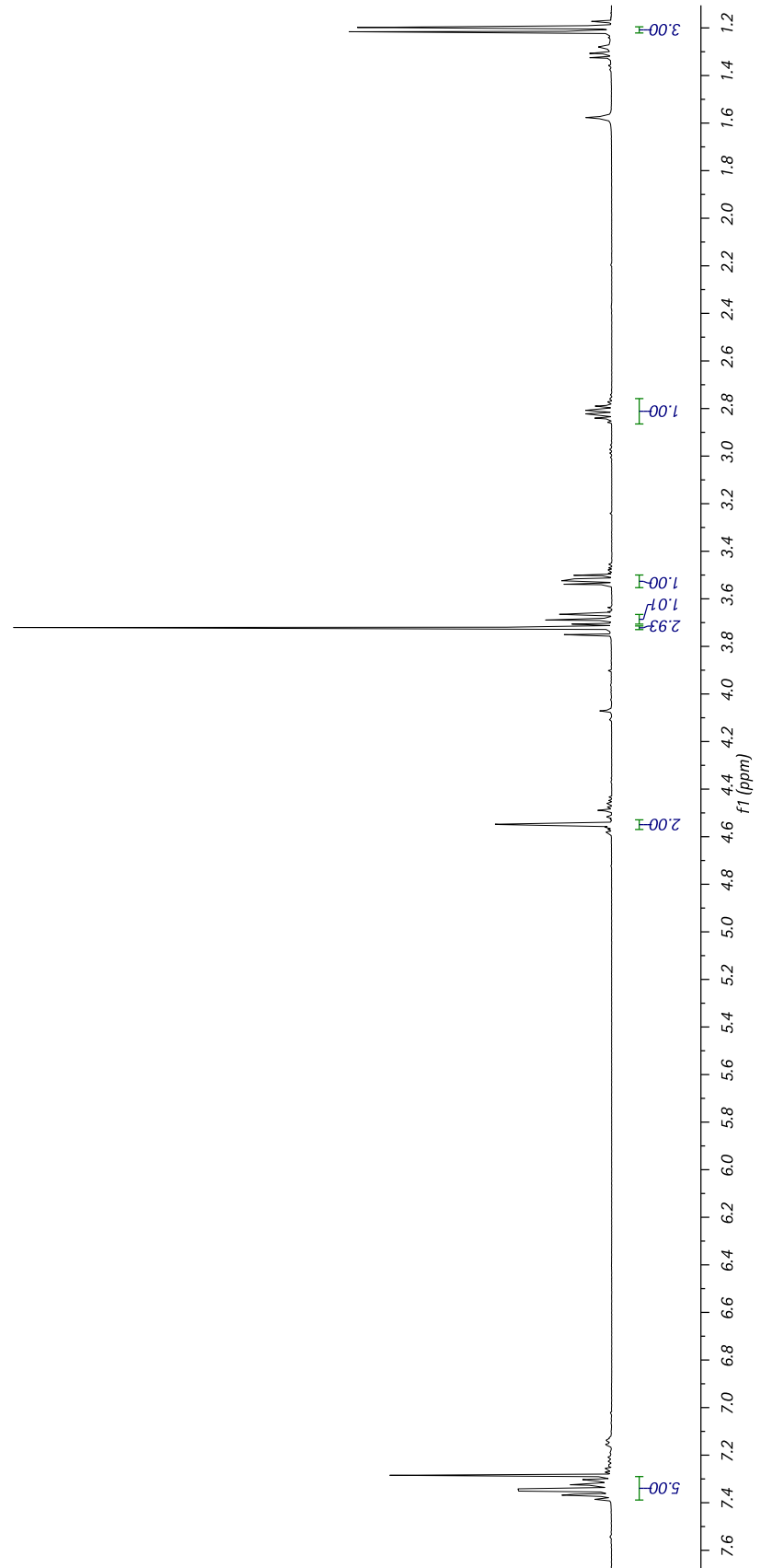
143



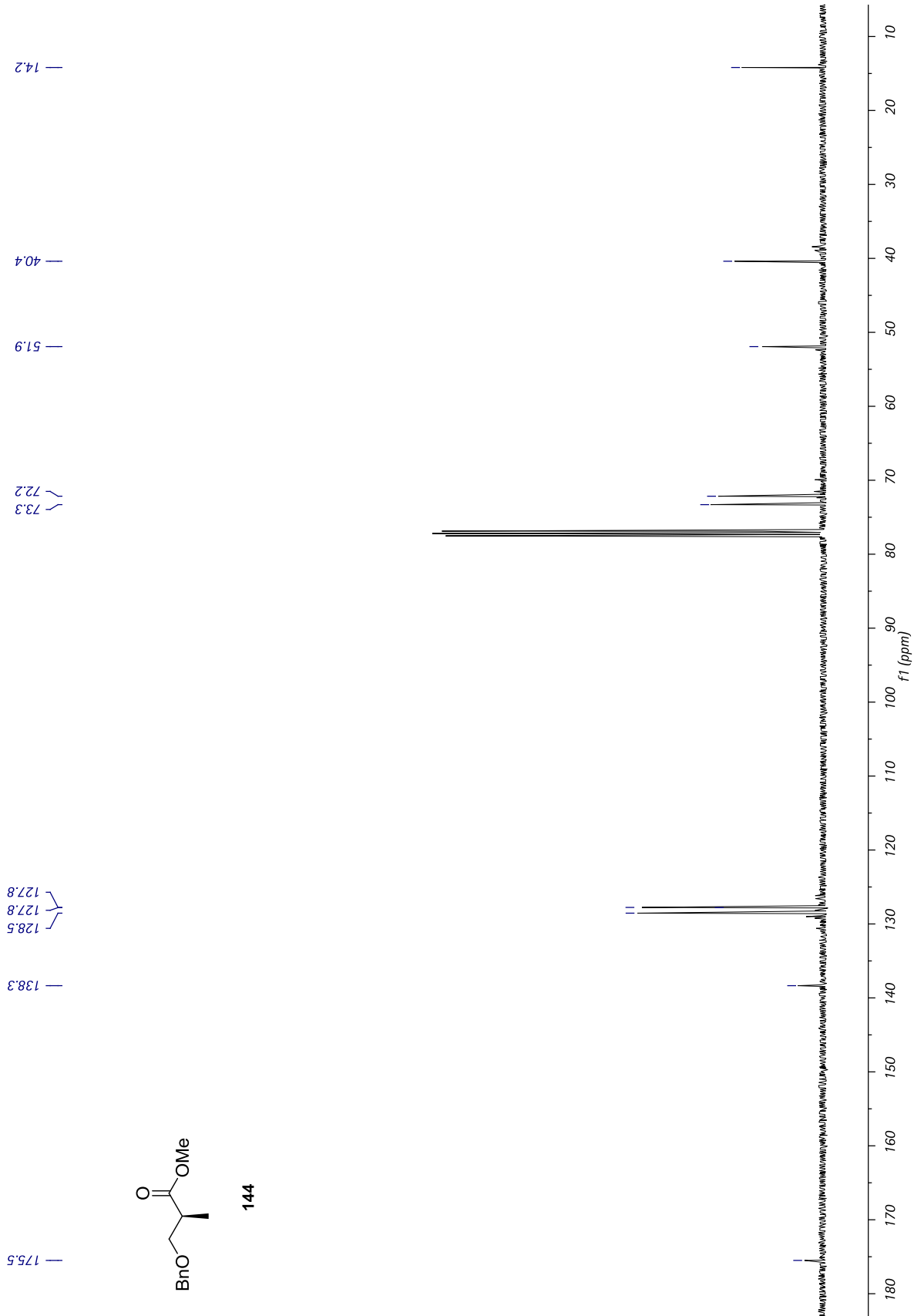
NMR-Spektren zu Kapitel 5.3.1.1: Erste Synthese des Westfragments (Aldehyd)

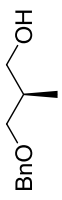


144

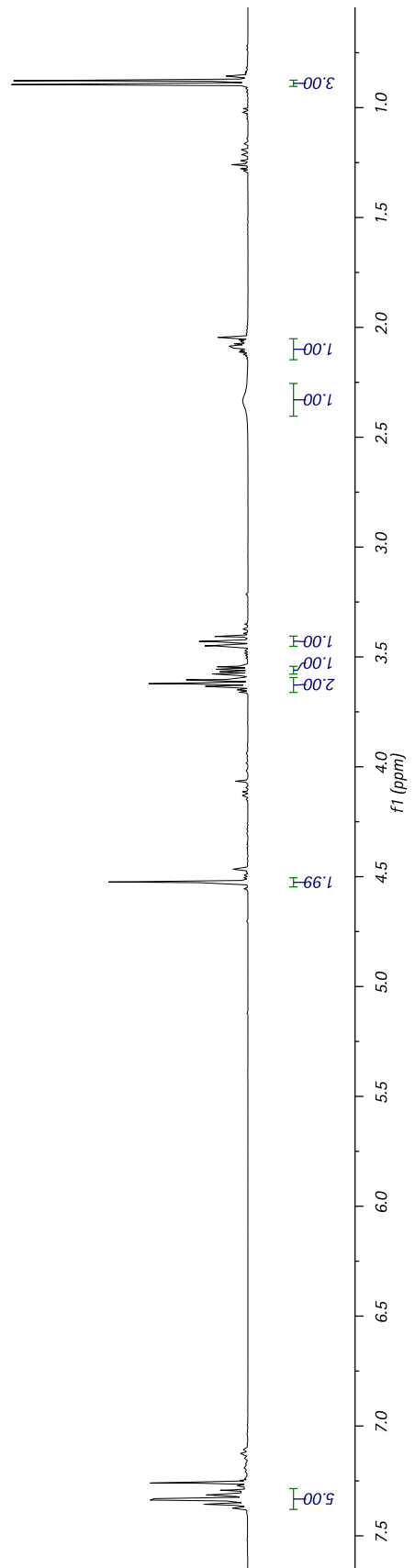


Anhang



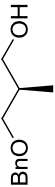


145



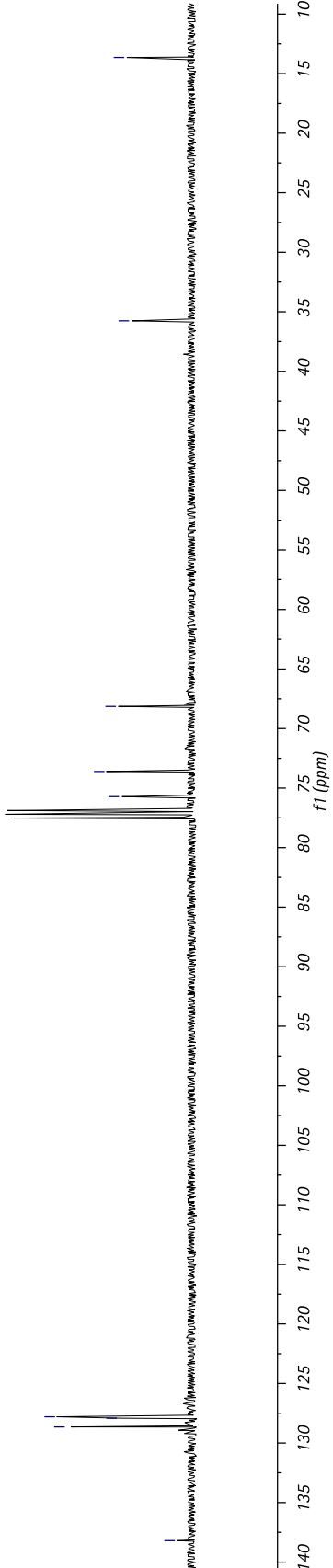
Anhang

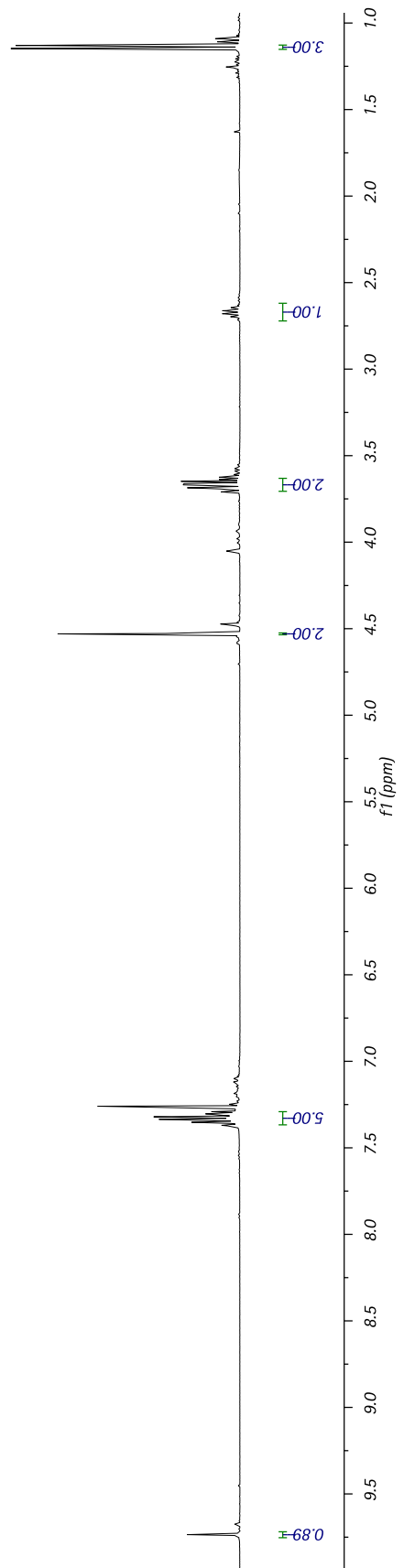
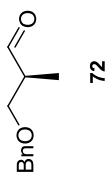
138.2
128.6
127.9
127.8



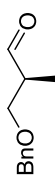
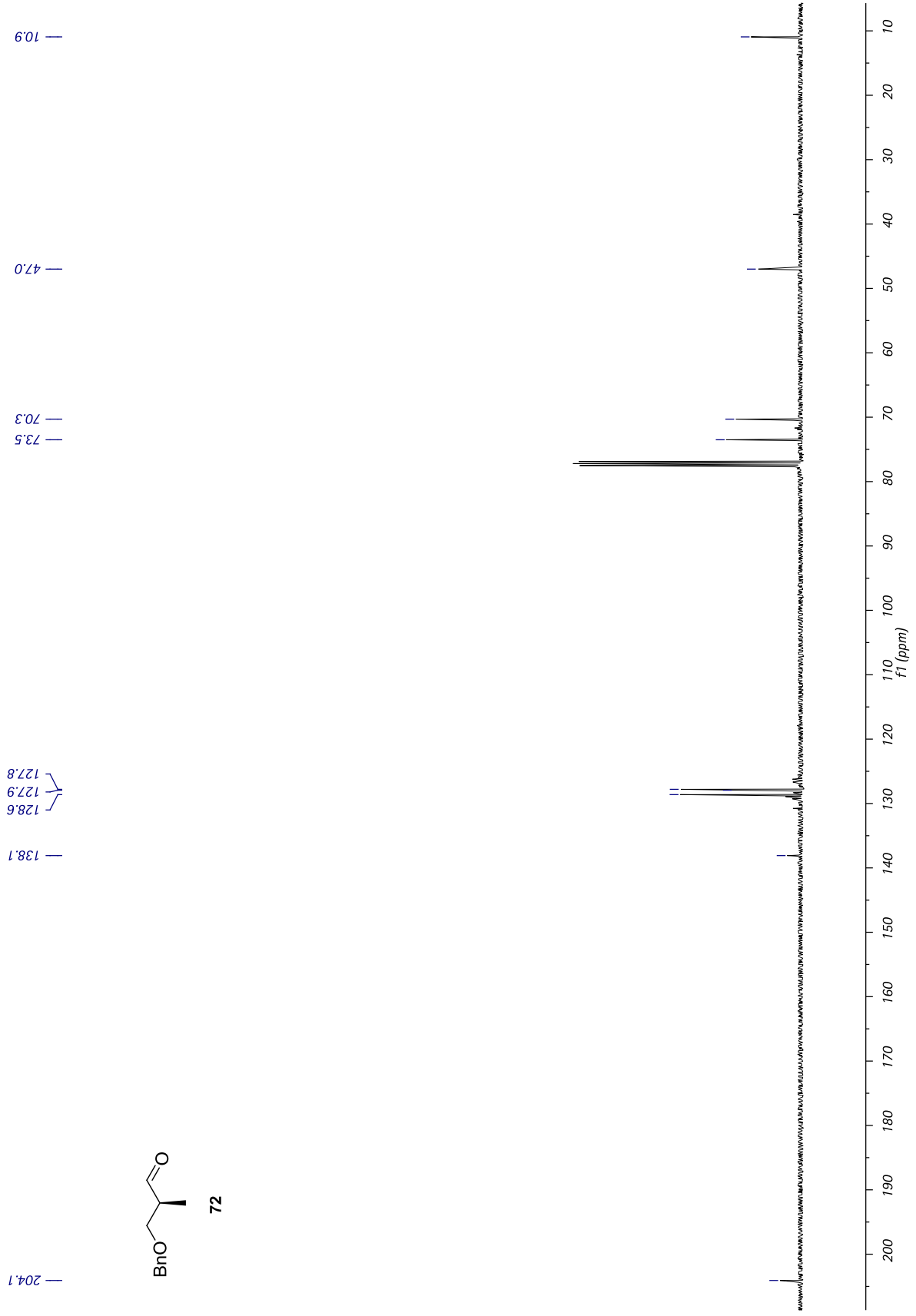
145

75.7
73.6
68.1
35.8
13.6

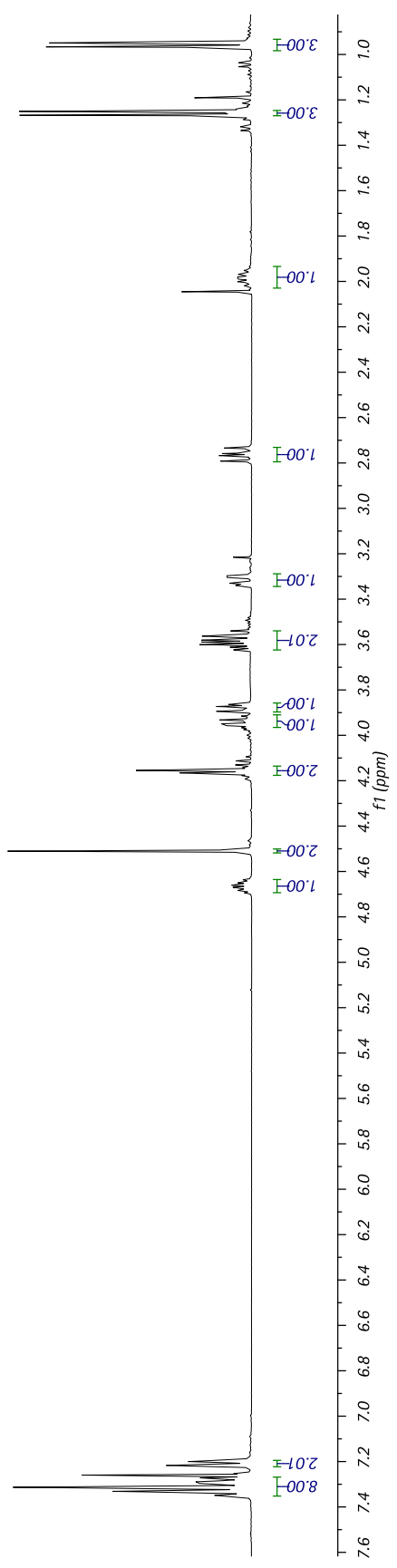
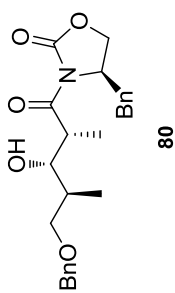




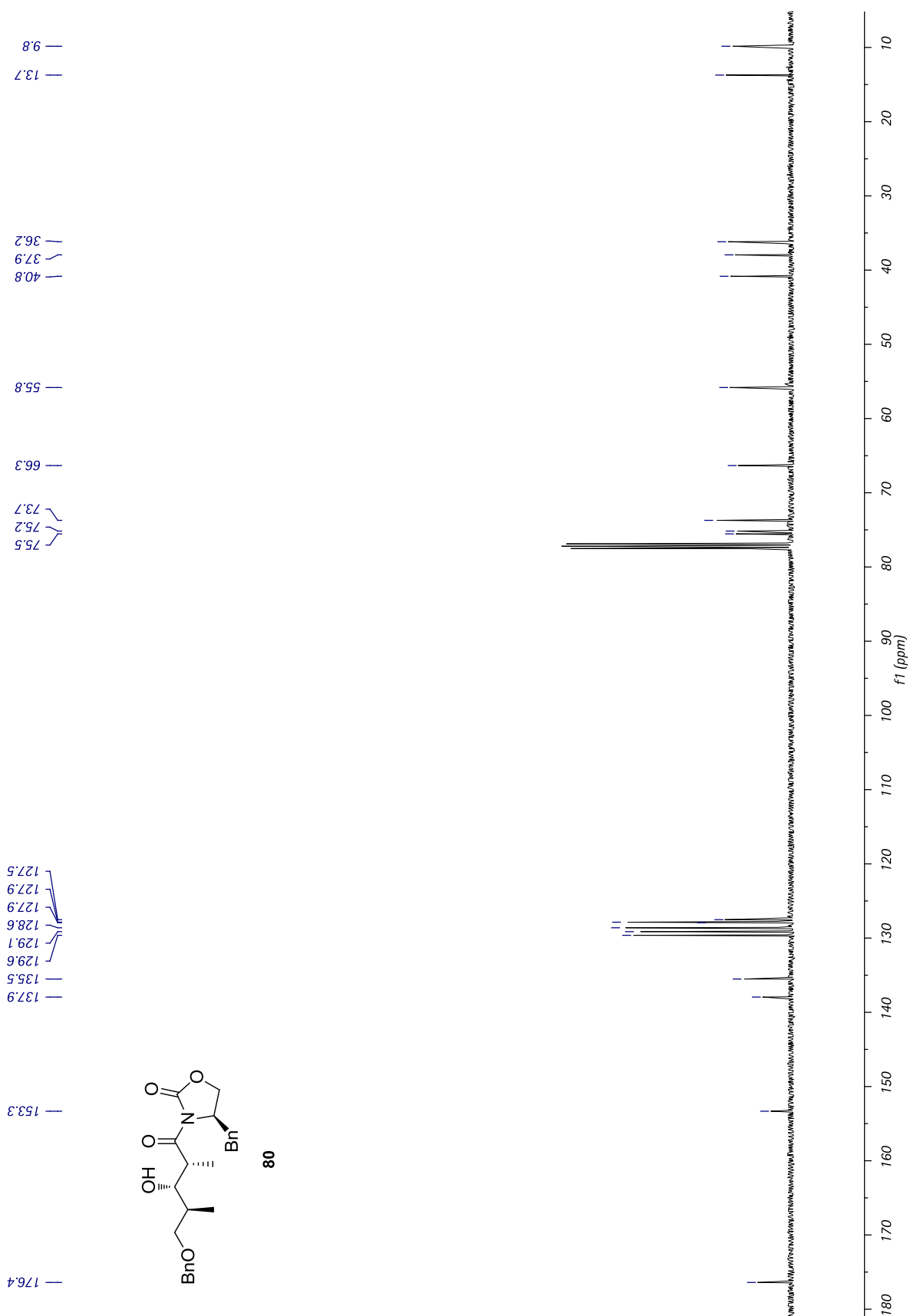
Anhang

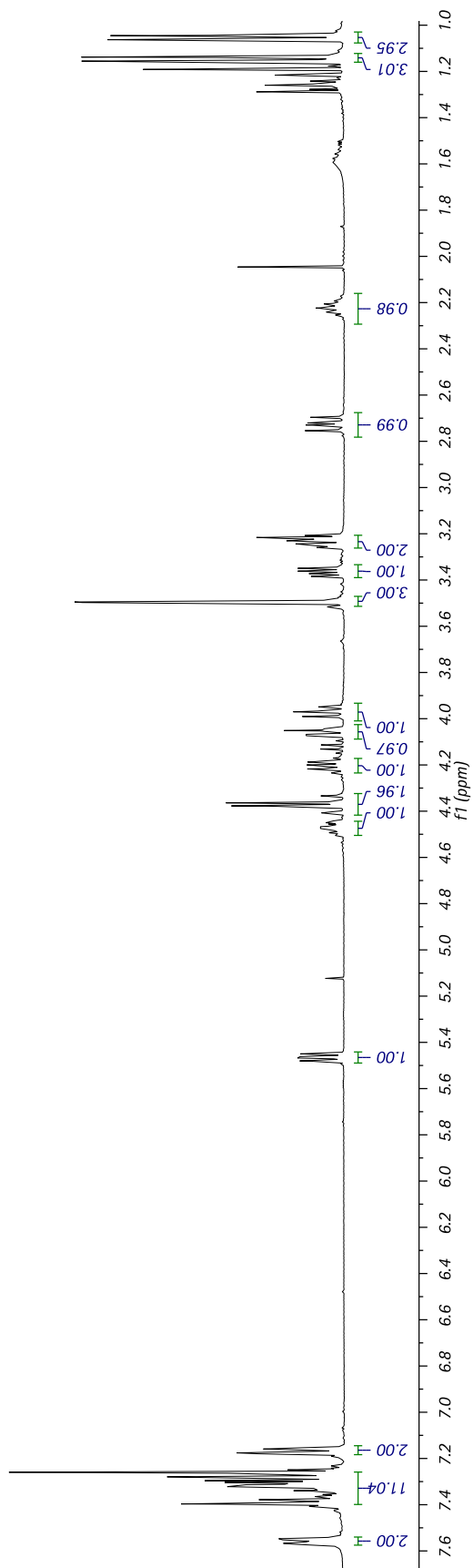
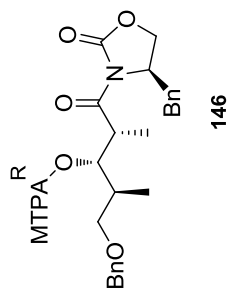


72

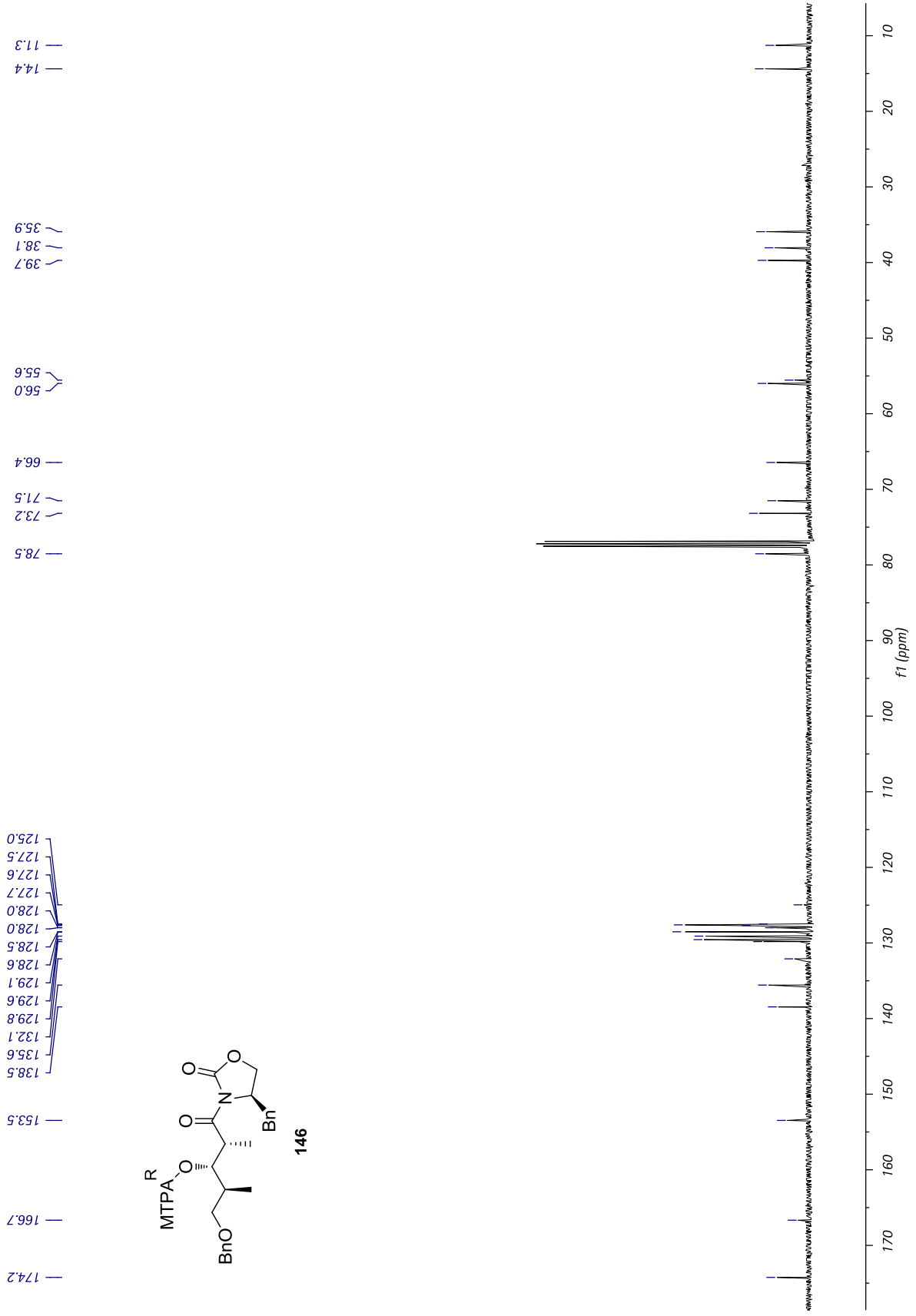


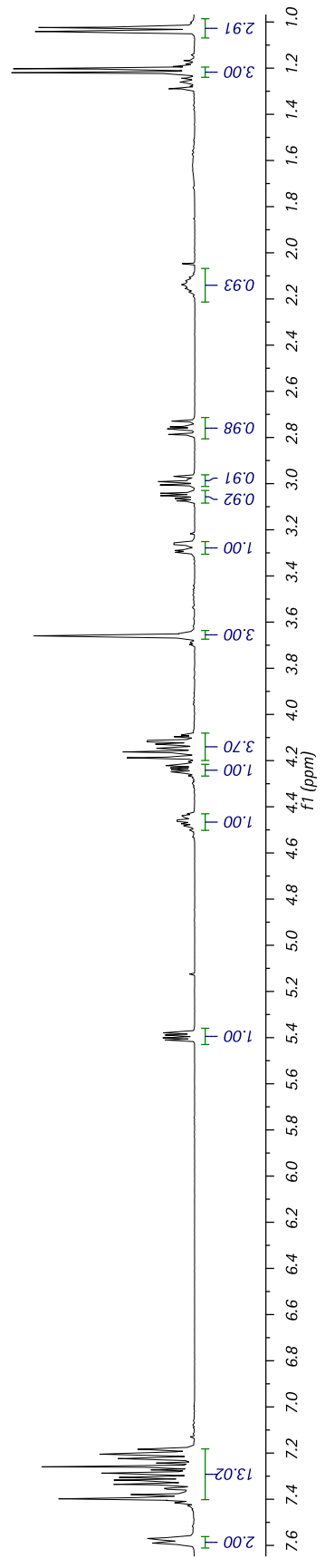
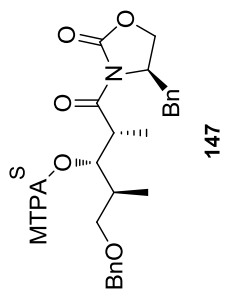
Anhang



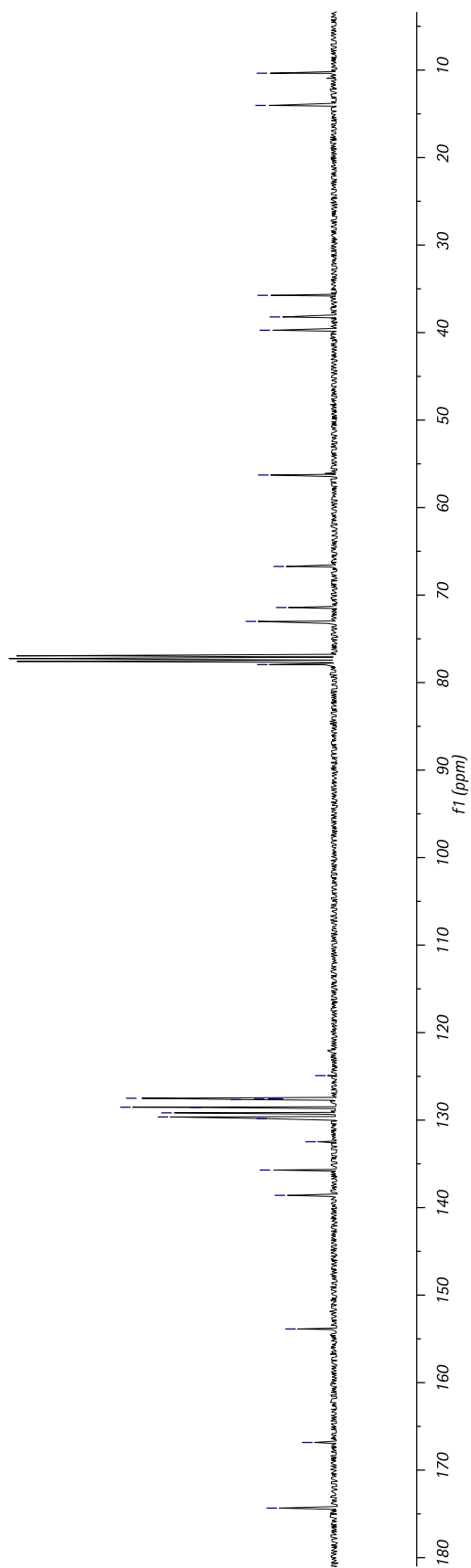
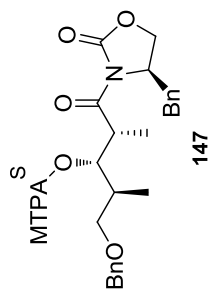


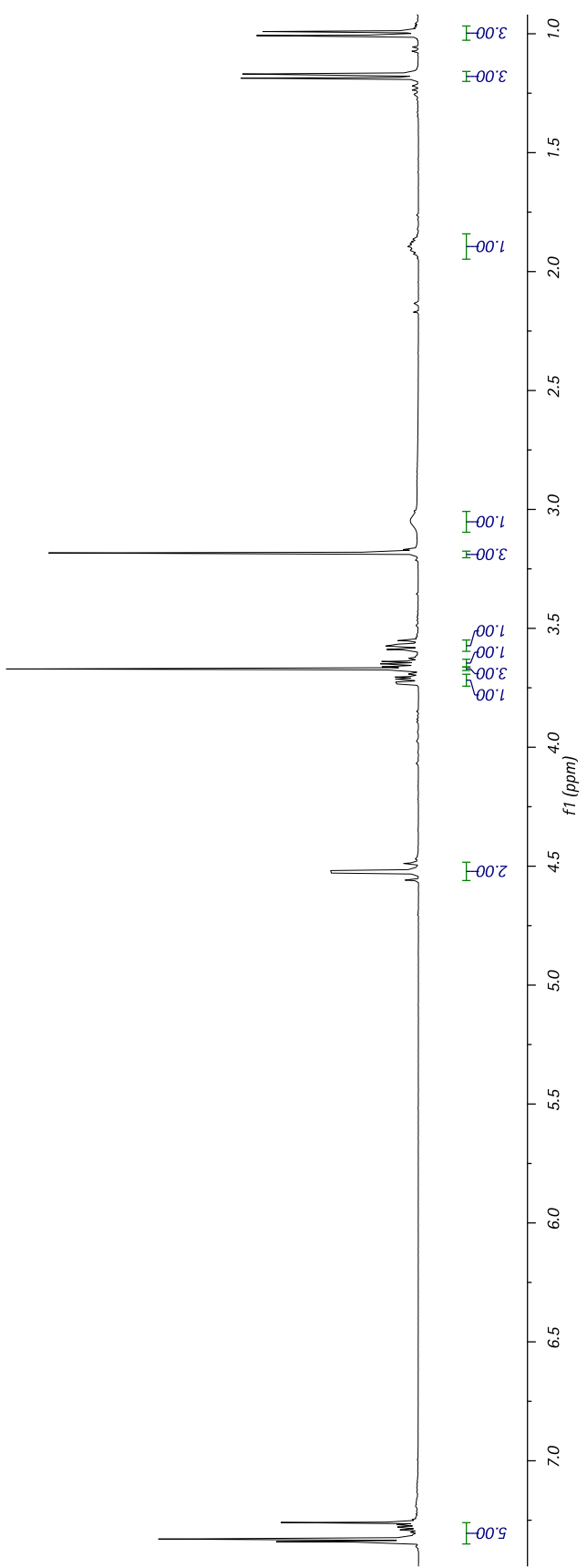
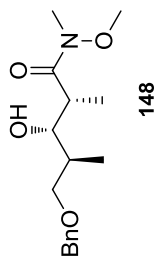
Anhang



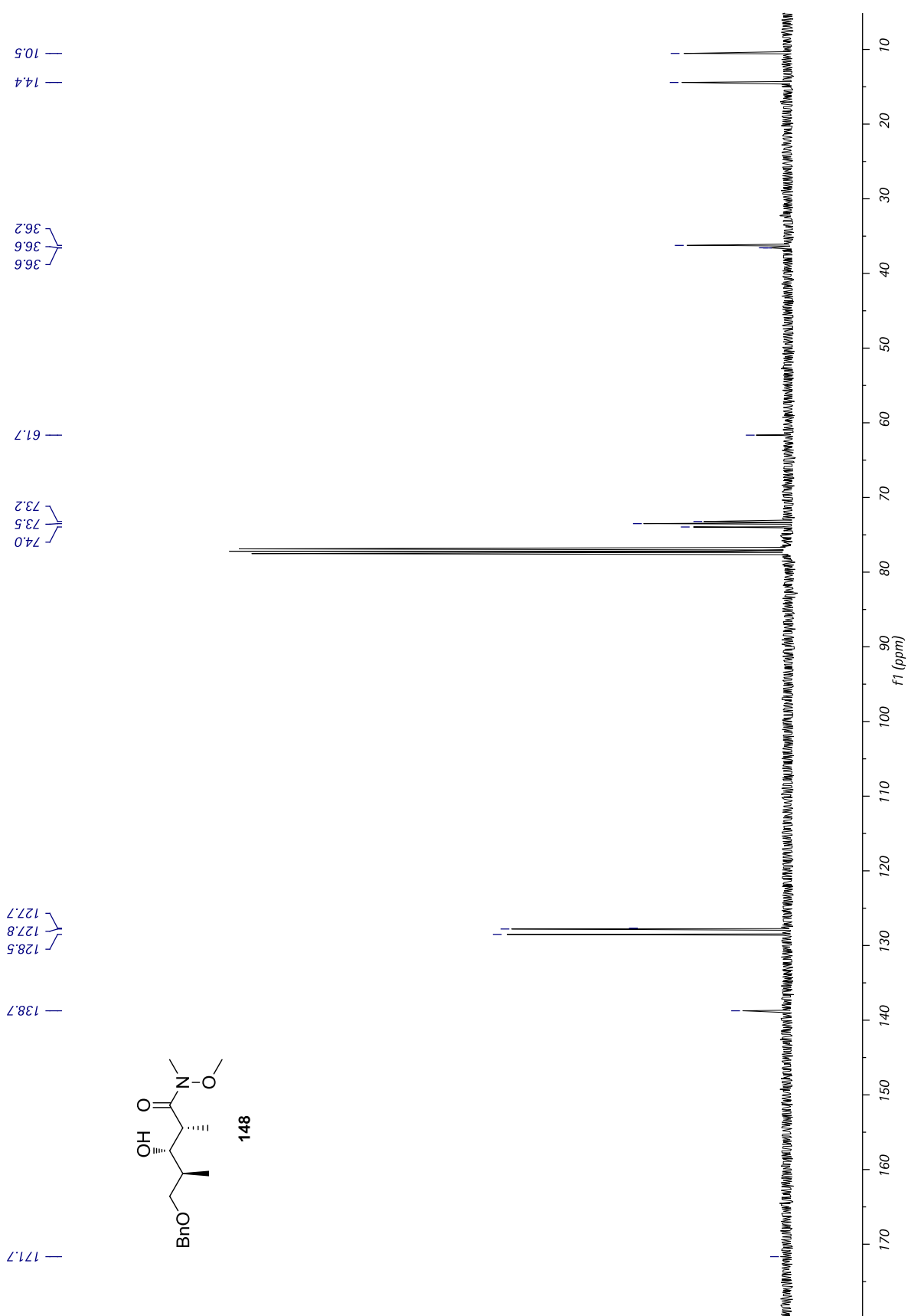


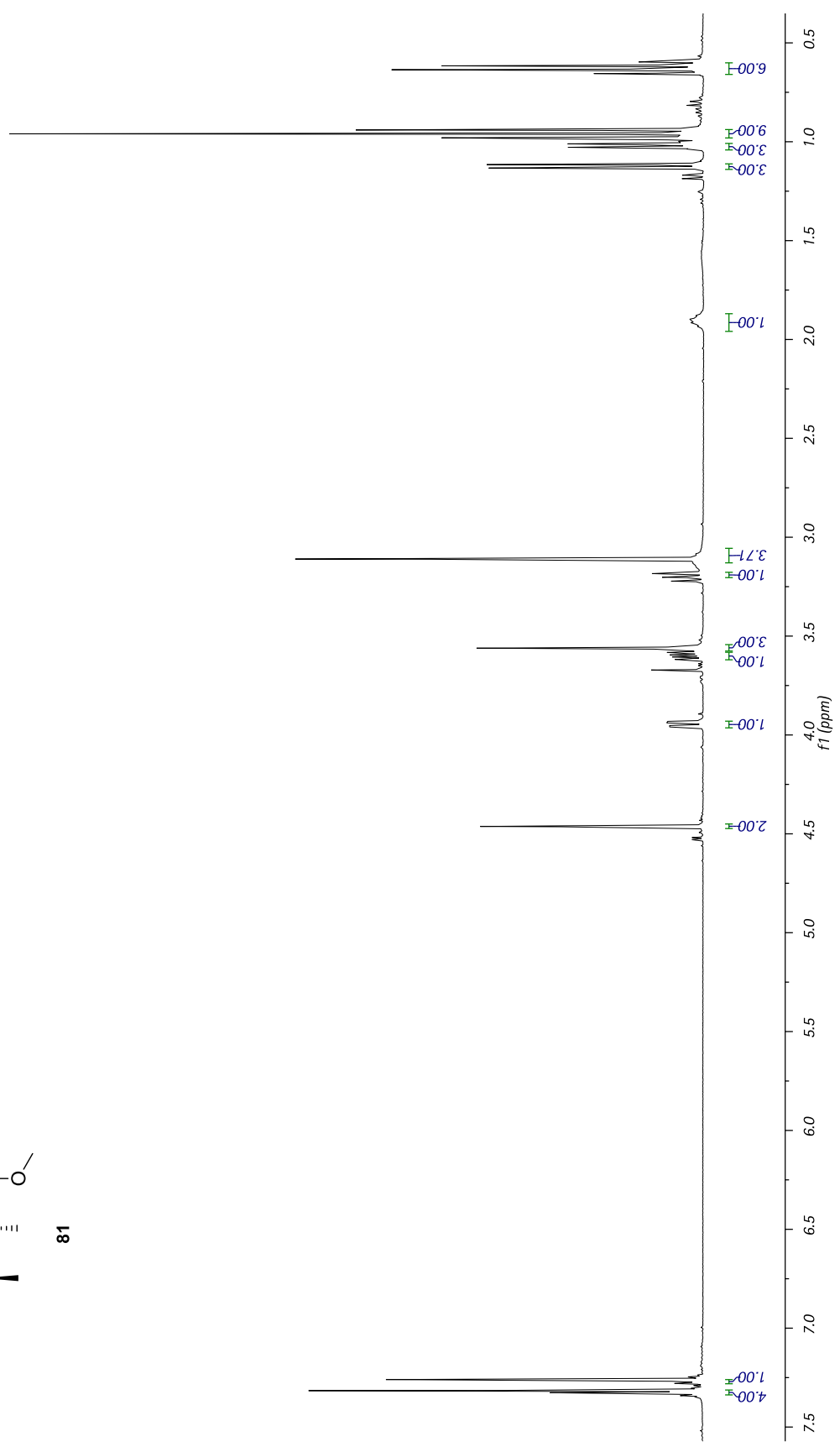
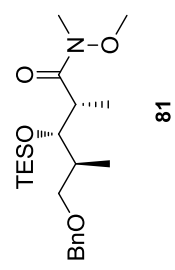
Anhang



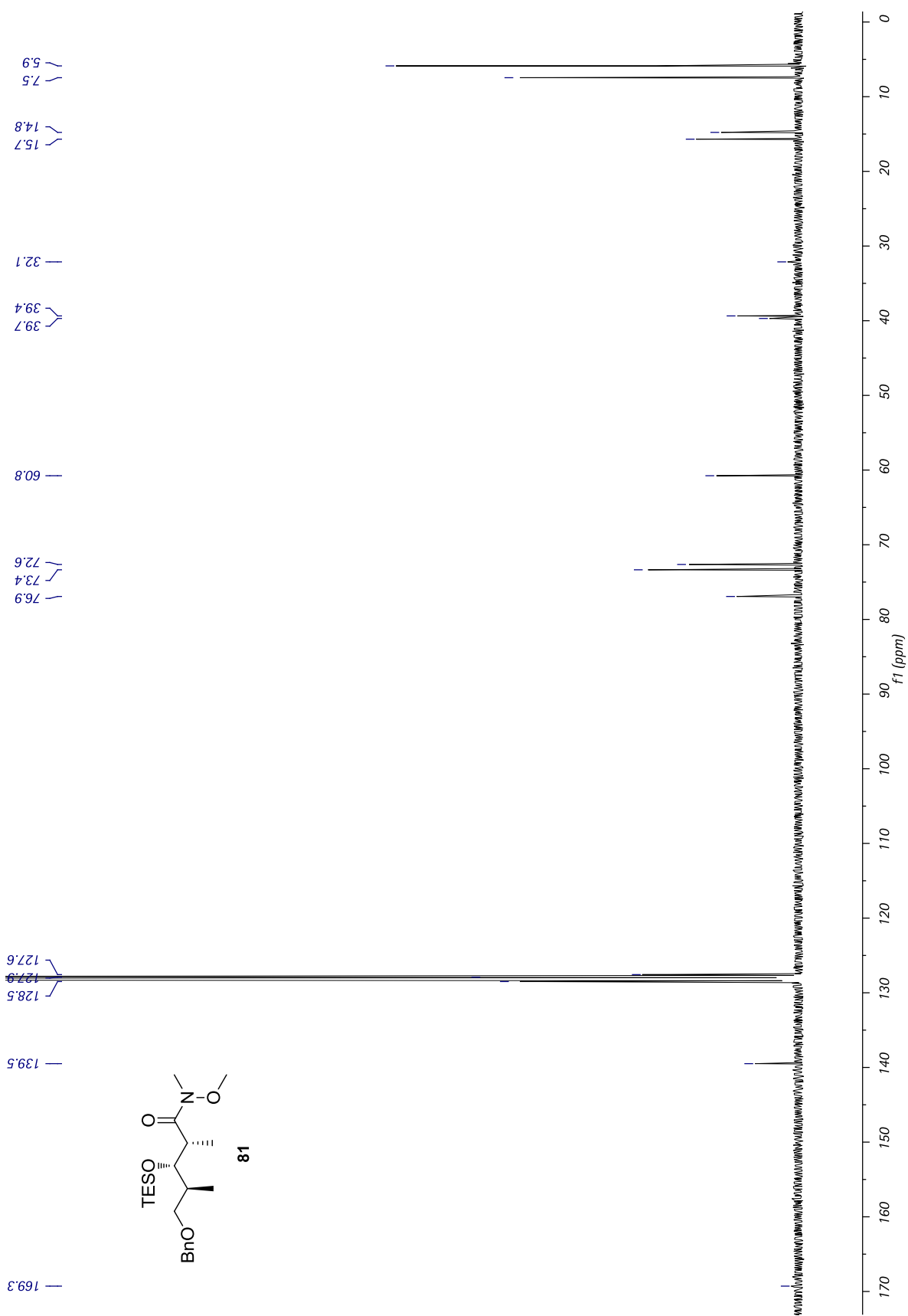


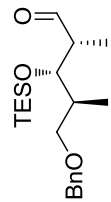
Anhang



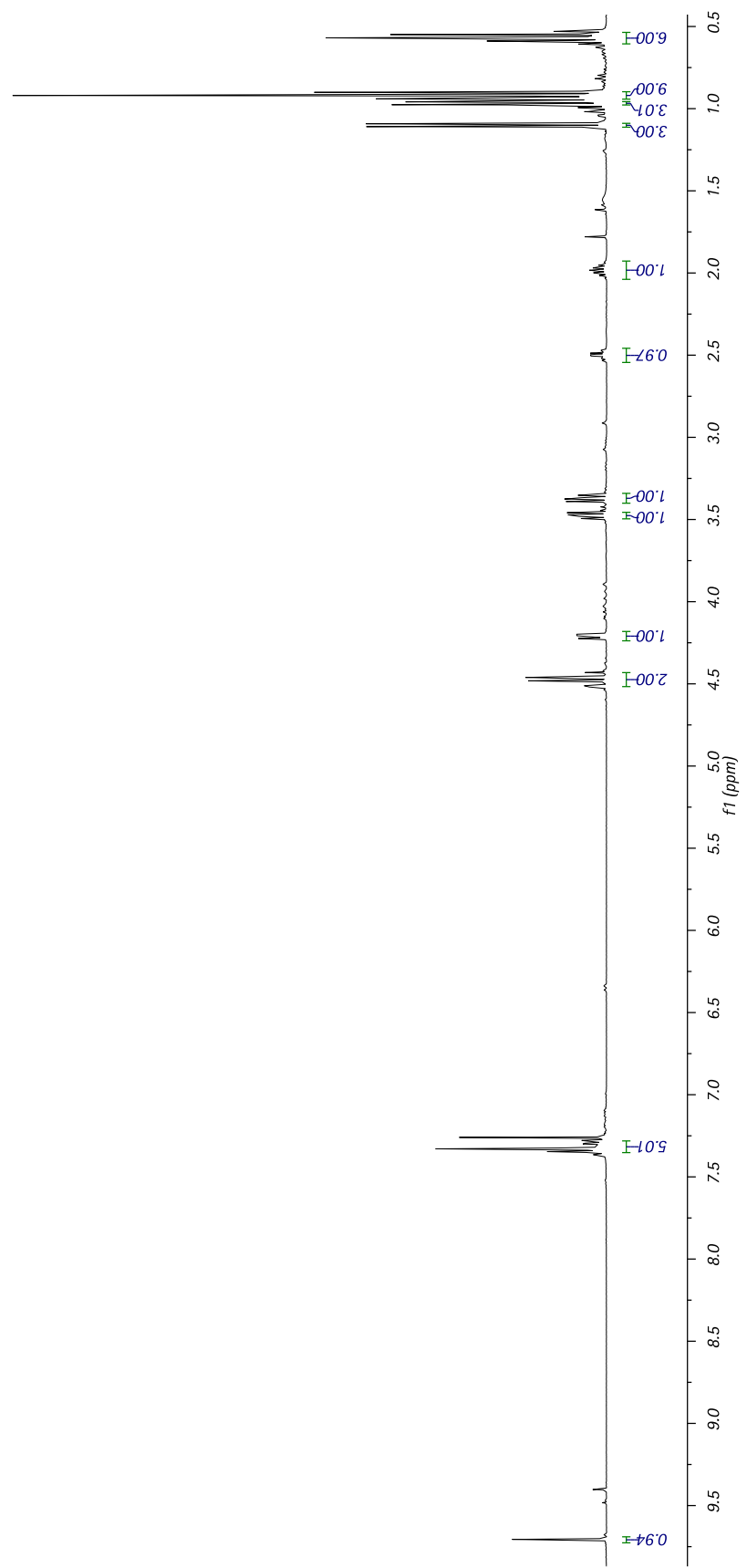


Anhang





68



Anhang

5.4
7.1
8.2
14.5

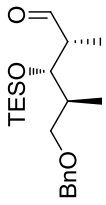
38.4
50.2

72.2
72.8
73.2

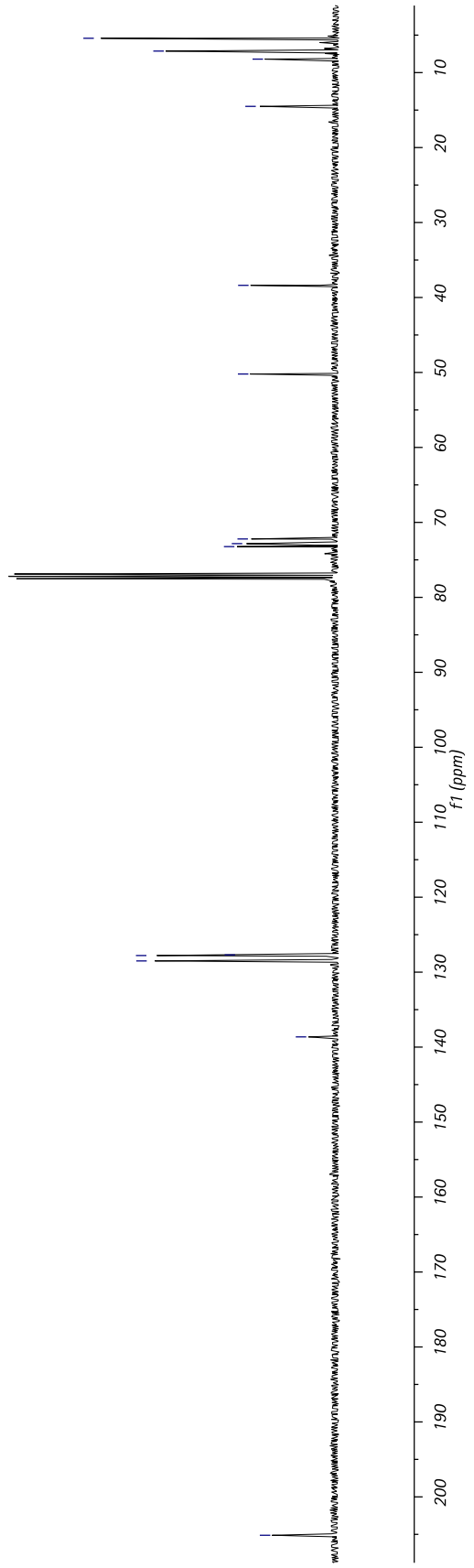
127.7
127.8
128.5

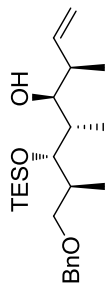
138.6

205.1

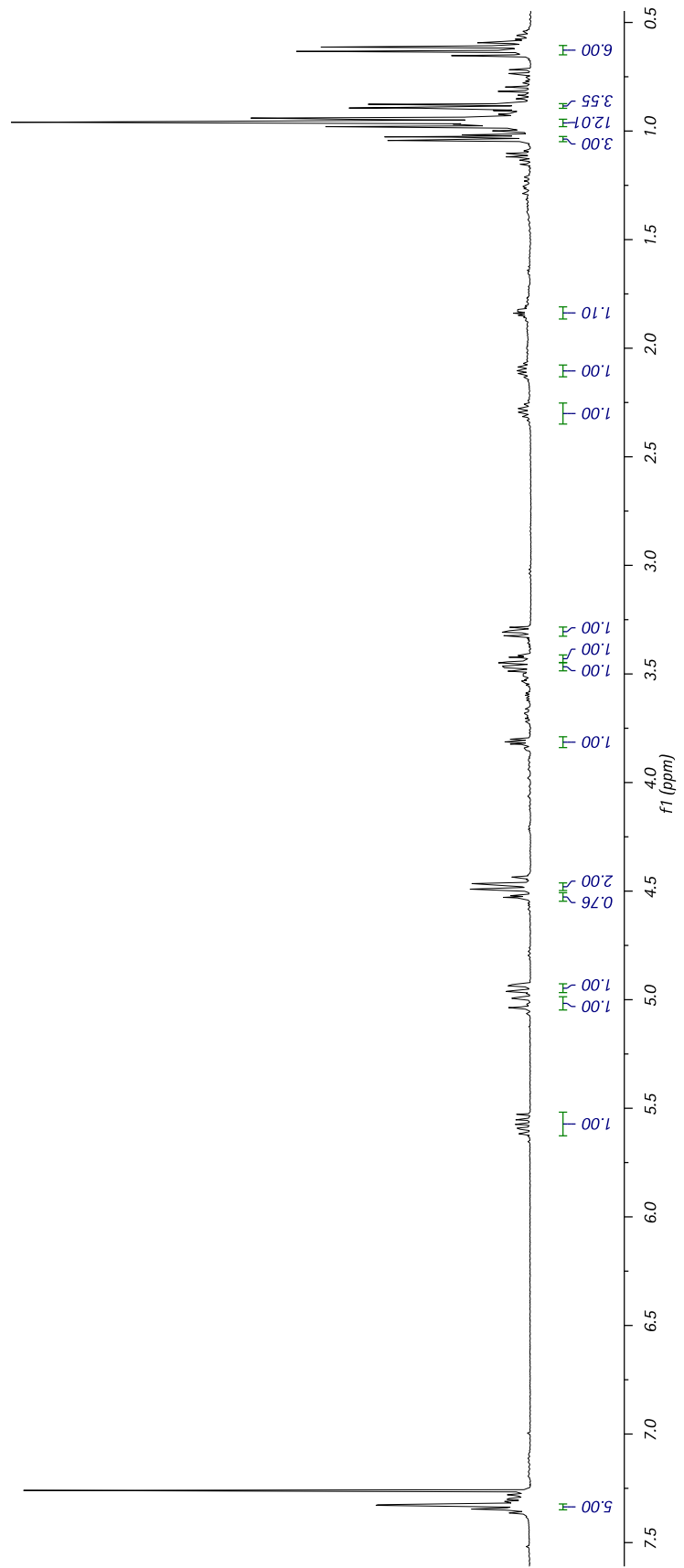


68





88



Anhang

~ 5.6
~ 7.2
~ 8.1
— 15.1
— 16.8

~ 37.8
~ 38.2
~ 42.1

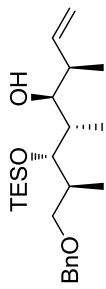
~ 73.0
~ 73.4
~ 77.7
~ 78.2

— 114.7

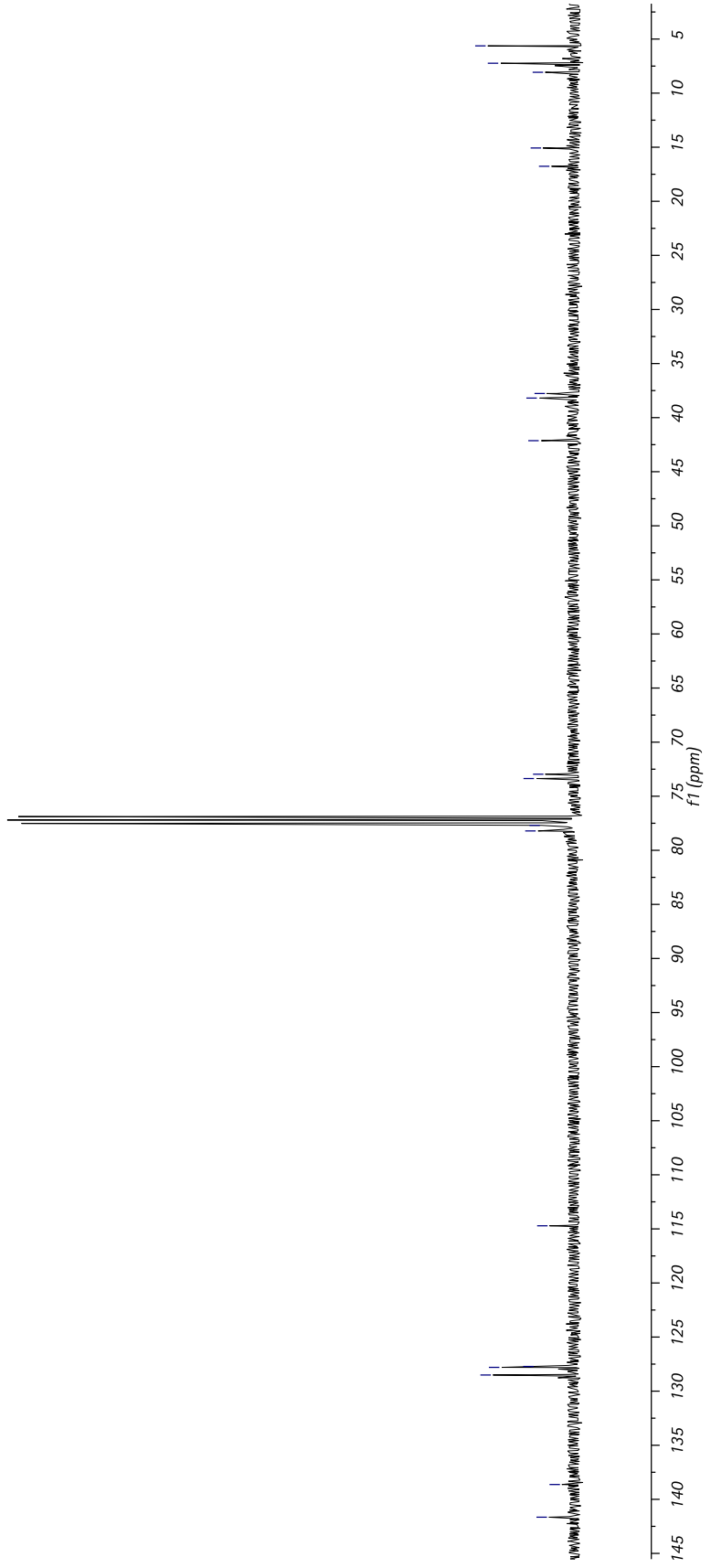
~ 127.7
~ 127.8
~ 128.5

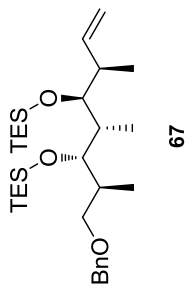
— 138.6

— 141.7

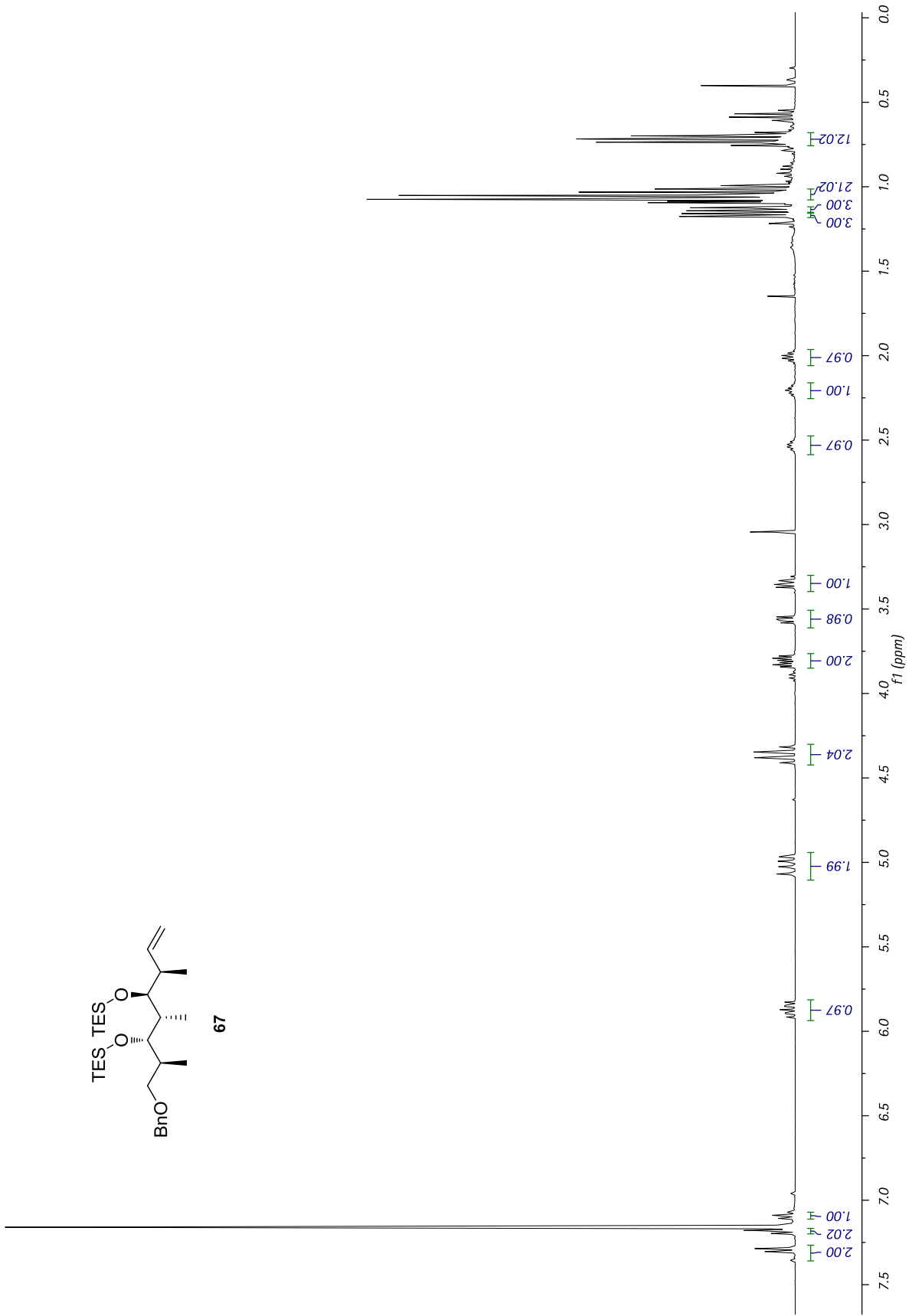


88

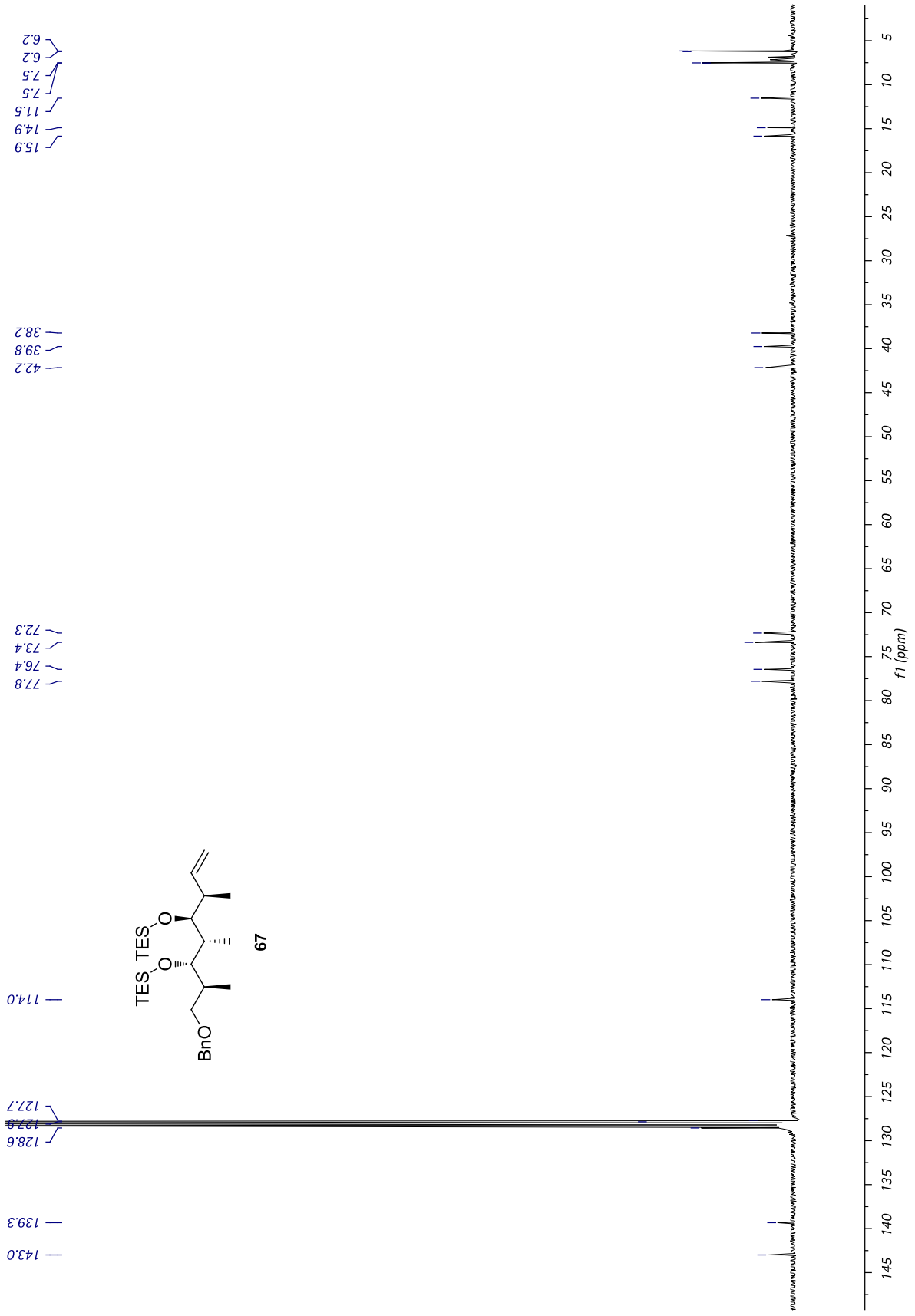


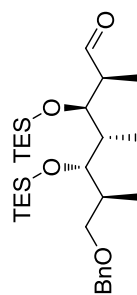


67

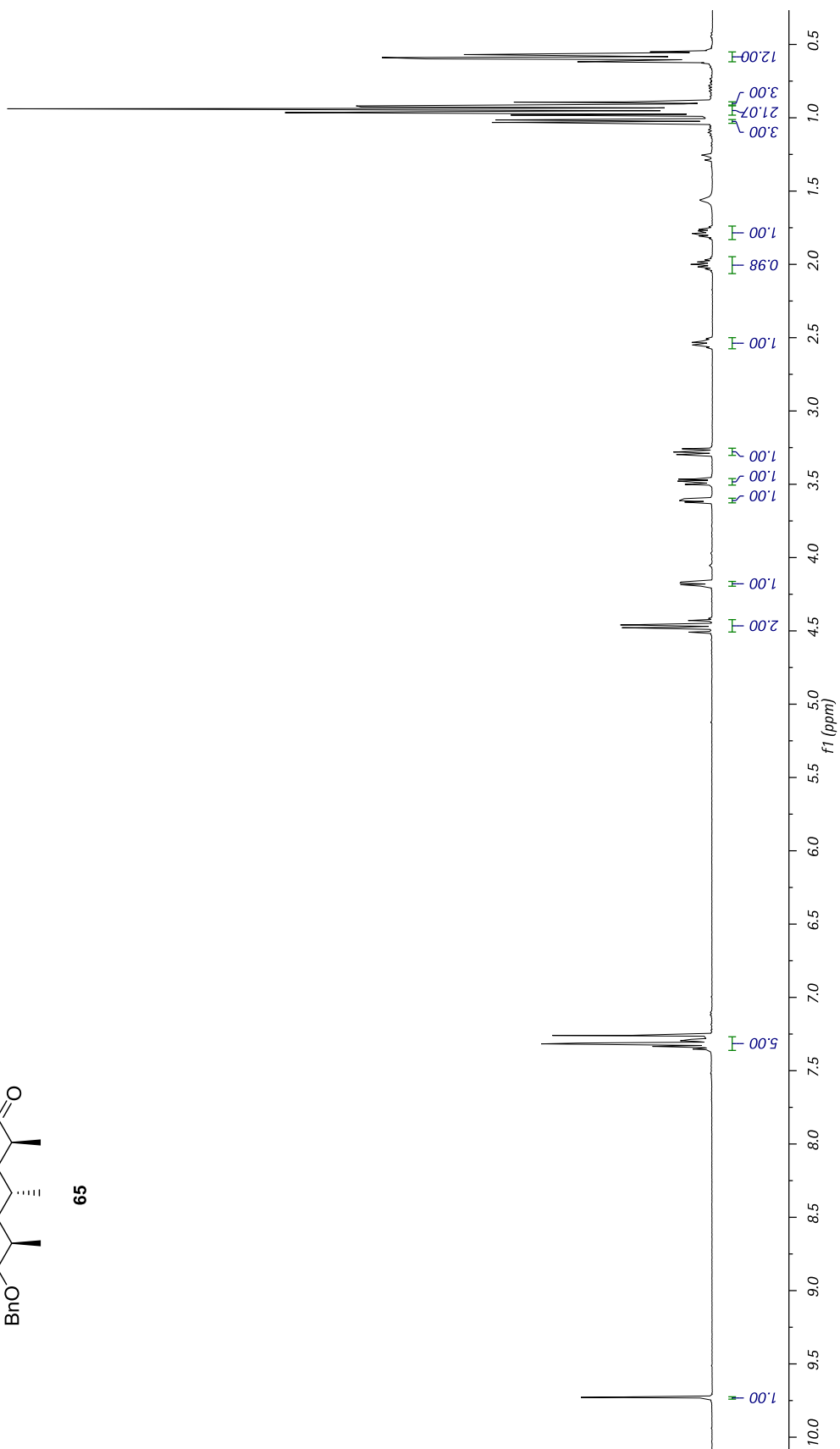


Anhang





65



Anhang

5.6
5.8
7.2
7.3
7.7
11.2
15.2

38.3
39.3

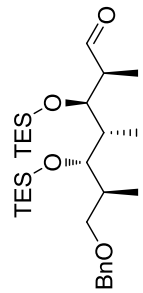
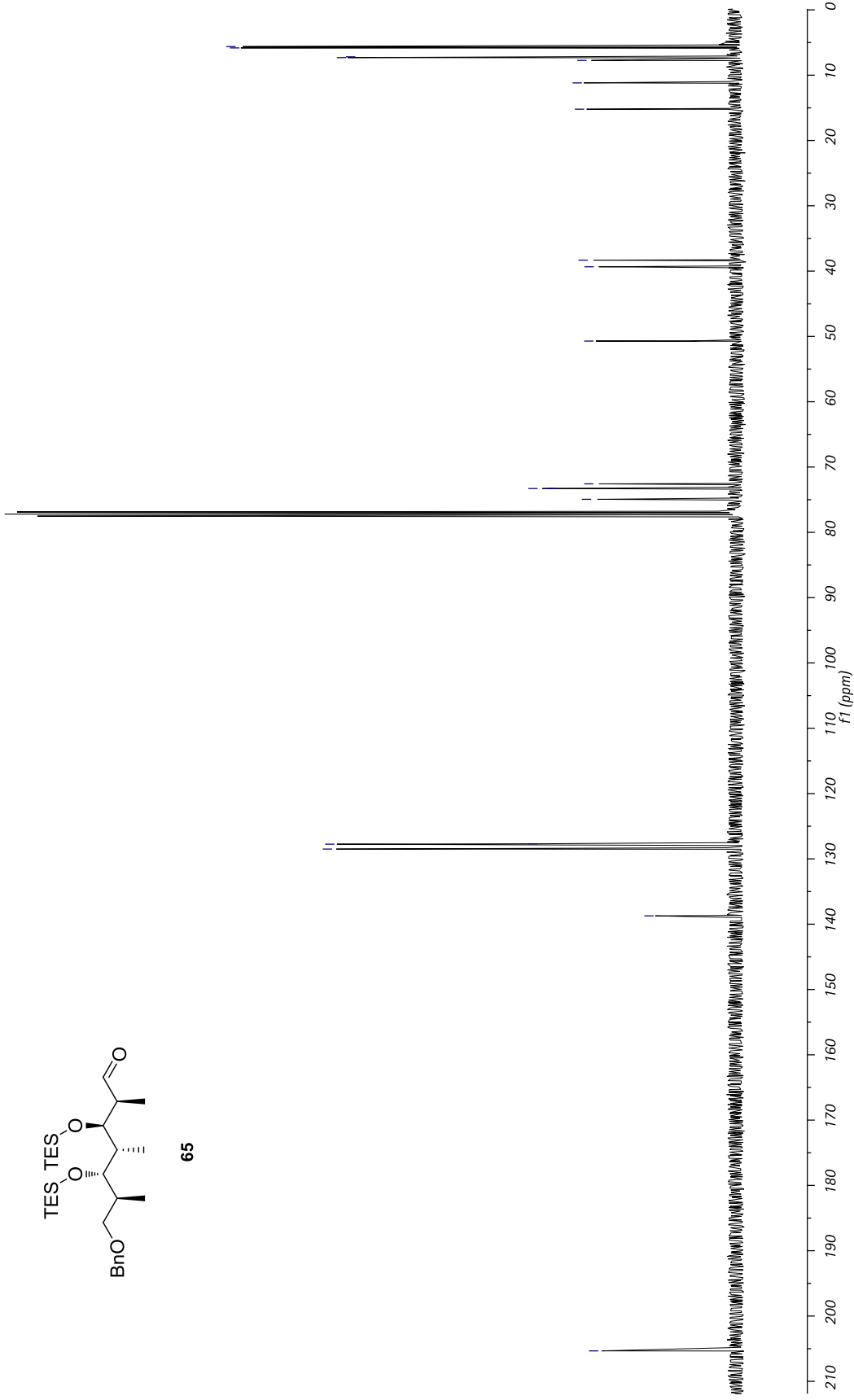
50.7

72.6
73.3
73.3
74.9

127.7
127.7
128.5

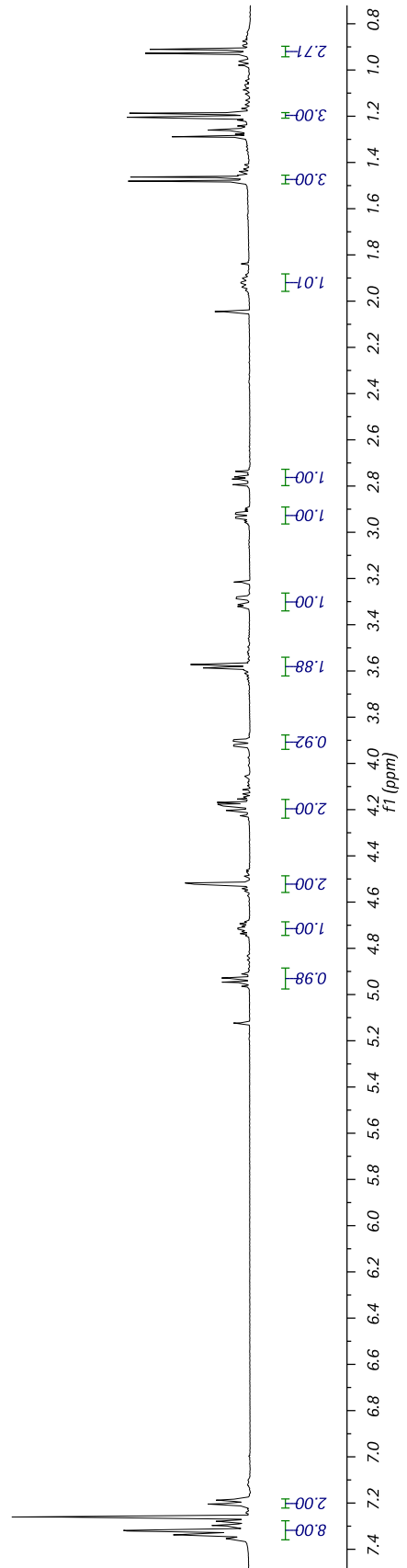
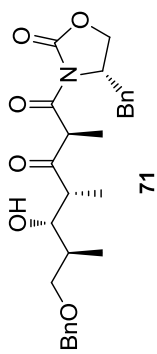
138.7

205.3

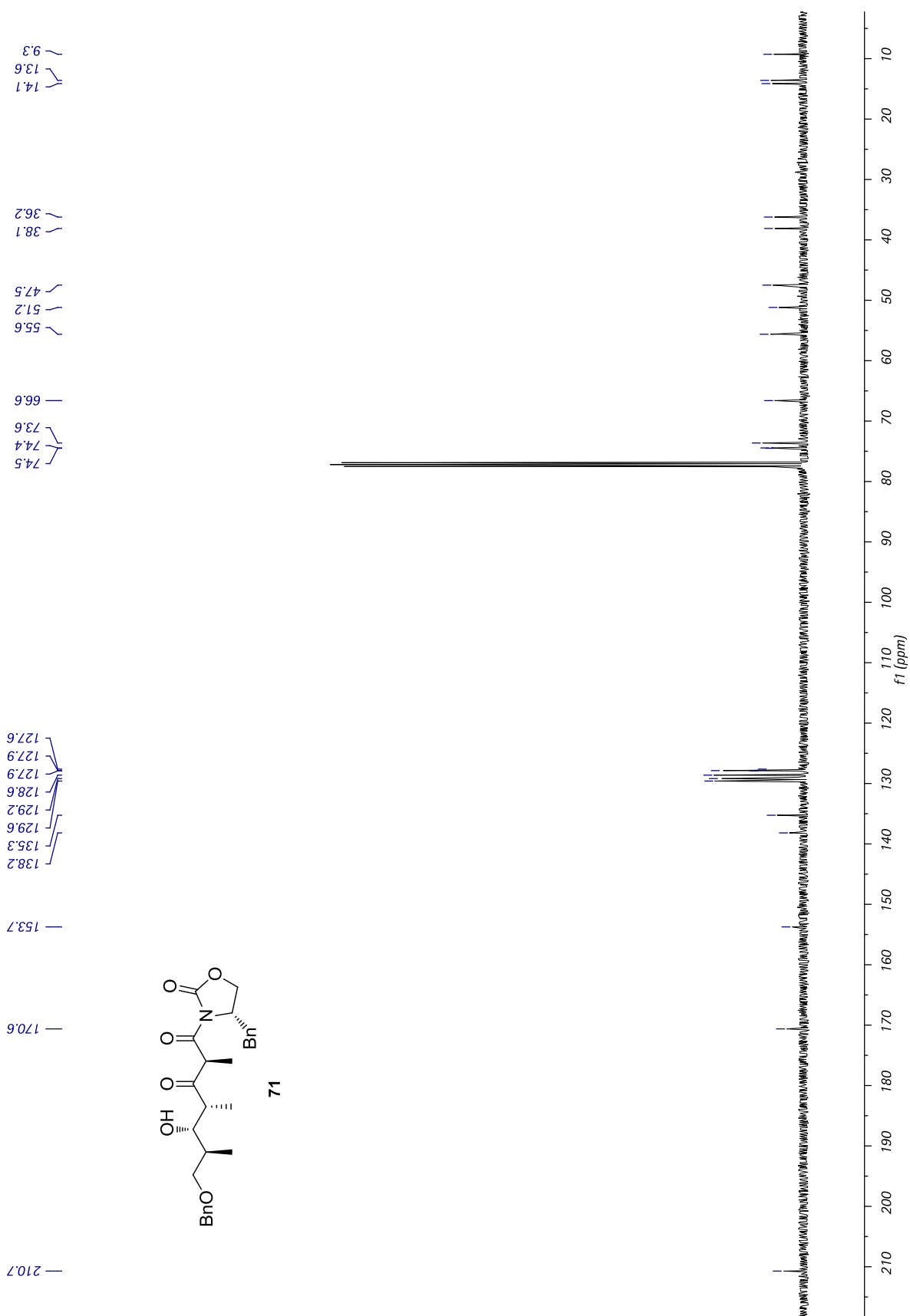


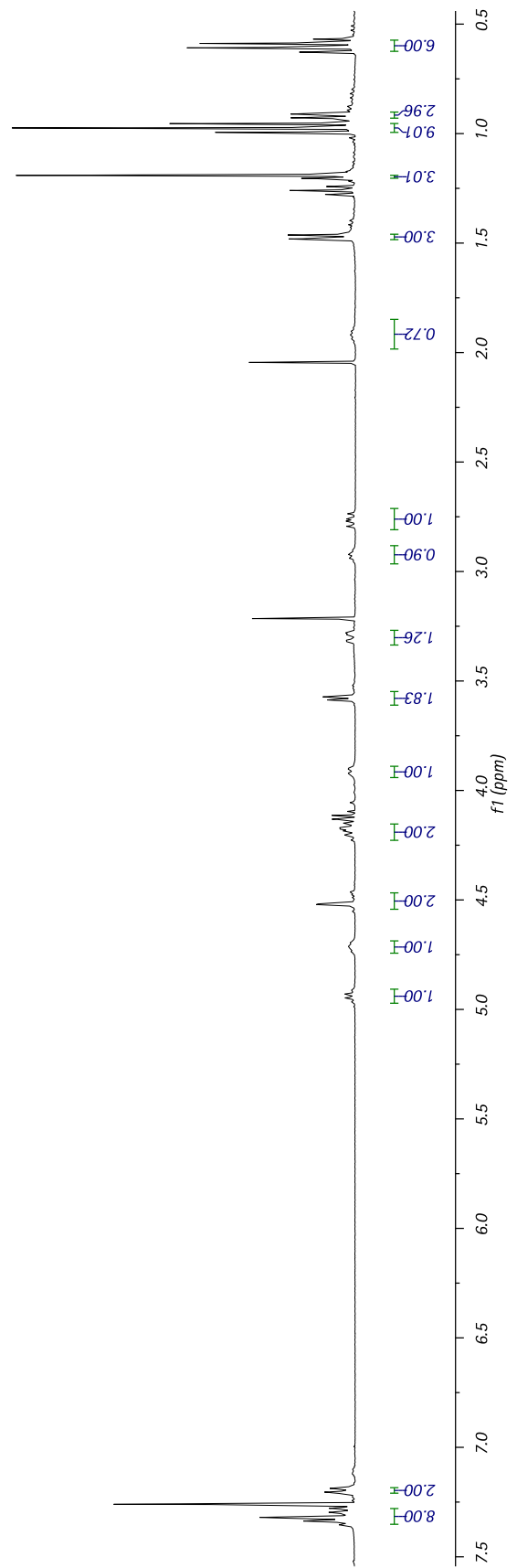
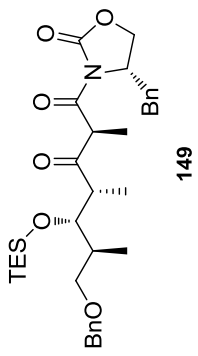
65

NMR-Spektren zu Kapitel 5.3.1.2 Zweite Synthese des Westfragments (Aldehyd)

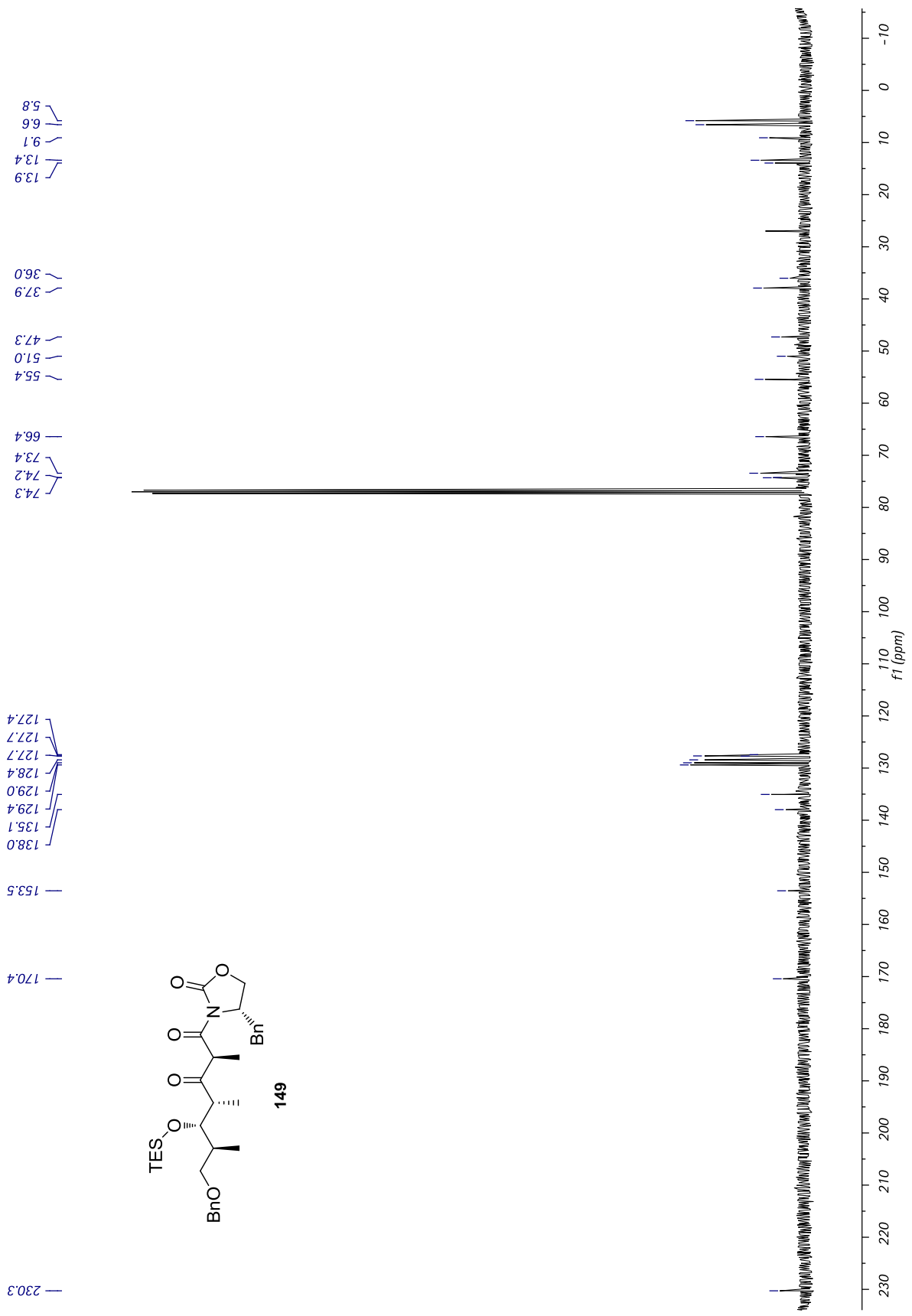


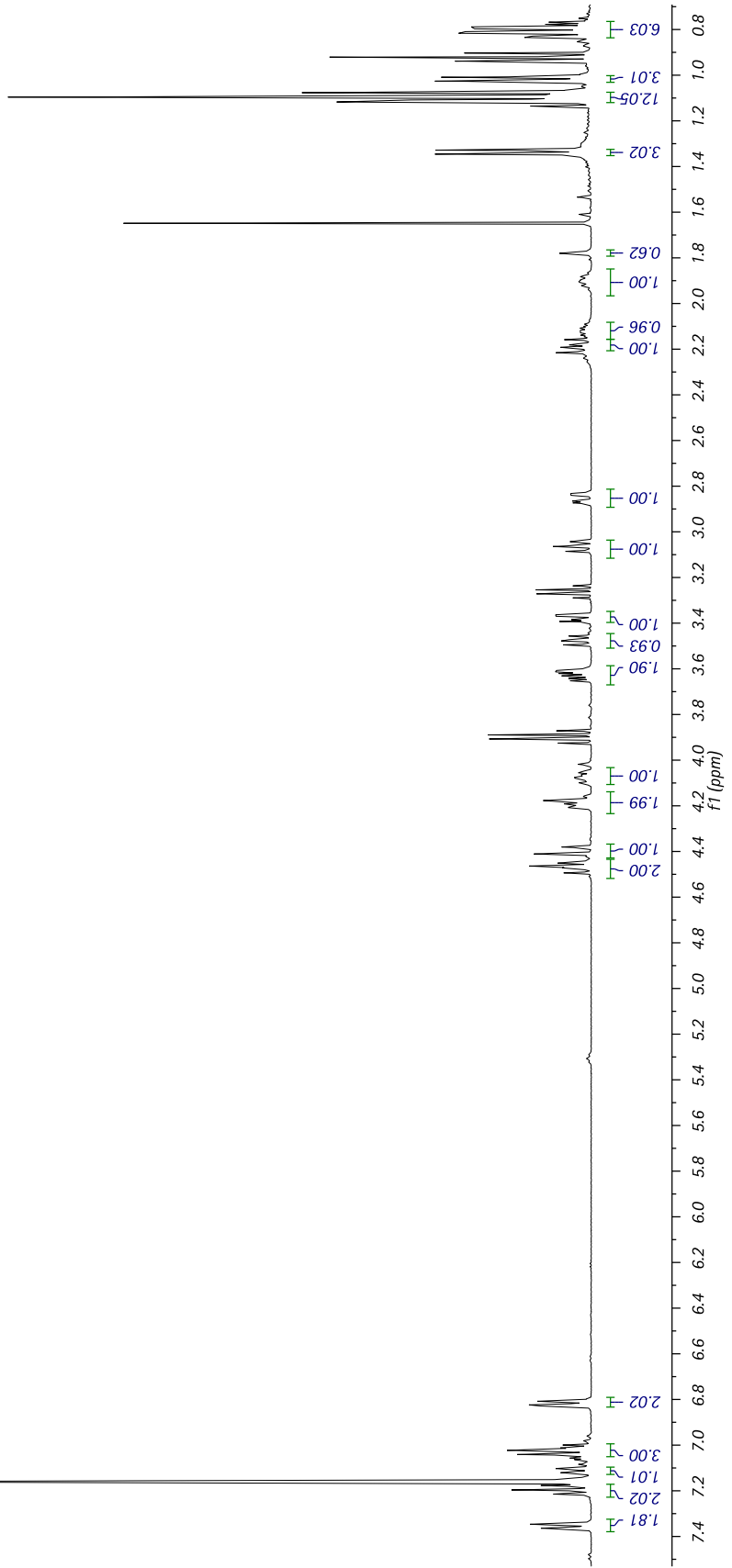
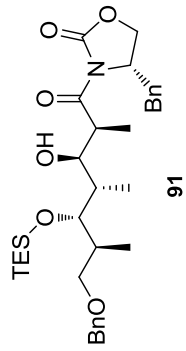
Anhang



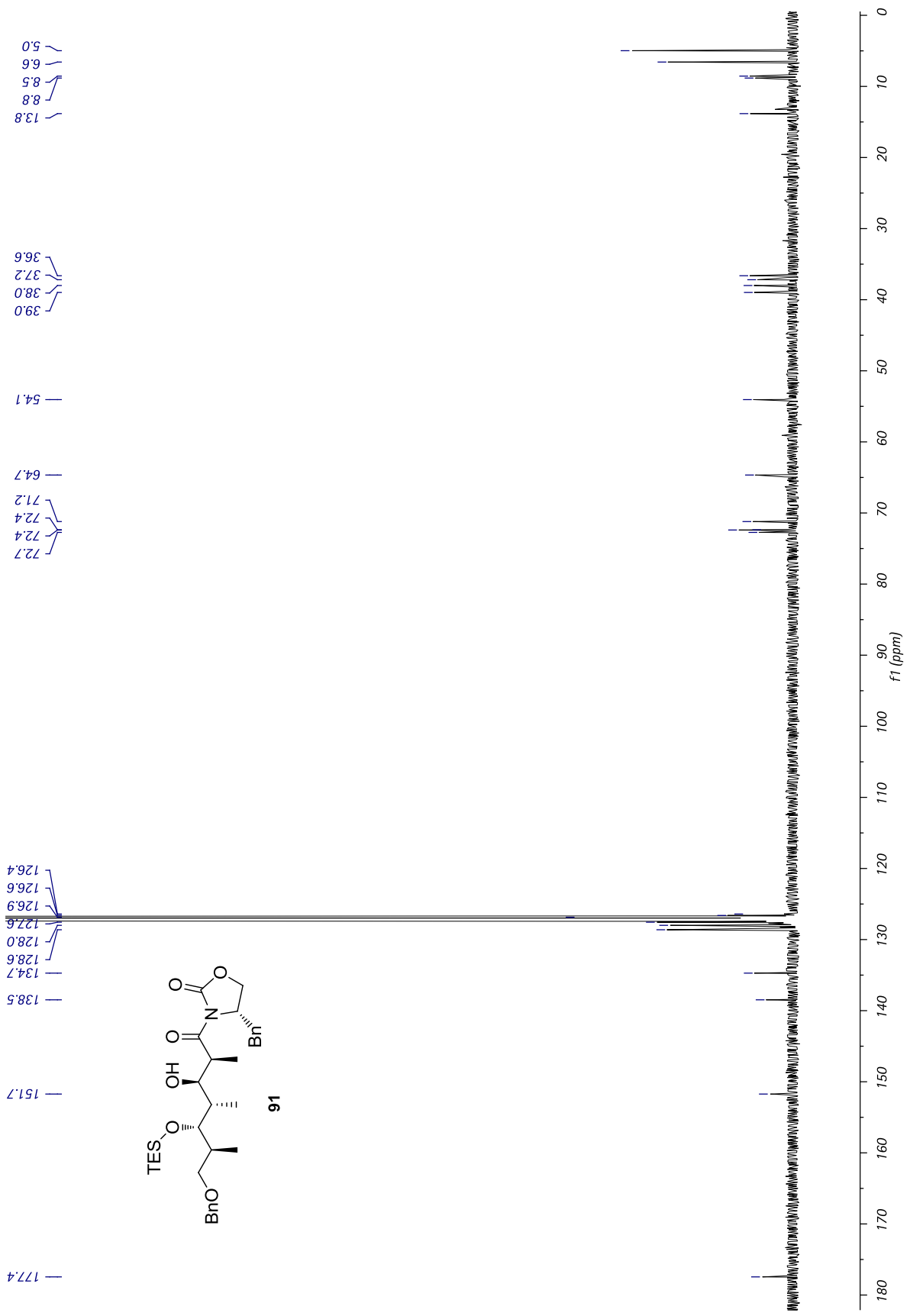


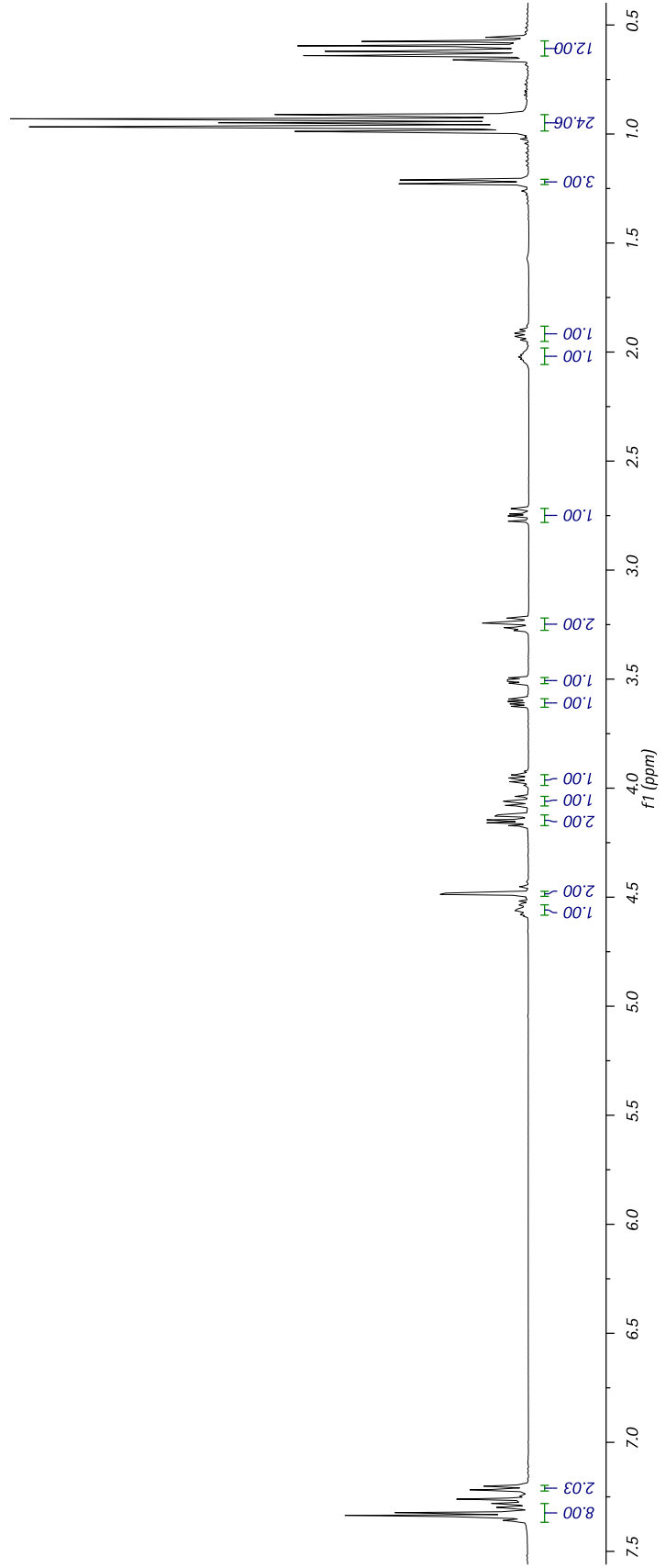
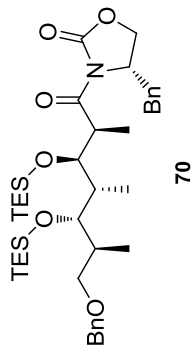
Anhang





Anhang





Anhang

16.2
13.6
12.2
7.3
7.3
5.9
5.6

43.1
40.6
38.3
37.8

55.8

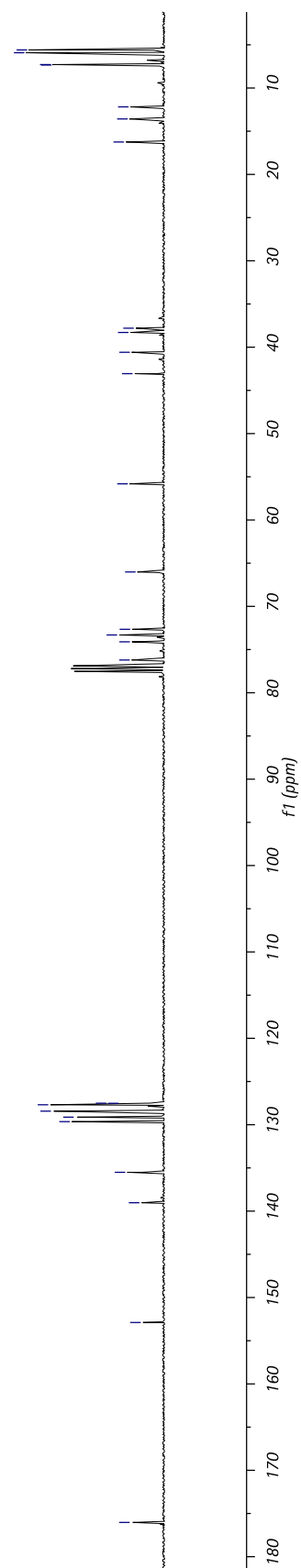
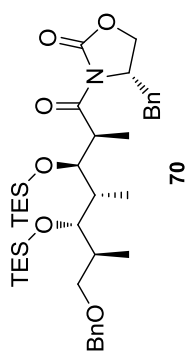
66.0

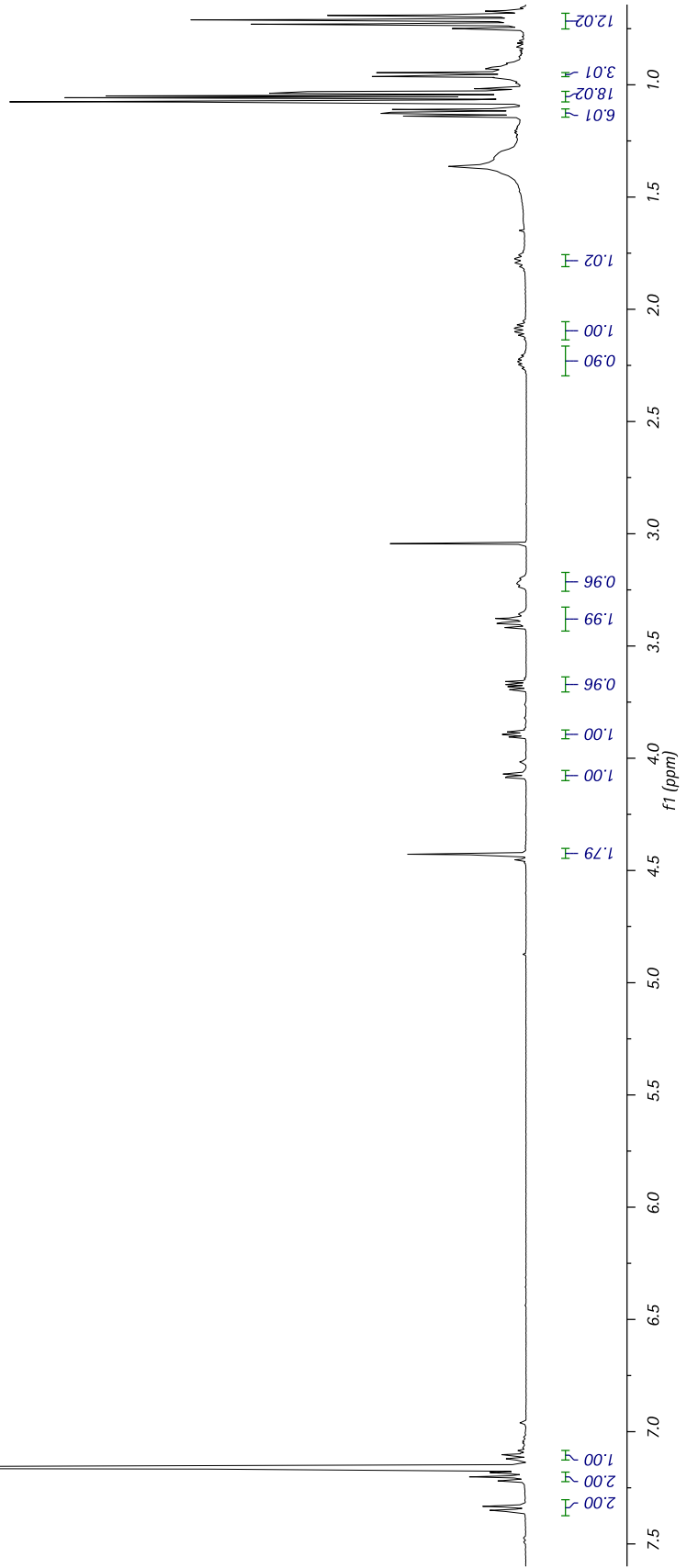
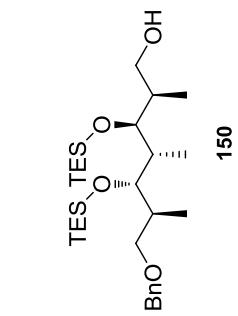
76.2
74.1
73.3
72.7

139.0
135.5
129.6
129.1
128.4
127.7
127.5
127.5

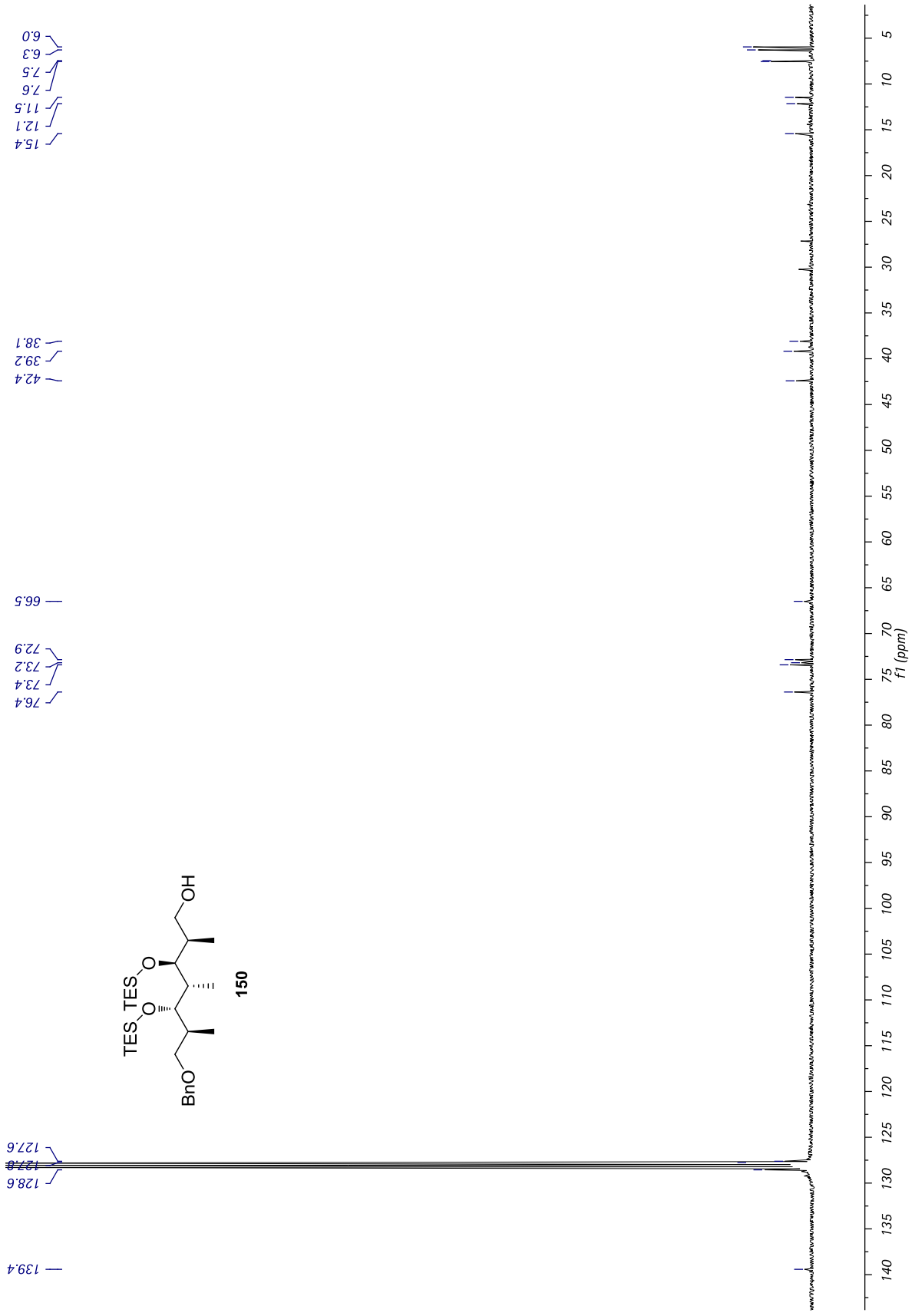
152.9

176.0

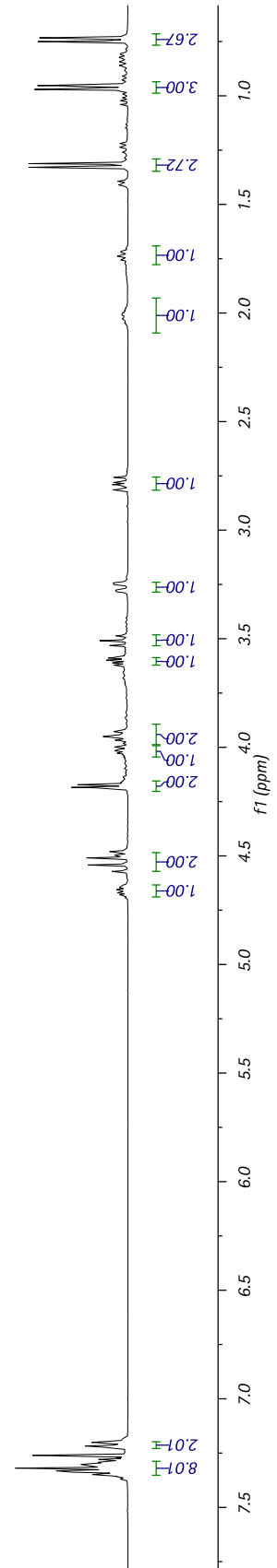
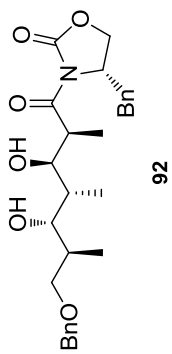




Anhang



NMR-Spektren zu Kap. 5.3.1.3: Modifizierter Abschluss der Synthese des Westfragments



Anhang

~ 13.2
~ 11.9
~ 9.7

~ 40.4
~ 37.9
~ 36.8
~ 35.9

— 55.4

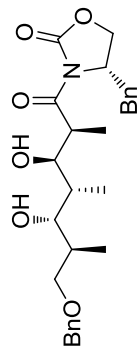
— 66.3

~ 73.8
~ 74.4
~ 76.3
~ 77.1

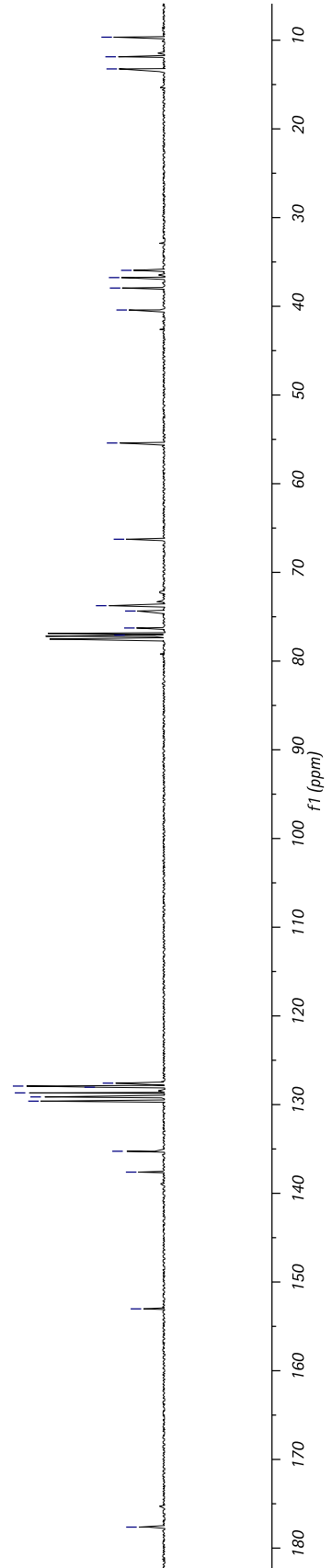
~ 127.6
~ 127.9
~ 128.0
~ 128.7
~ 129.1
~ 129.6
~ 135.3
~ 137.6

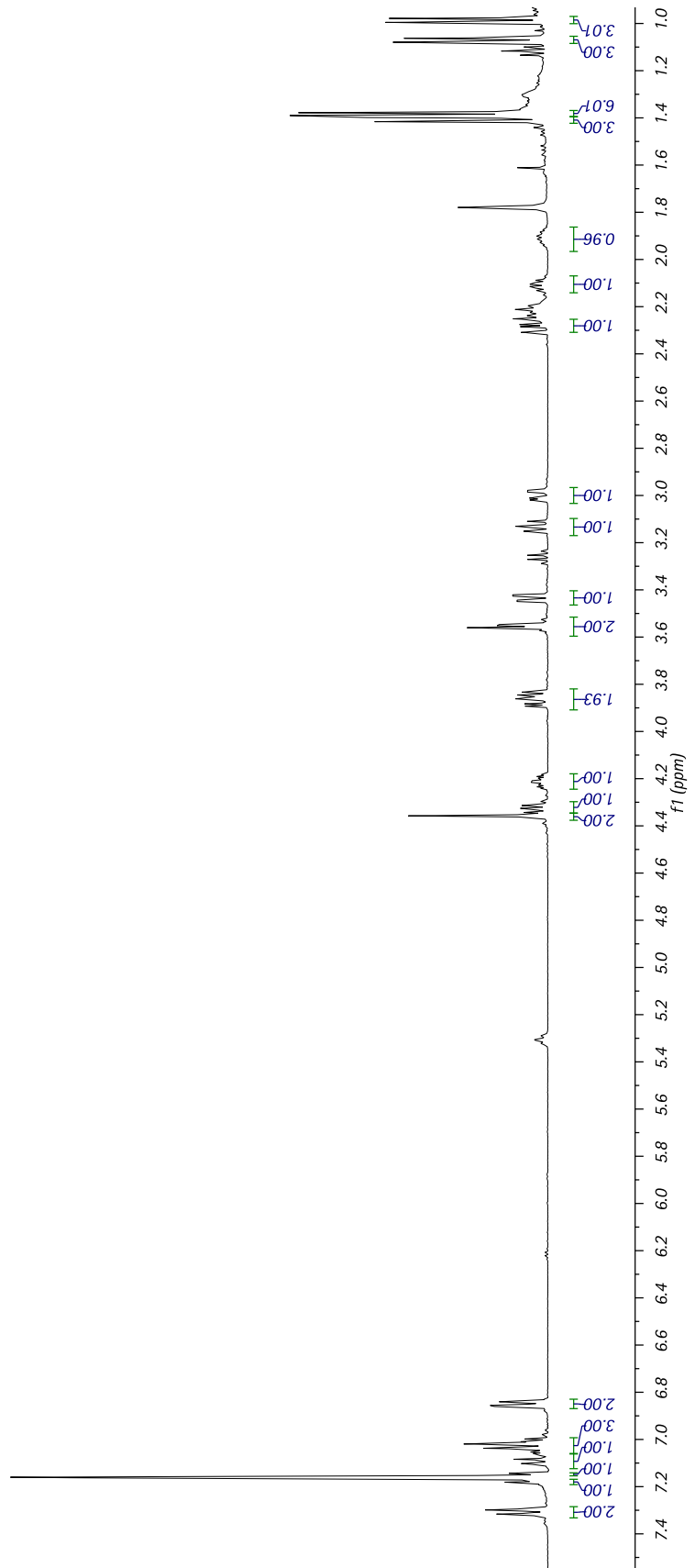
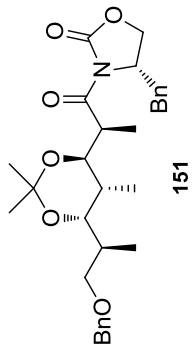
— 153.0

— 177.6

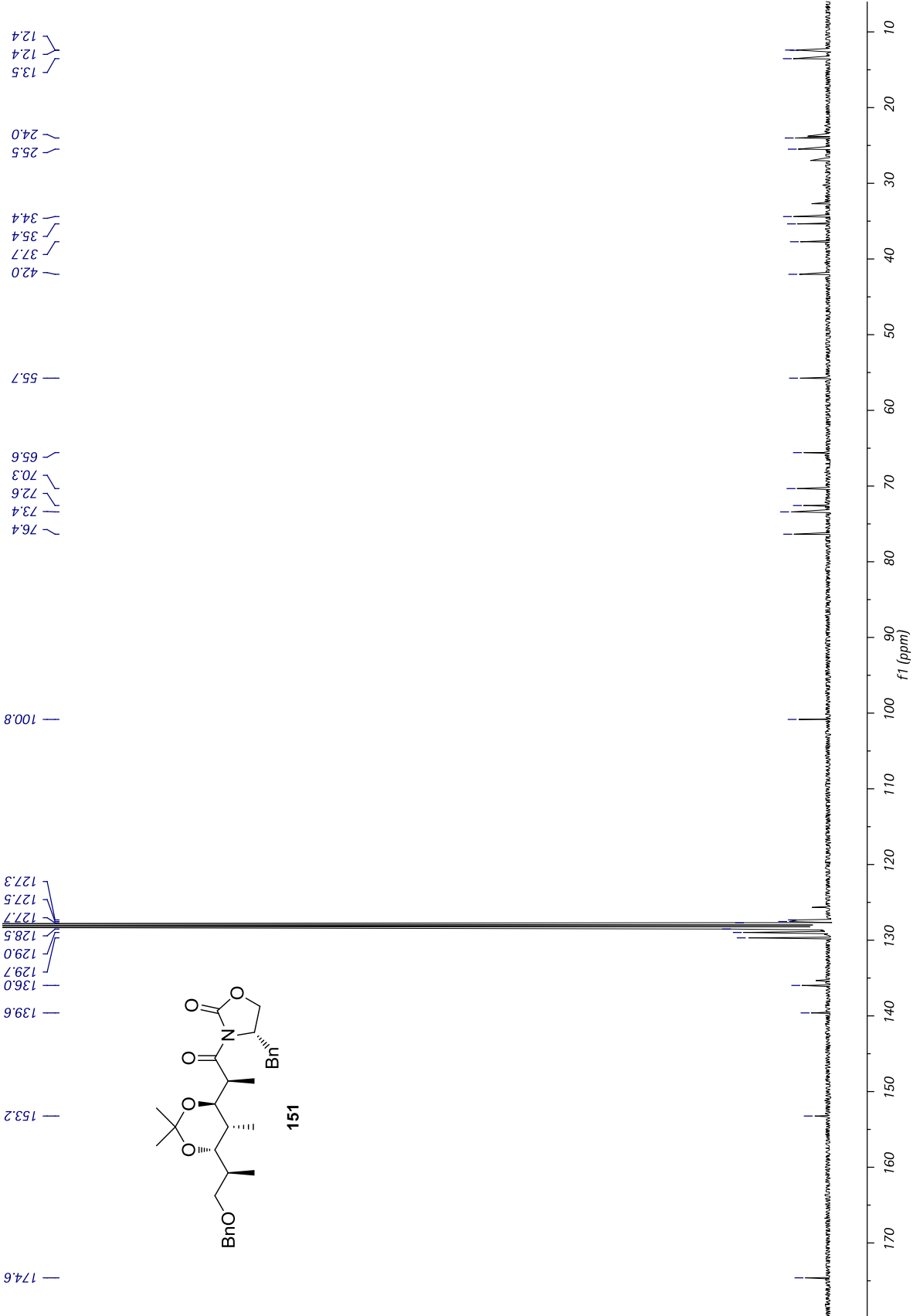


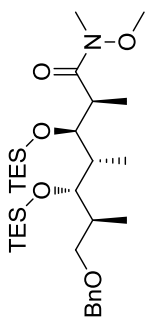
92



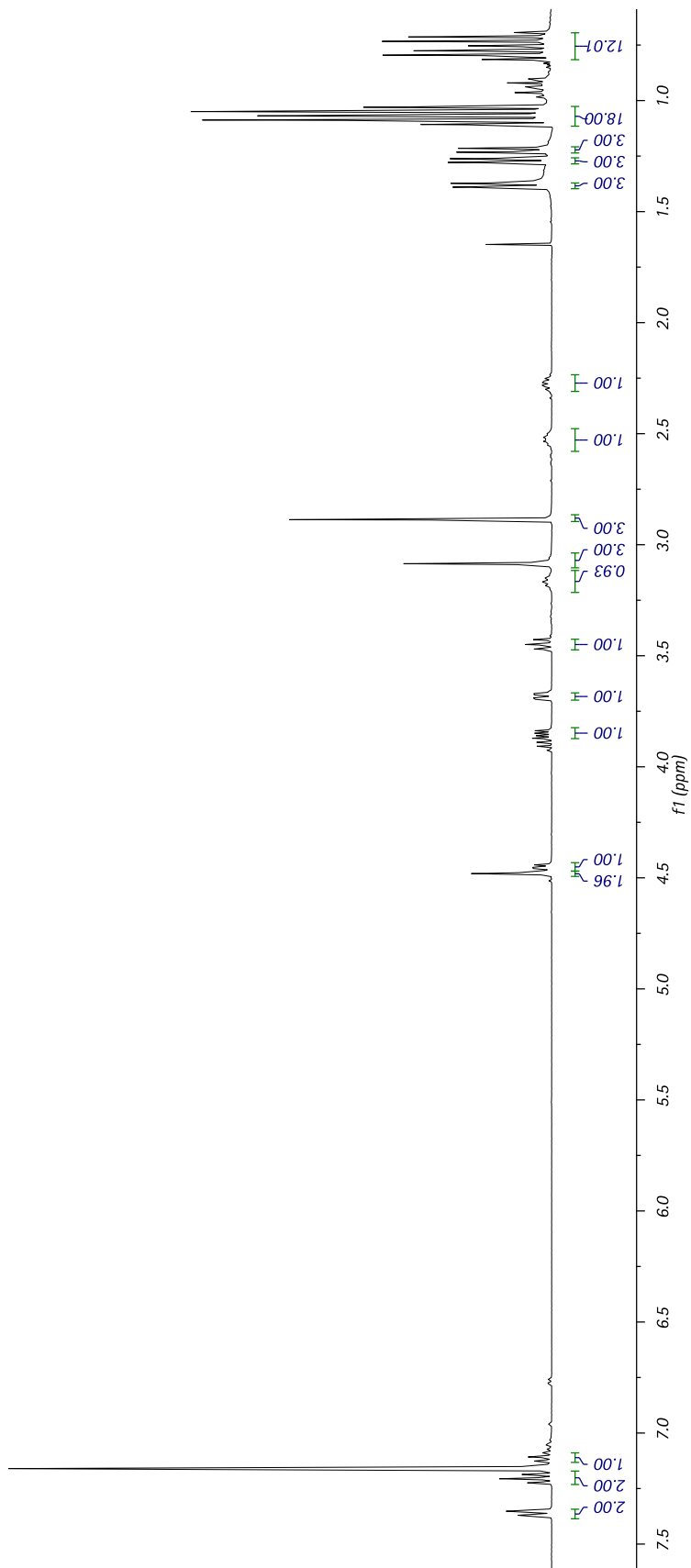


Anhang

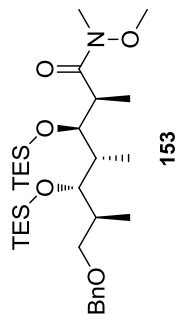
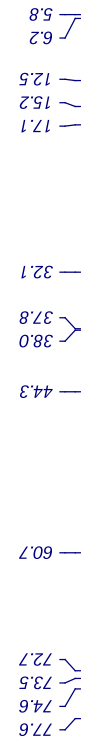




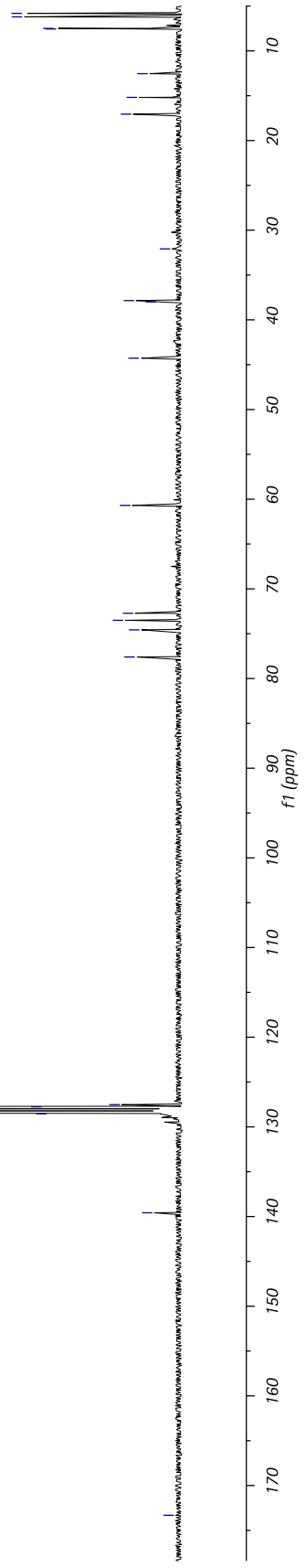
153



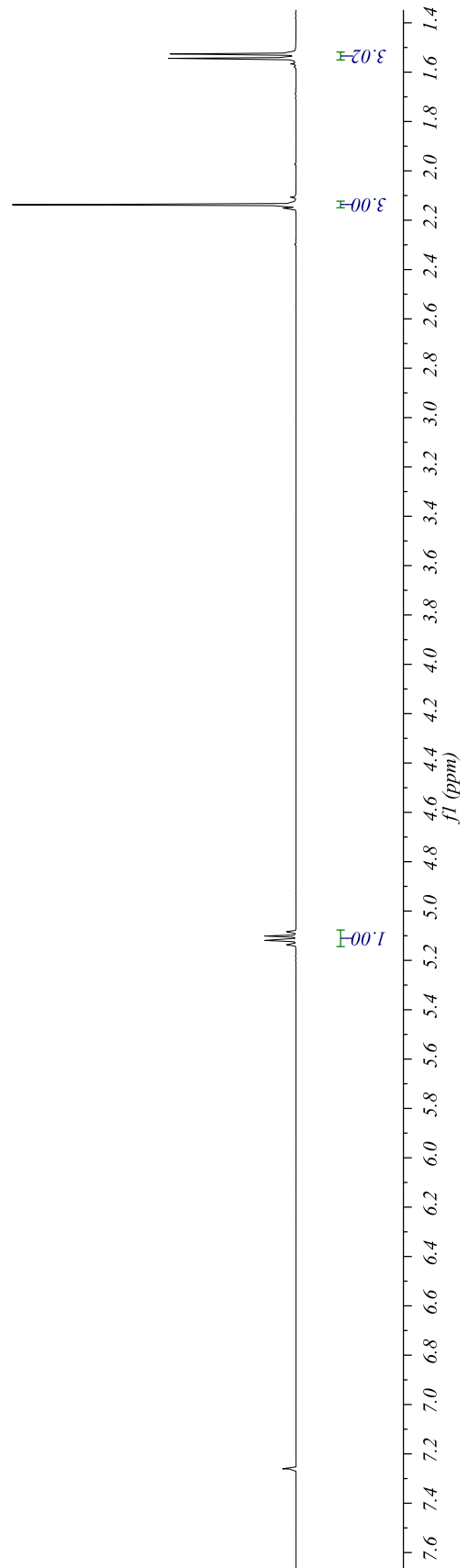
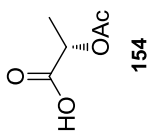
Anhang



153



NMR-Spektren zu Kapitel 5.3.2: Synthese des Ostfragments (Keton)

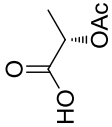


Anhang

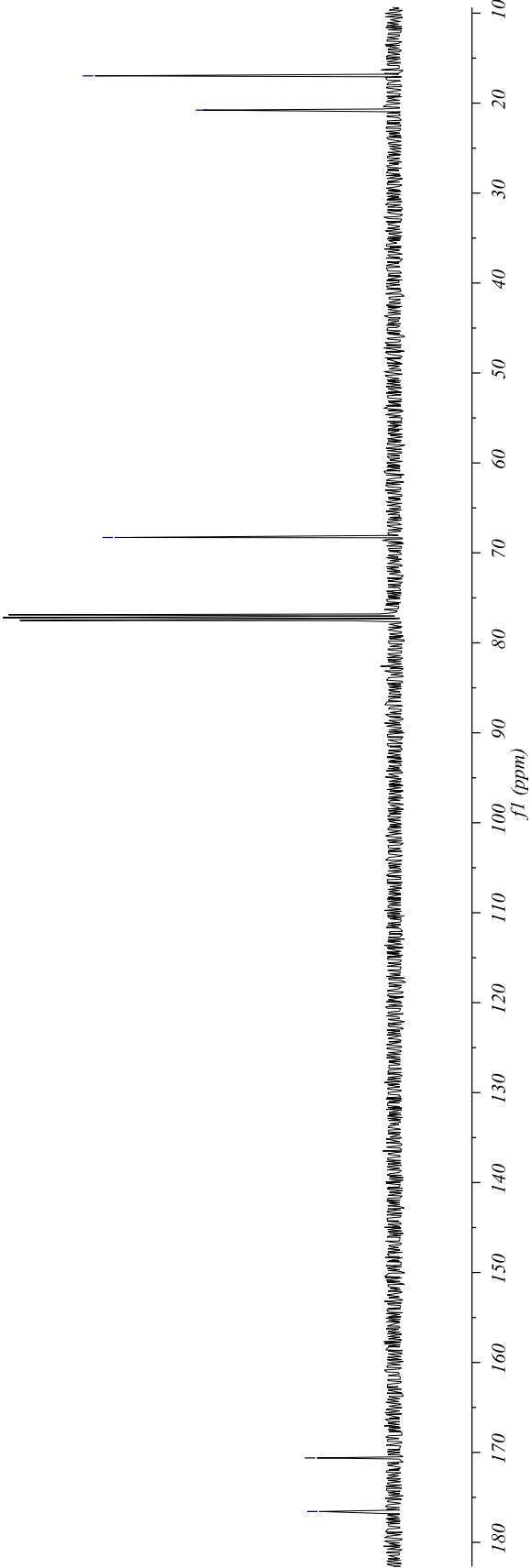
— 17.0 —
— 20.8 —

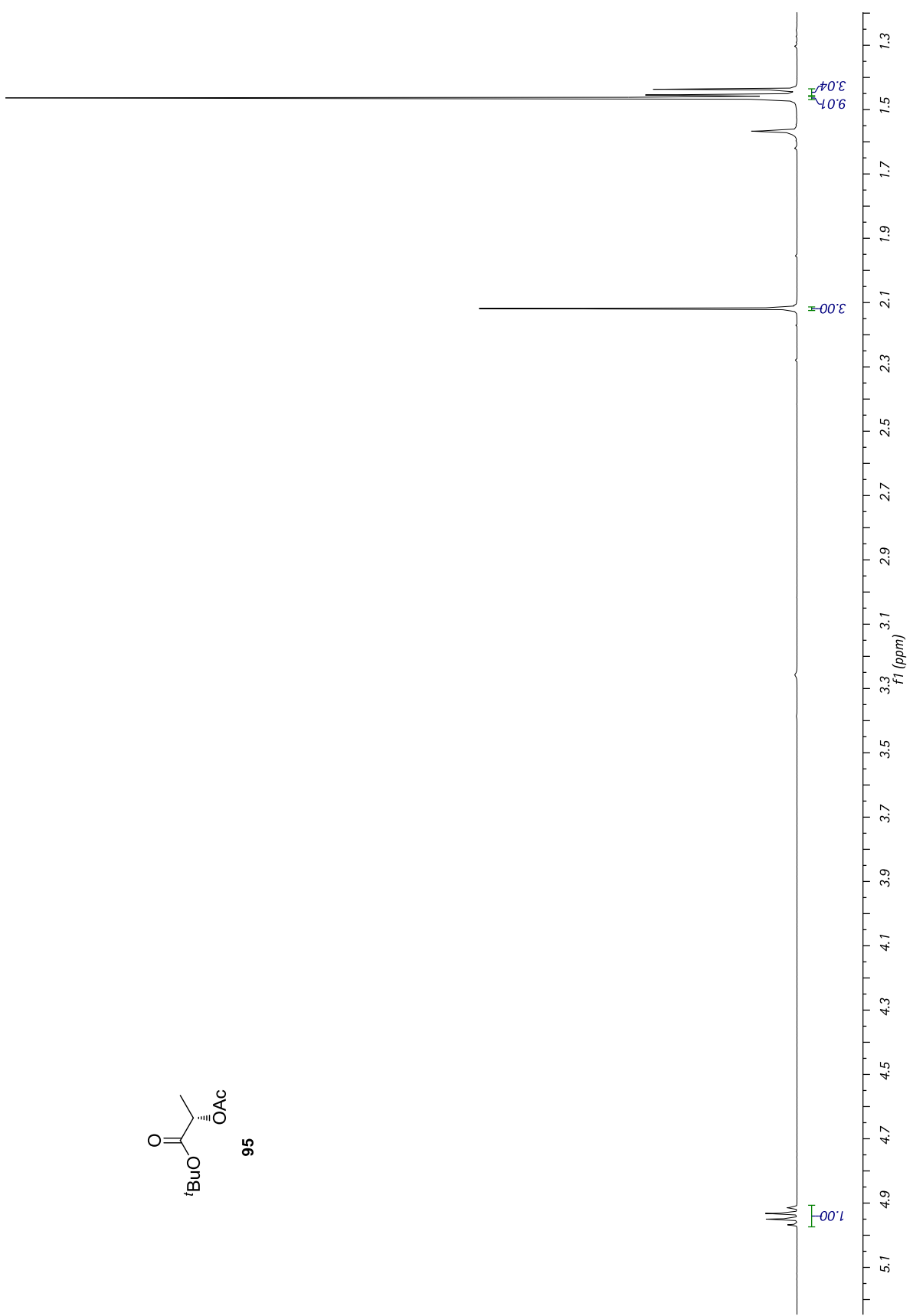
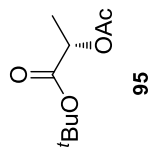
— 68.3 —

— 170.6 —
— 176.6 —



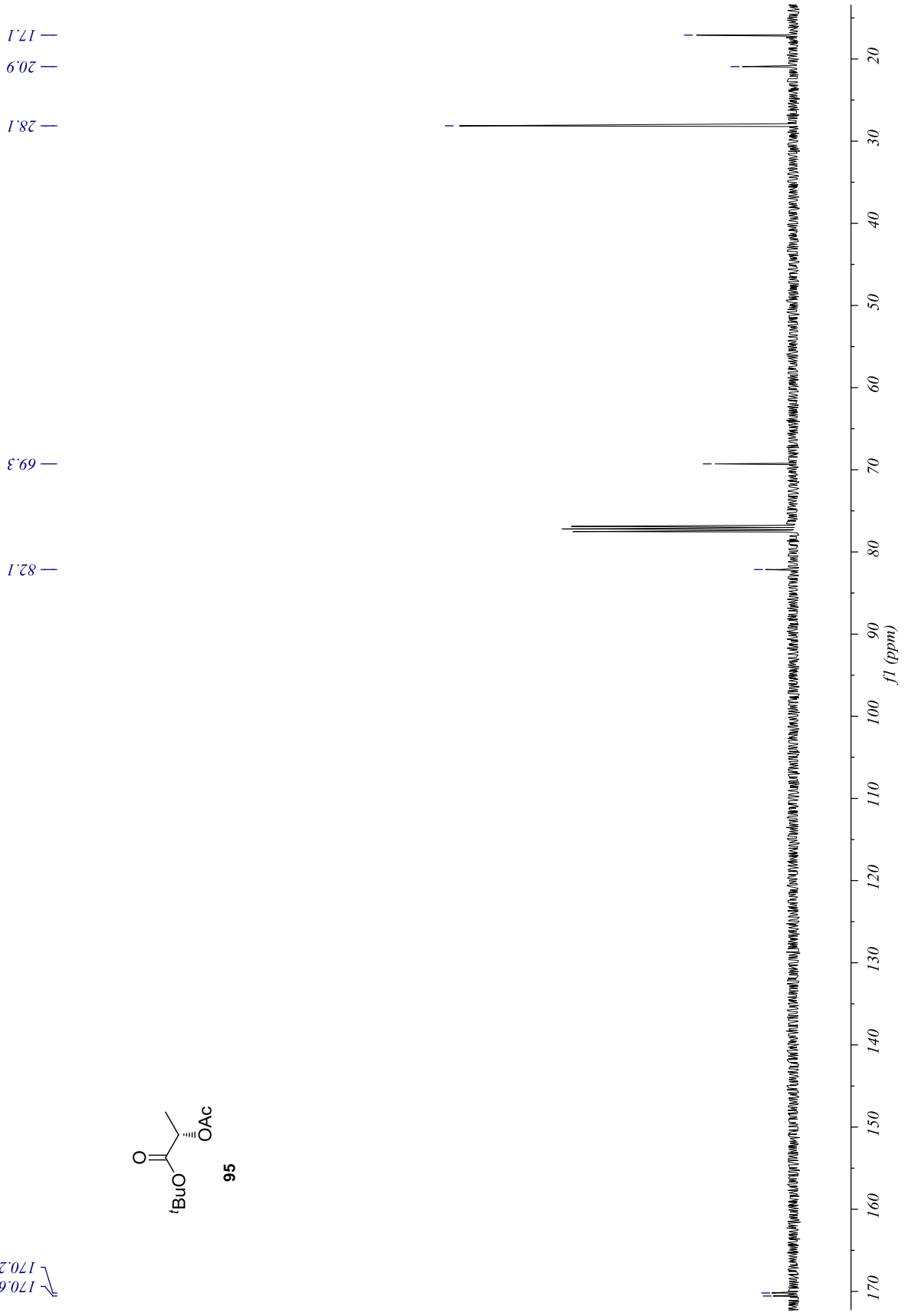
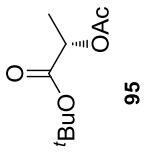
154

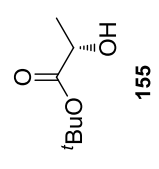
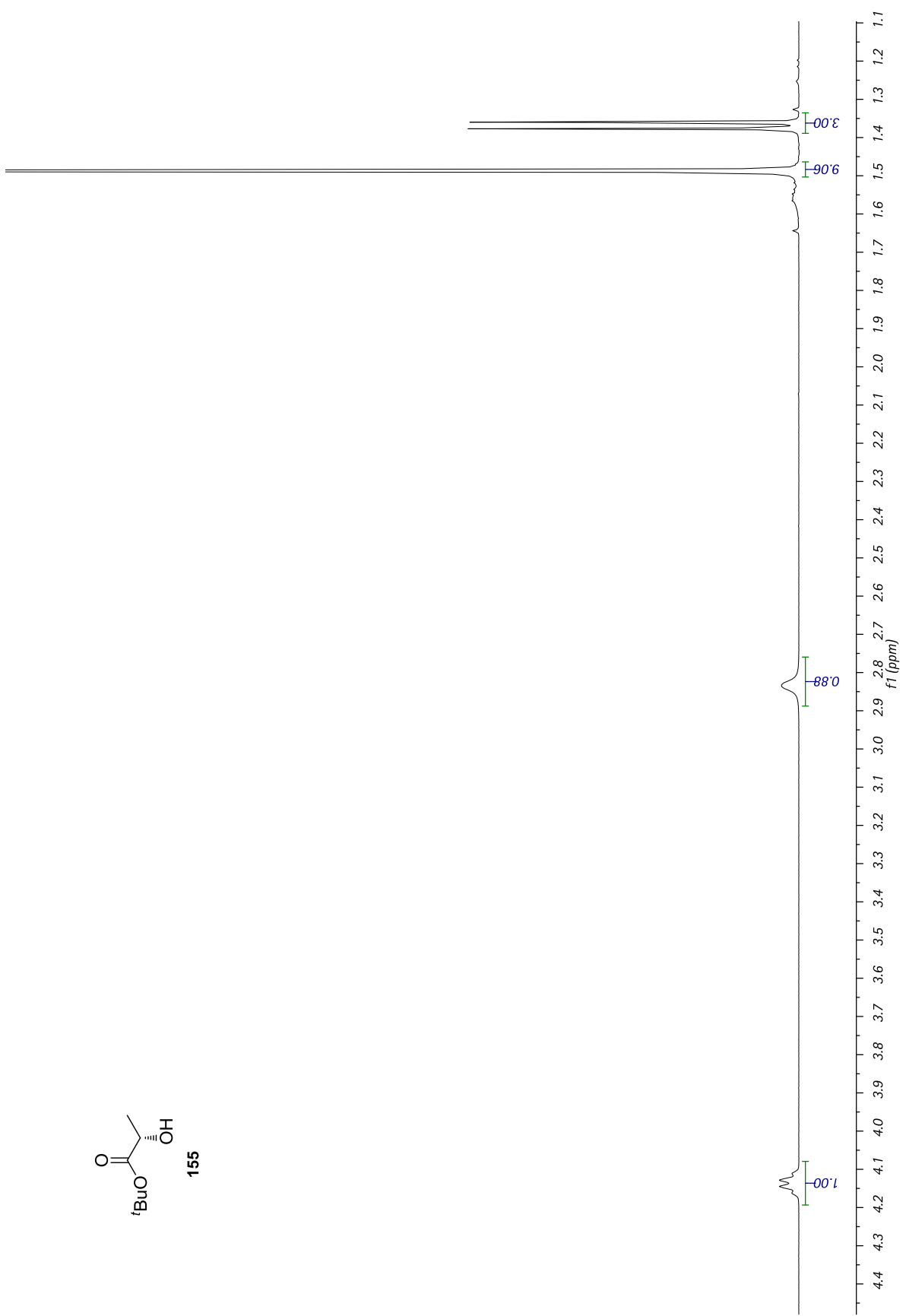




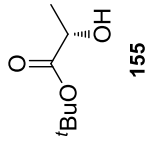
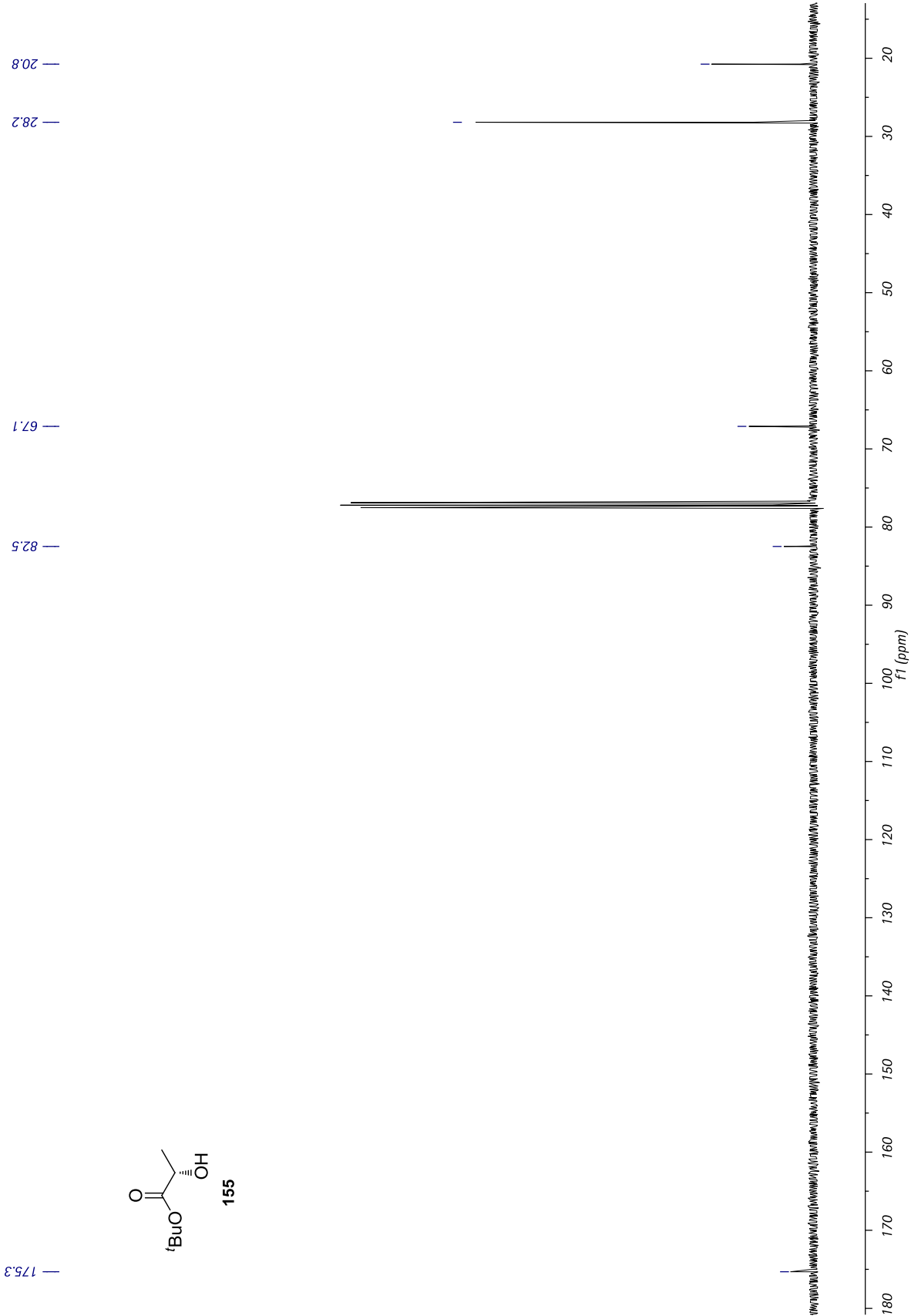
Anhang

170.6
170.2





Anhang



— 175.3

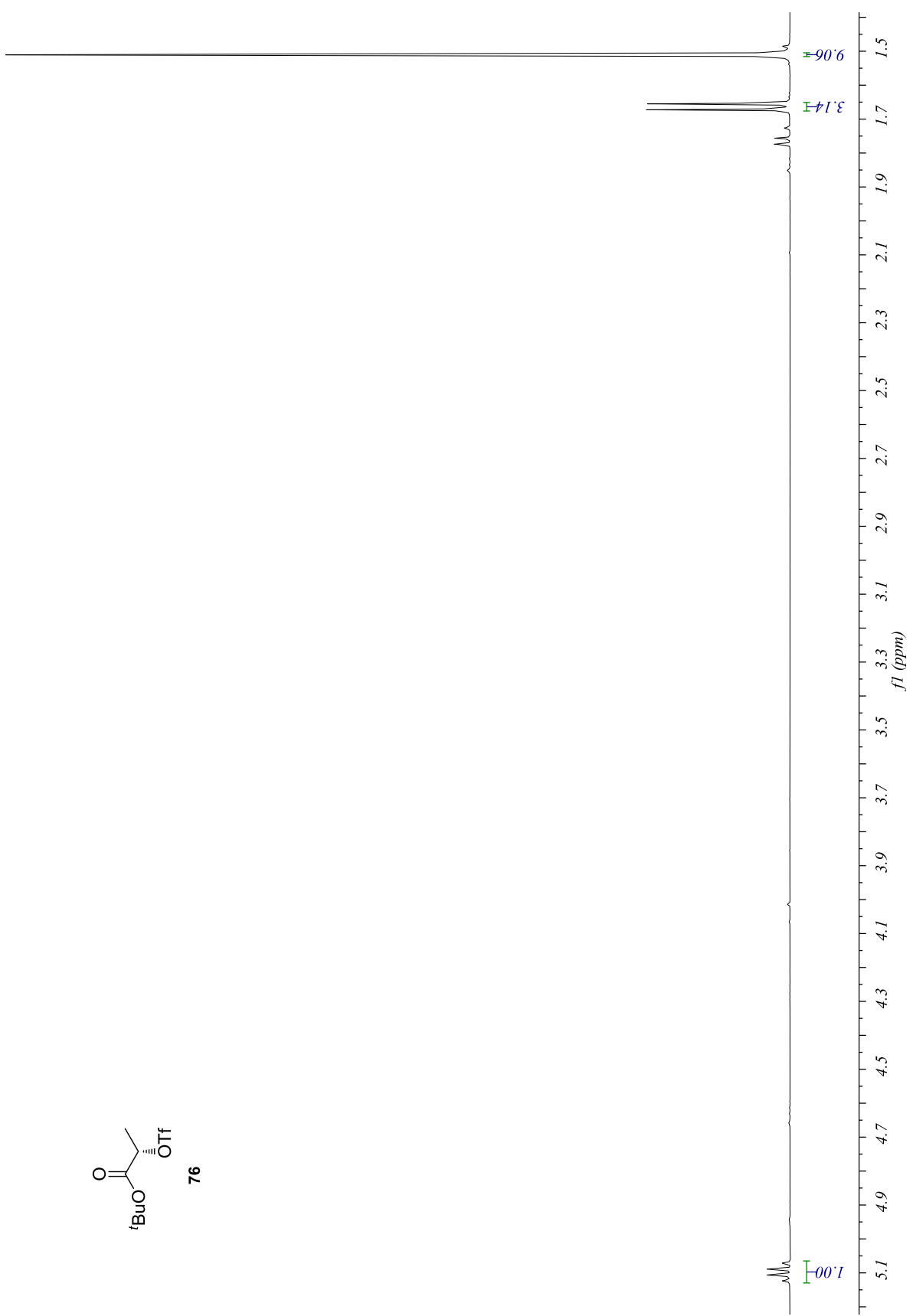
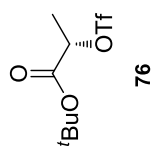
— 82.5

— 67.1

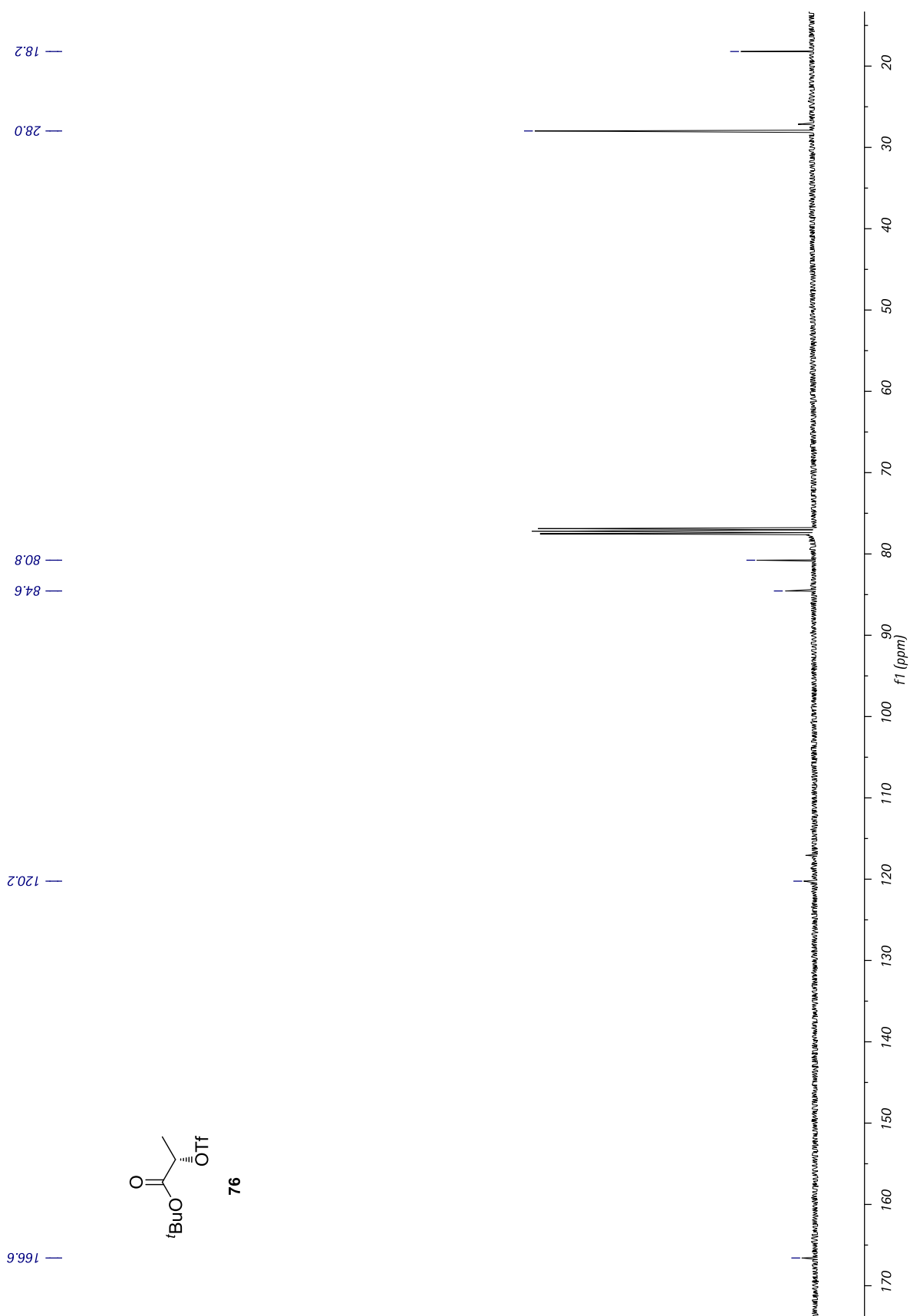
— 28.2

— 20.8

F1 (ppm)

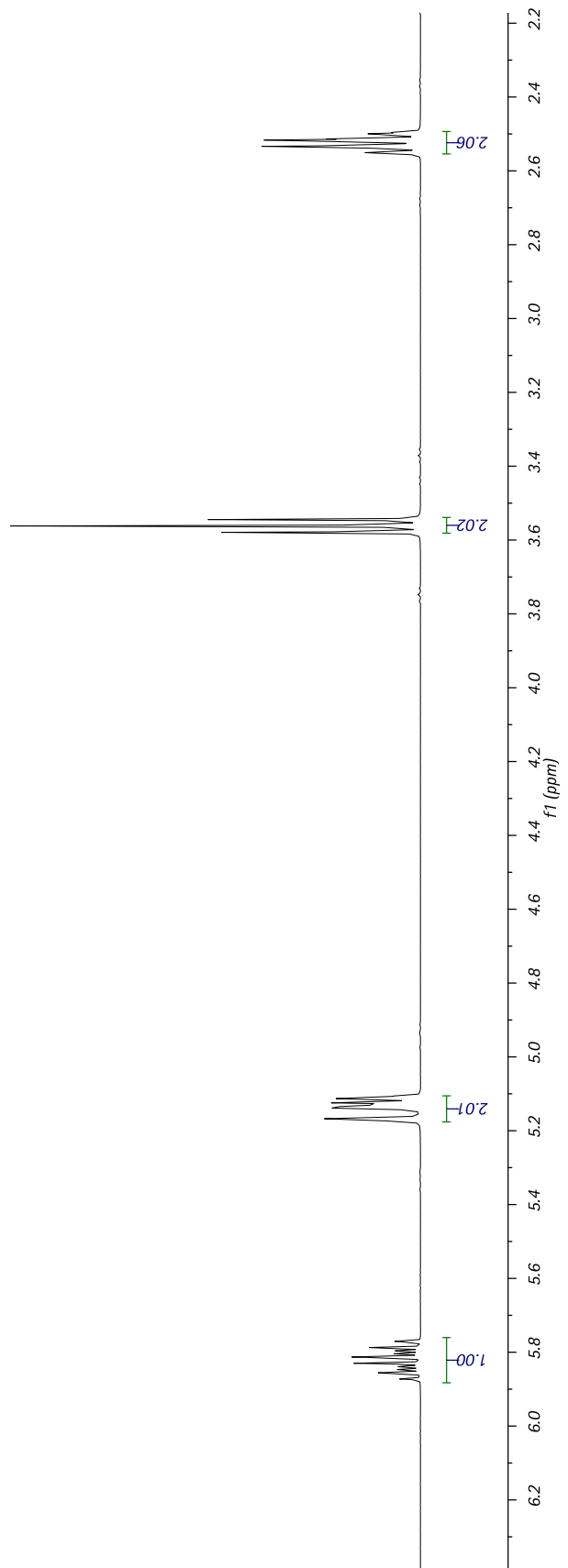


Anhang

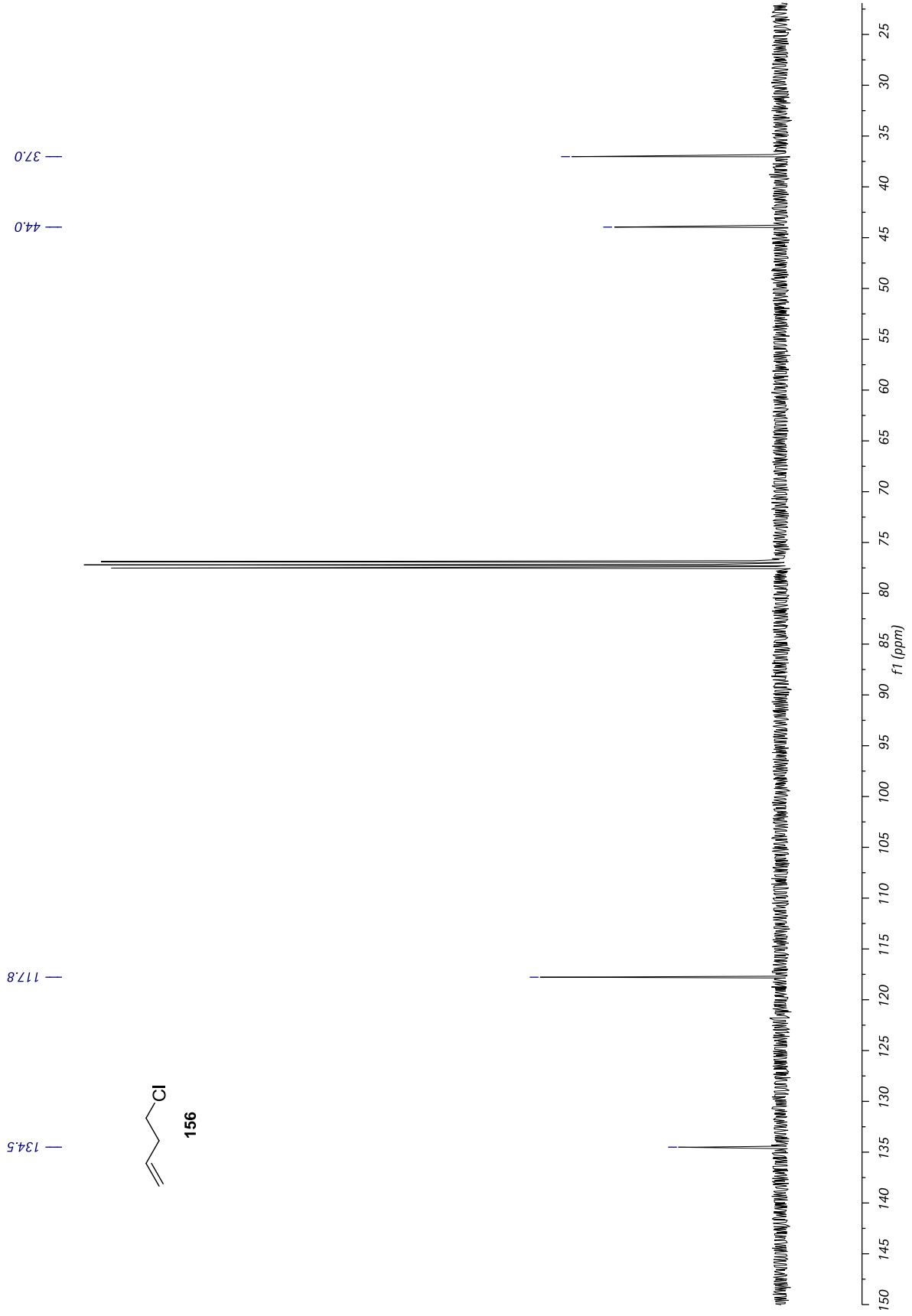


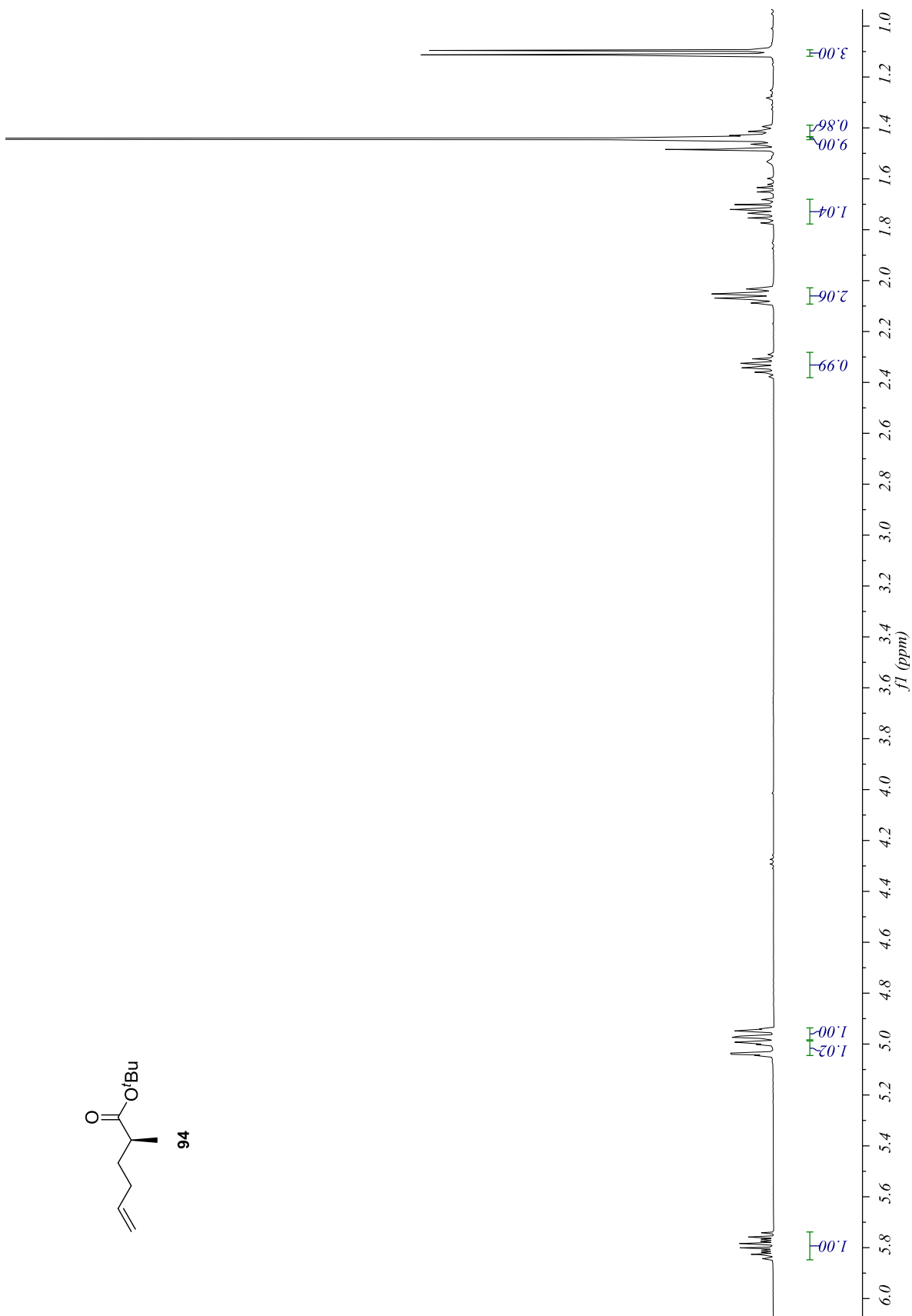
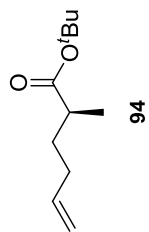


156

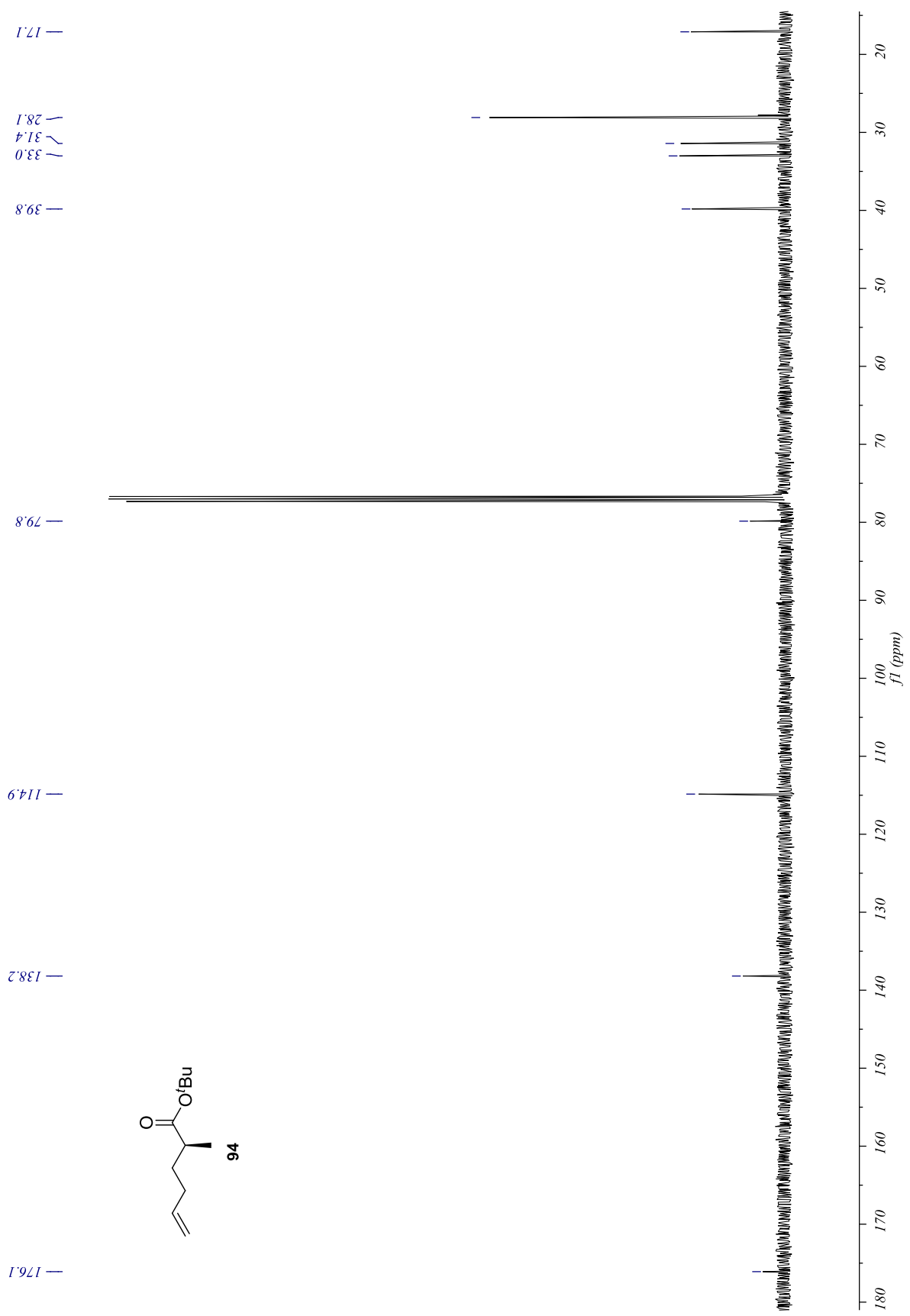


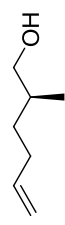
Anhang



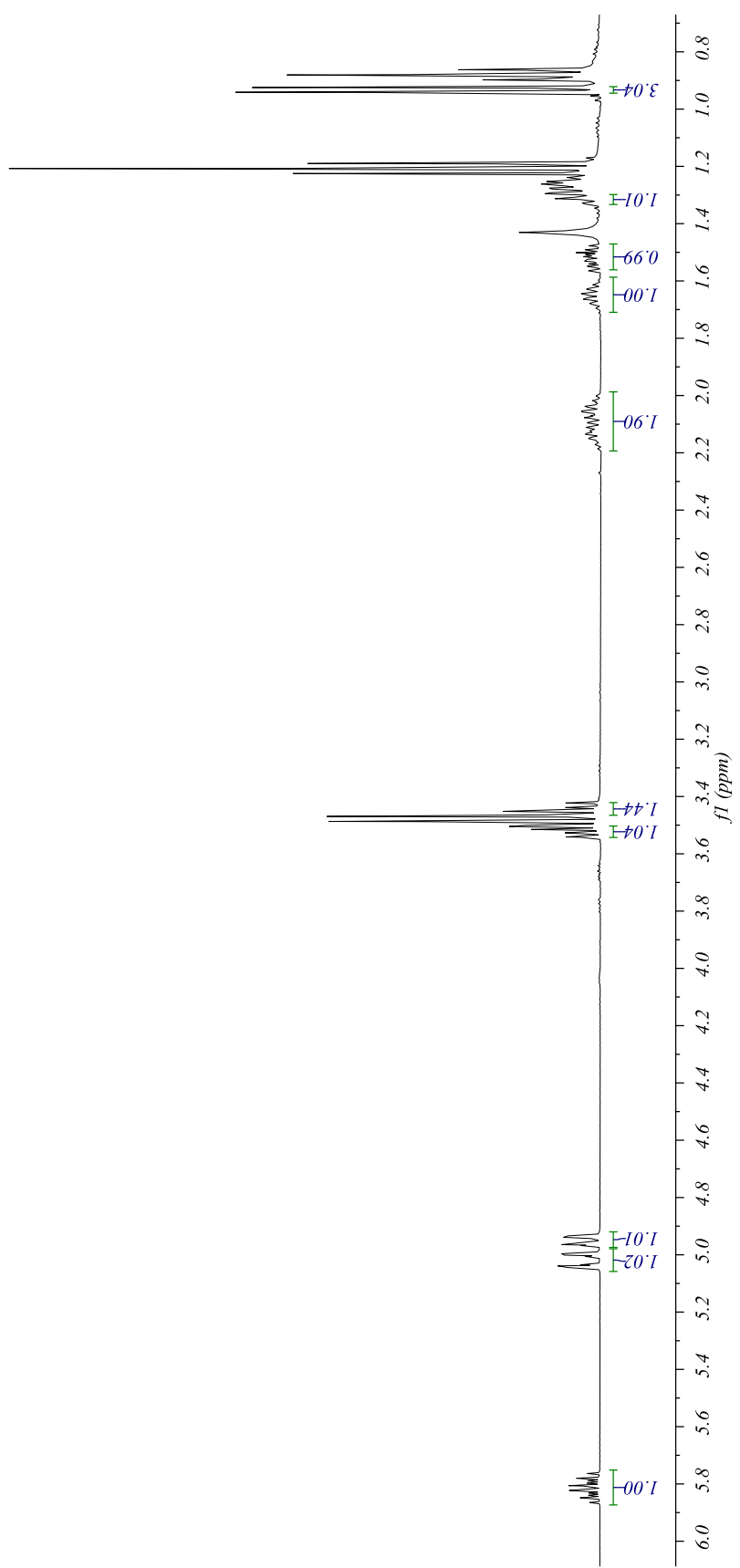


Anhang

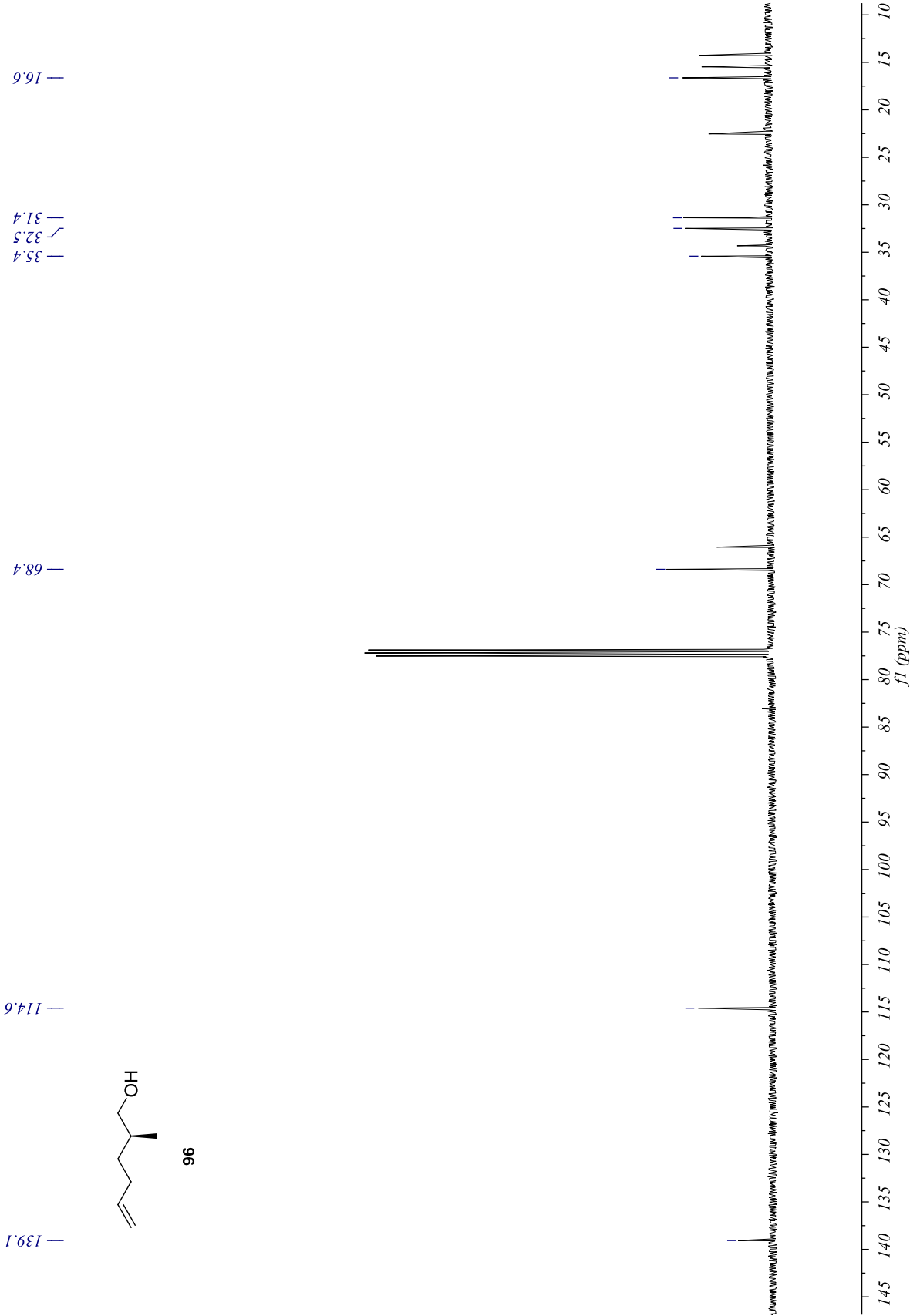


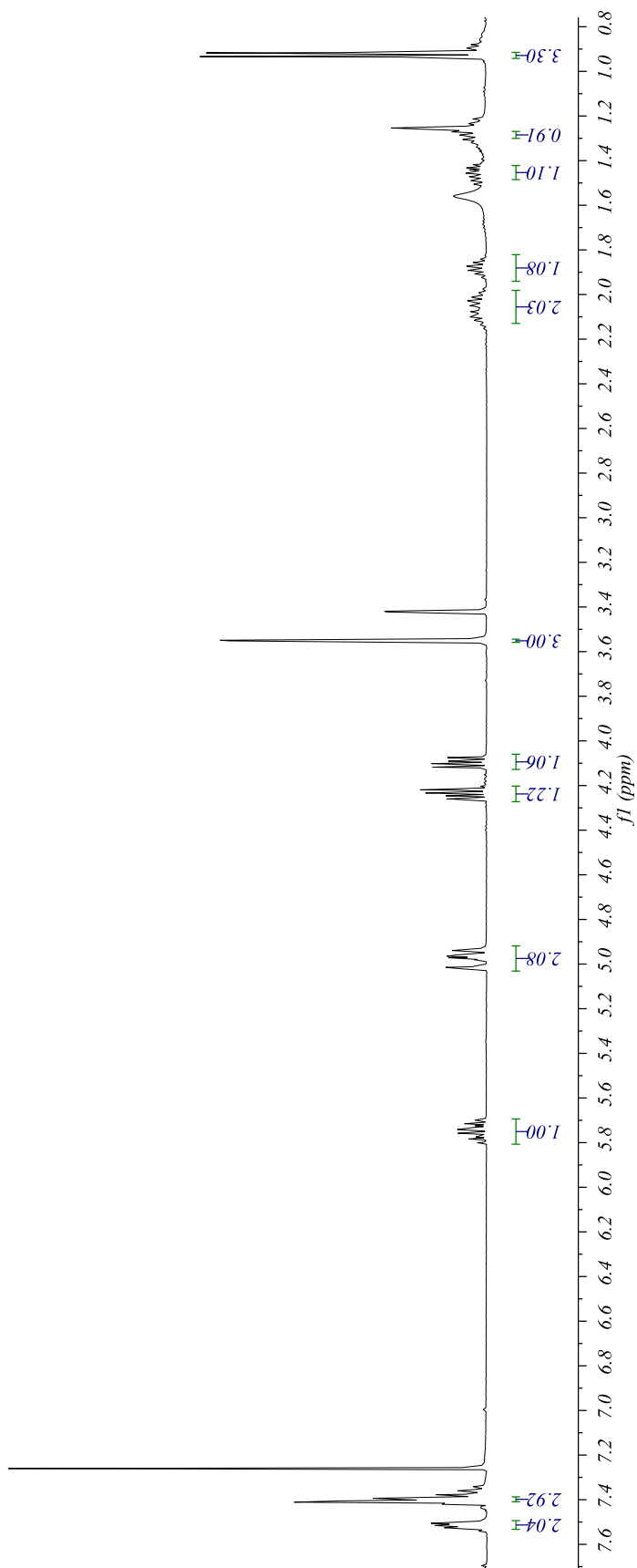
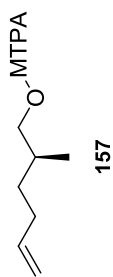


96



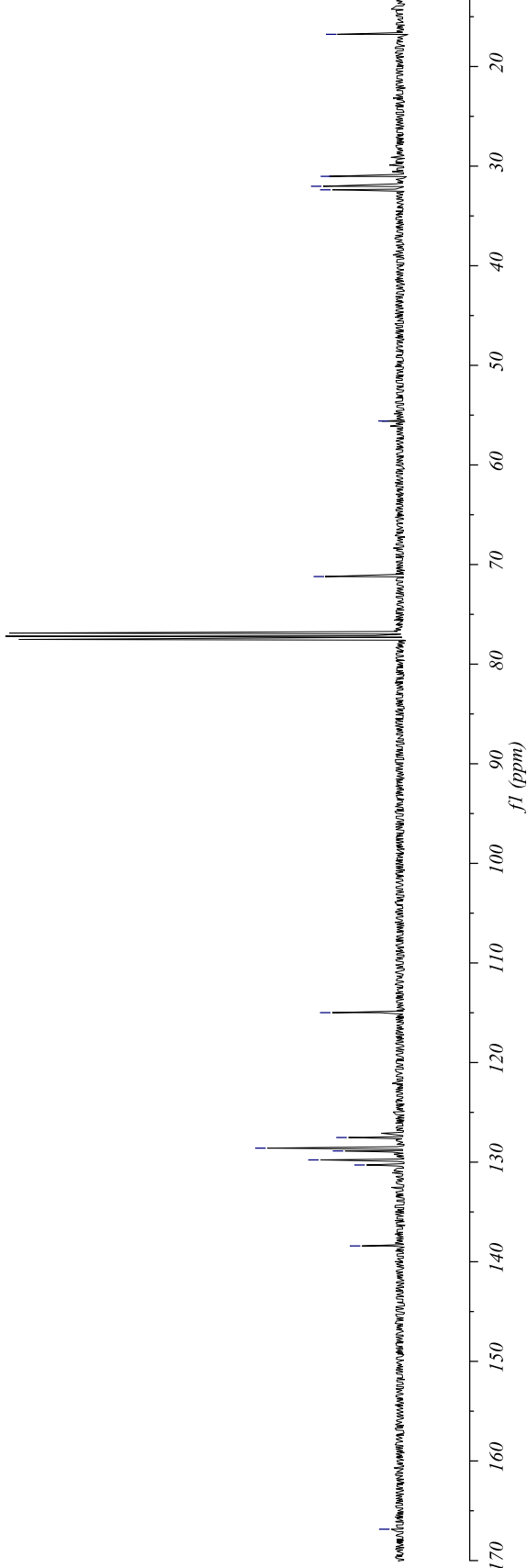
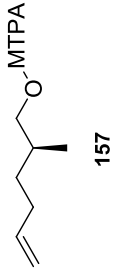
Anhang

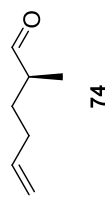
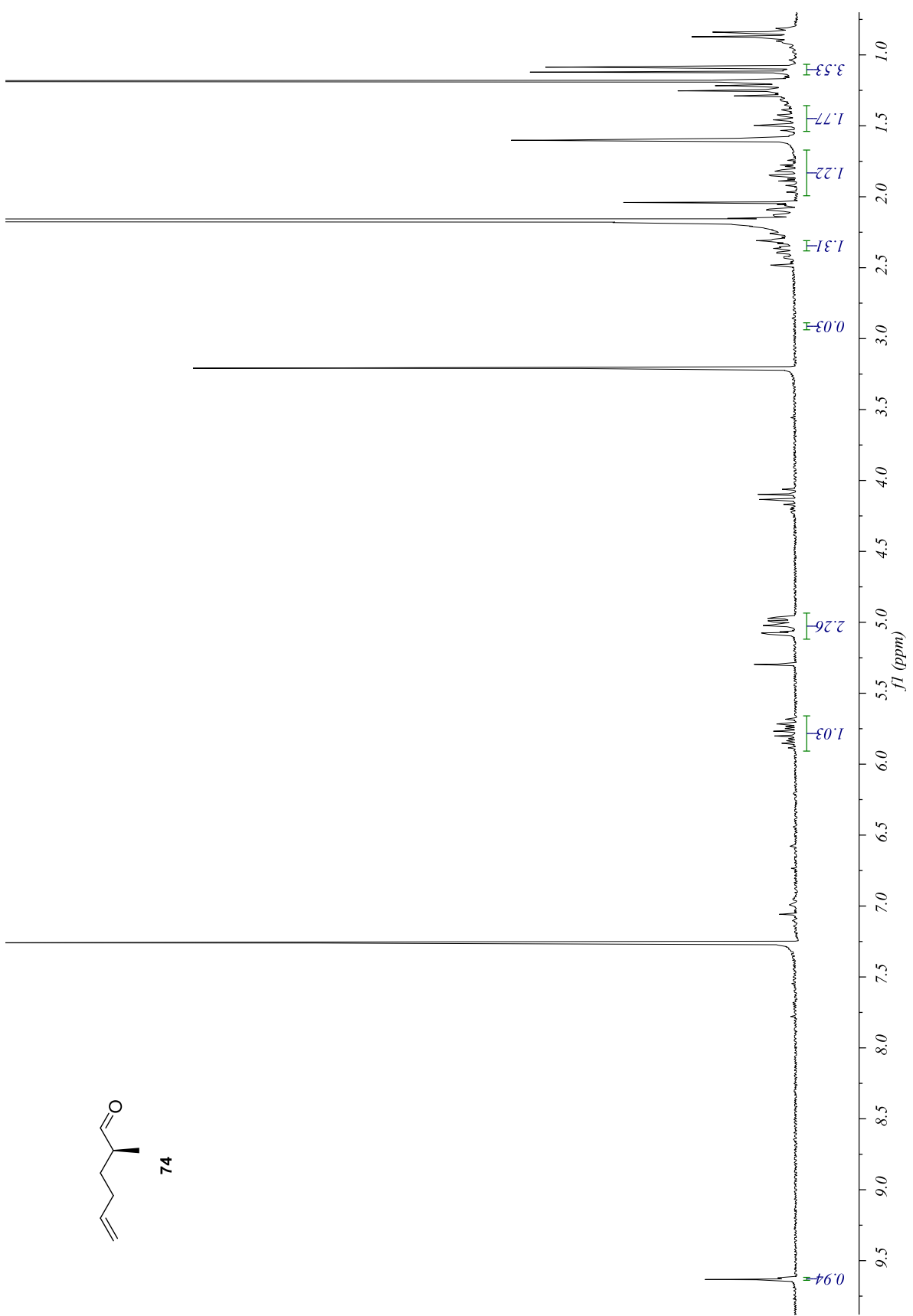


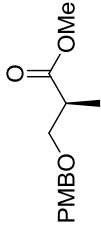


Anhang

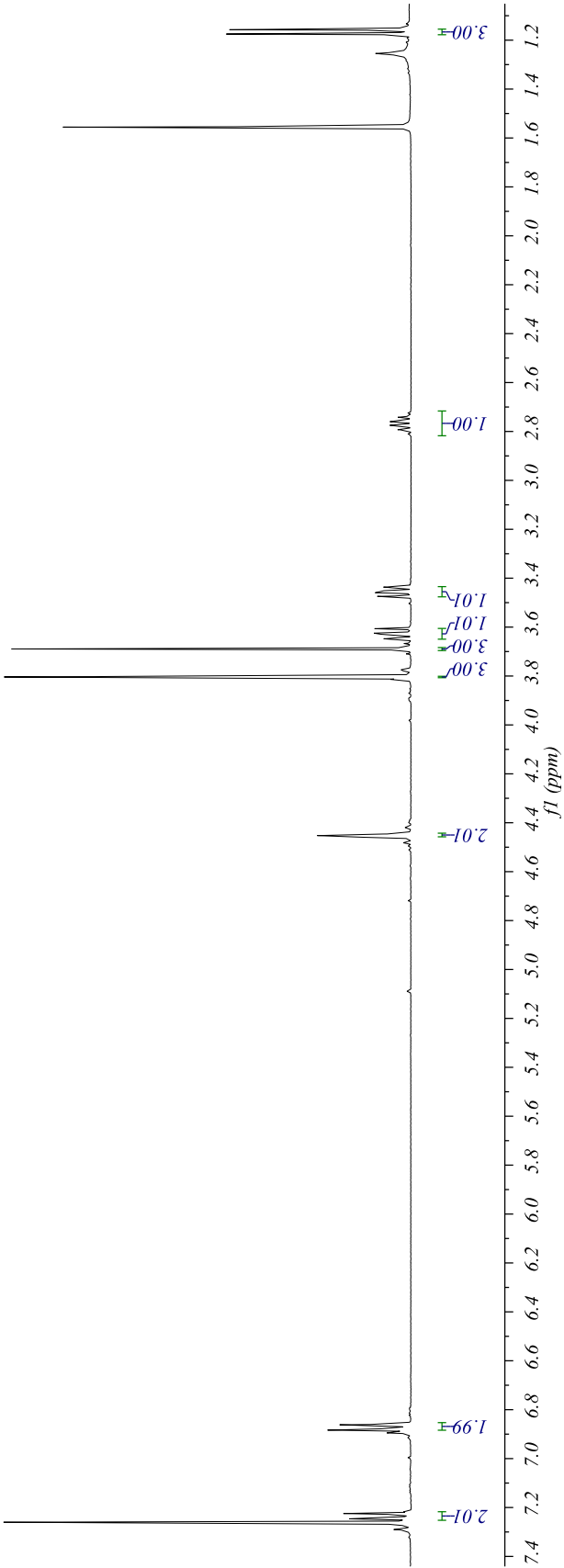
— 166.8 —
— 138.4 —
— 130.3 —
— 129.8 —
— 128.9 —
— 128.6 —
— 127.5 —
— 115.0 —
— 71.2 —
— 55.6 —
— 32.4 —
— 32.0 —
— 31.0 —
— 16.8 —

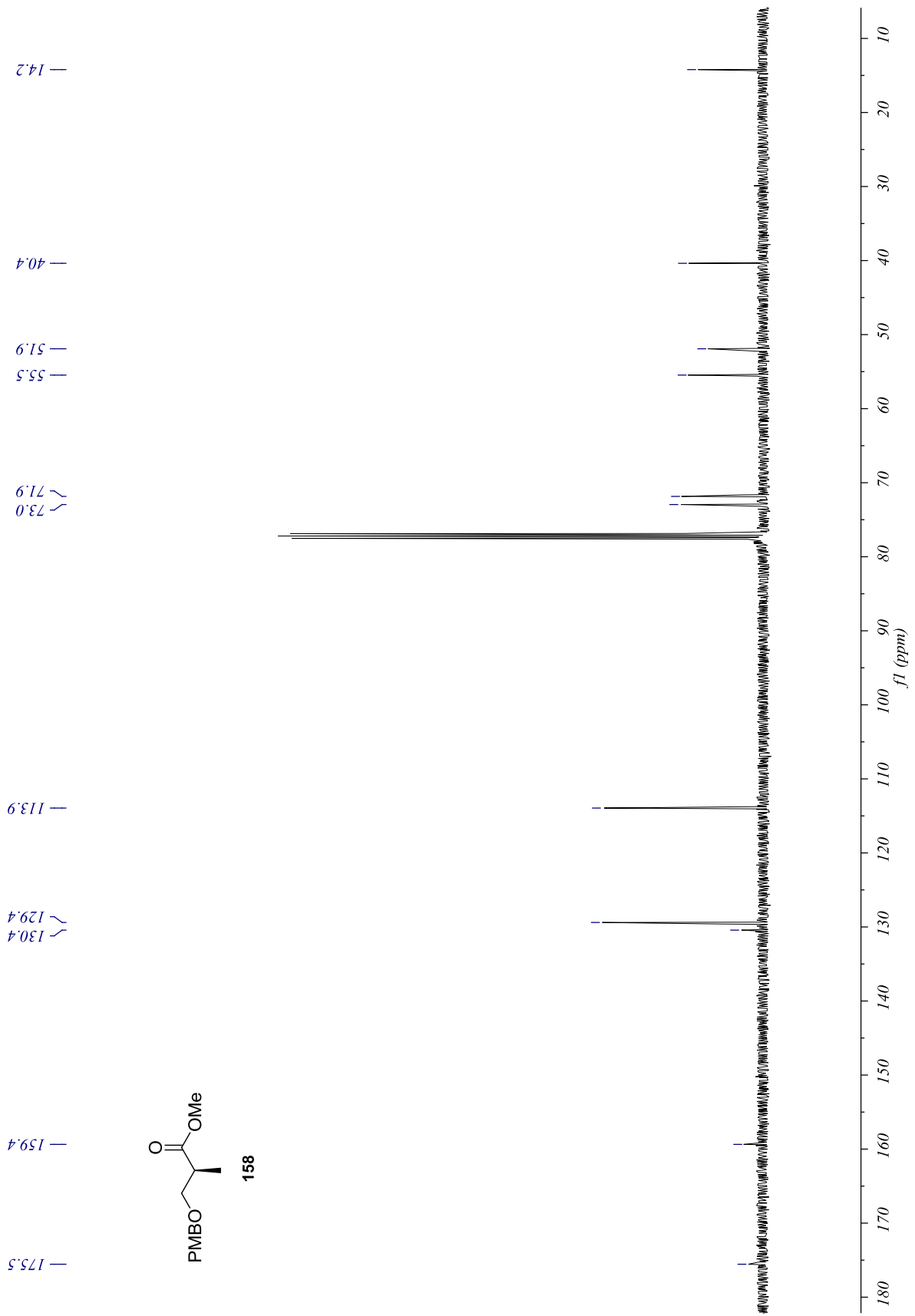


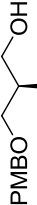




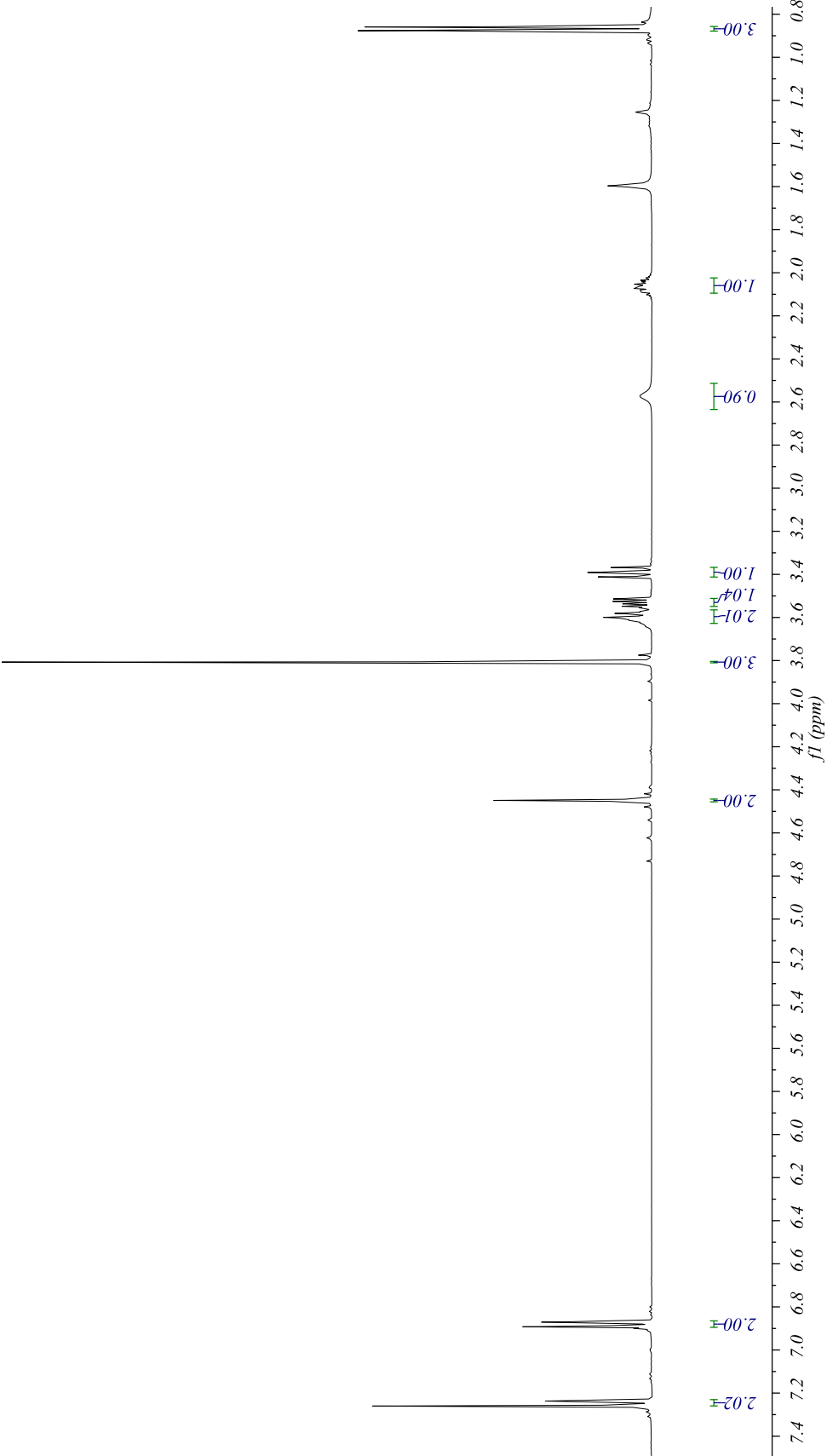
158

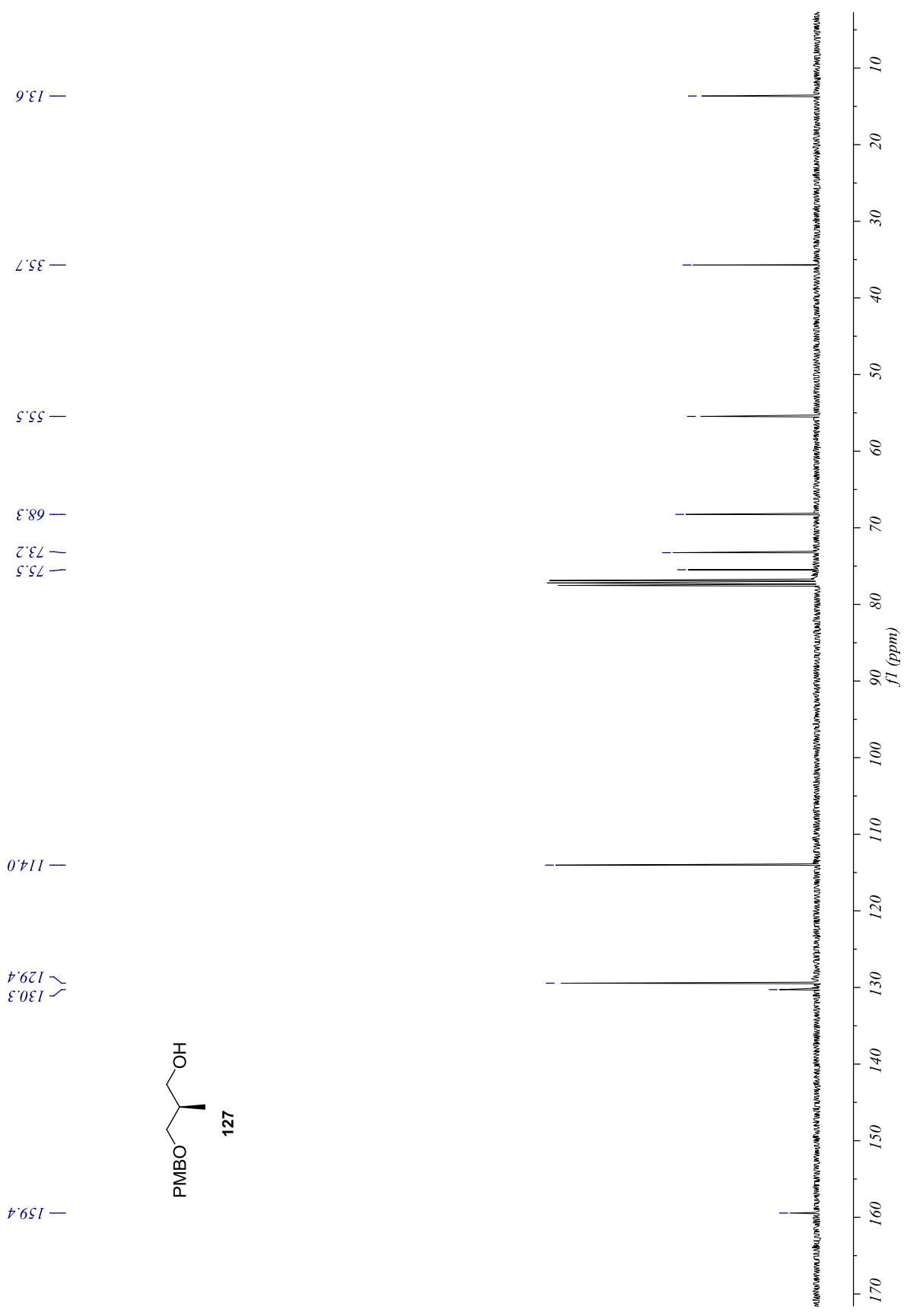






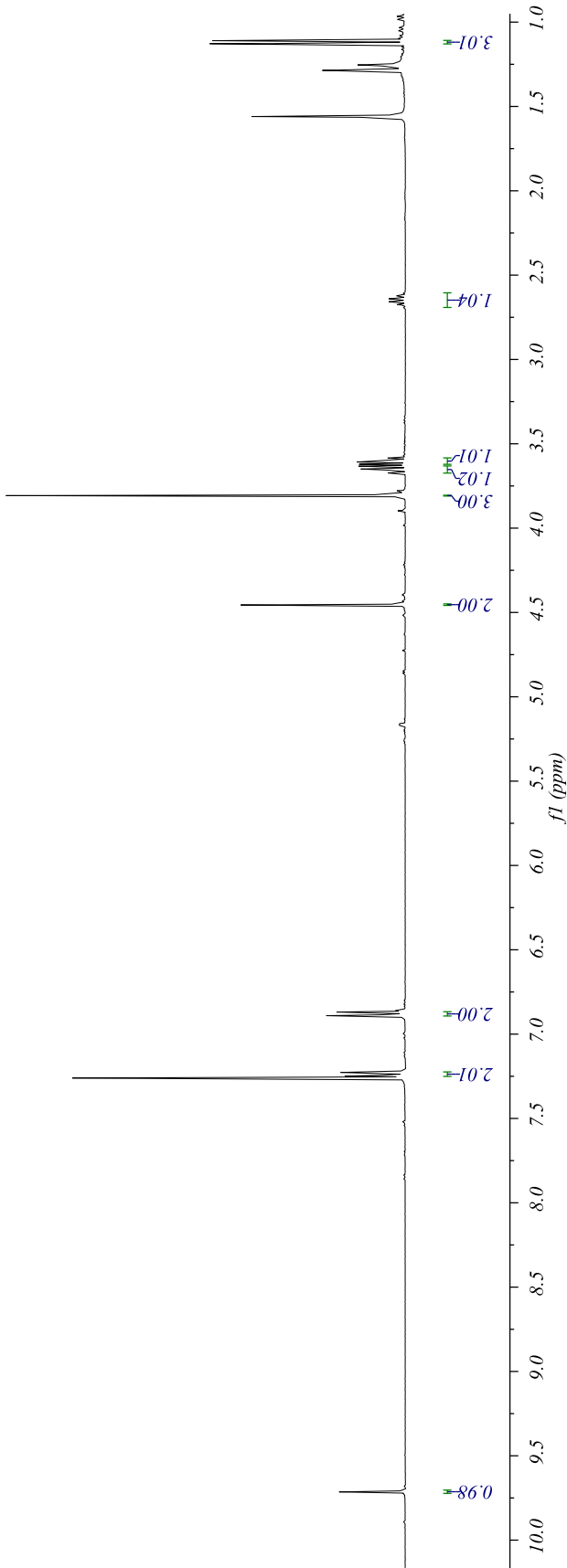
127

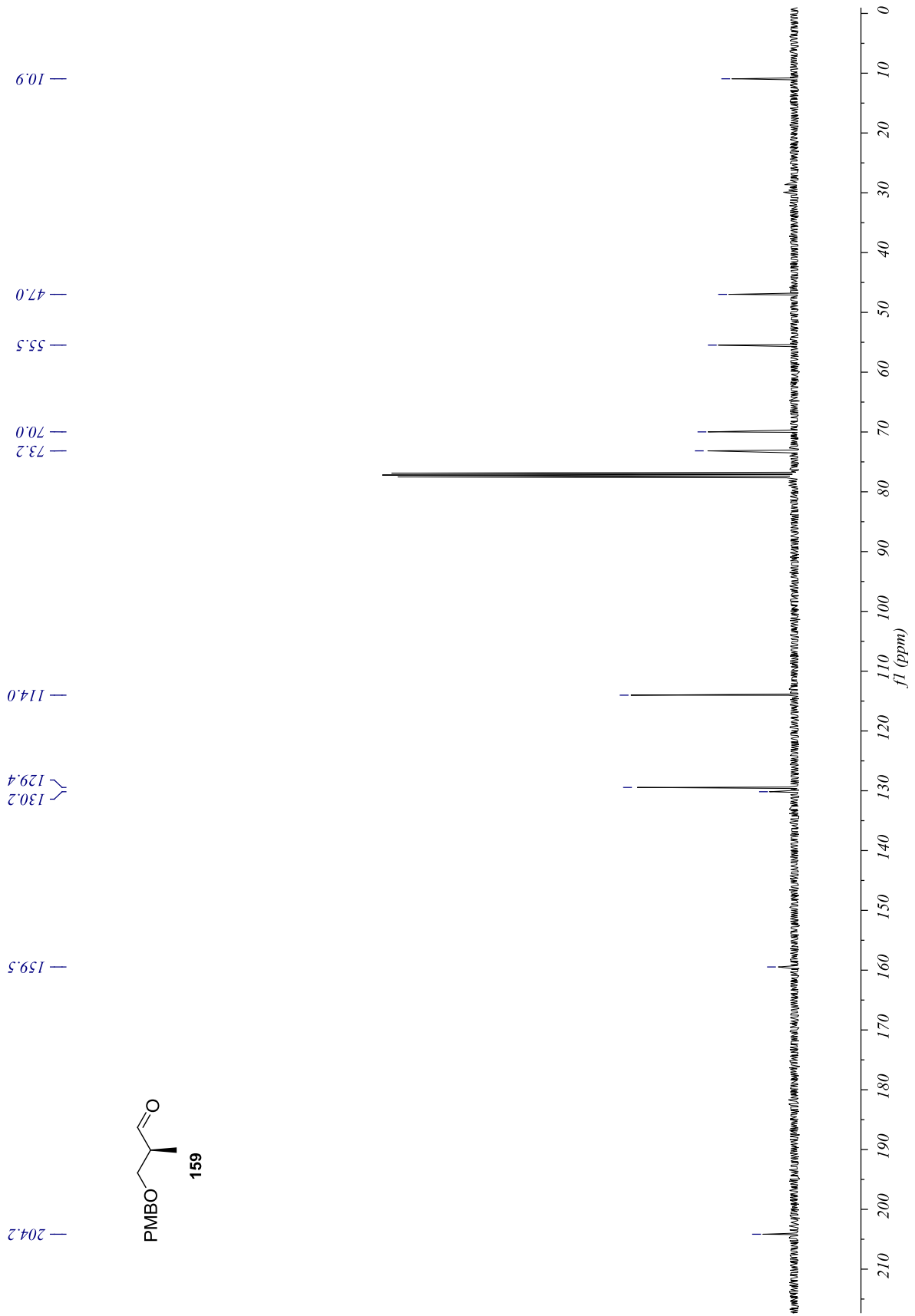




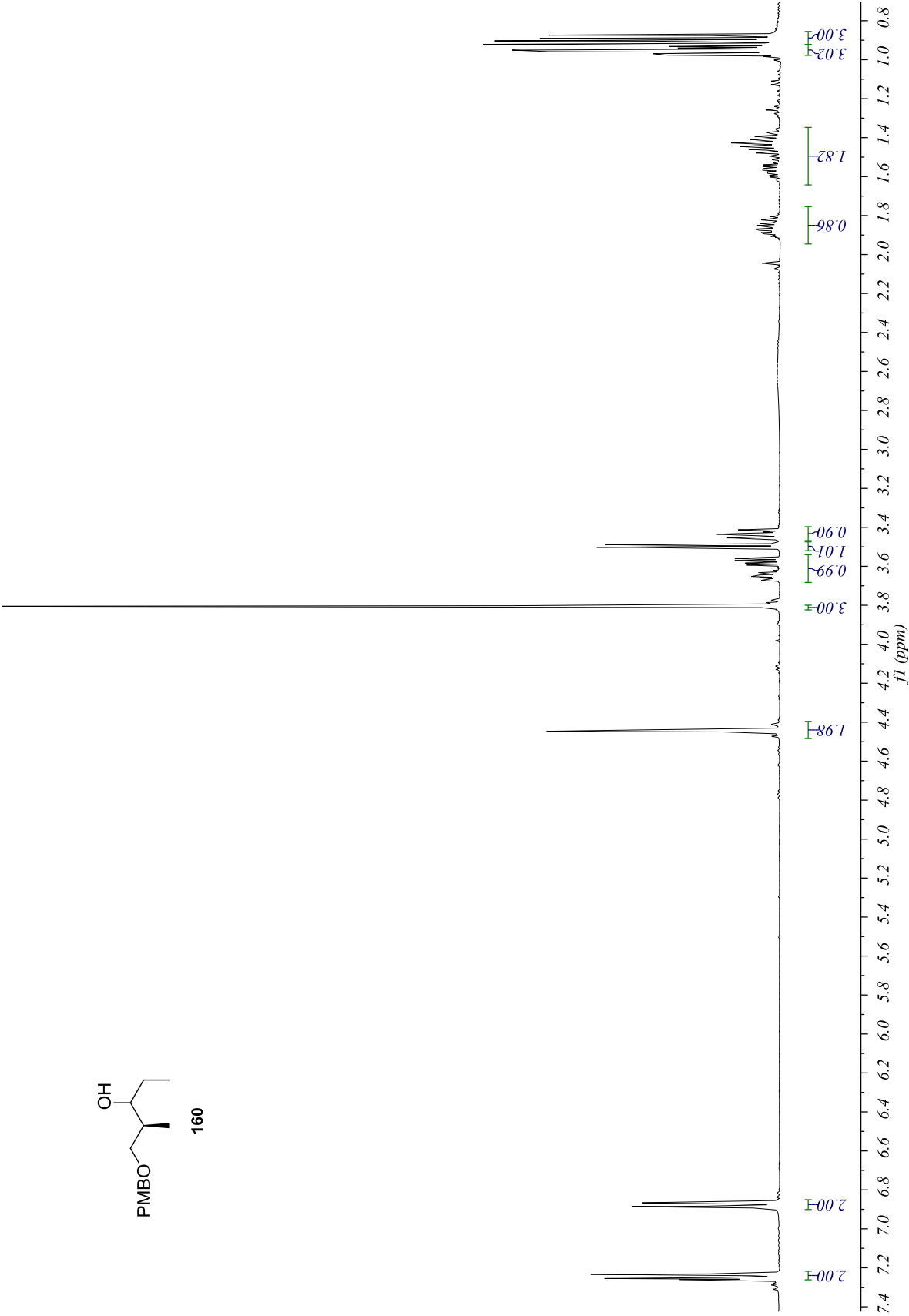
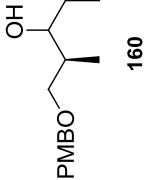


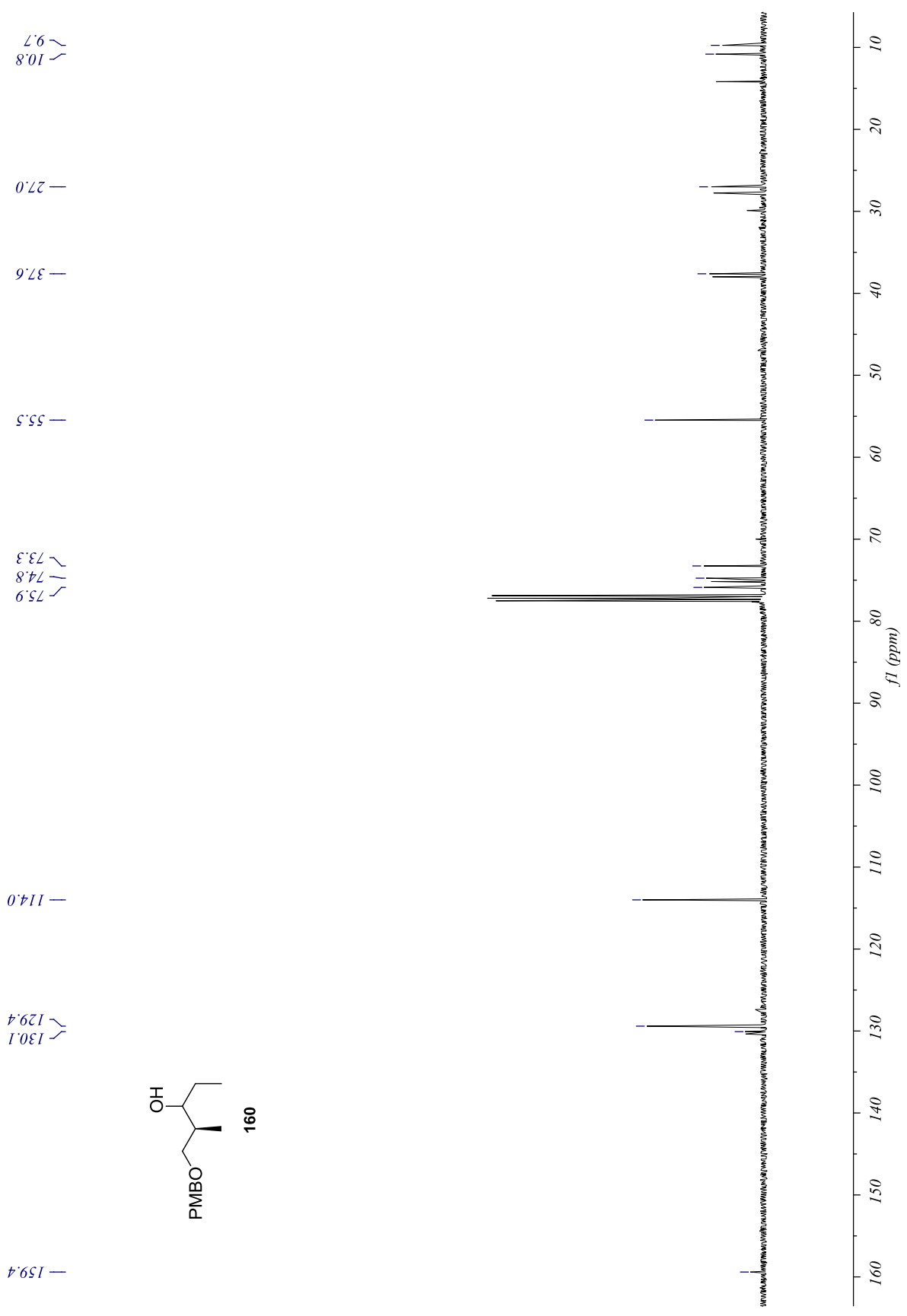
159

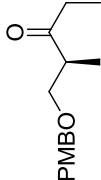




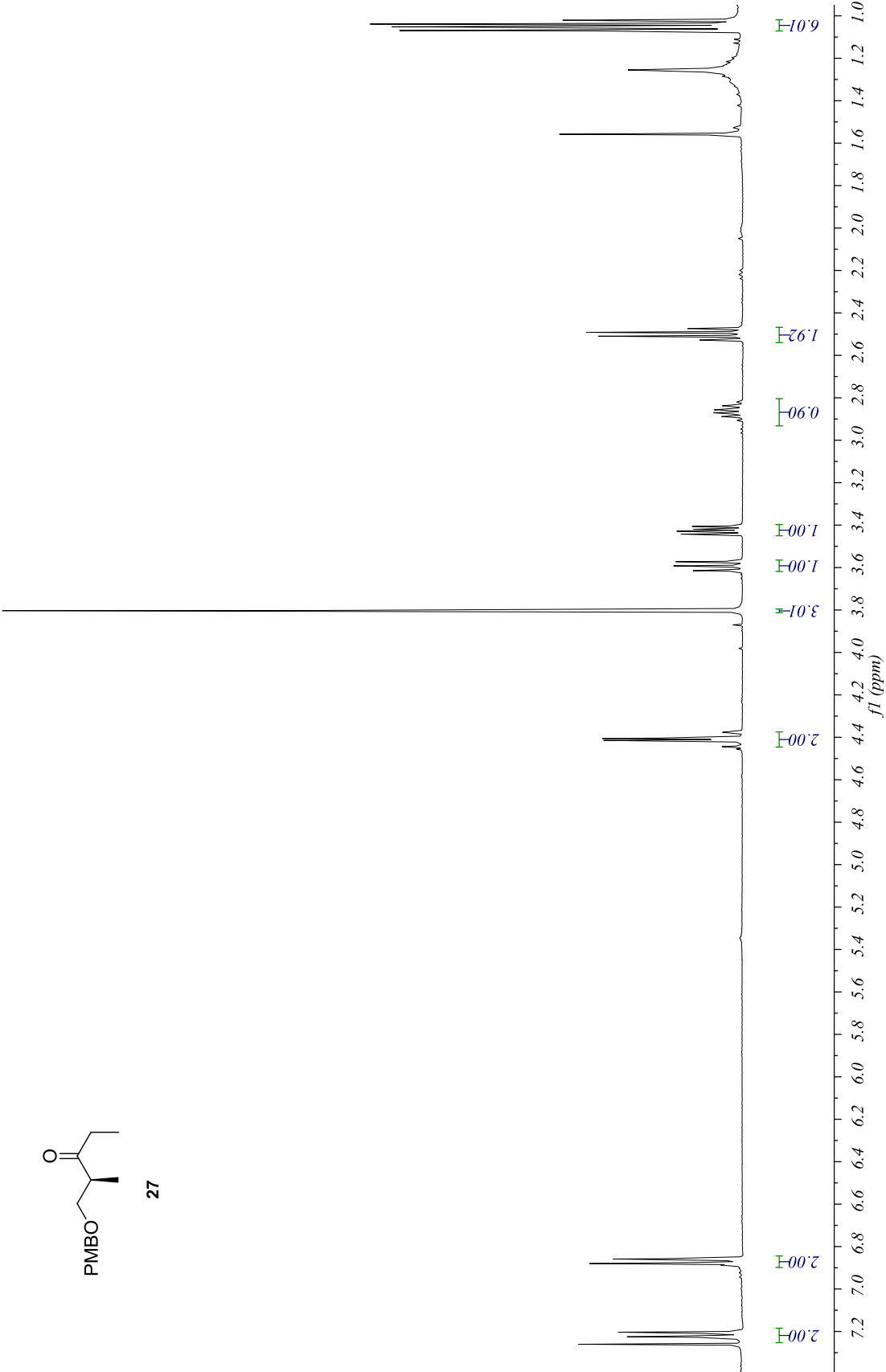
Anhang

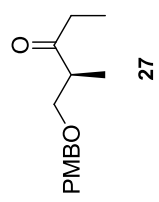
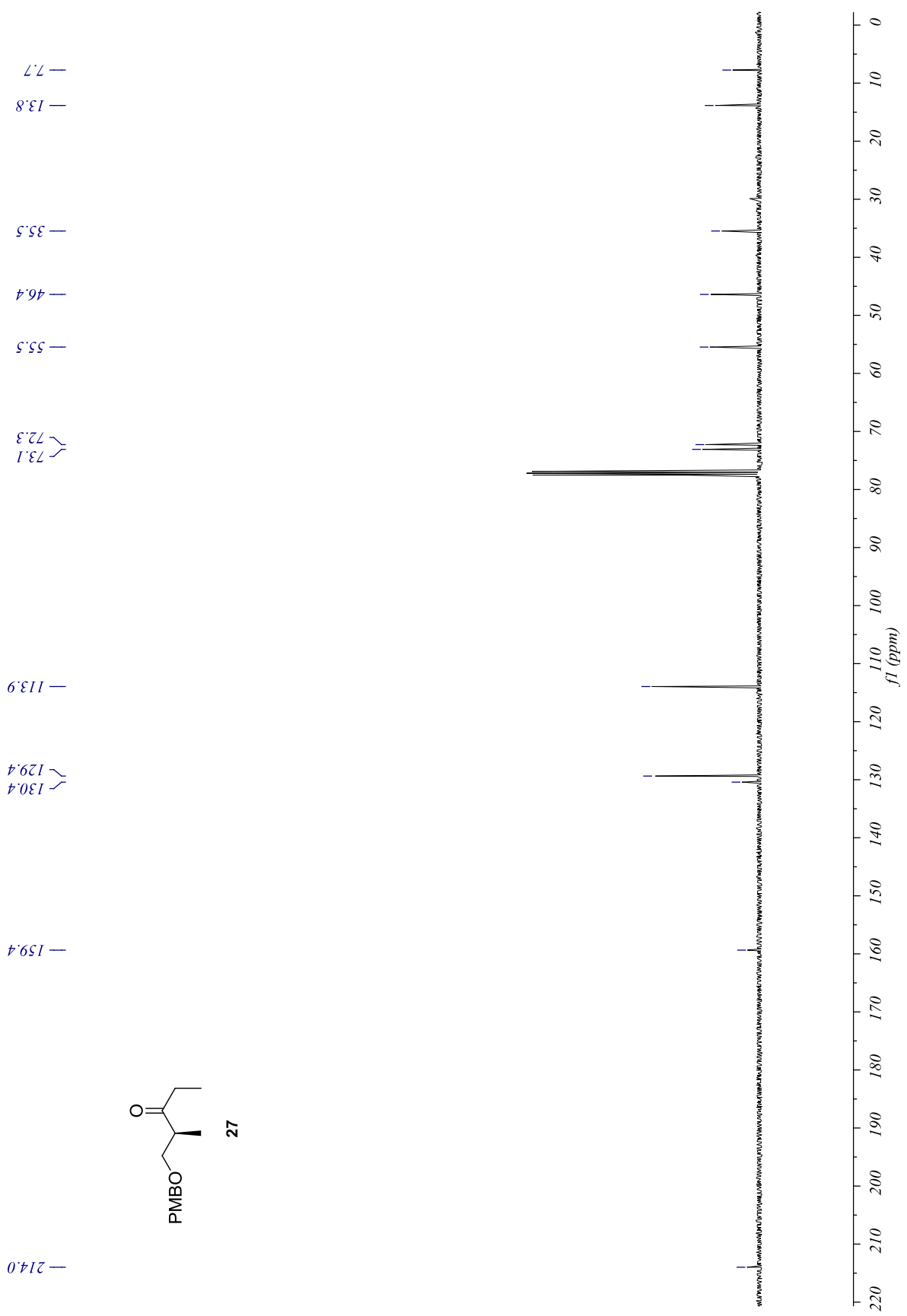


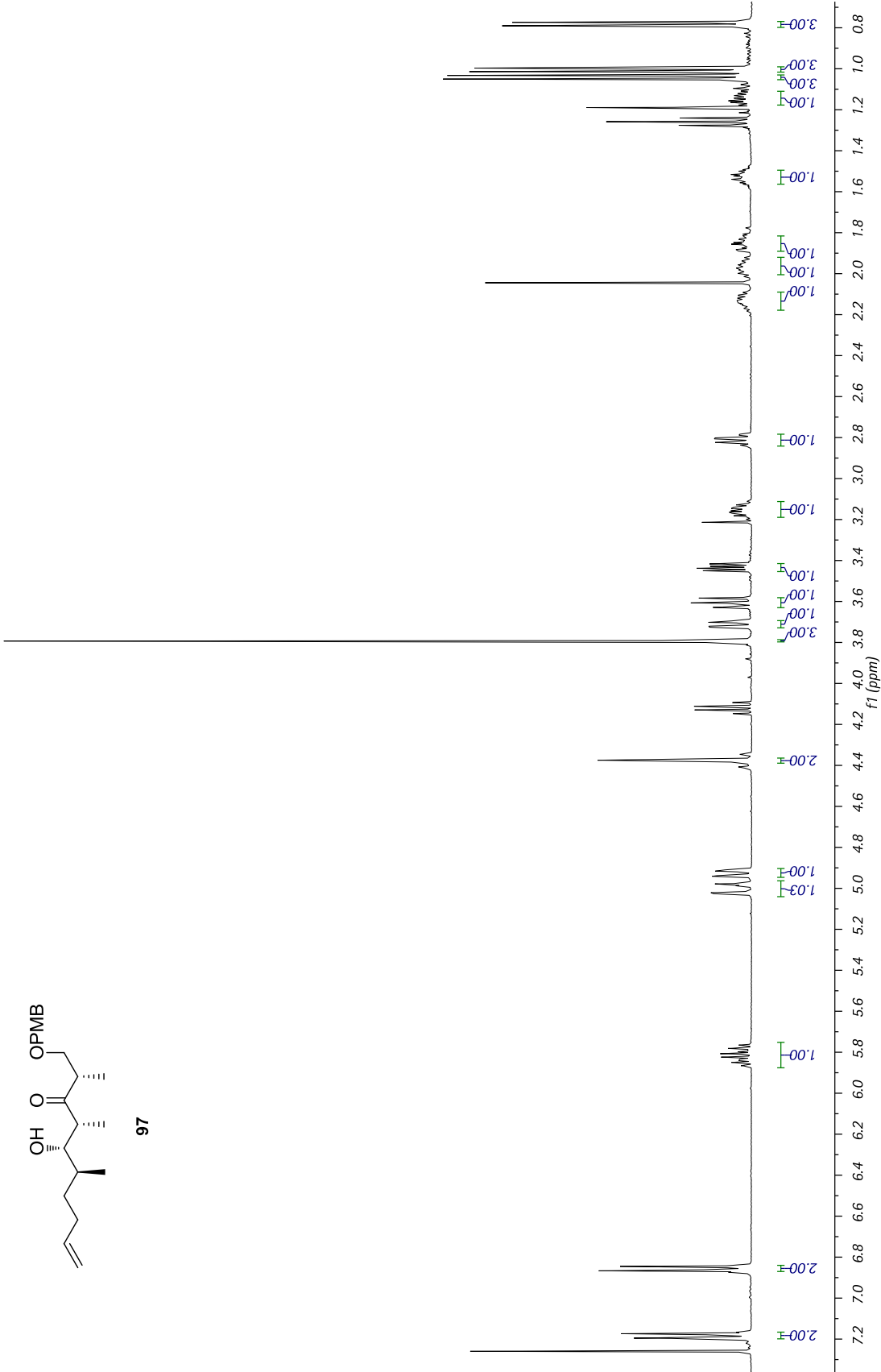




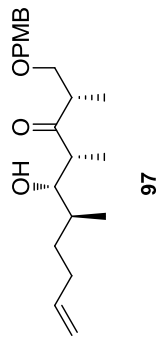
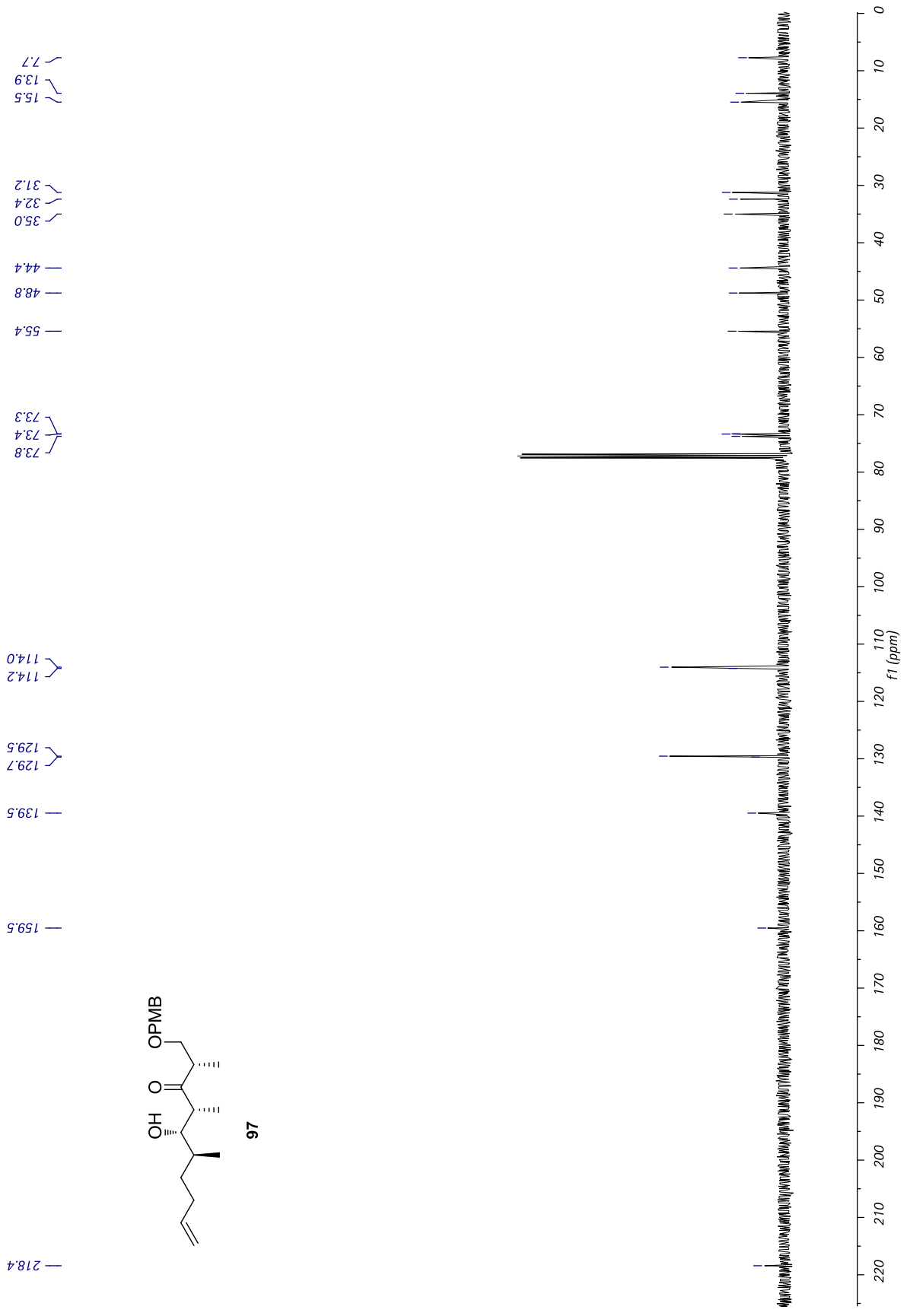
27

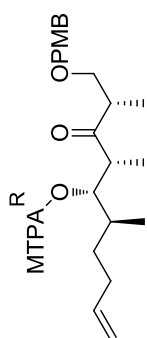




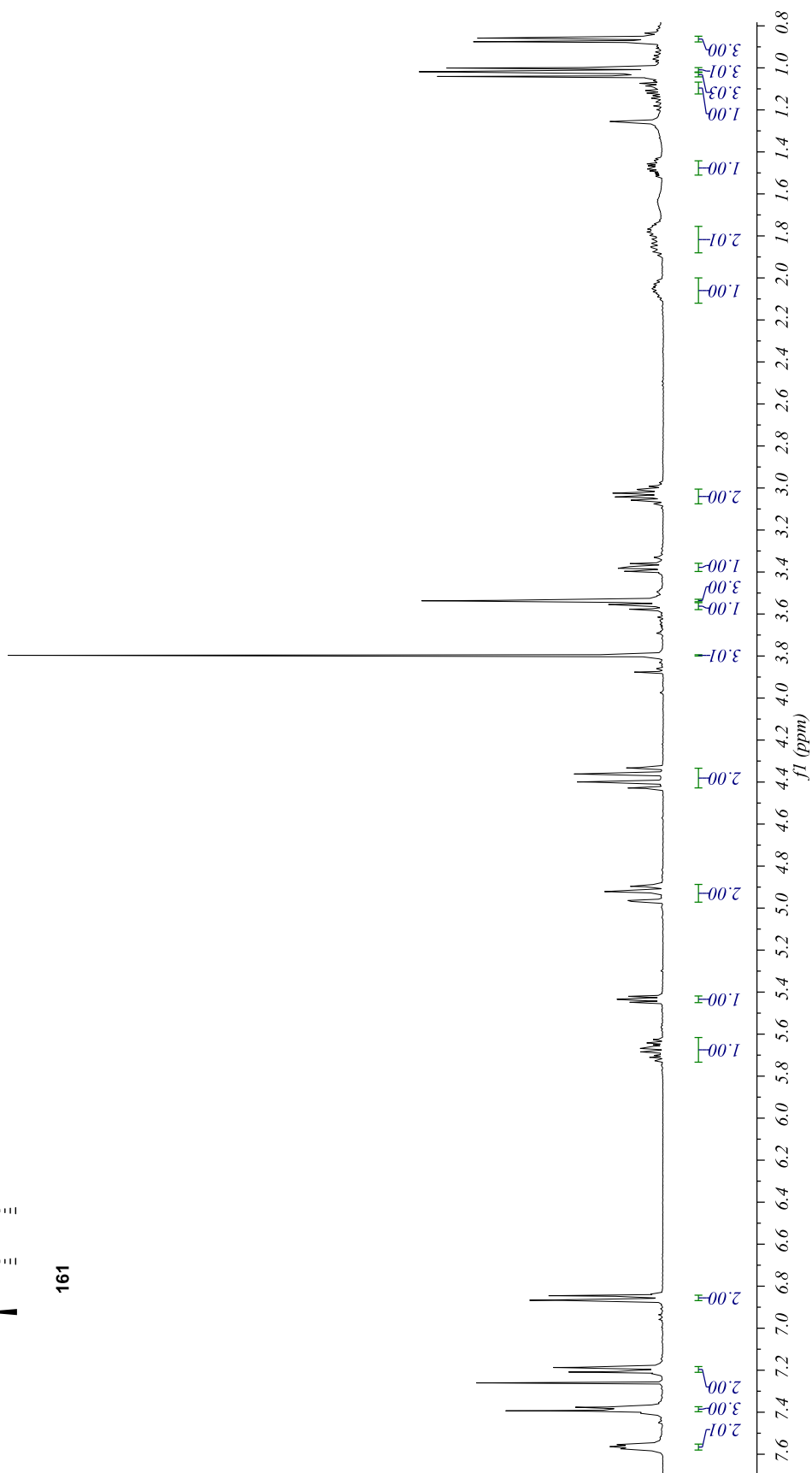


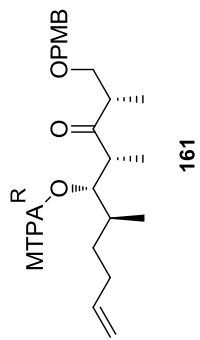
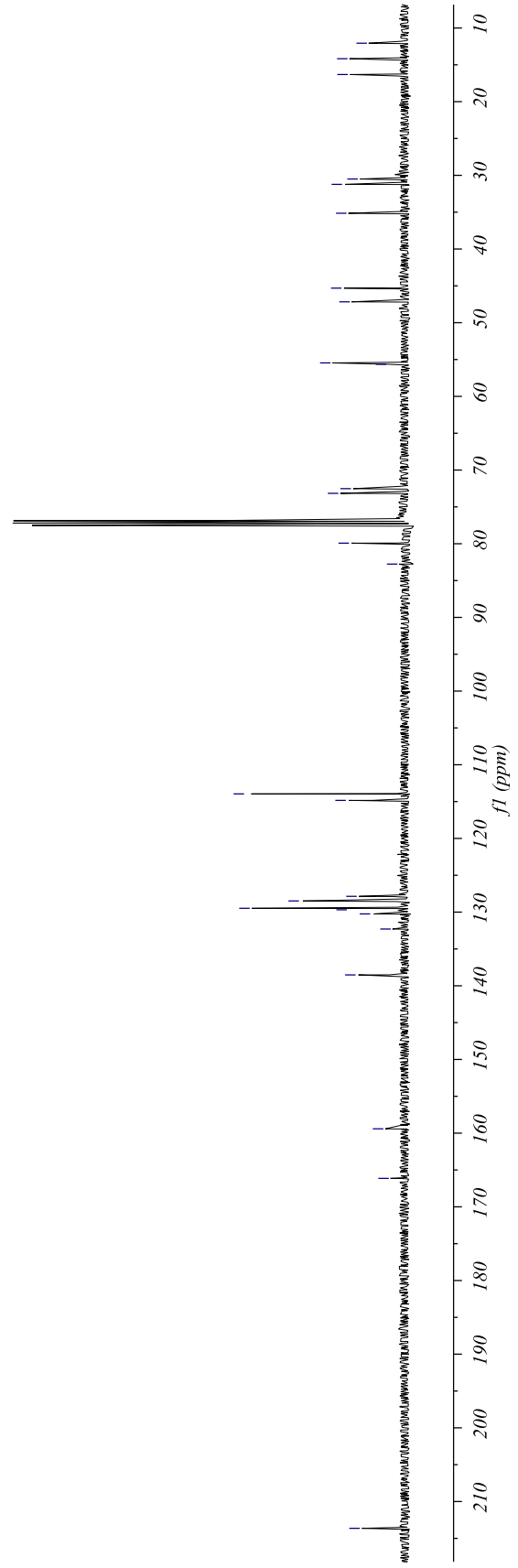
97



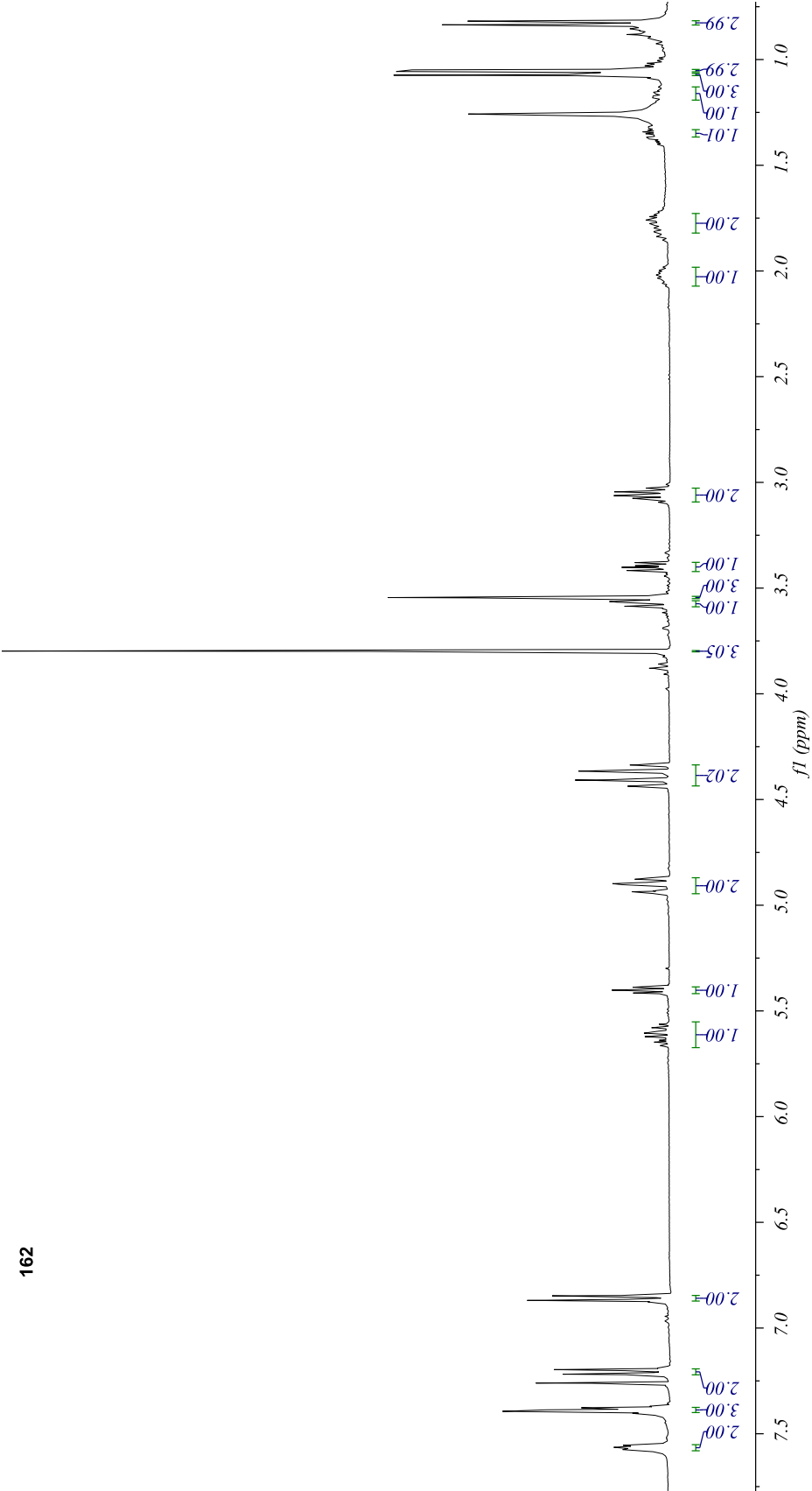
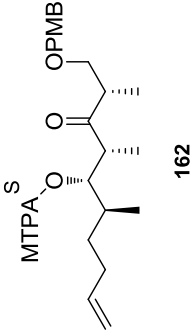


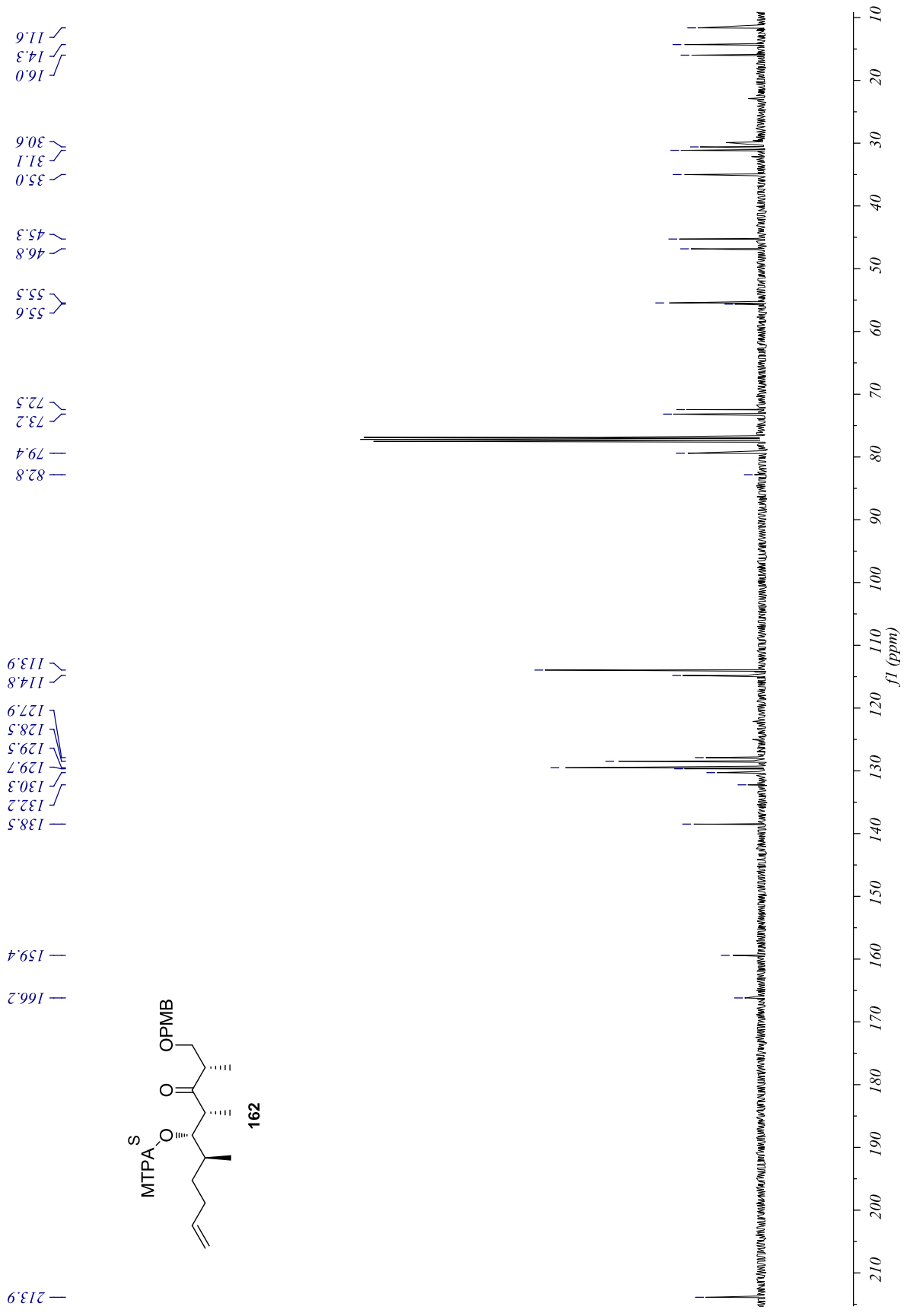
161

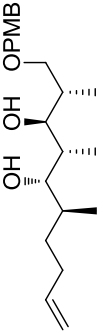




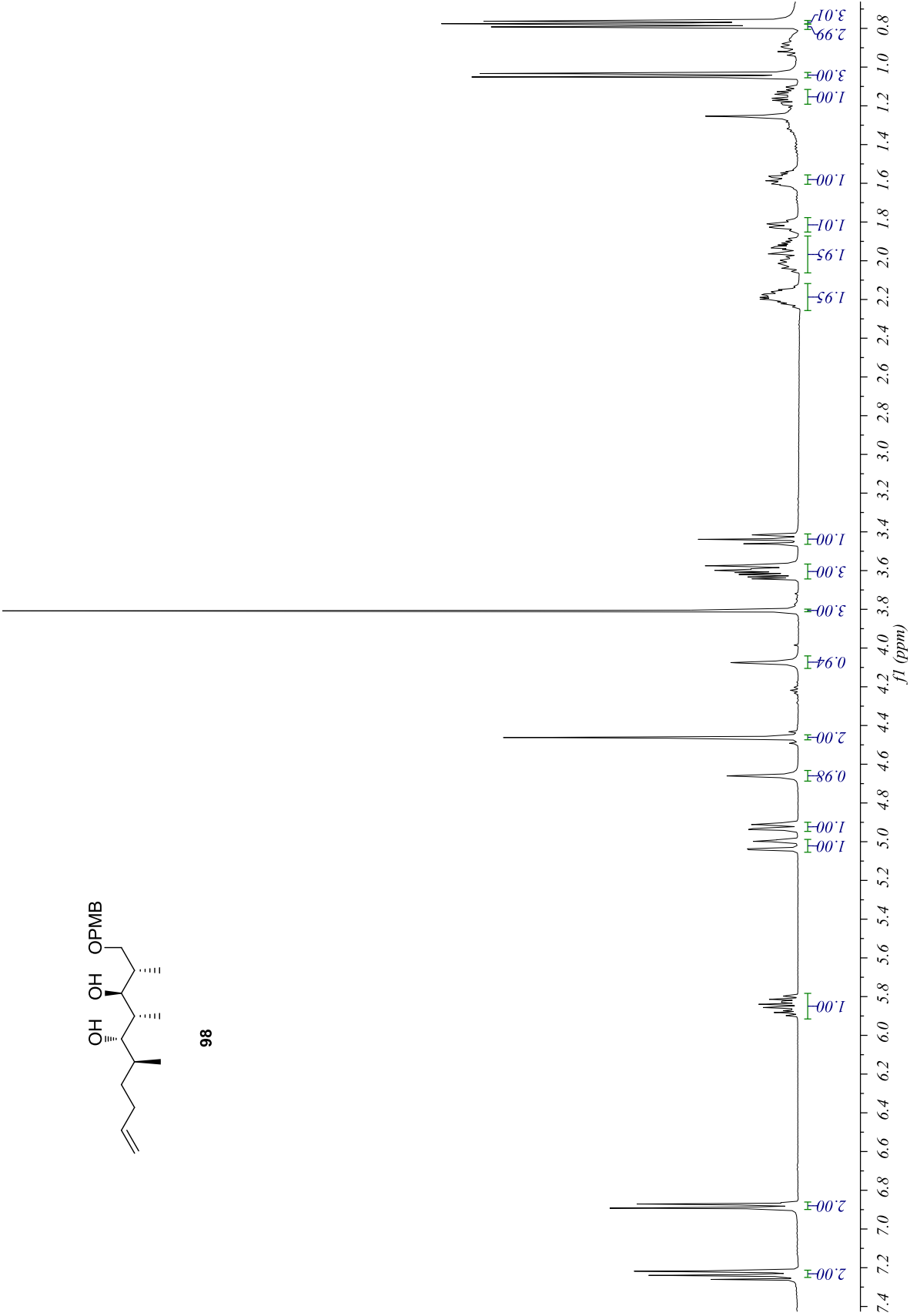
- ~ 12.1
- ~ 14.2
- ~ 16.3
- ~ 30.5
- ~ 31.2
- ~ 35.1
- ~ 45.3
- ~ 47.2
- ~ 55.5
- ~ 55.6
- ~ 72.5
- ~ 73.2
- ~ 79.9
- ~ 82.8
- ~ 114.0
- ~ 114.8
- ~ 127.9
- ~ 128.5
- ~ 129.5
- ~ 129.7
- ~ 130.2
- ~ 132.3
- ~ 138.5
- ~ 159.4
- ~ 166.1
- ~ 213.6

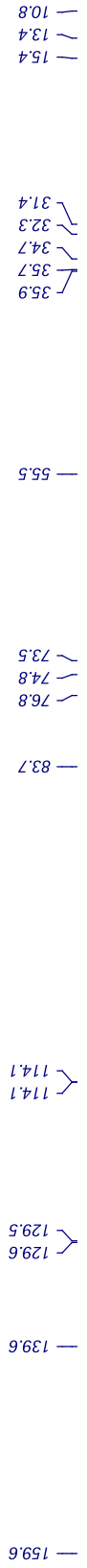
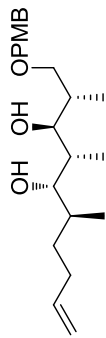
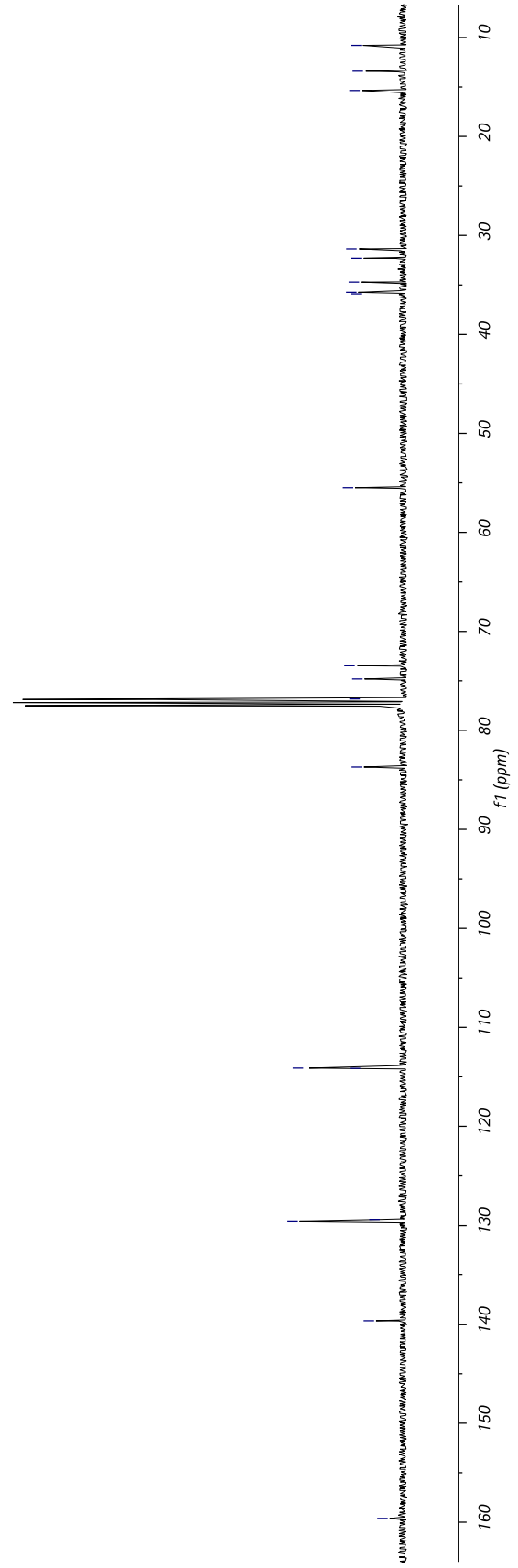


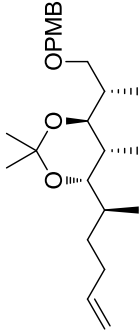




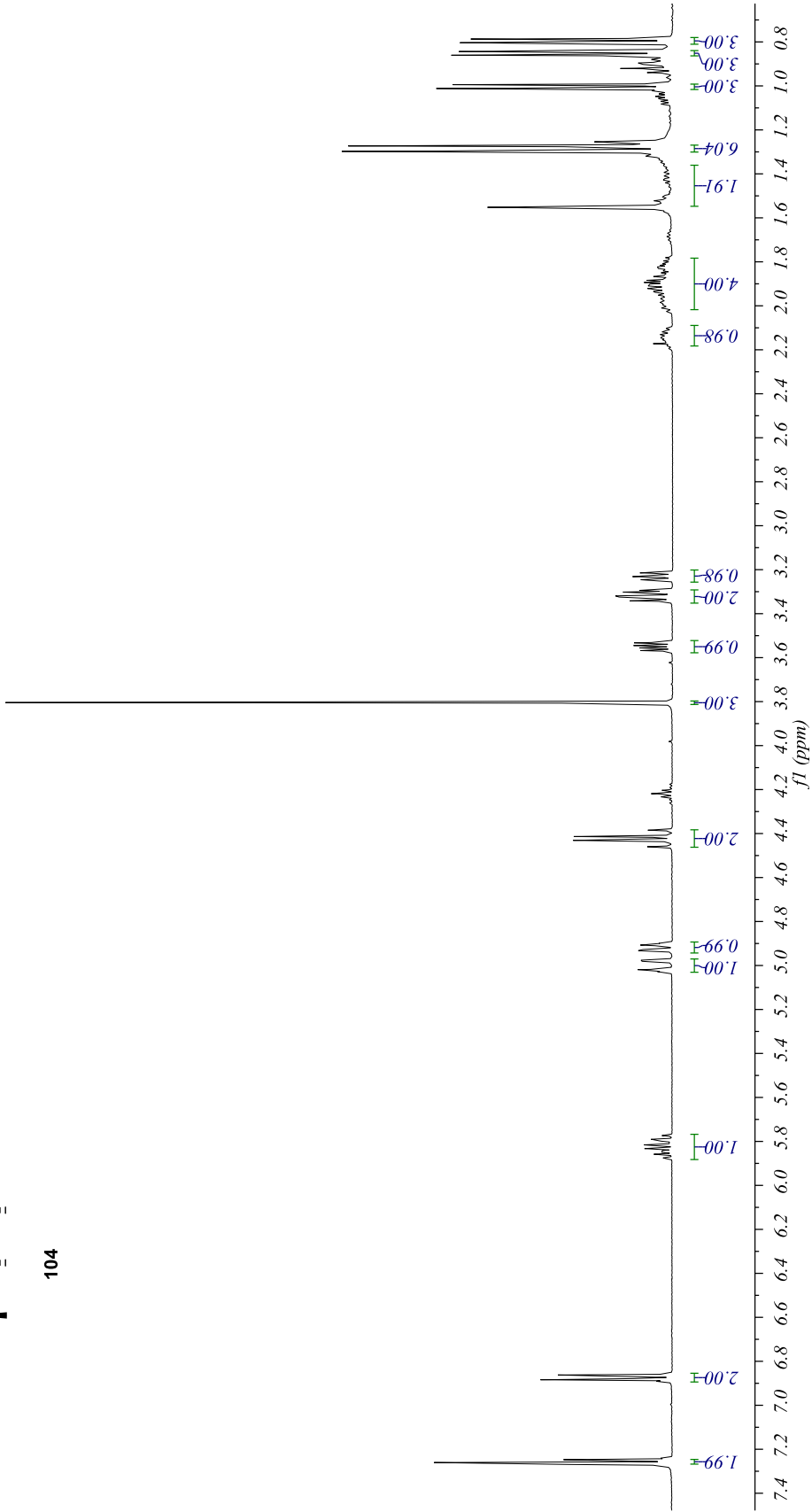
98

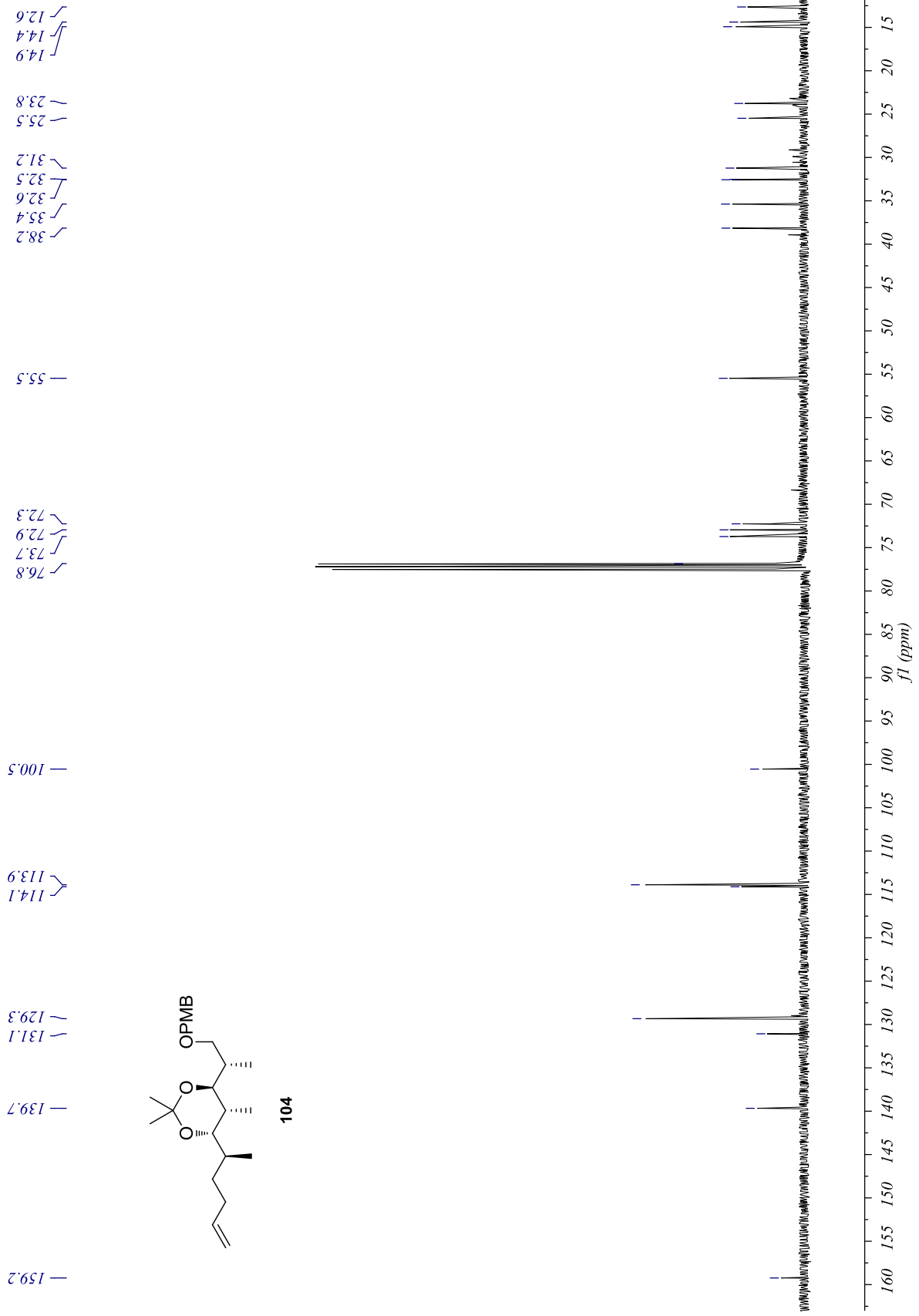


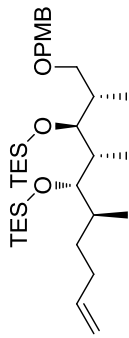
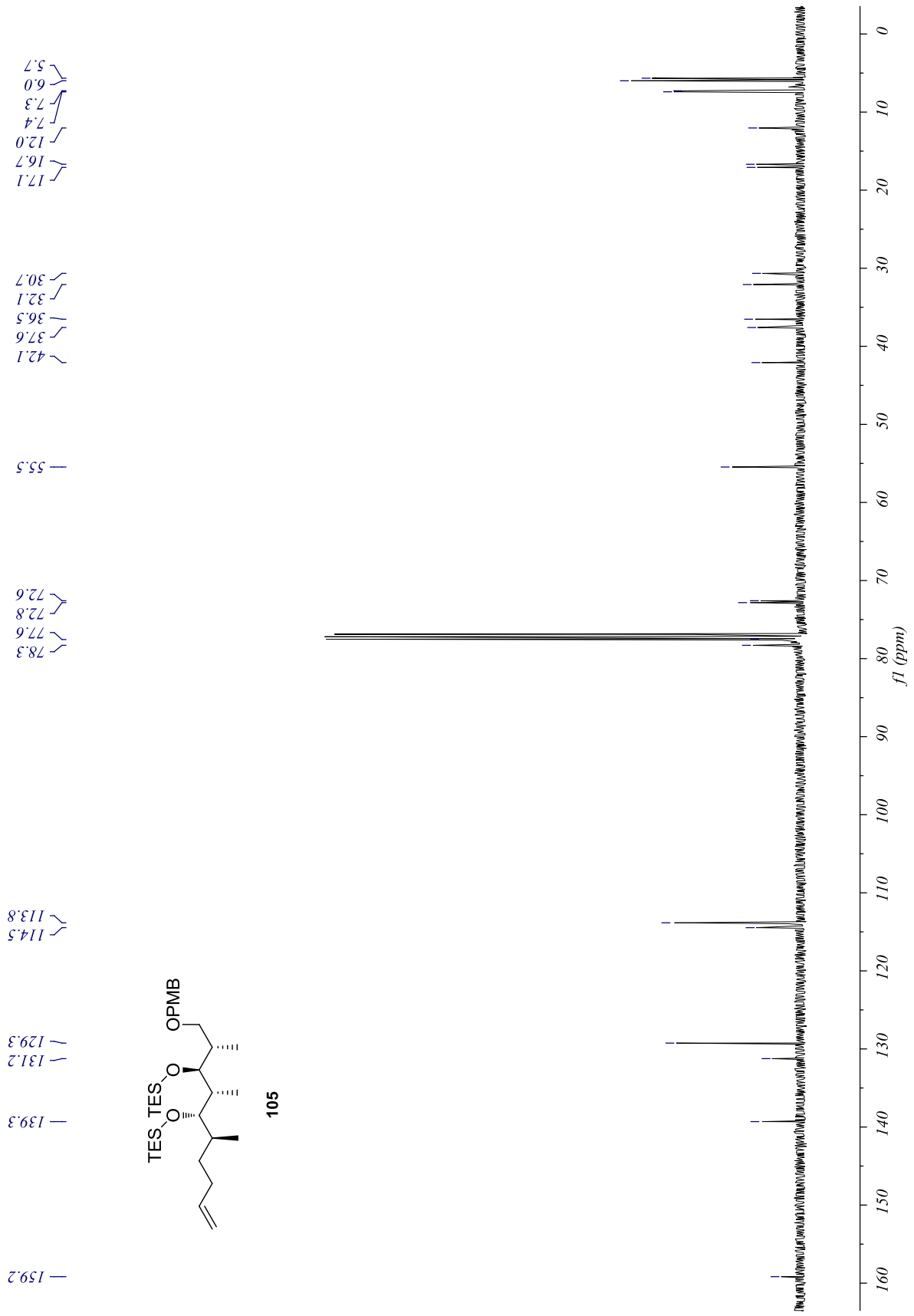




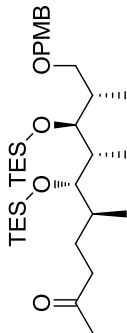
104



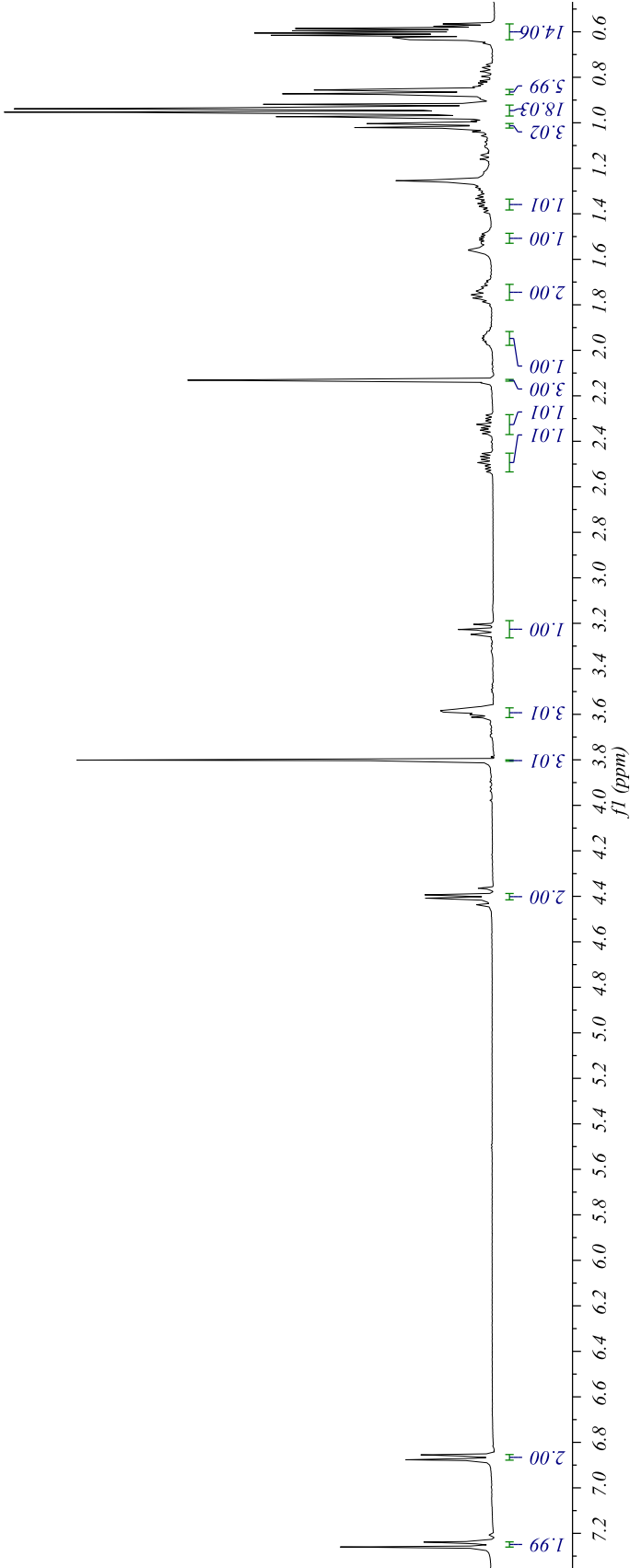


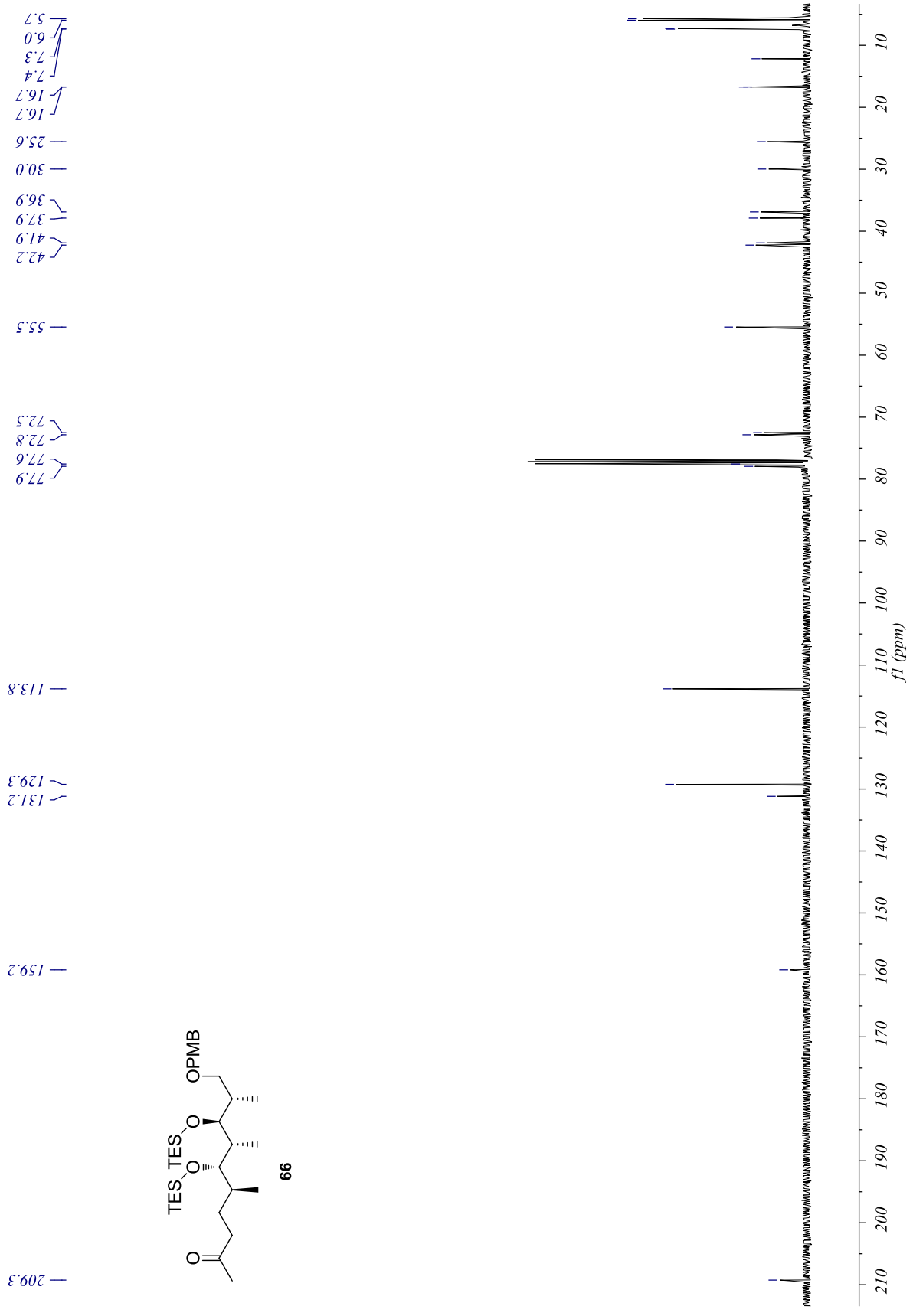


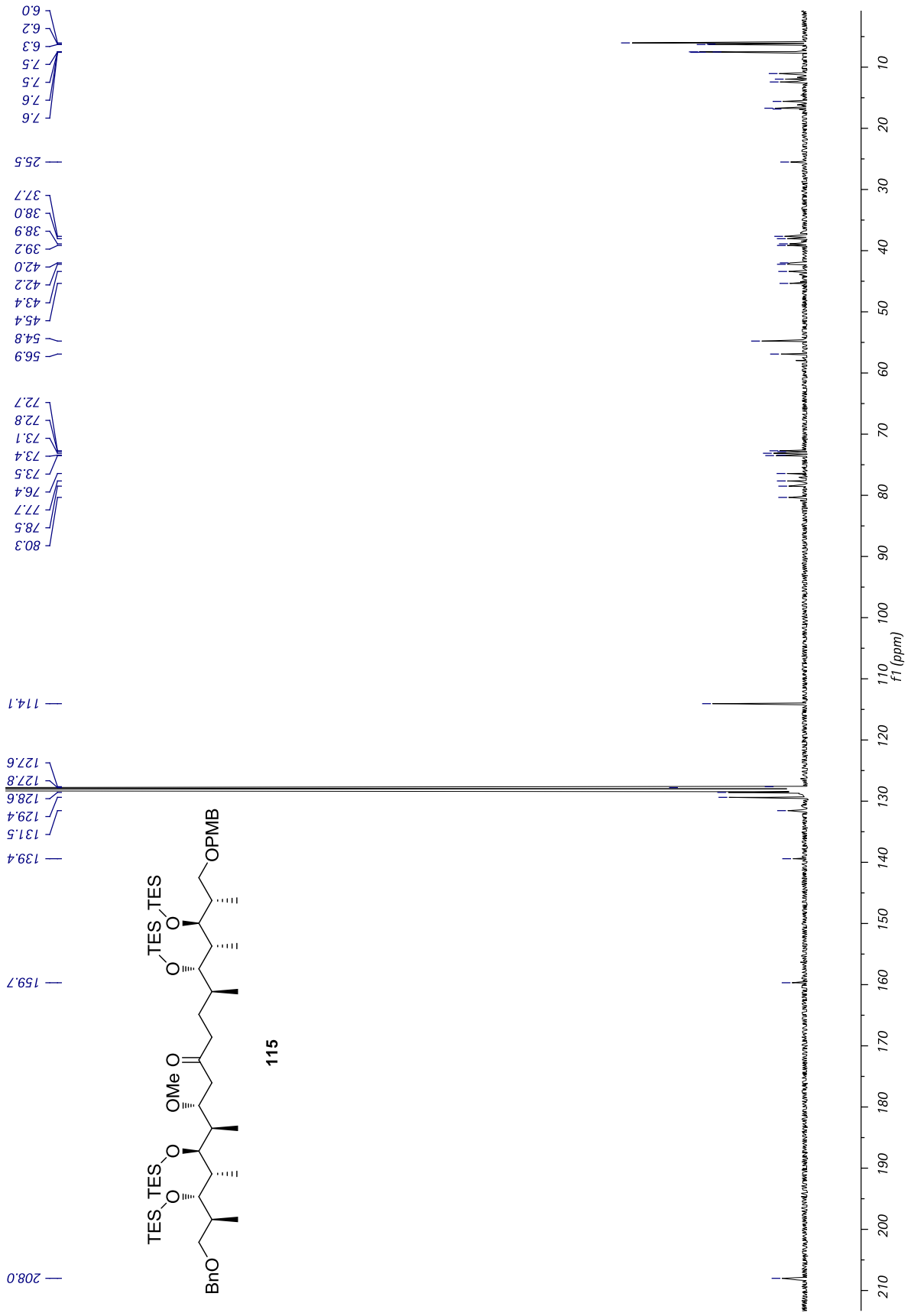
105

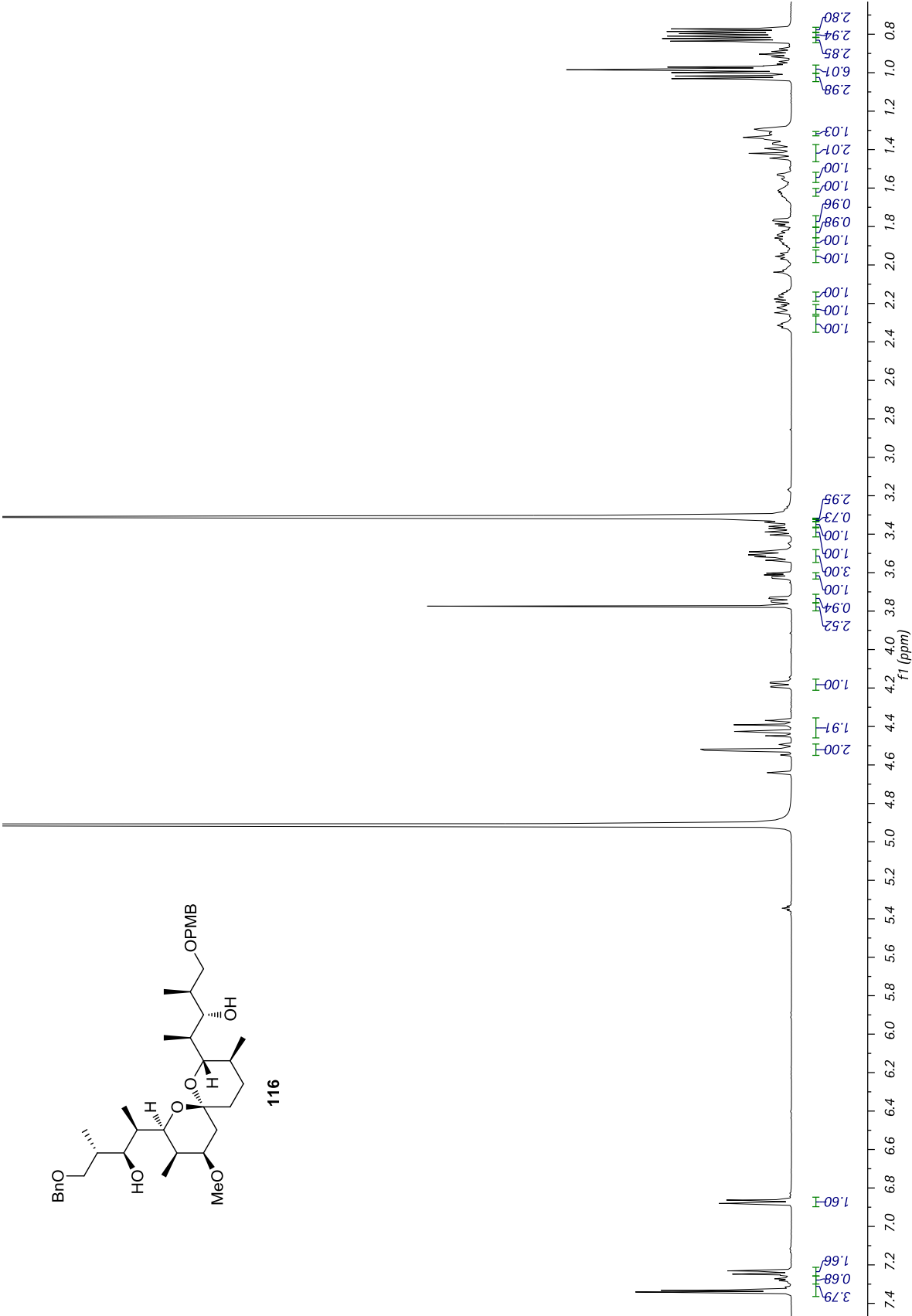


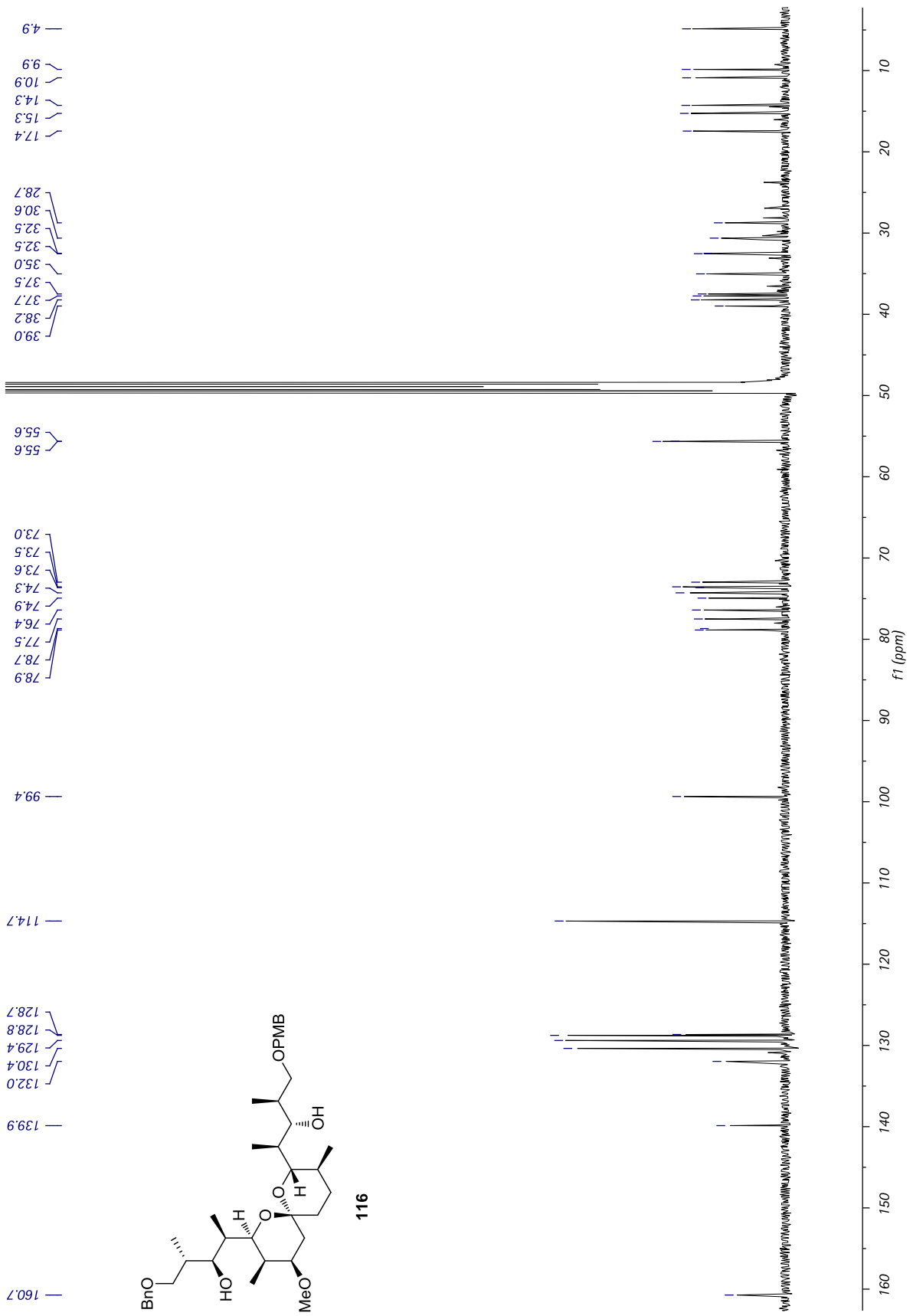
66

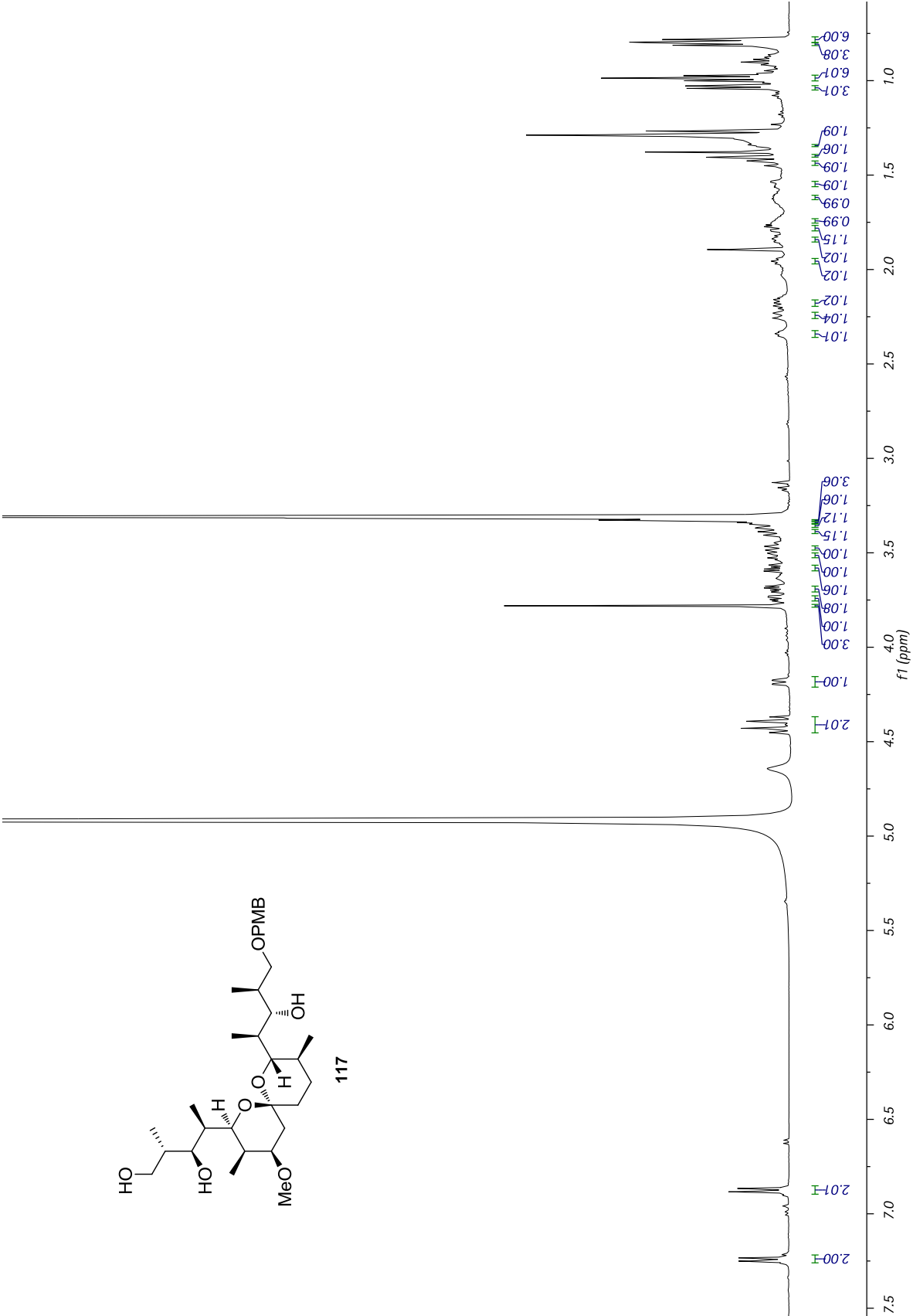


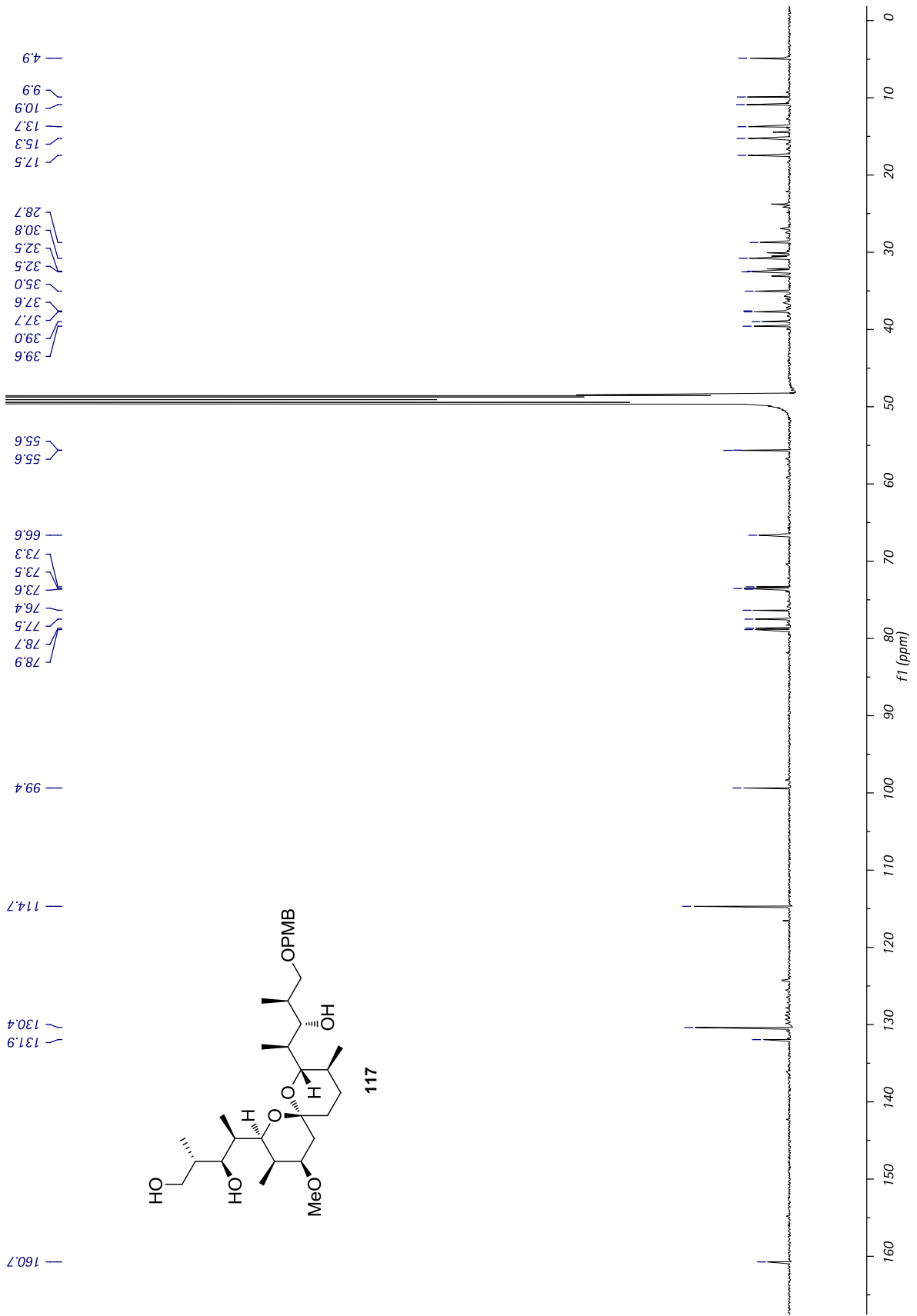




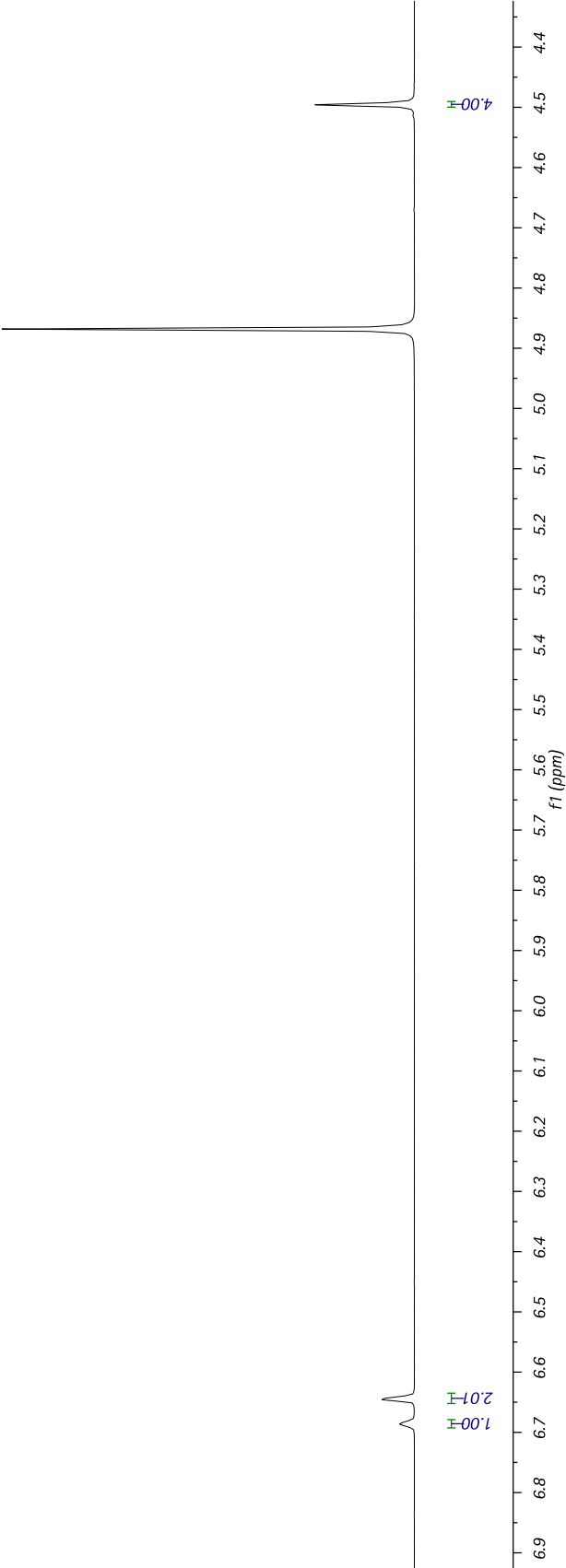
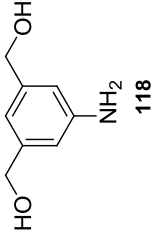








NMR-Spektren zu Kapitel 5.3.4: Synthese des Linkers



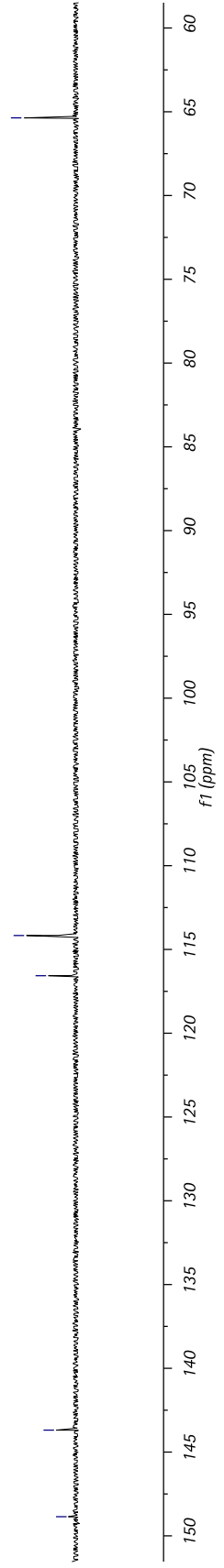
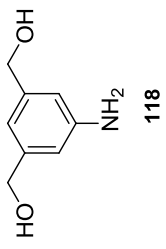
— 65.4

— 114.2

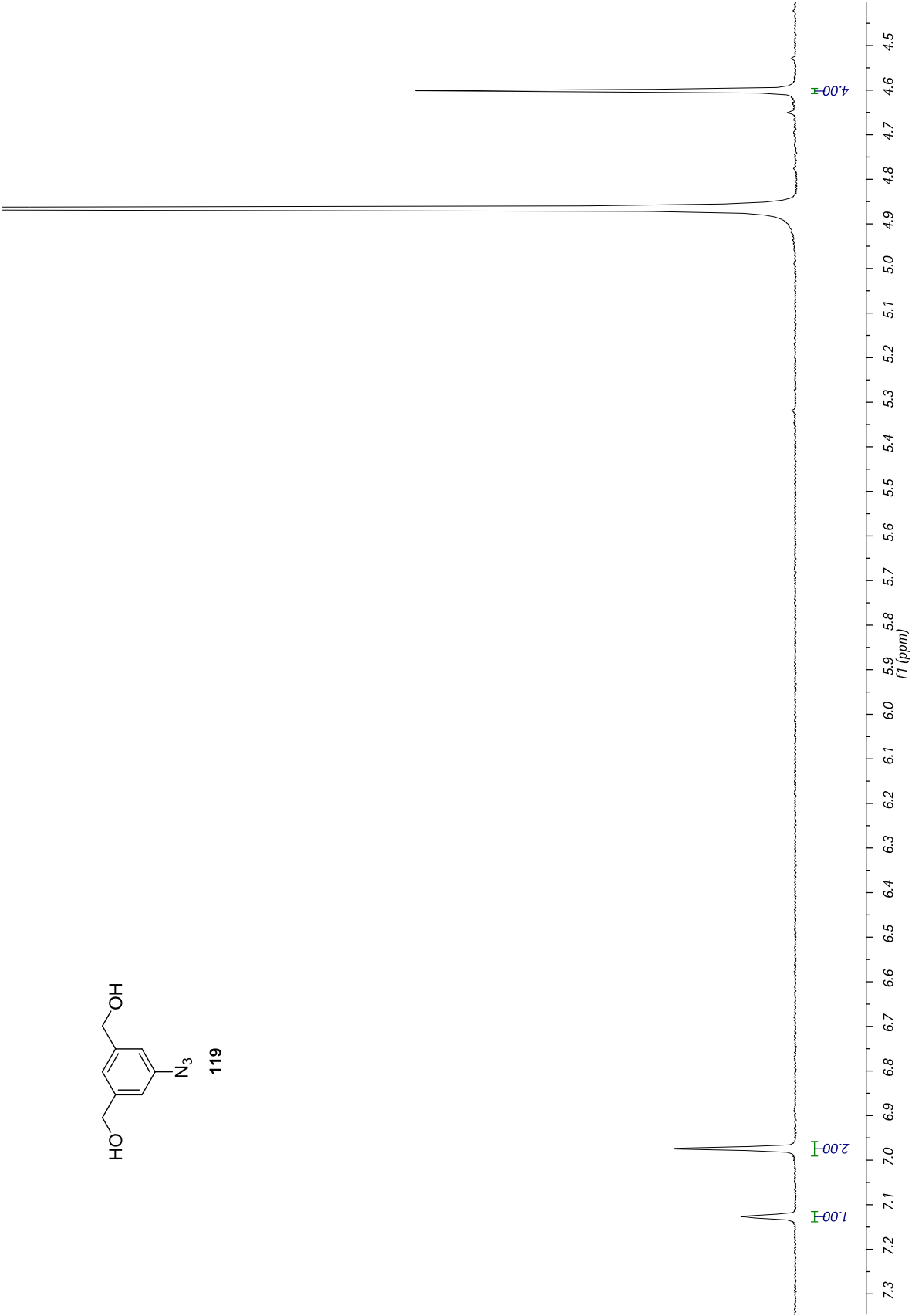
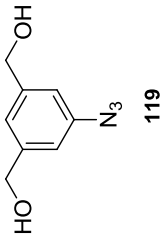
— 116.6

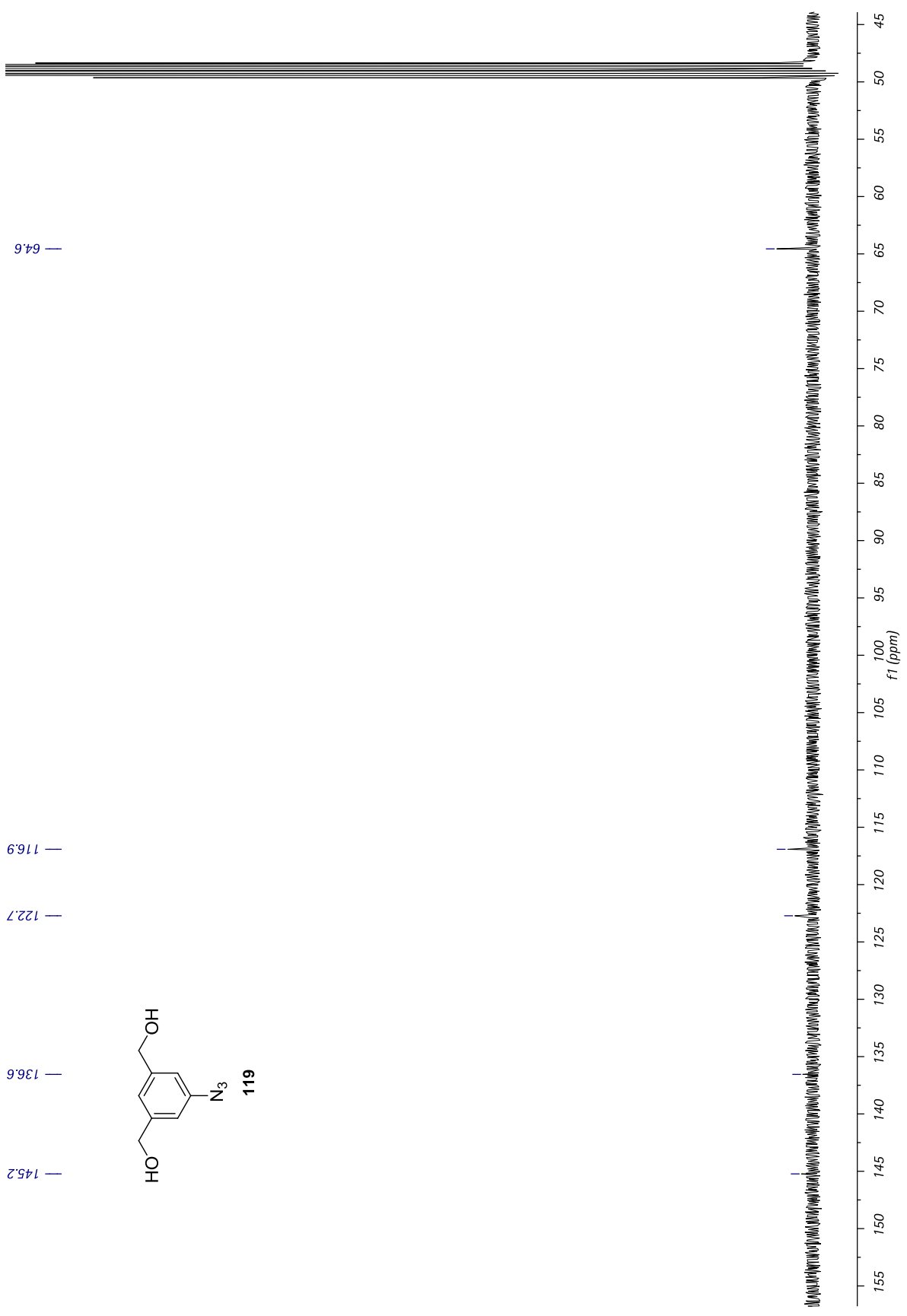
— 143.7

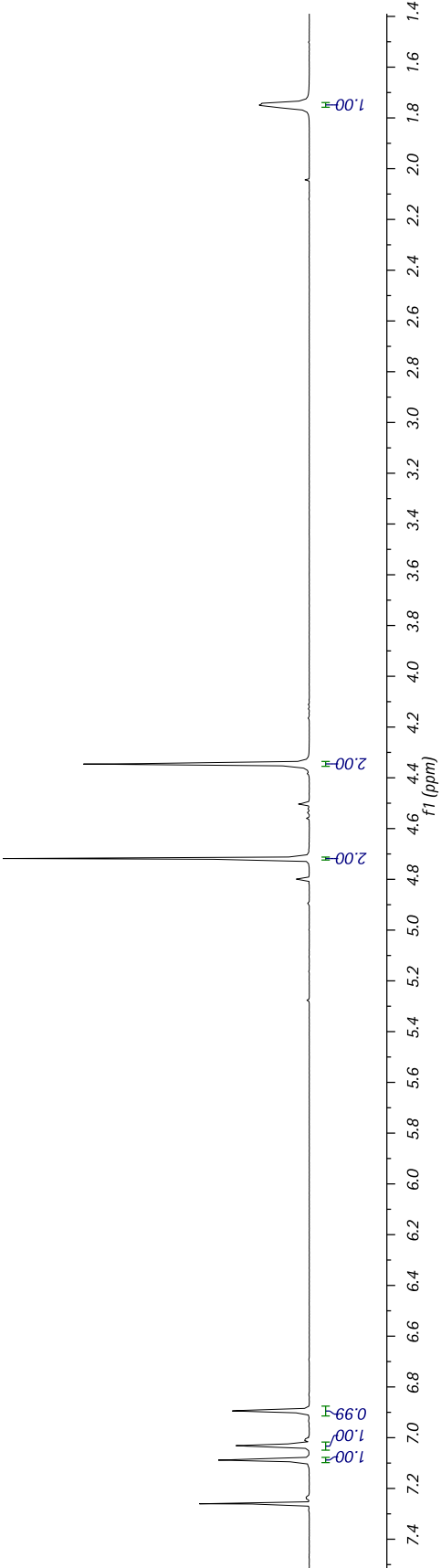
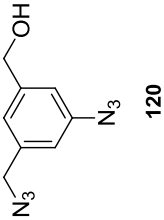
— 148.9



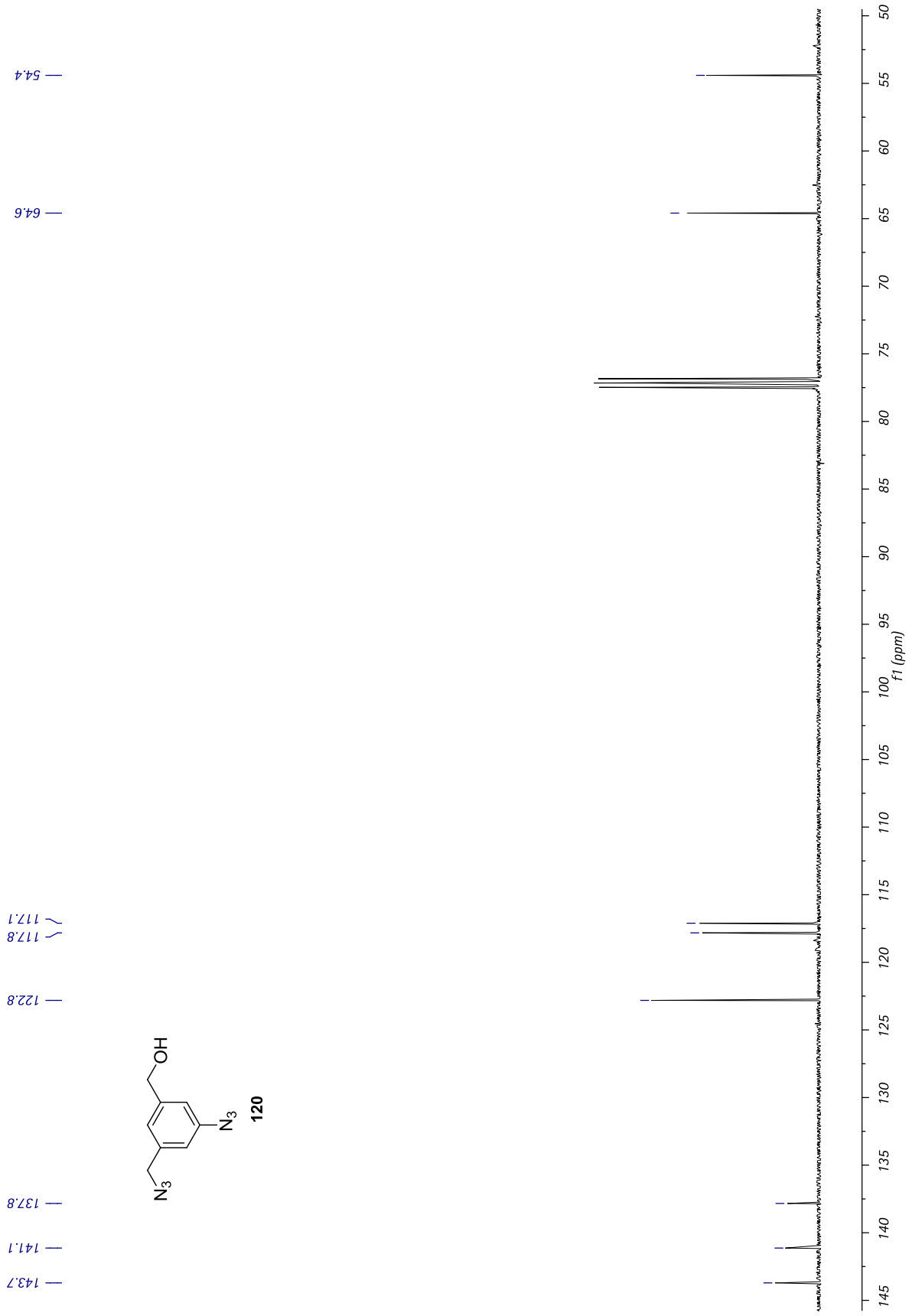
Anhang

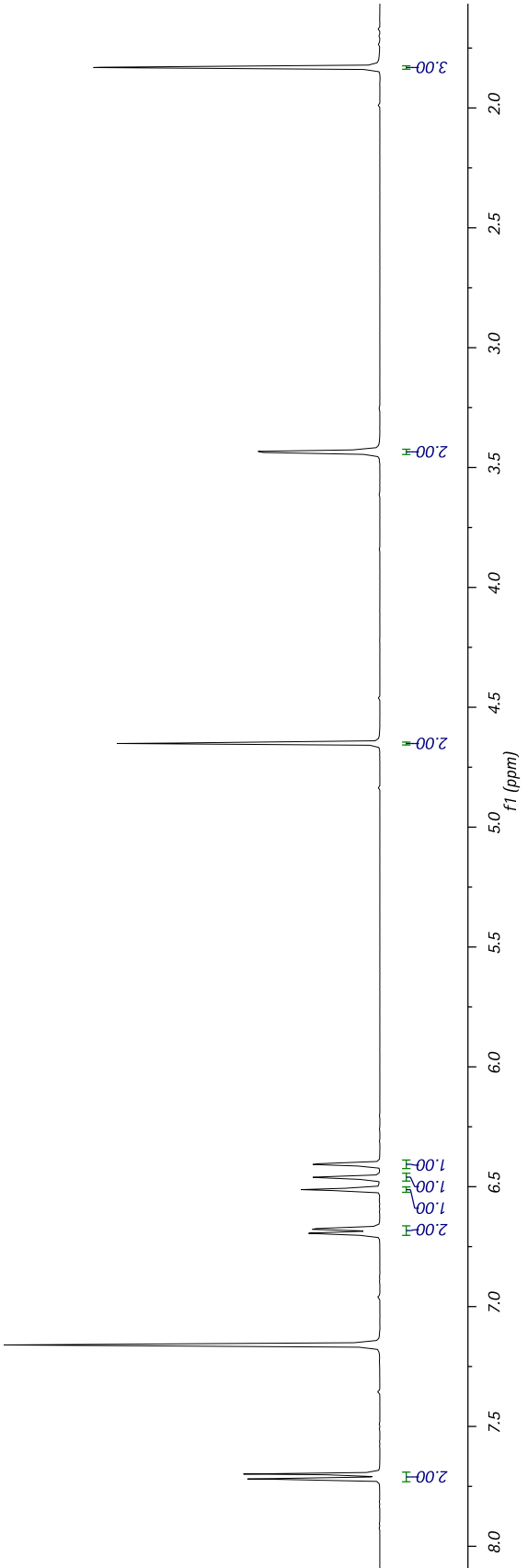
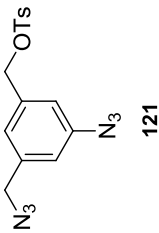


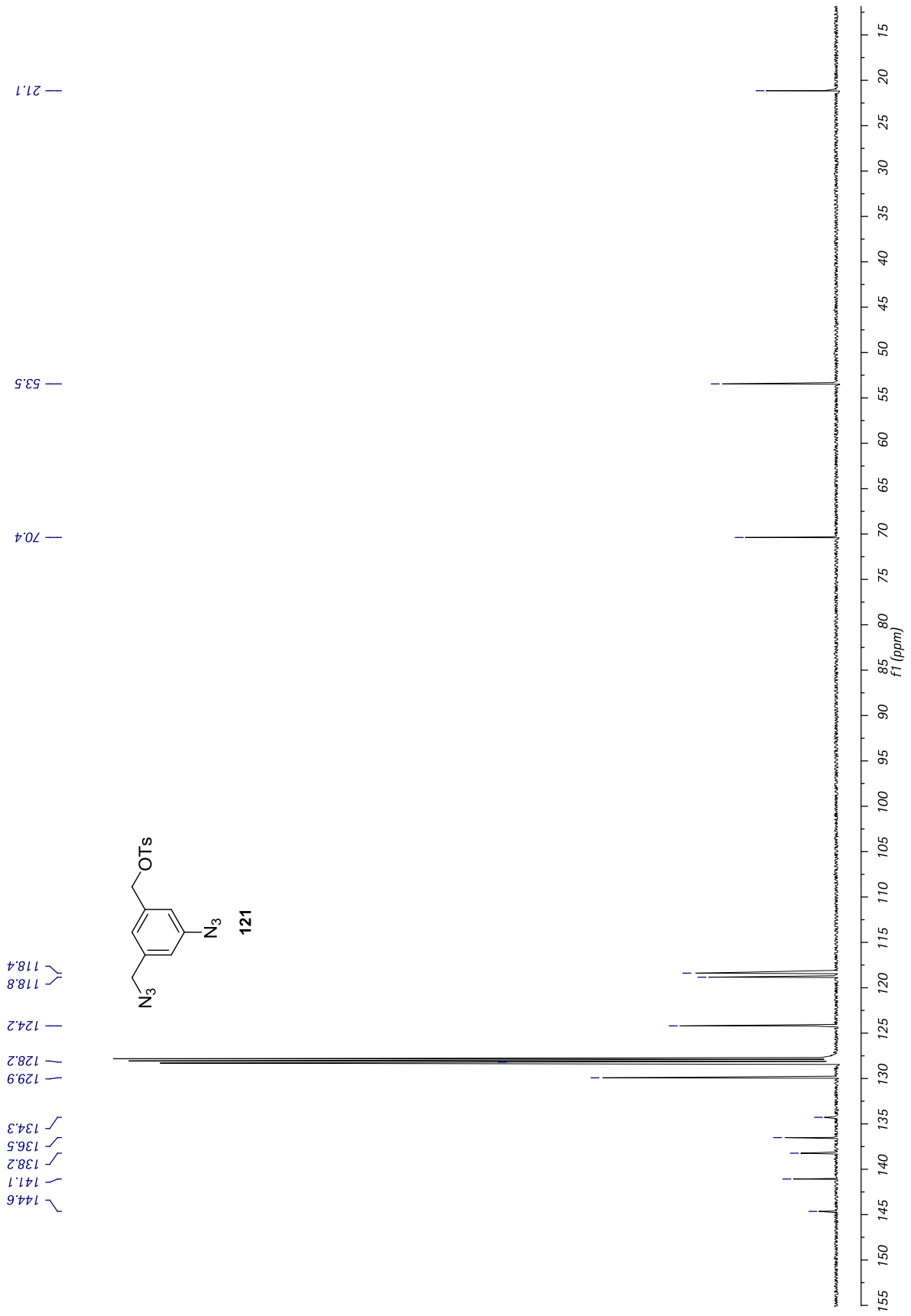


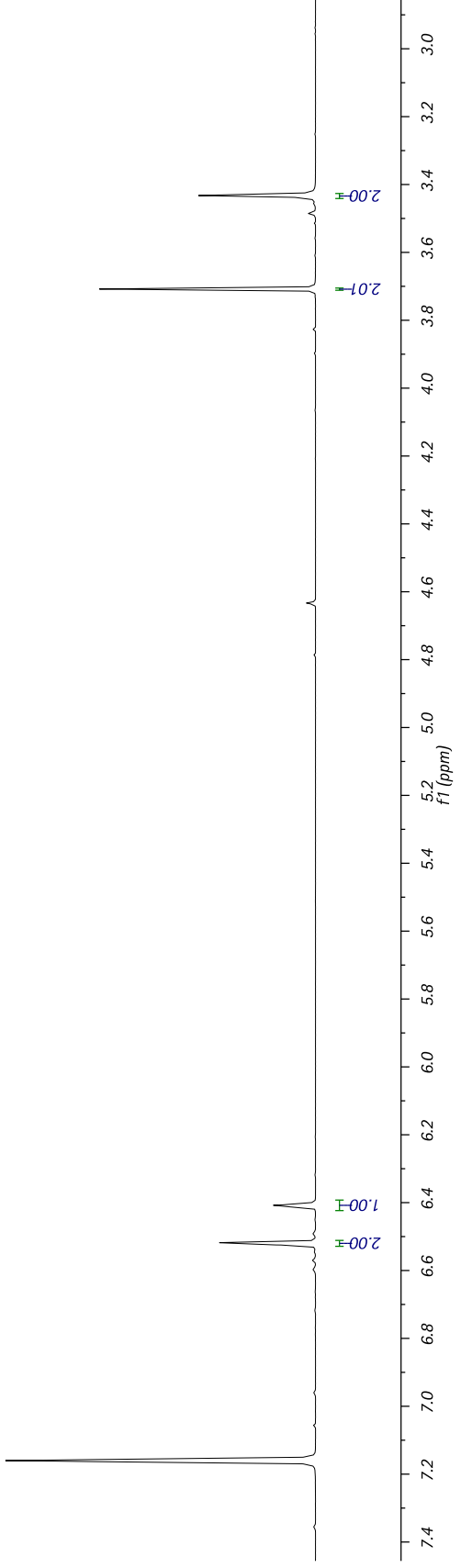
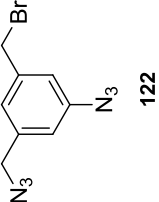


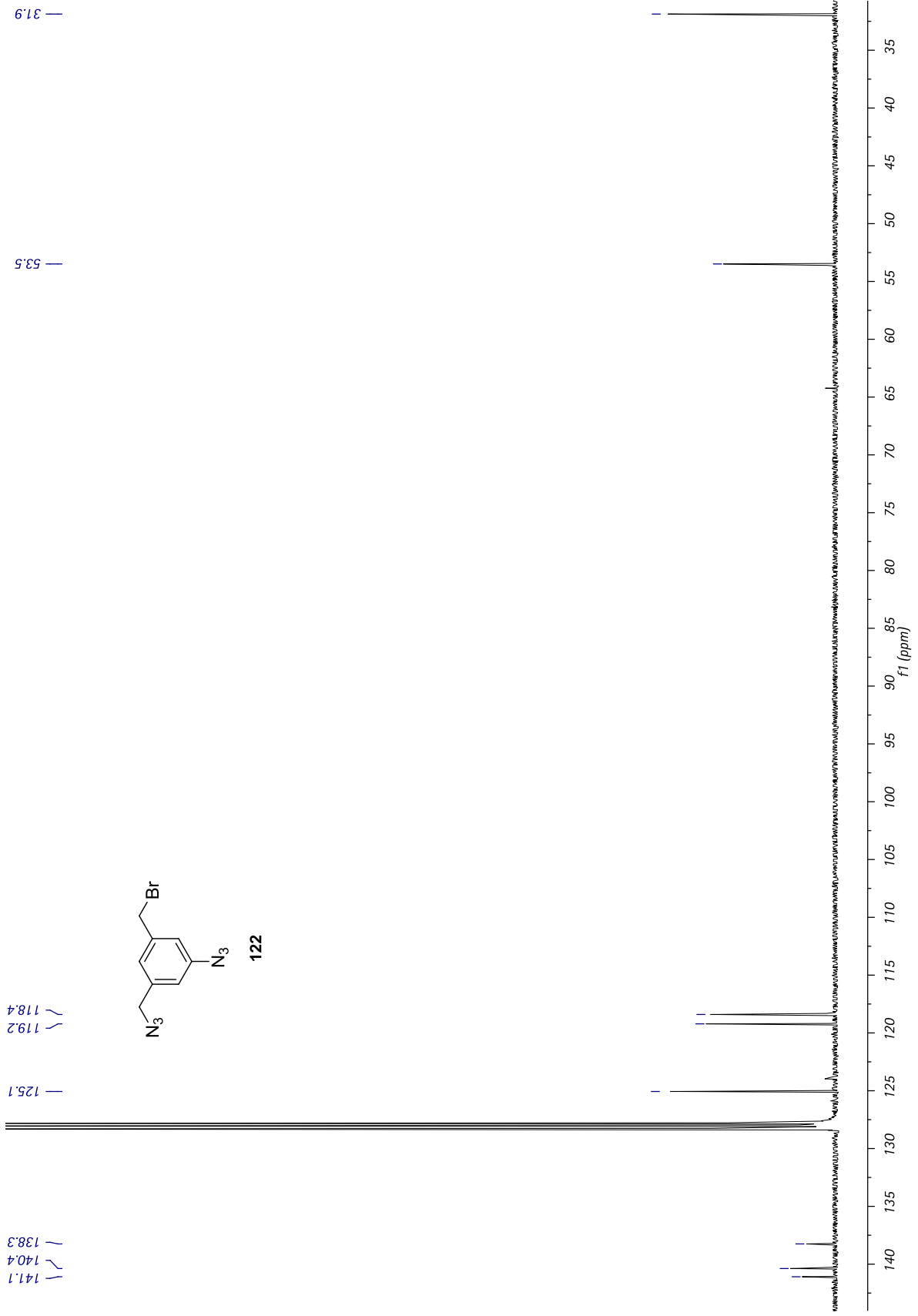
Anhang



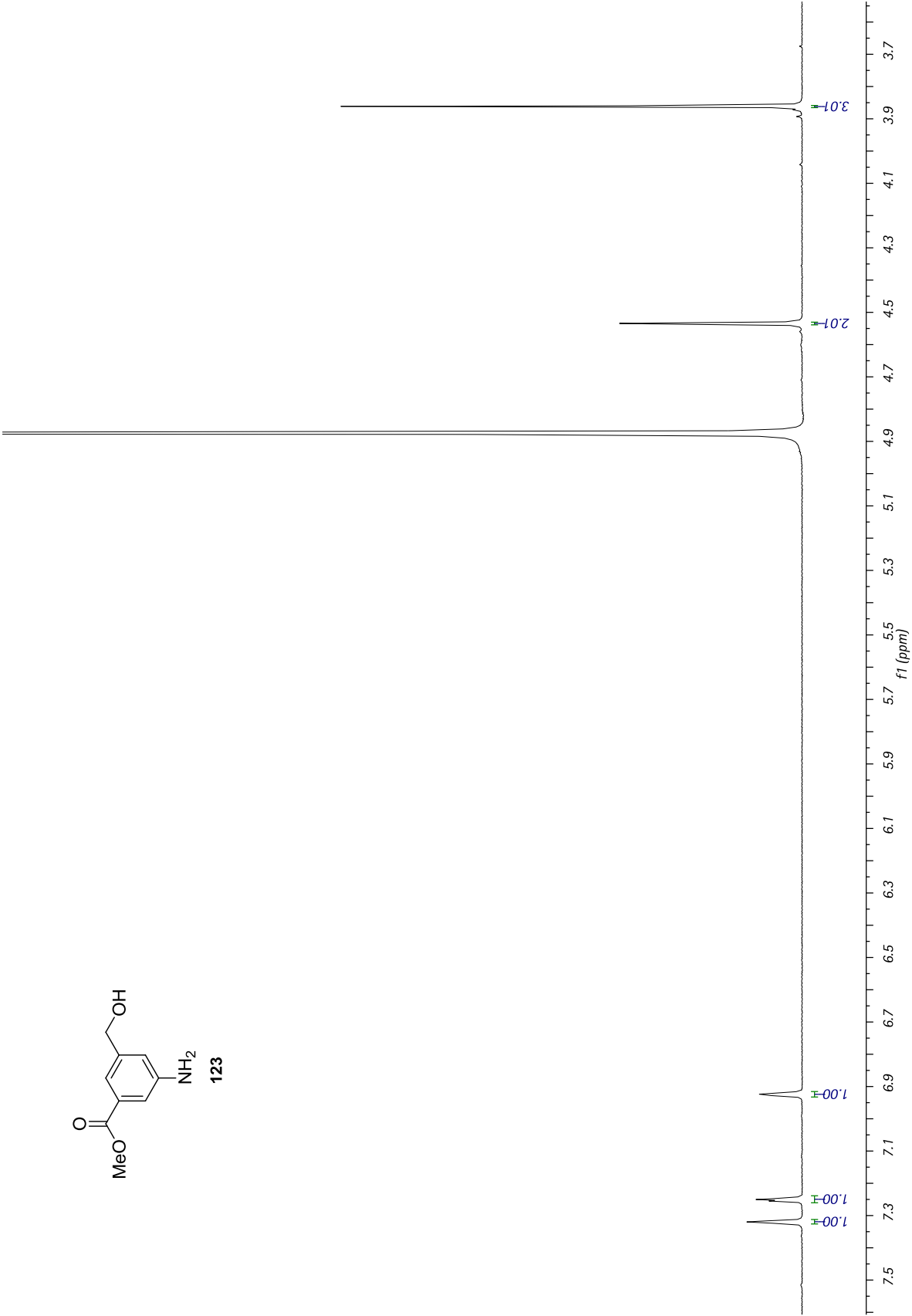


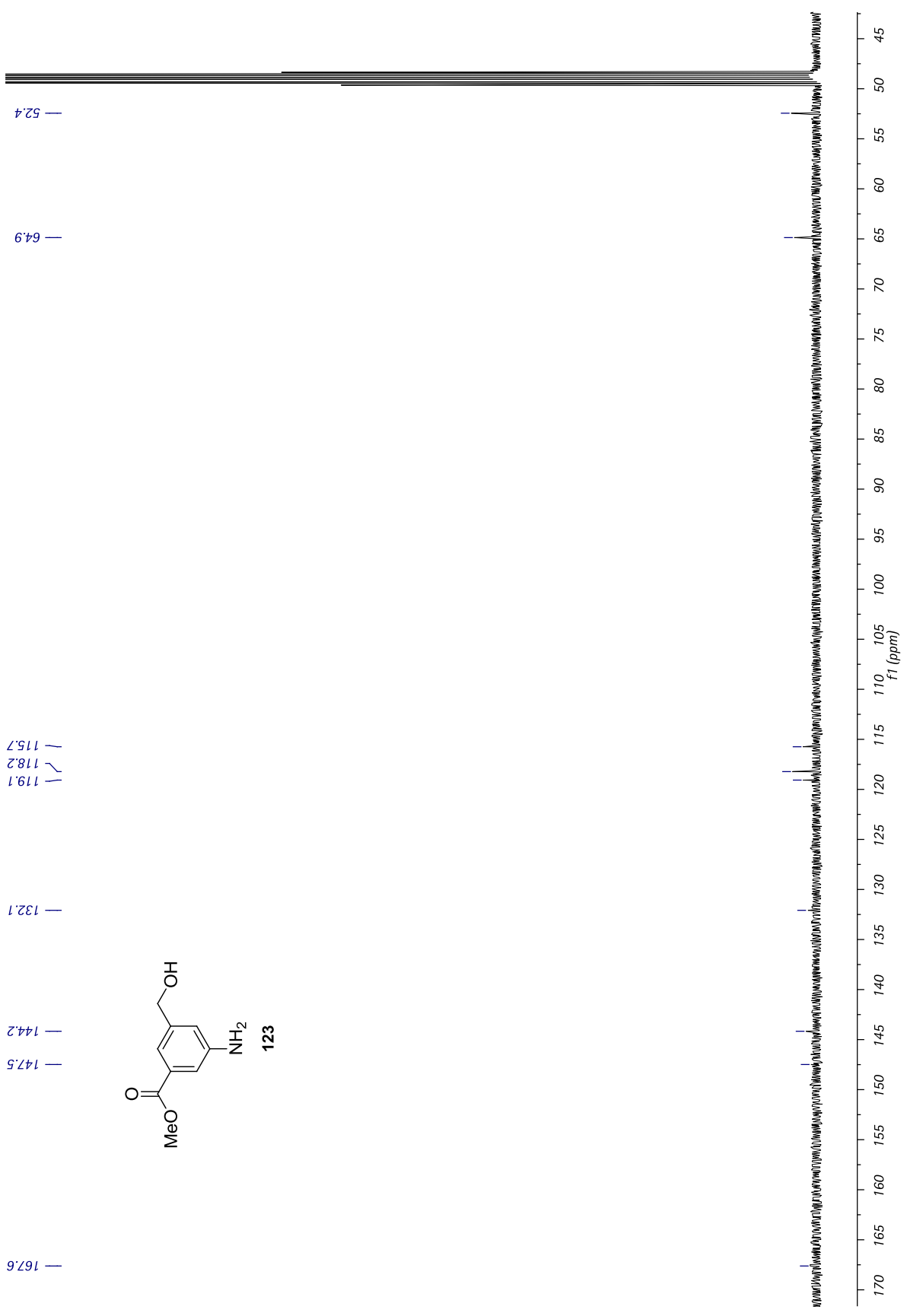




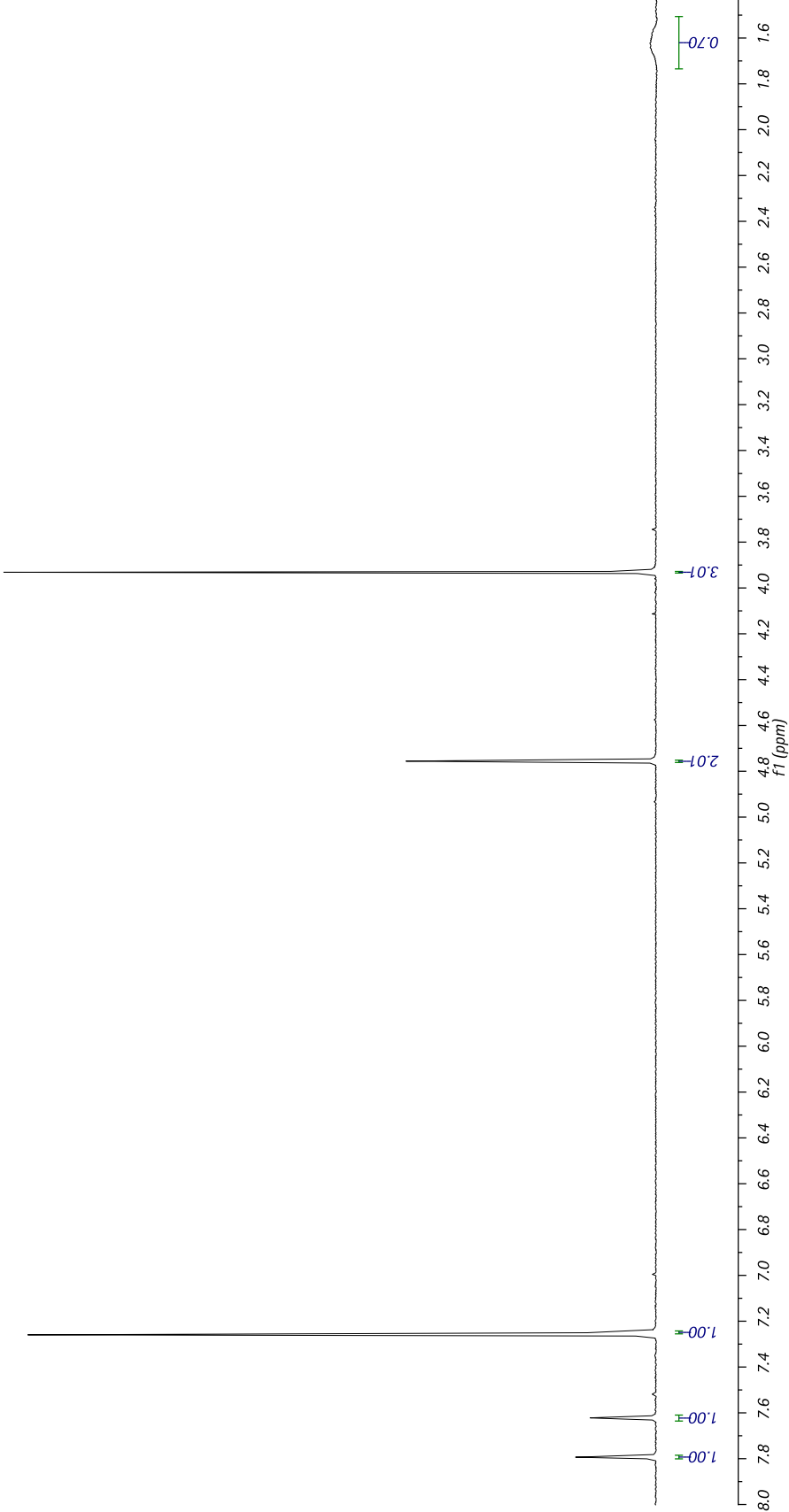
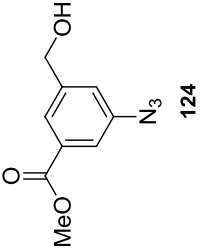


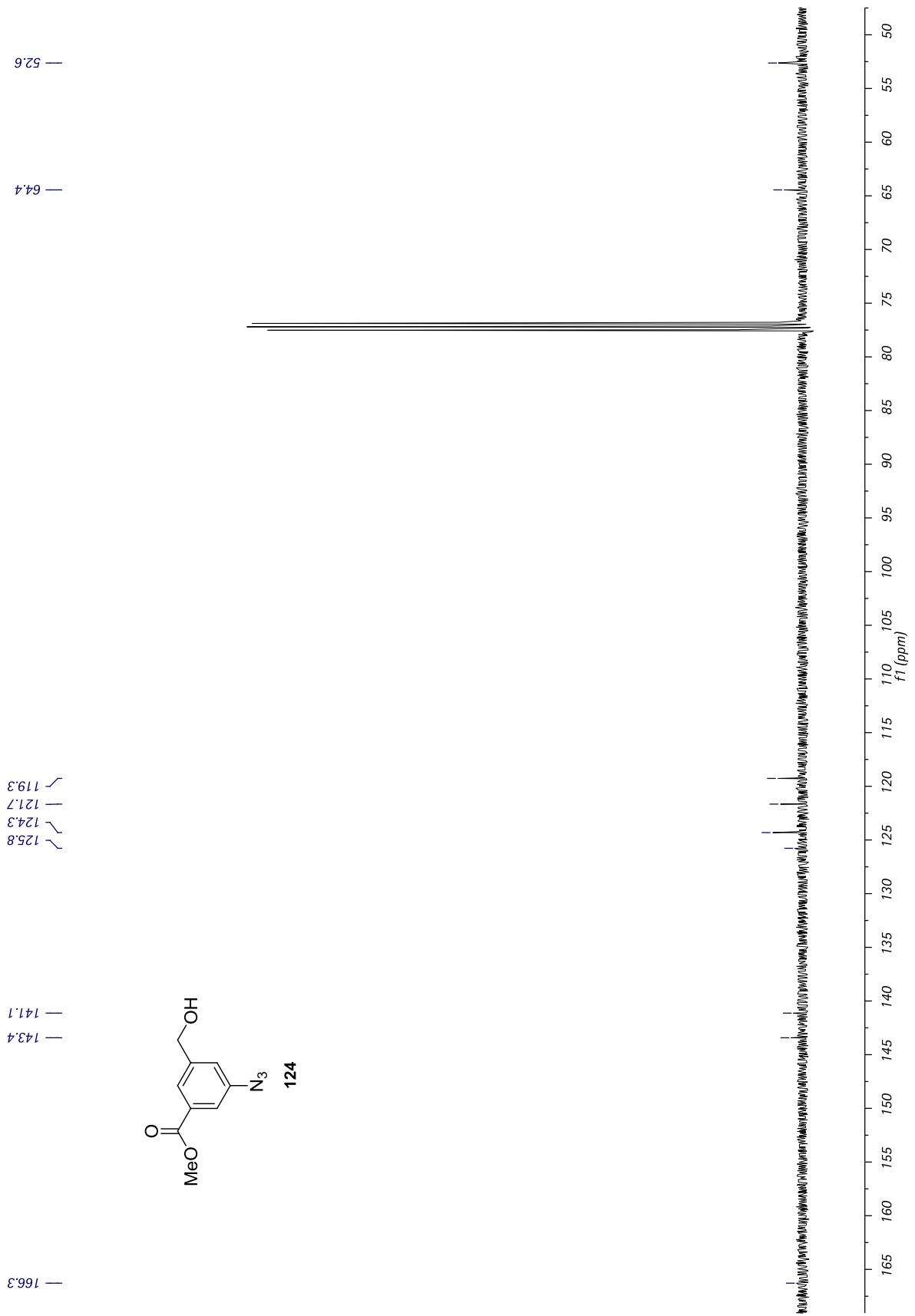
Anhang



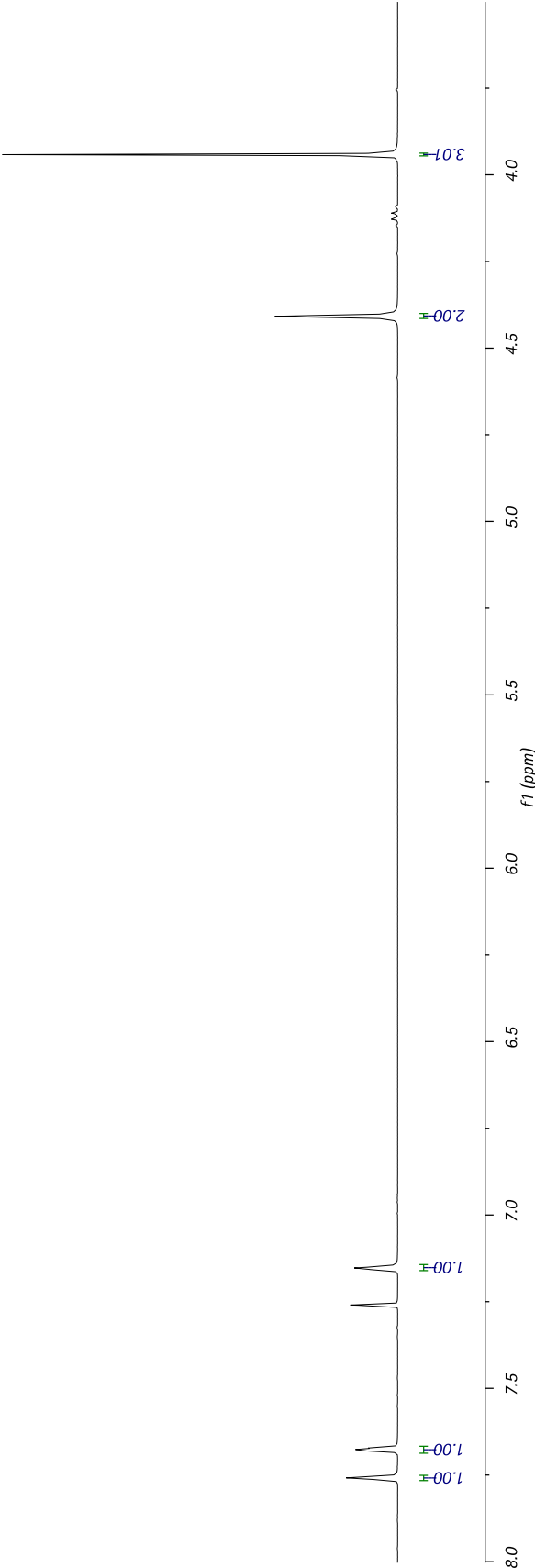
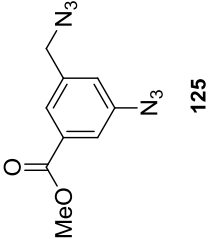


Anhang





Anhang



~ 52.7
~ 54.1

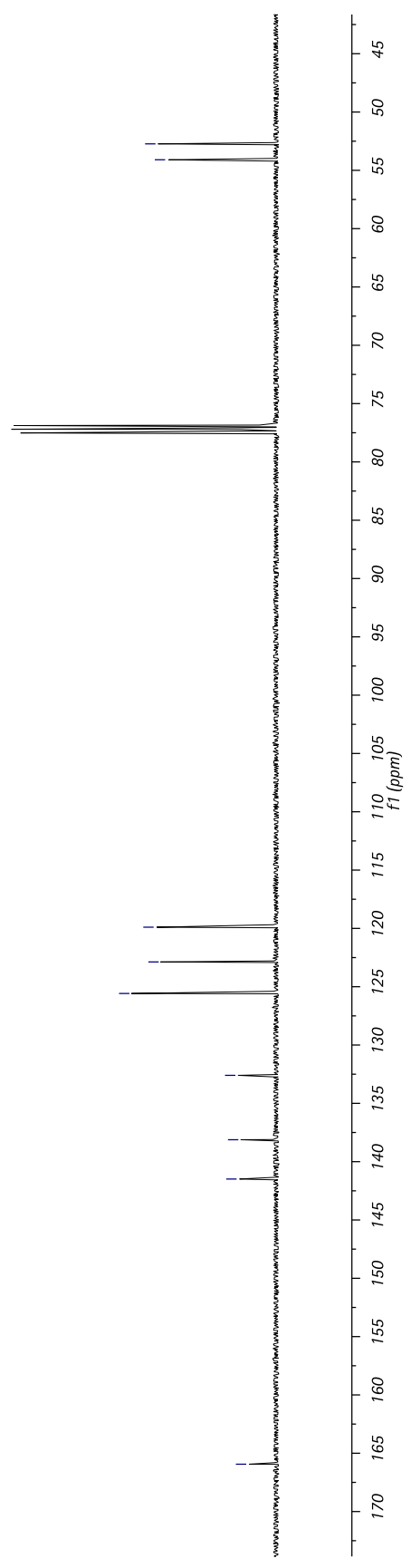
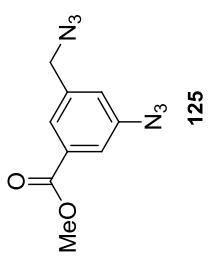
~ 119.9
~ 122.9
~ 125.6

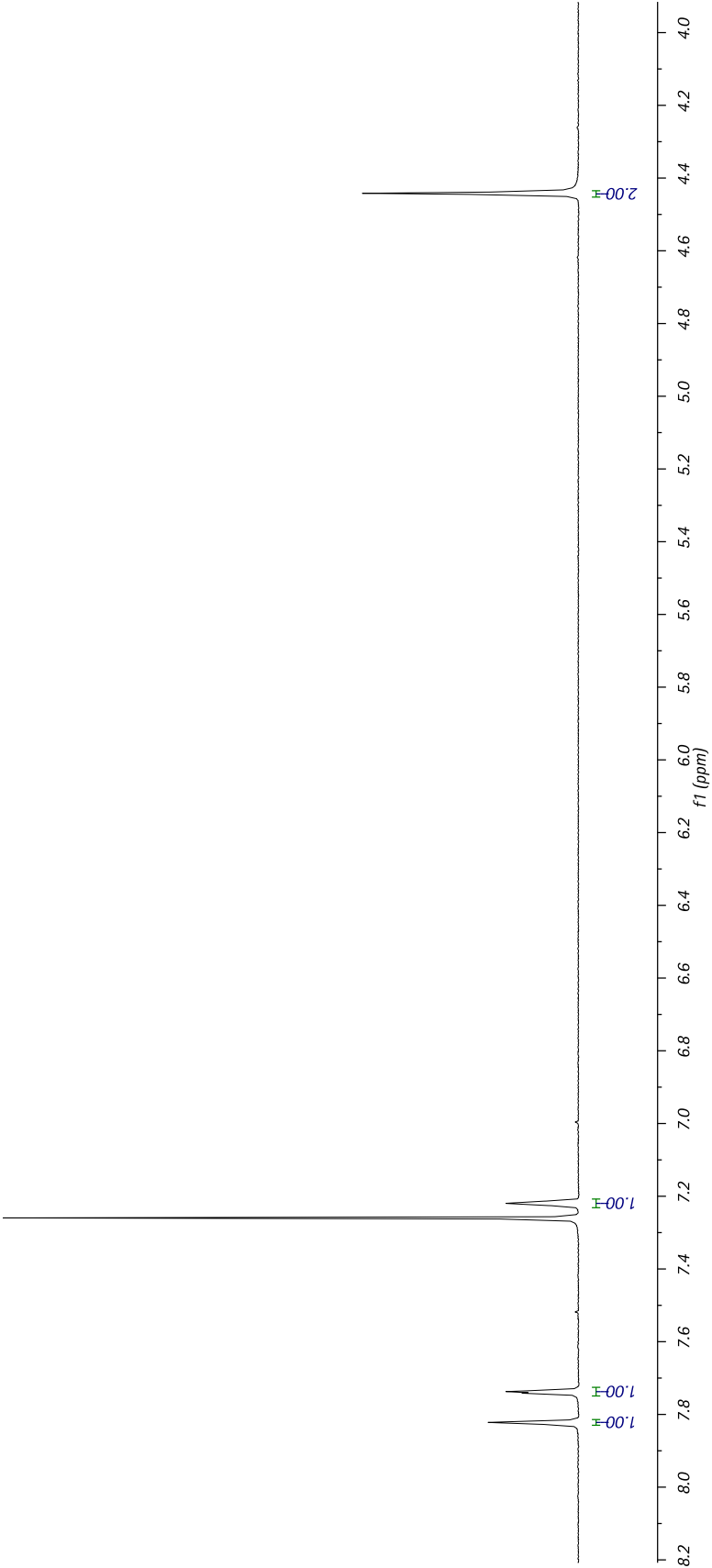
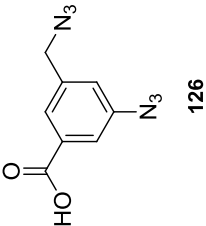
— 132.6

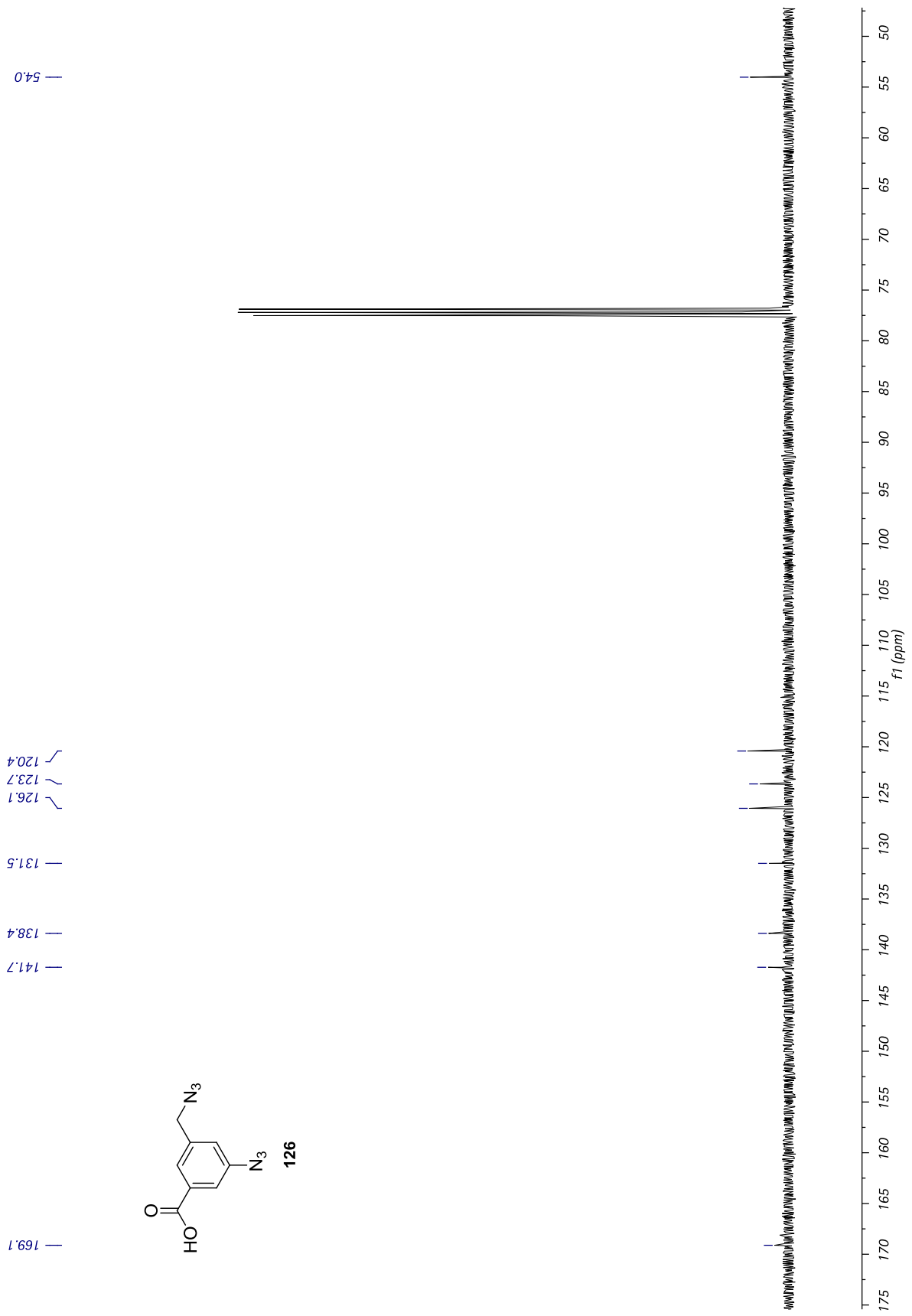
— 138.1

— 141.5

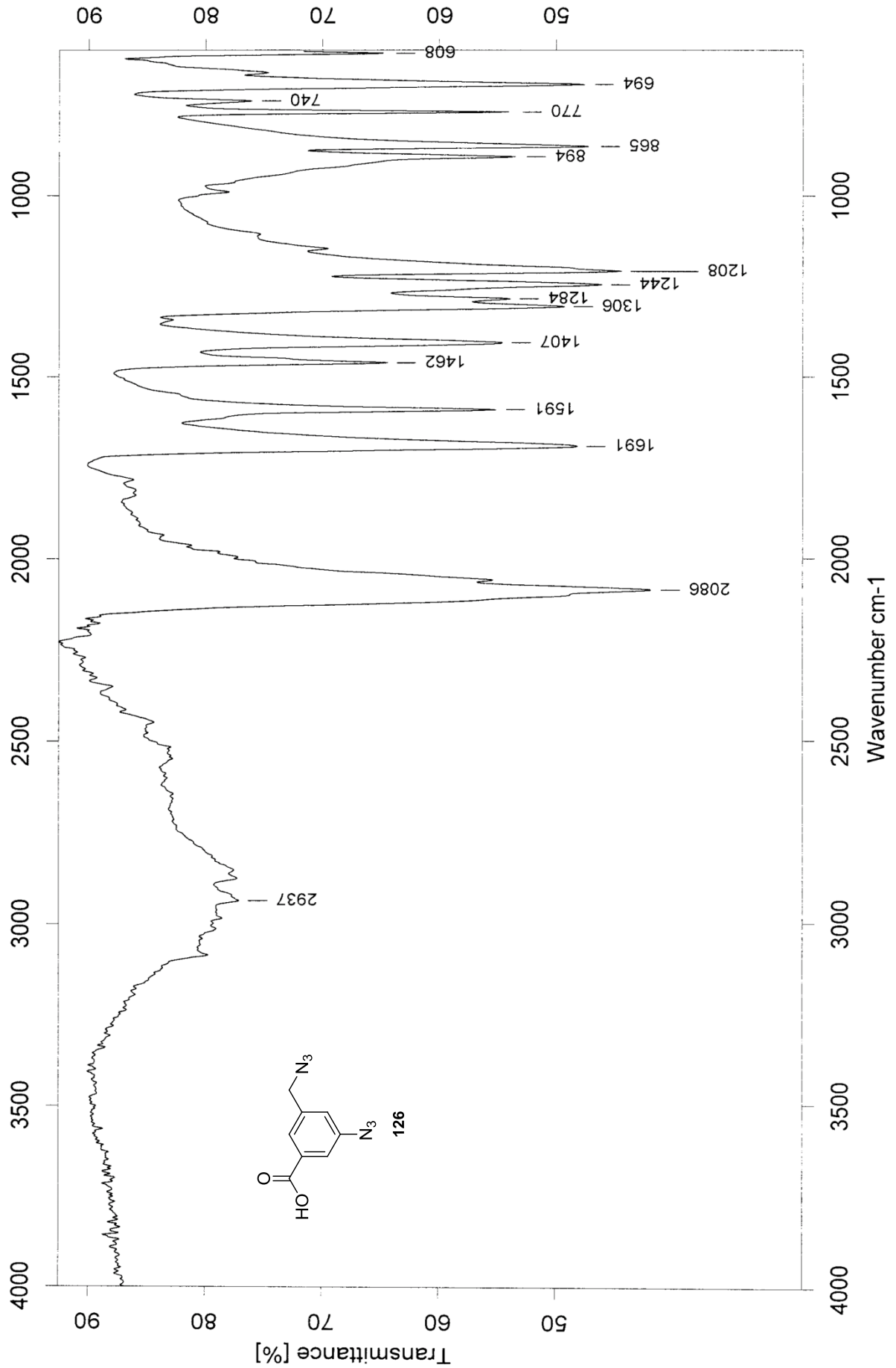
— 165.9



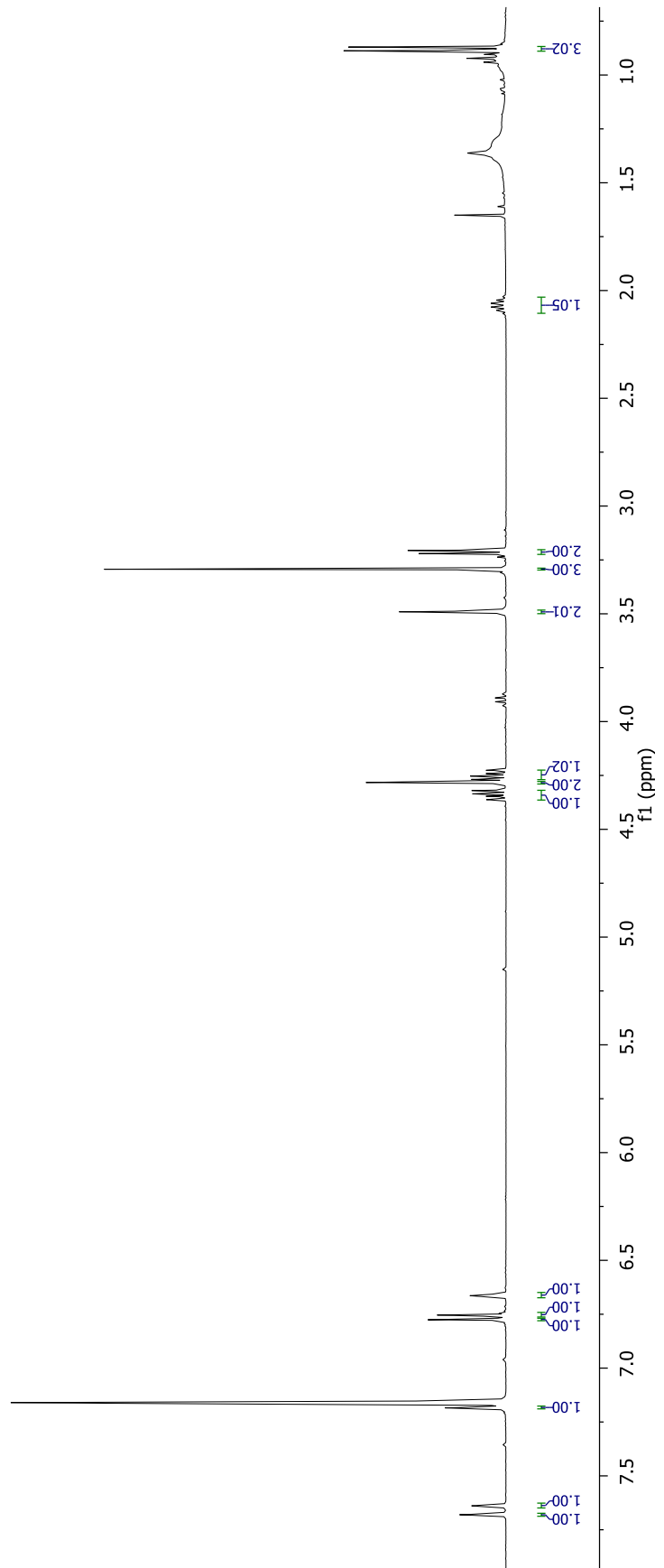
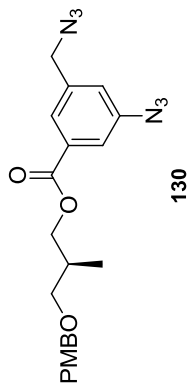




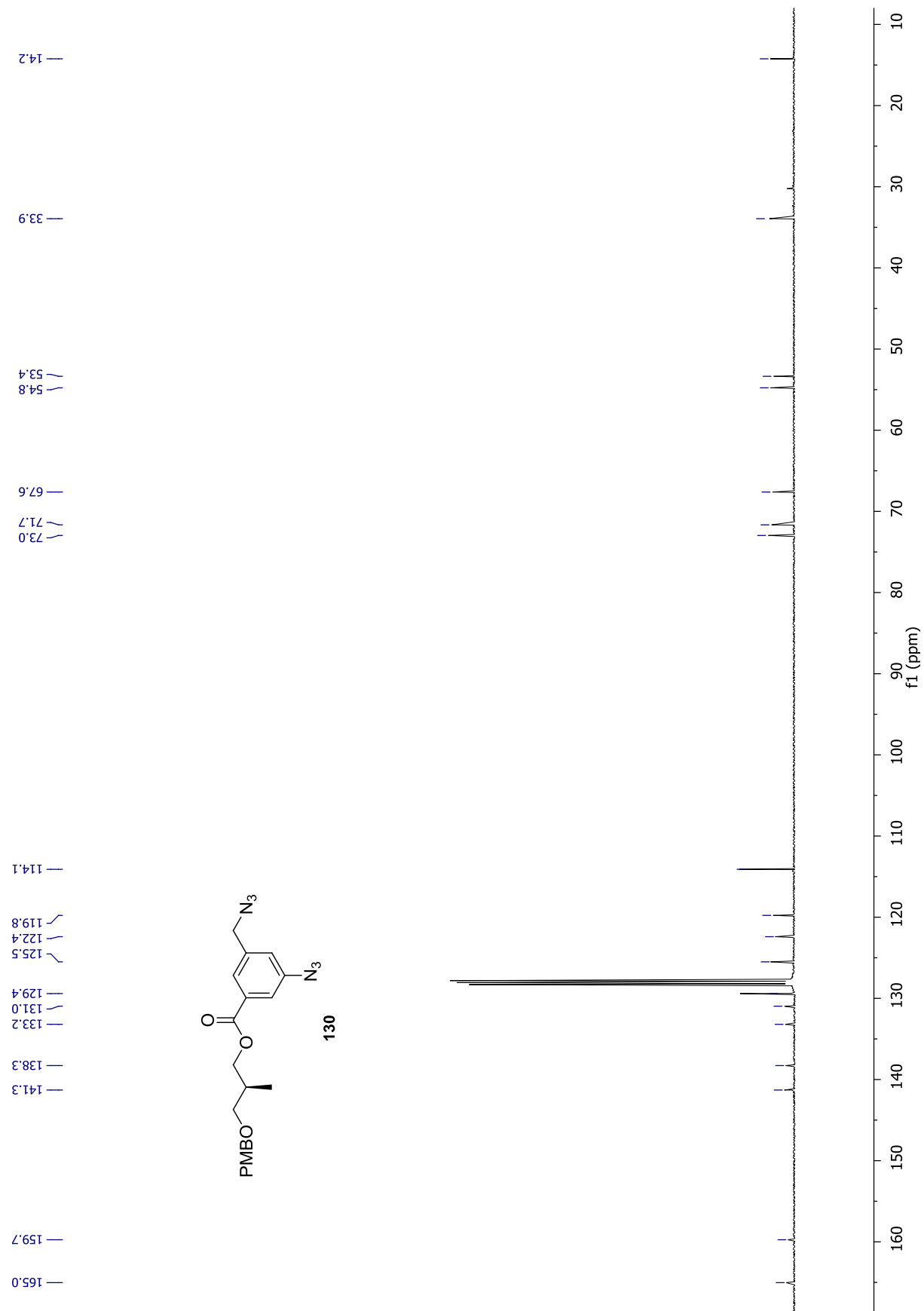
IR-Spektrum zu Kapitel 5.3.4: Synthese des Linkers

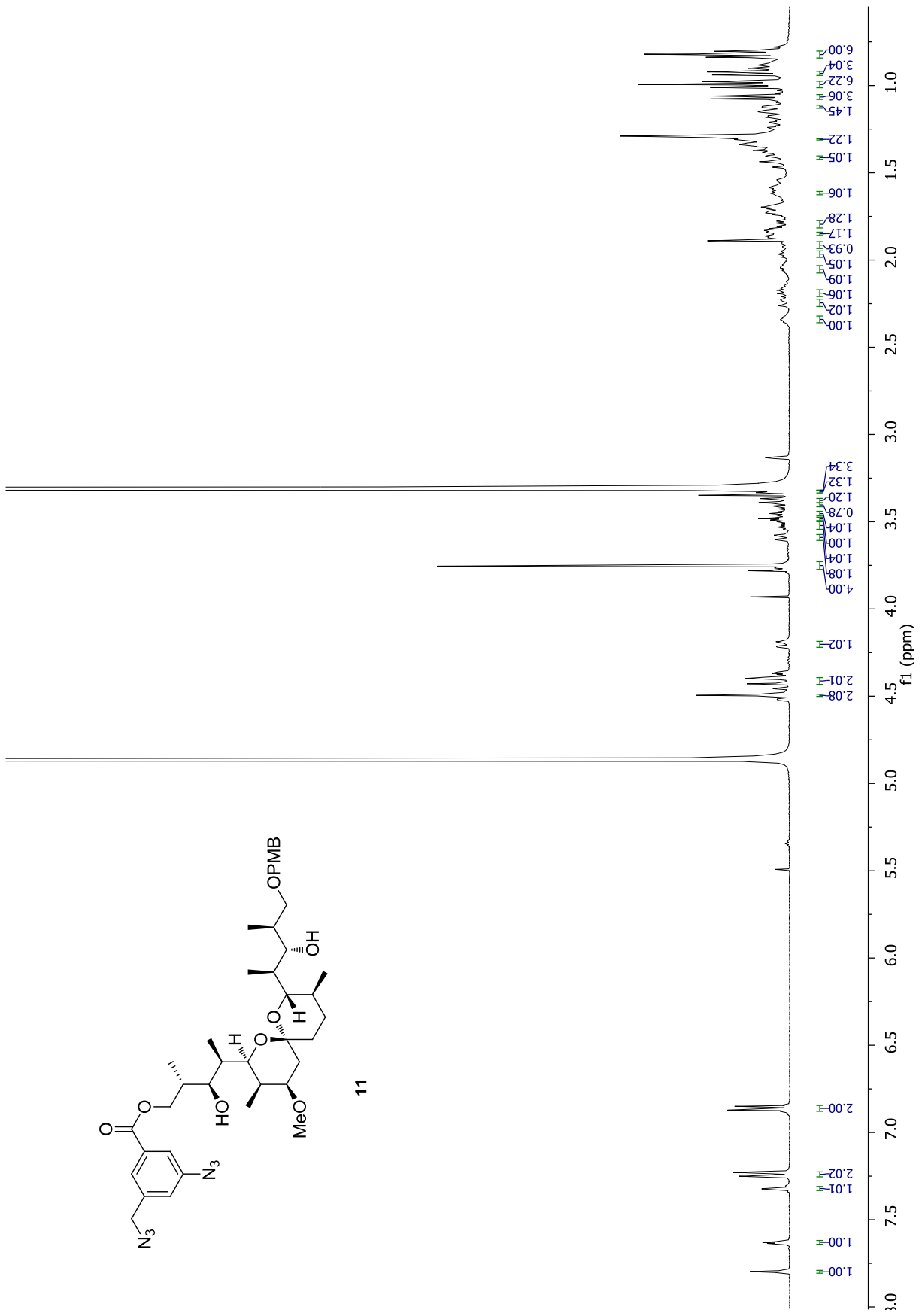


NMR-Spektren zu Kapitel 5.3.5: Verknüpfung des Linkers



Anhang





11

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Markus Kalesse für die interessante Themenstellung und die engagierte Betreuung inklusive ständiger Diskussions- und Hilfsbereitschaft.

Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Prof. Dr. Mike Boysen, Dr. Michael Lorenz, Dr. Tobias Brodmann, Dr. Jenny Barbier, Dr. Tanja Gaich und Thomas Tautz danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit, sowie Dr. Anna Girbig für ihre Hilfe beim Formatieren.

Ein großer Dank für die gute Arbeitsatmosphäre geht an meine jetzigen und ehemaligen Laborkollegen Dr. Nina Diaz Gomez, Titin Muljati, Olaf Hartmann, Gerrit Symkenberg und Marc Gieseler.

Außerdem danke ich allen Mitgliedern des Arbeitskreises, die dafür gesorgt haben, dass das Arbeiten, insbesondere die Pausen, Konferenzen sowie Aktivitäten auch außerhalb der Arbeitszeit in guter Erinnerung bleiben.

Ich bedanke mich weiter bei den Arbeitskreisen Kirschning und Boysen für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und das sehr kollegiale Verhalten, hier insbesondere bei Olena Mancuso für ihre Hilfe an der HPLC.

Bei den Mitarbeitern der spektroskopischen und massenanalytischen Abteilungen bedanke ich mich ganz herzlich für ihre Hilfe und ihr Engagement: Dr. Jörg Fohrer, Dr. Edgar Hofer, Monika Rettstadt, Dagmar Körtje, Dr. Gerald Dräger und Roswitha Reichel.

Vielen Dank an Monika Griese, Kristina Struckmeier und Christine Bartetzko für jegliche organisatorische Unterstützung und zahlreiche Socken.

Ich nehme viele tolle Freunde aus meiner Zeit hier am Institut mit, bei denen ich mich für ihre Unterstützung und Freundschaft bedanken möchte: Dr. Tobias Minuth, Dr. Anna Girbig, Prof. Dr. Mike Boysen, Dr. Michael Lorenz, Dr. Tobias Brodmann, Dr. Nina Diaz Gomez, Dr. Edison Diaz Gomez, Dr. Jens Wegner und Dr. Jenny Barbier.

Meiner Familie, ganz besonders meinem Partner Andreas Krause, meinen Eltern Peter und Christine Bluhm und meinen Geschwistern Isabel und Christoph danke ich für ihre Unterstützung während meines ganzen Studiums und in allen Lebenslagen; ohne sie wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Nadine Bluhm
Geburtsdatum	13.07.1983
Geburtsort	Bad Pyrmont
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

Akademischer Werdegang

03/2009 – 05/2012	Promotionsstudium an der Leibniz Universität Hannover im Arbeitskreis von Prof. Dr. Markus Kalesse Thema: <i>„Synthese von chemischen Sonden für das aktivitätsbasierte Protein-Profilings zur Aufklärung der Wirkweise von Spirangien“</i>
08/2008 – 01/2009	Diplomarbeit an der Leibniz Universität Hannover im Arbeitskreis von Prof. Dr. Markus Kalesse Thema: <i>„Untersuchungen zur C22-C23 Aldol-Reaktion in Spirangien“</i> Gesamtnote Diplom: „sehr gut“
07/2008	Diplomprüfung in Organischer, Anorganischer, Physikalischer und Technischer Chemie
03/2007	Laborpraktikum bei AFR Quality Control Division bei EcoSiam, Siam City Cement Public Company Limited (SCCC), Holcim group, Saraburi, Thailand
12/2005	Vordiplom im Fach Chemie (Diplom)
10/2003-01/2009	Chemiestudium (Diplom) an der Leibniz Universität Hannover

Schulbildung

06/2003	Abitur (Abschlussnote: 2.0)
08/1994-06/2003	Städtisches Gymnasium Barntrop, Barntrop

Wissenschaftliche Beiträge:

Publikationen:

M. Lorenz, N. Bluhm, M. Kalesse, *Synthesis*, **2009**, 3061.

Wissenschaftliche Vorträge:

1. Warberg-Symposium on Natural Products Chemistry, NTH Bottom-up Symposium, Burg Warberg, Deutschland, **2011**

„*Unraveling the target of Spirangien*“

Departement of Chemistry, School of Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan, im Arbeitskreis von Prof. Dr. Shu Kobayashi, **02/2009**

„*Studies towards the C22-C23 Aldol Reaction of Spirangien*“

Ausgewählte Posterbeiträge:

11th Leibniz Symposium on Chemical Biology “*Thinking natural products globally-from desert to deep sea*”, Hannover, Deutschland, **02/2011**.

COST-ESF High-Level Research Conference: Natural Products Chemistry, Biology and Medicine III, Acquafredda di Maratea, Italien, **2010**.

(Auszeichnung für das beste Poster)

Academic Drug Development in Oncology, Berlin, Deutschland, **2009**.