

# Studien zur enantioselektiven Synthese des marinen Makrolactons (–)-Dictyostatin

---

DISSERTATION

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

**2010**

vorgelegt von

**Hartmut Röhm**

Tag der mündlichen Prüfung: 19. August 2010

Dekan: Prof. Dr. L. Wesemann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. M. E. Maier

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Th. Ziegler

## *Meiner Familie*

*„Wissenschaftliche Forschung läuft immer darauf hinaus, dass es plötzlich mehrere Probleme gibt, wo es früher ein einziges gegeben hat.“*

Norman Mailer (1923 – 2007)

Teile der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht:

„Chemoenzymatic Synthesis of the C10–C23 Segment of Dictyostatin“, E. Prusov, H. Röhm, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1025-1028.

Posterpräsentationen:

H. Röhm, M. E. Maier, “*Highly Enantioselective Approach To (–)-Dictyostatin*”, Intensive Course “Medicinal Chemistry“, University of Natural Sciences, Ho-Chi-Minh-City, Vietnam, 31. Oktober – 3. November 2006.

H. Röhm, J. K. Jägel, M. E. Maier, “*The Total Synthesis Of The Marine Macrolactone (–)-Dictyostatin*”, Chemical Genomics Workshop, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland, 5. – 6. März 2007.

H. Röhm, J. K. Jägel, M. E. Maier, “*The Total Synthesis Of The Marine Macrolactone (–)-Dictyostatin*”, 4<sup>th</sup> Status Seminar Chemical Biology – “From total synthesis to therapeutic strategies”, DECHEMA-Haus, Frankfurt/Main, Deutschland, 26. – 27. November 2007.

Vorträge:

“*Total Synthesis of (–)-Dictyostatin*”, Intensive Course “Medicinal Chemistry“, University of Natural Sciences, Ho-Chi-Minh-City, Vietnam, 31. Oktober – 3. November 2006.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2005 bis August 2010 unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Martin E. Maier für die interessante und anspruchsvolle Aufgabenstellung und die hervorragende Betreuung während der Promotion. Zudem möchte ich mich für die Möglichkeit der Teilnahme an zahlreichen Tagungen und für das mir offen entgegengebrachte Vertrauen bei technischen und planerischen Problemstellungen explizit bedanken.

Prof. Dr. Thomas Ziegler danke ich für die bereitwillige Übernahme des Zweitgutachtens und für seine hilfreichen Ratschläge zur Verwendung von Enzymen in der organischen Synthese.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern des Chemischen Instituts, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben: Dr. Dorothee Wistuba und Graeme Nicholson für die Aufnahme der hochaufgelösten FT-ICR-Massenspektren sowie die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels HPLC- beziehungsweise GC-MS. Robert Barth, Walter Schaal und Eberhard Braun für ihre Hilfsbereitschaft bei sämtlichen technischen Problemen, sowie Thomas Nieß, Karin Rein und Cornelia Halder für die unbürokratische Anfertigung, Reparatur und Bestellung aller benötigten Glasgeräte.

Mein herzlicher Dank gilt Maria Munari für die unermüdliche Hilfe bei der Bereitstellung von Chemikalien und Ihre stets freundliche und hilfsbereite Art, die das Arbeiten im Labor sehr erleichterte und angenehm machte.

Claudia Braun und Olga Strassheim danke ich für die Synthese und Aufreinigung wichtiger Zwischenstufen und Reagenzien, sowie die Unterstützung bei diversen Praktika.

Ebenso gilt mein Dank allen Kollegen des Arbeitskreises von Prof. Dr. Martin E. Maier für die gute Zusammenarbeit und die angenehme Arbeitsatmosphäre. Besonders möchte ich mich bei Dr. Stephan Kinast, Dr. Jan Ritschel, Timo Mayer, Sven Müller, Sarah Müller, Max Wohland und Jochen Neumaier für die wissenschaftlich wertvollen Diskussionen, sowie für die gelegentlichen abendlichen Ablenkungen bedanken.

Meinen Freunden danke ich aufrichtig für ihre treue Freundschaft, die uns seit vielen Jahren verbindet und auf die ich mich in allen Lebenslagen getrost verlassen kann.

Meiner Familie danke ich von ganzem Herzen für die ausdauernde Unterstützung und den Rückhalt, die mir weit über Schule, Studium und Promotion hinaus zu Teil wurde und ohne die diese Arbeit nicht zu Stande gekommen wäre. Das fortwährend ehrliche Interesse an meiner persönlichen Entwicklung und meiner wissenschaftlichen Arbeit war mir Motivation und Antrieb bei allen zu bewältigenden Herausforderungen.

Ebenso danke ich von ganzem Herzen Christine Winterle, die als Freundin und Kollegin immer direkt mit den Höhen und Tiefen die eine solche Arbeit mit sich bringt konfrontiert war. Für Ihre Liebe und die Unterstützung in allen wissenschaftlichen und privaten Belangen, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, bin ich Ihr aufrichtig dankbar.



---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 EINLEITUNG</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2 THEORETISCHER HINTERGRUND</b>                                 | <b>5</b>  |
| <b>2.1 Grundlagen der Krebsbekämpfung</b>                          | <b>5</b>  |
| 2.1.1 Definition von Krebs und dessen statistische Einordnung      | 5         |
| 2.1.2 Kennzeichen von malignen Tumoren und deren Entstehung        | 5         |
| 2.1.3 Allgemeine Behandlungsmethoden von malignen Tumoren          | 6         |
| 2.1.4 Die Phasen des Zellzyklus                                    | 7         |
| 2.1.5 Verschiedene Klassen von Cytostatika <sup>[19]</sup>         | 10        |
| 2.1.6 Das Cytoskelett und die Wirkung von Mitosehemmstoffen        | 13        |
| 2.1.7 Dictyostatin und Discodermolid                               | 17        |
| 2.1.8 Struktur-Wirkungs-Beziehung bei Dictyostatin                 | 18        |
| <b>2.2. Bisherige Synthesen von Dictyostatin</b>                   | <b>20</b> |
| 2.2.1 Synthese nach Paterson <sup>[12]</sup>                       | 20        |
| 2.2.2 Synthese nach Curran <sup>[13]</sup>                         | 25        |
| 2.2.3 Synthese nach Phillips <sup>[65]</sup>                       | 29        |
| 2.2.4 Synthese nach Ramachandran <sup>[74]</sup>                   | 34        |
| 2.2.5 Weitere Synthesen von Dictyostatin                           | 38        |
| <b>2.3 Schlüsselreaktion und Reaktionsmechanismen</b>              | <b>41</b> |
| 2.3.1 Asymmetrisch induzierte Desymmetrisierung                    | 41        |
| 2.3.2 Asymmetrische Aldol-Additionen                               | 44        |
| 2.3.3 Stereoselektive Addition chiraler Allenylzinkate an Aldehyde | 49        |
| 2.3.4 Diastereoselektive Reduktion von $\beta$ -Hydroxyketonen     | 52        |
| 2.3.5 Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung                                 | 56        |
| <b>3 AUFGABENSTELLUNG</b>  | <b>60</b> |
| <b>4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION</b>                                 | <b>61</b> |
| <b>4.1 Retrosynthetische Analyse von (-)-Dictyostatin</b>          | <b>61</b> |
| <b>4.2 Synthese nach Prusov</b>                                    | <b>63</b> |

---

|  |            |
|--|------------|
| <b>4.3 Synthesen wichtiger Grundbausteine</b>  | <b>68</b>  |
| 4.3.1 <i>meso</i> -2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid   | 68         |
| 4.3.2 (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-5-Acetoxy-2,4-dimethyl-1-pentanol                          | 70         |
| 4.3.2 Abiko-Reagenz und Dicyclohexylbortriflat   | 73         |
| 4.3.3 Dipropionat-Evans-Reagenz und Zinn(II)-triflat                                       | 73         |
| 4.3.4 (1 <i>S</i> )-1-Methyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-ynylmethansulfonat                   | 74         |
| 4.3.5 Darstellung von 3-TBSO-Propanal <b>2-49</b>  | 76         |
| <b>4.4 Synthese des C1-C9-Fragmentes</b>   | <b>77</b>  |
| 4.4.1 Marshall-Tamaru-Reaktion zur Etablierung der C6,C7- <i>anti</i> -Stereochemie        | 77         |
| 4.4.2 Etablierung des C1,C5-(2 <i>Z</i> ,4 <i>E</i> )-Dienoats durch Suzuki-Kreuzkupplung  | 78         |
| <b>4.5 Synthese des C10-C26-Fragmentes</b>   | <b>79</b>  |
| 4.5.1 Synthese von Aldehyd <b>4-8</b> mittels C2-Kettenverlängerung                        | 79         |
| 4.5.2 Komplettierung der C12-C14- <i>anti,syn</i> -Stereotriade durch Abiko-Aldol-Reaktion | 82         |
| 4.5.2 Etablierung der C19-C22- <i>syn,syn,anti</i> -Stereotetrad                           | 84         |
| 4.5.3 Auxiliarabspaltung und Fertigstellung von Aldehyd <b>4-6</b>                         | 86         |
| 4.5.4 Etablierung der terminalen ( <i>Z</i> )-Dien-Einheit                                 | 88         |
| 4.5.5 Darstellung von ( <i>Z</i> )-Vinyljodid <b>4-4</b>                                   | 89         |
| <b>4.5 Fragmentkupplung von (<i>Z</i>)-Vinyljodid 4-4 und Aldehyd 2-224</b>                | <b>91</b>  |
| 4.5.1. Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung  | 91         |
| 4.5.2. Vinylzinkat-Addition nach Williams  | 93         |
| 4.5.3 Versuch der Fertigstellung der Synthese  | 94         |
| <b>4.6. Alternative Route</b>  | <b>96</b>  |
| 4.6.1 Retrosynthese der alternativen Route   | 96         |
| 4.6.2 Darstellung von $\beta$ -Ketophosphonat <b>4-87</b>                                  | 97         |
| 4.6.3 Fragmentkupplung mittels Still-Gennari-Olefinierung                                  | 98         |
| 4.6.4 Diastereoselektive Reduktion der C9-Carbonylgruppe                                   | 99         |
| 4.6.5 Versuch der Darstellung von <i>seco</i> -Säure <b>4-97</b>                           | 100        |
| 4.6.6 Darstellung des freien C21-Alkohols <b>4-99</b>                                      | 101        |
| 4.6.7 Versuch der Verseifung von Ester <b>4-87</b> und Ester <b>4-91</b>                   | 102        |
| <b>4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse</b>  | <b>103</b> |



---

|   |            |
|---|------------|
| <b>5 AUSBLICK</b>   | <b>105</b> |
| <b>6 EXPERIMENTELLER TEIL</b>                                 | <b>107</b> |
| <b>6.1 Arbeitstechniken</b>                                   | <b>107</b> |
| 6.1.1 Chemikalien und Lösungsmittel                           | 107        |
| 6.1.2 Präparative Chromatographie                             | 107        |
| <b>6.2 Spektroskopie und Analytik</b>                         | <b>108</b> |
| 6.2.1 High Performance Liquid Chromatography (HPLC)           | 108        |
| 6.2.2 <sup>1</sup> H-NMR-Spektroskopie                        | 108        |
| 6.2.3 <sup>13</sup> C-NMR-Spektroskopie                       | 108        |
| 6.2.3 Schmelzpunktbestimmung                                  | 109        |
| 6.2.4 Massenspektrometrie                                     | 109        |
| 6.2.5 IR-Spektroskopie  | 109        |
| 6.2.6 Polarimetrie  | 109        |
| <b>6.3 Arbeitsvorschriften</b>                                | <b>109</b> |
| 6.3.1 Synthese literaturbekannter Verbindungen und Reagenzien | 110        |
| 6.3.2 Synthese neuer Verbindung                               | 130        |
| <b>7 SPEKTRENANHANG</b>                                       | <b>158</b> |
| <b>8 LITERATURVERZEICHNIS</b>                                 | <b>195</b> |

## Abkürzungen

|                         |  |
|-------------------------|--|
| °                       | Grad   |
| <b>abs.</b>             | absoluiert   |
| <b>Abb.</b>             | Abbildung  |
| <b>ABC</b>              | ATP-bindende Kasette ( <i>ATP-binding cassette</i> )                   |
| <b>Ac</b>               | Acetyl-  |
| <b>acac</b>             | Acetylacetonat   |
| <b>ACN</b>              | Acetonitril  |
| <b>ADS</b>              | asymmetrische Desymmetrisierung ( <i>asymmetric desymmetrization</i> ) |
| <b>aq.</b>              | in wässriger Lösung ( <i>aqua</i> )                                    |
| <b>ATP</b>              | Adenosintriphosphat  |
| <b>Bn</b>               | Benzyl-  |
| <b>ber.</b>             | berechnet  |
| <b>Bu</b>               | Butyl-   |
| <b>BuLi</b>             | Butyllithium   |
| <b>Bz</b>               | Benzoyl-   |
| <b>c</b>                | Konzentration  |
| °C                      | Grad Celsius   |
| <b>CAN</b>              | Ammoniumcer(IV)-nitrat (Cerammoniumnitrat)                             |
| <b>CatBH</b>            | Catecholboran  |
| <b>CDCl<sub>3</sub></b> | Deuteriochloroform   |
| <i>cis</i>              | zusammen   |
| <b>COSY</b>             | Korrelationsspektroskopie ( <i>Correlation Spectroscopy</i> )          |
| <b>Crt</b>              | Crotyl-  |
| <b>CSA</b>              | Camphersulfonsäure ( <i>Camphorsulfonic acid</i> )                     |
| <b>CuTC</b>             | Kupfer-thiophen-2-carboxylat   |
| <b>Cy</b>               | Cyclohexyl-  |
| $\delta$                | Chemische Verschiebung in ppm  |
| <i>d</i>                | <i>deutero-</i>  |
| <b>d</b>                | Dublett  |
| <b>dba</b>              | Dibenzylidenaceton   |
| <b>DBU</b>              | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en                                      |
| <b>dd</b>               | Dublett vom Dublett  |
| <b>DC</b>               | Dünnschichtchromatographie   |
| <b>DCC</b>              | Dicyclohexylcarbodiimid  |
| <b>DCM</b>              | Methylenchlorid (Dichlormethan)  |

---

|                |  |
|----------------|--|
| <b>DDQ</b>     | 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon<br>( <i>2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone</i> )                                     |
| <b>DEAD</b>    | Azodicarbonsäurediethylester (Diethylazodicarboxylat)  |
| <b>DEPT</b>    | Verzerrungsfreie Kontrastverstärkung durch Polarisationstransfer<br>( <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i> ) |
| <b>dest.</b>   | destilliert  |
| <b>DET</b>     | Weinsäurediethylester (Diethyltartrat)   |
| <b>DHK</b>     | Dreihalskolben   |
| <b>DIAD</b>    | Azodicarbonsäurediisopropylester (Diisopropylazodicarboxylat)  |
| <b>DIBAL-H</b> | Diisobutylaluminiumhydrid  |
| <b>DIPEA</b>   | Hünigs-Base (Diisopropylethylamin)   |
| <b>DMAP</b>    | 4-Dimethylaminopyridin   |
| <b>DMP</b>     | 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benzidoxol-3( <i>1H</i> )-on<br>(Dess-Martin-Periodinan)  |
| <b>DMPU</b>    | 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2( <i>1H</i> )-pyrimidinon<br>(Dimethylpropylenurea)   |
| <b>DMS</b>     | Dimethylsulfid   |
| <b>DMSO</b>    | Dimethylsulfoxid   |
| <b>DNA</b>     | Desoxyribonucleinsäure ( <i>Deoxyribonucleic acid</i> )  |
| <b>dppf</b>    | 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen  |
| <b>dr</b>      | Diastereomerenverhältnis ( <i>diastereomeric ratio</i> )   |
| <b>dTMP</b>    | Desoxythymidinmonophosphat   |
| <b>dUMP</b>    | Desoxyuridinmonophosphat   |
| <b>E</b>       | entgegen ( <i>trans</i> )  |
| <b>ee</b>      | Enantiomerenüberschuss ( <i>enantiomeric excess</i> )  |
| <b>EI</b>      | Elektronenstoß-Ionisation  |
| <b>eq.</b>     | molare Äquivalente ( <i>equivalents</i> )  |
| <b>er</b>      | Enantiomerenverhältnis ( <i>enantiomeric ratio</i> )   |
| <b>ESI</b>     | Elektronenspray-Ionisation   |
| <b>Et</b>      | Ethyl-   |
| <b>et al.</b>  | und andere ( <i>et alii</i> )  |
| <b>EtOAc</b>   | Ethylacetat  |
| <b>eV</b>      | Elektronenvolt   |
| <b>FT-IR</b>   | Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie  |
| <b>Fur</b>     | Furanyl- (Furyl-)  |
| <b>GC-MS</b>   | Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie   |
| <b>gef.</b>    | gefunden   |

---

|                      |  |
|----------------------|--|
| <b>GDP</b>           | Guanosindiphosphat   |
| <b>GTP</b>           | Guanosintriphosphat  |
| <b>h</b>             | Stunde   |
| <b>HMPT</b>          | Hexamethylphosphorsäuretriamid ( <i>Synonym: HMPA</i> )  |
| <b>HPLC</b>          | Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie<br>( <i>High Performance Liquid Chromatography</i> ) |
| <b>HRMS</b>          | hochauflösende Massenspektrometrie<br>( <i>High Resolution Mass Spectroscopy</i> )             |
| <b>HWE</b>           | Horner-Wadsworth-Emmons  |
| <b>Hz</b>            | Hertz  |
| <i>i</i>             | <i>iso-</i> (Alkyl) / <i>ipso-</i> (Aryl)  |
| <b>IBX</b>           | 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i> )-on-1-oxid<br>( <i>o-Iodoxybenzoic acid</i> )          |
| <b>ipc</b>           | Isopinocampheyl-   |
| <b>IR</b>            | Infrarot   |
| <b>IUPAC</b>         | <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>                                       |
| <b>J</b>             | Kopplungskonstante   |
| <b>kat.</b>          | Katalytisch  |
| <b>Kat.</b>          | Katalysator  |
| <b>KHMDS</b>         | Kaliumhexamethyldisilazid  |
| <b>kPa</b>           | Kilopascal (10 <sup>3</sup> Pascal)  |
| <b>K-Selectrid</b>   | Kalium-tri-sec.-butylborhydrid   |
| <b>LAB</b>           | Lithiumaminoborhydrid  |
| <b>LDA</b>           | Lithiumdiisopropylamin   |
| <b>LiHMDS</b>        | Lithiumhexamethyldisilazid   |
| <b>Lsg.</b>          | Lösung   |
| <i>m</i>             | <i>meta</i>  |
| <b>M</b>             | molar  |
| <b>MAP</b>           | Mikrotubuli-assoziiertes Protein   |
| <b>MBT</b>           | Benzothiazol-2-thiol (2-Mercaptobenzothiazol)  |
| <b><i>m</i>-CPBA</b> | <i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure ( <i>m-Chloroperoxybenzoic acid</i> )                         |
| <b>MDR</b>           | Multiple Arzneimittelresistenz ( <i>Multiple Drug Resistance</i> )                             |
| <b>Me</b>            | Methyl-  |
| <b>Mes</b>           | 2,4,6-Trimethylphenyl- (Mesityl-)  |
| <b>mg</b>            | Milligramm   |
| <b>min</b>           | Minuten  |
| <b>mL</b>            | Milliliter   |

---

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>mmol</b>             | Millimol  |
| <b>MOM</b>              | Methoxymethyl-  |
| <b>MS</b>               | Massenspektrometrie / Massenspektrum  |
| <b>Ms</b>               | Methansulfonyl- (Mesyl-)  |
| <b>MTOC</b>             | Mikrotubuli-organisierendes Zentrum ( <i>Microtubule-organizing center</i> )              |
| $m/z$                   | Masse-Ladungs-Verhältnis  |
| <b>N</b>                | Normal  |
| <b>n.d.</b>             | nicht detektiert  |
| <b>NaHMDS</b>           | Natriumhexamethyldisilazid  |
| <b><i>n</i>-Hex.</b>    | <i>n</i> -Hexan   |
| <b>NHK</b>              | Nozaki-Hiyama-Kishi   |
| <b>NIS</b>              | <i>N</i> -Iodsuccinimid   |
| <b>NMO</b>              | <i>N</i> -Morpholin- <i>N</i> -oxid   |
| <b>NMP</b>              | <i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidinon   |
| <b>NMR</b>              | Kernmagnetische Resonanz ( <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> )                            |
| <b>NOESY</b>            | Kern-Overhauser-Effekt-Spektroskopie<br>( <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i> ) |
| <b><i>o</i></b>         | <i>ortho</i>  |
| <b>OHA</b>              | 1,2,3,4,6,7,8,9-Octahydroantraceny-   |
| <b>Ox.</b>              | Oxidation   |
| <b><i>p</i></b>         | <i>para</i>   |
| <b>PADA</b>             | Kaliumazodicarboxylat ( <i>Potassium azodicarboxylate</i> )                               |
| <b>PCC</b>              | Pyridiniumchlorochromat   |
| <b>PE</b>               | Petrolether   |
| <b>PFL</b>              | <i>Pseudomonas Fluorescens Lipase</i>   |
| <b>PG</b>               | Schutzgruppe ( <i>protecting group</i> )  |
| <b>PGP</b>              | <i>p</i> -Glykoprotein  |
| <b>pH</b>               | negativ dekadischer Logarithmus der Protonenaktivität<br>( <i>potentia Hydrogenii</i> )   |
| <b>Ph</b>               | Phenyl-   |
| <b>Phe</b>              | Phenylalanin  |
| <b><math>p_i</math></b> | Säuleneingangsdruck (GC)  |
| <b>Piv</b>              | Pivaloyl-   |
| <b>PLE</b>              | <i>Porcine Liver Esterase</i>   |
| <b>PMB</b>              | <i>para</i> -Methoxybenzyl-   |
| <b>PMP</b>              | <i>para</i> -Methoxyphenyl-   |
| <b>Por.</b>             | Porengröße  |

---

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>PPL</b>             | <i>Porcine Pancreatic Lipase</i>                                       |
| <b>PPh<sub>3</sub></b> | Triphenylphosphin  |
| <b>ppm</b>             | <i>parts per million</i>   |
| <b>PPTS</b>            | Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat                                   |
| <b><i>p</i>-TSA</b>    | <i>para</i> -Toluolsulfonsäure ( <i>p</i> -Toluenesulfonic acid)       |
| <b>Pr</b>              | Propyl-  |
| <b>q</b>               | Quartett   |
| <b>quant.</b>          | quantitativ  |
| <b>R</b>               | rechts ( <i>rectus</i> )   |
| <b><i>rac</i></b>      | Racemat  |
| <b>Red.</b>            | Reduktion  |
| <b>R<sub>f</sub></b>   | Retentionsfaktor (DC)  |
| <b><i>rr</i></b>       | Regiomerengenverhältnis ( <i>regiomer ratio</i> )                      |
| <b>RT</b>              | Raumtemperatur (~23 °C)  |
| <b>s</b>               | Singulett (NMR) / stark (IR) / Sekunde (Zeit)                          |
| <b>S</b>               | links ( <i>sinister</i> )  |
| <b>SAR</b>             | Struktur-Wirkungs-Beziehung ( <i>Structure-Activity-Relationship</i> ) |
| <b>SC</b>              | Säulenchromatographie  |
| <b><i>t</i></b>        | <i>tertiär</i> -   |
| <b>t</b>               | Triplett   |
| <b>Tab.</b>            | Tabelle  |
| <b>TBAF</b>            | Tetrabutylammoniumfluorid  |
| <b>TBAI</b>            | Tetrabutylammoniumiodid  |
| <b>TBDPS</b>           | <i>tert</i> -Butyl(diphenylsilyl)-                                     |
| <b>TBS</b>             | <i>tert</i> -Butyl(dimethylsilyl)-                                     |
| <b>TBSOTf</b>          | <i>tert</i> -Butyl(dimethylsilyl)trifluormethansulfonat                |
| <b>TC</b>              | Thiophen-2-carboxylat  |
| <b>TCBC</b>            | 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid   |
| <b>TEA</b>             | Triethylamin   |
| <b>TEMPO</b>           | 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxid                                  |
| <b><i>tert</i></b>     | <i>tertiär</i> -   |
| <b>TES</b>             | Triethylsilyl-   |
| <b>Tf</b>              | Trifluormethansulfonyl- (-triflat)                                     |
| <b>TFE</b>             | 2,2,2-Trifluorethyl-   |
| <b>TIPS</b>            | Triisopropylsilyl-   |
| <b>THF</b>             | Tetrahydrofuran  |
| <b>THP</b>             | Tetrahydropyran  |

---

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b>TMS</b>          | Trimethylsilyl-                        |
| <b>Tr</b>           | Triphenylmethyl- (Trityl-)             |
| <b><i>trans</i></b> | entgegen                               |
| <b>Triflat</b>      | Trifluormethansulfonat                 |
| <b>Ts</b>           | <i>para</i> -Toluoylsulfonyl- (Tosyl-) |
| <b>u</b>            | Atommasseneinheit                      |
| <b>UV</b>           | Ultraviolett                           |
| <b>Val</b>          | Valin                                  |
| <b>Z</b>            | zusammen ( <i>cis</i> )                |





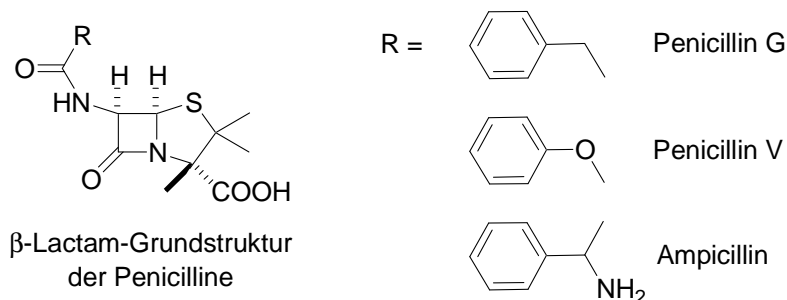
## 1 Einleitung

Schon früh in der menschlichen Entwicklungsgeschichte beginnt die Suche nach nützlichen bioaktiven Substanzen, wie Heil- und Arzneimitteln oder traditionellen Rauschmitteln. Was zunächst rein empirisch beginnt durchlief eine lange soziokulturelle Entwicklung und ist heute eine wichtige interdisziplinäre Wissenschaft, deren Bedeutung stetig zunimmt. Neben modernsten Extraktions-, Isolierungs- und Analysemethoden wird in letzter Zeit verstärkt auf ethnobotanische Erkenntnisse gesetzt, um die Suche nach geeigneten Wirkstoffquellen gezielter und effizienter zu gestalten. Bei vielen Forschungsprojekten weltweit wird im Vorfeld in alten Schriften über Arznei- und Heilpflanzen recherchiert und traditionelle Heiler und Medizinmänner zu Rate gezogen, bevor die lokale Evaluierung beginnt.<sup>[1]</sup>

Ein klassisches Beispiel für die Entwicklung eines Medikamentes auf ethnobotanischer Grundlage ist die Acetylsalicylsäure. Schon Hippokrates (um 460 bis 370 v. Chr.) ist die schmerzstillende und fiebersenkende Wirkung des Rindenextraktes der Weidengewächse (*Salicaceae*) bekannt. Untersuchungen von Edward Stone für die Royal Society in London im Jahre 1763 bestätigen diese Überlieferungen. 1897 gelingt Felix Hoffmann und Arthur Eichengrün die erste Totalsynthese und zwei Jahre später erfolgte nach „klinischen Studien“ in Halle an der Saale die Markteinführung.<sup>[2]</sup> Erst 1971 wird von Robert J. Vane der genaue Wirkmechanismus der Acetylsalicylsäure aufgeklärt, wofür er 1982 den Nobelpreis für Medizin und Physiologie erhält.<sup>[3]</sup> Heute noch ist sie eines der beliebtesten und umsatzstärksten Medikamente weltweit und wird im 10 000 t-Maßstab produziert.<sup>[4]</sup>

Bei mehr als der Hälfte aller zugelassenen Arzneimittel handelt es sich heute um Naturstoffe, Naturstoffderivate oder Naturstoffanaloga. Auch für die Zukunft besteht die berechtigte Hoffnung neue Wirkstoffe und Leitstrukturen in Pflanzen finden zu können, da von den zur Zeit bekannten etwa 250.000 Pflanzenarten der Erde bisher weniger als 10% systematisch auf ihren potenziellen pharmakologischen Nutzen untersucht worden sind.<sup>[5]</sup>

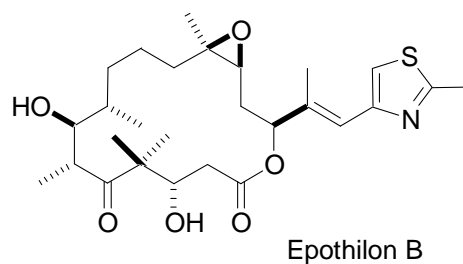
Aber nicht nur Pflanzen werden bei der Suche nach neuen Leitstrukturen untersucht:



**Abb. 1:** Penicilline – Naturstoffe mikrobieller Herkunft

Spätestens seit der Entdeckung des Penicillins (**Abb. 1**) durch Alexander Fleming 1929 stehen auch Mikroorganismen im Fokus der Suche nach neuen Substanzklassen.<sup>[6]</sup> Das Potenzial ist enorm, da die große Zahl der vielfältigen Mikroorganismen kaum abgeschätzt werden kann und bisher nur ein sehr kleiner Teil der bekannten Arten und Stämme kultiviert und auf bioaktive Substanzen untersucht worden ist.<sup>[7]</sup>

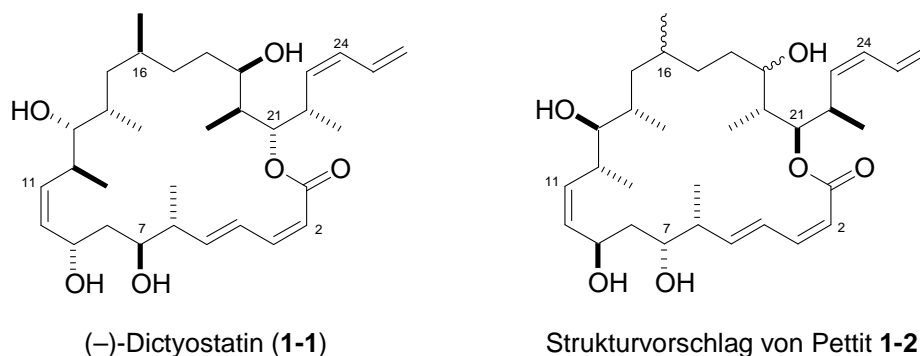
Ein weiteres Beispiel für einen pharmakologisch bedeutenden Naturstoff mikrobieller Herkunft ist Epothilon B (**Abb. 2**), ein Mikrotubuli-stabilisierendes Cytostatikum, welches von Reichenbach und Höfle aus Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isoliert wurde.<sup>[8]</sup>



**Abb. 2:** Strukturformel des von Reichenbach und Höfle isolierten Epothilon B

Das so genannte Bioprospecting ist heute nicht nur auf terrestrische Gebiete beschränkt, welche lediglich 29% der gesamten Erdoberfläche ausmachen. Zunehmend sind Meeresorganismen in den Blickpunkt der Forschung geraten, da die Anpassung des Metabolitprofils an ihre unterschiedlichen Lebensbedingungen eine Vielzahl neuer Leitstrukturen erwarten lässt. Nicht nur extremophile Mikroorganismen aus ungewöhnlichen Habitaten, wie beispielsweise arktischen Meeren oder heißen Tiefseequellen, sind ein lohnendes, bisher nur wenig erforschtes Ziel. Auch fest am Meeresboden verwachsene Korallen oder Schwämme, die sich nur durch Biosynthese geeigneter Toxine und Abwehrstoffe vor Feinden schützen können, sind von großem Interesse bei der Suche nach neuen Substanz- und Wirkstoffklassen.<sup>[1]</sup>

Das dieser Arbeit zu Grunde liegende Polyketid (–)-Dictyostatin (**1-1**) wird 1994 von Pettit bei der gezielten Suche nach Spongistatinen in *Spongia spongia*, einem vor den Malediven heimischen Hornschwamm (*Dictyoceratida*), isoliert und partiell charakterisiert. Da aus etwa 400 kg nassem Schwamm lediglich 1.35 mg ( $3.4 \times 10^{-7}\%$ ) des 22-gliedrigen Makrolactons erhalten werden, kann die dreidimensionale Struktur nicht vollständig aufgeklärt werden. Zellbiologische Tests zeigen, dass (–)-Dictyostatin (**1-1**) sehr stark das Wachstum von Lymphdrüsenleukämiezellen (P388-Mausmakrophagenzellen) inhibiert, weshalb Dictyostatin umgehend patentiert wird.<sup>[9]</sup>



**Abb. 3:** Struktur von (–)-Dictyostatin (1-1) und die von Pettit postulierte Struktur 1-2

2003 gelingt Wright *et al.* die Isolierung von 5.7 mg ( $2.8 \times 10^{-3}\%$ ) reinem (–)-Dictyostatin aus *Corallistidae spongia*, einem in 442 Metern Tiefe vor der jamaikanischen Küste heimischen Kieselchwamm (*Lithistida*). Weitere biologische Untersuchungen an Krebszelllinien zeigen, dass Dictyostatin einen Zellzyklusarrest in der G<sub>2</sub>/M-Phase nach einem Taxol-ähnlichen Mechanismus bewirkt. Außerdem wird gezeigt, dass es im Gegensatz zu Taxol *in vitro* die Polymerisation von Tubulin induziert und auch in der Kälte stabilisiert. Studien an Paclitaxel-resistenten Zelllinien, welche aktives *p*-Glykoprotein ausschütten, zeigen, dass Dictyostatin ein sehr nützlicher Wirkstoff gegen polyresistente Tumore sein könnte.<sup>[10]</sup> Durch intensive zweidimensionale NMR-Spektroskopie mit kopplungsbasierter Konfigurationsanalyse und *Molecular modelling* wird 2004 von Patterson und Wright ein Strukturvorschlag für Dictyostatin (1-1) publiziert,<sup>[11]</sup> welcher noch im selben Jahr durch zwei voneinander unabhängige Totalsynthesen von Patterson und Curran bestätigt wird.<sup>[12,13]</sup>

Aufgrund der stetig steigenden Lebenserwartung zählt Krebs in den Industrienationen zu einer der häufigsten Todesursachen.<sup>[14]</sup> In Deutschland starb 2007 mehr als jeder Vierte an einem malignen Tumor, wobei das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 69 Jahren lag.<sup>[15]</sup> Aus diesem Grund beschäftigt sich die pharmazeutische Forschung intensiv mit der Suche und Entwicklung neuer Leitstrukturen und Wirkmechanismen. Die Substanzbeschaffung aus maritimen Organismen gestaltet sich meist kompliziert, da sie oft schwierig zugänglich und nur sehr lokal und in kleiner Zahl verbreitet sind, oder die gewünschte Substanz nur in geringsten Mengen enthalten. Um nach ersten positiven biologischen Tests dennoch Zugang zu ausreichenden Substanzmengen zu erhalten, ohne den Erhalt natürlicher Ressourcen und der biologischen Vielfalt zu gefährden, bieten sich verschiedene Möglichkeiten an: die Zucht der Organismen in Aquakulturen oder die Identifizierung, Isolierung und Übertragung der für die Wirkstoffproduktion zuständigen Gene in einen Organismus, der besser für die Fermentation geeignet ist. Wesentlich bedeutender sind in diesem Stadium jedoch flexible halb- oder totalsynthetische Verfahren zur Darstellung des Naturstoffes. Durch eine enantio-selektive Synthese und Vergleich der spektroskopischen Daten gelingt nicht nur der Beweis der absoluten Konformation des Naturstoffes, es steht auch der Zugang zu Derivaten und

Analoga offen. Biologische und pharmakologische Untersuchungen verschiedener Derivate und Analoga führt zur Etablierung einer Struktur-Wirkungs-Beziehung (SAR) und somit zu neuen Wirkstoffen mit günstigerem pharmakologischem Profil, wie zum Beispiel höherer Aktivität, geringerer Toxizität, besserer Verfügbarkeit oder breiterem Anwendungs- und Wirkungsspektrum.

Das Ziel dieser Doktorarbeit, die Totalsynthese des marinen Polyketids (–)-Dictyostatin (**1-1**), ist nicht nur ein Hilfsmittel bei der Entwicklung und Evaluierung eines neuen Wirkstoffes. Vielmehr führt die theoretische Ausarbeitung und praktische Evaluierung einer flexiblen, effizienten und konvergenten Synthese, welche einfachen Zugang zu Derivaten und Analoga bietet, zur Etablierung neuer und verfeinerter Reaktionen und Arbeitstechniken. Diese neu gewonnenen Erkenntnisse tragen zu einem detaillierteren und umfassenderen Verständnis grundlegender chemischer Reaktionen komplexer Substrate bei.

In Kapitel **3** wird die Aufgabenstellung die dieser Dissertation zu Grunde liegt näher erläutert, wobei speziell auf die synthetischen Herausforderungen des Zielmoleküls eingegangen wird und diese im Kontext mit den bisher publizierten Synthesestrategien betrachtet werden.

## 2 Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Grundlagen der Krebsbekämpfung

#### 2.1.1 Definition von Krebs und dessen statistische Einordnung

Die Bezeichnung Krebs steht in der Medizin für einen malignen Tumor – eine bösartige Neoplasie. Im weiteren Sinn werden neben bösartigen epithelialen Tumoren (*Karzinome*) und mesenchymalen Tumoren (*Sarkome*) oftmals auch maligne Hämoblastosen, wie zum Beispiel Leukämie, als Krebs bezeichnet und als solcher statistisch erfasst.<sup>[16]</sup>

Mit der stetig steigenden Lebenserwartung nimmt auch die Zahl der Krebsneuerkrankungen immer weiter zu, da maligne Tumoren hauptsächlich Erkrankungen des höheren Lebensalters sind. 2004 werden in der Bundesrepublik Deutschland rund 436 500 Krebsneuerkrankungen registriert, wobei weniger als ein Viertel aller Fälle auf unter 60-Jährige entfallen und das durchschnittliche Erkrankungsalter 69 Jahre beträgt. In der Bundesrepublik Deutschland waren 2007 Krebserkrankungen (217 289, 26.3%) nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen (358 683, 43.3%) die zweithäufigste Todesursache.<sup>[17]</sup> Angesichts dieser Zahlen ist leicht nachvollziehbar warum das Verständnis und die Bekämpfung maligner Erkrankungen zu einem wichtigen Gegenstand wissenschaftlicher Forschung geworden ist. Trotz aller bisherigen Fortschritte auf diagnostischem und therapeutischem Gebiet liegen die Heilungsaussichten für einige der am häufigsten auftretenden soliden Tumoren wie Lungen-, Speiseröhren- und vor allem Bauchspeicheldrüsenkrebs bei unter 20%. Bei den beiden am häufigsten auftretenden soliden Tumoren, dem Prostata- oder Brustkrebs konnten die Heilungsaussichten durch intensive Forschung mittlerweile auf über 80% gesteigert werden. Die durchschnittliche Überlebensrate beträgt etwa 60%, wobei in der Onkologie ein Patient als geheilt angesehen wird, wenn er mindestens fünf Jahre rezidiv ist, das heißt ohne Rückfall überlebt.<sup>[17]</sup>

#### 2.1.2 Kennzeichen von malignen Tumoren und deren Entstehung

Kennzeichen der Malignität von Tumoren sind unkontrolliertes, infiltrierendes, destruierendes und metastasierendes Wachstum. Dies bedeutet, maligne Tumoren wachsen autonom und halten sich nicht an Gewebsgrenzen, wie dies bei gesunden Körperzellen aufgrund ihrer typcharakteristischen Oberflächeneigenschaften der Fall ist, wodurch auch andere Organe und Gefäße infiltriert werden. Durch dieses wuchernde Wachstum wird das ursprüngliche Gewebe zerstört und durch Verschleppung von Tumorzellen in Blut- oder Lymphgefäße können sich Metastasen bilden.<sup>[18]</sup>

Da Tumorzellen von körpereigenen Zelltypen abstammen, müssen sie grundlegende Änderungen hinsichtlich ihres Genotyps und ihrer spezifischen Zellphysiologie durchlaufen haben: am Beginn der Entstehung maligner Tumorzellen, der so genannten Karzinogenese, steht der Verlust an genomischer Stabilität durch Mutation oder Deletion von Kontrollgenen, wie Protoonkogenen oder Tumorsuppressorgenen. Diese für die Zellzykluskontrolle und Apoptose zuständigen Protoonkogene und Tumorsuppressorgene überwachen die korrekte Abfolge der Basenpaare der DNA nach jeder Reduplikation, entscheiden über die Notwendigkeit von Reparaturvorgängen und halten den Zellzyklus an, bis die Reparaturen ausgeführt sind. Sie leiten gegebenenfalls die Apoptose ein, sollte eine Reparatur fehlschlagen. Eine Dysfunktion dieser Zellzykluskontrolle kann in der Folge zu weiteren Mutationen führen. Betreffen diese wiederum ein Protoonkogen oder Tumorsuppressorgen, so potenziert sich der Effekt fortlaufend. Sind Apoptosegene betroffen, wie beispielsweise der tetramere Transkriptionsfaktor p53, welcher in mehr als 50 Prozent aller malignen Tumoren mutiert ist, so unterliegen die Zellen nicht mehr dem programmierten Zelltod und sie werden „unsterblich“. Da Tumorzellen keiner normalen Wachstumskontrolle unterliegen wachsen sie unabhängig vom restlichen Körpergewebe und führen so zu Infiltration und Destruktion des umgebenden Gewebes.<sup>[19]</sup>

Das Wachstum einer Zellpopulation ist vom Gleichgewicht zwischen Proliferation und Apoptose abhängig. Durch mutationsbedingte Dysfunktionen bei der Zellzykluskontrolle ist bei Tumorzellen das Gleichgewicht gestört, so dass entweder die Replikationsrate größer als die Apoptoserate ist, oder eine durchschnittlich proliferierende Zellpopulation einer ungenügenden beziehungsweise keiner Apoptose unterliegt. Da bei Tumorzellen häufig eine gesteigerte Zellteilungsrate vorliegt und damit kürzere Ruhephasen einhergehen sind diese, neben anderen sich schnell teilenden Zellen wie beispielsweise Lymphozyten, Leukozyten oder Thrombozyten, das Hauptziel phasenspezifischer Cytostatika.

### **2.1.3 Allgemeine Behandlungsmethoden von malignen Tumoren**

Grundsätzlich versucht das Immunsystem unkontrolliert wachsende Zellen zu bekämpfen. Da diese aber trotz Mutation normalen Körperzellen in vielerlei Hinsicht gleichen, sind körpereigene Abwehrmaßnahmen meist nicht ausreichend um das Tumorwachstum zu kontrollieren oder eine Regression herbeizuführen.

Heutzutage stellen die chirurgische Entfernung und/oder die Strahlentherapie die effektivste Methode zur Behandlung lokalisierter Tumoren dar. Sind aber lebensnotwendige Organe befallen oder ist das Stadium der fortgeschrittenen Metastasierung erreicht, so stoßen diese Behandlungsmethoden an ihre Grenzen, wodurch die Chemotherapie zur Methode der Wahl wird. Eine Chemotherapie wird häufig auch adjuvant oder neoadjuvant bei operativer oder strahlentherapeutischer Behandlung angewandt, um beispielsweise Mikrometastasen zu vernichten oder Tumoren auf eine operable Größe zu schrumpfen.<sup>[20]</sup>

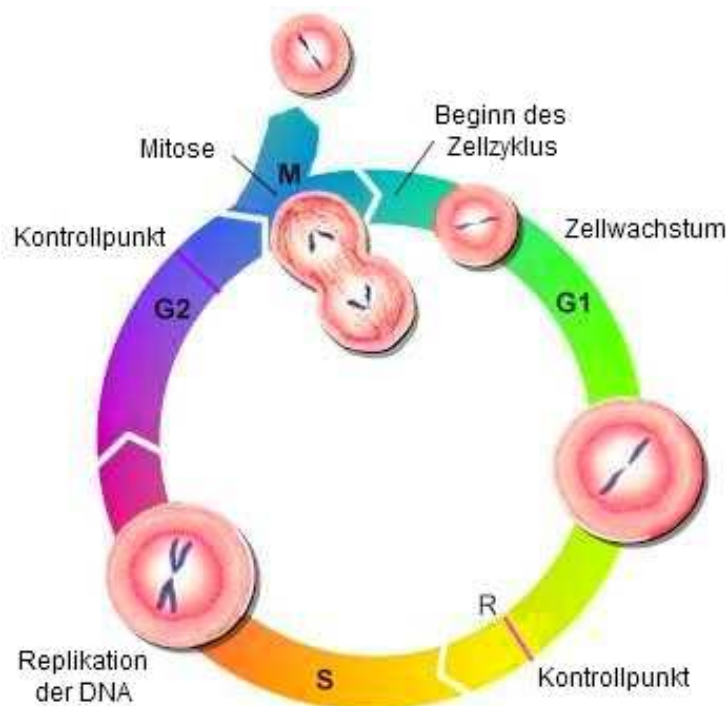
Mehrheitlich zählen die zur Chemotherapie eingesetzten Medikamente zu den Cytostatika. Diese beeinflussen den Stoffwechsel funktionell aktiver Zellen auf unterschiedliche Art, wodurch sie die Zellteilung beziehungsweise das Zellwachstum hemmen oder auch ganz verhindern. Aus dieser Wirkungsweise resultiert eine gewisse Behandlungsdauer, da meist nur Zellen in einer bestimmten Zellzyklusphase beeinflusst werden können. Bei malignen Systemerkrankungen wie Leukämie beträgt der Anteil an Tumorzellen die momentan nicht am Zellzyklus teilnehmen lediglich 10%, bei einigen soliden Tumoren jedoch 90%. Um auch diese inaktiven Tumorzellen erreichen zu können, werden im Rahmen einer Chemotherapie einerseits mehrere Zyklen der Medikamentengabe durchlaufen und andererseits phasen-spezifische und phasenunspezifische Cytostatika zu einer Polychemotherapie kombiniert.<sup>[21]</sup>

Zum besseren Verständnis der Wirkungsweisen der verschiedenen Cytostatika soll im nächsten Abschnitt kurz der Zellzyklus mit seinen einzelnen Phasen dargestellt werden.

#### 2.1.4 Die Phasen des Zellzyklus

Die Dauer des Zellzyklus ist vom jeweiligen Zelltyp abhängig. Sie variiert bei humanen Zellen von 10 bis 120 Stunden und beträgt im Mittel etwa 24 Stunden.

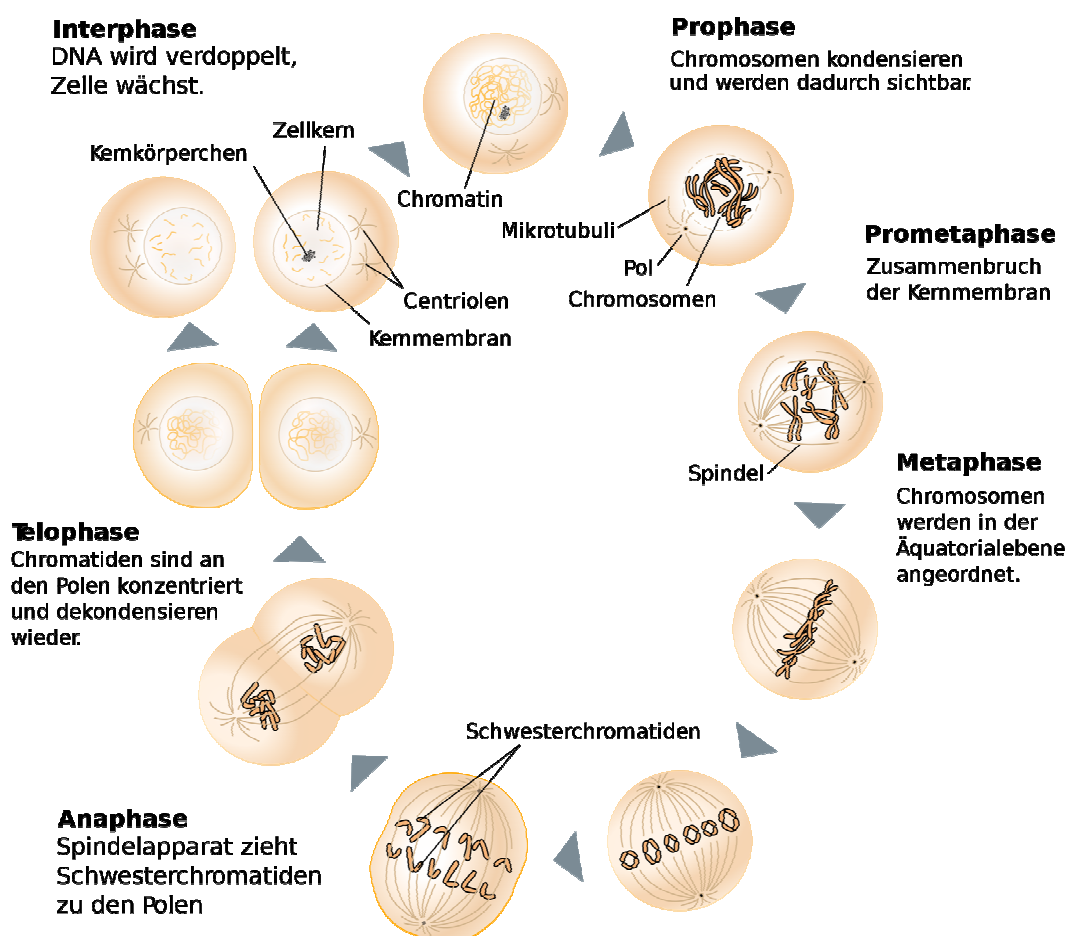
Beim Zellzyklus wird zwischen der Mitose mit Cytokinese (M-Phase) und der Interphase, welche im Zeitraum zwischen zwei Mitosen liegt, unterschieden. Die Interphase wird in drei Phasen unterteilt: G<sub>1</sub>-Phase, S-Phase und G<sub>2</sub>-Phase.



**Abb. 4:** Schematische Darstellung des Zellzyklus mit Interphase und Mitose

In der ersten Wachstumsphase ( $G_1$ -Phase), welche sich direkt an die Zellteilung anschließt, erfolgt das Zellwachstum, die Bildung von Zellorganellen sowie die Ribonucleinsäure- und Proteinbiosynthese. Im Zellkern liegen die haploiden Chromosomen dekondensiert vor, da die DNA in diesem Stadium auf Fehler überprüft wird. In der darauf folgenden, relativ kurzen Synthesephase (S-Phase) erfolgt die Verdoppelung der Ein-Chromatid-Chromosomen zu den noch dekondensierten Zwei-Chromatiden-Chromosomen durch identische Replikation der DNA. Bevor die diploiden Chromosomen in der postsynthetischen Wachstumsphase ( $G_2$ -Phase) kondensieren, wird die DNA auf Fehler überprüft und diese gegebenenfalls repariert. Können Fehler in der replizierten DNA nicht behoben werden führt entweder eine daraufhin einsetzende Signalkaskade zur Apoptose der Zelle, oder die sequenziell veränderte Zelle teilt sich und kann so im weiteren Verlauf zu einer Tumorzelle mutieren. In Vorbereitung auf die nächste Mitose erfolgt in  $G_2$ -Phase zudem erneut die Ribonucleinsäure- und Proteinbiosynthese statt.

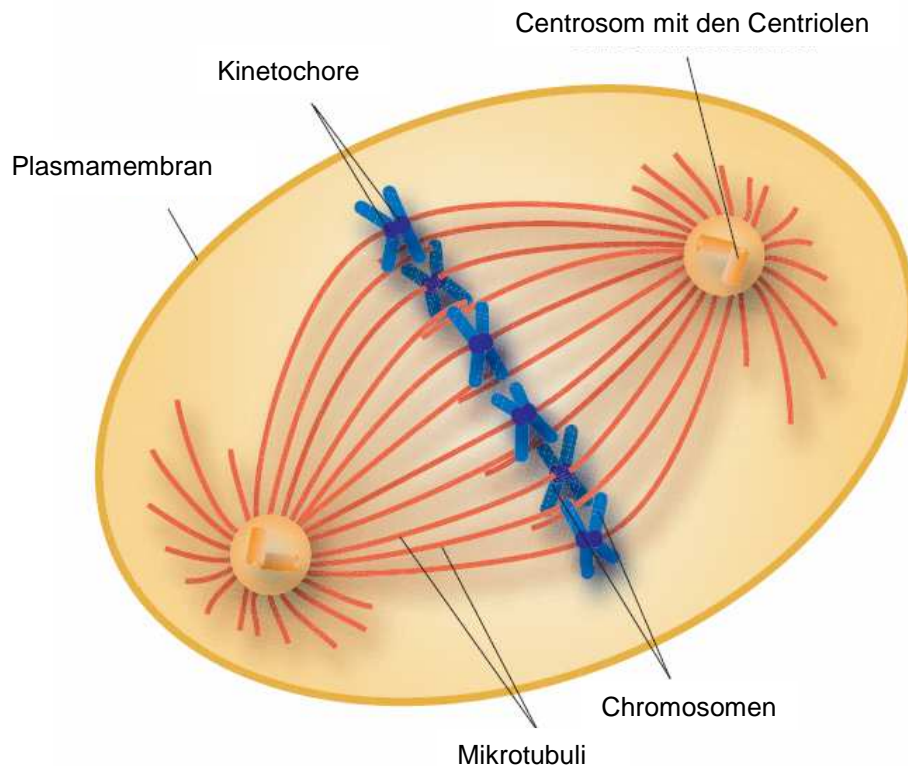
Der  $G_1$ -Phase folgt manchmal eine Ruhephase ( $G_0$ -Phase), in welcher einige Zelltypen, wie beispielsweise Stammzellen, sehr lange verharren können. Findet eine Differenzierung zu einer Dauerzelle statt, so findet keine weitere Zellteilung mehr statt und die Zelle verbleibt dauerhaft in der  $G_0$ -Phase.<sup>[22]</sup>



**Abb. 5:** Schematische Darstellung der Mitose und anschließender Interphase



Die Mitose, an welche sich die Zellteilung, die so genannte Cytokinese, anschließt, ist in fünf Phasen unterteilt: In der Prophase kondensieren die Chromosomen, so dass sie sichtbar werden. Die während der S-Phase reduplizierten Centriolen werden als Mikrotubuliorganisierende Zentren (MTOCs) bezeichnet, da sie die Mitosespindel organisieren, wobei sich Mikrotubuli sternförmig um sie herum anordnen und so genannte Astern bilden. Durch Wanderung eines Centriolenpaares auf die gegenüberliegende Seite der Zelle bilden sich die Pole des Spindelapparates aus, welche durch die zeitgleich wachsenden Polfasern verbunden sind. Mit der Auflösung der Kernhülle durch Phosphorylierung von Intermediärfilamenten und dem Abschluss der Chromosomenkondensation beginnt die Prometaphase. An den Centromeren der Chromosomen bilden sich dreischichtige Kinetochore, wodurch die Polymerisation von Mikrotubuli initiiert wird. An diesen bilden sich in Richtung der Pole Kinetochorfasern aus, welche die Bewegung, Ausrichtung und Teilung der Chromosomen an den Centromeren ermöglichen. In der anschließenden Metaphase sind die Chromosomen maximal verkürzt. Durch den gleichmäßigen Zug des Spindelapparates richten sie sich in der Äquatorialebene aus, von wo aus sie langsam in Polrichtung auseinander gezogen werden (**Abb. 6**). Die Anaphase tritt in dem Moment ein, wenn sich die Chromatiden eines Chromosoms an den Centromeren trennen und die resultierenden Tochterchromosomen an den sich verkürzenden Kinetochormikrotubulifasern zu den einzelnen Polen wandern.



**Abb. 6:** Mitosespindel in der Metaphase des Zellteilungszyklus

Darufhin setzte die Telophase ein, in welcher die haploiden Chromosomensätze die Pole erreichen und dann dekondensieren. Die verkürzten Kinetochorfasern depolymerisieren vollständig zu Tubulinheterodimeren, der Nukleus und die Kernhülle werden für beide Zellhälften gebildet und der Spindelapparat aufgelöst. Der Telophase folgt die Cytokinese, welche jedoch nicht mehr Teil der Mitose ist. Schon während der Telophase bildet sich ein kontraktiler Ring aus Aktinfasern, welcher sich zusammen mit Myosin so weit verengt, bis die Plasmamembranen fusionieren und sich die beiden Tochterzellen vollständig trennen.<sup>[23]</sup>

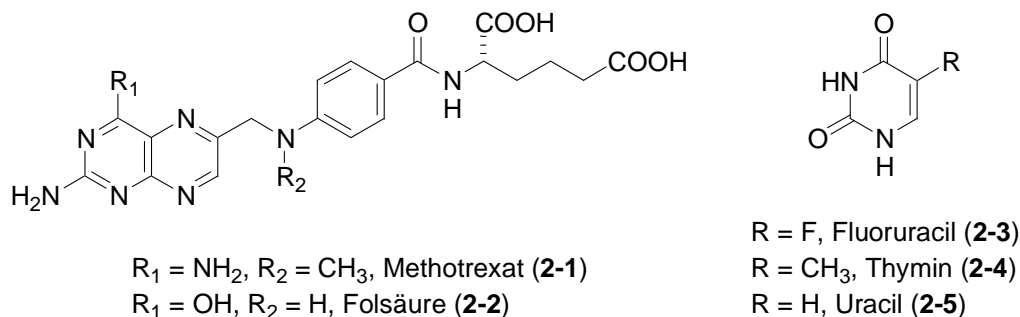
In den folgenden Abschnitten werden die verschiedene Klassen von Cytostatika und ihre Wirkmechanismen vorgestellt, wobei besonders auf Mitosehemmstoffe eingegangen wird.

### 2.1.5 Verschiedene Klassen von Cytostatika<sup>[19]</sup>

#### Antimetaboliten

Meist wirken Antimetaboliten aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit durch Verdrängung der umzusetzenden natürlichen Metaboliten von den aktiven Zentren entsprechender Enzyme. Es kommt zu einer kompetitiven Hemmung der Enzyme, da die Antimetaboliten zwar von den Enzymen gebunden, aber nicht umgesetzt werden können. So besitzt beispielsweise Methotrexat (**2-1**) eine höhere Affinität zu Dihydrofolsäurereduktase als sein eigentliches Substrat Folsäure (**2-2**) und verhindert so die Bildung des Tetrahydrofolates, welches eine zentrale Stellung im C1-Stoffwechsel einnimmt.

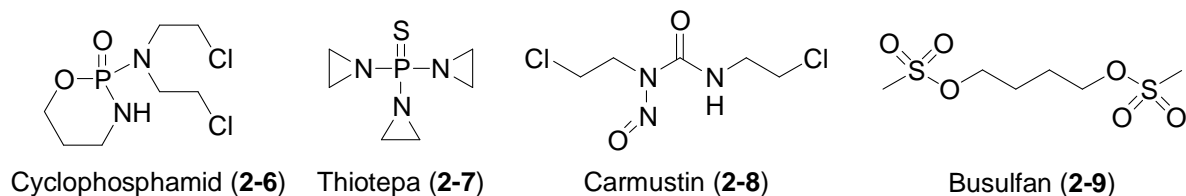
Einen anderen Wirkmechanismus repräsentieren Antagonisten von Purin- und Pyrimidin-Basen, wie zum Beispiel Fluoruracil (**2-3**), welches aufgrund seiner Strukturähnlichkeit zum DNA-Nukleotid Thymin (**2-4**) und RNA-Nukleotid Uracil (**2-5**) anstatt dieser in die DNA bzw. RNA eingebaut wird. Die so dargestellte DNA bzw. RNA ist nicht funktionsfähig. Darüber hinaus hemmt Fluoruracil ein Schlüsselenzym der Pyrimidin-Biosynthese, die so genannte Thymidilat-Synthase, wodurch die Umwandlung von Desoxyuridinmonophosphat (dUMP) in Desoxythymidinmonophosphat (dTMP), einen DNA-Baustein blockiert wird, was zu einer Hemmung des Zellwachstums insbesondere bei Zellen mit hoher Replikationsrate führt.



**Abb. 7:** Strukturen von Antimetaboliten und analogen Stoffwechselbausteinen

### Alkylierende Cytostatika

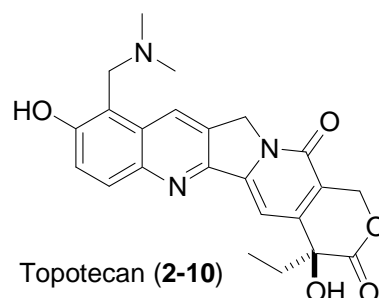
Alkylantien sind reaktionsfähige Substanzen mit meist mehreren funktionellen Gruppen, deren phasenunspezifische Wirkung hauptsächlich auf der Alkylierung von Nukleinsäuren, vor allem der Base Guanin, beruht. Neben der Ausbildung abnormer Basenpaare kann es zur Spaltung der DNA-Doppelhelix oder Vernetzung von DNA-Strängen kommen, wodurch eine normale Replikation der DNA nicht mehr möglich ist und somit die Zellproliferation stark gehemmt ist. Da die Wirkung alkylierender Cytostatika bei mikroskopischer Untersuchung der Zellteilungsvorgänge dem Effekt ionisierender Strahlung gleicht, werden sie auch als Radiomimetika bezeichnet. Ein Nachteil von Alkylantien ist ihre mutagene und karzinogene Wirkung, welche unter Umständen zu sekundären Krebserkrankungen führen können. Ihr Einsatz lässt sich bei einigen Indikationen, wie beispielsweise malignen Hirntumoren, jedoch kaum vermeiden.



**Abb. 8:** Strukturen alkylierender Cytostatika

### Topoisomerase-Hemmstoffe

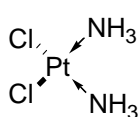
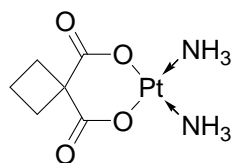
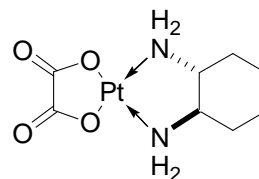
Topoisomerasen ermöglichen die Replikation der DNA während des Zellzyklus ohne großen Energieaufwand, da sie DNA-Stränge reversibel unterbrechen und nach erfolgter Replikation wieder zusammenfügen können. Sie können als reversible Nukleasen angesehen werden, da sie kovalent an Phosphate der DNA binden und somit die Spaltung und Knüpfung der Esterbindung aktivieren. Die Hemmung dieser Enzyme durch Cytostatika, insbesondere die Hemmung ihrer Dissoziation von der DNA führt dazu, dass der stabilisierte Komplex aus Topoisomerase und DNA irreversible Strangbrüche oder spontane Vernüpfungen bewirkt, wodurch eine Replikation der DNA nicht mehr möglich ist. In vielen soliden Tumoren ist die Aktivität der Topoisomerasen erhöht, weshalb Topoisomerase-Hemmstoffe eine gewisse Tumorselektivität besitzen.



**Abb. 9:** Struktur von Topotecan (2-10), einem Topoisomerase-I-Hemmstoff

### Platinkomplexe

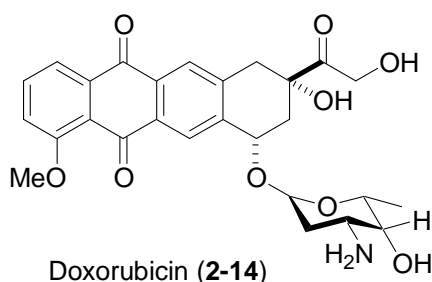
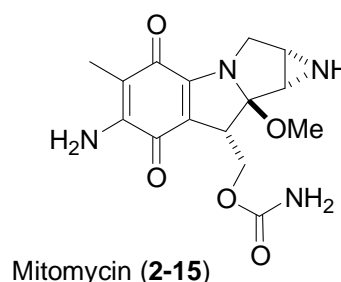
Platinkomplexe weisen einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Alkylantien auf: durch kovalente Bindung des Platins an zwei Nukleinbasen wird eine Quervernetzung der DNA erreicht, weshalb es zu irreversiblen Doppelstrangbrüchen kommt. Dadurch wird eine korrekte DNA-Replikation während der Zellteilung verhindert, der Zellstoffwechsel kommt zum Erliegen und die Zelle leitet die Apoptose ein. Diese Cytostatika kommen vorwiegend bei Hoden-, Ovarial-, Bronchial- und Zervixkarzinomen zum Einsatz. In Kombinationstherapien mit Folsäure und 5-Fluoruracil (**2-3**) zeigt Oxaliplatin (**2-13**) sehr gute Erfolge bei kolorektalen Karzinomen.

Cisplatin (**2-11**)Carboplatin (**2-12**)Oxaliplatin (**2-13**)

**Abb. 10:** Struktur dreier chemotherapeutisch wichtiger Platinkomplexe

### Interkalantien – Chemotherapeutisch wirksame Antibiotika

Bei Interkalantien handelt es sich hauptsächlich um die aus *Streptomyces*-Arten isolierten Anthracycline, wie beispielsweise Doxorubicin (**2-14**) oder aber Mitomycin (**2-15**), welches aus *Streptomyces caespitosus* isoliert wurde (**Abb. 14**). Die Interkalation in die DNA führt zu kovalenten Verknüpfungen, wodurch die Transkription und Replikation der DNA verhindert wird. Der Zellzyklus wird unterbrochen und die Apoptose setzt ein. Eine weitere Wirkung beruht auf der Bindung der Anthracycline an die Topoisomerase II $\alpha$ , wodurch ihre Assoziation an die DNA stark gehemmt wird. Zudem entstehen durch Biotransformation freie Radikale, die Doppelstrangbrüche der DNA erzeugen können, was zu irreparablen Schäden und somit wiederum zur Apoptose der Zelle führt. Durch die Bindung an die Zellmembran wird deren Permeabilität und Fluidität erhöht, wodurch die Zellphysiologie entgleist und eine vermehrte Apoptose betroffener Zellen eintritt. Limitiert wird der Einsatz von Anthracyclinen wie Doxorubicin (**2-14**) oder dessen Strukturverwandten Epirubicin und Daunorubicin durch deren hohe Kardiotoxizität.<sup>[19]</sup>

Doxorubicin (**2-14**)Mitomycin (**2-15**)

**Abb. 11:** Struktur chemotherapeutisch wirksamer Antibiotika

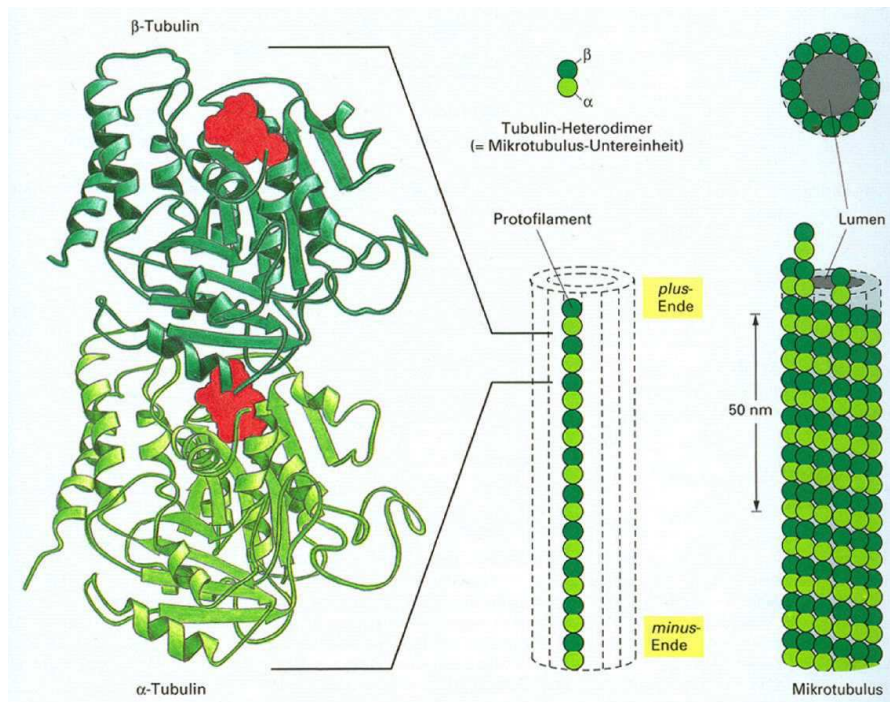
## 2.1.6 Das Cytoskelett und die Wirkung von Mitosehemmstoffen

### Cytofilamente und ihre Funktionen

Die mechanischen und strukturellen Eigenschaften eukaryotischer Zellen werden vorwiegend von einem, als Cytoskelett bezeichneten, dynamisch auf- und abbaubaren Filamentsystem bestimmt. Dabei wird zwischen drei aus verschiedenen Proteinklassen aufgebauten Cytofilamententypen mit unterschiedlichen Eigenschaften und Funktionen unterschieden: Actinfilamente, wegen ihrer Größe auch Mikrofilamente genannt, stabilisieren durch ihre netzartige Anordnung unterhalb der Plasmamembran und in Membranausbuchtungen die äußere Zellform und sind für die aktive Bewegung der Zelle verantwortlich. Intermediärfilamente weisen eine besonders hohe Reißfestigkeit auf und sorgen so für die mechanische Festigkeit der Zellen und ihren Widerstand gegen Scherkräfte. Mit ihren assoziierten Motorproteinen Dynein und Kinesin sind Mikrotubuli für den intrazellulären Transport membranumschlossener Zellorganellen wie Vesikeln oder Granulae verantwortlich und verankern diese im Cytosol. Bei der mitotischen Zellteilung bilden Mikrotubuli den Spindelapparat aus über welchen die replizierten Chromatiden zu den Polen gezogen und somit gleichmäßig auf die beiden Tochterzellen verteilt werden (**Abb. 6**). Diese zentrale Rolle bei der Zellreplikation machen Mikrotubuli zu einem potenten Ziel bei der Entwicklung neuer Mitosehemmstoffe, weshalb im folgenden Abschnitt kurz die Funktion von Mikrotubuli beschrieben wird.<sup>[24]</sup>

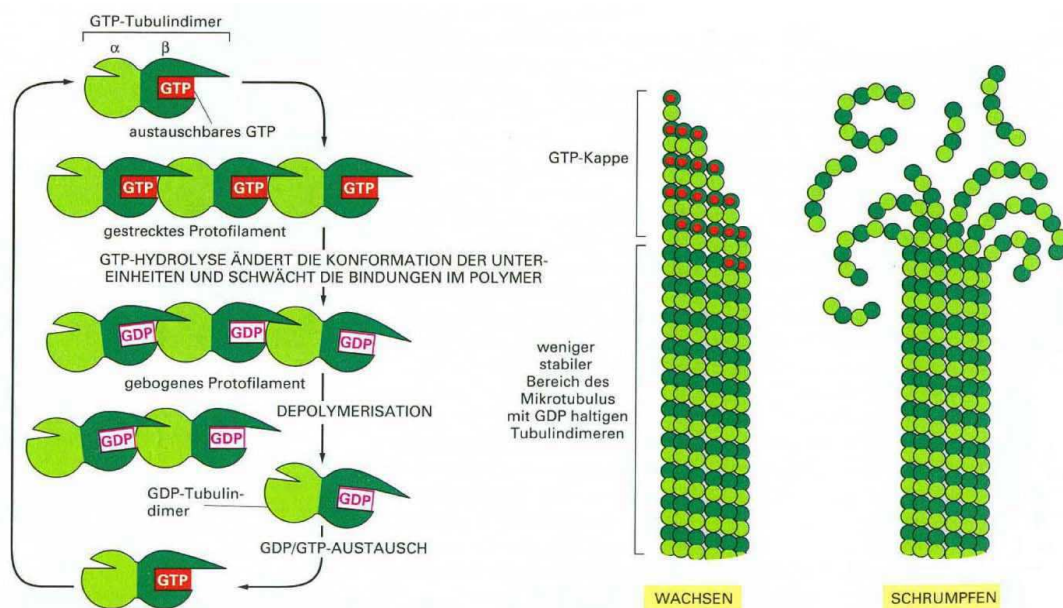
### Aufbau und Funktion von Mikrotubuli

Mikrotubuli sind dynamische, röhrenförmige Proteinfilamente welche normalerweise aus dreizehn Protofilamenten mit helicaler Anordnung gebildet werden. Die Protofilamente sind aus Heterodimeren aufgebaut die wiederum aus zwei globulären Tubulinuntereinheiten, dem  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tubulin, bestehen. Aufgrund der regelmäßigen Anordnung der Tubulinheterodimere sind Mikrotubuli Dipole mit einem dynamischen (+)-Ende in Richtung des  $\beta$ -Tubulins und einem weniger dynamischen (-)-Ende in Richtung des  $\alpha$ -Tubulins. Die vergleichsweise kleinen Heterodimere (globuläres  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tubulin kommen wegen ihrer hohen Affinität zueinander in den Zellen nicht vor) können, im Gegensatz zu den Mikrotubuli, im Cytosol rasch diffundieren. Durch Polymerisation am (+)-Ende oder Depolymerisation am (-)-Ende ist die Zelle in der Lage schnell auf strukturelle Erfordernisse zu reagieren. Jedes Heterodimer besitzt zwei Guanosintriphosphate (GTPs), wobei jenes am  $\alpha$ -Tubulin irreversibel gebunden ist und jenes am  $\beta$ -Tubulin nach der Anlagerung an den Mikrotubulus zu Guanosindiphosphat (GDP) hydrolysiert werden kann. Dadurch wird die Affinität des Heterodimers zum Mikrotubulus geschwächt und die Depolymerisation wird erleichtert



**Abb. 12:** Struktureller Aufbau eines Mikrotubulus, wobei GTP rot dargestellt ist

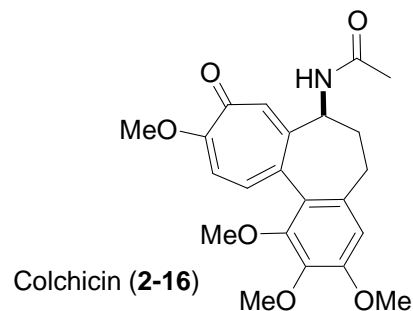
Ob die Polymerisation oder Depolymerisation schneller abläuft, hängt neben der Regelung durch Mikrotubuli-assoziierte Proteine (MAPs) im Wesentlichen von der Konzentration der Heterodimere, der Temperatur und der Konzentration von Calciumionen ab. Ein Überschuss an  $\text{Ca}^{2+}$ -Kationen und niedrige Temperaturen fördern die Depolymerisation von Mikrotubuli ebenso wie dies durch Hydrolyse des ans  $\beta$ -Tubulin gebundenen GTPs zu GDP der Fall ist (**Abb. 13**). Die Fähigkeit der Mikrotubuli bedarfsgerecht mit Schrumpfung oder Wachstum auf die gegebenen zellulären Anforderungen zu reagieren wird als dynamische Instabilität bezeichnet.



**Abb. 13:** Darstellung der dynamischen Instabilität von Mikrotubuli

### Wirkung von Mitosehemmstoffen auf Mikrotubuli

Die Wirkung von Mitosehemmstoffen beruht auf der Störung der dynamischen Instabilität indem entweder die Polymerisation oder die Depolymerisation der Mikrotubuli inhibiert wird. Colchicin, das Alkaloid der Herbstzeitlosen (*Colchicum autumnale*), welches aufgrund seiner hohen Toxizität keine klinische Bedeutung als Cytostatikum besitzt, inhibiert die Mikrotubuli-Polymerisation indem es durch Bindung an freie Heterodimere deren Konzentration senkt. Andererseits führt die Bindung von (-)-Colchicin (**2-16**) an die Schnittstelle des  $\alpha,\beta$ -Tubulins in Mikrotubuli zur Schwächung der lateralen Kontaktstelle zwischen den Protofilamenten, wodurch die Depolymerisation begünstigt wird.<sup>[19]</sup>

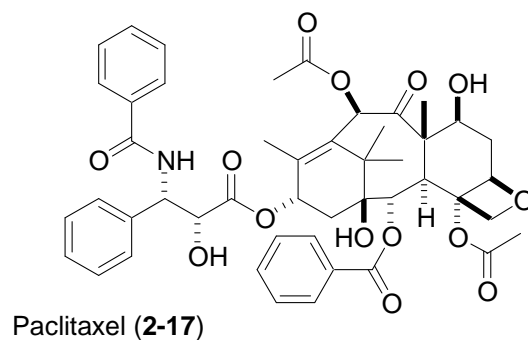


**Abb. 14:** Struktur des Herbstzeitlosen-Alkaloids (-)-Colchicin (**2-16**)

Die aus Madagaskar-Immergrün (*Catharanthus roseus* bzw. *Vinca rosea*) isolierten Vinca-Alkaloide Vinblastin und Vincristin, die bereits seit den späten 1950ern in der Chemotherapie eingesetzt werden, zeigen einen ähnlichen Wirkmechanismus. Sie binden nahe der GTP-Bindungsstelle an das  $\beta$ -Tubulin am (+)-Ende der Mikrotubuli und inhibieren die Mikrotubuli-Dynamik, wodurch es zu einer erhöhten Depolymerisation im Vergleich zur Polymerisation kommt. Wie auch bei Colchicin verhindern die Vinca-Alkaloide so den Aufbau des Spindelapparates während der Prometaphase. Dadurch können die replizierten Chromosomen nicht zu den Zellpolen gezogen werden und der so initiierte Zellzyklusarrest führt letztlich zur Apoptose der Zelle.<sup>[25]</sup>

Das aus der Rinde der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) isolierte Paclitaxel (**2-17**) weist einen anderen Wirkmechanismus auf. Es lagert sich reversibel und mit hoher Affinität an das Tubulin der bereits aufgebauten Mikrotubuli an. Seine Bindungsstelle liegt im Lumen der Mikrotubuli in einer Einbuchtung des  $\beta$ -Tubulins nahe der lateralen Kontaktstelle zwischen den Protofilamenten.<sup>[26]</sup> Es stabilisiert die GDP-gebundenen  $\beta$ -Tubulin-Protofilamente indem es sie begradigt, so dass ihre Struktur jener der stabileren GTP-gebundenen Struktur gleicht (**Abb. 13**).

Dadurch wird die rasche Depolymerisation am (+)-Ende gehemmt und das dynamische Gleichgewicht zwischen Verlängerung und Verkürzung der Mikrotubuli friert ein.<sup>[27]</sup> Die Aufhebung der dynamischen Instabilität der Mikrotubuli verhindert die Ausbildung eines funktionstüchtigen Spindelapparates während der Mitose, wodurch es zu Chromosomenbrüchen kommt. Viele Zellen verharren in der G<sub>2</sub>/M-Phase oder kehren in die G<sub>1</sub>-Phase zurück um sich erneut zu teilen, wodurch polyploide Zellen oder membrandefekte Zellen entstehen. Welche Mechanismen genau zur Apoptose führen ist noch nicht abschließend geklärt, jedoch geht aus experimentellen Untersuchungen hervor, dass durch Cytostatika-induzierte Spindelschädigung Signalkaskaden ausgelöst werden, die zum programmierten Zelltod führen.<sup>[26]</sup>



**Abb. 116:** Struktur von Paclitaxel® (2-17)

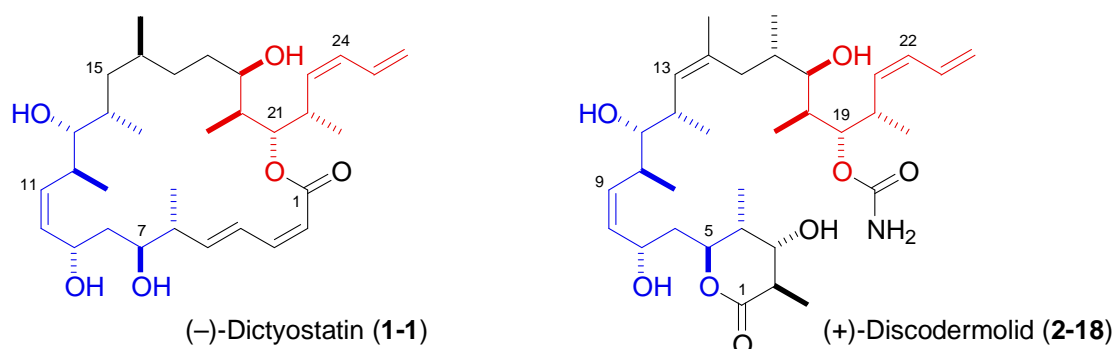
Im Rahmen von Behandlungen mit Paclitaxel oder seinem semisynthetischen Analogon Docetaxel können Resistenzen beobachtet werden. Die am besten untersuchte und klinisch relevante Form ist die Überexpression von *p*-Glykoproteinen (PGPs), einem Genprodukt des MDR1-Gens. Unter Adenosintriphosphat-Verbrauch (ATP-Verbrauch) pumpen PGPs, welche zu den ABC-Transportern gehören, cytotoxische Substanzen aus der Zelle. Dadurch sinkt die lokale Konzentration des Wirkstoffes unter die klinisch wirksame Dosis und ein therapeutischer Effekt bleibt aus.<sup>[28]</sup> Ein weiterer wichtiger Mechanismus der Resistenzentwicklung beruht auf einer strukturellen Änderung des  $\beta$ -Tubulins zu  $\beta$ III-Tubulin, welches ansonsten nur in neuronalen Zelltypen ausgeschüttet wird. Durch die Änderung der Bindungsstelle geht die stabilisierende Wirkung der Taxane auf die Mikrotubuli verloren.

Aufgrund des großen klinischen und kommerziellen Erfolges von Paclitaxel und Docetaxel wird intensiv an der Entwicklung neuer Mikrotubuli-stabilisierender Wirkstoffe geforscht. Neben dem bereits erwähnten Epothilon B aus Myxobakterium *Sorangium cellulosum* sind in den vergangenen Jahren vorwiegend aus Meeresorganismen isolierte Substanzen wie Eleutherobin, Laulimalid, Pelorusid A, Discodermolid oder Dictyostatin in den Blickpunkt geraten. Sie sind strukturell nicht mit den Taxanen verwandt, binden jedoch an ähnlichen Bindungsstellen im Lumen der Mikrotubuli.



### 2.1.7 Dictyostatin und Discodermolid

Die marinen Polyketide Dictyostatin (**1-1**) und (+)-Discodermolid (**2-18**) besitzen einen ähnlichen Wirkmechanismus wie die Taxane und bewirken die Stabilisierung von Mikrotubuli. Im Gegensatz zu Paclitaxel und Docetaxel können sie reines Tubulin auch in Abwesenheit von MAPs und GTP polymerisieren. Bei MDR1-Zellen mit erhöhter PGP-Ausschüttung zeigen beide Makrolide eine signifikante Wirkung im Gegensatz zu den oben genannten Taxanen.<sup>[10]</sup> Zudem binden sie nahezu stöchiometrisch an Taxan-stabilisierte Mikrotubuli, wohingegen Paclitaxel und Docetaxel kaum an durch Dictyostatin- oder Discodermolid-polymerisierte Mikrotubuli binden. Der daher zu erwartende synergetische Effekt zwischen Discodermolid und Paclitaxel zeigt sich *in vitro* und *in vivo*.<sup>[29]</sup> Die hohe Lungentoxizität von (+)-Discodermolid, welche sich während der klinischen Phase I herausstellte, führte zur Einstellung der weiteren klinischen Erprobung.<sup>[30]</sup> Ein ähnlicher synergetischer Effekt wird auch für Kombinationen von Dictyostatin mit Paclitaxel oder Laulimalid, welches eine andere Bindungsstelle im Inneren der Mikrotubuli besitzt, nachgewiesen. Die Absenz des labilen Carbamids in Dictyostatin im Vergleich zum strukturell eng verwandten Discodermolid (**2-18**) lässt auf eine geringere Toxizität hoffen. Bei Untersuchungen an 1A9-Zellen (menschliches Ovarialkarziom) und zwei  $\beta$ -Tubulin-mutierten, Paclitaxel-resistenten Zelllinien (1A9PTX10, 1A9PTX22) zeigt Dictyostatin die beste Wachstumsinhibition aller getesteter Substanzen.<sup>[31]</sup>



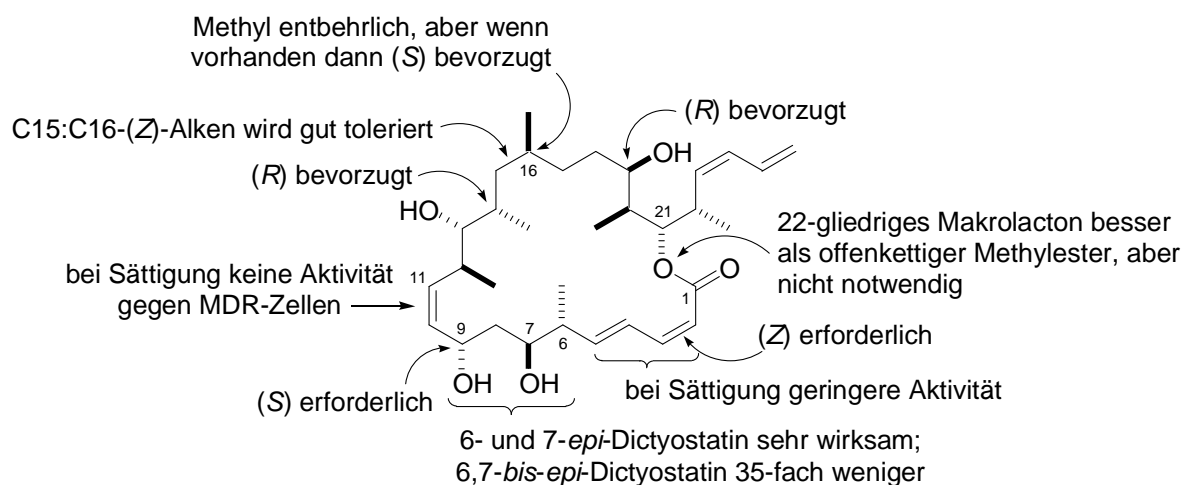
**Abb. 16:** Strukturelle Verwandtschaft von (-)-Dictyostatin und (+)-Discodermolid

Dictyostatin wie auch Discodermolid zeigen eine wesentlich höhere Affinität zu  $\beta$ III-Tubulin als beispielsweise Paclitaxel und Docetaxel. Damit könnte Dictyostatin auch bei dieser Art von Taxol-resistenten Tumorzellen und bei soliden Hirntumoren eine antimittotische Wirkung aufweisen.

Im nachfolgenden Abschnitt wird kurz auf die Struktur-Wirkungs-Beziehung bei Dictyostatin eingegangen, wobei hier hauptsächlich die Ergebnisse der Arbeiten von Raccor, Curran und Day vorgestellt werden.<sup>[32,33]</sup> Die Konzeption dieser SAR-Studie basiert auf den Ergebnissen der biologischen und biochemischen Evaluierung von Discodermolid und seiner Analoga, da zehn der elf Stereozentren in Dictyostatin in selber Konfiguration auch in Discodermolid zu finden sind.

### 2.1.8 Struktur-Wirkungs-Beziehung bei Dictyostatin

In dieser Studie wurden einige Analoga von Dictyostatin bezüglich ihre Struktur-Wirkungs-Beziehung untersucht.<sup>[33]</sup> Ein fluoreszenzbasierter Zelltest wurde zur Bestimmung der Mikrotubulimorphologie, der Chromatinkondensation, des Mitosearrests und der Zelltoxizität verwendet um jene Regionen von Dictyostatin zu identifizieren, welche für die biologische Aktivität grundlegend sind. Vier nanomolar wirksame Analoga, 6- und 7-*epi*-Dictyostatin, 16-Normethyldictyostatin und (15*Z*,16)-Normethyldictyostatin, wurden für Untersuchungen mit isoliertem Tubulin ausgewählt. Ohne detailliert auf die genauen Untersuchungsmethoden einzugehen sind nachstehend einige Ergebnisse aufgeführt.



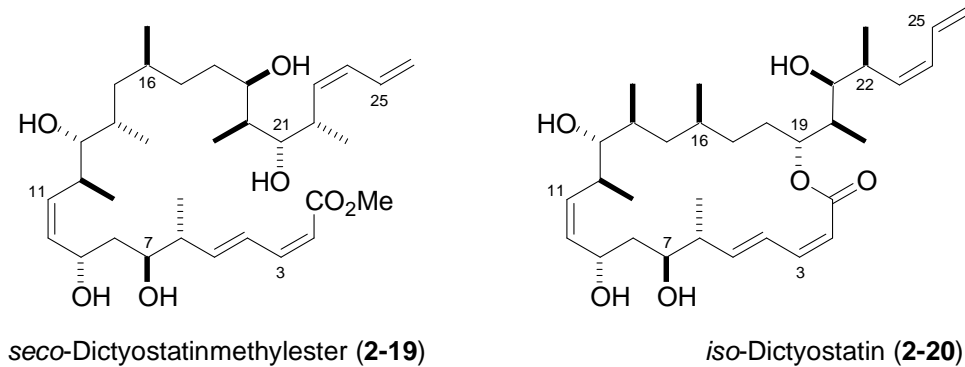
**Abb. 17:** Übersicht über die Ergebnisse der SAR-Studien von Curran und Day<sup>[32,33]</sup>

Die C15:C16-Region von (-)-Dictyostatin ist besonders interessant, da Untersuchungen von an Paclitaxel-resistenten 1A9PTX10-Ovarialkarzinomzellen, bei welchen das Phe270 des  $\beta$ -Tubulins an der Taxan-Bindungsstelle durch Valin ersetzt ist, eine wesentlich verringerte Cytotoxizität von 14-Normethyldiscodermolid ergab.<sup>[35]</sup> Die Bedeutung der C16-Methylgruppe von Dictyostatin zeigt sich bei den unterschiedlichen Zelllinien: bei normalen HeLa-Zellen (1A9) ist 16-*epi*-Dictyostatin aufgrund der ungünstigen Wechselwirkung mit Phe270 inaktiv, wohingegen 15*Z*,16-Normethyldictyostatin und 16-Normethyldictyostatin trotz der geringeren Wechselwirkung mit der hydrophoben Bindungstasche eine lediglich etwa 3.5-fach geringere Aktivität aufweisen. Wie auch 14-Normethyldiscodermolid zeigt 16-Normethyldictyostatin bei Paclitaxel-resistenten 1A9PTX10-Zellen aufgrund der fehlenden Wechselwirkung mit Val270 eine wesentlich geringere Aktivität.

Eine einzelne Änderung am C6- oder C7-Stereozentrum von Dictyostatin führt, anders als die *anti,syn*-Anordnung in 6,7-*bis-epi*-Dictyostatin, zu keinem Verlust des Potenzials *in vivo*. Dies wurde für 6-*epi*-Dictyostatin durch eine Studie von Eiseman *et al.* an weiblichen Mäusen (CB-17 SCID) mit menschlichen östrogenrezeptornegativen Brustkrebszellen (MDA-MB231) bestätigt, da dieses das Zellwachstum wesentlich besser inhibiert als Paclitaxel.<sup>[34]</sup>

Wird hingegen die C9-Konfiguration oder die Geometrie der C2:C3-(*Z*)-Doppelbindung geändert, so führt dies zu einem signifikanten Aktivitätsverlust der entsprechenden Analoga.

Abgeleitet vom offenkettigen Discodermolid zeigt *seco*-Dictyostatinmethylester (**2-19**) eine hohe antineoplastische Aktivität, auch wenn sie im Vergleich zu (-)-Dictyostatin (**1-1**) etwas niedriger ist. Das 20-gliedrige *iso*-Dictyostatin (**2-20**) ist aufgrund der immensen strukturellen Änderung inaktiv.



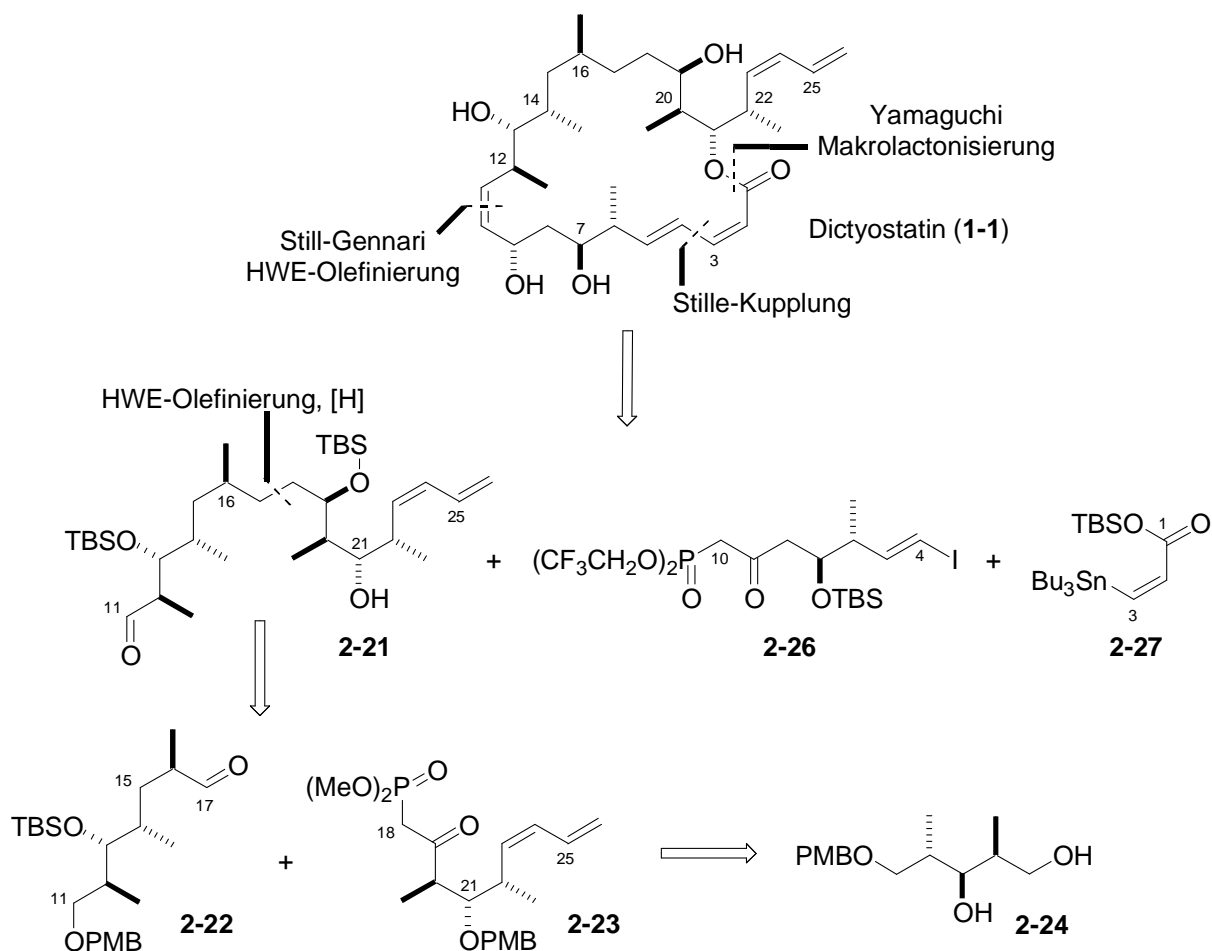
**Abb. 18:** Strukturanaloga: *seco*-Dictyostatinmethylester (**2-19**) und *iso*-Dictyostatin (**2-20**)

## 2.2. Bisherige Synthesen von Dictyostatin

Seit die Struktur von (–)-Dictyostatin (**1-1**), rund zehn Jahre nach seiner Entdeckung durch Pettit, vollständig aufgeklärt worden ist, sind zahlreiche Totalsynthesen des Naturstoffes und diverser Analoga publiziert worden. Den Beweis der absoluten Stereochemie gelang nahezu zeitgleich durch die Totalsynthesen von Paterson und Curran.<sup>[12,13]</sup> Beide beschäftigten sich anschließend intensiv mit der Aufklärung der Struktur-Wirkungs-Beziehung.<sup>[31-36]</sup>

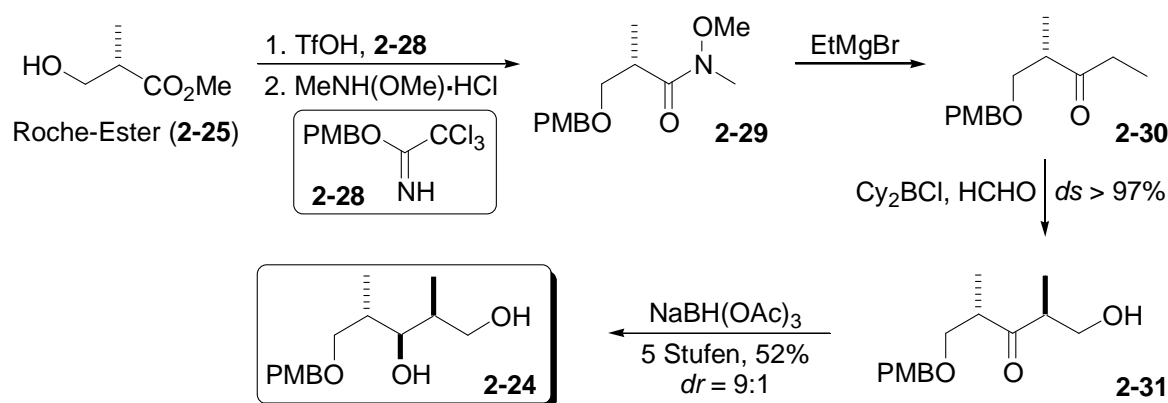
### 2.2.1 Synthese nach Paterson<sup>[12]</sup>

Diese erste Totalsynthese orientiert sich sehr stark an den Ergebnissen und Erfahrungen die bei der Totalsynthese des strukturell eng verwandten (+)-Discodermolid (**2-18**) gewonnen wurden.<sup>[37,38]</sup> Im C11-C26-Fragment **2-21** findet sich zweimal die gleiche *anti,syn*-Stereotriade (C12-C14 und C20-C22), was Paterson nutzt und Aldehyd **2-22** und  $\beta$ -Ketophosphonat **2-23** retrosynthetisch auf denselben Precursor **2-24** zurückführte. Dieser ist im Grammmaßstab in fünf Stufen mit 52% Gesamtausbeute aus Methyl-(S)-3-hydroxy-2-methylpropionat (**2-25**), dem so genannten (S)-Roche-Ester, zugänglich.<sup>[38]</sup>



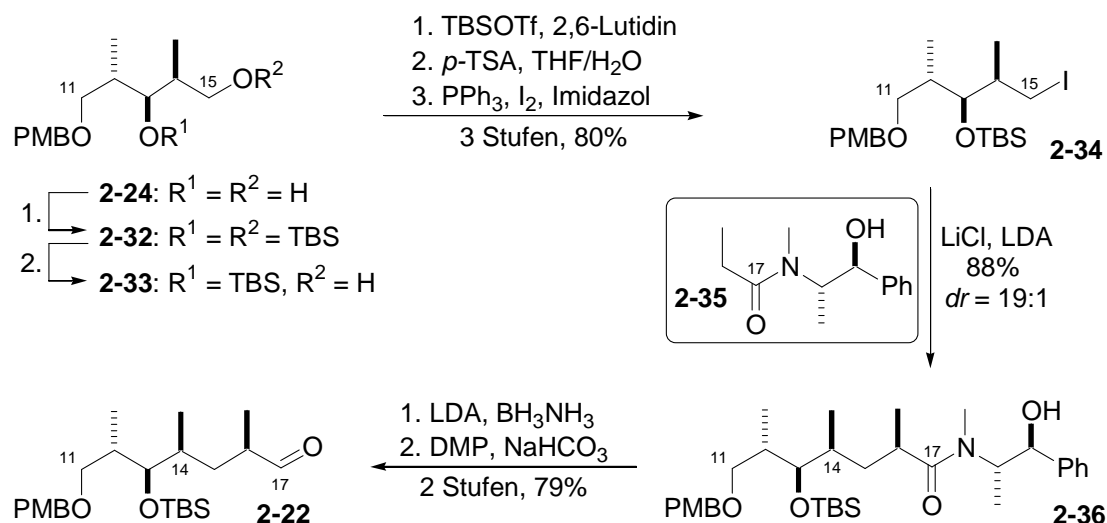
**Abb. 19:** Retrosynthetische Analyse von (–)-Dictyostatin (**1-1**) nach Paterson

Nach Veretherung (*S*)-Roche-Ester mit *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (PMB-Imidat) **2-28** im Säuren und Umsetzung des Esters zum Weinreb-Amid **2-29** führte Grignard-Reaktion mit Ethylmagnesiumbromid zu Keton **2-30**.<sup>[39]</sup> Dieses wurde in einer Paterson-Aldol-Addition mit einer etherischen Lösung von Formaldehyd zu *anti*- $\beta$ -Hydroxyketon **2-31** umgesetzt. Dieses wurde Natriumtriacetoxyborhydrid diastereoselektiv ( $dr = 9:1$ ) reduziert und die Diastereomere mittels Kristallisation getrennt, wodurch Precursor **2-24** mit 52% Ausbeute über fünf Stufen erhalten wurde.



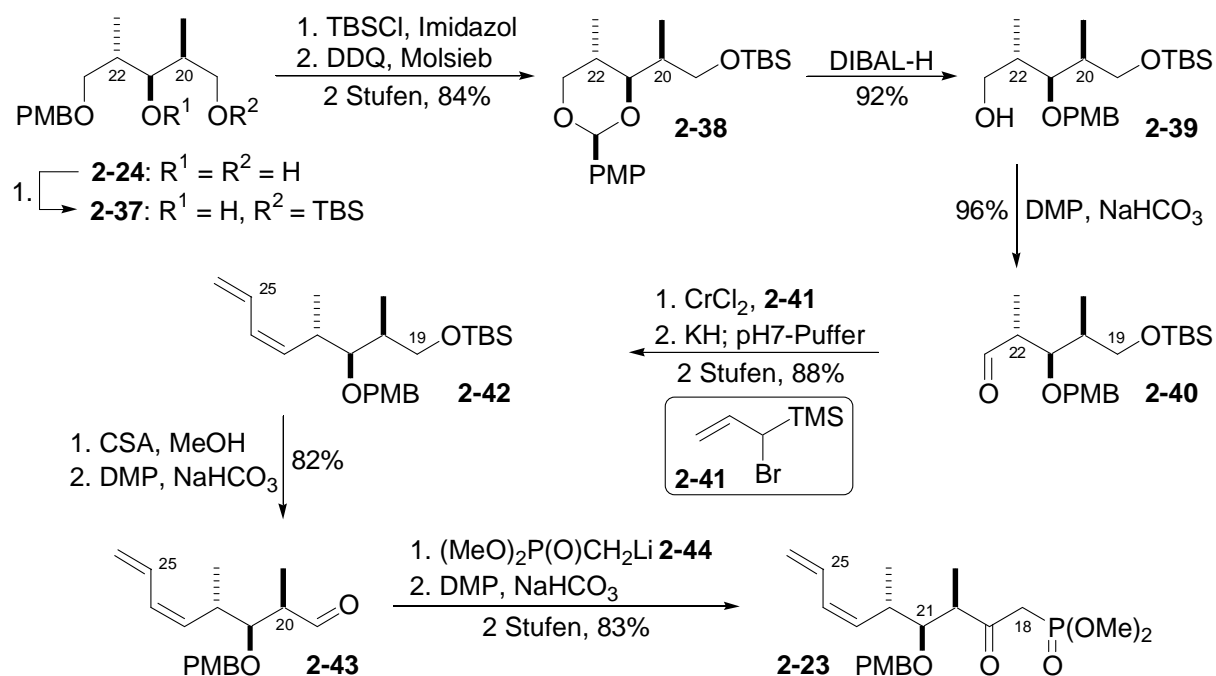
**Abb. 20:** Synthese von Precursor **2-24** nach Paterson

Ausgehend von Precursor **2-24** führte Silylierung beider Hydroxylgruppen und anschließende selektive Solvolyse zu Alkohol **2-33**, welcher unter modifizierten Mitsunobu-Bedingungen zu Iodid **2-34** umgesetzt wurde.<sup>[40]</sup> Die diastereoselektive Etablierung ( $dr = 19:1$ ) der isolierten C16-Methylgruppe ( $dr = 19:1$ ) erfolgte durch Myers-Alkylierung mit dem *N*-propionylierten Pseudoephedrinderivat **2-35**.<sup>[41]</sup> Durch Reduktion von Amid **2-36** und nachfolgende Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) wurde Aldehyd **2-22** mit 55% Gesamtausbeute über sechs Stufen erhalten.<sup>[42]</sup>



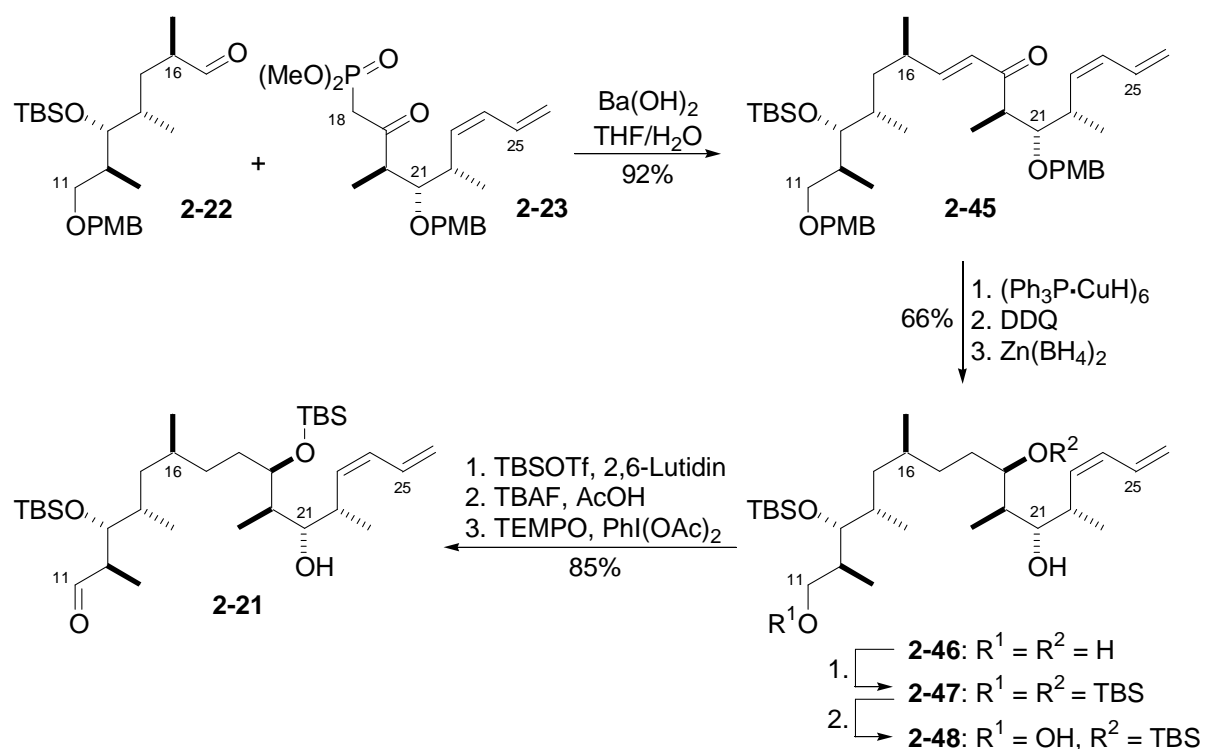
**Abb. 21:** Synthese von Aldehyd **2-22** ausgehend von Precursor **2-24**

Bei der Darstellung von  $\beta$ -Ketophosphonat **2-23** ging Paterson wiederum von 1,3-Diol **2-24** aus, wobei im ersten Schritt selektiv der primäre Alkohol silyliert wurde.  $\beta$ -Hydroxyether **2-37** wurde mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) zum entsprechenden *p*-Methoxyphenylacetal (PMP-Acetal) **2-38** oxidiert und dieses anschließend reduktiv mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) zum primären Alkohol **2-39** geöffnet. Dess-Martin-Oxidation führte zu Aldehyd **2-40**, welcher einer Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung (NHK-Kupplung) mit Bromallyltrimethylsilan **2-41** in Gegenwart von wasserfreiem Chrom(II)-chlorid unterzogen wurde.<sup>[43]</sup> Peterson-Eliminierung der diastereomeren *anti*- $\beta$ -Hydroxysilane mit Kaliumhydrid ergab das terminale Dien **2-42**,<sup>[44]</sup> welches nach Desilylierung mit Dess-Martin-Periodinan zu Aldehyd **2-43** oxidiert wurde. Durch Addition von Lithiumphosphonat **2-44** an Aldehyd **2-43** wurden epimere  $\beta$ -Hydroxyphosphonate erhalten, deren Oxidation die neunstufige Synthese von  $\beta$ -Ketophosphonat **2-23** abschloss.



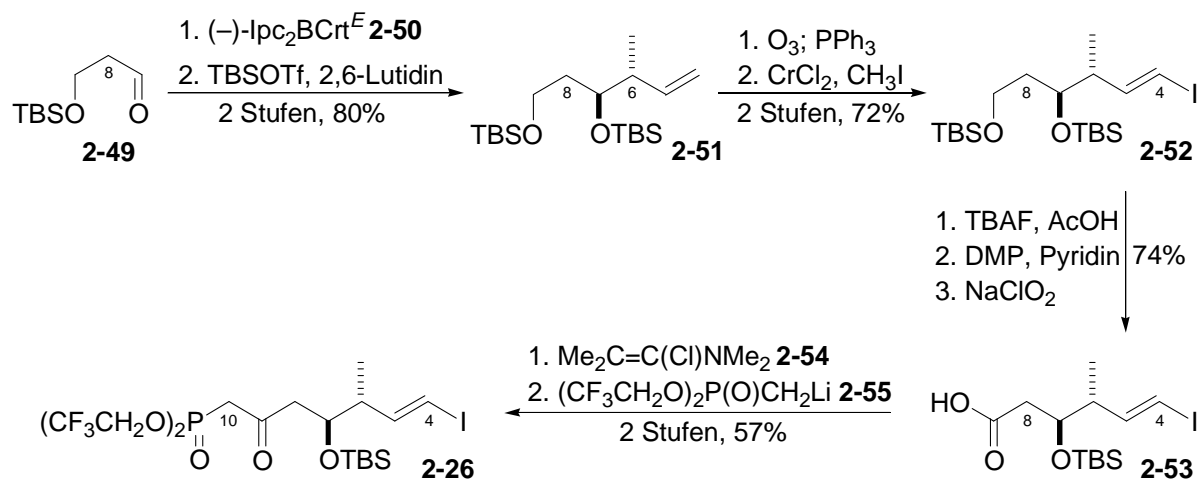
**Abb. 22:** Synthese von  $\beta$ -Ketophosphonat **2-23** aus Precursor **2-24**

Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung von Aldehyd **2-22** mit Phosphonat **2-23** ergab das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketoenon **2-45**,<sup>[45]</sup> welches mit Stryker-Hydrid konjugiert reduziert wurde.<sup>[46]</sup> Durch oxidative Entschützung beider PMB-Ether mit DDQ und anschließender *syn*-selektiver Reduktion ( $dr > 20:1$ ) des korrespondierenden  $\beta$ -Hydroxyketons erhielt Paterson Triol **2-46**. Die selektive Schützung der C11- und C19-Hydroxylgruppen gegenüber der sterisch stark gehinderten C21-Hydroxylgruppe ergab in quantitativer Ausbeute Alkohol **2-47**. Selektive Desilylierung und Oxidation des primären Alkohols mit 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxid (TEMPO) und Diacetoxyiodbenzol zum korrespondierenden Aldehyd **2-21** schlossen die Synthese des C11-C26-Fragmentes ab. Die Gesamtausbeute über sieben Stufen betrug dabei 52% (**Abb. 23**).



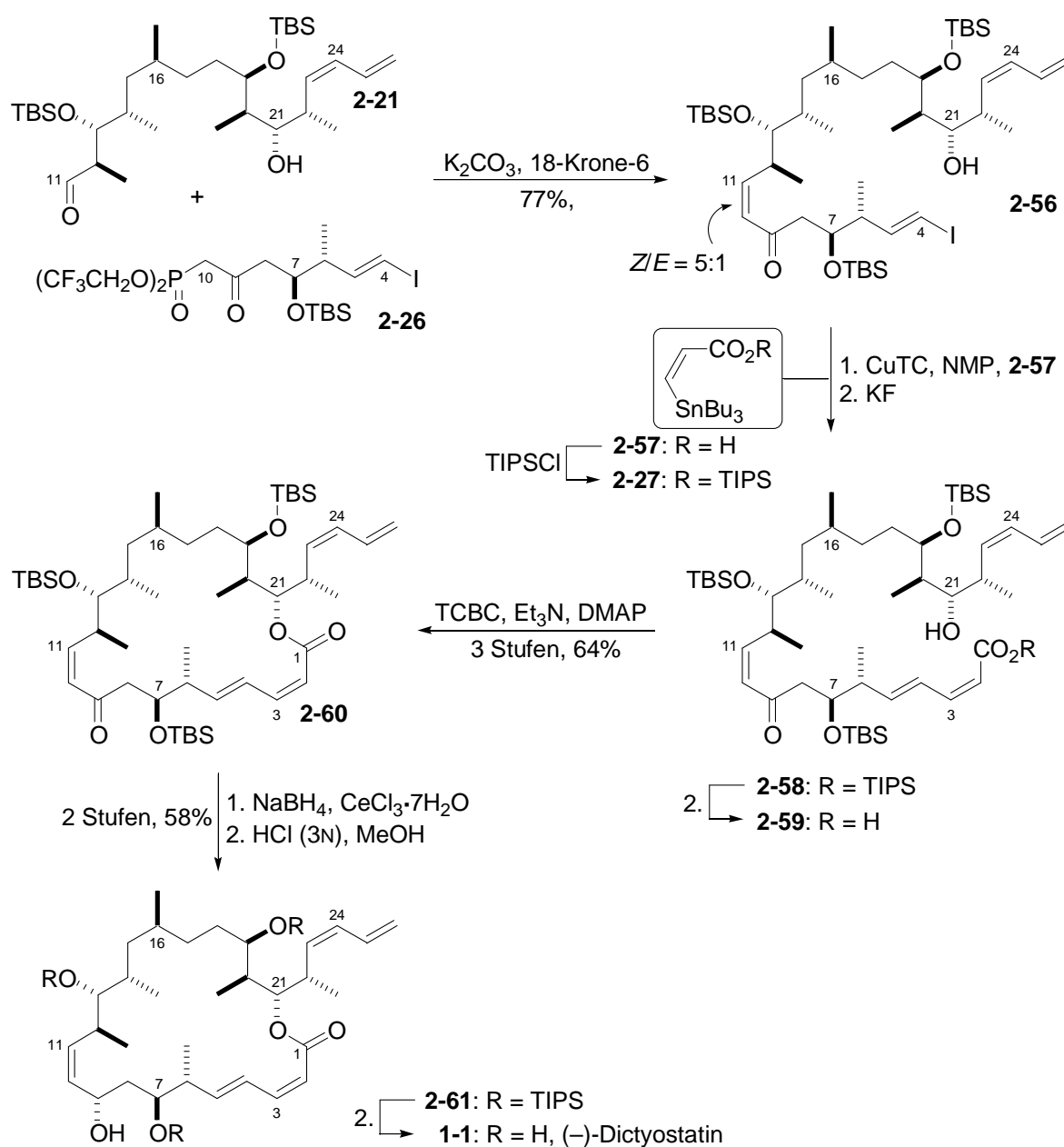
**Abb. 23:** HWE-Olefinierung und Fertigstellung von C11-C26-Fragment **2-21**

Bei der Synthese von Phosphonat **2-26** für die Still-Gennari-modifizierte Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung (HWE-Olefinierung) ging Paterson von Aldehyd **2-49** aus.<sup>[47]</sup> Durch Brown-Crotylborierung von Aldehyd **2-49** wurde die gewünschte C6,C7-*anti*-Stereochemie (95% ee, *dr* = 20:1) etabliert.<sup>[48]</sup> Durch Silylierung der freien Hydroxylgruppe, Ozonolyse der Doppelbindung und nachfolgende Takai-Methylierung des intermediären Aldehydes wurde (*E*)-Vinyljodid **2-52** erhalten.<sup>[49]</sup> Die selektive Entschützung der primären Hydroxylgruppe und deren sukzessive Oxidation mit DMP und Natriumchlorit ergab Säure **2-53**. Mit Ghosez-Reagenz (**2-54**) wurde diese ins Säurechlorid überführt und daran Lithiumphosphonat **2-55** addiert, wodurch die Synthese von  $\beta$ -Ketophosphonat **2-26** abgeschlossen wurde.<sup>[50]</sup>



**Abb. 24:** Synthese von Phosphonat **2-26** für die Still-Gennari-modifizierte HWE-Olefinierung

Mit der Etablierung der C10:C11-Doppelbindung durch Kupplung von Ketophosphonat **2-26** mit Aldehyd **2-21** und einem Überschuss an  $K_2CO_3$  in Gegenwart von [18]-Krone-6 gelang Paterson eine der ersten intermolekularen, (*Z*)-selektiven, Still-Gennari-modifizierten HWE-Olefinierungen (*Z/E* = 5:1) unter Verwendung zweier komplexer Substrate.<sup>[47]</sup> Liebeskind-modifizierte Stille-Kupplung von Vinyljodid **2-56** und Alkenylstannan **2-27**,<sup>[51]</sup> welches direkt aus der literaturbekannten Säure **2-57** zugänglich ist,<sup>[52]</sup> vervollständigte die Synthese des Grundgerüsts von Dictyostatin. Anschließend an die Verseifung von Triisopropylsilyl-Ester (TIPS-Ester) **2-58** zur freien Säure **2-59** erfolgte die Makrolactonisierung unter Yamaguchi-Bedingungen.<sup>[53]</sup> Luche-Reduktion von  $\alpha,\beta$ -Enon **2-60** und globale Entschützung mit Salzsäure schlossen Patersons Totalsynthese von (-)-Dictyostatin (**1-1**) ab, wobei die Gesamtausbeute über die mit 27 Stufen längste lineare Sequenz etwa 3.8% beträgt.<sup>[54]</sup>

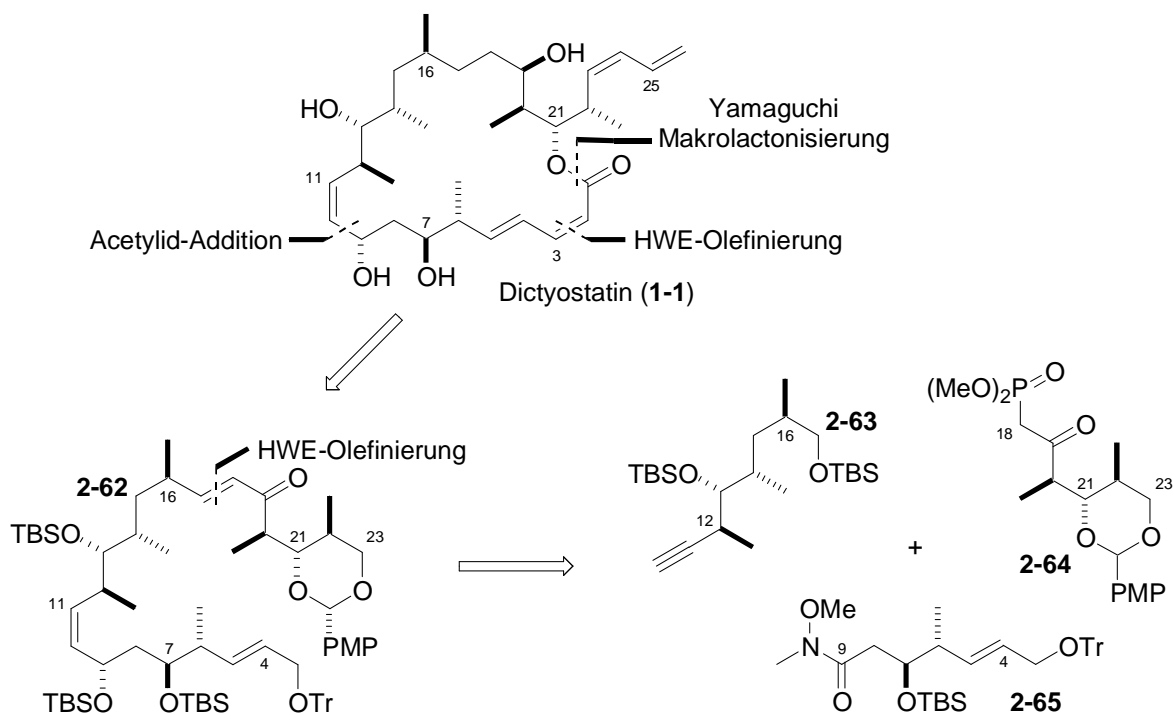


**Abb. 25:** Endphase der Synthese nach Paterson mit Still-Gennari- und Liebeskind-Kupplung



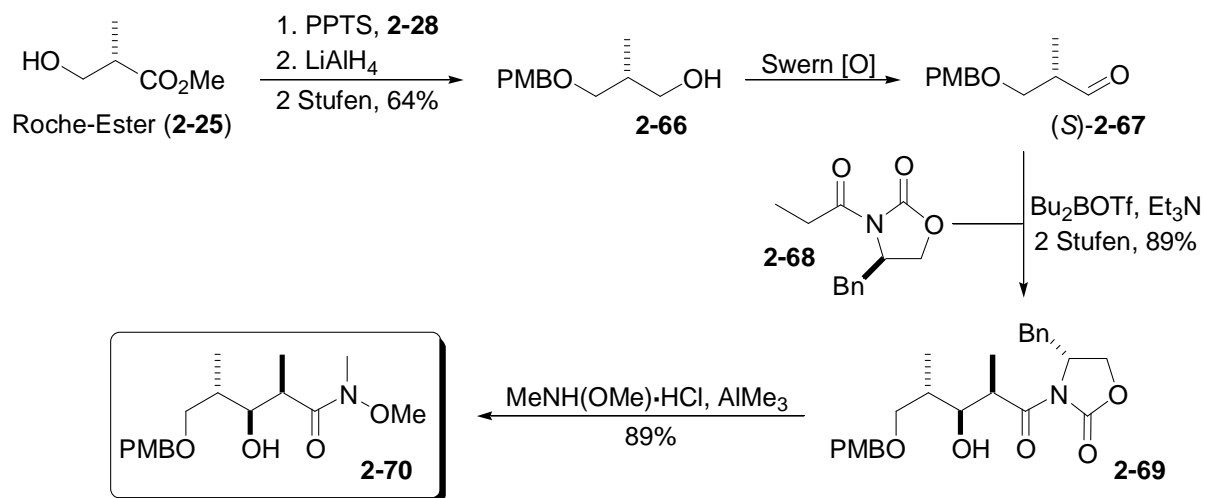
### 2.2.2 Synthese nach Curran<sup>[13]</sup>

Die Totalsynthese nach Curran ist der im vorigen Abschnitt beschriebenen Synthese nach Paterson phasenweise sehr ähnlich. So erfolgte bei ihm die C17:C18-Bindungsknüpfung ebenfalls durch HWE-Olefinierung und die Etablierung der isolierten C16-Methylgruppe durch Myers-Alkylierung.<sup>[41,45]</sup> Auch Curran griff auf Erfahrungen und Ergebnisse aus der Synthese von (+)-Discodermolid (**2-18**) zurück.<sup>[55]</sup>



**Abb. 26:** Retrosynthetische Analyse von (-)-Dictyostatin (**1-1**) nach Curran

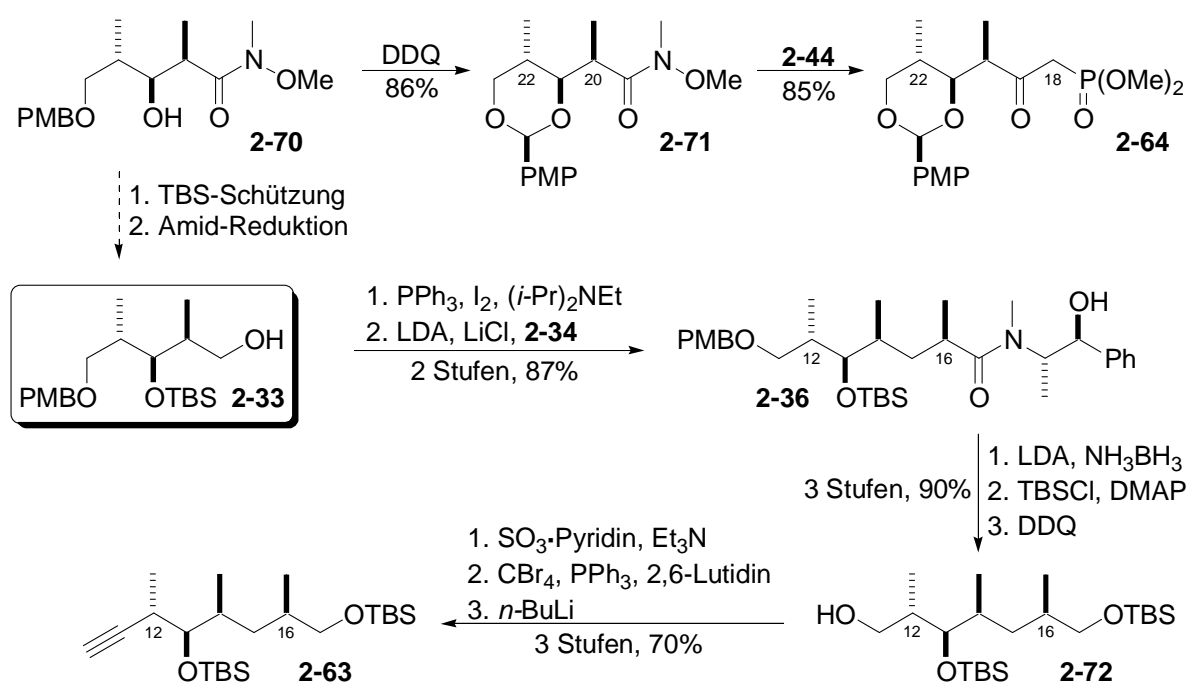
Bei der Synthese von  $\beta$ -Ketophosphonat **2-64** ging Curran von Weinreb-Amid **2-70** aus, dessen Darstellung durch Smith bei der *Large-scale*-Synthese von Discodermolid (**2-18**) publiziert wurde.<sup>[56]</sup>



**Abb. 27:** Schematische Darstellung der Synthese von Weinreb-Amid **2-70** nach Smith<sup>[56]</sup>

Die Synthese von Weinreb-Amid **2-70**, welches die benötigte *anti,syn*-Stereotriade enthält, ging ebenfalls vom Roche-Ester **2-25** aus. Die Hydroxylgruppe wurde mit PMB-Imidat **2-28** verethert, der Ester mit DIBAL-H zum Alkohol reduziert und dieser unter Swern-Bedingungen zu Aldehyd **2-67** oxidiert.<sup>[57]</sup> Durch Evans-*syn*-Aldol-Addition wurde die *anti,syn*-Stereotriade etabliert.<sup>[58]</sup> Transaminierung von Additionsprodukt **2-69** zu Weinreb-Amid **2-70** schloß die fünfstufige Synthese mit einer Gesamtausbeute von 50% ab (**Abb. 27**).

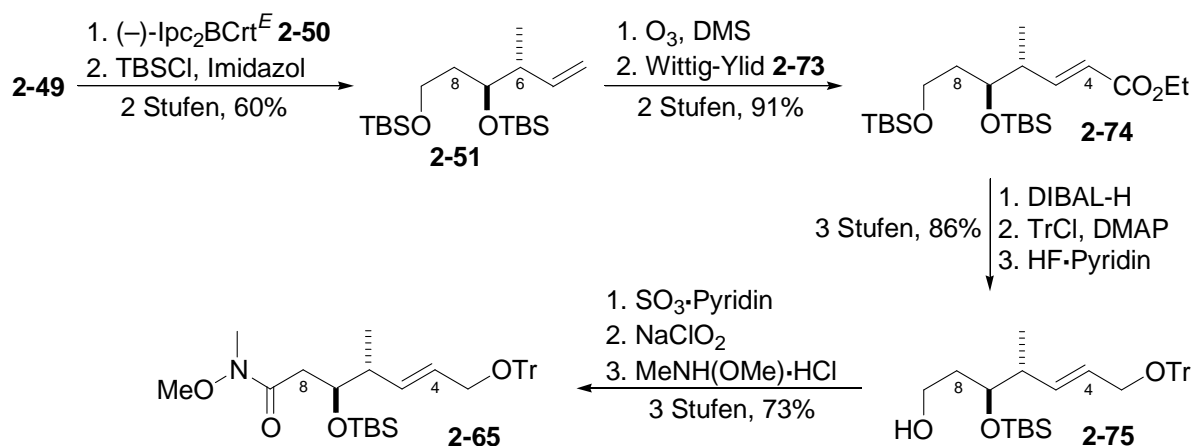
Bei der Synthese von  $\beta$ -Ketophosphonat **2-64** ging Curran von Precursor **2-70** aus, welcher mit DDQ zu PMP-Acetal **2-71** oxidiert wurde, bevor an dieses Lithiumphosphonat **2-44** addiert wurde (**Abb. 28**). Die Ausbeute der zweistufigen Reaktionssequenz betrug 73%.



**Abb. 28:** Synthese von Alkin **2-63** und von  $\beta$ -Ketophosphonat **2-64** nach Curran

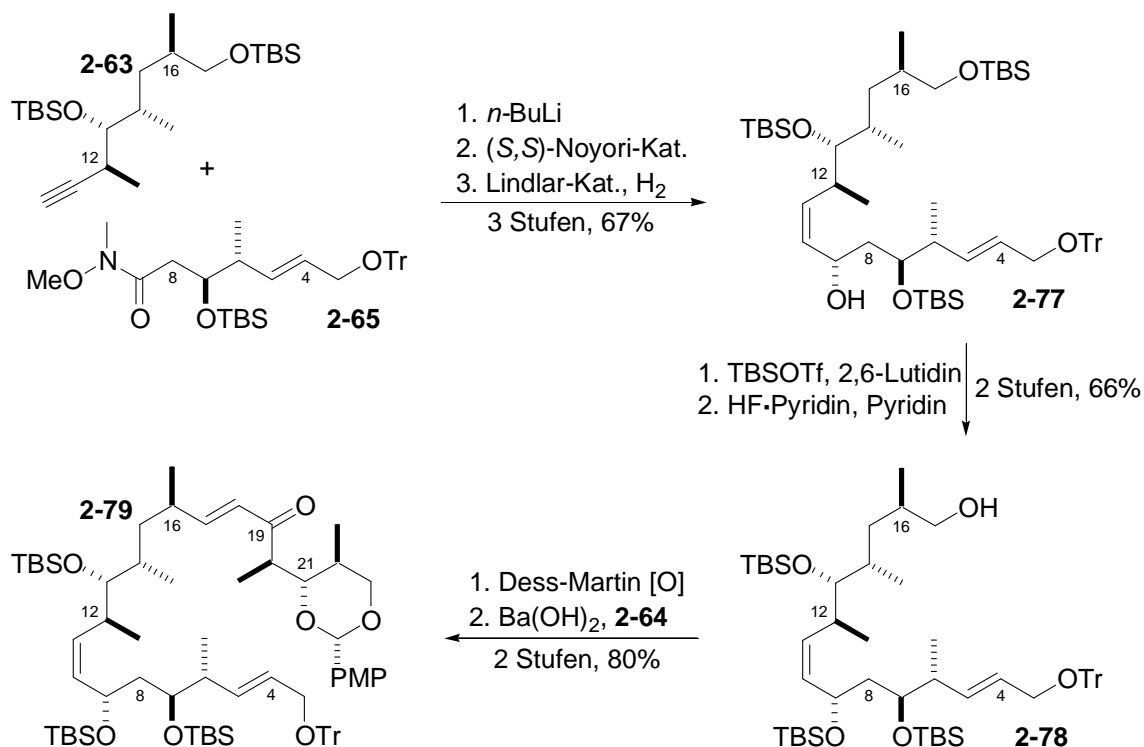
Die Darstellung von Alkin **2-63** erfolgte ausgehend von Alkohol **2-33**, welcher nach Walkup in fünf Stufen und 39% Ausbeute aus Roche-Ester **2-25** zugänglich ist.<sup>[59]</sup> Wie bei Paterson wurde Alkohol **2-33** unter modifizierten Mitsunobu-Bedingungen in Iodid **2-34** überführt bevor die C16-Methylgruppe durch Myers-Alkylierung diastereoselektiv etabliert wurde, wobei Curran nur ein Diastereomer erhielt.<sup>[40,41]</sup> Reduktion von Amid **2-36**, Silylierung der primären Hydroxylgruppe und Entschützung des PMB-Ethers mit DDQ führten mit 90% Ausbeute zu Alkohol **2-72**. Dieser wurde mit Schwefeltrioxid zum korrespondierenden Aldehyd oxidiert, bevor mittels Corey-Fuchs-Reaktion das terminale Alkin **2-63** etabliert wurde (**Abb. 28**).<sup>[60]</sup>

Die zehnstufige Darstellung von Weinreb-Amid **2-65** aus Aldehyd **2-49** glich anfangs der Paterson-Synthese von  $\beta$ -Ketophosphonat **2-26**. Die Synthese des Enantiomers von Methylrestern **2-74** ist literaturbekannt,<sup>[61]</sup> wobei Curran sich an der Synthese von Andrus orientierte (**Abb. 29**).



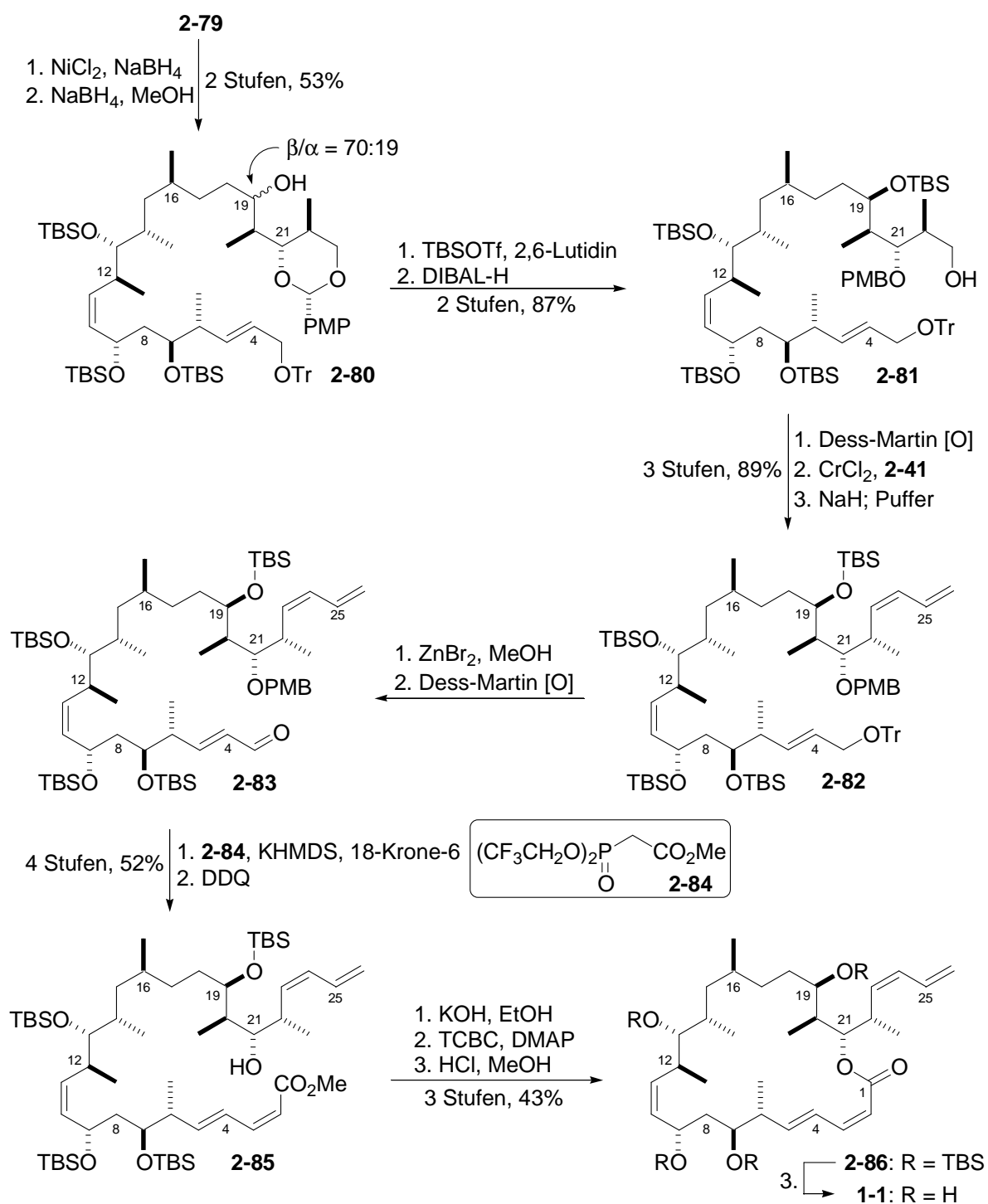
**Abb. 29:** Schematische Darstellung der Synthese von Weinreb-Amid **2-65** nach Curran

Die ersten drei Reaktionsschritte, asymmetrische Brown-Crotylborierung,<sup>[48]</sup> Silylierung des sekundären Alkohols und Ozonolyse der terminalen Doppelbindung, wurden unter analogen Bedingungen wie bei Paterson durchgeführt.<sup>[12]</sup> Der so erhaltene Aldehyd wurde einer Wittig-Olefinierung unterzogen, wodurch der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ethylester **2-74** erhalten wurde.<sup>[62]</sup> Der Ester wurde mit DIBAL-H zum entsprechenden Alkohol reduziert, welcher mit Tritylchlorid verethert wurde, bevor selektive Solvolyse des primären Silylethers zu Alkohol **2-75** führte. Dieser wurde sukzessiv zur Säure oxidiert, welche anschließend zu Weinreb-Amid **2-65** umgesetzt wurde.



**Abb. 30:** Fragmentkupplungen durch Acetylid-Addition und HWE-Olefinierung

Die C9,C10-Bindungsknüpfung erfolgte bei Curran durch Addition des lithiierten Alkins **2-63** an Weinreb-Amid **2-65**. Anschließend wurde das resultierende Propargylketon zur Etablierung der C9-(S)-Konfiguration einer Noyori-Transferhydrierung unterzogen,<sup>[63]</sup> bevor unter Lindlar-Bedingungen die Dreifachbindung zur (Z)-Doppelbindung hydriert wurde.<sup>[64]</sup> Die Silylierung der C9-Hydroxylgruppe und die selektive Entschützung des primären Silylethers führten zu Alkohol **2-78**, welcher zum Aldehyd oxidiert wurde. Wie bei Paterson erfolgte auch bei Curran die C17:C18-Bindungsknüpfung mittels HWE-Olefinierung (**Abb.30**).<sup>[45]</sup>

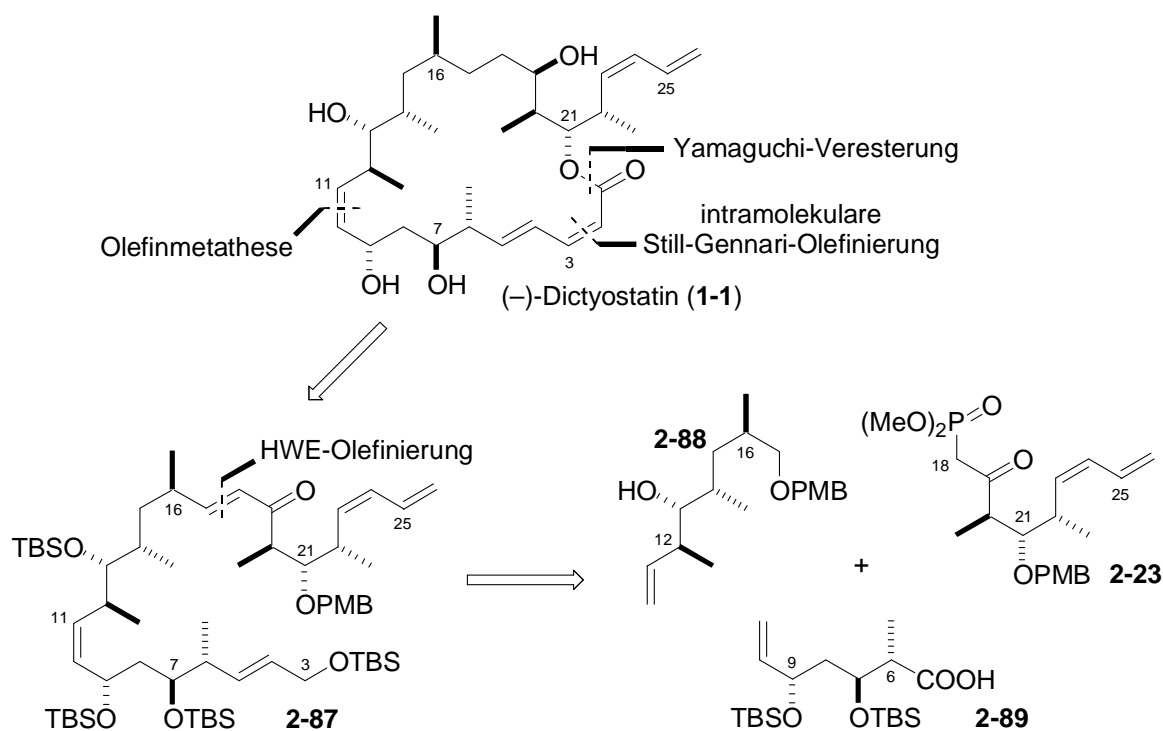


**Abb. 31:** Endphase der Synthese nach Curran mit Still-Gennari-Olefinierung

Die Reduktion der konjugierten Doppelbindung in Enon **2-79** erfolgte mit Nickelborhydrid. Anschließend reduzierte Curran die Carbonylgruppe mit Natriumborhydrid zu den trennbaren epimeren Alkoholen **2-80**, wobei das  $\alpha/\beta$ -Verhältnis 1:2.4 betrug. Curran wählte diese wenig diastereoselektive Reduktion, da die absolute Konfiguration der C19-Hydroxylgruppe zum Zeitpunkt der Synthese noch nicht bestimmt war (**Abb. 3**) und ihm so der Zugang zu beiden Epimeren offen stand. Danach wurde die C19-Hydroxylgruppe silyliert und anschließend das PMP-Acetal reduktiv zum entsprechenden Alkohol **2-81** geöffnet. Dieser wurde zum korrespondierenden Aldehyd oxidiert, bevor durch NHK-Kupplung mit Bromallylsilan **2-41** und Peterson-Eliminierung die terminale (*Z*)-Dien-Einheit etabliert wurde.<sup>[43,44]</sup> Detritylierung von Allylether **2-82** und Dess-Martin-Oxidation des resultierenden primären Alkohols führten zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **2-83**. In einer Still-Gennari-modifizierten HWE-Olefinierung wurde dieser mit  $\beta$ -Ketophosphonat **2-84** umgesetzt,<sup>[47]</sup> bevor die PMB-Schutzgruppe oxidativ entfernt wurde. Die Verseifung von Hydroxyester **2-85** ergab die entsprechende *sec*-Säure, welche unter Yamaguchi-Bedingungen lactonisiert wurde.<sup>[53]</sup> Die vollständige Desilylierung schloß Currans Synthese von Dictyostatin ab, wobei die längste lineare Sequenz 34 Stufen, mit einer Gesamtausbeute von etwa 1% beträgt (**Abb. 31**).

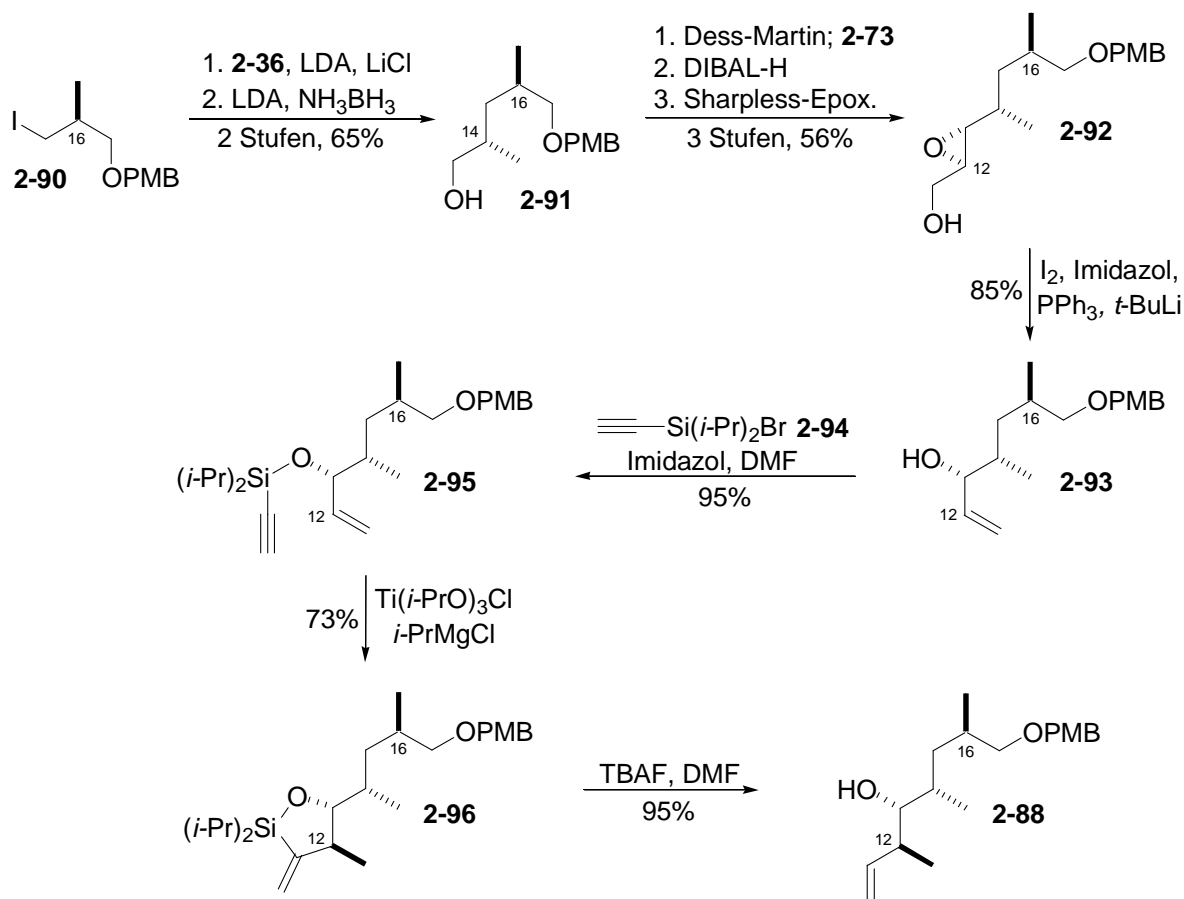
### 2.2.3 Synthese nach Phillips<sup>[65]</sup>

Die dritte Totalsynthese wurde 2006 von Phillips publiziert. Er beschrieb die Verwendung Titan(IV)-vermittelter (Silyloxy)enin-Cyclisierungen zur Etablierung der *anti,syn*-Stereotriade und setzte auf die Synthese und Kupplung dreier ähnlich komplexer Fragmente.



**Abb. 32:** Retrosynthetische Analyse von (-)-Dictyostatin (**1-1**) nach Phillips

Wie in den Arbeiten von Paterson und Curran erfolgte die C17-C18-Bindungsknüpfung durch HWE-Olefinierung.<sup>[45]</sup> Jedoch erfolgte, im Gegensatz zu den zuvor veröffentlichten Synthesen, der Ringschluss bei Phillips nicht durch Makrolactonisierung, sondern durch intramolekulare Still-Gennari-Olefinierung.<sup>[47]</sup> Analog zu einer späteren Variante von Curran führte Phillips die C10:C11-(*Z*)-Doppelbindung durch Ringschlussmetathese (RCM) unter Verwendung von Grubbs-II-Katalysator ein.<sup>[66,67]</sup>

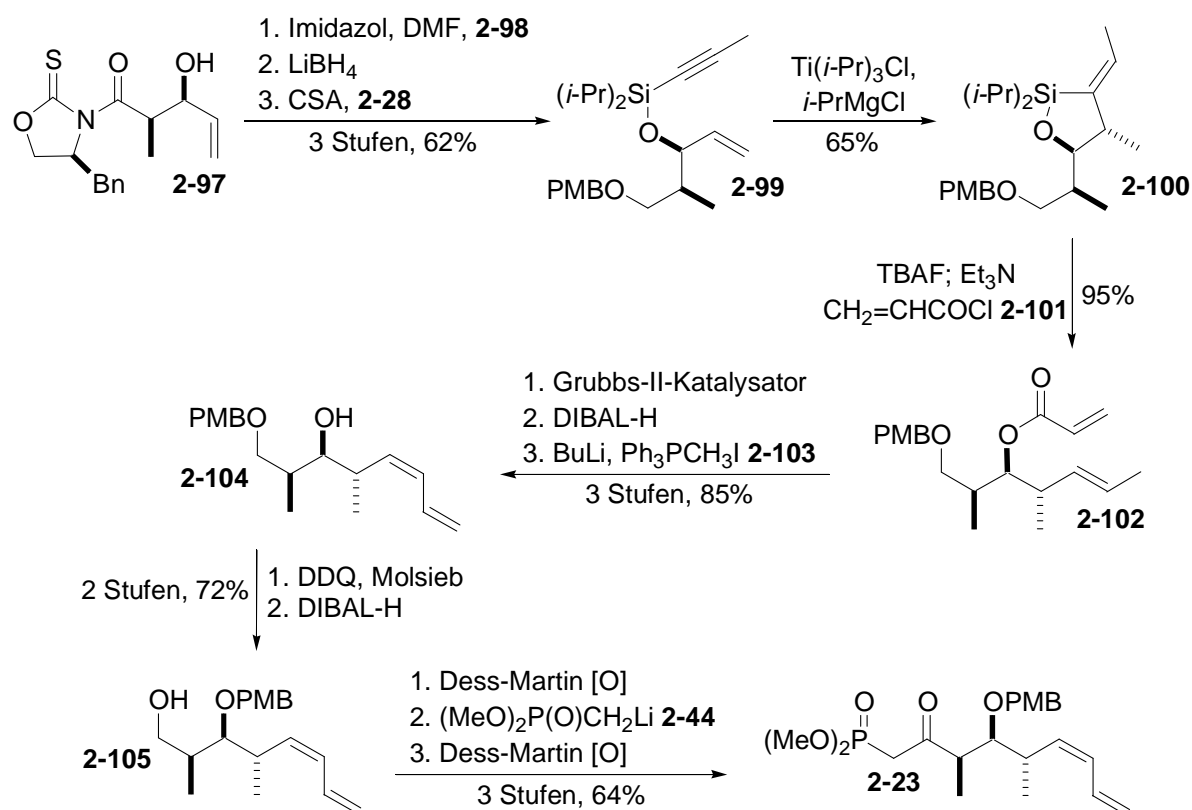


**Abb. 33:** Synthese von Allylalkohol **2-88** durch Ti(IV)-vermittelte (Silyloxy)enin-Cyclisierung

Die Synthese von Alken **2-88** aus Iodid **2-90** verläuft analog einer von Phillips publizierten Route für ein C9-C19-Fragment.<sup>[68]</sup> Die C14-Methylgruppe wurde diastereoselektiv durch Myers-Alkylierung etabliert und das resultierende Amid mit Lithiumamidotrihydroborat zu Alkohol **2-91** reduziert. Dieser wurde mit Dess-Martin-Periodinan zum Aldehyd oxidiert, welcher in einer Wittig-Reaktion mit Ylid **2-73** zum ungesättigten Ester verlängert wurde.<sup>[62]</sup> Reduktion des Esters zum korrespondierenden Allylalkohol und anschließende Sharpless-Epoxidierung ergab Alkohol **2-92**.<sup>[69]</sup> Bei der Öffnung des Epoxides folgte Phillips einer Vorschrift von Williams,<sup>[70]</sup> indem er zuerst die primäre Hydroxylgruppe unter modifizierten Mitsunobu-Bedingungen ins Iodid überführte,<sup>[40]</sup> bevor ein Halogen-Metall-Austausch mit *tert*-Butyllithium vorgenommen wurde, was direkt zur Bildung der Doppelbindung führte. Silylierung von Allylalkohol **2-93** mit Ethynylsilylbromid **2-94** führte zu (Silyloxy)alkenin **2-95**

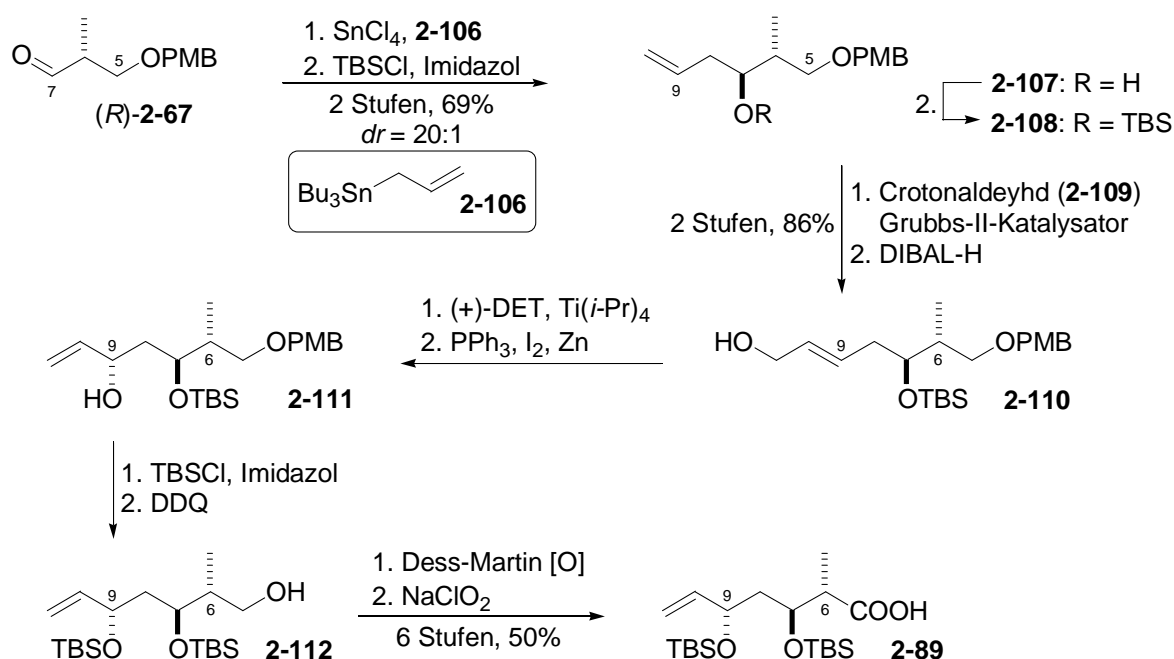
welches mit *in situ* dargestelltem  $(\eta^2\text{-Propen})\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2$  diastereoselektiv zum Siloxan **2-96** cyclisiert wurde. Die Desilylierung von Siloxan **2-96** mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) schloß die neunstufige Synthese von Allylkohol **2-88** mit einer Gesamtausbeute von etwa 20% ab (**Abb. 33**).

Bei der Synthese von  $\beta$ -Ketophosphonat **2-23**, welches aus Patersons Synthese bekannt ist,<sup>[12]</sup> ging Phillips von Allylkohol **2-97** aus, welcher über eine Crimmins-Aldol-Reaktion darstellbar ist.<sup>[71]</sup> Dieser wurde mit Propinyldiisopropylsilylbromid (**2-98**) silyliert und das Amid mit Lithiumborhydrid reduziert, bevor der resultierende primäre Alkohol PMB-geschützt wurde. Die diastereoselektive Cylisierung von (Silyloxy)alkenin **2-99** mit  $(\eta^2\text{-Propen})\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2$  führte zu Siloxan **2-100**, welches mit TBAF desilyliert wurde. Nach der Acylierung mit Acrylchlorid (**2-101**) wurde das resultierende Dien **2-102** in Gegenwart von Grubbs-II-Katalysator cyclisiert und das resultierende Lacton mit DIBAL-H zum Lactol reduziert.<sup>[67]</sup> Durch Wittig-Olefinierung mit Phosphoniumsalz **2-103** wurde die terminale (*Z*)-Dien-Einheit etabliert.<sup>[62]</sup> Durch oxidative Acetalisierung von  $\beta$ -Hydroxy-PMB-Ether **2-104** und reduktive Acetalöffnung mit DIBAL-H wurde der primäre Alkohol **2-105** erhalten, der anschließend zum Aldehyd oxidiert wurde. An diesen wurde dann Lithiumphosphonat **2-44** addiert und die resultierenden  $\beta$ -Hydroxyphosphonate mit DMP zu  $\beta$ -Ketophosphonat **2-23** oxidiert.



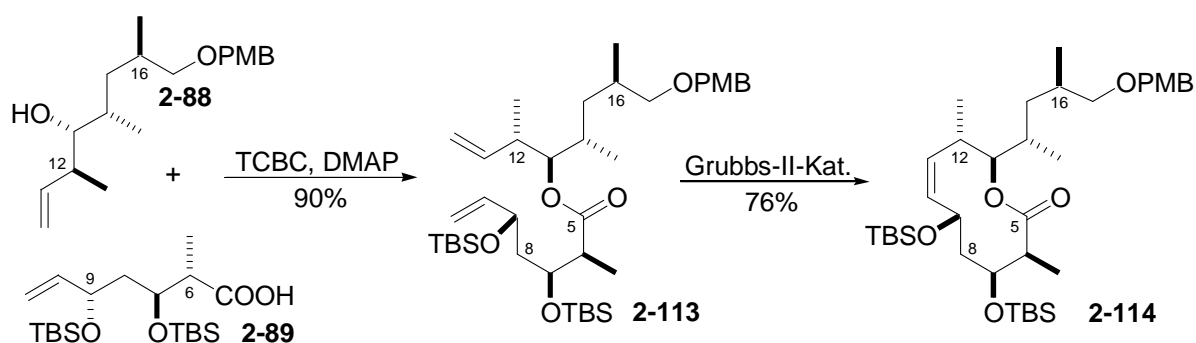
**Abb. 34:** Synthese von  $\beta$ -Ketophosphonat **2-23** nach Phillips

Bei der Darstellung von Säure **2-89** griff Phillips zu Beginn auf eine Vorschrift von White zurück.<sup>[72]</sup> Diastereoselektive Allylierung ( $dr = 20:1$ ) von Aldehyd (*R*)-**2-67** mit Stannan **2-106** unter Keck-Bedingungen führte zu Homoallylkohol **2-107**,<sup>[73]</sup> welcher im nächsten Schritt silyliert wurde. Alken **2-108** wurde durch Metathese mit Crotonaldehyd (**2-109**) in Anwesenheit von Grubbs-II-Katalysator verlängert, der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd mit DIBAL-H reduziert und der resultierende Allylkohol **2-110** einer Sharpless-Epoxidierung unterzogen.<sup>[69]</sup> Zur Öffnung des Epoxides wurde erst der primäre Alkohol in das entsprechende Iodid überführt und dieses mit aktiviertem Zink umgesetzt, wodurch *anti*-Homoallylkohol **2-111** erhalten wurde. Dessen freie Hydroxylgruppe wurde silyliert bevor die PMB-Schutzgruppe mit DDQ oxidativ entfernt wurde. Sukzessive Oxidation des primären Alkohols **2-112** schloß die zehnstufige Synthese von Säure **2-89** ab.



**Abb. 35:** Schematische Darstellung der Synthese von Säure **2-89**

Bei der Kupplung der drei Fragmente begann Phillips, anders als Paterson und Curran, mit der Etablierung der C10:C11-(*Z*)-Doppelbindung, wozu Alkenol **2-88** unter Yamaguchi-Bedingungen mit Säure **2-89** verestert wurde.<sup>[53]</sup> Das resultierende Dien **2-113** wird durch Ringschlussmetathese mit 15 mol% Grubbs-II-Katalysator zu Lacton **2-114** cyclisiert.<sup>[67]</sup>



**Abb. 36:** Etablierung der C10:C11-(*Z*)-Doppelbindung mittels Ringschlussmetathese



Lacton **2-114** wurde mit DIBAL-H zum Lactol reduziert und dieses durch Wittig-Olefinierung mit dem stabilen Ylid **2-73** zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **2-115** verlängert.<sup>[62]</sup> Durch Reduktion des Esters, Silylierung der resultierenden primären Hydroxylgruppe, PMB-Entschützung und Dess-Martin-Oxidation gelangte Phillips zu Aldehyd **2-116**, welcher durch HWE-Olefinierung mit  $\beta$ -Ketophosphonat **2-23** zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigtem Ketoenon **2-117** verlängert wurde.<sup>[45]</sup> Die Hydrierung der konjugierten C17:C18-Doppelbindung erfolgte mit Stryker-Hydrid,<sup>[46]</sup> bevor anschließend die PMB-Schutzgruppe mit DDQ entfernt und das Keton mit Zinkborhydrid diastereoselektiv ( $dr > 20:1$ ) zum 1,3-*syn*-Diol reduziert wurde.

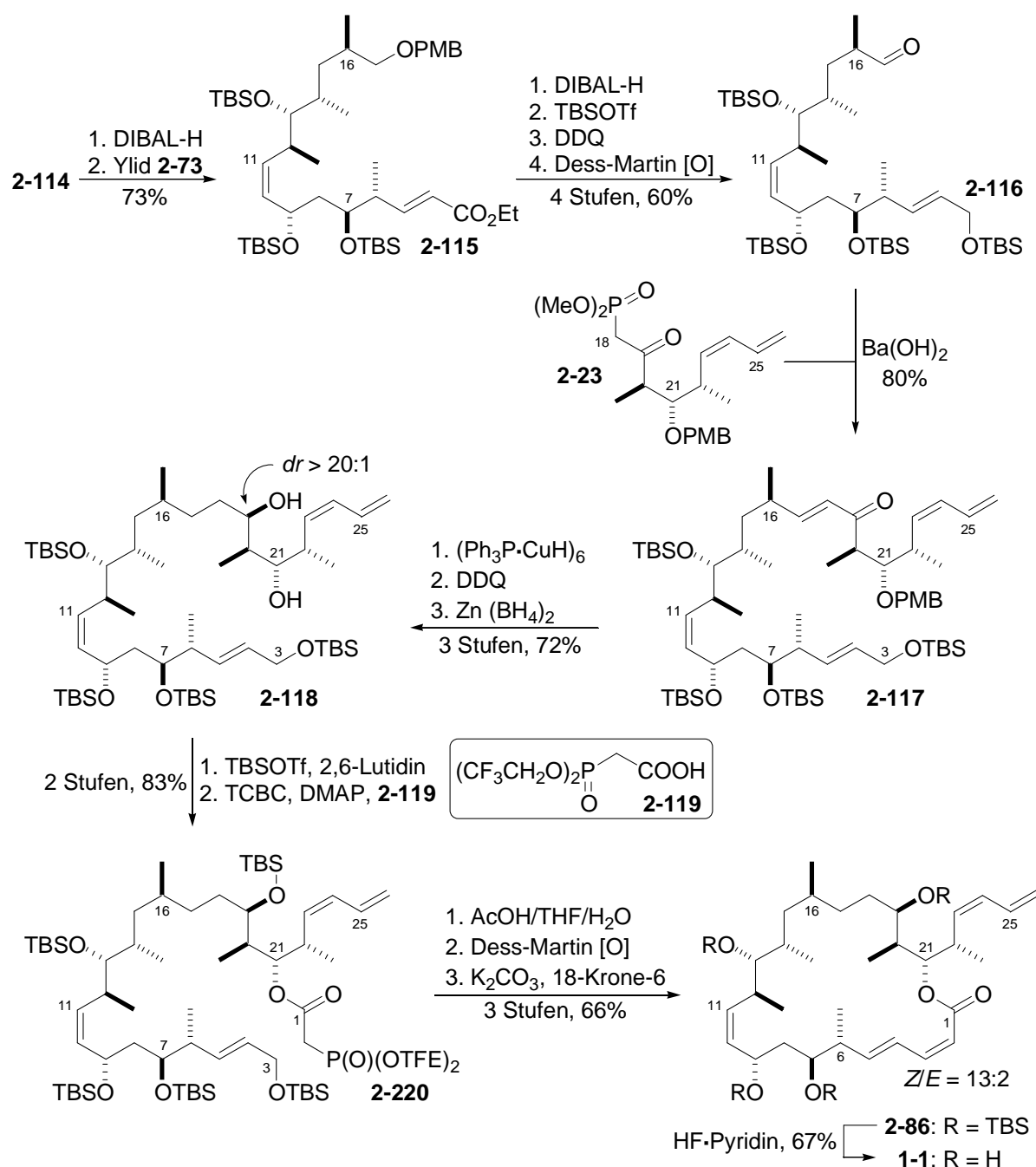
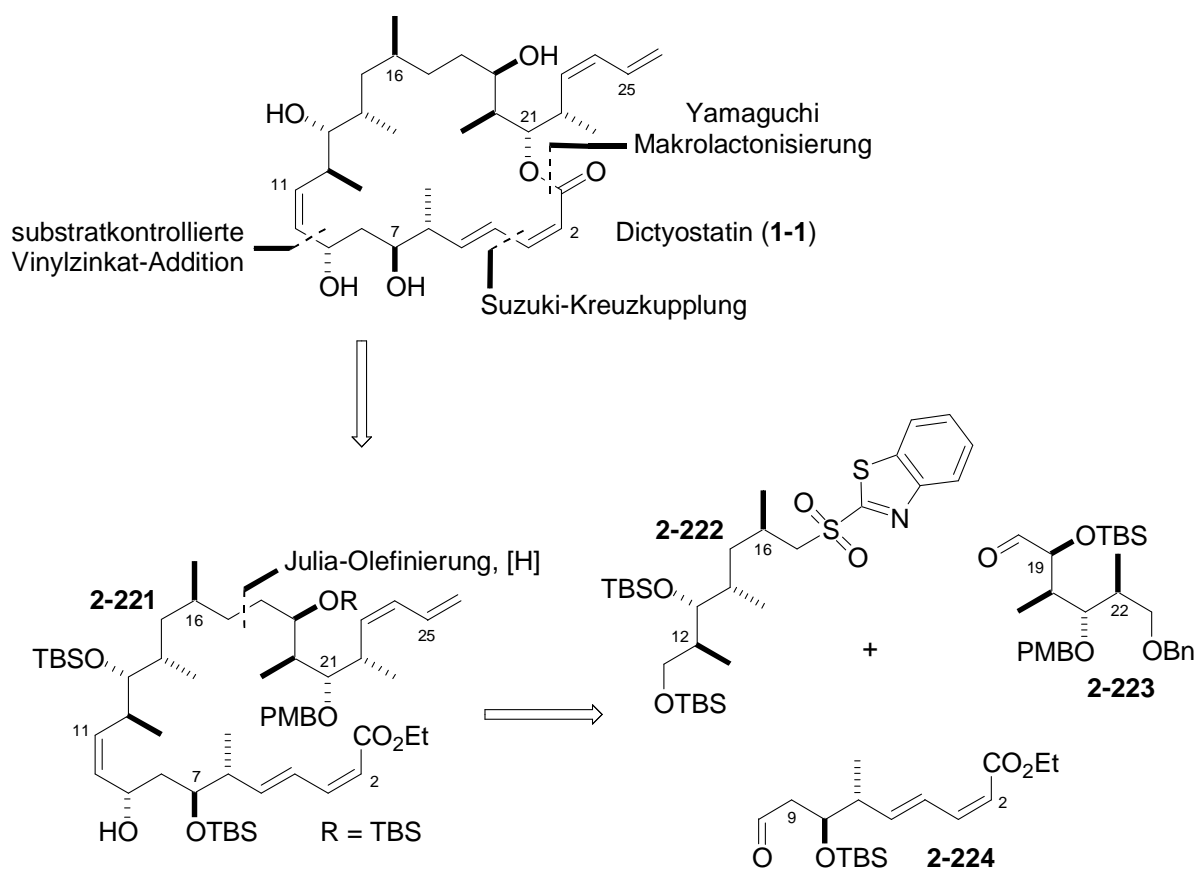


Abb. 37: Endphase der Synthese von (-)-Dictyostatin nach Phillips

Selektive Silylierung der sterisch weniger gehinderten C19-Hydroxylgruppe und Yamaguchi-Veresterung der C21-Hydroxylgruppe mit Säure **2-119** führten zu Phosphonat **2-220**.<sup>[53]</sup> Nach selektiver Desilylierung des primären *tert*-Butyldimethylsilythers (TBS-Ether) und Oxidation zum entsprechenden Aldehyd erfolgte der Ringschluss durch (*Z*)-selektive, intramolekulare Still-Gennari-modifizierte HWE-Olefinierung (*Z/E* = 13:2).<sup>[47]</sup> Die Synthese von Dictyostatin wurde durch globale Entschützung mit Fluorwasserstoff-Pyridin (HF·Pyridin) abgeschlossen. Die längste lineare Sequenz beträgt, ausgehend von (*S*)-Roche-Ester **2-25**, 35 Stufen mit einer Gesamtausbeute von etwa 1%.

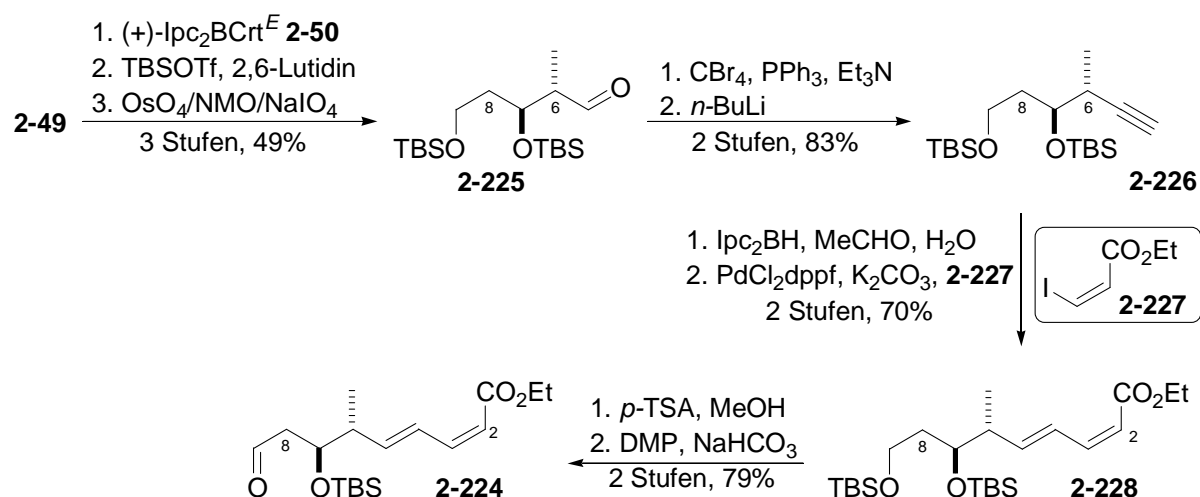
### 2.2.4 Synthese nach Ramachandran<sup>[74]</sup>

Ramachandran, der zahlreiche asymmetrische Reaktionen von Borverbindungen publiziert hat,<sup>[75]</sup> etablierte acht der elf Stereozentren von Dictyostatin mittels Brown-Crotylborierung.<sup>[48]</sup> Analog zu den Synthesen von Paterson und Curran führte er die isolierte C16-Methylgruppe durch Myers-Alkylierung ein.<sup>[41]</sup> Im Gegensatz zu den zuvor publizierten Arbeiten wurde das C9-Stereozentrum nicht durch diastereoselektive Reduktion oder Epoxidöffnung, sondern durch substratkontrollierte Vinylzinkat-Addition eingeführt, wie sie von Williams beschrieben ist.<sup>[76]</sup>



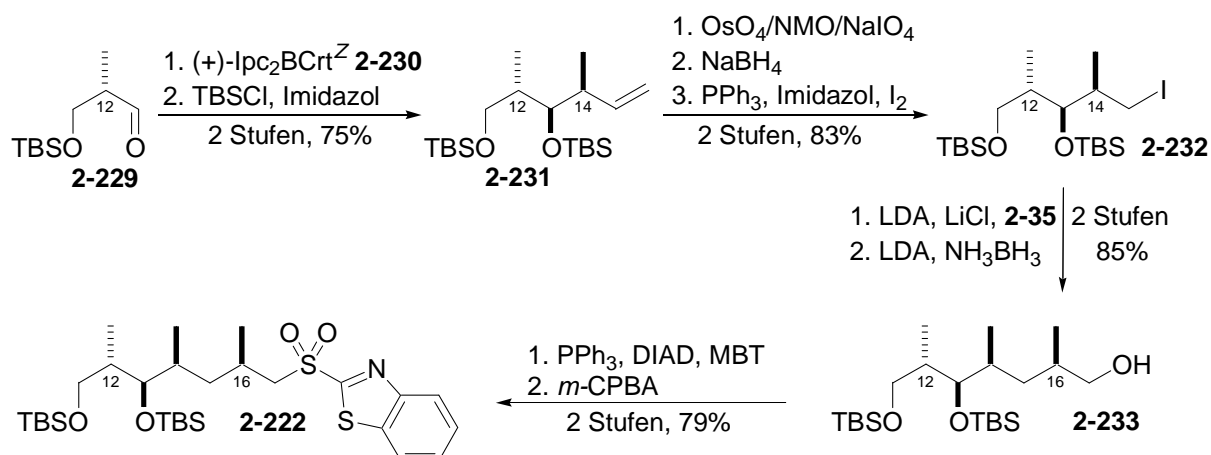
**Abb. 38:** Retrosynthetische Analyse von (-)-Dictyostatin (**1-1**) nach Ramachandran<sup>[74]</sup>

Bei der Synthese des unteren Fragmentes ging Ramachandran von Aldehyd **2-49** aus, welcher einer asymmetrischen Brown-Crotylborierung mit (*E*)-Crotylboran **2-50** unterzogen wurde.<sup>[48]</sup> Silylierung des Homoallylkohols und Periodatspaltung der Doppelbindung ergab Aldehyd **2-225**, welcher mittels Corey-Fuchs-Reaktion zu Alkin **2-226** verlängert wurde.<sup>[60]</sup> Dieses wurde hydroboriert und die entsprechende Boronsäure unter Suzuki-Bedingungen mit Ethyl-(*Z*)-iodoacrylat **2-227** gekuppelt.<sup>[77,78]</sup> Nach selektiver Desilylierung zum primären Alkohol schloß Dess-Martin-Oxidation die neunstufige Synthese von Aldehyd **2-224** mit einer Gesamtausbeute von 22% ab (**Abb. 39**).



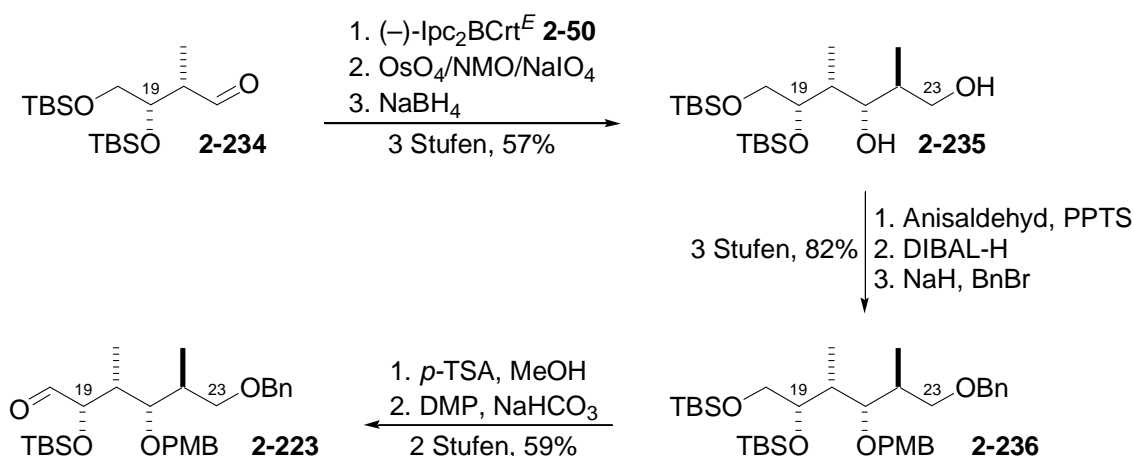
**Abb. 39:** Schematische Darstellung der Synthese von Aldehyd **2-224** nach Ramachandran

Bei Synthese von Sulfon **2-222** wurde Aldehyd **2-229**, welcher in drei Stufen aus (*S*)-Roche-Ester **2-25** darstellbar ist, einer Crotylborierung mit (*Z*)-Crotylboran **2-230** unterzogen.<sup>[48]</sup> Die Hydroxylgruppe des resultierenden Homoallylkohols wurde silyliert und die Doppelbindung einer Periodatspaltung unterzogen, bevor der Aldehyd mit Natriumborhydrid reduziert und der Alkohol unter Mitsunobu-Bedingungen ins entsprechende Iodid **2-232** überführt wurde.<sup>[40]</sup>



**Abb. 40:** Schematische Darstellung der Synthese von Sulfon **2-222** nach Ramachandran

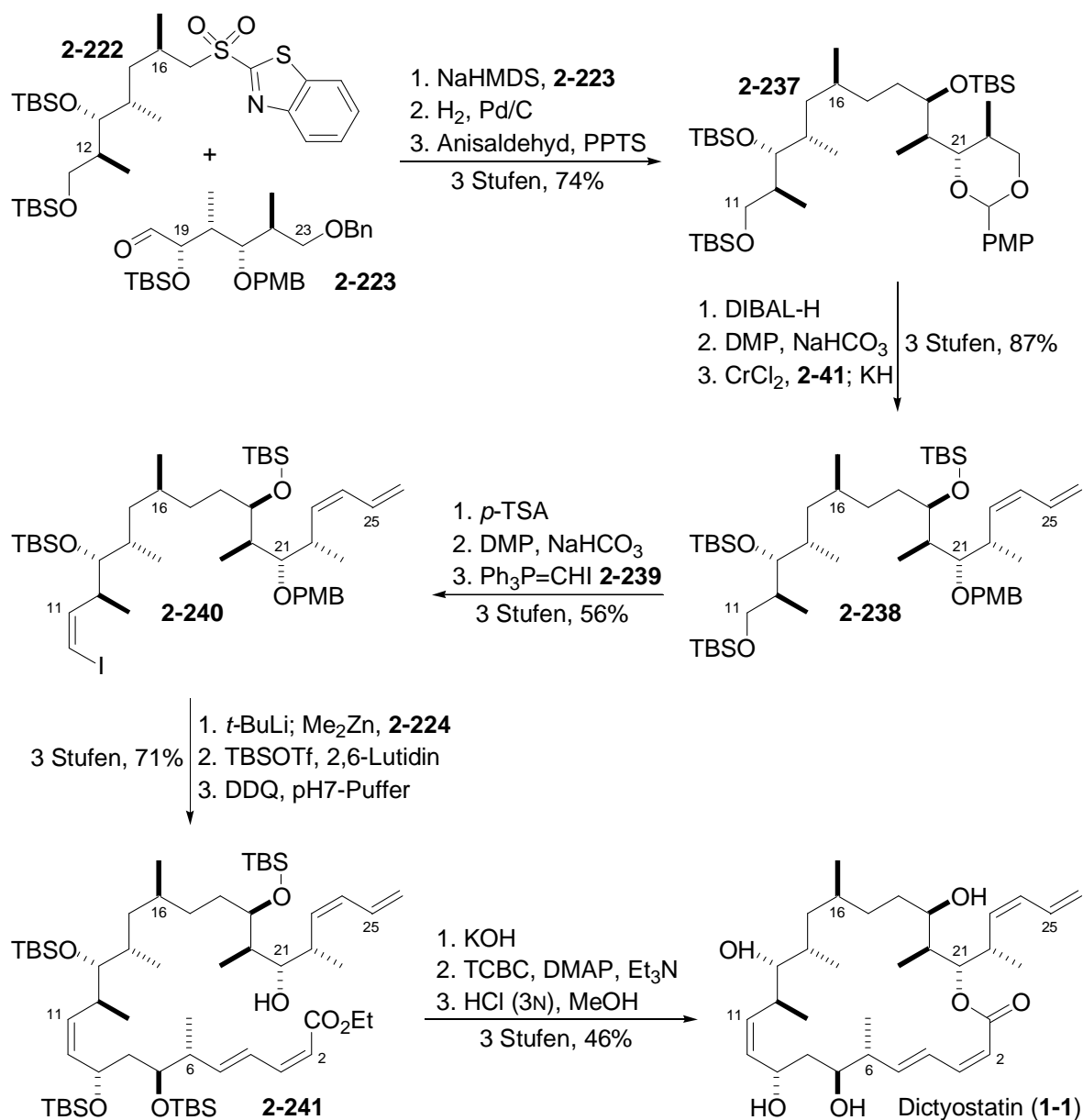
Die stereoselektive Etablierung der isolierten C16-Methylgruppe erfolgte, wie schon bei Paterson und Curran zuvor, durch Myers-Alkylierung.<sup>[41]</sup> Das resultierende Amid wurde mit Lithiumaminoborhydrid (LAB) zum korrespondierenden Alkohol reduziert. Aus diesem wurde unter Mitsunobu-Bedingungen mit Mercaptobenzothiazol (MBT) der entsprechende Thioether dargestellt, welcher anschließend mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) zu Sulfon **2-222** oxidiert wurde.<sup>[40]</sup> Ausgehend von (*S*)-Aldehyd **2-229** betrug die Ausbeute der neunstufigen Synthese 42% (**Abb. 40**).



**Abb. 41:** Schematische Darstellung des Synthese von Aldehyd **2-223**

Zur Darstellung des C18-C23-Fragmentes **2-223** ging Ramachandran von Aldehyd **2-234** aus, der in vier Stufen mit 62% Ausbeute aus Ethylglyoxylat darstellbar ist. Mittels Brown-Crotylborierung,<sup>[48]</sup> Periodatspaltung der resultierenden Doppelbindung und Reduktion des entsprechenden Aldehyds mit Natriumborhydrid wurde 1,3-Diol **2-235** erhalten. Dieses wurde säurekatalytisch mit Anisaldehyd zum PMP-Acetal umgesetzt und dieses mit DIBAL-H zum primären Alkohol geöffnet, welcher nachfolgend mit Benzylbromid zu Benzylether **2-236** verethert wurde. Durch selektive Solvolyse des primären TBS-Ethers und Oxidation des resultierenden primären Alkohols mit DMP wurde Aldehyd **2-223** erhalten. Ausgehend von Ethylglyoxylat betrug die Gesamtausbeute 17% über zwölf Stufen (**Abb. 41**).

Die C17:C18-Bindungknüpfung erfolgte mittels Julia-Olefinierung von Aldehyd **2-222** mit Sulfon **2-223** und Natriumhexamethyldisilazid (NaHMDS) als nicht nucleophiler Base.<sup>[79]</sup> Die anschließende Hydrierung der Doppelbindung und des Benzylethers führte auch zur Spaltung des PMB-Ethers. Daher wurde das resultierende 1,3-Diol mit Anisaldehyd säurekatalytisch zu PMP-Acetal **2-237** umgesetzt, welches reaktiv geöffnet wurde. Der primäre Alkohol wurde zum entsprechenden Aldehyd oxidiert und durch NHK-Kupplung und anschließende Peterson-Eliminierung die terminale (*Z*)-Dien-Einheit etabliert.<sup>[43,44]</sup> Der primäre Silylether wurde selektiv gespalten und der resultierende Alkohol zum entsprechenden Aldehyd oxidiert, welcher anschließend durch Stork-Zhao-Olefinierung mit dem nicht stabilisierten Ylid **2-239** zu (*Z*)-Vinyljodid **2-240** verlängert wurde (**Abb. 42**).<sup>[80]</sup>



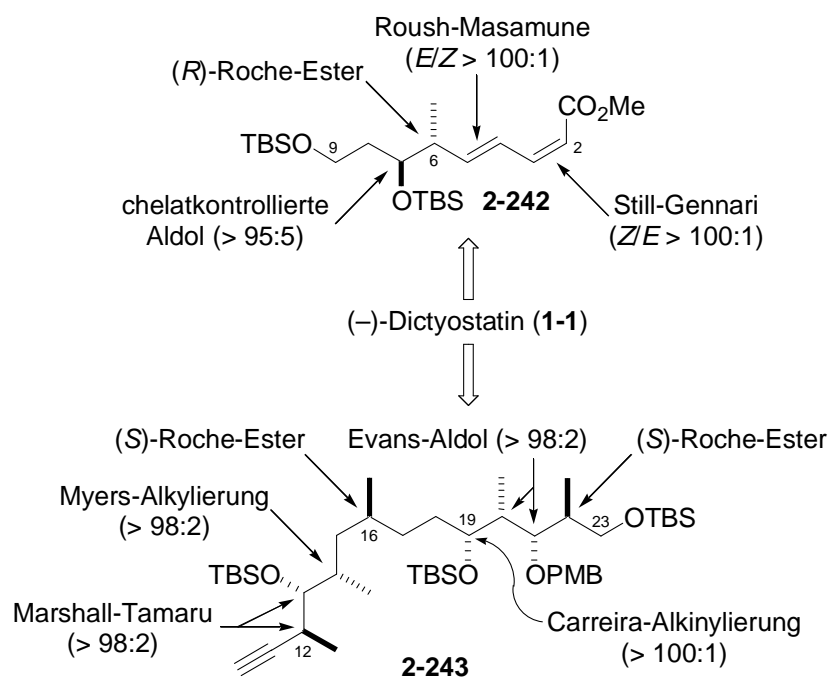
**Abb. 42:** Endphase nach Ramachandran mit Julia-Kupplung und Vinylzinkat-Addition

Durch Halogen-Metall-Austausch mit Butyllithium und anschließender Transmetallierung mit Dimethylzink wurde das entsprechende (*Z*)-Vinylzinkat dargestellt, welches an Aldehyd **2-224** addiert wurde. Dabei wurde lediglich das gewünschte Epimer mit C7,C9-*anti*-Konfiguration erhalten, was Ramachandran, nach selektiver Entschützung der C7-Hydroxylgruppe und Bildung des entsprechenden Acetonides, durch Analyse charakteristischer Verschiebungen im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum beweisen konnte.<sup>[81]</sup> Nach Silylierung der freien C9-Hydroxylgruppe des Additionsproduktes führte selektive PMB-Entschützung zu Ester **2-241**. Die Synthese von Dictyostatin wurde durch Verseifung von Ester **2-241**, Yamaguchi-Makrolactonisierung und globale Entschützung abgeschlossen.<sup>[53]</sup> Ausgehend von 1,3-Propandiol (**2-76**) umfasst die längste lineare Sequenz 26 Stufen, womit sie eine Stufe kürzer als Patersons Synthese ist. Ramachandran gibt die Gesamtausbeute seiner Totalsynthese mit ungefähr 4% an, ein Wert welcher im Abschnitt **4.5.2** noch diskutiert wird.

## 2.2.5 Weitere Synthesen von Dictyostatin

Nachfolgend werden einige weitere Publikationen zur Synthese von Dictyostatin vorgestellt auf die lediglich kurz eingegangen wird.

### Synthese des C1-C9- und des C10-C23-Fragmentes nach Gennari<sup>[82]</sup>

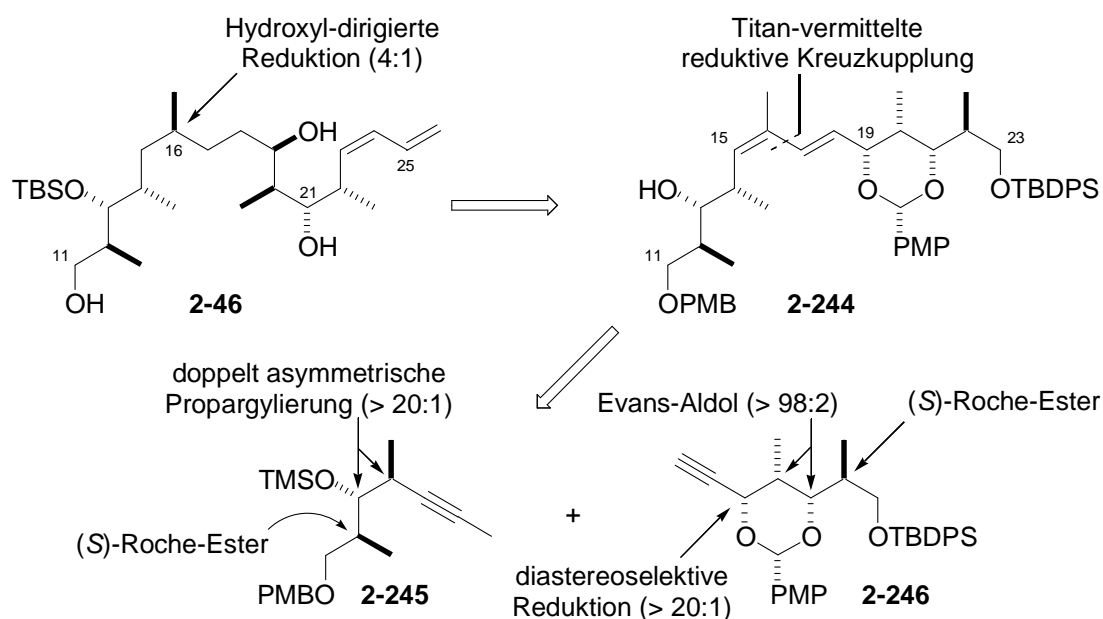


**Abb. 43:** Retrosynthese nach Gennari mit Schlüsselreaktion und Diastereomerenverhältnis

Bei der Synthese des C1-C9-Fragmentes **2-242** ging Gennari vom (R)-Roche-Ester aus und implementierte damit die C6-(S)-Methylgruppe. Die benachbarte C7-(S)-Hydroxylgruppe wurde durch Titan(IV)-vermittelte, chelatkontrollierte Mukaiyama-Aldol-Reaktion etabliert.<sup>[83]</sup> Die (2Z,4E)-Dien-Einheit wurde mittels Still-Gennari- und Roush-Masamune-Olefinierung eingeführt.<sup>[47,84]</sup> Die Synthese von Ester **2-242** umfasste zehn lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von 40%.

Durch die selbe Reaktionssequenz wie in Phillips Synthese (**Abb. 33**) gelangte Gennari, ausgehend von (S)-Roche-Ester (**2-25**), zu Alkohol **2-91**, welchen er in vier Stufen zum C18-terminalen Alkin verlängerte.<sup>[65,82]</sup> Mittels asymmetrischer Carreira-Alkinylierung des entsprechenden Aldehydes,<sup>[85]</sup> welcher nach einer Vorschrift von Smith dargestellt wurde,<sup>[55]</sup> konnten stereoselektiv die C19-Hydroxylgruppe und die C20-C22-Stereotriade im oberen Fragment etabliert werden. Zur Einführung der C12,C13-Stereochemie nutzte Gennari die Marshall-Tamaru-Reaktion,<sup>[86]</sup> eine Palladium-katalysierte Allenylzink-Addition, wodurch er Zugang zum C10-Alkin erhielt. Durch Verwendung des enantiomeren Propargylalkohols steht auch der Zugang zu 12,13-bis-*epi*-Dictyostatin offen, das bislang noch nicht in SAR-Studien untersucht wurde.<sup>[32]</sup>

### Formale Totalsynthese nach Micalizio<sup>[87]</sup>

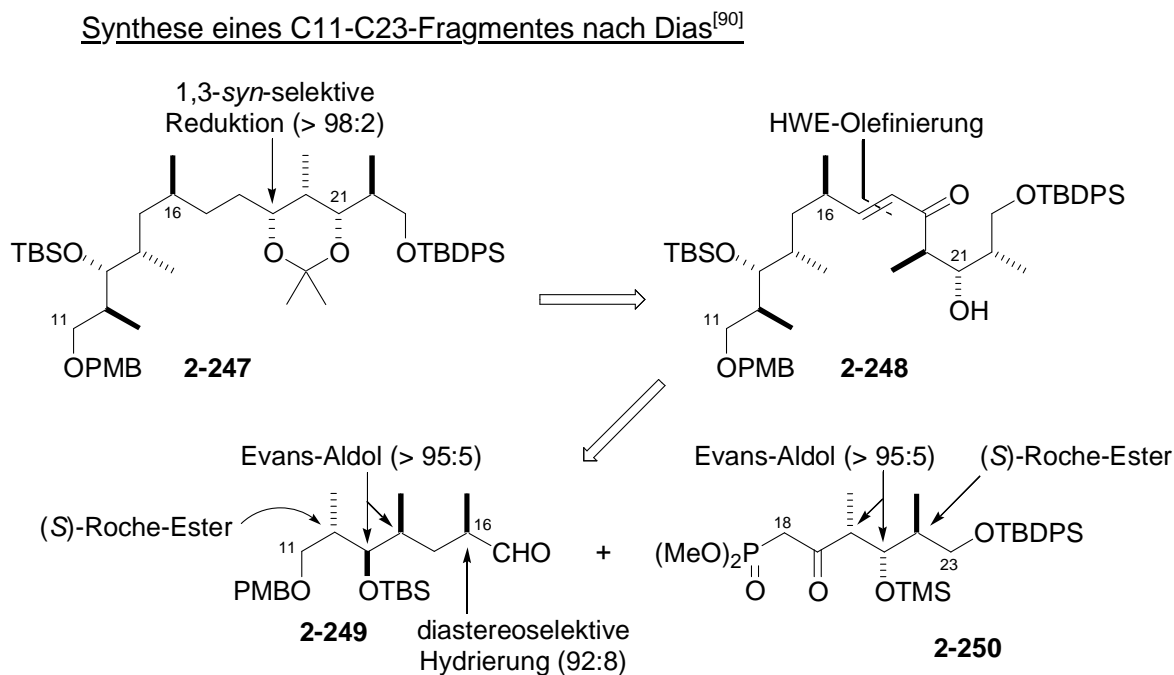


**Abb. 44:** Retrosynthese nach Micalizio mit Schlüsselreaktionen und Diastereoselektivitäten

Micalizio bezieht sich bei seiner formalen Totalsynthese auf das bereits von Paterson dargestellte C11-C26-Fragment **2-46**.<sup>[12]</sup> Der Aufbau des zentralen Deoxypropionatmotivs erfolgte durch regio- und stereoselektive Titan(IV)-vermittelte, reduktive Kreuzkupplung und anschließende asymmetrische Hydrierung des resultierenden stereodefinierten 1,3-Diens.

Das terminale Alkin **2-246** ist in acht Stufen mit 45% Ausbeute aus (S)-Roche-Ester (**2-25**) darstellbar, wobei die drei weiteren Stereozentren mittels Evans-*syn*-Aldol-Addition und 1,3-*syn*-diastereoselektive Reduktion eines  $\beta$ -Hydroxypropargylketons etabliert wurden.<sup>[58]</sup> Die Darstellung von Alkin **2-245** ging ebenfalls von (S)-Roche-Ester (**2-25**) aus, welcher in drei Stufen in Aldehyd **2-67** überführt wurde. Dieser wurde in einer doppelt asymmetrischen Propargylierung mit dem entsprechenden Allenylstannan umgesetzt und anschließend silyliert.<sup>[88]</sup>

Die Etablierung der C15-C18-Dien-Einheit erfolgte durch regio- und stereoselektive ( $rr > 20:1$ ) Titan(IV)-vermittelte reduktive Kreuzkupplung der beiden Alkine **2-245** und **2-246**, wobei während der basischen Aufarbeitung der Trimethylsilyl-Ether (TMS-Ether) hydrolysiert wurde. Durch Hydroxyl-dirigierte, doppelt asymmetrische Hydrierung von Dien **2-244** mit Burgess Iridium-Carben-Oxazolin-Katalysator wurde die isolierten C16-Methylgruppe diastereoselektiv ( $dr = 4:1$ ) etabliert.<sup>[89]</sup> Die ursprünglich geplante Differenzierung zwischen dem terminalen C23-C26-Dien und dem internen C15-C18-Dien konnte von Micalizio jedoch nicht realisiert werden.<sup>[87]</sup>



**Abb. 45:** Retrosynthese nach Dias mit Schlüsselreaktionen und Diastereoselektivitäten

Dias Synthese von Aldehyd **2-249** glich bis zu Weinreb-Amid **2-70** der Curran-Synthese (**Abb. 27**).<sup>[13]</sup> Nach Reduktion zum korrespondierenden Aldehyd und dessen Olefinierung unter Ando-Bedingungen wurde der resultierende ungesättigte Ester ins entsprechende ungesättigte, 6-gliedrige Lacton überführt.<sup>[91]</sup> Durch diastereoselektive Hydrierung ( $dr = 92:8$ ) der Methyl-substituierten Doppelbindung wurde die isolierte C16-(S)-Methylgruppe im Molekül etabliert. Vier weitere Stufen schlossen die Synthese von Aldehyd **2-249** ab.

Die Darstellung von  $\beta$ -Ketophosphonat **2-250** verlief, bis auf die Verwendung von anderen Schutzgruppen, analog zur Synthese von Weinreb-Amid **2-70**. An das analoge Weinreb-Amid wurde Lithiumphosphonat **2-44** addiert, was die Synthese von  $\beta$ -Ketophosphonat **2-250** abschloss.

Analog zu den bereits vorgestellten Synthesen von Paterson, Curran und Phillips erfolgte auch bei Dias die C17:C18-Bindungsknüpfung durch HWE-Olefinierung.<sup>[45]</sup> Anschließende Hydrierung der Doppelbindung und 1,3-syn-selektive Reduktion schlossen die Etablierung der acht Stereozentren des oberen Fragmentes ab. Dabei wurde die relative Konfiguration der C19-Hydroxylgruppe durch Analyse der charakteristischen chemischen Verschiebungen im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des entsprechenden Acetonids bestimmt.<sup>[81]</sup>

Auf die parallel im Arbeitskreis M. E. Maier von E. Prusov durchgeführte Synthesestudie zu (-)-Dictyostatin wird in Kapitel **4** genauer eingegangen und im Kontext der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Synthesestudie diskutiert.



## 2.3 Schlüsselreaktion und Reaktionsmechanismen

Im folgenden Abschnitt werden wichtige Schlüsselreaktion für die im Rahmen dieser Arbeit ausgearbeiteten Synthese besprochen, wobei besonders auf ihre allgemeine Bedeutung in der Synthesechemie sowie die zugrunde liegenden Reaktionsmechanismen eingegangen wird.

### 2.3.1 Asymmetrisch induzierte Desymmetrisierung

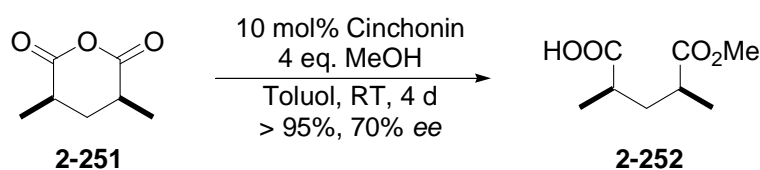
Die asymmetrische induzierte Desymmetrisierung (ADS) von *meso*-Verbindungen hat sich auf enzymatischem wie auf chemischem Weg als vielseitige und effektive Strategie in der asymmetrischen Synthese bewährt. ADS-Verfahren sind besonders wertvoll, da durch nur einen Symmetriebruch mehrere Stereozentren zugleich erzeugt werden können. Sie bieten einen sehr bequemen Zugang zu einer Vielzahl von zweckmäßig funktionalisierten chiralen Bausteinen für asymmetrische Synthesen, etwa durch enantioselektive Ringöffnung von cyclischen *meso*-Anhydriden an einer der beiden enantiotopen Carboxylgruppen oder durch enantioselektive Monoacylierung *meso*-konfigurierter Diole.

Besitzt die gleichzeitige Einführung mehrerer Stereozentren unbestritten einen ästhetischen Reiz, so beschränkt sich ihr Nutzen doch auf Zielmoleküle mit hoher latenter oder realer Symmetrie.<sup>[92]</sup>

#### Nichtenzymatische ADS-Verfahren

Die asymmetrische Desymmetrisierung bei cyclischen *meso*-Anhydriden durch Ringöffnung mit enantiomerenreinen Alkoholen, Aminen und anderen Nucleophilen verläuft meist hochgradig diastereoselektiv.<sup>[93]</sup> Der präparative Wert dieser Methoden wird jedoch durch die erforderlichen Mengen an chiraalem Nucleophil eingeschränkt. Wünschenswert sind katalytische Verfahren mit achiralen und daher günstigen Nucleophilen.

Oda *et al.* publizierten 1985 das erste nichtenzymatische ADS-Verfahren: die asymmetrische solvolytische Ringöffnung von *meso*-Dimethylglutarsäureanhydrid (**2-251**) unter katalytischer Wirkung von Cinchonin-Alkaloiden bei Raumtemperatur.<sup>[94]</sup> Mit Cinchonin wurde Ester **2-252** mit 95% Ausbeute und 70% *ee* erhalten, wohingegen mit dem diastereomeren Cinchonidin der enantiomere Halbestere von **2-252** mit 64% *ee* erhalten wurde (**Abb. 46**).

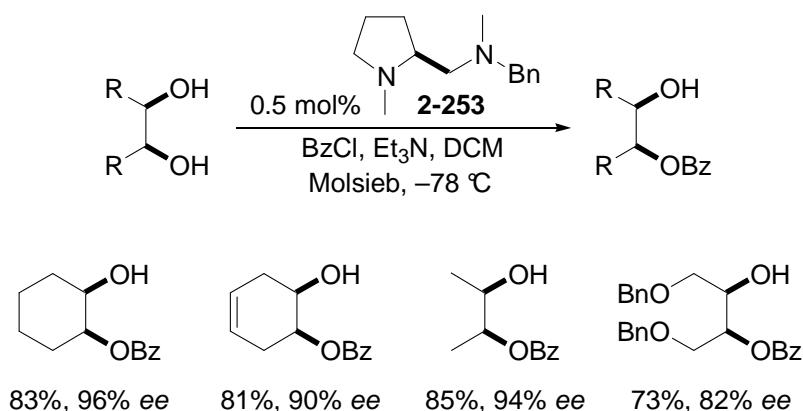


**Abb. 46:** Erstes nichtenzymatisches, katalytisches ADS-Verfahren nach Oda<sup>[94]</sup>

Viele der nachfolgend publizierten Arbeiten, beispielsweise von Aitken, Seebach und Bolm, beschäftigten sich vorwiegend mit ADS-Verfahren zur enantioselektiven Ringöffnung cyclischer Anhydride, wie sie durch Diels-Alder-Cycloaddition von Maleinsäureanhydrid an Cycloalkandiene darstellbar sind.<sup>[95-97]</sup>

ADS-Verfahren lassen sich aber nicht nur auf cyclische Anhydride anwenden, obgleich sie die am besten untersuchte Substanzklasse darstellen. Anwendung finden sie auch bei *meso*-konfigurierten Di- und Polyolen, sowie Alkenen, Polyenen, Disäuren, Diester, Epoxiden und Aziridinen. Im Rahmen dieser Arbeit soll bei den nichtenzymatischen Katalysen kurz auf die Anwendung bei *meso*-Diolen eingegangen werden.

Oriyama veröffentlichte 1998 zwei Arbeiten über katalytische, asymmetrische Acylierungen von *meso*-Diolen. Dabei wurden unter optimierten Reaktionsbedingungen *meso*-Diole mit Benzoylchlorid in Gegenwart von 0.5 mol% des chiralen Diamin-Katalysators **2-253** und einer stöchiometrischen Menge an Triethylamin umgesetzt.<sup>[98]</sup>



**Abb. 47:** Enantioselektive Acylierung von *meso*-Diolen nach Oriyama<sup>[97]</sup>

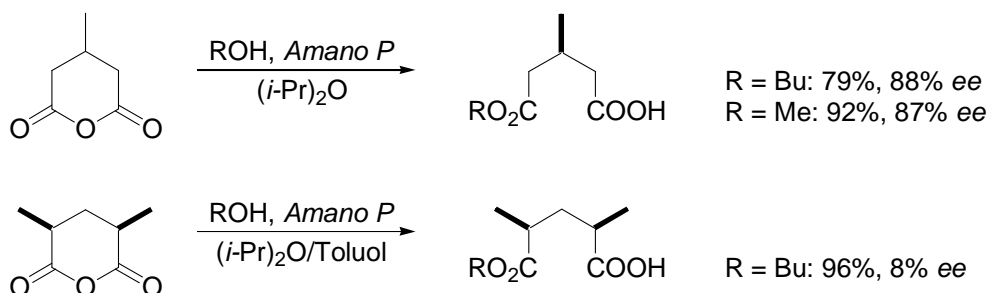
In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Katalysatoren für ADS-Verfahren entwickelt und publiziert, wobei neben klassischen Amin- und Phosphan-Liganden auch Ferrocene und andere metallorganische Katalysatoren zum Einsatz kommen.<sup>[99]</sup>

### Enzymkatalysierte ADS-Verfahren

Bei fast allen bekannten Enzymen handelt es sich um Proteine, nur bei den erst in den achtziger Jahren entdeckten Ribozymen handelt es sich um katalytisch aktive RNA-Moleküle. Diese sind aber für die hier diskutierten ADS-Verfahren nicht von Bedeutung, weshalb an dieser Stelle auch nicht näher auf sie eingegangen wird.

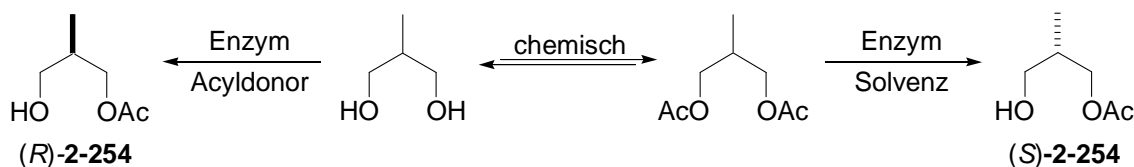
Auch bei den enzymatischen ADS-Verfahren spielt die Darstellung chiraler Halbestere aus *meso*-konfigurierten Dicarbonsäuren und cyclischen Anhydriden, sowie die enantioselective Acylierung von *meso*-Diolen die größte Rolle. Daher sind Lipasen und Esterasen von besonderer Bedeutung, auch wenn das Spektrum immer größer wird und auch Nitrilasen, Sulfatasen, Hydrogenasen und vor allem Aldolasen an Bedeutung in der Synthesechemie gewinnen.<sup>[100]</sup>

1988 war es wiederum Oda, welcher das erste enzymkatalysierte ADS-Verfahren publizierte: dabei katalysierte die aus *Pseudomonas fluorescens* gewonnene Lipase (PFL) *Amano P* die asymmetrische Ringöffnung von in 3-Position substituierten Glutarsäureanhydriden durch primäre Alkohole. Die entsprechenden Halbestere entstanden in 67-94% Ausbeute und mit für diese erste Applikation sehr guten 60-91% ee. Die Umsetzung von *meso*-Anhydrid **2-251** mit *tert*-Butanol ergab zwar den entsprechenden Halbestere mit einer sehr guten Ausbeute von 96%, jedoch mit lediglich 8% ee (**Abb. 48**).<sup>[101]</sup>



**Abb. 48:** Erstes enzymatisches ADS-Alkoholyse nach Oda<sup>[101]</sup>

Bei den enzymatischen ADS-Verfahren besitzt die Darstellung chiraler, monoacylierter Verbindungen aus Diacylen und Diolen die größte Bedeutung, was einerseits an der Vielzahl gut untersuchter Enzyme (Lipasen, Esterasen, Hydrolasen) und andererseits an den leicht zugänglichen Substraten liegt. Zudem lässt sich die stereochemisch komplementäre Wirkung der Enzyme, bei der Acylierung bzw. bei der Solvolyse in voller Breite ausnutzen, womit der Zugang zu enantiomeren Verbindungen offen steht. Durch den Einsatz von irreversiblen Acyldonoren, wie beispielsweise Enolacetaten, können nahezu quantitative Ausbeuten und hohe ee-Werte, größer 95%, erreicht werden.<sup>[102]</sup>



**Abb. 49:** Darstellung enantiomerer Monoacyldiole mittels enzymatischer ADS

### Vergleich enzymatischer und nichtenzymatischer ADS-Verfahren

Enzymkatalysierte Reaktionen haben im Vergleich zu klassischen Katalysen einige Vorteile: zum einen beschleunigen sie die meisten Reaktionen extrem und verlaufen dabei unter sehr milden Bedingungen, das heißt in der Regel bei Raumtemperatur und pH 7. Zum anderen sind Enzymreaktionen substratspezifisch, wodurch nur ein Reaktionstyp katalysiert wird und in der Regel kaum Nebenprodukte gebildet werden. Enzymreaktionen verlaufen zudem in hohem Maße stereo-, regio- und chemoselektiv, des Weiteren sind Enzyme umweltverträglich, da sie zu Aminosäuren abgebaut werden können. Außerdem sind Standard-Enzym-Präparate wie *Pseudomonas Flourescens Lipase* (PFL), *Porcine Pancreatic Lipase* (PPL) und *Porcine Liver Esterase* (PLE) oft relativ günstig, womit auch Produktmengen im Molmaßstab kostengünstig hergestellt werden können.

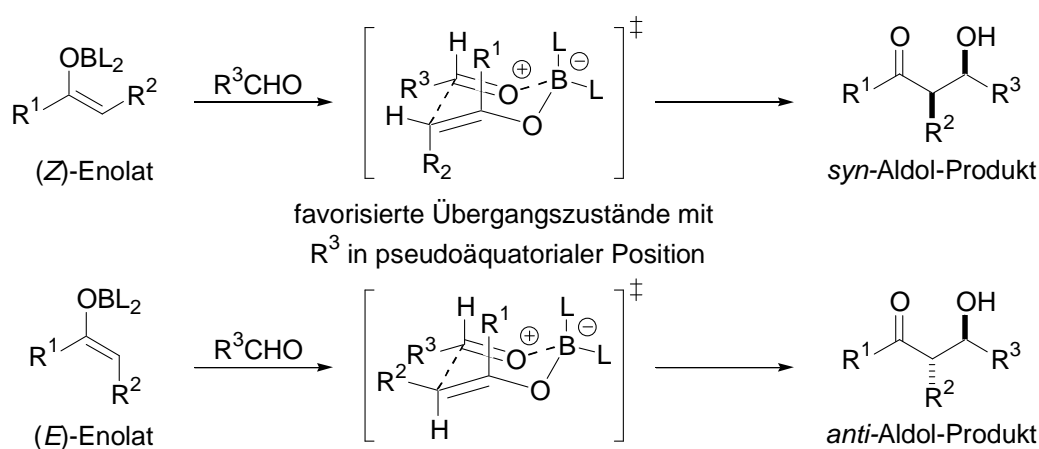
Ein Nachteil käuflicher Enzympräparate besteht in ihrer je nach Anbieter unterschiedlichen Zusammensetzung. Um reproduzierbare Ergebnisse zu gewährleisten ist es notwendig, diese stets vom selben Anbieter zu beziehen. Auch ist die Löslichkeit von organischen Substraten in wässriger Lösung oft niedrig und nicht alle Enzymkatalysen können in wasserfreiem Medium durchgeführt werden. Größter Nachteil ist jedoch die Tatsache, dass Enzyme nur in einer enantiomeren Form existieren, wodurch nur ein Stereoisomer direkt erhalten werden kann.<sup>[100]</sup> Die Möglichkeit, durch Verwendung von diastereomeren oder enantiomeren Katalysatoren die jeweils gewünschte Stereochemie im Produkt zu etablieren, kann in der Praxis gegenüber den enzymatischen Prozessen einen klaren Vorteil darstellen.

#### **2.3.2 Asymmetrische Aldol-Additionen**

Mit der Entwicklung der Hochfeld-NMR-Spektroskopie und verbesserter HPLC-Techniken gegen Ende der 1970er Jahre können erstmals Stereoisomere getrennt nachgewiesen und individuell charakterisiert und identifiziert werden. Damit werden sinnvolle Synthesen komplexer Polyketide, wie beispielsweise Erythronolid B oder Rifamycin S,<sup>[103]</sup> die aufgrund ihrer vielfältigen biologischen Aktivitäten schon lange im Blickfeld der Synthesechemiker stehen, überhaupt erst möglich.<sup>[104]</sup> Die immens weiterentwickelten analytischen und chromatographischen Methoden beschleunigen zunehmend die Entwicklung fundamentaler Reaktionen, allen voran von asymmetrischen Aldol-Additionen. Bis heute sind sie die wichtigsten C-C-Knüpfungsreaktionen bei regio-, diastereo- und enantioselektiven Synthesen komplexer Moleküle und Intermediate.<sup>[105]</sup> Und obwohl in den letzten Jahren zunehmend organokatalytische Aldol-Additionen entwickelt werden, die zweifellos ihre Vorteile haben,<sup>[106]</sup> sind Auxiliar-basierte Verfahren noch immer von grundlegender Bedeutung wenn hohe Ausbeuten und verlässlich reproduzierbare Stereoselektivitäten erreicht werden sollen.

### Evans-Aldol-Reaktion

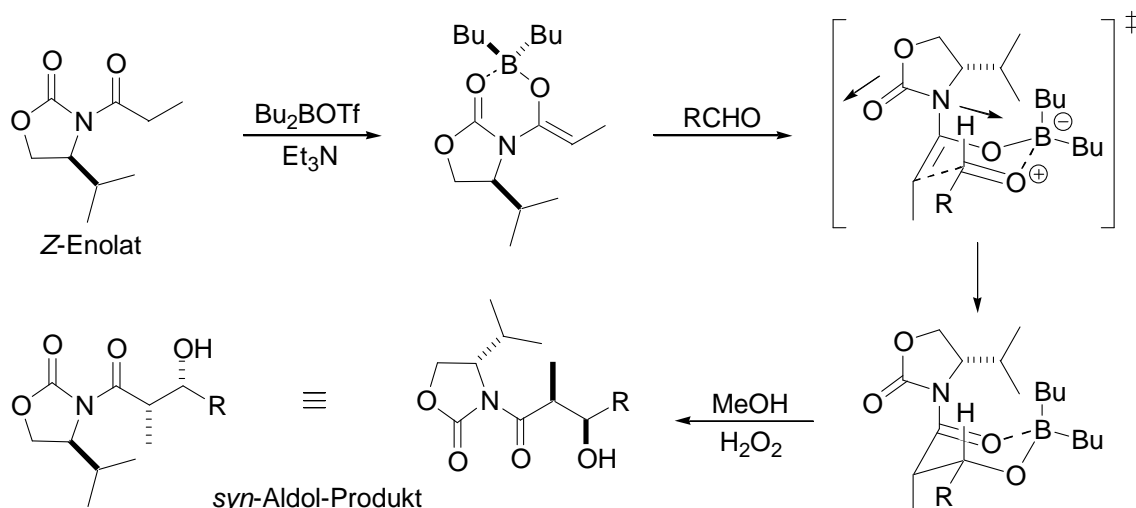
Im Jahr 1981 wurde von Evans ein bahnbrechender Artikel veröffentlicht, in welchem er die Verwendung *N*-acylierter Oxazolidinone als chirale Reagenzien bei diastereoselektiven Aldol-Additionen beschreibt.<sup>[107]</sup> Diese bilden als Imide mit tertiären Aminen als Base und Dibutylbortriflat ausschließlich (*Z*)-Enolate. Aufgrund der sehr kurzen Bor-Sauerstoff-Bindung verläuft die Addition an Aldehyde über einen kompakten, sechsgliedrigen Übergangszustand mit Sesselkonformation. Nach dem Zimmermann-Traxler-Modell führt dies zur Maximierung der 1,3-diaxialen Wechselwirkung zwischen dem Bor-Liganden und dem Rest R<sup>3</sup>.<sup>[108]</sup> Daher befindet sich der Rest R<sup>3</sup> im bevorzugten Übergangszustand in pseudoäquatorialer Position, was zur selektiven Bildung des Evans-*syn*-Produktes führt.



**Abb. 50:** Entstehung der relativen Konfiguration nach dem Zimmermann-Traxler-Modell<sup>[108]</sup>

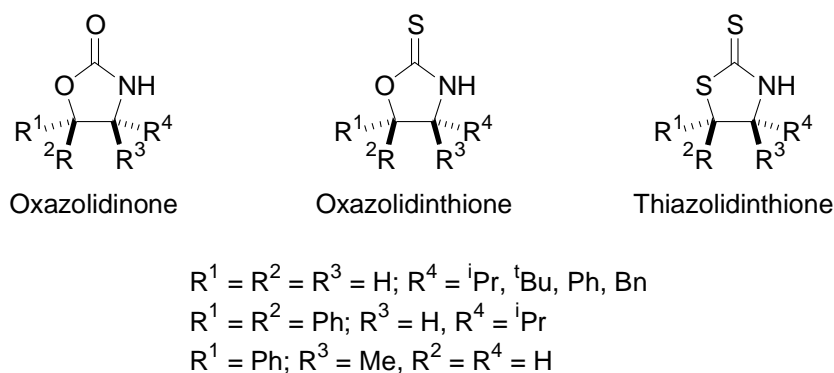
Die selektive Bildung nur eines der beiden möglichen *syn*-Produkte bei der Evans-Aldol-Reaktion resultiert aus der Abschirmung einer Seite des Enolates durch eine sperrige Gruppe in 4-Position des Oxazolidinonrings. Im Übergangszustand sind die Carbonylgruppe des Oxazolidinons und die C-O-Bindung des Enolats *anti* orientiert, wodurch die Dipol-Dipol-Abstoßung minimiert wird. Durch diese Ausrichtung des substituierten Oxazolidinons kann sich der Aldehyd dem Enolat nur noch von der sterisch weniger gehinderten Seite des Auxiliars nähern (**Abb. 51**). Daraus resultieren sehr hohe Diastereomerenverhältnisse, von bis zu 600:1 in günstigen Fällen und von nicht weniger als 20:1 in ungünstigen Fällen, bei Verwendung von Aldehyden welche ein Stereozentrum in  $\alpha$ -Position besitzen. Für Aldehyde ohne Stereozentrum in  $\alpha$ -Position werden für gewöhnlich Diastereoselektivitäten von 12:1 bis etwa 200:1 erzielt.

In den nahezu dreißig Jahren seit ihrer Veröffentlichung hat die Evans-Aldol-Reaktion bei der Synthese zahlreicher polyketider Naturstoffe und Arzneimittel, wie beispielsweise Ionomycin oder Rutamycin A, Anwendung gefunden.<sup>[109,110]</sup> Ihre Durchführbarkeit auch außerhalb des üblichen Labormaßstabes ist spätestens durch die 60 g-Synthese von (+)-Discodermolid der Novartis AG, in welcher sie im 50 kg-Maßstab angewandt wurde, eindrucksvoll bewiesen.<sup>[111]</sup>



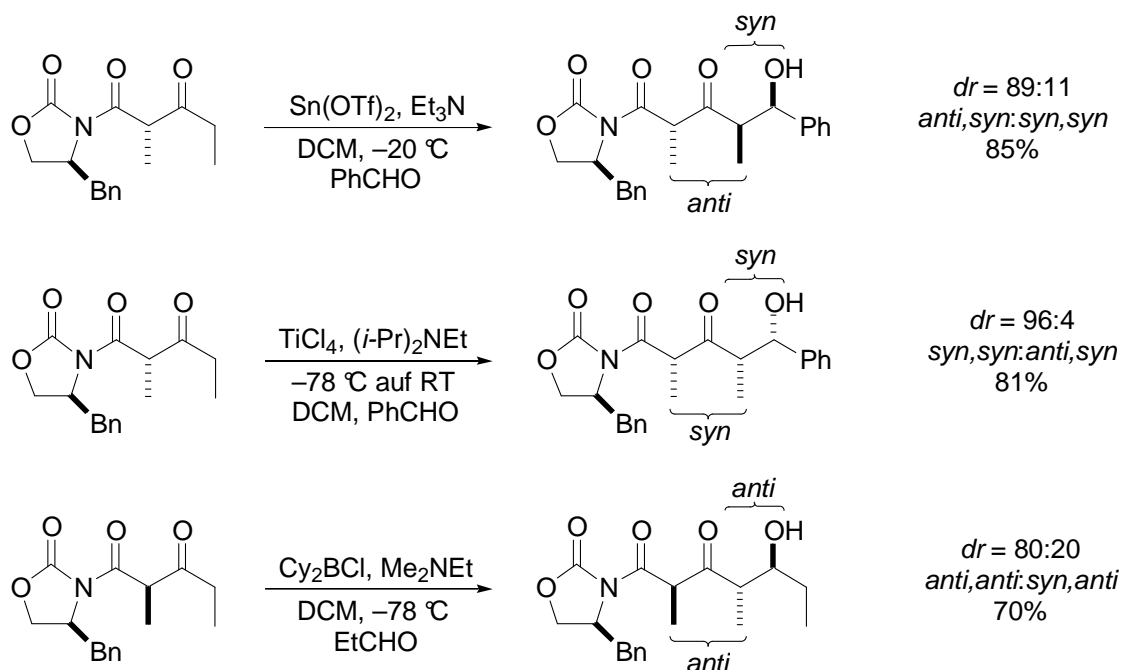
**Abb. 51:** Übergangszustand für die Evans *syn*-Aldolreaktion

Aufgrund ihrer herausragenden Bedeutung in der organischen Synthese sind in den letzten Jahren ähnliche asymmetrische Aldol-Reaktionen, beispielsweise von Crimmins, publiziert worden.<sup>[71]</sup> Anstatt Bor- werden hier Titan(IV)-enolate und strukturell verwandte Auxiliare, wie *N*-acylierte Oxazolidinone, Oxazolidinthione und Thiazolidinthione verwendet. Bereits einige Jahre zuvor sind solche schwefelhaltigen Auxiliare von Nagao etabliert worden, welcher damit zeigen konnte, dass neben klassischen Propionat- auch enantioselektive Acetat-Aldol-Reaktionen möglich sind.<sup>[112]</sup>



**Abb. 52:** Struktur von Hetero-Olidin-Auxiliaren für Aldol-Reaktionen

Durch die Erweiterung seiner eigenen Methode ermöglicht Evans einen effizienten und flexiblen Zugang zu Polypropionaten. Abhängig von der für die  $\beta$ -Ketoimid-Enolisierung verwendeten Lewis-Säure sind drei der vier möglichen relativen Stereokonfigurationen direkt zugänglich: *anti,syn*, *syn,syn* und *anti,anti*.<sup>[113]</sup> Durch diastereoselektive Reduktion der resultierenden  $\beta$ -Hydroxyketone sind Stereotetraden entsprechender Polypropionate, wie beispielsweise bei Evans Synthese von Callipeltosid A, leicht zugänglich.<sup>[114]</sup> Durch die Verwendung  $\alpha$ -chiraler Aldehyde steht entsprechend der Zugang zu den unterschiedlichen Stereopentaden, wie sie in zahlreichen polyketiden Naturstoffen vorkommen, offen.<sup>[115]</sup>



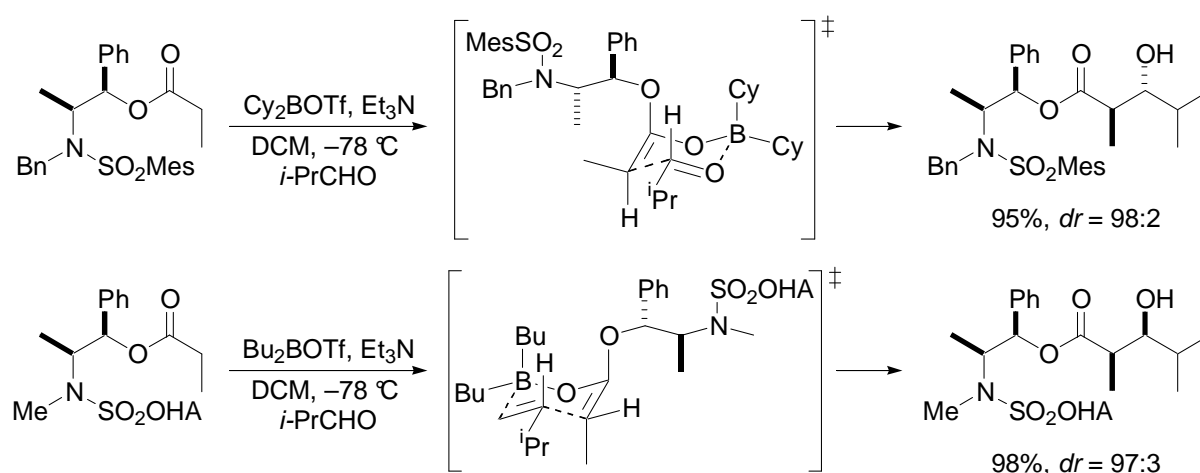
**Abb. 53:** Anwendungsbeispiele für die Dipropionat-Evans-Aldol-Reaktion<sup>[113]</sup>

Nachfolgend wird auf die Abiko-Aldol-Addition eingegangen, bei welcher, im Gegensatz zur Evans-Aldol-Reaktion, Bor-Enolate aus Estern anstatt aus Amiden beziehungsweise Imiden gebildet werden. Je nach Reaktionsbedingungen können selektiv (*E*)- oder (*Z*)-Borenolate dargestellt werden, deren Addition an Carbonylverbindungen, in Übereinstimmung mit dem Zimmermann-Traxler-Modell, zu den entsprechenden konfigurierten Aldol-Produkten führt.

#### Abiko-Aldol-Reaktion<sup>[116]</sup>

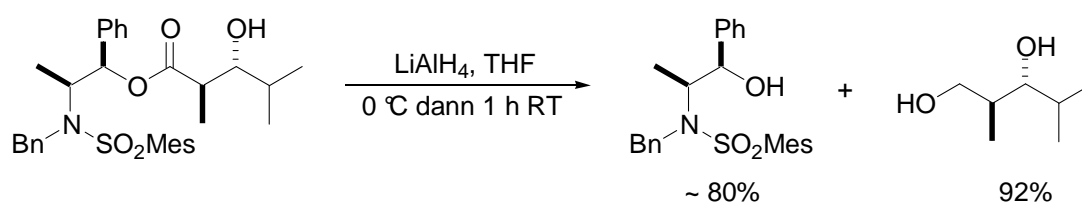
Lange Zeit waren Ester-Enolate als Reagenzien bei Aldol-Reaktionen kaum von Bedeutung, da Evans in einer Veröffentlichung dokumentierte, dass die Enolisierung von Methylpropionat mit Bortriflaten und einem tertiären Amin als Enolisierungsreagenzien nicht gelingt.<sup>[107b]</sup> 1996 erschien von Abiko eine Publikation, in welcher er die Enolisierung von Benzylpropionat mittels Bortriflaten und Aminbasen und deren anschließende Umsetzung in Aldol-Additionen beschreibt.<sup>[117]</sup> Dabei konnte er zeigen, dass die Bildung von *anti*-Isomeren auf die kinetische Bildung von (*E*)-Benzylester-Enolaten zurückzuführen ist, da bevorzugt das *syn*-Produkt erhalten wird wenn die Enolat-Lösung vor der Addition auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt wurde. Zudem korreliert die Diastereoselektivität stark mit dem sterischen Anspruch des Esters, wobei mit zunehmender Größe die Bildung des (*E*)-Enolats und damit, nach Zimmer-Traxler, die des *anti*-Aldol-Produktes bevorzugt ist. Zwei weitere wichtige Faktoren für die selektive Enolat-Bildung sind die verwendeten Bortriflate und die tertiären Aminbasen, wobei die Variabilität bei letzteren sehr gering ist und hauptsächlich Triethylamin verwendet wird.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Untersuchungen entwickelte Abiko in den folgenden Jahren hoch diastereoselektive *syn*- und *anti*-Aldol-Reaktionen mit Norephedrin-basierten Propionaten als chiralen Reagenzien.<sup>[118]</sup>



**Abb. 54:** Beispiele für *anti*- und *syn*-selektive asymmetrische Abiko-Aldol-Reaktionen<sup>[116]</sup>

Die wesentlichen Vorteile der Abiko-Aldol-Addition gegenüber anderen asymmetrischen *anti*-Aldol-Reaktion sind, neben den exzellenten Diastereoselektivitäten und hohen Ausbeuten, die große Substratbandbreite und die relativ milden Reaktionsbedingungen. Zudem steht, ausgehend von den entsprechenden Norephedrinen, der einfache Zugang zu beiden enantiomeren Auxiliaren offen.<sup>[119]</sup> Nicht zu vernachlässigen ist auch die im Vergleich zur Evans-Aldol-Addition einfache reduktive Abspaltung des Auxiliars. Dieses kann in der Regel leicht durch Kristallisation abgetrennt werden und durch simple Propionylierung wird direkt das Abiko-Reagenz erhalten, welches erneut verwendet werden kann.<sup>[120]</sup>



**Abb. 55:** Reduktive Abspaltung des Abiko-Auxiliars<sup>[120]</sup>

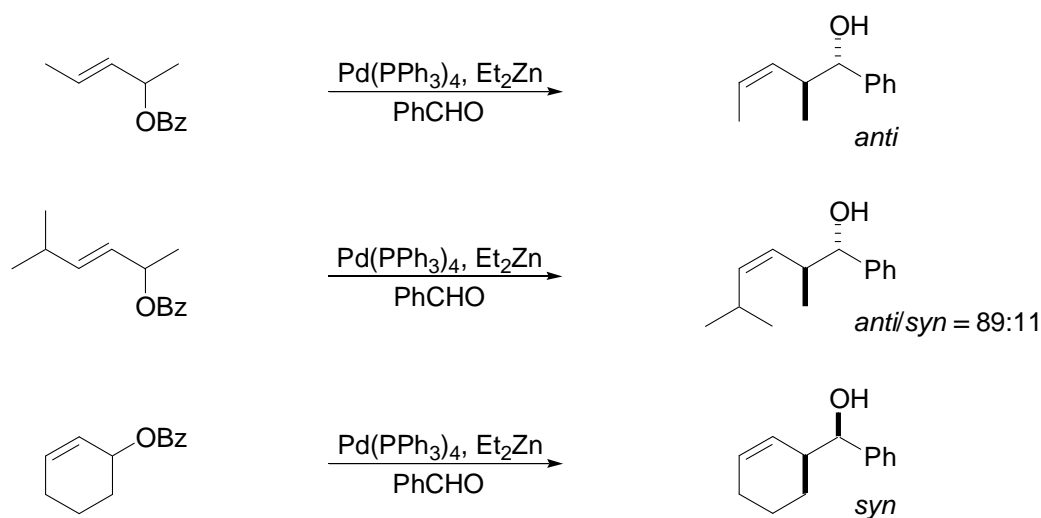
Im Gegensatz zu den von Evans und Crimmins vorgestellten Aldol-Reaktionen gelingt die reduktive Abspaltung schneller und in der Regel ohne die Bildung von Nebenprodukten.<sup>[107,71]</sup> Nachteilig waren bisher die Probleme bei der direkten nukleophilen Substitution des Norephedrin-basierten Auxiliars, wenn das Nukleophil kein Hydrid ist. Um dieses Problem zu umgehen, berichtete die Arbeitsgruppe um Hulme über die Verwendung von analogen Thioestern.<sup>[121]</sup> In einer erst kürzlich von Menche veröffentlichten Arbeit beschrieb dieser die Ester-Aktivierung mittels Komplexierung der Hydroxyl- und Carboxylfunktion durch Lewis-Säuren wie Isopropylmagnesiumchlorid, wodurch direkte nukleophile Substitutionen unter milden Bedingungen, beispielsweise zu Phosphonaten oder Weinreb-Amiden, möglich sind.<sup>[122]</sup>



Seit ihrer Veröffentlichung findet die Abiko-Aldol-Reaktion, vornehmlich die *anti*-selektive Variante, breite Anwendung in der Synthese von Polypropionaten, wie beispielsweise in den Synthesen von (-)-Clavosolid A oder Amphidinolid Y durch Smith bzw. Dai.<sup>[123,124]</sup> Da durch die Arbeiten von Hulme und Menche nun auch das Problem der nukleophilen Substitution des Auxiliars gelöst wurde, ist zu erwarten, dass die Abiko-Aldol-Addition zukünftig noch weiter an Bedeutung gewinnen wird.

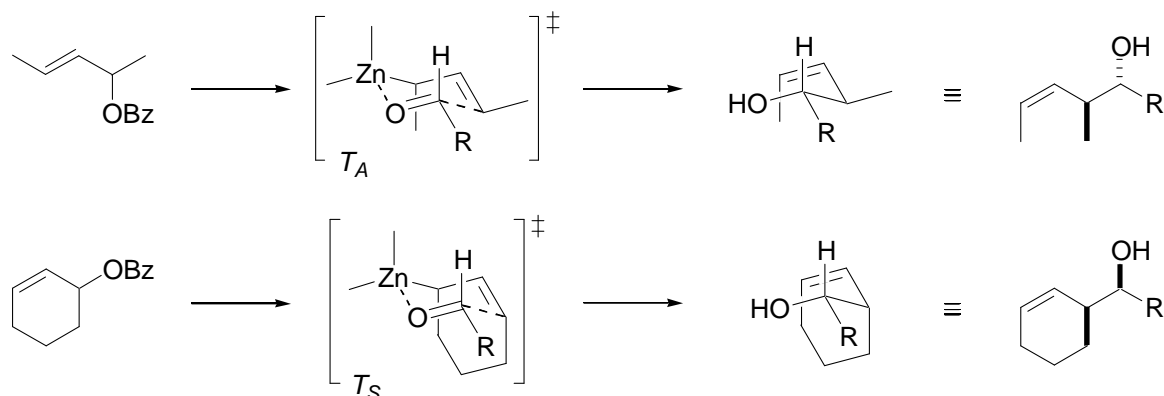
### 2.3.3 Stereoselektive Addition chiraler Allenylzinkate an Aldehyde

Abgesehen von der Abiko-Aldol-Addition, zeigen die aus Estern gebildeten (*E*)-Enolate mit den meisten chiralen Auxiliaren eine nur geringe Selektivität. Deshalb sind andere Methoden zur Etablierung der *anti*-Stereochemie wie die Öffnung von Sharpless-Epoxiden oder asymmetrische Brown-Crotylborierung entwickelt worden.<sup>[69,48]</sup> Eine weitere Möglichkeit besteht in der 1995 erstmals von Tamaru publizierte Reaktion von Allenylzinkaten mit Aldehyden.<sup>[86a]</sup> Darin beschreibt er die Palladium-katalysierte Metallierung von Allylbenzoaten mit Diethylzink und deren Reaktion mit Aldehyden, welche hochstereoselektiv unter Bildung der *anti*-Additionsprodukte verläuft (**Abb. 56**).



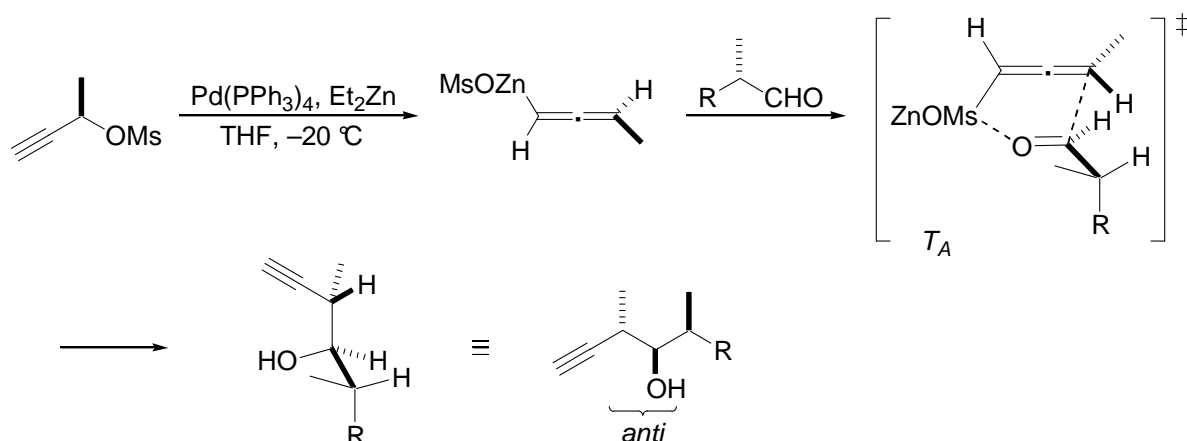
**Abb. 56:** Palladium(0)-katalysierte Allylzinkat-Addition an Benzaldehyd nach Tamaru

Die Stereoselektivität dieser Reaktion kann einfach durch den Vergleich der entsprechenden Übergangszustände veranschaulicht werden (**Abb. 57**). Bei 1,3-disubstituierten Allylzinkaten nimmt in der günstigsten Anordnung der Substituent am Terminus der Doppelbindung eine äquatoriale Position ein und der andere Substituent, welcher sich auf der Seite des Zinks befindet, liegt in axialer Position. Der Rest am Aldehyd nimmt in diesem sechsgliedrigen Übergangszustand ( $T_A$ ) ebenfalls eine äquatoriale Position ein, weshalb die Addition zum (*Z*)-*anti*-Additionsprodukt führt. Im Gegensatz dazu sind Cyclohexylzinkate im Übergangszustand ( $T_S$ ) in einer doppelaxialen Konformation fixiert, was zur ausschließlichen Bildung von (*Z*)-*syn*-Produkten führt.



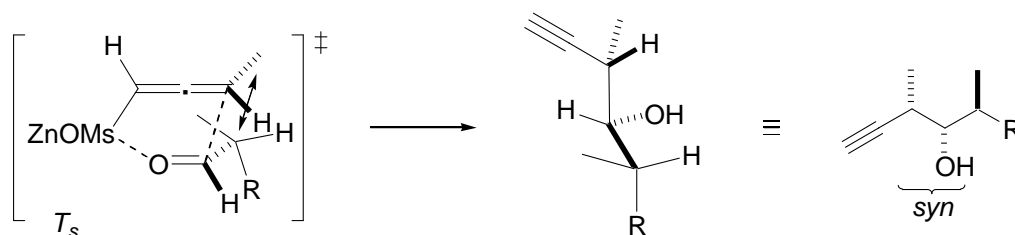
**Abb. 57:** Übergangszustände der Palladium(0)-katalysierten Allylzinkat-Addition

Anfänglich fand diese Methode kaum Beachtung und auch nur geringe Anwendung in der organischen Synthese. Einige Zeit später erschien eine Publikation von Marshall in der er über eine hoch stereo- und enantioselektive Allenylzinkat-Addition an Aldehyde berichtet (**Abb. 58**).<sup>[86b]</sup> Durch intensive Untersuchungen wurden die optimalen Reaktionsbedingungen wie Reaktionsdauer, Temperatur, Konzentration, Menge an Diethylzink sowie Art und Menge des Katalysators bestimmt. Dabei stellte sich auch das Mesylat als beste Abgangsgruppe für diese Reaktion heraus.



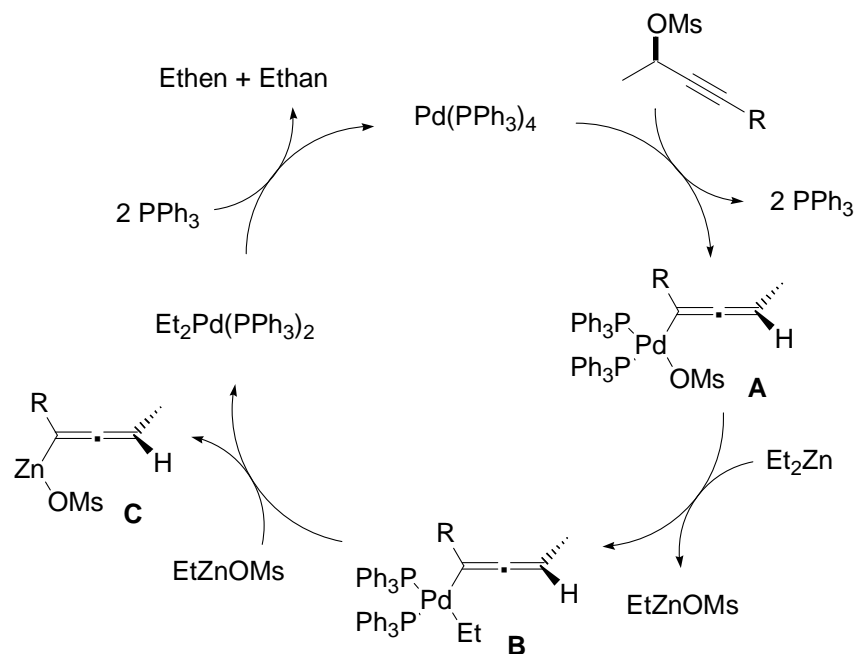
**Abb. 58:** Übergangszustand der Marshall-Allenylzinkat-Addition

Die Additions-Reaktion verläuft über einen verzerrten, sechsgliedrigen Übergangszustand  $T_A$  (**Abb. 58**). In diesem ist der  $\alpha$ -chirale Aldehyd derart ausgerichtet ist, dass keine ungünstige ekliptische Wechselwirkung zwischen der Allenmethylgruppe und dem Aldehyd auftritt wie dies im Übergangszutand  $T_S$ , welcher zum *syn*-Produkt führen würde, der Fall ist (**Abb. 59**).



**Abb. 59:** Ungünstiger Übergangszustand  $T_S$  der Marshall-Allenylzinkat- Addition

Für die Bildung der reaktiven Spezies, das heißt des chiralen Allenylzinkates, schlägt Marshall einen Katalysezyklus vor. Dabei führt eine  $S_N2'$  Reaktion des Mesylates mit dem Palladium(0)-Katalysator zu einem Allenylpalladium-Intermediat **A** an welchem dann ein Ligandenaustausch zu Intermediat **B** stattfindet. Anschließend erfolgt die Transmetallierung mit Ethylzinkmesylat zu Allenylzinkat **C**, der aktiven Spezies der Marshall-Addition.

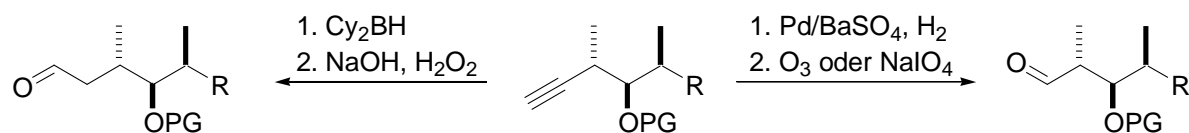


**Abb. 60:** Katalysezyklus für die Marshall-Tamaru-Reaktion<sup>[86b]</sup>

In den folgenden Jahren untersuchte Marshall weiterhin intensiv Allenylzinkat-Additionen und wandte diese auch erfolgreich bei der Synthese einiger Naturstoffe wie beispielsweise (+)-Discodermolid, (–)-Callistatin A oder Leptofuranin D an.<sup>[125-127]</sup> Zudem zeigte er, dass an Stelle von Diethylzink auch andere Elektronendonoren wie Indium oder Indium(I)-iodid mit guten Resultaten angewandt werden können.<sup>[128]</sup> So erfolgte zum Beispiel die Synthese von (+)- und (–)-Membrenon C mit Hilfe chiraler Allenylindiumiodide.<sup>[129]</sup>

Da die Marshall-Reaktion hochgradig substratkontrolliert verläuft, kommt es in ungünstigen Fällen zu einer signifikanten Verringerung der Diastereoselektivität. Zudem hat die Marshall-Tamaru-Reaktion meist den Nachteil relativ langer Reaktionszeiten, die sich aufgrund der kinetischen Kontrolle der Addition nicht durch höhere Temperaturen verkürzen lassen, da dies ebenfalls zu einer Verringerung der Diastereoselektivität führt.<sup>[86b]</sup>

Anders als bei den asymmetrischen Aldol-Additionen wird bei der Marshall-Tamaru-Reaktion keine terminale Carboxylfunktion sondern eine Dreifachbindung erhalten. Diese ist ein wertvolles nucleophiles Synthon welches für zahlreiche Reaktionen, wie Kreuzkupplungen, Addition an Aldehyde, Epoxid-Öffnungen oder Alkylierungen verwendet werden kann. Wird jedoch beispielsweise eine Carbonylgruppe für weitere Umsetzungen benötigt, so kann diese leicht aus der Dreifachbindung dargestellt werden (**Abb. 61**).



**Abb. 61:** Möglichkeiten zur Darstellung homologer Aldehyde aus der Dreifachbindung

Durch katalytische Hydrierung der Dreifachbindung wird das terminale Alken erhalten aus welchem durch Ozonolyse oder Dihydroxylierung und Periodat-Spaltung der entsprechende Aldehyd erhalten wird. Der homologe Aldehyd ist ebenfalls in zwei Stufen darstellbar: auf die Hydroborierung mit Dicyclohexylboran folgt die Aufarbeitung des resultierenden Vinylborans mit basischer Wasserstoffperoxid-Lösung (**Abb. 61**).

### 2.3.4 Diastereoselektive Reduktion von $\beta$ -Hydroxyketonen

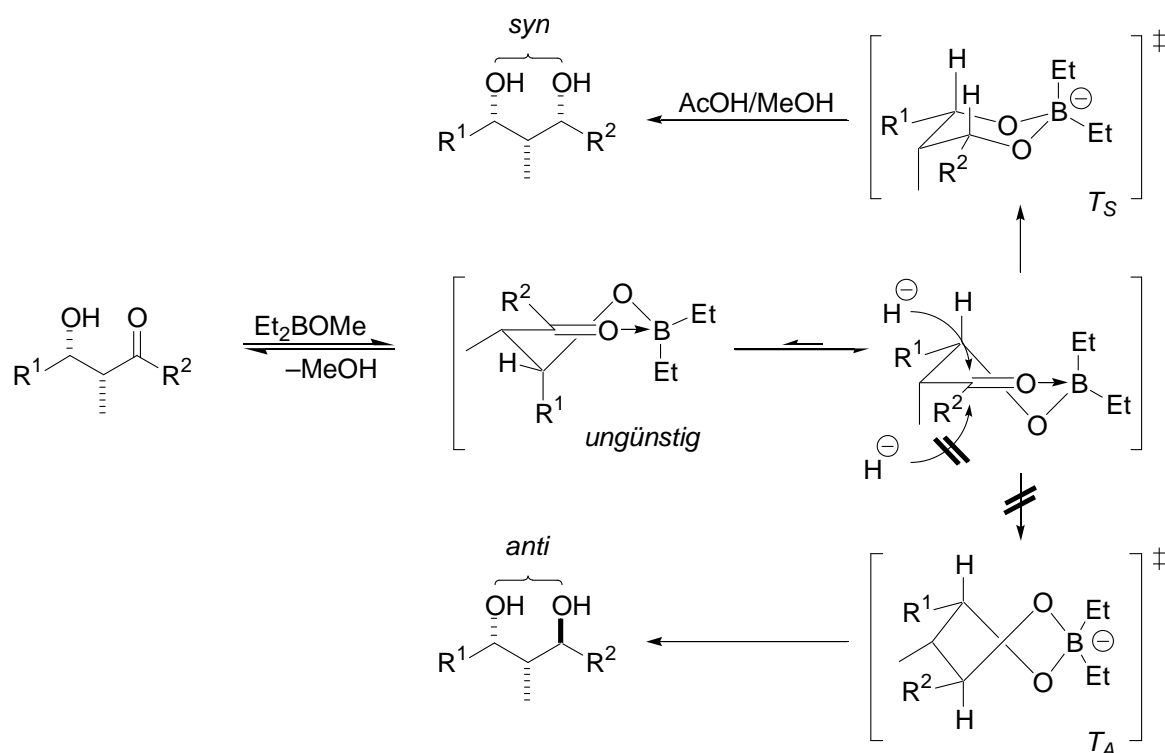
Neben den asymmetrischen Aldol-Reaktionen kommt der diastereoselektiven Reduktion von  $\beta$ -Hydroxyketonen bei Etablierung definierter Stereokaskaden in polyketiden Molekülen eine wichtige Rolle zu. Durch die  $\beta$ -ständige Hydroxylgruppe kommt es bei der Wahl geeigneter Reduktionsbedingungen zur so genannten 1,3-asymmetrischen Induktion. Dabei hängt die relative Konfiguration des resultierenden 1,3-Diols stark davon ab, ob die Hydridübertragung intra- oder intermolekular erfolgt.

Die meisten  $\beta$ -Hydroxyl-dirigierten Carbonylreduktionen beruhen auf der Chelatisierung der Hydroxyl- und Carbonylfunktion durch harte Lewis-Säuren, wobei Bor, Aluminium und Zink mit ihren kleinen Ionenradien und ihrer großen Affinität zu Sauerstoff die am häufigsten verwendeten Metalle sind. Nachfolgend werden synthetisch bedeutende Hydroxyl-dirigierte Reduktionen von  $\beta$ -Hydroxyketonen kurz besprochen.

#### Narasaka-Prasad-Reduktion

Bereits 1980 erschien von Narasaka ein Artikel über die hochstereoselektive Reduktion von  $\beta$ -Hydroxyketonen zu 1,3-*syn*-Diolen. Zur Chelatisierung verwendete er Trialkylborane und Natriumborhydrid als Hydriddonator.<sup>[130]</sup> Aufbauend auf dieser Arbeit verfeinerte Prasad diese Methode und synthetisierte Alkoxydialkylborane als chelatisierende Lewis-Säuren, mit denen sich das sechsgliedrige Chelat wesentlich leichter ausbildet.<sup>[131]</sup> Alkoxydialkylborane, welche einfach durch Solvolyse der entsprechenden Trialkylborane darstellbar sind, können im Gegensatz zu Trialkylboranen auch substöchiometrisch oder katalytisch bei der Reduktion eingesetzt werden.

Im ersten Schritt der Narasaka-Prasad-Methode wird eine kovalente Bindung zwischen dem Bor der Lewis-Säure und dem Hydroxylsauerstoff ausgebildet und unter Methanolabspaltung das sechsgliedrige Chelat mit dem Carbonylsauerstoff gebildet, wobei die beiden Reste  $R^1$  und  $R^2$  in äquatorialer Position zum Liegen kommen. Erfolgt die intermolekulare Hydridübertragung gemäß der Fürst-Plattner-Regel von oberhalb der Molekülebene, so bildet sich ein energetisch günstiger, sesselartiger Übergangszustand ( $T_S$ ) aus. Anderenfalls wird eine energiereiche, gespannte *twist-boat*-Konformation ( $T_A$ ) durchlaufen, welche zum *anti*-Diol führt (**Abb. 62**).



**Abb. 62:** Mechanismus der Narasaka-Prasad-Reduktion

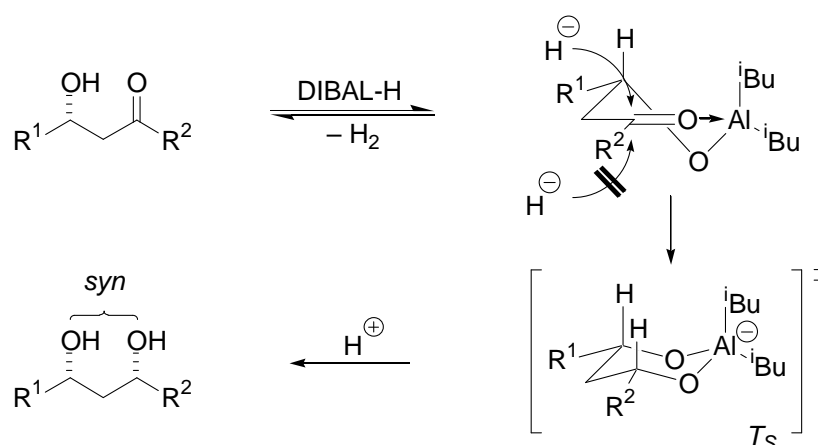
Durch die einfache Durchführbarkeit und die exzellenten Diastereoselektivitäten ( $dr \geq 98:2$ ) hat die Narasaka-Prasad-Reduktion zahlreiche Anwendungen in der Synthese von Naturstoffen, wie beispielsweise Apicularen A, Roxaticin und Anachelin H gefunden.<sup>[132-134]</sup>

### Zinkborhydrid-Reduktion

Eine weitere *syn*-selektive Reduktionsmethode von  $\beta$ -Hydroxyketonen nutzt Zinkborhydrid als Lewis-Säure und Hydriddonor. Obwohl die Verwendung nur eines Reagenzes vorteilhaft ist, schränkt die aufwändige Darstellung des nicht käuflichen Zinkborhydrides, mit mehreren Filtrationsschritten unter Schutzgas, den praktischen Nutzen ein. Zudem ist die Löslichkeit in Ether mit einer maximalen Konzentration von  $0.16 \text{ mol/L}$  sehr gering, so dass große Mengen der etherischen Lösung gelagert werden müssen, wenn die Darstellung nicht jedes Mal neu erfolgen soll. Dennoch hat diese Methode Anwendung in einigen Naturstoffsynthesen, wie beispielsweise von (-)-Prostaglandin  $E_1$  oder Oasomycin A gefunden.<sup>[135,136]</sup>

### Kiyooka-Reduktion

1986 erscheint von Kiyooka eine Publikation zur 1,3-*syn*-diastereoselektiven Reduktion von  $\beta$ -Hydroxyketonen mit DIBAL-H, welches als Lewis-Säure und Hydridquelle fungiert. Diese einfach durchzuführende Reduktion zeigt bei der Durchführung in THF bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  sehr gute Diastereoselektivitäten, wohingegen in DCM oder Toluol keine oder nur geringe Selektivität beobachtet wird. Ihr Mechanismus verläuft analog zur Narasaka-Prasad- und  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ -Methode über ein sechsgliedriges Chelat, an dessen Carbonylkohlenstoffatom intermolekular ein Hydrid gemäß der Fürst-Plattner-Regel addiert wird.<sup>[137]</sup>



**Abb. 63:** Mechanismus der Kiyooka-Reduktion

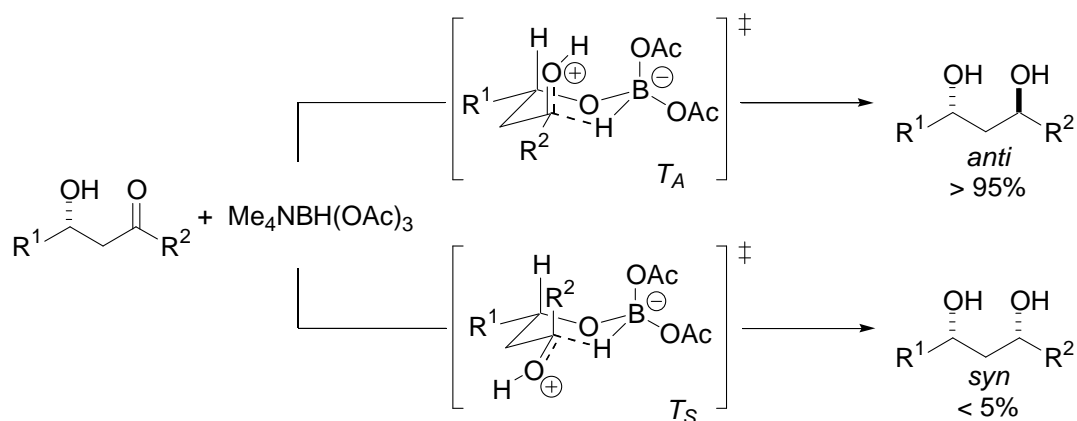
Eine Untersuchung von Urpi zur Synthese des C1-C6-Fragmentes der Erythronolide zeigt, dass die Kiyooka-Reduktion die gewünschten 1,3-*syn*-Diole mit hoher Diastereoselektivität ergibt, auch wenn die anderen Methoden nur unzureichende Ergebnisse liefern.<sup>[138]</sup> So ist die Toleranz von Alkylsubstituenten in  $\alpha$ -Position wesentlich höher als bei den anderen Reduktionen. Deshalb findet sie in zahlreichen Naturstoffsynthesen, wie beispielsweise von (+)-Tedanolid, Auripyron A, (+)-Tonantzitlolon und (–)-Dictyostatin, Anwendung.<sup>[139-141,87]</sup>

Bei den bisher besprochenen diastereoselektiven Reduktionen von  $\beta$ -Hydroxyketonen erfolgt die Hydridübertragung intermolekular, weshalb bevorzugt *syn*-Produkte gebildet werden. Nachfolgend sollen nun *anti*-diastereoselektive Reduktionsmethoden vorgestellt werden, die sich mechanistisch vorwiegend durch die intramolekulare Hydridübertragung unterscheiden.

### Evans-Saksena-Reduktion

1983 erschien eine Publikation von Saksena, in welcher dieser die Verwendung von Natriumtriacetoxyborhydrid zur *anti*-selektiven  $\beta$ -Hydroxyketon-Reduktion beschreibt.<sup>[142]</sup> Es ist wiederum Evans welcher diese Methode weiterentwickelte, indem er das in organischen Lösungsmitteln sehr gut lösliche Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid einführt und den Reaktionsmechanismus genauer untersucht.<sup>[143]</sup> Dabei handelt es sich um ein schwaches und sterisch anspruchsvolles Reduktionsmittel, welches unter normalen, nicht aktivierenden Bedingungen selektiv Aldehyde, jedoch keine Ketone, reduziert.

Zuerst erfolgt am Triacetoxyborhydridanion ein säurevermittelter Ligandenaustausch durch Substitution eines Acetates durch das  $\beta$ -Hydroxyketon und zeitgleich wird das Carbonyl durch Protonierung aktiviert. Es bildet sich ein sechsgliedriger Übergangszustand aus, in dessen bevorzugter Konformation ( $T_A$ ) sich die Reste  $R^1$  und  $R^2$  in pseudoäquatorialer Position befinden. Die intramolekulare Hydridübertragung auf aktivierte Carbonylgruppe führt zur diastereoselektiven Bildung ( $dr \geq 95:5$ ) des entsprechenden 1,3-*anti*-Diols (**Abb. 64**).

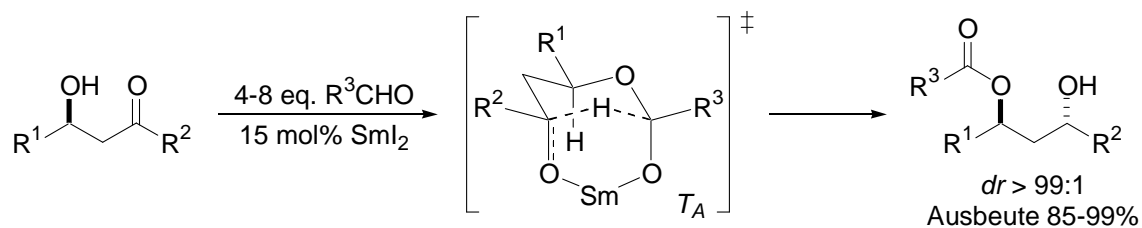


**Abb. 64:** Mechanismus der Evans-Saksena-Reduktion

Die Evans-Saksena-Reduktion hat aufgrund ihrer einfachen Durchführbarkeit und den guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten, in zahlreichen Naturstoffsynthesen, beispielsweise von Dictyostatin, Leucascandrolid A und Bryostatin, Anwendung gefunden.<sup>[144-146]</sup> Es muss jedoch angemerkt werden, dass die Evans-Saksena-Reduktion bei der Synthese eines ähnlichen Fragmentes von Bryostatin durch De Brabander keine Selektivität zeigte,<sup>[147]</sup> aber bei der Synthese von Leucascandrolid A durch Carreira diastereoselektiv funktionierte, wohingegen die Evans-Hoveyda-Reaktion nicht zur Reduktion führt.<sup>[148]</sup>

#### Evans-Hoveyda-Reduktion

Die Evans-Hoveyda-Reaktion ist eine Samarium-katalysierte, intramolekulare Tishchenko-Reduktion von  $\beta$ -Hydroxyketonen, welche mit hohen Ausbeuten und exzellenter Selektivität *anti*-Diolmonoester ergibt. Im ersten Reaktionsschritt bildet das  $\beta$ -Hydroxyketon mit dem Aldehyd ein sesselförmiges Halbacetal in welchem die drei Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  in pseudoäquatorialer Position liegen. Unterhalb der Ringebene wird das Samarium vom Hydroxyl- des Halbacetals und dem Sauerstoff des Carbonyls chelatisiert (**Abb. 65**). Die intramolekulare Hydridübertragung erfolgt analog der Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion. Die im Vergleich zur Evans-Saksena Reduktion höhere Diastereoselektivität beruhen wahrscheinlich auf der Tatsache, dass das Samarium sowohl den Carbonyl- wie auch den Halbacetalsauerstoff koordiniert.<sup>[149]</sup>



**Abb. 65:** Mechanismus der Evans-Hoveyda-Reaktion

Basierend auf dieser von Evans und Hoveyda 1990 publizierten Reduktionsmethode wurden zahlreiche analoge Verfahren mit anderen Katalysatoren, von Scott (Scandiumtriflat),<sup>[150]</sup> Ishii (Zirconocen),<sup>[151]</sup> Schneider (Zirconalkoxide)<sup>[152]</sup> und Maruoka (Aluminiumalkoxide)<sup>[153]</sup> veröffentlicht. Bei der von Schneider publizierten Methode genügt eine katalytische Menge an  $\text{Zr}(\text{Ot-Bu})_4$  (5 mol%) als Katalysator und 1.5 Äquivalente Isobutyraldehyd als Hydriddonor, um selektiv die *anti*-Diastereomere zu erhalten. Ist allerdings eine  $\alpha$ -Alkylgruppe vorhanden, so epimerisiert diese unter den gegebenen Reaktionsbedingungen, da die im Vergleich zu  $\text{SmI}_2$  stärkere Base die Retro-Aldol-Reaktion der stabilisierten intermediären Enolate katalysiert.

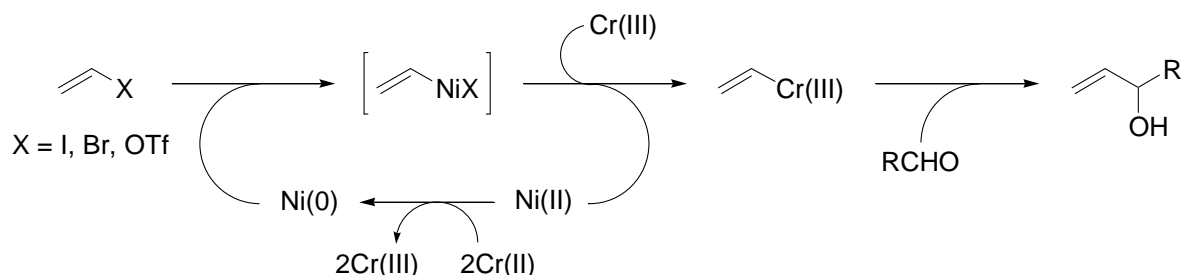
Die Evans-Hoveyda-Reduktion mit ihren für gewöhnlich exzellenten Diastereoselektivitäten fand Anwendung in zahlreichen Synthesen polyketider Naturstoffe, wie beispielsweise (+)-Tedanolid, (-)-Rapamycin und (+)-Neopeltolid.<sup>[154-156]</sup>

Es finden sich in der Literatur noch zahlreiche weitere Beispiele zur enantioselektiven und diastereoselektiven Darstellung von 1,3-Diolen. Bei weitergehendem Interesse sei jedoch auf einen umfassenden Übersichtsartikel von Bode verwiesen.<sup>[157]</sup>

### 2.3.5 Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung

Eine weitere wichtige C-C-Knüpfungsmethode ist die Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion, eine Nickel-katalysierte nukleophile Addition von Chrom(III)-organen an Carbonylverbindungen. Diese geht auf eine ab 1977 von Nozaki und Hiyama veröffentlichte Serie von detaillierten Arbeiten zur Insertion von Chrom(II)-chlorid in Allyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Propargyl- und Arylhalogenide sowie Allylsulfonaten unter aprotischen Bedingungen zurück.<sup>[43a-c]</sup> 1986 erschienen unabhängig voneinander zwei Publikationen von Nozaki und Hiyama sowie von Kishi in welchen die katalytische Wirkung des als Verunreinigung in Chromverbindungen vorliegenden Nickel(II) bei der Insertion beschrieben wird.<sup>[43d,158]</sup> Nozaki und Hiyama gaben in ihrer Arbeit auch einen Katalysezyklus für die Nickel(0)-vermittelte Bildung von Alkenylchrom(III)-Reagenzien an (**Abb. 66**).

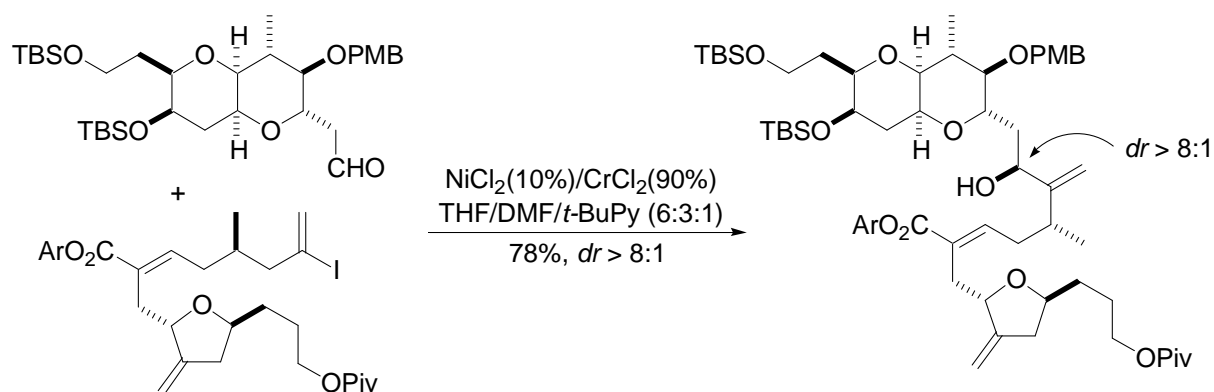




**Abb. 66:** Katalysezyklus für die Nickel-vermittelte Bildung von Alkenylchrom(III)-Reagenzien

In einer vorgelagerten Redoxreaktion wird Nickel(II) durch zwei Äquivalente Chrom(II)-chlorid zu Nickel(0) reduziert. Durch oxidative Addition des *in situ* gebildeten Nickel(0) an ein Vinylhalogenid (bzw. Triflat) wird ein Vinylnickel(II)-Intermediat gebildet, aus welchem durch Transmetallierung mit Chrom(III)-ionen das entsprechende Vinylchrom(III)-reagenz gebildet wird. Das dabei eliminierte Nickel(II) wird wiederum durch das im Überschuss vorhandene Chrom(II) zu Nickel(0) reduziert und steht somit wieder für die Insertion zur Verfügung.<sup>[43d]</sup>

Als Lösungsmittel werden bei der NHK-Kupplung polare aprotische Lösungsmittel wie z. B. *N,N*-Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), 1,2-Dimethoxyethan (DME), THF, Dioxan oder Acetonitril sowie Mischungen der genannten Solventien verwendet. In einer weiteren Publikation berichtet Kishi, dass der Zusatz von 4-*tert*-Butylpyridin die Reaktivität von Alkenylkalogeniden bei der NHK-Reaktion wesentlich verbessert. Gleichzeitig unterbleibt die Homokupplung zwischen Halogeniden vollständig, auch in Gegenwart von größeren Mengen an Nickel(II)-chlorid.<sup>[159]</sup>

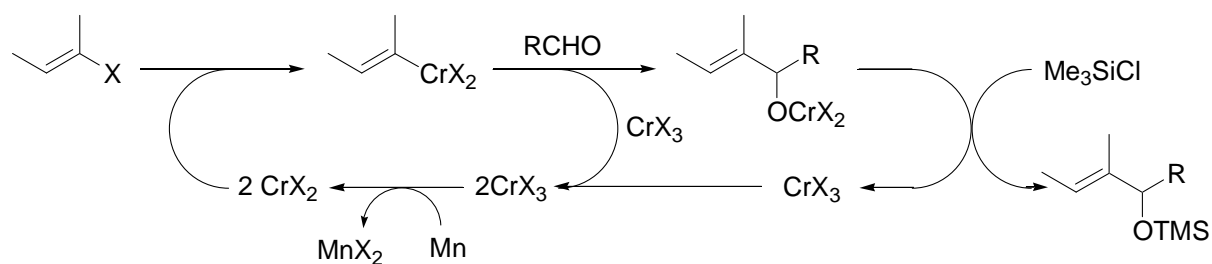


**Abb. 67:** Chrom(II)-vermittelte Fragment-Kupplung in der Synthese von Halichondrin B

Unter diesen Bedingungen gelingt Kishi die Chrom(II)-vermittelte Kupplung bei der Synthese von Halichondrin B mit signifikant höherer Ausbeute und besserer Diastereoselektivität im Vergleich zur Methode ohne Zusatz von 4-*tert*-Butylpyridin. Bei einigen tetrasubstituierten Alkenylhalogeniden (bzw. Triflat) wird dadurch überhaupt erst eine Addition des Nucleophils an das Carbonyl erreicht.<sup>[159]</sup>

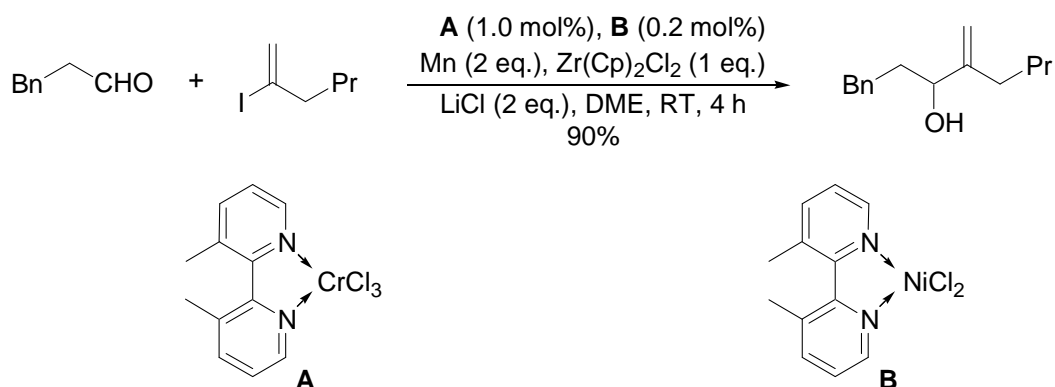
Der größte Nachteil der NHK-Reaktion besteht in der hohen Toxizität der stöchiometrisch oder im Überschuss verwendeten Chromverbindungen, weshalb verstärkt an katalytischen Varianten geforscht wird. 1996 erschien dazu eine Publikation von Fürstner, in welcher er

eine Trimethylchlorsilan-vermittelte NHK-Reaktion unter Verwendung von nicht toxischem Manganpulver als stöchiometrischem Reduktionsmittel beschreibt.<sup>[160]</sup> Das Trimethylchlorsilan wird benötigt um Chrom(III) aus dem relativ stabilen Chrom(III)-alkoxid zu verdrängen.



**Abb. 68:** Katalysezyklus für die Chrom-katalysierte NHK-Reaktion nach Fürstner

In einer 2005 erschienenen Publikation beschrieb Kishi neue Untersuchungsergebnisse zu NHK-Reaktionen mit katalytischen Mengen 3,3'-Dimethyl-2,2'-dipyridyl-Nickel(II)-chlorid und 3,3'-Dimethyl-2,2'-dipyridyl-Chrom(III)-chlorid. Dabei genügen 1.0 mol% des Chrom(III)- und 0.2 mol% des Nickel(II)-Komplexes für eine vollständige Umsetzung eines Alkenyliodides mit einem Aldehyd bei Raumtemperatur innerhalb von vier Stunden.<sup>[161]</sup> Als Reduktionsmittel verwendet Kishi, wie Fürstner bereits zuvor, zwei Äquivalente an Manganpulver. Um die Dissoziation des Chrom(III)-reagenz aus dem Alkoxid zu erreichen, setzt Kishi entweder Bis(cyclopentadienyl)zirkon-dichlorid oder wie Fürstner Trimethylchlorsilan ein.



**Abb. 69:** Katalytische NHK-Reaktion nach Kishi unter Verwendung der 3,3'-Dimethyl-2,2'-dipyridyl-Komplexe **A** und **B**

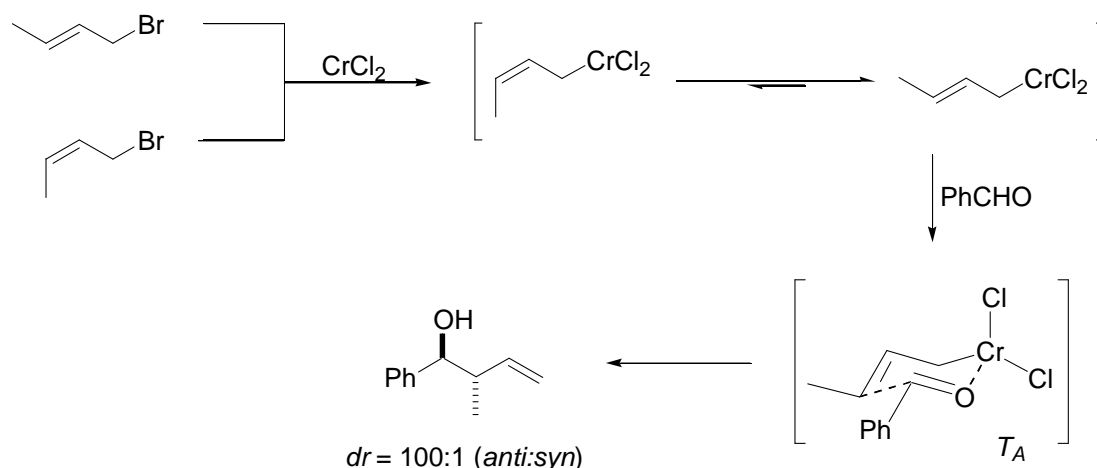
Unter stöchiometrischen Bedingungen finden sich nur wenige Beispiele für die erfolgreiche Umsetzung von Arylhalogeniden, was sich aber mit der Etablierung katalytischer Methoden wesentlich geändert hat. Kishi zeigte zudem, dass für katalytische NHK-Reaktionen von Alkenylhalogeniden bzw. -triflaten die Anwesenheit einer Nickelspezies unabdingbar ist.

Basierend auf den bereits gewonnenen Ergebnissen wird in den letzten Jahren intensiv an der Entwicklung enantioselektiver, katalytischer Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktionen geforscht, wobei vor allem die Arbeiten von Guiry, Yamamoto sowie von Nakada und Inoue erwähnt werden müssen.<sup>[162-164]</sup> Einen guten Überblick über die aktuellen Entwicklungen auf diesem

Gebiet bietet ein Review-Artikel von Guiry und Hargaden, in welchem sämtliche neuen tri- und tetradentaten Liganden vorgestellt werden die sich für diese Anwendungen etabliert haben.<sup>[165]</sup>

Aber auch ohne die Verwendung chiraler Liganden weist die NHK-Reaktion einige wichtige Eigenschaften, wie eine ausgesprochene Chemoselektivität gegenüber Aldehyden auch in Gegenwart von Ketonen auf. Zudem ist eine ungewöhnlich große Substratbandbreite, Allyl-, Propargyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Arylhalogenide, sowie Alkenyltriflate, -sulfonate und phosphonate als Precursor für die Bildung von entsprechenden Chromorganylen nutzbar und auch eine Vielzahl funktioneller Gruppen wird in beiden Reaktionspartnern toleriert.

Außerdem zeigt die NHK-Reaktion einzigartige stereochemische Eigenschaften: so führt die Reaktion  $\gamma$ -monosubstituierter Allylchromreagenzien beispielsweise mit einer exzellenten Diastereoselektivität zu den korrespondierenden *anti*-Homoallylalkoholen, unabhängig davon ob eine (*E*)- oder (*Z*)-Konfiguration im Edukt vorliegt (**Abb. 70**). Alkenylhalogenide reagieren unter vollständiger Retention ihrer Doppelbindungsgeometrie.<sup>[165]</sup>



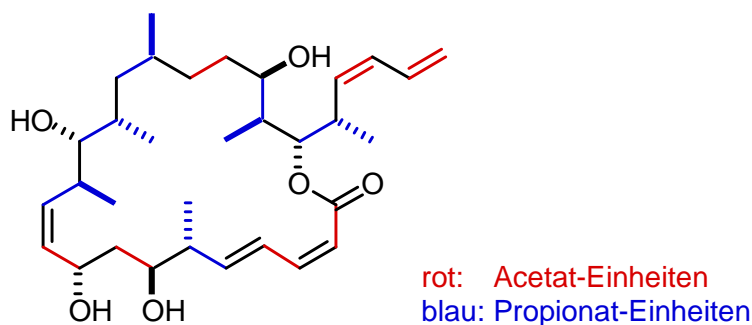
**Abb. 70:** Diastereoselektive NHK-Reaktion von Crotylbromid mit Benzaldehyd

Aufgrund der hervorragenden Eigenschaften der NHK-Reaktion, wie der großen Substratbandbreite, der milden Reaktionsbedingungen, der für gewöhnlich kurzen Reaktionsdauer und nicht zuletzt der hohen Chemo- und Stereoselektivität hat diese zahlreich Anwendung in der Synthese komplexer Naturstoffe, wie beispielsweise Halichondrin B,<sup>[159]</sup> der Epothilon B und D, (+)-Trachyspensäure oder der Aspercyclide gefunden.<sup>[166-168]</sup> Neben intermolekularen Additionen wird die NHK-Reaktion häufig zur intramolekularen Cyclisierung bei der Synthese mittlerer und großer Ringe angewandt.<sup>[165,168]</sup>

Da nun ein Überblick über die wichtigsten Reaktion die im Laufe der Synthese verwendet werden gegeben ist und auch die anderen Synthesen von Dictyostatin besprochen sind, wird im nächsten Kapitel kurz die eigentliche Aufgabenstellung, die dieser Arbeit zugrunde liegt, skizziert.

### 3 Aufgabenstellung

Bei (–)-Dictyostatin handelt es sich um ein marines Polyketid, welches aus sechs Propionat- und sieben Acetat-Einheiten aufgebaut ist. Aus den insgesamt elf quartären Stereozentren resultieren somit  $2^{11} = 2048$  theoretisch mögliche Stereoisomere, ohne Berücksichtigung der *cis/trans*-Isomere.



**Abb. 71:** Unterteilung von (–)-Dictyostatin in Acetat- (rot) und Propionat-Einheiten (blau)

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer effizienten, konvergenten und flexiblen Synthese von (–)-Dictyostatin, die Zugang zu bisher noch nicht synthetisierten Analoga ermöglicht. Ein Schwerpunkt lag dabei auf asymmetrischen Aldol-Additionen, deren immense Bedeutung für den Aufbau von Stereokaskaden komplexer Polyketide bereits in Abschnitt **2.3.2** näher erläutert wurde.

Um eine relativ kostengünstige Synthese größerer Substanzmengen zu erreichen, sollte im Gegensatz zu den bisher vorgestellten Synthesen auf die Verwendung teurer chiraler Edukte, wie beispielsweise den Roche-Ester, in den ersten Stufen verzichtet werden. Stattdessen sollten die chiralen Vorläufer mittels enzymatischer ADS und kinetischer Resolution aus prochiralen beziehungsweise racemischen Edukten dargestellt werden. Von besonderem Interesse war die Synthese einer 1,3-*syn*-Dimethyl-Untereinheit, in welcher die isolierte C16-Methylgruppe bereits etabliert ist.

Außerdem sollte im Rahmen dieser Arbeit die Möglichkeit einer intra- bzw. intermolekularen NHK-Kupplung zur Etablierung der C10:C11-(*Z*)-Doppelbindung und der C9-Stereochemie untersucht werden. Bei positivem Verlauf sollten katalytische Varianten der NHK-Kupplung, wie sie beispielsweise von Kishi publiziert sind, für dieselben Problemstellungen getestet werden.<sup>[161]</sup>

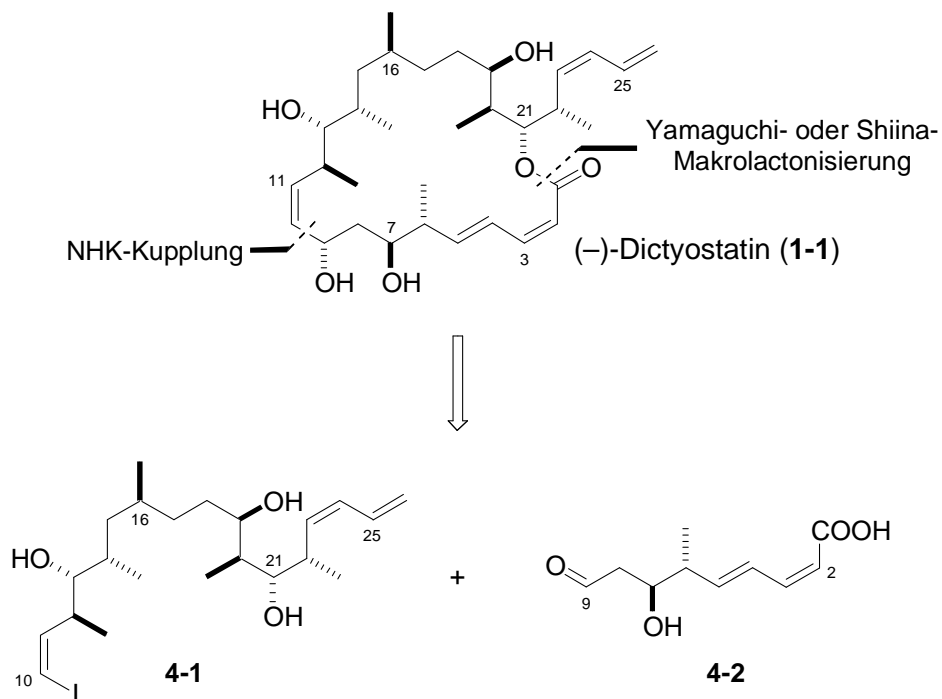
Da bei mehreren Synthesen von (–)-Dictyostatin eine Isomerisierung der C2:C3-(*Z*)-Doppelbindung während der Makrolactonisierung aufgetreten ist, sollen in diesem Zusammenhang verschiedene Reagenzien getestet werden.

## 4 Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Retrosynthetische Analyse von (–)-Dictyostatin

Das 22-gliedrige Makrolacton mit seinen elf Stereozentren und fünf Doppelbindungen weist sieben synthetisch bedeutende Strukturelemente auf:

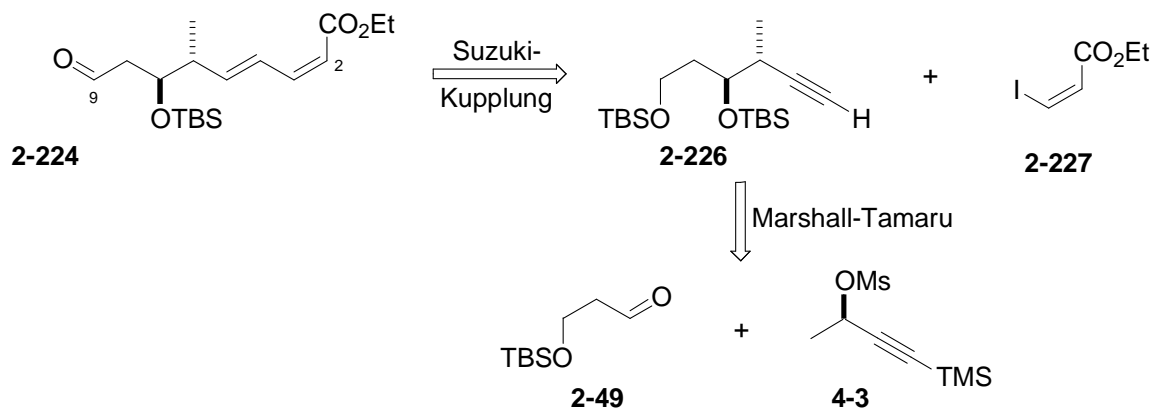
- C1-C5-(2*Z*,4*E*)-Dienoat
- C6-C9-*anti,anti*-Stereokaskade
- C10:C11-(*Z*)-Doppelbindung
- C12-C14-*anti,syn*-Stereotriade
- isolierte C16-Methylgruppe
- C19-C22-*syn,syn,anti*-Stereoterade
- terminale (*Z*)-Dien-Einheit



**Abb. 72:** Retrosynthetische Analyse von (–)-Dictyostatin ohne Schutzgruppen

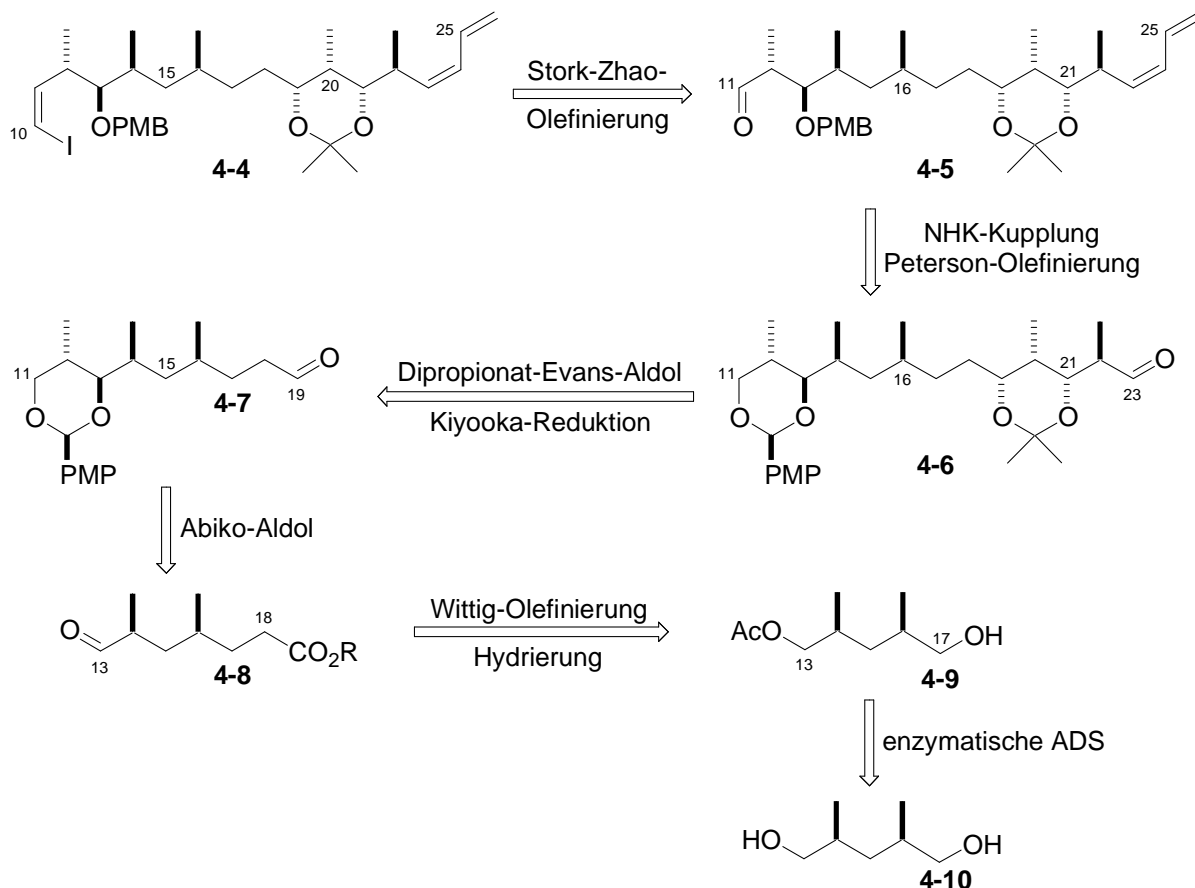
Im Unterschied zu den in Kapitel 2.2 vorgestellten Totalsynthesen von (–)-Dictyostatin (1-1) sollte bei den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen zur Synthese das Molekül retrosynthetisch in zwei anstatt drei Fragmente geteilt werden. Diese im Vergleich zu den vorangegangenen Synthesen scheinbar geringere Konvergenz sollte jedoch durch eine effiziente und hoch diastereoselektive Synthese der fünf in Fragment 4-1 vorkommenden bedeutenden Strukturelemente kompensiert werden.

Das in der retrosynthetischen Analyse graphisch dargestellte C1-C9-Fragment **4-2** sollte auf Aldehyd **2-224** zurückgeführt, welcher auch von Ramachandran als unteres Fragment bei dessen Synthese von (-)-Dictyostatin verwendet wird (**Abb. 39**).<sup>[74]</sup> Die bereits zuvor von Julia Jägel in unserem Arbeitskreis entwickelte Synthese von Aldehyd **2-224** erfolgte in nur sechs Stufen ausgehend von Aldehyd **2-49** und Propargylmesylat **4-3**.<sup>[169]</sup>



**Abb. 73:** Retrosynthetische Analyse für das C1-C9-Fragment **2-224**

Die C1-C5-(2Z,4E)-Dienoat-Einheit sollte durch Suzuki-Kreuzkupplung der aus Alkin **2-226** erhältlichen Boronsäure mit Ethyl-(Z)-iodoacrylat **2-227** im unteren Fragment eingeführt werden.<sup>[78]</sup> Die C6,C7-*anti*-Stereochemie sollte durch Marshall-Tamaru-Reaktion im unteren Fragment **2-224** etabliert werden.

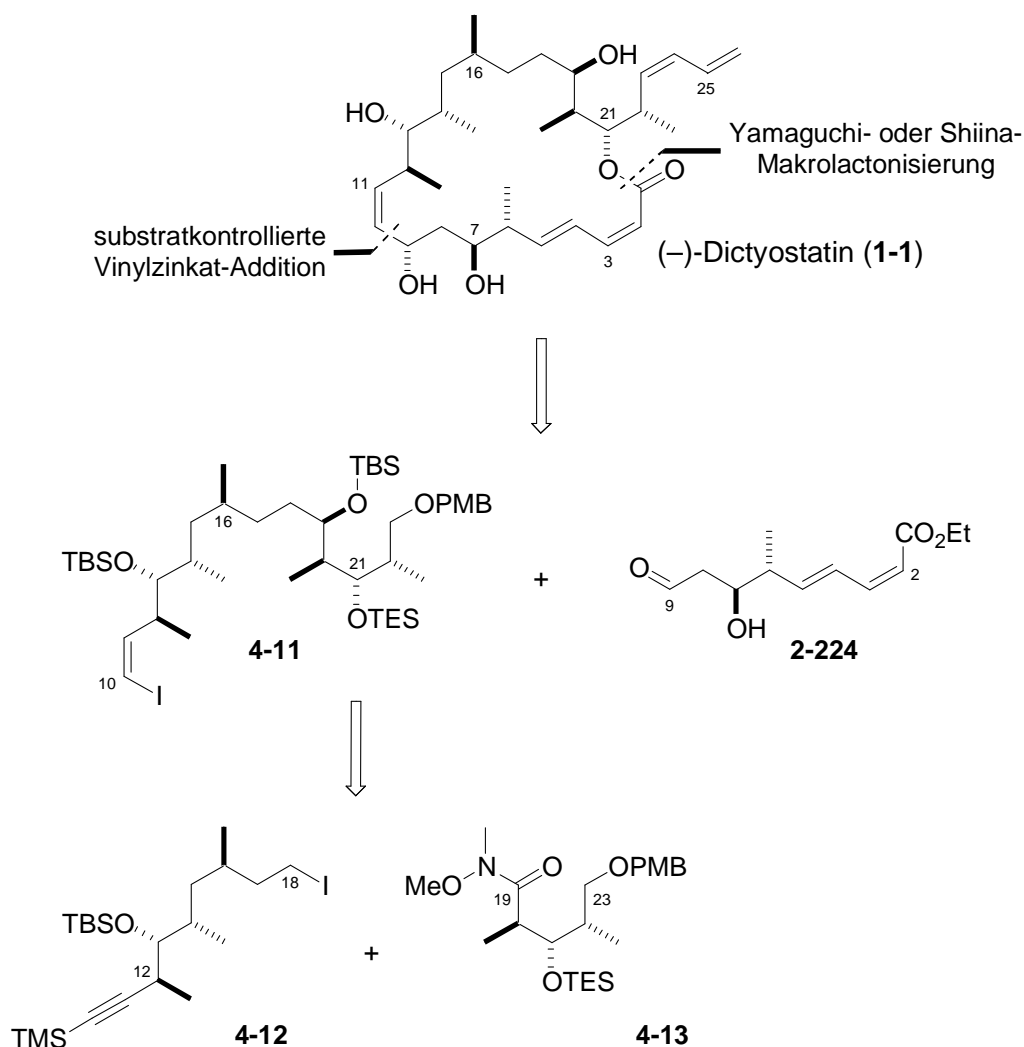


**Abb. 74:** Retrosynthetische Analyse für das C10-C26-Fragment **4-4**

Bei der Synthese des C10-C26-Fragmentes sollte die C10:C11-(*Z*)-Doppelbindung mittels Stork-Zhao-Olefinierung<sup>[80]</sup> und die terminale (*Z*)-Dien-Einheit durch Peterson-Olefinierung im Molekül etabliert werden.<sup>[44]</sup> Durch Dipropionat-Evans-Aldol-Reaktion und Kiyooka-Reduktion sollte die C19-C22-Stereotetade diastereoselektiv eingeführt werden.<sup>[113,137]</sup> Die C12-C14-Stereotriade und die isolierte C16-Methylgruppe sollten durch enzymatische ADS von *meso*-Diol **4-10** und Abiko-Aldol-Reaktion mit Aldehyd **4-8** generiert werden (**Abb. 74**).<sup>[116]</sup>

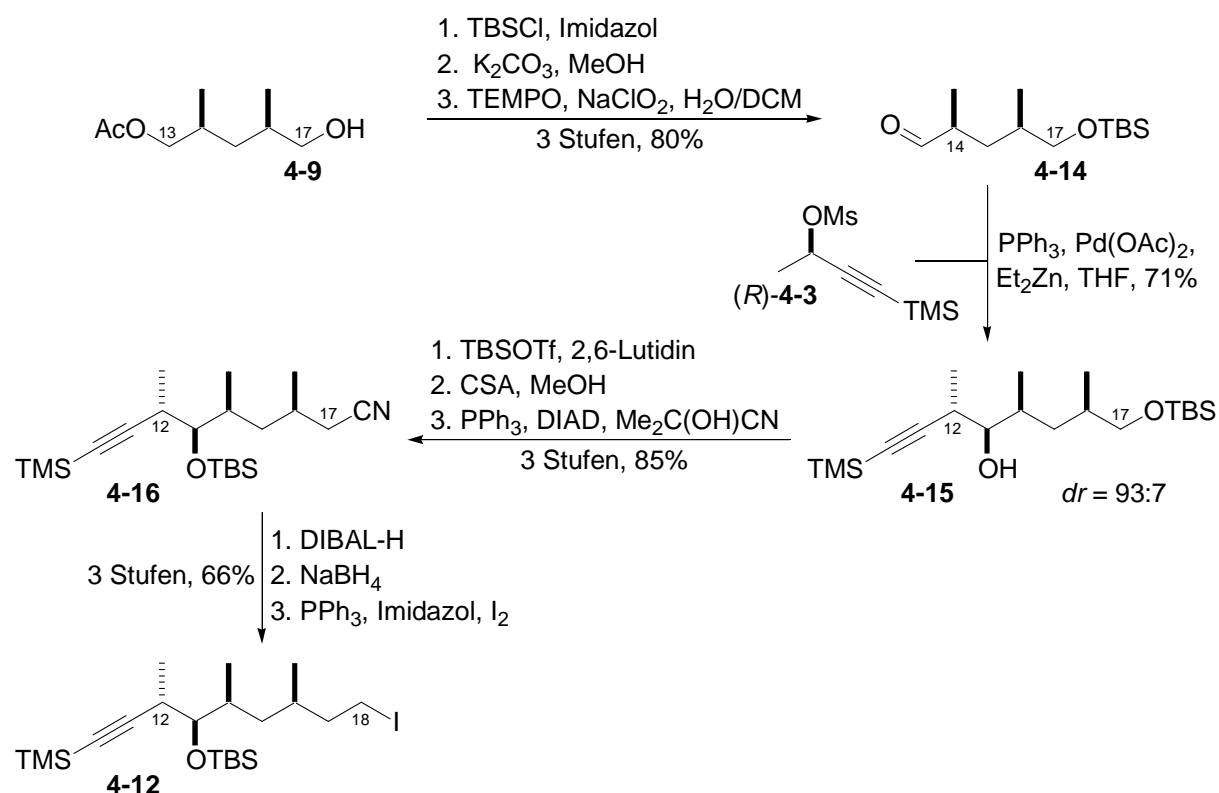
## 4.2 Synthese nach Prusov

Die ebenfalls in unserem Arbeitskreis von Evgeny V. Prusov durchgeführte Synthese basiert auf derselben Aufgabenstellung, weshalb die beiden primären retrosynthetischen Schnitte gleich sind (**Abb. 75**).<sup>[174]</sup>



**Abb. 75:** Retrosynthetische Analyse von (-)-Dictyostatin nach Prusov

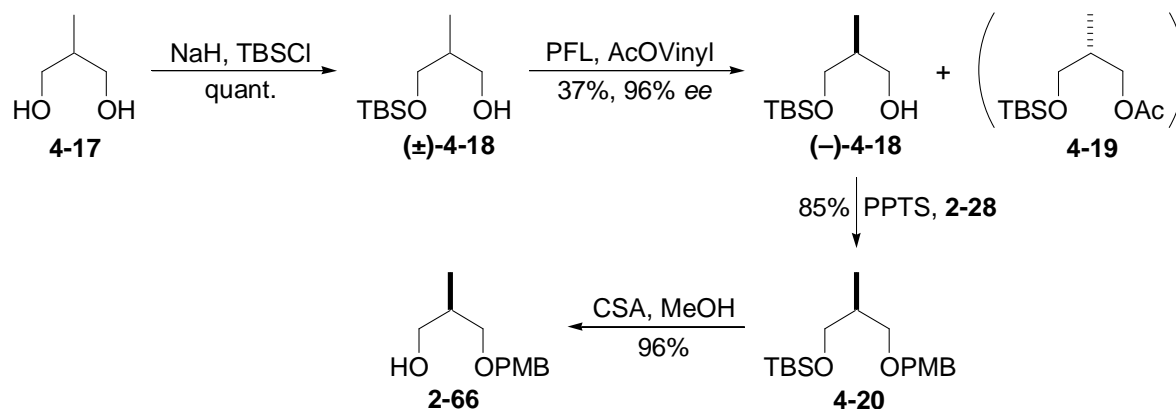
Das obere Fragment **4-11** enthält die C10:C11-(*Z*)-Doppelbindung, die C12-C14-Stereotriade, die isolierte C16-Methylgruppe und die C19-C22-Stereotetade, wohingegen die terminale (*Z*)-Dien-Einheit nicht etabliert ist.



**Abb. 76:** Darstellung des C10-C18-Fragmentes **4-12** nach Prusov

Ausgehend von Alkohol (+)-**4-9** führt TBS-Schützung, Verseifung des Acetates und Oxidation des resultierenden primären Alkohols zu Aldehyd **4-14**. Mittels Allenylzinkat-Addition unter Marshall-Tamaru-Bedingungen wird die C12-C14-*anti,syn*-Stereotriade komplettiert, bevor die resultierende Hydroxylgruppe silyliert wird.<sup>[86]</sup> Durch selektive Entschützung der primären Hydroxylgruppe und deren anschließende Umsetzung mit Acetoncyanhydrin wird Nitril **4-16** erhalten, welches sukzessive zum primären Alkohol reduziert wird. Dieser wird in einer S<sub>N</sub>2-Reaktion mit Iod, Imidazol und Triphenylphosphin zu Alkyliodid **4-12** umgesetzt.

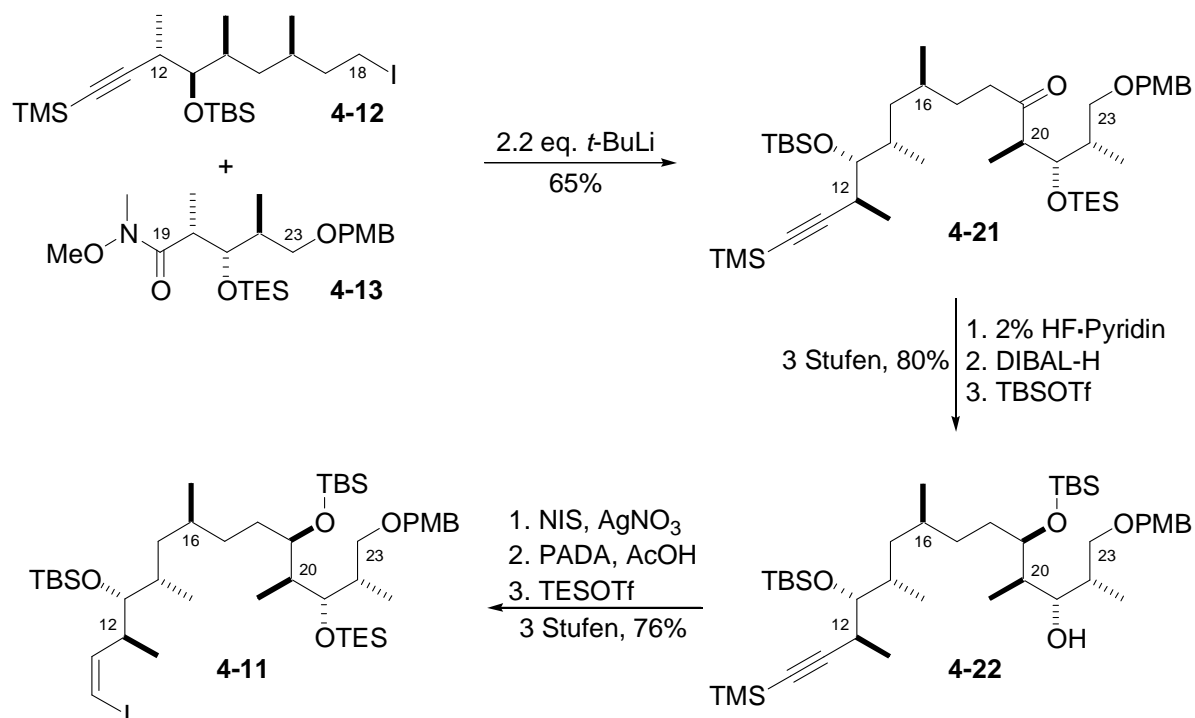
Auf die Darstellung von Alkohol **4-10**, welche im Rahmen dieser Arbeit wesentlich verbessert wurde, wird in Abschnitt **4.3** näher eingegangen. Die Gesamtausbeute der zehnstufigen Synthese des C10-C18-Fragmentes beträgt etwa 30% (**Abb. 76**).



**Abb. 77:** Darstellung von Alkohol **2-66** mit Hilfe kinetischer Racematspaltung



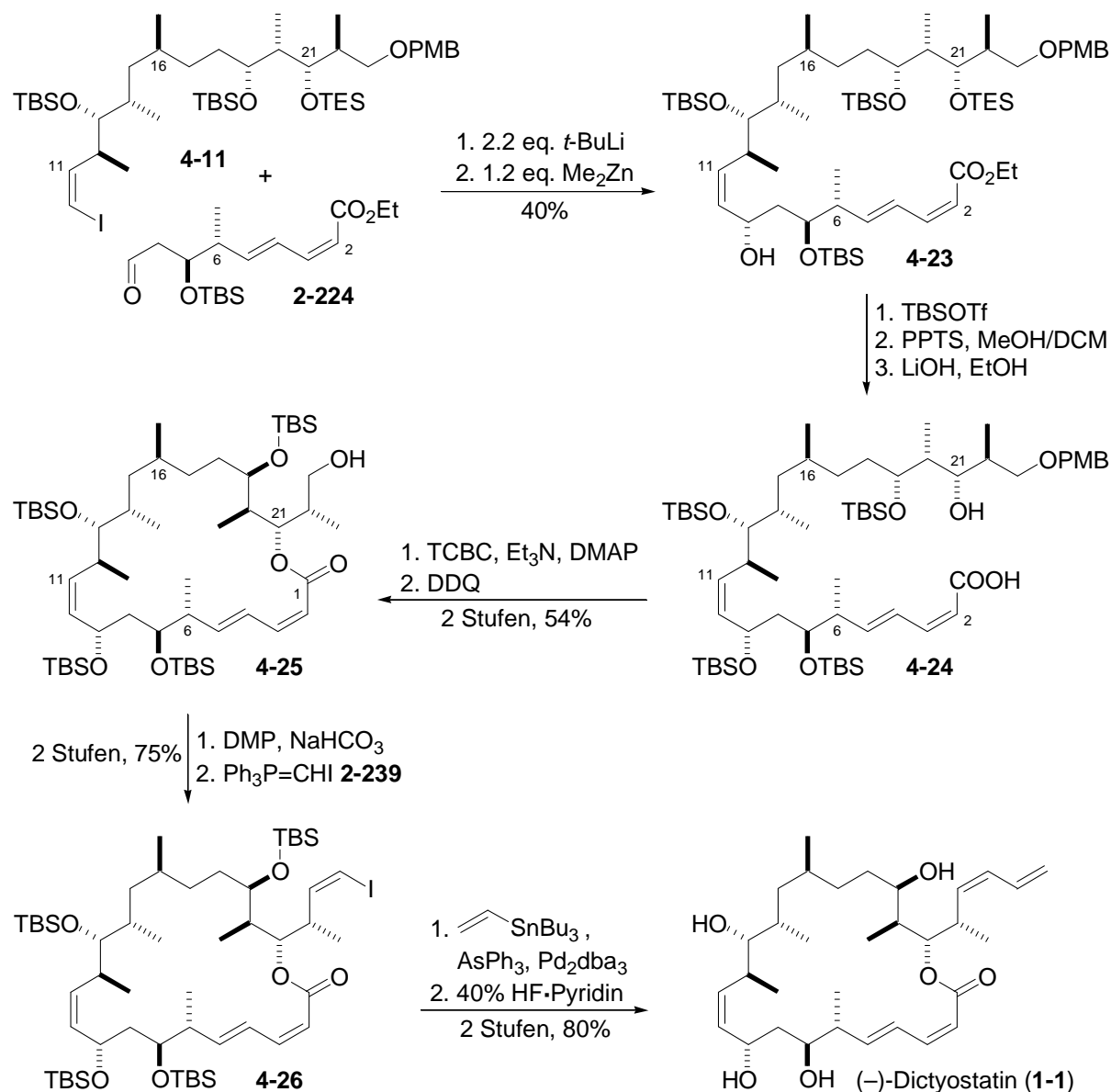
Ausgehend von Alkohol **2-66** erfolgte die Darstellung des C19-C23-Fragmentes **4-13** analog zu Smith Synthese von Precursor **2-70**,<sup>[56]</sup> welcher anschließend nur noch silyliert werden musste (**Abb. 27**). Die Synthese von Alkohol **2-66** erfolgte bei Prusov jedoch nicht aus dem relativ teuren (*S*)-Roche-Ester, sondern in vier Stufen aus 2-Methyl-1,3-propandiol. Im ersten Schritt erfolgte Monosilylierung zum racemischen Alkohol ( $\pm$ )-**4-18**, welcher einer kinetischen Racematspaltung mit Vinylacetat in Gegenwart von PFL unterzogen wurde. Der optisch aktive Alkohol (*-*)-**4-18** wurde PMB-geschützt und anschließend desilyliert, wodurch die vierstufige Synthese abgeschlossen ist (**Abb. 77**).



**Abb. 78:** Fragmentkupplung und Fertigstellung von (*Z*)-Vinyl iodid **4-11** nach Prusov

Die Kupplung beider Fragmente erfolgte durch Halogen-Metall-Austausch an Alkyl iodid **4-12** mit *tert*-Butyllithium (*t*-BuLi) und anschließende Addition an Weinreb-Amid **4-13**. Danach wurde das resultierende Keton **4-21** selektiv zum  $\beta$ -Hydroxyketon desilyliert und dieses unter Kiyooka-Bedingungen diastereoselektiv zum 1,3-*syn*-Diol reduziert,<sup>[137]</sup> bevor die sterisch weniger gehinderte C19-Hydroxylgruppe silyliert wurde. Die silylierte Dreifachbindung wurde mit *N*-Iodsuccinimid (NIS) in Gegenwart von Silbernitrat in das korrespondierende Iodalkin überführt, welches in einer (*Z*)-selektiven Diimid-Reduktion mit Kaliumazodicarboxylat zu (*Z*)-Vinyl iodid **4-11** umgesetzt wurde (**Abb. 78**).<sup>[174b]</sup>

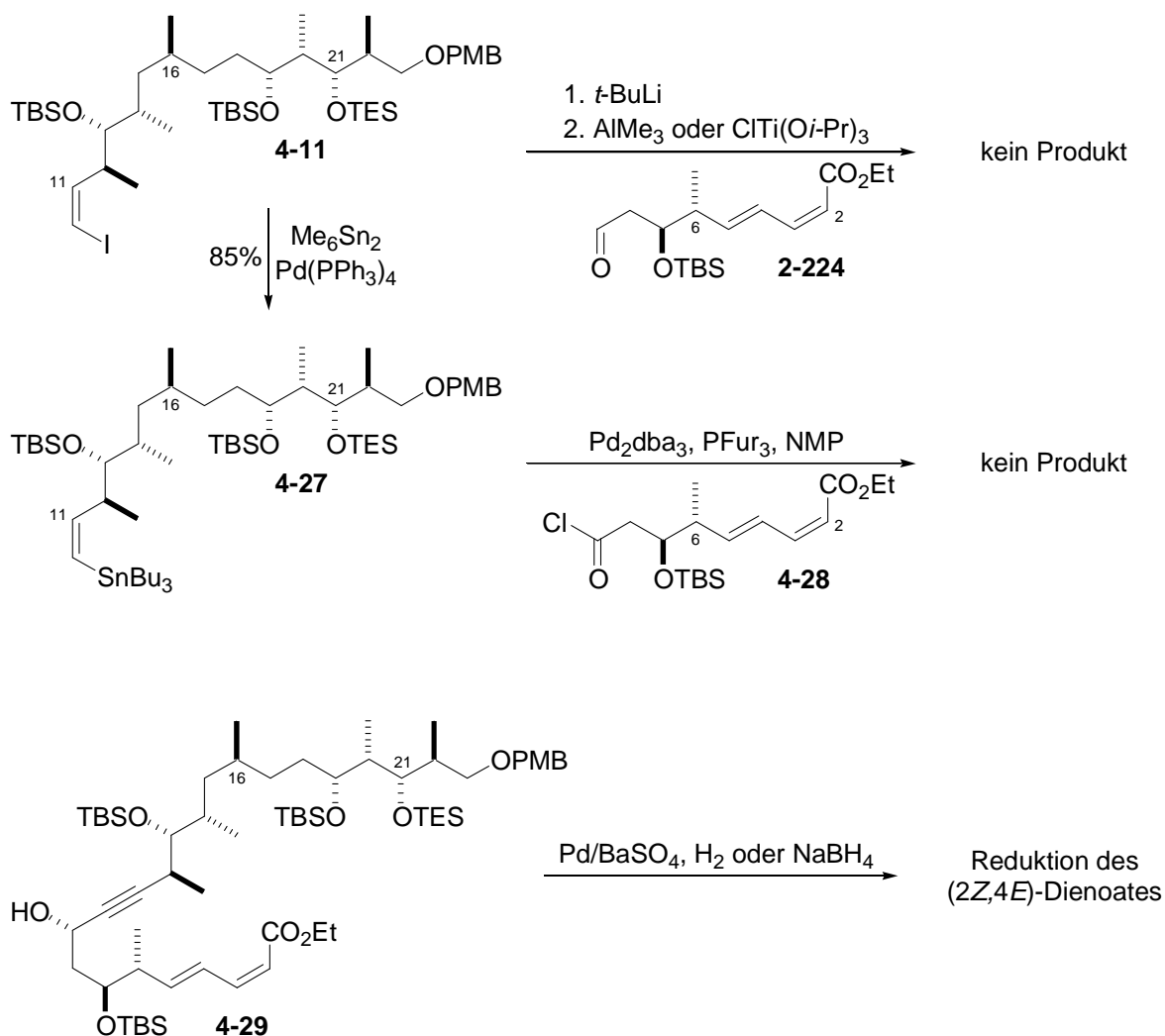
Da die intramolekulare NHK-Kupplung nicht zum gewünschten Kupplungsprodukt führte, griff Prusov auf die von Ramachandran angewandte substratkontrollierte Vinylzinkat-Addition zur Verknüpfung beider Fragmente zurück, auch wenn diese mit lediglich 40% Ausbeute nicht als optimal anzusehen ist. Durch Silylierung der freien C9-Hydroxylgruppe, sowie selektive Triethylsilyl-Entschützung (TES-Entschützung) der C21-Hydroxylgruppe und abschließende Verseifung des Ethylesters wurde *seco*-Säure **4-24** erhalten. Durch Makrolactonisierung unter Yamaguchi-Bedingungen wurde der Ring geschlossen, gleichzeitig trat jedoch eine partielle Isomerisierung der C2:C3-(*Z*)-Doppelbindung auf.



**Abb: 79:** Endphase der Synthese nach Prusov mit substratkontrollierter Vinylzinkat-Addition

Nach Entschützung des PMB-Ethers zum primären Alkohol **4-25**, wurde dieser zum Aldehyd oxidiert, welcher durch Stork-Zhao-Olefinierung zu (*Z*)-Vinyljodid **4-26** verlängert wurde.<sup>[80]</sup> Anschließend wurde die terminale (*Z*)-Dien-Einheit durch Stille-Kreuzkupplung komplettiert und die 25-stufige Synthese von Dictyostatin durch globale Entschützung abgeschlossen.<sup>[171]</sup>

Alternativ wurde von Prusov eine asymmetrische Carreira-Alkinylierung an Aldehyd **2-224** mit nachfolgender Hydrierung der Dreifach- zur C10:C11-(*Z*)-Doppelbindung untersucht.<sup>[85]</sup> Die diastereoselektive Addition des Alkynylides gelang mit guten 80% Ausbeute. Die Hydrierung erfolgte jedoch bei keiner der getesteten Reduktionsmethoden chemoselektiv, so dass anstatt der Dreifachbindung vorwiegend der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester reduziert wurde.



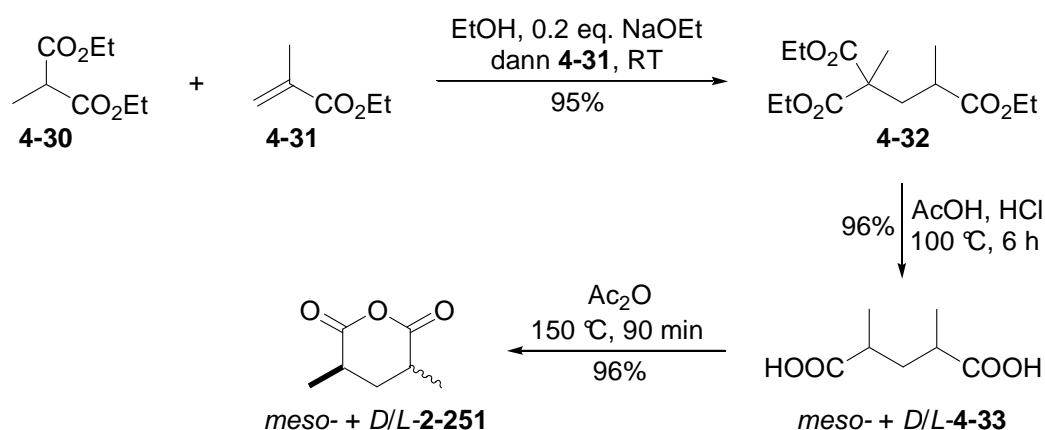
**Abb: 80:** Versuche zur Fragmentkupplung und Etablierung der C10:C11-(*Z*)-Doppelbindung

Nach den recht unbefriedigenden Ergebnissen der Vinylzinkat-Addition testete Prusov andere metallorganische Reagenzien, wie Trimethylaluminium und Chlortitan(IV)-triisopropoxid, zur Bildung entsprechender Vinylmetallate und untersuchte deren Addition an Aldehyd **2-224**, wobei jedoch nicht das gewünschte Produkt erhalten wurde. Auch die Palladium-katalysierte Addition von Stannan **4-27** an Acylchlorid **4-28** führte nicht zum erwarteten Produkt, weshalb auch diese Kupplungsmethode nicht näher untersucht wurde (**Abb. 80**).

### 4.3 Synthesen wichtiger Grundbausteine

#### 4.3.1 *meso*-2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid

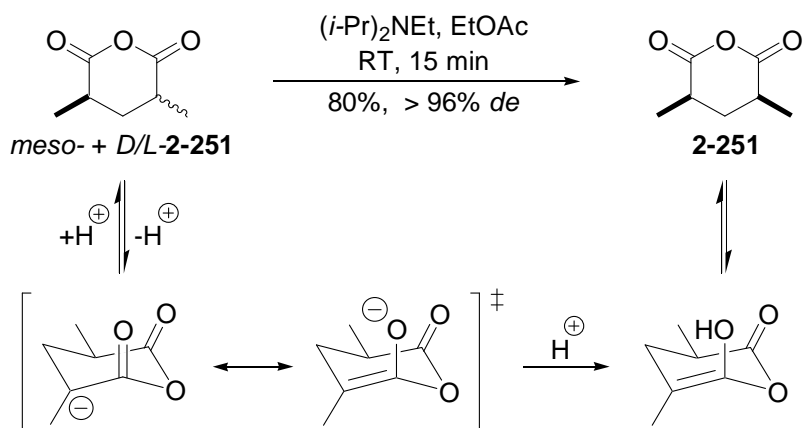
Die Synthese von 2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid ist schon seit Ende des 19. Jahrhunderts bekannt und wurde nach dem selben Prinzip durchgeführt.<sup>[172,173]</sup> Durch Michael-Addition von Methylmalonat **4-30** an Methacrylat **4-31** wurde Tricarboxylat **4-32** erhalten, dessen saure Verseifung und Decarboxylierung direkt zu 1,3-Dimethylglutarsäure **4-33** führte, welches mit Acetanhydrid zur 2,4-Dimethylglutarsäure umgesetzt wurde (**Abb. 81**).



**Abb. 81:** Darstellung von 2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid

Bei der Darstellung von Tricarboxylat **4-32** ist die Verwendung käuflichen absoluten Ethanol (z.B. Riedel-de Haën 32205) ratsam, da mit Ethanol, welches von der Chemikalienausgabe bezogen und nach gängigen Methoden absolutiert wurde, mehrfach kein Produkt erhalten wurde.

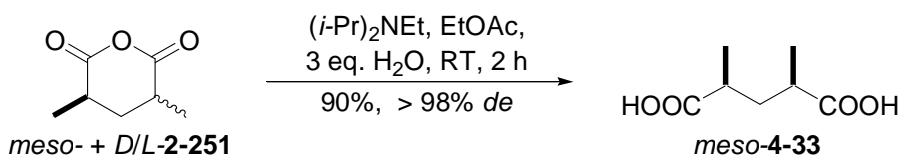
Die Isolierung von *meso*-2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid (**2-251**) erfolgt in der Literatur durch wiederholte Umkristallisierung des nach Vakuumdestillation erhaltenen amorphen Rohproduktes.<sup>[173]</sup> Durch die Kristallisationsschritte und die Abtrennung der *trans*-Isomere verringert sich die Gesamtausbeute für die dreistufige Reaktionssequenz auf etwa 35%. Um diesen großen Ausbeuteverlust zu minimieren wurde ein Verfahren entwickelt, um die beiden enantiomeren *trans*-Anhydride zum *cis*-Anhydrid zu isomerisieren. Dies gelingt sehr einfach durch Rühren des in Ethylacetat gelösten Rohproduktes, welches äquivalent das *trans*- und das *cis*-Isomer enthält, mit einer katalytischen Menge (15 mol%) an Hünigs-Base bei Raumtemperatur. Da das Gleichgewicht dabei auf der Seite des *meso*-Anhydrides liegt, wird durch Abkühlung der Reaktionsmischung auf -25 °C, Filtration und Nachwaschen der entstandenen Kristalle das nahezu reine *meso*-Anhydrid (*cis/trans* ≥ 99:1) mit etwa 80% Ausbeute erhalten. Insgesamt beträgt die Ausbeute für die dreistufige Synthese somit 76%, womit sie durch diese einfache Isomerisierung mehr als verdoppelt werden konnte.



**Abb. 82:** Äquilibrierung der *cis*- und *trans*-Isomere von 2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid

Nachdem diese Methode als Teil der Synthese des C10-C23-Fragmentes von Dictyostatin publiziert worden ist,<sup>[174a]</sup> wurde von Saicic ein ganz ähnliches Verfahren unter Verwendung von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) als Base veröffentlicht, bei welchem ähnliche Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erzielt werden.<sup>[175]</sup>

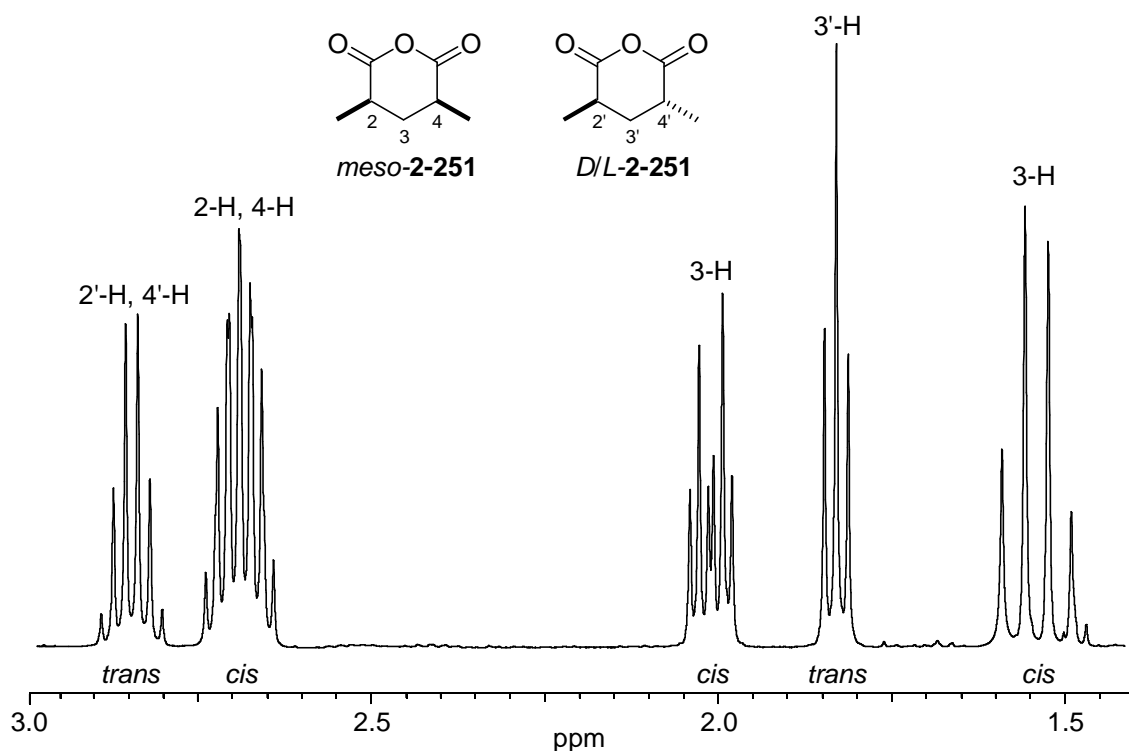
Erfolgte die Äquilibrierung der *cis/trans*-Isomere in Gegenwart von drei Äquivalenten Wasser, so fiel die nahezu diastereomerenreine *meso*-2,4-Dimethylglutarsäure ( $de \geq 97\%$ ) aus der warmen Lösung aus und konnte einfach abfiltriert werden. Nach sukzessiver Abkühlung auf  $-25\text{ }^\circ\text{C}$  wurde eine weitere Kristallfraktion gewonnen, welche zusammen mit der Ersten zur Aufreinigung lediglich mit ein wenig kaltem Ethylacetat gewaschen wurde, wodurch die reine *meso*-2,4-Dimethylglutarsäure (**4-33**) in Form farbloser Kristalle erhalten wurde.



**Abb. 83:** Darstellung von *meso*-2,4-Dimethylglutarsäure aus den isomeren Anhydriden

Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses bei 2,4-Dimethylglutarsäure *meso*-**4-33** und 2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid *meso*-**2-251** erfolgte durch Auswertung der Integrale der jeweiligen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. Im *meso*-Anhydrid sind die Protonen am C3 diastereotop, weshalb hierfür zwei Signale erhalten werden, wohingegen die Protonen am C3 der *trans*-Anhydride homotop sind, weshalb hierfür nur ein Signal erhalten wird (**Abb. 84**).

Durch die Entwicklung der effizienten Synthesen von *meso*-2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid und *meso*-2,4-Dimethylglutarsäure steht der Zugang zu größeren Mengen dieser wichtigen prochiralen 1,3-*syn*-Dimethylbausteine offen. Werden diese, direkt oder nach Reduktion zu *meso*-2,4-Dimethylpentan-1,5-diol (**4-10**), diastereo- oder enantioselektiv desymmetrisiert, so werden chirale *syn*-Desoxypolypropionatbausteine erhalten,<sup>[176]</sup> wie sie in einer Vielzahl von Naturstoffen, wie beispielsweise Ionomycin,<sup>[109]</sup> (–)-Rapamycin,<sup>[155]</sup> Abyssomycin C<sup>[177]</sup> oder der Saragossasäure A (Squalestatin 1),<sup>[178]</sup> vorkommen.



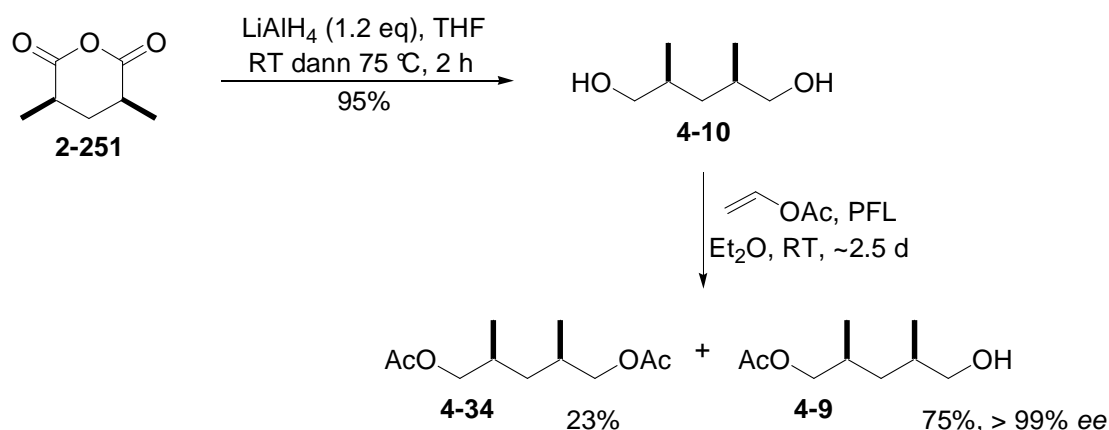
**Abb. 84:** Ausschnitt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *meso*- + *D/L*-Anhydrid **2-251**

#### 4.3.2 (2*R*,4*S*)-5-Acetoxy-2,4-dimethyl-1-pentanol

Die Darstellung des chiralen (2*R*,4*S*)-5-Acetoxy-2,4-dimethyl-1-pentanol (**4-9**) erfolgt durch enantioselektive Acetylierung von *meso*-2,4-Dimethylpentan-1,5-diol (**4-10**) mit Vinylacetat in Gegenwart eines geeigneten Enzyms. Deshalb wurden im Rahmen dieser Arbeit mehrere Lipasen bezüglich der Ausbeute, der Enantioselektivität, der Reaktionsdauer sowie der Handhabung untersucht.

Da für die kinetische Desymmetrisierung von *meso*-2,4-Dimethylpentan-1,5-diol (**4-10**) mit *Porcine Pancreatic Lipase* (PPL) die meisten Literaturbeispiele gefunden werden und sie zudem relativ preiswert ist,<sup>[179]</sup> (Fluka 62300; 100 g für 30.70 €) wurde diese Lipase als erste untersucht. Dabei zeigte sich schnell eine starke Abhängigkeit von Ausbeute und Selektivität von der An- beziehungsweise Abwesenheit von Wasser. Bei vollständiger Abwesenheit von Wasser bildete sich mit einem Überschuss an Vinylacetat als irreversiblen Acetyldonor nahezu ausschließlich *meso*-2,4-Dimethylpentan-1,5-diacetat (**4-34**). Wurde unter ansonsten gleichen Bedingungen statt absolutem, destillierter und über KOH aufbewahrter Diethylether verwendet, so wurden ~10% an Alkohol **4-9** erhalten. Bei Zugabe von 25 mol% Wasser stieg die Ausbeute an (2*R*,4*S*)-5-Acetoxy-2,4-dimethyl-1-pentanol (**4-9**) auf bis zu 68%, der Enantiomerenüberschuss von 80% lag aber weit unter den in der Literatur angegebenen Werten (92%-99% ee).<sup>[173]</sup> Lediglich Ley gibt bei der Synthese von (–)-Rapamycin den ee-Bereich für die Desymmetrisierung mit PPL mit ähnlichen 81-92% an.<sup>[155b]</sup>

Nach den recht unbefriedigenden Ergebnissen mit PPL hinsichtlich der Handhabung und der Selektivität wurde die Reaktion mit Enzympräparaten aus *Pseudomonas Fluorescens* (PFL), welche von Fluka (71548) oder Amano (Lipase AK 534730) bezogen wurden, durchgeführt. Diese zeigten sich wesentlich weniger abhängig vom Wassergehalt der Reaktionslösung, so dass bei der Verwendung von destilliertem und über KOH aufbewahrt Diethylether auf Anhieb sehr gute Ausbeuten (75%) und ee-Werte ( $\geq 99\%$ ) erzielt wurden. Der ee-Wert wurde durch Gaschromatographie (110 °C isotherm,  $p_i = 85$  kPa) unter Verwendung einer chiralen Säule (13.5 m  $\times$  0.25 mm, 6-TBS-2,3-Diacetyl- $\beta$ -cyclodextrin, 30% in PS 086) bestimmt.



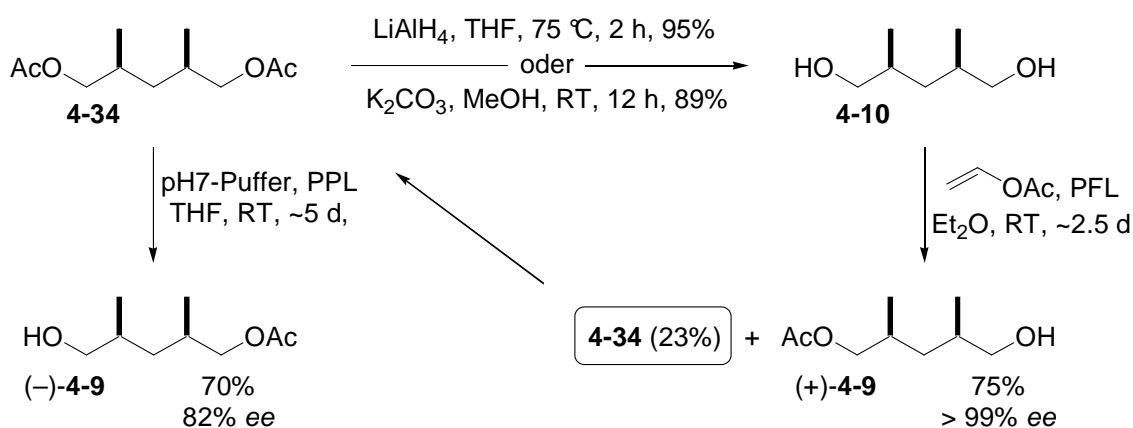
**Abb. 85:** Enantioselektive Synthese von *syn*-Dimethylpentanol **4-9** aus *meso*-Anhydrid **2-251**

Die beiden Lipasen unterscheiden sich bei gleichen äußeren Reaktionsbedingungen kaum in Ausbeute und Enantioselektivität. Bei Raumtemperatur ist die Reaktionsgeschwindigkeit der *Amano AK* jedoch etwas geringer, da ihr Temperaturoptimum laut Hersteller bei etwa 60 °C liegt. Auf die Umstellung auf ein höher siedendes Lösungsmittel und Reaktionsdurchführung bei erhöhten Temperaturen wurde verzichtet, da Ausbeute als auch Enantioselektivität der Reaktion im Vergleich mit den Literaturbeispielen bereits sehr gut sind. Auch finden sich in der Literatur keine Beispiele für die Durchführung der Desymmetrierung mit PFL bei höheren Temperaturen. Mori beispielsweise führte die gleiche Desymmetrisierung mit *Amano AK* bei 0 °C durch. <sup>[180]</sup>

Beide Enzympräparate wurden nach beendeter Reaktion mittels einer Glasfritte (Por. 4) von der Reaktionslösung abgetrennt, getrocknet und anschließend im Kühlschrank aufbewahrt. Trotz unterschiedlicher Angaben zu Stabilität und Lagerungstemperatur blieben die ee-Werte auch nach mehrfachem Gebrauch bei beiden Enzympräparaten unverändert hoch.

Die säulenchromatographische Trennung von *meso*-2,4-Dimethylpentan-1,5-diacetat (**4-34**) und (2*R*,4*S*)-5-Acetoxy-2,4-dimethyl-1-pentanol (**4-9**) ließ sich, aufgrund des relativ großen Refraktionswertunterschiedes ( $\Delta R_f = 0.34$ ), auch bei größeren Mengen leicht durchführen. Bei einem entsprechenden Säulendiameter ( $\varnothing \sim 12$  cm) konnten so etwa 20 g des reinen (2*R*,4*S*)-5-Acetoxy-2,4-dimethyl-1-pentanol (**4-9**) pro Trennung erhalten werden.

Aus dem diacetylierten Nebenprodukt **4-34** kann durch basische Verseifung oder Reduktion *meso*-2,4-Dimethylpentan-1,5-diol (**4-10**) zurückgewonnen werden. Durch enantioselective Verseifung steht der Zugang zu (2*S*,4*R*)-5-Acetoxy-2,4-dimethyl-1-pentanol ((-)-**4-9**), dem Enantiomer von Alkohol (+)-**4-9** offen. Die Enantioselectivität (82-89% ee) von PPL ist in den hier angeführten Literaturbeispielen für diese Hydrolyse nicht sonderlich hoch.<sup>[181]</sup> Bei einem eigenen Versuch unter Verwendung von PFL lagen der Enantiomerenüberschuss mit 82% und die Ausbeute mit 70% im Bereich der Literaturwerte.



**Abb. 86:** Möglichkeiten zum „Recycling“ von *meso*-2,4-Dimethylpentan-1,5-diacetat (**4-34**)

Durch die Verbesserungen bei der Desymmetrisierung von *meso*-Diol **4-10** und dem einfach durchzuführenden „Recycling“ von *meso*-Diacetat **4-34** steht ein kostengünstiger Zugang zu größeren Mengen der wichtigen chiralen *syn*-Desoxypolypropionatsynthone (+)-**4-9** und (-)-**4-9** offen.

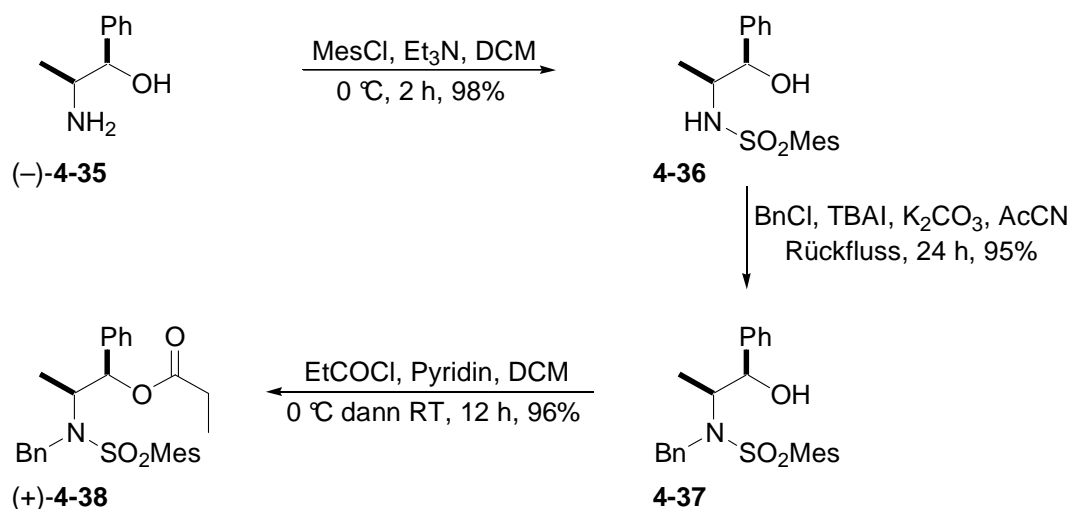
Bei den vier bislang publizierten Totalsynthesen von (-)-Dictyostatin erfolgte die Etablierung des *syn*-Desoxypolypropionatmotives (C14-C16) durch asymmetrische Myers-Alkylierung,<sup>[41]</sup> wobei jeweils vom relativ teuren (*S*)-Roche-Ester (**2-25**) (Alfa Aesar 44438; 2.0 g für 42.80 €) ausgegangen wurde. Die in Abschnitt 2.2.5 vorgestellten Synthesestudien zu (-)-Dictyostatin gingen ebenfalls allesamt vom (*S*)-Roche-Ester (**2-25**) aus, wenngleich sie zur Etablierung der 1,3-*syn*-Dimethyluntereinheit (C14-C16) unterschiedliche Methoden, wie zum Beispiel asymmetrische Hydrierungen, nutzten.

Im Vergleich zu den bisher vorliegenden Publikationen zur Synthese von Dictyostatin ist mit der Weiterentwicklung der Synthese von (2*R*,4*S*)-5-Acetoxy-2,4-dimethyl-1-pentanol (+)-**4-9**, ein effizienter und kostengünstiger Zugang zum *syn*-Desoxypolypropionatmotiv (C14-C16) gelungen. Die beiden primären Edukte der Synthesesequenz, Diethylmethylmalonat (**4-30**) (Alfa Aesar A12078; 1.0 kg für 166.00 €) und Ethylmethacrylat (**4-31**) (Aldrich 234893 1 L für 40.80 €), sind aufgrund ihrer industriellen Verwendung relativ günstig zu erwerben.



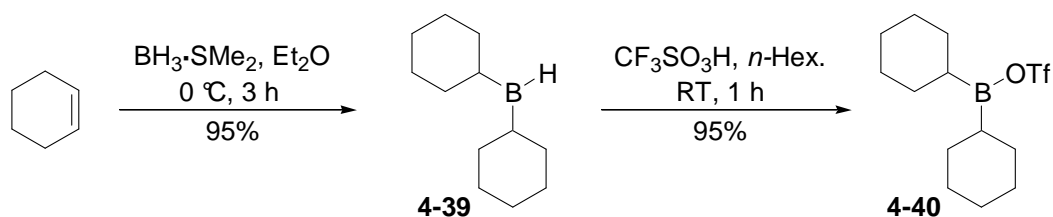
### 4.3.2 Abiko-Reagenz und Dicyclohexylbortriflat

Ausgehend von (–)-Norephedrin (**4-35**) erfolgte die Darstellung von Abiko-Reagenz **4-38** gemäß der Literaturvorschrift durch sukzessive Mesitylierung und Benzylierung des Amins sowie Propionylierung des Alkohols.<sup>[120]</sup> Eine Aufreinigung der kristallinen Zwischenprodukte erfolgte nicht, lediglich nach der letzten Stufe wird aus heißem Ethylacetat umkristallisiert.



**Abb. 87:** Darstellung des Abiko-Reagenzes (+)-**4-38** ausgehend von Norephedrin (–)-**4-35**

Die Darstellung des für Abiko-Aldol-Reaktion benötigten Dicyclohexylbortriflats **4-40** erfolgte durch Addition von Boran-Dimethylsulfid an zwei Moleküle Cyclohexen und anschließende Umsetzung des resultierenden Dicyclohexylborans (**4-39**) mit Trifluormethansulfonsäure.<sup>[182]</sup> Durch Umkristallisieren aus *n*-Hexan wurde das Produkt in Form farbloser Kristalle erhalten, die sich nach intensiver Trocknung über Monate unter Inertgas bei –25 °C im Gefrierschrank lagern ließen.

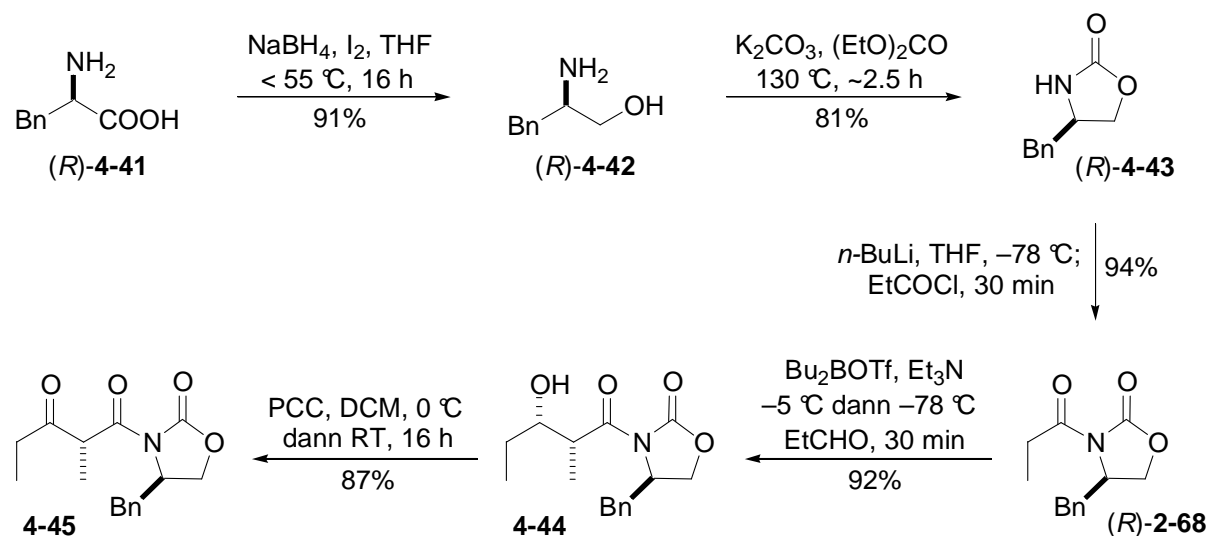


**Abb. 88:** Darstellung von Dicyclohexylbortrifluormethansulfonat (**4-40**)

### 4.3.3 Dipropionat-Evans-Reagenz und Zinn(II)-triflat

Das Dipropionat-Evans-Reagenz **4-45** kann, ausgehend von (*R*)-Phenylalanin **4-41**, in fünf Stufen dargestellt werden. Zuerst wurde (*R*)-Phenylalanin (**4-41**) mit *in situ* generiertem Boran zu (*R*)-Phenylalanol (**4-42**) reduziert und dieses intensiv getrocknet.<sup>[183]</sup> Dessen Umsetzung mit Diethylcarbonat führte zum (*R*)-Evans-Auxiliar **4-43**, woraus durch *N*-Propionylierung (*R*)-Evans-Reagenz **2-68** erhalten wird (**Abb. 89**).<sup>[58]</sup>

Evans-*syn*-Aldol-Reaktion mit frisch destilliertem Propanal führte zu Alkohol **4-44**, welcher abschließend zum Dipropionat-Synthon **4-45** oxidiert wurde.<sup>[113b]</sup> Alle Zwischenprodukte fielen kristallin an und ließen sich bei Bedarf leicht umkristallisieren. Bei den beiden letzten Stufen reichten meist auch kurze Filtrationssäulen zur Aufreinigung der Produkte aus.

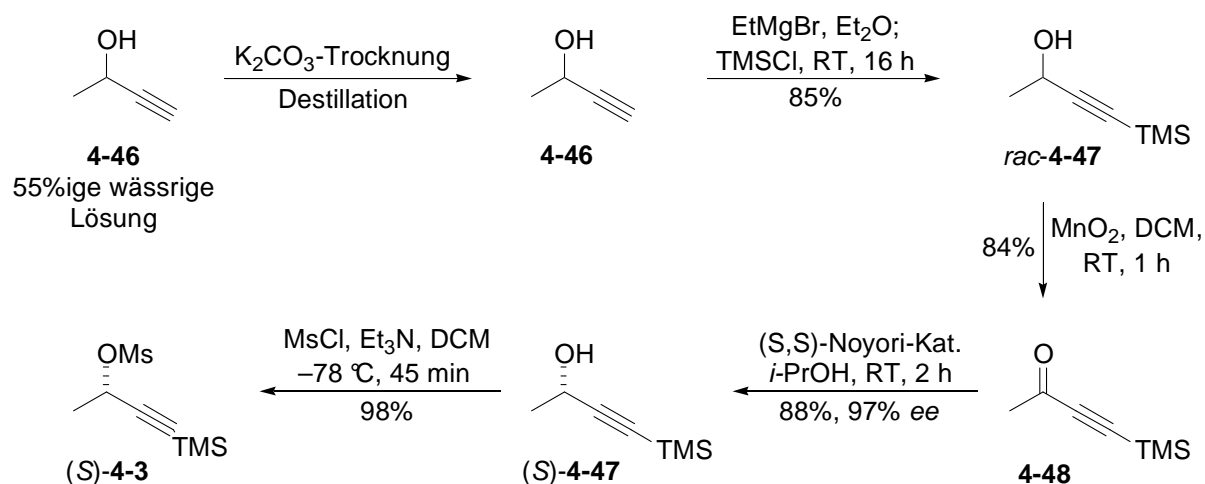


**Abb. 89:** Darstellung von Dipropionat-Evans-Reagenz **4-45** aus *(R)*-Phenylalanin (**4-41**)

Da die Qualität von kommerziell erhältlichem Zinn(II)-triflat starken Schwankungen unterliegt und dieses zudem recht teuer ist (Acros 31253, 5 g für 78.30 €), wurde es für größere Ansätze der Dipropionat-Evans-Aldol-Reaktion nach einer Vorschrift von Evans selbst dargestellt.<sup>[184]</sup> Dazu wurde wasserfreies Zinn(II)-chlorid mit einem Überschuss an Trifluormethansulfonsäure mehrere Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss erhitzt und der entstandene Niederschlag nach Abkühlung auf Raumtemperatur abfiltriert. Damit die Aldol-Reaktion mit guter Ausbeute verläuft, musste dieser zur Entfernung von störenden Säureresten sorgfältig mit absolutem Diethylether gewaschen und anschließend intensiv getrocknet werden. Bei käuflich erworbenem Zinn(II)-triflat war es vorteilhaft, dieses vor der Verwendung im frisch ausgeheizten Mörser zu verreiben und mit absolutem Diethylether zu waschen.

#### 4.3.4 (1*S*)-1-Methyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-ynylmethansulfonat

Das chirale Mesylat (*S*)-**4-3**, welches für die Marshall-Tamaru-Reaktion benötigt wird, kann in vier Stufen aus trockenem, racemischen 3-Butin-2-ol (**4-46**) dargestellt werden.<sup>[185]</sup> Dieses wurde durch Trocknung der käuflichen 55%igen wässrigen Lösung mit Kaliumcarbonat und anschließende Destillation erhalten. Die doppelte Deprotonierung von 3-Butin-2-ol (**4-46**) mit Ethylmagnesiumbromid führte zur Bildung des C,O-Dianions, welches bevorzugt C-seitig mit dem anschließend zugesetzten Trimethylchorsilan reagierte. Als Nebenprodukt entstand dabei der korrespondierende Trimethylsilylether von 4-(Trimethylsilyl)but-3-in-2-ol (*rac*-**4-47**), welcher bei der sauren Aufarbeitung hydrolysiert wurde.

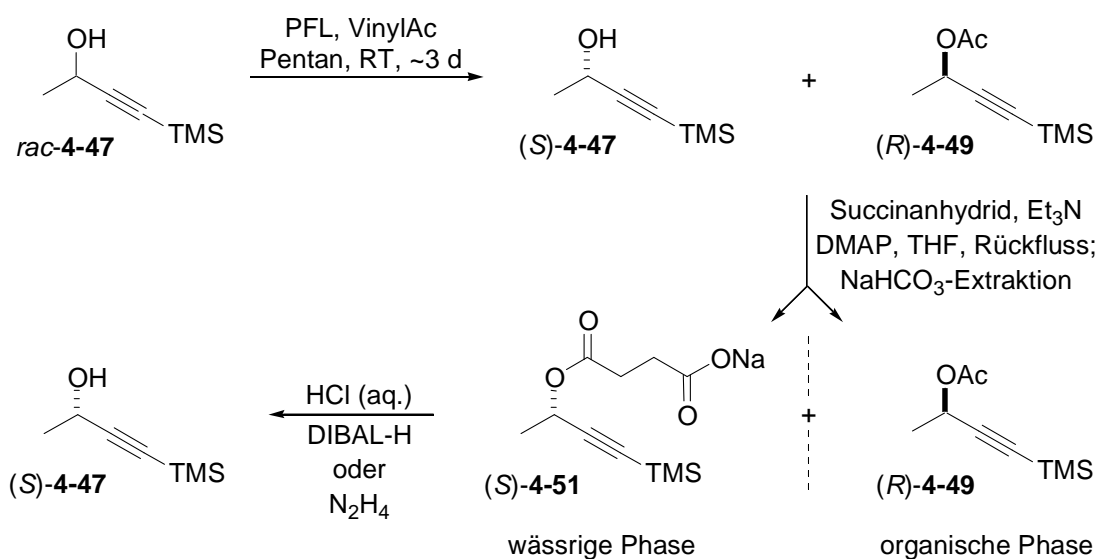


**Abb. 90:** Enantioselektive Darstellung von Propargylmesylat (S)-4-3 aus Butinol 4-46

Durch Mangan(IV)-oxidation von 4-TMS-But-3-in-2-ol *rac*-4-47 wurde Propargylketon 4-48 erhalten, welches im nächsten Schritt mittels Noyori-Transferhydrierung enantioselektiv zu (S)-Butinol 4-47 reduziert wurde.<sup>[63,185]</sup> Mesylierung der Hydroxylgruppe schloß die vierstufige Synthese von Propargylmesylat (S)-4-3 mit 61% Gesamtausbeute ab.

Bei sämtlichen Reaktionsschritten, besonders bei der Aufarbeitung von Propargylketon 4-48, ist auf die Flüchtigkeit der einzelnen Produkte zu achten. Die Entfernung der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer muss vorsichtig geschehen um einen größeren Ausbeuteverlust zu vermeiden.

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von (S)-Propargylalkohol 4-47 aus seinem Racemat besteht in dessen kinetischer Resolution mit einer Lipase, wie sie bereits 1991 von Burgess beschrieben und seither vielfach durchgeführt wurde.<sup>[186]</sup> 2005 wurde hierzu von Marshall eine detaillierte Vorschrift in *Organic Syntheses* veröffentlicht,<sup>[187]</sup> nach welcher auch Jägel und Prusov bei der Synthese des C1-C9-Fragmentes vorgegangen sind.<sup>[169,174]</sup>



**Abb. 91:** Darstellung von Propargylalkohol (S)-4-47 mittels kinetischer Resolution

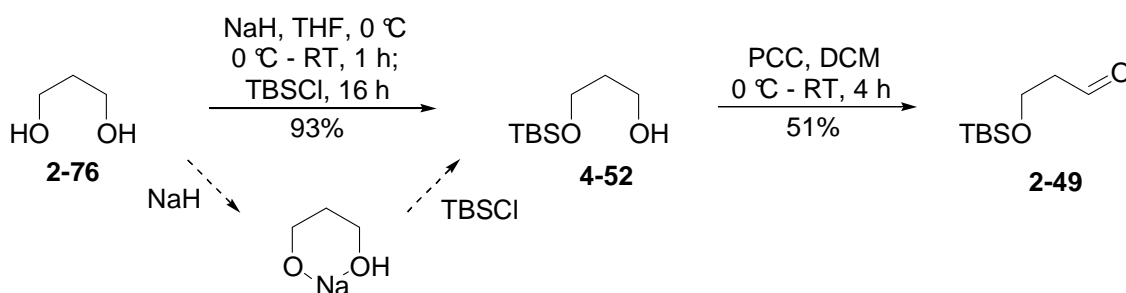
Werden bei einer Synthese beide enantiomeren Propargylalkohole (*S*)- + (*R*)-**4-47** benötigt, so bietet die enzymkatalysierte kinetische Resolution einen praktischen Zugang mit guter Enantioselektivität ( $\geq 98\%$  ee). Den Nachteil der relativ teuren Reduktion des Succinates mit den notwendigen fünf Äquivalenten DIBAL-H wurde von Prusov durch die Etablierung von Hydrazin-Hydrat als Nucleophil umgangen.<sup>[174]</sup> Diese kann ebenfalls für die Esterspaltung von Acetat (*R*)-**4-49** zum entsprechenden Propargylalkohol (*R*)-**4-47** verwendet werden.

Wird, wie in der hier vorliegenden Synthese, nur eines der beiden Enantiomere benötigt, so ist die Route über die Noyori-Transferhydrierung vorteilhaft, da im Vergleich zur kinetischen Resolution lediglich zwei Stufen mit naturgemäß höherer Gesamtausbeute bei kürzerer Reaktionsdauer und ähnlich hoher Enantioselektivität ( $\geq 97\%$  ee) durchzuführen sind.

Als einzigen Nachteil dieser Reaktionssequenz kann der Bedarf an teurem Ruthenium(II)-Diamin-Katalysator für die Noyori-Transferhydrierung angesehen werden. Die Kosten für den Katalysator lassen sich jedoch erheblich reduzieren, wenn dieser aus seinen Edukten selbst hergestellt wird, was innerhalb von zwei Stunden einfach bewerkstelligt werden kann.<sup>[188]</sup>

#### 4.3.5 Darstellung von 3-TBSO-Propanal **2-49**

Die zweistufige Synthese von Propanal **2-49** geht von 1,3-Propanediol (**2-76**) aus, dabei wird im ersten Schritt mit einem Äquivalent Natriumhydrid ein bidentater Chelatkomplex gebildet, welcher mit dem anschließend zugesetzten *tert*-Butyldimethylchlorsilan (TBSCl) zum mono-silylierten Propandiol **4-52** reagiert. Dieses wird mittels Pyridiniumchlorochromat (PCC) oder unter Swern-Bedingungen zu Aldehyd **2-49** oxidiert.<sup>[57]</sup>



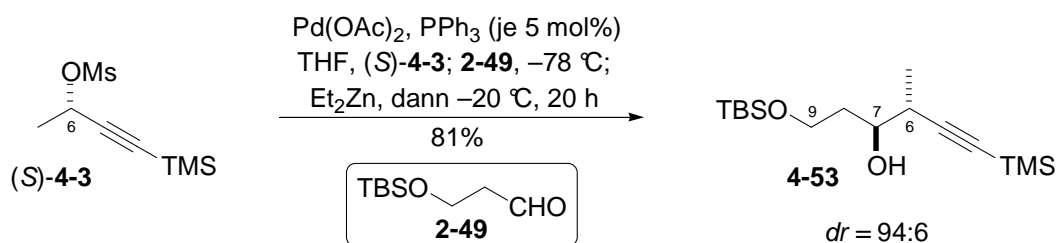
**Abb. 92:** Darstellung von Aldehyd **2-49** aus 1,3-Propanediol (**2-76**)

Die geringe Ausbeute im zweiten Reaktionsschritt ist auf die relative hohe Flüchtigkeit von Aldehyd **2-49** und auf dessen Instabilität auf Kieselgel zurückzuführen.<sup>[189]</sup> Eine Destillation des Rohproduktes bei vermindertem Druck war, aufgrund des starken Schäumens, weder nach PCC- noch Swern-Oxidation möglich. Für die Zukunft sollte deshalb an dieser Stelle die Einführung einer anderen Schutzgruppe oder die Verwendung des Rohproduktes in Betracht gezogen werden.

## 4.4 Synthese des C1-C9-Fragmentes

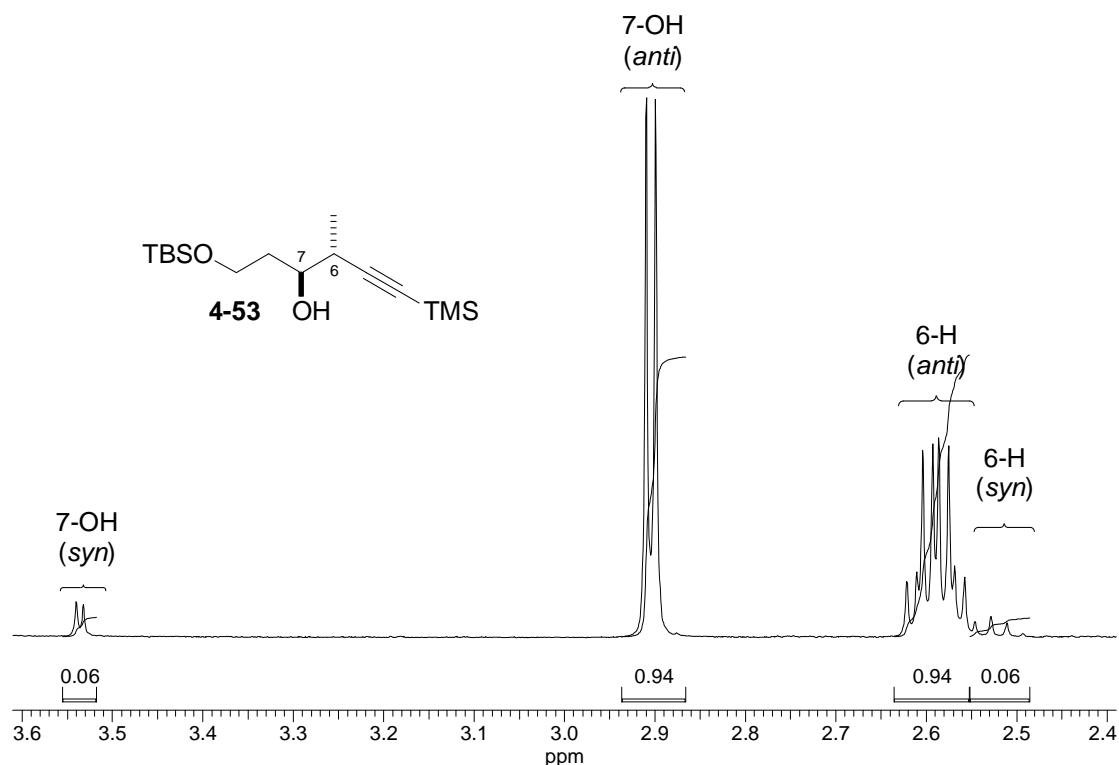
### 4.4.1 Marshall-Tamaru-Reaktion zur Etablierung der C6,C7-*anti*-Stereochemie

Ramachandran führte bei seiner Synthese des C1-C9-Fragmentes die beiden Stereozentren durch asymmetrische Brown-Crotylborierung von Aldehyd **2-49** ein (Abb. 39).<sup>[74]</sup> Ebenfalls von Aldehyd **2-49** ausgehend, wurde im Rahmen dieser Arbeit die C6,C7-*anti*-Stereochemie durch Marshall-Tamaru-Reaktion im unteren C1-C9-Fragment etabliert.<sup>[86,169]</sup>



**Abb. 93:** Etablierung der C6,C7-*anti*-Stereochemie mittels Marshall-Tamaru-Reaktion<sup>[86]</sup>

Die Allenylzinkat-Addition nach Marshall erfolgte unter Verwendung katalytischer Mengen von Palladium(II)-acetat und Triphenylphosphin, sowie von drei Äquivalenten an Diethylzink mit guten 81% Ausbeute und einer *anti/syn*-Diastereoselektivität von 94:6, welche sowohl durch Gaschromatographie ( $90\text{ }^\circ\text{C}$  isotherm,  $p_i = 75\text{ kPa}$ ) unter Verwendung einer chiralen Säule (28 m  $\times$  0.25 mm, 6-TBS-2,3-Diacetyl- $\beta$ -cyclodextrin, 30% in PS 086) als auch durch Analyse des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums bestimmt wurde (Abb. 94).

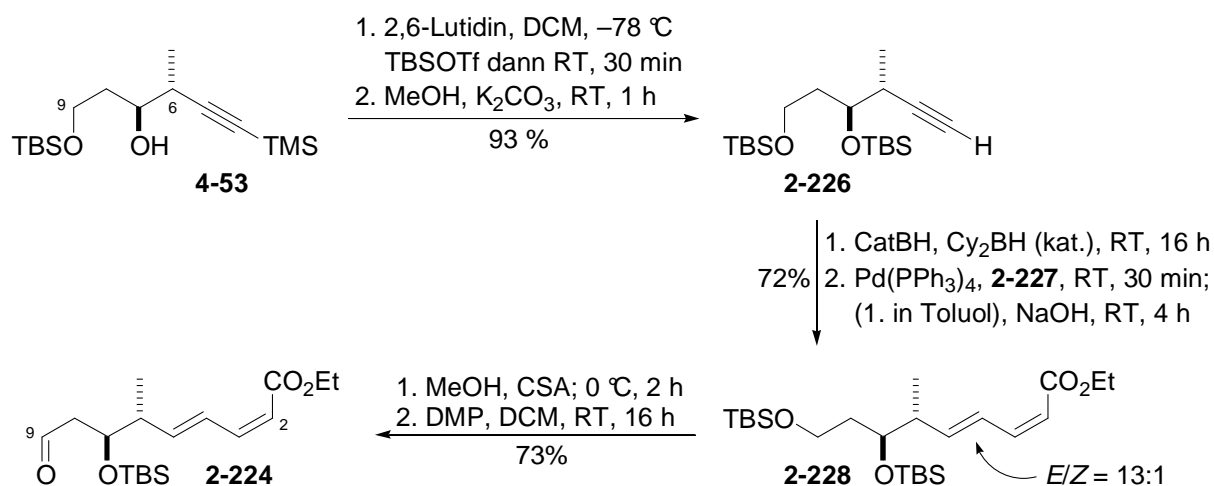


**Abb. 94:** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Additionsprodukt **4-53** mit Integralen zur Bestimmung des *anti/syn*-Diastereomerenverhältnisses

Neben der Etablierung der C6,C7-*anti*-Stereochemie wurde durch die Allenylzinkat-Addition an Aldehyd **2-49** das Kohlenstoffgerüst um das C7-C9-Fragment verlängert und gleichsam die C9-Hydroxylgruppe vorinstalliert. Zudem ist im C4-C9-Additionsprodukt **4-53** bereits eine terminale Dreifachbindung etabliert, welche für die Einführung des (2*Z*,4*E*)-Dienoats mittels Suzuki-Kreuzkupplung benötigt wurde.<sup>[77,78]</sup> Ramachandran musste diese gesondert durch Corey-Fuchs-Reaktion von Aldehyd **2-225** installieren (**Abb. 39**).<sup>[60]</sup>

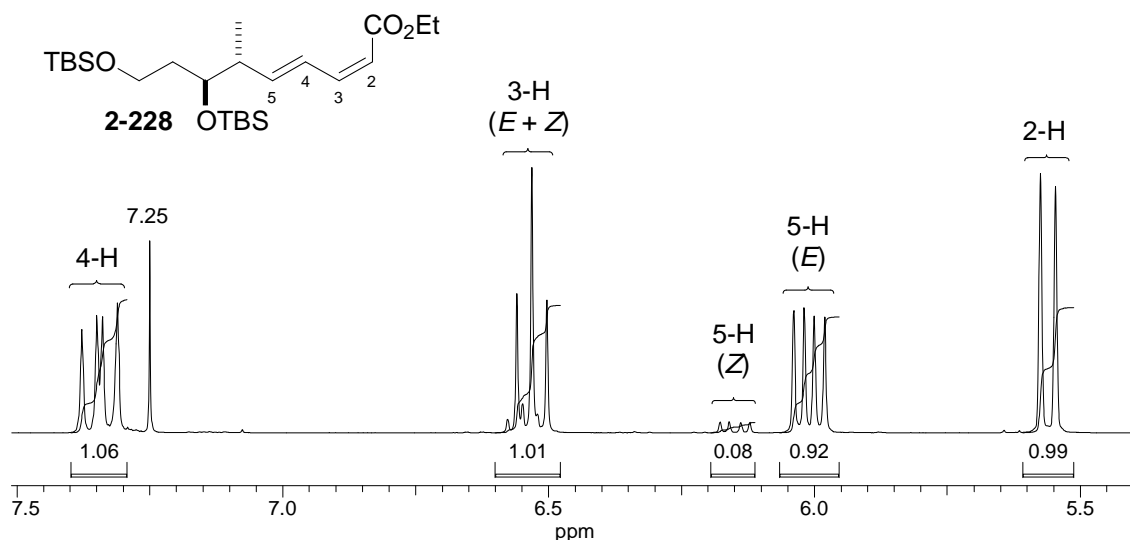
#### 4.4.2 Etablierung des C1,C5-(2*Z*,4*E*)-Dienoats durch Suzuki-Kreuzkupplung

Im Anschluss an die Marshall-Tamaru-Addition führte die Schützung der freien sekundären Hydroxylgruppe und die anschließende Desilylierung der Dreifachbindung zu Alkin **2-226**. Die Etablierung des (2*Z*,4*E*)-Diens erfolgte durch Hydroborierung der Dreifachbindung und Suzuki-Kreuzkupplung der resultierenden Boronsäure mit Ethyl-(*Z*)-iodoacrylat **2-227**.<sup>[77,78]</sup> Erst durch Zugabe einer geringen Menge an Dicyclohexylboran (**4-39**) lief die Addition von Catecholboran an die Dreifachbindung glatt und mit guter Ausbeute ab. Die Aufreinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie musste relativ unpolar (EtOAc/*n*-Hexan, 1:50) erfolgen wenn das Produkt für die Analytik verwendet werden sollte. Anderenfalls konnte das über eine kurze Säule filtrierte Rohprodukt zur Entschützung mit Camphersulfonsäure (CSA) verwendet werden, wonach sich die noch vorhandenen unpolaren Verunreinigungen leichter chromatographisch vom Alkohol **4-54** abtrennen ließen. Dessen Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan in Gegenwart von Pyridin schließt die Synthese von Aldehyd **2-224** ab.



**Abb. 95:** Etablierung der C1-C5-(2*Z*,4*E*)-Dienoat-Einheit mittels Suzuki-Kreuzkupplung

Das (4*E*/4*Z*)-Isomerenverhältnis, welches bei der Suzuki-Kreuzkupplung erhalten wird kann durch Analyse des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums von Kupplungsprodukt **2-228** oder von Alkohol **4-54** bestimmt werden und beträgt typischerweise zwischen 92:8 und 93:7 (**Abb. 96**). In diesen Spektren finden sich keine Signale für die C6,C7-*syn*-Stereokonfiguration, das heißt diese Diastereomere wurden während der letzten Stufen abgetrennt.



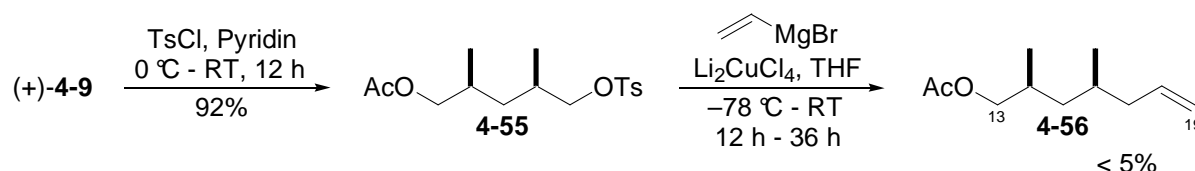
**Abb. 96:** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Kupplungsprodukt **2-228** mit Integralen zur Bestimmung des (4*E*/4*Z*)-Isomerenverhältnisses

Mit dieser fünfstufigen Reaktionsequenz, der Ramachandran in seiner Synthese des unteren Fragmentes weitgehend folgt, ist ein schneller, effizienter und hochstereoselektiver Zugang zur C1-C5-(2*Z*,4*E*)-Dienoat-Einheit etabliert worden. Dabei hat die Suzuki-Kreuzkupplung, bei vergleichbarer Ausbeute und Selektivität, gegenüber der verwandten Stille-Kupplung den Vorteil, dass keine giftigen Zinn(IV)-organyle verwendet werden müssen. Insgesamt wurde die von racemischem 3-Butin-2-ol (**4-46**) ausgehende Synthese von Aldehyd **2-224**, welche von Julia K. Jägel im Rahmen ihrer Diplomarbeit ausgearbeitet wurde, weiterentwickelt und für größere Ansatzmengen optimiert.<sup>[169]</sup>

## 4.5 Synthese des C10-C26-Fragmentes

### 4.5.1 Synthese von Aldehyd 4-8 mittels C2-Kettenverlängerung

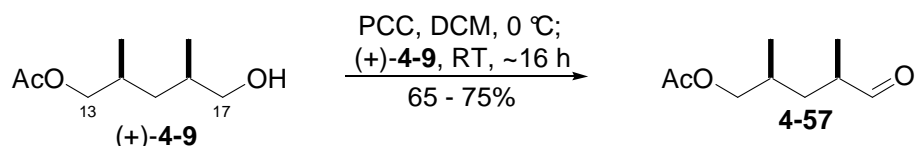
Während der Diplomarbeit wurde versucht Alkohol **4-9** durch Tosylierung und nachfolgende Substitution der Tosylgruppe mit einem Vinyl-Gilman-Cuprat zu Alken **4-56** zu verlängern.<sup>[190]</sup>



**Abb. 97:** Versuch einer C2-Kettenverlängerung von Tosylat **4-53** mit Vinyl-Gilman-Cupraten

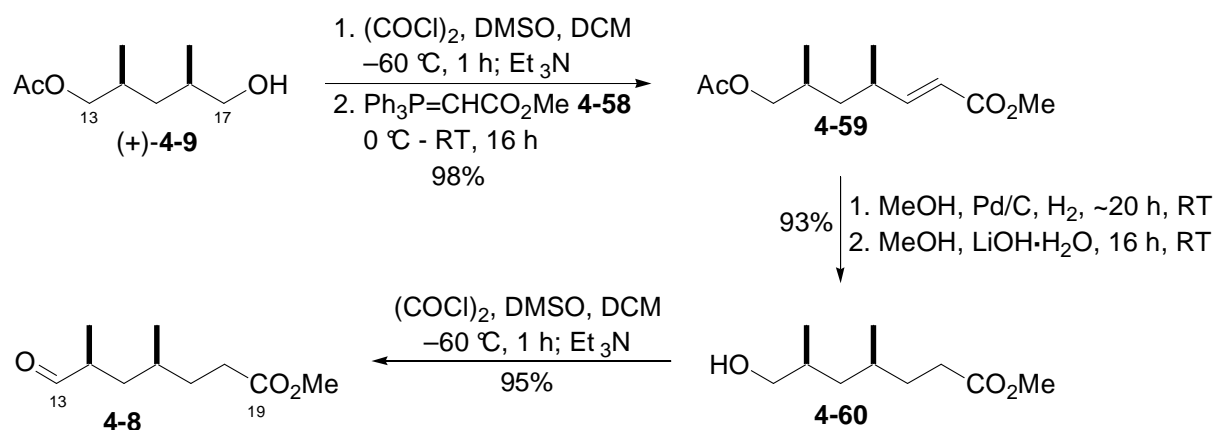
Trotz Variation der verschiedenen Reaktionsparameter, wie Reaktionsdauer, Lösungsmittel Temperatur und Kupferspezies, konnte aus der komplexen Produktmischung maximal 5% der Zielverbindung **4-54** isoliert werden. Da die Zeit im Rahmen der Diplomarbeit begrenzt war und zudem lediglich eine Publikation zur Verwendung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Gilman-Cuprate von Corey bekannt ist, wurde dieser Ansatz zur Kettenverlängerung nicht weiter verfolgt.<sup>[191]</sup>

Anschließend wurde eine C2-Kettenverlängerung durch PCC-Oxidation von Alkohol **4-9** zu Aldehyd **4-57** und nachfolgende Wittig-Olefinierung mit dem stabilen Phosphoranylid **4-58** untersucht. Dabei blieben sowohl die Ausbeute des relativ volatilen Aldehyds **4-57** als auch dessen Reinheit nach Aufreinigung mittels Säulenchromatographie hinter den Erwartungen zurück.



**Abb. 98:** PCC-Oxidation von Alkohol (+)-**4-9** zu Aldehyd **4-57**

Stattdessen erfolgte die C2-Verlängerung von Alkohol **4-9** durch eine zweistufige *One-pot*-Reaktion, wobei sich der Swern-Oxidation direkt eine Wittig-Olefinierung mit dem stabilen Ylid **4-58** anschließt. Nachfolgend wurde die aktivierte Doppelbindung hydriert, bevor das Acetat verseift und der resultierende primäre Alkohol zu Aldehyd **4-8** oxidiert wurde.



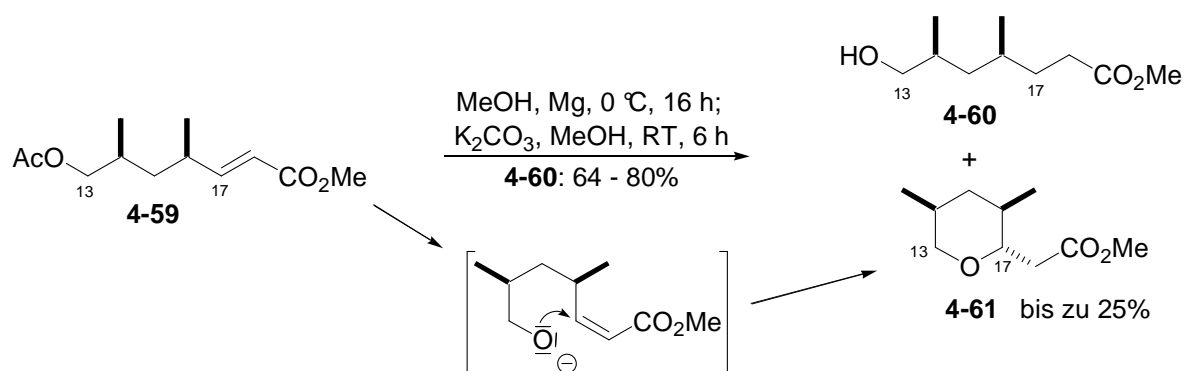
**Abb. 99:** Fünfstufige Synthese von Aldehyd **4-8** aus Precursor **4-9** mit C2-Kettenverlängerung durch *One-pot*-Swern-Wittig-Reaktion

Die *One-pot*-Swern-Wittig-Reaktion folgte einer Vorschrift von Ireland, welche speziell für reaktive Carbonylverbindungen, wie beispielsweise Glyoxalaldehyd, entwickelt wurde.<sup>[192]</sup> Durch die niedrige Reaktionstemperatur bei der Oxidation und die direkte Olefinierung mit dem Wittig-Ylid wurde einerseits die Aufarbeitung des volatilen Aldehydes **4-57** umgangen und andererseits eine mögliche Epimerisierung der  $\alpha$ -Methylgruppe vermieden. Im Vergleich zur Originalvorschrift von Ireland konnte die Menge an zugesetztem Wittig-Ylid um die Hälfte reduziert werden, was die Aufreinigung des Produktes aufgrund der geringeren Menge an Triphenylphosphinoxid und dem daraus resultierenden kleineren Säulendurchmesser vereinfacht. Die anschließende Vakuumdestillation musste sorgfältig durchgeführt werden, da ansonsten in der nächsten Stufe eine Vergiftung des Palladiumkatalysators durch Spuren von Schwefel- oder Phosphorverbindungen erfolgen konnte.



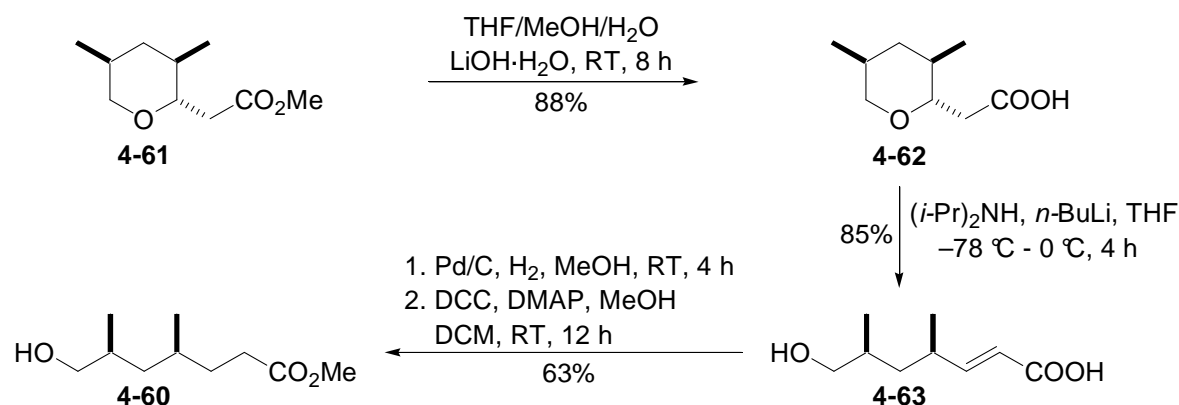
Die Hydrierung kann in verschiedenen Lösungsmitteln, wie Methanol, Ethanol, Ethylacetat, Tetrahydrofuran (THF) oder Diethylether erfolgen. Es ist jedoch günstig die Reaktion im jeweiligen Alkohol (Methanol, Ethanol) durchzuführen der auch im Ester zu finden ist. Nach erfolgter Hydrierung wurde lediglich das Palladium auf Aktivkohle abfiltriert und anschließend Lithiumhydroxid-Monohydrat zugegeben um das Acetat zu verseifen (**Abb. 99**).

Bereits zuvor wurde versucht, die Hydrierung und die Abspaltung der Acetylenschutzgruppe in einer *One-pot*-Reaktion durchzuführen. Dazu wurde der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester in trockenem Methanol gelöst und die Lösung mit Magnesiumspänen versetzt, wobei die Hydrierung der konjugierten Doppelbindung durch naszierenden Wasserstoff erfolgt. Diese Methode wird in der Steroidsynthese häufig zur selektiven Hydrierung aktivierter Doppelbindungen verwendet und fand beispielsweise in der *Large-scale*-Synthese von Pregnadien Anwendung.<sup>[193]</sup> Dort bestand das Problem bei der katalytischen Hydrierung zum einen in der Schützung der sterisch stark gehinderten B-Ring-Doppelbindung und zum anderen in der Vergiftung des Katalysators durch Phosphorverunreinigungen, die aus der Etablierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters mittels HWE-Olefinierung stammten.



**Abb. 100:** Versuch einer *One-pot*-Synthese von Alkohol **4-60** aus Wittig-Produkt **4-59**

Unter den gegebenen basischen Bedingungen wurde neben der Hydrierung der konjugierten Doppelbindung auch das Acetat verseift. Durch nucleophile Michael-Addition des intermediär entstehenden Alkoholats an die Doppelbindung wurde Tetrahydropyran **4-61** mit bis zu 25% Ausbeute als Nebenprodukt gebildet.



**Abb. 101:** Konversion von Tetrahydropyran-Derivat **4-61** in Alkohol **4-60**

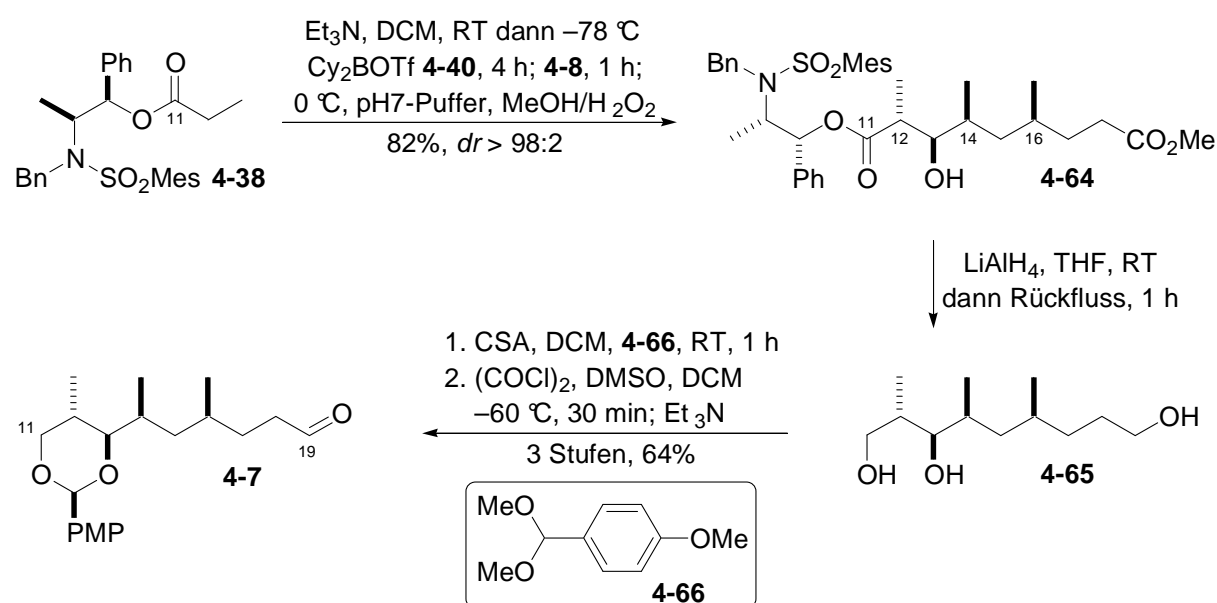
Das als Nebenprodukt gebildete Tetrahydropyran (THP) **4-61** konnte in einer vierstufigen Reaktionssequenz in Alkohol **4-60** überführt werden. Nach Verseifung des Esters erfolgte die Retro-Michael-Addition nach einer Vorschrift von Seebach durch Bildung des entsprechenden Dianions mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) und anschließender saurer Aufarbeitung.<sup>[194]</sup> Die resultierende  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Säure **4-63** wurde katalytisch hydriert und anschließend unter Steglich-Bedingungen verestert (**Abb. 101**).<sup>[195]</sup>

Für die Darstellung von Aldehyd **4-8** ist im Rahmen dieser Arbeit eine äußerst effiziente und kostengünstige fünfstufige Synthese mit hoher Gesamtausbeute (~86%) entwickelt worden (**Abb. 99**). Da abgesehen von der Filtrationssäule für die Entfernung des Triphenylphosphins bei normalem Syntheseverlauf lediglich Aldehyd **4-8** säulenchromatographisch aufgereinigt werden muss, bietet dieser Syntheseweg Zugang zu größeren Mengen der Zielverbindung. Im *Scale-up* sind so bis zu 12.2 Gramm der Zielverbindung synthetisiert worden.

Analog zu den in diesem Abschnitt dargestellten Methylestern wurden, mit Ausnahme der Retro-Michael-Reaktionssequenz, jeweils auch die entsprechenden Ethylester synthetisiert. Bei den jeweiligen Reaktionen wurde zur Vermeidung von Umesterungen Ethanol an Stelle von Methanol verwendet. Die genauen Reaktionsbeschreibungen und spektroskopischen Daten sind, wie für alle anderen Verbindungen auch, in Kapitel 6 aufgeführt.

#### 4.5.2 Komplettierung der C12-C14-*anti,syn*-Stereotriade durch Abiko-Aldol-Reaktion

Anders als in Prusovs Synthese erfolgte die Etablierung der C12,C13-*anti*-Stereochemie nicht durch Marshall-Tamaru-Reaktion, sondern mittels kinetisch kontrollierter Abiko-Aldol-Addition des entsprechenden Borenolates von Propionat **4-38** an Aldehyd **4-8**.



**Abb. 102:** Komplettierung der C12-C14-*anti,syn*-Stereotriade mittels Abiko-Aldol-Reaktion

Bei der kinetisch kontrollierten Bildung des (*E*)-Borenolats aus dem deprotonierten Abiko-Reagenz (+)-**4-38** und Dicyclohexylbortriflat muss auf die Einhaltung der Kühltemperatur und auf eine ausreichende, jedoch nicht zu lange Reaktionsdauer geachtet werden. Die in der Literatur angegebenen 30 Minuten erwiesen sich als zu kurz, weshalb die Lösung etwa zwei bis vier Stunden gerührt wurde.<sup>[119]</sup> Wesentlich länger oder bei höheren Temperaturen sollte jedoch nicht gerührt werden, da ansonsten eine Isomerisierung zum (*Z*)-Borenolat auftreten kann. Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen wurde bei der Analyse des Rohproduktes mittels HPLC-MS die gesuchte Masse nur bei einer Retentionszeit detektiert. Auch bei der Auswertung der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren sowie der Dünnschichtchromatogramme war nur ein Produkt zu erkennen. Damit beträgt das Diastereomerenverhältnis mindestens 98:2 und ist somit noch höher als bei der von Prusov zur Etablierung der C12,C13-*anti*-Stereochemie gewählten Allenylzinkat-Addition (*dr* = 93:7) (**Abb. 76**).

Auf die Abiko-Aldol-Addition folgte die Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von Dienoat **4-64** zu Triol **4-65** und Abiko-Auxiliar **4-37**. Durch Umkristallisieren des viskosen Rohproduktes aus heißem Ethylacetat wurde Abiko-Auxiliar **4-37** abgetrennt und konnte anschließend wieder zur Darstellung von Propionat (+)-**4-38** verwendet werden. Das 1,3-Diol in Triol **4-65** wurde als *p*-Methoxyphenylacetal (PMP-Acetal) geschützt und der resultierende primäre Alkohol **4-67** wurde unter Swern-Bedingungen zu Aldehyd **4-7** oxidiert, womit die Synthese des C11-C19-Fragmentes abgeschlossen war.

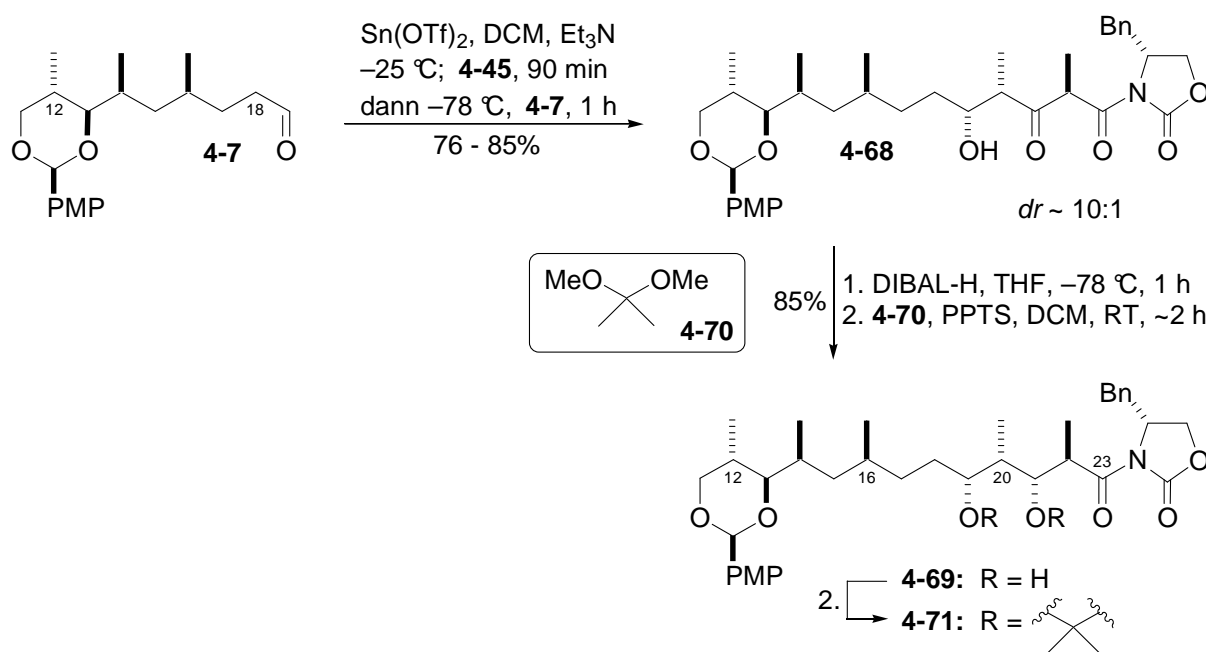
Die Komplettierung der C12-C14-*anti,syn*-Stereotriade durch Abiko-Aldol-Reaktion verlief mit exzellenter Diastereoselektivität (*dr* ≥ 98:2) und reproduzierbar guter Ausbeute von bis zu 86%. Ein *Scale-up* der Reaktion war trotz der hohen Masse von Abiko-Reagenz (+)-**4-39** (*M* = 479.6 g/mol) problemlos möglich. Um eine chromatographische Aufreinigung größerer Mengen vor der Reduktion zu vermeiden sollte eine vollständige Umsetzung nicht flüchtiger Aldehyde erreicht werden, weshalb ein etwas größerer Überschuss (~1.2 eq.) des Enolates bei der Reaktion verwendet werden sollte. Leider ließen sich die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Additionsprodukte nicht kristallisieren, sondern bilden amorphe Feststoffe, die bei Trocknung im Vakuum schäumten und anschließend eine glasartige Masse bildeten, wie dies häufig bei Abiko-Aldol-Produkten der Fall ist.<sup>[119]</sup>

Nach der Reduktion des Additionsproduktes zu Triol **4-65** erfolgt die Differenzierung der drei freien Hydroxylgruppen durch Bildung des PMP-Acetals mit der 1,3-Diol-Einheit, wodurch der direkte Zugang zu Aldehyd **4-7** mittels Swern-Oxidation offen steht.

Ein wesentlicher Vorteil der Synthese von Aldehyd **4-7** ist die Schutzgruppenstrategie welche ohne die Verwendung relativ kostspieliger Silylschutzgruppen auskommt. Lediglich der große Überschuss an Dicyclohexylbortriflat, welcher bei der Aldol-Addition notwendig ist kann als kleiner Nachteil der Synthese angesehen werden.

#### 4.5.2 Etablierung der C19-C22-*syn,syn,anti*-Stereotetade

Ausgehend von Aldehyd **4-7** erfolgte die Etablierung der C19-C22-*syn,syn,anti*-Stereotetade durch direkte Reaktionsfolge aus Dipropionat-Evans-Aldol-Reaktion und diastereoselektiver Kiyooka-Reduktion des resultierenden  $\beta$ -Hydroxyketons **4-68** zum 1,3-*syn*-Diol **4-69**.



**Abb. 103:** Etablierung der C19-C22-*syn,syn,anti*-Stereotetade

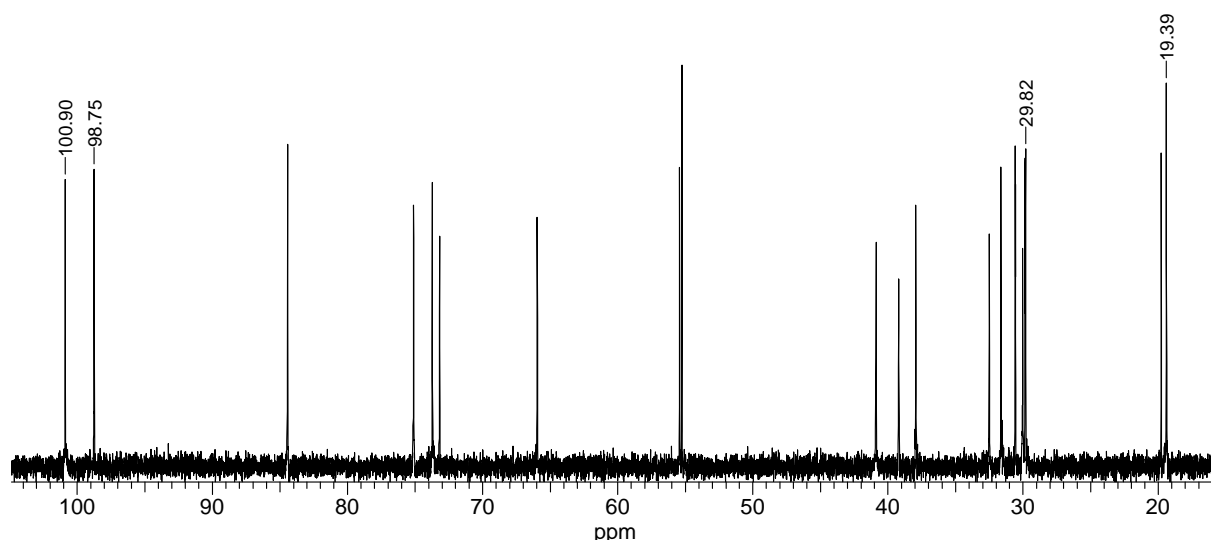
Die Ausbeute und die Diastereoselektivität ( $dr \sim 10:1$ ) der Dipropionat-Evans-Aldol-Addition hängen stark von der Qualität, das heißt vom Säuregehalt und der Feinheit des verwendeten Zinn(II)-trifluormethansulfonates ab. Die ersten Ansätze wurden mit von Fluka bezogenem Zinn(II)-triflat (fahl gelb, körnig) durchgeführt, wobei die Ausbeute jeweils bei unter 30% lag. Die nächste Charge wurde von Acros (weiß, feinkörnig) bezogen und die weiteren Versuche mit diesem Zinntriflat ergaben, unter ansonsten gleichen Bedingungen, das Additionsprodukt mit reproduzierbaren Ausbeuten von etwa 60%. Für die weiteren Ansätze wurden entweder selbst dargestelltes (weiß, pulverig) oder gekauftes Zinn(II)-triflat (Acros) verwendet, welches im Mörser verrieben und anschließend mit absolutem Diethylether gewaschen wurde, womit Ausbeuten zwischen 76% bis 85% erreicht wurden. Mit der Ausbeute ging auch ein Anstieg der Diastereoselektivität von etwa 7:1 auf bis zu 10:1 einher.

Da die Aldol-Addition mit einem geringen Überschuss an Aldehyd **4-7** (1.05 eq.) durchgeführt wurde und dennoch nicht das gesamte Dipropionat abreagierte, erfolgt die Aufreinigung des Rohproduktes mittels Säulenchromatographie, zumal sich auch das reine Additionsprodukt nicht kristallisieren ließ. Bei der Säulenchromatographie mit einem Lösungsmittelgradienten (EtOAc/*n*-Hexan, 1:4 – 1:1) konnten beide Edukte (Aldehyd **4-7** und Dipropionat **4-45**) sowie die diastereomeren Additionsprodukte in nur einem Chromatographieschritt getrennt werden.

Die anschließende *syn*-Reduktion des  $\beta$ -Hydroxyketons unter Kiyooka-Bedingungen verlief schnell und mit exzellenter Diastereoselektivität ( $dr \geq 98:2$ ). Dafür ist jedoch die Verwendung von absolutem THF als Lösungsmittel unabdingbar, wie sich in einem Ansatz gezeigt hat, in welchem versehentlich Dichlormethan (DCM) an Stelle von THF verwendet wurde. Dabei war der Umsatz von  $\beta$ -Hydroxyketon **4-68** unvollständig und die Hydridübertragung verlief nicht diastereoselektiv, so dass ein Gemisch aus *syn*- und *anti*-1,3-Diol entstand, welches sich mittels Säulenchromatographie nicht trennen lässt.

Bei normalem Reaktionsverlauf wurde nach saurer Hydrolyse, Extraktion und Entfernung der flüchtigen Bestandteile das Rohprodukt als amorpher, farbloser Feststoff erhalten, welcher ohne Aufreinigung für die Umsetzung mit 2,2-Dimethoxypropan (**4-70**) verwendet wurde. Die Bildung des korrespondierenden Acetonids verlief unter Verwendung katalytischer Mengen (10 mol%) an Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (PPTS) oder Camphersulfonsäure (CSA) rasch und mit guter Ausbeute. Diese betrug für beide Stufen, die Kiyooka-*syn*-Reduktion und die Schützung als Acetonid, insgesamt 85%.

Durch die Einführung des Acetonids konnte die relative Konfiguration des 1,3-Diols, basierend auf einer Arbeit von Rychnovsky,<sup>[81]</sup> durch Analyse der charakteristischen Verschiebungen im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bestimmt werden.



**Abb. 104:** Ausschnitt aus dem  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Acetonacetal **4-71** mit den relevanten Signalen zur Bestimmung der relativen Konfiguration

Die aus 1,3-*syn*-Diolen gebildeten Acetonide bevorzugen eine Sesselkonformation, wodurch eine der beiden Methylgruppen die axiale und die andere die äquatoriale Position einnimmt. Aus dieser unterschiedlichen räumlichen Umgebung resultiert eine chemische Verschiebung von etwa 20 ppm für das  $^{13}\text{C}$  der axialen und von etwa 30 ppm für das äquatoriale  $^{13}\text{C}$ . Das Signal für das quartäre  $^{13}\text{C}$  des Acetonids weist eine charakteristische Verschiebung von etwa 98.5 ppm auf (**Abb. 104**).

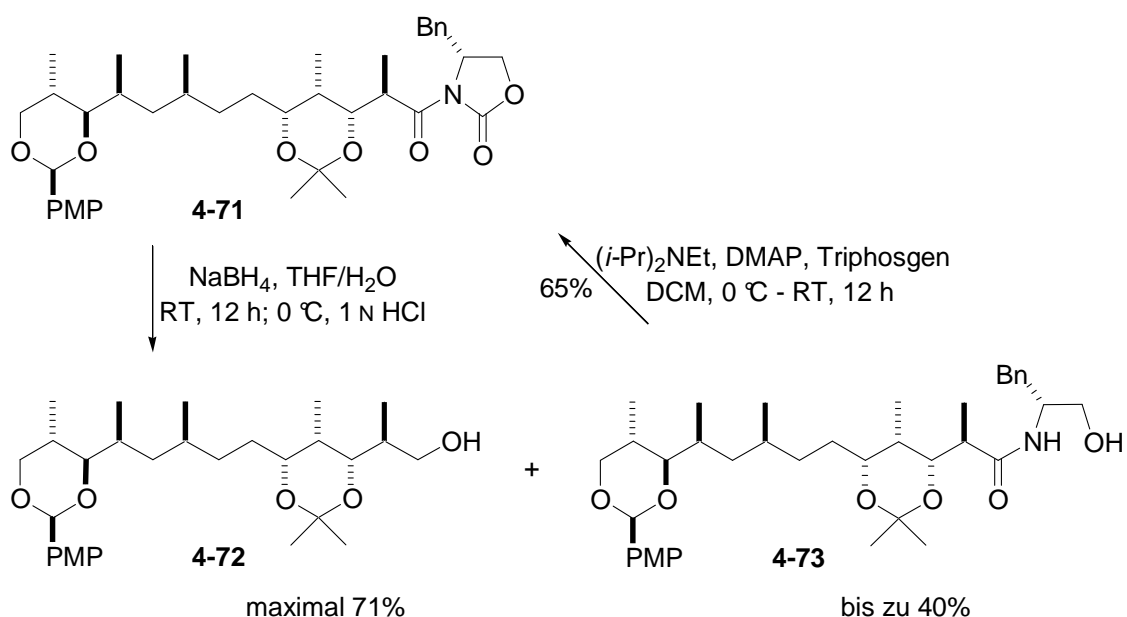
Die aus 1,3-*anti*-Diolen gebildeten Acetonide bevorzugen eine „*twist-boat*“-Konformation, in welcher die beiden Acetalmethylgruppen nahezu identische Umgebung besitzen, woraus eine ähnliche chemische Verschiebung von etwa 25 ppm resultiert. Das charakteristische Signal für das quartäre  $^{13}\text{C}$  des Acetonacetals findet sich hier bei einer Verschiebung von etwa 100.6 ppm (**Abb. 104**).

Wie der oben abgebildete Ausschnitt aus dem entsprechenden  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum zeigt, finden sich die entsprechenden Signale für das aus dem 1,3-*syn*-Diol gebildeten Acetonid bei den entsprechenden chemischen Verschiebungen, wohingegen im Bereich von 25 ppm keine Peaks zu sehen sind. Die Signale bei 98.8 ppm und 100.9 ppm können durch Analyse von zweidimensionalen NMR-Spektren (H,C-COSY) eindeutig zugeordnet werden: das erste Signal (98.8 ppm) stammt vom quartären  $^{13}\text{C}$  des Acetonides und das zweite (100.6 ppm) etwas weiter tieffeldverschobene Signal vom Benzylkohlenstoff des PMP-Acetals.

Mit der Dipropionat-Aldol-Addition und der anschließenden Kiyooka-Reduktion gelingt eine direkte Etablierung der kompletten C19-C22-*syn, syn, anti*-Stereochemie in nur zwei Stufen. Durch die nachfolgende Schützung des 1,3-Diols als Acetonid ist zudem eine recht einfache Bestimmung der Diastereoselektivität der Kiyooka-Reduktion möglich.

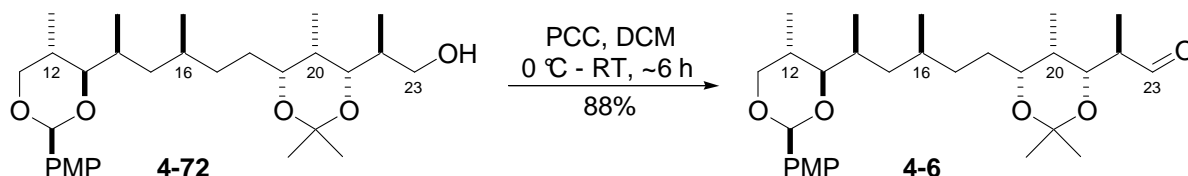
#### 4.5.3 Auxiliarabspaltung und Fertigstellung von Aldehyd 4-6

Die Darstellung von Aldehyd **4-6** erfolgte durch reduktive Abspaltung des Evans-Auxiliars mit Natrium- oder Lithiumborhydrid in wässrigem THF und anschließende Oxidation des resultierenden primären Alkohols **4-72**.



**Abb. 105:** Schema der Borhydrid-Reduktion von Amid **4-71** zu Alkohol **4-72** und Konversion des Nebenproduktes **4-73** in das Edukt

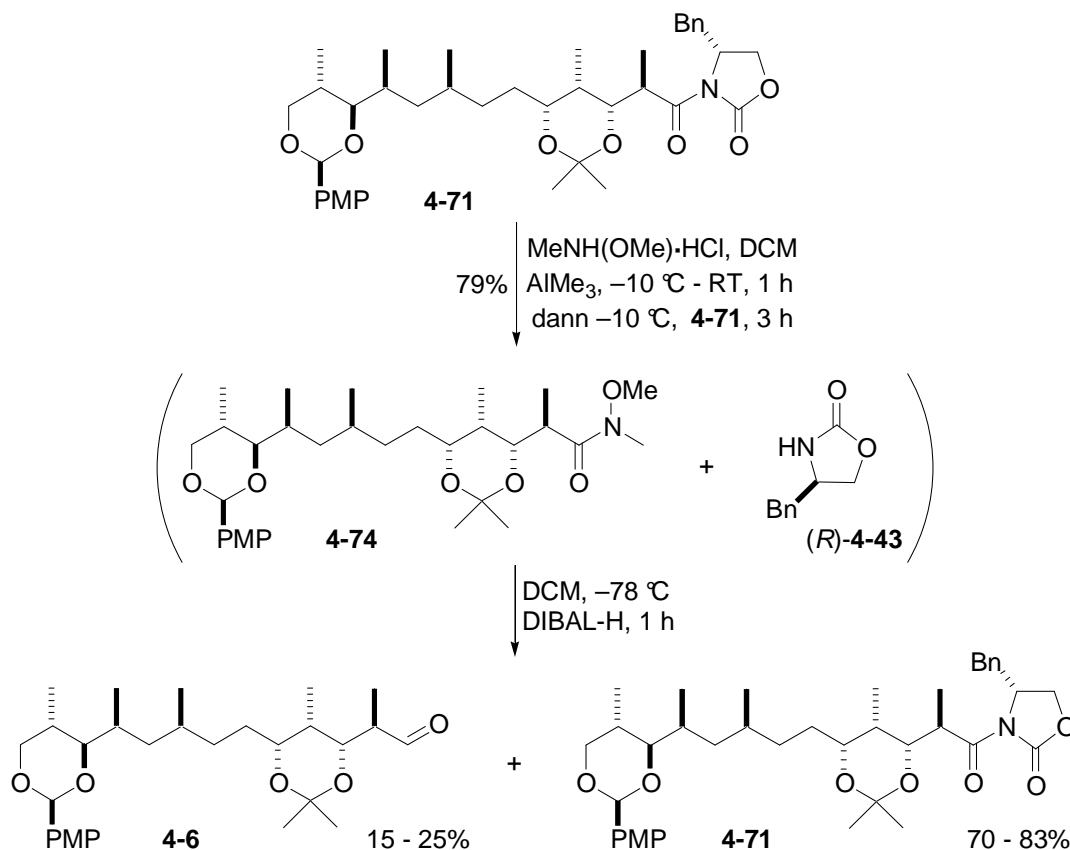
Die Ausbeute für die reduktive Abspaltung des Evans-Auxiliars, die durchschnittlich zwischen 55% und 71% lag, war aber nicht zufrieden stellend. Neben dem gewünschten Alkohol **4-72** wurden je nach Reaktionsbedingungen bis zu 40% an Aminoalkohol **4-73** erhalten. Dabei erwiesen sich eine niedrige Reaktionstemperatur (0 °C) sowie ein geringer Wassergehalt als nachteilig für die Bildung von Alkohol **4-72**, wobei gleichzeitig vermehrt Aminoalkohol **4-73** gebildet wurde. Unter basischen Bedingungen konnte dieser durch Umsetzung mit Triphosgen mit bis zu 65% Ausbeute wieder ins Oxazolidinon **4-71** überführt werden (**Abb. 105**).



**Abb. 106:** Oxidation von Alkohol **4-72** zu Aldehyd **4-6**

Die PCC-Oxidation von Alkohol **4-72** zu Aldehyd **4-6** verlief schnell und mit reproduzierbar guten Ausbeuten von über 80%. Bei sorgfältiger Durchführung der Filtrationssäule konnte auf eine zweite säulenchromatographische Aufreinigung verzichtet werden.

Aufgrund der geringen Gesamtausbeute bei der Synthese von Aldehyd **4-6** wurde eine alternative Methode untersucht: Im ersten Schritt erfolgt eine Transaminierung von Amid **4-71** zu Weinreb-Amid **4-74** welches anschließend mit DIBAL-H zu Aldehyd **4-6** reduziert wurde.



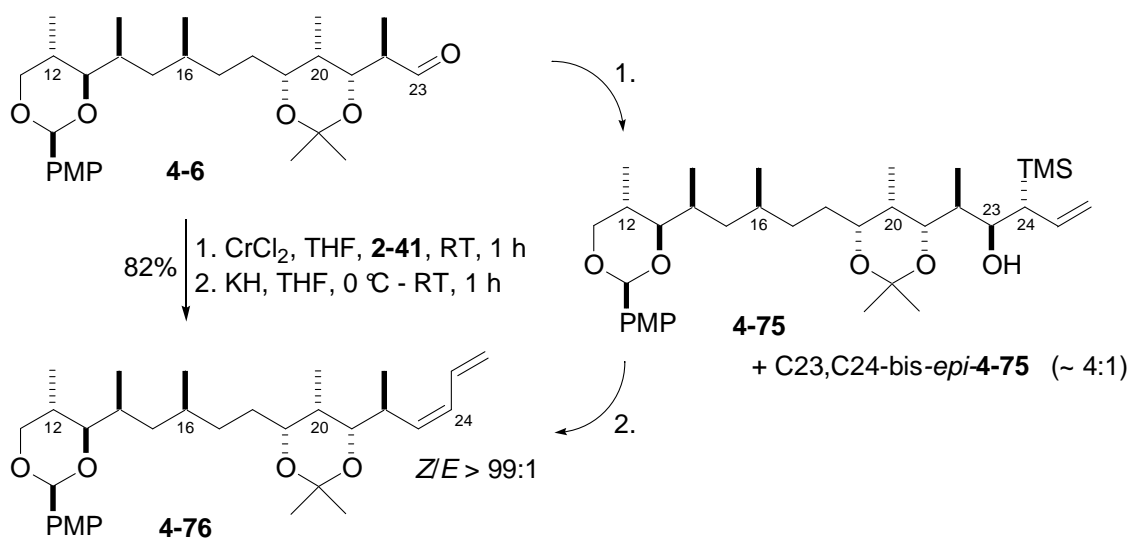
**Abb. 107:** Alternative Route zur Darstellung von Aldehyd **4-6** aus Amid **4-71**

Der Reaktionsverlauf der Transaminierung wurde per Dünnschichtchromatographie verfolgt und nach einer Stunde war kein Edukt mehr zu erkennen. Bei der HPLC-MS-Analyse des Rohproduktes fanden sich im Massenspektrum die Signale für das Evans-Auxiliar **4-43** und das Weinreb-Amid **4-74**, jedoch nicht für das Amid **4-71**.

Bei der nachfolgenden säulenchromatographischen Aufreinigung des Rohproduktes konnten das Evans-Auxiliar **4-43** und das Weinreb-Amid **4-74** nicht getrennt werden, da beide exakt denselben  $R_f$ -Werte aufweisen. Deshalb wurde in zwei Anätzen versucht die Reduktion von Weinreb-Amid **4-74** in Gegenwart der stöchiometrischen Menge an Evans-Auxiliar **4-43** durchzuführen. Dabei fand neben der Reduktion zu Aldehyd **4-6** hauptsächlich eine erneute Transaminierung zurück zu Amid **4-71** statt, womit die Synthesesequenz wieder an ihrem Ausgangspunkt angelangte (**Abb. 107**).

#### 4.5.4 Etablierung der terminalen (*Z*)-Dien-Einheit

Die Etablierung der terminalen (*Z*)-Dien-Einheit erfolgte nach einer Synthesestrategie welche von Paterson für die Synthese von (+)-Discodermolid entwickelt wurde.<sup>[196]</sup> Auf die Nozaki-Hiyama-Reaktion von Aldehyd **4-6** mit Allylbromsilan **2-41** erfolgte die Peterson-Eliminierung an den resultierenden diastereomeren  $\beta$ -Hydroxysilanen **4-75**.<sup>[43,44]</sup>



**Abb. 108:** Etablierung der terminalen (*Z*)-Dien-Einheit nach einer Strategie von Paterson

Wie im letzten Abschnitt beschrieben, musste Aldehyd **4-6** für die Chrom(II)-vermittelte Nozaki-Hiyama-Reaktion mit Allylbromsilan **2-41** nach der PCC-Oxidation nicht gesondert aufgereinigt werden. Noch vorhandene Spuren Chromverbindungen störten nicht, zumal die Nozaki-Hiyama-Reaktion mit einem Überschuss (10 eq.) an wasserfreiem Chrom(II)-chlorid durchgeführt wurde. Zur Darstellung einer homogenen Suspension wurde das Chromchlorid eingewogen und mit wenig THF intensiv gerührt bevor das restliche THF zugegeben wurde. Der Reaktionsfortschritt ließ sich sehr gut an der Farbänderung der Suspension von hell-



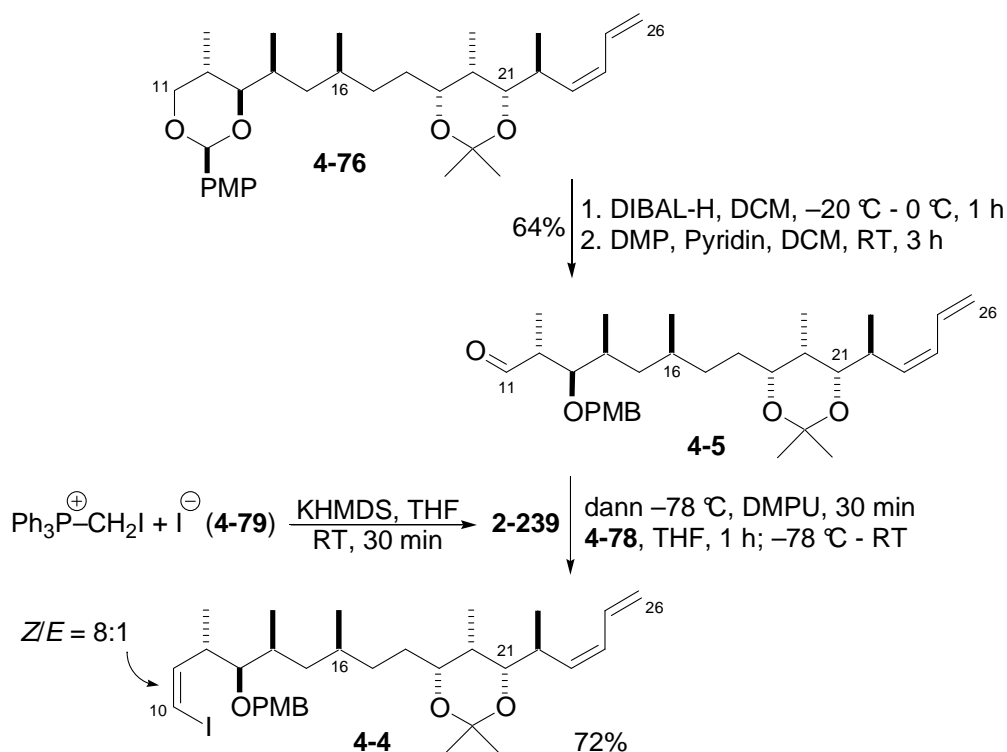
über dunkelgrün bis hin zu aubergine erkennen. Durch Zugabe von pH7-Phosphatpuffer bildete sich ein voluminöser grüner Niederschlag aus, der die Aufarbeitung etwas erschwerte und deshalb mittels eines Faltenfilters abgetrennt und gewaschen werden musste, bevor die wässrige Phase extrahiert wurde. Bei der intensiven Trocknung über Natriumsulfat schieden sich daran die meisten Chromreste ab und das so erhaltene Rohprodukt konnte ohne weitere Aufreinigung in der anschließenden Peterson-Eliminierung eingesetzt werden. Diese erfolgte mit einem Überschuss an Kaliumhydrid (5 bis 10 eq.) was bei der wässrigen Aufarbeitung bedacht werden musste. Als präparativ geschickt erwies sich dabei folgende Methode: die Kaliumhydrid-Suspension wird mittels einer Kanüle in ein mit pH7-Phosphatpuffer und DCM gefülltes Becherglas überführt. Dadurch wird verhindert, dass sich an der Oberfläche das Kaliumhydrid und somit auch das THF entzünden können und ein Teil des Produktes zerstört wird.

Diese Strategie zur stereoselektiven Etablierung der terminalen (*Z*)-Dien-Einheit wurde, mit Ausnahme der Synthesen von Micalizio und Prusov, bei allen Synthesen von Dictyostatin genutzt.<sup>[87,174]</sup> Neben der herausragenden Stereoselektivität von über 99% für das (*Z*)-Isomer sind auch die kurzen Reaktionszeiten ein Vorteil dieser Reaktionssequenz. Das als Edukt für die Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung benötigte (1-Bromoallyl)-trimethylsilan (**2-41**) konnte nach einer Vorschrift von Hosomi und Sakurai in ausreichenden Mengen dargestellt werden.<sup>[197]</sup> Als größter Nachteil bei dieser Synthese ist die Verwendung eines Überschusses an teurem und toxischen Chrom(II)-chlorid anzusehen. Auf die Untersuchung katalytischer Varianten der Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung, wurde bei dieser speziellen Anwendung verzichtet, da die eingesetzten Mengen aufgrund der fortgeschrittenen Synthese vergleichsweise gering sind und zudem die Ausbeute recht gut ist.<sup>[160,161]</sup>

#### 4.5.5 Darstellung von (*Z*)-Vinyljodid 4-4

Auf die Etablierung der terminalen (*Z*)-Dien-Einheit folgte eine dreistufige Reaktionssequenz in welcher zuerst das PMP-Acetal reduktiv zum primären Alkohol **4-77** geöffnet wurde. Dieser wurde zum entsprechenden Aldehyd **4-5** oxidiert bevor abschließend durch Stork-Zhao-Olefinierung mit Ylid **2-239** diastereoselektiv (*Z/E* = 8:1) das (*Z*)-Vinyljodid eingeführt wurde (**Abb. 109**).<sup>[80]</sup>

Die reduktive Öffnung des PMP-Acetals mit DIBAL-H zum primären Alkohol **4-77** verlief bei -20 °C schnell und ohne Bildung nennenswerter Mengen an Nebenprodukten, weshalb auf eine chromatographische Aufreinigung des Rohproduktes vor der anschließenden Oxidation verzichtet werden konnte. Diese wurde wahlweise mit PCC oder DMP durchgeführt, wobei die Ausbeute in beiden Fällen zwischen 70% und 75% lag. Bei der Dess-Martin-Oxidation ist auf die Reaktionsdauer zu achten, da bei zu langer Reaktionszeit die Ausbeute deutlich abnimmt.



**Abb. 109:** Fertigstellung des C10-C26-Fragmentes durch Stork-Zhao-Olefinierung

Bei der Stork-Zhao-Olefinierung wurde aus Phosphonium-Salz **4-79** durch Deprotonierung mit Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDS) *in situ* Ylid **2-239** dargestellt und dieses bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit Aldehyd **4-5** stereoselektiv ( $Z/E = 8:1$ ) mit 72% Ausbeute zu (*Z*)-Vinyljodid **4-4** umgesetzt. Dabei folgte die Darstellung einer Vorschrift von Lee, welcher Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) anstelle des giftigen Hexamethylphosphorsäuretriamids (HMPT) als aprotisches, dipolares Cosolvens verwendet.<sup>[198,199]</sup>

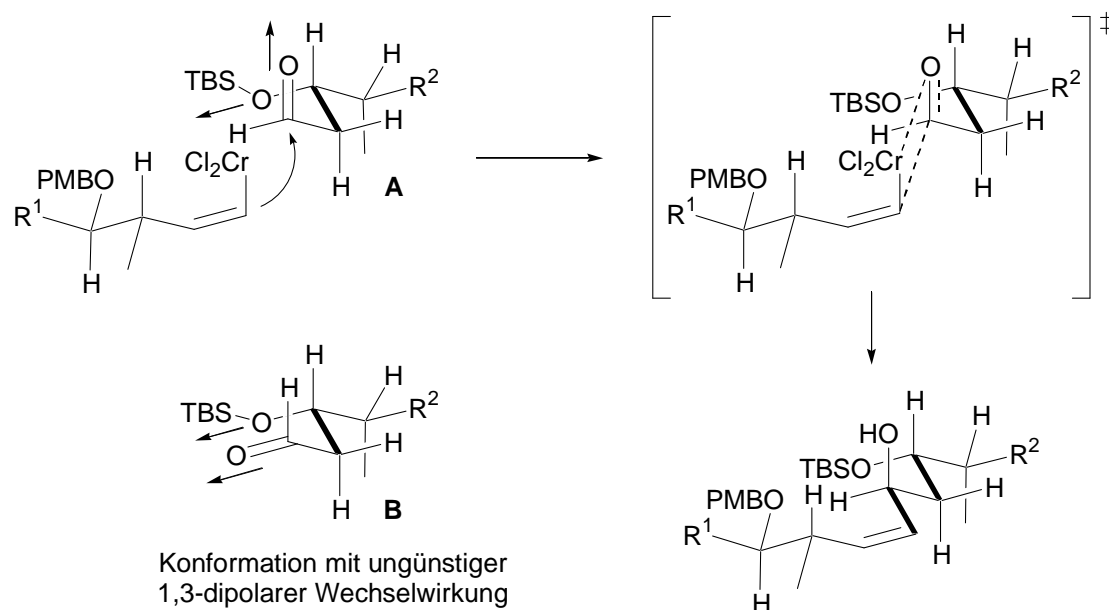
Die relativ niedrige Ausbeute von maximal 72% ist für die Stork-Zhao-Olefinierung nicht ungewöhnlich, wie sich bei einigen Naturstoffsynthesen, wie beispielsweise der Synthese der Hachijodine F und G durch Lee oder der Synthese von (–)-Spirangien A durch Paterson zeigt.<sup>[198,200]</sup> Die Stereoselektivität für die Bildung der (*Z*)-Doppelbindung ist vergleichsweise gut, wenngleich die Isomere chromatographisch nicht getrennt werden konnten. Nach der anschließenden Fragmentkupplung konnten die isomeren Produkte jedoch vergleichsweise einfach getrennt werden.

Ausgehend von Alkohol (+)-**4-9** umfasst die Synthese von (*Z*)-Vinyljodid **4-4** neunzehn lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von ca. 7%, wovon bei normalem Reaktionsverlauf lediglich acht Stufen säulenchromatographisch aufgereinigt werden müssen. Die Etablierung der vier wichtigen Strukturelemente, der C10:C11-(*Z*)-Doppelbindung, die C12-C14-*anti,syn*-Stereotriade, C19-C22-*syn,syn,anti*-Stereoterade und der terminalen (*Z*)-Dien-Einheit erfolgt jeweils hoch stereoselektiv. Die isolierte C16-Methylgruppe wurde bereits mit Alkohol (+)-**4-9** ins C10-C26-Fragment eingeführt und muss nicht gesondert etabliert werden.

## 4.5 Fragmentkupplung von (*Z*)-Vinyljodid 4-4 und Aldehyd 2-224

### 4.5.1. Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung

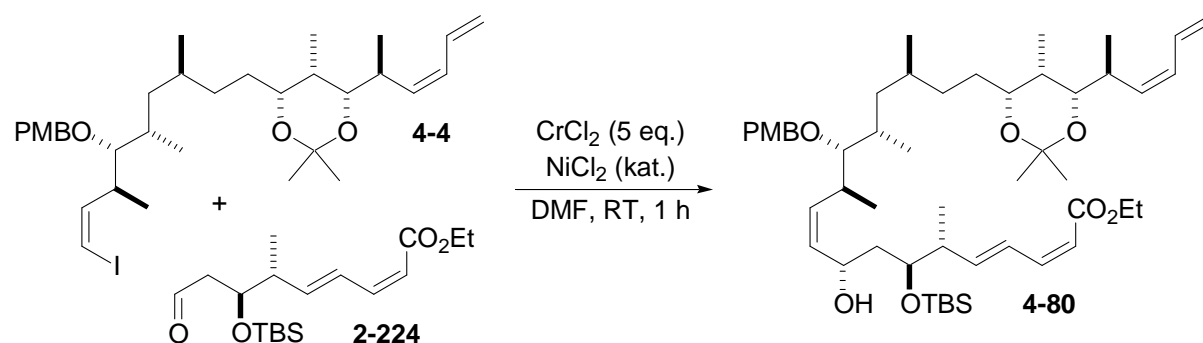
Nach erfolgreicher Synthese des unteren und oberen Fragmentes erfolgte anschließend deren Kupplung, wobei wie schon bei der retrosynthetischen Synthese aufgezeigt, zuerst die Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung untersucht wurde. Diese verläuft für gewöhnlich sehr schnell und unter sehr milden Reaktionsbedingungen. Aufgrund der starken Substratkontrolle wird eine diastereoselektive Addition des Vinylchrom(III)-Reagenzes an Aldehyd **2-224** erwartet, womit im günstigen Fall die C9-Hydroxylgruppe mit der richtigen (*S*)-Konfiguration etabliert wird.



**Abb. 110:** 1,3-Dipolaritätsmodell für die asymmetrische Induktion bei  $\beta$ -Alkoxyaldehyden

Evans führt für die Substratkontrolle bei der nukleophilen Addition an  $\beta$ -Alkoxyaldehyde auf die Konformation des Aldehydes zurück. In der stereoelektronisch günstigen Konformation weisen Dipolmomente der beiden Sauerstoffatome in unterschiedliche Richtungen. In der ungünstigeren Konformation **B** zeigen beide Sauerstoffe in dieselbe Richtung, wodurch es zu einer dipolaren Destabilisierung kommt.<sup>[201]</sup> Der Angriff des nukleophilen Vinylchrom(III)-Reagenzes erfolgt von der sterisch ungehinderten Seite an die Carbonylgruppe.

Basierend auf einer Publikation von Nozaki wurde unter Schutzgas eine Suspension von wasserfreiem Chrom(II)-chlorid (500 mol%) und Nickel(II)-chlorid (4 mol%) in absolutem DMF dargestellt und dann Lösungen von (*Z*)-Vinyljodid **4-4** und Aldehyd **2-224** in abs. DMF zugetropft und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.<sup>[158]</sup> Nach DC-Kontrolle, bei welcher kein Iodid **4-4** mehr zu erkennen war, wurde die Reaktion gequenchet und aufgearbeitet. Bei der säulenchromatographischen Aufreinigung konnten 28% des Kupplungsproduktes und ein Teil des im Überschuss (1.5 eq.) zugesetzten Aldehydes **2-224** isoliert werden.



**Abb. 111:** Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung von (*Z*)-Vinyljodid **4-4** und Aldehyd **2-224**

Anschließend wurde versucht die Ausbeute durch Optimierung der Reaktionsbedingungen, vor allem durch die Verwendung verschiedener Lösungsmittel, zu verbessern. Dazu wurden unter ansonsten gleichen Bedingungen verschiedene aprotische, polare Lösungsmittel für die Umsetzung verwendet (**Tabelle 1**).

**Tabelle 1:** Versuchsbedingungen für die NHK-Kupplung

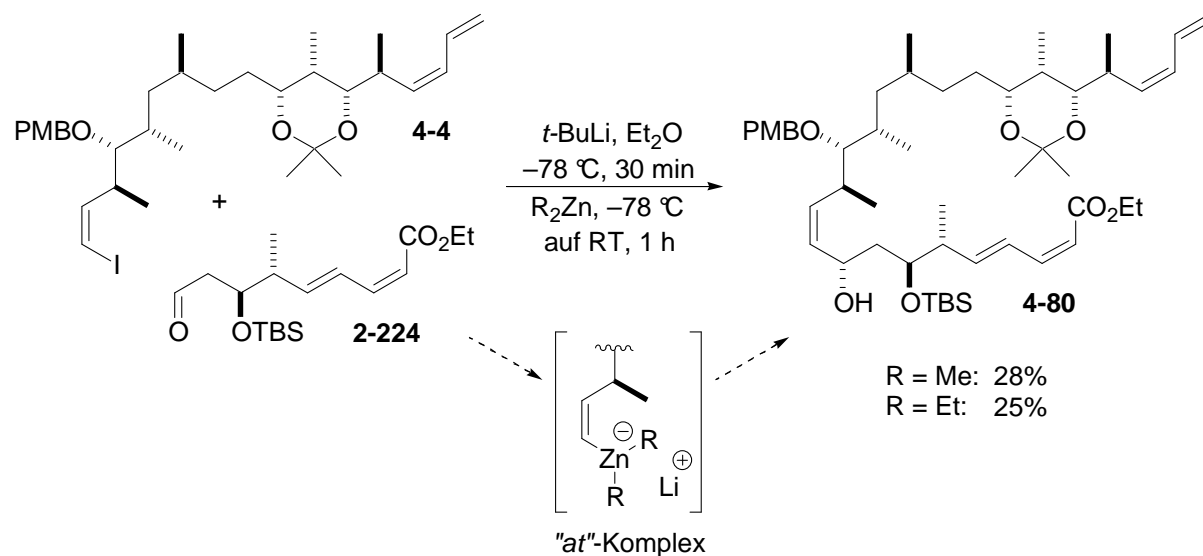
| ( <i>Z</i> )-Vinyljodid <b>4-4</b> | Aldehyd <b>2-224</b> | Lösungsmittel | Reaktionsdauer | Ausbeute |
|------------------------------------|----------------------|---------------|----------------|----------|
| 1.0 eq.                            | 1.5 eq.              | DMF           | 1 – 16 h       | ≤ 28%    |
| 1.0 eq.                            | 1.5 eq.              | THF           | 2 – 16 h       | n.d.     |
| 1.0 eq.                            | 1.5 eq.              | DMSO          | 16 h           | n.d.     |
| 1.0 eq.                            | 1.5 eq.              | DMF/THF 2:1   | 4 h            | 15%      |

Mit DMF als Lösungsmittel wurde hierbei die höchste Ausbeute erzielt, wobei sich diese in späteren Versuchen mit etwas größeren Substanzmengen nicht reproduzieren ließ. Bei der Verwendung von THF ist bei der DC-Kontrolle ein Spot beim entsprechenden  $R_f$ -Wert zu sehen, bei der säulenchromatographischen Aufreinigung des Rohproduktes, welches noch geringe Mengen von Chromverbindungen enthielt, zersetzte sich das Produkt jedoch. Wurde DMSO als Lösungsmittel verwendet, zeigten sich bei der DC-Kontrolle zahlreiche Spots, welche sich bei der anschließenden Säulenchromatographie nicht trennen ließen. Mit einer 2:1-Mischung aus DMF und THF wurden nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung 15% des Kupplungsproduktes **4-80** diastereomerenrein erhalten.

Nachdem die Versuche von Prusov zur Cyclisierung mittels Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung ebenfalls gescheitert sind, sollte eine andere Methode für die Fragment-Kupplung evaluiert werden. Zu diesem Zeitpunkt publizierte Ramachandran seine Synthese von (–)-Dictyostatin, in welcher die C9-C10-Bindungsknüpfung und die Etablierung der C9-(*S*)-Hydroxylgruppe durch Vinylzinkat-Addition nach Williams erfolgt (**Abb. 42**).<sup>[76]</sup> Mit den bereits dargestellten Fragmenten **4-4** und **2-224** wurde im folgenden die diastereoselektive Kupplung unter den von Williams bzw. Ramachandran publizierten Bedingungen untersucht.<sup>[74,76]</sup>

#### 4.5.2. Vinylzinkat-Addition nach Williams

Bei der Vinylzinkat-Addition erfolgt im ersten Schritt ein Halogen-Metall-Austausch mit *t*-BuLi (2 eq.) an (*Z*)-Vinyljodid **4-4** bevor mit Dimethylzink transmetalliert und das resultierende Vinylzinkat anschließend nucleophil an Aldehyd **2-224** addiert wird.



**Abb. 112:** Fragment-Kupplung durch Vinylzinkat-Addition an Aldehyd **2-224**

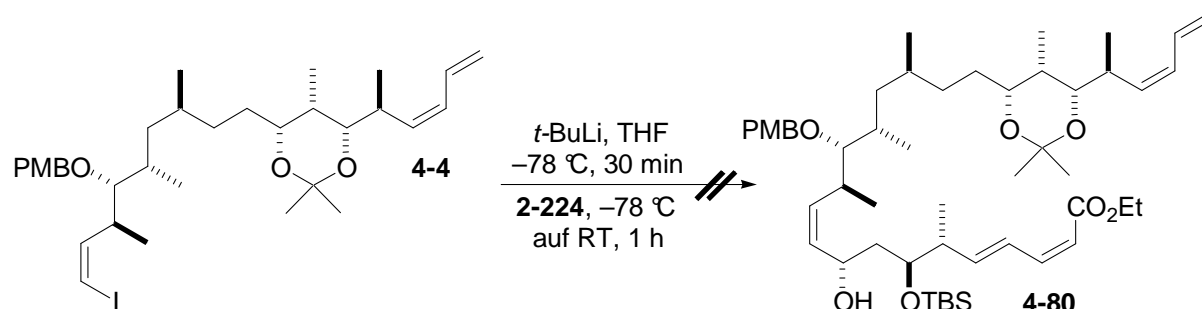
Die Reaktionsdurchführung erfolgte nach der von Ramachandran publizierte Vorschrift, wobei aber ein Überschuss an Aldehyd **2-224** verwendet wurde. Unter diesen Bedingungen konnte das Kupplungsprodukt **4-80** als einziges Epimer mit 28% Ausbeute isoliert werden.

Die Diastereoselektivität der Addition an den  $\beta$ -Alkoxyaldehyd **2-224** kann wiederum mit der von Evans postulierten asymmetrischen Induktion erklärt werden.

Anschließend wurde unter ansonsten gleichen Bedingungen Diethylzink zur Bildung des Vinylzinkates und dessen Addition an Aldehyd **2-224** verwendet, wodurch das Kupplungsprodukt **4-80** mit 25% Ausbeute erhalten wurde. Unter beiden Reaktionsbedingungen ist bei DC-Kontrolle nach Ende der Reaktionszeit kein Spot für das Vinyljodid **4-4** mehr zu erkennen, der Aldehyd färbt hingegen deutlich an. Anders als bei Prusovs Synthese konnte dieser chromatographisch vom Kupplungsprodukt abgetrennt werden.

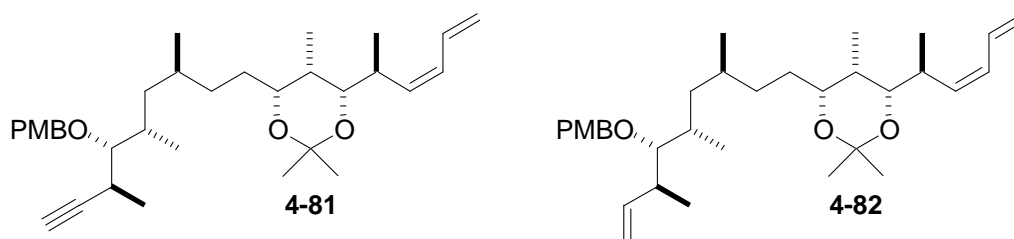
Ramachandran gibt die Ausbeute für die Vinylzinkat-Addition mit 80% an, bezogen auf den zurück gewonnenen Aldehyd **2-224** (57%), woraus sich eine effektive Ausbeute bezogen auf das wesentlich komplexere (*Z*)-Vinyljodid **2-240** von 34% ergibt. Unter Berücksichtigung dieser effektiven Ausbeute beträgt die Gesamtausbeute für Ramachandrans 26-stufige Synthese etwa 1.7% und ist damit nicht einmal halb so hoch wie jene von Paterson (vgl. Seite 37). Auch die von Prusov bei der Kupplung mittels Vinylzinkat-Addition erreichten 40% Ausbeute sind in diesem Zusammenhang durchaus bemerkenswert.

Nach den ebenfalls enttäuschenden Ergebnissen der Vinylzinkat-Reaktion, wurde die Addition der entsprechenden Vinylolithium-Verbindung an Aldehyd **2-224** untersucht, da der sterische Anspruch des Lithiums geringer ist als der des Dialkylzinkates. Dazu erfolgte ein Halogen-Metall-Austausch mit *t*-BuLi an (*Z*)-Vinyljodid **4-4** und nachfolgend wurde die Vinylolithium-Spezies an Aldehyd **2-224** addiert.



**Abb. 113:** Fragment-Kupplung durch Vinylolithium-Addition an Aldehyd **2-224**

Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen fand keine Addition der Vinylolithium-Spezies statt. Neben Aldehyd **2-224** wurden nach der Aufarbeitung folgende Nebenprodukte isoliert, die auch schon bei der Vinylzinkat-Addition beobachtet worden waren:



**Abb. 114:** Nebenprodukte der Vinylzinkat- und Vinylolithium-Addition

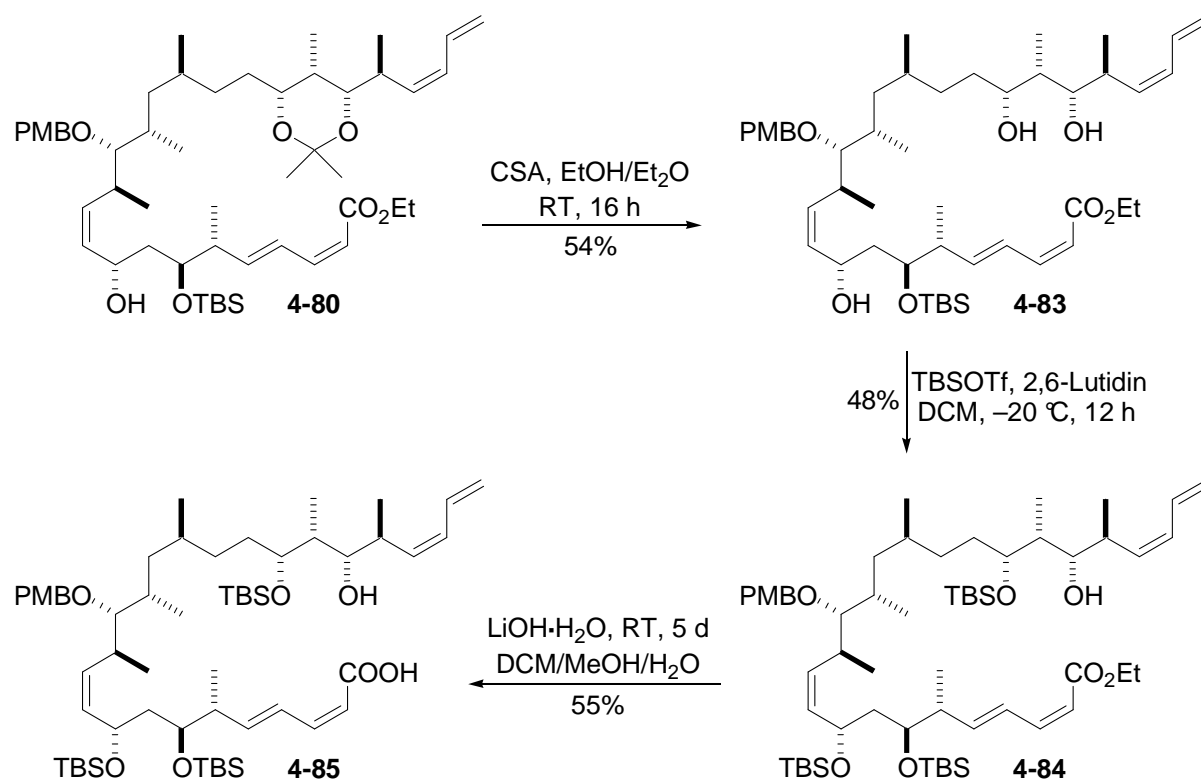
Die Ergebnisse der Vinylzinkat- und Vinylolithium-Kupplung zeigen, dass die sterische Hinderung an der C10:C11-(*Z*)-Doppelbindung zu groß ist und die intermediär gebildeten Nucleophile eher zur Eliminierung als zur Addition an ein Elektrophil neigen.

Der Vergleich der Spektren der Kupplungsprodukte der NHK- und Vinylzinkat-Reaktion zeigt, dass die Produkte identisch sind. Da Ramachandran bei seiner Synthese ebenfalls nur ein Epimer erhält und dessen relative Konfiguration wie bereits beschrieben bestimmt (vgl. Seite 37), wird für das erhaltene Produkt die C9-(*S*)-Konfiguration postuliert.

#### 4.5.3 Versuch der Fertigstellung der Synthese

Mit den vorhandenen relativ geringen Substanzmengen wurde versucht, die nächsten Stufen durchzuführen und die Synthese abzuschließen. Als erstes erfolgte die Entschützung des Acetonides unter sauren Bedingungen mit CSA, wobei neben den 54% an Triol **4-83** noch ein Teil des nicht umgesetzten Allylalkohols **4-80** zurück gewonnen wurden. Beim Versuch

der Entschützung mit PPTS (Aceton/Wasser, 65 °C, 2 d) wurde der Silylether hydrolysiert, das Acetonid jedoch nicht. Anschließend erfolgt die selektive Silylierung der im Vergleich zur C21-Hydroxylgruppe weniger sterisch gehinderten C9- und C19-Hydroxylgruppen. Obwohl auf der DC nur ein Spot zu erkennen war, konnte Alkohol **4-84** mit nur 48% Ausbeute isoliert werden. Die abschließende Vereifung des ungesättigten Esters ergab *seco*-Säure **4-85** mit 55% Ausbeute, allerdings ist bei einer Substanzmenge von ~0.8 mg die Messungsgenauigkeit recht groß.



**Abb. 115:** Darstellung von *seco*-Säure **4-85** ausgehend von Alkohol **4-80**

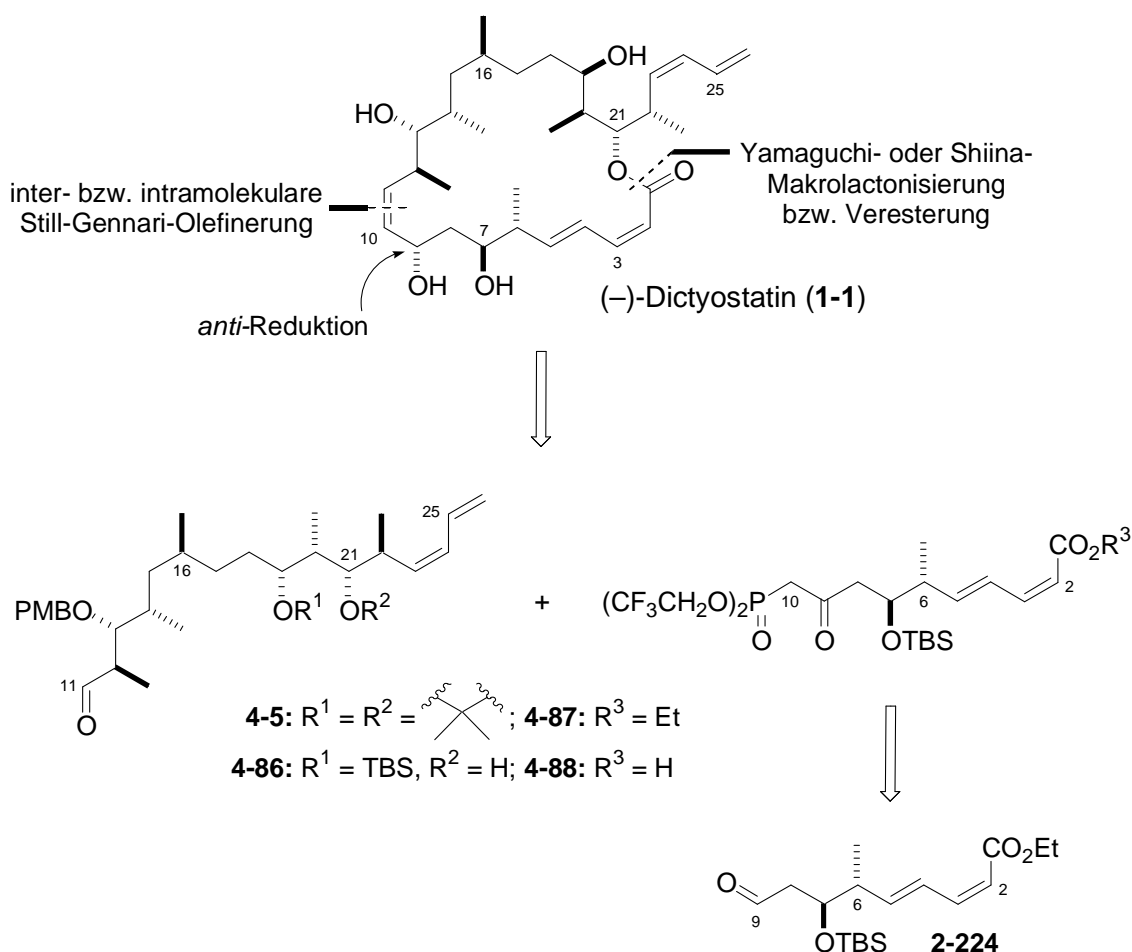
Die diesem Abschnitt beschriebenen Ergebnisse beruhen alle auf Testansätzen mit relativ geringen Substanzmengen, weshalb keine sauberen NMR-Spektren für die Verbindungen **4-83** bis **4-85** vorliegen. Beim zweiten Ansatz für die Acetonidentschützung mit CSA wurde das NMR-Röhrchen, welches das gesamte Produkt enthielt, von einem anderen Nutzer entfernt und war nicht mehr auffindbar. Durch Verfeinerung der Reaktionsbedingungen und bei größeren Ansatzmengen sind sicherlich wesentlich bessere Ausbeuten der einzelnen Reaktionen möglich, womit eine Darstellung ausreichender Mengen an *seco*-Säure **4-85** für die anschließende Markolactonisierung und Entschützung möglich sein sollte.

Nachdem kein Kupplungsprodukt **4-80** mehr vorhanden war und sowohl die NHK- als auch die Vinylzinkat-Kupplung nur mit geringen Ausbeuten verliefen, wurde eine neue Strategie zur Etablierung der C10:C11-(Z)-Doppelbindung sowie der C9-Stereochemie entwickelt.

## 4.6. Alternative Route

### 4.6.1 Retrosynthese der alternativen Route

Bei der alternativen Route wird das untere Fragment um ein Kohlenstoffatom verlängert und das obere dementsprechend um eines verkürzt. Als oberes Fragment dient Aldehyd **4-5** und als unteres Phosphonat **4-87**, welches, je nachdem ob der Ringschluss durch Lactonisierung oder Still-Gennari-Olefinierung durchgeführt werden soll, als Säure oder Ethylester vorliegen kann.



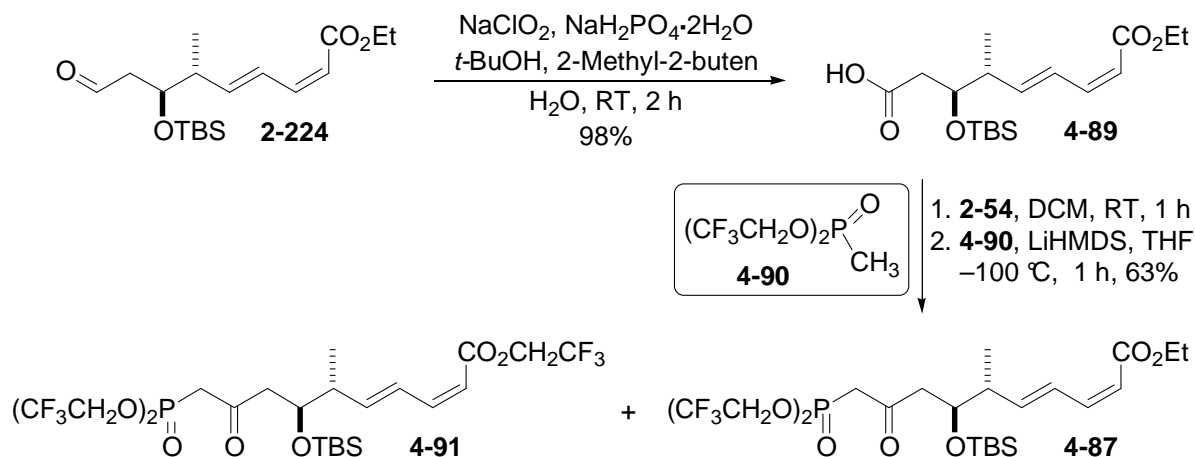
**Abb. 115:** Alternative Retrosynthese von (-)-Dictyostatin mit Schutzgruppen

Bei der alternativen Retrosynthese erfolgt die Etablierung der C10:C11-(*Z*)-Doppelbindung durch intra- bzw. intermolekulare Still-Gennari-Olefinierung und dementsprechend erfolgt die Einführung der C9-(*S*)-Stereochemie durch nachfolgende diastereoselektive Reduktion des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons.



#### 4.6.2 Darstellung von $\beta$ -Ketophosphonat **4-87**

Zuerst wurde die Kupplung mittels (Z)-selektiver intermolekularer Still-Gennari-Olefinierung von Aldehyd **4-5** mit  $\beta$ -Ketophosphonat **4-87** untersucht. Dazu wurde  $\beta$ -Ketophosphonat **4-87** in drei Stufen aus Aldehyd **2-224** dargestellt.



**Abb. 117:** Darstellung von  $\beta$ -Ketophosphonat **4-87** aus Aldehyd **2-224**

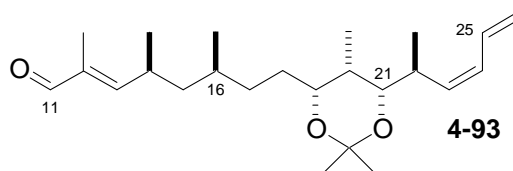
Im ersten Schritt wurde Aldehyd **2-224** mit Natriumchlorit zu Säure **4-89** oxidiert, welche mit Ghosez-Reagenz in das entsprechende Säurechlorid überführt wurde. Nach Lithiierung von Methylphosphonat **4-90** mit Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) wurde dieses bei  $-100\text{ }^\circ\text{C}$  an das Säurechlorid addiert, wodurch  $\beta$ -Ketophosphonat **4-87** mit 63% Ausbeute erhalten wurde. Als Nebenprodukt wird Trifluorethylester **4-91** erhalten (**Abb. 117**), welcher entweder ebenfalls zur Fragmentkupplung oder nach Verseifung zu Säure **4-88** zur Veresterung mit Aldehyd **4-86** verwendet werden könnte. Eine säulenchromatographische Trennung beider  $\beta$ -Ketophosphonate war vergleichsweise einfach möglich.

Alternativ könnte das lithiierte Methylphosphonat auch direkt an Aldehyd **2-224** addiert werden und die resultierenden epimeren  $\beta$ -Hydroxyphosphonate zu  $\beta$ -Ketophosphonat **4-87** oxidiert werden. Es wurde jedoch der Weg über das Säurechlorid gewählt, da Paterson bei der Synthese eines ähnlichen  $\beta$ -Ketophosphonates Probleme bei der Addition an den entsprechenden Aldehyd beschreibt.<sup>[202]</sup>

Nach abgeschlossener Synthese des oberen und unteren Fragmentes wurde nachfolgend die Kupplung durch Still-Gennari-modifizierte HWE-Olefinierung untersucht.

### 4.6.3 Fragmentkupplung mittels Still-Gennari-Olefinierung

Für die Fragmentkupplung mittels Still-Gennari-Olefinierung wurden verschiedene Basen zur Deprotonierung von  $\beta$ -Ketophosphonat **4-87** untersucht (Tab. 2). Die Kombination aus KHMDS und Kronenether (18-Krone-6), wie sie von Still und Gennari erfolgreich verwendet wird,<sup>[47]</sup> führte nicht zur Bildung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **4-92** sondern zur Eliminierung des *p*-Methoxybenzyloxy-Substituenten.



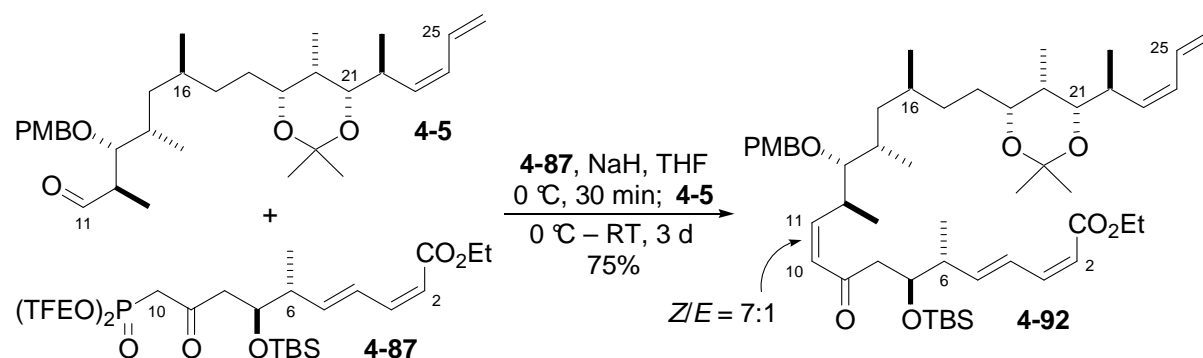
**Abb. 118:** Eliminierungsprodukt beim Kupplungsversuch mit KHMDS und 18-Krone-6

Bei Verwendung von *n*-BuLi als Base wurden bei einer Reaktionsdauer von 30 Stunden Ausbeuten bis 54% erzielt, was bereits einen signifikanten Fortschritt im Vergleich zu den zuvor untersuchten Kupplungsreaktionen darstellt.

**Tabelle 2:** Versuchsbedingungen für die NHK-Kupplung

| Phosphonat <b>4-87</b> | Base            | Lösungsmittel     | Reaktionsdauer | Ausbeute |
|------------------------|-----------------|-------------------|----------------|----------|
| 1.5 eq.                | KHMDS/18-Krone6 | THF               | 1 – 48 h       | n.d.     |
| 1.5 eq.                | <i>n</i> -BuLi  | Et <sub>2</sub> O | 30 h           | ≤ 54%    |
| 1.5 eq.                | NaH             | THF               | 60 – 72 h      | 75%      |

Die reproduzierbar höchsten Ausbeuten mit 75% wurden, einer Vorschrift von Paterson folgend, mit Natriumhydrid als Base erzielt, wobei die Reaktionsdauer von 60 bis 72 Stunden jedoch recht lang war.<sup>[202]</sup> Das Diastereomerenverhältnis vom C10:C11-(*Z*)- zum C10:C11-(*E*)-Isomer betrug unter optimierten Reaktionsbedingungen etwa 7:1.

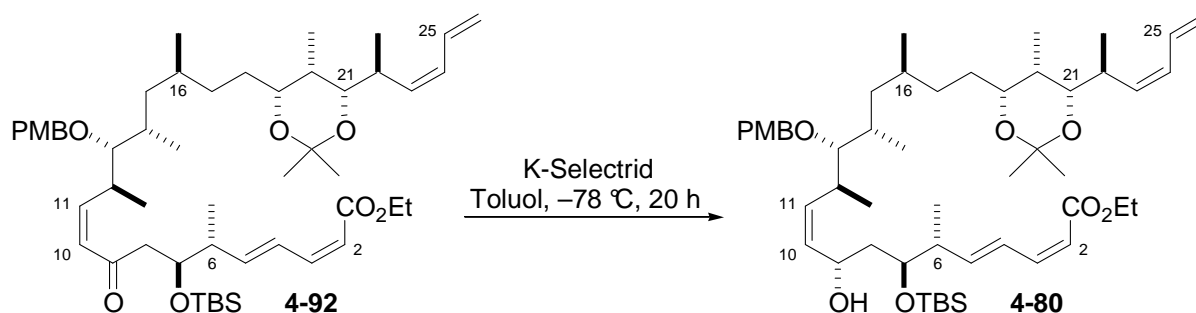


**Abb. 119:** Fragmentkupplung mittels Still-Gennari-Olefinierung

Mit der Still-Gennari-Olefinierung unter Verwendung von Natriumhydrid als Base ist eine gute Methode zur Fragmentkupplung mit reproduzierbar guter Ausbeute und zur stereoselektiven Etablierung der C10:C11-(*Z*)-Doppelbindung gefunden worden.

#### 4.6.4 Diastereoselektive Reduktion der C9-Carbonylgruppe

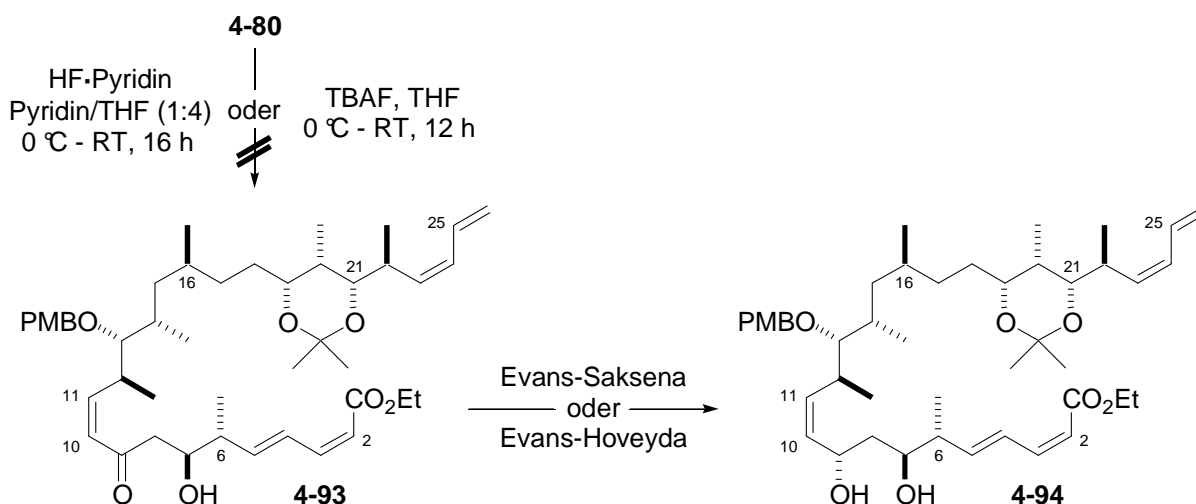
Nach erfolgreicher Still-Gennari-Olefinierung wurde versucht die C9-(S)-Stereochemie durch Reduktion der Carbonylgruppe zu etablieren. Der erste Versuch orientierte sich dabei erneut an Patersons Synthese der 3. Generation von (+)-Discodermolid.<sup>[202]</sup>



**Abb. 120:** Etablierung der C9-(S)-Stereochemie durch Reduktion mit K-Selectrid®

Bei Reduktion mit K-Selectrid® (Kalium-tri-sec.-butylborhydrid) zeigte sich bei DC-Kontrolle des Reaktionsverlaufes nur ein Spot, allerdings bei einem für das gewünschte Produkt zu niedrigen  $R_f$ -Wert (0.52 anstatt 0.65, EtOAc/*n*-Hexan, 1:2). Die Analyse der NMR-Spektren ergab, dass neben der Reduktion der C9-Carbonylgruppe die C10:C11-(Z)-Doppelbindung isomerisiert und somit das C10:C11-(E)-Isomer von Allylalkohol **4-80** erhalten wurde.

Nachdem die direkte Reduktion des  $\alpha',\beta'$ -ungesättigten  $\beta$ -Silyloxyketons **4-92** mit K-Selectrid zur Isomerisierung der C10:C11-(Z)-Doppelbindung führte, wurde eine andere Strategie für die Etablierung der C9-(S)-Stereochemie untersucht. Dazu sollte zuerst der  $\beta$ -ständige C7-Silylether gespalten und das resultierende  $\beta$ -Hydroxyketon anschließend unter Evans-Hoveyda<sup>[149]</sup> oder Evans-Saksena-Bedingungen<sup>[143]</sup> *anti*-diastereoselektiv reduziert werden (**Abb. 121**).



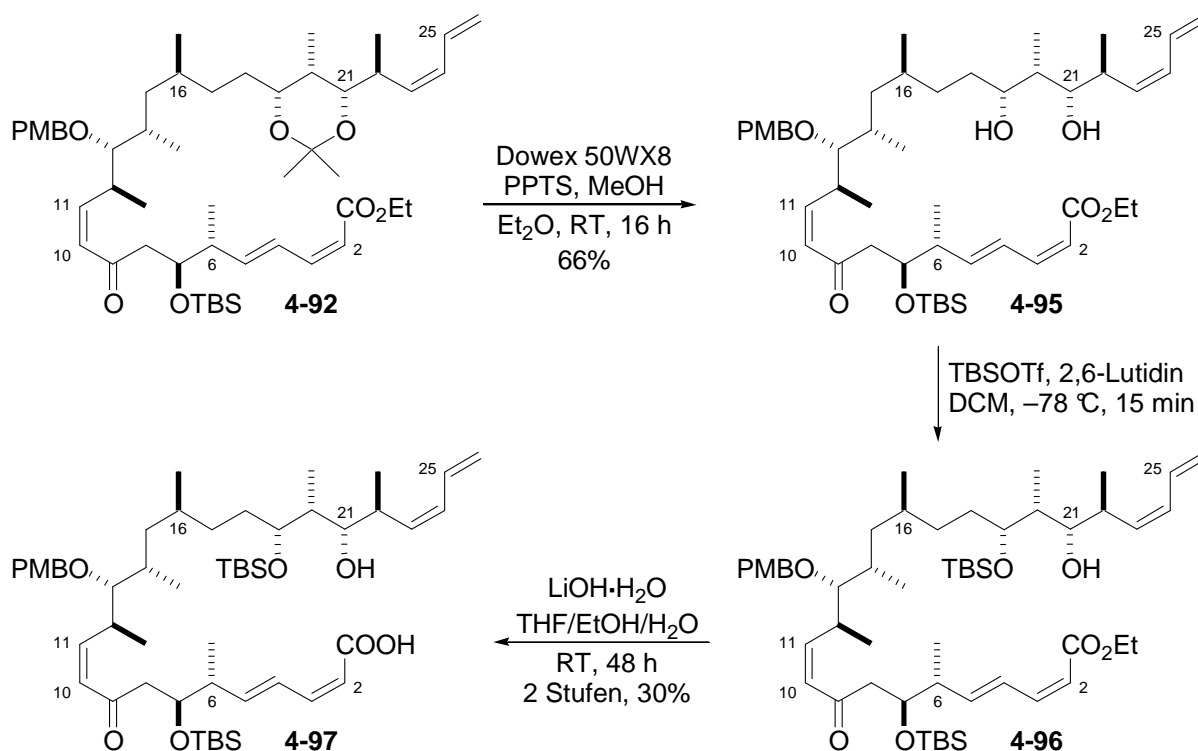
**Abb. 121:** Versuch der Etablierung der C9-(S)-Stereochemie durch TBS-Entschützung sowie anschließende *anti*-selektive Evans-Saksena- bzw. Evans-Hoveyda-Reduktion

Für die Entschützung der C7-Hydroxylgruppe wurden zwei Methoden untersucht, wobei entweder HF-Pyridin-Komplex in einer 4:1-Mischung aus THF und Pyridin oder TBAF in THF verwendet wurde. Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen entstand jedoch beidesmal eine untrennbare Mischung verschiedener, nicht näher bestimmter Nebenprodukte, so dass dieser Ansatz zur Etablierung der C9-Stereochemie nicht weiter verfolgt wurde.

Stattdessen lag nun der Fokus auf dem Ringschluss durch Makrolaktonisierung, nach dem erneut die stereoselektive Reduktion der C9-Carbonylgruppe untersucht werden sollte. Für die Makrolaktonisierung sollten Bedingungen evaluiert werden, unter welchen möglichst keine Isomerisierung der C2:C3-(*Z*)-Doppelbindung auftritt, wie dies beispielsweise bei Prusov und Curran der Fall war.<sup>[174,34]</sup>

#### 4.6.5 Versuch der Darstellung von *seco*-Säure 4-97

Für die Darstellung von *seco*-Säure 4-97 wurde zunächst die Acetalschutzgruppe entfernt und anschließend selektiv die sterisch weniger gehinderte C19-(*R*)-Hydroxylgruppe silyliert. Danach sollte die basische Verseifung des Ethylesters zur entsprechenden *seco*-Säure 4-97 erfolgen (**Abb. 122**).



**Abb. 122:** Untersuchte Route zur Darstellung von *seco*-Säure 4-97

Die Entschützung der C19- und C21-Hydroxylgruppe erfolgte unter Verwendung von PPTS und eines Kationentauschers (DOWEX 50WX8-100) in Gegenwart von Methanol, wodurch Diol 4-95 mit 66% Ausbeute, bezogen auf das zurückgewonnene Edukt erhalten wurde.<sup>[203]</sup>

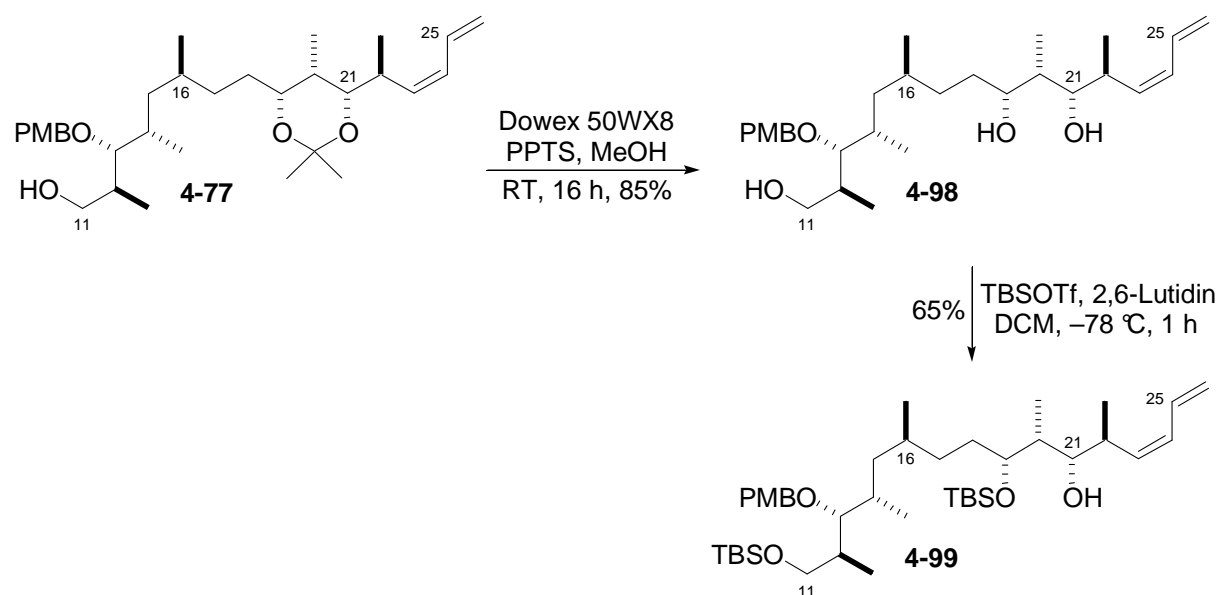
Bei einem ersten Ansatz mit ( $\pm$ )-CSA und Ethanol, jedoch ohne Kationentauscher, konnte Diol **4-95** nicht isoliert werden. Anschließend wurde selektiv die C19-Hydroxylgruppe mit *tert*-Butyl(dimethylsilyl)trifluormethansulfonat (TBSOTf) und 2,6-Lutidin als Base, silyliert und der in nahezu quantitativer Ausbeute erhaltene Hydroxyester zur Verseifung eingesetzt. Mit Lithiumhydroxid-Monohydrat in einer 3:2:1-Mischung aus THF, Ethanol und Wasser wurde der Hydroxyester zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt, bis dieser vollständig umgesetzt war. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung konnten *seco*-Säure **4-97** mit 30% Ausbeute isoliert werden. Bei der Messung des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums zersetzte sich diese, so dass keine Analytik der reinen Substanz vorliegt.

Die Instabilität in Deuteriochloroform sämtlicher  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone und Allylalkohole stellte ein Problem bei der Analytik dieser Substanzen dar, da selbst mit über neutralem Aluminiumoxid filtriertem  $\text{CDCl}_3$  vergleichsweise rasch Zersetzung bzw. Isomerisierung der jeweiligen Substanzen eintrat.

Nach der Darstellung von *seco*-Säure **4-97** wurde der oben beschriebene Syntheseweg abgebrochen, da keine ausreichenden Substanzmengen für weitere Ansätze zur Verfügung standen.

#### 4.6.6 Darstellung des freien C21-Alkohols **4-99**

Mit der noch vorhandenen Menge an Alkohol **4-77** wurde die Darstellung des sekundären Alkohols **4-99** untersucht, welcher anschließend mit einer entsprechenden C1-C10-Säure verestert werden könnte.



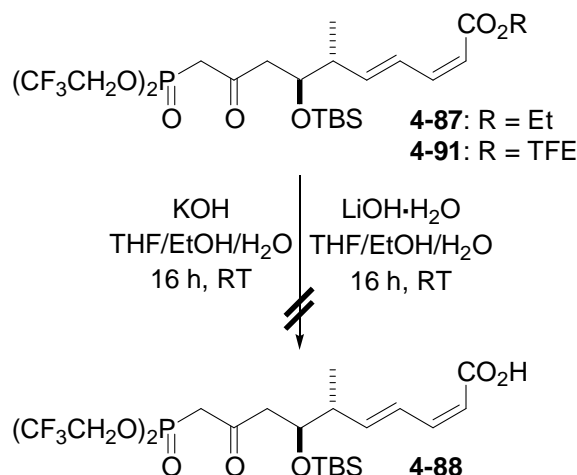
**Abb. 123:** Darstellung des freien C21-Alkohols **4-99** aus Acetonid **4-77**

Die Diolentschützung erfolgte unter Verwendung von PPTS und eines Kationenauschers (DOWEX 50WX8-100) in Gegenwart von Methanol bei Raumtemperatur, wodurch Triol **4-98** mit 85% Ausbeute erhalten wurde. Anschließend erfolgte die regioselektive Schützung der primären C11- und der sekundären C19-Hydroxylgruppe in Gegenwart der sterisch stärker gehinderten C21-Hydroxylgruppe mit TBSOTf. Die Ausbeute an C21-Alkohol war mit 65% nicht sehr hoch, was sicherlich noch verbessert werden kann.

Als nächstes wurde die Verseifung von Ester **4-87** und Ester **4-91** zu Säure **4-88** untersucht, welche zur Veresterung von Alkohol **4-99** genutzt werden könnte.

#### 4.6.7 Versuch der Verseifung von Ester **4-87** und Ester **4-91**

Die Versuche zur Darstellung von Säure **4-88** wurden unter Verwendung von Ester **4-87** oder Ester **4-91** durchgeführt. Jedoch konnte weder mit Lithiumhydroxid oder Kaliumhydroxid als Base die gewünschte Säure **4-88** isoliert werden. Da bei der DC-Kontrolle ein Spot auf der Basislinie zu erkennen ist, wird vermutet dass neben dem Ester auch das Phosphonat zur entsprechenden Phosphonsäure hydrolysiert wurde.

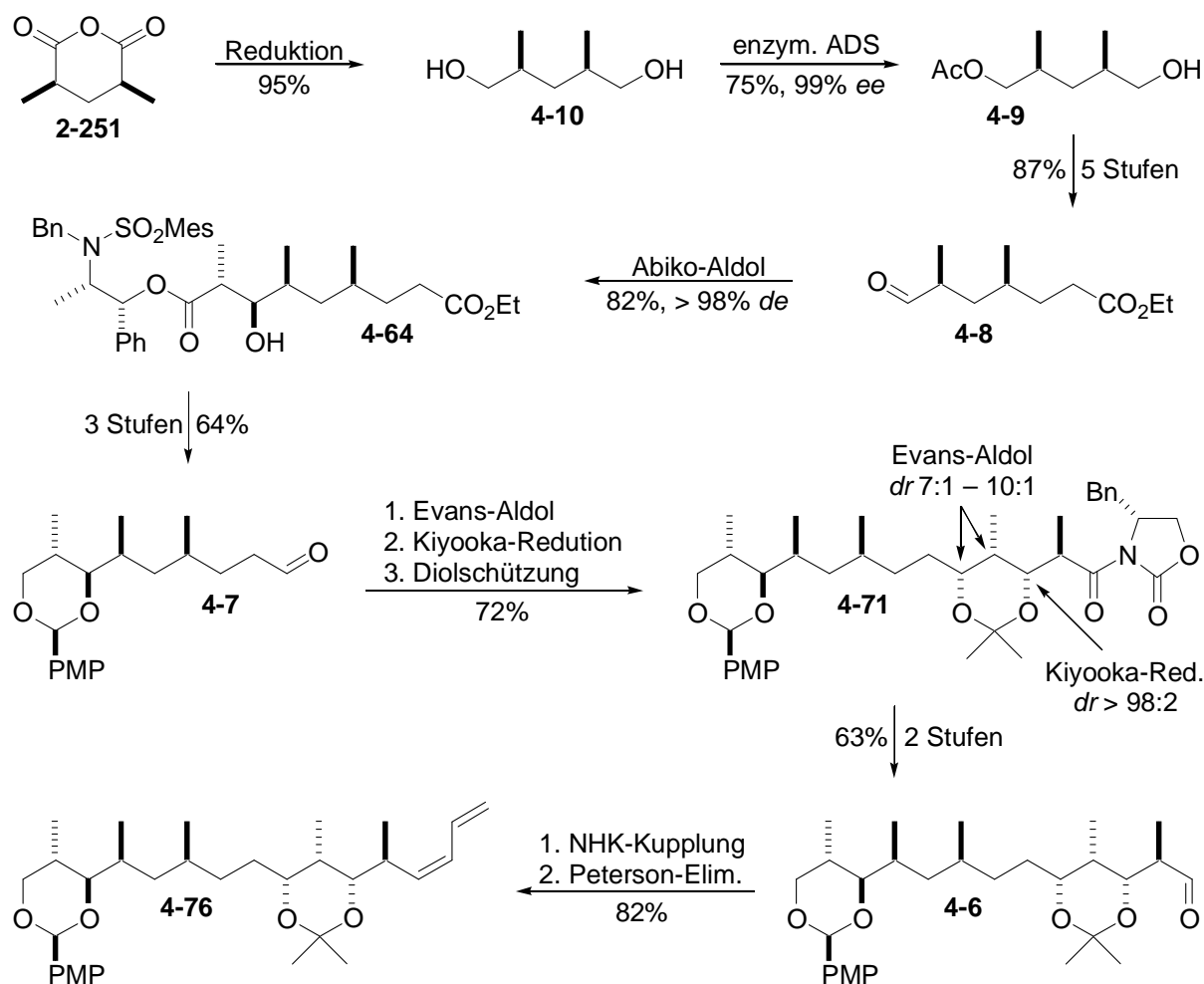


**Abb. 124:** Versuch der Darstellung von Säure **4-88** aus den entsprechenden Estern

Da die Verseifung der beiden Ester nicht zur gewünschten Säure führte, wurden an dieser Stelle die Untersuchungen zur Synthese von (-)-Dictyostatin (**1-1**) beendet.

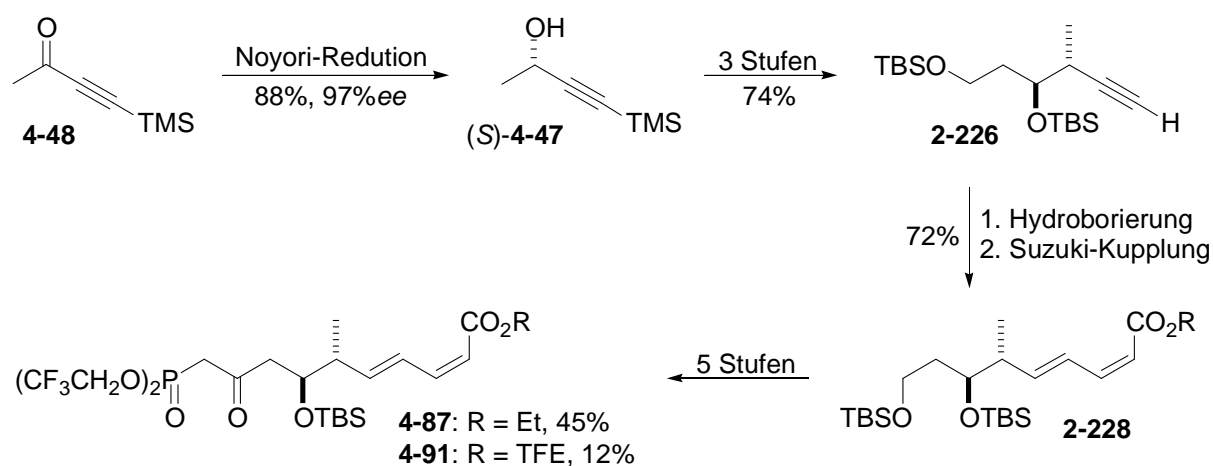
## 4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Auch wenn im Rahmen dieser Arbeit die Totalsynthese von Dictyostatin nicht erreicht wurde, so wurden doch wichtige neue Erkenntnisse für eine effiziente, stereoselektive und zudem relativ kostengünstige Synthese gewonnen: die Synthese von Alkohol (+)-**4-9**, in welchem das C14,C16-*syn*-Dimethylmotiv bereits vorhanden ist, konnte in Bezug auf Ausbeute und Enantioselektivität wesentlich verbessert werden. Mit der Abiko-Aldol-Addition wurde eine hochdiastereoselektive Methode zur Fertigstellung der C12-C14-Stereotriade etabliert. Nach nur drei weiteren Stufen konnte die komplette C19-C22-Stereotetrad mittels Dipropionat-Evans-Aldol-Addition und anschließende Kiyooka-Reduktion im oberen Fragment eingeführt werden. Durch die Schützung des 1,3-Diols als Acetonid konnte die relative Konfiguration der beiden Hydroxylgruppen überprüft werden. Die Etablierung der terminalen Dien-Einheit wurde, wie von Paterson beschrieben, durch Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion und Peterson-Eliminierung erreicht. Somit konnten alle wichtigen Strukturelemente des oberen Fragmentes, auch ohne die Verwendung von Silylschutzgruppen, etabliert werden.



**Abb. 125:** Überblick über Etablierung der wichtigen Strukturelemente im oberen Fragment

Die Synthese des unteren Fragmentes konnte dahingehend verbessert werden, dass die Darstellung von Propargylalkohol (S)-**4-47** nicht durch kinetische Resolution des Racemates sondern durch Noyori-Reduktion des entsprechenden Propargylketons **4-48** erfolgt. Dadurch konnte selektiv das gewünschte Enantiomer dargestellt werden und zudem wurde die teure Reduktion des Succinates mit DIBAL-H vermieden. Die Etablierung der C6,C7-Stereochemie erfolgte, bei geringfügig besserer Ausbeute entsprechend dem von Julia Jägel untersuchten Weg durch Marshall-Tamaru-Reaktion.<sup>[169]</sup> Bei der Einführung des C1-C5-(2Z,4E)-Dienoats durch Suzuki-Kreuzkupplung konnte die Ausbeute im Verlauf dieser Arbeit auf bis zu 72% gesteigert werden. Bei der Darstellung von  $\beta$ -Ketophosphonat **4-87** wurde als Nebenprodukt der entsprechende 2,2,2-Trifluoethylester **4-91** gebildet, welcher jedoch ebenso für die Still-Gennari-Olefinierung verwendet werden könnte.



**Abb. 126:** Überblick über die Synthese von  $\beta$ -Ketophosphonat **4-87**

Ausgehend von trockenem 3-Butin-2-ol umfasst die Reaktionssequenz für die Darstellung von  $\beta$ -Ketophosphonat **4-87** zwölf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 15%. Auf diesem Weg lassen sich einfach ausreichend große Mengen des unteren Fragmentes darstellen.

Mit der Still-Gennari-Olefinierung wurde eine stereoselektive Methode zur Fragmentkupplung und zur Einführung der C10:C11-(Z)-Doppelbindung etabliert. Dabei ist sowohl die Ausbeute mit 75% als auch die Diastereoselektivität ( $Z/E = 7:1$ ) für die Komplexität der Substrate sehr gut. Die Instabilität des resultierenden Ketoenons machte die weiteren Untersuchungen und die spektroskopische Charakterisierung der Produkte vergleichsweise schwierig, weshalb bei weitergehenden Untersuchungen dieser Syntheseroute primär eine Lösung für dieses Problem gefunden werden muss.

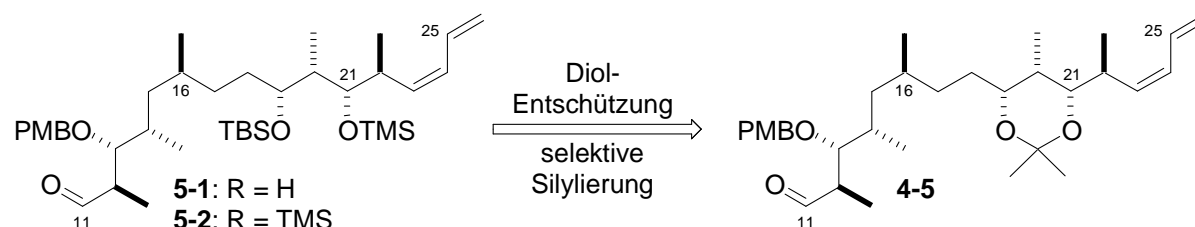
Basierend auf den bisher gewonnenen Erkenntnissen wird im nachfolgenden Kapitel **5** ein Ausblick für die mögliche Fertigstellung der Totalsynthese von (-)-Dictyostatin gegeben.



## 5 Ausblick

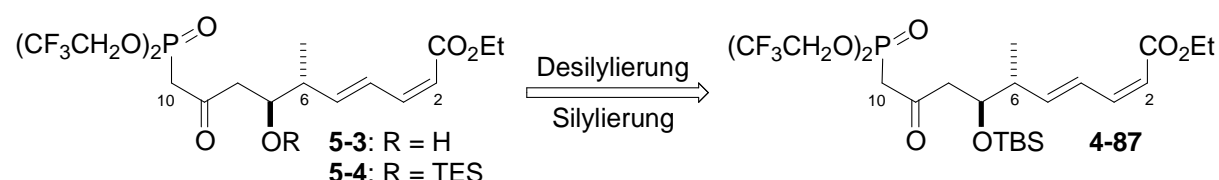
Die Still-Gennari-Olefinierung hat sich im Laufe dieser Arbeit als Methode der Wahl zur Fragmentkupplung von Aldehyd **4-5** und  $\beta$ -Ketophosphonat **4-87** und damit zur Etablierung der C10:C11-(*Z*)-Doppelbindung herausgestellt. Aufgrund der Instabilität des resultierenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons muss die Zahl der nachfolgenden Stufen wesentlich reduziert und eine direkte Methode zur diastereoselektiven Reduktion etabliert werden.

Um die Zahl der Reaktionsschritte nach der Fragmentkupplung zu minimieren und zudem eine *anti*-selektiven Reduktion des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons zu ermöglichen, werden für das obere und untere Fragment Änderungen bei den Schutzgruppen vorgeschlagen, welche sich in wenigen Schritten erreichen lassen sollten.



**Abb. 124:** Änderung der Schutzgruppen im oberen Fragment

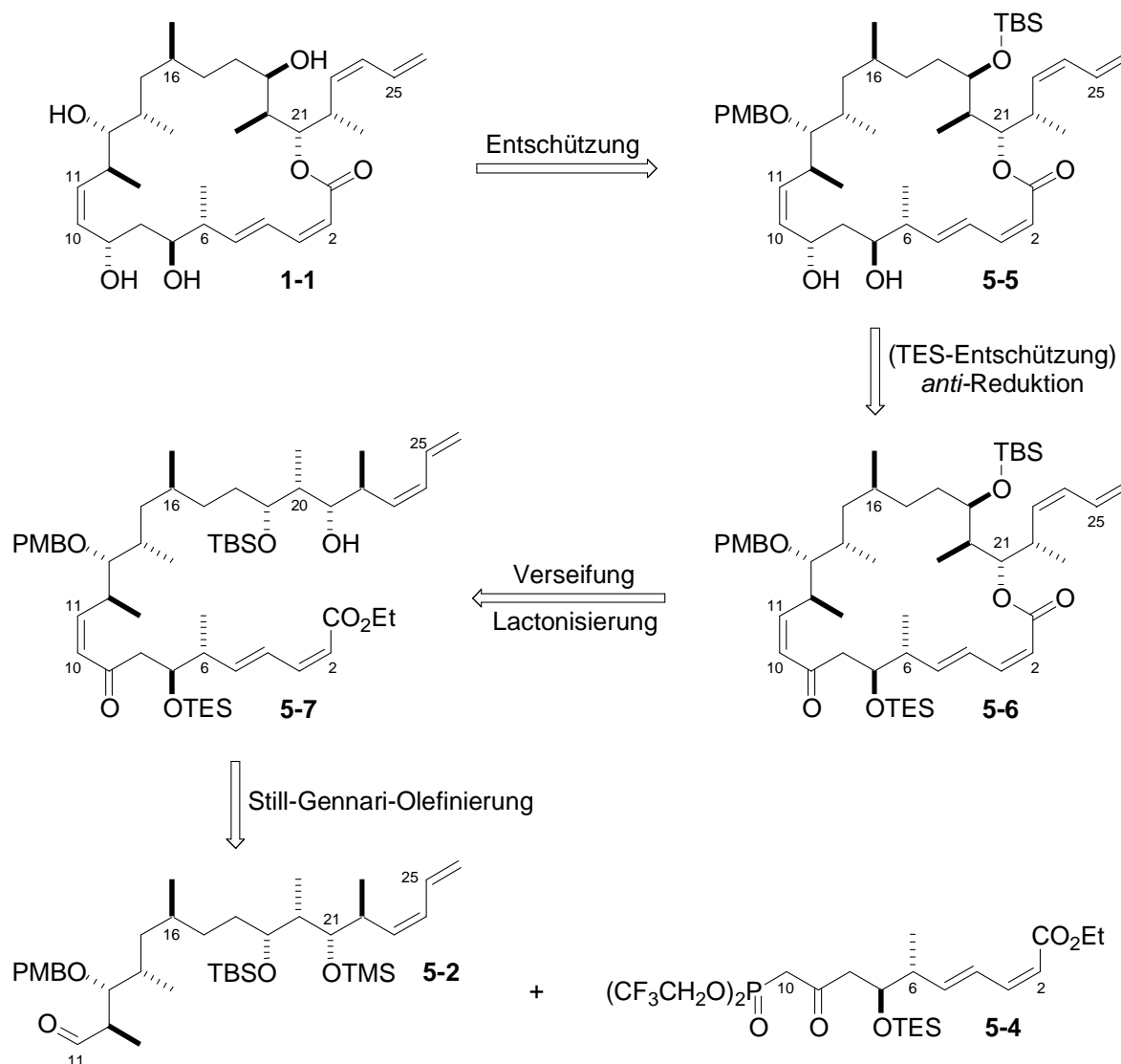
Analog zur Reaktion mit Alkohol **4-77** wird bei Aldehyd **4-5** die Acetonidschutzgruppe im Säuren entfernt und anschließend wird selektiv der sterisch weniger gehinderte C19-Alkohol mit TBSOTf silyliert bevor die sterisch gehindertere C21-Hydroxylgruppe mit TMSCl in den entsprechenden Silylether überführt wird (**Abb. 124**).



**Abb. 125:** Änderung der Schutzgruppe im unteren Fragment

Im unteren Fragment wird die vergleichsweise stabile TBS-Schutzgruppe entfernt und durch die TES-Schutzgruppe ersetzt (**Abb 124**), welche sich leichter entfernen lässt, wodurch nach der Kupplung der Zugang zum entsprechenden  $\beta$ -Hydroxyketon erleichtert werden soll.

Die Komplettierung der Synthese könnte durch Still-Gennari-Olefinierung von Aldehyd **5-2** mit  $\beta$ -Ketophosphonat **5-4** beginnen, bei deren Aufarbeitung zudem die TMS-Schutzgruppe solvolysiert wird. Der Verseifung des Esters folgt die Makrolactonisierung, entweder direkt oder nach Bildung des entsprechenden Säurechlorides mit Hilfe des Ghosez-Reagenzes.<sup>[50]</sup> Darauf hin wird die C7-Hydroxylgruppe desilyliert und das resultierende  $\beta$ -Hydroxyketon durch Evans-Hoveyda- oder Evans-Saksena-Bedingungen *anti*-diastereoselektiv reduziert. Die Totalsynthese von Dictyostatin würde durch vollständige Entschützung abgeschlossen.



**Abb. 126:** Mögliche Syntheseroute zur Komplettierung der Synthese von (-)-Dictyostatin

Damit würde die Totalsynthese von (-)-Dictyostatin (1-1), ausgehend von Alkohol 4-9, ebenso wie Ramachandrans Synthese 26 lineare Stufen umfassen. Dabei kann Aldehyd 4-5 mit einer Gesamtausbeute von etwa 22% über 18 Stufen dargestellt werden. Insgesamt könnte diese Syntheseroute eine vergleichbar gute Ausbeute ergeben, wie jene die Paterson in seiner Synthese erzielte.<sup>[12]</sup>

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Arbeitstechniken

Reaktionen in absoluten Lösungsmitteln werden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Dazu werden alle Glasgeräte in einem Trockenschrank bei 75 °C getrocknet, mit Hilfe einer Ölpumpe RV5 der Firma EDWARDS evakuiert und anschließend mit Argon der Reinheit 4.8 bzw. Stickstoff der Reinheit 5.0 geflutet. Bei Bedarf werden Glasgeräte von außen mit einem Heißluftfön (300 °C) erhitzt, evakuiert und erneut geflutet. Die Zugabe von Flüssigkeiten erfolgt mit Hilfe von Spritzen durch Septen hindurch und Feststoffe werden im Inertgasgegenstrom zugegeben.

#### 6.1.1 Chemikalien und Lösungsmittel

Die in Synthese und Analytik verwendeten Chemikalien werden von den Firmen ACROS, SIGMA ALDRICH, FLUKA, LANCASTER, TCI EUROPE, ABCR und MERCK bezogen und, wenn nicht anders erwähnt, ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Sämtliche Lösungsmittel für Reaktionen und für die Säulenchromatographie werden vor Gebrauch destilliert. Bei feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen werden die Lösungsmittel nach gängigen Methoden absolutiert.<sup>[204]</sup> Der verwendete Petrolether hat einen Siedebereich von 40 – 60 °C. Der frisch destillierte Diethylether wird über KOH-Plätzchen in Braunglasflaschen aufbewahrt.

Porcine Pancreatic Lipase (PPL): Fluka 62300, Pulver; ~20 U/mg, 100 g

Pseudomonas Fluorescens Lipase (PFL): Amano Lipase AK, 534730; >2.0 U/mg, 10 g  
Fluka 71548, Pulver; 2.2 U/mg, 5 g

#### 6.1.2 Präparative Chromatographie

Die säulenchromatographische Aufreinigung von Substanzen wird mit Kieselgel der Firmen MERCK, ACROS und MACHEREY & NAGEL (40-63 µm Korngröße) bei 0.1 bis 0.5 bar Überdruck durchgeführt. Für die Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie werden Fertigfolien SIL G/UV254 der Firma MACHEREY & NAGEL verwendet. Die Detektion der Substanzen erfolgt unter UV-Licht (Wellenlänge 254 nm) sowie durch Entwicklung mit Permanganat- oder Molybdat-Lösung. Die typische Säulenlänge beträgt, soweit nicht anders angegeben, 15 cm.<sup>[205]</sup>

Molybdat-Lösung: 20.0 g Ammoniummolybdat, 0.4 g Cer(IV)-sulfat, 358 mL  
Wasser, 42 mL 96%ige Schwefelsäure

Permanganat-Lösung: 4.0 g Kaliumpermanganat, 20.0 g Kaliumcarbonat, 400 mL Wasser

## 6.2 Spektroskopie und Analytik

### 6.2.1 High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Analytische HPLC-MS Messungen werden auf einem HP 1100 Series Chromatographen der Firma HEWLETT PACKARD, welcher mit einem Elektronenspray-Ionisations-(ESI)-Massenspektrometer G1946C der Firma AGILENT gekoppelt ist, durchgeführt. Reaktionskontrollen werden über eine *reversed-phase*-Kieselgelsäule (Nucleosil 100-5 C-18 HD, 5  $\mu\text{m}$ , 70 $\times$ 3 mm ID) der Firma MACHEREY NAGEL unter Verwendung 5 mM NaCl-Lösung und Acetonitril durchgeführt, wobei ein Gradient von 0-10-15-17-20 min mit 20-80-80-99-99 % Acetonitril in 5 mM NaCl-Lösung gefahren wird. Die Flussrate beträgt konstant 0.5 mL min<sup>-1</sup> bei einer Säulentemperatur von 25 °C und die Detektion mit dem ESI-Spektrometer erfolgt im Positiv-Modus mit einer Fragmentor-Spannung von 40 eV. Die Zerstäuberkammer wird mit einem konstanten Stickstoffstrom von 13 L min<sup>-1</sup> betrieben. Unter diesen Bedingungen wird im Massenspektrometer jeweils das [M+Na]<sup>+</sup>-Signal der Substanzen detektiert.

### 6.2.2 <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren werden an einem BRUKER AVANCE 400 (Aufnahmefrequenz 400 MHz) aufgenommen. Als Referenzstandard dient das Restsignal der undeuterten Lösungsmittelanteile von deuteriertem Chloroform, *d*-Aceton oder *d*-DMSO. Chemische Verschiebungen  $\delta$  sind in [ppm] und die Kopplungskonstanten  $J$  in [Hz] angegeben. Bei den in Chloroform aufgenommenen Spektren wird das Signal der undeuterten Anteile bei 7.25 ppm als Standard verwendet. Das Lösungsmittel und die Sendefrequenzen sind zusammen mit den spektroskopischen Daten aufgeführt. Zur Beschreibung von Signalform und Signalmultiplizität dienen die folgenden Abkürzungen br (breit), s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett) und m (Multipllett) oder Kombinationen davon, wie beispielsweise ddt für Dublett vom Dublett vom Triplet.

### 6.2.3 <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie

Die Aufnahme der <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (Aufnahmefrequenz 100 MHz) erfolgt ebenfalls an dem Gerät BRUKER AVANCE 400. Als interner Standard dient im Falle von Chloroform der mittlere Peak des Lösungsmittelsignals bei 77.0 ppm. Sämtliche Spektren sind <sup>1</sup>H-breitband-entkoppelt aufgenommen.

Die Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoffsignale wird durch Analyse von H,H-COSY-, HSQC- und <sup>13</sup>C-DEPT-Aufnahmen vorgenommen. Die Auswertung der NMR-Daten erfolgt mit Hilfe des Softwarepakets 2D (1D) NMR Manager 5.0 der Firma ACD.

### 6.2.3 Schmelzpunktbestimmung

Schmelzpunkte werden an einem B-540 Schmelzpunktapparat der Firma BÜCHI bestimmt.

### 6.2.4 Massenspektrometrie

Elektronenstoß-Ionisations-Massenspektren (EI-MS) werden an einem TSQ-70 Triple-Stage-Quadrupol-Massenspektrometer der Firma FINNIGAN-MAT mit 70 eV Beschleunigungsspannung aufgenommen. Hochaufgelöste Elektronenstoß-Ionisations- und Feld-Desorptions-Massenspektren (FD-MS) werden an einem AMD-modifizierten 711 A-Gerät der Firma FINNIGAN-MAT aufgenommen. Empfindliche Substanzen werden durch hochaufgelöste FT-ICR-Spektrometrie mit Elektronenspray-Ionisierung (ESI) an einem DALTONIC APEX-2 der Firma BRUKER untersucht. Alle Signale sind als Masse zu Ladungs-Verhältnis ( $m/z$ ) angegeben, wobei die Intensitäten [%] in Relation zum Basispeak (100%) angegeben sind.

### 6.2.5 IR-Spektroskopie

Die Aufnahme von FT-IR-Spektren werden an einem FT-IR-430-Spektrometer der Firma JASCO durchgeführt. Flüssigkeiten werden im Transmissionsverfahren zwischen zwei Kaliumbromidplättchen vermessen. Feststoffe werden unter Reflexion als Kaliumbromid-Substanz-Pulvermischung vermessen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen  $\nu_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] angegeben. Die relativen Bandenintensitäten sind dabei wie folgt abgekürzt: w = schwach, m = mittel, s = stark, vs = sehr stark, br = breit.

### 6.2.6 Polarimetrie

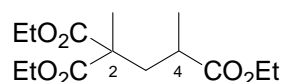
Die spezifischen Drehwerte  $\alpha$  chiraler Substanzen mit der Einheit [°] werden an einem Perkin-Elmer-Instruments Polarimeter Modell 341 bzw. einem Polarimeter P-1020 der Firma JASCO bei einer Wellenlänge von 589 nm (D-Natriumlinie) gemessen. Die Werte für die optische Rotation werden in einer Küvette von 10 cm Länge bei 25 °C aufgenommen. Die Werte sind wie folgt angegeben:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (Konzentration, Lösungsmittel). Die Einheit der Konzentration  $c$  ist dabei g/100 mL und als Lösungsmittel werden trockenes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$  oder EtOH verwendet.

## 6.3 Arbeitsvorschriften

Die Nummerierung der Strukturen in diesem Kapitel erfolgte nicht immer gemäß den IUPAC-Regeln. Dies dient der übersichtlicheren Benennung der Atome bei der Zuordnung der Signale in Kernresonanzspektren. Die in diesem Abschnitt angegebenen Literaturstellen geben nicht immer die erste Synthese der abgebildeten Verbindung an, sondern sie enthalten die der präparativen Ausführung zu Grunde liegenden Arbeitsvorschriften.

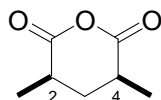
### 6.3.1 Synthese literaturbekannter Verbindungen und Reagenzien

#### Triethylpentan-2,2,4-tricarboxylat (**4-32**)



Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkkolben Natrium (2.31 g, 0.10 mmol, 0.5 eq.) in abs. EtOH (80mL) gelöst und anschließend langsam Diethylmethylmalonat (**4-30**) (25.2 mL, 0.20 mol, 1.0 eq.) zugetropft. Die Reaktionslösung wird zehn Minuten gerührt, bevor über einen Zeitraum von drei Stunden hinweg tropfenweise Ethylmethacrylat (**4-31**) (33.6 mL, 0.2 mmol, 1.0 eq.) zugegeben wird. Über Nacht wird bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Essigsäure auf pH7 eingestellt, bevor die leichtflüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt werden. Der ölige Rückstand wird mit Wasser (50 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden intensiv über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt, wodurch Tricarboxylat **4-32** (54.8 g, 0.19 mmol, 95%) als nahezu farbloses, viskoses Öl erhalten wird.<sup>[173c]</sup>

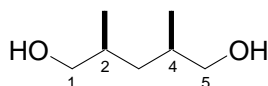
#### *meso*-2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid (**2-251**)



In einem Rundkolben wird Tricarboxylat **4-32** (54.8 g, 0,19 mmol, 1.0 eq.) in Eisessig (160 mL, 2.85 mol, 15.0 eq.) gelöst, bevor Salzsäure (37%ig, 50 mL) zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht am Rückfluss erhitzt wird. Die Temperatur des Heizbades wird auf 60 °C eingestellt und der Rückflusskühler durch eine Destillationsbrücke ersetzt, bevor die flüchtigen Bestandteile im Wasserstrahlvakuum entfernt werden. Das restliche Wasser wird durch zweimalige azeotrope Destillation im Vakuum (20 mbar, 40 °C) mit dest. Toluol (je 100 mL) entfernt. Die resultierende, kristalline Dimethylglutarsäure wird mit Acetanhydrid (54.3 mL, 0.57 mol, 3.0 eq.) versetzt und 90 Minuten am Rückfluss erhitzt, bevor die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt werden. Der Rückstand wird im Vakuum (0.1 mbar, 105 °C) unter Luftkühlung fraktioniert destilliert und das so erhaltene farblose Öl mit EtOAc (50 mL) und Hünigs-Base (5.0 mL, 0.03 mol, 0.15 eq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird fünfzehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie zwei Stunden bei 4 °C in den Kühlschrank und anschließend über Nacht bei -25 °C in den Gefrierschrank gestellt wird. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert und mit kaltem EtOAc gewaschen. Die leichtflüchtigen Bestandteile der Mutterlauge werden im Vakuum entfernt und die

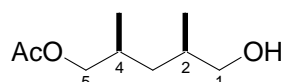
kastanienbraune, kristalline Masse wird bei 60 °C aus EtOAc (20 mL) umkristallisiert. Beide Kristallfraktionen werden vereinigt und für eine Stunde im Vakuum (0.1 mbar) getrocknet, wodurch *meso*-Anhydrid **2-251** (21.6 g, 152 mmol, 80%) in Form von farblosen Kristallen erhalten wird.<sup>[173c]</sup>

*meso*-2,4-Dimethylpentan-1,5-diol (**4-10**)



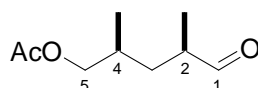
Unter Inertgas wird in einem trockenen DHK mit Rückflusskühler und Überdruckventil LiAlH<sub>4</sub>-Pulver (9.1 g, 0.24 mol, 1.2 eq.) in abs. THF (150 mL) suspendiert und bei Raumtemperatur langsam eine Lösung von *meso*-Anhydrid **2-251** (28.4 g, 0.20 mol, 1.0 eq.) in abs. THF (250 mL) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird zwei Stunden am Rückfluss erhitzt bevor unter Eiskühlung mit Wasser (9.1 mL), Natronlauge (15%ig, 9.1 mL) und erneut Wasser (27.3 mL) gequenchet wird. Die graue Suspension wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, der weiße Niederschlag über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> abfiltriert und dieser mit THF (2 × 200 mL) gewaschen. Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer entfernt und das farblose Rohprodukt im Hochvakuum (0.2 mbar, 87 °C) fraktioniert destilliert, wodurch das reine, *meso*-Diol **4-10** (25.0 g, 189 mmol, 95%) als farbloses, hochviskoses Öl erhalten wird.<sup>[180]</sup>

(2*R*,4*S*)-5-Acetoxy-2,4-dimethyl-1-pentanol (**4-9**)

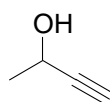


In einem Rundkolben wird *meso*-Diol **4-10** (38.3 g, 290 mmol, 1.0 eq.) in destilliertem und über KOH aufbewahrten Et<sub>2</sub>O (1.2 L) gelöst und nacheinander werden Lipase Amano AK (1.5 g) und Vinylacetat (67.2 mL, 730 mmol, 2.5 eq.) zugegeben, ein Trockenrohr aufgesetzt und die Suspension für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Ist nach DC-Kontrolle kein Diol **4-10** mehr vorhanden wird die Lipase mittels einer Fritte (Por.4) abgetrennt, mit dest. Et<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet und für den weiteren Gebrauch im Kühlschrank gelagert. Die leichtflüchtigen Bestandteile des Filtrats werden im Vakuum entfernt und das farblose Rohprodukt in zwei Portionen aufgeteilt und säulenchromatographisch (12.0 cm × 15 cm, Et<sub>2</sub>O/PE, 1:3 – 1:1) aufgereinigt, wodurch Alkohol **4-9** (39.5 g, 217 mmol, 75%, 99% ee) als farbloses, viskoses Öl erhalten wird.<sup>[180]</sup>

R<sub>f</sub> = 0.25 (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2); [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = +12.4° (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

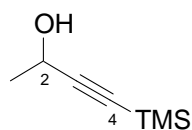
**(2*R*,4*S*)-5-Acetoxy-2,4-dimethylpentanal (4-57)**

Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkcolben PCC (453 mg, 2.10 mmol, 1.4 eq.) in abs. DCM (5 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt, bevor langsam eine Lösung von Alkohol **4-9** (261 mg, 1.50 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (2 mL) zugetropft wird. Das Kühlbad wird entfernt und die dunkle Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor durch Zugabe von abs. Et<sub>2</sub>O (20 mL) gequenchet wird. Der Reaktionskolben wird fünf Minuten ins Ultraschallbad gehängt, die braune Suspension auf eine Filtrationssäule (2.0 cm × 12 cm, Et<sub>2</sub>O) aufgetragen und mit Et<sub>2</sub>O (80 mL) eluiert. Die flüchtigen Bestandteile werden vorsichtig im Vakuum entfernt und das nahezu farblose Rohprodukt säulenchromatographisch (1.5 cm × 15 cm, EtOAc/*n*-Hexan, 1:6 – 1:4) aufgereinigt, wodurch Aldehyd **4-57** (194 mg, 1.13 mmol, 75%) als farbloses Öl erhalten wird.

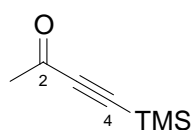
**3-Butin-2-ol (4-46)**

In einem Rundkolben wird K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35 g, 0.25 mol) in wässrigem 3-Butin-2-ol (55%ig, 50 mL) suspendiert und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Et<sub>2</sub>O (50 mL) zugeben und die organische Phase abdekantiert. Es wird noch dreimal Et<sub>2</sub>O (je 50 mL) zugeben und jedes Mal von der orange wässrigen Suspension abdekantiert. Die vereinigten organischen Phasen werden erneut mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28 g, 0.20 mol) versetzt, wiederum zehn Minuten gerührt und anschließend abfiltriert. Zur weiteren Trocknung wird zerstoßenem CaH<sub>2</sub> (5 g, 0.12 mmol) zugegeben und unter Feuchtigkeitsausschluss über Nacht gerührt, bevor von den festen Bestandteilen abfiltriert wird. Durch fraktionierte Destillation (980 mbar, 107 °C) wird trockenes 3-Butin-2-ol (21.0 g, 0.30 mol) als farblose Flüssigkeit erhalten.

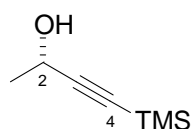


*rac*-4-(Trimethylsilyl)but-3-in-2-ol (**4-47**)

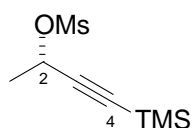
Unter Inertgas werden in einem trockenen 1L-DHK Magnesiumspäne (10.2 g, 420 mmol, 2.0 eq.) vorgelegt und mit abs. Et<sub>2</sub>O bedeckt, bevor eine Lösung von Ethylbromid (31.3 mL, 420 mmol, 2.0 eq.) in abs. Et<sub>2</sub>O (240 mL) mittels Tropftrichter gerade so schnell zugetropft wird, dass die Reaktionslösung gelinde siedet. Nach beendeter Zugabe wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor langsam eine Lösung von trockenem 3-Butin-2-ol (**4-46**) (15.7 mL, 210 mmol, 1.0 eq.) in abs. Et<sub>2</sub>O (120 mL) der dunkelgrauen Reaktionslösung zugetropft wird, wobei ein dunkler Niederschlag entsteht. Bei Zugabe der ersten Portion Trimethylchlorsilan (25.8 mL, 210 mmol, 1.0 eq.) löst sich dieser wieder auf. Die Reaktionslösung wird danach zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor langsam die zweite Portion Trimethylchlorsilan (25.8 mL, 210 mmol, 1.0 eq.) zugetropft und über Nacht gerührt wird. Die milchig trübe Reaktionslösung wird vorsichtig auf eine Mischung aus ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (250 mL) und Eis (250 g) gegossen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N HCl und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (je 100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt. Das ölige, gelbliche Rohprodukt wird im Vakuum (50 mbar, 92 °C) fraktioniert destilliert, wodurch TMS-Butinol *rac*-**4-47** (25.4 g, 178 mmol, 85%) als farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit erhalten wird.<sup>[205]</sup>

4-(Trimethylsilyl)but-3-in-2-on (**4-48**)

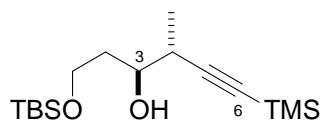
Zu einer Lösung von *rac*-Butinol **4-47** (21.3 mL, 0.15 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (250 mL) wird aktiviertes Mangan(IV)-oxid (156 g, 1.80 mol, 12.0 eq.) in einer Portion zugegeben und die schwarze Suspension eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor über Kieselgur filtriert und der Filtrerrückstand mit DCM (2 × 200 mL) gewaschen wird. Die leichtflüchtigen Bestandteile werden sehr vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt und das gelbliche Rohprodukt im Vakuum (50 mbar, 74 °C) fraktioniert destilliert, wodurch TMS-Butinon **4-48** (17.7 g, 126 mmol, 84%) als leichtbewegliche, farblose Flüssigkeit erhalten wird.<sup>[188]</sup>

**(2S)-4-(Trimethylsilyl)but-3-yn-2-ol (4-47)**

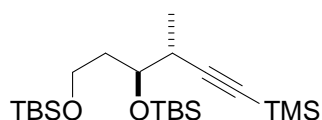
Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkkolben Butinon **4-48** (14.0 g, 0.10 mol) in abs. *i*-PrOH (320 mL) gelöst, bevor eine Lösung von (*S,S*)-Noyori-Ruthenium-Katalysator (540 mg, 0.45 mmol, kat.) in abs. DCM (~5 mL) mittels einer Spritze zugegeben wird. Die violette Reaktionslösung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor die leichtflüchtigen Bestandteile sehr vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt werden. Das schwarzbraune Rohprodukt wird im Vakuum (50 mbar, 92 °C) fraktioniert destilliert, wodurch (*S*)-Butinol **4-47** (12.5 g, 88.2 mmol, 88%, 97% ee) als leichtbewegliche, farblose Flüssigkeit erhalten wird.<sup>[188]</sup>

**(1S)-1-Methyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-ynylmethansulfonat (4-3)**

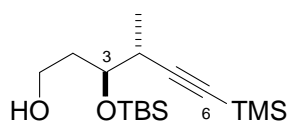
Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkkolben Butinol (*S*)-**4-47** (7.11 g, 50 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (400 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Nacheinander werden mittels einer Spritze Et<sub>3</sub>N (13.6 mL, 100 mmol, 2.0 eq.) und Mesylchlorid (5.8 mL, 75 mmol, 1.5 eq.) langsam zugetropft und die Reaktionslösung für 45 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Nach Zugabe ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (100 mL) wird das Kühlbad entfernt und bei Raumtemperatur die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit DCM (3 × 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (200 mL) und ges. NaCl-Lsg. (200 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Zur Abtrennung der nadelförmigen Et<sub>3</sub>N·HCl-Kristalle wird das Rohprodukt durch eine teilweise mit Watte gefüllte Pipette gepresst, wodurch das ausreichend reine Mesylat (*S*)-**4-3** (10.8 g, 49.0 mmol, 98%) als leicht gelbliches Öl erhalten wird.<sup>[188]</sup>

(3*S*,4*R*)-1-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-methyl-6-(trimethylsilyl)hex-5-in-3-ol (**4-53**)

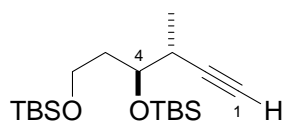
Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkkolben eine homogene Lösung von Pd(OAc)<sub>2</sub> (84 mg, 375 μmol, 0.05 eq.) in abs. THF (50 mL) dargestellt und anschließend auf –78 °C abgekühlt, bevor Triphenylphosphin (98 mg, 375 μmol, 0.05 eq.) zugegeben wird. Ist das Triphenylphosphin vollständig gelöst, werden nacheinander Mesylat (*S*)-**4-3** (1.98 g, 9.0 mmol, 1.2 eq.) und Propionaldehyd **2-49** (1.41 g, 7.5 mmol, 1.0 eq.) zugegeben, bevor anschließend Et<sub>2</sub>Zn-Lsg. (1.0N in *n*-Hexan, 22.5 mL, 22.5 mmol, 3.0 eq.) über einen Zeitraum von fünfzehn Minuten zugetropft wird. Nach beendeter Zugabe wird die Kühltemperatur auf –20 °C eingestellt und die Reaktionslösung über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Die dunkle noch kalte Reaktionslösung wird in ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (150 mL) gegossen, die Emulsion fünfzehn Minuten intensiv gerührt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das dunkelbraune, ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch (4.5 cm × 15 cm, Et<sub>2</sub>O/PE, 1:15 – 1:8) aufgereinigt, wodurch der reine Alkohol **4-53** (1.92 g, 6.10 mmol, 81%) als nahezu farbloses Öl erhalten wird.<sup>[129]</sup>

(3*R*,4*S*)-4,6-Bis-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-methyl-1-trimethylsilyl-hex-1-in (**6-1**)

Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkkolben Alkohol **4-53** (4.25 g, 13.4 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (80 mL) gelöst und auf –78 °C abgekühlt, bevor 2,6-Lutidin (3.12 mL, 26.8 mmol, 2.0 eq.) zugetropft wird. Es wird zehn Minuten gerührt, TBSOTf (4.62 mL, 20.1 mmol, 1.5 eq.) zugetropft und für weitere zehn Minuten bei gleicher Temperatur gerührt, bevor das Kühlbad entfernt und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wird. Die Reaktionslösung wird in einen Scheidetrichter überführt, mit DCM (150 mL) verdünnt und sukzessive mit 1N Salzsäure, Wasser und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (je 80 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das gelbliche Rohprodukt wird säulenchromatographisch (4.5 cm × 15 cm, Et<sub>2</sub>O/*n*-Hexan, 1:40) aufgereinigt, wodurch Alkin **6-1** (5.46 g, 12.7 mmol, 95%) als nahezu farbloses Öl erhalten wird.<sup>[129]</sup>

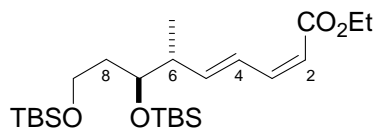
(3*S*,4*R*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-methyl-6-(trimethylsilyl)hex-5-in-1-ol (**6-2**)

In einem trockenen 50 mL-Schlenkkolben wird TMS-Alkin **6-1** (1.00 g, 2.33 mmol, 1.0 eq.) in einer Mischung aus abs. MeOH (25 mL) und abs. Et<sub>2</sub>O (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt, bevor Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (59 mg, 0.23 mmol, 0.1 eq.) zugegeben wird. Nach zehn Minuten wird das Kühlbad entfernt und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (50 mL) wird gequenchet, mit Et<sub>2</sub>O (50 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et<sub>2</sub>O (3 × 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das gelbliche Rohprodukt wird säulenchromatographisch (2.0 cm × 15 cm, Et<sub>2</sub>O/*n*-Hexan, 1:5 – 1:3) aufgereinigt, wodurch Alkohol **6-2** (567 mg, 1.80 mmol, 77%) als farbloses Öl erhalten wird.

(3*R*,4*S*)-4,6-Bis-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-methyl-hex-1-in (**2-226**)

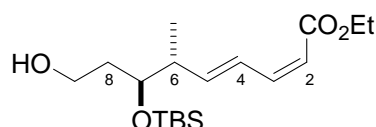
In einem trockenen Rundkolben wird einer Lösung von Alkin **6-1** (1.29 g, 3.00 mmol, 1.0 eq.) in abs. MeOH (10 mL) trockenes K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.62 g, 4.5 mmol, 1.5 eq.) zugegeben und die Suspension 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von halbgesättigter NaCl-Lösung und Et<sub>2</sub>O (je 50 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch (1.5 cm × 15 cm, Et<sub>2</sub>O/*n*-Hexan, 1:30) aufgereinigt wird, wodurch das Alkin **2-226** (1.05 g, 2.94 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten wird.<sup>[169]</sup>

(2*Z*,4*E*,6*R*,7*S*)-7,9-Bis[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-6-methylnona-  
2,4-diensäureethylester (**2-228**)



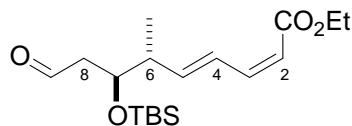
Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkrohr Alkin **2-226** (1.78 g, 5.0 mmol, 1.0 eq.) vorgelegt, Catecholboran (580  $\mu$ L, 5.0 mmol, 1.0 eq.) und Dicyclohexylboran (~25 mg, kat.) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor diese mit abs. Toluol (60 mL) versetzt wird. Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkkolben Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.16 g, 1.0 mmol, 0.2 eq.) in abs. Toluol (60 mL) suspendiert und Ethyl-(2*Z*)-3-iodoacrylat (**2-227**) (634  $\mu$ L, 5.0 mmol, 1.0 eq.) zugegeben, wobei sich das Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> vollständig löst und die Farbe deutlich heller wird. Die Lösung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor langsam die zuvor dargestellte Lösung des Borans zugetropft wird. Nach zehn Minuten wird 2*N* Natronlauge (5.0 mL, 10.0 mmol, 2.0 eq.) zugegeben und die resultierende Emulsion vier Stunden intensiv gerührt, bevor mit Wasser (200 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt, die schwarze wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (4  $\times$  200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und Wasser (je 200 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das nahezu schwarze, ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch (4.0 cm  $\times$  15 cm, EtOAc/*n*-Hexan, 1:50) aufgereinigt, wodurch Ester **2-228** (1.65 g, 3.61 mmol, 72%) als fahlgelbes Öl erhalten wird.<sup>[169]</sup>

(2*Z*,4*E*,6*R*,7*S*)-7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-9-hydroxy-6-methylnona-  
2,4-diensäureethylester (**4-54**)



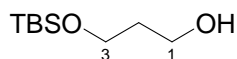
In einem trockenen Schlenkkolben wird Ester **2-228** (1.15 g, 2.52 mmol, 1.0 eq.) in einer Mischung aus abs. Methanol (15 mL) und abs. DCM (30 mL) gelöst und im Eisbad auf 0  $^{\circ}$ C gekühlt. Anschließend wird ( $\pm$ )-Camphersulfonsäure (60 mg, 0.25 mmol, 0.1 eq.) zugegeben und die Reaktionslösung für zwei Stunden bei gleicher Temperatur gerührt. Durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (40 mL) wird gequenchet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3  $\times$  50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (60 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das gelbliche, ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch (2.5 cm  $\times$  15 cm, EtOAc/*n*-Hexan, 1:6 – 1:4) aufgereinigt, wodurch Alkohol **4-54** (750 mg, 2.19 mmol, 87%) als farbloses, viskoses Öl erhalten wird.<sup>[169]</sup>

(2*Z*,4*E*,6*R*,7*S*)-7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-methyl-9-oxonona-2,4-diensäureethylester (**2-224**)

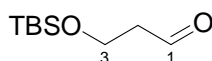


In einem trockenen Schlenkrohr wird Alkohol **4-54** (702 mg, 2.05 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (40 mL) gelöst und abs. Pyridin (1.33 mL, 16.4 mmol, 8.0 eq.) zugetropft, bevor Dess-Martin-Periodinan (958 mg, 2.26 mmol, 1.1 eq.) zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wird. Anschließend wird durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (80 mL) und ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. (40 mL) gequench, mit DCM (80 mL) verdünnt und die Emulsion fünfzehn Minuten intensiv gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (2 × 60 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das gelbe ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch (2.5 cm × 15 cm, Et<sub>2</sub>O/PE, 1:4) aufgereinigt, wodurch Aldehyd **2-224** (586 mg, 1.72 mmol, 84%) als farbloses, viskoses Öl erhalten wird.<sup>[169]</sup>

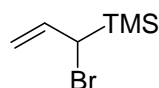
3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]propan-1-ol (**4-52**)



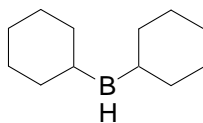
Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkkolben NaH (60%ig in Mineralöl, 8.4 g, 210 mmol, 1.05 eq.) vorgelegt, dieses sukzessive mit *n*-Hexan (3 × 30 mL) gewaschen und danach im Vakuum getrocknet. Das trockene NaH wird in abs. THF (300 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt, bevor langsam 1,3-Propandiol (**2-76**) (14.5 mL, 200 mmol, 1.00 eq.) zugetropft wird. Nach fünfzehn Minuten wird das Kühlbad entfernt und die Suspension eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor eine Lösung von TBSCl (30.1 g, 200 mmol, 1.00 eq.) in abs. THF (100 mL) langsam zugetropft wird und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wird. Durch Zugabe von Wasser (80 mL) wird gequench, danach werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene, ölige Rohprodukt wird im Vakuum (15 mbar, 92 °C) fraktioniert destilliert, wodurch der monosilylierte Alkohol **4-52** (35.4 g, 186 mmol, 93%) als farbloses, viskoses Öl erhalten wird.<sup>[169]</sup>

3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]propanal (**2-49**)

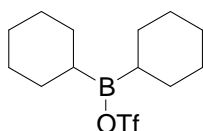
Unter Inertgas wird in einem Schlenkkolben PCC (7.76 g, 36 mmol, 1.2 eq.) in abs. DCM (60 mL) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt, bevor langsam eine Lösung von Alkohol **4-52** (5.71 g, 30 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (20 mL) zugetropft wird. Nach fünfzehn Minuten wird das Kühlbad entfernt und die Suspension für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die dunkle Suspension wird auf eine Filtrationssäule (7.5 cm × 15 cm, Et<sub>2</sub>O) aufgetragen und der Rückstand im Kolben mit dest. Et<sub>2</sub>O (2 × 60 mL) versetzt und der Kolben jeweils für fünf Minuten ins Ultraschallbad gehängt. Die daraus resultierenden Suspensionen werden ebenfalls auf die Säule aufgetragen, mit dest. Et<sub>2</sub>O (300 mL) eluiert und die leichtflüchtigen Bestandteile vorsichtig im Vakuum entfernt. Das braune, stechend riechende Rohprodukt wird säulenchromatographisch (7.5 cm × 15 cm, Et<sub>2</sub>O/*n*-Hexan, 1:8) aufgereinigt, wodurch Aldehyd **2-49** (2.90 g, 15.4 mol, 51%) als farblose Flüssigkeit erhalten wird.<sup>[169]</sup>

(1-Bromoallyl)-trimethylsilan (**2-41**)

Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkkolben Diisopropylamin (8.48 mL, 60.0 mmol, 1.20 eq.) in abs. THF (40 mL) gelöst und auf –80 °C abgekühlt, bevor langsam *n*-BuLi (2.5N in *n*-Hexan, 21.0 mL, 52.5 mmol, 1.05 eq.) zugetropft und fünfzehn Minuten bei –80 °C gerührt wird. In einem trockenen DHK wird eine Lösung von TMSCl (7.67 mL, 60.0 mmol, 1.20 eq.) und Allylbromid (4.23 mL, 50.0 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (120 mL) dargestellt und diese auf –80 °C abgekühlt, bevor langsam die LDA-Lösung langsam mittels einer Spritze zugetropft wird. Die Reaktionslösung wird zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit halbges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (200 mL) gequench, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 120 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und vorsichtig die leichtflüchtigen Bestandteile im Vakuum (>150 mbar, 40 °C) entfernt. Das so erhaltene, farblose Rohprodukt wird im Vakuum (120 mbar, 87 – 88 °C) fraktioniert destilliert, wodurch Bromallylsilan **2-41** (4.80 g, 24.8 mmol, 50 %, Literatur: 55%) als farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit erhalten wird.<sup>[197]</sup>

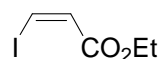
Dicyclohexylboran (**4-39**)

Unter Inertgas wird in einem trockenem Schlenkkolben Cyclohexen (10.7 mL, 105 mmol, 2.1 eq.) in abs. Et<sub>2</sub>O (40 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt, bevor über einen Zeitraum von 30 Minuten BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> (5.05 mL, 50 mmol, 1.0 eq.) zugetropft wird. Die Reaktionslösung wird drei Stunden bei 0 °C gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag ausbildet. Die Suspension wird in eine Schlenkfritte (Por. 4) überführt, der weiße Niederschlag abfiltriert und unter Eiskühlung im Vakuum (~1 mbar) getrocknet, wodurch Dicyclohexylboran (**4-39**) (7.87 g, 44.2 mol, 88%) als weißer, pulveriger Feststoff erhalten wird.<sup>[182]</sup>

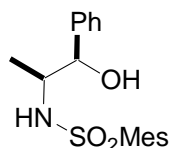
Dicyclohexylbortrifluormethansulfonat (**4-40**)

Unter Inertgas wird in einem trockenem Schlenkkolben destilliertes Cyclohexen (33.4 mL, 330 mmol, 2.1 eq.) in abs. Et<sub>2</sub>O (100 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt, bevor über einen Zeitraum von 30 Minuten BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> (16.6 mL, 160 mmol, 1.0 eq.) zugetropft wird. Die entstehende weiße Suspension wird drei Stunden bei 0 °C gerührt, bevor der Rührer abgeschaltet wird, damit sich die festen Bestandteile absetzen können. Die überstehende klare Lösung wird mit einer Spritze entfernt und der weiße Niederschlag im Vakuum bei 0 °C getrocknet. Danach wird das trockene Dicyclohexylboran (27.1 g, 152 mmol, 95%) in abs. *n*-Hexan (140 mL) suspendiert und langsam Trifluormethan-sulfonsäure (14.0 mL, 160 mmol, 1.0 eq.) mittels Tropftrichter zugegeben, wobei eine starke Gasentwicklung auftritt und sich eine klare Lösung bildet. Diese wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor der Rührer abgeschaltet wird und sich über Nacht eine halbfeste Phase absetzt. Die obere, flüssige Phase wird mittels einer Kanüle in einen trockenen Schlenkkolben überführt und dieser für 36 Stunden bei -25 °C in den Gefrierschrank gestellt. Die Mutterlauge wird mittels einer Kanüle von den Kristallen abgetrennt und in einen zweiten, trockenen Schlenkkolben überführt. Am Rotationsverdampfer wird auf das halbe Volumen eingeeengt und zur Kristallisation erneut 36 Stunden bei -25 °C in den Gefrierschrank gestellt, bevor die Mutterlauge verworfen wird. Die farblosen Kristalle beider Chargen werden zwei Stunden bei 0 °C im Vakuum (~1 mbar) getrocknet und ausgewogen. Das farblose, kristalline Dicyclohexylborantriflat **4-40** (47.1 g, 144 mmol, 90%) wird in abs. *n*-Hexan (120 mL) gelöst, so dass eine etwa 1N Lösung erhalten wird.<sup>[182]</sup>



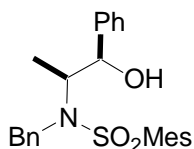
Ethyl-(2*Z*)-3-iodoacrylat (**2-227**)

Unter Inertgas wird in einem DHK Natriumiodid (9.0 g, 60 mmol, 1.0 eq.) in Eisessig (25.3 mL, 450 mmol, 7.5 eq.) gelöst und zu dieser Lösung unter intensivem Rühren Ethylpropiolat (4.74 mL, 60 mmol, 1.0 eq.) zugetropft. Die Reaktionslösung wird über Nacht am Rückfluss erhitzt, anschließend das Heizbad entfernt und bei Raumtemperatur mit Wasser (50 mL) und Et<sub>2</sub>O (50 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen bis zur pH-Neutralität sukzessive mit 3N Kalilauge (4 × 25 mL) gewaschen. Die leichtflüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und das ölige Rohprodukt im Hochvakuum (0.1 mbar, 37 °C) fraktioniert destilliert, wodurch Ethyl-(2*Z*)-3-iodoacrylat (**2-227**) (12.1 g, 53.5 mmol, 89%) als gelbliches Öl erhalten wird.<sup>[207]</sup>

*N*-[(1*S*,2*R*)-2-Hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl]-  
2,4,6-trimethylbenzonsulfonamid (**4-36**)

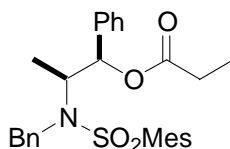
Unter Inertgas wird in einem Schlenkkolben (–)-Norephedrin (**4-35**) (6.0 g, 40 mmol, 1.0 eq.) und Et<sub>3</sub>N (6.7 mL, 48 mmol, 1.2 eq.) in abs. DCM (80 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt, bevor Mesityl-2-sulfochlorid (8.8 g, 40 mmol, 1.0 eq.) zugegeben und zwei Stunden bei gleicher Temperatur gerührt wird. Die farblose Reaktionslösung wird in einen Scheidetrichter überführt, mit Et<sub>2</sub>O (160 mL) verdünnt und sukzessive mit dest. Wasser, 1N Salzsäure, dest. Wasser, sowie ges. NaHCO<sub>3</sub>- und ges. NaCl-Lösung (je 25 mL) gewaschen. Die organische Phase wird intensiv über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt, wodurch Mesitylsulfonamid **4-36** (13.1 g, 39.2 mmol, 98%) in Form farbloser Kristalle erhalten wird.<sup>[120]</sup>

*N*-Benzyl-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl]-  
2,4,6-trimethylbenzylsulfonamid (**4-37**)

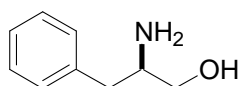


In einem trockenen DHK wird Mesitylsulfonamid **4-36** (13.0 g, 39.0 mmol, 1.00 eq.) in dest. Acetonitril (100 mL) gelöst, bevor BnCl (5.38 mL, 46.8 mmol, 1.20 eq.), TBAI (144 mg, 0.39 mmol, 0.01 eq.) und trockenes K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.47 g, 46.8 mmol, 1.2 eq.) zugegeben werden. Die Suspension wird 24 Stunden am Rückfluss erhitzt und das Heizbad entfernt, bevor der Niederschlag bei Raumtemperatur abfiltriert und mit Et<sub>2</sub>O (100 mL) gewaschen wird. Die flüchtigen Bestandteile des Filtrats werden im Vakuum entfernt, wodurch Alkohol **4-37** (15.7 g, 37.0 mmol, 95%) in Form leicht gelblicher Kristalle erhalten wird.<sup>[120]</sup>

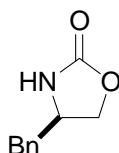
(1*R*,2*S*)-2-[Benzyl(mesitylsulfonyl)amino]-1-phenylpropylpropionat (**4-38**)



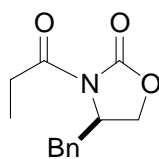
Unter Inertgas wird in einem Schlenk Kolben Alkohol **4-37** (15.0 g, 35.4 mmol, 1.00 eq.) in abs. DCM (200 mL) gelöst, bevor abs. Pyridin (3.80 mL, 46.0 mmol, 1.30 eq.) zugegeben und die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt wird. Frisch destilliertes Propionylchlorid (3.80 mL, 44.0 mmol, 1.25 eq.) wird zugetropft, das Kühlbad entfernt und die gelbliche Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird in einen Scheidetrichter überführt, mit Et<sub>2</sub>O (300 mL) verdünnt und sukzessive mit Wasser, 1N HCl, Wasser, ges. NaHCO<sub>3</sub>- und ges. NaCl-Lösung (je 100 mL) gewaschen. Die organische Phase wird intensiv über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Die resultierenden, fahlgelben Kristalle werden aus EtOAc (100 mL, 60 °C) umkristallisiert, wodurch Abiko-Reagenz (+)-**4-38** (16.3 g, 34.0 mmol, 96%) in Form farbloser Kristalle erhalten wird.<sup>[120]</sup>

**(2*R*)-2-Amino-3-phenylpropan-1-ol (4-42)**

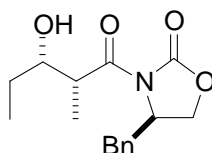
Unter Inertgas wird in einem trockenen DHK mit Rückflusskühler und Überdruckventil (*R*)-Phenylalanin (**4-41**) (16.5 g, 0.10 mol, 1.0 eq.) in abs. THF (100 mL) gelöst und zehn Minuten gerührt, bevor NaBH<sub>4</sub> (7.6 g, 0.20 mol, 2.0 eq.) zugegeben wird, wodurch eine leichte Gasentwicklung eintritt. Per Tropftrichter wird eine Lösung von elementarem Iod (25.4 g, 0.10 mol, 1.0 eq.) in abs. THF (80 mL) gerade so schnell zugetropft, dass sich die Reaktionslösung vor erneuter Zugabe jeweils komplett entfärbt, wobei jedoch eine starke Wärme- und Gasentwicklung auftritt. Die Reaktionslösung wird anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor durch Zugabe von Methanol (10 mL) und Natronlauge (20%ig, 50 mL) gequenchet wird. Die Emulsion wird eine Stunde intensiv gerührt, anschließend am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand mit dest. Wasser (80 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit DCM (3 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das wachsartige Rohprodukt wird zur Entfernung der letzten Spuren von Wasser im Vakuum (40 mbar, 40 °C) azeotrop mit Toluol (2 × 100 mL) destilliert, wodurch (*R*)-Phenylalanol (**4-42**) (13.8 g, 91.0 mmol, 91%) in Form farbloser Kristalle erhalten wird.<sup>[183]</sup>

**(4*R*)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (4-43)**

In einem trockenen Rundkolben werden (*R*)-Phenylalanol **4-42** (13.8 g, 91.0 mmol, 1.0 eq.), Diethylcarbonat (33.3 mL, 273.0 mmol, 3.0 eq.) und trockenes K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.26 g, 9.1 mmol, 0.1 eq.) gemischt und eine 20 cm-Vigreux-Destillationsapparatur aufgesetzt. Der Kolben wird in ein auf 130 °C vorgeheiztes Ölbad abgesenkt und die Suspension 150 Minuten erhitzt, wobei Ethanol in die Vorlage abdestilliert wird. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur in einen Scheidetrichter überführt und mit DCM (120 mL) und Wasser (60 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das hochviskose Rohprodukt wird bei 60 °C aus einer 2:1-Mischung von Ethylacetat und *n*-Hexan (60 mL) umkristallisiert, wodurch 4-Benzylloxazolidinon **4-43** (13.06 g, 73.7 mmol, 81%) in Form farbloser Kristalle erhalten wird.<sup>[58]</sup>

**(4*R*)-4-Benzyl-3-propionyl-1,3-oxazolidin-2-on (2-68)**

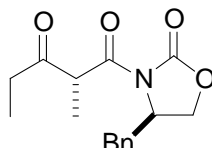
Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkcolben (*R*)-Oxazolidinon **4-43** (5.31 g, 30.0 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (100 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, bevor langsam *n*-BuLi (2.5N in *n*-Hexan, 12.0 mL, 30.0 mmol, 1.0 eq.) zugetropft und zehn Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt wird. Anschließend wird Propionylchlorid (2.88 mL, 33.0 mmol, 1.1 eq.) in einer Portion zugegeben und weitere 30 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Das Kühlbad wird anschließend entfernt, so dass sich die Reaktionslösung über einen Zeitraum von 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt und überschüssiges Propionylchlorid wird durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (50 mL) gequenchet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit DCM ( $3 \times 100\text{ mL}$ ) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das kristalline Rohprodukt wird vier Stunden im Hochvakuum (0.1 mbar) getrocknet, wodurch Propionat **2-68** (6.55 g, 28.1 mmol, 94%) in Form schwach gelblicher Kristalle erhalten wird.<sup>[58]</sup>

**(4*R*)-4-Benzyl-3-[(2*R*,3*S*)-3-hydroxy-2-methylpentanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (4-44)**

Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkcolben Propionat **2-68** (4.80 g, 20.6 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (50 mL) gelöst und auf  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, bevor langsam Dibutylbortriflat (1N in DCM, 24.7 mL, 1.2 eq.) zugetropft wird, wobei sich die Reaktionslösung intensiv kirschrot färbt. Anschließend wird abs.  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.63 mL, 26.8 mmol, 1.3 eq.) zugetropft, wobei ein Farbumschlag nach Zitronengelb auftritt, und danach die Kühltemperatur auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  eingestellt. Sind  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  erreicht, wird langsam eine Lösung von frisch destilliertem Propanal (1.70 mL, 26.8 mmol, 1.1 eq.) in abs. DCM (15 mL) zugetropft und nach beendeter Zugabe weitere 30 Minuten gerührt. Das Kühlbad wird durch ein Eisbad ersetzt und bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit pH7-Phosphatpuffer (20 mL) und MeOH (60 mL) gequenchet, bevor langsam eine Mischung aus MeOH (40 mL) und  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%ig, 20 mL) zugetropft und anschließend eine Stunde gerührt wird. Die leichtflüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit Wasser (100 mL) und DCM (100 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM ( $3 \times 100\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen

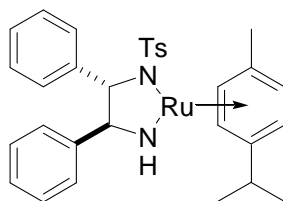
Phasen werden mit NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (5%ig, 100 mL) und ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das viskose Rohprodukt wird säulenchromatographisch (4.0 cm × 15 cm, EtOAc/*n*-Hexan, 1:2) aufgereinigt wodurch das *syn*-Aldol-Produkt **4-44** (5.50 g, 17.9 mmol, 92%) in Form schwach gelblicher Kristalle erhalten wird.<sup>[58]</sup>

(4*R*)-4-Benzyl-3-[(2'*R*)-2'-methyl-3'-oxopentanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (**4-45**)



Unter Inertgas wird in einen Schlenkkolben PCC (5.17 g, 24.0 mmol, 1.2 eq.) in abs. DCM (30 mL) suspendiert und die Suspension auf 0 °C abgekühlt, bevor langsam eine Lösung von Alkohol **4-44** (5.82 g, 20.0 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (20 mL) zugegeben wird. Das Kühlbad wird entfernt und die dunkle Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird sie auf eine Filtrationssäule (6.0 cm × 15 cm, Et<sub>2</sub>O) aufgetragen und der Rückstand im Kolben mit abs. Et<sub>2</sub>O (2 × 50 mL) versetzt und jeweils für fünf Minuten ins Ultraschallbad gehängt. Die resultierenden Suspensionen werden ebenfalls auf die Säule aufgetragen, mit Et<sub>2</sub>O (400 mL) eluiert und die leichtflüchtigen Bestandteile in Vakuum entfernt. Das nahezu farblose Rohprodukt wird bei 60 °C aus einer Mischung von Ethylacetat (20 mL) und *n*-Hexan (40 mL) umkristallisiert, wodurch Dipropionatsynthon **4-45** (5.03 g, 17.4 mmol, 87%) in Form farbloser Kristalle erhalten wird.<sup>[58]</sup>

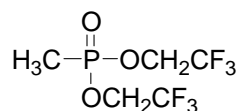
(*S,S*)-Noyori-Ruthenium(II)-Diamin-Katalysator



Unter Inertgas werden in einem trockenem Schlenkkolben frisch gepulvertes KOH (572 mg, 10.2 mmol, 15.0 eq.), *N*-[(1*S*,2*S*)-2-Amino-1,2-diphenylethyl]-4-methylbenzensulfonamid (**6-3**) (504 mg, 1.36 mmol, 2.0 eq.) und Dichloro-(*p*-cymen)ruthenium(II)-dimer (**6-4**) (428 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq.) eingewogen. Danach wird abs. DCM (24 mL) zugegeben und die orange Lösung fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor mittels einer Spritze dest. Wasser (24.0 mL) in einer Portion zugegeben und das zweiphasige System zehn Minuten intensiv gerührt wird, wobei sich die organische Phase tiefviolett färbt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit DCM (2 × 25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen

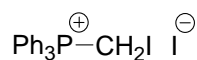
über  $\text{CaH}_2$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile im vorsichtig Vakuum entfernt. Der Ruthenium(II)-Katalysator **6-5** (760 mg, 1.20 mmol, 88%) wird als intensiv violettes Pulver erhalten und im Schlenkrohr unter Inertgas aufbewahrt.<sup>[188]</sup>

### Bis-(2,2,2-trifluoroethyl)-methylphosphonat (**4-90**)



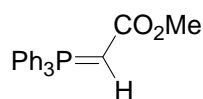
In einem trockenen DHK mit aufgesetztem Intensivkühler und Tropftrichter, sowie einem Innenthermometer wird eine Lösung aus Trifluorethanol (27.0 mL, 376 mmol, 2.0 eq.) und abs. THF (300 mL) dargestellt und  $\text{Et}_3\text{N}$  (53.0 mL, 395 mmol, 2.1 eq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf 10 °C abgekühlt, bevor unter intensivem Rühren eine Lösung von Methylphosphonsäuredichlorid (25.0 g, 188 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (100 mL) über 30 Minuten hinweg zugetropft wird, wobei die Innentemperatur auf ~27 °C steigt und sich ein weißer Niederschlag ausbildet. Nach beendeter Zugabe wird das Kühlbad entfernt und die Reaktionslösung zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor der Niederschlag abfiltriert und mit THF (100 mL) gewaschen wird. Die leichtflüchtigen Bestandteile des Filtrats werden vorsichtig im Vakuum entfernt, der Rückstand mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 mL) versetzt und zur Abtrennung von  $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$  erneut filtriert. Die leichtflüchtigen Bestandteile des Filtrates werden am Rotationsverdampfer entfernt und das so erhaltene, ölige Rohprodukt im Vakuum (25 mbar, 84 – 85 °C) destilliert, wodurch Methylphosphonat **4-90** (40.5 g, 156 mmol, 83%) als farblose Flüssigkeit erhalten wird, die nach kurzer Zeit bei 4 °C nadelförmig kristallisiert.<sup>[208]</sup>

### (Iodomethyl)-triphenylphosphoniumiodid (**4-79**)



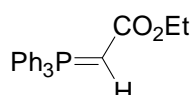
Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenk Kolben  $\text{PPh}_3$  (13.1 g, 50.0 mmol, 1.0 eq.) und Diiodmethan (5.24 mL, 65.0 mmol, 1.3 eq.) in abs. Toluol (25 mL) gelöst und die Lösung über Nacht unter Lichtausschluss bei 90 °C am Rückfluss erhitzt. Der entstandene weiße Niederschlag wird abfiltriert, mit kaltem Toluol (3 × 30 mL) gewaschen und für vier Stunden im Vakuum (~0.1 mbar) getrocknet, wodurch Phosphonium-Salz **4-79** (23.8 g, 0.45 mmol, 90%) in Form eines weißen, kristallinen Pulvers erhalten wird.<sup>[198]</sup>

Methyl-triphenylphosphoranylideneacetat (**4-58**)  
(Triphenyl- $\lambda^5$ -phosphanyliden)-essigsäuremethylester



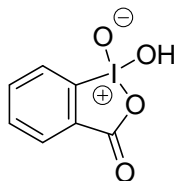
In einem trockenen DHK wird  $\text{PPh}_3$  (131.1 g, 0.50 mol, 1.0 eq.) in abs. Toluol (500 mL) gelöst, bevor Methylbromacetat (47.4 mL, 0.50 mol, 1.0 eq.) zugetropft und die Reaktionslösung drei Stunden am Rückfluss erhitzt wird. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der weiße Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Toluol und Petrolether (je 100 mL) gewaschen und anschließend in dest. Wasser (5 L) gelöst. Diese Lösung wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2  $\times$  500 mL) gewaschen und unter Eiskühlung mit Natronlauge (2N) auf  $\sim\text{pH}10$  eingestellt, bevor mit  $\text{EtOAc}$  (5  $\times$  800 mL) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und ein Teil des  $\text{EtOAc}$  ( $\sim 2.8$  L) am Rotationsverdampfer entfernt, bevor die gelbliche Lösung zur Kristallisation über Nacht bei  $-25$  °C in den Gefrierschrank gestellt wird. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, gepulvert und fünf Stunden im Vakuum ( $\sim 0.1$  mbar) getrocknet, wodurch Wittig-Ylen **4-58** (147.1 g, 0.44 mol, 88%) als weißes Pulver erhalten wird.<sup>[209]</sup>

Ethyl-triphenylphosphoranylideneacetat (**2-73**)  
(Triphenyl- $\lambda^5$ -phosphanyliden)-essigsäureethylester



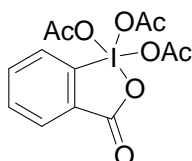
In einem trockenen DHK wird  $\text{PPh}_3$  (104.9 g, 0.40 mol, 1.0 eq.) in abs. Toluol (400 mL) gelöst, bevor Ethylbromacetat (44.4 mL, 0.40 mol, 1.0 eq.) zugetropft und die Reaktionslösung eine Stunde am Rückfluss erhitzt wird. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der weiße Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Toluol und *n*-Hexan (je 75 mL) gewaschen und anschließend in dest. Wasser (4L) gelöst. Diese Lösung wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2  $\times$  500 mL) gewaschen und unter Eiskühlung mit 2N Natronlauge auf  $\sim\text{pH}10$  eingestellt, bevor mit  $\text{EtOAc}$  (5  $\times$  800 mL) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und ein Teil des  $\text{EtOAc}$  ( $\sim 2.8$  L) am Rotationsverdampfer entfernt, bevor die gelbliche Lösung zur Kristallisation über Nacht bei  $-25$  °C in den Gefrierschrank gestellt wird. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, gepulvert und für fünf Stunden im Vakuum ( $\sim 0.1$  mbar) getrocknet, wodurch Wittig-Ylen **2-73** (128.2 g, 0.37 mol, 92%) als weißes Pulver erhalten wird.<sup>[208]</sup>

1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on-1-oxid  
*o*-Iodoxybenzoesäure (IBX)



In einem DHK mit aufgesetztem Rückflusskühler und Innenthermometer wird Kaliumbromat (80 g, 0.48 mol, 1.5 eq.) in Schwefelsäure (2N, 750 mL) gelöst und auf 60 °C erhitzt, bevor portionsweise 2-Iodbenzoesäure (80 g, 0.32 mol, 1.0 eq.) zugegeben wird. Durch entstehendes elementares Brom färbt sich die Reaktionsmischung rot und ein Niederschlag entsteht. Diese rote Suspension wird 150 Minuten bei 65 °C gerührt wobei die Bromdämpfe durch eine Waschflasche mit Natriumthiosulfatlösung geleitet werden. Anschließend wird etwa eine Stunde Druckluft durch die Suspension geleitet um die restlichen Bromdämpfe zu entfernen und währenddessen das abgekühlte Heizbad durch ein Eisbad ersetzt. Die kalte Suspension wird filtriert und der Niederschlag sukzessive mit dest. Wasser (500 mL), Ethanol (160 mL) und erneut dest. Wasser (500 mL) gewaschen. Nach Vakuumtrocknung wird die *o*-Iodoxybenzoesäure (89 g, 0.32 mol, quant.) in Form nahezu farbloser Kristalle erhalten und ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionschritt verwendet.<sup>[210]</sup>

1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on  
Dess-Martin Periodinan (DMP)

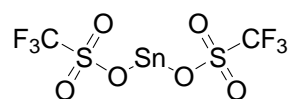


Unter Inertgas wird in einem trockenen DHK IBX (89 g, 0.32 mol, 1.0 eq.) in einer Mischung aus Eisessig (150 mL) und Essigsäureanhydrid (300 mL) suspendiert, auf 85 °C erhitzt und zwei Stunden bei gleicher Temperatur gerührt, wodurch eine klare Lösung entsteht. Der Heizrührer wird abgeschaltet und der Reaktionskolben über Nacht im langsam abkühlenden Ölbad belassen, wodurch sich farblose Kristalle bilden. Der Kolben wird für fünf Stunden bei 4 °C in den Kühlschrank gestellt, bevor die überstehende Lösung entfernt und die Kristalle sukzessive mit abs. Et<sub>2</sub>O (3 × 60 mL) gewaschen werden. Durch Trocknung im Vakuum wird Dess-Martin-Periodinan (114 g, 0.27 mol, 84%) in Form farbloser Kristalle erhalten.<sup>[209]</sup>



## Zinn(II)-trifluormethansulfonat

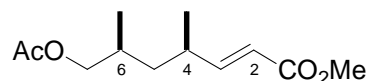
## Zinn(II)-triflat



In einem trockenen 100 mL-Schlenkkolben wird unter Schutzgas eine Suspension von wasserfreiem Zinn(II)-chlorid (8.25 g, 43.5 mmol, 1.0 eq.) und Trifluormethansulfonsäure (50.0 mL, 563.7 mmol, 13.0 eq.) dargestellt und 24 Stunden bei 85 °C am Rückfluss erhitzt und das entstehende HCl zur Neutralisation durch eine Gaswaschflasche mit 2N Natronlauge (100 mL) geleitet. Anschließend wird der Rückflusskühler durch eine Schlenkfritte ersetzt und die noch heiße Reaktionslösung unter Inertgas in diese überführt. Nach Erkalten wird die überschüssige Trifluormethansulfonsäure vom weißen Niederschlag abfiltriert und dieser sukzessive mit abs. Et<sub>2</sub>O (10 × 50 mL) gewaschen. Danach wird das weiße Pulver unter Stickstoffgegenstrom in ein Schlenkrohr überführt und drei Stunden im Hochvakuum (~0.1 mbar) getrocknet. Die Ausbeute an feinkristallinem Zinn(II)-triflat (13.1 g, 31.3 mmol) entspricht 72% der Theorie.<sup>[184]</sup>

### 6.3.2 Synthese neuer Verbindung

#### (2*E*,4*R*,6*S*)-7-(Acetyloxy)-4,6-dimethylhept-2-ensäuremethylester (**4-59**)

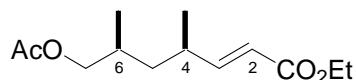


In einem trockenen DHK wird Oxalylchlorid (8.6 mL, 0.10 mol, 1.25 eq.) in abs. DCM (250 mL) gelöst, auf  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und langsam DMSO (14.2 mL, 0.20 mol, 2.50 eq.), gelöst in abs. DCM (150 mL), zugetropft. Nach zehn Minuten wird langsam eine Lösung von Alkohol **4-9** (13.9 g, 0.08 mol, 1.00 eq.) in abs. DCM (150 mL), langsam zugetropft und weitere 90 Minuten gerührt bevor  $\text{Et}_3\text{N}$  (54.0 mL, 0.40 mol, 5.00 eq.) zugegeben und die Kühlung auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  eingestellt wird. Anschließend wird eine Lösung von Wittig-Ylid **4-58** (46.8 g, 0.14 mmol, 1.75 eq.) in abs. DCM (250 mL), zugetropft, das Kühlbad entfernt und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die orange Reaktionslösung wird auf halbes. NaCl-Lsg. (600 mL) gegossen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3  $\times$  300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N HCl (200 mL) und ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (200 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Zur Abtrennung von Triphenylphosphinoxid wird das breiförmige, orange Rohprodukt säulenchromatographiert (7.5 cm  $\times$  12 cm, EtOAc/PE, 1:4) und das resultierende leicht gelbliche Öl im Hochvakuum (0.1 mbar,  $87 - 92\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) fraktioniert destilliert, wodurch der ungesättigte Methylester **4-59** (17.9 g, 78.3 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.63$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = -29.8^{\circ}$  ( $c$  1.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.85$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.12 (ddd,  $J = 13.9, 9.1, 5.3$  Hz, 1H, 5-H), 1.40 (ddd,  $J = 13.8, 9.4, 4.8$  Hz, 1H, 5-H), 1.64–1.77 (m, 1H, 6-H) 1.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ), 2.30–2.44 (m, 1H, 4-H), 3.66 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.80 (ddd,  $J = 18.3, 10.9, 6.2$  Hz, 2H, 7-H), 5.74 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, 2-H) 6.7 (dd,  $J = 15.7, 8.6$  Hz, 1H, 3-H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.4$  (6- $\text{CH}_3$ ), 20.3 (4- $\text{CH}_3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ), 30.1 (C-6), 33.9 (C-7), 39.7 (C-4), 51.3 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 69.2 (C-7), 119.7 (C-2), 153.8 (C-3), 166.9 (C-1), 171.0 ( $\text{CH}_3\text{CO}_2$ );

**HRMS** (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NaO}_4$ : 251.12538, gefunden: 251.12536.

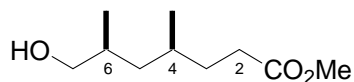
(2*E*,4*R*,6*S*)-7-(Acetyloxy)-4,6-dimethylhept-2-ensäureethylester (**6-5**)

In einem trockenen DHK wird Oxalylchlorid (6.4 mL, 75 mmol, 1.25 eq.) in abs. DCM (100 mL) gelöst, auf  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und langsam DMSO (8.6 mL, 120 mmol, 2.50 eq.), gelöst in abs. DCM (50 mL), zugetropft. Nach zehn Minuten wird langsam eine Lösung von Alkohol (+)-**4-9** (10.5 g, 60 mmol, 1.00 eq.) in abs. DCM (100 mL) zugetropft und für weitere 90 Minuten gerührt, bevor  $\text{Et}_3\text{N}$  (33.7 mL, 250 mmol, 5.00 eq.) zugegeben und die Kühlung auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  eingestellt wird. Anschließend wird eine Lösung von Wittig-Ylid **2-73** (41.8 g, 120 mmol, 2.00 eq.) in abs. DCM (250 mL) zugetropft, das Kühlbad entfernt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die orange Reaktionslösung wird auf halbges. NaCl-Lsg. (600 mL) gegossen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM ( $4 \times 150\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Das breiförmige Rohprodukt wird zur Abtrennung von Triphenylphosphinoxid säulenchromatographiert (9.0 cm  $\times$  12 cm, EtOAc/*n*-Hexan, 1:5) und das resultierende gelbe Öl mit Aktivkohle ( $\sim 1\text{ g}$ ) im Hochvakuum (0.05 mbar,  $87\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) fraktioniert destilliert, wodurch der ungesättigte Ester **6-5** (13.8 g, 57.0 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.65$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = -21.7^{\circ}$  ( $c$  1.1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.87$  (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.02 (d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.13 (ddd,  $J = 13.9, 9.2, 5.2\text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 1.24 (t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.42 (ddd,  $J = 13.8, 9.4, 4.8\text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 1.68–1.79 (m, 1H, 6-H), 2.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ), 2.38 (m, 1H, 4-H), 3.82 (ddd,  $J = 17.8, 11.0, 6.3\text{ Hz}$ , 2H, 7-H), 4.13 (q,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.75 (d,  $J = 15.7\text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 6.73 (dd,  $J = 15.7, 8.6\text{ Hz}$ , 1H, 3-H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.2$  ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 16.4 (6- $\text{CH}_3$ ), 20.3 (4- $\text{CH}_3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ), 30.2 (C-6), 33.9 (C-4), 39.3 (C-5), 60.1 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 69.2 (C-7), 120.1 (C-2), 153.5 (C-3), 166.6 (C-1), 171.0 ( $\text{CH}_3\text{CO}_2$ );

**HRMS** (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ : 265.14103, gefunden: 265.14103.

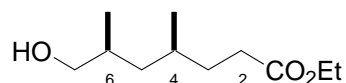
(4*S*,6*S*)-7-Hydroxy-4,6-dimethyl-heptansäuremethylester (**4-60**)

In einem Parr-Gefäß wird unter Inertgasatmosphäre der ungesättigte Ester **4-59** (10.0 g, 43.8 mmol, 1.0 eq.) in dest. MeOH (80 mL) gelöst und Palladium auf Aktivkohle (250 mg) zugegeben. Das Parr-Gefäß wird wiederholt mit Wasserstoff (~6 bar) geflutet und wieder entlüftet, bevor der H<sub>2</sub>-Druck auf 6 bar eingestellt und die Suspension für sechzehn Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt wird. Nach NMR-Kontrolle wird eine weitere Portion Palladium auf Aktivkohle (250 mg) zugegeben und für weitere 24 Stunden geschüttelt, bevor die Suspension filtriert und der Niederschlag mit dest. MeOH (20 mL) gewaschen wird. Das Filtrat wird mit LiOH·H<sub>2</sub>O (250 mg, 6.0 mmol, 0.14 eq.) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor die leichtflüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt werden. Der grünliche, ölige Rückstand wird in Et<sub>2</sub>O (400 mL) aufgenommen und diese etherische Lösung wird mit ges. NH<sub>4</sub>Cl- und ges. NaCl-Lsg. (je 100 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und das ölige Rohprodukt säulenchromatographisch (6.0 cm × 15 cm, EtOAc/PE, 1:5 – 1:2) aufgereinigt, wodurch Alkohol **4-60** (7.70 g, 40.9 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.33$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = -13.0^\circ$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.88 (dd, *J* = 10.9, 6.6 Hz, 6H, 4-CH<sub>3</sub>, 6-CH<sub>3</sub>), 0.91–0.98 (m, 1H, 5-H), 1.27–1.42 (m, 2H, 3-H, 5-H), 1.52 (td, *J* = 13.1, 6.8 Hz, 1H, 4-H), 1.60–1.75 (m, 2H, 3-H, 6-H), 2.01 (s, 1H, OH), 2.20–2.39 (m, 2H, 2-H), 3.33–3.51 (m, 2H, 7-H), 3.64 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.2 (6-CH<sub>3</sub>), 19.9 (4-CH<sub>3</sub>), 29.5 (C-4), 31.4 (C-2), 31.5 (C-3), 32.9 (C-6), 40.4 (C-5), 51.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 68.0 (C-7), 174.5 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>3</sub>: 211.13047, gefunden: 211.13044.

(4*S*,6*S*)-7-Hydroxy-4,6-dimethyl-heptansäureethylester (**6-6**)

In einem Parr-Gefäß wird unter Inertgasatmosphäre der ungesättigte Ester **6-5** (8.5 g, 35.0 mmol, 1.0 eq.) in dest. EtOH (80 mL) gelöst und Palladium auf Aktivkohle (~500 mg) zugegeben. Das Parr-Gefäß wird wiederholt mit Wasserstoff (6 bar) geflutet und wieder entlüftet, bevor der H<sub>2</sub>-Druck auf 6 bar eingestellt und die dunkle Suspension für sechzehn Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt wird. Nach NMR-Kontrolle wird die Suspension filtriert und der Niederschlag mit dest. EtOH (20 mL) gewaschen. Das Filtrat wird mit

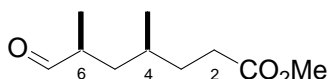
LiOH·H<sub>2</sub>O (367 mg, 8.7 mmol, 0.25 eq.) versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor durch Zugabe von Salzsäure (1N, 8.7 mL) gequencht wird und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt werden. Der grünliche, ölige Rückstand wird in dest. Et<sub>2</sub>O (300 mL) aufgenommen und diese etherische Lösung wird mit ges. NaCl-Lsg. (2 × 75 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (4.5 cm × 12 cm, EtOAc/PE, 1:4 – 1:2) aufgereinigt, wodurch Alkohol **6-6** (6.14 g, 30.3 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.34$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = -12.3^\circ$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.87 (dd, *J* = 10.0, 6.7 Hz, 6H, 4-CH<sub>3</sub>, 6-CH<sub>3</sub>), 0.90–0.96 (m, 1H, 5-H), 1.21 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 1.26–1.40 (m, 2H, 3-H, 5-H), 1.50 (td, *J* = 13.1, 7.0 Hz, 1H, 4-H), 1.59–1.74 (m, 2H, 3-H, 6-H), 1.86 (s, 1H, OH), 2.16–2.36 (m, 2H, 2-H), 3.30–3.50 (m, 2H, 7-H), 4.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.2 (6-CH<sub>3</sub>), 19.9 (4-CH<sub>3</sub>), 29.5 (C-4), 31.4 (C-2), 31.8 (C-3), 32.9 (C-6), 40.5 (C-5), 60.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 68.0 (C-7), 174.1 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>3</sub>: 225.14612, gefunden: 225.14604.

#### (4*S*,6*S*)-4,6-Dimethyl-7-oxo-heptansäuremethylester (**4-8**)



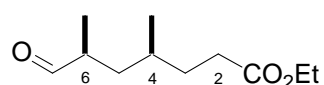
In einem trockenen DHK wird Oxalylchlorid (7.9 mL, 62.5 mmol, 1.25 eq.) in abs. DCM (100 mL) gelöst, auf –78 °C gekühlt und langsam DMS O (8.9 mL, 125 mmol, 2.50 eq.), gelöst in abs. DCM (150 mL), zugetropft, bevor nach zehn Minuten langsam eine Lösung von Alkohol **4-60** (9.4 g, 50.0 mmol, 1.00 eq.) in abs. DCM (100 mL) zugetropft und für eine Stunde bei –78 °C gerührt wird. Anschließend wird E<sub>t</sub><sub>3</sub>N (33.7 mL, 250 mmol, 5.00 eq.) zugegeben, die Kühlung auf 0 °C eingestellt und eine weitere Stunde gerührt, bevor die orange Reaktionslösung in halbges. NaCl-Lsg. (300 mL) gegossen wird und die Phasen getrennt werden. Die wässrige Phase wird mit DCM (3 × 200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das gelbliche Rohprodukt wird säulenchromatographisch (6.5 cm × 12 cm, EtOAc/PE, 1:10 – 1:4) aufgereinigt, wodurch Aldehyd **4-8** (8.90 g, 47.3 mmol, 95%) als nahezu farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.60$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = -3.0^\circ$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.88 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.07 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.13 (dt,  $J$  = 14.0, 7.0 Hz, 1H, 3-H), 1.33–1.45 (m, 1H, 5-H), 1.49 (td,  $J$  = 13.1, 7.0 Hz, 1H, 4-H), 1.62–1.75 (m, 2H, 3-H, 5-H), 2.22–2.38 (m, 2H, 2-H), 2.43 (ddd,  $J$  = 14.2, 7.0, 2.3 Hz, 1H, 6-H), 3.64 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 9.55 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H, 7-H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.0 (6- $\text{CH}_3$ ), 19.4 (4- $\text{CH}_3$ ), 29.9 (C-4), 31.4 (C-3), 31.5 (C-2), 37.7 (C-5), 43.9 (C-6), 51.5 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 174.2 (C-1), 205.0 (C-7);

**HRMS** (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ : 209.11482, gefunden: 209.11469.

(4*S*,6*S*)-4,6-Dimethyl-7-oxo-heptansäureethylester (**6-7**)



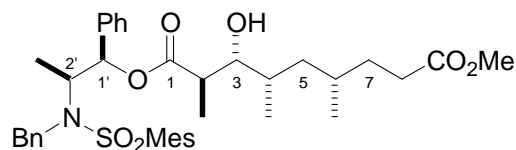
Unter Inertgas wird Pyridiniumchlorochromat (7.9 g, 36.8 mmol, 1.3 eq.) in abs. DCM (40 mL) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt, bevor eine Lösung von Alkohol **6-6** (5.7 g, 28.3 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (20 mL) langsam zugetropft wird. Das Kühlbad wird entfernt und die Suspension für 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die dunkle Suspension wird auf eine Filtrationssäule (7.5 cm × 15 cm,  $\text{Et}_2\text{O}$ ) aufgetragen und der Rückstand im Kolben mit dest.  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 × 60 mL) versetzt und der Kolben jeweils für fünf Minuten ins Ultraschallbad gehängt. Die daraus resultierenden Suspensionen werden ebenfalls auf die Säule aufgetragen, mit dest.  $\text{Et}_2\text{O}$  (400 mL) eluiert und die leichtflüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das nahezu farblose Rohprodukt wird im Hochvakuum fraktioniert destilliert (0.1 mbar, 77 °C), wodurch Aldehyd **6-7** (4.59 g, 22.9 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f$  = 0.65 ( $\text{EtOAc}/n\text{-Hexan}$ , 1:2),  $[\alpha]_D^{20}$  = +0.5° (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.87 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.05 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.12 (ddd,  $J$  = 14.0, 7.2, 7.1 Hz, 1H, 5-H), 1.21 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.32–1.43 (m, 1H, 3-H), 1.49 (td,  $J$  = 13.1, 7.1 Hz, 1H, 4-H), 1.61–1.74 (m, 2H, 3-H, 5-H), 2.19–2.36 (m, 2H, 2-H), 2.42 (ddd,  $J$  = 14.1, 6.9, 2.2 Hz, 1H, 6-H), 4.08 (q,  $J$  = 7.16 Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.54 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H, 7-H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.0 (6- $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 19.4 (4- $\text{CH}_3$ ), 29.9 (C-4), 31.4 (C-3), 31.7 (C-2), 37.7 (C-5), 43.9 (C-6), 60.2 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 173.6 (C-1), 205.0 (C-7);

**HRMS** (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$ : n.d.

1-((1'*R*,2'*S*)-2'-[Benzyl(mesitylsulfonyl)amino]-1'-phenylpropyl)-9-methyl-  
(2*R*,3*R*,4*S*,6*S*)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylnonandioat (**4-64**)



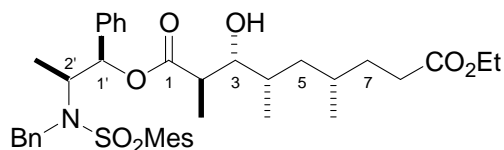
Unter Inertgas wird in einem trockenen DHK Abiko-Reagenz (+)-**4-38** (4.41 g, 9.2 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (80 mL) gelöst und mittels einer Spritze Et<sub>3</sub>N (2.47 mL, 18.4 mmol, 2.0 eq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, bevor langsam Dicyclohexylbortriflat (1N in *n*-Hexan, 13.8 mL, 1.5 eq.) zutropft wird. Die Reaktionslösung wird vier Stunden gerührt, bevor eine Lösung von Aldehyd **4-8** (1.72 g, 9.2 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (20 mL) langsam zugetropft und eine weitere Stunde gerührt wird. Die Kühltemperatur wird auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  eingestellt, so dass sich die Reaktionslösung langsam erwärmt. Bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  wird durch Zugabe von pH7-Phosphatpuffer (40 mL) und MeOH (100 mL) gequenchet und danach langsam eine Mischung aus MeOH (100 mL) und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lsg. (30%ig, 40 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht im auftauenden Kühlbad gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeengt und der ölige Rückstand mit Wasser (80 mL) und DCM (80 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (80 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der so erhaltene, viskose Rückstand säulenchromatographisch (6.0 cm × 18 cm, EtOAc/*n*-Hexan, 1:4 – 1:2) aufgereinigt, wodurch Dicarboxylat **4-64** (5.01 g, 7.5 mmol, 82%) als farbloser, amorpher Feststoff erhalten wird.

$R_f = 0.61$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +15.3^{\circ}$  ( $c$  1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.91$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H, 4-CH<sub>3</sub>, 6-CH<sub>3</sub>), 1.10 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H, 3'-H), 1.11–1.18 (m, 1H, 5-H), 1.20 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.39–1.63 (m, 3H, 5-H, 6-H, 7-H), 1.64–1.81 (m, 2H, 4-H, 7-H), 2.28–2.47 (m, 5H, 8-H, *p*-Mesityl-CH<sub>3</sub>), 2.52–2.59 (s, 7H, 3-OH, *o*-Mesityl-CH<sub>3</sub>), 2.63 (dt,  $J = 16.4, 7.2$  Hz, 1H, 2-H), 3.65–3.75 (m, 4H, 3-H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.13 (dt,  $J = 10.9, 6.8$  Hz, 1H, 2'-H), 4.65 (A von ABq,  $J = 16.7$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.86 (B von ABq,  $J = 16.7$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 5.86 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, 1'-H), 6.86–6.92 (m, 2H, *o*-Phenyl-CH), 6.92–6.97 (m, 2H, Mesityl-CH), 7.20–7.33 (m, 6H, Aromat-CH), 7.39 (m, 2H, *o*-Benzyl-CH); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.3$  (2-CH<sub>3</sub>), 15.0 (4-CH<sub>3</sub>), 15.4 (C-3'), 21.4 (6-CH<sub>3</sub>), 22.6 (*p*-Mesityl-CH<sub>3</sub>), 24.6 (*o*-Mesityl-CH<sub>3</sub>), 30.8 (C-6), 32.6 (C-4), 33.4 (C-8), 33.5 (C-7), 42.4 (C-2), 45.2 (C-5), 49.9 (PhCH<sub>2</sub>), 53.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 58.5 (C-2'), 75.9 (C-3), 79.9 (C-1'), 127.5 (*o*-Phenyl-CH), 128.8, 129.6 (*p*-Aromat-CH), 129.3 (*o*-Benzyl-CH), 130.0, 130.1 (*m*-Aromat-CH), 133.8 (*m*-Mesityl-CH), 135.1, 140.0, 140.4, 144.2 (Aromat-C), 141.9 (*o*-Mesityl-C), 176.1, 176.8 (C-1, C-9);

**HRMS** (ESI):  $[M+Na]^+$  berechnet für C<sub>38</sub>H<sub>51</sub>NNaO<sub>7</sub>S: 688.32784, gefunden: 688.32827.

1-((1'*R*,2'*S*)-2'-[Benzyl(mesitylsulfonyl)amino]-1'-phenylpropyl} 9-ethyl-  
(2*R*,3*R*,4*S*,6*S*)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylnonandioat (**6-8**)



Unter Inertgas wird in einem trockenen DHK Abiko-Reagenz (+)-**4-38** (19.5 g, 40.7 mmol, 1.1 eq.) in abs. DCM (200 mL) gelöst und mittels einer Spritze Et<sub>3</sub>N (9.94 mL, 74.0 mmol, 2.0 eq.) zugegeben. Die resultierende Lösung wird auf –78 °C gekühlt, bevor langsam Dicyclohexylbortriflat (1*N* in *n*-Hexan, 66.6 mL, 1.8 eq.) zugetropft wird. Die Reaktionslösung wird vier Stunden gerührt, bevor langsam eine Lösung von Aldehyd **6-7** (7.41 g, 37.0 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (50 mL) zugetropft und eine weitere Stunde gerührt wird. Die Kühltemperatur wird auf 0 °C eingestellt, so dass die Reaktionslösung langsam erwärmt. Bei 0 °C wird mit pH7-Phosphatpuffer (120 mL) und MeOH (180 mL) versetzt und danach langsam eine Mischung aus MeOH (180 mL) und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%ig, 90 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht im auftauenden Kühlbad gerührt, bevor sie am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand mit Wasser und DCM (je 200 mL) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit DCM (3 × 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Die leichtflüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und der hochviskose Rückstand säulenchromatographisch (8.0 cm × 15 cm, EtOAc/*n*-Hexan, 1:5 – 1:2) aufgereinigt, wodurch Dicarboxylat **6-8** (17.1 g, 25.2 mmol, 68%) als farbloser, amorpher Feststoff erhalten wird.

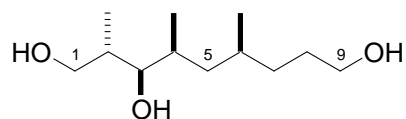
$R_f = 0.63$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +14.3^\circ$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, 4-CH<sub>3</sub>, 6-CH<sub>3</sub>), 1.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 3'-H), 1.12–1.18 (m, 1H, 5-H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.40–1.63 (m, 3H, 5-H, 6-H, 7-H), 1.65–1.81 (m, 2H, 4-H, 7-H), 2.28–2.45 (m, 5H, 8-H, *p*-Mesityl-CH<sub>3</sub>), 2.55–2.63 (m, 7H, 3-OH, *o*-Mesityl-CH<sub>3</sub>), 2.60–2.70 (m, 1H, 2-H), 3.70 (ddd, *J* = 9.2, 4.5, 2.3 Hz, 1H, 3-H), 4.09–4.15 (m, 1H, 2'-H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.66 (A von ABq, *J* = 16.7 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.87 (B von ABq, *J* = 16.7 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 5.87 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, 1'-H), 6.90 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 2H, *o*-Phenyl-CH), 6.95 (s, 2H, Mesityl-CH), 7.20–7.33 (m, 6H, Aromat-CH), 7.40 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H, *o*-Benzyl-CH);

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.5 (2-CH<sub>3</sub>), 13.3 (4-CH<sub>3</sub>), 13.6 (C-3'), 14.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.6 (6-CH<sub>3</sub>), 20.8 (*p*-Mesityl-CH<sub>3</sub>), 22.8 (*o*-Mesityl-CH<sub>3</sub>), 29.0 (C-6), 30.8 (C-4), 31.7 (C-8), 31.9 (C-7), 40.7 (C-5), 43.5 (C-2), 48.2 (PhCH<sub>2</sub>), 56.7 (C-2'), 60.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 74.2 (C-3), 78.1 (C-1'), 125.7 (*o*-Benzyl-CH), 127.0, 127.8 (*p*-Aromat-CH), 127.5 (*o*-Phenyl-CH), 128.2, 128.3 (*m*-Aromat-CH), 132.0 (*m*-Mesityl-CH), 133.4, 138.2, 138.7, 142.4 (Aromat-C), 140.2 (*o*-Mesityl-C), 173.9, 175.0 (C-1, C-9);

**HRMS** (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>39</sub>H<sub>53</sub>NNaO<sub>7</sub>S: 702.34349, gefunden: 702.34370.



(2*S*,3*R*,4*S*,6*S*)-2,4,6-Trimethylnonan-1,3,9-triol (**4-65**)

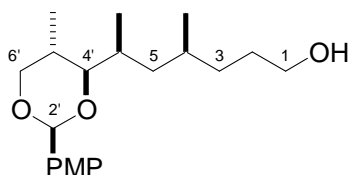
Unter Inertgas wird in einem trockenen DHK LiAlH<sub>4</sub>-Pulver (1.90 g, 50.0 mmol, 2.0 eq.) in abs. THF (100 mL) suspendiert, bevor eine Lösung von Dicarboxylat **4-64** (16.7 g, 25.0 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (80 mL) langsam mittels Tropftrichter zugetropft wird. Nach beendeter Zugabe wird eine Stunde am Rückfluss erhitzt bevor das Heizbad durch ein Eisbad ersetzt wird. Durch vorsichtige Zugabe von Wasser (1.9 mL), Natronlauge (15%ig, 1.9 mL) und erneut Wasser (5.7 mL) wird gequench und die milchig trübe Suspension zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Trocknung wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt, zehn Minuten gerührt und der weiße Niederschlag abfiltriert. Dieser wird mit THF (2 × 80 mL) gewaschen und die flüchtigen Bestandteile des Filtrats im Vakuum entfernt. Die so erhaltene hochviskose Rohproduktmischung (16.1 g, quant.), aus Triol **4-65** und einem äquimolaren Anteil an Ephedrinderivat **4-37**, wird aus heißen Ethylacetat (100 mL) umkristallisiert. Das kristalline Ephedrinderivat **4-37** wird abfiltriert und mit wenig Ethylacetat nachgewaschen. Die flüchtigen Bestandteile der Mutterlauge werden im Vakuum entfernt und das so erhaltene viskose Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

$R_f = 0.04$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = -$ ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.78$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 0.84 (t,  $J = 6.1$  Hz, 6H, 4-CH<sub>3</sub>, 6-CH<sub>3</sub>), 0.89–1.00 (m, 1H, 5-H), 1.07–1.20 (m, 1H, 7-H), 1.29–1.40 (m, 1H, 7-H), 1.41–1.66 (m, 4H, 5-H, 6-H, 8-H), 1.67–1.76 (m, 1H, 4-H), 1.76–1.87 (m, 1H, 2-H), 3.43 (dd,  $J = 9.2, 1.9$  Hz, 1H, 3-H), 3.55–3.63 (m, 3H, 1-H, 9-H), 3.64–3.71 (m, 1H, 1-H), 3.80 (s, 3H, 3×OH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 13.2, 13.4$  (2-CH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>), 19.8 (6-CH<sub>3</sub>), 29.0 (C-6), 29.6 (C-8), 31.8 (C-4), 33.4 (C-7), 40.7 (C-5), 62.8 (C-9), 68.3 (C-1), 77.9 (C-3);

HRMS (ESI):  $[M+Na]^+$  berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>3</sub>: –

(4*S*,6*S*)-6-[(2'*S*,4'*S*,5'*R*)-2'-(*p*-Methoxyphenyl)-5'-methyl-1',3'-dioxan-4'-yl]-  
4-methylheptan-1-ol (**4-67**)



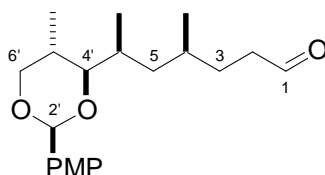
Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenk Kolben das Rohprodukt der  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion **4-65** (16.1 g, 25.0 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (250 mL) gelöst. Nach Zugabe von ( $\pm$ )-CSA (290 mg, 1.25 mmol, 0.05 eq.) wird zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor Anisaldehyddimethylacetal (27.5 mmol, 4.7 mL, 1.1 eq.) zugetropft und die sich intensiv kirschrot färbende Reaktionslösung für weitere 30 Minuten gerührt wird. Durch Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (75 mL) wird gequenchet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3  $\times$  75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt. Das viskose Rohprodukt wird säulenchromatographisch (9.0 cm  $\times$  15 cm, EtOAc/*n*-Hexan, 1:4 – 1:2) aufgereinigt, wodurch Alkohol **4-67** (6.39 g, 19.0 mmol, 76% für zwei Stufen) als nahezu farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.32$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +51.3^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.74$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 5'- $\text{CH}_3$ ), 0.89 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 7-H), 1.05–1.23 (m, 2H, 3-H, 5-H), 1.26–1.39 (m, 1H, 3-H), 1.42–1.63 (m, 4H, 2-H, 4-H, 5-H), 1.81–1.93 (m, 2H, 6-H, OH), 1.97–2.10 (m, 1H, 5'-H), 3.34 (dd,  $J = 9.9, 2.0$  Hz, 1H, 4'-H), 3.47 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1H, 6'-H), 3.58 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H, 1-H), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.08 (dd,  $J = 11.1, 4.8$  Hz, 1H, 6'-H), 5.40 (s, 1H, 2'-H), 6.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, 2 $\times m$ -PMB-CH), 7.39 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, 2 $\times o$ -PMB-CH);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12.0$  (5'- $\text{CH}_3$ ), 13.9 (C-7), 19.9 (4- $\text{CH}_3$ ), 20.5 (C-4), 30.2 (C-2), 30.5 (C-5'), 30.6 (C-6), 33.0 (C-3), 40.8 (C-5), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 63.3 (C-1), 73.2 (C-6'), 84.4 (C-4'), 101.0 (C-2'), 113.5 ( $m$ -PMB-CH), 127.3 ( $p$ -PMB-CH), 131.7 ( $i$ -PMB-C), 159.7 ( $p$ -PMB-C);

**HRMS** (ESI):  $[\text{M}+\text{K}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{KO}_4$ : 357.20363 gefunden: 357.20368.

(4*S*,6*S*)-6-[(2'*S*,4'*R*,5'*S*)-2'-(*p*-Methoxyphenyl)-5'-methyl-1',3'-dioxan-4'-yl]-4-methylheptanal (**4-7**)



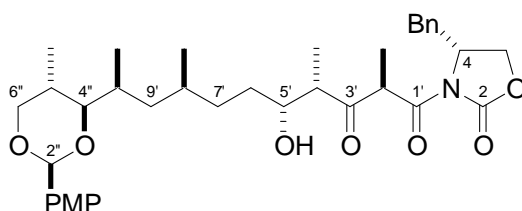
In einem trockenen DHK wird Oxalylchlorid (1.65 mL, 18.8 mmol, 1.25 eq.) in abs. DCM (60 mL) gelöst, auf  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und langsam DMSO, (2.67 mL, 37.5 mmol, 2.50 eq.) gelöst in abs. DCM (30 mL), zugetropft. Nach zehn Minuten wird langsam eine Lösung von Alkohol **4-67** (5.04 g, 15.0 mmol, 1.00 eq.) in abs. DCM (30 mL) zugetropft und für weitere 30 Minuten gerührt, bevor  $\text{Et}_3\text{N}$  (10.1 mL, 75.0 mmol, 5.00 eq.) zugegeben wird. Die Kühlung wird auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  eingestellt und eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Reaktionslösung in halbges. NaCl-Lsg. (100 mL) gegossen und die Phasen getrennt werden. Die wässrige Phase wird mit DCM (3  $\times$  100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (100 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (2.5 cm  $\times$  18 cm, EtOAc/*n*-Hexan, 1:4) aufgereinigt, wodurch Aldehyd **4-7** (4.11 g, 12.3 mmol, 84%) als farbloses, viskoses Öl erhalten wird

$R_f = 0.58$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +41.8^{\circ}$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.74$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 5'- $\text{CH}_3$ ), 0.89 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 7-H), 1.07–1.18 (m, 1H, 5-H), 1.36–1.49 (m, 1H, 3-H), 1.49–1.69 (m, 3H, 4-H, 5-H), 1.82–1.93 (m, 1H, 6-H), 1.97–2.11 (m, 1H, 5'-H), 2.33–2.50 (m, 2H, 2-H), 3.33 (dd,  $J = 10.0, 1.9$  Hz, 1H, 4'-H), 3.47 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1H, 6'-H), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.08 (dd,  $J = 11.1, 4.8$  Hz, 1H, 6'-H), 5.40 (s, 1H, 2'-H), 6.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, *m*-PMB-CH), 7.39 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *p*-PMB-CH), 9.73 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H, 1-H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12.0$  (5'- $\text{CH}_3$ ), 13.9 (7-C), 19.7 (4- $\text{CH}_3$ ), 28.9 (C-3), 29.3 (C-4), 30.5 (C-5'), 30.6 (C-6), 40.5 (C-5), 41.6 (C-2), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 73.2 (C-6'), 84.3 (C-4'), 101.0 (C-2'), 113.5 (*m*-PMB-CH), 127.5 (*o*-PMB-CH), 131.6 (*i*-PMB-C), 159.7 (*p*-PMB-C), 202.9 (C-1);

**HRMS** (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NaO}_4$ : 357.19322 gefunden: 375.19340.

(4*R*)-4-Benzyl-3-[(2'*R*,4'*S*,5'*R*,8'*S*,10'*S*)-5'-hydroxy-10'-[(2''*S*,4''*R*,5''*S*)-2''-(*p*-methoxyphenyl)-5''-methyl-1'',3''-dioxan-4''-yl]-2',4',8'-trimethyl-3'-oxoundecanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (**4-68**)



Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkcolben Zinn(II)-trifluormethansulfonat (3.50 g, 7.42 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (30 mL) suspendiert, bevor mittels einer Spritze Et<sub>3</sub>N (1.0 mL, 7.42 mmol, 1.0 eq.) zugegeben und die gelbe Suspension auf –25 °C gekühlt wird. Es wird fünf Minuten gerührt, bevor langsam eine Lösung von Dipropionat-Reagenz **4-45** (2.15 g, 7.42 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (10 mL) zugetropft und anschließend für 90 Minuten bei –25 °C gerührt wird. Die Reaktionslösung wird auf –78 °C abgekühlt und eine Lösung von Aldehyd **4-7** (2.25 g, 6.73 mmol, 0.9 eq.) in abs. DCM (15 mL) langsam zugetropft. Die gelbliche Suspension wird eine Stunde bei –78 °C gerührt, bevor sie in ein eisgekühltes Becherglas mit NaHSO<sub>4</sub>-Lsg. (1N, 200 mL) und DCM (200 mL) überführt wird. Die Emulsion wird fünfzehn Minuten intensiv gerührt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (4 × 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (200 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das so erhaltene, ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch (4.5 cm × 12 cm, EtOAc/*n*-Hexan, 1:4 – 1:2) aufgereinigt, wodurch β-Hydroxyketon **4-68** (3.55 g, 5.69 mmol, 85%) als farbloser, amorpher Feststoff erhalten wird.

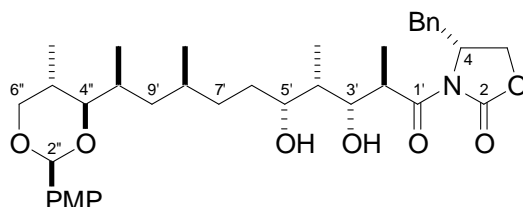
$R_f = 0.24$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +50.3^\circ$  ( $c$  1.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.74 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 5''-CH<sub>3</sub>), 0.88 (d,  $J = 5.8$  Hz, 3H, 8'-CH<sub>3</sub>), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 10'-CH<sub>3</sub>), 1.00–1.15 (m, 2H, 7'-H, 9'-H), 1.19 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 1.32–1.58 (m, 8H, 6'-H, 7'-H, 8'-H, 9'-H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.81–1.94 (m, 1H, 10'-H), 1.96–2.10 (m, 2H, OH, 5''-H), 2.68–2.82 (m, 2H, 4'-H, PhCH<sub>2</sub>), 3.29 (dd,  $J = 13.4, 3.0$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.34 (dd,  $J = 10.0, 1.64$  Hz, 1H, 4''-H), 3.47 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1H, 6''-H), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83–3.90 (m, 1H, 5'-H), 4.07 (dd,  $J = 11.0, 4.7$  Hz, 1H, 6''-H), 4.16 (dd,  $J = 9.1, 2.8$  Hz, 1H, 5-H), 4.23 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H, 5-H), 4.68–4.77 (m, 1H, 4-H), 4.82 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H, 2'-H), 5.40 (s, 1H, 2''-H), 6.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, *m*-PMP-CH), 7.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H, *o*-Benzyl-CH), 7.26–7.36 (m, 3H, *p*- + *m*-Benzyl-CH), 7.39 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, *o*-PMP-CH);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.8$  ( $4'$ - $\text{CH}_3$ ),  $12.0$  ( $5''$ - $\text{CH}_3$ ),  $12.9$  ( $2'$ - $\text{CH}_3$ ),  $14.0$  ( $10'$ - $\text{CH}_3$ ),  $19.9$  ( $8'$ - $\text{CH}_3$ ),  $29.8$  (C- $8'$ ),  $30.5$  (C- $10'$ ),  $30.6$  (C- $5''$ ),  $31.3$  (C- $6'$ ),  $33.5$  (C- $7'$ ),  $37.9$  ( $\text{PhCH}_2$ ),  $40.8$  (C- $9'$ ),  $48.2$  (C- $4'$ ),  $51.9$  (C- $2'$ ),  $55.3$  (C- $4$ ,  $\text{OCH}_3$ ),  $66.5$  (C- $5$ ),  $71.6$  (C- $5'$ ),  $73.2$  (C- $6''$ ),  $84.4$  (C- $4''$ ),  $100.9$  (C- $2''$ ),  $113.5$  (*m*-PMP-CH),  $127.3$  (*o*-PMP-CH),  $127.4$  (*p*-Benzyl-CH),  $129.0$  (*o*-Benzyl-CH),  $129.4$  (*m*-Benzyl-CH),  $131.7$  (*i*-PMP-C),  $135.0$  (*i*-Benzyl-C),  $153.6$  (C- $2$ ),  $159.7$  (*p*-PMP-C),  $170.2$  (C- $1'$ ),  $212.2$  (C- $3'$ );

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{K}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{KNO}_8$ : 662.33504, gefunden: 662.30839.

(4*R*)-4-Benzyl-3-((2'*R*,3'*R*,4'*S*,5'*R*,8'*S*,10'*S*)-3',5'-dihydroxy-10'-((2''*S*,4''*R*,5''*S*)-2''-(*p*-methoxyphenyl)-5''-methyl-1'',3''-dioxan-4''-yl]-2',4',8'-trimethylundecanoyl)-1,3-oxazolidin-2-on (**4-69**)



Unter Inertgas wird in einem Schlenkkolben  $\beta$ -Hydroxyketon **4-68** (2.57 g, 4.13 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (50 mL) gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt, bevor langsam DIBAL-H (1N in *n*-Hexan, 8.67 mL, 2.1 eq.) zugetropft wird. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend wird mit EtOAc und 1N Salzsäure (je 75 mL) gequenchet. Der Kolben wird aus dem Kühlbad entfernt und die Reaktionslösung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wobei sie sich langsam erwärmt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc ( $5 \times 75$  mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das so erhaltene *syn*-Diol **4-69** (2.50 g, 4.00 mmol, 97%) wird ohne Aufreinigung direkt weiter umgesetzt.

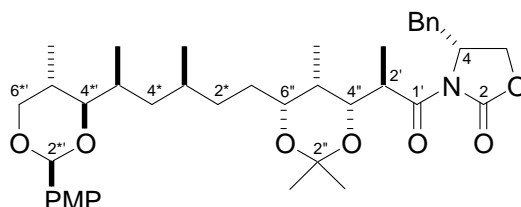
$R_f = 0.07$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = -5.5^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.74$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $5''$ - $\text{CH}_3$ ),  $0.85$ – $0.98$  (m, 9H,  $4'$ - $\text{CH}_3$ ,  $8'$ - $\text{CH}_3$ , 11-H),  $0.99$ – $1.17$  (m, 5H,  $7'$ -H,  $8'$ - $\text{CH}_3$ ,  $9'$ -H),  $1.40$ – $1.59$  (m, 4H,  $6'$ -H,  $7'$ -H,  $9'$ -H),  $1.59$ – $1.72$  (m, 2H,  $8'$ -H,  $10'$ -H),  $1.82$ – $1.94$  (m, 1H,  $4'$ -H),  $1.97$ – $2.10$  (m, 1H,  $5''$ -H),  $2.70$ – $2.88$  (m, 2H,  $3'$ -OH,  $\text{PhCH}_2$ ),  $3.24$  (dd,  $J = 13.5, 3.2$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ),  $3.34$  (dd,  $J = 9.9, 1.5$  Hz, 1H,  $4''$ -H),  $3.41$ – $3.52$  (m, 2H,  $6''$ -H,  $5'$ -OH),  $3.75$ – $3.85$  (m, 4H,  $5'$ -H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.96$  (dt,  $J = 16.1, 6.9$  Hz, 1H,  $2'$ -H),  $4.03$ – $4.25$  (m, 4H,  $5$ -H,  $3'$ -H,  $6''$ -H),  $4.66$ – $4.76$  (m, 1H,  $4$ -H),  $5.40$  (s, 1H,  $2''$ -H),  $6.87$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, *m*-PMP-CH),  $7.14$ – $7.22$  (m, 2H, *m*-Benzyl-CH),  $7.26$ – $7.35$  (m, 3H, *o*- + *p*-Benzyl-CH),  $7.39$  (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *o*-PMP-CH);

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.3$  ( $4^1\text{-CH}_3$ ),  $12.0$  ( $5^{\prime\prime}\text{-CH}_3$ ),  $13.9$  ( $2^1\text{-CH}_3$ ),  $14.4$  (C-11'),  $19.9$  ( $8^1\text{-CH}_3$ ),  $29.9$  (C-8'),  $30.5$  (C-10'),  $30.6$  (C-5''),  $32.7$  (C-6'),  $33.4$  (C-7'),  $37.1$  (C-2'),  $37.9$  ( $\text{PhCH}_2$ ),  $40.8$  (C-9'),  $41.2$  (C-4'),  $55.2$  (C-4,  $\text{OCH}_3$ ),  $66.2$  (C-5),  $73.2$  (C-6''),  $77.4$  (C-5'),  $79.0$  (C-3'),  $84.4$  (C-4''),  $100.9$  (C-2''),  $113.4$  (*m*-PMP-CH),  $127.2$  (*o*-PMP-CH),  $127.3$  (*p*-Benzyl-CH),  $128.9$  (*o*-Benzyl-CH),  $129.4$  (*m*-Benzyl-CH),  $131.6$  (*i*-PMP-C),  $135.1$  (*i*-Benzyl-C),  $153.3$  (C-2),  $159.7$  (*p*-PMP-C),  $176.5$  (C-1');

**HRMS** (ESI):  $[\text{M}+\text{K}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{NKO}_8$ : 664.32463, gefunden: 664.32460.

(4*R*)-4-Benzyl-3-[(2'*R*)-2'-((4''*R*,5''*S*,6''*R*)-6''-((3\**S*,5\**S*)-5\*-[(2\*' *S*,4\*' *R*,5\*' *S*)-2\*'-(*p*-methoxyphenyl)-5\*' -methyl-1\*',3\*' -dioxan-4'-yl]-3\* -methylhexyl)-2'',2'',5'' -trimethyl-1'',3'' -dioxan-4'' -yl)propanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (**4-71**)



In einem trockenen Rundkolben wird *syn*-Diol **4-69** (2.50 g, 4.0 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (150 mL) gelöst, 2,2-Dimethoxypropan (3.72 mL, 30.0 mmol, 7.5 eq.) sowie eine katalytische Menge PPTS (100 mg, 0.40 mmol, 0.1 eq.) zugegeben und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (80 mL) wird gequenchet, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden intensiv über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt. Das viskose Rohprodukt wird säulenchromatographisch (4.5 cm × 15 cm, EtOAc/*n*-Hexan, 1:5) aufgereinigt, wodurch Acetonid **4-71** (2.34 g, 3.51 mmol, 85% über zwei Stufen) als weißer, amorpher Feststoff erhalten wird.

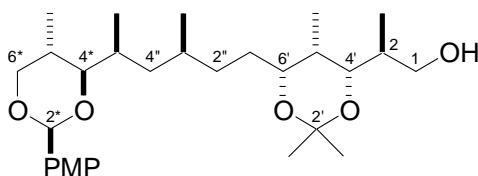
$R_f = 0.45$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +31.9^\circ$  (*c* 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.74$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $5^{*1}\text{-CH}_3$ ),  $0.85$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $3^{*1}\text{-CH}_3$ ),  $0.89$  (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H,  $5^*\text{-CH}_3$ ),  $0.94$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $6^*\text{-H}$ ),  $0.98\text{--}1.15$  (m, 5H,  $2^{*1}\text{-H}$ ,  $4^*\text{-H}$ ,  $3^*\text{-H}$ ),  $1.21\text{--}1.31$  (m, 4H,  $5^{\prime\prime}\text{-H}$ ,  $2 \times 2^{\prime\prime}\text{-CH}_3$ ),  $1.31\text{--}1.58$  (m, 8H,  $1^*\text{-H}$ ,  $2^*\text{-H}$ ,  $3^*\text{-H}$ ,  $4^*\text{-H}$ ,  $2^{\prime\prime}\text{-CH}_3$ ),  $1.81\text{--}1.93$  (m, 1H,  $5^*\text{-H}$ ),  $1.97\text{--}2.03$  (m, 1H,  $5^{*1}\text{-H}$ ),  $2.77$  (dd,  $J = 13.3, 9.7$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ),  $3.24$  (dd,  $J = 13.4, 3.0$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ),  $3.34$  (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H,  $4^{*1}\text{-H}$ ),  $3.47$  (t,  $J = 11.0$  Hz, 1H,  $6^{*1}\text{-H}$ ),  $3.79$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.80\text{--}3.85$  (m, 1H,  $6^{\prime\prime}\text{-H}$ ),  $3.95$  (dq,  $J = 10.0, 6.9$  Hz, 1H,  $2^1\text{-H}$ ),  $4.08$  (dd,  $J = 11.0, 4.7$  Hz, 1H,  $6^{*1}\text{-H}$ ),  $4.11\text{--}4.16$  (m, 3H,  $3^{\prime\prime}\text{-H}$ ,  $5\text{-H}$ ),  $4.60\text{--}4.69$  (m, 1H,  $4\text{-H}$ ),  $5.41$  (s, 1H,  $2^{*1}\text{-H}$ ),  $6.87$  (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *m*-PMP-CH),  $7.21$  (d,  $J = 7.07$  Hz, 2H, *o*-Benzyl-CH),  $7.24\text{--}7.35$  (m, 3H, *p*- + *m*-Benzyl-CH),  $7.40$  (d,  $J = 8.59$  Hz, 2H, *o*-PMP-CH);

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.5$  ( $5''\text{-CH}_3$ ), 12.1 ( $5^*\text{-CH}_3$ ), 12.4 (C-3'), 14.0 (C-6\*), 19.4 ( $2''\text{-CH}_3$ ), 19.8 ( $3^*\text{-CH}_3$ ), 29.8 ( $2''\text{-CH}_3$ ), 29.9 (C-3\*), 30.0 (C-1\*), 30.6 (C-5\*\*, C-5''), 31.6 (C-5\*), 37.9 (PhCH<sub>2</sub>), 39.2 (C-2'), 40.9 (C-2\*), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 55.4 (C-4), 66.0 (C-5), 73.2 (C-6\*\*), 73.7 (C-6''), 75.1 (C-4''), 84.4 (C-4\*), 98.8 (C-2''), 100.9 (C-2\*\*), 113.5 (*m*-PMP-CH), 127.3 (*o*-PMP-CH, *p*-Benzyl-CH), 128.9 (*o*-Benzyl-CH), 129.5 (*m*-Benzyl-CH), 131.7 (*i*-PMP-C), 135.4 (*i*-Benzyl-C), 153.2 (C-2), 159.7 (*p*-PMP-C), 175.7 (C-1');

**HRMS** (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{39}\text{H}_{55}\text{NNaO}_8$ : 688.38199, gefunden: 664.38231.

(2*R*)-2-((4'*R*,5'*S*,6'*R*)-6'-{(3"*S*,5"*S*)-5"-[(4\**R*,5\**S*)-2-(*p*-Methoxyphenyl)-5\*-methyl-1\*,3\*-dioxan-4\*-yl]-3"-methylhexyl}-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)propan-1-ol (**4-72**)



In einem 250 mL-Rundkolben wird eine Lösung von Amid **4-71** (2.70 g, 4.05 mmol, 1.0 eq.) in einer Mischung aus THF (50 mL) und Wasser (10 mL) dargestellt und dieser portionsweise kleine Mengen an  $\text{NaBH}_4$  (0.79 g, 21.0 mmol, 5.2 eq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor bei 0 °C vorsichtig mit 1N Salzsäure auf pH6 eingestellt wird und die Lösung weitere zehn Minuten gerührt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (4 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden intensiv über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das viskose Rohprodukt wird säulenchromatographisch (3.0 cm × 15 cm, EtOAc/*n*-Hexan, 1:2) aufgereinigt, wodurch der primäre Alkohol **4-72** (1.42 g, 2.88 mmol, 71%) als farbloses, hochviskoses Öl erhalten wird.

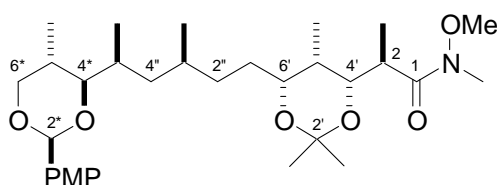
$R_f = 0.32$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +35.5^\circ$  (*c* 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.71$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 0.74 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, 5\*-CH<sub>3</sub>), 0.83 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 5'-CH<sub>3</sub>), 0.88 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, 3"-CH<sub>3</sub>), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 6"-H), 0.97–1.14 (m, 2H, 2"-H, 4"-H), 1.28–1.60 (m, 12H, 1"-H, 2"-H, 3"-H, 4"-H, 5"-H, 2x2-CH<sub>3</sub>), 1.81–1.96 (m, 2H, 5'-H, 2-H), 1.97–2.09 (m, 1H, 5\*-H), 3.13 (dd,  $J = 9.1, 2.3$  Hz, 1H, OH), 3.34 (dd,  $J = 10.0, 1.6$  Hz, 1H, 4\*-H), 3.46 (t,  $J = 11.0$  Hz, 1H, 6\*-H), 3.50–3.61 (m, 2H, 1-H), 3.66 (dd,  $J = 9.9, 2.0$  Hz, 1H, 4'-H), 3.74–3.82 (m, 4H, 6'-H, OCH<sub>3</sub>), 4.08 (dd,  $J = 11.1, 4.8$  Hz, 1H, 6\*-H), 5.40 (s, 1H, 2\*-H), 6.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, *m*-PMP-CH), 7.39 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *o*-PMP-CH);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.5 ( $5'$ - $\text{CH}_3$ ), 11.9 (C-3), 12.0 ( $5^*$ - $\text{CH}_3$ ), 14.0 (C-6 $''$ ), 19.7 ( $2''$ - $\text{CH}_3$ ), 19.8 ( $3''$ - $\text{CH}_3$ ), 29.7 ( $2'$ - $\text{CH}_3$ ), 30.0 (C-1 $''$ , C-3 $''$ ), 30.5 (C-5 $^*$ ), 30.6 (C-5 $''$ ), 32.6 (C-2 $''$ , C-5'), 36.1 (C-2), 40.8 (C-4 $''$ ), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 69.0 (C-1), 73.2 (C-6 $^*$ ), 73.8 (C-6 $''$ ), 80.1 (C-4'), 84.3 (C-4 $^*$ ), 98.8 (C-2'), 100.9 (C-2 $^*$ ), 113.4 (*m*-PMP-CH), 127.2 (*o*-PMP-CH), 131.6 (*i*-PMP-C), 159.7 (*p*-PMP-C);

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{K}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{KO}_6$ : 531.30825, gefunden: 531.30823.

(2*R*)-*N*-Methoxy-2-((4'*R*,5'*S*,6'*R*)-6'-((3''*S*,5''*S*)-5''-[(2 $^*$ *S*,4 $^*$ *R*,5 $^*$ *S*)-2 $^*$ -(*p*-methoxyphenyl)-5 $^*$ -methyl-1 $^*$ ,3 $^*$ -dioxan-4 $^*$ -yl]-3''-methylhexyl)-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-*N*-methylpropanamid (**4-74**)

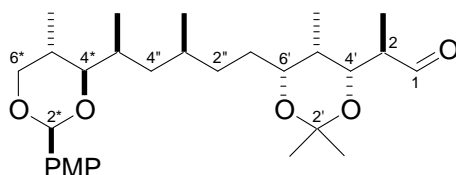


Unter Inertgas wird in einem 250ml-DHK *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (2.05 g, 21.0 mmol, 7.0 eq.) in abs. DCM (60 mL) gelöst und auf  $-10$  °C gekühlt, bevor langsam Trimethylaluminium (10.5 mL, 21.0 mmol, 7.0 eq.) zugetropft wird. Die Lösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, erneut auf  $-10$  °C abgekühlt, danach eine Lösung von Amid **4-71** (2.00 g, 3.00 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (60 mL) zugetropft und für drei Stunden bei  $-10$  °C gerührt. Die Reaktionslösung wird in ein Kolben mit Rochellesalz-Lösung (1M, 250 mL) überführt und zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 200 mL) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (250 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch (4.5 × 15 cm,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  1:1 – 4:1) aufgereinigt, wodurch eine äquimolare Mischung aus Weinreb-Amid **4-74** und Oxazolidinon **4-43** (1.72 g, 2.37 mmol, 79%) als amorpher, weißer Feststoff erhalten wird. Da eine chromatographische Trennung der beiden Hauptprodukte nicht erreicht wurde, wird das Produktgemisch ohne weitere Aufreinigung für die reduktive Umsetzung zu Aldehyd **4-6** eingesetzt.

$R_f$  = 0.15 ( $\text{EtOAc}/n\text{-Hexan}$ , 1:2);  $[\alpha]_D^{20}$  = –.



(2*R*)-2-((4'*R*,5'*S*,6'*R*)-6'-{(3''*S*,5''*S*)-5''-[(4\**R*,5\**S*)-2\*-(*p*-Methoxyphenyl)-5\*-methyl-1\*,3\*-dioxan-4\*-yl]-3\*-methylhexyl}-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-propanal (**4-6**)



**A Oxidation:** Unter Inertgas wird PCC (1.14 g, 5.30 mmol, 1.2 eq.) in abs. DCM (35 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt, bevor langsam eine Lösung von Alkohol **4-72** (2.18 g, 4.42 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (25 mL) zugetropft wird. Das Kühlbad wird entfernt und die sich dunkel färbende Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie auf eine Filtrationssäule (4.5 cm × 18 cm, Et<sub>2</sub>O) aufgetragen wird. Der teerartige Rückstand im Kolben wird mit Et<sub>2</sub>O (40 mL) versetzt und der Kolben für fünf Minuten ins Ultraschallbad gehängt. Die resultierende Suspension wird ebenfalls auf die Filtrationssäule aufgetragen und mit Et<sub>2</sub>O (400 mL) eluiert. Die leichtflüchtigen Bestandteile des farblosen Filtrats werden im Vakuum entfernt und das so erhaltene, viskose Rohprodukt säulenchromatographisch (4.0 cm × 15 cm, EtOAc/*n*-Hexan, 1:9 – 1:6) aufgereinigt, wodurch Aldehyd **4-6** (1.90 g, 3.87 mmol, 88%) als farbloses, hochviskoses Öl erhalten wird.

**B Reduktion:** Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkkolben Weinreb-Amid **4-74** (149 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (10 mL) gelöst und auf –78 °C abgekühlt, bevor langsam eine Lösung von DIBAL-H (0.89 mL, 0.89 mmol, 3.3 eq.) zugetropft wird. Nach einer Stunde wird die Reaktionslösung in einen Erlenmeyerkolben mit Rochellesalzlösung (1M, 20 mL) überführt und die resultierende Emulsion über Nacht gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit DCM (4 × 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das viskose Rohprodukt wird säulenchromatographisch (1.0 × 15 cm, Et<sub>2</sub>O/PE 1:9) aufgereinigt, wodurch Aldehyd **4-6** (33 mg, 67.5 μmol, 25%) als farbloses, hochviskoses Öl erhalten wird.

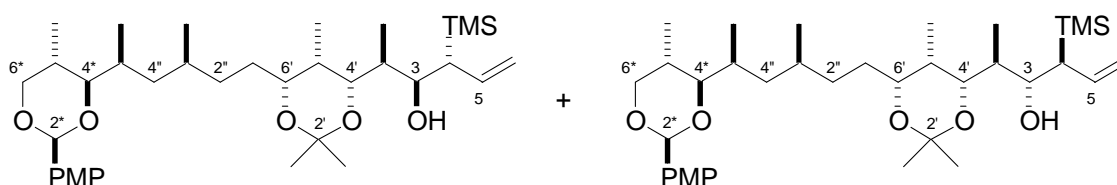
$R_f = 0.67$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +43.3^\circ$  ( $c$  1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.74 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, 5\*-CH<sub>3</sub>), 0.83 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 5'-CH<sub>3</sub>), 0.86–0.91 (m, 6H, 3-H, 3''-CH<sub>3</sub>), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 6''-H), 0.98–1.14 (m, 2H, 2''-H, 4''-H), 1.30–1.60 (m, 12H, 1''-H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 2×2'-CH<sub>3</sub>), 1.81–1.92 (m, 1H, 5'-H), 1.96–2.10 (m, 1H, 5\*-H), 2.43–2.55 (m, 1H, 2-H), 3.34 (dd,  $J = 10.11, 1.52$  Hz, 1H, 4\*-H), 3.46 (t,  $J = 11.0$  Hz, 1H, 6\*-H), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, 6'-H), 3.93 (dd,  $J = 10.4, 2.0$  Hz, 1H, 4'-H), 4.07 (dd,  $J = 11.0, 4.7$  Hz, 1H, 6\*-H), 5.40 (s, 1H, 2\*-H), 6.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *m*-PMP-CH), 7.39 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *o*-PMP-CH), 9.69 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, 1-H);

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.4$  ( $5'$ - $\text{CH}_3$ ), 8.9 (C-3), 12.0 (C-5 $^*$ ), 14.0 (C-6 $''$ ), 19.5 (2'- $\text{CH}_3$ ), 19.8 (3''- $\text{CH}_3$ ), 29.6 (2'- $\text{CH}_3$ ), 29.7 (C-3 $''$ ), 30.0 (C-1 $''$ ), 30.5 (C-5 $^*$ , C-5 $''$ ), 31.9 (C-5'), 32.5 (C-2 $''$ ), 40.7 (C-4 $''$ ), 47.3 (C-2), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 73.15 (C-6 $^*$ ); 73.5 (C-6'), 84.2 (C-4 $^*$ ), 98.9 (C-2'), 100.8 (C-2 $^*$ ), 113.4 (*m*-PMP-CH), 127.2 (*o*-PMP-CH), 131.6 (*i*-PMP-C), 159.7 (*p*-PMP-C), 205.0 (C-1);

**HRMS** (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{NaO}_6$ : 513.29260, gefunden: 513.31844.

(2*S*)-2-((4'*S*,5'*S*,6'*R*)-6'-{(3''*S*,5''*S*)-5''-[(4 $^*$ *R*,5 $^*$ *S*)-2 $^*$ -(*p*-Methoxyphenyl)-5 $^*$ -methyl-1 $^*$ ,3 $^*$ -dioxan-4 $^*$ -yl]-3''-methylhexyl)-2',2',5'-trimethyl-1',3'-dioxan-4'-yl)-4'-(trimethylsilyl)hex-5-en-3-ol (**4-75**) + 2,4-bis-*epi*-**4-75**



Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkrohr wasserfreies  $\text{CrCl}_2$  (2.75 g, 22.4 mmol, 10.0 eq.) eingewogen und in abs. THF (30 mL) suspendiert. Die Suspension wird zehn Minuten gerührt, bevor eine Lösung von (1-Bromoallyl)-trimethylsilan **2-41** (2.16 g, 11.2 mmol, 5.0 eq.) und Aldehyd **4-6** (1.10 g, 2.24 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (20 mL) zugegeben und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt wird, wobei sich die Farbe der Suspension von dunkelgrün nach Aubergine ändert. Durch Zugabe von pH7-Phosphatpuffer (100 mL), Wasser (75 mL) und  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL) wird gequench und vom grünen Niederschlag abfiltriert. Dieser wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (150 mL) gewaschen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3  $\times$  150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden intensiv über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das leicht grünliche Rohprodukt (1.34 g, 2.22 mmol, 99%) wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

$R_f = 0.70$  &  $0.77$  ( $\text{EtOAc}/n\text{-Hexan}$ , 1:2), für die beiden *anti*-Diastereomere;

die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf Hauptdiastereomer **4-75**

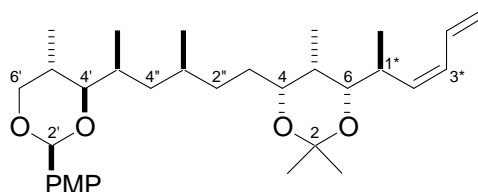
$[\alpha]_D^{20} = +17.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.02$  (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.71 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, 1-H), 0.74 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 5 $^*$ - $\text{CH}_3$ ), 0.78 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, 5'- $\text{CH}_3$ ), 0.88 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H, 3 $''$ - $\text{CH}_3$ ), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 6 $''$ -H), 0.97–1.16 (m, 2H, 2 $''$ -H, 4 $''$ -H), 1.30–1.57 (m, 12H, 1 $''$ -H, 2 $''$ -H, 3 $''$ -H, 4 $''$ -H, 5 $''$ -H, 2 $\times$ 2'- $\text{CH}_3$ ), 1.73–1.89 (m, 3H, 2-H, 4-H, 5 $''$ -H), 1.97–2.10 (m, 1H, 5 $^*$ -H), 2.25 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, OH), 3.34 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H, 4 $^*$ -H), 3.47 (t,  $J = 11.0$  Hz, 1H, 6 $^*$ -H), 3.73–3.82 (m, 4H, 6'-H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.94 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H, 4'-H), 4.01–4.11 (m, 2H, 2-H, 6 $^*$ -H), 4.95

(dd,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H, 6'-H), 5.01 (dd,  $J = 10.2, 1.4$  Hz, 1H, 6-H), 5.40 (s, 1H, 2\*-H), 5.82 (dt,  $J = 16.9, 10.4$  Hz, 1H, 5-H), 6.87 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *m*-PMP-CH), 7.39 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *o*-PMP-CH);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.2$  (5'-CH<sub>3</sub>), 8.7 (C-1), 12.1 (5\*-CH<sub>3</sub>), 13.9 (C-6''), 19.8 (3''-CH<sub>3</sub>), 20.0 (2'-CH<sub>3</sub>), 29.9 (2'-CH<sub>3</sub>), 30.0 (C-3''), 30.1 (C-1''), 30.6 (C-5\*, C-5''), 32.2 (C-5'), 32.5 (C-2''), 38.7 (C-4), 40.7 (C-2), 41.0 (C-4''), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 70.4 (C-3), 73.2 (C-6\*), 74.0 (C-6'), 74.4 (C-4'), 84.5 (C-4\*), 98.7 (C-2'), 100.9 (C-2\*), 113.4 (*m*-PMP-CH), 114.5 (C-6), 127.3 (*o*-PMP-CH), 131.7 (*i*-PMP-C), 138.1 (C-5), 159.7 (*p*-PMP-C);

**HRMS** (ESI):  $[\text{M}+\text{K}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{35}\text{H}_{60}\text{KO}_8\text{Si}$ : 643.37907, gefunden: 643.37949.

(4*R*,5*S*,6*S*)-4-((3'*S*,5'*S*)-5'-[(4''*R*,5''*S*)-2''-(*p*-Methoxyphenyl)-5''-methyl-1'',3''-dioxan-4''-yl]-3'-methylhexyl)-2,2,5-trimethyl-6-[(1\**S*,2\**Z*)-1\*-methylpenta-2\*,4\*-dienyl]-1,3-dioxan (**4-76**)



Unter Inertgas wird in einem trockenem Schlenkrohr eine Suspension von Kaliumhydrid in Mineralöl eingewogen und zur Entfernung des Mineralöls sukzessive mit abs. *n*-Hexan (3 × 5 mL) gewaschen, die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und das Kaliumhydrid (534 mg, 13.32 mmol, 6.0 eq.) ausgewogen. Nach Zugabe von abs. THF (15 mL) wird die Suspension auf 0 °C gekühlt und langsam eine Lösung der diastereomeren Alkohole **4-75** (1.34 g, 2.22 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (15 mL) zugetropft. Das Kühlbad wird entfernt und die sich langsam erwärmende Suspension eine Stunde gerührt, bevor sie mittels Teflonkanüle in ein eisgekühltes Becherglas mit pH7-Phosphatpuffer (100 mL) und DCM (100 mL) überführt wird. Es wird zehn Minuten gerührt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (3.0 cm × 15 cm, EtOAc/*n*-Hexan, 1:8) aufgereinigt, wodurch (*Z*)-Dien **4-76** (937 mg, 1.83 mmol, 82%) als farbloses, hochviskoses Öl erhalten wird.

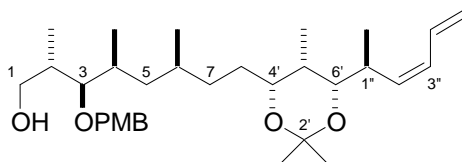
$R_f = 0.72$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +57.2^\circ$  (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.74$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 5'-CH<sub>3</sub>), 0.80–0.91 (m, 9H, 1\*-CH<sub>3</sub>, 3''-CH<sub>3</sub>, 5-CH<sub>3</sub>), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 6''-H), 0.98–1.15 (m, 2H, 2''-H, 4''-H), 1.28–1.58 (m, 12H, 1''-H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5-H, 2×2-CH<sub>3</sub>), 1.86 (ddd,  $J = 13.0, 6.4, 6.3$  Hz, 1H, 5''-H), 1.97–2.10 (m, 1H, 5'-H), 2.69 (dt,  $J = 15.6, 7.7$  Hz, 1H, 1\*-H), 3.35 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H, 4'-H), 3.45

(d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, 6'-H), 3.48 (d,  $J = 11.0$  Hz, 6'-H), 3.74 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H, 4-H), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.08 (dd,  $J = 11.2, 5.2$  Hz, 1H, 6'-H), 5.05 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, 5\*-H), 5.14 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H, 5\*-H), 5.26 (t,  $J = 9.7$  Hz, 1H, 2\*-H), 5.40 (s, 1H, 2'-H), 5.97 (t,  $J = 10.9$  Hz, 1H, 3\*-H), 6.61 (dt,  $J = 16.9, 10.6$  Hz, 1H, 4\*-H), 6.87 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *m*-PMP-CH), 7.40 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *o*-PMP-CH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.5$  (5-CH<sub>3</sub>), 12.1 (5'-CH<sub>3</sub>), 14.0 (C-6''), 16.1 (1\*-CH<sub>3</sub>), 19.5 (2-CH<sub>3</sub>), 19.8 (3''-CH<sub>3</sub>), 29.8 (2-CH<sub>3</sub>), 29.9 (C-3), 30.0 (C-1), 30.5 (C-5'), 30.6 (C-5''), 32.4 (C-5), 33.5 (C-2''), 33.8 (C-1\*), 40.8 (C-4''), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 73.2 (C-6'), 73.8 (C-4), 77.5 (C-6), 84.4 (C-4'), 98.7 (C-2), 100.9 (C-2'), 113.4 (*m*-PMP-CH), 116.6 (C-5\*), 127.3 (*o*-PMP-CH), 129.1 (C-3\*), 131.7 (*i*-PMP-C), 133.1 (C-2\*), 136.7 (C-4\*), 159.7 (*p*-PMP-C);

**HRMS** (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>50</sub>NaO<sub>5</sub>: 537.35505, gefunden: 537.35525.

(2*S*,3*R*,4*S*,6*S*)-3-[(*p*-Methoxybenzyl)oxy]-2,4,6-trimethyl-8-[(4'*R*,5'*S*,6'*S*)-2',2',5'-trimethyl-6'-[(1''*S*,2''*Z*)-1''-methylpenta-2'',4''-dienyl]-1',3'-dioxan-4'-yl]octan-1'-ol (**4-77**)



Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkrohr Acetal **4-76** (489 mg, 0.95 mmol) in abs. DCM (15 mL) gelöst und auf  $-20^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, bevor langsam DIBAL-H (1N in *n*-Hexan, 9.50 mL, 9.50 mmol, 10.0 eq.) zugetropft wird. Anschließend wird die Kühltemperatur auf  $0^{\circ}\text{C}$  eingestellt, so dass sich die Reaktionslösung über einen Zeitraum von einer Stunde auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt, und eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Durch tropfenweise Zugabe ges. Rochellesalz-Lösung wird gequencht und für weitere fünfzehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser (20 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3  $\times$  25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (2.0 cm  $\times$  15 cm, EtOAc/*n*-Hexan, 1:5 – 1:3) aufgereinigt, wodurch Alkohol **4-77** (429 mg, 0.83 mmol, 87%) als farbloses, hochviskoses Öl erhalten wird.

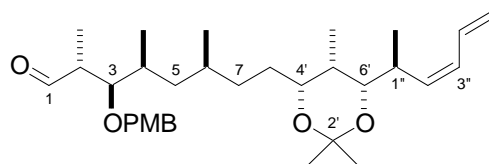
$R_f = 0.44$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +17.8^{\circ}$  ( $c$  1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.80$ – $1.02$  (m, 16H, 2-CH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>, 5-H, 6-CH<sub>3</sub>, 5-CH<sub>3</sub>, 1''-CH<sub>3</sub>), 1.08– $1.19$  (m, 1H, 7-H), 1.34 (d,  $J = 12.6$  Hz, 6H, 2 $\times$ 2'-CH<sub>3</sub>), 1.38– $1.48$  (m, 5H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H), 1.52– $1.63$  (m, 1H, 5'-H), 1.77– $1.96$  (m, 2H, 2-H, 4-H), 2.51 (s, 1H, OH), 2.71 (td,  $J = 15.4, 7.5$  Hz, 1H, 1''-H), 3.23 (dd,  $J = 7.6, 2.8$  Hz, 1H, 3-H), 3.50 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H, 6'-H), 3.56– $3.68$  (m, 2H, 1-H), 3.72– $3.82$  (m, 4H, 4'-H, OCH<sub>3</sub>), 4.48 (A von ABq,  $J = 10.4$  Hz,

1H, PMB-CH<sub>2</sub>), 4.58 (B von ABq,  $J = 10.4$  Hz, 1H, PMB-CH<sub>2</sub>), 5.05 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H, 5''-H), 5.14 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H, 5''-H), 5.28 (t,  $J = 9.9$  Hz, 1H, 2''-H), 5.98 (t,  $J = 10.9$  Hz, 1H, 3''-H), 6.61 (dt,  $J = 16.9, 10.6$  Hz, 1H, 4''-H), 6.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, 2×*m*-PMB-CH), 7.26 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, 2×*o*-PMB-CH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.5$  (5'-CH<sub>3</sub>), 14.9 (4-CH<sub>3</sub>), 15.5 (2-CH<sub>3</sub>), 16.1 (1''-CH<sub>3</sub>), 19.5 (2'-CH<sub>3</sub>), 20.2 (6-CH<sub>3</sub>), 29.9 (2'-CH<sub>3</sub>), 30.0 (C-8), 30.3 (C-5'), 31.9 (C-7), 32.3 (C-6), 33.3 (C-4), 33.8 (C-1''), 37.7 (C-2), 42.3 (C-5), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 66.7 (C-1), 73.9 (C-4'), 74.8 (PMB-CH<sub>2</sub>), 77.5 (C-6'), 87.9 (C-3), 98.7 (C-2'), 113.8 (*m*-PMB-CH), 116.6 (C-5''), 129.1 (C-3''), 129.4 (*o*-PMB-CH), 130.5 (*i*-PMB-C), 133.1 (C-4''), 136.7 (C-2''), 159.3 (*p*-PMB-C);

HRMS (ESI): [M+K]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>KO<sub>5</sub>: 555.34463, gefunden: 555.34429.

(2*R*,3*R*,4*S*,6*S*)-3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,4,6-trimethyl-8-[(4*R*,5*S*,6*S*)-2,2,5-trimethyl-6-[(1*S*,2*Z*)-1-methylpenta-2,4-dienyl]-1,3-dioxan-4-yl]octanal (**4-5**)



In einem trockenen Schlenkrohr wird Alkohol **4-77** (207 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (10 mL) gelöst und abs. Pyridin (0.26 mL, 3.20 mmol, 8.0 eq.) zugetropft, bevor Dess-Martin-Periodinan (204 mg, 0.48 mmol, 1.2 eq.) zugegeben und die Reaktionslösung drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird. Danach wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. (je 15 mL) gequenchet, DCM (40 mL) zugegeben und zehn Minuten intensiv gerührt, bevor die Phasen getrennt werden. Die wässrige Phase wird mit DCM (40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>- und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (je 20 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das viskose Rohprodukt wird säulenchromatographisch (1.5 cm × 15 cm, Et<sub>2</sub>O/PE, 1:5) aufgereinigt, wodurch Aldehyd **4-5** (148 mg, 0.29 mmol, 72%) als hochviskoses, farbloses Öl erhalten wird.

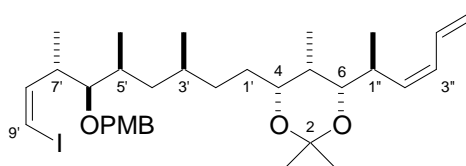
$R_f = 0.69$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +8.6^\circ$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.81$ – $0.91$  (m, 10H, 4-CH<sub>3</sub>, 5'-CH<sub>3</sub>, 5-H, 6-CH<sub>3</sub>), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 1''-CH<sub>3</sub>), 1.03– $1.16$  (m, 4H, 2-CH<sub>3</sub>, 7-H), 1.32, 1.35 (2s, 6H, 2×2'-CH<sub>3</sub>), 1.37– $1.47$  (m, 5H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H), 1.49– $1.58$  (m, 1H, 5'-H), 1.77– $1.90$  (m, 1H, 4-H), 2.62– $2.77$  (m, 2H, 1''-H, 2-H), 3.45– $3.53$  (m, 2H, 3-H, 6'-H), 3.71– $3.81$  (m, 4H, 4'-H, OCH<sub>3</sub>), 4.44 (A von ABq,  $J = 10.6$  Hz, 1H, PMB-CH<sub>2</sub>), 4.51 (B von ABq,  $J = 10.6$  Hz, 1H, PMB-CH<sub>2</sub>), 5.05 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, 5''-H), 5.14 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H, 5''-H), 5.28 (t,  $J = 9.7$  Hz, 1H, 2''-H), 5.98 (t,  $J = 10.9$  Hz, 1H, 3''-H), 6.62 (dt,  $J = 16.9, 10.5$  Hz, 1H, 4''-H), 6.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *m*-PMB-CH), 7.22 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, *o*-PMB-CH), 9.78 (s, 1H, 1'-H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.6 (5'- $\text{CH}_3$ ), 11.7 (2- $\text{CH}_3$ ), 14.9 (4- $\text{CH}_3$ ), 16.1 (1''- $\text{CH}_3$ ), 19.5 (2'- $\text{CH}_3$ ), 20.3 (6- $\text{CH}_3$ ), 29.9 (2'- $\text{CH}_3$ ), 30.0 (C-8), 30.2 (C-5'), 31.8 (C-7), 32.3 (C-6), 33.0 (C-4), 33.8 (C-1''), 41.5 (C-5), 49.1 (C-2) 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 73.8 ( $\text{PMB-CH}_2$ ), 73.9 (C-4'), 77.5 (C-6'), 83.8 (C-3), 98.7 (C-2'), 113.8 (*m*- $\text{PMB-CH}$ ), 116.6 (C-5''), 129.1 (C-3''), 129.2 (*o*- $\text{PMB-CH}$ ), 130.4 (*i*- $\text{PMB-C}$ ), 133.1 (C-4''), 136.7 (C-2''), 159.3 (*p*- $\text{PMB-C}$ ), 205.0 (C-1);

**HRMS** (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{NaO}_5$ : 537.35505, gefunden: 537.35503.

(4*R*,5*S*,6*S*)-4-((3'*S*,5'*S*,6'*R*,7'*S*,8'*Z*)-9'-Iod-6'-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]-3',5',7'-trimethylnon-8'-enyl)-2,2,5-trimethyl-6-[(1''*S*,2''*Z*)-1''-methylpenta-2'',4''-dienyl]-1,3-dioxan (**4-4**)



Unter Inertgas wird in einem Schlenkcolben Phosphonium-Salz **4-79** (1.75 g, 3.30 mmol, 2.0 eq.) in abs. THF (50 mL) suspendiert und langsam eine Lösung von  $\text{KHMDs}$  (0.66 g, 3.30 mmol, 2.0 eq.) in abs. THF (15 mL) zugetropft, wodurch eine intensiv orange Lösung entsteht. Diese wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt und  $\text{DMPU}$  (1.98 mL, 3.30 mmol, 10.0 eq.) zugetropft wird. Es wird weitere 30 Minuten gerührt, bevor langsam eine Lösung von Aldehyd **4-5** (0.85 g, 1.65 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (25 mL) zugetropft wird und die Reaktionslösung erneut eine Stunde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wird das Kühlbad entfernt und bei Raumtemperatur mit *n*-Hexan (150 mL) gequenchet, wodurch sich ein fahlgelber Niederschlag bildet. Dieser wird abfiltriert und mit *n*-Hexan (3  $\times$  50 mL) gewaschen. Das Filtrat wird mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ - und ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. (je 100 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das fahlgelbe Rohprodukt wird säulenchromatographisch (2.0 cm  $\times$  15 cm,  $\text{EtOAc}/n\text{-Hexan}$ , 1:15) aufgereinigt, wodurch (*Z*)-Vinyljodid **4-4** (759 mg, 1.19 mmol, 72%) als nahezu farbloses, hochviskoses Öl erhalten wird.

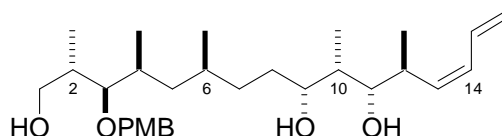
$R_f$  = 0.75 ( $\text{EtOAc}/n\text{-Hexan}$ , 1:2);  $[\alpha]_D^{20}$  = -;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.74–1.00 (m, 14H, 1''- $\text{CH}_3$ , 2'-H, 3'- $\text{CH}_3$ , 4'-H, 5- $\text{CH}_3$ , 5'- $\text{CH}_3$ ), 1.05(d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 7'- $\text{CH}_3$ ), 1.22–1.55 (m, 12H, 1'-H, 2'-H, 3'-H, 2- $\text{CH}_3$ , 5-H), 1.63–1.78 (m, 1H, 5'-H), 2.24–2.39 (m, 1H, 1''-H), 2.76–2.88 (m, 1H, 7'-H), 3.05–3.15 (m, 1H, 6'-H), 3.48 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H, 6-H), 3.69–3.84 (m, 4H, 4-H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.51 (s, 2H,  $\text{PMB-CH}_2$ ), 4.95 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H, 5''-H), 5.08 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 1H, 5''-H), 5.77 (dd,  $J$  = 15.5, 6.2 Hz, 1H, 2''-H), 5.93–6.18 (m, 2H, 4''-H, 9'-H), 6.24–6.40 (m, 2H, 3''-H, 8'-H), 6.86 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, *m*- $\text{PMB-CH}$ ), 7.26 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H, *o*- $\text{PMB-CH}$ );

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.4$  (5- $\text{CH}_3$ ), 14.8 (5'- $\text{CH}_3$ ), 15.9 (1''- $\text{CH}_3$ ), 17.4 (7'- $\text{CH}_3$ ), 19.6 (2- $\text{CH}_3$ ), 20.6 (3'- $\text{CH}_3$ ), 29.9 (C-1'), 30.0 (2- $\text{CH}_3$ ), 30.2 (C-5), 31.3 (C-2'), 32.4 (C-3'), 34.2 (C-5'), 37.2 (C-1''), 41.4 (C-4'), 42.2 (C-7'), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 74.0 (C-4), 74.4 ( $\text{PMB-CH}_2$ ), 77.4 (C-6), 81.4 (C-9'), 86.6 (C-6'), 98.8 (C-2), 113.7 (*m*- $\text{PMB-CH}$ ), 114.7 (C-5''), 129.1 (*o*- $\text{PMB-CH}$ ), 129.8 (C-3''), 131.1 (*i*- $\text{PMB-C}$ ), 137.7 (C-4''), 138.7 (C-2''), 143.8 (C-8''), 159.0 (*p*- $\text{PMB-C}$ );

**HRMS** (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{NaO}_5$ : 638.28321, gefunden: 638.28335.

(2*S*,3*R*,4*S*,6*S*,9*R*,10*S*,11*S*,12*S*,13*Z*)-3-[(*p*-Methoxybenzyl)oxy]-  
2,4,6,10,12-pentamethylhexadeca-13,15-diene-1,9,11-triol (**4-98**)



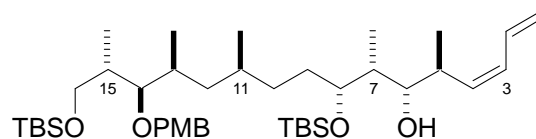
In einem trockenen Rundkolben wird Alkohol **4-77** (103 mg, 200  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) in dest. MeOH (12 mL) gelöst. Danach werden Kationentauscher Dowex 50WX8-100 (1.0 g) und PPTS (15 mg, 0.06  $\mu\text{mol}$ , 0.3 eq.) zugegeben und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Kationentauscher wird durch Filtration über Watte entfernt, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 mL) gewaschen und das Filtrat mit halbges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (25 mL) und  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und anschließend die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3  $\times$  25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt, wodurch Triol **4-98** (81 mg, 170  $\mu\text{mol}$ , 85%) als farbloser amorpher Feststoff erhalten wird. Dieses wird ohne weitere Aufreinigung für die selektive Silylierung verwendet.

$R_f = 0.11$  ( $\text{EtOAc}/n\text{-Hexan}$ , 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = -$ ;

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.63\text{--}1.67$  (m, 23H, 2- $\text{CH}_3$ , 4- $\text{CH}_3$ , 5-H, 6-H, 6- $\text{CH}_3$ , 7-H, 8-H, 10- $\text{CH}_3$ , 12- $\text{CH}_3$ ), 1.70–1.90 (m, 2H, 2-H, 10-H), 2.63–2.79 (m, 1H, 12-H), 2.93 (br, 3H, 3 $\times$ OH), 3.17 (dd,  $J = 7.6, 3.0$  Hz, 1H, 1-H), 3.32–3.46 (m, 1H, 11-H), 3.47–3.63 (m, 2H, 1-H, 3-H), 3.65–3.76 (m, 4H, 9-H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.41 (A von ABq,  $J = 10.6$  Hz, 1H,  $\text{PMB-CH}_2$ ) 4.51 (B von ABq,  $J = 10.6$  Hz, 1H,  $\text{PMB-CH}_2$ ), 5.02–5.23 (m, 3H, 13-H, 16-H), 6.10 (t,  $J = 11.0$  Hz, 1H, 14-H), 6.55 (ddd,  $J = 17.15, 10.6, 10.5$  Hz, 1H, 15-H), 6.79 (d,  $J = 8.69$  Hz, 2H, *m*- $\text{PMB-CH}$ ), 7.19 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *o*- $\text{PMB-CH}$ );  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.2$  (10- $\text{CH}_3$ ), 14.8 (4- $\text{CH}_3$ ), 15.4 (2- $\text{CH}_3$ ), 16.6 (12- $\text{CH}_3$ ), 20.3 (6- $\text{CH}_3$ ), 30.2 (C-8), 32.2 (C-7), 32.9 (C-6), 33.2 (C-12), 37.1 (C-9), 37.7 (C-2), 42.2 (C-5), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 66.6 (C-1), 74.7 ( $\text{PMB-CH}_2$ ), 77.1 (C-9), 80.5 (C-11), 87.6 (C-3), 113.8 (*m*- $\text{PMB-CH}$ ), 118.8 (C-16), 129.3 (*o*- $\text{PMB-CH}$ ), 130.5 (*i*- $\text{PMB-C}$ ), 131.7 (C-14), 131.9 (C-15), 134.4 (C-13), 159.2 (*p*- $\text{PMB-C}$ );

**HRMS** (ESI): –.

(3*Z*,5*S*,6*S*,7*R*,8*R*,11*S*,13*S*,14*R*,15*S*)-8,16-bis{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-14-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]-5,7,11,13,15-pentamethylhexadeca-1,3-dien-6-ol (**4-99**)



Unter Inertgas wird in einem trockenen Rundkolben Triol **4-98** (78 mg, 164  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) in abs. DCM (8 mL) vorgelegt und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt, bevor 2,6-Lutidin (57  $\mu\text{L}$ , 492  $\mu\text{mol}$ , 3.0 eq.) zugegeben wird. Nach zehn Minuten wird langsam TBSOTf (76  $\mu\text{L}$ , 328  $\mu\text{mol}$ , 2.0 eq.) zugetropft und für eine Stunde bei gleicher Temperatur gerührt, bevor mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (2.5 mL) gequenchet wird. Das Kühlbad wird entfernt, so dass sich die Reaktionslösung langsam erwärmt. Bei Raumtemperatur wird die Emulsion mit dest. Wasser (2 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die farblose wässrige Phase wird mit DCM (3  $\times$  5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (1.0  $\times$  15 cm,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ , 1:15 – 1:1) aufgereinigt, wodurch Alkohol **4-99** (76 mg, 107  $\mu\text{mol}$ , 65%) als hochviskoses, farbloses Öl erhalten wird.

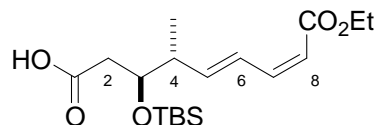
$R_f = 0.77$  ( $\text{EtOAc}/n\text{-Hexan}$ , 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = -8.0^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.04, -0.03, 0.00$  (3s, 12H,  $2 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.71–0.94 (m, 33H, 5- $\text{CH}_3$ , 7- $\text{CH}_3$ , 11- $\text{CH}_3$ , 13- $\text{CH}_3$ , 15- $\text{CH}_3$ ,  $2 \times \text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ), 0.97–1.57 (m, 7H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H), 1.58–1.80 (m, 3H, 7-H, 13-H, 15-H), 2.07–2.21 (br, 1H, OH), 2.70 (ddd,  $J = 16.7, 13.8, 6.7$  Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H, 6-H), 3.38 (dd,  $J = 7.5, 2.9$  Hz, 1H, 16-H), 3.50–3.75 (m, 6H, 1-H, 6-H, 5-H, 6-H, 16-H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.36–4.48 (m, 2H (PMB- $\text{CH}_2$ )), 5.03 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, 1-H), 5.12 (dd,  $J = 16.8, 1.6$  Hz, 1H, 1-H), 5.30 (t,  $J = 10.6$  Hz, 1H, 4-H), 6.01 (t,  $J = 11.0$  Hz, 1H, 3-H), 6.54 (ddd,  $J = 17.1, 10.6, 10.5$  Hz, 1H, 2-H), 6.78 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *m*-PMB-CH), 7.17 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *o*-PMB-CH);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.4, -5.3, -4.4, -3.8$  ( $2 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.0 (7- $\text{CH}_3$ ), 13.8 (15- $\text{CH}_3$ ), 14.7 (13- $\text{CH}_3$ ), 17.7 ( $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ), 18.1 (5- $\text{CH}_3$ ), 18.3 ( $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ), 20.3 (11- $\text{CH}_3$ ), 25.9, 26.0 ( $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ), 30.3 (C-11), 31.7 (C-9), 31.8 (C-10), 32.1 (C-13), 36.1 (C-5), 37.8 (C-15), 38.7 (C-7), 42.6 (C-12), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.0 (C-16), 74.5 (PMB- $\text{CH}_2$ ), 76.6 (C-8), 83.0 (C-6), 85.9 (C-14), 113.7 (*m*-PMB-CH), 117.8 (C-1), 129.0 (*o*-PMB-CH), 130.0 (C-3), 131.6 (*i*-PMB-C), 132.3 (C-2), 135.3 (C-4), 159.0 (*p*-PMB-C);

HRMS (ESI): – .



(3*S*,4*R*,5*E*,7*Z*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-9-ethoxy-4-methyl-  
9-oxonona-5,7-diensäure (**4-89**)



In einem Schlenkcolben wird Aldehyd **2-224** (630 mg, 1.85 mmol, 1.0 eq.) in einer Mischung aus *tert*-Butanol (50 mL) und 2,3-Dimethyl-2-buten (5.0 mL) gelöst, bevor langsam eine Lösung von NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (1.73 g, 11.1 mmol, 6.0 eq.) und NaClO<sub>2</sub> (335 mg, 3.70 mmol, 2.0 eq.) in Wasser (50 mL) zugetropft wird. Die Lösung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor durch Zugabe von DCM (300 mL) und ges. NaCl-Lsg. (600 mL) gequenchet wird und die Phasen getrennt werden. Die wässrige Phase wird mit DCM (3 × 200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch (2.5 cm × 15 cm, EtOAc/*n*-Hexan, 1:5 + 0.5% AcOH) aufgereinigt, wodurch Säure **4-89** (620 mg, 1.74 mmol, 94%) als leicht gelbliches Öl erhalten wird.

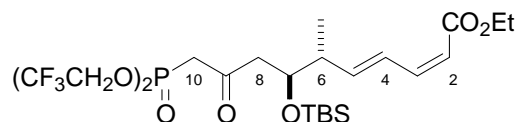
$R_f = 0.49$  (EtOAc/*n*-Hexan, 1:2),  $[\alpha]_D^{20} = +5.1^\circ$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.04, 0.07 (2s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.87 (s, 9H Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.42 (dd, *J* = 6.1, 3.5 Hz, 2H, 2-H), 2.48–2.59 (m, 1H, 4-H), 4.11–4.16 (m, 1H, 3-H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.60 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, 8-H), 5.97 (dd, *J* = 15.4, 7.8 Hz, 1H, 5-H), 6.53 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H, 7-H), 7.38 (dd, *J* = 15.5, 11.2 Hz, 1H, 6-H), 10.75 (br. s, 1H, COOH);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.8, -4.7 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 14.2 (4-CH<sub>3</sub>), 14.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.0 (Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 25.7 (Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 39.5 (C-2), 43.0 (C-4), 59.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 72.2 (C-3), 116.6 (C-8), 127.6 (C-6), 144.8 (C-5), 145.3 (C-7), 166.5 (C-9), 177.9 (C-1);

HRMS (ESI): [M+K]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>5</sub>Si: 379.19112, gefunden: 379.19110.

(2Z,4E,6R,7S)-10-[bis(2,2,2-Trifluoroethoxy)phosphoryl]-  
7-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-methyl-9-oxodeca-2,4-diensäureethylester (**4-87**)



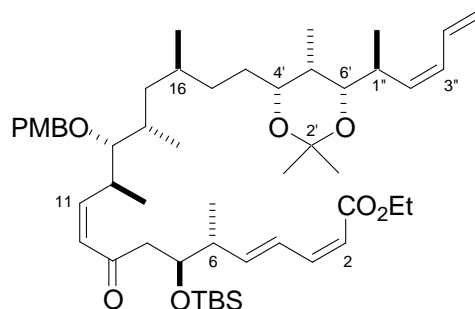
Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkrohr Säure **4-89** (534 mg, 1.50 mmol, 1.0 eq.) in abs. DCM (8 mL) gelöst, bevor langsam Ghosez-Reagenz **2-54** (320  $\mu$ l, 2.40 mmol, 1.6 eq.) zugetropft und anschließend eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt wird. Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer entfernt, bevor 30 Minuten im Hochvakuum getrocknet und das resultierende Säurechlorid in abs. THF (12 mL) gelöst wird. Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkrohr Methylphosphonat **4-90** (858 mg, 3.30 mmol, 2.2 eq.) in abs. THF (15 mL) gelöst und auf  $-100$  °C abgekühlt, bevor LiHMDS (3.60 mL, 3.60 mmol, 2.4 eq.) zugegeben und fünfzehn Minuten bei gleicher Temperatur gerührt wird. Anschließend wird langsam die Lösung des Säurechlorids zugetropft und die intensiv kirschrote Reaktionslösung eine Stunde bei  $-100$  °C gerührt, bevor sie in einen 250mL-Scheidetrichter mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (75 mL) gegossen wird. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit DCM (3  $\times$  50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die leichtflüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (2.0 cm  $\times$  15 cm,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  1:2) aufgereinigt, wodurch Phosphonat **4-87** (560 mg, 934  $\mu$ mol, 63%) als leicht gelbliches Öl erhalten wird.

$R_f = 0.51$  ( $\text{EtOAc}/n\text{-Hexan}$ , 1:2),  $[\alpha]_D^{20} = +10.7^\circ$  ( $c$  1.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.00$ , 0.06 (2s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.85 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ), 1.06 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.46 (td,  $J = 6.8$ , 3.5 Hz, 1H, 6-H), 2.51–2.71 (m, 2H, 8-H), 3.18–3.36 (m, 2H, 10-H), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.15–4.21 (m, 1H, 7-H), 4.36–4.48 (m, 4H,  $2 \times \text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.60 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, 2-H), 5.91 (dd,  $J = 15.7$ , 7.8 Hz, 1H, 5-H), 6.51 (t,  $J = 11.4$  Hz, 1H, 3-H), 7.34 (dd,  $J = 15.5$ , 11.2 Hz, 1H, 4-H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.8$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 14.2 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.7 (6- $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ), 25.7 ( $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ), 41.9, 43.3 (C-10), 42.8 (C-6), 48.6 (C-8), 59.9 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 61.7–62.9 ( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 71.2 (C-7), 116.8 (C-2), 121.0, 121.1, 123.8, 123.9 ( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 127.6 (C-4), 144.6 (C-3), 145.0 (C-5), 199.9, 200.0 (C-9);

**HRMS** (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{F}_6\text{NaO}_5\text{PSi}$ : 621.18426, gefunden: 621.18452.

(2*Z*,4*E*,6*R*,7*S*,10*Z*,12*S*,13*R*,14*S*,16*S*)-7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-13-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]-6,12,14,16-tetramethyl-9-oxo-18-[(4'*R*,5'*S*,6'*S*)-2',2',5'-trimethyl-6'-[(1''*S*,2''*Z*)-1''-methylpenta-2'',4''-dienyl]-1',3'-dioxan-4'-yl]octadeca-2,4,10-triensäureethylester (**4-92**)



Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkrohr Phosphonat **4-87** (302 mg, 506  $\mu\text{mol}$ ) in abs. THF (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von NaH (60%ig, 20.2 mg, 506  $\mu\text{mol}$ ), wobei sich die Lösung gelblich färbt, wird eine halbe Stunde gerührt bevor eine Lösung von Aldehyd **4-5** (164 mg, 318  $\mu\text{mol}$ ) in abs. THF (5 mL) langsam zugetropft wird. Die Lösung wird im langsam auftauenden Eisbad belassen und 72 Stunden gerührt, bevor durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (40 mL) gequencht wird. Nach Zugabe von DCM (40 mL) werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit DCM (3  $\times$  40 mL) extrahiert, die vereinigten org. Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das viskose Rohprodukt wird säulenchromatographisch (1.5 cm  $\times$  18 cm,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  1:9 – 1:5) gereinigt, wodurch Ketoenon **4-92** (195 mg, 223  $\mu\text{mol}$ , 72%) als fahlgelblicher Feststoff erhalten wird. Das korrespondierende (*E*)-Isomer (30 mg, 35  $\mu\text{mol}$ , 11%,  $R_f = 0.72$ ) wird dabei ebenfalls isoliert.

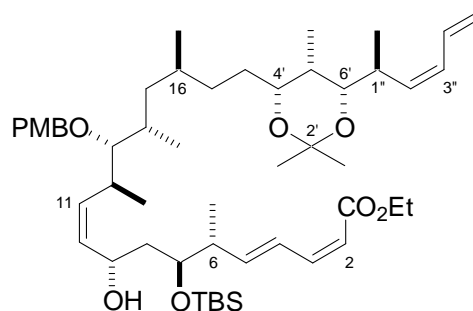
$R_f = 0.80$  ( $\text{EtOAc}/n\text{-Hexan}$ , 1:2),  $[\alpha]_D^{20} = +42.3^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.01$ , 0.07 (2s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.70–1.50 (m, 42H, 1''- $\text{CH}_3$ , 2 $\times$ 2'- $\text{CH}_3$ , 5'- $\text{CH}_3$ , 6- $\text{CH}_3$ , 12- $\text{CH}_3$ , 14- $\text{CH}_3$ , 16- $\text{CH}_3$ , 15-H, 16-H, 17-H, 18-H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.53–1.81 (m, 3H, 5'-H, 14-H, 18-H), 2.34–2.63 (m, 3H, 6-H, 8-H), 2.64–2.79 (m, 1H, 1''-H), 3.15 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1H, 13-H), 3.48 (dd,  $J = 9.4$ , 1.8 Hz, 1H, 6'-H), 3.68–3.88 (m, 5H, 4'-H, 12-H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.10–4.28 (m, 3H, 7-H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.44–4.55 (m, 2H, *m*-PMB- $\text{CH}_2$ ), 5.05 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, 5''-H), 5.14 (dd,  $J = 16.9$ , 1.8 Hz, 1H, 5''-H), 5.24–5.33 (m, 1H, 2''-H), 5.57 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, 2-H), 5.93–6.09 (m, 3H, 3''-H, 5-H, 10-H), 6.18–6.29 (m, 1H, 11-H), 6.52 (t,  $J = 11.4$  Hz, 1H, 3-H), 6.61 (dt,  $J = 16.9$ , 10.6 Hz, 1H, 4''-H), 6.85 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *m*-PMB- $\text{CH}$ ), 7.21–7.27 (m, 2H, *o*-PMB- $\text{CH}$ ), 7.33 (dd,  $J = 15.5$ , 11.2 Hz, 1H, 4-H);

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.8, -4.4$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.6 ( $5'\text{-CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.7 ( $1''\text{-CH}_3, 6\text{-CH}_3$ ), 16.1 ( $12\text{-CH}_3$ ), 18.0 ( $14\text{-CH}_3$ ), 18.3 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.5 ( $2'\text{-CH}_3$ ), 20.4 ( $16\text{-CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.7 (C-18), 29.9 ( $2'\text{-CH}_3$ ), 30.1 (C-14), 31.5 (C-17), 32.3 (C-16), 33.8 (C-1''), 36.0 (C-12), 38.7 (C-5'), 41.4 (C-15), 43.2 (C-6), 49.2 (C-8), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.9 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 71.6 (C-7), 73.9 (PMB- $\text{CH}_2$ ), 74.0 (C-4'), 77.6 (C-6'), 86.7 (C-13), 98.7 (C-2'), 113.6 (*m*-PMB-CH), 116.2 (C-2), 116.6 (C-5''), 126.0 (C-10), 127.3 (C-4), 129.0 (*o*-PMB-CH), 129.1 (C-3''), 131.3 (*i*-PMB-C), 133.1 (C-4''), 136.7 (C-2''), 145.1 (C-3), 146.2 (C-5), 151.6 (C-11), 159.0 (*p*-PMB-C), 166.5 (C-1), 199.5 (C-9);

**HRMS** (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{51}\text{H}_{82}\text{NaO}_8\text{Si}$ : 873.56712, gefunden: 873.56670.

(2*Z*,4*E*,6*R*,7*S*,9*S*,10*Z*,12*S*,13*R*,14*S*,16*S*)-7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-9-hydroxy-13-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]-6,12,14,16-tetramethyl-18-[(4'*R*,5'*S*,6'*S*)-2',2',5'-trimethyl-6'-[(1''*S*,2''*Z*)-1''-methylpenta-2'',4''-dienyl]-1',3'-dioxan-4'-yl]octadeca-2,4,10-triensäureethylester (**4-80**)



**A Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung**: Unter Inertgas werden in einem trockenen Schlenkrohr wasserfreies  $\text{CrCl}_2$  (61 mg, 0.50 mmol) und  $\text{NiCl}_2$  (0.5 mg,  $\sim 4$   $\mu\text{mol}$ ) in abs. DMF (1.5 mL) suspendiert und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Suspension werden nacheinander Aldehyd **2-224** (51 mg, 0.15 mmol) und (*Z*)-Vinyljodid **4-4** (64 mg, 0.10 mmol) gelöst in abs. DMF (je 1.0 mL) langsam zugetropft und für eine Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) und Wasser (10 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Das hochviskose Rohprodukt wird säulenchromatographisch (1.0 cm  $\times$  18 cm,  $\text{EtOAc}/n\text{-Hexan}$ , 1:8 – 1:6) aufgereinigt, wodurch Allylalkohol **4-80** (24 mg, 28  $\mu\text{mol}$ , 28%) als fahl gelblicher Feststoff erhalten wird.

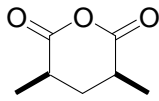
**B Vinylzinkat-Addition:** Unter Inertgas wird in einem trockenen Schlenkrohr (*Z*)-Vinyljodid **4-4** (92 mg, 144  $\mu$ mol) in abs. THF (4.0 mL) gelöst, auf  $-60$  °C gekühlt, tropfenweise *t*-BuLi (1.7N in Pentan, 185  $\mu$ l, 316  $\mu$ mol) zugegeben und für 30 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Danach wird langsam  $\text{Me}_2\text{Zn}$  (144  $\mu$ l, 173  $\mu$ mol) zugetropft und für weitere 30 Minuten bei  $-60$  °C gerührt, bevor eine Lösung von Aldehyd **2-224** (74 mg, 216  $\mu$ mol) in abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  (4.0 mL) zugetropft wird. Nach weiteren 30 Minuten wird die Kühlung abgeschaltet und das Schlenkrohr im sich langsam erwärmenden Kühlbad belassen bevor bei Raumtemperatur durch Zugabe von Wasser (10 mL) gequenchet und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) verdünnt wird. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das hochviskose Rohprodukt wird säulenchromatographisch (1.0 cm  $\times$  18 cm,  $\text{EtOAc}/n$ -Hexan, 1:8 – 1:6) aufgereinigt, wodurch (*Z*)-Allylalkohol **4-80** (34 mg, 44  $\mu$ mol, 28%) als leicht gelblicher Feststoff erhalten wird.

$R_f = 0.65$  ( $\text{EtOAc}/n$ -Hexan, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = -$ ;

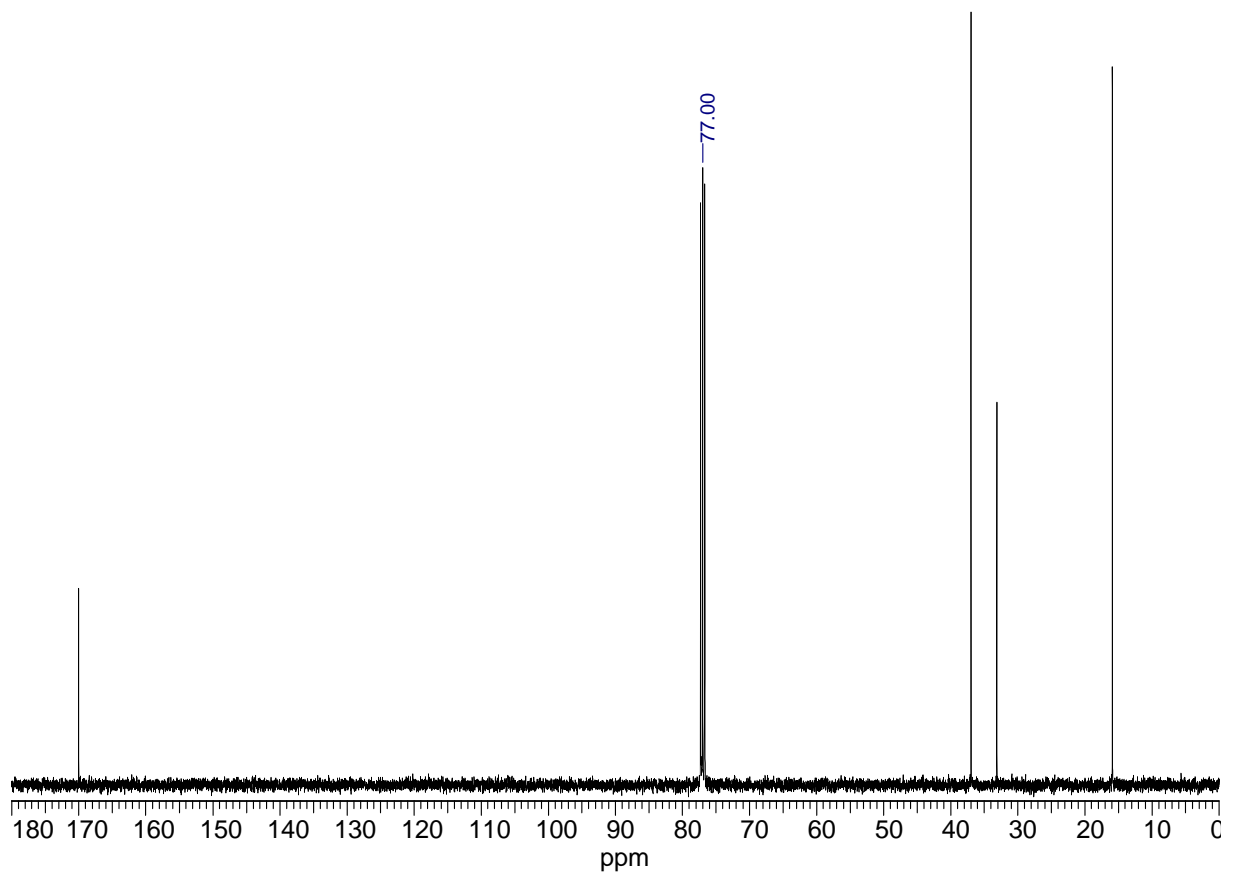
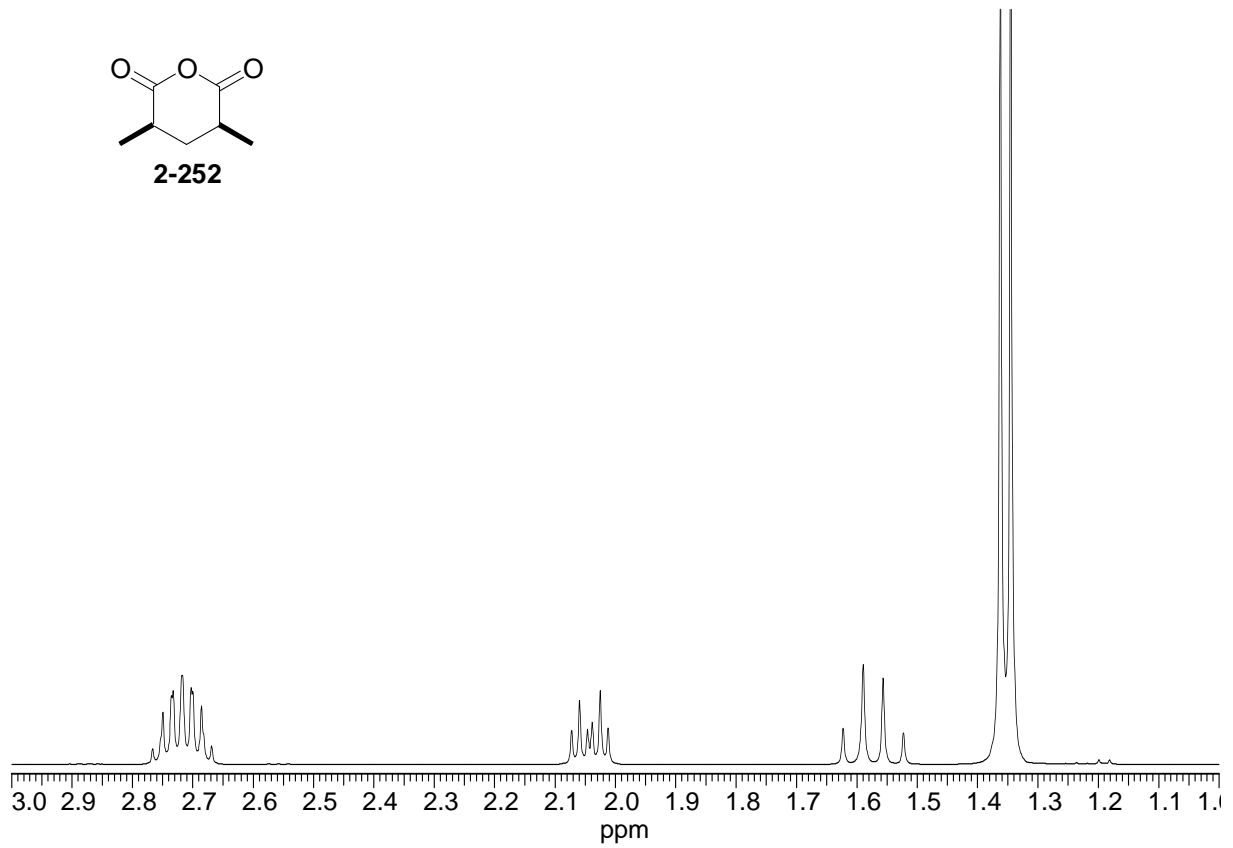
**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.01, 0.03$  (2s, 6H,  $(\text{Si}(\text{CH}_3)_2)$ ), 0.77–1.11 (m, 28H, 1''- $\text{CH}_3$ , 5'- $\text{CH}_3$ , 6- $\text{CH}_3$ , 12- $\text{CH}_3$ , 14- $\text{CH}_3$ , 15-H, 16- $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ), 1.19–1.55 (m, 18H,  $2 \times 2'$ - $\text{CH}_3$ , 5'-H, 8-H, 15-H, 16-H, 17-H, 18-H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.78 (dt,  $J = 13.5, 7.8$  Hz, 1H, 14-H), 2.23–2.24–2.37 (m, 1H, 1''-H), 2.53 (td,  $J = 13.3, 7.1$  Hz, 1H, 6-H), 2.82 (s, 1H, OH), 2.91 (td,  $J = 14.2, 6.8$  Hz, 1H, 12-H), 3.00 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 13-H), 3.47 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H, 6'-H), 3.69–3.82 (m, 5H, 4'-H, 7-H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.38 (A von ABq,  $J = 10.6$  Hz, 1H, PMB- $\text{CH}_2$ ), 4.49 (B von ABq,  $J = 10.4$  Hz, 1H, PMB- $\text{CH}_2$ ), 4.52–4.59 (m, 1H, 9-H), 4.95 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, 5''-H), 5.08 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H, 5''-H), 5.35–5.43 (m, 2H, 2''-H, 3''-H), 5.56 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, 2-H), 5.76 (dd,  $J = 15.4, 6.6$  Hz, 1H, 11-H), 5.93 (dd,  $J = 15.5, 7.5$  Hz, 1H, 10-H), 6.06 (dd,  $J = 15.4, 10.6$  Hz, 1H, 5-H), 6.32 (ddd,  $J = 17.1, 10.2, 10.1$  Hz, 1H, 4''-H), 6.50 (t,  $J = 11.4$  Hz, 1H, 3-H), 6.82 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *m*-PMB-CH), 7.20 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *o*-PMB-CH), 7.33 (dd,  $J = 15.4, 11.4$  Hz, 1H, 4-H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.6, -4.5$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.4 (5'- $\text{CH}_3$ ), 14.2, 14.2, 14.6, 14.7 (1''- $\text{CH}_3$ , 6- $\text{CH}_3$ , 12- $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ), 18.6 (14- $\text{CH}_3$ ), 19.6 (2'- $\text{CH}_3$ ), 20.0 (16- $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.7 (C-14), 29.9 (C-18), 30.0 (2'- $\text{CH}_3$ ), 32.4 (C-16), 35.6 (C-1''), 37.2 (C-5'), 40.0 (C-17), 40.6 (C-12), 42.0 (C-15), 42.7 (C-6), 47.4 (C-6), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.3 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 73.1 (C-7), 74.0 (C-6'), 74.5 (PMB- $\text{CH}_2$ ), 77.4 (C-4'), 86.0 (C-13), 98.8 (C-2'), 113.5 (*m*-PMB-CH), 114.7 (C-5''), 116.0 (C-2), 126.7 (C-4), 129.0 (*o*-PMB-CH), 129.8 (*i*-PMB-C), 132.6 (C-10), 134.4 (C-4''), 137.7 (C-2''), 138.7 (C-11), 145.2 (C-3), 147.4 (C-5), 158.9 (*p*-PMB-C), 165.9 (C-1);

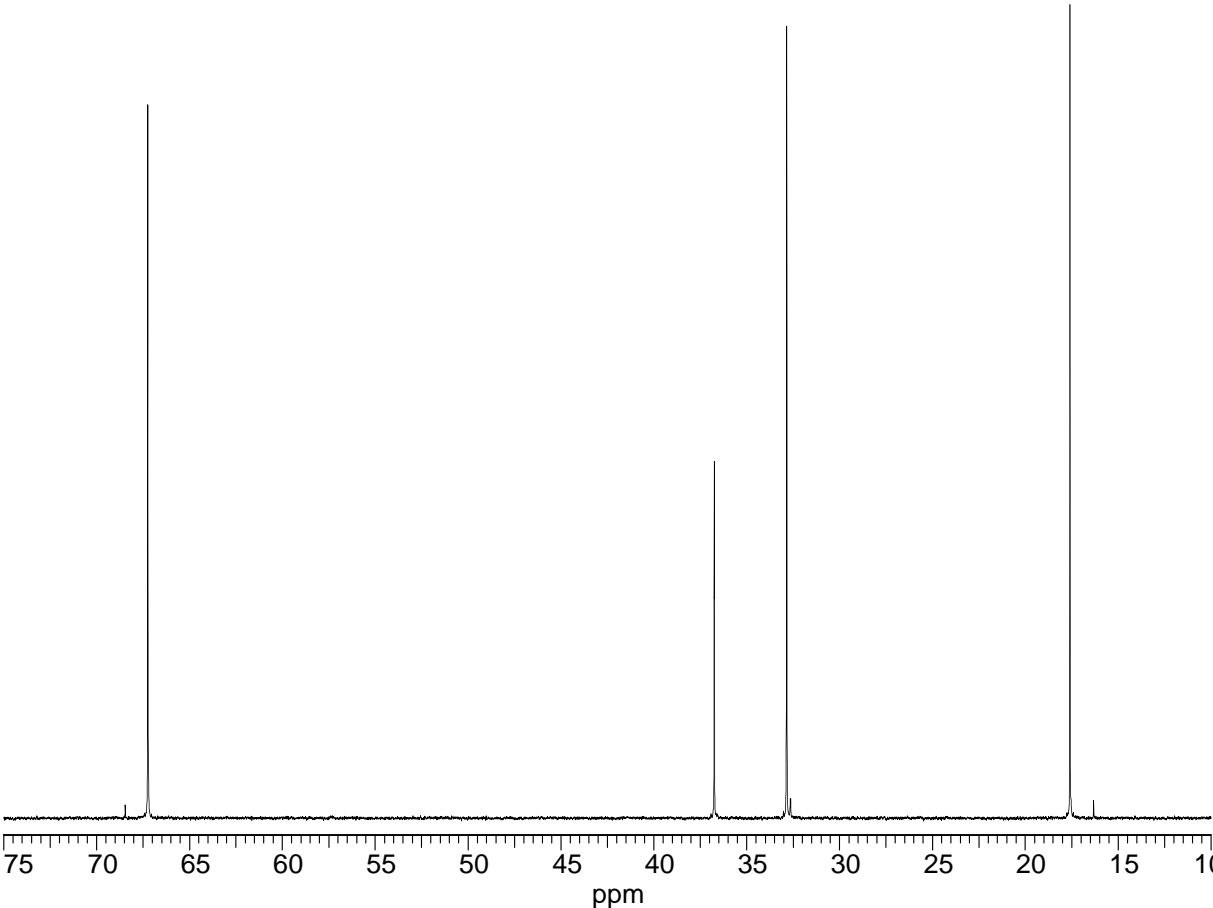
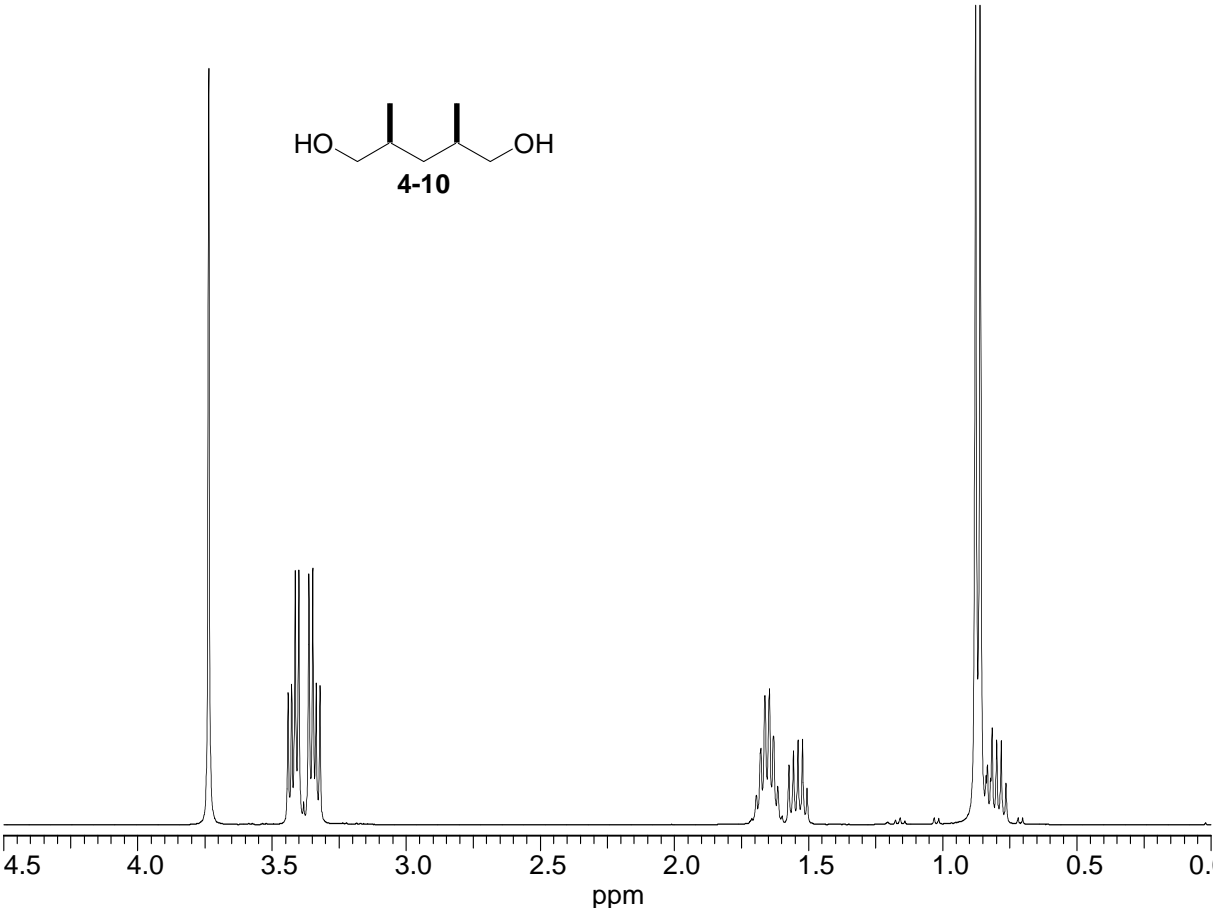
**HRMS** (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{51}\text{H}_{84}\text{NaO}_8\text{Si}$ : 875.58331, gefunden: 875.58360.

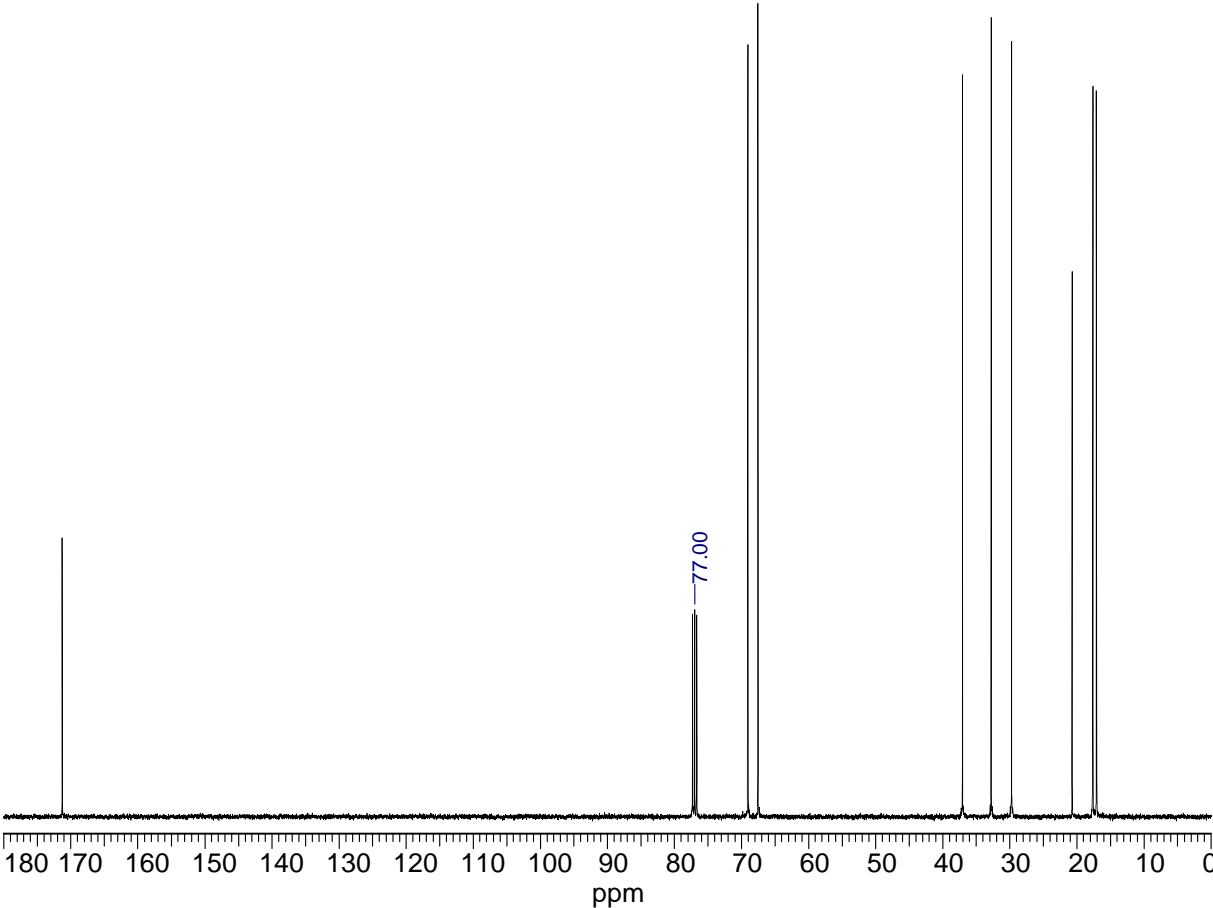
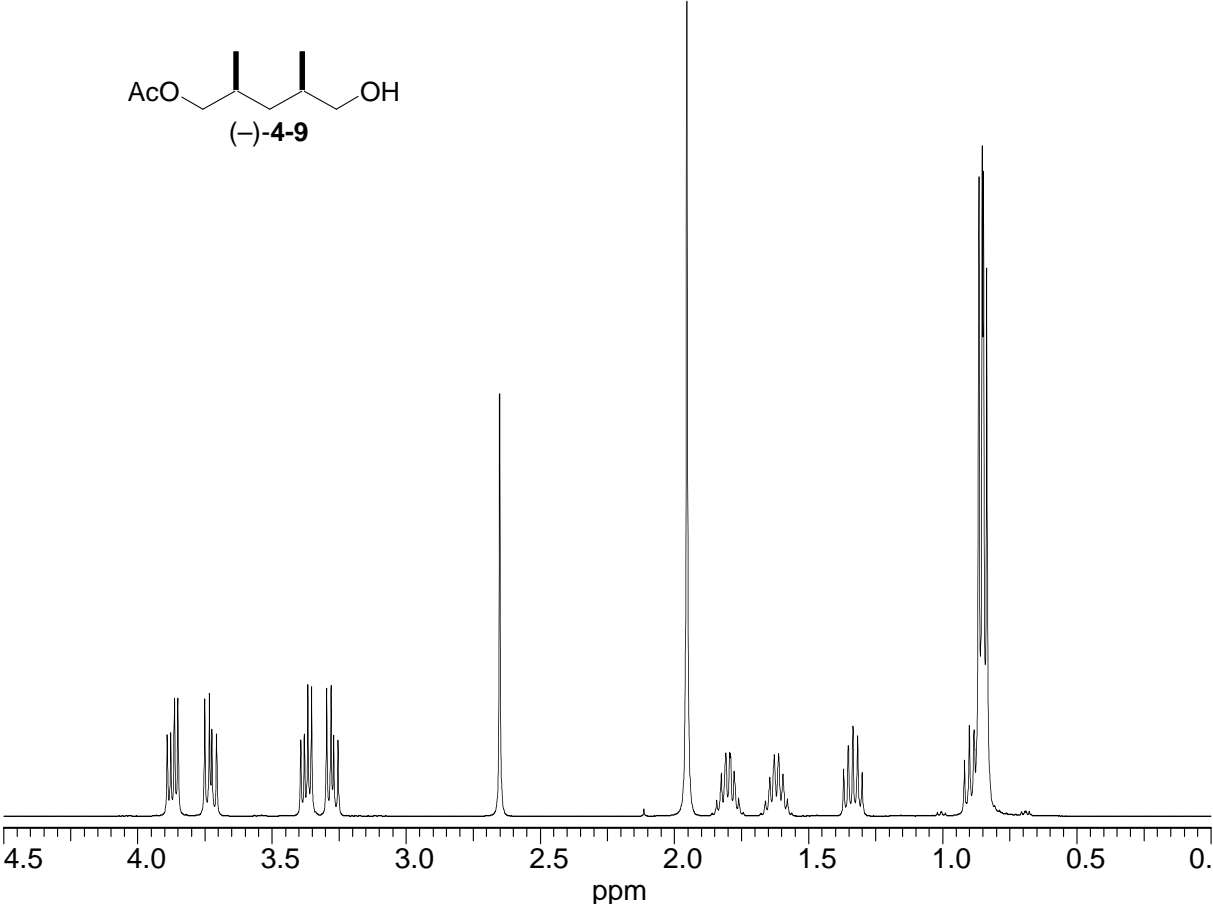
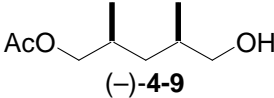
## 7 Spektrenanhang



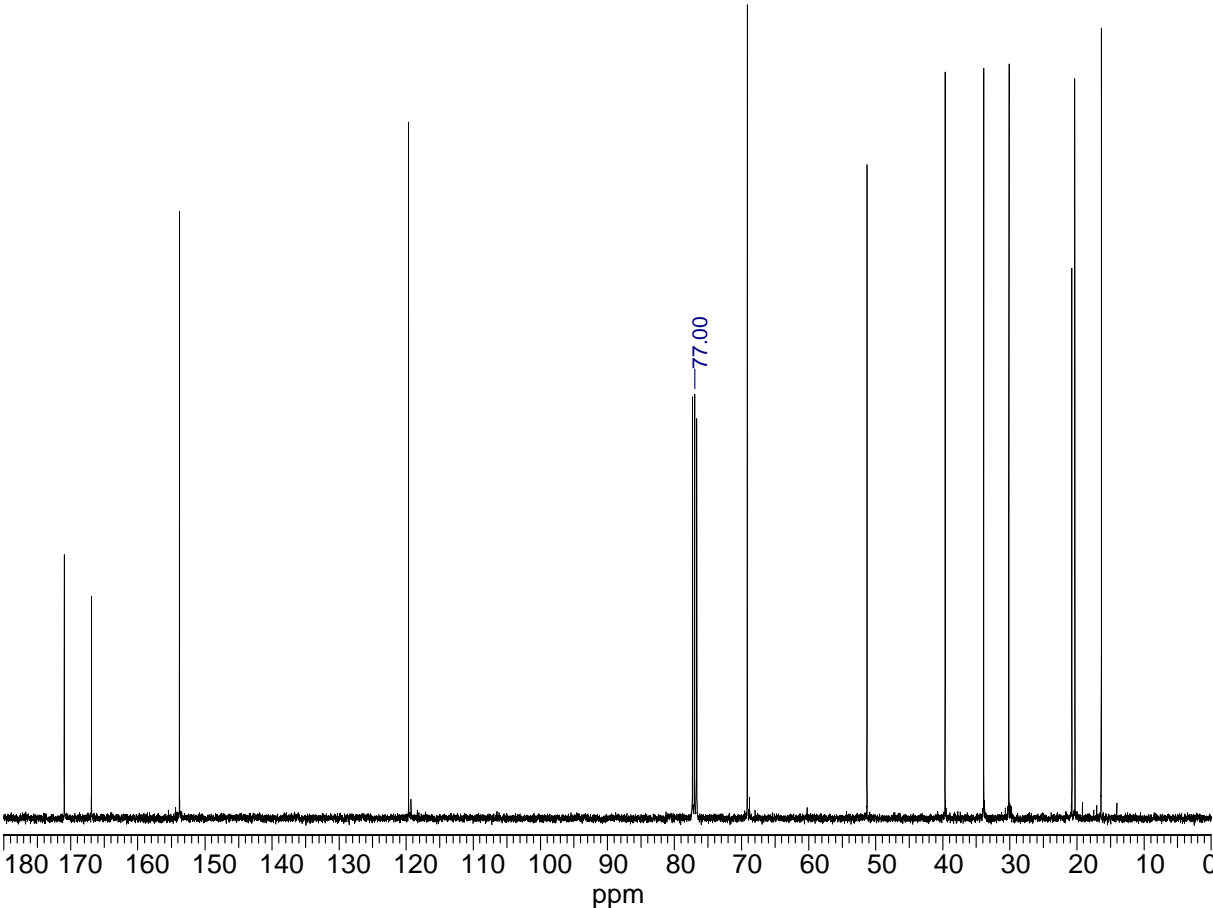
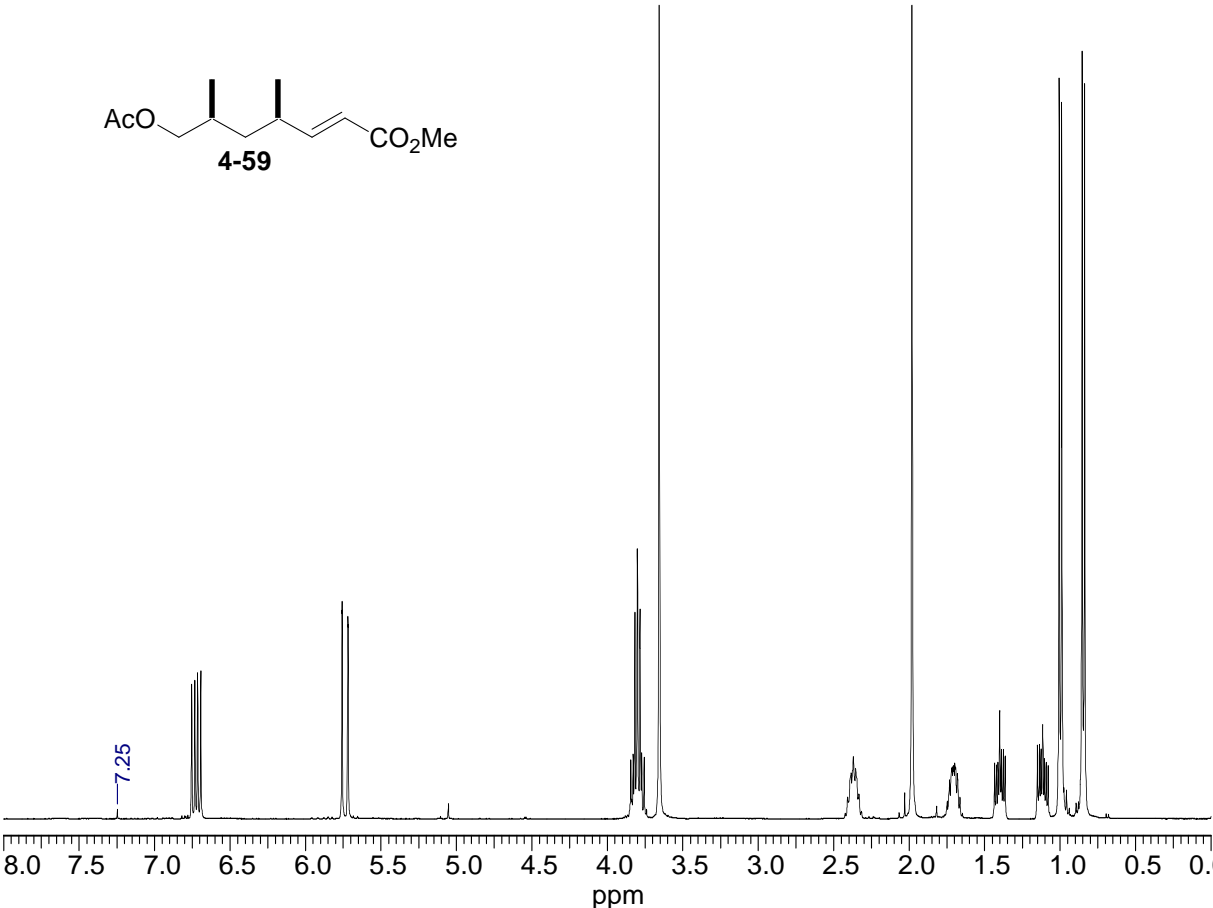
2-252

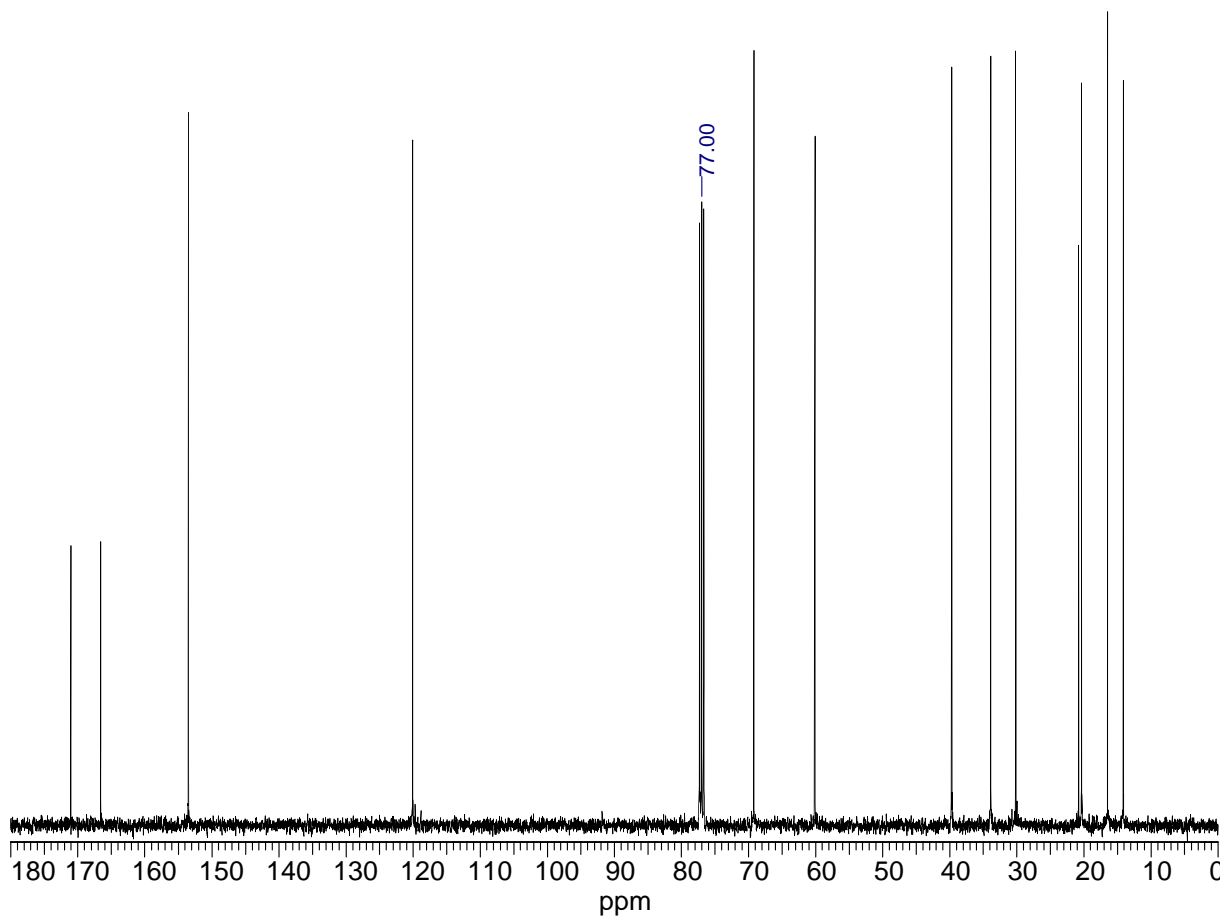
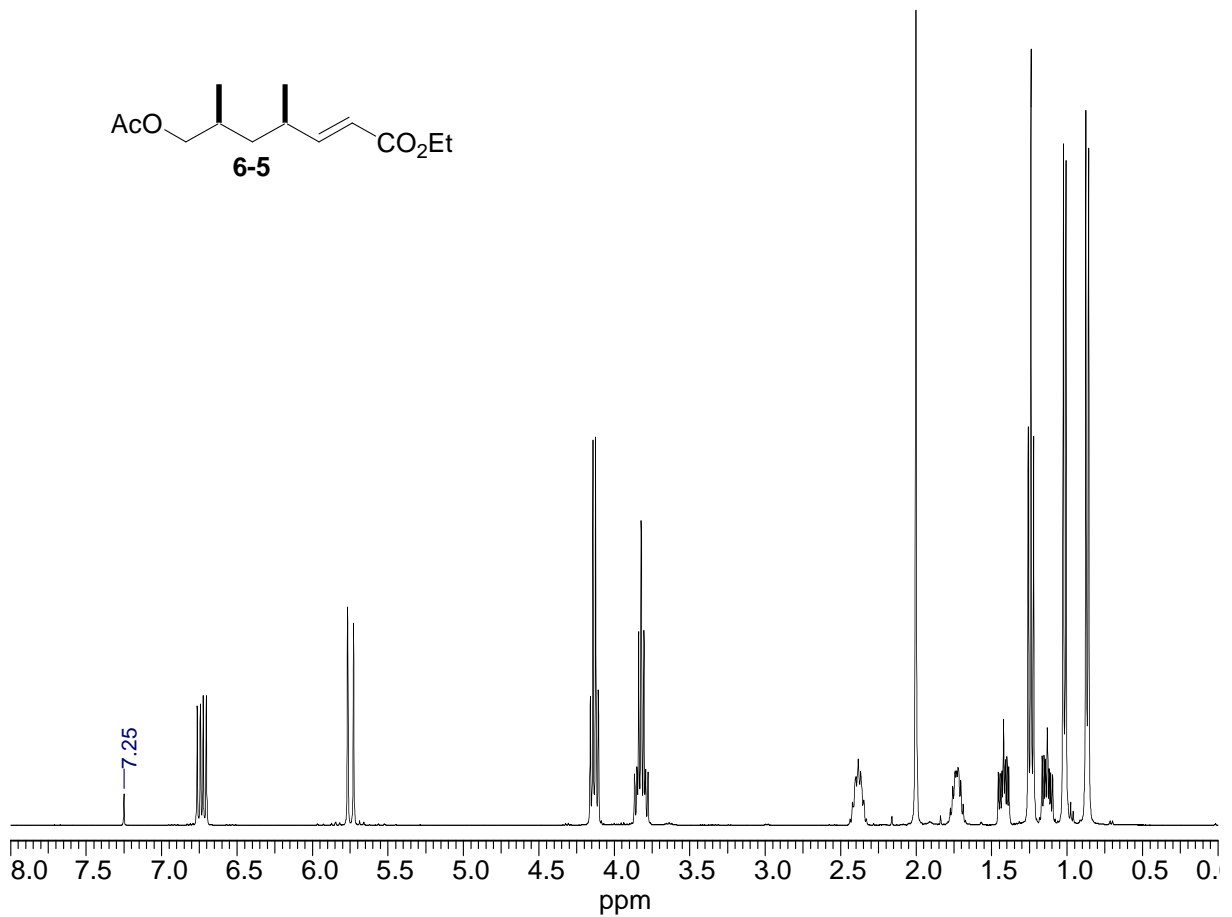
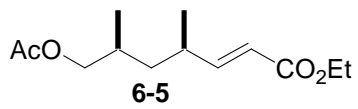


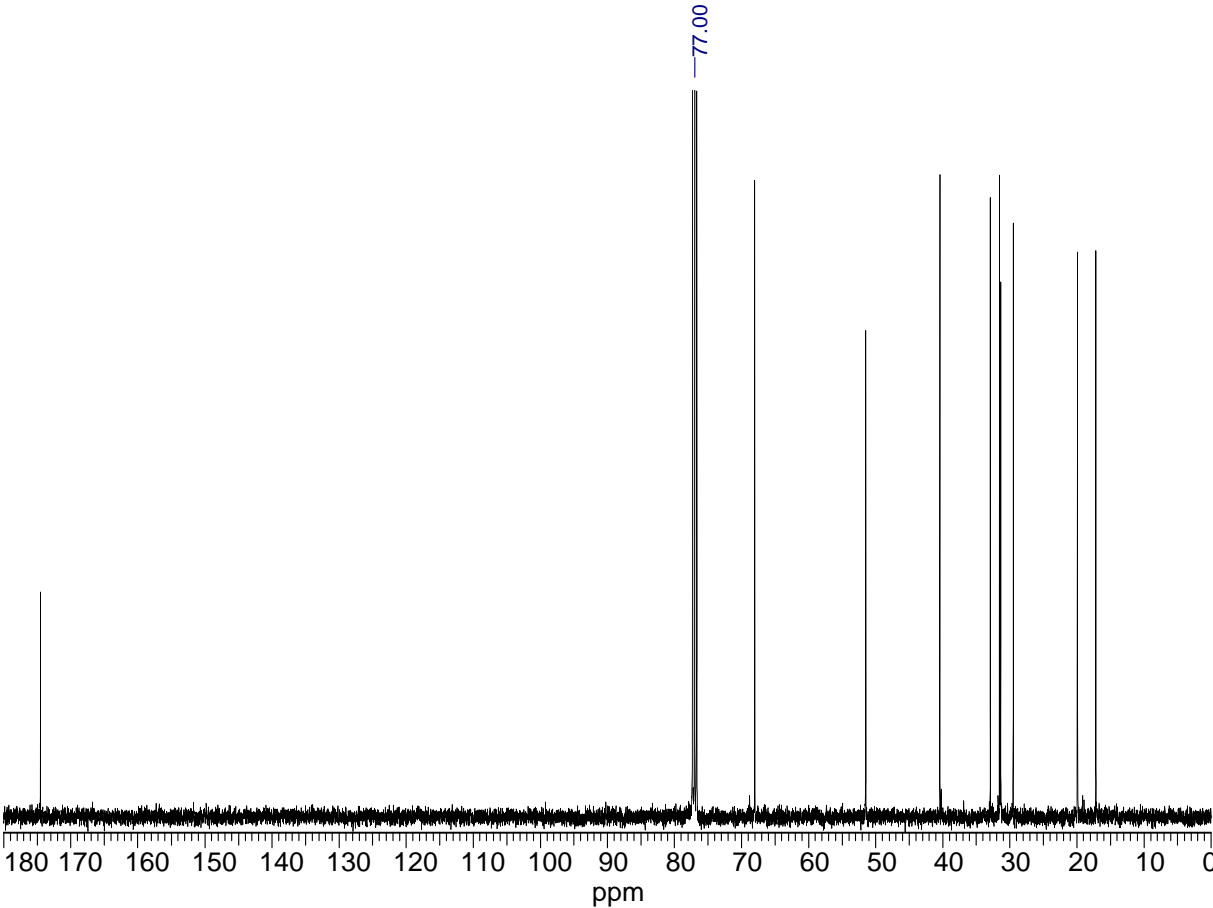
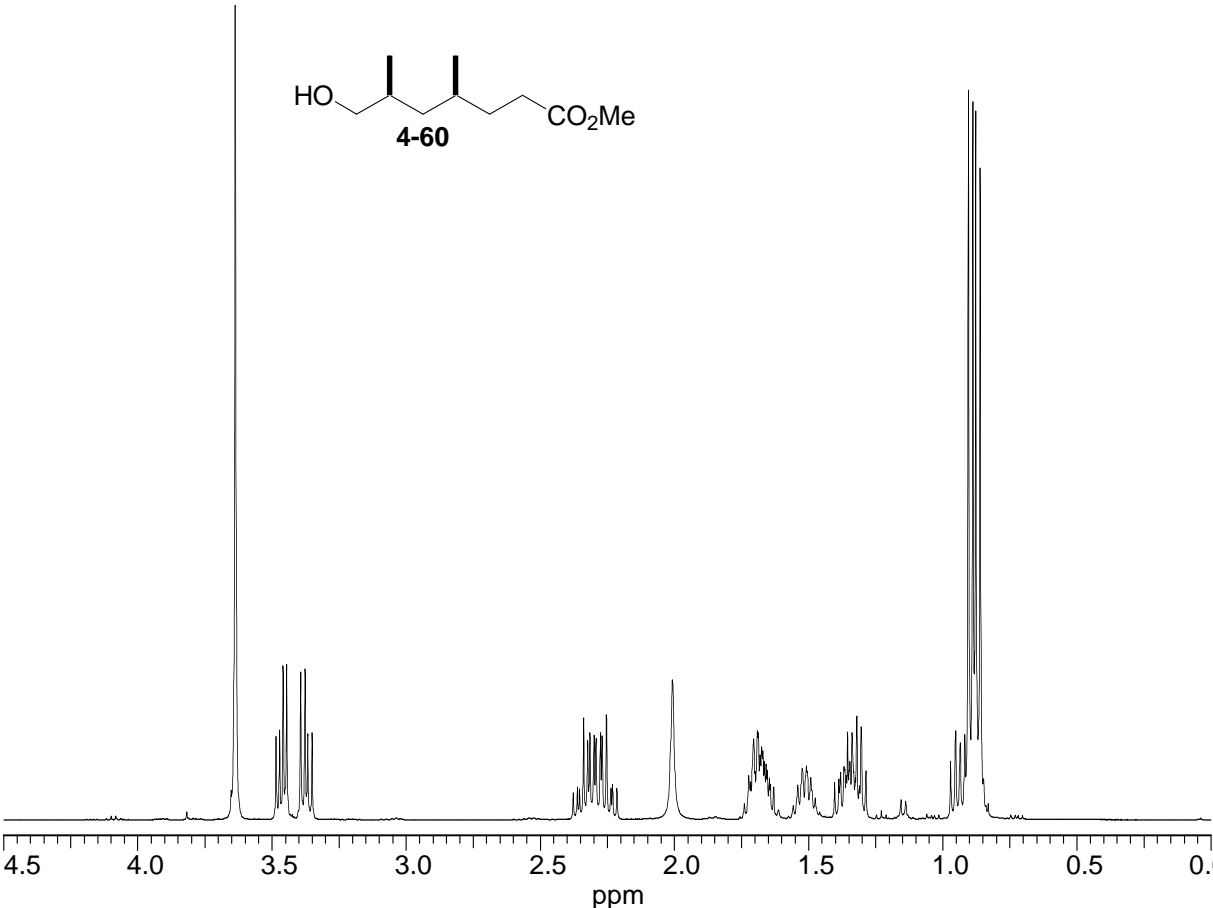


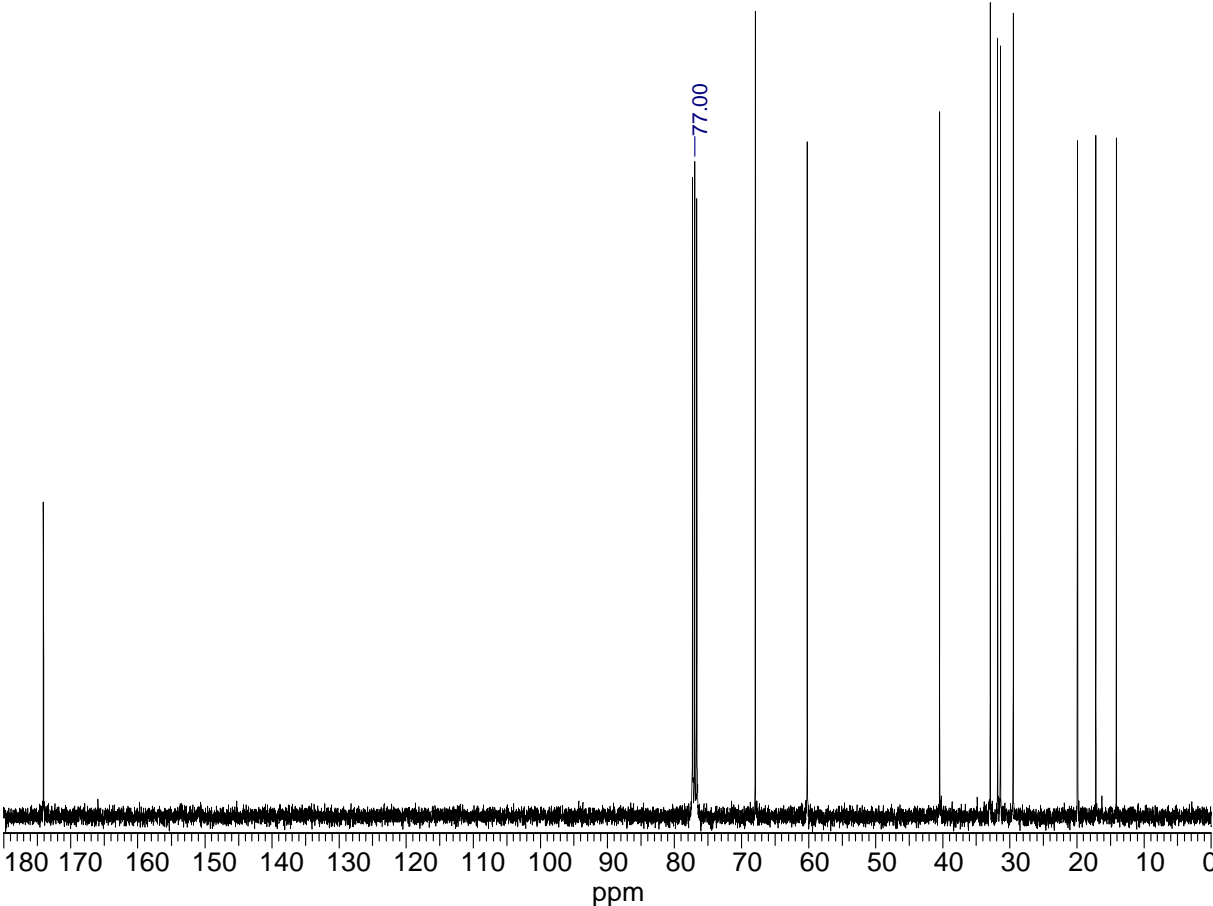
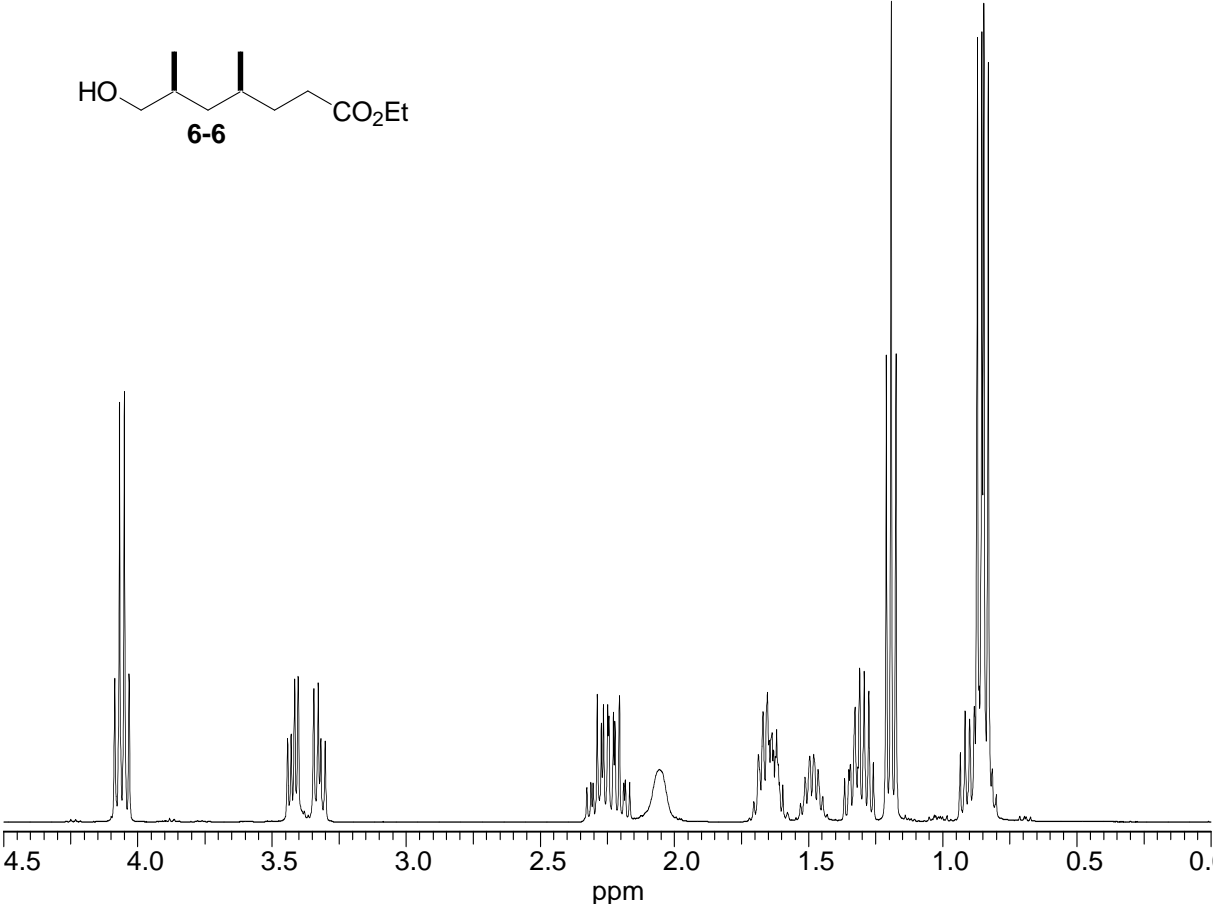
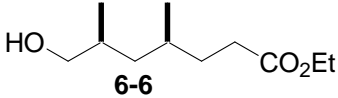


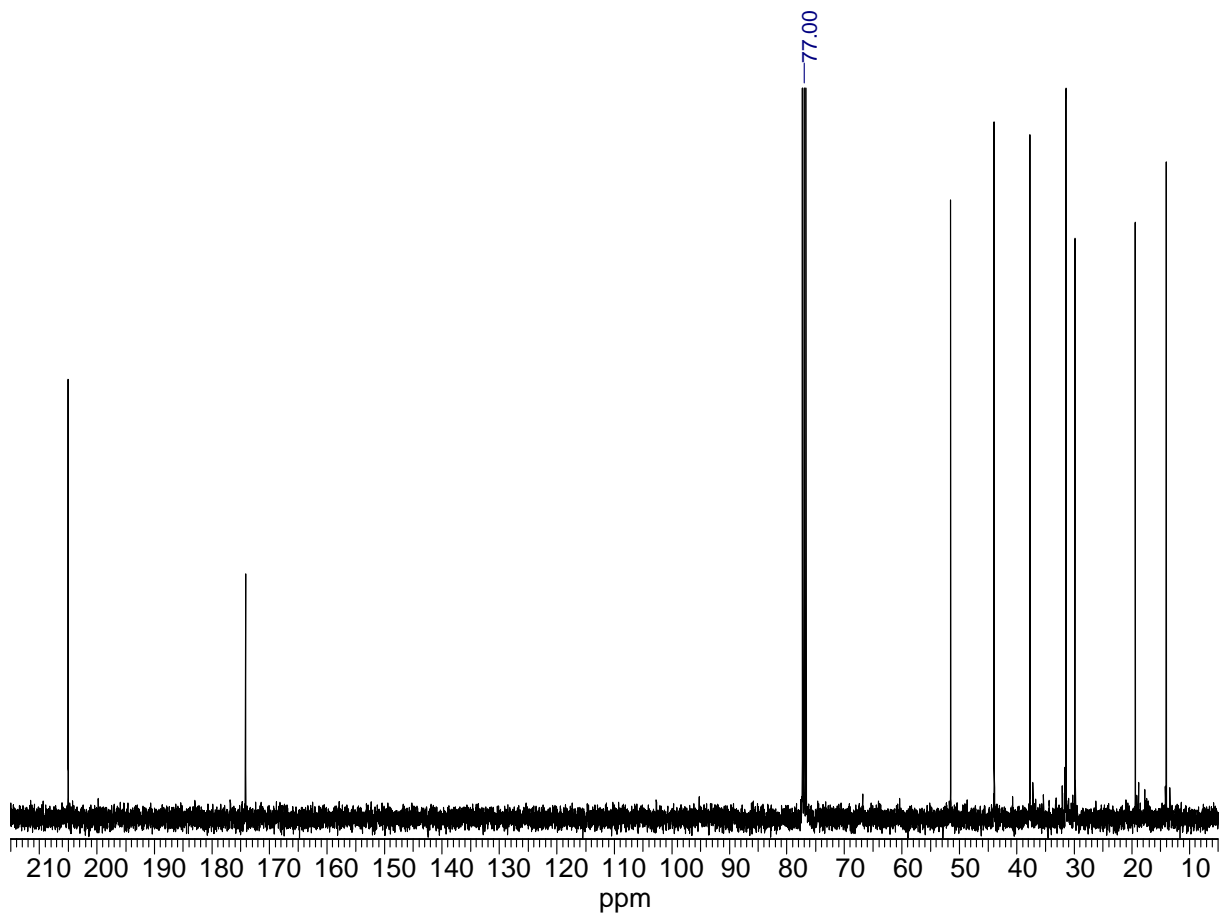
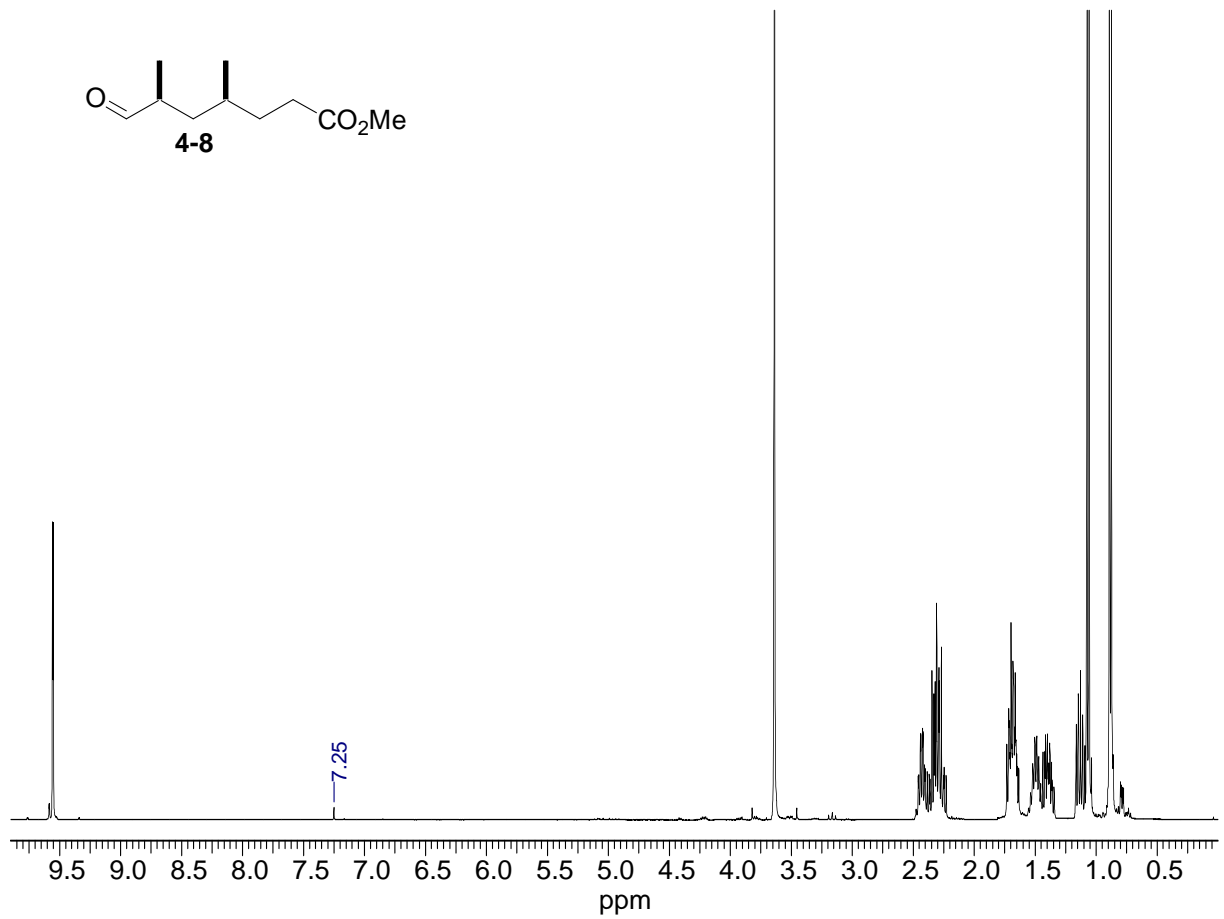


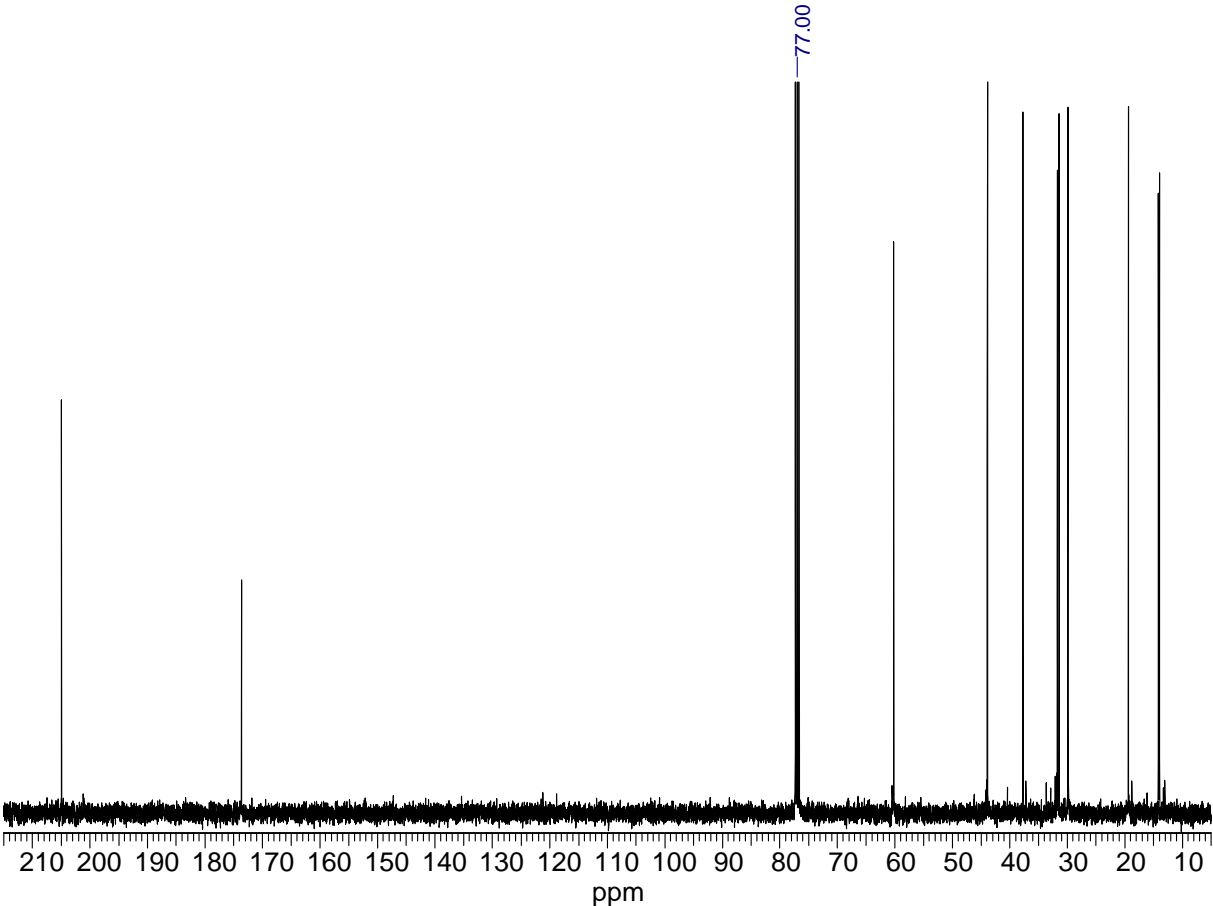
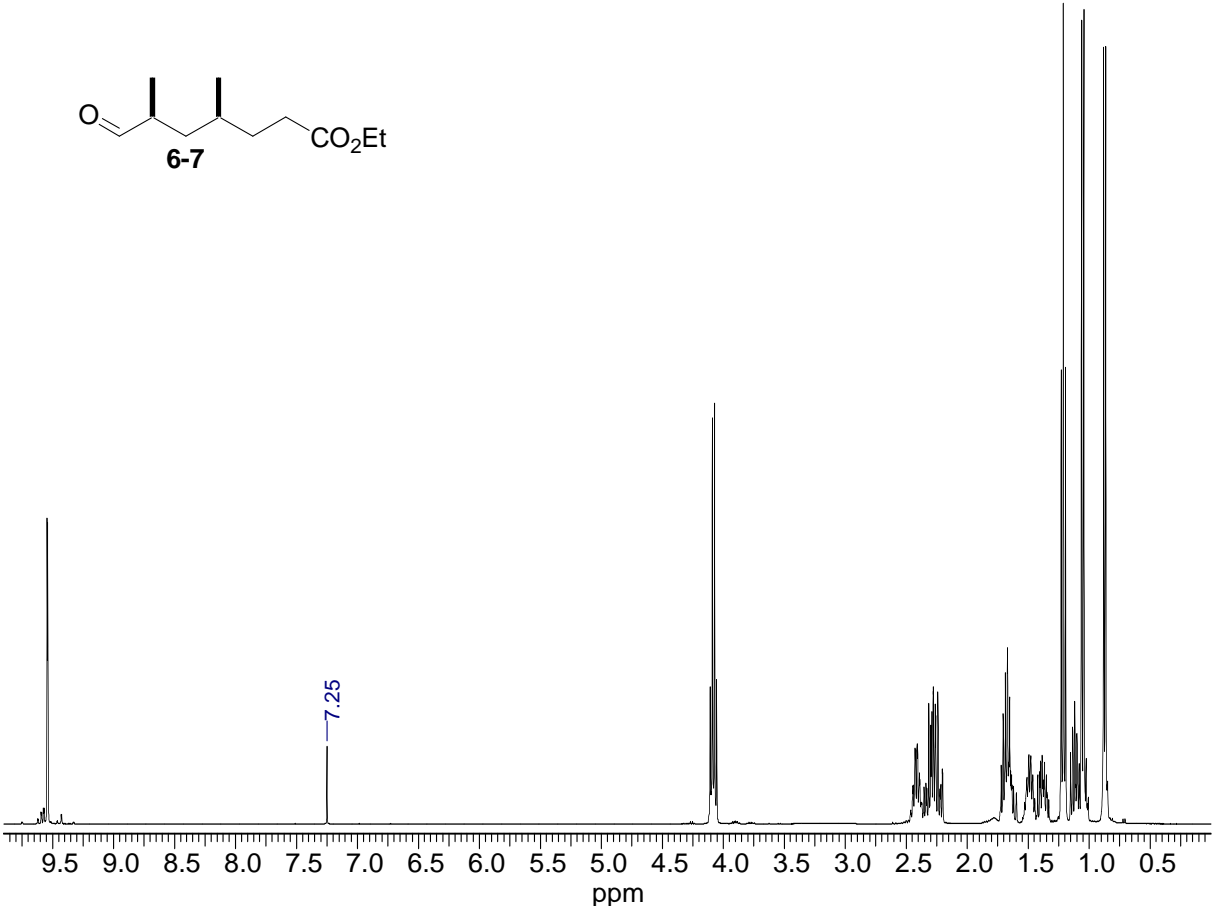
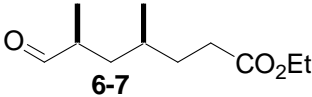


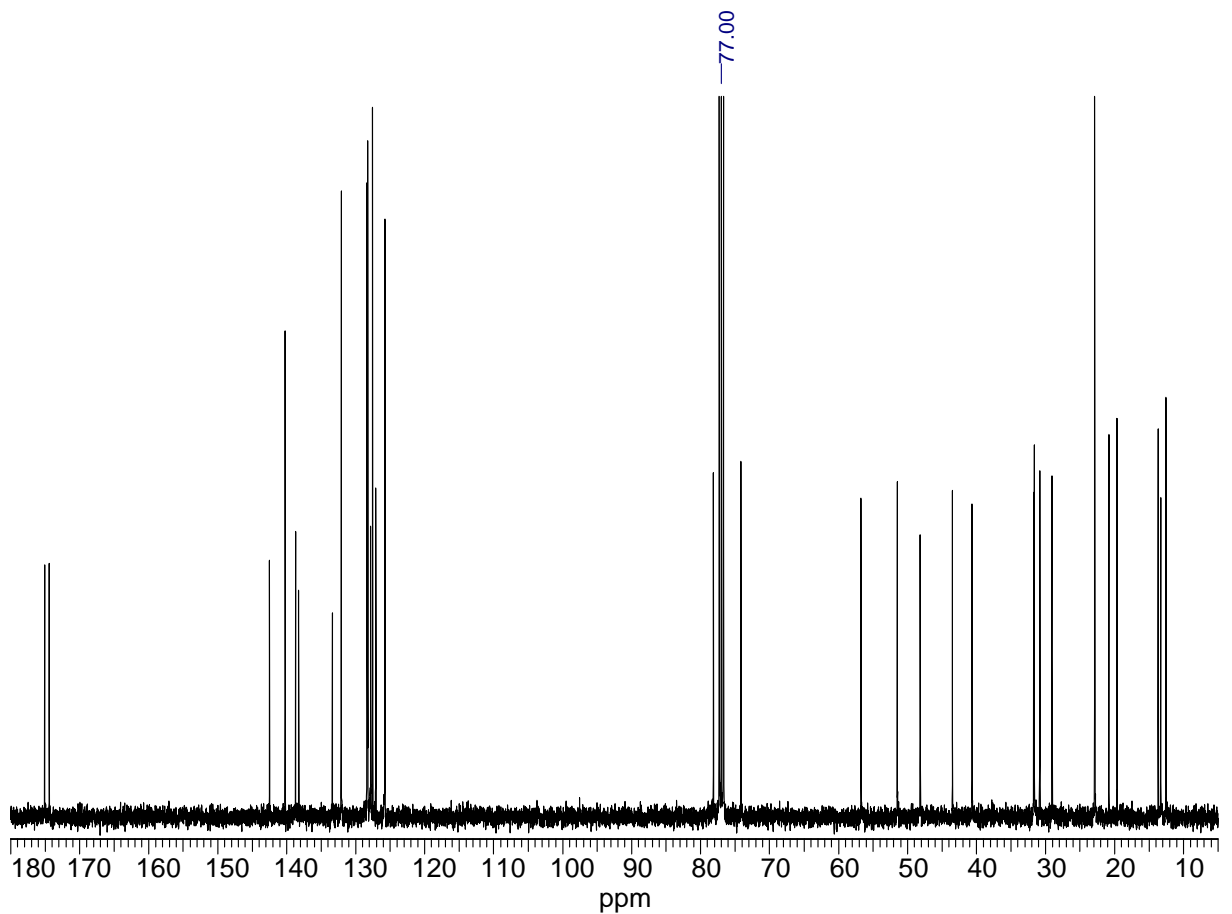
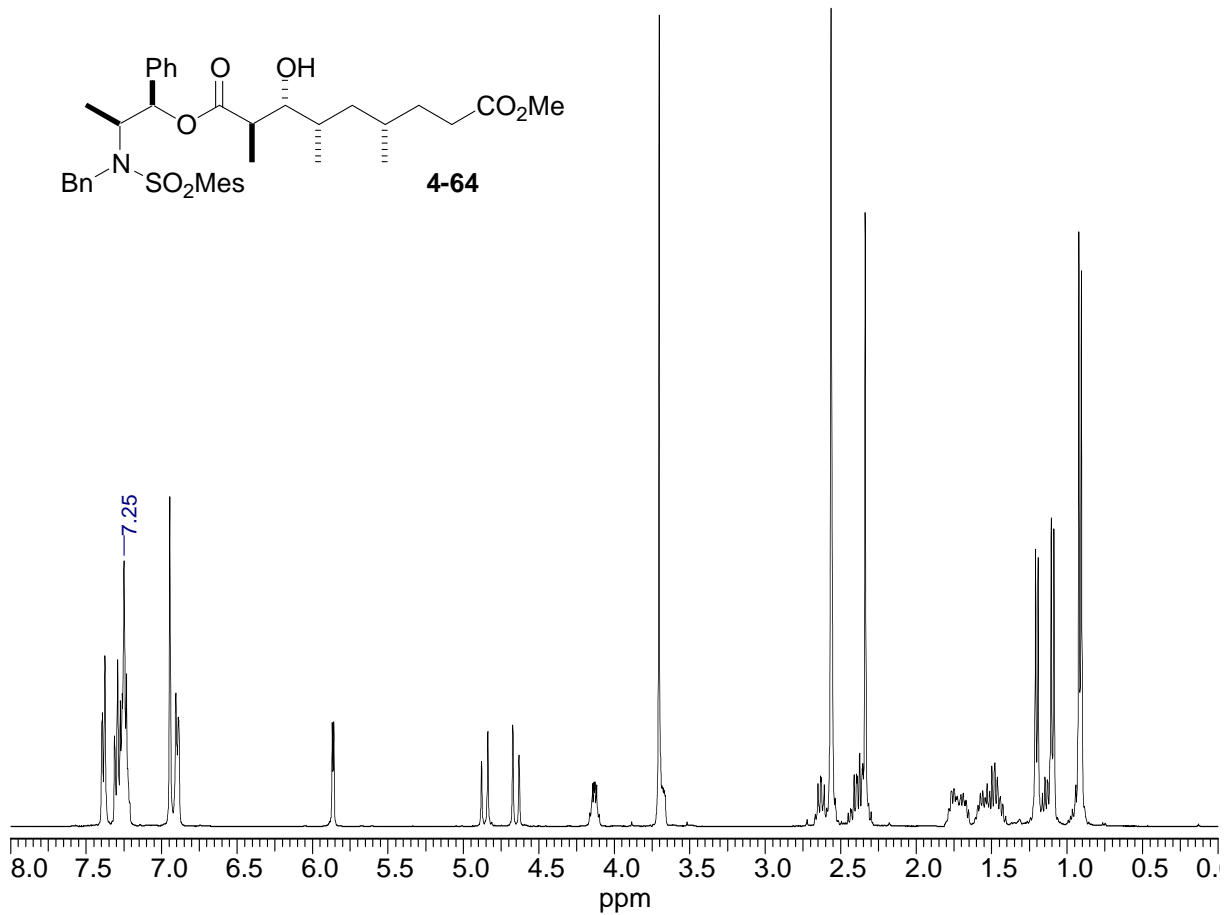
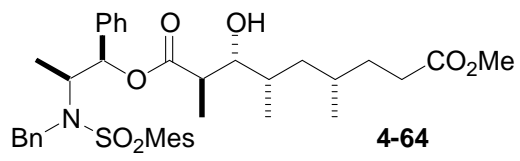


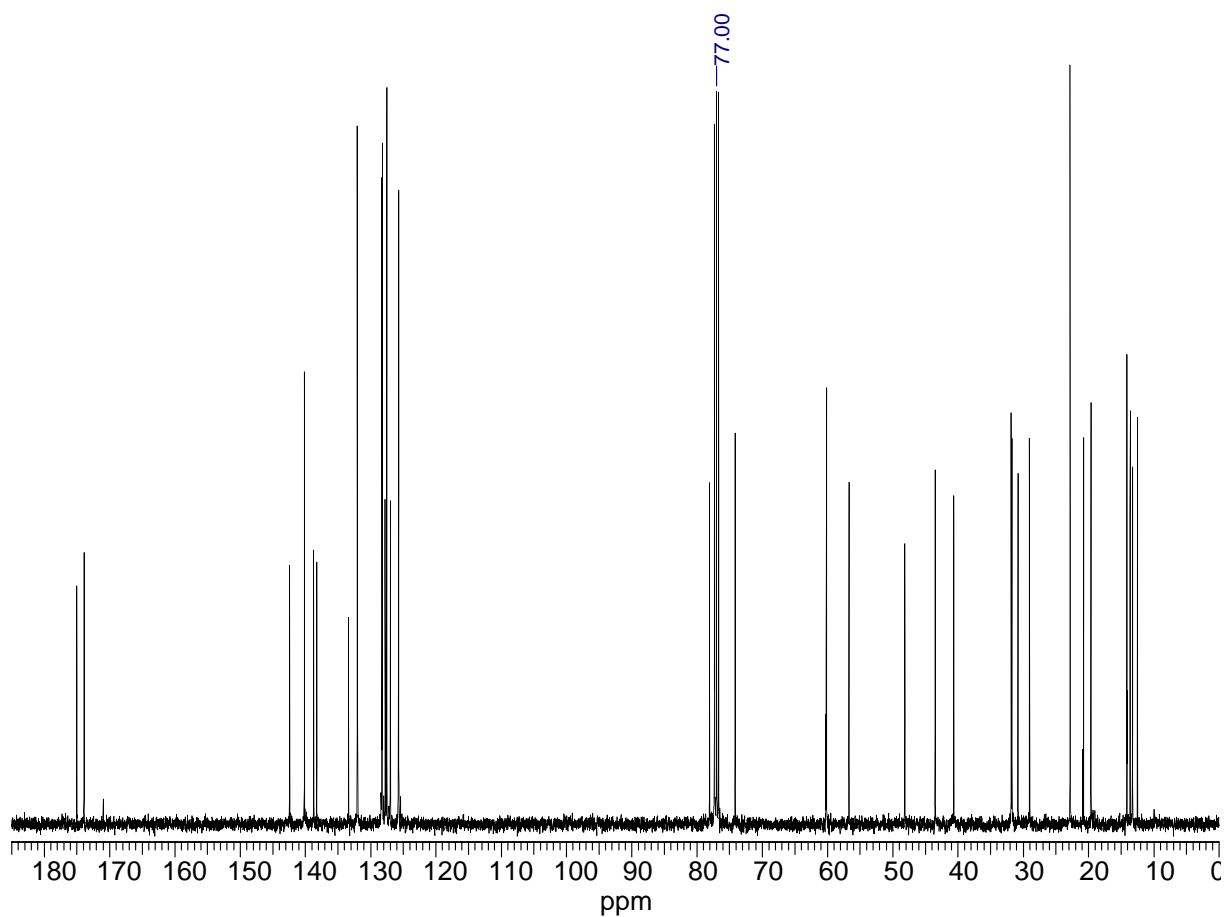
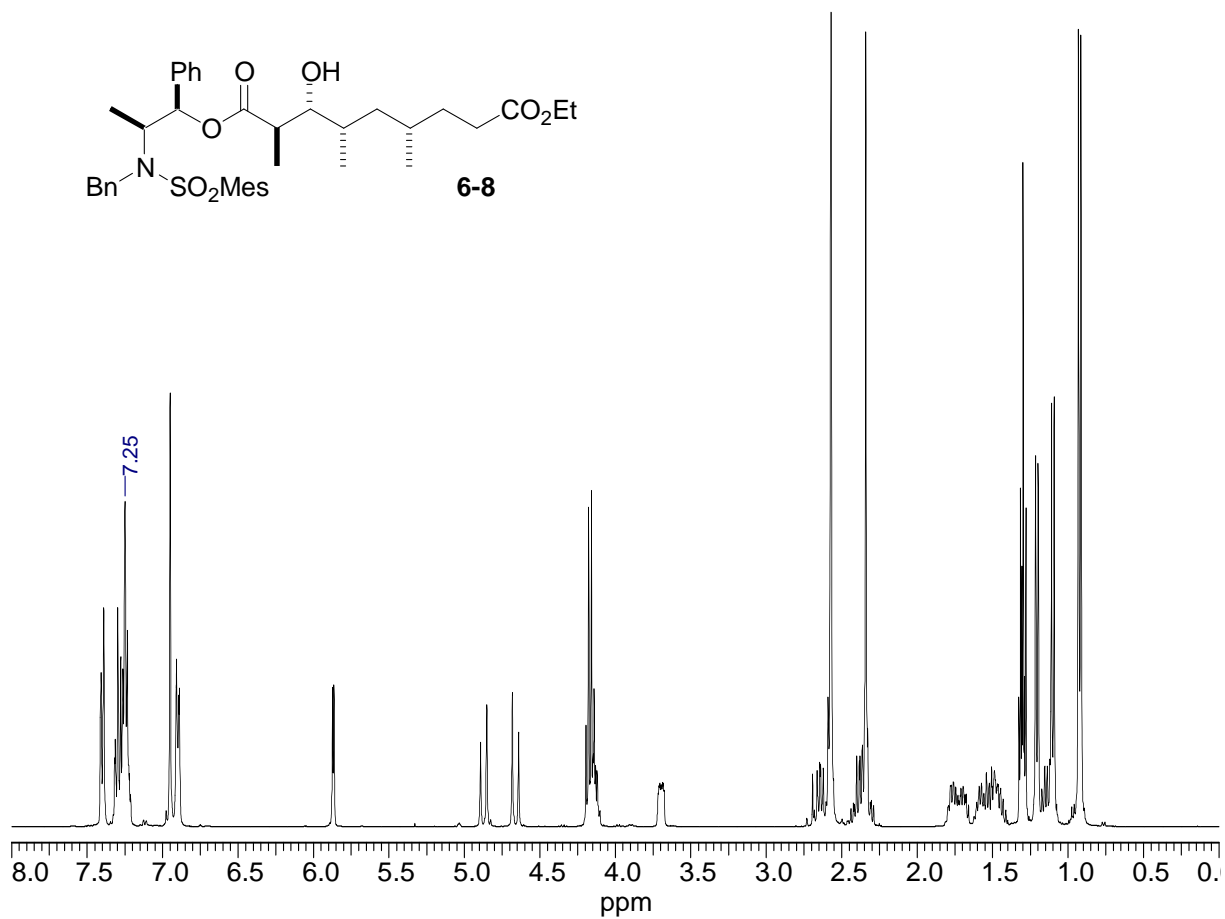
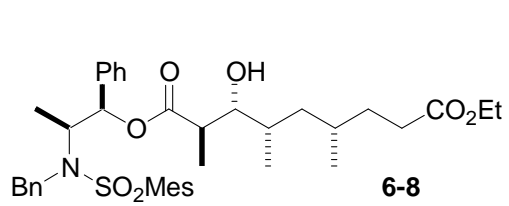




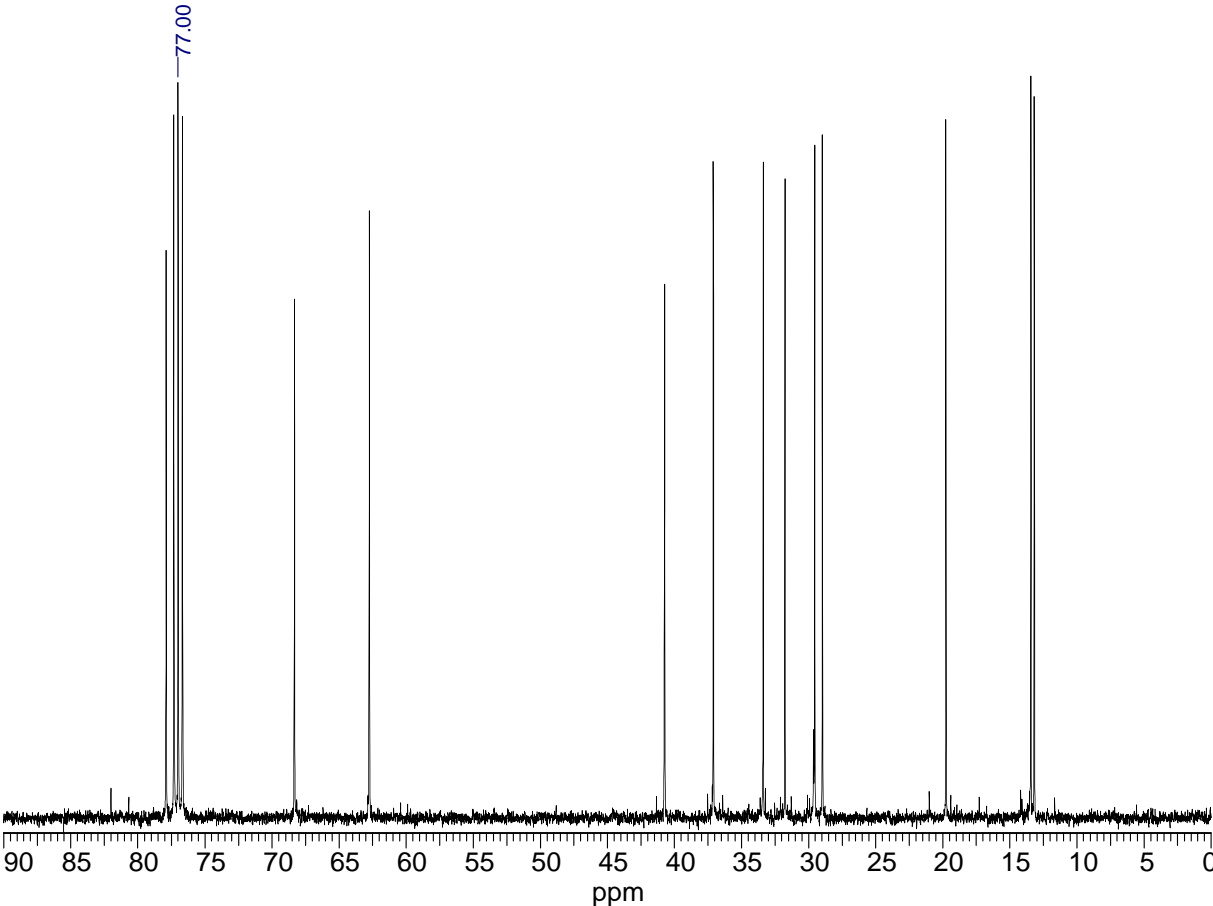
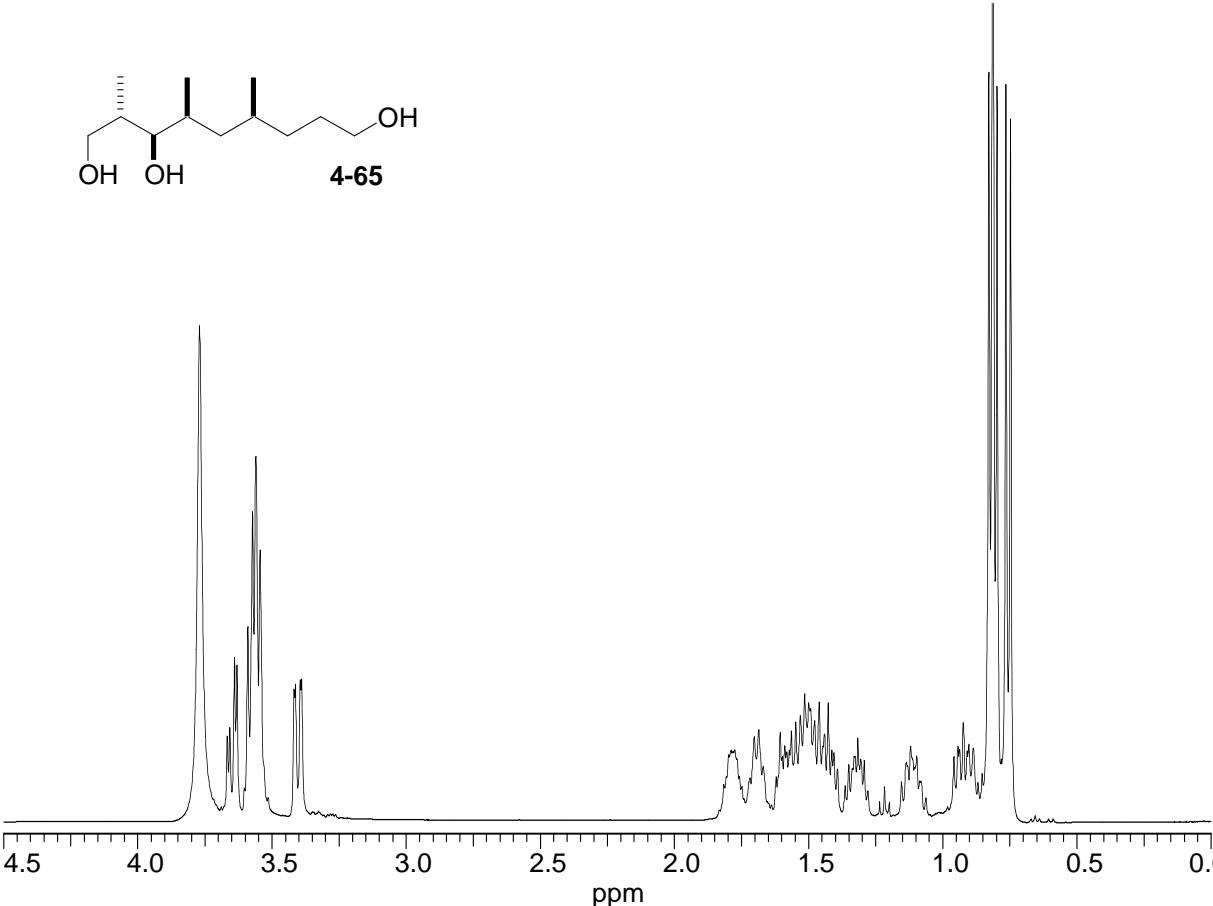
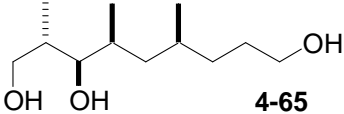


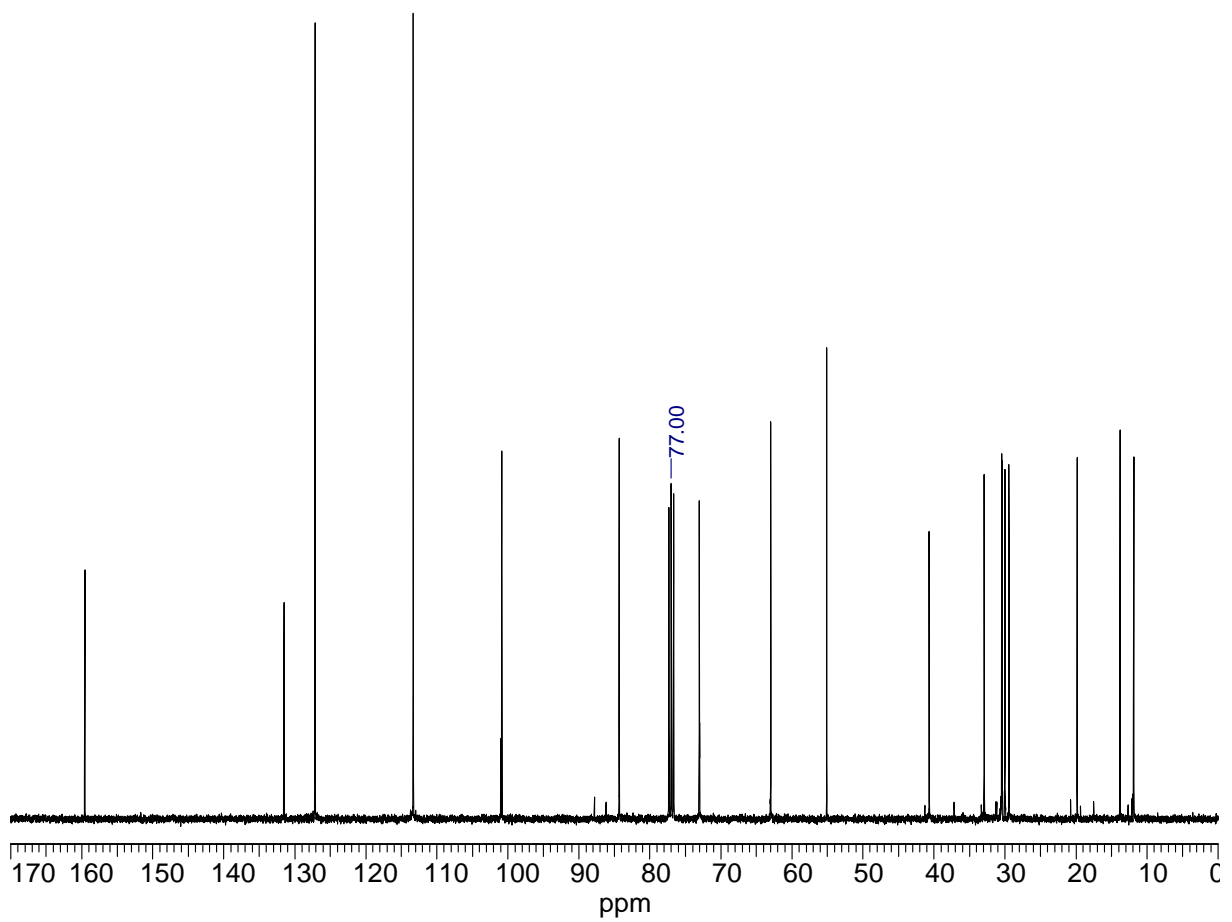
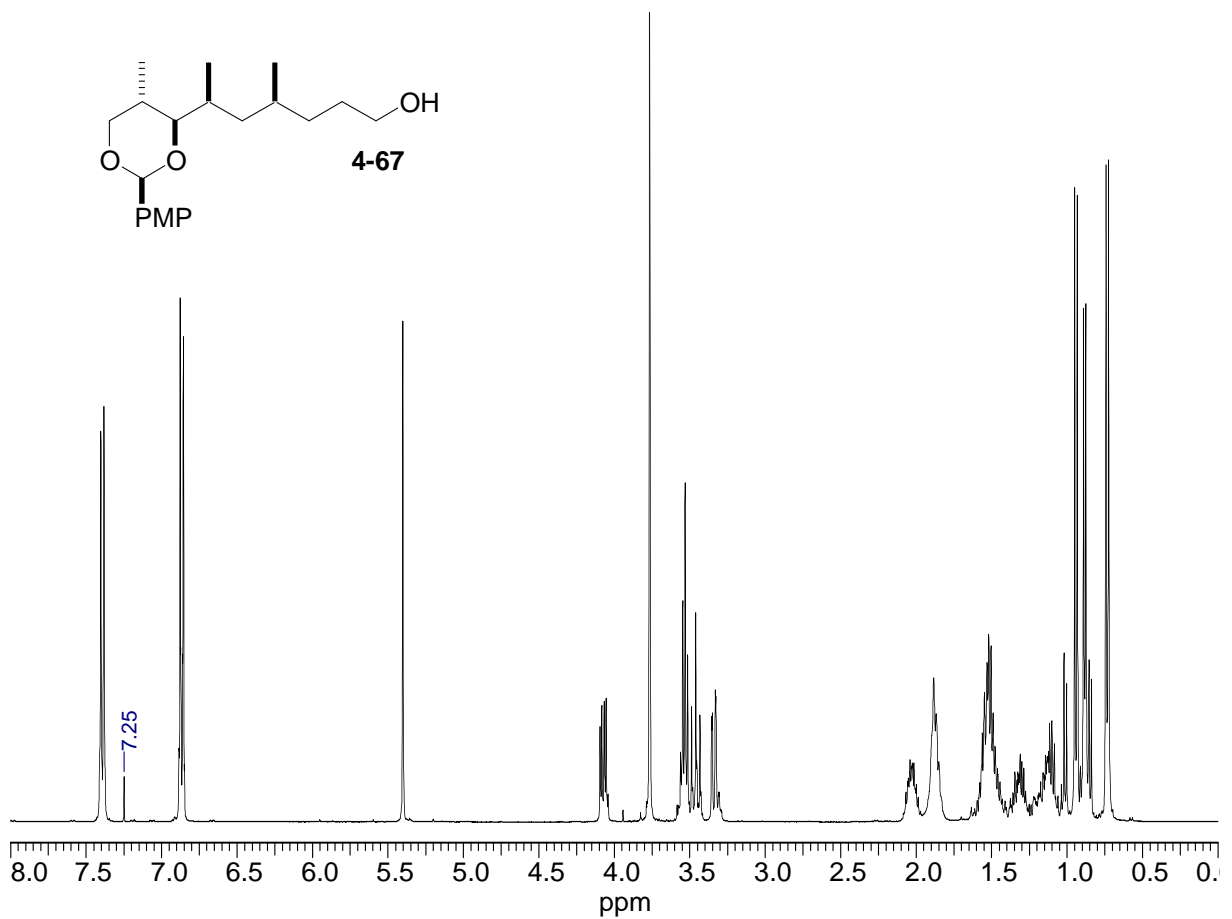


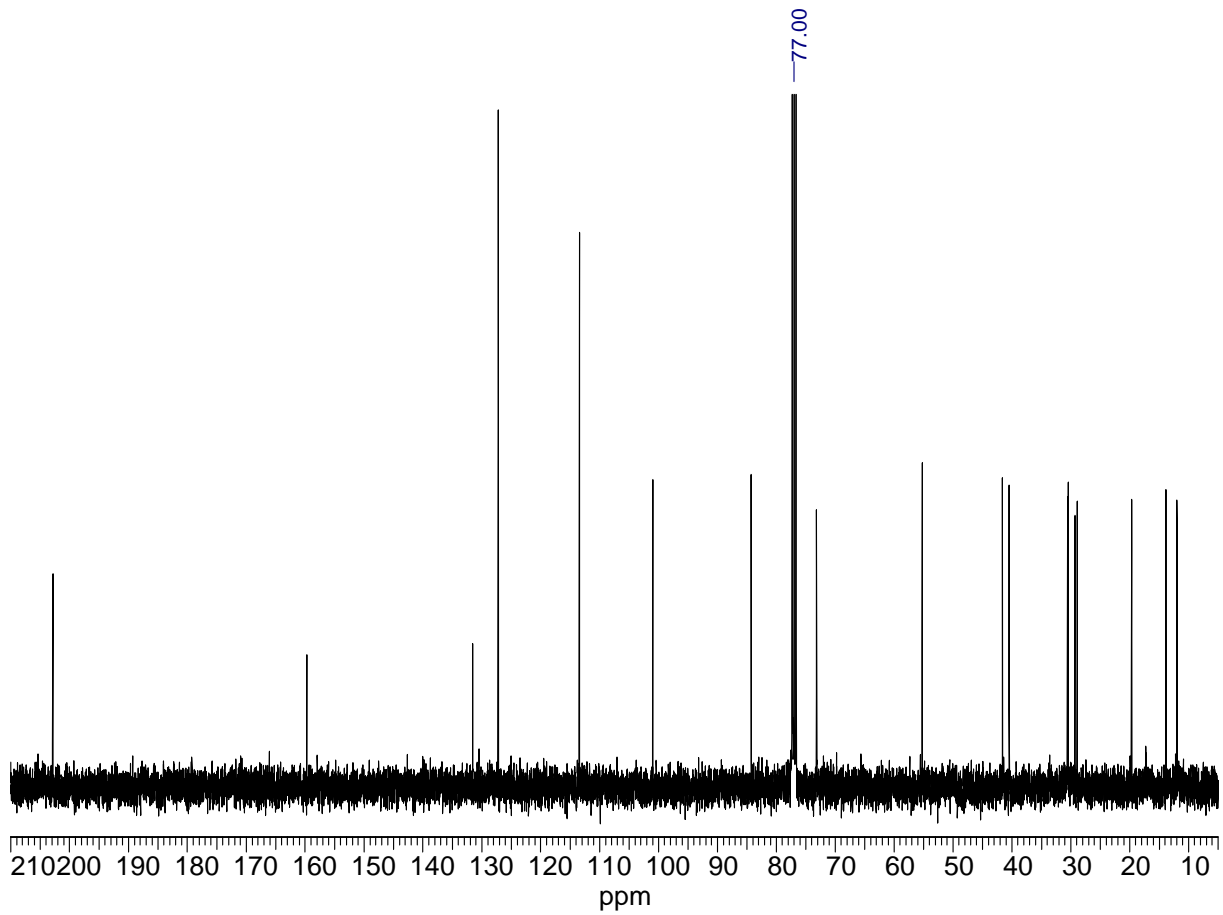
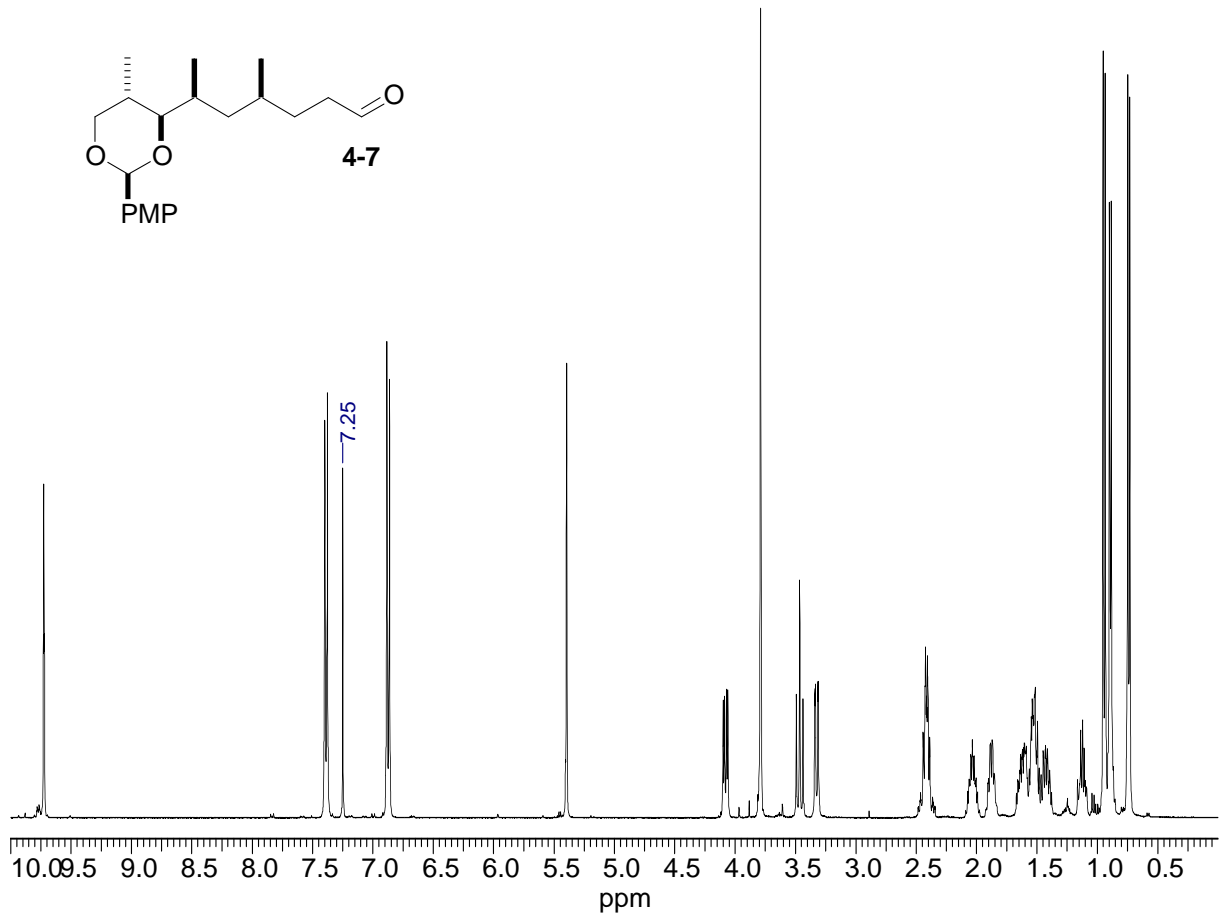
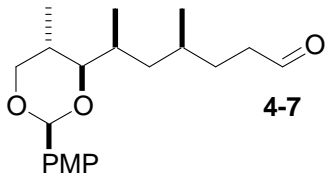


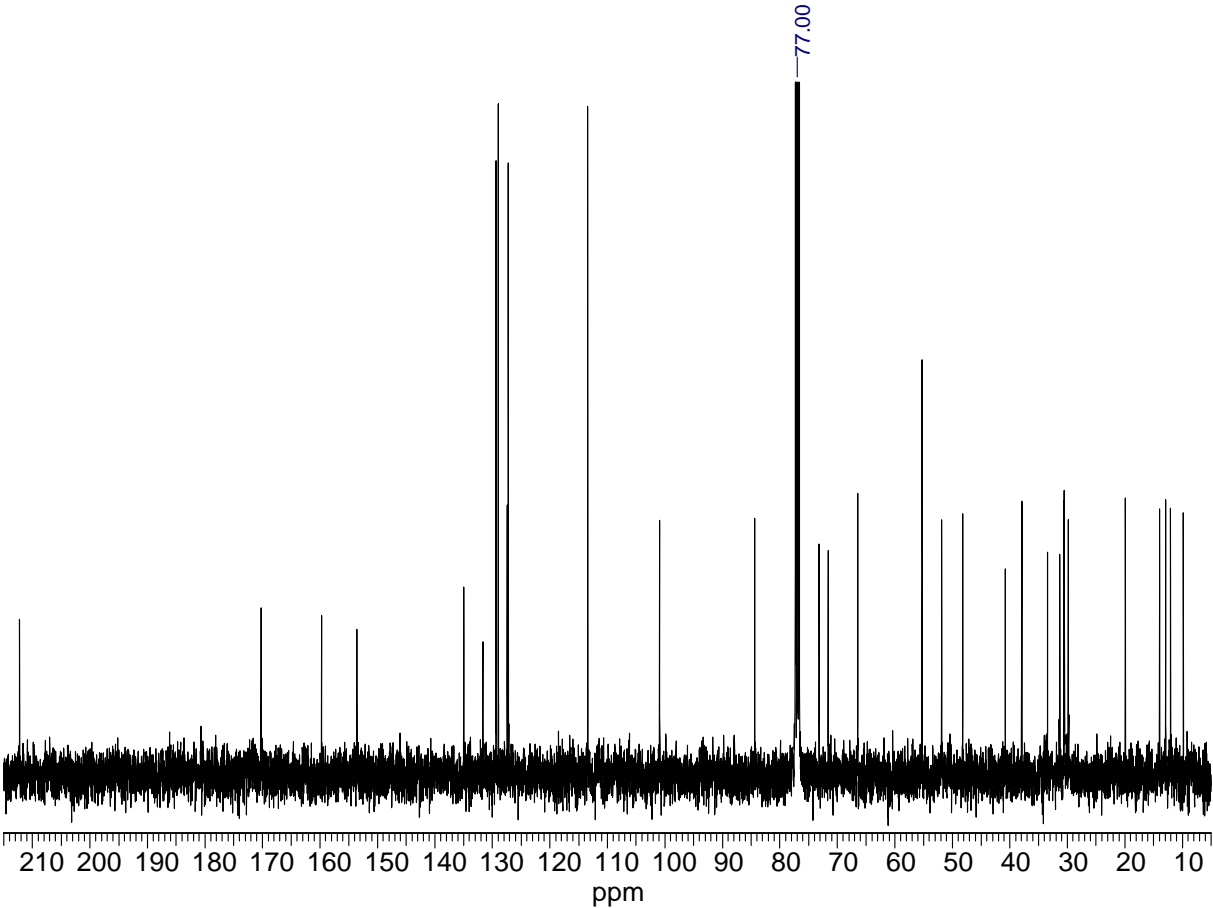
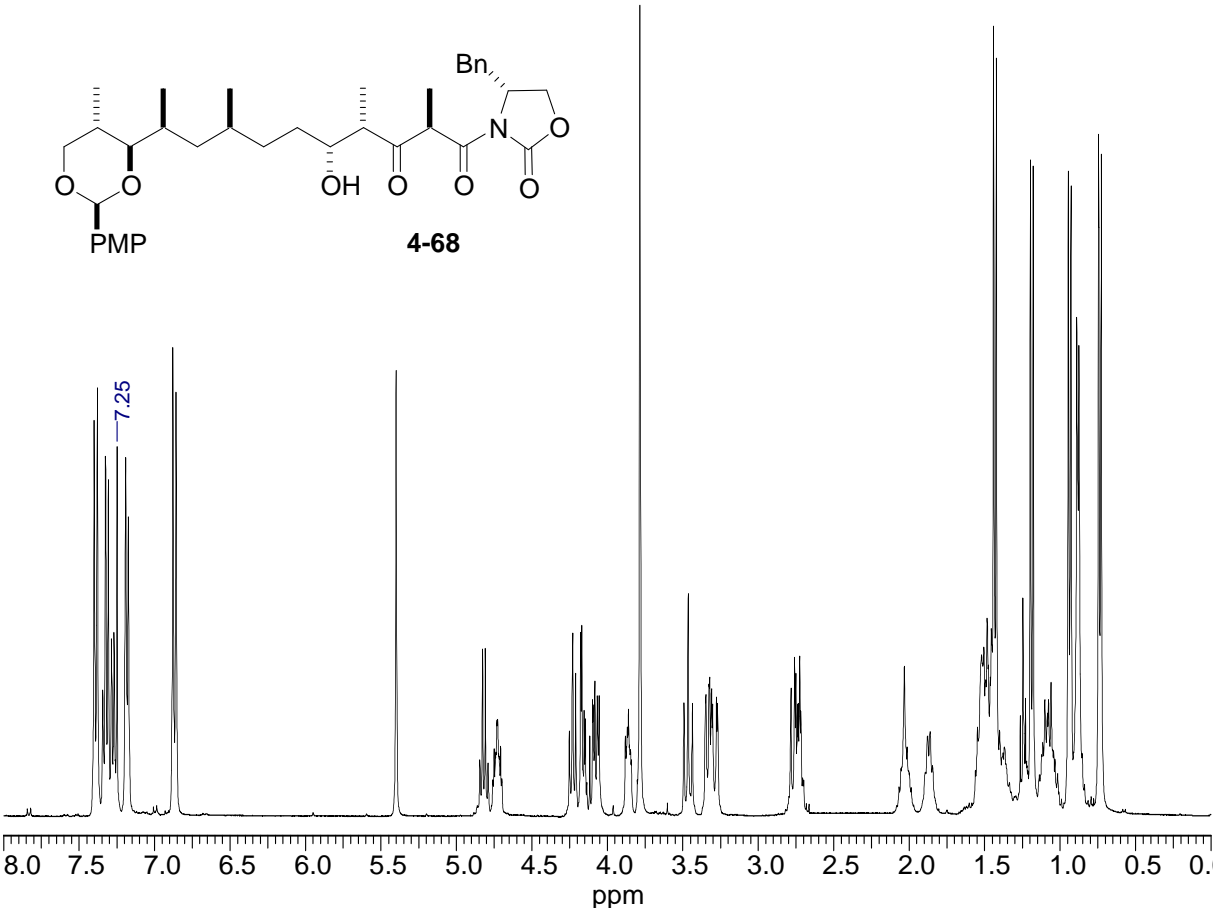


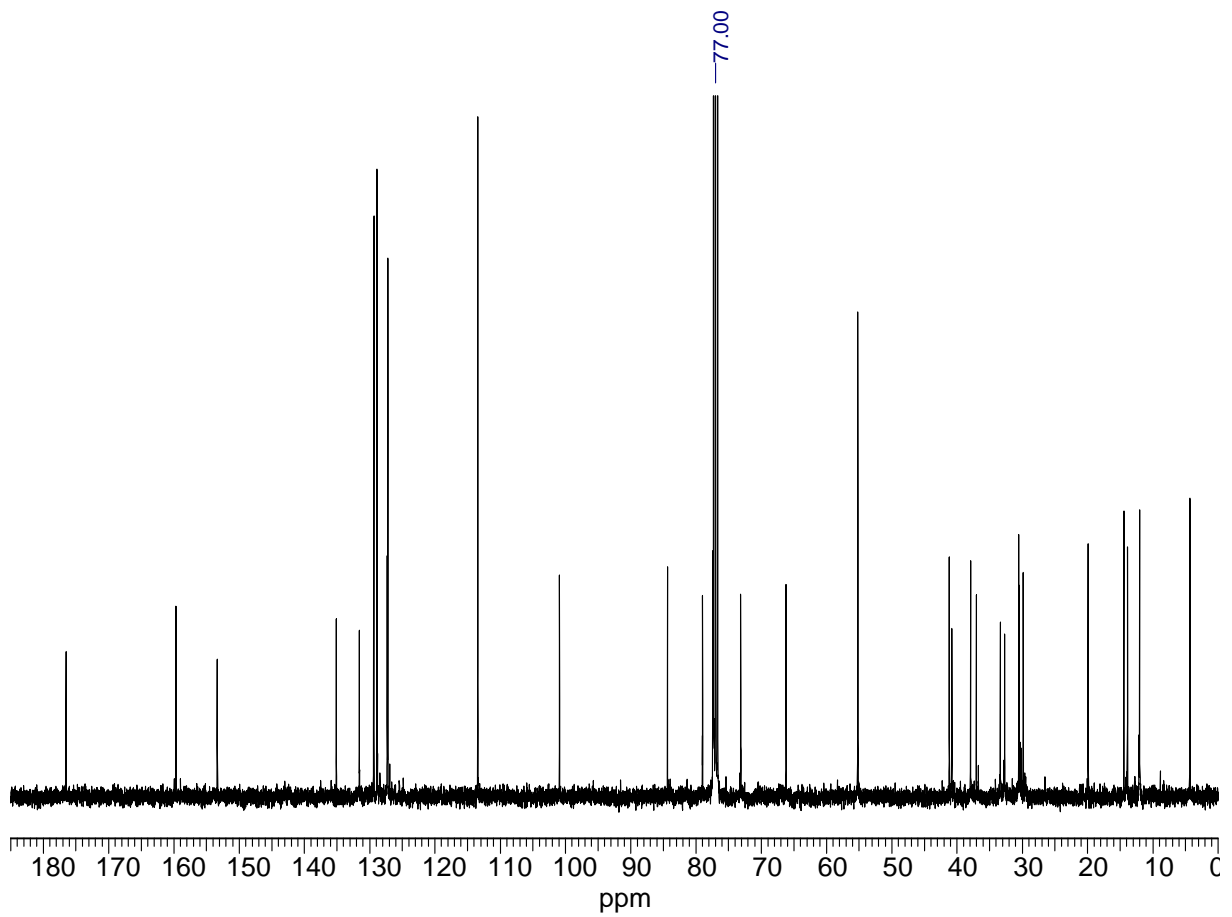
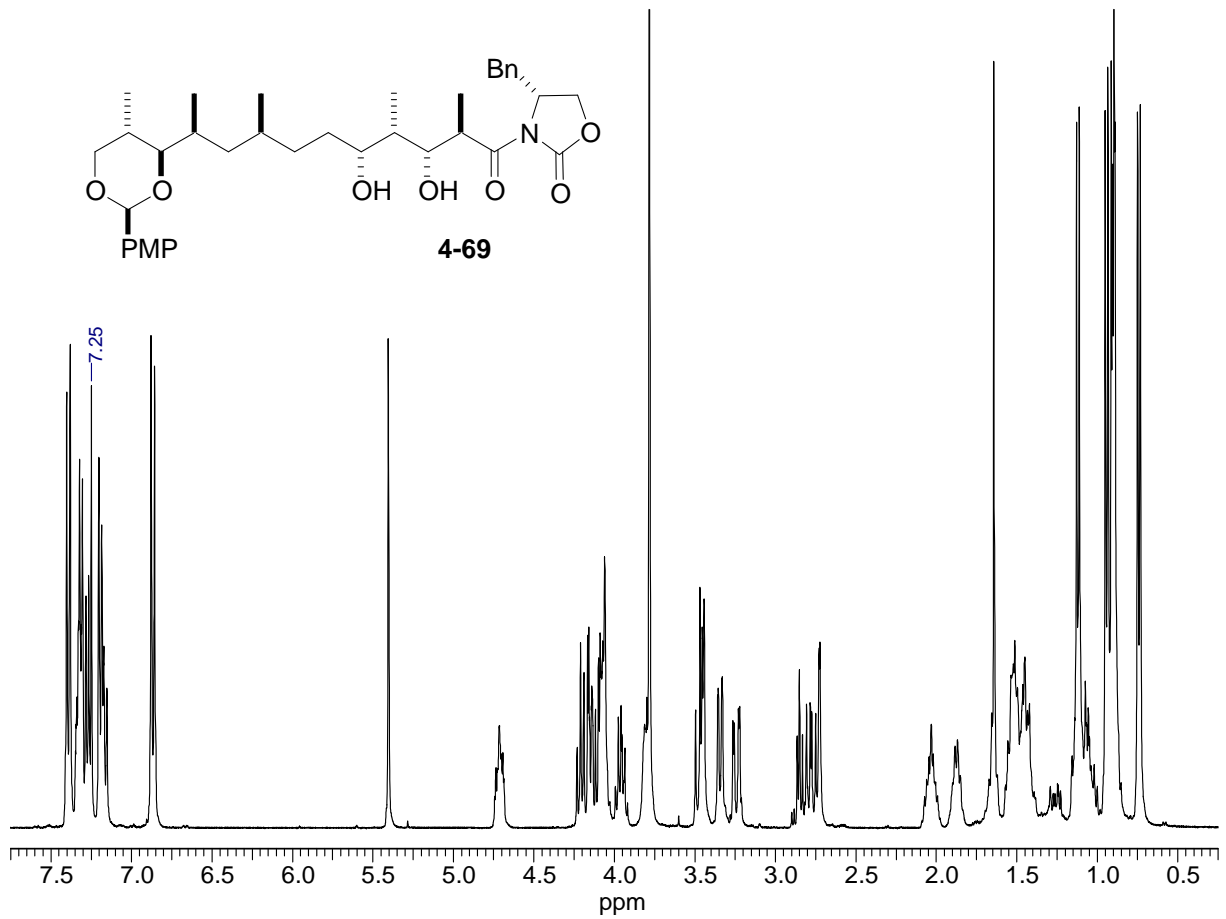


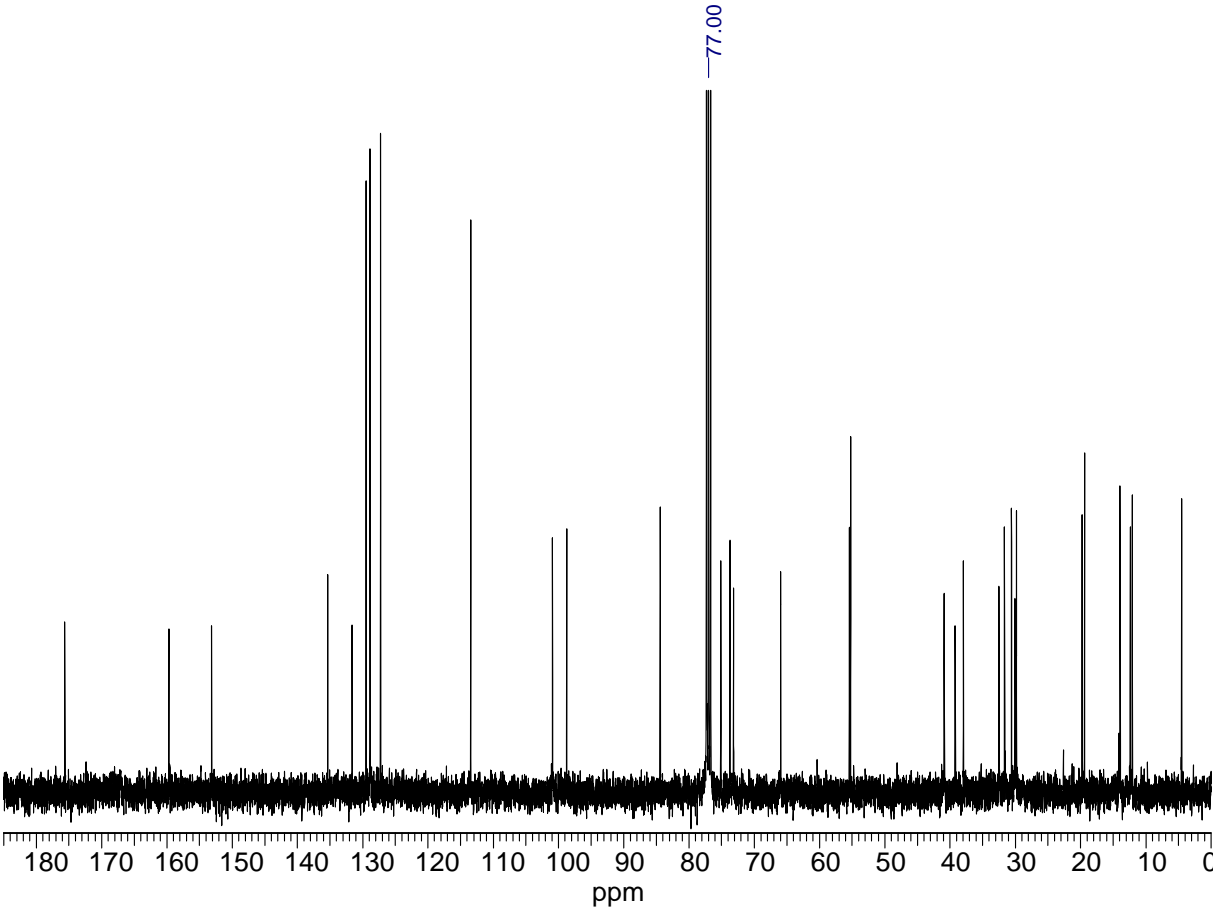
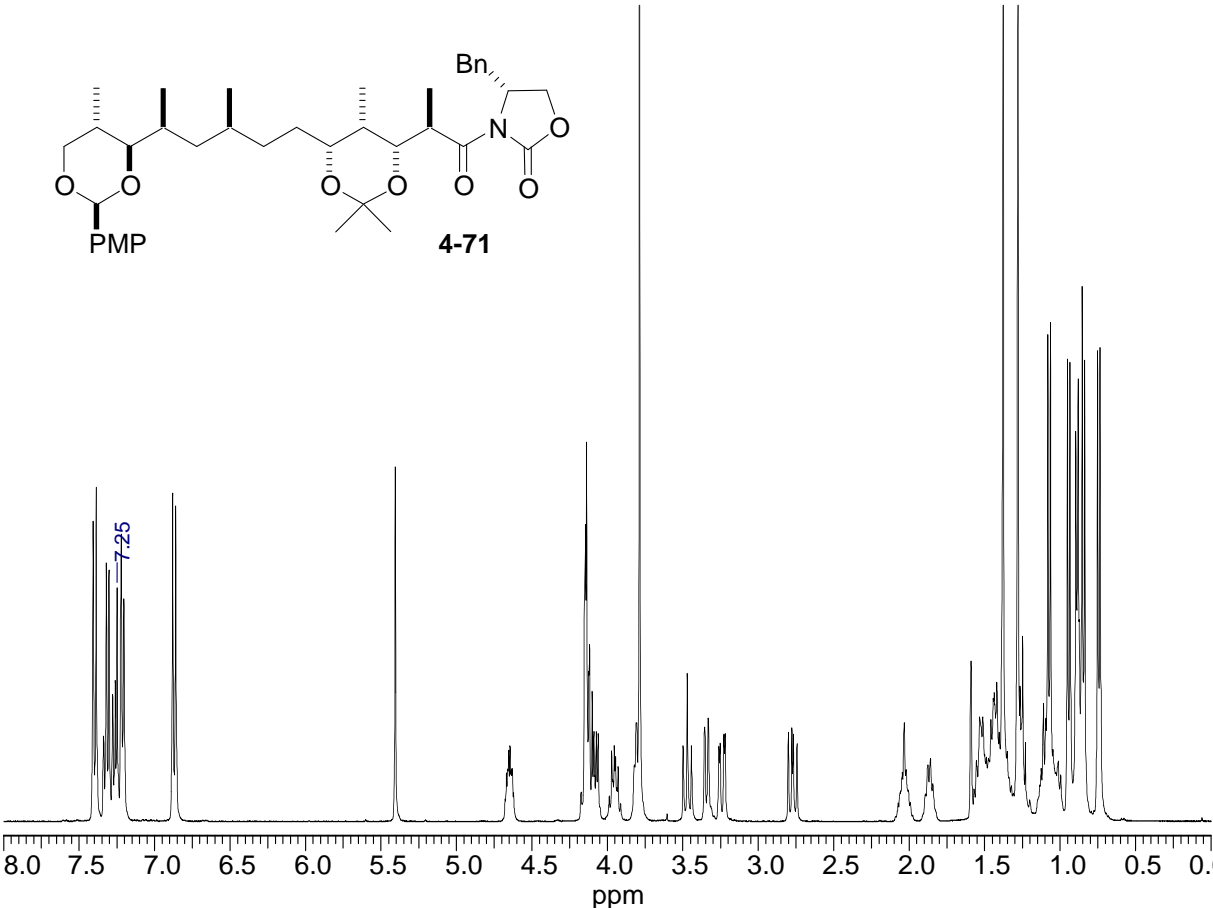




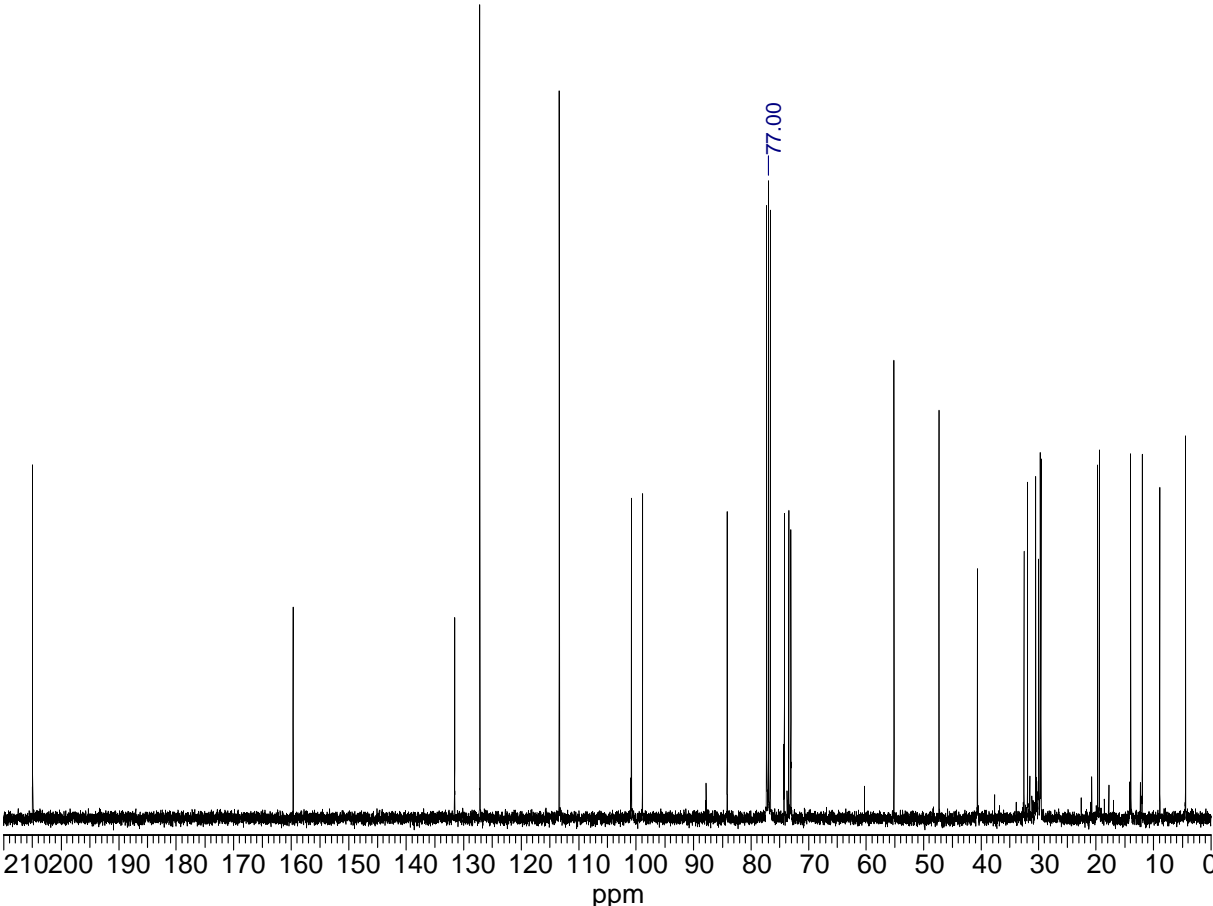
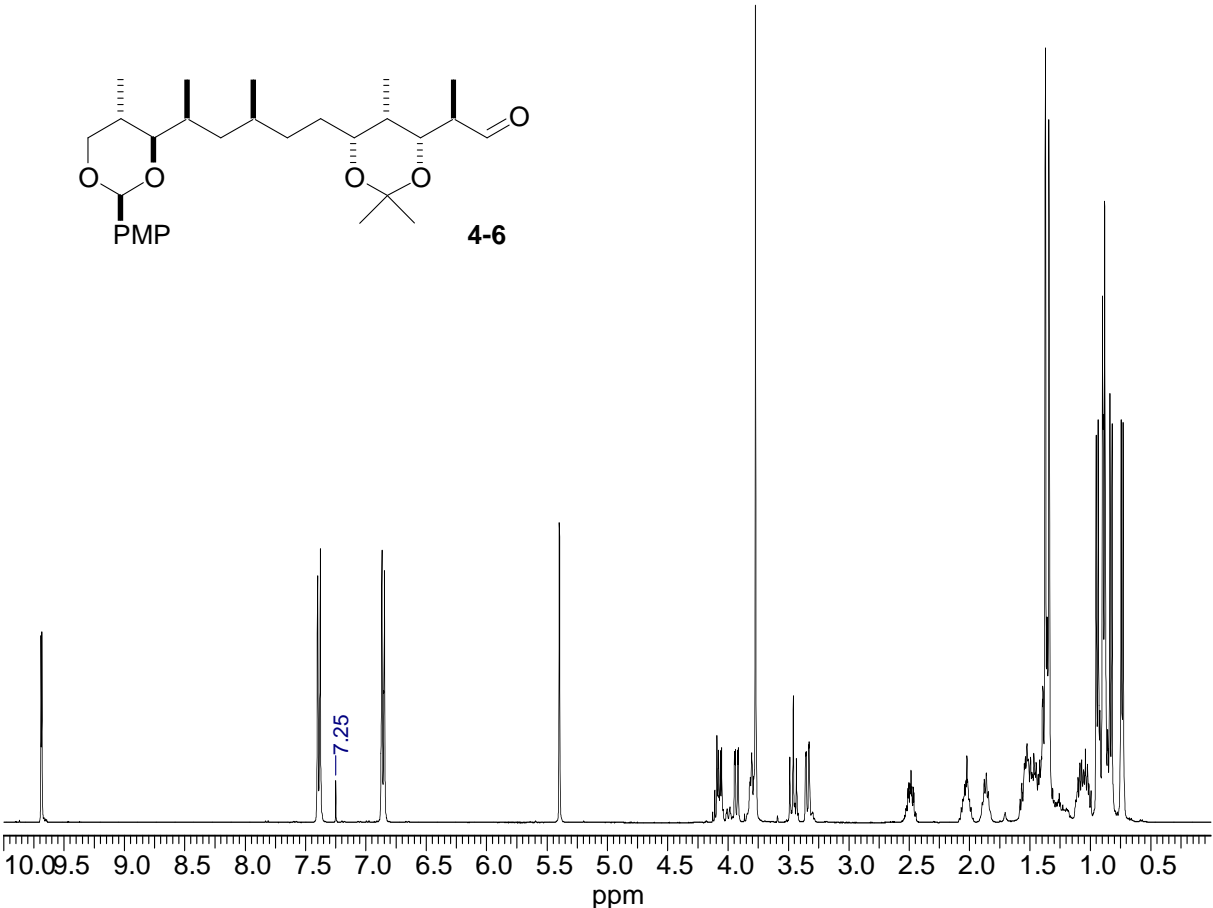




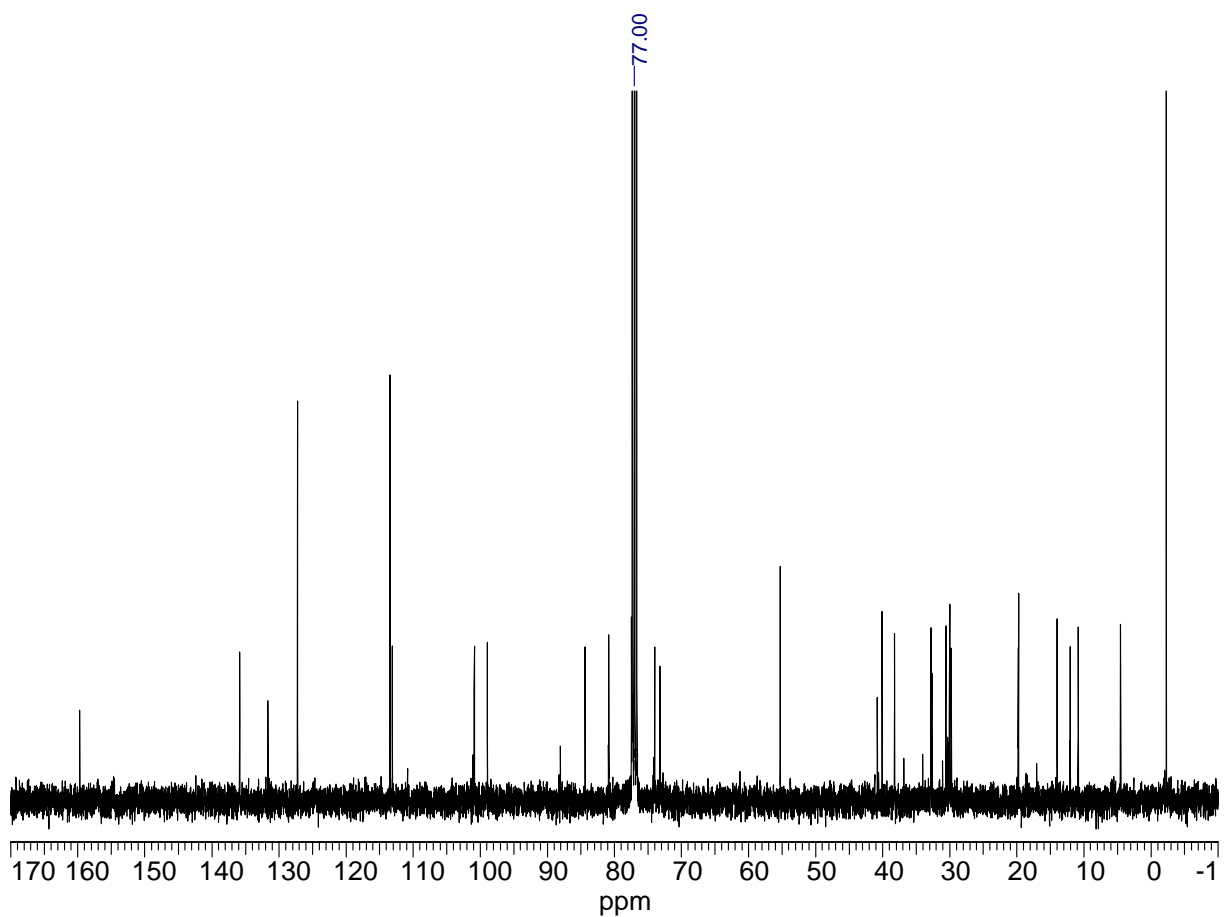
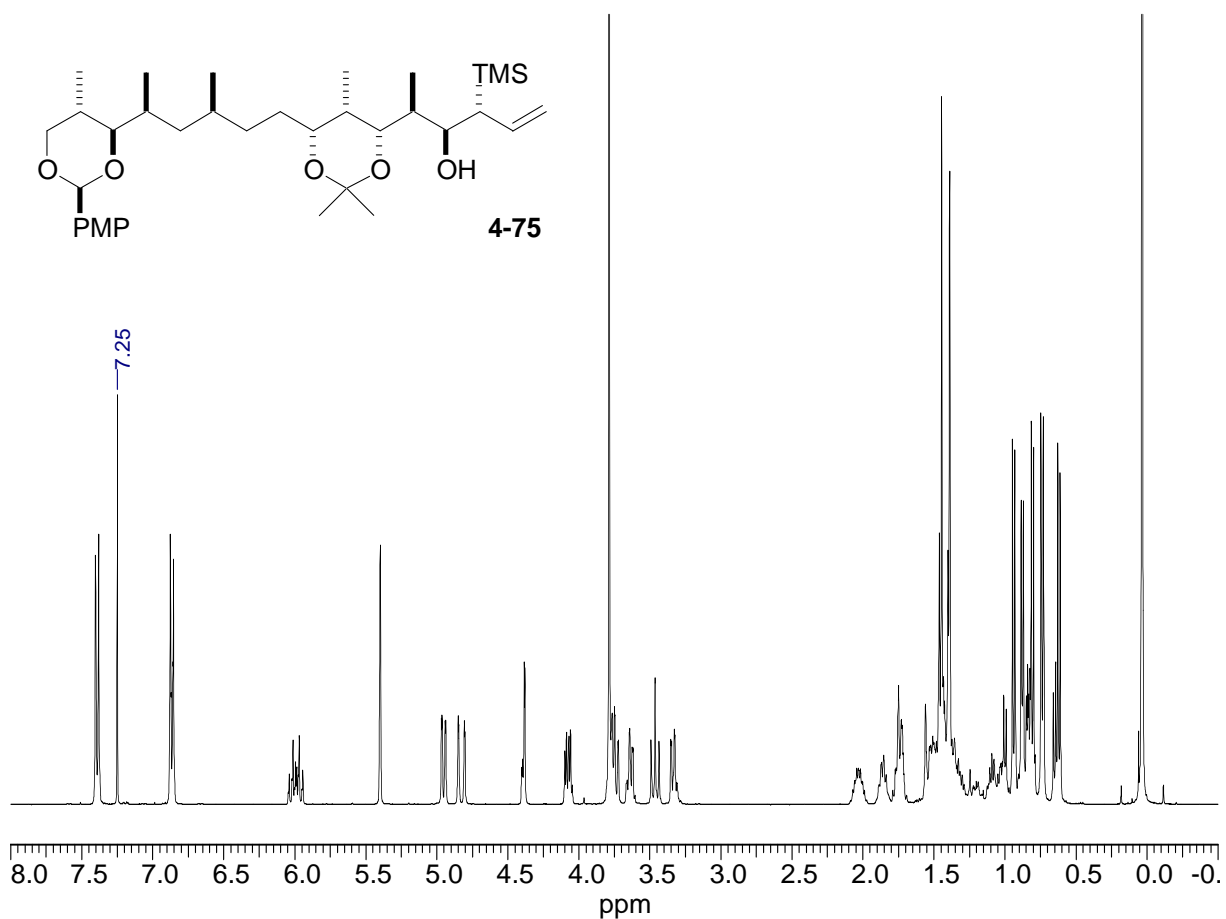


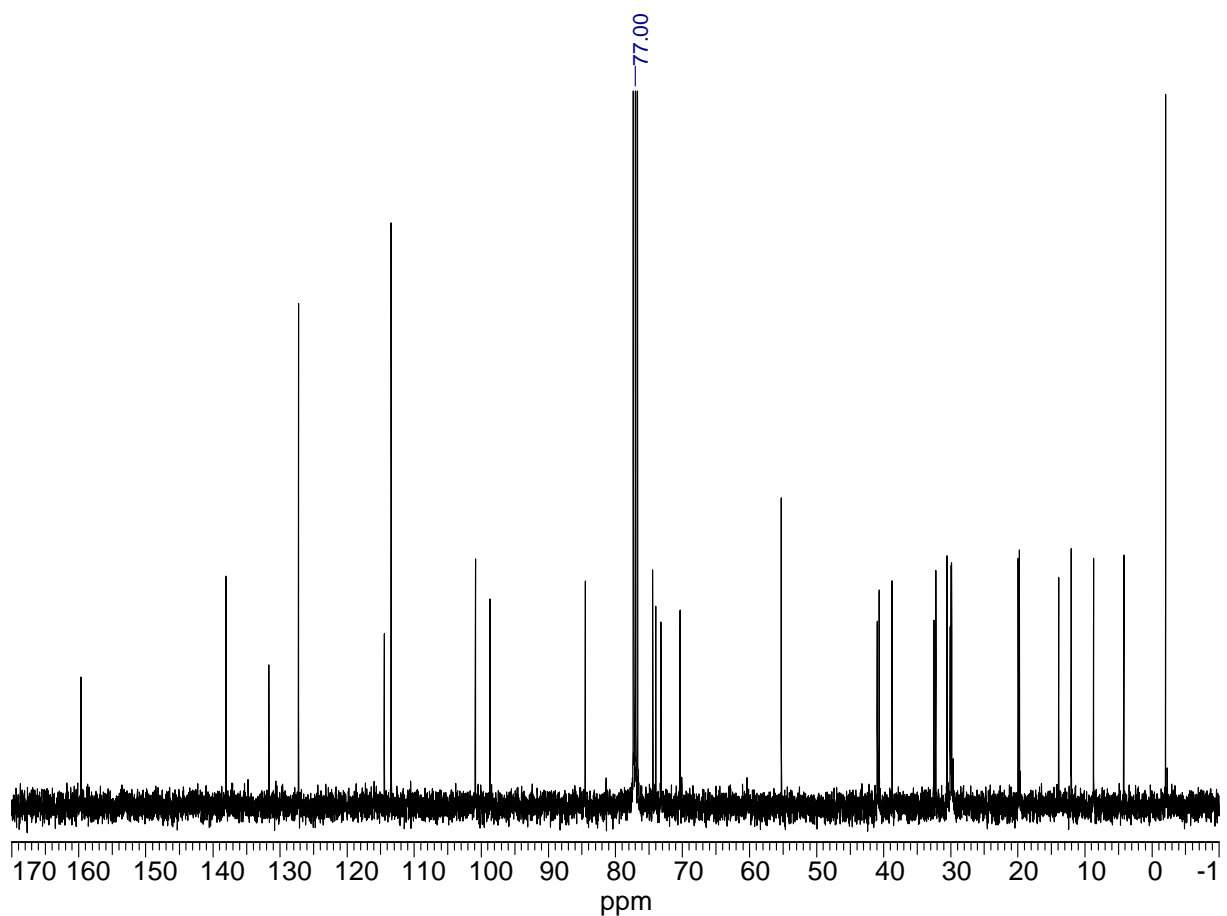
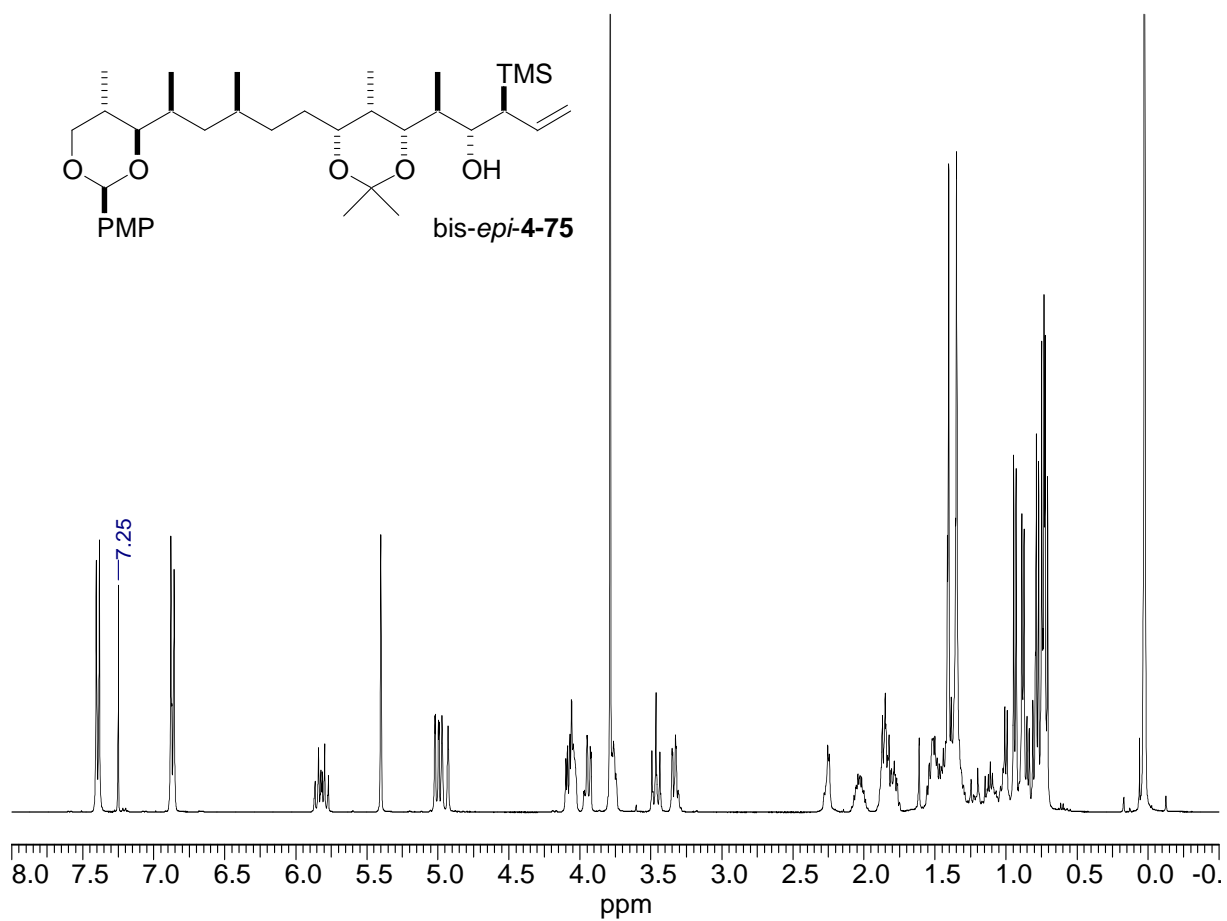


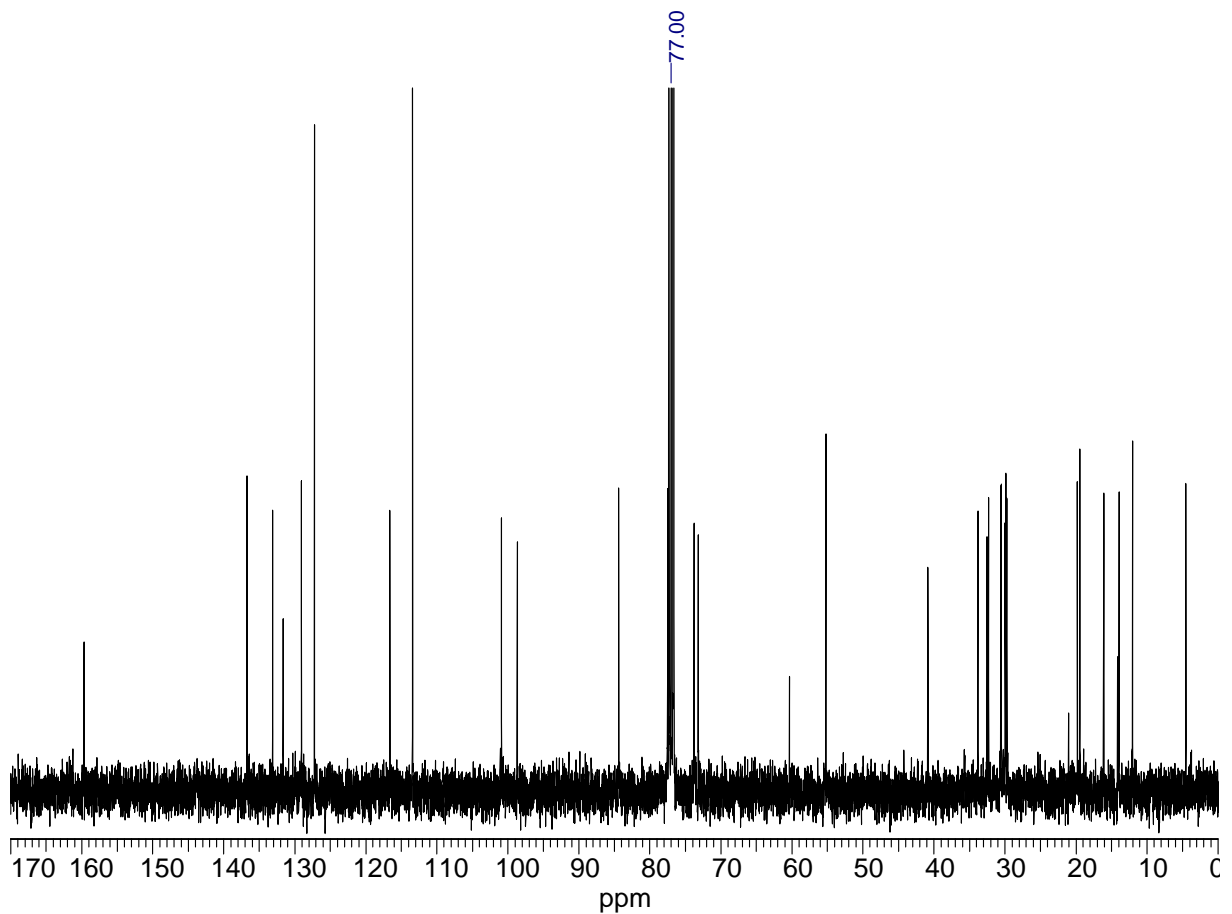
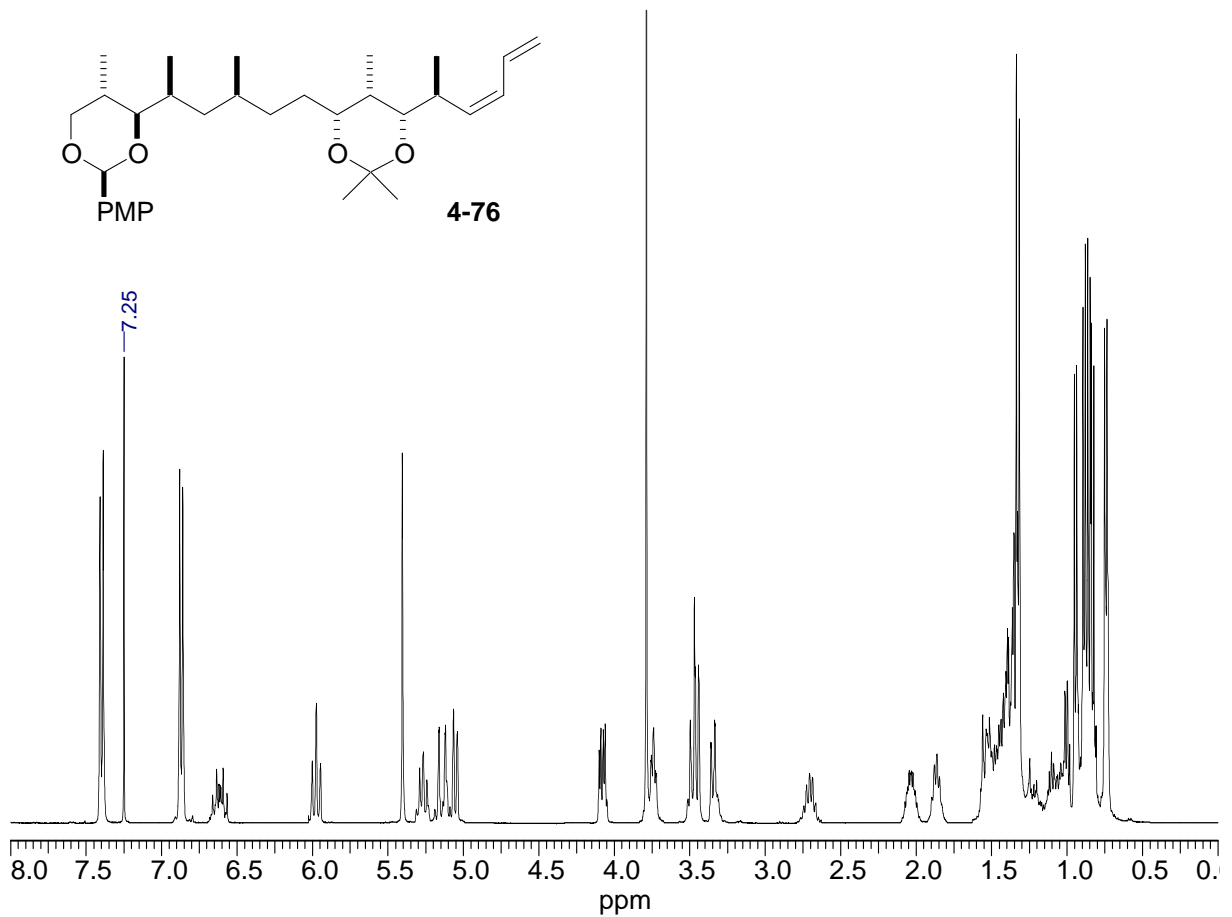


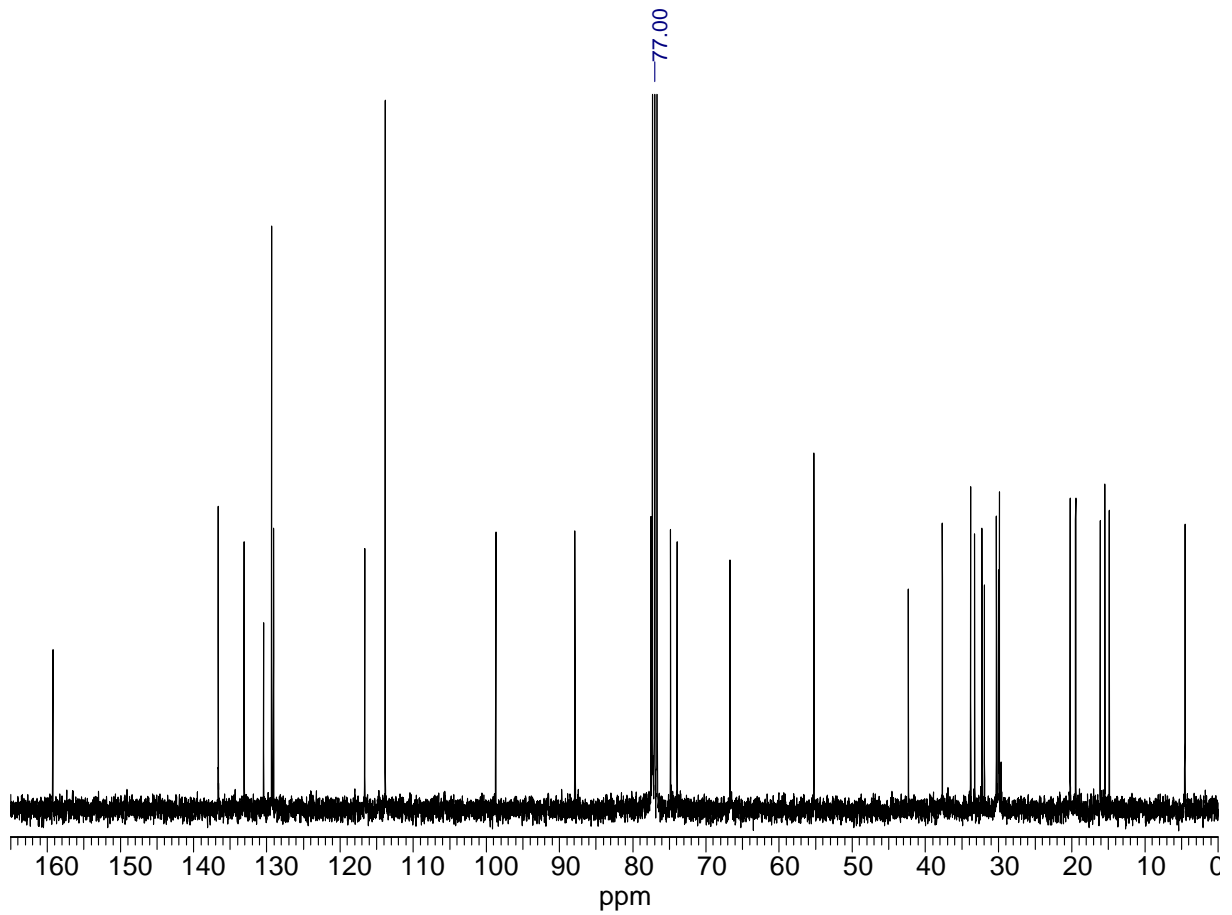
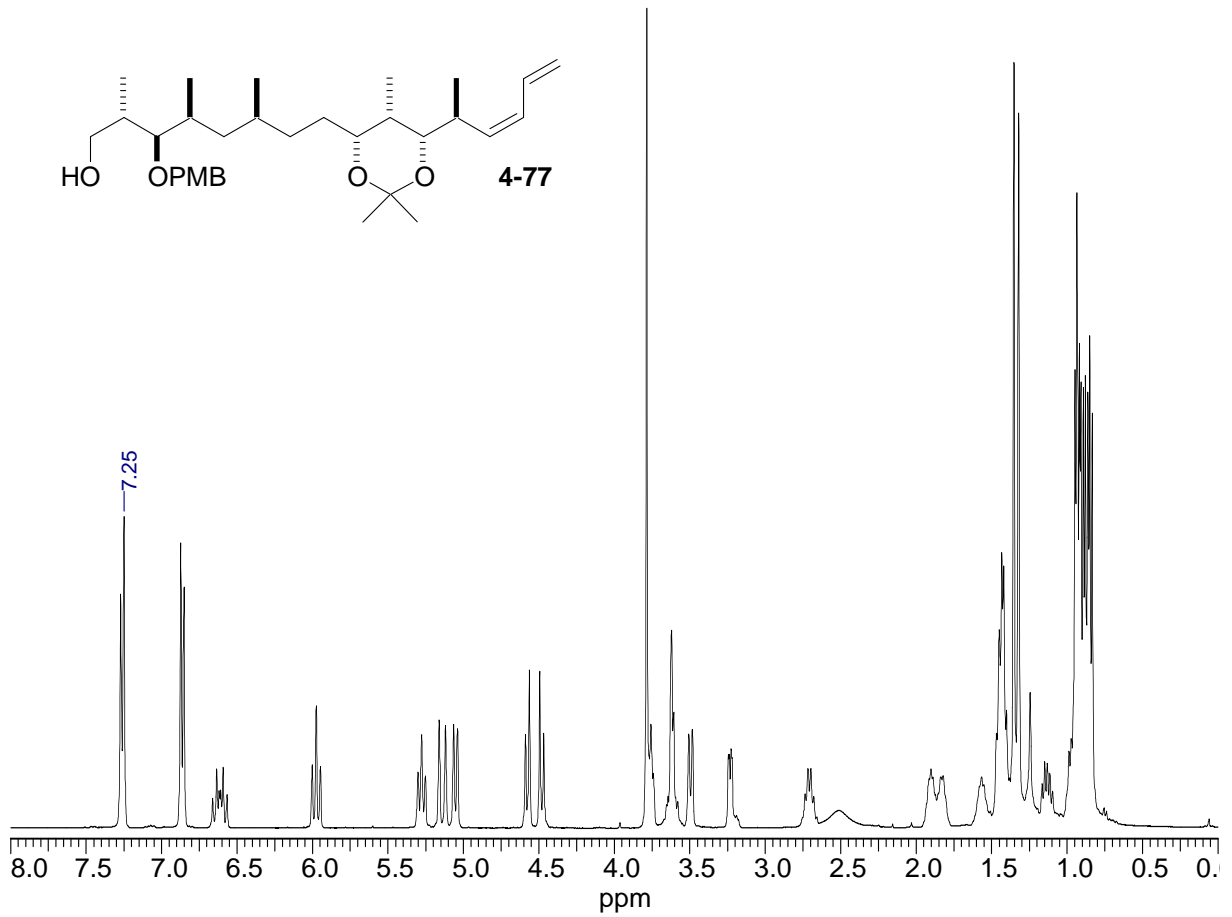
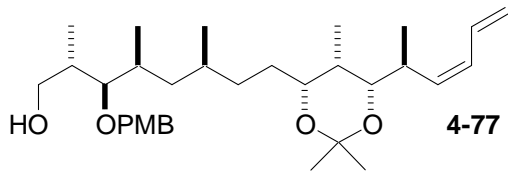


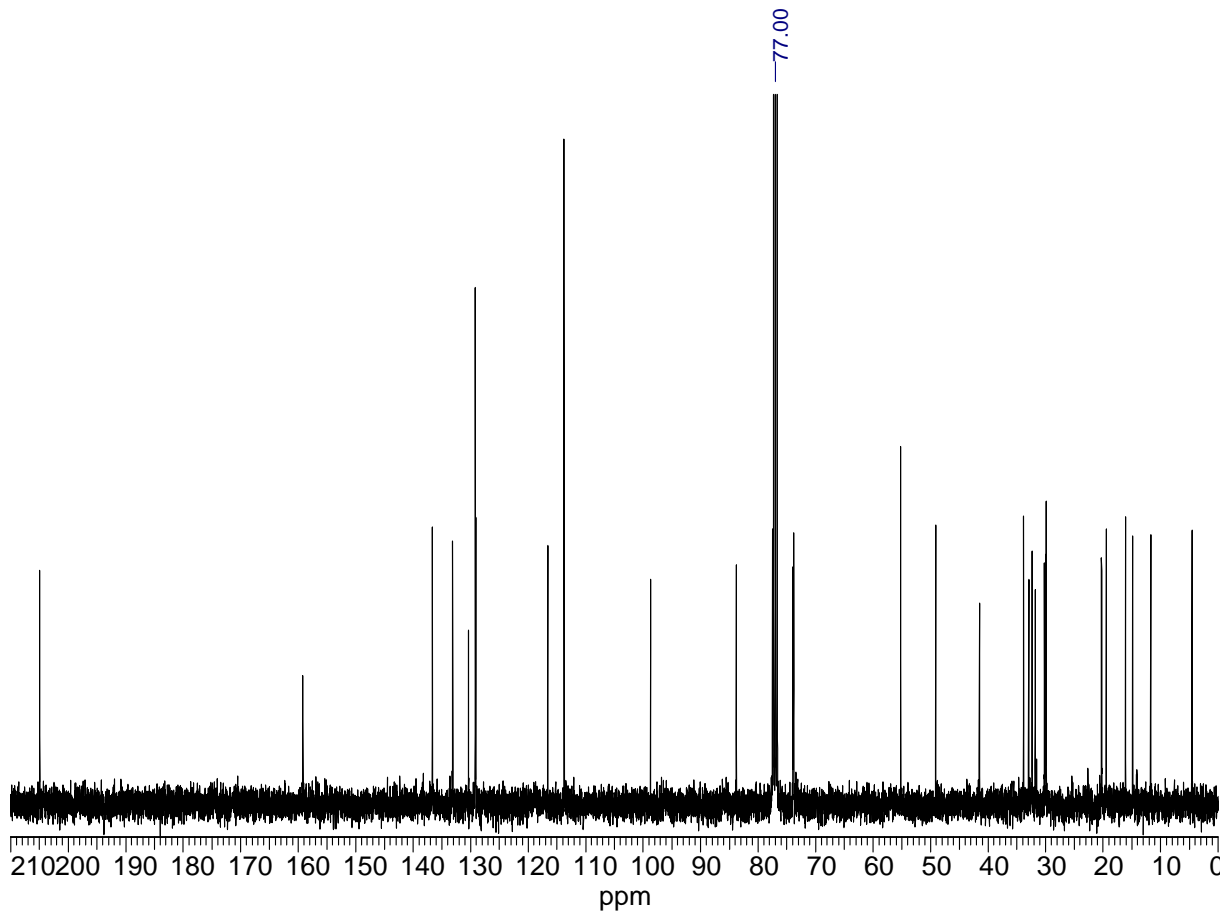
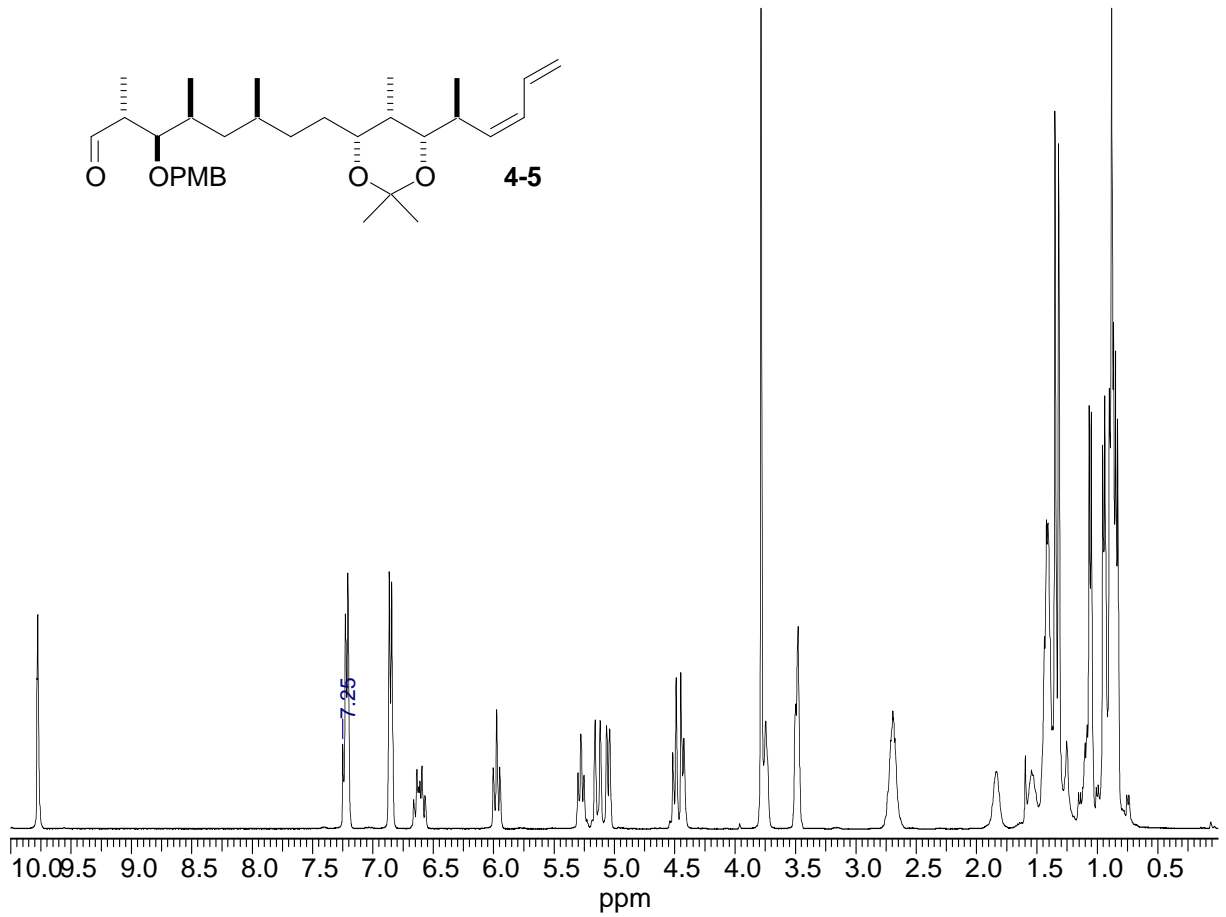
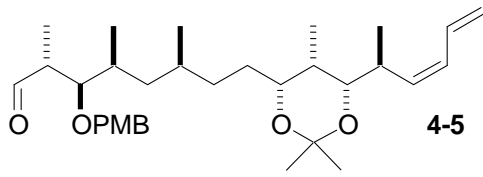


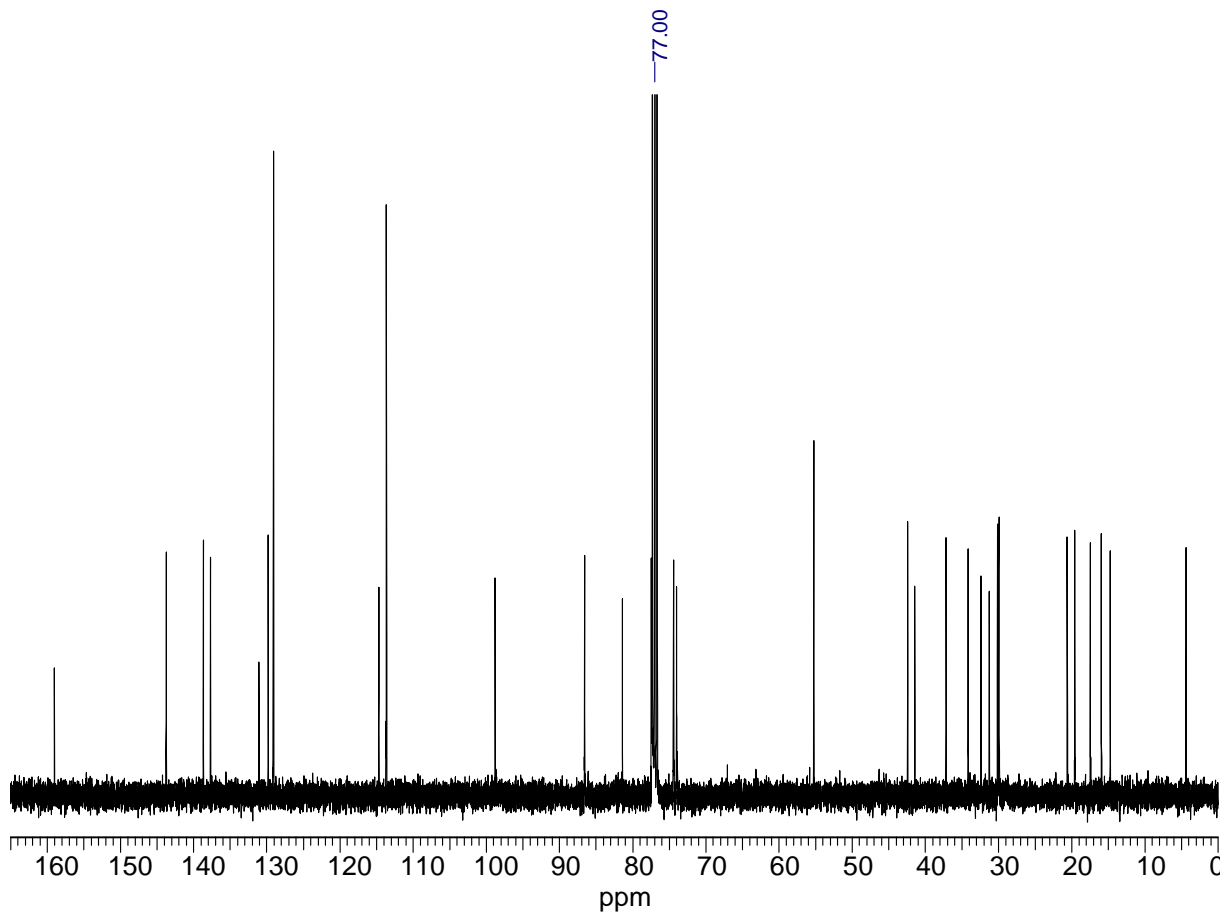
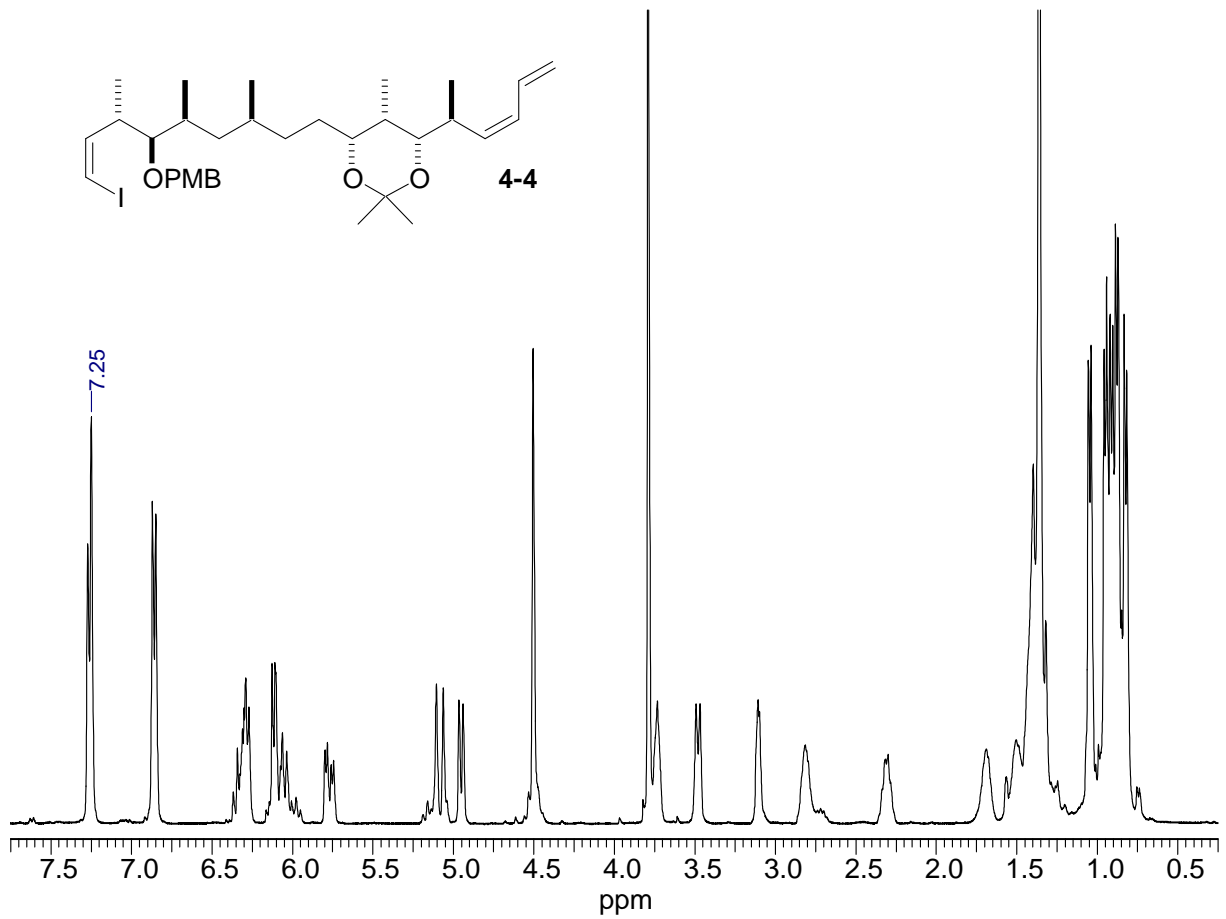
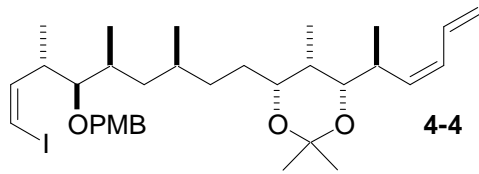


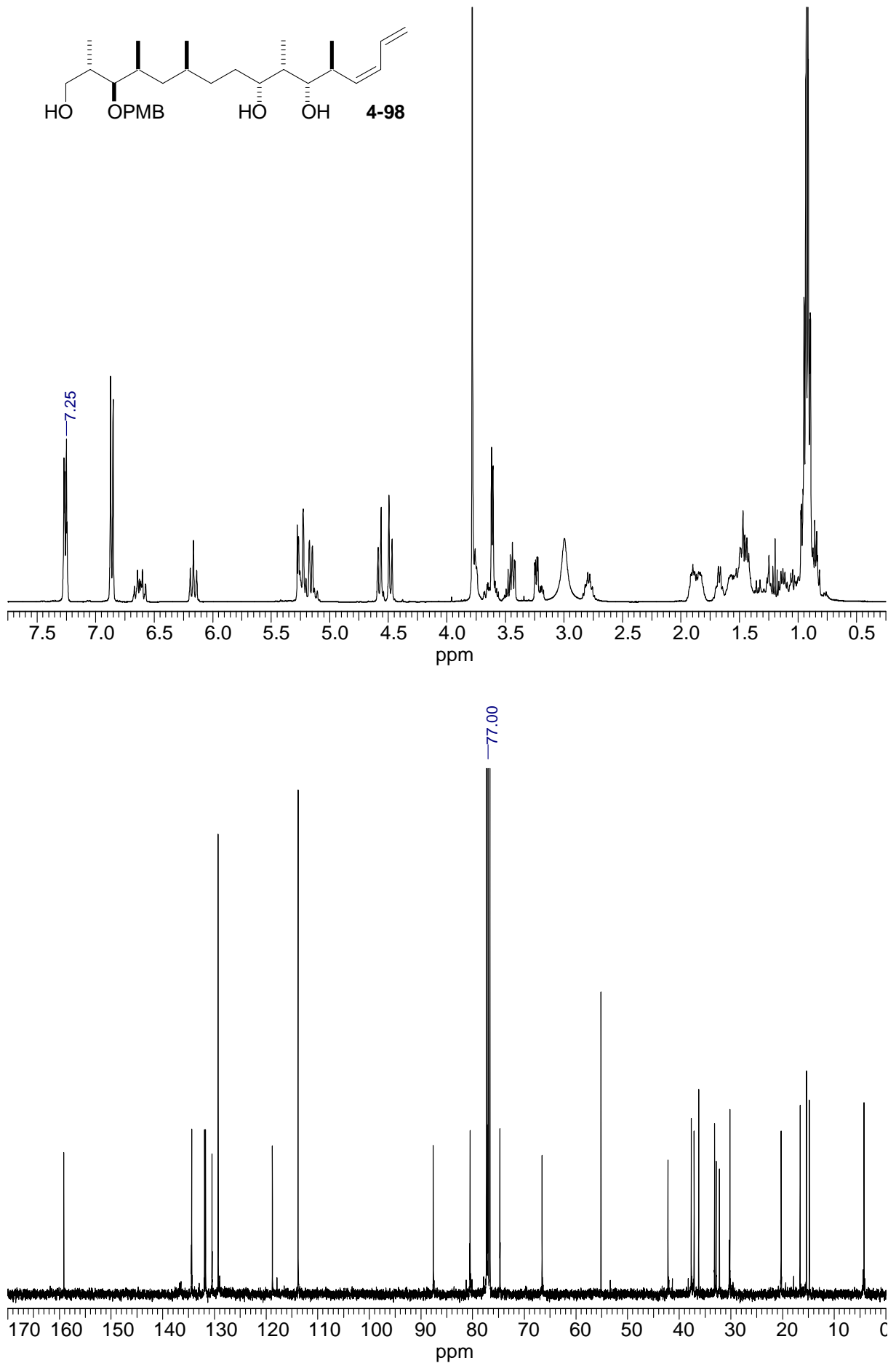


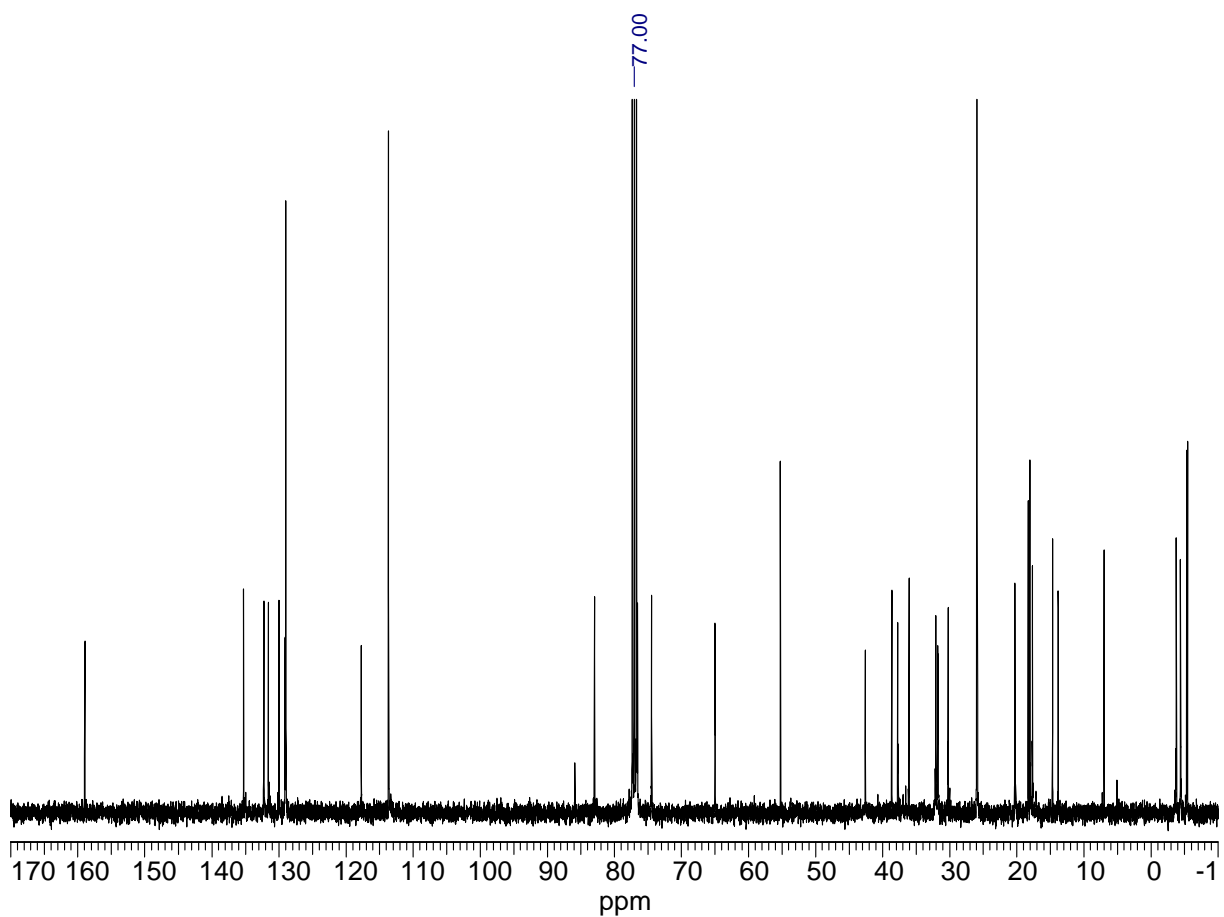
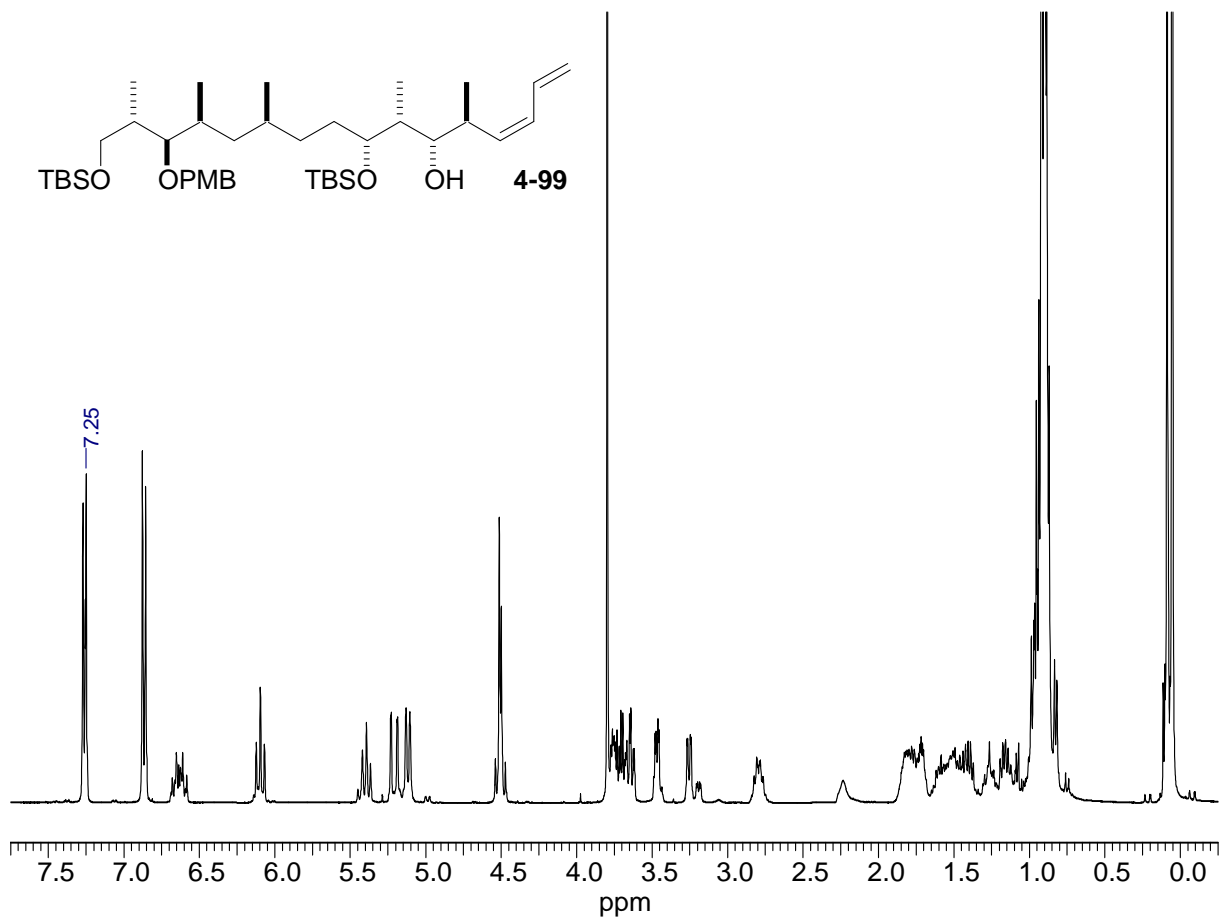




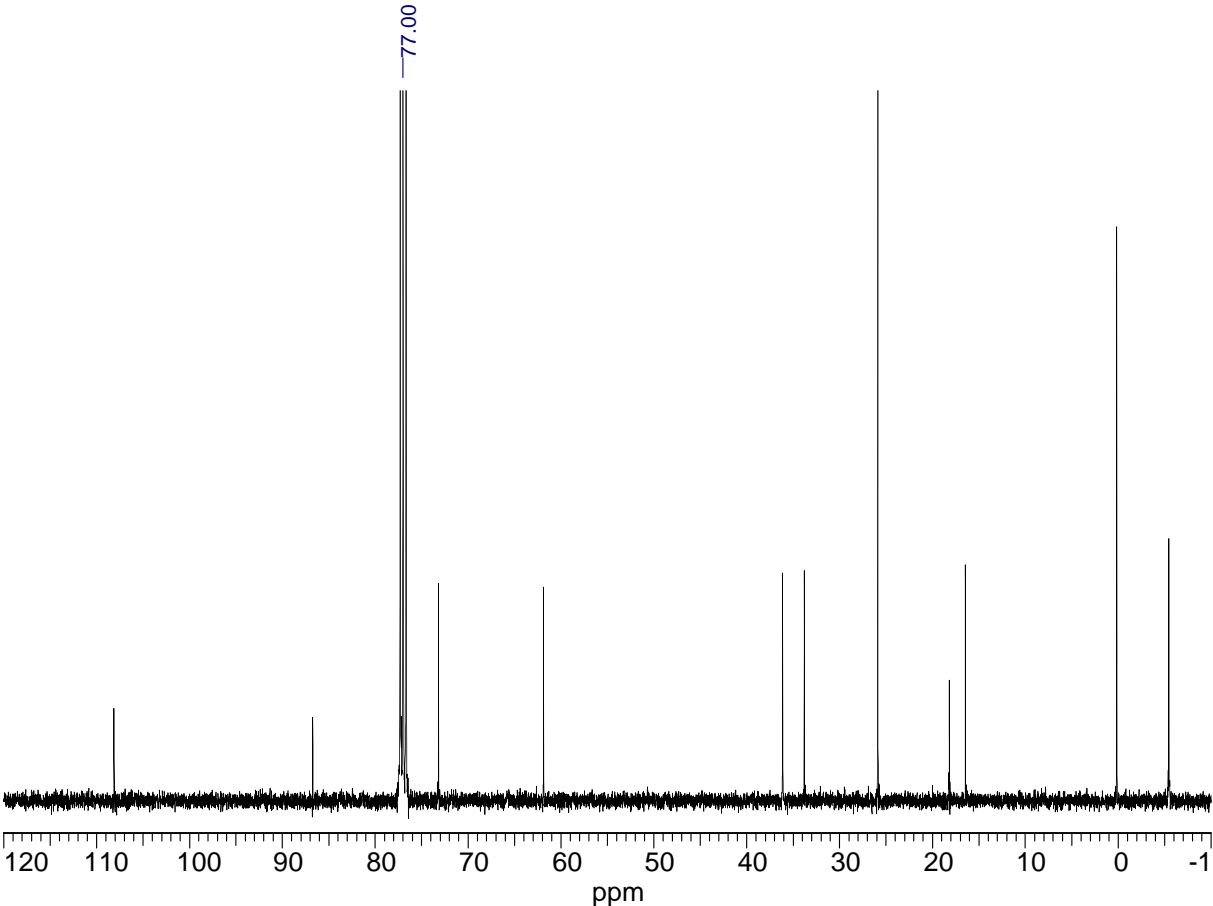
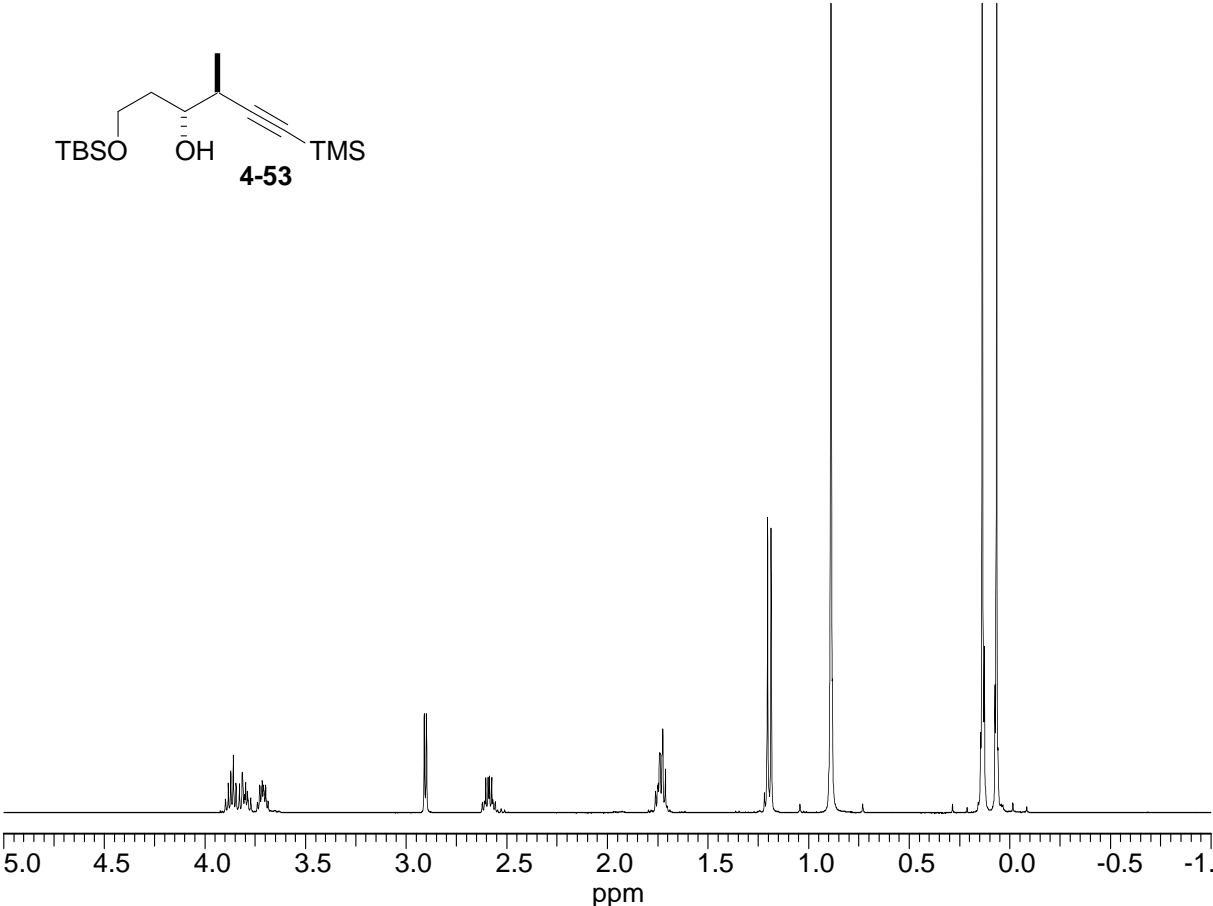
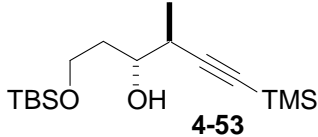


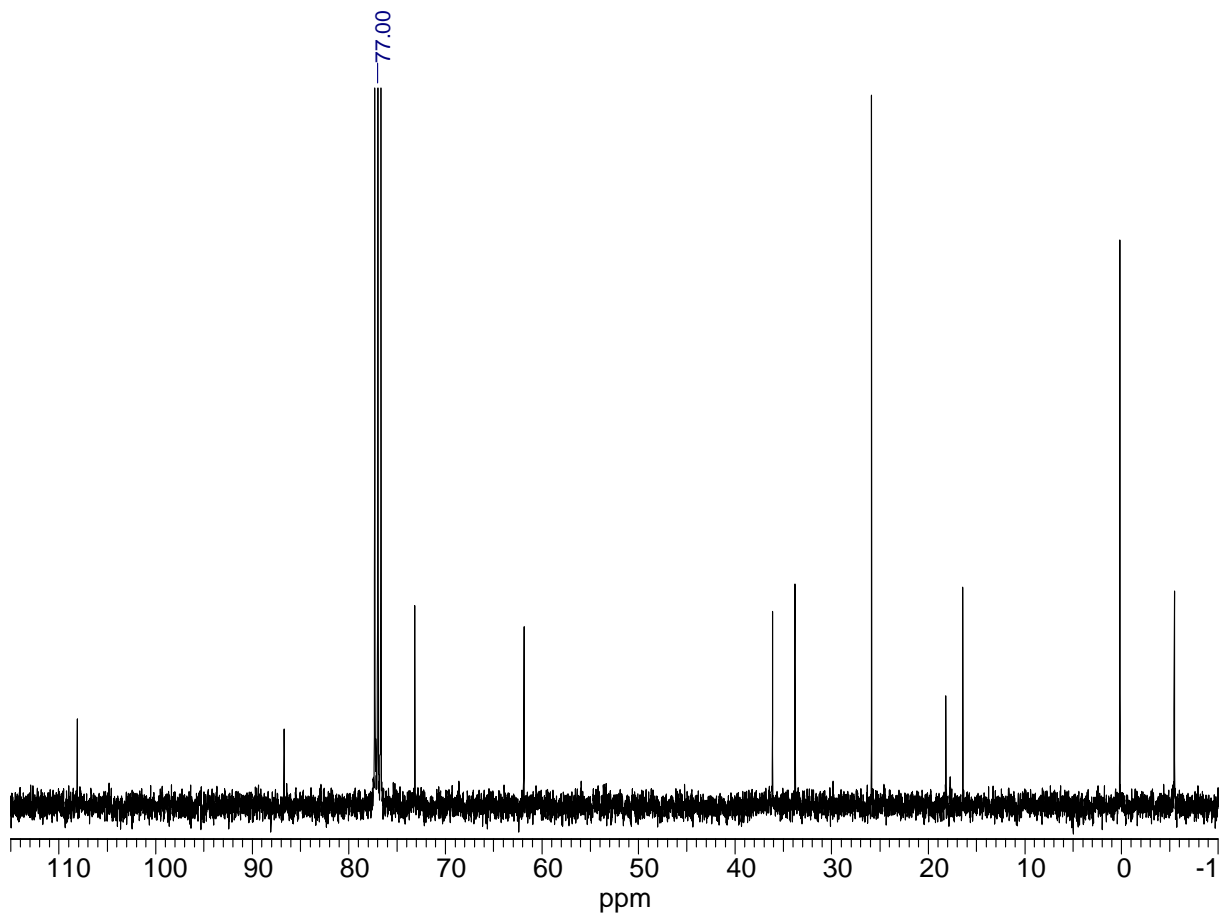
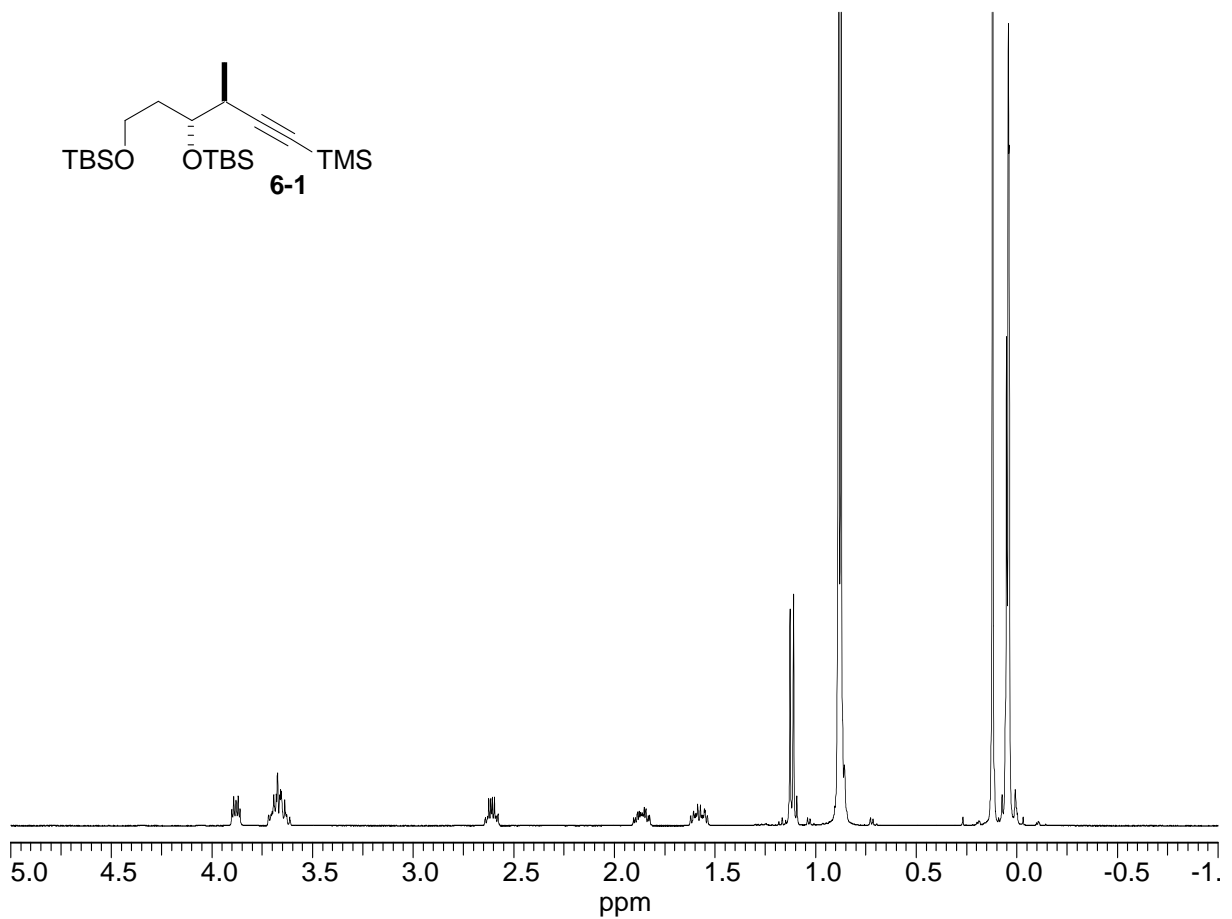


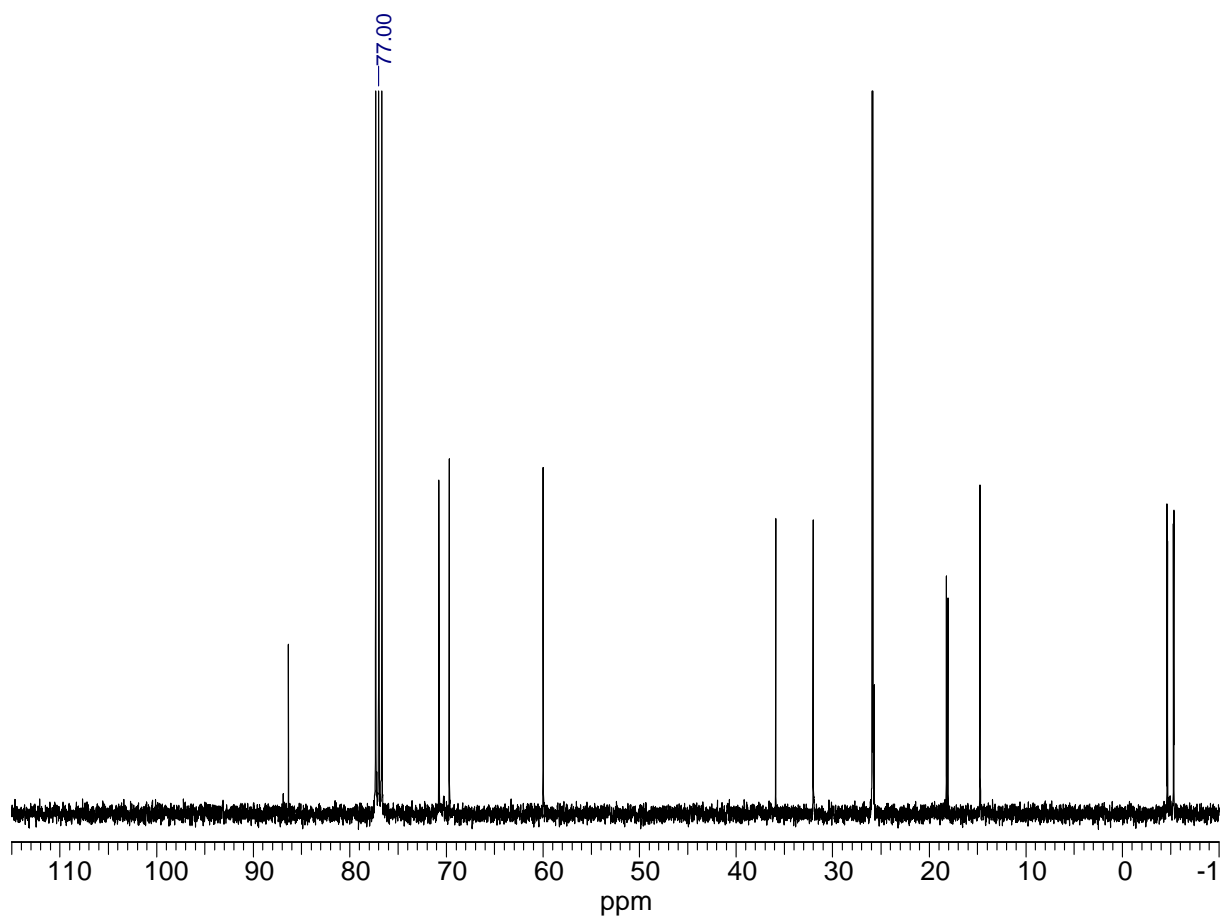
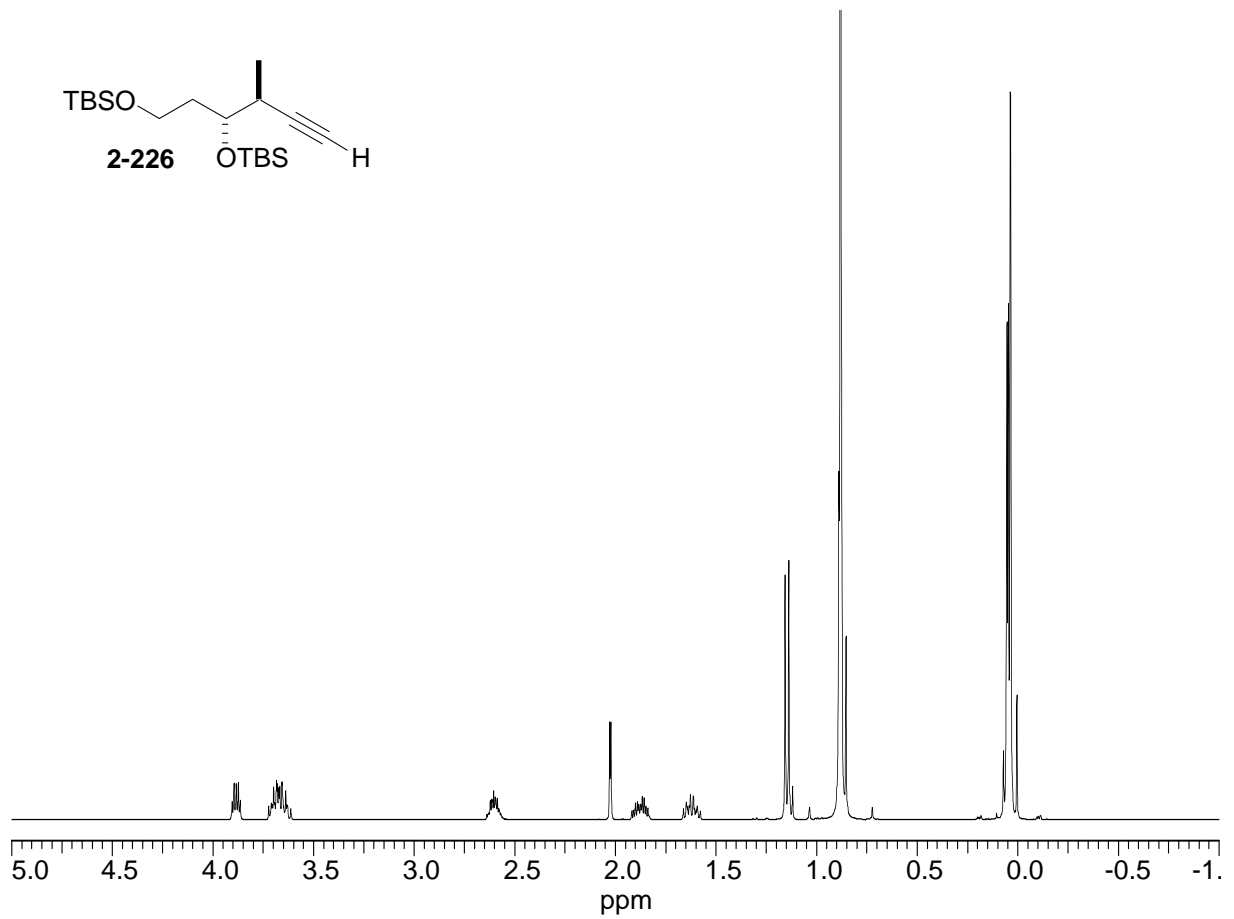
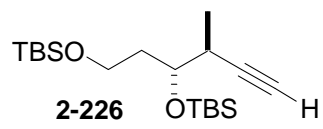


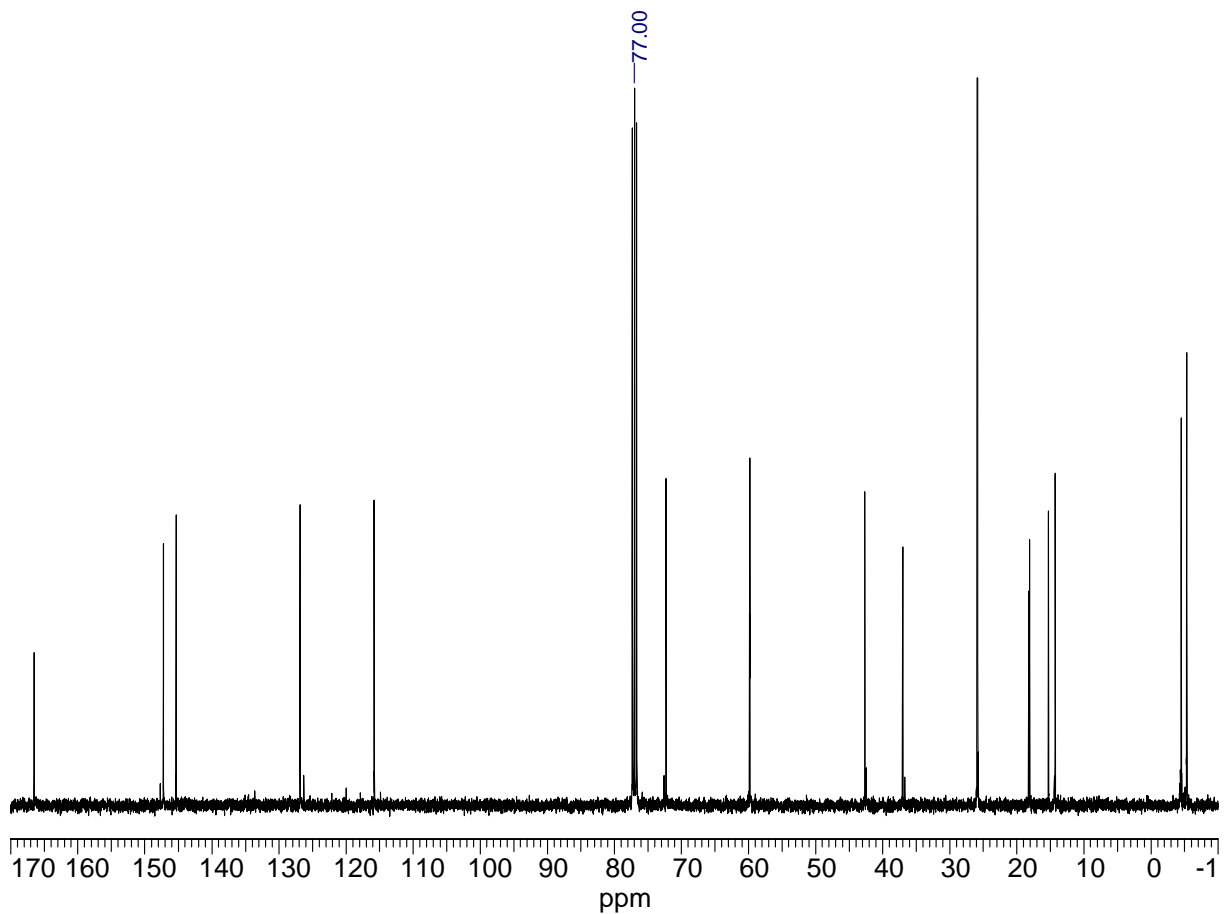
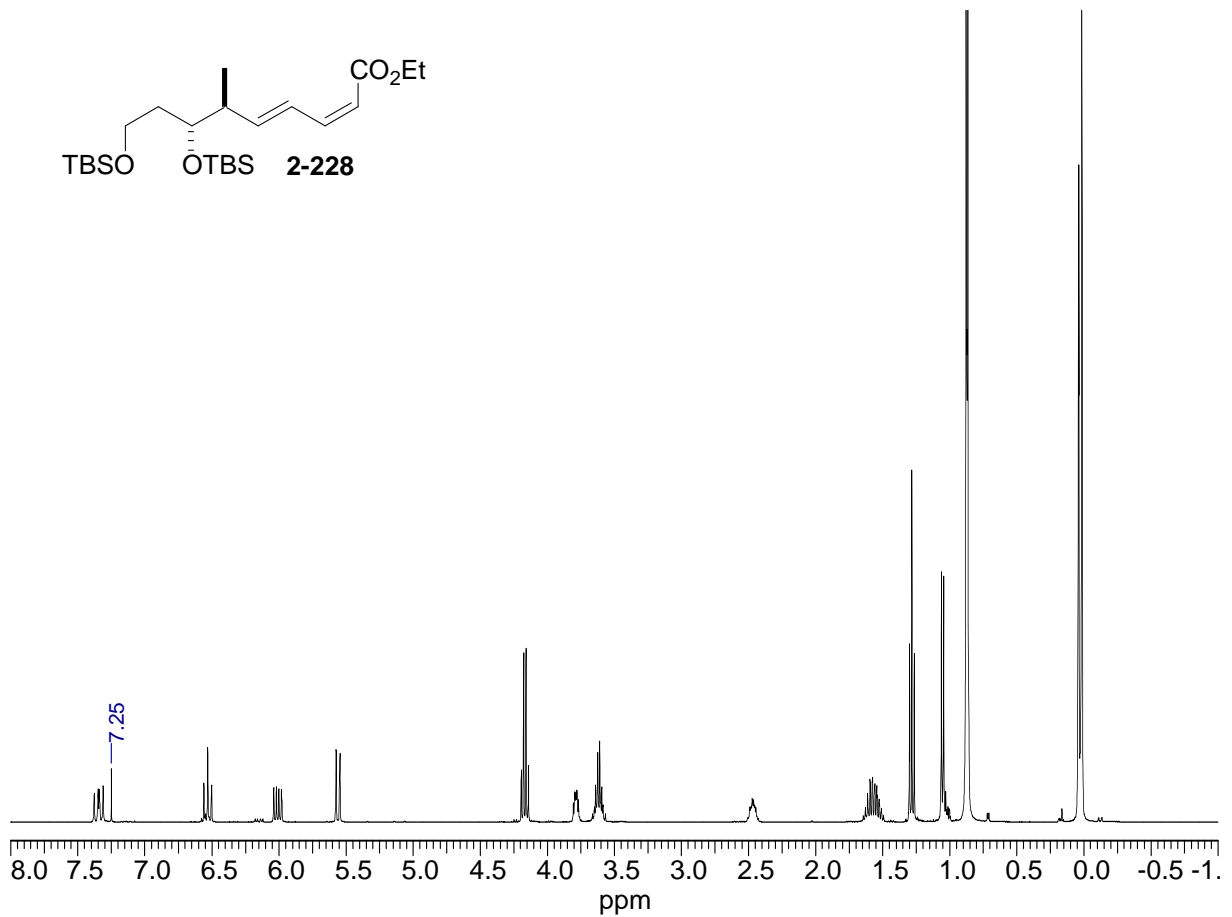
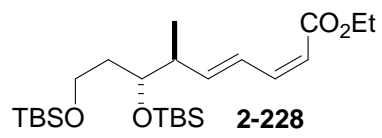


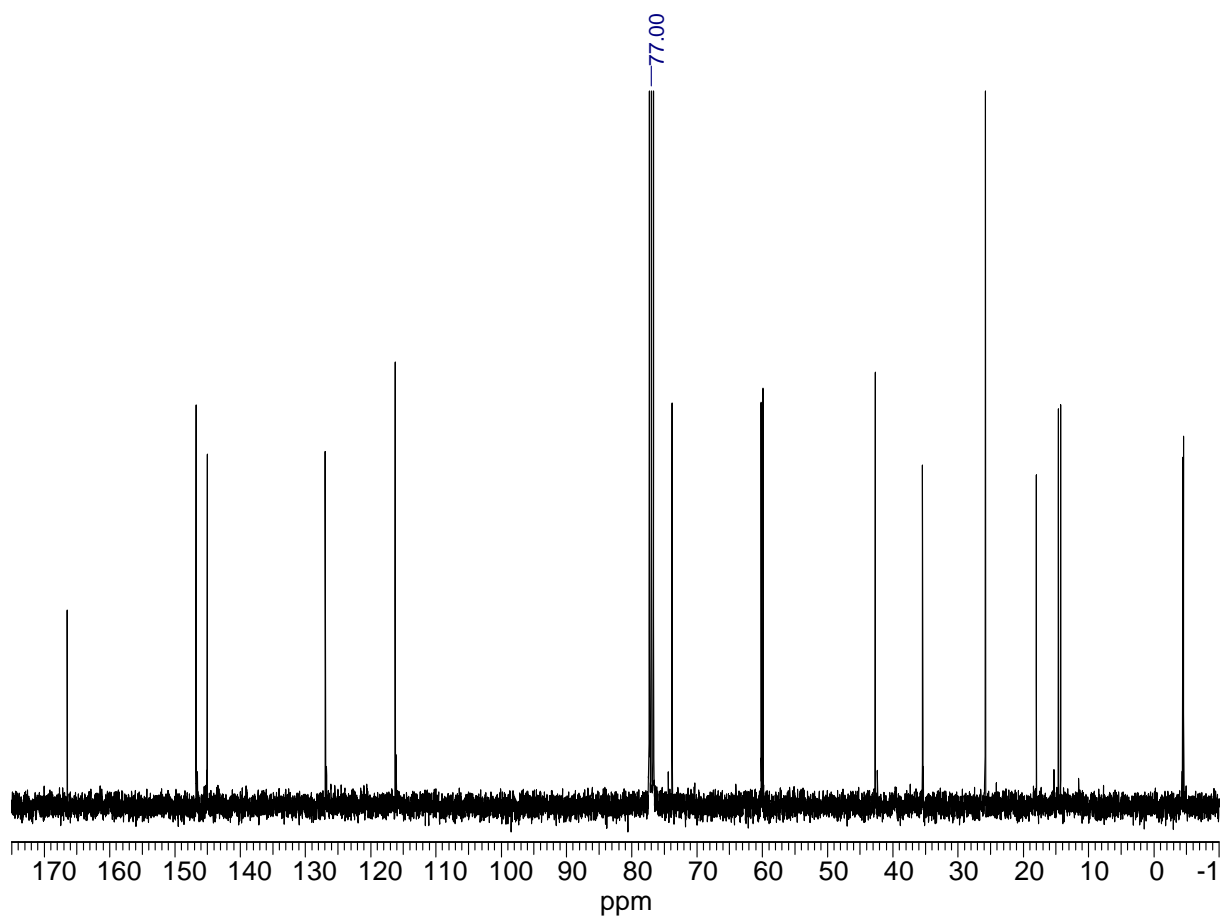
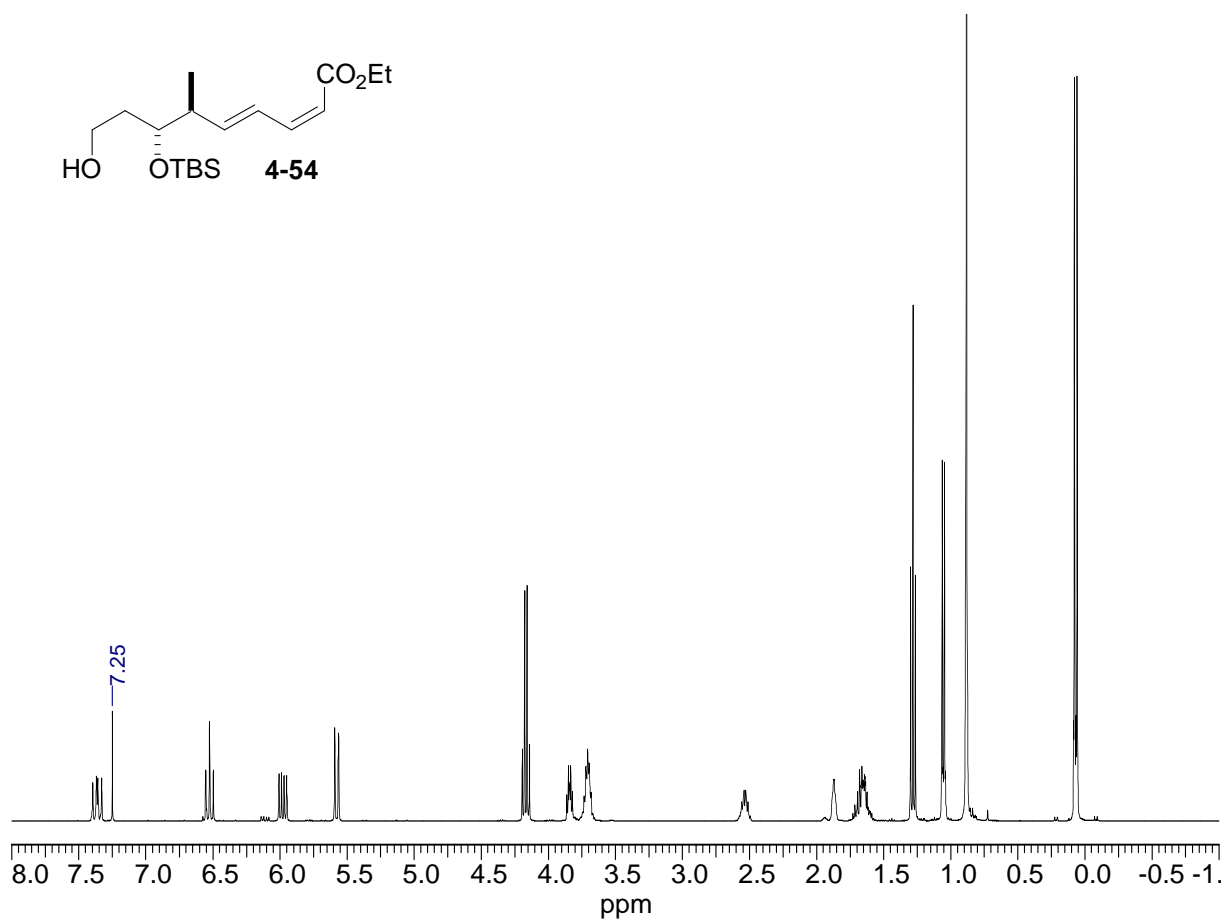
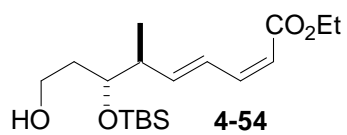


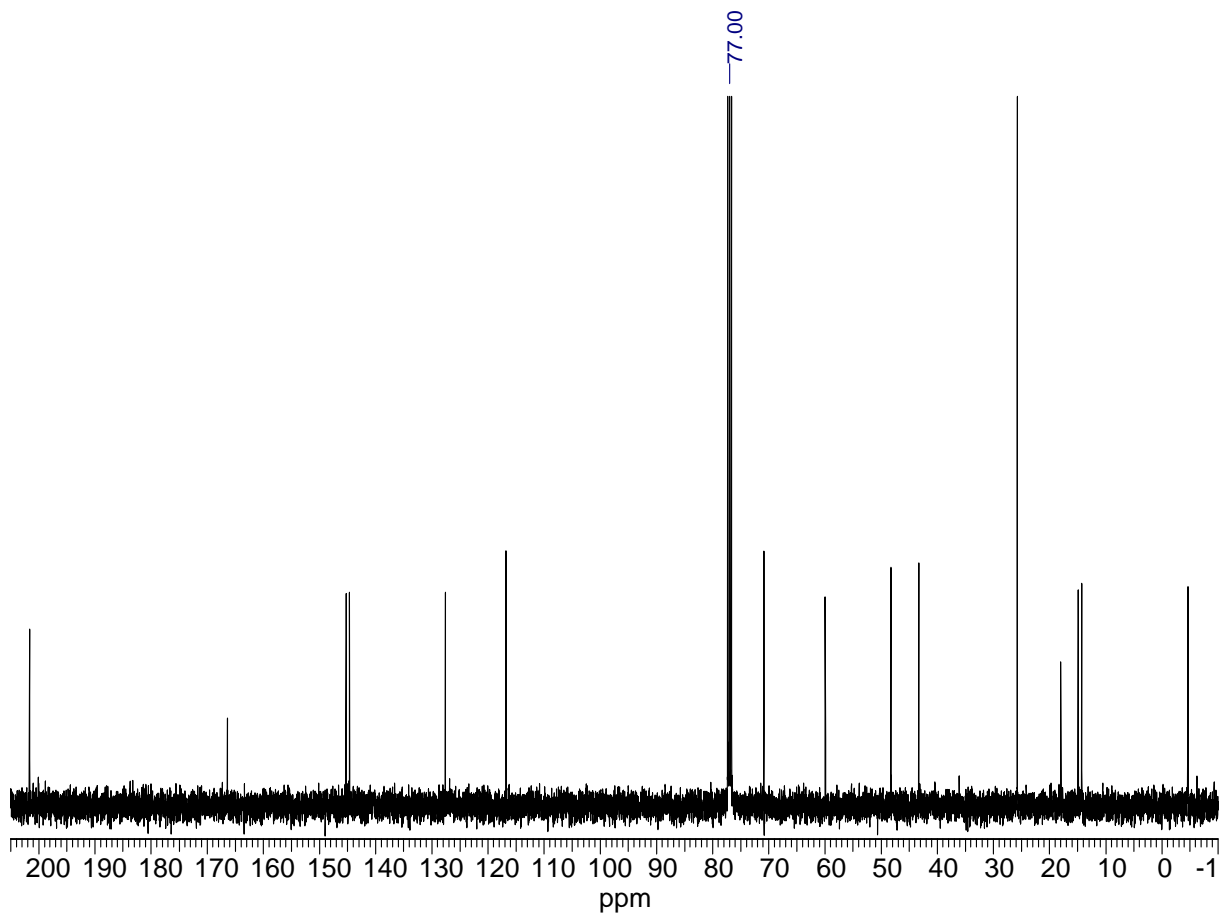
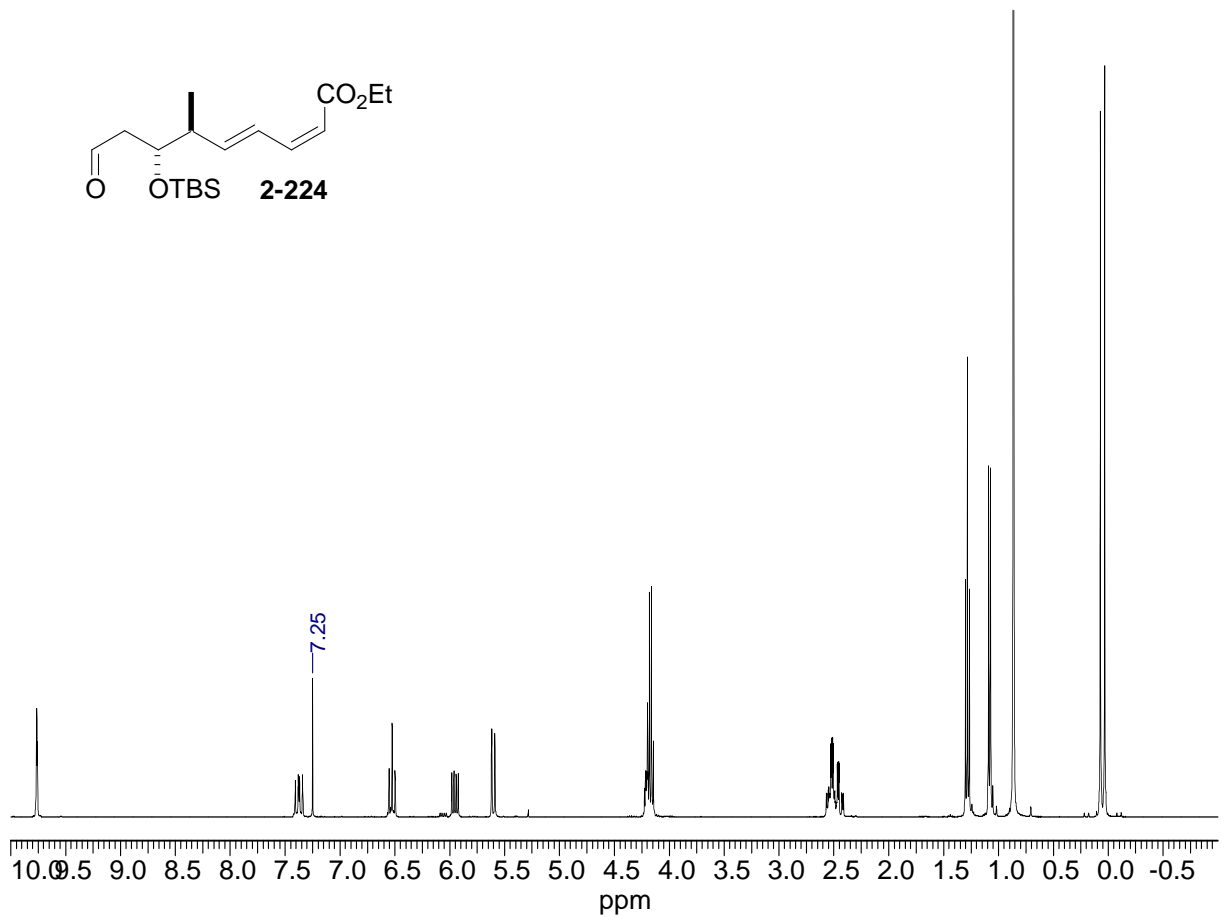
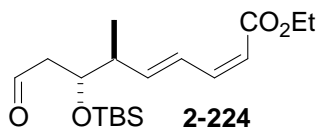


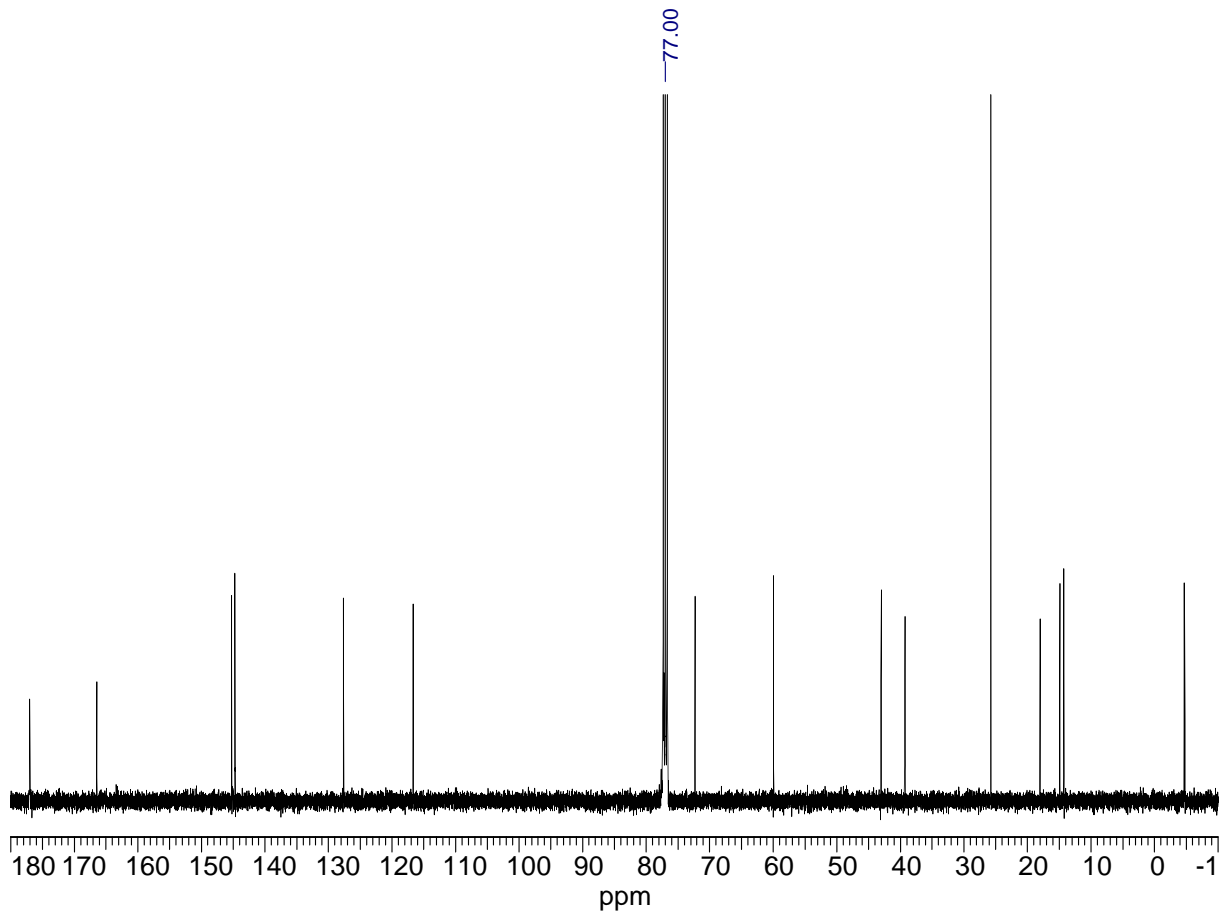
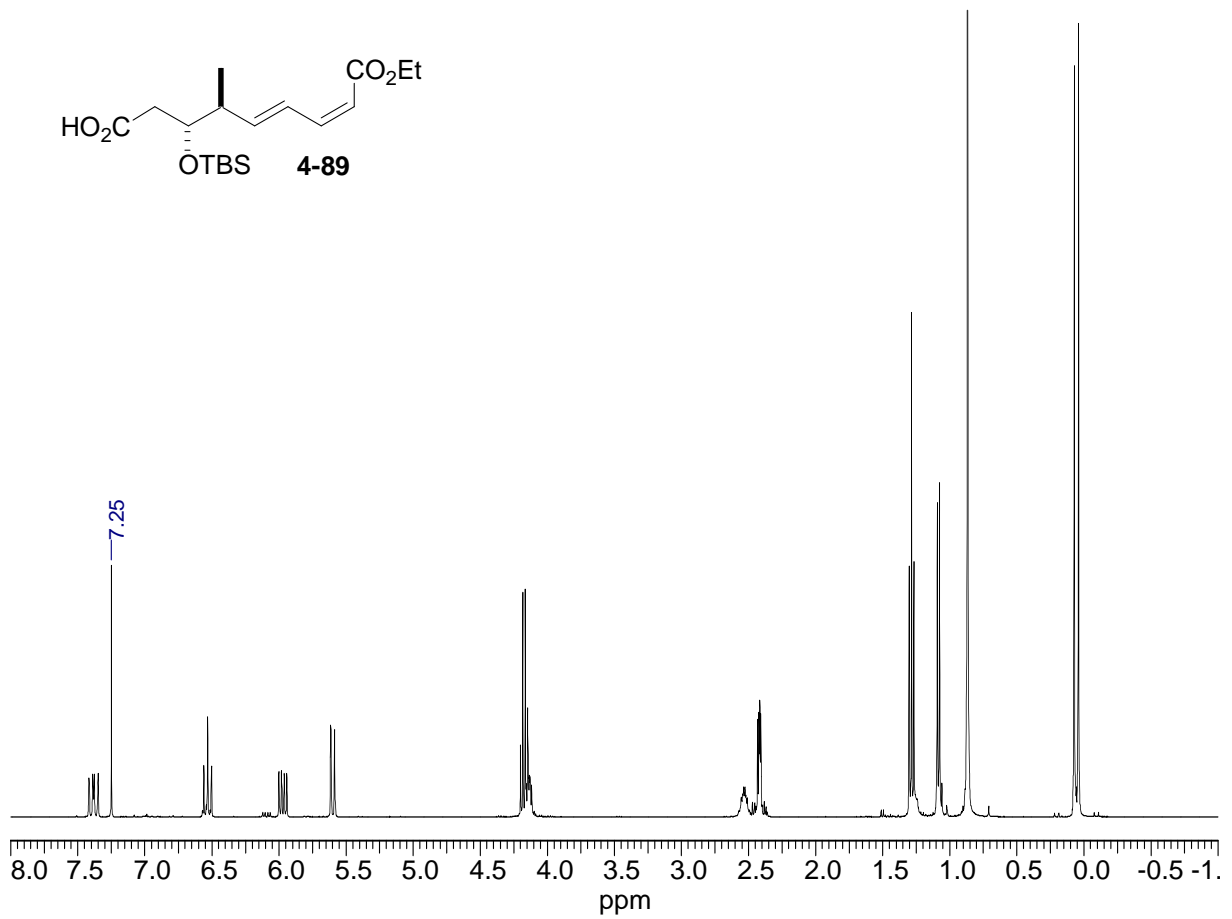
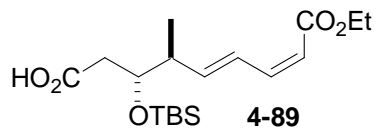


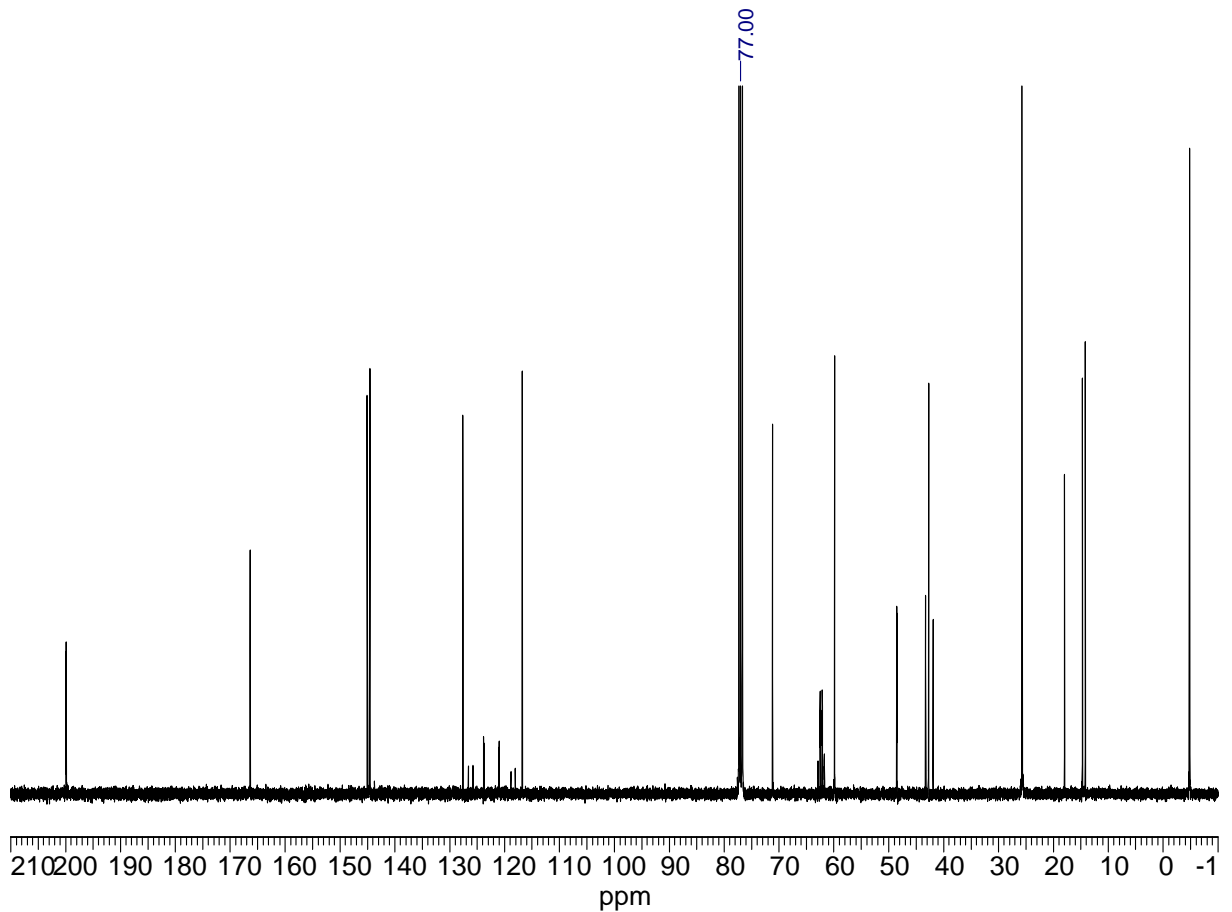
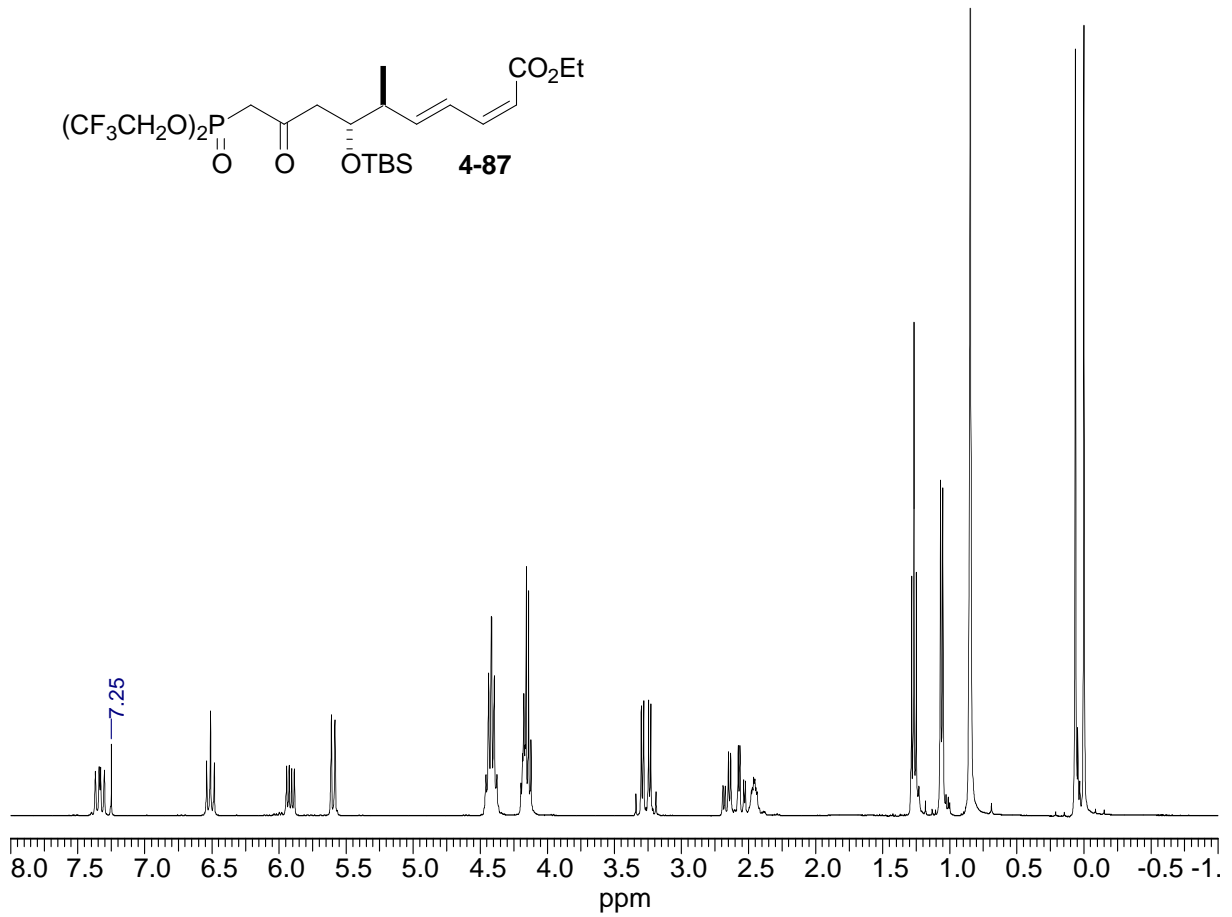
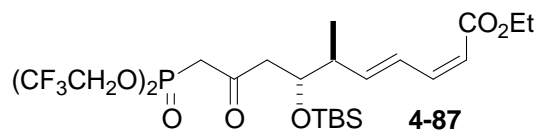




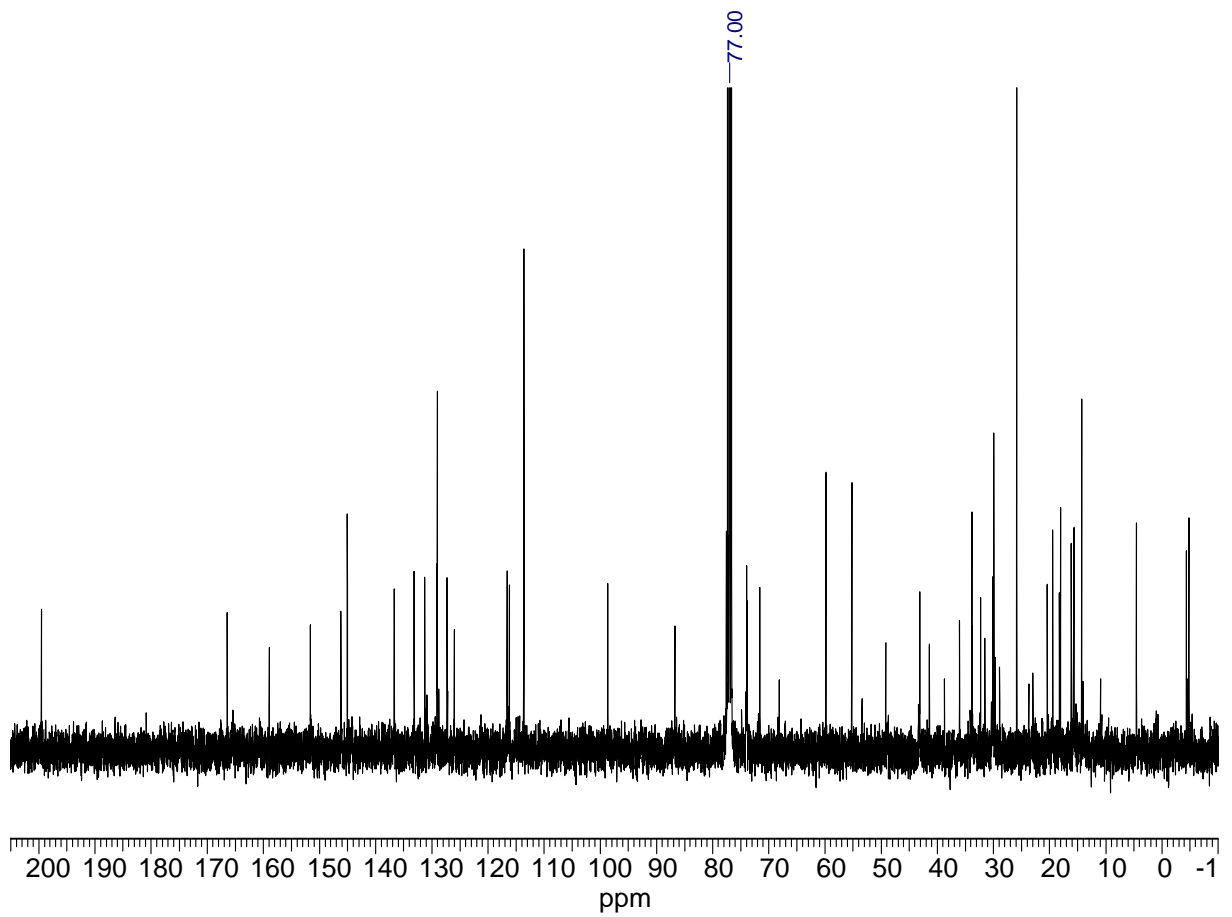
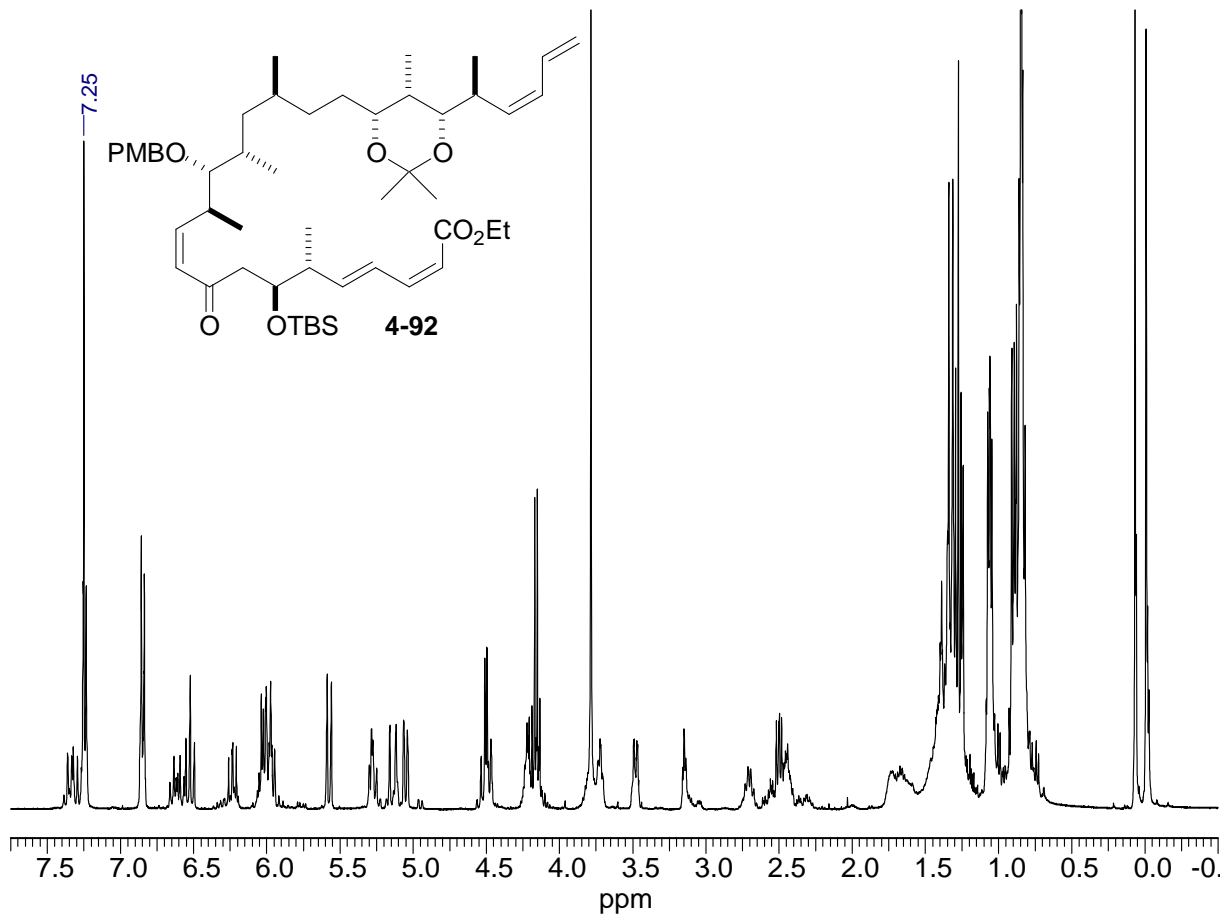


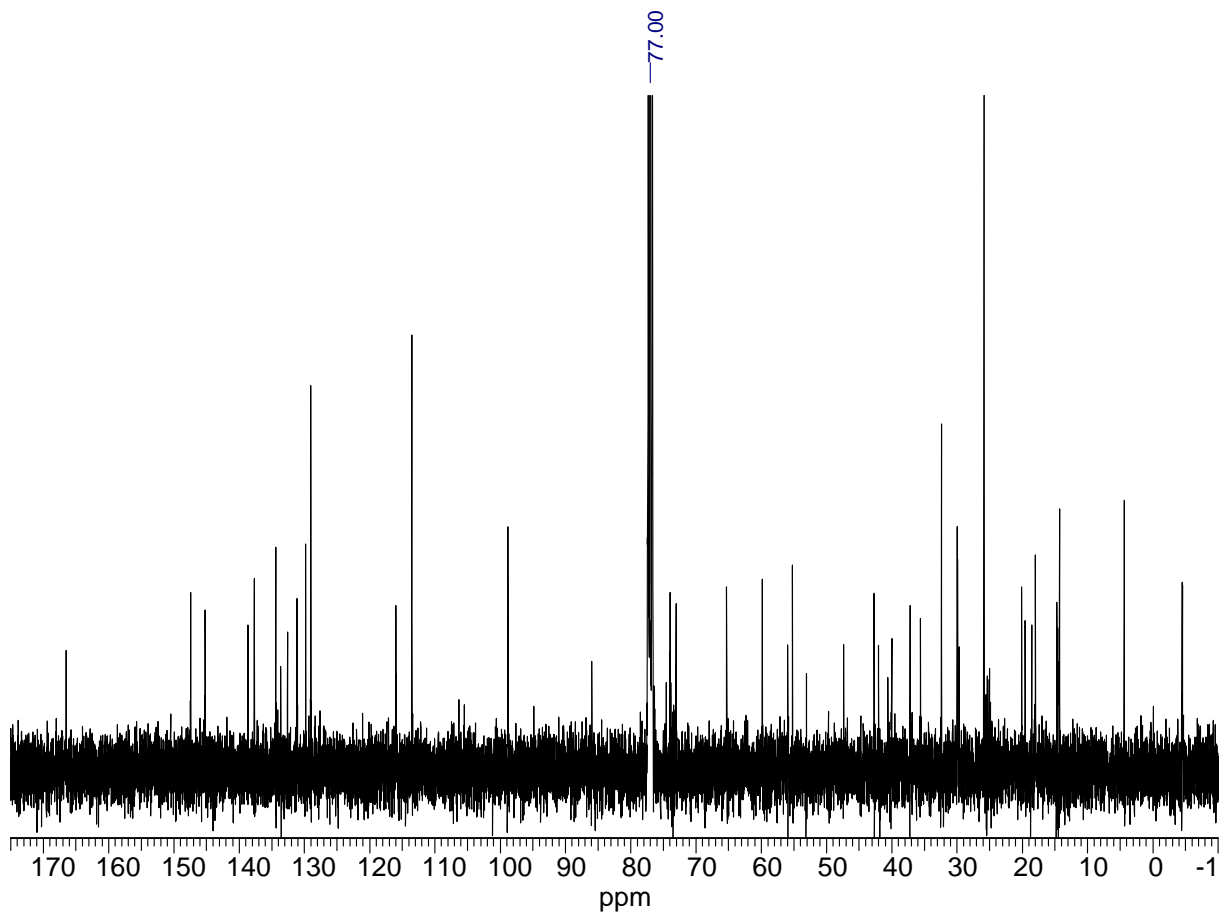
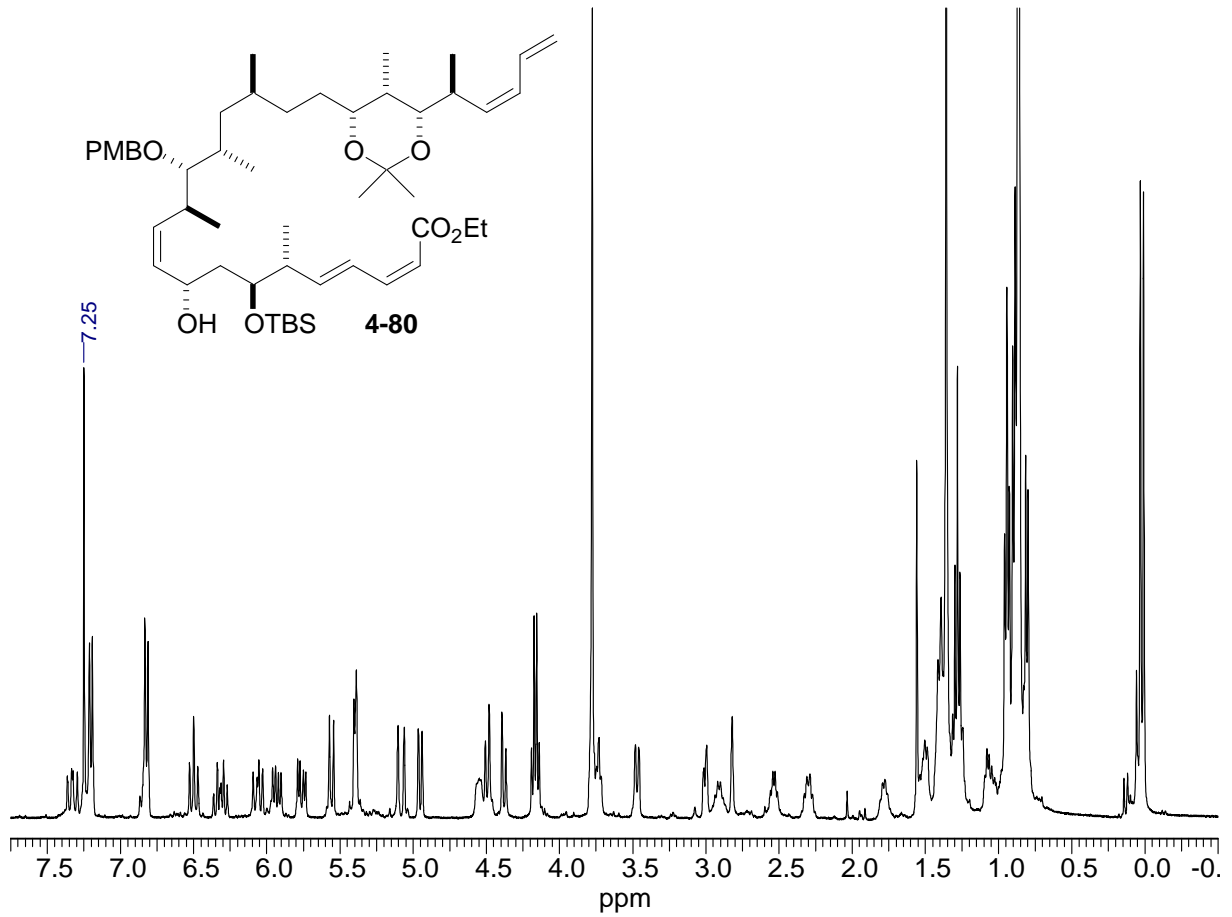












## 8 Literaturverzeichnis

- [1] (a) R. J. Capon, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4, 633-645; (b) G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newman, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3012-3043
- [2] O. Lafont, *Rev. Hist. Pharm.* **2007**, 354, 209-216.
- [3] J. R. Vane, *Nature (London) New Biol.* **1971**, 231, 232-235.
- [4] N. Kuhnert, *Pharm. Unserer Zeit* **2000**, 29, 32-39.
- [5] (a) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1022-1037; (b) D. J. DeVries, M. R. Hall, *Drug Dev. Res.* **1994**, 33, 161-173.
- [6] A. Fleming, *Brit. J. Exp. Pathol.* **1929**, 10, 226-236.
- [7] (a) A. L. Demain, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1999**, 52, 455-463; (b) V. S. Malik, *Biotechnol.* **1986**, 4, 39-68.
- [8] G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1671-1673; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1567-1569.
- [9] (a) G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, F. Gao, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 9, 1111-1112; (b) G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, US Patent No. 5,430,053, **1995**.
- [10] R. A. Isbrucker, J. L. Cummins, S. A. Pomponi, R. E. Longley, A. E. Wright, *Biochem Pharmacol.* **2003**, 66, 75-82.
- [11] I. Paterson, R. Britton, O. Delgado, A. E. Wright, *Chem. Comm.* **2004**, 632-633.
- [12] I. Paterson, R. Britton, O. Delgado, A. Meyer, K. G. Poullennec, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4729-4733; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4629-4633.
- [13] Y. Shin, J.-H. Fournier, Y. Fukui, A. M. Brückner, D. P. Curran, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4734-4737; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4634-4637.
- [14] R. A. Weinberg, *Spektrum der Wissenschaft* **1996**, Spezial 5: Krebsmedizin, 7-15.
- [15] Pressemitteilung Nr. 303 des Statistischen Bundesamtes vom 22.08.2008.
- [16] *Pschyrembel – Klinisches Wörterbuch*, 259. neu bearbeitete Aufl., Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, Berlin **2002**.
- [17] *Krebs in Deutschland 2003 – 2004 - Häufigkeiten und Trends*, 6. überarbeitete Aufl., Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.) Berlin **2008**.
- [18] G. Zubay, *Biochemie*, 4. übersetzte Aufl., McGraw-Hill Int. Ltd. London, **2000**.
- [19] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, *Arzneimittelwirkungen*, 9. erweiterte Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart **2008**.

- [20] U. Creutzig, G. Henze, S. Bielack, R. Herold, P. Kaatsch, J.-H. Klussmann, N. Graf, D. Reinhardt, M. Schrappe, M. Zimmermann, H. Jürgens, *Deutsches Ärzteblatt* **2003**, *100*, 842-852.
- [21] H.-J. Schmoll, K. Höffken, K. Possinger, *Kompendium Internistische Onkologie*, 4. Aufl., Springer Medizin Verlag Heidelberg **2006**.
- [22] C. P. Hickman, L. S. Roberts, A. Larson, H. l'Anson, D. J. Eisenhour, *Zoologie*, 13. aktualisierte Ausgabe, Pearson Education Deutschland GmbH **2008**, 81-95.
- [23] U. Welsch, *Sobotta – Lehrbuch Histologie*, 2. Aufl., Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag **2006**, 63-81.
- [24] B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie*, 3. vollständig überarbeitete Aufl., Wiley VCH Verlag GmbH **2005**.
- [25] (a) A. L. Risinger, F. J. Giles, S. L. Mooberry, *Cancer Treatment Rev.* **2009**, *35*, 255-261; (b) R. J. Toso, M. A. Jordan, K. W. Farrell, B. Matsumoto, L. Wilson, *Biochemistry* **1993**, *32*, 1285-1293; (c) T. Okouneva, B. T. Hill, L. Wilson, M. A. Jordan, *Mol. Cancer Ther.* **2003**, *2*, 427-36.
- [26] (a) E. Leistner, *Pharm. Unserer Zeit* **2005**, *34*, 98-103; (b) V. Bartsch, *Pharm. Unserer Zeit* **2005**, *34*, 104-108.
- [27] (a) C. Elie-Caille, F. Severin, J. Helenius, *Curr. Biol.* **2007**, *17*, 1765-1770; (b) J. Kelling, K. Sullivan, L. Wilson, M. A. Jordan, *Cancer Res.* **2003**, *63*, 2794-2801.
- [28] (a) G. D. Leonard, T. Fojo, S. E. Bates, *Oncologist* **2003**, *8*, 411-424; (b) J.-F. Chiou, J.-A. Liang, W.-H. Hsu, J.-J. Wang, S.-T. Ho, A. Kao, *Lung* **2003**, *181*, 267-273.
- [29] (a) L. A. Martello, H. M. McDaid, D. L. Regl, C.-P. H. Yang, D. Meng, T. R. R. Pettus, M. D. Kaufman, H. Arimoto, S. J. Danishefsky, A. B. Smith III, S. B. Horwitz, *Clin. Cancer Res.* **2000**, *6*, 1978-1987; (b) G. S. Huang, L. Lopez-Barcons, B. S. Freeze, A. B. Smith III, G. L. Goldberg, S. B. Horwitz, H. M. McDaid, *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 298-304.
- [30] A. Mita, A. C. Lockhart, T.-L. Chen, K. Bochinski, J. Curtright, W. Cooper, L. Hammond, M. Rothenberg, E. Rowinsky, S. Sharma, *J. Clin. Oncol.* **2004**, *22*, 2025.
- [31] C. Madiraju, M. C. Edler, E. Hamel, B. S. Raccor, R. Balachandran, G. Zhu, K. A. Guiliano, A. Vogt, Y. Shin, J.-H. Fournier, Y. Fukui, A. M. Brückner, D. P. Curran, B. W. Day, *Biochem.* **2005**, *44*, 15053-15063.
- [32] W.-H. Jung, C. Harrison, Y. Shin, J.-H. Fournier, R. Balachandran, B. S. Raccor, R. P. Sikorski, A. Vogt, D. P. Curran, B. W. Day, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2951-2966.

- [33] B. S. Raccor, A. Vogt, R. P. Sikorski, C. Madiraju, R. Balachandran, K. Montgomery, Y. Shin, Y. Fukui, W.-H. Jung, D. P. Curran, B. W. Day, *Mol. Pharm.* **2008**, *73*, 718-726.
- [34] (a) J. L. Eiseman, L. Bai, W.-H. Jung, G. Moura-Letts, B. W. Day, D. P. Curran, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6650-6653, (b) Y. Fukui, A. M. Brückner, Y. Shin, R. Balachandran, B. W. Day, D. P. Curran, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 301-304; (c) Y. Shin, J.-H. Fournier, R. Balachandran, C. Mariraju, B. S. Raccor, G. Zhu, M. C. Edler, E. Hamel, B. W. Day, D. P. Curran, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2873-2876.
- [35] A. B. Smith III, B. S. Freeze, M. J. LaMarche, T. Hirose, I. Brouard, M. Xian, K. F. Sundermann, S. J. Shaw, M. A. Burlingame, S. B. Horwitz, D. C. Myles, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 315-318.
- [36] (a) I. Paterson, N. M. Gardner, E. Guzmán, A. E. Wright, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6268-6272, (b) I. Paterson, N. M. Gardner, K. G. Poullenc, A. E. Wright, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 364-369.
- [37] (a) I. Paterson, I. Lyothier, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4933-4936; (b) I. Paterson, O. Delgado, G. J. Florence, I. Lyothier, M. O'Brien, J. P. Scott, N. Sereinig, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 150-160; (c) I. Paterson, I. Lyothier, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5494-5507.
- [38] (a) I. Paterson, O. Delgado, G. J. Florence, I. Lyothier, J. P. Scott, N. Sereinig, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 35-38; (b) I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 385-388; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 377-380; (c) I. Paterson, G. J. Florence, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6935-6939.
- [39] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
- [40] (a) O. Mitsunobu, M. Wada, T. Sano, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 679-680; (b) P. J. Garegg, B. Samuelson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1980**, *12*, 2866-2869.
- [41] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinsty, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511.
- [42] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [43] (a) Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-3181; (b) K. Kimura, H. Nozaki, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1037-2040; (c) K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281-5284; (d) H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646.
- [44] D. J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784.
- [45] (a) L. Horner, H. M. R. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499-2505; (b) W. S. Wadsworth jr., W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.

- [46] W. S. Mahoney, D. M. Brestenesky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 291-293.
- [47] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405-4408.
- [48] H. C. Brown, K. S. Bhat, R. S. Randad, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1570-1576.
- [49] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7408-7410.
- [50] A. Devos, J. Remion, A. M. Frisque-Hesbain, A. Colens, L. Ghosez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 24, 1180-1181.
- [51] G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2478-2479.
- [52] D. Crichter, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9107-9110.
- [53] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989-1993.
- [54] J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2226-2227.
- [55] (a) D. P. Curran, T. Furukawa, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2233-2235; (b) Y. Shin, N. Choy, T. R. Turner, R. Balachandran, C. Madiraju, D. P. Curran, B. W. Day, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4443-4446.
- [56] A. B. Smith III, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, M. D. Kaufmann, Y. Qiu, H. Arimoto, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8654-8664.
- [57] (a) K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651-1660; (b) A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480-2482.
- [58] J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, 68, 77-82; *Org. Synth.* **1993**, Coll. Vol. 8, 528-533.
- [59] (a) R. D. Walkup, R. R. Kane, P. D. Boatman jr., R. T. Cunningham, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7587-7590; (b) R. D. Walkup, J. D. Kahl, R. R. Kane, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9113-9116.
- [60] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 36, 3769-3772.
- [61] (a) P. Phukan, S. Sasmal, M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 9, 1733-1740; (b) M. B. Andrus, A. B. Argade, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5049-5052.
- [62] (a) G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44-57; (b) G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, 87, 1318-1330.
- [63] K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8738-8739.
- [64] (a) H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 446-450; (b) H. Lindlar, R. Dubuis, *Org. Synth.* **1966**, 46, 89-91; *Org. Synth* **1973**, Coll. Vol. 5, 880-882.
- [65] G. W. O'Neil, A. J. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5340-5341.

- [66] C. O. Kangani, A. M. Brückner, D. P. Curran, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 379-382.
- [67] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1* (6), 953-956.
- [68] G. W. O'Neil, A. J. Phillips, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4253-4256.
- [69] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.
- [70] D. R. Williams, P. A. Jass, H. L. A. Tse, R. D. Gaston, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4552-4554.
- [71] M. T. Crimmins, B. W. King, E. Tabet, K. Chaudhary, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894-902.
- [72] J. D. White, J. Hong, L. A. Robarge, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6206-6216.
- [73] (a) G. E. Keck, M. Park, D. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3787-3788; (b) R. J. Linderman, K. P. Cusack, M. R. Jaber, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6649-6652.
- [74] P. V. Ramachandran, A. Srivastava, D. Hazra, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 157-160.
- [75] (a) P. V. Ramachandran, D. Pratihari, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1467-1470; (b) P. V. Ramachandran, A. Chatterjee, *J. Fluor. Chem.* **2009**, *130*, 144-150.
- [76] D. R. Williams, W. S. Kissel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11198-11199.
- [77] (a) H. C. Brown, P. K. Jadhav, M. C. Desai, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4583-4584; (b) A. Kamabuchi, T. Moriya, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2851-2859.
- [78] (a) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, *19*, 866-867; (b) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *36*, 3437-3440; (c) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- [79] J. B. Baudin, G. Hareau, S. Julia, O. Ruel, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175-1178.
- [80] (a) G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173-2174; (b) H. J. Bestmann, H. C. Rippel, R. Dostalek, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5261-5263.
- [81] S. D. Rychnovsky, B. N. Rogers, T. Richardson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9-17.
- [82] (a) C. Zanato, L. Pignataro, Z. Hao, C. Gennari, *Synth.* **2008**, *14*, 2158-2162; (b) C. Monti, O. Sharon, C. Gennari, *Chem. Commun.* **2007**, *41*, 4271-4273.
- [83] (a) T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 1011-1014; (b) T. Mukaiyama, T. Izawa, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1974**, *3*, 323-326; (c) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509.
- [84] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essensfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.
- [85] (a) D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806-1807; (b) D. Boyall, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605-2606.

- [86] (a) Y. Tamaru, A. Tanaka, K. Yasui, S. Goto, S. Tanaka, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 862-964; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 787-789; (b) J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5201-5204.
- [87] H. L. Shimp, G. C. Micalizio, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5908-5915.
- [88] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1-31; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 1-30.
- [89] M. C. Perry, X. Cui, M. T. Powell, D.-R. Hou, J. H. Reibenspies, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113-123.
- [90] L. C. Dias, D. J. P. Lima, C. C. S. Gonçalves, A. D. Andricopulo, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *10*, 1491-1494.
- [91] (a) K. Ando, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4105-4108; (b) K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934-1939; (c) K. Ando, T. Oishi, M. Hirama, H. Ohno, T. Ibuka, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4745-4749.
- [92] (a) A. C. Spivey, B. I. Andrus, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3227-3230; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3131-3134; (b) E. García-Urdiales, I. Alfonso, V. Gotor, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313-354.
- [93] (a) P. D. Theisen, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 142-146; (b) D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, I. G. Jones, W. Jones, K. M. A. Malik, M. North, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5413-5421.
- [94] (a) J. Hiratake, M. Inagaki, Y. Yamamoto, J. Oda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, *23*, 1717-1719; (b) J. Hiratake, Y. Yamamoto, M. Inagaki, J. Oda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, *5*, 1053-1058.
- [95] (a) R. A. Aitken, J. Gopal, J. A. Hirst, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, *10*, 632-634; (b) R. A. Aitken, J. Gopal, *Tetrahedron: Asymm.* **1990**, *1*, 517-520.
- [96] (a) D. Seebach, G. Jaeschke, Y. M. Wang, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2605-2606; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2395-2396; (b) D. Seebach, T. Hintermann, R. E. Marti, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79* (6), 1710-1740; (c) G. Jaeschke, D. Seebach, *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (4), 1190-1197.
- [97] (a) C. Bolm, A. Gerlach, C. L. Dinter, *Synlett* **1999**, 195-196; (b) C. Bolm, I. Schiffers, C. L. Dinter, A. Gerlach; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6984-6991.
- [98] (a) T. Oriyama, K. Imai, T. Sano, T. Hosoya, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 397-400; (b) T. Oriyama, K. Imai, T. Hosoya, T. Sano, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3529-3532.
- [99] J. C. Ruble, J. Tweedell, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2794-2795.
- [100] F. Theil, *Enzyme in der Organischen Synthese*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg – Berlin – Oxford **1997**, S.1-83.



- [101] (a) Y. Yamamoto, K. Yamamoto, T. Nishioka, J. Oda, *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 3087-3092; (b) K. Yamamoto, T. Nishioka, J. Oda, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1717-1720.
- [102] J.-M. Fang, C.-H. Wong, *Synlett* **1994**, 393-402.
- [103] (a) Y. Kishi, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1163-1180; (b) E. J. Corey, S. Kim, S.-E. Yoo, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin jr., D. J. Brunelle, J. R. Falck, E. J. Trybulski, R. Lett, P. W. Sheldrake, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4620-4622.
- [104] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 503-517; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 489-503.
- [105] (a) A. M. P. Koskinen, K. Karisalmi, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 677-690; (b) B. Schetter, R. Mahrwald, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7668-7687; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506-7525.
- [106] C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. Garcia, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 37-44.
- [107] (a) D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129; (b) D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099-3111.
- [108] H. E. Zimmermann, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920-1923.
- [109] D. A. Evans, R. L. Dow, T. L. Shih, J. M. Takacs, R. Zahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290-5313.
- [110] D. A. Evans, H. P. Ng, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2229-2232.
- [111] S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, K. Schreiner, M. Seeger-Weibel, B. Berod, K. Schaer, R. Gamboni, S. Chen, W. Chen, T. J. Jagoe, F. R. Kinder Jr., M. Loo, K. Prasad, O. Repič, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, D. D. Xu, S. Xue, *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, *8*, 92-100.
- [112] (a) Y. Nagao, S. Yamada, T. Kumagai, M. Ochiai, E. Fujita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, *20*, 1418-1419; (b) Y. Nagao, Y. Hagiwara, T. Kumagai, M. Ochiai, T. Inoue, K. Hashimoto, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391-2393.
- [113] (a) D. A. Evans, J. S. Clark, R. Metternich, V. J. Novack, G. S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866-868; (b) D. A. Evans, H. P. Ng, J. S. Clark, D. L. Rieger, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2127-2142.
- [114] D. A. Evans, J. D. Burch, E. Hu, G. Jaeschke, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4671-4699.
- [115] I. Paterson, J. A. Channon, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 797-800.
- [116] A. Abiko, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 387-395.
- [117] A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2590-2591.

- [118] (a) A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586-2587; (b) J.-F. Liu, A. Abiko, Z. Pei, D. C. Buske, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1873-1876; (c) T. Inoue, J.-F. Lin, D. C. Buske, A. Abiko, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5250-5256.
- [119] A. Abiko, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 109-112; *Org. Synth.* **2004**, *Coll. Vol. 10*, 55-58.
- [120] A. Abiko, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 116-121; *Org. Synth.* **2004**, *Coll. Vol. 10*, 343-348.
- [121] S. Fanjul, A. N. Hulme, J. W. White, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4219-4222.
- [122] J. Li, P. Li, D. Menche, *Synlett* **2009**, 939-941.
- [123] A. B. Smith III, V. Simov, *Org. Lett.* **2006**, *5*, 3315-3318.
- [124] J. Jin, Y. Chen, Y. Li, J. Wu, W.-M. Dai, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2585-2588.
- [125] J. A. Marshall, B. S. Johns, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885-7892.
- [126] J. A. Marshall, M. P. Bourbeau, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2751-2754.
- [127] J. A. Marshall, G. M. Schaaf, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7428-7432.
- [128] (a) J. A. Marshall, H. R. Chobanian, M. M. Yannik, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4107-4110; (b) B. A. Johns, C. M. Grant, J. A. Marshall, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 59-66; *Org. Synth.* **2004**, *Coll. Vol. 10*, 170-177.
- [129] J. A. Marshall, K. C. Ellis, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1729-1732.
- [130] (a) K. Narasaka, H. C. Pai, *Chem. Lett.* **1980**, *11*, 1415-1418; (b) K. Narasaka, H. C. Pai, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233-2238.
- [131] (a) K.-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repič, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155-158; (b) K.-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repič, M. J. Shapiro, *Chem. Lett.* **1987**, *10*, 1923-1926.
- [132] (a) S. M. Kühnert, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 643-646; (b) A. F. Petri, A. Bayer, M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5945-5947; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5821-5823.
- [133] (a) Y. Mori, M. Asai, A. Okumura, H. Furukawa, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5299-5314; (b) Y. Mori, M. Asai, A. Okumura, H. Furukawa, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5315-5330.
- [134] K. Gademann, Y. Bethuel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3389-3391; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3327-3329.
- [135] A. L. Arnold, R. Naasz, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7244-7254.
- [136] D. A. Evans, P. Nagorny, K. J. McRae, L.-S. Sonntag, D. J. Reynolds, F. Vounatsos, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 551-554, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 545-548.
- [137] S. Kiyooka, H. Kuroda, Y. Shimasaki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3009-3012.

- [138] J. G. Solsona, J. Nebot, P. Romea, F. Urpí; *Synlett* **2004**, 2127–2130.
- [139] (a) G. Ehrlich, J. Hassfeld, U. Eggert, M. Kalesse, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2232-2247; (b) J. R. Dunetz, L. D. Julian, J. S. Newcom, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16407-16416.
- [140] T. Lister, M. V. Perkins, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2622-2626; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2560-2564.
- [141] C. Jasper, A. Adibekian, T. Busch, M. Quitschalle, R. Wittenberg, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8719-8734.
- [142] A. K. Saksena, P. Mangiaracina, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 273-276.
- [143] (a) D. A. Evans, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5939-5942; (b) D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578.
- [144] I. Paterson, N. M. Gardner, E. Guzmán, A. E. Wright, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2282-2289.
- [145] A. Fettes, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4272-4275; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4098-4101.
- [146] S. Masamune, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1587-1596.
- [147] J. De Brabander, M. Vandewalle, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 715-718.
- [148] A. Fettes, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9274-9283.
- [149] D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447-6449.
- [150] K. M. Gillespie, I. J. Munslow, P. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9371-9374.
- [151] Y. Umekawa, S. Sakaguchi, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3409-3412.
- [152] C. Schneider, K. Klapa, M. Hansch, *Synlett* **2005**, 91-94.
- [153] T. Ooi, T. Miura, K. Takaya, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7695-7698.
- [154] A. B. Smith III, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10957-10962.
- [155] (a) D. Romo, S. D. Meyer, D. D. Johnson, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7906-7907; (b) S. V. Ley, M. N. Tackett, M. L. Maddess, J. C. Anderson, P. E. Brennan, M. W. Cappi, J. P. Heer, C. Helgen, M. Kori, Masakuni, C. Kouklovsky, S. P. Marsden, J. Norman, D. P. Osborn, M. A. Palomero, J. B. J. Pavey, C. Pinel, L. A. Robinson, J. Schnaubelt, J. S. Scott, C. D. Spilling, H. Watanabe, K. E. Wesson, M. C. Willis, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2874-2914.
- [156] W. Youngsaye, J. T. Lowe, F. Pohlki, P. Ralifo, J. S. Panek, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9371-9374; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9211-9214.
- [157] S. E. Bode, M. Wolberg, M. Müller, *Synthesis* **2006**, *4*, 557-588.

- [158] K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050.
- [159] D. P. Stamos, C. Sheng, S. S. Chen, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6355-6358.
- [160] A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349-12357.
- [161] K. Namba, S. Cui, J. Wang, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5417-5419.
- [162] (a) G. C. Hargaden, H. A. McManus, P. G. Cozzi, P. J. Guiry, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 763-776; (b) G. C. Hargaden, H. Müller-Bunz, P. J. Guiry, *J. Org. Chem.* **2007**, *25*, 4235-4243.
- [163] G. Xia, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2554-2555.
- [164] (a) M. Inoue, T. Suzuki, M. Nakada, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1140-1141; (b) M. Inoue, M. Nakada, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2977-2980; (c) M. Inoue, M. Nakada, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 258-261; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 252-255.
- [165] G. C. Hargaden, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2407-2424.
- [166] R. E. Taylor, Y. Chen, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2221-2224.
- [167] K. Morokuma, Y. Taira, Y. Uehara, S. Shibahara, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6043-6045.
- [168] J. Pospíšil, C. Müller, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5956-5968.
- [169] (a) J. Jägel, M. E. Maier, *Synlett* **2006**, 693-696; (b) J. Jägel, *Diplomarbeit* **2006**.
- [170] S. E. Denmark, S.-M. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12432-12440.
- [171] J. K. Stille, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1771-1780.
- [172] K. Auwers, J. F. Thorpe, *Liebigs Ann. Chem.* **1895**, *285*, 310-339.
- [173] (a) C. R. Noller, C. E. Pannell, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1862-1863; (b) N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 232-236; (c) L. A. Paquette, S. L. Boulet, *Synthesis* **2002**, *7*, 888-894.
- [174] (a) E. Prusov, H. Röhm, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1025-1028; (b) E. Prusov, *Dissertation* **2008**.
- [175] (a) R. N. Saicic, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2559-2562; (b) E. A. Couladouros, E. A. Bouzas, A. D. Magos, *Tetrahedron* **2006**, *52*, 5272-5279.
- [176] (a) M. J. Cook, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9302-9303; (b) A. C. Evans, D. A. Longbottom, M. Matsuoka, J. E. Davies, R. Turner, V. Franckevicius, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 747-760.
- [177] B. Bister, D. Bischoff, M. Strobele, J. Riedlinger, A. Reicke, F. Wolter, A. T. Bull, H. Zahner, H.-P. Fiedler, R. D. Süßmuth, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2628-2630; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2574-2576.

- [178] (a) A. Baxter, B. J. Fitzgerald, J. L. Hutson, A. D. McCarthy, J. M. Motteram, B. C. Ross, M. Sapra, M. A. Snowden, N. S. Watson, R. J. Williams, C. Wright, *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 11705-11708; (b) J. D. Bergstrom, M. M. Kurtz, D. J. Rew, A. M. Amend, J. D. Karkas, R. G. Bostedor, V. S. Bansal, C. Dufresne, O. D. Hensens, F. L. VanMiddlesworth, J. M. Liesch, D. L. Zink, K. E. Wilson, J. Onishi, J. A. Milligan, G. Bills, L. Kaplan, M. Nallin Omstead, R. G. Jenkins, L. Huang, M. S. Mainz, L. Quinn, R. W. Burg, Y. L. Kong, S. Mochales, M. Mojena, I. Martin, F. Pelaez, M. T. Diez, A. W. Alberts, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1993**, *90*, 80-84.
- [179] (a) J. C. Anderson, S. V. Ley, S. P. Marsden, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2087-2090; (b) G.-Q. Lin, W.-C. Xu, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 375-380; (c) T. R. Hoye, M. A. Tennakoon, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1481-1483; (d) R. Takagi, S. Tsuyumine, H. Nishitani, W. Miyanaga, K. Ohkata, *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 439-447.
- [180] K. Fujita, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *3*, 493-502.
- [181] (a) Y. F. Wang, C. S. Chen, G. Girdaukas, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3695-3696; (b) T. R. Hoye, M. A. Tennakoon, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1481-1483.
- [182] A. Abiko, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 103-105; *Org. Synth.* **2004**, *Coll. Vol. 10*, 273-275.
- [183] L. Vo, J. Ciula, O. W. Godding, *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 514-520.
- [184] (a) R. J. Batchelor, J. N. R. Ruddick, J. R. Sams, F. Aubke, *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 1414-1417; (b) D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757-6761.
- [185] (a) G. Procter, A. T. Russell, P. J. Murphy, T. S. Tan, A. N. Mather, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3953-3973; (b) J. A. Marshall, P. Eidam, H. S. Eidam, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4840-4844.
- [186] (a) K. Burgess, L. D. Jennings, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129-6139; (b) J. S. Panek, T. D. Clark, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4323-4326; (c) J. A. Marshall, H. R. Chobanian, M. M. Yanik, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3369-3372.
- [187] J. A. Marshall, H. Chobanian, *Org. Synth.* **2005**, *82*, 43-54.
- [188] J. A. Marshall, P. Eidam, H. S. Eidam, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 120-128.
- [189] M. S. Mortensen, J. M. Osbourn, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3105-3108.
- [190] H. Röhm, *Diplomarbeit* **2005**.
- [191] E. J. Corey, J. Kang, *Tetrahedron. Lett.* **1982**, *23*, 1651-1654.
- [192] (a) R. E. Ireland, D. W. Norbeck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2198-2200; (b) A. R. Bressette, L. C. Glover IV, *Synlett* **2004**, 738-740.
- [193] A. Zarecki, J. Wicha, *Synthesis* **1996**, *4*, 455-456.
- [194] D. Seebach, M. Pohmakotr, C. Schregenberger, B. Weidmann, S. Pohmakotr, R. S. Mali, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 419-450.

- [195] B. Neiss, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557; *Angew. Chem. Int Ed.* **1978**, *17*, 522-524.
- [196] I. Paterson, A. Schlapbach, *Synlett* **1995**, (*Spec. Issue*), 498-500.
- [197] A. Hosomi, M. Ando, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **1984**, *8*, 1385-1388.
- [198] W. R. F. Goundry, J. E. Baldwin, V. Lee, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1719-1729.
- [199] T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 385-391.
- [200] I. Paterson, A. D. Findlay, C. Noti, *Chem. Commun.* **2008**, *47*, 6408-6410.
- [201] D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322-4343; (b) D. A. Evans, V. J. Cee, S. J. Siska, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9433-9441.
- [202] I. Pateson, I. Lyothier, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5494-5507.
- [203] I. Paterson, M. Razzak, E. A. Anderson, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3295-3298.
- [204] (a) D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Aufl., Pergamon Press, London **1980**; (b) K. Schwetlick, *Organikum*, 23. vollständig überarbeitete und aktualisierte Aufl., Wiley-VCH, Weinheim **2009**.
- [205] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [206] M. Mohamed, M. A. Brook, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4165-4181.
- [207] I. Marek, C. Meyer, C.-F. Normant, *Org. Synth.* **1997**, *74*, 194-199; *Org. Synth.* **1998**, *Coll. Vol. 9*, 510-515.
- [208] C. Patois, P. Savignac, E. About-Jaudet, N. Collignon, *Org. Synth.* **1998**, *73*, 152-155; *Org. Synth.* **1998**, *Coll. Vol. 9*, 88-91.
- [209] R. W. Lang, H.-J. Hansen, *Org. Synth.* **1984**, *62*, 202-206; *Org. Synth.* **1990**, *Coll. Vol. 7*, 32-236.
- [210] R. K. Boeckman Jr., P. Shao, J. J. Mullins, *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141-146; *Org. Synth.* **2004**, *Coll. Vol. 10*, 696-701.

Meine akademischen Lehrer waren:

K. Albert, K. W. Bock, D. Christen, H. Eckstein, G. Gauglitz, G. Häfelinger, M. Hanack, D. Hoffmann, V. Hoffman, W. Jäger, G. Jung, D. Krug, N. Kuhn, E. Lindner, H.-D. Mack, M. E. Maier, H. A. Mayer, H.-J. Meyer, U. Nagel, H. Oberhammer, D. Oelkrug, J. Pietruszka, H. Pommer, V. Schurig, M. Schwarz, E. Schweda, J. Strähle, U. Weimar, L. Wesemann, K.-P. Zeller, T. Ziegler.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Hartmut Röhm  
Geburtsdatum: 04. Juni 1977  
Geburtsort: Reutlingen  
Nationalität: deutsch  
Familienstand: ledig

## Schulbildung:

Grundschule: September 1984 – Juli 1988, Uhlandschule, Wannweil  
Gymnasium: September 1988 – Juni 1997, Isolde-Kurz-Gymnasium, Reutlingen

## Hochschulausbildung:

Grundstudium: Oktober 1998 – Oktober 2000, Eberhard Karls Universität, Tübingen  
Oktober 1999 – Oktober 2000, Vordiplomvorprüfungen  
Hauptstudium: Oktober 2000 – Juli 2004, Eberhard Karls Universität, Tübingen  
Mai 2003 – Juni 2004, Diplomhauptprüfungen  
Diplomarbeit: Juli 2004 – Januar 2005, Arbeitskreis Prof. Dr. M. E. Maier  
*„Synthese einer 1,3-syn-Dimethyl-Untereinheit von (-)-Dictyostatin“*  
Promotion: Januar 2005 – August 2010, Arbeitskreis Prof. Dr. M. E. Maier  
*„Studien zur enantioselektiven Synthese des marinen Makrolactons (-)-Dictyostatin“*  
Disputation: 19. August 2010