

Synthese des makrocyclischen Grundkörpers der Salicylihalamide

Dissertation

**der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften**

2002

vorgelegt von

Matthias Bauer

Tag der mündlichen Prüfung:

25. September 2002

Dekan:

Prof. Dr. H. Probst

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. M. E. Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. G. Häfeling

Die vorliegende Doktorarbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. M. E. Maier am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls Universität Tübingen in der Zeit von Oktober 1998 bis Februar 2002 angefertigt.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. E. Maier für die Überlassung des äußerst interessanten Themas, für seine Anregungen und Ratschläge, sowohl in der Theorie als auch im praktischen Bereich, die sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Sehr herzlich bedanke ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. G. Häfelinger für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Für die Aufnahmen und Messungen verschiedenster Daten bedanke ich mich bei H. Bartolomä, R. Müller und G. Nickolson.

Ebenso gilt mein Dank meinen Kolleginnen und Kollegen, besonders F. Scheufler und M. Bugl, für die gute Zusammenarbeit und für zahlreiche interessante Diskussionen.

Mein weiterer Dank gilt Frau Werner für das Aufbereiten der Lösungsmittel und für die Verwaltung der Chemikalien.

Meiner Familie danke ich sehr herzlich für die langjährige Unterstützung sowohl während des Studiums als auch während der Doktorarbeit.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt Ute, auf die ich immer zählen konnte und deren Unterstützung mir stets eine große Hilfe war.

Publikationen:

F. Richter, M. Bauer, C. Perez, C. Maichle-Mössmer, M. E. Maier, Intramolecular Diels Alder Reactions Using α -Methylen Lactones as Dienophile, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 2474-2480.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

M. Bauer, M. E. Maier, Synthesis of the Core Structure of Salicylihalamide A by Intramolecular Suzuki Reaction, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2205-2208.

Tagungsbeiträge:

Poster: Approach to the Antitumor Compound Salicylihalamide.

37th IUPAC Congress: Frontiers in Chemistry; 27th GDCH General Meeting, Berlin, 14.-19. August 1999.

*Alles Wissen und alle Vermehrung unseres Wissens
endet nicht mit einem Schlußpunkt, sondern mit einem Fragezeichen.
Ein Plus an Wissen bedeutet ein Plus an Fragestellungen,
und jede von ihnen wird immer wieder von neuen Fragestellungen abgelöst.*

Hermann Hesse

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	1
2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN	5
2.1 BIOCHEMISCHE GRUNDLAGEN DER KREBSBEKÄMPFUNG	5
2.1.1 Apoptose	6
2.1.2 Alkylierende Zytostatika	10
2.1.3 Antimetabolite	14
2.1.4 Interkalierende Substanzen	15
2.1.5 Zellzyklus, Kinasen und Cycline	17
2.1.6 Mitose	21
2.1.7 Ionentransport durch ATP-getriebene Pumpen	30
2.1.8 Proteinkinase C	38
2.1.9 Die Rezeptor-Tyrosin-Kinasen und der Ras-Signalweg	42
2.1.10 Topoisomerase-Hemmstoffe	48
2.1.11 Angiogenese-Hemmstoffe	50
2.1.12 Metastasen	51
2.1.13 Hormone und Hormonantagonisten	53
2.2 BISHERIGE TOTALSYNTHESEN VON SALICYLIHALAMID A	54
2.2.1 Synthese nach De Brabander et al.	54
2.2.2 Synthese nach Labrecque et al.	57
2.2.3 Synthese nach Smith et al.	59
2.2.4 Synthese nach Fürstner et al.	61
2.2.5 Synthese nach Snider et al.	63
3 AUFGABENSTELLUNG	65
4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION	70
4.1 SYNTHESEWEG 1	70
4.1.1 Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-(4 <i>E</i>)-6-bromohex-4-enoat	70
4.1.2 Dirigierende <i>ortho</i> -Metallierung	70
4.1.3 Synthese des Eduktes für die Aldolreaktion	72
4.1.4 Aldolreaktion	74
4.1.5 Weitere Syntheseschritte	79
4.1.6 Versuche zur Umwandlung des Diethylamides	80

4.1.7	<i>Synthese des Eduktes 214 für die Aldolreaktion</i>	84
4.1.8	<i>Synthese der Makrolactonisierungsvorstufe</i>	85
4.1.9	<i>Makrolactonisierung und Synthese des Testsystems</i>	87
4.1.10	<i>Synthese des Aldehydbausteins zur Einführung des dritten Stereozentrums</i>	97
4.1.11	<i>Syntheseschritte bis zur Makrolactonisierung mit drittem Stereozentrum</i>	99
4.2	SYNTHESEWEG 2	102
4.2.1	<i>Synthese des Vinylodid-Bausteins</i>	103
4.2.2	<i>Synthese der Alkohole</i>	107
4.2.3	<i>Vorstufe der Intramolekularen Suzuki-Reaktion</i>	112
4.2.4	<i>Die Intramolekulare Suzuki-Reaktion</i>	113
4.3	SYNTHESE DES DERIVATES MIT VINYLISCHER DOPPELBINDUNG	119
4.3.1	<i>Synthesestufen bis zur Hydrostannylierung</i>	120
4.3.2	<i>Die Hydrostannylierung</i>	121
4.3.3	<i>Die Stille-Kupplung</i>	123
4.3.4	<i>Abschließende Synthesestufen</i>	126
5	AUSBLICK UND ZUSAMMENFASSUNG	127
6	EXPERIMENTELLER TEIL	128
6.1	ARBEITSTECHNIKEN	133
6.2	CHEMIKALIEN UND LÖSUNGSMITTEL	133
6.3	CHROMATOGRAPHIE	133
6.4	SPEKTROSKOPIE UND ANALYTIK	134
6.4.1	<i>¹H-NMR-Spektroskopie</i>	134
6.4.2	<i>¹³C-NMR-Spektroskopie</i>	134
6.4.3	<i>Massenspektrometrie</i>	135
6.4.4	<i>IR-Spektroskopie</i>	135
6.4.5	<i>Polarimetrie</i>	135
6.5	SYNTHESEN	135
6.5.1	<i>Synthesen literaturbekannter Verbindungen</i>	136
6.5.2	<i>Allgemeine Arbeitsvorschriften</i>	136
6.5.3	<i>Synthese neuer Verbindungen</i>	144
7	LITERATURVERZEICHNIS	213

Abkürzungen

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
abs.	absolutiert
AIBN	Azobisisobutyronitril
Äquiv.	Äquivalente
ATP	Adenosin-5-triphosphat
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
BuLi	Butyllithium
cdk	Cyclinabhängige Kinase
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen
E	trans
ee	Enantimerenüberschuß
EGF	epidermaler Wachstumsfaktor
ER	Endoplasmatisches Reticulum
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
GDP	Guanosin-5'-diphosphat
GTP	Guanosin-5'-triphosphat
h	Stunde
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
IR	Infrarot
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid

M	molar
m/z	Masse zu Ladung
MAP	Mikrotubuli-assoziierte Proteine
Me	Methyl
MEM	Methoxyethyl
MHz	Megahertz
MMP	Matrix-Metalloprotease
MOM	Methoxymethyl
MS 4Å	Molekularsieb 4 Ångstrom
MTM	Methylthiomethyl
N	normal
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
OTf	Trifluormethansulfonat
PCC	Pyridiniumchlorochromat
Ph	Phenyl
PKC	Proteinkinase C
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMK	Protonenmotorische Kraft
ppm	Parts per million
Py	Pyridin
quant.	quantitativ
RTK	Rezeptor-Tyrosin-Kinase
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
Teoc	Trimethylsilylethylcarbonyl
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
Tos	Tosyl
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
Z	cis

1 Einleitung

In der Natur haben sich im Laufe der Evolution eine Vielzahl von unterschiedlichen Lebensräumen und Lebensgemeinschaften gebildet, in deren Umfeld sich bei den verschiedensten Organismen eine nicht bekannte Zahl pharmakologisch aktiver Substanzen entwickelt hat^[1]. Dadurch kommt der Natur als Lieferant von Arznei- und Wirkstoffen eine sehr große Bedeutung zu, was sich auch dadurch belegen läßt, daß es sich etwa bei der Hälfte der in den letzten Jahren zugelassenen Arzneimitteln um Naturstoffe, Naturstoffderivate oder Naturstoffanaloga handelt. Häufig geht aber im medizinischen Alltag das Bewußtsein dafür verloren, woher häufig eingesetzte Präparate kommen, oder woher die Idee für ihre Entwicklung stammt. So hat z. B. die vor 100 Jahren eingeführte Acetylsalicylsäure, die heute mit 40000 t pro Jahr hergestellt wird, ihre Vorlage im Salicin der Weidenrinde, deren analgetische Wirkung schon Hippokrates bekannt war. Historisch gesehen stehen Pflanzen als Quelle für Arzneimittel an erster Stelle, da sie auch schon seit einigen tausend Jahren für die Nutzung in der Volksmedizin eingesetzt werden. So etablierte sich im Laufe der Jahrhunderte zum Beispiel das Opium, ein Extrakt aus dem Milchsaft des Schlafmohns (*Papaver somniferum*). Opium und seine Inhaltsstoffe, die Morphine^[2] (**1**) und verwandte Substanzen, können zur Schmerzbekämpfung bei schweren Krankheiten eingesetzt werden, sie verursachen aber auch ein rauschartiges Gefühl des Wohlbefindens, worauf ihr Suchtpotential beruht. Die Morphine gehören dabei wie das Atropin^[3] (**2**), das aus der Tollkirsche (*Atropa belladonna*) gewonnen und in der Augenheilkunde verwendet wird, zu den sogenannten Alkaloiden. Zu einer anderen Verbindungsklasse, den Digitalisglycosiden, gehört das aus dem Roten Fingerhut (*Digitalis purea*) gewonnene Digitoxin^[4] (**3**), das zur Behandlung bestimmter Formen von Herzinsuffizienz dient. Bis heute sind von den ca. 250000 Pflanzenarten auf der Erde allerdings weniger als 10% bezüglich ihres medizinischen Nutzens systematisch untersucht worden. Daher besteht auch in Zukunft berechtigte Hoffnung neue Wirkstoffe in Pflanzen finden zu können.

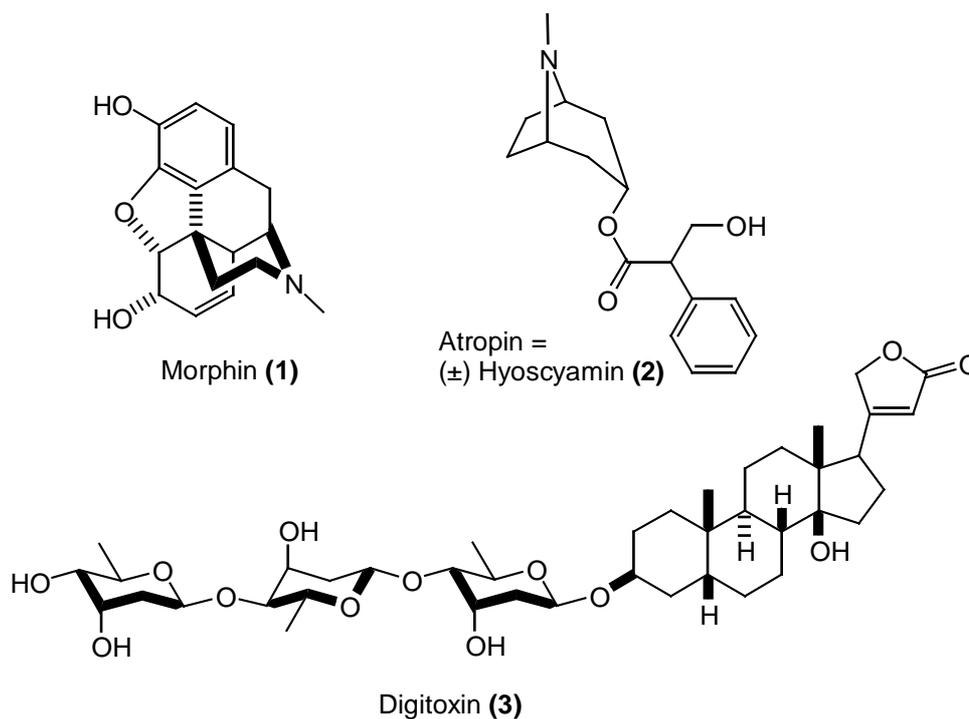


Abb. 1: Naturstoffe aus Pflanzen mit pharmakologischer Wirkung

Das Pflanzenreich ist aber keineswegs die einzige Quelle für Arzneimittel natürlicher Herkunft, insbesondere seit Pharmazeuten vor etwa 50 Jahren ihre Suche nach Wirkstoffen systematisch auf die Sphäre der Mikroorganismen ausgeweitet haben. So gelang der Antibiotikaforschung mit der Entdeckung und Entwicklung der Penicilline^[5] (4) der große Durchbruch, da bakterielle Infektionen nun beherrschbar wurden. Aber auch auf anderen Indikationsgebieten konnten mit Metaboliten aus Mikroorganismen, die an den unterschiedlichsten Stellen im Stoffwechsel des Menschen eingreifen, Fortschritte erzielt werden. Hier sind z.B. Zytostatika, wie Mitomycin C^[6,7] (5), Immunsuppressiva, wie Tacrolimus (6), besser bekannt als FK 506^[8-11], oder Hemmstoffe der Cholesterinbiosynthese, wie Lovastatin^[12-14] (7), zu nennen. Ähnlich wie bei Pflanzen sind auch bei Mikroorganismen bisher weniger als 10% der existierenden Arten und Stämme kultiviert und untersucht worden, was die Hoffnung auf wirkungsvolle neue Substanzen zulässt.

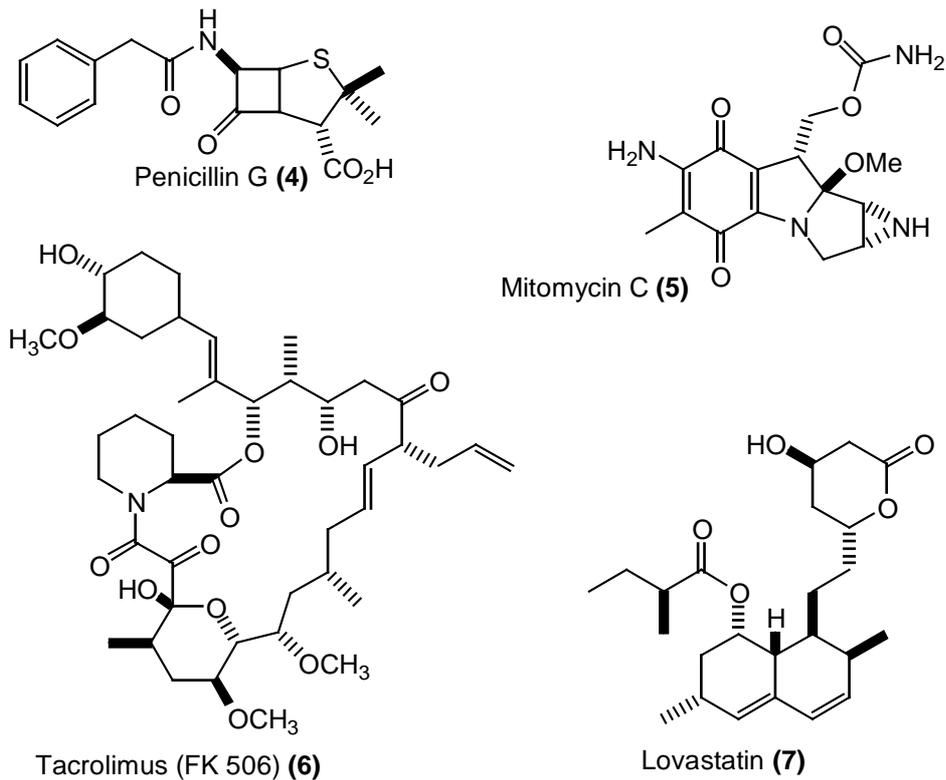


Abb. 2: Naturstoffe aus Mikroorganismen mit pharmakologischer Wirkung

In der letzten Zeit setzt man in der medizinischen Forschung aber auch immer größere Hoffnung auf biologisch aktive Naturstoffe aus Meeresorganismen. Dieses Habitat ist erst spät ins Blickfeld geraten, da die Beschaffung des biologischen Materials vergleichsweise aufwendig und in der Menge häufig sehr limitiert ist. Immer wieder stellt sich heraus, daß wirbellose Tiere, d.h. Schwämme, Korallen, Manteltiere oder Muscheln in ihren Extrakten interessante Wirkstoffe enthalten, die aber nur in sehr geringen Konzentrationen vorhanden sind. So konnten z.B. 12.5 mg Halichondrin B (8)^[15,16] aus 600 kg Schwämmen gewonnen werden. Allerdings sind die Chancen, Substanzen mit neuen Eigenschaften aus dem Meer zu gewinnen, vergleichsweise hoch, da der Stoffwechsel der Meeresorganismen andere Prägungen aufweist und andere Notwendigkeiten im wässrigen Milieu erfüllen muß, als es bei terrestrischen Organismen der Fall ist. So konnten zum Beispiel 1997 aus einem an der australischen Küste gefundenen Schwamm, der zur Gattung *Haliclona* sp. gehört, mit dem Salicylhalamid A^[17] (9) und B (10) zwei neue Makrolide isoliert werden, die bemerkenswerte Antitumoraktivität^[18] zeigen und dadurch ihren Teil im Kampf gegen Krebs beitragen könnten. Da in den Industrieländern Krebs zu einer der häufigsten Todesursachen zählt, wird gerade in diesem Bereich äußerst intensiv nach neuen

Leitstrukturen und bisher unbekanntem Wirkungsmechanismen gesucht. In den letzten Jahren wurden die Angriffspunkte der verschiedensten Cytostatika immer besser verstanden, weshalb im nachfolgenden Kapitel, neben den bisher veröffentlichten Totalsynthesen von Salicylhalamid A, noch besonders auf den Einsatz von Naturstoffen in der Krebsbekämpfung eingegangen wird.

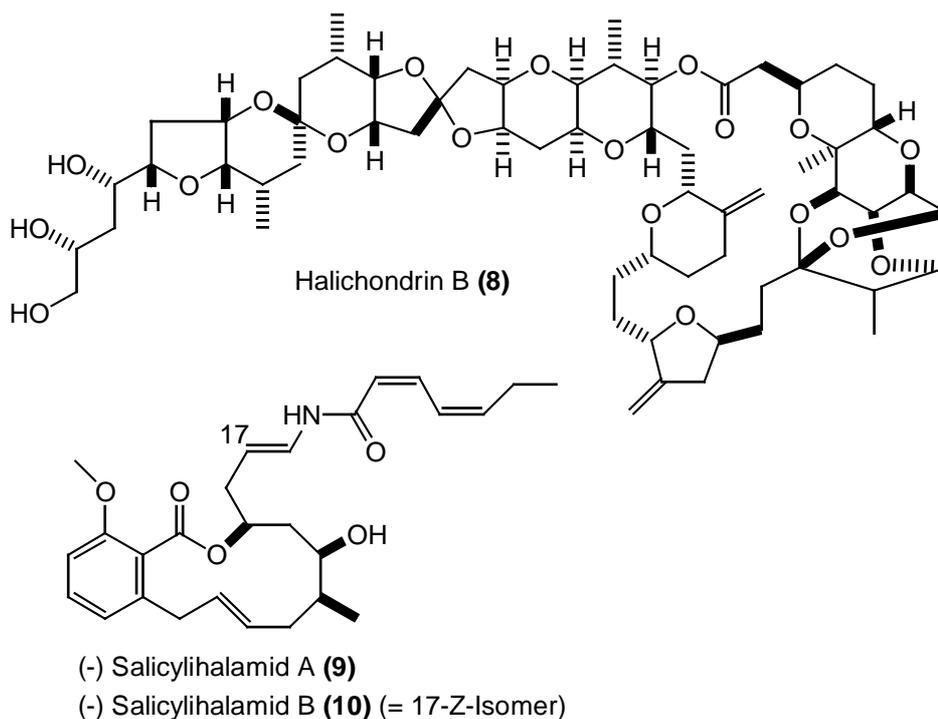


Abb. 3: Naturstoffe aus Meeresorganismen mit pharmakologischer Wirkung

In vielen Fällen ist aber klar, daß marine Naturstoffe niemals spätere Arzneimittel werden können, solange die Substanzbeschaffung und –gewinnung nicht gesichert ist. Man versucht daher bei ermutigenden Testergebnissen den Wirkstoff chemisch zu synthetisieren oder als Ideengeber für die Synthese von Analoga zu verwenden, um Verbindungen herzustellen, die, wenn möglich, noch günstigere pharmakologische Eigenschaften, wie höhere Aktivität, geringere Toxizität, ein breiteres Wirkungsspektrum oder eine bessere Applizierbarkeit, besitzen. Die Synthese von Naturstoffen und deren Derivaten spielt somit eine wichtige Rolle in der Entwicklung neuer Medikamente. Es gilt daher effiziente Synthesesequenzen zu entwickeln, die es erlauben, Naturstoffe auch in größeren Mengen zur Verfügung zu stellen. Diese Sequenzen sollten dabei so flexibel sein, daß für eine spätere Optimierung der Molekülstruktur hinsichtlich der gewünschten Wirkung die unterschiedlichsten Derivate hergestellt werden können.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Biochemische Grundlagen der Krebsbekämpfung

Etwa jeder Vierte bis Fünfte stirbt in den Industrieländern an einem malignen Tumor, was Krebs zu einer der häufigsten Todesursachen macht^[19]. Krebs stellt dabei keine einheitliche Krankheit dar, sondern steht als Oberbegriff für eine Vielzahl bösartiger maligner Erkrankungen. Nahezu jedes Gewebe unseres Körpers kann krebsartige Entartungen der Zellen hervorbringen, von sogar manchmal unterschiedlichen Typen mit jeweils eigenen Merkmalen. Trotz dieser Variationsbreite entstehen alle Tumore durch sehr ähnliche grundlegende biologische Prozesse. Normalerweise leben die Zellen eines Organismus in einer komplexen Gemeinschaft und teilen sich nur, wenn sie von benachbarten Zellen dazu eine Aufforderung bekommen. In Krebszellen versagt allerdings dieses äußerst genau regulierte System der Zellvermehrung, so daß sich Zellen auch dann vergrößern oder teilen, wenn sie kein Signal von außen bekommen. Vererben nun Nachkommen solcher Zellen die Eigenschaft des unregulierten Wachstums, so entsteht ein Klon von Zellen, der sich unbegrenzt vermehren kann, was letztlich zu einer als Tumor bezeichneten Masse von unerwünschten Zellen führt. Einige Tumoren haben dabei keine ernststen Auswirkungen auf unseren Körper, während andere sich im Körper ausbreiten und Krebs auslösen. Die Ursache für unreguliertes Zellwachstum sind Mutationen, wobei sich ein bestimmter Krebs nicht aufgrund einer einzigen Mutation entwickelt, sondern in Abhängigkeit von der Krebsart mindestens drei bis zwanzig Mutationen in Genen, die das Zellwachstum kontrollieren, stattfinden müssen. In den letzten 20 Jahren hat die Forschung erstaunliche Fortschritte erbracht, was die fundamentalsten Prozesse auf molekularer Ebene bei der Krebsentstehung und -ausbreitung angeht. Diese Erkenntnisse bilden mittlerweile die Grundlagen für völlig neuartige Therapieansätze. Da deren Umsetzung in die klinische Praxis aber sehr langwierig und kostenintensiv ist, kann allerdings noch niemand genau vorhersagen, wann solche Behandlungsverfahren breite Anwendung finden werden. In den folgenden Unterkapiteln werden einige dieser oft sehr vielversprechenden Ansätze vorgestellt. Es soll dabei aufgezeigt werden, wie man aufgrund der Erkenntnisse über die molekularen Grundlagen und spezielle Signalwege versucht, gezielt Naturstoffe oder Naturstoffderivate in der Krebsbekämpfung einzusetzen^[20-24].

2.1.1 Apoptose

Die Apoptose^[25,26] oder der programmierte Zelltod spielt eine zentrale Rolle in der Krebsbekämpfung, da die meisten Zytostatika, trotz oft unterschiedlichster Angriffsziele, irreparable Störungen in den Zellen hervorrufen, woraufhin die Apoptose eingeleitet wird. Der programmierte Zelltod bedient sich dabei einer in jeder Zelle vorhandenen Möglichkeit zu einem definierten Zeitpunkt durch ein spezifisches Signal nicht benötigte oder geschädigte Zellen gezielt zu eliminieren. Der Ablauf der Apoptose lässt sich dabei in drei Stadien einteilen. In der Induktionsphase führt ein von außen stammender Befehl oder ein intrazellulärer Entscheidungsprozess zur Aktivierung des apoptotischen Programms. Während der Exekutionsphase wird dann das Todesurteil ausgeführt, bevor in der Endphase die verbliebenen Zelltrümmer beseitigt werden (Abb. 4).

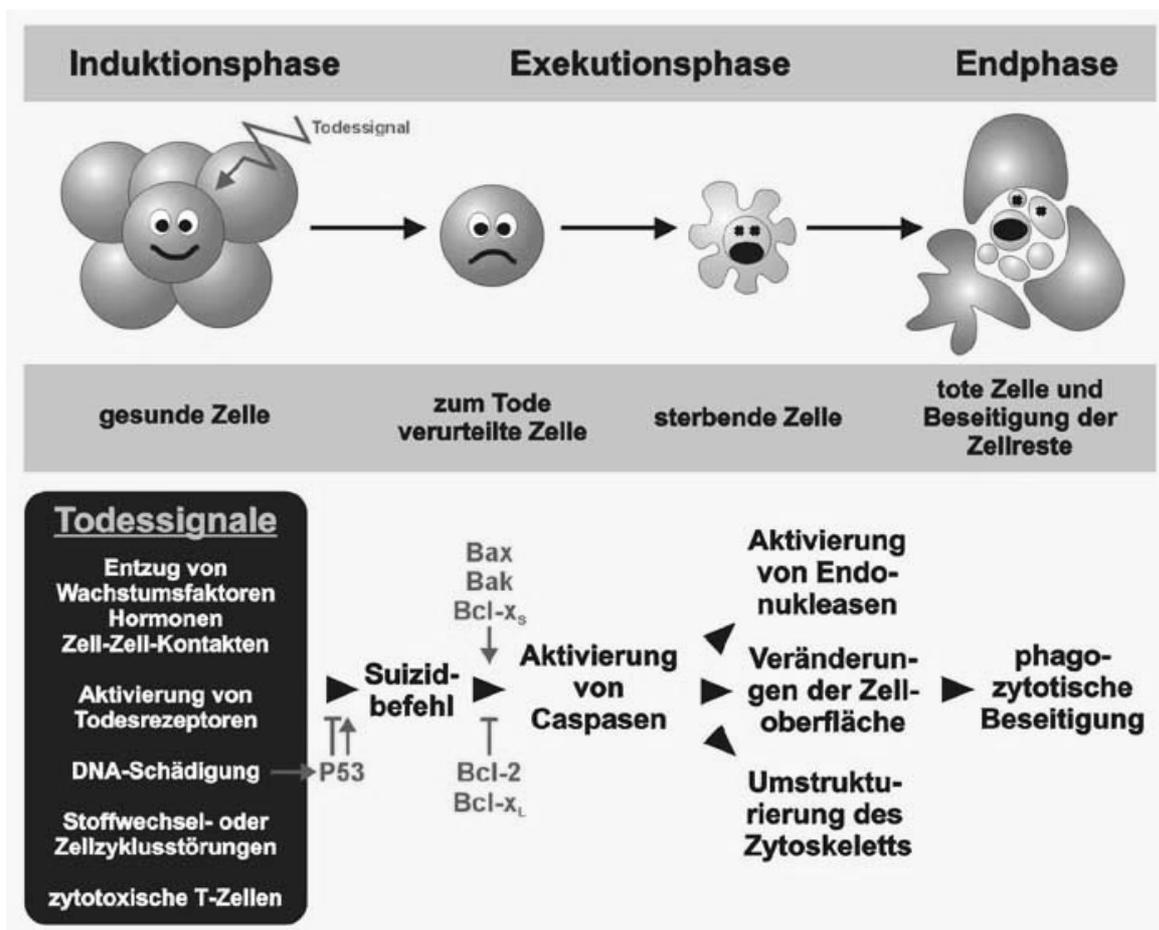


Abb. 4: Schema des Ablaufes der morphologischen Veränderungen während der Apoptose^[26]

Hat ein externes Todessignal, dessen mögliche Ursachen ebenfalls in Abb. 4 gezeigt sind, eine Zelle getroffen, so wird die Berechtigung dieses Befehls durch die Proteine der Bcl-Familie überprüft. Die verschiedenen Mitglieder dieser Familie verbinden sich untereinander zu Dimeren, die dann fördernd oder hemmend auf die Apoptose einwirken. Überwiegen die inhibierenden Familienmitglieder (Bcl-2 oder Bcl-x_L), wird die Apoptose unterdrückt, während sie ausgelöst wird, wenn die Proteine (Bax, Bak oder Bcl-x_S), die den Zelltod fördern, dominieren. Dieses System stellt somit eine Art Meßfühler dar, der letztlich über Sein oder Nichtsein der Zelle entscheidet. Einige dieser Proteine sind an die Membranen des endoplasmatischen Retikulums, des Kerns und der Mitochondrien gebunden. Ihre Strukturaufklärung zeigte, daß sie Poren ausbilden können und dadurch die Ionendurchlässigkeit der Membranen beeinflussen. Bcl-2- oder Bcl-x_L-Dimere unterdrücken dabei die Durchlässigkeit der Mitochondrienmembran für Wasserstoff- und Calciumionen, wodurch deren Funktionsfähigkeit erhalten wird und wirken so der Apoptose entgegen. Überwiegen dagegen Dimere von Apoptose-förderndem Bax oder Bak, so resultiert eine erhöhte Permeabilität der Mitochondrienmembran für Wasserstoff- und Calciumionen, was zum Zusammenbruch des Membranpotentials führt. Als Folge treten mitochondriale Proteine wie Cytochrom C in das Zytoplasma über und fördern die Einleitung der Apoptose.

In den letzten Jahren wurde in lymphatischen Zellen die Wirkungsweise eines wichtigen Todessignal-Systems aufgeklärt, das auch in vielen anderen Zellsystemen auftritt und das ein vielversprechendes Angriffsziel in der Krebsbekämpfung werden könnte. Die Apoptose wird dabei durch einen Botenstoff, der als CD95-Ligand (synonym Fas-, APO-Ligand) bezeichnet wird, ausgelöst. Dieser Botenstoff kommt gebunden auf der Plasmamembran bestimmter Zellen oder in löslicher Form vor und bindet an der Oberfläche von Zielzellen an den CD95-Rezeptor. Diese Bindung von CD95-Liganden bewirkt die Zusammenlagerung von drei CD95-Molekülen, wodurch innerhalb der Zelle die Todesdomänen der CD95-Moleküle zusammengeführt wird. Diese induzieren die Ausbildung des Adapterkomplexes DISC, der die inaktive Procaspase 8 in ihre aktive Form überführt. Diese Signalcaspase wiederum aktiviert eine Reihe von Verstärker-caspasen, die ihrerseits Effektorcaspasen wie Caspase 3 mobilisieren, die letztlich den Zelltod ausführen (Abb. 5).

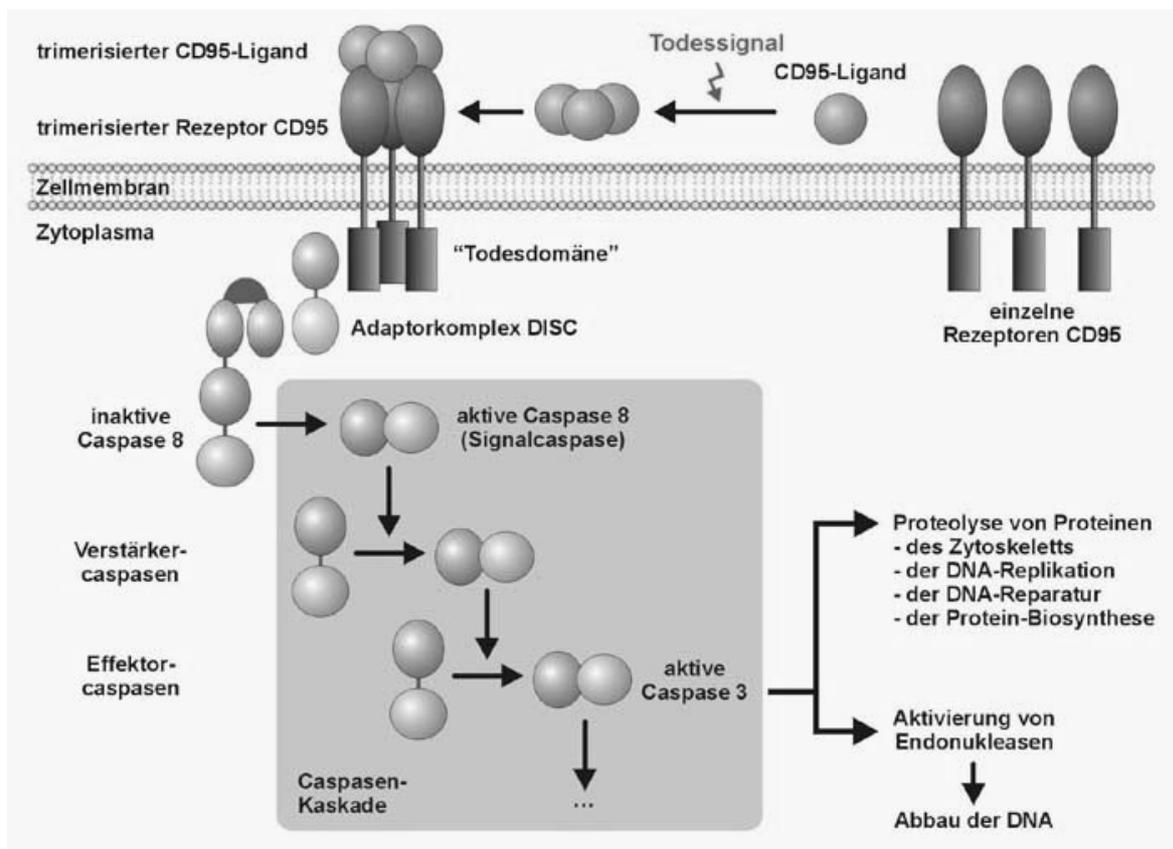


Abb. 5: Mechanismus des Transfers des durch den CD95-Liganden eingeleiteten Todessignals^[26]

Wird nun dieses fein ausbalancierte Gleichgewicht zwischen Zellproliferation und – elimination gestört, so verursacht dies zwangsläufig pathologische Zustände. So führt nicht nur verstärkte Proliferation zur Entstehung eines Tumors, sondern auch eine verringerte Zelleliminationsrate. Durch Störung dieses Gleichgewichts sind Krebszellen in der Lage der Apoptose zu entgehen. So z.B. durch Produktion hoher Mengen an dem apoptoseinhibierenden Protein Bcl-2. Einige menschliche Tumoren können aber auch durch Virusinfektionen ausgelöst werden. Normalerweise werden Virus-infizierte Zellen durch Apoptose zu Tode gebracht, um so den Organismus vor einem Fortschreiten der Infektion zu schützen. Verschiedene krebsauslösende Viren haben jedoch Tricks entwickelt, um den Tod ihrer Wirtszellen zu verhindern. Humane Papilloma-Viren (HPV) bilden das Protein E6, welches den Apoptose-Promoter p53 bindet und inaktiviert. Das Epstein-Barr-Virus (EBV), das Mononukleose und das Burkitt-Lymphom verursacht, produziert ein Bcl-2-ähnliches Protein, das die Apoptose verhindert, sowie ein weiteres

Protein, welches durch Erhöhung der zelleigenen Bcl-2-Produktion die Zelle vor der Apoptose bewahrt. Dies zeigt, wie unterschiedlich die Mechanismen der Hemmung des programmierten Zelltods in Krebszellen sein können. Eine Möglichkeit zur direkten therapeutischen Beeinflussung der Apoptose ist somit ein interessantes Forschungsgebiet, das zu neuen Behandlungsstrategien führen könnte. Die in den Apoptoseweg eingreifenden Substanzen müssen aber sehr spezifisch wirken, da sie mit zentralen zellulären Signalen interferieren. Es muß daher ein therapeutisches Fenster gefunden werden, innerhalb dessen bei Therapien möglichst wenige gesunde Zellen geschädigt werden. Ein solcher Therapieansatz bietet z.B. die Antisense-Methode^[5]. Die dabei verwendeten Antisense-Oligonucleotide bestehen aus kurzen Nucleotidsequenzen, die exakt komplementär zu dem Gen aufgebaut sind, das in seiner Expression gehemmt werden soll. Bei dem von der Firma Genta Inc. auf den Markt gebrachten Medikament mit dem Namen GenasenseTM handelt es sich um ein Oligonucleotid, das komplementär zu den ersten 6 Codons der Bcl-2 mRNA aufgebaut ist und so die Produktion des Apoptoseinhibitors Bcl-2 blockiert^[27].

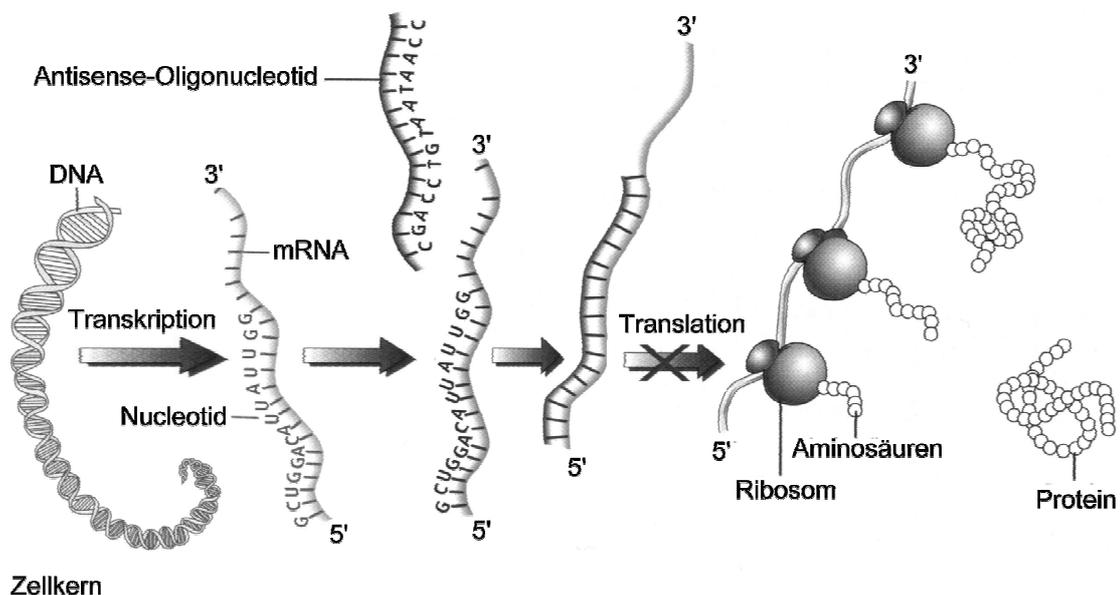


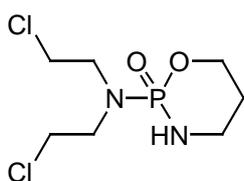
Abb. 6: Funktionsweise eines Antisense-Oligonucleotides^[5]

2.1.2 Alkylierende Zytostatika

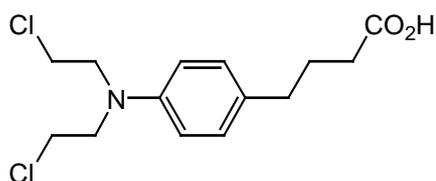
Unter diesem Begriff werden reaktionsfähige, meist bifunktionelle Zytostatika zusammengefaßt, deren phasenunspezifische Wirkung vor allem auf der Alkylierung von Nucleinsäuren beruht^[5,28]. Nach Aktivierung reagieren diese Verbindungen mit der DNA und führen dabei zu multiplen Veränderungen der DNA, wie zum Beispiel der Vernetzung der DNA-Stränge, abnormer Basenpaarung, oder Spaltung von DNA-Ketten. Dadurch wird die Nucleinsäurereduplikation und damit die Zellteilung beeinträchtigt. Allerdings ist aufgrund der hohen Reaktivität dieser Alkylantien die Bioreaktivität kaum steuerbar, da diese Verbindungen geringe Selektivität in Bezug auf den Wirkungsort oder Zielstruktur besitzen. Trotzdem spielen Alkylantien eine sehr große Rolle, da eine Vielzahl von Substanzen in der heutigen Krebstherapie Verwendung finden. Aufgrund der unterschiedlichen Strukturmerkmale, die für die alkylierende Wirkung verantwortlich sind, teilt man diese Verbindungen in verschiedene Klassen ein.

Bei den Stickstofflostverbindungen bildet sich durch intramolekulare Alkylierung ein Aziridium-Ion, das als alkylierendes Agens aufzufassen ist. Durch die Bifunktionalität dieser Verbindungen, kann es dabei nicht nur zu einfachen Alkylierungen kommen, sondern auch zum Cross-linking zweier DNA-Stränge, was von den Reparaturmechanismen nur sehr schwierig wieder korrigiert werden kann.

Stickstofflost-Derivate:



Cyclophosphamid (11)



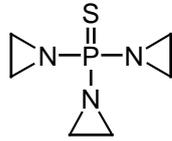
Chlorambucil (12)

Abb. 7: Beispiele für in der Krebstherapie eingesetzte Stickstofflost-Derivate

Die alkylierende Wirkung der Aziridine beruht auf der Aufspaltung des Aziridin-Ringsystems unter Alkylierung einer nucleophilen Funktion. Auch für die Methansulfonsäureester konnte die Fähigkeit zur monofunktionellen, oder im Falle von Treosulfan auch bifunktionellen, Alkylierung nucleophiler Gruppen nachgewiesen werden.

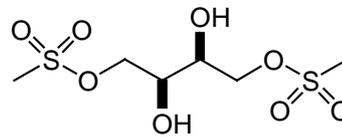
Auf derselben Eigenschaft beruht übrigens auch die Alkylierungspotenz von Dimethylsulfat und dessen hohe Toxizität.

Ethylenimin-Derivate (Aziridine):



Thiopepa (13)

Methansulfonsäureester-Derivate:

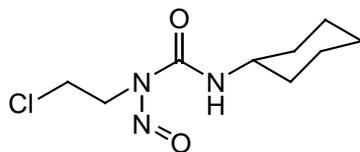


Treosulfan (14)

Abb. 8: Beispiele für in der Krebstherapie eingesetzte Ethylenimin- und Methansulfonsäureester-Derivate

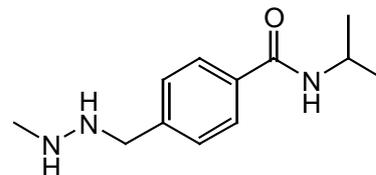
Die Nitrosoharnstoff-Derivate, wie z. B. das Lomustin (15), sind extrem instabile Wirkstoffe, da sie zu N-Nitrosamin und Isocyanat zerfallen. Das Methylhydrazin-Derivat Procarbazin (16) wird im Organismus zu zytotoxischen Metaboliten biotransformiert, denen die wesentlichen Wirkungen dieser Substanz zugeschrieben werden. Im weiteren Sinn gehören auch Platinverbindungen wie das Cisplatin (17) zu den Alkylantien, da sie ebenfalls eine Vernetzung von DNA-Strängen hervorrufen, die weitestgehend phasenunspezifisch sind. Die eigentliche Wirkform ist dabei ein elektrophiler Aquo-Komplex, der vor allem intrazellulär entsteht.

Nitrosoharnstoff-Derivate:



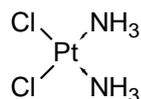
Lomustin (15)

Hydrazin-Derivate:



Procarbazin (16)

Platinkomplexe:



Cisplatin (17)

Abb. 9: Beispiele für in der Krebstherapie eingesetzte Nitrosoharnstoff-, Hydrazin-Derivate und Platinkomplexe

Da diese Alkylantien mit eine der wichtigsten Gruppen der Zytostatika darstellen, sie aber nur unspezifisch und unselektiv wirken, wird auch auf diesem Gebiet intensiv nach neuen Naturstoffen gesucht. Mit dem in Abb. 11 gezeigten Mitomycin C^[6,7] (**18**) befindet sich ein solcher Naturstoff bereits schon auf dem Markt, während die ebenfalls abgebildeten Azinomycin B^[29] (**19**), Ecteinascidin 743^[30-32] (**20**) und Dynemicin A^[33] (**21**) sich in klinischen Tests befinden bzw. interessante Leitstrukturen darstellen. Mitomycin C (**18**), ein Indolderivat, das durch einen Aziridin-Ring ausgezeichnet ist, wird von einigen *Streptomyces*-Arten gebildet. Mitomycin C (**18**) ist in vitro inaktiv, da zur Aktivierung der alkylierenden Eigenschaften die Anwesenheit eines Flavoenzyms obligatorisch ist, das die Reduktion des Chinons zum Hydrochinon katalysiert. Als Mechanismus der Alkylierung, die auch zum Cross-Linking führen kann, wurde nachgewiesen, daß nach Abspaltung von Methanol eine Eliminierung von Carbaminat und ein nucleophiler Angriff unter Aufspaltung des Aziridin-Ringsystems stattfindet. Die Aktivität von Azinomycin B (**19**), das aus Kulturen von *Streptomyces griseofuscus* isoliert wurde, liegt in den Epoxid- und Aziridin-Ringen begründet und man kann annehmen, daß die Alkylierung und das Cross-Linking über die Kohlenstoffatome C10 und C21 erfolgt. Studien über die Wechselwirkungen der Azinomycine mit der DNA lassen den Schluß zu, daß die Verknüpfung zweier DNA-Stränge in der großen Furche (major groove) über die N-7-Positionen zweier Purinbasen (Adenin oder Guanin) erfolgt. Die große und die kleine Furche befindet sich dabei zwischen den beiden DNA-Strängen und entsteht durch deren räumliche Anordnung (Abb. 10).

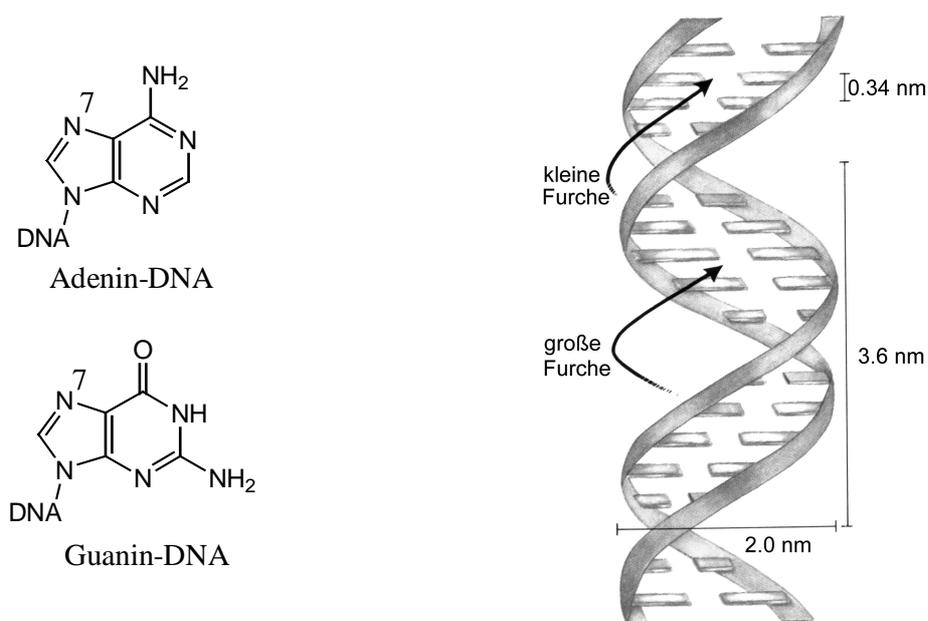


Abb. 10: Die Purinbasen Adenin und Guanin sowie ein DNA-Ausschnitt mit großer und kleiner Furche^[34].

Von Ecteinascidin 743 (ET 743) (**20**), das aus einem Meerschwamm isoliert werden konnte, ist bekannt, daß es in der kleinen Furche (minor groove) an einige Triplets bindet, bei denen Guanin in der Mitte liegt (z.B. AGC, CGG, TGG), um diese an der exocyclischen Amino-Gruppe zu alkylieren. Dynemicin A (**21**) wurde 1989 aus der Fermentationsbrühe von *Micromonospora chersina* isoliert und gehört zu der Klasse der Endiine, die ihre DNA-spaltende Wirkung nach einer sog. Bergmanncyclisierung, bei der aus der Endiin-Einheit ein Diradikal entsteht, entfalten. Als Hypothese für die Wirkungsweise wird aufgrund der Antrachinon-Einheit noch zusätzlich eine Interkalation in die kleine Furche postuliert.

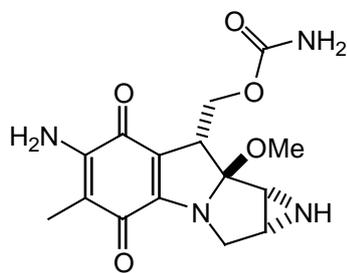
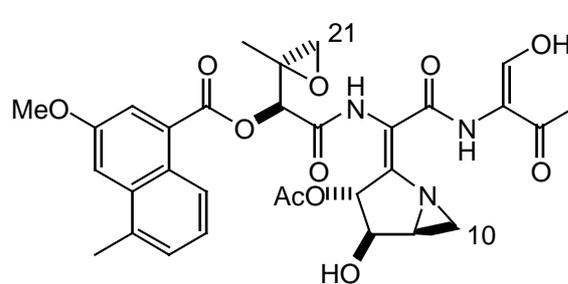
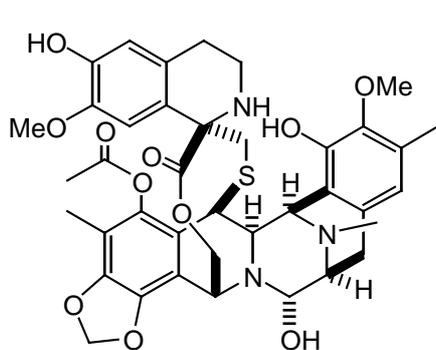
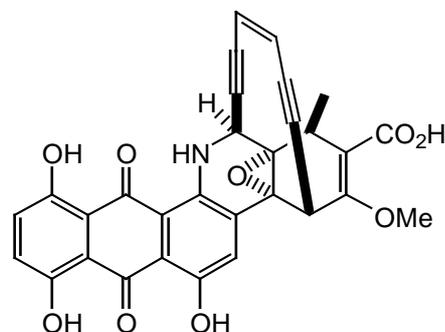
Mitomycin C (**18**)Azinomycin B (**19**)Ecteinascidin 743 (**20**)Dynemicin A (**21**)

Abb. 11: Naturstoffe mit DNA-alkylierenden und –spaltenden Eigenschaften

2.1.3 Antimetabolite

Antimetabolite verdrängen natürliche Stoffwechselbausteine, (Metabolite) und führen dadurch zur Bildung von funktionsuntüchtigen Makromolekülen, oder blockieren Enzyme durch Komplexbildung^[5,28]. In beiden Fällen werden dadurch Stoffwechsel und Zellteilung gestört. Allerdings ist ihre Wirkung weitestgehend unspezifisch, was bedeutet, daß der Stoffwechsel aller sich schnell teilender Zellen in gleicher Weise betroffen ist. Die zur Zeit am häufigsten in der Krebstherapie eingesetzten Antimetabolite werden in die Klassen der Folsäure-, der Purin- sowie der Pyrimidin-Antagonisten eingeteilt.

Durch geringfügige chemische Abwandlung der Folsäure (**22**) wurden Folsäureantagonisten entwickelt, welche durch Inhibition der Dihydrofolsäurereductase die essentielle Übertragung von Methylgruppen auf die Nucleinbausteine verhindern. Als tumorhemmender Wirkstoff mit diesem Angriffspunkt wird Methotrexat (**23**) eingesetzt, das die Bereitstellung verschiedener Zwischenstufen des folsäureabhängigen C₁-Stoffwechsels verhindert, was eine gestörte Nucleinsäuresynthese zur Folge hat. Aufgrund der Veränderung der Pterin-Eigenschaften im Methotrexat ist dieses auch in der Lage sich wesentlich stärker an ein Carriersystem zu binden, das für den Dihydrofolat-Membrantransport verantwortlich ist, was zu einer raschen intrazellulären Anreicherung dieser Verbindung führt.

Zu den Purin-Antagonisten gehören Verbindungen wie z.B. das Cladribin (**24**) oder das Mercaptopurin (**25**). Cladribin (**24**) ist dabei eine chlorierte Analogsubstanz von Desoxyadenosin, die gegen die Adenosindeaminase resistent ist. Sie kumuliert intrazellulär als Triphosphat, dient als falscher DNA-Baustein und hemmt zudem die DNA-Reparaturenzyme. Mercaptopurin (**25**) kann als Adenin-Analogon aufgefaßt werden. Nach der Umwandlung in die intrazelluläre Wirkform 6-Mercaptopurinribonucleotid wirkt es als kompetitiver Hemmstoff bei der Purinbiosynthese und unterdrückt somit die DNA- und RNA-Synthese.

In die Klasse der Pyrimidin-Antagonisten gehören z. B. das Fluoruracil (**26**) und das Cytarabin (**27**). Fluoruracil (**26**) fungiert dabei als Uracil- bzw. Thymin-Antagonist und blockiert nach der Umwandlung in 5-Fluordesoxyuridin-Monophosphat die Thymidilatsynthase. Dadurch wird die Methylierung von Desoxyuridylsäure zu Thymidylsäure verhindert, was eine Hemmung der DNA-Synthese zur Folge hat. Daneben wird 5-Fluordesoxyuridin-Monophosphat auch als falscher Baustein in die RNA eingebaut. Cytarabin (**27**) unterscheidet sich von dem Nucleosid Cytidin nur durch die Stellung der

Hydroxylgruppe an C-2. Es interferiert ebenfalls mit der DNA-Synthese, da es in phosphorylierter Form in die DNA eingebaut wird und dadurch deren weitere Replikation stört. Zudem ist Cytarabin (**27**) in der triphosphorylierten Form in der Lage die DNA-Polymerase zu hemmen.

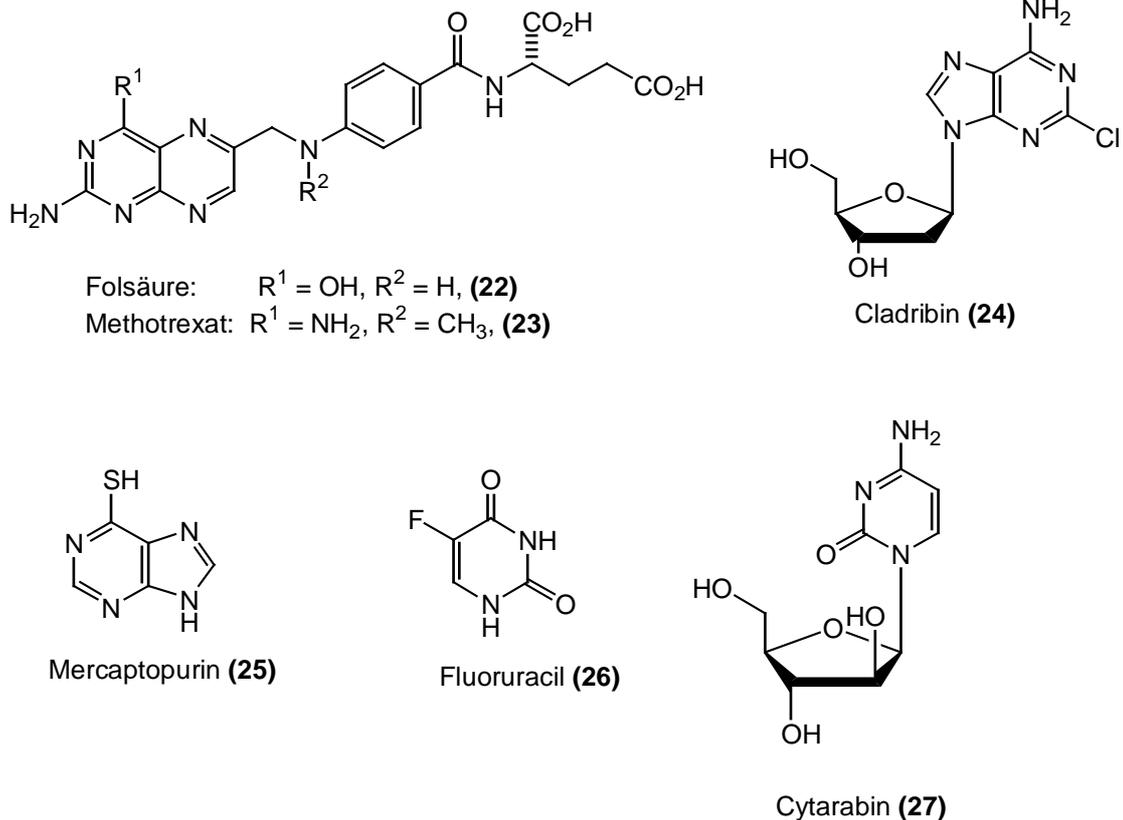


Abb. 12: Beispiele für in der Krebstherapie eingesetzte Antimetabolite

2.1.4 Interkalierende Substanzen

Als Interkalation wird der Einschub zwischen die gestapelten Basenpaare bezeichnet. Durch diesen Einschub kommt es zur Streckung des DNA-Moleküls ohne Zerstörung der Wasserstoffbrücken zwischen den Basenpaaren.

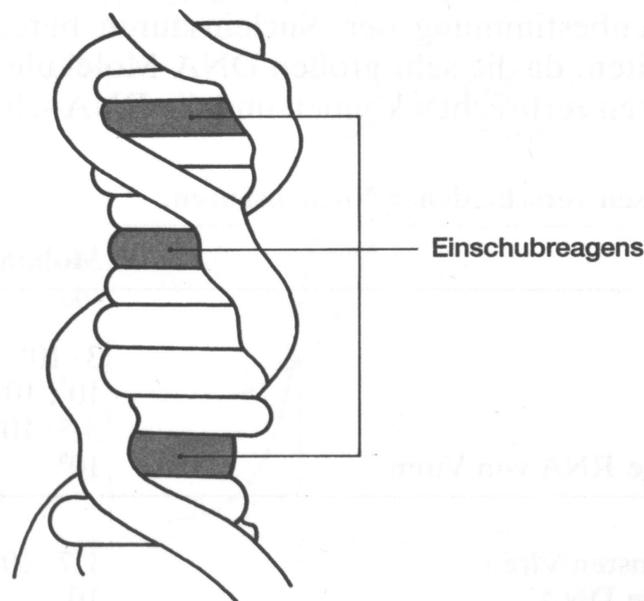


Abb. 13: Schematische Darstellung der Interkalation in die DNA-Doppelhelix^[3]

Strukturelle Voraussetzungen für ein Einschubreagens ist ein flaches, planares Ringsystem, das in der Lage ist, zusätzliche hydrophobe Bindungen zwischen dem Ringsystem und den Basen der DNA auszubilden. Dadurch kommt es zu einer Stabilisierung der Helixstruktur, was deren Entfaltung während der Replikation erschwert. Diese Voraussetzungen werden z.B. von den aus *Streptomyces*-Arten isolierten Anthracyclinen, wie dem Doxorubicin^[28] (**28**), erfüllt. Bei diesen Verbindungen handelt es sich im eigentlichen Sinne um Antibiotika, die wegen ihrer toxischen Eigenschaften allerdings nicht zur Behandlung bakterieller Infektionen eingesetzt werden, sondern Eingang in die Therapie als Zytostatika gefunden haben. Neben der Interkalation wird den Anthracyclinen noch die Induktion von Strangbrüchen durch Hemmung der Topoisomerasen, die Biotransformation zu freien Radikalen, welche ebenfalls Strangbrüche hervorrufen, sowie die Bindung an Bestandteile der Zellmembran, die die Membranfluidität – und -permeabilität erhöhen, zugeschrieben. Ein weiterer Wirkstoff mit interkalierenden Eigenschaften ist das synthetisch hergestellte Acridin-Derivat Amsacrin^[28] (**29**), das vor allem bei akuter Leukämie Verwendung findet. Mit Thiocoralin^[35] (**30**) konnte aus *Micromonospora sp. L-13-ACM2-092* ein sehr wirkungsvolles Antitumorantibiotika isoliert werden. Es gehört zu einer Klasse natürlich vorkommender symmetrischer Octadepsipeptide, die sich durch Bisinterkalation an die DNA binden.

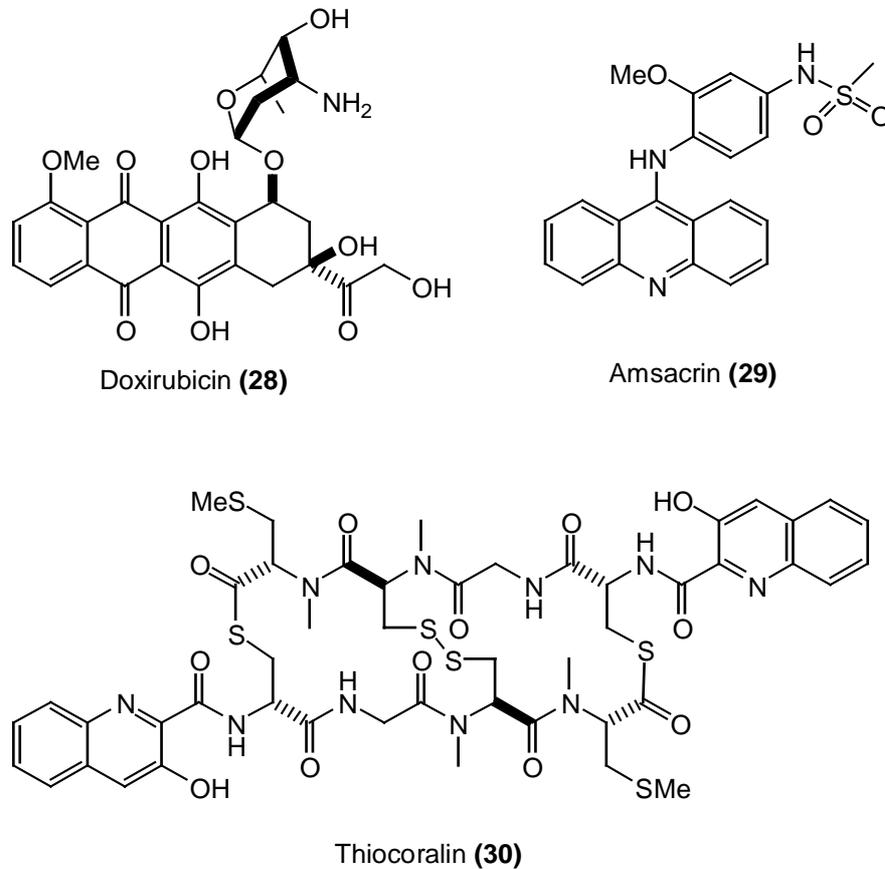


Abb. 14: Beispiele für Naturstoffe mit interkalierenden Eigenschaften.

2.1.5 Zellzyklus, Kinasen und Cycline

Die meisten eukariontischen Zellen leben nach einer inneren Uhr, das heißt, sie durchlaufen eine Abfolge von Phasen, den sogenannten Zellzyklus^[5,36]. Ein Durchlauf des Zellzyklus umfaßt 4 Phasen. In der ersten, G₁ genannt (g steht für gap), nimmt die Zelle an Größe zu und bereitet sich darauf vor ihre DNA zu verdoppeln. Dies geschieht dann in der nächsten, der S-Phase (S steht für Synthese). Nach deren Ende tritt die Zelle in eine weitere G-Phase (G₂) ein, ehe dann die M-Phase (M-steht für Mitose) den Zyklus abschließt. Nach der M-Phase wechseln die Zellen sofort wieder in die G₁-Phase und durchlaufen unter Umständen den Zyklus erneut. Sie können aber auch temporär den Zellzyklus verlassen und in die von der Zellteilung her gesehene Ruhephase G₀ eintreten.

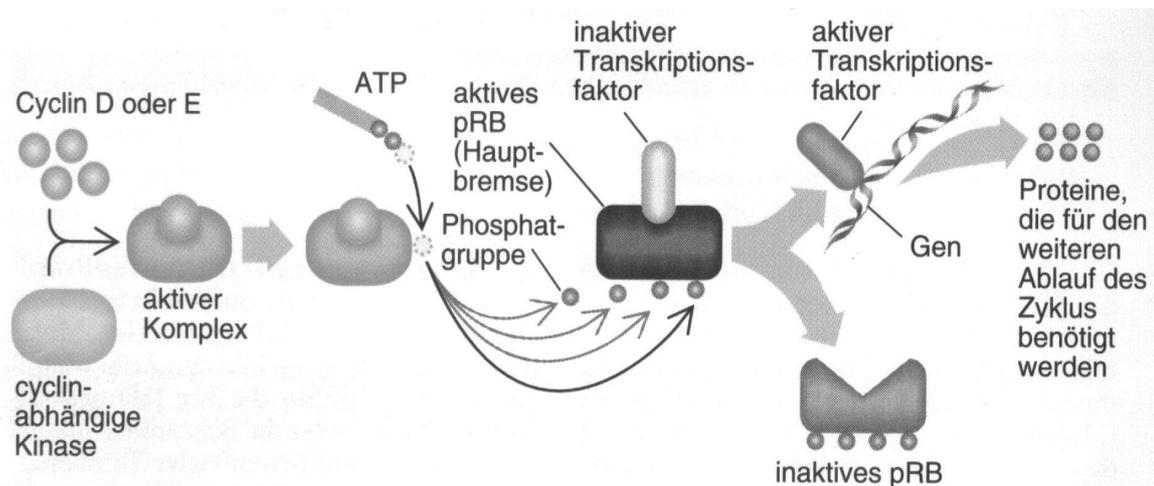


Abb. 16: Ein molekularer Schalter^[19]

Inhibitoren der Cdk spielen bei der Regulation des Zellzyklus eine wichtige Rolle. Bei verschiedenen menschlichen Krebserkrankungen inaktivieren Mutationen und speziell Deletionen im Gen *p16* die Fähigkeit des Proteins p16 (p steht dabei für Protein, die Zahl für das Molekulargewicht in tausend) die cyclinabhängigen Kinasen zu hemmen. Durch den Verlust von p16 wird eine Überexpression von Cyclin D stimuliert, was zu einer Hyperphosphorylierung von pRB führt, wodurch, wie Abb. 16 zeigt, die Freisetzung aktiver Transkriptionsfaktoren ständig erfolgen kann und somit die Bremswirkung verloren geht. Da dies dazu führt, daß sich die Zelle ständig teilt, erfüllt p16 die Aufgabe eines Tumorsuppressors.

Der Restriktionspunkt 1 wird wesentlich durch das Protein p53 kontrolliert, das ebenfalls zu den Tumorsuppressorgenen gehört. Dieses Protein p53 unterbricht bei einem Gendefekt in einer Zelle deren Zyklus am Restriktionspunkt so lange, bis der Defekt repariert ist. Es reguliert dabei eine Vielzahl von Proteinen, unter anderem auch Inhibitoren der Cdk, wie das p21 oder das bereits oben genannte p16. Ein aktiviertes p21 blockiert die Phosphorylierung von pRB und arretiert die Zelle dadurch in der G₁-Phase. Neben der Aktivierung durch p53 kann p21 aber auch noch über andere Wege reguliert werden. Gelingt die Reparatur der DNA im Zellzyklusarrest nicht, löst p53 die Apoptose aus.

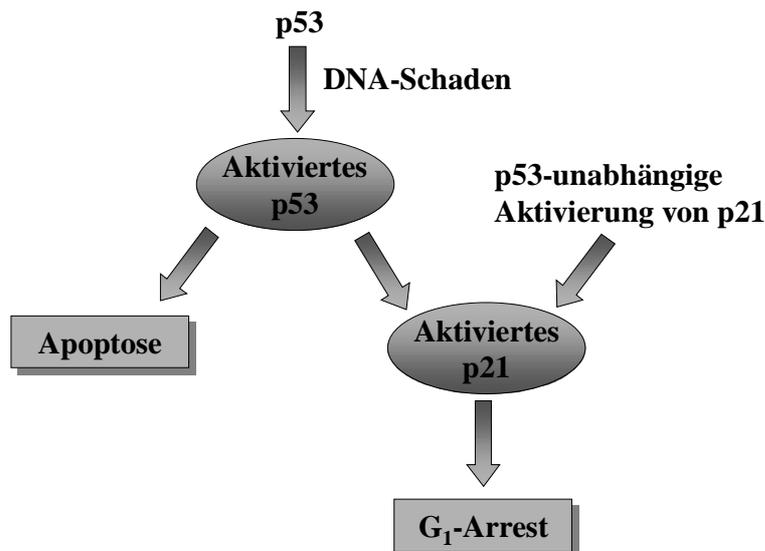


Abb. 17: Schematische Darstellung der Aktivierung von p53, und p21 nach einem DNA-Schaden

Welche zentrale Rolle diese Proteine spielen, sieht man unter anderem auch daran, daß in 50% der Tumoren Mutationen im p53-Gen vorliegen, während sogar 75% der Tumoren Veränderungen im p-16 aufweisen. Würde es gelingen Cycline oder die Cdk selektiv zu blockieren, könnte man dadurch vielleicht in sehr vielen Tumoren das Zellwachstum stoppen. Mit dem in Abb. 18 gezeigten Flavopiridol^[37] (31) ist ein Cdk-Inhibitor auch bereits in der klinischen Phase II. Mit Belactosin A^[38] (32) wurde 2000 von Asai *et al.* aus *Streptomyces* sp. eine weitere vielversprechende Struktur gefunden, die allerdings zunächst eine geringere Aktivität als andere Antitumorthapeutika zeigt. Es gelang aber, die Aktivität durch Veresterung der Carboxylgruppe zu steigern, weshalb sich weitere Modifikationen und Untersuchungen lohnen könnten.

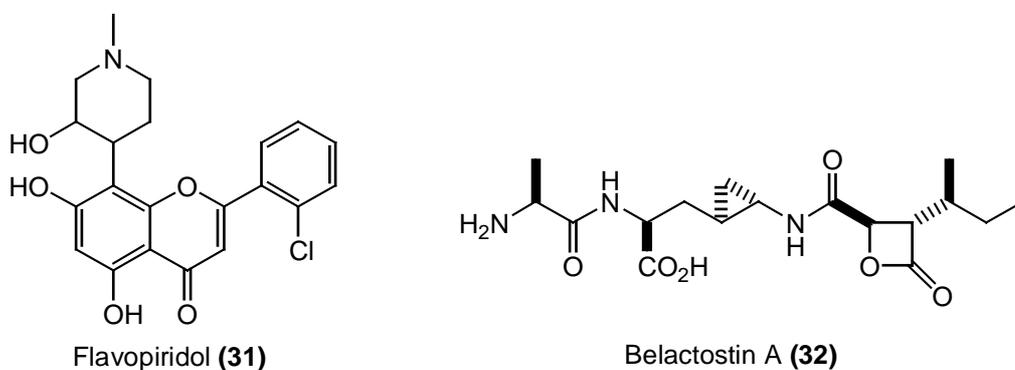


Abb. 18: Beispiele für Cdk inhibierende Naturstoffe

2.1.6 Mitose

Im Verlauf der Mitose werden die replizierten Chromosomen gleichmäßig auf die beiden Tochterzellen verteilt^[36]. Die Mitose ist der letzte Abschnitt des Zellzyklusses und dauert in einer normalen tierischen Zelle ca. eine Stunde. Für diese Zeitdauer bildet die Zelle eine spezialisierte Struktur aus Mikrotubuli, die als mitotischer Apparat bezeichnet wird. Er ist weitaus größer als der Zellkern und dient der Verankerung und Ausrichtung der einzelnen Chromosomen, die schließlich getrennt werden, damit das genetische Material gleichmäßig auf die beiden Tochterzellen verteilt wird. Obwohl die Mitose selbst ein kontinuierlicher Vorgang ist, teilt man sie in verschiedene Phasen ein. Die G_2 -Phase liegt dabei unmittelbar vor Beginn der Mitose und folgt auf die S-Phase, in der die chromosomale DNA repliziert wird. In der sich nun anschließenden frühen Prophase bewegen sich die Centrosomen zu den gegenüberliegenden Zellpolen, während gleichzeitig die Chromosomen als lange Fäden sichtbar werden und sich die Kernmembran aufzulösen beginnt. In der mittleren und späten Prophase ist die Chromosomenkondensation abgeschlossen und jedes Chromosom besteht aus zwei an ihren Centromeren zusammengehaltenen Chromatiden. Gleichzeitig entwickeln sich mikrotubuläre Spindelfasern aus der unmittelbaren Umgebung der Centrosomen, die ihrerseits weiter zu den Zellpolen wandern. Während der sich anschließenden Metaphase ordnen sich die Chromosomen in der Äquatorialebene an, um anschließend in der Anaphase getrennt zu werden. Dabei enthält jedes Schwesterchromatid ein Centromer, das über eine Spindelfaser mit einem der beiden Zellpole verbunden ist, zu dem es wandert. Gleichzeitig verlängern sich die Zellen und die Spindelfasern zwischen den Zellpolen. Mit der Bildung der Teilungsfurche setzt auch die Cytokinese ein. In der Telophase bilden sich dann neue Kernmembranen aus und die Chromosomen entwinden sich wieder. Gleichzeitig wird die Cytokinese abgeschlossen und die Spindelfasern verschwinden, da die Mikrotubuli und andere Fasern depolymerisieren. Anschließend treten die beiden Tochterzellen in die G_1 -Phase ein, von wo aus sie entweder sofort einen neuen Zellzyklus durchlaufen können, oder aber temporär in die Ruhephase G_0 ausscheren können.

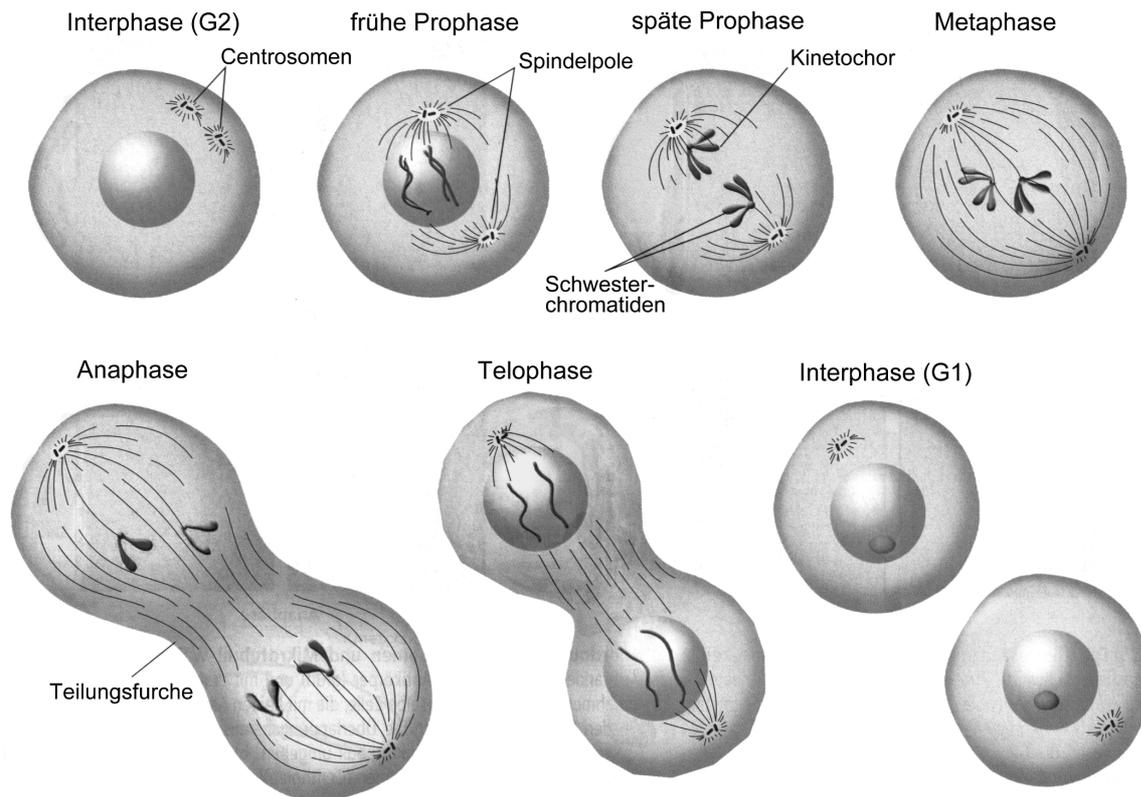


Abb. 19: Die Mitosestadien und Cytokinese in einer tierischen Zelle^[36]

Das Cytosol einer eukaryontischen Zelle enthält eine Reihe von fibrillären Proteinen, die man insgesamt als Cytoskelett bezeichnet. Das Cytoskelett besteht aus drei Klassen von Filamenten, nämlich den Mikrotubuli, aufgebaut aus Polymeren des Protein Tubulin, den Mikrofilamenten, aus dem Protein Actin, und den Intermediärfilamenten, aus einer oder mehreren stäbchenförmigen Proteinuntereinheiten. Dieses Cytoskelett gibt der Zelle Stabilität und Festigkeit und dient der Aufrechterhaltung der Zellform. Im Gegensatz zu dem starren Gerüst eines Hauses ist das Cytoskelett jedoch ein dynamisches Gebilde, das sich ständig im Umbau befindet, was am Beispiel der Mikrotubuli nun verdeutlicht werden soll.

Ein Mikrotubulus ist ein Polymer aus globulären Tubulinuntereinheiten, die zu einem kleinen zylindrischen Rohr mit einem Durchmesser von 24 nm angeordnet sind. Jeder Mikrotubulus besteht aus Untereinheiten, die ihrerseits Heterodimere aus α -Tubulin- und β -Tubulinmonomeren sind. Eine dritte Form von Tubulin, das γ -Tubulin, polymerisiert nicht zu Mikrotubuli, scheint jedoch als Polymerisationskeim bei der Bildung von $\alpha\beta$ -Mikrotubuli eine große Rolle zu spielen. Jedes Heterodimer bindet zwei Moleküle GTP,

von denen das eine am α -Tubulin irreversibel und nicht hydrolysierbar gebunden ist, während das zweite Molekül an seiner auf β -Tubulin liegenden Bindungsstelle reversibel gebunden ist und zu GDP hydrolysiert werden kann. Längs- und seitwärts gerichtete Wechselwirkungen der Tubulinheterodimere verleihen den Mikrotubuli ihre röhrenförmige Gestalt. Die in Längsrichtung erfolgenden Kontakte zwischen den Enden benachbarter Heterodimere verbinden über eine Kopf-Schwanz-Verknüpfung die einzelnen Untereinheiten zu einem als Protofilament bezeichneten Strang. Diese Kopf-Schwanz-Anordnung der α - und β -Dimeren in den Protofilamenten führt dazu, daß ein Mikrotubulus ein Plus- und ein Minus-Ende besitzt, das unterschiedliche Einbaugeschwindigkeiten aufweist. Dreizehn dieser Protofilamente lagern sich seitlich aneinander und bilden so die zylinderförmigen Mikrotubuli. Der Mikrotubulus wächst anschließend durch Anlagerung von Tubulindimeren an die Enden der Protofilamente, welche die Wand des Mikrotubulus bilden. Die freien Tubulindimere haben GTP an der Austauschbindungsstelle der β -Tubulinuntereinheit gebunden. Am Plus-Ende ist die Polymerisationsgeschwindigkeit etwa doppelt so hoch wie am Minus-Ende.

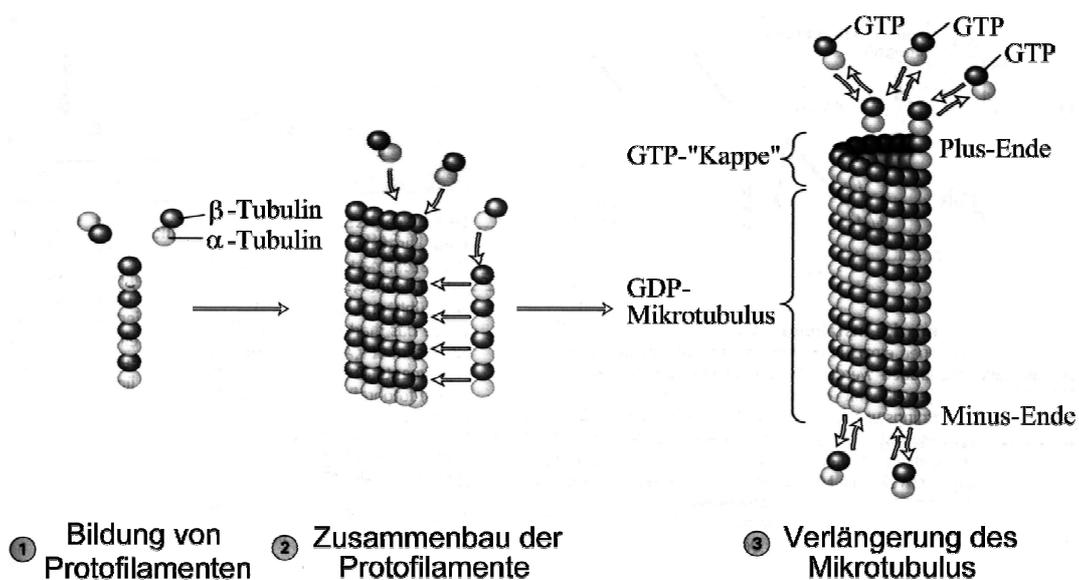


Abb. 20: Schematische Darstellung des Zusammenbaus von Mikrotubuli^[36]

Zwei Parameter beeinflussen die Stabilität der Mikrotubuli in besonderem Maße. Zum einen erfolgt alternierendes Wachstum und Schrumpfen *in vitro* bei Tubulin-Konzentrationen um den sog. kritischen Konzentrationswert C_c . Bei einer höheren Konzentration als C_c führt dies zum Wachstum der Mikrotubuli, bei einer niedrigeren hingegen zu Depolymerisation. Der Auf- und Abbau der Mikrotubuli kann somit sehr

schnell auf Konzentrationsänderungen reagieren. Der zweite wichtige Faktor ist die Besetzung der austauschbaren Bindungsstellen des β -Tubulins am Plus-Ende der Mikrotubuli mit GTP oder GDP (Abb. 21). Tubulindimere (dunkel), die zwei Moleküle GTP gebunden haben, lagern sich vornehmlich an die Plus-Enden existierender Mikrotubuli an. Nach dem Einbau eines Dimers wird nur das an der β -Tubulinuntereinheit gebundene GTP-Molekül zu GDP hydrolysiert. Nur solche Mikrotubuli, die an ihren Enden GTP-Tubulin als „Kappe“ tragen sind stabil und können weiter Dimere anlagern. Mikrotubuli, die dagegen an ihren Enden GDP-Tubulin (hell) als „Kappe“ tragen, können innerhalb kürzester Zeit vollständig verschwinden. Bei hohen Konzentrationen an unpolymerisiertem GTP-Tubulin ist die Geschwindigkeit der Anlagerung von GTP-Tubulin höher als die Hydrolyserate des gebundenen GTP beziehungsweise die Dissoziation des GTP-Tubulins, so daß sich die Mikrotubuli verlängern. Bei niedrigen Konzentrationen an unpolymerisiertem GTP-Tubulin ist dagegen die Geschwindigkeit der Tubulinanlagerung so niedrig, daß es aufgrund der höheren GTP-Hydrolyserate zur Bildung einer GDP-„Kappe“ kommt. Diese ist instabil, und der betreffende Mikrotubulus zerfällt in seine Untereinheiten. Die Halbwertszeit eines einzelnen Mikrotubulus liegt bei etwa zehn Minuten, während die durchschnittliche Lebenszeit eines Tubulin-Moleküls von der Synthese bis zum proteolytischen Abbau über 20 Stunden beträgt.

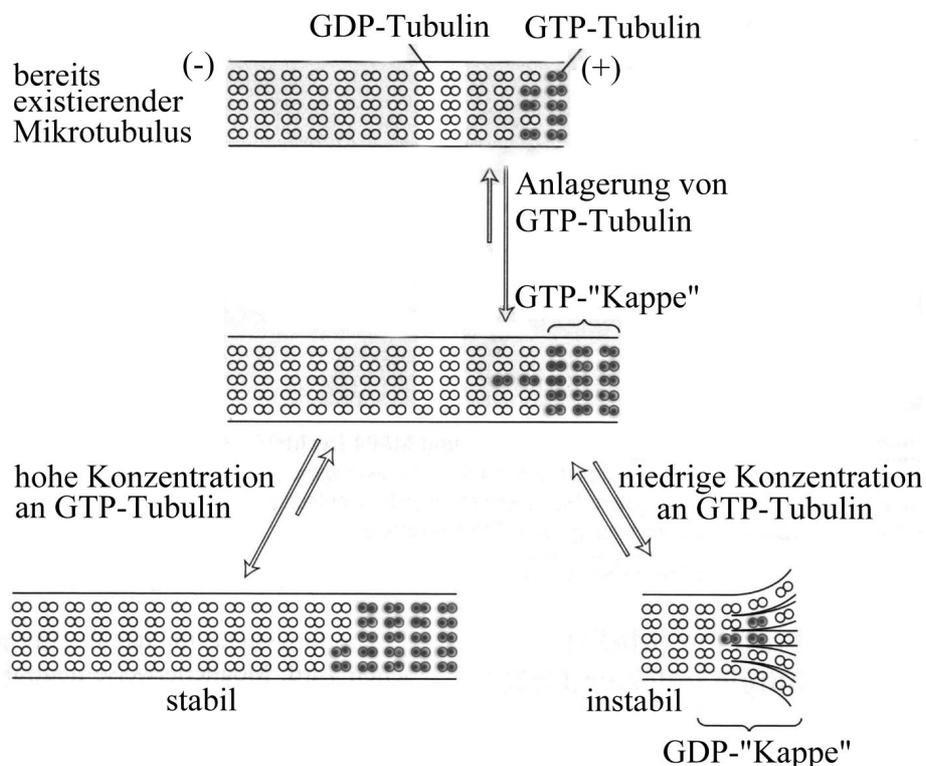
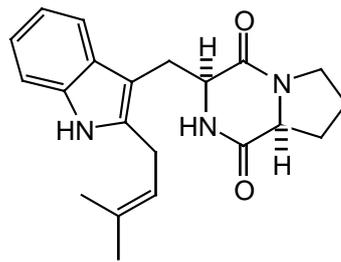


Abb. 21: Schematische Darstellung der dynamischen Instabilität des Wachstums und der Verkürzung von Mikrotubuli^[36]

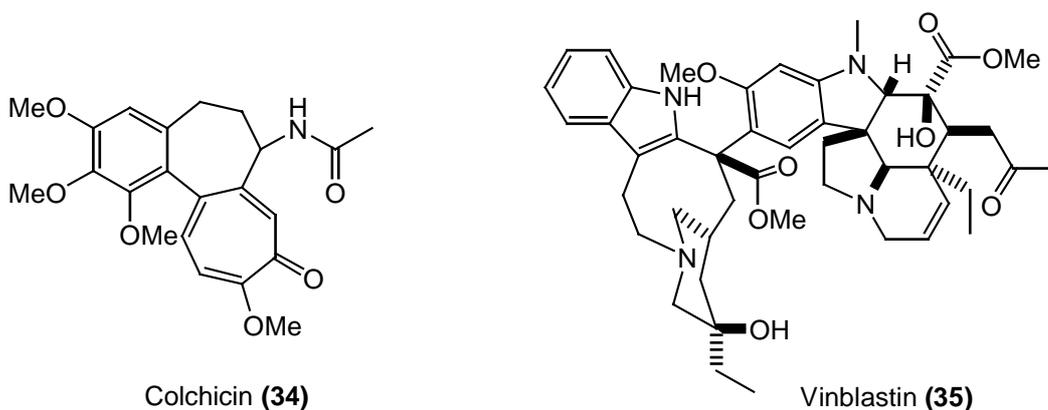
Übergänge zwischen längeren Polymerisations- und Depolymerisationsphasen werden als dynamische Instabilität bezeichnet. Diese dynamische Instabilität erfordert die Zufuhr chemischer Energie, die das Gleichgewicht zwischen Polymerisation und Depolymerisation verschiebt und durch die Hydrolyse von GTP frei wird. Die Tubulin-Untereinheiten können nach der Polymerisation kovalent modifiziert werden. Zwei derartige Modifikationen sind besonders interessant, denn sie stellen eine Art molekulare Uhr dar, die anzeigt, wie lange die Polymerisation eines Mikrotubulus zurückliegt. Diese Modifikationen sind die Acetylierung des α -Tubulins an einem bestimmten Lysin-Rest und die Entfernung des Tyrosins vom Carboxy-Ende des α -Tubulins. Sowohl Acetylierung als auch Detyrosinierung sind relativ langsame Enzymreaktionen, die sich nur an Mikrotubuli und nicht an freien Tubulin-Molekülen abspielen, lassen sich aber schnell umkehren, wenn ein Tubulin-Molekül depolymerisiert ist. Je mehr Zeit vergangen ist, seit ein bestimmter Mikrotubulus polymerisiert ist, desto größer ist auch der Anteil seiner acetylierten und detyrosinierten Untereinheiten. Durch diese Modifikationen werden Bindungsstellen für spezifische Mikrotubuli-bindende Proteine geschaffen, welche die Mikrotubuli noch stärker stabilisieren. Diese Mikrotubuli-assoziierten Proteine (MAP) dienen dann zum einen dazu, die Mikrotubuli gegen den Zerfall zu stabilisieren, vermitteln aber andererseits auch ihre Wechselwirkungen mit anderen Zellbestandteilen. Wie man aufgrund der vielfältigen Funktionen der Mikrotubuli auch erwartet, gibt es zahlreiche Arten von MAPs. Manche MAPs dienen als Strukturelemente und stellen dauerhafte Verbindungen zu anderen Zellbestandteilen her, andere wirken als Mikrotubuli-„Motoren“, die aus der Hydrolyse von ATP Energie gewinnen und sich damit an den Mikrotubuli entlang bewegen. Viele Mikrotubuli-Anordnungen in den Zellen sind labil und müssen das auch sein, um ihre Funktion auszuüben. Eines der eindrucksvollsten Beispiele ist die Mitosespindel. Sie entsteht, nachdem sich die das Cytoskelett bildenden Mikrotubuli im Cytoplasma zu Beginn der Mitose aufgelöst haben. Diese Auflösung wird dadurch erreicht, daß die MAPs durch sogenannte MAP-Kinasen phosphoryliert werden, und diese sich dann nicht mehr an die Mikrotubuli anlagern können, was zur Depolymerisation der Mikrotubuli führt. Die gleiche Wirkung zeigt der aus *Aspergillus fumigatus* isolierte Natustoff Tyrprostatin B^[39] (**33**), der die Wechselwirkung der MAPs mit dem Carboxy-terminalen Domäne der Tubuline verhindert.



Tyrprostatin B (33)

Abb. 22: Beispiel eines Naturstoffes der die Wechselwirkung von MAP mit den Tubulinen verhindert

Die Mitosespindel ist der Angriffspunkt verschiedener mitosehemmender Wirkstoffe, die den Austausch der Tubulin-Untereinheiten zwischen den Mikrotubuli und dem Vorrat an freiem Tubulin beeinträchtigen. Dabei unterscheidet man zwei unterschiedliche Wirkungsmechanismen. Zum einen kann der Aufbau der Kernspindel gehemmt, zum anderen deren Abbau blockiert werden. Substanzen, die den Aufbau hemmen sind unter anderem das aus der Herbstzeitlosen gewonnene Colchicin^[40] (34), eines der am längsten bekannten Mitosehemmstoffe, und die Vinca-Alkaloide, wie z.B. das Vinblastin^[5,40] (35). Diese Moleküle binden dabei fest an jeweils unterschiedliche Bindungsstellen der β -Untereinheit der Tubuline und verhindern dadurch deren Polymerisation.



Colchicin (34)

Vinblastin (35)

Abb. 23: Den Aufbau der Kernspindel hemmende Naturstoffe

Die entgegengesetzte Wirkung hat das zu der Gruppe der Taxane gehörende Paclitaxel^[41-44] (Taxol[®]) (**36**), das aus der Rinde der pazifischen Eibe gewonnen werden kann. Es bindet stark an die Mikrotubuli und stabilisiert diese dadurch. Setzt man es Zellen zu, wird ein großer Teil des freien Tubulins in Mikrotubuli eingebaut. Da die Mikrotubuli nicht nur polymerisieren, sondern später auch wieder depolymerisieren müssen, werden durch diese Stabilisierung der Mikrotubuli die sich teilenden Zellen in der Mitose festgehalten.

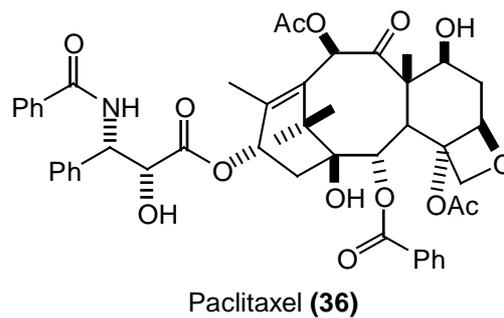


Abb. 24: Beispiel eines Naturstoffes, der den Abbau der Kernspindel blockiert

In den letzten Jahren wurden eine Vielzahl von Naturstoffen isoliert, die mitosehemmende Eigenschaften zeigen und aufgrund ihrer Wirkungsmechanismen in eine der oben beschriebenen beiden Klassen eingeteilt werden können.

Zu den Substanzen, die den Aufbau der Kernspindel hemmen, gehören neben Colchicin (**34**) und Vinblastin (**35**) das Cryptophycin 1^[45-47] (**37**), das 1990 von Schwartz *et al.* aus den Algen *Nostoc sp.* isoliert wurde, das Spongistatin A^[48-50] (**38**), das 1993 von Pettit *et al.* in dem Schwamm *Spongia sp.* gefunden wurde sowie das in verschiedenen Schwämmen entdeckte und in der Einleitung bereits erwähnte Halichondrin B^[15, 16] (**8**). Cryptophycin (**37**), Spongistatin A (**38**) und Halichondrin B (**8**) binden dabei in der selben Region an die β -Untereinheit der Tubuli wie das Vinblastin (**35**).

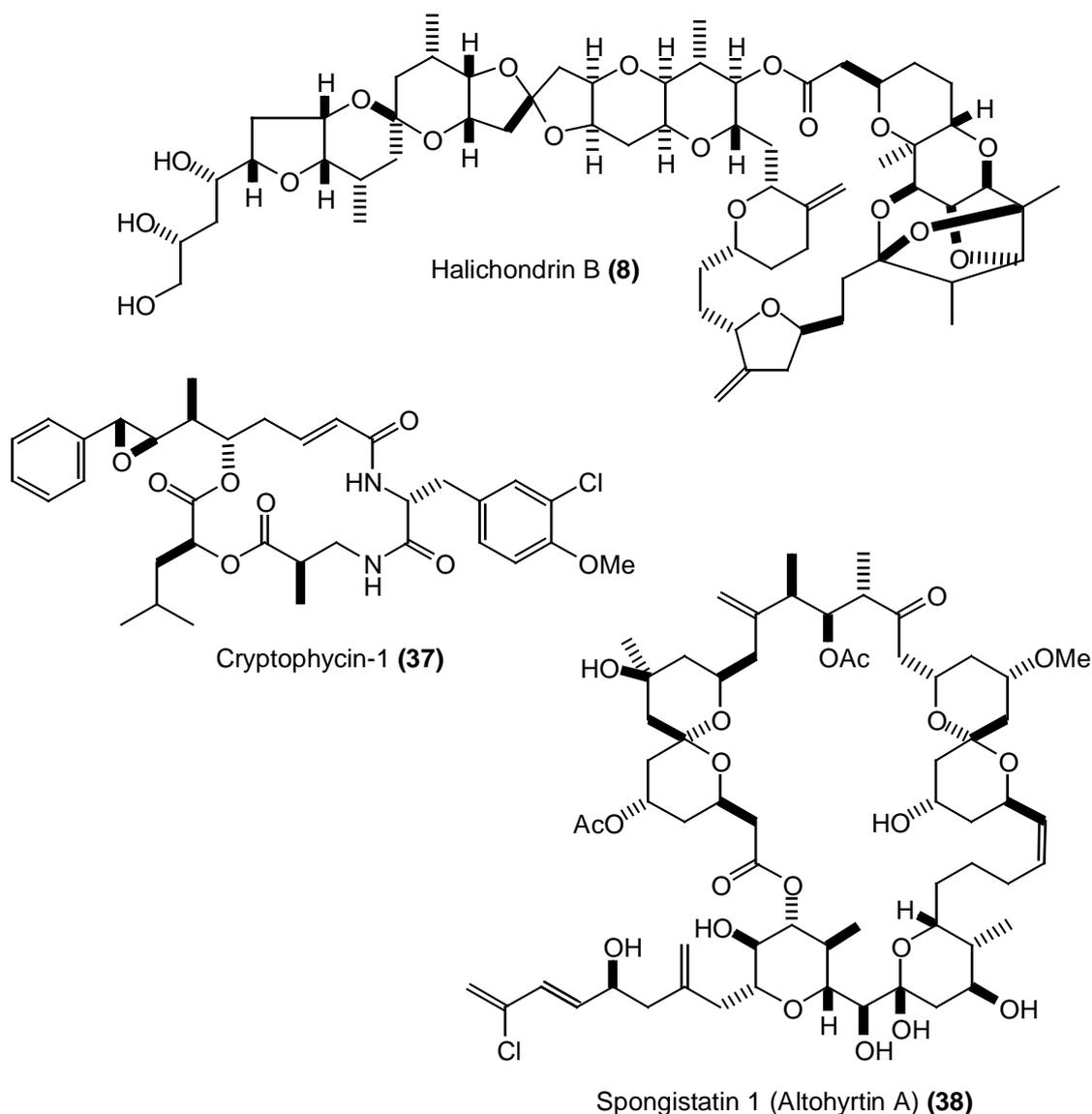
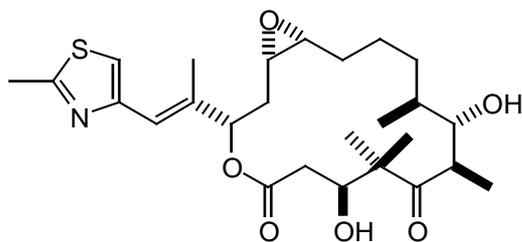


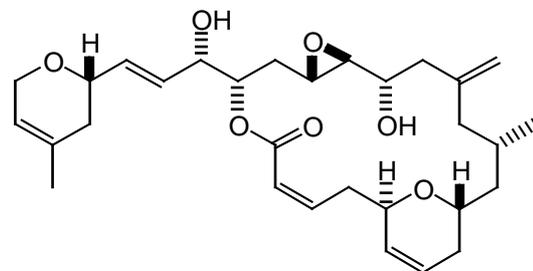
Abb. 25: Weitere Beispiele für den Aufbau der Kernspindel hemmende Naturstoffe

Von den Substanzen, die die Depolymerisation der Mikrotubuli inhibieren, befindet sich das bereits erwähnte Paclitaxel (36), dessen tumorhemmende Wirkung bereits in den 60-er Jahren nachgewiesen wurde, seit 1993 auf dem Markt und brachte Bristol-Myers Squibb im Jahr 2001 einen Umsatz von rund 2 Milliarden US-Dollar. Die relativ lange Zeitspanne, die für die Entwicklung benötigt wurde, ist darin begründet, daß sich die experimentelle Prüfung und klinische Entwicklung aufgrund der geringen Verfügbarkeit und der schlechten Wasserlöslichkeit sehr schwierig gestaltete. Aufgrund des für die

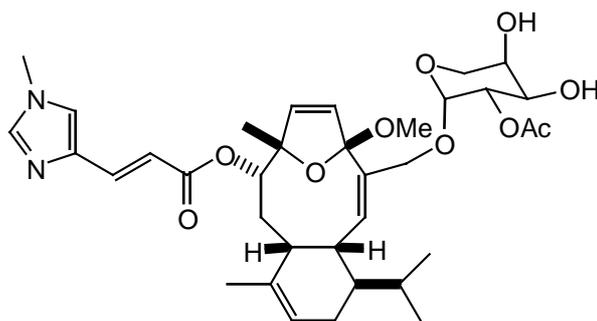
Krebstherapeutika großen Marktpotentials wurden die Anstrengungen verstärkt Verbindungen zu finden, die einen ähnlichen Wirkungsmechanismus wie Paclitaxel (36) zeigen. Unter diesen Verbindungen befinden sich die 1996 von Höfle et al. aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isolierten Epothilone^[40,51-54] (39), die sehr vielversprechende Ergebnisse lieferten und sich mittlerweile in klinischen Tests befinden. Weitere vielversprechende Verbindungen, die zu dieser Klasse gehören, sind das in mehreren marinen Schwämmen gefundene Laulimalid^[55-58] (40), das aus der Fermentationsbrühe der rotgefärbten Koralle *Eleutherobia cf. albiflora* isolierte Eleutherobin^[59] (41) und das (+)-Discodermolid^[60,61] (42), das aus dem karibischen Schwamm *Discodermia dissoluta* isoliert werden konnte.



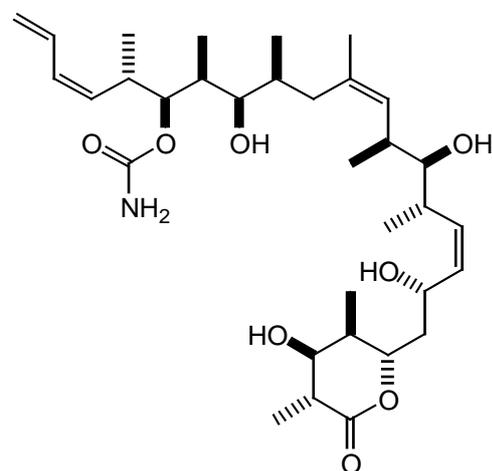
Epothilon A (39)



Laulimalid (40)



Eleutherobin (41)



(+) Discodermolid (42)

Abb. 26: Weitere Beispiele für den Abbau der Kernspindel hemmende Naturstoffe

2.1.7 Ionentransport durch ATP-getriebene Pumpen

ATP-getriebene Pumpen transportieren Ionen und verschiedene kleine Moleküle gegen ihren Konzentrationsgradienten^[36]. Die ATP-getriebenen Transporter mit der Klassenbezeichnung P transportieren dabei H^+ -, Na^+ -, K^+ - und Ca^{2+} - Ionen, während von den Pumpen der V- und F-Klasse ausschließlich H^+ -Ionen befördert werden. Die zur ABC-Superfamilie gehörenden Proteinen sind zusätzlich in der Lage auch kleine Moleküle zu transportieren. Alle Klassen von ATP-getriebenen Pumpen besitzen auf der cytosolischen Seite der Membran mindestens eine ATP-bindende Region. Diese Pumpen nutzen die Energie, die in der Phosphorsäureanhydridbindung des ATP gespeichert ist und durch Hydrolyse frei wird, um Ionen gegen ein Potential oder einen Konzentrationsgradienten bergauf zu transportieren. Wie wichtig dieser Prozeß ist kann man daran erkennen, daß menschliche Erythrozyten bis zu 50 Prozent der von der Zelle erzeugten ATP-Moleküle für diesen Ionentransport aufwenden. Blockiert man nun diese Pumpen oder hemmt die Bildung von ATP, führt dies dazu, daß die Ionenkonzentration in der Zelle auf den Wert außerhalb der Zelle sinkt. Dies führt dazu, daß die Zelle abstirbt, da zum einen für die Proteinsynthese eine hohe Konzentration von K^+ -Ionen notwendig ist, zum anderen in Abwesenheit eines Na^+ -Gradienten an der Zellmembran bestimmte Nährstoffe, wie z. B. Aminosäuren, nicht mehr aufgenommen werden können. Die gezielte und spezifische Hemmung dieser Transportmechanismen könnte daher in der Krebsbekämpfung eingesetzt werden.

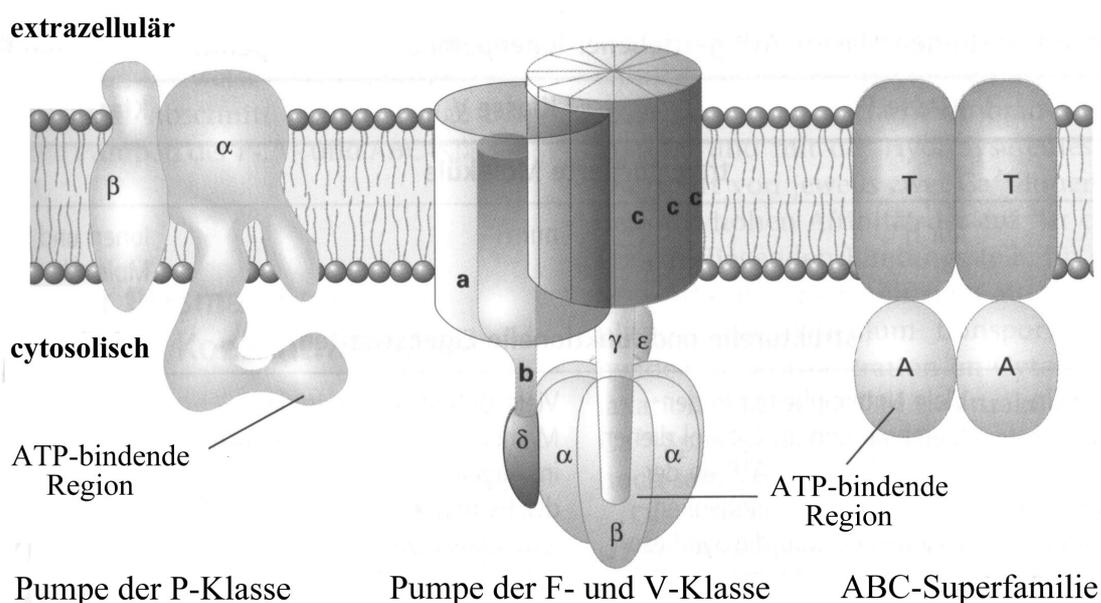


Abb. 27: Die vier Klassen von ATP-getriebenen Transportproteinen^[36]

2.1.7.1 P-ATPase

Ionenpumpen der P-Klasse bestehen aus einer katalytisch aktiven α -Untereinheit, welche Transmembransegmente, sowie eine ATP-Bindungsstelle enthält, und aus einer β -Untereinheit, die meist kleiner ist und regulatorische Funktionen übernimmt. Viele Pumpen dieser Klasse sind Tetramere, die sich aus je zwei dieser Untereinheiten zusammensetzen. Im Verlauf des Transportprozesses wird mindestens eine α -Untereinheit an einem Aspartatrest durch ATP phosphoryliert (daher auch die Bezeichnung „P“) und es wird angenommen, daß die transportierten Ionen die phosphorylierte Untereinheit dann durchqueren. Zur P-Klasse zählen z.B. Na^+/K^+ -ATPase in der Plasmamembran, welche die Na^+ - und K^+ -Gradienten in den Zellen aufrechterhalten, sowie mehrere Ca^{2+} -ATPasen, die für den Transport von Ca^{2+} -Ionen aus dem Cytosol in das externe Medium verantwortlich sind. Da die P-ATPasen vergleichsweise einfach gebaut sind und die unterschiedlichsten Funktionen im Organismus ausführen, dürfte es sehr schwer sein geeignete Therapeutika zu finden, die auf einer selektiven Inhibition bestimmter P-ATPasen beruhen.

2.1.7.2 V-ATPase

Alle der Klasse V zugehörigen ATPasen transportieren ausschließlich H^+ -Ionen. Diese in den Membranen von Lysosomen, Endosomen und pflanzlichen Vakuolen vorkommenden Protonenpumpen sorgen für einen niedrigen pH-Wert im Inneren dieser Organellen.

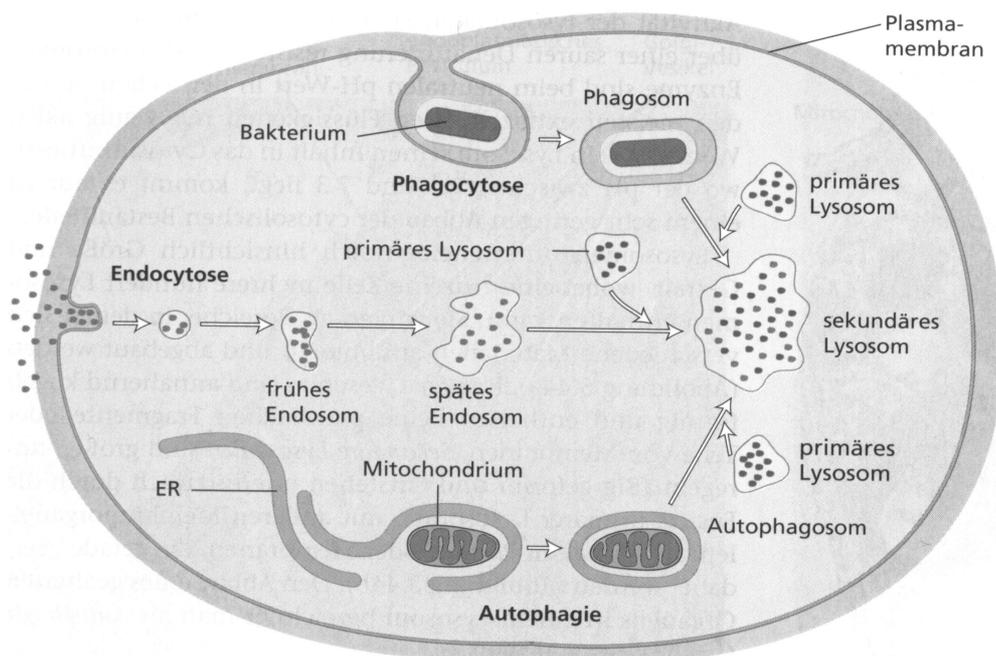


Abb. 28: Schematische Darstellung des Lysosomalen Abbaus^[36]

Bei den Lysosomen handelt es sich um kugelförmige, von einer einschichtigen Membran umschlossenen Organellen, die man im Cytoplasma tierischer Zellen findet. Sie enthalten Enzyme, die Proteine, Polysaccharide, Nucleinsäuren und Lipide abbauen können und dienen der Zelle somit als „Recycling-Zentrum“. Dieses Material gelangt selektiv durch Verschmelzung der Lysosomenmembran mit Endosomen, Phagosomen oder defekten Organellen in die Lysosomen und wird dort in seine einfachen Bestandteile, wie z.B. den Aminosäuren, den Monosacchariden oder den Fettsäuren abgebaut. Die Einzelbausteine werden anschließend wieder ins Cytosol entlassen, wo sie zum Aufbau neuer Zellbestandteile oder zum weiteren Stoffwechsel dienen können. Die Abbauenzyme in den Lysosomen wären für die Zelle schädlich, wenn sie nicht durch die Lysosomenmembran eingeschlossen wären, da sie sonst alle Zellbestandteile angreifen würden. Da das Lysosomenkompartiment aber saurer ($\text{pH} \leq 5$) als das Cytoplasma ($\text{pH} \approx 7$) ist, die Lysosomenenzyme aber bei $\text{pH} 7$ weit weniger aktiv sind als bei einem $\text{pH} \leq 5$, besteht neben der Membran eine weitere Barriere gegen die Zerstörung von Makromolekülen im Cytosol, falls diese Enzyme dorthin gelangen sollten. Dieser saure pH wiederum entsteht durch ATP-getriebene Protonenpumpen in der Lysosomenmembran. Diese sog. ATPasen gehören zur V-Klasse und bestehen aus zwei unterschiedlichen Domänen (siehe Abb. 27). Eine davon ist dabei die hydrophile Domäne, die sich auf der cytosolischen Seite befindet und aus fünf verschiedenen Polypeptiden ($\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon$) aufgebaut ist. Die gesamte hydrophile Domäne besteht dabei aus insgesamt 9 dieser Polypeptide mit der Zusammensetzung ($\alpha_3\beta_3\gamma\delta\epsilon$). In den α - und β -Untereinheiten befinden sich die Bindungsstellen für ATP, wo auch die ATP-Hydrolyse erfolgt. Bei der anderen Domäne handelt es sich um eine Transmembrandomäne, die aus 9-12 Kopien des Proteolipides c, einer Kopie des Polypeptides b und einer Kopie des Polypeptides a, besteht. C und a bilden zusammen den Kanal, durch den die Protonen transportiert werden. Im Gegensatz zu den Ionenpumpen der P-Klasse werden H^+ -ATPasen der V-Klasse im Verlauf des Protonentransportes weder phosphoryliert noch dephosphoryliert.

Zu den Naturstoffen, die die V-ATPasen inhibieren, zählen die von Werner *et al.* 1984 in der Fermentationsbrühe von *Streptomyces griseus* gefundenen Bafilomycine^[62-64], sowie die 1981 von Kinashi *et al.* aus einer Kultur von *Streptomyces diastatochromogenes* Sp. S45 isolierten Concanamycine^[65-67], wie z. B. Concanamycin F (**43**). Aufgrund der identischen Wirkungsprofile von Salicylhalamid A (**9**) und Bafilomycin A₁ (**44**) im Standardzelltest, dem NCI 60-Zellscreening, des National Cancer Institutes der USA, konnte auch der Verbindungsklasse der Salicylhalamide die V-ATPasen als molekulares Angriffsziel zugeordnet werden.

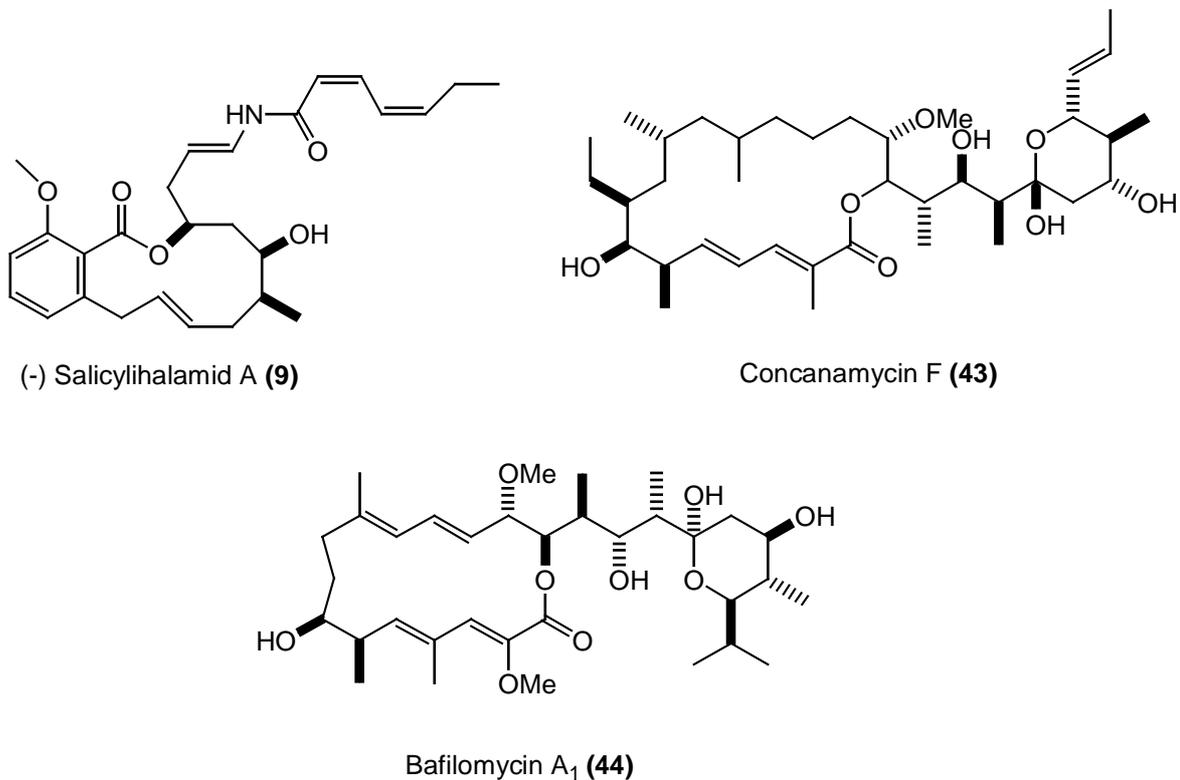


Abb. 29: Beispiel für Naturstoffe, die die V-ATPasen inhibieren.

2.1.7.3 Mitochondriale F₀F₁-ATPasen: (F-Typ-ATPasen)

Bei den F-ATPasen handelt es sich ebenfalls um Protonenpumpen, die aber nur unter ganz speziellen experimentellen Bedingungen Protonen gegen ihren Konzentrationsgradienten transportieren^[34]. Ihre Hauptfunktion liegt vielmehr in der umgekehrten Richtung, der ATP Synthese aus ADP und P_i unter Wanderung von H⁺ mit dem Konzentrationsgradienten. Sie werden deshalb genauer mit F-ATP-Synthasen bezeichnet. Im Folgenden soll die Wirkungsweise dieser F-ATPase kurz aufgezeigt werden.

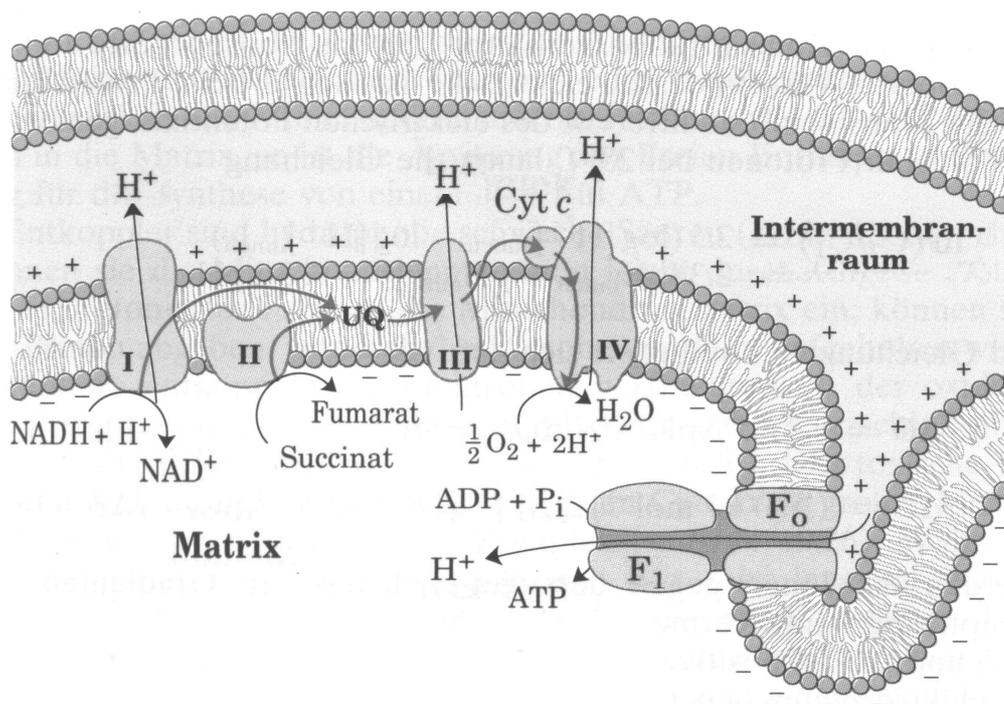


Abb. 30: Vereinfachte Darstellung der chemiosmotischen Theorie^[36]

Die aus oxidativen Prozessen (z.B. dem Citronensäurecyclus) gewonnenen Elektronen gelangen in Form von NADH in die Mitochondrien. Die Energie von NADH, die bei der Reaktion



frei wird, wird dazu benutzt, Protonen in den Intermembranraum zu transportieren, was zu einer Transmembrandifferenz der Protonenkonzentration führt. Die elektrochemische Energie, die aus dieser Differenz sowie der Ladungstrennung resultiert, wird als Protonenmotorische Kraft (PMK) bezeichnet und dient zur Speicherung eines Teiles der oxidativen Energie. Die PMK treibt die durch F₁ katalysierte ATP-Synthese an, wobei gleichzeitig Protonen passiv durch den von F₀ gebildeten Protonenkanal in die Matrix zurückfließen. Die Elektronenübertragung von NADH auf den Sauerstoff erfolgt über mehrere sog. Carrier (z.B. Ubichinon (UQ), Cytochrom c (Cyt c)) und wird durch die Elektronen-Carrier-Komplexe I-IV katalysiert. So katalysieren die Komplexe I und II den Elektronentransfer von Elektronendonoren zu Ubichinon, Komplex III transportiert Elektronen von Ubichinon zu Cytochrom c, während der Komplex IV durch den Transport der Elektronen von Cytochrom c zum Sauerstoff diese Sequenz beendet.

Naturstoffe wie das 1997 von Seto *et al.* in *Nocardiosis sp.* entdeckte Apoptolidin^[68-71] (45) aber auch schon länger bekannte Verbindungen, wie z.B. das Rutamycin B^[72, 73] (46)

oder das Oligomycin A^[74] (**47**), inhibieren diese F_0F_1 -ATPasen und schneiden damit die Zelle von ihrer Energieversorgung ab, was unweigerlich dazu führt, daß der programmierte Zelltod eingeleitet wird.

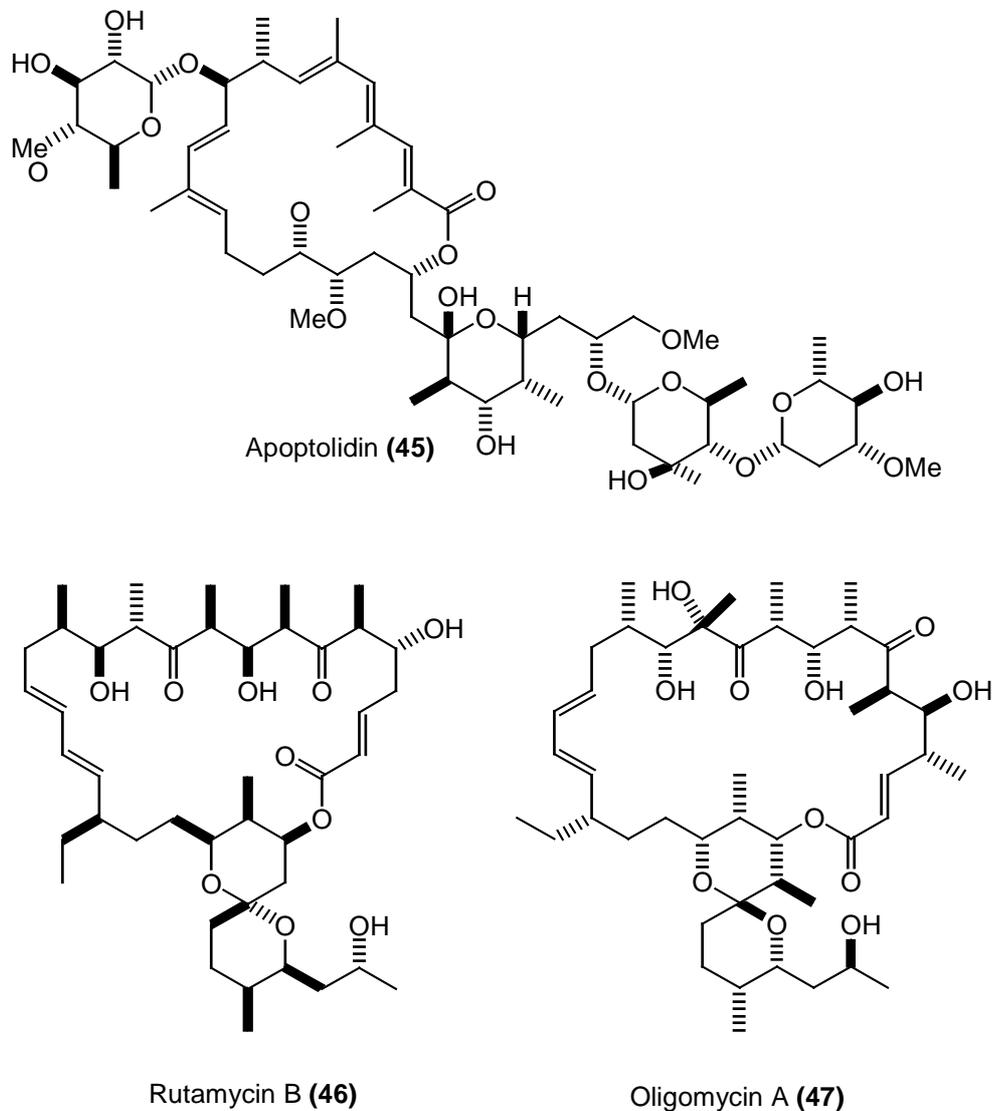


Abb. 31: Beispiele für Naturstoffe, die die F_0F_1 -ATPasen inhibieren

Die gleiche Wirkung wird erzielt, wenn Elektronen-Carrier-Komplexe inhibiert werden, wodurch die mitochondriale Atmungskette unterbrochen wird. Als Beispiel hierfür dienen die von Höfle et al. aus dem Myxobakterium *Stigmatella aurantiaca* gewonnene Verbindungen Stigmatellin A^[75, 76] (**48**), und Crocacin A^[77] (**49**), das aus *Chondromyces crocatus* isoliert wurde und als Strukturmerkmal eine Enamid-Seitenkette besitzt. Diese

beiden Verbindungen verhindern im Komplex III die Übertragung der Elektronen von Ubichinon auf Cytochrom c.

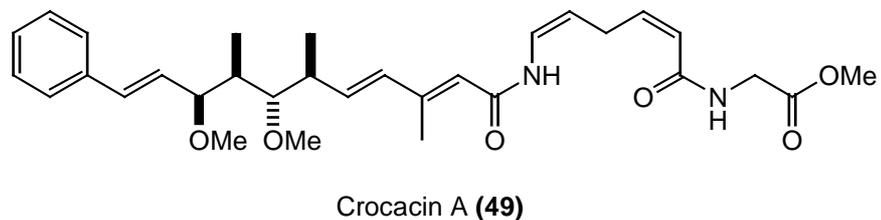
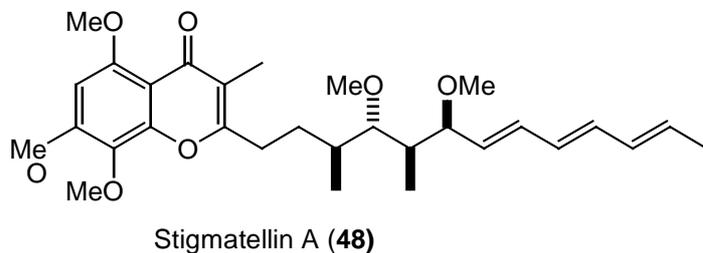


Abb. 32: Beispiele für Naturstoffe, die die Elektronen-Carrier-Komplexe inhibieren

2.1.7.4 ABC-Superfamilie

Diese Klasse ist größer und weniger einheitlich als die anderen Klassen. Unter der Bezeichnung ABC-Superfamilie (ABC steht für ATP-bindende Casette) werden mehr als 100 verschiedene Transportproteine aus den unterschiedlichsten Organismen zusammengefaßt. Die ABC-Proteine transportieren eine Vielzahl von Substraten wie zum Beispiel Ionen, Zucker, Peptide, Polysaccharide und auch Proteine. Alle Transportproteine dieser Klasse bestehen aus zwei Transmembrandomänen (T), die einen Durchgang für die zu transportierenden Moleküle bilden, sowie aus zwei cytosolischen ATP-bindenden Domänen (A). Die ersten Mitglieder dieser Familie, die bei Eukaryontenzellen identifiziert werden konnten, wurden wegen ihrer Fähigkeit, hydrophobe Medikamente aus der Zelle zu pumpen, entdeckt. Eine dieser Transmembranpumpen ist das P-glycoprotein (P-gp), das von dem Gen MDR1 codiert wird und dessen Überexpression in menschlichen Krebszellen dazu führt, daß die Zellen gleich gegenüber einer Reihe von chemischen nicht verwandten cytotoxischen Arzneimitteln, die in der Chemotherapie angewandt werden, unempfindlich

werden. Das Transportprotein pumpt die cytotoxischen Substanzen aus der Zelle heraus, verringert dadurch ihre Wirkung und verleiht so eine Unempfindlichkeit gegenüber einer ganzen Palette therapeutischer Mittel.

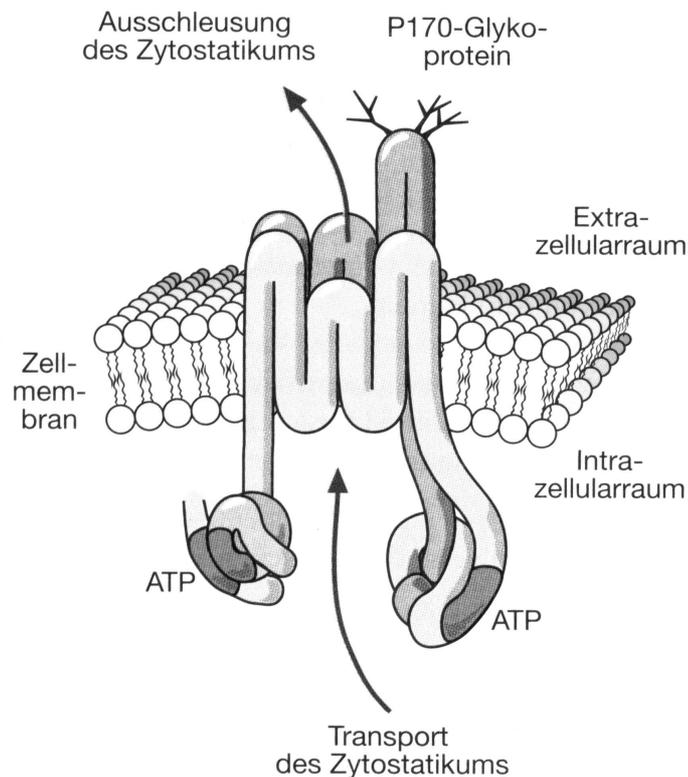


Abb. 33: Wirkungsweise des P170-Glycoproteins bei der MDR^[5]

Da die MDR eine der Hauptursachen für das Fehlschlagen vieler Chemotherapien ist, lag es nahe nach Naturstoffen zu suchen, die in der Lage sind diese P-glycoproteine zu blockieren. Mit den unten aufgeführten Verbindungen Hapalosin^[78,79] (**50**), Lamellarin L^[80] (**51**), Ningallin^[81,82] (**52**) und dem Phenalamid A^[83] (**53**) konnten verschiedene, auch strukturell sehr unterschiedliche Substanzen isoliert werden, die genau diese Funktionsweise zeigen und dadurch vielleicht Fortschritte in der Krebsbekämpfung bringen könnten.

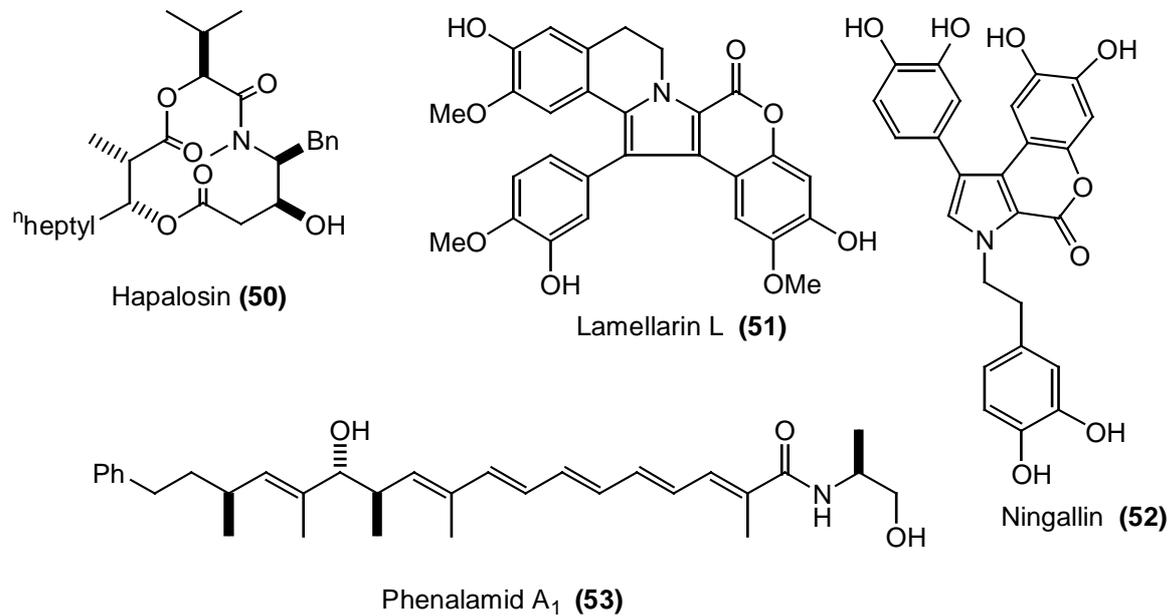
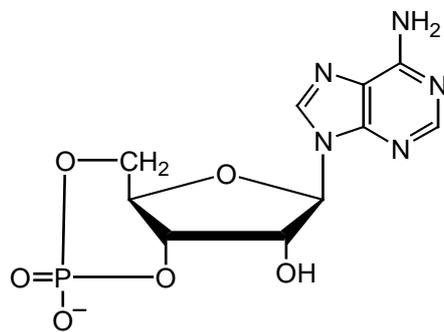


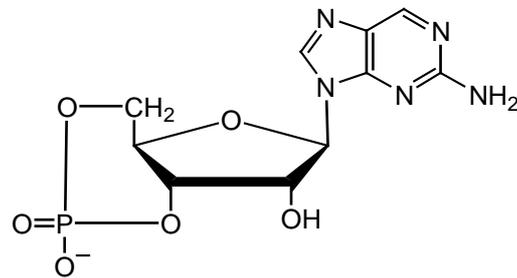
Abb. 34: Beispiele für Naturstoffe, die MDR verhindern

2.1.8 Proteinkinase C

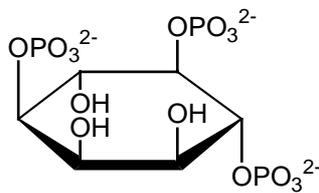
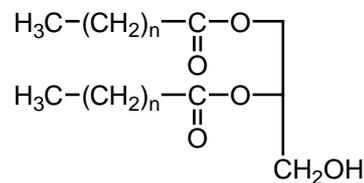
Mit Kinasen bezeichnet man allgemein Enzyme, welche in der Lage sind Phosphatreste auf Substratmoleküle zu übertragen, wobei einige Kinasen dabei sehr spezifisch sein können^[36]. Die Proteinkinasen stellen einen zentralen Punkt eines Signalübertragungsweges dar, der im Folgenden beschrieben werden soll^[34,36]. Nach der Bindung eines Liganden an den jeweiligen Oberflächenrezeptoren verändert sich in vielen Fällen vorübergehend der Gehalt an intrazellulären Signalstoffen, die man als Second Messenger bezeichnet. Hierzu zählen das cyclische Adenosin-3',5'-monophosphat (**54**) (cAMP), das cyclische Guanosin-3',5'-monophosphat (**55**) (cGMP), das Inosit-1,4,5-triphosphat (**56**) (IP₃), das 1,2-Diacylglycerin (**57**) (DAG), sowie verschiedene Phosphoinosite, aber auch Ca²⁺.



3',5'-cyclisches AMP (cAMP) (54)



3',5' cyclisches GMP (cGMP) (55)

Inosit-1,4,5-triphosphat (IP₃) (56)

1,2 Diacylglycerin (DAG) (57)

Abb. 35: Als second Messenger fungierende Verbindungen

Durch den Anstieg des intrazellulären Spiegels eines oder mehrerer solcher Second Messenger Moleküle wird sehr schnell die Aktivität verschiedener Enzyme oder auch die Aktivität nichtenzymatischer Proteine verändert. Der cAMP-Spiegel wird in erster Linie durch die Aktivierung der Adenylat-Cyclase eingestellt. Ebenso beeinflusst aber auch die cAMP-Phosphodiesterase durch den Abbau von cAMP dessen Gehalt in der Zelle und beendet damit die stimulierende Wirkung z.B. eines Hormons. Ein und dieselbe Zellreaktion kann aber durch Induktion mehrerer Signalwege erfolgen. Durch Wechselwirkung zwischen diesen verschiedenen Signalübertragungswegen wird eine Feinabstimmung der Zellaktivität erreicht. Desweiteren bestehen für die Synthese und Freisetzung zahlreicher Hormone Rückkopplungsschleifen. Zudem kann sich aber auch die Anzahl und/oder die Aktivität der Rezeptoren verändern. In vielen Fällen wird der Rezeptor dabei so abgewandelt, daß entweder das Hormon nicht mehr gebunden wird, oder ein inaktiver Rezeptor-Ligand-Komplex entsteht.

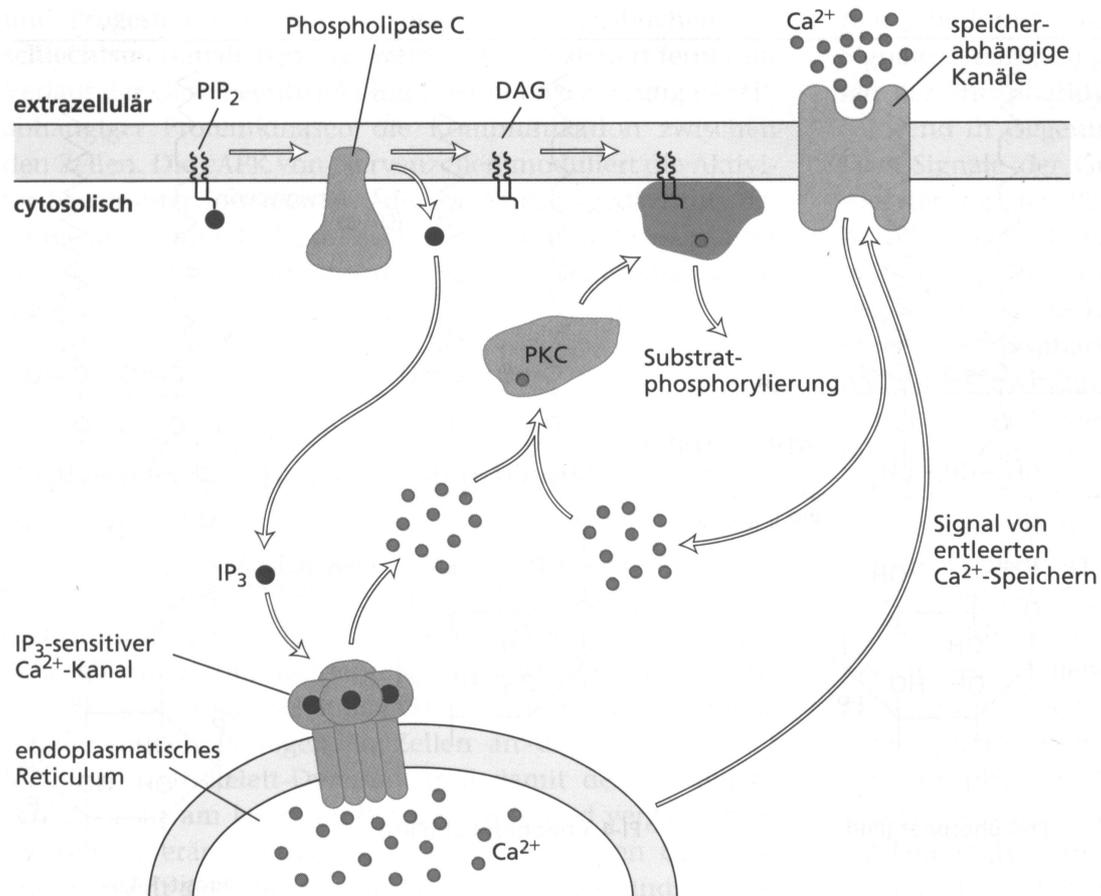
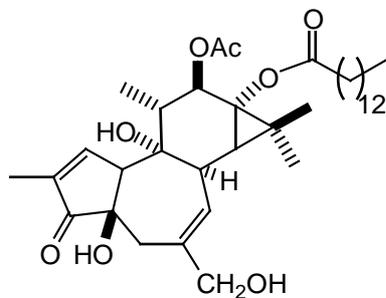


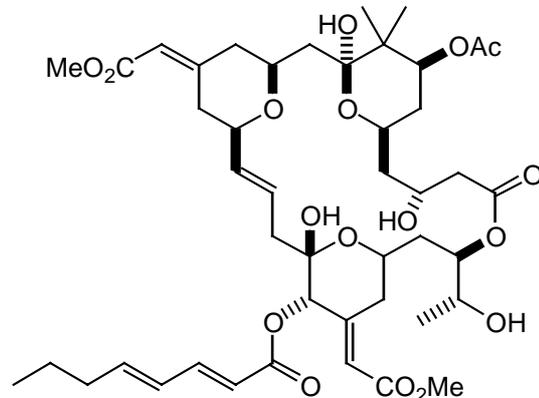
Abb. 36: Erhöhung des cytosolischen Ca²⁺-Spiegels durch den Inosit-Lipid-Signalweg^[36].

Wie Abb. 36 veranschaulicht, wird nach der Hormonbindung eine Phospholipase C stimuliert (häufig über das G-Protein ras), die dann in der Lage ist, Phosphatidylinosit-4,5-bisphosphat (PIP₂) in DAG und IP₃ zu spalten. DAG verbleibt dabei in der Membran, während IP₃ durch das Cytosol zum Endoplasmatischen Reticulum (ER) diffundiert und mit IP₃-sensitiven Ca²⁺-Kanälen auf der Membran des ER Wechselwirkungen eingeht, wodurch Ca²⁺-Ionen freigesetzt werden. Durch die Freisetzung von Ca²⁺ aus intrazellulären Speichern wird auch der Einstrom von extrazellulären Ca²⁺ durch speicherabhängige Ca²⁺-Kanäle gefördert. Durch diesen Anstieg des cytosolischen Ca²⁺-Gehaltes wird die Proteinkinase C (C steht für Ca²⁺-abhängig), ein Enzym, das Proteine an Serin und Threoninresten phosphorylieren kann, an der Plasmamembran gebunden und dort durch DAG aktiviert. Diese Aktivierung ist allerdings nur kurzzeitig und wird durch

Phosphorylierung von DAG beendet. Da das Enzym offenbar bei der Regulation von Zellwachstum und –stoffwechsel eine wichtige Rolle spielt, werden nach der Aktivierung der Proteinkinasen C eine Vielzahl von Zellreaktionen ausgelöst. So werden unter anderem auch verschiedene Transkriptionsfaktoren phosphoryliert, die je nach Zellart dadurch die Synthese bestimmter mRNA-Moleküle induzieren aber auch reprimieren können. In Bezug auf eine Krebstherapie bedeutet dies, daß sowohl Substanzen, welche die Proteinkinasen hemmen, als auch solche, die sie aktivieren, zum Ziel führen könnten. Die Moleküle müssen dabei allerdings sehr selektiv sein, um nicht das Gegenteil, eine Tumorpromotion, zu erreichen. So sind die Phorbolster^[84] wie z.B. 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat (**58**) als Tumorpromotoren bekannt, da sie direkt mit der PKC reagieren und dabei stärker als DAG binden, was zu einer stärkeren und länger anhaltenden Wirkung führt. Bei den Bryostatinen^[85-87] handelt es sich um eine Gruppe von 18 Makroliden, die aus den marinen Moostierchen (Bryozysten) *Bugula neritina* Linnaeus und *Amathia convuluta* isoliert wurden. Sie sind für ihre hohe Wirkung gegen einige Tumoren bekannt und aktivieren die Proteinkinase C, ohne dabei wie die Phorbolster als Tumorpromotor zu wirken. Mit dem Bryostatin 1 (**59**) befindet sich auch der am häufigsten vorkommende Vertreter dieser Gruppe bereits in der Phase 2 klinischer Studien.



12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat (**58**)
(Tumorpromotor)



Bryostatin1 (**59**)

Abb. 37: Beispiele für Naturstoffe, die die PKC aktivieren

(-)-Balanol^[88,89] (**60**), Staurosporin^[90] (**61**) und UCN-01^[91] (**62**) sind dagegen Inhibitoren der Proteinkinase C. Bei (-)-Balanol (**60**) handelt es sich um einen Pilzmetaboliten und um einen der stärksten natürlich vorkommenden Inhibitoren der PKC.

Um die Wirksamkeit und Selektivität noch zu steigern wurden sehr viele Analoga synthetisiert, von denen einige sehr vielversprechend zu sein scheinen. Bereits 1986 wurde mit Staurosporin (**61**), ein Metabolit von *Streptomyces*, gefunden, der die Proteinkinase C zwar hemmt, dabei aber sehr unselektiv gegenüber den verschiedenen Kinasen ist. Mit UCN-01 (**62**), dem 7-Hydroxyderivat von Staurosporin und ebenfalls einem Metaboliten von *Streptomyces*, fand man aber eine selektivere Substanz, die sich gerade am Anfang klinischer Studien befindet.

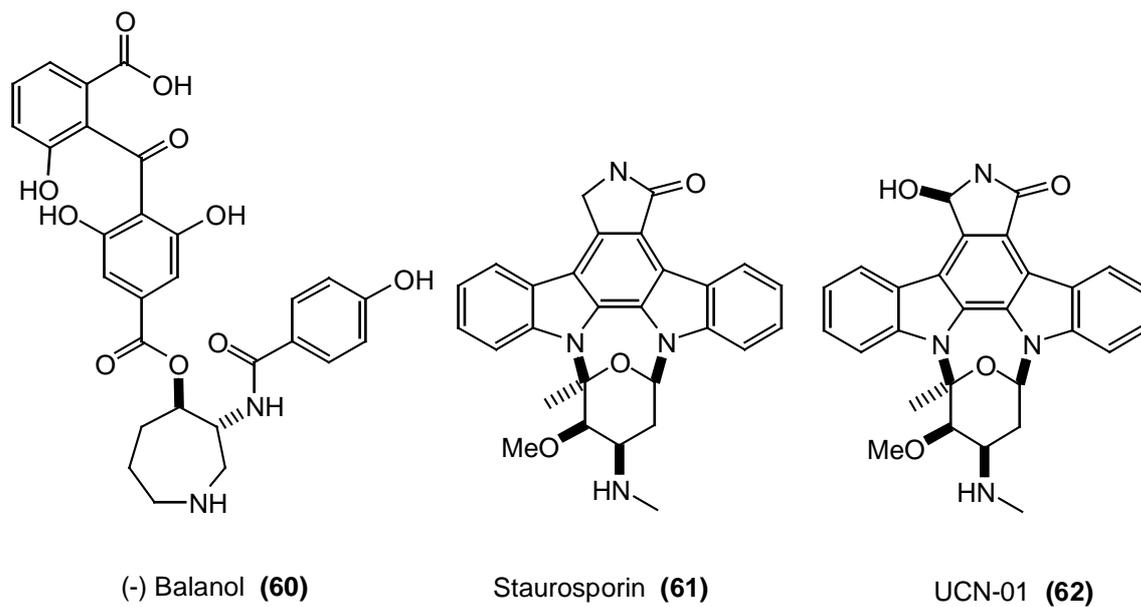


Abb. 38: Beispiele für Naturstoffe, die die PKC inhibieren

2.1.9 Die Rezeptor-Tyrosin-Kinasen und der Ras-Signalweg

Tyrosin-Kinasen sind in der Lage, sehr selektiv ganz spezielle Tyrosin-Reste zu phosphorylieren. Die durch Proteinkinasen erzielte Wirkung kann durch Phosphatasen wieder aufgehoben werden, da diese Enzyme in der Lage sind, die Phosphatgruppen von den Substratproteinen wieder abzulösen. Diese gegeneinander wirkenden Aktivitäten der Kinasen und der Phosphatasen schaffen für die Zellen somit einen „Schalter“, mit dem sich die Funktion verschiedener Proteine an- und abschalten läßt.

Bei den Rezeptor-Tyrosin-Kinasen (RTK) handelt es sich um membranständige Proteine, bei denen durch Bindung eines Liganden, die häufig aus der Familie der Wachstumsfaktoren kommen, die tyrosinspezifische Proteinkinaseaktivität stimuliert und damit Signalkaskaden ausgelöst werden. In den meisten Fällen dimerisiert das RTK-Molekül nach der Bindung des Liganden, worauf die auf den Monomeren befindlichen Proteinkinasen bestimmte cytosolische Tyrosinreste des jeweils anderen Partners im Dimer phosphorylieren (Abb. 39).

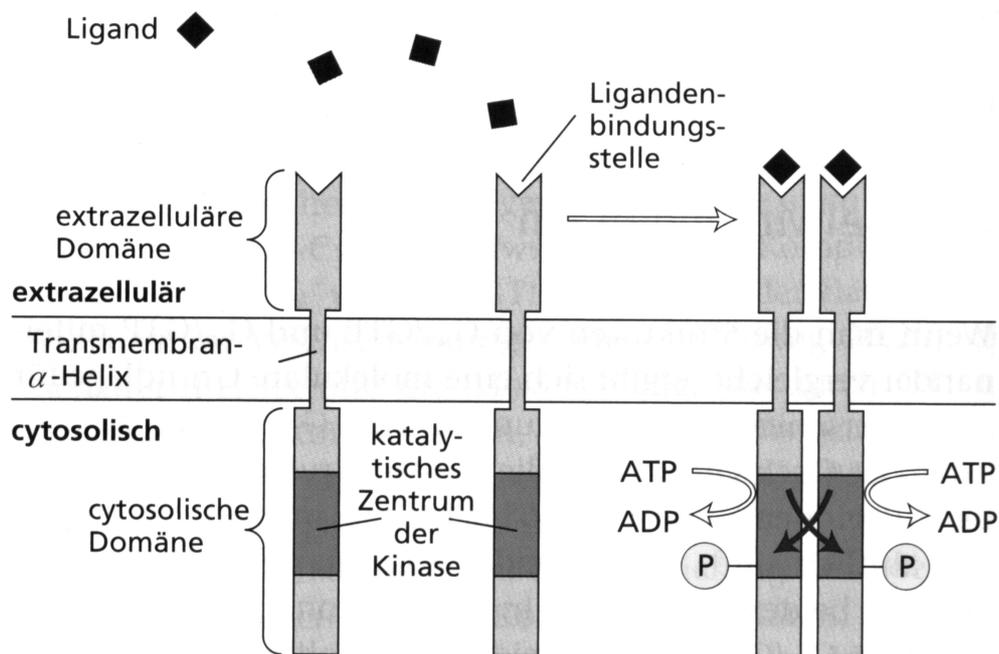


Abb. 39: Allgemeine Strukturmerkmale und die Aktivierung von RTKs^[36]

Die Phosphotyrosin-Reste einer so aktivierten RTK gehen anschließend über Adapterproteine mit sog. Ras-Proteinen Wechselwirkungen ein, was zu aktivierten Ras-Molekülen führt. Ras wirkt dabei als Schlüsselverbindung bei dieser kaskadenartigen Signalübertragung von aktivierten Rezeptor-Tyrosin-Kinasen auf die nachgeschalteten Proteinkinasen RAF, MEK und MAP. Die aktivierte MAP-Kinase bildet dann den Abschluß dieser Kaskade und ist in der Lage viele Substratproteine zu phosphorylieren, welche die Expression von Genen, und damit zahlreiche Zellreaktionen, steuern.

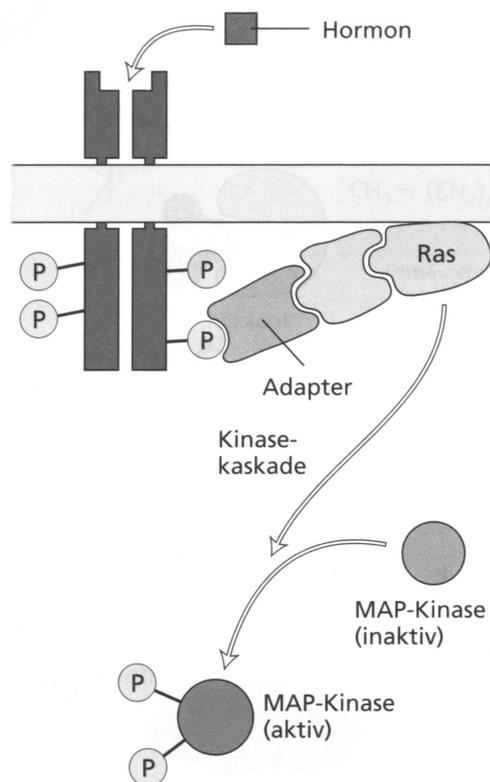


Abb. 40: Schematischer Signalweg der RTK^[36]

Wirkstoffe, die fehlerhafte Kinasen hemmen würden wären wohl effektive Krebsmittel. Die Schwierigkeit dabei ist aber, daß sie spezifisch diese fehlerhaften Kinasen auch erkennen müssen. Es gibt von diesen Enzymen fast 1000 verschiedene, die sich hochgradig ähneln, insbesondere in der biochemisch aktiven Region. Dennoch wurden in den letzten Jahren einige Hemmsubstanzen getestet, von denen die meisten die Proteinkinasen selbst, andere aber auch deren Herstellung blockieren. So konnte in screening Tests der Firma Merck eine Familie von Lactonen gefunden werden, die als Inhibitoren der MEK-Kinasen fungieren. Als ein Beispiel für diese Familie dient das unten aufgeführte L-783,277^[92] (**63**).

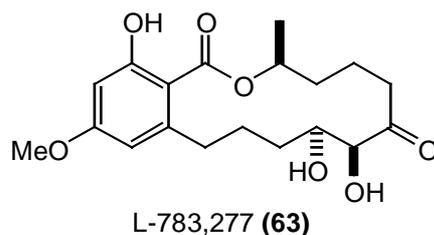


Abb. 41: Beispiel eines Inhibitors der MEK-Kinase

Damit die RAS-Moleküle ihre Signalübertragungsfunktionen ausüben können, müssen sie in der Zellmembran verankert sein. Diese Verankerung erfolgt mit Hilfe von kovalent gebundenen Farnesylresten. Hemmstoffe der Farnesyltransferase, also des Enzyms, das die Farnesylgruppe überträgt, verhindern somit die Verankerung des RAS-Moleküls in der Membran und können dadurch das Zellwachstum reduzieren. Die unten aufgeführten Verbindungen Manumycin A^[93] (**64**) und CP-263,114^[94,95] (**65**) zeigen diese Wirkung und sind somit hoffnungsvolle Substanzen für zukünftige Therapien.

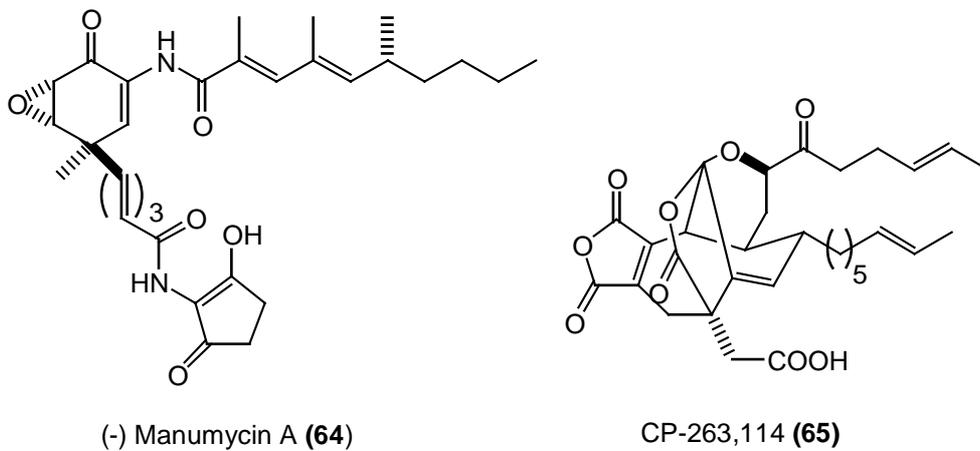
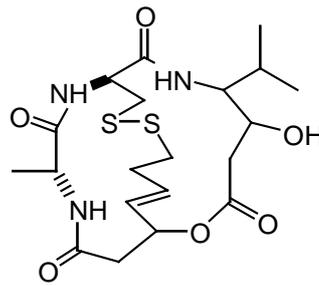


Abb. 42: Beispiele für Hemmstoffe der Farnesyltransferase

Es gibt aber auch extrazelluläre Faktoren, die den Wachstumsfaktoren entgegenwirken und die Zellteilung verlangsamen oder verhindern. Solche Substanzen sind der transformierende Wachstumsfaktor β (TGF- β) und der Tumornekrosefaktor (TNF). Werden sie allerdings nicht richtig gebildet, führt diese fehlende Bremsfunktion ebenfalls zu unkontrolliertem Zellwachstum. Findet man aber nun Substanzen, die deren Funktionen nachahmen, hätte man in der Krebstherapie Werkzeuge in der Hand, die als Tumorsuppressor fungieren könnten. Aus *Pseudomonas sp.* konnte das Spiruchostatin A^[96] (**66**) isoliert werden, welches die Genexpression von TGF- β steigert.



Spiruchostatin A (66)

Abb. 43: Beispiel einer die Genexpression von TGF- β steigernden Verbindung

Allmählich zeigt sich immer deutlicher, daß viele Formen von Krebs durch anomale Signalübertragungsproteine entstehen, die ein ständiges Signal zur Zellteilung geben. Die mutierten Gene, die diese defekten Signalproteine codieren, sind sog. Onkogene. Onkogene können aus normalen Zellgenen (Protoonkogene) durch Mutationen entstehen, die von Viren, Chromosomenumordnungen, Chemikalien, Strahlung oder anderen Faktoren ausgelöst werden. So codiert z. B. ein Onkogen für ein Ras-Protein, dem die Fähigkeit zur GTP-Hydrolyse fehlt. Dies hat zur Folge, daß das Ras-Molekül ständig aktiviert bleibt und die Signale der normalen Rezeptoren ignoriert werden. Das Produkt des Onkogens *erbB* ist eine verkürzte Form des normalen Rezeptors für den Epidermis-Wachstumsfaktor (EGF). Seine im Zellinneren liegende Domäne besitzt die Struktur, die normalerweise durch die Bindung von EGF entsteht. Diesem Protein fehlt aber die Bindungsstelle für EGF auf der Zellaußenseite, wodurch *ErbB* von EGF nicht kontrolliert werden kann und ständig das Signal zur Zellteilung gibt.

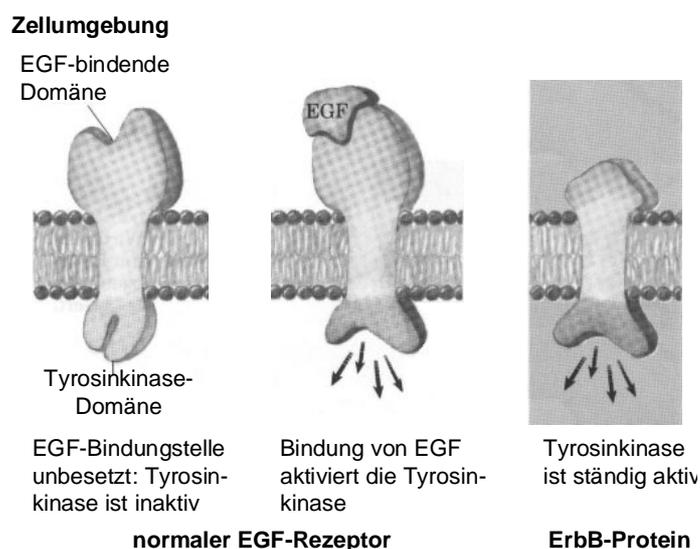


Abb. 44: Normaler EGF-Rezeptor und das ErbB-Protein^[34]

In den letzten Jahren wurden einige Substanzen synthetisiert und getestet, die entweder diese Tyrosinkinasen selbst blockieren oder aber deren Herstellung verhindern, indem sie, wie z.B. das von Osada *et al.* aus *Streptomyces* isolierte Reveromycin A (**67**)^[97,98], den EGF-Rezeptor inhibieren. Kinase-Inhibitoren können dabei sehr selektiv sein und einige, die man im Reagenzglas testete, erkennen und binden das gewünschte Molekül tausendmal häufiger als nicht verwandte Kinasen. Es besteht daher die Hoffnung, daß Tyrosinkinase-Antagonisten^[99], wie Lavendustin A (**68**), ZD 1839 (**69**), PD 153035 (**70**) oder Tyrphostin RG 13022 (**71**) schon in wenigen Jahren zur Verfügung stehen werden.

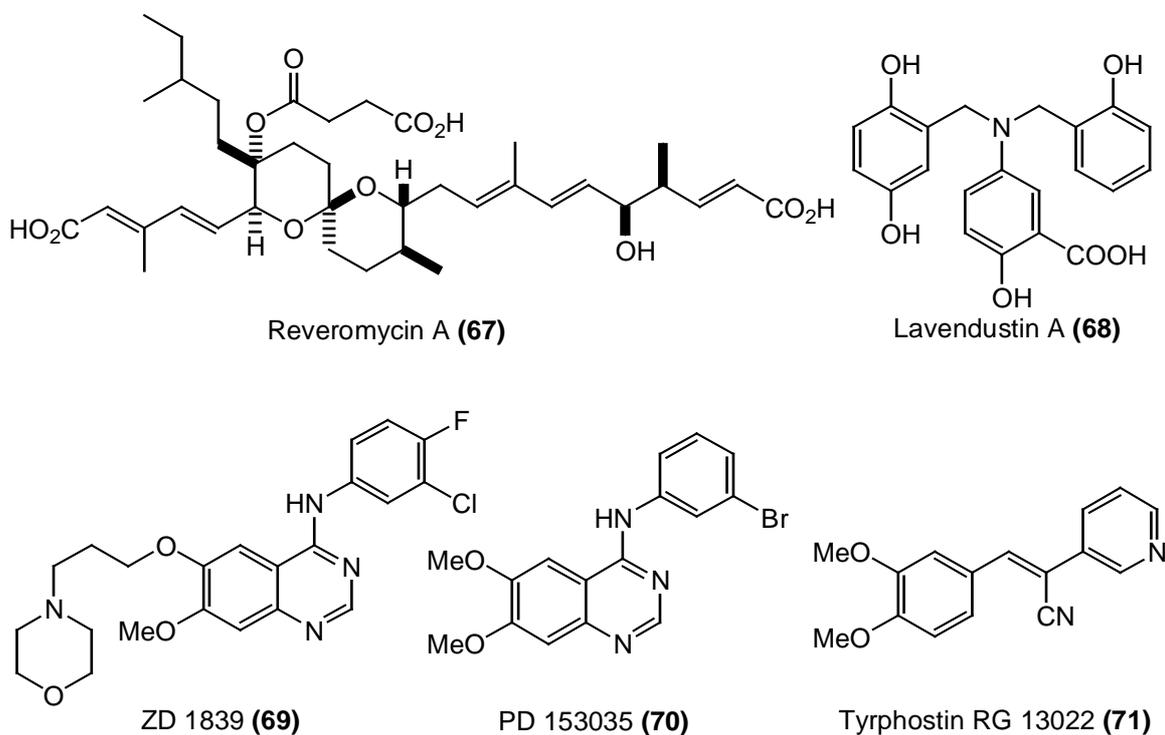


Abb. 45: Beispiele für Verbindungen die Tyrosinkinasen blockieren oder deren Herstellung verhindern

Auch die Phosphatasen stellen interessante Angriffspunkte für zukünftige Krebstherapeutika dar. Zwar dient die Abspaltung von Phosphatgruppen meist der Deaktivierung von Substraten, trotzdem kann eine selektive Inhibition solcher Phosphatasen dann zum Ziel führen, wenn das aktivierte Protein Tumorsuppressoreigenschaften besitzt. Eine Verbindung, die sehr selektiv die Proteinphosphatase 1 inhibiert ist das von Cheng *et al.* isolierte Tautomycin^[100,101] (**72**), das somit als Leitstruktur für weitere Arbeiten fungieren könnte. Mit Fostriecin^[24] (**73**) wurde 1983 ein wirkungsvoller Inhibitor einer Serin/Threonin-Phosphatase gefunden, der

sowohl *in vitro* als auch *in vivo* Antitumorwirksamkeit gezeigt hat. Fostriecin scheint den Zellzyklus dabei am Restriktionspunkt 2, also dem Übergang in die M-Phase, zu blockieren. Von dem Naturstoff Dysidiolid^[78,79] (**74**) wurde berichtet, daß er die Proteinphosphatase cdc25A blockiert, die somit nicht mehr in der Lage ist, den Mitose einleitenden Faktor (MPF) durch Dephosphorylierung zu aktivieren.

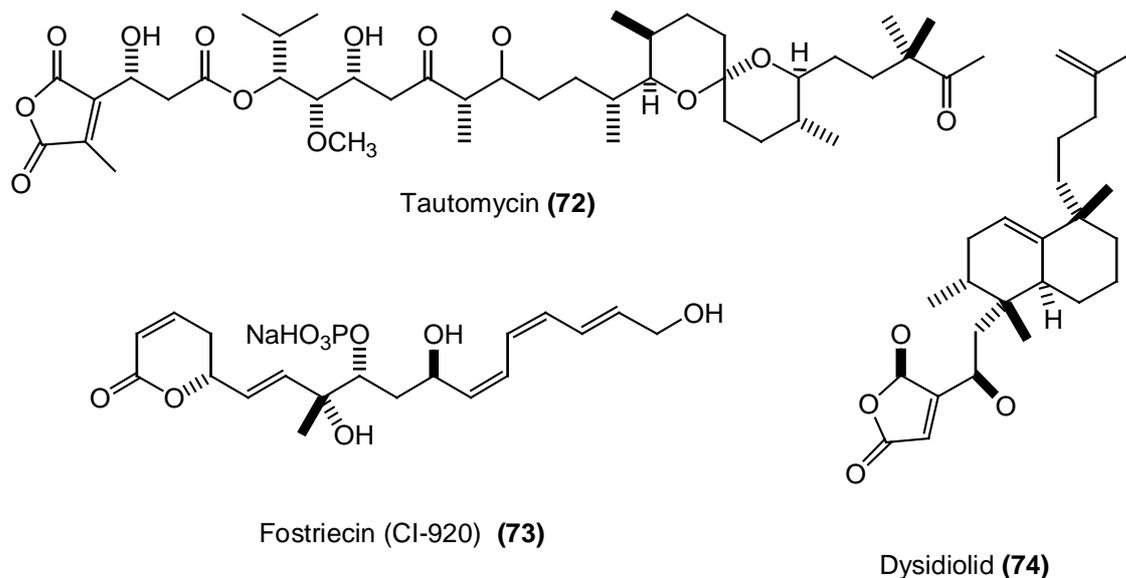


Abb. 46: Beispiele für Proteinphosphatasen inhibierende Naturstoffe

2.1.10 Topoisomerase-Hemmstoffe

DNA-Moleküle können sich spiralisieren und im Raum krümmen, was zu Veränderungen ihrer Topologie führt^[5,36]. So führt z.B. die lokale Entwindung des DNA-Doppelstranges, dessen Enden fixiert sind, zu Spannungen, die durch Superhelixwindungen ausgeglichen werden. Diese Superspiralisierung ist in jeder Zelle ein streng regulierter Vorgang und wird von Enzymen, den sog. Topoisomerasen, gesteuert, die die Verwindungszahl der DNA verändern können und dadurch letztlich die Topologie der DNA steuern. Aufgrund ihrer Wirkungsweise unterscheidet man 2 Klassen von Topoisomerasen. Die Topoisomerasen I brechen einen der beiden DNA-Stränge vorübergehend auf, winden das eine Ende um den intakten Strang herum und fügen dann beide Enden wieder zusammen, während die Topoisomerasen II beide Hälften eines DNA-Doppelstranges durchschneiden, einen anderen Abschnitt des Doppelstranges durch die Lücke ziehen und den Schnitt anschließend wieder schließen. Eine besonders wichtige Rolle spielen die Topoisomerasen

bei der DNA-Replikation, da erst die Unterbrechungen der DNA-Stränge eine Neusynthese der DNA ohne großen Energieaufwand ermöglicht. Die Hemmung dieser Enzyme durch Zytostatika, insbesondere die Blockade ihrer Dissoziation von der DNA, führt dazu, daß der stabilisierte Komplex aus Topoisomerase und DNA Strangbrüche hervorruft, worauf die Zelle abstirbt. In vielen Tumoren ist die Aktivität der Topoisomerasen im Vergleich zu gesunden Zellen erhöht, so daß Topoisomerase-Hemmstoffe eine gewisse Tumorselektivität besitzen. Allerdings wurde auch beobachtet, daß insbesondere Topoisomerase II-Hemmstoffe die Entwicklung von Zweitumoren begünstigen können. Ein Hemmstoff der Topoisomerase I ist das Topotecan^[5] (**75**), ein Derivat des Alkaloides Camptothecin^[102] (**76**), das unter dem Handelsnamen Hycatamin vor allem bei Patientinnen mit metastatisiertem Ovarialkarzinom eingesetzt wird. Der Topoisomerase-II-Hemmstoff Etoposid^[5] (**77**) ist ebenfalls auf dem Markt und wird unter anderem bei Hodentumoren, Bronchialkarzinomen oder Leukämie eingesetzt. Bei Er-37328^[103] (**78**) hingegen handelt es sich um eine sehr vielversprechende Verbindung für klinische Tests, da Untersuchungen gezeigt haben, daß im Vergleich zu Etoposid eine 10-fach geringere Konzentration ausreicht, um eine Hemmung der Topoisomerase II herbeizuführen.

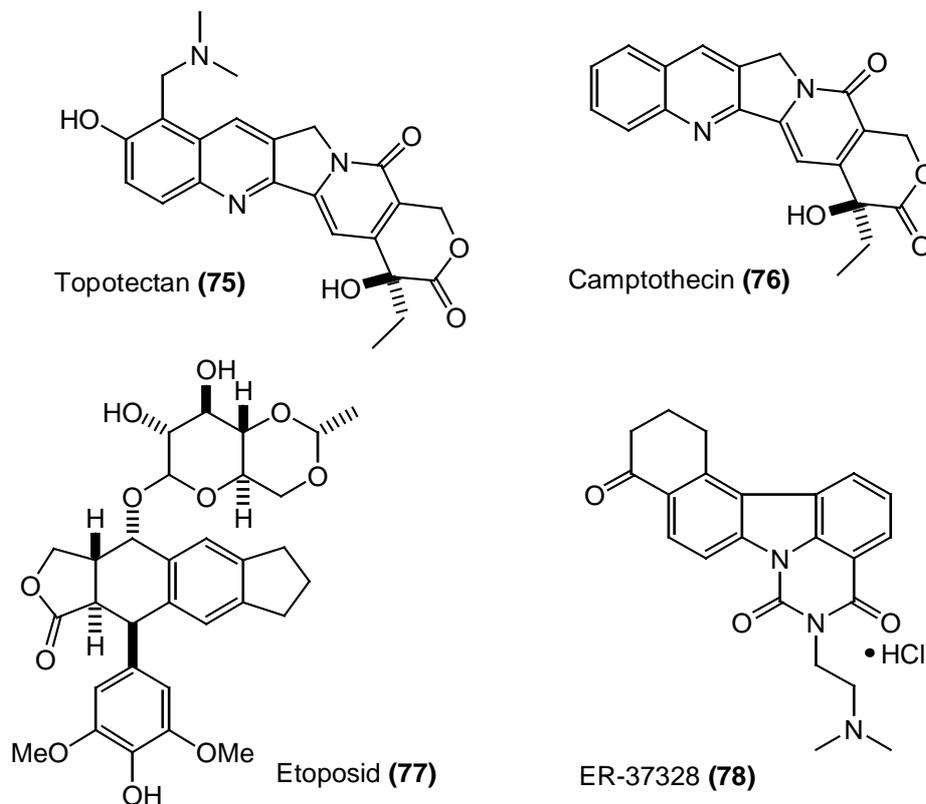


Abb. 47: Beispiele für Topoisomerasehemmstoffe

2.1.11 Angiogenese-Hemmstoffe

Für das Wachstum von Tumoren ist eine ausreichende Sauerstoffversorgung unabdingbar^[5,104]. Diese kann nur dann erfolgen, wenn der Tumor ausreichend mit Blutgefäßen versorgt wird. Da Tumoren selbst keine Blutgefäße bilden können, müssen sie das zugrundeliegende Bindegewebe zur Gefäßbildung (Angiogenese) veranlassen. Einige Tumoren bilden dabei von sich aus Wachstumsfaktoren, welche die Angiogenese stimulieren, während andere die sie umgebenden normalen Zellen zur Synthese und Sekretion von Wachstumsfaktoren, wie z.B. dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), veranlassen. Es gibt aber auch natürlich vorkommende Proteine wie Angiogenin oder Endostatin, die entweder die Angiogenese hemmen oder als Antagonisten des VEGF-Rezeptors wirken.

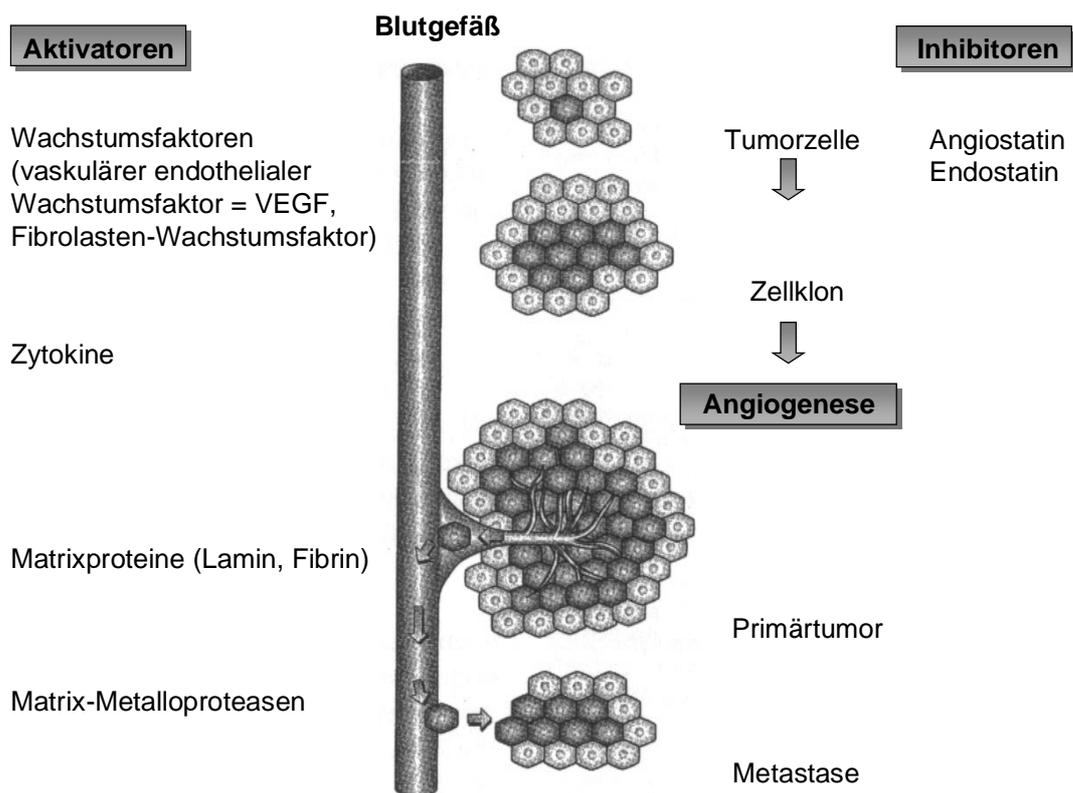


Abb. 48: Physiologische Aktivatoren und Inhibitoren der Angiogenese^[5]

Die Hemmung der Angiogenese ist eine sehr vielversprechende therapeutische Eingriffsmöglichkeit bei Tumorerkrankungen, da eine Gefäßneubildung außerhalb von Tumoren beim erwachsenen Organismus nur selten beobachtet wird. Ein spezifischer

Hemmstoff der Angiogenese sollte deshalb außer einer verzögerten Wundheilung und dem Ausbleiben der Menstruation nur wenige Nebenwirkungen zeigen. Zur Zeit werden mehrere Angiogenesehemmer in klinischen Studien untersucht. Mit TNP-470^[105] (**79**), einem synthetischen Derivat des Antibiotikums Fumagillin^[106] (**80**), befindet sich eine wohl vielversprechende Substanz bereits in der klinischen Phase 3. Interessanterweise befindet sich auch Thalidomid unter den Substanzen, die in diesem Zusammenhang untersucht werden. Die Antiangiogenese durch Thalidomid^[5] (**81**), das als Schlafmittel unter dem Namen Contergan im Handel war, könnte die Teratogenität dieser Substanz erklären, da vermutet wird, daß die Schädigungen durch Hemmung der für die Entwicklung der Extremitäten notwendigen Gefäßneubildung verursacht wurden.

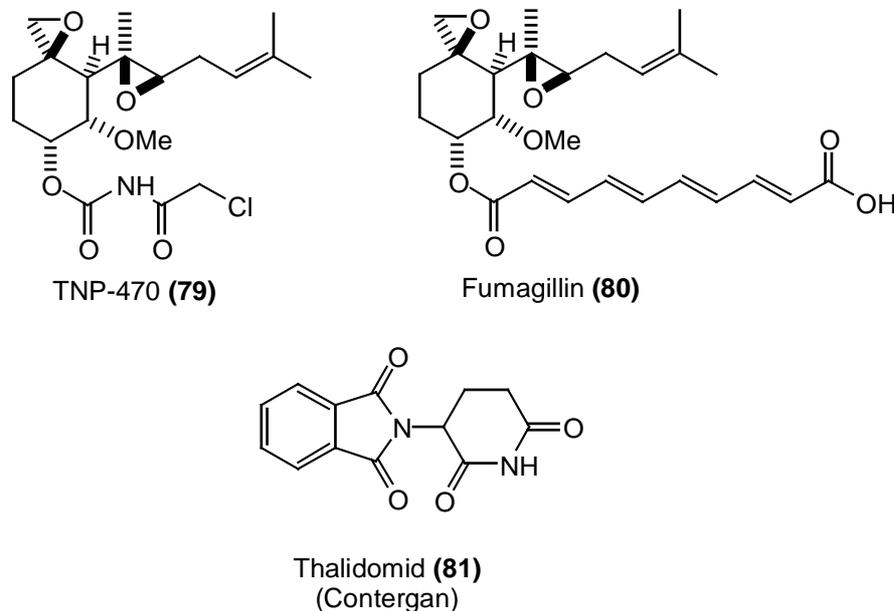
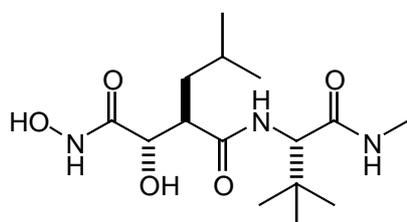
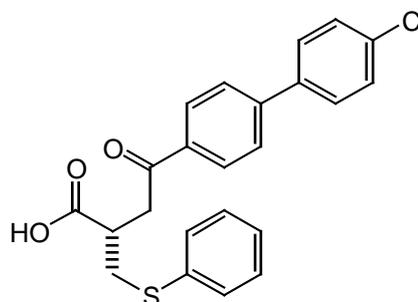
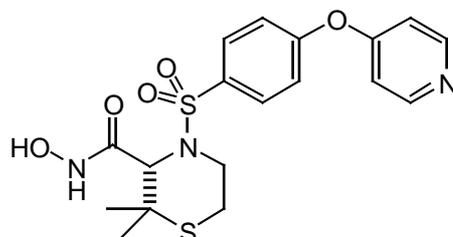


Abb. 49: Beispiele für Angiogenesehemmstoffe

2.1.12 Metastasen

Sehr häufig versterben Krebspatienten nicht an ihrem Primärtumor, sondern an Metastasen. Diese entstehen dadurch, daß die aus dem Gewebeverband abgelösten, mit der Lymphe und/oder dem Blut abtransportierten Tumorzellen, in andere Organe einbrechen. Sowohl um in Gefäße hinein zu gelangen, als auch um sie wieder zu verlassen, müssen die

Tumorzellen dabei mehrfach biologische Barrieren durchbrechen. Diese Passagen erfordern proteolytische Enzyme, unter denen die Gruppe der Matrix-Metalloproteasen (MMP) eine besonders wichtige Rolle spielen. Bisher sind etwa 20 dieser zinkhaltigen Proteine identifiziert, die in der Lage sind Membranbestandteile abzubauen. Ferner sind die MMP wahrscheinlich auch bei der Angiogenese beteiligt. Die Expression von MMP in Tumoren trägt somit wesentlich zur Metastatisierung bei. Es liegt daher nahe, MMP-Inhibitoren als Tumorthapeutika zu entwickeln. Die unten aufgeführten Verbindungen^[21] Marimastat (**82**), BAY-129566 (**83**), AG-3340 (**84**) zeigen inhibierende Wirkungen bei verschiedenen MMP und befinden sich daher teilweise schon in der klinischen Erprobung.

Marimastat (**82**)BAY-129566 (**83**)AG-3340 (**84**)**Abb. 50: Beispiele für MMP-Inhibitoren**

2.1.13 Hormone und Hormonantagonisten

Hormone und Hormonantagonisten sind keine Zytostatika im eigentlichen Sinne. Sie können aber mit Erfolg bei solchen Tumoren eingesetzt werden, deren Wachstum hormonabhängig ist, was in hohem Prozentsatz für Prostata- und Mammakarzinome zutrifft. Ein Hormonentzug kann dort die Zellproliferation unterdrücken und fungiert für einen Teil der Zellen als Signal die Apoptose auszulösen. So weiß man, daß Estrogene nach Bindung an ihren Rezeptor die Synthese von Wachstumsfaktoren, wie z.B. den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF), bewirken und damit eine wichtige Rolle bei der Vermehrung von Tumorzellen, besonders in Mammakarzinomen, spielen. In der Regel hat eine Therapie, die in den Hormonhaushalt eingreift, für die Patienten deutlich weniger Nebenwirkungen, als die Behandlung mit Zytostatika. Infolgedessen versucht man auch mit sog. Antiestrogenen, die entweder die Estrogenrezeptoren blockieren oder die Estrogensynthese verhindern, besonders bei Patienten mit hohem Krebsrisiko prophylaktisch einzugreifen. In die Gruppe der Antiestrogene gehören die unten gezeigten Verbindungen Raloxifen^[21] (**85**), Arzoxifen^[21] (**86**), und das sich bereits auf dem Markt befindliche Tamoxifen^[5] (**87**).

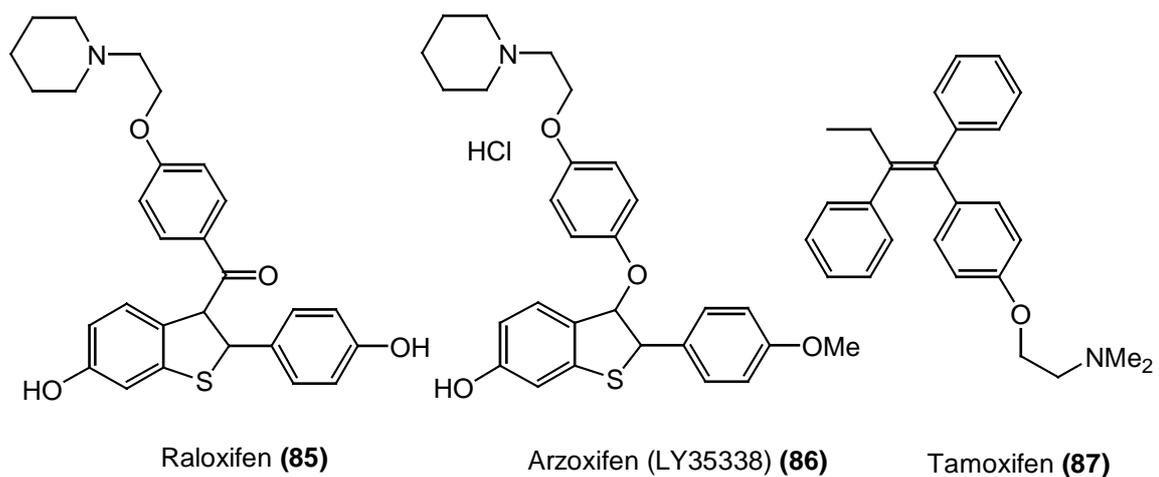


Abb. 51: Beispiele für Estrogenrezeptor-Antagonisten

2.2 Bisherige Totalsynthesen von Salicylihalamid A (9)

In diesem Kapitel werden nun die bisher veröffentlichten Totalsynthesen von Salicylihalamid A (9) mit den jeweils zentralen Molekülbausteinen und Syntheseschritten und im Einzelnen kurz vorgestellt.

Bisher wurden von 5 Arbeitsgruppen Totalsynthesen von Salicylihalamid A (9), basierend auf den in Abb. 52 gezeigten retrosynthetischen Schnitten, veröffentlicht.

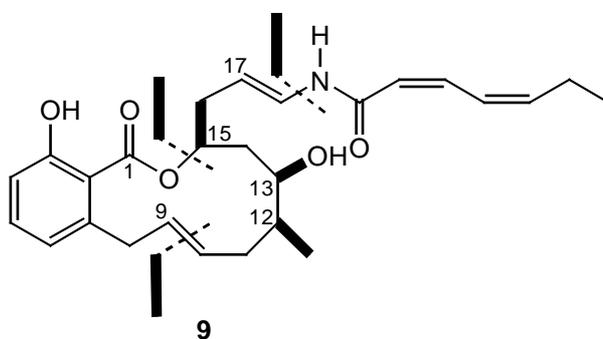


Abb. 52: Retrosynthetische Schnitte der bisher veröffentlichten Totalsynthesen

Die unterschiedlichen Synthesen beinhalten dem zufolge alle den Aufbau eines Allylbenzoesäurebausteins, sowie die Synthese einer Kohlenstoffkette mit den 3 Stereozentren. Die Verknüpfung dieser Bausteine erfolgt zum einen durch eine Veresterung und zum anderen durch eine Ringschlußmetathese. Anschließend wird jeweils an den so erhaltenen Grundkörper noch die Enamid-Seitenkette eingeführt.

2.2.1 Synthese nach De Brabander *et al.*^[107,108]

Als erstes veröffentlichte die Arbeitsgruppe um J.K. De Brabander die Totalsynthese von Salicylihalamid, die zugleich bewirkte, daß die absolute Stereochemie der bisher veröffentlichten Struktur korrigiert werden mußte. So konnte De Brabander zeigen, daß es sich bei dem natürlich vorkommenden (-)-Salicylihalamid A (9) mit der Konfiguration

12S, 13R, 15S an den Stereozentren, um das Spiegelbild der bis dahin veröffentlichten Struktur handelt (12R, 13S, 15R).

Die Synthese begann mit einer enantioselektiven Brown-Allylierung des PMB-geschützten Propanals **88** und der damit verbundenen Festlegung der Stereochemie an C-15. Die Hydroxy-Gruppe des so erhaltenen Homoallylalkohols **89** wurde silyliert, um anschließend durch Dihydroxylierung mit OsO₄ und Glycolspaltung mit Pb(OAc)₄ die Doppelbindung oxidativ zu einer Aldehydfunktion (**90**) spalten zu können. Die nachfolgende Aldolreaktion führte dann enantioselektiv die Stereozentren 12 und 13 ein (**92**), wobei diese Selektivität auf dem Oppolzer-Auxiliar **91** und dem damit in situ gebildeten Z-(O)-Titanenolat beruht. Abschließend brachte die MOM-Schutzung der neu entstandenen Hydroxy-Funktion und der Abbau des Oppolzer-Auxiliars zur Methylgruppe durch Reduktion, Tosylierung und Abspaltung des Tosylates und der TBDMS-Schutzgruppe das gewünschte Polyol-Fragment **93**.

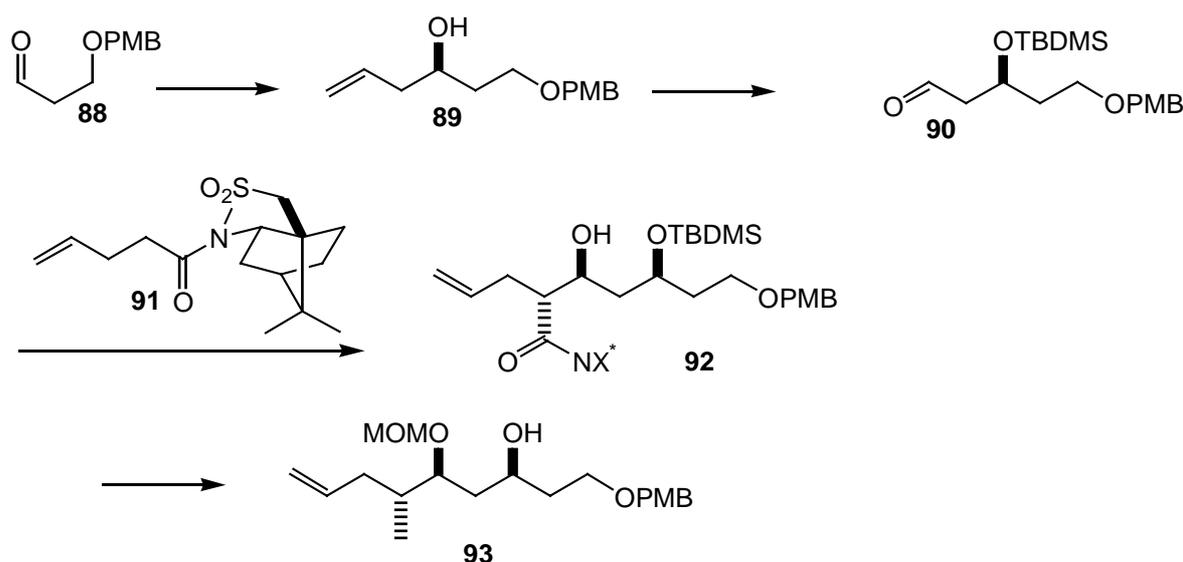


Abb. 53: Synthese des Polyol-Fragmentes nach De Brabander *et al.*

Die Synthese des aromatischen Grundkörpers begann mit der o-Hydroxysalicylsäure, die in 2 Schritten in das acetalgeschützte Triflat **94** umgewandelt werden konnte. Durch anschließende Stille-Kupplung mit Allyltributylzinn, Abspaltung der Acetalschutzgruppe und Schützung der nun freien Hydroxy-Gruppe wurde der aromatische Grundkörper **95** fertig gestellt. Die Verknüpfung der Bausteine (**93**) und (**95**) erfolgte über eine Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen (**96**) und der damit verbundenen Inversion der

Stereochemie an C-15, sowie einer Ringschlußmetathese, die mit einer Selektivität von 10:1 (E:Z) das gewünschte E-Isomere **97** lieferte. Die nächsten Schritte bestanden in der Abspaltung der PMB-Schutzgruppe, der Oxidation des dadurch entstandenen primären Alkohols zum Aldehyd, sowie der Kettenverlängerung durch eine Wittig-Reaktion, zum Methylester. Danach wurde der Methylester verseift, die Methoxy- und Mom-Schutzgruppen abgespalten und durch TBDMS ersetzt. Umwandlung der Säure **98** durch eine Curtius Umlagerung zum Isocyanat **99**, Reaktion mit Hexadienyllithium, das in situ aus dem Bromid **100** und ^tBuLi erzeugt wurde, sowie die Abspaltung der Schutzgruppen, vervollständigten die erste Totalsynthese von Salicylihalamid A (+)-**9**. Anhand des Drehwertes und der Röntgenkristallstruktur eines Derivates konnte dann letztlich der Beweis erbracht werden, daß es sich bei dem synthetisierten Molekül zwar um das bisher veröffentlichte handelte, der Naturstoff aber das Spiegelbild dazu darstellt.

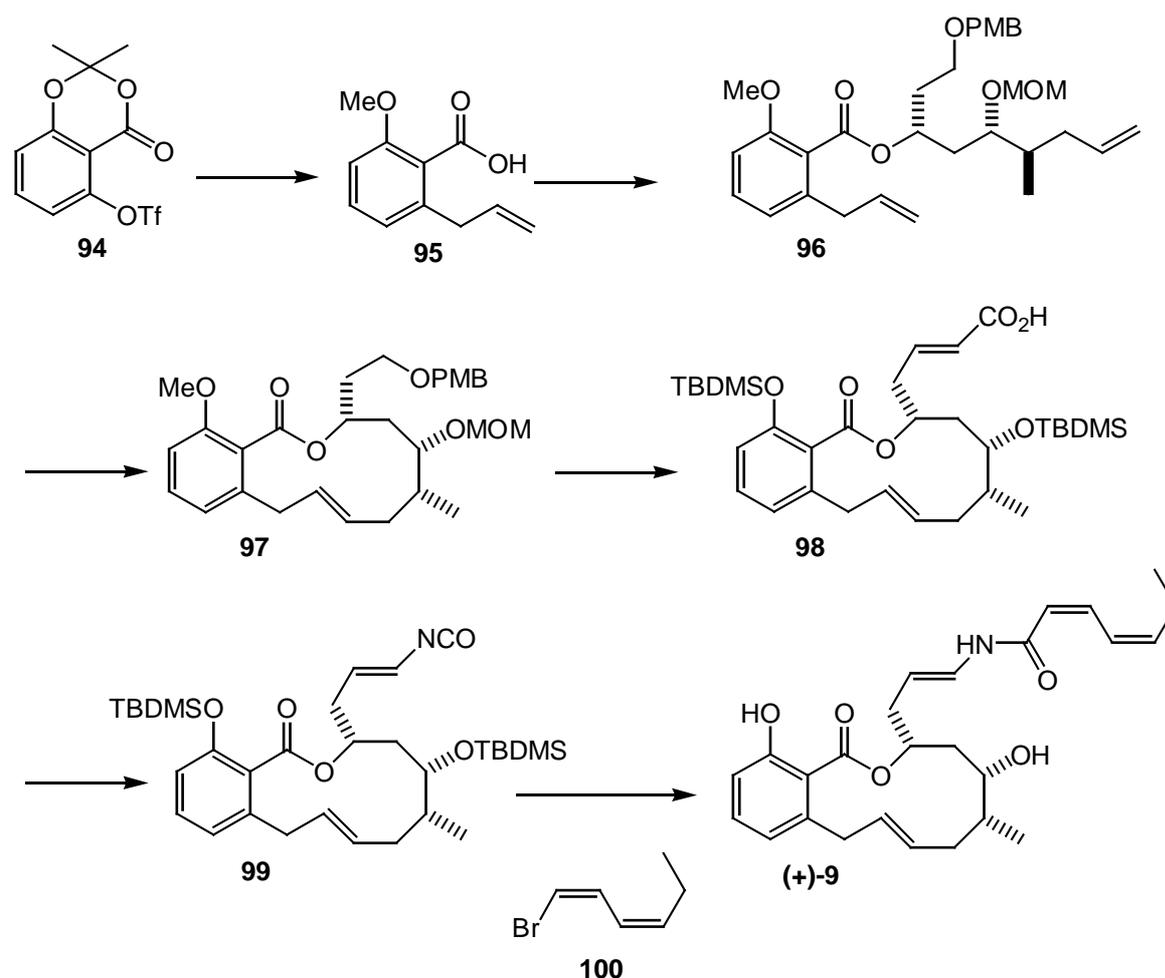


Abb. 54: Abschließende Schritte der Totalsynthese von Salicylihalamid A (+)-**9** nach De Brabander *et al.*

2.2.2 Synthese nach Labrecque et al.^[109]

Auch diese Arbeitsgruppe synthetisierte zunächst die Verbindung (+)-**9**, wie sie ursprünglich veröffentlicht wurde, konnte aber mit der gleichen Synthesesequenz auch den Naturstoff (-)-**9** herstellen.

Bei dieser Synthese wurde im ersten Schritt das literaturbekannte Epoxid **101** in einer Eintopfreaktion in das geschützte 1,3-Diol **102** überführt. Dieses Molekül wurde mit DIBAL umgesetzt und der so erhaltene primäre Alkohol durch eine Dess-Martin-Oxidation zum Aldehyd oxidiert. Dieser Aldehyd wurde mit (*S,S*)-Diisopropyltartrat-(*E*)-crotylboronat, nach der Methode von Roush^[110,111] umgesetzt und Labrecque et al. erhielten das gewünschte Produkt **103** mit einem Diastereomerenüberschuß von ca. 3:1. Durch Hydroborierung zu **104**, Oxidation und anschließender Wittig-Reaktion wurde die Kohlenstoffkette verlängert und der gewünschte erste Synthesebaustein **105** fertiggestellt.

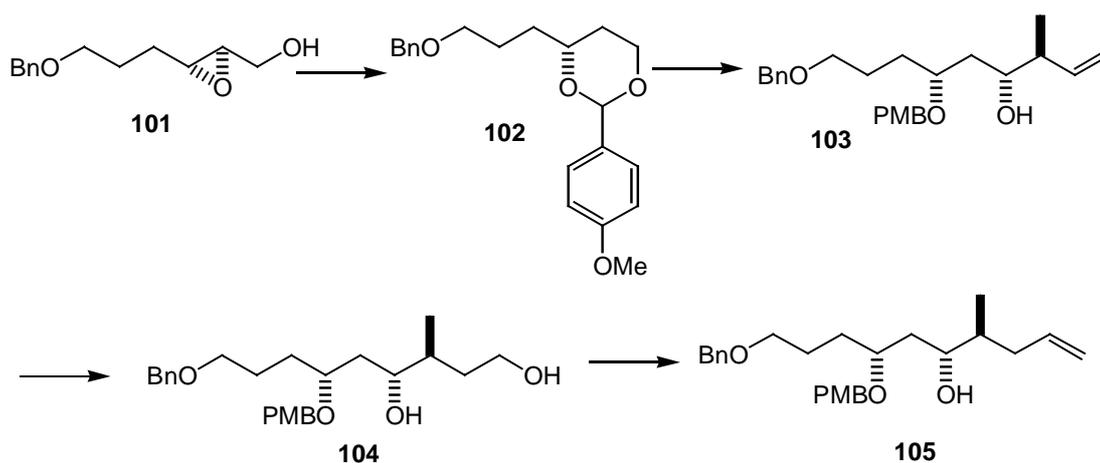


Abb. 55: Synthese des Polyol-Fragmentes nach Labrecque et al.

Der aromatische Baustein **95** wurde in einem Schritt durch eine *ortho*-dirigierende Metallierung der Methoxysalicylsäure **106** mit Allylbromid mit allerdings nur schlechten Ausbeuten gewonnen. Diese beiden Bausteine wurden dann, ebenfalls durch Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen (**107**) und Ringschlußmetathese (**108**), zusammengefügt.

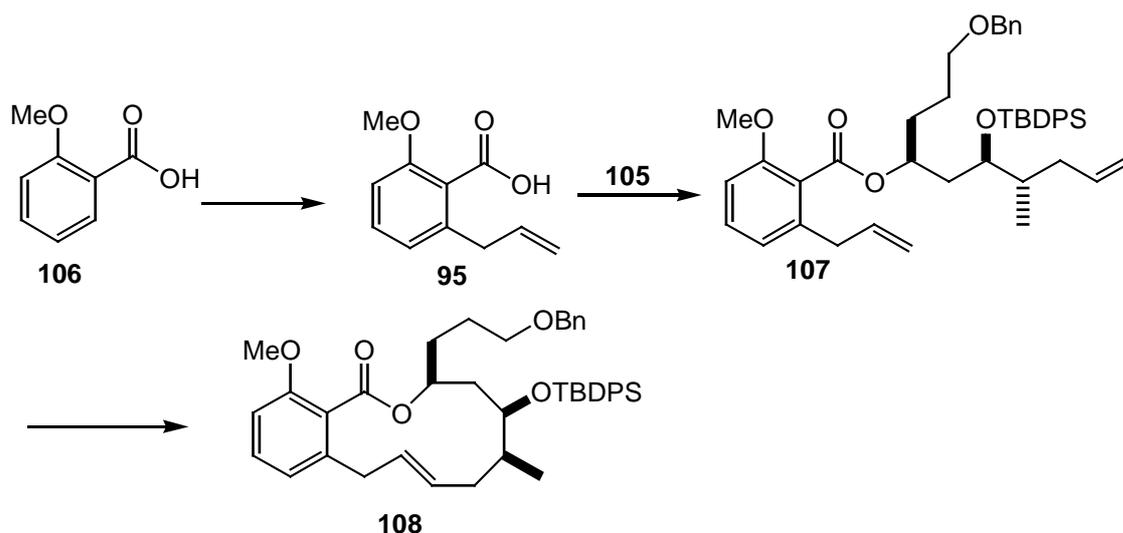


Abb. 56: Synthese des Ringsystems nach Labrecque *et al.*

Zum Aufbau der Enamid-Seitenkette wurden die PMB- und Methoxy-Schutzgruppen abgespalten, das phenolische-OH mit TIPS geschützt, während die primäre Hydroxyl-Gruppe zum Aldehyd **109** oxidiert wurde. Durch Umsetzung dieses Aldehyds mit der Amid-Seitenkette wurde das Molekül **110** erhalten, aus dem durch Eliminierung und abschließender Abspaltung der Schutzgruppen (-)-Salicylihalamid A (**9**) und B (**10**) im Verhältnis 1:1 gewonnen werden konnten.

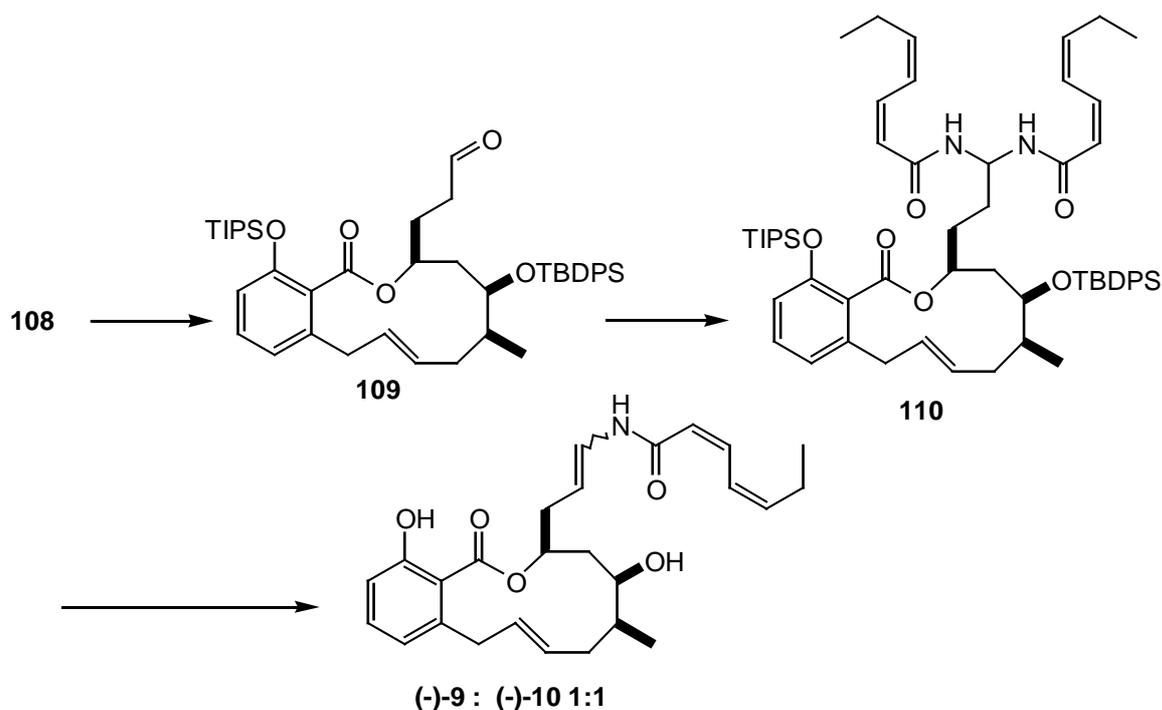


Abb. 57: Abschließenden Schritte der Totalsynthese von Salicylihalamid A (-)-9 nach Labrecque *et al.*

2.2.3 Synthese nach Smith *et al.*[112]

Auch Smith *et al.* publizierten eine Synthese von Salicylihalamid die, wie sich später heraus stellte, zum falschen Enantiomer führte.

Die Synthesesequenz beginnt mit dem literaturbekannten Aldehyd **111**, mit dem durch eine Crotylborierung nach Roush^[110,111], wie sie auch in der Synthese von Lebrec *et al.* verwendet wurde, die anti-Konfiguration zwischen Methyl- und Hydroxygruppe aufgebaut werden konnte (**112**). Der Diastereomerenüberschuß betrug dabei 90%. Nach der Schützung der freien Hydroxy-Gruppe folgte auch hier eine Kettenverlängerung, die mit Hilfe einer Hydroborierung, einer Swern-Oxidation und einer Wittig-Reaktion bewerkstelligt werden konnte. Durch Umsetzung des Acetals **113** mit TFA wurde das 1,2-Diol erhalten, das nach der Methode von Kishi^[113] zum Epoxid **114** umgesetzt wurde. Öffnung dieses Epoxides mit dem Lithium-Anion von Methylpropiolat und Schützung der OH-Gruppe lieferte die Verbindung **115**. Reduktion der Dreifachbindung mit LAH zum Homoallylalkohol, PMB-Schützung dieses Alkohols sowie die Abspaltung der MTM-Schutzgruppe beendeten dann die Synthese des Polyol-Fragmentes **116**.

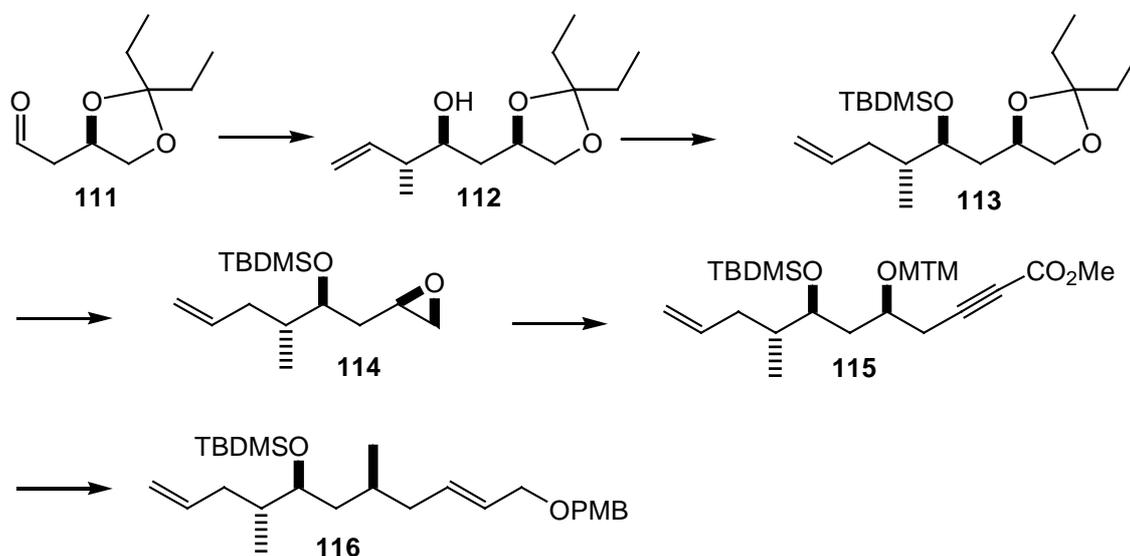


Abb. 58: Synthese des Polyol-Fragmentes nach Smith *et al.*

Der aromatische Grundkörper **95** wurde durch eine *ortho*-dirigierende Metallierung von *o*-Methoxybenzoesäurediethylamid **117** und Allylbromid, gefolgt von einer Iodlactonisierung und einer abschließenden Lactonöffnung erhalten. Ebenso wie bei allen anderen Synthesen

erfolgte die Verknüpfung der Bausteine wieder über eine Mitsunobu-Veresterung zu **118** und über eine Ringschlußmetathese mit einer E:Z-Selektivität von 10:1 zu **119**. Um die Seitenkette aufzubauen wurden die PMB- und Methoxy-Schutzgruppen abgespalten, das phenolische OH mit TBS geschützt, während die primäre Alkoholfunktion zur Carboxyl-Gruppe oxidiert wurde (**120**). Durch Umwandlung dieser Carboxylfunktion zum Azid mit anschließender Curtius-Umlagerung gelangten Smith *et al.* zum Isocyanat, das sie in situ mit 2-(Trimethylsilyl)-ethanol mit einer Ausbeute von 86% zum gewünschten En-Carbamat **121** umwandeln konnten. Durch Umsetzung von **121** mit NaHMDS und (Z,Z)-2,4-Dien-heptansäurechlorid und anschließender Abspaltung der Siliciumschutzgruppen konnte (+)-Salicylihalamid (+)-**9** hergestellt werden.

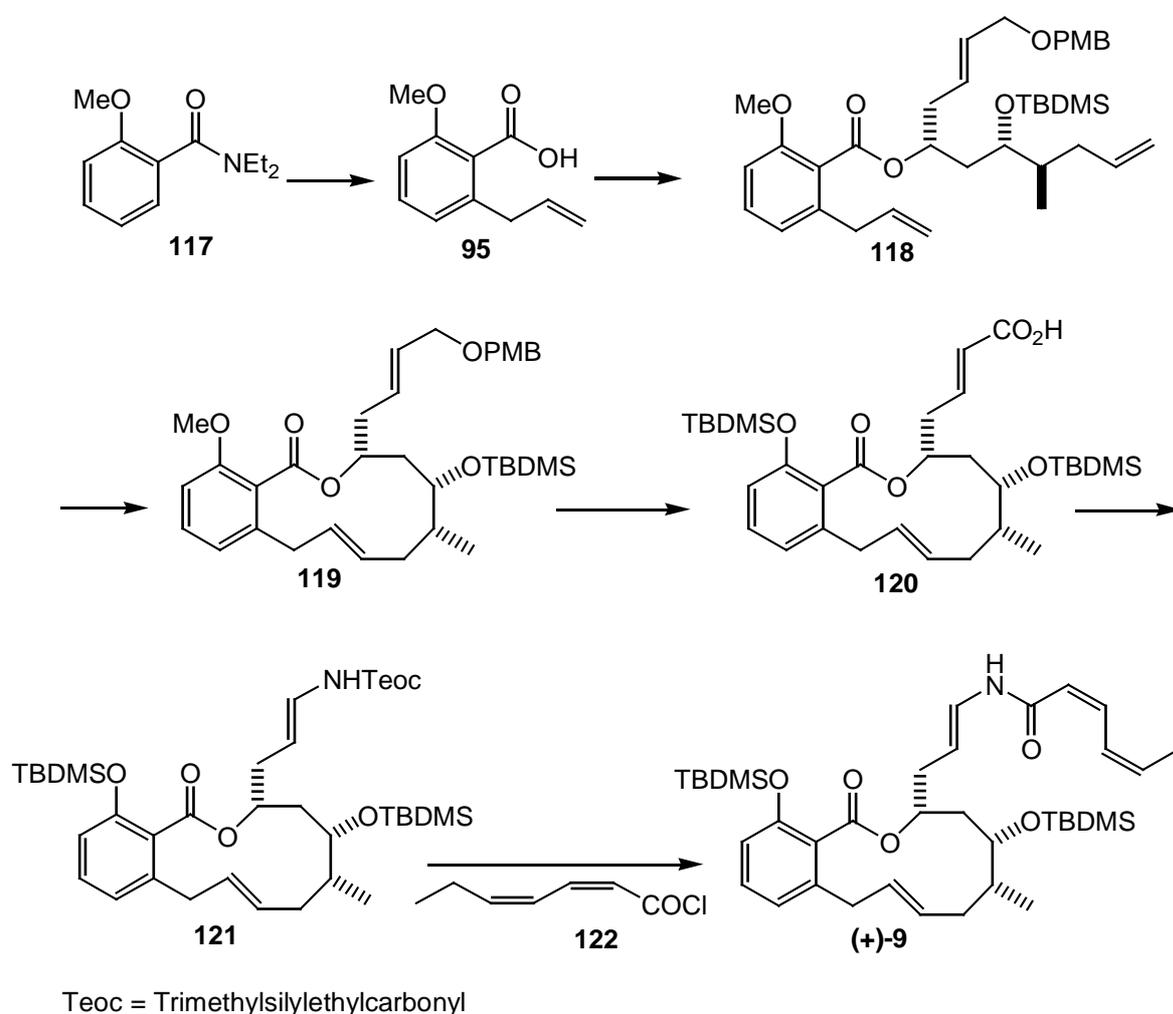


Abb. 59: Abschließende Schritte der Totalsynthese von Salicylihalamid A (-)-**9** nach Smith *et al.*

2.2.4 Synthese nach Fürstner *et al.*^[114]

Fürstner *et al.* bauten die Kohlenstoffkette mit den 3 Stereozentren nach folgendem Schema auf:

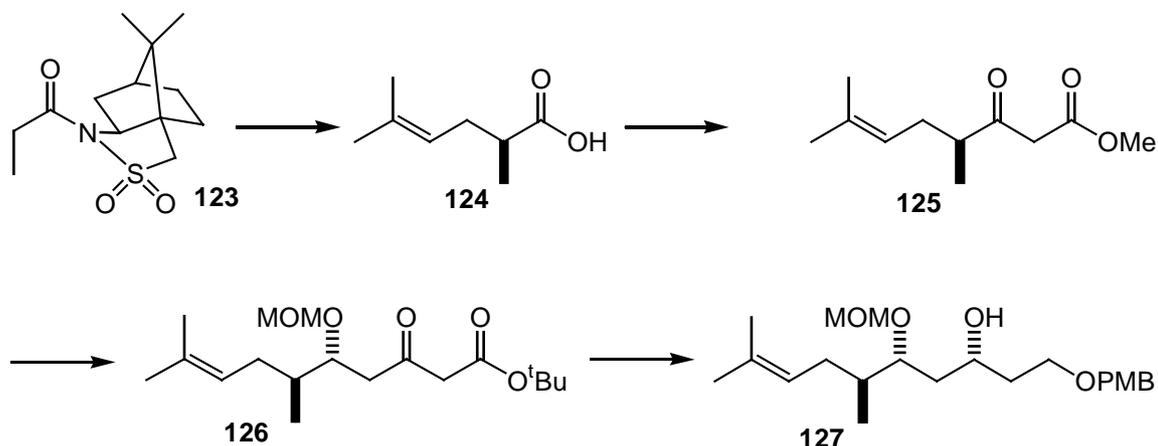


Abb. 60: Synthese des Polyol-Fragmentes nach Fürstner *et. al*

Die Synthese begann dabei mit einer asymmetrischen Alkylierung der Verbindung **123**, die das chirale Oppolzer-Auxiliar enthält. Nach Umwandlung dieses Amides zur Säure **124** und anschließend zum Säurechlorid folgte eine Reaktion mit dem aus Methylacetat gebildeten Lithiumenolat, wodurch der β -Ketoester **125** erhalten wurde. Der nächste Schritt bestand in einer asymmetrischen Hydrierung der Carbonylgruppe, bei der $[(S)\text{-BINAP}]\text{RuCl}_2]_2 \cdot \text{NEt}_3$ als Katalysator bei 4 atm H_2 und 80 °C verwendet wurde und mit einer Diastereoselektivität von > 99% zu Gunsten des gewünschten anti-Produktes verlief. Nach MOM-Schützung der OH-Gruppe wurde zur nochmaligen Kettenverlängerung diese Reaktionssequenz wiederholt, diesmal allerdings mit dem *tert*-Butylacetat (**126**). Bei der erneuten asymmetrischen Hydrierung wurde zwar der gleiche Katalysator benutzt, die Reaktionsbedingungen aber dahingehend geändert, daß der Wasserstoffdruck auf 80 atm. erhöht wurde. Während die Temperatur auf 25 °C gesenkt wurde, konnte ein sehr großer Diastereomerenüberschuß (98%) erhalten werden. Abschließend folgten noch eine Reduktion mit LAH und eine PMB-Schützung der primären OH-Gruppe, um den Synthesebaustein **127** fertigzustellen.

Der aromatische Grundkörper **95** wurde zum einen in 5 Schritten aus *o*-Hydroxy-Salicylsäure über das acetalgeschützte Triflat **94**, zum anderen durch eine Einstufensynthese, ausgehend von der Methoxysalicylsäure, hergestellt. Auch Fürstner *et al.* verknüpften die Bausteine durch eine Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen (**128**), einhergehend mit der Inversion der Stereochemie an C-15. Die Bildung des 12-gliedrigen Makrocyclus erfolgte dann über eine Metathese Reaktion, die mit einem Verhältnis von ca. 2:1 das gewünschte *E*-Isomere **129** lieferte.

Um die Seitenkette im Molekül einzuführen wurde die PMB-Schutzgruppe mit DDQ abgespalten, und der so erhaltene Alkohol mit Dess-Martin-Periodinan zum Aldehyd oxidiert, bevor durch eine Takai-Reaktion das Vinyljodid **130** mit einem *E*:*Z*-Verhältnis von 9:1 gebildet werden konnte. Anschließend wurden die Schutzgruppen abgespalten und die so erhaltene Verbindung über eine kupferkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion mit dem Amidbaustein **131** verbunden, wodurch der Naturstoff (-)-**9** erhalten wurde.

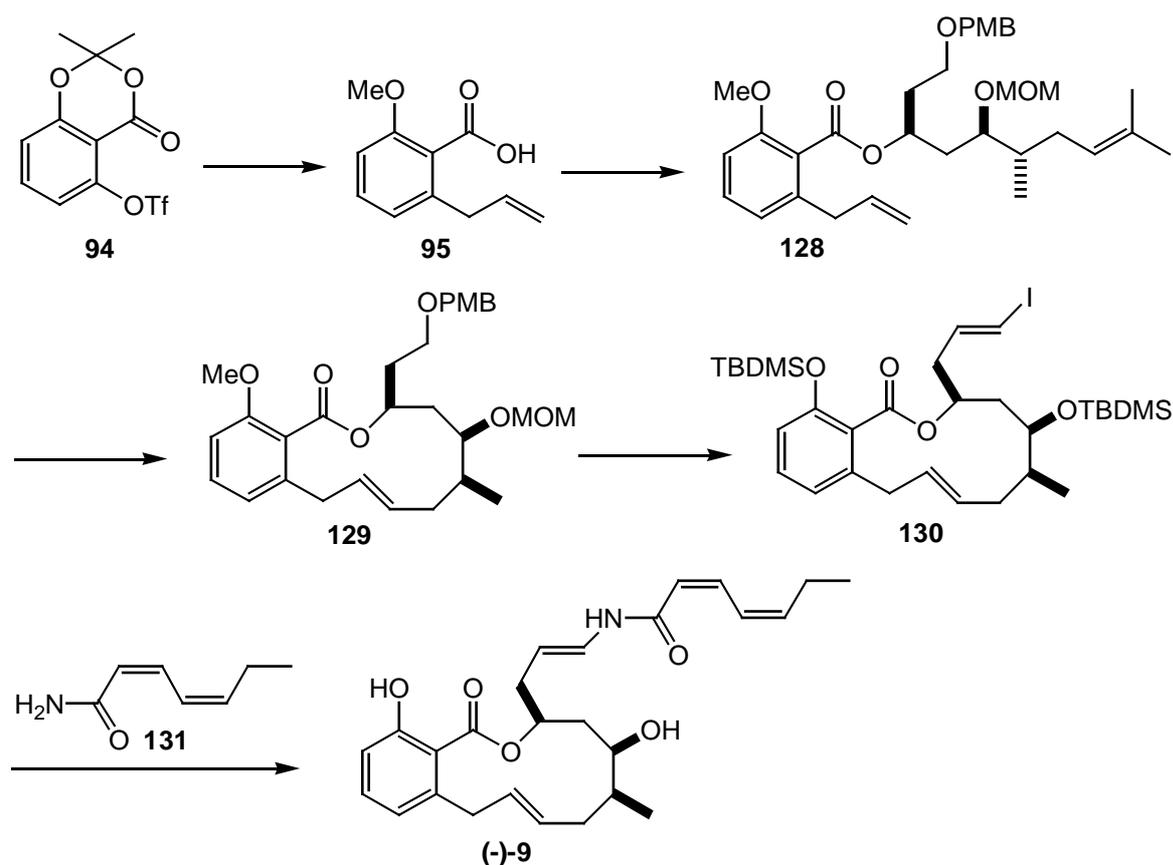


Abb. 61: Abschließende Schritte der Totalsynthese von Salicylhalamid A (-)-**9** nach Fürstner *et al.*

2.2.5 Synthese nach Snider *et al.*^[115]

Die Synthese dieser Arbeitsgruppe ist wohl diejenige, die am stärksten von den anderen abweicht, wenn auch diese Synthese auf eine Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen und eine Ringschlußmetathese zurückgreift.

Das Amid **132** wurde nach der Methode von Myers^[116] aus Allylbromid und (-) Pseudoephedrinpropanamid hergestellt. Nach der reduktiven Abspaltung des Pseudoephedrins mit LiNH_2BH_3 wurde der so erhaltene Alkohol einer Swernoxidation unterworfen (**133**). Durch eine asymmetrische Aldolreaktion mit dem literaturbekannten Baustein **134** nach der Methode von Carreira, mit $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, (*S*)-Tol-BINAP und $(\text{Bu}_4\text{N})\text{Ph}_3\text{SiF}_3$, konnte die Verbindung **135** mit einem Diastereomerenüberschuß von ca. 4:1 hergestellt werden. Die anschließenden Schritte bestanden aus einer Spaltung des Acetals mit Methanol zu dem β -Ketoester **136**, der Reduktion mit Et_2BOMe und NaBH_4 zum syn-Diol, der Lactonisierung des Dihydroxyesters mit katalytischer Menge HF in Acetonitril (**137**), sowie der Reduktion der Carbonyl-Funktion und abschließender Schützung als Methylether **138**.

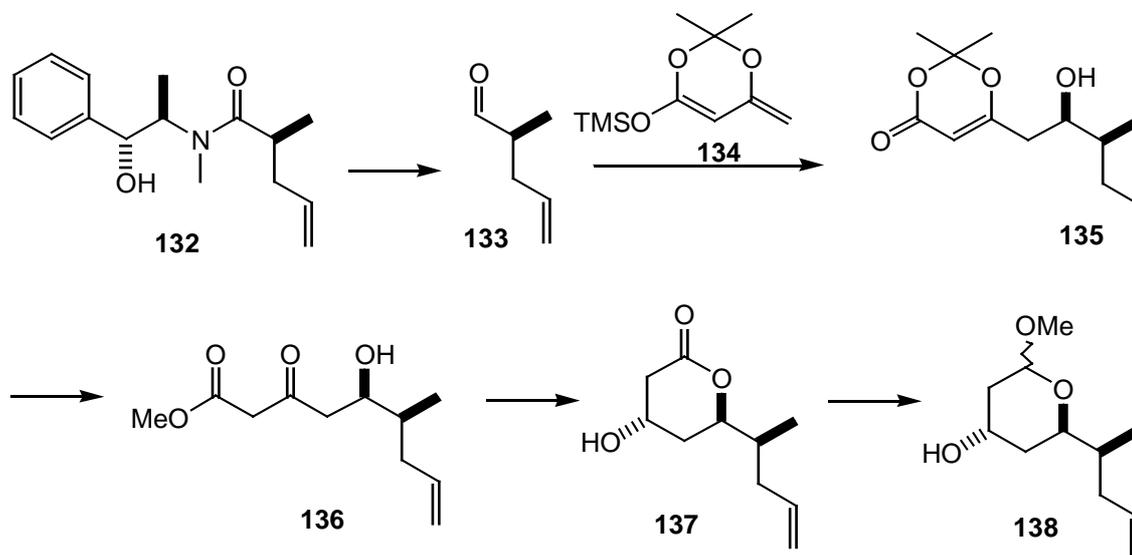


Abb. 62: Synthese des Polyol-Fragmentes nach Snider *et al.*

Der aromatische Grundkörper **139** wurde durch eine Stille-Kupplung, ausgehend von dem Triflat **94**, mit Tributylallylzinn und anschließender Hydrolyse des Acetals hergestellt. Nach der Verknüpfung der Synthesebausteine **139** und **138** durch eine Mitsunobu-Reaktion (**140**) führte die Ringschlußmetathese nicht zum gewünschten Produkt, so daß zuerst das

Acetal gespalten und der so erhaltene Aldehyd mit Hilfe einer Wittig-Reaktion und anschließender TBDMS-Schätzung der OH-Funktionen zum Ester **141** umgesetzt wurde. Mit dieser Verbindung konnte durch eine Ringschlußmetathese **142** mit einem E:Z-Verhältnis von 4:1 synthetisiert werden. Nach Verseifung des Methylresters folgte die Umwandlung der Säure zum Azid und anschließende Umlagerung zum Isocyanat. Dieses Isocyanat wurde zum Aufbau der Enamid-Seitenkette, zu einem Überschuß (1Z,3Z)-Hexadienylcuprat, das in situ aus EtLi, CuBr·Me₂S und Acetylen hergestellt wurde^[117], gegeben, wonach Snider *et al.* durch Abspaltung der Schutzgruppen die Synthese von Salicylihalamid A (-)-**9** abschließen konnten.

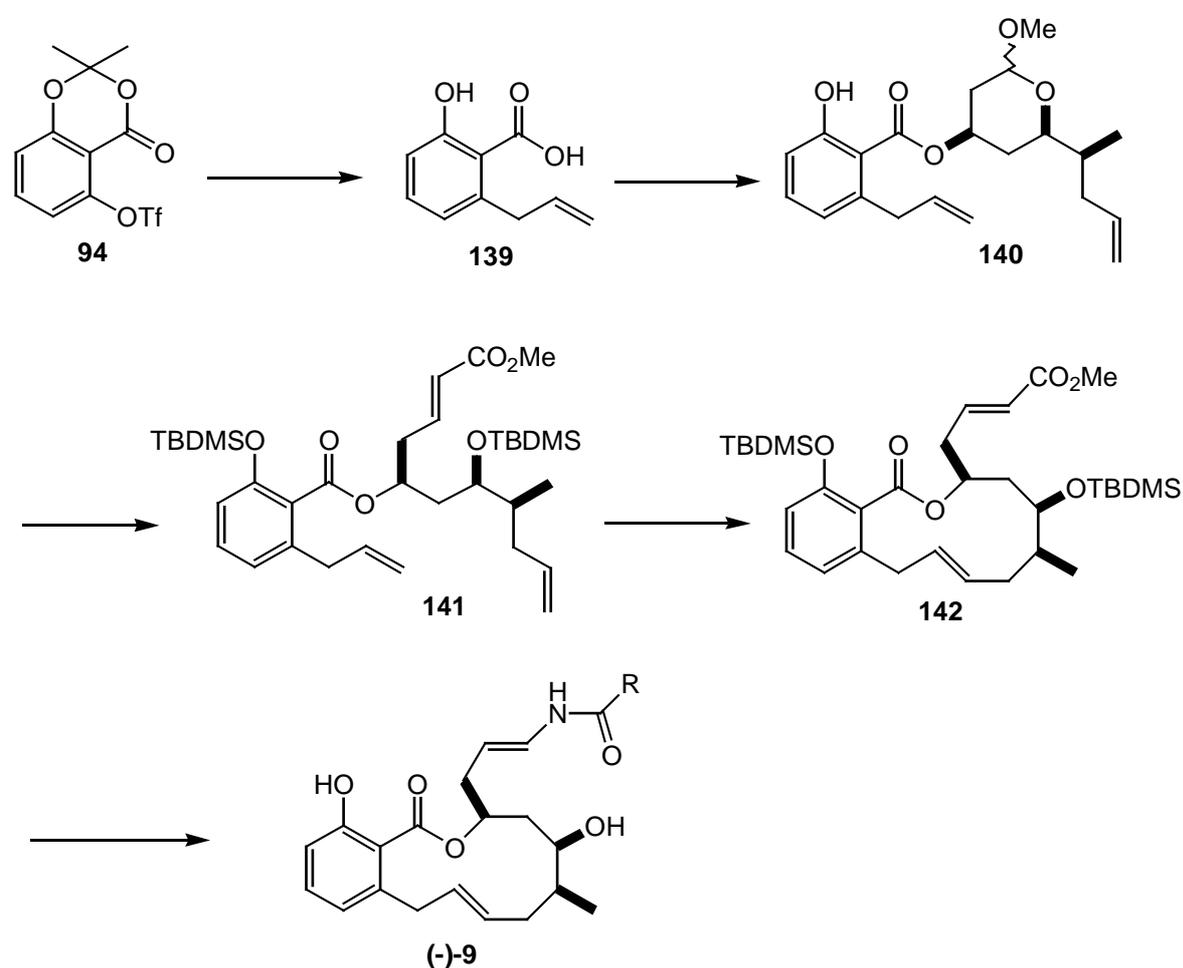


Abb. 63: Abschließende Schritte der Totalsynthese von Salicylihalamid A (-)-**9** nach Snider *et al.*

3 Aufgabenstellung

Mit den Salicylihalamiden wurden 1997 in dem Schwamm *Haliclona sp.* von Boyd *et al*^[17], die ersten Vertreter der äußerst interessanten Naturstoffklasse der sog. Benzolactonenamide entdeckt. In der Folgezeit kamen mit den Oximidinen^[118], z. B. **143**, den Apicularenen^[119,120], z. B. **144**, den Lobatamiden^[121], z. B. **146**, dem YM-75518^[122], dem CJ-12,950 (**145**) und dem CJ-13,357^[123] weitere Vertreter in diese Verbindungs-klasse hinzu. Als gemeinsame Strukturmerkmale besitzen diese Verbindungen alle eine Salicylsäure-Substruktur, einen sich im Substitutionsmuster, Sättigungsgrad und Ringgröße unterscheidenden Macrolactonring und eine Enamid-Seitenkette, die für die pharmakologische Wirkung eine wichtige Rolle spielt. Ins Blickfeld rückten die Benzolactonenamide durch ihre Antitumoreigenschaften, die durch selektive Hemmung der V-ATPase hervorgerufen werden. Dies konnte im National Cancer Institut der USA durch den Vergleich der Wirkungsprofile mit dem des V-ATPase-Inhibitors Bafilomycin gezeigt werden^[18]. Besonders die Salicylihalamide stellen dabei sowohl durch ihre biologische Wirkungsweise, als auch aus synthetischer Sicht, interessante Zielmoleküle dar.

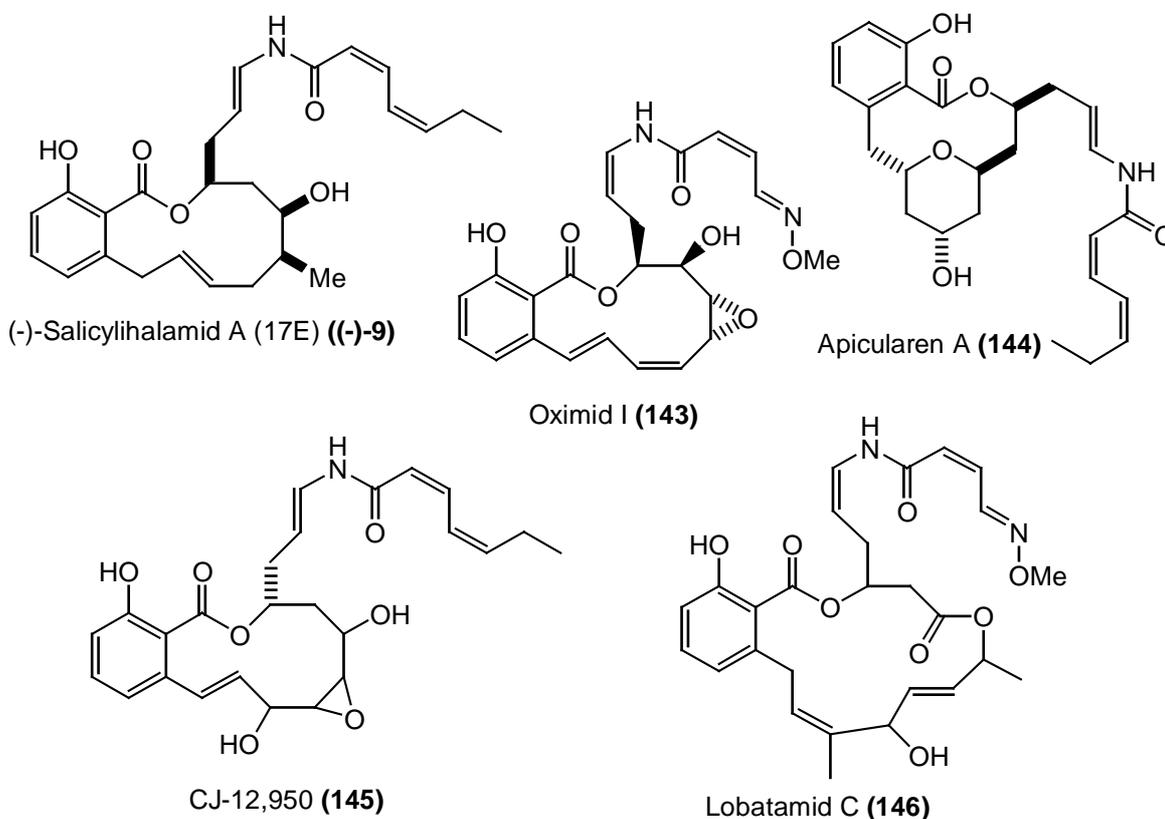


Abb. 64: Beispiele für zu den Benzolactonenamiden gehörenden Verbindungen

Da für weitere biologische Untersuchungen größere Mengen der Salicylihalamide benötigt werden, galt es, eine effiziente Synthesesequenz zu entwickeln, die es zudem erlauben sollte verschiedene Derivate, besonders durch Abwandlung der Enamid-Seitenkette, herzustellen.

Aufgabe dieser Arbeit war es daher einen Weg zu finden, der es erlaubt den Makrocyclus **147** mit seinen drei Stereozentren aufzubauen, um in späteren Arbeiten dann die Salicylihalamide selbst, aber auch verschiedene Derivate, herstellen zu können.

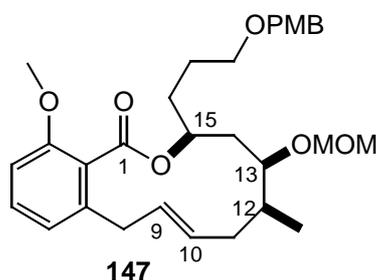


Abb. 65: Zu synthetisierendes Zielmolekül

Retrosynthetische Überlegungen ließen darauf schließen, daß andere Arbeitsgruppen, die schon länger mit ihrer Arbeit begonnen hatten, mit der Ringschlußmetathese den offensichtlichsten, aber vielleicht nicht besten Weg zum Aufbau des Makrocyclus wählen würden. Unsere Überlegungen zielten deshalb auf eine etwas andere Strategie ab, die schließlich zu zwei unterschiedlichen Synthesewegen führte. Beide Wege greifen dabei allerdings zum Teil auf die selben retrosynthetischen Schnitte zurück.

Der erste Weg beginnt mit einer *ortho*-dirigierenden Metallierung, wodurch der trisubstituierte aromatische Grundkörper aufgebaut wird und gleichzeitig ein Großteil der Kohlenstoffkette des späteren Makrocyclus eingeführt werden kann (**151**). Die drei Stereozentren sollten dabei durch zwei Aldolreaktionen aufgebaut werden, um dann im abschließenden Schritt durch eine Makrolactonisierung die Verbindung **147** zu synthetisieren (Abb. 66).

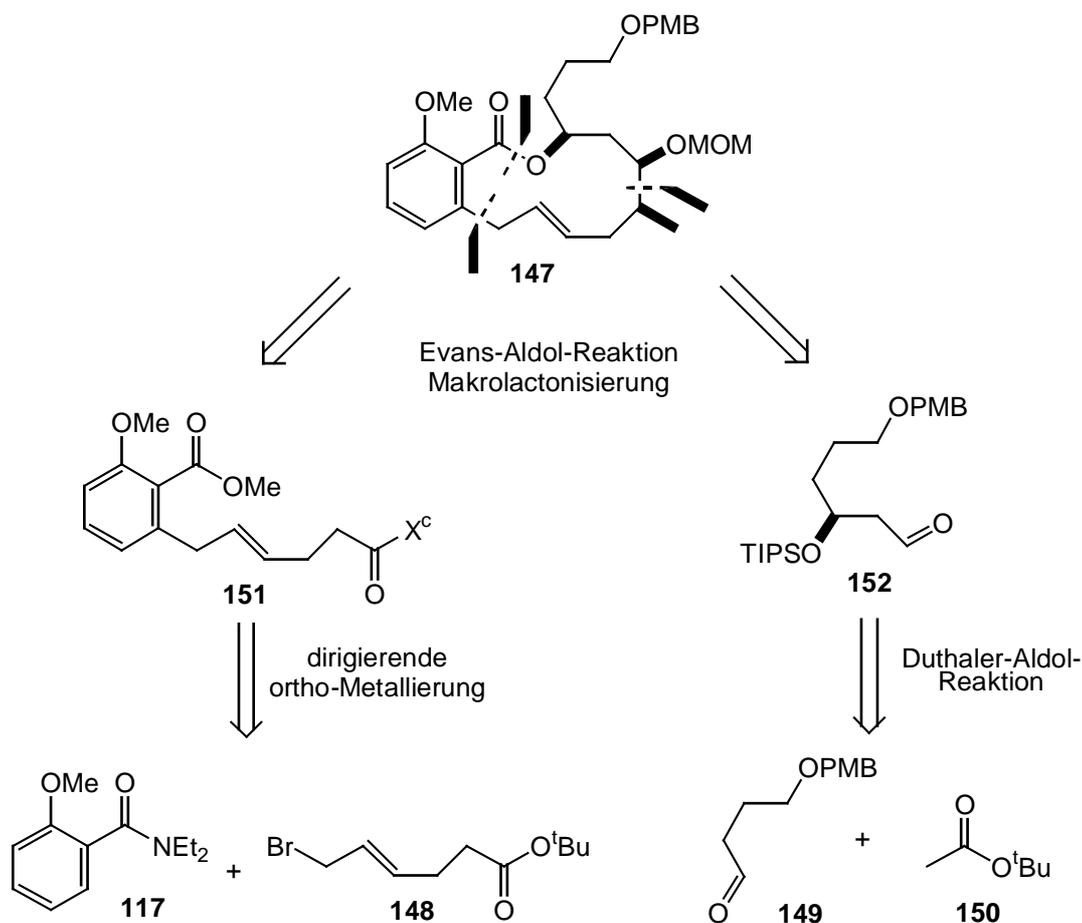


Abb. 66: Retrosynthese des Syntheseweges 1

Im zweiten Weg sollte durch eine *ortho*-dirigierende Metallierung mit anschließender Ozonolyse und Takai-Olefinierung mit (**157**) einer der beiden Bausteine synthetisiert werden, die anschließend zum einen durch eine Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen und zum anderen mit Hilfe einer Suzuki-Reaktion verknüpft werden sollten. Die Planung für den zweiten Baustein **158** sah vor, daß eine Kettenverlängerung des schon in Weg 1 beschriebenen Bausteins **152** durch eine Evans-Aldolreaktion, eine reduktive Entfernung des Evans-Auxiliars zum primären Alkohol und eine anschließende Eliminierung zum Ziel führen sollte (Abb. 67).

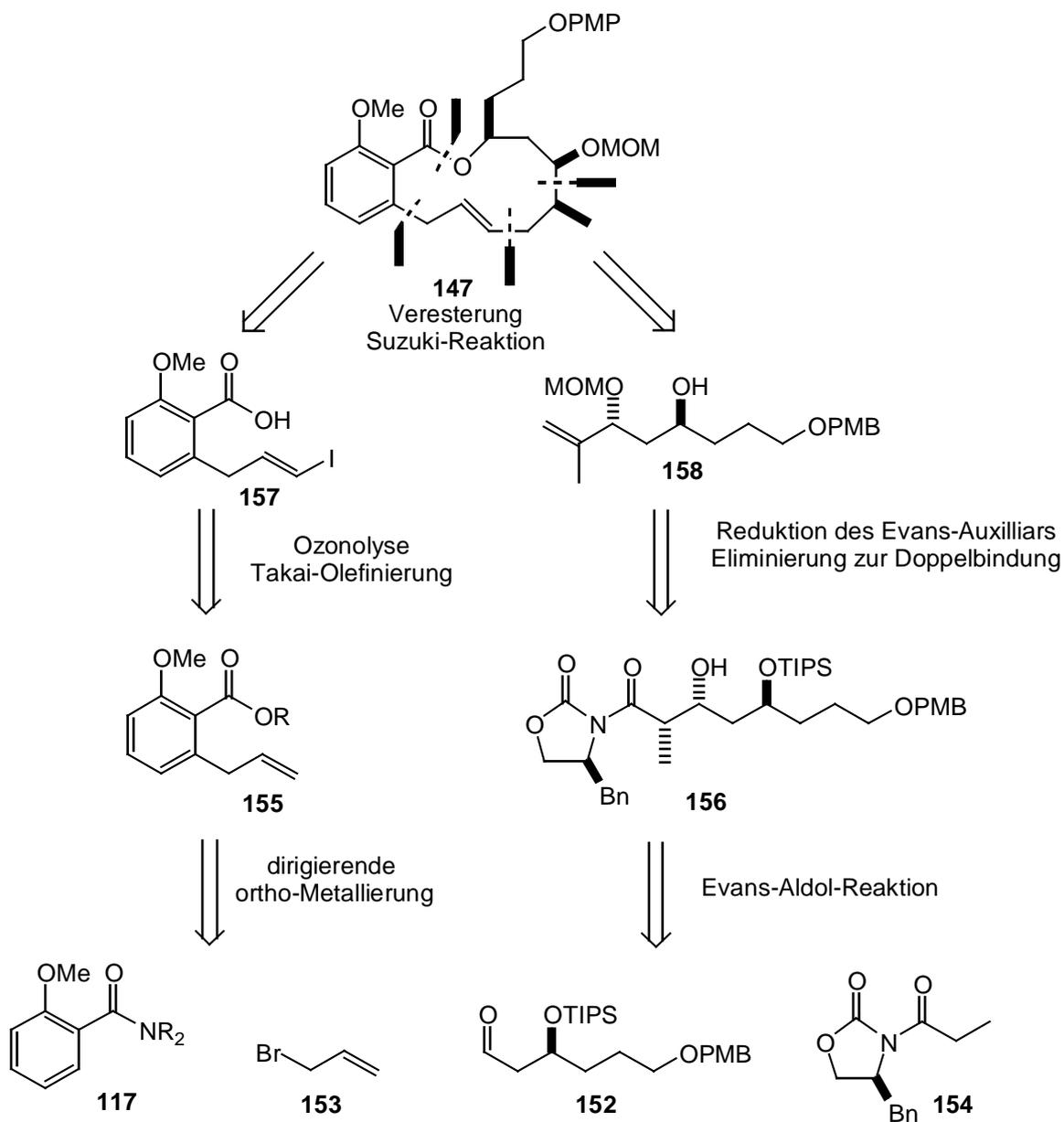


Abb. 67: Retrosynthese des Syntheseweges 2

Um diese Synthesesequenzen zu etablieren, wollten wir zunächst aber damit beginnen, sie an einfacheren Systemen zu testen, was uns zu den beiden in Abb. 68 gezeigten weiteren Zielmolekülen **159** und **160** führte.

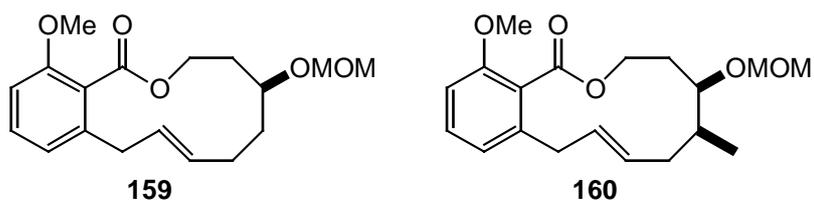


Abb. 68: Weitere Zielmoleküle

Eine weitere Aufgabe sollte zudem darin bestehen, das Derivat **165** zu synthetisieren, bei welchem die Doppelbindung in Konjugation zum aromatischen Ring liegt. Um dies zu erreichen sah die Planung eine analoge Sequenz wie die in Weg 1 vor, nur sollte hier ausgehend von Hexinsäure eine Stille-Kupplung anstatt einer *ortho*-dirigierenden Metallierung verwendet werden, um den trisubstituierten aromatischen Grundkörper aufzubauen.

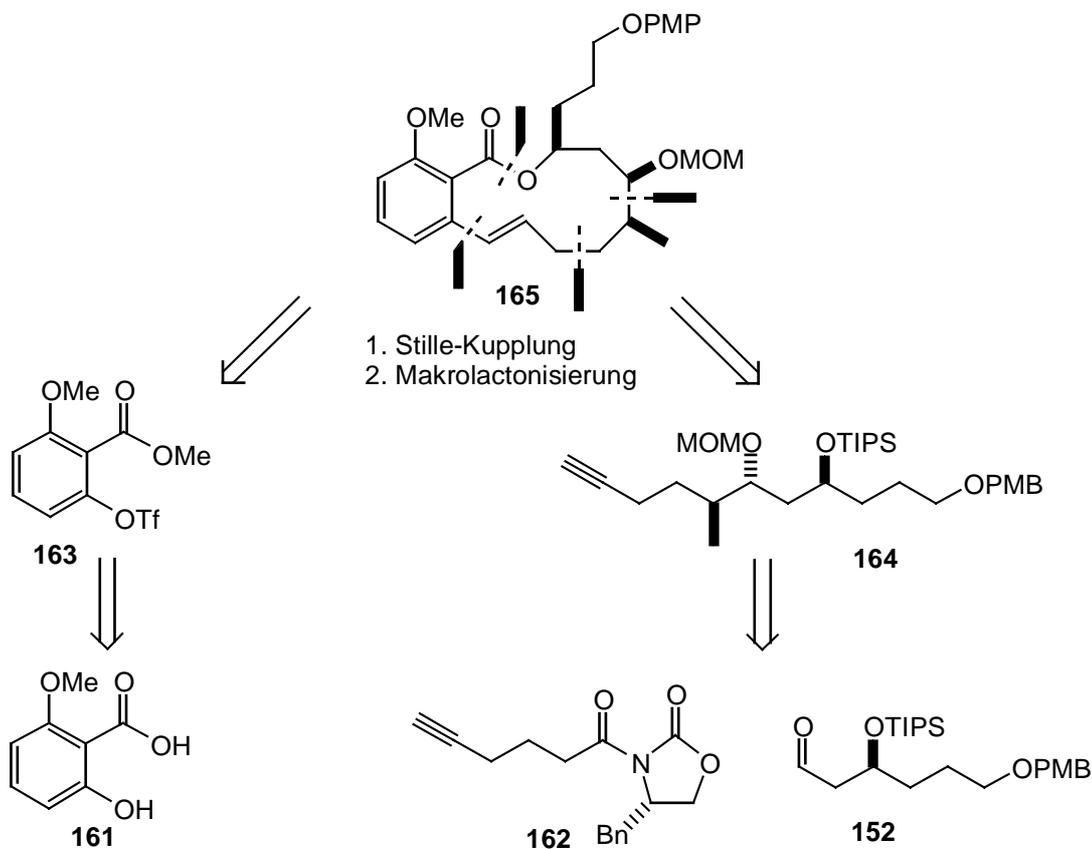


Abb. 69: Retrosynthese für das Derivat mit vinylicher Doppelbindung

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Syntheseweg 1

4.1.1 Darstellung von *tert*-Butyl-(4*E*)-6-bromohex-4-enoat **148**

Dieses Molekül konnte analog einer Vorschrift von Deslongchamps *et al.*^[124] durch eine S_N-Reaktion zwischen 1,4 trans-Dibrombuten **166** und *tert*-Butylacetat **150** mit LDA als Base hergestellt werden. Nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen, wie Reaktionszeit und -temperatur sowie der Verwendung von 1.5 Äquiv. *tert*-Butylacetat **150**, konnte das gewünschte Produkt **148** mit einer Ausbeute von 63% erhalten werden. Neben der gewünschten Verbindung wurde aber immer auch das disubstituierte Produkt und wenig Edukt isoliert, wohingegen weitere mögliche Nebenprodukte, wie z.B. eine Cyclopropan-Verbindung, nicht gefunden wurden.

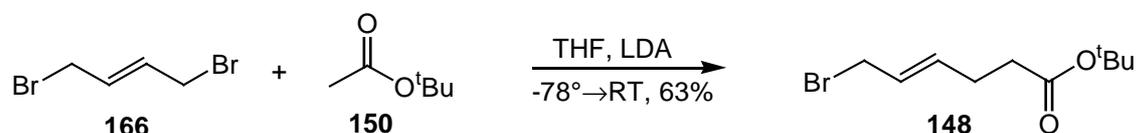


Abb. 70: Synthese des Bromesters

4.1.2 Dirigierende *ortho*-Metallierung

Diese Reaktionen wurden nach einer Vorschrift von Superchi *et al.*^[125] an verschiedenen Amiden, dem Methylester sowie der *ortho*-Methoxybenzoesäure selbst, ausgeführt. Die Kupplung verläuft dabei über eine Deprotonierung des aromatischen Grundkörpers in *ortho*-Stellung mit *sec*-Butyllithium, über eine Transmetallierung durch einen in THF löslichen Komplex aus Lithiumchlorid und Kupfercyanid^[126,127] sowie über die abschließende C-C-Verknüpfung eines Bromides mit dem Aromaten. Am Beispiel des Diethylamides **167** und des Bromesters **148** ist dieser Reaktionsmechanismus in Abb. 71 gezeigt.

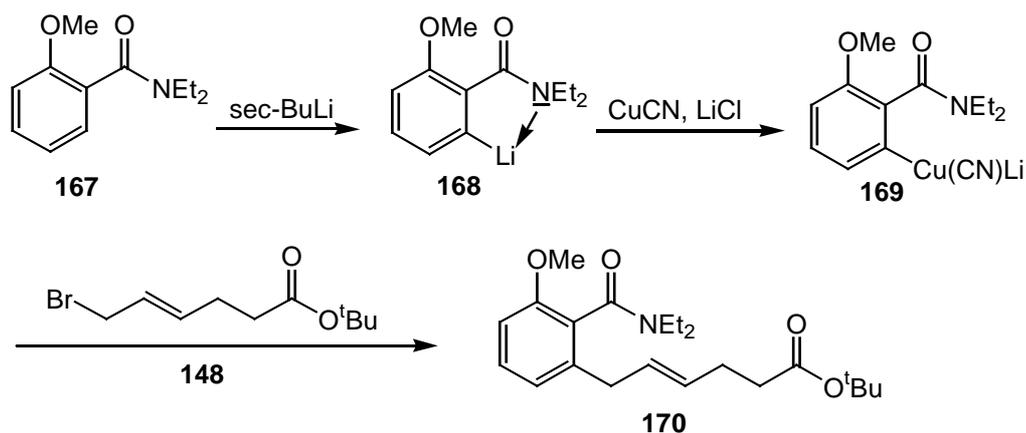


Abb. 71: Mechanismus der ortho-dirigierenden Metallierung

Da mit der Methoxybenzoesäure selbst und deren Methylester kein Kupplungsprodukt isoliert werden konnte, wurden die in Abb. 72 gezeigten Amide über das Säurechlorid, das durch die Umsetzung von Oxalylchlorid und der *o*-Methoxybenzoesäure erhalten wurde, durch Zugabe des entsprechenden Amins hergestellt. Diese Auswahl der Amide erfolgte zum einen aus dem Grund, daß mit dem Diethylamid **117** die besten Ausbeuten in der nachfolgenden ortho-Metallierung beschrieben sind, zum anderen aufgrund der in der Literatur^[128-130] beschriebenen möglichen Hydrolyisierbarkeit der sekundären oder tertiären Amide (**171-175**) zur Säure.

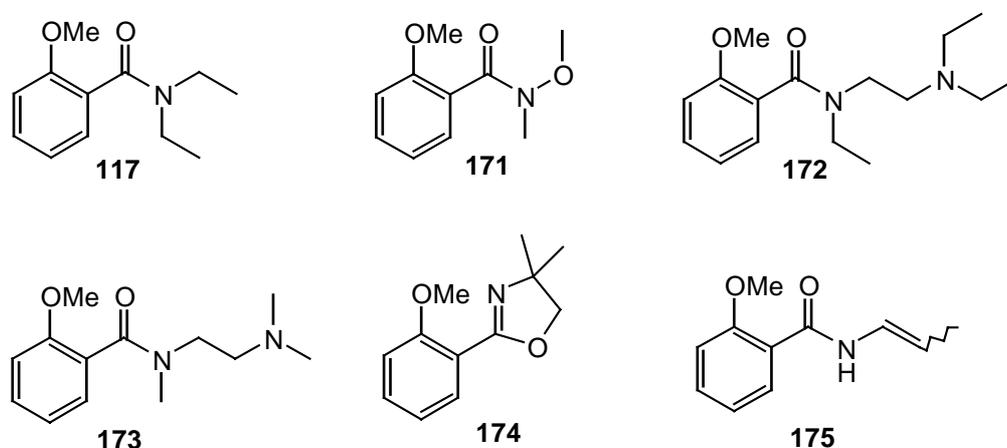


Abb. 72: In der dirigierenden ortho-Metallierung verwendete Amide

Bei diesen Versuchen konnte allerdings nur im Falle des Diethylamides **167** das gewünschte Produkt mit 61% in einer akzeptablen Ausbeute isoliert werden. Durch die Verwendung von Diethylether, anstatt wie in der Literatur beschrieben Tetrahydrofuran, konnte die Ausbeute auf 86% gesteigert werden. Für die separate Bildung des Komplexes aus Lithiumchlorid und Kupfercyanid wurde aufgrund der schlechten Löslichkeit der Salze in Ether aber weiterhin Tetrahydrofuran verwendet. Weitere Abwandlungen gegenüber der Originalvorschrift wurden dahingehend gemacht, daß die Reaktionszeit auf 18 Stunden ausgedehnt, sowie darauf geachtet wurde, daß die Reaktionstemperatur -5°C nicht überstieg. Dadurch konnte die Nebenreaktion, die zur Bildung des allylungelagerten Produktes **176** führt, zurückgedrängt werden.

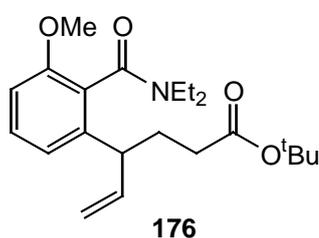


Abb. 73: Allylungelagertes Produkt

4.1.3 Synthese des Eduktes für die Aldolreaktion

Die weiteren Syntheseschritte bestanden nun in der Verseifung des *tert*-Butylesters **170** in Dichlormethan mit Trifluoressigsäure sowie der Umsetzung dieser Säure mit dem Lithiumsalz des Evans-Auxiliars **178** zur gewünschten Vorstufe der Aldolreaktion **179**. Die Hydrolyse erfolgte dabei nach einer Vorschrift von Williams *et al.*^[131], die dahingehend abgeändert wurde, daß auf die Zugabe von Anisol verzichtet wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels und der überschüssigen Trifluoressigsäure im Vakuum erhält man so die gewünschte Säure **177** in nahezu quantitativer Ausbeute. Für die Umsetzung dieser Säure mit dem Evans-Auxiliar wurde in der Literatur^[132] von Nicolaou *et al.* zunächst die Bildung des gemischten Anhydrides, das man durch die Umsetzung mit Pivaloylchlorid erhält, beschrieben, ehe dieses Anhydrid mit der Lithiumverbindung des Evans-Auxiliars **178** umgesetzt wurde. Mit dieser Methode konnte das Produkt hier nur mit einer Ausbeute von 33% isoliert werden, weshalb dieser Syntheseschritt dahingehend abgewandelt wurde, daß durch Umsetzung mit einem Überschuß an Oxalylchlorid nicht das gemischte Anhydrid, sondern das reaktivere Säurechlorid, hergestellt wurde. Nach der Entfernung des überschüssigen Oxalylchlorides konnte mit diesem Säurechlorid analog der

Literatur weiter gearbeitet werden und man erhielt die gewünschte Verbindung **179** mit einer akzeptablen Ausbeute von 68%.

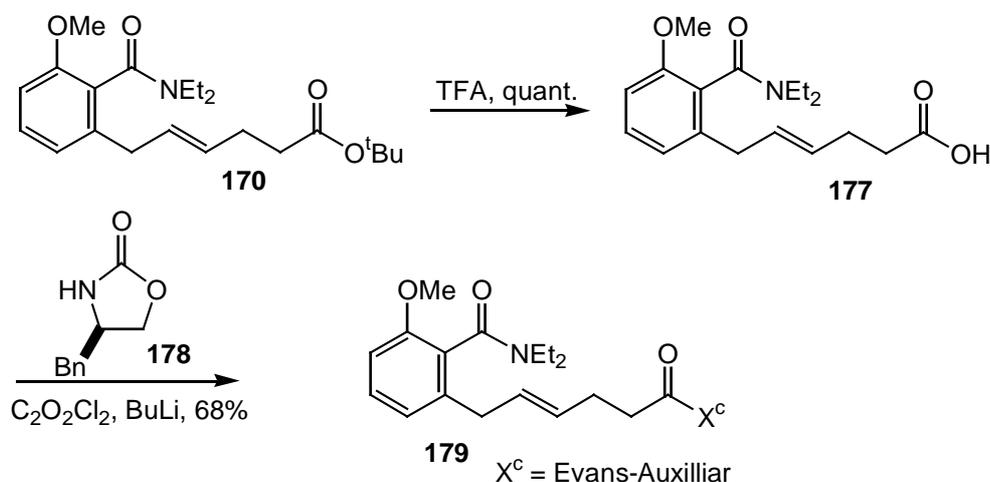


Abb. 74: Synthese der Vorstufe der Aldolreaktion

Das in Abb. 75 gezeigte ^1H -NMR-Spektrum zeigt, daß **179** nach säulenchromatographischer Reinigung in sehr reiner Form erhalten wurde. Die genaue Zuordnung der Peaks, die mit Hilfe der HH- und CH-COSY-Spektren vorgenommen wurde, ist im experimentellen Teil beschrieben.

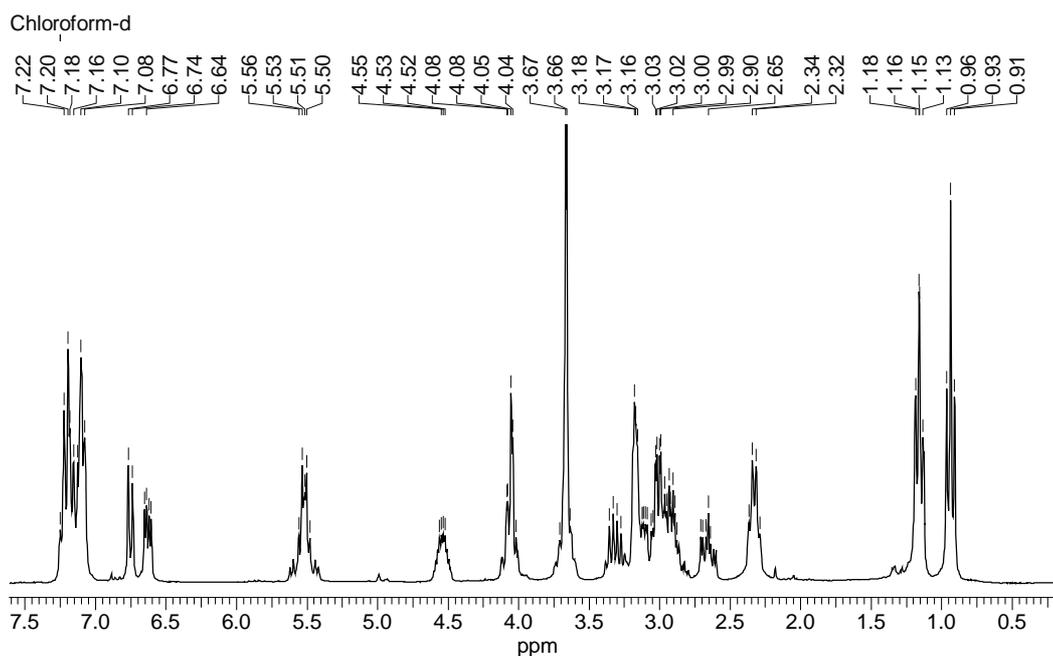


Abb. 75: ^1H NMR-Spektrum von 179

4.1.4 Aldolreaktion

Um zu testen, unter welchen Bedingungen diese Aldol- und auch die weiteren nachfolgenden Reaktionen am besten ablaufen würden, wurde als Aldehydbaustein zunächst 3-([*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)propanal^[133] **182** gewählt. Da sich aber später herausstellte, daß die TBDMS-Schutzgruppe unter den weiteren Reaktionsbedingungen nicht die nötige Stabilität zeigt, wurde in der zweiten Synthesesequenz auf den TIPS-geschützten Aldehyd^[134] zurückgegriffen. Diese beiden Aldehyde konnten jeweils ausgehend von Propandiol **180** über eine Monoschutzung mit der entsprechenden Schutzgruppe und anschließender Swern Oxidation gewonnen werden. Am Beispiel des TBDMS-Aldehyds sind diese Syntheseschritte in Abb. 76 gezeigt.

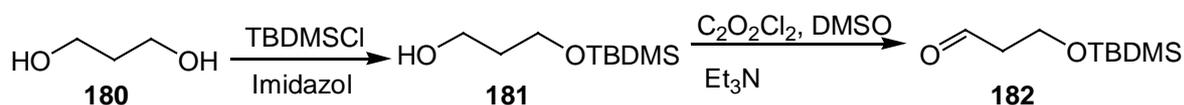


Abb. 76: Darstellung des Aldehydbausteins

Eine zentrale Stellung in dieser Synthesesequenz nimmt die Evans-Aldolreaktion ein, da mit ihr die Kohlenstoffkette verlängert wird und gleichzeitig die beiden Stereozentren an C-12 und C-13 aufgebaut werden. Um die Stereochemie dieser Reaktion zu verstehen, ist es wichtig, den Reaktionsmechanismus näher zu betrachten. Bei acyclischen Ketonen, Estern oder Amiden **183** kann sich im ersten Reaktionsschritt das E- **186** oder Z-Enolat **187** bilden. Wie man anhand Abb. 77 erkennen kann, hängt die Enolatbildung davon ab, ob die A (1,2) Spannung oder die 1,3-diaxiale Wechselwirkung im Übergangszustand größer ist. Dies hat zur Folge, daß man über die Wahl des Restes X steuern kann, welches Enolat gebildet wird. Handelt es sich bei dem unten gezeigten Substrat z.B. um einen relativ kleinen Methyl ester, so wird bei der Verwendung von LDA als Base das E-Enolat zu 95% gebildet, während beim größeren Diethylamid das Z-Enolat zu 100% entsteht. Der Hauptgrund für die hohe Selektivität bei Amiden liegt darin begründet, daß durch die Resonanz des freien Elektronenpaares am Stickstoff mit der Carbonyl-Funktion diese Gruppe in der gleichen Ebene wie die Methylgruppe zu liegen kommt, was zu einer sehr hohen A (1,2) Spannung führt. Für die Stereochemie der Aldolreaktion ist dies von zentraler Bedeutung, da ausgehend vom Z-Enolat die syn-Aldol-Produkte und ausgehend vom E-Enolat die anti-Aldol-Produkte, gebildet werden.

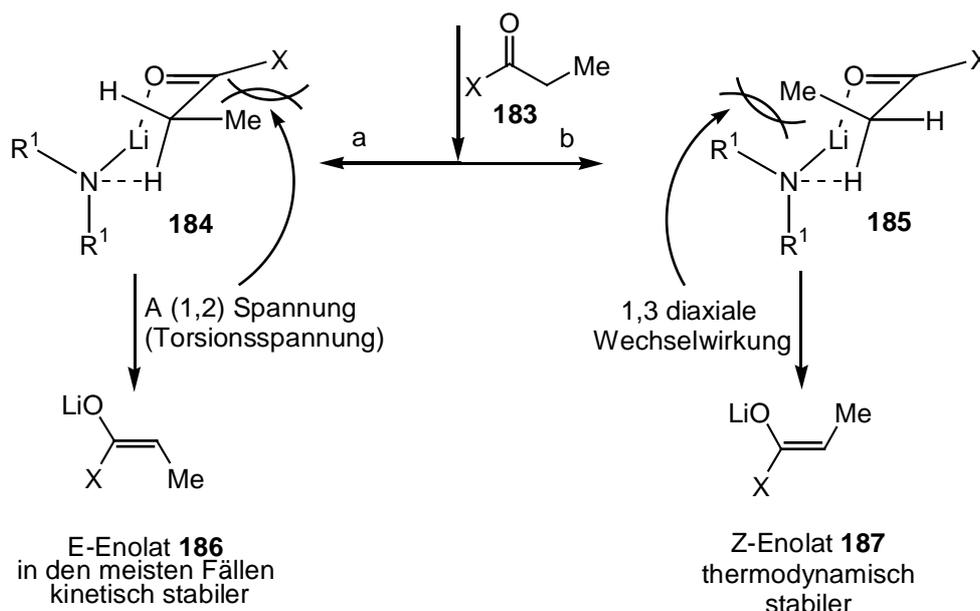


Abb. 77: Mögliche Enolat-Bildung

Verwendet man Dibutylbortriflat und die Hünigsbase sowie Amide als CH-acide Verbindungen, so läuft die Aldolreaktion, zwar nicht exakt über den mit LDA beschriebenen Übergangszustand, es bildet sich aber ebenfalls das Z-Enolat **189**. Setzt man zudem noch chirale Amide wie z.B. das sog. Evans-Auxiliar ein, so führt dies prinzipiell zur Bildung der beiden syn-Aldol-Produkte **190** und **191**, die als Evans-syn- (**190**) oder als non-Evans-syn-Aldolprodukt (**191**) bezeichnet werden.

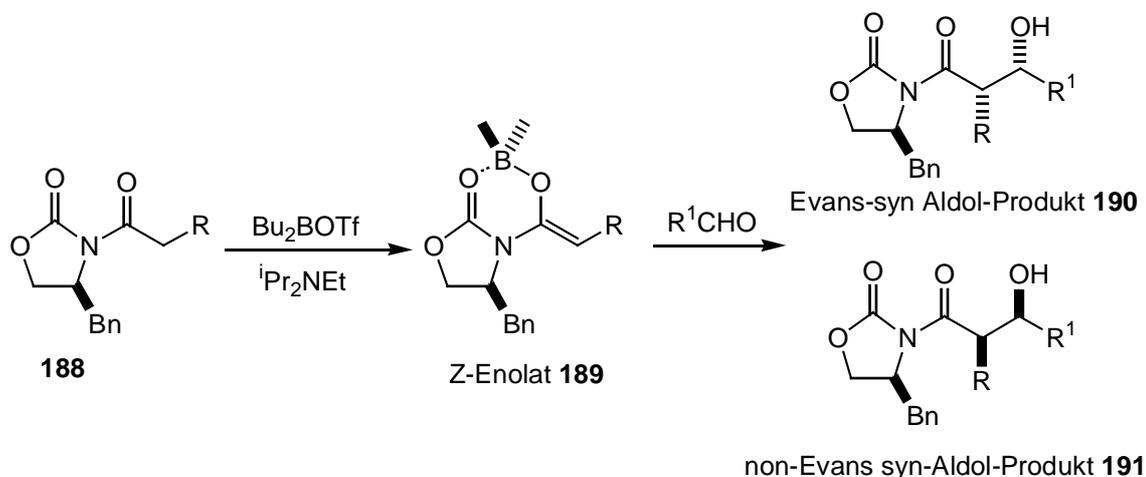


Abb. 78: Mögliche Produkte der Evans-Aldolreaktion

Durch die Verwendung von Bu_2BOTf und $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ wird aber das Evans-syn-Aldolprodukt mit einer Selektivität von $> 99\%$ gebildet. Der sterisch anspruchsvolle Benzylrest des Oxazolidinons steuert dabei, von welcher Seite der Aldehyd sich dem Enolat nähert. Dies bedeutet gleichzeitig, daß mit einem Auxiliar, welches die entgegengesetzte Konfiguration besitzt, dann das jeweils andere syn-Aldol-Produkt hergestellt werden kann. Dieser Umstand wurde von uns ausgenutzt, nachdem die absolute Stereochemie der Salicylhalamide korrigiert wurde. Wir mußten dann unsere Synthesestrategie nur dahingehend ändern, daß anstelle des R-konfigurierten Oxazolidinons das S-Enantiomer verwendet wurde. In Abb. 79 sind die beiden möglichen Übergangszustände gezeigt. Man kann erkennen, daß es bei dem Übergangszustand **193**, der zum non-Evans-syn-Aldolprodukt **191** führt, die Carbonyl-Dipole in dieselbe Richtung zeigen, was dieser Anordnung eine höhere Energie zuweist.

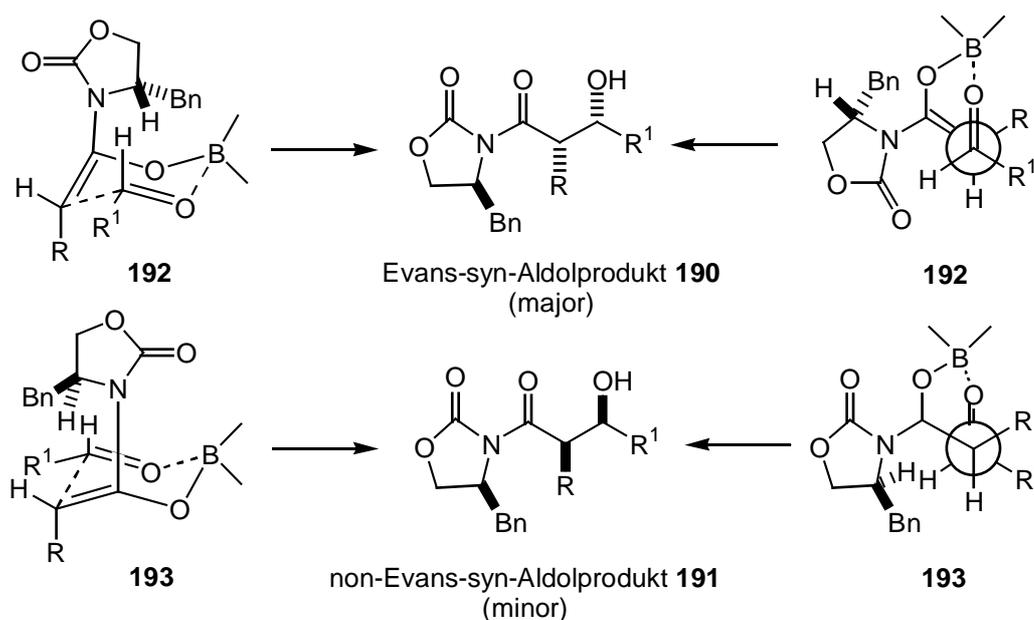


Abb. 79: Übergangszustände bei der Evans-Aldolreaktion

Anhand dieses Mechanismus war zu erwarten, daß bei der Reaktion von **179** mit dem Aldehydbaustein **182** das in Abb. 80 gezeigte Produkt **194** entstehen sollte.

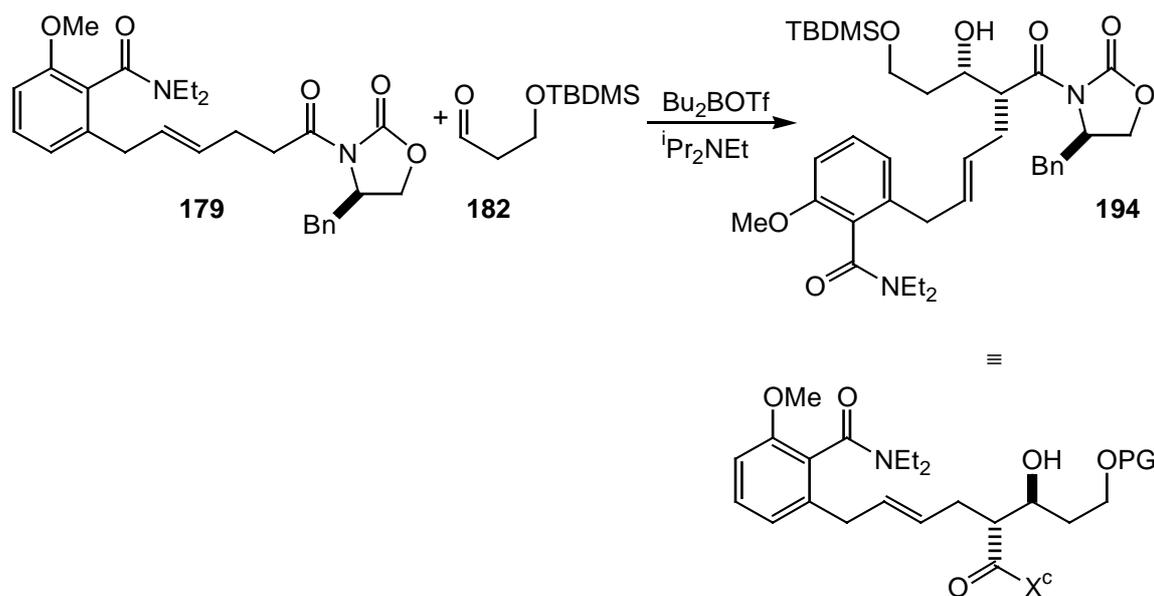


Abb. 80: Aldolreaktion von 179 mit 182

In der Literatur war keine Aldolreaktion mit einer Benzamidgruppe beschrieben und es zeigte sich auch sehr schnell, daß sich diese Reaktion unter den typischen Reaktionsbedingungen^[135] mit Dibutylbortriflat und Hünigsbase, sehr schwierig gestalten sollte. So beobachtete man erst eine Umsetzung mit 3-4 Äquivalenten des Dibutylbortriflates. Erklärt werden kann dieser Überschuß durch die sicherlich vorhandenen Wechselwirkungen des Bortriflates mit der Diethylamid-Funktion sowie durch eine mögliche Komplexierung eines weiteren Äquivalenten durch die Carbonyl- und Methoxy-Gruppe. Weitere Nachteile bestanden darin, daß diese Reaktion nur schwierig reproduzierbar war und sich die maximale Gesamtausbeute auf 56% belief. Deshalb wurde auf die Reagenzkombination Titan-tetrachlorid und Spartein ausgewichen ^[136,137]. Wie Abb. 81 zeigt, sollte mit diesen Reagenzien bei einem 2,5-fachen Überschuß an Spartein ebenfalls das Evans-syn-Aldolprodukt erhalten werden. Dieser Überschuß an Base verhindert eine Chelatisierung der Carbonyl-Gruppe des chiralen Auxiliars und läuft somit über eine gleiche Anordnung im Übergangszustand (**195**), wie er auch bei der Verwendung von Dibutylbortriflat durchlaufen wird. Durch die etwas längere Sauerstoff-Titan-Bindung im Gegensatz zu der Sauerstoff-Bor-Bindung fällt die Selektivität allerdings mit 97-98% etwas geringer aus. Durch diese Reaktionsbedingungen, die zudem eine apparativ einfachere und schnellere Reaktionsführung zulassen, gelang es, das gewünschte Produkt **194** mit einer reproduzierbaren Ausbeute von 73% zu erhalten. In den ^{13}C -NMR-Spektren, der mit den unterschiedlichen Reagentien erhaltenen Aldol-Produkte, traten, wie in Abb.

82 gezeigt, einige Peaks stets doppelt auf, was auf Rotationsisomere zurückzuführen sein könnte. Auch hier ist die Peakzuordnung im experimentellen Teil beschrieben.

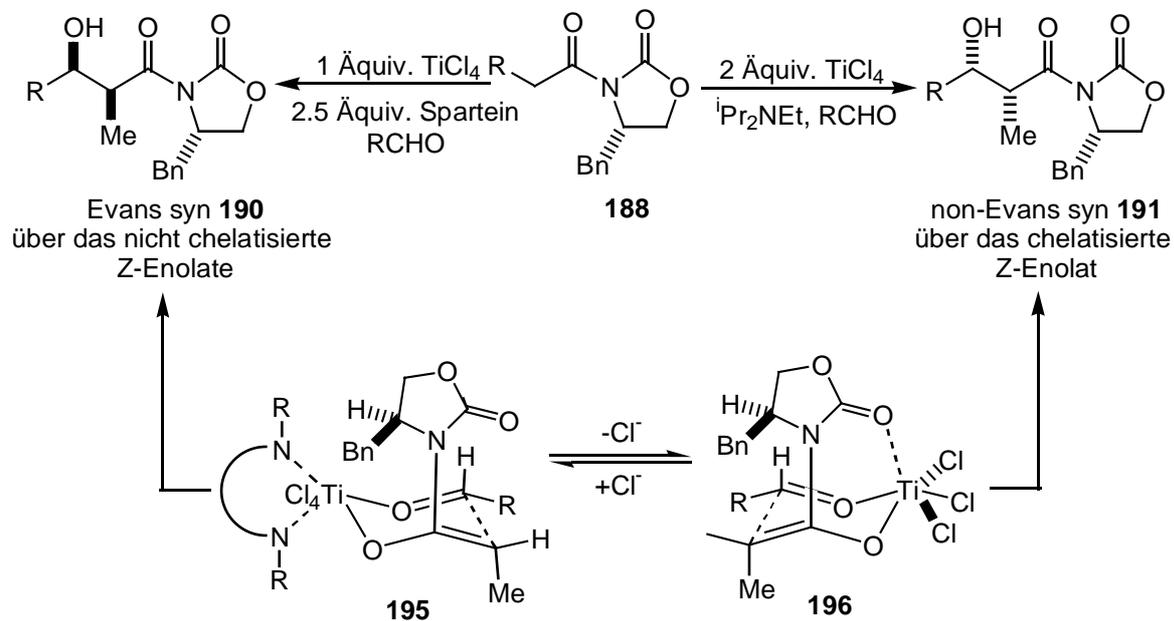


Abb. 81: Mögliche Übergangszustände der Aldolreaktion mit TiCl_4

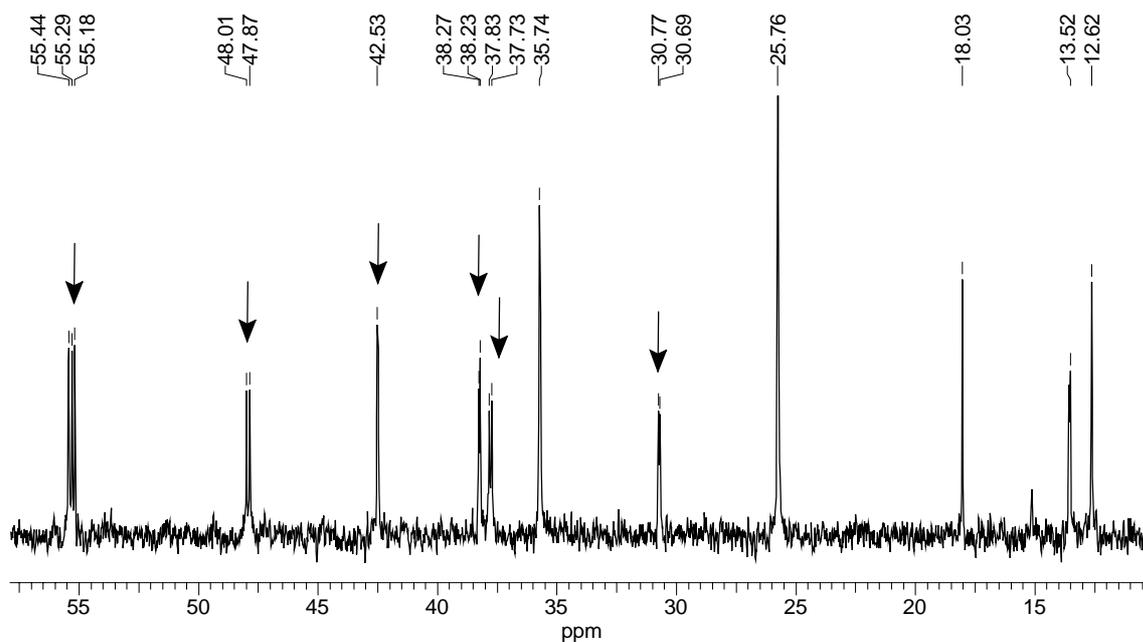


Abb. 82: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum von **194**

4.1.5 Weitere Syntheseschritte

Auf die Aldolreaktion folgte die reduktive Abspaltung des Evans-Auxiliars zum primären Alkohol **197** und dessen Umwandlung über das Tosylat **198** zur Methylgruppe **199** (Abb. 83). Diese drei Schritte wurden analog der Literatur^[132] durchgeführt. Der erste Schritt bestand dabei in der reduktive Entfernung des Evans-Auxiliars mit LiBH_4 zum primären Alkohol **197**. Da die Diethylamid-Funktion gegenüber diesen Bedingungen inert ist, konnte man das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 80% erhalten. Auch die anschließende Tosylierung mit Tosylchlorid, Triethylamin und einer katalytischen Menge DMAP lief mit 90% in sehr guter Ausbeute ab. Den letzten Schritt dieser kleinen Synthesesequenz bildete die Reduktion dieses Tosylates mit Lithiumtriethylborhydrid zur Methylgruppe. Auch hierbei wurden zunächst die in der oben genannten Literatur verwendeten Reaktionsbedingungen verwendet, die zwar zum Zielmolekül führten, allerdings mit nur schlechten Ausbeute von maximal 48%. Da sich aber zeigte, daß der nächste Schritt, die Amidhydrolyse, für dieses System eine sehr hohe Hürde darstellt, wurden die Bedingungen für diese drei Reaktionsschritte an diesem System nicht weiter optimiert.

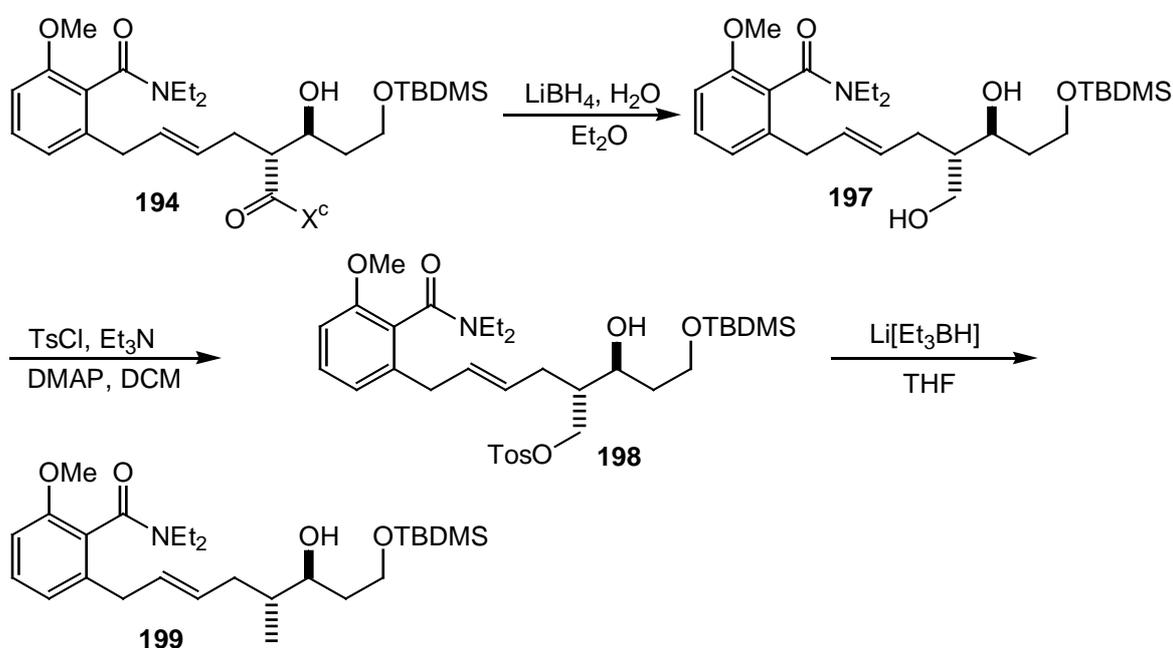


Abb. 83: Reduktion des Tosylates zur Bildung der Methylgruppe

4.1.6 Versuche zur Umwandlung des Diethylamides

4.1.6.1 Umwandlung durch Hydrolyse und Reduktion

Es zeigte sich, daß die Diethylamid-Gruppe sterisch und elektronisch, sowohl durch die Methoxy-Gruppe, als auch durch die Seitenkette, sehr stark abgeschirmt wird, was zu einer großen, inherenten Stabilität dieses Amides führt. Zudem schieden wegen einer zu erwartenden Lactonbildung Methoden der sauren Hydrolyse, die auf sehr starke Säuren zurückgreifen, aus. Sowohl mit der Verbindung **199** als auch mit den beiden in Tab. 1 gezeigten Testsystemen **167**, **201** wurden deshalb eine Vielzahl von Versuchen zur Umwandlung dieser Amid-Funktion unternommen. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse bei der Umsetzung des Methoxybenzoesäurediethylamids **167** mit Natriumaluminiumhydrid^[138] wurden diese Bedingungen auch auf **199** angewandt. Dort führte dies aber zu der Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe. Um diese Abspaltung zu vermeiden wurde deshalb das Acetal **202**, sowohl durch die Umsetzung von **200** als auch über den direkten Weg aus **199**, durch Umsetzung mit Dimethoxypropan und Toluolsulfonsäure hergestellt^[139].

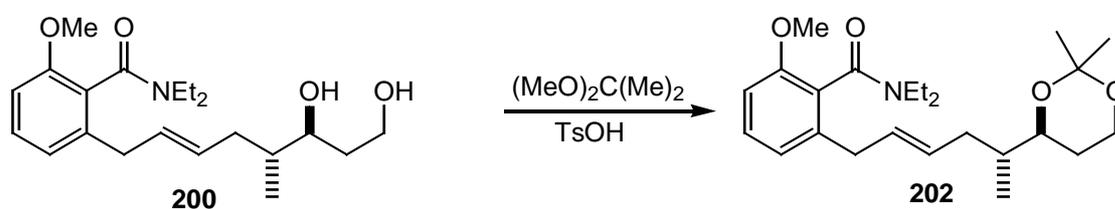
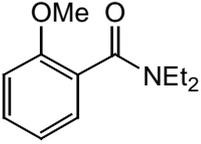
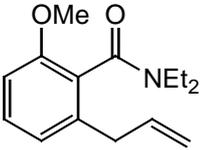


Abb. 84: Bildung des Acetals 202

Aber auch bei diesem Acetal konnte dann das Amid nicht umgewandelt werden. Ebenso zeigten die Umsetzungen mit Natriumaluminiumhydrid in THF, sowie von Kaliumhydroxid in Dioxan^[140], hier keine Reaktion, während sich das Molekül mit Lithiumaluminiumhydrid^[141] in THF unter Rückfluß zersetzte. Die Versuche und Ergebnisse, die an den Modellverbindungen **167** und **201** durchgeführt wurden, sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Verbindung	Bedingungen	Ergebnis
 <p>167</p>	KOH, Methylglycol	keine Reaktion
	KOH, EtOH	keine Reaktion
	KOH, Dioxan/H ₂ O	keine Reaktion
	10% HClO ₄	keine Reaktion
	Kalium- <i>tert</i> -butylat, Et ₂ O	keine Reaktion
	Bu ₄ NOH, THF	keine Reaktion
	Bu ₄ NOH, Hexan	keine Reaktion
	Methansulfonsäure	keine Reaktion
	1. MeI, 2. NaOH	keine Reaktion
	LAH	Reduktion zum Diethylamin
	Red-Al	Reduktion zum Diethylamin
	NaAlH ₄ , THF	Reduktion zum Aldehyd
 <p>201</p>	LAH, THF	Cyclisierung zu einem Naphthalinderivat
	NaAlH ₄ , THF	Zersetzung, keine Doppelbindung mehr vorhanden
	NaAlH ₂ (OCH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂ (Red-Al [®])	Zersetzung, keine Doppelbindung mehr vorhanden
	1. C ₂ Cl ₂ O ₂ , 2. LAH, Et ₂ O	keine Reaktion
	1. POCl ₃ , 2. NaBH ₄	keine Reaktion
	Dibal (1 Äquiv.),	keine Reaktion
	Dibal (2 Äquiv.),	Reduktion zum Diethylamin
	1. Methyljodid, 2. HMPTA	keine Reaktion
Meerweinsalz	keine Reaktion	

Tab. 1: Versuche zur Umwandlung der Amidfunktion

Wie man anhand der Ergebnisse dieser Tabelle erkennen kann, gelang eine Umwandlung der Amid-Funktion bei der Methoxybenzoesäure **167** nur durch Reduktionsmethoden entweder zum entsprechenden Diethylamin^[141] oder mit Natriumaluminiumhydrid^[138] zum Aldehyd. Leider versagten diese Methoden dann bei der Umsetzung mit der Testverbindung **201** oder dem Acetal **202**. Bei der Testverbindung **201** wird dabei durch

Natriumaluminiumhydrid oder Red-Al zusätzlich die Doppelbindung angegriffen und man kann dort nur Zersetzungsprodukte isolieren. Mit zwei Äquivalenten Dibal konnte man die Diethylamidgruppe mit einer Ausbeute von 71% ins entsprechende Amin umwandeln^[142]. Zahlreiche Oxidationsversuche dieses Diethylamins wie z.B. mit einer alkalischen Kaliumpermanganatlösung, mit Cerammoniumnitrat, mit Wasserstoffperoxid, mit PCC, mit CeCl_3 , mit DDQ oder mit dem Fremy-Salz^[143], die unter Standardbedingungen durchgeführt wurden, führten damit nicht zum entsprechenden Aldehyd oder zur Säure. Es fand dabei entweder keine Reaktion statt oder aber die Doppelbindung wurde ebenfalls angegriffen. Auch die Umwandlung des Amins in einen primären Alkohol mit Methyljodid und Kaliumhydroxid schlug fehl^[144]. Da all diese Versuche nicht zum gewünschten Ziel führten mußte ein anderer Weg eingeschlagen werden.

4.1.6.2 Umwandlung durch Halolactonisierung

Da bekannt ist, daß sich diese Art von Amiden über eine intramolekulare Reaktion in Halolactone umwandeln lassen, wurden auch Untersuchungen in diese Richtung angestellt. Diese sog. Halolactonisierung wird mit einem Lösungsmittelgemisch aus THF und Wasser im Verhältnis 2:1, mit Iod sowie etwas Essigsäure durchgeführt. Sie läuft nach folgendem Mechanismus ab:

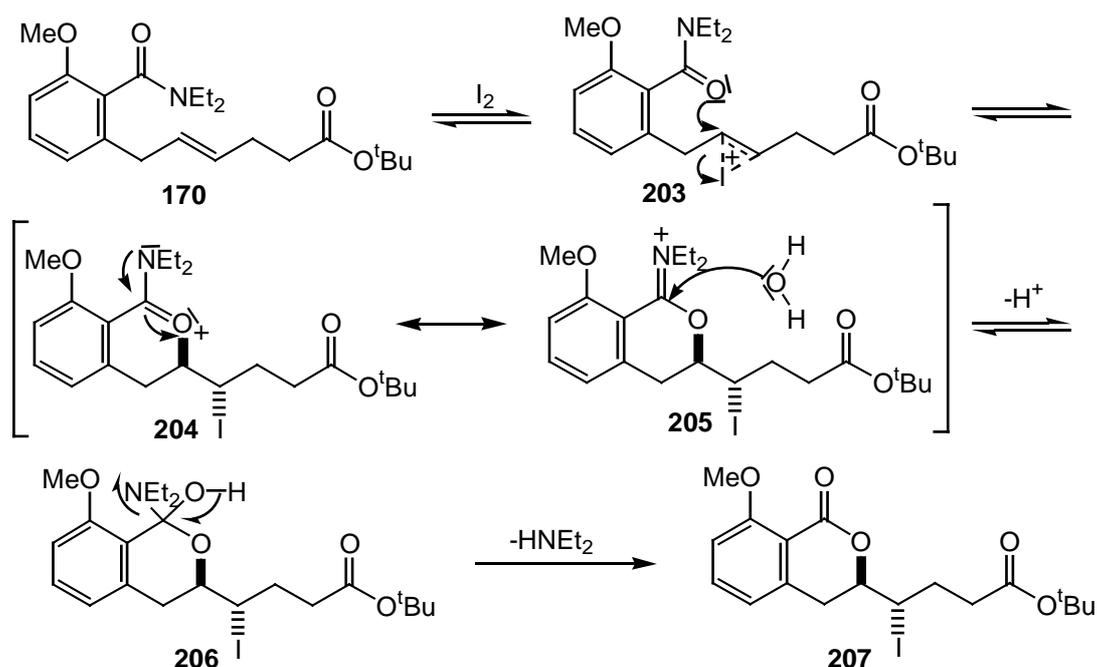


Abb. 85: Mechanismus der Halolactonisierung

Diese Reaktion lieferte nach einer Reaktionsdauer von 48 h das gewünschte anti-Produkt **207** mit einer Ausbeute von 72%. Das so erhaltene Iodlacton wurde dann in einem Lösungsmittelgemisch von THF mit halbkonzentrierter Essigsäure im Verhältnis 15:1 in Gegenwart von Zinkpulver zur Reaktion gebracht und man erhielt die gewünschte Säure **210** mit einer Ausbeute von 74%. Das Zink lagert sich dabei im ersten Schritt in die Kohlenstoff-Iodbindung ein (**208**), ehe sich der Lactonring wahrscheinlich über einen radikalischen Mechanismus öffnet (**209**). Auf diesen Mechanismus lässt sich schließen, da es sich bei dem entstandenen Produkt um ein E:Z-Gemisch von 2.5:1 handelt, was anhand des in Abb. 86 gezeigten Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **210** an der Integration der benzylicischen Protonen abgelesen werden kann. Dies lässt sich nur durch eine freie Drehbarkeit um die Einfachbindung, aus der später die Doppelbindung wird, erklären, da bei einem synchronen oder ionischen Mechanismus ein einheitliches Produkt entstehen sollte. Leider war eine chromatographische Trennung dieser beiden Verbindungen nicht möglich, weshalb in den nachfolgenden Syntheseschritten mit diesem Gemisch weitergearbeitet wurde. Trotzdem stellt dies mit einer Gesamtausbeute von 53% über die beiden Syntheseschritte die beste Methode für die Umwandlung dieses Diethylamides zur Säure dar.

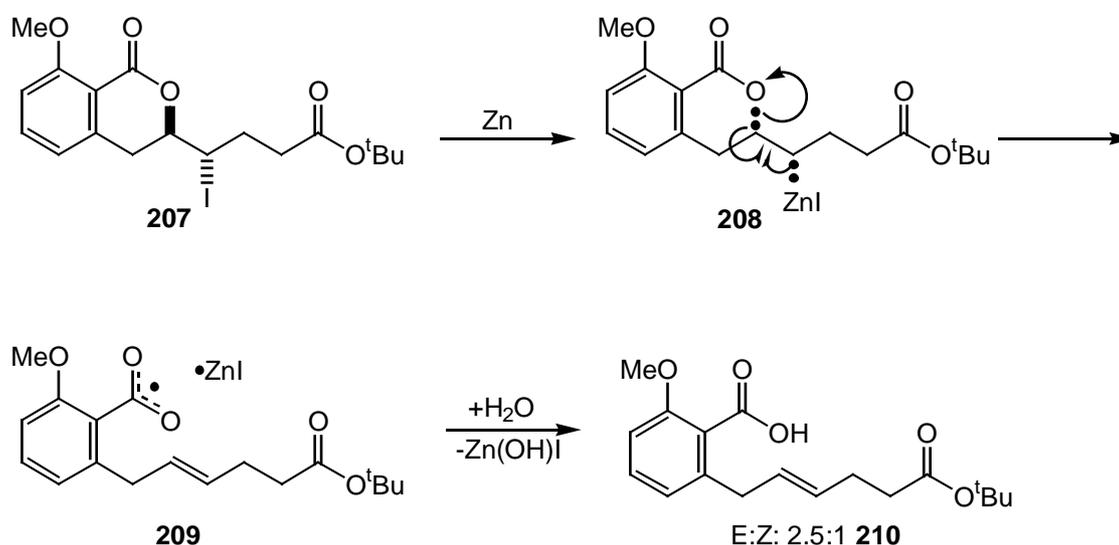


Abb. 86: Öffnung des Iodlactons mit Zink

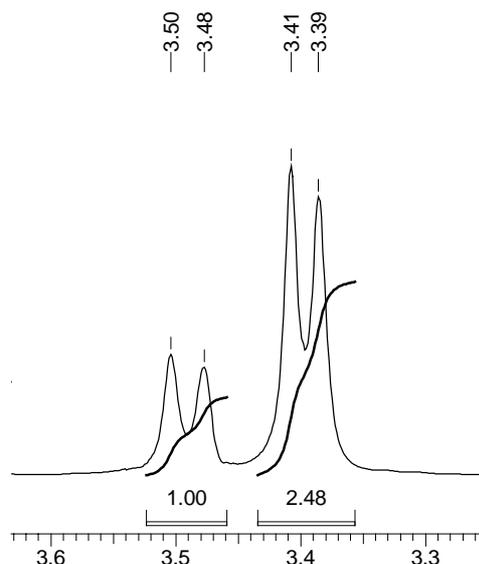


Abb. 87: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von **210**

4.1.7 Synthese des Eduktes **214** für die Aldolreaktion

Die weiteren Schritte bis zu dem Edukt **214** für die geplante Aldolreaktion bestanden hier aus der Veresterung der Säure mit DBU und Methyljodid^[145] zum Methylester **211**, ehe dann die Verseifung des *tert*-Butylester die Bildung des Säurechlorides, sowie die Umsetzung mit dem Evans-Auxiliar **213** folgte. Zur Bildung der Verbindung **214** wurde, nachdem mittlerweile die korrigierte Stereochemie veröffentlicht war, nicht mehr das R-Oxazolidinon **178**, sondern die S-Verbindung **213** verwendet. Es zeigte sich, daß hier die Umsetzung des aus **212** erhaltenen Säurechlorides mit dem Evans-Auxiliar **213** mit 98% nahezu quantitativ verlief, während bei der Verbindung **179**, die noch die Diethylamidgruppe enthielt, die maximale Ausbeute bei 68% lag.

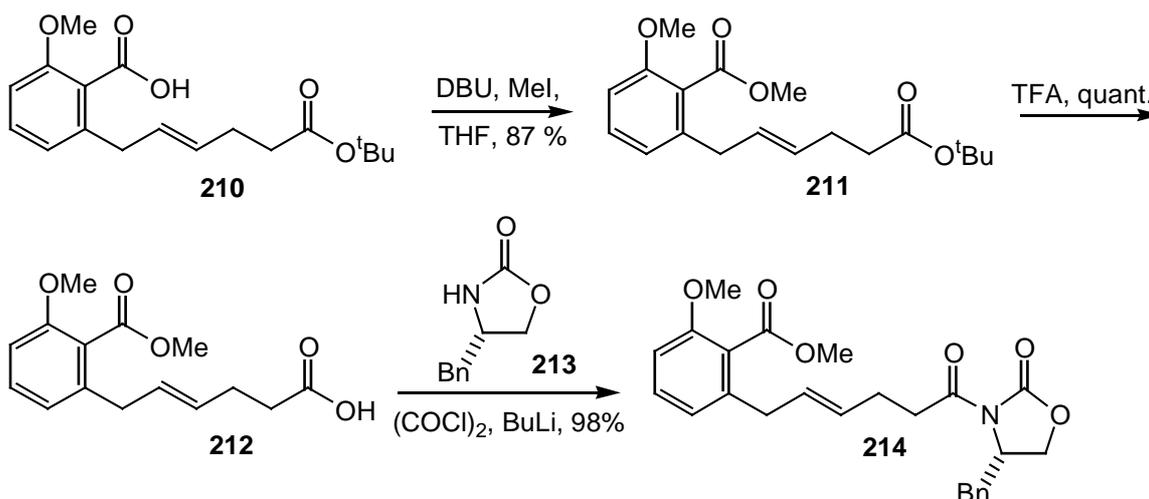


Abb. 88: Bildung des Eduktes für die Aldolreaktion

4.1.8 Synthese der Makrolactonisierungsvorstufe

Bei den nachfolgenden Schritten handelt es sich um dieselben Umwandlungen wie sie auch schon bei der Verbindung mit dem Diethylamid durchgeführt wurden. Allerdings mußten teilweise andere Reagenzien und Bedingungen verwendet werden, da die Esterfunktion gegenüber den Reduktionen mit LiBH_4 und LiEt_3BH nicht inert ist, sondern ebenfalls zum Alkohol reduziert werden würde. Bei der Aldolreaktion wurden die optimierten Bedingungen mit TiCl_4 und Spartein verwendet^[136]. Dabei lag bei gleichen Bedingungen auch hier die Ausbeute mit nahezu quantitativen 98% um einiges höher als bei der Diethylamidverbindung **179**, was ebenfalls Rückschlüsse auf die störende Wirkung dieser Amidgruppe zuläßt.

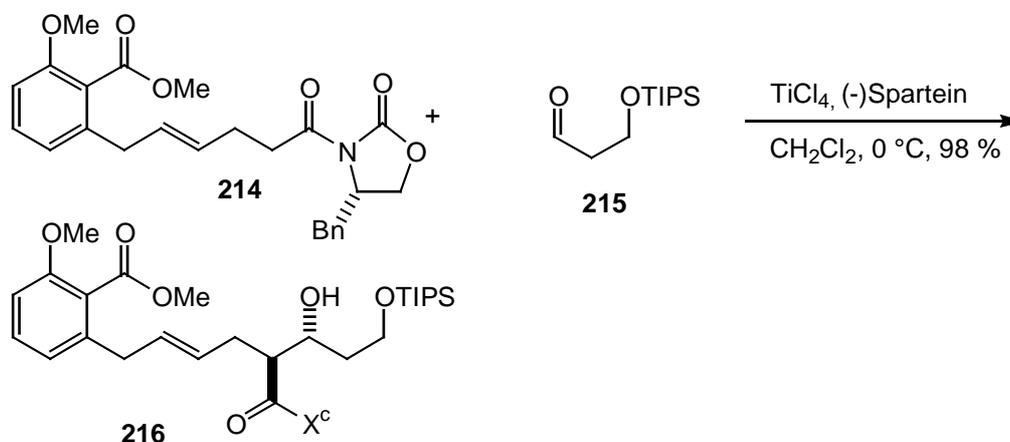


Abb. 89: Aldolreaktion mit TiCl_4 und Spartein

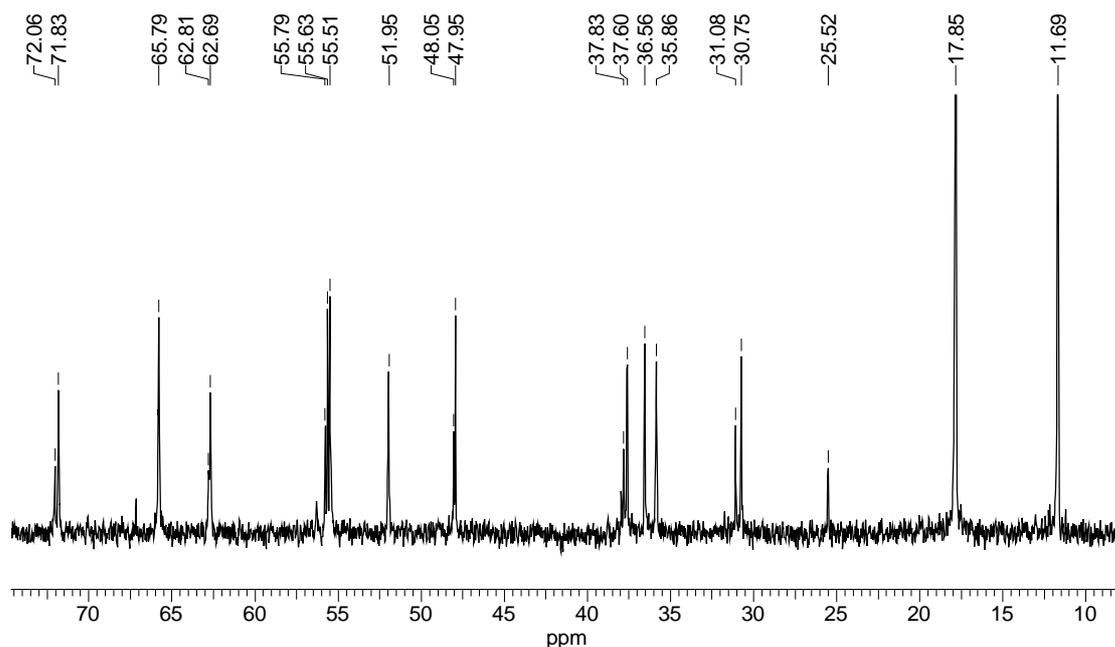


Abb. 90: Ausschnitt aus dem ^{13}C NMR-Spektrum von **216**

Auch in dem in Abb. 90 gezeigten Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum von **216** tauchen einige Peaks, deren Zuordnung im experimentellen Teil beschrieben ist, doppelt auf, was in diesem Falle an dem eingesetzten E:Z-Gemisch von 2.5:1 der Verbindung **214** liegt. Für die nachfolgende Reduktion zum Alkohol **217** wurde auf eine wässrige Lösung von Natriumborhydrid^[146] zurückgegriffen. Nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen, Rühren über Nacht und sehr langsames Hydrolysieren mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung, konnte der Alkohol **217** mit einer Ausbeute von 81% erhalten werden. Bei der anschließenden Tosylierung mußten keine Änderungen in den Reaktionsbedingungen^[147] vorgenommen werden, um die Verbindung **218** mit einer Ausbeute von 89% isolieren zu können. Dagegen mußten die Bedingungen bei der Reduktion des Tosylates komplett geändert werden. Durch Literaturrecherche konnte aber ein Weg gefunden werden, der bereits 1989 von Subramanian *et al.*^[148] zur Synthese des Pheromons (Z)-7-Tetradecenylacetat verwendet wurde, anschließend aber in Vergessenheit geriet. Bei dieser Methode wird das Tosylat zusammen mit 10 Äquiv. Zinkstaub und 5 Äquiv. Natriumiodid in Glyme zwei Stunden auf 80 °C erhitzt, ehe man durch Filtration, Verdünnen mit Wasser und Extraktion mit Ether reines Produkt **219** in nahezu quantitativer Ausbeute erhält. Wie wichtig die Eigenschaften von Glyme für diese Reaktion sind, zeigte sich durch den Austausch des Lösungsmittels gegen Tetrahydrofuran wodurch die Ausbeute auf 18% absank.

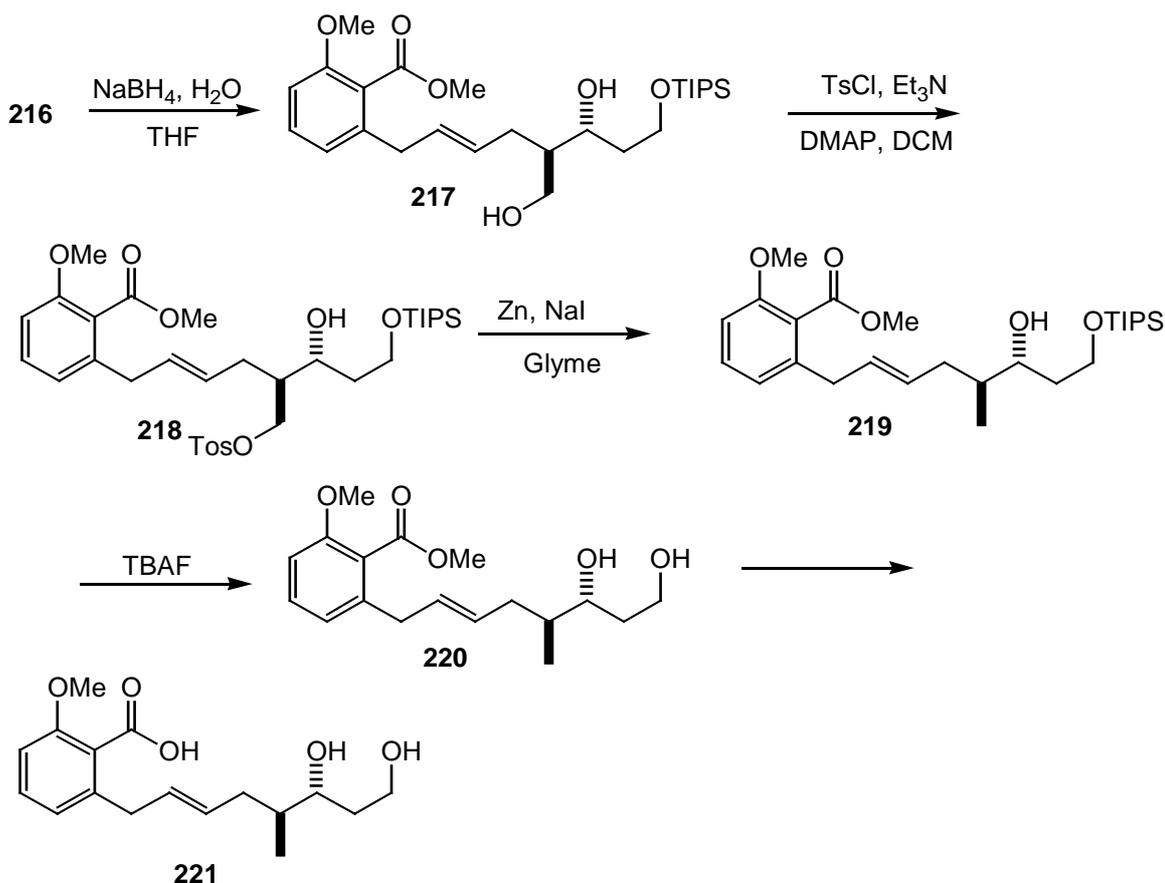


Abb. 91: Die auf die Aldolreaktion folgenden Synthesestufen

Die letzten Schritte dieses Syntheseabschnittes bestanden in der Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe mit TBAF unter Standardbedingungen^[149] (**220**) sowie der Esterhydrolyse (**221**) mit Lithiumhydroxid^[150] in einem Lösungsmittelgemisch von THF, Methanol und Wasser im Verhältnis 2:1:1 und einer Reaktionszeit von 72 Stunden. Sowohl die Abspaltung der Silylschutzgruppe mit 80% als auch die Verseifung des Methylesters **220** mit 77% verliefen dabei mit zufriedenstellenden Ausbeuten.

4.1.9 Makrolactonisierung und Synthese des Testsystems

Mit dem Substrat **221** wurden dann erste Makrolactonisierungsversuche unter Yamaguchi - Bedingungen^[151,152] (1. Trichlorbenzoylchlorid, Triethylamin; 2. DMAP, Toluol) und unter starker Verdünnung durchgeführt. Da bei diesen Testversuchen, wahrscheinlich auch aufgrund der geringen vorhandenen Substratmenge, der gewünschte Makrocyclus **160**

nicht isoliert werden konnte, wurden Überlegungen angestellt, wie man am schnellsten ein geeignetes Testsystem für die Makrolactonisierung herstellen könnte, welches nur die entscheidenden Strukturmerkmale besitzt. Ergebnis dieser Überlegungen führten zu dem Molekül **159**, dem sowohl die Methylgruppe an C-12 als auch die Seitenkette an C-15 fehlte. Die Synthesesequenz, die zu dem racemischen Makrocyclus **159** führt, ist in Abb. 92 dargestellt. Die ersten beiden Schritte dieser Synthesesequenz waren dabei schon als Testreaktion für die Amidhydrolyse über die Halolactonisierung^[153] mit anschließender Öffnung dieses Halolactons^[154] durchgeführt worden. Und auch die Schritte, der Veresterung zum Methylester, der Abspaltung der Silylschutzgruppe sowie der Hydrolyse des Methylesters waren bereits getestet und optimiert worden. Es blieben also nur noch drei bisher nicht durchgeführte Reaktionen übrig. Dies waren die Ozonolyse der Doppelbindung zum Aldehyd, die Takai-Olefinierung zur Bildung des Vinyljodides sowie die Suzuki-Reaktion, mit der die Kohlenstoffkette des Makrocyclusses aufgebaut werden sollte.

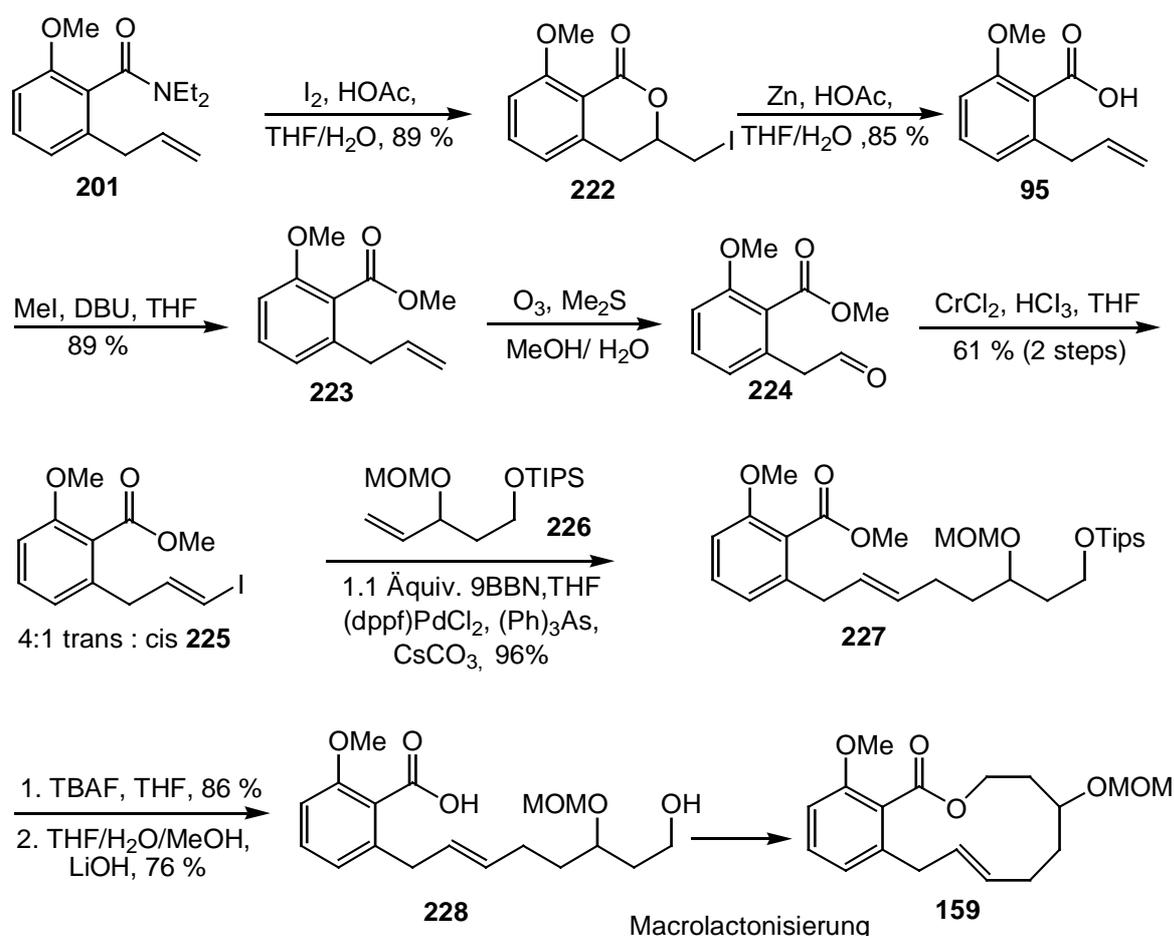


Abb. 92: Syntheschema des Testsystems für die Makrolactonisierung

4.1.9.1 Ozonolyse und Takai-Olefinierung

Die Ozonolyse wurde dabei nach einer Vorschrift von Hudlicky *et al.*^[155], bei der mit Me₂S als Reduktionsmittel aufgearbeitet wurde, durchgeführt. Da man nach sorgfältigem Waschen und Extrahieren der Reaktionslösung laut NMR das Produkt mit akzeptabler Reinheit erhielt, wurde auch aufgrund der möglichen Säurelabilität dieser Verbindung, eine chromatographische Reinigung nur für analytische Zwecke durchgeführt. Das Rohprodukt des Aldehyd **224** wurde in der Takai-Reaktion^[156] weiter umgesetzt. Diese Olefinierungsreaktion läuft dabei wahrscheinlich nach dem von Takai postulierten und in Abb. 93 gezeigten Mechanismus ab.

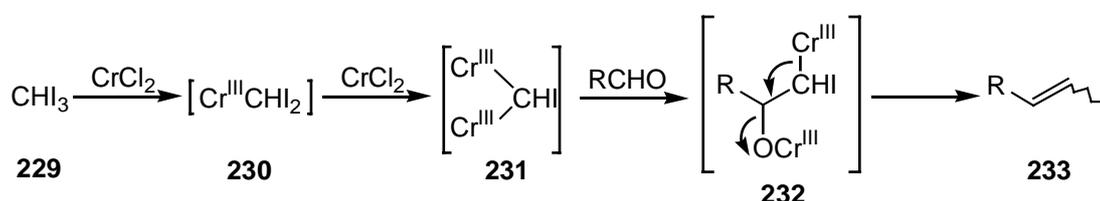


Abb. 93: Mechanismus der Takai-Olefinierung

Diese Reaktion zeigte je nach Charge des verwendeten Chromdichlorides teilweise recht unterschiedliche Ausbeuten. Die Ursache dieser Schwankungen kann in unterschiedlich großen Spuren von Nickel begründet sein. Denn bereits katalytische Mengen Nickeldichlorid bewirken, daß das Vinyliodid in einer sogenannten Nozaki-Takai-Hiyama-Kishi-Reaktion^[157,158], in der allerdings meist DMSO oder DMF als Lösungsmittel eingesetzt wird, mit dem vorhandenen Aldehyd zu einem ungesättigten Alkohol weiterreagiert.

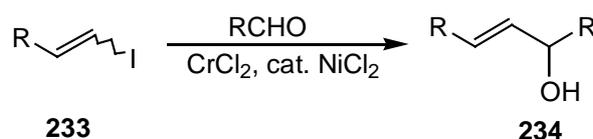


Abb. 94: Nozaki-Takai-Hiyama-Kishi-Reaktion

Trotzdem gelang es das Vinyljodid **225** auch im Gramm-Maßstab mit einer Gesamtausbeute von 61% über die Synthesestufen Ozonolyse und Takai-Olefinierung zu erhalten. Allerdings zeigte sich, daß unabhängig von der Reaktionstemperatur ein Gemisch der E- und Z-Isomeren im Verhältnis 4:1 erhalten wurde, das säulenchromatographisch nicht getrennt werden konnte. Dieses Vinyljodid **225** wurde deshalb als Gemisch in der nachfolgenden Suzuki-Miyaura-Kupplung^[159-162] eingesetzt.

4.1.9.2 Die Suzuki-Miyaura-Reaktion

Bei der Suzuki-Miyaura-Reaktion handelt es sich um eine Kreuzkupplung, bei der eine Borverbindung **235**, die durch Hydroborierung eines Alkens hergestellt werden kann, mit einer Alkenyl-, Aryl- oder allylischen Halogenverbindung **236** gekuppelt wird (Abb. 95).

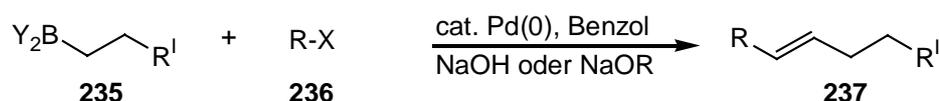


Abb. 95: Suzuki-Miyaura-Reaktion (Standardbedingungen)

Während des katalytischen Kreislaufes werden dabei die in Abb. 96 gezeigten und im folgenden kurz beschriebenen Stufen durchlaufen. Nach der oxidativen Addition einer organischen Halogenverbindung **239** an den Palladium (0)-Katalysator **238**, die oft den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt, wird eine Transmetallierung postuliert, die letztlich den Austausch des Halogensubstituenten durch den organischen Rest der Borverbindung **243** bewirkt. Dieser so entstandene Diorgano-Palladium-Komplex bildet im letzten Schritt durch eine reduktive Eliminierung das Kreuzkupplungsprodukt **244** und regeneriert dabei gleichzeitig den Palladium (0)-Katalysator. Bei diesem Reaktionsmechanismus spielt die verwendete Base eine sehr wichtige Rolle, da sie an mehreren Schritten beteiligt ist. Ihre wichtigste Aufgabe ist aber die Umwandlung der Alkyl-BR₂-Spezies in die reaktivere Spezies [Alkyl-BR₂OH]⁻.

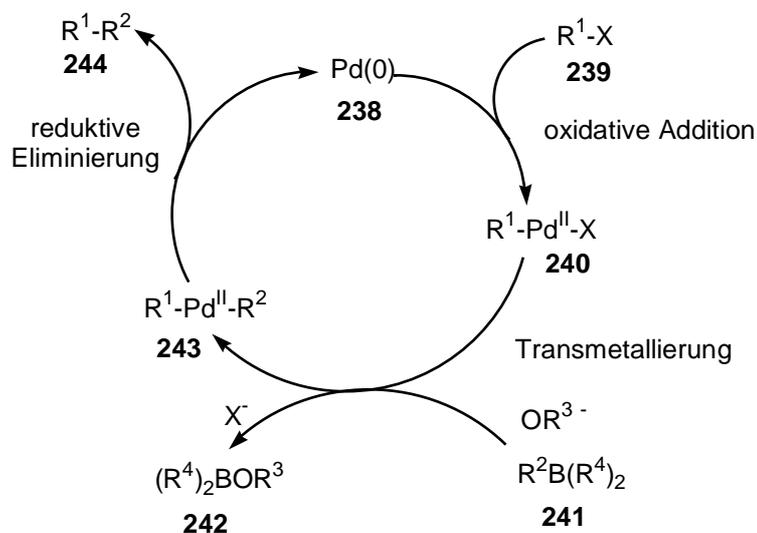


Abb. 96: Allgemeiner Katalysezyklus der Suzuki-Miyaura-Reaktion

Zunächst mußte nun aber die in der Synthesesequenz benötigte Alken-Komponente **224** über eine Aldolreaktion von Acrolein **245** und *tert*-Butylacetat **150** mit LDA als Base, eine MOM-Schützung^[163] der Hydroxy-Gruppe, einer Reduktion der Esterfunktion mit LAH zum Alkohol und dessen Schützung mit TIPSCl^[134] hergestellt werden (Abb. 97). Alle Schritte liefen dabei unter Standardbedingungen mit einer guten Gesamtausbeute von 45% ab.

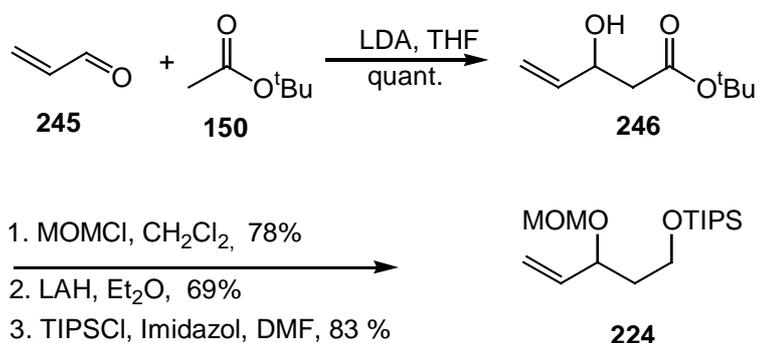


Abb. 97: Synthese des in der Suzuki-Reaktion benötigten Allylalkohols

Diese Verbindung **224** wurde dann mit 1.1 Äquiv. 9-BBN umgesetzt, um das hydroborierte Produkt **247** zu erhalten. Dabei ist das Regioisomere mit endständiger Alkylborylgruppe bei der Hydroborierungsreaktion, aufgrund des sterisch anspruchsvollen Borreagens, das stark bevorzugte Addukt. Die Reaktionsgeschwindigkeit der Hydroborierung hängt dabei sowohl von elektronischen als auch sterischen Faktoren ab, wobei die sterischen meist eine wichtigere Rolle spielen. Dies kann dazu führen, daß ein Substrat mit zwei verschiedenen Doppelbindungen sehr selektiv nur an einer Doppelbindung hydroboriert wird. Für die eigentliche Suzuki-Reaktion wurden nicht die Standardbedingungen von Suzuki und Miyaura, sondern die von Trost *et. al*^[164], entwickelten Bedingungen verwendet. Dabei wird anstelle von Natriumhydroxid Cäsiumcarbonat als Base, DMF anstatt Benzol als Lösungsmittel verwendet und zusätzlich Triphenylarsin als weiterer Ligand hinzugegeben. Mit diesen Reagentien und Reaktionsbedingungen konnte das Alken **227** in nahezu quantitativer Ausbeute von 96% erhalten werden. Um die Vorstufe der Makrolactonisierung (**228**) herzustellen, mußte bei dem so erhaltenen Molekül nur noch die TIPS-Schutzgruppe mit TBAF abgespalten und der Methylester mit LiOH verseift werden.

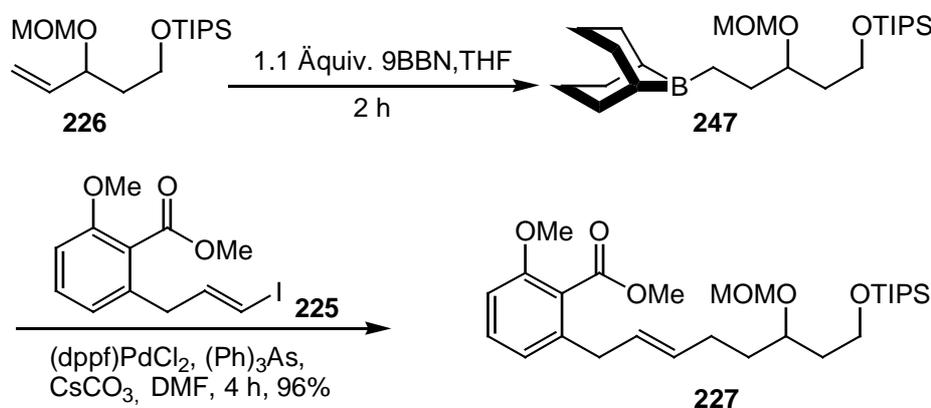


Abb. 98: Suzuki-Reaktion zum Aufbau des Testsystems

4.1.9.3 Makrolactonisierungsversuche am Testsystem

In der Literatur sind einige Methoden für die Makrolactonisierung beschrieben, die meist auf einer Aktivierung der Carboxy-Gruppe durch die Bildung eines Anhydrids oder Thioesters beruhen. Die am häufigsten verwendeten Verfahren sind dabei die

Aktivierungen nach den Methoden von Yamaguchi^[151], mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, von Mukaiyama^[165], mit 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid, nach Keck^[166], mit Dicyclohexylcarbodiimid und nach Corey^[167-169], mit Dipyridyldisulfid. Die durch diese Reagentien aktivierten Verbindungen sind in Abb. 99 gezeigt.

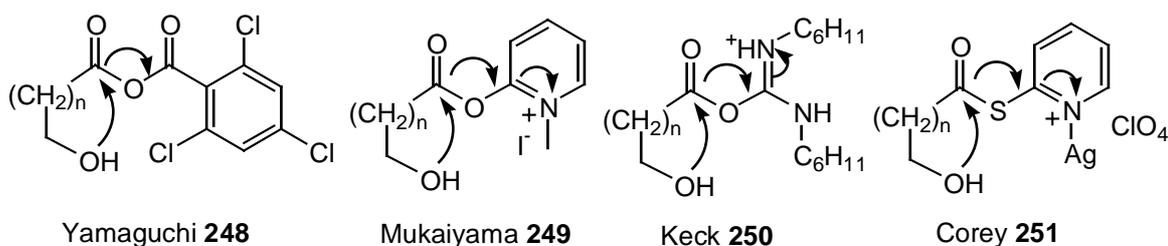


Abb. 99: Aktivierte Zwischenstufen verschiedener Makrolactonisierungsmethoden

Die einzige Ausnahme dabei bildet die Makrolactonisierung unter Mitsunobu-Bedingungen^[170], bei der die Hydroxy-Gruppe durch aktiviertes Triphenylphosphin in eine sehr gute Abgangsgruppe (**255**) umgewandelt wird, die bereits von der Carboxy-Gruppe verdrängt werden kann.

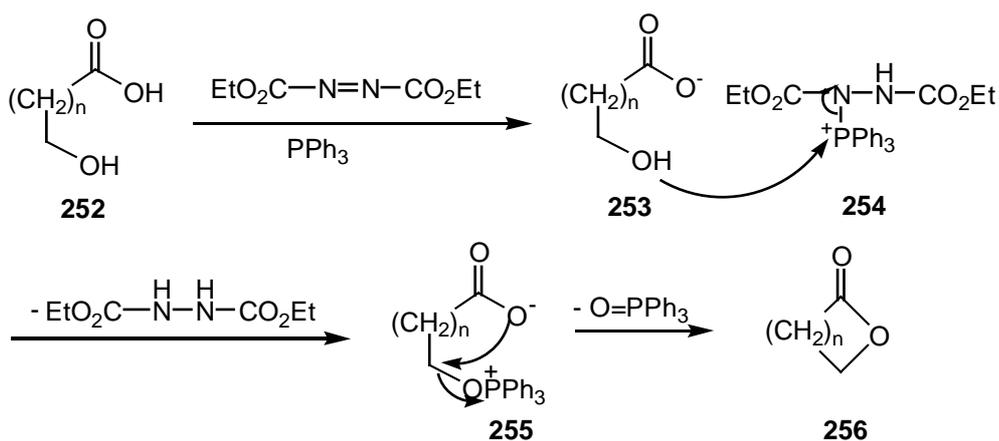


Abb. 100: Reaktionsmechanismus der Mitsunobu-Reaktion

Um bei der Makrolactonisierung die Bildung von Dioliden oder Polymeren zu verhindern, wurden stark verdünnte Lösungen der Verbindung **228** sehr langsam zu einer ebenfalls stark verdünnten Lösung der jeweiligen Reagentien gegeben. Die Methoden mit den jeweiligen Reagentien und die Ergebnisse dieser durchgeführten Versuche sind in der Tab. 2 zusammengefaßt:

Nr.	Bedingungen	Reagentien	Ausbeute an 159	Bemerkung
1	Mitsunobu	PPh ₃ , DEAD bzw. DIAD	31%	20% Diolide
1	Yamaguchi	Trichlorbenzoylchlorid, DMAP	36%	
2	Corey	Dipyridyldisulfid, PPh ₃ , AgClO ₄	0%	12% 257
3	Mukaiyama	2-Chloro-1- methylpyridiniumiodid, Et ₃ N	11%	
4	Keck	DCC, DMAP, DMAP*HCl	10%	

Tab. 2: Gebräuchlichste Makrolactonisierungsmethoden

Man kann anhand dieser Tabelle erkennen, daß nur bei der Methode nach Corey nicht das gewünschte Produkt entstanden ist. Dies lag daran, daß Silberperchlorat als Lewisäure in der Lage ist die MOM-Schutzgruppe anzugreifen, was mit einer Ausbeute von 12% zu dem in Abb. 101 gezeigten Produkt **257** führte.

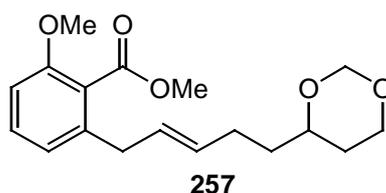


Abb. 101: Bei der Methode nach Corey entstandenes Produkt

Bei den Methoden nach Keck und Mukaiyama konnte zwar das gewünschte Produkt isoliert werden, mit 10% bzw. 11% aber in sehr geringer Ausbeuten, was eine Verwendung dieser Reaktionen als Cyclisierungsschritt ausschloß. Die besten Ergebnisse wurden mit 31% und 36% unter den Bedingungen von Mitsunobu und Yamaguchi erzielt. Unter den Mitsunobu-Bedingungen entstand dabei allerdings noch zu 20% das Diolid, dessen Bildung bei optimierter Reaktionsführung aber sicher noch zu Gunsten des gewünschten Makrocyclus hätte zurückgedrängt werden können. Die relativ große Ausbeute bei dem Verfahren nach Yamaguchi überraschte dabei etwas, da erste Versuche an der ursprünglich synthetisierten Verbindung **221** nicht zum Ziel führten. Ursachen hierfür könnten in der Verwendung einer anderen Charge Trichlorbenzoylchlorid und der 2,5-fachen stärkeren Verdünnung bei der Bildung des gemischten Anhydrides in THF begründet sein.

Desweiteren wurden noch die Reaktionen mit den weniger gebräuchlichen Bedingungen wie sie in Tab. 3 zusammengefaßt sind, durchgeführt.

Nr.	Reagentien	Ausbeute	Bemerkung
5	HfCl ₄ *THF	0%	10% 257
6	Trichlorethanol, K ₂ CO ₃	0%	
7	Bisdimethylsilylbenzol, RhCl(PPh ₃), Me ₂ Si((OTf) ₂	0%	

Tab. 3: Weniger gebräuchliche Makrolactonisierungsmethoden

Da es sich bei HfCl₄*2THF um eine Lewissäure handelt führte dessen katalytische Verwendung, analog der Vorschrift von Yamamoto *et al.*^[171], zur bereits in Abb. 101 gezeigten Verbindung **257**. Auch mit den von Burke *et al.*^[172] beschriebenen Bedingungen, der Bildung des Esters mit Trichlorethanol und anschließender Umsetzung mit Kaliumcarbonat sowie mit der von Mukaiyama *et al.*^[173] entwickelten Methode, die in Abb. 102 gezeigt ist, konnte leider nicht der gewünschte Makrocyclus isoliert werden.

4.1.10 Synthese des Aldehydbausteins zur Einführung des dritten Stereozentrums

Die am häufigsten verwendeten Methoden zum Aufbau von chiralen β -Hydroxyestern wie z.B. **261** sind die Aldolreaktion, die enantioselektive Reduktion der entsprechenden β -Ketoester und die Allylierungsreaktion mit anschließender oxidativer Umwandlung der Doppelbindung zur Esterfunktion. Aufgrund der apparativ geringeren Anforderungen der Aldolreaktion im Vergleich zur enantioselektiven Reduktion und den relativ milden Bedingungen der nachfolgenden Reaktionen entschieden wir uns für die Aldolreaktion.

Für den Aufbau des Aldehydbausteins **152** ergaben retrosynthetische Überlegungen und Datenbankrecherchen damit den in Abb. 104 gezeigten Syntheseweg, dessen zentraler Schritt aus einer Duthaler-Aldolreaktion^[174-177] des Aldehyd **149** mit *tert*-Butylacetat besteht. Der für diese Aldolreaktion benötigte Aldehyd **149** wurde analog der Vorschrift von Ishikawa *et al.*^[178] über die Monoschutzung von Butandiol mit PMBCl und anschließender Swern-Oxidation erhalten. Das PMBCl wurde dabei nach einer Vorschrift von Madelmont *et al.*^[179] mit quantitativer Ausbeute aus (4-methoxyphenyl)methanol und Salzsäure hergestellt. Den Abschluß dieser Synthese-Sequenz bildeten dann die Silylschutzung der entstandenen Hydroxygruppe mit TIPSCl und Imidazol sowie die Reduktion des *tert*-Butylesters mit Dibal in Dichlormethan bei 78 °C^[180]. Beide lieferten mit 83% bzw. 90% mit sehr guten Ausbeuten den gewünschten Aldehyd **152**.

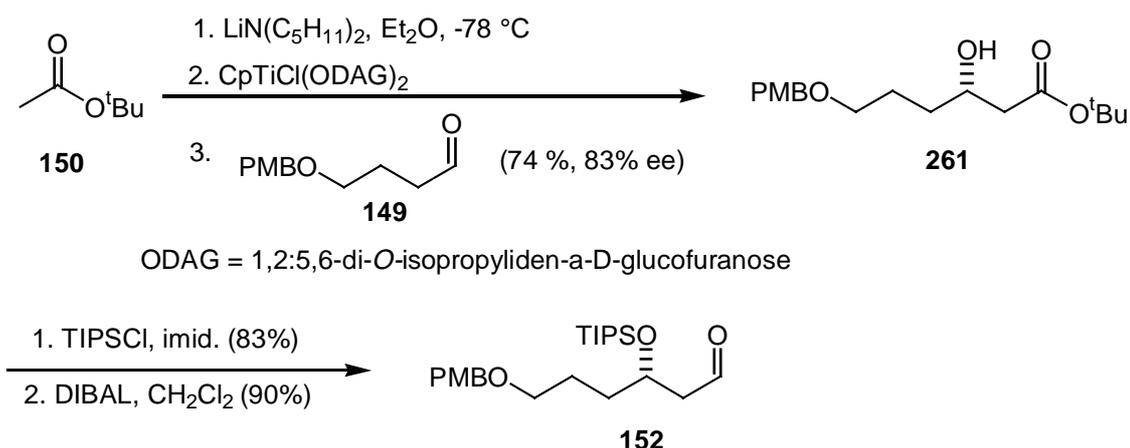


Abb. 104: Synthese des chiralen Aldehydbausteins

4.1.10.1 Die Duthaler-Aldolreaktion^[174-177]

Während kovalent gebundene chirale Hilfsstoffe im Falle von Propionat-Enolaten gute Stereoselektivität induzieren, gestaltet sich dies für Acetat-Enolate bedeutend schwieriger. Allerdings wurden in den letzten Jahren Methoden entwickelt, die die stereoselektive Addition α -unsubstituierter Enolate erlauben. Besonders effizient ist hierbei die Verwendung von Metallkomplexen mit chiralen Liganden, worauf auch die Duthaler-Aldolreaktion zurückgreift. Ein großer Vorteil dieser Reaktion ist, daß der chirale Metallkomplex aus den beiden käuflichen oder leicht herstellbaren Verbindungen Cyclopentadienyltitan(IV)trichlorid und 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-Glucufuranose („Diaceton-D-glucose“, ODAG) synthetisiert werden kann. Durch eine anschließende Transmetallierung des relativ stabilen Lithiumenolates von *tert*-Butylester mit diesem Metallkomplex erhält man das Titanenolat **266**, welches in situ weiter umgesetzt werden kann und bevorzugt von der *re*-Seite an den Aldehyd addiert (**267**). Der Nachteil dieser Reaktion liegt darin begründet, daß nur der S-konfigurierte β -Hydroxyester ausgehend von der D-Glucose hergestellt werden kann und nicht auch das R-Enantiomer, da der Preis für die dafür benötigte L-Glucose für eine synthetische Anwendung zu hoch ist.

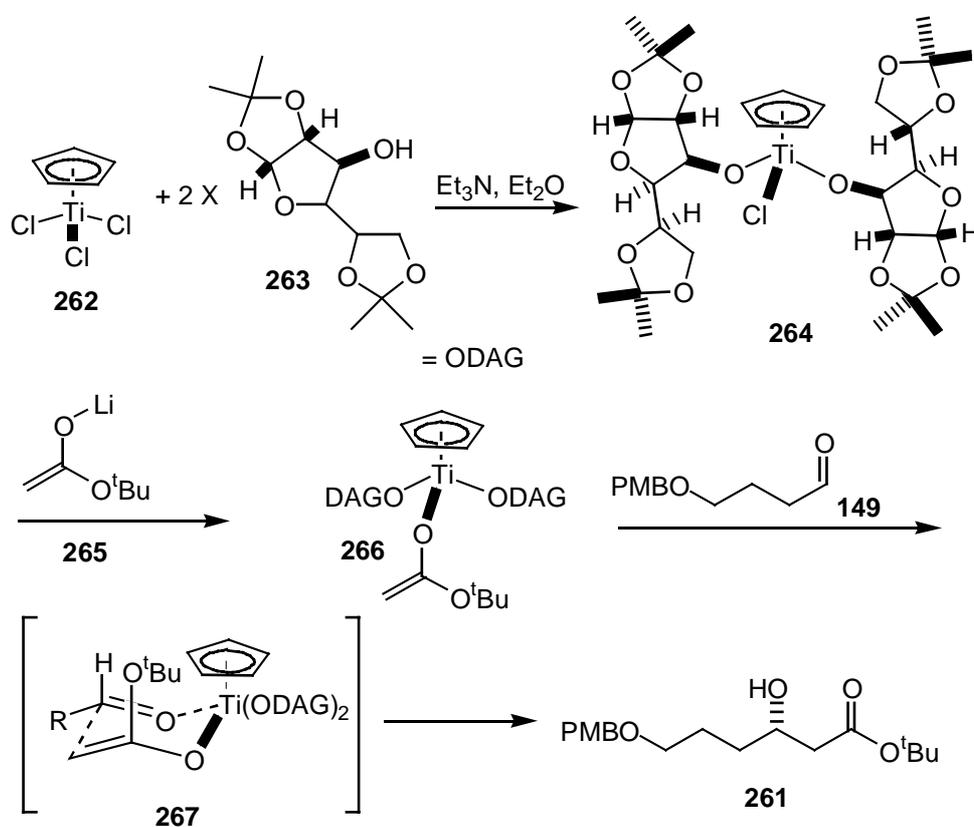


Abb. 105: Mechanismus der Duthaler-Aldolreaktion

Mit Hilfe der Duthaler-Aldolreaktion gelang es, den gewünschten S-konfigurierten β -Hydroxyester im Gramm-Maßstab mit einer Ausbeute von 74% und einem Enantiomerenüberschuß von 83% zu synthetisieren. Um diesen Enantiomerenüberschuß zu bestimmen, wurde die Aldolreaktion mit LDA als Base racemisch durchgeführt und das Gemisch HPLC-chromatographisch mit einer CHIRACEL-AS-Säule und dem Lösungsmittelgemisch Heptan/Isopropanol im Verhältnis 95:5 getrennt. Anhand der übereinstimmenden Retentionszeiten von 6.85 und 8.95 Minuten des Produktes aus der Duthaler-Aldolreaktion mit denen des Racemates konnte der ee-Wert somit durch Auswertung der Peakflächen zweifelsfrei bestimmt werden.

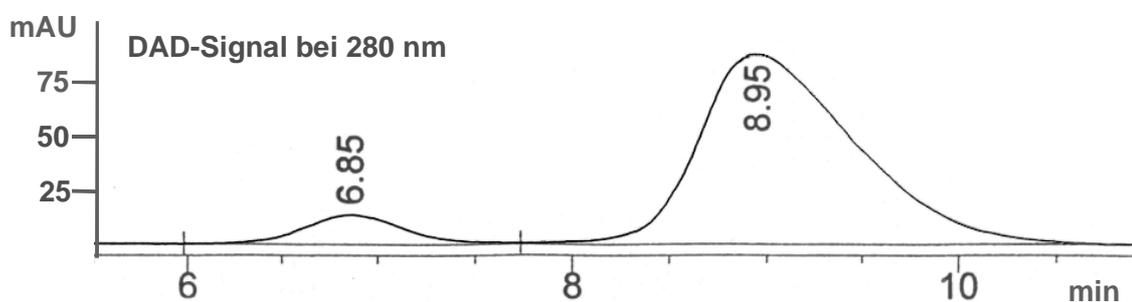


Abb. 106: Enantiomerentrennung von 261 mittels HPLC

4.1.11 Syntheseschritte bis zur Makrolactonisierung mit drittem Stereozentrum

Mit dem Aldehydbaustein **152** wurde nun die analoge Synthesesequenz, wie sie schon mit 3-[(Triisopropylsilyl)oxy]propanal verwendet wurde, durchlaufen (Abb. 107). Die Ausbeute bei der Aldolreaktion fiel dabei durch die Verwendung eines geringeren Überschusses an Aldehyd mit 76% etwas geringer aus als bei der Umsetzung mit dem Propanal. Der Abbau des Evans-Auxiliars zur Methyl-Gruppe über die Reduktion mit Natriumborhydrid, der Tosylierung und der anschließenden reduktiven Entfernung dieses Tosylates verlief über diese drei Schritte mit einer Ausbeute von insgesamt 61%. Dieser Abbau stellt somit eine sehr gute, in dieser Form noch nicht verwendete, Synthesesequenz dar, die zum einen unter sehr milden Bedingungen abläuft und zum anderen funktionelle Gruppen wie Ester, aber auch Doppelbindungen toleriert. Um bei der Makrolactonisierung die unwahrscheinlichere, aber dennoch nicht auszuschließende Bildung eines 10-Ringes zu

verhindern, wurde hier zusätzlich noch die Hydroxy-Gruppe als Methoxymethylether geschützt^[163], ehe die Silylschutzgruppe abgespalten und der Methyl ester verseift wurde. Alle diese Syntheseschritte verliefen mit guten bis sehr guten Ausbeuten, so daß über die gesamten 13 linearen Synthesestufen bis zur Makrolactonisierung mit 7% eine sehr gute Gesamtausbeute erhalten wurde, welches einem Schnitt von knapp 82% pro Reaktion entspricht. Leider gelang es nicht unter den Makrolactonisierungsbedingungen von Yamaguchi den gewünschten Makrocyclus zu synthetisieren. Dies lag wohl vor allem daran, daß es sich hier im Gegensatz zum Testsystem bei der zu zyklisierenden OH-Funktion um eine sekundäre Hydroxy-Gruppe handelt, deren Annäherung an die Säurefunktion aus sterischen Gründen stark erschwert sein dürfte.

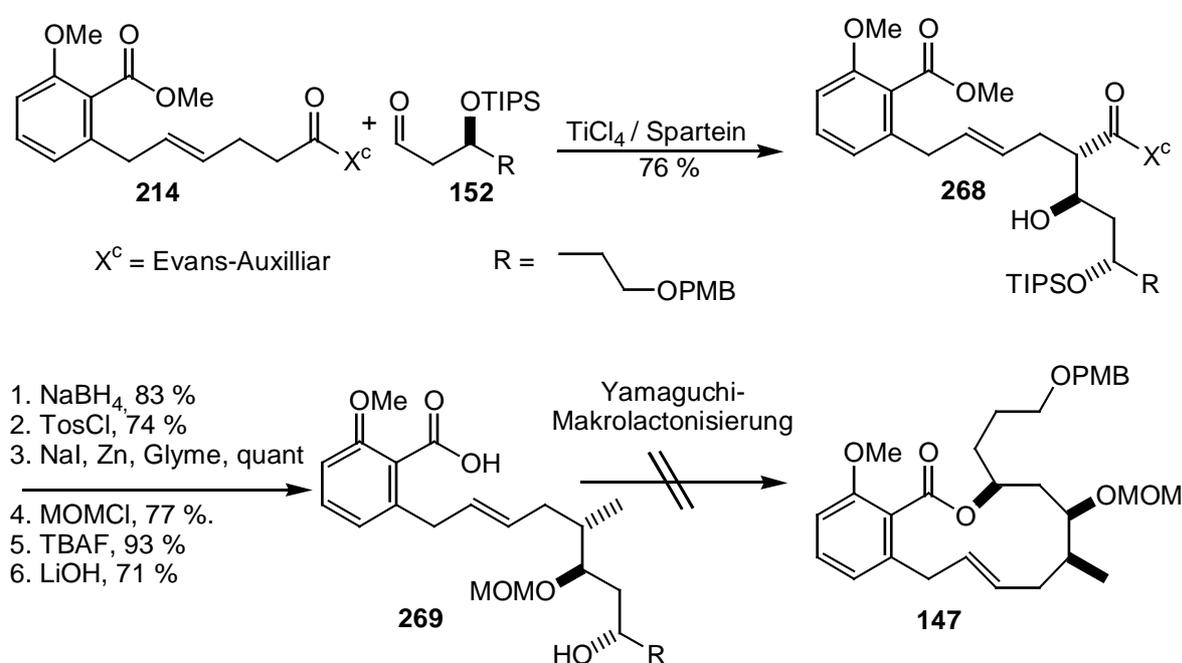


Abb. 107: Syntheschema der abschließenden Schritte des Syntheseweges 1

Die Verbindung, die bei diesem Makrolactonisierungsversuch mit ca. 30% entstand, konnte anhand der experimentellen Daten nicht vollständig charakterisiert werden. Die Auswertung der 1D- und 2D-NMR-Spektren zeigten aber, daß sich zum einen ein Keton gebildet hat und zum anderen eine 1,1-disubstituierte Doppelbindung entstanden ist. Zudem wurde von der MOM-Schutzgruppe Methanol abgespalten, was die Vermutung nahe legt, daß das in Abb. 108 gezeigte Molekül über den dort postulierten Mechanismus entstanden sein könnte. Aufgrund der spektroskopischen Daten wäre aber auch ein 1*H*-Inden-1-on-Derivat denkbar.

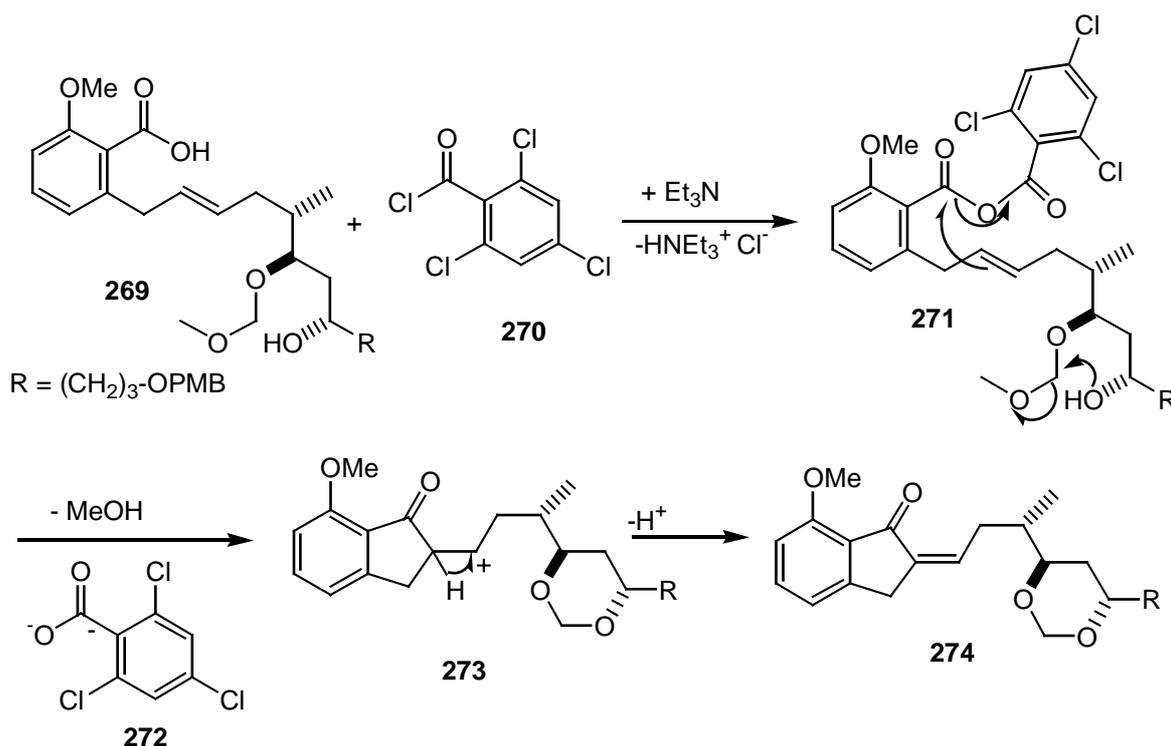


Abb. 108: Bildung des möglichen Makrolactonisierungsproduktes 274

Dieses Ergebnis zeigt deutlich, daß eine Makrolactonisierung über eine aktivierte Carboxylgruppe mit einer sekundären Hydroxygruppe bei diesem System wohl nicht zum Ziel führt. Zum einen ist die Carboxy-Gruppe sowohl durch die Methoxy-Gruppe als auch durch die Alkylkette sterisch stark abgeschirmt, zum anderen kann ein formal gebildetes Acylium-Kation mit der Doppelbindung reagieren. Mit ein Grund für das Fehlschlagen der Reaktion könnte auch die Verwendung der Methoxymethyl-Schutzgruppe gewesen sein, da diese wohl unter den verwendeten Reaktionsbedingungen nicht stabil ist und mit der freien Hydroxy-Gruppe zu einem 1,3 Dioxanderivat reagiert.

Die Ergebnisse aus den Makrolactonisierungsversuchen an diesem Molekül und am Testsystem lassen den Schluß zu, daß bei solchen Systemen der Ringschluß unter Mitsunobu-Bedingungen wohl der vielversprechendste Ansatz wäre. Diese wird aber wohl auch mit nicht sehr hohen Ausbeuten verlaufen und zudem würde sich durch den $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus dieser Reaktion die Stereochemie an C-15 umdrehen. Etabliert wurde dieses chirale Zentrum durch die Duthaler-Aldolreaktion, die, wie gezeigt, die Synthese des R-Enantiomers unter Verwendung der L-Glucose nur unter sehr großem Kostenaufwand zuläßt. Aufgrund der Umwandlung der Amidfunktion über den Halolactonisierungsweg,

wäre zudem immer ein E:Z Gemisch von 2,5:1 erhalten worden. Deshalb wurde dieser Weg zugunsten des Syntheseweges 2 aufgegeben, dessen zentraler Schritt eine intramolekulare Suzuki-Reaktion darstellt.

4.2 Syntheseweg 2

Aufgrund der Ergebnisse bei der Synthese des Testsystems und besonders wegen der dabei nahezu quantitativ verlaufenden Suzuki-Kupplung wurde mit dem Syntheseweg 2 eine Strategie verfolgt, die als zentralen und letzten Schritt eine intramolekulare Suzuki-Reaktion besitzt und zu den in Abb. 109 nochmal gezeigten Zielmolekülen führen sollte.

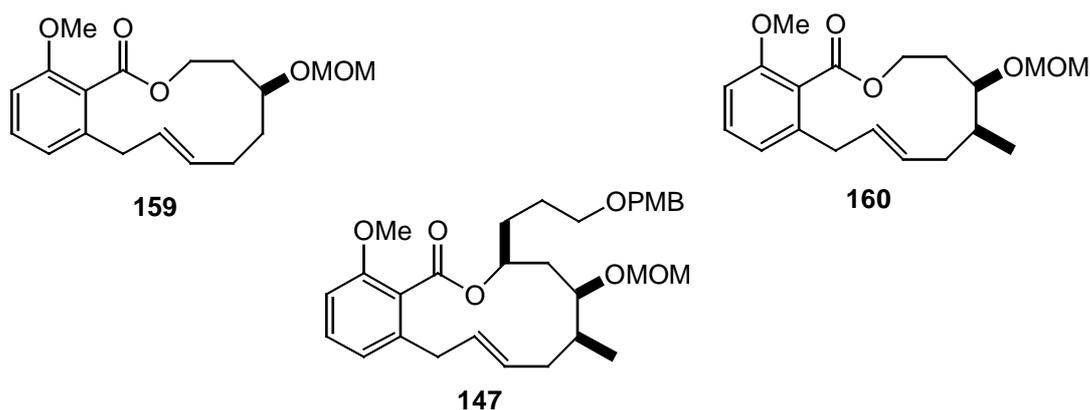


Abb. 109: Zielmoleküle des Syntheseweges 2

Diese Moleküle sollten, ausgehend von den in Abb. 110 gezeigten Alkoholen **275**, **276**, **277** und der ebenfalls dort abgebildeten Säure **157** synthetisiert werden. Um die Vorstufen für die intramolekulare Suzuki-Reaktion zu erhalten, sollten diese Bausteine durch Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen verknüpft werden. Dabei mußte bei der Verbindung **277** die Konfiguration des Stereozentrums der Hydroxy-Gruppe, im Gegensatz zur ursprünglich geplanten Retrosynthese, die einen Cyclisierungsschritt ohne Inversion vorsah, umgedreht werden.

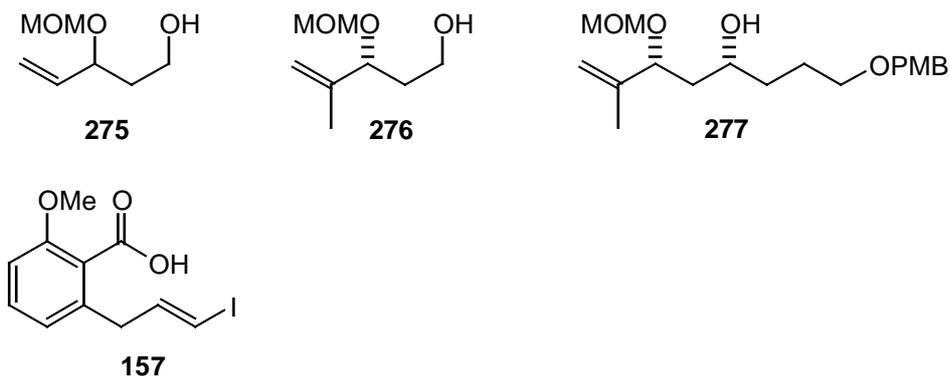


Abb. 110: Zu synthetisierende Molekülbausteine

Der Alkohol **275** wurde dabei schon als Zwischenstufe bei der Synthese des Testsystems verwendet. Für die beiden anderen Alkohole sowie die Säure galt es, eine geeignete Synthesesequenz zu entwickeln.

4.2.1 Synthese des Vinyljodid-Bausteins

Dieser Baustein wurde als Methylester bereits zum Aufbau des Testsystems synthetisiert. Es zeigte sich aber schnell, daß sich unter den Bedingungen, wie sie bei der Hydrolyse des Methylesters benötigt werden, die Vinyljodid-Gruppe zu einem Methoxypropenyl-Rest **278** umlagert.

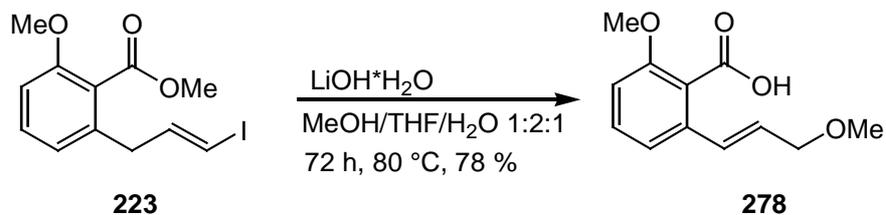


Abb. 111: Bei der Hydrolyse des Methylesters erhaltenes Produkt 278

Dieses Ergebnis zeigte, daß für die Synthese ein Ester gefunden werden mußte, der zum einen die Bedingungen der Ozonolyse und der Takai-Olefinierung duldet, und zum anderen unter sehr milden Bedingungen, die vom Vinylidiod toleriert werden, hydrolysiert werden kann. Als erstes wurde aber versucht, ob nicht, ausgehend von der Säure, analog des in Abb. 112 gezeigten Schemas, das gewünschte Produkt synthetisiert werden kann.

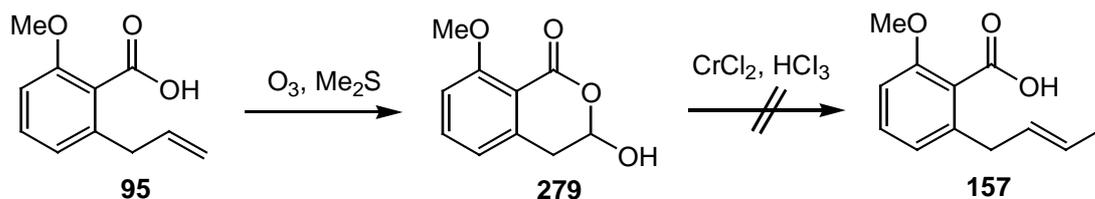


Abb. 112: Syntheseversuch von 157 ausgehend von der Säure 95

Durch die Ozonolyse entstand dabei das zu erwartende und in Abb. 112 gezeigte Acetal **279**, welches aber durch die anschließende Olefinierung nicht zum gewünschten Vinylidiod **157** umgewandelt werden konnte.

Als nächstes wurde versucht, den Triisopropylsilylester zu synthetisieren, da diese Silylschutzgruppe mit TBAF hätte wieder leicht abgespalten werden können. Dieser Silylester **280** konnte auch mit einer sehr guten Ausbeute von 85% hergestellt werden. Allerdings konnten mit diesem Ester nach der Ozonolyse nur noch Zersetzungsprodukte isoliert werden.

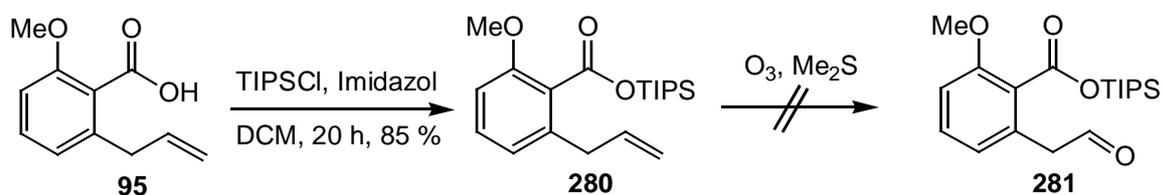


Abb. 113: Syntheseversuch von 157 über den TIPS-Ester 280

Unser Augenmerk richtete sich dann auf die Bildung des *tert*-Butylesters, der mit Trifluoressigsäure leicht zu verseifen ist. Veresterungsversuche mit DCC oder unter Yamaguchi-Bedingungen bestätigten dabei unsere Erfahrungen, die wir bei den Makrolactonisierungsversuchen gemacht hatten, da wir den gewünschten *tert*-Butylester auf diese Weise nicht isolieren konnten. Allerdings führte eine Veresterung mit Dimethylformamid-di-*tert*-butylacetat, die von Widmer^[181] beschrieben wurde, aufgrund der großen Triebkraft, die durch die Bildung von Dimethylformamid entsteht, zum Ziel. Bei dieser Reaktion wurde die Säure **95** in Toluol auf 90 °C erhitzt, ehe das Dimethylformamid-di-*tert*-butylacetat **282** langsam hinzugegeben wurde. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine weitere Stunde gerührt, ehe man nach der Aufarbeitung den gewünschten Ester **284** mit einer Ausbeute von 74% erhielt.

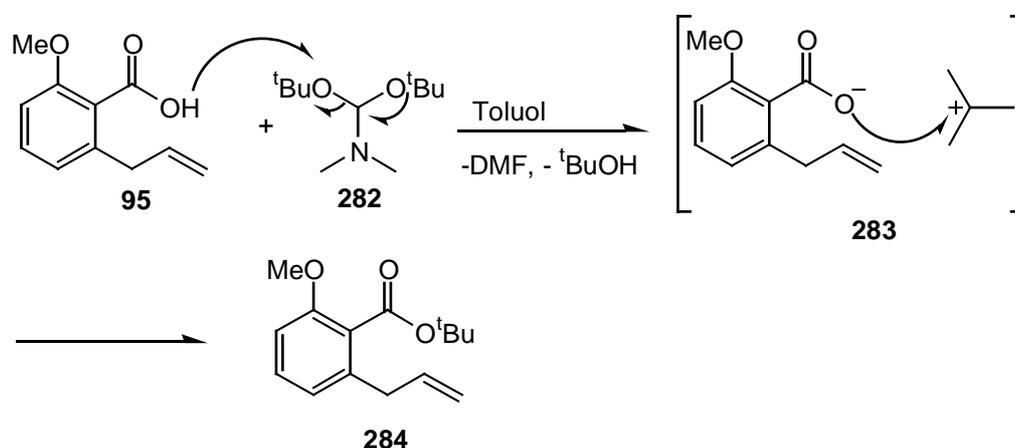


Abb. 114: Mechanismus der Veresterung mit 282

Wie man anhand des Mechanismus in Abb. 114 auch erkennen kann, wird bei dieser Veresterungsmethode, ebenso wie bei den Mitsunobu-Bedingungen, nicht die Carboxyl-Gruppe aktiviert, was für das Gelingen einer Veresterung an dieser Art von Systemen wohl von zentraler Bedeutung ist.

Mit diesem Ester **284** gelang die Ozonolyse zum entsprechenden Aldehyd **285**, der auch hier ohne chromatographische Aufreinigung in der Takai-Olefinierung eingesetzt wurde, die ebenfalls das gewünschte Produkt **286** lieferte. So konnte das Vinyljodid mit einer Gesamtausbeute von 62% über diese beiden Schritte erhalten werden. Eine abschließende Esterhydrolyse mit TFA in DCM, die mit fast quantitativer Ausbeute verlief, lieferte die gewünschte Säure **157**.

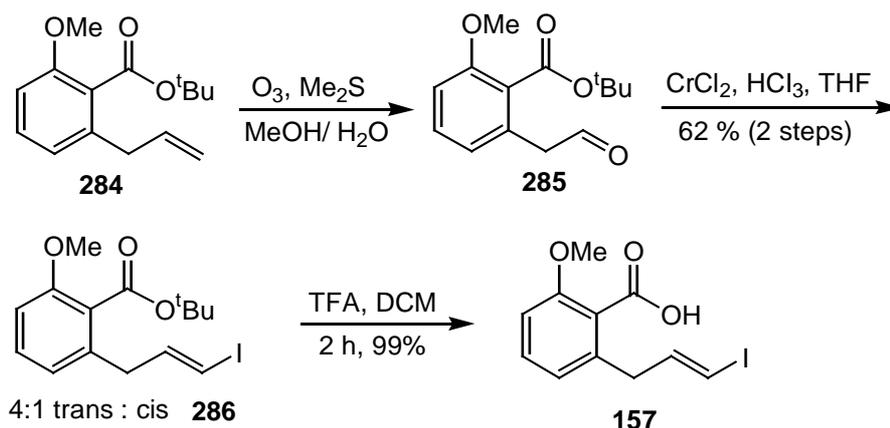


Abb. 115: Synthese des Vinyliodids 157

Der Nachteil dieser Synthesesequenz besteht darin, daß man durch die Takai-Olefinierung ein trans:cis Gemisch von 4:1 erhält. Aus diesem Grund sollte versucht werden dieses Problem zu umgehen. Retrosynthetische Überlegungen und Datenbankrecherchen ergaben dabei folgendes Reaktionsschema (Abb. 116):

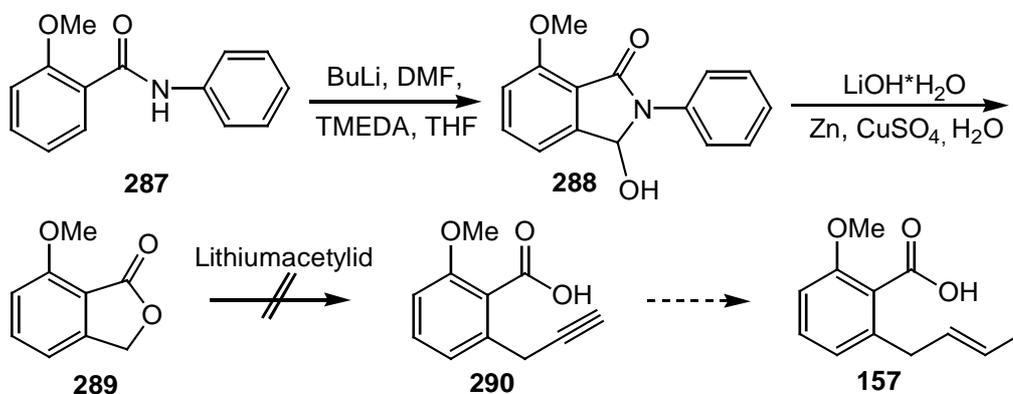


Abb. 116: Syntheseversuch von 157 über eine Lactonöffnung mit Lithiumacetylid

Die Synthese von 7-Methoxy-2-benzofuran-1(3H)-on **289**, ausgehend vom Methoxy-N-phenylbenzamid **287** über das Isoindolinon-Derivat **288**, wurde dabei bereits von Epszatjn *et al.*^[182] beschrieben und die Synthese gelang, ausgehend von o-Methoxybenzoesäurechlorid und Anilin, mit einer Gesamtausbeute von 48%. Die Idee war nun, dieses Lacton mit Lithiumacetylid, das in Form des Etylendiamin-Komplexes kommerziell erhältlich ist, zur Propynylbenzoesäure **290** zu öffnen, um diese anschließend

in das Vinylidiod umzuwandeln. Leider führte diese Reaktion, die sonst hauptsächlich bei der Substitution von Bromiden, Iodiden und Tosylaten Verwendung findet, selbst nach der Variation der Reaktionsparameter wie Temperatur und Zeit oder durch Zugabe der Lewis-Säure Bortrifluorid, nicht zum Ziel. Daher wurden die weiteren Reaktionen mit dem 4:1-Gemisch der trans- und cis-Isomeren, das durch die Takai-Reaktion entsteht, durchgeführt.

4.2.2 Synthese der Alkohole

Für die Synthese der charakteristischen 2-Methylpropenol-Einheit des Bausteins **297** standen, ausgehend von einem Aldehyd, mehrere Syntheseverarianten zur Auswahl, die in Abb. 117 gezeigt sind.

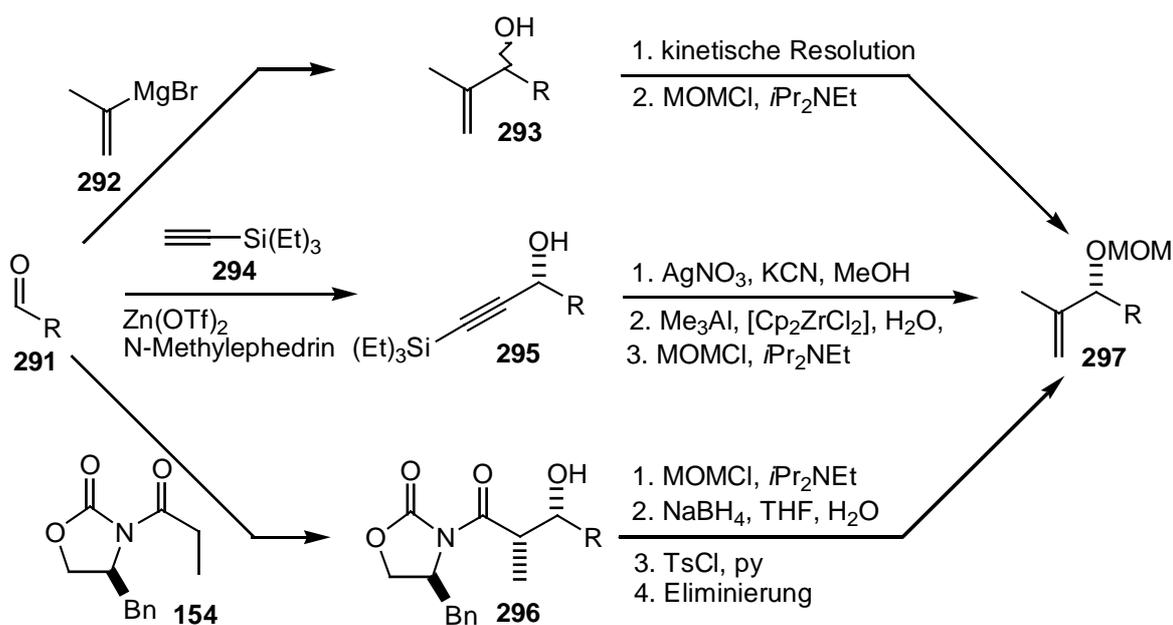


Abb. 117: Retrosynthetische Überlegungen für die Herstellung von Verbindungen wie **297**

Der erste Weg besteht dabei aus einer racemischen Addition von Bromo(isopropenyl)-magnesium **292** an den Aldehyd **291** mit anschließender kinetischer Resolution^[183-185], um die enantiomerenreine Verbindung zu erhalten. Der große Nachteil dieser

Synthesesequenz ist, daß mit dem Racemat auch das „falsche“ Enantiomer hergestellt wird, was einem Verlust von 50% an dem über mehrere Stufen synthetisierten Aldehyd gleich kommt. Aus diesem Grund wurde dieser Weg nicht verfolgt. Der zweite Weg sah eine Carreira-Reaktion^[186] mit Triethylsilylacetylen **294**, die Abspaltung der Silylschutzgruppe^[187] sowie die Addition einer Methyl-Gruppe mit Trimethylaluminium^[188] vor. Diese Synthesesequenz scheiterte allerdings schon beim ersten Reaktionsschritt, da es nicht gelang, mit Hilfe der Carreira-Reaktion den gewünschten Acetylenalkohol **295** herzustellen. Deshalb wurde auf den dritten Weg ausgewichen, der zwar die meisten Syntheseschritte vorsieht, aber die dort verwendeten Reaktionen, bis auf die Eliminierung, bereits an anderer Stelle optimiert worden waren.

Zunächst wurde, ausgehend vom Aldehyd **215** der Alkohol **299** über eine Evans-Aldolreaktion, eine MOM-Schätzung der Hydroxyl-Gruppe sowie über die Reduktion des Evans-Auxiliars, hergestellt (Abb.118). Diese drei Reaktionen verliefen dabei mit sehr guten Ausbeuten, so daß der gewünschte Alkohol **299** mit einer Gesamtausbeute von 67% synthetisiert werden konnte. Die Verbindung **154**, die dabei in der Aldolreaktion eingesetzt wurde, konnte nach einer Vorschrift von *Evans et al.*^[189] mit sehr guter Ausbeute aus dem Propionsäurechlorid und dem Evans-Auxiliar hergestellt werden.

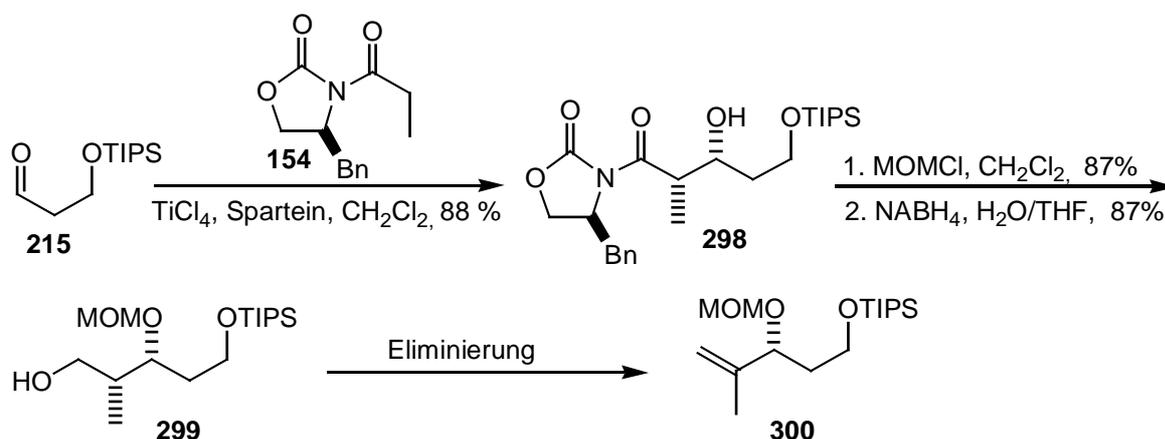


Abb. 118: Synthese des Olefins 300

Als nächstes folgte mit der Eliminierung der einzig unbekannte Schritt beim Aufbau des benötigten Alkohols. Hierzu wurde zunächst die von Grieco et al.^[190] entwickelte

Synthesemethode angewendet. Bei dieser Reaktion werden *ortho*-Nitrophenylselenocyanat **301** und Tributylphosphin mit einem Alkohol **303** nach folgendem Mechanismus umgesetzt:

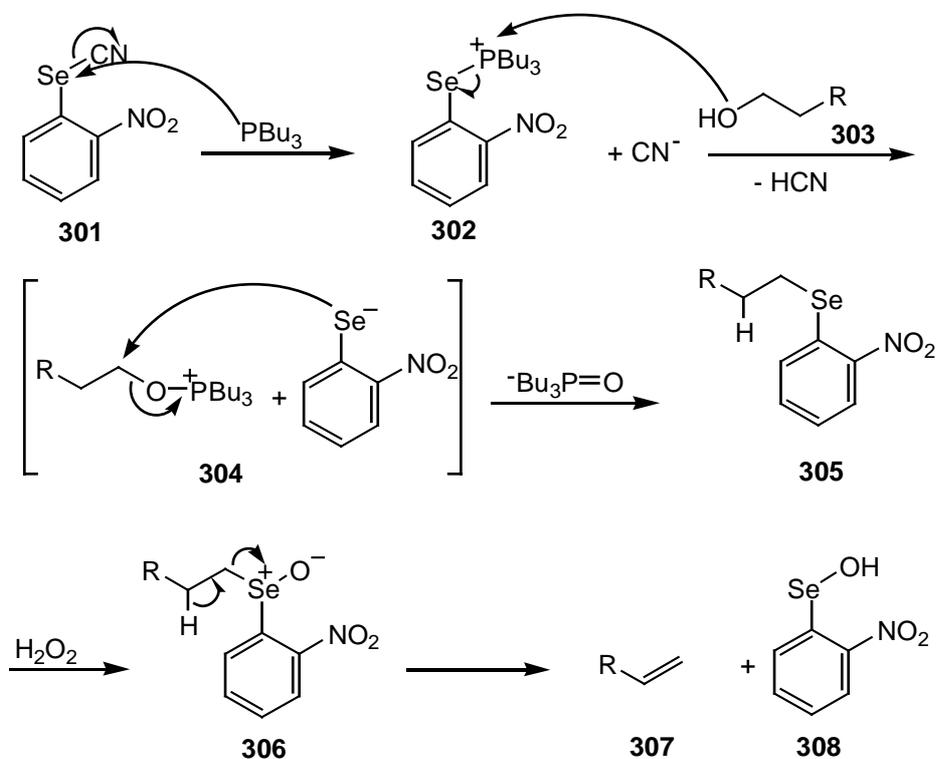


Abb. 119: Mechanismus der Grieco-Eliminierung

Diese Reaktion führte aber bei unserem System nicht zum Eliminierungs-Produkt, was daran liegen kann, daß durch die Eliminierung eine 1,1-disubstituierte Doppelbindung gebildet werden muß, welche aus sterischen Gründen mit dieser Methode nicht zugänglich ist. Darum richteten wir unser Augenmerk auf eine Reaktionssequenz, die die Umwandlung des Alkohols **299** ins entsprechende Tosylat **309**, die Substitution dieses Tosylates durch Iod **310** sowie die abschließende Eliminierung durch Zugabe einer Base vorsah.

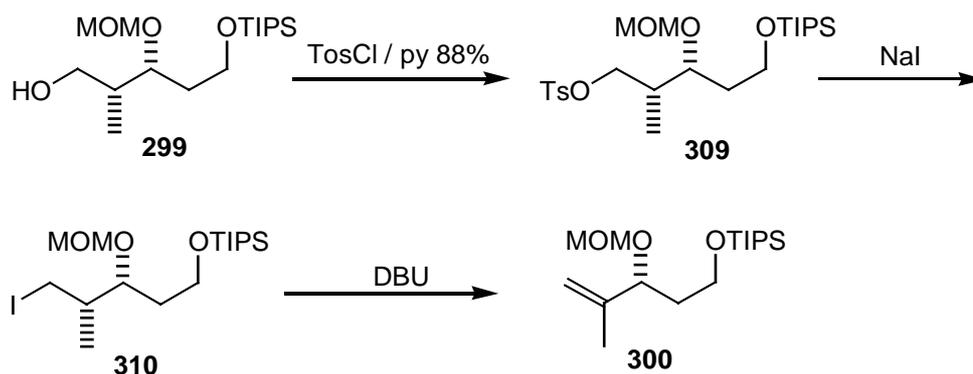


Abb. 120: Synthese der Verbindung 276 mit einer 2-Methylpropenol-Einheit

Die Umwandlung zum Tosylat gelang dabei mit einer einmolaren Lösung des Alkohols in Pyridin und einem 2.5-fachen Überschuß an Tosylchlorid^[191]. Nach dem Verdünnen mit Ether und sorgfältigem Waschen, sowohl mit Säure als auch mit Base, erhielt man ohne chromatographische Reinigung das reine Tosylat mit einer Ausbeute von 94%. Durch die weiteren Umsetzungen mit Natriumiodid in DMF oder in Aceton und anschließender Behandlung mit DBU^[192] entstand zwar das Alken, allerdings mit einer maximalen Ausbeute von 25%. Da in der Literatur für diese Art der Umsetzung keine weiteren Methoden beschrieben waren und im Syntheseweg 1 die Reduktion vom Tosylat zur Methylgruppe mit nahezu quantitativer Ausbeute verlief, wurde versucht, ob nicht unter ähnlichen Reaktionsbedingungen nur durch den Austausch von Zink gegen DBU eine Eliminierung möglich ist.

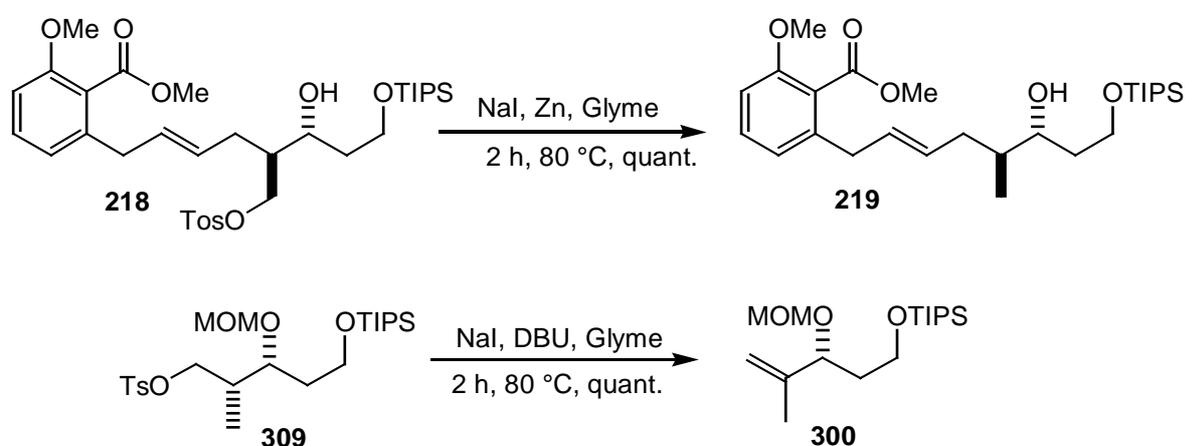


Abb. 121: Reaktionen mit Natriumiodid und Glyme

Dazu wurden zum Tosylat 2,5 Äquiv. Natriumiodid und 5 Äquiv. DBU in Glyme gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte dabei, daß zu einem kleinen Teil das gewünschte Produkt entstanden war, sich aber auch noch sehr viel Edukt in der Reaktionslösung befand. Deshalb wurde auf 80 °C erhitzt, worauf nach 2 Stunden keine Ausgangssubstanz mehr zu erkennen war. Nach dem Abkühlen und sorgfältigem Waschen mit Säure, Base und Wasser konnte die Verbindung mit quantitativer Ausbeute in reiner Form erhalten werden, was diese Reaktion zu einem äußerst nützlichen Werkzeug in der organischen Synthese werden lassen könnte.

Den Abschluß der Synthese dieses Bausteins bildet die Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe unter Standardbedingungen mit TBAF, die mit einer Ausbeute von 97% gelang.

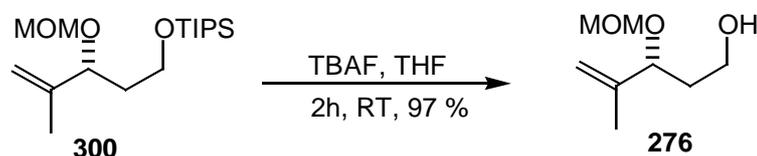


Abb. 122: Letzter Schritt bei der Synthese des Bausteins 276

Mit den gleichen Syntheseschritten gelang es dann auch, wie in Abb. 123 gezeigt wird, die Verbindung **158** zu synthetisieren, die das dritte Stereozentrum sowie das Grundgerüst für die Enamid-Seitenkette lieferte. In dieser sechsstufigen Synthesesequenz wurde dabei mit 67% eine hervorragende Gesamtausbeute erzielt, wonach die Verbindung **158** in größeren Menge hergestellt werden konnte.

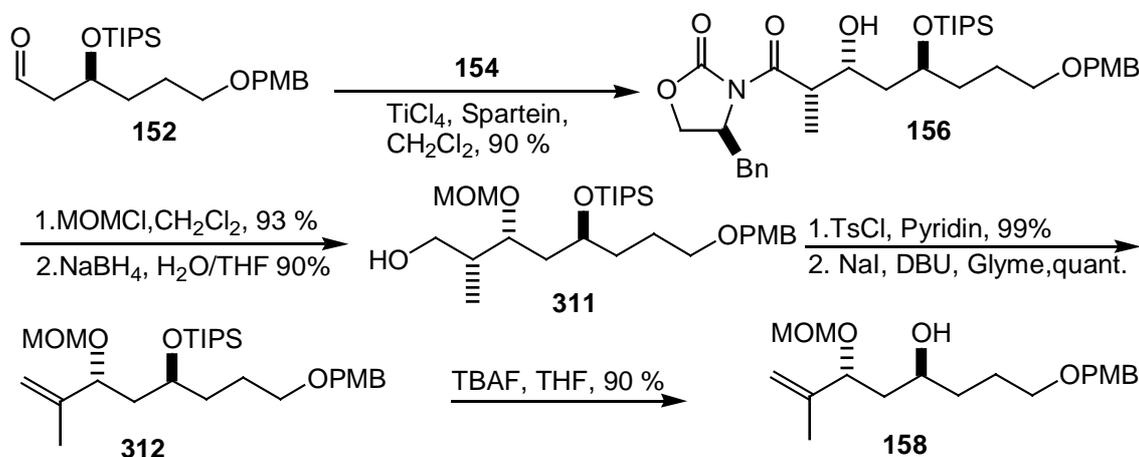


Abb. 123: Syntheseschritte zur Verbindung 158

Als Aldehydbaustein wurde dabei die über die Duthaler-Aldolreaktion bereits in größeren Mengen synthetisierte Verbindung **152** eingesetzt. Da dieser Aldehyd für eine Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen die falsche Konfiguration besitzt, wurde dieses Stereozentrum nach einer Vorschrift von O'Doherty *et al.*^[193] durch eine Mitsunobu-Reaktion mit p-Nitrobenzoesäure und anschließender basischer Hydrolyse umgedreht. Beide Reaktionen verliefen dabei mit sehr guten Ausbeuten, so daß auf diese Weise die Verbindungen **277** gewonnen werden konnten.

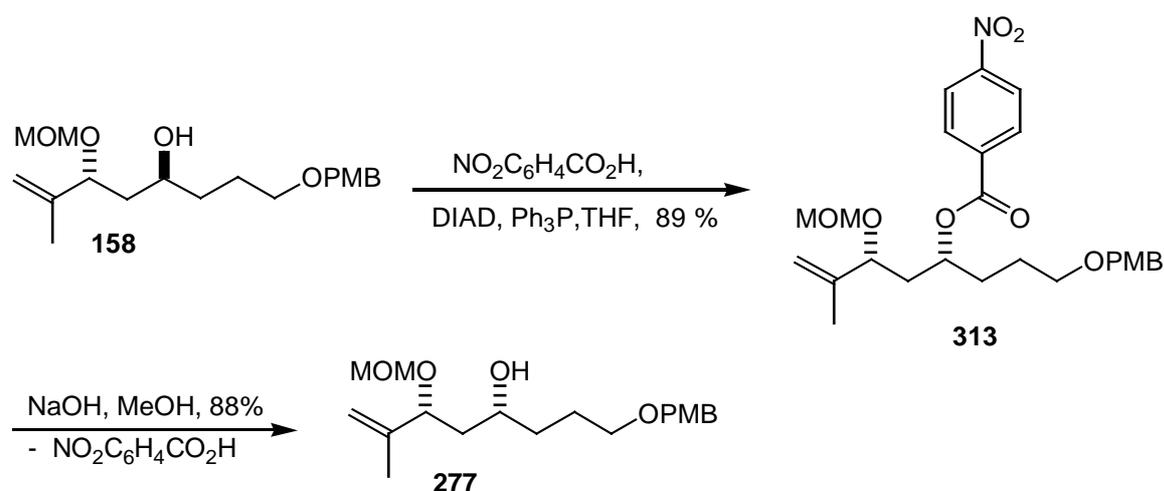


Abb. 124: Umdrehen des Stereozentrums

4.2.3 Vorstufe der Intramolekularen Suzuki-Reaktion

Diese Veresterungen unter Mitsunobu-Bedingungen wurden nach einer Vorschrift von Fürstner *et al.*^[170] mit DIAD und Ph_3P in Ether durchgeführt. Die Aufarbeitung sah dabei nur das Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum sowie die säulenchromatographische Reinigung vor. Dabei konnten die Vorstufen zur intramolekularen Suzuki-Reaktion mit sehr guten Ausbeuten von 81-90% erhalten werden (Abb. 125).

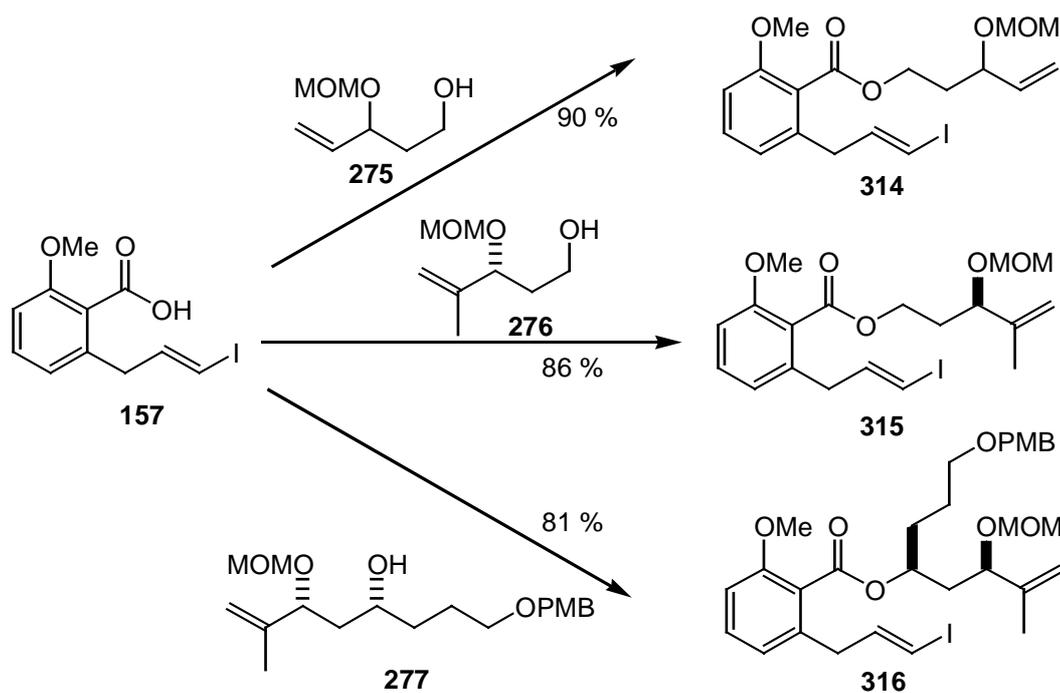


Abb. 125: Synthese der Vorstufen der intramolekularen Suzuki-Kupplung

4.2.4 Die Intramolekulare Suzuki-Reaktion

Um die optimalen Reaktionsbedingungen für den Ringschluß herauszufinden, wurde die intramolekulare Suzuki-Reaktion zuerst mit der am leichtesten zugänglichen Verbindung **314** durchgeführt.

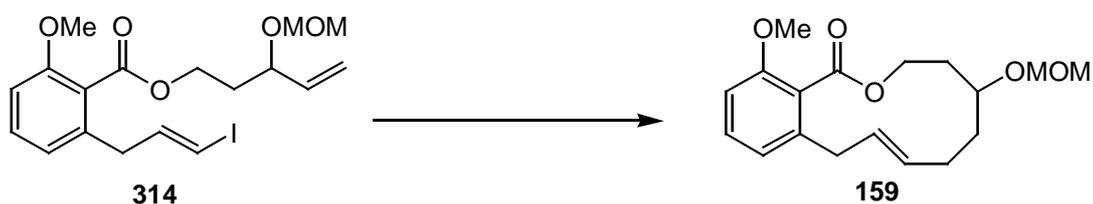


Abb. 126: Intramolekulare Suzuki-Reaktion mit **314**

Bei einem ersten Ansatz wurden, bis auf eine größere Verdünnung und 20 mol% Katalysator, die Bedingungen nach Trost angewandt, die bei der intermolekularen Variante sehr hohe Ausbeuten erzielten. Hier konnte aber dabei kein Produkt isoliert werden und es zeigte sich, daß der limitierende Schritt die Hydroborierung darstellte. Aus diesem Grund

wurde die Verbindung **314** mit unterschiedlichen Äquivalenten an 9-BBN versetzt, über Nacht gerührt und die Reaktionslösung mit Wasserstoffperoxid oxidativ aufgearbeitet.

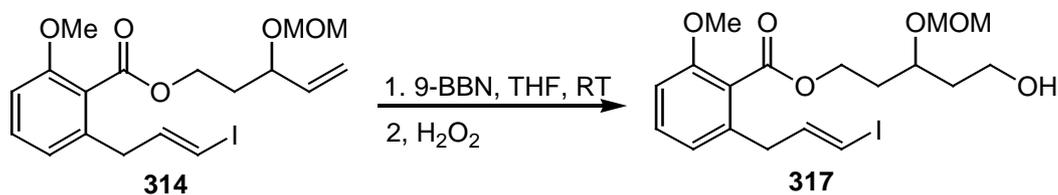


Abb. 127: Hydroborierung und oxidative Aufarbeitung von 314

Von den dabei entstandenen primären Alkoholen wurden NMR-Spektren aufgenommen und die Integrale der Protonen der Doppelbindungen ausgewertet (Abb. 128). Das Spektrum des Eduktes zeigt dabei die beiden Multipletts der aromatischen Protonen bei 7.28 und 6.79 ppm sowie die Protonen für die trans-Vinyliodiddoppelbindung bei 6.60 und 6.07 und für die cis-Doppelbindung als ein Multiplett bei 6.31.

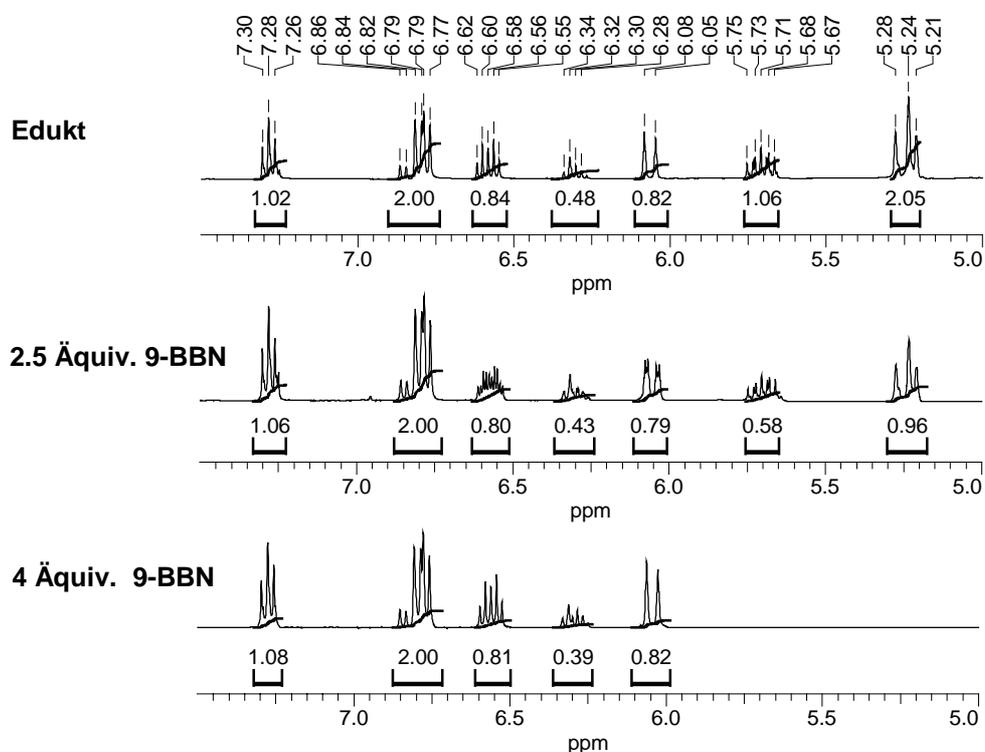


Abb. 128: ¹H-NMR-Spektren der Reaktionen mit unterschiedlichen Äquiv. 9-BBN

Anhand der Integrale kann man zum einen das Verhältnis von trans zu cis von 4:1 erkennen, zum anderen sieht man, daß sich der Wert der Integrale der vinylichschen Doppelbindung durch die Hydroborierung nicht ändert, was zeigt, daß diese Doppelbindung von 9-BBN nicht angegriffen wird. Bei der zweiten Doppelbindung, deren Signale bei 5.24 und 5.71 ppm erscheinen, zeigt sich bei der Verwendung von 2.5 Äquiv. 9-BBN eine Umsetzung von ca. 50% und erst bei 4 Äquiv. 9-BBN eine vollständige Umsetzung zum primären Alkohol. Die weiteren Versuche mit unterschiedlichen Mengen an 9-BBN und die dadurch bewirkten Umsetzungen sind in Diagrammform in Abb. 129 wiedergegeben. Der benötigte Überschuß an 9-BBN stellt in dieser Größe ein erstaunliches Resultat dar, welches aber anhand der Molekülstruktur und einer möglichen Komplexierung des Bors durch die Sauerstoffatome der Esterfunktion, der Methoxy-Gruppe oder der MOM-Schutzgruppe nur zum Teil eine Erklärung findet. Da bei der intermolekularen Suzuki-Reaktion schon ein kleiner Überschuß für die vollständige Boraddition ausreichend war, läßt dies Rückschlüsse zu, daß der aromatische Ring mit seinen funktionellen Gruppen für dieses Ergebnis verantwortlich sein muß. Eine weitere Bestätigung für die mögliche Komplexierung von Bor lieferte bereits die Aldolreaktion mit Bortriflat, bei der ebenfalls mit einem großen Überschuß gearbeitet werden mußte, um das gewünschte Produkt zu erhalten.

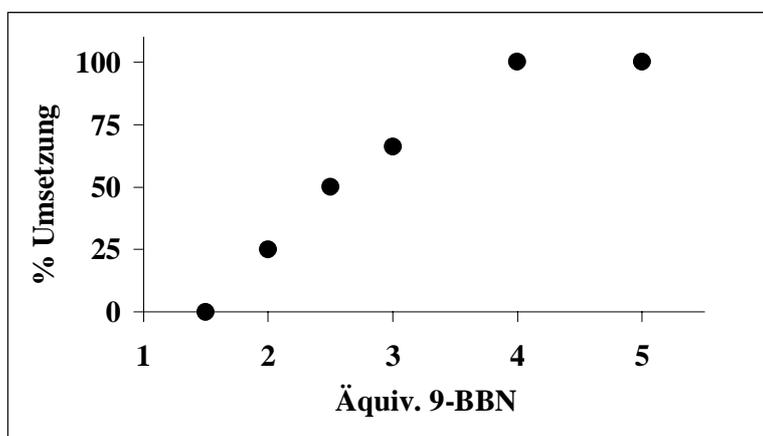


Abb. 129: Diagramm der prozentualen Umsetzung in Bezug auf die Äquiv. 9-BBN

Da nun mit der Hydroborierung der erste Schritt der Suzuki-Reaktion optimiert war, wurden für die Cyclisierung wiederum die Bedingungen von Trost angewandt. Auch nach vollständiger Hydroborierung führten diese Bedingungen wohl wegen des großen Überschusses an 9-BBN nicht zum Ziel. Überlegungen, die Borverbindung zu entfernen

oder in eine unreaktive Spezies umzuwandeln, brachten uns auf die ursprünglich von Suzuki entwickelten Reaktionsbedingungen^[160], bei denen Natriumhydroxyd als Base verwendet wurde. In unserem Falle wurde die Reaktionslösung der Hydroborierung mit THF verdünnt und 3N Natronlauge hinzugegeben. Diese Lösung wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, ehe sie mit einer Spritzenpumpe über 20 Stunden zu einer siedenden Lösung von 20 mol% Katalysator in Benzol zugetropft wurde. Nach weiteren vier Stunden unter Rückfluß ließ man die Lösung abkühlen und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Nach chromatographischer Reinigung konnte so der gewünschte Makrocyclus mit einer Ausbeute von 62% erhalten werden. Hierbei war die Stabilität des Esters bzw. des Lactons gegenüber der Hydrolyse ein großer Vorteil, da trotz der basischen Bedingungen, der langen Reaktionszeiten und der hohen Temperatur keine Hydrolyse des Esters bzw. des Lactons beobachtet werden konnte. Die kompletten Reaktionsbedingungen, die zu diesem Syntheserfolg führten, sind im Reaktionsschema der Abb. 130 nochmal zusammengefaßt.

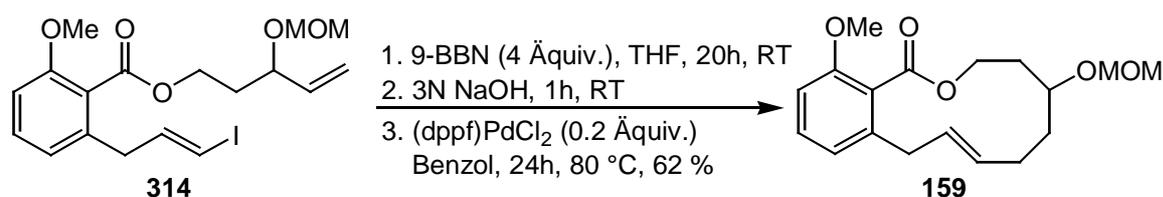


Abb. 130: Intramolekulare Suzuki-Reaktion mit 314

Unter den selben Reaktionsbedingungen wurden dann auch mit den Verbindungen **315** und **316** Cyclisierungsversuche durchgeführt. Wie die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten der Hydroborierung der verschiedenen Substrate (**318-323**) in Abb. 131 zeigen, hätte man bei diesen Verbindungen mit 1,1 disubstituierten Doppelbindungen annehmen müssen, daß durch den +I-Effekt der Methylgruppe die Hydroborierung schneller ablaufen würde^[159].

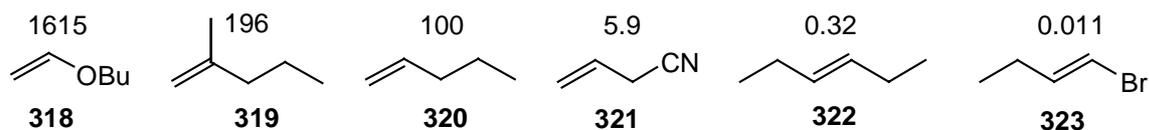


Abb. 131: Relative Geschwindigkeit der Hydroborierung mit 9-BBN

Eine dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion zeigte aber, daß erst mit 5 Äquiv. 9-BBN keine Ausgangsverbindung mehr zu erkennen war. Mit diesem Überschuß an 9-BBN konnten dann aber unter den Reaktionsbedingungen, wie sie in Abb. 132 gezeigt sind, die gewünschten Makrocyclen und Endprodukte synthetisiert werden.

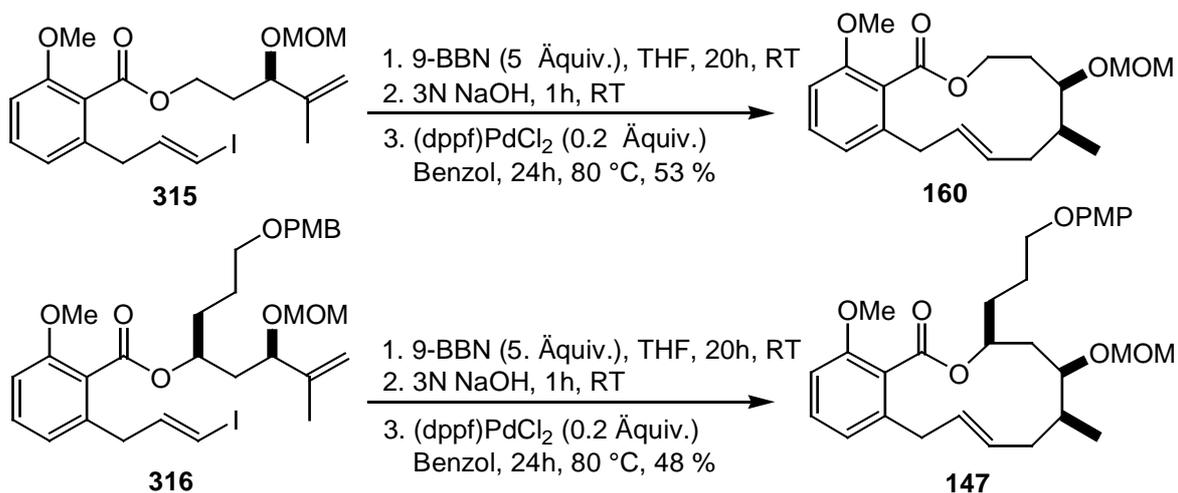


Abb. 132: Intramolekulare Suzuki-Reaktion mit 315 und 316

Vom stereochemischen Verlauf dieser Reaktion wurde angenommen, daß es, wie im Houk-Modell postuliert, zu einer Anti-Stellung der Methyl- und geschützten Hydroxy-Gruppe kommt.

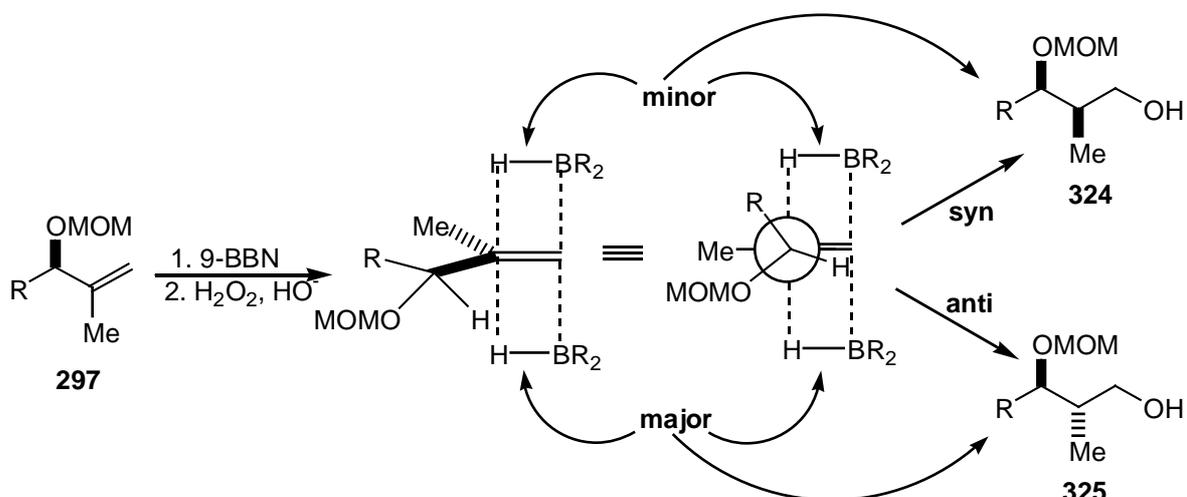


Abb. 133: Stereochemischer Verlauf der Hydroborierung (Houk-Modell)

Wie man anhand Abb. 133 sehen kann, findet der Angriff des Borreagenzes aus einer ekliptischen Stellung des Wasserstoffatoms auf der Seite des kleineren Alkoxy-Substituenten im Vergleich zum Rest R statt. Daher sind bei dieser Art der Annäherung die abstoßenden Wechselwirkungen geringer, was zur Bildung des major-Produktes mit Anti-Konfiguration führt. Die Annäherung von der entgegengesetzten Seite würde dagegen das syn-Produkt liefern. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **147** zeigte bei $\delta = 0.91$ und 1.02 ppm Dubletts, die den Methylgruppen zugeordnet werden konnten. Die beiden Methylgruppen zeigten dabei in der Integration ein Verhältnis von 4:1, was dem Verhältnis der trans:cis-Isomeren, die durch die Takai-Reaktion entstanden sind, entspricht. Daher kann der Schluß gezogen werden, daß es sich bei dieser Hydroborierung diastereoselektiv nur das anti-Produkt bildet..

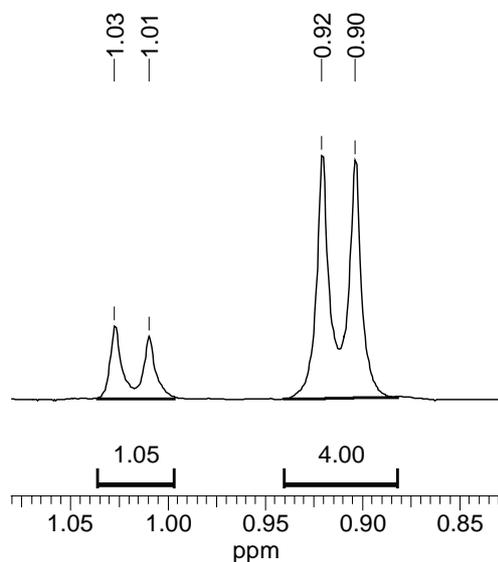


Abb. 134: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **147**

Ein weiterer interessanter Aspekt ist, daß durch die Synthesesequenz aus Evans-syn-Aldolreaktion, Eliminierung und Hydroborierung, die Stereochemie am mit der Methylgruppe substituierten Kohlenstoffatom umgedreht werden konnte und somit das benötigte anti-Produkt erhalten wurde.

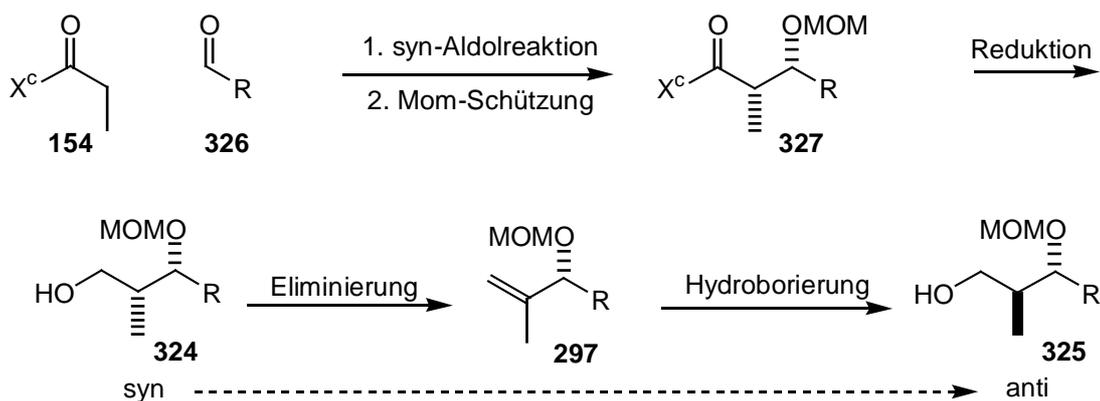


Abb. 135: Anti-Produkt durch Inversion des Stereozentrums durch eine Aldol-Eliminierung-Hydroborierung-Reaktionssequenz

Im Gegensatz dazu wurde im Syntheseweg 1 zwar auch das syn-Aldol-Produkt erhalten, durch den Abbau des Evans-Auxiliars zur Methylgruppe konnte aber auch dort die anti-Stellung der Hydroxy- und Methylgruppe erhalten werden.

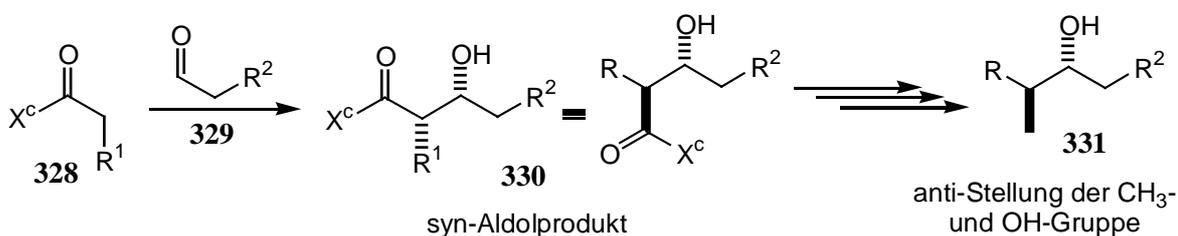


Abb. 136: Anti-Produkt durch Abbau des Evans-Auxiliars zur Methyl-Gruppe

4.3 Synthese des Derivates mit vinylicher Doppelbindung

Dieses Derivat sollte synthetisiert werden, um zu untersuchen, welchen Einfluß die Lage der Doppelbindung bei der Makrolactonisierung ausübt. Es war dabei zu erwarten, daß aufgrund der Konjugation der Doppelbindung zum aromatischen Ring diese so stabilisiert ist, daß eine Makrolactonisierung unter Yamaguchi-Bedingungen zum gewünschten Derivat führt.

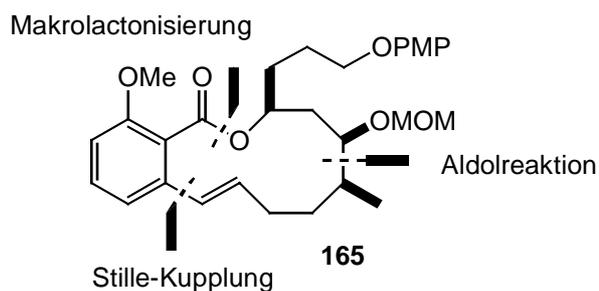


Abb. 137: Retrosynthese des Derivates mit vinylicher Doppelbindung

4.3.1 Synthesestufen bis zur Hydrostannylierung

Es mußte dazu die Verbindung **164** analog dem in Abb. 138 gezeigten Reaktionsschema hergestellt werden. Die dabei verwendeten Reaktionen waren bereits an anderer Stelle verwendet und dabei optimiert worden.

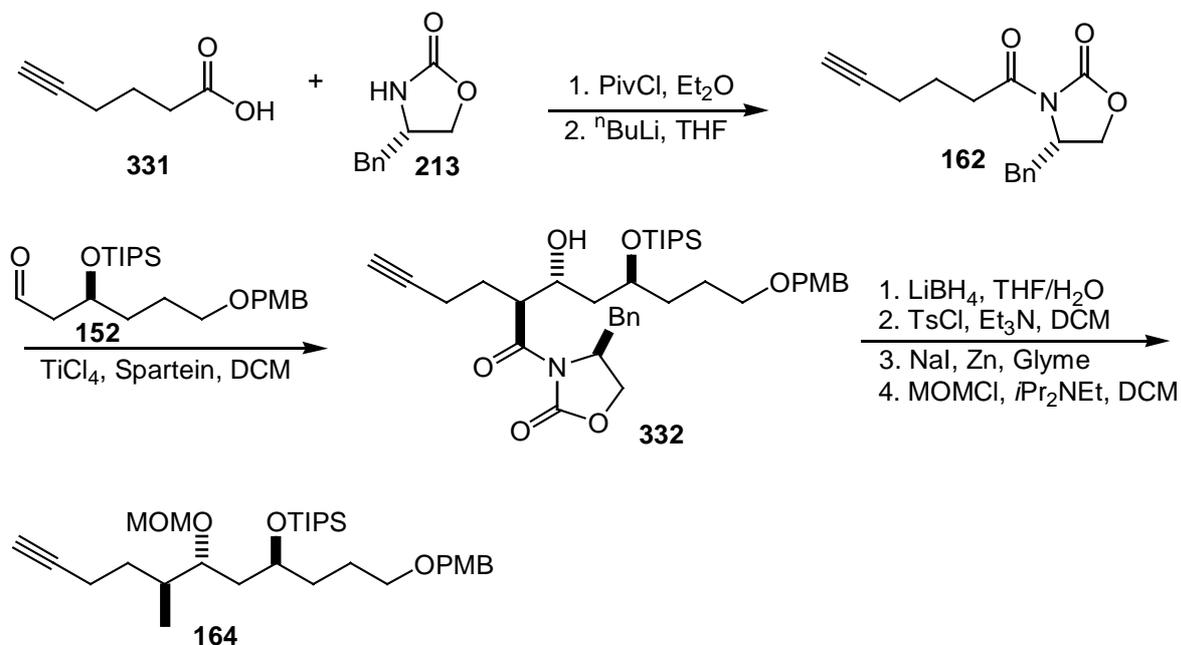


Abb. 138: Synthese der Hydrostannylierungsvorstufe

Die Synthese begann mit der Umsetzung der 5-Hexinsäure mit dem Evans-Auxiliar. Hierbei wurde aufgrund des niedrigen Siedepunktes des 5-Hexinsäurechlorides, mit der Umsetzung mit Pivaloylchlorid, der Weg über das gemischte Anhydrid gewählt^[132]. Man gelangte so mit einer Ausbeute von 76% zur Verbindung **162**, die durch Umsetzung mit Titan-tetrachlorid, Spartein und dem Aldehyd **152** mit 87% das gewünschte Aldolprodukt lieferte. Da dieses Molekül keine Esterfunktion enthält, wurde bei der reduktive Entfernung des Evans-Auxiliars auf das reaktivere und schon bei der Gegenwart der Amidfunktion verwendete Lithiumborhydrid zurückgegriffen. Mit Hilfe dieser Methode konnte der entsprechende Alkohol mit einer Ausbeute von 71% erhalten werden. Dieser Alkohol wurde anschließend über das Tosylat zur Methylgruppe umgewandelt. Dabei zeichneten sich sowohl die Tosylierung mit 85% als auch die Umsetzung mit Natriumiodid und Zink mit 98% durch sehr gute Ausbeuten aus, was auch hier die Effizienz dieser Methode unterstreicht.

Die abschließende MOM-Schützung dieses ersten Syntheseabschnittes verlief unter Standardbedingungen^[163] mit sehr hoher Ausbeute. Es gelang somit in diesem Syntheseabschnitt, ausgehend von der Hexinsäure, die Verbindung **164** in einer 6-stufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 37%, was einem Schnitt von 85% entspricht, herzustellen.

4.3.2 Die Hydrostannylierung

Durch Umsetzung des Alkins **164** mit Tributylzinnhydrid unter radikalischen Bedingungen mit AIBN als Radikalstarter sollte zur Bildung des Vinylstannans **333** führen^[194-196].

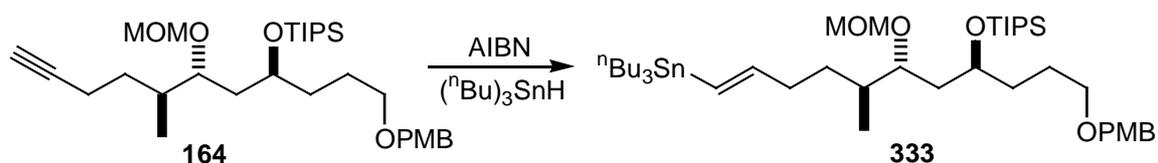


Abb. 139: Bildung des Vinylstannans **333** durch Hydrostannylierung von **164**

Bei der Reaktion eines Tributylstannans mit einem Alkin können prinzipiell drei verschiedene Produkte gebildet werden. Dabei handelt es sich zum einen um die cis- und trans-Produkte **336**, die sich durch Addition des Stannans an das externe C-Atom der Dreifachbindung bilden und zum anderen um das Produkt, das durch Addition an das interne C-Atom entsteht **337**.

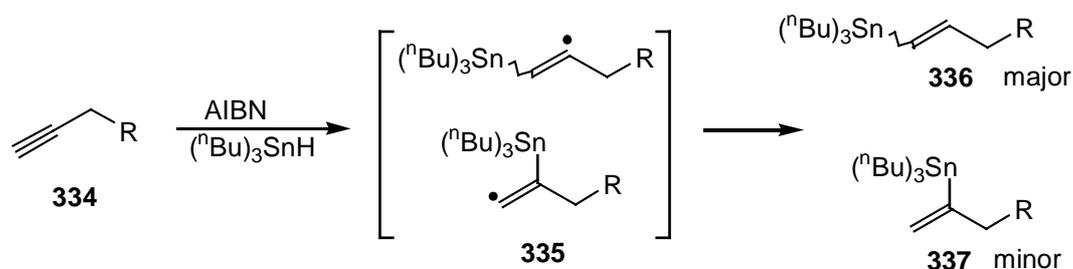


Abb. 140: Mögliche Produkte der Hydrostannylierung

Es entstehen daher durch die Hydrostannylierung oft Produktgemische, bei denen allerdings meist ein Isomer aufgrund sterischer und elektronischer Faktoren überwiegt. Für unser Substrat war unter radikalischen Bedingungen zu erwarten, daß zum einen die Zinnaddition hauptsächlich ans endständige Kohlenstoffatom erfolgt, zum anderen dabei hauptsächlich das trans-Produkt gebildet wird. In der Literatur ist anstatt dieses radikalischen Weges noch die Methode der Hydrostannylierung unter Metallkatalyse beschrieben. Die Produktverhältnisse der in der Literatur durchgeführten Versuche zeigen aber eine große Varianz in Abhängigkeit vom Katalysator und dem eingesetzten Substrat. Zudem ist unter metallkatalytischen Bedingungen eine größere Tendenz zur Addition der Zinnverbindung ans innere Kohlenstoffatom zu beobachten, weshalb auf die radikalischen Bedingungen zurückgegriffen wurde.

Erste Versuche, die bei 90 °C mit AIBN als Radikalstarter und in Toluol als Lösungsmittel durchgeführt wurden, bestätigten dann durch Auswertung der NMR-Spektren diese Annahmen. Besonders anhand des ¹³C-NMR-Spektrums konnte man im Bereich der Aromaten und der Doppelbindungen anhand der sechs Peaks, von denen vier von der PMB-Schutzgruppe und zwei von der Doppelbindung stammen, erkennen, daß bei dieser Reaktion nur ein Isomer entstanden ist. Da man anhand des DEPT-Spektrums sehen konnte, daß es sich bei den beiden Kohlenstoffatomen der Doppelbindung jeweils um CH-Gruppen handelt, konnte die endständige Addition des Stannans bewiesen werden. Anhand der Literatur wurde weiter davon ausgegangen, daß es sich um die gewünschte trans-Verbindung handelt.

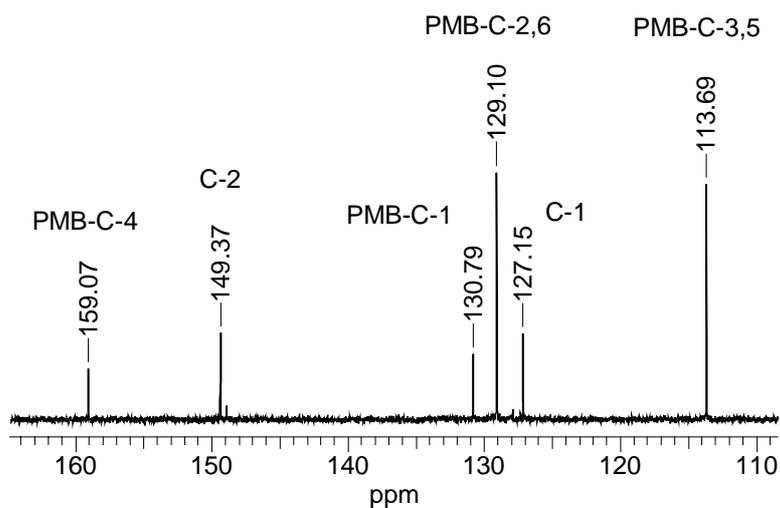


Abb. 141: ^{13}C -NMR-Spektrum von 333 im aromatischen Bereich

Der Nachteil dieser Reaktion zeigte sich aber anhand der Ausbeute. Denn obwohl eine Vielzahl von Versuchen mit unterschiedlichen Reaktionsbedingungen, wie z.B. das Arbeiten ohne Lösungsmittel^[197], längere Reaktionszeiten, andere Temperaturen oder größere Mengen an $(\text{Bu})_3\text{SnH}$, war die maximale Ausbeute nicht höher als 50%. Eine Erklärung für diese schlechte Ausbeute ist wohl schwierig zu finden, könnte aber vielleicht in den möglichen komplexierenden Wechselwirkungen der zahlreichen Sauerstoffatome, und dabei besonders der MOM-Schutzgruppe, zu suchen sein.

4.3.3 Die Stille-Kupplung^[198]

Die Stille-Kupplung gehört wie die Suzuki-Kupplung auch zu den Kreuzkupplungsreaktionen und bezeichnet die palladiumkatalysierte Umsetzung von organischen Elektrophilen wie z.B. Aryl- oder Vinylhalogenide- oder triflate mit organischen Zinnverbindungen^[162,198-201]. Die Vorteile dieser Reaktion liegen in den milden Reaktionsbedingungen, und daß eine Vielzahl funktioneller Gruppen wie Ester, Cyanide, Alkohole und sogar Aldehyde toleriert werden.

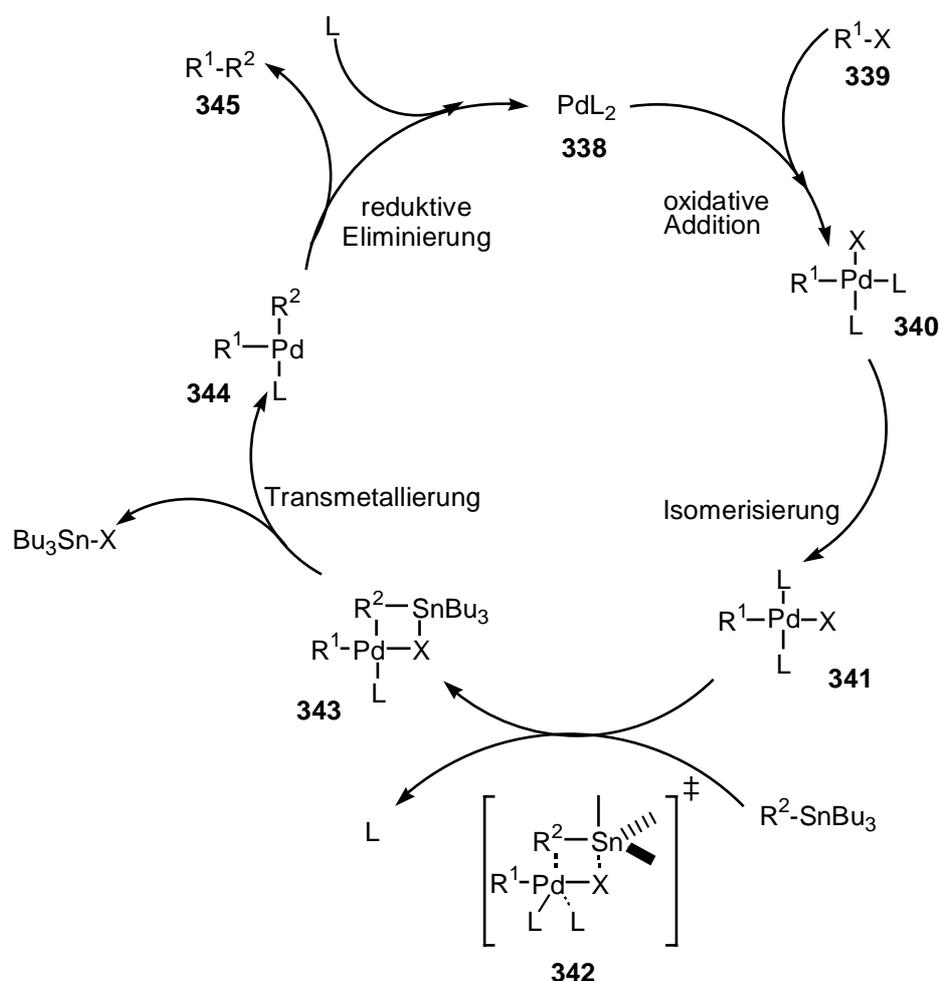


Abb. 142: Katalysezyklus der Stille-Kupplung

Der Katalysezyklus beginnt mit einem koordinativ ungesättigten 18-Elektronen-Pd(0)-Komplex (**338**). Der oxidativen Addition der Halogen- oder Triflat-Verbindung (**339**) folgt eine cis-trans-Isomerisierung (**341**) und eine Transmetallierung unter Abspaltung eines Liganden, wodurch ein Diorgano-Palladium-Komplex (**344**) gebildet wird. Dieser Komplex liefert im abschließenden Schritt über eine reduktive Eliminierung das Kreuzkupplungsprodukt (**345**) und regeneriert dabei unter Anlagerung eines Liganden den Palladium(0)-Katalysator (**338**). Daß die Art der verwendeten Liganden für die Reaktionsgeschwindigkeit eine große Rolle spielen kann, man daran erkennen, daß bei der Verwendung von Triphenylarsin anstelle von Triphenylphosphin die Reaktion um 1000-fache schneller ist. Im Transmetallierungsschritt wird vom Zinn immer die Gruppe mit der größten Wanderungstendenz, die in der Reihenfolge Aryl, Vinyl > Alkyl abnimmt,

übertragen. Bei der Verwendung von Aryltriflaten als Substraten muß aufgrund der Stabilität der Arylpalladiumtriflates zusätzlich noch ein Überschuß an LiCl hinzugegeben werden. Dadurch bildet sich aus dem Arylpalladium-triflat ein Arylpalladiumchlorid, das die Transmetallierung ermöglicht.

In unserem Falle wurde die Stille-Kupplung dabei unter den in Abb. 143 gezeigten Reaktionsbedingungen^[201] mit dem Vinylstannan **333** und dem Aryltriflat **163**, das analog der Vorschrift von Maier *et al.*^[152] ausgehend von 2-Hydroxy-6-methoxybenzoesäure synthetisiert wurde, durchgeführt.

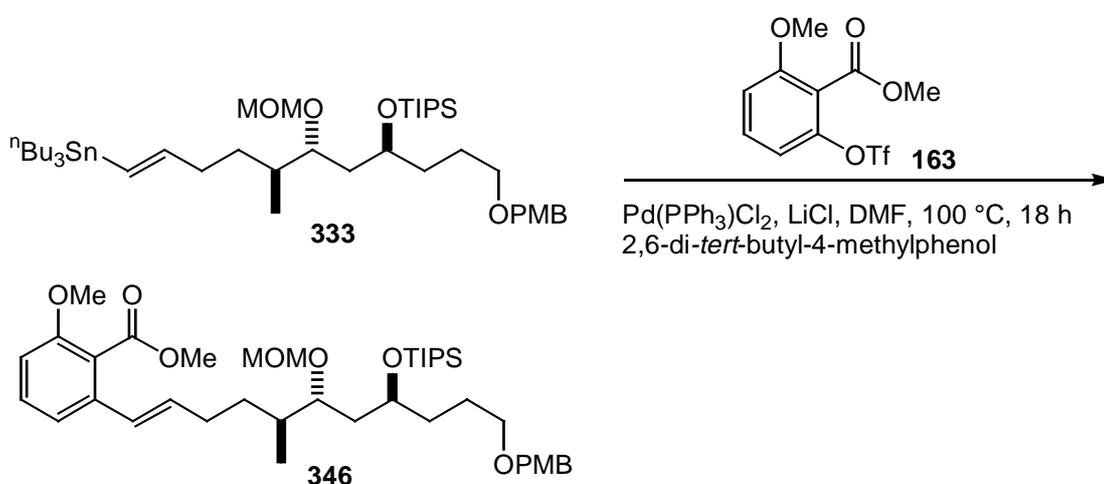


Abb. 143: Synthese von 346 über die Stille-Kupplung

Die ersten Versuche unter diesen Reaktionsbedingungen führten dabei zwar zum gewünschten Produkt, die Ausbeuten lagen dabei aber bei maximal 40%, weshalb zahlreiche Versuche mit Variationen dieser Bedingungen vorgenommen wurden. So wurden z.B. mit Triphenylphosphin oder Triphenylarsin noch zusätzliche Liganden hinzugegeben und mit Pd_2dba_3 und NMP ein anderer Katalysator und ein anderes Lösungsmittel verwendet^[199,200]. Bei all diesen Versuchen konnte die Ausbeute, die meist zwischen 20 und 30% lag, nicht entscheidend gesteigert werden. Aufgrund der schlechten Ausbeuten und der zahlreichen durchgeführten Versuche, sowohl bei der Stille-Kupplung als auch bei der Hydrostannylierung, blieb für die weiteren Synthesestufen nur noch sehr wenig Substanz übrig. Trotzdem wurde versucht die Synthesesequenz zum Makrocyclus zu Ende zu führen.

4.3.4 Abschließende Synthesestufen

Die abschließenden Synthesestufen bestanden aus der Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe mit TBAF, der Hydrolyse des Methylesters mit LiOH sowie der Makrolactonisierung unter Yamaguchi-Bedingungen.

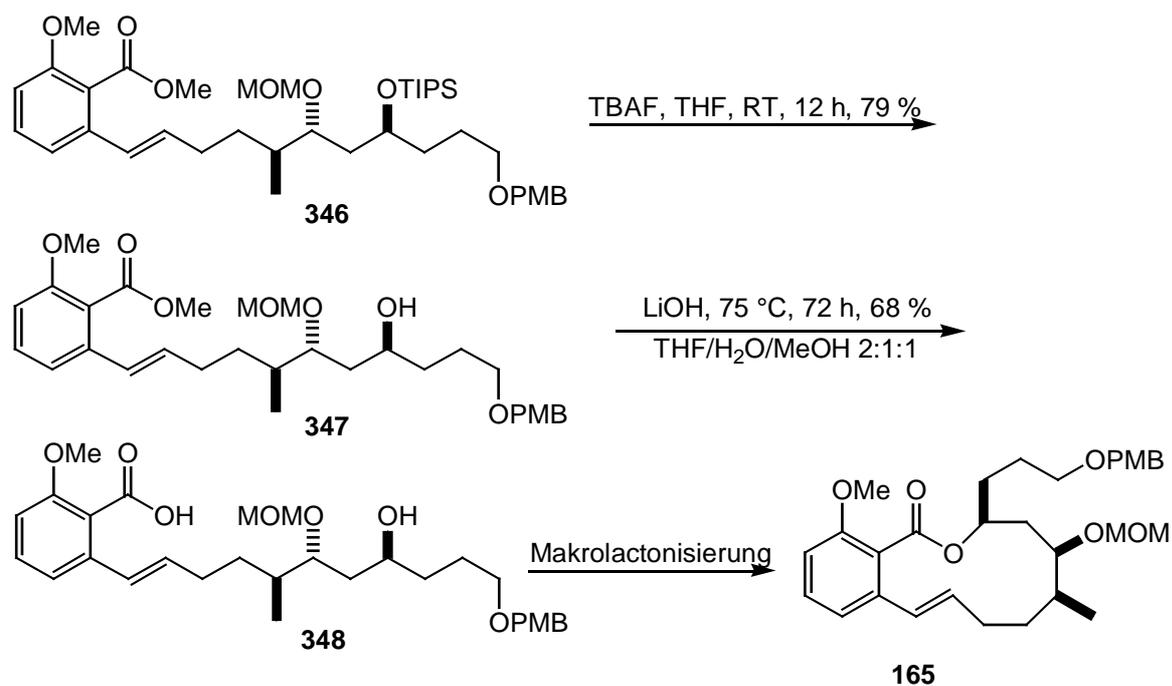


Abb. 144: Abschließende Synthesestufen zur Herstellung von **165**

Auch diese Reaktionen waren bereits an anderer Stelle durchgeführt und optimiert worden, so daß mit einer Gesamtausbeute von 53% die Makrolactonvorstufe **348** erhalten werden konnte. Aufgrund der sehr gering vorhandenen Menge der Substanz **346** konnten dabei aber nur 8 mg **348** erhalten werden. Das bei der Makrolactonisierung von 6 mg Hydroxysäure erhaltene Produkt konnte daher nur noch mittels HPLC-MS charakterisiert werden. Das Auftreten der Masse von 535 [m/z], die dem Natrium-Addukt der Verbindung **165** entspricht, läßt dabei die Vermutung zu, daß der gewünschte Makrocyclus entstanden sein könnte. Allerdings sind weitere Verbindungen, die aus **348** durch Wasserabspaltung hätten entstehen können, nicht vollständig auszuschließen. Mit der Annahme, daß es sich bei dem entstandenen Produkt um die Verbindung **165** handelt, kann die Ausbeute auf ca. 30-40% abgeschätzt werden

5 Ausblick und Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Synthesemethode für den Aufbau des Ringsystems der Salicylhalamide mit einer intramolekularen Suzuki-Reaktion als zentralem Schritt entwickelt. Diese Synthesesequenz beruht dabei auf einer neuen retrosynthetischen Strategie zum Aufbau dieses Makrocyclus. So konnten die in Abb. 145 gezeigten Moleküle mit dieser Strategie synthetisiert werden.

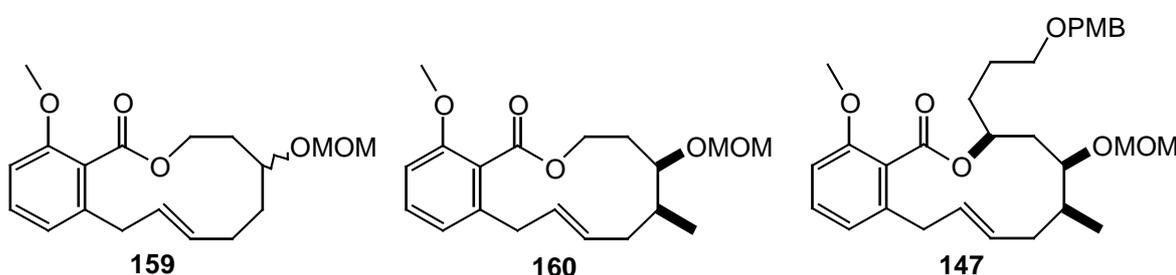


Abb. 145: Synthetisierte Makrocyclen

Als Vorstufen dazu mußten die in Abb. 146 gezeigten Moleküle synthetisiert werden, die über eine Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen miteinander verknüpft wurden, ehe sie dann der Suzuki-Kupplung unterzogen wurden.

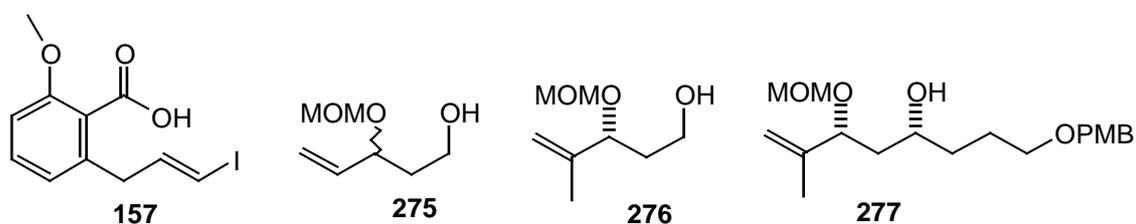


Abb. 146: Wichtige Zwischenstufen

Der aromatische Grundkörper wurde mit den zentralen Schritten dirigierende *ortho*-Metallierung, Halolactonisierung, Bildung des *tert*-Butylesters, Ozonolyse und Takai-Olefinierung aufgebaut. Dabei war die Bildung des *tert*-Butylesters für diese Synthesesequenz essentiell, da er unter sehr milden Bedingungen, die von der Vinyliodid-Gruppe toleriert wurden, verseift werden konnte. Die Bildung dieses Esters gelang dabei nach der Methode von Widmer unter der Verwendung von Dimethylformamid-di-*tert*-butylacetal. Der Nachteil dieses Syntheseweges bestand darin, daß durch die Takai-Olefinierung ein *trans*:*cis*-Gemisch von 4:1 erhalten wurde. Um die Synthesesequenz noch effektiver zu gestalten, müßte ein Weg gefunden werden, der ausschließlich zum *trans*-Produkt führt. Eine gute Methode dafür wäre wohl die Umwandlung einer Dreifachbindung in das gewünschte Vinyliodid. Ein erster Versuch der Synthese dieser Acetylen-Vorstufe, der die Öffnung eines Lactons mit Lithiumacetylid vorsah, schlug dabei aber fehl, weshalb ein andere Syntheseweg ausgearbeitet werden müßte.

Der Alkohol **275** wurde nach Standardmethoden, ausgehend von *tert*-Butylacetat und Acrolein, in racemischer Form hergestellt und diente als Testsubstanz für die Suzuki-Reaktion. Die beiden enantiomerenreinen Verbindungen **276** und **277** konnten über eine Synthesesequenz, deren Hauptschritte eine Evans-Aldolreaktion und eine Eliminierung waren, synthetisiert werden. Für die Eliminierung wurden dazu bisher in der Form nicht verwendete Reaktionsbedingungen erarbeitet, die nahezu quantitative Ausbeuten liefern und somit breite Anwendung in der organischen Synthese finden könnten. Nachteil dieser Synthesesequenz war, daß bei der Verbindung **277** das Stereozentrum, das durch eine Duthaler-Aldolreaktion etabliert wurde, über eine Mitsunobu-Reaktion mit anschließender Verseifung invertiert werden mußte. Da das benötigte R-Isomer durch die Duthaler-Aldolreaktion nur durch Verwendung der sehr teuren L-Glucose erhalten werden kann, gilt es noch einen Weg zu finden, der selektiv und mit guten Ausbeuten dieses R-konfigurierte Stereozentrum aufbaut. Ein zu beachtender Aspekt bei dieser Aldol-Eliminierungs-Hydroborierung-Sequenz ist, daß es durch sie gelingt das Stereozentrum, an dem sich die Methylgruppe befindet, umzudrehen. Dies stellt somit eine Möglichkeit, die durch die Aldolreaktion meist mit besseren Selektivitäten erhaltenen *syn*-Produkte, in ihre *anti*-Formen zu überführen.

Bei der abschließenden intramolekularen Suzuki-Reaktion stellte dabei die Hydroborierung ein Problem dar, das aber durch einen großen Überschuß von 5 Äquiv. an 9-BBN und einer langen Reaktionszeit gelöst werden konnte. Aufgrund dieses großen Borüberschusses wurde dann auf die Methode von Suzuki ausgewichen, da die Bedingungen, die von Trost entwickelt wurden, hier nicht zum Ziel führten, obwohl sie bei der intermolekularen

Variante, die beim Aufbau des Testsystems für die Makrolactonisierung verwendet wurde, exzellente Ausbeuten lieferten.

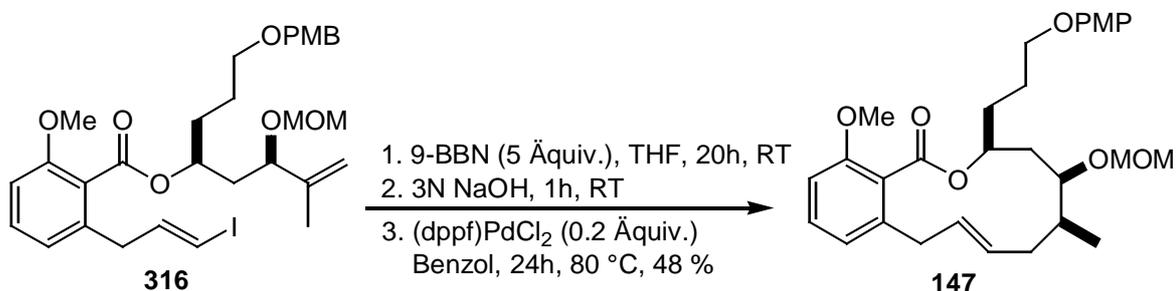


Abb. 147: Bedingungen der intramolekularen Suzuki-Reaktion

Um die Schwierigkeiten der Hydroborierung zu umgehen und um abzuklären, ob diese Abfolge der Syntheschritte tatsächlich die besten Ausbeuten liefert, könnte noch versucht werden, das Vinyliodid **157** mit dem Olefin **277** über eine intermolekulare Suzuki-Reaktion zu verknüpfen und erst danach den Ring durch eine Makrolactonisierung unter Mitsunobu-Bedingungen zu schließen.

Der andere Syntheseweg, der eine Makrolactonisierung als abschließenden Schritt vorsah, schlug zwar fehl, doch konnten bei einzelnen Synthesestufen interessante Erkenntnisse gewonnen und neue Wege aufgezeigt werden.

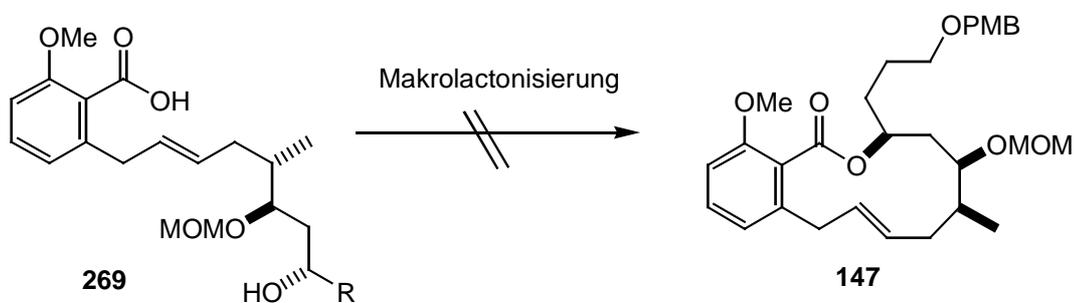


Abb. 148: Fehlgeschlagene Makrolactonisierung des Syntheseweges 1

So konnte gezeigt werden, daß es durch eine Halolactonisierung und anschließende Öffnung dieses Lactons gelingt, die Amidfunktion zu verseifen.

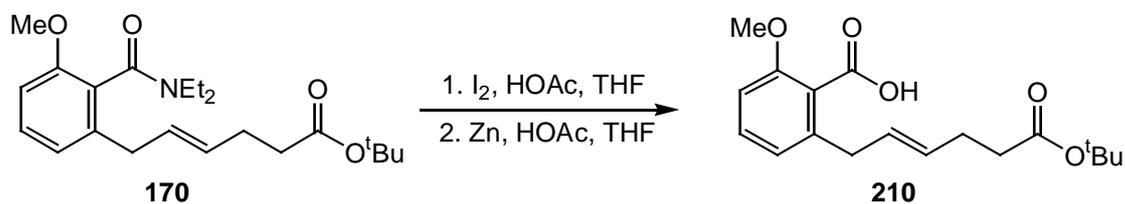


Abb. 149: Umwandlung des Diethylbenzamides 170 in die Benzoesäure 210

Von Nachteil bei dieser Reaktionsfolge ist aber, daß bei der Öffnung des Iodlactons ein Isomerengemisch der trans- und cis-Verbindungen von 2,5:1 entsteht, das säulen-chromatographisch nicht getrennt werden konnte.

Ein weiterer Teilaspekt, der in der organischen Synthesechemie von Nutzen sein könnte, ist der Abbau des Evans-Auxiliars zur Methylgruppe unter Reaktionsbedingungen, die funktionelle Gruppen wie z.B. Esterfunktionen, sekundäre Alkohole und Doppelbindungen tolerieren. Zudem verlaufen die Reaktionen mit sehr guten Ausbeuten und liefern z.B. bei der in Abb. 150 gezeigten Verbindung **219** das gewünschte Produkt mit einer Gesamtausbeute von sehr guten 71%.

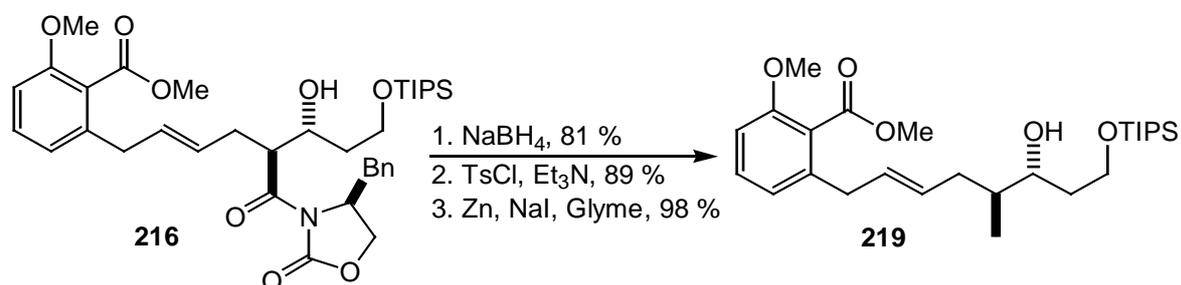


Abb. 150: Abbau des Evans-Auxiliars

Weiter konnte gezeigt werden, daß es mit primären OH-Gruppen möglich ist, sowohl unter den Bedingungen von Yamaguchi als auch unter denen von Mitsunobu, den Makrolactonring, trotz der sterisch abgeschirmten Carboxylgruppe und einer möglichen Reaktion mit der Doppelbindung, aufzubauen. Der entsprechende Makrocyclus, der zur Bildung des vollständigen Ringsystems geschlossen werden sollte und dabei von einer sekundären Hydroxylgruppe ausgehen sollte, konnte durch diese Methode allerdings nicht hergestellt werden. Unter Yamaguchi-Bedingungen reagierte die Carboxylgruppe mit der Doppelbindung wahrscheinlich zu einem 7-Methoxyindan-1-on-Derivat (**274**). Ein Ringschluß unter Mitsunobu-Bedingungen wurde hier nicht in Erwägung gezogen, da dies durch die Invertierung des Stereozentrums zu einem „falschen“ Isomer geführt hätte. Aufgrund der Schwierigkeiten bei dieser Reaktionssequenz ist die Synthese dieses Makrocyclus über die intramolekulare Suzuki-Reaktion diesem Weg vorzuziehen. Desweiteren sollte das Derivat synthetisiert werden, bei dem sich die Doppelbindung in Konjugation zum aromatischen Grundkörper befindet.

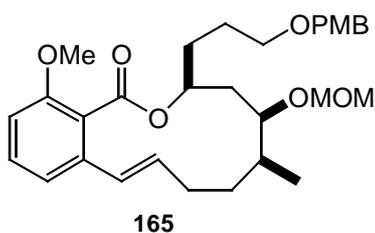


Abb. 151: Derivat mit konjugierter Doppelbindung

Diese Verbindung sollte, ausgehend von der 5-Hexinsäure mit einer Evans-Aldolreaktion, einer Hydrostannylierung, einer Stille-Kupplung und einer Makrolactonisierung aufgebaut werden. Hierbei verliefen alle Schritte, bis auf die Hydrostannylierung und die Stille-Kupplung, mit befriedigenden Ausbeuten. Bei diesen beiden Reaktionen waren die Ausbeuten allerdings sehr schlecht und konnten auch durch Variation der Reaktionsbedingungen nicht wesentlich gesteigert werden. Dies führte dazu, daß für die Makrolactonisierung nur noch so wenig Substanz übrig blieb, so daß das Produkt nur noch massenspektroskopisch charakterisiert werden konnte. Die dadurch erhaltenen Daten legen nahe, daß der gewünschte Makrocyclus entstanden sein könnte. Es kann aber nicht vollständig ausgeschlossen werden, daß möglicherweise auch andere Produkte, die durch Wasserabspaltung entstanden sein könnten, gebildet wurden. Auf eine komplette Neusynthese wurde jedoch verzichtet.

Um die Totalsynthese von Salicylihalamid A zu beenden, müßte bei dem Makrocyclus **147**, der über die intramolekulare Suzuki-Reaktion erhalten wurde, die Enamid-Seitenkette eingeführt werden. Hierfür könnte die Methode von Labrec *et al.*^[109] verwendet werden, die allerdings nur mit sehr schlechten Ausbeuten verläuft. Deshalb gilt es, für die Einführung der Enamid-Seitenkette noch eine effiziente Synthesemethode zu entwickeln.

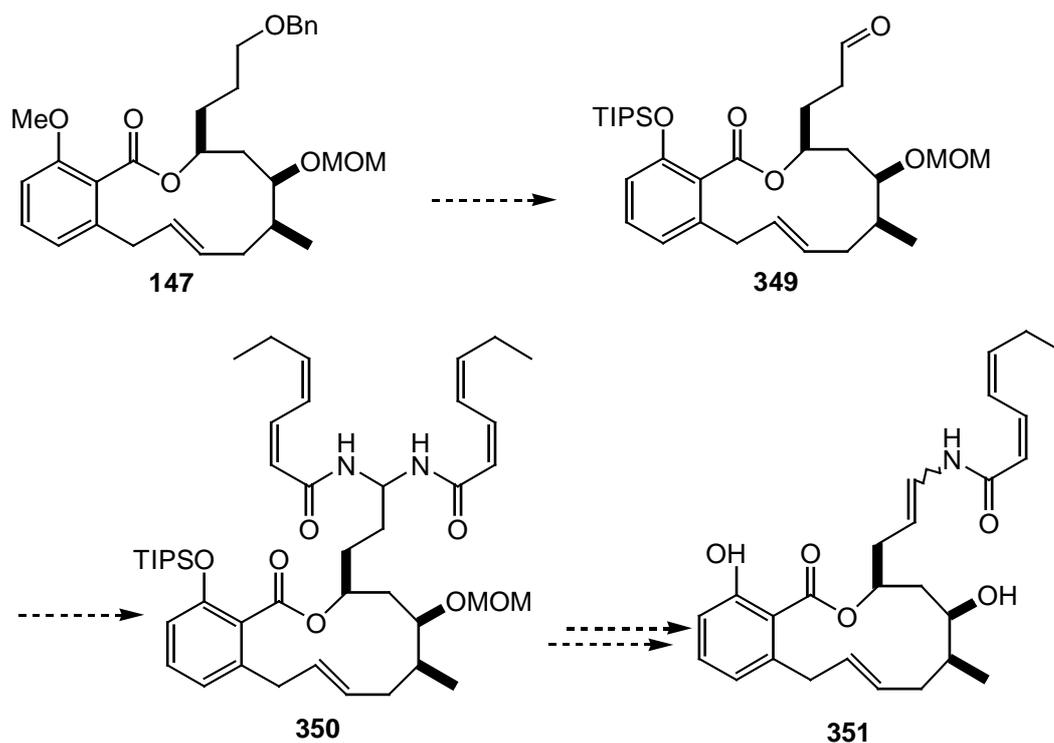


Abb. 152: Möglicher Weg zur Totalsynthese von Salicylihalamid A

6 Experimenteller Teil

6.1 Arbeitstechniken

Sämtliche Reaktionen mit feuchtigkeits- oder luftempfindlichen Substanzen wurden unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die Apparaturen wurden dabei zuvor im Ölpumpenvakuum mit Hilfe eines Heißluftföns ausgeheizt. Die Zugabe von Flüssigkeiten erfolgte mit Hilfe von Spritzen durch Septen hindurch. Feststoffe wurden im Stickstoffgegenstrom zugegeben.

6.2 Chemikalien und Lösungsmittel

Die zur Synthese und Analytik verwendeten Feinchemikalien wurden von den Firmen ACROS (Niederlande), ALDRICH CHEMIE (Steinheim), FLUKA (Schweiz), E. MERCK (Darmstadt) und SIGMA CHEMIE (Deisenhofen) bezogen. Sie wurden, wenn nicht anders erwähnt, ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Lösungsmittel für die Reaktionen wurden vor Gebrauch destilliert. Bei feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden die Lösungsmittel nach den gängigen Methoden absolutiert^[202]. Der pH-7 Phosphatpuffer bestand aus einer Lösung von 85.0 g Kaliumhydrogenphosphat und 14.5 g Natriumhydroxid in 1.0 L Wasser.

6.3 Chromatographie

Zur Flashchromatographie wurde Kieselgel mit 40-63 µm Korngröße der Firmen MERCK und MACHERY & NAGEL verwendet. Die Lösungsmittel für die Flashchromatographie wurden zuvor destilliert. Der verwendete Petrolether hatte einen Siedebereich von 40 bis 60 °C. Für die Dünnschichtchromatographie kamen die Fertigfolien SIL G/UV₂₅₄ der Firmen MERCK und MACHERY & NAGEL zum Einsatz. Die Detektion erfolgte zum einen mittels einer UV-Lampe, zum anderen durch Eintauchen in eine der folgenden Färbelösungen und anschließendem Erhitzen mit einem Heißluftfön.

Molybdat-Reagenz: hergestellt aus 20.0 g Ammoniummolybdat, 0.4 g Cer(IV)sulfat und 400 mL 10% iger Schwefelsäure.

Permanganat-Reagenz: hergestellt aus 3.0 g Kaliumpermanganat und 20.0 g Kaliumcarbonat in einem Gemisch aus 300 mL Wasser und 5 mL 5% iger Natronlauge.

6.4 Spektroskopie und Analytik

6.4.1 ^1H -NMR-Spektroskopie

Die ^1H -NMR-Spektren wurden an den Geräten BRUKER AC 250, BRUKER ARX 400 und BRUKER AVANCE 400 (250 bzw. 400 MHz) aufgenommen. Als Standard diente das Restsignal der undeuterten Lösungsmittelanteile. Chemische Verschiebungen δ sind in [ppm], die Kopplungskonstanten J in [Hz] angegeben. Bei den in Chloroform aufgenommenen Spektren wurde das Signal der undeuterten Anteile bei 7.25 ppm als Standard verwendet. Das Lösungsmittel und die Sendefrequenzen sind zusammen mit den spektroskopischen Daten aufgeführt. Zur Beschreibung der Signalmultiplizitäten dienen folgende Abkürzungen:

s	Singulett	d	Dublett
t	Triplett	q	Quartett
m	Multipllett	dd	Dublett eines Dubletts
dt	Dublett eines Triplets	ddd	Dublett eines Doppeldubletts

6.4.2 ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Die Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren (63 MHz bzw. 100 MHz) erfolgte ebenfalls an den Geräten BRUKER AC 250, BRUKER ARX 400 und BRUKER AVANCE 400. Als interner Standard diente bei Chloroform das Lösungsmittelsignal bei 77.0 ppm. Alle Spektren sind ^1H -breitbandenkoppelt. Bei einigen Verbindungen erfolgte die Ermittlung der Signalmultiplizitäten mit Hilfe von DEPT-135- oder Spin-Echo-Experimenten.

6.4.3 Massenspektrometrie

Die Elektronenstoß-Ionisations-(EI)-Massenspektren wurden an einem TSQ-70 Triple-Stage-Quadrupol-Massenspektrometer der Firma FINNIGAN-MAT aufgenommen (Beschleunigungsspannung 70 eV). Die hochaufgelösten (HRMS) und Feld-Desorptions-(FD)-Massenspektren wurden an einem AMD-modifizierten 711 A Gerät der Firma FINNIGAN-MAT sowie an dem FT-ICR-Gerät Daltonic APEX 2 mit Elektrospray-Ionisierung (ESI) der Firma BRUKER aufgenommen. Desweiteren wurden Massenspektren mit dem HPLC-MS-Gerät LC/MSD VL der 1100 Serie der Firma AGILENT mit Elektrospray-Ionisierung (ESI) und einer Fragmentor-Spannung von 50 eV aufgenommen. Die Intensitäten sind in (%) relativ zum Basispeak (100%) angegeben.

6.4.4 IR-Spektroskopie

Zur Aufnahme der IR-Spektren wurde das FT-IR-430-Spektrometer der Firma JASCO verwendet. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen ν [cm^{-1}] angegeben. Die relativen Bandenintensitäten sind dabei folgendermaßen abgekürzt. w = schwach, m = mittel, s = stark, b = breites Signal.

6.4.5 Polarimetrie

Die spezifischen Drehwerte α mit der Einheit [$^\circ$] der chiralen Substanzen wurden an einem Polarimeter P-1020 der Firma JASCO bei der Wellenlänge von 589 nm einer Natriumdampflampe gemessen. Die Drehwerte wurden in einer Küvette von 10 cm Länge bei ca. 26 °C aufgenommen und sind wie folgt angegeben: $[\alpha]_D$ (Konzentration, Lösungsmittel). Die Einheit der Konzentration c ist dabei g/100 ml.

6.5 Synthesen

Die Numerierung der Atome in diesem Kapitel erfolgte im Gegensatz zu den Namen der Verbindungen nicht immer gemäß den IUPAC-Regeln. Sie dient aber der übersichtlicheren Benennung der Atome bei der Zuordnung der Signale der Kernresonanzspektren.

6.5.1 Synthesen literaturbekannter Verbindungen

3-[(Triisopropylsilyl)oxy]propanal (215)^[134]

3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]propanal (182)^[133]

N,N-Diethyl-2-methoxybenzamid (117)^[112]

(4*R*)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (178)^[203]

(4*S*)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (213)^[203]

(4*S*)-3-Acetyl-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (154)^[189]

2-Allyl-6-methoxybenzoesäure (95)^[112]

4-[(4-Methoxybenzyl)oxy]butanal (152)^[178]

7-Methoxy-2-benzofuran-1(3*H*)-on (289)^[182]

6.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

6.5.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die dirigierende ortho-Metallierung

Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird zu einer 0.23 M Lösung von 1.3 M *s*-Butyllithium (1.12 Äquiv.) und TMEDA (1.12 Äquiv.) *o*-Methoxybenzoesäurediethylamid (1.0 Äquiv.) gegeben. Nach 2 h wird eine 0.23 M Lösung von Lithiumchlorid (1.12 Äquiv.) Kupfer(I)cyanid (1.12 Äquiv.) THF zugetropft und 1 h gerührt. Dann wird eine 0.23 M Lösung des Allylbromides (1.12 Äquiv.) in Ether zugegeben und die Lösung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach 18 h wird Wasser hinzugegeben, mit Ether extrahiert, mit ges. Ammoniumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

6.5.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Abspaltung des *tert*-Butylesters mit TFA

Der *tert*-Butylester (1.0 Äquiv.) wird bei 0 °C mit Trifluoressigsäure (10 Äquiv.) versetzt und 4 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Trifluoressigsäure im Hochvakuum entfernt und man erhält ein nahezu reines Produkt als bräunliches Öl.

6.5.2.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung einer Säure mit dem Evans-Auxiliar

Bei -78 °C wird zu einer 0.23 M Lösung von (4R)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (1.15 Äquiv.) in THF eine 2.7 M Lösung von Butyllithium (1.27 Äquiv.) gegeben und 1 h bei -78 °C gerührt. In einem separaten Kolben wird die Säure (1.0 Äquiv.) mit Oxalylchlorid (3.0 Äquiv.) 1 h gerührt, ehe das überschüssige Oxalylchlorid im Vakuum entfernt wird. Nach dem Entfernen des Oxalylchlorides verdünnt man mit Ether auf eine 0.10 M Lösung, kühlt auf -78 °C ab und tropft die Lösung aus dem anderen Kolben langsam hinzu. Anschließend erwärmt man auf 0 °C, rührt dort eine Stunde und gibt ges. Ammoniumchloridlösung (5 mL / mmol) hinzu. Danach extrahiert man die wässrige Phase dreimal mit Ether, wäscht mit ges. Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgearbeitet.

6.5.2.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Aldolreaktion mit TiCl₄/Spartein

Zu einer auf 0 °C gekühlten 0.07 M Lösung des Oxazolidion-Derivates (1.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ wird Titan-tetrachlorid (1.05 Äquiv.) langsam zugetropft. Man läßt die gelbe Lösung 5 min rühren bevor (-)-Spartein (2.5 Äquiv.) hinzu gegeben wird. Die nun dunkelrote Lösung des Enolates wird 20 Minuten bei 0 °C gerührt, ehe eine 0.11 M Lösung des Aldehyd (1.1 Äquiv.) in CH₂Cl₂ langsam hinzugefügt wird. Nach 1 h bei 0 °C wird ges. Ammoniumchloridlösung (1.5 mL / mmol) hinzugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Anschließend wird mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der so erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

6.5.2.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die reduktive Entfernung des Evans-Auxiliars mit LiBH_4

Eine 0.10 M Lösung des Aldolproduktes (1.0 Äquiv.) und Wasser (2.2 Äquiv.) in Ether wird auf 0 °C gekühlt, ehe 2.2 Äquiv. einer 2 M Lösung von Lithiumborhydrid in THF langsam hinzugegeben werden. Danach erwärmt man auf RT und rührt noch 1 h bevor ges. Ammoniumchloridlösung (2 mL / mmol) hinzugefügt wird. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit Ether (3 mL / mmol) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und mit ges. Natriumchloridlösung (2 mL / mmol) gewaschen. Nach der Trocknung mit Magnesiumsulfat, der Filtration und dem Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

6.5.2.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die reduktive Entfernung des Evans-Auxiliars mit NaBH_4

Zu einer 0.1 M Lösung des Aldolproduktes (1.0 Äquiv.) in THF gibt man bei 0 °C eine 0.10 M Lösung von Natriumborhydrid (5.0 Äquiv.) in Wasser. Nach 5 min bei 0 °C erwärmt man auf RT und läßt bei dieser Temperatur über Nacht rühren. Danach gibt man ges. Ammoniumchloridlösung hinzu und läßt eine weitere Stunde rühren, ehe man zweimal mit Ethylacetat (15 mL / mmol) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und nacheinander mit ges. Natriumcarbonatlösung, Wasser und ges. Natriumchloridlösung (jeweils 10 mL / mmol) gewaschen. Anschließend wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der so erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

6.5.2.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung einer primären OH-Gruppe mit Tosylchlorid in Gegenwart einer sekundären OH-Gruppe

Zu einer 0.20 M Lösung des Diols (1.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 gibt man bei RT *p*-Toluolsulfonylchlorid (1.1 Äquiv.), Triethylamin (1.1 Äquiv.) sowie eine katalytische Menge DMAP. Anschließend läßt man 18 h bei RT rühren, ehe mit Ether (10 mL / mmol) und mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (5 mL / mmol) verdünnt wird. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit Ether (10 mL / mmol) extrahiert und

die organischen Phasen vereinigt. Anschließend wird mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der so erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

6.5.2.8 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung einer primären OH-Gruppe mit Tosylchlorid ohne weitere freie OH-Gruppen im Molekül

Zu einer gerührten 0.50 M Lösung des Alkohols (1.0 Äquiv.) in Pyridin gibt man bei 0 °C *p*-Toluolsulfonylchlorid (3.3 Äquiv.). Anschließend erwärmt man auf RT und gibt nach 2 h Eis (0.5 g / mmol) und Wasser (5 mL / mmol) hinzu. Man verdünnt mit Ether (25 mL / mmol) und wäscht nacheinander mit einer ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser, 1 N Salzsäure und ges. Natriumchloridlösung. Danach wird die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Dabei erhält man ohne weitere Reinigungsschritte das gewünschte Tosylat.

6.5.2.9 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion des Tosylates zur Methylgruppe

Eine 0.10 M Lösung aus Tosylat (1.0 Äquiv.), Natriumiodid (5.0 Äquiv.) und aktiviertem Zinkpulver (10 Äquiv.) wird in Glyme unter Rühren 2 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird filtriert, mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Lösungen von Natriumhydrogencarbonat und Natriumchlorid gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dabei erhält man ohne weitere Reinigungsschritte das gewünschte Produkt.

6.5.2.10 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Halolactonisierung

Zu einer 0.11 M Lösung des Diethylamides (1.0 Äquiv.) in THF / Wasser 2:1 (9 mL / mmol), die Essigsäure (0.13 mL / mmol) enthält, wird bei 0 °C eine 0.40 M Lösung von Iod (2.0 Äquiv.) in THF gegeben. Man rührt 48 h bei RT, ehe man halbgesättigte

Natriumhydrogensulfatlösung (10 mL / mmol) hinzugibt. Die Lösung wird dreimal mit Ether (10 mL / mmol) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und nacheinander mit 1 N Salzsäure, Wasser und ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Anschließend wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

6.5.2.11 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Lactonöffnung

Man versetzt bei 0 °C eine 0.20 M Lösung aus Iodlacton (1.0 Äquiv.) und halbkonzentrierter Essigsäure (0.12 mL / mmol) in THF mit aktiviertem Zink (1.8 Äquiv.) und erwärmt anschließend auf Raumtemperatur. Dann läßt man 24 Stunden rühren ehe man die Lösung abfiltriert und mit 1 N Salzsäure auf pH = 2 ansäuert. Anschließend wird 3 mal mit CH₂Cl₂ extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Eine säulenchromatographische Reinigung liefert dann die gewünschte Säure.

6.5.2.12 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Veresterung mit DBU/MeI

Zu einer 0.20 M Lösung der Säure (1.0 Äquiv.) in THF gibt man bei 0 °C 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-en (DBU) (1.0 Äquiv.), gefolgt von Iodmethan (3.0 Äquiv.) langsam hinzu. Anschließend rührt man 24 h bei RT bevor man das DBU-HI abfiltriert und mit Ether wäscht. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

6.5.2.13 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe

Zu einer 0.10 M Lösung des Silylethers (1.0 Äquiv.) in THF gibt man bei 0 °C 5.0 Äquiv. einer 1 M Lösung von TBAF in THF und rührt anschließend 3 h bei RT. Anschließend wird eine ges. Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben und die Mischung mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet,

filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Danach wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

6.5.2.14 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Verseifung des Methylesters

Eine 0.02 M Lösung des Benzoessäuremethylester (1.0 Äquiv.), Lithiumhydroxyd-Monohydrat (1.1 Äquiv.) in einem Lösungsmittelgemisch aus THF, Wasser und Methanol im Verhältnis 2:1:1 wird 72 h auf 75 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird Ether (5 mL / mmol) hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird anschließend mit 1 N Salzsäure auf pH = 3 angesäuert und zweimal mit Ether (15 mL / mmol) extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhält man das gewünschte Benzoessäurederivat.

6.5.2.15 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Ozonolyse

Ozon wird so lange bei – 78 °C durch eine 0.10 M Lösung des 2-Allyl-6-methoxybenzoessäureesters in 2:1 Mischung aus CH₂Cl₂ und Methanol geleitet, bis eine dunkelblaue Färbung bestehen bleibt. Anschließend wird das überschüssige Ozon dadurch entfernt, daß man Stickstoff durch die Lösung leitet. Wenn wieder eine klare Lösung entstanden ist, gibt man bei 0 °C Me₂S (2 mL / mmol) hinzu und rührt 1 h bei RT. Danach wäscht man 2 mal mit einer ges. Natriumchloridlösung (5 mL / mmol) und re-extrahiert die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (5 mL / mmol). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der dabei entstandene Aldehyd wird danach ohne weitere Reinigungsschritte in der Takai-olefinierung eingesetzt.

6.5.2.16 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Takai-Olefinierung

Zu einer stark gerührten Suspension CrCl₂ (6.0 Äquiv.) in THF (2.5 mL / mmol) tropft man unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C eine 0.4 M Lösung von Iodoform (2.0 Äquiv.)

und Aldehyd (1.0 Äquiv.) in THF. Anschließend rührt man die rot-braune Mischung 12 h bei 0 °C bevor man sie mit Ether (10 mL / mmol) verdünnt und mit einer halbgesättigten Natriumthiosulfatlösung (5 mL / 7 mmol) wäscht. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase noch 3 mal mit Ether (5 mL / mmol) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nochmals mit Wasser gewaschen. Anschließend wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, bevor der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt wird.

6.5.2.17 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Makrolactonisierung unter Yamaguchi-Bedingungen

2,4,6 Trichlorbenzoylchlorid (1.0 Äquiv.) wird zu einer 0.10 M Lösung der Hydroxysäure (1 Äquiv.) Triethylamin (1.1 Äquiv.) in THF gegeben. Anschließend läßt man 1 h bei RT rühren, ehe man das Triethylammoniumchlorid entfernt und die Lösung mit Toluol (800 mL / mmol) verdünnt. Diese Lösung tropft man anschließend langsam zu einer rückflussenden 0.03 M Lösung von DMAP (6 Äquiv.) in Toluol. Nach weiteren 16 Stunden unter Rückfluß läßt man abkühlen, gibt Ether (300 mL / mmol) hinzu und wäscht nacheinander mit 3% iger wässriger Salzsäure einer ges. Natriumhydrogen-carbonatlösung sowie Wasser. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösung filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, bevor der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt wird.

6.5.2.18 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen

Zu einer 0.07 M Lösung aus Alkohol (1.1 Äquiv.) und Triphenylphosphin (1.1 Äquiv.) in Ether tropft man bei RT eine 0.07 M Lösung aus Säure (1.0 Äquiv.) und DIAD (1.1 Äquiv.) ebenfalls in Ether hinzu. Nach 3 Stunden entfernt man das Lösungsmittel und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch.

6.5.2.19 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die MOM-Schätzung

Zu einer 0.04 M Lösung des Alkohols (1.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 gibt man bei 0 °C N,N-Diisopropylethylamin (20 Äquiv.), Chlormethylmethylether (10 Äquiv.) und Tetrabutylammoniumiodid (0.1 Äquiv.). Man schützt die Mischung vor Licht und erwärmt auf Raumtemperatur. Nach 18 h gibt man ges. Natriumhydrogencarbonatlösung hinzu und verdünnt mit Ether. Die organische Phase wird mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und die wässrige Phase noch zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Die abschließende säulenchromatographische Reinigung liefert dann den gewünschten MOM-Ether als Produkt.

6.5.2.20 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die TIPS-Schätzung

Triisopropylchlorid (1.5 Äquiv.) wird zu einer 0.20 M Lösung aus Alkohol (1.0 Äquiv.) Imidazol (2.5 Äquiv.) in abs. DMF gegeben und anschließend 72 h bei RT gerührt. Danach wird mit Wasser verdünnt und dreimal mit Ether (10 mL / mmol) extrahiert, bevor die organischen Phasen vereinigt und mit Natriumsulfat getrocknet werden. Nach der Filtration entfernt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und reinigt den Rückstand chromatographisch.

6.5.2.21 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Eliminierung

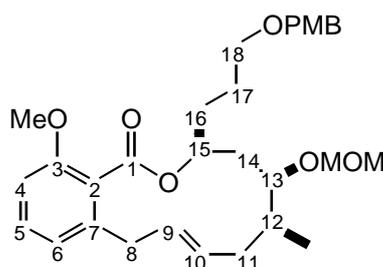
Zu einer 0.05 M Lösung des Tosylats (1.0 Äquiv.) in Glyme gibt man Natriumiodid (2.5 Äquiv.) und DBU (5.0 Äquiv.) und erhitzt unter Rühren 3 Stunden zum Rückfluß. Danach läßt man abkühlen, verdünnt mit Ether und wäscht nacheinander mit ges. Natriumhydrogen-carbonatlösung, 1 N wässriger Salzsäure und ges. Natriumchloridlösung. Anschließend wird mit Natriumsulfat getrocknet, über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dabei erhält man das reine Alken ohne weitere Reinigungsschritte in nahezu quantitativer Ausbeute.

6.5.2.22 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die intramolekulare Suzuki-Reaktion

Zu einer 0.07 M Lösung des durch die Mitsunobu-Reaktion erhaltenen Produktes (1.0 Äquiv.) in THF gibt man bei 0 °C 5.0 Äquiv. einer 0.50 M Lösung von 9-BBN in THF. Anschließend läßt man diese Lösung 18 h bei RT rühren, ehe man eine 3 M wässrige Natriumhydroxydlösung (5 mL / mmol) hinzugibt und mit THF (100 mL / mmol) verdünnt. Danach läßt man 1 h rühren bevor man diese Lösung mit einer Spritzenpumpe über den Zeitraum von 20 h zu einer siedenden Lösung von (20 mol%) PdCl₂(dppf) in Benzol (11 / mmol) zutropfen läßt. Nach weiteren 4 Stunden unter Rückfluß läßt man abkühlen, gibt ges. Ammoniumchloridlösung hinzu, extrahiert mit Ether und trocknet mit Natriumsulfat. Nach anschließender Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

6.5.3 Synthese neuer Verbindungen

(3*S*,5*R*,6*S*)-14-Methoxy-3-{3-[(4-methoxybenzyl)oxy]propyl}-5-(methoxymethoxy)-6-methyl-3,4,5,6,7,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1-on (147)



Das Makrolacton **147** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die intramolekulare Suzuki-Reaktion (Kap. 6.5.2.22). Ausgehend von 100 mg (0.16 mmol) **316** liefert die säulenchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂ / Aceton 15:1, R_f = 0.61) das gewünschte Produkt **147** als farbloses Öl (39 mg, 0.08 mmol, 48%). Die so erhaltene 4:1 Mischung aus trans:cis konnte mittels präparativer HPLC getrennt werden (Varian-ProStar, Chrom-Sil 120, Si-NP-2, 10 µm, 250 x 20 mm, Heptan/EtOAc, 75:25, Fluß: 15 mL min⁻¹, trans-Isomer: 20.2 min).

$[\alpha]_D = -39.5$ (*c* 0.68, CH₂Cl₂);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 1.41 (dd, J = 9.35 15.4 Hz, 1H, H-14), 1.61-1.80 (m, 5H, H-11, H-14, H-17, H-16), 1.81-1.91 (m, 1H, H-17), 2.05-2.17 (m, 1H, H-12), 2.28 (d, J = 13.6 Hz, 1H, H-11), 3.31 (d, J = 16.9 Hz, 1H, H-8), 3.43 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.47 (dd, J = 5.8, 6.6 Hz, 2H, H-18), 3.70 (dd, J = 9.6, 16.9 Hz, 1H, H-8), 3.74 (s, 3H, PMB-O CH_3), 3.79 (s, 3H, O CH_3), 4.13 (dd, J = 3.5, 9.4 Hz, 1H, H-13), 4.42 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.78 (d, J = 6.6 Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.89 (d, J = 6.6 Hz, 1H, MOM- CH_2), 5.25-5.38 (m, 2H, H-15, H-9), 5.42-5.53 (m, 1H, H-10), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-4), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-6), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.17-7.28 (m, 3H, H-5, PMB-H-2, PMB-H-6);

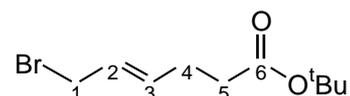
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 13.32 (CH_3), 25.57 (C-17), 32.81 (C-14), 34.08 (C-12), 35.69 (C-16), 37.70 (C-8), 37.76 (C-11), 55.26 (PMB-O CH_3), 55.28 (O CH_3), 55.54 (MOM- CH_3), 69.73 (C-18), 72.47 (PMB- CH_2), 74.48 (C-15), 79.39 (C-13), 96.99 (MOM- CH_2), 109.11 (C-4), 113.71 (PMB-C-3, PMB-C-5), 122.74 (C-6), 124.71 (C-2), 128.55 (C-9), 129.09 (PMB-C-2, PMB-C-6), 129.86 (C-5), 130.76 (PMB-C-1), 131.32 (C-10), 138.92 (C-7), 156.47 (C-3), 159.05 (PMB-C-4), 168.49 (C-1);

IR (Film): 1040 (s), 1072 (s), 1098 (s), 1116 (s), 1248 (s), 1275 (s), 1362 (w), 1439 (m), 1468 (m), 1584 (m), 1722 (s), 2853 (m), 2929 (s), 2929 (s);

MS (EI), m/z (%): 480 (6) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 467 (5) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 190 (22) $[\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_5]^+$, 121 (100) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 71 (9) $[\text{C}_4\text{H}_7\text{O}]^+$, 45 (25) $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$;

HRMS (EI): $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$: Ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_6$: 480.251162, Gef.: 480.254033.

(4E)-6-Bromohex-4-ensäurer *tert*-butylester (149)



Bei 0 °C werden unter Stickstoffatmosphäre 78.0 mL (2.7 M, 210 mmol) Butyllithium zu 21.2 g (29.4 ml, 210 mmol) Diisopropylamin in 100 mL THF getropft und unter rühren innerhalb von 1h auf -78 °C gekühlt. Dann werden 24.4 g (28.0 ml, 210 mmol) *tert*-Butylacetat innerhalb von 15 min zugetropft, nach weiteren 1.5 h 30 g (140 mmol, 1,4-*trans*-Dibrombuten zugegeben und nach 1 h innerhalb von 2 h auf RT gebracht.

Anschließend wird 18 h gerührt ehe 20 mL ges. Ammoniumchloridlösung zugesetzt und mit Wasser verdünnt wird. Nach Abtrennung der organischen Phase wird noch dreimal mit Ether nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Petrolether / Ether 10:1, $R_f = 0.48$) aufgearbeitet und man erhält ein farbloses Öl (22.0 g, 88.3 mmol, 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38$ (s, 9H, t butyl- CH_3), 2.22-2.34 (m, 4H, H-4, H-5), 3.85 (d, $J = 6.3$, 2H, H-1), 5.68-5.72 (m, 2H, H-2, H-3);

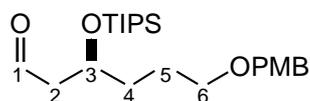
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.46$ (C-4), 28.12 (CH_3), 32.92 (C-1), 34.58 (C-5), 80.41 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 127.30 (C-3), 134.29 (C-2), 171.96 (C-6);

IR (Film): 1064 (w), 1154 (s), 1205 (s), 1257 (s), 1435 (m), 1661 (m), 1728 (s), 2931 (s), 2977 (s);

MS (EI), m/z (%): 248 (2) $[\text{M}]^+$, 192 (8) $[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$, 169 (11) $[\text{M}-\text{Br}]^+$, 113 (100) $[\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 57 (35) $[\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$;

HRMS (EI): $[\text{M}]^+$: Ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Br}$: 249.04897, Gef.: 249.05312.

(3S)-6-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-3-[(triisopropylsilyl)oxy]hexanal (152)



Zu einer Lösung von 2.75 g (5.72 mmol) des Esters **354** in wasserfreiem CH_2Cl_2 gibt man bei -78 °C langsam 7 mL (7 mmol) einer 1 M Lösung von DIBAH in Hexan hinzu. Nach 3 h bei -78 °C werden 1.5 mL Methanol zugegeben und die Kühlung entfernt. Bei RT werden dann 10 mL Wasser hinzugegeben, bevor dreimal mit je 50 mL Ether extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet, ehe filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen wird. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Petrolether / Ether 3:1, $R_f = 0.61$) gereinigt

und man bekommt den gewünschten Aldehyd **152** (2.1 g, 5.18 mmol, 90%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D = +1.9$ (c 0.74, CH_2Cl_2);

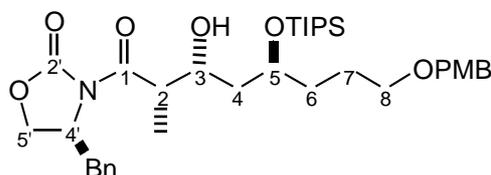
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.04 (s, 21H, TIPS-CH, TIPS- CH_3), 1.58-1.70 (m, 4H, H-4, H-5), 2.49-2.64 (m, 2H, H-2), 3.38-3.47 (m, 2H, H-6), 3.79 (s, 3H, PMB-O CH_3), 4.32-4.38 (m, 1H, H-3), 4.41 (s, 2H, PMB- CH_2), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5) 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB-H-2, PMB-H-6), 9.83 (t, J = 2.4 Hz, 1H, H-1);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 12.47 (TIPS-CH), 18.07 (TIPS- CH_3), 25.16 (C-5), 34.48 (C-4), 50.42 (C-2), 55.22 (PMB-O CH_3), 68.31 (C-3), 69.84 (C-6) 72.50 (PMB- CH_2), 113.71 (PMB-C-3, PMB-C-5), 129.16 (PMB-C-2, PMB-C-6), 130.53 (PMB-C-1), 159.09 (PMB-C-6), 202.28 (C-1);

IR (Film): 1037 (s), 1098 (s), 1248 (s), 1465 (m), 1513 (s), 1612 (s), 1724 (s), 2723 (w), 2866 (s), 2943 (s);

MS (API-ES): m/z (%): 431 (47) $[\text{M}+\text{Na}^+]$, 227 (23) $[\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si}]$, 198 (21) $[\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{OSi}]^+$, 157 (12) $[\text{C}_9\text{H}_{21}\text{Si}]^+$, 121 (100) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$.

((4S)-4-Benzyl-3-((2S,3R,5S)-3-hydroxy-8-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methyl-5-[(triisopropylsilyl)oxy]octanoyl)-1,3-oxazolidin-2-on (156)



Das Aldolprodukt **156** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Aldolreaktion mit TiCl_4 und Spartein (Kap. 6.5.2.4). Ausgehend von 910 mg (3.90 mmol) des Oxazolidinons **154** und von 1.75 g (4.29 mmol) des Aldehyd **152** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 2:3, R_f = 0.51) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (2.25 g, 3.51 mmol, 90%).

$[\alpha]_D = +47.0$ (c 0.82, CH_2Cl_2);

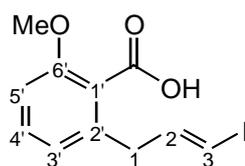
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.77-0.82 (m, 3H, TIPS-CH), 0.99 (s, 18 H, TIPS- CH_3), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 1.39-1.80 (m, 6H, H-4, H-6, H-7), 2.70 (dd, J = 9.6, 13.1 Hz, 1H, Bn- CH_2), 3.20 (dd, J = 3.0, 13.4 Hz, 1H, Bn- CH_2), 3.32-3.44 (m, 2H, H-8), 3.68-3.76 (m, 2H, H-3, H-5), 3.72 (s, 3H, PMB- OCH_3), 4.05-4.14 (m, 3H, H-5', H-2), 4.20-4.27 (m, 1H, OH), 4.36 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.56-4.65 (m, 1H, H-4') 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.10-7.28 (m, 7H, PMB-H-2, PMB-H-6, Bn-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 11.39 (CH_3), 12.40 (TIPS-CH), 18.06 (TIPS- CH_3), 25.49 (C-7), 32.73 (C-6), 37.75 (C-4), 37.77 (Bn- CH_2), 43.42 (C-5), 55.22 (PMB- OCH_3), 55.29 (C-4'), 65.99 (C-5'), 68.54 (C-5), 69.94 (C-8), 71.46 (C-3), 72.37 (PMB- CH_2), 113.68 (PMB-C-3, PMB-C-5), 127.30 (Bn-C-4), 128.90 (Bn-C-3, Bn-C-5), 129.11 (PMB-C-2, PMB-C-6), 129.41 (Bn-C-2, Bn-C-6), 130.66 (PMB-C-1), 135.23 (Bn-C-1), 153.13 (C-2'), 159.04 (PMB-C-4), 175.96 (C-1);

IR (Film): 1013 (m), 1209 (s), 1247 (s), 1455 (m), 1512 (m), 1697 (m), 1782 (s), 2866 (s), 2943 (s), 3483 (br);

MS (API-ES), m/z (%): 664 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 535 (10) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}]^+$, 346 (25) $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_5]^+$, 121 (71) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 61 (10) $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$.

2-[(2E)-3-Iodoprop-2-enyl]-6-methoxybenzoessäure (157)



Man gibt bei 0 °C 10 mL Trifluoressigsäure zu einer Lösung von 2.00 g (5.34 mmol) *tert*-Butylester **286** in 50 mL CH_2Cl_2 . Anschließend wird noch 2 h bei 0 °C gerührt, ehe das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen wird. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Petrolether / EtOAc 1:3, R_f = 0.79) gereinigt und man erhält (1.68 g, 5.29 mmol, 99%) der Säure **157** als weißen Feststoff.

Schmp.: = 102.8-103.5 °C;

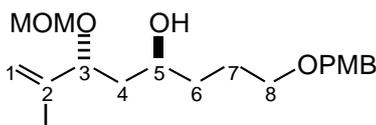
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.52 (d, J = 7.1 Hz, 2H, H-1), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 6.12 (d, J = 14.4 Hz, 1H, H-3), 6.65 (dt, J = 7.1, 14.4 Hz, H-2), 6.85 (dd, J = 7.6, 8.3 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.34 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H-4');

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 40.02 (C-1), 56.21 (OCH₃), 76.98 (C-3), 109.71 (C-5'), 121.32 (C-3'), 122.43 (C-1'), 131.59 (C-4'), 138.32 (C-2'), 143.57 (C-2), 157.11 (C-6'), 171.32 (CO₂H);

IR (Film): 1077 (m), 1126 (w), 1268 (s), 1471 (s), 1596 (m), 1701 (s), 2838 (w), 2934 (w);

MS (API-ES), *m/z* (%): 319 (77) [M+H]⁺, 301 (56) [C₁₁H₁₀IO₂], 279 (78) [C₁₀H₉INa], 149 (100) [C₉H₉O₂], 113 (57) [C₆H₇Na].

(4*S*,6*R*)-1-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-6-(methoxymethoxy)-7-methyloct-7-en-4-ol (158)



Die Verbindung **158** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung einer TIPS-Schutzgruppe (Kap. 6.5.2.13). Ausgehend von 950 mg (1.92 mmol) **312** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 1:3, R_f = 0.45) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (585 mg, 1.73 mmol, 90%).

[α]_D = +66.6 (*c* 1.24, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43-1.63 (m, 3H, H-4, H-6), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.67-1.82 (m, 3H, H-4, H-7), 3.05 (d, J = 3.5 Hz, 1H, OH), 3.35 (s, 3H, MOM-CH₃), 3.46 (t, J = 6.1 Hz, 2H, H-8), 3.77 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.78-3.88 (m, 1H, H-5), 4.26 (dd, J = 3.4, 9.2 Hz, 1H, H-3), 4.41 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.50 (d, J = 6.6 Hz, 1H, MOM-CH₂), 4.59 (d, J = 6.6 Hz, 1H, MOM-CH₂), 4.9 (s, 1H, H-1), 4.92 (s, 1H, H-1), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.23 (d, 2H, J = 8.6 Hz, PMB-H-2, PMB-H-6);

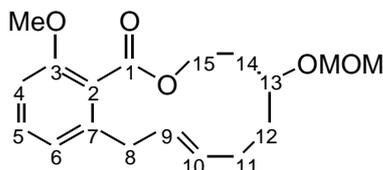
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.31 (CH₃), 25.95 (C-7), 34.39 (C-6), 40.80 (C-4), 54.97 (PMB-OCH₃), 55.53 (MOM-CH₃), 67.65 (C-5), 69.95 (C-8), 72.34 (PMB-CH₂),

76.52 (C-3), 93.98 (MOM-CH₂), 112.70 (C-1), 113.50 (PMB-C-3, PMB-C-5), 129.01 (PMB-C-2, PMB-C-6), 130.11 (PMB-C-1), 143.98 (C-2), 158.89 (PMB-C-4);

IR (Film): 1035 (s), 1096 (s), 1247 (s), 1301 (m), , 1442 (m), 1513 (s), 1613 (m), 2855 (m), 2944 (s), 3072 (w), 3462 (w);

MS (API-ES), *m/z* (%): 361 (100) [M+Na]⁺, 338 (45) [M]⁺, 307 (12) [M-CH₃O]⁺, 277 (27) [M-MOM]⁺, 121 (49) [C₈H₉O]⁺.

14-Methoxy-5-(methoxymethoxy)-3,4,5,6,7,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1-on (159)



Den Makrocyclus **159** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Makrolactonisierung unter Yamaguchi-Bedingungen (Kap. 6.5.2.14). Ausgehend von 100 mg (0.33 mmol) der Säure **228** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / EtOAc 2:1, R_f = 0.62) das gewünschte Produkt als weißen Feststoff (35 mg, 0.11 mmol, 36%).

Schmp.: 102.8–103.3 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.48-1.60 (m, 1H, H-12), 1.73-1.80 (m, 1H, H-12), 1.87-2.05 (m, 3H, H-11, H-14), 2.19-2.30 (m, 1H, H-14), 3.22 (d, J = 14.4 Hz, 1H, H-8), 3.34 (s, 3H, MOM-CH₃), 3.53-3.64 (m, 2H, H-13, H-8), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.06-4.14 (m, 1H, H-15), 4.58-4.65 (m, 3H, H-15, MOM-CH₂), 5.29-5.42 (m, 2H, H-9, H-10), 6.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-4), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-6), 7.25 (dd, J = 7.6, 8.6 Hz, 1H, H-5);

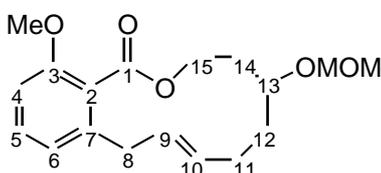
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 30.83 (C-14), 32.63 (C-12), 34.47 (C-11), 37.46 (C-8), 55.35 (MOM-CH₃), 55.94 (OCH₃), 62.14 (C-15), 75.23 (C-13), 95.67 (MOM-CH₂), 109.51 (C-4), 122.44 (C-6), 124.28 (C-2), 129.09 (C-10), 130.29 (C-5), 131.59 (C-9), 139.09 (C-7), 156.57 (C-3), 168.46 (C-1);

IR (Film): 1041 (s), 1068 (s), 1085 (m), 1272 (s), 1376 (w), 1470 (s), 1583 (m), 1596 (m), 1725 (s), 2841 (m), 2930 (s);

MS (EI), m/z (%): 320 (5) $[M]^+$, 288 (10) $[M-CH_3OH]^+$, 121 (100) $[C_7H_5O_2]^+$, 57 (21) $[C_3H_5O]^+$, 45 (94) $[C_2H_5O]^+$;

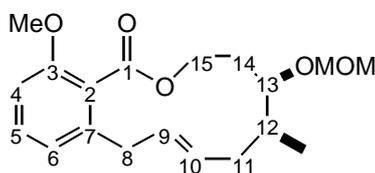
HRMS (EI): $[M]^+$: Ber. für $C_{18}H_{24}O_5$: 320.16235, Gef.: 320.16373.

14-Methoxy-5-(methoxymethoxy)-3,4,5,6,7,10-hexahydro-1H-2-benzoxacyclododecin-1-one (159)



Das Makrolacton **159** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die intramolekulare Suzuki-Reaktion (Kap. 6.5.2.22). Ausgehend von 350 mg (0.78 mmol) **314** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Ether, $R_f = 0.43$) den gewünschten Makrocyclus in einer 4:1 trans:cis Mischung als farblosen Feststoff (155 mg, 0.48 mmol, 62%). (Spektroskopische Daten siehe S. 176)

(5R,6S)-14-Methoxy-5-(methoxymethoxy)-6-methyl-3,4,5,6,7,10-hexahydro-1H-2-benzoxacyclododecin-1-on (160)



Das Makrolacton **160** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die intramolekulare Suzuki-Reaktion (Kap. 6.5.2.22). Ausgehend von 130 mg (0.28 mmol) **315** liefert die säulenchromatographische Reinigung (CH_2Cl_2 / Aceton 15:1, $R_f = 0.70$) den gewünschten Makrocyclus in einer 4:1 trans:cis Mischung als farbloses Öl (48 mg, 0.14 mmol, 51%).

$[\alpha]_D^{25} = +34.1$ (c 0.75, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.89 (d, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3), 1.40-1.53 (m, 1H, H-14), 1.88-1.99 (m, 1H, H-11), 2.00-2.13 (m, 2H, H-12, H-14), 2.13-2.24 (m, 1H, H-11), 3.28-3.39 (m, 4H, H-8, MOM- CH_3), 3.52 (dd, J = 6.5, 15.9 Hz, 1H, H-8) 3.75 (s, 4H, OCH_3 , H-13), 4.31 (t, J = 11.2 Hz, 1H, H-15), 4.46-4.58 (m, 1H, H-15), 4.67 (s, 2H, MOM- CH_2), 5.26-5.39 (m, 1H, H-9), 5.40-5.52 (m, 1H, H-10), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-4), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-6), 7.19 (dd, J = 7.4, 8.3 Hz, 1H, H-5);

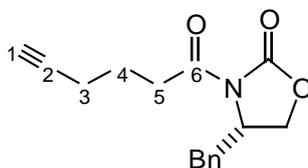
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 13.76 (CH_3), 30.04 (C-14), 34.14 (C-12), 37.38 (C-8), 38.00 (C-11), 55.57 (MOM- CH_3), 55.96 (OCH_3), 63.23 (C-15), 79.06 (C-13), 96.49 (MOM- CH_2), 109.31 (C-4), 122.55 (C-6), 124.20 (C-2), 129.05 (C-9), 129.65 (C-10), 130.18 (C-5), 139.34 (C-7), 156.62 (C-3), 168.65 (CO_2R);

IR (Film): 1039 (s), 1069 (s), 1109 (s), 1274 (s), 1378 (w), 1470 (s), 1584 (m), 1725 (s), 2840 (w), 2931 (m), 2956 (m);

MS (EI), m/z (%): 334 (5) $[\text{M}]^+$, 302 (34) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 272 (59) $[\text{M}-\text{MOM}]^+$, 187 (100) $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$, 115 (62) $[\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}]^+$, 45 (94) $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$;

HRMS (EI): $[\text{M}]^+$: Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$: 334.17800, Gef.: 334.17652.

(4S)-4-Benzyl-3-hex-5-ynoyl-1,3-oxazolidin-2-on (162)



Zu einer gerührte Lösung von 3.0 g (26.8 mmol) 5-Hexinsäure in 300 mL Ether werden bei -78 °C 3.92 mL (28.1 mmol) Triethylamin gefolgt von 3.46 mL (28.1 mmol) Pivaloylchlorid hinzugegeben. Man erwärmt diese Lösung auf 0 °C und rührt 1h, bevor man wieder auf -78 °C abkühlt. In einem anderen Kolben werden bei -78 °C 4.40 g (26.8 mmol) des Oxazolidinons **213** in 50 mL THF mit 10.4 mL (28.1 mmol) einer 2.7 M n Butyllithiumlösung in THF versetzt und 1 h gerührt, bevor man diese Lösung zu dem im anderen Kolben gebildeten gemischten Anhydrid gibt. Anschließend erwärmt man auf 0 °C

und läßt dort 1 h rühren, bevor man 100 mL einer ges. Ammoniumchloridlösung hinzugibt und mit Ether verdünnt. Anschließend werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert (3 x 75 ml) und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung (50 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat, dem Filtrieren, und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand säulenchromatographisch (Petrolether / Ether 1:1, $R_f = 0.43$) gereinigt. Man bekommt so das gewünschte Produkt **162** als farblosen Feststoff (5.55 g, 20.3 mmol, 76%)

Schmp.: 41.1-41.3°C;

$[\alpha]_D = +65.3$ (c 1.22, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.88$ -1.96 (m, 2H, H-4), 2.00 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-1), 2.32 (dt, $J = 2.6, 7.1$ Hz, 2H, H-3), 2.79 (dd, $J = 9.4, 13.4$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 2.99-3.15 (m, 2H, H-5), 3.28 (dd, $J = 3.3, 13.4$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 4.14-4.23 (m, 2H, Oxazolidinon-H-5), 4.63-4.71 (m, 1H, Oxazolidinon-H-4), 7.18-7.36 (m, 5H, Bn-H);

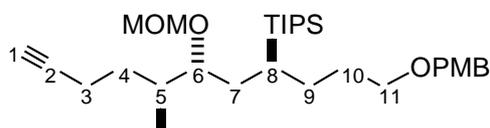
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.68$ (C-3), 22.82 (C-4), 34.17 (C-5), 37.80 (Bn- CH_2), 55.01 (Oxazolidinon-C-4), 66.16 (Oxazolidinon-C-5), 69.14 (C-1), 83.29 (C-2), 127.26 (Bn-C-4), 128.86 (Bn-C-3, Bn-C-5), 129.32 (Bn-C-2, Bn-C-6), 135.17 (Bn-C-1), 153.34 (Oxazolidinon-C-2), 172.48 (C-6);

IR (Film): 1008 (m), 1051 (s), 1111 (s), 1248 (s), 1352 (s), 1389 (s), 1704 (s), 1735 (s), 1768 (s), 2929 (m), 3028 (m), 3280 (m);

MS (EI), m/z (%): 271 (10) $[\text{M}]^+$, 180 (18) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 95 (100) $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}]^+$, 91 (21) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 86 (7) $[\text{C}_3\text{H}_4\text{NO}_2]^+$, 41 (16) $[\text{C}_3\text{H}_5]^+$;

HRMS (EI): $[\text{M}]^+$: Ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 271.12084, Gef.: 271.12399.

**(5*S*,6*R*,8*S*)-11-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-6-(methoxymethoxy)-5-methyl-8-
[[triisopropylsilyl]oxy]undec-1-yn (164)**



Die Verbindung **164** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für MOM-Schätzung (Kap. 6.5.2.19). Ausgehend von 600 mg (1.22 mmol) **365** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 3:1, $R_f = 0.63$) die gewünschte Verbindung als gelbliches Öl (605 mg, 1.12 mmol, 92%).

$[\alpha]_D = +13.2$ (c 1.310, CH_2Cl_2);

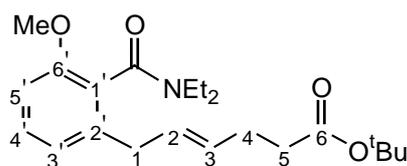
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) 1.05 (s, 21H, TIPS-CH, TIPS- CH_3), 1.25-1.37 (m, 1H, H-4), 1.38-1.48 (m, 1H, H-7), 1.51-1.74 (m, 6H, H-4, H-7, H-9, H-10), 1.89-1.99 (m, 1H, H-5), 1.92 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-1), 2.09-2.21 (m, 1H, H-3), 2.22-2.31 (m, 1H, H-3), 3.34 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.39-3.48 (m, 2H, H-11), 3.60-3.67 (m, 1H, H-6), 3.78 (s, 3H, PMB-O CH_3), 3.94-4.02 (m, 1H, H-8), 4.41 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.46 (s, 2H, MOM- CH_2), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-2, PMB-H-6);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.90$ (TIPS-CH), 13.93 (CH_3), 16.41 (C-3), 18.22 (TIPS- CH_3), 24.91 (C-10), 31.05 (C-4), 34.53 (C-9), 35.40 (C-5), 37.84 (C-7), 55.14 (PMB-O CH_3), 55.55 (MOM- CH_3), 68.29 (C-1), 69.90 (C-8), 70.20 (C-11), 72.35 (PMB- CH_2), 79.66 (C-6), 84.12 (C-2), 96.52 (MOM- CH_2), 113.65 (PMB-C-3, PMB-C-5), 129.03 (PMB-C-2, PMB-C-6), 130.71 (PMB-C-1), 159.03 (PMB-C-4);

IR (Film): 1039 (s), 1096 (s), 1247 (s), 1463 (m), 1512 (m), 1613 (w), 2865 (s), 2942 (s);

MS (EI), m/z (%): 473 (0.1) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2]^+$, 135 (8) $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}]^+$, 121 (100) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 75 (9) $[\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2]^+$.

(4E)-6-{2-[(Diethylamino)carbonyl]-3-methoxyphenyl}hex-4-ensäurer-*tert*-butylester
(170)



Die Verbindung **170** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die dirigierende ortho-Metallierung (Kap. 6.5.2.1). Ausgehend von 15.2 g (71.4 mmol) o-

Methoxybenzoesäurediethylamid **117** und 20 g (88.3 mmol) Bromesters **149** liefert die anschließende säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 1:2, $R_f = 0.34$) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (23.0 g, 61.3 mmol, 86%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{NEt}_2\text{-CH}_3$), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{NEt}_2\text{-CH}_3$), 1.39 (s, 9H, $(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 2.24-2.28 (m, 4H, H-4, H-5), 2.98-3.11 (m, 2H, $\text{NEt}_2\text{-CH}_2$), 3.12-3.27 (m, 2H, H-1), 3.29-3.43 (m, 2H, $\text{NEt}_2\text{-CH}_2$), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 5.41-5.60 (m, 2H, H-2, H-3), 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-5'), 6.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-3'), 7.19 (dd, $J = 7.5, 8.4$ Hz, 1H, H-4');

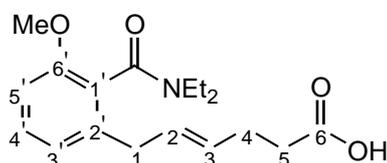
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.72$ ($\text{NEt}_2\text{-CH}_3$), 13.63 ($\text{NEt}_2\text{-CH}_3$), 27.87 (C-4), 28.03 ($(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 35.23 (C-5), 35.58 (C-1), 38.36 ($\text{NEt}_2\text{-CH}_2$), 42.61 ($\text{NEt}_2\text{-CH}_2$), 55.38 (OCH_3), 80.08 ($(\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 108.29 (C-5'), 121.49 (C-3'), 125.99 (C-1'), 128.88 (C-2), 130.36 (C-3), 130.85 (C-4'), 138.37 (C-2'), 155.24 (C-6'), 167.98 (CONEt_2), 172.42 (C-6);

IR (Film): 1068 (m), 1148 (s), 1261 (s), 1366 (m), 1469 (s), 1581 (m), 1632 (s), 1728 (s), 2933 (m), 2975 (m);

MS (EI), m/z (%): 375 (15) $[\text{M}]^+$, 319 (53), $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 302 (61), $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_3]^+$, 246 (100), $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2]^+$, 57 (15) $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$;

HRMS (EI): $[\text{M}]^+$: Ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_4$: 375.24096, Gef.: 375.24251.

(4E)-6-{2-[(Diethylamino)carbonyl]-3-methoxyphenyl}hex-4-ensäure (**177**)



Die Verbindung **177** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung des *tert*-Butylesters mit TFA (Kap. 6.5.2.2). Ausgehend von 20 g (53.3 mmol) *tert*-Butylesters **170** bekommt man die Säure **177** als bräunliches Öl (16.7 g, 52.2 mmol, 98%).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H, NEt₂-CH₃), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, NEt₂-CH₃), 2.30-2.45 (m, 4H, H-4, H-5), 2.98-3.18 (m, 4H, NEt₂-CH₂, H-1), 3.35-3.43 (m, 2H, NEt₂-CH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 5.36-5.54 (m, 2H, H-2, H-3), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-5'), 6.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-3'), 7.20 (dd, J = 7.5, 8.4 Hz, 1H, H-4');

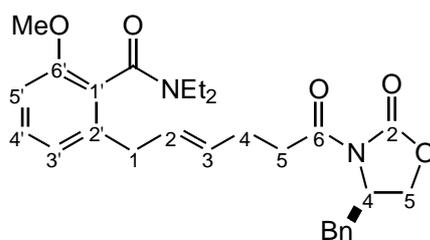
¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 12.43 (NEt₂-CH₃), 13.35 (NEt₂-CH₃), 27.34 (C-4), 33.71 (C-5), 35.54 (C-1), 39.82 (NEt₂-CH₂), 43.62 (NEt₂-CH₂), 55.55 (OCH₃), 108.67 (C-5'), 121.23 (C-3'), 122.86 (C-1'), 128.88 (C-3), 130.08 (C-2), 130.44 (C-4'), 138.35 (C-2'), 155.42 (C-6'), 170.52 (CONEt₂), 179.29 (C-6);

IR (Film): 1174 (s), 1266 (s), 1383 (w), 1438 (s), 1584 (s), 1711 (s), 1784 (s), 2843 (m), 2943 (m), 3456 (b);

MS (EI), *m/z* (%): 319 (15) [M]⁺, 260 (26), [C₁₆H₂₂NO₂]⁺, 228 (30), [C₁₅H₁₆O₂]⁺, 187 (59), [C₁₃H₁₅O]⁺, 135 (92) [C₈H₇O₂]⁺, 77 (20) [C₆H₅]⁺, 69 (100) [C₅H₉]⁺;

HRMS (EI): [M]⁺: Ber. für C₁₈H₂₅NO₄: 319.17833, Gef.: 319.17500.

2-[(2E)-6-[(4R)-4-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-6-oxohex-2-enyl]-6-methoxybenzoesäurediethylamid (179)



Die Verbindung **179** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Umsetzung einer Säure mit dem Evans-Auxiliar (Kap. 6.5.2.3). Ausgehend von 6.50 g (36.7 mmol) (4R)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-on **178** und 10.0 g (31.3 mmol) der Säure **177** liefert die anschließende säulenchromatographische Reinigung (Ether, R_f = 0.38) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (10.2 g, 21.3 mmol, 68%).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H, NEt₂-CH₃), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H, NEt₂-CH₃), 2.32-2.44 (m, 2H, H-4), 2.63-2.77 (m, 1H, Bn-CH₂), 2.91-3.13 (m, 5H, H-5, NEt₂-CH₂, Bn-CH₂), 3.18-3.27 (m, 2H, H-1), 3.29-3.34 (m, 2H, NEt₂-CH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.07-4.20 (m, 2H, Oxazolidinon-H-5), 4.55-4.70 (m, 1H, Oxazolidinon-H-4), 5.46-

5.68 (m, 2H, H-2, H-3), 6.69 (dd, $J = 3.7, 8.2$ Hz, 1H, H-5'), 6.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-3'), 7.10-7.34 (m, 6H, H-4', Bn-H);

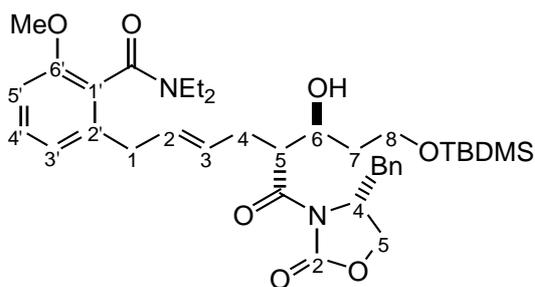
$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.70$ ($\text{NEt}_2\text{-CH}_3$), 13.62 ($\text{NEt}_2\text{-CH}_3$), 27.03 (C-4), 35.24 (C-5), 35.62 (C-1), 37.80 (Bn- CH_2), 38.36 ($\text{NEt}_2\text{-CH}_2$), 42.62 ($\text{NEt}_2\text{-CH}_2$), 55.06 (Oxazolidinon-C-4), 55.35 (OCH_3), 66.13 (Oxazolidinon-C-5), 108.31 (C-5'), 121.51 (C-3'), 125.93 (C-1'), 127.24 (Bn-C-4), 128.84 (Bn-C-5, Bn-C-3), 129.15 (C-3), 129.33 (Bn-H-2, Bn-H-6), 129.39 (C-4'), 129.89 (C-2), 135.24 (Bn-C-1), 138.30 (C-2), 153.36 (Oxazolidinon-C-2), 156.23 (C-6'), 167.95 (CONEt_2), 172.46 (C-6);

IR (Film): 1077 (m), 1261 (s), 1381 (m), 1438 (m), 1469 (m), 1582 (m), 1629 (s), 1700 (s), 1735 (s), 1780 (s), 2936 (w), 2976 (m);

MS (EI), m/z (%): 478 (17) $[\text{M}]^+$, 260 (100), $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2]^+$, 228 (87), $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2]^+$, 187 (52) $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}]^+$, 91 (17) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 57 (54) $[\text{C}_3\text{H}_7\text{N}]^+$;

HRMS (EI): $[\text{M}]^+$: Ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$: 478.24672, Gef.: 478.24430.

2-((2*E*,5*R*,6*S*)-5-(((4*R*)-4-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)carbonyl)-6-hydroxy-8-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)oct-2-enyl)-6-methoxy-benzoesäurediethylamid (194)



Die Verbindung **194** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Aldolreaktion mit Titan-tetrachlorid und Spartein (Kap. 6.5.2.4). Ausgehend von 2.50 g (5.22 mmol) **179** und 1.08 g Aldehyd **182** liefert die anschließende säulenchromatographische Reinigung (Ether, $R_f = 0.45$) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (2.54 g, 3.81 mmol, 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 6H Si(CH_3)), 0.87 (s, 9H (Si($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)), 0.95 (dd, $J = 7.3, 17.9$ Hz, 3H, $\text{NEt}_2\text{-CH}_3$), 1.17 (dd, $J = 7.0, 14.3$ Hz, 3H, $\text{NEt}_2\text{-CH}_3$), 1.61-1.83 (m,

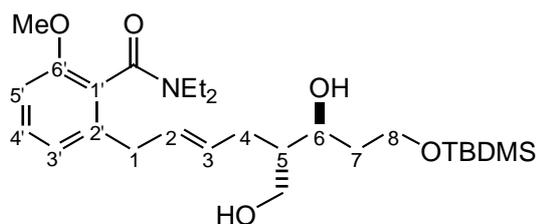
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.29-2.51 (m, 2H, H-4), 2.51-2.67 (m, 1H, Bn-CH₂), 2.97-3.11 (m, 3H, NEt-CH₂, Bn-CH₂), 3.16-3.25 (m, 2H, H-1), 3.26-3.50 (m, 2H, NEt-CH₂), 3.66 (s, 4H, OCH₃, OH), 3.74-3.91 (m, 2H, H-8), 4.02-4.18 (m, 4H, H-5, H-6, Oxazolidinon-H-5), 4.51-4.72 (m, 1H, Oxazolidinon-H-4), 5.51-5.67 (m, 2H, H-2, H-3),), 6.69 (dd, J = 7.9, 8.2 Hz, 1H, H-5'), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-3'), 7.18-7.34 (m, 6H, H-4', Bn-H);

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = -5.63 (Si(CH₃)₂), 12.62 (NEt₂-CH₃), 13.52 (NEt₂-CH₃), 18.03 (Si(C(CH₃)₃), 25.76 (Si(C(CH₃)₃), 30.77 (C-4), 35.76 (C-7), 37.73 (C-1), 37.83 (Bn-CH₂), 38.23 (NEt₂-CH₂), 42.53 (NEt₂-CH₂), 47.87 (C-5), 55.19 (Oxazolidinon-C-4), 55.44 (OCH₃), 62.14 (C-8), 65.73 (Oxazolidinon-C-5), 71.54 (C-6), 108.27 (C-5'), 121.51 (C-3'), 125.96 (C-1'), 127.06 (Bn-C-4), 128.53 (C-3), 128.71 (Bn-C-3, Bn-C-5), 129.09 (C-4'), 129.24 (Bn-C-2, Bn-C-6), 130.51 (C-2), 135.49 (Bn-C-1), 138.22 (C-2'), 153.12 (Oxazolidinon-C-2), 155.12 (C-6'), 167.77 (CONEt₂), 174.47 (CONEt₂);

MS (EI), *m/z* (%): 666 (1) [M]⁺, 478 (21), [M-C₉H₂₀O₂Si]⁺, 260 (73)) [C₁₆H₂₂NO₂]⁺, 187 (41) [C₁₃H₁₅O]⁺, 101 (100) [C₅H₁₁NO]⁺, 75 (71) [C₃H₇O₂]⁺;

HRMS (EI): [M]⁺: Ber. für C₃₇H₅₄N₂O₇Si: 666.37003, Gef.: 666.36602.

1-O-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-2,4-dideoxy-4-((2*E*)-4-{2-[(diethylamino)carbonyl]-3-methoxyphenyl}but-2-enyl)-L-threo-pentitol (197**)**



Die Verbindung **197** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die reduktive Entfernung des Evans-Auxiliars mit LiBH₄ (Kap. 6.5.2.5). Ausgehend von 2.30 g (3.45 mmol) Aldolprodukt **194** liefert die anschließende säulenchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂ / Aceton, 3:1, R_f = 0.29) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (1.36 g, 2.76 mmol, 80%).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 6H Si(CH₃)₂), 0.86 (s, 9H (Si(C(CH₃)₃), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H, NEt₂-CH₃), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3H, NEt-CH₃), 1.42-1.56 (m, 1H, H-7), 1.67-1.82 (m, 2H, H-5, H-7), 1.94-2.01 (m, 2H, H-4), 3.02-3.12 (m, 2H, NEt₂-CH₂), 3.14-

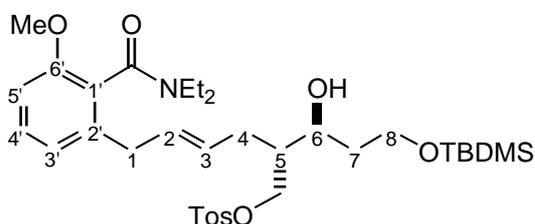
3.24 (m, 2H, H-1), 3.32-3.48 (m, 2H, NEt-CH₂), 3.57-3.93 (m, 6H, CH₂-OH, H-8, OH)
 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.00-4.08 (m, 1H, H-6), 5.43-5.56 (m, 2H, H-2, H-3),), 6.71 (d, J =
 8.2 Hz, 1H, H-5'), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-3'), 7.20 (dd, J = 7.9, 8.2 Hz, 1H, H-4');

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = -5.63 (Si(CH₃)₂), 12.65 (NEt₂-CH₃), 13.57 (NEt₂-CH₃),
 17.98 (Si(C(CH₃)₃), 25.73 (Si(C(CH₃)₃), 29.43 (C-4), 34.30 (C-7), 35.68 (C-1), 38.38 (NEt₂-
 CH₂), 42.55 (NEt₂-CH₂), 44.67 (C-5), 55.32 (OCH₃), 62.14 (C-8), 63.87 (CH₂OH), 74.51
 (C-6), 108.27 (C-5'), 121.43 (C-3'), 125.83 (C-1'), 129.13 (C-4'), 130.16 (C-3), 130.27 (C-
 2), 138.34 (C-2'), 155.18 (C-6'), 167.98 (CONEt₂);

MS (EI), *m/z* (%): 493 (36) [M]⁺, 436 (19), [M-C₄H₉]⁺, 421 (35) [M-C₅H₁₂]⁺, 187 (100)
 [C₁₃H₁₅O]⁺, 101 (43) [C₅H₁₁NO]⁺, 57 (18) [C₄H₉]⁺;

HRMS (EI): [M]⁺: Ber. für C₂₇H₄₇NO₅Si: 493.32233, Gef.: 493.31880.

**5-O-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-2,4-dideoxy-2-((*2E*)-4-{2-[(diethylamino)carbonyl]-3-
 methoxyphenyl}but-2-enyl)-1-O-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-L-*threo*-pentitol (198)**



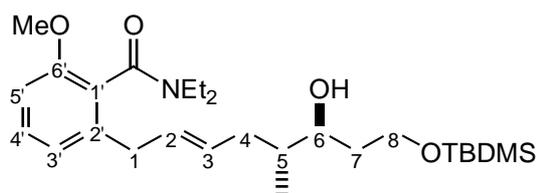
Die Verbindung **198** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Schützung einer primären OH-Gruppe als Tosylat in Gegenwart einer sekundären OH-Gruppe (Kap. 6.5.2.7). Ausgehend von 1.25 g (2.53 mmol) **197** und 0.51 g (2.66 mmol) Toluolsulfonylchlorid liefert die anschließende säulenchromatographische Reinigung (Ether, R_f = 0.33) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (1.48 g, 2.28 mmol, 90%).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.85 (s, 9H, (Si(C(CH₃)₃), 0.99
 (t, J = 7.0 Hz, 3H, NEt₂-CH₃), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H, NEt₂-CH₃), 1.44-1.84 (m, 3H, H-5,
 H-7), 1.91-2.07 (m, 1H, H-4), 2.07-2.24 (m, 1H, H-4), 2.39 (s, 3H, Tos-CH₃), 2.98-3.11
 (m, 2H, NEt₂-CH₂), 3.13-3.23 (m, 2H, H-1), 3.39-3.52 (m, 2H, NEt₂-CH₂), 3.62-3.91 (m,
 4H, CH₂OTos, H-8) 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.05-4.17 (m, 2H, H-6, OH), 5.25-5.59 (m, 2H,
 H-2, H-3),), 6.73 (dd, J = 7.6, 8.2 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.20 (dd, J = 7.9, 8.2 Hz, 1H, H-

4'), 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Tos-H-3, Tos-H-5), 7.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Tos-H-2, Tos-H-6);

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.72$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 12.66 ($\text{NEt}_2\text{-CH}_3$), 13.57 ($\text{NEt}_2\text{-CH}_3$), 17.91 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3$) 21.44 (Tos- CH_3), 25.67 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3$) 28.98 (C-4), 34.98 (C-7), 35.51 (C-1), 38.29 ($\text{NEt}_2\text{-CH}_2$), 42.49 ($\text{NEt}_2\text{-CH}_2$), 43.76 (C-5), 55.30 (OCH_3), 62.93 (C-8), 69.95 ($\text{CH}_2\text{-OTos}$), 70.95 (C-6), 108.25 (C-5'), 121.32 (C-3'), 125.92 (C-1'), 127.75 (Tos-C2, Tos-C-6), 129.09 (C-4'), 129.68 (Tos-C-3, Tos-C-5), 130.10 (C-3), 130.36 (C-2), 132.83 (Tos-C-1), 138.34 (C-2'), 144.55 (Tos-C-4), 155.17 (C-6'), 167.82 (CONEt_2).

2-((2*E*,5*R*,6*S*)-8-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-hydroxy-5-methyloct-2-enyl)-6-methoxy-benzoesäurediethylamid (199**)**

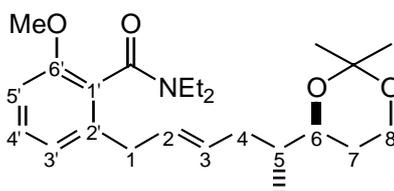


Eine Lösung von 1.40 g (2.16 mmol) Tosylat **198** in 10 mL THF wird auf 0 °C gekühlt und mit 7 mL Lithiumtriethylborhydrid (1 M in THF, 7 mmol) versetzt. Anschließend läßt man 8 h bei RT rühren, ehe man bei 0 °C je 10 mL Methanol und 1 N Natronlauge sowie 3 mL 30%ige H_2O_2 hinzugibt. Anschließend erwärmt man auf RT und rührt weitere 16 h. Danach verdünnt man mit 10 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert dreimal mit 15 mL Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das dabei erhaltene Öl säulenchromatographisch (Ether, $R_f = 0.38$) gereinigt. Man erhält dabei das gewünschte Produkt **199** als farbloses Öl (0.49 g 1.04 mmol, 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.06$ (s, 6H $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.85-0.89 (m, 12H, CH_3 , ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{NEt}_2\text{-CH}_3$), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{NEt}_2\text{-CH}_3$), 1.45-1.74 (m, 3H, H-5, H-7), 1.79-1.96 (m, 1H, H-4), 2.13-2.26 (m, 1H, H-4), 2.99-3.13 (m, 2H, Et- CH_2), 3.16-3.29 (m, 2H, H-1), 3.29-3.48 (m, 2H, NEt-CH_2), 3.57-3.74 (m, 2H, H-8), 3.77 (s, 4H, OCH_3 , OH), 3.83-3.95 (m, 1H, H-6), 5.41-5.61 (m, 2H, H-2, H-3), 6.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-5'), 6.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-3'), 7.21 (dd, $J = 7.6$, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-4');

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.70$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 12.62 ($\text{NEt}_2\text{-CH}_3$), 13.52 ($\text{NEt}_2\text{-CH}_3$), 14.98 (CH_3), 17.94 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.70 ($\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.51 (C-4), 35.39 (C-7), 35.57 (C-1), 38.26 ($\text{NEt}_2\text{-CH}_2$), 38.80 (C-5), 42.49 ($\text{NEt}_2\text{-CH}_2$), 55.27 (OCH_3), 62.94 (C-8), 75.74 (C-6), 108.13 (C-5'), 121.37 (C-3'), 125.90 (C-1'), 128.98 (C-3), 129.04 (C-4'), 130.72 (C-2), 138.58 (C-2'), 155.12 (C-6'), 167.91 (CONEt_2).

2-{(2E,5R)-5-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]hex-2-enyl}-6-methoxybenzoesäurediethylamid (202)



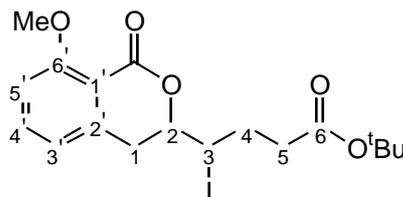
Zu 150 mg (0.31 mmol) **199** in 5 mL Methanol werden 67 mg (0.35 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat gegeben und 15 min gerührt. Anschließend gibt man 5 mL 2,2 Dimethoxypropan hinzu und rührt weitere 30 min. Danach wird das Lösungsmittel abgezogen, der verbleibende Rückstand in 5 mL 2,2 Dimethoxypropan gelöst und 1 h gerührt. Anschließend wird mit 20 mL CH_2Cl_2 verdünnt, mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Ether, $R_f = 0.34$) erhält man **202** als farbloses Öl (101 mg, 0.25 mmol, 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{NEt}_2\text{-CH}_3$), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{NEt}_2\text{-CH}_3$), 1.35 (s, 3H, Acetal- CH_3), 1.38 (s, 3H, Acetal- CH_3), 1.39-1.69 (m, 3H, H-5, H-7), 1.79-1.96 (m, 1H, H-4), 2.11-2.26 (m, 1H, H-4), 3.04-3.18 (m, 2H, $\text{NEt}_2\text{-CH}_2$), 3.19-3.30 (m, 2H, H-1), 3.35-3.49 (m, 2H, $\text{NEt}_2\text{-CH}_2$), 3.52-3.63 (m, 1H, H-6), 3.69-3.88 (m, 2H, H-8), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 5.41-5.60 (m, 2H, H-2, H-3), 6.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-5'), 6.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-3'), 7.21 (dd, $J = 7.6, = 8.24$ Hz, 1H, H-4');

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.69$ ($\text{NEt}_2\text{-CH}_3$), 13.62 ($\text{NEt}_2\text{-CH}_3$), 14.31 (CH_3), 19.12 (Acetal- CH_3), 27.98 (C-7), 29.83 (Acetal- CH_3), 35.15 (C-4), 35.71 (C-1), 38.01 ($\text{NEt}_2\text{-CH}_2$), 38.35 (C-5), 42.55 ($\text{NEt}_2\text{-CH}_2$), 55.36 (OCH_3), 59.96 (C-8), 71.86 (C-6),

98.08 (Acetal-C), 108.22 (C-5'), 121.41 (C-3'), 126.01 (C-1'), 129.04 (C-4'), 129.53 (C-3), 130.12 (C-2), 138.67 (C-2'), 155.24 (C-6'), 167.98 (CONEt₂).

4-Iodo-4-(8-methoxy-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-3-yl)buttersäure-*tert*-butylester (207)



Die Verbindung **207** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Halolactonisierung (Kap. 6.5.2.10). Ausgehend von 18 g (48.0 mmol) des Diethylamides **170** liefert die Umkristallisation (Heptan / EtOAc 10:1) das gewünschte Produkt als gelblichen Feststoff (15.4 g, 34.5 mmol, 72%).

DC: (Petrolether / EtOAc 1:1), $R_f = 0.48$;

Schmp.: 133.3-133.8 °C;

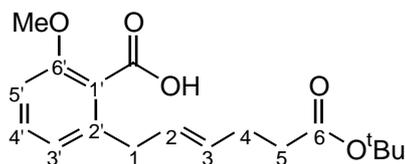
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.42$ (s, 9H, (C(CH₃)₃), 2.05-2.14 (m, 1H, H-4), 2.26-2.41 (m, 2H, H-4, H-5), 2.49-2.59 (m, 1H, H-5), 3.11 (dd, $J = 10.1, 15.9$ Hz, 1H, H-1), 3.24 (dd, $J = 2.5, 15.9$ Hz, 1H, H-1), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.21-4.30 (m, 2H, H-2, H-3), 6.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5'), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-3'), 7.45 (dd, $J = 7.6, 8.3$ Hz, 1H, H-4');

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.03$ (C(CH₃)₃), 30.70 (C-4), 34.36 (C-1), 35.10 (C-5), 35.27 (C-3), 56.15 (OCH₃), 79.63 (C-2), 80.74 (C(CH₃)₃), 111.08 (C-5'), 113.12 (C-1'), 119.52 (C-3'), 134.81 (C-4'), 140.71 (C-2'), 161.11 (C-6'), 161.18 (CO₂CH), 171.42 (CO₂^tBu);

IR (KBr): 1055 (s), 1079 (s), 1121 (m), 1159 (s), 1231 (s), 1363 (m), 1477 (s), 1595 (m), 1716 (s), 1736 (s), 2837 (w), 2957 (w), 3024 (w);

MS (EI), m/z (%): 373 (24) $[M-C_4H_9O]^+$, 263 (100) $[M-C_4H_8I]^+$, 245 (90), $[M-C_4H_{10}IO]^+$, 199 (20) $[C_4H_9IO]^+$, 149 (33) $[C_8H_5O_3]^+$, 57 (43) $[C_4H_9]^+$.

2-[(2E)-6-tert-Butoxy-6-oxohex-2-enyl]-6-methoxy-benzoesäure (210)



Die Verbindung **210** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Lactonöffnung (Kap. 6.5.2.11). Ausgehend von 15.0 g (33.6 mmol) des Iodlactons **207** liefert die anschließende säulenchromatographische Reinigung (EtOAc / Petrolether 5:1, $R_f = 0.63$) das gewünschte Produkt mit einem trans/cis Verhältnis von 2.5:1, welches nicht getrennt werden konnte, als farbloses Öl (7.98 g, 24.9mmol, 74%). Dieses Gemisch wurde bei allen nachfolgenden Synthesestufen eingesetzt.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.38$ (s, 9H, $(C(CH_3)_3)$), 2.22-2.32 (m, 4H, H-4, H-5), 3.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, H-1), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 5.39-5.66 (m, 2H, H-2, H-3), 6.80 (2d, $J = 7.9, 8.3$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.27 (dd, $J = 7.9, 8.3$ Hz, 1H, H-4'), 11.27 (s, br, 1H, CO_2H);

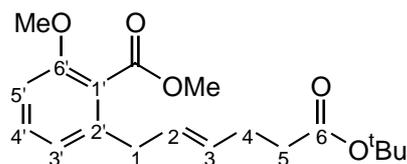
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 27.88$ (C-4), 27.96 ($C(CH_3)_3$), 35.24 (C-5), 36.50 (C-1), 55.97 (OCH_3), 80.29 ($C(CH_3)_3$), 109.03 (C-5'), 121.95 (C-3'), 122.29 (C-1'), 128.89 (C-2), 129.11 (C-3), 130.24 (C-4'), 138.85 (C-2'), 156.59 (C-6'), 172.46 (CO_2H), 172.83(C-6);

IR (Film): 1046 (s), 1076 (s), 1115 (m), 1148 (s), 1266 (s), 1370 (s), 1471 (s), 1584 (s), 1716 (s), 1736 (s), 2650 (w), 2840 (m), 2979 (s), 3192 (m);

MS (EI), m/z (%): 320 (1) $[M]^+$, 264 (24) $[M-C_4H_8]^+$, 246 (58) $[M-C_4H_{10}O]^+$, 228 (100) $[M-C_4H_{12}O_2]^+$, 187 (52) $[M-C_6H_{13}O_3]^+$, 57 (53) $[C_4H_9]^+$, 41 (47) $[C_3H_5]^+$;

HRMS (EI): $[M]^+$: Ber. für $C_{18}H_{24}O_5$: 320.16235, Gef.: 320.16059.

2-[(2E)-6-tert-Butoxy-6-oxohex-2-enyl]-6-methoxy-benzoesäuremethylester (211)



Die Verbindung **211** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Veresterung mit Methyljodid und DBU (Kap. 6.5.2.12). Ausgehend von 7.5 g (23.4 mmol) der Säure **210** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 1:1, $R_f = 0.63$) den gewünschten Methylester als farbloses Öl (6.81 g, 20.4 mmol, 87%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ (s, 9H, $(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 2.17-2.24 (m, 4H, H-4, H-5), 3.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-1), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, (CO_2CH_3)), 5.33-5.52 (m, 2H, H-2, H-3), 6.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-3'), 7.13-7.21 (m, 1H, H-4');

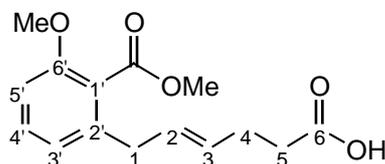
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.59$ (C-4), 27.73 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.86 (C-5), 36.13 (C-1), 51.67 (CO_2CH_3), 55.51 (OCH_3), 79.69 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 108.58 (C-5'), 121.27 (C-3'), 123.13 (C-1'), 128.51 (C-2), 130.01 (C-3), 130.13 (C-4'), 138.79 (C-2'), 156.13 (C-6'), 168.16 (CO_2CH_3), 171.99 (C-6);

IR (Film): 1067 (m) 1148 (w), 1266 (w), 1367 (m), 1434 (m), 1471 (s), 1583 (s), 1716 (s), 1732 (s), 2839 (m), 2976 (s);

MS (EI), m/z (%): 334 (1) $[\text{M}]^+$, 278 (16) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 246 (70) $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}]^+$, 228 (100) $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{14}\text{O}_2]^+$, 201 (28) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$, 187 (59) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_3]$, 57 (51) $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$, 41 (24) $[\text{C}_3\text{H}_5]^+$;

HRMS (EI): $[\text{M}]^+$: Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$: 334.17800, Gef.: 334.17979.

(4E)-6-[3-Methoxy-2-(methoxycarbonyl)phenyl]hex-4-en-säure (212)



Die Säure **212** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Verseifung eines *tert*-Butylesters mit TFA (Kap. 6.5.2.2). Ausgehend von 6.5 g (19.4 mmol) **211** erhält man das gewünschte Produkt als bräunliches Öl (5.4 g, 19.4 mmol, quant.).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.37-2.24 (m, 2H, H-4), 2.41-2.49 (m, 2H, H-5), 3.28 (d, J = 6.3 Hz, 2H, H-1), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, (CO₂CH₃)), 5.41-5.61 (m, 2H, H-2, H-3), 6.76-6.82 (m, 2H, H-5', H-3'), 7.28 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H-4'), 11.10 (s, br, 1H, CO₂H);

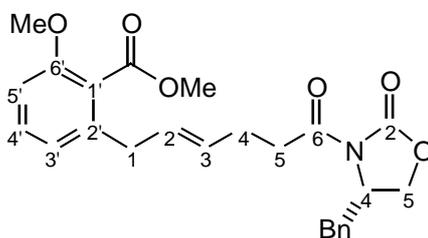
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 27.27 (C-4), 33.71 (C-5), 36.37 (C-1), 52.54 (CO₂CH₃), 55.84 (OCH₃), 109.03 (C-5'), 121.67 (C-3'), 122.70 (C-1'), 129.45 (C-3), 129.51 (C-2), 130.85 (C-4'), 139.03 (C-2'), 156.53 (C-6'), 169.92 (CO₂CH₃), 179.94 (C-1);

IR (Film): 1070 (m), 1113 (m), 1187 (m), 1267 (s), 1434 (s), 1471 (s), 1583 (s), 1731 (s), 1765 (s), 2842 (m), 2950 (s), 3155 (m);

MS (EI), *m/z* (%): 278 (22) [M]⁺, 261 (14) [M-OH]⁺, 246 (92) [M-CH₄O]⁺, 228 (100) [M-CH₆O₂]⁺, 201 (23) [M-C₂H₇O₃]⁺, 187 (43) [M-C₃H₇O₃]⁺;

HRMS (EI): [M]⁺: Ber. für C₁₅H₁₈O₅ 278.11540, Gef.: 278.11675.

2-[(2*E*)-6-[(4*S*)-4-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-6-oxohex-2-enyl]-6-methoxybenzoesäuremethylester (214**)**



Die Verbindung **214** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Umsetzung einer Säure mit dem Evans-Auxiliar (Kap. 6.5.2.3). Ausgehend von 5.0 g (18.0 mmol) **212** und 4.14 g (20.7 mmol) Oxazolidinon **213** liefert die anschließende säulenchromatographische Reinigung (Ether, R_f = 0.68) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (7.71 g, 17.6 mmol, 98%).

$[\alpha]_D = +47.7$ (c 1.28, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.35$ - 2.48 (m, 2H, H-4), 2.72 (dd, $J = 9.6, 13.4$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 2.92- 3.13 (m, 2H, H-5), 3.25 (dd, $J = 3.0, 13.4$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 3.31 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-1), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (CO_2CH_3), 4.08- 4.25 (m, 2H, Oxazolidinon-H-5), 4.59- 4.72 (m, 1H, Oxazolidinon-H-4), 5.53- 5.67 (m, 2H, H-2, H-3), 6.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-3'), 7.17- 7.38 (m, 6H, H-4', Bn-H);

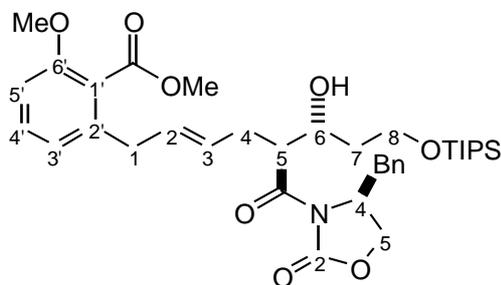
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.97$ (C-4), 35.13 (C-5), 36.40 (C-1), 37.76 (Bn- CH_2), 52.04 (CO_2CH_3), 55.03 (Oxazolidinon-C-4), 55.77 (OCH_3), 66.10 (Oxazolidinon-C-5), 108.81 (C-5'), 121.54 (C-3'), 123.31 (C-1'), 127.20 (Bn-C-4), 128.82 (Bn-C-5, Bn-C-3), 129.25 (C-3), 129.32 (Bn-C-2, Bn-C-6), 129.92 (C-2), 130.38 (C-4'), 135.27 (Bn-C-1), 139.01 (C-2'), 153.35 (Oxazolidinon-C-2), 156.57 (C-6'), 168.71 (CO_2CH_3), 173.63 (C-6);

IR (Film): 1072 (s), 1112 (s), 1266 (s), 1389 (m), 1471 (m), 1583 (m), 1700 (s), 1729 (s), 1782 (s), 2854 (w), 2948 (m), 3062 (w);

MS (EI), m/z (%): 405 (32) $[\text{M}-\text{CH}_4\text{O}]^+$, 228 (100), $[\text{M}-\text{Oxazolidinon}, -\text{MeOH}]^+$, 187 (30), $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$, 91 (17) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$;

HRMS (EI): $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$: Ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: 405.15760, Gef.: 405.15446.

2-{(2E,5S,6R)-5-[[[(4S)-4-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]carbonyl]-6-hydroxy-8-[(triisopropylsilyl)oxy]oct-2-enyl]-6-methoxy-benzoesäuremethylester (216)



Die Verbindung **216** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Aldolreaktion mit TiCl_4 und Spartein (Kap. 6.5.2.4). Ausgehend von 2.0 g (4.57 mmol) **214** und der Verwendung von 3.15 g (13.7 mmol, 3 Äquiv.) Aldehyd **215** liefert die

anschließende säulenchromatographische Reinigung (Ether / Petrolether 3:1, $R_f = 0.58$) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (2.99 g, 4.48 mmol, 98%).

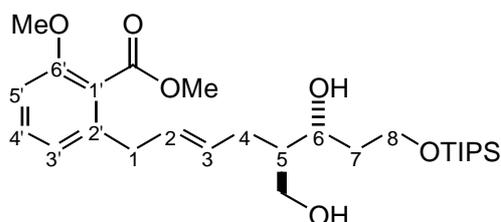
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (s, 21H, TIPS-CH, TIPS- CH_3), 1.59-1.88 (m, 1H, H-7), 1.71-1.91(m, 1H, H-7), 2.31 (dd, $J = 10.4, 13.1$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 2.40-2.69 (m, 2H, H-4), 2.31 (dd, $J = 3.03, 13.1$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 3.23 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, H-1), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (s, br, 1H, OH), 3.83 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.87-4.00 (m, 2H, H-8), 4.02-4.09 (m, 1H, H-5), 4.09-4.22 (m, 3H, H-6, Oxazolidinon-H-5), 4.51-4.72 (m, 1H, Oxazolidinon-H-4), 5.52-5.62 (m, 2H, H-2, H-3), 6.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-5'), 6.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-3'), 7.07-7.34 (m, 6H, H-4', Bn-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.69$ (TIPS-CH), 17.85 (TIPS- CH_3), 30.75 (C-4), 35.86 (C-7), 36.56 (C-1), 37.60 (Bn- CH_2), 47.95 (C-5), 51.95 (CO_2CH_3), 55.51 (Oxazolidinon-C-4), 55.63 (OCH_3), 62.69 (C-8), 65.79 (Oxazolidinon-C-5), 71.83 (C-6), 108.69 (C-5'), 121.49 (C-3'), 123.34 (C-1'), 127.04 (Bn-C-4), 128.65 (C-3), 128.71 (Bn-C-3, Bn-C-5), 129.25 (Bn-C-2, Bn-C-6), 129.30 (C-4'), 130.22 (C-2), 135.68 (BN-C-1), 138.94 (C-2'), 153.21 (Oxazolidinon-C-2), 156.23 (C-6'), 168.39 (CO_2CH_3), 174.40 (CONR_2);

MS (EI), m/z (%): 624 (3) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 228 (100), $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2]^+$, 187 (38) $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$, 145 (65) $[\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_2]^+$, 91 (30) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$;

HRMS (EI): $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$: Ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{NO}_8\text{Si}$: 624.29922, Gef.: 624.30144.

**2,4-Dideoxy-4-{(2*E*)-4-[3-methoxy-2-(methoxycarbonyl)phenyl]but-2-enyl}-1-*O*-
(triisopropylsilyl)-*D*-threo-pentitol (217)**



Die Verbindung **217** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die reduktive Entfernung des Evans-Auxiliars mit NaBH_4 (Kap. 6.5.2.6). Ausgehend von 1.5 g (2.25

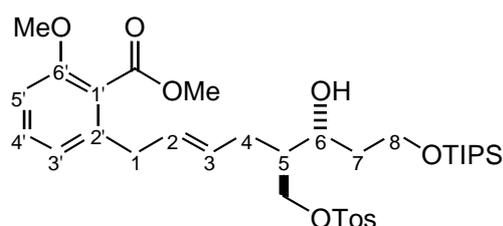
mmol) **216** liefert die anschließende säulenchromatographische Reinigung (CH_2Cl_2 / Aceton 4:1, $R_f = 0.67$) das gewünschte Diol als farbloses Öl (0.90 g, 1.82 mmol, 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (s, 21H, TIPS-CH, TIPS- CH_3), 1.45-1.55 (m, 1H, H-7), 1.64-1.81 (m, 2H, H-5, H-7), 1.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-4), 3.27 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-1), 3.59-3.74 (m, 2H, CH_2OH), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 4H, CO_2CH_3 , OH), 3.99-4.18 (m, 3H, H-6, H-8), 5.37-5.62 (m, 2H, H-2, H-3), 6.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-5'), 6.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-3'), 7.25 (dd, $J = 7.3, 8.2$ Hz, 1H, H-4');

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.51$ (TIPS-CH), 17.69 (TIPS- CH_3), 29.34 (C-4), 34.18 (C-7), 36.22 (C-1), 44.61 (C-5), 51.78 (CO_2CH_3), 55.60 (OCH_3), 63.34 (C-8), 63.73 (CH_2OH), 74.63 (C-6), 108.65 (C-5'), 121.34 (C-3'), 123.20 (C-1'), 129.36 (C-3), 130.15 (C-2), 130.22 (C-4'), 138.94 (C-2'), 156.23 (C-6'), 168.35 (CO_2CH_3);

MS (EI), m/z (%): 419 (10) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_{11}\text{O}]^+$, 401 (19) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_{13}\text{O}_2]^+$, 205 (45), $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}]^+$, 187 (69) $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$, 145 (83) $[\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_2]^+$, 119 (100) $[\text{C}_8\text{H}_7\text{O}]^+$, 92 (59) $[\text{C}_7\text{H}_8]^+$, 75 (52) $[\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2]^+$.

2,4-Dideoxy-2-[(2E)-4-[3-methoxy-2-(methoxycarbonyl)phenyl]but-2-enyl]-1-O-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-5-O-(triisopropylsilyl)-D-threo-pentitol (218**)**



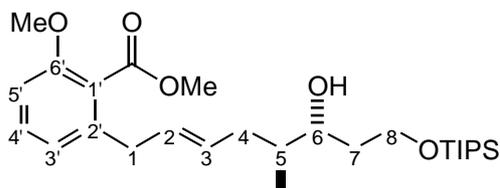
Die Verbindung **218** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Schützung einer primären OH-Gruppe als Tosylat in Gegenwart einer sekundären OH-Gruppe (Kap. 6.5.2.7). Ausgehend von 0.8 g (1.62 mmol) **217** und 0.33 g (1.70 mmol) Toluolsulfonylchlorid liefert die anschließende säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 1:1, $R_f = 0.32$) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (0.93 g, 1.44 mmol, 89%).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.03$ (s, 21H, TIPS-CH, TIPS- CH_3), 1.59-1.87 (m, 3H, H-5, H-7), 1.91-2.08 (m, 1H, H-4), 2.11-2.28 (m, 1H, H-4), 2.39 (s, 3H, Tos- CH_3), 3.20 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-1), 3.60 (s, br, 1H, OH), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.83-3.99 (m, 3H, H-6, H-8), 4.01-4.10 (m, 2H, CH_2OTos), 5.28-5.53 (m, 2H, H-2, H-3),

6.70-6.81 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.19-7.33 (m, 3H, H-4', Tos-H-3, Tos-H-5), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Tos-H-2, Tos-H-6);

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 11.63 (TIPS-CH), 17.83 (TIPS- CH_3), 21.49 (Tos- CH_3), 29.04 (C-4), 35.10 (C-7), 36.26 (C-1), 43.66 (C-5), 51.98 (CO_2CH_3), 55.83 (OCH_3), 63.61 (C-8), 69.92 (CH_2OTos), 71.36 (C-6), 108.84 (C-5'), 121.44 (C-3'), 123.40 (C-1'), 127.83 (Tos-C-2, Tos-C-6), 129.34 (C-3), 129.71 (Tos-C-3, Tos-C-5), 130.24 (C-2), 130.38 (C-4'), 133.01 (Tos-C-1), 138.91 (C-2'), 144.54 (Tos-C-4), 156.40 (C-6'), 168.44 (CO_2CH_3).

2-{(2*E*,5*S*,6*R*)-6-hydroxy-5-methyl-8-[(triisopropylsilyl)oxy]oct-2-enyl}-6-methoxybenzoesäuremethylester (219)



Die Verbindung **219** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Reduktion des Tosylates zur Methylgruppe (Kap. 6.5.2.). Ausgehend von 0.5 g (0.77 mmol) Tosylat **218** bekommt man das gewünschte Produkt ohne weitere Reinigungsschritte als gelbliches Öl (0.36 g, 0.75 mmol, 98%).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3), 1.06 (s, 21H, TIPS-CH, TIPS- CH_3), 1.49-1.73 (m, 3H, H-5, H-7), 1.80-2.03 (m, 1H, H-4), 2.15-2.35 (m, 1H, H-4), 3.27 (d, J = 4.6 Hz, 2H, H-1), 3.61-3.74 (m, 2H, H-8), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 4H, CO_2CH_3 , OH), 3.94-4.01 (m, 1H, H-6), 5.46-5.58 (m, 2H, H-2, H-3), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-5'), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-3'), 7.20-7.30 (m, 1H, H-4');

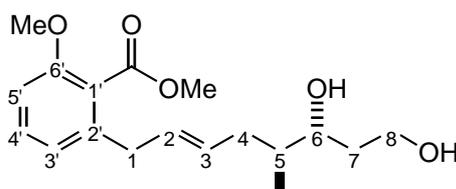
$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 11.72 (TIPS-CH), 15.03 (CH_3), 17.98 (TIPS- CH_3), 35.44 (C-4), 36.45 (C-1), 38.92 (C-7), 39.27 (C-5), 51.98 (CO_2CH_3), 55.85 (OCH_3), 63.67 (C-8), 75.83 (C-6), 108.74 (C-5'), 121.52 (C-3'), 123.42 (C-1'), 128.00 (C-4'), 129.04 (C-3), 130.97 (C-2), 139.47 (C-2'), 156.38 (C-6'), 168.57 (CO_2CH_3);

IR (Film): 1014 (m), 1071 (s), 1264 (s), 1431 (w), 1470 (m), 1584 (w), 1732 (s), 2865 (s), 2961 (s), 3498 (br);

MS (EI), m/z (%): 435 (14) $[M-C_3H_7]^+$, 255 (100), $[C_{17}H_{19}O_2]^+$, 175 (59) $[C_{11}H_{11}O_2]^+$, 145 (64) $[C_8H_{17}O_2]^+$, 57 (79) $[C_4H_9]^+$;

HRMS (EI): $[M-C_3H_7]^+$: Ber. für $C_{24}H_{39}O_5Si$: 435.25666, Gef.: 435.25487.

**2-[(2*E*,5*S*,6*R*)-6,8-Dihydroxy-5-methyloct-2-enyl]-6-methoxy-benzoessäuremethylester
(220)**



Die Verbindung **220** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe (Kap. 6.5.13). Ausgehend von 0.30 g (0.63 mmol) **219** liefert die anschließende säulenchromatographische Reinigung (Ether, $R_f = 0.38$) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (162 mg, 0.50 mmol, 80%).

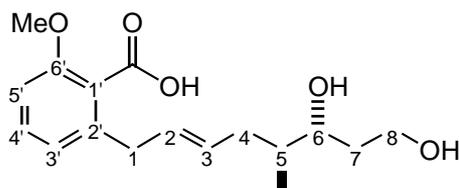
1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.85$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.53-1.70 (m, 3H, H-5, H-7), 1.82-2.02 (m, 1H, H-4), 2.10-2.35 (m, 1H, H-4), 2.69 (s, br, 2H, OH), 3.28 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, H-1), 3.75-3.83 (m, 2H, H-8), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.83-3.91 (m, 1H, H-6), 5.42-5.57 (m, 2H, H-2, H-3), 6.74-6.83 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.22-7.28 (m, 1H, H-4');

^{13}C -NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 15.21$ (CH_3), 35.68 (C-4), 36.48 (C-1), 39.27 (C-7), 39.62 (C-5), 52.10 (CO_2CH_3), 55.91 (OCH_3), 62.02 (C-8), 75.79 (C-6), 108.89 (C-5'), 121.60 (C-3'), 123.40 (C-1'), 128.31 (C-4'), 129.56 (C-3), 130.50 (C-2), 139.29 (C-2'), 156.47 (C-6'), 168.66 (CO_2CH_3);

IR (Film): 1070 (m), 1112 (m), 1266 (m), 1470 (m), 1584 (m), 1642 (s), 1726 (s), 2856 (m), 2953 (m), 3433 (s);

MS (EI), m/z (%): 290 (32) $[M-CH_3OH]^+$, 272 (26), $[M-H_2O, -MeOH]^+$, 187(100) $[C_{12}H_{11}O_2]^+$, 174 (82) $[C_{11}H_{10}O_2]^+$, 159 (97) $[C_{12}H_{15}]^+$, 85 (90) $[C_6H_{13}]^+$;

HRMS (EI): $[M-CH_3OH]^+$: Ber. für $C_{17}H_{22}O_4$: 290.15179, Gef.: 290.15379.

2-[(2*E*,5*S*,6*R*)-6,8-Dihydroxy-5-methyloct-2-enyl]-6-methoxy-benzoesäure (**221**)

Die Säure **221** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Verseifung eines Benzoessäuremethylesters (Kap. 6.5.2.14). Ausgehend von 100 mg (0.31 mmol) Methylester **220** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat, $R_f = 0.53$) das gewünschte Produkt als gelbliches Öl (74 mg, 0.24 mmol, 77%).

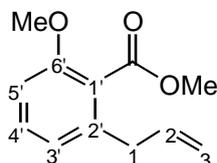
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.49-1.71 (m, 3H, H-5, H-7), 1.86-2.08 (m, 2H, H-4), 3.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, H-1), 3.58-3.74 (m, 3H, H-6, H-8), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 5.41-5.55 (m, 2H, H-2, H-3), 5.85 (bs, 3H, OH, COOH), 6.79-6.87 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.22-7.24 (m, 1H, H-4');

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.31$ (CH_3), , 35.95 (C-4), 37.02 (C-1), 38.95 (C-7), 39.34 (C-5), 56.11 (OCH_3), 61.36 (C-8), 74.10 (C-6), 109.26 (C-5'), 122.11 (C-1'), 122.46 (C-3'), 128.68 (C-4'), 129.74 (C-3), 130.85 (C-2), 140.20 (C-2'), 156.81 (C-6'), 170.94 (CO_2CH_3);

IR (Film): 1077 (m), 1265 (s), 1437 (m), 1470 (s), 1583 (m), 1714 (s), 2930 (m), 3446 (br);

MS (EI), m/z (%): 290 (32) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 272 (26), $[\text{M}-2 \times \text{H}_2\text{O}]^+$, 187 (100) $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$, 155 (86) $[\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}]^+$, 115 (71), $[\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}]^+$, 77 (38) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 55 (58) $[\text{C}_4\text{H}_7]^+$;

HRMS (EI): $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$: Ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 290.15179, Gef.: 290.15384.

2-Allyl-6-methoxy-benzoesäuremethylester (**223**)

Den Methylester **23** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Veresterung mit Methyljodid und DBU (Kap. 6.5.2.12). Ausgehend von 6.0 g (31.2 mmol) Säure **95** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / EtOAc 10:1, $R_f = 0.41$) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (5.72 g, 27.7 mmol, 89%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.34$ (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-1), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.01-5.08 (m, 2H, H-3), 5.83-5.94 (m, 1H, H-2), 6.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-3'), 7.26 (dd, $J = 7.5, 8.3$ Hz, 1H, H-4');

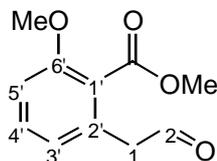
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 37.59$ (C-1), 51.96 (CO_2CH_3), 55.78 (OCH_3), 108.91 (C-5'), 116.09 (C-3), 121.57 (C-3'), 123.42 (C-1'), 130.39 (C-4'), 136.18 (C-2), 138.44 (C-2'), 156.38 (C-6'), 168.43 (CO_2CH_3);

IR (Film): 1072 (s), 1113, (s), 1187 (w), 1266 (s), 1432 (m), 1471 (s), 1586 (m), 1732 (s), 2839 (w), 2950 (w), 3077 (w);

MS (EI), m/z (%): 206 (51) $[\text{M}]^+$, 191 (24) $[\text{M}-\text{CH}_4]^+$, 175 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 145 (26) $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}]^+$, 135 (99) $[\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 91 (27) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 77 (43) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 51 (17) $[\text{C}_4\text{H}_3]^+$, 39 (11) $[\text{C}_3\text{H}_3]^+$;

HRMS (EI): $[\text{M}]^+$: Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$: 206.09428, Gef.: 206.09281.

2-Methoxy-6-(2-oxoethyl)-benzoesäuremethylester (**224**)

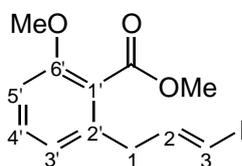


Den Aldehyd **224** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Ozonolyse (Kap. 6.5.2.15). Ausgehend von 5.0 g (31.2 mmol) **223** bekommt man die gewünschte Verbindung als gelbliches Rohprodukt (4.80 g, 23.1 mmol, 74%) das ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.55 (d, J = 2.0 Hz, 2H, H-1), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, CO_2CH_3), 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-5'), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-3'), 7.28 (dd, J = 7.8, 8.3 Hz, 1H, H-4'), 9.59 (t, J = 2.0 Hz, 1H, H-2);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 48.20 (C-1), 52.21 (CO_2CH_3), 55.89 (OCH_3), 110.48 (C-5'), 122.77 (C-3'), 123.78 (C-1'), 131.17 (C-4'), 131.39 (C-2'), 157.15 (C-6'), 167.79 (CO_2CH_3), 198.42 (C-2).

2-[(2E)-3-Iodoprop-2-enyl]-6-methoxy-benzoesäuremethylester (**225**)



Das Vinyljodid **225** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Takai-Olefinierung (Kap. 6.5.2.12). Ausgehend von 4.80 g (23.1 mmol) Aldehyd **224** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 1:1, R_f = 0.64) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (6.31 g, 19.0 mmol, 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.32 (dd, J = 1.5, 7.1 Hz, 2H, H-1), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, CO_2CH_3), 6.07 (dt, J = 1.5, 14.4 Hz, 1H, H-3), 6.57 (dt, J = 7.1, 14.4 Hz, 1H, H-2), 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-5'), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-3'), 7.28 (dd, J = 7.8, J = 8.3 Hz, 1H, H-4');

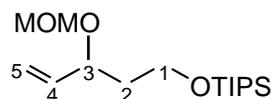
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 39.63 (C-1), 52.25 (CO_2CH_3), 55.92 (OCH_3), 76.80 (C-3), 109.48 (C-5'), 121.63 (C-3'), 123.36 (C-1'), 130.72 (C-4'), 136.60 (C-2'), 143.36 (C-2), 156.63 (C-6'), 168.29 (CO_2CH_3);

IR (Film): 1071 (s), 1113 (s), 1268 (s), 1471 (s), 1583 (s), 1729 (s), 2947 (w), 3005 (w);

MS (EI), m/z (%): 332 (20) $[\text{M}]^+$, 301 (10) $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 205 (58) $[\text{M}-\text{I}]^+$, 173 (85) $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 127 (23) $[\text{I}]^+$, 115 (100) $[\text{C}_9\text{H}_7]^+$, 77 (23) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 51 (16) $[\text{C}_4\text{H}_3]^+$;

HRMS (EI): $[\text{M}]^+$: Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IO}_3$: 331.99096, Gef.: 331.99211.

3-(Methoxymethoxy)-1-[(triisopropylsilyl)oxy]pent-4-en (226)



Die Verbindung **226** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die TIPS-Schützung (Kap. 6.5.2.20). Ausgehend von 2.00 g (13.7 mmol) Alkohol **275** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 3:1, $R_f = 0.83$) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (3.44 g, 11.4 mmol, 83%).

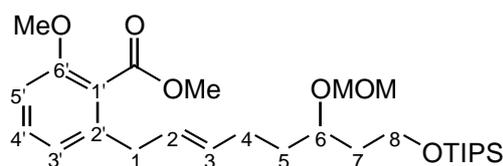
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.03$ (s, 3H, TIPS-CH), 1.04 (s, 18H, TIPS- CH_3), 1.65-1.88 (m, 2H, H-2), 3.34 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.70-3.83 (m, 2H, H-1), 4.17-4.24 (m, 1H, H-3), 4.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 5.12-5.23 (m, 2H, H-5), 5.63-5.74 (m, 1H, H-4);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.95$ (TIPS-CH), 17.96 (TIPS- CH_3), 38.85 (C-2), 55.30 (MOM- CH_3), 59.58 (C-1), 74.30 (C-3), 93.90 (MOM- CH_2), 116.93 (C-5), 138.38 (C-4);

IR (Film): 1035 (s), 1097 (s), 1154 (m), 1208 (w), 1463 (m), 2866 (s), 2890 (m), 2943 (s);

MS (API-ES): m/z (%): 303 (21) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 241 (14) $[\text{M}-\text{MOM}]^+$, 198 (11) $[\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{OSi}]^+$, 172 (75) $[\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Si}]^+$, 145 (100) $[\text{M}-\text{TIPS}]^+$, 131 (89) $[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3]^+$.

2-Methoxy-6-{(2E)-6-(methoxymethoxy)-8-[(triisopropylsilyl)oxy]oct-2-enyl}-benzoesäuremethylester (227)



Zu einer Lösung von 3.10 g (10.3 mmol) des Alkens **226** in 100 mL THF gibt man bei RT 23 mL (11.5 mmol) einer 0.5 M Lösung von 9-BBN in THF. Nach 2 h bei RT wird die Lösung mit 5.8 mL entgastem Wasser behandelt und zu einer Lösung aus 3.00 g (9.00 mmol) Vinyljodid **225**, 332 mg (0.45 mmol, 5 mol%) [1,1'-Bis(diphenylphosphino)-

ferrocen]palladiumdichlorid, 138 mg (0.45 mmol, 5mol%) Triphenylarsin und 3.80 g (11.7 mmol) Cäsiumcarbonat in 150 mL DMF gegeben.. Nach 4 h bei RT wird die dunkelbraune Lösung zu 100 mL einer ges. Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit je 50 mL Ether extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Die chromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 1:1 $R_f = 0.63$) liefert das gewünschte Olefin **226** (4.32 g, 8.49 mmol, 94%) als gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ (s, 3H, TIPS-CH), 1.03 (s, 18H, TIPS- CH_3), 1.51-1.89 (m, 4H, H-5, H-7), 1.99-2.13 (m, 2H, H-4), 3.26 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, H-1), 3.34 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.68-3.78 (m, 3H, H-6, H-8), 3.79 (s, 3H, OCH_3) 3.86 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.62 (dd, $J = 6.8, 12.6$ Hz, 2H, MOM- CH_2), 5.45-5.52 (m, 2H, H-2, H-3), 6.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-3'), 7.24 (dd, $J = 7.8, 8.3$ Hz, 1H, H-4');

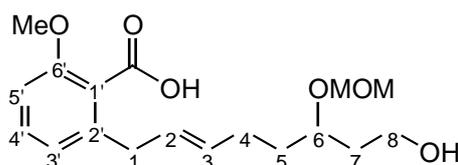
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.89$ (TIPS-CH), 17.94 (TIPS- CH_3), 28.20 (C-4), 34.48 C-5), 36.44 (C-1), 37.78 (C-7), 51.99 (CO_2CH_3), 55.43 (MOM- CH_3), 55.81 (OCH_3), 59.89 (C-8), 74.50 (C-6), 95.73 (MOM- CH_2), 108.73 (C-5'), 121.51 (C-3'), 123.33 (C-1'), 127.91 (C-3), 130.34 (C-4'), 131.88 (C-2), 139.37 (C-2'), 156.35 (C-6'), 168.54 (CO_2CH_3);

IR (Film): 1037 (m), 1111 (s), 1266 (s) 1300 (m), 1411 (m), 1470 (s), 1584 (m), 1735 (s), 2864 (s), 2926 (s);

MS (EI), m/z (%): 465 (24) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 241 (62) [$\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{OSi}^+$], 187 (70) [$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2^+$], 145 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}^+$], 133 (63) [$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3^+$], 45 (80) [$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$];

HRMS (EI): [$\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7$] $^+$: Ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{Si}$: 465.26601, Gef.: 465.26722.

2-[(2E)-8-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)oct-2-enyl]-6-methoxybenzoesäure (**228**)



Die Verbindung **228** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Verseifung der Benzoesäuremylester (Kap. 6.5.2.14). Ausgehend von 2.00 g (5.68 mmol)

des Esters **353** liefert die säulenchromatographische Reinigung (CH_2Cl_2 / Aceton 2:1, $R_f = 0.32$) die gewünschte Säure als gelbliches Öl (1.46 g, 4.31 mmol, 76%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.47\text{-}1.82$ (m, 4H, H-5, H-7), 1.96-2.13 (m, 2H, H-4), 3.37 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.43 (dd, $J = 6.8, 6.1$ Hz, 2H, H-1), 3.65-3.73 (m, 1H, H-6), 3.73-3.80 (m, 2H, H-8), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.65 (dd, $J = 6.8, 12.1$ Hz, 2H, MOM- CH_2), 5.39-5.56 (m, 2H, H-2, H-3), 6.55 (bs, 2H, OH, CO_2H), 6.78 (dd, $J = 7.6, 8.3$ Hz, 2H, H-5', H-3'), 7.25 (dd, $J = 7.6, 8.3$ Hz, 1H, H-4');

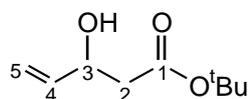
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.03$ (C-4), 33.92 (C-5), 36.41 (C-1), 36.82 (C-7), 55.54 (MOM- CH_3), 55.94 (OCH_3), 59.41 (C-8), 75.01 (C-6), 95.66 (MOM- CH_2), 109.11 (C-5'), 122.22 (C-3'), 122.88 (C-1'), 128.74 (C-3), 130.60 (C-4'), 131.18 (C-2), 139.73 (C-2'), 156.64 (C-6'), 170.13 (CO_2H);

IR (Film): 1033 (s), 1079 (s), 1148 (m), 1266 (s), 1471 (s), 1584 (s), 1725 (s), 2630 (m), 2940 (s), 3393 (m);

MS (EI), m/z (%): 306 (5) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$], 288 (27) [$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$] $^+$, 185 (56) [$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2$] $^+$, 91 (11) [C_7H_7] $^+$, 77 (13) [C_6H_5] $^+$, 45 (100) [$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$] $^+$;

HRMS (EI): [$\text{M} - \text{CH}_3\text{OH}$] $^+$: Ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$: 306.14670, Gef.: 306.14625.

3-Hydroxypent-4-ensäure-*tert*-butylester^[202] (**246**)



Eine Lösung von 19.2 g (0.19 mol) Diisopropylamin in 200 mL THF wird auf -78 °C gekühlt, ehe 70 mL (0.19 mol) einer 2.7 M Lösung von *n*-BuLi in Hexan hinzuge tropft werden und das Gemisch anschließend eine Stunde gerührt wird. Anschließend werden 20.0 g (0.17 mol) *tert*-Butylacetat in 100 mL THF zugegeben und eine weitere Stunde gerührt, bevor 9.50 g (0.17 mol) frisch destilliertes Acrolein hinzugefügt werden. Man rührt 1h Stunde bei -78 °C entfernt die Kühlung und läßt die Lösung auf RT erwärmen. Anschließend gibt man 50 mL ges. Ammoniumchloridlösung hinzu, extrahiert dreimal mit je 50 mL Ether, trocknet mit Magnesiumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer. Dabei erhält man (28.7 g, 0.167 mmol, 98%) nahezu reines Aldolprodukt **246**.

DC (Petrolether / Ether 1:1): $R_f = 0.43$;

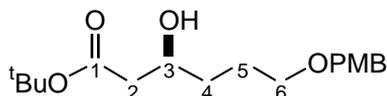
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$, (s, 9H, $^t\text{butyl-CH}_3$), 2.35-2.49 (m, 2H, H-2), 3.22 (bs, 1H, OH), 4.40-4.48 (m, 1H, H-3), 5.09 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-5), 5.26 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H-5), 5.77-5.88 (m, 1H, H-4);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.01$ ($^t\text{butyl-CH}_3$), 42.11 (C-2), 68.96 (C-3), 81.28 ($^t\text{butyl-C}$), 115.00 (C-5), 138.94 (C-4), 171.56 (C-1);

IR (Film): 1040 (m), 1157 (s), 1284 (m), 1368 (s), 1457 (w), 1729 (s), 2979 (s), 3438 (m);

MS (API-ES): m/z (%): 195 (12) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 158 (23) $[\text{M-CH}_3]^+$, 116 (5) $[\text{M-C}_4\text{H}_9]^+$, 102 (100) $[\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3]^+$, 99 (63) $[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2]^+$.

(3S)-3-Hydroxy-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]hexansäure-*tert*-butylester (261)



Zu einer Lösung von 6.96 g (38.4 mmol) Dicyclohexylamin in 75 mL wasserfreiem Ether werden bei -25 °C 12.4 mL (33.5 mmol) 2.7 M *n*-Butyllithium in Hexan gegeben. Nach 30 min bei -25 °C wird auf -74 °C gekühlt und innerhalb 35 min eine Lösung von 3.34 g (28.8 mmol) *tert*-Butylacetat in 25 mL wasserfreiem Ether zugetropft. Man rührt 30 min bei -74 °C und gibt anschließend innerhalb 40 min mit einer Kanüle 450 mL (36 mmol) einer auf -74 °C gekühlten 0,08 M Lösung von $\text{CpTiCl}(\text{OR}^*)_2$ ($\text{R}^* = \text{Diaceton-D-glucose}$) in Ether^[174] zu. Nach 1 h bei -74 °C wird in 25 min auf -30 °C erwärmt, 30 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend wieder auf -74 °C gekühlt. Dann tropft man den 6.00 g (28.8 mmol) des Aldehyd **152** in 20 mL wasserfreiem Ether innerhalb 40 min zu und rührt 2 h bei -74 °C. Man hydrolysiert mit 70 mL 5 M H_2O in THF, rührt 1 h bei Raumtemperatur (RT) und trennt die Titanverbindungen durch Filtration ab. Nach Zugabe von 50 mL gesättigter NaCl-Lösung wird zweimal mit Ether extrahiert. Zur Hydrolyse wird der Eindampfrückstand der getrockneten (MgSO_4) organischen Phasen während 1.5 h

mit 500 mL 1 N HCl bei RT verrührt. Der β -Hydroxyester **261** wird durch Extraktion mit dreimal je 150 mL Ether isoliert und durch Säulenchromatographie (Ether / Petrolether 1:1, $R_f = 0.45$) gereinigt. Dadurch erhält man 6.90 g (23.6 mmol, 74%, 82% ee) des gewünschten Aldolproduktes als farbloses Öl. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde mittels HPLC unter der Verwendung einer CHIRAGROM 4, 8 μ m, 60 x 2 mm, Part-No. GS CH40891K0602 Säule, die mit einer CHIRACEL AS Säule korrespondiert, durchgeführt. Bei einem Lösungsmittelgemisch aus Heptan / Isopropanol von 95:5 und einem Fluß von 0.15 mL min⁻¹, besaß das Haupt-Enantiomer eine Retentionszeit von 8.95 min, während das Unterschuß-Enantiomer nach 6.82 min eluiert wurde.

$[\alpha]_D = +9.5$ (*c* 0.94, CH₂Cl₂);

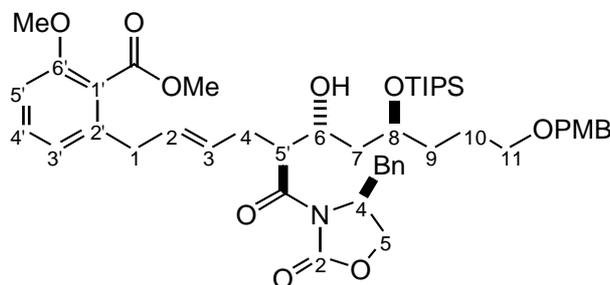
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.42$ (s, 9H, ^tbutyl-CH₃), 1.44-1.58 (m, 2H, H-5), 1.59-1.77 (m, 2H, H-4), 2.25-2.39 (m, 2H, H-2), 3.43 (bs, 3H, H-6, OH), 3.74 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.89-3.97 (m, 1H, H-3), 4.39 (s, 2H, PMB-CH₂), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, PMB-H-2, PMB-H-4);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.66$ (C-5), 27.88 (^tbutyl-CH₃), 33.31 (C-4), 42.36 (C-2), 54.98 (PMB-OCH₃), 67.70 (C-3), 69.68 (C-6), 72.31 (PMB-CH₂), 80.75 (^tbutyl-CH₃), 113.53 (PMB-C-3, PMB-C-5), 129.03 (PMB-C-2, PMB-C-6), 130.23 (PMB-C-1), 158.93 (PMB-C-6), 172.04 (C-1);

IR (Film): 1035 (s), 1094 (s), 1153 (s), 1248 (s), 1367 (s), 1513 (s), 1586 (m), 1612 (s), 1726 (s), 2858 (s), 2933 (s), 3438 (m);

MS (EI), *m/z* (%): 324 (0.5) [M]⁺, 267 (4) [M-C₄H₉]⁺, 137 (100) [C₈H₉O₂]⁺, 121 (90) [C₈H₉O]⁺, 77 (13) [C₆H₅]⁺, 57 (21) [C₄H₉]⁺.

2-((2*E*,5*S*,6*R*,8*S*)-5-[[*(4S)*-4-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]carbonyl]-6-hydroxy-11-[(4-methoxybenzyl)oxy]-8-[(triisopropylsilyl)oxy]undec-2-enyl)-6-methoxybenzoesäuremethylester (268)



Die Verbindung **268** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Aldolreaktion mit TiCl_4 und Spartein (Kap. 6.5.2.4). Ausgehend von 2.03 g (4.65 mmol) des Oxazolidinons **213** und 2.0 g (4.89 mmol) des Aldehyds **152** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / EtOAc 2:1, $R_f = 0.41$) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (2.95 g, 3.53 mmol, 76%).

$[\alpha]_D = +30.2$ (c 0.60, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (s, 21H, TIPS-CH, TIPS- CH_3), 1.52-1.86 (m, 6H, H-7, H-9, H-10), 2.32 (dd, $J = 10.4, 13.1$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 2.36-2.53 (m, 1H, H-4), 2.55-2.73 (m, 1H, H-4), 3.06 (dd, $J = 3.0, 13.1$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 3.18-3.28 (m, 2H, H-1), 3.36-3.47 (m, 2H, H-11), 3.68 (s, 3H, PMB- OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.00-4.07 (m, 2H, Oxazolidinon-H-5), 4.08-4.18 (m, 3H, H-5, H-8, OH), 4.22-4.30 (m, 1H, H-6), 4.41 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.53-4.60 (m, 1H, Oxazolidinon-H-4), 5.50-5.65 (m, 2H, H-2, H-3), 6.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-3'), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.10-7.35 (m, 8H, Bn-H, H-4', PMB-H-2, PMB-H-6);

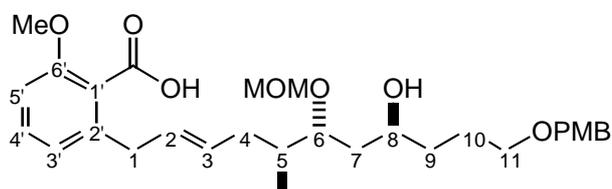
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.39$ (TIPS-CH), 18.06 (TIPS- CH_3), 25.61 (C-10), 30.62 (C-4), 32.57 (C-9), 36.61 (C-1), 37.47 (C-7), 37.64 (Bn- CH_2), 48.23 (C-5), 52.07 (CO_2CH_3), 55.22 (OCH_3), 55.54 (Oxazolidinon-C-4), 55.70 (PMB- OCH_3), 65.80 (Oxazolidinon-C-5), 68.67 (C-8), 69.90 (C-11), 71.66 (C-6), 72.40 (PMB- CH_2), 108.70 (C-5'), 113.70 (PMB-C-3, PMB-C-5), 121.54 (C-3'), 123.32 (C-1'), 127.09 (Bn-C-4), 128.77 (Bn-C-3, Bn-C-5), 129.11 (PMB-C-2, PMB-C-6), 129.33 (Bn-C-2, Bn-C-6), 129.38 (C-3), 130.26 (C-2), 130.37 (C-4'), 130.65 (PMB-C-1), 135.74 (Bn-C-1), 138.98 (C-1'), 153.33 (Oxazolidinon-C-2), 156.24 (C-6'), 159.07 (PMB-C-4), 168.50 (CO_2CH_3), 174.20 (CONR₂);

IR (Film): 1037 (s), 1111 (s), 1208 (m), 1247 (s), 1384 (m), 1470 (s), 1513 (s), 1585 (m), 1702 (s), 1732 (s), 1779 (s), 2865 (s), 2943 (s), 3027 (w), 3063 (w), 3480 (br);

MS (FD), m/z (%): 846 (100) $[M]^+$, 802 (21) $[M-C_3H_8]^+$;

HRMS (FT-ICR): $[M]^+$ Ber. für $C_{48}H_{67}NO_{10}SiNa$: 868.4426, Gef.: 868.4445.

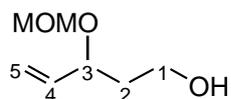
2-[(2*E*,5*S*,6*R*,8*S*)-8-Hydroxy-11-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-(methoxymethoxy)-5-methylundec-2-enyl]-6-methoxy-benzoesäure (269)



Die Säure **269** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Verseifung der Benzoesäuremethylester (Kap. 6.5.2.13). Ausgehend von 250 mg (0.46 mmol) des Methylesters **359** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.49$) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (173 mg, 0.33 mmol, 71%).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.77$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.41-1.54 (m, 2H, H-7), 1.55-1.73 (m, 3H, H-5, H-9), 1.73-1.90 (m, 3H, H-4, H-10), 2.18-2.36 (m, 1H, H-4), 3.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-1), 3.39-3.50 (m, 3H, H-6, H-11), 3.75 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.77 (s, 3H, PMB- OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.84-3.89 (m, 1H, H-8), 4.39 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.77 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.79 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 5.35-5.57 (m, 2H, H-2, H-3), 6.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-3'), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.19-7.24 (m, 3H, H-4', PMB-H-2, PMB-H-6);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.88$ (CH_3), 25.74 (C-10), 28.25 (C-9), 30.78 (C-4), 35.44 (C-1), 36.08 (C-5), 36.76 (C-7), 55.24 (OCH_3), 55.25 (PMB- CH_3), 56.07 MOM- CH_3), 69.58 (C-8), 71.60 (C-11), 72.39 (PMB- CH_2), 74.65 (C-6), 87.27 (MOM- CH_2), 108.95 (C-5'), 113.75 (PMB-C-3, PMB-C-5), 122.12 (C-1'), 122.42 (C-3'), 129.44 (PMB-C-2, PMB-C-6), 129.60 (C-4'), 130.09 (C-3), 130.19 (PMB-C-1), 130.89 (C-2), 140.46 (C-1'), 156.67 (C-6'), 159.18 (PMB-C-4'), 169.90 (CO_2H).

3-(Methoxymethoxy)pent-4-en-1-ol (275)

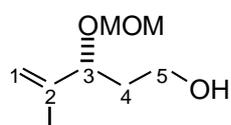
Eine Lösung von 5.0 g (23.1 mmol) **352** in 10 mL Abs. Ether wird langsam zu einer gerührten Suspension von 1.17 g (30.8 mmol) LAH in 50 mL abs. Ether gegeben und anschließend 3 h bei RT gerührt. Danach gibt man langsam 5 mL Wasser gefolgt von soviel verdünnter Schwefelsäure hinzu, bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Nach der Extraktion mit dreimal je 50 mL Ether, werden die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, bevor das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wird. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Petrolether / EtOAc 3:1, $R_f = 0.39$) gereinigt und man den gewünschten Alkohol **275** erhält (2.33 g, 15.9 mmol, 69%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.68\text{-}1.84$ (m, 2H, H-2), 2.67 (bs, 1H, OH), 3.33 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.62-3.76 (m, 2H, H-1), 4.18 (dt, $J = 6.1, 7.1$ Hz, 1H, H-3), 4.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.64 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 5.16 (dd, $J = 11.1, 18.5$ Hz, 2H, H-5), 5.59-5.73 (m, 1H, H-4);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 37.64$ (C-2), 55.44 (MOM- CH_3), 59.54 (C-1), 75.79 (C-3), 93.77 (MOM- CH_2), 117.29 (C-5), 137.54 (C-4);

IR (Film): 1031 (s), 1096 (s), 1152 (s), 1216 (w), 1424 (m), 1471 (w), 1644 (w), 2779 (w), 2824 (m), 2887 (m), 2947 (m), 3425 (br);

MS (API-ES): m/z (%): 147 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 132 (67) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 115 (93) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 91 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$.

(3R)-3-(Methoxymethoxy)-4-methylpent-4-en-1-ol (276)

Die Verbindung **276** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung einer TIPS-Schutzgruppe (Kap. 6.5.2.13). Ausgehend von 500 mg (1.58 mmol) **300** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 1:10, $R_f = 0.54$) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (245 mg, 1.53 mmol, 97%).

$[\alpha]_D = +118.9$ (c 0.55, CH_2Cl_2);

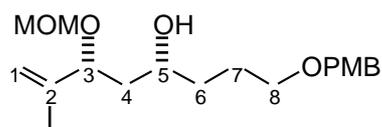
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.65$ (s, 3H, CH_3), 1.69-1.79 (m, 1H, H-4), 1.81-1.93 (m, 1H, H-4), 2.45 (bs, 1H, OH), 3.37 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.66-3.79 (m, 2H, H-5), 4.19 (dd, $J = 8.9, 9.1$ Hz, 1H, H-3), 4.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.91 (s, 1H, H-1), 4.94 (s, 1H, H-1);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.06$ (CH_3), 36.04 (C-4), 55.46 (MOM- CH_3), 60.28 (C-5), 78.50 (C-3), 93.75 (MOM- CH_2), 113.70 (C-1), 143.64 (C-2);

IR (Film): 1031 (s), 1096 (m), 1152 (m), 1441 (w), 1649 (w), 2823 (w), 2887 (m), 2948 (m), 3431 (br);

MS (API-ES), m/z (%): 183 (29) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 144 (66) $[\text{M}-\text{CH}_4]^+$, 129 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$.

(4*R*,6*R*)-1-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-6-(methoxymethoxy)-7-methyloct-7-en-4-ol (277)



Zu einer Lösung von 450 mg (0.92 mmol) **313** in 5 mL Methanol gibt man bei RT 184 mg (4.60 mmol, 5 Äquiv.) Natriumhydroxid. Nach 18 h gibt man 10 mL ges. Ammoniumchloridlösung hinzu und extrahiert dreimal mit je 50 mL Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Petrolether / Ether 1:3, $R_f = 0.45$) aufgearbeitet und man erhält den gewünschten Alkohol **277** (275 mg, 0.81 mmol, 88%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D = +73.1$ (c 0.56, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.48-1.65 (m, 3H, H-4, H-6), 1.67 (s, 3H, CH_3), 1.69-1.85 (m, 3H, 4, H-7), 3.40 (s, 3H, MOM-CH_3), 3.41 (s, 1H, OH), 3.45-3.53 (m, 2H, H-8), 3.75-3.79 (m, 1H, H-5), 3.81 (s, 3H, PMB-OCH_3), 4.26 (dd, J = 4.6, 9.4 Hz, 1H, H-3), 4.44 (s, 2H, PMB-CH_2), 4.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H, MOM-CH_2), 4.64 (d, J = 6.6 Hz, 1H, MOM-CH_2), 4.97 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H-1), 6.88 (d, 2H, J = 8.6 Hz, PMB-H-3 , PMB-H-5), 7.26 (d, 2H, J = 8.6 Hz, PMB-H-2 , PMB-H-6);

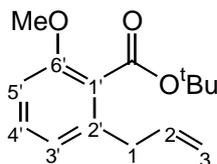
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 16.69 (CH_3), 25.79 (C-7), 34.41 (C-6), 40.67 (C-4), 55.22 (PMB-OCH_3), 55.86 (MOM-CH_3), 70.06 (C-8), 70.56 (C-5), 72.50 (PMB-CH_2), 79.85 (C-3), 93.33 (MOM-CH_2), 113.71 (PMB-C-3 , PMB-C-5), 114.45 (C-1), 129.22 (PMB-C-2 , PMB-C-6), 130.49 (PMB-C-1), 143.38 (C-2), 159.09 (PMB-C-4);

IR (Film): 1035 (s), 1095 (s), 1173 (m), 1247 (s), 1301 (m), 1442 (m), 1513 (s), 1586 (w), 2856 (m), 2945 (s), 3073 (w), 3469 (m);

MS (EI), m/z (%): 338 (1) $[\text{M}]^+$, 306 (2) $[\text{M-CH}_3\text{OH}]^+$, 292 (2) $[\text{M-C}_2\text{H}_6\text{O}]^+$, 276 (3) $[\text{M-MOM}]^+$, 137 (99) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 121 (100) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 91 (17) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 77 (25) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 71 (73) $[\text{C}_4\text{H}_7\text{O}]^+$, 45 (62) $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$;

HRMS (EI): $[\text{M-CH}_3\text{OH}]^+$ Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$: 306.18309, Gef.: 306.185657.

2-Allyl-6-methoxybenzoesäure-*tert*-butylester (284)



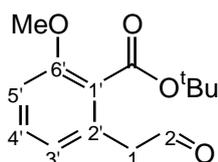
Zu einer Lösung von 1.0 g (5.2 mmol) 2-Allyl-6-methoxy-Benzoesäure **95** in 10 mL abs. Toluol tropft man bei 110 °C 4.3 g (20.8 mmol) N,N-Dimethylformamid-di-*tert*-butylacetal innerhalb 20 min hinzu und rührt noch weitere 30 min bei 110 °C. Anschließend läßt man abkühlen, wäscht nacheinander mit 10 mL Wasser, zweimal mit je 10 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und 10 mL ges. Natriumchloridlösung. Danach wird die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert, bevor das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen wird. Durch säulen-

chromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 3:1, $R_f = 0.61$) des Rückstandes erhält man 0.96 g (3.85 mmol, 74%) des gewünschten *tert*-Butylesters **284** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.58$ (s, 9H, $^t\text{butyl-CH}_3$), 3.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-1), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 5.01-5.11 (m, 2H, H-3), 5.90-6.00 (m, 1H, H-2), 6.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-3'), 7.26 (dd, $J = 7.8, 8.3$ Hz, 1H, H-4');

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.15$ ($^t\text{butyl-CH}_3$), 37.21 (C-1), 55.86 (OCH_3), 81.75 ($^t\text{butyl-C}$), 108.98 (C-5'), 116.10 (C-3), 121.44 (C-3'), 125.24 (C-1'), 129.76 (C-4'), 136.47 (C-2), 137.73 (C-2'), 156.20 (C-6'), 167.28 (CO_2^tBu).

2-Methoxy-6-(2-oxoethyl)benzoesäure-*tert*-butylester (**285**)

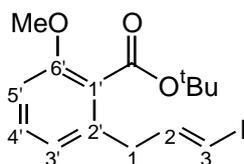


Den Aldehyd **285** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Ozonolyse (Kap. 6.5.2.15). Ausgehend von 6.20 g (25.0 mmol) der Allylverbindung **284** bekommt man den gewünschte Aldehyd als Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung in der anschließenden Takai-Olefinierung eingesetzt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.54$ (s, 9H, $^t\text{butyl-CH}_3$), 3.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, H-1), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 6.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5'), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-3'), 7.30 (dd, $J = 7.3, 8.3$ Hz, 1H, H-4'), 9.67 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.09$ ($^t\text{butyl-CH}_3$), 47.99 (C-1), 55.94 (OCH_3), 82.51 ($^t\text{butyl-C}$), 110.55 (C-5'), 122.58 (C-3'), 125.98 (C-1'), 130.45 (C-2'), 130.49 (C-4'), 156.86 (C-6'), 166.70 ($^t\text{butyl-C}$), 198.95 (C-2).

2-[(2*E*)-3-Iodoprop-2-enyl]-6-methoxy-benzoesäure-*tert*-butylester (286)



Das Vinyljodid **286** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Takai-Olefinierung (Kap. 6.5.2.16). Ausgehend von 7.3 g Rohprodukt des Aldehyd **285** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 3:1, $R_f = 0.62$) das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff (5.80 g, 15.5 mmol, 62% über 2 Synthesestufen).

Schmp.: 32.4-32.9 °C;

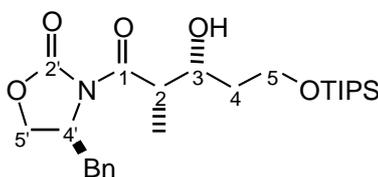
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.57$ (s, 9H, t butyl- CH_3), 3.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-1), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 6.04 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H-3), 6.62 (dt, $J = 6.8, 14.4$ Hz, 1H, H-2), 6.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5'), 6.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-3'), 7.24 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4');

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.16$ (t butyl- CH_3), 39.20 (C-1), 55.89 (OCH_3), 76.90 (C-3), 109.50 (C-5'), 121.52 (C-3'), 125.16 (C-1'), 130.03 (C-4'), 135.73 (C-2'), 143.63 (C-2), 156.38 (C-6'), 167.04 (t butyl- CH_3);

IR (KBr): 1073 (m), 1287 (m), 1367 (m), 1470 (s), 1596 (m), 1715 (s), 2836 (m), 2975 (m), 3059 (m);

MS (API-ES), m/z (%): 397 (30) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 319 (100) $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{IO}_3]^+$, 301 (78) $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{IO}_2]^+$, 193 (13) $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$.

(4*S*)-4-Benzyl-3-[(2*S*,3*R*)-3-hydroxy-2-methyl-5-[(triisopropylsilyl)oxy]pentanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (298)



Das Aldolprodukt **298** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Aldolreaktion mit TiCl_4 und Spartein (Kap. 6.5.2.4). Ausgehend von 1.80 g (7.82 mmol) des Oxazolidinons **154** und von 2.25 g (9.77 mmol) des Aldehyd **215** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 1:1, $R_f = 0.51$) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (3.19 g, 6.88 mmol, 88%).

$[\alpha]_D = +48.9$ (c 2.14, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.81\text{-}0.89$ (m, 3H, TIPS-CH), 1.05 (s, 18H, TIPS- CH_3), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.58-1.70 (m, 1H, H-4), 1.72-1.87 (m, 1H, H-4), 2.76 (dd, $J = 9.6, 13.4$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 3.27 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 3.68 (s, 1H OH), 3.79-3.99 (m, 3H, H-3, H-5), 4.13-4.24 (m, 3H, H-2, H-5'), 4.63-4.75 (m, 1H, H-4'), 7.17-7.36 (m, 5H, Bn-H);

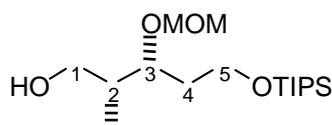
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.36$ (CH_3), 11.75 (TIPS-CH), 17.94 (TIPS- CH_3), 36.00 (C-4), 37.78 (Bn- CH_2), 42.97 (C-2), 55.35 (C-4'), 62.57 (C-5), 66.08 (C-5'), 71.64 (C-3), 127.35 (Bn-C-4), 128.93 (Bn-C-3, Bn-C-5), 129.43 (Bn-C-2, Bn-C-6), 135.22 (Bn-C-1), 153.12 (C-2'), 176.24 (C-1);

IR (Film): 1013 (m), 1107 (s), 1208 (s), 1290 (w), 1384 (s), 1698 (s), 1783 (s), 2865 (s), 2890 (m), 2942 (s), 3028 (w), 3502 (br);

MS (EI), m/z (%): 420 (14) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 145 (100) $[\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_2]^+$, 117 (54) $[\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_3]^+$, 91 (34) $[\text{C}_4\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$, 57 (48) $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}]^+$;

HRMS (EI): $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$: Ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{Si}$: 420.22063, Gef.: 420.22339.

2,4-Dideoxy-3-*O*-(methoxymethyl)-2-methyl-5-*O*-(triisopropylsilyl)-*D*-glycero-pentitol
(**299**)



Die Verbindung **299** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die reduktive Entfernung des Evans-Auxiliars mit NaBH_4 (Kap. 6.5.2.6). Ausgehend von 2.10 g (4.14

mmol) **361** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 1:3, $R_f = 0.60$) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (1.20 g, 3.60 mmol, 87%).

$[\alpha]_D = -10.14$ (c 0.48 CH_2Cl_2);

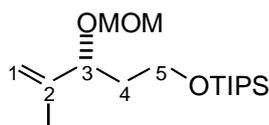
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.01-1.07 (m, 21H, TIPS-CH, TIPS- CH_3), 1.63-1.81 (m, 2H, H-4), 1.89-2.01 (m, 1H, H-2), 2.60-3.05 (bs, 1H, OH), 3.39 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.51 (dd, $J = 5.3, 11.1$ Hz, 1H, H-1), 3.60 (dd, $J = 8.9, 11.1$ Hz, 1H, H-1), 3.68-3.81 (m, 2H, H-5), 3.90-3.97 (m, 1H, H-3), 4.64 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.71 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM- CH_2);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.23$ (CH_3), 11.90 (TIPS-CH), 17.98 (TIPS- CH_3), 34.69 (C-4), 38.51 (C-2), 55.87 (MOM- CH_3), 59.90 (C-5), 65.26 (C-1), 76.83 (C-3), 97.07 (MOM- CH_2);

IR (Film): 1035 (s), 1098 (s), 1246 (m), 1381 (m), 1612 (w), 1702 (m), 1782 (s), 2865 (s), 2943 (s), 3452 (br);

MS (API-ES), m/z (%): 357 (31) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 311 (19) $[\text{M}+\text{Na}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O}]^+$, 303 (34) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 145 (100) $[\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_2]^+$, 99 (94) $[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}]^+$.

(3R)-3-Methoxymethoxy)-2-methyl-5-[(triisopropylsilyl)oxy]-1-penten (300)



Die Verbindung **300** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Eliminierung (Kap. 6.5.2.21). Ausgehend von 1.25 g (2.56 mmol) **309** bekommt man ohne weitere Reinigungsschritte das gewünschte Produkt als leicht gelbliches Öl (805 mg, 2.53 mmol, 99%).

DC (Petrolether / Ether 10:1): $R_f = 0.61$;

$[\alpha]_D = +71.6$ (c 0.36, CH_2Cl_2);

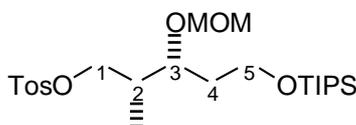
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01\text{-}1.09$ (m, 21H, TIPS-CH, TIPS- CH_3), 1.66 (s, 3H, CH_3), 1.68-1.77 (m, 1H, H-4), 1.19-1.90 (m, 1H, H-4), 3.36 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.68-3.81 (m, 2H, H-5), 4.20 (dd, $J = 7.8, 8.1$ Hz, 1H, H-3), 4.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.90 (s, 1H, H-1), 4.94 (s, 1H, H-1);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.96$ (TIPS-CH), 16.86 (CH_3), 17.98 (TIPS- CH_3), 37.20 (C-4), 55.46 (MOM- CH_3), 59.96 (C-5), 76.59 (C-3), 93.68 (MOM- CH_2), 113.68 (C-1), 144.03 (C-2);

IR (Film): 1034 (s), 1095 (s), 1154 (m), 1247 (w), 1382 (w), 1462 (m), 2866 (s), 2943 (s);

MS (API-ES), m/z (%): 339 (52) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 287 (28) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$, 255 (100) $[\text{M}-\text{MOM}]^+$, 172 (96) $[\text{C}_9\text{H}_{20}\text{OSi}]^+$, 145 (98) $[\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$.

2,4-Dideoxy-3-O-(methoxymethyl)-2-methyl-1-O-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-5-O-(triisopropylsilyl)-D-threo-pentitol (309)



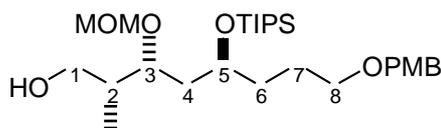
Die Verbindung **309** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Schützung einer primären Hydroxy-Gruppe als Tosylat in Molekülen ohne sekundäre OH-Gruppe (Kap. 6.5.2.8). Ausgehend von 1.00 g (2.99 mmol) **299** bekommt man ohne weitere Reinigungsschritte das gewünschte Produkt als leicht gelbliches Öl (1.43 g, 2.93 mmol, 98%).

DC (Petrolether / EtOAc 3:1): $R_f = 0.64$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.00 (s, 3H, TIPS-CH), 1.01 (s, 18H, TIPS- CH_3), 1.59-1.66 (m, 2H, H-4), 2.02-2.12 (m, 1H, H-2), 2.42 (s, 3H, Tos- CH_3), 3.25 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.63-3.74 (m, 3H, H-3, H-5), 3.89 (dd, $J = 7.3, 9.3$ Hz, 1H, H-1), 4.08 (dd, $J = 6.1, 9.3$ Hz, 1H, H-1), 4.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Tos-H-3, Tos-H-5), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Tos-H-2, Tos-H-6);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.37$ (CH_3), 11.84 (TIPS-CH), 17.94 (TIPS- CH_3), 21.56 (Tos- CH_3), 34.60 (C-4), 36.58 (C-2), 55.57 (MOM- CH_3), 59.74 (C-5), 72.38 (C-1), 75.63 (C-3), 96.72 (MOM- CH_2), 127.86 (Tos-C-2, Tos-C-6), 129.73 (Tos-C-3, Tos-C-5), 133.09 (Tos-C-1), 144.58 (Tos-C-4).

**(2*R*,3*R*,5*S*)-8-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-3-(methoxymethoxy)-2-methyl-5-
[(triisopropylsilyl)oxy]octan-1-ol (311)**



Die Verbindung **311** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die reduktive Entfernung des Evans-Auxiliars mit NaBH_4 (Kap. 6.5.2.6). Ausgehend von 1.90 g (2.80 mmol) **360** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 1:3, $R_f = 0.50$) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (1.28 g, 2.50 mmol, 90%).

$[\alpha]_D = -9.3$ (c 0.72, CH_2Cl_2);

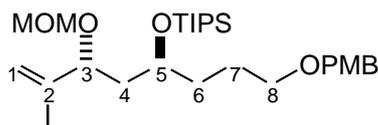
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.06 (s, 21H, TIPS-CH, TIPS- CH_3), 1.51-1.84 (m, 6H, H-4, H-6, H-7), 1.89-2.02 (m, 1H, H-2), 2.70 (s, 1H, OH), 3.39 (s, 3H, CH_3 -MOM), 3.42-3.55 (m, 3H, H-1, H-8), 3.62 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-1), 3.81 (s, 3H, PMB-OCH_3), 3.85-3.91 (m, 1H, H-3), 3.91-3.98 (m, 1H, H-5), 4.43 (s, 2H, PMB-CH_2), 4.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 6.88 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, PMB-H-3 , PMB-H-5), 7.26 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, PMB-H-2 , PMB-H-6);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.15$ (CH_3), 12.84 (TIPS-CH), 18.23 (TIPS- CH_3), 24.83 (C-7), 33.98 (C-6), 38.51 (C-4), 38.52 (C-2), 55.22 (PMB-OCH_3), 55.83 (MOM- CH_3), 65.26 (C-1), 69.67 (C-5), 70.15 (C-8), 72.41 (PMB-CH_2), 77.72 (C-3), 96.86 (MOM- CH_2), 113.67 (PMB-C-3 , PMB-C-5), 129.13 (PMB-C-2 , PMB-C-6), 130.66 (PMB-C-1), 159.05 (PMB-C-6);

IR (Film): 1037 (s), 1096 (s), 1152 (m), 1247 (s), 1464 (m), 1513 (s), 1613 (m), 2865 (s), 2942 (s), 3469 (m);

MS (API-ES), m/z (%): 535 (43) $[M+Na]^+$, 279 (79) $[C_{17}H_{27}O_3]^+$, 259 (37) $[C_{17}H_{23}O_2]^+$, 121 (100) $[C_8H_9O]^+$, 61 (14) $[C_2H_5O]^+$.

[(4R,6S)-6-(Methoxymethoxy)-7-methyl-4-[(triisopropylsilyl)oxy]-7-ocenyl p-methoxybenzylether (312)



Die Verbindung **312** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Eliminierung (Kap. 6.5.2.21). Ausgehend von 1.53 g (2.29 mmol) **362** bekommt man ohne weitere Reinigungsschritte das gewünschte Produkt als leicht gelbliches Öl (1.13 g, 2.29 mmol, quant.).

DC (Petrolether / Ether 10:1): $R_f = 0.27$;

$[\alpha]_D = +34.0$ (c 0.50, CH_2Cl_2);

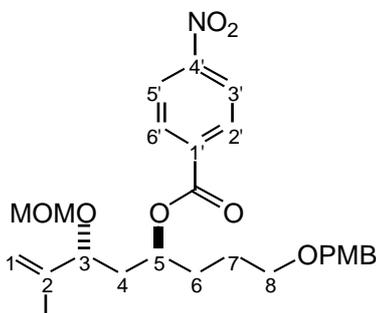
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.07$ (s, 21 H, TIPS-CH, TIPS- CH_3), 1.56-1.74 (m, 5H, H-4, H-6, H-7), 1.68 (s, 3H, CH_3), 1.77-1.89 (m, 1H, H-4), 3.36 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.42-3.50 (m, 2H, H-8), 3.80 (s, 3H, PMB-O CH_3), 3.90-3.99 (m, 1H, H-5), 4.07-4.15 (m, 1H, H-3), 4.43 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.91 (s, 2H, H-1), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-H-2, PMB-H-6);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 12.72$ (TIPS-CH), 16.61 (CH_3), 18.19 (TIPS- CH_3), 24.51 (C-7), 33.65 (C-6), 41.13 (C-4), 55.17 (PMB-O CH_3), 55.73 (MOM- CH_3), 69.53 (C-5), 70.29 (C-8), 72.31 PMB- CH_2), 77.74 (C-3), 93.85 (MOM- CH_2), 113.64 PMB-C-3), PMB-C-5), 113.84 (C-1), 129.06 (PMB-C-2, PMB-C-6), 130.72 (PMB-C-1), 144.31 (C-2), 159.01 (PMB-C-4);

IR (Film): 1036 (s), 1095 (s), 1247 (s), 1301 (w), 1586 (w), 1647 (w), 2865 (s), 2943 (s);

MS (API-ES), m/z (%): 517 (100) $[M+Na]^+$, 463 (16) $[M-CH_3O]^+$, 433 (25) $[M-MOM]^+$, 259 (47) $[C_{14}H_{31}O_2Si]^+$, 121 (57) $[C_8H_9O]^+$.

(1*S*,3*R*)-1-{3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]propyl}-3-(methoxymethoxy)-4-methylpent-4-enyl 4-nitrobenzoat (313)



Die Verbindung **313** wird bis auf die Verwendung von THF als Lösungsmittel analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen (Kap. 6.5.2.18) hergestellt. Ausgehend von 500 mg (1.48 mmol) **158** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 1:1, $R_f = 0.51$) das gewünschte Produkt als gelbliches Öl (641 mg, 1.32 mmol, 89%).

$[\alpha]_D = +51.8$ (c 0.54, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.61$ - 1.74 (m, 5H, H-7, CH_3), 1.76 - 1.94 (m, 3H, H-4, H-6), 2.07 - 2.17 (m, 1H, H-4), 3.33 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.44 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-8), 3.77 (s, 3H, PMB-O CH_3), 4.12 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-3), 4.39 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.86 (s, 1H, H-1), 4.91 (s, 1H, H-1), 5.19 - 5.27 (m, 1H, H-5), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-2, PMB-H-6), 8.16 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 8.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, H-2', H-6');

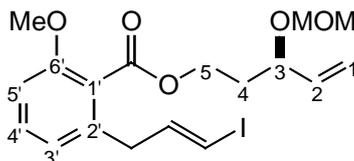
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.48$ (CH_3), 25.42 (C-7), 30.76 (C-6), 37.59 (C-4), 55.14 (PMB-O CH_3), 55.61 (MOM- CH_3), 69.44 (C-8), 72.53 (PMB- CH_2), 73.32 (C-5), 76.83 (C-3), 93.53 (MOM- CH_2), 113.65 (PMB-C-3, PMB-C-5), 114.93 (C-1), 123.42 (C-3', C-4'), 129.14 (PMB-C-2, PMB-C-6), 130.33 (PMB-C-1), 130.53 (C-2', C-6'), 135.84 (C-1'), 142.80 (C-2), 150.37 (C-4'), 159.06 (PMB-C-4), 164.04 (CO_2R);

IR (Film): 1032 (m), 1247 (m), 1275 (s), 1349 (m), 1528 (s), 1609 (w), 1723 (s), 2854 (w), 2932 (w), 3075 (w);

MS (EI), m/z (%): 441 (40) $[M-C_2H_5O]^+$, 425 (8) $[M-MOM]^+$, 150 (62) $[C_7H_4NO_3]^+$, 121 (100) $[C_8H_9O]^+$, 71 (38) $[C_4H_7O]^+$, 45 (69) $[C_2H_5O]^+$;

HRMS (EI): $[M-C_2H_5O]^+$: Ber. für $C_{24}H_{28}NO_7$: 442.18654, Gef.: 442.18382.

3-(Methoxymethoxy)pent-4-enyl 2-[(2E)-3-iodoprop-2-enyl]-6-methoxybenzoat (**314**)



Die Verbindung **314** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen (Kap. 6.5.2.18). Ausgehend von 230 mg (1.56 mmol) Alkohol **275** und von 400 mg (1.25 mmol) der Säure **152** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / EtOAc 3:1, $R_f = 0.42$) das gewünschte Produkt **314** als gelbliches Öl (480 mg, 1.08 mmol, 86%).

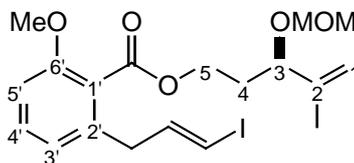
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.89$ -2.07 (m, 2H, H-4), 3.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2CHCHI), 3.36 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.19 (dt, $J = 5.6, 7.6$ Hz, 1H, H-3), 4.33-4.48 (m, 2H, H-5), 4.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 5.24 (dd, $J = 9.6, 16.9$ Hz, 2H, H-1), 5.65-5.76 (m, 1H, H-2), 6.06 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, CH_2CHCHI), 6.58 (dt, $J = 6.8, 14.4$ Hz, 1H, CH_2CHCHI), 6.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5'), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-3'), 7.28 (dd, $J = 7.8, 8.3$ Hz, 1H, H-4');

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 34.41$ (C-4), 39.53 (CH_2CHCHI), 55.53 (MOM- CH_3), 55.73 (OCH_3), 61.83, 73.95 (CH_2CHCHI), 76.89 (C-3), 93.84 (MOM- CH_2), 109.40 (C-5'), 117.88 (C-1), 121.60 (C-3'), 123.51 (C-1'), 130.65 (C-4'), 136.50 (C-2'), 137.55 (C-2), 143.42 (CH_2CHCHI), 156.63 (C-6'), 167.84 (CO_2R);

IR (Film): 1033 (s), 1074 (s), 1114 (s), 1268 (s), 1471 (s), 1584 (m), 1727 (s), 2822 (m), 2889 (m), 2947 (m), 3074 (w);

MS (API-ES), m/z (%): 469 (94) $[M+Na]^+$, 413 (58) $[C_{15}H_{19}INaO_4]^+$, 391 (62) $[C_{14}H_{16}IO_5]^+$, 301 (100) $[C_{11}H_{10}IO_2]^+$.

(3*R*)-3-(Methoxymethoxy)-4-methylpent-4-enyl-2-[(2*E*)-3-iodoprop-2-enyl]-6-methoxybenzoat (315)



Die Verbindung **315** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen (Kap. 6.5.2.18). Ausgehend von 200 mg (1.25 mmol) Alkohol **276** und von 360 mg (1.13 mmol) der Säure **152** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / EtOAc 3:1, $R_f = 0.60$) das gewünschte Produkt als gelbliches Öl (445 mg, 0.97 mmol, 86%).

$[\alpha]_D = +41.8$ (c 0.38, CH_2Cl_2);

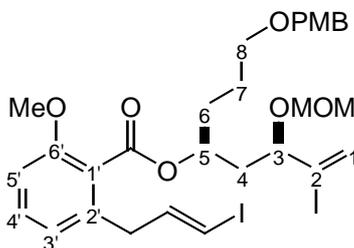
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.68$ (s, 3H, CH_3), 1.88-2.10 (m, 2H, H-4), 3.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2CHCHI), 3.36 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.16-4.22 (m, 1H, H-3), 4.29-4.47 (m, 2H, H-5), 4.50 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.63 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.96 (s, 1H, H-1), 4.97 (s, 1H, H-1), 6.07 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, CH_2CHCHI), 6.58 (dt, $J = 6.8, 14.4$ Hz, 1H, CH_2CHCHI), 6.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5'), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-3'), 7.28 (dd, $J = 7.8, 8.3$ Hz, 1H, H-4');

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.70$ (CH_3), 32.71 (C-4), 39.51 (CH_2CHCHI), 55.61 (MOM- CH_3), 55.72 (OCH_3), 62.14 (C-5), 76.24 (C-3), 76.86 (CH_2CHCHI), 93.58 (MOM- CH_2), 109.37 (C-5'), 114.49 (C-1), 121.56 (C-3'), 123.50 (C-1'), 130.62 (C-4'), 136.48 (C-2'), 143.21 (C-2), 143.41 (CH_2CHCHI), 156.62 (C-6'), 167.84 (CO_2R);

IR (Film): 1034 (s), 1070 (s), 1116 (m), 1153 (m), 1268 (s), 1470 (s), 1584 (m), 1596 (m), 1726 (s), 2838 (w), 2946 (w);

MS (API-ES), m/z (%): 483 (83) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 399 (54) $[\text{M}-\text{MOM}]^+$, 301 (100) $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{IO}_2]^+$, 146 (26) $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}]^+$.

1-{3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]propyl}-3-(methoxymethoxy)-4-methylpent-4-enyl 2-[(2E)-but-2-enyl]-6-methoxybenzoat (316)



Die Verbindung **316** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen (Kap. 6.5.2.18). Ausgehend von 230 mg (0.68 mmol) Alkohol **277** und von 200 mg (0.62 mmol) der Säure **157** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / EtOAc 2:1, $R_f = 0.61$) das gewünschte Produkt **316** als gelbliches Öl (320 mg, 0.50 mmol, 81%).

$[\alpha]_D^{25} = +24.5$ (c 0.40, CH_2Cl_2);

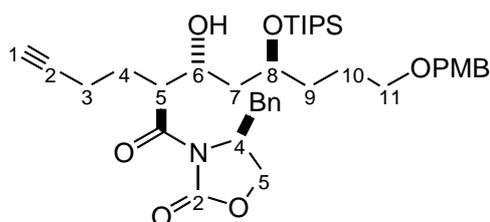
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.71$ (s, 3H, CH_3), 1.72-1.95 (m, 6H, H-4, H-6, H-7), 3.30-3.39 (m, 2H, CH_2CHCHI), 3.40 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.46-3.53 (m, 2H, H-8), 3.80 (s, 3H, PMB- OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.20 (dd, $J = 3.5, 9.4$ Hz, 1H, H-3), 4.45 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.66 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.95 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-1), 5.34-5.43 (m, 1H, H-5), 6.07 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, CH_2CHCHI), 6.64 (dt, $J = 6.6, 14.4$ Hz, 1H, CH_2CHCHI), 6.78 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.23-7.33 (m, 3H, H-4', PMB-H-2, PMB-H-6);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.82$ (CH_3), 25.22 (C-7), 31.38 (C-6), 38.79 (C-4), 39.15 (CH_2CHCHI), 55.17 (PMB- OCH_3), 55.46 (MOM- CH_3), 55.89 (OCH_3), 69.64 (C-8), 72.32 (C-5), 72.42 (PMB- CH_2), 76.03 (C-3), 77.04 (CH_2CHCHI), 93.84 (MOM- CH_2), 109.16 (C-5'), 113.65 (PMB-C-3, C-5), 113.86 (C-1), 121.49 (C-3'), 123.94 (C-1'), 129.10 (PMB-C-2, PMB-C-6), 130.42 (C-4'), 130.57 (PMB-C-1), 136.24 (CH_2CHCHI), 143.59 (CH_2CHCHI), 144.00 (C-2), 156.41 (C-6'), 158.99 (PMB-C-4), 167.58 (CO_2R);

IR (Film): 1034 (s), 1070 (s), 1095 (s), 1246 (s), 1267 (s), 1470 (s), 1512 (s), 1584 (s), 1611 (m), 1722 (s), 2854 (m), 2945 (m), 3071 (w);

MS (API-ES), m/z (%): 661 (100) $[M+Na]^+$, 577 (42) $[M-MOM]^+$, 259 (43) $[C_{16}H_{19}O_3]^+$, 121 (67) $[C_8H_9O]^+$.

(4S)-4-Benzyl-3-((2S)-2-((1R,3S)-1-hydroxy-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-3-[(triisopropylsilyl)oxy]hexyl)hex-5-ynoyl)-1,3-oxazolidin-2-on (332)



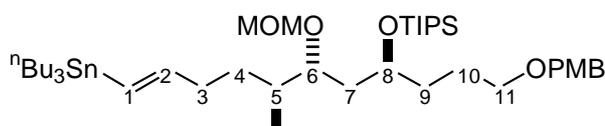
332 erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Aldolreaktion mit $TiCl_4$ und Spartein (Kap. 6.5.2.4). Ausgehend von 1.50 g (3.67 mmol) Aldehyd **152** und von 0.95 g (3.50 mmol) **162** liefert die säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether / EtOAc 1:1 $R_f = 0.38$) die gewünschte Verbindung als farbloses Öl (2.07 g, 3.05 mmol, 87%).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.04$ (s, 21H, TIPS-CH, TIPS- CH_3), 1.42-1.53 (m, 1H, H-10), 1.55-1.66 (m, 2H, H-10, H-7), 1.70-1.87 (m, 4H, H-4, H-7, H-9), 1.97 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-1), 2.16-2.32 (m, 3H, H-3, H-4), 2.72 (dd, $J = 9.7, 13.3$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 3.31 (dd, $J = 3.3, 13.3$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 3.38-3.46 (m, 2H, H-6'), 3.78 (s, 3H, PMB- OCH_3), 4.08-4.17 (m, 4H, H-5, H-6, Oxazolidinon-H-5), 4.27-4.33 (m, 1H, H-8), 4.40 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.63-4.70 (m, 1H, Oxazolidinon-H-4), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.19-7.34 (m, 7H, Bn-H, PMB-H-2, PMB-H-6);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 12.33$ (TIPS-CH), 16.52 (C-3), 18.06 (TIPS- CH_3), 25.62 (C-10), 25.67 (C-4), 32.44 (C-9), 37.09 (C-7), 37.84 (Bn- CH_2), 47.58 (C-5), 55.21 (Oxazolidinon-C-4), 55.59 (PMB- OCH_3), 65.89 (Oxazolidinon-C-5), 68.90 (C-8), 69.24 (C-1), 69.82 (C-11), 71.72 (C-6), 72.36 (PMB- CH_2), 83.49 (C-2), 113.69 (PMB-C-3, PMB-C-5), 127.27 (Bn-C-4), 128.91 (Bn-C-3, Bn-C-5), 129.09 (PMB-C-2, PMB-C-6), 129.37 (Bn-C-2, BN-C-6), 130.61 (PMB-C-1), 135.29 (Bn-C-1), 153.34 (Oxazolidinon-C-2), 159.05 (PMB-C-4), 173.84 (CONR₂);

MS (API-MS), m/z (%): 680 (66) $[M]^+$, 626 (18) $[M-C_4H_6]^+$, 506 (100), $[M-C_9H_{22}OSi]^+$, 121 (8) $[C_8H_9O]^+$.

(1E,5S,6R,8S)-11-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-6-(methoxymethoxy)-5-methyl-1-(tributylstannyl)-8-[(triisopropylsilyl)oxy]undec-1-en (333)



Eine Mischung aus 250 mg (0.47 mmol) des Alkins **164**, 150 mg (0.51 mmol) Tributylzinnhydrid und 3 mg (0.02 mmol) AIBN wird langsam auf 90 °C erhitzt und dort 48 h gerührt. Anschließend läßt man abkühlen, engt die Lösung ein und reinigt den Rückstand mit Kieselgel, das zuvor mit triethylaminhaltigem Lösungsmittel behandelt wurde, säulenchromatographisch (Ether / Petrolether 1:3, $R_f = 0.65$). Man erhält so die gewünschte Zinnverbindung (175 mg, 0.21 mmol, 48%) als gelbliches Öl.

$[\alpha]_D = +7.2$ (c 0.92, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86\text{-}0.93$ (m, 18H, butyl-H-1, butyl-H-4, CH_3), 1.05 (s, 21H, TIPS-CH, TIPS- CH_3), 1.14-1.24 (m, 1H, H-4), 1.24-1.35 (m, 6H, butyl-H-3), 1.36-1.73 (m, 13H, butyl-H-4, H-4, H-7, H-9, H-10), 1.74-1.84 (m, 1H, H-5), 2.01-2.13 (m, 1H, H-3), 2.17-2.28 (m, 1H, H-3), 3.34 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.39-3.47 (m, 2H, H-11), 3.59-3.65 (m, 1H, H-6), 3.79 (s, 3H, PMB- OCH_3), 3.93-4.00 (m, 1H, H-8), 4.42 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.62 (s, 2H, MOM- CH_2), 5.75-5.99 (m, 2H, H-1, H-2), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-2, PMB-H-6);

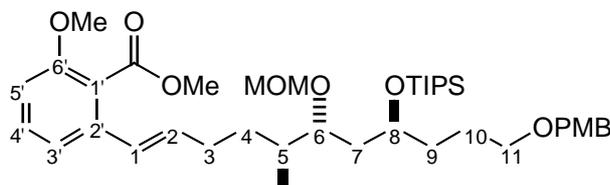
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.36$ (butyl-C-1), 12.96 (TIPS-CH), 13.86 (butyl-C-4), 14.14 (CH_3), 18.29 (TIPS- CH_3), 24.96 (C-10), 27.25 (butyl-C-3), 29.08 (butyl-C-2), 31.86 (C-4), 34.62 (C-9), 35.86 (C-5), 36.00 (C-3), 37.69 (C-7), 55.23 (PMB- OCH_3), 55.59 (MOM- CH_3), 70.16 (C-8), 70.33 (C-11), 72.40 (PMB- CH_2), 80.09 (C-6), 96.48 (MOM- CH_2), 113.69 (PMB-C-3, PMB-C-5), 127.15 (C-1), 129.10 (PMB-C-2, PMB-C-6), 130.79 (PMB-C-1), 149.37 (C-2), 159.07 (PMB-C-4);

IR (Film): 1041 (s), 1247 (m), 1463 (m), 1512 (m), 1612 (w), 2867 (s), 2927 (s), 2956 (s);

MS (EI), m/z (%): 769 (2) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$, 290 (8) $[\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{Sn}]^+$, 121 (100) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 45 (9) $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$;

HRMS (EI): $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ Ber. für $\text{C}_{39}\text{H}_{73}\text{O}_5\text{SiSn}$: 769.42489, Gef.: 769.42711.

2-Methoxy-6-[(1*E*,5*S*,6*R*,8*S*)-11-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-(methoxymethoxy)-5-methyl-8-[(triisopropylsilyl)oxy]undec-1-enyl]benzoesäuremethylester (346)



Zu einer Lösung von 50 mg (0.16 mmol) des Triflates **163**, 68 mg (1.6 mmol) LiCl und 12 mg (10 mol%) PdCl₂(PPh₃) in 2.5 mL DMF werden 100 mg (0.12 mmol) des Stannans **333**, das in 2 Portionen zugegeben wird, und eine katalytische Menge 2,6-di-*tert*-Butyl-4-methylphenol hinzugegeben. Anschließend wird 18 h auf 120 °C erhitzt und nach dem Abkühlen wird mit Wasser und Ether verdünnt. Die organische Phase wird nacheinander mit 1 N wässriger Salzsäure und einer ges. Kaliumfluoridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat, der Filtration und dem Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand säulenchromatographisch (EtOAc / Petrolether 1:3, R_f = 0.57) gereinigt. Man bekommt dabei die gewünschte Verbindung **346** (35 mg, 0.05 mmol, 38%) als leicht gelbliches Öl.

[α]_D = +7.8 (c 0.52, CH₂Cl₂);

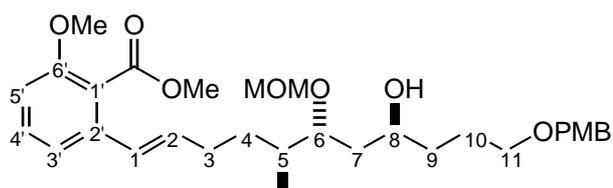
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.04 (s, 21H, TIPS-CH, TIPS-CH₃), 1.20-1.29 (m, 1H, H-4), 1.40-1.47 (m, 1H, H-4), 1.51-1.68 (m, 6H, H-7, H-9, H-10), 1.80-1.86 (m, 1H, H-5), 2.08-2.18 (m, 1H, H-3), 2.21-2.31 (m, 1H, H-3), 3.32 (s, 3H, MOM-CH₃), 3.39-3.44 (m, 2H, H-11), 3.59-3.64 (m, 1H, H-6), 3.78 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.79 (s, 3H, Benzoat-OCH₃), 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.91-3.99 (m, 1H, H-8), 4.40 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.62 (d, J = 1.5 Hz, 2H, MOM-CH₂), 6.15 (dt, J = 6.8, 15.7 Hz, 1H, H-2), 6.30 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H-1), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-3'), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-5'), 7.20-7.26 (m, 3H, H-4', PMB-H-2, PMB-H-6);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.93 (TIPS-CH), 14.16 (CH₃), 18.27 (TIPS-CH₃), 24.95 (C-10), 31.26 (C-3), 32.06 (C-4), 34.62 (C-9), 36.11 (C-5), 37.70 (C-7), 52.23 (CO₂CH₃), 55.22 (PMB-OCH₃), 55.58 (MOM-CH₃), 55.91 (Benzoat-OCH₃), 70.01 (C-8), 70.27 (C-11), 72.37 (PMB-CH₂), 80.05 (C-6), 96.62 (MOM-CH₂), 109.15 (C-3'), 113.67 (PMB-C-3, PMB-C-5), 117.77 (C-5'), 122.19 (C-1'), 126.24 (C-1), 129.08 (PMB-C-2,

PMB-C-6), 130.21 (C-4'), 130.76 (PMB-C-1), 134.35 (C-2), 136.55 (C-6'), 156.35 (C-2'), 159.04 (PMB-C-4), 168.62 (CO₂CH₃);

IR (Film): 1039 (s), 1249 (s), 1267 (s), 1470 (m), 1512 (m), 1737 (s), 2865 (s), 2943 (s).

2-[(1*E*,5*S*,6*R*,8*S*)-8-Hydroxy-11-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-(methoxymethoxy)-5-methylundec-1-enyl]-6-methoxybenzoesäuremethylester (347)



Die Verbindung **347** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe (Kap. 6.5.2.9). Ausgehend von 25 mg (0.035 mmol) **346** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Ether, $R_f = 0.58$) die gewünschte Verbindung als gelbliches Öl (15 mg, 0.028 mmol, 79%).

$[\alpha]_D^{20} = +30.3$ (c 0.46, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.86$ (d, $J = 8.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.13-1.27 (m, 1H, H-4), 1.36-1.42 (m, 1H, H-7), 1.43-1.57 (m, 4 H, H-4, H-7, H-9), 1.59-1.81 (m, 3H, H-5, H-10), 2.05-2.15 (m, 1H, H-3), 2.19-2.29 (m, 1H, H-3), 3.09 (bs, 1H, OH), 3.34 (s, 3H, MOM-CH₃), 3.41-3.44 (m, 2H, H-11), 3.63-3.70 (m, 1H, H-6), 3.75 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.77 (s, 3H, Benzoat-OCH₃), 3.76-3.83 (m, 1H, H-8), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.39 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.62 (m, 2H, MOM-CH₂), 6.13 (dt, $J = 6.8, 15.7$ Hz, 1H, H-2), 6.26 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-1), 6.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-3'), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5'), 7.19-7.25 (m, 3H, H-4', PMB-H-2, PMB-H-6);

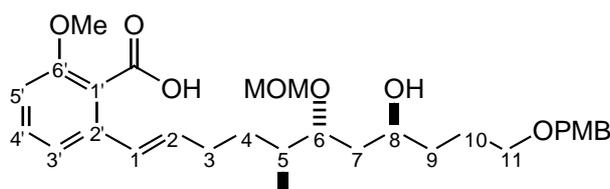
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.22$ (CH₃), 26.29 (C-10), 31.43 (C-4), 32.26 (C-3), 34.74 (C-9), 35.96 (C-5), 37.32 (C-7), 52.28 (CO₂CH₃), 55.24 (PMB-OCH₃), 55.90 (MOM-CH₃), 55.94 (Benzoat-OCH₃), 67.53 (C-8), 70.22 (C-11), 72.58 (PMB-CH₂), 79.26 (C-6), 96.82 (MOM-CH₂), 109.21 (C-3'), 113.75 (PMB-C-3, PMB-C-5), 117.75 (C-5'), 122.20 (C-1'), 126.36 (C-1), 129.23 (PMB-C-2, PMB-C-6), 130.25 (C-4'), 130.47 (PMB-C-1), 134.23 (C-4'), 136.48 (C-6'), 156.37 (C-2'), 159.14 (PMB-C-4), 168.67 (CO₂CH₃);

IR (Film): 1035 (m), 1112 (w), 1267 (s), 1471 (m), 1576 (m), 1732 (s), 2947 (s), 3480 (br);

MS (EI), m/z (%): 513 (2) $[M-OCH_3]^+$, 450 (1) $[C_{28}H_{34}O_5]^+$, 121 (100) $[C_8H_9O]^+$, 45 (15) $[C_2H_5O]^+$;

HRMS (EI): $[M-OCH_3]^+$: Ber. für $C_{30}H_{41}O_7$: 513.28518, Gef.: 513.287556.

2-[(1E,5S,6R,8S)-8-hydroxy-11-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-(methoxymethoxy)-5-methylundec-1-enyl]-6-methoxybenzoesäure (348)



Die Verbindung **348** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Verseifung eines Benzo Säuremethylesters (Kap. 6.5.2.14). Ausgehend von 12 mg (0.022 mmol) **347** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / EtOAc 1:5, $R_f = 0.51$) die Verbindung als gelbliches Öl (8 mg, 0.015 mmol, 68%).

$[\alpha]_D = -7.5$ (c 0.30, CH_2Cl_2);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.87$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.20-1.31 (m, 1H, H-4), 1.47-1.65 (m, 5H, H-4, H-7, H-9), 1.67-1.78 (m, 2H, H-10), 1.85-1.96 (m, 1H, H-5), 2.13-2.24 (m, 1H, H-3), 2.25-2.36 (m, 1H, H-3), 3.40 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.48 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-11), 3.71-3.77 (m, 1H, H-6), 3.78 (s, 3H, PMB-O CH_3), 3.84 (s, 3H, Benzoat-O CH_3), 3.82-3.89 (m, 1H, H-8), 4.44 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 6.13 (dt, $J = 6.8, 15.7$ Hz, 1H, H-2), 6.56 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-1), 6.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-3'), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H H-5'), 7.22-7.27 (m, 3H, H-4', PMB-H-2, PMB-H-6);

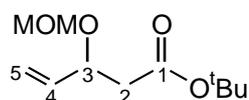
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.11$ (CH_3), 26.10 (C-10), 30.12 (C-3), 31.77 (C-4), 34.54 (C-5), 34.76 (C-9), 37.32 (C-7), 55.24 (PMB-O CH_3), 55.81 (MOM- CH_3), 56.04 (Benzoat-O CH_3), 68.02 (C-8), 70.16 (C-11), 72.58 (PMB- CH_2), 79.60 (C-6), 96.35 (MOM- CH_2), 109.31 (C-3'), 113.77 (PMB-C-3, PMB-C-5), 118.90 (C-5'), 121.73 (C-1'), 127.37 (C-1), 129.36 (PMB-C-2,6), 130.26 (PMB-C-1), 130.34 (C-4'), 134.23 (C-2), 137.43 (C-6'), 156.33 (C-2'), 159.17 (PMB-C-4), 169.51 (CO_2H);

IR (Film): 1034 (s), 1276 (s), 1470 (m), 1576 (m), 1724 (m), 2857 (m), 2932 (s), 3429 (br);

MS (EI), m/z (%): 498 (0.4) $[M-CH_3OH]^+$, 480 (0.7) $[M-CH_3OH, -H_2O]^+$, 450 (1.5) $[M-C_2H_5O_2H, -H_2O]^+$, 121 (100) $[C_8H_9O]^+$, 45 (8) $[C_2H_5O]^+$;

HRMS (FTMS): $[M+Na]^+$: Ber. für $C_{30}H_{42}O_8Na$: 553.2772, Gef.: 553.2766.

3-(Methoxymethoxy)pent-4-en-*tert*-butylester (352)

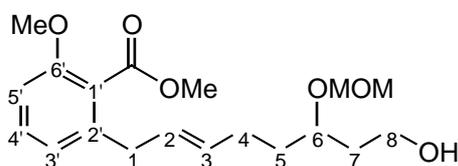


Die Verbindung **352** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die MOM-Schützung (Kap. 6.5.2.12). Ausgehend von 10.0 g (58 mmol) Hydroxyester **246** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 3:1, $R_f = 0.62$) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (9.80 g, 45.3 mmol, 78%).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.42$, (s, 9H, t butyl- CH_3), 2.37 (dd, $J = 5.6, 14.9$ Hz, 1H, H-2), 2.52 (dd, $J = 8.1, 14.9$ Hz, 1H, H-2), 3.33 (s, 3H, MOM- CH_3), 4.41 (dd, $J = 7.6, 13.4$ Hz, 1H, H-3), 4.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.66 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 5.18 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-5a), 5.18 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H-5b), 5.64-5.76 (m, 1H, H-4);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 28.03$ (t butyl- CH_3), 42.09 (C-2), 55.50 (MOM- CH_3), 74.12 (C-3), 80.59 (t butyl-C), 94.06 (MOM- CH_2), 117.75 (C-5), 136.95 (C-4), 169.89 (C-1).

2-[(2*E*)-8-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)oct-2-enyl]-6-methoxybenzoesäuremethylester (353)



Die Verbindung **353** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe (Kap. 6.5.2.13). Ausgehend von 4.00 g (7.86 mmol) der Verbindung **227** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Ether, $R_f = 0.45$) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (2.38 g, 6.75 mmol, 86%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.49\text{--}1.86$ (m, 4H, H-5, H-7), 2.02–2.12 (m, 2H, H-4), 2.62 (bs, 1H, OH), 3.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-1), 3.38 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.65–3.79 (m, 3H, H-6, H-8), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 5.42–5.58 (m, 2H, H-2, H-3), 6.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-3'), 7.26 (dd, $J = 7.6, 8.3$ Hz, 1H, H-4');

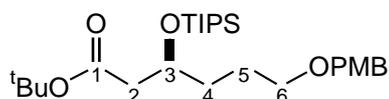
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.10$ (C-4), 34.20 (C-5), 36.41 (C-1), 36.63 (C-7), 52.03 (CO_2CH_3), 55.63 (MOM- CH_3), 55.81 (OCH_3), 59.57 (C-8), 75.78 (C-6), 95.89 (MOM- CH_2), 108.78 (C-5'), 121.51 (C-3'), 123.51 (C-1'), 128.23 (C-3), 130.38 (C-4'), 131.43 (C-2), 139.21 (C-2'), 156.35 (C-6'), 168.54 (CO_2CH_3);

IR (Film): 1034 (s), 1070 (s), 1112 (s), 1267 (s), 1471 (s), 1583 (m), 1731 (s), 2841 (m), 2945 (m), 3446 (m);

MS (EI), m/z (%): 320 (8) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$], 288 (21) [$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$], 185 (34) [$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2$] $^+$, 159 (42) [$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$] $^+$, 115 (30) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2$] $^+$, 57 (27) [C_4H_9] $^+$, 45 (100) [$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$] $^+$.

(3S)-6-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-3-[(triisopropylsilyl)oxy]hexansäure-*tert*-butylester

(354)



Die Verbindung **354** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die TIPS-Schutzung (Kap. 6.5.2.20). Ausgehend von 3.00 g (9.25 mmol) des β -Hydroxyesters **261** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 3:1, $R_f = 0.50$) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (3.69 g, 7.68 mmol, 83%).

$[\alpha]_D = +4.2$ (c 0.90, CH_2Cl_2);

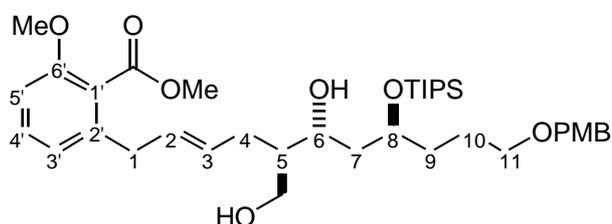
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 (s, 21H, TIPS-CH, TIPS-CH₃), 1.45 (s, 9H, ^tbutyl-CH₃), 1.58-1.74 (m, 4H, H-4, H-5), 2.36-2.51 (m, 2H, H-2), 3.43-3.49 (m, 2H, H-6), 3.82 (s, 3H, PMB-OCH₃), 4.25-4.34 (m, 1H, H-3), 4.44 (s, 2H, PMB-CH₂), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB-H-2, PMB-H-6);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.53 (TIPS-CH), 17.68 (TIPS-CH₃), 24.75 (C-5), 28.04 (^tbutyl-CH₃), 33.72 (C-4), 43.53 (C-2), 55.23 (PMB-OCH₃), 69.24 (C-6), 70.18 (C-3), 72.35 (PMB-CH₂), 80.28 (^tbutyl-CH₃), 113.68 (PMB-C-3, PMB-C-5), 129.12 (PMB-C-2, PMB-C-6), 130.74 (PMB-C-1), 159.03 (PMB-C-6), 170.87 (C-1);

IR (Film): 1038 (m), 1097 (s), 1155 (m), 1247 (s), 1464 (m), 1513 (s), 1730 (s), 2865 (s), 2942 (s);

MS (EI), *m/z* (%): 480 (1) [M]⁺, 425 (7) [M-C₄H₇]⁺, 241 (99) [C₁₄H₂₉O₂Si]⁺, 121 (100) [C₈H₉O]⁺, 57 (84) [C₄H₉]⁺.

2-((2*E*,5*R*,6*R*,8*S*)-6-Hydroxy-5-(hydroxymethyl)-11-[(4-methoxybenzyl)oxy]-8-[(triisopropylsilyl)oxy]undec-2-enyl)-6-methoxy-benzoessäuremethylester (355)



Die Verbindung **355** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die reduktive Entfernung des Evans-Auxiliars mit NaBH₄ (Kap. 6.5.2.6). Ausgehend von 2.0 g (2.36 mmol) des Aldolproduktes **268** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat 1:1, R_f = 0.43) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (1.32 g, 1.96 mmol, 83%).

[α]_D = +4.5 (c 1.42, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (s, 21H, TIPS-CH, TIPS-CH₃), 1.42-1.56 (m, 3H, H-7, H-10), 1.69-1.80 (m, 3H, H-9, H-5), 1.82-1.92 (m, 1H, H-7), 1.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H-4), 3.26 (d, J = 6.3 Hz, 2H, H-1), 3.36-3.44 (m, 2H, H-11), 3.59-3.75 (m, 2H, CH₂OH, OH), 3.77 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.14-4.31 (m,

2H, H-6, H-8), 4.39 (s, 2H, PMB-CH₂), 5.40-5.58 (m, 2H, H-2, H-3), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-5'), 6.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-3'), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.19-7.27 (m, 3H, H-4', PMB-H-2, PMB-H-6);

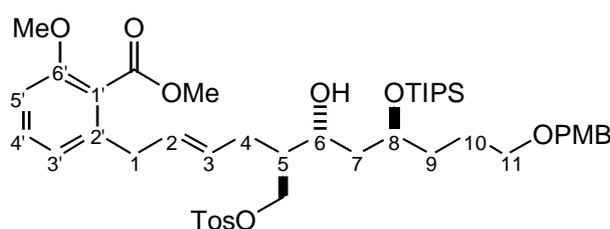
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.24 (TIPS-CH), 18.00 (TIPS-CH₃), 25.93 (C-10), 29.57 (C-4), 32.03 (C-9), 34.97 (C-7), 36.39 (C-1), 44.67 (C-5), 52.06 (CO₂CH₃), 55.15 (OCH₃), 55.80 (PMB-OCH₃), 64.01 (CH₂OH), 69.71 (C-11), 71.04 (C-8), 72.22 (C-6), 72.49 (PMB-CH₂), 108.75 (C-5'), 113.64 (PMB-C-3, PMB-C-5), 121.53 (C-3'), 123.29 (C-1'), 129.09 (PMB-C-2, PMB-C-6), 129.61 (C-3), 130.29 (C-2), 130.41 (C-4'), 130.42 (PMB-C-1), 139.04 (C-1'), 156.34 (C-6'), 159.04 (PMB-C-4), 168.54 (CO₂CH₃);

IR (Film): 1036 (m), 1073 (m), 1173 (w), 1266 (m), 1470 (m), 1584 (m), 1731 (s), 2865 (s), 2944 (s), 3448 (m);

MS (FD), *m/z* (%): 673 (100) [M]⁺, 629 (31) [M-C₃H₈]⁺;

HRMS (FT-ICR): [M]⁺ Ber. für C₃₈H₆₀O₈SiNa: 695.39497, Gef.: 695.39454.

2-{(2*E*,5*R*,6*R*,8*S*)-6-Hydroxy-11-[(4-methoxybenzyl)oxy]-5-([(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy)methyl)-8-[(triisopropylsilyl)oxy]undec-2-enyl}-6-methoxy-benzoesäuremethylester (356)



Das Tosylat **356** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Tosylierung (Kap. 6.5.2.8). Ausgehend von 1.0 g (1.49 mmol) des Alkohols **355** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 1:2, R_f = 0.53) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (0.91 g, 1.10 mmol, 74%).

[α]_D = +2.9 (c 0.22, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (s, 21H, TIPS-CH, TIPS-CH₃), 1.43-1.56 (m, 3H, H-7, H-10), 1.65-1.77 (m, 4H, H-5, H-7, H-9), 1.94-2.04 (m, 1H, H-4), 2.13-2.22 (m, 1H, H-4), 2.39 (s, 3H, Tos-CH₃), 3.20 (d, J = 6.3 Hz, 2H, H-1), 3.37-3.45 (m, 2H, H-11), 3.78 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.99-4.08 (m, 4H, H-8, CH₂OTos, OH), 4.08-4.16 (m, 1H, H-6), 4.41 (s, 2H, PMB-CH₂), 5.26-5.37 (m, 1H, H-3), 5.40-5.48 (m, 1H, H-2), 6.73-6.78 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.21-7.30 (m, 5H, H-4', PMB-H-2, PMB-H-6, Tos-H-3, Tos-H-5), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Tos-H-2, Tos-H-6);

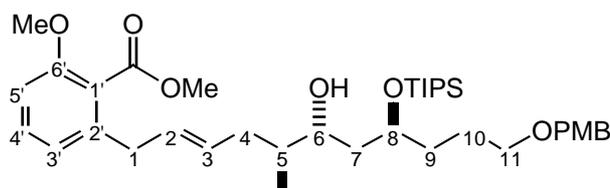
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.28 (TIPS-CH), 18.03 (TIPS-CH₃), 21.53 (Tos-CH₃), 25.93 (C-10), 29.10 (C-4), 32.04 (C-9), 36.30 (C-1), 36.41 (C-7), 43.88 (C-5), 52.07 (CO₂CH₃), 55.20 (OCH₃), 55.86 (PMB-OCH₃), 67.09 (CH₂OTos), 69.72 (C-11), 69.87 (C-8), 72.16 (C-6), 72.49 (PMB-CH₂), 108.83 (C-5'), 113.69 (PMB-C-3, PMB-C-5), 121.51 (C-3'), 123.39 (C-1'), 127.88 (Tos-C-2, Tos-C-6), 129.13 (PMB-C-2, PMB-C-6), 129.45 (C-3), 129.73 (Tos-C-3, Tos-C-5), 130.28 (C-2), 130.43 (C-4'), 130.56 (PMB-C-1), 132.98 (Tos-C-1), 138.91 (C-1'), 144.55 (Tos-C-4), 156.38 (C-6'), 159.08 (PMB-C-4), 168.50 (CO₂CH₃);

IR (Film): 1112 (m), 1176 (s), 1470 (s), 1513 (m), 1732 (s), 2865 (s), 2944 (s), 3469 (s);

MS (FD), *m/z* (%): 827 (100) [M]⁺, 783 (20) [M-C₃H₈]⁺, 765 [M-C₃H₁₀O]⁺

HRMS (FT-ICR): [M]⁺ Ber. für C₄₅H₆₆O₁₀SSiNa: 849.40382, Gef.: 849.40406.

2-((2*E*,5*S*,6*R*,8*S*)-6-Hydroxy-11-[(4-methoxybenzyl)oxy]-5-methyl-8-[(triisopropylsilyl)oxy]undec-2-enyl)-6-methoxy-benzoesäuremethylester (357)



Die Verbindung **357** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Reduktion eines Tosylates zur Methylgruppe (Kap. 6.5.2.8). Ausgehend von 0.70 g (0.85 mmol) des Tosylates **356** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 1:1, *R_f* = 0.33) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (0.56 g, 0.85 mmol, quant.).

$[\alpha]_{\text{D}} = +7.2$ (c 0.84, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.04 (s, 21H, TIPS-CH, TIPS- CH_3), 1.44-1.86 (m, 8H, H-4, H-5, H-7, H-9, H-10), 2.16-2.26 (m, 1H, H-4), 3.25 ($J = 5.3$ Hz, 2H, H-1'), 3.35-3.44 (m, 2H, H-11'), 3.76 (s, 3H, PMB-O CH_3), 3.77 (s, 5H, O CH_3 , H-8, OH), 3.85 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.10-4.18 (m, 1H, H-6), 4.38 (s, 2H, PMB- CH_2), 5.42-5.52 (m, 2H, H-2, H-3), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5'), 6.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-3'), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.19-7.24 (m, 3H, H-4', PMB-H-2, PMB-H-6);

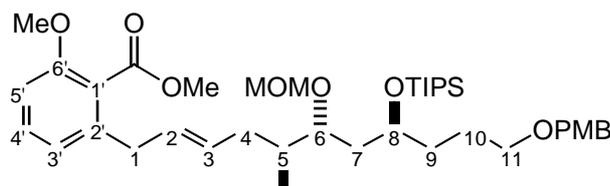
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.35$ (TIPS-CH), 14.88 (CH_3), 18.05 (TIPS- CH_3), 26.05 (C-10), 32.23 (C-9), 35.37 (C-4), 35.97 (C-7), 36.48 (C-1), 39.21 (C-5), 52.07 (CO_2CH_3), 55.22 (O CH_3), 55.86 (PMB- CH_3), 69.88 (C-11), 71.44 (C-8), 72.34 (C-6), 72.53 (PMB- CH_2), 108.72 (C-5'), 113.71 (PMB-C-3, PMB-C-5), 121.56 (C-3'), 123.38 (C-1'), 129.02 (C-3), 129.12 (PMB-C-2, PMB-C-6), 130.36 (C-4'), 130.55 (PMB-C-1), 131.09 (C-2), 139.47 (C-1'), 156.35 (C-6'), 159.10 (PMB-C-4), 168.62 (CO_2CH_3);

IR (Film): 1037 (s), 1070 (s), 1172 (w), 1247 (s), 1265 (s), 1470 (s), 1512 (s), 1584 (m), 1732 (s), 2865 (s), 2944 (s), 3495 (br);

MS (FD), m/z (%): 657 (100) $[\text{M}]^+$, 613 (23) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_8]^+$;

HRMS (FT-ICR): $[\text{M}]^+$ Ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{O}_7\text{SiNa}$: 679.4001, Gef.: 679.3998.

2-Methoxy-6-{(2*E*,5*S*,6*R*,8*S*)-11-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-(methoxymethoxy)-5-methyl-8-[(triisopropylsilyl)oxy]undec-2-enyl}benzoesäuremethylester (358)

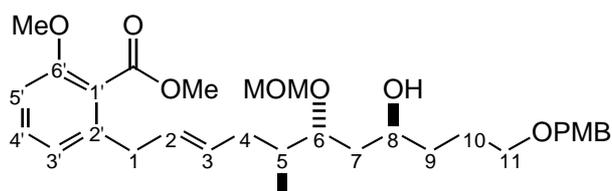


Die Verbindung **358** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die MOM-Schützung (Kap. 6.5.2.19). Ausgehend von 0.50 g (0.76 mmol) des Alkohols **357** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 1:1, $R_f = 0.55$) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (413 mg, 0.59 mmol, 77%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 1.01 (s, 21 H, TIPS-CH, TIPS-CH₃), 1.36-1.48 (m, 1H, H-7), 1.49-1.69 (m, 5H, H-7, H-9, H-10), 1.70-1.86 (m, 2H, H-4, H-5), 1.95-2.08 (m, 1H, H-4), 3.24 (d, J = 6.1 Hz, 2H, H-1), 3.31 (s, 3H, MOM-CH₃), 3.37-3.46 (m, 2H, H-11), 3.55-3.62 (m, 1H-H-6), 3.75 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.89-3.99 (m, 1H, H-8), 4.38 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.55-4.63 (m, 2H, MOM-CH₂), 5.35-5.52 (m, 2H, H-2, H-3), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-5'), 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-3'), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.21-7.25 (m, 3H, H-4', PMB-H-2, PMB-H-6);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.90 (TIPS-CH), 14.06 (CH₃), 18.25 (TIPS-CH₃), 24.91 (C-10), 31.13 (C-9), 34.57 (C-4), 35.67 (C-1), 36.44 (C-5), 36.95 (C-7), 52.05 (CO₂CH₃), 55.19 (PMB-CH₃), 55.58 (MOM-CH₃), 55.85 (OCH₃), 69.99 (C-8'), 70.29 (C-11), 72.36 (PMB-CH₂), 80.09 (C-6), 96.62 (MOM-CH₂), 108.73 (C-5'), 113.66 (PMB-C-3, PMB-C-5), 121.52 (C-3'), 123.38 (C-1'), 129.01 (C-3), 129.06 (PMB-C-2, PMB-C-6), 130.34 (C-4'), 130.75 (PMB-C-1), 130.92 (C-2), 139.38 (C-1'), 156.37 (C-6'), 159.04 (PMB-C-4), 168.56 (CO₂CH₃).

2-[(2*E*,5*S*,6*R*,8*S*)-8-Hydroxy-11-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-(methoxymethoxy)-5-methylundec-2-enyl]-6-methoxybenzoesäuremethylester (359)



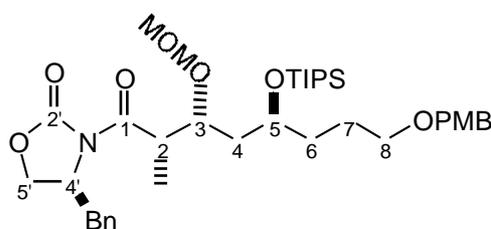
Die Verbindung **359** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe (Kap. 6.5.2.13). Ausgehend von 375 mg (0.54 mmol) **358** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 1:1, R_f = 0.60) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (272 mg, 0.50 mmol, 93%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 1.34-1.58 (m, 4H, H-7, H-9'), 1.59-1.83 (m, 4H, H-4, H-5, H-10), 2.01-2.15 (m, 1H, H-4), 3.26 (d, J = 6.3 Hz, 2H, H-1), 3.34 (s, 3H, MOM-CH₃), 3.40-3.48 (m, 3H, H-6, H-11), 3.60-3.72 (m, 1H-H-8), 3.77 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.39 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.44-4.67 (m, 2H, MOM-CH₂), 5.33-5.53 (m, 2H, H-2, H-3), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-

5'), 6.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-3'), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.19-7.24 (m, 3H, H-4', PMB-H-2, PMB-H-6);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.35$ (CH_3), 26.24 (C-10), 34.63 (C-9), 36.00 (C-4), 36.44 (C-1), 36.86 (C-5), 37.43 (C-7), 52.10 (CO_2CH_3), 55.22 (PMB- CH_3), 55.89 (OCH_3), 55.91 (MOM- CH_3), 67.52 (C-8), 70.20 (C-11), 72.55 (PMB- CH_2), 79.37 (C-6), 96.94 (MOM- CH_2), 108.79 (C-5'), 113.74 (PMB-C-3, PMB-C-5), 121.56 (C-3'), 123.38 (C-1'), 129.21 (PMB-C-2, PMB-C-6), 129.41 (C-3), 129.60 (PMB-C-1), 130.41 (C-4'), 130.50 (C-2), 139.33 (C-1'), 156.40 (C-6'), 159.12 (PMB-C-4), 168.61 (CO_2CH_3).

(4S)-4-Benzyl-3-((2S,3R,5S)-3-(methoxymethoxy)--8-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methyl-5-[(triisopropylsilyl)oxy]octanoyl)-1,3-oxazolidin-2-on (360)



Die Verbindung **360** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die MOM-Schützung (Kap. 6.5.2.19). Ausgehend von 2.1 g (3.27 mmol) des Alkohols **156** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 1:1, $R_f = 0.37$) das gewünschte Produkt als gelbliches Öl (1.95 g, 2.84 mmol, 87%).

$[\alpha]_D = +58.5$ (c 0.82, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (s, 21H, TIPS-CH, TIPS- CH_3), 1.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.52–1.87 (m, 6H, H-4, H-6, H-7), 2.74 (dd, $J = 9.9, 13.4$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 3.28 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.28-3.33 (m, 1H, Bn- CH_2), 3.40-3.49 (m, 2H, H-8), 3.78 (s, 3H, PMB- OCH_3), 3.89-3.99 (m, 2H, H-3, H-5), 4.03-4.21 (m, 3H, H-2, H-5), 4.41 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.55-4.63 (m, 3H, H-4', CH_2 -MOM), 6.85 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.16-7.34 (m, 7H, PMB-H-2, PMB-6-PMB, Bn-H);

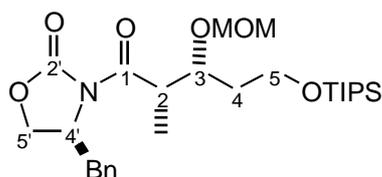
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.05$ (CH_3), 12.84 (TIPS-CH), 18.23 (TIPS- CH_3), 25.02 (C-7), 34.20 (C-6), 37.69 (Bn- CH_2), 39.76 (C-4), 41.09 (C-2), 55.20 (PMB- OCH_3), 55.86 (MOM- CH_3), 55.91 (C-4'), 65.97 (C-5'), 69.61 (C-5), 70.24 (C-8), 72.34 (PMB-

CH₂), 77.45 (C-3), 96.57 (MOM-CH₂), 113.64 (PMB-C-3, PMB-C-5), 127.24 (Bn-C-4), 128.87 (Bn-C-3, Bn-C-5), 129.09 (PMB-C-2, PMB-C-6), 129.41 (Bn-C-2, Bn-C-6), 130.73 (PMB-C-1), 135.44 (Bn-C-1), 153.19 (C-2'), 159.00 (PMB-C-4), 174.64 (C-1);

IR (Film): 1034 (s), 1097 (s), 1246 (s), 1380 (s), 1512 (m), 1702 (m), 1781 (s), 2864 (s), 2891 (m), 2942 (s), 3028 (w), 3063 (w);

MS (API-ES), *m/z* (%): 708 (60) [M+Na]⁺, 360 (33) [C₁₈H₃₈NO₂Si]⁺, 330 (100) [C₁₉H₂₄NO₄]⁺, 121 (17) [C₈H₉O]⁺.

4S)-4-Benzyl-3-[(2S,3R)-3-(methoxymethoxy)-2-methyl-5-[(triisopropylsilyl)-oxy]pentanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (361)



Die Verbindung **361** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die MOM-Schützung (Kap. 6.5.2.19). Ausgehend von 2.25 g (4.85 mmol) des Alkohols **298** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 1:1, R_f = 0.56) das gewünschte Produkt als gelbliches Öl (2.15 g, 4.23 mmol, 87%).

[α]_D = +66.4 (*c* 1.24, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (s, 21H, TIPS-CH, TIPS-CH₃), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.70-1.92 (m, 2H, H-4), 2.76 (dd, J = 9.6, 13.4 Hz, 1H, Bn-CH₂), 3.25-3.33 (m, 4H, Bn-CH, MOM-CH₃), 3.71-3.84 (m, 2H, H-5), 3.96-4.06 (m, 2H, H-2, H-3), 4.12-4.18 (m, 2H, H-5'), 4.57-4.64 (m, 3H, H-4', MOM-CH₂), 7.17-7.35 (m, 5H, Bn-H);

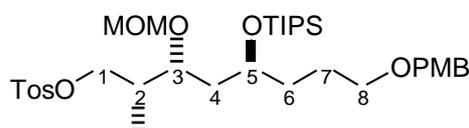
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.86 (CH₃), 11.91 (TIPS-CH), 17.97 (TIPS-CH₃), 35.99 (C-4), 37.73 (Bn-CH₂), 41.54 (C-2), 55.93 (MOM-CH₃), 56.02 (C-4'), 59.77 (C-5), 66.38 (C-5'), 76.43 (C-3), 96.73 (MOM-CH₂), 127.27 (Bn-C-4), 128.90 (Bn-C-3, Bn-C-5), 129.42 (Bn-C-2, Bn-C-6), 135.46 (Bn-C-1), 153.18 (C-2'), 174.87 (C-1);

IR (Film): 1031 (m), 1105 (m), 1209 (m), 1382 (m), 1701 (m), 1782 (s), 2865 (m), 2891 (m), 2942 (m), 3028 (w);

MS (EI), m/z (%): 464 (17) $[M-C_3H_7]^+$, 402 (8) $[C_{22}H_{32}NO_4Si]^+$, 290 (35) $[C_{16}H_{20}NO_4]^+$, 157 (50) $[C_9H_{21}Si]^+$, 145 (100) $[C_8H_{17}O_2]^+$, 45 (75) $[C_2H_5O]^+$;

HRMS (EI): $[M-C_3H_7]^+$ Ber. für $C_{24}H_{38}NO_6Si$: 464.24684, Gef.: 464.24897.

**(2*R*,3*R*,5*S*)-8-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-3-(methoxymethoxy)-2-methyl-5-
[[triisopropylsilyl]oxy]octyl 4-toluolsulfonat (362)**



Die Verbindung **362** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Schützung einer primären Hydroxy-Gruppe als Tosylat in Molekülen ohne sekundäre OH-Gruppe (Kap. 6.5.2.8). Ausgehend von 1.24 g (2.42 mmol) **311** erhält man ohne weitere Reinigungsschritte das gewünschte Produkt als leicht gelbliches Öl (1.61 g, 2.42 mmol, quant.).

DC (Petrolether / Ether 1:1): $R_f = 0.31$;

$[\alpha]_D = +11.5$ (c 0.90, CH_2Cl_2);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.86$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.01 (s, 21H, TIPS-CH, TIPS- CH_3), 1.42-1.67 (m, 6H, H-4, H-6, H-7), 2.01-2.10 (m, 1H, H-2), 2.41 (s, 3H, Tos- CH_3), 3.22 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.40 (dd, $J = 5.6, 6.6$ Hz, 2H, H-8), 3.63-3.68 (m, 1H, H-3), 3.78 (s, 3H, PMB-O CH_3), 3.84 (dd, $J = 7.6, 9.3$ Hz, 1H, H-1), 4.08 (dd, $J = 6.1, 9.3$ Hz, 1H, H-1), 4.40 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 4.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-2, PMB-H-6), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Tos-H-3, Tos-H-5), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Tos-H-2, Tos-H-6);

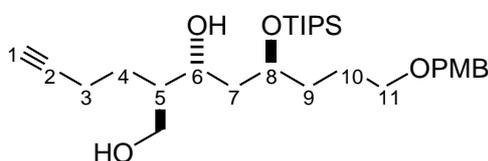
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 11.25$ (CH_3), 12.80 (TIPS-CH), 18.19 (TIPS- CH_3), 21.56 (Tos- CH_3), 24.71 (C-7), 34.05 (C-6), 36.85 (C-4), 38.65 (C-2), 55.20 (PMB-O CH_3), 55.52 (MOM- CH_3), 69.57 (C-5), 70.13 (C-8), 72.14 (PMB- CH_2), 76.61 (C-3), 96.79

(MOM-CH₂), 113.67 (PMB-C-3, PMB-C-5), 127.86 (Tos-C-2, Tos-C-6), 129.12 (PMB-C-2, PMB-C-6), 129.75 (Tos-C-3, Tos-C-5), 130.63 (PMB-C-1), 133.08 (Tos-C-1), 144.59 (Tos-C-4), 159.04 (PMB-C-4);

IR (Film): 1038 (s), 1178 (s), 1247 (m), 1463 (m), 1513 (m), 1613 (w), 2864 (s), 2942 (s);

MS (API-ES): *m/z* (%): 689 (51) [M+Na]⁺, 341 (60) [C₂₀H₄₁O₂Si]⁺, 121(100) [C₈H₉O]⁺.

(2*R*,3*R*,5*S*)-2-But-3-ynyl-8-[(4-methoxybenzyl)oxy]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]octane-1,3-diol (363)



Das Diol **363** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die reduktive Entfernung des Evans-Auxiliars mit LiBH₄ (Kap. 6.5.2.5). Ausgehend von 1.85 g (2.72 mmol) **332** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / EtOAc 2:1 R_f = 0.57) die gewünschte Verbindung als farbloses Öl (0.98 g, 1.93 mmol, 71%).

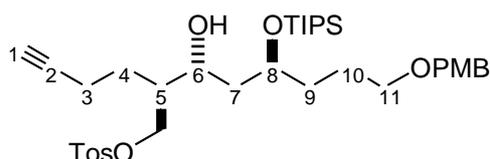
[α]_D = +10.6 (*c* 1.30, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (s, 21H, TIPS-CH, TIPS-CH₃), 1.48-1.55 (m, 3H, H-7, H-10), 1.60-1.68 (m, 2H, H-4), 1.70-1.83 (m, 3H, H-5, H-9), 1.87-1.93 (m, 1H, H-7), 1.94 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-1), 2.17-2.35 (m, 2H, H-3), 3.39-3.46 (m, 2H, H-11), 3.70-3.78 (m, 2H, CH₂OH), 3.79 (s, 3H, PMB-OCH₃), 4.15-4.22 (m, 1H, H-8), 4.26-4.32 (m, 1H, H-6), 4.41 (s, 2H, PMB-CH₂), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, PMB-H-2, PMB-H-6);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.30 (TIPS-CH), 16.56 (C-3), 18.06 (TIPS-CH₃), 24.33 (C-4), 26.04 (C-10), 32.12 (C-9), 35.61 (C-7), 43.27 (C-5), 55.22 (PMB-OCH₃), 64.05 (CH₂OH), 68.67 (C-1), 69.76 (C-11), 71.63 (C-6), 72.24 (C-8), 72.58 (PMB-CH₂), 84.10 (C-2), 113.72 (PMB-C-3, PMB-C-5), 129.15 (PMB-C-2, PMB-C-6), 130.44 (PMB-C-1), 159.13 (PMB-C-4);

IR (Film): 1037 (s), 1092 (s), 1247 (s), 1463 (m), 1512 (s), 1612 (m), 2886 (s), 2942 (s), 3436 (br).

(2R)-2-((1R,3S)-1-Hydroxy-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-3-[(triisopropylsilyl)oxy]hexyl)hex-5-ynyl 4-toluolsulfonat (364)

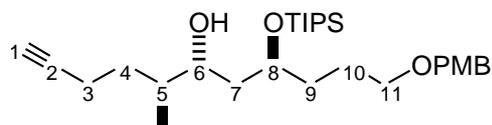


Das Tosylat **364** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Veresterung einer primären OH-Gruppe zum Tosylat (Kap. 6.5.2.7). Ausgehend von 0.90 g (1.78 mmol) **363** liefert die säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ether 1:1 $R_f = 0.39$) die gewünschte Verbindung als farbloses Öl (1.0 g, 1.51 mmol, 85%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.04$ (s, 21H, TIPS-CH, TIPS-CH₃), 1.41-1.59 (m, 3H, H-7, H-10), 1.61-1.80 (m, 5H, H-4, H-7, H-9), 1.81-1.88 (m, 1H, H-5), 1.89 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-1), 2.05-2.17 (m, 1H, H-3), 2.17-2.28 (m, 1H, H-3), 2.42 (s, 3H, Tos-CH₃), 3.38-3.47 (m, 2H, H-11), 3.79 (s, 3H, PMB-OCH₃), 4.02-4.18 (m, 2H, H-6, H-8), 4.09 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH₂OTos), 4.42 (s, 2H, PMB-CH₂), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-2, PMB-H-6), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Tos-H-3, Tos-H-5), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Tos-H-2, Tos-H-6);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.32$ (TIPS-CH), 16.47 (C-3), 18.01 (TIPS-CH₃), 21.58 (Tos-CH₃), 25.05 (C-4), 26.01 (C-10), 32.10 (C-9), 36.36 (C-7), 42.63 (C-5), 55.24 (PMB-OCH₃), 67.52 (C-16), 68.98 (C-11), 69.73 (C-11), 69.81 (CH₂OTos), 72.17 (C-8), 72.56 (PMB-CH₂), 83.50 (C-2), 113.74 (PMB-C-3, PMB-C-5), 127.91 (Tos-C-2, Tos-C-6), 129.17 (PMB-C-2, PMB-C-6), 129.82 (Tos-C-3, Tos-C-5), 130.54 (PMB-C-1), 132.89 (Tos-C-1), 144.68 (Tos-C-4), 159.13 (PMB-C-4).

(5*S*,6*R*,8*S*)-11-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-5-methyl-8-[(triisopropylsilyl)oxy]undec-1-yn-6-ol (365)



Die Verbindung **365** erhält man analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Reduktion des Tosylates zur Methylgruppe (Kap. 6.5.2.9). Ausgehend von 0.90 g (1.36 mmol) **364** bekommt man ohne weitere Reinigungsschritte die gewünschte Verbindung als gelbliches Öl (655 mg, 1.33 mmol, 98%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.06 (s, 21H, TIPS-CH, TIPS-CH₃), 1.30-1.40 (m, 1H, H-4), 1.47-1.60 (m, 3H, H-7, H-10), 1.62-1.69 (m, 2H, H-5, H-7), 1.69-1.81 (m, 3H, H-4, H-9), 1.91 (t, J = 2.5 Hz, 1H, H-1), 2.11-2.21 (m, 1H, H-3), 2.24-2.33 (m, 1H, H-3), 3.40-3.46 (m, 2H, H-11), 3.79 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.79-3.86 (m, 1H, H-6), 4.11-4.21 (m, 1H, H-8), 4.42 (s, 2H, PMB-CH₂), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB-H-3, PMB-H-5), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PMB-H-2, PMB-H-6);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.38 (TIPS-CH), 14.61 (CH₃), 16.36 (C-3), 18.10 (TIPS-CH₃), 26.11 (C-10), 30.86 (C-4), 32.29 (C-9), 36.06 (C-7), 38.09 (C-5), 55.25 (PMB-CH₃), 68.16 (C-1), 69.89 (C-11), 71.61 (C-6), 72.29 (C-8), 72.57 (PMB-CH₂), 84.63 (C-2), 113.75 (PMB-C-3, PMB-C-5), 129.16 (PMB-C-2, PMB-C-6), 130.54 (PMB-C-1), 159.13 (PMB-C-4);

MS (EI), *m/z* (%): 490 (0.6) [M]⁺, 369 (1) [M-C₈H₉O]⁺, 159 (21) [C₈H₁₉Si]⁺, 121 (100) [C₈H₉O]⁺.

7 Literaturverzeichnis

- [1] H. Terlau, G. Bach, A. Zeek, *Gyn.* **2000**, *33*, 6-10.
- [2] E. Teuscher, *Biogene Arzneimittel*, 5. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart **1997**.
- [3] P. Nuhn, *Naturstoffchemie*, 3. Aufl. S. Hirzel Verlag, Stuttgart, Leipzig **1997**.
- [4] X. Lozoya, *Spektrum der Wissenschaft. Spezial 6: Pharmaforschung* **1997**, 10-16.
- [5] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, M. Schäfer-Korting, *Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart **2001**.
- [6] T. Fukuyama, F. Nakatsubo, A. J. Cocuzza, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4295-5298.
- [7] L. Fukuyama, J. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8303-8304.
- [8] R. E. Ireland, J. L. Gleason, L. D. Gegnas, T. K. Highsmith, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6856-6872.
- [9] T. K. Jones, S. G. Mills, R. A. Reamer, D. Askin, R. Desmond, R. P. Volante, I. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1157-1159.
- [10] A. B. Jones, A. Villalobos, R. G. Linde, S. J. Danyshefsky, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2786-2797.
- [11] M. Nakatsuka, J. A. Ragan, T. Sammakia, D. B. Smith, D. E. Uehling, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5583-5601.
- [12] A. W. Alberts, Chen.J., G. Kuron, V. Hunt, J. Huff, C. Hoffmann, J. Rothrock, M. Lopez, H. Joshua, E. Harris, A. Patchett, R. Monaghan, S. Currie, E. Stapley, G. Albers-Schönberg, O. Hensen, J. Hirshfield, K. Hoogsteen, J. Liesch, G. Springer, *J. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S. A.* **1980**, *77*, 3957-3961.
- [13] U. Christians, W. Jacobson, L. C. Floren, *Pharmacol. Ther.* **1998**, *80*, 1-34.
- [14] A. Endo, K. Hasumi, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, 541-550.
- [15] T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, M. C. Matelich, P. M. Scola, D. M. Spero, S. K. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162-3164.
- [16] S. D. Burke, K. W. Jung, W. T. Lambert, J. R. Phillips, J. J. Klovning, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4070-4087.
- [17] K. L. Erickson, A. Beutler, J. H. Cardellina, M. R. Boyd, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8188-8192.

- [18] M. R. Boyd, C. Farina, P. Belfiore, S. Gagliardi, J. W. Kim, Y. Hayakawa, J. A. Beutler, T. C. McKee, B. J. Bowman, E. J. Bowman, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *291*, 114-120.
- [19] R. A. Weinberg, *Spektrum der Wissenschaft, Spezial 5: Krebsmedizin* **1996**, 7-15.
- [20] F. T. Boyle, G. F. Costello, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 251-261.
- [21] J. B. Gibbs, *Science* **2000**, *287*, 1969-1972.
- [22] G. N. Hortobagyi, *Cancer* **2000**, *88*, 3073-3079.
- [23] G. R. Pettit, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 812-821.
- [24] Y. Shu, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1053-1071.
- [25] H. Hug, *Biologie in unserer Zeit* **2000**, *30*, 128-135.
- [26] http://www.ruhr-uni-bochum.de/anat1/Forschungsschwerpunkte/Forschung_Apoptose.html .
- [27] M. J. Morris, W. P. Tong, C. Cordon-Cardo, M. Drobnjak, W. K. Kelly, S. F. Slovin, K. L. Terry, K. Siedliewski, P. Swanson, M. Rafi, R. S. DiPaola, N. Rosen, H. I. Scher, *Clin. Cancer Res.* **2002**, *8*, 679-683.
- [28] H. J. Roth, H. Fenner, *Arzneistoffe*, 3. Auflage Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart **2000**.
- [29] S. Alcaro, R. S. Coleman, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2783-2788.
- [30] E. J. Martinez, E. J. Corey, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 75-77.
- [31] E. J. Martinez, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 993-996.
- [32] J. M. Reid, D. L. Walker, M. M. Ames, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1996**, *38*, 329-334.
- [33] M. E. Maier, *Synlett* **1995**, 13-25.
- [34] A. L. Lehninger, D. L. Nelson, M. M. Cox, *Prinzipien der Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin, Oxford **1998**.
- [35] D. L. Boger, S. Ichikawa, W. C. Tse, M. P. Hedrick, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 561-568.
- [36] H. Lodish, A. Berk, S. L. Zipursky, P. Matsudaira, D. Baltimore, J. E. Darnell, *Molekulare Zellbiologie*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin 2001.
- [37] S.-H. Chao, D. H. Price, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 31793-31799.
- [38] A. Asai, A. Hasegawa, K. Ochiai, Y. Yamashita, T. Mizukami, *J. Antibiotics* **2000**, *53*, 81-83.
- [39] B. Wang, L. Chen, K. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1463-1466.
- [40] K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120-2153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2014-2045.

- [41] D. G. I. Kingston, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 726-734.
- [42] K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38-69; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 45-76.
- [43] J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1886-1888; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1723-1725.
- [44] J. J. Masters, D. K. Jung, S. L. Danishefsky, L. B. Snyder, T. K. Park, R. C. A. Isaacs, C. A. Alaimo, W. B. Young, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 495-498; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 452-455
- [45] A. K. Gosh, A. Bischoff, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1573-1575.
- [46] J. Liang, E. D. Moher, R. E. Moore, D. W. Hoard, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3143-3147.
- [47] C. Pousset, M. Haddad, M. Larchevêque, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7163-7167.
- [48] S. Lemaire-Audoire, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3346-3356.
- [49] M. Samadi, M. Munoz-Letelier, S. Poigny, M. Guyot, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3349-3353.
- [50] G. A. Wallace, R. W. Scott, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4145-4152.
- [51] K.-H. Altmann, M. Wartmann, T. O'Reilly, *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, *1470*, M79-M91.
- [52] J. Mulzer, A. Mantoulidis, E. Öhler, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7456-7467.
- [53] D. Sawada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10521-10532.
- [54] D. Schinzer, A. Bauer, J. Schieber, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2492-2500.
- [55] E. K. Dorling, E. Öhler, J. Mulzer, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6323-6326.
- [56] A. K. Gosh, Y. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2319-2322.
- [57] A. K. Gosh, Y. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4705-4708.
- [58] R. Shen, C. T. Lin, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5650-5651.
- [59] R. Carter, K. Hodgetts, J. McKenna, P. Magnus, S. Wren, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4367-4382.
- [60] I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 385-388; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 377-380.
- [61] A. B. Smith III, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, M. D. Kaufman, Y. Qiu, H. Arimoto, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654-8664.
- [62] G. Werner, H. Hagenmaier, H. Drautz, A. Baumgartner, H. Zähler, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 110-115.
- [63] J. A. Marshall, N. D. Adams, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2897-2900.

- [64] J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem* **2000**, *67*, 733-740.
- [65] H. Kinashi, K. Someno, K. Sakaguchi, T. Higashijima, T. Miyazawa, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3857-3860.
- [66] K. U. Bindseil, A. Zeeck, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 305-312.
- [67] I. Paterson, V. A. Doughty, M. D. McLeod, t. Trieselmann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1364-1368; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1308-1312.
- [68] J. W. Kim, H. Adachi, K. Shinya, Y. Hayakawa, H. Seto, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 628-630.
- [69] K. C. Nicolaou, Y. Li, B. Weyershausen, H. Wei, *Chem. Commun.* **2000**, 307-308.
- [70] G. A. Sulikowski, W.-M. Lee, J. B., B. Wu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1439-1442.
- [71] Y. Hayakawa, J. W. Kim, H. Adachi, K. Shinya, Y. Hayakawa, H. Seto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3524-3525.
- [72] J. S. Panek, N. F. Jain, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2747-2756.
- [73] J. D. White, R. Hanselmann, R. W. Jackson, W. J. Porter, Y. Ohba, T. Tiller, S. Wang, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5217-5231.
- [74] A. R. Salomon, Y. Zhang, H. Seto, C. Khosla, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 57-59.
- [75] D. Ender, G. Geibel, S. Osborne, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1302-1309.
- [76] B. Kunze, T. Kemmer, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 454-458.
- [77] J. T. Feutrill, M. J. Lilly, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3365-3367.
- [78] T. Q. Dinh, C. D. Smith, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 790-791.
- [79] M. E. Maier, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 557-561.
- [80] C. Peschko, C. Winkelhofer, W. Steglich, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1147-1152.
- [81] D. L. Boger, C. W. Boyce, M. A. Labroli, C. A. Sehon, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54-62.
- [82] D. L. Boger, D. R. Soenen, C. W. Boyce, M. P. Hedrich, Q. Jin, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2479-2483.
- [83] R. W. Horrmann, T. Rohde, E. Haeberlin, F. Schäfer, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1713-1715.
- [84] H. Marquardt, S. G. Schäfer, *Lehrbuch der Toxikologie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin **1997**.
- [85] K. Ohmori, Y. Ogawa, T. Obitsu, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2376-2379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **200**, *39*, 2290-2293.
- [86] P. A. Wender, K. W. Hinkle, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6725-6729.
- [87] P. A. Wender, B. Lippa, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1007-1011.

- [88] H. Miyabe, M. Torieda, T. Kiguchi, T. Naito, *Synlett* **1997**, 580-582.
- [89] K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, K. Koide, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8402-8403.
- [90] G. Conseil, J. M. Perez-Viktoria, J.-M. Jault, F. Gamarro, A. Goffeau, J. Hofmann, A. Di Pietro, *Biochemistry* **2001**, *40*, 2564-2571.
- [91] S. Akinaga, K. Sugiyama, T. Akiyama, *Anti-Cancer Drugs*. **2000**, *15*, 43-52.
- [92] A. Dombrowski, R. Jenkins, S. Raghoobar, G. Bills, J. Polishook, F. Peláez, B. Burgess, A. Zhao, L. Huang, Y. Zhang, M. Goetz, *J. Antibiotics* **1999**, *52*, 1077-1085.
- [93] O. Block, G. Klein, H.-J. Altenbach, D. J. Brauer, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 716-721.
- [94] J. T. Starr, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1473-1478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1415-1421.
- [95] T. T. Dabrah, T. Kaneko, W. Masefski, E. B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1594-1598.
- [96] Y. Masuoka, A. Nagai, K. Shinya, K. Furihata, K. Nagai, K. Suzuki, Y. Hayakawa, H. Seto, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 41-44.
- [97] K. E. Drouet, E. A. Theodorakis, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1987-1994.
- [98] H. Osada, H. Koshino, K. Isono, H. Takahashi, G. Kawanishi, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 259-261.
- [99] A. Oliff, J. B. Gibbs, F. McCormick, *Spektrum der Wissenschaft, Spezial 6: Krebsmedizin*, **1996**, 85-91.
- [100] J. E. Shepcock II, W. Liu, A. R. Chamgerlin, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 387-398.
- [101] X.-C. Cheng, T. Kihara, H. Kusakabe, J. Magae, Y. Kobayashi, R.-N. Fang, Z.-C. Shen, K. Ko, I. Yamaguchi, K. Isono, *J. Antibiot* **1987**, *40*, 907-909.
- [102] B.-N. Zhou, J. M. Hoch, R. K. Johnson, M. R. Mattern, W.-K. Eng, J. Ma, S. M. Hecht, D. J. Newman, D. G. I. Kingston, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1273-1276.
- [103] K. Nakamura, H. Sugumi, A. Yamaguchi, T. Uenaka, Y. Kotake, T. Okada, J. Kamata, J. Nijjima, T. Nagasu, N. Koyanagi, H. Yoshino, K. Kitoh, K. Yoshimatsu, *Mol. Cancer Ther.* **2002**, *1*, 169-175.
- [104] J. Folkman, *Spektrum der Wissenschaft, Spezial 5: Krebsmedizin* **1996**, 91-96.
- [105] Y. Zhang, E. C. Griffith, J. Sage, T. Jacks, J. O. Liu, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2000**, *97*, 6427-6432.
- [106] W. T. Lowther, D. A. McMillen, A. M. Orville, B. W. Matthews, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1998**, *95*, 12153-12157.
- [107] Y. Wu, L. Esser, J. K. De Brabander, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4478-4480; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4308-4310.

- [108] Y. Wu, X. Liao, R. Wang, X.-S. Xie, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3245-3253.
- [109] D. Labrecque, S. Charron, R. Rej, C. Blais, S. Lamothe, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2645-2648.
- [110] W. R. Roush, K. Ando, D. B. Powers, A. D. Palkowitz, R. L. Halterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339-6348.
- [111] W. R. Roush, A. Palkowitz, K. Ando, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, .
- [112] A. B. Smith III, J. Zheng, *Synlett* **2001**, 1019-1023.
- [113] C. H. Hong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9693-9694.
- [114] A. Fürstner, T. Dierkes, O. R. Thiel, G. Blanda, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5286-5295.
- [115] B. B. Snider, F. Song, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1817-1820.
- [116] A. G. Myers, B. H. Yang, L. McKinstry, D. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511.
- [117] B. B. Snider, F. Song, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 407-408.
- [118] J. W. Kim, K. Shinya, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 153-155.
- [119] R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Chem.* **2000**, 913-919.
- [120] B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 1075-1080.
- [121] T. C. McKee, D. L. Galins, L. K. Pannel, J. H. Cardellina, J. Laakso, C. M. Ireland, L. Murray, R. J. Capon, M. R. Boyd, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7805-7810.
- [122] K. Suzumura, I. Takahashi, H. Matsumoto, K. Nagai, B. Setiawan, R. M. Rantiatmodjo, K. Suzuki, N. Nagano, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7573-7476.
- [123] K. A. Dekker, R. J. Aiello, H. Hirai, T. Inagaki, T. Sakakibara, Y. Suzuki, J. F. Thompson, Y. Yamauchi, N. Kojima, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 14-20.
- [124] P. Delongchamps, S. Lamothe, H. Lee, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1298-1307.
- [125] S. Superchi, F. Minutolo, D. Pini, P. Salvadori, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, .
- [126] N. Krause, *Angew. Chem.* **1999**, *110*, 83-85; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 83-85.
- [127] S. Woodward, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 393-401.
- [128] D. B. Reitz, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1375-1379.
- [129] L. E. Fischer, J. M. Muchowski, R. D. Clark, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2700-2705.
- [130] D. L. Comins, J. D. Brown, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1078-1083.
- [131] C. Yuan, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11777-11784.

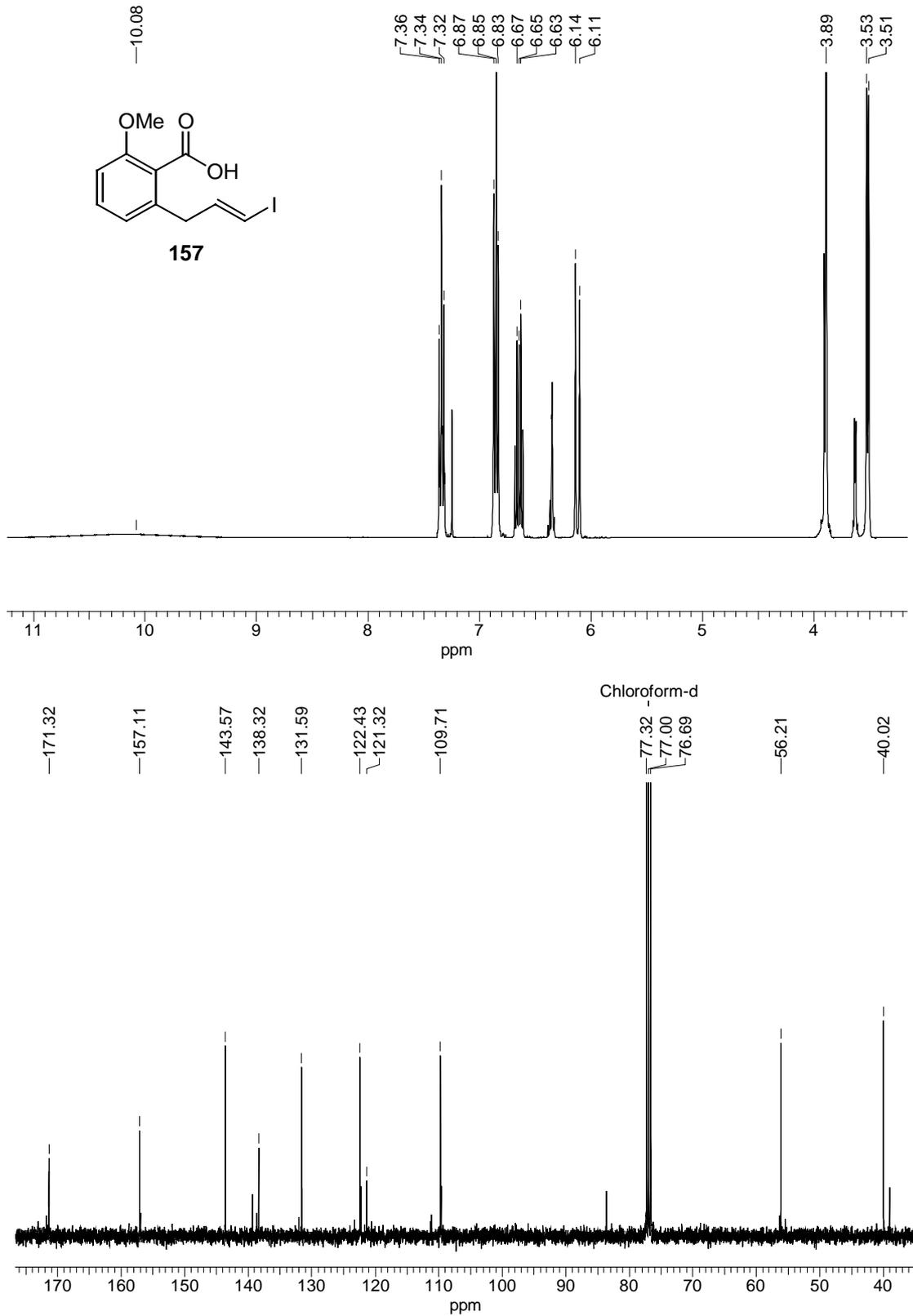
- [132] K. C. Nicolaou, A. D. Piscopio, P. Bertinato, T. K. Chakraborty, N. Minowa, K. Koide, *Chem. Eur. J.* **1995**, *5*, 318-333.
- [133] D. G. Hall, A.-S. Caillé, M. Drouin, S. Lamothe, R. Müller, P. Deslongchamps, *Synthesis* **1995**, 1081-1088.
- [134] C. Hamdouchi, C. Sanchez-Martinez, *Synthesis* **2001**, *6*, 833-840.
- [135] G. C. G. Pais, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4551-4554.
- [136] M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883-7884.
- [137] M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, K. Chaudhary, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894-902.
- [138] L. I. Zakharkin, D. N. Maslin, V. V. Gavrilenko, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5555-5569.
- [139] Y. Guindon, A.-M. Faucher, E. Bourque, V. Caron, G. Jung, S. R. Landry, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9276-9283.
- [140] M. A. Bates, P. G. Sammes, G. A. Thomson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 3037-3045.
- [141] R. F. C. Brown, M. Butchers, *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 1457-1469.
- [142] A. R. Daniewski, T. Warchol, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 965-973.
- [143] D. M. L. Goodgame, *J. Chem. Educ.* **1969**, *46*, 724-728.
- [144] J. S. Matthews, J. P. Cookson, *J. Org. Chem.* **1968**, *34*, 3204-3205.
- [145] D. Mal, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 331-335.
- [146] P. Bravo, S. Fustero, M. Guidetti, A. Volonterio, M. Zanda, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8731-8735.
- [147] P. C.-M. Chan, J. M. Chong, K. Kousha, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2703-2714.
- [148] G. B. V. Subramanian, R. Sharma, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1197-1202.
- [149] M. Gruttadauria, P. L. Meo, R. Noto, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14097-14110.
- [150] J. Kobayashi, A. Ogiwara, H. Hosoyama, H. Shigemori, N. Yoshida, T. Sasaki, Y. Li, S. Iwasaki, M. Naito, T. Tsuruo, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7401-7416.
- [151] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc.* **1979**, *52*, 1989-1993.
- [152] F. Scheufler, M. E. Maier, *Synlett* **2001**, 1221-1224.
- [153] P. Herold, R. Duthaler, G. Rihs, C. Angst, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1178-1185.
- [154] J. C. Florent, J. Ughetto-Monfrin, C. Monneret, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1051-1056.
- [155] L. Carman, L. D. Kwart, T. Hudlicky, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 169-182.
- [156] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410.

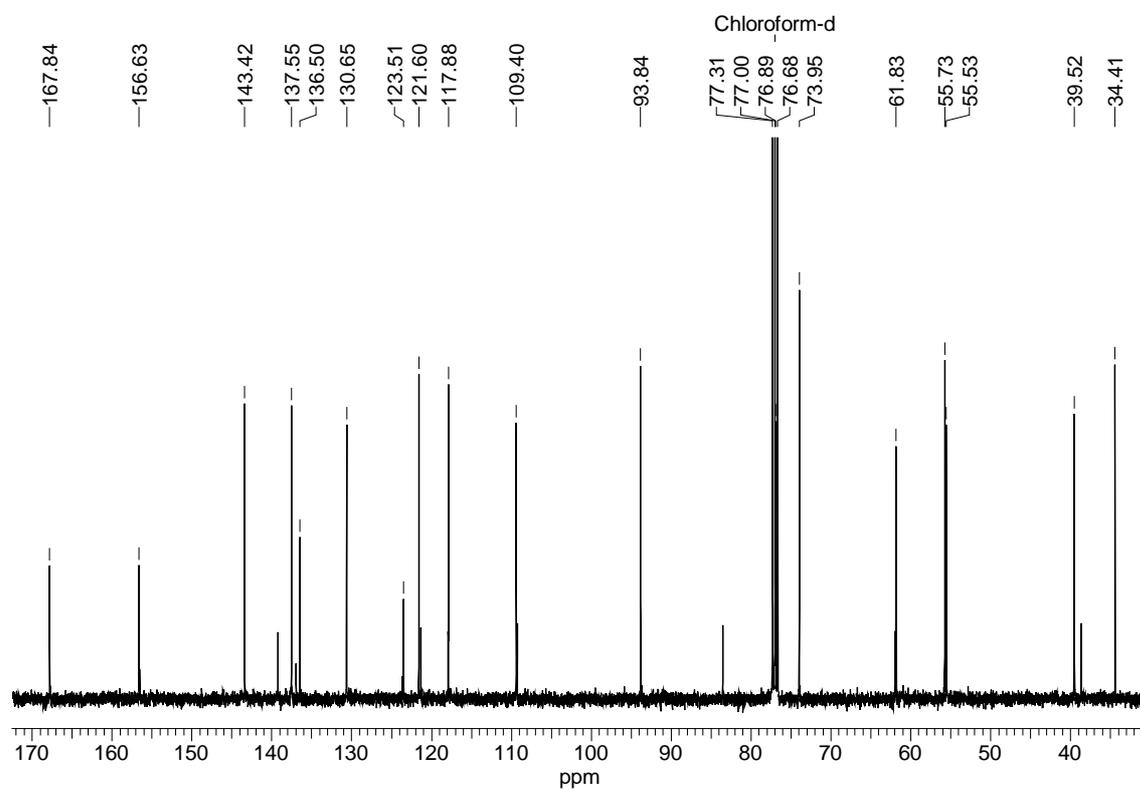
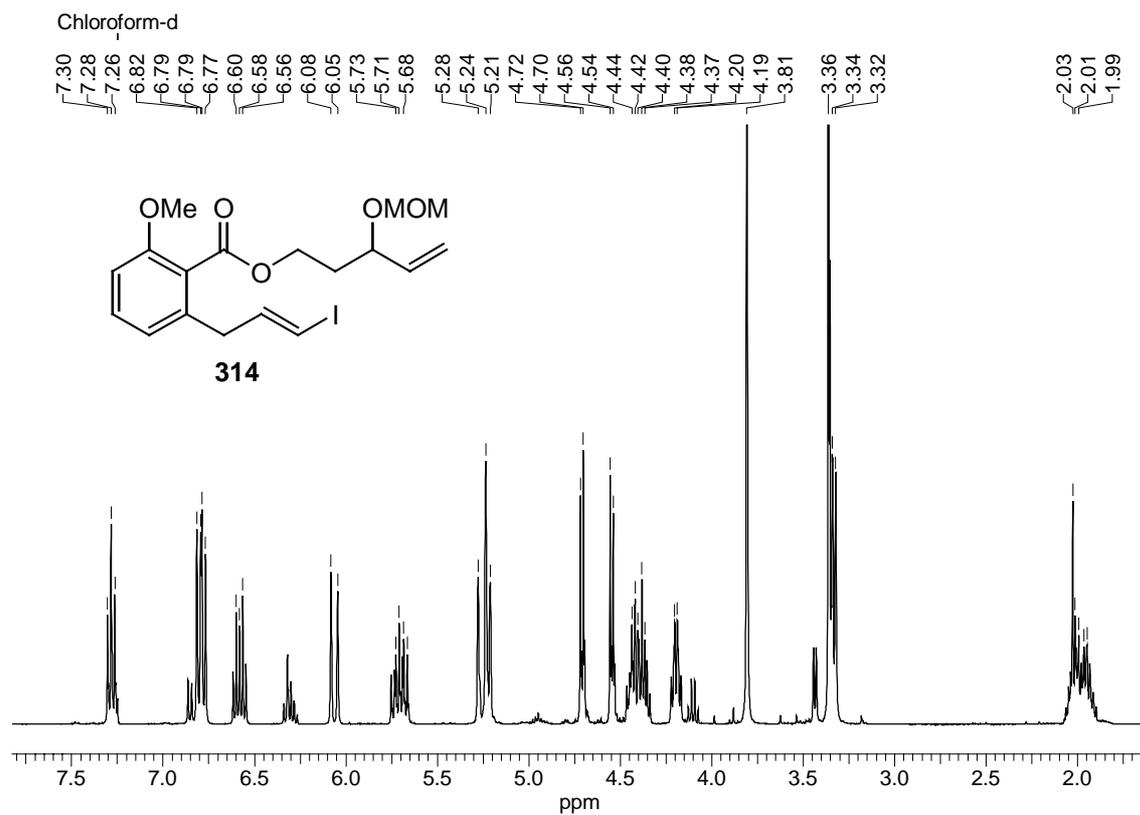
- [157] H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646.
- [158] P. Cintas, *Synthesis* **1992**, 248-257.
- [159] S. R. Chemler, D. Trauner, S. L. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676-4701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544-4568.
- [160] N. Miyaura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314-321.
- [161] H. Nakamura, M. Fujiwara, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7529-7530.
- [162] O. Reiser, *Chemie in unserer Zeit* **2001**, *35*, 94-100.
- [163] J. A. Marshall, B. A. Johns, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1501-1510.
- [164] B. M. Trost, C. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6818-6819.
- [165] T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, 49-50.
- [166] G. Keck, E. P. Boden, M. R. Wiley, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 896-906.
- [167] E. J. Corey, D. J. Brunelle, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *38*, 3409-3412.
- [168] H. Gerlach, A. Thalmann, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 293-294.
- [169] M. B. Andrus, T.-L. Shih, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8780-8785.
- [170] A. Fürstner, O. R. Thiel, N. Kindler, B. Bartkowska, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7990-7995.
- [171] K. Ishihara, S. Ohara, H. Yamamoto, *Science* **2000**, *290*, 1140-1142.
- [172] S. D. Burke, T. S. McDermont, C. J. O'Donnell, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2715-2718.
- [173] T. Mukajama, J. Izumi, I. Shiina, *Chem. Lett.* **1997**, 187-188.
- [174] R. O. Duthaler, H. P., W. Lottenbach, K. Oertle, M. Riedicker, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 490-491; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 495-496.
- [175] R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807-832.
- [176] M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 488-490 *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 494-495.
- [177] Z. Wu, F. Zhang, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4679-4682; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *34*, 4505-4508.
- [178] T. Ishikawa, S. Ikeda, M. Ide, S. Saito, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5869-5882.
- [179] E. Mounetou, C. Poisson, A. Monteil, J.-C. Madelmont, *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **1998**, *61*, 181-189.
- [180] M. Boutellier, D. Wallach, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2515-2527.
- [181] U. Widmer, *Synthesis* **1983**, 135-136.
- [182] J. Epszajn, A. Józwiak, K. Szczesniak, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 929-938.
- [183] R. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.

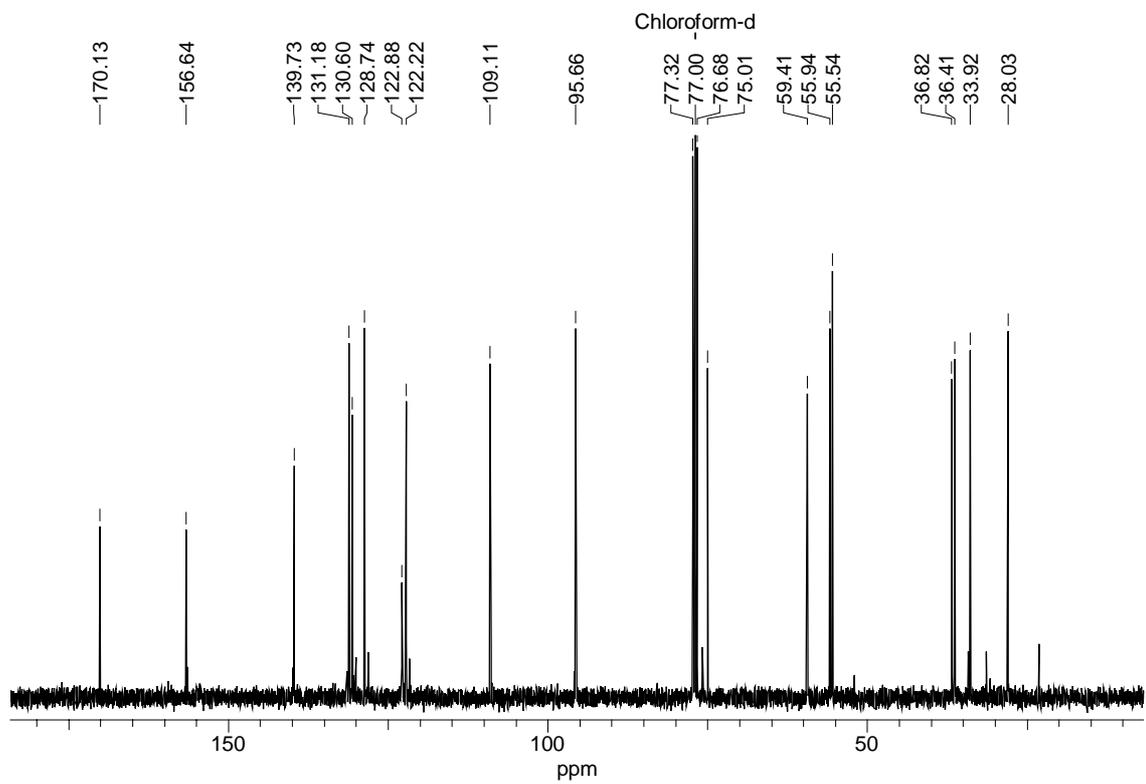
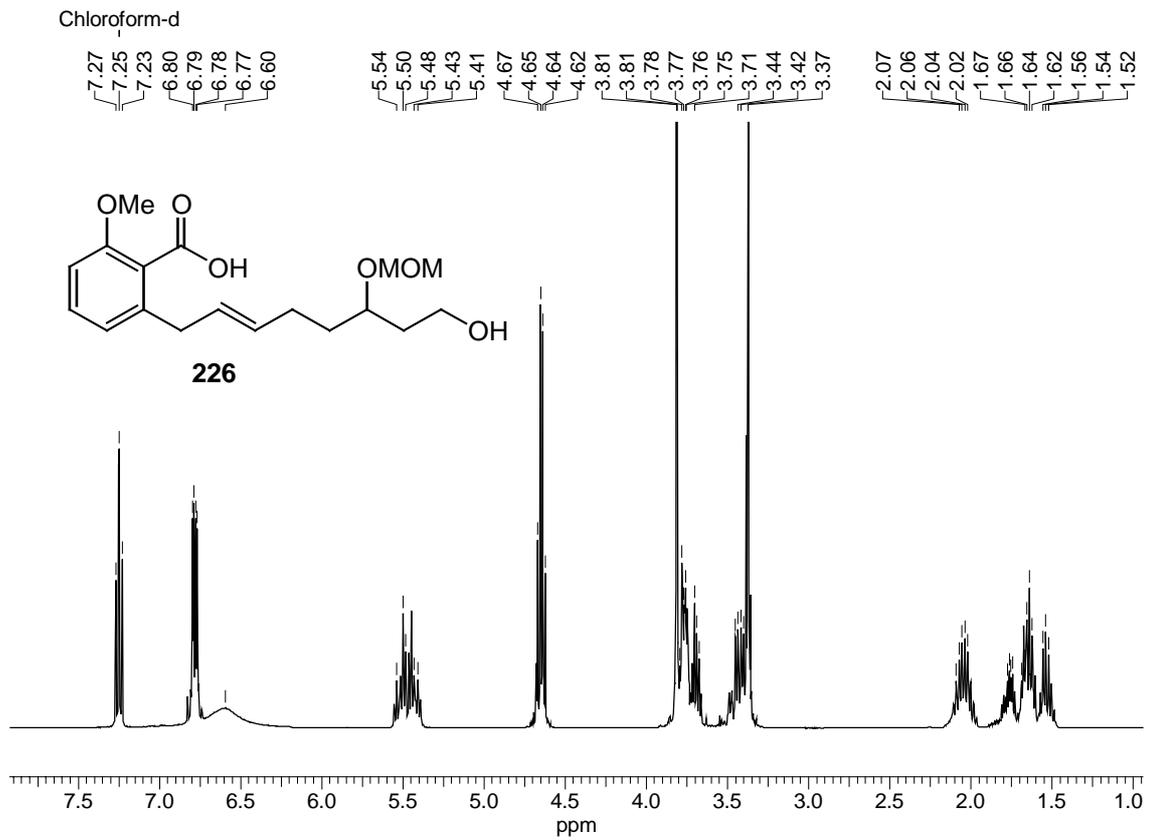
- [184] D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1477-1483.
- [185] Y. Kobayashi, M. Matsuomi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7221-7224.
- [186] N. K. Anand, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687-9688.
- [187] S. Eppacher, N. Solladie, B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1311-1330.
- [188] P. Wipf, S. Lim, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1095-1097; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1068-1070.
- [189] J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1989**, *68*, 83-91.
- [190] P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485-1486.
- [191] U. P. Dhokte, A. S. Rao, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 811-822.
- [192] S. Wolff, M. E. Huecas, W. C. Agosta, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4359-4361.
- [193] M. H. Haukaas, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3899-3902.
- [194] J.-F. Betzer, F. Delalogue, B. Muller, A. Pancrazi, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768-7780.
- [195] R. A. Pilli, C. K. Z. de Andrade, C. R. O. Souto, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7811-7819.
- [196] N. D. Smith, J. Mancuso, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3257-3282.
- [197] K. Otaka, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1795-1802.
- [198] J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504-519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508-523.
- [199] V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585-9595.
- [200] K. Ritter, *Synthesis* **1993**, 735-761.
- [201] J. M. Saá, G. Martorell, A. Garcia-Raso, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 678-685.
- [202] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Auflage, Pergamon Press., London 1980.
- [203] J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1989**, *68*, 75-82.
- [204] D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm, M. Cordes, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 543-544; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 543-544.

Anhang

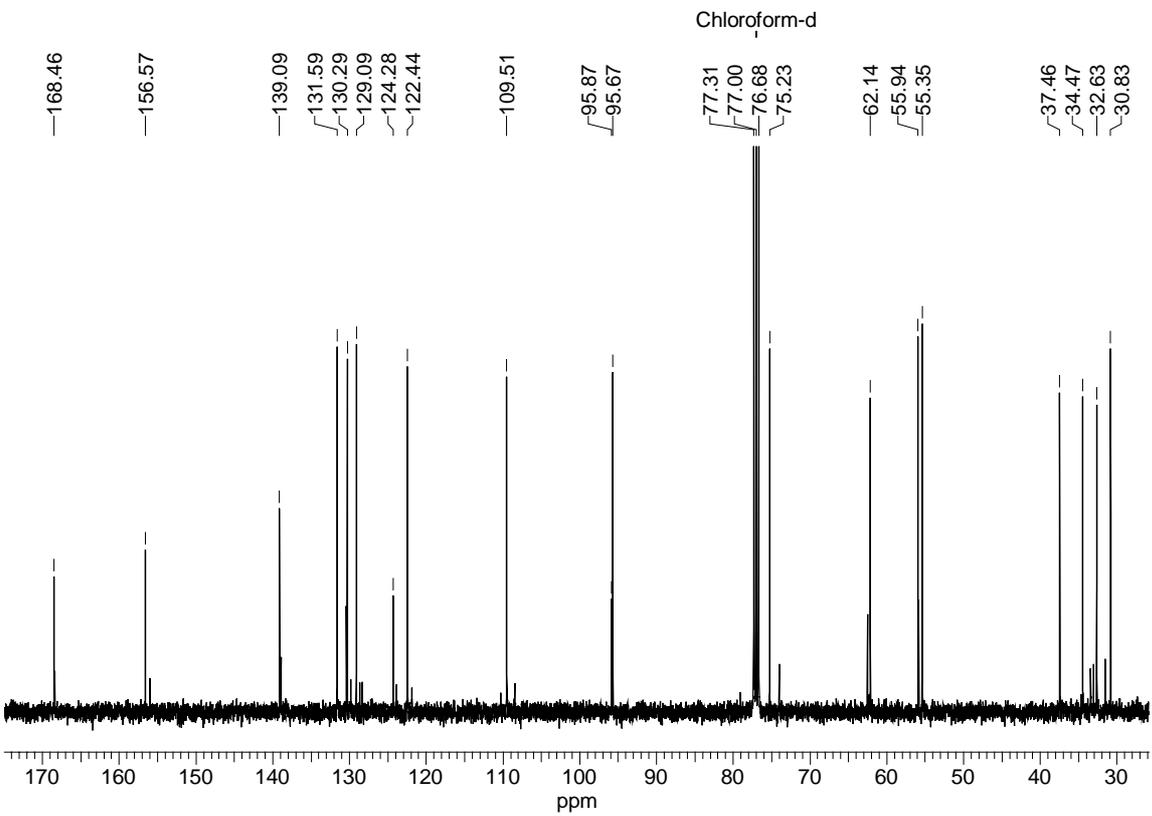
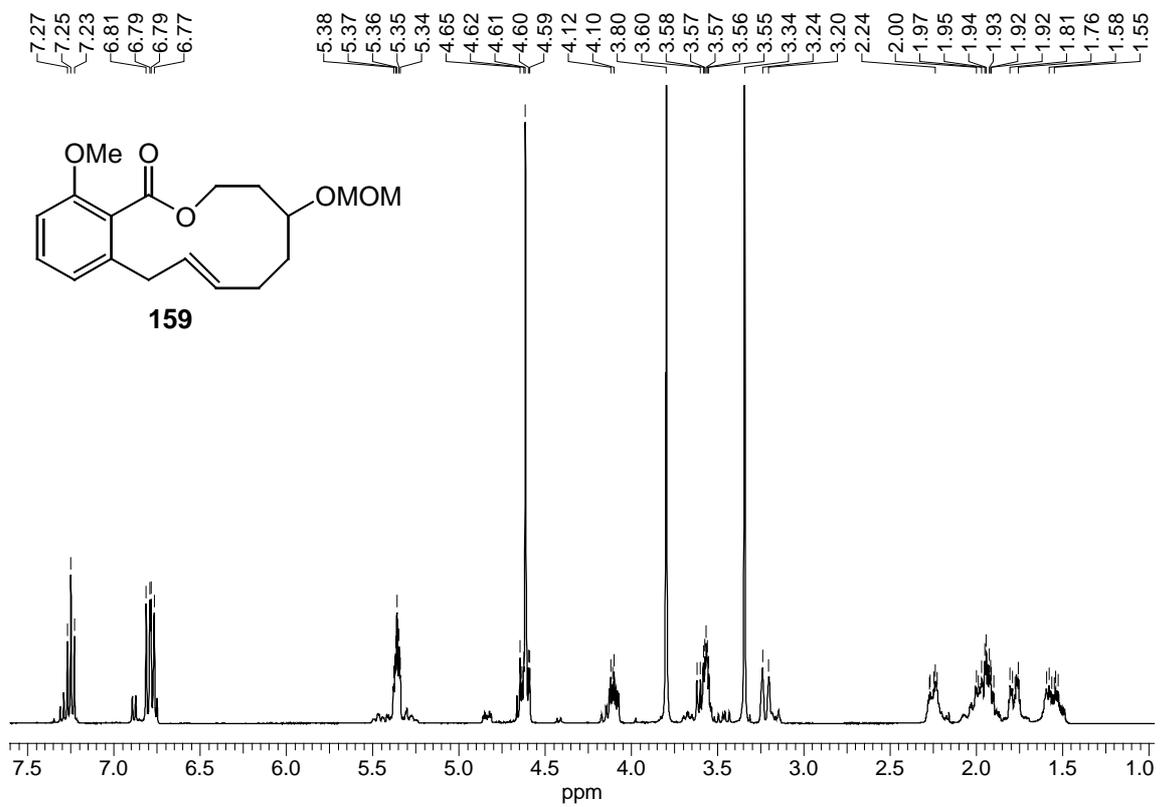
NMR-Spektren der wichtigsten Verbindungen

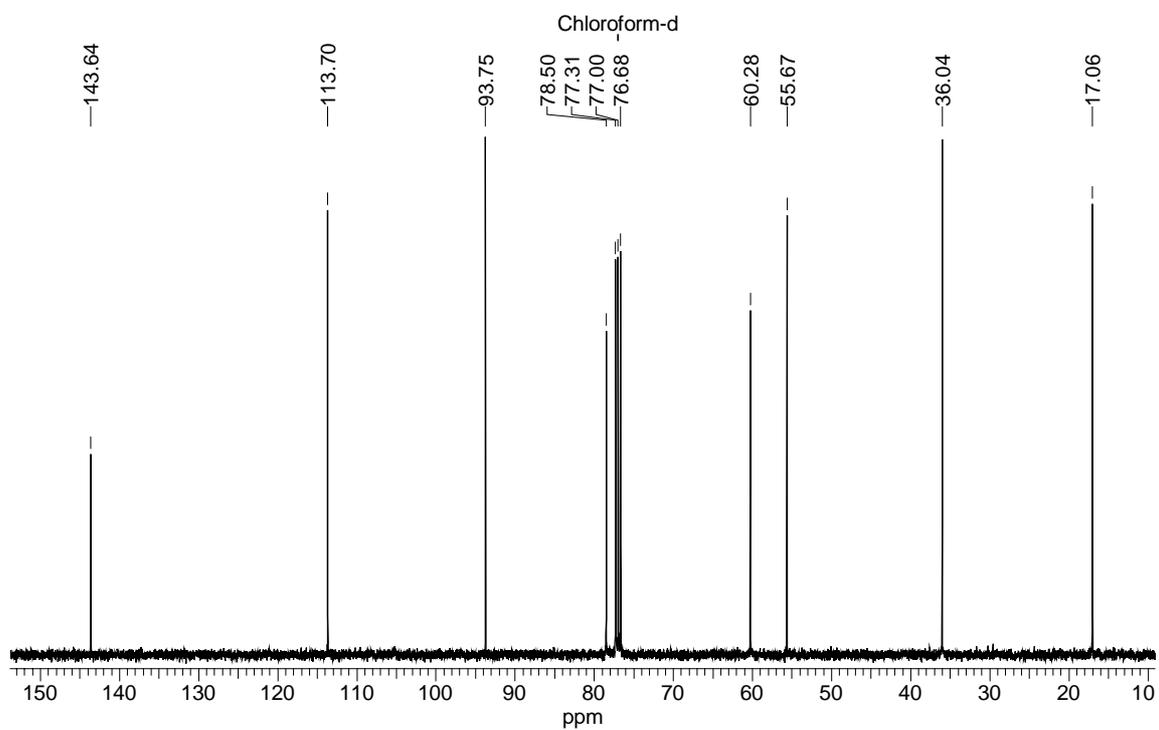
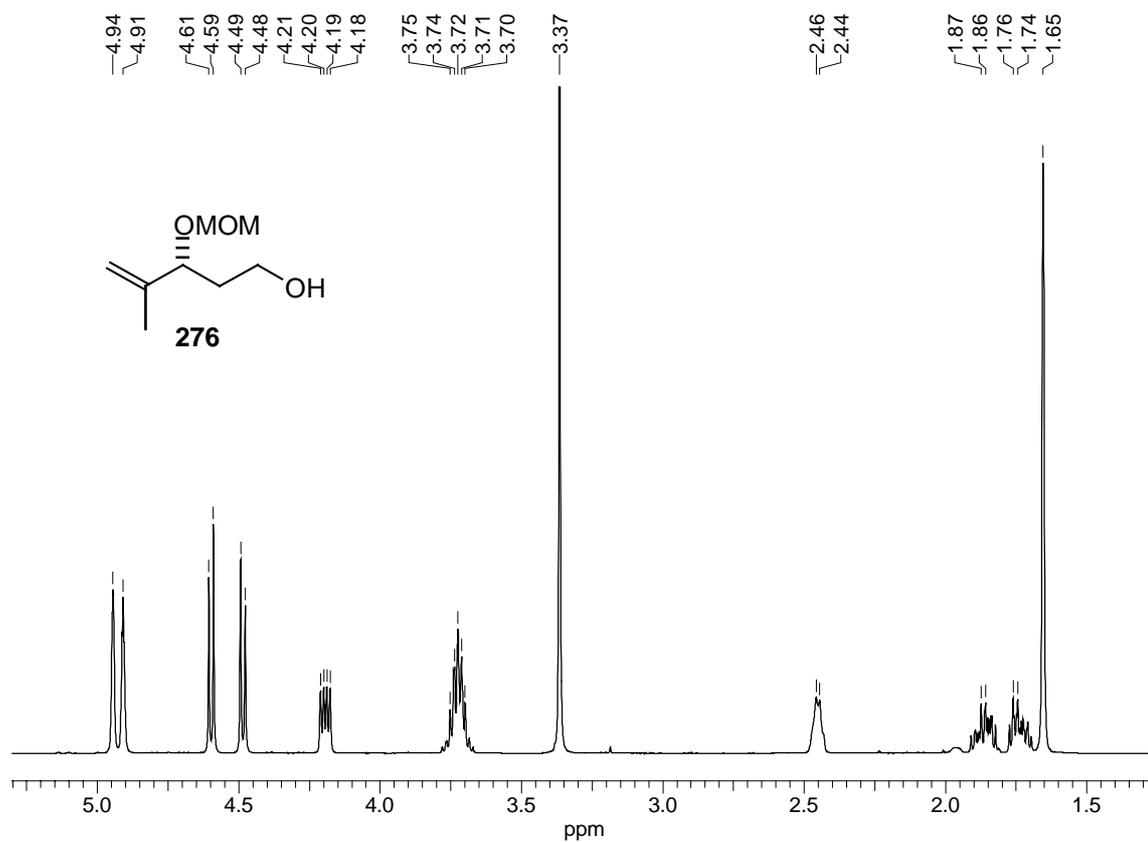


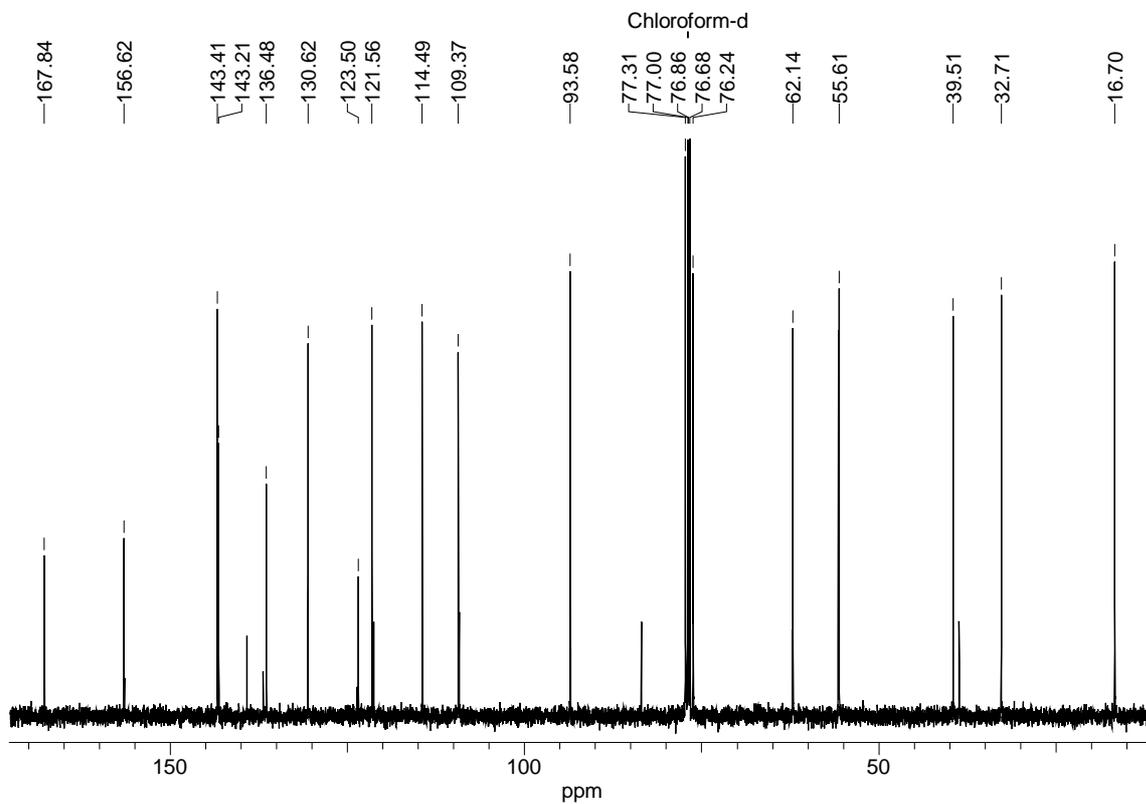
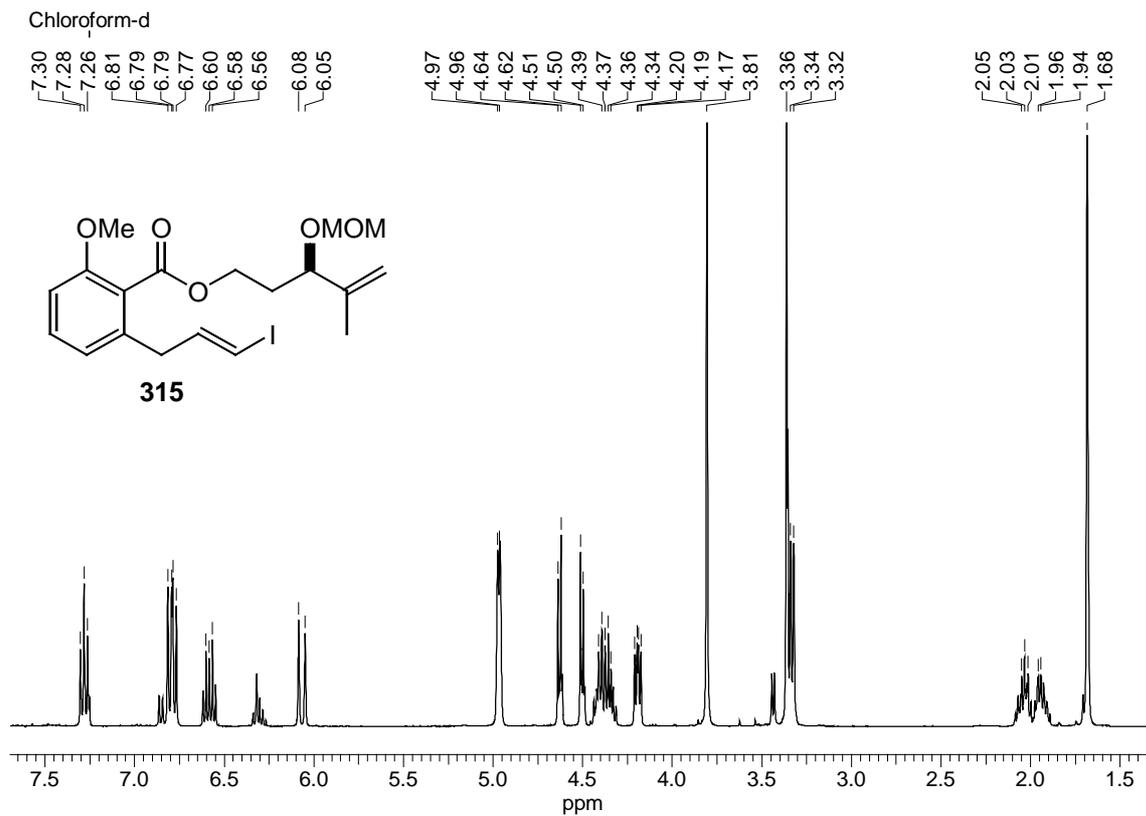


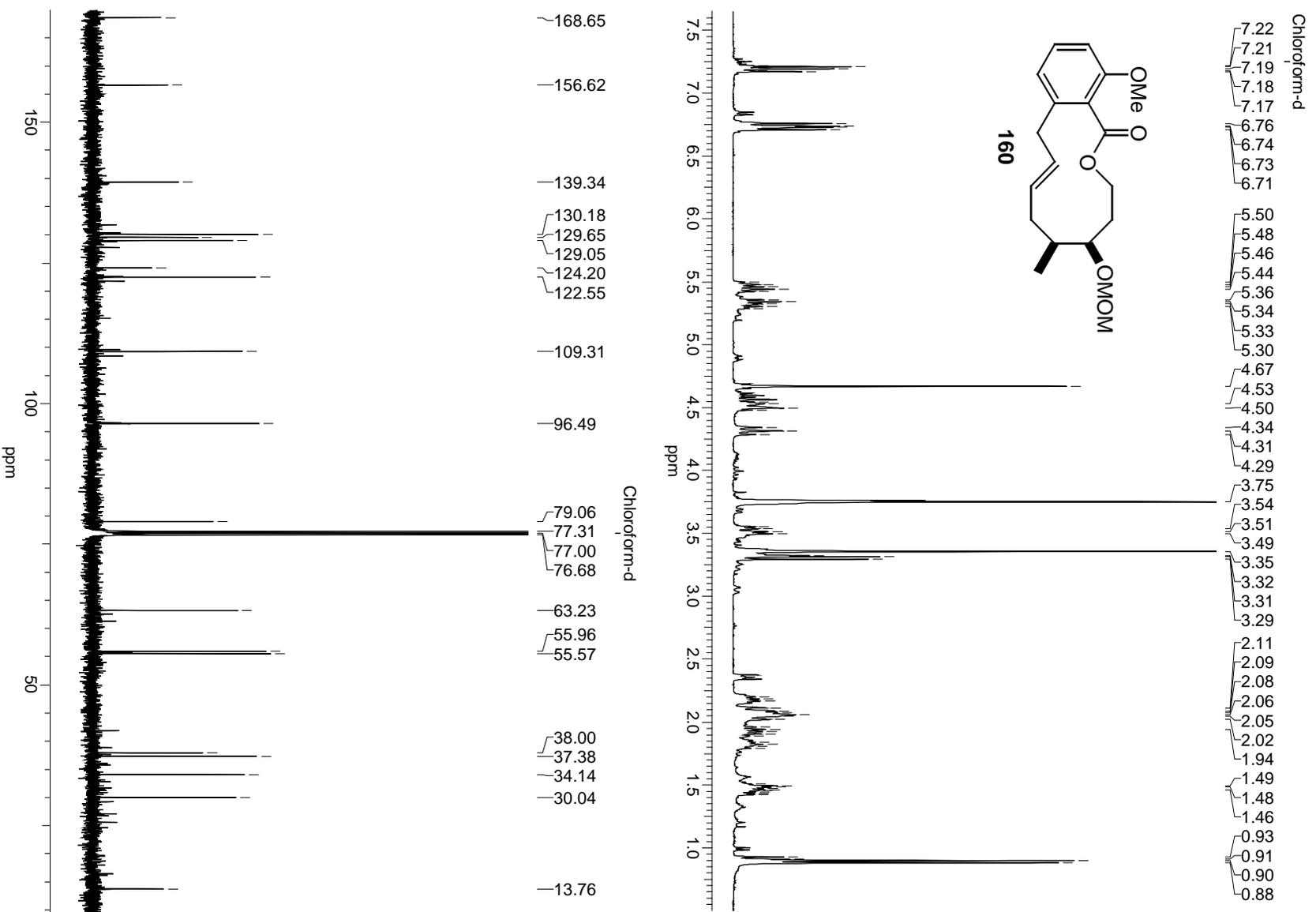


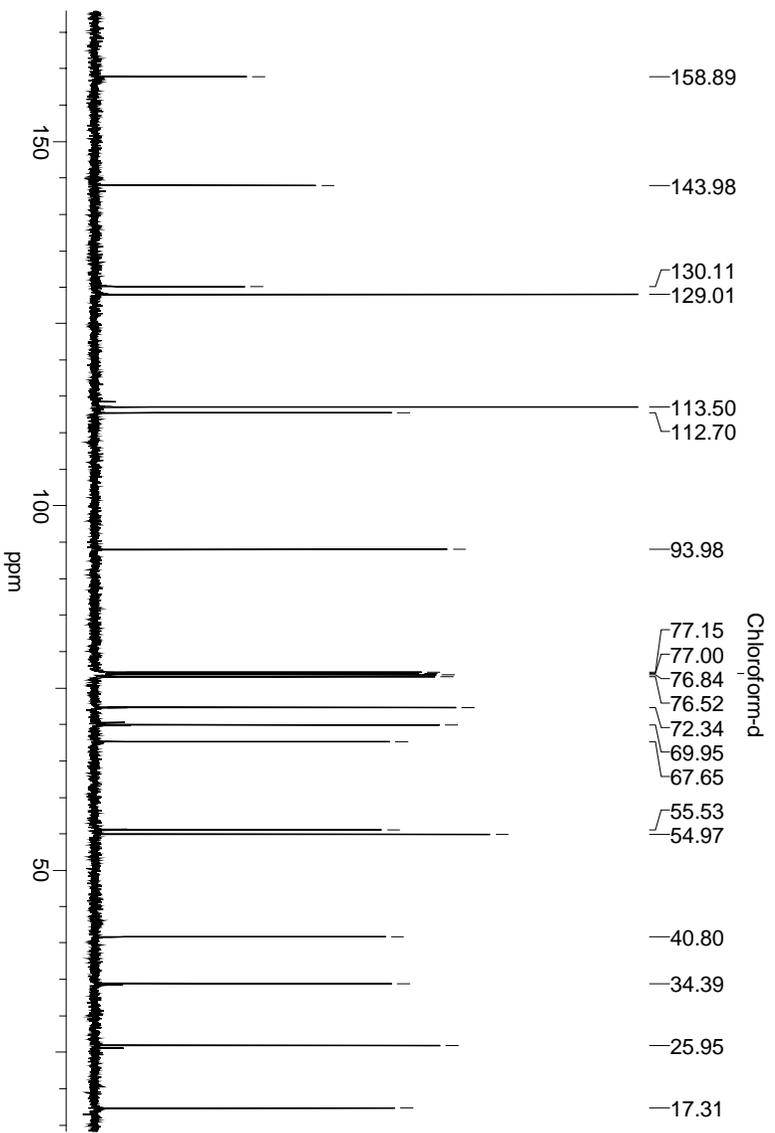
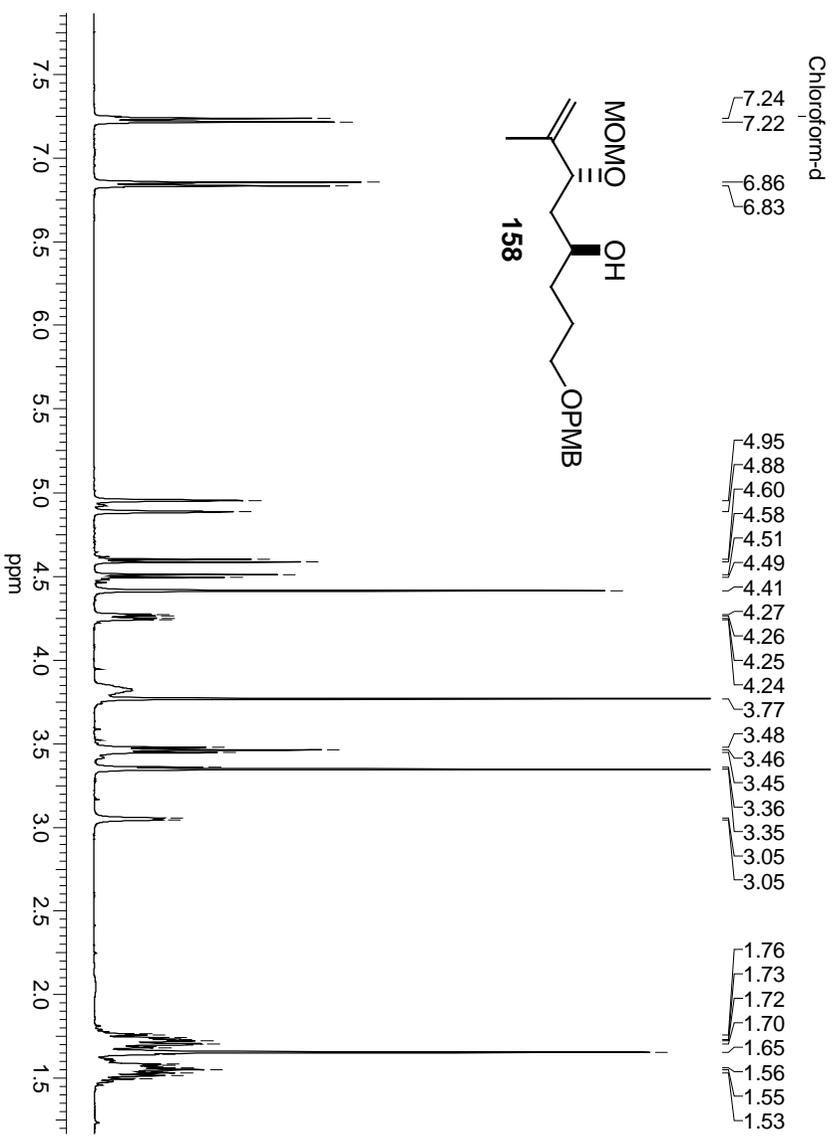
Chloroform-d

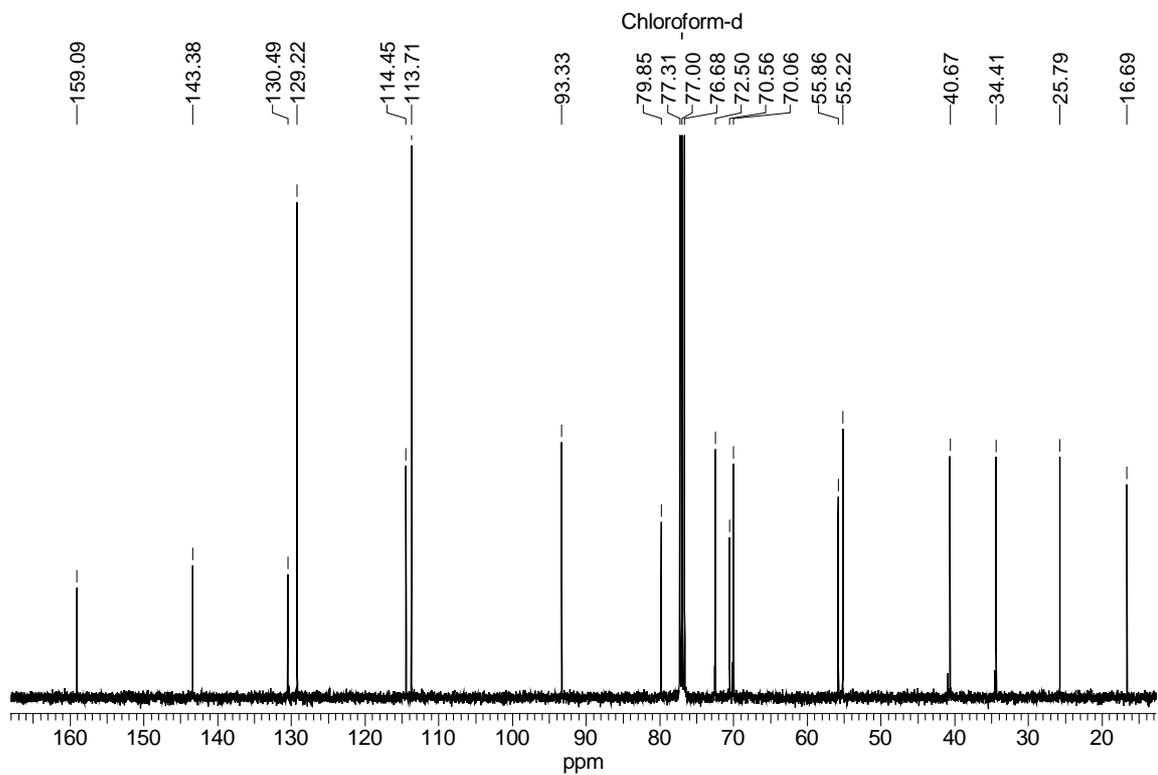
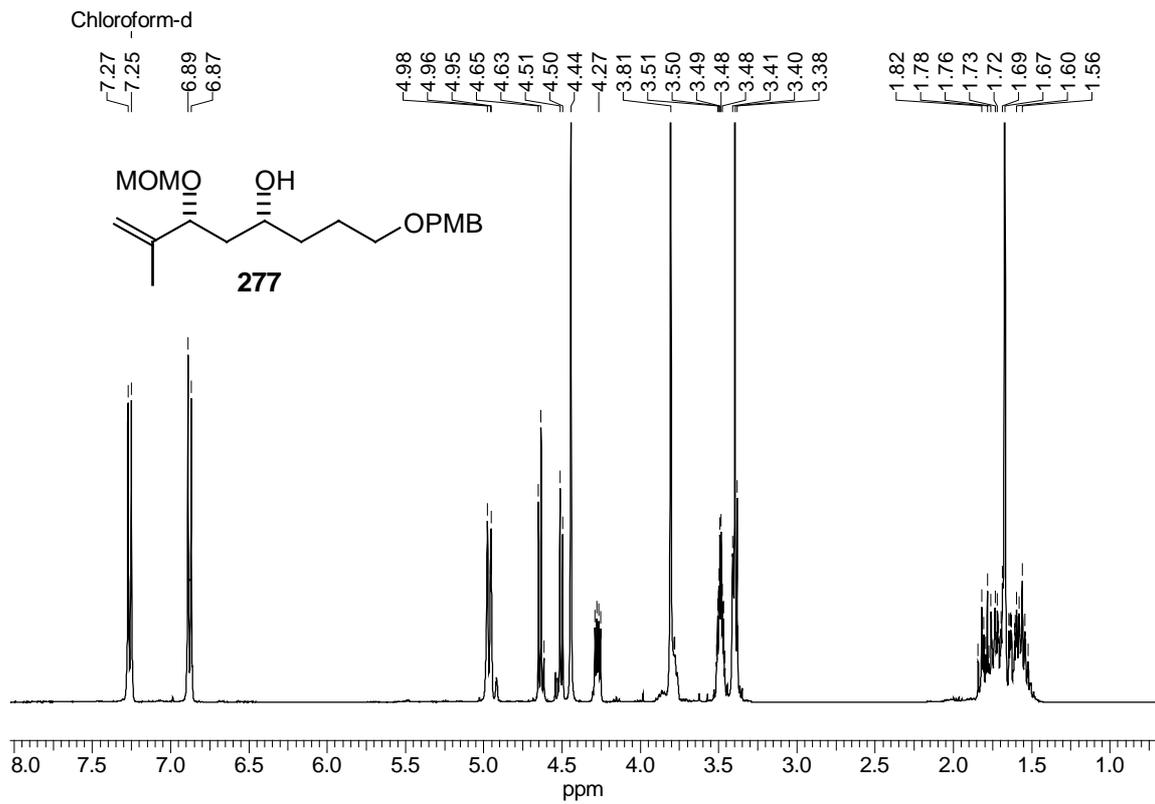




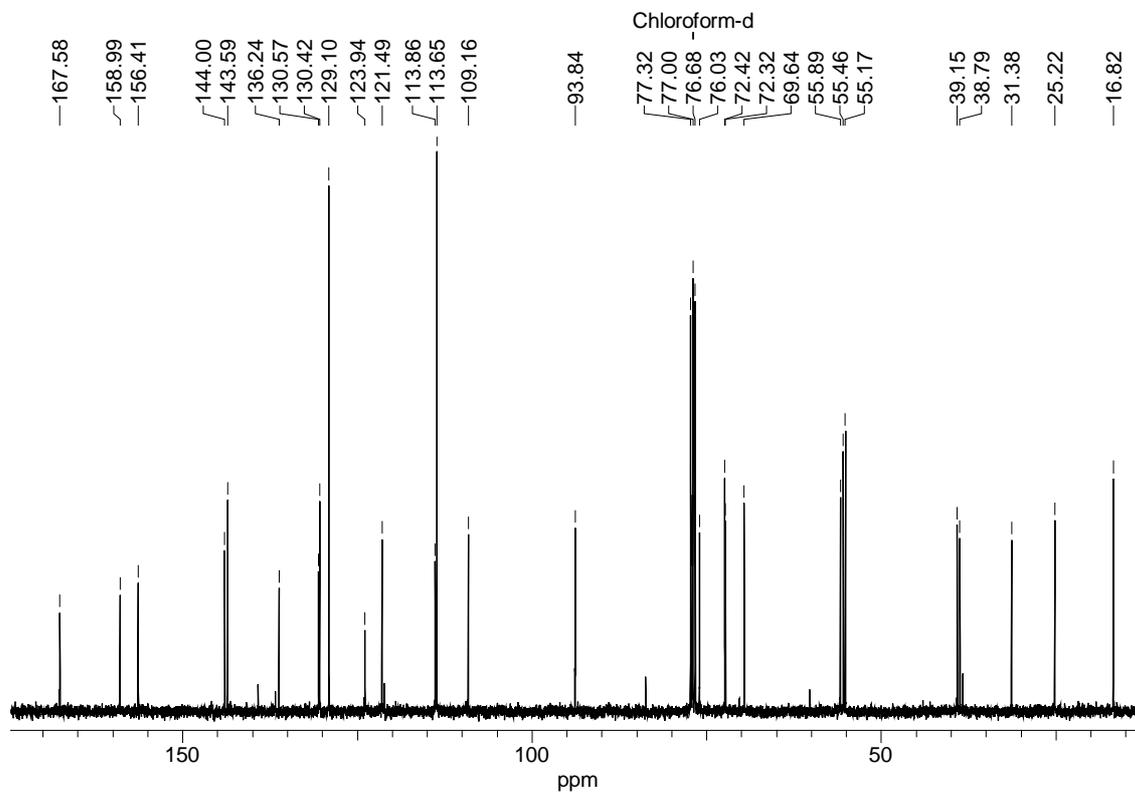
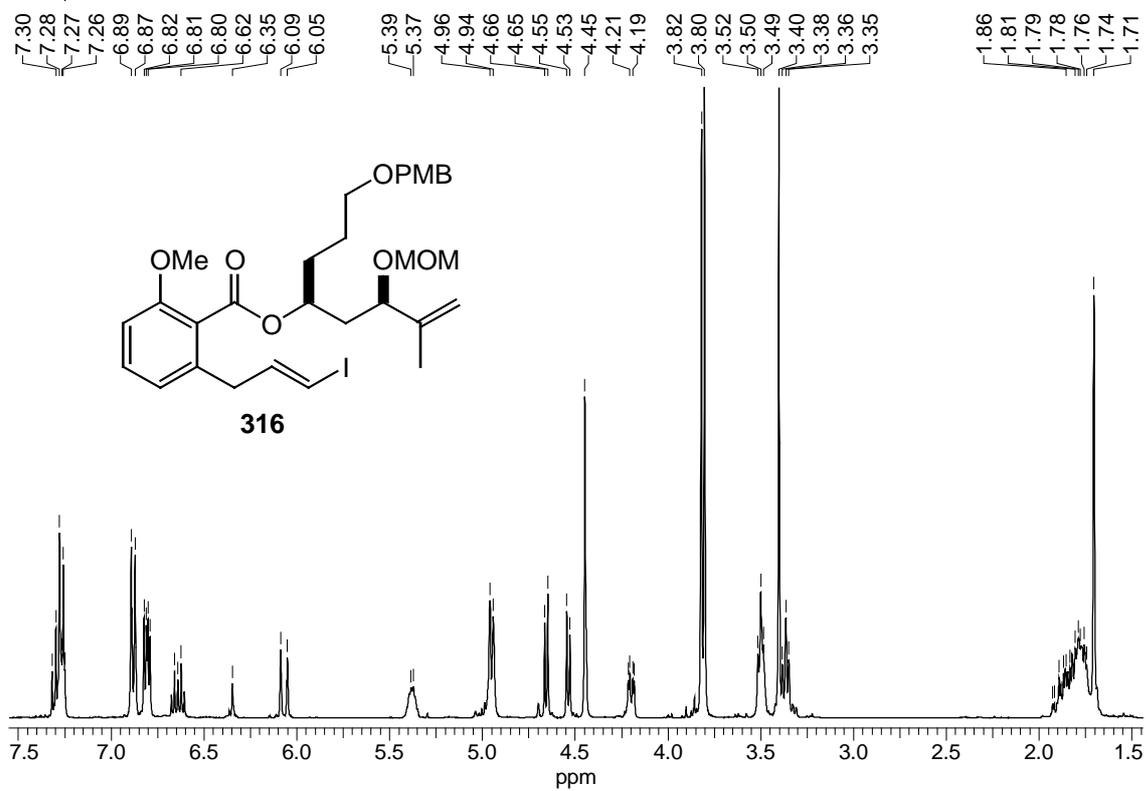


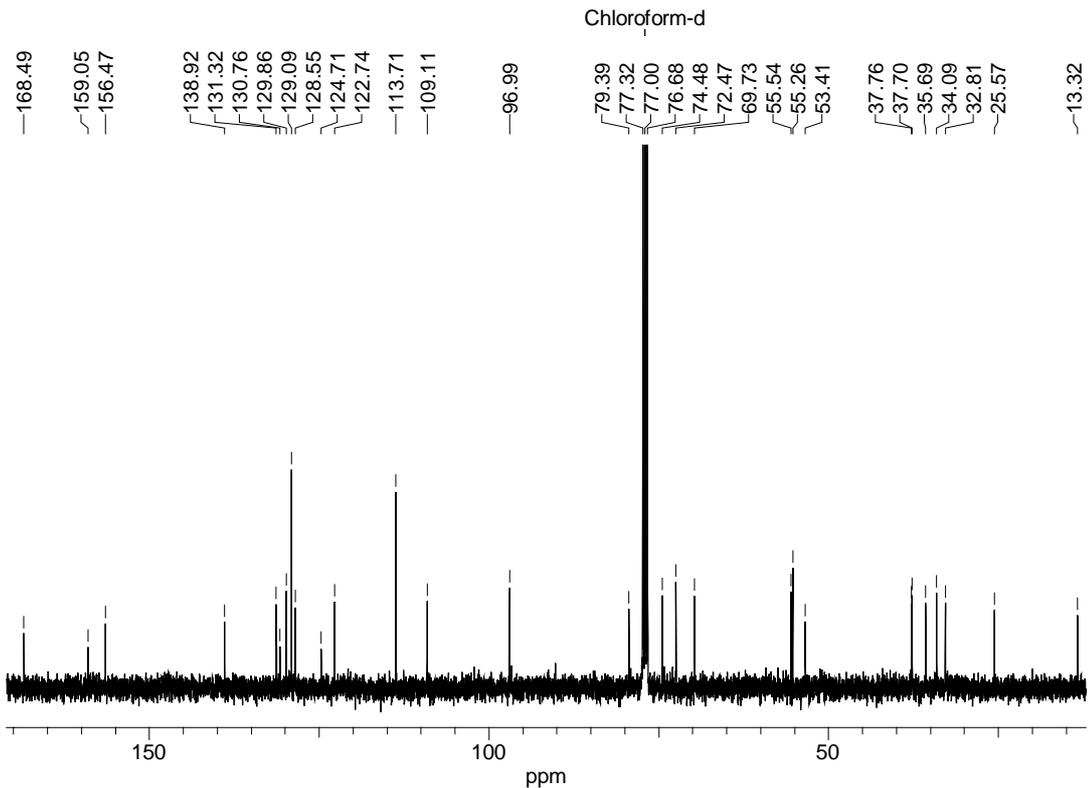
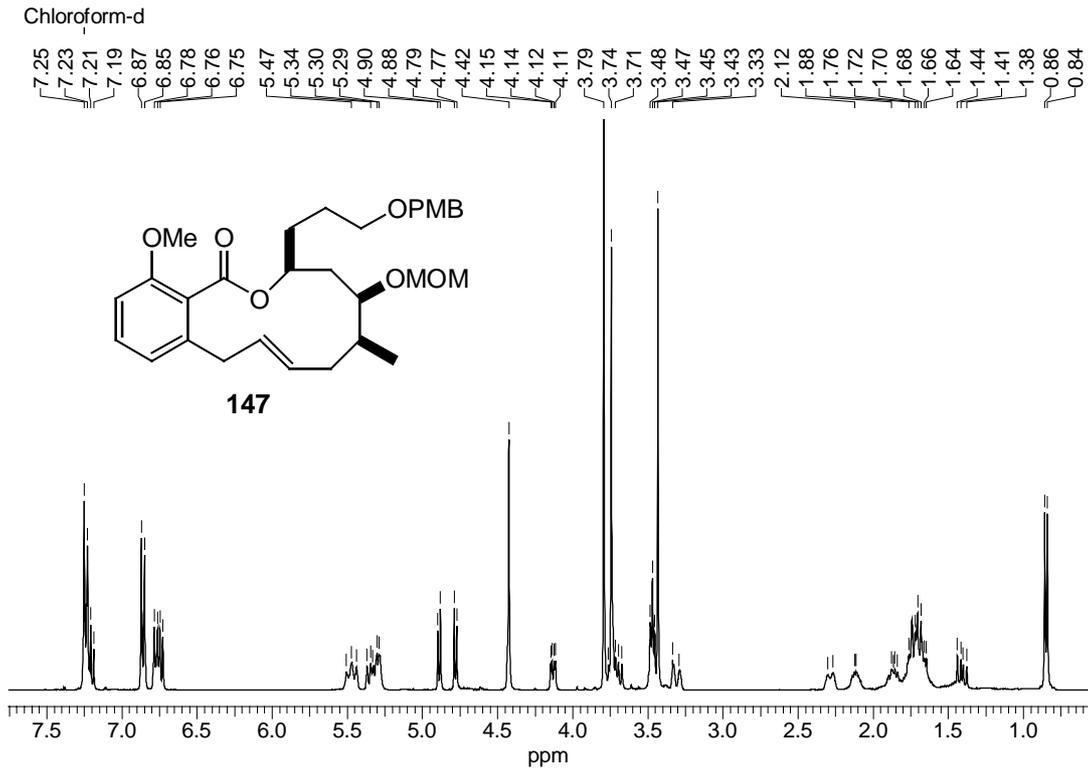






Chloroform-d





Weitere Spektren sind im Internet unter <http://pubs.acs.org> in den „Supporting Informations“ der Veröffentlichung: „M. Bauer, M. E. Maier, Synthesis of the Core Structure of Salicylihalamide A by Intramolecular Suzuki Reaction, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2205-2208.“ abgebildet.

Meine akademischen Lehrer waren:

K. Albert, E. Bayer, M. Brendle, H. Eckstein, G. Gauglitz, K. Geckeler, W. Göpel, G. Häfelinger, H. Hagenmaier, M. Hanack, D. Hoffmann, V. Hoffmann, W. Jäger, G. Jung, S. Kemmler-Sack, W. Koch, D. Krug, N. Kuhn, E. Lindner, M. E. Maier, H. A. Mayer, H.-J. Meyer, U. Nagel, W. Nakel, H. Oberhammer, D. Oelkrug, H. Pauschmann, G. Pausewang, H. Pommer, D. Schrenk, V. Schurig, E. Schweda, F. F. Seelig, H.-U. Siehl, G. Staudt, H. Stegmann, J. Strähle, W. Voelter, U. Weimar, H.-D. Wiemhöfer, K.-P. Zeller, C. Ziegler.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Matthias Bauer
Geburtstag: 18. Februar 1972
Geburtsort: Freudenstadt
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch
Konfession: evangelisch

Ausbildung

1978 – 1982 Grundschule Altensteig

1982 – 1991 Gymnasium der Jugenddorf Christophorus-Schule Altensteig

1991 – 1992 Wehrdienst im Sanitätsbataillon 10 in Horb

1992 – 1998 Chemiestudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Thema der Diplomarbeit: „Intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen mit α -Methylenlactonen als Dienophil“

September 1998 Abschluß als Diplom-Chemiker

seit Oktober 1998 Dissertation mit dem Thema „Synthese des makrocyclischen Grundkörpers der Salicylihalamide“ am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen (Arbeitsgruppe Prof. Dr. M. E. Maier)

25. September 2002 Mündliche Promotionsprüfung