

Synthese-Studien zu Bausteinen

von

Epothilon und Pelorusid A

Dissertation

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

2002

vorgelegt von

Michael Bugl

Tag der mündlichen Prüfung:

24.10.2002

Dekan:

Prof. Dr. H. Probst

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. M. E. Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. G. Häfelinger

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 Juli 1998 bis März 2002 angefertigt.

Herrn Prof. Dr. M. E. Maier danke für die Überlassung des Themas, für die hervorragende Betreuung sowie für seine vielen Ratschläge und Anregungen, 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, Messungen und Auswertung verschiedenster Daten bedanke ich mich bei G. Nickolson und P. Schuler.

Ebenso bedanke ich mich recht herzlich bei meinen Kolleginnen und Kollegen aus dem Arbeitskreis Maier für die gute Zusammenarbeit, für so manche Tipps und Anregungen und für zahlreiche interessante Diskussionen.

Ein großes Dankeschön geht auch an Frau Werner für die Aufbereitung der Lösungsmittel, die Verwaltung der Chemikalien und Hilfe bei der Abfallentsorgung.

Mein weiterer Dank gilt den Kollegen und Kolleginnen aus dem Arbeitskreis die hin und wieder bei so manchen Alltagsproblemen im Labor mit Rat und Tat zur Seite standen.

Dr. M. Bauer, M. Eipert, Dr. F. Richter, Dr. F. Scheufler danke ich besonders für die zahlreichen und interessanten Diskussionen.

Publikationen:

M. E. Maier, M. Bugl, Synthesis of Spiro Ethers by Ring Closing Metathesis, *Synlett* **1998**, 1390-1392.

Poster:

Tz. Lapeva, M. Bugl, M. E. Maier, An Efficient Approach to Epothilone Analogues, 37th IUPAC Congress: Frontiers in Chemistry

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Antitumorstoffe	3
3	Struktur Wirkungs- Beziehung	4
3.1	Taxol, Epothilon Strukturvergleich	7
3.2	Biologische Eigenschaft der Epothilone und Taxole	8
3.3	Verbindungen die an die GTP-Bindungsstelle binden	11
3.4	Verbindungen die an die Colchicin-Bindungsstelle binden	13
3.5	Microtubuli stabilisierende Verbindungen	14
3.6	Destabilisierung des Microtubli-Verbundes	15
3.7	Epothilone und identifizierte Bruchstücke	16
3.8	Biosynthese der Epothilone	18
4	Wichtige Epothilon Synthesen der vergangenen Jahre	19
4.1	Danishefsky Totalsynthese von Epothilon A	20
4.2	Nicolaou Synthese von Epothilon A	24
4.3	Schinzer Synthese von Epothilon A	27
4.4	Festphasensynthese von Nicolaou	29
4.5	Weitere Epothilon- oder modifizierte Baustein Synthesen	31
4.6	Mulzer C1-C9 und C11-C21	31
4.7	Kalesse-Meyer Synthese von C1-C9	32
4.8	Wessjohann Synthese von C1-C6	33
4.9	Taylor enantioselektive Synthese der Thiazol-Seitenkette	34
4.10	De Brabander enantioselektive Synthese des Schlüsselbausteines 46	35
4.11	Variation der Ringgrößen	35
4.12	Aza-Epothilone	37
5	Pharmazeutika aus Marinen-Quellen Pelorusid A	39
5.1	Quellen und Anwendung einiger mariner Naturstoffe	39
5.2	Bryostatin	39
5.3	Pelorusid A	40
6	Elektrospray - Massenspektrometrie	43
6.1	Ionenerzeugung	43
6.2	HPLC-MS-Kopplung	44
6.3	Chiralität und Enantioselektivität	46
7	Aufgabenstellung	47
7.1	Epothilon	47
7.2	Pelorusid A	48
8	Ergebnisse und Diskussion	49
8.1	Synthesewege zur Darstellung von Epothilon A	49

8.1.1	Retrosynthetische Analyse	49
8.1.2	Retrosynthese und Synthese des C1-C7 Bausteins	50
8.1.3	Syntheseweg 1 zu Baustein C1-C7	51
8.1.4	Syntheseweg 2 zu Baustein C1-C7	54
8.1.5	Syntheseweg 3 zu Baustein C1-C7	56
8.1.6	Aldolreaktionen.....	58
8.1.7	Syntheseweg 4 zu Baustein C1-C7	61
8.1.8	Syntheseweg 5 zu Baustein C1-C7	62
8.2	Synthesestudien zur Darstellung von Pelorusid A	64
8.2.1	Retrosynthetische Analyse	64
8.2.2	Synthese des Bausteines C1-C8.....	65
8.2.3	Syntheseweg 1 zu Baustein C11-C15	68
8.2.4	Syntheseweg 2 zu Baustein C11-C15	70
8.2.5	Syntheseweg 3 zu Baustein C11-C15	73
9	Zusammenfassung und Ausblick	74
10	Experimenteller Teil	76
10.1	Arbeitstechnik	76
10.2	Spektroskopie und Analytik	77
10.3	Kernresonanzspektren	77
10.4	Massenspektrometrie	77
10.5	Infrarotspektroskopie.....	78
10.6	Polarimetrie	78
10.7	Chromatographie HPLC.....	78
10.8	Beschreibung der Experimente.....	79
11	Literaturverzeichnis	125

Abkürzungen

AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril
Ar	Aryl
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
BHT	2,2-di-tert-Butyl-p-cresol
BINOL	1,1-Bi-2-naphthol
Bn	Benzyl
Bz	Benzoyl
C°	Grad Celsius
CDCl ₃	Deuteriochloroform
COSY	Correlation Spectroscopy
Cy	Cyclohexyl
d	Chemische Verschiebung in ppm
DAP	1,3-Diaminopropan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	1,3-Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon
DHP	3,4-Dihydro-2H-pyran
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
4-DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	Elektronenstoß-Ionisation
Et	Ethyl
FD	Felddesorption
h	Stunde
HMDS	Bis(trimethylsilyl)amid
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie
Hz	Hertz
Ipc	Isopinocampheyl
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante (NMR)
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid

<i>m</i> CPBA	m-Chlorperbenzoesäure
LDA	Lithiumdiisopropylamin
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
<i>m/z</i>	Masse zu Ladung
mbar	Millibar
<i>m</i> CPBA	2-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MEM	Methoxyethoxymethyl
MHz	Megahertz
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
MS 4 Å	Molekularsieb 4 Angstrom
Ms	Methansulfonyl
<i>n</i>	Normal
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NBS	N-Bromsuccinimid
<i>n</i> BuLi	n-Butyllithium
NIS	N-Iodsuccinimid
NMO	N-Methylmorpholin-N-oxid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
OTf	Trifluormethansulfonat
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
Ph	Phenyl
PMB	p-Methoxybenzyl
PMBCl	p-Methoxybenzylchlorid
ppm	Parts per million
PPTS	Pyridinium-p-toluolsulfonat
Py	Pyridin
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetra-n-butylammoniumiodid
TBDPS	tert-Butyldiphenylsilyl
TBS	tert-Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetra-n-propylammoniumperruthenat
TPS	Triphenylsilyl
<i>p</i> TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
u	Atommasse
Z	cis

1 Einleitung

Von heute mehr als 30.000 bekannten Krankheitsbildern ist etwa nur ein Drittel symptomatisch und kann daher nur wenig ursächlich behandelt werden. Hier steht die Suche nach Leitstrukturen für die Entwicklung von neuen hochwirksamen Medikamenten im Mittelpunkt pharmazeutisch-chemischer Unternehmen. Aufgrund der Fortschritte der Molekularbiologie ist ein stetig wachsender Erkenntnisgewinn über Krankheitsbilder auf molekularer Ebene möglich. Eine wichtige Quelle zur Leitstruktursuche neuer Medikamente bilden Synthetika, die in „Chemischen Bibliotheken“ und „Kombinatorischen Bibliotheken“ zum Testen im Hochdurchsatz-Screening (HTS) zur Verfügung stehen. Durch Verknüpfung von Automatisierung und simultaner Synthese können in sehr kurzer Zeit viele neue Stoffe erzeugt werden. Die Entwicklung neuer Strukturen konnte jedoch nicht mit der Entwicklung von Modellen und Testsystemen für unterschiedliche Erkrankungen Schritt halten. Ein möglicher Ausweg stellt nach wie vor die strukturelle Vielfalt der Naturstoffe dar.

Naturstoffe besitzen gegenüber chemisch-synthetischen Verbindungen den Vorteil, dass sie komplexe Strukturen besitzen, die viel mehr biologische Informationen tragen und synthetisch oft nur mit großem Aufwand hergestellt werden können.

Bereits in früher Zeit wurden Naturprodukte wie z. B. die Weidenrinde (Salicylsäure), die Chinarinde (Chinin) oder der chinesische Beifuß (Artemisinin) zur Therapie von Krankheiten eingesetzt. Durch Zufall wurden Ende der 30er Jahre Mikroorganismen als Sekundärstoffproduzenten von bedeutsamen Medikamenten wie den β -Lactamen (Penicillin G) und den Makrolidantibiotika (Erythromycin) entdeckt^[1]. In den letzten Jahren haben Naturstoffe ihren hohen therapeutischen Wert immer wieder unter Beweis gestellt, wie aus den Arzneimittelzulassungen zu ersehen ist. Neben Camptothecin, FK 506 und Acarbose ist Taxol, das aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*, Oregon) isoliert wurde, eines der vielversprechendsten Zytostatika der letzten 20 Jahre. Es hat bereits gute Therapieerfolge für fortgeschrittene Eileiterkarzinome und maligne Melanome gezeigt^[2,3].

In den letzten Jahren wurde das Augenmerk der Naturstoffforscher immer mehr auf die Nutzung mariner Ressourcen als Quelle für neue Wirkstoffe gerichtet.

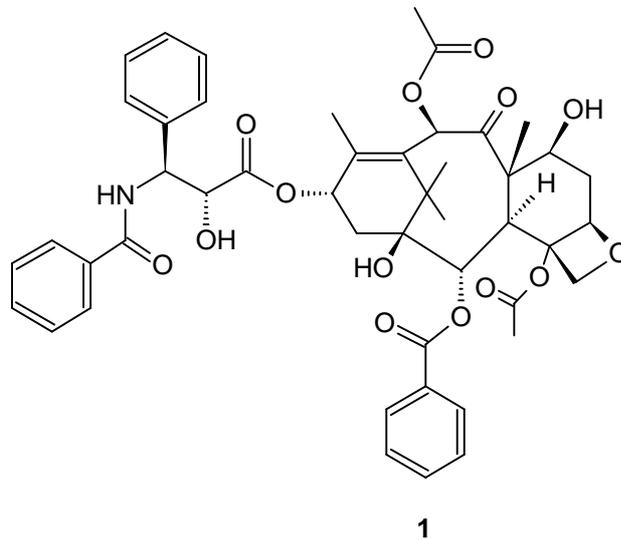
Die marine Umgebung bietet eine größere Artenvielfalt als der terrestrische Bereich. Das Meer bedeckt 71% der Erdoberfläche und besteht aus vielen verschiedenen Habitaten, von Korallenriffen bis hin zu tropischen und arktischen Meeren, heißen Quellen und der Tiefsee. Die Ozeane besitzen aufgrund ihrer hohen Produktivität eine marine Biomasse, die etwa 20% über der terrestrischen liegt. Die Biomasse sinkt exponentiell mit der Meerestiefe, während die Diversität der Species ansteigt. Mehr als 3×10^8 km² der Meere sind tiefer als 1.000 m mit einigen Bereichen, die eine Tiefe von 10.000 m erreichen. Über 51% der Meeresflächen ist über 3.000 m tief^[4].

Aufgrund der biologischen Vielfalt überschreitet die marine Umgebung das Reich der terrestrischen Lebewesen, daher liegt hier das größere Potential bei der Suche nach neuen Wirkstoffen. Marine Naturstoffe zeichnen sich durch ungewöhnliche funktionelle Gruppen aus, insbesondere durch die Substitution mit den Halogenen Chlor und Brom. Weiterhin sind komplexe Heterocyclen, Ringsysteme und Terpenoide weit verbreitet. Viele marine Toxine gehören zur Gruppe der Polyetherverbindungen. Eine Besonderheit sind Peptide und Depsipeptide mit teilweise ausgefallenen Aminosäuren^[5].

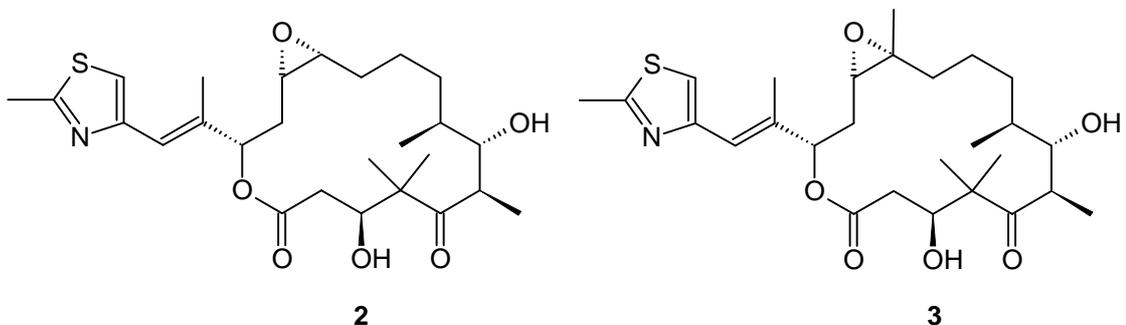
Inzwischen sind über 6000 Verbindungen aus marinen Organismen beschrieben (Datenbank MARINLIT). Zurzeit befinden sich die vier marinen Naturstoffe Bryostatin-1, Halichondrin B, Didemnin B, Ecteinascidin 743 in Phase II des klinischen Tests als Antitumormittel^[6].

2 Antitumorstoffe

Früher wurden Pharmazeutika überwiegend aus Pflanzen hergestellt. Seit einigen Jahren widmet man sich verstärkt der Erforschung von Bakterien und mariner Quellen. Zum einen wurden neue Molekülstrukturen gefunden, die bis dahin nicht bekannt waren und die einen anderen Wirkmechanismus aufwiesen als bis dahin bekannte Moleküle, zum anderen waren sie multidrug resistance (MDR). Der bis heute meist verwendete Tumorstoff ist das 1971 entdeckte Diterpen Taxol (**1**) (Paclitaxel)^[7], das in der Pazifischen Eibe vorkommt. Sein Einsatzgebiet in der Medizin ist sehr breit. Besondere Bedeutung erlangte es bei der Behandlung von Ovarial- und Brustkrebs^[8].



Eine neue Klasse von Antitumorstoffen sind die Epothilone A (**2**) und B (**3**), die von Höfle und Reichenbach und deren Mitarbeitern bei der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Deutschland 1987 entdeckt wurden^[9].



Epothilon wurde aus Kulturextrakten des Myobakterium *Sorangium cellulosum* Stamm So ce90 isoliert. Das Bakterium wurde zuerst im Uferboden des Zambesi Flusses in Südafrika gefunden.

Aufgrund der Aktivität gegen *Mucor hiemalis*^[10] wurden die Epothilone und ihre Spirangine (Verbindungen, die aus demselben Organismus isoliert wurden) zuerst als potentielle Antimykotika und Pestizide getestet^[9,11]. Doch es stellte sich bald heraus, dass Epothilon zu toxisch ist. Unabhängig von der Gruppe um Höfele entdeckte und isolierte Merck in den USA Epothilon A und B^[10,12]. Sie machten dabei die Entdeckung, dass Epothilon ähnlich wie Taxol Tumorzellen zerstört und zwar durch Induktion der Polymerisation von Tubulin zu Mikrotubulin und Stabilisierung der Mikrotubuli. Bei den Tubulin Assay's zeigte sich, dass Epothilon A so wirksam ist wie Paclitaxel und Epothilon B 2000-5000 mal wirksamer ist^[12,13]. Erst 1996 gelang es, die absolute Konfiguration von Epothilon A und B aufzuklären woraufhin ein weltweiter Synthesewettbewerb begann^[10]. Fast zeitgleich wurden drei Synthesearbeiten von den Arbeitsgruppen Danishefsky^[14], Nicolaou^[15] und Schinzer^[16] veröffentlicht. Die Arbeiten konzentrierten sich auf die Synthese des einfacheren Epothilon A. Die erste Totalsynthese von Epothilon A wurde 1996 von Danishefsky veröffentlicht, gefolgt sind nach wenigen Wochen die Totalsynthesen der beiden anderen Gruppen Nicolaou und Schinzer. Danishefsky gelang 1997 auch die erste Totalsynthese von Epothilon B^[17,18] und weitere Synthesen zu allen bekannten Epothilonen wurden bis heute veröffentlicht.

3 Struktur Wirkungs- Beziehung

Zu Beginn der Epothilon Forschung wusste man nicht, welche Stellen im Molekül für die biologische Aktivität relevant sind und welche nicht. Man begann Epothilon Derivate zu synthetisieren^[19,20,21,22,23,24], und in sehr kurzer Zeit wurden hunderte Epothilon Derivate synthetisiert und auf ihre Aktivität untersucht. Die gewonnenen Daten flossen in das Design neuer Epothilon Derivate ein.

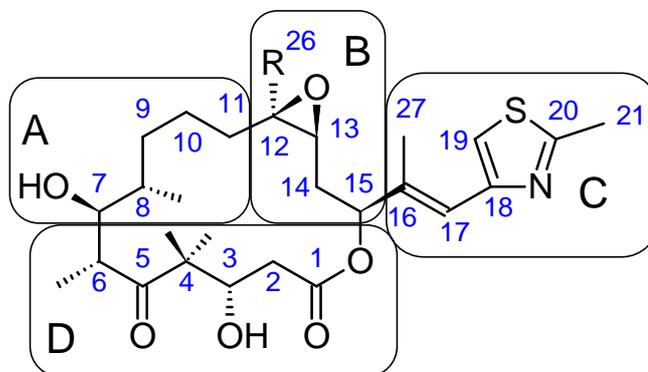


Abbildung 1: Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei den Epothilonen

Durch die vielen Epothilon Derivate kristallisierten sich vier Zonen heraus, die eine biologische Bedeutung haben.

In der Zone A fand man heraus, dass die (6R,7S)-Konfiguration von entscheidender Bedeutung ist. Die (8S)-Konfiguration ist wichtig, eine 8,8-gem-Dimethylgruppe und eine 8,8-gem-H₂-Gruppe wird nicht toleriert und die Ringgröße ist entscheidend.

In der Zone B fand man, dass das C12-C13 Epoxid für die Tubulin-Polymerisations-Aktivität nicht entscheidend ist, eventuell aber entscheidend für die Toxizität. Die Konfiguration des Epoxids kann, muss aber keinen wichtigen Einfluss haben. Der Rest an C26 spielt eine wichtige Rolle, R = Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Hexyl-Gruppen werden toleriert.

In der Zone C fand man, dass die direkte Anknüpfung einer aromatischen Einheit an C15 nicht angenommen wird. Die Anbindung eines Thiazols als Ester wird auch nicht toleriert. Oxazolyl-Derivate sind aktiv. An C20 derivatisierte Thiazole werden alle angenommen bis auf sterisch anspruchsvolle Gruppen. Von großer Bedeutung ist das basische Stickstoffatom im Thiazol. Die Substitution an C27 verringerte die Aktivität von Epothilon.

Mit die wichtigste Zone im Molekül ist die Zone D. Hier wird zwischen C2-C3 eine Doppelbindung toleriert. Die Konfiguration (3S) ist wichtig und an 4,4 werden Ethanogruppen nicht toleriert. Die entscheidende Stelle ist die Konfiguration an (6R,7S).

Vergleicht man verschiedene biologisch-medizinische Tests, so ist ersichtlich dass Epothilon B die größte Aktivität aufweist.

Die Tabelle zeigt die relative biologische Aktivität von Taxol und den natürlichen Epothilonen^[19]

	EC ₅₀ ^[a] (µM)	IC ₅₀ ^[b] (nM) Zell-Linie 1A9	IC ₅₀ ^[b] (nM) Zell-Linie 1A9PTX10	IC ₅₀ ^[b] (nM) Zell-Linie 1A9PTX22	IC ₅₀ ^[c] (nM) MCF7
Taxol	4.7	1.40	32	38.0	4.2
Epothilon A	4.6	2.20	20	5.90	5.1
Epothilon B	3.4	0.13	1.0	0.39	1.0
Epothilon C	8.3	32.0	>100	100	38
Epothilon D	3.9	6.50	23	9.00	9.3
Epothilon E	-	>100	50	20	-

[a] Der EC₅₀-Wert ist als Wirkstoffkonzentration definiert, bei der das Protein zu 50% polymerisiert.

[b] Inhibierung des Karzinomzellwachstums an Ovarien. Die parentale Ovarialzelllinie, die als Klon von Linie A2780 abstammt, wurde verwendet um Taxol-resistente Zelllinien durch

Inkubation der Zellen mit steigenden Konzentrationen an Taxol mit Verpamin zu erhalten. Züchtung der Zellen erfolgte mit Wirkstoff in 96 h.

[c] Die MCF7-Zellen stammen vom National Cancer Institut (Drug Screening Programm). Züchtung der Zellen mit Wirkstoff in 48 h.

Wirkstoff	Cytotoxizität ^[a] I	Cytotoxizität ^[a] II	Cytotoxizität ^[a] III
Taxaol	80	12	4
Epothilon A	8	2	1.4
Epothilon B	1.4	1.2	0.2
Epothilon C	100	40	60
Epothilon D	20	24	20
Epothilon E	40	10	6
Epothilon F	3	1.0	0.2

[a] Die Cytotoxizität wurde als IC₅₀ (nM) festgestellt mit folgenden Zell-Linien: I = Mäuse Fibroblast (ATCC CLL 1), II = Menschliches Cervix Carcinom (DSM ACC 158), III = Menschliches Lungen Carcinom (DSM ACC 107)^[25].

Epothilon wurde nicht nur mit einem Lactonring sondern auch als Lactamring^[26] synthetisiert. Im Allgemeinen ist die Tubulin-Polymerisation und die Cytotoxizität der Lactamanaloga schlechter als die der natürlichen Epothilone^[27]. Sie befinden sich in der klinischen Testphase.

Wirkstoff	EC _{0,01} (μM)	HCT-116 IC ₅₀ (nM)
Taxol	5.0	2.3
Epothilon A	2.3	3.2
Epothilon B	1.4	0.42
Epothilon C	5.0	160
Epothilon D	0.80	6.5
Epothilon E	17	6.0
Epothilon F	1.8	0.77
Epothilon A-Lactam	12	130
Epothilon B-Lactam	3.8	3.6
Epothilon C-Lactam	110	NT
Epothilon D-Lactam	5.5	65
Epothilon F-Lactam	130	120

3.1 Taxol, Epothilon Strukturvergleich

Durch die Annahme, dass Epothilon und Taxol ein gemeinsames Pharmakophor aufweisen^[10,28], versuchte man einen strukturellen Zusammenhang von Taxol und Epothilon abzuleiten. Winkler und Axelsen^[29] ordneten 1996 identische Bereiche in Taxol und Epothilon aufgrund von Konformationsanalysen zu. Die Bereiche, die eine Übereinstimmung aufweisen, sind dick hervorgehoben. Neuere Untersuchungen wurden von Giannakakou et al.^[30] durchgeführt und sie fanden auch ein gemeinsames Pharmakophor bei Taxol und Epothilon.

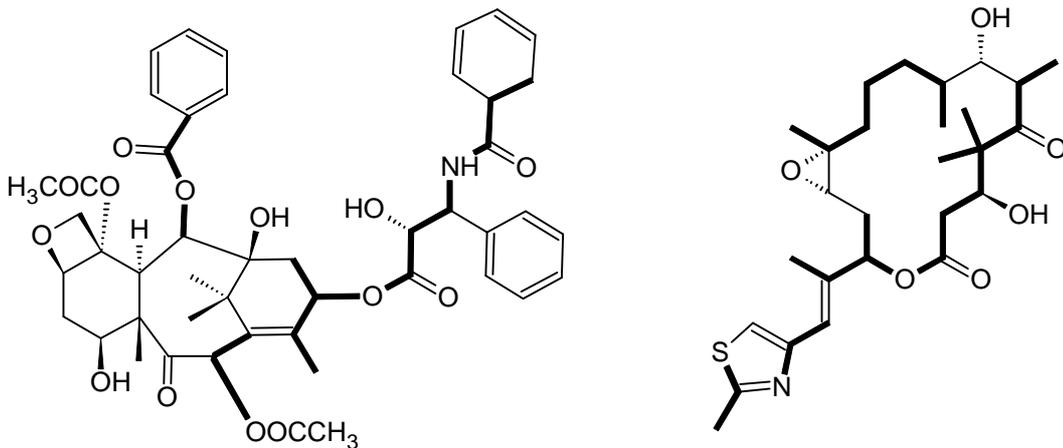


Abbildung 2: Identische Bereiche in Taxol und Epothilon aufgrund von Konformationsanalysen von Winkler und Axelsen

Die absolute Stereochemie der sieben Stereozentren wurde anhand der Röntgen-Kristallstruktur^[10] von Epothilon B festgemacht, die erst 1996 zur Verfügung stand. Davor stützte sich die Strukturanalyse auf spektroskopische und Kristallstrukturdaten^[9,12,28]. Die Kristallstruktur zeigt, dass das Thiazol und die Doppelbindung in einer Ebene liegen und zum Lactonring fast orthogonal stehen und vom Ring weggedreht sind. Frühere Computerberechnungen ergaben, dass das Thiazol und die Doppelbindung nicht in einer Ebene liegen^[31]. Der Name Epothilon entstand durch die Untereinheiten, in die man das Molekül zerlegen kann: **E**poxid, **Th**iazol und **K**eton.

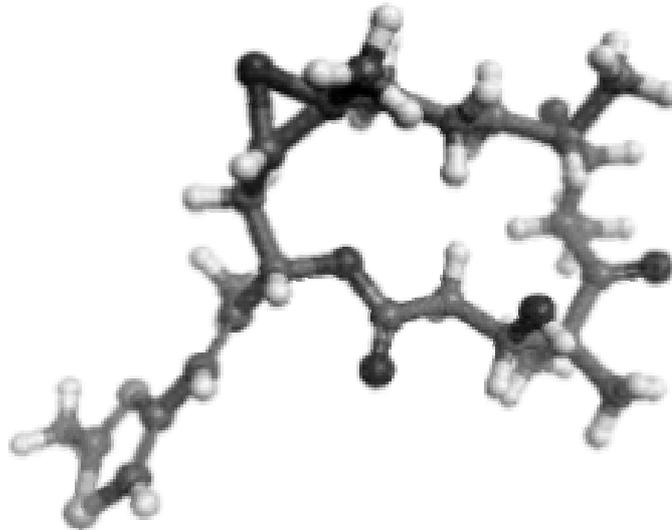


Abbildung 3: Röntgenstruktur von Epothilon B

3.2 Biologische Eigenschaft der Epothilone und Taxole

Der Wirkmechanismus des Taxols wurde 1979 von Horwitz et al. entdeckt und aufgeklärt^[32]. Man nahm an, dass Epothilone die gleiche oder identische Bindestelle mit den Tubuli haben. Eine Untersuchung der Firma Merck auf Wirkung der Epothilone und Taxole auf Tubuli und Mikrotubuli zeigte, dass die Tubulin-Polymerisationsagentien in der Reihenfolge von Epothilon B > Epothilon A > Taxol abnehmen^[12]. Eine neue Veröffentlichung von R.-H. Himes zeigt, dass Taxol und Epothilon B nicht den gleichen Wirkmechanismus haben^[33].

Mikrotubuline bestehen aus Tubulin, das ein heterodimeres Protein ist, aufgebaut aus globulären α - und β -Tubulin-Untereinheiten^[34,35]. Mikrotubuli sind fester Bestandteil des Cytoskelettes in eukaryotischen Zellen. Sie stützen die Zelle und versteifen und formen sie^[36,37,38,39,40,41]. Des Weiteren übernehmen sie Transportfunktionen und transportieren Vesikel, Granula, Organellen und Chromosomen mittels spezieller Bindungsproteine^[41,42,43]. Als Hauptbestandteil der Mitosespindel spielen Mikrotubuli auch eine wichtige Rolle bei der Mitose, dem Prozess während der Zellteilung, bei dem das replizierte genetische Material in Form von Chromosomen gleichmäßig auf die beiden Tochterzellen verteilt wird^[44,45].

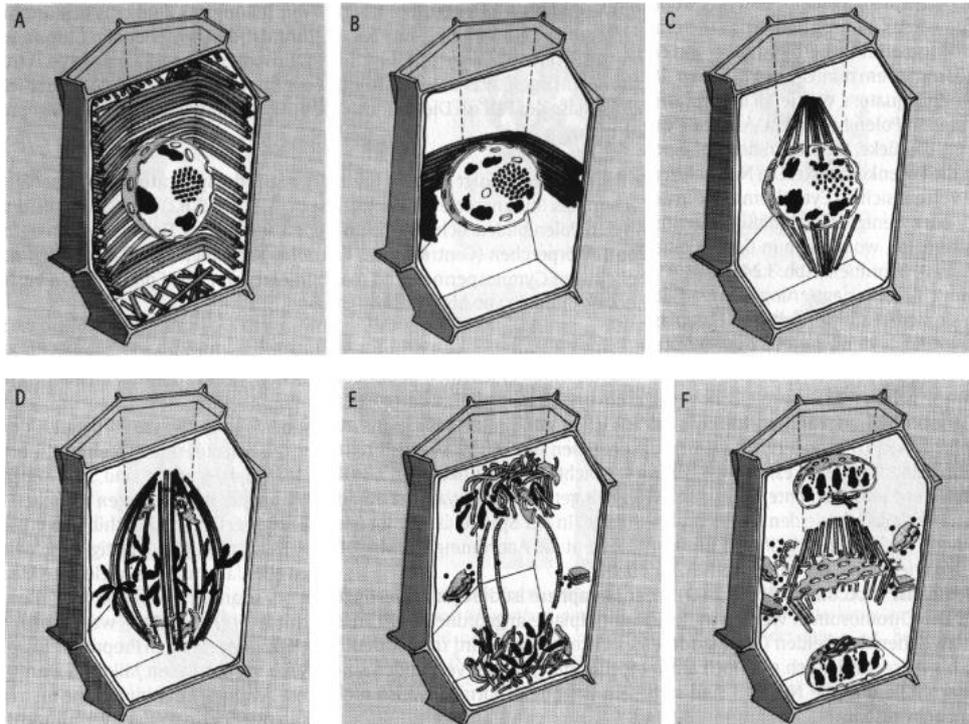


Abbildung 4: Änderung der Mikrotubuli-Anordnung während der Mitose (schematisch)

- A) Interphase. Die Mikrotubuli sind peripher, parallel zum Plasmalemma, angeordnet.
 B) Prophase. Die Mikrotubuli sammeln sich am Zelläquator.
 C) Späte Prophase. Bildung der Kernspindel.
 D) Metaphase.
 E) Frühe Telophase. Zerfall der Mikrotubuli der Kernspindel.
 F) Späte Telophase. Restitution des Zellkerns, Bildung der Zellplatte im Bereich des Phragmoplasten unter Beteiligung von Mikrotubuli und Dictyosomen.

Mikrotubuli bilden Schläuche mit einem Durchmesser von ca. 14 - 28 nm und werden mehrere μm lang^[46]. Die Besonderheit der Mikrotubuline liegt in der Eigenschaft der Polymerisation und Depolymerisation. Mikrotubuline werden nach dem Nucleations-Elongations-Mechanismus gebildet^[47,48], dies ist ein dynamischer Prozess. Mikrotubuli werden innerhalb der Zellen in „Asterne“ gebildet. Ihre dipolaren Strukturen bestehen aus einem dynamischeren (+)-Ende und einem weniger dynamischen (-)-Ende. In der Regel wächst das (+)-Ende schneller^[49]. Das Mikrotubulin-Wachstum und die Dissoziation werden von gebundenen GTP-Molekülen gesteuert. Jedes Tubulin-Heterodimer trägt zwei GTP-Moleküle, von denen aber anscheinend nur das auf der β -Untereinheit eine Funktion hat.

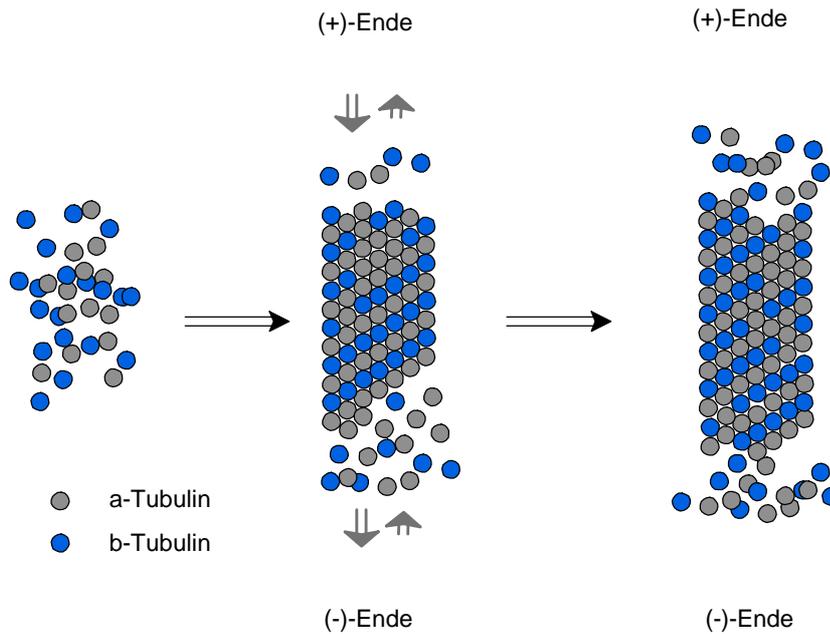


Abbildung 5: Polymerisation von Tubulin zu Mikrotubuli

Nucleation bildet die Anfangsphase des Aufbaus der Mikrotubuli, bei der sich vorgebildetes α - und β -Tubulin-Heterodimer in Gegenwart von Mg^{2+} , Guanosintriphosphat (GTP) und Mikrotubuli-assoziierten Proteinen (MAPs) zusammensetzt. In den Aufbauprozess schreiten nun die Tumorstoffe wie Vinblastin^[47,50,51], Colchicin^[51, 52], Taxol oder die Epothilone ein und unterbinden die Mikrotubuli-Dynamik. Vinblastin bindet mit hoher Affinität an die (+)-Enden der Mikrotubuli, und seine potente Cytotoxizität scheint auf einer relativ kleinen Zahl gebundener Moleküle zu beruhen.

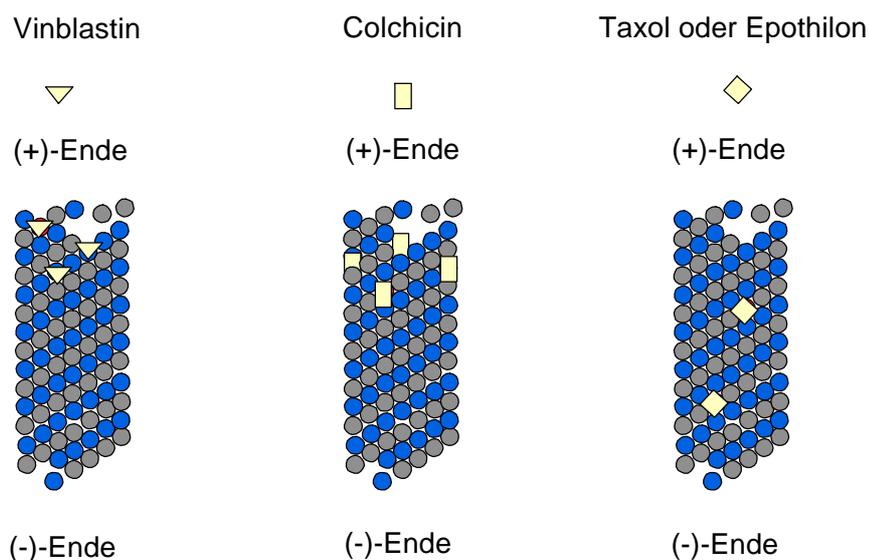


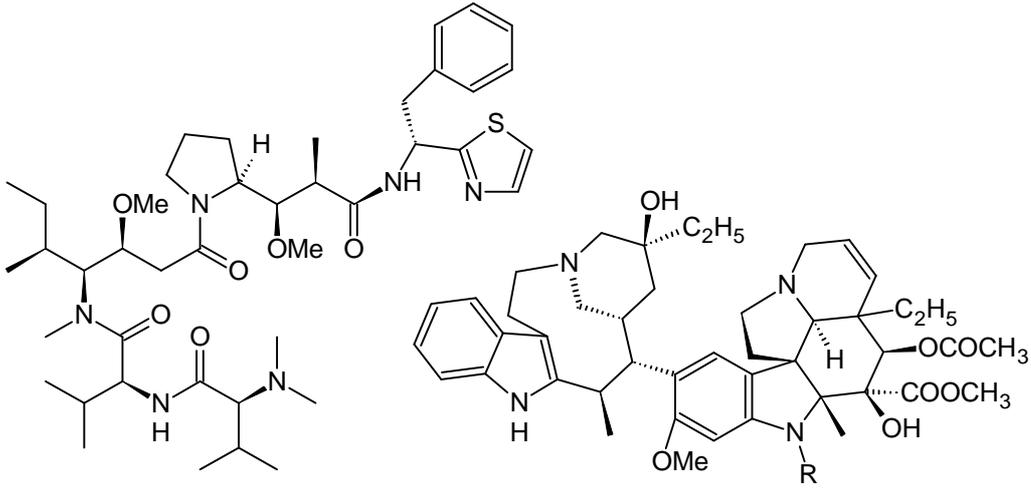
Abbildung 6: Mikrotubulus-Liganden-Komplexe

Colchicin bindet hingegen zuerst an freies Tubulin. Die so gebildeten Komplexe vereinigen sich mit den Mikrotubuli an den wachsenden Enden und damit wird die Mikrotubuli-Dynamik stark gestört. Taxol hingegen beeinflusst direkt die Polymerisation-Depolymerisations-Dynamik der Mikrotubuli, indem es an den Mikrotubuli bindet und diese gegenüber Depolymerisation stabilisiert. Epothilon weist einen ähnlichen Wirkmechanismus auf. Epothilone binden stärker und ein wenig anders an den Rezeptor als Taxol und kann diesen daher verdrängen, was dazu führt, dass Epothilone eine Wirkung bei Taxolresistenten Tumorzellen zeigen.

3.3 Verbindungen die an die GTP-Bindungsstelle binden

Typische Vertreter dieser Gruppe sind die Vinca Alkaloide, die aus der Pflanze *Catharanthus roseus* stammen. Die wichtigsten Verbindungen hier sind Vinblastin (**5**)^[37,53] und Vincristin (**6**)^[54]. Vinblastin wird vor allem gegen Brust- und Testicular Krebs eingesetzt. Vincristin wird bei Leukämie und Neuroblastomen eingesetzt. Weitere Vertreter dieser Klasse sind Dolastin (**4**), Griseofulvin (**8**), Maytansin (**9**)^[55]. Halichondrin B (**7**)^[56]. Die wirksamste Verbindung der Klasse der Polyether-Makrolide wurde aus vier verschiedenen Pilzen isoliert: Axinella, Halichondra, Lissodendoryx und Phakellia.

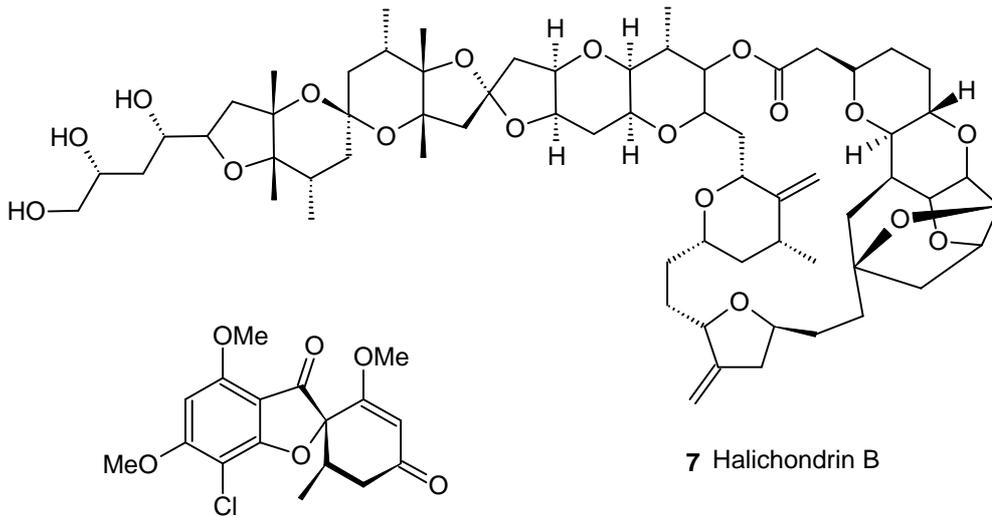
Rihzoxin^[57] zeigt besondere antineoplastische Aktivität bei unterschiedlichen menschlichen Tumor Modellen. Cryptophycin A (**10**)^[58] ist ein neues antimikrotubuli Reagenz, das gegen einige resistente Zell-Linien aktiv ist. Es zeigt besondere Antitumoraktivität bei Mammakarzinom und Hautkrebs^[59]. Ein weiterer cytotoxischer makrocyclischer Polyether ist Spongistatin^[60]. Es verhindert die glutamatinduzierte Polymerisation von Tubuli und verhindert die Bindung von Vinblastin und GTP an Tubulin.



4 Dolastatin

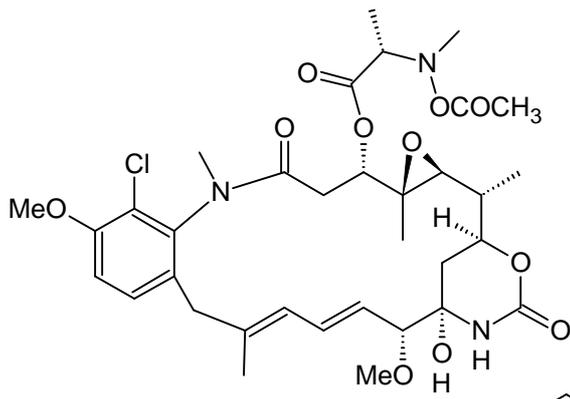
5 Vinblastin R=CH₃

6 Vincristin R=CHO

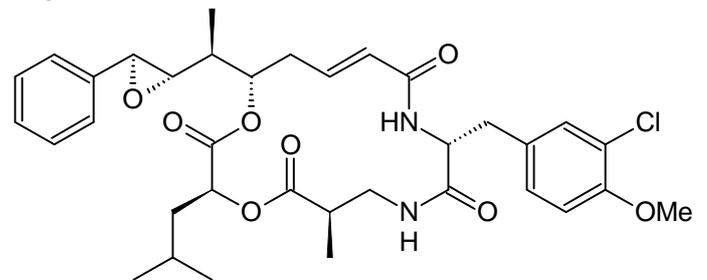


7 Halichondrin B

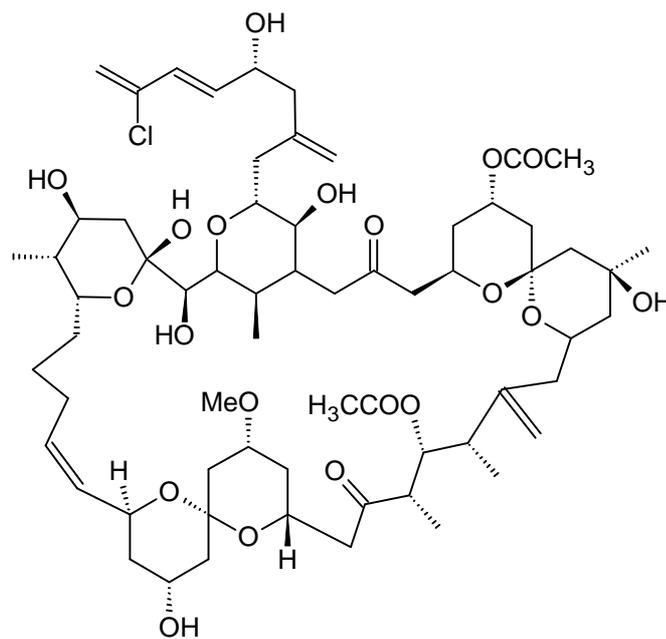
8 Griseofulvin



9 Maytasin



10 Cryptophycin A

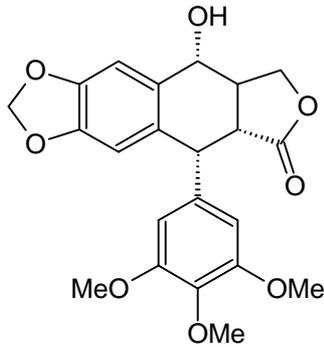


11 Spongistatin

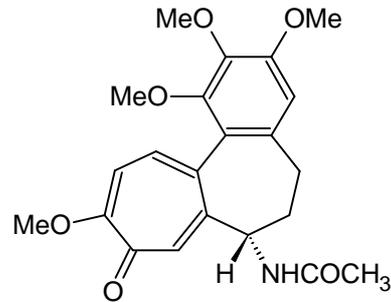
3.4 Verbindungen die an die Colchicin-Bindungsstelle binden

Colchicin (**13**) ist ein Alkaloid, das aus *autum crocus* und auch aus anderen Pflanzen isoliert wurde. Es bekam große Bedeutung, als man entdeckte, dass es die Zellproliferation in der Mitose stoppt. Colchicin ist ein Tropolon-Derivat, das aus drei Ringen besteht, einem sechs-

und zwei sieben- Ringen^[61]. Die Bindung von Colchicin an Tubulin ist sehr langsam, temperaturabhängig und irreversibel. Weitere Vertreter dieser Klasse sind Podophyllotoxin (**12**), isoliert aus *Podophyllum peltatum*, und ist eine tetracyclische Verbindung mit vier Ringen. Einige seiner Derivate werden bei Leukämie und Solid Tumoren eingesetzt.



12 Podophyllotoxin



13 Colchicin

3.5 Microtubuli stabilisierende Verbindungen

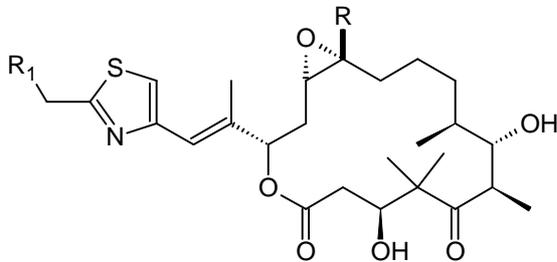
Der am besten bekannte Vertreter ist Taxol (**1**) (Paclitaxel), eine tetracyclische Verbindung, isoliert aus den Nadeln der Pazifischen Eibe. In der Struktur von Taxol befinden sich zwei aromatische Ringe und eine tetracyclische Struktur, die einen Oxetanring beinhaltet, der für die Aktivität wichtig ist^[62]. Taxol ist Mikrotubuli stabilisierend und verhindert die Depolymerisation. Taxol wird vor allem bei Brust- und Eierstock-Krebs eingesetzt. Auch auf andere Krebstypen wurde es getestet wie Lungen-, Kopf- und Halskrebs und auf Melanome.

Eine neue Klasse Mikrotubulin-stabilisierender Verbindungen sind die aus *Sorangium cellulosum* isolierten Epothilone. Die Epothilone blockieren die Proliferation der Zellen zwischen G₂ und der Mitose (G₂-M Phase) während der Zellteilung.

Discodermolid (**14**)^[63,64] ist ein weiterer neuer Vertreter, der aus dem Meer stammt. Seine anti-mykotische Wirkung beruht auf der Polymerisation und Stabilisierung der Mikrotubuli.

3.7 Epothilone und identifizierte Bruchstücke

Auflistung aller bekannten Epothilone (A-K), die aus *Sorangium cellulosum*, der Stämme So ce90/B2 und So ce90/D13 bis 2001 isoliert und identifiziert wurden^[71].

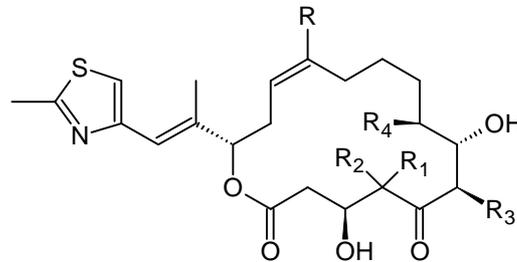


Epothilone A $R_1 = \text{H}; R = \text{H}$

Epothilone B $R_1 = \text{H}; R = \text{Me}$

Epothilone E $R_1 = \text{OH}; R = \text{H}$

Epothilone F $R_1 = \text{OH}; R = \text{Me}$



Epothilone C $R_1, R_2, R_3, R_4 = \text{Me}; R = \text{H}$

Epothilone D $R_1, R_2, R_3, R_4, R = \text{Me}$

Epothilone C₁ $R_1 = \text{H}, R_2, R_3, R_4 = \text{Me}; R = \text{H}$

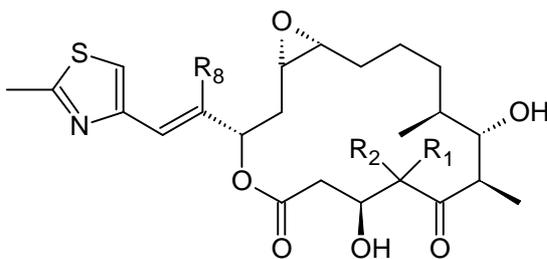
Epothilone D₁ $R_1 = \text{H}, R_2, R_3, R_4 = \text{Me}; R = \text{Me}$

Epothilone C₂ $R_2 = \text{H}, R_1, R_3, R_4 = \text{Me}; R = \text{H}$

Epothilone D₂ $R_2 = \text{H}, R_1, R_3, R_4 = \text{Me}; R = \text{Me}$

Epothilone C₃ $R_3 = \text{H}, R_1, R_2, R_4 = \text{Me}; R = \text{H}$

Epothilone C₄ $R_4, R_1, R_2, R_3 = \text{Me}; R = \text{H}$

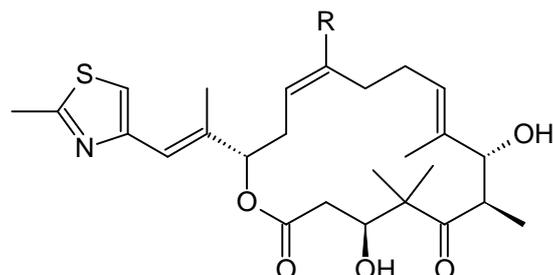


Epothilone A₁ $R_1 = \text{H}; R_2, R_8 = \text{Me}$

Epothilone A₂ $R_2 = \text{H}; R_1, R_8 = \text{Me}$

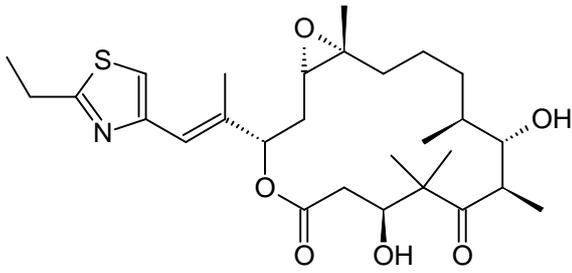
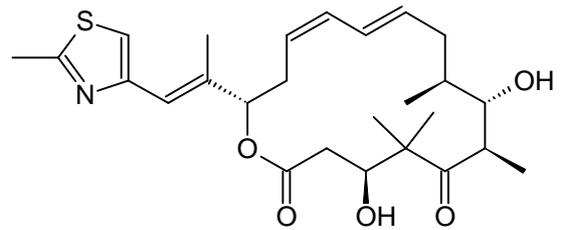
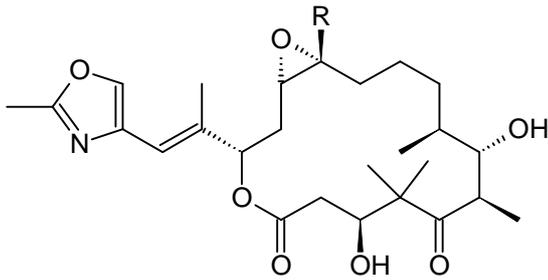
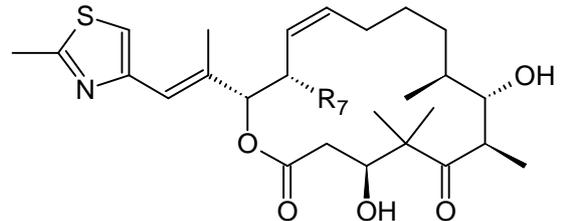
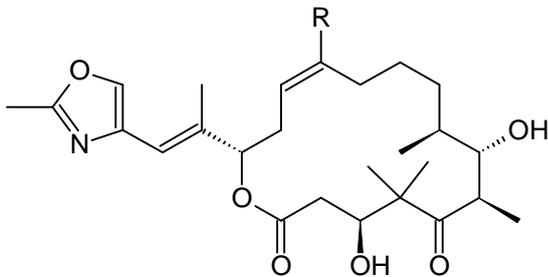
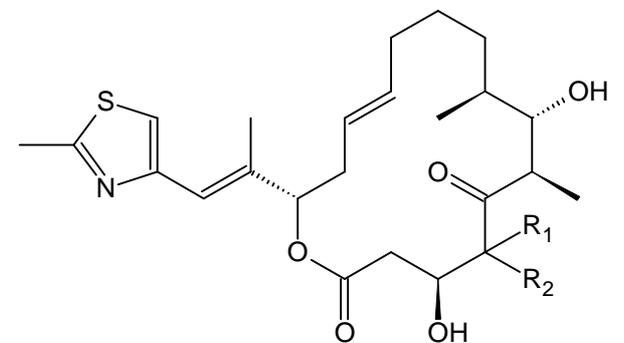
Epothilone A₈ $R_8 = \text{OH}; R_1, R_2 = \text{Me}$

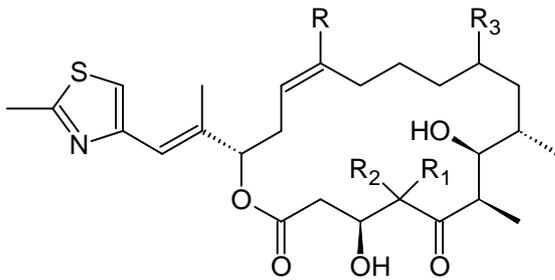
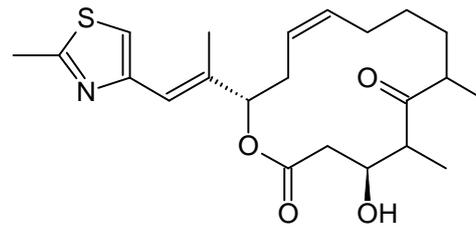
Epothilone A₉ $R_1, R_2 = \text{Me}; R_8 = \text{CH}_2\text{OH}$



Epothilone C₅ $R = \text{H}$

Epothilone D₅ $R = \text{Me}$

Epothilon B₁₀Epothilon C₆Epothilon G₁ R = HEpothilon G₂ R = MeEpothilon C₇ R₇ = OH, R₈ = MeEpothilon C₈ R₇, R₈ = HEpothilon C₉ R₇ = H, R₈ = CH₂OHEpothilon H₁ R = HEpothilon H₂ R = MeEpothilon C₁ R₁ = H, R₂ = MeEpothilon C₂ R₁ = Me, R₂ = H

Epothilon I₁ R, R₃ = H, R₁, R₂ = MeEpothilon I₂ R = H, R₁, R₂, R₃ = MeEpothilon I₃ R, R₁, R₂, R₃ = MeEpothilon I₄ R, R₂ = H, R₁, R₃ = MeEpothilon I₅ R, R₁, R₃ = Me; R₂ = HEpothilon I₆ R, R₂, R₃ = Me; R₁ = H

Epothilon K

3.8 Biosynthese der Epothilone

Den biosynthetischen Weg der Epothilone kann man sich wie in Abbildung 7 gezeigt vorstellen. Als Ausgangsverbindungen kommen Essigsäure, Propionsäure, Cystein, Methionin und vermutlich auch Serin in Frage. Zuerst werden die Epothilone C und D in einer Polyketon-Synthese gebildet. Diese werden durch Enzyme zu den 12,13-Epoxiden Epothilon A und B^[72] umgewandelt. Durch Hydroxylierung der Methyl C21 Gruppe gelangt man zu den Epothilonen E und F^[73]. Die nächste Gruppe der Epothilone I₁ – I₆ ergibt sich aus einem Fehler in der Polyketon-Synthese.

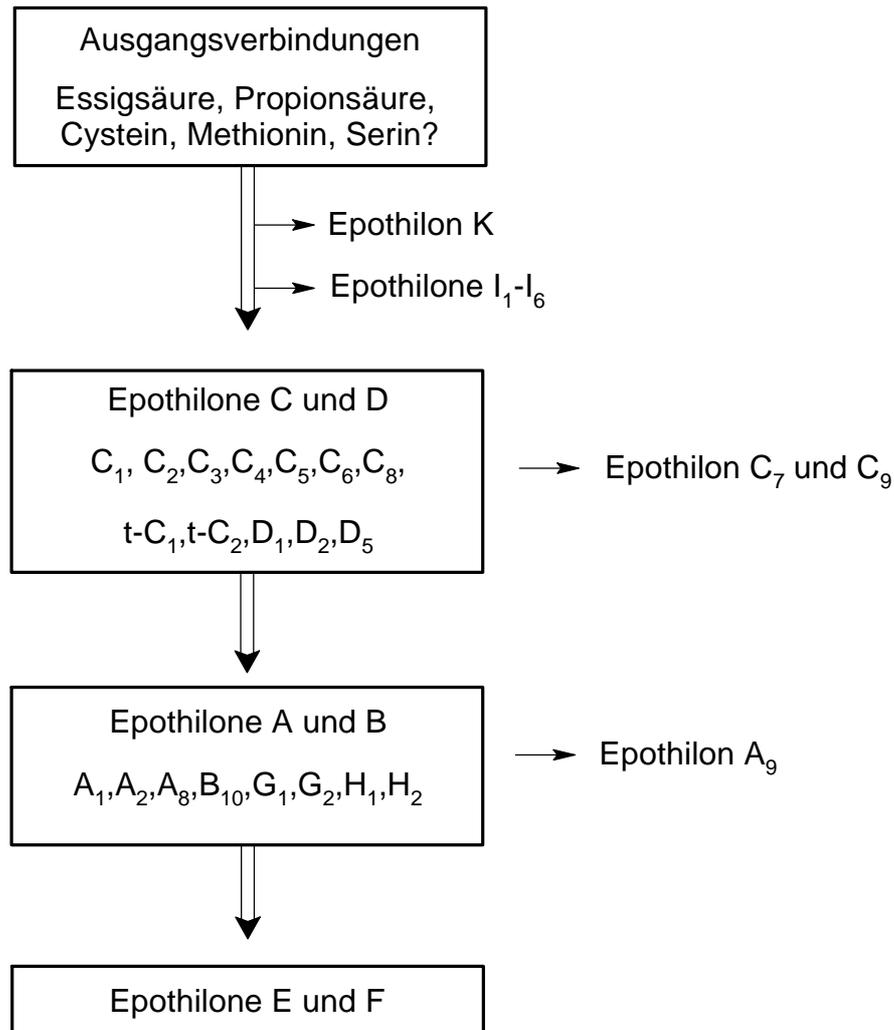


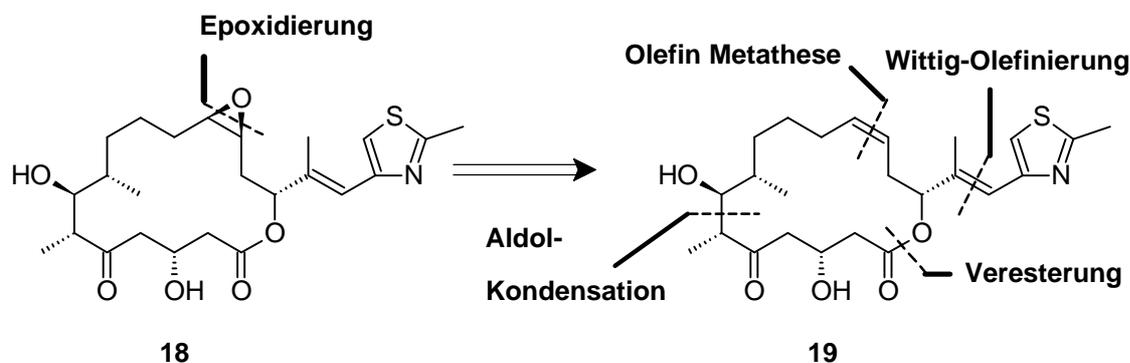
Abbildung 7: Biosynthese der Epothilone

4 Wichtige Epothilon Synthesen der vergangenen Jahre

Nach Bekannt werden der absoluten Konfiguration der Epothilone 1996 begann ein weltweiter Wettlauf und letztendlich veröffentlichten drei Arbeitsgruppen fast zeitgleich Totalsynthesen von Epothilon A. Die Epothilone waren weniger komplex aufgebaut als das Taxol. Von besonderem Interesse war der Aufbau des 16-gliedrigen Makrolidringes, die sieben Stereozentren und die Thiazol-Seitenkette. Bis heute sind 37 natürliche Epothilon A – K Varianten und Epothilon verwandte Verbindungen isoliert und identifiziert worden. Synthetisiert wurden dabei die natürlichen Epothilone A – F und zahlreiche Strukturverwandte und Stereoisomere.

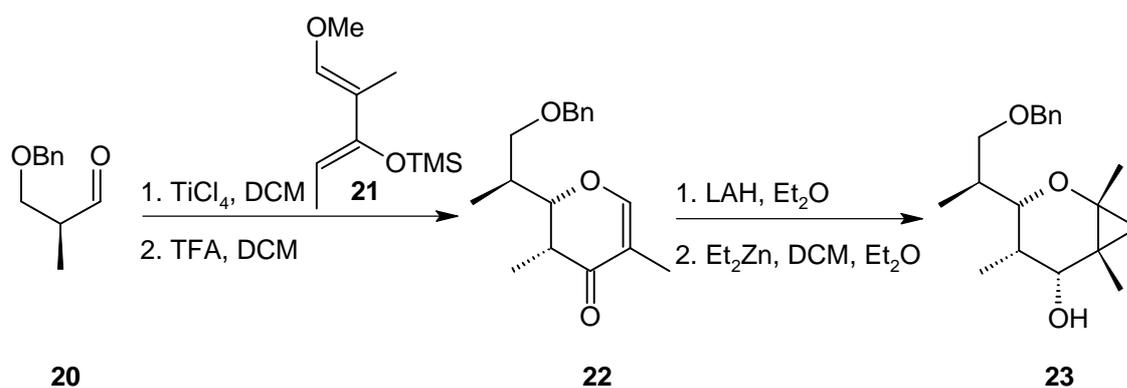
Die ersten Totalsynthesen von Epothilon A und B wurden von der Arbeitsgruppe Danishefsky^[14,17] veröffentlicht. Schinzer et al.^[16,74] und Nicolaou et al.^[75,76] synthetisierten zuerst die einfacheren Epothilone C und D.

Danishefsky et al. zerlegte die Epothilone retrosynthetisch mit drei Schnitten: eine Macrolactonisierung^[77], eine Suzuki-Reaktion, eine Makrocyclisierungs-Aldolreaktion^[14,17,77]. Nicolaou und Schinzer zerlegten Epothilon auch mit drei Schnitten: eine Macrolactonisierung, eine Aldolreaktion zwischen C6-C7 und eine Olefin-Metathese^[16,74] zwischen C12-C13.

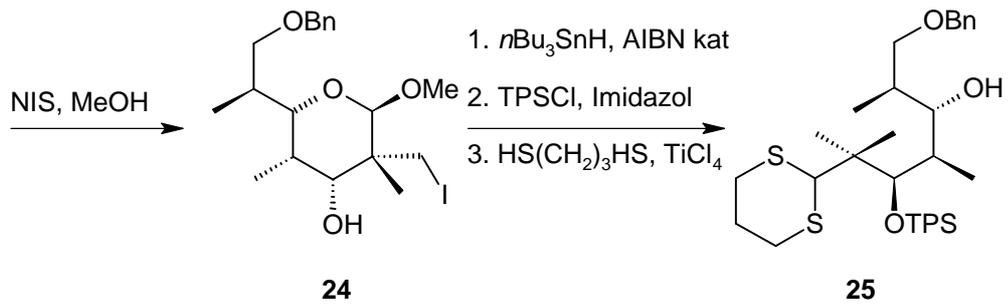


4.1 Danishefsky Totalsynthese von Epothilon A

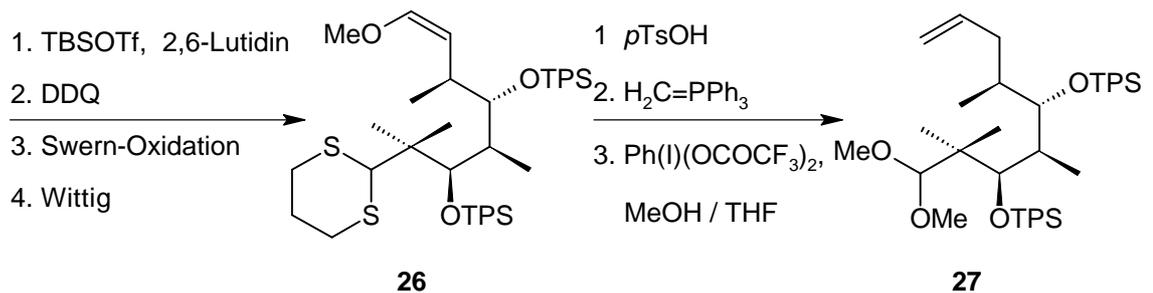
Ein erster Weg war die Danishefsky Dihydropyran Synthese von Epothilon A. Die Synthese geht vom chiralen Aldehyd **20** aus. Dieser Aldehyd wird mit dem Danishefsky Dien **21**^[78] mittels einer Hetero-Diels-Alder Addition verknüpft, wobei sich das Dihydropyran **22** bildet.



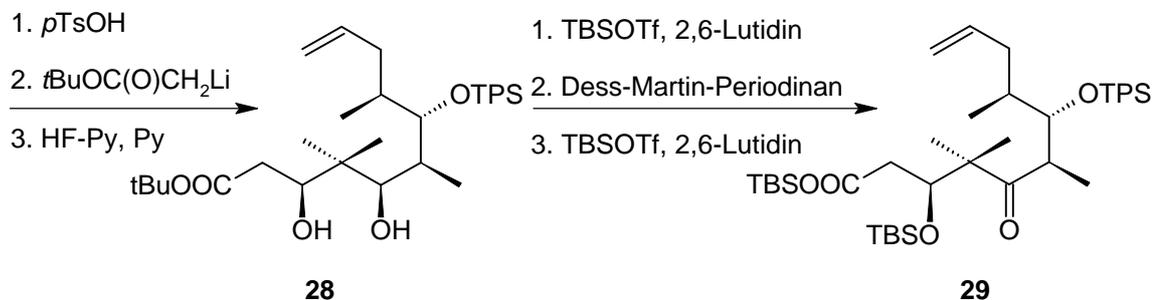
Durch Reduktion und einer Simmons-Smith-Reaktion gelangt man zu **23**. Mit N-Iodsuccinimid wird der Cyclopropanring geöffnet und die Methyljodid-Gruppe wird radikalisch mit Tributylzinnhydrid und 2,2'-Azobisisobutyronitril in die Methyl-Gruppe umgewandelt, der Alkohol wird TPS geschützt und der Dihydropyranring wird mit Dithiopropanol geöffnet und es bildet sich das Thioketal **25**.



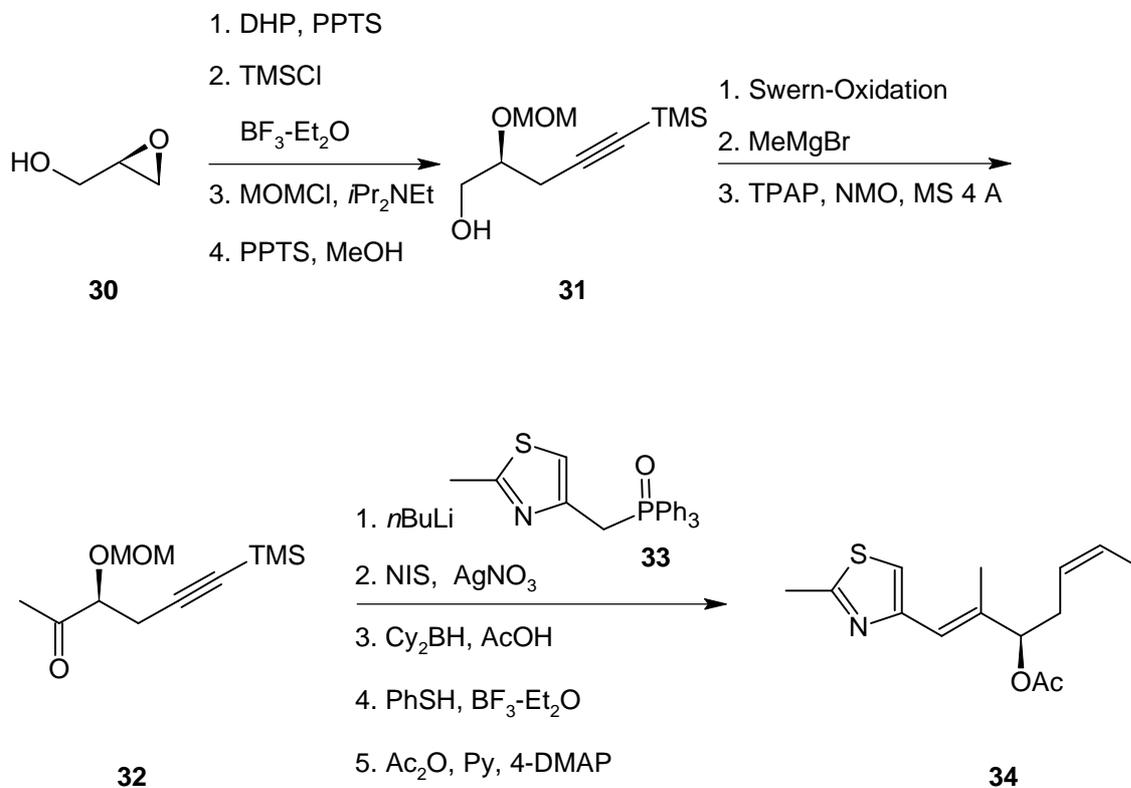
Mit TBSOTf und Lutidin als Base wird der Alkohol geschützt, mit DDQ wird oxidativ die Benzylschutzgruppe entfernt und der entstandene Alkohol mit einer Swern-Oxidation in den Aldehyd überführt und anschließend zur Kettenverlängerung eine Wittig-Reaktion durchgeführt. Die vinylische Methoxy Gruppe wird in einen Aldehyd überführt und einer Wittig-Reaktion unterworfen. Anschließend wird das Thioketal in ein Dimethoxyacetal umgewandelt. Der Baustein **27** findet Anwendung in der Synthese der Makrocyclisierungs-Aldolreaktion.



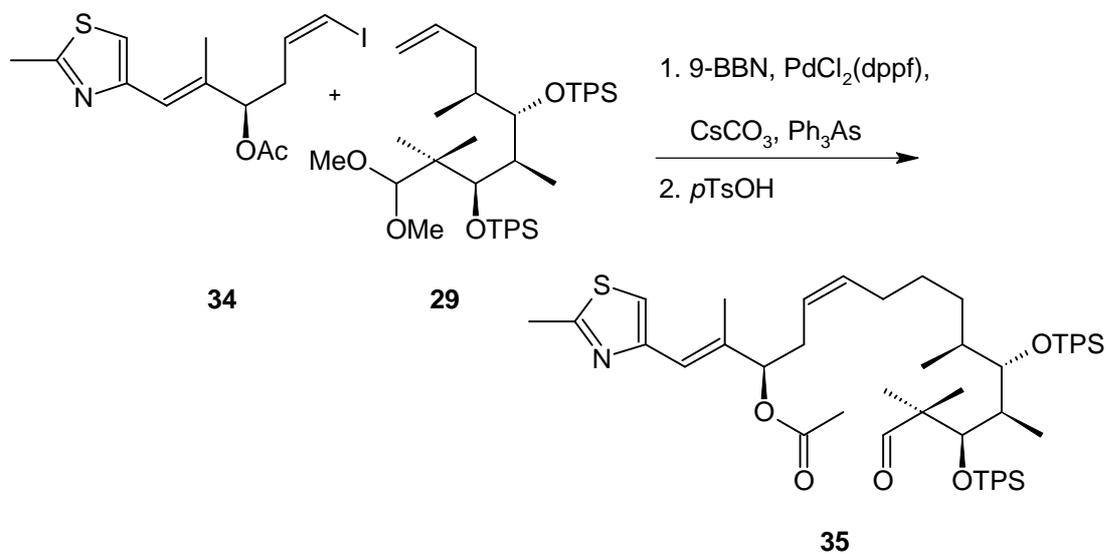
An dem Baustein **27** wurden weitere Schritte durchgeführt, die zum Baustein **29** führten. Die Differenzierung der OH-Gruppen erfolgte durch den Nachbargruppeneffekt.



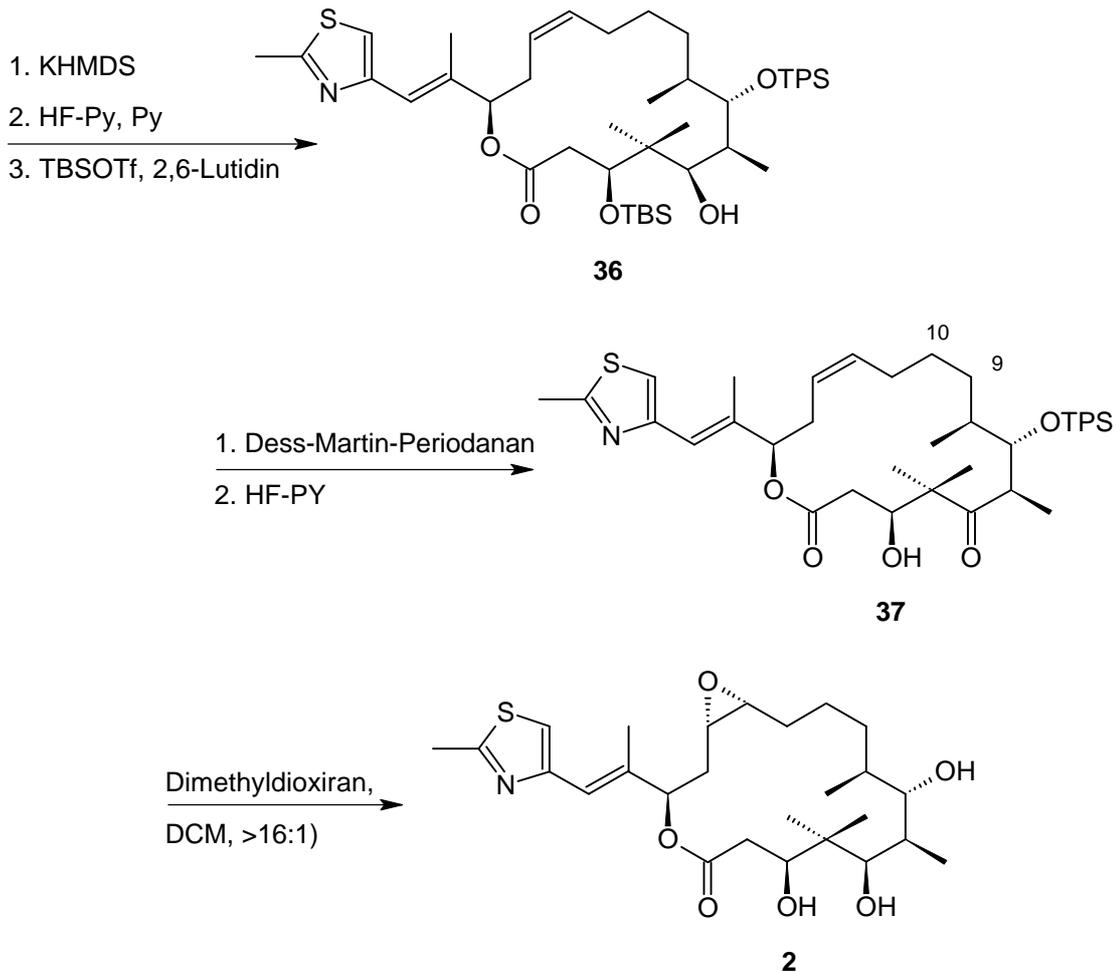
Für die Synthese des Thiazolbausteines wurde (R)-Glycidol (**30**) verwendet, das durch Epoxidöffnung, MOM Schützung, einer Wittig-Horner-Emmon-Reaktion und einer darauf folgenden Iodierung in das Iodalken **34** überführt wird.



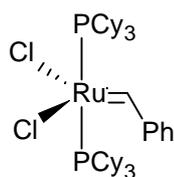
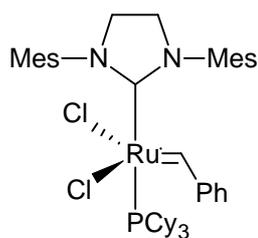
Die Kupplung der beiden Fragmente **34** und **29** erfolgte durch eine Suzuki-Reaktion und man gelangt zum Baustein **35**.



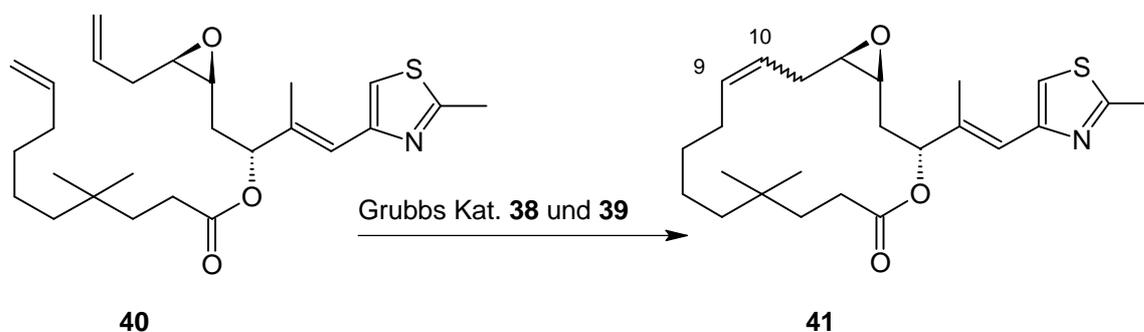
Nach der Abspaltung des Acetals wird eine intramolekulare Aldolreaktion mit KHMDS durchgeführt mit einer Ausbeute von 47% über die drei Schritte zu **36**. Hierbei hat die an C3 sitzende OH Gruppe ein Verhältnis von 6:1 bezüglich der gewünschten Stereochemie. Nach Entfernen der Schutzgruppe an C5 wird die OH Gruppe mit Dess-Martin-Periodan zum geschützten Desoxyepothilon **36** oxidiert. Zum Schluss werden alle Schutzgruppen abgespalten. Vor der Epoxidierung erhält man das Epothilon C das mit Dimethyldioxiran in das Epoxid überführt wird und man erhält Epothilon A (**2**).



Danishefsky führte auch eine Modellstudie zur Knüpfung der C9-C10 Doppelbindung über eine Olefin-Metathese durch. Hierfür verwendete er den Grubbs Katalysator **38**^[79].

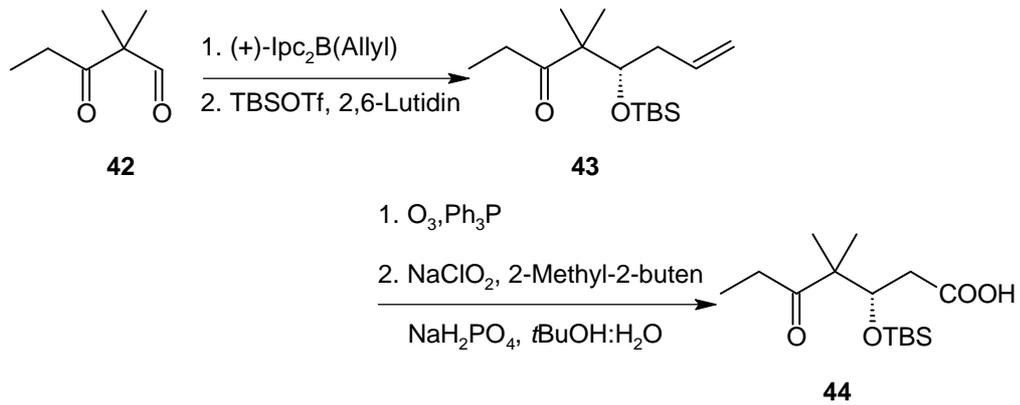
**38****39**

Er bekam ein E:Z Verhältnis der Doppelbindung zwischen C9-C10 **41** von 1:1. Eine neue Studie von Sinha et al.^[80] verwendet den Grubbs Katalysator **39** und sie stellten fest, dass Katalysatoren der zweiten Generation aktiver sind als der Grubbs Katalysator **38**. Durch diese Olefin-Metathese gelangt man sowohl zu den natürlichen als auch nicht natürlichen Epothilonen.

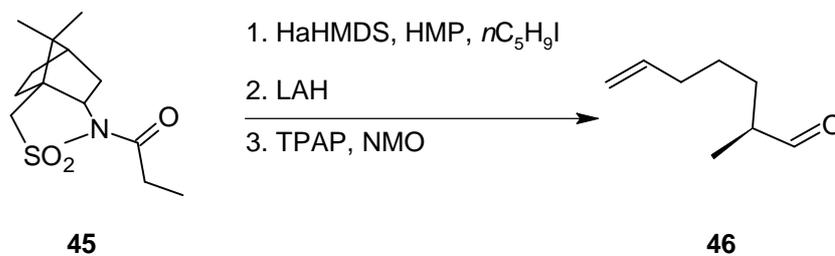


4.2 Nicolaou Synthese von Epothilon A

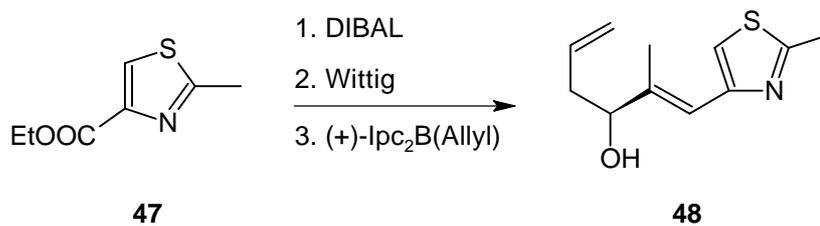
Nicolaou begann mit einfachen Substraten das Konzept der Olefin-Metathese zu testen, ob der Ring gebildet und welches E:Z Verhältnis sich ergibt^[15,81]. Für die Metathese verwendete er den Grubbs Katalysator **38**. Nachdem die Modellstudien erfolgreich verlaufen waren, begann Nicolaou et al. mit der gezielten Epothilon Synthese. Nicolaou zerlegte Epothilon in die drei Bausteine **44**, **46** und **48**. Durch eine Brown-Allylierung und schützen des Alkohols mit TBSOTF gelangt er zum Baustein **43**. Durch Ozonisierung und Oxidation wird der erste Teilbaustein **44** fertiggestellt.



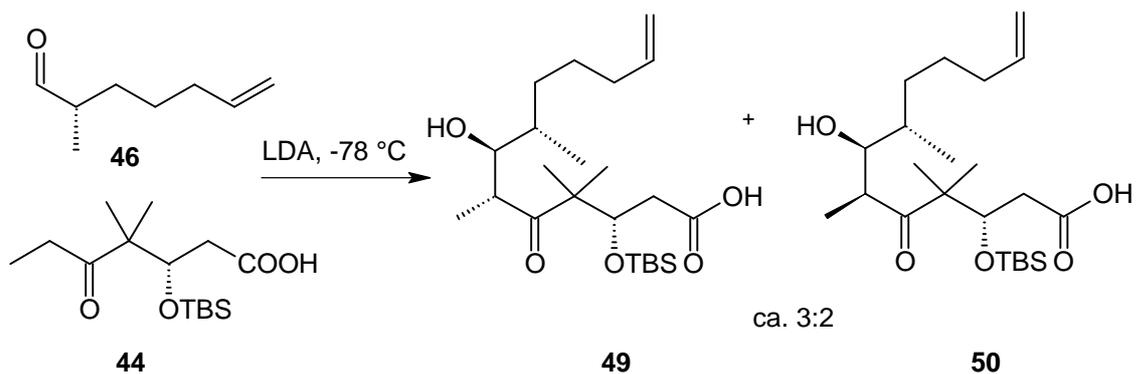
Für die Einführung der chiralen Methylgruppe in **46** entschied sich Nicolaou nicht für die Evans-Auxiliare, sondern für die Oppolzer-Auxiliare. Im vorliegenden Fall erfolgt eine Alkylierung des chiralen Propionsäureamid-Derivat mit *n*Iodpropan **46**.



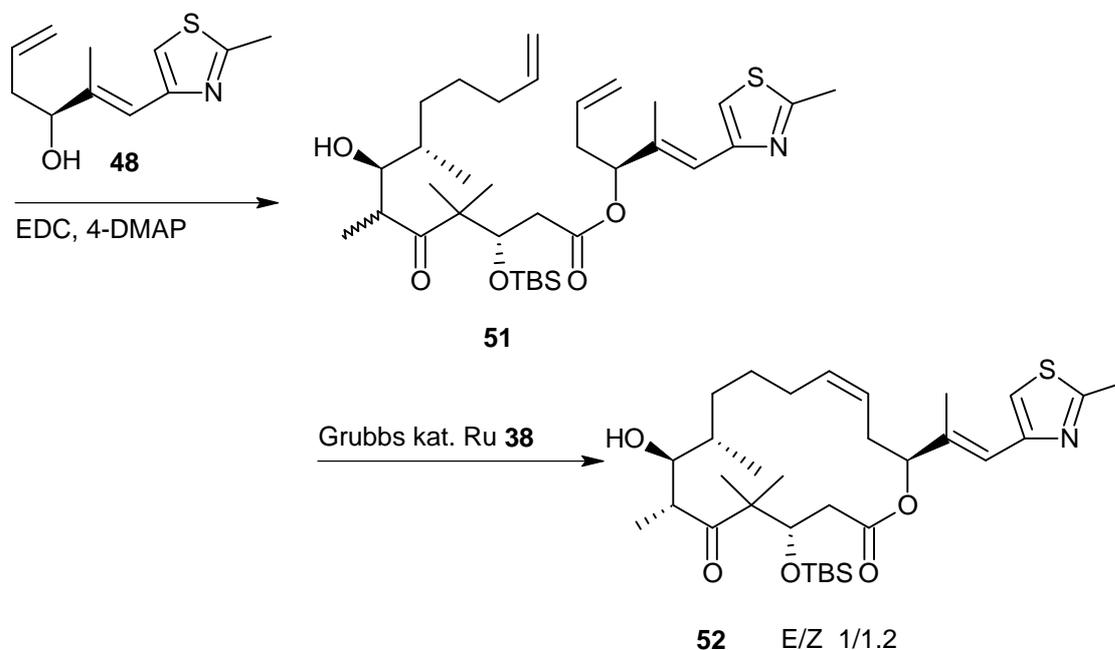
Den dritten Baustein **48** erhält er durch Reduktion von **47**, gefolgt von einer Wittig-Reaktion und Brown-Allylierung.



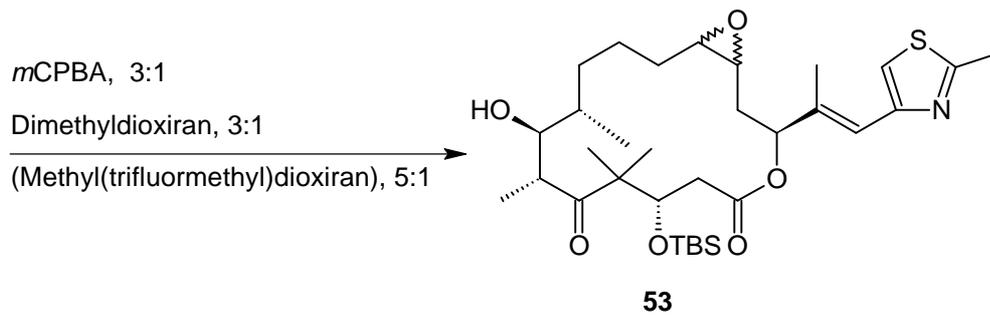
Die Bausteine **44** und **46** werden durch eine Aldolreaktion miteinander verbunden, wobei man ein Diastereomerenverhältnis von 3:2 an C6 erhält.



Nun wird der dritte Baustein **48** durch eine Veresterung eingeführt und der Ring durch Olefin-Metathese geschlossen. Hierbei bildet sich ein Gemisch von E:Z von 1.2:1 der gebildeten Doppelbindung.

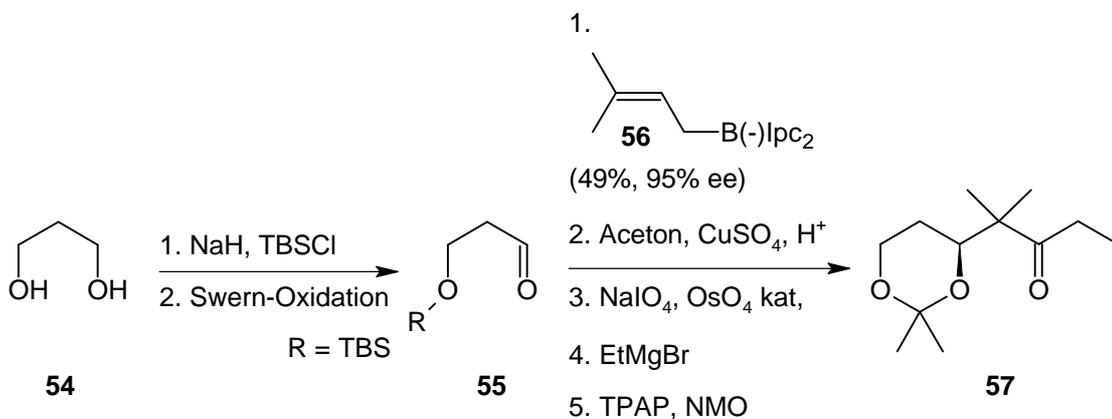


Die Epoxidierung des richtigen Isomers **52** verläuft stereoselektiv an der C12-C13 Doppelbindung. Es wurden drei verschiedene Epoxidierungsreagenzien untersucht: mit *m*CPBA erhält man eine Diastereoselektivität von 3:1, mit Dimethyldioxiran 3:1 und (Methyl(trifluormethyl)dioxiran) 5:1.

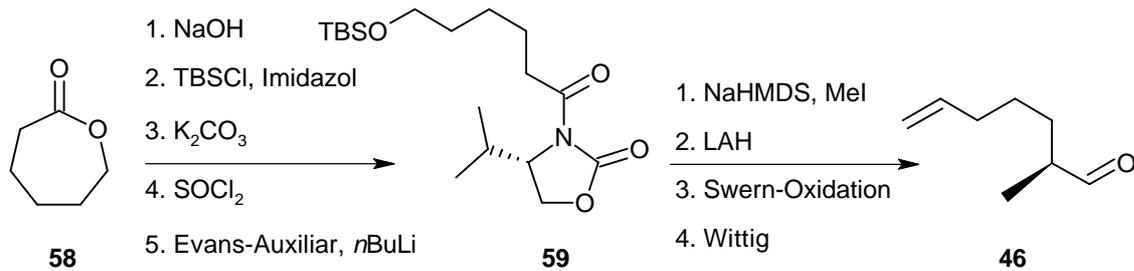


4.3 Schinzer Synthese von Epothilon A

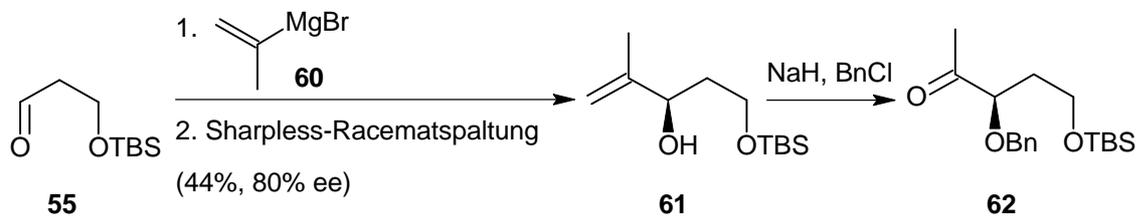
Schinzer et al.^[16,74] entwickelte unabhängig von der Arbeitsgruppe Nicolaou einen Olefin-Metathese-Weg zu den Epothilonen A und C. Schinzer zerlegte das Epothilon in drei Bausteine **57**, **46** und **48**. Die Synthese des Ethylketons **57** gelingt mit einer Brown-Allylierung und man erhält **57** mit einem Enantiomerenüberschuss von 95% und 45% Ausbeute. Die Alkohole werden als Acetonid geschützt, Ozonolyse der Doppelbindung und Verlängerung um zwei C-Atome mit einem Ethylmagnesiumbromid Grignard und eine Oxidation mit TPAP/NMO führt zu **57**.



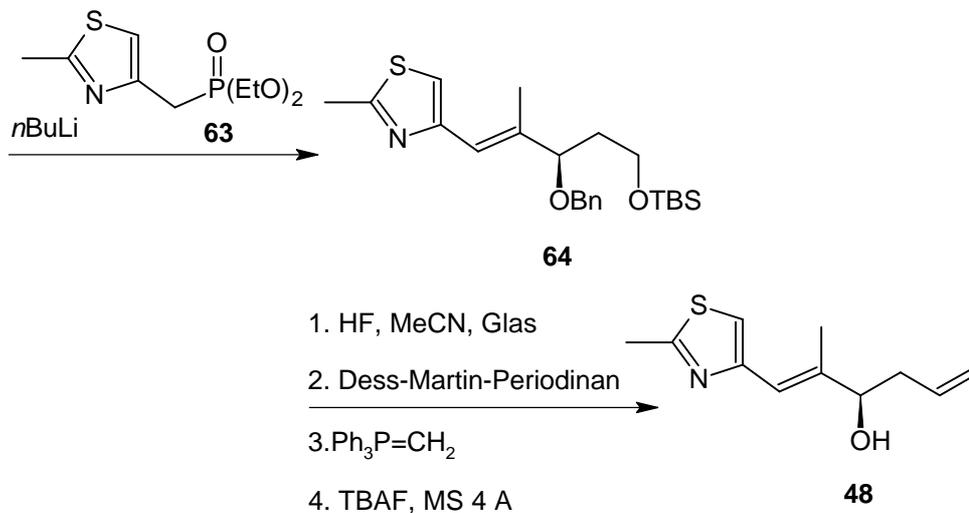
Für die Synthese des Aldehyds **46** wurde γ -Caprolacton (**58**) verwendet, das basisch geöffnet wird. Der Alkohol wird mit TBDMS geschützt und das Molekül wird an das Evans-Auxiliar (4S)-4-Isopropyl-2-oxazolidinon gekoppelt. Methylierung des Oxazolidons **59**, Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid, gefolgt von einer Swern-Oxidation, ergibt den Baustein **46**.



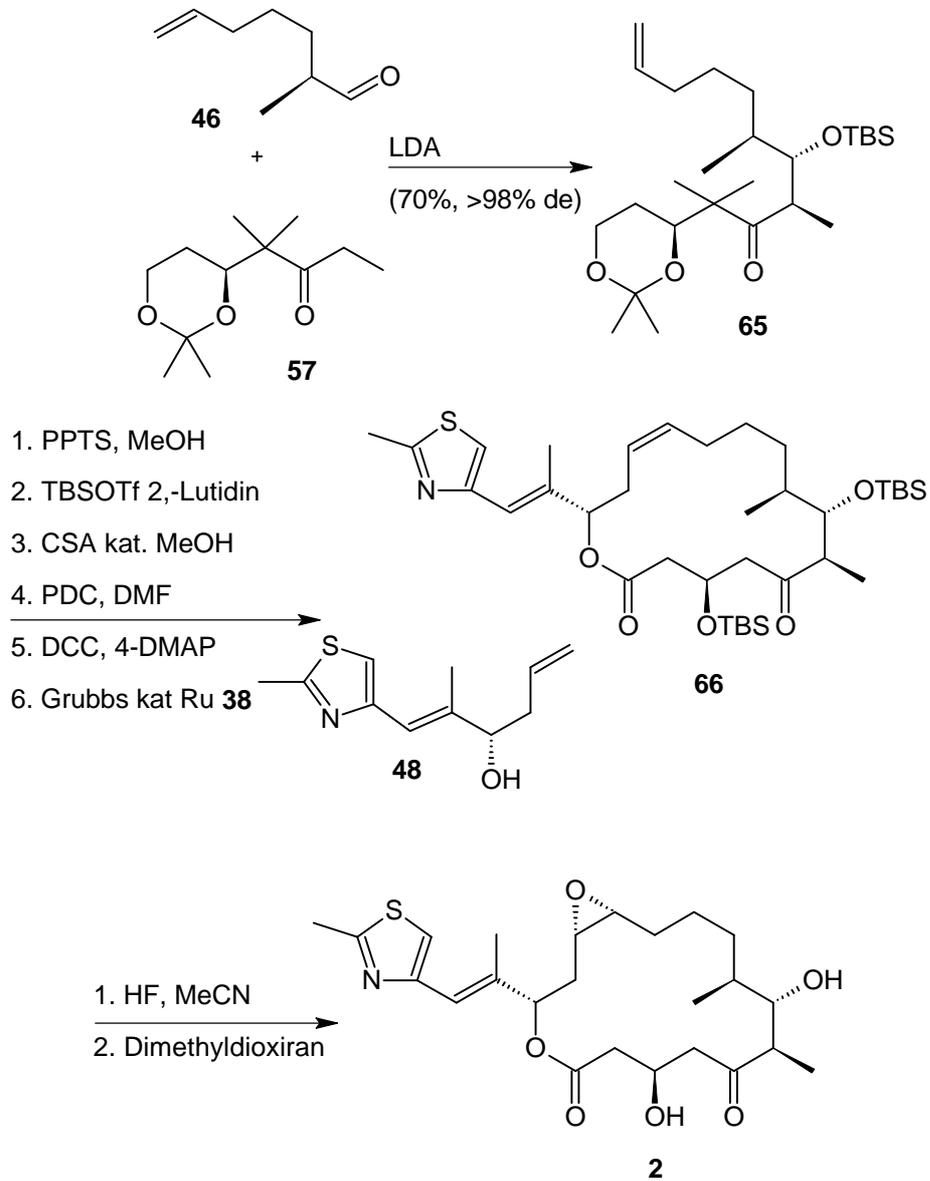
Die Thiazolsynthese geht vom gleichen Aldehyd **55** aus wie die Ethylketon Synthese. Durch einen Grignard wird eine Propenyl-Gruppe eingeführt und durch eine Sharpless-Racematspaltung der gewünschte Alkohol in 80% Enantiomerenreinheit erhalten. Durch Schützen und oxidativen Abbau der Doppelbindung erhält man das Methylketon **62**.



Das Thiazolphosphonat **63** wird unter Wittig-Horner-Emmon Bedingungen an das Methylketon **62** gekoppelt. Die Abspaltung der TBS Schutzgruppe erfolgt mit Glas und HF in Acetonitril. Der Alkohol wird mit Dess-Martin-Periodan-Reagenz oxidiert. Einführung der allylischen Doppelbindung durch eine Wittig-Reaktion und Abspaltung der Schutzgruppe führten zum zweiten Baustein **48**.



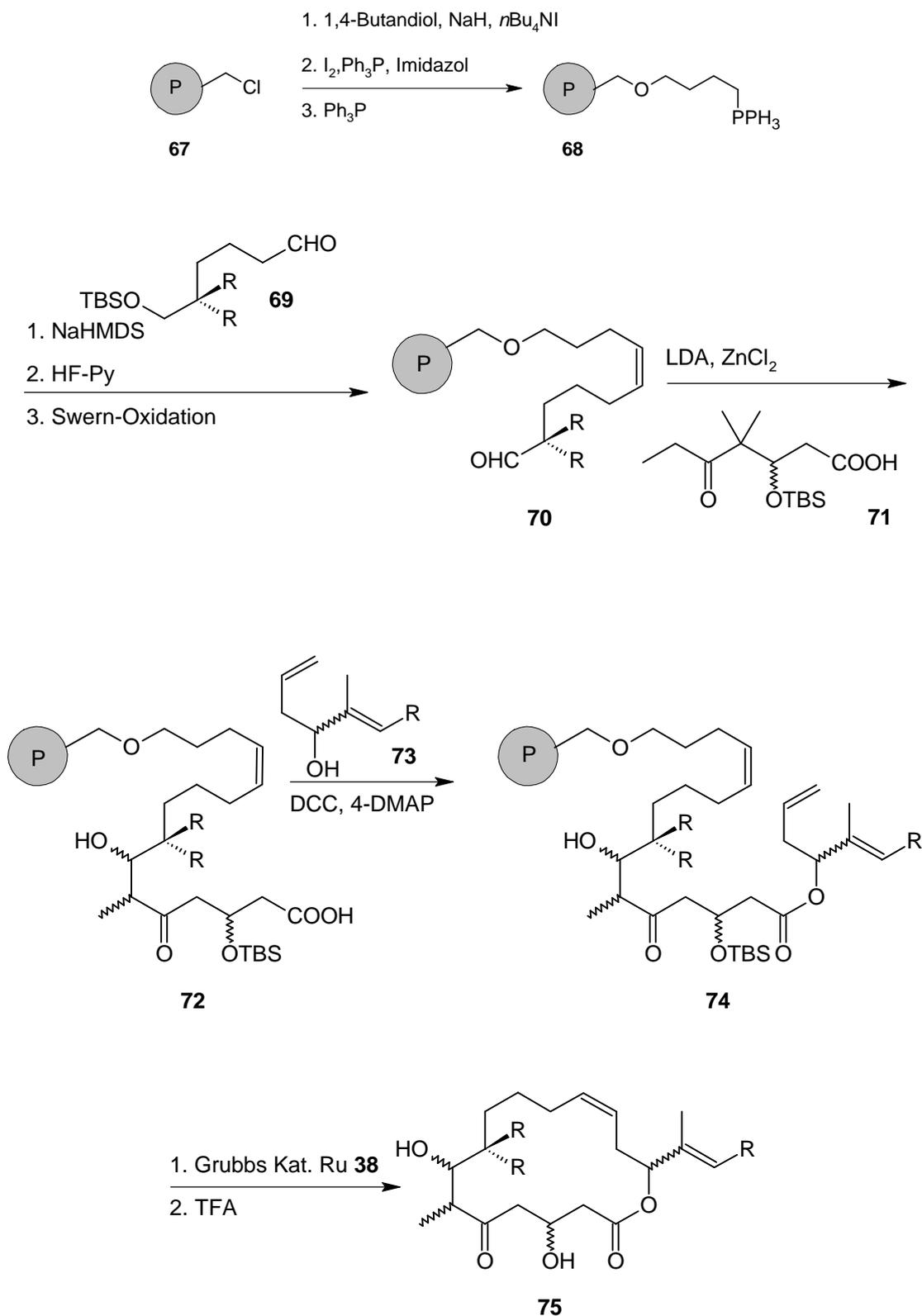
Nachdem die Bausteine **46** und **57** durch eine Aldolreaktion verbunden wurden, wurde der Thiazolbaustein **48** durch Veresterung angefügt. Der Ring wird nun durch Metathese geschlossen und nach Abspaltung der Schutzgruppen wird mit Dimethyldioxiran epoxidiert und man erhält Epothilon A (**2**).



4.4 Festphasensynthese von Nicolaou

Nicolaou et al.^[19] waren die ersten, die eine Festphasensynthese zu Epothilon A und C entwickelten. Der Linker wurde so ausgewählt, dass durch eine Olefin-Metathese die Abspaltung des Makrocyclus in einem Schritt vom Harz erfolgt. Die auf diese Weise hergestellten Desoxyepothilone konnten chromatographisch getrennt und epoxidiert werden.

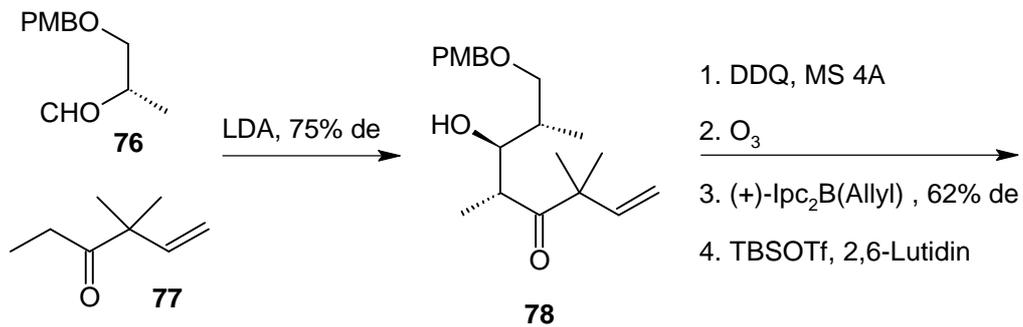
Bei der Synthese entstehen acht Epothilone gleichzeitig, zwei diastereomere syn-Aldoladditionsprodukte, jeweils zwei Olefin-Diastereomere Z und E und jeweils zwei Epoxid-Diastereomeren. Durch die Festphasensynthese gelang es Nicolaou in sehr kurzer Zeit hunderte Epothilon-Derivate zu synthetisieren, die sie auf biologische Aktivität hin untersuchten.



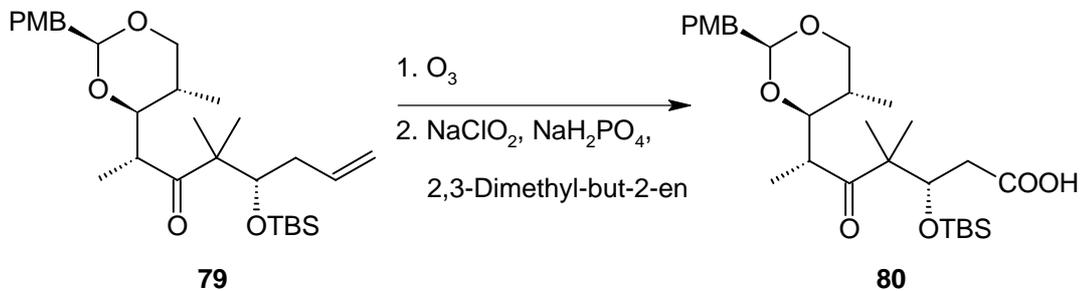
4.5 Weitere Epothilon- oder modifizierte Baustein Synthesen

4.6 Mulzer C1-C9 und C11-C21

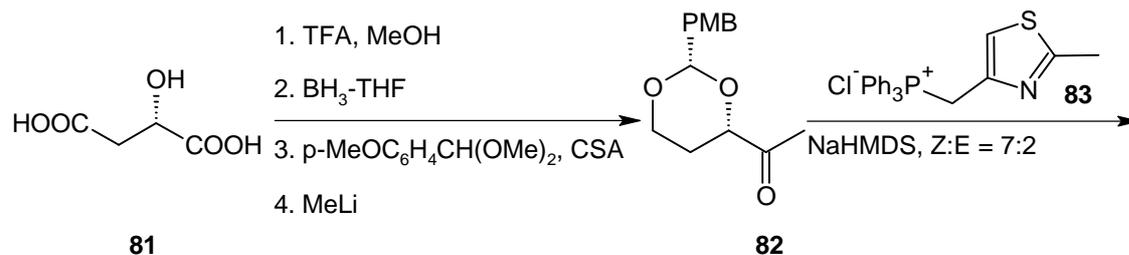
Mulzer et al.^[82,83] beginnt seine Synthese für den Baustein C1-C9 mit einer Aldolreaktion des chiralen Bausteines **76** und **77**. Durch oxidative Acetalisierung mit DDQ, Ozonisierung der Doppelbindung zum Aldehyd, Brown-Allylierung und durch Schützen des entstandenen Alkoholes mit TBSOTf gelangte man zum Baustein **79**.



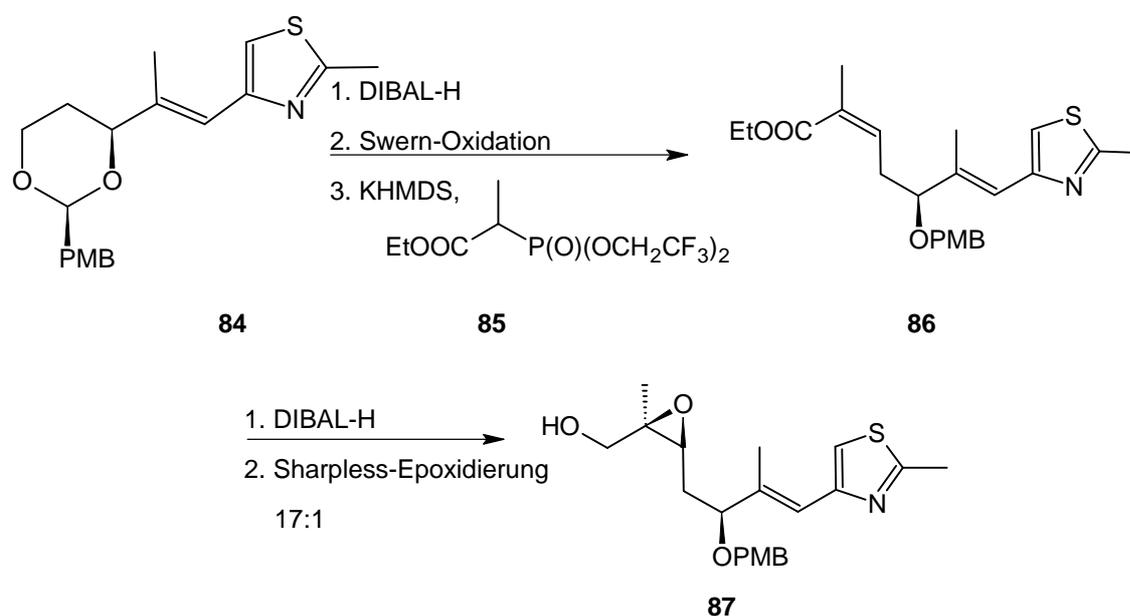
Durch Ozonisierung der Doppelbindung und Oxidation mit Natriumhypochlorid erhielt man die Säure **80**.



Für den Baustein C11-C21 geht Mulzer von L(-)-Aepfelsäure aus. Durch Reduktion der Säure, schützen mit *p*Methoxybenzylchlorid und Methylierung bekommt man **82**. Die Thiazol-Seitenkette wird durch eine Wittig-Reaktion eingeführt.

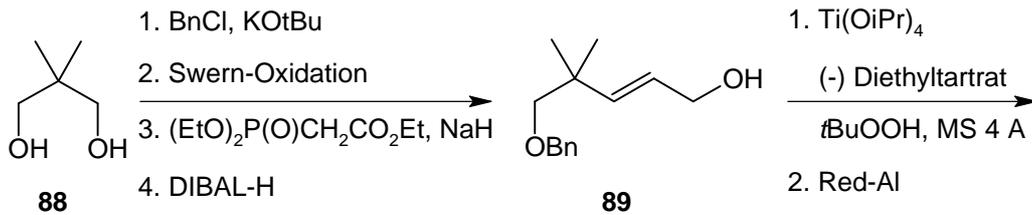


Durch selektive Öffnung der PMB-Schutzgruppe, Swern-Oxidation des ungeschützten Alkoholes und Wittig-Horner-Reaktion gelangt man zu **84**. Durch Reduktion mit DIBAL-H und anschließender Sharpless-Epoxidierung erhält man den zweiten Schlüsselbaustein **87** C11-C21.

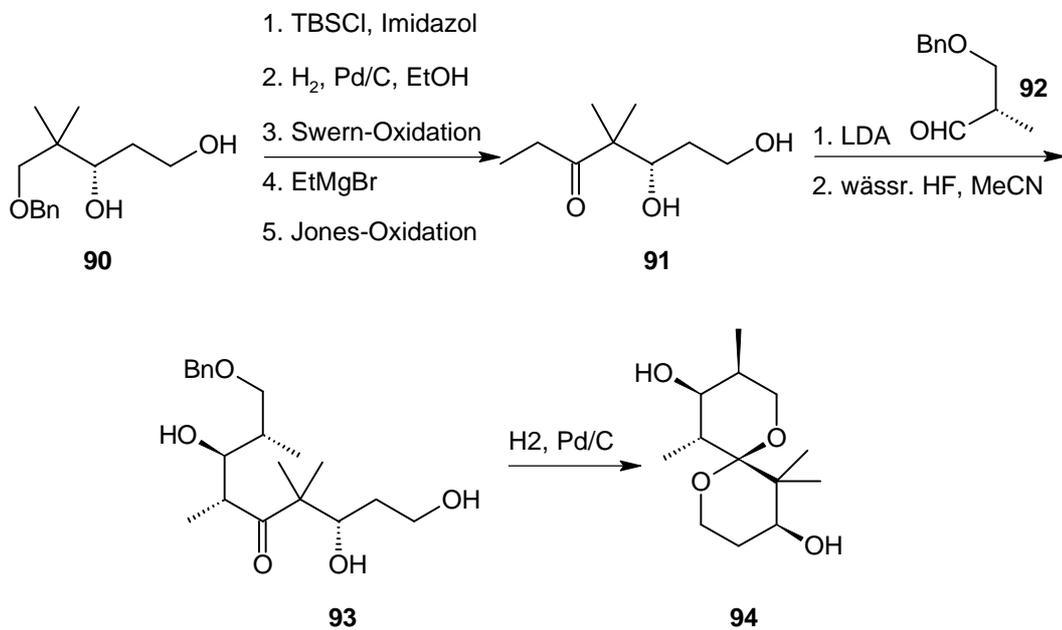


4.7 Kalesse-Meyer Synthese von C1-C9

Kalesse und Meyer^[84] gehen vom Diol **88** aus, schützen dieses mit Benzylchlorid und führen eine Swern-Oxidation durch. Eine anschließende Wittig-Reaktion und Reduktion des Esters mit DIBAL-H führt zum Baustein **89**. Durch eine Sharpless-Epoxidierung und Epoxidöffnung mit Red-Al erhält man **90**. Durch Schützen der beiden Alkohole mit TBS, Entfernen der Benzyl-Schutzgruppe durch Hydrieren, Überführen des Alkoholes mit Swern-Oxidation zum Aldehyd und Umsetzung mit Ethylmagnesiumbromid sowie einer nachfolgenden Jones-Oxidation erhält man das Keton **84**.

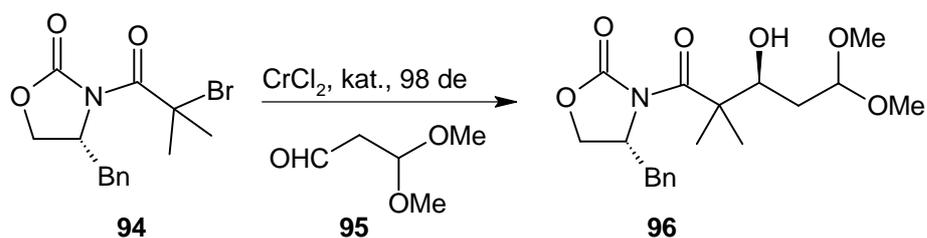


Zum Baustein C1-C9 gelangen Kalesse-Meyer, indem das Keton **84** und Aldehyd **85** durch eine Aldolreaktion verknüpft und die Schutzgruppen mit HF entfernt werden. Eine nachfolgende Hydrierung führt zu dem Spiroacetal **87**, an dem durch Röntgen-Strukturanalyse die absolute Konfiguration festgestellt wurde.



4.8 Wessjohann Synthese von C1-C6

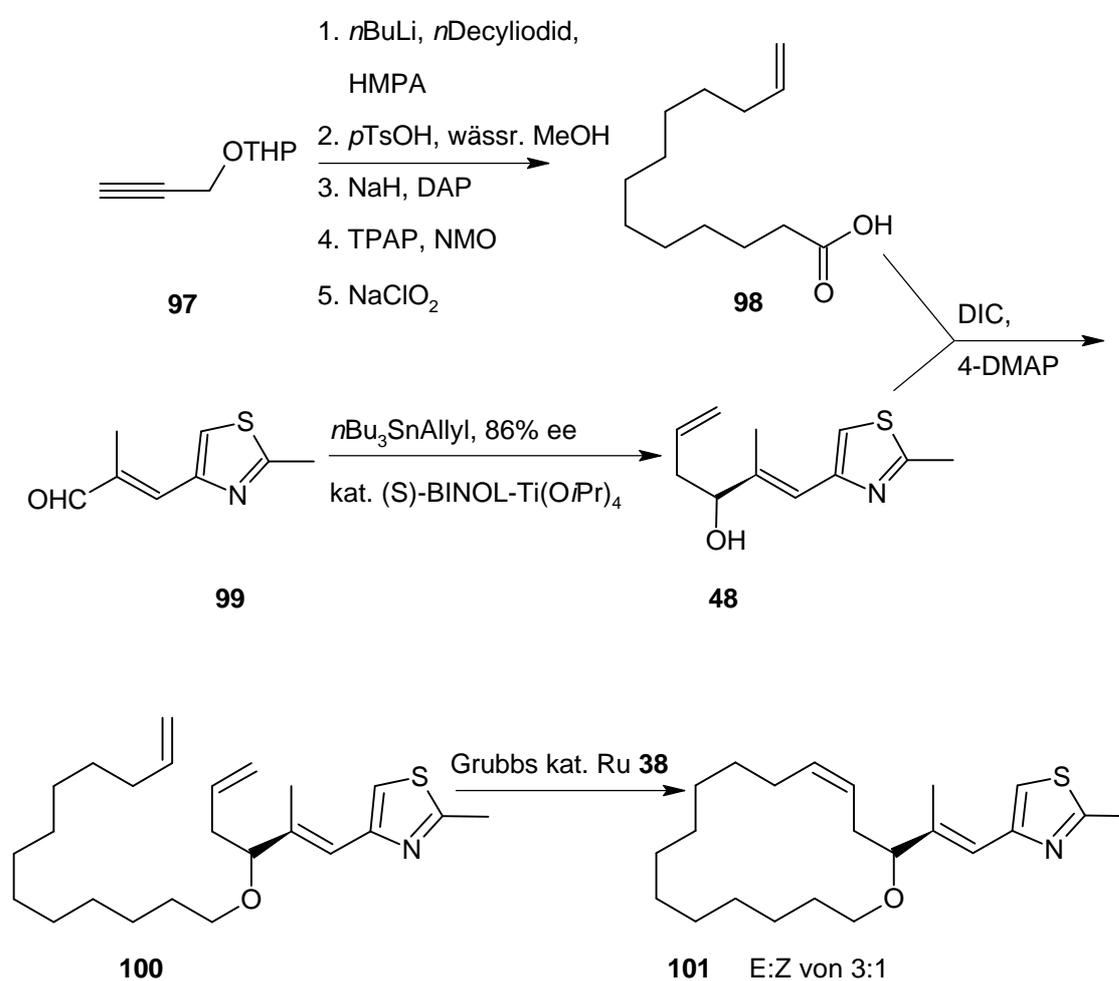
Wessjohann^[85] et al. stellten den Baustein **96** durch eine Chrom vermittelte Reformatsky-Reaktion dar. Als chiralen Baustein verwendete Wessjohann das Evans-Auxiliar **94**.



4.9 Taylor enantioselektive Synthese der Thiazol-Seitenkette

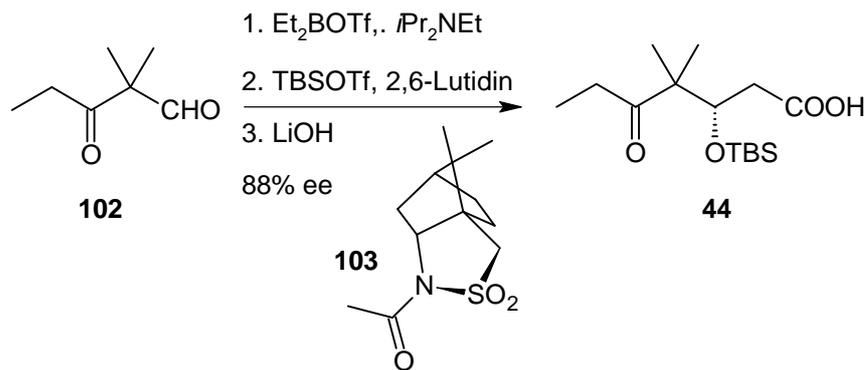
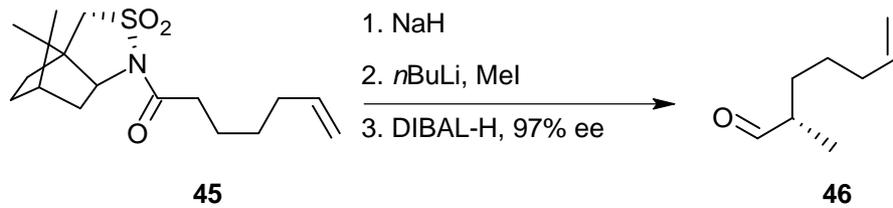
Taylor^[86] führte eine Modell-Studie zur Darstellung der Thiazol-Seitenkette durch. Taylor ging von dem Aldehyd **99** aus und führte die für die Olefin-Metathese notwendige allylische Doppelbindung mit Allyltributylzinn und (S)-BINOL-Ti(O*i*Pr)₄ als chirales Reagenz ein.

Zum anderen Baustein **98** gelangt Taylor, ausgehend von **97** durch Addition von *n*Decyliodid gefolgt von weiteren Schritten. Durch Olefin-Metathese mit dem Grubbs Katalysator **38** führt Taylor den Ringschluss durch und erhält ein E:Z Verhältnis von 3:1 der gebildeten Doppelbindung.



4.10 De Brabander enantioselective Synthese des Schlüsselbausteines 46

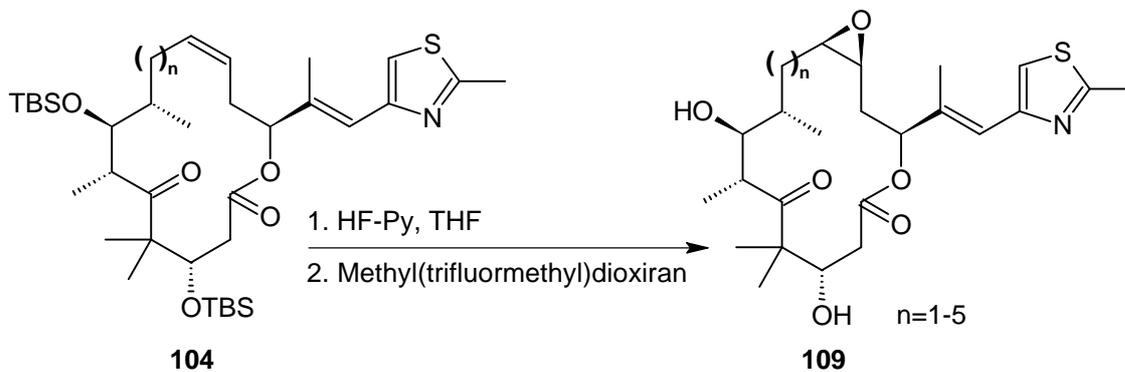
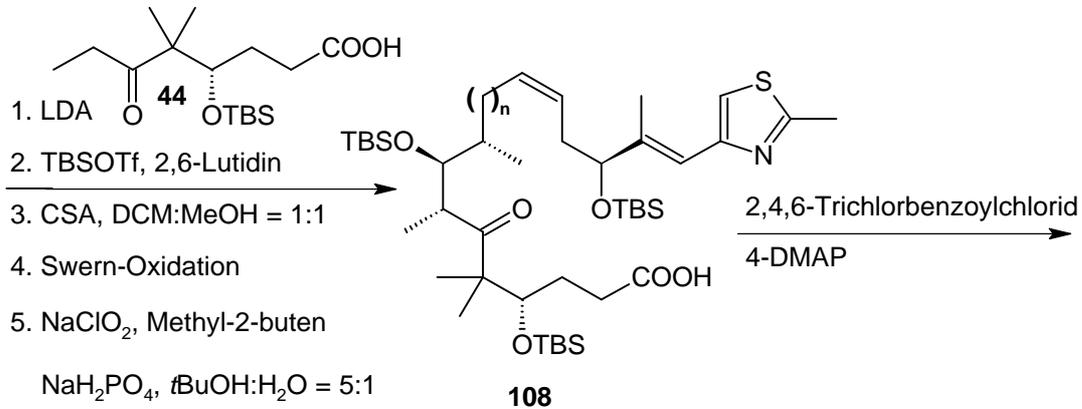
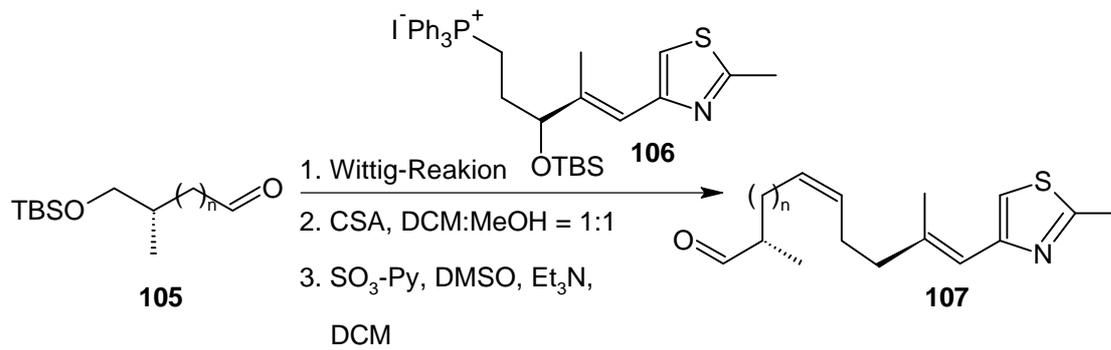
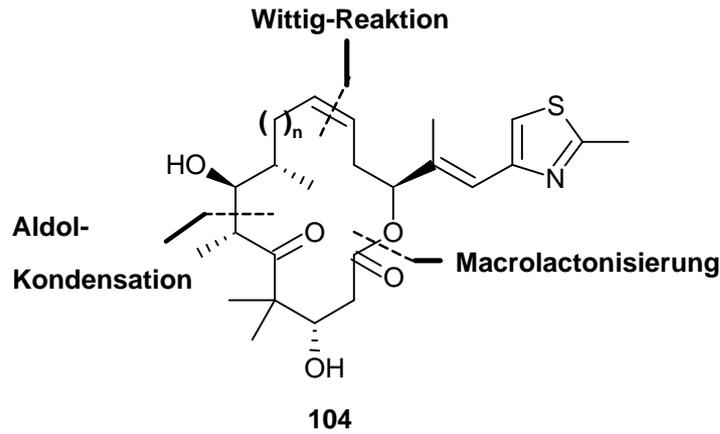
Brabander^[87] verwendete nicht wie Schinzer das Evans-Auxiliar, sondern die Camphersulfonamide (Oppolzer-Auxiliraie) als chirale Auxiliarien für die Darstellung der Bausteine **46** und **44**.



4.11 Variation der Ringgrößen

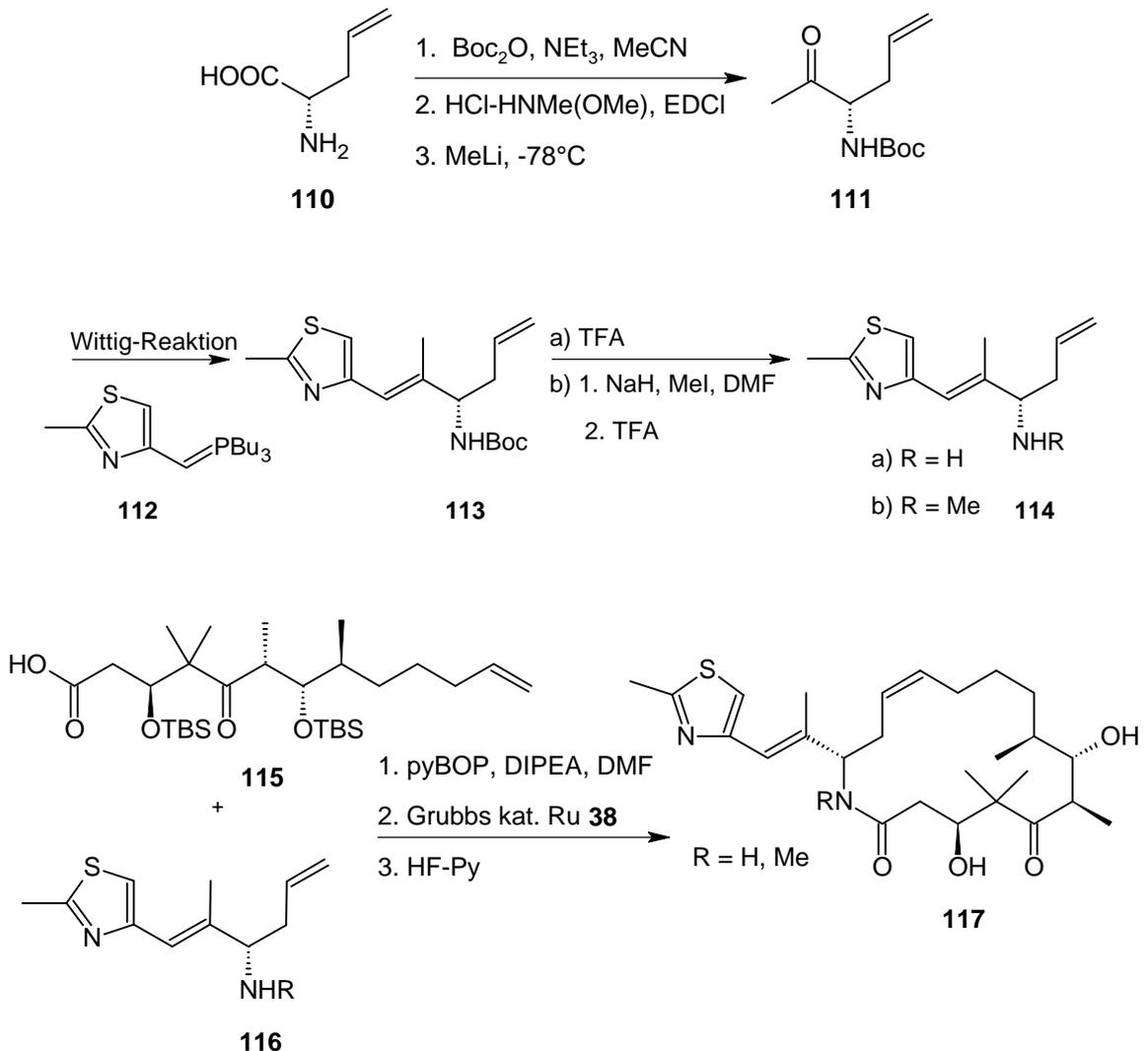
Um den Einfluss der Ringgröße des Makrozyklus auf biologische Wirksamkeit zu untersuchen, synthetisierte Nicolaou et al. die Ringanaloga 14-, 15-, 17- und 18 von Epothilon A^[88].

Durch Kraftfeld- und Moleküldynamik Rechnungen der Ringanaloga 14, 15 und 17 zeigt sich, dass diese eine erheblich verzerrte Struktur gegenüber Epothilon A aufweisen. Der 18-gliedrige Ring hingegen zeigte kaum Strukturverzerrungen gegenüber Epothilon A und man nahm an, dass er biologische Aktivität aufweist gegenüber den anderen Ringanaloga.



4.12 Aza-Epothilone

Schinzer et al.^[26] und Danishefsky^[89] synthetisierte die Epothilone nicht nur mit einem Lactonring, sondern stellte auch die Lactamringe her. Die biologisch-medizinischen Tests sehen recht vielversprechend aus, wie man anhand der Daten auf Seite 6 sieht.



Bisher wurden klassische Synthesen der Epothilone und deren Analoga aufgezeigt. Zu der Vielzahl neuerer Totalsynthesen der Epothilone gehört die stereoselektive Epothilone A und B Synthese durch Nitril-Oxid-Cycloadditionen von Carreira et al.^[90], die Epothilone B und D Totalsynthese von Taylor et al.^[91], die Synthese von neuen Epothilone Aziridinen von Regueiro-Ren et al.^[92] und die Aldolase-katalysierte Asymmetrische Synthese von neuen Pyranose Synthonen von Wong et al.^[93].

Beim Vergleich aller bisher veröffentlichten Epothilonsynthesen fällt auf, dass sie alle eine Aldolkondensation zwischen C6 und C7 haben und eine Olefin-Metathese zum Ringschluss

zwischen C12 und C13 besitzen. Einige Synthesen verwenden für den Ringschluss noch eine Makrolactonisierung zwischen C1 und C15. Des Weiteren fällt auch auf, dass sie identische Bausteine synthetisieren, die sie unterschiedlich aufbauen. Die bis heute veröffentlichten Synthesen sind für medizinische Studien und auch für die Synthese Epothilon-Analoga geeignet. Für Synthesen im großen Maßstab sind sie allerdings nicht geeignet, so dass hier in Zukunft die Biotechnologie eine sehr große Rolle spielen wird.

5 Pharmazeutika aus Marinen-Quellen Pelorusid A

Youngken & Shimizu^[94] listen mehr als 80 Spezies vom Phytoplankton bis zu Schildkröten und Seeschlangen auf, die Stoffe enthalten, die potentiell als Pharmaka genutzt werden können. Sie unterscheiden dabei nach Effekten wie Zentrales Nervensystem, Atmungssystem, neuromuskuläres System, autonomes Nervensystem, cardiovasculäres System, gastrointestinales System und lokalen Effekten.

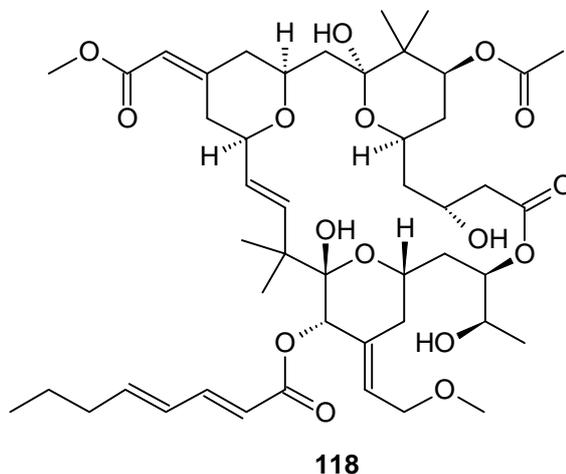
5.1 Quellen und Anwendung einiger mariner Naturstoffe

Ziel	Verbindung	Quelle	Anwendung
Actin	Jasplakinolide	Schwamm Jaspis sp.	Krebs
	Lactrunculin	Schwamm Latrunculina sp.	Krebs
Tubulin	Discodermolid	Schwamm Discoderma sp.	Krebs
	Curacin	Cyanobakterien Lyngbya majuscula	Krebs
Phospholipase A	Manolid	Schwamm Luffariella variabilis	Entzündungen
Proteinphosphatasen	Okadasäure	Dinoflagellat Procentrum lima	Krebs
	Dysidiolid (cdc 25)	Schwamm Dysidea etheria	Krebs
	Discorhabdin P	Schwamm Batzella sp.	Herzkrankheit
Proteinkinase C	Bryostatin 1	Bryozoe Bugula neritina	Krebs
Ionenkanäle	Saxitoxin	Dinoflagellat Alexandrium sp.	Schmerz
Nicotin-acetylcolin-Rezeptor	Conotoxine	Kegelschnecken Conus sp.	Schmerzen
Topoisomerase II	Makulavamine	Schwamm Zyzya sp.	Krebs

5.2 Bryostatin

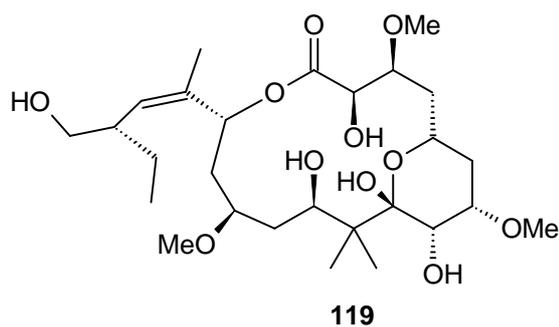
Bryostatin-1 (**118**) 1982^[95] aus dem Moostierchen Bugula neritina isoliert, ist ein makrocyclisches Lacton, das durch Bindung an die Proteinkinase C Antitumorwirkung^[96] besitzt. Mittlerweile sind mehr als zwanzig verschiedene Bryostatine bekannt, die sich lediglich in den Säureresten unterscheiden. Aufgrund der niedrigen Konzentration im Ausgangsmaterial von 1-10‰ werden 500 bis 1000 kg Bryozoen benötigt, um einige Milligramm Substanz zu

isolieren. 1988 wurden 18 g Bryostatin-1 aus 10.000 Gallonen Bryozoen (40.000 l) an der südkalifornischen Küste für die klinischen Untersuchungen isoliert. Inzwischen ist die Biotechnologie-Firma CalBioMarine Technologies (Carlsbad, California) dabei, Kolonien von *B. neritina* in 5000 Liter-Tanks zu kultivieren, um den Nachschub zu sichern^[97].



5.3 Pelorusid A

Im Januar 2000 wurde eine neue marine cytotoxische Verbindung aus dem Schwamm *Mycale* (Carmia) isoliert, das Pelorusid A (**119**), ein Sekundär Metabolit^[98].



Die Schwämme des Stammes *Mycale* sind eine reichhaltige Quelle für bioaktive Sekundär-Metabolismen^[99]. Pelorusid A ist ein 16-gliedriges Makrolacton mit 10 Stereozentren bestehend aus einem Pyranose-Ring, Polyol-Grundgerüst und einer vinylichen Seitenkette. Aufgrund der geringen isolierten Menge Pelorusid A konnte nur ein Test durchgeführt werden. Dieser wurde mit einem P388 Leukämie-Test durchgeführt mit einer Konzentration von 10

mg/ml ($IC_{50} = 18 \text{ nM}$) und man stellte eine hohe cytotoxische Wirkung fest^[98,100]. Der Wirkmechanismus konnte nicht aufgeklärt werden, da hierfür zu wenig Substanz zur Verfügung stand. Ein struktureller Vergleich von Pelorusid A und Bryostatin 1 lässt auf einen ähnlichen Wirkmechanismus schließen, was Studien noch belegen müssen^[101]. Die Kreise zeigen an, wo sich gemeinsame Strukturelemente befinden könnten^[97].

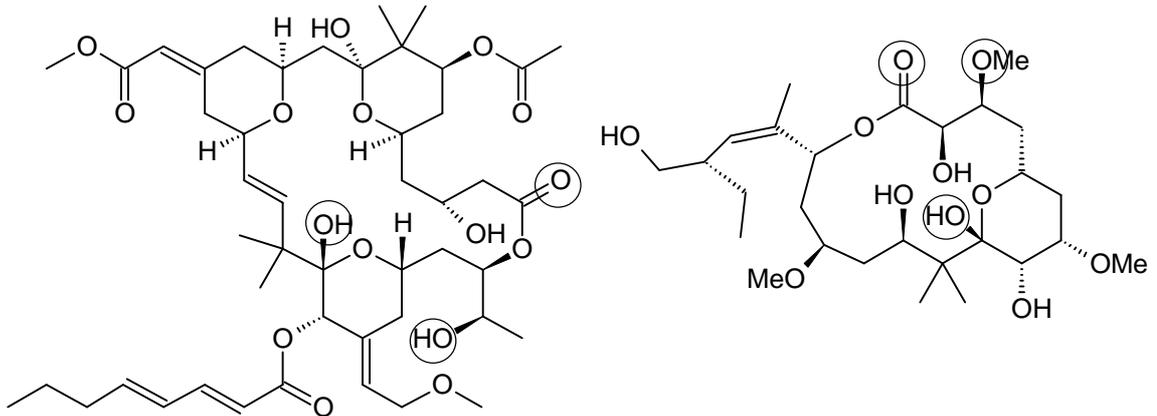


Abbildung 8: Gemeinsame Strukturelemente in Bryostatin 1 und Pelorusid A

Anfangs wurde angenommen, dass Pelorusid A wie Bryostatin 1 an die Protein Kinase C (PKC) bindet^[101,102,103]. Hood et al.^[100] verglichen die biologische Aktivität von Pelorusid A und Bryostatin 1. Sie stellten fest, dass Pelorusid A nicht wie Bryostatin 1 an PKC bindet. Einen interessanten Ansatz machten sie zur Überprüfung der biologischen Aktivität des Pyranose-Ringes. Sie reduzierten ihn mit $NaBH_4$ und führten die gleichen Zelltests an 32D Zellen durch. Nach 48h wurde ein MTT-(Farbtest für Zellwachstum) Auszug erstellt^[104]. Hierbei stellte sich heraus, dass der Pyranose-Ring für die biologische Aktivität eine große Rolle spielt.

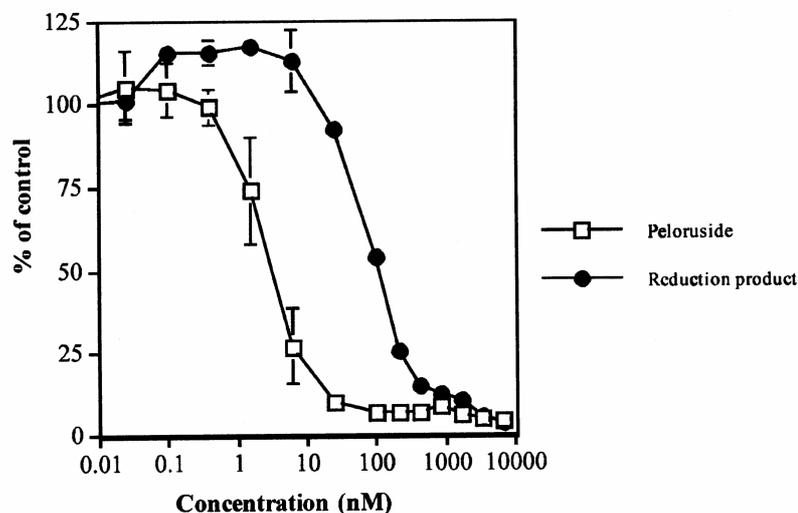
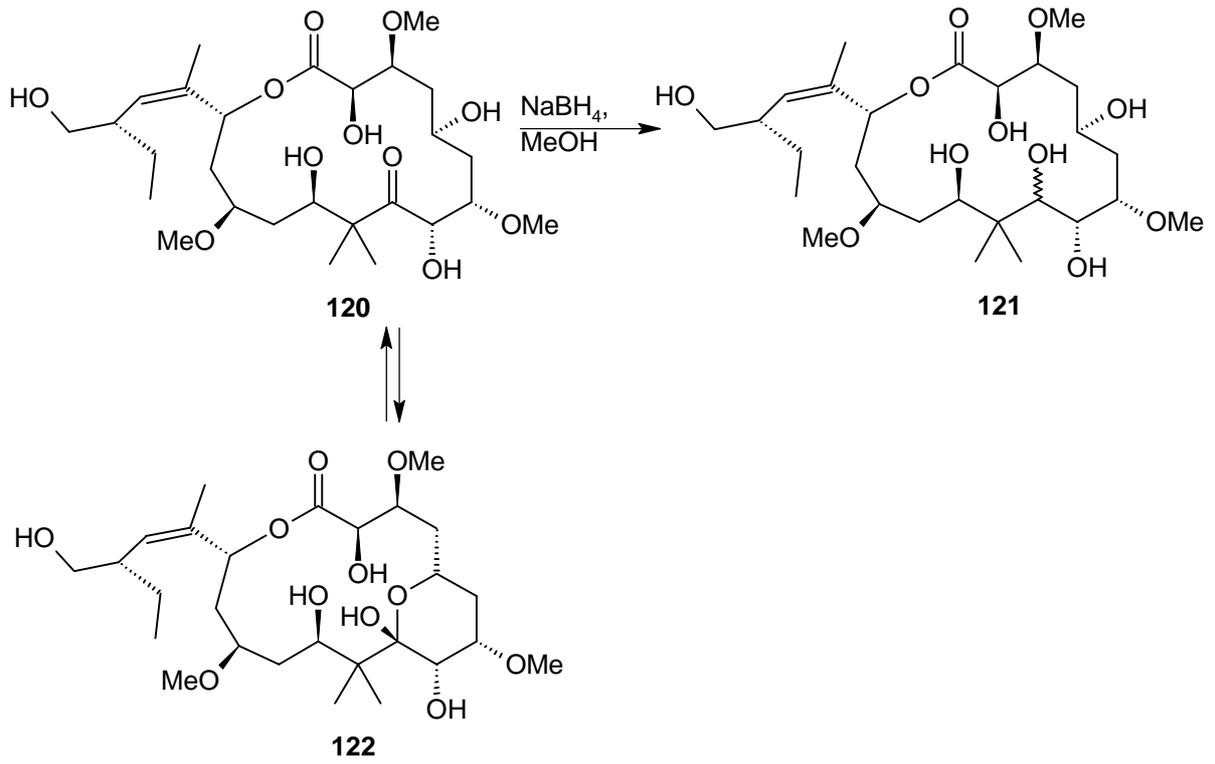


Abbildung 9: Biologische Aktivität von **119** und **121**



6 Elektrospray - Massenspektrometrie

Massenspektrometrie wurde erstmals im Jahre 1910 von J.J. Thomson^[105] bei der Trennung der Isotopen ^{20}Ne und ^{22}Ne verwendet. 1930 fand die Massenspektrometrie dann auch den Weg in die organische Analytische Chemie. Hierbei wurden elektrische und magnetische Felder zur Trennung der Ionen verwendet. Jahrzehnte war die Detektion auf ca. 600 Da beschränkt. Es standen die Ionisierungsmethoden Elektronenstoß-Ionisierung (EI) und Chemische-Ionisierung (CI)^[106] zur Verfügung. Da beide Ionisierungsmethoden sehr energiereiche Ionisierungsmethoden sind, war es schwierig von Naturstoffen brauchbare Spektren zu erhalten. In den 80er Jahren kam Fast Atomic Bombardment (FAB)^[107] hinzu, das die Detektionsgrenze auf 100000 Da erweiterte. Ende der 90er Jahre wurde Elektrospray Ionisation (ESI)^[108,109] in der organischen Analytik eingeführt. ESI ermöglichte durch schonende Ionisierung auch hohe Molekülmassen durch wenig oder überhaupt keine Fragmentbildung dem Massenspektrometer zuzuführen. Hierdurch eröffneten sich neue Möglichkeiten in der Analytik hochmolekularer Moleküle. ESI fand zuerst in der Peptid-, Protein-, Oligonucleotid-, Oligosaccharid Analytik Einzug, da diese Substanzklassen sehr gut ionisierbar sind.

Ende der 90er Jahre fand sowohl ESI als auch Atmospheric Pressure Chemical (APCI)^[110] Ionisation Einzug in die allgemeine organische Chemie. ESI wurde zu Beginn der 70er Jahre von Dole verwendet bei der massenspektrometrischen Erfassung von Polystyrol mit Molekulargewichtsbereichen von 50-500000 Da. Dass ESI sich erst Ende der 90er-Jahre durchsetzte, lag zum einen am Preis der Geräte und zum anderen an der Größe der Massenspektrometer, die auf tischhandhabbare Größe durch die Verwendung von Quadrupolen sank.

6.1 Ionenerzeugung

Bei der Elektrospray-Ionisierung werden bei Atmosphärendruck durch die an der Ionisationsquelle angelegte Hochspannung (ca. 2000-4000 V) kleine geladene Tröpfchen erzeugt, die je nach angelegter Spannung positive oder negative Ladung tragen. Durch kontinuierlichen Lösungsmittelverlust durch Verdampfen nimmt die Ladungsdichte auf der Tröpfchenoberfläche zu. Wird das Rayleigh-Limit unterschritten, zerfallen die Tröpfchen aufgrund der sich abstoßenden Ladungen in nur wenige Nanometer durchmessende Tröpfchen, auch Coulomb-Explosion^[111,112,113] genannt. Der letztendliche Prozess - die Bildung freier Gasphasen-Ionen - ist nicht eindeutig gelöst. Hier werden zur Zeit zwei Theorien verwendet: zum einen die von Dole, das Modell des geladenen Rückstands (CRM)^[114] und zum anderen die von Iribane und Thomson, das Ionenemissionsmodell (IEM). Beim CRM Modell entstehen

durch Coulomb-Explosionen kleine Tröpfchen, die nur Analytmoleküle enthalten. Durch Desolvatisierung entstehen freie gasförmige Ionen mittels Kollision mit Stickstoffmolekülen im Interface. Das IEM Modell geht von der direkten Ionenemission aus hochgeladenen analytmolekülhaltigen Tröpfchen aus. Oberhalb des Rayleigh-Limits werden freie Ionen in die Gasphase emittiert. Dabei nimmt sowohl die Ladung als auch der Tropfenradius durch Verdampfung des Lösungsmittels ab, aber trotzdem bleibt die Ionenemission erhalten.

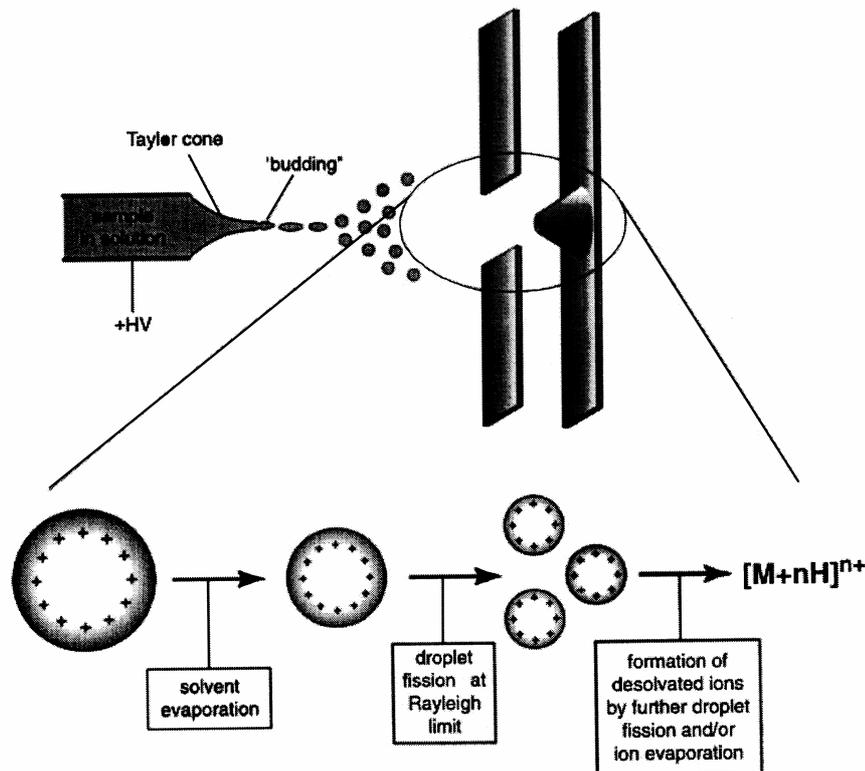


Abbildung 10: Ionisierungs Prozess

6.2 HPLC-MS-Kopplung

Die Kopplung von HPLC und MS^[115,116] bietet sich geradezu an, da die Ionisierung unter Atmosphärendruck aus dem Lösungsmittel erfolgt. Die HPLC-MS-Kopplung erfolgt nach dem UV-Detektor und führt in die Zerstäuber-Einheit, die in die Ionisierungskammer führt. Die Zerstäubung erfolgt mit einem Stickstoffstrom von ca. 40-60 psi. Der Lösungsmittelfluss bewegt sich zwischen 1 µl und 1.5 ml pro Minute. Die Ionen werden durch die angelegte Gegenspannung an der Kapillare, die eine Potentialdifferenz zur Interface-Platte hat, in den Massendetektorbereich gezogen. In der Kapillare erfolgt bei ca. 250-350 °C die Lösungsmittel-Verdampfung und die Ionen gelangen nun in den Vorvakuumbereich vor dem Orifice und werden hier von einem Stickstoffstrom, dem sogenannten Curtain-Gas mit ca. 6-12 l/min umspült. Anschließend gelangen die Ionen in den Hochvakuumbereich mit einem Quadrupol als

Massenselektor und dann auf die Detektionseinheit. Die registrierten Massen werden durch das m/z Verhältnis im Totalionenstrom (TIC) dargestellt, wobei die Masseninformation zu einem bestimmten Zeitpunkt einer eluierten Verbindung dem TIC entnommen werden kann.

Zur besseren Ionisierung der Moleküle wird dem HPLC Laufmittel Ameisensäure 0.1% oder Ammoniumacetat 0.1% zugesetzt. Dies kann zu einer Verschlechterung der HPLC Trennung führen. Auch ein zu hoher Zusatz an Salzen oder Puffern kann zur Verschlechterung der Ionisierung führen.

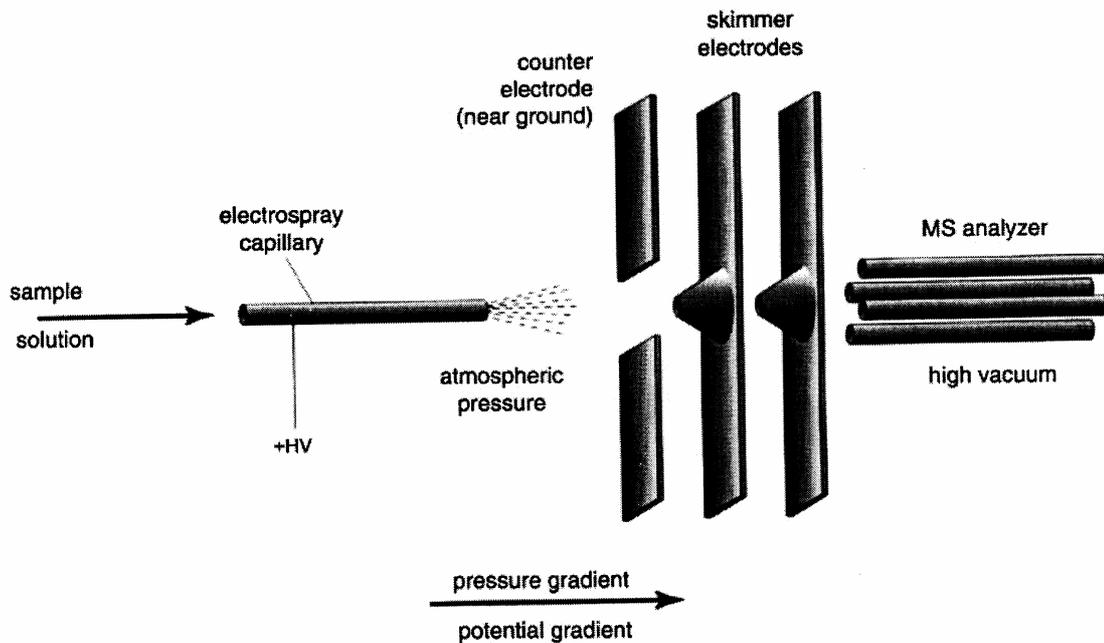


Abbildung 11: Schematischer Aufbau eines Massenspektrometers

6.3 Chiralität und Enantioselektivität

Eine Verbindung ist chiral, wenn sie mit ihrem Spiegelbild nicht zur Deckung gebracht werden kann. Diese Eigenschaft ist genau dann gegeben, wenn das Molekül asymmetrisch ist oder als Symmetrieebene nur eine Symmetrieachse C_n besitzt. Symmetrieebenen σ oder Drehspiegelachsen S_n , einschließlich des Symmetriezentrums S_2 dürfen nicht vorhanden sein. Die Enantiomerenreinheit einer chiralen Substanz, welche in (R)- oder (S)-Form auftritt, wird durch den Enantiomerenüberschuss ee ausgedrückt.

Dieser ist gemäß Gleichung: $\% ee = ((\%_A - \%_B) / (\%_A + \%_B)) * 100 \%$ definiert.

Als Racemat wird das äquimolare Gemisch $ee = 0$ aus den beiden Enantiomeren bezeichnet.

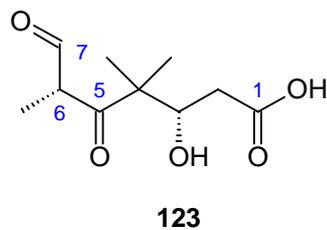
Berechnung des Enantiomerenüberschusses ($\% ee$) aus den Molenbrüchen $\%_A$ und $\%_B$ der Enantiomeren A und B.

7 Aufgabenstellung

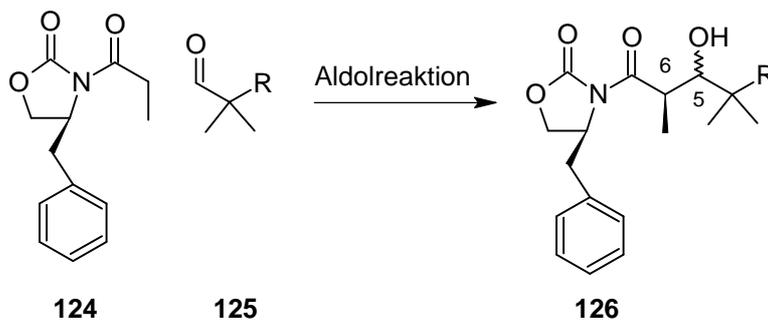
Die vorliegende Arbeit beinhaltet zwei Aufgabenbereiche: Zum einen die Synthese des C1-C7 Bausteins von Epothilon und zum anderen die Untersuchung von Synthesebausteinen zur Synthese von Peloruside A.

7.1 Epothilon

Seit der Strukturaufklärung 1996 sind viele Epothilon Synthesen veröffentlicht worden. Wir entschlossen uns für einen neuen Weg, den Baustein **123** C1-C7 darzustellen. Die bis jetzt veröffentlichten Synthesen machen eine Aldolreaktion zwischen C6 und C7. Dies führt oft zu einer schlechten Stereochemie der Methylgruppe an C6.

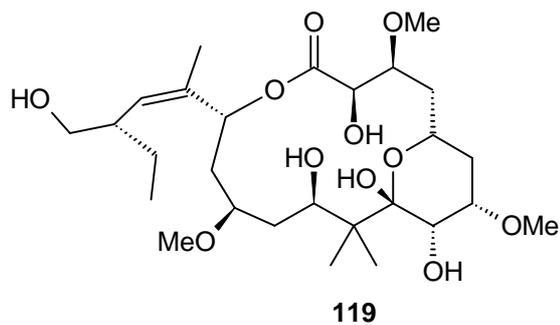


Unsere Überlegungen führten dazu, den Baustein C1-C7 durch eine Evans-Aldol-Reaktion zwischen C5 und C6 darzustellen. Der Vorteil dieses Weges liegt in der gezielten stereochemischen Einführung der Methylgruppe an C6. Die Stereochemie des dabei entstehenden Alkoholes an C5 spielt hierbei keine Rolle, da dieser zum Schluss durch Oxidation in ein Keton überführt wird. Hierzu soll ein Baustein mit einem Aldehyd **125** an C5 synthetisiert werden, der mit dem Evans-Auxiliar **124** oder vergleichbaren Auxiliaren in einer Aldolreaktion gekuppelt wird.



7.2 Pelorusid A

Die Struktur von Pelorusid A (**114**) wurde im Jahre 2001 veröffentlicht. Da bis zum heutigen Tage keine Synthesen veröffentlicht wurden, beschlossen wir Synthesestudien zur Totalsynthese durchzuführen. Hierfür dachten wir uns unterschiedliche Wege aus, die im Ergebnis und Diskussionsteil aufgezeigt werden.



8 Ergebnisse und Diskussion

8.1 Synthesewege zur Darstellung von Epothilon A

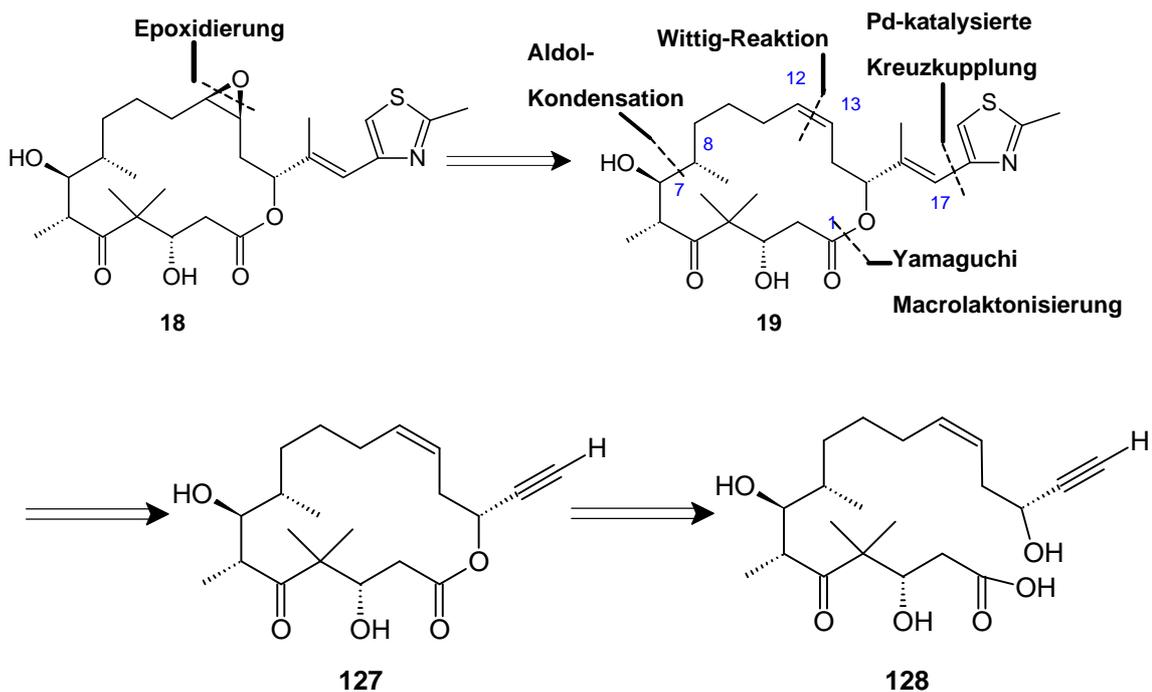
8.1.1 Retrosynthetische Analyse

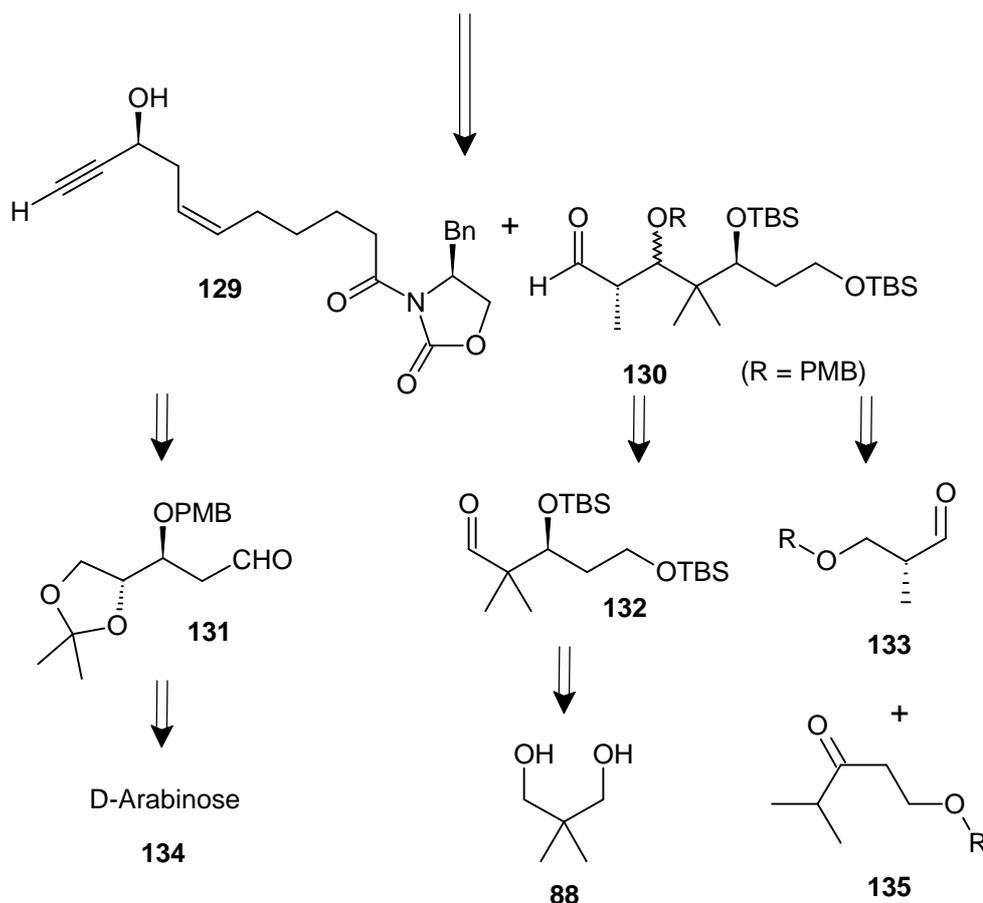
Jahre nach der ersten Totalsynthese von Epothilon A und weiteren zahlreichen Totalsynthesen und Synthese-Studien zu den natürlichen Epothilonen und Epothilon Analoga, planten wir eine eigene Synthese zu Epothilon A zu etablieren.

Hierfür zerlegten wir das Epothilon in drei Grundeinheiten C1-C7, C8-C12 und C13-C17.

Der Baustein C1-C7 soll mit dem Baustein C8-C12 mit einer asymmetrischen-Aldolreaktion verknüpft werden, nachdem der Baustein C8-C12 und C13-C17 mit einer Wittig-Reaktion zur gewünschten Z-Doppelbindung umgesetzt wurde. Die Thiazolgruppe soll durch eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung an C17 eingeführt werden.

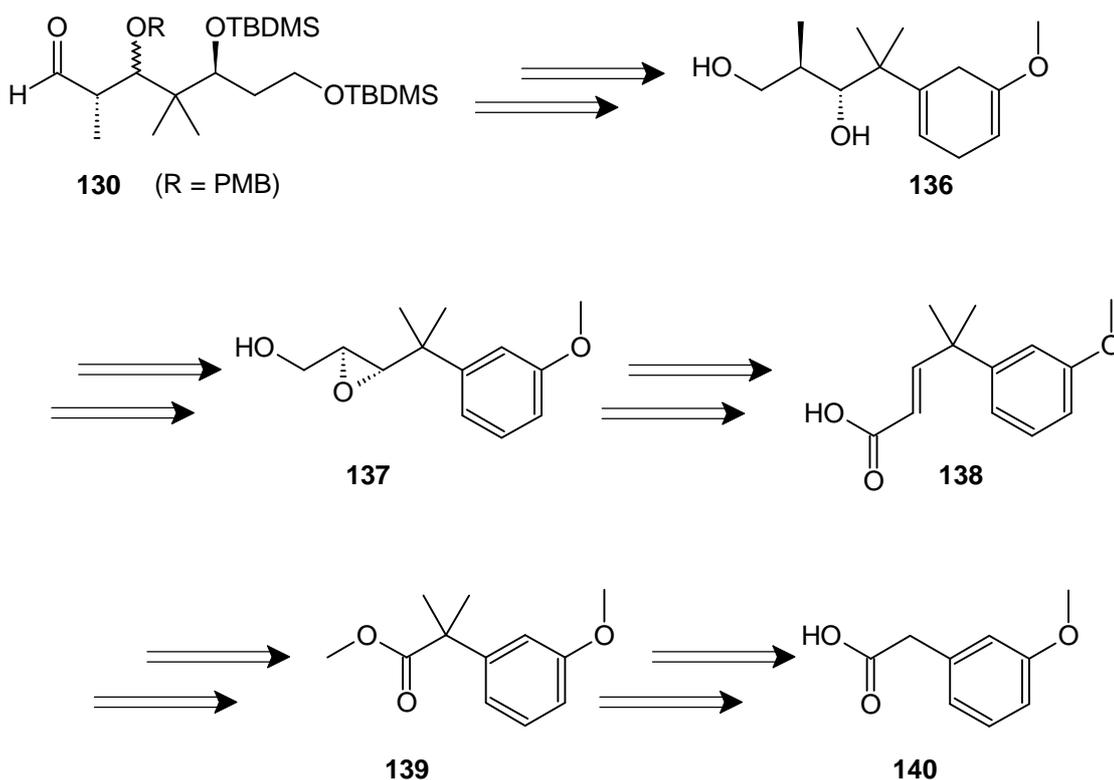
Führt man die Retrosynthese weiter, so stellt man fest, dass der Baustein C8-C17 unter anderem aus D-Arabinose aufgebaut werden kann (Dissertation von T. Marquardt^[117]). Für den Baustein C1-C7 ergibt sich bei weiterer Zerlegung eine Aldolreaktion zwischen C5 und C6. Als Grundbaustein für den Aldehyd bietet sich das 2,2-Dimethylpropanediol (**88**) an. Ein weiterer Weg für den Aufbau von C1-C7 führt über eine Mukaiyama-Aldolreaktion zwischen C4 und C5.





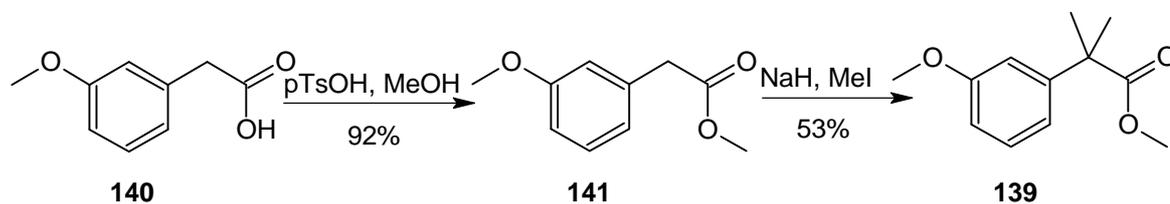
8.1.2 Retrosynthese und Synthese des C1-C7 Bausteins

Der erste Weg, den wir zum Aufbau des Baustein C1-C7 einschlugen, unterscheidet sich von allen bis dahin veröffentlichten Wegen. Ausgehend von der Synthese von Küntzel^[118], gehen wir von 3-Methoxyphenyllessigsäure (**140**) aus. Zuerst wird die Säure mit Methanol verestert und die zwei Methylgruppen mit Natriumhydrid und Methyljodid eingeführt. Durch Reduktion des Esters und Oxidation des Alkohols erhält man den Aldehyd. Nach einer Horner-Wadsworth-Emmon-Reaktion wird der Ester reduziert - gefolgt von einer asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung. Der entscheidende Schritt ist nun die Öffnung des Epoxids durch Einführung der Methylgruppe. Dies kann mit Trimethylaluminium oder mit einer Dimethylcuprat-Addition erfolgen. Nach einer Birch-Reduktion wird der ehemalige aromatische Ring durch eine Ozonolyse geöffnet. Durch Reduktion sollte man dann zum gewünschten Baustein **130** gelangen.

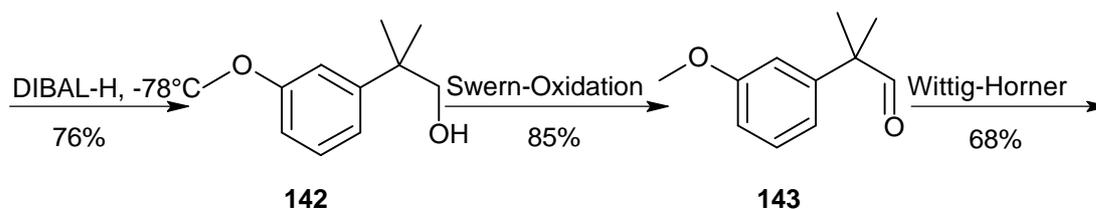


8.1.3 Syntheseweg 1 zu Baustein C1-C7

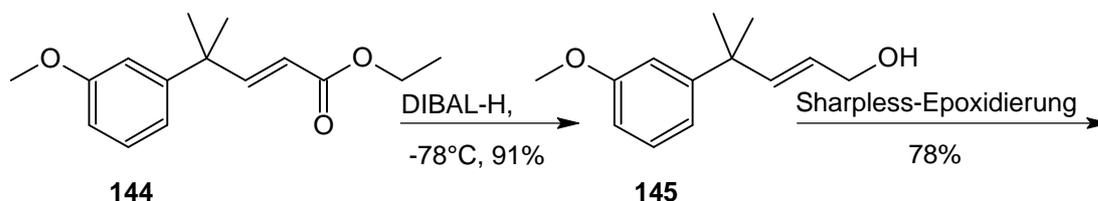
Nach der Vorschrift von Küntzel^[118] wird 3-Methoxyphenylessigsäure (**140**) als Ausgangsverbindung verwendet. Diese wird zuerst mit p-Toluolsulfonsäure und Methanol in den Methylsäureester **141** mit 92% Ausbeute überführt. Die Einführung der zwei Methylgruppen erfolgt in Dimethylformamid als Lösungsmittel, Natriumhydrid als Base und Methyljodid, man erhält **139** mit einer Ausbeute von 53%.



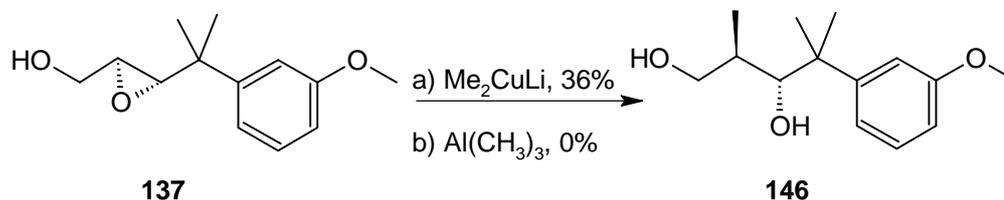
Die anschließende Reduktion des Esters **139** wird in Ether mit Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt und man erhält 76% des Alkohols **142**. Der Alkohol **142** wird nun mittels Swern-Oxidation in den Aldehyd **143** mit einer Ausbeute von 85% überführt.



In einer Horner-Wadsworth-Emmon-Reaktion^[119,120] mit Triethylphosphonoacetat in THF als Lösungsmittel, Kalium-*t*-butylat als Base und dem Aldehyd **143** wird die Verbindung **144** mit einer Ausbeute von 68% erhalten. Für die anschließende asymmetrische-Sharpless-Epoxidierung wird der Ester **144** mit DIBAL-H als Reduktionsmittel zum Allylalkohol **145** mit einer Ausbeute von 91% umgesetzt. Die asymmetrische-Sharpless-Epoxidierung^[121,122] wird mit $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ und L-(+)-Diethyltartrat durchgeführt und man erhält das Epoxid **137** in einer Ausbeute von 78%.

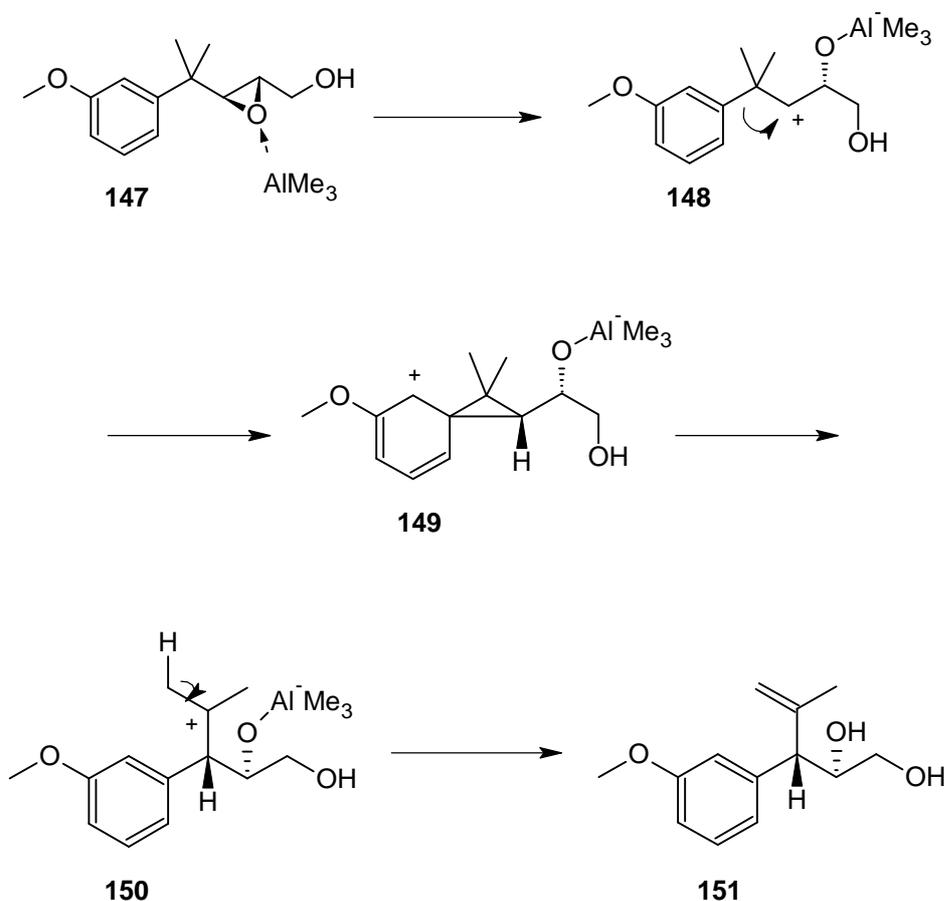


Für die Öffnung des Epoxides **137** und Einführung der Methylgruppe wurden unterschiedliche Wege eingeschlagen. Zum einen wurde versucht das Epoxid mit Lithiumdimethylcuprat^[123,124] zu öffnen. Lithiumdimethylcuprat^[125,126] wurde aus Kupfer(I)iodid und Methylolithium bei -78°C in Ether dargestellt und das Epoxid **137** bei -78°C in Ether verdünnt zugetropft. Die Lösung wurde dann bei -25°C über Nacht gerührt. Der zweite Weg war die Öffnung des Epoxids mit Trimethylaluminium^[123].



Der Verlauf der Reaktion wird mit DC verfolgt. Nach anschließender Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie und spektroskopischer Untersuchung der erhaltenen Produkte zeigt sich, dass durch Lithiumdimethylcuprat nur 36% zum gewünschten Produkt **146** umgesetzt wurde. Mit Trimethylaluminium konnte keine Umsetzung festgestellt werden. Zum einen erhält man das Epoxid **137** wieder zu 30% zurück und die Verbindung **151** die durch ^1H -

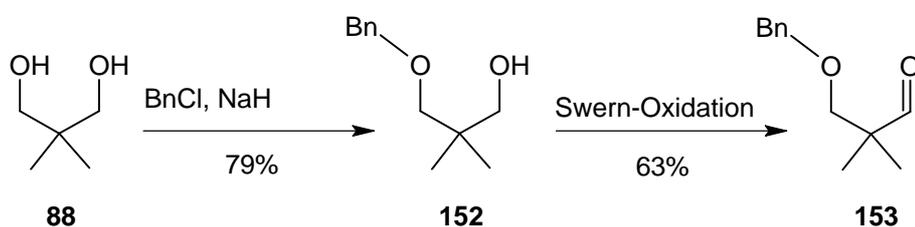
und ^{13}C -NMR charakterisiert wurde. Die Verbindung **151** entsteht durch eine Umlagerungsreaktion. Durch die Koordination des Lithium-Kations an das Epoxid wird dieses geöffnet und die positive Ladung wandert an das Kohlenstoffatom, das den zwei Methylgruppen benachbart ist. Analog den Studien zum „Phenonium“-Ion entsteht auch hier auf Grund des Nachbargruppeneffektes^[127] des β -ständigen Aromaten ein verbrücktes Ion. Die positive Ladung wird in den aromatischen Ring hinein delokalisiert. Diesen Effekt zeigen sowohl primäre als auch sekundäre Carbenium-Ionen mit β -Phenylsubstituenten. Inwieweit sich eine Arylbeteiligung ergibt, hängt von den Substituenten am Arylring ab. In Systemen mit elektronenziehenden Substituenten am Arylring wird der Phenonium-Ion-Übergangszustand so gut wie nie beobachtet. Verbindungen mit elektronenliefernden Substituenten bevorzugen den Phenonium-Ion-Übergangszustand. Einen starken Einfluss auf die Bildung des Phenonium-Ion-Übergangszustand hat das Lösungsmittel^[128]. In stark nukleophilen Lösungsmitteln (z.B. Ethanol) dominiert die Substitutionsreaktion durch das Lösungsmittel^[129]. Mit abnehmender Nucleophilie des Lösungsmittels nimmt die Arylbeteiligung am Phenonium-Ion-Übergangszustand zu. Im nächsten Schritt bildet sich ein sekundäres Carbenium-Ion, da dieses stabiler ist als ein primäres. Durch Abspaltung eines Protons bildet sich die Doppelbindung aus und man erhält das Molekül **151**.



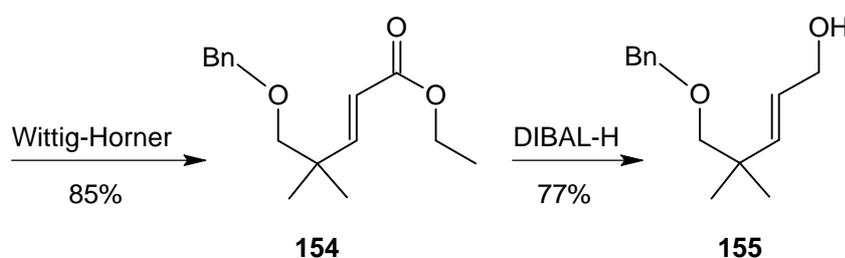
Da dieser Syntheseweg nicht erfolgversprechend aussah, beschlossen wir einen anderen Weg einzuschlagen.

8.1.4 Syntheseweg 2 zu Baustein C1-C7

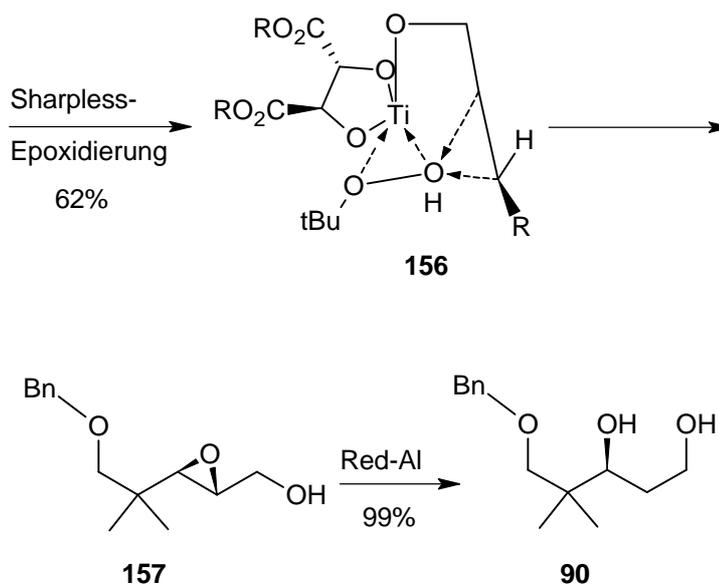
Der zweite Weg, den Baustein C1-C7 darzustellen, geht von der Kalesse-Meyer-Synthese aus^[84,120]. Als Ausgangssubstanz dient das käufliche 2,2-Dimethoxypropandiol (**88**), das zuerst mit Benzylchlorid mit einer Ausbeute von 79% monogeschützt wird. Durch anschließende Swern-Oxidation wird der Aldehyd **153** in 63% Ausbeute erhalten.



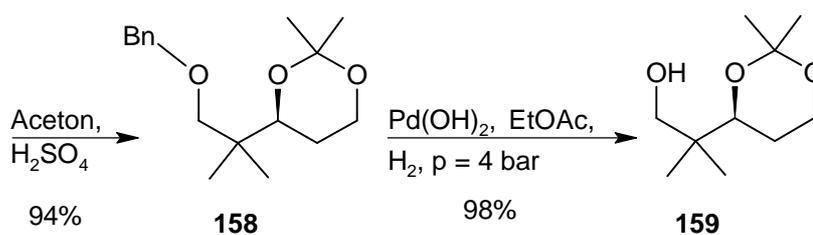
In einer Horner-Wadsworth-Emmon-Reaktion mit Triethylphosphonoacetat in THF und Kalium-*t*Butanolat als Base und dem Aldehyd **153** wird die Verbindung **154** mit einer Ausbeute von 85% erhalten.



Der Ester **154** wird mit DIBAL-H zum Alkohol **155** mit 77% Ausbeute reduziert, gefolgt von einer asymmetrischen-Sarpless-Epoxidierung^[120] mit $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ und L-(-)-Diethyltartrat. Man erhält das Epoxid **156** in einer Ausbeute von 62%. Die Öffnung des Epoxids mit Red-Al verläuft stereoselektiv und man erhält **90** mit einer Ausbeute von 99%. Die asymmetrische-Sarpless-Epoxidierung ist eine sehr gut untersuchte und auch in der Praxis sehr weit verbreitete Reaktion. Die Reaktion verläuft über einen Komplex **156**, in dem der Allylalkohol mit der Hydroxygruppe am Titan koordiniert. Als chirales Reagenz wird (+) oder (-)-Tartrat eingesetzt. Die Epoxidierung erfolgt mit *t*Butylhydroperoxid und geht über den Übergangszustand **156**.



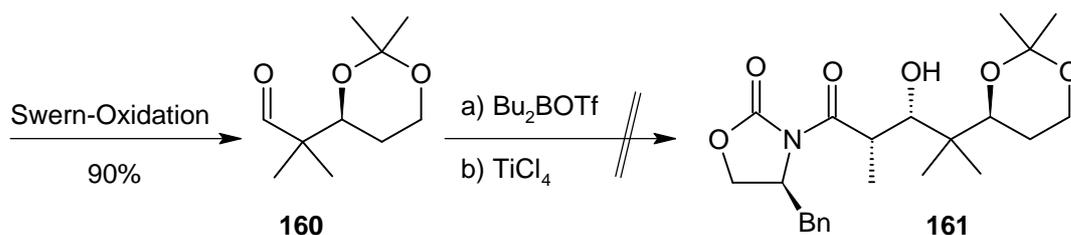
Das Diol **90** wird mit Aceton im Sauren acetalisiert und man erhält die Verbindung **158** mit einer Ausbeute von 94%.



Die meisten Probleme traten bei der Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe auf. Hier wurden verschiedene Methoden ausprobiert. Die beste Methode war die reduktive Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe mit Palladiumhydroxid in Essigsäureethylester^[130] bei einem Druck von 4.0 bar mit einer Ausbeute des Alkohols **159** von 98%.

Katalysatoren	Lösungsmittel	Druck H ₂ (bar)	Ausbeute (%)
Pd / C	Ethanol / Essigsäureethylester	3.7	-
Pd / C	Ethanol / Essigsäureethylester	1.0	-
Pd(OH) ₂	Methanol	4.0	-
Pd(OH) ₂	Essigsäureethylester	4.0	98
Lithium / p,p'-Di- tbutylbiphenyl	THF	kein H ₂	42

Der Alkohol **159** wurde mit einer Swern-Oxidation in den Aldehyd **160** mit einer Ausbeute von 90% überführt. Bei der nun folgenden Evans-Aldolreaktion, mit Dibutylboryl-trifluormethansulfonat als Lewis-Säure und dem Evans-Auxiliar **124**, unter Standard-Aldolbedingungen konnte nach Aufarbeitung, Reinigung der Reaktion und Untersuchung der erhaltenen Substanzen mit ^1H - und ^{13}C -NMR keine Umsetzung zum gewünschten Produkt **161** festgestellt werden. Auch in den HPLC-MS Spektren konnte die Masse nicht ermittelt werden. Die Reaktion wurde auch mit Titan-tetrachlorid als Lewis-Säure durchgeführt. Auch hier konnte keine Umsetzung zu **161** beobachtet werden.



Eine mögliche Erklärung warum diese Synthese nicht möglich ist, liegt in der Dipol-Dipol Wechselwirkung zwischen den Methylgruppen (In Abb.12 mit Kreisen gekennzeichnet) die anti zum Oxazolidon-Auxiliar stehen.

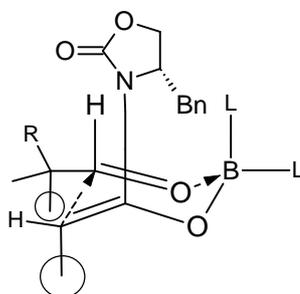
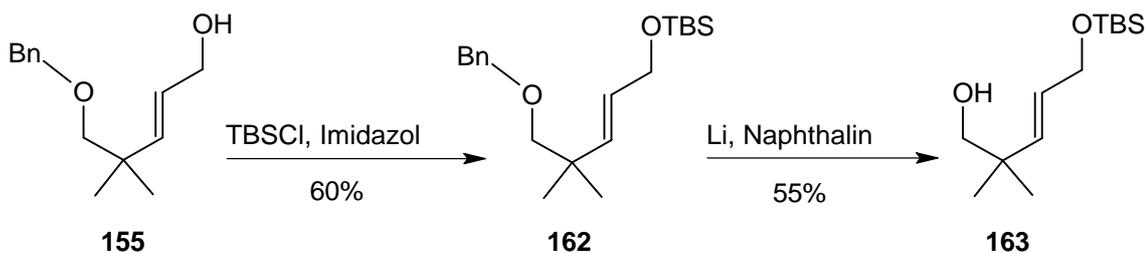


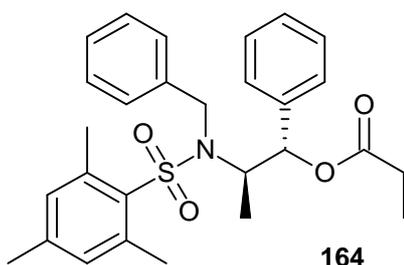
Abbildung 12: Seeseltartiger Übergangszustand

8.1.5 Syntheseweg 3 zu Baustein C1-C7

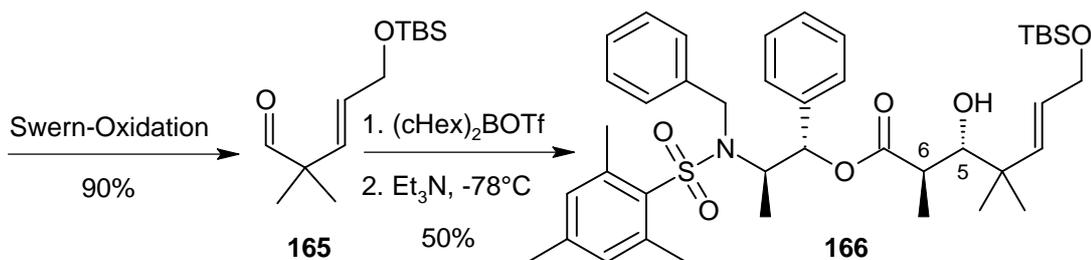
Ausgehend von **155** wird der Alkohol mit TBS geschützt, man erhält **162** mit einer Ausbeute von 60%. Die Benzyl-Schutzgruppe wird mit Lithium Naphthalid^[131] abgespalten und man erhält **163** mit einer Ausbeute von 55%. Bei der Aufarbeitung bereitet das Naphthalin Schwierigkeiten, da es sich nur schwer vom Alkohol **163** abtrennen lässt.



Der Alkohol **163** wird durch Swern-Oxidation in den Aldehyd **165** mit 90% Ausbeute überführt. Das chirale Auxiliär **164**^[132] wird aus (+)-Norephedrin in drei Schritten dargestellt.



Der erste Schritt ist eine gezielte Sulfonierung^[133] der Aminogruppe mit Mesitylen-2-sulfochlorid und Triethylamin, gefolgt von der gezielten N-Alkylierung mit Benzylbromid in Gegenwart von Kaliumcarbonat. Die Acylierung des Alkohols erfolgt mit Propionylchlorid und Pyridin. Dicyclohexylboryl-trifluormethansulfonsäure wird in zwei Schritten hergestellt. Hierzu wird Cyclohexen zu Boran-Dimethylsulfid-Komplex-Lösung bei 0°C getropft (Hydroborierung). Es bildet sich weißes Dicyclohexylboran als Feststoff, das man bei -30°C aufbewahren kann, bis es mit Trifluorsulfonsäure zu Dicyclohexylboryl-trifluormethansulfonsäure umgesetzt wird. Die Aldolreaktion wird unter Aldol-Bedingungen durchgeführt. Man erhält die Verbindung **166** mit 50% Ausbeute. **166** wurde durch ¹H-NMR charakterisiert. Hier bildet sich nach Abiko et al.^[132] fast ausschließlich das anti-Produkt. Dies spielt aber für die Synthese keine Rolle, da der entstandene Alkohol an C5 später in ein Keton überführt wird und es daher nur auf die Stereochemie der Methylgruppe an C6 ankommt.



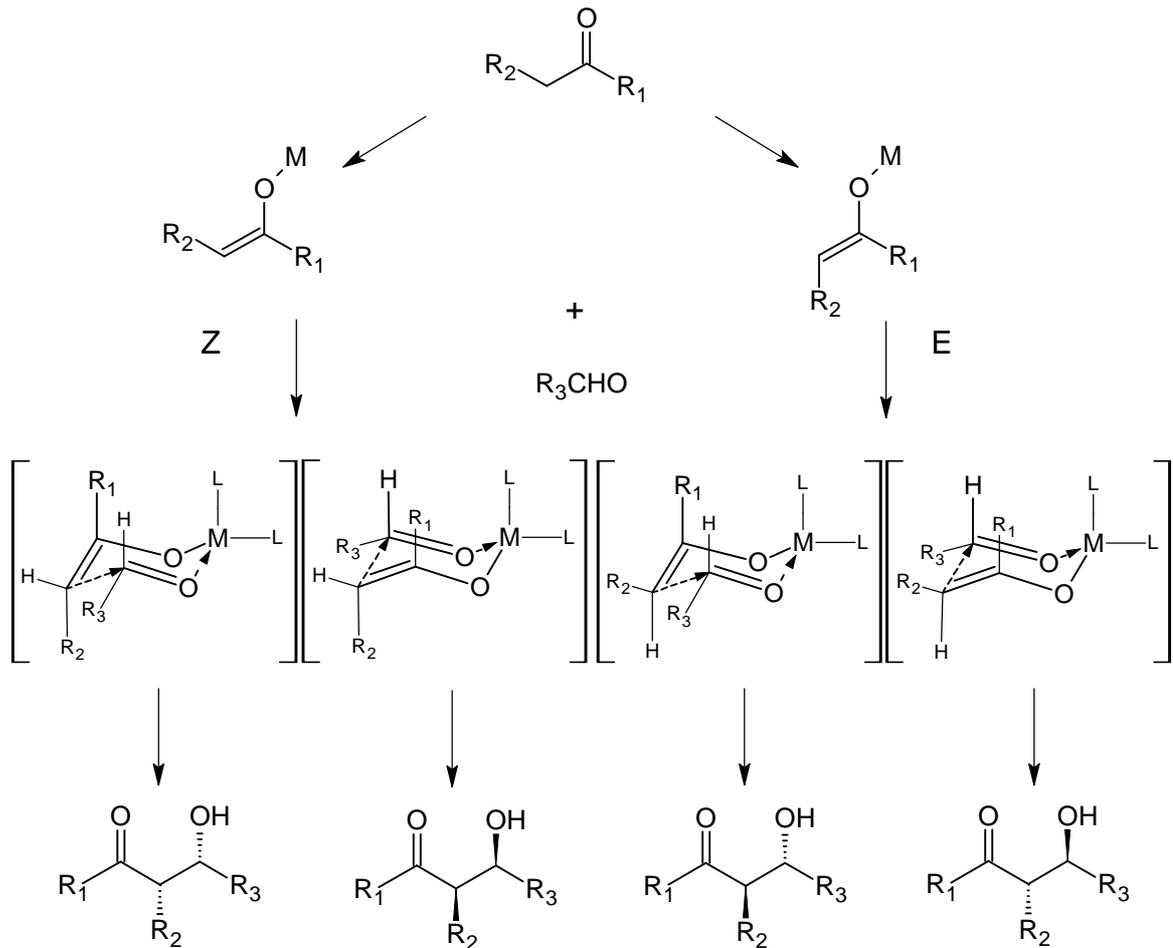
8.1.6 Aldolreaktionen

Zum Verständnis der Aldoreaktion wird ein Überblick über die stereochemische Seite dieser Reaktion gegeben. Die Kontrolle der Stereochemie bei der Aldolreaktion ist eine Herausforderung, da es mehrere Möglichkeiten der Enolisierung gibt. Der erste Schritt ist die Überführung der Carbonylgruppe des Nucleophils in ein Enolat. Das aktivierte Nucleophil reagiert dann mit der zweiten Verbindung, die meist ein Aldehyd ist. Das Additionsprodukt besitzt die gewünschte Verknüpfung, solange der Additions-Schritt schneller ist als die Protonenübertragung oder Nebenreaktionen des Elektrophils oder des Nucleophils^[134]. Für die kinetisch kontrollierte Stereoselektivität lassen sich ein paar Regeln festmachen^[135]:

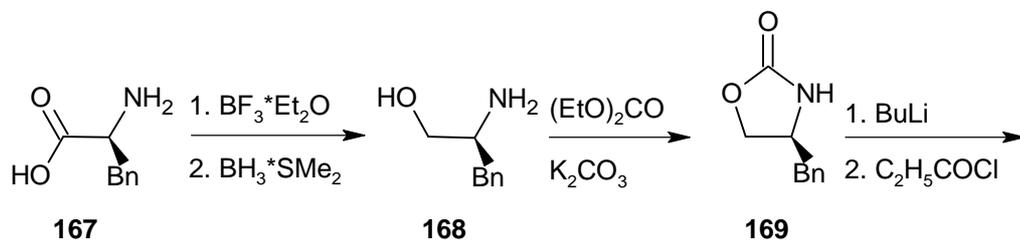
1. Der Sessel-Übergangszustand (Zimmermann-Traxler-Modell) erklärt die Stereoselektivität, die bei der Aldolreaktion von Ketonen mit einem sperrigen Substituenten gefunden wird. Aus einem (Z)-Enolat entsteht bevorzugt das syn-Aldol-Produkt und aus einem (E)-Enolat bildet sich vorwiegend das anti Aldol-Produkt.
2. Bei Enolaten ohne sperrige Substituenten findet man geringe Stereoselektivität.
3. (Z)-Enolate reagieren stereoselektiver als (E)-Enolate.

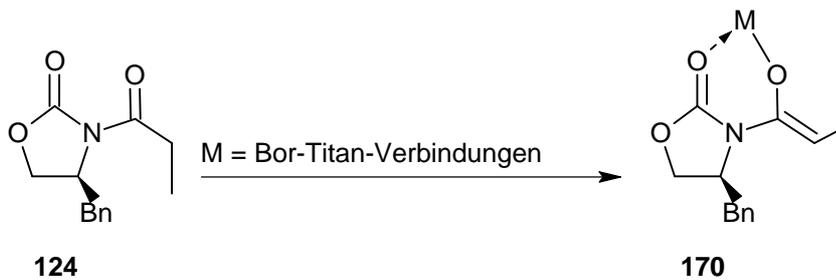
Für die Erzeugung der Enolate wurden am Anfang Lithium- und Magnesium-Verbindungen verwendet. Die Stereoselektivität der Lithium- und Magnesium-Enolate war aber nicht sehr groß. Eine Steigerung der Stereoselektivität erreichte man durch die Verwendung von Bor-Verbindungen und die Verwendung von sperrigen chiralen Auxiliaren^[136].

Dies lässt sich durch die Betrachtung der Bor-Sauerstoff-Bindung erklären. Die Bindung ist wesentlich kürzer als bei vergleichbaren Metall-Enolaten, was dazu führt, dass der Übergangszustand eine kompaktere Struktur besitzt^[137]. Dadurch werden die sterischen Wechselwirkungen erhöht, was zu einer größeren Stereoselektivität führt. Neben Bor-Verbindungen wie z.B. Dialkylbor-trifluormethansulfonaten, Dialkylboranen wird auch noch häufig Titantetrachlorid für die Enolisierung eingesetzt.

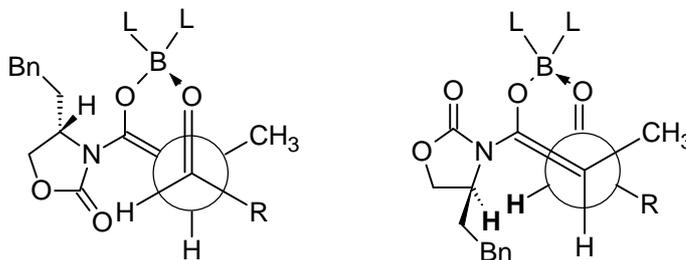


Die Evans Oxazolidinone bieten einen guten Zugang zu enantioselektiven Aldoladditionen. Die Synthese der Bausteine geht von käuflichen Aminosäuren aus. Die Aminosäuren, hier L-Phenylalanin (**167**)^[138], werden durch Reduktion der Säure zum Alkohol und anschließender Cyclisierung in das gewünschte Oxazolidinon überführt. Die Oxazolidinone können nun mit Säurechloriden und Butyllithium zu den Amiden umgesetzt werden. Bei der Enolisierung mit Bor- oder Titan-Verbindungen bildet sich ausschließlich das (Z)-Enolat aus^[137,139,140,141].

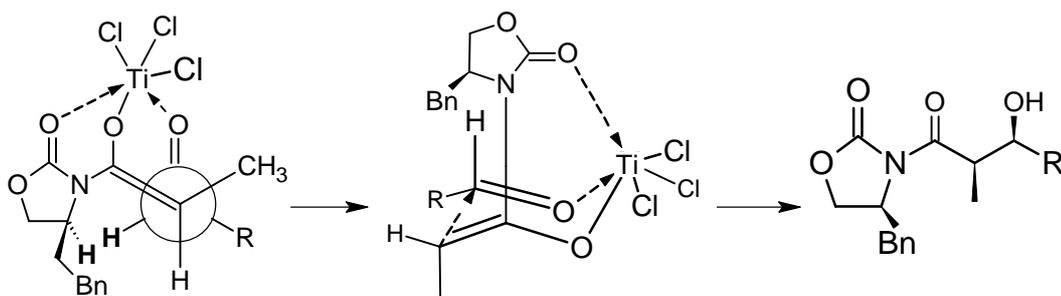




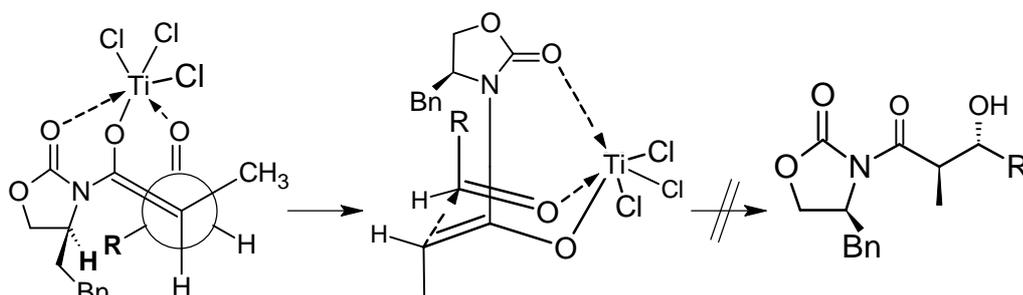
Wird zur Enolisierung Dibutylboryl-trifluormethansulfonat verwendet, so bildet sich ausschließlich das Z-Enolat. Es besteht nun die Möglichkeit, dass sich zwei syn-Aldol-Produkte bilden. Das experimentelle Ergebnis zeigt, dass sich fast ausschließlich nur ein syn-Aldol-Produkt aus dem Übergangszustand ergibt. Dies ergibt sich aus dem Übergangszustand, der die Rotation des chiralen Auxiliars zulässt. Dadurch ergibt sich ein nicht chelatisierter Enolat-Komplex, der durch Öffnung des koordinierten Bors und durch Neukoordination am Aldehyd den sechsgliedrigen Übergangszustand fixiert und gleichzeitig den Aldehyd aktiviert. Das nur gering gebildete syn-Aldol-Produkt lässt sich auch aus dem Übergangszustand erklären. Zum einen tritt H-H-Wechselwirkung auf, zum anderen tritt sterische Hinderung durch die Benzylgruppe auf (faciale Selektivität).



Gibt man anstelle von Borverbindungen Titantetrachlorid zur Enolisierung zu, so bildet sich ebenso das Z-Enolat. Wird nun der Aldehyd zugegeben, so bildet sich ein chelatisiertes Z-Enolat aus. Titan besitzt eine höhere Koordinationssphäre als Bor. Dadurch sind alle drei Sauerstoffatome während der Reaktion gebunden und das chirale Auxiliar kann nicht frei rotieren. Durch die Chelatisierung orientiert sich das chirale Auxiliar entgegengesetzt zum Aldehyd und es entsteht ausschließlich das andere syn-Aldol-Produkt (Non-Evans-Syn-Produkt). Fügt man chelatisierende Amine zu, wie z.B. Spartein^[142], werden Koordinationsstellen am Titan besetzt und die Koordination des Oxazolidinon-C=O zum Titan aufgehoben. Unter diesen Bedingungen beobachtet man ebenfalls die Bildung des Evans Syn-Aldolproduktes.



Im anderen Fall tritt sterische Hinderung zwischen dem Aldehydrest und dem chiralen Auxiliär auf. Dies führt zu dem nur gering sich bildenden anti-Aldol-Produkt.

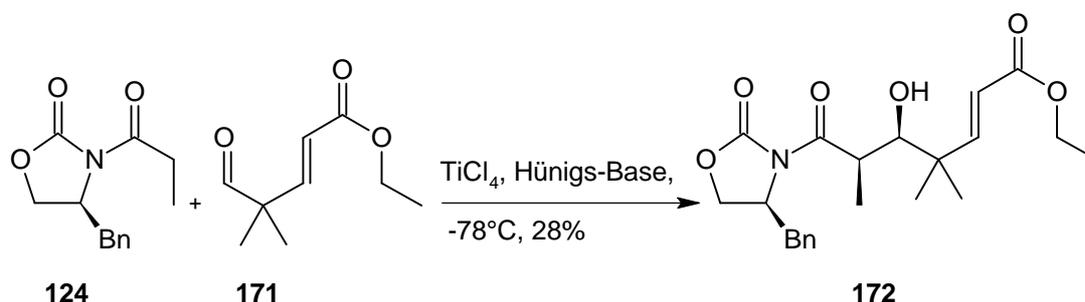


8.1.7 Syntheseweg 4 zu Baustein C1-C7

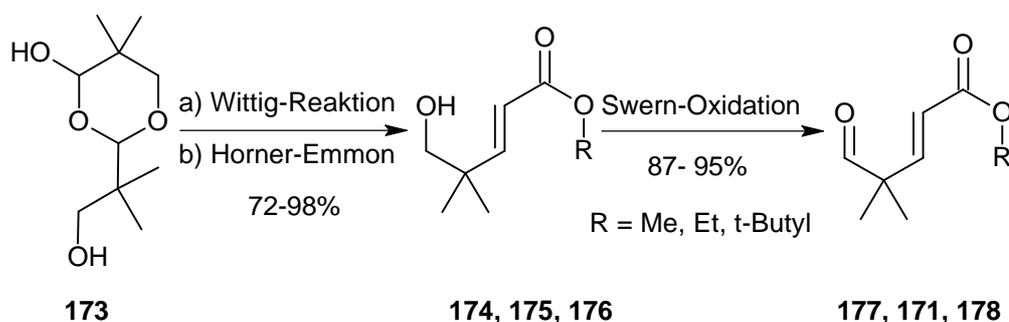
Aus dem Wissen über Aldolreaktionen mit Bor- und Titan-Verbindungen wurde als Lewis-Säure Titantetrachlorid gewählt und als Base die Hünigs-Base. Die Reaktion wurde unter Standard Aldolbedingungen durchgeführt. Oxazolidon **124** wird in DCM vorgelegt und bei 0°C mit Titantetrachlorid versetzt und für 10 min gerührt. Die dunkelrote Lösung wird nun auf -78°C abgekühlt und die Hünigs-Base zugegeben und für 20 min gerührt. Der Aldehyd **171** wird nun in DCM verdünnt zugetropft, anschließend lässt man die Reaktionslösung 12 h bei -78°C rühren. Die Reaktion wird mit Ammoniumchlorid / Phosphat-Puffer (pH = 7) versetzt und aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie erhält man **172** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 28%. Die Verbindung **172** konnte sowohl durch ¹H- und ¹³C-NMR als auch durch die entsprechenden 2D-NMR H/H-COSY und H/C-COSY charakterisiert werden.

Im ¹³C-NMR kann man die neue C-C-Bindung an den neuen Peaks bei 42.6 ppm dem C-CH₃ und bei 83.1 ppm C-OH festmachen. Typische Werte für C-CH₃ liegen bei ca. 39 ppm und für C-OH bei ca. 80 ppm. Ein Problem tritt allerdings bei Unterscheidung der Carboxylfunktionen auf bei deren Reduktion. Hier müssen noch weitere Studien durchgeführt werden. Nach Crimmins et al.^[143] bildet sich bei der Verwendung von 2 äquivalenten Titantetrachlorid als Lewis-Säure das non-Evans-Syn-Aldolprodukt mit der hier gewünschten Stereochemie der

Methylgruppe. Auch hier spielt die Stereochemie des gebildeten Alkoholes keine Rolle, da dieser später in ein Keton überführt wird.



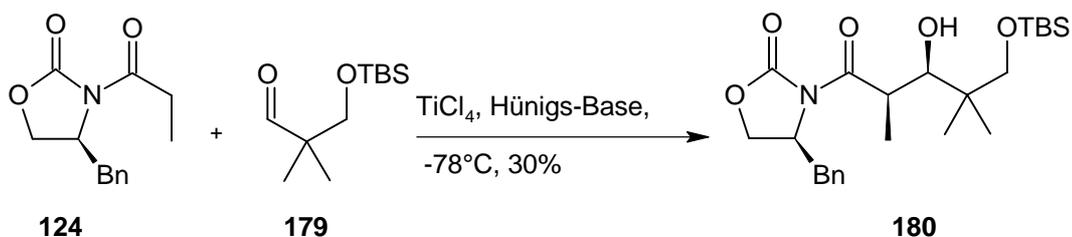
Die Verbindung **175** wurde durch Swern-Oxidation in den Aldehyd **171** überführt. **175** konnte auf sehr einfachem Wege synthetisiert werden. Hierzu geht man von **173** aus, das man nach der Organikums Vorschrift^[144] sehr einfach darstellen kann. Durch eine Horner-Wadsworth-Emmon-Reaktion mit den entsprechenden Phosphonaten, gelangt man zum den Alkoholen **174**, **175**, **176** mit sehr guten Ausbeuten von 72-98%. Bislang wurde **175** aus 2,2-Dimethylpropandiol, Schützen eines Alkoholes, Swern-Oxidation und einer Wittig-Reaktion synthetisiert^[145]. Ein Vorteil der neuen Synthese^[146] von **174-176** ist, dass keine Schützung eines Alkoholes notwendig ist, dadurch entfällt auch die Abspaltung der Schutzgruppe. Zudem kann man **173** aufbewahren und einsetzen wenn es gebraucht wird. Durch diese Synthese von **174-176** spart man in diesem Fall zwei Reaktionsschritte.



8.1.8 Syntheseweg 5 zu Baustein C1-C7

Eine weitere Variante ist die Aldolreaktion von Titan-tetrachlorid mit Hünig's-Base und dem Aldehyd **179**. Hierbei wird Hünig's-Base und Titan-tetrachlorid mit dem Oxazolidon **124** und dem Aldehyd **179** unter Standard Aldolbedingungen umgesetzt. Nach Aufarbeitung der Reaktion und Reinigung erhält man **180** mit 30% Ausbeute. Die Verbindung **180** konnte sowohl durch ¹H- und ¹³C-NMR als auch durch die entsprechenden 2D-NMR H/H-COSY und H/C-

COSY charakterisiert werden. Im ^{13}C -NMR kann die neue C-C-Bindung an den neuen Peaks bei 37.6 ppm $\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$ und bei 80.6 ppm $\underline{\text{C}}\text{-OH}$ festgemacht werden. Typische Werte für $\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$ liegen bei ca. 39 ppm und für $\underline{\text{C}}\text{-OH}$ bei ca. 80 ppm. Hier gilt ebenso wie bei Syntheseweg 4 dass nach Crimmins et al.^[147] sich bei der Verwendung von 2 äquivalenten Titan-tetrachlorid als Lewis-Säure das Non-Evans-Syn-Aldolprodukt mit der hier gewünschten Stereochemie der Methylgruppe bildet.

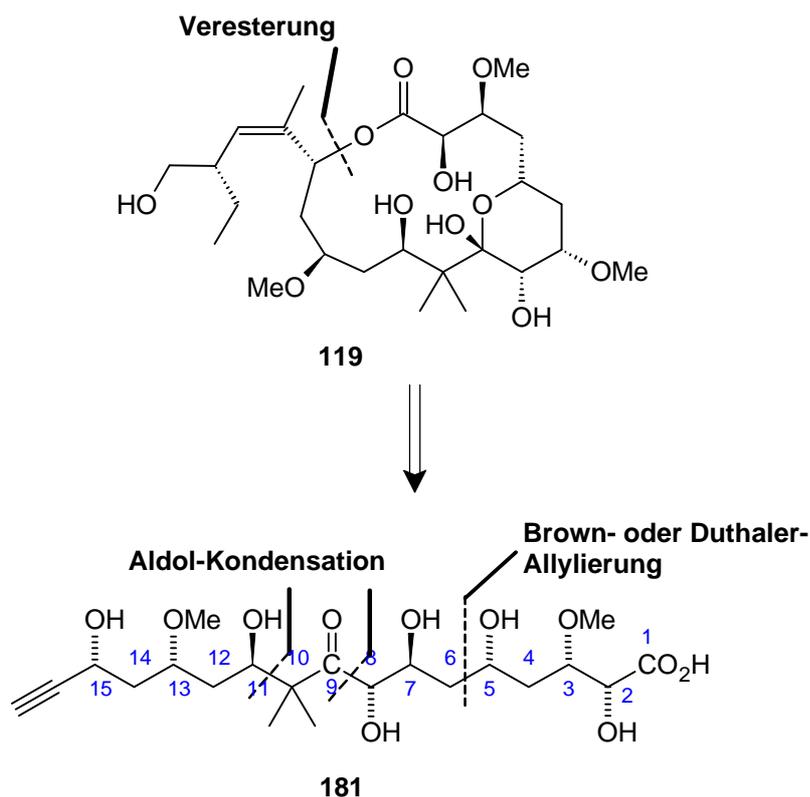


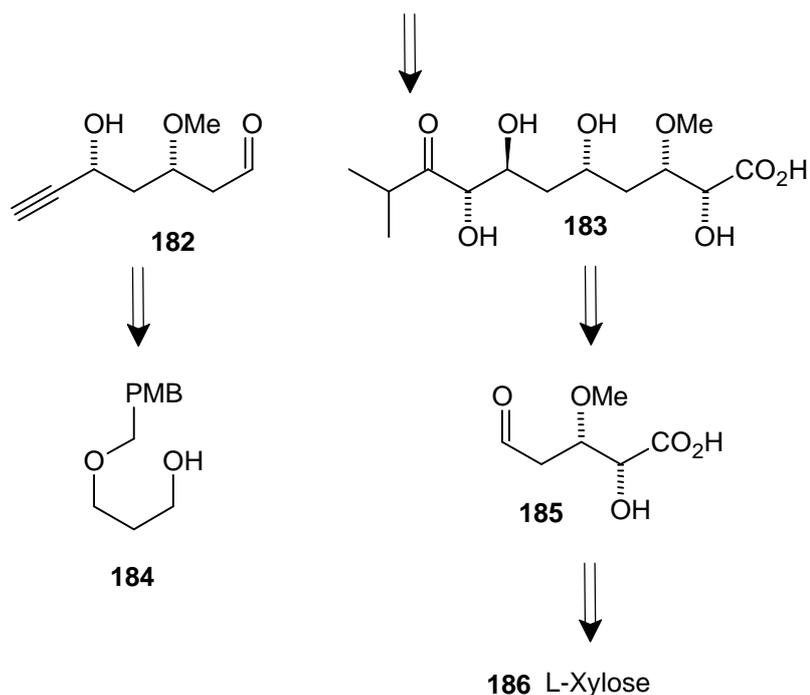
Auch hier spielt die Stereochemie des gebildeten Alkoholes keine Rolle, da dieser später in ein Keton überführt wird. Bei diesem Syntheseweg hat man nicht das Problem der Differenzierung der Carbonylgruppen wie bei Syntheseweg 4.

8.2 Synthesestudien zur Darstellung von Pelorusid A

8.2.1 Retrosynthetische Analyse

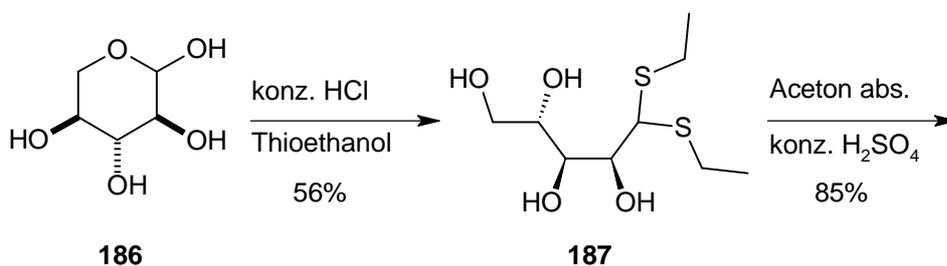
Für die Synthese von Pelorusid A (**119**) machten wir folgende retrosynthetische Schnitte: Der Lacton-Ring wird am Ester geöffnet, der später durch eine Makrolactonisierung geschlossen werden soll. Man erhält ein Polyol-Grundgerüst, das durch 1,3-Diole aufgebaut ist. Die 1,3-Diol-Struktur wird an C7 durch ein 1,2-Diol und an C10 durch eine Dimethylgruppe unterbrochen. Es gibt drei Möglichkeiten, wie die Dimethylgruppe an C10 eingeführt wird. Zum einen durch eine Mukaiyama-Aldolreaktion^[148] zwischen C10 und C11 oder durch eine Aldolreaktion zwischen C8 und C9 oder zwischen C11 und C12. Die dadurch entstehenden zwei Bausteine können zum einen aus 1,3-Propandiol (**54**) und zum anderen aus L-Xylose (**186**) aufgebaut werden.



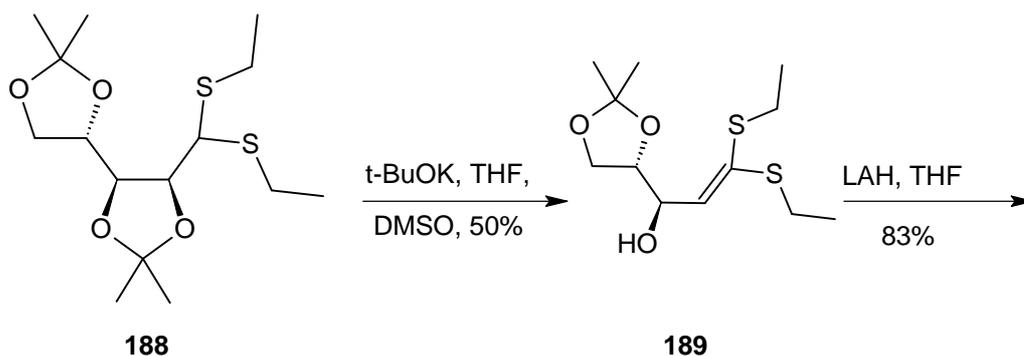


8.2.2 Synthese des Bausteines C1-C8

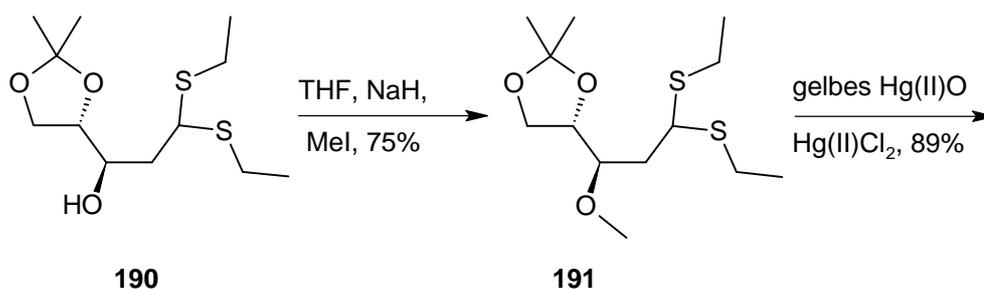
Für die Synthese des Bausteins C1-C8 gehen wir von L-Xylose (**186**) aus. Diese wird mit konzentrierter Salzsäure geöffnet und zum Thioacetal **187** mit einer Ausbeute von 56% umgesetzt^[149]. Durch Acetalisierung der vier Alkoholgruppen in Aceton und katalytischen Mengen konzentrierter Schwefelsäure gelangt man zum Baustein **188** mit einer Ausbeute von 85%^[150,151]. Ein limitierender Faktor dieser Synthese könnte der Preis der L-Xylose sein, der bei ca. 5 Euro pro Gramm liegt.



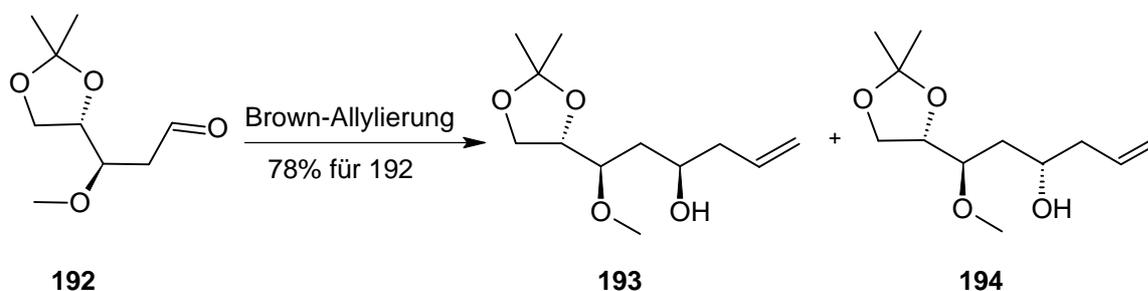
Durch Umsetzen von **188** mit Kalium-*t*-Butanolat in THF/DMSO als Lösungsmittel, wird in einer Eliminierungs-Reaktion die Verbindung **189** in 50% Ausbeute erhalten^[152]. Durch Reduktion von **189** mit Lithiumaluminiumhydrid in THF erhält man **190** mit 83% Ausbeute^[152].



Der Alkohol an C3 kann nun mit Natriumhydrid in THF als Lösungsmittel und mit Methyljodid zur Methoxygruppe mit einer Ausbeute von 75% umgesetzt werden^[151]. Die Abspaltung der Thioacetalschutzgruppe erfolgt mit gelbem Quecksilber(II)oxid und Quecksilber(II)chlorid in einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril / Wasser, dabei erhält man den Aldehyd **192** mit einer Ausbeute von 89%^[153].



Der Baustein **192** wird nun durch eine Brown-Allylierung verlängert und zugleich wird der Alkohol an C5 stereospezifisch eingeführt. Es galt nun die Diastereoselektivität zu bestimmen. Hierzu wurde eine HPLC-MS Messung durchgeführt und man stellt fest, dass die Diastereomeren **193:194** in einem Verhältnis von 7.8 : 2.2 vorliegt und man erhält **193** mit einer Ausbeute von 78%. Somit eignet sich die Brown-Allylierung^[154] sehr gut zur Kettenverlängerung von **192**.



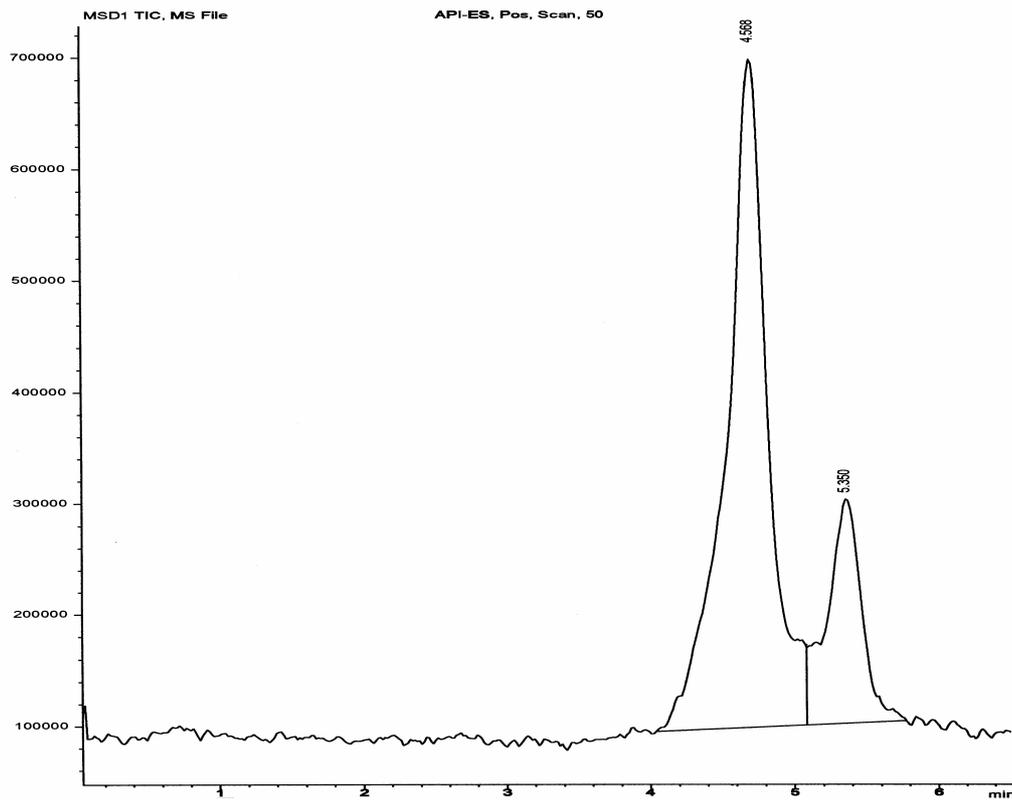
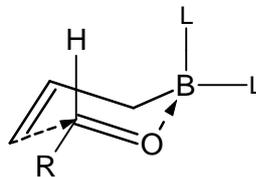


Abbildung 13: TIC des Massenspektrums von Substanz **193** bei 4.56 min und **194** bei 5.36 min

Bei der Brown-Allylierung hier ergibt sich eine doppelte Stereodifferenzierung aufgrund der Stereochemie der Methoxygruppe^[155]. Damit kann man das schlechte diastereomeren Verhältnis erklären.

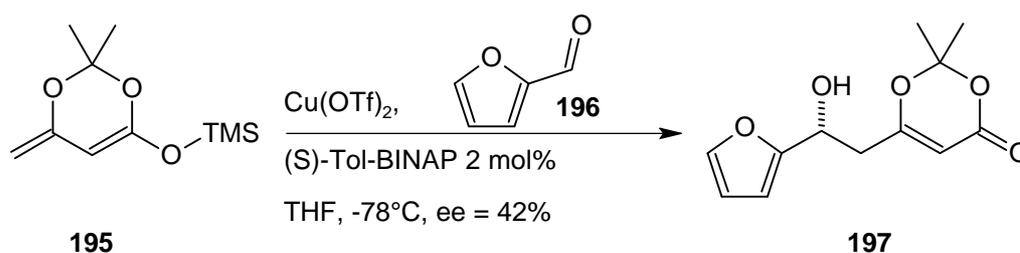
Die Brown-Allylierung ist eine der wichtigen Methoden zur Knüpfung von C-C-Bindungen, bei denen zugleich ein chiraler Alkohol gebildet wird. Die Reaktion verläuft über einen cyclischen, sesselähnlichen Übergangszustand.



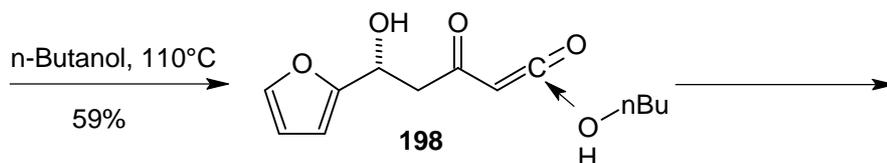
Die Stereochemie des sich bildenden Alkoholes wird durch die Liganden bestimmt. Brown verwendet als chirale Liganden (L) entweder (+) / (-) Caren oder (+) / (-) Pinen, die in einer Hydroborierungsreaktion an das Bor gebunden werden. Durch einen Grignard vermittelten Metallaustausch, Magnesium gegen Bor, wird der Allylrest an das Bor gebunden. In einer aldol-ähnlichen Reaktion wird anschließend die neue C-C-Bindung geknüpft.

8.2.3 Syntheseweg 1 zu Baustein C11-C15

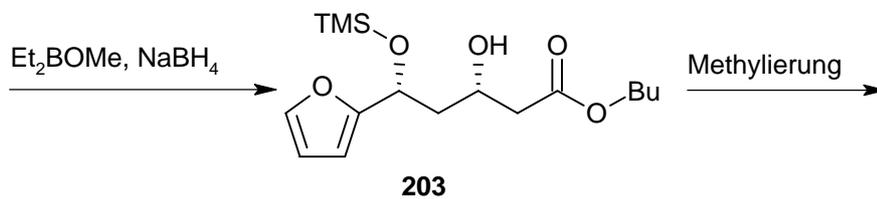
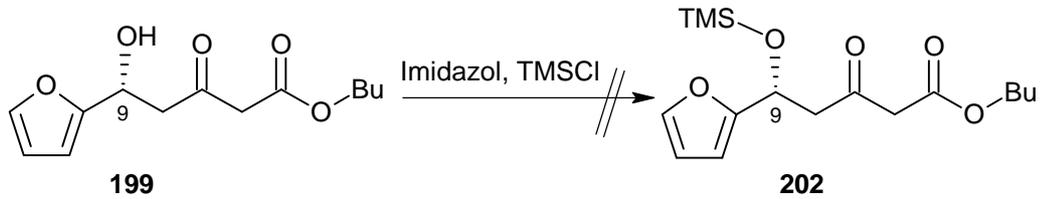
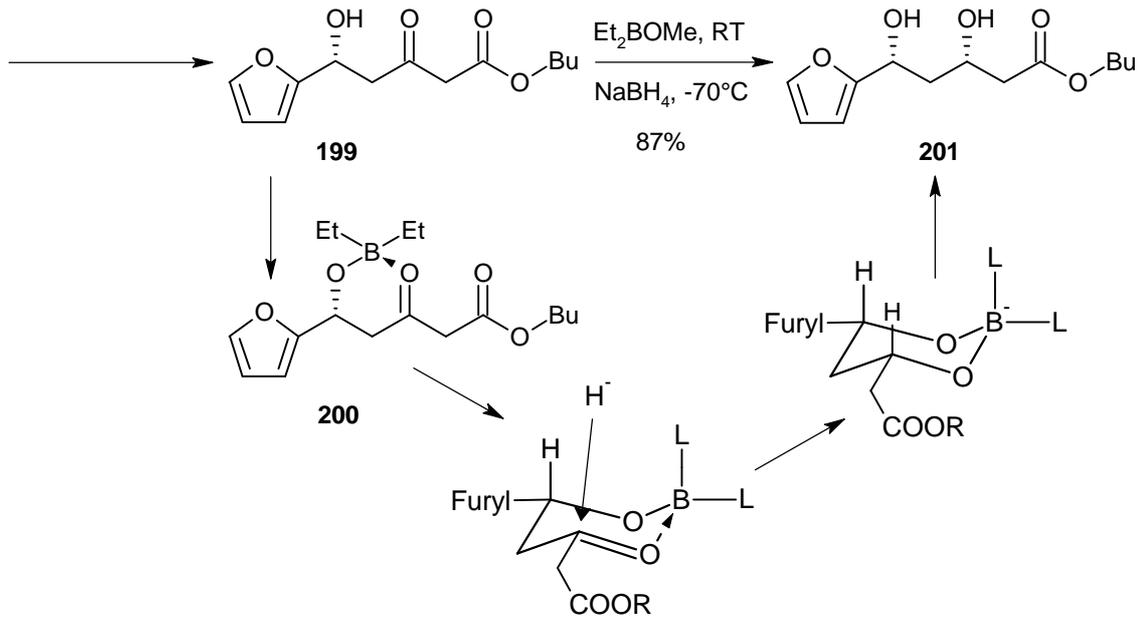
Nach der Synthese von Carreira et al.^[156] wird eine katalytische asymmetrische Aldolreaktion mit dem TMS-Dienolat **195**, das bei Fluka gekauft wurde, und Furfural **196** durchgeführt. Aus dieser Arbeit geht hervor, dass insbesondere aromatische Aldehyde hohe ee Werte ergeben. Als chiraler Katalysator kommt (S)-Tol-BINAP-CuF₂ zum Einsatz, der aus (S)-Tol-BINAP und Kupfer(II)triflat und anschließendem Ligandenaustausch Triflat gegen Fluorid frisch dargestellt wird. Carreira et al. führten die Reaktion auch mit Titan(IV) Katalysatoren durch^[157,158]. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von **197** wurde mit einer OD-Säule (Länge: 4 cm, Innendurchmesser 2mm) durchgeführt. Als Laufmittel wurde 90:10 Heptan/Isopropanol mit einem Fluß von 50 µ/min verwendet. Der kleine Fluß war notwendig, um ein gutes Trennergebnis bei den Säulendimensionen zu erzielen. Das Ergebnis wich von der Literatur stark ab. Carreira beschreibt einen Enantiomerenüberschuss von >99%. Festgestellt wurde bei der Messung ein Enantiomerenüberschuss von lediglich 42%.



Die Umsetzung von **197** mit *n*-Butanol bei 110°C führt über eine Keton-Zwischenstufe **198** zum entsprechenden Ester **199** mit 59% Ausbeute^[159].



Eine stereoselektive Umsetzung von **199** zu **201** gelingt mit Diethylmethoxyboran, das zwischen dem Alkohol und dem Keton komplexiert. Aus stereoelektronischen Gründen (sesselartiger Übergangszustand) verläuft der externe Hydridangriff stereoselektiv und man erhält das 1,3-syn-Diol **201** in 87% Ausbeute.



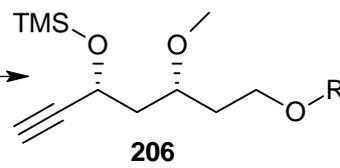
1. Ozonolyse

2. $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$

3. LAH

4. Oxidation

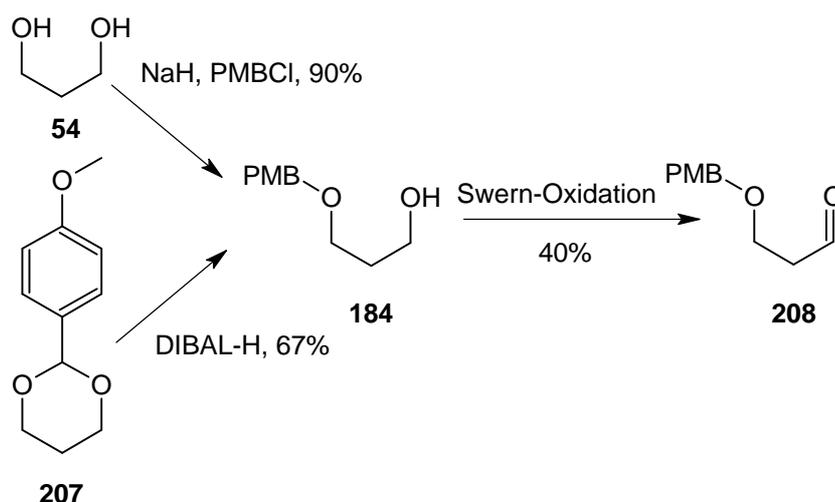
5. $\text{K}_2\text{CO}_3, \text{MeOH}$



Was sich bei dieser Synthese als schwierig herausstellte, war die selektive Umsetzung des Alkoholes **201** zur Methoxygruppe. Daher wurde versucht, den Alkohol **199** zu silylieren. Die Silylierung des Alkoholes gelang nicht, so dass die anschließende Reduktion zu **203** nicht untersucht werden konnte. Der weitere Weg wäre die Reduktion des Esters und Schützen des Alkoholes gewesen. Durch weitere Schritte würde man zur Acetylen Seitenkette gelangen.

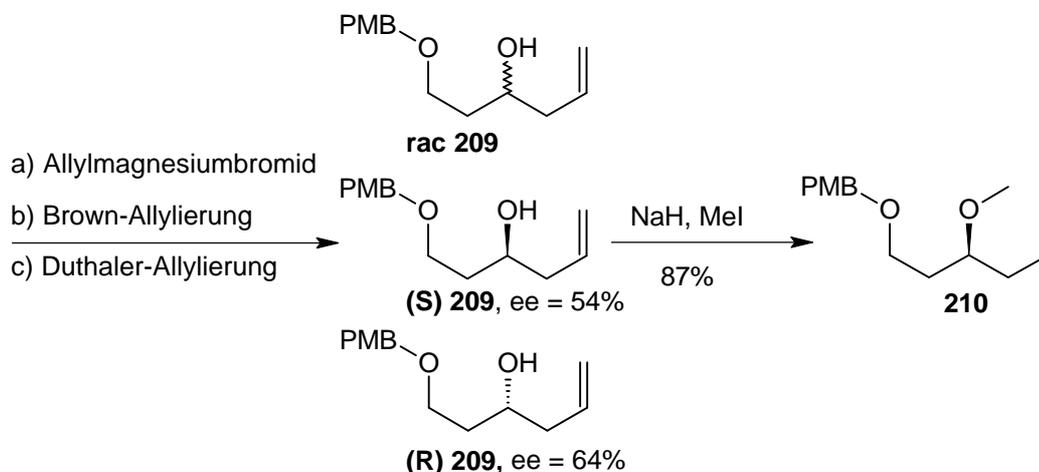
8.2.4 Syntheseweg 2 zu Baustein C11-C15

Die Synthese geht aus von 1,3-Propanediol (**54**), das mit Natriumhydrid und *p*Methoxybenzylchlorid zum mono-geschützten Diol **184** mit einer Ausbeute von 90% umgesetzt wird^[160]. Das mono-geschützte Diol **184** kann auch durch reduktive Öffnung von **207** mit DIBAL-H mit einer Ausbeute von 67% dargestellt werden^[161]. Es zeigt sich, dass die Variante mit *p*Methoxybenzylchlorid die besseren Ausbeuten ergibt und daher vorzuziehen ist. Durch Swern-Oxidation gelangt man zum Aldehyd **208**, mit einer Ausbeute von 40%.

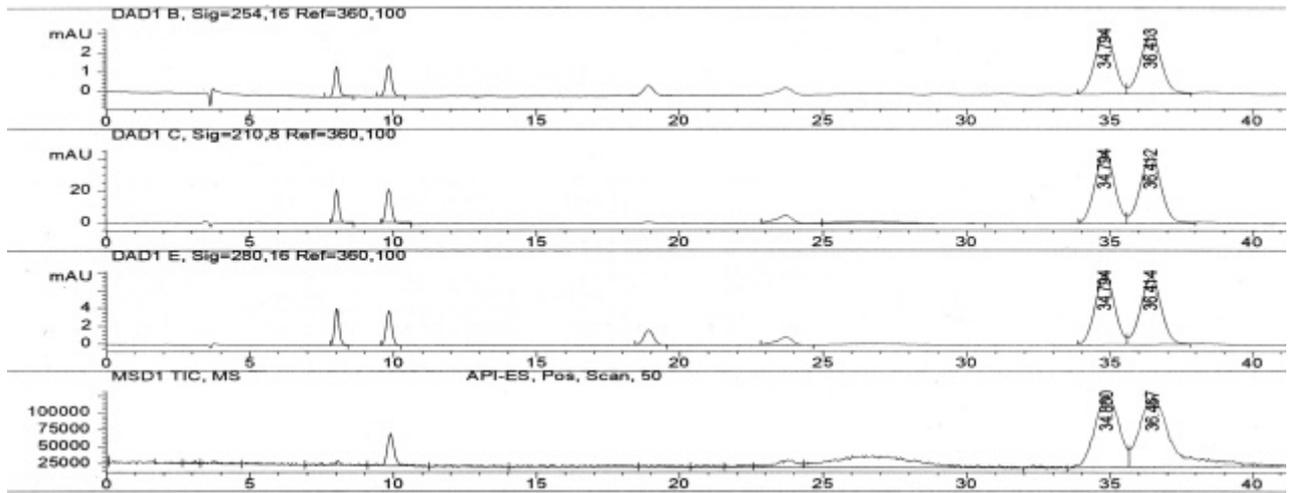
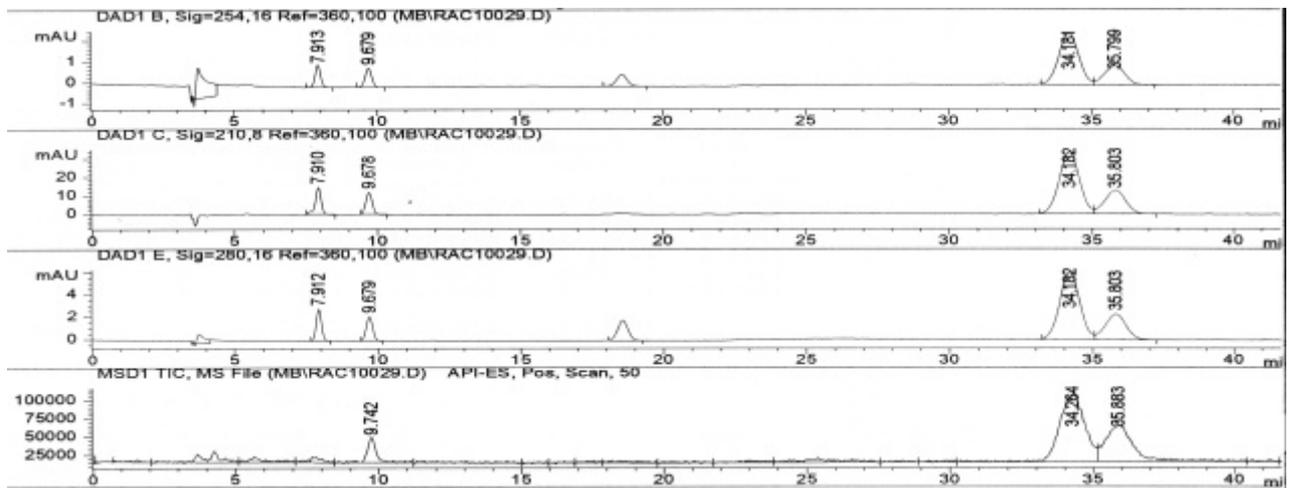
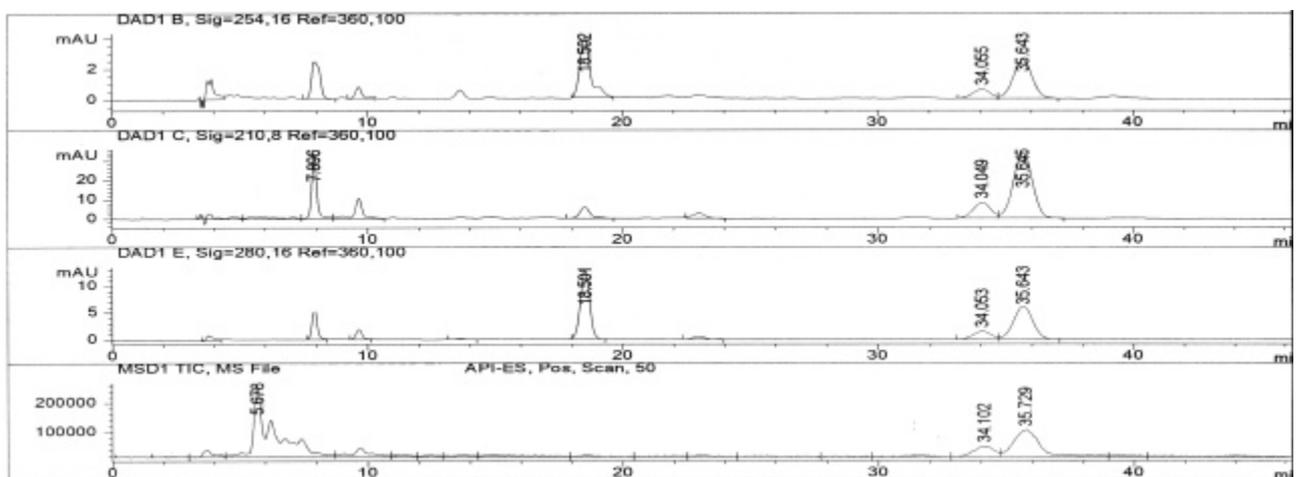


Für die Allylierung ergeben sich nun zwei Wege: Zum einen die Brown-Allylierung^[154,162], zum anderen die Duthaler-Allylierung^[163]. Sowohl die Brown- als auch die Duthaler-Reaktion sind asymmetrische Aldol verwandte Reaktionen. Brown verwendet die Terpene als chirale Liganden am Bor. Die Liganden sind leicht zugänglich, da sie in der Natur entweder enantiomerenangereichert oder in reiner Form vorkommen. Als Terpenliganden kommen α - und β -Pinen^[164], 2-Caren^[165] und Limonen^[166] zum Einsatz. Am besten untersucht wurde dabei das Bis(isopinocampheyl)boran. Duthaler gelang der Durchbruch des enantiofacialen Angriffes an der Carbonylgruppe durch die Einführung enantiomerenreiner Alkohole als Liganden an Titan. Die Liganden leiten sich von der D-Glucos oder der (R,R)- bzw. (S,S)-Weinsäure ab.

Die Einführung der Methoxygruppe gelingt durch Methylierung mit Natriumhydrid und Methyljodid mit einer Ausbeute von 87%.

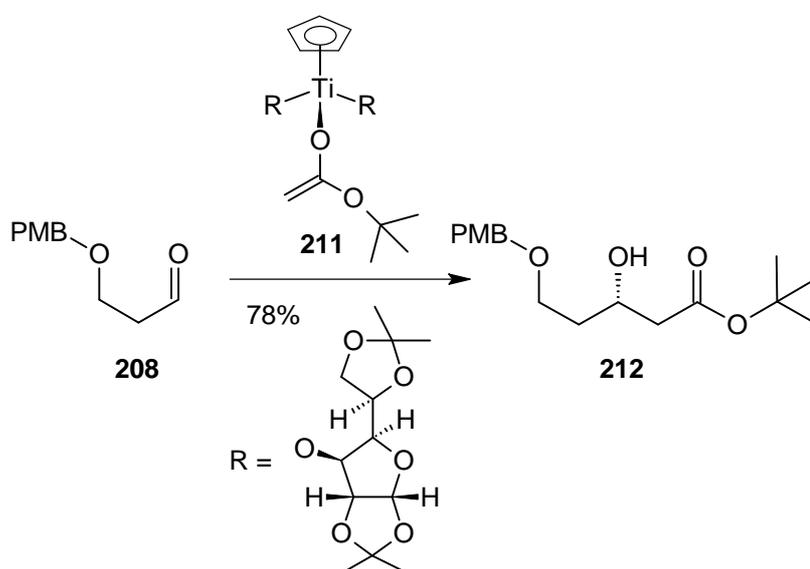


Für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde das Racemat **rac 209** durch Grignard-Allylierung (a) dargestellt. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde mit einer OD-RH-Chiracel-Säule (15 cm, 4.6 mm) durchgeführt. Als Lösungsmittel wurde Wasser / Acetonitril 70:30 mit einem Zusatz von 5 mmol Ammoniumacetat eingesetzt. Der Fluß betrug 0.5 ml/min. Ammoniumacetat diente hier nicht zur Verbesserung der Trennung, sondern war notwendig für die Ionisierung der Moleküle im Massenspektrometer. Durch die Massenspektrometrie ergibt sich eine neue Möglichkeit der Detektion. Vor allem dann, wenn die Substanzen nicht reinst vorliegen. Man kann aufgrund der Masse eine exakte Aussage treffen, ob es sich um die gewünschte Substanz bei einem angezeigten Peak handelt oder nicht. Das Racemat ergab zwei Peak's, der erste bei 34.2 min, der zweite bei 35.8 min. Durch Einspritzen von **(S) 209** und **(R) 209** konnte der erste Peak der Brown-Allylierung der (R)-Verbindung und der zweite der Duthaler-Allylierung bei der die (S)-Verbindung entstand zugeordnet werden. Der Enantiomerenüberschuss für die Brown-Allylierung betrug 54%, für die Duthaler-Allylierung 64%.

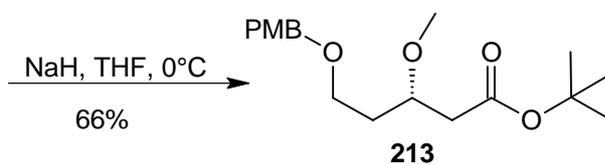
Abbildung 14: Racemat **rac 209**Abbildung 15: Brown-Allylierung (**S**) **209**Abbildung 16: Duthaler-Allylierung (**R**) **209**

8.2.5 Syntheseweg 3 zu Baustein C11-C15

Ausgehend von Aldehyd **208** wird eine enantioselektive Aldol-Reaktion mit *t*Butylacetat unter Duthaler Bedingungen durchgeführt^[167]. Bislang wurde die Verbindung als Methylester durch Hydrierung mit Ruthenium-Katalysatoren der Noyori-Reduktion^[168] dargestellt, mit einer Reaktionszeit von 70 h und einem Druck von ca. 90-100 bar^[169]. Mit der Duthaler-Reaktion wird allerdings die entgegengesetzte Stereochemie des Alkoholes erzeugt. Die Duthaler Reaktion besitzt hier eindeutige Vorteile da sie ohne Druckgefäße und ohne Wasserstoff auskommt. Der Enantiomerenüberschuss konnte nicht bestimmt werden, da keine der chiralen HPLC-Säulen, die zur Verfügung standen geeignet waren und auch die Trennung durch GC nicht erfolgreich war.



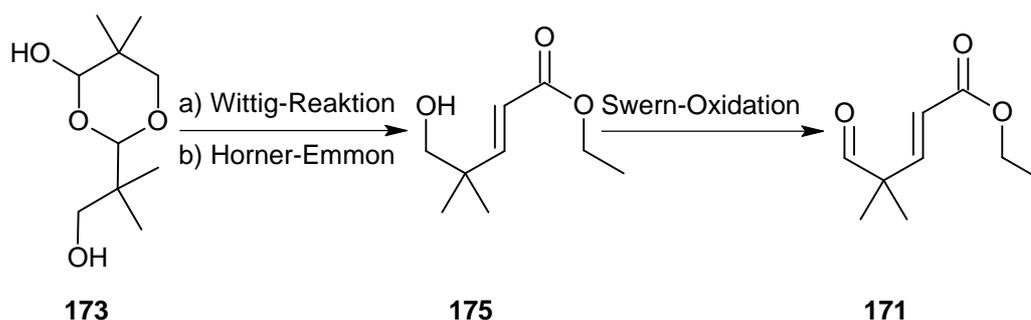
Durch Umsetzung von **212** mit Natriumhydrid und Methyljodid in THF erhält man **213** mit 66% Ausbeute.



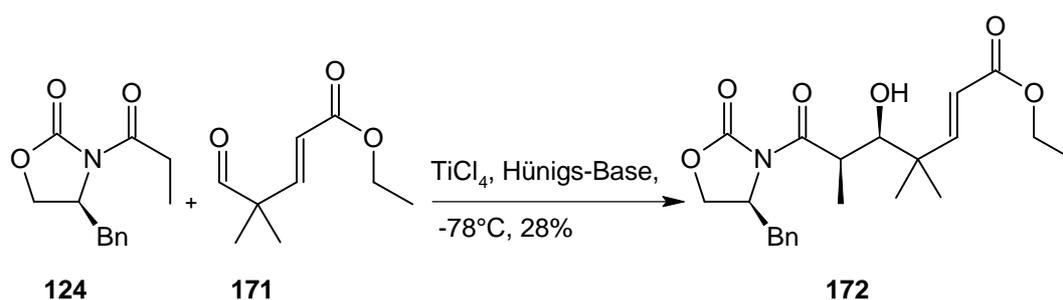
9 Zusammenfassung und Ausblick

Epothilon

Im Rahmen dieser Arbeit wurden neue Wege zur Synthese des Epothilon Bausteines C1-C7 untersucht. Hierzu wurde ein einfacher Weg aufgezeigt, wie man das C1-C7 Grundgerüst sehr schnell aufbauen kann und zwar lässt sich durch das Hydroxyaldehyddimer direkt durch Wittig-Reaktion der Ester **175** darstellen.



Die anschließende Aldolreaktion am Aldehyd **171** wurde mit verschiedenen chiralen Auxiliaren und Lewis-Säuren durchgeführt. Es zeigten sich hierbei Schwierigkeiten. In den meisten Aldolreaktionen fand entweder keine Umsetzung statt und man erhielt die Edukte Auxiliar und Aldehyd zurück oder es führte zu Zersetzungsprodukten, die nicht bestimmt werden konnten. In einigen Fällen gelang es, das gewünschte Aldoladdukt zu isolieren.



Die ersten Synthesen der Epothilone umgingen die Schwierigkeit der Aldolreaktion am C5 Aldehyds, indem sie die Aldolreaktion erst an C6 durchführten oder die Dimethylgruppe mit einer Mukaiyama-Aldolreaktion einführten. Neue Synthesen zeigen, dass eine Aldolreaktion zum Aufbau von C1-C3 möglich ist. Hierbei fehlt allerdings die Methylgruppe. Dies lässt darauf schließen, dass durch sterische Hinderung bei der Aldolreaktion nur eine geringe oder gar keine Umsetzung stattfindet. Eine weitere Untersuchung der Aldolreaktion an Aldehyden

die benachbart zu einer Dimethylgruppe sind, könnte mit neuen Lewis-Säuren zum Erfolg führen.

Pelorusid A

Bis zum heutigen Tag wurde noch keine Totalsynthese zu Pelorusid A veröffentlicht. Durch die Synthese von Bausteinen wurden die Synthesen und die Stereoselektivität der Bausteine überprüft. Für die Synthese des Bausteins C1-C8 ging man von L-Xylose aus, dadurch waren zwei Stereozentren an C2 und C3 schon vorgegeben. Das Stereozentrum an C5 wurde durch eine Brown-Allylierung eingeführt. Die Einführung der Methoxy-Gruppe am C3 Alkohol bereitete keine Schwierigkeiten.

Der Baustein C11-C15 wurde durch drei verschiedene Varianten aufgebaut, wobei sich die Brown-Allylierung als besonders geeignet erwiesen hat, da sich dadurch die Methoxy-Gruppe am C11 Alkohol ohne Probleme einführen lässt.

Durch die Voruntersuchungen zu Bausteinen von Pelorusid A sollte es nun möglich sein, eine Totalsynthese oder Synthesen vereinfachter Analoga durchzuführen.

10 Experimenteller Teil

10.1 Arbeitstechnik

Alle Reaktionen mit feuchtigkeits- und luftempfindlichen Substanzen wurden in einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die Apparaturen wurden zuvor unter Vakuum ausgeheizt. Die Zugabe von Flüssigkeiten erfolgte mit Spritzen durch Septen hindurch. Feststoffe wurden im Stickstoffgegenstrom zugegeben.

Lösungsmittel für Reaktionen wurden vor Gebrauch destilliert. Bei feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden die Lösungsmittel nach den gängigen Methoden absolutiert.

Zur Flash-Chromatographie wurde Flash-Kieselgel (40-63 μm Korngröße) der Firma Merck und MACHEREY&NAGEL verwendet. Der verwendete Petrolether hatte einen Siedebereich von 40 bis 60 °C. Die Laufmittel für die Flash-Chromatographie wurden vor Gebrauch destilliert.

Der pH-7 Phosphatpuffer bestand aus einer Lösung von 85.0 g Kaliumhydrogenphosphat und 15.5 g Natriumhydroxid in 1.0 l Wasser.

Für die Dünnschichtchromatographie kamen Fertigfolien SIL G/UV₂₅₄ der Firma MACHEREY & NAGEL zum Einsatz. Die Detektion erfolgte durch eine UV-Lampe₂₅₄ und durch Eintauchen in eine der folgenden Färbelösungen und anschließendes Erhitzen mit einem Heißluftföhn.

- Vanillin-Reagenz: Zutropfen von 2.5 ml konzentrierter Schwefelsäure zu einer Lösung von 8.6 g Vanillin in 200 ml Ethanol.

- Molybdat-Reagenz: 20 g Ammoniummolybdat und 0.4 g Cer(IV)sulfat werden in 400 ml 10 %iger Schwefelsäure gelöst.

- Permanganat-Reagenz: 3.0 g Kaliumpermanganat und 20 g Kaliumcarbonat werden in einem Gemisch aus 300 ml Wasser und 5 ml 5 % iger Natronlauge gelöst.

Das Molekularsieb 3Å oder 4Å wurde vor Gebrauch mindestens 8 Stunden bei 250 °C im Hochvakuum aktiviert.

10.2 Spektroskopie und Analytik

10.3 Kernresonanzspektren

^1H -NMR-Spektren wurden an den Geräten Bruker AC 250 (250 MHz), Bruker ARX 400 (400 MHz) und AVANCE DX 400 (400 MHz) in Chloroform aufgenommen. Als interner Standard diente das Restsignal des nicht deuterierten Lösungsmittelanteiles (Chloroform bei 7.25 ppm). Chemische Verschiebungen δ sind in [ppm], die Kopplungskonstanten in J in [Hz] angegeben. Die Sendefrequenzen sind zusammen mit den spektrometrischen Daten aufgeführt. Zur Beschreibung der Signalmultiplizität dienen folgende Abkürzungen:

s	Singulet	br	breites Signal
d	Dublett	m	Multipllett
t	Tripllett	dd	Dublett eines Dubletts
q	Quartett	dt	Dublett eines Triplletts
qu	Quintett		

Die Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren erfolgte an den Geräten AC 250 (63 MHz), Bruker ARX 400 (100 MHz) und AVANCE DX 400 (100 MHz). Als interner Standard diente das Lösungsmittelsignal (Chloroform bei 77.0 ppm). Alle Spektren sind ^1H -breitbandentkoppelt.

10.4 Massenspektrometrie

Die Massenspektren wurden an einem Triple-Stage-Quadrupol-Massenspektrometer TSQ-70 der Firma FINNIGAN-MAT aufgenommen. Als Ionisierungsmethode kam Elektronenionisation (Beschleunigungsspannung 70 eV) zum Einsatz. Die Intensitäten sind in [%] relativ zum Basispeak (100%) angegeben. Die hochaufgelösten Massenspektren wurden an einem modifizierten AMD intectra MAT 711 A aufgenommen.

Des Weiteren wurde für hochaufgelöste Massenspektren ein APEX II FTICR-Massenspektrometer der Firma Bruker-Franzen mit Electrospray-Ionisierung im Positivmodus zur Aufnahme verwendet. Der Magnet besitzt eine Feldstärke von 4.7 Tesla.

10.5 Infrarotspektroskopie

IR-Spektren wurden mit Hilfe eines JASCO FT-IR-430-Spektrometers aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben. Die relativen Bandenintensitäten sind folgendermaßen abgekürzt:

w	schwach	s	stark
m	mittel	vs	sehr stark
b	breite		

10.6 Polarimetrie

Der spezifische Drehwert $[\alpha]$ optisch angereicherter Substanzen wurde an einem Polarimeter P-1020 der Firma JASCO gemessen. Er wird in $[\text{deg} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}]$ angegeben und bezieht sich jeweils auf die Konzentration $[c]$ in $[\text{g} \cdot 100 \text{ml}^{-1}]$. Die Meßzellenlänge beträgt 100 mm und der Durchmesser 3 mm. Die Proben wurden auf einer Feinwaage in einem 5 ml Meßkolben eingewogen und mit Chloroform aufgefüllt. Als Strahlenquelle diente eine Natriumdampfampe. Durch einen Filter wurde nur monochromatisiertes Licht der Wellenlänge 589 nm zur Messung verwendet.

10.7 Chromatographie HPLC

Für HPLC Messungen wurde eine 1100 HPLC der Firma Agilent (ehemalig HP) verwendet. Als Mobile Phase für Trennungen auf Grom-Sil RP-C18, 5 μm , 4*250 mm Säulen und Macherey-Nagel Säulen diente Wasser mit 1% Ameisensäure (Laufmittel A) und Acetonitril mit 1 % Ameisensäure (Laufmittel B) oder Wasser mit 1% Ammoniumacetat (Laufmittel A) und Acetonitril mit 1 % Ammoniumacetat (Laufmittel B). Die Flussrate bewegte sich zwischen 0.5-0.9 ml/min. Zur Detektion stand ein CCD-UV Detektor und ein MS der 1100 Agilent Serie zur Verfügung.

Als Detektionswellenlängen im UV wurden 210 nm \pm 8 nm, 254 nm \pm 16, 284 nm \pm 16 und als Referenz 360 \pm 100 nm verwendet. Beim MS wurden die Ionisierungsmethoden ESI und APCI verwendet und die Detektion erfolgte im Positivionenmodus.

Chirale Trennungen wurden mit Heptan (Laufmittel A) und iso-Propanol (Laufmittel B) oder mit Wasser mit 1% Ameisensäure (Laufmittel A) und Acetonitril mit 1 % Ameisensäure (Laufmittel B) durchgeführt.

Zur chiralen Trennung wurden die chiralen Säulen AD, AS, OJ, OD (Länge: 60 mm, Durchmesser: 2 mm, Korngröße: 8 μm) der Firma Grom, OB (Länge: 250 mm, Durchmesser: 4.6 mm, Korngröße: 10 μm), OD-RH (Länge: 150 mm, Durchmesser: 4.6 mm, Korngröße: 10 μm) der Firma Daicel und die Cyclodextrine β -OH, α -PM, β -PM, γ -PM (Länge: 30 mm, Durchmesser: 2 mm) der Firma MACHEREY & NAGEL verwendet.

10.8 Beschreibung der Experimente

(3S)-5-(Benzyloxy)-4,4-dimethylpentan-1,3-diol (90)

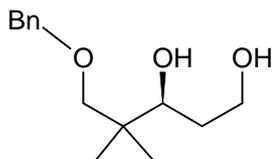
In 30 ml THF wird 1.00 g (4.2 mmol) $\{(2R,3R)\text{-}3\text{-}[2\text{-}(\text{Benzyloxy})\text{-}1,1\text{-dimethylethyl]oxiran-2-yl\}$ methanol (**157**) gelöst und auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann werden 1.80 ml (3.5 M in Toluol) Red-Al hinzugetropft, die Lösung lässt man auf RT erwärmen und rührt 2 h. Die Lösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gequenched, die wässrige Phase mit Ether extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (n-Hexan/Essigsäureethylester = 5:1, $R_f = 0.16$).

Ausbeute: 0.99 g (4.1 mmol, 99 %);

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.88 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 0.91 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 1.62 (m, 2H, $\text{CCHOHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.34 (qu), 3.48 (m), 3.70 (m), 3.81 (t), 4.49 (s), 7.24-7.38 (m, 5H, Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 19.5 ($\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 22.5 ($\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 32.9 ($\text{HOHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 38.1 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 62.3 ($\text{CCHOHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 73.6 (ArCH_2O), 79.4 ($\text{CCHOHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 79.9 ($\text{ArCH}_2\text{OCH}_2$), 127.5, 127.7, 128.4 137.6 (Ar);

Drehwert $[\alpha]_D^{20}$: $+15.6^\circ$ (c = 0.28, CHCl_3).



{(2*S*,3*R*)-3-[1-(3-Methoxyphenyl)-1-methylethyl]oxiran-2-yl}methanol (137)

Zu einer Suspension aus 10.0 g Molsieb 4Å in 90 ml DCM werden bei -20 °C 150 µl L(+)-Diethyltetrat und 210 µl Titanisopropylat hinzugegeben und für 15 min gerührt. Nun werden 5.40 ml TBHP (1 M in Nonan) langsam hinzugegeben und man lässt 30 min bei -20 °C rühren. Es werden nun 3.00 g (14.0 mmol) (2*E*)-4-(3-Methoxyphenyl)-4-methylpent-2-en-1-ol (**145**) hinzugegropft bei -20 °C. Anschließend lässt man auf RT erwärmen und rührt 12 h bei RT. Die Reaktionslösung wird nun auf 0 °C gekühlt und in eine Lösung aus Eisensulfatseptahydrat 3.3 g (1.2 mmol) und 1.0 g (6.0 mmol) Weinsäure in 10 ml Wasser geschüttet und 1 h gerührt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ether extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält **127** als farbloses Öl (*n*Hexan/Essigsäureethylester = 1:1, $R_f = 0.51$).

Ausbeute: 2.42 g (11.1 mmol, 78%);

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.25 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1.33 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 2.06 (s, 1H, OH), 3.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\underline{\text{CH}}\text{CH}_2\text{OH}$), 3.07 (m, 1H, $\text{CHCH}\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$), 3.62 (m, 1H, $\text{CHCHCH}\underline{\text{H}}\text{OH}$), 3.80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{OArC}(\text{CH}_3)_2$), 3.90 (ddd, $J = 2.4$ Hz, $J = 5.5$, 1H, $\text{CHCHCH}\underline{\text{H}}\text{OH}$), 6.74 - 7.29 (m, 4H, Ar);

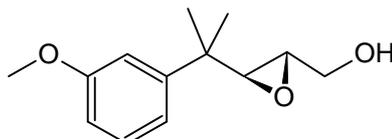
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 24.3 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 24.8 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 37.8 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 55.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{OArC}(\text{CH}_3)_2$), 55.7 ($\text{CH}\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{OH}$), 61.8 ($\text{CHCH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$), 62.9 ($\underline{\text{C}}\text{HCHCH}_2\text{OH}$), 111.0, 112.6, 118.4, 129.2, 148.1, 159.4 (Ar);

IR(Film, KBr) ν [cm^{-1}]: 3433 (b), 3078 (w), 305 (w), 2968 (s), 2936 (w), 2873 (w), 2835 (w), 1601 (s), 1582 (s), 1488 (m), 1430 (m), 1292 (m), 1268 (s), 1048 (vs), 901 (s), 781 (m), 701 (m);

MS (70 eV, EI) m/z (%): 222 (35), 149 (100), 131 (17), 121 (38), 109 (25), 91 (55), 77 (45), 73 (50), 64 (22), 55 (15), 44 (24);

HR-MS m/z: 222.12149 [M]⁺ berechnet C₁₃H₁₈O₃ 222.12149;

Drehwert[α]_D²⁰: -29.67 ° (c = 0.64, CHCl₃).



2-(3-Methoxyphenyl)-2-methyl-propionsäuremethylester (139)^[118]

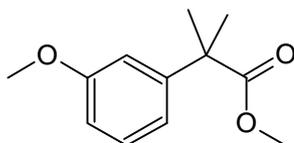
Nach einer Vorschrift von Küntzel et al. werden 18.4 g (383 mmol, 50% in Öl) Natriumhydrid in 300 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert. Nun tropft man zügig 56.4 g (400 mmol) Methyljodid und anschließend 18.4 g (102 mmol) Methyl (3-methoxyphenyl)acetat (**141**) innerhalb 1 h zu und hält die Reaktionslösung bei 10 °C. Nach Zugabe lässt man auf RT erwärmen und rührt noch 12 h. Die Lösung wird nun mit 100 ml eiskalter verdünnter Salzsäure versetzt. Die wässrige Phase wird mit Ether dreimal gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, gefiltert und eingengt. Das Rohprodukt wird nun im HV destilliert.

Ausbeute: 15.25 g (73 mmol, 72 %);

Sdp.: 85 °C (0.05 mbar);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.48 (s, 6H, ArC(CH₃)₂COOCH₃), 3.57 (s, 3H, ArC(CH₃)₂COOCH₃), 3.72 (s, 3H, CH₃OArC(CH₃)₂COOCH₃), 6.68 – 7.18 (s, 4H, Ar);

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 26.5 (ArC(CH₃)₂COOCH₃), 46.5 (ArC(CH₃)₂COOCH₃), 52.2 (ArC(CH₃)₂COOCH₃), 55.2 (CH₃OArC(CH₃)₂COOCH₃), 111.5, 112.1, 129.3, 146.3, 159.6 (Ar), 171.1 (ArC(CH₃)₂COOCH₃).

**Methyl (3-methoxyphenyl)acetat (141)**^[118]

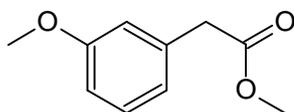
Nach einer Vorschrift von Küntzel et al. werden 25.0 g (150 mmol) *p*Methoxyphenyllessigsäure (**140**) und 0.75 g *p*-Toluolsulfonsäure in 1.0 l wasserfreiem Methanol gelöst und 2 Tage unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird bis zur Trockene im Vakuum eingengt und das gelbliche Öl in 200 ml Ether wieder gelöst. Die organische Phase wird mit 2N Natriumhydrogencarbonat Lösung zweimal (50 ml) und gesättigter Natriumchlorid Lösung einmal (50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, gefiltert und eingengt. Das Rohprodukt wird nun im HV destilliert.

Ausbeute: 25.0 g (199 mmol, 92%);

Sdp.: 87 – 90 °C (0.3 mbar);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 3.59 (s, 2H, ArCH₂COOCH₃), 3.68 (s, 3H, ArCH₂COOCH₃), 3.79 (s, 3H, CH₃OArCH₂COOCH₃), 6.78-7.26 (m, 4H, Ar);

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 41.1 (ArCH₂COOCH₃), 49.9 (ArCH₂COOCH₃), 55.1 (CH₃OArCH₂COOCH₃), 112.5, 114.8, 121.5, 129.5, 135.4, 159.7 (Ar), 171.4 (ArCH₂COOCH₃).



2-(3-Methoxyphenyl)-2-methylpropan-1-ol (142)^[118]

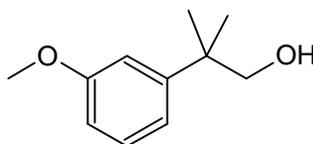
Nach einer Vorschrift von Küntzel et al. wird zu einer Suspension aus Ether (60 ml) und 3.20 g (84.4 mmol) Lithiumaluminiumhydrid bei RT 16.4 g (92.1 mmol) 2-(3-Methoxyphenyl)-2-methyl-propionsäuremethylester (**139**) in 20 ml Ether langsam zugetropft. Anschließend wird noch 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung (Seignette-Salz) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Ether dreimal ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, gefiltert und eingeeengt. Der Rückstand wird anschließend im HV destilliert.

Ausbeute: 12.6 g (73.2 mmol, 76%);

Sdp.: 90 °C (0.05 mbar);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.32 (s, 6H, ArC(CH₃)₂CH₂OH), 3.59 (s, 2H, ArC(CH₃)₂CH₂OH), 3.80 (s, 3H, CH₃OArC(CH₃)₂CH₂OH), 6.74-7.29 (m, 4H, Ar);

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 25.3 (ArC(CH₃)₂CH₂OH), 40.2 (ArC(CH₃)₂), 55.2 (CH₃OArC(CH₃)₂CH₂OH), 73.0 (CH₃OArC(CH₃)₂CH₂), 110.8, 113.0, 118.6, 129.4, 148.2, 159.7 (Ar).

**2-(3-Methoxyphenyl)-2-methylpropionaldehyd (143)^[118]**

Zu einer Lösung aus 4,74 g (4.31 ml, 60.8 mmol) Oxalylchlorid in 50 ml DCM wird bei -78 °C DMSO (7.70 g, 5.29 ml, 60.8 mmol) in 20 ml DCM getropft. Nach vollständiger Zugabe wird 30 min bei -78 °C gerührt und anschließend 10.0 g (55.1 mmol) 2-(3-Methoxyphenyl)-2-methylpropan-1-ol (**142**) in 20 ml DCM zugetropft. Die Lösung wird 12 h bei -78 °C gerührt und nun gibt man 16.6 g (22.8 ml, 165 mmol) Triethylamin hinzu. Nach Erwärmen auf 0 °C gibt man 100 ml 3 N Salzsäure dazu und wäscht nach Phasentrennung die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (dreimal 100 ml). Die organische Phase wird über

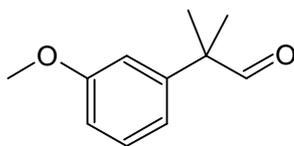
Magnesiumsulfat getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand im HV destilliert.

Ausbeute: 8.38 g (47.1 mmol, 85%);

Sdp.: 94 °C (0.05 mbar);

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.36 (s, 6H, $\text{ArC}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 3.72 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3}\text{OArC}(\text{CH}_3)_2$), 6.73-7.25 (m, 4H, Ar), 9.40 (s, 1H, $\text{ArC}(\text{CH}_3)_2\underline{\text{CHO}}$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 22.3 ($\text{ArC}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{CHO}$), 50.4 ($\text{Ar}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 55.1 ($\underline{\text{CH}_3}\text{OArC}(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 112.0, 113.0, 119.0, 129.7, 142.9, 159.1 (Ar), 202.0 ($\text{ArC}(\text{CH}_3)_2\underline{\text{C}}\text{HO}$).



Ethyl-(2*E*)-4-(3-methoxyphenyl)-4-methylpent-2-enoate (144)

Triethylphosphonoacetat (1.86 g, 1,65 ml, 8.3 mmol) wird langsam zu einer Lösung aus 15 ml THF und 0.93 g (8.2 mmol) Kalium-*t*butanolat bei -78 °C zugetropft.

Anschließend wird 1.00 g (5.6 mmol) 2-(3-Methoxyphenyl)-2-methylpropionaldehyd (**143**) gelöst in 10 ml THF zugegeben. Die Lösung läßt man 30 min rühren und anschließend wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gequenched. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. (n-Hexan/Essigsäureethylester = 4:1, $R_f = 0.44$). Man erhält ein farbloses Öl.

Ausbeute: 0.94 g (47.1 mmol, 68%);

Sdp.: 130 °C (0.05 mbar);

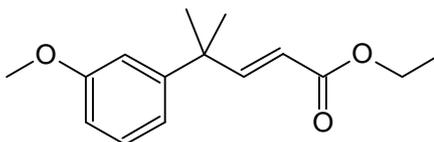
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.37 (s, 6H, $\text{ArC}(\text{CH}_3)_2$), 3.71 ($\text{CH}_3\text{OArC}(\text{CH}_3)_2$), 4.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 5.80 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CHCHCOO}$), 6.65-6.82 (m, 3H, Ar), 7.03 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CHCHCOO}$), 7.12-7.19 (m, 1H, Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.2 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 27.8 ($\text{ArC}(\text{CH}_3)_2$), 41.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 55.2 ($\text{CH}_3\text{OArC}(\text{CH}_3)_2$), 60.3 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 111.0, 112.8, 118.6, 129.3, 148.2, 159.6 (Ar), 118.6 (CHCHCOO), 156.9 (CHCHCOO);

IR (Film, KBr) ν [cm^{-1}]: 3066 (w), 2970 (s), 2937 (w), 2906 (w), 2873 (w), 2835 (w), 1718 (vs), 1296 (s), 1181 (vs), 1049 (vs), 779 (m), 700 (m);

MS (70 eV, EI) m/z (%): 248 (338), 233 (15), 203 (22), 175 (100), 159 (63), 149 (15), 121 (15), 115 (12), 91 (23), 77 (16);

HR-MS (EI) m/z : 248.13826 $[\text{M}]^+$ berechnet $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ 248.13826.



(2E)-4-(3-Methoxyphenyl)-4-methylpent-2-en-1-ol (145)

Zu einer Lösung aus 9.00 g (36.0 mmol) Ethyl-(2E)-4-(3-methoxyphenyl)-4-methylpent-2-enoat (**144**) in 150 ml Ether werden bei -78 °C langsam 48.0 ml DIBAL-H (1M in Toluol) zugetropft. Die Lösung lässt man auf RT erwärmen und rührt 12 h bei RT. Die Lösung wird mit 10 ml Methanol gequenched. Die ausgefallenen Salze werden mit 0.1 M Salzsäure gelöst. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ether ausgeschüttelt und die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt mittels Kugelrohrdestillation gereinigt (n-Hexan/Essigsäureethylester = 1:1, $R_f = 0.43$). Man erhält ein farbloses Öl.

Ausbeute: 6.74 g (32.9 mmol, 91%);

Sdp.: 140 °C (0.05 mbar);

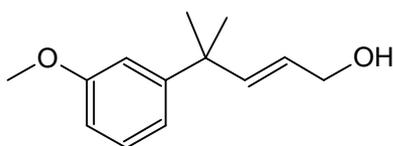
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.46 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1.71 (s, 1H, OH), 3.85 (s, 3H, CH₃OArC(CH₃)₂), 4.20 (dd, J = 1.2 Hz, J = 5.6 Hz, 1H, CHCHCH₂OH), 5.70 (dt, J = 5.8 Hz, J = 15.5 Hz, 1H, CHCHCH₂OH), 5.92 (dt, J = 1.2 Hz, J = 15.5 Hz, CHCHCH₂OH), 6.75 – 7.34 (m, 4H, Ar);

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 28.4 (C(CH₃)₂), 40.1 (C(CH₃)₂), 55.1 (CH₃OAr C(CH₃)₂), 63.7 (CHCHCH₂OH), 110.2, 112.8, 118.5, 129.0, 150.2, 159.3 (Ar), 125 (CHCHCH₂OH), 142.0 (CHCHCH₂OH);

IR (Film, KBr) ν [cm⁻¹]: 3355 (b), 3078 (w), 3052 (w), 3026 (w), 2965 (s), 2935 (w), 2869 (w), 2834 (w), 1600 (s), 1582 (s), 1486 (m), 1430 (m), 1291 (m), 1257 (s), 1050 (s), 977 (s), 886 (m), 778 (s), 701 (s);

MS (70 eV, EI) m/z (%): 206 (40), 188 (38), 175 (97), 173 (100), 158 (58), 149 (17), 121 (23), 115 (15), 109 (13), 91 (46), 77 (29), 64 (19), 41 (17);

HR-MS (EI) m/z: 206.13068 [M]⁺, berechnet C₁₃H₁₈O₂ 206.12758.



(2S,3R)-4-(3-Methoxyphenyl)-2,4-dimethylpentan-1,3-diol mit Dimethylcuprat

Zu einer Suspension Kupferiodid 214 mg (1.1 mmol) in 1.2 ml Ether werden bei – 78 °C langsam 1.4 ml Methyllithium (1.6 M in Ether) zugetropft und anschließend 20 min gerührt. Nun werden 100 mg (0.45mmol) {(2S,3R)-3-[1-(3-methoxyphenyl)-1-methylethyl]oxiran-2-yl}Methanol in 400 µl Ether zugetropft und 12 h bei -25 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird nun mit Natriumchlorid Lösung gequenched und die wässrige Phase dreimal mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt

säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/Essigsäureethylester = 1:1, 1. $R_f = 0.28$, 2. $R_f = 0.38$, 3. $R_f = 0.47$).

Durch Untersuchung der isolierten Produkte konnte keine Umsetzung zu dem gewünschten Produkt festgestellt werden.

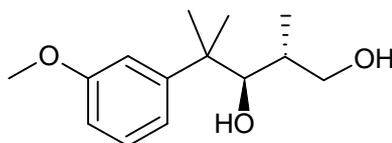
(2S,3R)-4-(3-Methoxyphenyl)-2,4-dimethylpentan-1,3-diol (146) mit Dimethylcuprat

Zu einer Suspension aus 214 mg (1.1 mmol) Kupferiodid in 1.2 ml Ether werden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam 1.4 ml Methyllithium (1.6 M in Ether) zugetropft und anschließend 20 min gerührt. Nun werden 100 mg (0.45 mmol) {(2S,3R)-3-[1-(3-methoxyphenyl)-1-methylethyl]oxiran-2-yl}methanol (**137**) in 400 μl Ether zugetropft und rührt für 1 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ anschließend 12 h bei RT. Die Reaktionslösung wird mit 10 ml 1 M Salzsäure gequenched und die wässrige Phase dreimal mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 1:1, $R_f = 0.31$).

Ausbeute: 38 mg (0.16 mmol, 36%);

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.78 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, HCCH_3), 1.19 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.27 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.78 (m, 1H, HCCH_3), 3.54 (m, 2H, CH_2OH), 3.74 (s, 3H, CH_3Ar), 3.95 (m, 1H, $\text{HC}(\text{OH})$), 6.67-7.22 (m, 4H, Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 17.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$), 24.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 35.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 43.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$), 55.7 (CH_3OAr), 66.9 (CH_2OH), 84.6 ($\text{CH}(\text{OH})$), 110.7, 112.7, 119.0, 129.2, 148.1, 159.5 (Ar);



(2S,3R)-4-(3-Methoxyphenyl)-2,4-dimethylpentan-1,3-diol mit Trimethylaluminium

Zu einer Lösung aus 100 mg {(2S,3R)-3-[1-(3-Methoxyphenyl)-1-methylethyl]oxiran-2-yl}methanol (**137**) in 5 ml Hexan werden langsam 452 µl Trimethylaluminium (2.0 M in Hexan) bei 0 °C zugetropft. Die Lösung wird nun 2 h bei 0 °C gerührt und anschließend weitere 12 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit 10 ml 1 M Salzsäure versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ether ausgeschüttelt und die vereinten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Es konnte keine Umsetzung zu dem gewünschten Produkt festgestellt werden.

(2S,3R)-4-(3-Methoxyphenyl)-2,4-dimethylpentan-1,3-diol mit Trimethylaluminium und *n*BuLi

Zu einer Lösung aus 35 ml *n*-Hexan und 100 mg {(2S,3R)-3-[1-(3-Methoxyphenyl)-1-methylethyl]oxiran-2-yl}methanol (**137**) werden bei 0 °C 450 µl Trimethylaluminium zugetropft. Dabei fällt ein weißer flockiger Niederschlag aus. Nun werden 300 µl *n*BuLi (2.7 M Heptan) langsam zugegeben und für 1 h die Lösung bei 0 °C gerührt. Man erwärmt auf RT, wobei sich der Niederschlag nach kurzer Zeit auflöst und rührt 12 h bei RT. Die Lösung wird mit 10 ml 1M Salzsäure versetzt und die wässrige Phase dreimal mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/Essigsäureethylester = 1:1, 1. $R_f = 0.08$, 2. $R_f = 0.21$, 3. $R_f = 0.38$, 3. $R_f = 0.69$).

Durch Untersuchung der isolierten Produkte konnte keine Umsetzung zu dem gewünschten Produkt festgestellt werden.

3-(Benzyloxy)-2,2-dimethyl-1-propanol (152)

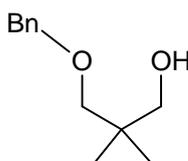
Zu einer Suspension aus 25.0 g (1.00 mol) Natriumhydrid in 300 ml trockenem N,N-Dimethylformamid werden innerhalb von 30 min bei 0 °C 104.0 g (1.00 mol) 2,2-Dimethylpropanediol (**88**) in 200 ml N,N-Dimethylformamid zugetropft. Nach 1 h werden 171.0 g (1.00 mol) Benzylbromid langsam zugetropft. Nach Zugabe wird 12 h bei RT gerührt. Nun werden vorsichtig 200 ml Methanol zugegeben und anschließend wird die Lösung in 1 l Eiswasser gegossen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan dreimal ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird im Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeeengt. Anschließend wird im HV destilliert und man erhält (**152**) als farbloses Öl.

Ausbeute: 153.4 g (0.79 mmol, 79%);

Sdp.: 150 °C (14 mbar);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.92 (s, 6 H, C(CH₃)₂), 2.68 (s, 1 H, OH), 3.32 (s, 2 H, CH₂-O-CH₂Ar), 3.45 (s, 2 H, CH₂-OH) 4.50 (s, 2 H, CH₂Ar), 7.22-7.37 (m, 5 H, Ar);

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 21.9 (C(CH₃)₂), 36.3 (C(CH₃)₂), 71.6 (CH₂-OH), 73.5 (CH₂-O-CH₂Ar), 79.3 (C(CH₃)₂-CH₂-OAr), 127.5, 127.7, 128.4, 138.2 (Ar).

**3-(Benzyloxy)-2,2-dimethyl-1-propanal (153)^[120]**

Zu einer Lösung aus 13.2 ml (155 mmol) Oxalylchlorid in 250 ml DCM werden bei -78 °C 11.0 ml DMSO in 20 ml DCM gelöst zugetropft und anschließend 30 min gerührt. Nun werden 30.0 g (154 mmol) 3-(Benzyloxy)-2,2-dimethyl-1-propanol (**152**) zugetropft und nach Zugabe 12 h gerührt. Die Lösung wird durch Zugabe von 21.6 (155 mol) Triethylamin gequenched. Die Lösung wird auf 0°C gebracht und mit 3 N wässriger Salzsäure versetzt bis eine klare Lösung entstanden ist. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit gesättigter

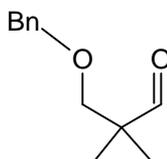
Natriumhydrogencarbonat-Lösung dreimal gewaschen und über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt im HV destilliert.

Ausbeute: 19.0 g (98.0 mmol, 63%);

Sdp.: 95 °C (0.05 mbar);

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.05 (s, 6 H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 3.41 (s, 2 H, $\underline{\text{CH}}_2\text{-O-CH}_2\text{Ar}$), 4.50 (s, 2 H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ar}$), 7.21-7.36 (m, 5 H, Ar), 9.7 (s, 1H, COH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 21.5 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 44.3 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 72.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OH}$), 74.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OAr}$), 79.4 ($\text{CH}_2\text{-O-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ar}$), 127.5, 127.7, 128.4, 138.2 (Ar), 202.4 ($\underline{\text{C}}\text{HO}$).



Ethyl (2E)-5-(benzyloxy)-4,4-dimethylpent-2-enoat (154)^[120]

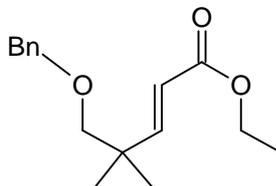
Zu einer Lösung aus 150 ml THF und 8.63 g (77 mmol) Kalium-*t*butanolat werden bei -78 °C langsam 15.3 ml (77 mmol) Phosphonoessigsäure-triethylester zugetropft und man lässt 1 h danach rühren. Nun werden 10.00 g (52.0 mmol) 3-(Benzyloxy)-2,2-dimethyl-1-propanal (**153**) zugegeben und lässt langsam 12 h auf RT erwärmen. Die Reaktion wird mit Natriumchlorid-Lösung gequenched und die wässrige Phase dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt im HV destilliert.

Ausbeute: 11.5 g (44.2 mmol, 85%);

Sdp.: 95 °C (0.05 mbar);

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.09 (s, 6 H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 1.28 (t, 3H, $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_3$), 3.29 (s, 2H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\underline{\text{CH}}_2\text{OCH}_2\text{Ar}$), 4.18 (q, 2H, $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_3$), 4.05 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O-}\underline{\text{CH}}_2\text{Ar}$), 5.80 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{HCOO}$), 6.99 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{HCOO}$), 7.22-7.37 (m, 5 H, Ar);

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3) d [ppm]: 14.3 (OCH_2CH_3), 23.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 38.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 60.2 (OCH_2CH_3), 73.3 (OCH_2Ar), 78.2 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ar}$), 118.8 (CHCHCOO), 127.4, 127.5, 128.3 (Ar), 155.6 (CHCHCOO), 167.0 (CHCHCOO).



(2E)-5-(Benzyloxy)-4,4-dimethylpent-2-en-1-ol (155)^[120]

In 100 ml Ether werden 3.51 g (13.1 mmol) (Ethyl (2E)-5-(benzyloxy)-4,4-dimethylpent-2-enoat (**154**) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nun werden langsam 19 ml DIBAL-H (1.5 M in Toluol) zugetropft. Nach 1 h erwärmt man auf RT und rührt anschließend 12 h bei RT. Die Lösung wird nun mit 30 ml gesättigter Kalium-Natrium-Tatrat Lösung gequenched und die wässrige Phase dreimal mit Ether extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phasen mit Magnesiumsulfat, Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt im HV destilliert.

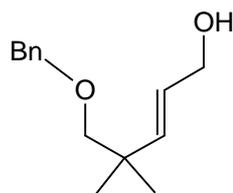
Ausbeute: 2.59 g (10.1 mmol, 77%);

Sdp.: 116 $^\circ\text{C}$ (0.05 mbar);

^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3) d [ppm]: 1.05 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.19 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 4.16 (dd, $J = 1.25$, $J = 5.19$, 2H, CHCHCH_2OH), 4.51 (s, 2H, ArCH_2), 5.52 (dt, $J = 5.2$, $J = 15.9$, 1 H, CHCHCH_2OH), 5.69 (dt, $J = 1.5$, $J = 15.6$, 1 H, CHCHCH_2OH), 7.23-7.35 (m, 5H, Ar);

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3) d [ppm]: 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 37.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 64.3 (CH_2OH), 73.2 (ArCH_2), 79.4 ($\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 126.4, 127.3 (Ar), 128.2 (CHCHCH_2OH), 138.1 (Ar), 138.8 (CHCHCH_2OH);

IR (Film, KBr) ? [cm^{-1}]: 3418 (b), 3088 (m), 3063 (m), 3029 (m), 2960 (m), 2867 (m), 1716 (vs), 1097 (s), 736 (ms), 697 (ms).



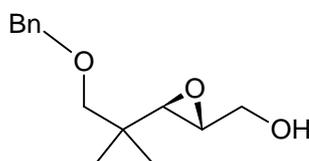
{(2*R*,3*R*)-3-[2-(Benzyloxy)-1,1-dimethylethyl]oxiran-2-yl}methanol (157)^[170]

In 75 ml DCM werden 2.0 g Molsieb 4 Å suspendiert und dazu gibt man 1.5 ml (5.1 mmol) Tetraisopropyl-orthotitanat und kühlt auf -40 °C. 1.15 ml (6.7 mmol) L(+)-Diethyltartrat werden hinzugegeben und rührt danach die Lösung 15 min. Nun gibt man 5.60 g (25.4 mmol) (2*E*)-5-(Benzyloxy)-4,4-dimethylpent-2-en-1-ol (**155**) in 5 ml DCM gelöst tropfenweise hinzu und rührt anschließend 30 min. Es werden nun 12 ml TBHP hinzugegeben und man lässt anschließend auf 0 °C erwärmen. Die Lösung rührt man 12 h bei 0 °C und quenched dann, indem man die Reaktionslösung in eine Lösung aus 100 ml Ether, 8.50 g Eisen(II)sulfat und 3.30 g Weinsäure gelöst in 35 ml Wasser schüttet und für 1 h stark rührt. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (n-Hexan/Essigsäureethylester = 5:1, $R_f = 0.14$).

Ausbeute: 3.74 g (15.8 mmol, 62%);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.91 (s, 3H, (C(CH₃)₂)), 0.92 (s, 3H, (C(CH₃)₂)), 2.08 (s, 1H, OH), 2.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H, CHOCHCH₂OH), 3.08 (qu, J = 2.4 Hz, 1H, CHOCHCH₂OH), 3.24 (q, J = 4.6 Hz, J = 9.2 Hz, 2H, ArCH₂OCH₂), 3.57 (dd, J = 4.6 Hz, 1H, CHOCHCH₂OH), 3.86 (dd, J = 2.7 Hz, 1H, CHOCHCH₂OH), 4.50 (s, 2H, ArCH₂OCH₂), 7.22-7.38 (m, 5H, Ar);

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 20.6 (C(CH₃)₂), 20.9 (C(CH₃)₂), 35.0 (C(CH₃)₂), 55.3 (CHOCHCH₂OH), 61.0 (CHOCHCH₂OH), 62.1 (CHOCHCH₂OH), 73.2 (ArCH₂OCH₂), 77.0 (ArCH₂OCH₂), 127.3, 127.4, 128.2, 138.5 (Ar).



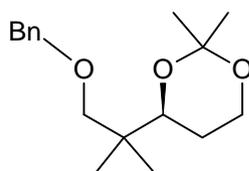
(4S)-4-[2-(Benzyloxy)-1,1-dimethylethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (158)

Zu einer Lösung aus 1.00 g (4.1 mmol) (3S)-5-(Benzyloxy)-4,4-dimethylpentan-1,3-diol (**90**) und 5.62 ml 2,2-Dimethoxypropan in 25 ml DCM werden 10 mg p-Toluolsulfonsäure gegeben. Die Lösung wird 3 h bei RT gerührt und anschließend mit Natriumcarbonat gequenched, mit Ether extrahiert und die organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (n-Hexan/Essigsäureethylester = 4:1, $R_f = 0.77$).

Ausbeute: 1.09 g (3.9 mmol, 94%);

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.87 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 0.88 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1.28 (m, 1H, $\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.33 (s, 3H, $\text{OC}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{O}$), 1.40 (s, 3H, $\text{OC}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{O}$), 1.66 (m, 1H, $\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, $\text{ArCH}_2\text{OCH}_2$), 3.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, $\text{ArCH}_2\text{OCH}_2$), 3.78 – 3.99 (m, 3H, $\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.48 (s, 2H, ArCH_2O), 7.22-7.38 (m, 5H, Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 19.8 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 20.8 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 25.2 ($\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 29.8 ($\text{OC}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{O}$), 37.9 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 60.3 ($\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 71.9 (ArCH_2O), 73.2 ($\text{ArCH}_2\text{OCH}_2$), 76.4 ($\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 98.1 ($\text{OC}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{O}$), 127.3, 128.2, 139.0 (Ar).

**2-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-2-methylpropan-1-ol mit $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (159)**

500 mg Palladiumhydroxid werden in 100 ml Essigsäureethylester gelöst und mit Wasserstoff vorgesättigt. Nach 15 min werden 500 mg (1.8 mmol) (4S)-4-[2-(Benzyloxy)-1,1-dimethylethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxane (**158**) hinzugegeben und bei RT 1.5 h unter 4 bar hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgel abfiltriert und nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das reine Produkt (Petrolether/Essigsäureethylester = 4:1, $R_f = 0.23$).

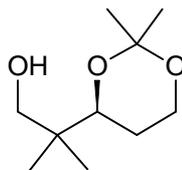
Ausbeute: 0.33 g (1.7 mmol, 98%);

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.86 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 0.87 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1.26 (m, 1H, $\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.34 (s, 3H, $\text{OC}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{O}$), 1.39 (s, 3H, $\text{OC}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{O}$), 1.67 (m, 1H, $\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, HOCH_2), 3.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, HOCH_2), 3.78-3.99 (m, 3H, $\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 18.2 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 19.0 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 21.6 ($\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 29.7 ($\text{OC}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{O}$), 37.6 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 61.9 ($\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 72.0 (HOCH_2), 77.8 ($\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 98.6 ($\text{OC}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{O}$);

IR (Film, KBr) ν [cm^{-1}]: 3407 (b), 2957 (w), 2871 (w), 1467 (w), 1379 (s), 1095 (s), 1052 (s);

Drehwert $[\alpha]_D^{20}$: +9.6° ($c = 1.54$, CHCl_3).



2-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-2-methylpropanal (160)

Zu einer Lösung aus 400 μl DCM und 68 μl Oxalylchlorid werden bei -78 °C 108 μl DMSO hinzuge tropft und das Gemisch 1h gerührt. Nun wird eine Lösung aus 104 mg (0.5 mmol) 2-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-2-methylpropan-1-ol (**159**) in 400 μl DCM hinzuge tropft und man rührt 1.5 h. Anschließend werden 400 μl Triethylamin zugetropft und die Lösung über 3 h hinweg auf RT erwärmt. Die Reaktion wird mit 10 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenchet und mit Ether extrahiert und die organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt ($n\text{Hexan}/\text{Essigsäureethylester} = 4:1$, $R_f = 0.66$).

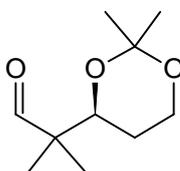
Ausbeute: 82 mg (0.4 mmol, 88%);

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.86 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 0.87 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1.26 (m, 1H, $\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.34 (s, 3H, $\text{OC}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{O}$), 1.39 (s, 3H, $\text{OC}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{O}$), 1.67 (m, 1H,

CHOCH₂CH₂O), 3.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H,HOCH₂), 3.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H,HOCH₂), 3.78-3.99 (m, 3H, CHOCH₂CH₂O);

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) d [ppm]: 17.9 (C(CH₃)₂), 18.8 (C(CH₃)₂), 21.7 (CHOCH₂CH₂O), 29.7 (OC(CH₃)₂O), 37.2 (OC(CH₃)₂O), 50.1 (C(CH₃)₂), 60.5 (CHOCH₂CH₂O), 77.5 (CHOCH₂CH₂O), 98.6 (OC(CH₃)₂O), 200.2 (CHO);

IR (Film, KBr) ν [cm⁻¹]: 2963 (w), 1728 (s), 1380 (w), 1197 (w), 1108 (w).



{{(2E)-5-(Benzyloxy)-4,4-dimethylpent-2-enyl}oxy}(tbutyl)dimethylsilan (162)

Zu einer Lösung aus 10 ml DMF, 0.92 g (13.2 mmol) Imidazol und 1.00 g (5.01 mmol) (2E)-5-(Benzyloxy)-4,4-dimethylpent-2-en-1-ol (**155**) werden bei 0 °C 1.50 g (10.0 mmol) TBDMSCl zugegeben. Man lässt 48 h bei RT rühren und extrahiert dann mit dreimal 20 ml Ether und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Essigsäureethylester = 16:1, R_f = 0.5).

Ausbeute: 835 mg (3.12 mmol, 60%);

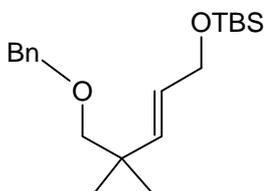
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) d [ppm]: 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.90 (s, 9H, Si(C(CH₃)₃)), 1.05 (s, 6H, C(CH₃)₂), 3.19 (s, 2H, C(CH₃)₂CH₂O), 4.16 (dd, J = 1.2, J = 5.2, 2H, CHCHCH₂O), 4.51 (s, 2H, CH₂Ar), 5.52 (dt, J = 5.2, J = 15.9, 1H, CHCHCH₂CO), 5.69 (dt, J = 1.5, J = 15.6, C(CH₃)₂CHCH), 7.23-7.35 (m, 5 H, Ar);

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) d [ppm]: -5.0 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 18.4 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3)$), 24.5 ($\text{Si}(\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3)$), 25.9 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 37.1 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 64.3 ($\text{CHCH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 73.2 ($\text{Ar}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 79.4 ($\text{ArCH}_2\underline{\text{O}}\text{CH}_2$), 126.4, 127.3 (Ar), 128.2 ($\text{CH}\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{O}$), 138.1 (Ar), 151.4 ($\text{CH}\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{O}$);

IR (Film, KBr) ? [cm^{-1}]: 3088 (w), 3064 (w), 3029 (w), 2957(s), 2928 (s), 2856 (s), 1720 (vs), 1651 (s), 1104 (s), 836 (w), 776 (w), 735 (w), 697 (w);

MS (70 eV, EI) m/z (%): 277 (25), 195 (17), 91 (100), 75 (16);

HR-MS (EI) m/z: 277.16005 [$\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3$] $^+$, berechnet 277.16237.



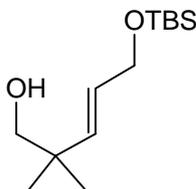
(3E)-5-[[tButyl(dimethyl)silyl]oxy]-2,2-dimethylpent-3-en-1-ol (163)

Zu einer Lösung aus 12 ml THF und 350 mg Naphthalin (3.02 mmol) wird bei RT 30 mg Lithium zugegeben und man rührt anschließend bei RT 3 h. Dabei bildet sich eine schwarz – grüne Lösung. Diese wird nun auf $-25\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Nun gibt man eine Lösung aus 230 mg (0.71 mmol {[(2E)-5-(Benzyloxy)-4,4-dimethylpent-2-enyl]oxy}(*t*butyl)dimethylsilane (**162**) in 4 ml THF zu. Die Lösung wird für 12 h bei $-25\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend mit Ammoniumchlorid-Lösung gequenched. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Essigsäureethylester = 3:1, $R_f = 0.51$).

Ausbeute: 89 mg (0.4 mmol, 55%);

^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3) d [ppm]: 0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3)$), 1.01 (s, 6H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 1.25 (s, 1H, $\underline{\text{O}}\text{H}$), 3.31 (s, 2H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OH}$), 4.16 (m, 2H, $\text{CHCH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$), 5.57 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{CO}$);

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3) d [ppm]: -5.1 $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$, 18.4 $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3)$, 23.7 $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3)$, 25.9 $(\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2)$, 38.1 $(\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2)$, 64.0 $(\text{CHCH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O})$, 71.0 $(\text{C}(\text{CH}_3)_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH})$, 128.5 $(\text{CH}\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{O})$, 137.0 $(\underline{\text{C}}\text{HCHCH}_2\text{O})$.



(3E)-5-[[*t*Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2,2-dimethylpent-3-enal (165)

Zu einer Lösung aus 350 mg PCC (1.6 mmol) und 1 ml DCM wird bei RT 50 mg (0.2 mmol) (3E)-5-[[*t*Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2,2-dimethylpent-3-en-1-ol (**163**) gelöst in 1 ml DCM zugetropft. Die Lösung wird noch 3 h gerührt und dann über Kieselgel abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Essigsäureethylester = 1:3, $R_f = 0.88$).

Ausbeute: 45 mg (0.18 mmol, 90%);

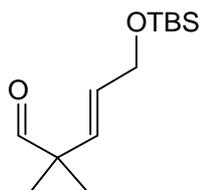
^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3) d [ppm]: 0.05 (s, 6 H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3)$), 1.17 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 4.18 (m, 2H, $\text{CHCH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 5.61-5.63 (m, 2H, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{O}$), 9.36 (s, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HO}$);

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3) d [ppm]: -5.1 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 18.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3)$), 21.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3)$), 48.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 63.6 ($\text{CHCH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 131.0 ($\text{CH}\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{O}$), 137.0 ($\underline{\text{C}}\text{HCHCH}_2\text{O}$), 200.1 ($\underline{\text{C}}\text{HO}$);

IR (Film, KBr) ? [cm^{-1}]: 2928 (w), 2857 (w), 1732 (s), 1255 (s), 836 (m), 776 (m);

MS (70 eV, EI) m/z (%): 185 (27), 127 (100), 93 (15), 75 (75), 69 (16);

HR-MS (EI) m/z: 185.0990 [$\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3$] $^+$, berechnet $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Si}$ 185.0997.



(1R,2S)-1-Benzyl-2-[benzyl(mesitylsulfonyl)amino]propyl-(5E)-7-[[tbutyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-hydroxy-2,4,4-trimethylhept-5-enoat (166)

Zu einer Lösung aus 1 ml DCM und 48 mg (0.1 mmol) (1R,2S)-1-Benzyl-2-[benzyl(mesitylsulfonyl)amino]propyl propionat (**164**) werden bei -78 °C 34 µl Triethylamin hinzugegeben wonach man noch 30 min rührt. Anschließend werden 220 µl Dicyclohexylbortriflat (1 M in DCM) zugetropft und weitere 2 h bei -78 °C gerührt. Nun werden 30 mg (0.1 mmol) (3E)-5-[[tButyl(dimethyl)silyl]oxy]-2,2-dimethylpent-3-enal (**165**) in 500 µl DCM gelöst zugegeben und erwärmt auf 0 °C. Nach 2 h bei 0 °C wird mit 400 µl Phosphatpuffer (pH = 7) gequenched und mit 1 ml Methanol und 100 µl Wasserstoffperoxid versetzt und 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird nun mit Ether extrahiert und die organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt mittels HPLC gereinigt.

Ausbeute: 35 mg (0.05 mmol, 50 %);

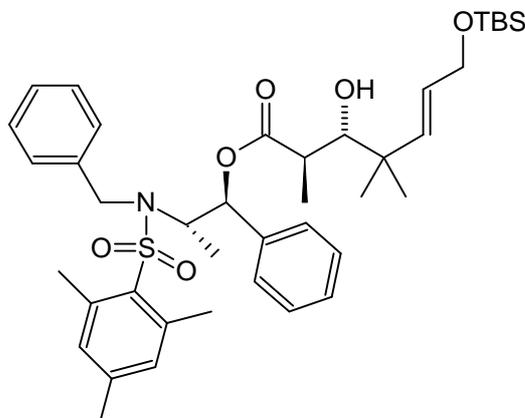
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: -0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 1.00 (d, J = 15.8 Hz, 6H, C(CH₃)₂), 1.12 (d, J = 7.3 Hz, 3H, OOCCH(CH₃)CHOH), 1.56 (s, 1H, OH), 2.27 (s, 3H, Mes-CH₃), 2.39 (s, 6H, Mes-CH₃), 2.68-2.75 (m, 1H, CH(CH₃)CH(OH)), 3.25 (d, J = 3.4 Hz, 1H, CH(CH₃)CH(OH)), 4.10 (dq, J = 3.6 Hz, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂OSi), 4.46 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.47-5.59 (m, 2H, CHCH), 5.67 (d, J = 6.11 Hz, 1H, ArCH), 6.77-7.30 (m, 12H, Ar);

HPLC: Säule: GROM-SIL RP18, 5 µm, 4.6*250 mm, Fluß 0.9 ml/min

Zeit (min)	Wasser (%)	Methanol (%)
0	100	0
15	0	100
30	0	100

Aldoldprodukt **166** kommt bei 20.5 min;

Drehwert $[\alpha]_D^{20}$: +18.2 ° (c = 0.002, CHCl₃).



Ethyl-(2*E*,5*S*,6*R*)-7-[(4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-5-hydroxy-4,4,6-trimethyl-7-oxohept-2-enoat (172)

In 20 ml DCM werden 1.14 g (4.89 mmol) Evans-Auxiliar **124** gelöst und auf 0 °C gekühlt und mit 1.02 g (0.59 ml, 5.31 mmol) Titan-tetrachlorid versetzt und 10 min bei 0 °C weitergerührt. Es werden nun 1.06 ml (5.79 mmol) Hünigs-Base zugegeben und weitere 20 min bei 0 °C gerührt. Die Lösung wird auf -78 °C abgekühlt und man tropft langsam 1.95 g (11.4 mmol) Aldehyd **171** in 10 ml DCM hinzu. Danach rührt man 12 h bei -78 °C, lässt auftauen und quenched die Reaktion mit 30 ml 1:2 Ammoniumchlorid : Phosphatpuffer (pH = 7). Die wässrige Phase wird dreimal mit 30 ml DCM ausgeschüttelt und die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Essigsäureethylester = 8:2, R_f = 0.19). Man erhält **162** als schwach gelbliche honigartige Substanz.

Ausbeute: 0.55 g (1.4 mmol, 28%);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.12 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.15 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 3H, COOCH₂CH₃), 1.34 (d, J = 7.1, 3H, NCOCHCH₃), 2.49 (dd, J = 10.6 Hz, 1H, ArCH₂CH), 3.34 (dd, J = 3.1 Hz, 1H, ArCH₂CH), 3.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H, COCHCH₃CHOH), 4.01 (q, J = 2.5 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 4.11 (d, J = 4.9 Hz, 2H, CHCH₂O), 4.19 (m, 1H,

CHCH₂O), 5.78 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CHCHCOO), 7.05 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CHCHO), 7.17-7.35 (m, 5H, Ar);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.1 (COOCH₂CH₃), 18.4 (NCOCHCH₃CHOH), 23.7 (C(CH₃)₂), 24.4 (C(CH₃)₂), 36.05 (ArCH₂CH), 37.6 (COCHCH₃CHOH), 42.6 (C(CH₃)₂), 55.5 (ArCH₂CH), 60.2 (COOCH₂CH₃), 66.4 (ArCH₂CHCH₂O), 83.1 (CHOHC(CH₃)₂), 119.1 (CHCHCOO), 127.3, 128.9, 129.2, 135.2 (Ar), 152.7 (CHCHCOO), 154.3 (OCON), 166.5 (COOCH₂CH₃), 178.4 (NCOCHCH₃);

HPLC: Säule: GROM-SIL RP18, 5 µm, 4.6*250 mm, Fluß 0.9 ml/min

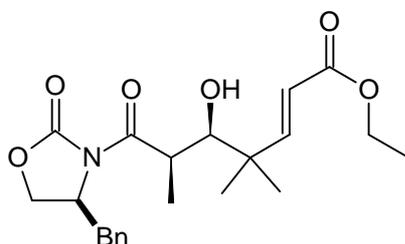
Zeit (min)	Wasser (%)	Methanol (%)
0	100	0
15	0	100
25	0	100

Aldoldprodukt **172** kommt bei 18.3 min;

MS (70 eV, EI) m/z (%): 404 (26), 357 (17), 262 (18), 178 (75), 142 (100), 117 (30), 91 (17), 56 (18);

MS (70 eV, FD) m/z (%): 403.3 [M]⁺;

Drehwert [α]_D²⁰: +29.4 ° (c = 2.0, CHCl₃).



Methyl (2E)-5-hydroxy-4,4-dimethylpent-2-enoat (174)

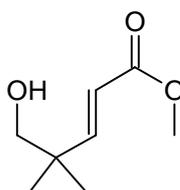
5.49 g (24.9 mmol) Methyl-diethylphosphonoacetat werden zu einer Lösung aus 2.97 g (26.0 mmol) Kalium-*t*-Butanolat und 50 ml THF bei -78 °C zugetropft. Danach lässt man das Gemisch 1 h rühren. Nun werden 5.00 g (24.5 mmol) 2-(2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-ol (**173**), in 20 ml THF gelöst, zugetropft. Anschließend lässt man auf RT erwärmen und rührt 6 h. Die Reaktion wird mit konzentrierter Ammoniumchlorid-Lösung gequenched. Die wässrige Phase wird mit THF ausgeschüttelt und die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/Essigsäureethylester = 4:1, $R_f = 0.59$).

Ausbeute: 3.79 g (23.9 mmol, 98%);

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.96 (s, 6H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 3.30 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, $\text{HOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.61 (s, 3H, COOCH_3), 5.73 (d, $J = 15.9$ Hz, CHCHCOO), 6.87 (d, $J = 15.9$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{HCHCOO}$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 23.0 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 39.1 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 51.3 (COOCH_3), 70.6 ($\text{HOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 119.0 (CHCHCOO), 155.6 ($\underline{\text{C}}\text{HCHCOO}$), 167.2 ($\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$);

IR (Film, KBr) ν [cm^{-1}]: 3438 (br), 2960 (s), 1723 (vs), 1653 (m), 1326 (m), 1175 (m), 1053 (m).

**Ethyl (2E)-5-hydroxy-4,4-dimethylpent-2-enoat (175)**

Zu einer Lösung aus 2.97 g (26.0 mmol) Kalium-*t*-Butanolat und 50 ml THF werden bei -78 °C 5.49 g (24.9 mmol) Triethylphosphonoacetat zugetropft. Danach lässt man das Gemisch 1 h rühren. Nun werden 5.00 g (24.5 mmol) 2-(2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl)-5,5-dimethyl-1,3-

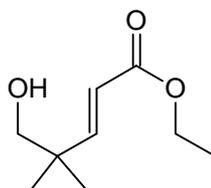
dioxan-4-ol (**173**), in 20 ml THF gelöst, zugetropft. Anschließend lässt man auf RT erwärmen und rührt 6 h. Die Reaktion wird mit konzentrierter Ammoniumchlorid-Lösung gequenched. Die wässrige Phase wird mit THF ausgeschüttelt und die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/Essigsäureethylester = 4:1, $R_f = 0.59$).

Ausbeute: 3.46 g (20.1 mmol, 82%);

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.98 (s, 6H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 0.72 (t, $J = 5.7$ Hz, 3H, $\text{COOCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.32 (s, 2H, $\text{HOCH}_2\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 3.92 (qu, $J = 5.8$ Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 5.56 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, CHCHCOO), 6.69 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HCHCOO}$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.1 ($\text{COOCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 23.5 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 39.9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 60.3 ($\text{COOCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 70.7 ($\text{HOCH}_2\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 119.5 (CHCHCOO), 155.3 ($\underline{\text{C}}\text{HCHCOO}$), 167.0 ($\underline{\text{C}}\text{OOCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$);

IR (Film, KBr) ν [cm^{-1}]: 3423 (br), 2966 (s), 2874 (s), 1727 (vs), 1472 (m), 1053 (s).



***t*Butyl (2*E*)-5-hydroxy-4,4-dimethylpent-2-enoat (**176**)**

5.49 g (24.9 mmol) *t*Butyldiethylphosphonoacetat werden zu einer Lösung aus 2.97 g (26.0 mmol) Kalium-*t*Butanolat und 50 ml THF bei -78 °C zugetropft. Danach lässt man das Gemisch 1 h rühren. Nun werden 5.00 g (24.5 mmol) 2-(2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-ol (**173**) in 20 ml THF gelöst zugetropft. Anschließend lässt man auf RT erwärmen und rührt 6 h. Die Reaktion wird mit konzentrierter Ammoniumchlorid-Lösung gequenched. Die wässrige Phase wird mit Et_2O ausgeschüttelt und die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird

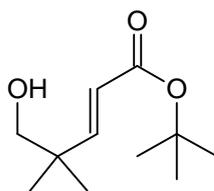
das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/Essigsäureethylester = 4:1, $R_f = 0.59$).

Ausbeute: 3.52 g (17.6 mmol, 72%);

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.03 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.44 (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 3.38 (s, 2H, $\text{HOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 5.71 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CHCHCOO), 6.88 (d, 15.9 Hz, 1H, CHCHCOO);

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 23.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 70.9 ($\text{HOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 80.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 121.5 (CHCHCOO), 153.8 (CHCHCOO), 166.2 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$);

IR (Film, KBr) ν [cm^{-1}]: 3375 (br), 2957 (s), 2871 (s), 1727 (s), 1178 (s), 1053 (s).



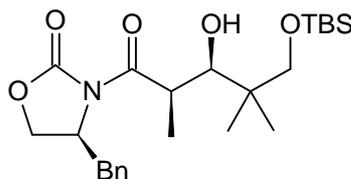
(4S)-4-Benzyl-3-((2S,3S)-5-[[t-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-hydroxy-2,4,4-trimethylpentanoyl)-1,3-oxazolidin-2-one (180)

In 5 ml DCM werden 216 mg (1.0 mmol) Evans-Auxiliar **124** gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden 209 mg (1.1 mmol) Titan-tetrachlorid zugegeben und das Gemisch weitere 10 min bei 0 °C gerührt. Es werden nun 129 mg (1.1 mmol) Hünigs-Base zugegeben und weitere 20 min bei 0 °C gerührt. Die Lösung wird auf -78 °C abgekühlt und man tropft langsam 466 mg (2.0 mmol) Aldehyd **179** in 2 ml DCM hinzu. Danach rührt man 12 h bei -78 °C lässt auftauen und quenched die Reaktion mit 30 ml 1:2 Ammoniumchlorid: Phosphatpuffer (pH = 7). Die wässrige Phase wird dreimal mit 30 ml DCM ausgeschüttelt und die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Essigsäureethylester = 8:2, $R_f = 0.42$). Man erhält eine schwach farblose honigartige Substanz.

Ausbeute: 135 mg (0.3 mmol, 30%);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.39 (s, 6H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 0.84 (s, 9H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 0.84 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 0.89 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 1.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{HC}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), (dd, $J = 10.1$ Hz, 1H, $\text{ArCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}$), 3.38 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H, $\text{Ar}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$), 3.48 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, $\text{C}\underline{\text{H}}\text{CH}_3\text{CHOH}$), 3.89 (s, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OSi}$), 4.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}\text{C}(\text{OH})$), 4.25 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 4.60 (m, 1H, $\text{ArCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}$), 7.16-7.31 (m, 5H, Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: -5.6 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2$), 18.1 ($\text{HC}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 20.6 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 21.4 ($\text{Si}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 21.9 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 25.6 ($\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)$), 36.6 ($\text{Ar}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$), 37.6 ($\text{HC}\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CHOH}$), 40.3 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 55.3 ($\text{ArCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}$), 65.7 ($\text{ArCH}_2\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 70.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OSi}$), 80.6 ($\underline{\text{H}}\text{C}(\text{OH})$), 127.2, 128.8, 129.2, 135.3 (Ar), 152.8 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{ON}$), 178.2 ($\text{N}\underline{\text{C}}\text{OCHCH}_3$).



3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]propan-1-ol (184)^[160]

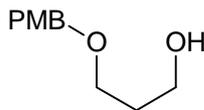
1.37 g (57.1 mmol) Natriumhydrid (ölfrei) werden in 25 ml THF und 17.5 ml DMF suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Es werden nun 4.25 g (55.9 mmol) 1,3-Propandiol (**54**) in 10 ml THF gelöst, langsam zugetropft und anschließend 3 h bei 0 °C gerührt. Jetzt werden 5.0 ml (37.0 mmol) Paramethoxybenzylchlorid in 10 ml THF bei 0 °C zugetropft und anschließend lässt man auf RT erwärmen und rührt 12 h. Mit 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung wird die Reaktion gequenched und mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum kann das Rohprodukt säulenchromatographisch oder durch Destillation gereinigt werden (Petrolether/Ether = 1:1, $R_f = 0.43$).

Ausbeute: 6.53 g (51.6 mmol, 90%);

Sdp: 126 °C (0.05 mbar);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.84 (qu, $J = 5.6$ Hz, $J = 12.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.78 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.79 (s, 3H, ArOCH_3), 4.44 (s, 2H, ArOCH_2), 6.87 (d, $J = 8.6$, 2H, Ar), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 32.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 55.3 (ArOCH_3), 61.8 (CH_2OH), 69.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 72.9 (ArOCH_2), 114.3, 129.7, 130.5, 159.7 (Ar).



3-[(4-Methoxybenzyloxy)oxy]propan-1-ol durch reduktive Acetalspaltung (**184**)

18.8 g (97.1 mmol) 2-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dioxan (**207**) werden in 150 ml DCM gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es werden nun 100.5 ml (1 M, Hexan) DIBAL-H innerhalb 1 h zugetropft. Nun lässt man auf RT 12 h erwärmen und quenched mit gesättigter Ammoniumchlorid- Lösung. Anschließend wird solange 1 M Salzsäure zugegeben, bis sich der Niederschlag wieder gelöst hat. Man schüttelt mit DCM aus und die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum kann das Rohprodukt säulenchromatographisch oder durch Destillation gereinigt werden (Petrolether/Ether = 1:1, $R_f = 0.43$).

Ausbeute: 7.63 g (38.8 mmol, 40%).

(2S,3S,4S)-5,5-bis(Ethylthio)pentan-1,2,3,4-tetrol (**187**)^[149]

In 11 ml konzentrierter Salzsäure werden 10.0 g (60.6 mmol) L-Xylose (**186**) gelöst und 11 ml Ethanthiol unter starkem Rühren zugetropft. Es tritt eine starke Erwärmung auf und die Reaktion wird im Eis-Kochsalzbad bei 20 °C 30 min gerührt, bis sich eine homogene Lösung gebildet hat. Man rührt noch 1 h bei 0 °C und neutralisiert anschließend mit Blei(II)carbonat gegen Lackmus. Die Neutralisation muss langsam erfolgen, da es eine Verzögerung gibt und starkes Schäumen auftritt. Die neutrale zähe Lösung wird mit Essigsäureethylester verdünnt über Kieselgel gefiltert und das Filtrat mit Silbernitrat versetzt zur Fällung des nicht

umgesetzten Ethanthiols. Die Lösung wird nun noch mal über Kieselgel gefiltert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält die schwach gelbliche sirupartige Verbindung **187** (*n*Hexan/Essigsäureethylester = 4:1, $R_f = 0.66$).

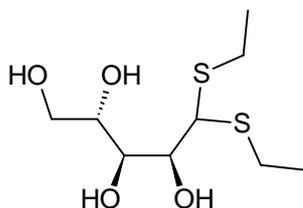
Ausbeute: 8.72 g (33.9 mmol, 56%);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, SCH_2CH_3), 2.55-2.80 (m, 4H, SCH_2CH_3), 3.66-4.25 (m, 6H, $\text{H}_2\text{CCHCHCHCS}_2$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.5 (SCH_2CH_3), 25.6 (SCH_2CH_3), 55.1 (SCS), 64.1 (HOCH_2CH), 70.6 ($\text{HOCH}_2\text{CHOHCHOH}$), 73.5 ($\text{CHOHCS}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 73.9 (HOCH_2CH);

IR (Film, CaF_2) ν [cm^{-1}]: 3407 (b), 2965 (s), 2928 (s), 2871 (S), 1739 (w), 1448 (w), 1375 (W), 1264 (s), 1242(s), 1118 (w), 1081(w), 1047 (w);

HPLC-MS (50 eV, ESI) m/z : 257.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$;



5-[bis(Ethylthio)methyl]-2,2,2',2'-tetramethyl-4,4'-bi-1,3-dioxolan (**188**)^[150]

In eine Lösung aus 120 ml Aceton und 8.72 g (34.0 mmol) (2*S*,3*S*,4*S*)-5,5-Bis(ethylthio)pentane-1,2,3,4-tetrol (**187**) wird bei 0 °C 1 ml Schwefelsäure tropfenweise eingetragen. Die Lösung wird 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend 12 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit gepulvertem Natriumcarbonat neutralisiert und anschließend abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Essigsäureethylester = 4:1, $R_f = 0.66$).

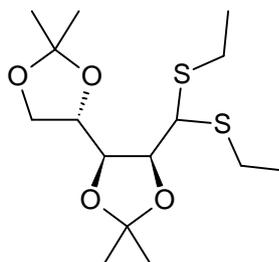
Ausbeute: 9.91 g (29.0 mmol, 85%);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.25 (dt, $J = 7.4$ Hz, 6H, SCH_2CH_3), 1.32 (s, 3H ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.40 (s, 6H ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.43 (s, 3H ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.62-2.80 (m, 4H, SCH_2CH_3), 3.86-4.33 (m, 6H, $\text{H}_2\text{CCHCHCHCH}_2$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.2, 14.3 (SCH_2CH_3), 24.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.2, 25.5 (SCH_2CH_3), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 53.3 (CS_2), 66.2 ($\text{CH}_2\text{CHO}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 78.5 ($\text{CHO}(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CHOCS}_2$), 79.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COH}_2\text{CHO}$), 80.0 (CHCHS_2), 109.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2$), 109.9 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CS}_2$);

IR (Film, KBr) ν [cm^{-1}]: 2985 (s), 2931 (s), 2896 (w), 1454 (s), 1378 (w), 1247 (s), 1218 (s), 1157 (w), 1070 (w), 991 (s), 970 (s), 885 (w), 850 (w);

HPLC-MS (50 eV, ESI) m/z : 337.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



(1R)-1-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3,3-bis(ethylthio)prop-2-en-1-ol (189)^[152]

Zu einer Lösung aus 4.95 g (44.0 mmol) *t*Butanol in 250 ml THF und 82.5 ml DMSO wird bei RT eine Lösung aus 9.91 g (29.0 mmol) 5-[Bis(ethylthio)methyl]-2,2,2',2'-tetramethyl-4,4'-bi-1,3-dioxolan (**188**) in 100 ml THF innerhalb von 15 min zugegeben. Nach 1 h Rühren bei RT wird die Lösung auf 400 g Eis geschüttet. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Wasser ausgeschüttelt und über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/Essigsäureethylester = 4:1, $R_f = 0.37$).

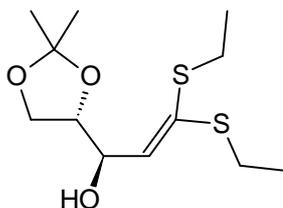
Ausbeute: 5.16 g (14.7 mmol, 50%);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) d [ppm]: 1.86 (dt, $J = 2.53$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 6H, $(\text{SCH}_2\text{CH}_3)$), 1.35 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.45 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.46 (brs, 1H, OH), 2.67-2.90 (m, 4H, $(\text{SCH}_2\text{CH}_3)$), 3.77 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_2CCH), 3.94 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_2CCH), 4.05 (dd, $J = 6.3$ Hz, 12.6 Hz, 1H, $\text{H}_2\text{CHCHCOH}$), 4.74 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{CHCHCOH}$), 5.88 (d, $J = 8.6$ Hz, CHCS_2);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) d [ppm]: 14.9 (SCH_2CH_3), 13.8 (SCH_2CH_3), 25.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.6 (SCH_2CH_3), 26.9 (SCH_2CH_3), 27.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 65.7 ($\text{H}_2\text{CHCHCOH}$), 70.6 (HCOH), 78.5 ($\text{H}_2\text{CHCHCOH}$), 109.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 132.7 (CHCS_2), 136.1 (CS_2);

IR (Film, CaF_2) ? [cm^{-1}]: 3459 (b), 2980 (s), 2927 (s), 2872 (w), 1450 (s), 1372 (w), 1259 (s), 1213 (s), 1156 (w);

HPLC-MS (50 eV, ESI) m/z: 279.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



(1R)-1-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3,3-bis(ethylthio)propan-1-ol (190)^[152]

Zu einer Suspension aus 2.83 g (75.0 mmol) LiAlH_4 in 230 ml THF wird bei RT eine Lösung aus 5.16 (18.0 mmol) (1R)-1-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3,3-bis(ethylthio)prop-2-en-1-ol (**189**) in 50 ml THF zugetropft und anschließend 4 h gerührt und dann mit einer wässrigen Natriumhydrogensulfat Lösung gequenched. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Wasser ausgeschüttelt und über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/Essigsäureethylester = 4:1, $R_f = 0.33$).

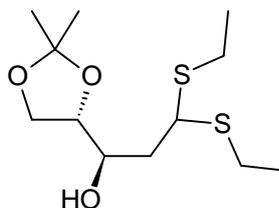
Ausbeute: 4.21 g (15.1 mmol, 83%);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H, SCH_2CH_3), 1.33 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.40 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.70 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 10.1$ Hz, 1H, $\text{HOCHCH}_2\text{CHS}_2$), 1.99 (sep, $J = 4.3$ Hz, $J = 10.1$ Hz, 1H, $\text{HOCHCH}_2\text{CHS}_2$), 2.52-2.72 (m, 4H, SCH_2CH_3), 3.74 (m, 1H, CHS_2), 3.85-3.89 (m, 1H, $\text{H}_2\text{CHCHCHOH}$), 3.98 (m, 2H, $\text{H}_2\text{CHCHCOH}$), 4.06 (q, $J = 4.3$ Hz, $J = 10.35$ Hz, 1H, HCOH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.4 (SCH_2CH_3), 24.0, 24.3 (SCH_2CH_3), 25.1, 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 40.3 ($\text{HCOHCH}_2\text{CHS}_2$), 47.7 (HCS_2), 65.9 ($\text{H}_2\text{CHCHCHOH}$), 69.5 ($\text{H}_2\text{CHCHCOH}$), 78.7 ($\text{H}_2\text{CHCHCOH}$), 109.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$);

IR (Film, CaF_2) ν [cm^{-1}]: 3470 (b), 2978 (s), 2938 (s), 2872 (w), 1454 (s), 1371 (w), 1262 (s), 1213 (s), 1157 (w), 1067 (w);

HPLC-MS (50 eV, ESI) m/z : 281.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



(4S)-4-[(1R)-3,3-bis(Ethylthio)-1-methoxypropyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (191)

Zu einer Suspension aus 100 mg (4.12 mmol) Natriumhydrid in 30 ml THF wird bei 0 °C eine Lösung aus 757 mg (2.69 mmol) (1R)-1-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3,3-bis(ethylthio)propan-1-ol (**190**) in 10 ml THF langsam zugetropft und anschließend 3 h gerührt. Nun gibt man 266 μl (4.30 mmol) Methyljodid in 1 ml THF gelöst tropfenweise hinzu, man rührt noch 30 min bei 0 °C und anschließend 12 h bei RT. Die Reaktion wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gequenched und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/Essigsäureethylester = 4:1, $R_f = 0.52$).

Ausbeute: 589 mg (2.19 mmol, 75 %);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm werden]: 1.23 (dt, $J = 5.0$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 6H, SCH_2CH_3), 1.33 (s, 3H, SCH_2CH_3), 1.70 (dd, $J = 3.0$ Hz, $J = 10.3$ Hz, 1H, $\text{HOCHCH}_2\text{CHS}_2$), 1.91 (sep, $J = 4.3$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1H, $\text{HOCHCH}_2\text{CHS}_2$), 2.51-2.7 (m, 4H, SCH_2CH_3), 3.49 (s, 3H, HCOCH_3), 3.94-4.01 (m, 2H, $\text{H}_2\text{CHCHCOH}$), 3.59-3.67 (m, 2H, HCOH , HCS_2), 4.17 (q, $J = 6.6$ Hz, $J = 13.4$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{CHCHCOH}$);

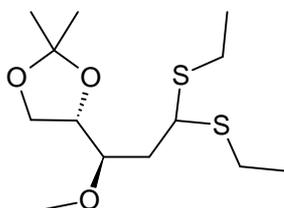
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.3, 14.4 (SCH_2CH_3), 23.5, 24.4 (SCH_2CH_3), 25.2, 26.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 40.3 ($\text{HCO}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CHS}_2$), 47.5 (HCS_2), 59.1 (HCOCH_3), 65.6 ($\text{H}_2\text{CHCHCHOH}$), 77.5 ($\text{H}_2\text{CHCHCOH}$), 79.0 ($\text{H}_2\text{CHCHCOH}$), 109.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$);

IR (Film, CaF_2) ν [cm^{-1}]: 2979 (s), 2929 (s), 1455 (m), 1370 (m), 1262 (m), 1212 (m), 1105 (m), 1073 (s);

Drehwert $[\alpha]_D^{20}$: -29.67° ($c = 0.64$, CHCl_3);

MS (70 eV, EI) m/z (%): 294 (17), 233 (36), 175 (100), 143 (31), 135 (14), 87 (18), 75 (16);

HR-MS m/z : 294.13066 $[\text{M}]^+$, berechnet 294.13234.



(3R)-3-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-methoxypropanal (**192**)

Zu einer Suspension aus 5.00 ml Aceton, 500 μl Wasser, 977 mg Quecksilber(II)chlorid und 977 mg Quecksilber(II)oxid werden 500 mg (1.71 mmol) (4S)-4-[(1R)-3,3-Bis(ethylthio)-1-methoxypropyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (**191**) hinzugegeben und 2 h bei RT gerührt. Die Lösung wird nun über Kieselgel filtriert, das vorher mit Chloroform befeuchtet wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man **192** rein (n Hexan/Essigsäureethylester = 4:1, $R_f = 0.26$).

Ausbeute: 282 mg (1.49 mmol, 89%);

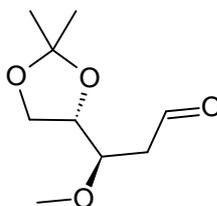
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.32 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 1.39 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 2.55-2.59 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{CHO}$), 3.42 (s, 3H, $\underline{\text{H}}\text{COCH}_3$), 3.42 (s, 1H, $\underline{\text{H}}\text{COCH}_3$), 3.74 (dd, $J = 3.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{HO}$), 3.84 (dd, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{HO}$), 4.25 (m, 1H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{HO}$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 24.9 ($\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 26.2 ($\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 44.2 ($\underline{\text{H}}\text{CCHO}$), 58.6 ($\underline{\text{H}}\text{COCH}_3$), 65.1 ($\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{HCHCOCH}_3$), 76.2 ($\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{HCHCOCH}_3$), 76.3 ($\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{HCHCOCH}_3$), 109.6 ($\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 200.3 ($\underline{\text{C}}\text{HO}$);

IR (Film, CaF_2) ν [cm^{-1}]: 2985 (s), 2935 (s), 2899 (s), 1725 (s), 1456 (w), 1371 (s), 1256 (m), 1213 (m), 1157 (m), 1059 (m);

Drehwert $[\alpha]_D^{20}$: -17.07° ($c = 0.64$, CHCl_3);

MS (70 eV, EI) m/z (%): 188.2 (100), 173.0 (12).



(3*S*,5*R*)-5-[(4*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-methoxypent-1-en-3-ol (193)^[154]

Zu einer gerührten Lösung aus 1.58 g (5.00 mmol) B-Methoxydiisopinocampheylboran in 50 ml Ether werden bei 0°C 4.90 ml (1.0 M, 4.90 mmol) Allylmagnesiumbromid zugetropft. Die Lösung wird nach Zugabe bei RT 1 h gerührt und der Ether anschließend unter vermindertem Druck innerhalb von 1 h abgesaugt. Der Rückstand wird vorsichtig mit zwei mal 20 ml Pentan unter Rühren gewaschen. Danach läßt man die Lösung ruhen, damit die Magnesiumsalze absitzen können. Die klare überstehende Lösung wird in ein Vorratsgefäß geschlaucht und kann nun in der Reaktion eingesetzt werden.

Zu einer Lösung aus 10 ml Ether und 244 mg (1.29 mmol) 3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]propanal (**192**) werden bei -78°C unter Rühren 457 mg (1.41 mmol) (+)-B-Allyldiisocamphenylboran in 1 ml Ether langsam hinzugegeben und 12 h gerührt. Zum Quenchen gibt man 1 ml Methanol hinzu und versetzt anschließend die Lösung mit einem Gemisch aus 400 μl 30 % Wasserstoffperoxid und 200 μl 10 % wässriger Natronlauge und erhitzt 2 h unter Rückfluss. Die

wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/Essigsäureethylester = 4:1, $R_f = 0.45$).

Ausbeute: 234 mg (1.01 mmol, 78%);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.34 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1.41 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1.42-1.63 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\underline{\text{CH}_2}$), 2.14-2.27 (m, 2H, CH_2CHCH_2), 3.50 (s, 3H, $\text{H}_2\text{CHCHCOCH}_3$), 3.60-3.64 (m, 1H, $\text{H}_2\text{CHCHCH}\underline{\text{O}}\text{CH}_3$), 3.63-3.91 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\underline{\text{CH}_2}$), 3.94-3.99 (m, 1H, $\underline{\text{H}_2}\text{CHCHCOCH}_3$), 4.15-4.22 (m, 1H, $\underline{\text{H}_2}\text{CHCHCOCH}_3$), 5.06-5.13 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{CHCH}_2$), 5.74-5.85 (m, 1H, CH_2CHCH_2);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 25.3 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 26.4 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 36.9 ($\underline{\text{CH}_2}\text{CHCH}_2$), 42.4 (CH_2CHCH_2), 59.1 ($\text{HCO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 65.8 ($\text{H}_2\text{CHCHCOCH}_3$), 67.5 ($\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 78.0 ($\text{H}_2\text{CHCHCOCH}_3$), 79.4 ($\text{H}_2\text{CHCHCOCH}_3$), 109.4 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 118.0 (CH_2CHCH_2), 134.5 (CH_2CHCH_2);

IR (Film, KBr) ν [cm^{-1}]: 3457 (b), 2985 (m), 2936 (m), 1255 (m), 1213 (m), 1058 (s), 916 (w), 856 (w);

MS (70 eV, EI) m/z (%): 173 (12), 101 (100), 81 (34), 73 (17), 59 (20), 43 (74)

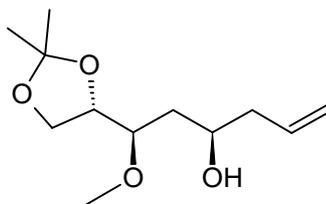
MS (50 eV, ESI) m/z , (%): 253 (56), 173 (100), 155 (32), 141 (55), 131 (71), 123 (43), 105 (32), 99 (93), 95 (48), 81 (27), 79 (21), 69 (48);

HPLC: Säule: MN Nucleosil 100 RP18, 5 μm , 3*70mm, Fluß 0.5 ml/min, 5mmol Ammoniumacetat

Zeit (min)	Wasser (%)	Acetonitril (%)
0	90	10
15	30	70
20	30	70

Verbindung **193** kommt nach 4.5 min;

FT-MS (EI) m/z : berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 253.1410303, gefunden: 253.1404980.



6-[(2R)-2-(2-Furyl)-2-hydroxyethyl]-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on (**197**)^[156]

Eine Lösung aus 217 mg (0.60 mmol) Kupfer(II)trifluorsulfonsäure und 475 mg (0.70 mmol) (S)-Tol-BINAP in 150 ml THF wird bei RT 15 min gerührt, bis eine klare gelbe Lösung entstanden ist. Eine Lösung aus 647 mg (1.21 mmol) (Bu₄N)Ph₃SiF₂ in 5 ml THF wird hinzugegeben und für weitere 10 min gerührt. Die Lösung wird nun auf -78 °C abgekühlt und 8.00 g (37.0 mmol) TMS-Dienolat **195** in 10 ml THF langsam zugetropft. Anschließend werden 2.49 ml (30.0 mmol) Furfural (**196**) in 5 ml THF zugetropft. Die Lösung wird bei -78 °C 4 h gerührt. Das Kältebad wird entfernt und 5 ml Trifluoressigsäure werden hinzugegeben. Nach 5 min werden 5 ml Wasser hinzugegeben und die Lösung auf RT erwärmt. Die Silyl-Abspaltung wird mit DC verfolgt und nach Beendigung der Abspaltung wird die Lösung mit 50 ml Ether versetzt. Die organische Phase wird mit 0.5 M wässriger Natriumhydroxidlösung gewaschen, bis pH 7 erreicht wird. Die wässrige Phase wird mit 200 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung noch mal gewaschen und die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/Ether = 1:3, R_F = 0.44).

Ausbeute: 4.07 g (17.0 mmol, 56%);

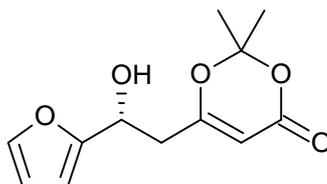
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.57 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.61 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.72 (m, 2H, CH(OH)CH₂C), 3.15 (s, 1H, OH), 4.92 (t, J = 6.7 Hz, 1H, HC(OH)), 5.24 (s, 1H, CCHCO), 6.21 (d, J = 3.4 Hz, 1H, Furanring), 6.28 (dd, J = 1.8 Hz, J = 3.4 Hz, 1H, Furanring), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Furanring);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 24.6 (C(CH₃)₂), 24.9 (C(CH₃)₂), 39.7 (CH(OH)CH₂C), 64.2(HC(OH)), 95.2 (CCHCO), 106.4, 110.1, 142.1, 154.9 (Furanring), 161.2 (CHCOO), 168.0 (COCHCOO);

HPLC: Säule: Chira-GROM-OD, 8 μ m, 2*60mm, Fluß 0.05 ml/min

Zeit (min)	Heptan (%)	Isopropanol (%)
0	90	10
20	90	10

haupt Enantiomer **197** bei 13.2 min, geringere Enantiomer bei 14.5 min, ee = 42% des haupt Enantiomeres.



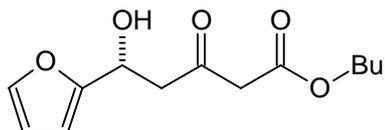
Butyl (5*R*)-5-(2-furyl)-5-hydroxy-3-oxopentanoat (**199**)^[156]

Eine Lösung aus 311 mg (4.19 mmol) n-Butanol und 1.00 g (4.19 mmol) **197** in 5 ml Xylol wird im Ölbad bei 110 °C 12 h erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/Ether = 1:3, R_f = 0.21).

Ausbeute: 627 mg (2.6 mmol, 59 %);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) d [ppm]: 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.28 (q, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.52 (q, J = 3.9 Hz, 2H, CH₂), 2.94 (d, J = 3.6 Hz, 1H, HC(OH)CH₂CO), 3.07 (d, J = 8.0 Hz, HC(OH)CH₂CO), 3.42 (s, 2H, COCH₂CO), 4.05 (t, J = 6.6 Hz, COOCH₂), 5.09 (dd, J = 8.8 Hz, J = 3.5 Hz, 1H, HC(OH)), 6.18 (d, J = 3.4 Hz, 1H, Furanring), 6.23 (dd, J = 1.8 Hz, J = 3.4 Hz, 1H, Furanring), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Furanring);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) d [ppm]: 14.0 (CH₃), 19.4 (CH₂CH₃), 30.8 (CH₂CH₂CH₃), 48.1 ((HC(OH)CH₂), 50.2 (COCH₂CO), 63.9 (COOCH₂), 65.8 (HC(OH)), 106.8, 110.7, 142.6, 155.0 (Furanring), 167.3 (COO), 202.6 (CO).

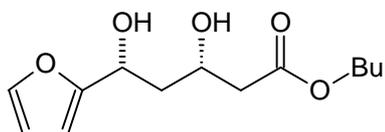
**Butyl (3*S*,5*R*)-5-(2-furyl)-3,5-dihydroxypentanoat (201)** ^[156]

Zu einer Lösung aus 200 mg (0.8 mmol) **199** in THF werden bei RT 110 μ l (1M THF) Diethylmethoxyboran zugegeben und 30 min gerührt. Die Lösung wird auf -78 °C abgekühlt und man gibt nun 30 mg (0.8 mmol) Natriumborhydrid zu und lässt 2 h rühren. Dann gibt man 200 μ l Methanol hinzu. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/Ether = 1:3, R_f = 0.25).

Ausbeute: 178 mg (0.7 mmol, 87%);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) d [ppm]: 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.28 (q, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.52 (q, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.84-1.96 (m, 2H, C(OH)CH₂C(OH)), 2.43 (m, 2H, C(OH)CH₂COO), 4.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H, COOCH₂), 4.19 (m, HC(OH)CH₂HC(OH)), 4.90 (q, J = 9.2 Hz, J = 3.9 Hz, HC(OH)CH₂HC(OH)), 6.16 (d, J = 3.4 Hz, 1H, Furanring), 6.23 (dd, J = 1.8 Hz, J = 3.4 Hz, 1H, Furanring), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Furanring);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) d [ppm]: 14.0 (CH₃), 19.4 (CH₂CH₃), 30.8 (CH₂CH₂CH₃), 41.3 (C(OH)CH₂), 41.7 (CH₂COO), 65.1 (HC(OH)CH₂), 67.8 (COOCH₂), 68.4 (HC(OH)CH₂COO), 106.1, 110.5, 142.2, 156.2 (Furanring), 172.9 (COO).



2-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dioxan (207)^[161]

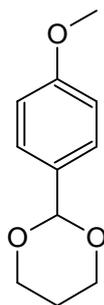
10.2 g (143 mmol) 1,3-Propanediol (**54**) und 18.2 ml (149 mmol) Anisaldehyd werden in 400 ml Benzol suspendiert und man gibt 1.0 g p-Toluolsulfonsäure hinzu und erhitzt am Wasserabscheider 12 h. Nun gibt man festes Natriumcarbonat hinzu und rührt 0.5 h. Die Lösung wird abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum kann das Rohprodukt säulenchromatographisch oder durch Destillation gereinigt werden (Petrolether/Ether = 1:1, $R_f = 0.83$).

Ausbeute: 18.8 g (96.6 mmol, 67%);

Sdp.: 145 °C (3.5 mbar);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) d [ppm]: 1.41 (d, J = 12.5 Hz, 1H, OCH₂CH₂CH₂O), 1.98 (m, 1H, OCH₂CH₂CH₂O), 3.79 (s, 3H, ArOCH₃), 3.63 (t, J = 12.4 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂O), 4.24 (dd, J = 4.7 Hz, J = 9.8 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂O), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ar), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ar);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) d [ppm]: 26.2 (OCH₂CH₂CH₂O), 55.6 (ArOCH₃), 67.8 (OCH₂CH₂CH₂O), 101.7 (ArCH), 114.1, 127.6, 131.7, 159.9 (Ar).



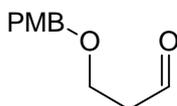
3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]propanal (208)^[161]

Zu einer Lösung aus 10 ml DCM und 482 μ l Oxalylchlorid (5.60 mmol) werden bei -78 °C 400 μ l (5.60 mmol) DMSO hinzugegeben und 1 h gerührt. Nun wird eine Lösung aus 1.00 g (5.10 mmol) 3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]propan-1-ol (**184**) und 400 μ l DCM hinzugegeben und rührt 1.5 h. Anschließend werden 2.17 ml (15.6 mmol) Triethylamin zugegeben und die Lösung über 3 h hinweg auf RT erwärmt. Die Reaktion wird mit 50 ml Natriumhydrogencarbonat gequenchet, und mit Ether extrahiert und die organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/Essigsäureethylester = 4:1, R_f = 0.66).

Ausbeute: 0.72 g (3.61 mmol, 70 %);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 2.36-2.61 (m, 2H, CH₂COH), 3.69 (d, J = 2.5 Hz, 2H, CH₂CH₂COH), 3.71 (s, 3H, ArOCH₃), 4.36 (s, 2H, ArCH₂O), 6.80 (d, J = 10.0 Hz, 2H, Ar), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 2H, Ar);

¹³C-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 43.8 (CH₂COH), 55.2 (ArOCH₃), 63.5 (CH₂CH₂COH), 72.9 (ArCH₂O), 113.8, 129.2, 129.3, 129.9, 159.3 (Ar), 201.2 (CHO).

**(3R,S)-1-[(4-Methoxybenzyl)oxy]hex-5-en-3-ol (Racemat) (rac 209)**

Zu einer Lösung aus 5 ml Ether und 500 mg (2.60 mmol) 3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]propanal (**208**) werden bei 0 °C langsam 2.7 ml (1 M, Ether) Allylmagnesiumbromid zugegeben und das Gemisch 12 h gerührt. Die Reaktion wird mit 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gequenchet und mit dreimal 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/Essigsäureethylester = 4:1, R_f = 0.66).

Ausbeute: 519 mg (2.21 mmol, 86%);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.68 (t, J = 1.4 Hz, 2H, CH₂OCH₂CH₂), 2.15 (t, J = 1.6 Hz, 2H, CH₂CHCH₂), 2.84 (s, 1H, OH), 3.59 (m, 2H, ArCH₂OCH₂), 3.71 (s, 3H, ArOCH₃), 3.77 (t, J = 0.8 Hz, 1H, CH(OH)), 4.37 (s, 2H, ArCH₂), 4.98 (s, 1H, CHCH₂), 5.03 (d, J = 1.2 Hz, CHCH₂), 5.76 (m, 1H, CHCH₂), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ar), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ar);

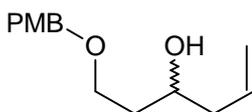
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 35.9 (CH₂OCH₂CH₂), 41.9 (CH₂CHCH₂), 55.3 (ArOCH₃), 68.6 (ArCH₂OCH₂), 70.4 (CH(OH)), 72.9 (ArCH₂), 113.9 (Ar), 117.5 (CHCH₂), 129.3 (Ar), 130.1 (Ar), 134.9 (CHCH₂), 159.4 (Ar);

IR (Film, KBr) ν [cm⁻¹]: 3433 (b), 3074 (w), 3034 (w), 2999 (w), 2934 (s), 2863 (s), 1612 (m), 1513 (m), 1248 (s), 1091 (vs), 1035 (s), 915 (s), 821 (s).

HPLC: Säule: Daicel OD-RH, 10µm, 4.6*150mm, Fluß 0.5 ml/min, 5mmol Ammoniumacetat

Zeit (min)	Wasser (%)	Acetonitril (%)
0	70	30
20	70	30

(**S**) **209** bei 34.7 min, (**R**) **209** bei 36.4 min.



(3S)-1-[(4-Methoxybenzyl)oxy]hex-5-en-3-ol (S) 209^[162]

Zu einer gerührten Lösung aus 1.58 g (5.00 mmol) B-Methoxydiisopinocampheylboran in 50 ml Ether werden bei 0 °C 4.90 ml (1.0 M, 4.90 mmol) Allylmagnesiumbromid zugetropft. Die Lösung wird nach Zugabe bei RT 1 h gerührt und der Ether anschließend unter vermindertem Druck innerhalb von 1 h abgesaugt. Der Rückstand wird vorsichtig mit zwei mal 20 ml Pentan unter Rühren gewaschen. Danach läßt man die Lösung ruhen, damit die Magnesiumsalze absitzen können. Die klare überstehende Lösung wird in ein Vorratsgefäß geschlaucht und kann nun in der Reaktion eingesetzt werden.

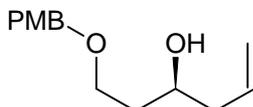
Zu einer Lösung aus 10 ml Ether und 500 mg (2.59 mmol) 3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]propanal (**208**) werden bei -78 °C 914 mg (2.81 mmol) (+)-B-Allyldiisocamphenylboran in 2 ml Ether langsam hinzugegossen und für 12 h gerührt. Zum Quenchen gibt man nun 1 ml Methanol hinzu und versetzt anschließend die Lösung mit einer Lösung aus 800 µl 30 % Wasserstoffperoxid und 400 µl 10 % wässriger Natronlauge und erhitzt 2 h unter Rückfluss. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/Essigsäureethylester = 4:1, $R_f = 0.66$).

Ausbeute: 411 mg (1.70 mmol, 65%);

HPLC: Säule: Daicel OD-RH, 10µm, 4.6*150mm, Fluß 0.5 ml/min, 5mmol Ammoniumacetat

Zeit (min)	Wasser (%)	Acetonitril (%)
0	70	30
20	70	30

(**S**) **209** bei 34.2 min, (**R**) **209** bei 36.7 min, ee = 54% für (**S**) **209**



(**3R**)-1-[(4-Methoxybenzyl)oxy]hex-5-en-3-ol (**R**) **209**

Eine Lösung von Allylmagnesiumchlorid (2.8 ml, 1M in Ether) wird bei 0 ° innerhalb von 10 min zu einer Lösung aus 2.06 g (2.82 mol) Chloro(8-cyclopentadienyl)bis(1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranos-3-O-yl)-titanat in 60 ml Ether zugetropft. Nachdem 1.5 h bei 0 °C gerührt wurde, hat sich eine dunkel orangene Lösung gebildet. Nun kühlt man auf -78°C und gibt langsam 500 mg (2.59 mmol) 3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]propanal (**208**) gelöst in 5 ml Ether über einen Zeitraum von 10 min hinzu. Die Lösung wird nun weiter 3 h bei -78 °C gerührt und dann auf -30 °C erwärmt und mit 20 ml einer 5 M Lösung Wasser/THF gequenched und lässt 1 h bei RT rühren. Der weiße kristalline Feststoff wird abfiltriert und nach einengen des

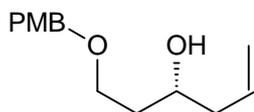
Filtrates im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/Essigsäureethylester = 4:1, $R_f = 0.66$).

Ausbeute: 308 mg (1.32 mmol, 50%);

HPLC: Säule: Daicel OD-RH, 10 μ m, 4.6*150mm, Fluß 0.5 ml/min, 5mmol Ammoniumacetat

Zeit (min)	Wasser (%)	Acetonitril (%)
0	70	30
20	70	30

(**S**) **209** bei 34.0 min, (**R**) **209** bei 35.7 min, ee = 64% für (**R**) **209**



1-Methoxy-4-({[(3*S*)-3-methoxyhex-5-enyl]oxy}methyl)benzen (**210**)

In einer Lösung aus 5.0 ml THF und 3.5 ml DMF werden 20 mg (0.8 mmol) Natriumhydrid suspendiert und dazu 200 mg (1.09 mmol) Alkohol (**S**) **209** gelöst in 1 ml THF bei 0 °C zugetropft und das Gemisch innerhalb 1 h auf RT erwärmen lassen. Nun werden 142 mg (20.1 mmol) Methyljodid zugetropft und die Reaktionslösung 12 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gequenched und mit dreimal 10 ml THF die wässrige Phase ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/Essigsäureethylester = 1:1, $R_f = 0.66$). Man erhält **210** als farbloses Öl.

Ausbeute: 175 mg (0.72 mmol, 87%);

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.73 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$), 2.19 (m, 2H, CH_2CHCH_2), 3.26 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 3.32 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 3.45 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{OCH}_2$), 3.72 (s, 3H, CH_3Ar), 4.35 (s, 2H, ArCH_2O), 5.02 (m, 2H,

$\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 5.82 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 6.80 (d, $J = 15.0$ Hz, 2H, Ar), 7.17 (d, $J = 15.0$ Hz, Ar);

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 34.0 ($\text{ArCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$), 38.0 ($\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}$), 55.3 (CH_3OAr), 56.8 ($\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 66.6 ($\text{ArCH}_2\text{OCH}_2$), 72.6 (ArCH_2O), 77.5 ($\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 113.8 (Ar), 117.0 ($\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 129.2, 130.7 (Ar), 134.6 (CH_2CHCH_2), 159.2 (Ar);

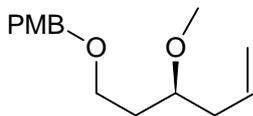
IR (Film, KBr) ν [cm^{-1}]: 3074 (w), 2932 (s), 2859 (s), 1612 (m), 1513 (s), 1248 (s), 1093 (s), 914 (s), 820 (s);

HPLC (MS-ESI) (%): 249 (34), 121 (100), 59 (43);

MS (70 eV, EI) m/z (%): 209 (10), 152 (11), 137 (28), 121 (100), 70 (10);

HR-MS (EI) m/z : 250.158584 $[\text{M}]^+$ berechnet $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ 250.156881;

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: 3.7° ($c = 0.14$, CHCl_3).



***t*Butyl (3S)-3-hydroxy-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]pentanoat (212)**

Zu einer Lösung aus 1.10 g (5.01 mmol) Cyclopentadienyltitaniumtrichlorid in 40 ml Ether werden 2.33 g (5.01 mmol) Diaceton-D-Glucose unter Stickstoffgegenstrom zugegeben. Nach 2 min werden unter heftigem Rühren 1.52 ml Triethylamin in 12 ml Ether tropfenweise in 0.5 h hinzugegeben und anschließend wird die Lösung 12 h bei RT gerührt. Über eine Schutzgasfritte wird nun das entstandene Triethylamoniumhydrochlorid abgetrennt und die erhaltene klare gelbe Lösung kann nun direkt weiter umgesetzt werden.

Es wurden keine spektroskopischen Daten aufgenommen, sondern das Rohprodukt von **211** wurde gleich weiter umgesetzt.

Zu einer Lösung von 1.45g (7.99 mmol) Dicyclohexylamin in 15 ml Ether werden bei -78°C 1.58 ml (2,7 M, Ether) *n*Butyllithium zugetropft und 30 min gerührt und 0.69 ml *t*Butylacetat werden hinzugegetropft und 30 min gerührt. Nun wird das chirale Reagenz **211** hinzugegetropft und

30 min gerührt. Anschließend werden 1.40 g Aldehyd **207** hinzutropft und 12 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wird nun mit 13 ml 5 M Wasser in THF bei RT 2 h gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird über eine Glasfritte abgetrennt und der Rückstand mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält ein farbloses Öl.

Ausbeute: 1.46 g (4.69 mmol, 78%);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.19 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.69-1.85 (m, 2H, PMBOCH₂CH₂), 2.32 (d, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂COO), 3.50 – 3.62 (m, 2H, PMBOCH₂CH₂), 3.72 (s, 3H, CH₃OAr), 4.32 (s, 1H, HC(OH)), 4.38 (s, 2H, ArCH₂O), 6.77 (d, J = 15.0 Hz, 2H, Ar), 7.18 (d, J = 15.0 Hz, Ar);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 28.1 (C(CH₃)₃), 34.0 (PMBOCH₂CH₂), 42.5 (CH₂COO), 55.2 (CH₃OAr), 66.9 (HC(OH)), 67.5 (PMBOCH₂CH₂), 72.6 (ArCH₂O), 81.0 (C(CH₃)₃), 113.8, 129.2, 130.1, 159.2 (Ar), 171.9 (COO);

IR (Film, CaF₂) ν [cm⁻¹]: 3460 (b), 3101 (w), 3063 (w), 3031 (w), 2933 (vs), 2862 (vs), 1725 (vs), 1613 (s), 1513 (vs), 1248 (vs), 1094 (s), 1034 (m);

HPLC-MS (50 eV, ESI) m/z: RP18, 15.9 min): 332.8 [M+Na]⁺ (32), 241 (10) 121 (100)

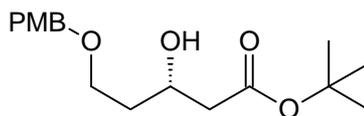
HPLC: Säule: M&N Nucleosil 100 RP18, 5µm, 3*70mm, Fluß 0.5 ml/min, 5mmol Ammoniumacetat

Zeit (min)	Wasser (%)	Acetonitril (%)
0	90	10
15	30	70
20	30	70

Verbindung **211** kommt nach 15.9 min;

HPLC-MS (50 eV, ESI) m/z: 332.8 [M+Na]⁺;

Drehwert [α]_D²⁰: 4.6 ° (c = 0.22, CHCl₃).



***t*Butyl (3*S*)-3-methoxy-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]pentanoat (213)**

Zu einer Suspension aus 8 mg (0.3 mmol) Natriumhydrid in 10 ml THF werden 100 mg (0.3 mmol) Alkohol **212**, die in 1 ml THF gelöst sind, bei 0°C zugetropft. Nach 1 h werden bei 0 °C 47 µl (0.3 mmol) Iodmethan zugetropft und 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und die wässrige Phase dreimal mit THF gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 69 mg (0.2 mmol, 66%);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.37 (C(CH₃)₃), 2.33 – 2.39 (m, 2H, PMBOCH₂CH₂), 3.25 (s, 3H, HCOCH₃), 3.43 (t, J = 6.6 Hz, 2H, PMBOCH₂CH₂), 3.72 (s, 3H, CH₃OAr), 6.77 (d, J = 15.0 Hz, 2H, Ar), 7.18 (d, J = 15.0 Hz, 2H, Ar);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 28.1 (C(CH₃)₃), 32.4 (PMBOCH₂CH₂), 42.2 (CH₂COO), 55.2 (CH₃OAr), 57.2 (HCOCH₃), 68.0 (PMBOCH₂CH₂), 72.6 (ArCH₂O), 74.3 (HCOCH₃), 80.1 (C(CH₃)₃), 113.8, 129.3, 130.2, 159.2 (Ar), 165.8 (COO);

IR (Film, CaF₂) ν [cm⁻¹]: 3100 (w), 3057 (w), 3030 (w), 2977 (m), 2934 (m), 1711 (vs), 1513 (s), 1248 (vs), 1156 (vs), 1097 (vs), 1036 (m);

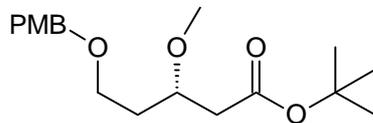
HPLC-MS (50 eV, ESI) m/z: 346.8 (34), 121 (100);

HPLC: Säule: MN Nucleosil 100 RP18, 5µm, 3*70mm, Fluß 0.5 ml/min, 5mmol Ammoniumacetat

Zeit (min)	Wasser (%)	Acetonitril (%)
0	90	10
15	30	70
20	30	70

Verbindung **211** kommt nach 13.2 min;

HPLC-MS (50 eV, ESI) m/z: 346.8 [M+Na]⁺.



11 Literaturverzeichnis

- ¹ K. U. Bindseil, *Naturstoffchemie. Neue Wirkstoffe - neue Mechanismen*. *BIOforum* **1996**, 9, 369-372.
- ² W. Hartwig, T. Henkel, *Die Bedeutung von Naturstoffen in der modernen Pharmaforschung*. *BIOforum* **1994**, 17, 170-172.
- ³ C. Koch, T. Neumann, *Der Naturstoff-Pool. Ein neuartiges Konzept zur Wirkstoffsuche bringt Wirtschaft und Wissenschaft zusammen*. *Biospektrum* **1997**, 1, 43-45.
- ⁴ D. J. De Vries, M. R. Hall, *Marine Biodiversity as a Source of Chemical Diversity*. *Drug Development Research* **1994**, 33, 161-173.
- ⁵ D. J. Faulkner, *Marine Natural Products*. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 113-158.
- ⁶ G. M. König, A. D. Wright, *Wirkstoffe aus marinen Organismen*. **1998**, 48, 4153-4161.
- ⁷ M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325-2327; T. Junod, *Life* **1992**, 15, 71-76; „Taxane Anticancer Agents: Basic Science und Current Status“: G. I. Georg, T. T. Chen. I. Ojima, D. M. Wyas. *ACS Symp. Ser* **1995**, 583, 353.
- ⁸ E. K. Rowinsky, R. C. Donehower, *New Engl. J. Med.* **1995**, 332, 1004-1014; J. E. Cortes, R. Pazdur, *J. Clin. Oncol.* **1995**, 13, 2643-2655.
- ⁹ G. Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach (GBF), DE-B 4138042, **1993** [Chem. Abstr. **1993**, 120, 52841].
- ¹⁰ G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach. *Angew. Chem.* **1996**, 1671-1673; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1567-1569.
- ¹¹ G. Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach (GBF), DE-B 4211055, **1993** [Chem Abstr. **1993**, 119, 180598].
- ¹² D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, 55, 2325-2333; Übersicht über die Biologie der Epothilone: D. M. Bollag, *Exp. Opin. Invest. Drugs* **1997**, 6, 867-873.
- ¹³ R. J. Kowalski, P. Giannakakou, E. Hamel, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 2534-2541.
- ¹⁴ A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2976-2978; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2801-2803.
- ¹⁵ K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2554-2556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2399-2401.
- ¹⁶ D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm, M. Cordes, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 543-544; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 523-524.
- ¹⁷ D.-S. Su, D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, E. J. Sorensen. S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 775-777; *Angew. Chem. Int. Ed.*

- Engl. **1997**, 36, 757-759.
- ¹⁸ J. Mulzer, *J. Monatsh. Chem.* **2000**, 131, 205-238.
- ¹⁹ K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, N. Winssinger, Y. He, D. Ninkovic, F. Sarabia, H. Vallberg, F. Roschangar, N. P. King, M. R. V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2181-2187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2097-2103.
- ²⁰ K. C. Nicolaou, F. Sarabia, S. Ninkovic, M. R. V. Finlay, C. N. C. Boddy, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 85-89; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 81-84.
- ²¹ K. C. Nicolaou, S. Ninkovic, M. R. V. Finlay, F. Sarabia, T. Li, *Chem. Commun.* **1997**, 2343-2344.
- ²² K. C. Nicolaou, H. Vallberg, N. P. King, F. Roschangar, Y. He, D. Vourloumis, C. G. Nicolaou, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1957-1970.
- ²³ K. C. Nicolaou, F. Sarabia, M. R. V. Finlay, S. Ninkovic, N. P. King, D. Vourloumis, Y. He, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1971-1986.
- ²⁴ D.-S. Su, A. Balog, D. Meng, P. Bertinato, S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2178-2181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2093-2096.
- ²⁵ K. C. Nicolaou, M. Ray, V. Finaly, S. Ninkovitsch, N. P. King, F. Sarabia, D. Vourloumis, *Chemistry&Biology*, **1998**, 5, 365-372.
- ²⁶ D. Schinzer, K.-H. Altmann, F. Stuhlmann, A. Bauer, M. Wartmann, *CHEMBIOCHEM*, **2000**, 1, 67-70.
- ²⁷ R. M. Borzilleri, X. Zheng, R. J. Schmidt, J. A. Johnson, S.-H. Kim, J. D. DiMarco, C. R. Fairchild, J. Z. Gougoutas, F. Y. F. Lee, B. H. Long, G. D. Vite, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8890-8897.
- ²⁸ S. F. Victory, D. G. Vander Velde, R. K. Jalluri, G. L. Grunewald, G. I. Georg, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 893-898.
- ²⁹ J. D. Winkler, P. H. Axelsen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2963-2966.
- ³⁰ P. Giannakakou, R. Gusso, E. Nogales, K. H. Downing, D. Zaharevitz, B. Bollbuck, G. Poy, D. Sackett, K. C. Nicolaou, T. Fojo, *PNAS* **2000**, 96, 2904-2909.
- ³¹ K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2120-2153.
- ³² P. B. Schiff, J. Fant, S. B. Horwitz, *Nature* **1979**, 277, 665-667.
- ³³ C. J. Bode, M. L. Gupta, Jr., E. A. Reiff, K. A. Supernant, G. I. Georg, R. H. Himes, *Biochemistry* **2002**, 41, 3870-3874.
- ³⁴ K. F. Sullivan, *Annu. Rev. Cell Biol.* **1988**, 687-716.
- ³⁵ R. G. Burns, *Cell Motil. Cytoskeleton* **1991**, 20, 181-189.
- ³⁶ *Microtubules* (Hrsg.: J. S. Hyams, C. W. Lloyd), Wiley-VCH, New York, **1994**.

- ³⁷ Microtubules (Hrsg.: P. Dustin), Springer, Berlin, **1984**, 482.
- ³⁸ M. A. Jordan, R. J. Toso, D. Thrower, L. Wilson, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **1993**, 90, 9552-9556.
- ³⁹ Übersicht über Mikrotubuli-Strukturen und -Dynamik: R. H. Wade. A. A. Hyman, Curr. Opin. Cell Biol. **1997**, 9, 12-17.
- ⁴⁰ L. Wilson. M. A. Jordan, Chem. Biol. **1995**, 2, 569-573.
- ⁴¹ B. R. Brinkly, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. **1982**, 46, 1129-1140.
- ⁴² E. H. Ball, J. J. Singer, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **1982**, 79, 123-126; M. S. Cooper, A. H. Cornell-Bell, A. Chernjawsy, J. W. Dani, S. J. Smith, Cell **1990**, 61, 135-145.
- ⁴³ M. M. Rasenick, N. Wang, K. Yan. Adv. Second Messenger Phosphoprotein Res. **1990**, 24, 381-386; J. M. Scholey, Nature **1990**, 343, 118-121.
- ⁴⁴ Allgemeine Botanik (Hrsg.: W. Nultsch), Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York, **1996**, 116-117.
- ⁴⁵ J. R. McIntosh, Trends Biochem. Sci. **1984**, 9, 195-198; C. Mazia in The Cell, Vol. III (Hrsg.: J. Brachet, A. E. Mirsky), Academic Press. London, **1961**, 77-412.
- ⁴⁶ L. A. Amos in Microtubules, Vol. 129 (Hrsg.: K. Roberts, J. Hyams), Academic Press, New York, **1979**, 135-148.
- ⁴⁷ T. Mitchison, M. W. Kirschner, Nature **1984**, 312, 237-242; Cell **1986**, 45, 329-342; Nature **1986**, 324, 621-622; J. Avila, FASEB J. **1990**, 4, 3284-3290.
- ⁴⁸ E. Schulze, M. Kirschner. J. Cell Biol. **1986**, 102, 1021-1031; L. Cassimeris, N. K. Pryer, E. D. Salmon, ibid. **1988**, 107, 2223-2231.
- ⁴⁹ L. T. Haimo, Methods Cell Biol. **1982**, 24, 189-206; P. R. Burton. R. H. Himes. J. Cell Biol. **1978**, 77, 120-133; E.-M. Mandelkow, E. Mandelkow. J. Mol. Biol. **1979**, 129, 135-148.
- ⁵⁰ B. A. Boggs, M. L. Gonzales-Garey, W. E. O'Brien, S. B. Barlow, F. Cabral, Cell. Pharmacol. **1993**, 1, 95-101.
- ⁵¹ S. Timashiff, J. Andreu, M. Gorbunoff, F. Medranot, V. Prakash, Cell. Pharmacol. **1993**, 1, 27-33.
- ⁵² R. J. Toso, M. A. Jordan, K. W. Farrell, B. Matsumoto, L. Wilson, Biochemistry **1993**, 32, 1285-1293; S. B. Hastie, Pharmacol. Ther. **1991**, 51, 377-401.
- ⁵³ R. L. Bai, K. D. Pauli, c. L. Herald, J. Biol. Chem. **1991**, 266, 15882-15889.
- ⁵⁴ J. E. Saxton: Monoterpene Indole Alkaloids. Suppl. 4, Wiley **1994**, 578.
- ⁵⁵ J. Paktocka, L. Jahodar, Chem. Listy. In print.
- ⁵⁶ G. R. Pettit, C. L. Herald, M. R. Boyd, J. Med. Chem. **1991**, 34, 3339-3340.
- ⁵⁷ D. Bissett, M. A. Graham, A. Setanoians, Cancer Res. **1992**, 52, 2894-2898.
- ⁵⁸ C. D. Smith, S. Mooberry, Cancer Res. **1994**, 54 3779-3784.
- ⁵⁹ D. Panda, R. H. Himes, R. E. Moor, Biochemistry **1997**, 36, 12948-12953.
- ⁶⁰ R. L. Bai, Z. A. Cichacz, C. L. Herald, Mol. Pharmacol, **1993**, 44, 757-766.

- ⁶¹ E. Hamel, *Med. Res. Rev.*, **1996**, 16, 207-231.
- ⁶² E. Hamel, Interactions of tubulin with small ligands in microtubule proteins, In: Avila J. ed. CRC Press Inc, Boca Raton, **1990**, 89-91.
- ⁶³ R. E. Longley, D. Caddigan, D. Harmody, *Transplantation*, **1991**, 52, 650-656.
- ⁶⁴ R. E. Longley, D. Caddigan, D. Harmody, *Transplantation*, **1991**, 52, 656-661.
- ⁶⁵ M. Garcia-Rocha, M. D. Garcia-Gravalos, J. Avila, *Br. J. Cancer*, **1996**, 73, 875-883.
- ⁶⁶ M. Ghielmini, E. Colli, E. Erba, *Ann. Oncol.* **1998**, 9, 989-993.
- ⁶⁷ E. Izbicka, R. Lawrence, E. Raymond, *Ann. Oncol.* **1998**, 9, 981-987.
- ⁶⁸ S. C. Mayer, P. J. Carroll, M. M. Joullie, *Acta. Crystallogr. C* **1995**, 15, 1609-1614.
- ⁶⁹ A. R. Quesada, M. D. Garcia Gravalos, J. L. Fernandez Puentges, *Br. J. Cancer* **1996**, 74, 677-682.
- ⁷⁰ J. L. Urdinales, P. Morata, I. Nunez de Castro, *Cancer Lett.* **1996**, 102, 31-38.
- ⁷¹ I. H. Hardt, H. Steinmetz, K. Gerth, F. Sasse, H. Reichenbach, G. Höfle, *J. Nat. Prod.* **2001**, 7, 847-856.
- ⁷² K. Gerth, H. Steinmetz, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **2000**, 53, 1373-1377.
- ⁷³ K. Gerth, H. Steinmetz, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **2000**, 54, 144-148.
- ⁷⁴ D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1477-1482.
- ⁷⁵ K. C. Nicolaou, S. Ninkovic, F. Sarabia, D. Vourloumis, Y. He, H. Vallberg, M. R. V. Finlay, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7974-7991.
- ⁷⁶ K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel. *Nature* **1997**, 36, 757-759.
- ⁷⁷ D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D.-S. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10073-10092.
- ⁷⁸ S. J. Danishefsky, *Aldrichimica Acta* **1986**, 9, 59-69; *Chemtracts: Org. Chem.* **1989**, 2, 273-297.
- ⁷⁹ Entwicklung der Ringschluß-Olefin-Metathese: R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 446-452; W. J. Zuercher, M. Hashimoto, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6634-6640; P. R. Schwab, H. Grubbs, J. W. Ziller, *ibid.* **1996**, 118, 101-110; M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2124-2144; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2036-2055; J. Tsuji, S. Hashiguchi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2955-2959; einige frühe Untersuchungen zu dieser Reaktion: T. J. Katz, S. J. Lee, N. Acton. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4247-4250; T. J. Katz, N. Acton, *ibid.* **1976**, 4241-4254; T. J. Katz, J. McGinnis, C. Altus, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 606-608; T. J. Katz, *Adv. Organomet. Chem.* **1977**, 16, 283-317; eine Reihe von Anwendungen der Olefin-Metathese zur Synthese mittlerer und großer Ringe: A. Fürstner, K. Langemann, *Synthesis* **1997**, 792-803; B. C. Borer, S. Deerenberg, H. Bieräugel, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3191-3194; T. D. Clark. M. R.

- Ghadiri, J. Am. Chem. Soc. **1995**, 117, 12364-12365; A. F. Hourri, Z. Xu, D. A. Cogan, A. H. Hoveyda, *ibid.* **1995**, 117, 2943-2944; A. Fürstner, K. Langemann, J. Org. Chem. **1996**, 61, 3942-3943; S. F. Martin, H.-J. Chen, A. K. Courtney, Y. Liao, M. Pätzelt, M. N. Ramser, A. S. Wagman, Tetrahedron **1996**, 52, 7251-7264; Z. Xu, C. W. Johannes, S. S. Salman, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 10926-10927.
- ⁸⁰ J. Sun, S. C. Sinha, Angew. Chem. **2002**, 114, 1439-1441.
- ⁸¹ K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, F. Roschangar, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, J. I. Trujillo, J. Am. Chem. Soc. **1997**, 119, 7961-7973.
- ⁸² J. Mulzer, A. Mantoulidis, Tetrahedron Lett. **1996**, 37, 9179-9182.
- ⁸³ J. Mulzer, A. Mantoulidis, E. Öhler, Tetrahedron Lett. **1997**, 38, 7725-7728.
- ⁸⁴ E. Claus, A. Pahl, P. G. Jones, H. M. Meyer, M. Kalesse, Tetrahedron Lett. **1997**, 38, 1359-1362.
- ⁸⁵ T. Gabriel, L. Wessjohann, Tetrahedron Lett. **1997**, 38, 1363-1366.
- ⁸⁶ R. E. Taylor, J. D. Haley, Tetrahedron Lett. **1997**, 38, 2161-2064.
- ⁸⁷ J. De Brabander, S. Rosset, G. Bernardinelli, Synlett **1997**, 824-826.
- ⁸⁸ K. C. Nicolaou, F. Sarabia, S. Ninkovic, M. R. V. Finlay, C. N. C. Boddy, Angew. Chem. **1998**, 110, 85-88.
- ⁸⁹ S. K. Stachel, C. B. Lee, M. Spassova, M. D. Chappel, W. G. Bornmann, S. J. Danishefsky, T.-C. Chou, Y. Guan, J. Org. Chem. **2001**, 66, 4369-4378.
- ⁹⁰ J. W. Bode, E. M. Carreira, J. Org. Chem. **2001**, 66, 6410-6424.
- ⁹¹ R. E. Taylor, Y. Chen, Org. Lett. **2001**, 14, 2221-2224.
- ⁹² A. Regueiro-Ren, R. M. Borzilleri, X. Zheng, S.-H. Kim, J. A. Johnson, C. R. Fairchild, F. Y. F. Lee, B. H. Long, G. D. Vite, Org. Lett. **2001**, 17, 2693-2696.
- ⁹³ J. Liu, C.-H. Wong, Angew. Chem. **2002**, 8, 1462-1465.
- ⁹⁴ H. W. Youngken, Y. Shimizu, Marine drugs: chemical and pharmacological aspects
Chemical Oceanography **1975**.
- ⁹⁵ G. R. Pettit, C. L. Herald, d. L. Doubek, D. L. Herald, J. Am. Chem. Soc. **1982**, 104, 6846-6848.
- ⁹⁶ <http://cancertrials.nci.nih.gov/>
- ⁹⁷ G. M. König, A. D. Wright, Das Potential der Cyanobakterien als Produzent innovativer Naturstoffe (Vortrag). In: Aktuelle Entwicklungen in der Naturstoffforschung (Hrsg.: 10. Irseer Naturstofftage der Dechema e.V.) 25.-27.3.1998.
- ⁹⁸ L. M. West, P. T. Northcote, J. Org. Chem. **2000**, 65, 445-449.
- ⁹⁹ Y. Kato, N. Fusetani, S. Matsunaga, K. Hashimoto, Tetrahedron Lett. **1985**, 26, 3483-3486; N. Fusetani, K. Yasumuro, S. Matsunaga, K. Hashimoto, Tetrahedron Lett. **1989**, 30, 2809-2812; S. Matsunaga, Y. Nogata, N. Fusetani, J. Nat. Prod. **1998**, 61, 663-666; S. Matsunaga,

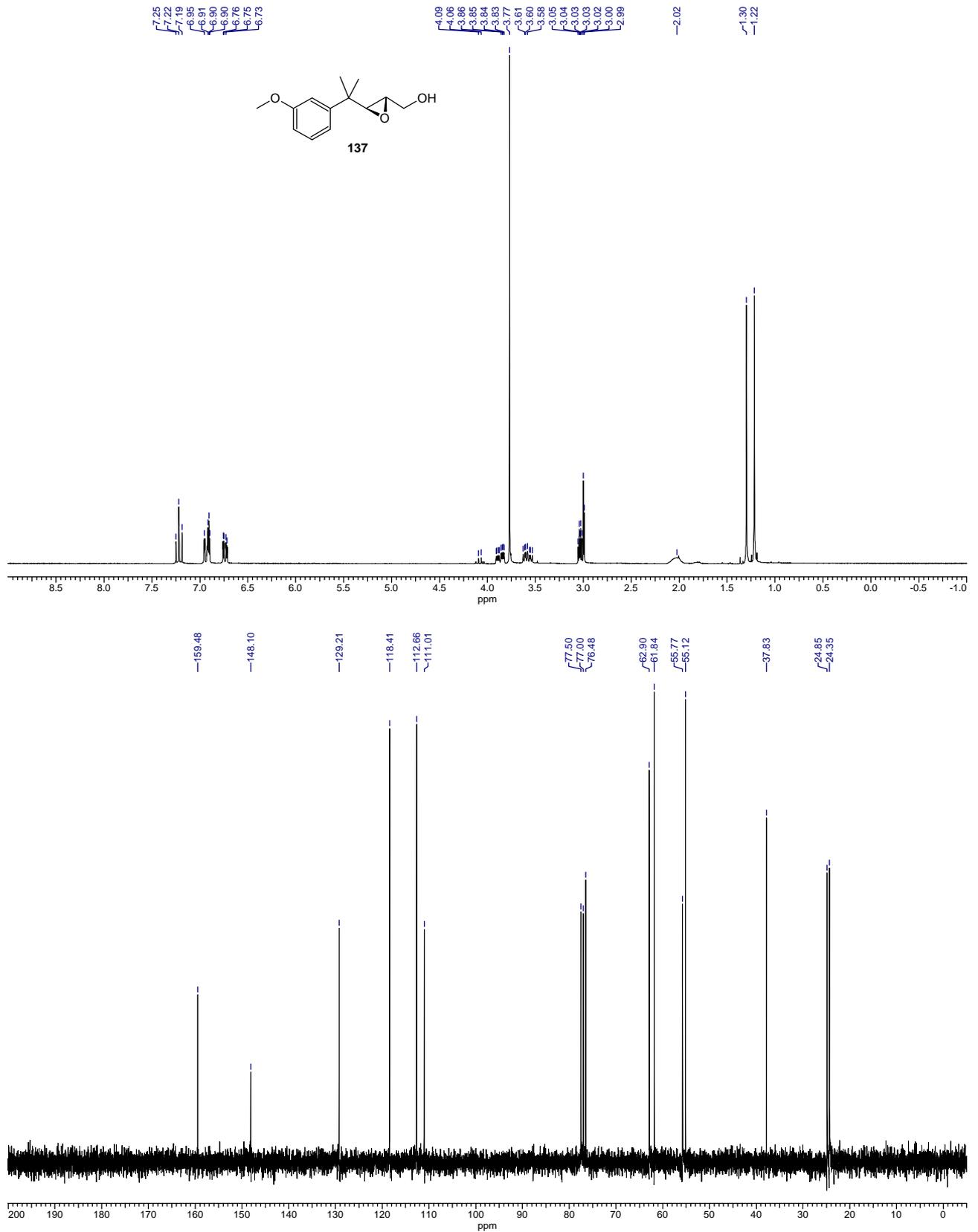
- T. Sugawara, N. Fusetani, *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1164-1167; N. B. Perry, J. W. Blunt, H. G. Munro, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4850-4851; N. B. Perry, J. W. Blunt, H. G. Munro, A. M. Thompson, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 223-227.
- ¹⁰⁰ K. A. Hood, T. Bäckström, L. M. West, P. T. Northcote, M. V. Berridge, J. H. Miller, *Anti-Cancer Drug Design* **2001**, 16, 155-166.
- ¹⁰¹ P. A. Wender, J. De Brabander, P. G. Harran, J.-M. Jomenez, M. F. T. Koehler, B. Lippa, C.-M. Park, C. Siedenbiedel, G. R. Pettit, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1998**, 95, 6624-6629.
- ¹⁰² P. A. Wender, K. F. Koehler, N. A. Sharkey, M. L. Dell'aquila, P. M. Blumberg, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1986**, 19, 4214-4218.
- ¹⁰³ P. A. Wender, K. W. Hinkle, M. F. T. Koehler, B. Lippa, *Med. Res. Rev.* **1999**, 19, 388-407.
- ¹⁰⁴ T. Mosmann, *J. Immuno. Meth.*, **1983**, 65, 55-63.
- ¹⁰⁵ J. J. Thomson, *Phil. Mag.* **1910**, 20, 752-767.
- ¹⁰⁶ M. S. B. Munson, F. H. Field, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 2621-2630.
- ¹⁰⁷ M. Barber, R. S. Bardoli, R. D. Sedgwick, A. H. Tyler, *Chem. Commun.* **1981**, 325-327.
- ¹⁰⁸ M. Yamashita, J. B. Fenn, *J. Phys. Chem.* **1984**, 88, 4451-4459; M. Yamashita, J. B. Fenn, *ibid.* **1984**, 88, 4671-4675.
- ¹⁰⁹ M. L. Aleksandrow, G. I. Baram, L. M. Gall, M. A. Grachev, V. D. Knorre, N. V. Krasnov, Y. S. Kusner, O. A. Mirgorodskaya, V. I. Nikolaev, V. A. Shurov, *Bioorg. Khim.* **1985**, 11, 700-704.
- ¹¹⁰ R. Bakhtiar, L. Ramos, *Chirality* **2001**, 13, 63-74.
- ¹¹¹ B. A. Thomson, J. V. Iribarne, *J. Chem. Phys.* **1979**, 71, 4451-4463.
- ¹¹² G. Schmelzeisen-Redeker, L. Bütering, F. W. Röllgen, *Int. J. Mass. Spectrom.* **1989**, 90, 139-142.
- ¹¹³ R. Guevremont, J. C. Y. Le-Blanc, K. W. M. Siu, *Org. Mass. Spectrom.* **1993**, 28, 1345-1352.
- ¹¹⁴ M. Dole, R. L. Hines, R. C. Mack, R. C. Mobley, L. D. Ferguson, M. B. Alice, *J. Chem. Phys.* **1968**, 49, 2240.
- ¹¹⁵ J. Abian, *J. Mass. Spectrom.* **1999**, 34, 157-168.
- ¹¹⁶ B. A. Merrick, W. Zhou, K. J. Martin, S. Jeyarajah, C. E. Parker, J. K. Selkirk, K. B. Tomer, C. H. Borchers, *Biochemistry* **2001**, 40, 4053-4066.
- ¹¹⁷ T. Marquardt, Ein neuer Syntheseweg zu Epothilon-Analoga und ein effizienter Zugang zu Cyclohexylenaminen als Vorstufen einer Totalsynthese von Epibatidin, Dissertation an der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Eberhard-Kalrs-Universität Tübingen.
- ¹¹⁸ H. Küntzel, H. Wolf, K. Schaffner, *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 868-897.

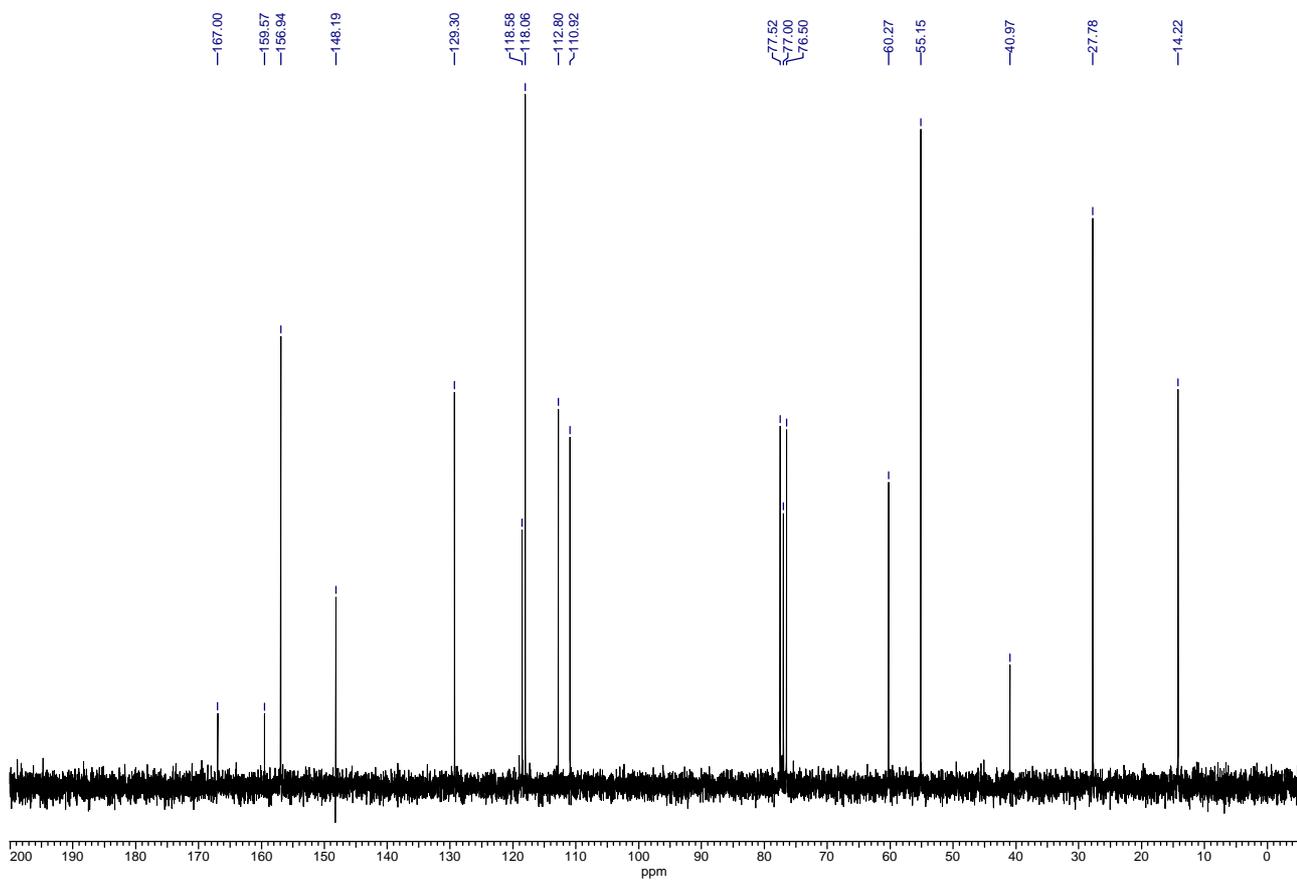
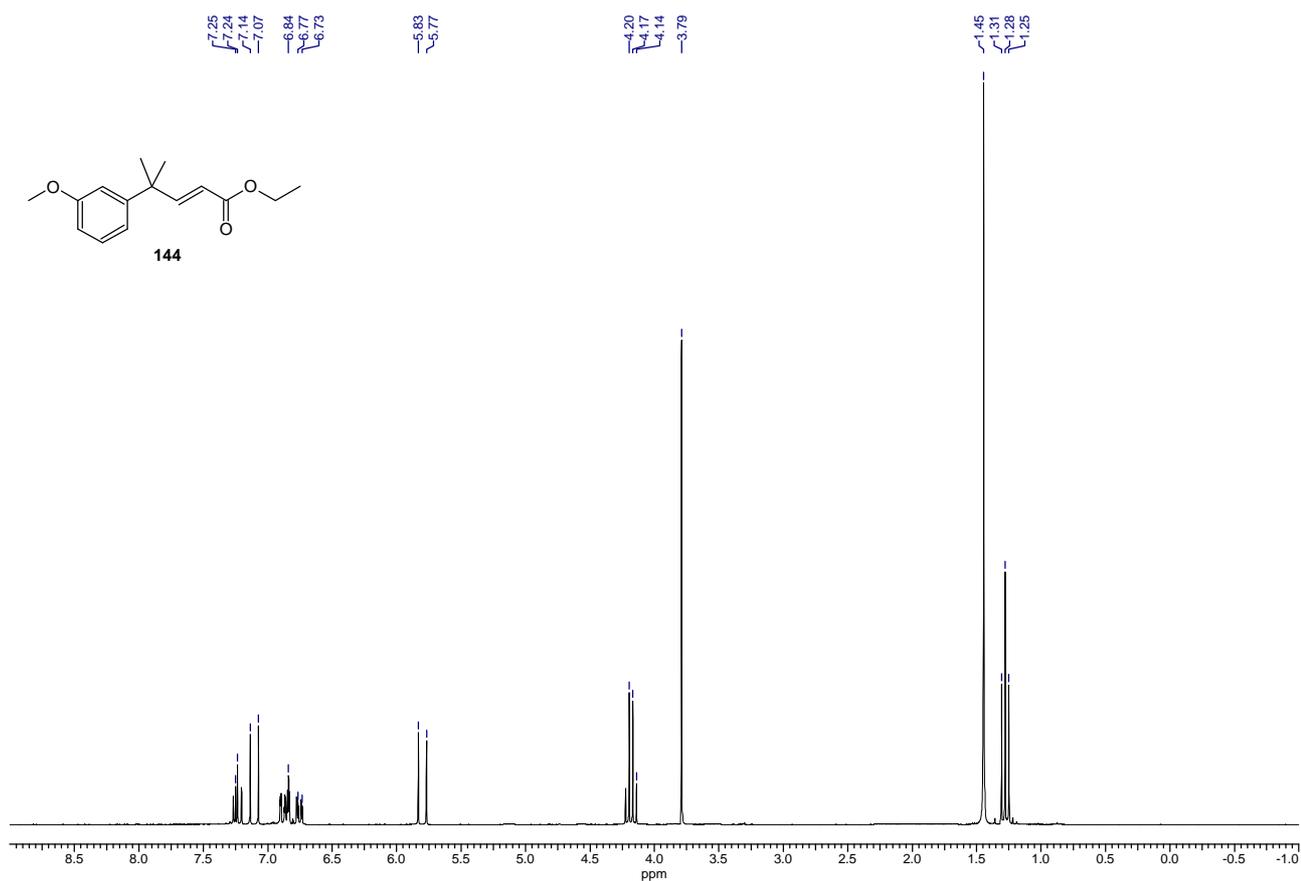
- ¹¹⁹ K. C. Nicolaou, K. H. Ahn, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 10, 1217-1220.
- ¹²⁰ B. A. Blanchette, A. Mary, M. S. Malamas, M. H. Nantz, J. C. Roberts, P. Somfai, *J. Org. Chem* **1989**, 54, 2817-2825.
- ¹²¹ T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974f-5976.
- ¹²² C. J. Burns, C. A. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem* **1989**, 54, 2826-2834.
- ¹²³ J. Mulzer, L. Autenrieth-Ansorge, H. Kirstein, T. Matsuoka, W. Münch, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3784-3789.
- ¹²⁴ L. A. Flippin, P. A. Brown, K. Jalali-Araghi, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3588-3596.
- ¹²⁵ R. G. Pearson, C. D. Gregory, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4098-4104; B. H. Lipshutz, J. A. Kozlowski, C. M. Breneman, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3197-3204.
- ¹²⁶ G. van Koten, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 400, 283-301.
- ¹²⁷ B. Capon, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1964**, 18, 45; B. Capon, S. P. McManus, *Neighboring Group Participation*, Plenum Press, New York, **1976**.
- ¹²⁸ F. L. Schadt III, C. J. Lancelot, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 228-246.
- ¹²⁹ C. C. Lee, Slater, J. W. T. Spinks, *Can. J. Chem.* **1957**, 35, 1417-1419; J. E. Nordlander, W. G. Deamdmann, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 17, 4409-4412; D. J. Raber, J. M. Harris, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4829-4834; C. C. Lancelot, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 4296-4297.
- ¹³⁰ M. C. Stumpp, R. R. Schmidt, *Tetrahedron* **1986**, 42, 5941-5948; T. Nakata, H. Matsukura, D. Jian, H. Nagashima, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 44, 8229-8232.
- ¹³¹ H.-J. Liu, J. Yip, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2253-2256.
- ¹³² A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2586-2587.
- ¹³³ M. Reetz, T. Kükenhöfner, P. Weining, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5711-5714.
- ¹³⁴ T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, 28, 203; G. Wittig, H. Reiff, *Angew. Chem., Int. Ed Engl.* **1968**, 7, 7-14.
- ¹³⁵ D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 1; C. H. Heathcock, *Comprehensive Carbanion Chemistry*, Teil B, E. Buncl, T. Durst, Elsevier, Amsterdam, **1984**; C. H. Heathcock, *Asymmetric Synthesis*, Bd. 3, J. D. Morrison, Academic Press, New York, **1984**.
- ¹³⁶ R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868-2877; W. A. Kleschick, C. T. Buse, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 247-248; Z. A. Fataftah, I. E. Kopka, M. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3959-3960.
- ¹³⁷ D. A. Evans, E. Vogel, J. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6120-6123; D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3099-3111.
- ¹³⁸ J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1989**, 68, 83-91.
- ¹³⁹ Thornton, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5722ff; **1991**, 113, 1299-1308.

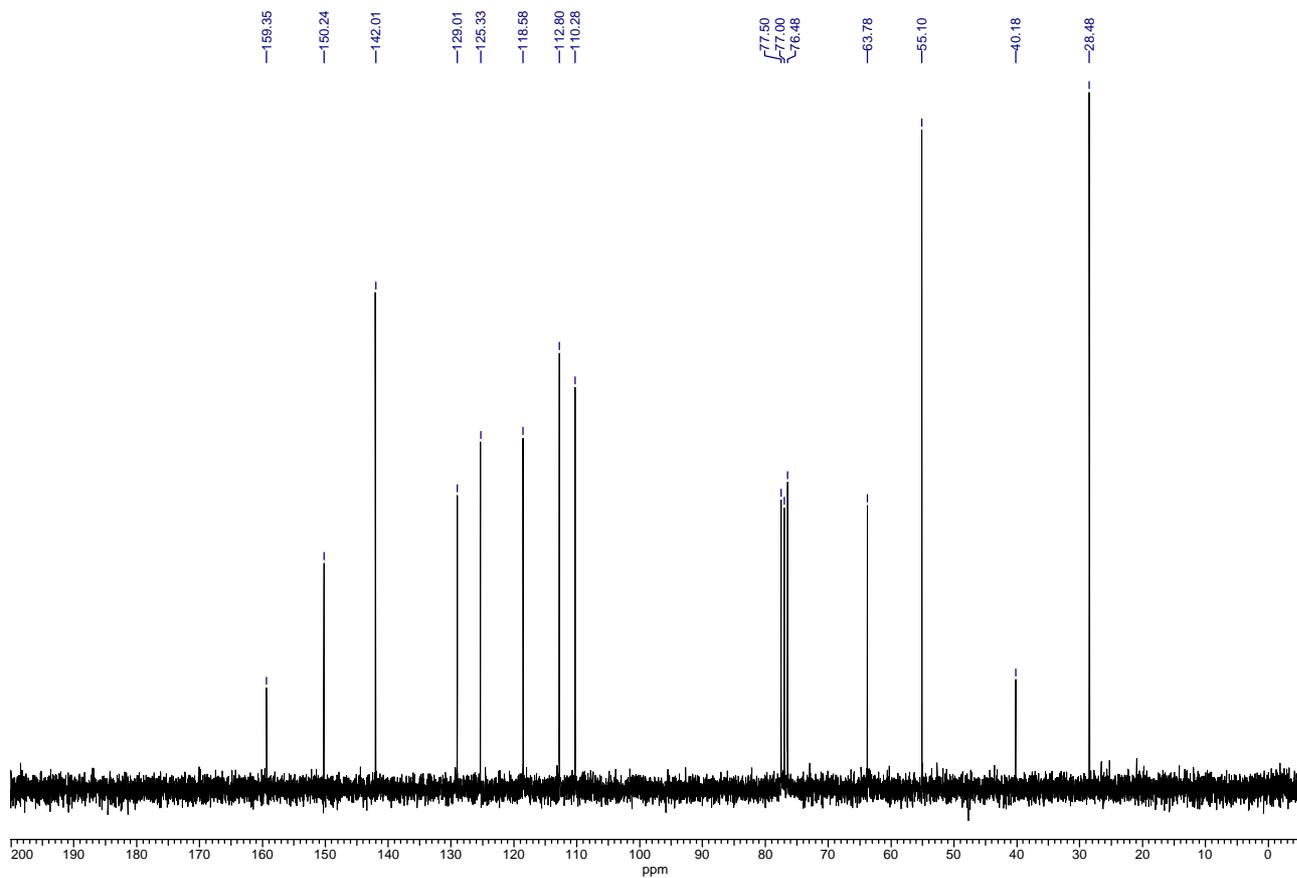
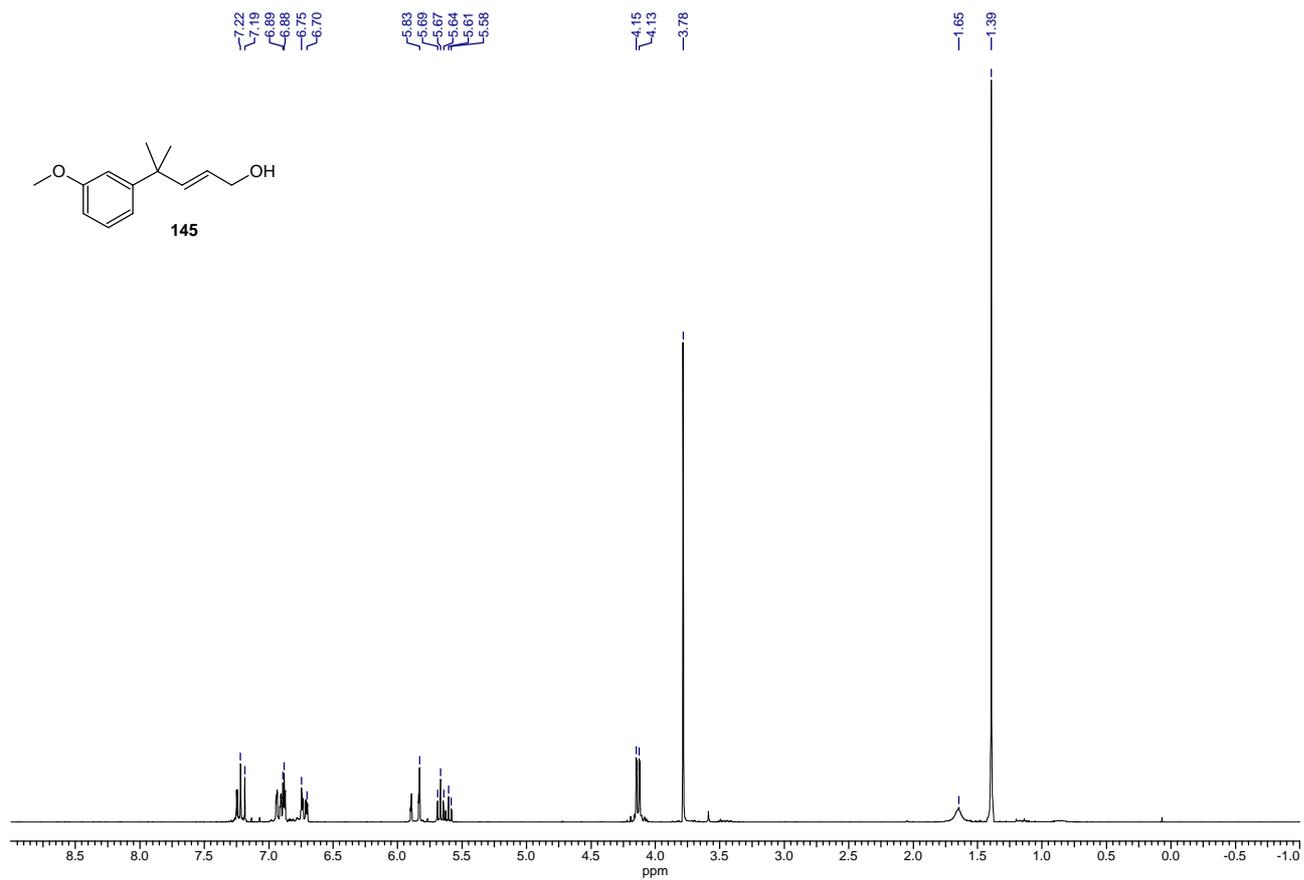
- ¹⁴⁰ D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1047-1049.
- ¹⁴¹ M.-Nerz-Stromes, E. R. Thornton, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2489-2498.
- ¹⁴² M. T. Crimmins, A. L. Choy, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5653-5660.
- ¹⁴³ M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, **1997**, 119, 7883-7884.
- ¹⁴⁴ Organikum, 18.,berichtigte Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1990**, 450-457.
- ¹⁴⁵ A. V. R. Rao, S. M. Rao, G. V. M. Mahender, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5735-5738.
- ¹⁴⁶ E. Späth, L. Pallan-Raschik, *Monatshefte für Chemie.* **1948**, 79, 447-456.
- ¹⁴⁷ M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, **1997**, 119, 7883-7884.
- ¹⁴⁸ S. Kobayashi, Y. Fujishita, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1990**, 1455-1458.
- ¹⁴⁹ M. L. Wolfrom, M. R. Newlin, E. E. Stahly, *Chem. Ber.* **1931**, 53, 4379-4383.
- ¹⁵⁰ H. Zinner, E. Wittenburg, G. Rembarz, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 1614-1617.
- ¹⁵¹ K. Krohn, G. Börner, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6063-6068.
- ¹⁵² M. Y. H. Wong, G. R. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3548-3553.
- ¹⁵³ H. Zinner, G. Rembarz, H.-P. Klöcking, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 2688-2696.
- ¹⁵⁴ H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *PAC* **1991**, 63, 307; U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 401-404; H. C. Brown, P. K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* **1984** 25, 1215-1218; H. C. Brown, P. K. Perumal, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5111-5114; L. K. Truesdale, D. Swanson, R. C. Sun, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5009-5012; H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2092-2093; P. K. Jadhav, K. S. Baht, P. T. Perumal, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 432-439; U. S. Racherla, Y. Liao, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6614-6617.
- ¹⁵⁵ V. S. Masamune, W. Choy, J. S. Peterson, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 1-31.
- ¹⁵⁶ J. Krüger, E. M. Carreira, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7013-7016.
- ¹⁵⁷ R. A. Singer, E. M. Carreira, *J. Am. Chem.* **1995**, 117, 12360-12361.
- ¹⁵⁸ M. Sato, Y. Sugita, Y. Abiko, C. Kaneko, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 3, 1157-1160.
- ¹⁵⁹ R. J. Clemens, J. A. Hyatt, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2431-2435.
- ¹⁶⁰ T. Oka, A. Murai, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 1-20.
- ¹⁶¹ G. J. McGarvey, J. A. Mathys, K. J. Wilson, *I. Org. Chem.* **1996**, 61, 5704-5705.
- ¹⁶² Y. Wu, L. Esser, J. K. De Brabander, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 4308-4310.
- ¹⁶³ A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2321-2336.
- ¹⁶⁴ H. C. Brown, P. K. Jadhav, A. K. Mandal, *Tetrahedron* **1981**, 37, 3547-3587.
- ¹⁶⁵ H. C. Brown, J. V. N. Vara Prasad, M. Zaidlewics, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2911-22916.
- ¹⁶⁶ P. K. Jadhav, S. U. Kulkarin, *Heterocycles* **1982**, 18, 169.
- ¹⁶⁷ M. Riediker, R. O. Duthaler, A. Hafner, U. Piantini, G. Grihs, A. Togni, *Angew. Chem. Int.*

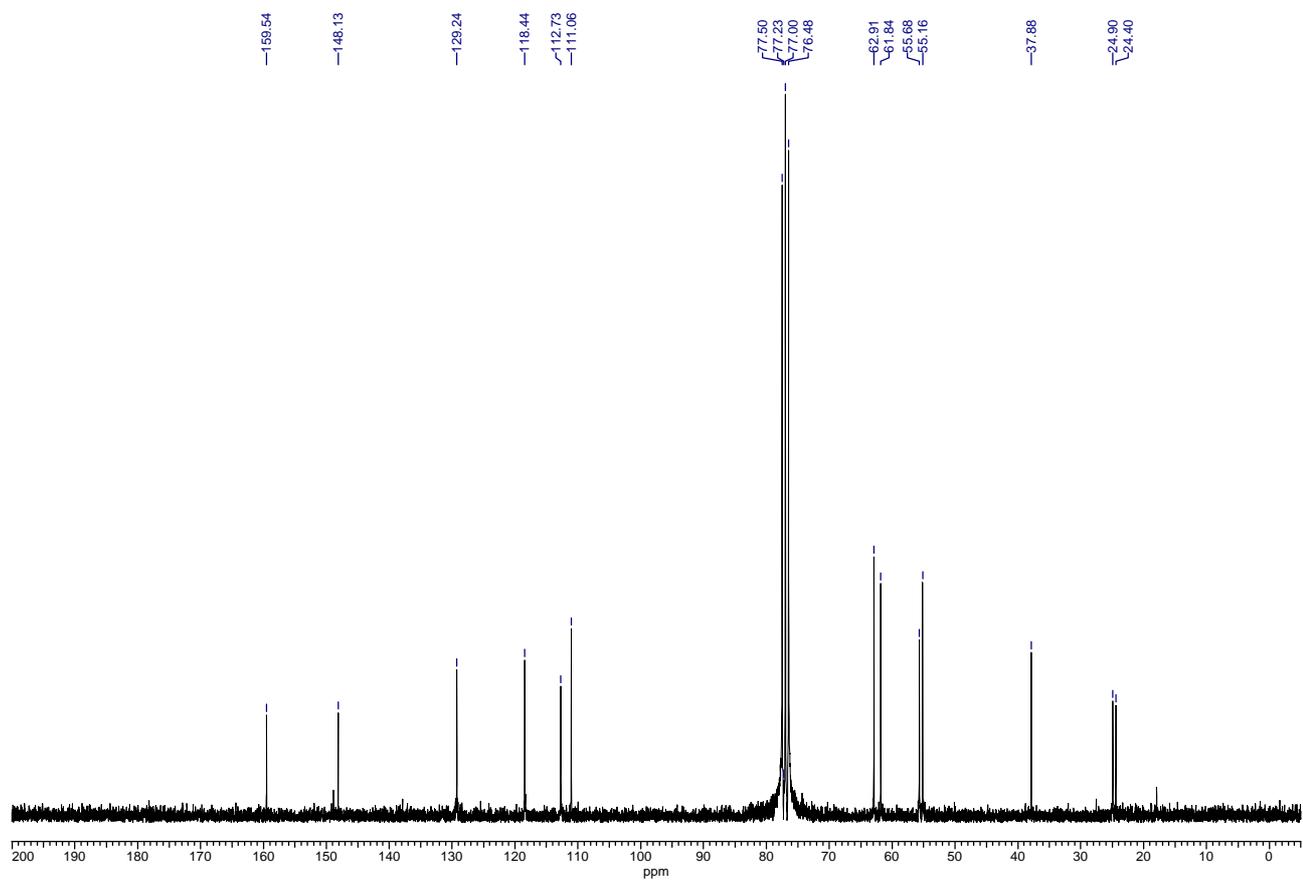
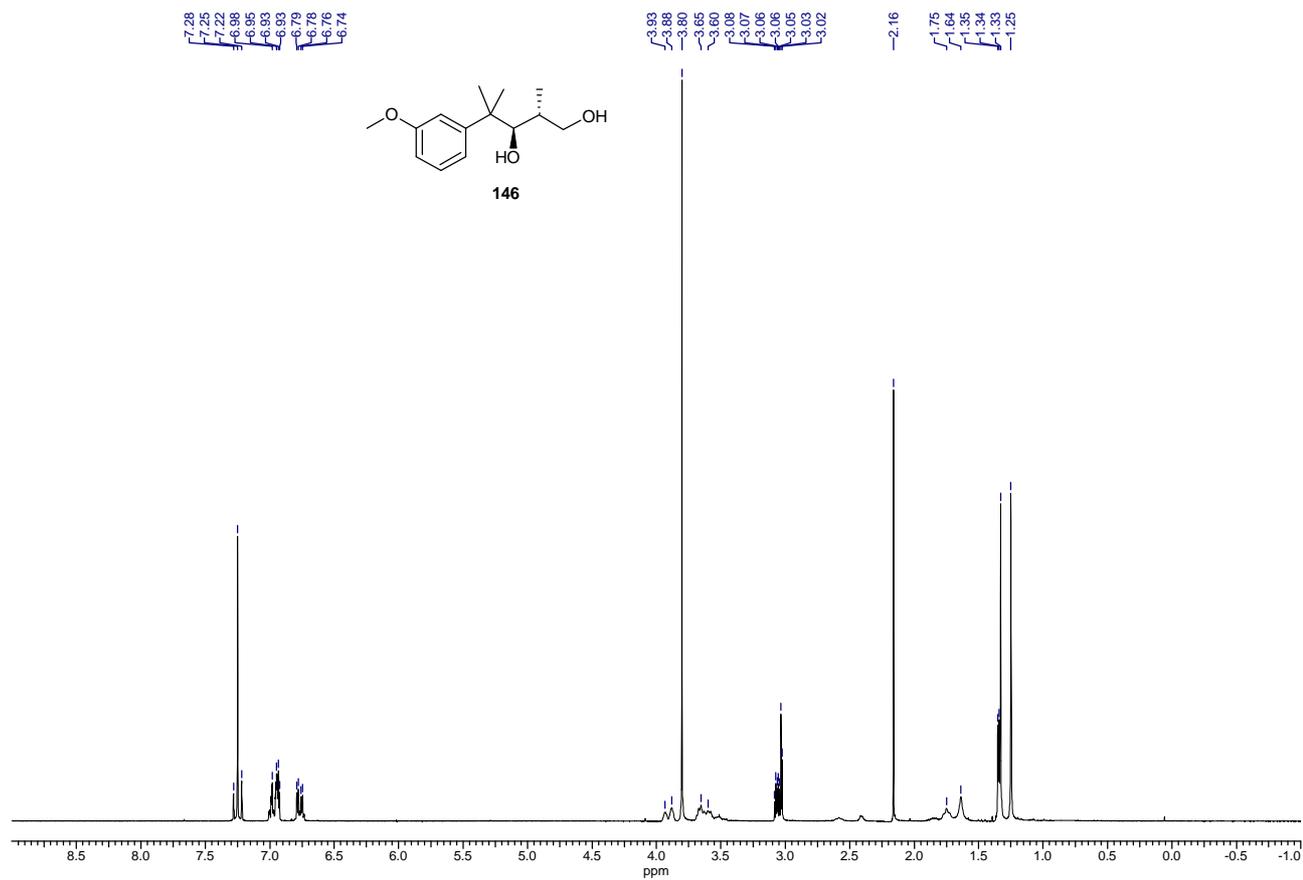
- Ed. Engl. **1989**, 28, 494-500.
- ¹⁶⁸ R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, J. Am. Chem. Soc. **1984**, 106, 6709-6716; R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, J. Am. Chem. Soc. **1984**, 106, 6717-6725.
- ¹⁶⁹ M. Nakatsuka, J. A. Ragan, T. Sammakia, D. B. Smith, E. David, S. L. Stuart, J. Am. Chem. Soc. **1990**, 112, 5583-5601.
- ¹⁷⁰ A. M. Scott, P. A. Grieco, Chem. Commun. **1998**, 1597-1598.

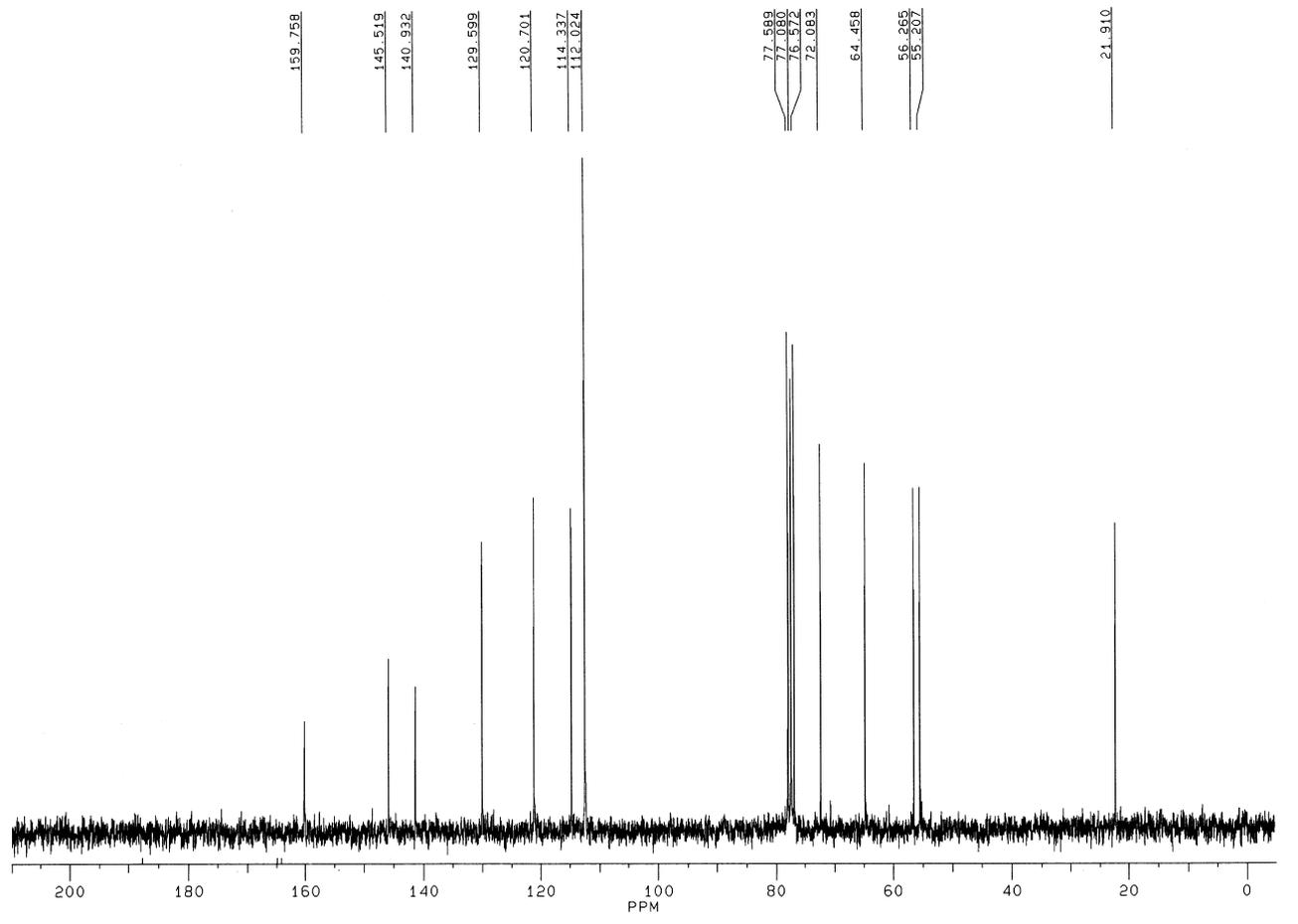
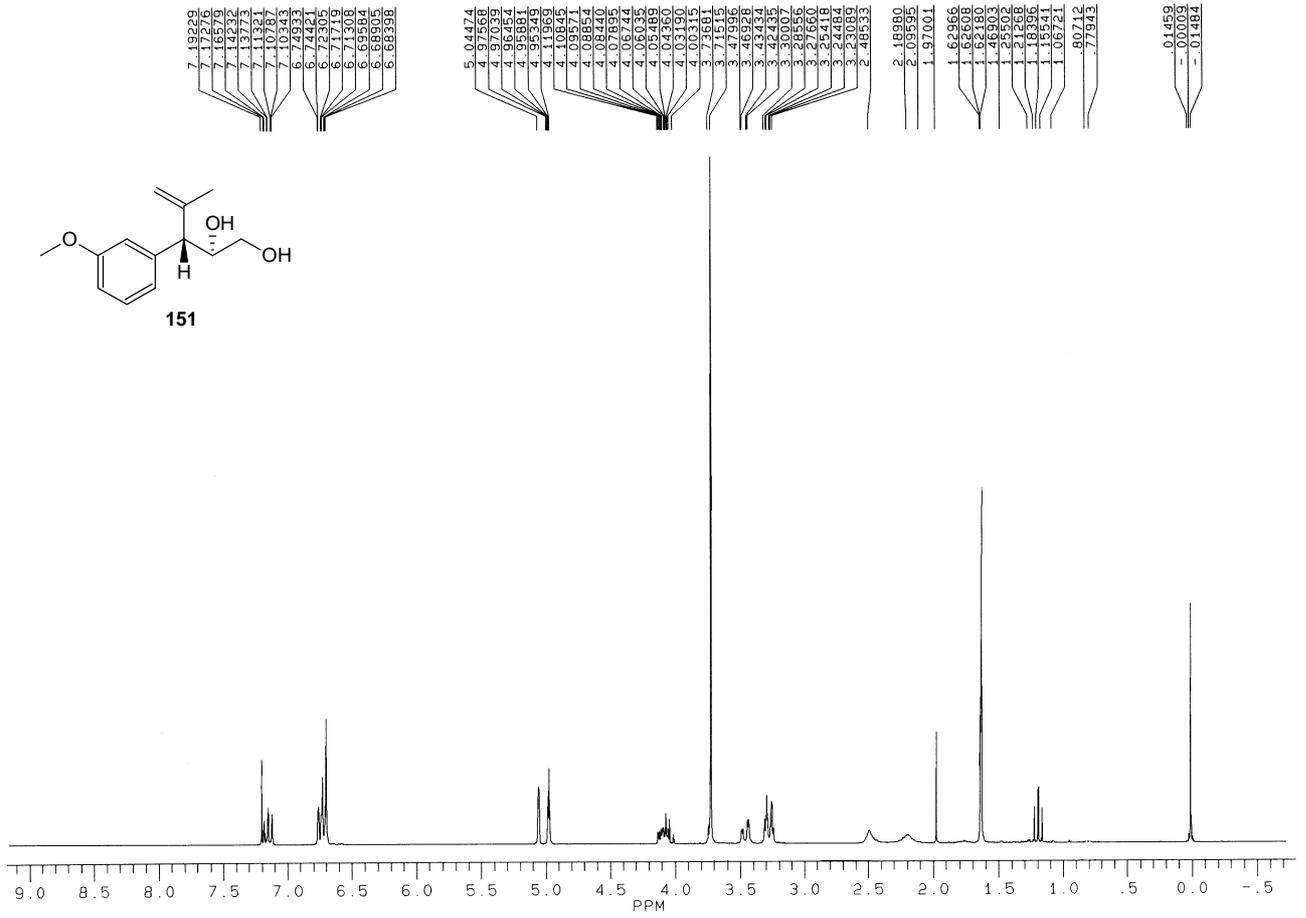
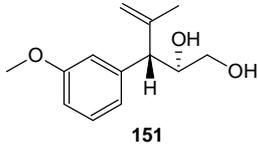
NMR-Spektren wichtiger Verbindungen

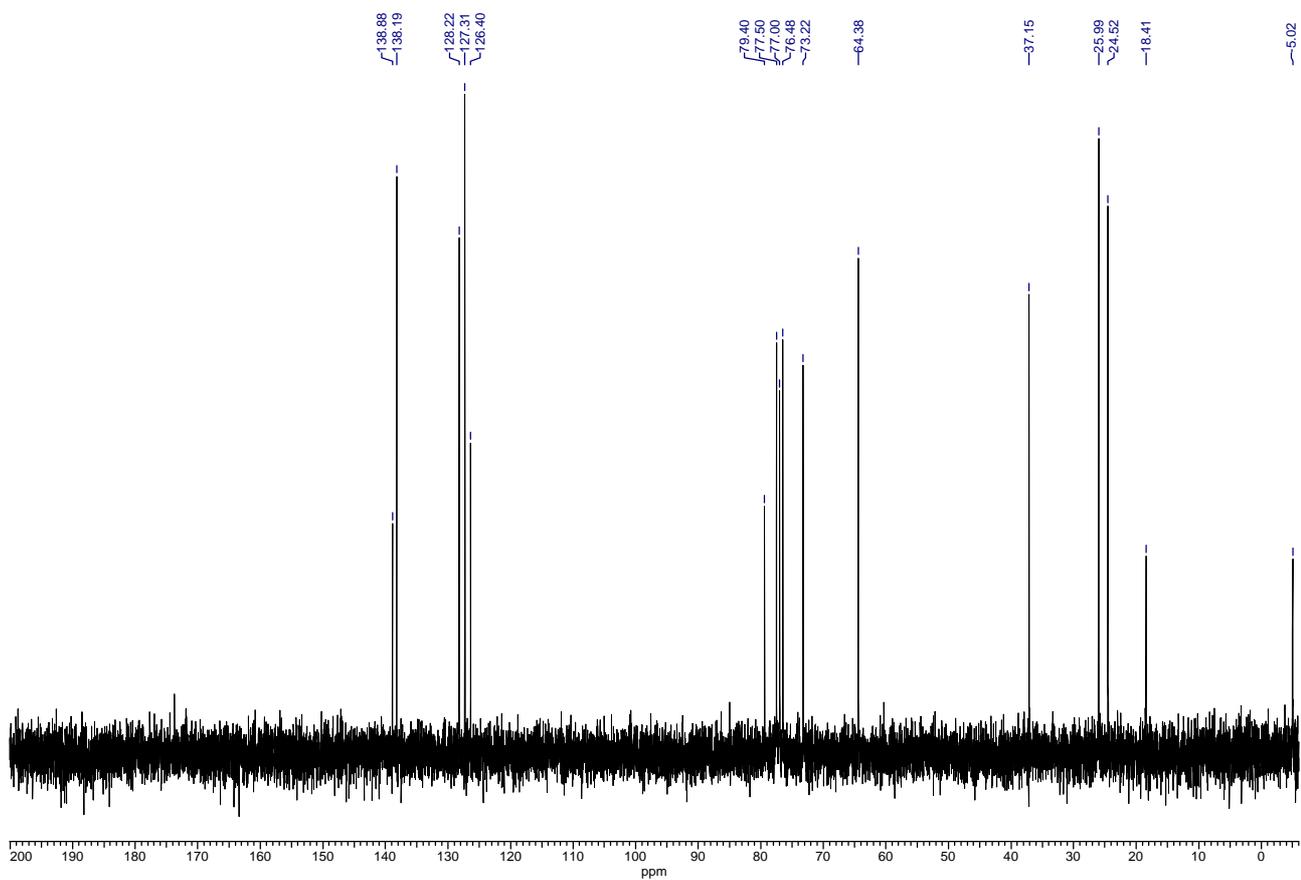
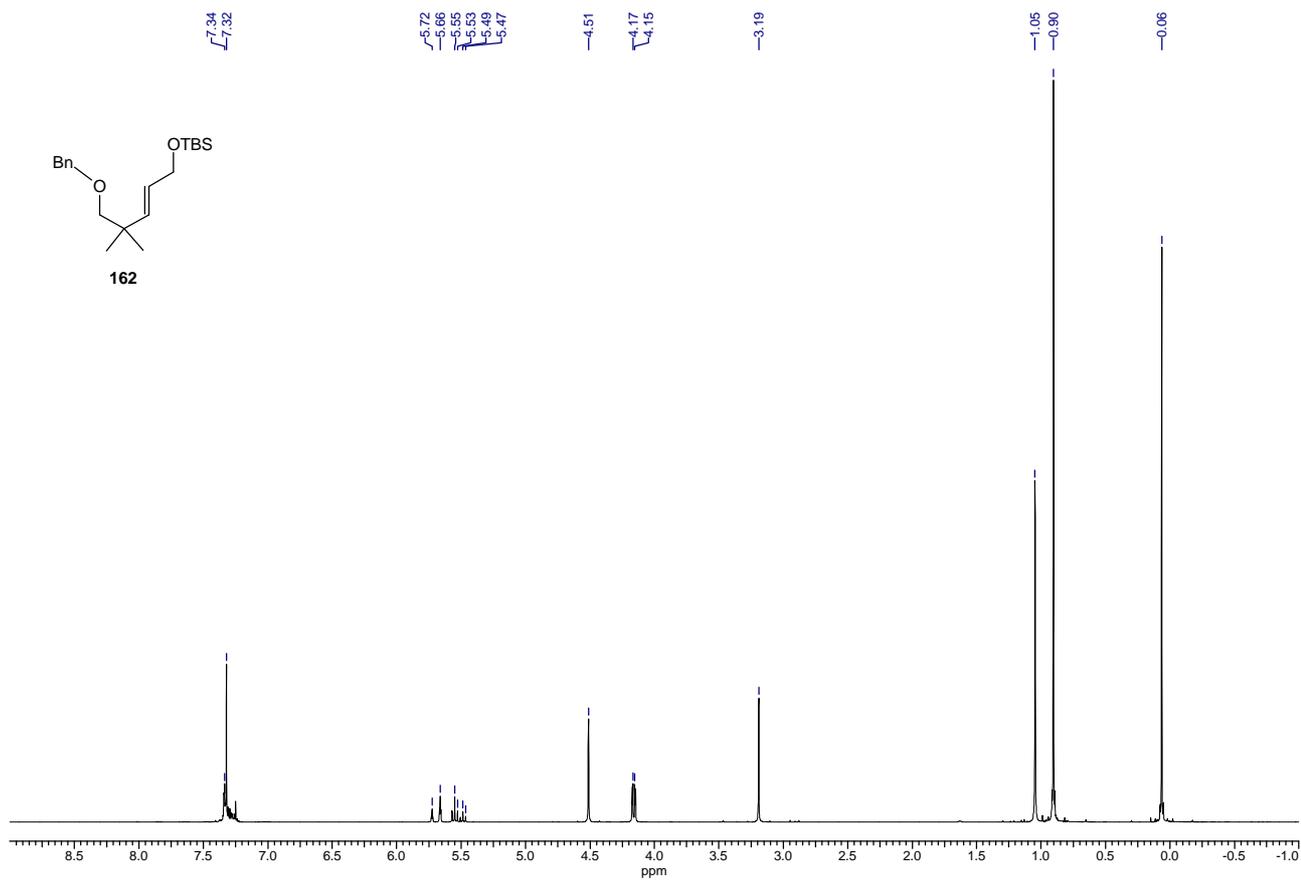


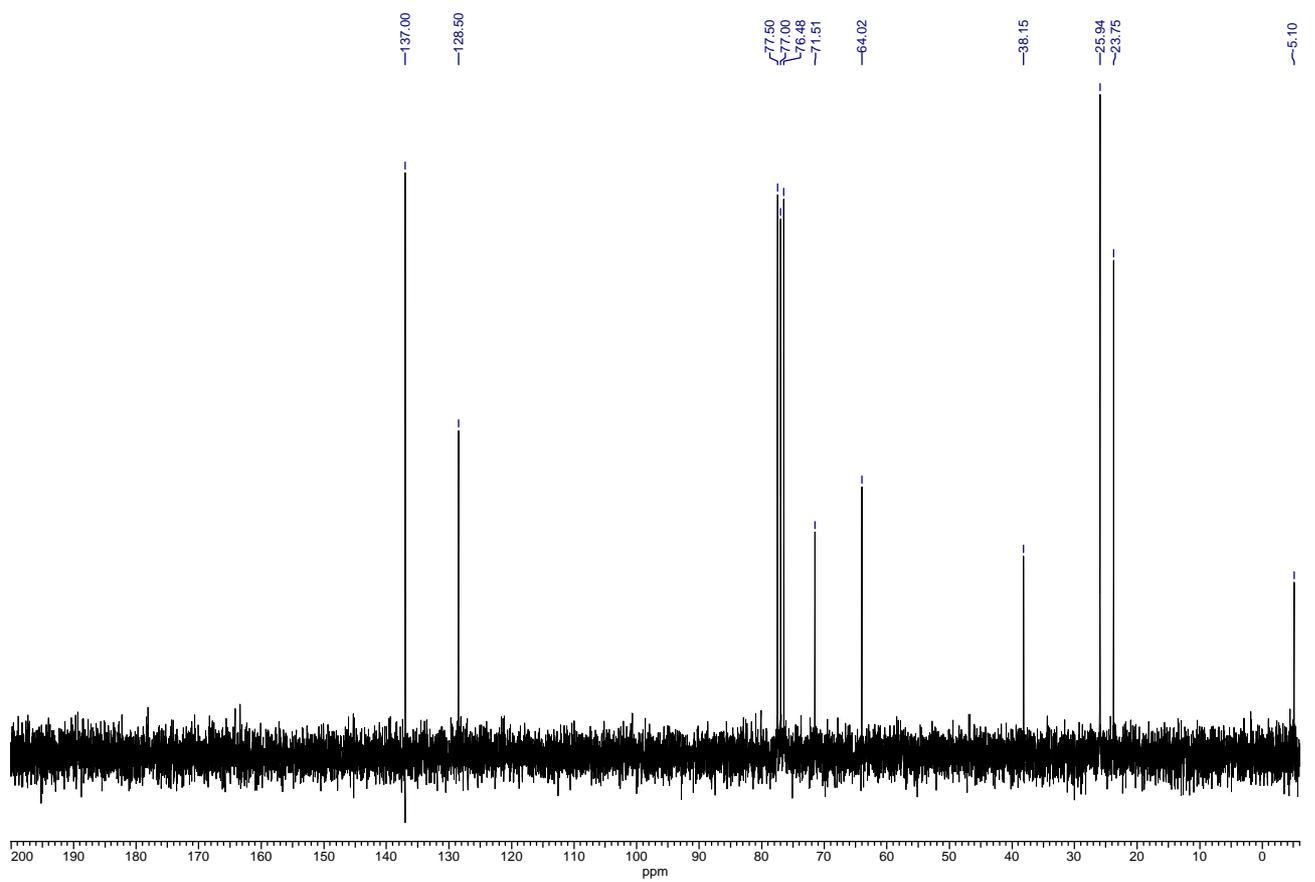
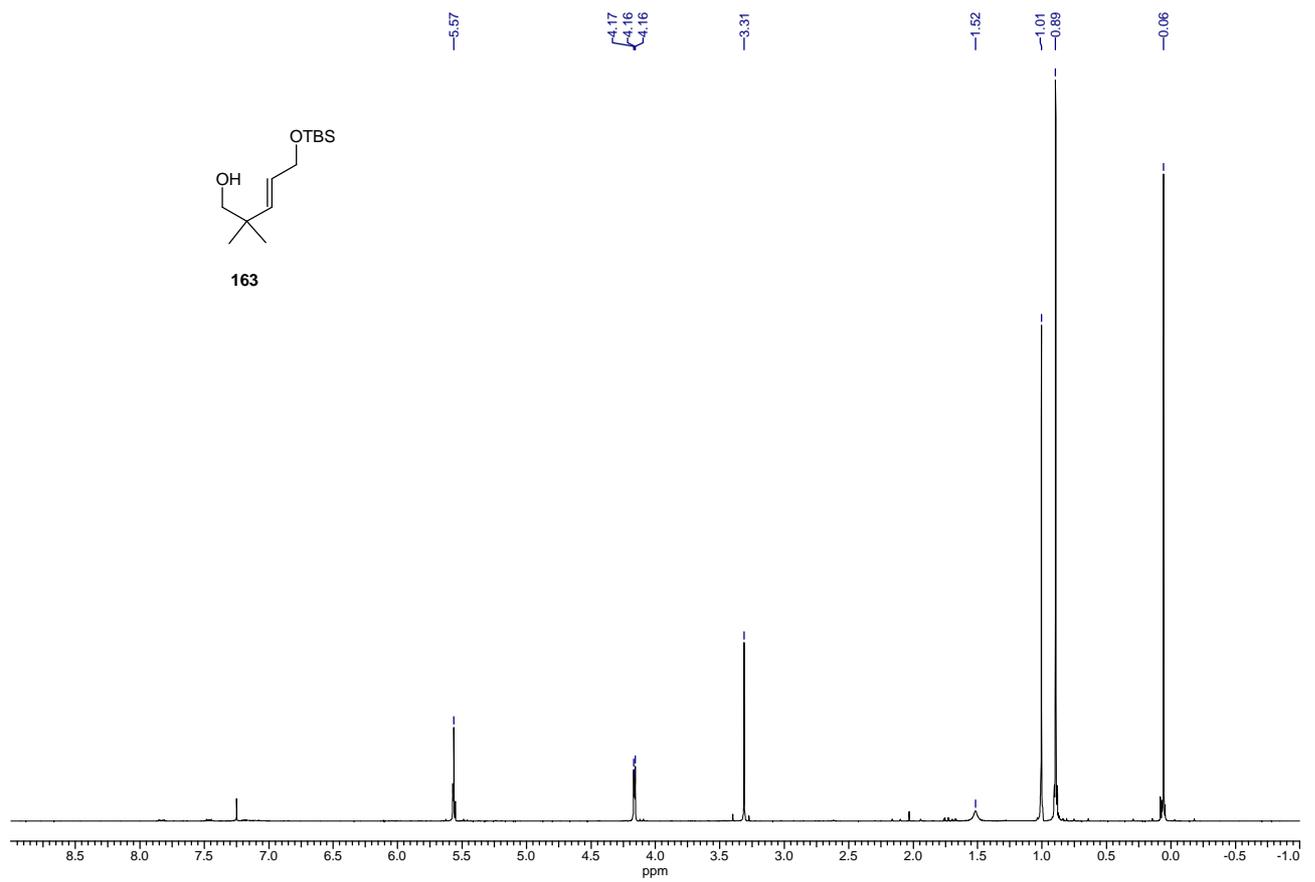


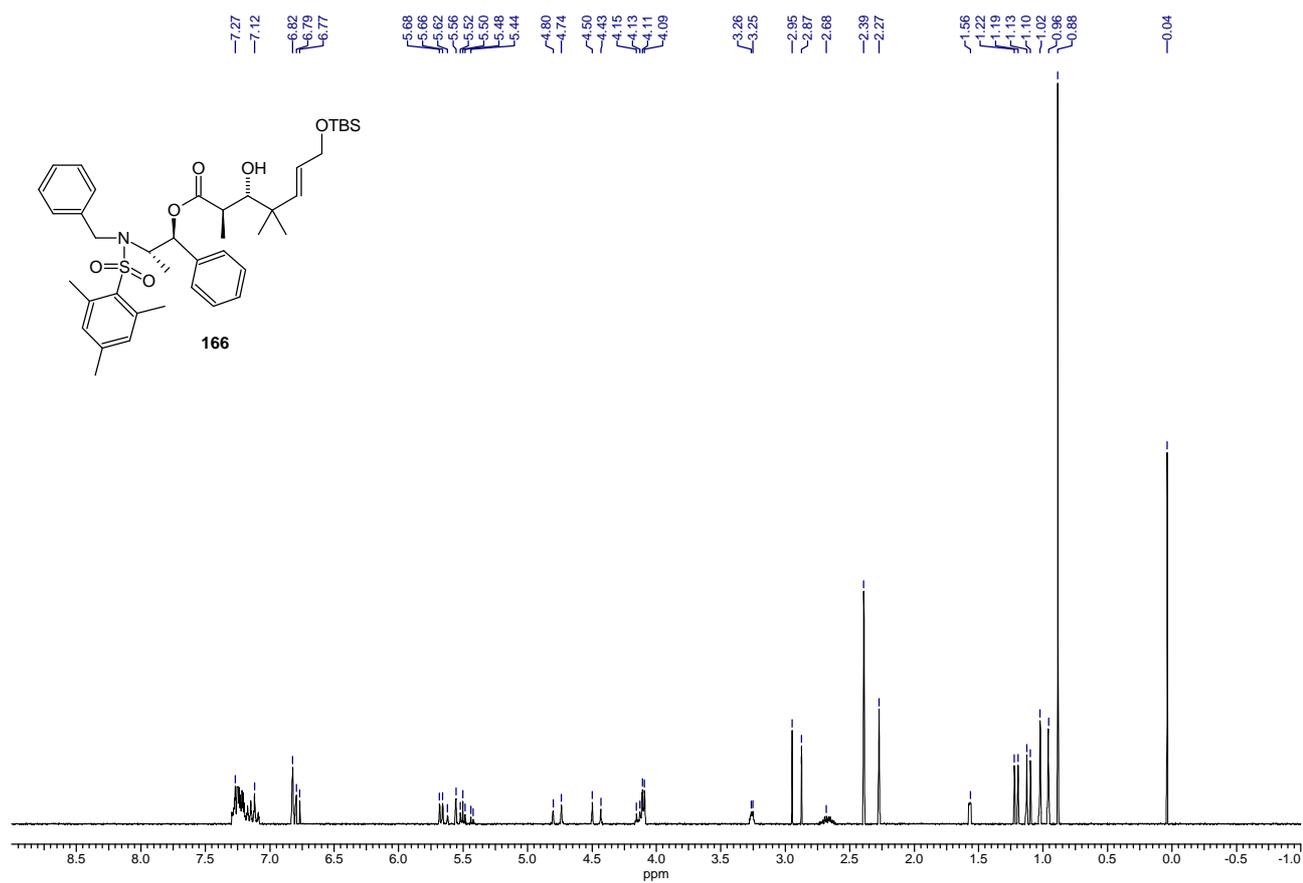


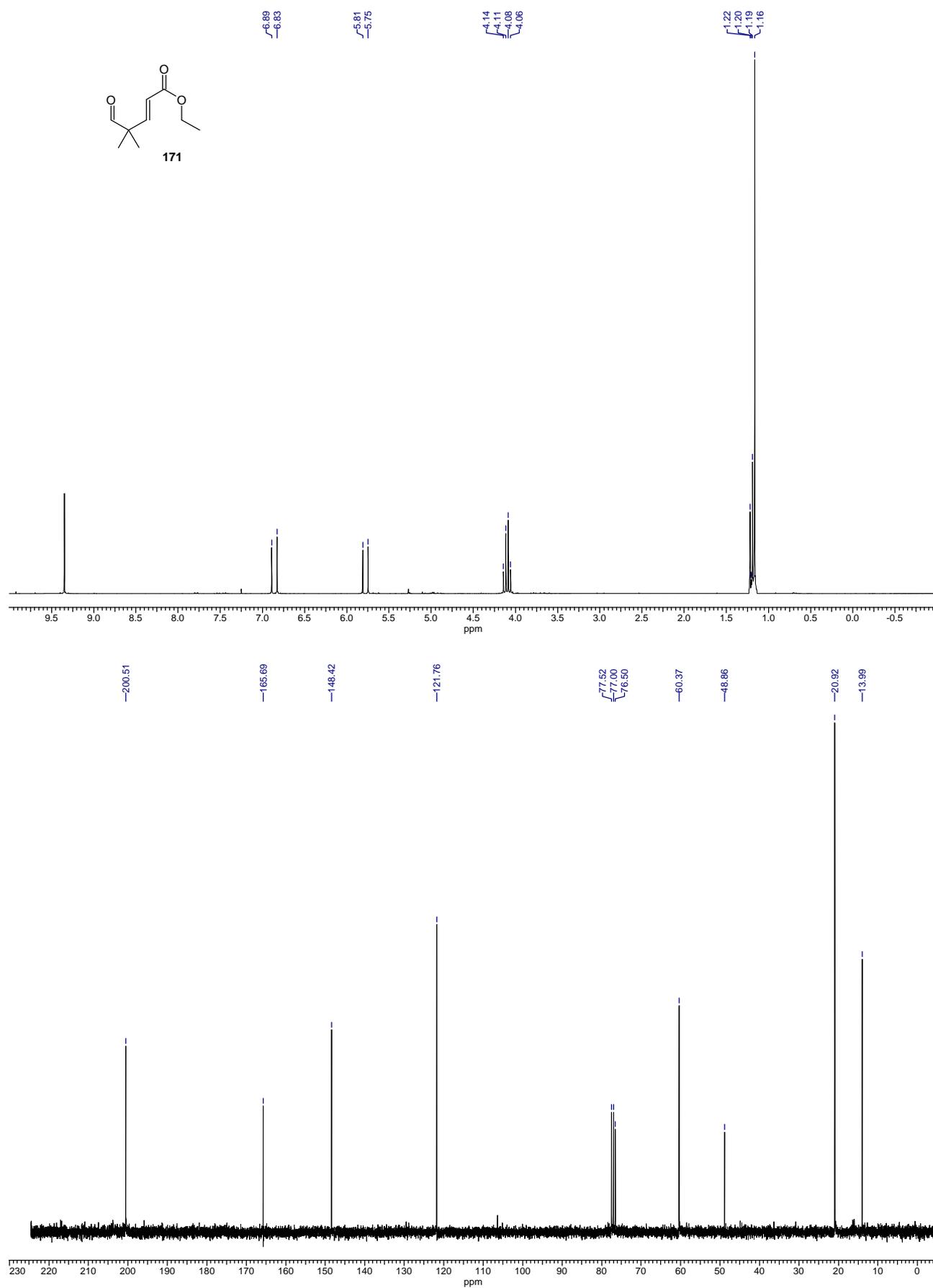


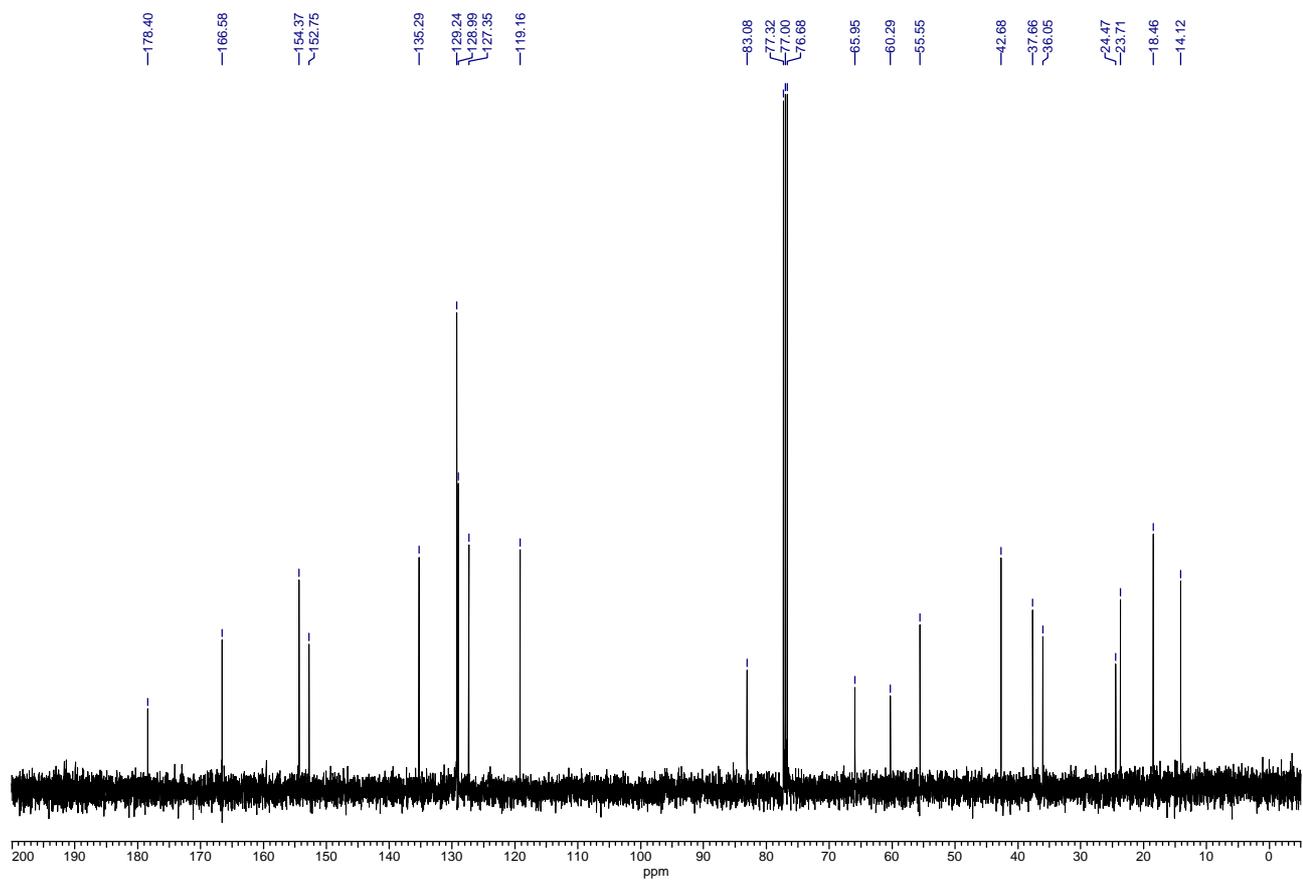
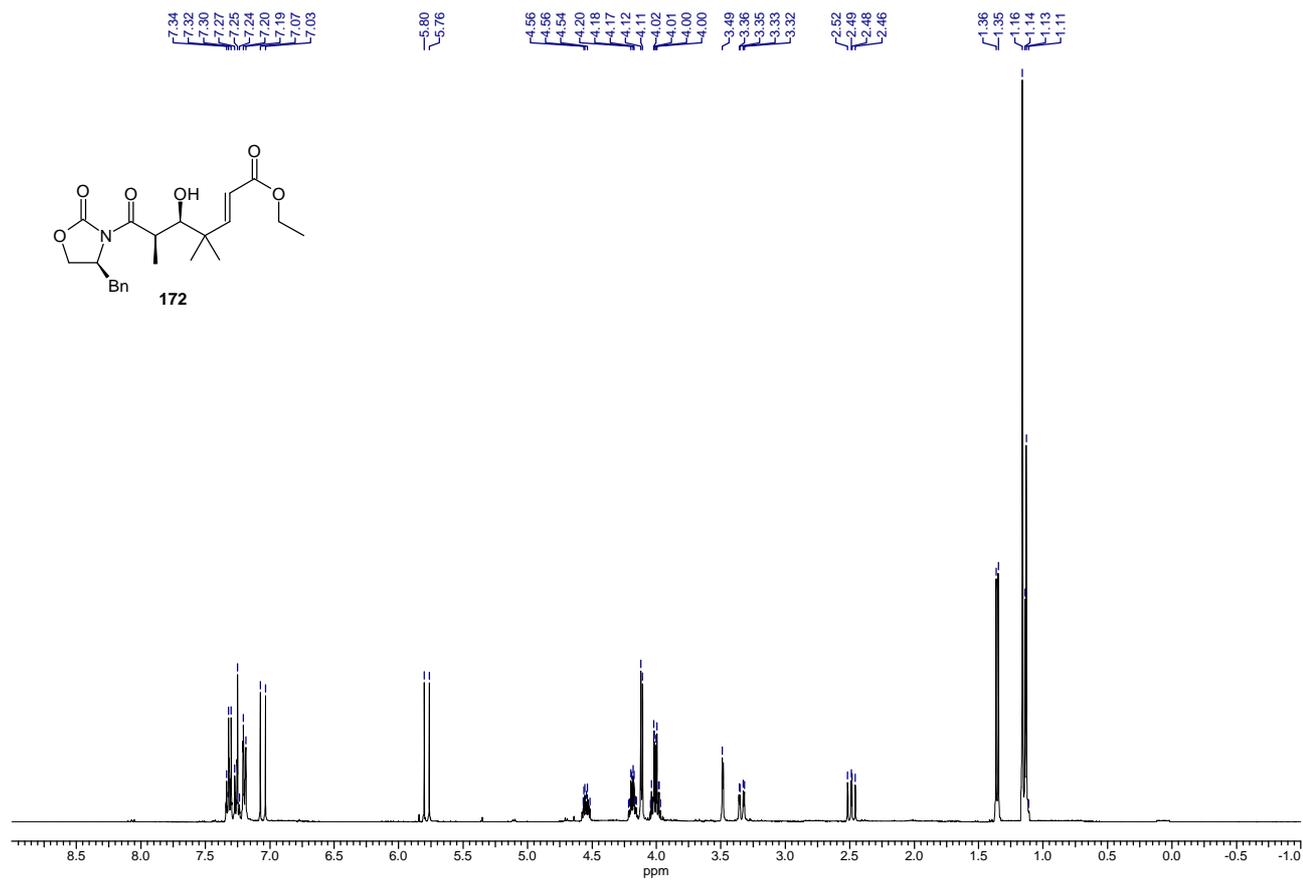


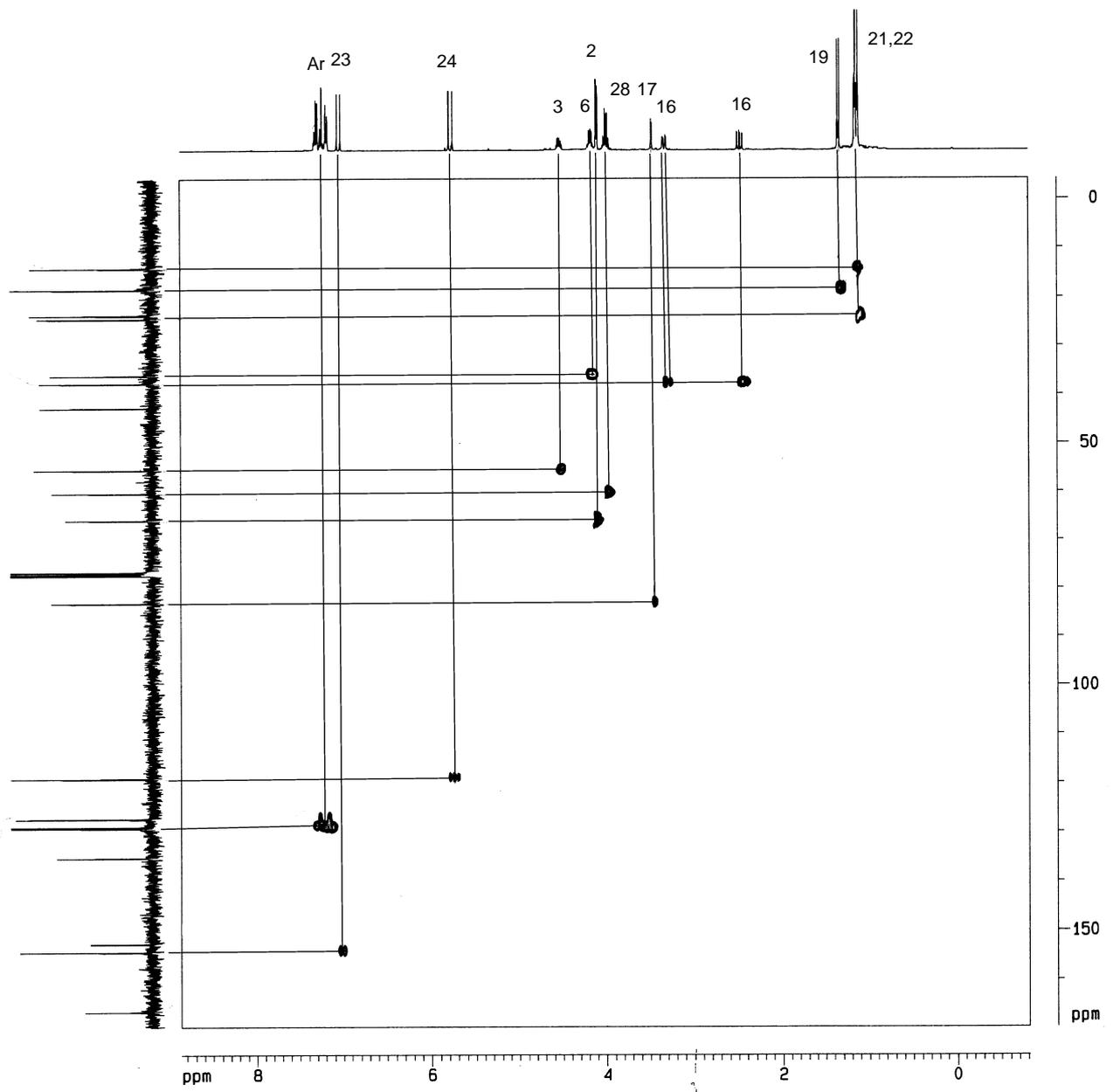
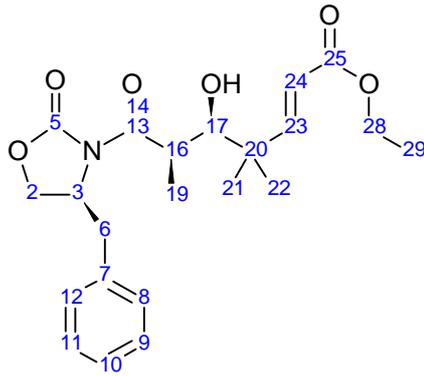


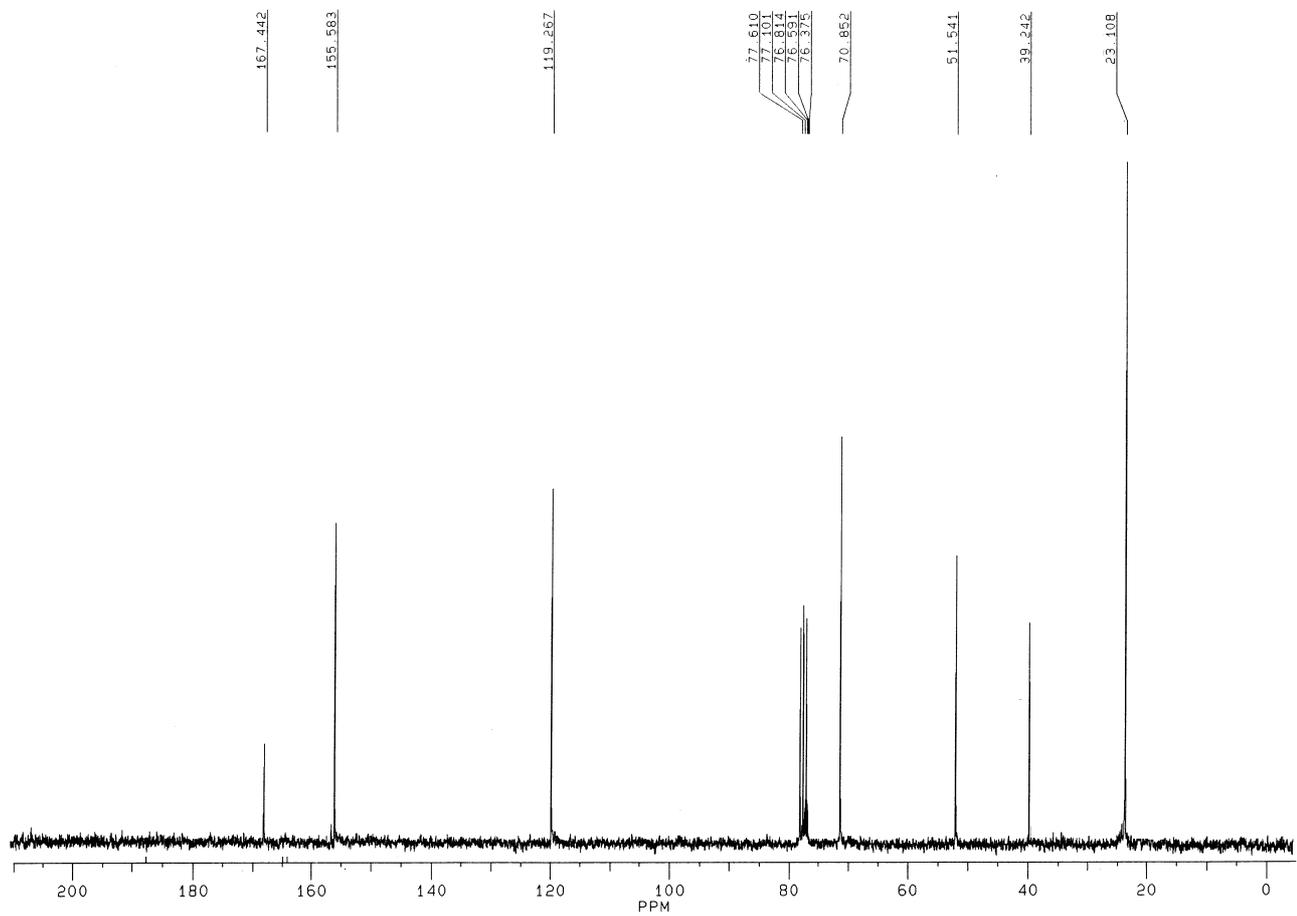
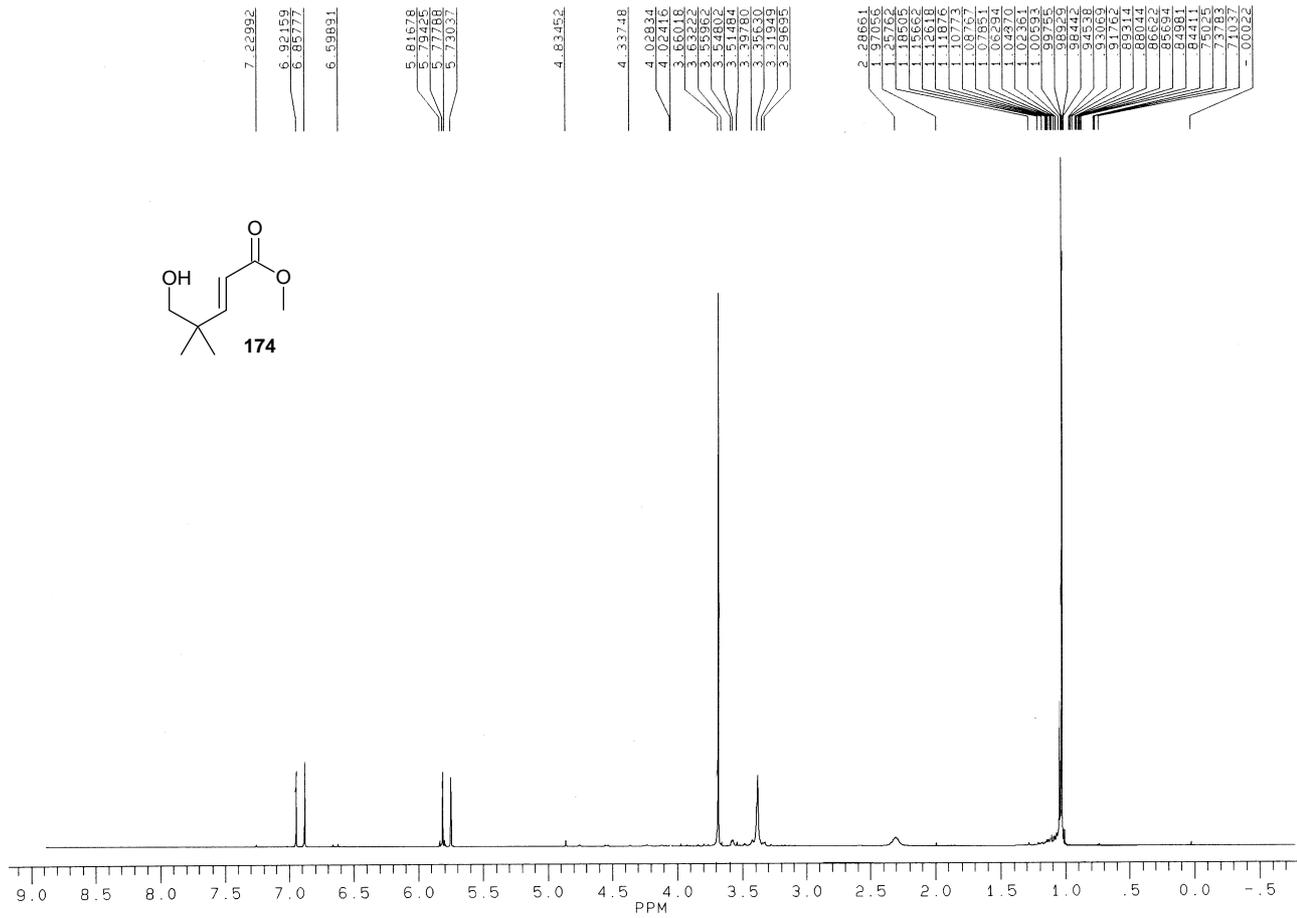
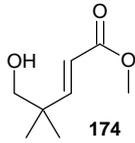


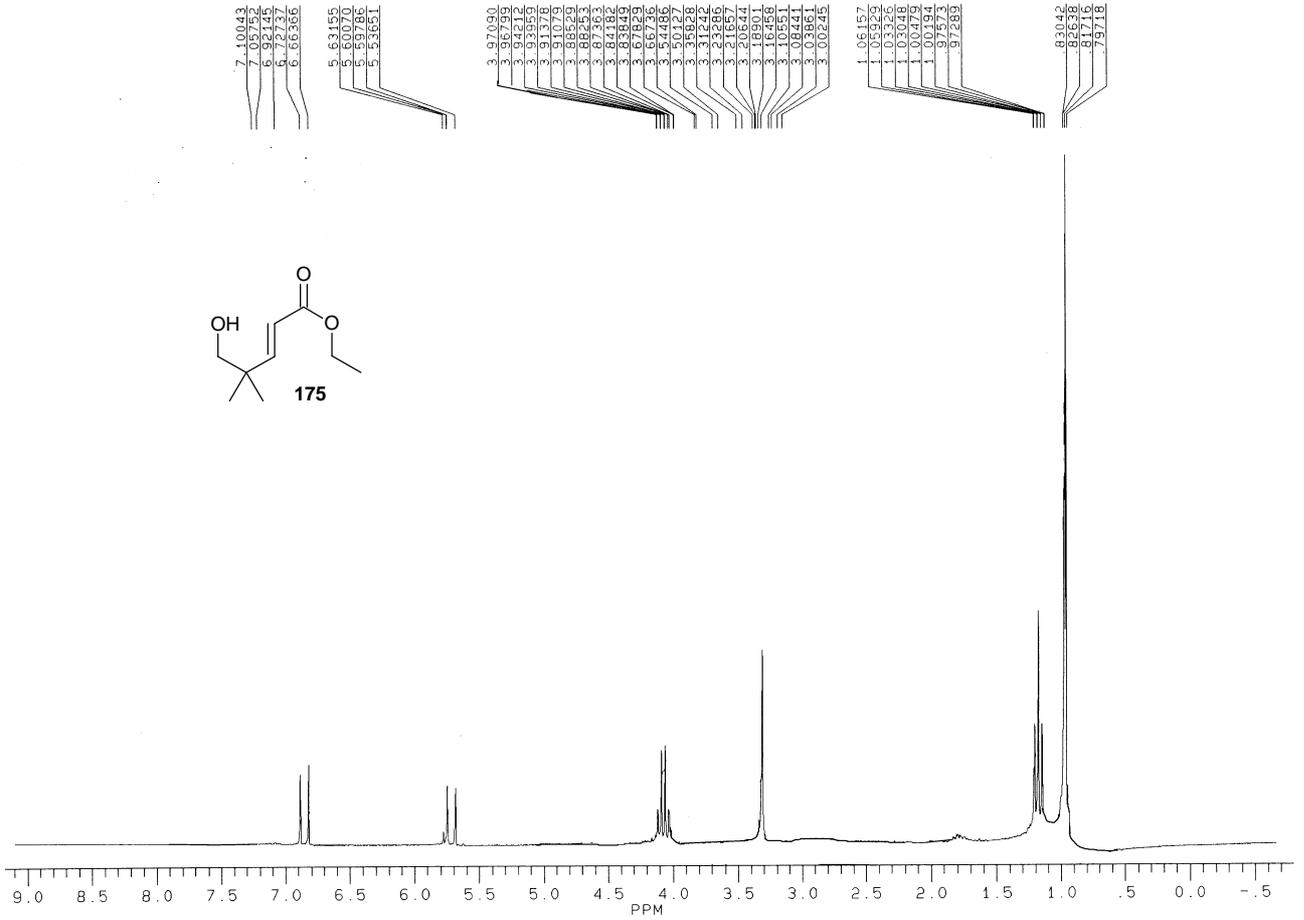
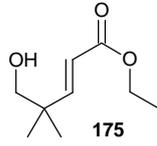


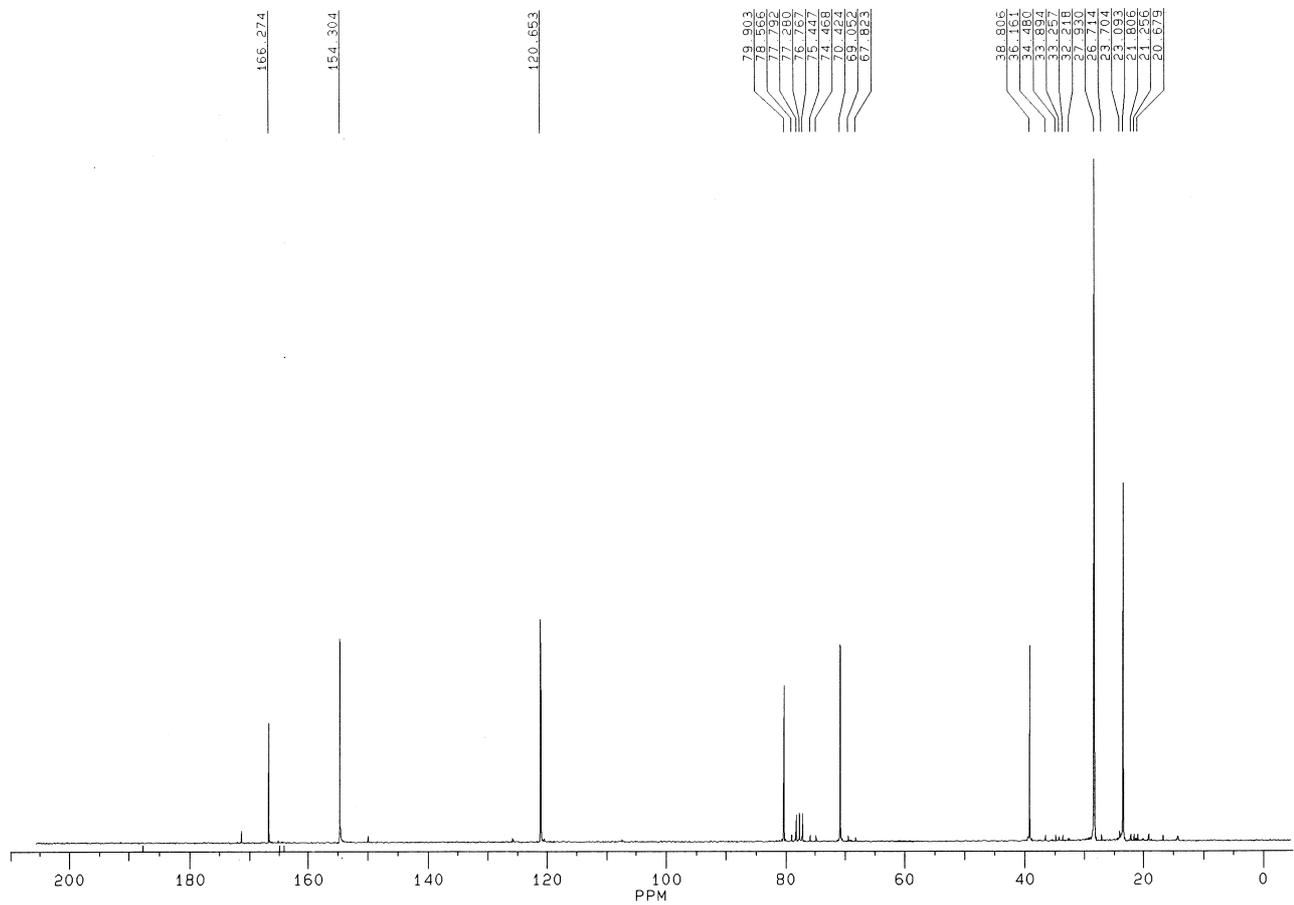
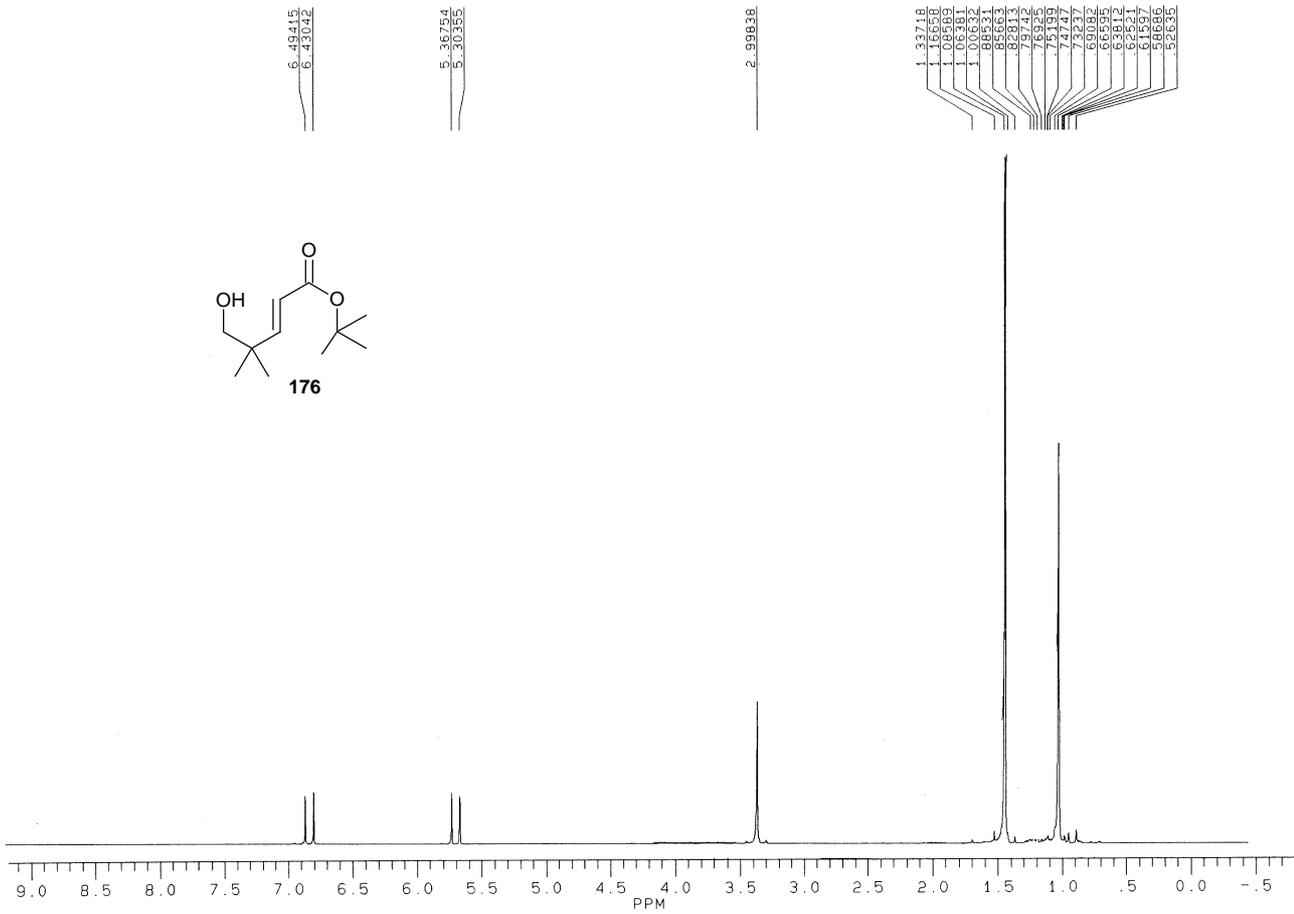
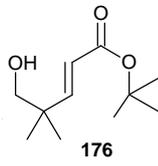


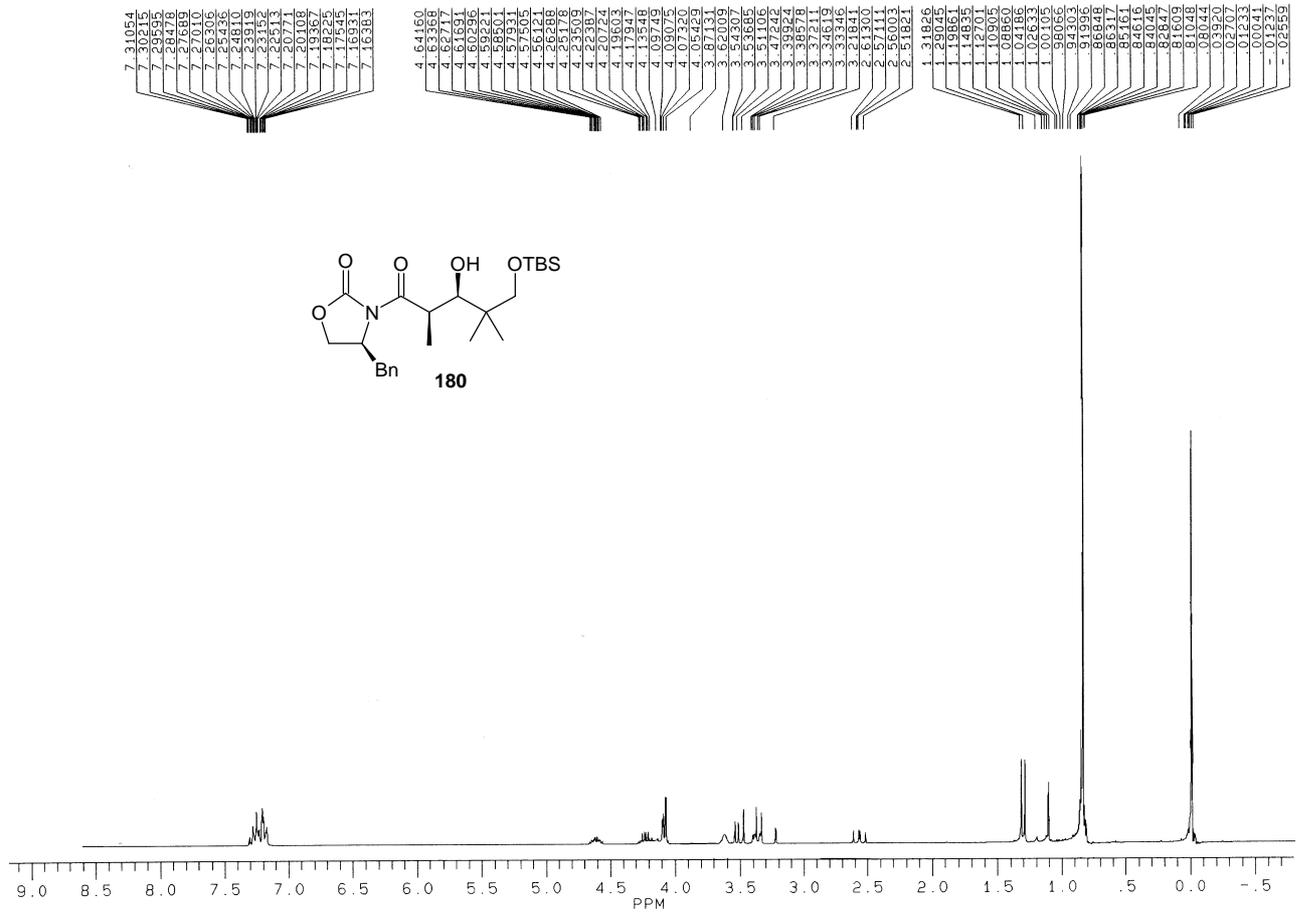




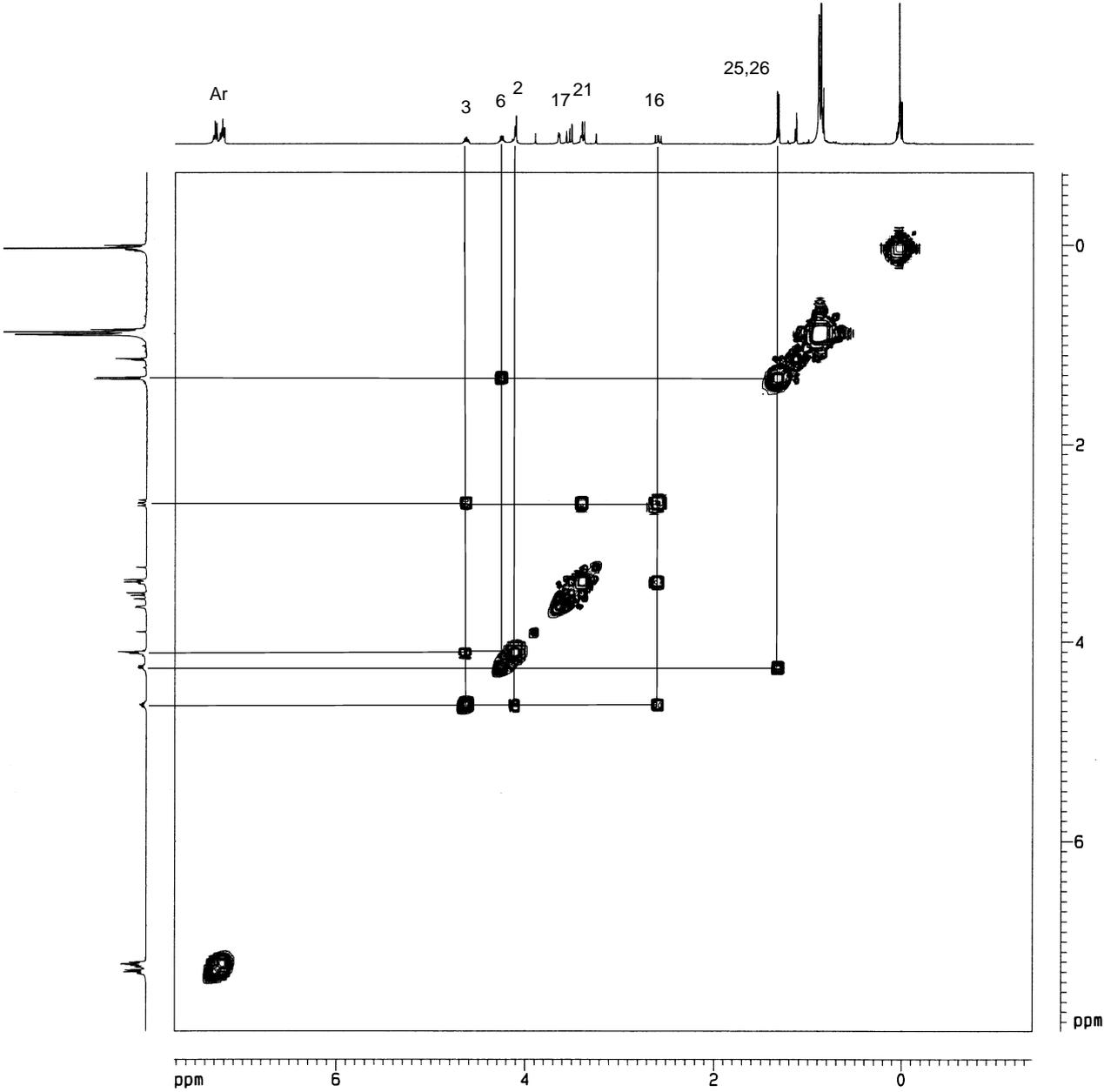


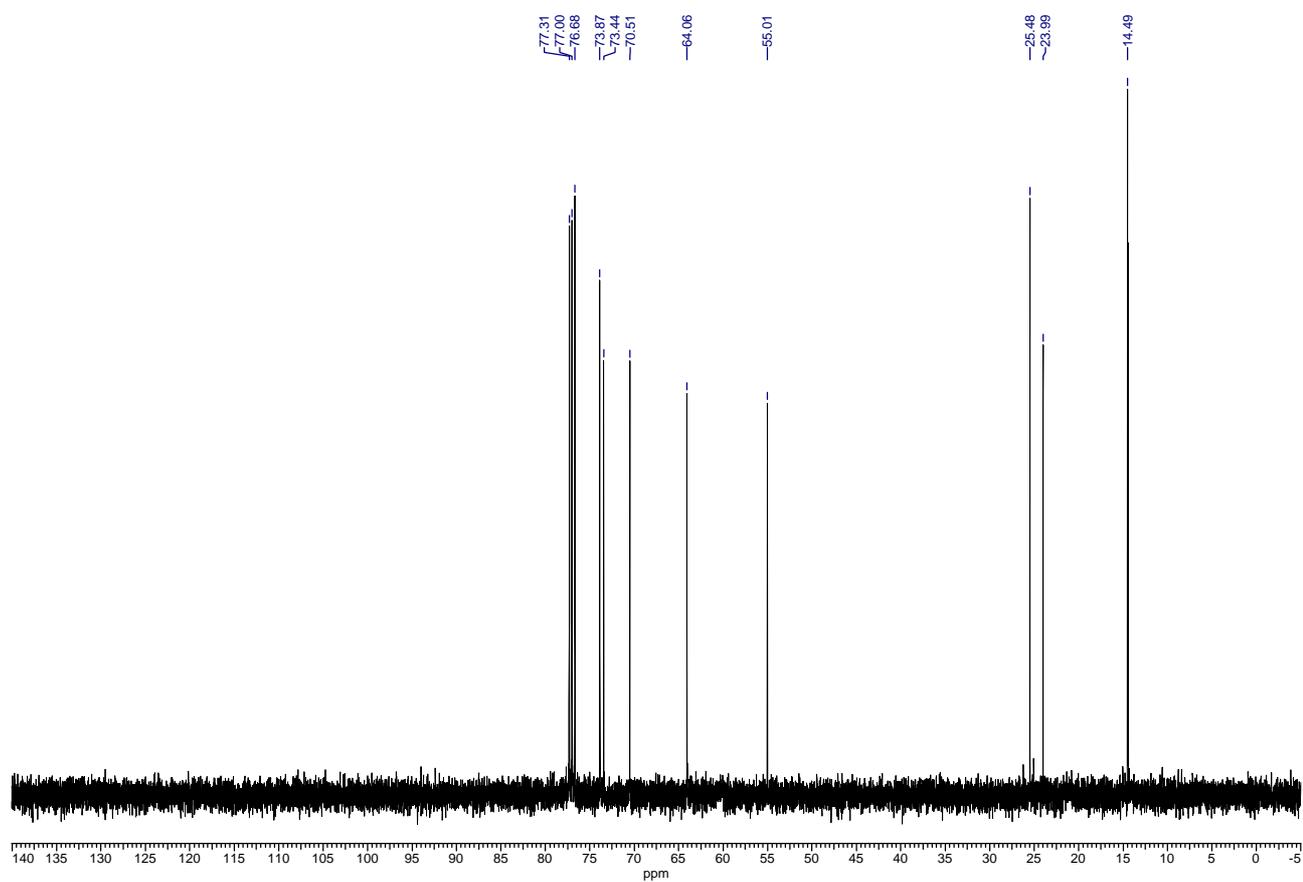
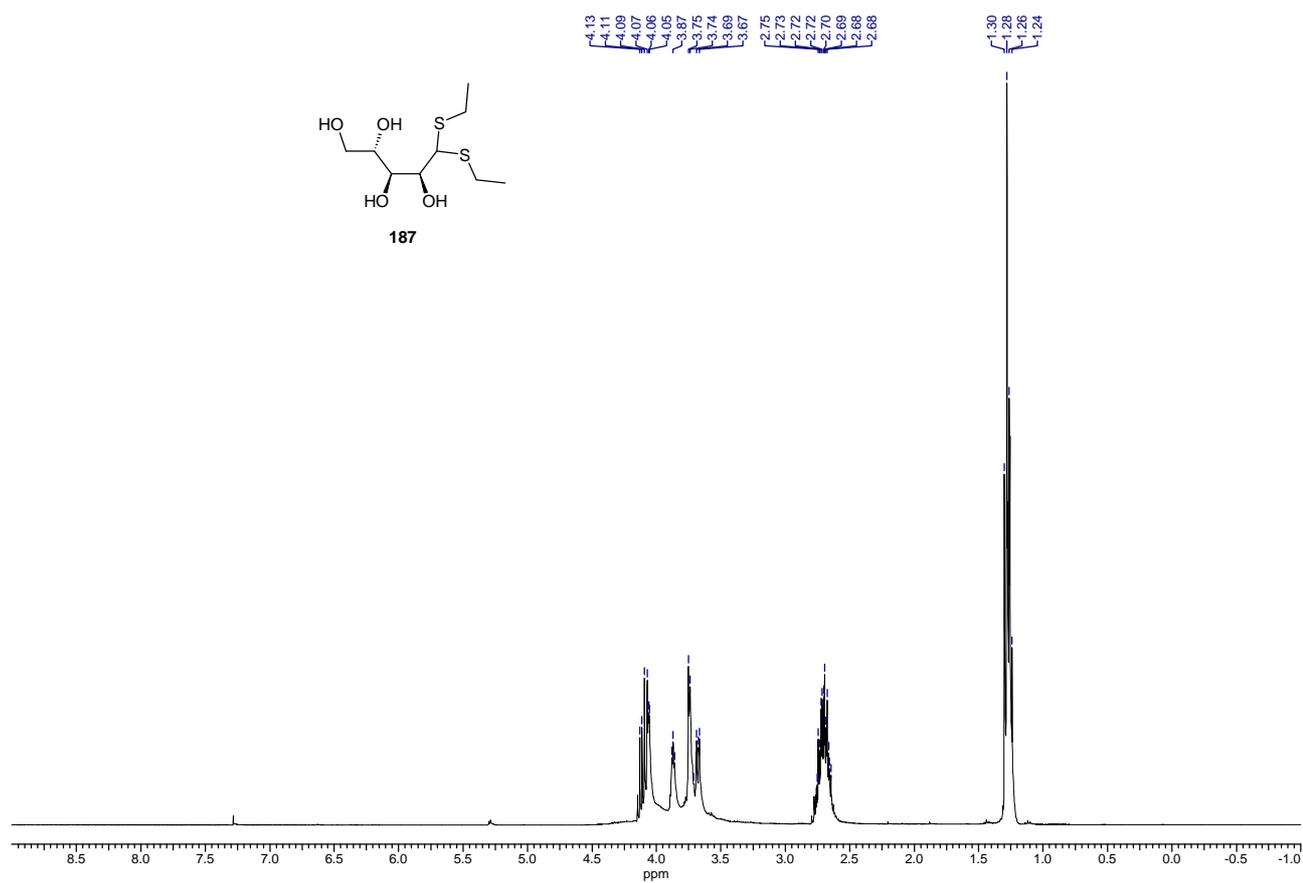
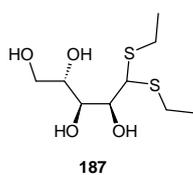


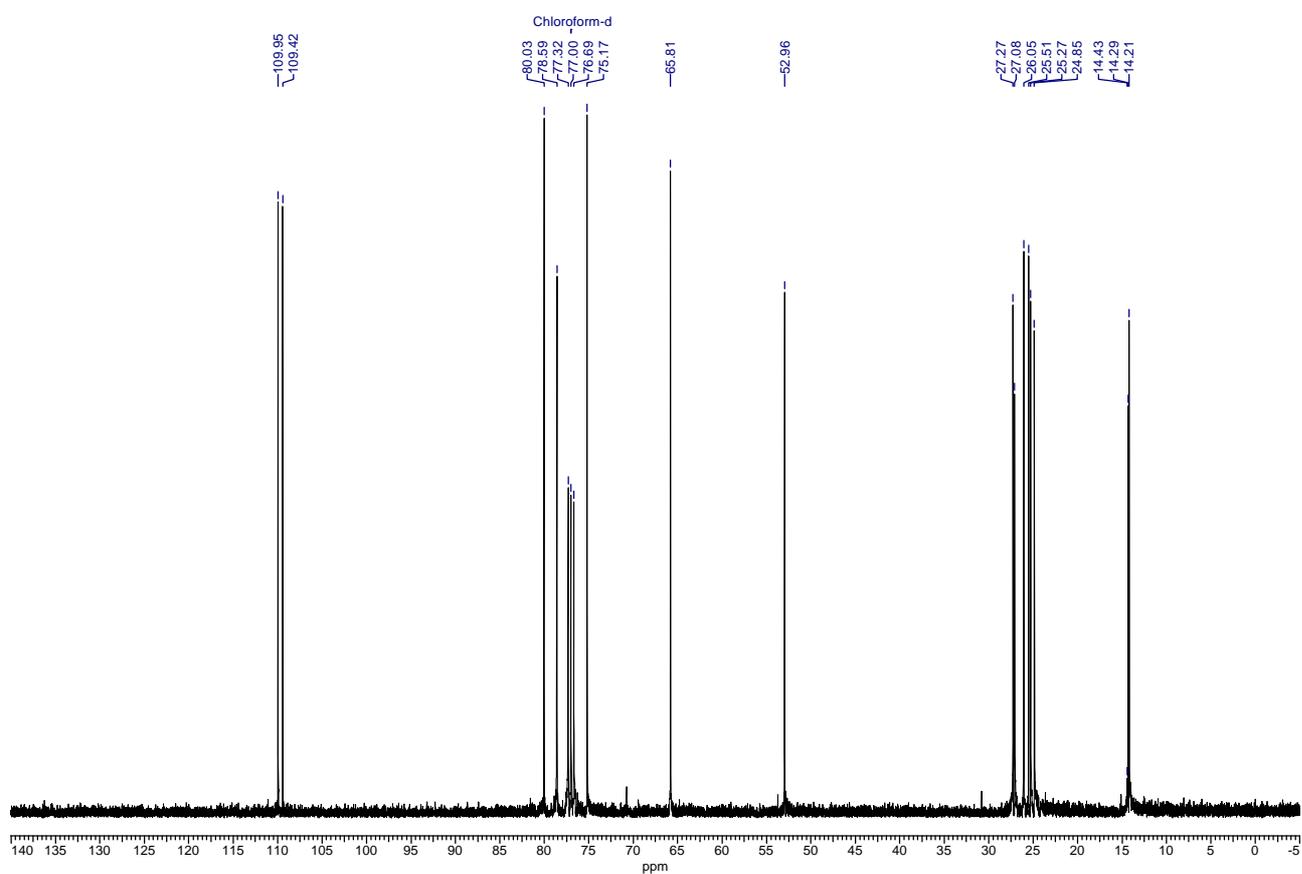
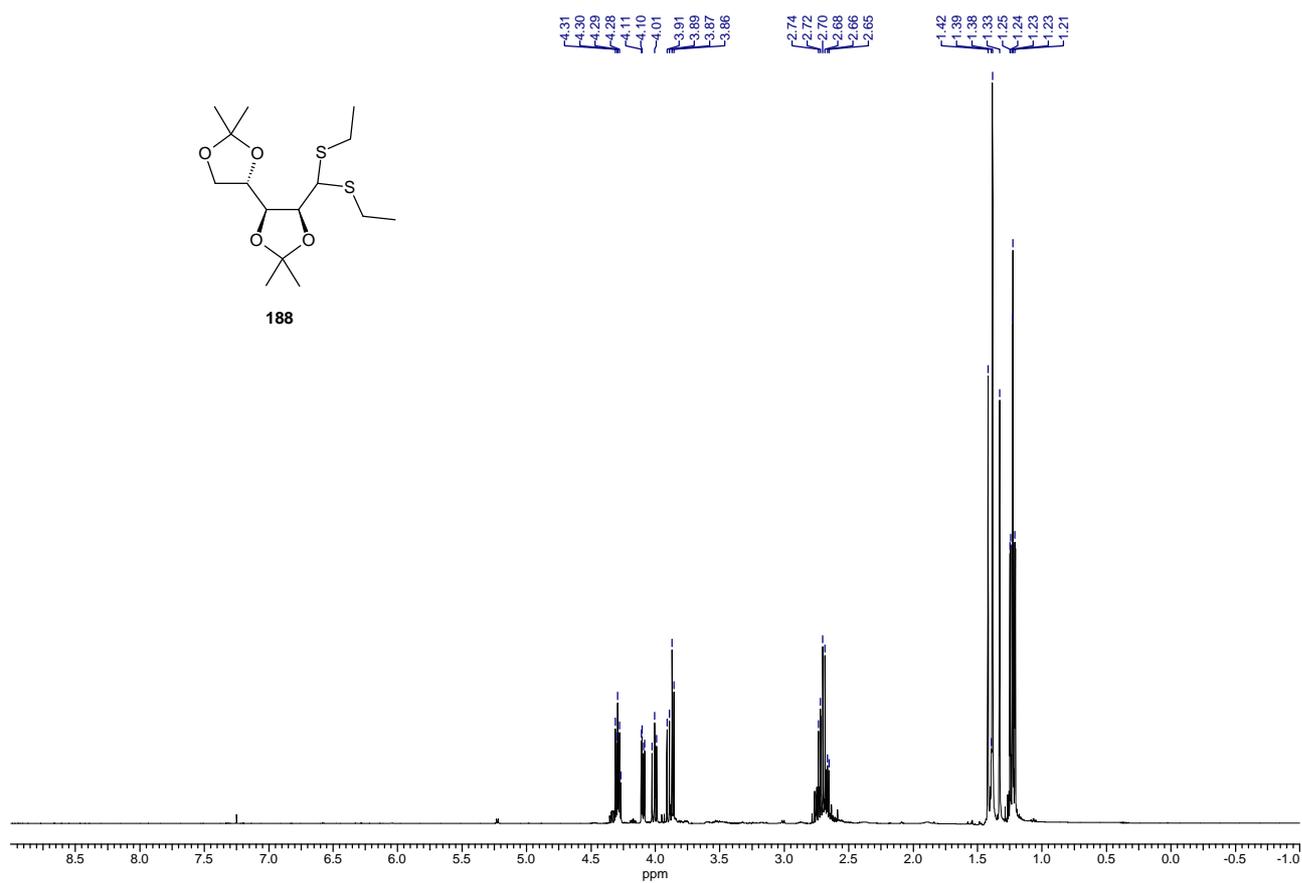


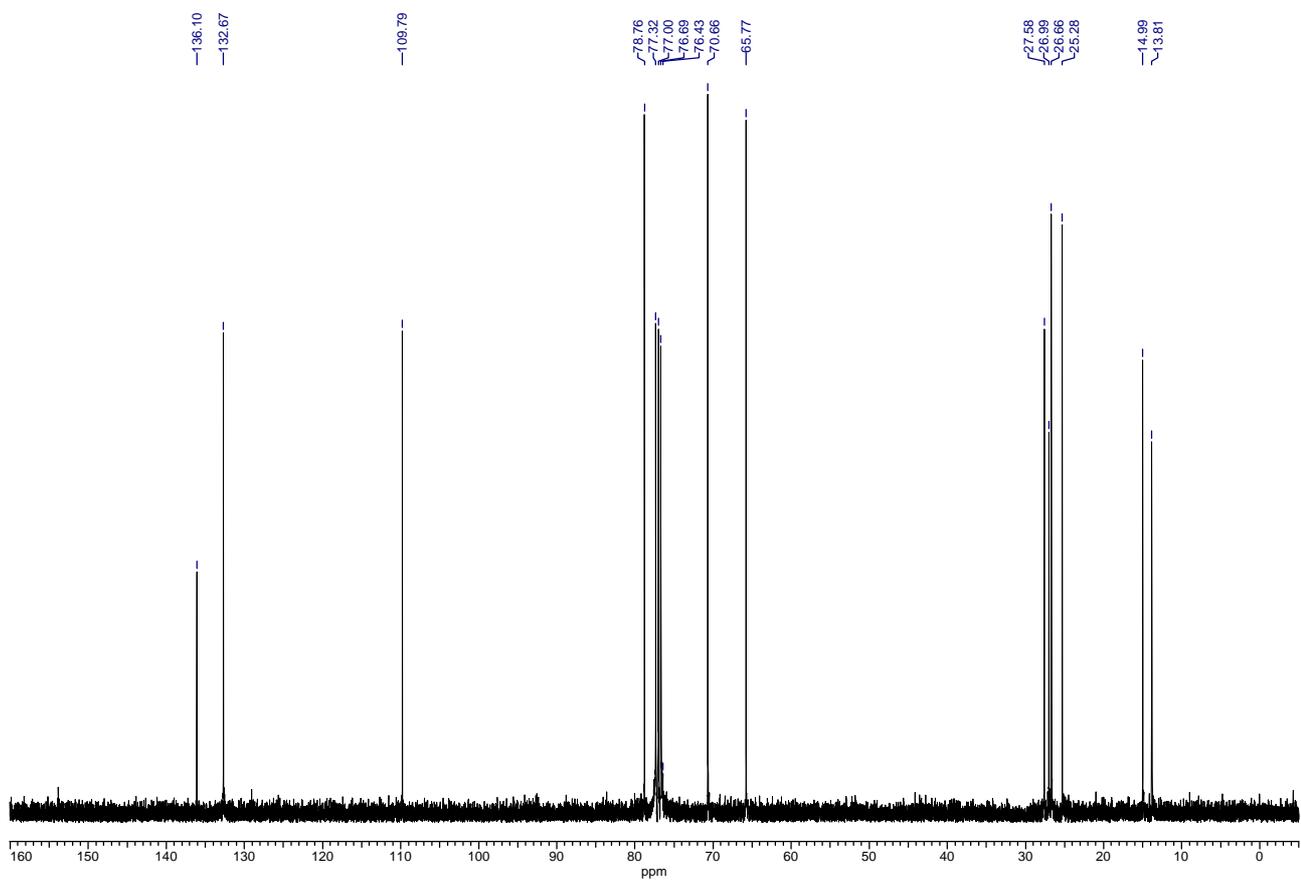
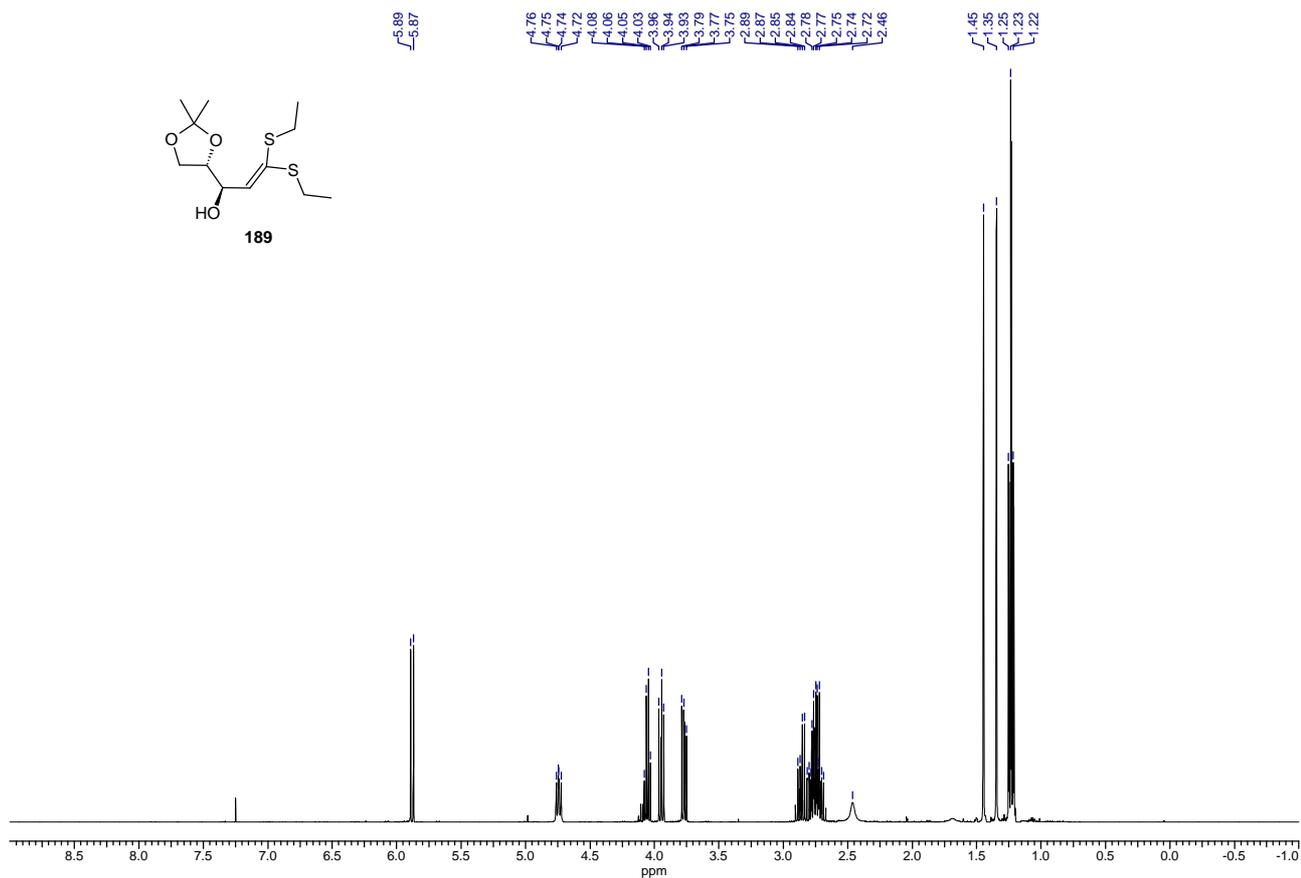


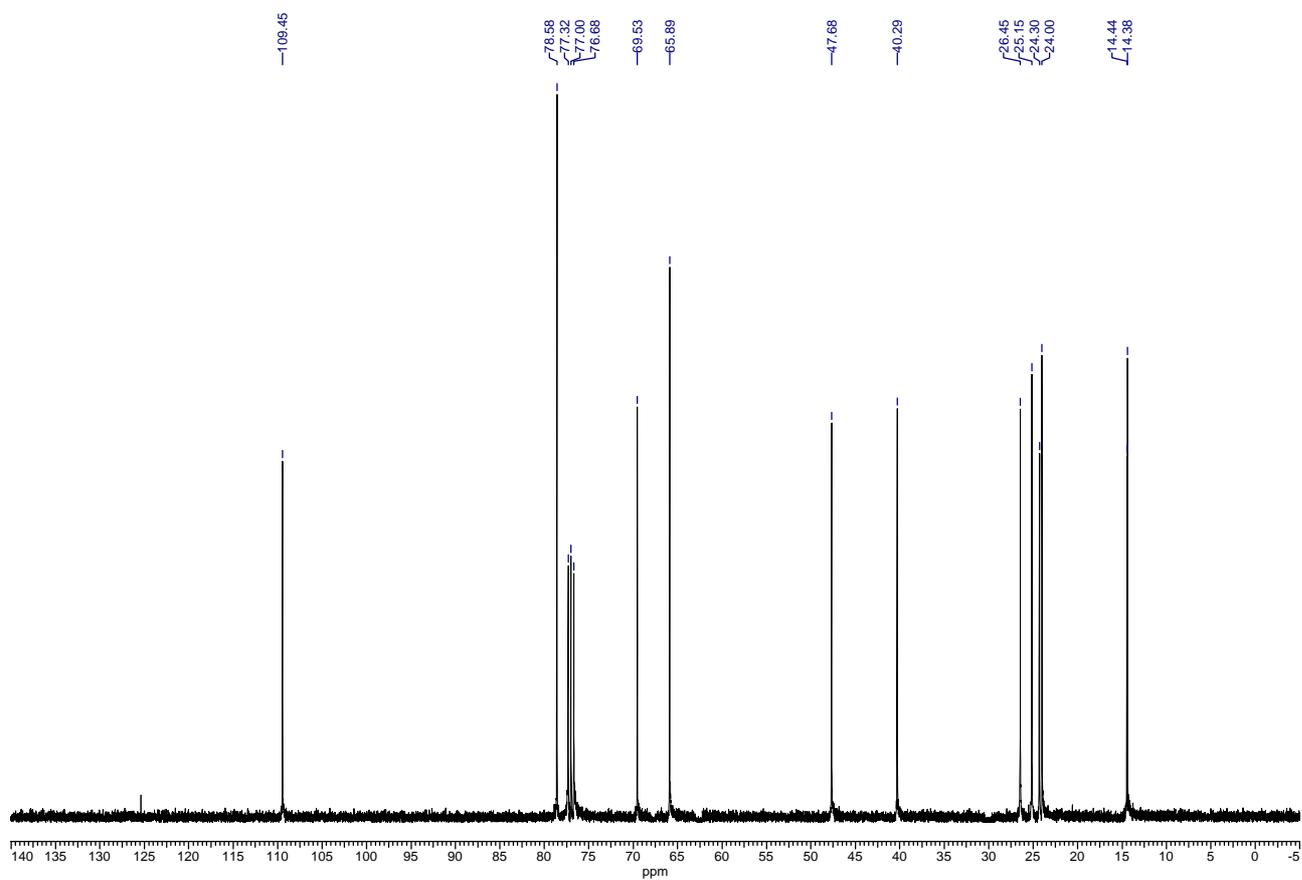
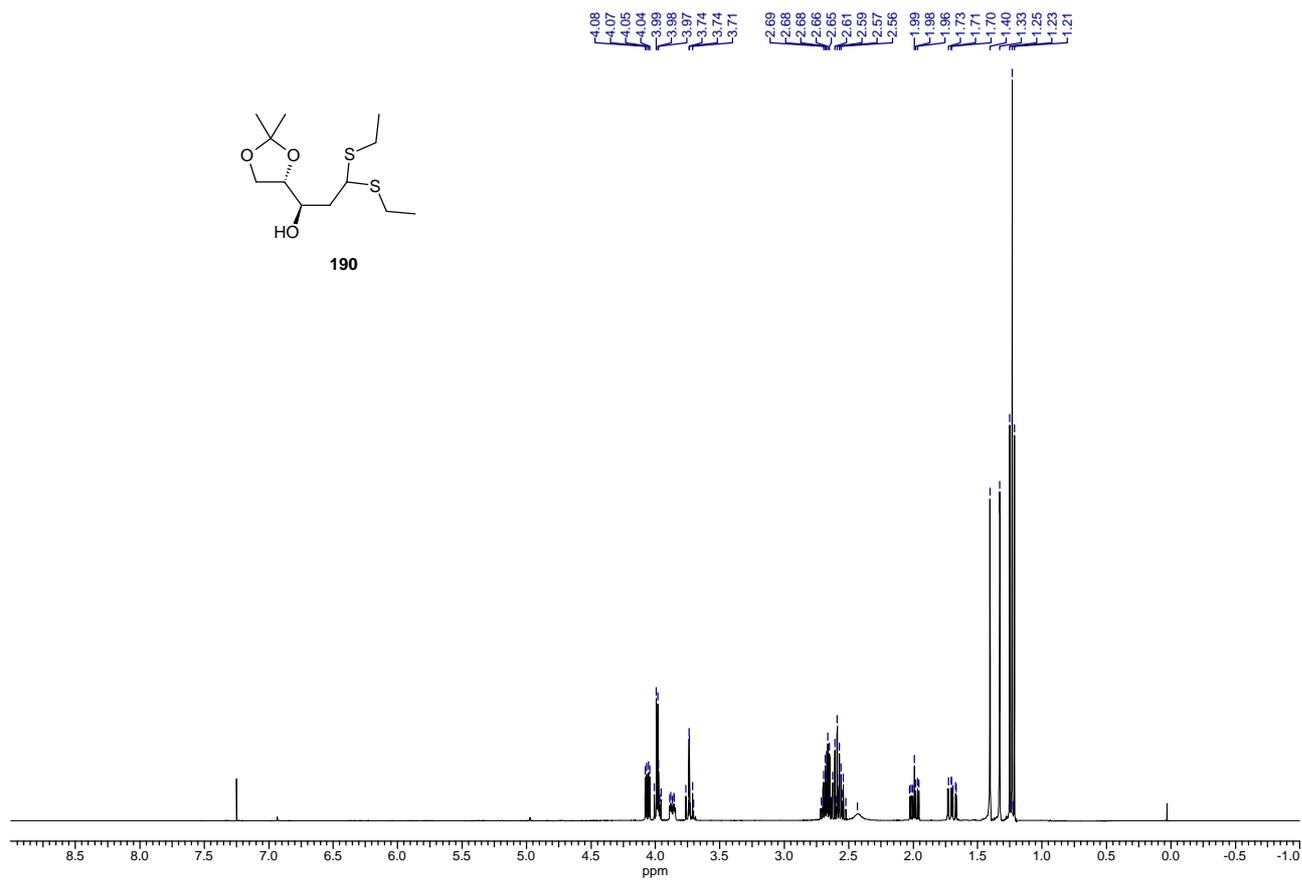
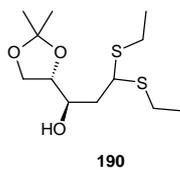
H/H-COSY von 180

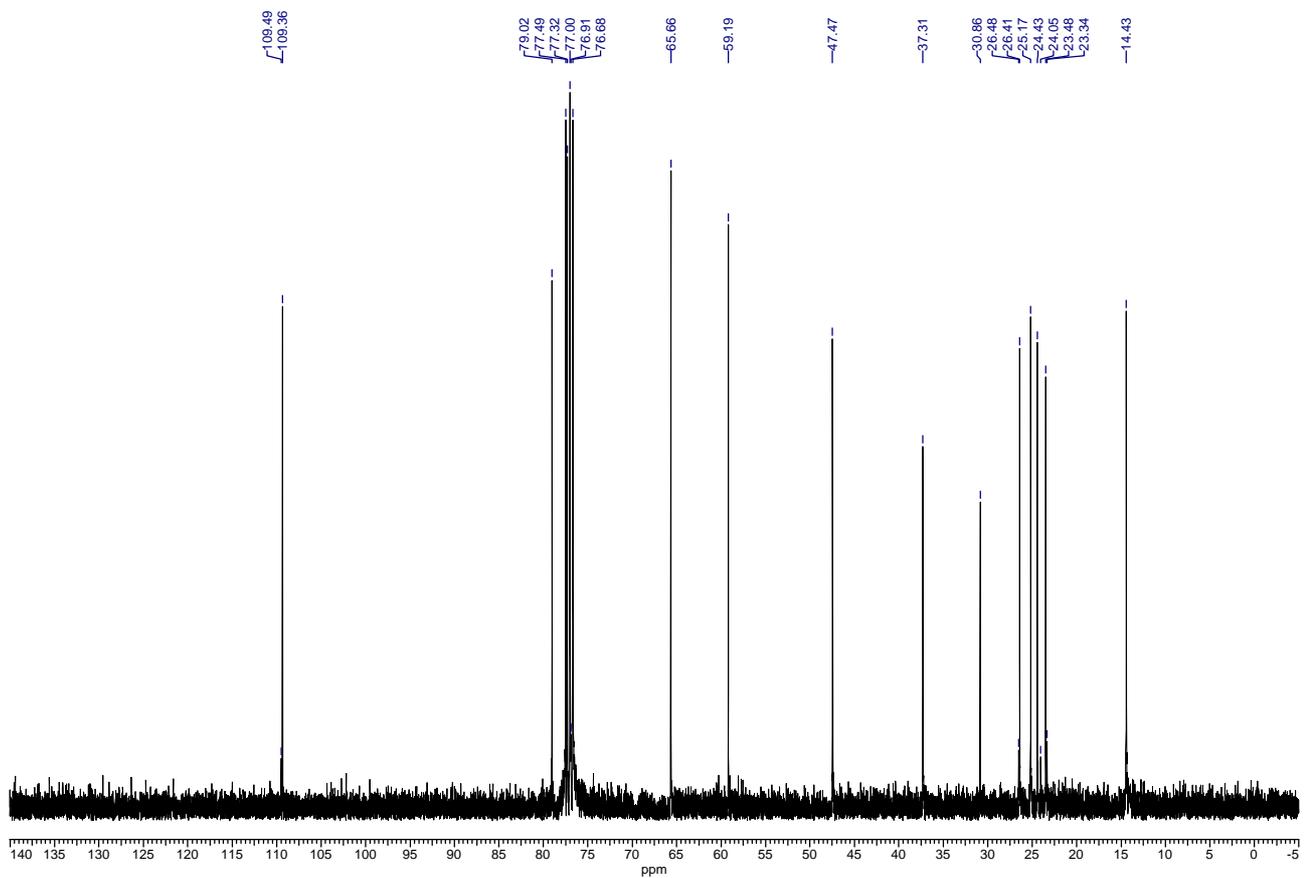
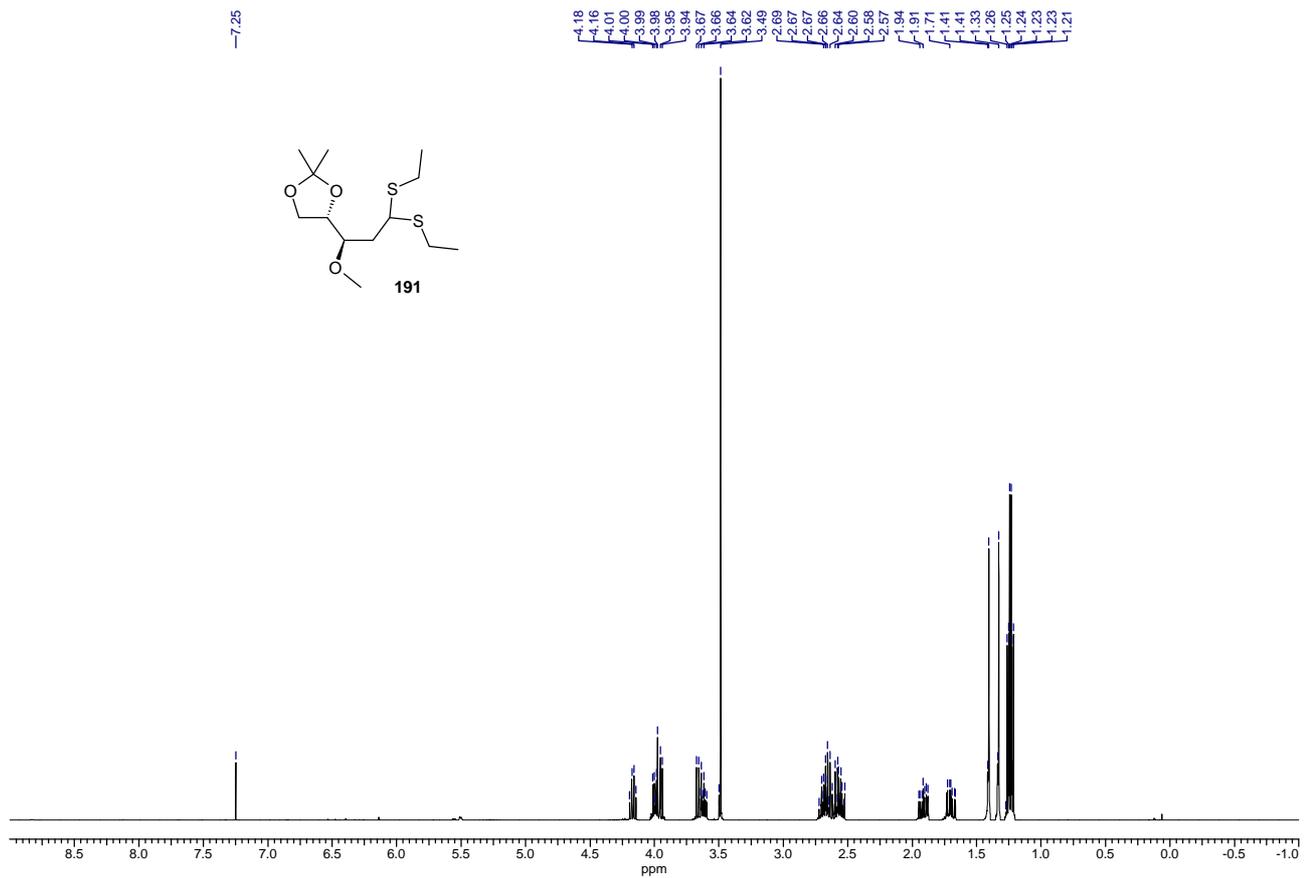


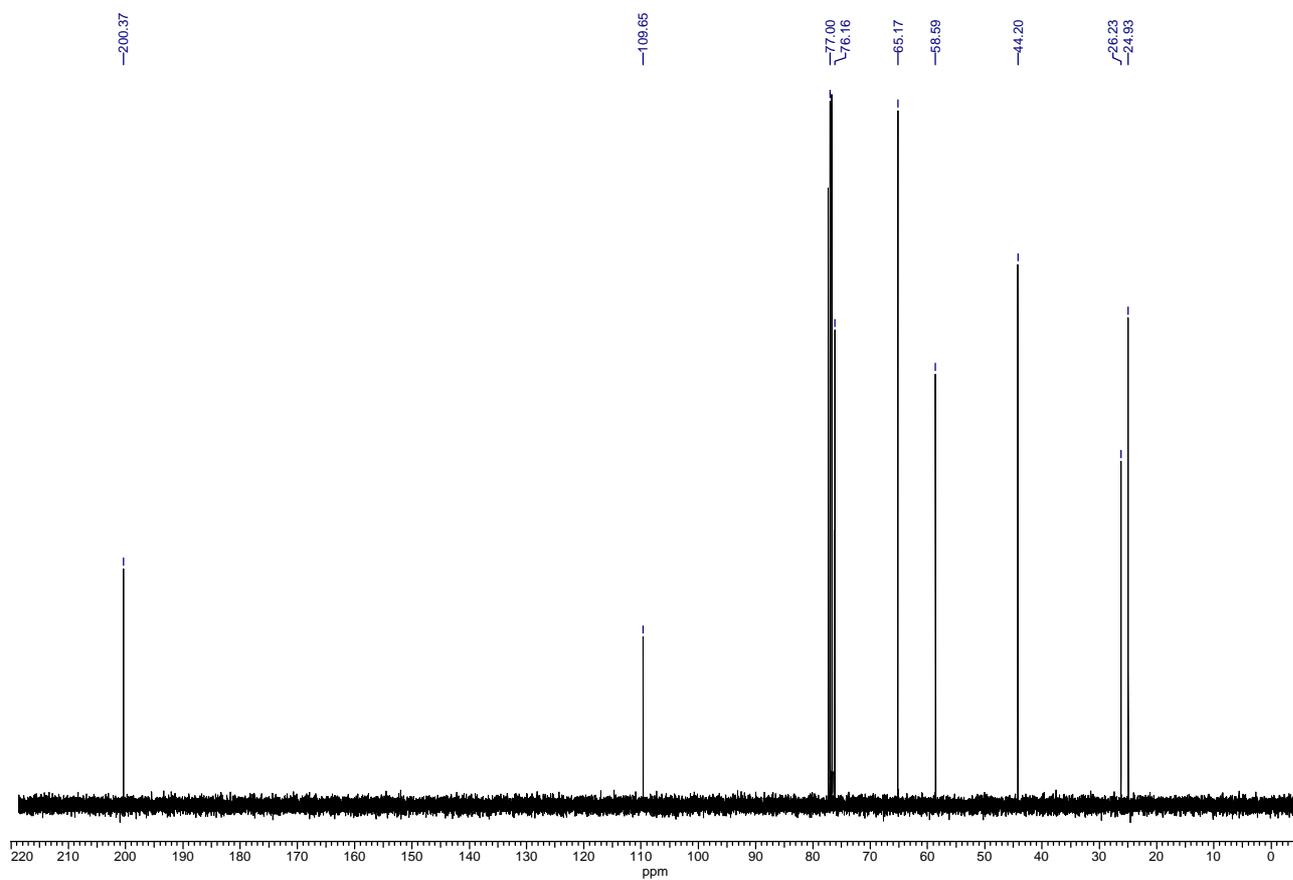
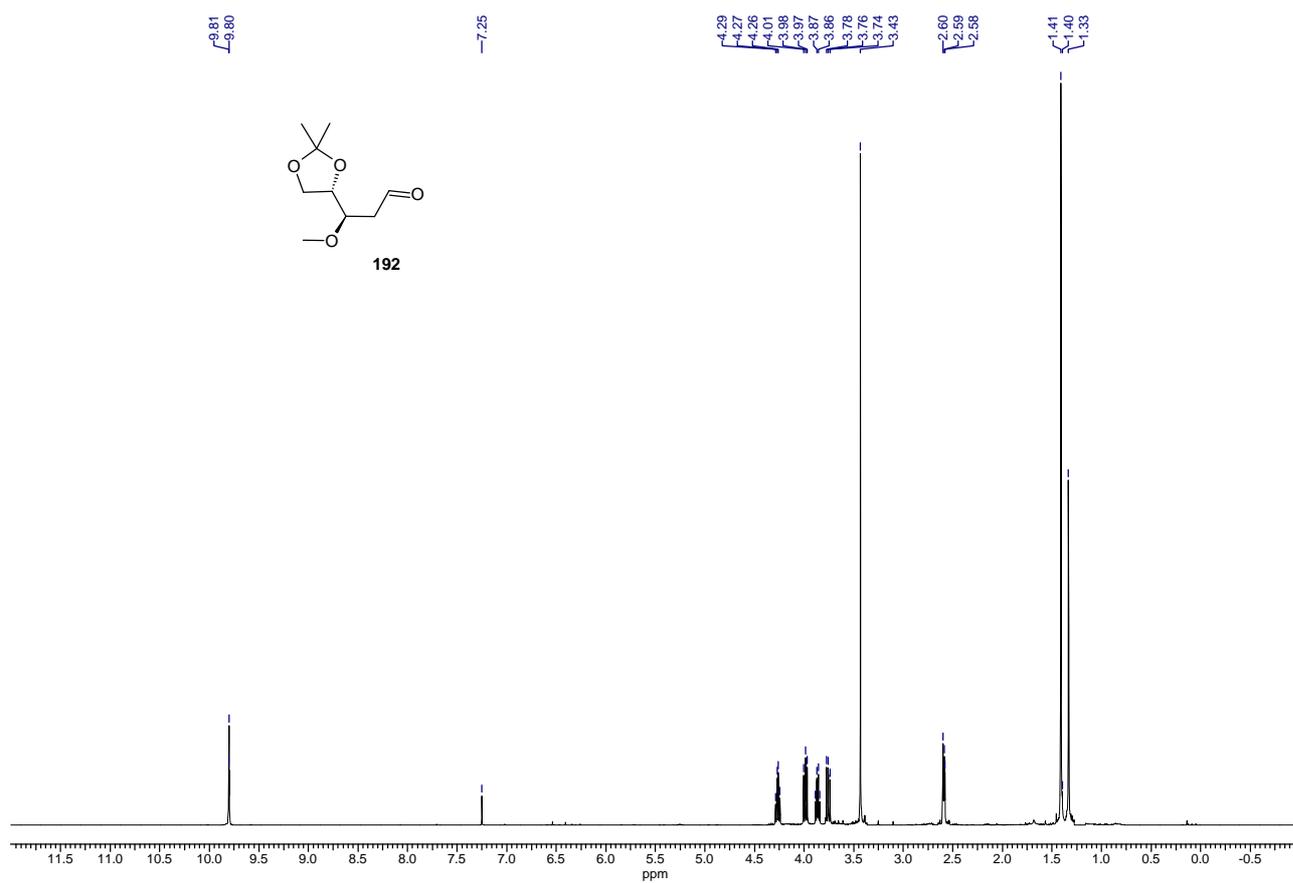


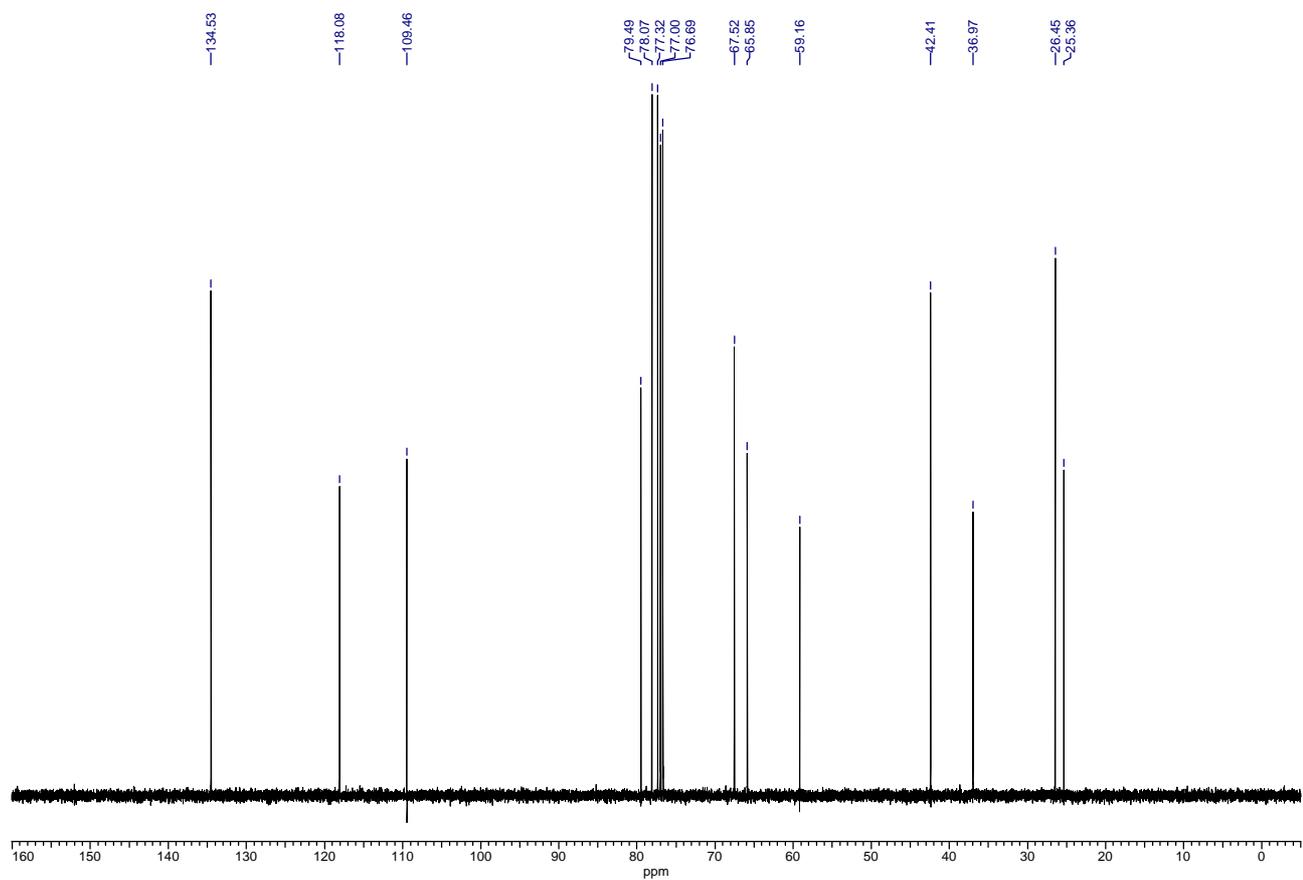
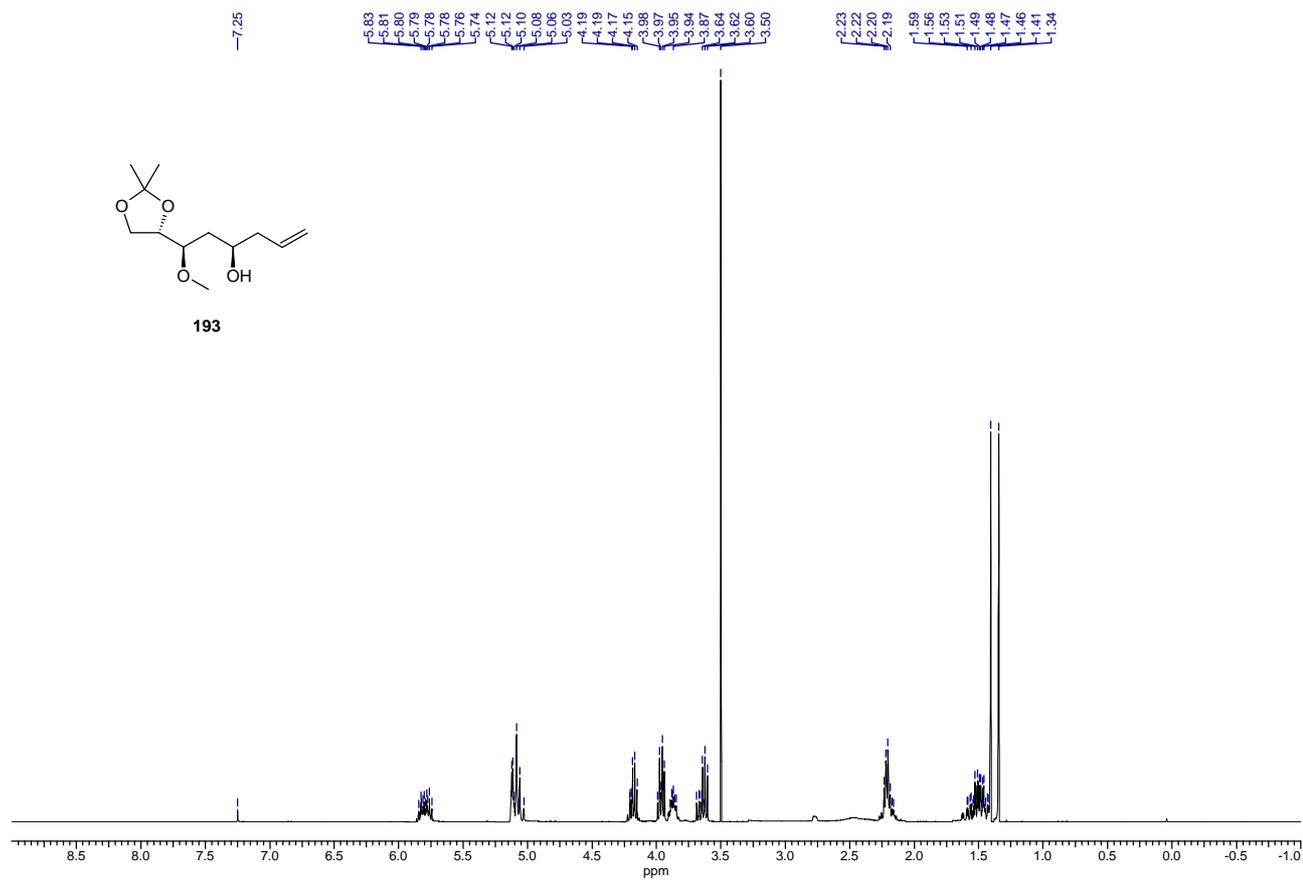


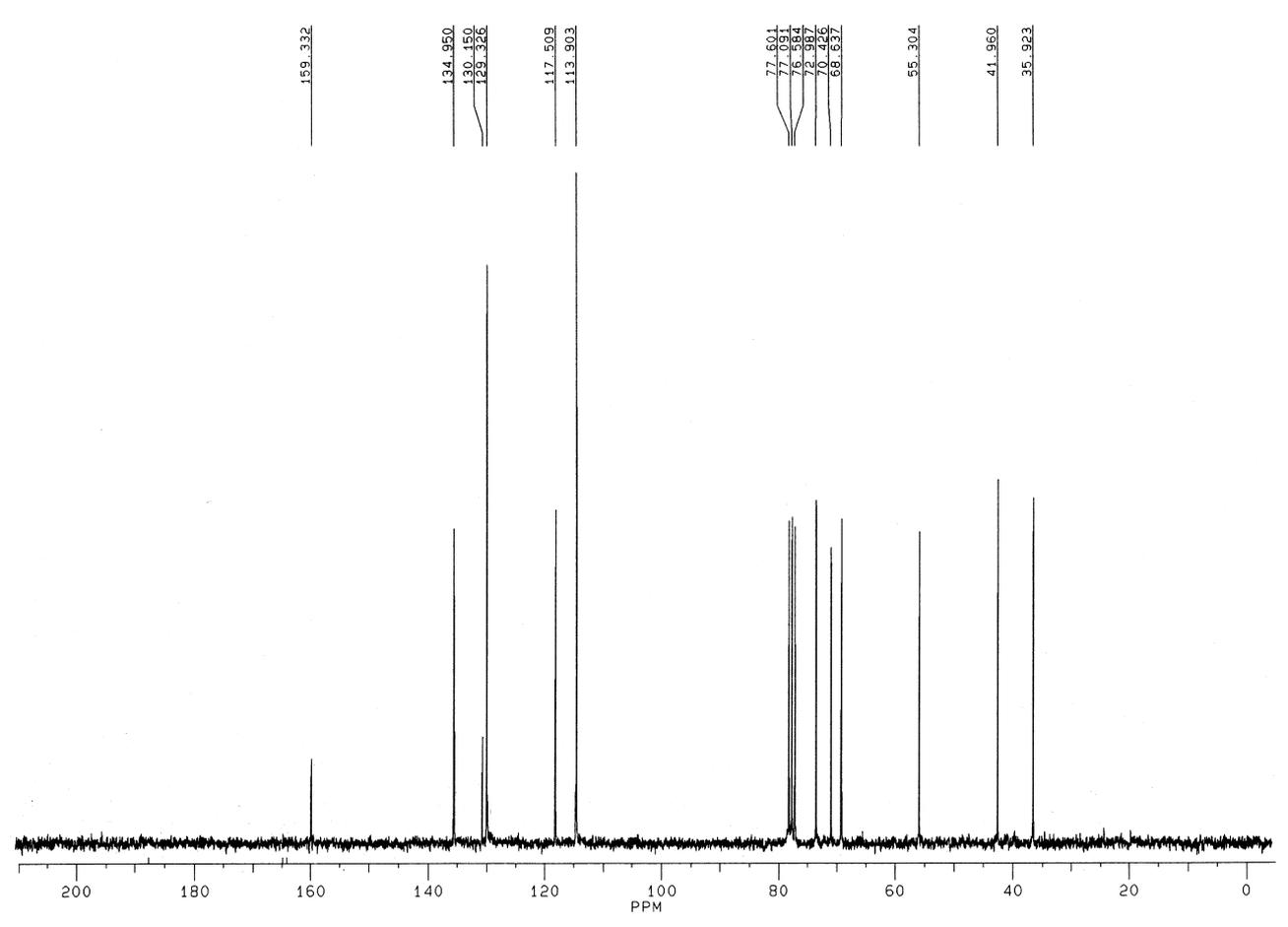
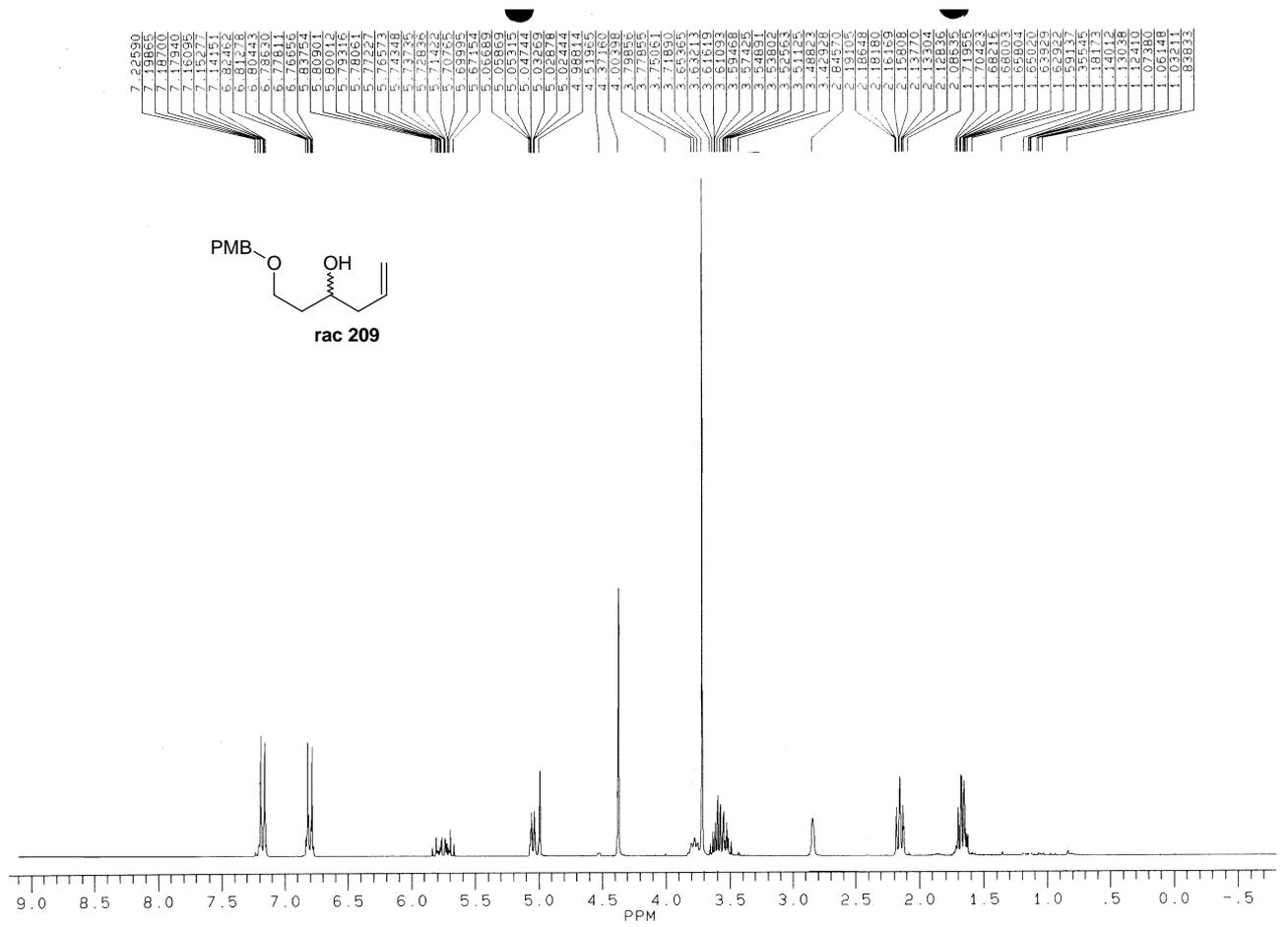


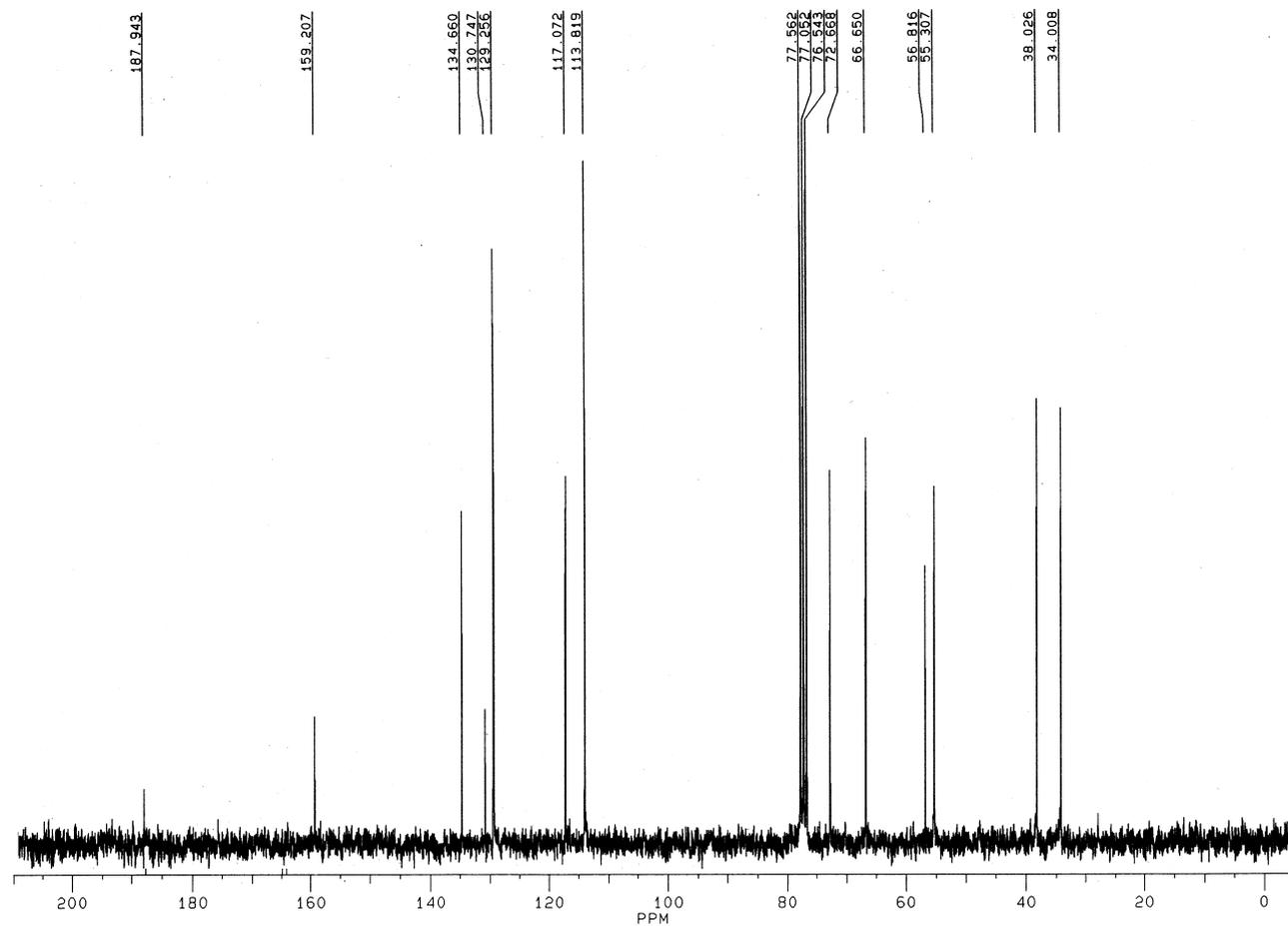
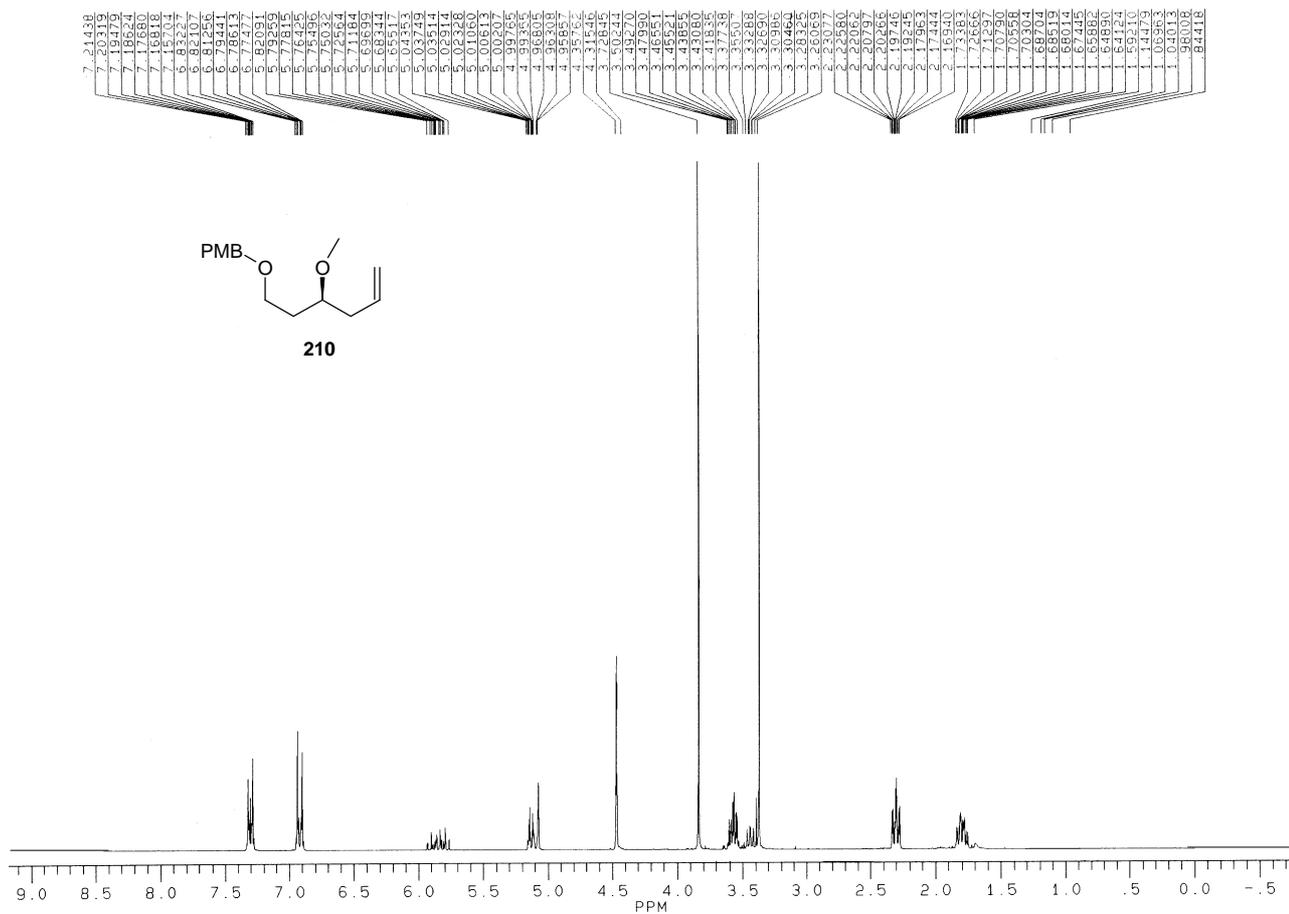


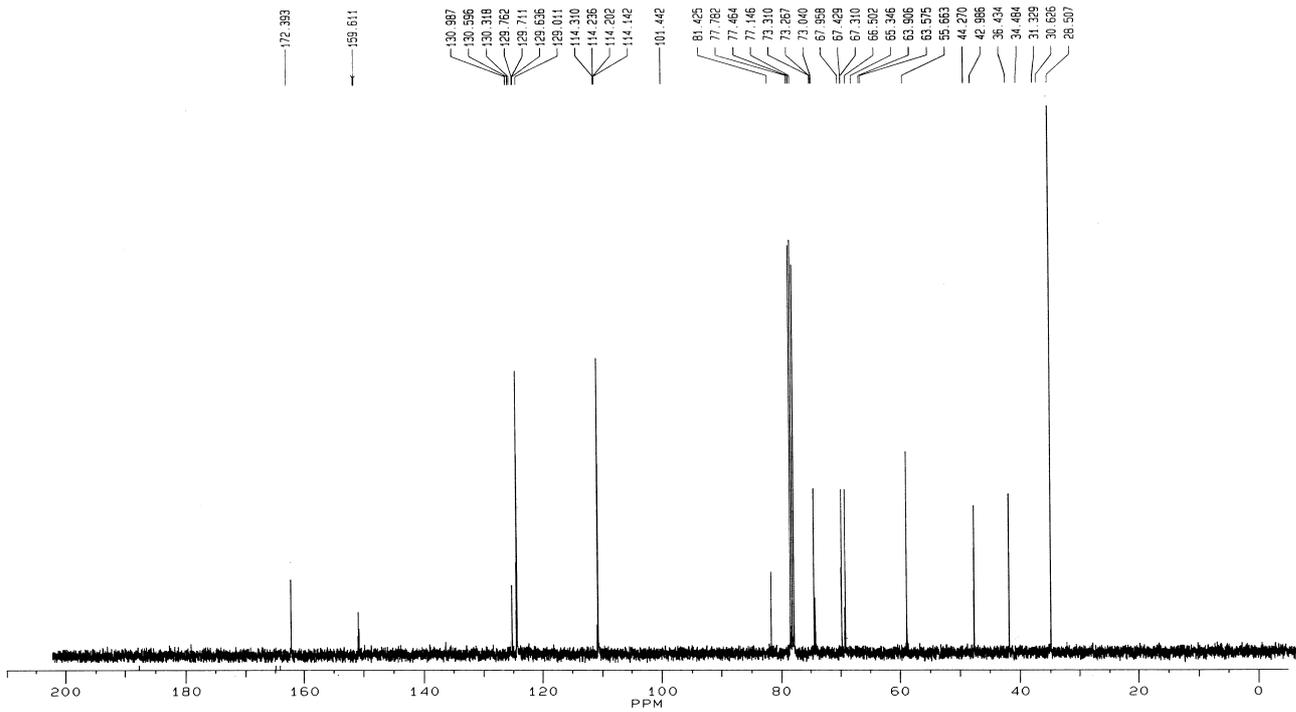
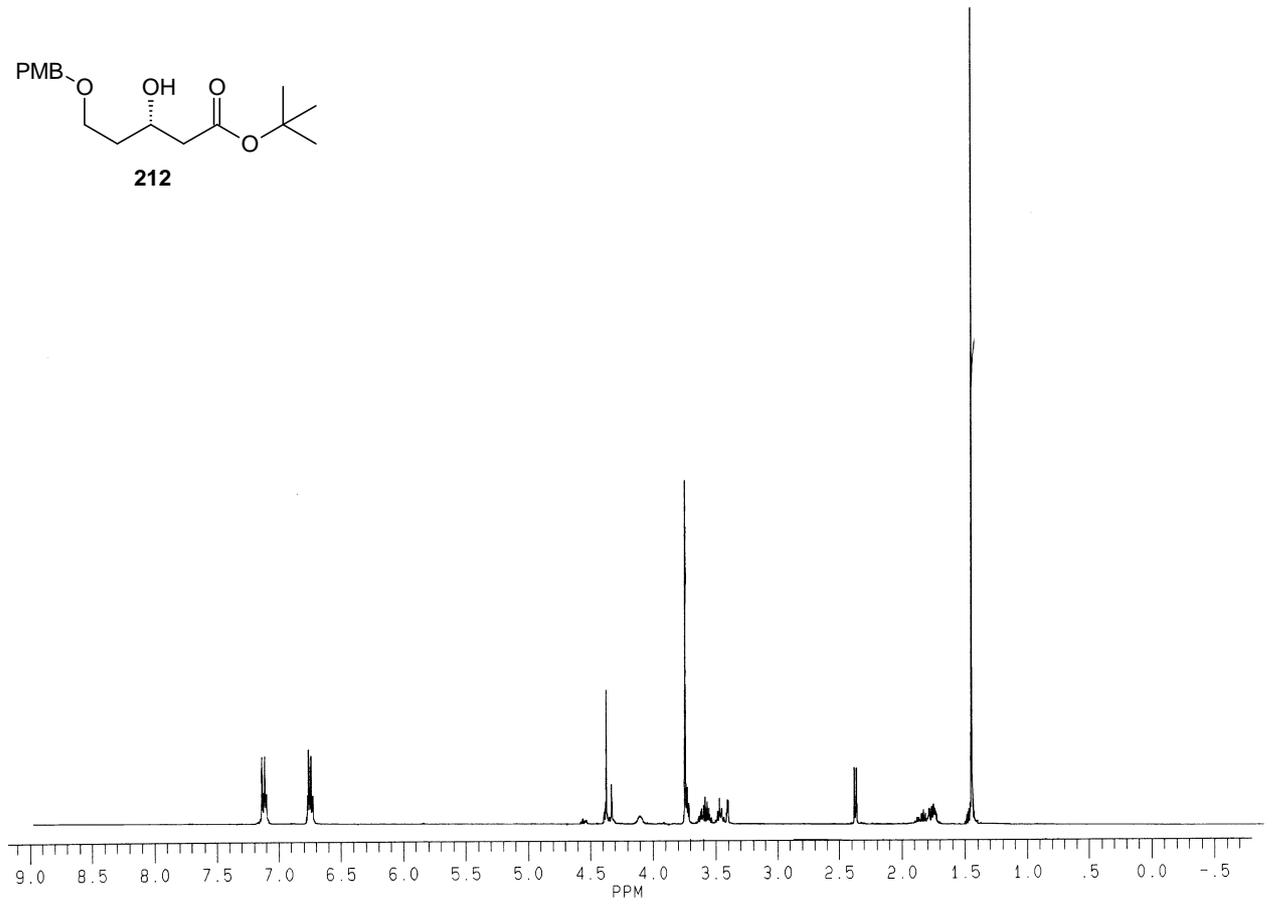
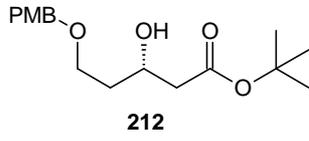
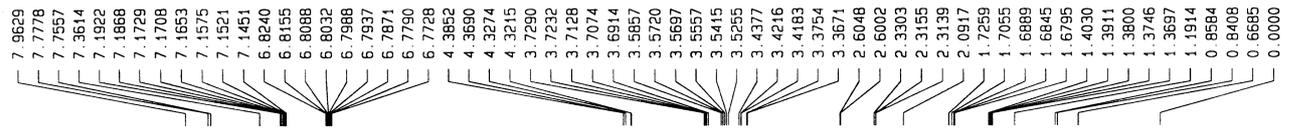


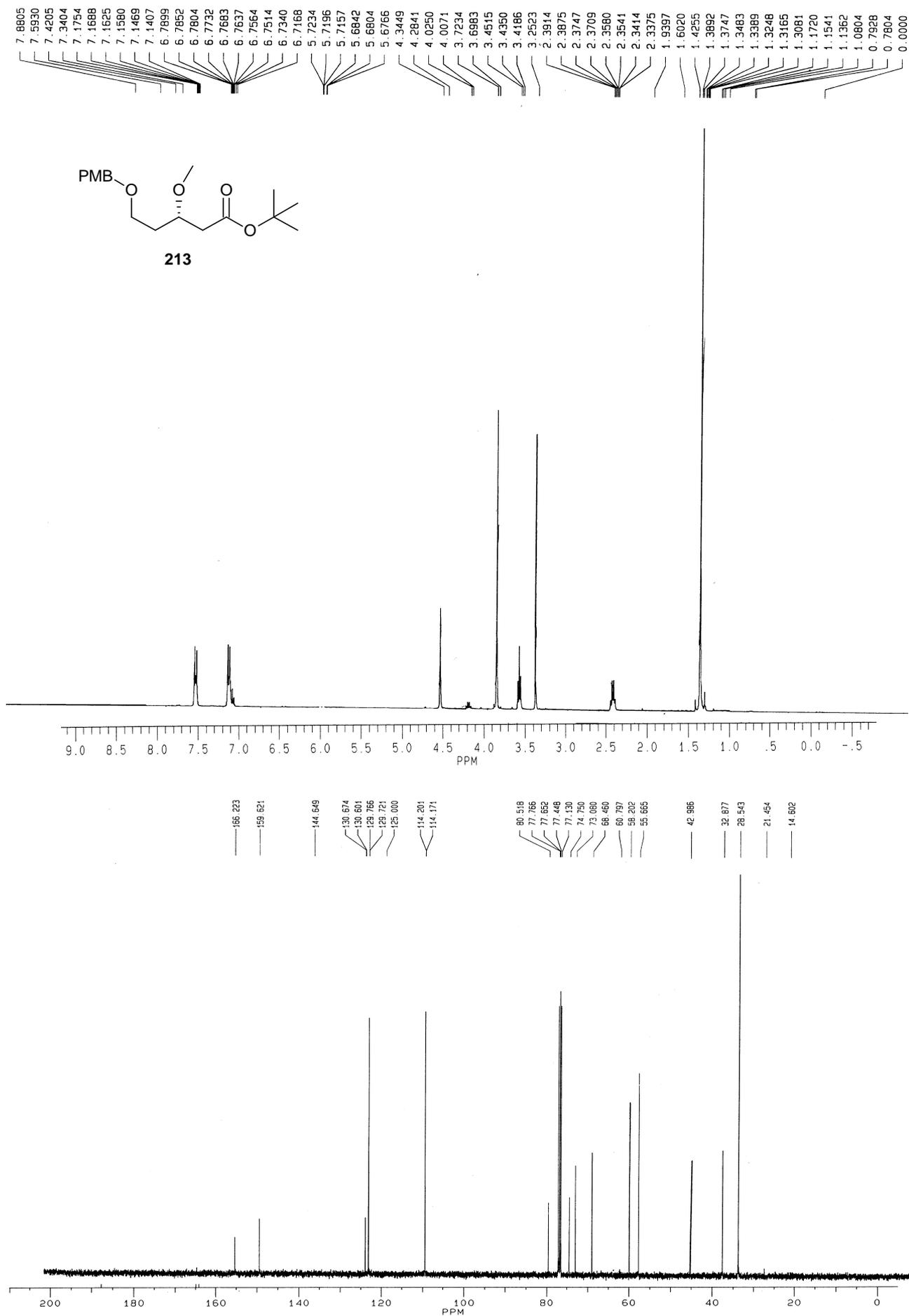












Meine Akademischen Lehrer waren:

K. Albert, E. Bayer, M. Brendle, H. Eckstein, G. Gauglitz, W. Göpel, G. Häfelinger,
H. Hagenmaier, M. Hanack, D. Hoffmann, V. Hoffmann, G. Jung, S. Kemmler-Sack, W. Koch,
B. Koppenhöfer, D. Krug, N. Kuhn, E. Lindner, H. Mayer, M. E. Maier, U. Nagel, H.
Oberhammer, D. Oelkrug, H. Pauschmann, G. Pausewang, H. Pommer, B. Rieger, V. Schurig,
E. Schweda, F. F. Seelig, H.-U. Siehl, H. Stegmann, J. Strähle, W. Voelter, K.-P. Zeller, C.
Ziegler

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Michael Bugl
Geburtsdatum: 28 Mai 1970
Geburtsort: Tübingen

Schulbildung

1976-1981 Uhland-Ludwig Grundschule in Wurmlingen
1981-1991 Kepler Gymnasium in Tübingen, Abitur Juni 1991
1991-1992 Bundeswehr

Universitätsausbildung

Okt. 1992-Juni 1998 Studium der Chemie an der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen
Nov. 1997 Mündliche Diplomprüfung
Jan. 1998-Juni 1998 Anfertigung der Diplomarbeit am Institut für org. Chemie
Eberhard-Karls-Universität unter Anleitung von Prof. M. E.
Maier. Thema: Synthese von Spiroverbindungen durch
Metathesereaktion
Juli 1998-März 2002 Anfertigung der vorliegenden Dissertation am Institut für org.
Chemie Eberhard-Karls-Universität unter Anleitung von Prof.
M. E. Maier. Thema: Synthese-Studien zu Bausteinen von
Epothilon und Pelorusid A
Oktober 2002 Mündliche Promotionsprüfung