

**Enantioselektive Synthese der vollständig
differenzierten Erkennungsdomäne von Bryostatin 3
und Studien zu dessen Verknüpfung mit dem B-Segment**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -**

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemiker Martin C. Seidel
geboren 02.03.1974
in Stuttgart**

2004

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

Hannover, im Juni 2004

Referent: Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc
Korreferent: Prof. Dr. H. H. Meyer
Tag der Promotion: 20. Juli 2004

Meinen Eltern

Kurzfassung

Martin C. Seidel

Enantioselektive Synthese der vollständig differenzierten Erkennungsdomäne von Bryostatin 3 und Studien zu dessen Verknüpfung mit dem B-Segment

In der vorliegenden Arbeit wird die enantioselektive Synthese der Erkennungseinheit von Bryostatin 3 präsentiert. Die Bryostatine wurden ursprünglich von Pettit *et al.* aus marinen Bryozoen isoliert und sind aufgrund ihrer hervorragenden antineoplastischen Eigenschaften in Verbindung mit ihrer geringen allgemeinen Toxizität vielversprechende Leitstrukturen zur Entwicklung neuer Chemotherapeutika. Ihre Fähigkeit zur spezifischen Modulation der Proteinkinase C (PKC) führte zu zahlreichen Untersuchungen, die u.a. zur Aufklärung dieser Interaktion wie auch zu einem besseren Verständnis der generellen Funktion dieser Enzyme bei der intrazellulären Signaltransduktion beitrugen. Das hochoxygenierte Polyketid-Grundgerüst ist vermutlich das Produkt einer modularen Typ I Polyketidsynthase eines bakteriellen Symbionten. Bryostatin 3 ist aufgrund des oxygenierten Stereozentrums an C22 der komplexeste Vertreter dieser Naturstofffamilie. Die zusätzliche Funktionalität befindet sich eingebettet in einen Butenolid-Ring.

Ausgehend von Methyl- α ,D-mannopyranosid als wohlfeilem Startmaterial, das bereits alle Stereozentren des C-Ring Kernbausteins mit sich bringt, konnte die Synthese des vollständig funktionalisierten C17-C27 Segments in 24 linearen Stufen mit einer Ausbeute von 7.2 % entwickelt werden (90 % durchschnittliche Ausbeute pro Stufe). Schlüsselschritt dieser Sequenz war eine asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless zum Aufbau der Stereozentren an C25 und C26 an einem fortgeschrittenen cyclischen C-Ring Vorläufer. Für die Synthese dieses komplexen Intermediats wurde eine Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion zum stereoselektiven Aufbau der exocyclischen Enoateinheit verwendet. Die reduktive Öffnung eines Dioxanacetals führte zu einem C-Ring Kernbaustein mit einer Hydroxyfunktion an C24, die in einer vierstufigen Sequenz in eine C₃-verlängerte Seitenkette überführt wurde. Dabei diente eine Takai-Olefinierung zum Aufbau des E-konfigurierten C25/26-Alkens. Unter Verwendung von BCl₃ erfolgte die Entschützung des anomeren Zentrums zum Glycosylchlorid, das mit Hilfe von Ag₂CO₃ hydrolysiert wurde. Nach einer ringöffnenden Reformatsky-Reaktion des intermediären Lactols führte die Einführung einer Thioleinheit durch nukleophile Substitution eines neopentylischen Mesylats zum Dihydroxylierungsvorläufer. Den Abschluss der Synthese bildete eine Ammoniummolybdat-katalysierte S-Oxidation zum kupplungsfähigen Sulfon.

Das offenkettige Reformatsky-Produkt diente zudem als Substrat für eine "frühe" asymmetrische Dihydroxylierung, die den Aufbau des vollständig differenzierten C-Fragments in 27 Stufen und 2.6 % Ausbeute über einen alternativen Syntheseansatz erlaubte.

Die Grundlage für obige Synthesestrategien bildeten detaillierte Studien zur asymmetrischen Dihydroxylierung nach Sharpless an verschiedenen cyclischen und offenkettigen C-Ring-Modellen. Anhand dieser Untersuchungen konnte die Überlegenheit des (DHQD)₂AQN-Liganden für aliphatische 1,2-disubstituierte trans-Olefine festgestellt werden. Es zeigte sich ferner, dass der entfernte Substituent an C22 einen signifikant positiven Einfluss auf die Selektivität der AD-Reaktion ausübte. Dieser Effekt, der insbesondere an cyclischen Derivaten bemerkenswert war, wurde auf die Verringerung der Rotationsfreiheit und die Bildung einer Vorzugskonformation des polyhydroxylierten Grundgerüsts zurückgeführt.

Für die Entwicklung von Reaktionsbedingungen zur entscheidenden Verknüpfung der Segmente wurde ausgehend von einem literaturbekanntem C10-C16 Baustein, der dem B-Ring von Bryostatin 1 und 3 entspricht, ein C16-Aldehyd synthetisiert.

Nach erfolgreicher Generierung dieser komplexen Substrate wurde die entscheidende Kupplung des B- und C-Segments über eine modifizierte Julia-Olefinierung anvisiert. Dazu wurden die Verknüpfung eines C-Ring Sulfons mit einem B-Ring Aldehyd sowie die hierzu inverse Variante untersucht. Die Generierung der C16/C17-Doppelbindung konnte jedoch unter den bisher getesteten Reaktionsbedingungen nicht generiert werden.

Abstract

Martin C. Seidel

Enantioselective Synthesis of the Fully Differentiated Recognition Domain of Bryostatin 3 and Coupling Studies with the B- Segment

In this PhD thesis the stereoselective synthesis of the recognition domain of bryostatin 3 is presented. The bryostatins are a promising family of emerging cancer chemotherapeutic agents originally isolated by Pettit *et al.* from marine bryozoa although the highly oxygenated polyketide backbone is likely biosynthesized by a type I polyketide synthase residing in a microbial symbiont. Bryostatin's capacity of modulating protein kinase C activity led to a wide range of studies directed towards a better understanding of this interaction as well as clarifying the mechanisms of action of cellular signaltransduction pathways in general. Bryostatin 3 is the most complex member of this natural product family by virtue of its additional C22-stereocenter which lies buried within a pyran-butenolide framework.

Employing methyl- α ,D-mannopyranoside as commercially available inexpensive starting material with three out of six stereocenters of the C-ring core in their natural configuration already present, a synthesis of the fully differentiated C17-C27 segment in 24 linear steps with an overall yield of 7.2 % was developed (90 % average yield per step). This sequence involved as a key step the late stage Sharpless asymmetric dihydroxylation of a completely functionalized cyclic C-ring precursor thus setting the stereocenters at C25 and C26. Towards this end, the stereoselective establishment of the exocyclic enoate moiety via Horner-Wadsworth-Emmons reaction and reductive opening of a dioxane acetal gave rise to a C-ring core containing a hydroxyl group at C24. A four step C₃-elongation protocol involving a Takai olefination was used to generate the side chain including the *E*-configured C25/26 alkene. Deprotection of the anomeric methyl group was accomplished by BCl₃-mediated formation of the corresponding glycosylchloride and its subsequent Ag₂CO₃-mediated hydrolysis. Ring opening Reformatsky reaction of this hemiacetal leading to an open chain backbone preceded the incorporation of the C17 sulfone via S_N2 displacement of a neopentyl mesylate followed by oxidation of the formed sulfide.

An open chain Reformatsky product served also as a substrate for an early stage Sharpless asymmetric dihydroxylation allowing for an alternative approach to the fully resolved southern segment in 27 steps and 2.6 % overall yield (87 % average yield per step).

In addition, a detailed study of Sharpless asymmetric dihydroxylations on various open chain as well as cyclic C-ring precursors has been conducted. This investigation proved the superiority of the (DHQD)₂AQN ligand in dihydroxylations of aliphatic 1,2-disubstituted *trans*-olefins. It was demonstrated that the remote substituent at the bis-homoallylic position (C22) has a significant and positive impact on dihydroxylation selectivity. This effect can be rationalized by a reduction in rotational freedom by formation of a preferred conformation of this polyhydroxylated carbon backbone which is most strongly pronounced on cyclic derivatives.

In order to develop conditions for the crucial fragment couplings, a literature known C10-C16 segment, which corresponds to the B-ring of bryostatin 1 and 3, was transformed into an aldehyde. With these substrates of high complexity in hand the decisive coupling of the segments B and C was approached by means of a modified Julia olefination. Both strategies, i.e. sulfon unit localized in the C and aldehyde function in the B-fragment as well as the "inverse" strategy, were investigated, but failed under the reaction conditions employed so far.

Schlagworte:

Bryostatin, Naturstoffsynthese, Chiraler Pool

Keywords:

Bryostatin, Natural Product Synthesis, Chiral Pool

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2000 bis Mai 2004 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, angefertigt.

Für die interessante Themenstellung, die freundliche Betreuung und für die Förderung während des Studiums und der Dissertation möchte ich mich herzlich bei Herrn Professor H. M. R. Hoffmann bedanken.

Herrn Professor Dr. H. H. Meyer danke ich für die Übernahme des Korreferats und interessante Diskussionen während der vergangenen Jahre.

Für die angenehme Laboratmosphäre möchte ich dem gesamten Arbeitskreis danken.

Ein besonderer Dank gebührt meinem Mitstreiter in der Bryostatin-Gruppe René Smits für die hervorragende Zusammenarbeit und gute Kommunikation während der Promotionszeit. Meinem Labornachbarn Ingo Hartung danke ich für die anregenden Diskussionen und hilfreichen synthetischen Ratschläge.

Bei meinen ehemaligen und aktuellen Laborkollegen Wilhelm Adam, Mike Kleinert, Sreeletha Panicker, Carol Martinez und zuletzt Barbara Nieß und René Smits möchte ich mich für das gute Laborklima bedanken.

Benjamin Oelze danke ich für die Durchführung von Molecular Modeling Studien.

Mein besonderer Dank gilt den Korrekturlesern Katrin Michaelis, Ingo Hartung und Barbara Nieß für die Beharrlichkeit, Ausdauer und konstruktive Kritik.

Für experimentelle Arbeiten im Rahmen des Fortgeschrittenen-Praktikums möchte ich mich bei den Studenten Daniel Pliquet, Bianca Grothe, Björn Messner, Christoph Rehbock, Fabienne Anton, Katrin Kloth, Daniela John, Nina Witteck und Simon Münzer bedanken.

Für die Unterstützung in organisatorischen Belangen danke ich Frau Mettig, Frau Griese und Frau Bartetzko.

Den Mitarbeitern der Spektroskopieabteilung, insbesondere Dagmar Körtje, Monika Rettstadt und Dr. E. Hofer, danke ich für die zuvorkommende und rasche Durchführung von Sondermessungen und die Hilfsbereitschaft beim Lösen spektroskopischer Probleme.

Dem Deutschen Akademischen Austausch Dienst, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Volkswagen-Stiftung (verwaltet durch das Land Niedersachsen: „Forschungsschwerpunkt Meeresbiotechnologie“) gilt mein Dank für die finanzielle Unterstützung.

Meiner Familie danke ich für die während der letzten Jahre geleistete moralische und materielle Unterstützung. Bei Katrin bedanke ich mich für ihre Hilfe und Geduld insbesondere in der Endphase vor Abgabe der Dissertation.

Inhaltsverzeichnis

I. Theoretischer Teil

1. Einleitung	1
1.1 Die Bryostatine	1
1.1.1 Herkunft.....	2
1.1.2 Biosynthese.....	4
1.1.3 Proteinkinase C	6
1.1.3.1 Struktur.....	8
1.1.3.2 Funktion der PKC-Isozyme bezüglich der Zellproliferation.....	11
1.1.3.3 Aktivierung der PKC.....	12
1.1.3.4 Die Rolle der PKC in der Signaltransduktion	15
1.1.3.5 Der Zellcyclus	18
1.1.3.6 Die Rolle der PKC bei der Regulierung des Zellcyclus.....	20
1.1.4 Biologische Aktivität von Bryostatin	22
1.1.4.1 Wirkmechanismus durch Modulation der PKC-Aktivität.....	23
2. Aufgabenstellung	26
3. Synthese von Bryostatin	27
3.1 Synthese der Nordhälfte (A/B-Segment).....	27
3.1.1 Das A-Fragment	27
3.1.2 Das B-Fragment.....	28
3.1.3 Verknüpfung der Fragmente zur Nordhälfte	29
3.2 Synthese der Südhälfte (C-Segment).....	30
3.2.1 Das C-Fragment von Bryostatin 1	30
3.2.2 Vorarbeiten zum C-Fragment von Bryostatin 3	32
4. Synthese der Südhälfte von Bryostatin 3	34
4.1 Retrosynthese.....	34
4.2 Synthese des offenkettigen C-Ring Vorläufers.....	35
4.2.1 Differenzierung der Alkoholfunktionen von Methyl- α , D -mannosid.....	35
4.2.2 Einführung der exocyclischen Doppelbindung.....	38
4.2.2.1 Aufbau durch Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierung.....	38
4.2.2.2 Beweis der Konfiguration der Doppelbindung	42
4.2.3 Analoge Synthesestrategie über das PMP-Dioxanacetal	43
4.2.3.1 Synthese des Esters	43
4.2.3.2 Studien zur Öffnung des Dioxanacetals.....	44
4.2.3.3 Versuche zur Desoxygenierung an C22: Bryostatin 1 Derivate.....	48
4.2.4 Einführung der Seitenkette an C24	52
4.2.4.1 Studien an einer Modellverbindung.....	52
4.2.4.2 Aufbau der Seitenkette am „richtigen“ System.....	55
4.2.5 Entschützung des anomeren Zentrums	57
4.2.6 Einführung der C17/18-Seitenkette	63
4.2.6.1 Strategie.....	63
4.2.6.2 Versuche zur Verbesserung der Diastereoselektivität.....	64
4.2.6.3 Aufklärung der C19-Stereochemie der Reformatsky-Produkte.....	65
4.2.7 Fazit	70

4.3 Studien zur asymmetrischen Dihydroxylierung des C25/C26-Alkens	71
4.3.1 Einleitung	71
4.3.2 Studien an einer C-Ringmodellverbindung der ersten Generation	73
4.3.3 Studien an cyclischen C-Ring-Vorläufern	75
4.3.4 Studien an offenkettigen Substraten	78
4.3.5 Fazit	81
4.4 Aufbau eines vollständig funktionalisierten C-Fragments (Strategie A).....	83
4.4.1 Funktionalisierung an C17	83
4.4.2 Desilylierung an C23 und intramolekulare Cyclisierung	88
4.4.3 Methylierung des Lactols.....	89
4.4.4 Studien zur Debenzylierung	90
4.4.5 Funktionalisierung der C24-C27 Seitenkette.....	93
4.4.6 Fazit	96
4.5 Aufbau eines vollständig differenzierten C-Fragments (Strategie B).....	97
4.5.1 Frühe AD und Funktionalisierung der C24-C27 Seitenkette.....	97
4.5.2 Studien zur Debenzylierung	99
4.5.3 Funktionalisierung an C17.....	101
4.5.4 Abschluss der Synthesesequenz	102
4.5.5 Fazit	104
4.6 Vergleich der Syntheserouten A und B.....	104
4.7 Vergleich der C-Segmentsynthesen mit Literatursynthesen	106
4.8 Studien zur Verknüpfung des B- und C-Segments	108
5. Zusammenfassung und Ausblick	115
5.1 Zusammenfassung.....	115
5.2 Ausblick	116

II. Experimenteller Teil

6.1 Vorbemerkungen.....	118
6.2 Versuche zu Kapitel 4.2	119
6.3 Versuche zu Kapitel 4.3	159
6.4 Versuche zu Kapitel 4.4	165
6.5 Versuche zu Kapitel 4.5	179
6.6 Versuche zu Kapitel 4.8	193

Anhang

- Lebenslauf
- wissenschaftliche Publikationen

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung	Im	Imidazol
abs.	absolut	Ipc	Isopinocampheyl
Ac	Acetyl	i-Pr	Isopropyl
ACP	Acyl-Carrier-Protein	IR	Infrarot
AD	asymmetrische Dihydroxylierung	<i>J</i>	Kopplungskonstante
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril	µl	Microliter
APT	attached proton test	katal.	katalytisch
AQN	Anthrachinon	KHMDS	Kalium-bis(trimethylsilyl)amid
Ar	Aryl	KJ	Kilo Joule
AT	Acyltransferase	KR	Ketoreduktase
ax	axial	KS	Ketosynthese
Bn	Benzyl	LAH	Lithiumaluminiumhydrid
borsm	based on recovered starting material	LDA	Lithiumdiisopropylamid
BT	Benzothiazol(-yl)	LDBB	Lithium-Di- <i>tert.</i> -Butylbiphenyl
Bu	Butyl	LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
<i>t</i> -Bu	<i>tert.</i> -Butyl	LM	Lösungsmittel
BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	L-Selectrid	Lithium-tri- <i>sec</i> -butylborhydrid
c	Konzentration	Lsg.	Lösung
CDK	cyclinabhängige Kinase	M	molar
CLB	Chlorobenzoat	<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
conc.	konzentriert(e)	Me	Methyl
COSY	Correlation Spectroscopy	MeCN	Acetonitril
CSA	Camphersulfonsäure	MEM	2-Methoxyethoxymethyl
d	Tag(e)	mg	Milligramm
d.e.	diastereomeric excess	min	Minute(n)
d.r.	Diastereomerenverhältnis	ml	Milliliter
DAG	1,2-Diacylglycerol	MMFFs	<i>Merk Molecular Force Field</i>
DB	Doppelbindung	mmol	Millimol
DC	Dünnschichtchromatographie	MS	Molsieb
DCM	Dichlormethan	MsO	Mesylat
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	MTB	Methyl- <i>tert.</i> -butylether
dest.	Destilliert	MTPA	Mosher-Säure
DH	Dehydratase	NaHMDS	Natrium-bis(trimethylsilyl)amid
DHQ	Dihydrochinin(-yl)	NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
DHQD	Dihydrochinidin(-yl)	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -Oxid
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat	NMR	Kernresonanzspektroskopie
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	NOE	Nuclear Overhauser Effect
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
DME	Dimethoxyethan	PCC	Pyridiniumchlorochromat
DMF	Dimethylformamid	PCR	Polymerase-Kettenreaktion
DMP	Desmartinperiodinan	PE	Petrolether
DMSO	Dimethylsulfoxid	Pg	Schutzgruppe
E	Diethylether	Ph	Phenyl
e.e.	enantiomeric excess	PHAL	Phthalazin
EE	Essigsäurethylester	PKC	Proteinkinase C
eq	equatorial; Äquivalent(e)	PKS	Polyketidsynthese
Et	Ethyl	PMB	4-Methoxybenzyl
FAB	Fast Atom Bombardment	ppm	parts per million
GC	Gaschromatographie	PPTS	Pyridinium-4-toluolsulfonat
ges.	gasättigt	Pr	Propyl
h	Stunde(n)	PS	Pseudosubstratsequenz
HB	Hydroborierung	PT	1-Phenyl-tetrazol
HMPA	Hexamethylphosphorsäure- triamid	PTSA/ <i>p</i> -TsOH	4-Toluolsulfonsäure
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence	Py.	Pyridin
		PYR	Diphenylpyrimidin
		R	Rest
		<i>rac</i>	racemisch
		Ref.	Referenz
		Rf	Rückfluss
		SAR	Structure Activity Relationship

HR-MS	High Resolution Mass Spectroscopy	TfO	Trifluormethansulfonat
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons	THF	Tetrahydrofuran
Hz	Hertz	THP	Tetrahydropyran(yl)
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxy-methyl	Thr	Threonin
SET	Single-Electron-Transfer	TIPS	Triisopropylsilyl
Ser	Serin	TMEDA	<i>N,N</i> -Tetramethylethylenediamin
Sdp.	Siedepunkt	TMS	Trimethylsilyl
Smp.	Schmelzpunkt	TOCSY	Total Correlation Spectroscopy
ROESY	Rotating Frame Overhauser Enhancement Spectroscopy	Tos	Tosylat
Rf	Rückfluss	TPA	12- <i>O</i> -Teradodecanoylphorbol-13- acetat
RT	Raumtemperatur	TPAP	Tetra- <i>n</i> -propyl- ammoniumperruthenat
Tab.	Tabelle	TPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butyl-ammoniumfluorid	Tr	Trityl = Triphenylmethyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl	TTMPP	Tris(2,4,6- trimethoxyphenyl)phosphin)
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl		
TCDI	Thiocarbonyldiimidazol		
TE	Thioesterase		
<i>tert</i>	tertiär		
TES	Triethylsilyl		
TFA	Trifluoressigsäure		

1. Einleitung

1.1 Die Bryostatine

Auf der Suche nach neuen Wirkstoffen zur Behandlung von Krebserkrankungen wurde Bryostatin 1 (Abb. 1.1) von Pettit *et al.* erstmals 1968 aus der marinen Bryozoe (Moostierchen) *Bugula neritina* (Linnaeus) isoliert. Der bryostatin-enthaltende Extrakt zeigte eine hohe biologische Aktivität gegen eine P388-Zelllinie (lymphozytische Leukämie aus Mäusen) gezeigt.¹ Vierzehn Jahre später gelang die vollständige strukturelle Charakterisierung.² Bisher wurden achtzehn Bryostatine identifiziert, die zusammen eine Familie strukturell neuartiger makrocyclischer Lactone bilden.³ Ihre hervorragenden antineoplastischen Eigenschaften in Verbindung mit ihrer geringen allgemeinen Toxizität machen diese Klasse von Naturstoffen zu vielversprechenden Leitstrukturen zur Entwicklung neuer Chemotherapeutika. Ihre Fähigkeit zur spezifischen Modulation der Proteinkinase C (PKC) Aktivität führte zu zahlreichen Untersuchungen, die u.a. zur Aufklärung dieser Interaktion wie auch zu einem besseren Verständnis der generellen Funktion dieser Enzyme bei der intrazellulären Signaltransduktion beitrugen (Kap. 1.2).

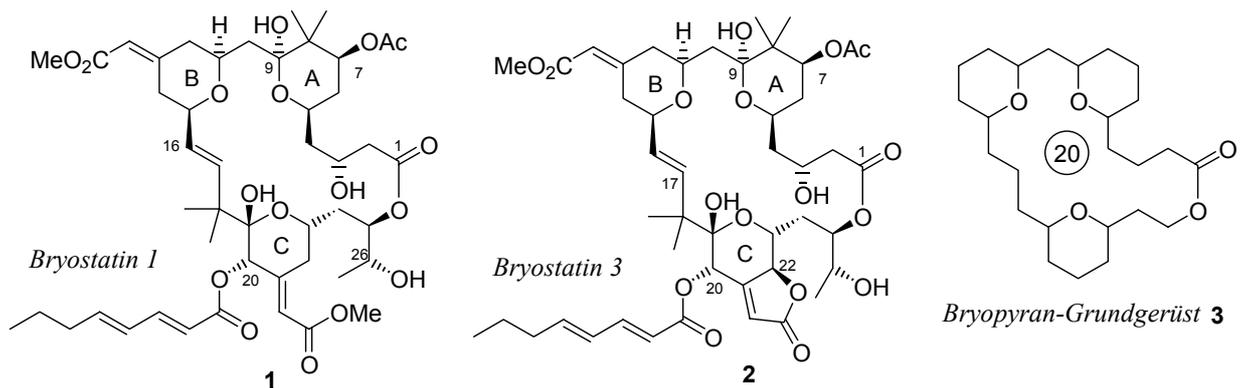


Abb.1.1 Die Bryostatine 1 und 3

Allen Bryostatinen liegt eine gemeinsame Struktur zugrunde, die auf das Bryopyran-Grundgerüst **3** zurückgeführt werden kann (Abb. 1.1). Es handelt sich dabei um ein 20-gliedriges Makrolacton, das drei jeweils cis-verbrückte Tetrahydropyran-Einheiten aufweist. Ferner besitzen alle Mitglieder dieser Familie zwei geminale Dimethylierungen an C8 und C18 und verfügen über einen exocyclischen α,β -ungesättigten Methylester an ihren B- und C-Ringen. In den meisten Fällen unterscheiden sich die Bryostatine lediglich in den Substituenten an C7 und C20. Eine strukturelle Ausnahme stellt Bryostatin 3 dar (Abb. 1.1), das aufgrund des oxygenierten Stereozentrums an C22 der komplexeste Vertreter dieser

¹ Pettit, G. R.; Day, J. F.; Hartwell, J. L.; Wood, H. B. *Nature* **1970**, 227, 962.

² a) Bestimmung der relativen Konfiguration: Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Doubek, D. L.; Herald, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6846. b) Bestimmung der absoluten Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse: Pettit, G. R.; Herald, D. L.; Gao, F.; Sengupta, D.; Herald, C. L. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1337.

³ Übersicht zur Isolierung und Charakterisierung der Bryostatine: Pettit, G. R. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 812.

Naturstofffamilie ist. Die zusätzliche Funktionalität befindet sich eingebettet in einen Butenolid-Ring, der anstelle eines exocyclischen α,β -ungesättigten Methylesters an den C-Ring des Pyrangrundgerüsts annelliert ist.

1.1.1 Herkunft der Bryostatine

Die marine Bryozoe *Bugula neritina* gilt als Quelle der Bryostatine und befindet sich als Mitglied von Faulgemeinschaften häufig an Pieren, Schiffsrümpfen und vom Meer umspülten Felsen. Aufgrund des komplexen Polyketidgerüsts liegt jedoch die Vermutung nahe, dass die Bryostatine bakteriellen Ursprungs sind. Im Allgemeinen sind strukturelle Ähnlichkeiten von Verbindungen mariner Makroorganismen mit denen terrestrischer (und mariner) Mikroben ein erster Hinweis auf ihre bakterielle Herkunft. Es sind zahlreiche Naturstoffe bekannt, die solche Ähnlichkeiten aufweisen. Beispiele für einen direkten Beweis des bakteriellen Ursprungs sind jedoch selten.⁴

Der „taxonomische Chemiebaum“ (Abb. 1.2) verdeutlicht die strukturellen Zusammenhänge zwischen marinen Invertebraten und mikrobiellen Verbindungen. Er zeigt in der unteren Hälfte Verbindungen, die aus Prokaryoten (Bakterien) isoliert wurden und in der oberen Hälfte Metaboliten aus Schwämmen und Tunikaten (Manteltierchen). In einigen Fällen sind die Verbindungen identisch, was ein Vergleich des von terrestrischen Cyanobakterien produzierten Westiellamids⁵ mit dem aus marinen Ascidians (Seescheiden) stammenden Cyclozaxolin⁶ verdeutlicht. Es finden sich relativ häufig spezifische Teilstrukturen, wie an den Beispielen Calicheamycin⁷/Namenamycin⁸ (Endiin-System), Saframycin B⁹/Ecteinascidin-743¹⁰ (Isoquinilinringsystem) und Nodularin¹¹/Motuporin¹² (übergeordnete Strukturanalogie) zu sehen ist.

⁴ Kerr, R.; Kohl, A.; Lopez, J. *PCT Int. Appl. WO 2003065001*, **8-7-2003** (Patent).

⁵ Prinsep, M. R.; Moore, R. E.; Levine, I. A.; Patterson, G. M. L. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 140.

⁶ Hambley, T. W.; Hawkins, C. J.; Lavin, M. F.; Vandebrenk, A.; Watters, D. J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 341.

⁷ Lee, M. D.; Dunne, T. S.; Chang, C. C.; Ellestad, G. A.; Siegel, M. M.; Morton, G. O.; Megahren, W. J.; Borders, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3466.

⁸ McDonald, M. C.; Capson, T. L.; Krishnamurthy, G.; Ding, W. D.; Ellestad, G. A.; Bernan, V. S.; Maiese, W. M.; Lassota, P.; Discafani, C.; Kramer, R. A.; Ireland, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10898.

⁹ Arai, T.; Takahashi, K.; Kubo, A.; Nakahara, S.; Sato, S.; Aiba, K.; Tamura, C. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2355.

¹⁰ a) Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Keifer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512. b) Wright, A. E.; Forleo, D. A.; Gunawardana, G. P.; Gunasekera, S. P.; Koehn, F. E.; McConnell, O. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4508.

¹¹ Rinehart, K. L.; Harada, K.; Namikoshi, M.; Chen, C.; Harvis, C. A.; Munro, M. H. G.; Blunt, J. W.; Mulligan, P. E.; Beasley, V. R.; Dahlem, A. M.; Carmichael, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8557.

¹² Desilva, E. D.; Williams, D. E.; Andersen, R. J.; Klix, H.; Holmes, C. F. B.; Allen, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1561.

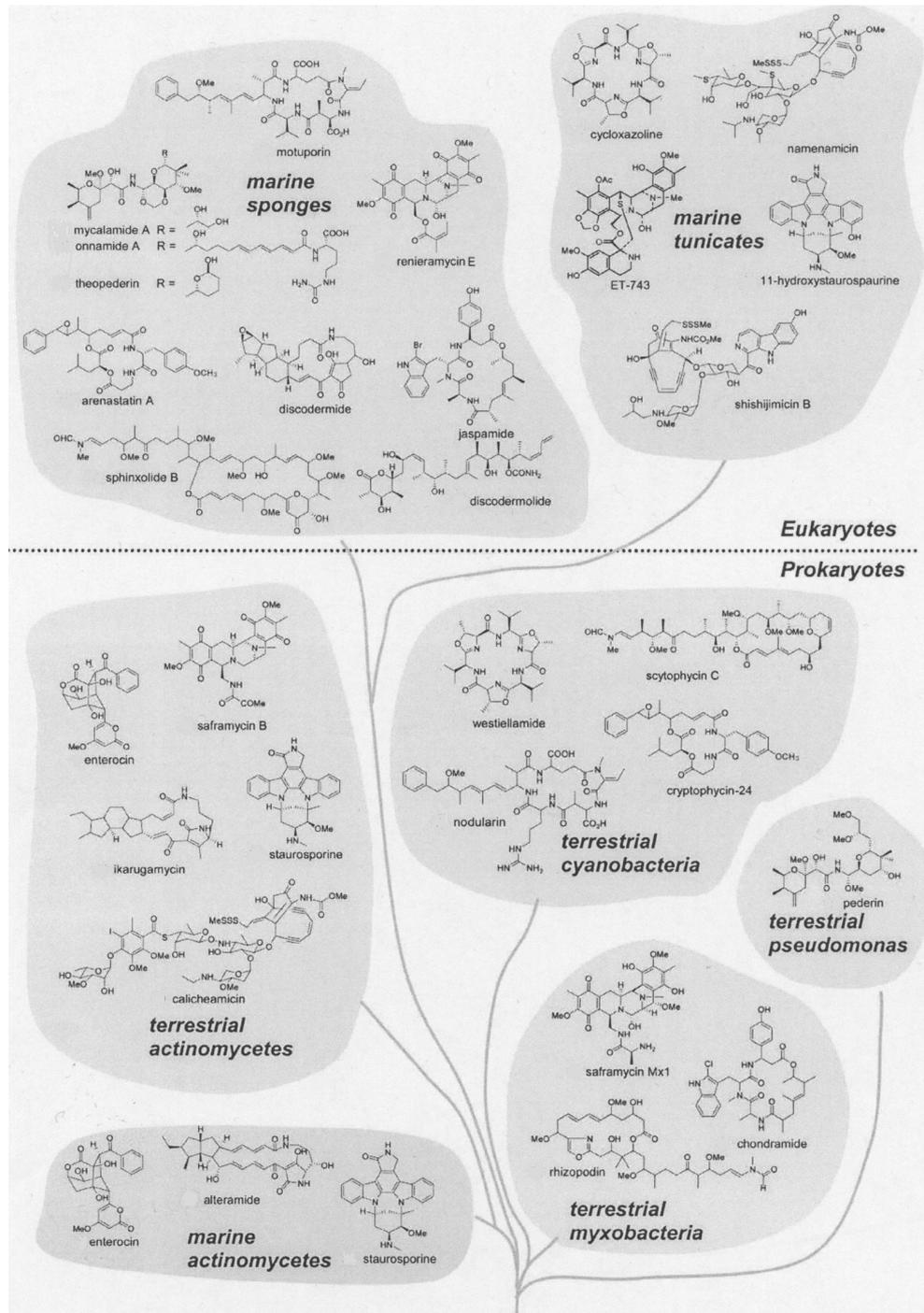


Abb. 1.2 Strukturelle Parallelen zwischen Verbindungen bakteriellen Ursprungs und Naturstoffen, die aus marinen Makroorganismen isoliert wurden.¹³

Ogleich dieses Kriterium für die Bryostatine nicht zutrifft, da bisher keine nahen terrestrischen Analoga mit einem Bryopyranring **3** isoliert wurden, lässt die für Polyketide bakteriellen Ursprungs typische Grundstruktur den Schluss zu, dass die Bryostatine tatsächlich von bakteriellen Symbionten der Bryozoe gebildet werden. Untersuchungen von Haygood *et al.* zeigten eine allgegenwärtige Assoziation der Moostierchen *Bugula neritina* mit einer

¹³ Salomon, C. E.; Magarvey, N. A.; Sherman, D. H. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 105.

einzigsten symbiotischen Spezies, dem bisher nicht kultivierbaren γ -Proteobakterium *Candidatus Endobugula sertula*, das von der älteren Generation an die Larven weitergegeben wird.¹⁴ Durch eine Behandlung der Bryozoen mit Antibiotika konnte sowohl der Gehalt an *Endobugula sertula* als auch die Produktion des Naturstoffs reduziert werden, was die Hypothese des bakteriellen Ursprungs von Bryostatin unterstützt. Die Bryostatine dienen somit höchstwahrscheinlich zur chemischen Verteidigung des Nachwuchses einer *Bugula neritina*-Kolonie gegen mögliche Räuber.¹⁵

1.1.2 Biosynthese der Bryostatine

Viele biologisch interessante Polyketid-Naturstoffe sind nur in geringen Mengen aus natürlichen Quellen zugänglich und zugleich strukturell zu komplex, um im Gramm-Maßstab laborsynthetisch hergestellt zu werden. Fermentative Verfahren könnten in diesen Fällen einen alternativen Zugang ermöglichen. Darüber hinaus hat die Aufklärung von Biosynthesewegen der Polyketid-Naturstoffe und die Sequenzierung der zugrundeliegenden Biosynthesecluster in den letzten Jahren die Möglichkeit eröffnet, die bakterielle Biosynthesemaschine gezielt mit gentechnologischen Verfahren umzuprogrammieren und so auch nicht-natürliche Derivate zugänglich zu machen.

Biosynthetisch lassen sich Polyketid-Naturstoffe in drei Hauptklassen einteilen.¹⁶ Bryostatin gehört zu den bakteriellen *Typ I* Polyketiden. Sie werden durch Multienzymkomplexe (*Polyketidsynthasen, PKS*) aufgebaut, die in individuellen linearen Modulen organisiert sind. Jedes dieser Module ist für einen einzigen, spezifischen Kettenverlängerungsprozess und die anschließende Modifikation des β -Carbonylkondensationsproduktes verantwortlich. Bakterielle *Typ II* *Polyketidsynthasen* sind Komplexe monofunktionaler Proteine, die durch iterative Wiederholung einzelner Biosyntheseschritte Polyketide mit multicyclischen aromatischen Strukturmotiven aufbauen.

In Abbildung 1.3 ist das Grundprinzip einer *PKS* des *Typs I* bzw. *II* schematisch dargestellt:

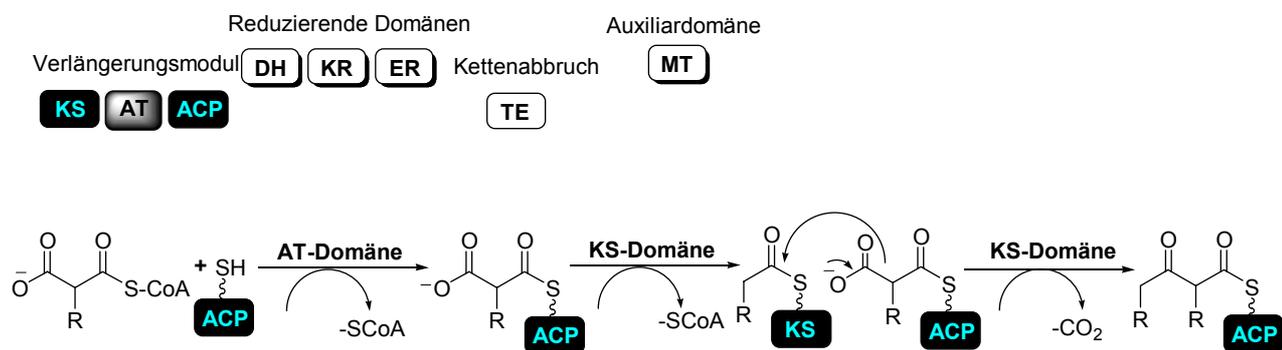


Abb. 1.3 Organisation und Mechanismus einer Polyketidsynthase PKS¹⁷

¹⁴ a) Davidson, S. K.; Allen, S. W.; Lim, G. E.; Anderson, C. M.; Haygood, M. G. *Appl. Environ. Microbiol.* **2001**, *67*, 4531. b) Davidson, S. K.; Haygood, M. G. *Biol. Bull.* **1999**, *196*, 273.

¹⁵ Davidson, S. K. *Dissertation*, University of California, San Diego, **1999**.

¹⁶ Detaillierte Übersichten zu Polyketid-Synthasen finden sich in: a) Staunton, J.; Weissman, K. J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380. b) Khosla, C. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2577. c) Hopwood, D. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2465.

¹⁷ Die Abbildung wurde entnommen aus: Schwarzer, D.; Marahiel, M. A. *Naturwissenschaften* **2001**, *88*, 93.

Essentielle Bestandteile eines Moduls sind ein Acyl-Carrier-Protein (ACP), die Acyltransferase (AT) und die Ketosynthase (KS). Ihr Zusammenwirken führt zu einer schrittweisen C₂-Verlängerung einer enzymgebundenen Thioesterkette. Am Beginn des Moduls wählt die Acyltransferase einen C₂-Baustein (in der Regel Malonyl-CoA oder Methylmalonyl-CoA, in seltenen Fällen auch Methoxymalonyl-CoA oder Ethylmalonyl-CoA) aus, der auf ein freies Acyl-Carrier-Protein übertragen wird. Der darauffolgende bindungsbildende Schritt erfolgt durch eine decarboxylierende Claisenkondensation,¹⁸ die durch die Ketosynthasedomäne katalysiert wird. Die nun um eine C₂-Einheit verlängerte Kette wird entweder direkt oder nach weiteren Modifikationen auf die KS-Domäne des nächsten Moduls übertragen, um dort als Elektrophil an einem weiteren Kettenverlängerungsschritt teilzunehmen.

In den *Typ I PKS* wird die strukturelle Vielfalt nach jedem Kettenverlängerungsschritt durch reduzierende Domänen gewährleistet. Wahlweise können die neu gebildeten β-Carbonyle einer oder mehrerer der folgenden Aktivitäten unterzogen werden: Die Ketoreduktase (KR) verwandelt die Carbonylgruppe in eine Hydroxyfunktion, die Dehydratase (DH) überführt den β-Hydroxythioester in einen α,β-ungesättigten Thioester und die Enoylreduktase-Domäne reduziert die Doppelbindung zu einer gesättigten Kette. Die Einbindung ungewöhnlicher Startermoleküle (z. B. Aminosäuren, Benzoesäure- oder Fettsäurederivate) und Verlängerungseinheiten trägt zudem in großem Maße zur Diversität der Polyketide bei.¹⁹ Zusätzliche Diversität kann durch Auxiliardomänen innerhalb einzelner Module (z.B. Methyltransferase-Domäne) oder durch Modifikationen des PKS-Produktes (z.B. Hydroxylierungen, Methylierungen, Glycosylierungen, Oxidationen, reduktive Aminierungen, Halogenierungen) erzeugt werden.²⁰ Am Ende der PKS befindet sich in vielen Fällen die Thioesterasedomäne (TE). Sie katalysiert die Abspaltung der komplett verlängerten und funktionalisierten linearen Kette von der PKS durch Hydrolyse bzw. intramolekulare Cyclisierung unter Bildung eines Makrolactons.

¹⁸ Aufsatz über die Claisenkondensation in der Biologie: Heath, R. J.; Rock, C. O. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 581-596.

¹⁹ Moore, B. S.; Hertweck, C. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 70.

²⁰ Rix, U.; Fischer, C.; Remsing, L. L.; Rohr, J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 542.

Erste Studien zur Biosynthese der Bryostatine wurden schon 1996 von Kerr *et al.* durchgeführt.²¹ Durch Fermentation in Gegenwart radiomarkierter Verbindungen war es gelungen, Acetat, *S*-Adenosylmethionin (SAM, Adomet) und Glycerin als Hauptbausteine der Bryostatine zu bestimmen. Propionat, *n*-Butyrat, *n*-Succinat und Isobutyrat konnten als Komponenten ausgeschlossen werden. Somit resultieren die beiden geminalen Dimethylgruppen durch Einbau einer Acetateinheit gefolgt von einer zweifachen Methylierung mit SAM. Der Aufbau der exocyclischen Olefine kann durch Addition von Acetaten an die Polyketidkette und anschließende Dehydratation erklärt werden.

Der Arbeitsgruppe von Margo G. Haygood gelang schließlich im Jahre 2001 die Klonierung und Sequenzierung der Ketosynthasedomäne aus der *Bugula neritina/Endobugula sertula*-Assoziation. Eine spezifische KS Domäne (KSa) wurde im Folgenden dazu verwendet, ein 300 bp enthaltendes Antisense RNA-Fragment durch eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) für *in situ* Hybridisierungsstudien herzustellen. Dieses Fragment wurde spezifisch von den symbiotischen *E. sertula* Bakterien in den Larven von *Bugula neritina* gebunden, was darauf schließen lässt, dass die Bakterien die Bryostatin *PKS Typ I* KS-Domäne besitzen und die Produzenten dieses hochpotenten Wirkstoffs mit einzigartiger Struktur sind.

Derzeit arbeiten Haygood *et al.* daran, den gesamten Bryostatin-Gencluster zu identifizieren.^{5,22} Langfristig ist es erstrebenswert, den Bryostatin-PKS Gencluster in einem biotechnologisch besser manipulierbaren und auch einfacher fermentierbaren heterologen Host (z.B. *E. coli*) zu exprimieren, um somit einen effizienten Zugang zu den Bryostatinen zu ermöglichen.

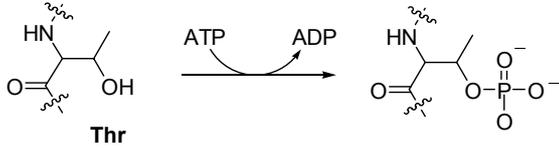
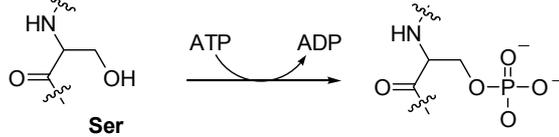
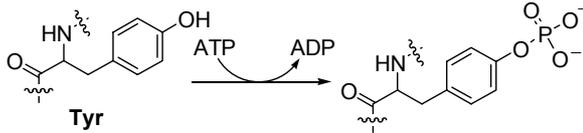
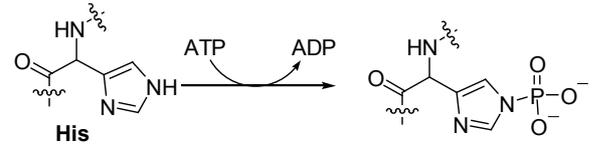
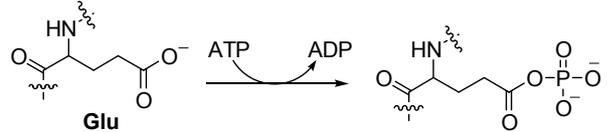
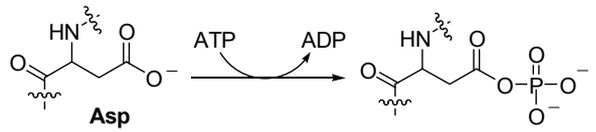
Im Folgenden wird zum besseren Verständnis der Wirkungsweise der Bryostatine näher auf die Grundlagen zur Proteinkinase C eingegangen, bevor die biologische Aktivität der Bryostatine diskutiert wird.

1.1.3 Proteinkinasen

Die reversible Phosphorylierung von Aminosäureseitenketten ist ein grundlegendes Prinzip zur Beeinflussung der Struktur von Proteinen und damit zur Regulierung der Aktivität von Enzymen. Das dynamische Wechselspiel von Phosphorylierung durch Proteinkinasen und Dephosphorylierung durch Phosphatasen steuert Genexpression, Zellwachstum, Zellteilung, Metabolismus und Zelldifferenzierung. Fast alle intrazellulären Signalwege nutzen die Proteinphosphorylierung durch Proteinkinasen, um Signale zu erzeugen bzw. weiterzuleiten. Abhängig von der Natur der Akzeptoraminosäure können vier Klassen von Proteinkinasen unterschieden werden:

²¹ Kerr, R. G.; Lawry, J.; Gush, K. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8305.

²² Hildebrandt, M.; Waggoner, L. E.; Lim, G. E.; Sharp, K. H.; Ridley, C. P.; Haygood, M. G. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 122.

Serin/Threonin-spezifische Proteinkinase:**Tyrosin-spezifische Proteinkinase:****Histidin-spezifische Proteinkinase:****Aspartat/Glutamat-spezifische Proteinkinase:****Schema 1.1** Klassifizierung von Proteinkinasen

Die Entdeckung der Proteinkinase C im Jahre 1977 durch Nishizuka *et al.* repräsentierte einen großen Durchbruch auf dem Gebiet der Signaltransduktion.²³ Über die Aktivierung von Signaltransduktionswegen spielt die Proteinkinase C (PKC) eine wichtige Rolle bei der synaptischen Transmission, Aktivierung von Ionenströmen, Sekretion, Proliferation, Steuerung des Zellcyclus, Differenzierung oder Tumorentstehung.²⁴ Die PKC ist daher wahrscheinlich involviert bei chronischer Granulomatose, Allergien, Asthma, rheumatischer Arthritis,²⁵ Unverträglichkeitsreaktionen von transplantierten Geweben,²⁶ AIDS,²⁷ der Alzheimer Krankheit,²⁸ multiple Sklerose,²⁹ Hypertonie,³⁰ kardiale Hypertrophie,³¹ Atherosklerose,³² Diabetes³³ und Krebs.³⁴ Die PKC gehört zur Gruppe der Serin/Threonin-spezifischen Kinasen und gilt als primärer intrazellulärer Rezeptor stark tumorfördernder Phorbolster (z. B. TPA: 12-*O*-Tetradecanoylphorbol-13-acetat bzw. Phorbol-12-myristat-13-acetat).³⁵ Die Entdeckung, dass Phorbolster eine verlängerte Aktivierung der PKC hervorrufen, war von großer Bedeutung, weil so die Signaltransduktion mit der Entstehung

²³ Takai, Y.; Kishimoto, A.; Inoue, M.; Nishizuka, Y. *J. Biol. Chem.* **1977**, *252*, 7603.

²⁴ Hofmann, J. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **2001**, *142*, 1.

²⁵ Westmacott, D.; Bradshaw, D.; Kumar, M. K. H.; Lewis, E. J.; Murray, E. J.; Nixon, J. S.; Sedgwick, A. D. *Molecular Aspects Med.* **1991**, *12*, 395.

²⁶ Woodley, S. L.; McMillan, M. C.; Shelby, J.; Lynch, D. H.; Roberts, L. K.; Ensley, R. D.; Barry, W. H. *Circulation* **1991**, *83*, 1410.

²⁷ a) Kinter, A. L.; Poli, G.; Maury, W.; Folks, T. M.; Fauci, A. S. *J. Virol.* **1990**, *64*, 4306. b) Accornero, P.; Radrizzani, M.; Care, A.; Mattia, G.; Chiodini, C.; Kurrle, R.; Colombo, M. P. *FEBS Lett.* **1998**, *436*, 465.

²⁸ Chauhan, A.; Chauhan, V. P. S.; Brockerhoff, H.; Wisniewski, H. M. *Life Sci.* **1991**, *49*, 1555.

²⁹ Defranco, A. L. *Nature* **1991**, *352*, 754.

³⁰ Ek, T. P.; Campbell, M. D.; Deth, R. C.; Gowraganahalli, J. *Am. J. Hypertens.* **1989**, *2*, 40.

³¹ Kwiatkowska-Patzer, B.; Domanska-Janik, K. *Basic Res. Cardiol.* **1991**, *86*, 402.

³² Kariya, K.-I.; Kawahara, Y.; Tsuda, T. *Atherosclerosis* **1987**, *83*, 251.

³³ a) Inoguchi, T.; Battan, R.; Handler, E.; Sportsman, J. R.; Heath, W.; King, G. L. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1992**, *89*, 11059. b) Ishii, H.; Jirousek, M. R.; Koya, D.; Takagi, C.; Xia, P.; Clermont, A.; Bursell, S.-E.; Kern, T. S.; Ballas, L. M.; Heath, W. F.; Stramm, L. E.; Feener, E. P.; King, G. L. *Science* **1996**, *272*, 728.

³⁴ a) Basu, A. *Pharmac. Ther.* **1993**, *59*, 257. b) Blobel, G. C.; Obeid, L. M.; Hannun, Y. A. *Cancer Metastasis Rev.* **1994**, *13*, 411. c) Gescher, A. *Gen. Pharmac.* **1998**, *31*, 721.

³⁵ a) Castagna, M.; Takai, Y.; Kaibuchi, K. *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 7847. b) Niedel, J. E.; Kuhn, L. J.; Vandenberg, G. R. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1983**, *80*, 36.

von Krebs in Verbindung gebracht werden konnte. Mittlerweile sind zahlreiche PKC-Agonisten und -Antagonisten bekannt, die aufgrund ihrer Fähigkeit zur Modulation der PKC-Aktivität antineoplastische³⁶ Eigenschaften besitzen.

Viele dieser Reagenzien, darunter der partielle Agonist Bryostatin 1, befinden sich daher in klinischen Untersuchungen.³⁷

1.1.3.1 Struktur der PKC³⁸

Die PKC repräsentiert eine Familie von Ser/Thr-spezifischen Kinasen (Isozyme), deren Existenz und Funktion infolge des Zusammenspiels folgender Kofaktoren aufgedeckt wurde: Diacylglycerol, Ca²⁺-Ionen, Phospholipide.³⁹

Die Regulierung durch Ca²⁺ und Diacylglycerol (Kap. 1.2.3) identifizierte die PKC Enzyme als Komponenten von Signaltransduktionskaskaden, in deren Verlauf Phospholipase C aktiviert wird und die Messengersubstanzen Inositol-1,4,5-triphosphat [Ins(1,4,5)P₃], Ca²⁺-Ionen und Diacylglycerol produziert werden. Die Aktivierung von PKC kann über zwei Routen erfolgen: Zum einen kann die PKC-Stimulierung durch liganden-induzierte Dimerisierung von Rezeptor-Tyrosinkinasen und nachfolgende Aktivierung von Phospholipase C- γ ausgelöst werden. Zum anderen kann ein aktivierendes Signal aber auch ausgehend von G-Protein gekoppelten Membranrezeptoren über die Aktivierung von Phospholipase C- β zur PKC weitergegeben werden.

³⁶ „Neoplasie“: Neubildung; „antineoplastisch“: selektive Hemmung des Zellwachstums.

³⁷ a) Caponigro, F.; French, R. C.; Kaye, S. B. *Anticancer Drugs* **1997**, *8*, 26. b) Clamp, A.; Jayson, G. C. *Anti-Cancer Drugs* **2002**, *13*, 673.

³⁸ a) Ron, D.; Kazanietz, M. G. *FASEB J.* **1999**, *13*, 1658. b) Kraus, G. *Biochemistry of Signal Transduction and Regulation* **2003**, 3rd Ed., Wiley-VCH Weinheim.

³⁹ a) Oancea, E.; Meyer, T. *Cell*, **1998**, *95*, 307. b) Mellor, H.; Parker, P. J. *Biochem. J.* **1998**, *332 (Pt 2)*, 281. c) Dempsey, E. C.; Newton, A. C.; Mochly-Rosen, D.; Fields, A.P.; Reyland, M. E., Insel, P. A.; Messing, R. O. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **2000**, *279*, L429.

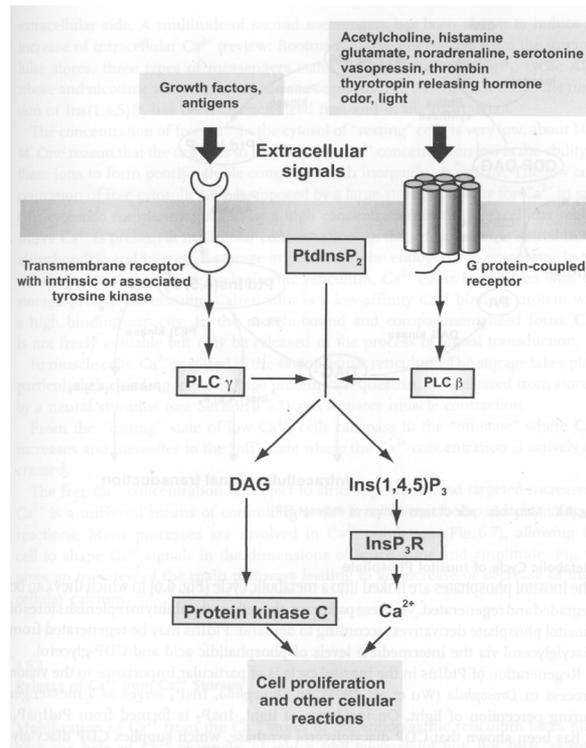
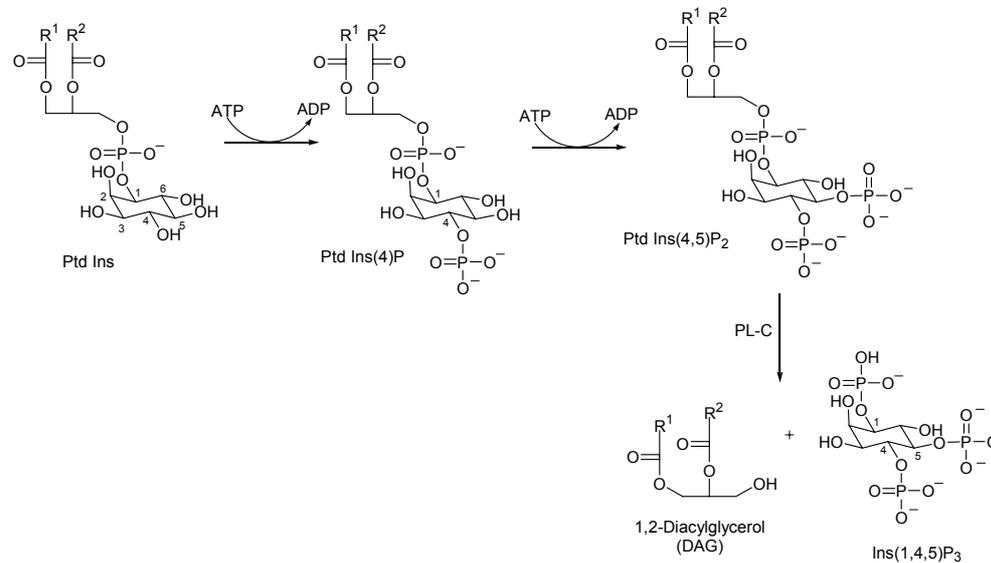


Abbildung 1.4 Start einer Signalkaskade unter Aktivierung von PKC

Die Bildung der sekundären Messenger-Substanzen 1,2-Diacylglycerol (DAG) und (Ins(1,4,5)P₃) ist im folgenden Schema etwas detaillierter dargestellt:



Schema 1.2 Hauptroute zur Bildung von DAG und Ins(1,4,5)P₃

Die Plasmamembran enthält Phospholipidphosphatidylinositol (PtdIns), dessen Phosphatgruppe mit Myo-D-inositol verestert ist. Ausgehend von dieser Verbindung führt die zweifache Phosphorylierung durch spezifische Kinasen an den Positionen 4 und 5 des Inositolrestes zur Bildung von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat [PtdIns(4,5)P₂], das seinerseits durch den Einfluss von Phospholipase C in die sekundäre Messenger-Substanz Diacylglycerol (DAG) und Inositol-1,4,5-trisphosphat [Ins(1,4,5)P₃] gespalten wird. Beide Verbindungen können weitere spezifische Reaktionsketten aktivieren. Ins(1,4,5)P₃ führt zur

Freisetzung von Ca^{2+} aus dem endoplasmatischen Reticulum, während DAG in erster Linie die Stimulierung von PKC hervorruft.⁴⁰

Die Familie der Proteinkinase C besteht aus mindestens 12 verschiedenen Isozymen, die sich durch ihre Sequenz, Art der Stimulierung und Regulierung unterscheiden. Eine Klassifizierung wurde wie folgt vorgenommen. A) herkömmliche PKC (cPKC): α , β I, β II und γ benötigen Ca^{2+} , DAG oder Phorbolster bzw. Bryostatin und negativ geladene Phospholipide für eine optimale Aktivierung; b) neuartige PKC (nPKC): δ , ϵ , η , θ werden durch DAG oder Phorbolster/Bryostatin, Phospholipide, aber nicht durch Ca^{2+} aktiviert und c) atypische PKC (aPKC): ζ , ι ⁴¹ brauchen lediglich negativ geladene Phospholipide für eine optimale Aktivität und reagieren nicht mit Ca^{2+} oder DAG.⁴² PKC μ oder PKD bildet eine getrennte Klasse von PKC verwandten Kinasen, da ihr Kern den Calmodulin-abhängigen Kinasen sehr ähnelt.⁴³

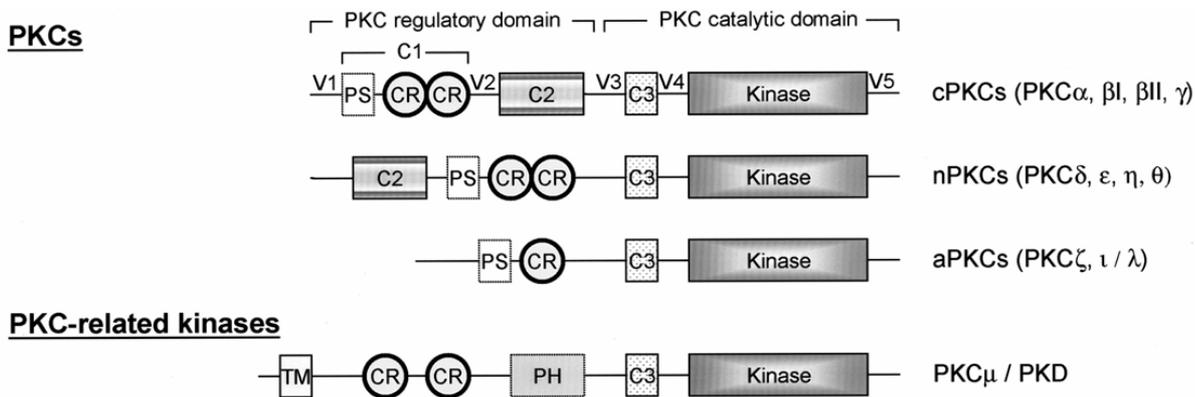


Abb. 1.5 Klassifizierung und Struktur der PKC-Isozyme

Jedes cPKC-Isozym besteht aus einer einzelnen Polypeptidkette, deren Aminosäuresequenz vier Stammregionen (C) und fünf variable Regionen (V) enthält.⁴⁴ Die „Hinge“-Region⁴⁵ (V3) trennt die am Aminoterminus befindliche Regulatordomäne (C1, C2, V1, V2) von der am Carboxyterminus lokalisierten katalytischen Domäne (C3, C4, V4, V5). Die C1 Region ist eine Cystein-reiche Sequenz und besteht aus zwei Untereinheiten CR1 und CR2, die jeweils zwei gebundene Zn^{2+} -Ionen enthalten⁴⁶ und für die Bindung von Diacylglycerol,

⁴⁰ Übersicht: Irvine, R. F.; Schell, M. J. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2001**, *2*, 327.

⁴¹ Das zu PKC ι homologe Isozym der Maus ist PKC λ .

⁴² a) Nishizuka J. *FASEB J* **1995**, *9*, 484. b) Hofmann, J. *FASEB J* **1997**, *11*, 649. c) Newton, A. C.; Johnson, J. E. *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1376*, 155.

⁴³ Newton, A. C. *Curr. Opin. Cell Biol.* **1997**, *9*, 161.

⁴⁴ a) Stabel, S.; Parker, P. J. *Pharmac. Ther.* **1991**, *41*, 71. b) Azzi, A.; Boscoboinik, D.; Hensey, C. *Eur. J. Biochem.* **1992**, *208*, 547. c) Hug, H.; Sarre, T. F. *Biochem. J.* **1993**, *291*, 329. d) Stabel, S. *Sem. Cancer Biol.* **1994**, *5*, 277.

⁴⁵ Die „Hinge“-Region dient während des Enzymabbaus als Spaltungsstelle für Trypsin und für die Ca^{2+} -abhängigen neutralen Proteasen Calpain I und Calpain II: Kishimoto, A.; Kajikawa, N.; Shiota, M. *J. Biol. Chem.* **1983**, *258*, 1156.

⁴⁶ Ein Paar dieser Zinkionen wird als Zinkfinger bezeichnet.

Phorbolestern oder Bryostatinen verantwortlich sind. Bei Expression in isolierter Form können beide Domänen, CR1 und CR2, Phorbolster spezifisch binden, wohingegen *in vivo* nur eine der beiden Bindungsstellen besetzt ist. Die atypischen PKC-Isozyme besitzen nur eine einzelne Cystein-reiche Untereinheit, die nicht zur Anlagerung von Phorbolestern bzw. Bryostatinen befähigt ist. Daneben besitzt die C1 Region eine Pseudosubstratsequenz (PS) mit autoinhibierender Funktion. Im inaktiven PKC-Zustand besetzt die PS das aktive Zentrum der katalytischen Domäne und inhibiert somit die Substrat-Phosphorylierung. Die Bindung von Kofaktoren und Aktivator beeinflusst die Tertiärstruktur der PKC dahingehend, dass die PS das aktive Zentrum verlässt und dieses nun für Substrate zugänglich wird (siehe Kap. 1.1.3.3).⁴⁷

Die C2-Region enthält die Ca^{2+} -Bindungsstelle, die in nPKCs und aPKCs nicht vorkommt, und ist zudem für die Bindung azider Phospholipide (s. Kap. 1.2.3) verantwortlich. Das ATP-Bindungsmotiv befindet sich in der C3 Region, wohingegen in C4 die Substratbindungsstelle und die Phosphattransferregion lokalisiert sind.⁴⁸

1.1.3.2 Funktion der PKC-Isozyme bezüglich der Zellproliferation

Die Bestimmung der zellulären Aufgabe eines spezifischen PKC-Isozyms wie auch die Ermittlung seiner Rolle bei der Zellproliferation stellen mitunter ein großes Problem dar. Die Isozyme scheinen häufig, aber nicht immer, eine hinreichend große Schnittmenge an gemeinsamen Substraten zu besitzen. Zudem reichen die aktuellen zellbiologischen Techniken wie auch die Möglichkeiten, im Rahmen eines pharmakologischen Ansatzes selektive PKC-Modulatoren zu entwickeln, mitunter noch nicht aus, um genaue Aussagen über individuelle Isozymfunktionen zu treffen. Die Untersuchungen zur Expression spezifischer PKC-Isozyme in Zellen zeigten, dass ihre Verteilung innerhalb verschiedener Gewebsarten sehr unterschiedlich sein kann. Während PKC- α und - ζ ubiquitär exprimiert sind, variiert der Gehalt der anderen Isozyme sehr stark. Das Gehirn enthält alle Isozyme, wohingegen in der Haut und den Skelettmuskeln nur wenige vorhanden sind.⁴⁹ Trotz dieser Diversität, die zu einer Reihe widersprüchlicher Ergebnisse geführt hat, lassen sich aber einige allgemeingültige Zusammenhänge aufstellen.^{50,24}

Die PKC- α scheint bei der Zellproliferation involviert zu sein. Daher gehört ihre Inhibierung zu den sich abzeichnenden neuartigen Strategien zur Behandlung von Krebserkrankungen.⁵¹ Im Gegensatz dazu entwickelt die PKC- δ antiproliferative Eigenschaften, die abhängig vom Grad der Expression des Isozyms sogar die entscheidende Rolle dabei spielen kann, ob eine Krebszelle Apoptose begeht,⁵² ihr Wachstum stoppt⁵³ oder fortsetzt.⁵⁴ Sie sollte daher nicht

⁴⁷ a) Orr, J. W.; Keranen, L. M.; Newton, A. C. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 15263. b) Kobe, B.; Kemp, B. E. *Nature* **1999**, *402*, 373-376. Siehe auch Schlessinger, J. *Science* **2003**, *300*, 750.

⁴⁸ Parker, P. J.; Coussens, L.; Totty, N. *Science*, **1986**, *233*, 853.

⁴⁹ Blobel, G. C.; Obeid, L. M.; Hannun, Y. A. *Cancer Metastasis Rev.* **1994**, *13*, 411.

⁵⁰ Bridges, A. J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2541-2571.

⁵¹ a) Connolly, J. M.; Rose, D. P. *Int. J. Oncol.* **1997**, *10*, 71. b) Stanwell, C.; Gescher, A.; Bradshaw, T. D.; Pettit, G. R. *Int. J. Cancer* **1994**, *56*, 585.

⁵² Deacon, E. M.; Pongracz, J.; Griffiths, G.; Lord, J. M. *Mol. Pathol.* **1997**, *50*, 124.

als Target für eine Enzyminhibierung ausgewählt werden. Ihre Aktivität sollte vielmehr angeregt werden. Das gleiche scheint für die PKC- ζ zu gelten, die unter anderem als Suppressor der AKT⁵⁵ (der wahrscheinlich wichtigsten anti-apoptotischen Kinase) und der mitogenen RAF Kinase⁵⁶ fungiert. Da die PKC- ϵ im aktivierten Zustand Apoptose unterdrückt und wahrscheinlich als Onkogen bei der Entwicklung von Krebserkrankungen eine Rolle spielt,⁵⁷ stellt sie zusammen mit der PKC- ι , die Leukämiezellen vor der Wirkstoff-induzierten Apoptose schützt,⁵⁸ ein geeignetes Target zur Krebsbekämpfung durch Enzym-inhibierung dar. Auch die PKC- β ist in diese letztgenannte Kategorie einzuordnen. Ihre Überexpression macht Zellen hochgradig anfällig für eine Transformation durch das H-ras Onkogen und fördert ein unkontrolliertes Zellwachstum.⁵⁹ Zusammenfassend hätte somit die Inhibierung der Isozyme α , β , ϵ und ι einen positiven Effekt in der Krebs-Therapie, wohingegen die Inhibierung der Isozyme δ und ζ eine maligne Zellvermehrung eher fördern sollte.

1.1.3.3 Aktivierung der PKC

Die Aktivierung⁶⁰ von PKC durch Kofaktoren (Ca²⁺-Ionen, Phospholipide, DAG) induziert eine Änderung der Konformation des Enzyms, die ihrerseits zu einer Trennung der Pseudosubstratsequenz von der katalytischen Domäne führt. Damit ist Selbst-Inaktivierung aufgehoben und die Substratbindungsstelle ist für eine Interaktion mit anderen Substraten freigelegt.^{61,62}

⁵³ a) Lu, Z. M.; Hornia, A.; Jiang, Y. W.; Zang, Q.; Ohno, S.; Foster, D. A. *Mol. Cell Biol.* **1997**, *17*, 3418. b) Wang, Q. J.; Acs, P.; Goodnight, J.; Giese, T.; Blumberg, P. M.; Mischak, H.; Mushinski, J. F. *Oncogene* **1997**, *16*, 53. c) Acs, P.; Wang, Q. J.; Bogi, K.; Marquez, A. M.; Lorenzo, P. S.; Biro, T.; Szallasi, Z.; Mushinski, J. F.; Blumberg, P. M. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 2879.

⁵⁴ Fukumoto, S.; Nishizawa, Y.; Hosoi, M.; Koyama, H.; Yamakawa, K.; Ohno, S.; Morii, H. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 13816.

⁵⁵ a) Doornbos, R. P.; Theelen, M.; van der Hoeven, P. C. J.; van Blitterswijk, W. J.; Verkleij, A. J.; Henegouwen, P. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 8589. b) Chan, T. O. *Annu. Rev. Biochem.* **1999**, *68*, 965-1014. c) Testa, J. R.; Bellicosa, A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2001**, *98*, 10983-10985.

⁵⁶ Kieser, A.; Seitz, T.; Adler, H. S.; Coffey, P.; Kremmer, E.; Crespo, P.; Gutkind, J. S.; Henderson, D. W.; Mushinski, J. F.; Kolch, W.; Mischak, H. *Gene Dev.* **1996**, *10*, 1455.

⁵⁷ Cacace, A. M.; Guadagno, S. N.; Krauss, R. S.; Fabbro, D.; Weinstein, I. B. *Oncogene* **1993**, *8*, 2095.

⁵⁸ Murray, N. R.; Fields, A. P. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 27521.

⁵⁹ Hsiao, W. L.; Housey, G. M.; Johnson, M. D.; Weinstein, I. B. *Mol. Cell Biol.* **1989**, *9*, 2641-2647.

⁶⁰ Bevor die PKC-Aktivität durch Kofaktoren angeregt werden kann, müssen die Isozyme einen Reifeprozess durchlaufen. Dieser wird meist schon am neu gebildeten PKC-Isozym vollzogen und beinhaltet die Phosphorylierung an Ser/Thr- und Tyr-Resten der PKC. Die erste von drei Phosphorylierungen wird durch die universelle Phosphoinositid-abhängige Proteinkinase 1 (PKC1) katalysiert und induziert zwei Auto-phosphorylierungen nahe dem C-Terminus. Diese drei Reaktionen sind für die Regulierung der katalytischen Aktivität der PKC und ihre subzelluläre Verteilung sehr wichtig: a) LeGood, J. A.; Ziegler, W. H.; Parekh, D. B.; Alessi, D. R.; Cohen, P.; Parker, P. J. *Science*, **1998**, *281*, 2042. b) Chou, M. M.; Hou, W.; Johnson, J.; Graham, L. K.; Lee, M. H.; Chen, C. S.; Newton, A. C.; Schaffhausen, B. S.; Toker, A. *Curr. Biol.* **1998**, *8*, 1069.

⁶¹ DAG dient als molekularer Anker bei der Anlagerung der PKC an die Membran und verursacht eine Steigerung der Affinität von cPKC und nPKC gegenüber Phospholipiden (Phosphatidylserin). In diesem Zusammenhang bewirkt eine konformative Änderung des Enzyms die Abspaltung des Pseudosubstrats von der Bindungsstelle in der katalytischen Domäne und damit die Aktivierung des Enzyms: a) Newton, A. C. *Curr. Opin. Cell Biol.* **1997**, *9*, 161. b) Newton, A. C. *Curr. Opin. Cell Biol.* **1995**, *5*, 973. c) Dekker, L. V.; Palmer, R. H.; Parker, P. J. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1995**, *5*, 396.

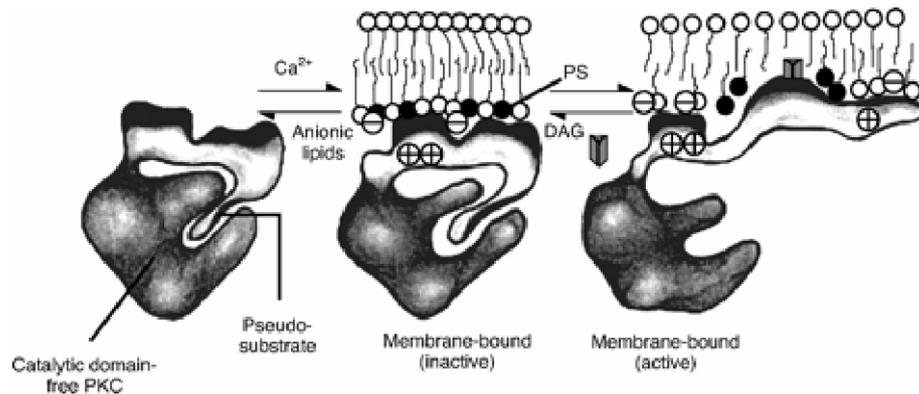


Abb. 1.6 *cPKC-Aktivierung durch Membranassoziation und Freilegung der Substratbindungsstelle infolge der Gegenwart von Ca^{2+} , Phospholipiden und DAG*

Neben dieser Auswirkung kommt es im Zuge der Anlagerung der entsprechenden Kofaktoren aber auch zu einer Kinaseaktivierung durch Membranassoziation.⁶³ Dieser Zusammenhang konnte von Zhang *et al.* anhand der Kristallstruktur des Cystein-reichen Elementes CR2 der Ca^{2+} -unabhängigen Proteinkinase C- δ im Komplex mit dem Phorbol ester TPA verdeutlicht werden (Abbildung 1.7 links).⁶⁴

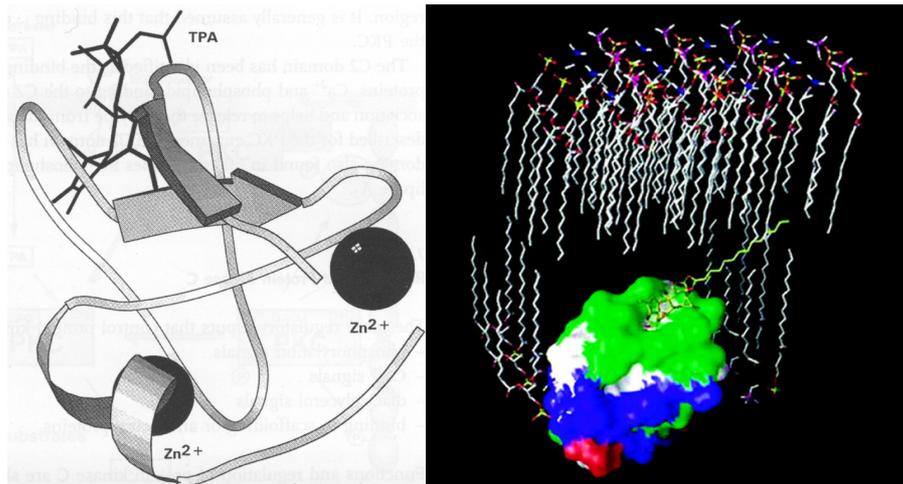


Abb. 1.7 *Links: Struktur des CR2-Elements von PKC- δ im Komplex mit dem Phorbol ester TPA. Rechts: Modell der zweiten Cystein-reichen Domäne von PKC im Komplex mit TPA. Positiv geladene Reste sind blau, negativ geladene rot, hydrophobische grün und neutrale polare Reste weiß eingezeichnet.*

⁶²Die molekularen Ereignisse der Ca^{2+} -induzierten cPKC-Aktivierung sind zwar noch nicht vollkommen verstanden, allerdings geht ein aus experimentellen Befunden hervorgegangenes Modell von einer allosterischen Interaktion zwischen Ca^{2+} und Phospholipiden aus. Ca^{2+} erhöht die Affinität von cPKC für anionische Phospholipide: Bazzi, M. D.; Nelsestuen, G. L. *Biochemistry* **1990**, *29*, 7624.

Bei niedrigen Ca^{2+} -Konzentrationen bewirkt das Kation eine schwache Membranwechselwirkung, die mit einer konformativen Änderung einhergeht. Diese reicht zwar noch nicht für eine Aktivierung des Enzyms aus, höhere Ca^{2+} -Konzentrationen hingegen induzieren diese Konformationsänderung und führen zu einer Enzymaktivierung durch Abspaltung des Pseudosubstrats von der Bindungsstelle: Keranen, L. M.; Newton, A. C. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 25959.

⁶³Hocevar, B. A.; Fields, A. P. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 28.

⁶⁴Zhang, G.; Kazanietz, M. G.; Blumberg, P. M.; Hurley, J. H. *Cell*, **1995**, *81*, 917.

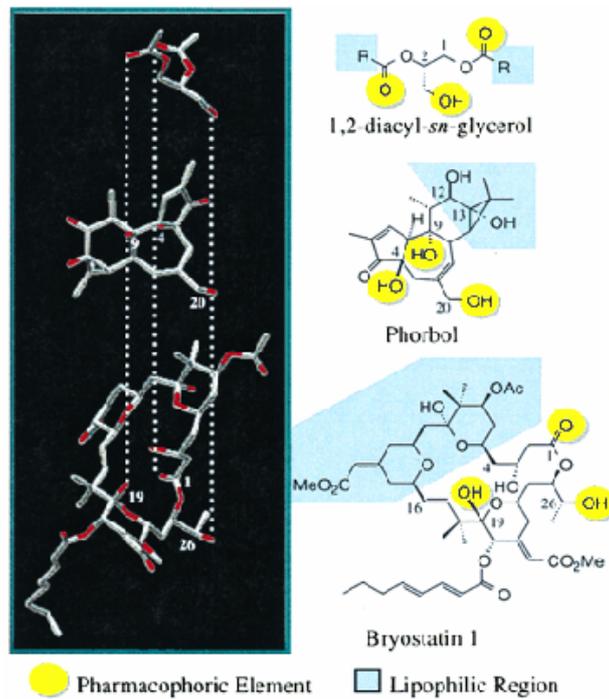


Abb. 1.8 Die pharmakophore Triade: Überlagerung der energetisch günstigsten Konformation von DAG und TPA mit der Röntgenstruktur von Bryostatin 1 zur Ermittlung der PKC-Bindungsstellen (pharmakophoren Gruppen)⁶⁵

Die Bindungsstelle des Phorbolesters liegt in der hydrophoben Region des CR2-Elementes, die von einer hydrophilen Region unterbrochen wird (Abb. 1.7 rechts). Infolge der Anlagerung von TPA bzw. Diacylglycerol oder Bryostatin (über die pharmakophore Triade der „Recognition Domain“, Abb. 1.8) wird eine durchgehende, ausgedehnte hydrophobe Oberfläche geschaffen, die sich über ca. ein Drittel des gesamten komplexierten Proteins erstreckt. Diese ermöglicht die partielle Insertion von CR2 in die Lipidschicht der Membran, die ohne Anwesenheit des Kofaktors energetisch ungünstig wäre.^{38b} Aufgrund dieser Beobachtung liegt die Vermutung nahe, dass die Bindung von DAG, TPA oder Bryostatin die PKC-Aktivierung durch eine Gleichgewichtsverschiebung zwischen cytosolischem und membranassoziiertem Enzym bewirkt.⁶⁶

Die Komplexierung von Ca^{2+} und Phospholipiden an die C2-Domäne verstärkt die Membranassoziation und hilft bei der Befreiung des Enzyms aus dem autoinhibierenden Stadium. Die Anlagerung an die Zellmembran hängt daher eng mit der Aktivierung und den Funktionen der PKC in der Signaltransduktion zusammen.

Der Schlüssel für eine Erklärung der Diversität der PKC in der Signaltransduktion ist vermutlich neben ihrer isozym- und zelltypspezifischen Natur (s. auch Kap. 1.1.3.4) auch in

⁶⁵ Wender, P. A.; De Brabander, J.; Harran, P. G.; Jimenez, J.-M.; Koehler, M. F. T.; Lippa, B.; Park, C.-M.; Siedenbiedel, C.; Pettit, G. R. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1998**, *95*, 6624.

⁶⁶ Die Bryostatine und die Phorbolestere aktivieren beide die PKC. Im Gegensatz zu den Phorbolestern entwickelt Bryostatin anti-proliferative Eigenschaften, da die aktivierten PKC-Isozyme infolge der sehr starken Membranassoziation leichter zersetzt werden können (Kap. 1.1.4).

der einzigartigen Kompartimentalisierung⁶⁷ jedes PKC-Isozyms begründet. Das Ausmaß und die Spezifität der Reaktionen der Proteinkinasen und -phosphatasen hängt sehr stark davon ab, ob sich Substrat und Enzym am selben Ort befinden oder nicht. Da die Substrate meist in membran- oder partikelassoziierter Form vorkommen, ist in vielen Fällen der zielgerichtete gemeinsame Transport sowohl der Proteinkinasen als auch der Proteinphosphatasen zum Ort eines spezifischen Substrates nötig, damit sie dort ihrer physiologischen isozymspezifischen Funktion im Signaltransduktionsprozess nachkommen können.⁶⁸ Im Zuge der Aktivierung von Signaltransduktionswegen wird daher häufig eine zielgerichtete Lokalisation der Proteinkinasen über eine Umverteilung zu neuen subzellularen Wirkorten beobachtet, wo sich die Proteinkinasen, -phosphatasen und ihre Substrate an verschiedenen Multienzymkomplexen, sogenannte „Transduceasome“, anlagern.⁶⁹

Die komplizierten Aspekte der Isozymlokalisierung könnten auch eine Erklärung für die überlappenden häufig aber auch entgegengesetzten Wirkungen individueller PKC-Isozyme liefern, die z. B. hinsichtlich der Zellproliferation beobachtet wurden. Die Komplexizität erhöht sich ferner durch die Tatsache, dass DAG- bzw. Phorbolster-induzierte Signale auch von Nicht-PKC-Rezeptoren weitergeleitet werden können (s. Abb. 1.5).⁷⁰ Ein Teil der durch diese Verbindungen vermittelten zellulären Effekte wurde daher vermutlich fälschlicherweise der Aktivierung von PKC zugeschrieben. Eine Schlüsselfunktion beim Design neuartiger therapeutischer Strategien, die auf PKC-Isozymen als Target basieren, nimmt daher die umfangreiche Analyse der PKC-Signaltransduktionswege und die Entwicklung isozym-selektiver PKC-Modulatoren ein.

1.1.3.4 Die Rolle der PKC in der Signaltransduktion

Die intrazelluläre Signaltransduktion über sequenzielle Proteinkinase-Reaktionen ist ein sehr flexibles und effizientes Prinzip zur Verstärkung, Veränderung und Regulierung von Signalen, da auf jeder Ebene der Proteinkinasekaskaden eine positive oder negative Regulierung möglich ist.⁷¹ Die Abb. 1.8 zeigt die Komplexizität der PKC-vermittelten Signaltransduktion, sowie ihre möglichen zellulären Auswirkungen. Einige dieser Kaskaden sollen im Folgenden besprochen werden.

⁶⁷ Der Begriff der „Kompartimentalisierung“ beschreibt die zielgerichtete Wanderung der PKC-Isozyme zu einem intrazellulären Kompartiment (d.h. Zellkern, Zytosol, Zellorganellen, Membran etc.), um dort mit anderen Proteinen zu interagieren.

⁶⁸ Jaken, S.; Parker, P. J. *Bioessays* **2000**, *22*, 245. b) Schechtman, D.; Mochly-Rosen, D. *Oncogene* **2001**, *20*, 6339.

⁶⁹ a) Feliciello, A.; Gottesman, M. E.; Avvedimento, E. V. *J. Mol. Biol.* **2001**, *308*, 99. Siehe auch Ref. **16b**.

⁷⁰ Yang, C.-F.; Kazanietz, M. G. *Trends Pharmacol. Sci.* **2003**, *24*, 602 und darin zitierte Literatur.

⁷¹ Die Regulierung erfolgt über das Zusammenspiel von Proteinkinasen (PK) und PK-inhibitoren (s. Kap. 1.1.3).

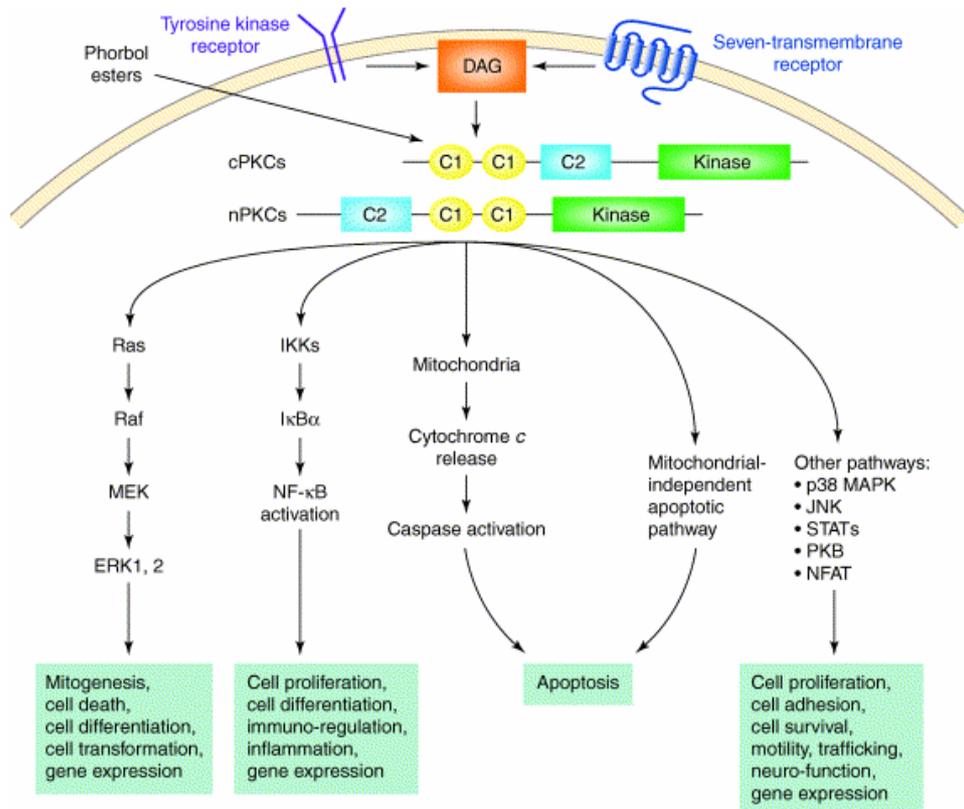


Abb. 1.8 PKC-vermittelte Signalkaskaden⁴⁹

Die PKC-Raf-MEK-ERK Kaskade:

Die Raf-MEK-ERK-Kaskade⁷² ist als eine von drei MAPK-Hauptkaskaden⁷³ weitreichend involviert bei der Zellproliferation und Differenzierung. Die PKC-Isozyme nehmen aktiv an der Modulation dieser Kaskade teil. Von ihr übermittelte Signale werden zunächst von der Raf Kinase aufgenommen und über die MEK zur ERK weitergeleitet. Die ERK wiederum aktiviert das „activator protein-1“ (AP-1)⁷⁴ und induziert die Expression der Enzyme, die den Zellzyklus antreiben. Über den PKC/Raf/MEK/ERK-Weg scheinen jedoch in der späten G1-Phase des Zellzyklus (s. Kap. 1.1.3.5) zur gleichen Zeit pro- wie auch antiproliferative Signale übertragen zu werden, die am G1/S-Übergang integriert werden und über Zellfortgang oder –arretierung entscheiden. Beispielsweise wird, infolge einer TPA-induzierten Stimulation von 3T3-Zellen, PKC- α aktiviert, so dass über die nachgeschaltete Raf-ERK Signaltransduktion schließlich Zellproliferation ausgelöst wird.⁷⁵ In Rhabdomyosarkomzellen hingegen resultiert

⁷²a) Raf: Chong, H.; Vikis, H. G.; Guan, K. L. *Cell Signal.* **2003**, *15*, 463. b) MEK = MAP/ERK Kinase ist sowohl eine Tyr wie auch Thr-Kinase. Übersicht: Hagemann, C.; Blank, J. L. *Cell Signal.* **2001**, *13*, 863. c) ERK = Extracellular Related Kinases

⁷³ MAPK = Mitogen Activated Protein Kinase (mitogen = Förderung von Zellteilungsaktivitäten). Übersicht: a) Kyriakis, J. M.; Avruch, J. *Physiol. Rev.* **2001**, *81*, 807. b) Robinson, M. J.; Cobb, M. H. *Curr. Opin. Cell Biol.* **1997**, *9*, 180. Neben der ERK existieren in Säugetieren zwei weitere wichtige MAPK Kaskaden: die JNK/SAP und die p38 Kaskade. Sie werden durch umweltbedingten Stress (UV-Licht, Hitze) oder entzündliche Cytokine initiiert.

⁷⁴ a) Karin, M.; Liu, Z.; Zandi, E. *Curr. Opin. Cell Biol.* **1997**, *9*, 240. b) Shaulian, E.; Karin, M. *Nat. Cell Biol.* **2002**, *4*, E131.

⁷⁵ Kolch, W. *Nature* **1993**, *364*, 249.

aus der PKC- α vermittelten Aktivierung der ERK-, der JNK⁷⁶- wie auch der p38⁷⁷-MAPK (der drei verschiedenen Haupt-MAPK-Kaskaden) ein Wachstumsstopp und eine myogene⁷⁸ Differenzierung.⁷⁹ Werden Endothelzellen einem Stress in Form eines Schneidevorgangs durch ein Skalpell ausgesetzt, so werden sowohl PKC- α wie auch PKC- ε aktiviert. Es nimmt jedoch ausschließlich PKC- ε am ERK-Signalweg teil.⁸⁰ Neben diesen beiden Beispielen für zelltyp- und isozymspezifische ERK-Signalweiterleitungen existieren noch zahlreiche, deren Ergebnis vom zellularen Kontext abhängt.

Die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren NF- κ B und AP-1 durch die PKC:

Die Steuerung der Transkription durch die Transkriptionsfaktoren „nuclear factor κ B“ (NF- κ B)⁸¹ und AP-1 ist ein wichtiger Vorgang zur Kontrolle von Entzündungen, Zellüberleben und malignen Transformationen. Im Allgemeinen wird die Aktivierung von NF- κ B über die Phosphorylierung und Abbau des korrespondierenden Inhibitors von κ B (I κ B) durch I κ B Kinasen (IKKs) ausgelöst. In B-Lymphozyten sorgt PKC- β infolge einer extrazellulären B-Zell-Rezeptorstimulation für die intrazelluläre Signaltransduktion zur Aktivierung von NF- κ B, die letztlich eine Zellproliferation und -teilung bewirkt.⁸² In T- Lymphozyten ist die Regulierung des NF- κ B Signalwegs der PKC- θ vorbehalten. Sie aktiviert NF- κ B und AP-1, die sich ihrerseits an den Promoter des Interleukin 2⁸³ (IL-2) Gens anlagern und so die Expression von IL-2 verstärken.

Die PKC- θ könnte daher als attraktives Target zur Kontrolle der T-Zellenzahl und -aktivität dienen. Dadurch ließen sich beispielsweise Autoimmunkrankheiten und Lymphome⁸⁴ behandeln.

PKC und der apoptotische Signalweg:

Obwohl einige PKC-Isozyme eine Arretierung des Zellcyclus verursachen und in bestimmten Zelltypen sogar Apoptose herbeiführen, scheint die PKC- δ als einziges Isozym am apoptotischen Signalweg teilzunehmen. Nach Aktivierung durch TPA in HeLa-Zellen⁸⁵ und Keratinozyten⁸⁶ wandert die PKC- δ zum Mitochondrium,⁸⁷ erniedrigt das mitochondriale Membranpotential und bewirkt so die Ausschüttung von Cytochrom c, die Aktivierung von

⁷⁶ JNK: c-Jun N-terminal protein kinase

⁷⁷ Shi, Y.; Gaestel, M. *Biol. Chem.* **2002**, 383, 1519.

⁷⁸ myogen: in Muskeln entstehend, durch Muskeln bedingt.

⁷⁹ Mauro, A. *J. Cell Sci.* **2002**, 115, 3587.

⁸⁰ Ni, C. W. *J. Cell Physiol.* **2003**, 195, 428.

⁸¹ a) Perkins, N. D. *Trends Biochem. Sci.* **2000**, 25, 434. b) Chen, G.; Goeddel, D. V. *Science* **2002**, 296, 1634.

⁸² a) Su, T. T. *Nat. Immunol.* **2002**, 3, 780. b) Saijo, K. *J. Exp. Med.* **2002**, 195, 1647.

⁸³ a) Übersicht zu Cytokinen (Interleukine, Erythropoietin, Wachstumshormone, Interferone und Tumor Nekrose Faktoren) und Cytokinrezeptoren: Ihle, J. N.; Thierfelder, W.; Teglund, S.; Stravapodis, D.; Wang, D.; Feng, J.; Parganas, E. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1998**, 865, 1. Moutoussamy, S.; Kelly, P. A.; Finidori, J. *Eur. J. Biochem.* **1998**, 255, 1. b) Interleukin-2: Ellery, J. M.; Nichols, P. J. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2002**, 13, 27.

⁸⁴ Lymphom: Lymphknotentumor bzw. gutartige entzündliche Lymphknotenanschwellung.

⁸⁵ Aus einem aggressiv wachsenden Uteruskarzinom, das der Patientin Henrietta Lacks 1951 entfernt wurde, stammende Standardzelllinie.

⁸⁶ Keratinozyten = keratinbildende Zelle der Haut. Keratin = wasserunlösliches Strukturprotein von Haaren, Nägeln und Epidermis (Hornstoff).

⁸⁷ a) Li, L. *Mol. Cell Biol.* **1999**, 19, 8547. b) Majumder, P. K. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 21793.

Caspasen und dadurch schließlich den programmierten Zelltod (Apoptose). Das apoptotische Signal kann zusätzlich infolge der Freisetzung der katalytischen Domäne der PKC- δ durch Caspase-3 induzierte PKC- δ Spaltung verstärkt werden.⁸⁸ Im Gegensatz dazu fördert die PKC- δ die Zellproliferation in MCF-7 Zellen durch Aktivierung der ERK Kaskade,⁸⁹ beschleunigt das Brusttumorzellwachstum⁹⁰ und verstärkt das Zellüberleben sowie die chemotherapeutische Resistenz in Lungenkrebszellen.⁹¹

Die genaue Kenntnis der intrazellulären Targets individueller PKC-Isozyme in verschiedenen Zelltypen ist daher für auf PKC-Modulation basierende therapeutische Ansätze unabdingbar. Neben dem zellulären Kontext kann aber auch das präzise Timing der induzierten Signaltransduktion einen entscheidenden Einfluss auf das zelluläre Ergebnis haben. Dieses soll nach einer Einführung in den Zellcyclus (Kap. 1.2.5) durch Abhandlung der Rolle der PKC beim Zellcyclusfortschritt verdeutlicht werden (Kap. 1.2.6).

1.1.3.5 Zellcyclus

Die Natur brachte im Zuge der Evolution eine elegante Methode zur Steuerung der zellulären Fortpflanzung hervor, den Zellcyclus. Er wird in vier aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt (s. Abb. 1.9). In der G1-Phase bereitet die Zelle die DNA-Replikation vor. Sie tritt danach in die S-Phase ein, in deren Verlauf die DNA-Synthese, d.h. die Erstellung einer Kopie des gesamten Genoms, durchgeführt wird. Die G2-Phase dient der Vorbereitung der Zellteilung, die schließlich in der M (Mitose)-Phase beobachtet werden kann. Wenn die Mitose beendet ist, benötigt die Zelle Signale in Form von Wachstumsfaktoren, um die Zelle zu veranlassen eine erneute Zellteilung durchzuführen. Bleiben diese Signale aus, so verlässt sie den aktiven Cyclus und tritt in den Ruhezustand, die G0-Phase, ein.⁹²

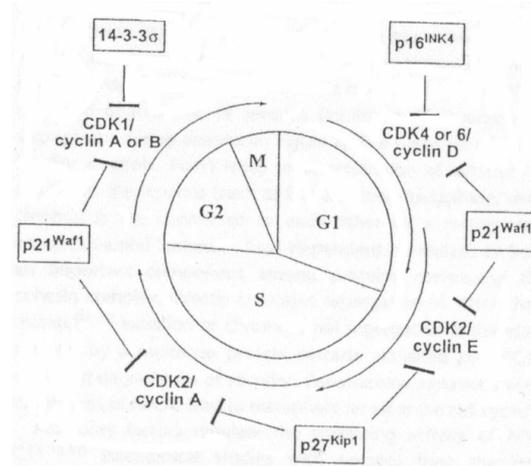


Abb. 1.9 Der Zellcyclus mit den wichtigsten phasenabhängigen CDK/Cyclin-Komplexen und ihre zellulären Inhibitoren⁹³

⁸⁸ a) Garcia-Fernandez, L. F. *Oncogene* **2002**, 21, 7533. b) Denning, M. F. *Cell Death Differ.* **2002**, 9, 40.

⁸⁹ Keshamouni, V. G. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 22558.

⁹⁰ Kiley, S. C. *Oncogene* **1999**, 18, 6748.

⁹¹ Clark, A. S. *Cancer Res.* **2003**, 63, 780.

⁹² Murray, A.; Hunt, T. *The Cell Cycle* **1993**, W. H. Freeman, New York.

⁹³ Luch, A. *ChemBioChem* **2002**, 3, 506.

Daneben kann die Zelle den Zellcyclus auch verlassen, um Prozesse der Differenzierung oder des programmierten Zelltods (Apoptose) einzugehen. Die Schlüsselrolle bei der Steuerung des Zellcyclus nehmen eine Reihe von Proteinkinasen (cyclinabhängige Kinasen: CDKs) und -phosphatasen (CDIs) ein, die sich gegenseitig aktivieren und inhibieren.⁹⁴ Die CDKs sind für die Phosphorylierung verschiedener – für den Zellfortgang entscheidender – Substrate verantwortlich. Ihr Level bleibt zwar im Verlauf des Zellcyclus konstant, jedoch hängt ihre Aktivität von der Interaktion mit Cyclinen ab, deren Expression starken Schwankungen unterliegt.⁹⁵ CDK und Cyclin bilden einen heterodimeren Proteinkinasekomplex, der eine katalytische und eine regulatorische Untereinheit besitzt. Die katalytische Domäne bietet zudem den Angriffspunkt für die Phosphorylierung durch die CDK aktivierende Kinase (CAK), die neben der Assoziation von CDKs mit Cyclinen als weiterer regulatorischer Prozess Einfluss auf die Aktivität der CDKs nimmt.

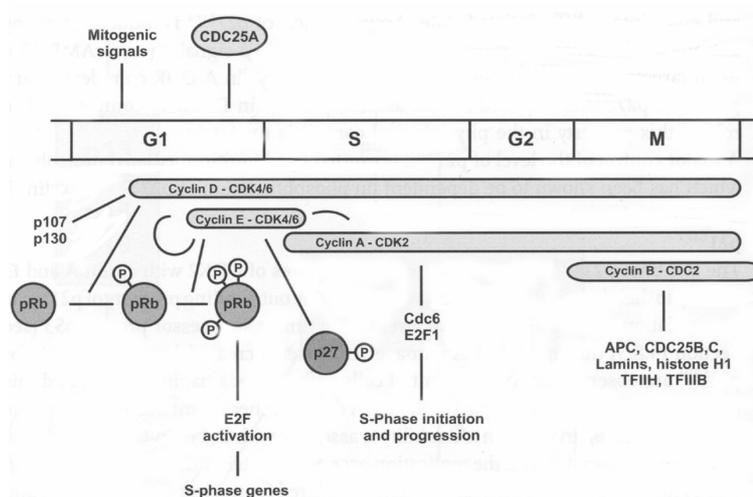


Abb. 1.10 Substrate und phasenspezifische Aktivierung von CDKs im Zellcyclus^{38b}

In der frühen G1-Phase vereinigen sich CDK4 und CDK6 mit Cyclinen des D-Typs, deren Expression eine verspätete Antwort auf mitogene Signale darstellt. Abhängig von der Intensität der durch Wachstumsfaktoren übermittelten Signale, entscheidet sich bei Erreichen des Restriktionspunktes in der späten G1-Phase, ob mit dem Zellcyclus fortgefahren wird oder nicht.⁹⁶ Das Fortschreiten des Zellcyclus führt zur Komplexbildung der G1-Kinase CDK2 mit Cyclin E, das anschließend bei Eintritt in die S-Phase wieder abgebaut wird und durch Cyclin A ersetzt wird. Für den Übergang der G2 in die M-Phase sind schließlich zwei Ereignisse wichtig, die zur Aktivierung der mitotischen CDC2 Kinase⁹⁷ führen. Zum einen erfordert es die Bindung von CDC2 an Cyclin B, zum anderen ist seine Dephosphorylierung durch die CDC25-Phosphatase essentiell.⁹⁸

⁹⁴ Lee, M. H.; Yang, H. Y. *Cell Mol. Life Sci.* **2001**, *58*, 1907.

⁹⁵ Obaya, A. J.; Sedivy, J. M. *Cell Mol. Life Sci.* **2002**, *59*, 126.

⁹⁶ a) Pardee, A. B. *Science* **1989**, *246*, 603.

⁹⁷ Die CDC2 Kinase wird häufig auch CDK1 genannt.

⁹⁸ Pines, J. *Semin. Cancer Biol.* **1994**, *5*, 305.

1.1.3.6 Die Rolle der PKC bei der Regulierung des Zellcyclus⁹⁹

Die PKC spielt an den zwei Kontrollpunkten des Zellcyclus eine wichtige Rolle. Der Restriktionspunkt in der späten G1-Phase dient zur Überwachung des G1/S-Übergangs und ist mit der Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins (pRb) verbunden (s. unten).¹⁰⁰ Dem G2/M-Kontrollpunkt werden das p53-Protein (s. unten), die Reparatur der DNA und der Übergang in die Mitosephase zugeordnet.

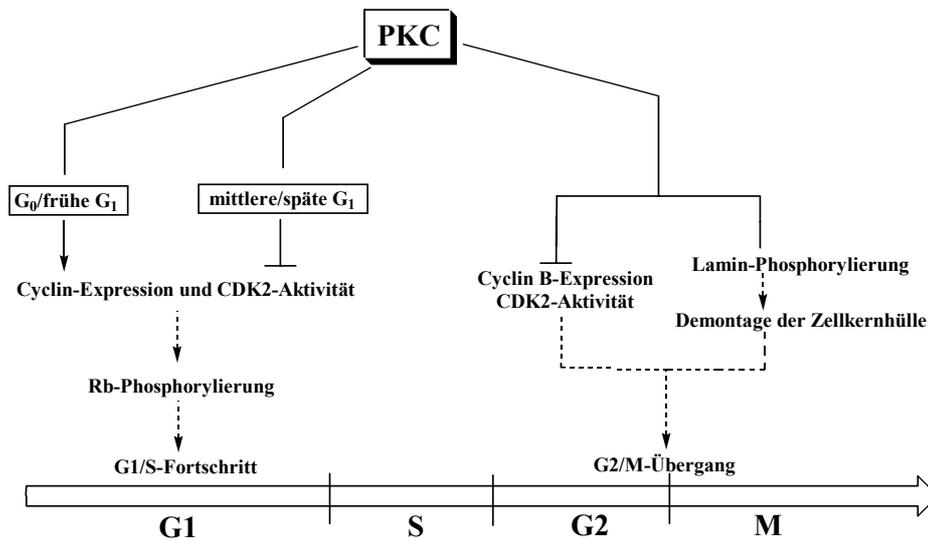


Abb. 1.11: Die Rolle der PKC in der G1- und G2/M-Phase des Zellcyclus

G1-Phase: Die Aktivierung der PKC während der G1-Phase moduliert den Grad der pRb-Phosphorylierung, der wiederum Einfluss auf die Expression sowohl der Cycline als auch der CDK-Inhibitoren hat. Die Aktivierung der PKC in der frühen G1-Phase stimuliert über den ERK-Signalweg die CDK2-Aktivität, steigert die Phosphorylierung von pRb¹⁰¹ und führt dadurch zur Freisetzung des Transkriptionsfaktors E2F,¹⁰² der für die Expression von Cyclin E und die Progression in die S-Phase zuständig ist. Die Steigerung der CDK2 Aktivität scheint aus der Hochregulierung der Cycline des G1-Typs und der Runterregulierung der CDK-Inhibitoren (CDIs) zu resultieren.

⁹⁹ a) Goekjian, P. G.; Jirousek, M. R. *Exp. Opin. Investig. Drugs* **2001**, *10*, 2117. b) Fishman, D. D.; Segal, S.; Livneh, E. *Int. J. Oncol.* **1998**, *12*, 181. c) Black, J. D. *Front. Biosci.* **2000**, *5*, D406. d) Jones, S. M.; Kazlauskas, A. *Oncogene* **2000**, *19*, 5558. e) Buchner, K. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2000**, *126*, 1.

¹⁰⁰ a) Stiegler, P.; Giordano, A. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* **2001**, *11*, 59. b) Weinberg, R. A. *Cell* **1995**, *81*, 323.

¹⁰¹ Am Ende der Mitose bis zum Restriktionspunkt in der späten G1-Phase existiert pRb in einer unterphosphorylierten Form. In diesem Zustand inhibiert pRb die Zellproliferation, indem es die Aktivität der Transkriptionsfaktoren blockiert, die die Expression der S-Phasen-Gene kontrollieren. Während und nach Passieren des Restriktionspunktes existiert pRb in einer hyperphosphorylierten Form und bleibt so bis zum Ende der Mitosephase. In der hyperphosphorylierten Form besitzt pRb eine wachstumsfördernde Funktion (s. auch Abb.1.10/1.12 und Fußnote 103).

¹⁰² Der Transkriptionsfaktor E2F bindet an die DNA und kontrolliert die Expression der Proteine, die für den Fortschritt in der G1- und S-Phase benötigt werden: Trimarchi, J. M.; Lees, J. A. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2002**, *3*, 11.

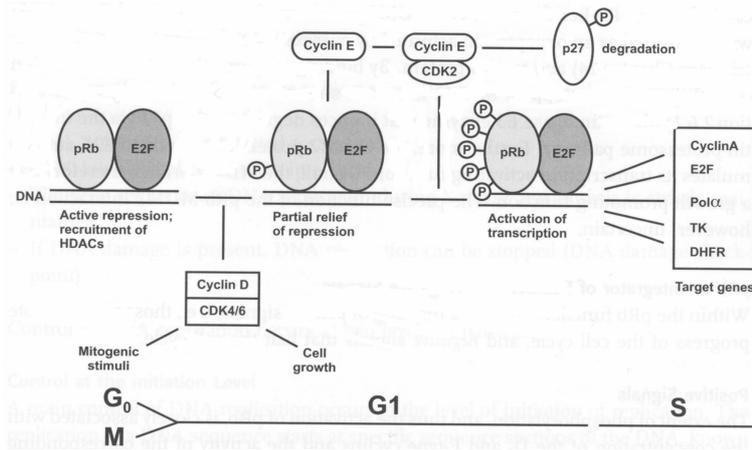


Abb. 1.12 Funktion von pRb und der G1-Cycline beim G₀/G₁-Übergang und beim G₁-Fortgang^{38b}

In der späten G₁-Phase hingegen führt die Aktivierung der PKC durch Phorbolester in der Regel zu einem verzögerten Wachstum bzw. Wachstumsstop aufgrund der Inhibierung sowohl der CDK2 wie auch der Phosphorylierung von pRb.¹⁰³ Abhängig vom untersuchten Zelltyp war die PKC-vermittelte Regulierung der Cycline E und A, der CDIs sowie der CAK Grund für die Inhibierung der CDK2.

Während diese Generalisierung z. B. auf die PKC- α größtenteils zutrifft, da sie in der späten G₁-Phase eine Arretierung oder Differenzierung in der frühen G₁ jedoch Zellzyklusprogression bevorzugt,¹⁰⁴ scheint die PKC- ϵ vermittelte Aktivierung des Raf/MEK/ERK-Signalwegs auch in der späten G₁-Phase einen weitgehend proliferierenden Effekt zu besitzen.¹⁰⁵

G₂/M-Phase:

Der dominierende Effekt der PKC beim G₂/M-Übergang ist durch eine gesteigerte Expression von p21^{Waf1}, dem Inhibitor der CDC2/Cyclin A und CDC2/Cyclin B Komplexe charakterisiert. Da diese CDK/Cyclin-Addukte für die Passage durch den G₂/M-Kontrollpunkt verantwortlich sind, führt die Blockierung ihrer Aktivität zu einer dortigen Arretierung. Zudem konnte gezeigt werden, dass die PKC das p53-Protein,¹⁰⁶ einen vielseitigen Transkriptionsfaktor, phosphoryliert und dadurch seine DNA-Bindungsaffinität und die Expression von p21^{Waf1} erhöht. Das p53-Protein ist wie pRb ein Tumorsuppressorprotein, dessen Transkriptionsaktivität eng verbunden ist mit seinem Phosphorylierungsgrad. Die Erhöhung des Phosphorylierungsstatus geht einher mit seinen Funktionen als „Beschützer“ vor potenziell zerstörerischen Konsequenzen einer Stresseinwirkung und als „Verteidigungsmechanismus“ vor neoplastischen Transformationen der Zelle. Das p53-Protein beeinflusst daher die Zellproliferation und Differenzierung, die Reparatur der DNA und den programmierten Zelltod.

¹⁰³ Fishman, D. D.; Segal, S.; Livneh, E. *Int. J. Oncol.* **1998**, *12*, 181.

¹⁰⁴ Black, J. D. *Front. Biosci.* **2000**, *5*, D406.

¹⁰⁵ a) Jones, S. M.; Kazlauskas, A. *Oncogene* **2000**, *19*, 5558. b) Balciunaite, E.; Jones, S.; Toker, A.; Kazlauskas, A. *Curr. Biol.* **2000**, *10*, 261.

¹⁰⁶ Funktion von p53: Guimaraes, D. P.; Hainaut, P. *Biochemie* **2002**, *84*, 83. Struktur und ihr zugeordnete biochemische Eigenschaften: Giacca, A. J.; Kastan, M. B. *Genes Dev.* **1998**, *12*, 2973.

Daneben kommt auch den Isozymen der PKC im Inneren des Zellkerns eine wichtige Aufgabe zu. Die zentrale Stellung nimmt die nukleare PKC- β II ein, deren Aktivierung (z. B. durch TPA oder Bryostatin 1) in der G2/M-Phase für die Phosphorylierung von Lamin B und damit einhergehend für die Demontage der Zellkernhülle verantwortlich ist.¹⁰⁷ Dieser Vorgang ist für die Mitosephase und damit für die Spaltung der Zelle in zwei Tochterzellen unerlässlich.

Vor diesem äußerst komplexen Hintergrund der PKC-vermittelten Signaltransduktion soll nun die biologische Aktivität der Bryostatine thematisiert werden. Der bezüglich seiner Wirkungsweise *in vitro* aber auch im Tier am besten charakterisierteste Vertreter der Bryostatine ist Bryostatin 1. Die folgende Diskussion bezieht sich daher, sofern nicht anders erwähnt auf Bryostatin 1.

1.1.4 Biologische Aktivität von Bryostatin

Die *in vitro* und *in vivo* Wirkung von Bryostatin ist äußerst komplex und vielfältig.¹⁰⁸ Das folgende Kapitel liefert aus diesem Grund nur einen kurzen Überblick. Die Mehrheit der Untersuchungen zur biologischen Aktivität wurden mit dem Hauptvertreter dieser Familie von Naturstoffen, Bryostatin 1, durchgeführt. Diese Verbindung zeigt pro-apoptotische Eigenschaften und induziert eine Differenzierung in zahlreichen Zelllinien.^{99a} Sie reduziert die Zahl von Lungenmetastasen von B16 Melanomzellen um 95 % und potenziert den antineoplastischen Effekt von Ara-C, Paclitaxel, Tamoxifen, Dolastatin 10, Auristatin PE und Vincristin in Leukämiezelllinien. Bryostatin 1 beeinflusst die Funktion des P-Glycoprotein-Effluxsystems in vielen Krebszelllinien, was eine Aufhebung des Phänomens der „multi-drug resistance“ (MDR) zur Folge hatte (z.B. in taxolresistenten Krebszelllinien).²⁴ In diesem Sinne zeigten Untersuchungen an einem Prostatakarzinom eine durch Bryostatin herbeigeführte Downregulierung des *mdr-1* Gens, was zu einer Verstärkung der cytotoxischen Wirkung von Doxorubicin führte.¹⁰⁹ Das gleiche Resultat wurde bei Vincristin-behandelten Leukämiezellen beobachtet.¹¹⁰ Bryostatin stellte einen zellularen Schutz gegen im Normalfall tödliche Dosen ionisierender Strahlung dar¹¹¹ und förderte das Immunsystem und die normale Produktion von Knochenmarksvorläuferzellen. Die immunstimulierende Wirkung führte vornehmlich zu einer Aktivierung von neutrophilen Granulozyten¹¹² (Fresszellen) und zu einer Anregung von ruhenden T-Zellen zur Proliferation und Differenzierung zu

¹⁰⁷ a) Hocevar, B. A.; Burns, D. J.; Fields, A. P. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 7545. b) Murray, N. R.; Thompson, L. J.; Fields, A. P. in *Protein Kinase C*, Eds.: Parker, P. J.; Dekker, L. V., Springer-Verlag, London, **1997**, 97.

¹⁰⁸ Überblick: Clamp, A.; Jayson, G. C. *Anti-Cancer Drugs* **2002**, *13*, 673.

¹⁰⁹ Kamanda, W. S.; Leese, C. M. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **1998**, *17*, 940a.

¹¹⁰ Al-Katib, A. M.; Smith, M. R.; Kamanda, W. S. *Clin. Cancer Res.* **1998**, *4*, 1305.

¹¹¹ a) Grant, S.; Pettit, G. R.; McCrady, C. *Exp. Hematol.* **1992**, *20*, 34. b) Grant, S.; Traylor, R.; Pettit, G. R.; Lin, P. S. *Blood* **1994**, *83*, 663. c) Watson, N. C.; Jarvis, W. D.; Orr, M. S.; Grant, S.; Gewirtz, D. A. *Int. J. Radiat. Biol.* **1996**, *69*, 183.

¹¹² Stratford May, W.; Sharkis, S. J.; Esa, A. H.; Gebbia, V.; Kraft, A. S.; Pettit, G. R.; Sensenbrenner, L. L. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1987**, *84*, 8483.

cytotoxischen T-Lymphocyten.¹¹³ Anhand des Absterbens von K562 Zellen konnte jedoch gezeigt werden, dass nur die C20-O-Acyl-Bryostatine 1, 3, 8 und 9 zu einer cytotoxischen Immunantwort befähigt waren.¹¹⁴ Für Bryostatin 13, einem Mitglied der C20-Desoxybryostatine, wurde ein solcher Effekt nicht beobachtet, obwohl die Verbindung sogar als potenterer Antitumorwirkstoff eingestuft wird.

Bryostatin 1 befindet sich derzeit aufgrund seiner antineoplastischen und immunstimulierenden Wirkung in zahlreichen klinische Phase I und II Studien zur Bekämpfung von Krebs.¹¹⁵ In all diesen klinischen Studien war die dosis-limitierende Toxizität charakterisiert durch starke Muskelschmerzen.¹¹⁶ Die Pathogenese dieser Nebenwirkung konnte auf eine PKC-induzierte Stimulation der Cyclooxygenase-2 (COX-2) und die daraus resultierende Produktion der Schmerz-verursachenden Prostaglandine zurückgeführt werden.¹¹⁷ Die klinischen Untersuchungen zeigten ein beachtliches Potenzial in der Behandlung von Eierstockkrebs und im Anfangsstadium befindlicher non-Hodgkin-Lymphomen.¹¹⁵ Diese positive Wirkung wurde sowohl für Bryostatin 1 allein als auch in Kombination mit anderen Chemotherapeutika beobachtet. Sie äußerte sich in einer Stabilisierung oder sogar Verbesserung des Krankheitsbildes und in einem Fall sogar in einer vollständigen Heilung einer an Stufe 4 follikalen non-Hodgkin-Lymphomen leidenden Frau. Die zugrundeliegenden Mechanismen dieser biologischen Aktivität sind noch nicht vollständig geklärt. Im Folgendem Abschnitt wird versucht, einige wenige Zusammenhänge darzustellen.

1.1.4.1 Der Wirkmechanismus durch Modulation der PKC-Aktivität

Der mutmaßliche Schlüssel zur antineoplastischen Aktivität von Bryostatin 1 ist eine im Vergleich zu den tumorpromovierenden Phorbolestern ähnliche oder sogar stärkere Affinität für die Regulatordomäne von herkömmlichen (cPKCs) und neuartigen PKCs (nPKCs). Bryostatin ist daher vermutlich in der Lage, deren Interaktion zu unterbinden. Abb. 1.13 gibt die strukturellen Gemeinsamkeiten (pharmakophoren Gruppen) zwischen Diacylglycerol, Phorbol-13-acetat und Bryostatin 1 wieder. Während DAG als endogener PKC-Aktivator nur eine kurze Lebensdauer besitzt, vermögen die exogenen Substanzen TPA und Bryostatin die PKC-Aktivität langfristig zu stimulieren. Diese unterschiedlichen Zeiträume angeregter PKC-Aktivität werden von der Zelle meist verschieden interpretiert und führen im Fall des andauernden Stimulus zu einer drastischen Abnahme der Enzymaktivität durch Unterdrückung der Genexpression und durch verstärkte Proteolyse.¹¹⁸ Bingham Smith *et al.* konnten in diesem Zusammenhang die Hintergründe für diese Wirkung eindrucksvoll

¹¹³ a) Pettit, G. R. *et al. J. Immunol.* **1988**, *140*, 433. b) Pettit, G. R.; Stratford May, W. *et al. J. Immunol.* **1988**, *141*, 3263. c) Stratford May, W. *et al. Res. Immunol.* **1995**, *146*, 351.

¹¹⁴ Esa, A. H.; Warren, J. T.; Hess, A. D.; Stratford May, W. *Res. Immunol.* **1995**, *146*, 351.

¹¹⁵ Hale, K. J.; Hummersone, M. G.; Manaviazar, S.; Frigerio, M. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 413.

¹¹⁶ Schwartzmann, G.; da Rocha, A. B.; Mattei, J.; Lopes, R. M. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2003**, *12*, 1367.

¹¹⁷ De Lorenzo, M. S.; Yamaguchi, K.; Subbaramaiah, K.; Dannenberg, A. J. *Clin. Cancer Res.* **2003**, *9*, 5036.

¹¹⁸ Young, S.; Parker, P. J.; Ullrich, A.; Stabel, S. *Biochem. J.* **1987**, *244*, 711.

aufzeigen.¹¹⁹ Sie fanden heraus, dass die Herabregulierung der PKC- α in renalen Epithelzellen wie auch PKC- α und - ϵ in menschlichen Fibroblasten¹²⁰ durch eine Bryostatin- bzw. TPA-induzierte Gleichgewichtsverschiebung cytosolischer Isozyme zugunsten membran-gebundener PKC (Translozierung), Ubiquitinierung und nachfolgenden proteasomalen Abbau zu erklären ist. Eingebettet in die Plasmamembran ist der TPA- bzw. Bryostatin-Isozymkomplex anfällig für Dephosphorylierungen durch membrangebundene alkalische Phosphatasen. Die Dephosphorylierung führt zu einer katalytisch inaktiven PKC-Spezies, die ihrerseits empfänglich für eine repetitive Anlagerung von Ubiquitin (Ub) ist.¹²¹ Das auf diese Weise durch Polyubiquitinylierung markierte PKC-Isozym wird anschließend im 26S-Proteasom zu Peptiden gespalten. Dieser Prozess entspricht einer irreversiblen Deaktivierung des Enzyms.

In der gleichen Weise wird die PKC- δ Aktivität durch TPA verringert, aber nicht durch Bryostatin 1. Im Gegensatz dazu verhindert Bryostatin vielmehr den TPA-induzierten PKC- δ Abbau durch das Proteasom.¹²² Obwohl die Ursache für die unterschiedlichen zellbiologischen Wirkungen von Phorbolestern im Vergleich zu Bryostatin immer noch nicht geklärt sind, scheint diese Art der Regulierung der PKC-Aktivität der Schlüssel für eine mögliche Erklärung zu sein.¹²³ Zudem aktiviert Bryostatin nukleare PKC-Isoformen, während die Phorbolester diese Fähigkeit nicht besitzen. Vor diesem Hintergrund sind die antagonistischen Effekte zellulärer und nuklearer PKC-Isozyme eine weitere Erklärung für die unterschiedlichen Wirkungen der Naturstoffe.^{107b}

Obwohl Bryostatin 1 selektiv an die PKC bindet, besitzt es aber auch eine ähnliche Affinität zu PKC-verwandten Kinasen. Einige Experimente gaben Anlass zu der Vermutung, dass der wachstumsinhibierende Effekt von Bryostatin über PKC und nicht-PKC vermittelte Signalkaskaden übermittelt wird. 26-*epi*-Bryostatin 1 zeigte im Vergleich zum Naturstoff eine 60-fach reduzierte Affinität für PKC und eine 30-60 fach reduzierte Fähigkeit, PKC-Isozyme zu translozieren und herunterzuregulieren.²⁴ Auf der anderen Seite verfügt die *epi*-Verbindung über die gleiche Antitumoraktivität in der B16/F10 Melanomzelllinie und entfaltete gegenüber Bryostatin 1 eine 10 fach verminderte Toxizität in C57BL/6 Mäusen. Es ist daher bei der Interpretation von Ergebnissen biologischer Studien Vorsicht geboten.

Die divergierenden Eigenschaften der Bryostatine auf PKC-Isozyme unterschiedlicher Herkunft verbunden mit der Fähigkeit mancher Bryostatine eine immunstimulierende Wirkung auszuüben, machen es unmöglich einen allgemeinen Wirkmechanismus für diese Naturstoffe zu postulieren. Die Modulation der PKC-Aktivität dürfte ein Hauptwirk-

¹¹⁹ a) Lee, H.-W.; Smith, L.; Pettit, G. R.; Vinitsky, A.; Bingham Smith, J. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 20973. b) Lee, H.-W.; Smith, L.; Pettit, G. R.; Bingham Smith, J. *Am. J. Physiol.* **1996**, *271*, C304. c) Lee, H.-W.; Smith, L.; Pettit, G. R.; Bingham Smith, J. *Mol. Pharmacol.* **1997**, *51*, 439.

¹²⁰ Fibroblasten = juvenile Bindegewebszelle

¹²¹ Lee, D. H.; Goldberg, A. L. *Trends in Cell Biology* **1998**, *8*, 397.

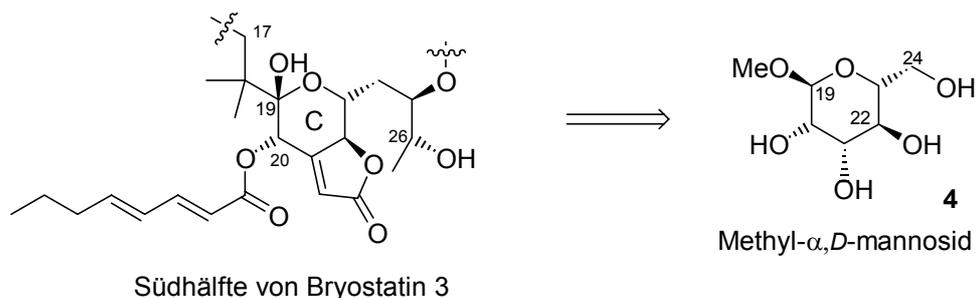
¹²² Szallasi, Z.; Denning, M. F.; Smith, C. B.; Dlugosz, A. A.; Yuspa, S. H.; Pettit, G. R.; Blumberg, P. M. *Mol. Pharmacol.* **1994**, *46*, 840.

¹²³ Mutter, R.; Wills, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1841.

mechanismus von Bryostatin 1 sein, jedoch sind die Ergebnisse der *in vitro* Studien meist sehr schwierig zu interpretieren und stehen in einigen Fällen sogar in einem direkten Gegensatz zueinander. Es sollte daher die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass die biologische Aktivität der Bryostatine auch über wichtige, bisher unbekannte oder unerforschte Wege vermittelt werden könnte. Ungeachtet des therapeutischen Potenzials sollte daher der Einsatz von Bryostatin als *molekulare Sonde* zur Aufklärung physiologischer Vorgänge von großem Interesse sein.

2. Aufgabenstellung

Ziel der Arbeit ist die in Anstrengungen zur Totalsynthese von Bryostatin 1 und 3 eingegliederte Ausarbeitung einer Syntheseroute zur enantioselektiven Generierung einer kupplungsfähigen Südhälfte (C17-C27-Segment bzw. C-Fragment) von Bryostatin 3 ausgehend vom „chiralen Pool“. Als Startmaterial sollte das wohlfeile Methyl- α , D -mannopyranosid **4** dienen, das alle exakt konfigurierten Stereozentren der C-Ring-Kerneinheit mit sich bringt (s. Schema 2.1).



Schema 2.1

Besondere Aufmerksamkeit sollte beim Aufbau des C-Fragments der Differenzierung der Alkoholgruppen des Monosaccharids durch Wahl einer geeigneten Schutzgruppenstrategie zukommen. Nach erfolgreicher Synthese wurde ein Vergleich der synthetischen Beiträge basierend auf dem „chiralen Pool“ und dem *de novo* Ansatz ausgehend von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on-Derivaten angestrebt. Des weiteren sollten, in Vorbereitung auf die im Arbeitskreis anvisierte Totalsynthese von Bryostatin, Studien zur Verknüpfung der Nord- und Südhälfte durch Aufbau der *trans*-disubstituierten C16/C17-Doppelbindung über eine modifizierte Julia-Olefinierung vorgenommen werden.

3. Synthese von Bryostatatin

Im folgenden Kapitel sollen zunächst die Vorarbeiten zu Bryostatatin aus dem Arbeitskreis von Professor H. M. R. Hoffmann zusammengefasst werden.

3.1 Synthese des A/B-Segments

Im Zuge der Arbeiten zur Totalsynthese von Bryostatatin 1 wurde eine bemerkenswerte Synthese des C1-C16-Segments **21** der Bryostatine erreicht. Sie umfasst 30 Gesamtstufen, wobei die längste lineare Sequenz mit einer Ausbeute von 8 % lediglich 16 Stufen betrug. Im folgenden Abschnitt soll die Synthese des A- und B-Fragments sowie ihre Kupplung vorgestellt werden.

3.1.1 Synthese des C1-C9-Bausteins (A-Fragment)

Basierend auf den Arbeiten von J. M. Weiss gelang A. Vakalopoulos nach einer Überarbeitung und Optimierung dieser Ergebnisse die Synthese des A-Fragments ausgehend vom oxabicyclischen Keton *rac-7* in 14 Schritten und einer Gesamtausbeute von 27 %.¹²⁷ Dieses Resultat ist nicht nur vor dem Hintergrund einer Racemic Switch Operation auf der fünften Stufe und einer daraus resultierenden maximal erreichbaren Ausbeute von 50 % sehr beeindruckend.

Nach der klassischen Vorschrift von Hoffmann *et al.*¹²⁸ bzw. einer neueren experimentellen Variante von Föhlisch¹²⁹ erfolgte die Darstellung von *rac-7* über die [4+3]-Cycloaddition¹³⁰ eines aus α -Chlorketon **5** und LiClO₄ *in situ* generierten Oxyallylkations mit Furan **6**. Die stereoselektive Reduktion des oxabicyclischen Ketons *rac-7* mit L-Selectrid® lieferte nach einer Benzylschützung, asymmetrischen Hydroborierung,¹³¹ PCC-Oxidation und regio-selektiver Baeyer-Villiger Oxidation die beiden diastereomeren Lactone **8a** und **8b**, die auf dieser Stufe chromatographisch getrennt werden konnten (Racemic Switch). Die basische Methanolyse gefolgt von einer Lewissäure-vermittelten Öffnung des aus **8b** hervorgegangenen Lactols zum acyclischen Dithian **9** legten den Grundstein für die Kettenverlängerung durch eine Claisenkondensation an C3. Eine diastereoselektive Saksena-Evans Reduktion¹³² und Schutzgruppenmanipulationen lieferten schließlich das C1-C9-Fragment **11** der Bryostatine.

¹²⁷ a) Weiss, J. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3913. b) Vakalopoulos, A. *Dissertation* Universität Hannover **2000**.

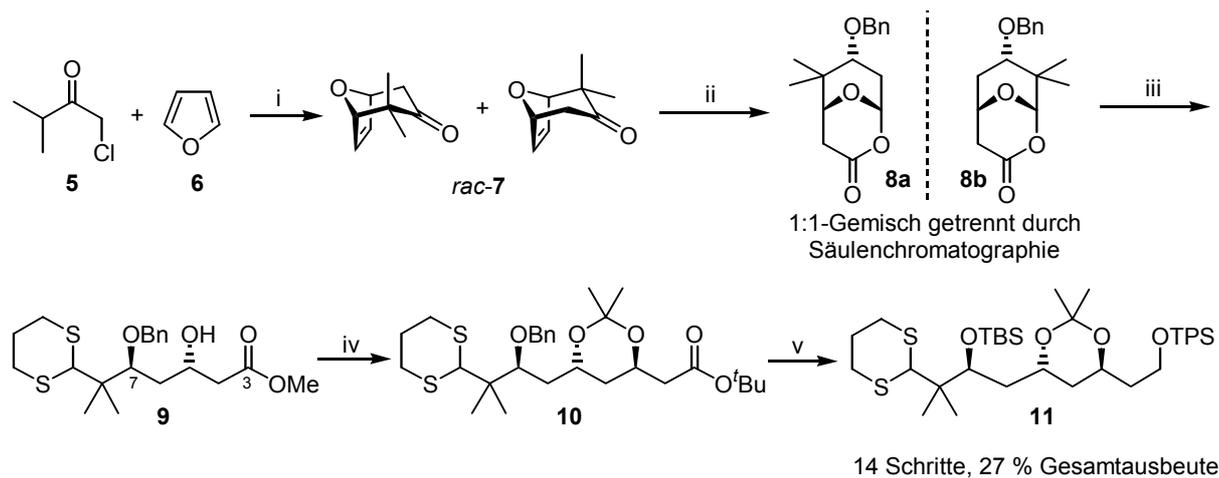
¹²⁸ Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 877.

¹²⁹ Föhlisch, B.; Herter, R. *Synthesis* **1982**, 976. Föhlisch, B.; Herrscher, I. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2580.

¹³⁰ Hartung, I. V.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1968 und darin zitierte Literatur.

¹³¹ a) Brown, H. C.; Brigley, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 486. b) Brown, H. C.; Ayyangar, N. R.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1071. c) Brown, H. C.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 945. Übersichtsartikel: d) Brown, H. C.; Singaram, B. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 287. e) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *Advances in Asymmetric Synthesis*; Hassner, A., Ed.; JAI Press: Greenwich, CT, **1994**, Vol.2.

¹³² a) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560. b) Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447.



Bedingungen: i) LiClO_4 , Et_3N , Et_2O , RT, 43 h, 66%; ii) 1. L-Selectrid[®], THF, 2h, -78°C , dann NaOH, H_2O_2 , 1h, RT, 98%; 2. BnBr, NaH, THF, 1h, Rückfluss, 98%; 3. (-)-Ipc₂BH, THF, 3d, -15°C , dann NaOH, H_2O_2 , 1h, RT, 92%; 4. PCC, DCM, 16h, RT, 96%; 5. *m*CPBA, NaHCO_3 , DCM, 16h, RT, 90%; iii) 1. K_2CO_3 , MeOH, 6h, RT, 99%; 2. $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3eq.), MeNO_2 , -20 bis -15°C , 0.5h, 95%; iv) 1. $\text{CH}_3\text{CO}_2t\text{Bu}$ (5eq.), LDA, THF, -78 bis -20°C , 2h, 94%; 2. $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{Ac})_3$, MeCN/AcOH (1:1), -35°C , 3d, -25°C , 24h, 97%; v) 1. $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OMe})_2$, PTSA (katal.), 16h, RT, 88%; 2. LiAlH_4 , THF, 0°C bis RT, 2h, 99%; 3. LDBB (10eq.), THF, -78°C bis -50°C , 0.5h, 98%; 4. TBDSOCl, Imidazol, 2h, RT, 99%; 5. TBSOTf, Imidazol, DMF, 60°C , 2h, 98%.

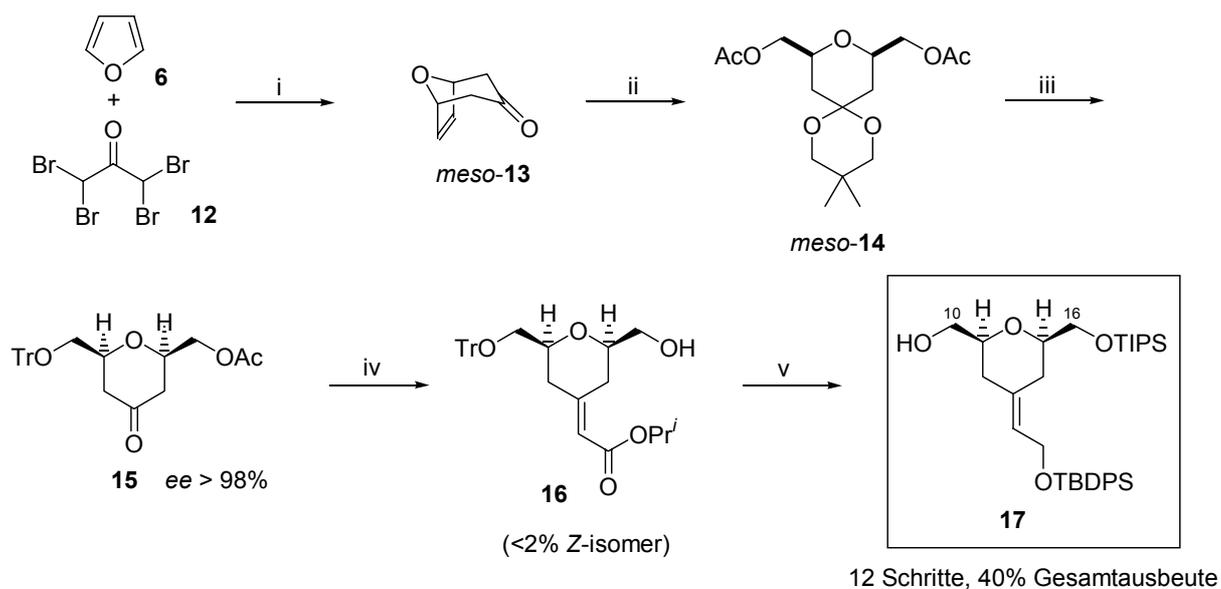
Schema 3.1 Synthese des A-Fragments nach J. M. Weiss und A. Vakalopoulos

3.1.2 Synthese des B-Fragments

Ausgehend vom Stammbicyclus *meso*-**13** wurde von T. F. J. Lampe eine eindrucksvolle Synthese des B-Fragments in nur 12 Stufen entwickelt.¹³³ Durch intensive Optimierungsarbeit gelang A. Vakalopoulos vor allem bei der Ketalisierung des Stammketons *meso*-**13** und bei der Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierung eine Verbesserung der Ausbeuten und der *E*-Selektivität der Doppelbindungsbildung.¹³⁴ Die enzymatische Desymmetrisierung des *meso*-Diacetats **14** gelang mit PS-Lipase und lieferte das korrespondierende Monoacetat in nahezu quantitativer Ausbeute und perfekter Stereoselektion. Nach Regenerierung der Carbonylgruppe unter Pd(II)-Katalyse und Tritylierung des primären Alkohols wurde das Keton **15** erhalten. Die Deacetylierung und insbesondere die herausragende *E*-selektive Einführung des exocyclischen α,β -ungesättigten Esters durch entfernte Stereokontrolle (1,5-Abstand) zwischen der Tritylgruppe an C10 und einem sterisch anspruchsvollen Horner-Wadsworth-Emmons-Reagenz führten zum Hydroxyester **16**, der schließlich in das B-Fragment **17** überführt werden konnte.

¹³³ Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R.; Bornscheuer, U. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2889; Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7695.

¹³⁴ Vakalopoulos, A.; Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 929.



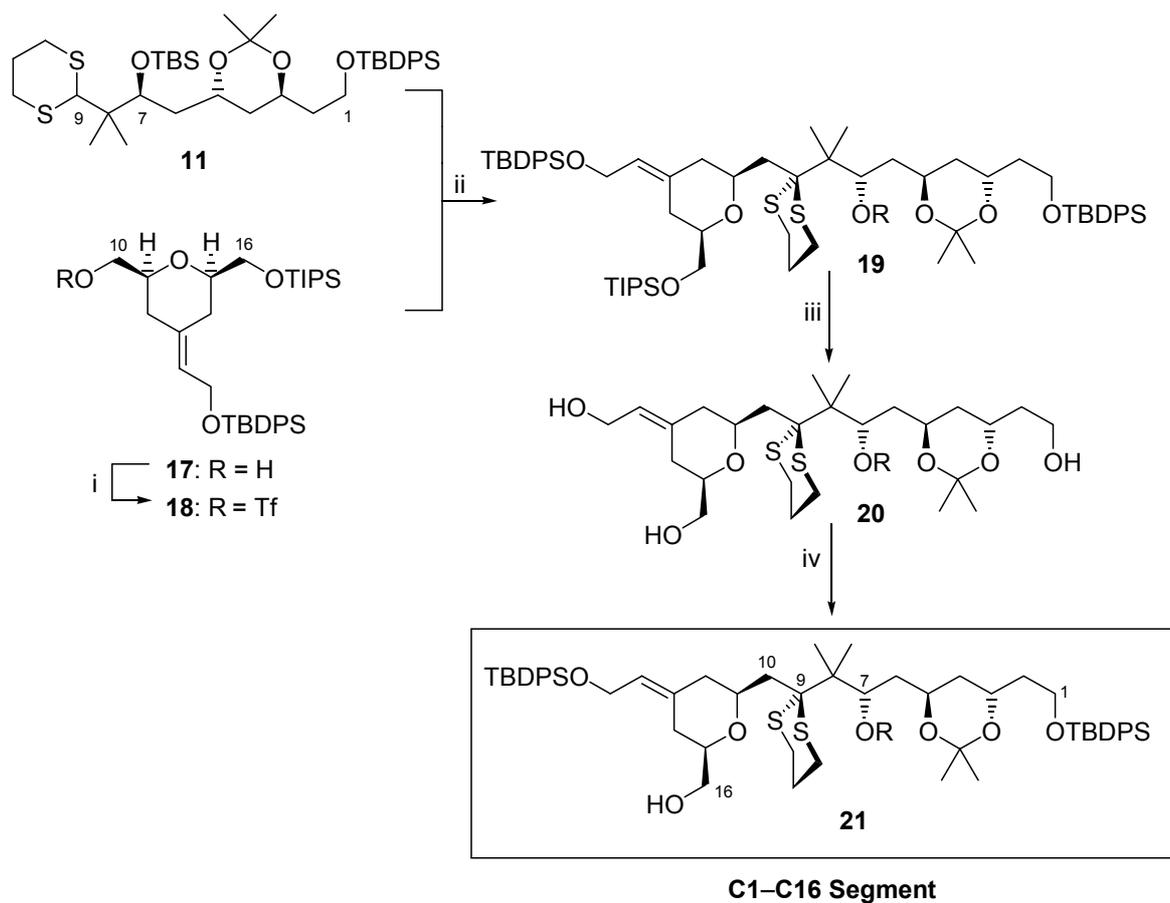
Bedingungen: i) 1. $B(OEt)_3$, Zn; 2. NH_4Cl , Cu/Zn, MeOH, 50-70%. ii) 1. 2-Ethyl-2,5,5-trimethyl-[1,3]dioxan, PTSA (katal.), 30 bis 55 mmHg, 7d, RT, 75%; 2. O_3 , MeOH/DCM, $-78^\circ C$ bis $-20^\circ C$, dann $NaBH_4$, 1h, $-20^\circ C$ bis RT, 98%; 3. Ac_2O , DMAP (katal.), Pyridin, 5h, RT, 91%; iii) 1. Lipase PS, Toluol/Phosphat-Puffer (1:4), pH 7, 38h, 96%; 2. $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (katal.), Aceton, 24h, RT, 93%; 3. $TrCl$, Et_3N , DMAP (katal.), DCM, 24h, rt, 84%; iv) 1. K_2CO_3 , $H_2O/MeOH$, 2h, $0^\circ C$, 99%; 2. $(iPrO)_2P(O)CH_2CO_2iPr$, NaH, Toluol, 7d, $-7^\circ C$, 99%; v) 1. $TIPSCl$, Imidazol, DMF, 1h, RT, 97%; 2. DIBAH, Toluol, 2h, $-65^\circ C$ bis $-20^\circ C$, 97%; 3. $TBDPSCl$, Imidazol, DMF, 1.5h, RT, 93%; 4. $ZnBr_2$, DCM/MeOH, $0^\circ C$ bis RT, 2h, 94%.

Schema 3.2 Synthese des B-Fragments

3.1.3 Verknüpfung des A- und B-Fragments zur Nordhälfte

Die schwierige und entscheidende C9/C10-Bindungsknüpfung zur Vereinigung der beiden Schlüsselfragmente **11** und **17** wurde im weiteren Verlauf der Arbeiten von A. Vakalopoulos in einer Ausbeute von 63 % erreicht. Dazu wurde das zum B-Segment **17** korrespondierende Triflat **18** mit einem *in situ* generierten Thioacetalanion des A-Fragmentes **11** in einer Dithiankupplung¹³⁵ umgesetzt. Nach zwei weiteren Stufen, die der Schutzgruppenmanipulation dienen, wurde die Synthese der Nordhälfte bestehend aus 17 linearen Stufen ausgehend von den oxabicyclischen Ketonen **7** und **13** in einer Gesamtausbeute von 9 % abgeschlossen.

¹³⁵ Yus, M.; Nájera, C.; Foubelo, F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6147.



Bedingungen: i) TiF_2O , 2,6-Di-*tert.*-butyl-4-methyl-pyridin, DCM, -78°C , 20 min, 99%; ii) *t*-BuLi, HMPA, THF, -78°C , 5 min, dann **18**, -78°C bis -50°C , 1 h, 63%; iii) 20 TBAF/AcOH (1:1), THF, RT, 48 h, 73%; iv) TPSCl, Imidazol, DCM, -30°C bis 0°C , 2 h, 71%.

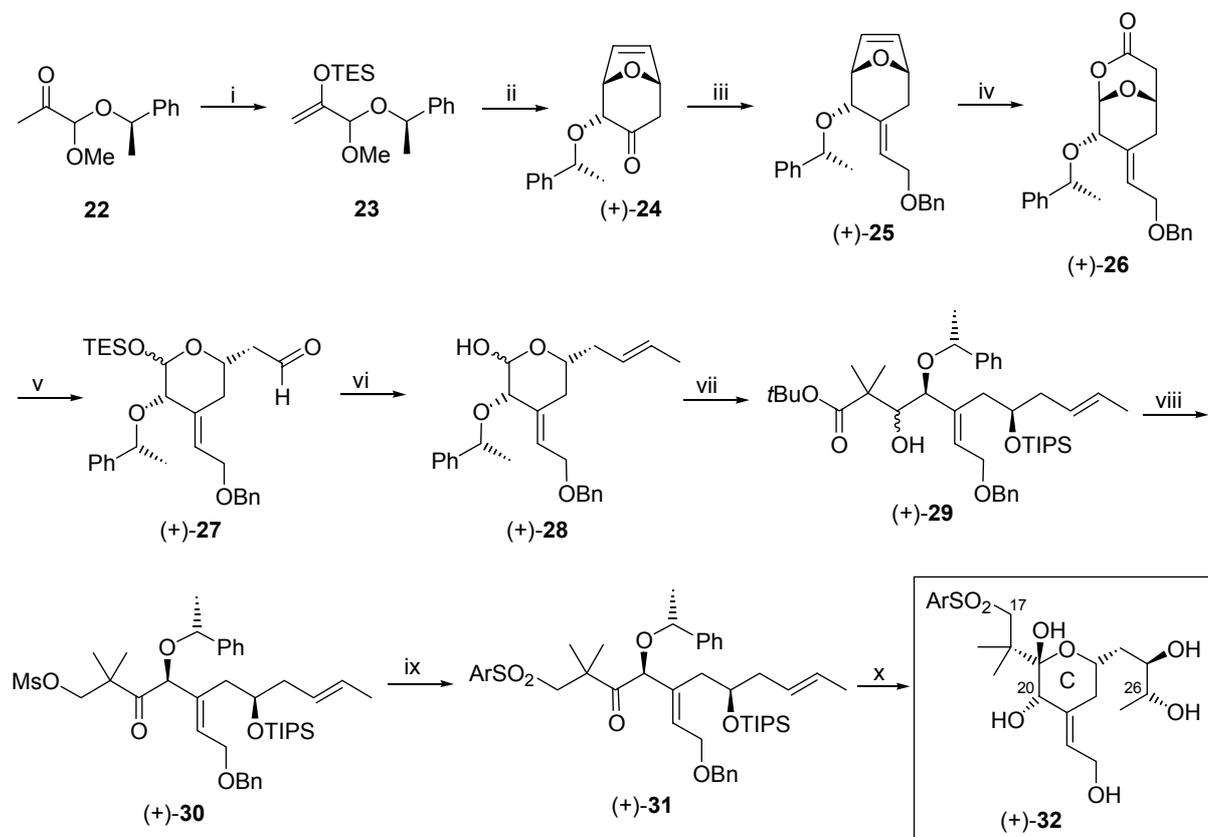
Schema 3.3 Verknüpfung der Segmente A und B zur Nordhälfte von Bryostatin

3.2 Synthese der Südhälfte von Bryostatin

3.2.1 Synthese des C-Ring Fragments von Bryostatin 1

Ausgehend vom Cycloaddukt (+)-**24** gelang C. B. W. Stark die Entwicklung einer effizienten Synthese des vollständig funktionalisierten und entschützten C17-C27-Fragments **32**. In 21 linearen Stufen und einer Gesamtausbeute von 9.3 %, d. h. einer durchschnittlichen Ausbeute von 90 % pro Stufe, wurde die Darstellung des sehr komplexen Segments **32** bewerkstelligt. Das Startmaterial, der Bicyclus **24**, war in zwei Stufen aus dem gemischten Acetal **22** (zwei Stufen, 45 % Ausbeute ausgehend von α,α -Dimethoxyaceton) in enantiomerenreiner Form zugänglich. Das kovalent gebundene chirale Auxiliar induzierte zunächst die faziale Selektivität, die eine diastereoselektive [4+3] Cycloaddition erlaubt, und dient anschließend als eine benzyl-artige Alkoholschutzgruppe. Weitere Schlüsselschritte der Synthese waren die durch das chirale Auxiliar dirigierte *E*-selektive Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierung, die chemoselektive asymmetrische Hydroborierung der olefinischen Brücke und die basische Öffnung des bicyclischen Lactons **26**. Eine Takai-Reaktion diente zum Aufbau des *trans*-disubstituierten C25/C26-Alkens. Den Grundstein zur Einführung der Sulfoneinheit an C17

legte eine Reformatzky-Reaktion am Lactol **28** unter Bildung des kettenverlängerten acyclischen Segments **29**. Nach asymmetrischer Dihydroxylierung und Eisen(III)-chlorid-vermittelter Debenzylierung konnte das vollständig entschützte C-Fragment **32** erhalten werden.

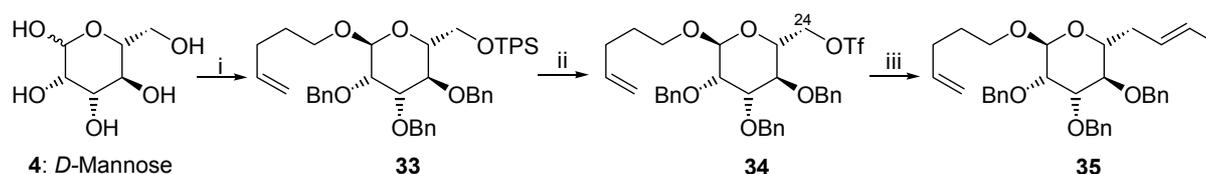


Bedingungen: i) LDA, TESCl, Et₃N, THF, -78°C, 85%; ii) Furan, TMSOTf (katal.), DCM, -95°C, 5 min, 74%, 7.5 : 1.0 de; iii) 1. (EtO)₂P(O)CH₂CO₂tPr, NaH, Toluol, 70°C, 87%; 2. LiAlH₄, THF, 0°C bis RT, 98%; 3. BnBr, NaH, *n*Bu₄NI (katal.), THF, Rückfluss, 89%; iv) 1. (-)Ipc₂BH, THF, -10°C bis -5°C, 5 d, 92%, >99% de; 2. PCC, NaOAc, MS 4Å, DCM, RT, 86%; 3. *m*CPBA, NaHCO₃, DCM, 0°C bis RT, 1.5 h, 83%; v) 1. K₂CO₃, MeOH, 0°C, 2h, 85%; 2. TESCl, Imidazol, DMF, RT, 10 min, 98%; 3. DIBAH, DCM, -78°C, 92%; vi) 1. CH₃CHI₂, CrCl₂, THF, RT, 5 h, 96%; 2. TBAF, THF, 0°C, 98%; vii) 1. (CH₃)₂CHBrCO₂tBu, Zn (aktiviert), THF, Rückfluss, 90%; 2. TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0°C, 98%; viii) 1. LiAlH₄, THF, 0°C bis RT, 83%; 2. MsCl, Et₃N, DCM, -50°C to -30°C, 93%; 3. Dess-Martin-Reagenz, DCM, RT, 91%; ix) 1. NaSPh, 15-Krone-5 (katal.), DMSO, 65°C, 89%; 2. (NH₄)₆Mo₇O₂₄, H₂O₂, H₂O, EtOH, RT, 93%; x) 1. (DHQD)CLB (20 mol%), OsO₄, K₃FeCN₆, K₂CO₃, MeSO₂NH₂, *t*BuOH/H₂O (1:1), 0°C, 97%; 2. FeCl₃ (wasserfrei), DCM, 0°C, 86%, 3. TBAF, THF, RT, 83%.

Schema 3.4 Synthese des C-Fragmentes von Bryostatin 1

3.2.2 Synthese des C-Ring Fragments von Bryostatin 3

Erste Syntheseansätze zum C-Fragment von Bryostatin 3 wurden von A. Vakalopoulos durchgeführt.¹³⁶ Nach selektiver Fischer Glycosidierung von *D*-Mannose zum α -Pentenylmannopyranosid¹³⁷ erfolgte die vollständige Schützung der verbleibenden Alkoholfunktionen. Den Schlüsselschritt der sechsstufigen Sequenz (20 % Gesamtausbeute) bildete die direkte C₃-Kettenverlängerung an C24 durch Addition von *in situ* hergestelltem *trans*-Propenyllithium an das Triflat **34**. Sowohl die Optimierung einzelner Reaktionen als auch der Nachweis, dass die Strategie zum Aufbau der Seitenkette im Rahmen der Multigrammsynthese von Schlüsselintermediaten der C-Ring-Synthese geeignet sein würde, blieb zunächst offen.



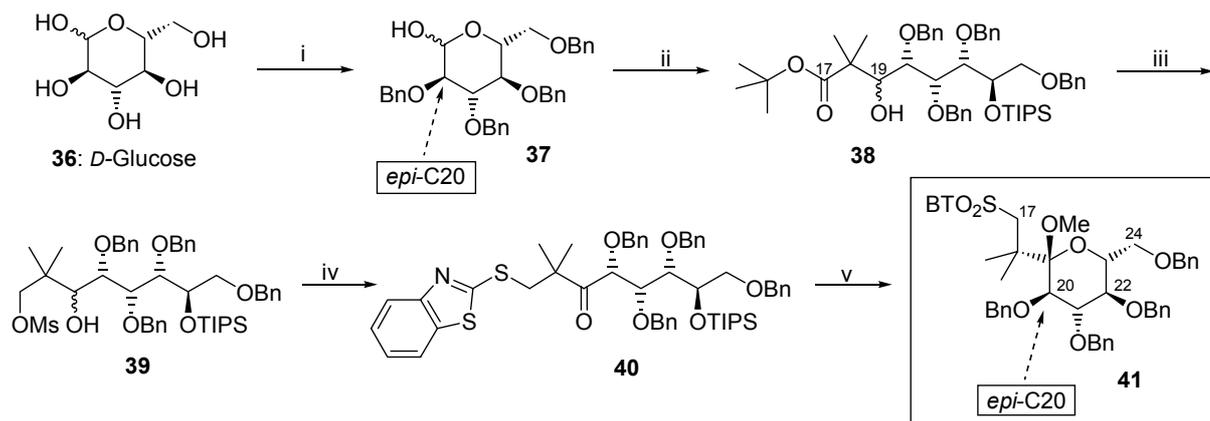
Bedingungen: i) 1. 4-Penten-1-ol, CSA (katal.), 95°C, 18 h, 92%; 2. TPSCl, Imidazol, DMF, 0°C, 2 h; 3. NaH, BnBr, *n*Bu₄NI (katal.) DMF, RT, 18 h, 60% (über zwei Stufen); ii) 1. TBAF, THF, RT, 2 h, 91%; 2. Tf₂O, 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin, DCM, -78°C, 0.5 h, 88%; iii) *trans*-Brompropen, *t*-BuLi, THF, -78°C, 0.5 h, dann **34**, -78°C bis -40°C, 1 h, 45%.

Schema 3.5 Darstellung eines Bryostatin 3 C-Ringvorläufers

Parallel zu der oben beschriebenen Synthesesequenz wurden von A. Vakalopoulos ausgehend von *D*-Glucose (*C*20-*epi*-Verbindung) Studien zum Ein- und Aufbau der C17/C18-Seitenkette angestellt. Die Abspaltung der anomeren Pentenylschutzgruppe mit NBS in einer wässrigen Acetonitrillösung lieferte das Lactol **37**, welches über eine ringöffnende Reformatzky-Reaktion zum kettenverlängerten Produkt **38** umgesetzt wurde. Die Einführung einer Arylsulfoneinheit an C17 erfolgte über eine nukleophile Substitution eines neopentylischen Mesylats und anschließende Oxidation des Mercaptans **40**. Desilylierung der C24-OH Gruppe, die Cyclisierung und die Methylketalschützung im Eintopfverfahren lieferten schließlich den C20-*epi*-C-Ringvorläufer **41** in 8 Stufen und einer Gesamtausbeute von 22 %.

¹³⁶ Vakalopoulos, A. *Dissertation*, Universität Hannover 2000.

¹³⁷ Die anomere Pentenylgruppe genießt den Vorteil ein hervorragender Glycosyldonor zu sein: a) Wilson, B. G.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 317. b) Rodebaugh, R.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3155. c) Fraser-Reid, B.; Udodong, U. E.; Wu, Z.; Ottosson, H.; Merrit, J. R.; Rao, C. S.; Roberts, C.; Madsen, R. *Synlett* **1992**, 927. d) Wu, T.; Mootoo, D. R.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6549. e) Mootoo, D. R.; Date, V.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2662. f) Mootoo, D. R.; Konradsson, P.; Udodong, U. E.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583.



Bedingungen: i) 1. 4-Penten-1-ol, CSA (katal.), Rückfluss, 3 d, 52%; 2. NaH, BnBr, THF, Rückfluss, 18 h, 62%; 3. NBS, MeCN/H₂O, RT, 2 h, 93 %; ii) 1. ^tBuO₂C(CH₃)₂Br, Zn, THF, Rückfluss, 1.5 h, 96%; 2. TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, -25°C bis 0°C, 1 h, 98%; iii) 1. LiAlH₄, THF, 0°C bis RT, 2 h, 98%; 2. MsCl, Et₃N, DCM, 0°C, 1 h, 90%; iv) 1. DMP, DCM, RT, 1 h, 99%; 2. BTS-Na, 15-Krone-5 (katal.), DMF, 60°C, 24 h, 70%; v) 1. (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, H₂O₂, EtOH/Me₂CO/H₂O (10:2:1), RT, 3 d, 91%; 2. HC(OMe)₃, MeOH, HF/py, THF (1:4:2:4), 50°C, 3 d, 42%. BTS-Na = 2-Mercaptobenzothiazol-Natriumsalz.

Schema 3.6 Darstellung eines C20-*epi*-Bryostatin 3 C-Ringvorläufers

4. Synthese der Südhälfte von Bryostatin 3

4.1 Retrosynthese

Basierend auf den Vorarbeiten zu Bryostatin im Arbeitskreis Hoffmann und auf literaturbekannten Total-¹³⁸ und Fragmentsynthesen¹³⁹ wurde die konvergente Verknüpfung¹⁴⁰ der Nordhälfte mit dem Südsegment mit Hilfe einer Julia-Olefinierung¹⁴¹ unter Bildung der sterisch gehinderten C16/C17-*trans*-Doppelbindung angestrebt. Im Anschluss daran sollte eine Yamaguchi-Makrolactonisierung¹⁴² den 20-gliedrigen Ring schließen.

Das nördliche C1-C16 Fragment **21**, welches sechs Stereozentren und eine *E*-konfigurierte exocyclische Doppelbindung enthält, wurde im Sinne einer konvergenten Synthese durch Spaltung der C9/C10 Bindung weiterzerlegt. Die Verknüpfung des A-Ring Segments **11** mit dem B-Ring Triflat **18** sollte durch eine Dithiankupplung erfolgen. A- und B-Ringfragment könnten ihrerseits auf das oxabicyclische Keton *rac*-**7** und den Stammoxabicyclus *meso*-**13** zurückgeführt werden. Im Gegensatz dazu sollte der Aufbau der südlichen Hemisphäre **42** von Bryostatin 3 (6 Stereozentren und eine exocyclische Doppelbindung) ausgehend vom wohlfeilen Methyl- α ,*D*-mannopyranosid (100g \cong 61 Euro, d.h. 20 Cent pro 1g Stereozentrum) erfolgen. Nach erfolgter Differenzierung der vier Alkoholfunktionen des Monosaccharids könnte die frühe Etablierung der exocyclischen Doppelbindung durch eine stereoselektive Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion an C21 einen effizienten Zugang zum Kernbaustein **44** ermöglichen. Eine anschließende Einführung der C25-C27-Seitenkette könnte auf direktem Wege oder sequenziell über eine *E*-selektive Olefinierung stattfinden. Das kettenverlängerte acyclische Derivat **43** wäre danach über eine ringöffnende Reformatzky-Reaktion zugänglich. Die Überführung des *tert*-Butylesters in ein Arylsulfon und die asymmetrische Dihydroxylierung der C25/C26-Doppelbindung auf geeigneter Stufe würden die Synthese des C-Ring Fragments vervollständigen.

¹³⁸ a) Bryostatin 7: Kakeyama, M.; Tamura, T.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407 und darin zitierte Literatur. b) Bryostatin 2: Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2526. Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540 und darin zitierte Literatur. c) Bryostatin 3: Ohmori, K.; Ogawa, Y.; Obitsu, T.; Ishikawa, Y.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2376 und darin zitierte Literatur.

¹³⁹ Für Fragmentsynthesen siehe folgenden Übersichtsartikel: a) Hale, K. J.; Hummersone, M. G.; Manaviazar, S.; Frigerio, M. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 413. b) Mutter, R.; Wills, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1841. c) Norcross, R. D.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041.

¹⁴⁰ Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1989**.

¹⁴¹ a) Julia, M.; Paris, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833. b) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 829. c) Julia, M. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 763. d) Übersicht: Kocienski, P. J. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1985**, *24*, 97.

¹⁴² Zusammenfassung siehe: Meng, Q.; Hesse, M. *Topics in Current Chemistry* **1991**, *161*, 107.

Vielzahl von Reaktionen entwickelt, die das Interesse an Acetalen zusehends stimuliert haben. Hierbei sind die a) Hydrogenolyse (gemischte Hydridreagenzien); b) Photolyse; c) Halogenierung; d) Oxidation (Ozonolyse, DDQ); e) Behandlung mit starken Basen (Ringöffnung mit Butyllithium bzw. anderen starken Basen); f) Peroxid-induzierte Bildung von Estern und g) Spaltung mit Grignardverbindungen zu nennen.¹⁴³

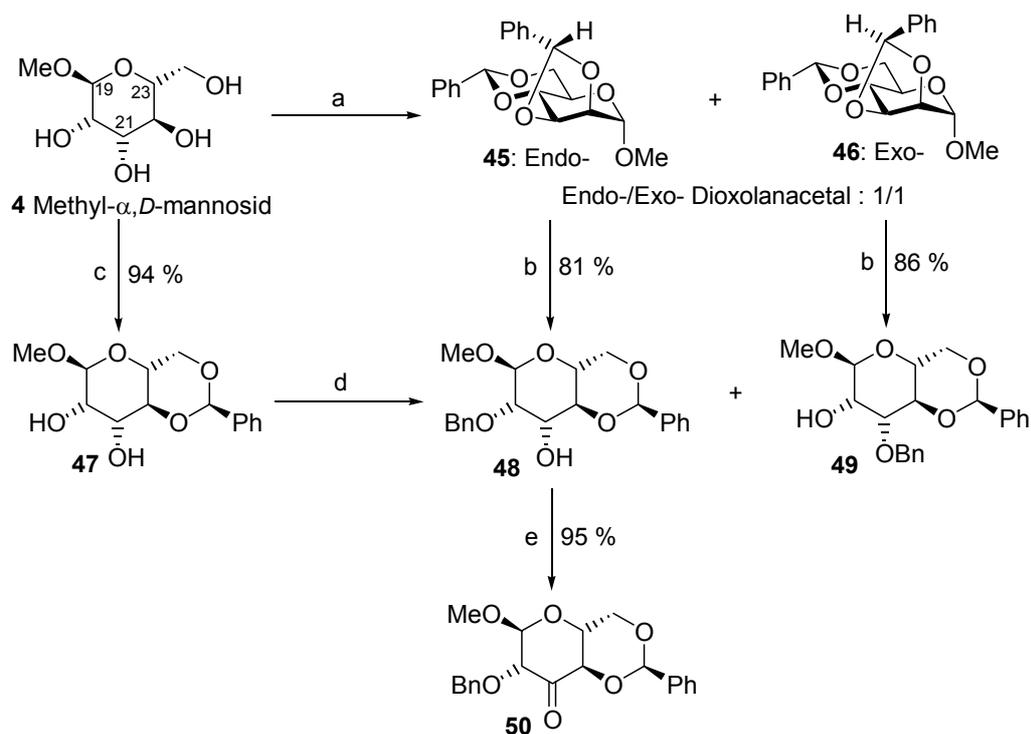
Unter Berücksichtigung dieser vielfältigen Eigenschaften der Acetale erschien der enantioselektive Aufbau des C-Ring Fragments von Bryostatin 3 ausgehend von Methyl- α , D -mannopyranosid basierend auf einer Acetalschutzgruppenstrategie als besonders geeignet. Eine sehr frühe Etablierung der exocyclischen Doppelbindung an C21 sollte angestrebt werden, da frühere Studien belegt haben, dass diese zur Stabilität einiger Syntheseintermediate beiträgt und so für eine höhere Gesamtausbeute sorgt.¹⁴⁴

Zur Synthese des C21 Alkohols **48** wurden zwei mögliche Wege evaluiert (Schema 4.1). Die vollständige Acetalisierung des Mannosids **4** nach einer Vorschrift von Liptak *et al.* lieferte die Endo- und Exodioxolanacetale **45** und **46** als Gemisch in einer Gesamtausbeute von 80 %. Die Abtrennung der unerwünschten Exoverbindung erfolgte durch mehrmaliges Auskristallisieren aus warmen Ethanol, während das Endoacetal in der Mutterlauge verblieb. Die anschließende chemoselektive reduktive Öffnung des Dioxolanacetals (Fünfringacetal) in Gegenwart des Benzylidendioxanacetals (Sechsring) unter Verwendung von $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ führte zum gewünschten Alkohol **48**.¹⁴⁵

¹⁴³ a) Überblick zu regio-, stereo- und chemoselektiven Reaktionen in der Kohlenhydratchemie: Garegg, P. J. *Pure Appl. Chem.* **1984**, *56*, 845. b) Zhang, Z. Y.; Magnusson, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2394. c) Garegg, P. J. in *Preparative Carbohydrate Chemistry*; Hanessian, S., Ed.; Marcel Dekker: New York, **1997**, 53. d) Überblick über die Vielseitigkeit von Acetalen und ihre Reaktivitäten: Gelas, J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1981**, *39*, 71. e) Übersicht zur selektiven Spaltung von Schutzgruppen in der Kohlenhydratchemie: Haines, A. H. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1981**, *39*, 13.

¹⁴⁴ Ref. 136; Seidel, M. *Diplomarbeit 2000*, Universität Hannover.

¹⁴⁵ Lipták, A.; Imre, J.; Harangi, J.; Nánási, P.; Neszmélyi, A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3721 und darin zitierte Literatur.



Bedingungen: a) $C_6H_5CH(OMe)_2$, p-TsOH, DMF, 75°C, (**45**: 40%, **46**: 40%); b) $LiAlH_4$, $AlCl_3$, Et_2O/DCM 1:1, RT; c) $C_6H_5CH(OMe)_2$, $HBF_4 \cdot Et_2O$, DMF, RT; d) $BnBr$, Bu_4NHSO_4 , 5%ige NaOH in H_2O , DCM, Rf (**48**: 64 %, **49**: 31 %); e) DMSO, Ac_2O , RT, 24 h.

Schema 4.1 Differenzierung der Alkoholgruppen

Der Angriff des sich *in situ* bildenden elektrophilen Hydridionens, AlH_2Cl , wird dabei von der sterischen Position des Phenylsubstituenten bestimmt. In analoger Weise konnte das Exoacetal **46** in den regioisomeren Alkohol **49** überführt werden. Wegen der unbefriedigenden Gesamtausbeute des gewünschten Regioisomers **48** (32% ausgehend von **4**) wurde eine zweistufige Alternative herangezogen. Sie führte infolge selektiver Monoacetalisierung in Gegenwart etherischer Tetrafluoroborsäure nach Stütz *et al.* zum 2,3-*cis*-Diol **47**,¹⁴⁶ das anschließend unter Phasentransferkatalyse¹⁴⁷ vorwiegend an der sonst reaktionsträger axialen C2-OH Funktion monobenzilyliert wurde und so den vollständig differenzierten Baustein **48** in 60% Ausbeute ausgehend vom Startmaterial **4** lieferte.¹⁴⁸ Die Parikh-Doering¹⁴⁹ und auch die Dess-Martin¹⁵⁰ Oxidation der verbleibenden äquatorialen

¹⁴⁶ Albert, R.; Dax, K.; Pleschko, R.; Stütz, A. E. *Carbohydr. Res.* **1985**, 137, 282.

¹⁴⁷ a) Kong, F.; Schuerch, C. *Carbohydr. Res.* **1983**, 112, 141. b) Jain, R. K.; Liu, X.-G.; Oruganti, S. R.; Chandrasekaran, E. V.; Matta, K. L. *Carbohydr. Res.* **1995**, 271, 185. c) Kondo, Y.; Noumi, K.; Kitagawa, S.; Hirano, S. *Carbohydr. Res.* **1983**, 123, 157.

¹⁴⁸ In zinnacetal-vermittelten Alkylierungen bzw. Acylierungen an vergleichbaren Verbindungen der Mannose-Reihe zeigte die äquatoriale C3-OH Gruppe eine größere Reaktivität im Vergleich zur axialen C2-OH. In der Glucose-Reihe verhält es sich genau umgekehrt. Beispiele hierzu finden sich in einer Übersicht über zinnhaltige Intermediate: Grindley, T. B. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1998**, 53, 16 bzw. in: Eby, R.; Schuerch, C. *Carbohydr. Res.* **1982**, 100, C41.

¹⁴⁹ a) Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5505. b) Tidwell, T. T. *Org. React.* **1990**, 39, 297.

¹⁵⁰ a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4155. b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277. Herstellung von DMP aus IBX: Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2899. Für die Darstellung von IBX mit Oxon siehe: Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537.

Hydroxygruppe zeigten keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Alternativ verlief die Albright-Goodman¹⁵¹ Modifikation der Pfitzner-Moffatt Oxidation¹⁵² in guter Ausbeute und lieferte das Keton **57**, das als Vorläufer für den Aufbau der exocyclischen Doppelbindung fungieren sollte.

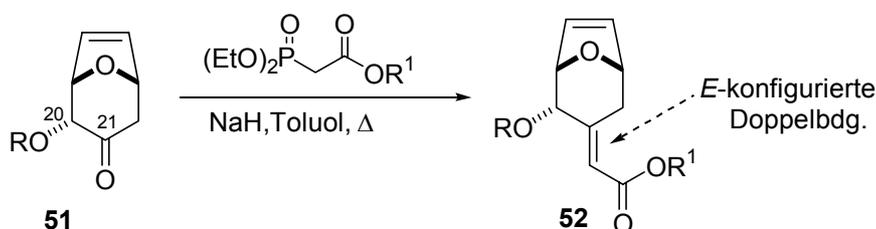
4.2.2 Einführung der exocyclischen Doppelbindung

4.2.2.1 Aufbau durch Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierung

In Vorarbeiten unseres Arbeitskreises¹⁵³ konnte an verschiedenen Cycloaddukten gezeigt werden, dass die *E/Z*-Selektivität der Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierung¹⁵⁴ von drei Hauptfaktoren abhängt (siehe Schema 4.2): a) Stereochemie an C20,

b) sterischer Anspruch des Restes R,

c) thermodynamische Reaktionskontrolle.



Schema 4.2 HWE-Reaktion an Oxabicyclen

Während mit dem racemischen Oxabicyclus **51** in Bezug auf Ausbeute und Selektivität gute HWE-Resultate erzielt wurden, lieferten die diastereomeren C20-*epi*-Verbindungen schlechtere Ausbeuten und *E/Z*-Verhältnisse. Auch die Größe der Alkoholschutzgruppe an C20 übte einen Einfluss auf die Stereoselektivität aus. Je größer dessen sterischer Anspruch, desto größer waren die *E/Z*-Verhältnisse. Die Größe des Restes R^1 der Estergruppe des Phosphonats hatte nur sehr geringe Auswirkungen auf die *E/Z*-Selektivität. Unter thermodynamischer Reaktionskontrolle verbesserte sich das *E/Z*-Verhältnis, wohingegen die *Z*-konfigurierte trisubstituierte Doppelbindung als Hauptprodukt unter kinetischen Bedingungen erhalten wurde.

¹⁵¹ a) Albright, J. D.; Goodman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2416. b) Kuzuhara, H.; Fletcher, H. G. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2531.

¹⁵² Pfitzner, K. E.; Moffatt, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3027.

¹⁵³ a) Rose, I. C. *Dissertation*, Universität Hannover **1997**. b) Schinner, M. *Dissertation*, Universität Hannover **1998**. c) Stark, C. B. W. *Dissertation*, Universität Hannover **2000**. d) Eggert, U. unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover.

¹⁵⁴ Übersichten zur HWE: a) Wadsworth, W. S., Jr. *Org. React.* **1977**, *25*, 73. b) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863. c) Boutagy, J.; Thomas, R. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87. d) Kelly, S. E. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M. and Fleming, I. Ed.; Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 1, 729. e) Walker, B. J. in *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*, Cadogan, J. I. G., Ed.; Academic Press: New York, **1979**, 155. f) Anwendungen in der Naturstoffsynthese: Nicolaou, K. C.; Härter, M. W.; Gunzner, J. L.; Nadin, A. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1283. g) Asymmetrische Reaktionen des Wittig-Typs: Rein, T.; Reiser, O. *Acta. Chem. Scand.* **1996**, *50*, 369 und Rein, T.; Pedersen, T. M. *Synthesis* **2002**, 579.

Anknüpfend an diese Ergebnisse wurden weitere eingehende Untersuchungen an dem sich von Mannose ableitenden Keton **50** und am Glucose-Keton **55** (C20-Epimer)¹⁵⁵ vorgenommen. Beide Verbindungen enthalten eine zusätzliche Sauerstofffunktionalität an C22. Tabelle 1 (Mannose-Serie) und 2 (Glucose-Serie) fassen die Resultate zur Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierung an C21 unter thermodynamischer Reaktionskontrolle zusammen. Als Parameter wurden wiederum die sterische Hinderung am Phosphor und der sterische Einfluss des Esterrestes R¹ des Phosphonates, aber auch der Einfluss des Lösemittels untersucht.

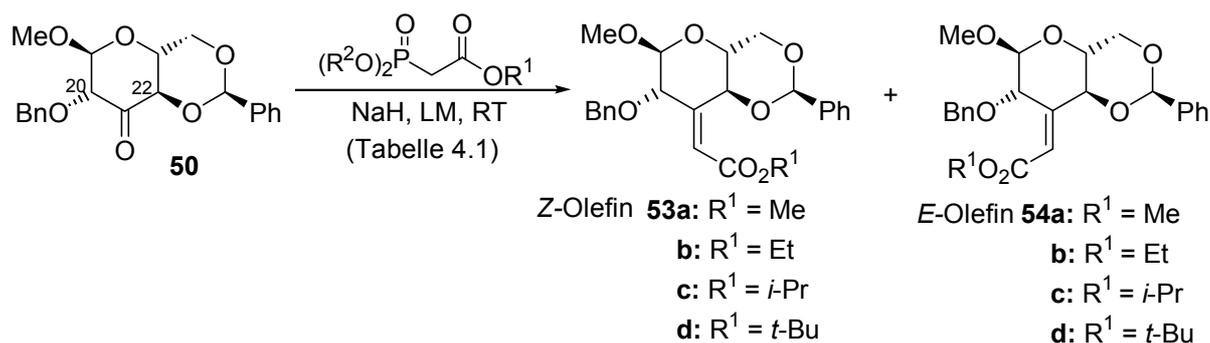


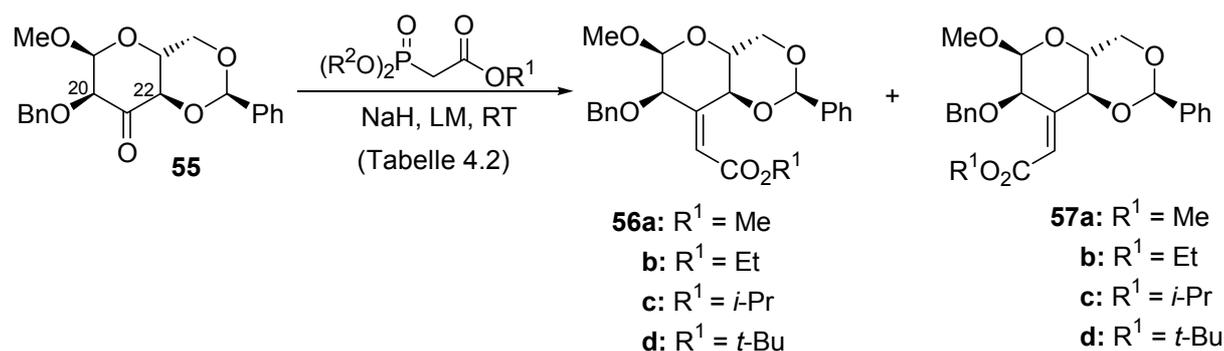
Tabelle 4.1 Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierung des Mannoseketons **50**

Eintrag ^a	R ¹	R ²	LM	Z/E-Selektivität ^b	Ausbeute [%]
				53 : 54	
1	Me	Me	Toluol	10 : 1	91
2	Et	Et	Toluol	11 : 1	96
3	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	Toluol	12 : 1	95
4	<i>i</i> -Pr	Et	Toluol	14 : 1	80
5	<i>i</i> -Pr	Et	THF	5 : 1	75
6	Et	<i>i</i> -Pr	Toluol	15 : 1	90

^a Alle Versuche wurden im 0.27 mmol Maßstab (100mg **50**) mit 3 eq NaH, 3.2 eq Phosphonat bei einer Verdünnung von 0.1 M durchgeführt. ^b Verhältnis bestimmt über GC-Integration.

Die Einträge 1, 2 und 4 zeigen in Einklang mit obigen Beobachtungen, dass der Rest R¹ nur eine untergeordnete Rolle spielt. Auch die Größe der Substituenten am Phosphor war nicht entscheidend für das Ergebnis der HWE-Reaktion (vgl. Einträge 2 und 6 bzw. 3 und 4). Einen großen Einfluß auf das Z/E-Verhältnis hatte dagegen die Wahl des Lösungsmittels. Während in dem unpolaren Toluol durchgehend gute Selektivitäten erreicht wurden (bis zu 15:1), fiel die Stereoselektivität im polar aprotischen THF deutlich (E/Z=5:1). Dieser Befund lässt darauf schließen, dass das Natriumkation eine die Stereochemie steuernde Funktion übernimmt.

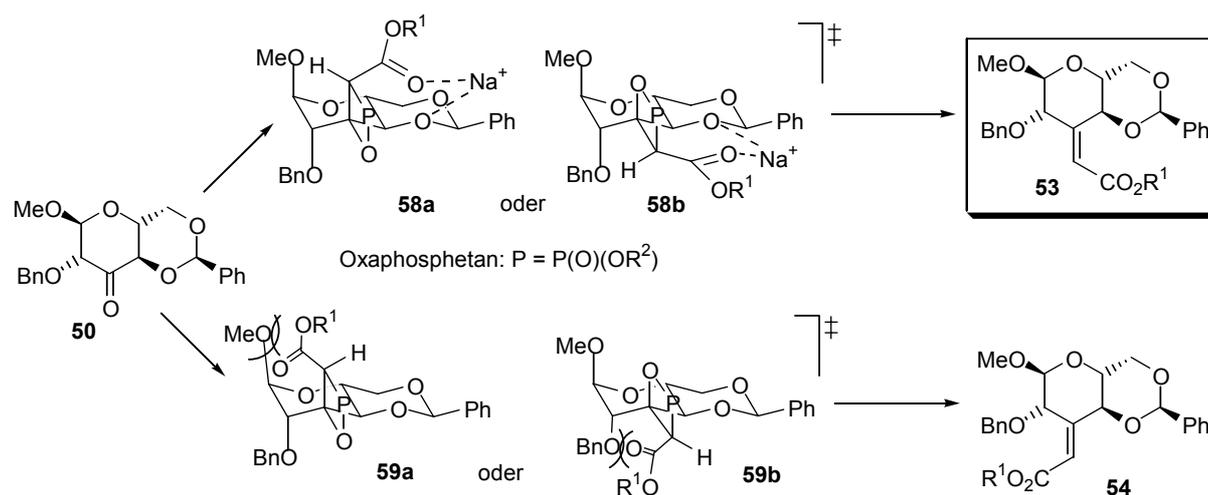
¹⁵⁵ Das Glucoseketon **55** wurde durch Monoacetalisierung (**Ref. 4**: 97 % Ausbeute), Benzylierung eines sich intermediär bildenden Zinnacetals (95 % Ausbeute: Tatani, K.; Shuto, S.; Ueno, Y.; Matsuda, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5065) und anschließende Parikh-Doering Oxidation (98 %) synthetisiert.


Tabelle 4.2 Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierung der C20-*epi*-Verbindung **55**

Eintrag ^a	R ¹	R ²	LM	Selektivität ^b	Ausbeute
				56 : 57	
1	Me	Me	Toluol	2.3 : 1	97
2	Et	Et	Toluol	2.5 : 1	92
3	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	Toluol	3.4 : 1	74
4	<i>i</i> -Pr	Et	Toluol	8.2 : 1	79
6	Et	<i>i</i> -Pr	Toluol	4.6 : 1	68

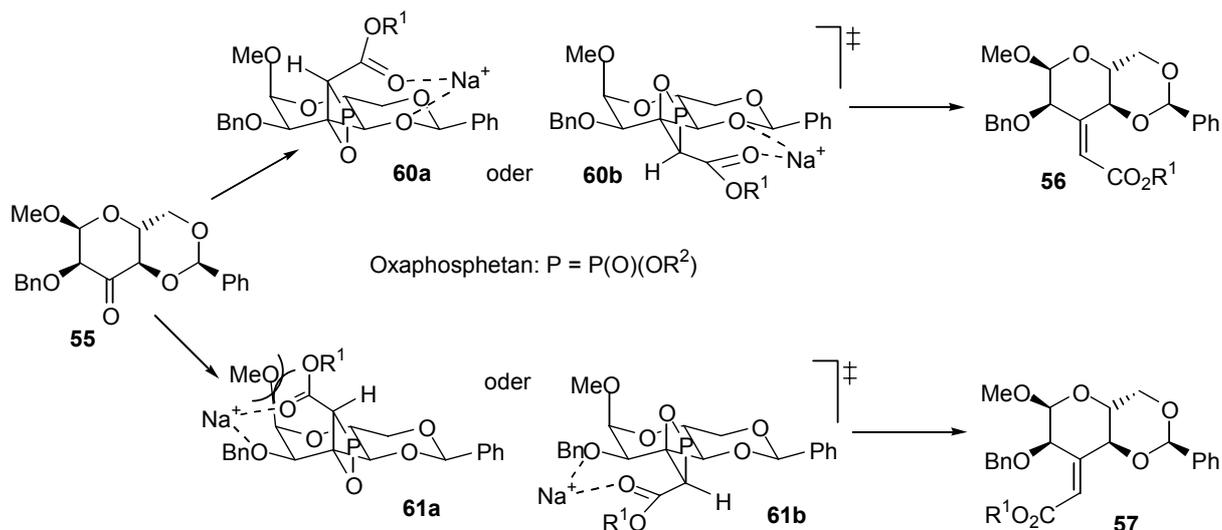
^a Alle Versuche wurden im 0.27 mmol Maßstab (100mg **55**) mit 3 eq NaH, 3.2 eq Phosphonat bei einer Verdünnung von 0.1 M durchgeführt. ^b Verhältnis bestimmt über GC-Integration.

Einhergehend mit früheren Beobachtungen lieferte das Keton **50** mit der natürlichen C20-Stereochemie deutlich bessere Selektivitäten als das C20-Epimer **55**. Dieses Resultat wie auch die Stereochemie der Doppelbindungsbildung kann anhand der folgenden Schemata zum Reaktionsverlauf der HWE verdeutlicht werden:


Schema 4.3 Reaktionsverlauf der HWE-Olefinierung des Mannoseketons **50**

Schema 4.3 zeigt, dass der obige Reaktionsverlauf zur Entstehung des gewünschten Produkts mit *Z*-konfigurierter exocyclischer Enoateinheit einerseits durch Komplexierung des Natriumions andererseits durch sterische Effekte begünstigt ist. Diese synergistischen

substratbedingten Effekte bewirkten die Bildung des gewünschten *Z*-konfigurierten α,β -ungesättigten Esters **50** (z. B. *Z:E* = 14:1, Eintrag 4, Tabelle 4.1). Durch Wechsel des Lösungsmittels von Toluol zu THF konnte die Steuerung über Na^+ -Ionen aufgehoben werden, so dass nur die räumlichen Verhältnisse einen Einfluss auf die Stereochemie der Doppelbindung (*Z:E* = 5:1, Eintrag 5) hatten. Die gravierenden energetischen Unterschiede beider Reaktionswege kamen bei einer HWE-Reaktion der *C20-epi*-Verbindung **55** mit äquatorialer statt axialer OBn-Gruppe nicht zur Geltung. Hier sind in beiden Fällen koordinierende Einflüsse denkbar, aber auch die sterische Hinderung scheint nicht so entscheidend zu sein.



Schema 4.4 Reaktionsverlauf der HWE-Olefinierung des Glucoseketons **55**

Die so erzielten *Z/E*-Verhältnisse betragen ausgehend vom Mannoseketon **50** im 0.25 mmol Maßstab im besten Fall 15:1 (Eintrag 6, Tabelle 4.1). In großen Ansätzen hingegen war die Selektivität so gut, dass das unerwünschte *E*-Isomer nicht detektiert werden konnte.

Die HWE-analoge Wittig-Reaktion unter Verwendung von Phosphoniumyliden führte an diesen Systemen nicht zum Erfolg. Bei Einführung der exocyclischen Doppelbindung am *C21*-Mannoseketon mit $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ in Methylenchlorid konnte nur das *Z*-Isomer detektiert werden, jedoch zeigte die Reaktion auch nach mehreren Tagen und erhöhter Temperatur nur maximal halben Umsatz. Dies ist ein weiteres Beispiel für die größere Reaktivität von Phosphonaten im Vergleich zu Phosphoniumyliden.¹⁵⁶

¹⁵⁶ Weitere Beispiele: a) Mulzer, J.; Steffin, U.; Zorn, L.; Schneider, C.; Weinhold, E.; Münich, W.; Rudert, R.; Luger, P.; Hartl, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4640. b) Tadano, K.; Idogaki, Y.; Yamada, H.; Suami, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1201. c) White, J. D.; Theramongkol, P.; Kuroda, C.; Engelbrecht, J. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5909.

4.2.2.2 Beweis der Konfiguration der Doppelbindung

Zur Überprüfung der Stereochemie der exocyclischen, trisubstituierten Doppelbindung sollte das Dioxanacetal geöffnet werden. Der Beweis sollte so durch intramolekulare Lactonisierung mit der benachbarten OH-Funktion erbracht werden.

Reduktive Öffnungen von Kohlenhydratbenzylidenacetalen mit $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ ¹⁵⁷ wurden erstmals von Bhattacharjee und Gorin¹⁵⁸ beschrieben und von Lipták *et al.* intensiv untersucht und weiterentwickelt.¹⁵⁹ Für Dioxanacetale (d.h. bei Kohlenhydraten pyranosidische 4,6-Acetale mit einer äquatorialen Phenylgruppe) wurde die vorwiegende Regioselektivität, insbesondere in Gegenwart sperriger Substituenten an C3, in Richtung des freien primären Alkohols und einer *O*-Benzylgruppe an C4 gelenkt.¹⁶⁰ Die gleiche Regioselektivität wird bei der Reaktion mit DIBAL¹⁶¹ beobachtet, während mit dem von Horne und Jordan¹⁶² eingeführten $\text{HCl}/\text{NaCNBH}_3$ -System¹⁶³ ein komplementäres Ergebnis (d. h. C4-OH, C6-OBn) erreicht wird. Letztere Kombination zweier Reagenzien ermöglicht die Reduktion unter milderer Reaktionsbedingungen auch in Gegenwart von Ester-, Acylamid- und Nitrogruppen. Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet zeigten, dass unter Verwendung des milden Reduktionsmittels Me_3NBH_3 und AlCl_3 als Lewisäure die Regioselektivität der Benzylidenspaltung nicht mehr abhängig von der Größe des „Protons“ war (s. Schema 4.5), sondern durch Wahl des Lösungsmittels kontrolliert werden konnte.¹⁶⁴ Der Einsatz von THF als Lösungsmittel führte zum Benzylether an der C6 Position und einer freien Alkoholfunktion an C4, während in Toluol oder Dichlormethan das gegensätzliche Ergebnis (d.h. die Lipták/Nánási-Regioselektivität) erhalten wurde.^{165,166}

¹⁵⁷ Gelas, J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1981**, 39, 71-156.

¹⁵⁸ Bhattacharjee, S. S.; Gorin, P. A. J. *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 1195.

¹⁵⁹ Lipták, A.; Imre, J.; Harangi, J.; Nánási, P.; Neszmélyi, A. *Tetrahedron* **1982**, 38, 3721 und darin zitierte Literatur.

¹⁶⁰ Für Dioxolanacetale hing die Regioselektivität bei der reduktiven Öffnung hingegen ausschließlich von der Stereochemie am Benzylidenacetalkohlenstoff ab.

¹⁶¹ Mikami, T.; Asano, H.; Mitsunobu, O. *Chem. Lett.* **1987**, 2033.

¹⁶² Horne, D. A.; Jordan, A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 1357.

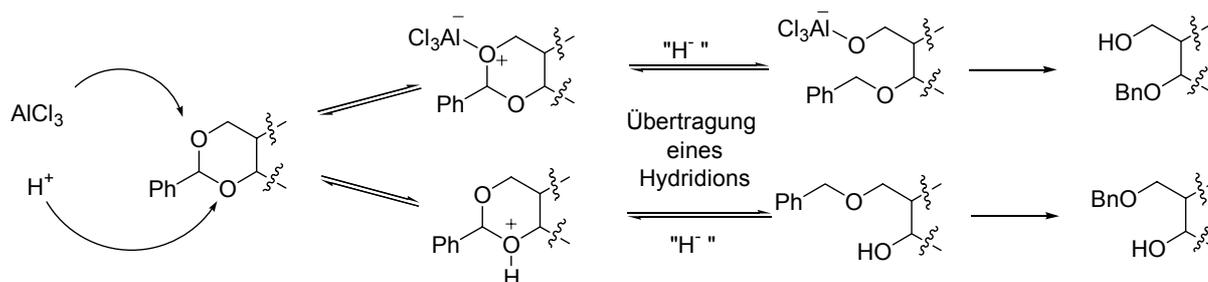
¹⁶³ a) Garegg, P. J.; Hultberg, H.; Wallin, S. *Carbohydr. Res.* **1982**, 108, 97. b) Garegg, P. J. *Pure Appl. Chem.* **1984**, 56, 845 und darin zitierte Literatur.

¹⁶⁴ Garegg, P. J. *Pure Appl. Chem.* **1984**, 56, 845 und darin zitierte Literatur.

¹⁶⁵ Mechanistische Aspekte: Ein Vergleich des $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ -Systems mit dem $\text{NaCNBH}_3/\text{HCl}$ verdeutlicht den unterschiedlichen sterischen Anspruch von AlCl_3 und dem eines Protons. Dieser dirigiert den elektrophilen Angriff von AlCl_3 zur primären O6-Position. Darauf folgende reduktive Spaltung führt zum 4-Benzylether. Diese Erklärung setzt voraus, dass der erste Schritt geschwindigkeitsbestimmend ist.

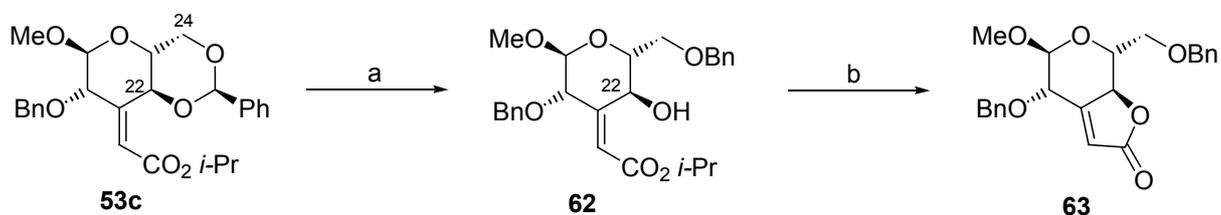
Schwierigkeiten entstehen bei der Erklärung der Lösungsmittelabhängigkeit des $\text{Me}_3\text{NBH}_3/\text{AlCl}_3$ -Systems. Die erwartete stärkere Solvataion von AlCl_3 in THF sollte den elektrophilen Angriff im Gegensatz zu DCM bzw. Toluol vorwiegend auf O6 lenken und den 4-OBenzylether bilden, das Gegenteil ist jedoch der Fall.

¹⁶⁶ Weitere Methoden zur Acetalöffnung: a) $\text{BH}_3/\text{Bu}_2\text{OTf}$: Jiang, L.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 355. b) $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{NH}/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$: Oikawa, M.; Liu, W. C.; Nakai, Y.; Koshida, S.; Fukase, K.; Kusumoto, S. *Synlett* **1996**, 12, 1179. c) Niedrigvalentes Titan: Talukdar, S.; Nayak, S. K.; Banerji, A. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 2325. d) $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{TFA}$: Deninno, M. P.; Etienne, J. B.; Duplantier, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 669. e) $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$: Debenham, S. D.; Toone, E. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 385. f) Et_3SiH oder $\text{PS-DES}/\text{TfOH}$ bzw. Et_3SiH oder $\text{PS-DES}/\text{PhBCl}_2$: Sakagami, M.; Hamana, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5547. g) DIBAL bzw. $\text{LiEt}_3\text{BH}/\text{TiCl}_4$: Mikami, T.; Asano, H.; Mitsunobu, O. *Chem. Lett.* **1987**, 2033.



Schema 4.5 Vorwiegender Angriff zweier Elektrophile unterschiedlicher Größe bei der reduktiven Öffnung von Benzylidendioxanacetalen.

Die regioselektive reduktive Spaltung des Benzylidenacetals **53c** mit HCl/NaCNBH₃ lieferte ausschließlich den C22-Hydroxyester **62**, der anschließend zum gespannten α,β -ungesättigten γ -Lacton **63** umgeestert wurde.¹⁶⁷ Diese Einheit stellt die charakteristische Funktionalität des C-Ring Fragments von Bryostatin 3 dar.



Bedingungen: a) ges. HCl in Et₂O, NaCNBH₃, THF, RT, 88 %; b) LiOH, THF/H₂O, Rückfluss, 99 %.

Schema 4.6 Beweis für die Konfiguration der C21/C34-Doppelbindung

4.2.3 Analoge Synthesestrategie über das PMP-Dioxanacetal

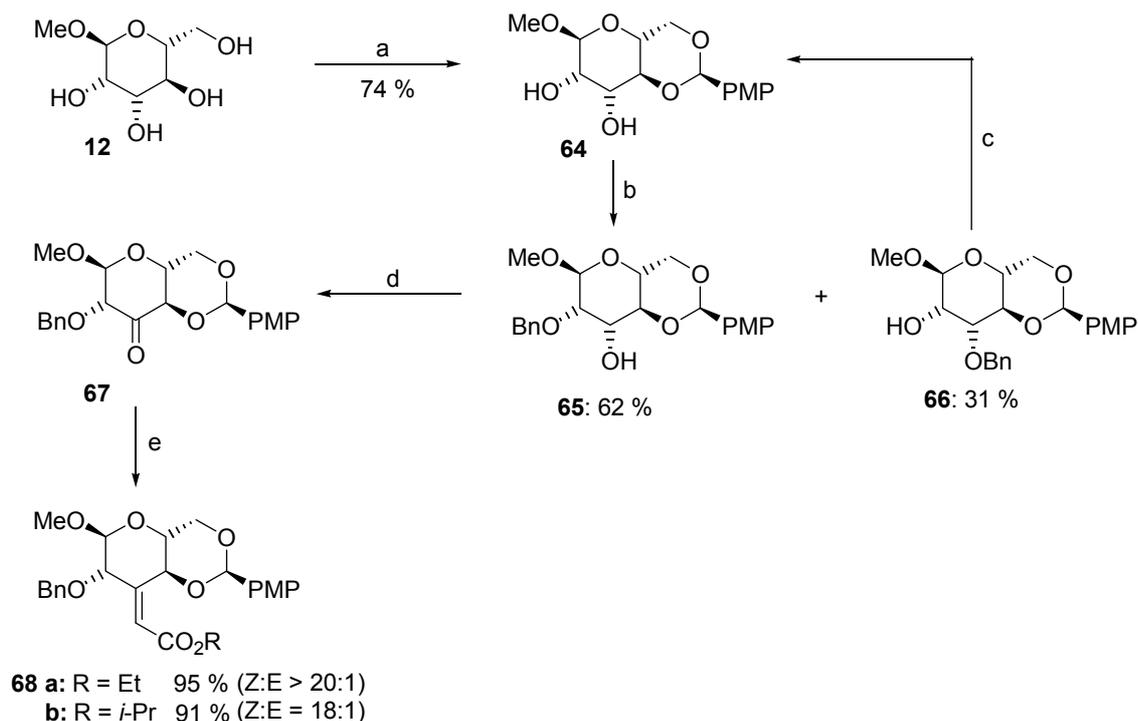
4.2.3.1 Synthese des Esters

Mit dem Ziel, zusätzliche Optionen bei Schutzgruppenmanipulationen zu ermöglichen, wurde die zum Ester **53** korrespondierende Verbindung **68** mit dem im Vergleich zum unsubstituierten Phenylacetal labileren *p*-Methoxyphenylacetal¹⁶⁸ in einer analogen Synthesesequenz hergestellt (Schema 4.7). Das Nebenprodukt **66** der Benzylisierung konnte durch Hydrierung in das Diol rücküberführt werden. Die Oxidation des Hauptprodukts **65** gelang mit dem Dess-Martin Periodinan unter gepufferten Bedingungen¹⁶⁹ in guter Ausbeute und führte zum Keton **67**. Anschließende HWE-Reaktion unter Anwendung der optimierten Bedingungen lieferte den Ester **68** in exzellenter Stereoselektivität und Ausbeute.

¹⁶⁷ Bei Raumtemperatur fand keine Reaktion statt, erst unter Rückfluss setzte die Lactonisierung ein.

¹⁶⁸ a) Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192. b) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons: USA, **1999**. c) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **1994**.

¹⁶⁹ a) Suzuki, K.; Sulikowski, G. A.; Friesen, R. W.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8895. b) Samano, V.; Robins, M. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5186.



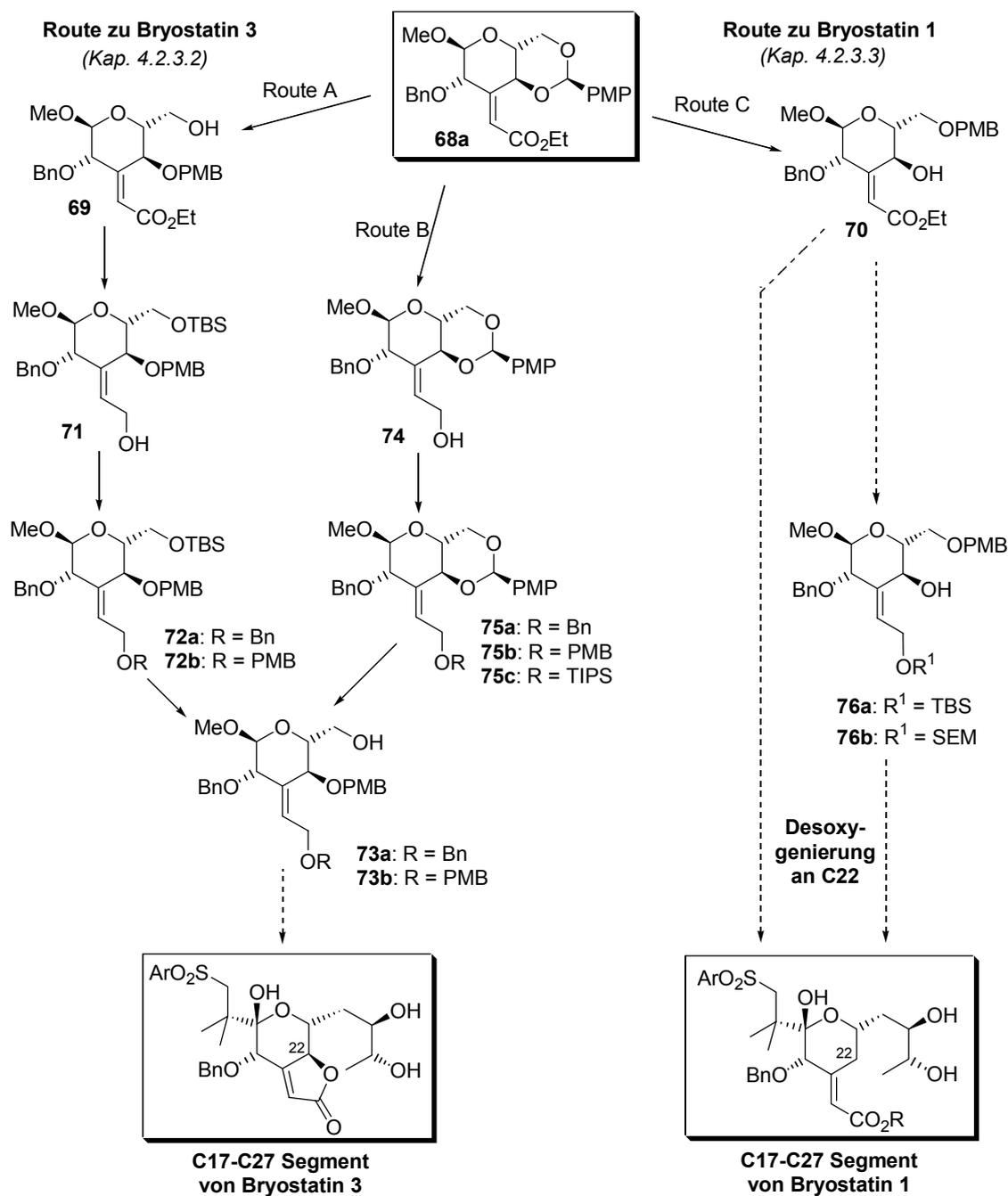
Bedingungen: a) *p*-MeOC₆H₄CH(OMe)₂, HBF₄·Et₂O, DMF, RT. b) BnBr, Bu₄NHSO₄, 5%ige NaOH in H₂O, DCM, Rückfluss, 6d. c) H₂, Pd(OH)₂, EtOH, RT, 99 % bzw. HCOONH₄, Pd/C, MeOH, Rf, 92 %. d) 1.5 eq DMP, 3 eq NaHCO₃, DCM, 0°C bis RT, 97 % bzw. 1.5 eq DMP, 3 eq Py, DCM, 0°C bis RT, 91 %. e) NaH, (EtO)₂P(O)CH₂CO₂R, Toluol, RT.

Schema 4.7 Analoge Synthese mit modifizierter Schutzgruppenstrategie

4.2.3.2 Studien zur Öffnung des Dioxanacetals

Der *p*-Methoxyphenylacetalster **68** nahm im weiteren Verlauf der Synthese eine Schlüsselstellung ein, da von ihm ausgehend verschiedene Wege evaluiert wurden (Schema 4.8). Eine frühe Differenzierung der C22 und C24 Hydroxyfunktionen durch gezielte reduktive Öffnung des Dioxanacetals in Gegenwart des Esters bot einen Zugang zu den PMB-Ethern **69** und **70** mit einem freien primären (an C24) bzw. sekundären (an C22) Alkohol. Diese Substrate dienten als Edukte für die Synthese des Bryostatin 3 C-Fragmentes (Route A) oder nach Desoxygenierung der C22-Hydroxygruppe zur Darstellung des südlichen Segments von Bryostatin 1 (Route C).

Eine späte Öffnung der PMP-Dioxaneinheit dagegen (Route B) eröffnete einen weiteren Zugang zu den Kernfragmenten **74** und **75** des C-Fragmentes von Bryostatin 3.



Schema 4.8 Synthesewege zu Bryostatin 1 und 3 ausgehend vom Schlüsselintermediat **68a**.

Route A und B

Die reduktive Öffnung der *para*-Methoxyphenylacetale **68a** und **68b**, die im Vergleich zu den korrespondierenden Benzylidenacetalen **53b** und **53c** reaktiver sind, wurde unter zwei komplementären Bedingungen durchgeführt. Beide, das TFA/NaCNBH₃- und das TMSCl/NaCNBH₃-System, enthalten eine schwächere – der Reaktivität angepasste – Säurekomponente zur genauen Einstellung des pH-Wertes und sind mit Estern und anderen leicht reduzierbaren funktionellen Gruppen kompatibel.^{143c}

Die folgende Tabelle gibt die „frühe“ Acetalöffnung an **68a** und **68b** (Route A und C, Schema 4.8) im Detail wieder:

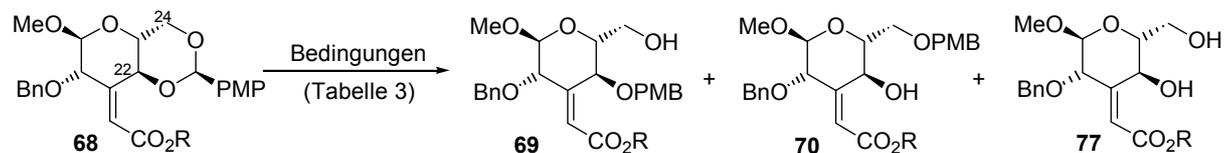


Tabelle 4.3 Öffnung des *para*-Methoxybenzylidenacetals in Gegenwart des α,β -ungesättigten Esters

Eintrag #	Rest R	Bedingungen	Ausbeute (%)			
			69	70	77	68
1	i-Pr	CF ₃ CO ₂ H, NaCNBH ₃ , 3 Å MS, DMF, RT	---	82	---	17
2	Et	CF ₃ CO ₂ H, NaCNBH ₃ , 3 Å MS, DMF, RT	---	86	---	7
3	i-Pr	TMSCl, NaCNBH ₃ , 3 Å MS, MeCN, RT	34	30	33	---
4	Et	TMSCl, NaCNBH ₃ , 3 Å MS, MeCN, RT	42	17	---	8

Während das „Shiften“ des Acetals unter Bildung des primären PMB-Ethers **70** mit CF₃CO₂H/NaCNBH₃ gut funktionierte (Einträge 1 und 2), wurden bei der entgegengesetzten Öffnung zum gewünschten Produkt **69** unter Verwendung von TMSCl schlechte Ausbeuten und Regioselektivitäten beobachtet (Einträge 3 und 4). Die vollständige Spaltung des Acetals zum Diol **77** resultierte aus einem zu starken Absinken des pH-Wertes unter den gewählten Reaktionsbedingungen.

Eine weitaus bessere Regioselektivität und Ausbeute bei der Acetalspaltung zeigte folgende Synthesestrategie. Durch Reduktion der Esterfunktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum Allylkohol **74**¹⁷⁰ und anschließende Schützung unter Standardbedingungen¹⁷¹ (Route B) war der Einsatz lewisaurer starker Reduktionsmittel zur Dioxanöffnung möglich. Unter Verwendung von AlH₂Cl (generiert *in situ* aus LiAlH₄/AlCl₃) wurde das gewünschte Produkt **73** in 40 % bzw. 50 % Ausbeute gebildet (Einträge 5/6, Tabelle 4.4). Mit DIBAH konnte die Ausbeute hingegen auf 80 bis 90 % gesteigert werden (Einträge 7/8).

¹⁷⁰ In früheren Studien hatte sich zudem gezeigt, dass der exocyclische α,β -ungesättigte Ester im Verlauf der Synthese zu Chemoselektivitätsproblemen führt und daher ohnehin reduziert werden muss; Ref. 153c.

¹⁷¹ Benzylschützung: a) Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3535. b) Kanai, K.; Sakamoto, I.; Ogawa, S.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 1529.

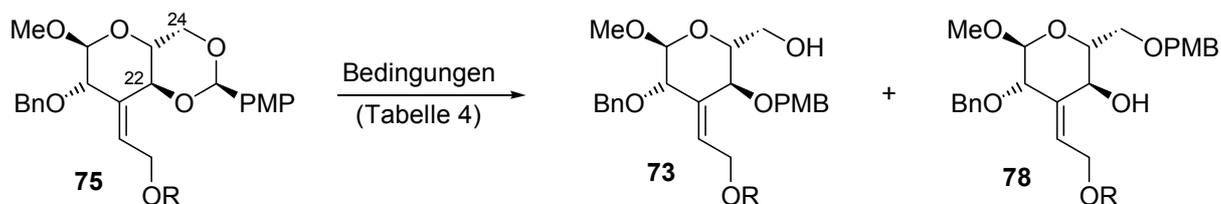
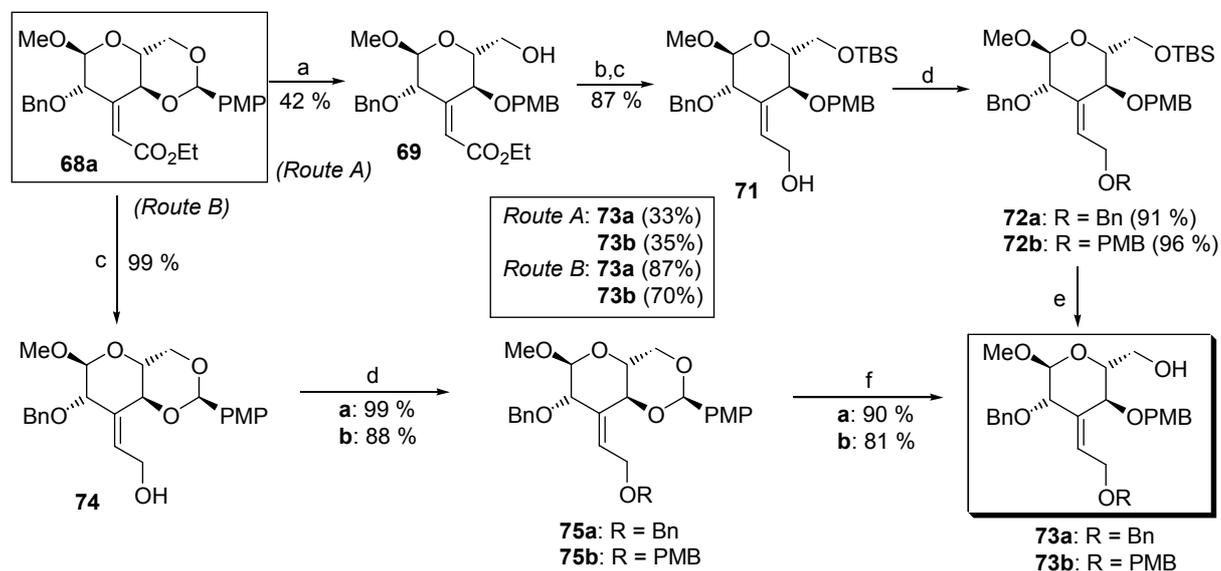


Tabelle 4.4 Öffnung des *para*-Methoxybenzylidenacetals in Gegenwart des geschützten Allylalkohols

Eintrag #	Rest R	Bedingungen	Ausbeute (%)		
			73	78	75
1	Bn	TMSCl, NaCNBH ₃ , 3A MS, MeCN, RT	28	13	13
2	PMB	TMSCl, NaCNBH ₃ , 3A MS, MeCN, RT	28	13	14
3	TIPS	TMSCl, NaCNBH ₃ , 3A MS, MeCN, RT	4	4	---
4	H	TMSCl, NaCNBH ₃ , 3A MS, MeCN, RT	50 ^a		---
5	Bn	LiAlH ₄ , AlCl ₃ , THF, Rf	40	21	---
6	PMB	LiAlH ₄ , AlCl ₃ , THF, Rf	50	11	---
7	Bn	DIBAH, DCM, RT	90	4	5
8	PMB	DIBAH, DCM, RT	81	6	---

^a untrennbares Gemisch aus 73 (R = H) und 78 (R = H)

Bedingt durch die niedrigere Ausbeute bei der frühen Acetalöffnung (Tabelle 4.3) und zusätzliche Schritte durch notwendige Schutzgruppenmanipulationen erwies sich die Route A dem Weg B als unterlegen (Schema 4.8a).

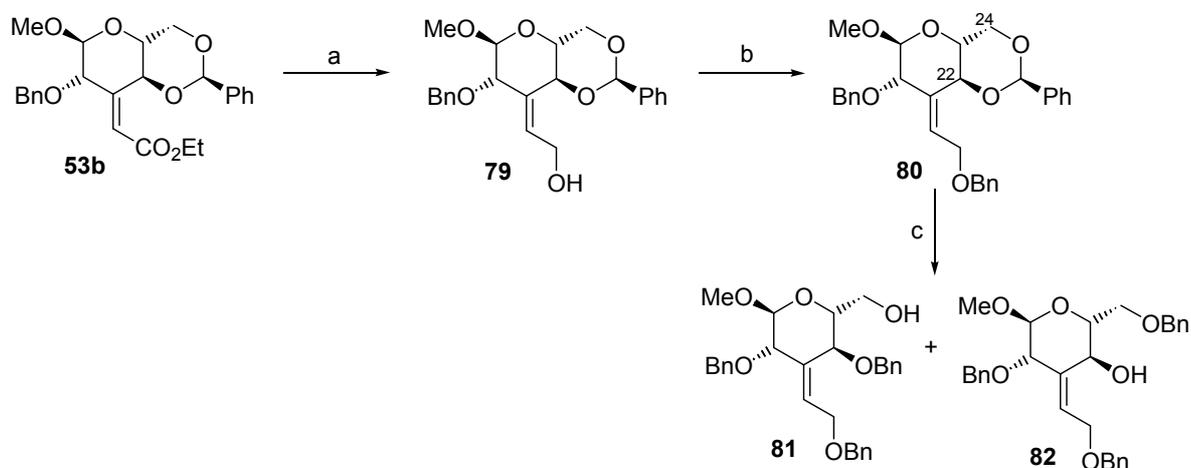


Bedingungen: a) TMSCl, NaCNBH₃, MS 3 Å, MeCN, RT; b) TBSCl, Imidazol, DMF, 0°C bis RT; c) LiAlH₄, THF, 0°C bis RT; d) NaH, BnBr bzw. PMBCl, Bu₄NI, THF, RT; e) TBAF, THF, 0°C bis RT; f) DIBAH, DCM, RT.

Schema 4.8a Vergleich der Syntheserouten A und B

Die Übertragung der optimierten Synthesestrategie B auf das Benzyliden-22,24-dioxanacetal **53b** zu den beiden regioisomeren Alkoholen **81** und **82**. Die LiAlH₄-Reduktion des α,β -ungesättigten Esters und die Benzylschützung des entstehenden Allylalkohols verliefen

nahezu quantitativ. Bei der anschließenden DIBAH-vermittelten Acetalöffnung wurden geringfügig schlechtere Ausbeuten als bei der korrespondierenden PMP-Acetalöffnung erzielt.

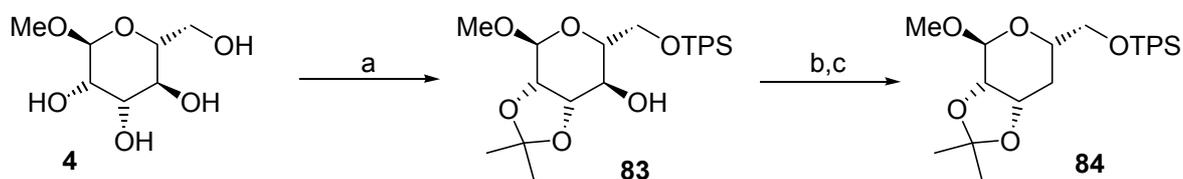


Bedingungen: a) LiAlH_4 , THF, 0°C bis RT, 99 %; b) NaH, BnBr, $n\text{Bu}_4\text{NI}$, THF, RT, 98 %; DIBAH, DCM, RT (**81**: 81 %; **82**: 14 %)

Schema 4.9 Öffnung des Benzylidendioxanacetals

4.2.3.3 Versuche zur Desoxygenierung der C22-Hydroxyfunktion

Als Ausgangssubstanzen für die Synthese des C-Ring Fragmentes von Bryostatin 1 wurden die regioisomeren Produkte der Acetalöffnung **62** und **70** verwendet. Obgleich die radikalische Desoxygenierung der C22-Alkoholfunktion in Anlehnung an die eigenen Resultate und die Arbeiten von A. Vakalopoulos vor Etablierung der exocyclischen Doppelbindung an der Modellverbindung **83** in guter Ausbeute (Schema 4.10) gelang, erwies sich die Entfernung der C22-allylischen Hydroxygruppe in den Substraten **62** und **70** in Gegenwart des exocyclischen Olefins als synthetische Herausforderung.



Bedingungen: a) TPSCl, Imidazol, DMF, 0°C , dann CSA, 2-Methoxypropen, 0°C , 2 h; b) TCDI, Toluol, Rückfluss, 93 %; c) Bu_3SnH , AIBN, Toluol, Rückfluss, 98 %.

Schema 4.10 Modellreaktionen zur Barton-McCombie Desoxygenierung

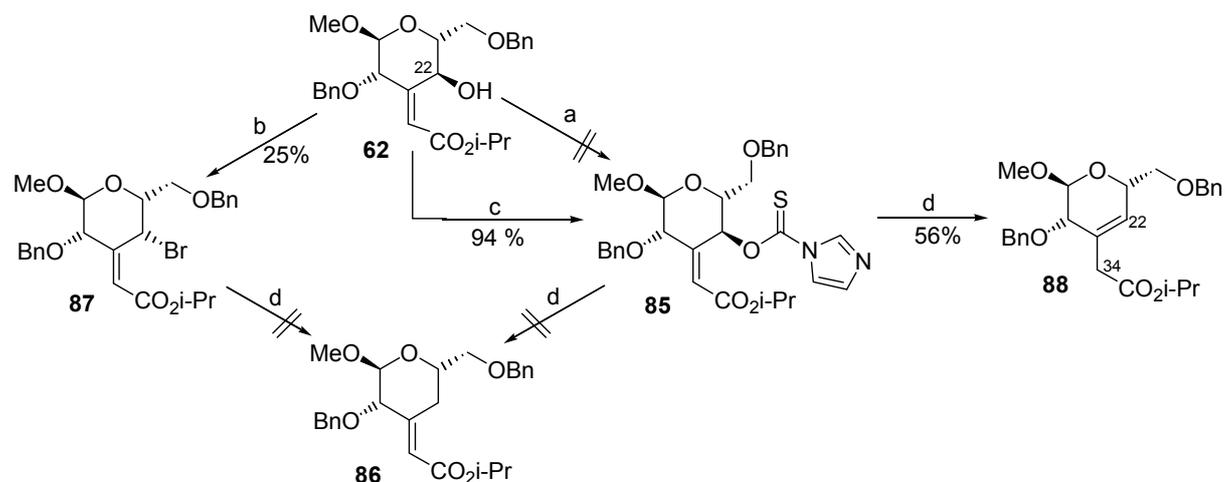
Route C

Während die einstufige Entfernung der Sauerstofffunktionalität mittels Lithiumperchlorat und Triethylsilan in Diethylether scheiterte,¹⁷² lieferte die zweistufige radikalische Methode nach

¹⁷² Wustrow, D. J.; Smith, III., W. J.; Wise, L. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 61.

Barton-McCombie¹⁷³ ein Desoxygenierungsprodukt (Schema 4.11). Die Darstellung des Desoxygenierungsvorläufers, Thiocarbamat **85**, verlief jedoch nicht problemlos (Schema 4.11). Die Umsetzung des sterisch gehinderten Allylkohols **62** mit Thiocarbonyldiimidazol (TCDI) in Toluol unter Rückfluss führte im ersten Schritt zur Eliminierung der 22-OH Gruppe und schließlich zur Zersetzung des Startmaterials. Auch die Generierung des Bromids **87** unter Appelbedingungen¹⁷⁴ gelang aufgrund der räumlichen Verhältnisse lediglich mit einer Ausbeute von 25 %. Die Resultate von V. Gotor *et al.* zeigten, dass stark gehinderte Alkohole mit TCDI in einer hochkonzentrierten DCM-Lösung schon bei Raumtemperatur in fast quantitativer Ausbeute zu den korrespondierenden Imidazolthiocarbonylintermediaten umgesetzt werden können.¹⁷⁵ Die Darstellung des Desoxygenierungsvorläufers **85** gelang unter diesen Bedingungen in 94 % Ausbeute ohne die Bildung von Nebenprodukten.

Die anschließende Desoxygenierung lieferte unter Einsatz des Radikalstarters AIBN in Gegenwart von Tributylzinnhydrid in Toluol bei 110°C ausschließlich den β,γ -ungesättigten Isopropylester **88** mit dekonjugierter Doppelbindung. Im Falle des Bromids **87** wurde ein nicht trennbares Gemisch dreier Produkte erhalten. Offensichtlich ist die Übertragung eines Wasserstoffatoms durch Tributylzinnhydrid aufgrund der räumlichen Verhältnisse an der sterisch leichter zugänglichen exocyclischen C34-Position gegenüber der C22-Position stark begünstigt.



Bedingungen: a) TCDI, Toluol (0.1 M), 110°C; b) CBr₄, PPh₃, Toluol, RT; c) TCDI, DCM (1 M), RT; d) Bu₃SnH, AIBN, Toluol, 110°C. TCDI = Thiocarbonyldiimidazol.

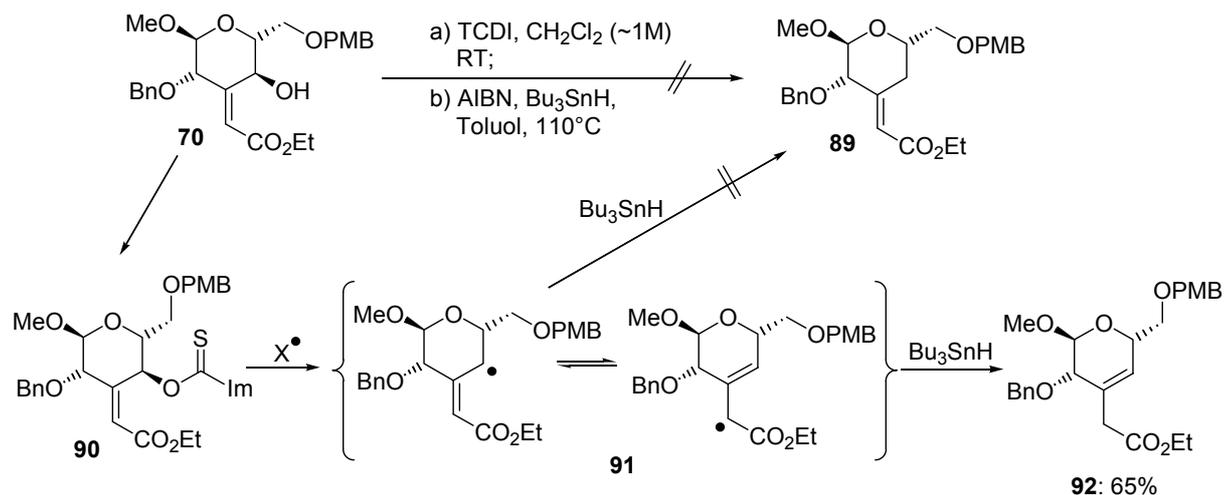
Schema 4.11 Versuche radikalischer Desoxygenierung ausgehend vom α,β -ungesättigten Ester **62**

Auch der sterisch weniger gehinderte Ethylester **70** vermochte die Annäherung von Bu₃SnH nicht auf das C22-Kohlenstoffzentrum zu lenken. Der Reaktionsverlauf zur Bildung des Nebenprodukts mit einer in den THP-Ring isomerisierten Doppelbindung ist in Schema 4.12 beschrieben.

¹⁷³ Übersicht zur radikalischen Desoxygenierung: Crich, D.; Quintero, L. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413-1432.

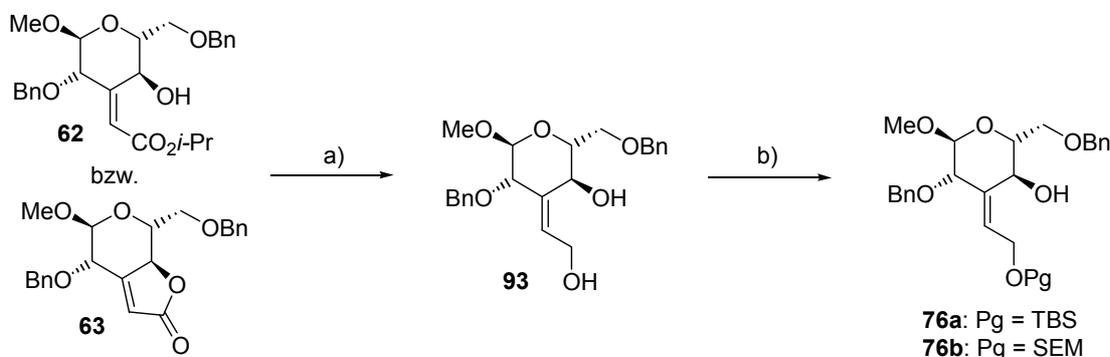
¹⁷⁴ Appel, R. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863.

¹⁷⁵ Oves, D.; Diaz, M.; Fernández, S.; Ferrero, M.; Gotor, V. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2335.



Schema 4.12 Reaktionsverlauf zur Bildung des doppelbindungsisomerisierten Nebenprodukts

Die Wahl des Radikalstarters und damit auch der Reaktionstemperatur hatte keinen Einfluss auf die Produktbildung.¹⁷⁶ In jedem Fall war die Entstehung des β,γ -ungesättigten Ethylesters **92** gegenüber dem konjugierten Derivat **89** favorisiert. Ein Wechsel des sterisch anspruchsvollen Wasserstoffatomdonors wurde nicht vorgenommen. Stattdessen wurde die Desoxygenierung an den reduzierten und geschützten Derivaten **76a** und **76b** untersucht. Die Generierung des TBS-Ethers **76a** bzw. SEM-Ethers **76b** wurde durch DIBAL-Reduktion von **62** oder **63** und anschließende Schützung unter Standardbedingungen erreicht.



Bedingungen: a) DIBALH, DCM, -78°C bis RT (**62** \rightarrow **93**: 74 %; **63** \rightarrow **93**: 88 %); b) TBSCl, Imidazol, DMF, RT (**76a**: 98 %) bzw. SEMCl, $i\text{-PrNEt}_2$, DCM, RT (**76b**: 85 %).

Schema 4.13 Darstellung des TBS- und SEM-Allylethers

Die darauffolgende Desoxygenierung nach Barton-McCombie¹⁷⁷ lieferte die gewünschte C22-Desoxyverbindung **94** als untrennbares Gemisch mit doppelbindungsisomerisiertem Produkt, wobei die Ausbeute für den sterisch weniger gehinderten SEM-Ether (Eintrag 1, Tabelle 4.5) höher als für das entsprechende TBS-geschützte Derivat war (Eintrag 2). Radikalische Methoden zur Entfernung der Sauerstoffunktionalität an C22 erschienen demnach aufgrund

¹⁷⁶ Die Reaktion unter gleichen Bedingungen mit Lauroylperoxid, Benzoylperoxid bzw. Triethylboran und Luftsauerstoff bei RT brachten keine Veränderung in der Produktzusammensetzung.

¹⁷⁷ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.

der Tendenz der exocyclischen Doppelbindung, in den Ring zu wandern, als nicht geeignet, so daß deren weitere Untersuchung eingestellt wurde. Stattdessen wurde die S_N2 Reaktion einer geeigneten Fluchtgruppe durch ein Hydridion untersucht. Während die Generierung des Tosylats im Falle des TBS-geschützten Allylkohols **76a** scheiterte (Eintrag 5), erfolgte die Umsetzung mit Tosylchlorid beim korrespondierenden SEM-Ether **76b** in sehr guter Ausbeute. Die anschließende Substitution der Fluchtgruppe durch $LiAlH_4$ führte allerdings zur Bildung von Zersetzungsprodukten.¹⁷⁸ Gleiche Ergebnisse lieferte das zu **76a** korrespondierende Triflat bei der Umsetzung mit Natriumborhydrid in Acetonitril.¹⁷⁹ Das gewünschte Produkt konnte lediglich in 5 % Ausbeute isoliert werden. Die Ursache für die unbefriedigenden Ergebnisse dieser Reduktionsstudien ist die Tatsache, dass S_N2 Reaktionen an der C22-Position des von Mannose abgeleiteten Bausteins **76** durch den benachbarten axialen Substituenten an C20 erschwert werden und so der S_N2' -Angriff an der exocyclischen Doppelbindung sowie unproduktive Zersetzungswege konkurrieren können.¹⁸⁰

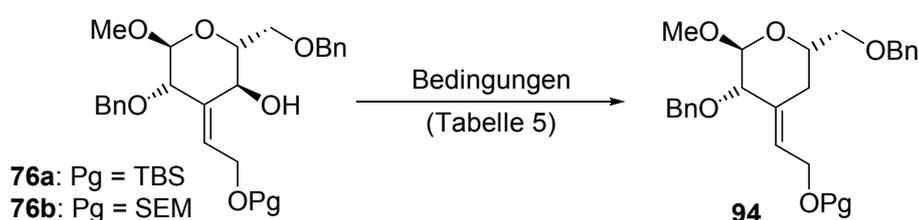


Tabelle 4.5 Versuche zur Desoxygenierung der C22-Hydroxygruppe am reduzierten Derivat

Eintrag	Edukt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (%)	Ergebnis
1	76a	a) TCDI, Toluol, Rf	31	Gemisch zweier Hauptprodukte.
		b) Bu_3SnH , AIBN, Toluol, Rf	51	
2	76b	a) TCDI, DCM, RT;	98	Gemisch zweier Hauptprodukte
		b) Bu_3SnH , AIBN, Toluol, Rf	70	
3	76a	TosCl, Et_3N , DMAP, DCM, $0^\circ C \rightarrow RT$	---	Keine Reaktion
4	76b	a) TosCl, Et_3N , DMAP, DCM, $0^\circ C \rightarrow RT$;	98	Zersetzung
		b) $LiAlH_4$, THF, $0^\circ C$	0	
5	76a	a) Tf_2O , 2,4,6-Collidin, DCM, $-78^\circ C$;	5	Zersetzung
		b) $NaBH_4$, CH_3CN , RT		

Da die Desoxygenierung der Allylkohole an C22 allesamt erfolglos waren, wurden Versuche, diese Route (Route C in Schema 4.8) zum universellen Aufbau der C-Fragmente von Bryostatin 3 und 1 zu nutzen, eingestellt. Somit konzentrierten sich die folgenden Arbeiten ausschließlich auf die Synthese des südlichen Segments von Bryostatin 3 und der Nutzung der Routen A und B.

¹⁷⁸ Mueller, R.; Ruedi, P. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 439.

¹⁷⁹ a) Barette, E. P.; Goodman, L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 176.

¹⁸⁰ a) Richardson, A. C. *Carbohydr. Res.* **1969**, *10*, 395. b) Williams, J. M.; Richardson, A. C. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 1369. c) Cicero, D.; Varela, O.; de Lederkremer, R. M. *Carbohydr. Res.* **1991**, *211*, 295. d) Paulsen, H.; van Dorst, J. A. L. M.; Reck, F.; Meinjohanns, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 513.

4.2.4 Versuche zur Einführung der Seitenkette

4.2.4.1 Studien an einer Modellverbindung

Für eine anfängliche Testreihe zur Einführung der C25-C27 Seitenkette diente der Modell-Alkohol **95** (Schema 4.14). Dieser Baustein wurde durch TBAF-Entschützung unter Standardbedingungen in 91% Ausbeute aus dem korrespondierenden TPS-Ether **84** (siehe Schema 4.10) dargestellt. Während A. Vakalopoulos die direkte Verlängerung an einem einfacheren C22-oxygenierten Baustein über Generierung eines labilen Triflats und darauffolgender Addition von *trans*-Propenyllithium¹⁸¹ nur in mäßigen Ausbeuten gelang (s. Schema 3.5, Kap. 3.2.2), wurde eine präparativ verlässlichere zweistufige Methode anvisiert. Über eine sp^2 - sp^3 Suzuki-Miyaura-Kupplung¹⁸² sollte die Verknüpfung von *trans*-Brompropen mit einem *in situ* hergestellten Trialkylborat bewerkstelligt werden. Die (B)-Alkylspezies wird meist durch Hydroborierung eines terminalen Olefins generiert, während die Darstellung aus einem primären Alkohol durch Überführung in das korrespondierende Halogenid erfolgt. Ein Metall-Halogen-Austausch und Addition an 9-BBN sollte zum Trialkylboranat führen, das mit *trans*-Brompropen in einer Suzuki-Kupplung in Gegenwart von $Pd(dppf)Cl_2$ ¹⁸³ verknüpft werden sollte.¹⁸⁴ Die Realisierung dieses Konzeptes scheiterte jedoch, da die Generierung der Organolithium-Spezies durch Metallierung aufgrund der begünstigten Eliminierung des β -Sauerstoffs unter Öffnung des THP-Ringes verhindert wurde.

Die radikalische Allylierung nach Keck¹⁸⁵ eröffnete eine weitere Möglichkeit der direkten Anbindung dreier Kohlenstoffe an C24. Sie lieferte, ausgehend vom Bromid **96**,¹⁸⁶ das Allylierungsprodukt **98** mit terminaler Doppelbindung. Für die Isomerisierung der Doppelbindung sind vielfältige Reagenzien entwickelt worden.¹⁸⁷ Neben radikalischen, photochemischen und basenkatalysierten Verfahren finden vor allem auch übergangsmetallkatalysierte Isomerisierungen zunehmend Anwendung. Letztere Reagenzien sind besonders vielversprechend, wenn - wie im zugrundeliegenden Fall - keine funktionellen Gruppen in direkter Nachbarschaft zur Doppelbindung vorhanden sind. Im untersuchten Fall

¹⁸¹ Die älteste beschriebene Methode zur *in situ* Darstellung von *trans*-Propenyllithium beruht auf der Umsetzung von *trans*-Propenylchlorid mit elementarem Lithium: Allinger, N. L.; Hermann, R. B. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1040. Diese Methode ist allerdings nur in größerem Maßstab (>200 mg) praktikabel, weshalb im Labormaßstab meist der Metall-Halogen-Austausch mit *tert*-Butyllithium und *trans*-Brompropen bei -100°C bis -78°C durchgeführt wird.

¹⁸² Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem.* **2001**, *40*, 4676.

¹⁸³ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

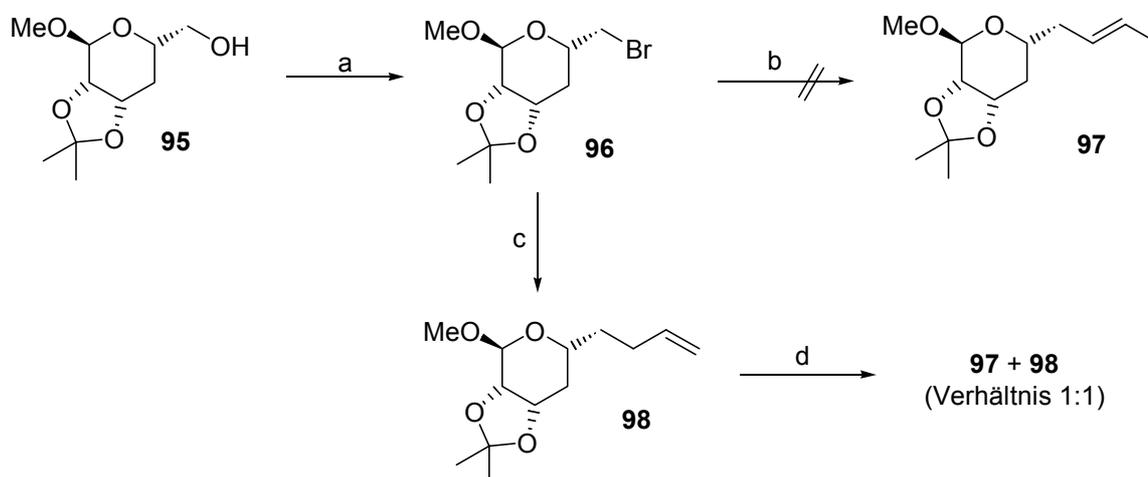
¹⁸⁴ Marshall, J. A.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885.

¹⁸⁵ Keck, G. E.; Yates, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5829.

¹⁸⁶ Um den Reaktionsverlauf der radikalischen Keck-Allylierung über Dünnschichtchromatographie besser verfolgen zu können, wurde das Bromid als Edukt eingesetzt. Das Iodid, das in annähernd gleichen Ausbeuten hergestellt werden konnte, zeigte den gleichen R_f -Wert wie das Allylierungsprodukt **98** und erwies sich zudem als lichtempfindlich.

¹⁸⁷ Sonnet, P. E. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 557.

führte der Einsatz des $\text{CoCl}_2/\text{PPh}_3/\text{NaBH}_4$ -Systems¹⁸⁸ über eine *in situ* gebildete Kobalhydridspezies in moderaten Ausbeuten zu einem untrennbaren Gemisch in gleichen Anteilen bestehend aus dem gewünschten *E*-Alken **97** und dem Edukt **98**. Auch eine erneute Umsetzung dieses erhaltenen Produktgemisches unter identischen Reaktionsbedingungen sowie die Erhöhung der üblichen Reagenzmenge änderte nichts an seiner Zusammensetzung.



Bedingungen: a) CBr_4 , PPh_3 , DCM , RT, 99 %; b) 1. *tert.*-BuLi, THF, -78°C , dann 9-BBN-OMe; 2. $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, *trans*-Brompropen, 3M K_3PO_4 , THF, RT; c) AIBN, AllylSnBu_3 , Toluol, Rückfluss, 46 % (99 % borsm); d) CoCl_2 , PPh_3 , NaBH_4 , THF, -20°C bis -10°C , 45 %.

Schema 4.14 Einführung der Seitenkette durch direkte C_3 -Verlängerung

Aufgrund dieser unbefriedigenden Ergebnisse wurde diese Strategie nicht weiterverfolgt. Stattdessen sollte eine sequenzielle Einführung (C_1+C_2) der Seitenkette, die im Vorfeld bereits erfolgreich angewendet wurde, durchgeführt werden.¹⁸⁹ Dazu wurde der Alkohol nach einer modifizierten Methode von Gross *et al.*¹⁹⁰ in das äußerst labile Triflat¹⁹¹ überführt und daraufhin direkt unter Verwendung von Tetrabutylammoniumcyanid in einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion bei tiefen Temperaturen zum Nitril **99** umgesetzt (Schema 4.15).¹⁹² Der DIBAL-Reduktion bei -78°C zum instabilen Aldehyd **100** folgte eine Takai-Olefinierung mit dem C_2 -Baustein 1,1-Diodethan.¹⁹³ Nicht nur der Einsatz des sehr teuren Chrom(II)-chlorids (Eintrag 1, Tabelle 4.6), sondern auch die preiswertere Variante, die *in situ* Darstellung aus CrCl_3 und LiAlH_4 , lieferte brauchbare Ergebnisse (Eintrag 2).¹⁹⁴ Die bei dieser Methode in großen Mengen anfallenden toxischen Chromsalze stellen zwar einen erheblichen Nachteil dar, lassen

¹⁸⁸ a) Satyanarayana, N.; Periasamy, M. *J. J. Organomet. Chem.* **1987**, 319, 113. b) Jun, L.; Fuchu, L.; Youchu, W. Mei, L. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 3457. c) Takaya, Y.; Kikuchi, H.; Terui, Y.; Komiya, J. Furukawa, K.-I.; Seya, K.; Motomura, S.; Ito, A.; Oshima, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 985.

¹⁸⁹ Gaertzen O. *Dissertation*, Universität Hannover, **1999**; Ref.: 153c;153d, 136, 144.

¹⁹⁰ Gross, B.; Sekily, M. A. E.; Maney, S. *Carbohydr. Res.* **1982**, 100, C31.

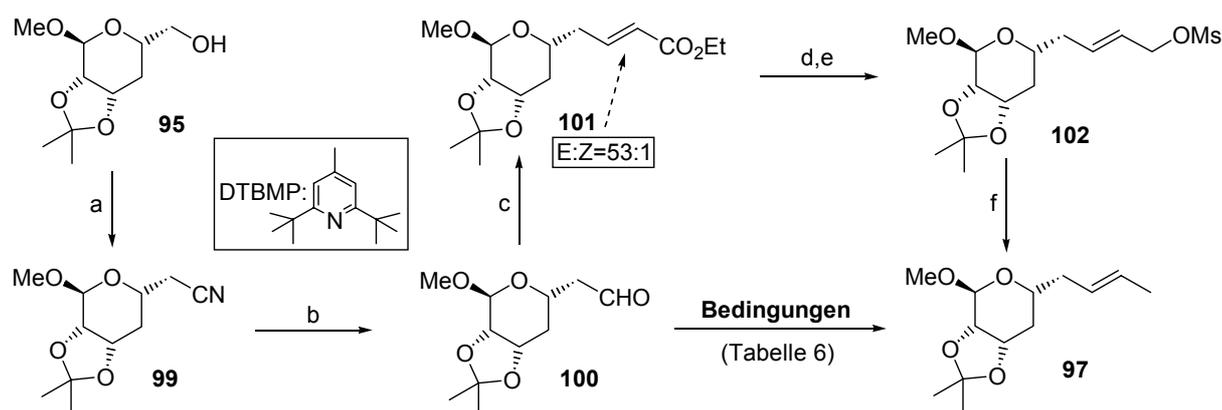
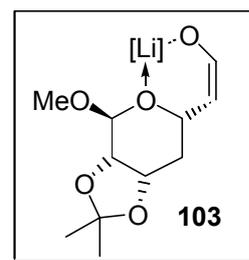
¹⁹¹ In konzentrierter Form (d. h. nach Aufarbeitung und Abrotieren des Lösungsmittels) erfolgte schon bei Raumtemperatur innerhalb einer Minute Zersetzung.

¹⁹² De Raadt, A.; Griengl, H.; Klempier, N. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3179.

¹⁹³ a) Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 951. b) Übersichtsartikel: Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991. c) Review: Wessjohann, L. A.; Scheid, G. *Synthesis* **1999**, 1.

¹⁹⁴ Hodgson, D. M.; Comina, P. *J. Synlett*, **1994**, 663.

sich aber in modifizierten Varianten der Takai Reaktion umgehen.¹⁹⁵ Eine entsprechende Olefinierung mit einer katalytischen Menge Chrom in Gegenwart eines Überschusses Zink und TMSCl gelang jedoch nicht (Eintrag 3). Auch die Julia-Kocienski Olefinierung¹⁹⁶ (Eintrag 4) und die Schlosser Variante der Wittig-Reaktion¹⁹⁷ (Einträge 5 und 6) brachten nicht die gewünschten Ergebnisse. Letzterer Misserfolg ist vermutlich auf die unerwünschte Abstraktion von α -Protonen und die damit einhergehende Bildung eines lithiumstabilisierten Decalin-Enolatsystems **103** zurückzuführen.^{153c} Die Kettenverlängerung des Aldehyds **100** mit dem stabilisierten Wittig-Reagenz, $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, führte zum (*E*)- α,β -ungesättigten Ester **101** in guter Ausbeute und ausgezeichneter Selektivität. Die Reduktion der neu eingeführten terminalen Sauerstofffunktionalität zu einer Methylgruppe erfolgte durch Reduktion zum Allylkohol, Überführung in das Mesylat **102** und anschließende Verdrängung der Fluchtgruppe mit Superhydrid in einer nukleophilen Substitution.¹⁹⁸ Dieser Umweg eignete sich besonders für das Scale-up, weil in dieser Synthesesequenz keine umweltbelastenden Chromabfälle anfielen.



Bedingungen: a) 1. Tf_2O , 2,4,6-Collidin oder DTBMP, DCM, -78°C ; 2. Bu_4NCN , MeCN, -40°C bis 0°C , 69 %; b) DIBAH, DCM, -78°C ; c) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, DCM, RT, 76 %; d) DIBAL, DCM, -78°C , 99 %; e) MsCl, Et_3N , DCM, -40°C bis -10°C ; f) LiEt_3BH , THF, 0°C , 84 %.

Schema 4.15 Sequenzieller Aufbau der C25-C27 Seitenkette

¹⁹⁵ Takai, K.; Ichiguchi, T.; Hikasa, S. *Synlett* **1999**, 1268.

¹⁹⁶ Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563.

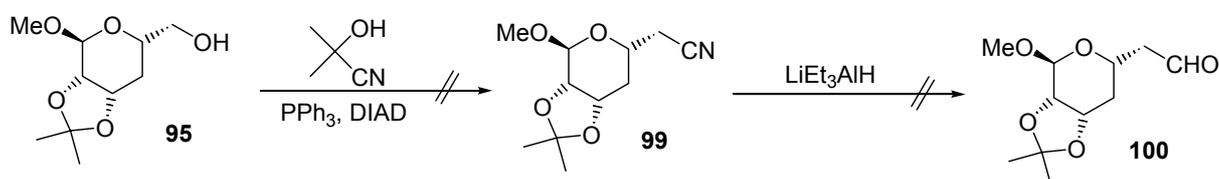
¹⁹⁷ a) Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 708, 1-35. b) Schlosser, M.; Christmann, K. F.; Piskala, A. *Chem. Ber.* **1970**, 103, 2814. c) Barrett, A. G.; Kasdorf, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11030. d) Cominetti, F.; Deagostino, A.; Prandi, C.; Venturello, P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 14603. e) Khiar, N.; Singh, K.; Garcia, M.; Martin-Lomas, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5779. f) Sano, S.; Kobayashi, Y.; Kondo, T.; Takebayashi, M.; Maruyama, S.; Fujita, T.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2097. g) Salazar, K. L.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2211.

¹⁹⁸ a) Chakraborty, T. K.; Tapadar, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1375. b) Nascimento, I. R.; Lopes, L. M. X.; Davin, L. B.; Lewis, N. G. *Tetrahedron* **2000**, 56, 9181. c) Mori, K.; Furuuchi, T.; Matsuyama, K. *Liebigs Ann. Org. Bioorg. Chem.* **1995**, 12, 2093. d) Vedejs, E.; Buchanan, R. A.; Conrad, P. C.; Meier, G. P.; Mullins, M. J.; Schaffhausen, J. G.; Schwartz, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8421. e) NaBH_4 in HMPA: Overman, L. E.; Thompson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2248.

Tabelle 4.6 Sequenzieller Aufbau der C25-C27 Seitenkette

Eintrag	Reaktion	Bedingungen	Ausbeute (%)	Ergebnis (E : Z)
1	Takai	6 eq CrCl ₂ , 2.5 eq CH ₃ CHI ₂ , THF, RT	58	12 : 1
2	Takai	7 eq CrCl ₃ /3 eq LiAlH ₄ , 2.5 eq CH ₃ CHI ₂ , THF, RT	85	12 : 1
3	Takai	6 eq TMSCl, 6 eq Zn, 0.2 eq CrCl ₂ , THF, RT	---	---
4	mod. Julia	PTSO ₂ Et, NaHMDS, DME, -60°C → RT	29	4 : 1
5	Wittig	EtPPh ₃ Br, PhLi, THF, -78°C, dann HCl/Et ₂ O	---	---
6	Wittig	EtPPh ₃ Br, BuLi, THF, RT, 2h	36	1 : 3

Um die bei der Synthese des Cyanids **101** entstehende extrem instabile Triflatzwischenstufe zu umgehen, wurde eine Alternative in Erwägung gezogen (Schema 4.16). Bei der Eintopfvariante nach Wilk¹⁹⁹, einer Weiterentwicklung der Mitsunobu Reaktion,²⁰⁰ dient Acetoncyanhydrin als HCN-Quelle. Die Übertragung dieser Methode auf den Alkohol **97** brachte selbst bei erhöhter Temperatur nur minimalen Umsatz. Dies ist eine Folge des β -ständigen Sauerstoffs, der mit seinen freien Elektronenpaaren den rückseitigen Angriff des Cyanidions bei der nukleophilen Substitution an C24 erschwert. Auf die gleiche Ursache ist auch die Reaktionsträgheit des Nitrils **101** bei seiner Reduktion zum Aldehyd **102** mit Lithiumtriethylaluminiumhydrid²⁰¹ zurückzuführen.

**Schema 4.16**

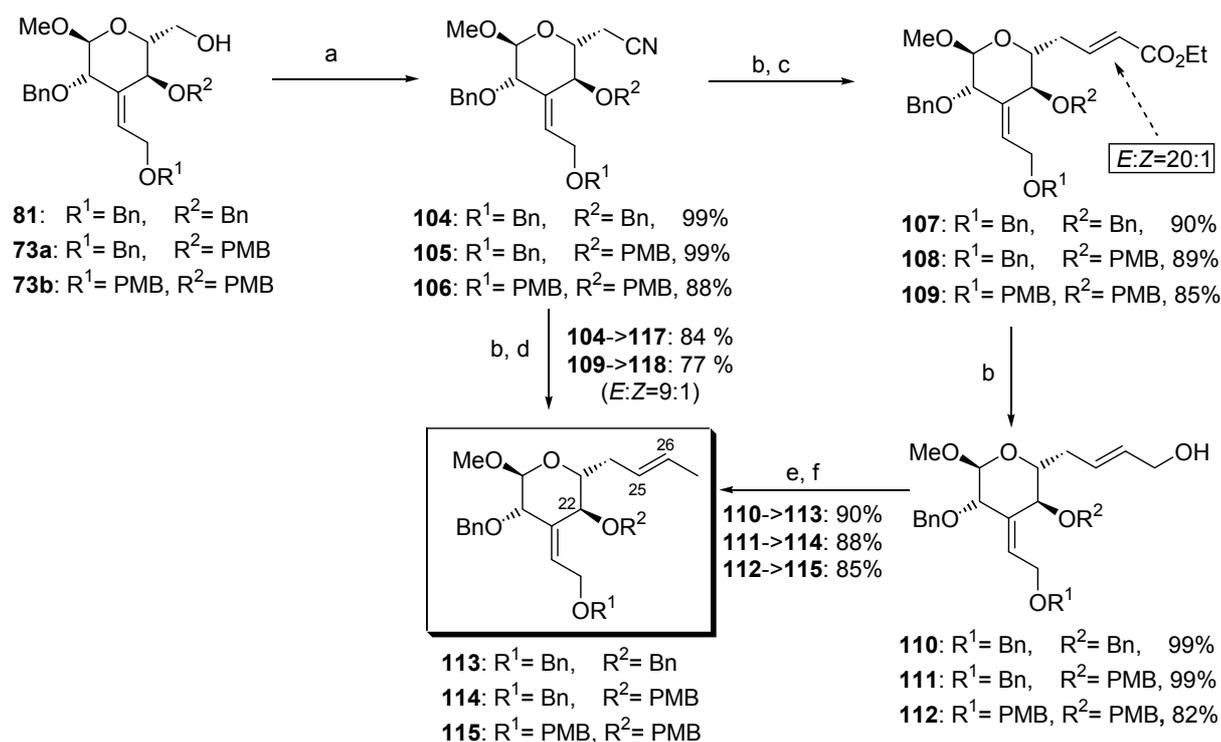
4.2.4.2 Aufbau der Seitenkette am „richtigen“ System

Die gesammelten Erfahrungen mit dem Modellsystem **95** konnten problemlos auf die Kernbausteine **73a**, **73b** und **81** übertragen werden. Schema 4.17 fasst die Ergebnisse zusammen.

¹⁹⁹ a) Zur Synthese von Alkylnitrilen: Wilk, B. K. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2481. b) Für die Darstellung ungesättigter Nitrile wird von den Autoren diese Methode empfohlen: Aesa, M. C.; Baán, G.; Novák, L.; Szántay, C. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1545.

²⁰⁰ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.

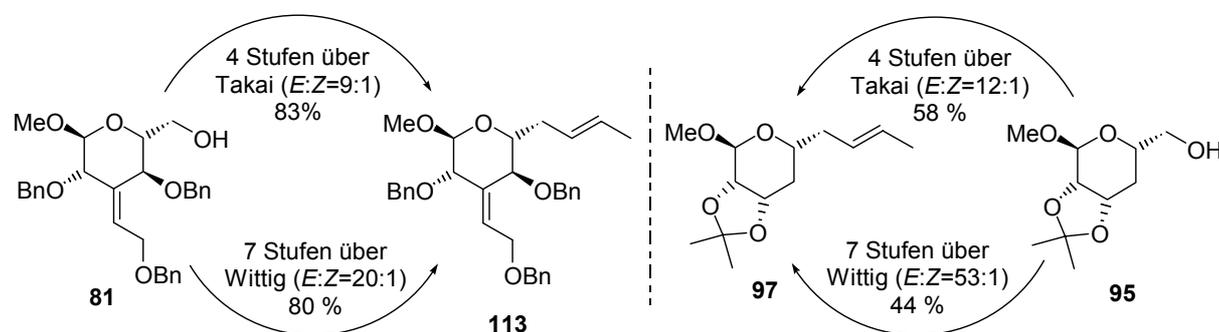
²⁰¹ a) Brown, H. C.; Shoaf, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1079. Brown, H. C.; Garg, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1085. Brown, H. C.; Tsukamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1089. b) Für die Reduktion von Amidin zu Aldehyden siehe: Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *Tetrahedron* **1979**, 35, 567. Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6496.



Bedingungen: a) 1. Tf₂O, 2,4,6-Collidin, DCM, -78°C; 2. nBu₄NCN, CH₃CN, -40°C bis 0°C; b) DIBAL, DCM, -78°C; c) Ph₃P=CHCO₂Et, DCM, 0°C bis RT; d) CrCl₂, CH₃CH₂, THF, RT; e) MsCl, Et₃N, DCM, -40°C bis -10°C; f) LiEt₃BH, THF, 0°C.

Schema 4.17 Etablierung der Seitenkette am Bryostatin 3 C-Ring Vorläufer

Die C19-C27 Basissegmente **113-115** von Bryostatin 3 konnten ausgehend von den Alkoholvorläufern **73a**, **73b** und **81** in vergleichsweise besserer Ausbeute hergestellt werden. Grund hierfür sind die exocyclische Doppelbindung an C21 und der C22-Ethersubstituent, die zur Stabilisierung labiler Syntheseintermediate beitragen.²⁰² Auf der anderen Seite führt jedoch der sterische Einfluss des Substituenten an C22 zu einer geringeren *E/Z*-Selektivität beim Aufbau der C25/26-Doppelbindung sowohl bei der Takai-Reaktion wie auch bei der Wittig-Olefinierung mit einem stabilisierten Ylid.²⁰³



Schema 4.18 Übersicht zum Aufbau der C25-C27 Seitenkette

²⁰² Das bei der Bildung des Cyanids als Zwischenstufe anfallende Triflat wie auch der nach Reduktion entstehende Aldehyd sind anfällig für Zersetzungen und sollten sofort weiter umgesetzt werden.

²⁰³ Die Takai-Reaktion am gleichen C22 desoxygenierten Substrat wurde von René Smits (Universität Hannover) durchgeführt und lieferte ein *E/Z*-Verhältnis von 10:1.

Nach erfolgreichem Aufbau der südlichen Basissegmente von Bryostatin 3 sollte nun die Entschützung des anomeren Zentrums in Angriff genommen werden, um eine nachfolgende Anknüpfung der C17/C18-Seitenkette zu ermöglichen.

4.2.5 Entschützung des anomeren Zentrums

Die Methylgruppe ist eine in der Mono- und Oligosaccharidchemie häufig verwendete Schutzgruppe für das anomere Zentrum, da sie einer Reihe von Transformationen standhält. Für ihre Spaltung sind meist harsche Bedingungen erforderlich, weshalb sich ihre Stabilität im weiteren Verlauf der Synthese als nachteilig erweisen kann. In der Regel wird diese Schutzgruppe entweder durch saure Hydrolyse oder Acetolyse²⁰⁴ entfernt.

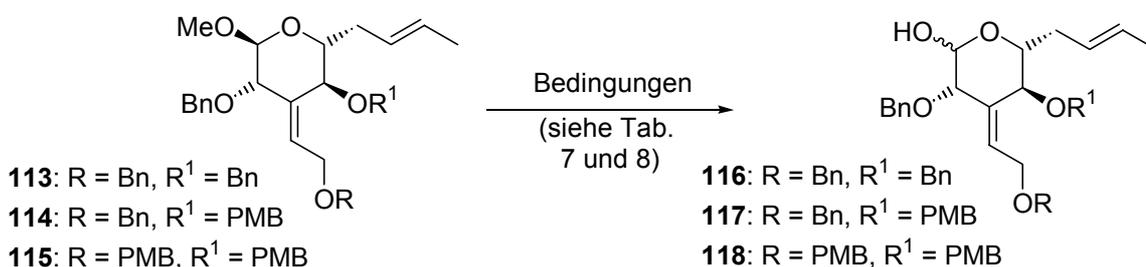


Abb. 4.2 Edukte für die Entschützung des anomeren Zentrums

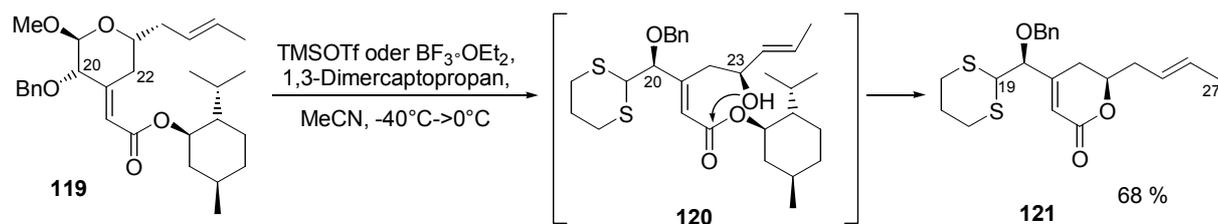
Erste Versuche der Entschützung des Methylacetals **114** zeigten, dass der sekundäre PMB-Ether inkompatibel mit starken Säuren ist (Einträge 1-3). Die Spaltung des PMB-Ethers erfolgte vor der Acetalspaltung und führte im Folgenden zu Zersetzungsreaktionen. Auch die Umsetzung mit Trimethylsilyltriflat in Gegenwart von 1,3-Propanedithiol lieferte das gleiche Ergebnis (Eintrag 4).

Tabelle 4.7 Versuche zur Entschützung des anomeren Zentrums

Eintrag	Substrat	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	114	37%ige HCl, MeCN/H ₂ O (10:1), 80°C	Zersetzung
2	114	48%ige HF, MeCN/H ₂ O (10:1), 80°C	Zersetzung
3	114	CF ₃ SO ₃ H, MeCN/H ₂ O (10:1), 80°C	Zersetzung
4	114	1,3-Dimercaptopropan, TMSOTf, MeCN, -40°C→0°C	Zersetzung

Zeitgleich konnte die Entschützung des anomeren Zentrums an einem fortgeschrittenen Testsubstrat erfolgreich durchgeführt werden (Schema 4.19).

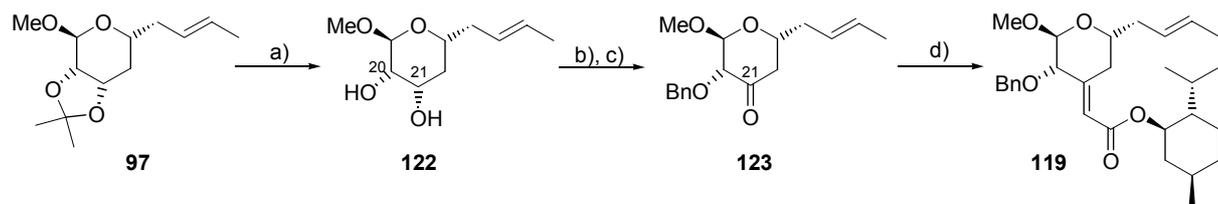
²⁰⁴ Siehe beispielsweise: a) Abbas, S. A.; Matta, K. L. *Carbohydr. Res.* **1983**, *124*, 115; b) Paulsen H.; Paal, M. *Carbohydr. Res.* **1985**, *137*, 39.



Schema 4.19 Entschützung der anomeren Methylgruppe an einem C22-desoxygenierten Testsubstrat

Die Abspaltung der anomeren Schutzgruppe setzte schon bei niedrigen Temperaturen in Gegenwart eines Überschusses an Trimethylsilyltriflat und 1,3-Dimercaptopropan langsam ein. Als Folge des Abfangens der intermediären Aldehydfunktion zum offenkettigen Dithian wurde eine intramolekulare Cyclisierung zum α,β -ungesättigten δ -Lacton eingeleitet. Zur Beschleunigung der Reaktion und Vervollständigung des Umsatzes wurde die Reaktionsmischung vorsichtig erwärmt, was zu einer signifikanten Menge an Zersetzung führte. Durch den Einsatz von Acetonitril als Lösungsmittel konnte der Zersetzungsanteil allerdings minimiert werden, da das bei der Entschützung auftretende intermediäre Oxoniumion gut stabilisiert wurde.

Der (-)-Menthylester **119** konnte ausgehend vom Takaiprodukt **97** in vier Stufen und 47 % Ausbeute synthetisiert werden (Schema 4.20). Die Sequenz beinhaltet die Entschützung des Isopropylidenacetals unter Standardbedingungen,²⁰⁵ die phasentransferkatalysierte Monobenzylierung¹⁴⁷ des C20/21-Diols **122** und die anschließende Dess-Martin Oxidation²⁰⁶ zum α -Benzyloxyketon **123**. Die darauffolgende stereoselektive Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierung zur Etablierung des exocyclischen Esters mit Hilfe des chiralen (-)-Menthylphosphonats stellt den Schlüsselschritt der vierstufigen Sequenz dar.²⁰⁷



Bedingungen: a) p-TsOH, (CH₂OH)₂, MeOH/DCM 4:1, RT, 4 h, 89 %. b) BnBr, Bu₄NHSO₄, 5%ige NaOH in H₂O, DCM, Rückfluss, 6d, 61 %. c) DMP, NaHCO₃, DCM, 0°C bis RT, 97 %. e) NaH, (MeO)₂P(O)CH₂CO₂(-)-Menthyl, THF, -78°C, 99 %.

Schema 4.20 Darstellung des Testsubstrats **119**

²⁰⁵ Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. J.; Suzuki, H.; Rodriguez, R. M.; Baudoin, O.; Fylaktakidou, K. C. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3523.

²⁰⁶ Die Dess-Martin Oxidation musste in Gegenwart einer Base (NaHCO₃ oder Pyridin) durchgeführt werden, damit keine Racemisierung an der α -Benzyloxygruppe eintrat. Bei der Aufarbeitung wurde daher auch auf den Einsatz starker Basen (z. B. 2N NaOH) verzichtet.

²⁰⁷ Smits, R. *Dissertation* in Vorbereitung, Universität Hannover. Siehe auch Fußnote 154g.

Die am Testsubstrat **119** erfolgreich durchgeführte Entschützung des anomeren Zentrums sollte im Folgenden auf den im Vergleich zu **114** stabileren Tribenzylether **113** übertragen werden (Tabelle 4.8). Allerdings zersetzte sich das vermeintlich stabile Edukt **113** in Gegenwart von 1,3-Dimercaptopropan und TMSOTf schon bei -40°C (Eintrag 1). Die Einträge 2 und 3 beschreiben den Versuch, das Silylketenacetal **124**²⁰⁸ als gut handhabbares Kohlenstoffnucleophil zur Darstellung von C-Glycosiden²⁰⁹ einzusetzen.²¹⁰ Seine Reaktion unter Lewisäure-Katalyse mit **113** brachte bei niedrigen Temperaturen keinen Umsatz und lieferte erst bei Raumtemperatur bzw. leicht erhöhten Temperaturen ausschließlich Zersetzungsprodukte.

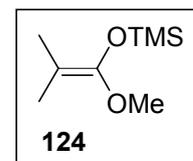


Tabelle 4.8 Versuche zur Entschützung des anomeren Zentrums

Eintrag	Substrat	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	113	1,3-Propandithiol, TMSOTf, MeCN, $-40^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$	Zersetzung
2	113	124 , TMSOTf, MeCN, $-40^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$	Zersetzung
3	113	124 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, MeCN, $-40^{\circ}\text{C} \rightarrow 50^{\circ}\text{C}$	Zersetzung
4	113	37%ige HCl, MeCN/ H_2O :10/1, 80°C	Zersetzung
5	113	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, MeCN/ H_2O :10/1, 80°C	29% 116 , 10% Umlagerungsprodukt, 60% 113
6	113	Ac_2O , H_2SO_4 , RT	Zersetzung
7	113	Ac_2O , PPTS, H_2SO_4 , RT	Zersetzung
8	113	Ac_2O , Tf_2O , $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$	Zersetzung
9	113	NaI, TMSCl, MeCN, RT	Keine Reaktion
10	113	NaI, TMSCl, MeCN, 80°C	Zersetzung
11	113	BBr_3 , DCM, -78°C	Produktgemisch
12	113	BCl_3 , DCM, -78°C	99% anomeres Chlorid
13	113	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$, MeCN, 80°C	Zersetzung/ Umlagerungsprodukt
14	113	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$, Allylalkohol, 80°C	57% 125 + Edukt
15	115	BCl_3 , DCM, -78°C	PMB-Entschützung

Die Hydrolyse des Methylacetals zum Lactol mit Salzsäure bei erhöhter Temperatur verlief nur sehr schleppend. Das entstehende Halbacetalprodukt zersetzte sich schneller als es durch säurekatalysierte Spaltung nachgebildet werden konnte (Eintrag 4). Daher wurde eine stärkere Säure für diese Reaktion gewählt. Bei der Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäure bei

²⁰⁸ Silylketenacetale sind latente Enolate und werden vor allem in der Aldolchemie insbesondere bei katalytischen asymmetrischen Aldolreaktionen angewendet: Nelson, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357.

²⁰⁹ Übersichtsartikel zu C-Glycosiden: a) Postema, M. H. D. *C-Glycoside Synthesis*, CRC Press Inc., Boca Raton, FL, **1995**. b) Postema, M. H. D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545. c) Levy, D. E.; Tang, C. *The Chemistry of C-Glycosides*, Pergamon Press, Tarrytown, **1995**. d) Bertozzi, C.; Bednarski, M. in *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis*, Khan, S. H.; O'Neill, R. A., Eds., Harwood Amsterdam, **1996**, 319. e) Nicotra, F. in *Carbohydrate Chemistry*, Boons, G.-J., Ed., Thomson Science **1998**. f) Jaramillo, C.; Knapp, S. *Synthesis*, **1994**, 1. g) Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 223.

²¹⁰ a) Kishi, Y.; Minehan, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *39*, 6815. b) Gaertzen, O. *Dissertation*, Universität Hannover, **1999**.

80°C in einem Acetonitril/Wasser-Gemisch entstand das gewünschte Lactol **116** in 29 % Ausbeute. Daneben wurden 60 % Edukt und geringe Mengen eines Umlagerungsproduktes isoliert (Eintrag 5). Längere Reaktionszeiten brachten keine merkliche Steigerung der Ausbeute des gewünschten Produkts, sondern führten vorwiegend zur Umlagerung und schließlich zur Zersetzung der Intermediate.²¹¹ Vermutlich handelte es sich bei der Lactolbildung um die Primärumsetzung. Die Entstehung des unerwünschten Umlagerungsproduktes trat als Folgereaktion auf. Eine genaue Charakterisierung des Umlagerungsproduktes gelang nicht, es besitzt jedoch die gleiche Masse wie das Lactol und ist gekennzeichnet durch einen Tricyclus, der keine Doppelbindung dafür aber eine Aldehyd- und Alkoholfunktion enthält.

Als Alternative wurde die schwefelsäurekatalysierte Acetolyse untersucht.²¹² In diesem zweistufigen Prozess wird im ersten Schritt ein anomeres Acetat generiert, welches daraufhin zum Lactol verseift wird. Die Darstellung des Glycosylacetats mit Hilfe eines Gemisches aus Acetanhydrid und einer katalytischen Menge konzentrierter Schwefelsäure (Eintrag 6) und auch die mildere Methode nach Trost *et al.* schlugen jedoch fehl (Eintrag 7).²¹³ Das Gleiche galt für die unter Eintrag 8 aufgeführte Reaktion mit Acetanhydrid in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäureanhydrid bei 0°C.²¹⁴ Aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse wurde auf weitere Versuche zur Acetolyse verzichtet.²¹⁵

Eine weitere Möglichkeit, die anomere Methoxygruppe zu entfernen besteht darin, sie direkt in eine Fluchtgruppe, z. B. ein Halogenid zu überführen. Zur Herstellung von Glycosylhalogeniden aus den Methylglycosidvorläufern wurden zahlreiche Methoden publiziert. Sowohl Trimethylsilylbromid als auch Trimethylsilyliodid²¹⁶ wurden zu diesem Zweck eingesetzt. Da diese Reagenzien jedoch erhöhte Temperaturen benötigen (siehe Einträge 9 und 10), sind sie oft inkompatibel mit anderen funktionellen Gruppen, was ihre Einsatzfähigkeit einschränkt. Ein weiterer äußerst reaktiver Vertreter dieser Kategorie ist Bortribromid²¹⁷, das häufig zur Spaltung von Ethern und in seltenen Fällen auch zur Entschützung von Acetalen herangezogen wird.²¹⁸ Der Einsatz von BBr₃ lieferte schon bei -78°C ein komplexes Produktgemisch (Eintrag 11). Daher wurde ein Wechsel zum weniger reaktiven Bortrichlorid vorgenommen. Seit der ersten Veröffentlichung zur Dealkylierung

²¹¹ Dasselbe Ergebnis wurde von René Smits am analogen C22-desoxygenierten Substrat allerdings erst nach 80%igem Umsatz beobachtet. Ref. 207.

²¹² a) Nishida, Y.; Takamori, Y.; Matsuda, K.; Ohri, H.; Yamada, T.; Kobayashi, K. *Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 985. b) Fort, S.; Coutinho, P. M.; Schüle, M.; Nardin, R.; Cottaz, S.; Driguez, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3443. c) Ac₂O/AcOH/H₂SO₄: Wang, L.-X.; Lee, Y. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 581.

²¹³ Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396.

²¹⁴ Miethchen, R.; Prade, H.; Holz, J.; Praefcke, K.; Blunk, D. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1707.

²¹⁵ a) Ac₂O/AcOH/H₂SO₄: Wang, L.-X.; Lee, Y. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 581. b) TFA/AcOH/Ac₂O: Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Driguez, P.-A.; Jaurand, G.; Herault, J.-P.; Lormeau, J.-C.; van Boeckel, C. A. A.; Herbert, J.-M. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3186.

²¹⁶ Anstelle der direkten Verwendung von Trimethylsilyliodid empfiehlt sich eher die *in situ* Herstellung über Einsatz des NaI/TMSCl-Systems. Kamal, A.; Laxman, E.; Rao, N. V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 371.

²¹⁷ McOmie, J. F. W.; Watts, M. L.; West, D. E. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2289.

²¹⁸ Meyers, A. I.; Nolen, R. L.; Collington, E. W.; Narwid, T. A.; Strickland, R. C. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1974.

verschiedener Ether²¹⁹ fand dieses Reagenz häufig Anwendung in der organischen Synthese und wurde von Perdomo und Krepinsky zur Darstellung von Glycosylchloriden eingesetzt.²²⁰ Wie der Eintrag 12 zeigt, verlief die Synthese des anomeren Chlorids bei -78°C mit nahezu quantitativer Ausbeute unter beachtlicher Chemoselektivität ohne Beeinträchtigung der benachbarten primären und sekundären Benzylether. Primäre wie auch sekundäre PMB-Gruppen hielten den Reaktionsbedingungen hingegen erwartungsgemäß nicht stand (Eintrag 15).

Zeitgleich wurden die direkte Entschützung mit Scandium(III)-trifluormethansulfonat²²¹ in Acetonitril aber auch die Transformation des Methyl- in ein Allylglycosid untersucht. Erstere Methode lieferte nur Nebenprodukte (Eintrag 13), während bei der Reaktion mit $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ in Gegenwart von Allylalkohol als Nucleophil das allylgeschützte Glycosid erhalten wurde (Eintrag 14). Diese Umacetalisierung eröffnete neue Wege und Möglichkeiten zur Entfernung dieser Schutzgruppe. Versuche hierzu werden im Folgenden in Tabelle 4.9 behandelt.



Tabelle 4.9 Versuche zur Entschützung des anomeren Zentrums am Allylglycosid 125

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	a) <i>tert.</i> -BuOK, DMSO, 90°C , 1 h; b) 1 N HCl, Aceton, 55°C	<1% Lactol
2	0.5 eq PdCl_2 , DCM, RT, 16 h	25 % Lactol
3	0.5 eq PdCl_2 , MeOH, RT, 20 h	46 % Lactol
4	0.8 PdCl_2 , 10% HOAc (0.1 M), 3 eq NaOAc	73 % Lactol
5	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Morpholin, THF, RT	Keine Reaktion

Die klassische Entschützung von Allylgruppen verläuft über einen zweistufigen Prozess, deren erster Schritt durch eine basen- bzw. übergangsmetallkatalysierte Isomerisierung der Doppelbindung zu einem Enolether charakterisiert ist, der dann im zweiten Schritt sauer oder oxidativ gespalten wird.²²² Eine so durchgeführte Allylspaltung lieferte unter den recht drastischen basischen und dann sauren Standardbedingungen (Eintrag 1) das gewünschte Lactol lediglich in Spuren. Erste brauchbare Ergebnisse wurden dagegen mit Hilfe übergangsmetallkatalysierter einstufiger Varianten erreicht. In Gegenwart von Palladium(II)-chlorid konnten die Ausbeuten des Halbacetals durch Wechsel des Lösungsmittels von

²¹⁹ a) Gerrard, W.; Lappert, M. F. *J. Chem. Soc.* **1951**, 1020. b) Gerrard, W.; Lappert, M. F. *J. Chem. Soc.* **1952**, 1486.

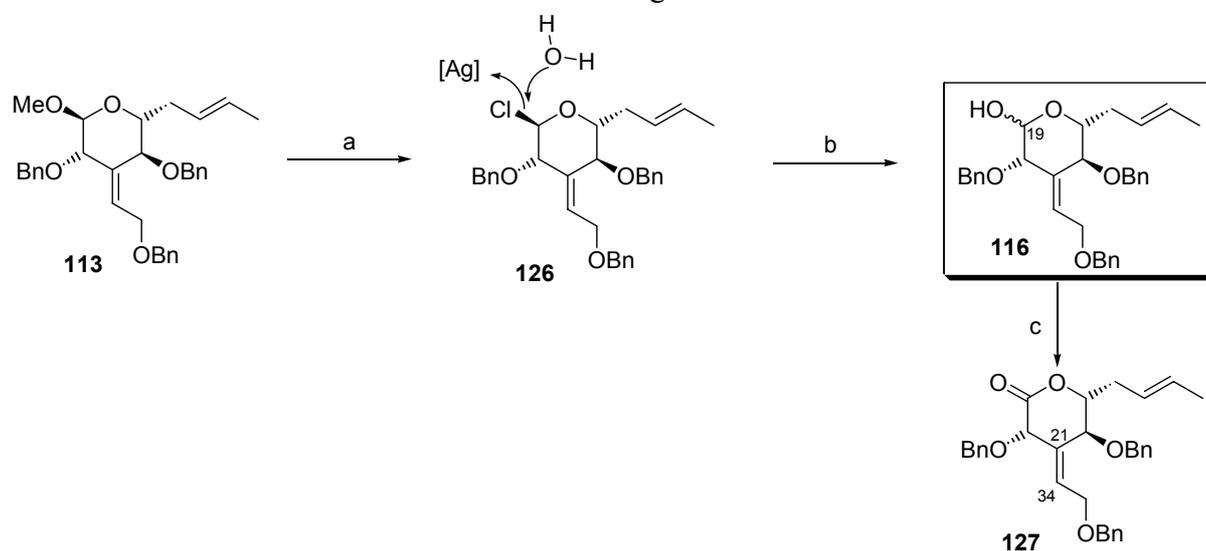
²²⁰ Perdomo, G. R.; Krepinsky, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 46, 5595.

²²¹ $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ist ein wassertolerierender, potentiell wiederverwendbarer hochgradig aktiver Lewisäurekatalysator. Eine Übersicht zum Einsatz von Metalltriflaten der Seltenen Erden in der Organischen Synthese findet sich in: Kobayashi, S. *Synlett* **1994**, 689.

²²² Smith III, A. B.; Rivero, R. A.; Hale, K. J.; Vaccaio, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2092.

Dichlormethan zu Methanol und Essigsäure/Natriumacetat²²³ kontinuierlich gesteigert werden. Nachteilig wirkte sich allerdings der hohe Verbrauch nahezu stöchiometrischer Mengen an PdCl₂ aus. Die von Waldmann *et al.* zur Deallylierung von Estern entwickelte und häufig angewendete Methode mit Hilfe von Pd(PPh₃)₄ und Morpholin scheiterte im vorliegenden Fall.²²⁴ Unter diesen Bedingungen wurde ausschließlich das Edukt **125** reisoliert.

Anhand der gesammelten Erfahrungen schien es ratsam die Entschützung des anomeren Zentrums über die BCl₃-vermittelte Darstellung des Glycosylchlorids vorzunehmen. Chloracetale sind bekannt dafür, dass sie relativ instabil sind und langsam zu den korrespondierenden Halbacetalen hydrolysieren. Die Hydrolyse kann durch Zugabe von Fétizons Reagenz²²⁵ (Silbercarbonat) beschleunigt werden.²²⁶ Wie im folgenden Schema 32 gezeigt, konnte das Lactol durch den Einfluss von Silberkationen in einer Ausbeute von 96 % in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser hergestellt werden.



Bedingungen: a) BCl₃, DCM, -78°C; b) Ag₂CO₃, MeCN/H₂O, RT, 96 % über zwei Stufen; c) DMSO, Ac₂O, 79 %.

Schema 4.21 Entschützung der anomeren Methylgruppe

Das Lactol **116** lag als ein Gleichgewichtsgemisch anomerer Hydroxygruppen im Verhältnis von ungefähr α/β -OH=1.5:1 vor. Um einen Eindruck von der Substratstabilität bzw. Wanderungstendenz der exocyclischen Doppelbindung zu gewinnen, sollte das Halbacetal in das Lacton **127** überführt werden, wodurch der Wasserstoff an C20 azidifiziert wäre. Eine etwaige Isomerisierung der Doppelbindung in Konjugation zur Carbonylgruppe oder eine Epimerisierung des C20-Zentrums wurde im Zuge der Oxidation jedoch nicht beobachtet. Die gewünschte Lactonbildung wurde mit Hilfe von Dimethylsulfoxid und Acetanhydrid erreicht,

²²⁴ Kunz, H.; Waldmann, H. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 49.

²²⁵ a) McKillop, A.; Young, D. W. *Synthesis* **1979**, 401. b) Fétizon, M. in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; John Wiley and Sons: New York, **1995**; Vol. 6, 4448.

²²⁶ a) Crimmins, M. T.; Pace, J. M.; Nantermet, P. G.; Kim-Meade, A. S.; Thomas, J. B.; Watterson, S. H.; Wagman, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8453. b) Roush, W. R.; Hartz, R. A.; Gustin, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1990. c) Subramaniam, S.; Susana, N. *Carbohydr. Res.* **1992**, *223*, 169.

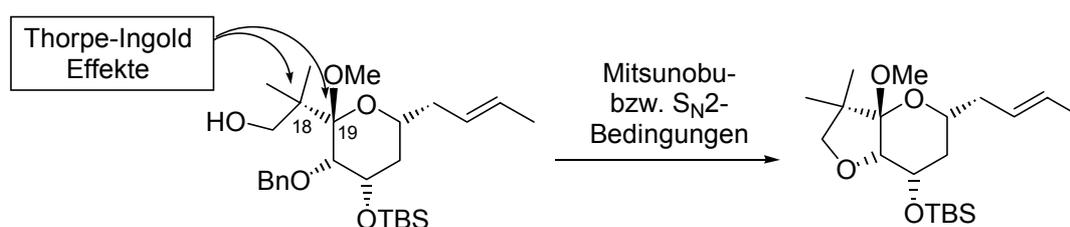
nachdem weder PCC in Gegenwart von Natriumacetat noch die Ley-Oxidation²²⁷ (TPAP/NMO) zum Erfolg geführt hatten.

Mit der Demaskierung des anomeren Zentrums war der Weg für den Ein- und Aufbau der C17/18-Seitenkette geebnet. Nach geeigneten Transformationen an C17 sollte über diesen sterisch gehinderten neopentylischen Kohlenstoff die Kupplung zum B-Segment über eine modifizierte Julia-Olefinierung durchgeführt werden.

4.2.6 Einführung der C17/18-Seitenkette

4.2.6.1 Strategie

Wie sich in vorausgegangenen Studien von O. Gaertzen, U. Eggert, A. Vakalopoulos und C. B. W. Stark gezeigt hatte, war es überaus wichtig notwendige Modifikationen an der C17/18-Seitenkette nach der Öffnung des THP-Ringes an einem linearen Substrat durchzuführen.¹⁵³ Transformationen an C17 führten beim cyclischen THP-System - vermutlich aufgrund eines doppelten Thorpe-Ingold-Effekts an C18 und C19 - sogar bei tiefen Temperaturen zu einer spontanen unerwünschten Fünfring-Etherbildung (Schema 4.22).

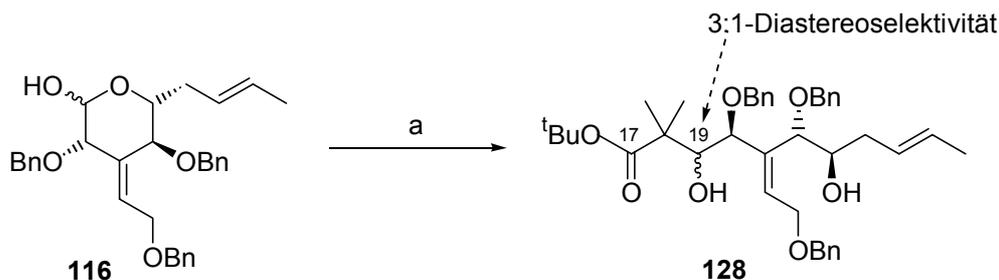


Schema 4.22 Unerwünschte Cyclisierung bei Transformationen an C17

Sowohl die Rigidität des cyclischen Systems als auch die relative Begünstigung der reaktiven gauche-Rotamere durch den Thorpe-Ingold-Effekt ermöglichen die Ringetherbildung. Die erhöhte Flexibilität eines offenkettigen Derivats sowie die Installation eines sp^2 -Kohlenstoffatoms durch Oxidation des Alkohols an C19 unterdrücken hingegen diese ungewollte Cyclisierung. Eine zinkvermittelte ringöffnende Reformatsky-Reaktion an einem Lactolbaustein diente zum Aufbau des linearen kettenverlängerten Produktes. Während die Reformatsky-Reaktion an den korrespondierenden Lactonen aufgrund des höheren Oxidationsgrades an C19 ein Gleichgewichtsgemisch aus offenkettiger Form und unerwünschtem cyclisiertem Produkt lieferte, wurde mit den Halbacetalen ausschließlich das offenkettige Derivat erhalten.

Die Reformatsky-Reaktion am Lactolbaustein **116** führte mit einem großen Überschuss an aktiviertem Zink und α -Bromisobuttersäure-*tert.*-butylester unter Rückflussbedingungen in 84 % Ausbeute zu einem chromatographisch trennbaren Gemisch epimerer Alkohole im Verhältnis von ca. 3:1.

²²⁷ a) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, W. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1987**, 1625. b) Griffith, W. P.; Ley, S. V. *Aldrichimica Acta* **1990**, 23, 13.



Reaktionsbedingung: a) $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{Br})\text{CO}_2^t\text{Bu}$, Zn (aktiviert), THF, Rückfluss, 6 h, 84 %.

Schema 4.23 Einbau der C17/18-Seitenkette

Die Diastereoselektivität dieser Reaktion ist für den weiteren Verlauf der Synthese nicht von Relevanz, da eine spätere Oxidation des C19-Kohlenstoffatoms für den Ringschluß des C-Ringes von Bryostatin 3 erforderlich ist. Prinzipiell war allerdings nicht auszuschließen, dass das Stereozentrum an C19 Einfluss auf die folgenden Reaktionen und hierbei insbesondere die Dihydroxylierung der olefinischen Seitenkette nehmen würde, da eine Beeinflussung der Konformation durch das Stereozentrum an C19 zu erwarten war. Da einerseits der Einsatz von Diastereomergemischen für die folgenden Reaktionen nicht ratsam erschien und andererseits die Interpretation der NMR-spektroskopischen Daten große Mühe erforderte, wurden die beiden Epimere säulenchromatographisch getrennt.

4.2.6.2 Versuche zur Verbesserung der Diastereoselektivität der Reformatsky-Reaktion

Parallel zur getrennten Weiterverwendung der epimeren Reformatsky-Produkte wurden einige Versuche zu einer Verbesserung der Diastereoselektivität der Kettenverlängerung vorgenommen (s. Schema 4.24). Für eine bessere Stereoinduktion bei diesem Schritt, wurde die *Corey-Kiyooka-Methode*²²⁸ der asymmetrischen Aldoladdition ausgewählt.²²⁹ Unter Verwendung eines *in situ* aus *N-Tos-L-Valin*²³⁰ und $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ gebildeten chiralen Oxazaborolidinpromoters konnte jedoch selbst bei erhöhten Temperaturen keine Addition des Silylketenacetals **124** an das Lactol **116** beobachtet werden. Auch bei der Mukaiyama-Aldol in Gegenwart einer *push-pull* Kombination,²³¹ aus Lewis-Base (TTMPP: Tris(2,4,6-trimethoxyphenyl)phosphin) zur Aktivierung des Silylketenacetals²³² und Lewis-Säure ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) zur Komplexierung des Carbonylsauerstoffs der offenkettigen Lactol-Form **129**, fand keine Reaktion statt. Offensichtlich reichten die Versuchsbedingungen der Kiyooka-

²²⁸ a) Kiyooka, S.; Hena, M. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5511 und darin zitierte Referenzen. b) Corey, E. J.; Cywin, C. L.; Roper, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6907.

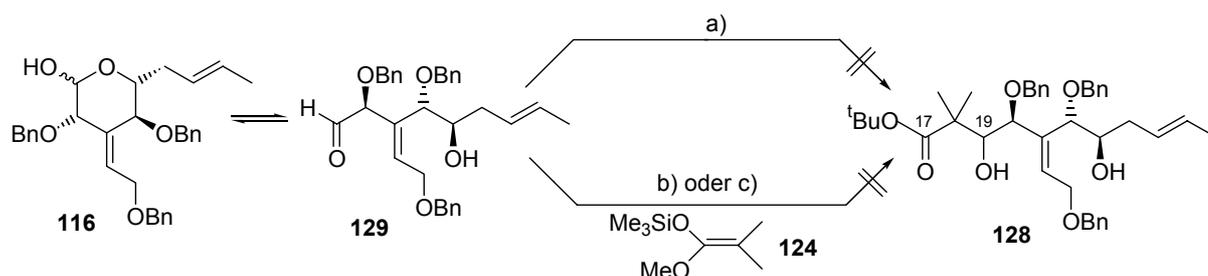
²²⁹ Diese Methode hatte sich schon bei der Synthese des C1-C9-Fragments von Bryostatin 1 bewährt: a) Kiyooka, S.; Maeda, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3371. Die Kiyooka-Aldol führte auch in unserem Arbeitskreis zu guten Ergebnissen: Hartung, I. *Dissertation* **2002**, Universität Hannover, S. 54.; Ref. 189, S.30

²³⁰ *N-Tos-L-Valin* wird aus *L-Valin* durch Tosylierung unter Schotten-Baumann Bedingungen gewonnen: McChesney, E. W.; Swann, W. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1116.

²³¹ a) Zur Koexistenz von Phosphinen mit einigen Lewis-Säuren ohne gegenseitige Neutralisation siehe: Palazzi, C.; Colombo, L. Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1735 bzw. Shi, M.; Jiang, J.-K.; Cui, S.-C.; Feng, Y.-S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 390. b) Zur erfolgreichen Anwendung dieses Promotorenpaars siehe: Hartung, I. *Dissertation* **2002**, Universität Hannover, S. 59.

²³² „Nackte“ reaktivere Esterenolate lassen sich *in situ* durch Einwirkung von Lewis-Basen auf Silylketenacetale herstellen.

Aldol und selbst die der forcierten Mukaiyama-Aldol-Reaktion nicht aus, um *in situ* den Hydroxyaldehyd **129** zu generieren und dann umzusetzen.²³³ Aufgrund des augenscheinlichen Erfolgs der Zink-Reformatsky-Addition wurde abschließend die etwas mildere Cr^{II}-vermittelte Reformatsky an diesem System getestet,²³⁴ um über eine Feinabstimmung der Reaktivitäten der Reagenzien höhere Diastereomerenüberschüsse zu erreichen. Die erwünschte Reaktion des Lactols **116** mit einem Überschuss an α -Bromisobuttersäure-*tert.*-butylester und CrCl₂ in Gegenwart einer katalytischen Menge Lithiumiodid blieb jedoch aus. Der Zusatz asymmetrischer Liganden bei der Reformatsky-Reaktion sowie weitere Methoden zur diastereoselektiven Einführung der C17/18-Seitenkette wurden aus Zeitgründen nicht untersucht.



Bedingungen: a) (CH₃)₂C(Br)CO₂^tBu, CrCl₂, LiI (katal.), THF, Rückfluss; b) BH₃-THF, *N*-Tos-*L*-Valin, DCM, RT bzw. Rückfluss, keine Reaktion; c) TTMPP, BF₃-Et₂, DCM/MTB 10:1, RT, keine Reaktion.

Schema 4.24 Versuche zur Verbesserung der Diastereoselektivität beim Einbau der C17/18-Seitenkette.

4.2.6.3 Aufklärung der C19-Stereochemie der Reformatsky-Produkte

Haupt- und Nebenprodukt der Reformatsky-Reaktion sollten nicht nur als Zwischenprodukte, sondern vielmehr als Ausgangspunkt verschiedener Syntheserouten dienen. Dafür war die Aufklärung der Stereochemie der beiden Epimere erforderlich. Die generell angewendete Methode zur Bestimmung der Stereochemie sekundärer Alkohole beruht auf der Derivatisierung des Substrats unbekannter Konfiguration mit beiden Enantiomeren eines Auxiliars.²³⁵ Die ¹H-NMR Spektren der resultierenden diastereomeren Derivate werden anschließend verglichen, die Differenz in den chemischen Verschiebungen gemessen und in einem $\Delta\delta^{\text{RS}}$ -Wert festgehalten, der eine Aussage über die relative Konfiguration des Alkohols zulässt. Obwohl eine Vielzahl von Hilfsreagenzien zu diesem Zweck beschrieben wurden, gibt es nur wenig detaillierte theoretische und experimentelle Studien.²³⁶ Zu den häufig verwendeten Hilfsreagenzien gehört die Mosher-Säure²³⁷ (MTPA) bzw. das korrespondierende Moshersäurechlorid (MTPACl). Vor der Umsetzung des Auxiliars mit der Hydroxygruppe an C19 musste zunächst die Alkoholfunktion an C23 geschützt werden, um Chemoselektivitätsprobleme zu vermeiden (s. Schema 4.25). Während die Umsetzung zum

²³³ Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Stark, C. B. W. Ref. 153c, S. 53.

²³⁴ Chrom-Reformatsky-Reaktion: Ref. 193c und darin zitierte Literatur.

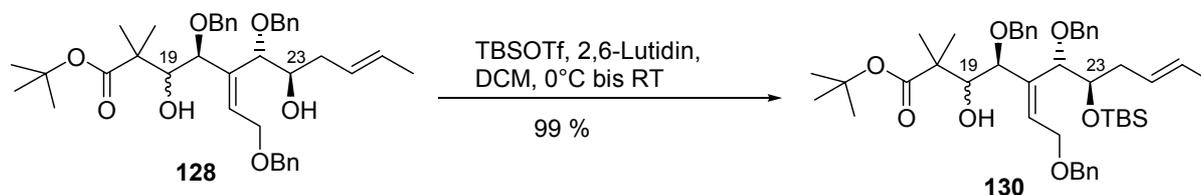
²³⁵ Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2915.

²³⁶ Uray, G. in *Houben-Weyl Methods in Organic Chemistry*; Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.;

Schaumann, E., Eds.; Thieme: Stuttgart, New York, **1996**, Vol. 1, p. 253.

²³⁷ Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.

TIPS-Ether aufgrund sterischer Hinderung nicht gelang, erfolgte die Reaktion mit TBSOTf und 2,6-Lutidin schon bei 0°C selektiv an der C23-Hydroxyfunktion.



Schema 4.25 Chemoselektive TBS-Schätzung des C23-Alkohols

Die freie Hydroxygruppe an C19 sollte im Anschluss zum Moshersäureester umgesetzt werden.

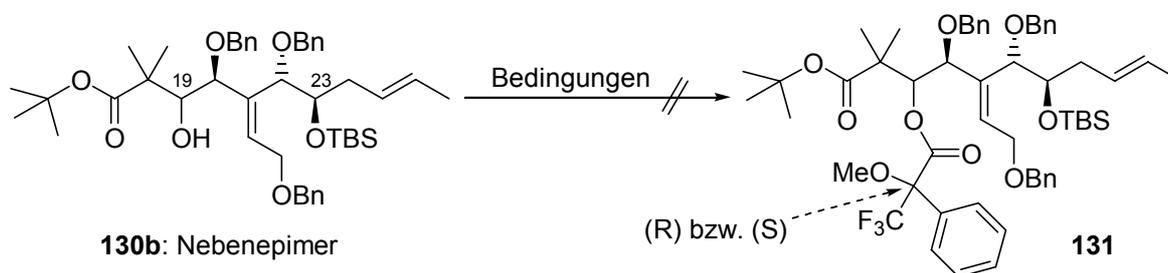
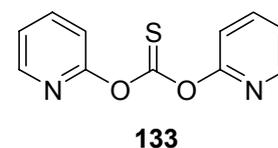
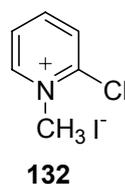


Tabelle 4.10 Versuche zur Generierung des C19 Moshersäureesters **131**

Eintrag #	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	R-(-)-MTPACl, DMAP, DCM, 0°C -> RT	Keine Reaktion
2	R-(+)-MTPA, DCC, DMAP, DCM/Toluol, Δ	Keine Reaktion
3	R-(+)-MTPA, 1-Methyl-2-Chlorpyridiniumiodid, Et ₃ N, DMAP, Toluol, 100°C	Keine Reaktion
4	S-(-)-MTPA, 1-Methyl-2-Chlorpyridiniumiodid, Et ₃ N, DMAP, Toluol, 100°C	Keine Reaktion

Erste Versuche zur Darstellung der C19-Moshersäureester mit Hilfe der Standardmethoden unter Verwendung des R-(-)-Moshersäurechlorids (Eintrag 1) oder der R-(+)-Moshersäure bei erhöhten Temperaturen (Eintrag 2) führten selbst unter Verwendung überstöchiometrischer Mengen DMAP zu keinem Umsatz. Auch die Reaktion der enantiomeren Säuren in Gegenwart des von Mukaiyama *et al.* zur Veresterung entwickelten 1-Methyl-2-Chlorpyridiniumiodids **132** verlief aufgrund der sterischen Hinderung an der C19-Position erfolglos



(Einträge 3 und 4).²³⁸ Weitere Veresterungsmethoden, z. B. mit Hilfe des für sterisch gehinderte Alkohole besonders geeigneten *O,O'*-Di-(2-pyridyl)-thiocarbonats **133**, wurden nicht untersucht.²³⁹

Stattdessen sollten erste Anhaltspunkte für eine Bestimmung der C19-Konfiguration der Reformatsky-Produkte anhand von *Molecular Modeling* Studien gesammelt werden. Dazu wurden Haupt- und Nebenepimer einer molekülmechanischen Minimierung unterworfen. Als Kraftfeld wurde das *Merk Molecular Force Field* (MMFFs)²⁴⁰ von *MacroModel* 7.2²⁴¹ verwendet. Aufgrund des standardmäßigen Gebrauchs in der NMR-Spektroskopie und zur Visualisierung etwaiger intramolekularer Wechselwirkung wie Wasserstoffbrückenbindungen fiel die Wahl des Lösungsmittel-Modells auf Chloroform. Mit den minimierten Strukturen wurde eine MonteCarlo-Suche²⁴² zum Auffinden der jeweils energieärmsten Konformation durchgeführt. Aufgrund der großen Flexibilität des offenkettigen Systems konnte jedoch jede Konformation nur einmal innerhalb von 10000 Schritten gefunden werden. Die Abbildung 4.3 zeigt die energieärmsten Strukturen beider Epimere.

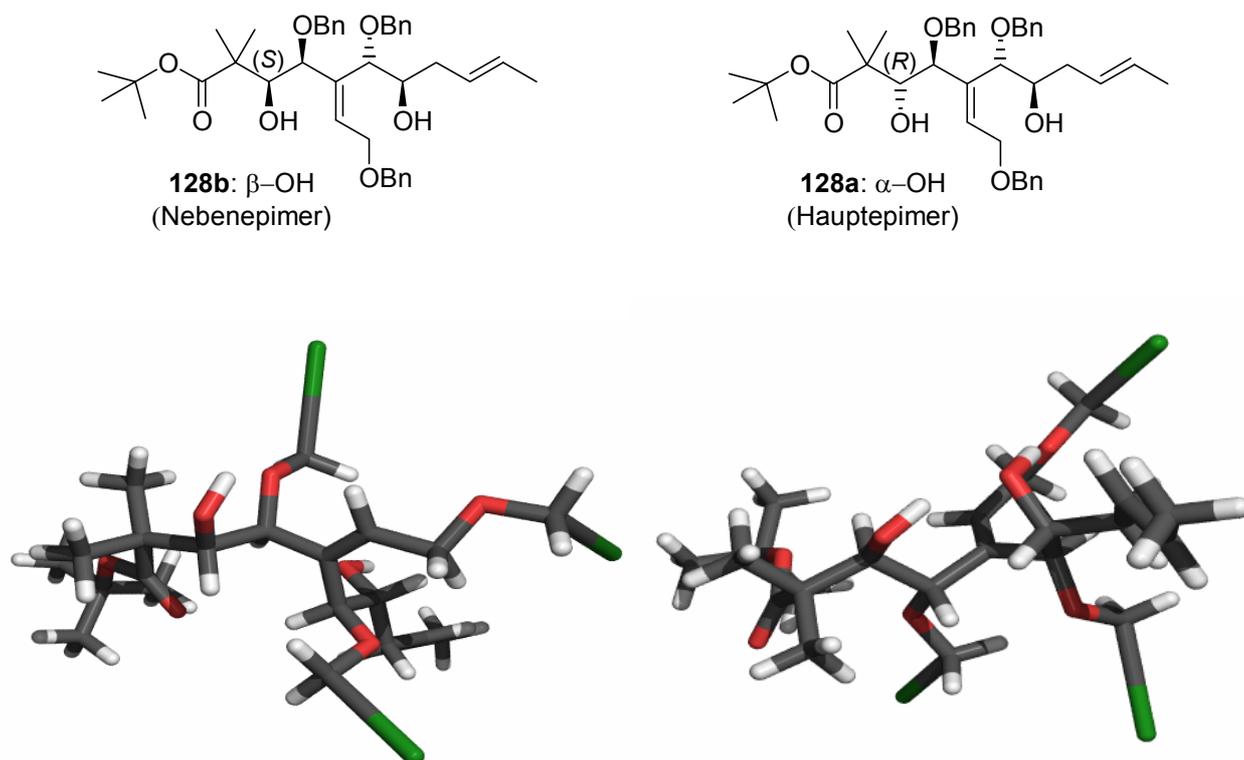


Abb. 4.3 Energieminimierte Strukturen der beiden epimeren Produkte der Reformatsky-Reaktion.

²³⁸ a) Mukaiyama, T.; Usui, M.; Shimada, E. *Chem. Lett.* **1975**, 1045. b) Mukaiyama, T.; Usui, M.; Saigo, K. *Chem. Lett.* **1976**, 49.

²³⁹ Saitoh, K.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1998**, 679.

²⁴⁰ Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 490.

²⁴¹ Mohamadi, F.; Richards, N. G. J.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Caufield, C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W. C. *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 440.

²⁴² a) Goodman, J. M.; Still, W. C. *J. Comput. Chem.* **1991**, *12*, 1110-1117. b) Senderowitz, H.; Guarnieri, F.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8211.

Links ist das unpolarere Nebenepimer mit β -ständiger C19-OH-Gruppe und rechts das polarere Hauptprodukt mit α -C19-OH abgebildet. Die Phenylringe wurden der Übersicht wegen als grüne Atome gekennzeichnet.

Tabelle 4.11 Energie, Winkel und Kopplungskonstante in Abhängigkeit von der Konfiguration an C19

Verbindung	Konfiguration (an C-19)	Energie (E_{MM} in kJ/mol)	Torsionswinkel ϕ (H_{19} -C $_{19}$ -C $_{20}$ -H $_{20}$)	Kopplungskonstante 1H -NMR: $^3J(H_{19}$ -H $_{20})$
128b	S: β -OH	489.8	84.16°	2.3 Hz
128a	R: α -OH	489.6	165.05°	9.3 Hz

MonteCarlo-Suche mit MMFFs-Kraftfeld von MacroModel 7.2 mit einem Chloroform-Solvens Modell.

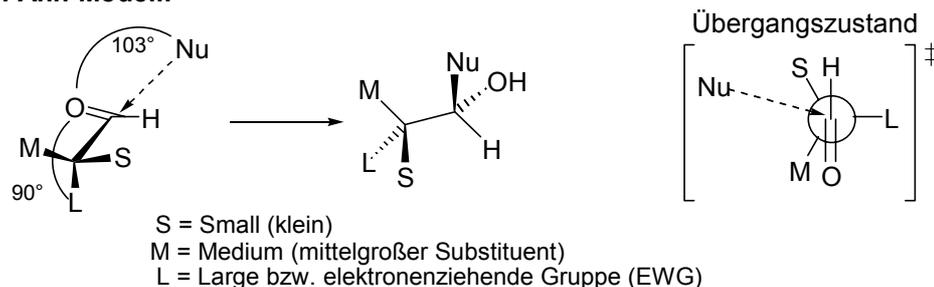
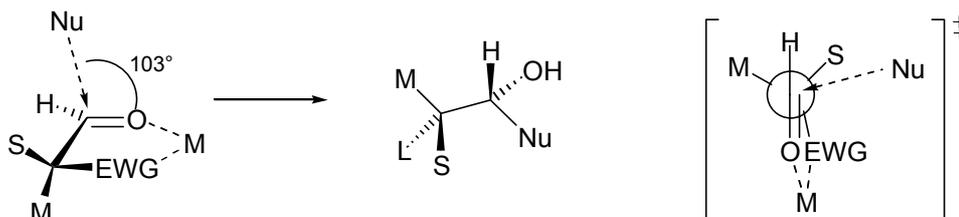
Bei 3J -Kopplungen an „frei“ drehbaren (C-C)-Bindungen ändert sich die Größe der Kopplungskonstante mit dem Torsionswinkel ϕ . Eine quantitative Abschätzung $^3J(\phi)$ geben die Karplus-Kurve und verwandte Beziehungen. Die gemessenen Kopplungskonstanten sind insbesondere bei $\phi = 0^\circ$ und $\phi = 180^\circ$ größer als bei $\phi = 90^\circ$.²⁴³

Ein Vergleich der durch *Molecular Modeling* ermittelten Torsionswinkel mit den durch 1H -NMR-Spektroskopie ermittelten $^3J(H_{19}$ -H $_{20})$ -Kopplungskonstanten legt daher die Vermutung nahe, dass das Nebenprodukt ein (*S*)-konfiguriertes Stereozentrum an C19 besitzt, während dem Hauptepimer die (*R*)-Konfiguration zuzuordnen ist. Weitere Indizien für diese Zuordnung konnten von R. Smits anhand von 2D-ROESY-Experimenten gesammelt werden.²⁰⁸ Obwohl der endgültige Beweis noch aussteht, werden im Folgenden für das Hauptprodukt der Reformatsky-Reaktion die α -ständige und für das Nebenepimer die β -ständige C19-Hydroxygruppe zugrundegelegt.

Die Diastereoselektivität bei der Reformatsky-Reaktion kann auf der Basis von zwei unterschiedlichen Modellen erklärt werden. Die bevorzugte Bildung des *anti*-(19R)-Hauptproduktes **128a** bei der Reformatsky-Reaktion ist auf einen Angriff des Nucleophils gemäß dem *Felkin-Anh*-Modell²⁴⁴ zurückzuführen. In Konkurrenz dazu ist das (*S*)-konfigurierte Nebenepimer **128b** das Produkt chelatisierender Bedingungen (*Cram*-Chelatkontrolle).

²⁴³ Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Auflage, Thieme: Stuttgart, New York, **1995**, S. 108.

²⁴⁴ a) Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191 und darin zitierte Referenzen. b) Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M. G.; Masse, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840.

Felkin-Anh-Modell:**Cram-Chelat Modell:****Schema 4.26** Modelle für den stereoselektiven Angriff auf eine Carbonylverbindung

Die allgemeine Version des *Felkin-Anh*-Modells²⁴⁵ geht davon aus, daß der α -chirale Aldehyd eine Konformation annimmt, bei der der größte Substituent (L), in diesem Fall die OBn-Gruppe, senkrecht zur Carbonylebene ausgerichtet ist.²⁴⁶ Das attackierende Nukleophil nähert sich auf der Bürgie-Dunitz Flugbahn in einem Winkel von 103° zur Carbonylgruppe aus der dem größten Substituenten gegenüberliegenden Richtung (Schema 4.26).

Wenn das organometallische Reagenz wie im vorliegenden Fall zur Chelatisierung des Carbonylsauerstoffs mit einer α -ständigen elektronenziehenden Gruppe befähigt ist, tritt zudem ein Konkurrenzmodell in Kraft. Dieses von Cram²⁴⁷ entwickelte Modell beinhaltet die Bildung eines starren ringförmigen Übergangszustandes unter Mithilfe eines chelatisierenden Metalls (Schema 4.26). In diesem Fall führt der Angriff eines Nukleophils vorwiegend zur Entstehung des anderen Epimers (*anti*-Felkin-Anh Produkt). Das Ausmaß dieser Konkurrenzreaktion hängt in starkem Maße von der elektronenziehenden Gruppe am α -Kohlenstoff und vom chelatisierenden Metallion ab.²⁴⁸ Die Diastereoselektivität von 3:1 zugunsten des Felkin-Anh Produktes zeigt, dass die konkurrierenden Chelatbedingungen durch die α -Benzyloxygruppe und das Zn^{2+} -Kation nicht ausreichen, um den *Felkin-Anh*-kontrollierten Angriff der Organozinkverbindung zu übersteuern.

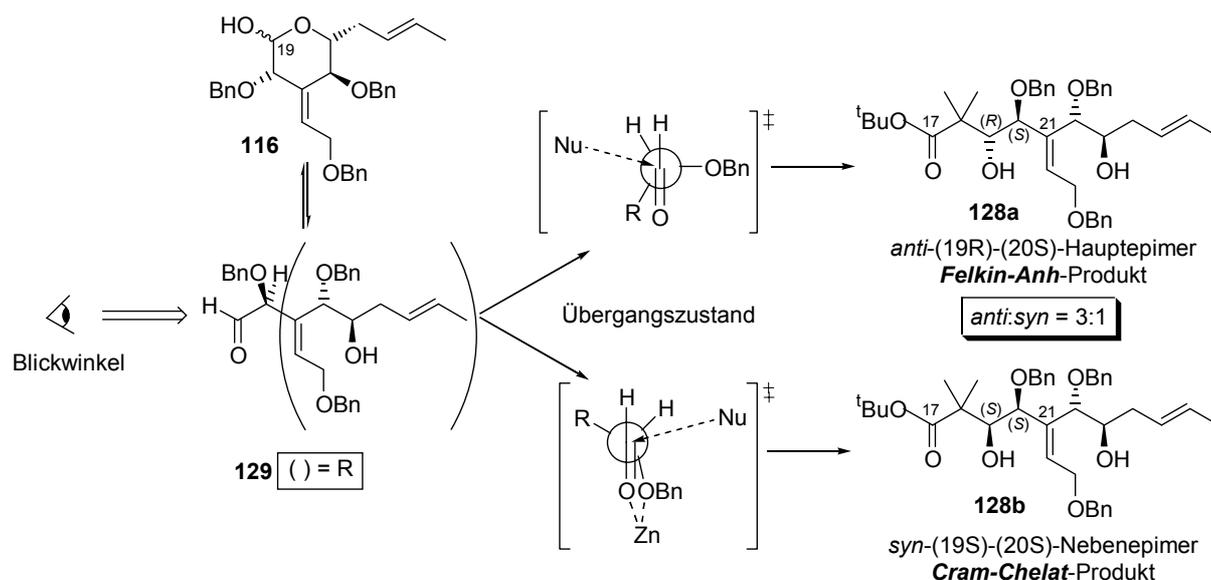
Das Schema 4.27 erläutert die Zusammenhänge anhand des vorliegenden Beispiels der Zink-Reformatsky-Addition.

²⁴⁵ a) Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199. b) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 145.

²⁴⁶ Eine Erweiterung des Felkin-Anh-Modells (Polares Felkin-Anh-Modell: PFA) tritt dann in Kraft, wenn - wie im vorliegenden Fall - das α -chirale Kohlenstoffatom eine elektronenziehende Gruppe (z. B. OBn) trägt. Diese Gruppe nimmt dann aus elektronischen Gründen den Platz des größten Substituenten ein.

²⁴⁷ Cram, D. J.; Wilson, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1245.

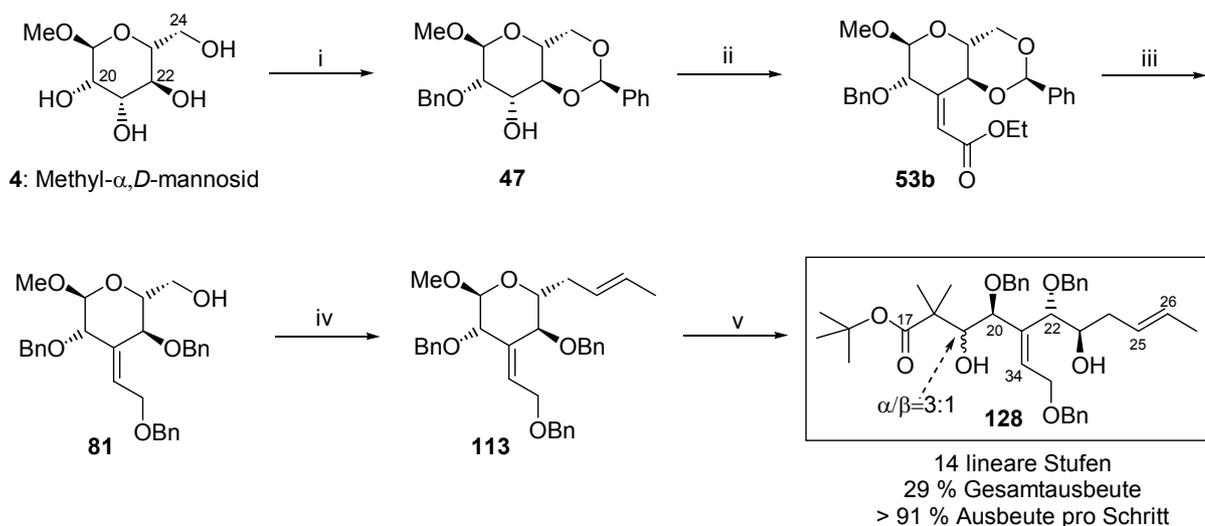
²⁴⁸ Während MEM-Ether in Verbindung mit Mg^{2+} , Zn^{2+} , Cu^2 , Ti^{4+} , Ce^{3+} etc. sehr gute Komplexbildner sind, stellen Silylether und Alkalimetallionen schwache bzw. gar keine Chelatbildner dar. Die Benzyloxygruppe ist zu moderater Chelatisierung befähigt.



Schema 4.27 Erklärung der Selektivität mit Hilfe des Felkin-Anh und Cram-Chelat Modells

4.2.7 Fazit

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde ausgehend von Methyl- α ,*D*-mannopyranosid ein Zugang zum offenkettigen C17-C27 Fragment **128**, das die vollständige Stereochemie des C-Fragments enthält, erarbeitet. Die Differenzierung der Alkoholfunktionen erfolgte über eine regioselektive Benzylidenacetalisierung und Benzylierung der C20 Alkoholfunktion unter Phasentransferbedingungen. Dies ermöglichte die Oxidation der verbleibenden C21-Hydroxygruppe und den anschließenden stereoselektiven Aufbau der exocyclischen Doppelbindung über eine Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierung. Nach reduktiver Öffnung des Dioxanacetals gelang die Homologisierung an C24 und die Einführung des C25/C26-Alkens in einer vierstufigen Sequenz über eine Takai-Reaktion. Alternativ war in sieben Schritten auch eine Wittig-Reaktion und anschließende Eliminierung der terminalen Esterfunktion möglich. Die aufwändige Entschützung des anomeren Zentrums wurde mit nahezu quantitativer Ausbeute durch Umsetzung des Methylketals **113** mit Bortrichlorid und basischer Hydrolyse des intermediären Glycosylchlorids mittels Ag_2CO_3 erreicht. Eine ringöffnende Reformatsky-Reaktion bildete den abschließenden Schlüsselschritt der Synthese und führte zum kettenverlängerten Produkt **128** in 14 linearen Stufen und einer Gesamtausbeute von 29 %. Das entspricht einer durchschnittlichen Ausbeute von 91 % pro Stufe.



Bedingungen: i) 1. $C_6H_5CH(OMe)_2$, $HF_4 \cdot Et_2O$, DMF, RT, 94 %; 2. BnBr, Bu_4NHSO_4 , 5%ige NaOH in H_2O , DCM, Rückfluss, 6 d, 64 %; ii) 1. DMSO, Ac_2O , RT, 16 h, 95 %; 2. $(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Et$, NaH, Toluol, RT, 96 %; iii) 1. $LiAlH_4$, THF, 0°C bis RT, 99 %; 2. NaH, BnBr, nBu_4NI (katal.), THF, RT, 12h, 98 %; 3. DIBAH, DCM, RT, 81 %; iv) 1. Tf_2O , 2,4,6-Collidin, DCM, -78°C; 2. nBu_4NCN , CH_3CN , -40°C bis 0°C, 99 % über zwei Stufen; 3. DIBAL, DCM, -78°C, 4. $CrCl_2$, CH_3CH_2 , THF, RT, 84 % über zwei Stufen (*E/Z*=6:1); oder: 3. DIBAH, DCM, -78°C, 4. $Ph_3P=CHCO_2Et$, DCM, 0°C bis RT, 90 % über zwei Stufen (*E/Z*=20:1), 5. DIBAH, DCM, -78°C, 99 %, 6. $MsCl$, Et_3N , DCM, -40°C bis -10°C, 7. $LiEt_3BH$, THF, 0°C, 90 % über zwei Stufen. v) 1. BCl_3 , DCM, -78°C; 2. Ag_2CO_3 , $MeCN/H_2O$, RT, 96 % über zwei Stufen; 3. Zn (aktiviert), $tBuO_2CC(CH_3)_2Br$, THF, Rückfluss, 84 % ($C19\alpha/\beta-OH=3:1$).

Schema 4.28 Synthese des offenkettigen Schlüsselfragments 128

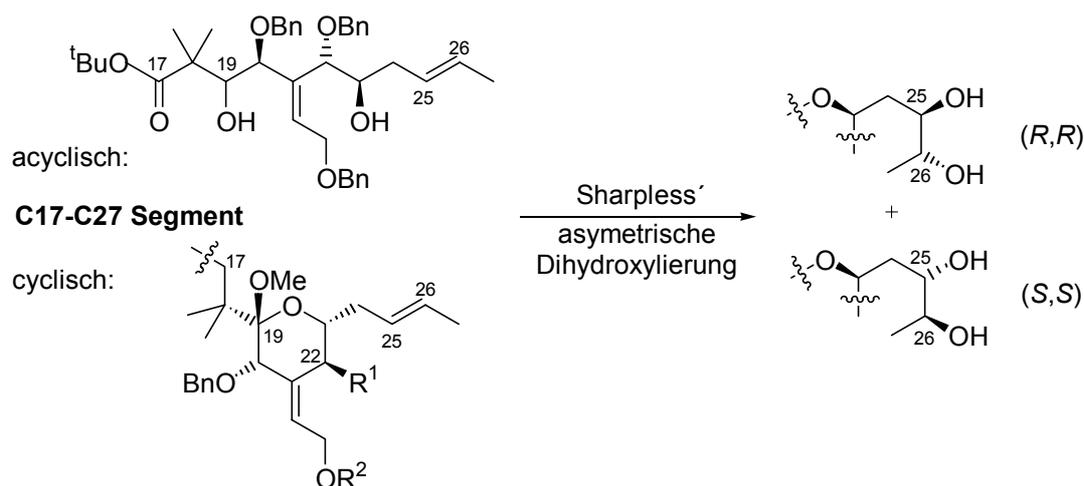
4.3 Studien zur Sharpless asymmetrischen Dihydroxylierung

4.3.1 Einleitung

Nach der Entschützung des anomeren Zentrums und der erfolgreichen Anknüpfung der C17/18-Seitenkette erschien eine systematische Untersuchung der asymmetrischen Dihydroxylierung²⁴⁹ nach Sharpless *et al.* zum Aufbau der vicinalen C25/C26-Dioleinheit als sinnvoll. Anhand umfangreicher Studien an cyclischen und acyclischen C-Ring Vorläufern sollte ein geeignetes Ligandensystem sowie Edukt für die Sharpless AD ermittelt werden, so dass auf dieser Basis die zukünftige Synthesestrategie entwickelt werden konnte.²⁵⁰

²⁴⁹ a) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768. b) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.

²⁵⁰ Seidel, M. C.; Smits, R.; Stark, C. B. W.; Frackenhohl, J.; Gaertzen, O.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis* **2004**, zur Veröffentlichung angenommen.



Schema 4.29 Sharpless asymmetrische Dihydroxylierung cyclischer und acyclischer C-Ring Vorläufer

Die von Sharpless entwickelte asymmetrische Dihydroxylierung etablierte sich sowohl im Labor- wie auch im großindustriellen Maßstab als Standardmethodik für den Aufbau vicinaler Diole.²⁵¹ Durch den Einsatz der Standard-AD-Mischungen α und β lassen sich gewöhnliche *trans*-disubstituierte Doppelbindungen in der Regel in außergewöhnlichen Selektivitäten umsetzen. Jedoch zeigten einige beispielhafte Anwendungen in der Naturstoffsynthese, dass die asymmetrische Dihydroxylierung an komplexen Substraten eine große Herausforderung darstellt und daher immer noch Anlass zu detaillierten Untersuchungen gibt. Stellvertretend hierfür stehen die moderaten Selektivitäten, die bei Ansätzen zur Synthese von Saragossasäure C²⁵² und Apoptolidin²⁵³ erzielt wurden, wie auch die zeitaufwändige Optimierung der Synthese von Cryptophycin.²⁵⁴ In keinem dieser Fälle wurden andere Liganden als das Standard-PHAL-Derivat verwendet. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, dass in den bisherigen Total- bzw. Fragmentsynthesen der Bryostatine²⁵⁵ die C25/C26-Dioleinheit dem „chiralen pool“ entnommen²⁵⁶ oder durch stereoselektive Reduktion^{138b} aufgebaut wurde. Die Anwendung der Sharpless AD beschränkte sich auf einfache Ausgangsverbindungen²⁵⁷ oder führte im Falle eines fortgeschrittenen C-Ring Analogons zu unbefriedigenden Selektivitäten.²⁵⁸

²⁵¹ a) Markó, I. E.; Svendsen, J. E. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. II; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, **1999**, 713. b) Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muñoz, K. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed., Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH, New York, **2000**, 399. c) Beller, M.; Sharpless, K. B. In *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, 2nd ed., Cornils, B.; Herrmann, W. A., Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, 1149.

²⁵² Carreira, E. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10825.

²⁵³ Nicolaou, K. C.; Li, Y.; Sugita, K.; Monenschein, H.; Guntupalli, P.; Mitchell, H. J.; Fylaktakidou, K. C.; Vourloumis, D.; Giannakakou, P.; O'Brate, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15443.

²⁵⁴ Liang, J.; Moher, E. D.; Moore, R. E.; Hoard, D. W.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3143.

²⁵⁵ Eine hervorragende Übersicht hierzu bietet: Hale, K. J.; Hummersone, M. G.; Manaviazar, S.; Frigerio, M. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 413.

²⁵⁶ a) Ohmori, K.; Suzuki, T.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6515. b) Masamune, S. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1587. c) Roy, R.; Rey, A. W.; Charron, M.; Molino, R. *Chem. Commun.* **1989**, 1308.

²⁵⁷ Hale, K. J.; Lennon, J. A.; Manaviazar, S.; Javaid, M. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1359.

²⁵⁸ Wender, P. A.; Baryza, J. L.; Bennett, C. E.; Bi, F. C.; Brenner, S. E.; Clarke, M. O.; Horan, J. C.; Kan, C.; Lacote, E.; Lippa, B.; Nell, P. G.; Turner, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13648.

4.3.2 Anfängliche Studien an C-Ring-Modellverbindungen der ersten Generation

Erste Studien zur asymmetrischen Dihydroxylierung wurden von C. B. W. Stark, U. Eggert und O. Gaertzen an C-Ring-Modellverbindungen der ersten Generation durchgeführt.^{153,189} Stellvertretend hierfür sollen im Folgenden die Untersuchungen am Lactol **134** diskutiert werden. Dazu wurden sowohl die bekannten und kommerziell erhältlichen Liganden **135**, **137**, **138** und **139** getestet, aber auch in Zusammenarbeit mit J. Frackenpohl neue *Cinchona*-Alkinliganden **136a-c** basierend auf dem bewährten (DHQD)₂PHAL-System entwickelt und eingesetzt.

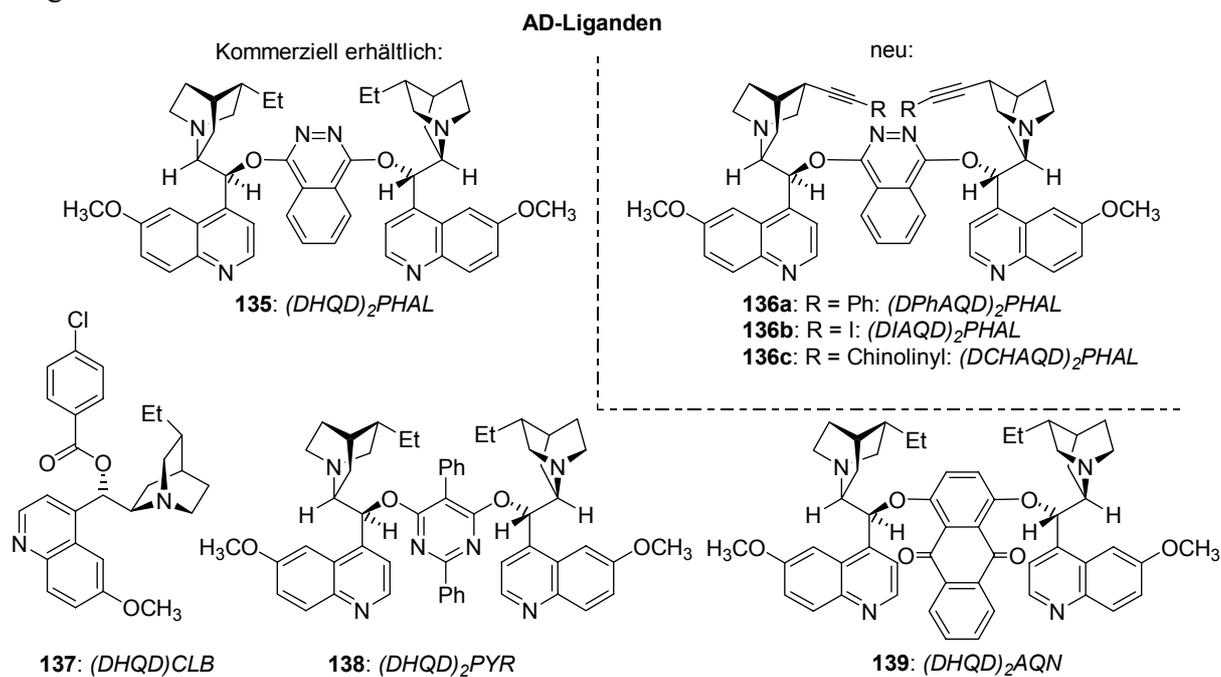
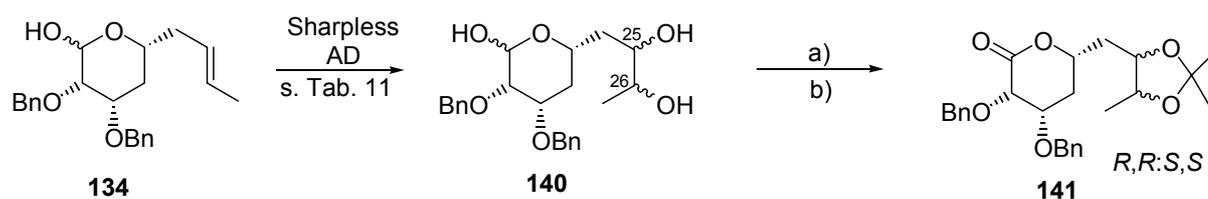


Abb. 4.4 Kommerziell erhältliche und neuentwickelte Liganden für die AD Reaktion



Reaktionsbedingungen: a) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, DCM, RT; b) PCC, 4Å MS, NaOAc, DCM.

Schema 4.30 AD-Reaktionen des Lactols **134**, Bryostatin 1 C-Ring Modell der ersten Generation.

Zur Bestimmung der intrinsischen Reaktivität des Lactols wurde der erste Dihydroxylierungsversuch ohne einen chiralen Liganden durchgeführt (Eintrag 1 in Tabelle 4.12). Dabei wurde eine geringe Stereopräferenz zugunsten des gewünschten *R,R*-Diastereomers festgestellt. Durch den Einsatz von Dihydrochinidin-Liganden (DHQD) als Quelle der Chiralität konnte dieses Verhältnis deutlich verbessert werden (Eintrag 3), was auf

eine doppelte Stereoinduktion durch ein *matched pair* schließen lässt. Im Gegensatz dazu wurde unter Verwendung des Dihydrochinin-Liganden (DHQ)₂PHAL aufgrund der *mismatched* Bedingungen nur ein geringer Überschuss des *S,S*-Diols erhalten (Eintrag 2). Wie erwartet lieferte das Ligandensystem mit dem PHAL-Spacer im Vergleich zum korrespondierenden PYR-Linkerderivat bzw. monomeren CLB-Liganden eine höhere Selektivität (Eintrag 3,5 und 6). Dieses Resultat steht im Einklang mit der generell beobachteten guten Stereoinduktion des (DHQD)₂PHAL bei *trans*-disubstituierten Olefinen. Die Selektivität konnte durch asymmetrische Dihydroxylierung unter Eiskühlung auf 7.5:1 zugunsten des gewünschten *R,R*-Diols gesteigert werden.

Tabelle 4.12 AD-Reaktionen mit Lactol **134**, ein Bryostatin I C-Ring Modell der ersten Generation

Eintrag	Ligand Methode ^a	OsO ₄ (mol %)	Temp. (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%)	Selektivität <i>R,R:S,S</i> ^{b,c}
1	---- / A	10	20	2	62	1.2:1
2	(DHQ) ₂ PHAL / B	1	20	36	63	1:1.4
3	(DHQD) ₂ PHAL / B	1	20	24	59	5.5:1
4	(DHQD) ₂ PHAL / B	1	0	48	75	7.5:1
5	(DHQD) ₂ PYR / C	1	20	24	63	4.0:1
6	(DHQD)CLB / C	1	20	24	60	3.2:1
7	136a / C	1	0	24	47	9:1
8	136b / C	1	0	24	37	7.3:1
9	136c / C	1	0	48	27	4.0:1

^a **A**: OsO₄ (0.1 eq, 2.5 Gew.% Lsg. in *tert.*-BuOH), NMO (3 eq), THF/H₂O (10:1); **B**: 1.4g AD-mix- α oder β /mmol Substrat, OsO₄ (0.05 eq), MeSO₂NH₂ (1eq), *tert.*-BuOH/H₂O (1:1); **C**: OsO₄ (0.01 eq, 2.5 Gew.% Lsg. in *tert.*-BuOH), Ligand (0.1 eq), MeSO₂NH₂ (1eq), K₃FeCN₆ (3eq), K₂CO₃ (3eq), *tert.*-BuOH/H₂O (1:1).

^b Die Ausbeuten beziehen sich auf Lactonacetonid **141**, das zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses durch ¹H-NMR Spektroskopie herangezogen wurde.

^c Die Experimente wurden von O. Gaertzen durchgeführt.

Basierend auf diesen ersten erfolgreichen Ergebnissen mit dem PHAL-System wurde ein Satz neuartiger *Cinchona*-Alkin Liganden in Zusammenarbeit mit J. Frackepohl entwickelt und getestet.²⁵⁹ Bisherige synthetische Bemühungen zum Design verbesserter *Cinchona*-AD Liganden konzentrierten sich auf den Ersatz des Spacers²⁶⁰ und auf die Modifikationen des Chinolinmotivs.²⁶¹ Der Chinuklidin-Teil und die zugehörige Seitenkette blieben hingegen unangetastet. Während die Vinylgruppe konventioneller *Cinchona*-Alkaloide inkompatibel mit den Dihydroxylierungsbedingungen war und daher hydriert werden musste, konnte die substituierte Ethynylfunktion mit OsO₄ koexistieren. Anhand von Röntgenstrukturanalysen wurde bewiesen, dass die *Cinchona*-Alkine **136a-c** veränderte elektronische Eigenschaften

²⁵⁹ a) Darstellung der 10,11-Didehydrochinidin-Derivate: Frackepohl, J.; Braje, W.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 47. b) Dimerisierung über den Standard-PHAL-Linker: Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483. **Wh 26b**

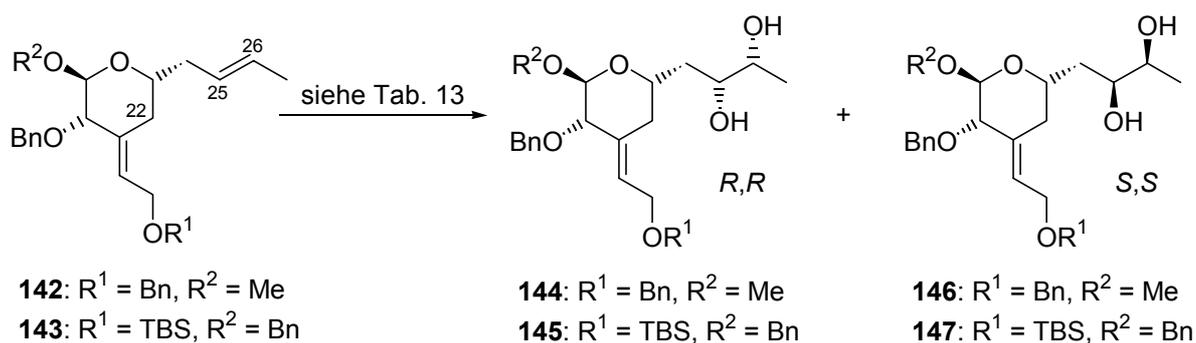
²⁶⁰ a) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Grogan, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6427. b) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Ting, A. Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1735.

²⁶¹ Corey, E. J.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3211.

besitzen, die eine größere Basizität des Brückenkopfstickstoffatoms und daher eine stärkere Bindung an OsO_4 zur Folge haben könnten.²⁶² Daraus ließe sich eventuell eine höhere Effizienz in der AD-Reaktion erzielen. Die Einträge 7-9 beweisen in der Tat, dass die entfernte Alkynylseitenkette abhängig von der Substitution einen erheblichen Einfluss auf die Selektivität der AD hatte. Als bester Ligand übertraf $(\text{DPhAQD})_2\text{PHAL}$ mit einer Phenylalkinylseitenkette in einigen Fällen, wie hier bei Lactol **134**, sogar die Ergebnisse des Standard $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ -Derivats (Eintrag 7). Allerdings blieben die isolierten Ausbeuten der AD-Produkte bei komplexeren Substraten wie **134** im Gegensatz zu einfacheren Modellverbindungen weit hinter den Erwartungen zurück. Grund hierfür könnte die Bildung gut wasserlöslicher Nebenprodukte sein.

Weitere Untersuchungen zur asymmetrischen Dihydroxylierung an cyclischen und acyclischen Bryostatin C-Ringsegmenten der zweiten Generation wurden in Zusammenarbeit mit R. Smits durchgeführt und konzentrierten sich auf den Einsatz käuflicher Standardliganden. Für eine Diskussion der Ergebnisse sollen hier zunächst die Resultate der cyclischen C-Ring Modelle besprochen (Schema 4.31 und 4.32) und anschließend die AD-Reaktionen der acyclischen Derivate diskutiert werden (Abb. 4.5). Aufgrund der höheren Flexibilität von linearen Substraten und der größeren sterischen Anforderungen cyclischer Derivate wurden die besten AD-Resultate für die acyclischen Verbindungen erwartet. Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse soll insbesondere auch auf den sterischen Einfluss des C22-Substituenten und die daraus resultierende unterschiedliche Reaktionsweise bzw. Reaktivität der Bryostatin 3 Mimetika (C22 oxygenierte Form) im Vergleich zu den Bryostatin 1 Vorläufern (C22 desoxygenierte Derivate) aufmerksam gemacht werden.

4.3.3 Studien an cyclischen C-Ring-Vorläufern



Schema 4.31 Cyclische Bryostatin 1 C-Ring Mimetika der zweiten Generation in der AD-Reaktion

²⁶² a) Schrake, O.; Braje, W. M.; Hoffmann, H. M. R.; Wartchow, R. *Tetrahedron Asym.* **1998**, *9*, 3717. b) Wartchow, R.; Schrake, O.; Braje, W. M.; Hoffmann, H. M. R. *Z. Kristallogr. NCS* **1999**, *214*, 285. c) Wartchow, R.; Frackenpohl, J.; Hoffmann, H. M. R. *Z. Kristallogr. NCS* **2001**, *216*, 235. d) Braje, W. M.; Frackenpohl, J.; Schrake, O.; Wartchow, R.; Beil, W.; Hoffmann, H. M. R. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 777.

Tabelle 4.13 AD-Reaktionen cyclischer Bryostatin 1 C-Ring Vorläufer der zweiten Generation

Eintrag	Edukt	Ligand (mol %)/ Methode ^a	OsO ₄ (mol %)	Temp. (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%)	Selektivität <i>R,R:S,S</i> ^b
1	142	----- / A	10	20	14	73	1.3:1 ^c
2	142	(DHQD) ₂ PHAL / B	10	20	15	70	2.7:1 ^c
3	142	(DHQD) ₂ PHAL / B	10	0	15	64	3.7:1 ^c
4	142	(DHQD)CLB (10) / C	10	0	14	80	2.7:1 ^c
5	142	(DHQD) ₂ AQN (10) / C	10	0	20	79	5.2:1 ^c
6	142	(DHQD) ₂ PYR (10) / C	10	0	24	77	8.0:1 ^c
7	142	(DHQD) ₂ PYR (50) / C	10	0	14	97	8.1:1
8	142	(DHQD) ₂ PYR (10) / C	1	0	14	99	11.5:1^c
9	143	(DHQD) ₂ PHAL (10) / C	1	0	20	99	~8 : 1 ^d
10	143	(DHQD) ₂ PYR (10) / C	1	0	22	99	~ 13 : 1^d

^a **A**: OsO₄ (0.1 eq, 2.5 Gew.% Lsg. in *tert.*-BuOH), NMO (3 eq), THF/H₂O (10:1); **B**: 1.4g AD-mix-β/mmol Substrat, OsO₄ (0.05 eq), MeSO₂NH₂ (1eq), *tert.*-BuOH/H₂O (1:1); **C**: OsO₄, MeSO₂NH₂ (1eq), K₃FeCN₆ (3 eq), K₂CO₃ (3 eq), *tert.*-BuOH/H₂O (1:1), Ansatzgröße: ca. 0.1 mmol.

^b Das Diastereomerenverhältnis wurde jeweils über ¹H-NMR-Integration bestimmt.

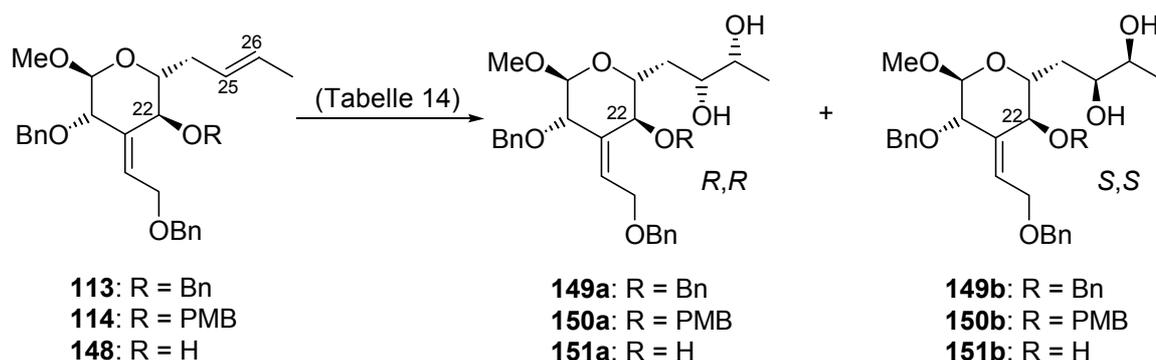
^c Das Experiment wurde von R. Smits durchgeführt.

^d Die Bestimmung des (*R,R:S,S*)-Verhältnisses war durch überlappende NMR-Signale nur grob möglich.

In Übereinstimmung mit obigen Ergebnissen wurde für den cyclischen Bryostatin 1 Vorläufer **142** in Abwesenheit eines steuernden Liganden eine geringe Stereopräferenz zugunsten des gewünschten Produkts ermittelt (Eintrag 1 in Tabelle 4.13). Dagegen führte der Zusatz von (DHQD)₂PHAL nur zu einer marginalen Verbesserung der Selektivität (Einträge 2 und 3), was auch in Gegenwart von (DHQD)CLB beobachtet wurde. Etwas bessere Selektivitäten von 5.2:1 lieferte hingegen (DHQD)₂AQN, die jedoch von (DHQD)₂PYR weit übertroffen wurde (11.5:1, Eintrag 8). Dieser Befund war überraschend, da der PYR-Ligand im allgemeinen als der Ligand der Wahl für terminale und tetrasubstituierte Doppelbindungen, nicht aber für *trans*-disubstituierte Olefine galt.²⁶³ Die Erhöhung der Ligandenmenge von 10 auf 50 mol % (Eintrag 7) oder die Reduktion der Osmiumtetroxidmenge von 10 auf 1 mol % (vgl. Eintrag 6 und 8) hatte nur eine geringe Verbesserung der Selektivität zur Folge. Bevorzugt wurde der PYR-Ligand auch von dem anspruchsvollen TBS-Allylether **143**. Dieses Substrat lieferte insgesamt etwas bessere Diastereoselektivitäten (Einträge 9 und 10).

Mit der Einführung der exocyclischen Doppelbindung war für die Erlangung guter AD-Selektivitäten demnach auch ein Tausch des PHAL-Kerns mit dem PYR-Spacer notwendig.

²⁶³ Crispino, G. A.; Jeong, K.-S.; Kolb, H. C.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3785.



Schema 4.32 Cyclische Bryostatin 3 C-Ring Bausteine der zweiten Generation in der AD-Reaktion

Tabelle 4.14 AD-Reaktionen cyclischer Bryostatin 3 C-Ring Vorläufer der zweiten Generation

Eintrag	Edukt	Ligand (mol %)/ Methode ^a	OsO ₄ (mol %)	Temp. (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%)	Selektivität <i>R,R</i> : <i>S,S</i> ^b
1	113	---- / A	10	20	9	99	1.2:1
2	113	(DHQD) ₂ PHAL(10) / B	1	0	11	75	3.0:1
3	113	(DHQD)CLB (10) / B	1	0	10	90	3.4:1
4	113	(DHQD) ₂ PYR (10) / B	1	0	6	88	4.5:1
5	113	(DHQD) ₂ AQN (10) / B	1	0	7	90	15:1
6	114	(DHQD) ₂ PHAL(10) / B	10	0	15	38Ed/55P&ddP ^c	---
7	114	(DHQD) ₂ PYR (10) / B	10	0	15	43Ed/56P&ddP ^c	---
8	114	(DHQD) ₂ PYR (10) / B	1	0	25	93	4.8 : 1
9	114	(DHQD) ₂ AQN (10) / B	1	0	24	92	14.5 : 1
10	148	(DHQD) ₂ PHAL(10) / B	1	0	22	94	4.5 : 1
11	148	(DHQD) ₂ PYR (10) / B	10	0	5	69P/5ddP ^c	7.8:1
12	148	(DHQD) ₂ PYR (10) / B	1	0	16	99	7.8:1
13	148	(DHQD) ₂ AQN (10) / B	1	0	16	99	8.4:1

^a **A:** OsO₄ (0.1 eq, 2.5Gew.% Lsg. in *tert.*-BuOH), NMO (3 eq), THF/H₂O (10:1); **B:** OsO₄, MeSO₂NH₂ (1 eq), K₃FeCN₆ (3 eq), K₂CO₃ (3 eq), *tert.*-BuOH/H₂O (1:1), Ansatzgröße: ca. 0.1 mmol.

^b Das Diastereomerenverhältnis wurde durch ¹H-NMR-Integration bestimmt.

^c Ed = Edukt, P = dihydroxyliertes Produkt, ddP = doppelt dihydroxyliertes Produkt.

In Analogie zu obigen Experimenten wurde die Dihydroxylierung der fortgeschrittenen cyclischen Bryostatin 3 Vorläufer zur Verkürzung der Reaktionszeit anfangs mit 0.1 Äquivalenten OsO₄ durchgeführt. Während sich in Abwesenheit eines Liganden eine leichte Tendenz zum *R,R*-konfigurierten Produktes abzeichnete (Eintrag 1), führten die asymmetrischen Dihydroxylierungen infolge der ligandenbeschleunigten Katalyse am C22-PMB-Ether **114** bei gleichen Reaktionszeiten interessanterweise zu schlecht trennbaren Gemischen von dihydroxyliertem, doppelt dihydroxyliertem Produkt und Resten Edukt (Einträge 6 und 7). Wie aus Eintrag 21 ersichtlich ist, setzte die zweite Stufe der Dihydroxylierung an der trisubstituierten C21/C34-Doppelbindung beim C22-Alkohol **148** schon nach 5 Stunden ein. Anscheinend bewirkte der C22-Substituent für (DHQD)₂PHAL und (DHQD)₂PYR eine enorme sterische Hinderung, so dass die Reaktivität der disubstituierten C25/C26-Doppelbindung annähernd auf die des trisubstituierten C21/C34-Alkens reduziert

wurde. Durch eine Erniedrigung der OsO_4 -Menge auf 1 mol % konnte jedoch der zweite Dihydroxylierungsschritt komplett zurückgedrängt werden. Während der Pyrimidin-Ligand $(\text{DHQD})_2\text{PYR}$ für die cyclischen C22 desoxygenierten Systeme **142** und **143** scheinbar am besten geeignet war, fielen die Diastereomerenüberschüsse mit der Einführung des C22-Substituenten (**113**: OBn, **114**: OPMB) drastisch (vgl. 11.5:1 Eintrag 8 mit 4.5:1 Eintrag 4 oder 4.8:1 Eintrag 8). Schlechte Selektivitäten wurden ebenso beim Einsatz von $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ und $(\text{DHQD})_2\text{CLB}$ beobachtet. Einzig und allein der AQN-Ligand lieferte im Vergleich zu den anderen Liganden exzellente Diastereoselektivitäten von bis zu 15:1 (Einträge 5 und 9). Unter Verwendung des Alkohols **148** wurden hingegen sowohl mit $(\text{DHQD})_2\text{PYR}$ wie auch $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ ordentliche Diastereomerenüberschüsse von ca. 8:1 erhalten (Einträge 12 und 13). Es sind demnach gegenläufige Tendenzen zu erkennen. Während die beobachteten Selektivitäten im Falle des AQN-Liganden konform mit dem sterischen Anspruch der C22-Gruppe zunehmen, besitzt der Verlauf der chiralen Induktion durch den PYR-Liganden einen nahezu antiproportionalen Trend. Abbildung 4.5 dient zur Verdeutlichung dieses interessanten Umstandes.

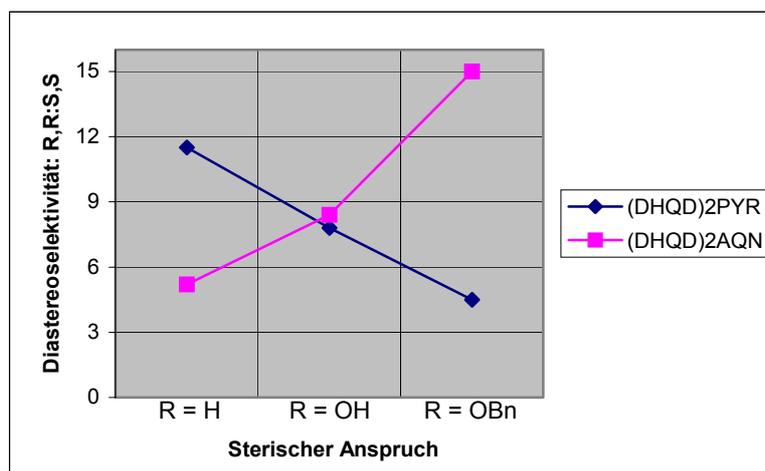
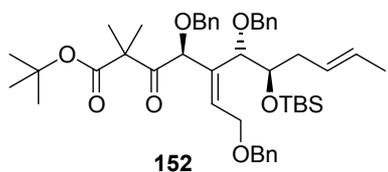
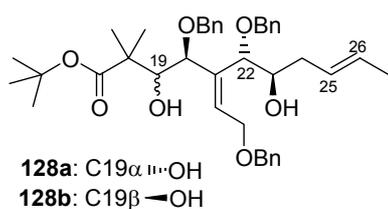


Abb. 4.5 Tendenzen der beobachteten Selektivitäten der chiralen Induktoren in Abhängigkeit von der sterischen Hinderung an C22 bei cyclischen C-Ring Fragmenten.

4.3.4 Studien an cyclischen C-Ring-Vorläufern

Nachdem anhand der cyclischen Derivate der ersten und zweiten Generation einige grundlegende Zusammenhänge herausgearbeitet worden waren, konnten diese mit den offenkettigen Analoga in Beziehung gesetzt werden. Zusätzlich wurde der Einfluss von Silylschutzgruppen an C23 untersucht.

Bryostatin 3:



Bryostatin 1:

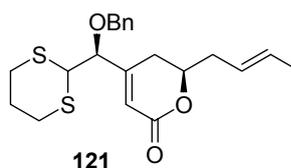
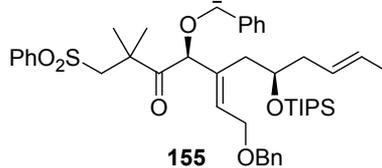
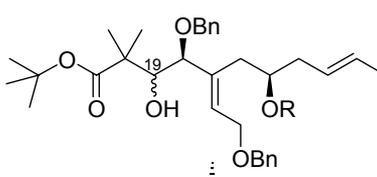
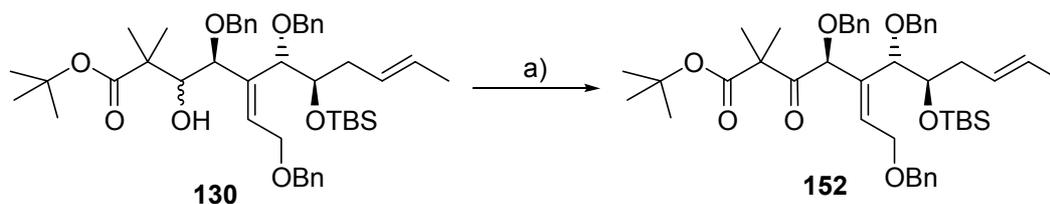


Abb. 4.6 Acyclische Bryostatin 3 und 1 C-Segmente

Das TBS-geschützte Keton **152** konnte durch DMP-Oxidation aus dem monosilylierten Reformatzky-Produkt **130** (Schema 4.33) gewonnen werden.²⁶⁴



Reaktionsbedingung: a) DMP, DCM, RT, 88 %.

Schema 4.33 Darstellung des Ketoesters **152**

Tabelle 4.15 AD-Reaktionen acyclischer Bryostatin C-Segmente 1-6

Eintrag	Edukt	Ligand (mol %)/ Methode ^a	OsO ₄ (mol %)	Temp. (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%)	Selektivität <i>R,R:S,S</i>
1	128b	(DHQD)CLB (10) / A	1	0	21	65	4.7 : 1 ^b
2	128b	(DHQD) ₂ PYR (10) / A	1	0	14	99	3.2 : 1 ^b
3	128b	(DHQD) ₂ AQN (10) / A	1	0	21	78	9.5 : 1 ^b
4	128a	(DHQD) ₂ PYR (10) / A	1	0	7	95	3.4 : 1 ^c
5	128a	(DHQD) ₂ AQN (10) / A	1	0	10	91	10 : 1 ^c
6	153a	(DHQD) ₂ PHAL (10) / A	10	0	16	85	2.7 : 1 ^{c,d}
7	153a	(DHQD)CLB (10) / A	10	0	15	87	2.6 : 1 ^{c,d}
8	153a	(DHQD) ₂ AQN (10) / A	10	0	14	87	2.9 : 1 ^{c,d}
9	153a	(DHQD) ₂ PYR (10) / A	1	0	16	94	4.9 : 1 ^{c,d}
10	153b	(DHQD) ₂ PYR (10) / A	1	0	15	71	5.2 : 1 ^{c,d}

²⁶⁴ Zur Darstellung des Dithians **121** siehe Schema 4.19.

11	152	----- / B	10	0	22	76	1 : 1.7 ^b
12	152	(DHQD) ₂ PHAL (10) / A	1	1	26	96	1 : 1.5 ^b
13	152	(DHQD)CLB (10) / A	1	0	13	59+40Ed	2.0 : 1 ^b
14	152	(DHQD) ₂ PYR (10) / A	1	0	23	71	1.3 : 1 ^b
15	152	(DHQD) ₂ AQN(10) / A	1	0	6	61+39Ed	1 : 1.2 ^b
16	154a	(DHQD) ₂ PYR (10) / A	10	0	14	81	1.6 : 1 ^{b,d}
17	154b	(DHQD) ₂ PYR (10) / A	10	0	15	99	1.3 : 1 ^{b,d}
18	154b	(DHQD)CLB (10) / A	10	0	14	96	2.3 : 1 ^{b,d}
19	155	----- / B	10	20	4	86	1.1 : 1 ^{b,e}
20	155	(DHQD) ₂ PHAL (10) / A	10	0	24	92	1.9 : 1 ^{b,e}
21	155	(DHQD) ₂ PYR (10) / A	10	0	6	83	1.4 : 1 ^{b,e}
22	155	(DHQD)CLB (10) / A	10	0	6	74	2.2 : 1 ^{b,e}
23	155	(DHQD)CLB (20) / A	10	0	60	97	2.7 : 1 ^{b,e}
24	121	(DHQD) ₂ PYR (10) / A	1	0	3	30+35Ed	~5 : 1 ^b

^a **A**: OsO₄ (2.5 Gew.% Lsg. in *tert.*-BuOH), MeSO₂NH₂ (1 eq), K₃FeCN₆ (3 eq), K₂CO₃ (3 eq), *tert.*-BuOH/H₂O (1:1); **B**: OsO₄ (0.1 eq), NMO (3 eq), THF/H₂O (10:1), Ansatzgröße: ca. 0.1 mmol.

^b Diastereomerenverhältnis bestimmt durch ¹H-NMR-Integration.

^c Diastereomerenverhältnis bestimmt durch getrennte Isolierung beider AD-Produkte.

^d Das Experiment wurde von René Smits ausgeführt.

^e Das Experiment wurde von Christian Stark durchgeführt.

Bei den acyclischen C-Ring Vorläufern zeigte der Standard PHAL-Ligand wiederum die schlechtesten Selektivitäten von 1.9:1 bis 2.7:1 (Eintrag 20 und 6 in Tabelle 4.15). In Übereinstimmung mit dem obigen Befund für die cyclischen Derivate übertrug der AQN-Ligand seine chirale Information bei den offenkettigen Systemen am besten auf Bryostatin 3 Fragmente **128a/b** (Einträge 3 und 5), wohingegen der (DHQD)₂PYR-Ligand gut zu den von Bryostatin 1 abgeleiteten Verbindungen **153** passte (~5:1-Selektivität, Einträge 9, 10 und 24). Die asymmetrische Induktion fiel jedoch bei den acyclischen Formen in allen untersuchten Fällen niedriger aus als bei den cyclischen Substraten, wobei ihre Stereochemie an C19 (siehe Kapitel 4.2.6.1) keinen Einfluss auf die Diastereoselektivität hatte. Wie erwartet führte der Aufbau sterischer Hinderung am homoallylischen C23 in Form einer Silylschutzgruppe zu einer unvermeidlichen Reduzierung des Diastereomerenüberschusses.²⁶⁵ Bei den C22 desoxygenierten Verbindungen ergab der PYR-Ligand für den C23-TBS-Ether **154a** nur noch eine Selektivität von 1.6:1 (Eintrag 16) und für den korrespondierenden TIPS-Ether **154b** einen marginalen Überschuss von 1.3:1 (Eintrag 17). In analoger Weise wurde im Falle des C23-TBS-Ethers **152** (Bryostatin 3 Derivat) unter Einsatz des AQN-Liganden (Eintrag 15) bzw. PHAL-Liganden (Eintrag 12) sogar ein geringer Überschuss des (*S,S*)-Diastereomers erhalten. Die umgekehrte Stereoinduktion konnte durch die intrinsische Reaktivität des Substrats zugunsten des unerwünschten (*S,S*)-AD-Produktes erklärt werden (Eintrag 11). Demnach lag ein *mismatched* Paar vor. Weder AQN noch PHAL waren in der Lage die

²⁶⁵ a) Moitessier, N.; Maignet, B.; Chrétien, F.; Chapleur, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 995. b) Andrus, M. B.; Shih, T.-Z. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8780; siehe auch: Nicolaou, K. C.; Li, Y.; Sugita, K.; Monenschein, H.; Guntupalli, P.; Mitchell, H. J.; Fylaktakidou, K. C.; Vourloumis, D.; Giannakakou, P.; O'Brate, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15443. (Wh?)

intrinsische chirale Induktion zu übersteuern, was mit Hilfe von (DHQD)₂PYR und (DHQD)CLB jedoch gelang. Der „einkernige“ CLB-Ligand lieferte eine Selektivität von 2:1 zugunsten des (*R,R*)-Diastereomers (Eintrag 13). Interessanterweise besaß das fortgeschrittene C22-desoxygenierte Sulfon **155** keine intrinsische Stereopräferenz (Eintrag 19). Allen voran zeigte wiederum der monomere CLB-Ligand die besten Ergebnisse von 2.2-2.7:1 (Einträge 22 und 23). Dies ist vermutlich mit dem geringeren Raumanpruch des Liganden und der dadurch resultierenden besseren Annäherung der dihydroxylierenden CLB-Osmatspezies an die Doppelbindung zu erklären.²⁶⁶

4.3.5 Fazit

Dieses Kapitel beinhaltet die systematische Untersuchung der asymmetrischen Dihydroxylierung an fortgeschrittenen cyclischen wie auch offenkettigen Bryostatin C-Fragmenten mit kommerziell erhältlichen chiralen Liganden. Die AD stellt einen Schlüsselschritt auf dem Weg zur Synthese der „Recognition Domain“ von Bryostatin dar, da durch diese Reaktion eine der für die biologische Aktivität wichtigen pharmakophoren Gruppen eingeführt wird. Beim einfachen C-Ring Modell **134** mit dem Standard AD-Mix β konnten befriedigende Resultate (7.5:1) erzielt werden. Mit Hilfe der neu entwickelten *Cinchona*-Alkinliganden **136a** wurde eine Steigerung der Selektivität auf >9:1 erreicht, jedoch auf Kosten niedriger isolierter Ausbeuten. An fortgeschrittenen Substraten ergab der PHAL-Ligand keine guten Diastereoselektivitäten. Tatsächlich konnte eine Stereoinduktion von 3.7:1 an Verbindungen mit exocyclischer Doppelbindung an C21 nicht übertroffen werden, was zu einer enttäuschenden Ausbeute von 50 % für das gewünschte (*R,R*)-Isomer führte. Auf der anderen Seite lieferten andere kommerziell erhältliche Liganden wie der PYR- und AQN-Ligand deutlich bessere Selektivitäten.

Die besten Dihydroxylierungsergebnisse wurden für die Bryostatin 1 Derivate mit dem (DHQD)₂PYR erreicht (~13:1 für Verbindung **143** bzw. 11.5:1 für **142**). Auf der anderen Seite ergab (DHQD)₂AQN für die Bryostatin 3 Serie (mit einem Substituenten an C22) die besten Resultate. Der größte Diastereomerenüberschuss wurde an Substrat **113** mit dem AQN-Spacersystem beobachtet (15:1). Diese Klasse von Liganden wird im Allgemeinen für die asymmetrische Dihydroxylierung terminaler Doppelbindungen eingesetzt.²⁶⁷ Sharpless und Mitarbeiter bemerkten in ihrer Originalveröffentlichung unter Verwendung des AQN-Liganden auch eine geringe Verbesserung der Selektivität an *trans*-disubstituierten Standardsubstraten im Vergleich zum PHAL-Ligand. Anscheinend führte dieser Befund aber bisher noch zu keiner Anwendung in der Synthese komplexer Naturstoffe.²⁶⁸ Es muss daher

²⁶⁶ Bei der Dihydroxylierung einer sterisch gehinderten Doppelbindung in Nachbarstellung zu einer geminalen Dimethylgruppe erreichten Nishiyama und Yamamura *et al.* mit den einkernigen AD-Liganden (allen voran DHQ-PHN) bessere Enantioselektivitäten als mit den sperrigeren (DHQ)₂PHAL oder (DHQ)₂PYR: Ohmori, K.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6519.

²⁶⁷ Becker, H.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 447.

²⁶⁸ Für synthetische Anwendungen der asymmetrischen Dihydroxylierung terminaler Doppelbindung mit dem AQN-Liganden siehe: a) Denmark, S. E.; Martinsborough, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3046. b) Burke, S. D.; Jiang, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1953; siehe ref.: 253

betont werden, dass $(DHQD)_2AQN$ dem klassischen PHAL-Liganden signifikant überlegen ist, was sich anhand der Dihydroxylierungsstudie am komplexen cyclischen Bryostatin 3 Fragment eindrucksvoll belegen lässt (PHAL 3:1, AQN 15:1).

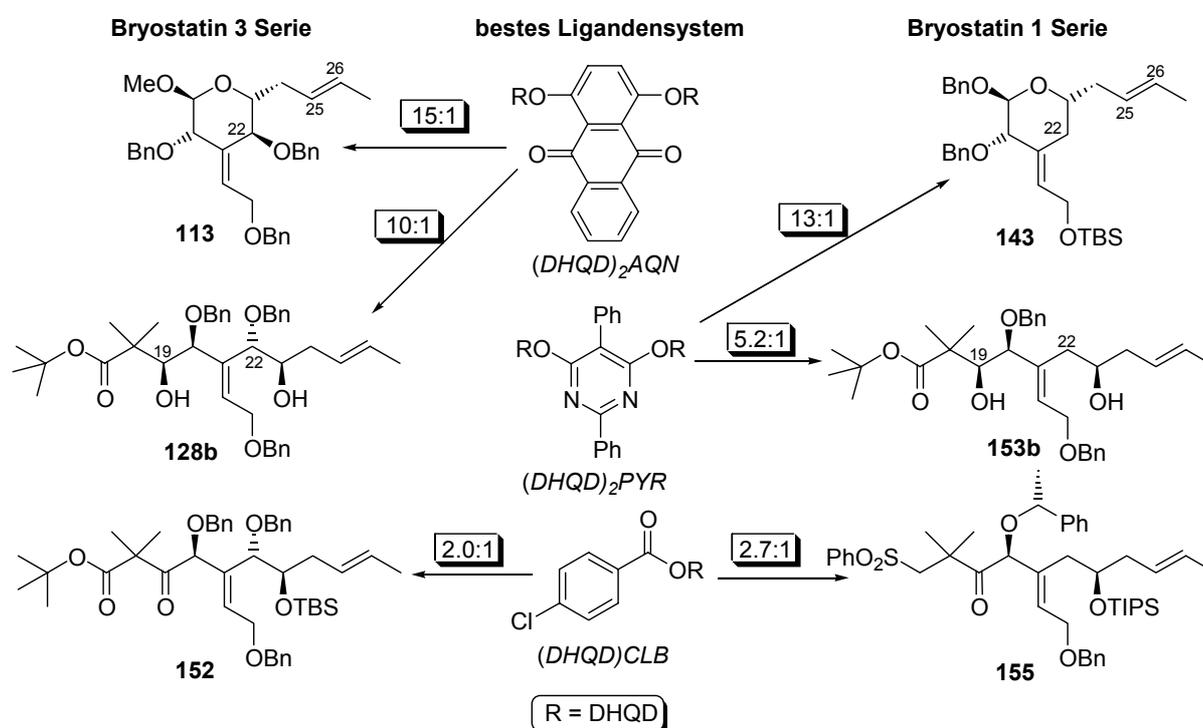


Abb. 4.7 Übersicht der Ergebnisse zur asymmetrischen Dihydroxylierung

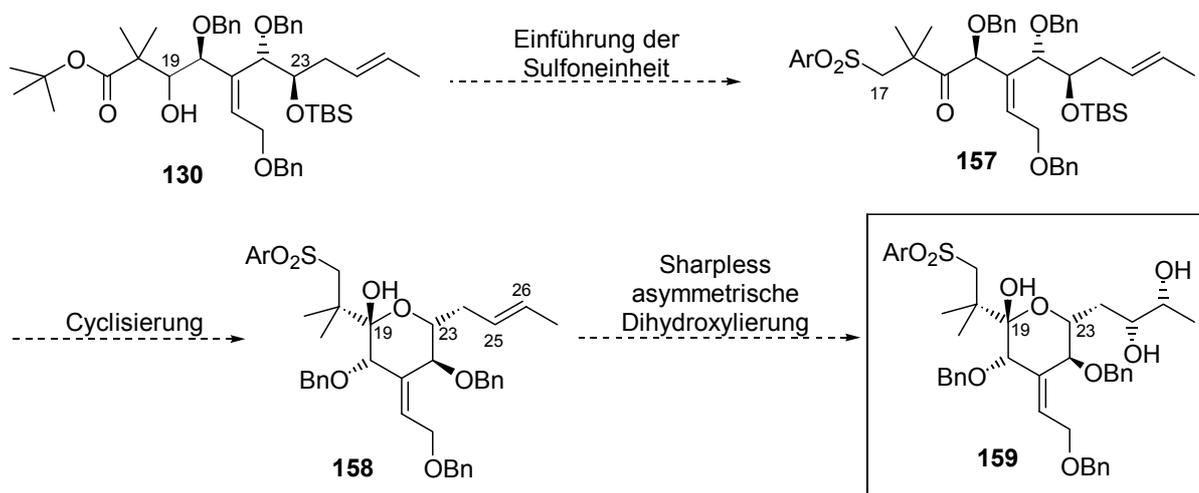
Die Diastereoselektivitäten bei der AD-Reaktion an offenkettigen Bryostatin 1 und 3 Vorläufern konnten nicht mit denen an cyclischen Formen konkurrieren, was darauf hindeutet, dass die späte Dihydroxylierung an einem vollständig funktionalisierten cyclischen Substrat der frühen AD am acyclischen Reformatzky-Produkt vorzuziehen ist.²⁶⁹ Diese Aussage lässt sich insofern begründen, dass sich anschließende synthetische Transformationen an Verbindung 113 auf den Einbau der C17/C18-Seitenkette und deren Funktionalisierung an C17 beschränken und daher kaum Einfluss auf die AD-Reaktion an der entfernten C25/C26-Doppelbindung haben sollten.

Gleichwohl gilt anzumerken, dass sperrige Gruppen in Form von Silylethern an C23 eine nachteilige Auswirkung auf die AD ausüben. Eine merkliche Stereinduktion war hier nur in Gegenwart des monomeren CLB-Liganden zu beobachten (bis zu 2.7:1 für Verbindung 155).

²⁶⁹ Die direkte AD-Reaktion an den cyclischen Substraten 113, 114 und 148 ist nicht möglich, da die C25/C26-Dioleinheit des Dihydroxylierungsproduktes in seiner geschützten wie auch ungeschützten Form inkompatibel mit den Reaktionsbedingungen für die Entschützung des anomeren Zentrums ist. Die Verbindungen dienen somit nur als Modellsubstrate für komplexere cyclische C-Ring Fragmente.

4.4 Aufbau eines vollständig funktionalisierten C-Fragments (Strategie A)

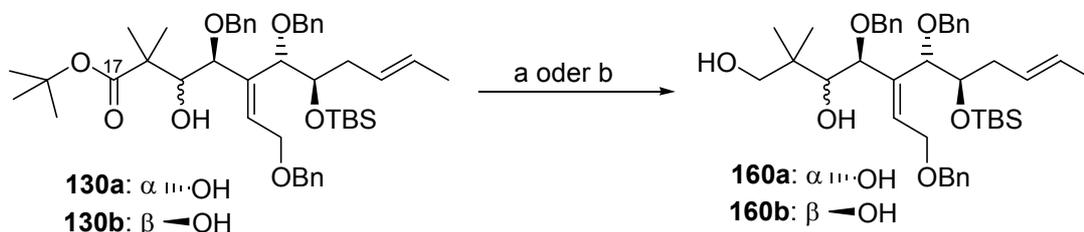
Aufgrund der exzellenten Diastereoselektivitäten an den cyclischen Bryostatin 3 Modellen wurde die asymmetrische Dihydroxylierung für das Ende der Synthese des C-Ring Fragments anvisiert. Die AD sollte nach Einführung einer Sulfoneinheit am C17-Kohlenstoff eines offenkettigen Substrats und anschließender Cyclisierung zum THP-System erfolgen.



Schema 4.34 Geplante Synthesestrategie

4.4.1 Funktionalisierung an C17²⁷¹

Im weiteren Verlauf der Synthese sollte nun der *tert.*-Butylester für eine spätere Julia-Kupplung in ein Arylsulfon umgesetzt werden. Dazu wurde die Estergruppe der Reformatzky-Produkte **130a/b** zunächst mit Lithiumaluminiumhydrid zum primären Alkohol reduziert (Schema 4.35). Die Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel führte zu deutlich höheren Ausbeuten als in Reduktionen mit Diisobutylaluminiumhydrid erhalten wurden.

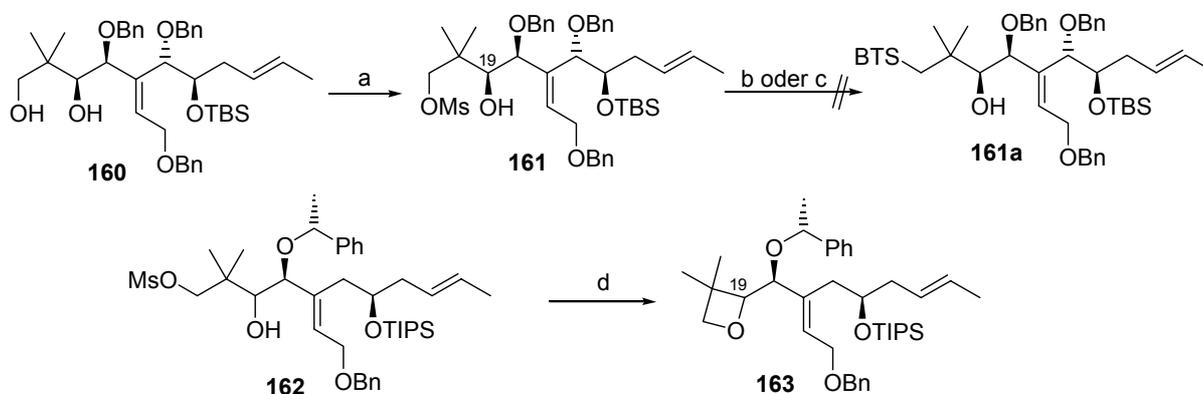


Bedingungen: a) LiAlH_4 , THF, 0°C bis RT, 89 %; b) DIBAL, DCM, -78°C bis RT, 69 %.

Schema 4.35 Reduktion des C17 *tert.*-Butylesters

²⁷¹ Die in diesem Abschnitt beschriebenen Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit René Smits basierend auf den Ergebnissen von C. B. W. Stark, A. Vakalopoulos, O. Gaertzen und U. Eggert entwickelt.

Die heterocyclischen Sulfonintermediate werden üblicherweise über eine zweistufige Synthese, bestehend aus *S*-Alkylierung eines geeigneten heterocyclischen Thiols²⁷² gefolgt von der *S*-Oxidation des entstandenen Thioethers, dargestellt. Da sich die Mitsunobu Reaktion²⁰⁰ zur Einführung einer Arylsulfideinheit am primären neopentylischen C17-Kohlenstoffzentrum in Gegenwart des sekundären C19-Alkohols als ungeeignet erwiesen hatte, wurde eine zweistufige Sequenz, d. h. die chemoselektive Generierung einer Mesylat-Fluchtgruppe und deren anschließende nukleophile Substitution, verfolgt.^{136, 153c} Des weiteren hatte sich bereits in Vorarbeiten gezeigt, dass der S_N2 Reaktion an C17 die Planarisierung des C19-Zentrums ($sp^3 \rightarrow sp^2$) in Form einer Oxidation des Alkohols zum korrespondierenden Keton vorangehen muss. Die dadurch verringerte Nukleophilie des C19-Sauerstoffs sowie der damit einhergehende Abbau an sterischer Hinderung vermindert den Thorpe-Ingold-Effekt des benachbarten Kohlenstoffs und drängt eine unerwünschte intramolekulare Oxetanringbildung bzw. Zersetzungsreaktionen in den Hintergrund (s. Schema 4.36).



Bedingungen: a) MsCl, Et₃N, DCM, -30°C bis -10°C, 94 %; b) BTS-Na, 15-Krone-5, DMF, 65°C, 21 h; mindestens vier Zersetzungsprodukte; c) *tert*-BuOK, BTSH, 18-Krone-6, DMSO, 75°C, 31 h; d) NaSPH, 15-Krone-5, CsF, Toluol, Rückfluss, 3 h, 22 %.

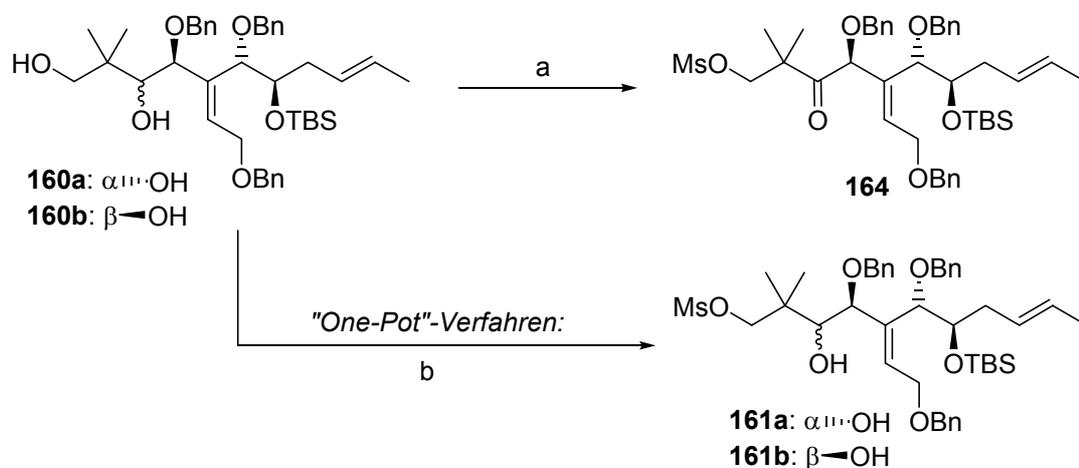
Schema 4.36 Einführung der C17-Abgangsgruppe und Versuche zur S_N2 Substitution am Mesylalkohol

Die von C. B. W. Stark in Toluol beobachtete intramolekulare Cyclisierung zu einem Oxetangerüst **163** (Schema 4.36) konnte unter den gegebenen Reaktionsbedingungen für Mesylalkohol **161** nicht oder bestenfalls in Spuren detektiert werden. Der Alkohol **161** wurde daher aus den oben genannten Gründen zuerst mit dem Dess-Martin Reagenz zum Mesylketon **164** oxidiert (Schema 4.37).²⁷³ Die Darstellung des Ketons erfolgte ausgehend vom Diol **160** in einer Ausbeute von 95 %. Dabei wurde das Zwischenprodukt, der Mesylalkohol **161**, als Rohprodukt ohne chromatographischen Reinigungsschritt weiter zum gewünschten Produkt umgesetzt. Der Versuch, diese zweistufige Sequenz in einem Eintopf-Verfahren durchzuführen, schlug fehl. Das monomesylierte Produkt wurde - vermutlich aufgrund des bei der Reaktion entstandenen Ammoniumchlorids und dadurch bedingte

²⁷² Die heterocyclischen Thiole sind kommerziell erhältliche, preiswerte und geruchslose Mercaptane.

²⁷³ Mesylketon **164** und vor allem Mesylalkohol **161** sollten aufgrund ihrer Labilität nicht allzu lange gelagert, sondern vielmehr gleich zum stabilen Thioetherketon **165** (s. Schema 48) umgesetzt werden.

Inaktivierung des Dess-Martin Reagenzes²⁷⁴ bzw. Bildung eines unreaktiven Ammoniumalkoholats – nicht oxidiert.



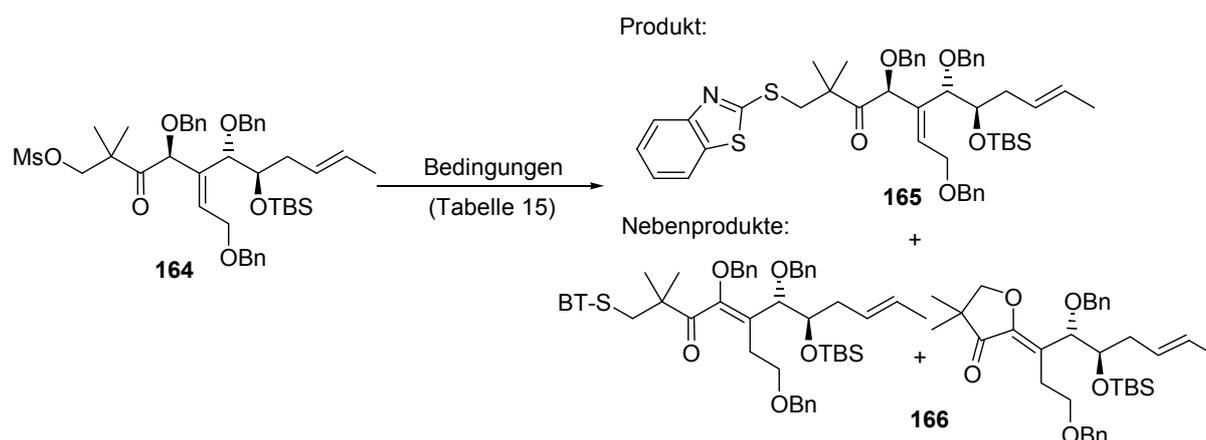
Bedingungen: a) 1. MsCl, NEt₃, DCM, -30°C bis -10°C ; 2. DMP, DCM, 0°C bis RT, 95 % über zwei Stufen; b) MsCl, NEt₃, DCM, -30°C bis -10°C ; 2. DMP, DCM, -10°C bis RT, 90 %.

Schema 4.37 Darstellung des Mesylketons **164**

Die S_N2 Reaktion an dem reaktionsträgen Mesylketon **164** wurde mit Hilfe des 2-Mercaptobenzothiazol-Natriumsalz (BTS-Na) in DMF bei einer Temperatur von 65°C in Gegenwart einer katalytischen Menge 15-Krone-5 durchgeführt. Die entsprechende Reaktion von **164** in Dimethylsulfoxid bzw. mit einem *in situ* hergestellten 2-Mercaptobenzothiazol-Kaliumsalz und 18-Krone-6 in DMSO zeigte hingegen nur minimalen Umsatz. Während sich letztere Reaktionsbedingungen sehr gut zur Einführung einer Thiophenolatgruppe an C17 eigneten, schien DMF das Lösungsmittel der Wahl für die S_N2-Reaktion mit einem Benzothiazolthiolat zu sein.²⁷⁵ Neben der Wahl des Lösungsmittels hatte auch die Konzentration einen Einfluss auf das Verhältnis von isoliertem Produkt zu Nebenprodukten (Tabelle 4.16). Während bei hohen Konzentrationen intermolekulare Reaktionen (z. B. S_N2) bevorzugt stattfanden, begünstigten stark verdünnte Bedingungen in der Regel eine intramolekulare Reaktionsweise. Entgegen den Erwartungen lieferte die S_N2-Reaktion der sterisch gehinderten C17-Mesylatfluchtgruppe in einer sehr konzentrierten Lösung schlechtere Ergebnisse als bei größerer Verdünnung. Nicht nur die Produktausbeute, sondern auch das Verhältnis von gewünschtem Produkt zu Nebenprodukten konnte von 49 % (**165:166** \approx 1.6:1) in einer 0.8 molaren Reaktionsmischung auf 64 % (0.1 molare Lsg.: **165:166** \approx 3.3:1) gesteigert werden (vgl. Eintrag 1 mit 4/5). Dabei hatte die weitere Verdünnung von 0.25 M auf 0.1 M nur einen geringen Effekt (Einträge 2/3:**165:166** 2.8:1 und 4/5: **165:166** 3.3:1). Durch weitere Zugabe von Lösungsmittel konnte die Menge der sich bildenden schwer abtrennbaren Nebenprodukte etwas reduziert werden.

²⁷⁴ Eine Inaktivierung des Dess-Martin Reagenzes durch Verdrängung von Acetatresten durch Chloridanionen ist denkbar.

²⁷⁵ Ein Vergleich der Arbeiten von A. Vakalopoulos, C. B. W. Stark und O. Gaertzen deutet diese Vermutung an. Die Einführung der Thiophenolatinheit an einem einfacheren Fragment wurde von Nishiyama/Yamamura *et al.* allerdings in DMF bei 90 °C durchgeführt: Ohmori, K.; Nishiyama, S. Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6519.



Schema 4.38 Einführung der Sulfideinheit

Tabelle 4.16 Einführung des Mercaptobenzothiazols

Eintrag #	Verdünnung (M)	Ansatzgröße (mmol)	Zeit (h)	Ausbeute 165 Produkt (%)	Ausbeute 166 Nebenprodukt (%)
1	0.8	0.1	18	49	30
2	0.25	0.1	19	58	18
3	0.25	0.3	13.5	64	25
4	0.1	0.4	17	60	15
5	0.1	1.2	9	64	25

Reaktionsbedingungen: 10 eq. BTSNa, 0.1 eq. 15-Krone-5, DMF, 65°C.

Für die nachfolgende Überführung des Heteroarylthioethers in - für eine modifizierte Julia-Kupplung essentielle - Sulfonylintermediate sind in der Literatur eine Reihe von Oxidantien bekannt.²⁷⁶ Die am häufigsten zur Oxidation des Schwefels herangezogenen Reagenzien sind mCPBA, $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}_2$, Oxon[®] und $\text{Na}_2\text{WO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}_2$.²⁷⁷ Ihre Verwendung hängt stark vom gewünschten Grad an Chemoselektivität ab. Während Peroxysäuren wie mCPBA mit leicht oxidierbaren funktionellen Gruppen wie Doppelbindungen reagieren, lassen die anderen Reagenzien beispielsweise Doppelbindungen unberührt.

Die Umsetzung mit $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}_2$ ²⁷⁸ ist die wohl populärste Methode, um einen Zugang zu komplexen Heteroarylsulfonen zu gewinnen. Mit Hilfe der Mo(VI)-katalysierten Oxidation und auch der erst seit kurzer Zeit etablierten scheinbar noch mildereren W(VI)-Variante²⁷⁹ lassen sich hochgradig chemoselektiv Sulfide in Gegenwart vieler anderer

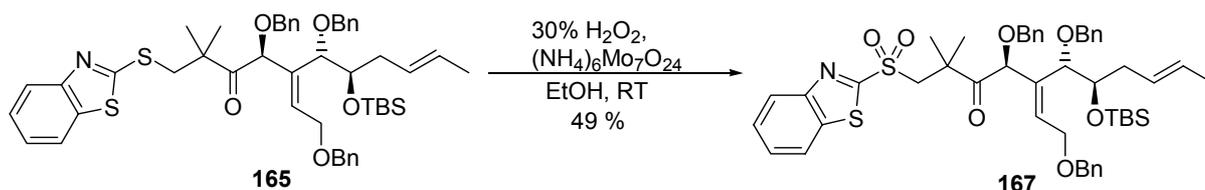
²⁷⁶ Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563.

²⁷⁷ Für repräsentative experimentelle Vorschriften siehe: a) mCPBA: Bellingham, R., Jarowicki, K.; Kocienski, P. J.; Martin, V. *Synthesis* **1996**, 285. Blakemore, P. R.; Kocienski, P. J.; Morley, A.; Muir, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 955. Metternich, R.; Denni, D.; Thai, B.; Sedrani, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9632. b) $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}_2$: Smith III, A. B.; Adams, C. M.; Kozmin, S. A.; Paone, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5925. Hilpert, H.; Wirz, B. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 681. Seki, M.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 503. c) Oxon[®]: Cundy, D. J.; Donohue, A. C.; McCarthy, T. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 559. d) $\text{Na}_2\text{WO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}_2$: Charette, A. B.; Berthelette, C.; St-Martin, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5149.

²⁷⁸ Schulz, H. S.; Freyermuth, H. B.; Buc, S. R. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1140.

²⁷⁹ Charette *et al.* berichteten, dass die $\text{Na}_2\text{WO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -katalysierte Oxidation eine bessere Chemoselektivität aufweist als herkömmliche Methoden: Charette, A. B.; Berthelette, C.; St-Martin, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5149.

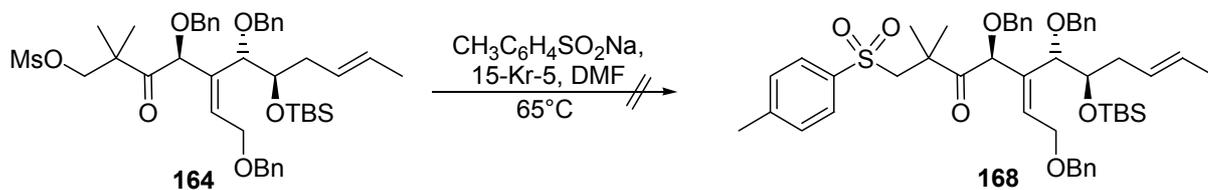
funktioneller Gruppen oxidieren. Die Reaktion des offenkettigen BT-Thioethers führte nach Zugabe einer eisgekühlten Lösung des Molybdats in Wasserstoffperoxid unter Verwendung von Ethanol als Lösungsmittel sehr schnell zu den diastereomeren Sulfoxiden. Die folgende Umsetzung dieser Zwischenprodukte verlief aber nur sehr schleppend. Die weitere Zugabe von Reagenzien vervollständigte den Umsatz, allerdings in großem Maße auch unter Bildung wasserlöslicher Nebenprodukte und dadurch auf Kosten der isolierten Ausbeute des Sulfons (Schema 4.39). Ausgangspunkt für die unerwünschten Nebenreaktionen könnte die Epoxidierung einer der Doppelbindungen sein, die in der Literatur äußerst selten, mindestens aber in einem Fall bei der Synthese des C15-C28 Fragments von Laulimalid nach Davidson *et al.*, beobachtet wurde.²⁸⁰



Schema 4.39 Oxidation des BT-Sulfids zum Sulfon

Die sehr praktikable Versuchsvorschrift, der von Trost und Curran entwickelten Methode zur Oxidation von Sulfiden mit Hilfe von Oxon[®] in einem Methanol/Wasser-Gemisch, brachte nicht den gewünschten Erfolg und lieferte die diastereomeren Sulfoxide in ca. 10 % Ausbeute.²⁸¹

Parallel zu der oben vorgestellten zweistufigen Methode wurde auch die direkte Überführung des Mesylylketons **164** in ein Sulfon evaluiert. Die analoge nukleophile Substitution mit einem Natriumtoluolsulfinat²⁸² lieferte aber lediglich die zu Schema 4.38 korrespondierenden Neben- und Fragmentierungsprodukte.²⁸³



Schema 4.40 Versuch der direkten Einführung der Sulfoneinheit

²⁸⁰ Sivaramakrishnan, A.; Nadolski, G. T.; McAlexander, I. A.; Davidson, B. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 213.

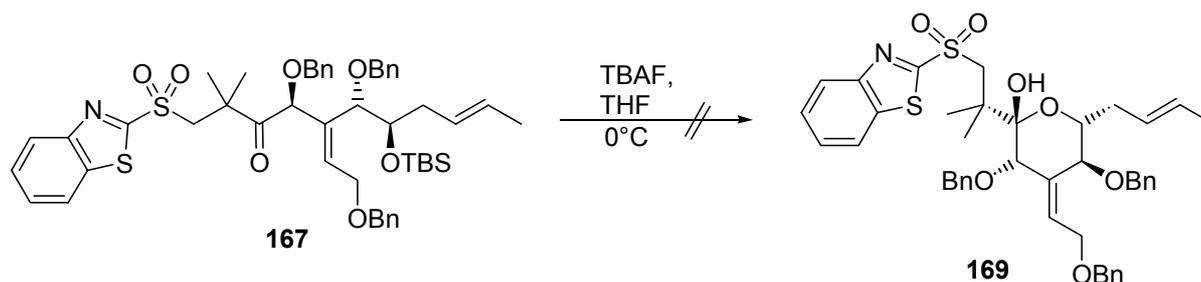
²⁸¹ Trost, B. M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1287.

²⁸² a) Takayama, H.; Ohmori, M.; Yamada, S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 5027. b) Schrötter, E.; Schönecker, B.; Hauschild, U.; Droscher, P.; Schick, H. *Synthesis* **1990**, 193.

²⁸³ Die versuchte einstufige Darstellung eines BT-Sulfons durch Alkylierung von Natriumbenzothiazol-2-ylsulfinat war ebenfalls nicht erfolgreich: Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 856.

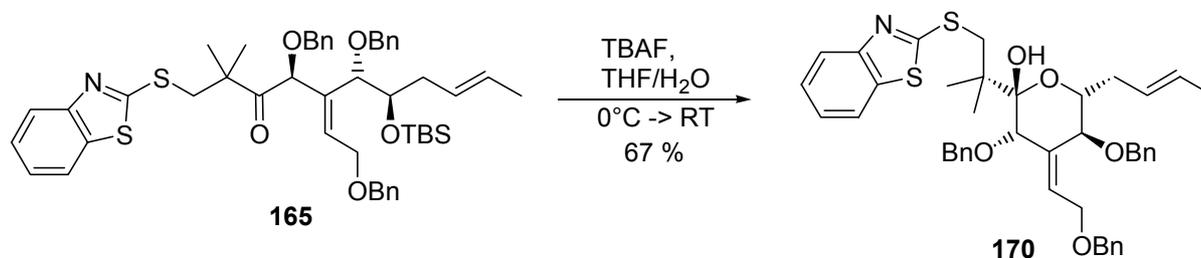
4.4.2 Entschützung der C23-Silylschutzgruppe und intramolekulare Cyclisierung

Als nächste synthetische Aufgabe sollte die Abspaltung der C23 TBS-Gruppe des BT-Sulfons **167** und die damit einhergehende Cyclisierung des intermediär auftretenden Hydroxyketons unter Bildung des Lactols **169** in Angriff genommen werden. Bei der Addition von TBAF zu einer Lösung des Substrats in THF bei 0°C trat sofortige Zersetzung ein. Vermutlich hielt vor allem das Produkt der Silylentschützung den stark basischen Reaktionsbedingungen bedingt durch das polare, aprotische Solvens nicht stand.²⁸⁴



Schema 4.41 Versuch der intramolekularen Cyclisierung des Sulfons

Aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse, die bei der Ammoniummolybdatoxidation wie auch bei der TBS-Entschützung mit der relativ CH-aciden Sulfonylkomponente erzielt wurden, wurde eine Alternative erwogen, bei der die Oxidation des Mercaptans auf einer späteren Stufe in Angriff genommen wurde. Daher wurde das acyclische BT-Sulfid **165** den gleichen Desilylierungsbedingungen an C23 unterzogen. Die Reaktion mit TBAF in THF lieferte auch hier nur Zersetzungsprodukte. Die gleiche Beobachtung wurde von C. B. W. Stark bei dieser Transformation an einer vollständig geschützten Verbindung gemacht.^{153c} Im Gegensatz dazu konnte in Gegenwart freier Hydroxygruppen (an C25 und C26) die desilylierte und cyclisierte Verbindung in guter Ausbeute erhalten werden. Dies lässt den Schluss zu, dass die OH-Funktionen eine Art Pufferwirkung ausübten und die Basizität von TBAF senkten. Durch den Zusatz von etwas Wasser zu der Reaktionsmischung (THF/H₂O:100/1) könnte dieser Effekt imitiert werden. Schema 4.42 zeigt, dass so in der Tat das gewünschte Produkt in ordentlichen Ausbeuten isoliert werden konnte.



Schema 4.42 Intramolekulare Ringbildung des BT-Sulfids

²⁸⁴ Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat (TBAF·3H₂O) ist in polaren, aprotischen Lösungsmitteln wie DMF, THF oder NMP stark basisch, in CH₂Cl₂ jedoch nur schwach basisch bzw. nahezu neutral: Wagner, M.; Kunz, H. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 315.

Die Raumerfüllung der Substituenten des Pyranrings begünstigte die vollständige Cyclisierung zum Lactol, wobei die Stereochemie des quartären Kohlenstoffzentrums an C19 durch den anomeren Effekt dirigiert wurde. Zur Fixierung der geschlossenen Konformation für die anschließende katalytisch asymmetrische Dihydroxylierung sollte das Lactol als Methylacetal geschützt werden.

4.4.3 Methylierung des Lactols

Erste Schützungsversuche wurden zunächst unter Fischer Glycosidierungsbedingungen durchgeführt (Tabelle 4.17). Dabei wurden sowohl klassisch saure Bedingungen (Eintrag 3) als auch die von Noyori²⁸⁵ entwickelte Methode verwendet (Eintrag 1 und 2).

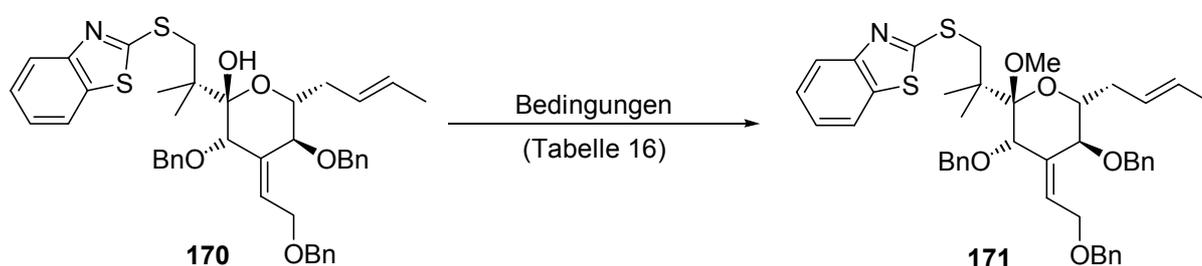


Tabelle 4.17 Schützung der anomeren tertiären Hydroxyfunktion an C19

Eintrag #	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (%)
1	0.1 eq TMSOTf, 3 eq TMSOMe, MS 4Å, DCM, -78°C → 0°C	langsame Zersetzung
2	0.1 eq TBSOTf, 3 eq TMSOMe, MS 4Å, DCM, -78°C → 0°C	langsame Zersetzung
3	1 eq TFA, MeOH/HC(OMe) ₃ (2:1) RT → 50°C, 12h	langsame Zersetzung
4	1.2 eq NaH, 5 eq MeI, DMF, 0°C	83
5	2.5 eq NaH, 10 eq MeI, DMF, 0°C	84

Weder die herkömmliche Noyori-Acetalisierung²⁸⁶ (Eintrag 1) noch die abgewandelte Variante nach Yamamura *et al.*²⁸⁷ (Eintrag 2) führten zum Erfolg. Die Reaktion ließ sich zwar in Gegenwart von Silylschutzgruppen durchführen,¹³⁸ jedoch erwiesen sich die Benzylether im vorliegenden Fall unter diesen Bedingungen als instabil. Auch die Umsetzung von **170** mit Trifluoressigsäure in Gegenwart des Wasserfängers Trimethylorthoformiat führte nicht zum

²⁸⁵ Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357.

²⁸⁶ Die herkömmliche Noyori-Acetalisierung wurde von Masamune *et al.* in der Totalsynthese von Bryostatin 7 eingesetzt: Masamune, S. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1587. siehe Ref. 138a.

²⁸⁷ a) Obitsu, T.; Ohmori, K.; Ogawa, Y.; Hosomi, H.; Ohba, S.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7349. siehe Ref. 138c.

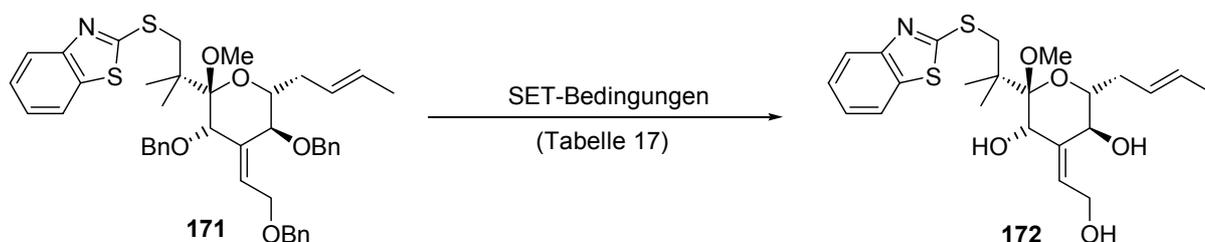
Erfolg. In allen Fällen wurde entweder kein Umsatz oder schließlich unter forcierten Bedingungen Zersetzung beobachtet. Dies ist vermutlich auf die Instabilität des bei der Schützung intermediär auftretenden Oxoniumions zurückzuführen. Um dieses Intermediat zu vermeiden, wurde daher eine Änderung der Reaktionsweise vorgenommen. Aufgrund der extremen Gleichgewichtslage des Halbacetals auf Seiten seiner cyclischen Form könnte die Methylierung der C19-OH Gruppe unter basischen Bedingungen ohne Epimerisierung des labilen allylischen C20-Zentrums bzw. Isomerisierung der C21/C34-Doppelbindung möglich sein. Diese unerwünschten Nebenreaktionen wären nach einer Öffnung des Lactols **170** zum acyclischen Hydroxyketon durch Deprotonierung in α -Carbonylstellung denkbar (vgl. Schema 4.38). Die Deprotonierung der tertiären Alkoholfunktion wurde daher zunächst mit einer equimolaren Menge Natriumhydrid in Gegenwart eines Überschusses Methyljodid in DMF bei 0°C durchgeführt (Eintrag 4). Dadurch wurde das intermediäre Alkoholatanion sofort mit MeI abgefangen und zum korrespondierenden Methylacetal in 83 % Ausbeute umgesetzt ohne zuvor eine Ringöffnung einzugehen. Die Erhöhung des Reagenzienüberschusses auf 2.5 eq. Natriumhydrid und 10 eq. Methyljodid wirkte sich nicht nachteilig aus, hatte aber auch keine merkliche Verbesserung der Ausbeute zur Folge (84 %, Eintrag 5).

Bevor die Oxidation bzw. die weitere Funktionalisierung der C25/C26-Doppelbindung vorgenommen werden sollte, wurden erste Debenzylierungsversuche mit Hilfe von Lewissäuren und unter SET-Bedingungen unternommen. Da Sulfide aufgrund der Vergiftung des Palladiums nur unter Einsatz überstöchiometrischer Mengen des Katalysators mit den Bedingungen der klassischen Hydrierung wie auch der Phasentransferhydrierung kompatibel sind, wurden sie zu diesem Zeitpunkt der Synthese nicht durchgeführt.

4.4.4 Studien zur Debenzylierung

Wegen der Komplexizität des Systems waren die Möglichkeiten zur Entschützung der Benzylgruppen sehr beschränkt. Anfängliche Versuche wurden unter Single Electron Transfer-Bedingungen (SET) durchgeführt. Sowohl die oxidative Spaltung mit DDQ als auch die reduktive Entfernung der Schutzgruppe nach der von Freeman²⁸⁸ entwickelten Methode unter Verwendung eines Di-*tert*-butylbiphenylradikalanions (LDBB) wurden am Methylacetal **171** untersucht.

²⁸⁸ Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924.


Tabelle 4.18 Benzylabspaltungsversuche unter SET-Bedingungen

Eintrag #	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (%)
1	DDQ, DCM/H ₂ O 10:1, 0°C → RT	langsame Zersetzung
2	DDQ, DCM, 0°C → RT	langsame Zersetzung
3	LDBB, THF, -78°C	Zersetzung

Bei der Umsetzung des cyclisierten C-Ring Vorläufers **171** mit einem Überschuss an DDQ in einem DCM/Wasser-Gemisch fand keine Reaktion statt. Diese Bedingungen, die häufig zur Spaltung von elektronenreicheren PMB-Ethern angewendet werden, dienen gelegentlich auch zur Spaltung von Benzylethern.²⁸⁹ Sie führten jedoch im vorliegenden Fall nach einer weiteren Erhöhung des DDQ-Überschusses bei Raumtemperatur zur Zersetzung des Startmaterials (Eintrag 1, Tabelle 4.18). Vermutlich ist dieses unerwünschte Ergebnis auf die Bildung stark saurer DDQ-Hydrolyseprodukte zurückzuführen. Schreiber *et al.* umgingen das Problem, indem sie auf den Zusatz von Wasser in der Reaktionsmischung verzichteten.²⁹⁰ Jedoch ergab auch die Reaktion mit DDQ in trockenem Dichlormethan das gleiche Resultat. Es wurde daher versucht, die Debenzylierung reduktiv vorzunehmen. LDBB wurde in neuerer Zeit zur Entschützung von Benzylgruppen an komplexen Naturstoffen eingesetzt und ist gut verträglich mit Doppelbindungen, aber wie Lithium in flüssigem Ammoniak unverträglich mit vielen anderen funktionellen Gruppen.²⁹¹ Leicht reduzierbare Funktionalitäten wie Carbonyle oder evtl. auch Sulfone wie in Verbindung **167** sollten daher besser nicht in SET-Reaktionen eingesetzt werden.^{153c,d} Das cyclische Acetal wurde mit LDBB bei tiefen Temperaturen im Standardlösungsmittel THF zur Reaktion gebracht (Eintrag 3). In diesem Fall wurde bereits nach kurzer Zeit die Zersetzung des Startmaterials beobachtet. Dies ist vor dem Hintergrund, dass LDBB zur reduktiven Lithiierung von Thiophenylethern verwendet wird, nicht verwunderlich.²⁹² Auch S,O-Acetale lassen sich durch diese äußerst milde Methode in α -Lithioether überführen. Im Gegensatz zu diesen literaturbekannten Verfahren

²⁸⁹ a) Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885. b) Oikawa, Y.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1541. c) Vedejs, E.; Buchanan, R. A.; Watanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8430. d) Uchida, H.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 113-116. e) Torisawa, Y.; Hosaka, T.; Tanabe, K.; Suzuki, N.; Motohashi, Y.; Hino, T.; Nakagawa, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10597. f) Katoh, T.; Nagata, Y.; Yoshina, T.; Nakantani, S.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10253. g) Boger, D. L.; Palanki, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9318.

²⁹⁰ Ikemoto, N.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2524.

²⁹¹ Bei der Totalsynthese von Okadainsäure bildete die Benzylentschützung mit LDBB den abschließenden Schritt: Forsyth, C. J.; Sabes, S. F.; Urbanek, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8381. In Gegenwart von Li/NH₃ wurde eine Überreduktion des Substrats beobachtet, was durch Verwendung des mildereren LDBB vermieden wurde.

²⁹² *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; John Wiley and Sons: New York, **1995**.

gelang A. Vakalopoulos die LDBB-vermittelte Debenzylierung in Gegenwart eines Dithians ohne Probleme.¹³⁶

Da sowohl die reduktive als auch die oxidative Spaltung durch Elektronentransfer erfolglos verliefen, wurde als nächstes der lewissauren Debenzylierung Beachtung geschenkt. Da stark saure Bedingungen mit der anomeren Acetalfunktion nicht vereinbar waren, diente der offenkettige Vorläufer **165** als Substrat für weitere Entschützungsverfahren auf Lewisäure-Basis (Tabelle 4.19).

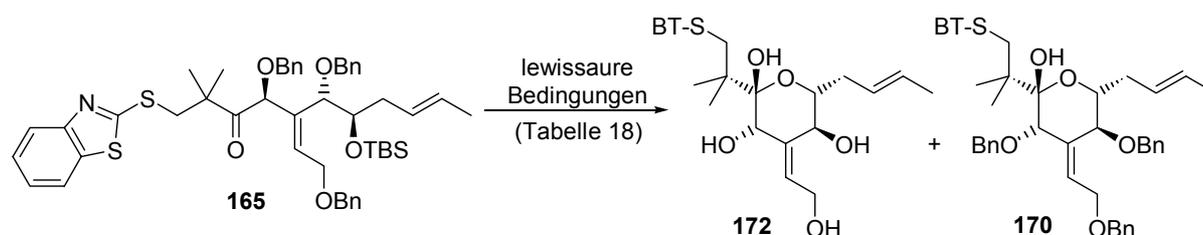


Tabelle 4.19 Versuche zur Debenzylierung unter lewissauren Bedingungen

Eintrag #	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	3 eq BCl ₃ , DCM, -78°C → 0°C	Komplexe Reaktionsmischung
2	2 eq FeCl ₃ , DCM, 0°C → RT	82 % 170
3	1+0.5+0.5 eq FeCl ₃ , DCM, 0°C → RT	95 % 170 , 4 % 165 (99% borsm)
4	2 eq Ph ₃ CBF ₄ , DCM, 0°C → RT	70 % 170

Bei der langsamen Zugabe einer BCl₃-Lösung zu einer Lösung des offenkettigen Substrats **165** in Dichlormethan wurde schon bei -78°C die vollständige Zersetzung beobachtet (Eintrag 1, Tabelle 4.19). Die Umsetzung mit Eisen-(III)-chlorid,²⁹³ das von C. B. W. Stark zur Debenzylierung eines fortgeschrittenen C-Ringfragments von Bryostatin 1 erfolgreich genutzt wurde (s. Schema 3.4), war hingegen etwas milder und lieferte in sehr guter Ausbeute das geschützte Halbacetal **170**. Interessanterweise blieben die Benzylgruppen im Gegensatz zur C23 Silylschutzgruppe unbeeinträchtigt unter diesen Reaktionsbedingungen. Durch Zugabe der Lewisäure in kleinen Portionen konnte das gewünschte Lactol in quantitativer Ausbeute gewonnen werden. Die Verwendung von Trityliumtetrafluoroborat lieferte in 70% Ausbeute ebenfalls ausschließlich das desilylierte Halbacetal (Eintrag 4). Zwar konnte somit kein Verfahren zur Debenzylierung etabliert werden, immerhin wurde aber ein sehr effiziente Alternative zur TBAF-vermittelten Desilylierung-Halbacetalbildung (67%, Schema 52) entwickelt. Weitere Versuche zur lewissauren und radikalischen Spaltung der Benzylether auf dieser Stufe wurden nicht vorgenommen. Die Debenzylierung sollte gegebenenfalls an einem fortgeschrittenen Sulfonylderivat durchgeführt werden.

²⁹³ a) Park, M. H.; Takeda, R.; Nakanishi, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3823.

4.4.5 Funktionalisierung der C24-C27 Seitenkette

Im weiteren Verlauf der Synthese wurde die Überführung der *trans*-Doppelbindung in eine maskierte C25/C26-Dioleinheit angestrebt. Dazu wurde im ersten Schritt erneut ein Ligandenscreening für die asymmetrische Dihydroxylierung unternommen.

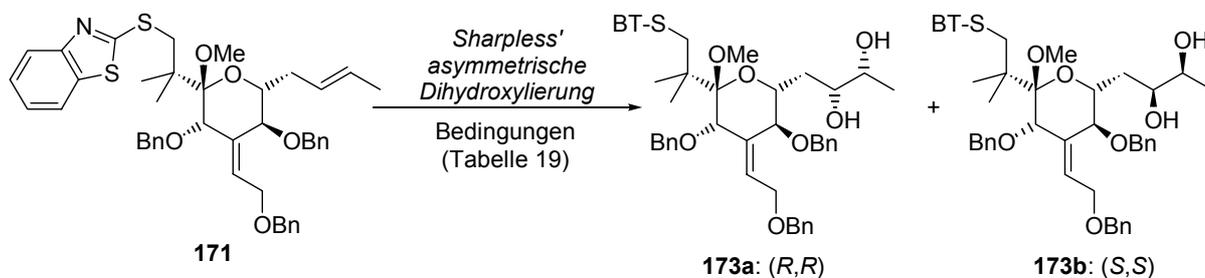


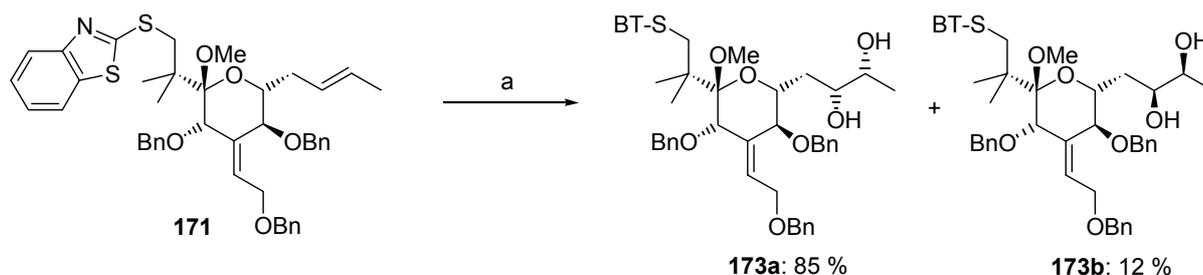
Tabelle 4.20 Asymmetrische Dihydroxylierung des vollständig funktionalisierten C-Segments **171**

Eintrag	Ligand Methode ^a	Temp. (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%)	Selektivität <i>R,R:S,S</i> ^{b,c}
1	(DHQD) ₂ PHAL	0	46	98	2.1:1
2	(DHQD) ₂ PYR	0	25	89	2.7:1
3	(DHQD)CLB	0	37	97	3.2:1
4	(DHQD) ₂ AQN	0	26	90	7.2:1

^a A: OsO₄ (0.01 eq, 2.5 Gew.% Lsg. in *tert.*-BuOH), Ligand (0.1 eq), MeSO₂NH₂ (1 eq), K₃FeCN₆ (3 eq), K₂CO₃ (3 eq), *tert.*-BuOH/THF/H₂O (2:1:3), Ansatzgröße: 0.05 mmol.

In Übereinstimmung mit den vorherigen AD-Ergebnissen wurden die besten Diastereoselektivitäten mit dem AQN-Liganden erreicht (7.2:1, Eintrag 4). Des weiteren zeigten der einkernige CLB-Ligand sowie (DHQD)₂PYR und (DHQD)₂PHAL moderate Selektivitäten. Die durchweg niedrigeren Diastereoselektivitäten bei der AD an **171** im Vergleich zu **113** sind wahrscheinlich eine Folge der größeren sterischen Hinderung dieser vollständig funktionalisierten, die C17/C18-Seitenkette enthaltende Verbindung. Dies würde auch erklären, weshalb der CLB-Ligand ein etwas besseres Ergebnis als das dimere PYR-Derivat lieferte. Als Grund für die reduzierten Selektivitäten wäre aber auch ein Lösungsmiteleinfluss denkbar.²⁹⁴ Während zur Dihydroxylierung des cyclischen Testsystems **113** das übliche *tert.*-Butanol/Wasser-Gemisch verwendet wurde, musste aus Gründen der besseren Löslichkeit im Falle des komplexen und sehr lipophilen C-Ring Vorläufers **171** THF zum Lösungsmittelgemisch zugesetzt werden, damit es zu einer Umsetzung kam. Schema 4.43 fasst das beste Ergebnis für einen etwas größeren Maßstab zusammen.

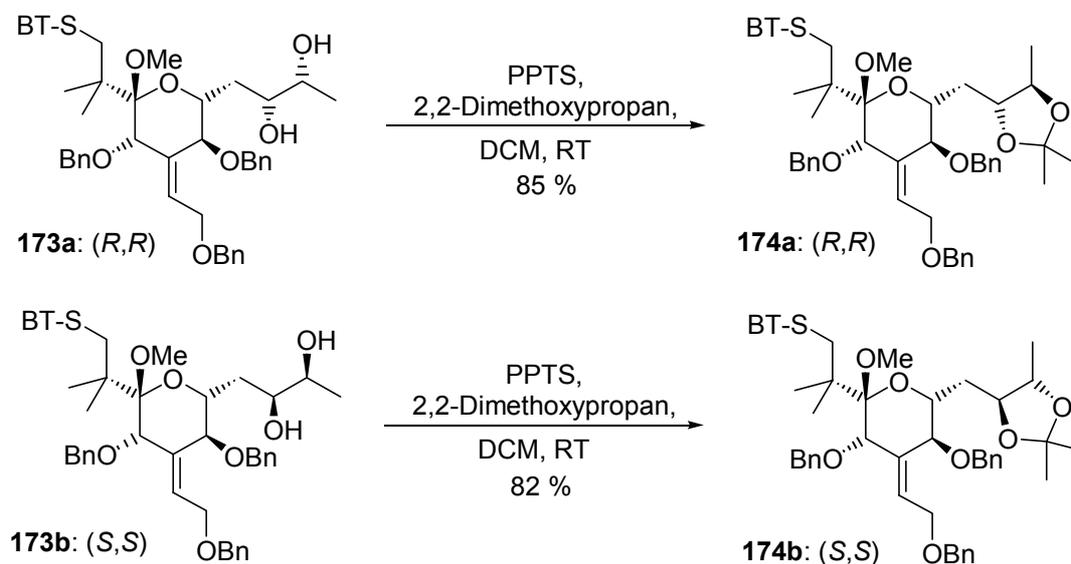
²⁹⁴ Boger *et al.* beobachteten bei der Totalsynthese von (+)-Duocarmycin A einen erheblichen Einfluss des Lösungsmittels auf die Selektivitäten bei der AD-Reaktion: Boger, D. L. McKie, J. A.; Nishi, T.; Ogiku, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 311.



Reaktionsbedingung: a) 0.01 eq OsO₄, 0.1 eq (DHQD)₂AQN, 3 eq K₂CO₃, 1 eq MeSO₂NH₂, 3 eq K₃Fe(CN)₆, *tert.*-BuOH:THF:H₂O (2:1:3), 0°C, 0.20 mmol scale, 97 %.

Schema 4.43 Scale-up der katalytischen asymmetrischen Dihydroxylierung des Methylketals **171**

Nach der chromatographischen Trennung der (*R,R*)- und (*S,S*)-Diastereomere fand die anschließende Schützung der neu generierten geminalen C25/C26-Dioleinheit als Isopropylidenacetal unter Standardbedingungen statt (Schema 4.44).

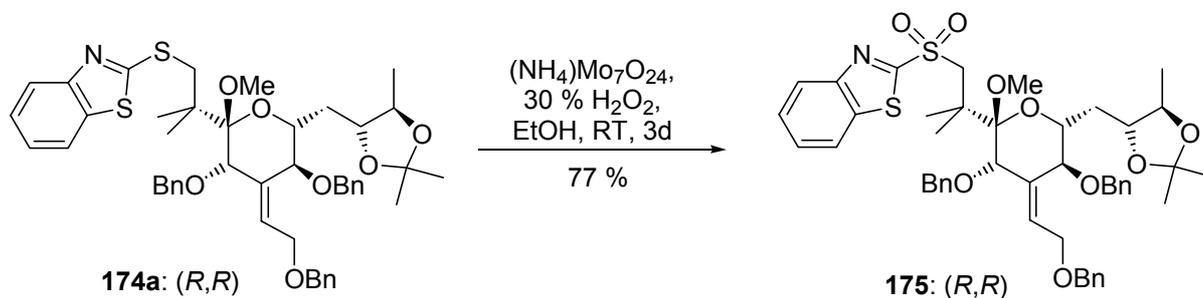


Schema 4.44 Isopropylidenierung der diastereomeren geminalen Dirole

Zum Abschluss der Synthese der Südhälfte von Bryostatin 3 sollte die Oxidation des Benzothiazolsulfids zum Sulfon vorgenommen werden. Da bei der Reaktion mit Oxon[®] auch bei leicht erhöhten Temperaturen²⁹⁵ kein Umsatz zu detektieren war, wurde die schon bewährte Ammoniummolybdatmethode für diese Transformation angewendet. Wiederum erfolgte der erste Oxidationsschritt zu den Sulfoxiden sehr schnell, während der zweite Schritt zum Sulfon langsamer vonstatten ging. Problematisch war die geringe Löslichkeit der Sulfoxide und des Sulfons in Ethanol. Der farblose Niederschlag konnte auch durch Zugabe von THF, Aceton oder Wasser nicht aufgelöst werden. Durch tägliche portionsweise Zugabe einer Lösung aus 0.1 eq Molybdat in 5 eq Wasserstoffperoxidlösung konnte die Reaktion

²⁹⁵ Zur Vervollständigung der Oxidation eines PT-Sulfoxids in das korrespondierende Sulfon wurde das Reaktionsgemisch nach Rühren über Nacht bei RT für 1 h auf 50°C erhitzt: Fettes, A.; Carreira, E. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9274-9283 (Totalsynthese von Leucascandrolid A).

jedoch über einen Zeitraum von drei Tagen mit einer Produktausbeute von 77 % zum Ende geführt werden.



Schema 4.45 Darstellung des kupplungsfähigen C-Ring-Sulfons

Abbildung 4.8 vermittelt anhand eines Molecular Modeling Experiments ein Bild von der räumlichen Struktur des C-Fragments.

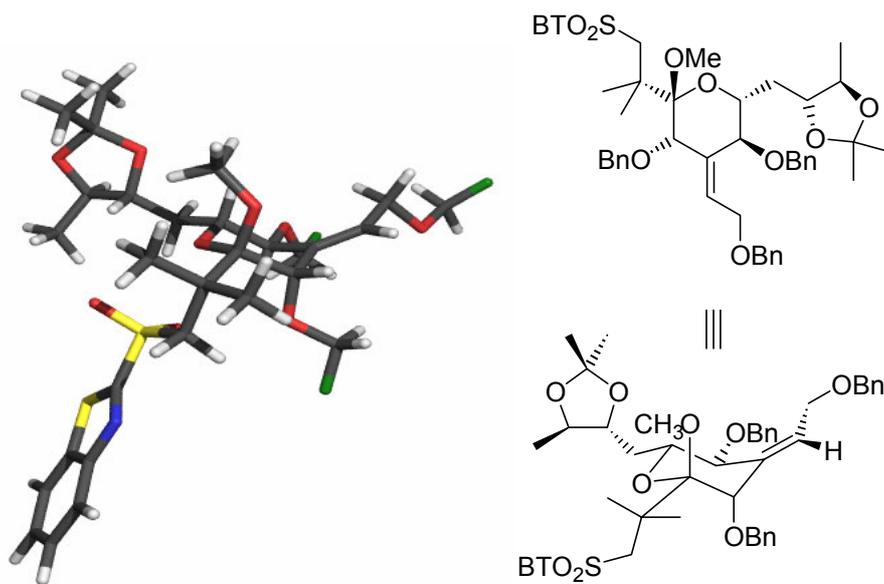
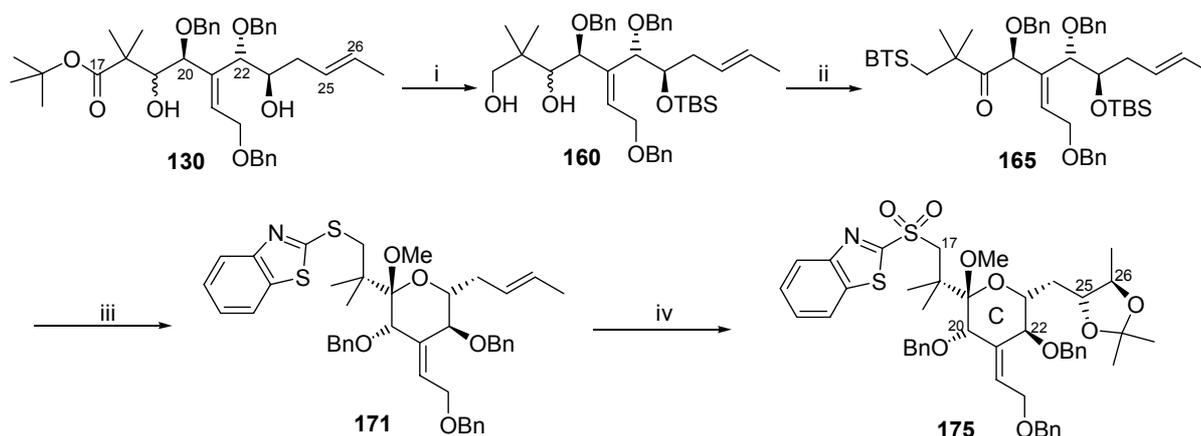


Abb. 4.8 Molecular Modeling der Südhälfte **175** von Bryostatin 3 mit Hilfe des Merck Molecular Force Field (MMFFs) von MacroModel 7.2: $E_{\text{MM}} = 881.4$ kJ/mol nach 10000 Schritten (jede Konformation wurde nur einmal gefunden). Die Phenylringe wurden der Übersicht wegen als grüne Atome gekennzeichnet.

4.4.6 Fazit

In Kapitel 4.4 wurde die enantioselektive Synthese des vollständig funktionalisierten hochgradig komplexen C-Fragments von Bryostatin 3 beschrieben (Schema 4.46). Auf der Basis detaillierter Untersuchungen zur katalytischen asymmetrischen Dihydroxylierung nach Sharpless *et al.* an zahlreichen cyclischen und offenkettigen C-Fragment-Vorläufern konnte gezeigt werden, dass eine AD-Reaktion zum Aufbau der C25/C26-Dioleinheit geeignet ist. Die besten Ergebnisse wurden an cyclischen Substraten in Verbindung mit dem Liganden (DHQD)₂AQN erzielt ($R,R/S,S \leq 15:1$). Dieser Schlüsselschritt sollte daher auf einer späten Stufe der Synthese an einem fortgeschrittenen cyclischen Substrat erfolgen. Für den Aufbau des AD-Vorläufers **171** wurden aus sterischen Gründen die offenkettige C19-sp²-hybridisierte Form gewählt, um eine erfolgreiche Einführung der 2-Mercaptobenzothiazoleinheit zu gewährleisten. Dafür wurde nach einer chemoselektiven Silylierung des C23-Alkohols und Reduktion des *tert.*-Butylesters das acyclische Diol **160** in ein Mesylketon umgesetzt und einer nukleophilen Substitution zum BT-Sulfid **165** unterzogen. Eine Eisen(III)-chlorid vermittelte Desilylierung an C23 bewirkte eine intramolekulare Cyclisierung in hoher Ausbeute. Die Schützung des Lactols war nur unter basischen Bedingungen möglich und führte zur Bildung des Methylketals **171** ohne unerwünschte Nebenreaktionen. Letztlich lieferte die asymmetrische Dihydroxylierung in guter Diastereoselektivität (7.2:1) das gewünschte 25*R*/26*R*-Diol, das in das Isopropylidenacetal überführt wurde. Eine Ammoniummolybdat-katalysierte S-Oxidation lieferte schließlich das komplexe C-Ringsulfon **175** ausgehend von Methyl- α ,*D*-mannopyranosid **4** in 24 linearen Schritten und einer Gesamtausbeute von 7.2 % (durchschnittliche Ausbeute pro Stufe: 90 %).



Bedingungen: i) 1. TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0°C bis RT, 99 %; 2. LiAlH₄, THF, 0°C bis RT, 89 %; ii) 1. MsCl, Et₃N, DCM, -40°C bis -10°C; 2. DMP, DCM, 0°C bis RT, 95 % über zwei Stufen; 3. BTSNa, 15-Krone-5, DMF, 65°C, 64 %; iii) 1. FeCl₃ (wasserfrei), DCM, 0°C bis RT, 95 % (99 % borsm); 2. NaH, MeI, DMF, 0°C, 84 %, iv) 1. (DHQD)₂AQN, OsO₄, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, MeSO₂NH₂, *tert.*-BuOH/THF/H₂O (2:1:3), 0°C, 97 % (85 % für 25*R*/26*R*-Diastereomer); 2. PPTS, 2,2-Dimethoxypropan, DCM, RT, 85 %; 3. (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, 33%iges H₂O₂, EtOH, RT, 3d, 77 %.

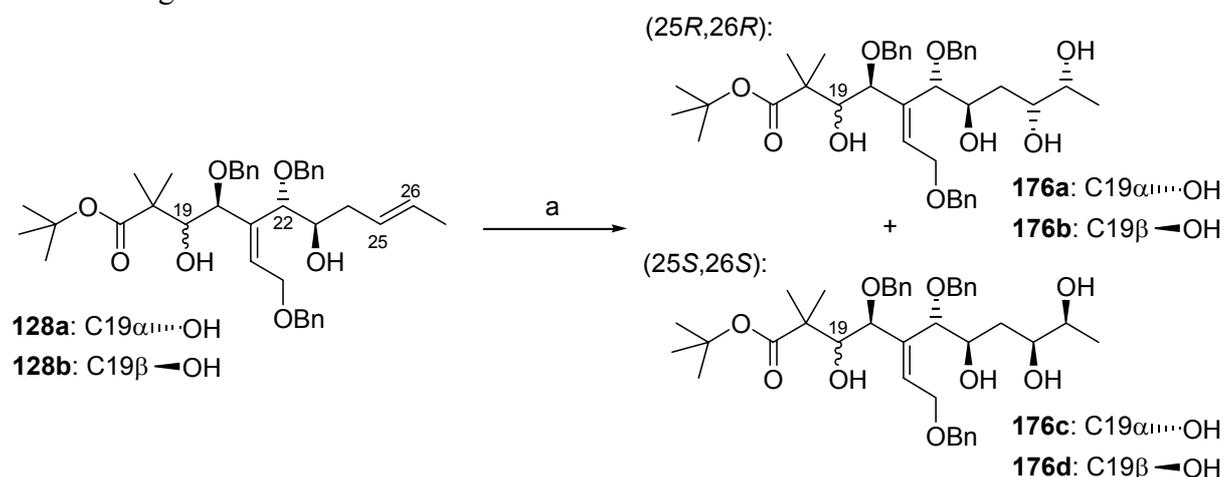
Schema 4.46 Zusammenfassung der Synthese der Südhälfte von Bryostatin 3

4.5 Aufbau eines vollständig differenzierten C-Fragments (Strategie B)

Da die asymmetrische Dihydroxylierung am fortgeschrittenen cyclischen C-Ring-Vorläufer **171** nur mit einer Diastereoselektivität von 7.2:1 verlief, welches einen Substanzverlust von über 10 Prozent gleichkommt, und sich auch die Benzylentschützung als problematisch erwiesen hatte, wurde parallel zu der oben beschriebenen Synthesesequenz eine weitere Route ausgehend vom dihydroxyliertem acyclischen Reformatzky-Produkt **128** (Diastereoselektivität der AD-Reaktion ca. 10:1) untersucht.

4.5.1 Frühe AD und Funktionalisierung der C24-C27 Seitenkette

Wie bereits in Kapitel 4.3.4 beschrieben, wurden beide epimeren Produkte der Reformatzky-Reaktion mit einer Diastereoselektivität von 9.5:1 bzw. 10:1 dihydroxyliert. Die Ausbeute an gewünschtem reinen (25*R*, 26*R*)-Stereoisomer betrug ausgehend von **128b** 76 % und unter Verwendung von **128a** 85 %.



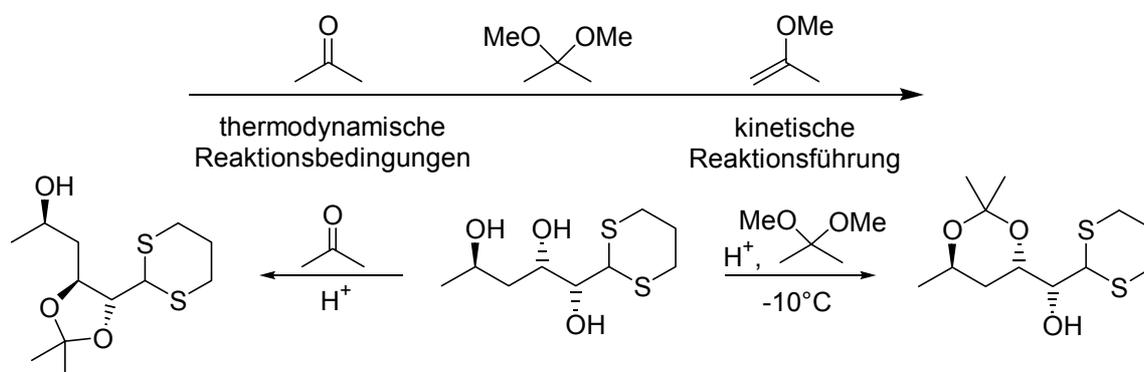
Reaktionsbedingung: a) 0.01 eq OsO₄, 0.1 eq (DHQD)₂AQN, 3 eq, K₂CO₃, 3 eq K₃Fe(CN)₆, 1 eq MeSO₂NH₂, tert.-BuOH: H₂O (1:1), 0°C (93 % **176a/c** ausgehend von **128a**: *R,R:S,S* = 10:1; 84 % **176b/d** ausgehend von **128b**: *R,R:S,S* = 9.5:1).

Schema 4.47 AD der acyclischen Reformatzky-Produkte im größeren Maßstab

Aufgrund der hohen Polarität des entstandenen Tetrols und der Problematik der Chemoselektivität wurde die geminale C25/C26-Diolfunktion in der folgenden Stufe selektiv in Gegenwart des C23/C25-Diols als Isopropylidenacetal geschützt. Während bei der Acetalisierung eines 1,2,4-Triols mit einer Aldehydkomponente eine starke Präferenz zugunsten der sechsgliedrigen 1,3-Dioxane zu verzeichnen ist (s. Schema 4.1, Kapitel 4.2.1), reagieren Ketonkomponenten (z. B. Aceton) aufgrund des destabilisierenden axialen Substituenten am Acetalzentrum bei Dioxanen bevorzugt zum fünfgliedrigen 1,3-Dioxolanacetal. Bei der Isopropyliden-Acetalisierung acyclischer 1,2,4-Triole ist die Bildung der Fünfringacetale selbst dann begünstigt, wenn eine der Hydroxygruppen tertiär²⁹⁶ oder

²⁹⁶ Nakata, T.; Fukui, M.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2219.

gehindert²⁹⁷ ist. Das Ausmaß der Selektivität hängt jedoch stark von den Reaktionsbedingungen ab. Während sich das 5-gliedrige Dioxolanacetonid vorwiegend unter thermodynamischer Kontrolle bildet, ist die kinetische Reaktionsführung für die Bildung des 6-gliedrigen Dioxanacetals förderlich.²⁹⁸



Schema 4.48 Gegenüberstellung von thermodynamisch und kinetisch kontrollierter Acetalisierung²⁹⁹

Daneben kann aber auch die relative Stereochemie der drei Alkoholgruppen zueinander einen Einfluss auf die Produktbildung haben. Unabhängig voneinander beobachteten S. Masamune und K. C. Nicolaou *et al.* im Rahmen von Abbaustudien zu Amphotericin B bei der Umsetzung eines 1,2-*syn*-2,4-*syn*-Triols [entsprechend der (*S,S*)-Stereochemie der Nebenprodukte **176c,d** der AD-Reaktion] mit CSA bzw. PPTS in Me₂C(OMe)₂ und MeOH die Bildung eines Produktgemisches bestehend aus Fünf- und Sechsringacetoniden.³⁰⁰ Im Gegensatz dazu verlaufen Isopropyliden-Acetalisierungen von 1,2-*syn*-2,4-*anti*-Triolen [entsprechend der (*R,R*)-Stereochemie der Hauptprodukte **176a,b** der AD-Reaktion] mit einer sehr hohen Regioselektivität zugunsten des sehr stabilen *trans*-Dioxolans.^{301,302} Gemäß den oben ausgeführten Befunden wurden die 23,25-*anti*-25*R*,26*R*-*syn*-Triole **176a** und **176b** unter thermodynamisch kontrollierten Reaktionsbedingungen mit vollständiger Chemo- und Regioselektivität und einer Ausbeute von 95 % zu den *trans*-25,26-Acetoniden **177a** und **177b** umgesetzt, während die korrespondierenden 23,25-*syn*-25*S*,26*S*-*syn*-Triole **176c** und **176c** Produktgemische ergaben.

²⁹⁷ a) Rollin, P.; Pougny, J.-R. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3479. b) Williams, D. R.; Sit, S.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2949.

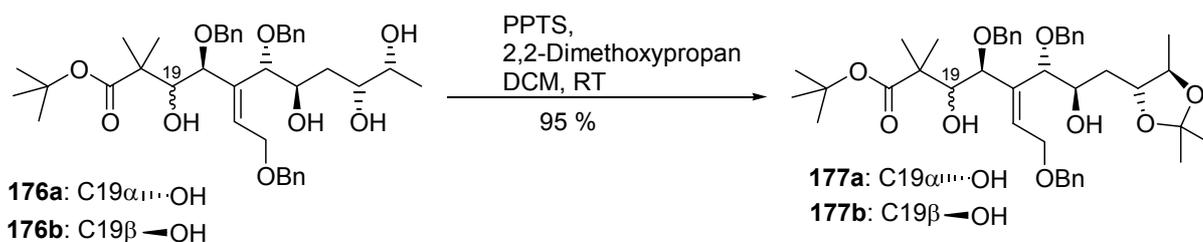
²⁹⁸ Redlich, H.; Schneider, B.; Hoffmann, R. W.; Geueke, K.-J. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 393.

²⁹⁹ Entnommen aus Referenz X und: Calinaud, P.; Gelas, J. in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Kapitel 1); Ed.: Hanessian, S.; Marcel Dekker: New York, Basel, Hong Kong **1997**.

³⁰⁰ a) Kennedy, R. M.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 447. b) Nicolaou, K. C.; Chakraborty, T. K.; Ogawa, Y.; Daines, R. A.; Simpkins, N. S.; Furst, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4660.

³⁰¹ a) Nishiyama und Yamamura verwendeten CSA und 2,2-Dimethoxypropan in DMF für die selektive Schützung des C25/C26-Diols (99% Ausbeute) in Gegenwart der ungeschützten C23-OH Funktion: Ohmori, K.; Suzuki, T.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6515. b) Für ein ähnliches Beispiel siehe: Ohta, K.; Mitsunobu, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 517.

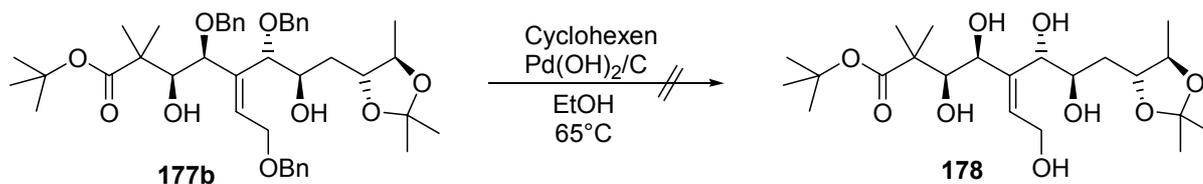
³⁰² Die größere Stabilität von *trans*-Dioxolanacetalen gegenüber *cis*-Dioxolanen konnte von Mulzer *et al.* durch Umacetalisierungsexperimente unter Beweis gestellt werden: Mulzer, J.; de Lasalle, P.; Friessler, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1152. Auch lieferte die Isopropylidenierung eines 1,2-*syn*-2,4-*anti*-Triols in hoher Ausbeute das *trans*-Dioxolanacetonid, wohingegen unter den gleichen Reaktionsbedingungen beim korrespondierenden 1,2-*anti*-2,4-*anti*-Triol sogar mehrheitlich das Dioxan gegenüber dem *cis*-Dioxolan gebildet wurde: Mitsunobu, O.; Ebina, M.; Ogihara, T. *Chem. Lett.* **1982**, 373.



Schema 4.49 *Selektive Isopropylidenierung des syn-C25/C26-Diols*

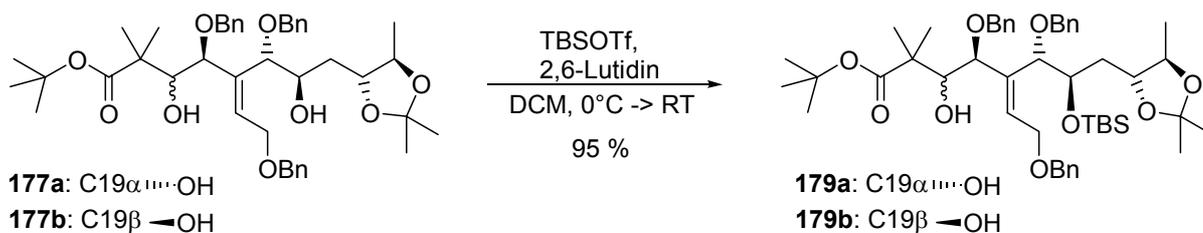
4.5.2 Studien zur Debenzylierung

Vor einer Einführung der Mercaptobenzothiazolgruppe an C17 sollten auf einer früheren Stufe der Synthese wiederum Debenzylierungsversuche unternommen werden. Da die direkte Hydrierung unter Wasserstoffatmosphäre unweigerlich die Reduktion der C21/C34-Doppelbindung zur Folge hätte, wurde die Phasentransferhydrierung mit Cyclohexen als Wasserstoffquelle untersucht.³⁰³ Da bei Raumtemperatur nach einem Tag noch keine Reaktion zu verzeichnen war, wurde die Reaktionsmischung auf 65°C erwärmt. Das hatte die Bildung einer komplexen Mischung aus debenzylierten Produkten und anderen Verbindungen zur Folge.



Schema 4.50 *Versuch der Debenzylierung*

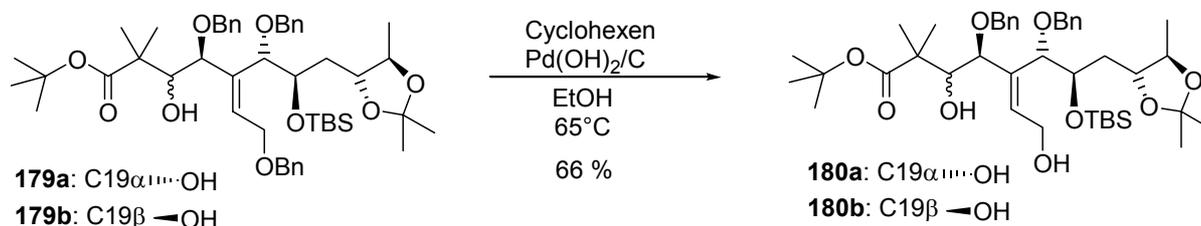
Um Nebenreaktionen, wie z. B. die Hydrierung der verbleibenden Doppelbindung, durch sterische Hinderung einzudämmen, wurde in Analogie zu der ersten Syntheseroute mit später Dihydroxylierung (s. Kap. 4.4) die TBS-Schützung an der C23-Alkoholfunktionalität anvisiert. Trotz der größeren Raumerfüllung der geschützten C25/C26-Dioleinheit erfolgte die Schützung der gewünschten Hydroxygruppe chemoselektiv in Gegenwart der neopentylischen, unreaktiveren C19-OH Funktion in sehr guter Ausbeute (Schema 4.51).



Schema 4.51 *Chemoselektive TBS-Schützung an C23*

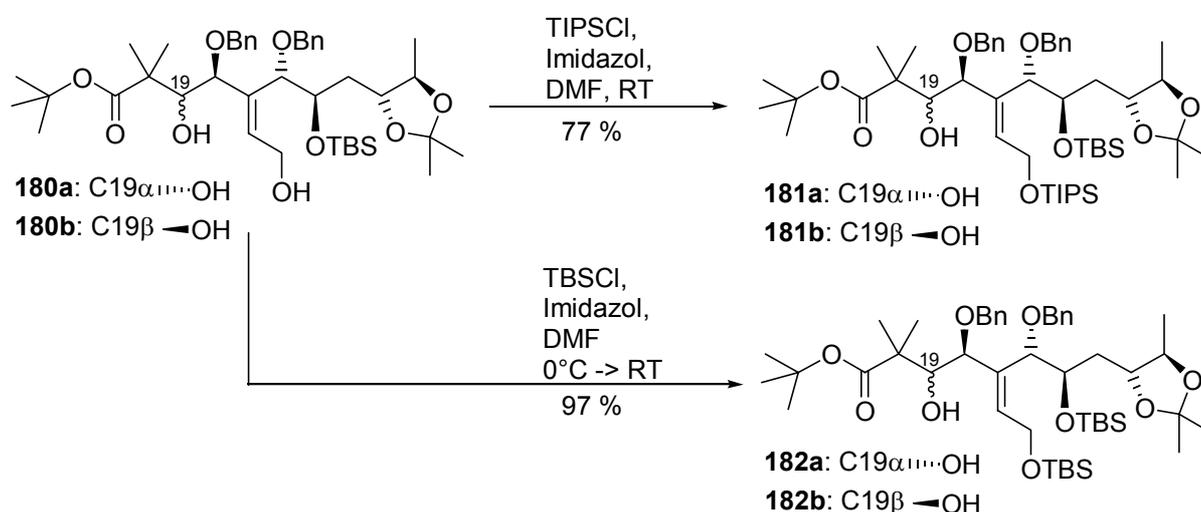
³⁰³ Hanessian, S.; Liak, T. J.; Vanasse, B. *Synthesis* **1981**, 396.

Die erneute katalytische Phasentransferhydrierung unter oben beschriebenen Bedingungen führte bei den C23 TBS-Ethern **179a** und **179b** zu einem partiellen Erfolg. Die primäre Benzylgruppe konnte in 66 % Ausbeute abgespalten werden. Forcierte Bedingungen, d. h. längere Reaktionszeiten, eine größere Katalysatormenge oder eine höhere Reaktions-temperatur, führten zur Zersetzung der monodebenzylierten Zwischenstufe.



Schema 4.52 Erfolgreiche Monodebenzylierung

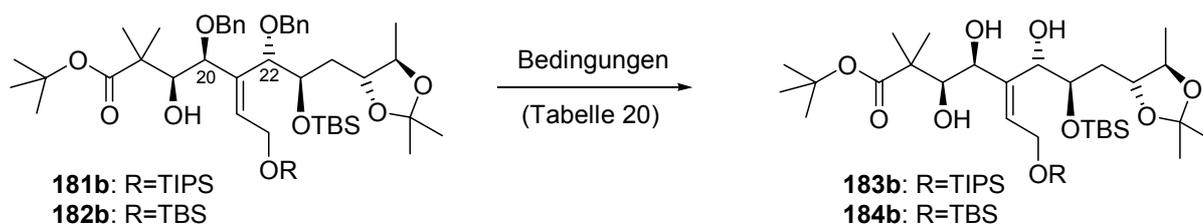
Im Zuge der vollständigen Benzylabspaltung wurde der freie Allylalkohol zunächst durch eine sterisch anspruchsvolle Silylgruppe geschützt (s. Schema 4.53). Bei Verwendung von TBSCl oder TIPSCl trat jeweils chemoselektive Silyletherbildung an C35 ohne Beeinträchtigung der freien neopentylischen Hydroxygruppe an C19 ein. Gemäß einer Synthesesequenz von Nishiyama und Yamamura *et al.* sollte dieser Silylether als Schutzgruppe für die C35-Hydroxygruppe dienen und die C21/C34-Doppelbindung sterisch abschirmen.³⁰⁴



Schema 4.53 Silylierung der primären C35-Hydroxyfunktion

Die Ergebnisse der Benzylentschützung für den TIPS-Ether **181b** und den TBS-geschützten Allylalkohol **182b** sind in Tabelle 20 zusammengefasst.

³⁰⁴ Eine C35-OTBDPS-Gruppe schützte die C21/C34-Doppelbindung vor einer Oxidation durch mCPBA und vor einer Reduktion durch H₂/Pd(OH)₂: Obitsu, T.; Ohmori, K.; Ogawa, Y.; Hosomi, H.; Ohba, S.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7349.

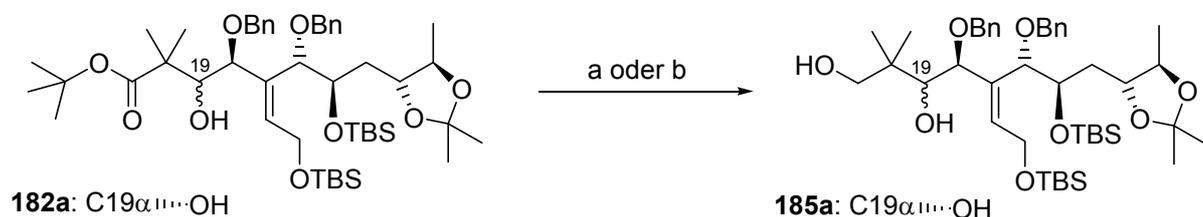

Tabelle 4.21 Versuche zur Debenzylierung durch katalytische Hydrierung

Eintrag #	Schutzgruppe R	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (%)
1	TIPS	H ₂ , 0.5 eq Pd(OH) ₂ , EtOH, RT	Keine Reaktion
2	TBS	H ₂ , 0.5 eq Pd(OH) ₂ , EtOH, RT, 2h	Komplexes Produktgemisch
3	TBS	H ₂ , 0.2 eq Pd/C, EtOAc, RT, 6h	43% Monobenzylether, 7% 184b

Während die TIPS-geschützte Verbindung aus unerklärlichem Grund bei Raumtemperatur nicht mit H₂/Pd(OH)₂ reagierte (Eintrag 1), lieferte die Umsetzung des korrespondierenden etwas kleineren TBS-Ethers mit H₂ und Pd/C in Essigester ein untrennbares Gemisch der beiden Monobenzylether in 43 % Ausbeute sowie 7 % vollständig debenzyliertes Produkt (Eintrag 3). Längere Reaktionszeiten und auch eine erneute Hydrogenierung des Produktgemisches führten zu keiner signifikanten Verbesserung der Ausbeute des vollständig debenzylierten Produktes. Aufgrund dieser Resultate wurden weitere Versuche zur Benzylentschützung vorerst eingestellt.

4.5.3 Funktionalisierung an C17

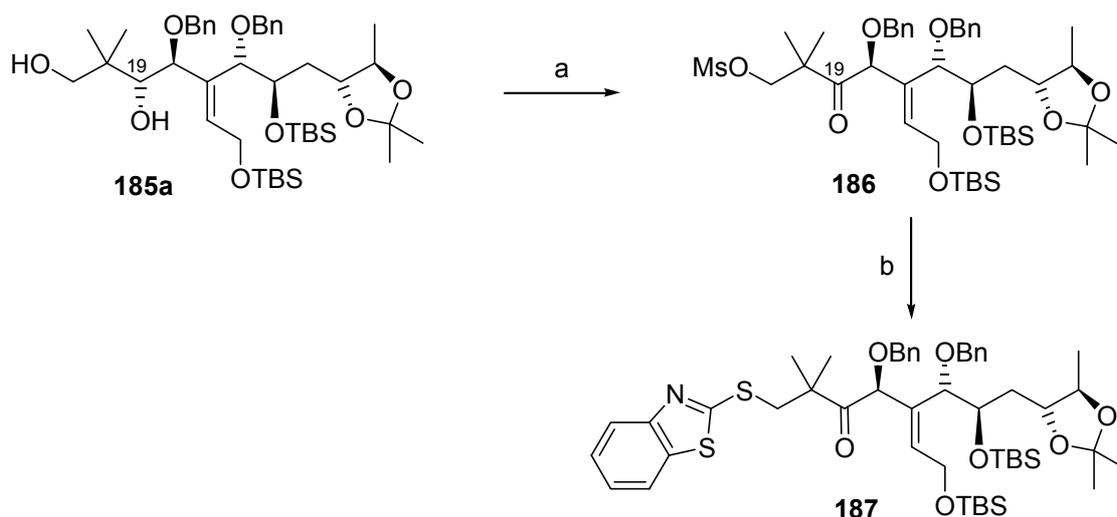
Nun sollte das 2-Mercaptobenzothiazol eingeführt werden. Dafür war eine Reduktion des Esters notwendig. Bei der Generierung des Diols **185** zeigte sich wieder die Überlegenheit von LiAlH₄ gegenüber DIBAH (Schema 4.54). Grund für die verminderte Ausbeute verglichen mit der LAH-Reduktion des *tert.*-Butylesters **130** mit einer C24-C27 olefinischen Seitenkette (Schema 4.35) war die partielle Abspaltung der primären TBS-Gruppe unter diesen Reaktionsbedingungen.



Bedingungen: a) LiAlH₄, THF, 0°C, 72 %; b) DIBAH, DCM, -78°C bis RT, 51 %.

Schema 4.54 Vollständige Reduktion des *tert.*-Butylesters

Die Darstellung des Mesylketons erfolgte erwartungsgemäß in guter Ausbeute und auch die Einführung des Mercaptobenzothiazols war mit 75 % sehr erfolgreich (Schema 4.55).



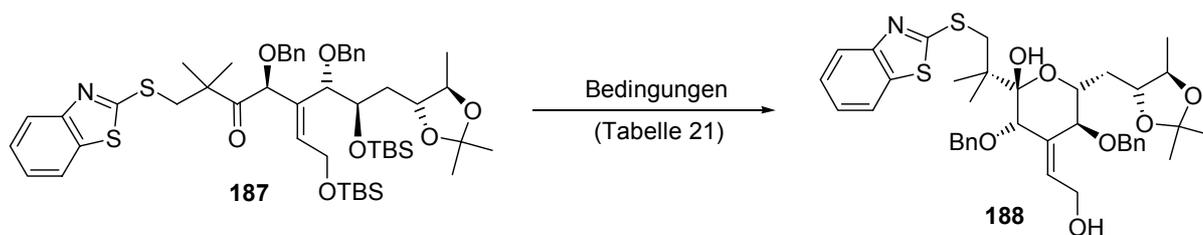
Bedingungen: a) 1. MsCl, Et₃N, DCM, -40°C bis -10 °C ; 2. DMP, DCM, 0°C bis RT, 87 % über zwei Stufen ;
 b) BTS-Na, 15-Krone-5, DMF, 65°C, 75 %.

Schema 4.55 Darstellung des Benzothiazolsulfids **187** ausgehend von Diol **185a** und **185b**

4.5.4 Abschluss der Synthesesequenz

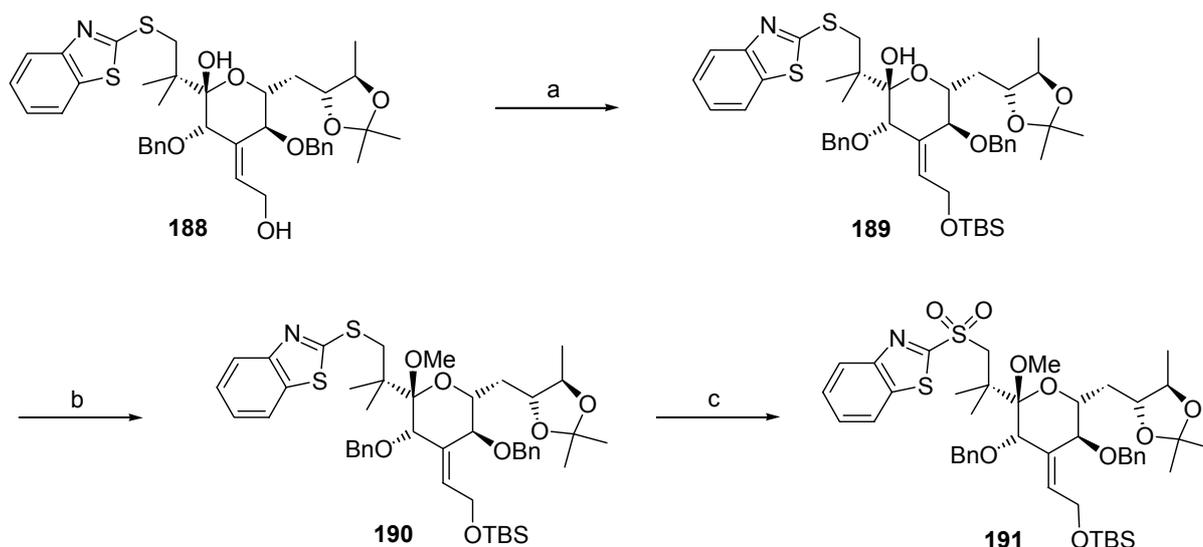
Für die anschließende Cyclisierung des offenkettigen Systems **187** zum Lactol **188** wurde der Einsatz von Eisen-III-chlorid zur Silylentschützung vermieden, da die Spaltung des Acetonids vermieden werden sollte. Daher wurde erneut die TBAF-Entschützung untersucht. Auffällig war die Desilylierung von **187**, die aufgrund der puffernden Wirkung des intermediären freien C35-Allylalkohols in einer stark verdünnten THF-Lösung mit einer Produktausbeute von 28% verlief. Dagegen führte die Reaktion des korrespondierenden C35-Benzylethers ausschließlich zur Zersetzung des Startmaterials (s. Schema 4.41). Die Spaltung der Silylether in Anwesenheit von Wasser lieferte die gewünschten Produkte **188** bzw. **170** in nahezu gleicher Ausbeute (**188**: 70 %, Eintrag 2 in Tabelle 4.22 bzw. **170**: 67 %, Schema 4.42). Es zeigte sich jedoch, dass das beste Ergebnis unter äußerst milden Bedingungen mit „neutralem“ TBAF (TBAF/AcOH=1:1) erzielt wurde (Eintrag 3).³⁰⁵

³⁰⁵ a) Hayward, C. M.; Yohannes, D.; Danishefsky, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9345. b) Smith III, A. B.; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3095. c) Smith III, A. B.; Chen, S. S.-Y.; Nelson, F. C.; Reichert, J. M.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10935.

**Tabelle 4.22** TBS-Entschützung und Cyclisierung zum Pyran-System

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (%)
1	3 eq TBAF, THF (0.03M), 0°C, 1¼ h	28
2	10 eq TBAF, THF/H ₂ O:100/1 (0.09M), 0°C -> RT, 8 h	70
3	TBAF/AcOH (1:1), THF, RT, 2d	77

Die Resilylierung des Halbacetals **188** in Allylposition, die Schützung des anomeren Zentrums von **189** und die Oxidation des Benzothiazolsulfids **190** zum Sulfon **191** erfolgten in guten Ausbeuten unter den bereits optimierten Bedingungen (Schema 4.56) Bedingungen.



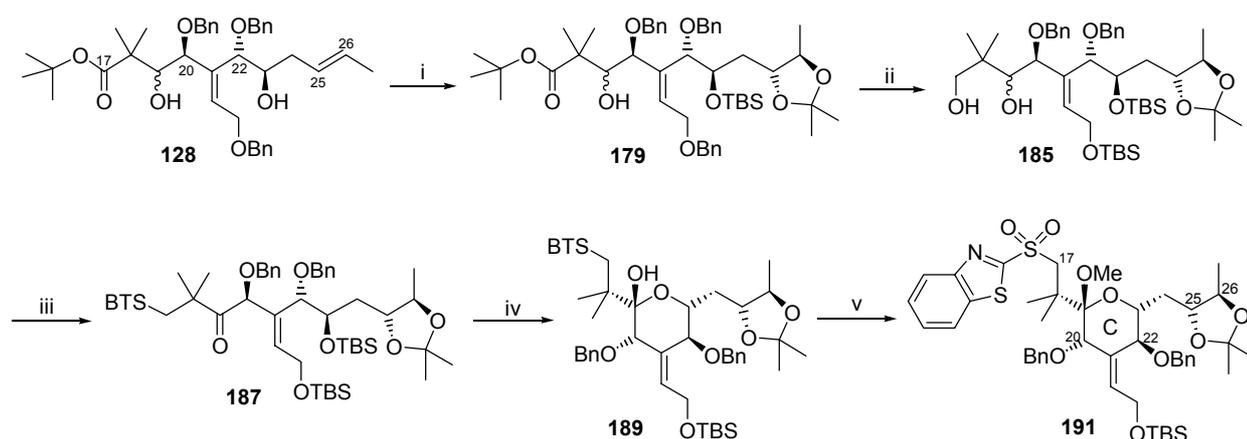
Bedingungen: a) TBSCl, Imidazol, DMF, 0°C, RT, 87 %; b) NaH, MeI, DMF, 0°C, 1 h, 72 %; c) 30 % H₂O₂, (NH₄)₆Mo₇O₂₄, EtOH, RT, 5 h, 74 %.

Schema 4.56 Finale Synthesesequenz zu einer vollständig differenzierten Bryostatin 3 Erkennungsdomäne

Die Synthese der vollständig differenzierten südlichen Hemisphäre **191** von Bryostatin 3 wurde in 27 linearen Stufen und einer Gesamtausbeute von 2.6 % erreicht.

4.5.5 Fazit

Im Zuge der Entwicklung einer flexiblen Synthese des C-Fragmentes von Bryostatin 3 und aufgrund nicht zufriedenstellender Ergebnisse bei der Debenzylierung synthetischer Intermediate aus Kapitel 4.4.4 wurde parallel zu der in Kapitel 4.4 beschriebenen Sequenz eine weitere mögliche Route evaluiert. Das Fundament dieser Bemühungen wurde durch eine asymmetrische Dihydroxylierung am Basissegment **128** gelegt. Die so erfolgte Funktionalisierung des C25/C26-Olefins ermöglichte nach chemoselektiver Blockierung der Alkoholgruppen der C23-C27-Seitenkette die Entschützung des primären Benzylethers unter Phasentransferkatalyse. Weitere nicht optimierte Schlüsselschritte dieser Synthesesequenz waren die intramolekulare Cyclisierung des BT-Sulfids **187** zum Lactol mit Hilfe von TBAF/AcOH sowie die basenvermittelte Methylketalbildung und die molybdatkatalysierte Oxidation zum Sulfon **191**. Die Synthese des vollständig differenzierten C-Ring-Segments **191** erfolgte mit einer durchschnittlichen Ausbeute von 87 % pro Stufe.



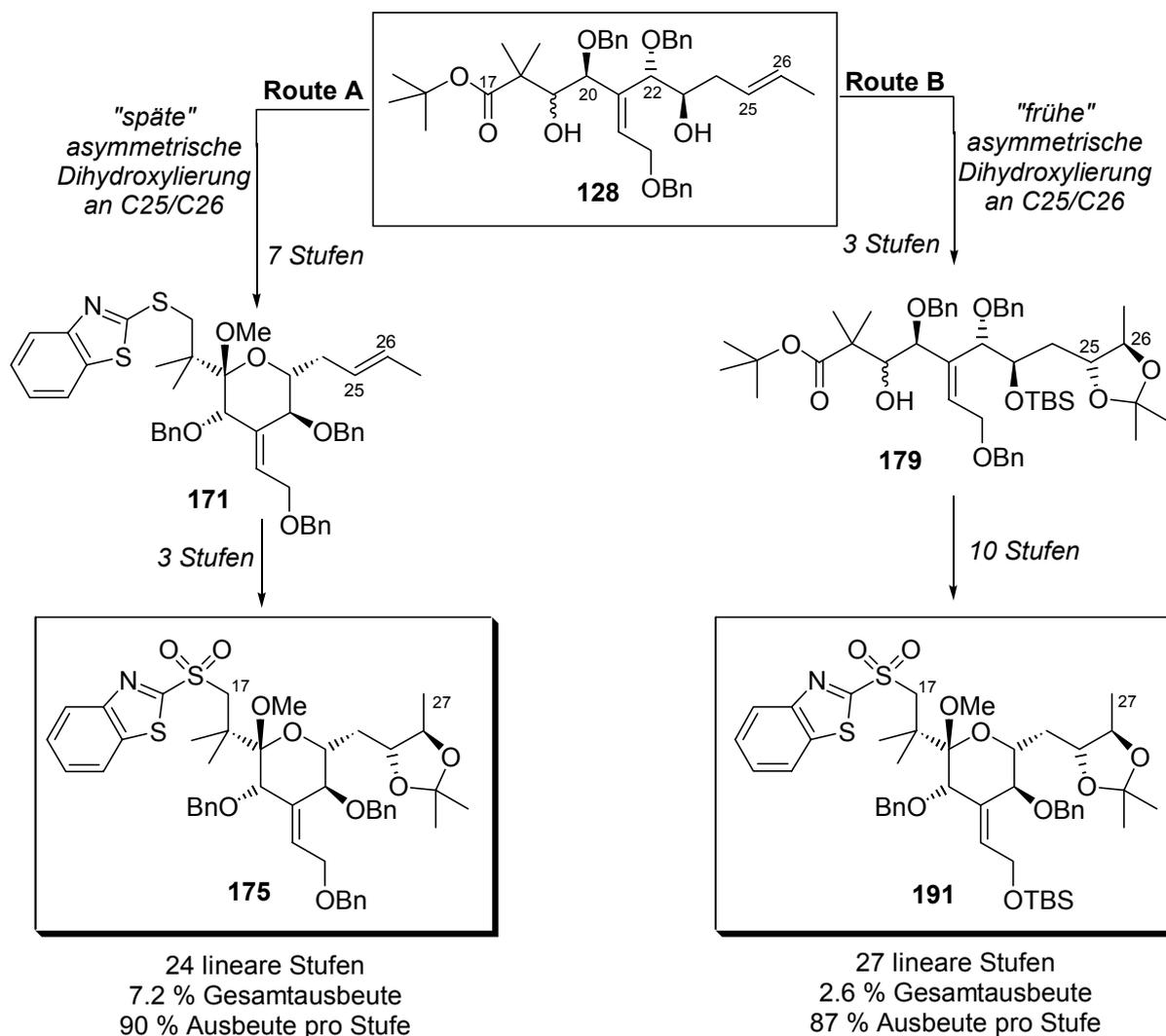
Bedingungen: i) 1. (DHQD)₂AQN, OsO₄, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, MeSO₂NH₂, *tert.*-BuOH/H₂O (1:1), 0°C, 91 % (82 % für 25*R*/26*R*-Diastereomer); 2. PPTS, 2,2-Dimethoxypropan, DCM, RT, 95 %; 3. TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0°C bis RT, 95 %; ii) 1. Pd(OH)₂/C, Cyclohexen, EtOH, 65°C, 66 %; 2. TBSCl, Imidazol, DMF, 0°C bis RT, 97 %; 3. LiAlH₄, THF, 0°C bis RT, 72 %; iii) 1. MsCl, Et₃N, DCM, -40°C bis -10°C; 2. DMP, DCM, 0°C bis RT, 87 % über zwei Stufen; 3. BTSNa, 15-Krone-5, DMF, 65°C, 75 %; iv) 1. TBAF/AcOH (1:1), THF, RT, 77 %; 2. TBSCl, Imidazol, DMF, 0°C bis RT, 87 %; v) 1. NaH, MeI, DMF, 0°C, 72 %; 2. (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, 33%iges H₂O₂, EtOH, RT, 74 %.

Schema 4.57 Synthese der vollständig differenzierten Südhälfte von Bryostatin 3

4.6 Vergleich der Syntheserouten A und B

Die in Schema 4.46 und 4.57 zusammengefassten Syntheserouten ermöglichen einen Zugang zu vollständig funktionalisierten Erkennungsdomänen von Bryostatin 3. Route A zeichnete sich im Vergleich zu Route B durch eine geringere Anzahl der Schritte und eine höhere durchschnittliche Ausbeute von ca. 90 % pro Stufe aus. Die Spaltung der Benzylether sowie die Differenzierung der korrespondierenden Hydroxygruppen konnte nicht erfolgreich

durchgeführt werden. In Route B hingegen wurde diese Aufgabe durch Entschützung der primären Benzylgruppe über Phasentransferhydrierung bewältigt. Dadurch waren jedoch zusätzliche Stufen nötig. Zum einen musste die Schützung des entstandenen Allylkohols und zum anderen die Resilylierung dieser Gruppe nach erfolgter TBAF-vermittelter Cyclisierung des offenkettigen Systems vorgenommen werden. Die durchschnittliche Ausbeute dieser Route ist mit ca. 87 % etwas niedriger als in Route A. Das ist vor allem auf eine mäßige Ausbeute beim Debenzylierungs- (66 %) und Cyclisierungsschritt (Route A: 99 % und Route B: 77 %) zurückzuführen. Des Weiteren konnte eine Optimierung der Stufen noch nicht durchgeführt werden. Beide Syntheserouten ergänzen sich somit sehr gut und sind als gleichwertig anzusehen. Schema 4.58 zeigt einen Überblick und Vergleich der beiden Reaktionswege.



Schema 4.58 Vergleich der Syntheserouten A und B

4.7 Vergleich der Segmentsynthesen

Die in Kapitel 4 entwickelte C-Segmentsynthese von Bryostatin 3 ausgehend von Methyl- α , D -mannopyranosid soll hier mit bereits publizierten Arbeiten verglichen werden. Die wohl effizientesten und am besten vergleichbaren C-Fragmentsynthesen stammen aus den Arbeitsgruppen um Nishiyama/Yamamura^{138c} (Totalsynthese von Bryostatin 3) und Hale.³⁰⁶ Daneben soll die im Arbeitskreis von Professor H. M. R. Hoffmann entwickelte und noch nicht veröffentlichte *de novo*-Synthese basierend auf dem Oxabicyclenkonzept (Kapitel 3.2.1) in die Bewertung einbezogen werden.³⁰⁷ Tabelle 4.23 zeigt einen Vergleich der Synthesen unter Angabe der Gesamtstufenzahl, der maximalen linearen Stufenzahl, der Gesamtausbeute, der durchschnittlichen Ausbeute pro Stufe, der zur Generierung der Stereoelemente verwendeten Methode und der dabei erzielten Selektivitäten.

Tabelle 4.23 Vergleich unterschiedlicher C-Fragmentsynthesen

Vergleichskriterium	Nishiyama/ Yamamura	Hale	Hoffmann de novo-Ansatz	Hoffmann chiral pool
Südhälfte von	Bryostatin 3	Bryostatin 1/7	Bryostatin 1	Bryostatin 3
Gesamtstufenzahl	35	24	24 (21 ^a)	24 ^b
lineare Stufen	25	20	24 (21 ^a)	24
Ausbeute (%)	3.7	4.2	4.5 (9.3 ^a)	7.2
Ausbeute pro Stufe	88	85	88 (90 ^a)	90
C20	Sharpless AD 90	Luche-Redukt. 99	asym. [4+3] >76	chiral pool >99
C22	Li-Organyladdition 50	---	---	chiral pool >99
C23	chiral pool >99	Sharpless AE >99	asym. [4+3]/HB >76	chiral pool >99
C25/26	DB-Hydrierung >99	Sharpless AD 94	Sharpless AD 46	Sharpless AD 76 (82 ^c)
exo-C21/C34-DB	Hydroaluminierung >99	Eliminierung >99	HWE >99	HWE >99

^a Die Werte in Klammern beziehen sich auf die Synthese des C-Fragments ausgehend vom Oxabicyclus (+)-**24**, der in drei Stufen (45 % Ausbeute) aus 1,1-Dimethoxyaceton zugänglich ist. ^b Die Synthese des BT-Sulfons **175** (Strategie A) wurde für die Bewertung zugrunde gelegt. ^c Der Diastereomerenüberschuss von 82 % wurde am offenkettigen C-Segmentvorläufer (*R,R*:*S,S* \approx 10:1) erhalten. DB = Doppelbindung; HB = Hydroborierung.

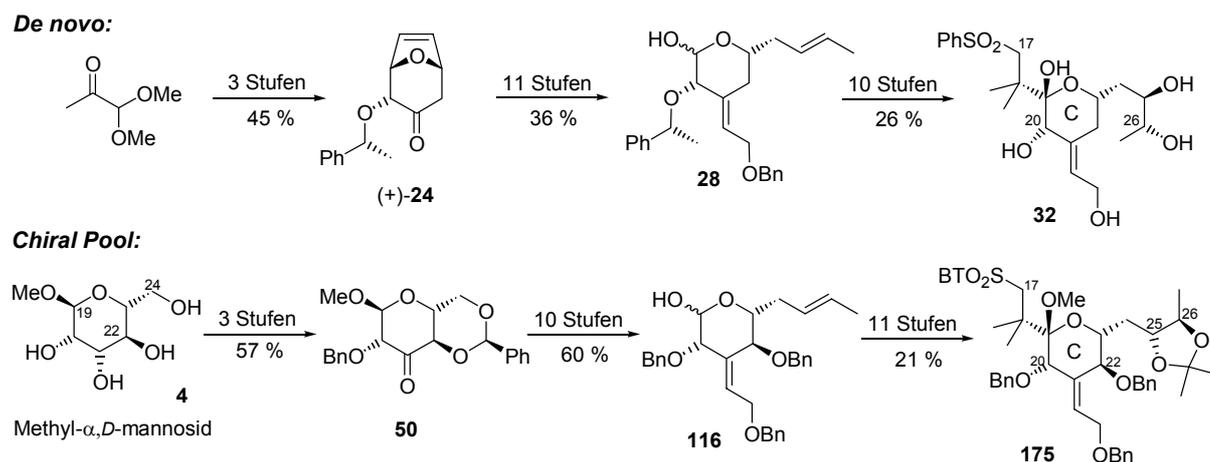
Bei alle Synthesen wurden durchgehend gute Ausbeuten von 85-90 % pro Stufe erzielt, wobei die längsten Synthesen im Bereich von 20 bis 25 linearen Stufen liegen. Die Gesamtstufenzahl von 24 ist vor dem Hintergrund dieses komplexen hochgradig funktionalisierten

³⁰⁶ Hale, K. J.; Frigerio, M.; Manaviazar, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 503.

³⁰⁷ Kurz vor Fertigstellung dieser Promotionsarbeit wurde eine weitere sehr effiziente C-Ring-Synthese veröffentlicht: Voight, E. A.; Roethle, P. A.; Burke, S. D. *J. Org. Chem.* **2004**, ASAP.

Grundgerüsts beachtlich. Lediglich Nishiyama und Yamamura benötigten deutlich mehr Syntheseschritte (35 Stufen). Die Gesamtausbeuten liegen in der Größenordnung von 3.7 % bis 7.2 % (Hoffmann: chiral pool) und auch der stereoselektive Aufbau der C20-C26 Stereozentren wurde von allen Arbeitsgruppen überwiegend elegant gelöst.

Für einen direkten Vergleich bieten sich insbesondere die im Arbeitskreis von Professor Hoffmann entwickelten, komplementären Synthesen an, da sie sich in Reaktionssequenzen teilweise ähneln. Im folgenden Schema werden beide Synthesen gegenübergestellt:



Schema 4.59 Vergleich der Synthesen von Hoffmann et al. (*de novo* vs. *chiral pool*)

Aus dem direkten Vergleich ist ersichtlich, dass für die Darstellung der C-Fragmente **32** und **175** bzw. für die Herstellung vergleichbarer Schlüsselintermediate eine annähernd gleiche Stufenzahl erforderlich ist. Im Unterschied zur *de novo* Strategie erlaubt die Verwendung von Methyl- α ,D-mannopyranosid den Aufbau des Lactol-Schlüsselbausteins (s. Schema 4.59: **28** und **116**) mit einer besseren Ausbeute und erweist sich als wohlfeiles Startmaterial (100g \cong 61 Euro, d. h. 20 Cent pro 1g Stereozentrum) aus ökonomischer Sicht als vorteilhaft. Des weiteren eignet sich diese Strategie zur Durchführung der Synthese im großen Maßstab, während beim *de novo* Ansatz die Reaktionsführung der ersten Stufen zur Generierung des oxabicyclischen Ketons recht aufwendig ist. Als nachteilig wirken sich beim Einsatz von Kohlenhydraten die Differenzierung der Hydroxyfunktionen des Startmaterials sowie unumgängliche Schutzgruppenmanipulationen aus. Sie führen zu einer Erhöhung der Stufenzahl und wiegen meist den Vorteil der eingekauften Stereozentren auf.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die im Rahmen der vorliegenden Dissertation entwickelte Herstellung des C-Segments ausgehend vom *chiralen pool* eine effiziente und konkurrenzfähige Alternative zu Literatursynthesen und der im Arbeitskreis erarbeiteten *de novo* Synthese darstellt. Nach Differenzierung der Hydroxyfunktionen von **32** und Aufbau des Butenolids in **175** sollte die Verknüpfung dieser Südhälften mit der Nordhälfte **21** (Schema 3.3) und damit die Synthese von Bryostatin 1 und 3 in Zukunft möglich sein. Die hier vorgestellten Synthesen eignen sich jedoch nicht für die Bereitstellung notwendiger Substanzmengen für die Durchführung umfangreicher Bioaktivitäts- oder klinischer Studien.

Dies ist bisher nur durch „in-sea“ Aquakultur-Systeme³⁰⁸ der marinen Bryozoen (*Bugula neritina*) oder durch Synthese von Bryostatin-Analoga (Bryologa)³⁰⁹ möglich.

4.8 Verknüpfung des B- und C-Fragments durch modifizierte Julia-Olefinierung

Die klassische Julia-Olefinierung wurde vor mehr als dreißig Jahren von Marc Julia und Jean-Marc Paris beschrieben.³¹⁰ Bei dieser Reaktion wird die reduktive Eliminierung eines β -Acyloxysulfons als alkenbildenden Schritt genutzt. Die Methode wurde später durch Lythgoe und Kocienski verbessert³¹¹ und fand bei einer Vielzahl von Naturstoffsynthesen zum *E*-selektiven Aufbau von Doppelbindungen Anwendung.³¹² Die Julia-Olefinierung diente in den bisher publizierten Totalsynthesen von Bryostatin als Methode der Wahl für den erfolgreichen Aufbau des nicht-konjugierten und sterisch anspruchsvollen C16/C17-*trans*-Olefins.³¹³ Die Bildung eines Alkens mit Hilfe der klassischen Julia-Reaktion ist jedoch mit einem erheblichen Aufwand verbunden, da in der Regel vier individuelle synthetische Operationen notwendig sind: Die Deprotonierung des Sulfons, Addition des Metallats an den Aldehyd, Acylierung des entstandenen β -Alkoxy-sulfons und reduktive Eliminierung des β -Acyloxysulfons zum Olefin unter SET-Bedingungen. Seit ihrer Entdeckung durch Sylvestre Julia *et al.*³¹⁴ wird in neuerer Zeit daher eine einfachere Variante der klassischen Julia, die *one-pot* oder *modifizierte* Julia Reaktion, zur Verknüpfung fortgeschrittener synthetischer Intermediate verwendet.³¹⁵

³⁰⁸ Mendola, D. *Biomolecular Engineering* **2003**, *20*, 441 (Eine erfolgreiche Aquakultureinheit liefert ca. 100-200g Bryostatin und kostet \$ 700000).

³⁰⁹ a) Überblick: Wender, P. A.; Hinkle, K. W.; Koehler, M. F. T.; Lippa, B. *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 388. b) Neuere Arbeiten: Wender, P. A.; Mayweg, A. V. W.; VanDeusen, C. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 277. Wender, P. A.; Baryza, J. L.; Bennett, C. E.; Bi, F. C.; Brenner, S. E.; Clarke, M. O.; Horan, J. C.; Kan, C.; Lacote, E.; Lippa, B.; Nell, P. G.; Turner, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13648. Wender, P. A.; Koehler, M. F. T.; Sendzik, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4549.

³¹⁰ Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833.

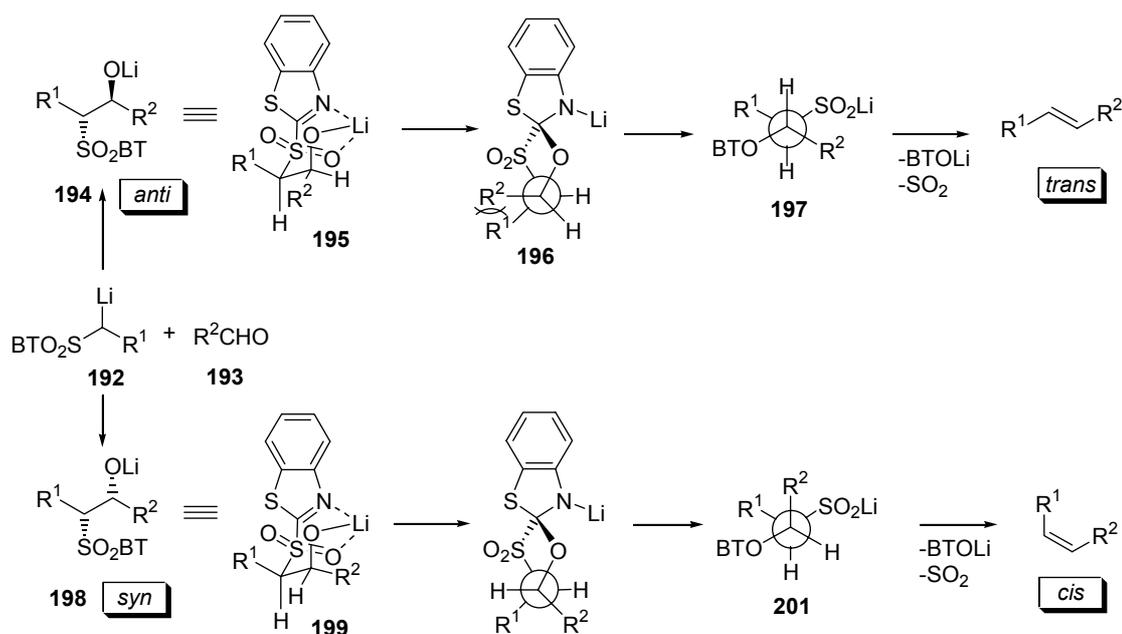
³¹¹ a) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 829. b) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Roberts, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 834. c) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Waterhouse, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1045. d) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1290.

³¹² Dumeunier, R.; Markó, I. E. in *Modern Carbonyl Olefination*; Takeda, T., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**, Kap. 3.

³¹³ Bei der Julia-Kupplung mit einem B-Ring-Aldehyd ergaben sich jedoch auch Schwierigkeiten: Hale, K. J.; Frigerio, M.; Manaviazar, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 503.

³¹⁴ Bandin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 856. b) Bandin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 336.

³¹⁵ Übersicht zur modifizierten Julia-Reaktion mit zahlreichen Beispielen aus der Naturstoffsynthese: Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563.



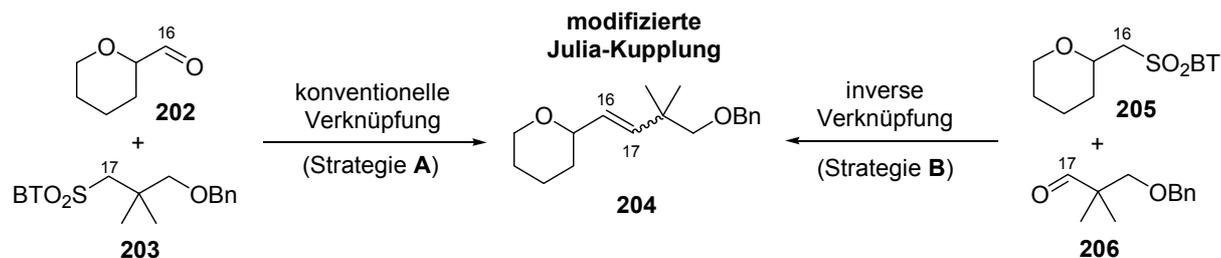
Schema 4.60 Vermuteter Mechanismus der one-pot Julia-Reaktion³¹⁴

Durch den Austausch des Phenylsubstituenten am Sulfon gegen einen stickstoffhaltigen Arylrest eröffnet sich ein neuer mechanistischer Reaktionsweg, der im Folgenden anhand des Benzothiazolysulfons (BT-Sulfon) in Schema 4.60 erläutert werden soll. Nach Generierung des α -Sulfonylanions **192** entscheidet die Stereokontrolle im nukleophilen Additionsschritt und daraus resultierend das *anti/syn*-Verhältnis der intermediären β -Alkoxysulfone **194** und **198** über das *E/Z*-Verhältnis der olefinischen Produkte. Die Triebkraft der Reaktion liegt in der Bildung des stabilisierten Benzothiazolations und Schwefeldioxid. Eingehende Untersuchungen dieser Methodik in der Naturstoffsynthese zeigten eine starke Abhängigkeit des stereochemischen Ergebnisses der Kupplung von der eingesetzten Base bzw. des α -Sulfonyl-Gegenions³¹⁶ und vom Lösungsmittel.³¹⁷ Daher wurde bei ersten Modellstudien zur Verknüpfung eines B-Ring-Aldehydes **202** mit einem einfachen C-Sulfonderivat **203** (*konventionelle* Verknüpfungsstrategie, Schema 4.61) von A. Vakalopoulos sowohl die Base als auch das Solvens variiert. Bei der Spaltung einer C=C-Doppelbindung durch Retro-Julia Reaktion ergeben sich zwei Fragmente, von denen jedes als Aldehydkomponente oder als Sulfonderivat ausgewählt werden kann. In Zusammenarbeit mit R. Smits sollte deswegen die komplementäre, *inverse* Strategie B (Schema 4.61, B-Ring-Sulfon **205** mit C-Ringaldehyd **206**) erwogen werden.³¹⁸ Die Ergebnisse zu beiden Verknüpfungsstrategien anhand einfach zugänglicher Modellverbindungen sind in der folgenden Tabelle 4.24 dargestellt.

³¹⁶ Kocienski und Mitarbeiter setzten diese neuartige Methode als erste Arbeitsgruppe in der Naturstoffsynthese zum Aufbau des Triensegments des Immunsuppressors Rapamycin ein und untersuchten den Baseneffekt: Bellingham, R.; Jarowicki, K.; Kocienski, P.; Martin, V. *Synthesis* **1996**, 285.

³¹⁷ Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10327.

³¹⁸ Die Synthese des Pyransulfons **205** gelang in zwei Stufen ausgehend von (Tetrahydropyran-2-yl)-methanol durch Mitsunobu-Reaktion und oben beschriebene (Kap. 4.4.5) molybdatkatalysierte Oxidation des intermediären Sulfids: a) BTSH, PPh₃, DIAD, THF, 0°C → RT, 95 %; b) (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, H₂O₂, EtOH, 86 %. Die Darstellung des Aldehyds **206** erfolgte ausgehend von 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol nach literaturbekannt Methoden: a) BnCl, *tert.*-BuOK, Dioxan, Rückfluss, 80 %; b) SO₃·Py, DMSO, Et₃N, DCM, 0°C, 86%.



Schema 4.61 Komplementäre Verknüpfungsstrategien

Während bei der konventionellen Kupplungsstrategie der Aldehyd **202** zu einer Lösung des metallierten Sulfons **203** gegeben wurde, musste für die inverse Variante die *Barbier*-Methode (Zugabe der Base zu einer Mischung aus Aldehyd **206** und Sulfon **205**) angewendet werden, da anderenfalls die Zersetzung des Aldehyds beobachtet wurde. Letztere Variante führte in allen untersuchten Fällen zu vergleichbaren oder sogar besseren *E/Z*-Selektivitäten als bei der prämetallierten konventionellen Methode. Des weiteren zeigte sich, dass die Ergebnisse im polaren Lösungsmittel DMF stets schlechter waren als bei Einsatz von THF (vgl. Einträge 3/4, 7/8 und 9/10). Das beste Resultat (*E:Z*=9:1) wurde für beide Strategien unter Verwendung einer Kombination aus NaHMDS als Base und THF als Lösemittel erzielt (Einträge 9 und 10).

Tabelle 4.24 Erste Modellstudien zur modifizierten Julia-Olefinierung (vgl. Schema 4.61)

Eintrag #	Base	Solvens	Bedingungen	Strategie ^c	Ausbeute (%)	Selektivität (<i>E:Z</i>)
1	KHMDS	THF	-78°C (1h) → RT (2h)	A	50	1.0 : 1.0 ^a
2	KHMDS	DMF	-60°C (1h) → RT (2h)	A	61	1.0 : 1.0 ^a
3	LiHMDS	THF	-78°C (1h) → RT (2h)	A	77	5.3 : 1.0 ^a
4	LiHMDS	THF	-78°C → RT (2h)	B	57	7.5 : 1.0 ^b
5	LiHMDS	DMF	-60°C (1h) → RT (2h)	A	68	2.5 : 1.0 ^a
6	NaHMDS	DME	-50°C → RT (2h)	B	49	6.0 : 1.0 ^b
7	NaHMDS	THF	-78°C (1h) → RT (2h)	A	85	9.0 : 1.0^a
8	NaHMDS	THF	-78°C → RT (1h)	B	76	9.0 : 1.0
9	NaHMDS	DMF	-60°C (1h) → RT (2h)	A	62	2.2 : 1.0 ^a
10	NaHMDS	DMF	-60°C → RT (1h)	B	64	5.7 : 1.0

^a Das Experiment wurde von A. Vakalopoulos durchgeführt.

^b Das Experiment wurde von R. Smits durchgeführt.

^c Strategie A entspricht der *konventionellen* und Strategie B der *inversen* Verknüpfung.

1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl sulfone (PT-Sulfone) wurden von Kocienski *et al.* eingeführt³¹⁹ und besitzen gegenüber den BT-Sulfonen bzw. der klassischen Julia-Reaktion den Vorteil, unabhängig von sterischen Einflüssen, ein sehr hohes Maß an *trans*-Selektivität zu induzieren. Kupplungsversuche mit den zu **203** und **205** korrespondierenden PT-Sulfonen führten sowohl

³¹⁹ Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26.

über die konventionelle als auch über die inverse Variante zu keiner Olefinbildung. Weitere Studien zu der modifizierten Julia-Reaktion beschränkten sich daher auf den Einsatz von BT-Sulfonen.

Im Zuge weiterführender Untersuchungen zur modifizierten Julia-Olefinierung wurden zunächst B-Ringmodellssysteme **207** und **209** größerer Komplexität zur Reaktion gebracht (Tabelle 4.25 und Schema 4.62). *D*-Galactose diente als wohlfeiles Startmaterial für die Synthese des Aldehyds **207** und des Sulfons **210**.³²⁰

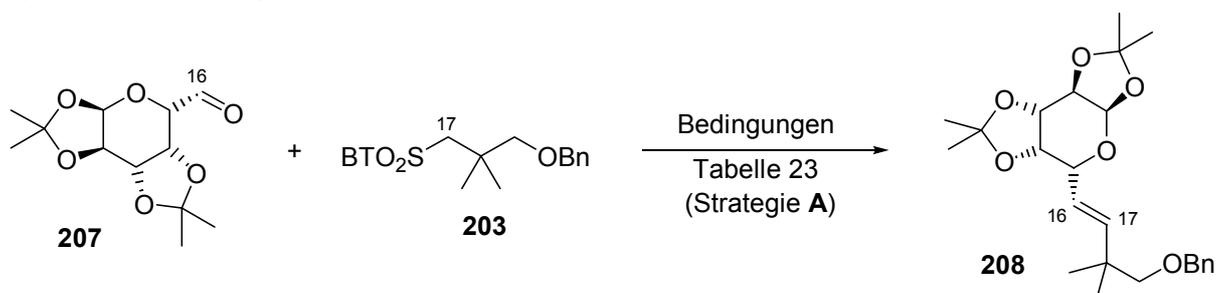
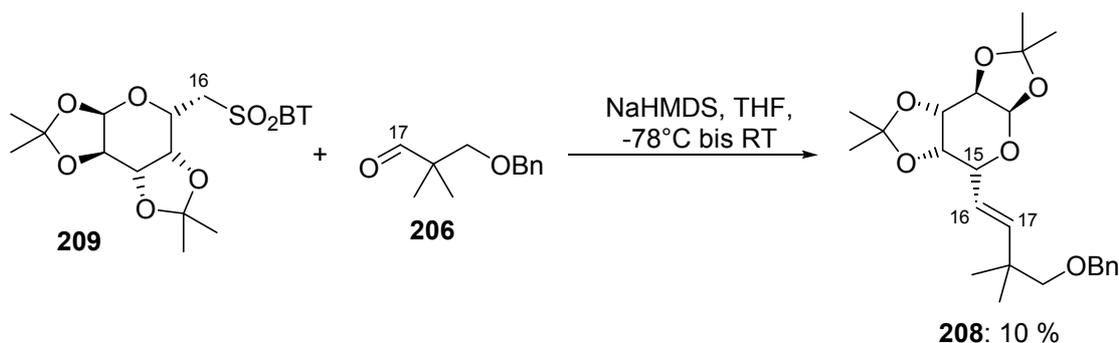


Tabelle 4.25 Weitere Modellstudien zur modifizierten Julia-Olefinierung

Eintrag #	Base	Solvens	Bedingungen	Ausbeute 208 (%)	Selektivität (<i>E:Z</i>)
1	NaHMDS	THF	-78°C (1h) → RT (2h)	67	21 : 1.0
2	NaHMDS	DME	-50°C (1h) → RT (2h)	65	1.9 : 1.0

Mit der bewährten NaHMDS/THF-Kombination führte die Julia-Kupplung über die herkömmliche Strategie aufgrund des höheren Substitutionsgrades am Pyranring zu einer exzellenten Stereoselektivität von *E:Z*=21:1 (Eintrag 1, Tabelle 4.25). Im Gegensatz dazu wurde bei der Reaktion über die komplementäre inverse Strategie unter Barbier-Bedingungen nach Erwärmen der Reaktionsmischung innerhalb von 1 h auf Raumtemperatur größtenteils Zersetzung des BT-Galactosesulfons **209** beobachtet (Schema 4.62).³²¹ Das gewünschte Produkt **208** konnte lediglich in 10 % Ausbeute erhalten werden.



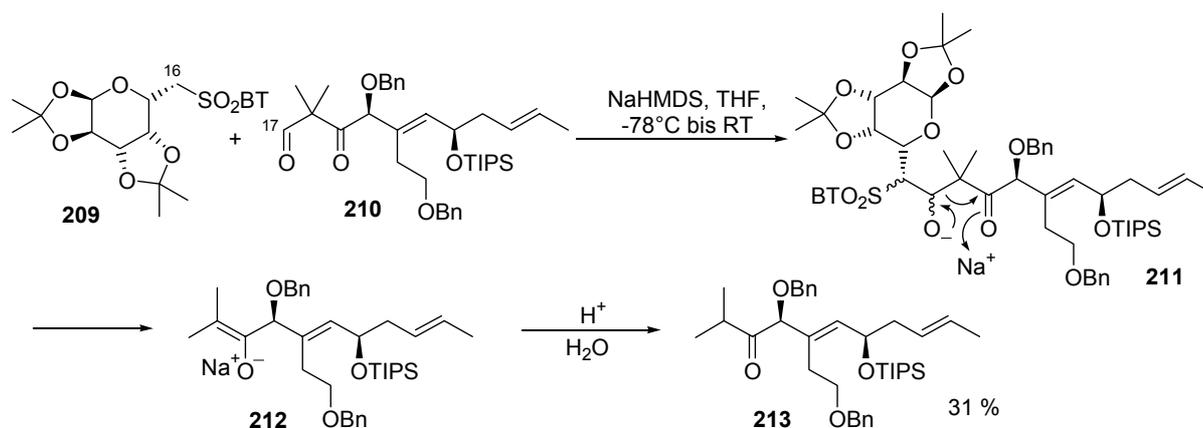
Schema 4.62 Inverse Kupplung durch modifizierte Julia-Reaktion

³²⁰ Galactosealdehyd **207** wurde in zwei Stufen ausgehend von *D*-Galactose synthetisiert: a) I₂, Aceton (Kartha, K. P. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3415); b) DMP, DCM, 0°C bis RT, 88 % (Monenschein, H.; Draeger, G.; Jung, A.; Kirschning, A. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2270). Die Synthese des Sulfons **210** erfolgte in drei Stufen: a) I₂, Aceton; b) BTSH, DIAD, PPh₃, THF, 82 %; c) (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, H₂O₂, EtOH, 89 %.

³²¹ Die gleiche Reaktion in DMF führte zur vollständigen Zersetzung des BT-Galactosesulfons.

Unter Verwendung des identischen Substrats und der gleichen Bedingungen wurde von R. Smits bei langsameren Erwärmen der Reaktionsmischung das Produkt **208** im Gemisch mit seinem C15-Epimer isoliert.²⁰⁷ Es ist daher zu vermuten, dass nach Metallierung des Sulfons in α -Stellung die Öffnung des Pyrans durch Eliminierung des β -Ringsauerstoffs induziert wurde, die vorwiegend zur Zersetzung³²² des Startmaterials führte. Die Reversibilität der Ringöffnung erklärt die Bildung des C15 epimeren Nebenproduktes.

In einer weiteren Modellstudie wurde das Galactosesulfon **209** als Kupplungspartner für den 1,3-Ketoaldehyd **210** eingesetzt. Schema 4.63 zeigt die Bildung des Isopropylketons **213** unter den optimierten Bedingungen in 31 % Ausbeute. Dieses Ergebnis ist durch eine Fragmentierung des Julia-Adduktes **211** zu erklären.

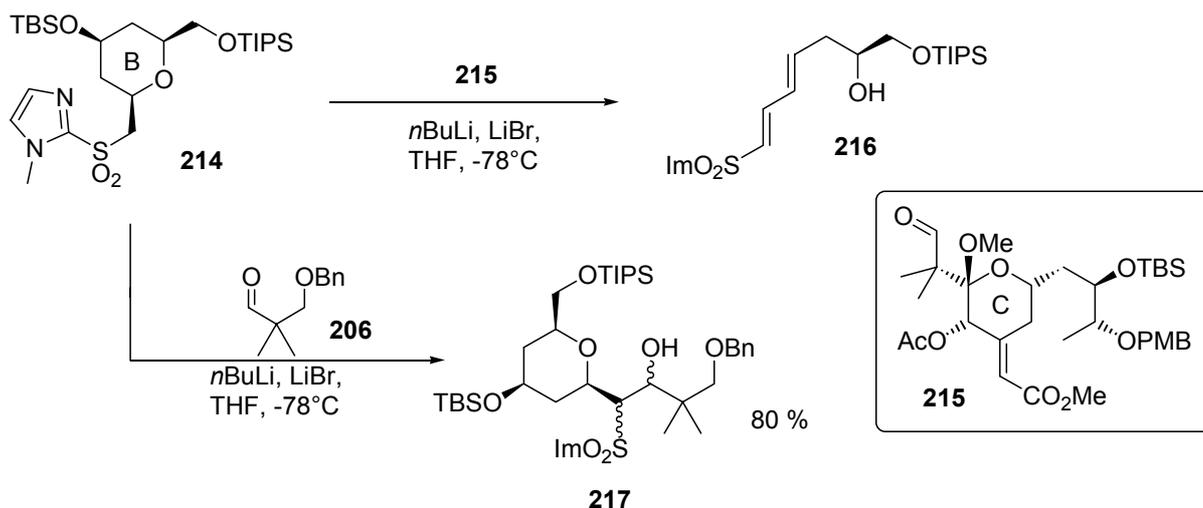


Schema 4.63 Fragmentierung des Ketoaldehyds **210** zum Isopropylketon **213**

Die Öffnung des B-Pyranringsulfons **214** und eine dadurch bedingte Fragmentierung wurde auch von Evans *et al.* bei der klassischen C16/C17-Julia-Kupplung im Rahmen ihrer Totalsynthese von Bryostatin 2 beobachtet (Schema 4.64).³²³ Bei der Umsetzung von **214** mit dem vollständig funktionalisierten C-Ring-Aldehyd **215** wurde anstatt des erwarteten β -Hydroxysulfons das Dien **216** isoliert, das durch doppelte Eliminierung entstand. Die fehlende Reaktivität des Aldehyds **215** wurde auf die extreme sterische Überfrachtung rund um die C17-Carbonylgruppe zurückgeführt, da zuvor die analoge Reaktion mit dem einfachen Modellaldehyd **206** mit einer Ausbeute von 80 % das erwartete Additionsprodukt **217** lieferte.

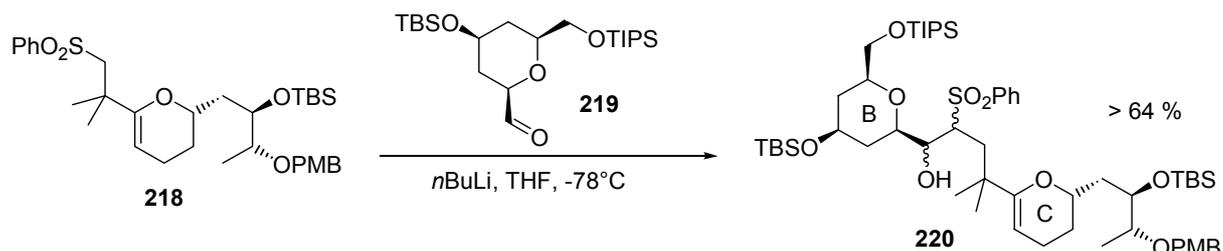
³²²Die Zersetzung des Materials könnte des weiteren auf eine basenbedingte Isopropylidenacetalspaltung zurückzuführen sein.

³²³ Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540.



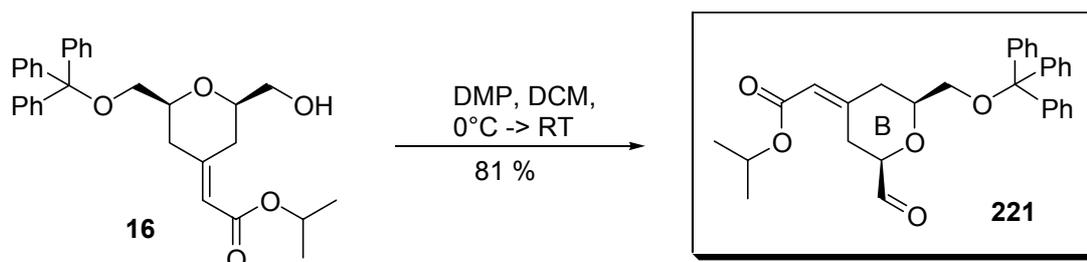
Schema 4.64 Resultate der klassische Julia-Olefinierung im Rahmen der Totalsynthese von Bryostatın 2 nach Evans et al.

Durch Umstellung der Reaktionssequenz und Einsatz des C-Ring-Phenylsulfons **218** in Kombination mit dem sterisch weniger gehinderten B-Aldehyd **219** wurde die Verknüpfung der Segmente erreicht (Schema 4.65).



Schema 4.65 Erfolgreiche Verknüpfung des B- und C-Fragments nach Evans et al.

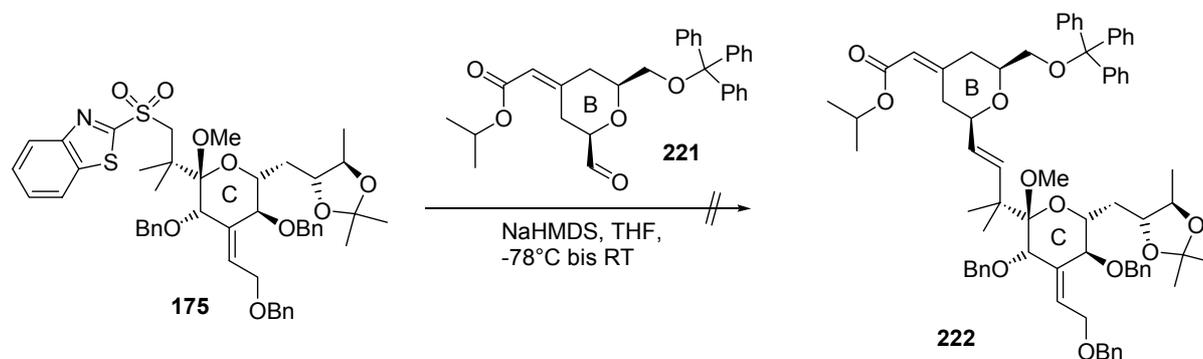
Für die Kupplung der in Kapitel 4.4 und 4.5 synthetisierten C-Ring-Sulfone **175** und **191** mit einem B-Ring-Pendant wurde das Zwischenprodukt **16**¹³⁴ in den korrespondierenden Aldehyd **221** überführt (Schema 4.66). Zur Darstellung des Aldehyds erwies sich die Dess-Martin Oxidation mit 81 % Ausbeute als gute Methode. TPAP/NMO hingegen induzierte die Eliminierung der Alkoholfunktion und unter Verwendung von Bis(acetoxy)iodosobenzol/TEMPO³²⁴ wurde kein Reaktionsumsatz beobachtet.



Schema 4.66 Darstellung des B-Ring-Aldehyds **221**

³²⁴ De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974.

Nach Synthese der Edukte und Durchführung der Modellstudien sollte nun die Kupplung des B- und C-Fragments in Angriff genommen werden (Schema 4.67). Daher wurde das komplexe C-Ring-Benzothiazolylsulfon **175** nach einer Deprotonierungszeit von 10 min durch NaHMDS in THF mit dem B-Ring-Aldehyd **221** bei -78°C umgesetzt. Nach langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur wurde jedoch schließlich die Zersetzung des B-Segments **221** beobachtet.



Schema 4.67 Erfolgreiche Verknüpfung des B-Ring-Aldehyds mit dem C-Ring-BT-Sulfon

Ein Grund für das Versagen der modifizierten Julia-Kupplung an diesem System könnte der sterische Anspruch von NaHMDS sowie die unzureichende Basenstärke des TMS-substituierten Amides sein. Bei der Totalsynthese von Bryostatin **7** durch Masamune *et al.* erforderte die Feinabstimmung der Basenstärke eine erhebliche Optimierungsarbeit.^{138a} Während LDA und Et_2NLi nur zu einer ungenügenden Deprotonierung führten, resultierte die Verwendung von *tert.*-BuLi bzw. *n*BuLi in der Bildung von Arylanionen. Phenyllithium erwies sich schließlich als Base der Wahl, weshalb nach reduktiver Eliminierung des intermediären α -Benzoyloxysulfons das C16/C17-*trans*-Alken in guter Stereokontrolle (*E/Z* = 6.2:1) und einer Ausbeute von 60 % erreicht wurde.

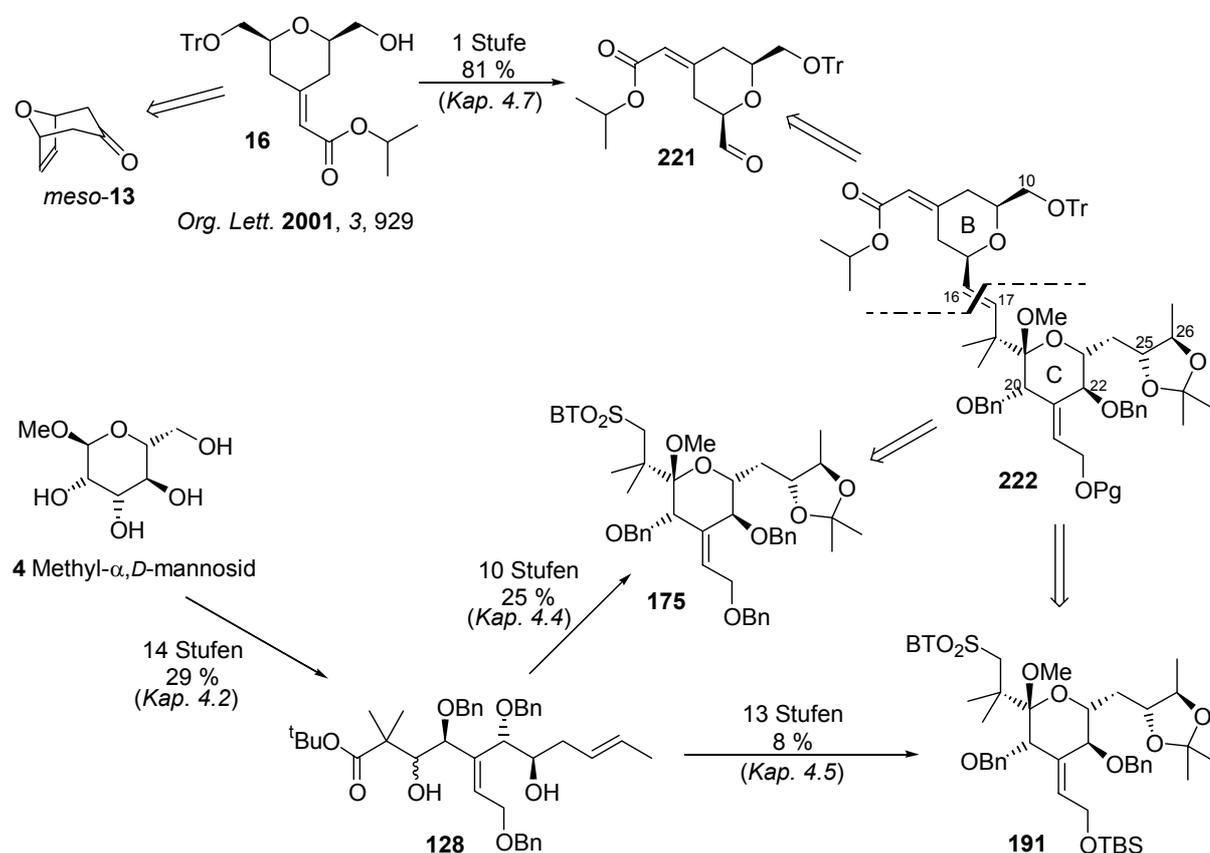
Im Hinblick auf die zukünftige C16/C17-Doppelbindungsknüpfung müssen daher viele Variablen berücksichtigt werden. Neben der Anpassung der Basengröße und -stärke kann ein erneutes Testen der übrigen Reaktionsparameter erforderlich sein. In diesem Zusammenhang könnten sich die oben genannten fortgeschrittenen Modellsysteme als nützlich erweisen. Weitere Versuche zur modifizierten Juliakupplung der B- und C-Fragmente wurden aus Zeitgründen nicht unternommen.

Zusammenfassend lässt sich daher sagen, dass sich die modifizierte Julia-Reaktion anhand von Modellstudien als eine effiziente und konkurrenzfähige Alternative zur Julia-Lythgoe-Olefinierung erwiesen hat. Dabei stellte sich die konventionelle Verknüpfungsstrategie, d. h. die Kupplung eines C-Ring-Sulfons mit einem B-Ring-Aldehyd, unter den optimierten Reaktionsbedingungen (NaHMDS, THF, -78°C bis RT) als Strategie der Wahl heraus. Die alternative „inverse“ Verknüpfung der Fragmente führte an einem weiter fortgeschrittenen System zu niedrigen Ausbeuten bedingt durch eine β -Sauerstoff-induzierte Öffnung des Pyranrings und anschließende Fragmentierung. Die komplexen C-Fragmentsulfone **175** und **191** konnten jedoch nicht zur Reaktion gebracht werden, was vermutlich auf die sterische Hinderung des Sulfons und der Amid-Base wie auch die ungenügende Basizität von NaHMDS zurückzuführen ist.

5. Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine effiziente enantioselective Synthese des C-Ring-Segments von Bryostatin 3 entwickelt. Ausgehend von Methyl- α , D -mannopyranosid und unter Entwicklung einer geeigneten Schutzgruppenstrategie konnten die vollständig differenzierten Südhälften **175** und **191** generiert werden, die adäquate Funktionalitäten für eine Julia-Kupplung mit A-B-Ring-Fragmenten aufweisen. Die hier vorgestellte Synthesestrategie zur Darstellung der C-Ring-Segmente basierend auf dem chiralen Pool erwies sich gegenüber der im Arbeitskreis zuvor entwickelten *de novo* Strategie und vergleichbaren Literatursynthesen als konkurrenzfähig und aus ökonomischer Hinsicht als vorteilhaft. Eine Zusammenfassung der synthetischen Beiträge zu Totalsynthese von Bryostatin 3 ist in Schema 5.1 dargestellt.

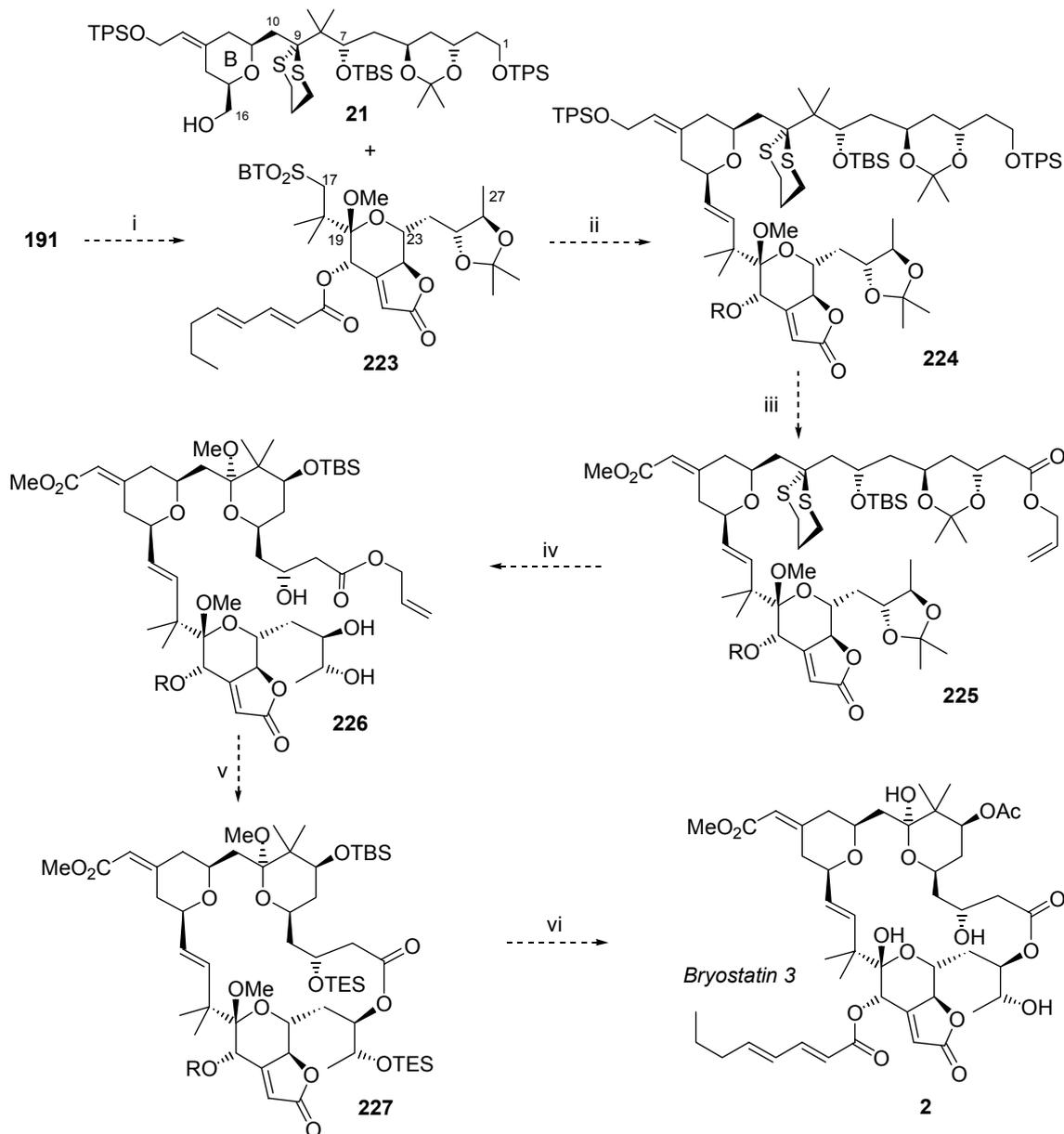


Schema 5.1 Zusammenfassung der eigenen Synthesebeiträge

Das C-Fragment von Bryostatin 3 enthält alle für die biologische Aktivität essentiellen Gruppen und ist damit der Schlüssel zur antineoplastischen Aktivität. Die Produkte der hier vorgestellten Synthese **175** und **191** qualifizieren sich vor diesem Hintergrund als Kandidaten für ein gezieltes biologisches Screening.

5.2 Ausblick

Nach erfolgreicher Synthese der vollständig differenzierten Südhälfte („Erkennungsdomäne“) von Bryostatin **3** sind die verbleibenden Hürden auf dem Weg zur Totalsynthese des Naturstoffs gekennzeichnet durch das schrittweise Zusammenfügen der A-, B- und C-Ring-Fragmente („endgame“). Es beinhaltet die Kupplung der beiden Hälften **223** und **21** sowie die in Schema 5.2 gezeigten Folgestufen zur Fertigstellung des Naturstoffs.



Bedingungen: i) 1. H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, EtOAc ; 2. TBAF, THF; 3. TPAP, NMO, 4Å MS, DCM; 4. (*E,E*)-2,4-Octadiensäure, 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et_3N , DMAP, Toluol; ii) 1. Oxidation von **21** zum Aldehyd; 2. **223**, PhLi , THF; Aldehyd; iii) 1. 2 eq TBAF, THF; 2. MnO_2 , THF; $\text{MeOH}/\text{NaCN}/\text{AcOH}$; 3. $(\text{COCl})_2$, Me_2SO , DCM; Et_3N ; 4. NaClO_2 , $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHMe}$, NaH_2PO_4 , $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$; 5. $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$, NaHCO_3 , DMF; iv) 1. $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$, CaCO_3 , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; 2. CSA, $\text{HC}(\text{OMe})_3$, MeOH ; v) 1. TESCl, Et_3N , DMF; 2. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Morpholin, THF; 3. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et_3N , Toluol; DMAP, Toluol; vi) 1. 30% HF, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$; 2. TFA, DCM/ H_2O ; 3. TESCl, DMAP, DCM; 4. Ac_2O , Py; 5. 30% HF, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$.

Schema 5.2 „Endgame“ der geplanten Totalsynthese von Bryostatin **3**

Die geplante Synthesestrategie sieht nach Hydrierung der Benzylgruppen und Desilylierung des C-Ring-Fragments **191** eine Funktionalisierung des intermediären Triols durch TPAP-vermittelte Oxidation vor. In Anlehnung an die Arbeiten von Nishiyama und Yamamura *et al.* könnte so das an den C-Ring annellierte Butenolid in Gegenwart der C20 Hydroxyfunktion aufgebaut werden.^{138c} Dies würde nach erfolgter Einführung der Octadienesterseitenkette die Verknüpfung der Südhälfte **223** mit der nördlichen Hemisphäre **21** über eine „one-pot“ Julia-Reaktion ermöglichen. Im Anschluss könnte die Entschützung der zwei TPS-Gruppen sowie die selektive Oxidation des Allylalkohols zum Methylester (MnO₂-HCN-MeOH)³²⁵ nach Masamune durchgeführt werden.^{138a} Die sequenzielle Oxidation zum Aldehyd und zur Carbonsäure nach Kraus³²⁶ liefert nach Schützung den Allylester **225**. In zwei weiteren Stufen würde der geschützte A-Ring generiert und die C25/C26-Dioleinheit freigelegt werden. Wiederum in Anlehnung an die literaturbekannte Totalsynthese von Bryostatin 3 wäre daraufhin die Maskierung der Hydroxyfunktionen an C3 und C26 und der anschließende Ringschluss über eine Yamaguchi-Veresterung zum 20-gliedrigen Makrolacton **227** möglich. Nach Entschützung der Silylgruppen sowie der Methylketale würde die Acylierung an C7 zum gewünschten Naturstoff Bryostatin 3 führen.

³²⁵ Corey, E. J.; Gilman, N. W.; Ganem, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5616.

³²⁶ a) Kraus, G. A.; Taschner, M. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175. b) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Côte, B.; Coleman, J. P. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2954.

II. Experimenteller Teil

6.1 Vorbemerkungen

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten WP-200 SY, AM-400 und AM-500 der Firma Bruker gemessen. Als innerer Standard diente, soweit nicht anders angegeben, Tetramethylsilan (TMS). Das Lösungsmittel war, sofern nicht anders erwähnt, Deuteriochloroform (CDCl₃). Die chemische Verschiebung ist in ppm auf der δ-Skala angegeben. Die Kopplungskonstanten *J* sind in Hertz (Hz) aufgeführt. Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt gekennzeichnet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, qui = Quintett, sept = Septett, dd = Doppeldublett, dt = Doppeltriplett, m = Multipllett, br = breit.

¹³C-NMR-Spektren wurden mit den o.g. Geräten bei 50, 100 MHz mit TMS als innerem Standard gemessen. Als Lösungsmittel wurde, sofern nicht anders angegeben, CDCl₃ eingesetzt. Alle Spektren sind nach der APT- oder DEPT-Methode erstellt worden, wobei folgende Unterscheidungen gelten:

APT: - = primäre und tertiäre C, + = sekundäre und quartäre C-Atome

DEPT: 1° (= primäre), 2° (= sekundäre), 3° (= tertiäre), 4° (= quartäre) C-Atome

Infrarotspektren (IR) wurden mit dem Elektrophotometer 580 aufgenommen. Die Proben wurden entweder in CHCl₃ gelöst oder nach der Golden Gate ATR Methode pur verwendet. Die charakteristischen Banden sind in Wellenzahlen ν [cm⁻¹] angegeben, wobei deren Intensität und Form wie folgt abgekürzt sind:

s = stark, m = mittel, w = schwach, b = breit

Massenspektren (MS, MS-FAB, HR-MS) wurden mit den Geräten Finnigan MAT 312 oder Autospec von VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen. Die Messtemperatur ist jeweils angegeben. Es sind jeweils die *m/z*-Verhältnisse angegeben, wobei die Signalintensitäten in Prozent des Basispeaks angeführt sind.

Massenspektren (ESI) wurden mit dem Micromass LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in eine HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695).

Schmelzpunkte sind mit einer Büchi-Apparatur nach Dr. Tottoli gemessen worden und wurden nicht korrigiert.

Drehwerte [α] wurden mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 341 gemessen. Die verwendete Wellenlänge, die Temperatur, das Lösungsmittel und die Konzentrationen (in 10 mg/ml) der Messsubstanz sind angegeben.

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

Gaschromatogramme sind mit einem HP 6890-II der Firma Hewlett-Packard mit einer SE-54-Kapillarsäule (25 m, Firma Macherey-Nagel) und Flammenionisator gemessen worden, wobei Stickstoff als Trägergas diente.

Säulenchromatographie wurde unter Verwendung von Silicagel (Korngröße 40-60 μm, Porendurchmesser 60 Å) der Firma T. J. Barker bei leichtem Überdruck durchgeführt.

Analytische Dünnschichtchromatographie erfolgte auf silica-beschichteten Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma Merck. Als Anfärbereagenzien wurden Vanillin-, Cer-, DNPH- oder Kaliumpermanganatlösungen verwendet.

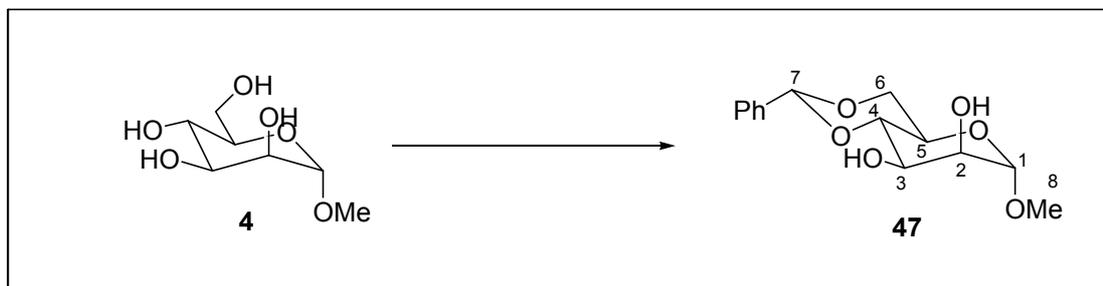
Lösungsmittel sind nur destilliert eingesetzt worden. Absolute Lösungsmittel sind nach wohlbekannten Vorschriften³²⁷ getrocknet über Molsieben, CaH₂ oder Na gelagert worden. THF wurde über Natrium/Benzophenon und Et₂O über Natrium in einer Stickstoffatmosphäre destilliert.

Reaktionen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt, sofern Abwesenheit von Wasser gewährleistet werden sollte. Bei allen Versuchen wurde mit einem Magnetrührer gerührt.

Atomlagen wurden willkürlich und nicht nach den IUPAC-Regeln entsprechend nummeriert, um die Zuordnung der Zentren nachvollziehbar zu gestalten.

³²⁷ Perrin, D.D., Armarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Ed., Pergamon Press Oxford, 1988.

Versuche zu Kapitel 4.2

Darstellung von Diol **47** aus Methyl- α ,*D*-mannopyranosid **4**:

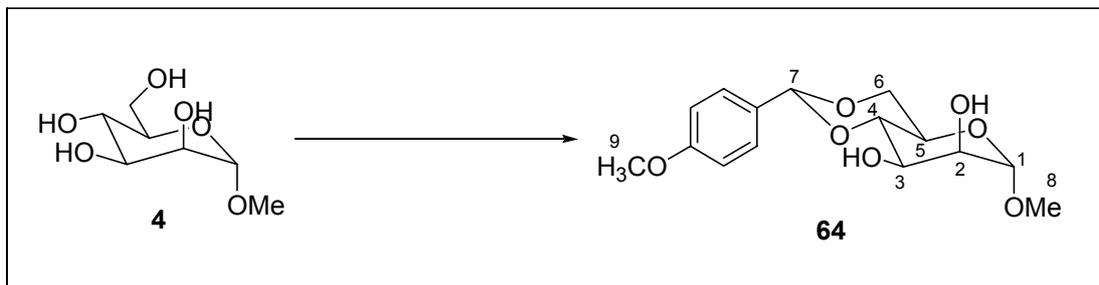
30 g Methyl- α ,*D*-mannopyranosid **4** (154 mmol) werden in 30 l trockenem DMF gelöst und mit 24.8 ml (165 mmol, 1.07 eq) Benzaldehyddimethylacetal und 21 ml (154 mmol, 1 eq) Tetrafluoroborsäure (54 % in Et₂O) versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend durch Zugabe von Triethylamin (22 ml, 1 eq) gestoppt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer (80°C Wasserbadtemperatur) entfernt, der resultierende zähflüssige Rückstand mit einer adäquaten Menge Silicagel versetzt und anschließend an der Vakuumpumpe getrocknet. Die säulenchromatographische Reinigung (PE:MTB 1:2 → 1:1 → MTB pur) ergibt einen farblosen Feststoff

Ausbeute: 40.7 g (144 mmol), 94 %, farbloser Feststoff
C₁₄H₁₈O₆ (282.29)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.51-7.47 (m, 2 H, o-Ph-*H*), 7.38-7.35 (m, 3 H, m,p-Ph-*H*), 5.54 (s, 1 H, *H*-7),
4.71 (d, ³*J* = 1.2 Hz, 1 H, *H*-1), 4.26 (dd, ³*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 3.8 Hz, 1 H, *H*-6a),
4.02 (dd, ³*J* = 9.5 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, 1 H, *H*-3), 3.97 (dd, ³*J* = 3.5 Hz, ³*J* = 1.2 Hz,
1 H, *H*-2), 3.90 (t, ³*J* = 9.1 Hz, 1 H, *H*-6b), 3.84-3.77 (m, 2 H, *H*-4, *H*-5), 3.37
(s, 3 H, *H*-8), 3.13 (bs, 1 H, *OH*), 2.87 (d, ³*J* = 16.8 Hz, 1 H, *OH*).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
137.20 (4°, Ph-*C*), 129.22 (3°, o-Ph-*C*), 128.30 (3°, m-Ph-*C*), 126.26 (3°, p-Ph-*C*),
102.23 (3°, *C*-7), 101.31 (3°, *C*-1), 78.86 (3°, *C*-4), 70.85 (3°, *C*-2), 68.79
(3°, *C*-3), 68.56 (2°, *C*-6), 62.94 (3°, *C*-5), 55.02 (1°, *C*-8)

IR (Kap.film) 3462 w, 3225 bs, 2903 m, 2829 w, 1659 w, 1453 m, 1374 m, 1338 w, 1311 w,
1286 w, 1262 w, 1217 w, 1197 w, 1155 w, 1136 m, 1097 s, 1069 s, 1028 s, 978
s, 913 m, 862 m, 839 w, 797 m, 748m, 695 s.

Darstellung von Diol **64** aus Methyl- α , D -mannopyranosid **4**:

In der oben für das Benzylidenacetal beschriebenen Weise werden 15 g Methyl- α - D -mannopyranosid **4** (77.25 mmol) mit 14.1 ml Anisaldehyddimethylacetal (82.66 mmol, 1.07 eq) und 10.5 ml Tetrafluoroborsäure (54 % in Et₂O, 77.25 mmol, 1 eq) in 1550 ml abs. DMF zur Reaktion gebracht.

Ausbeute: 17.85 g (57.3 mmol), 74 %, farbloser Feststoff
C₁₅H₂₀O₇ (312.32)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.41 (m, 2 H, Ph-*H*), 6.89 (m, 2 H, Ph-*H*), 5.51 (s, 1 H, *H*-7), 4.73 (d, ³*J* = 1.2 Hz, 1 H, *H*-1), 4.26 (dd, ³*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, 1 H, *H*-6a), 4.04 (dd, ³*J* = 6.7 Hz, ³*J* = 3.3 Hz, 1 H, *H*-3), 4.00 (dd, ³*J* = 3.4 Hz, ³*J* = 1.5 Hz, 1 H, *H*-2), 3.89 (t, ³*J* = 9.1 Hz, 1 H, *H*-6b), 3.84-3.77 (m, 2 H, *H*-4, *H*-5), 3.80 (s, 3 H, *H*-9), 3.39 (s, 3 H, *H*-8), 2.86 (d, ³*J* = 3.3, 1 H, OH), 2.82 (d, ³*J* = 2 Hz, 1 H, OH).

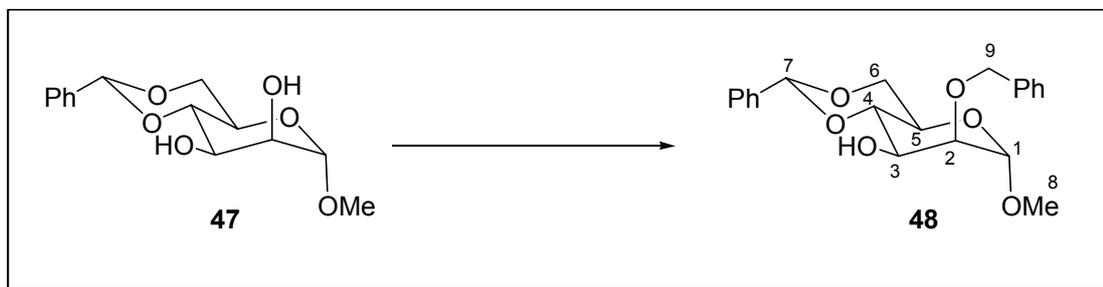
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
160.25 (4°, Ph-C-OCH₃), 129.70 (4°, Ph-C), 127.57/113.70 (3°, Ph-C), 102.20 (3°, C-7), 101.24 (3°, C-1), 78.81 (3°, C-4), 70.82 (3°, C-2), 68.79 (3°, C-3), 68.64 (2°, C-6), 62.88 (3°, C-5), 55.29 (1°, C-9), 55.07 (1°, C-8).

IR (Kap.film) 3338 bs, 3206 bs, 2902 m, 2836 w, 1614 m, 1590 w, 1517 m, 1464 w, 1441 w, 1424 w, 1377 m, 1305 w, 1288 w, 1246 s, 1171 w, 1093 s, 1068 s, 1028 s, 993 s, 974 s, 937 m, 916 m, 825 s.

MS (130°C) 313 (M⁺, 27.77), 312 (M⁺, 82.9), 281 (25.77), 251 (5.22), 231 (4.30), 209 (43.34), 179 (20.61), 175 (11.07), 149 (24.80), 137 (100), 135 (97.69), 133 (78.56), 121 (59.65), 115 (11.46), 108 (24.13), 105 (38.88), 91 (21.63), 87 (28.73), 77 (36.35), 74 (68.65).

HR-MS C₁₅H₂₀O₇ = M⁺ ber.: 312.1209 gef.: 312.1210

Darstellung von Alkohol **48** aus Diol **47**:



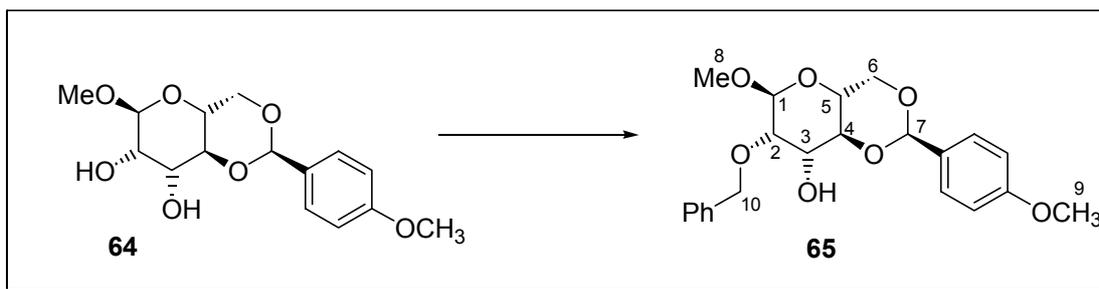
Zu einer Lösung des Diols **47** (40 g, 140 mmol), Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (10.6 g, 30 mmol, 0.22 eq) und Benzylbromid (24.7 ml, 350 mmol, 2.5 eq) in 1550 ml DCM werden 133 ml einer 5 %igen wässrigen Natronlauge gegeben und die Reaktionsmischung wird 6 Tage unter Rückfluss erhitzt. Die wässrige Phase wird mit HCl (1 N) neutralisiert, abgetrennt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Das entstandene zähflüssige Öl wird anschließend säulenchromatographisch (PE→ PE/MTB:5/1→ 3/1→1/1) gereinigt.

Ausbeute: 33.4 g (89.6 mmol), 64% farbloses Öl
C₂₁H₂₄O₆ (372.41)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.50-7.47 (m, 2 H, o-Ph-H), 7.39-7.30 (m, 8 H, Ph-H), 5.57 (s, 1 H, H-7), 4.74 (d, ³J = 1.4 Hz, 1 H, H-1), 4.74 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, H-9a), 4.68 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, H-9b), 4.25 (dd, ³J = 9.4 Hz, ³J = 4 Hz, 1 H, H-6a), 4.1-4.05 (m, 1 H, H-5), 3.90 (t, ³J = 9 Hz, 1 H, H-4), 3.82 (t, ³J = 10 Hz, 1 H, H-6b), 3.81 (dd, ³J = 3.8 Hz, ³J = 1.4 Hz, 1 H, H-2), 3.77 (dt, ³J = 8.5 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1 H, H-3), 3.36 (s, 3 H, H-8), 2.38 (d, ³J = 8 Hz, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
137.63/137.37 (4°, Ph-C), 129.05/128.55/128.22/128.04/127.91/126.28 (3°, Ph-C), 102.12 (3°, C-7), 99.45 (3°, C-1), 79.49 (3°, C-4), 78.51 (3°, C-2), 73.73 (2°, C-9), 68.80 (2°, C-6), 68.73 (3°, C-3), 63.35 (3°, C-5), 54.94 (1°, C-7)

IR (Kap.film) 3468 bs, 3033 w, 2908 w, 1497 w, 1454 m, 1377 m, 1315 w, 1281 w, 1210 m, 1165 w, 1128 s, 1094 s, 1070 s, 1053 s, 1028 s, 969 s, 910 s, 877 m, 799 m, 748 s, 735 s, 697 s.

Darstellung von Alkohol **65** aus Diol **64**:

In der oben für das Benzylidenacetal beschriebenen Weise werden 26 g Diol **64** (83 mmol), Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (6.2 g, 18.27 mmol, 0.22 eq) und Benzylbromid (24.7 ml, 207.6 mmol, 2.5 eq) in 920 ml DCM und 78 ml einer 5 %igen wässrigen Natronlauge 6 Tage unter Rückfluss erhitzt. Die wässrige Phase wird mit HCl (1 N) neutralisiert, abgetrennt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Das entstandene zähflüssige Öl wird anschließend säulenchromatographisch (PE→ PE/MTB:5/1→ 3/1 →1/1) gereinigt.

Ausbeute: 20.8 g (51.6 mmol), 62% farbloses Öl
C₂₂H₂₆O₇ (402.44)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +1^\circ$ (c = 4.22, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.44-7.30 (m, 7 H, Ph-H), 6.88 (m, 2 H, Ph-H), 5.53 (s, 1 H, H-7), 4.75 (d, ³J = 1.4 Hz, 1 H, H-1), 4.74 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, H-10a), 4.70 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, H-10b), 4.25 (dd, ³J = 9.0 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1 H, H-4), 4.07 (dt, ³J = 7.7 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1 H, H-3), 3.90 (t, ³J = 9 Hz, 1 H, H-6a), 3.82 (t, ³J = 10 Hz, 1 H, H-6b), 3.82 (d, ³J = 3.8 Hz, ³J = 1.4 Hz, 1 H, H-2), 3.79 (s, 3 H, H-9), 3.77 (dt, ³J = 10 Hz, ³J = 4.4 Hz, 1 H, H-5), 3.36 (s, 3 H, H-8), 2.44 (d, ³J = 7.7 Hz, 1 H, OH).

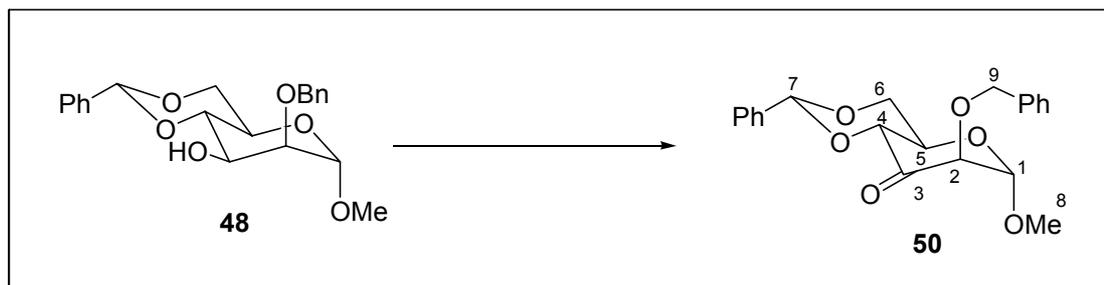
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
160.12 (4°, Ph-C-OCH₃), 137.65/129.91 (4°, Ph-C), 128.52/128.00/127.89/127.58/113.60 (3°, Ph-C), 102.02 (3°, C-7), 99.47 (3°, C-1), 79.39 (3°, C-4), 78.46 (3°, C-2), 73.71 (2°, C-10), 68.74 (2°, C-6), 68.73 (3°, C-3), 63.35 (3°, C-5), 55.24 (1°, C-9), 54.94 (1°, C-8).

IR (Kap.film) 3468 bs, 2907 m, 2836 w, 1614 m, 1588 w, 1518 m, 1497 w, 1454 m, 1377 m, 1303 m, 1282 w, 1248 s, 1210 m, 1171 m, 1127 s, 1093 s, 1070 s, 1053 s, 1029 s, 970 s, 933 m, 910 m, 882 w, 830 s, 738 m, 698 s.

MS (100°C) 402 (M⁺, 4.40), 371 (1.82), 324 (2.45), 312 (3.9), 279 (2.07), 251 (2.2), 242 (2.35), 209 (2.49), 191 (3.13), 165 (3.23), 151 (3.07), 149 (4.47), 108 (47.04), 107 (40.3), 91 (21.47), 84 (15.14), 79 (31.83), 76 (39.43), 73 (100).

HR-MS C₂₂H₂₆O₇ = M⁺ ber.: 402.1679 gef.: 402.1679

Darstellung von Keton **50** aus Alkohol **48**:



33 g des Alkohols **48** (88.6 mmol) und 185 ml Acetanhydrid werden in 300 ml DMSO 24 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegeben und dreimal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird anschließend mit verdünnter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man ein farbloses zähflüssiges Öl, das säulenchromatographisch (PE/MTB 10:1 → 5:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 31.2 g (84.2 mmol), 95 %, farbloses Öl
C₂₁H₂₂O₆ (370.40)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +54^\circ$ (c = 0.15, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.52-7.50 (m, 2 H, o-Ph-H), 7.39-7.30 (m, 8 H, Ph-H), 5.60 (s, 1 H, H-7), 4.98 (d, ³J = 1.2 Hz, 1 H, H-1), 4.87 (d, ³J = 9.7 Hz, 1 H, H-4), 4.66 (d, ²J = 12.3 Hz, 1 H, H-9a), 4.48 (d, ²J = 12.3 Hz, 1 H, H-9b), 4.37 (dd, ³J = 10.2 Hz, ³J = 4.6 Hz, 1 H, H-6a), 4.10 (dt, ³J = 10 Hz, ³J = 4.5 Hz, 1 H, H-5), 3.99 (t, ³J = 10.2 Hz, 1 H, H-6b), 3.86 (d, ³J = 1.2 Hz, 1 H, H-2), 3.37 (s, 3 H, H-8).

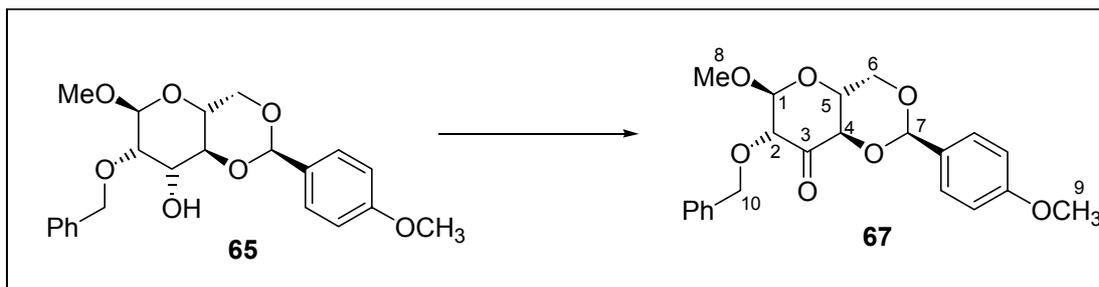
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
198.09 (4°, C-3), 136.52/136.19 (4°, Ph-C), 129.27/128.58/128.32/128.24/
128.17/126.36 (3°, Ph-C), 103.15 (3°, C-7), 102.14 (3°, C-1), 82.61 (3°, C-4),
81.03 (3°, C-2), 72.21 (2°, C-9), 69.35 (2°, C-6), 66.30 (3°, C-5), 55.05 (1°, C-8)

IR (Kap.film) 3034 w, 2972 w, 2914 w, 2866 w, 1746 s, 1497 w, 1455 m, 1403 w, 1366 m, 1313 w, 1294 w, 1262 w, 1201 m, 1181 w, 1124 s, 1080 s, 1061 s, 1012 s, 961 s, 909 m, 879 w, 852 m, 802 m, 749 s, 696 s.

MS (140°C) 370 (3.57), 339 (1.79), 310 (7.51), 281 (3.49), 264 (1.68), 219 (12.04), 204 (2.44), 197 (2.01), 175 (2.66), 164 (3.64), 149 (7.15), 135 (9.82), 105 (19.08), 91 (100), 85 (8.76), 73 (9.02).

HR-MS C₂₁H₂₂O₆ = M⁺ ber.: 370.1416 gef.: 370.1414

Darstellung von Keton **67** aus Alkohol **65**:



Zu einer Suspension von 32 g Dess-Martin Periodinan (75.66 mmol, 1.5 eq) und 19.07 g Natriumhydrogencarbonat (227 mmol, 3 eq) in 350 ml abs. DCM wird bei 0°C eine Lösung von 20.3 g des Alkohols **65** (50.44 mmol) in 150 ml abs. DCM zugetropft. Danach wird die Reaktionsmischung langsam auf RT gebracht. Nach 3 Std (DC zeigt vollständigen Umsatz) wird die Reaktion mit 2 N NaOH versetzt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit DCM extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt und über Na₂SO₄ getrocknet. Abziehen des Lösungsmittels und säulenchromatographische Reinigung (PE/MTB:5/1→3/1→1/1) lieferte das Produkt in nahezu quantitativer Ausbeute.

Ausbeute: 19.65 g (49.08 mmol), 97 % farbloses Öl
C₂₂H₂₄O₇ (400.42)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +23.3^\circ$ (c = 0.7, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.43 (m, 2 H, Ph-*H*), 7.39-7.31 (m, 5 H, Ph-*H*), 6.88 (m, 2 H, Ph-*H*), 5.56 (s, 1 H, *H*-7), 4.98 (d, ³J = 1.1 Hz, 1 H, *H*-1), 4.85 (d, ³J = 9.7 Hz, 1 H, *H*-4), 4.66 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, *H*-10a), 4.48 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, *H*-10b), 4.35 (dd, ³J = 10.2 Hz, ³J = 4.5 Hz, 1 H, *H*-6a), 4.09 (dt, ³J = 10.2 Hz, ³J = 4.5 Hz, 1 H, *H*-5), 3.98 (t, J = 10.2 Hz, 1 H, *H*-6b), 3.86 (d, ³J = 1.1 Hz, 1 H, *H*-2), 3.80 (s, 3 H, *H*-9), 3.38 (s, 3 H, *H*-8).

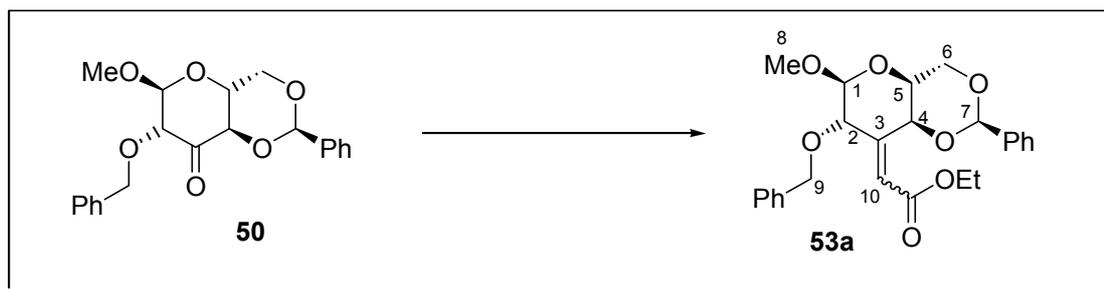
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
198.19 (4°, C-3), 160.35 (4°, Ph-C-OCH₃), 136.24/129.11 (4°, Ph-C), 128.61/128.34/128.20/127.74/113.66 (3°, Ph-C), 103.20 (3°, C-7), 102.15 (3°, C-1), 82.67 (3°, C-4), 81.06 (3°, C-2), 72.24 (2°, C-10), 69.37 (2°, C-6), 66.36 (3°, C-5), 55.29 (1°, C-9), 55.05 (1°, C-8).

IR (Kap.film) 2915 m, 2838 m, 1745 s, 1614 m, 1588 w, 1518 s, 1455 m, 1401 m, 1378 m, 1301 m, 1248 s, 1213 m, 1174 m, 1124 s, 1093 s, 1060 s, 1028 s, 1009 s, 960 s, 935 m, 909 m, 883 w, 861 w, 830 s, 736 s, 698 s.

MS (130°C) 401 (M⁺+1, 21.07), 400 (M⁺, 3.68), 370 (7.77), 340 (6.41), 330 (3.90), 325 (3.27), 310 (4.10), 294 (3.72), 281 (9.10), 263 (3.59), 249 (41.97), 240 (4.69), 227 (7.50), 221 (6.79), 203 (8.38), 198 (17.15), 179 (26.35), 164 (33.01), 149 (19.64), 135 (53.38), 121 (32.84), 91 (100), 85 (21.58), 77 (17.56), 73 (42.04).

HR-MS C₂₁H₂₄O₇ = M⁺ ber.: 400.1522 gef.: 400.1523

Darstellung von Ethylester **53a** aus Keton **50**:



7.9 g (198 mmol, 3 eq.) Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) werden in 400 ml abs. Toluol suspendiert. Zu dieser Suspension werden bei RT 43 ml (211 mmol, 3.2 eq) Phosphonoessigsäuretriethylester langsam zugetropft (H_2 -Gasentwicklung). Nach beendeter Zugabe wird die gelbliche Lösung 30 min bei RT gerührt. Im Anschluss werden 24.4 g des Ketons (65.9 mmol) gelöst in 250 ml Toluol zugefügt und die Reaktionsmischung wird 1 Std. bei RT gerührt. Nach vollständiger Abreaktion wird das Reaktionsgemisch mit MTBE verdünnt und mit 1 N HCl und danach mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (PE/MTB 3:1 \rightarrow 1:1).

Ausbeute: 27.9 g (63.4 mmol), 96 %, farbloses Öl
 $C_{25}H_{28}O_7$ (440.49)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +30.3^\circ$ (c = 2, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 7.53-7.50 (m, 2 H, o-Ph-H), 7.41-7.30 (m, 8 H, Ph-H), 6.24 (d, $^4J = 2$ Hz, 1 H, H-10), 5.65 (s, 1 H, H-7), 5.63 (d, $^3J = 1.4$ Hz, 1 H, H-2), 5.05 (qui, $^3J = 6.3$, 1 H, $OCH(CH_3)_2$), 4.83 (d, $^3J = 1.4$ Hz, 1 H, H-1), 4.64 (d, $^2J = 12$ Hz, 1 H, H-9a), 4.59 (dd, $^3J = 9$ Hz, $^4J = 2$ Hz, 1 H, H-4), 4.56 (d, $^2J = 12$ Hz, 1 H, H-9b), 4.29-4.26 (m, 1 H, H-6a), 4.18 (dq, $^3J = 7$ Hz, $^5J = 3$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 3.90 (t, $^2J = 10$ Hz, 1 H, H-6b), 3.87 (m, 1 H, H-5), 3.36 (s, 3 H, H-8), 1.26 (t, $^3J = 7$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3).

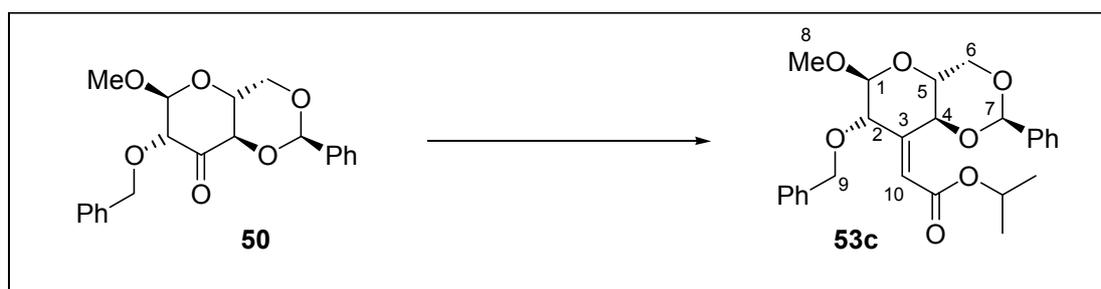
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 165.69 (4° , C-11), 149.12 (4° , C-3), 137.87/137.22 (4° , Ph-C), 129.09/128.29/128.20/127.78/127.68/126.21 (3° , Ph-C), 116.70 (3° , C-10), 101.75 (3° , C-2), 101.68 (3° , C-1), 76.44 (3° , C-4), 72.97 (3° , C-7), 70.86 (2° , C-9), 69.37 (2° , C-6), 66.60 (3° , C-5), 60.22 (2° , OCH_2CH_3), 54.90 (1° , C-8), 14.09 (1° , OCH_2CH_3).

IR (Kap.film) 3033 w, 2909 w, 2862 w, 1714 s, 1667 m, 1497 w, 1454 m, 1379 m, 1321 w, 1288 w, 1271 w, 1229 m, 1213 m, 1195 m, 1157 s, 1125 s, 1089 s, 1048 s, 1014 s, 958 s, 914 m, 892 m, 872 m, 848 w, 748 m, 697 s.

MS (90°C) 407 ($M^+ - C_2H_5$, 1.85), 395 ($M^+ - C_2H_5O$, 2.02), 365 (7.61), 361 (4.64), 347 (5.93), 323 (11.72), 308 (9.91), 294 (6.98), 289 (9.8), 279 (14.69), 266 (6.32), 253 (6.8), 225 (6.49), 207 (7.05), 183 (13.96), 179 (10.57), 167 (19.16), 165 (10.85), 155 (12.77), 151 (18.42), 149 (49.65), 137 (20.66), 111 (61.69), 97 (100), 73 (96.76).

HR-MS $C_{23}H_{23}O_6 = M^+ - C_2H_5O$ ber.: 395.1495 gef.: 395.1494

Darstellung von Isopropylester **53c** aus Keton **50**:



Gemäß der oben beschriebenen Weise wird der Isopropylester **53c** im 7.4 mmol Maßstab (2.74 g Keton **50**) synthetisiert.

Ausbeute: 3.2 g (7 mmol), 95 %, farbloses Öl
 $C_{26}H_{30}O_7$ (454.51)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +38.7^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
7.53-7.50 (m, 2 H, o-Ph-H), 7.41-7.30 (m, 8 H, Ph-H), 6.20 (d, $^4J = 2$ Hz, 1 H, H-10), 5.65 (s, 1 H, H-7), 5.63 (d, $^3J = 1.4$ Hz, 1 H, H-2), 5.05 (sept, $^3J = 6.3$, 1 H, $OCH(CH_3)_2$), 4.83 (d, $^3J = 1.4$ Hz, 1 H, H-1), 4.64 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, H-9a), 4.58 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1 H, H-4), 4.56 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, H-9b), 4.29-4.26 (m, 1 H, H-6a), 3.91 (t, $^2J = 10$ Hz, 1 H, H-6b), 3.87 (m, 1 H, H-5), 3.37 (s, 3 H, H-8), 1.25 (dd, $^3J = 6.3$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 6 H, $OCH(CH_3)_2$).

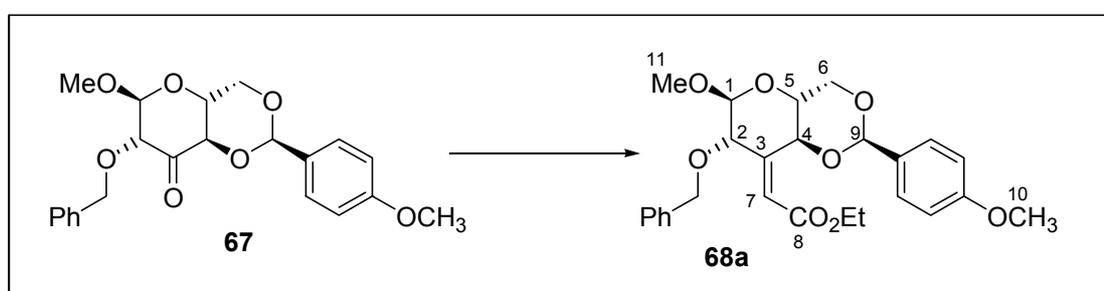
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
165.26 (4° , C-11), 148.70 (4° , C-3), 137.90/137.23 (4° , Ph-C), 129.16/128.33/128.26/127.82/127.72/126.26 (3° , Ph-C), 117.25 (3° , C-10), 101.84 (3° , C-2), 101.71 (3° , C-1), 76.5 (3° , C-4), 72.96 (3° , C-7), 70.88 (2° , C-9), 69.41 (2° , C-6), 67.67 (3° , $OCH(CH_3)_2$), 66.58 (3° , C-5), 54.96 (1° , C-8), 21.84 (1° , $OCH(CH_3)_2$).

IR (Kap.film) 3033 w, 2978 w, 2932 w, 2864 w, 1710 s, 1667 m, 1497 w, 1454 m, 1375 m, 1319 w, 1272 w, 1231 m, 1213 m, 1161 s, 1128 s, 1089 s, 1048 s, 1028 s, 999 s, 963 s, 911 m, 889 m, 873 w, 851 w, 748 s, 735 s, 697 s.

MS (130°C) 454 (M^+ , 2.1), 393 (14.97), 370 (17.28), 362 (15.56), 315 (7.4), 303 (11.88), 288 (5.9), 270 (5.96), 261 (35.17), 227 (6.36), 197 (19.14), 178 (17.95), 155 (41.29), 149 (18.2), 127 (6.52), 125 (7.5), 121 (8.26), 107 (10.22), 105 (16.63), 91 (100), 73 (24.83).

HR-MS $C_{26}H_{30}O_7 = M^+$ ber.: 454.1992 gef.: 454.1969

Darstellung von Ethylester **68a** aus Keton **67**:



5.84 g (146 mmol, 3 eq) Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) werden in 300 ml abs. Toluol suspendiert. Zu dieser Suspension werden bei RT 31 ml (155.8 mmol, 3.2 eq) Phosphonoessigsäuretriethylester langsam zugetropft (H_2 -Gasentwicklung). Nach beendeter Zugabe wird die gelbliche Lösung 30 min bei RT gerührt. Im Anschluss werden 19.5 g des Ketons **67** (48.7 mmol), gelöst in 200 ml Toluol, zugefügt und die Reaktionsmischung wird 1 Std. bei RT gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit MTBE verdünnt und mit 1 N HCl und danach mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird die Lösung am Rotationsverdampfer eingedampft und säulenchromatographisch gereinigt (PE/MTB 3:1 \rightarrow 1:1).

Ausbeute: 21.77 g (46.26 mmol), 95 % farbloses Öl
 $C_{26}H_{30}O_8$ (470.51)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +23.3^\circ$ ($c = 3.47$, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
7.44 (m, 2 H, Ph-H), 7.37-7.27 (m, 5 H, Ph-H), 6.91 (m, 2 H, Ph-H), 6.23 (d, $J = 2$ Hz, 1 H, H-7), 5.62 (s, 2 H, H-2, H-9), 4.83 (d, $^3J = 1.4$ Hz, 1 H, H-1), 4.64 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, H-12a), 4.57 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 2$ Hz, 1 H, H-4), 4.55 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, H-12b), 4.17 (dq, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 3$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 4.26 (m, 1 H, H-6a), 3.89 (m, 1 H, H-6b), 3.86 (m, 1 H, H-5), 3.82 (s, 3 H, H-10), 3.36 (s, 3 H, H-11), 1.26 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):

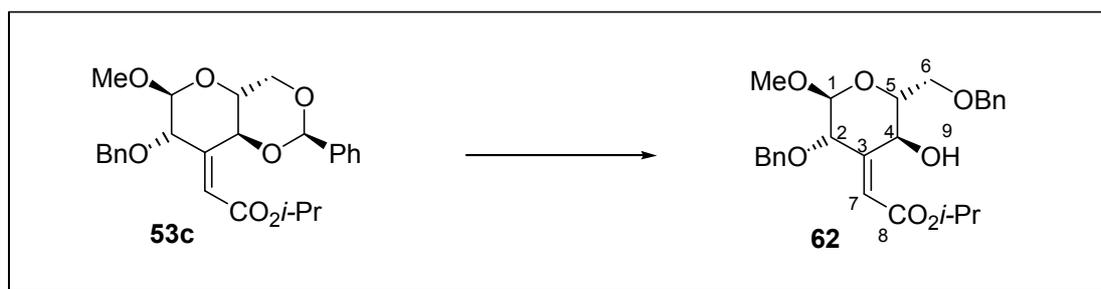
165.77 (4°, C-8), 160.19 (4°, Ph-C-OCH₃), 149.21 (4°, C-3), 137.91/129.76 (4°, Ph-C), 128.32/127.82/127.72/127.57/113.62 (3°, Ph-C), 116.75 (3°, C-7), 101.76 (3°, C-9), 101.73 (3°, C-1), 76.42 (3°, C-4), 73.00 (3°, C-2), 70.87 (2°, C-12), 69.38 (2°, C-6), 66.65 (3°, C-5), 60.26 (2°, CH₂CH₃), 55.27 (1°, C-10), 54.94 (1°, C-11), 14.13 (1°, CH₂CH₃).

IR (ATR) 3020 w, 2928 m, 2837 w, 1713 s, 1667 m, 1634 w, 1614 m, 1589 w, 1516 m, 1454 m, 1379 m, 1303 m, 1248 s, 1229 m, 1213 m, 1157 s, 1125 s, 1088 s, 1047 s, 1028 s, 1013 s, 957 s, 915 m, 893 m, 876 m, 829 s, 736 m, 698 s.

MS (130°C) 470 (M⁺, 2.10), 410 (5.03), 379 (3.89), 319 (11.99), 273 (4.74), 246 (2.94), 241 (2.60), 227 (6.94), 220 (12.4), 206 (88.94), 183 (23.58), 178 (38.48), 161 (100), 152 (18.83), 147 (17.16), 134 (52.98), 121 (38.66), 118 (31.56), 102 (17.45), 91 (50.83), 84 (80.12), 77 (36.24), 73 (38.58), 69 (41.68).

HR-MS C₂₆H₃₀O₈ = M⁺ ber.: 470.1941 gef.: 470.1942

Darstellung von Hydroxyester **62** aus Keton **53c**:



Zu einer Mischung des Benzylidenacetals **53c** (2.54 mg, 5.56 mmol), Natriumcyanborhydrid (3.5 g, 55.6 mmol, 10 eq) und 13 g MS 3 Å in 93 ml THF wird konz. HCl in Diethylether (ca. 10 ml) bei RT langsam zugegeben bis die Gasentwicklung stoppt und ein pH-Wert von ca. 3 erreicht wird. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmischung mit MTB verdünnt, durch Celite filtriert, mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/MTB 3:1 → 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.23 g (4.9 mmol), 88 %, farbloses Öl
C₂₆H₃₂O₇ (456.53)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 20.9^\circ$ (c = 2.4, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.35-7.24 (m, 10 H, Ph-H), 6.35 (d, ⁴J = 2 Hz, 1 H, H-7), 5.55 (d, ³J = 1.5 Hz, 1 H, H-2), 5.04 (sept, ³J = 6.2 Hz, 1 H, OCH(CH₃)₂), 4.78 (d, ³J = 1.5 Hz, 1 H, H-1), 4.66 (d, ²J = 11.9 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.60 (m, 1 H, H-4), 4.59 (d, ²J = 11.4

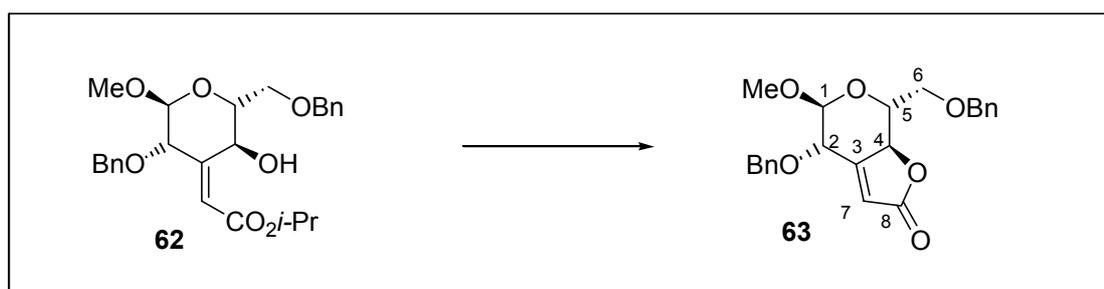
Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.57 (d, $^2J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.53 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.83 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1 H, $H-6a$), 3.78 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 1 H, $H-6b$), 3.75-3.71 (m, 1 H, $H-5$), 3.33 (s, 3 H, OCH_3), 3.13 (d, $^3J = 3.1$ Hz, 1 H, OH), 1.26/1.24 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3 H, $OCH(CH_3)_2$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):

165.66 (4° , $C-8$), 152.20 (4° , $C-3$), 138.17/137.41 (4° , Ph- C), 128.51/128.23/127.94/127.80/127.72/127.53 (3° , Ph- C), 118.05 (3° , $C-7$), 100.72 (3° , $C-1$), 73.86 (2° , CH_2Ph), 72.28 (3° , $C-2$), 72.23 (3° , $C-5$), 71.85 (3° , $C-4$), 70.57 (2° , CH_2Ph), 68.90 (2° , $C-6$), 67.46 (3° , $OCH(CH_3)_2$), 54.89 (1° , OCH_3), 21.85/21.79 (1° , $OCH(CH_3)_2$).

ESI: $C_{26}H_{32}O_7 + Na^+ = M + Na^+$; ber.: 479.2046 gef.: 479.2039

Darstellung von Butenolid **63** aus Hydroxyisopropylester **62**:



300 mg (0.657 mmol) des Isopropylesters werden zusammen mit $LiOH \cdot H_2O$ (276 mg, 6.57 mmol, 10 eq) in einer Lösung aus 7 ml THF und 2 ml H_2O 50 h unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Mischung mit MTB verdünnt, mit ges. NaCl gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Durch säulenchromatographische Reinigung wird das Lacton isoliert.

Ausbeute: 258 mg (0.65 mmol), 99 %, farbloses Öl
 $C_{23}H_{24}O_6$ (396.43)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +20.6^\circ$ (c = 0.9, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):

7.37-7.24 (m, 10 H, Ph- H), 6.41 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, $H-7$), 5.49 (d, $^3J = 1.5$ Hz, 1 H, $H-2$), 4.79 (d, $^3J = 1.5$ Hz, 1 H, $H-1$), 4.68 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.66 (dd, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, $H-4$), 4.60 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.57 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.51 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H,

CH_2Ph), 3.86 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, 1 H, $H\text{-6a}$), 3.81-3.77 (m, 1 H, $H\text{-6b}$), 3.76-3.71 (m, 1 H, $H\text{-5}$), 3.33 (s, 3 H, OCH_3).

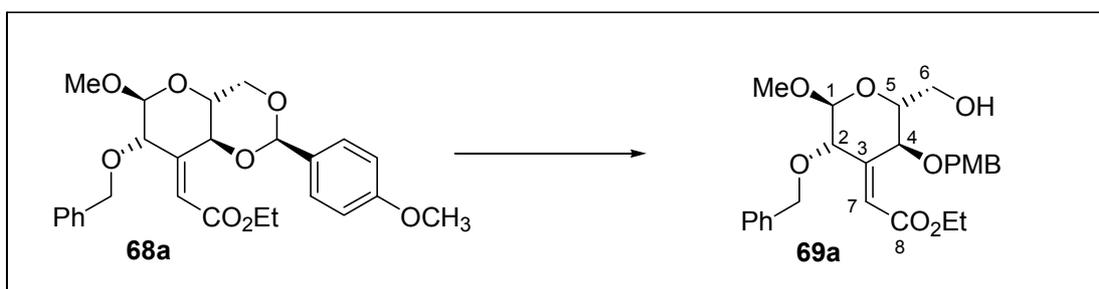
$^{13}\text{C}\text{-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 170.93 (4° , $C\text{-8}$), 155.34 (4° , $C\text{-3}$), 137.91/137.27 (4° , $\text{Ph}\text{-C}$), 128.55/128.27/128.03/127.90/127.83/127.64 (3° , $\text{Ph}\text{-C}$), 116.84 (3° , $C\text{-7}$), 100.69 (3° , $C\text{-1}$), 73.96 (2° , CH_2Ph), 72.41 (3° , $C\text{-2}$), 72.08 (3° , $C\text{-5}$), 71.62 (2° , CH_2Ph), 70.62 (2° , $C\text{-6}$), 68.91 (3° , $C\text{-4}$), 54.85 (1° , OCH_3).

IR (Kap.film) 3088 w, 3065 w, 3031 w, 2915 m, 2869 m, 1691 m, 1659 m, 1497 w, 1454 m, 1366 m, 1250 m, 1213 m, 1196 m, 1136 m, 1075 s, 1058 s, 1027 s, 962 m, 908 m, 734 s, 697 s.

MS (160°C) 395 ($\text{M}^+\text{-H}$, 2.05), 387 (2.54), 383 (2.68), 324 (2.61), 279 (11.14), 264 (24.61), 167 (17.21), 155 (15.30), 149 (46.31), 107 (14.30), 91 (100), 83 (12.35).

HR-MS $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_6 = \text{M}^+$ ber.: 396.1573 gef.: 396.1555

Darstellung von Alkohol **69a** aus p-Methoxybenzylidenacetal **68a**:



Zu einer Mischung aus **68a** (2.16 g, 4.73 mmol), NaCNBH_3 (1.78 g, 28.3 mmol, 6 eq) und 2 g MS 3\AA in 50 ml Acetonitril wird bei 0°C Trimethylsilylchlorid (3.6 ml, 28.3 mmol, 6 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird dann auf RT erwärmt und 10 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Mischung mit MTB verdünnt, durch Celite filtriert und auf eiskalte ges. NaHCO_3 -Lösung gegossen. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB extrahiert, mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/MTB 3:1) ergibt 42 % Produkt **69a**, 17 % regioisomeres Nebenprodukt **70a** und 8 % Edukt **68a**.

Ausbeute: 940 mg (1.99 mmol), 42 %, farbloses Öl
 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_8$ (472.53)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +37.2^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3)

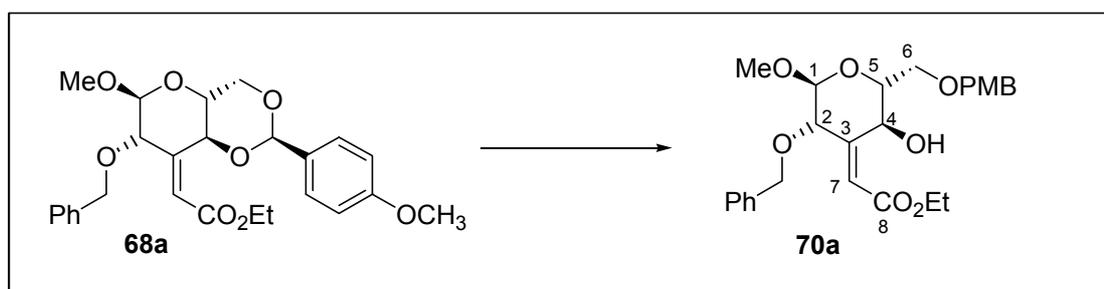
$^1\text{H}\text{-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.33-7.25 (m, 7 H, $\text{Ph}\text{-H}$), 6.90-6.84 (m, 2 H, $\text{Ph}\text{-H}$), 6.30(d, $^4J = 1.9$ Hz, 1 H, $H\text{-7}$), 5.58 (d, $^3J = 1.6$ Hz, 1 H, $H\text{-2}$), 4.78 (d, $^3J = 1.6$ Hz, 1 H, $H\text{-1}$), 4.54 (d, 2J

= 11.2 Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 2 H, CH_2Ar), 4.46 (d, $^2J = 11.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.40 (dd, $^3J = 9.6$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, $H-4$), 4.18 (q, $^3J = 6.9$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 3.81-3.78 (m, 2 H, $H-6$), 3.78 (s, 3 H, ArOCH_3), 3.64 (dt, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1 H, $H-5$), 3.31 (s, 3 H, OCH_3), 2.09 (bs, 1 H, $-\text{OH}$), 1.29 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 166.00 (4° , C-8), 159.52 (4° , Ph-C- OCH_3), 152.55 (4° , C-3), 138.07 (4° , Ph-C), 129.81/129.37/128.60/128.30/127.81/127.68/113.94 (3° , Ph-C), 117.41 (3° , C-7), 100.98 (3° , C-1), 74.55 (3° , C-5), 73.41 (3° , C-2), 73.93 (2° , CH_2Ph), 72.84 (3° , C-4), 70.80 (2° , CH_2Ar), 62.36 (2° , C-6), 60.19 (2° , CH_2CH_3), 55.27 (1° , ArOCH_3), 54.83 (1° , C-9), 14.17 (1° , CH_2CH_3).

ESI: $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_8 + \text{Na}^+ = \text{M} + \text{Na}^+$; ber.: 495.1995 gef.: 495.2001

Darstellung von Alkohol **70a** aus *p*-Methoxybenzylidenacetal **68a**:



Zu einer Mischung aus **68a** (4.93 g, 10.5 mmol), NaCNBH_3 (3.4 g, 54 mmol, 5.1 eq) und 5 g MS 3\AA in 152 ml DMF wird bei 0°C Trifluoressigsäure (8.3 ml, 108 mmol, 10.2 eq) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird dann auf RT erwärmt und 10 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Mischung mit MTB verdünnt, durch Celite filtriert und auf eiskalte ges. NaHCO_3 -Lösung gegossen. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB extrahiert, mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/MTB 3:1 \rightarrow 1:1) ergibt 86 % Produkt **70a** und 7 % Edukt **68a**.

Ausbeute: 4.27 g (9 mmol), 86 % farbloses Öl
 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_8$ (472.53)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.3^\circ$ ($c = 0.3$, CHCl_3)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.33-7.23 (m, 7 H, Ph- H), 6.90-6.85 (m, 2 H, Ph- H), 6.38(d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, $H-7$), 5.55 (d, $^3J = 1.6$ Hz, 1 H, $H-2$), 4.78 (d, $^3J = 1.6$ Hz, 1 H, $H-1$), 4.61-4.57 (m, 3 H, $H-4$, CH_2Ar), 4.52 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.50 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.16 (dq, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 3.81-3.68 (m, 3 H, $H-5$, $H-6$), 3.80 (s, 3 H, ArOCH_3), 3.32 (s, 3 H, OCH_3), 2.60 (bs, 1 H, $-\text{OH}$), 1.26 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):

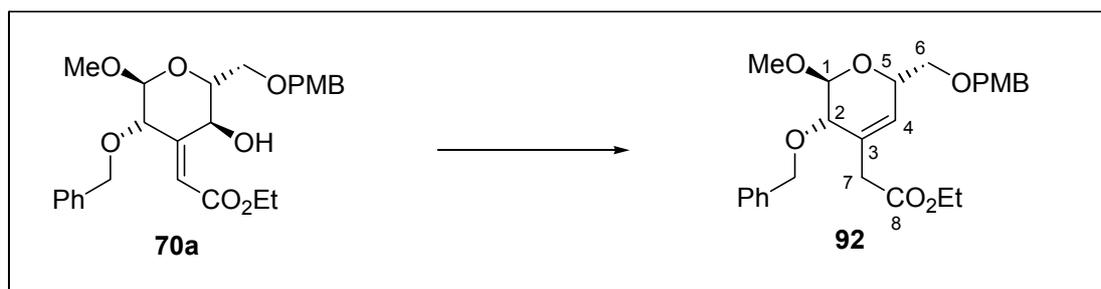
166.17 (4°, C-8), 159.45 (4°, Ph-C-OCH₃), 152.65 (4°, C-3), 138.14 (4°, Ph-C), 129.52/129.44/128.58/128.22/127.73/127.53/113.93 (3°, Ph-C), 117.52 (3°, C-7), 100.72 (3°, C-1), 73.53 (2°, CH₂Ar), 72.21 (3°, C-2), 72.13 (3°, C-5), 70.54 (2°, CH₂Ph), 69.02 (3°, C-4), 64.97 (2°, C-6), 60.13 (2°, CH₂CH₃), 55.24 (1°, ArOCH₃), 54.87 (1°, C-9), 14.13 (1°, CH₂CH₃).

IR (ATR) 3466 bm, 2930 m, 2836 m, 1710 s, 1661 m, 1612 m, 1513 s, 1455 m, 1373 m, 1301 w, 1246 s, 1223 s, 1194 m, 1174 m, 1150 s, 1088 s, 1032 s, 965 m, 911 w, 818 m, 737 m, 698 m.

MS (170°C) 440 (M⁺-CH₄O, 4.12), 412 (3.28), 381 (3.99), 369 (4.09), 364 (5.93), 349 (4.80), 331 (8.31), 292 (19.57), 243 (8.42), 229 (9.24), 211 (11.91), 201 (15.11), 183 (17.18), 155 (10.90), 137 (10.68), 127 (12.44), 121 (100), 91 (25.23), 73 (21.98).

HR-MS C₂₅H₂₈O₇ = M⁺-CH₄O ber.: 440.1835 gef.: 440.1836

Darstellung des β,γ-ungesättigten Ethylesters **92** aus Hydroxyester **70a**:



1.59 g (3.57 mmol) Alkohol **70 a** und 1.5 g (8.39 mmol, 2.5 eq) Thiocarbonyldiimidazol werden in 1 ml abs. DCM gelöst und bei RT gerührt. Nach 18 h ist die Reaktion beendet und die Mischung wird ohne vorherige Aufarbeitung säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 1.95 g Thiocarbamat **90** (99 % Ausbeute) erhalten. Das Zwischenprodukt wird in Toluol aufgenommen und unter einer Schutzgasatmosphäre (Argon) mit 1.25 ml (4.7 mmol, 1.4 eq) Tributylzinnhydrid versetzt. Das Gemisch wird auf 100°C erhitzt und anschließend erfolgt die Zugabe einer katalytischen Menge AIBN. Die Reaktionsmischung wird 3 h rückflusiert und dann auf RT abgekühlt. Das Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer liefert das desoxygenierte Rohprodukt, das mittels Säulenchromatographie (PE → PE/MTB 3:1 → 1:1 → 2:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 1.053 g (2.31 mmol), 65 % gelbliches Öl
C₂₆H₃₂O₇ (456.53)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +43.3^\circ$ (c = 3.65, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.34-7.25 (m, 7 H, Ph-H), 6.87-6.84 (m, 2 H, Ph-H), 5.84(s, 1 H, H-4), 4.92 (d, ³J = 0.9 Hz, 1 H, H-1), 4.64 (d, ²J = 11.5 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.56 (d, ²J = 11.7 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.54 (d, ²J = 11.5 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.50 (d, ²J = 11.7 Hz, 1

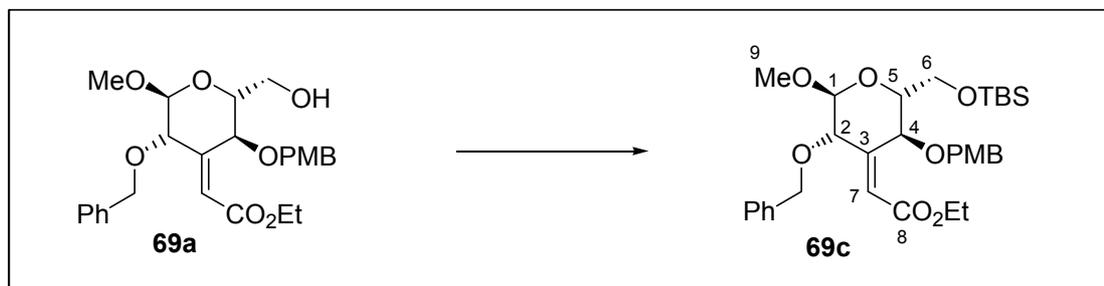
H, CH_2Ar), 4.38-4.33 (m, 1 H, $H-5$), 4.06 (dq, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 3.82 (d, $^3J = 0.9$ Hz, 1 H, $H-2$), 3.79 (s, 3 H, ArOCH_3), 3.62 (dd, $^2J = 10.0$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1 H, $H-6a$), 3.52 (dd, $^2J = 10.0$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1 H, $H-6b$), 3.45 (s, 3 H, OCH_3), 3.13/2.97 (d, $^2J = 15.8$ Hz, 1 H, $H-7$), 1.20 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_2CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 170.72 (4° , C-8), 159.21 (4° , Ar-C- OCH_3), 138.12 (4° , Ar-C), 130.19 (4° , Ph-C), 129.31 (3° , Ar-C), 128.35 (3° , C-4), 128.32/128.14/128.13/127.68/113.75 (3° , Ar-C), 99.50 (3° , C-1), 73.07 (2° , CH_2Ar), 73.01 (3° , C-2), 71.69 (2° , C-6), 71.31 (2° , CH_2Ar), 67.42 (3° , C-5), 60.59 (2° , CH_2CH_3), 55.72 (1° , OCH_3), 55.22 (Ar OCH_3), 38.94 (2° , C-7), 14.09 (1° , CH_2CH_3).

IR (ATR) 3032 w, 2903 m, 2861 m, 2834 m, 1732 s, 1611 m, 1584 w, 1513 m, 1458 m, 1364 m, 1300 m, 1246 s, 1175 m, 1151 m, 1095 s, 1077 s, 1057 s, 1030 s, 957 m, 910 m, 878 m, 849 m, 816 m, 733 s, 699 s.

MS (160°C) 456 (M^+ , 0.67), 440 (0.55), 424 (7.30), 396 (3.04), 365 (16.70), 348 (27.73), 306 (14.58), 289 (13.37), 273 (31.90), 242 (8.26), 227 (7.06), 211 (28.37), 198 (28.34), 197 (28.39), 183 (20.11), 167 (28.86), 151 (30.40), 135 (33.04), 121 (99.97), 91 (100), 77 (21.13), 65 (12.00).

Darstellung von TBS-Ether **69c** aus Alkohol **69a**:



Zu einer Lösung des Alkohols **69a** (782 mg, 1.66 mmol) in 8.5 ml DMF werden 338 mg (4.96 mmol, 3 eq) Imidazol und eine katalytische Menge DMAP bei RT gegeben. Nachdem die Temperatur der Lösung auf 0°C gebracht wurde, wird TBSCl (500 mg, 3.3 mmol, 2 eq) portionsweise zugegeben. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung mit MTB verdünnt, mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen (dreimal reextrahieren), über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/MTB 10:1 \rightarrow 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 909 mg (1.55 mmol), 94 % farbloses Öl
 $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_8\text{Si}$ (586.79)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +32.7^\circ$ (c = 1.65, CHCl_3)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.32-7.24 (m, 7 H, Ph- H), 6.84 (m, 2 H, Ph- H), 6.28 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, $H-7$), 5.54 (d, $^3J = 1.5$ Hz, 2 H, $H-2$), 4.78 (d, $^3J = 1.5$ Hz, 1 H, $H-1$), 4.52 (d, $^2J = 12$

Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.48 (s, 2 H, CH_2Ar), 4.46 (d, $^2J = 12$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.40 (dd, $^3J = 9.5$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 1 H, $H-4$), 4.17 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 3.89-3.78 (m, 2 H, $H-6$), 3.77 (s, 3 H, ArOCH_3), 3.58 (m, 1 H, $H-5$), 3.31 (s, 3 H, $H-9$), 1.29 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 0.91 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.09/0.08 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

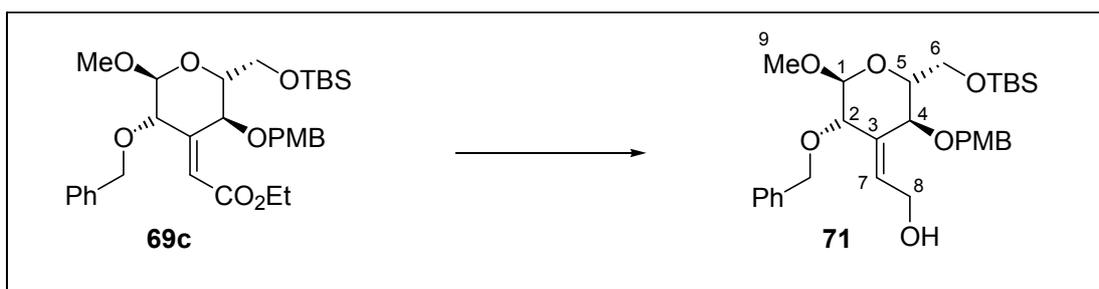
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 166.20 (4° , C-8), 159.38 (4° , Ph-C- OCH_3), 153.58 (4° , C-3), 138.50/129.86 (4° , Ph-C), 129.64/128.16/127.55/127.39/113.80 (3° , Ph-C), 117.01 (3° , C-7), 100.73 (3° , C-1), 75.51 (3° , C-5), 73.63 (3° , C-2), 73.03 (3° , C-4), 72.90 (2° , CH_2Ph), 70.57 (2° , CH_2Ar), 62.70 (2° , C-6), 60.09 (2° , CH_2CH_3), 55.23 (1° , ArOCH_3), 54.55 (1° , C-9), 25.92 (1° , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.34 (4° , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 14.21 (1° , CH_2CH_3), -5.09/-5.36 (1° , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR (ATR) 3029 w, 2929 m, 2856 m, 1716 s, 1653 m, 1559 m, 1541 m, 1514 s, 1457 s, 1375 m, 1249 s, 1213 m, 1148 s, 1094 s, 1059 s, 1036 s, 967 m, 833 s, 777 m, 698 m.

MS (160°C) 554 ($\text{M}^+ - \text{CH}_4\text{O}$, 1.33), 526 (28.45), 497 (2.37), 469 (14.02), 439 (1.45), 412 (28.1), 405 (27.74), 375 (15.15), 361 (16.05), 331 (12.35), 313 (21.25), 303 (15.28), 297 (23.9), 291 (31.09), 279 (16.49), 273 (28.24), 259 (28.76), 245 (14.68), 227 (27.24), 213 (28.07), 211 (31.21), 185 (24.91), 167 (28.16), 149 (34.77), 121 (100), 91 (71.92).

HR-MS $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{Si} = \text{M}^+ - \text{CH}_4\text{O}$ ber.: 554.2700 gef.: 554,2701

Darstellung von Allylkohol **71** aus Ethylester **69c**:



142 mg (3.74 mmol, 2.5 eq) LiAlH_4 werden portionsweise zu einer Lösung des 879 mg Esters **69c** (1.5 mmol) in 15 ml THF bei 0°C gegeben. Nach 1 h wird die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird Natriumfluorid bei RT zugegeben und anschließend ein Gemisch aus 9 ml THF und 1.5 ml H_2O tropfenweise zugefügt. Man lässt die Mischung 1 h bei RT rühren und filtriert den Feststoff über Celite ab und engt die Lösung ein. Die säulenchromatographische Reinigung ergibt 754 mg eines farblosen Öls.

Ausbeute: 754 mg (1.385 mmol), 92 %, farbloses Öl
 $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{Si}$ (544.75)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +80.3^\circ$ ($c = 2.37$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):

7.40-7.28 (m, 7 H, Ph-*H*), 6.88 (m, 2 H, Ph-*H*), 6.29 (m, 1 H, *H*-7), 4.81 (d, $^3J = 1.3$ Hz, 1 H, *H*-1), 4.57 (d, $^2J = 11$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.52 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.48 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.39 (d, $^3J = 1.3$ Hz, 2 H, *H*-2), 4.35 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.27 (d, $^3J = 9.5$ Hz, 1 H, *H*-4), 4.09 (dd, $^2J = 11.8$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, *H*-8a), 3.99 (dd, $^2J = 11.8$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1 H, *H*-8a), 3.87 (d, $^3J = 3.3$ Hz, 2 H, *H*-6), 3.81 (s, 3 H, ArOCH_3), 3.53 (dt, $^3J = 9.5$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1 H, *H*-5), 3.35 (s, 3 H, *H*-9), 1.78 (s, 1H, *OH*), 0.93 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.11 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):

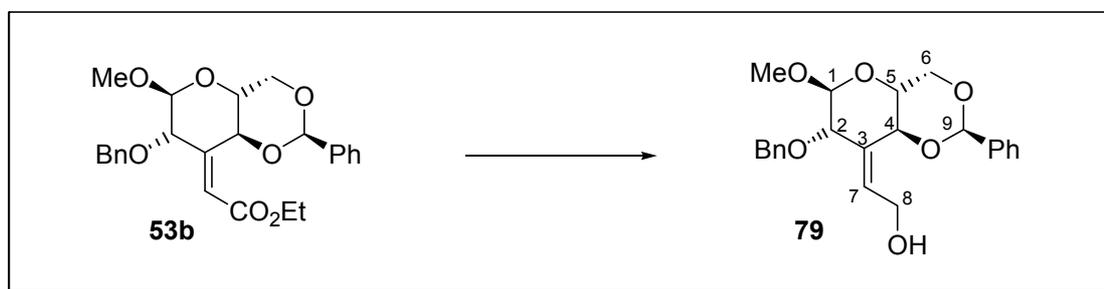
159.31 (4° , Ph-C- OCH_3), 137.92 (4° , C-3), 137.29/130.11 (4° , Ph-C), 129.60/128.35/127.67/127.56/113.74 (3° , Ph-C), 125.57 (3° , C-7), 99.67 (3° , C-1), 76.39 (3° , C-4), 73.78 (3° , C-5), 72.79 (3° , C-2), 72.41 (2° , CH_2Ph), 69.60 (2° , CH_2Ar), 62.72 (2° , C-6), 57.16 (2° , C-8), 55.24 (1° , ArOCH_3), 54.42 (1° , C-9), 25.92 (1° , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.32 (4° , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -5.13/-5.33 (1° , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

MS (160°C) 512 ($\text{M}^+ - \text{CH}_4\text{O}$, 2.99), 482 (2.04), 455 (2.52), 423 (28.31), 376 (9.08), 361 (10.65), 347 (7.11), 317 (8.98), 279 (6.64), 255 (28.04), 249 (28.19), 225 (28.33), 211 (25.74), 199 (11.49), 167 (24.02), 149 (28.13), 121 (100), 91 (46.65).

HR-MS $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Si} = \text{M}^+ - \text{CH}_4\text{O}$ ber.: 512.2594 gef.: 512.2594

ESI: $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{Si} + \text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$; ber.: 567.2754 gef.: 567.2752

Darstellung von Allylalkohol **79** aus Ethylester **53b**:



6.07 g Lithiumaluminiumhydrid (160 mmol, 2.5 eq) werden in 500 ml abs. THF suspendiert und auf 0°C gekühlt. 28.2 g (64 mmol) des Esters **53b** werden in 100 ml THF gelöst und dann langsam zu der LiAlH_4 -Suspension getropft (mit 40 ml THF nachspülen). Nach beendeter Zugabe wird auf RT erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Suspension mit 192 g Natriumfluorid versetzt und anschließend wird ein Gemisch aus 200 ml THF und 100 ml Wasser langsam zugegeben. Man lässt die Mischung 1 Std bei RT rühren und filtriert dann den Feststoff mittels Celite ab. Die Lösung

wird mit ges. NaCl gewaschen (dreimal mit MTB reextrahiert) über Na₂SO₄ getrocknet und letztlich am Rotationsverdampfer eingengt. Das entstandene Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/MTB 1:1 → 1:3).

Ausbeute: 25.3 g (63.4 mmol), 99 % farbloses Öl
C₂₃H₂₆O₆ (398.45)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +84.3^\circ$ (c = 4.58, CHCl₃)

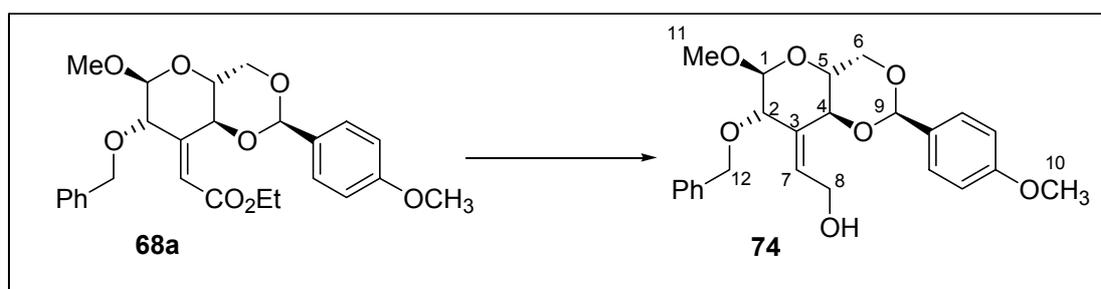
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.54-7.52 (m, 2 H, Ph-H), 7.41-7.28 (m, 8 H, Ph-H), 6.21-6.16 (m, 1 H, H-7), 5.67 (s, 1 H, H-9), 4.81 (d, ³J = 1.0 Hz, 1 H, H-1), 4.67 (d, ²J = 12.3 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.46 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H, H-4), 4.41 (d, ²J = 12.3 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.40 (d, ³J = 1.0 Hz, 1 H, H-2), 4.26 (dd, ²J = 10.3 Hz, ³J = 4.8 Hz, 1 H, H-6a), 4.08 (dd, ²J = 12.6 Hz, ³J = 8.0 Hz, 1 H, H-8a), 4.02 (ddd, ²J = 12.6 Hz, ³J = 7.3 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1 H, H-8b), 3.90 (t, J = 10.3 Hz, 1 H, H-6b), 3.76 (dt, ³J = 9.7 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1 H, H-5), 3.36 (s, 3 H, OCH₃), 1.95 (bs, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
137.54 (4°, C-3), 137.47/133.39 (4°, Ph-C), 129.05/128.51/128.22/127.93/127.74/126.24 (3°, Ph-C), 125.76 (3°, C-7), 101.70 (3°, C-9), 100.84 (3°, C-1), 76.38 (3°, C-4), 73.14 (3°, C-2), 69.71 (2°, OCH₂Ph), 69.31 (2°, C-6), 67.24 (3°, C-5), 57.35 (2°, C-8), 54.82 (1°, OCH₃).

IR (ATR) 3412 bs, 3033 w, 2928 m, 2861 m, 1496 w, 1454 m, 1381 m, 1313 w, 1215 w, 1130 s, 1090 s, 1047 s, 1005 s, 961 s, 911 s, 844 w, 734 s, 699 s.

ESI C₂₃H₂₆O₆ + CH₃CN + Na⁺ = M + CH₃CN + Na⁺
ber.: 462.1893 gef.: 462.1881

Darstellung von Allylkohol **74** aus Ethylester **68a**:



3.19 g Lithiumaluminiumhydrid (84.16 mmol, 3 eq) werden in 200 ml THF suspendiert und auf 0°C gekühlt. 13.2 g (28.05 mmol) des Esters **68a** werden in 80 ml THF gelöst und dann

langsam zu der LiAlH_4 -Suspension getropft. Nach beendeter Zugabe wird auf RT erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Suspension mit 84 g Natriumfluorid versetzt und anschließend wird ein Gemisch aus 150 ml THF und 28 ml Wasser langsam zugegeben. Man lässt die Mischung 1 Std bei RT rühren und filtriert dann den Feststoff mittels Celite ab. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und das entstandene Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/MTB:1/3).

Ausbeute: 11.9 g (27.77 mmol), 99 % farbloses Öl
 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_7$ (428.47)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +77.6^\circ$ ($c = 0.62$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.46 (m, 2 H, Ph-*H*), 7.39-7.29 (m, 5 H, Ph-*H*), 6.91 (m, 2 H, Ph-*H*), 6.19 (m, 1 H, *H*-7), 5.64 (s, 1 H, *H*-9), 4.81 (d, $^3J = 1.3$ Hz, 1 H, *H*-1), 4.67 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1 H, *H*-12a), 4.44 (d, $^3J = 9.4$ Hz, 1 H, *H*-4), 4.41 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1 H, *H*-12b), 4.40 (d, $^3J = 1.3$ Hz, 1 H, *H*-2), 4.23 (dd, $^2J = 10.3$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, 1 H, *H*-6a), 4.08 (ddd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1 H, *H*-8a), 4.01 (dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1 H, *H*-8b), 3.88 (t, $J = 10.2$ Hz, 1 H, *H*-6b), 3.81 (s, 3 H, *H*-10), 3.76 (m, 1 H, *H*-5), 3.36 (s, 3 H, *H*-11), 1.71 (bs, 1 H, OH).

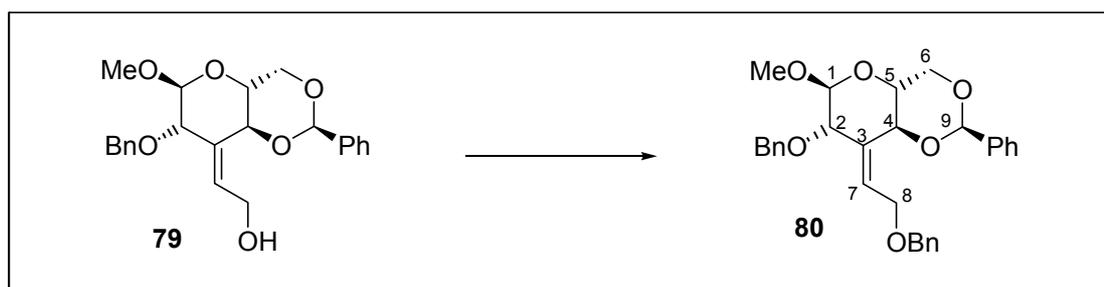
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 160.19 (4° , Ph-C-OCH₃), 149.21 (4° , C-3), 137.51/129.97 (4° , Ph-C), 128.51/127.93/127.73/127.55/113.58 (3° , Ph-C), 125.73 (3° , C-7), 101.76 (3° , C-9), 101.73 (3° , C-1), 76.31 (3° , C-4), 73.07 (3° , C-2), 69.66 (2° , C-12), 69.24 (2° , C-6), 67.25 (3° , C-5), 57.33 (2° , C-8), 55.27 (1° , C-10), 54.94 (1° , C-11).

IR (ATR) 3450 bs, 3032 w, 2974 w, 2904 m, 2836 m, 1616 m, 1588 w, 1516 m, 1469 w, 1452 m, 1431 w, 1404m, 1380 m, 1302 m, 1248 s, 1176 m, 1129 s, 1091 s, 1074 s, 1041 s, 1023 s, 994 s, 969 s, 950 s, 913 s, 826 s, 752 m, 732 m, 704 s.

MS (160°C) 428 (M^+ , 4.74), 398 (1.23), 366 (2.06), 350 (1.11), 337 (4.38), 325 (4.54), 305 (3.95), 277 (7.27), 260 (10.90), 249 (29.67), 214 (12.67), 198 (17.02), 179 (32.3), 135 (53.09), 137 (50.91), 121 (52.97), 111 (50.90), 91 (100), 83 (13.52).

HR-MS $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_7 = \text{M}^+$ ber.: 428.1835 gef.: 428.1838

Darstellung von Benzylether **80** aus Allylalkohol **79**:



Zu einer Lösung des Alkohols **79** (24.3 g, 61 mmol) in 61 ml abs. THF werden portionsweise 3.7 g Natriumhydrid (91.6 mmol, 1.5 eq, 60%ige Suspension in Mineralöl) gegeben. Für eine quantitative Deprotonierung des Alkohols wird die Mischung 2 Std bei RT gerührt. Anschließend werden zu der gelb-orangen Suspension 14.6 ml Benzylbromid (122 mmol, 2 eq) und 2.3 g Tetrabutylammoniumiodid (6.1 mmol, 0.1 eq) gegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit MTB verdünnt und dann nacheinander mit 1 N HCl-Lösung und ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel entfernt. Das gelblich, ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE→PE/MTB:3/1) gereinigt.

Ausbeute: 29.3 g (60 mmol), 98 % gelbliches Öl
C₃₀H₃₂O₆ (488.57)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +80.1^\circ$ (c = 1.61, CHCl₃)

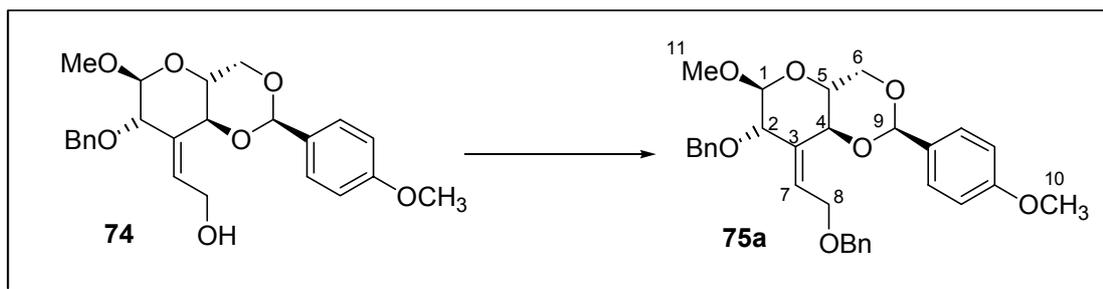
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.54-7.53 (m, 2 H, Ph-H), 7.41-7.25 (m, 13 H, Ph-H), 6.15-6.11 (m, 1 H, H-7), 5.67 (s, 1 H, H-9), 4.79 (d, ³J = 1.0 Hz, 1 H, H-1), 4.66 (d, ²J = 12.4 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.51 (d, ²J = 11.9 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.47 (d, ²J = 11.9 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.44 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, H-4), 4.36 (d, ²J = 12.4 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.33 (d, ³J = 1.0 Hz, 1 H, H-2), 4.26 (dd, ²J = 10.0 Hz, ³J = 4.5 Hz, 1 H, H-6a), 4.06 (ddd, ²J = 12.0 Hz, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, H-8a), 3.97 (ddd, ²J = 12.0 Hz, ³J = 6.2 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, H-8b), 3.89 (t, J = 10.3 Hz, 1 H, H-6b), 3.80 (dt, ³J = 10.0 Hz, ³J = 4.5 Hz, 1 H, H-5), 3.35 (s, 3 H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
138.18/137.75/137.53 (4°, Ph-C), 132.65 (4°, C-3), 128.99/128.45/128.36/128.20/127.77/127.71/127.60/126.26 (3°, Ph-C), 123.92 (3°, C-7), 101.66 (3°, C-9), 101.09 (3°, C-1), 76.35 (3°, C-4), 73.14 (3°, C-2), 72.33 (2°, CH₂Ph), 69.49 (2°, CH₂Ph), 69.37 (2°, C-6), 66.53 (3°, C-5), 65.13 (2°, C-8), 54.73 (1°, OCH₃).

IR (ATR) 3063 w, 3031 w, 2908 m, 2858 m, 1496 w, 1454 m, 1380 m, 1203 w, 1131 s, 1091 s, 1075 s, 1050 s, 1011 s, 961 m, 911 m, 845 w.

ESI C₃₀H₃₂O₆ + CH₃CN + Na⁺ = M + CH₃CN + Na⁺
ber.: 552.2362 gef.: 552.2363

Darstellung von Benzylether **75a** aus Allylalkohol **74**:



Zu einer Lösung des Alkohols **74** (16.46 g, 38.4 mmol) in 30 ml abs. THF werden portionsweise 2.3 g Natriumhydrid (57.6 mmol, 1.5 eq, 60%ige Suspension in Mineralöl) gegeben. Für eine quantitative Deprotonierung des Alkohols wird die Mischung 1 Std und 45 min bei RT gerührt. Anschließend werden zu der gelb-orangen Suspension 9.2 ml Benzylbromid (76.8 mmol, 2 eq) und 1.42 g Tetrabutylammoniumiodid (3.84 mmol, 0.1 eq) gegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit MTB verdünnt und dann nacheinander mit 1 N HCl-Lösung und ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel entfernt. Das gelblich, ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE→PE/MTB:3/1) gereinigt.

Ausbeute: 19.72 g (38.03 mmol), 99 % farbloses bis schwach gelbes Öl
C₃₁H₃₄O₇ (518.60)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +79.7^\circ$ (c = 2.79, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.45 (m, 2 H, Ph-H), 7.31-7.13 (m, 10 H, Ph-H), 6.88 (m, 2 H, Ph-H), 6.12 (m, 1 H, H-7), 5.61 (s, 1 H, H-9), 4.78 (d, ³J = 1.1 Hz, 1 H, H-1), 4.64 (d, ²J = 12.4 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.49 (d, ²J = 12.0 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.44 (d, ²J = 12.0 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.42 (dd, ³J = 8 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, H-4), 4.35 (d, ²J = 12.4 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.32 (d, ³J = 1.1 Hz, 1 H, H-2), 4.23 (dd, ²J = 9.8 Hz, ³J = 4.3 Hz, 1 H, H-6a), 4.05 (ddd, ²J = 12.0 Hz, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, H-8a), 3.96 (ddd, ²J = 12.0 Hz, ³J = 6.3 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, H-8b), 3.86 (t, J = 10.2 Hz, 1 H, H-6b), 3.80 (m, 1 H, H-5), 3.76 (s, 3 H, H-10), 3.32 (s, 3 H, H-11).

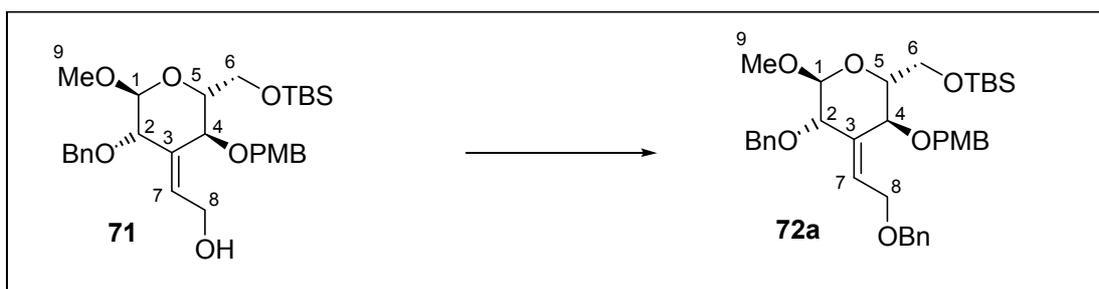
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
159.96 (4°, Ph-C-OCH₃), 138.12 (4°, C-3), 137.69/132.67/129.97 (4°, Ph-C), 128.89/128.32/128.23/128.08/127.63/127.57/127.56/127.48/127.46/125.26/113.42 (3°, Ph-C), 123.74 (3°, C-7), 101.50 (3°, C-9), 100.97 (3°, C-1), 76.20 (3°, C-4), 73.03 (3°, C-2), 72.17 (2°, CH₂Ph), 69.35 (2°, CH₂Ph), 69.18 (2°, C-6), 66.47 (3°, C-5), 65.01 (2°, C-8), 55.08 (1°, C-10), 54.56 (1°, C-11).

IR (ATR) 3030w, 2908 m, 2836 m, 1615 m, 1518 m, 1456 m, 1378 m, 1303 w, 1249 s, 1173 w, 1130 s, 1090 s, 1075 s, 1049 s, 1029 s, 959 m, 830 m, 736 m, 698 s.

MS (180°C) 518 (M⁺, 1.62), 427 (6.15), 412 (6.73), 380 (3.82), 367 (3.02), 350 (3.2), 337 (5.12), 289 (4.04), 259 (6.19), 243 (10.35), 214 (20.5), 181 (15.14), 136 (19.59), 135 (19.36), 123 (36.92), 121 (22.75), 107 (27.1), 91 (100).

HR-MS C₃₁H₃₄O₇ = M⁺ ber.: 518.2305 gef.: 518.2306

Darstellung von Benzylether **72a** aus Allylkohol **71**:



In der oben beschriebenen Weise werden 230 mg (0.42 mmol) Alkohol zum Benzylether **72a** umgesetzt.

Ausbeute: 245 mg (0.386 mmol), 91 % schwach gelbes Öl
 $C_{37}H_{50}O_7Si$ (634.87)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +61.7^\circ$ ($c = 4.13$, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):

7.42-7.22 (m, 12 H, Ph-H), 6.90 (m, 2 H, Ph-H), 6.21 (m, 1 H, H-7), 4.80 (d, $^3J = 1.1$ Hz, 1 H, H-1), 4.65 (d, $^2J = 11.2$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.58-4.53 (m, 4 H, CH_2Ar), 4.33 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.32 (d, $^3J = 1.1$ Hz, 2 H, H-2), 4.28 (dd, $^3J = 9.7$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1 H, H-4), 4.16 (ddd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, H-8a), 4.05 (ddd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, H-8a), 3.91-3.89 (m, 2 H, H-6), 3.80 (s, 3 H, $ArOCH_3$), 3.65-3.61 (m, 1 H, H-5), 3.36 (s, 3 H, H-9), 0.98 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 0.16/0.15 (s, 3 H, $Si(CH_3)_2$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):

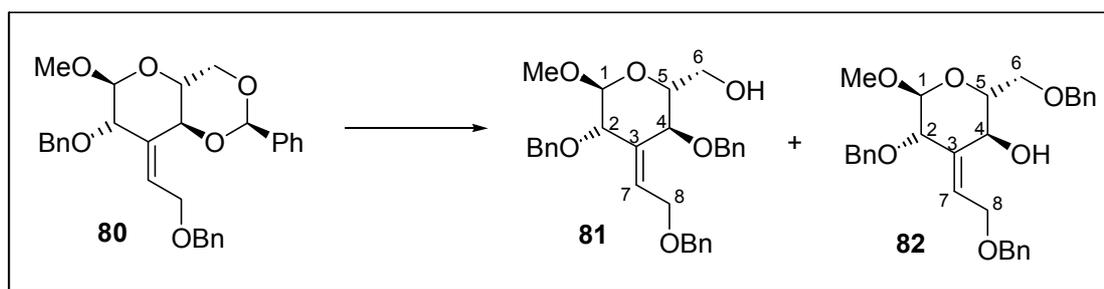
159.22 (4° , Ph-C- OCH_3), 138.37 (4° , C-3), 138.17/135.39/130.13 (4° , Ph-C), 129.62/128.25/128.18/127.59/127.44/127.40/127.37/113.64 (3° , Ph-C), 124.07 (3° , C-7), 100.04 (3° , C-1), 75.30 (3° , C-4), 73.75 (3° , C-5), 72.77 (3° , C-2), 72.66 (2° , CH_2Ph), 71.92 (2° , CH_2Ph), 69.21 (2° , CH_2Ar), 65.40 (2° , C-6), 62.81 (2° , C-8), 55.08 (1° , $ArOCH_3$), 54.18 (1° , C-9), 25.87 (1° , $SiC(CH_3)_3$), 18.25 (4° , $SiC(CH_3)_3$), -5.18/-5.40 (1° , $Si(CH_3)_2$).

IR (ATR) 3030 w, 2928 m, 2856 m, 1699 w, 1684 w, 1615 m, 1559 m, 1541 m, 1514 m, 1457 m, 1249 s, 1174 w, 1094 s, 980 m, 833 s, 777 m, 735 m, 698 m.

MS (160°C) 602 ($M^+ - CH_4O$, 1.89), 545 (1.66), 513 (5.63), 453 (2.24), 409 (2.09), 381 (2.00), 345 (4.30), 339 (3.97), 319 (3.67), 301 (2.7), 289 (2.12), 255 (5.91), 211 (15.77), 197 (10.22), 181 (9.67), 167 (9.90), 149 (9.32), 135 (26.70), 121 (100), 91 (63.90).

HR-MS $C_{36}H_{46}O_6Si = M^+ - CH_4O$ ber.: 602.3064 gef.: 602.3063

Darstellung der Alkohole **81** und **82** aus Benzylidenacetal **80**:



Zu einer Lösung des Acetals **80** (18.94 g, 38.8 mmol) in 400 ml abs. DCM werden bei RT 100 ml DIBAH-Lösung (~1 mol/l in Hexan, 2.5 eq) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 Std bei RT gerührt, dann werden nochmals 200 ml DIBAH (5 eq) zugegeben. Nach 5 Stunden wird die Reaktion mit DCM verdünnt durch Zugabe von 10%iger Essigsäure-Lösung und schließlich 1 N HCl abgebrochen. Phasentrennung, Waschen mit ges. NaHCO₃-Lösung, Trocknen über Na₂SO₄, Einengen der organischen Phase am Rotationsverdampfer und säulenchromatographische Reinigung (PE/MTB 5/1→1/1→1/3) ergeben 15.41 g des Hauptprodukts **81** und 2.66 g des Nebenprodukts **82**.

Ausbeute: 15.41 g (31.4 mmol) Hauptprodukt **81**, 81 % farbloses Öl,
2.664 g (5.4 mmol) Nebenprodukt **82**, 14 % farbloses Öl
C₃₀H₃₄O₆ (490.59)

Daten für das Hauptprodukt **81**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +91.3^\circ$ (c = 1.49, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):

7.37-7.25 (m, 15H, Ph-H), 6.19-6.15 (m, 1 H, H-7), 4.73 (d, ³J = 1.4Hz, 1 H, H-1), 4.70 (d, ²J = 11.4 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.56 (d, ²J = 11.4 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.53 (d, ²J = 12.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.48 (d, J = 3.8 Hz, 2 H, CH₂Ph), 4.28 (d, ²J = 12.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.29-4.25 (m, 2 H, H-2, H-4), 4.08 (ddd, ²J = 12.3 Hz, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.2 Hz 1 H, H-8a), 3.97 (ddd, ²J = 12.3Hz, ³J = 5.9 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, H-8b), 3.83 (dd, ²J = 11.8 Hz, ³J = 3.2 Hz, 1 H, H-6a), 3.77 (dd, ²J = 11.8 Hz, ³J = 4.2 Hz, 1 H, H-6b), 3.63 (dt, ³J = 9.6 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1 H, H-5), 3.30 (s, 3 H, OCH₃), 2.05(s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):

138.32/137.85/137.7 (4°, Ph-C), 134.51 (4°, C-3), 128.46/128.44/128.37/128.14/127.93/127.76/127.76/127.70/127.60 (3°, Ph-C), 124.61 (3°, C-7), 100.44 (3°, C-1), 74.32 (3°, C-5), 73.59 (3°, C-4), 73.31 (3°, C-2), 73.17 (2°, CH₂Ph), 72.23 (2°, CH₂Ph), 69.51 (2°, CH₂Ph), 65.48 (2°, C-8), 62.59 (2°, C-6), 54.62 (1°, OCH₃).

IR (ATR) 3419 bs, 3063 w, 3030 w, 2911 m, 1722 m, 1496 m, 1454 s, 1374 m, 1315 w, 1270 w, 1203 m, 1136 s, 1071 s, 1028 s, 960 m, 840 w, 738 s, 698 s.

ESI $C_{30}H_{34}O_6 + Na = M^+ + Na$ ber.: 513.2253 gef.: 513.2242

Daten für das Nebenprodukt **82**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +48.35^\circ$ ($c = 1.76$, $CHCl_3$)

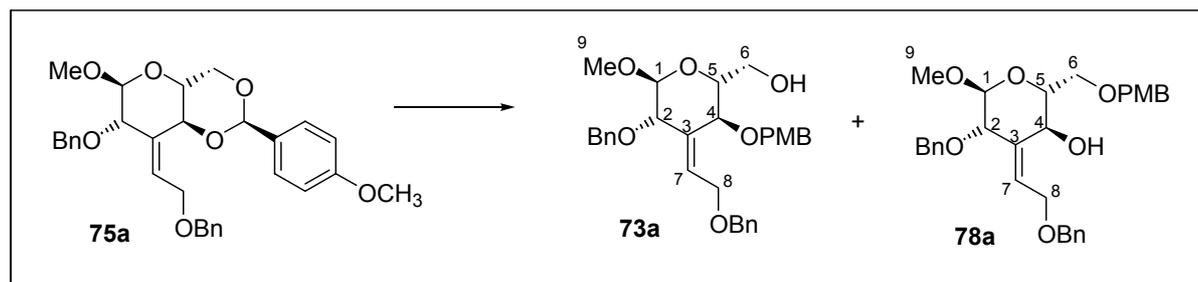
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 7.35-7.24 (m, 15H, Ph-*H*), 6.21-6.17 (m, 1 H, *H*-7), 4.75 (d, $^3J = 1.2$ Hz, 1 H, *H*-1), 4.64 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.59 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.57 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.50/4.46 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.45 (d, $^3J = 10.5$ Hz, 1 H, *H*-4), 4.31 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.23 (d, $^3J = 1.2$ Hz, 1 H, *H*-2), 4.05 (ddd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, *H*-8a), 3.97 (ddd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, *H*-8b), 3.79 (dd, $^3J = 5.0$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, 2 H, *H*-6), 3.66 (dt, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1 H, *H*-5), 3.31 (s, 3 H, OCH_3), 1.94 (s, 1 H, *OH*).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 138.29/137.98/137.67 (4° , Ph-*C*), 135.86 (4° , *C*-3), 128.49/128.44/128.34/128.31/127.75/127.67/127.61/127.59/126.92 (3° , Ph-*C*), 124.37 (3° , *C*-7), 100.15 (3° , *C*-1), 73.75 (2° , CH_2Ph), 72.57 (3° , *C*-5), 72.56 (3° , *C*-2), 72.13 (2° , CH_2Ph), 71.67 (2° , *C*-6), 69.24 (2° , CH_2Ph), 68.21 (3° , *C*-4), 65.23 (2° , *C*-8), 54.64 (1° , OCH_3).

IR (ATR) 3463 bm, 3028 m, 2970 m, 2933 m, 2863 w, 1496 w, 1454 m, 1366 s, 1299 s, 1217 s, 1139 w, 1092 m, 1075 m, 1026 w, 960 w, 907 w, 735 m, 697 m.

ESI $C_{30}H_{34}O_6 + Na = M^+ + Na$ ber.: 513.2253 gef.: 513.2256

Darstellung der Alkohole **73a** und **78a** aus *p*-Methoxybenzylidenacetal **75a**:



Zu einer Lösung des Acetals **75a** (11.15 g, 21.5 mmol) in 250 ml abs. DCM werden bei 0°C 43 ml DIBAH-Lösung (1 mol/l in Hexan, 2 eq) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 Std bei 0°C gerührt, dann werden nochmals 43 ml DIBAH und ebenfalls nach einer weiteren Stunde wiederum 43 ml DIBAH zugegeben. Nach 5 Stunden wird die Reaktion mit DCM verdünnt durch Addition von 90 ml 10%iger Essigsäure-Lösung abgebrochen. Phasentrennung, Waschen mit ges. NaHCO₃-Lösung, Trocknen über Na₂SO₄, Einengen der organischen Phase am Rotationsverdampfer und säulenchromatographische Reinigung (PE/MTB:5/1→1/1→1/3) ergibt 10.118 g des Hauptprodukts **73a**, 400 mg des Nebenprodukts **78a** und 596 mg Edukt **75a**.

Ausbeute: 10.118 g (19.43 mmol) Hauptprodukt **73a**, 90.4 % farbloses Öl,
400 mg (0.77 mmol) Nebenprodukt **78a**, 3.6 % farbloses Öl
C₃₁H₃₆O₇ (520.61)

596 mg Edukt **75a**, 5.4 % farbloses Öl

Daten für das Hauptprodukt **73a**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +106.4^\circ$ (c = 5, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.36-7.25 (m, 12 H, Ph-H), 6.88-6.84 (m, 2 H, Ph-H), 6.16 (m, 1 H, H-7), 4.72 (d, ³J = 1.3 Hz, 1 H, H-1), 4.63 (d, ²J = 11.2 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.54-4.44 (m, 4 H, CH₂Ar), 4.27 (d, ²J = 10.3 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.25 (d, ³J = 2.8 Hz, 1 H, H-4), 4.23 (d, ³J = 1.3 Hz, 1 H, H-2), 4.08 (ddd, ²J = 12.2 Hz, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, H-8a), 3.96 (ddd, ²J = 12.2 Hz, ³J = 5.9 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, H-8b), 3.82-3.75 (m, 2 H, H-6), 3.79 (s, 3 H, ArOCH₃), 3.62-3.58 (m, 1 H, H-5), 3.29 (s, 3 H, H-9), 2.13 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
159.42 (4°, Ph-C-OCH₃), 138.31 (4°, Ph-C), 137.84 (4°, C-3), 134.55/129.78 (4°, Ph-C), 129.83/128.40/128.35/127.71/127.70/127.67/127.58/113.84 (3°, Ph-C), 124.60 (3°, C-7), 100.40 (3°, C-1), 74.28 (3°, C-5), 73.54 (3°, C-4), 72.92 (3°, C-2), 72.77 (2°, CH₂Ar), 72.16 (2°, CH₂Ar), 69.42 (2°, CH₂Ar), 65.45 (2°, C-8), 62.62 (2°, C-6), 55.22 (1°, Ph-C-OCH₃), 54.58 (1°, C-9).

IR (ATR) 3430 bs, 3030 w, 2908 m, 1734 m, 1611 m, 1513 s, 1456 s, 1374 m, 1302 w, 1247 s, 1175 w, 1137 m, 1072 s, 959 m, 820 m, 737 m, 698 s.

MS (180°C) 520 (M⁺, 17.84), 513 (20.08), 489 (22.56), 457 (20.16), 429 (49.86), 417 (39.32), 399 (54.53), 380 (81.26), 367 (47.38), 352 (66.34), 339 (100), 321 (50.78), 309 (83.03).

HR-MS C₃₁H₃₆O₇ = M⁺ ber.: 520.2461 gef.: 520.2467

Daten für das Nebenprodukt **78a**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +62.1^\circ$ (c = 3.2, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):

7.35-7.25 (m, 12 H, Ph-*H*), 6.89-6.85 (m, 2 H, Ph-*H*), 6.19 (m, 1 H, *H*-7), 4.74 (d, $^3J = 1.2$ Hz, 1 H, *H*-1), 4.59 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.57 (d, $^2J = 11.5$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.51 (d, $^2J = 11.5$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.49 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.46 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.44 (d, $^3J = 9$ Hz, 1 H, *H*-4), 4.32 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.23 (d, $^3J = 1.2$ Hz, 1 H, *H*-2), 4.06 (ddd, $^2J = 12.0$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, *H*-8a), 3.96 (ddd, $^2J = 12.0$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, *H*-8b), 3.79 (s, 3 H, ArOCH_3), 3.77-3.74 (m, 2 H, *H*-6), 3.67-3.60 (m, 1 H, *H*-5), 3.31 (s, 3 H, *H*-9), 3.02 (s, 1 H, OH).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):

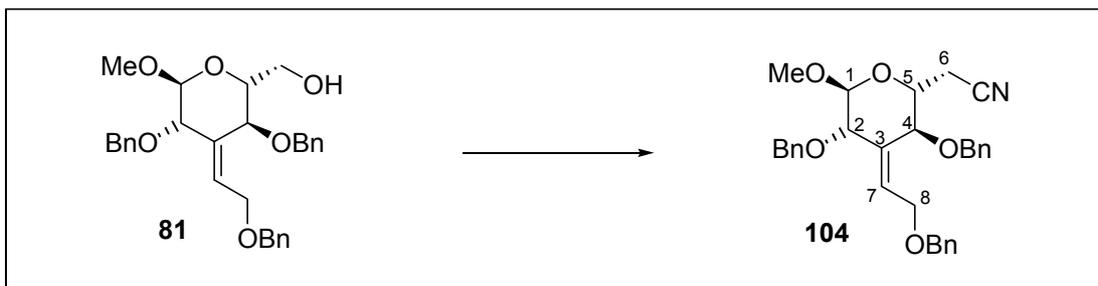
159.35 (4° , Ph-C-O CH_3), 138.33 (4° , Ph-C), 138.01 (4° , C-3), 135.79/129.72 (4° , Ph-C), 129.44/128.34/128.31/127.66/127.62/127.58/127.51/113.87 (3° , Ph-C), 124.39 (3° , C-7), 100.17 (3° , C-1), 73.41 (2° , CH_2Ar), 72.51 (3° , C-2), 72.36 (3° , C-5), 72.12 (2° , CH_2Ar), 71.50 (2° , C-6), 69.24 (2° , CH_2Ar), 68.46 (3° , C-4), 65.37 (2° , C-8), 55.24 (1° , Ph-C-O CH_3), 54.66 (1° , C-9).

IR (ATR) 3447 bs, 3034 w, 2909 m, 1734 w, 1614 m, 1559 m, 1541 m, 1513 s, 1456 s, 1363 m, 1302 w, 1247 s, 1175 w, 1139 m, 1075 s, 818 m, 737 m, 698 s.

MS (200°C) 488 ($\text{M}^+ - \text{CH}_4\text{O}$, 2.70), 429 (2.52), 399 (8.07), 367 (3.62), 339 (4.50), 304 (2.74), 292 (3.11), 275 (2.73), 261 (4.81), 211 (8.40), 181 (5.2), 169 (5.5), 141 (11.46), 121 (100), 91 (50.75).

HR-MS $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_6 = \text{M}^+ - \text{CH}_4\text{O}$ ber.: 488.2199 gef.: 488.2185

Darstellung von Nitril **104** aus Alkohol **81**:



15.4 g (31.4 mmol) Alkohol **81** werden in 315 ml abs. DCM gelöst und mit 5.8 ml (44 mmol, 1.4 eq) 2,4,6-Collidin versetzt. Danach wird die Lösung auf -78°C abgekühlt und es werden 6.9 ml (40.8 mmol, 1.3 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid tropfenweise hinzugegeben. Die gelb-orangene Reaktionsmischung wird 1 Std bei dieser Temperatur gerührt, bevor mit DCM verdünnt wird. Nach Zugabe von 80 ml 1 N HCl wird auf 0°C erwärmt, die Phasen werden getrennt und nach Extraktion der wässrigen Phase werden die gesammelten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über NaSO_4 getrocknet und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingengt (Wasserbadtemperatur sollte 40°C nicht übersteigen!). Das Rohprodukt wird ohne Säulenfiltration in die anschließende Reaktion eingesetzt (im Reinzustand tritt innerhalb von Minuten Zersetzung ein).

Das Rohprodukt wird nach der Entfernung des Lösungsmittels sofort in 320 ml abs. MeCN gelöst und auf -40°C abgekühlt. Daraufhin erfolgt die Zugabe von 16.85 g (62.8 mmol, 2 eq) Tetrabutylammoniumcyanid. Das Kühlbad wird gegen ein Eisbad ausgetauscht und die Reaktionsmischung wird 1 Std 30 min bei 0°C gerührt. Nach 10 min wird mit MTB verdünnt und das Gemisch wird auf H_2O gegeben. Die organische Phase wird ein weiteres Mal mit H_2O gewaschen, bevor die wäßrige Phase zweimal mit MTB extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (MTB/PE 1:3 \rightarrow 1:1).

Ausbeute: 15.6 g (31.2 mmol), 99 % farbloses Öl
 $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N O}_5$ (499.60)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +119.07^{\circ}$ ($c = 2.59$, CHCl_3)

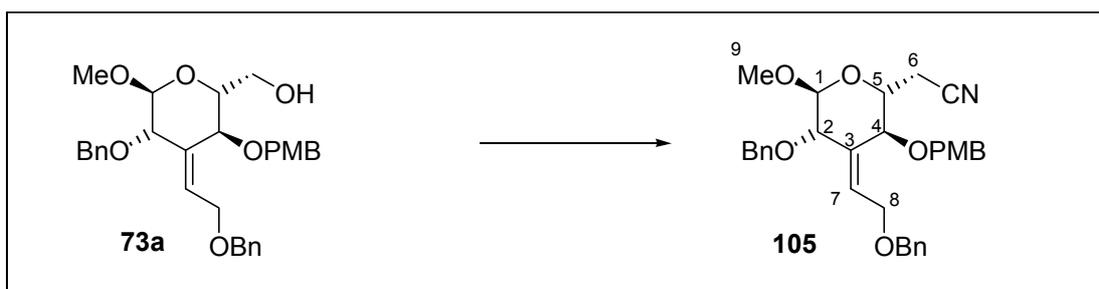
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
7.38-7.28 (m, 15 H, Ph-*H*), 6.14-6.11 (m, 1 H, *H*-7), 4.73 (d, $^3\text{J} = 1.0$ Hz, 1 H, *H*-1), 4.71 (d, $^2\text{J} = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.57 (d, $^2\text{J} = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.49 (d, $^2\text{J} = 3$ Hz, 2 H, CH_2Ph), 4.42 (d, $^2\text{J} = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.34 (d, $^2\text{J} = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.28 (d, $^3\text{J} = 1.0$ Hz, 1 H, *H*-2), 4.07 (ddd, $^2\text{J} = 12.3$ Hz, $^3\text{J} = 7.4$ Hz, $\text{J} = 1.1$ Hz, 1 H, *H*-8a), 4.05 (d, $^3\text{J} = 9.6$ Hz, 1 H, *H*-4), 3.97 (ddd, $^2\text{J} = 12.3$ Hz, $^3\text{J} = 5.8$ Hz, $\text{J} = 1.1$ Hz, 1 H, *H*-8b), 3.78 (dt, $^3\text{J} = 8.4$ Hz, $^3\text{J} = 3.0$ Hz, 1 H, *H*-5), 3.34 (s, 3 H, OCH_3), 2.74 (dd, $^2\text{J} = 16.7$ Hz, $^3\text{J} = 3.1$ Hz, 1 H, *H*-6a), 2.48 (dd, $^2\text{J} = 16.8$ Hz, $^3\text{J} = 8.1$ Hz, 1 H, *H*-6b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
138.16 (4° , Ph-*C*), 137.71 (4° , *C*-3), 137.07/133.25 (4° , Ph-*C*), 128.61/128.47/128.40/128.27/128.24/127.81/127.70/127.69/127.68 (3° , Ph-*C*), 125.16 (3° , *C*-7), 117.25 (4° , CN), 100.43 (3° , *C*-1), 75.83 (3° , *C*-4), 73.62 (3° , *C*-2), 73.06 (2° , CH_2Ph), 72.40 (2° , CH_2Ph), 70.23 (3° , *C*-5), 69.72 (2° , CH_2Ph), 65.44 (2° , *C*-8), 54.88 (1° , OCH_3), 21.19 (2° , *C*-6).

IR (ATR) 3063 w, 3030 w, 2908 m, 2252 w, 1497 m, 1455 m, 1363 m, 1201 m, 1134 s, 1070 s, 1028 s, 959 m, 738 s, 698 s.

ESI: $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_1\text{O}_5 + \text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 522.2256 gef.: 522.2266

Darstellung von Nitril **105** aus Alkohol **73a**:



In der oben beschriebenen Weise werden 9.332 g (17.93 mmol, 1 eq) Alkohol **73a** in 180 ml DCM mit 3.32 ml (25.1 mmol, 1.4 eq) 2,4,6-Collidin und 3.94 ml (23.3 mmol, 1.3 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zur Reaktion gebracht.

Die zweite Stufe wird in 180 ml MeCN durch Zugabe von 9.625 g (35.85 mmol, 2 eq) Tetrabutylammoniumcyanid durchgeführt.

Ausbeute: 9.442 g (17.83 mmol), 99.45 % über 2 Stufen, farbloses Öl
 $C_{32}H_{35}NO_6$ (529.62)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +106.0^\circ$ ($c = 1.67$, $CHCl_3$)

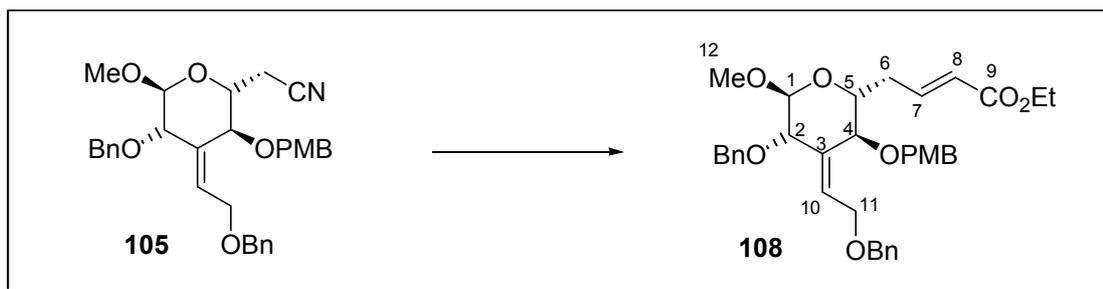
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 7.35-7.24 (m, 12 H, Ph-H), 6.88-6.85 (m, 2 H, Ph-H), 6.13 (m, 1 H, H-7), 4.73 (d, $^3J = 1.0$ Hz, 1 H, H-1), 4.65 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.55 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.51 (d, $^2J = 12$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.47 (d, $^2J = 12$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.36 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.32 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.27 (d, $^3J = 1.0$ Hz, 1 H, H-2), 4.08 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, H-8a), 4.02 (d, $^3J = 9.6$ Hz, 1 H, H-4), 3.97 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1 H, H-8b), 3.79-3.73 (m, 1 H, H-5), 3.78 (s, 3 H, $ArOCH_3$), 3.33 (s, 3 H, H-9), 2.72 (dd, $^2J = 16.8$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1 H, H-6a), 2.45 (dd, $^2J = 16.8$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, H-6b).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 159.58 (4°, Ph-C- OCH_3), 138.09 (4°, Ph-C), 137.66 (4°, C-3), 133.25/129.97 (4°, Ph-C), 129.09/128.40/128.35/127.74/127.64/127.62/127.60/113.94 (3°, Ph-C), 125.15 (3°, C-7), 117.29 (4°, CN), 100.35 (3°, C-1), 75.21 (3°, C-4), 73.46 (3°, C-2), 72.61 (2°, CH_2Ar), 72.29 (2°, CH_2Ar), 70.16 (3°, C-5), 69.56 (2°, CH_2Ar), 65.36 (2°, C-8), 55.19 (1°, Ph-C- OCH_3), 54.80 (1°, C-9), 21.11 (2°, C-6).

IR (ATR) 3063 w, 3031 w, 2909 m, 2863 m, 2837 m, 2252 w, 1715 w, 1612 m, 1586 w, 1513 s, 1454 m, 1365 w, 1302 w, 1248 s, 1200 w, 1176 m, 1134 m, 1093 s, 1070 s, 1042 s, 958 m, 847 w, 820 m, 737 s, 698 s.

ESI: $C_{32}H_{35}N_1O_6 + Na = M^+ + Na$ ber.: 552.2362 gef.: 552.2339

Darstellung des α,β -ungesättigten Esters **108** aus Cyanid **105**:



Zu einer Lösung von 14.16 g (26.74 mmol, 1 eq) Nitril **105** in 180 ml DCM werden bei -78°C 37.5 ml (37.5 mmol, 1.4 eq) DIBAL-H-Lösung (ca. 1.0 M -Lsg. in Hexan) über einen Zeitraum von 50 min hinzugegossen. Der Reaktionsverlauf kann weder mittels GC-Analytik noch über DC verfolgt werden (DC ist ungeeignet: R_f -Werte gleich). Es wird 2 h bei -78°C gerührt bevor 70 ml ges. 10 %ige AcOH zugegeben wird. Es wird 15 bis 30 min bei 0°C gerührt und anschließend wird das Reaktionsgemisch auf $\text{H}_2\text{O}/\text{MTB}$ gegeben. Die organische Phase wird einmal mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wird einmal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Der Rohaldehyd wird sofort in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Dazu wird er wieder mit 180 ml abs DCM aufgenommen und mit 18.6 g des Wittig-Reagenzes (53.48 mmol, 2 eq) bei RT umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt und dann nach kompletter Reaktion (DC-Kontrolle) unter vermindertem Druck konzentriert und säulenchromatographisch (PE/MTB : 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 14.33 g (23.77 mmol), 89 % über 2 Stufen, farbloses Öl ($E:Z > 20:1$, Isomere nicht trennbar).
 $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_8$ (602.71)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +97.1^{\circ}$ ($c = 3.12$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):

7.36-7.23 (m, 12 H, Ph-*H*), 6.99 (dt, $^3J = 15.6$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, *H*-7), 6.87 (m, 2 H, Ph-*H*), 6.12 (m, 1 H, *H*-10), 5.88 (d, $^3J = 15.6$ Hz, 1 H, *H*-8), 4.67 (d, $^3J = 1.1$ Hz, 1 H, *H*-1), 4.61 (d, $^2J = 11.2$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.56 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.50 (d, $^2J = 12$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.46 (d, $^2J = 12$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.39 (d, $^2J = 11.2$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.32 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.24 (d, $^3J = 1.1$ Hz, 1 H, *H*-2), 4.16 (q, $^3J = 7$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 4.07 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, *H*-11a), 3.98-3.94 (m, 2 H, *H*-4, *H*-11b), 3.79 (s, 3 H, ArOCH_3), 3.64 (dt, $^3J = 9.2$ Hz, $^3J = 3$ Hz, 1 H, *H*-5), 3.25 (s, 3 H, *H*-12), 2.73-2.68 (m, 1 H, *H*-6), 2.40-2.33 (m, 1 H, *H*-6), 1.26 (t, $^3J = 7$ Hz, 3 H, CH_2CH_3).

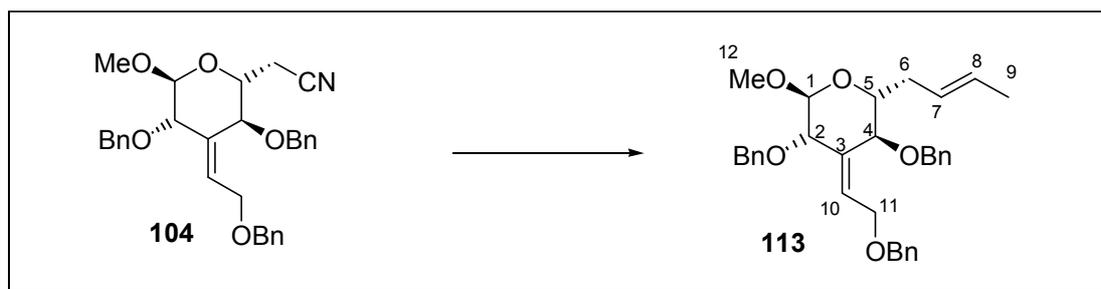
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):

166.31 (4° , *C*-9), 159.43 (4° , Ph-*C*- OCH_3), 145.23 (3° , *C*-7), 138.29 (4° , Ph-*C*), 137.91 (4° , *C*-3), 134.41/129.82 (4° , Ph-*C*), 129.61/128.38/128.34/127.65/127.57/113.83 (3° , Ph-*C*), 124.43 (3° , *C*-10), 123.41 (3° , *C*-8), 100.22 (3° , *C*-1), 76.23 (3° , *C*-4), 73.63 (3° , *C*-2), 73.21 (3° , *C*-5), 72.61 (2° , CH_2Ar), 72.18 (2° , CH_2Ar), 69.45 (2° , CH_2Ar), 65.48 (2° , *C*-11), 60.03 (2° , CH_2CH_3), 55.21 (1° , Ph-*C*- OCH_3), 54.58 (1° , *C*-12), 34.66 (2° , *C*-6), 14.21 (1° , CH_2CH_3).

IR (ATR) 3063 w, 3031 w, 2905 m, 2865 m, 2836 m, 1716 s, 1665 w, 1612 m, 1586 w, 1513 s, 1454 m, 1366 w, 1303 m, 1248 s, 1208 m, 1173 m, 1135 m, 1092 s, 1072 s, 1038 s, 978 m, 820 m, 737 m, 698 m.

ESI: $C_{36}H_{42}O_8 + Na = M^+ + Na$ ber.: 625.2777 gef.: 625.2780

Darstellung von Alken **113** aus Cyanid **104**:



1) Zu einer Lösung von 2 g (4 mmol) Nitril **104** in 40 ml DCM werden bei -78°C 5.6 ml (5.6 mmol, 1.4 eq) DIBAL-H-Lösung (ca. 1.0 M -Lsg. in Hexan) über einen Zeitraum von 45 min zugetropft. Der Reaktionsverlauf kann weder mittels GC-Analytik noch über DC verfolgt werden (DC ist ungeeignet: R_f -Werte gleich). Es wird 1 h bei -78°C gerührt bevor 8 ml ges. 10 %ige AcOH zugegeben wird. Es wird 15 bis 30 min bei 0°C gerührt und anschließend wird das Reaktionsgemisch auf $\text{H}_2\text{O}/\text{MTB}$ gegeben. Die organische Phase wird einmal mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Die wäßrige Phase wird einmal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Der Rohaldehyd wird sofort ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

2) 2.95 g (24 mmol, 6 eq) CrCl_2 werden in 30 ml THF vorgelegt und eine Lösung des Rohaldehyds (ca. 4 mmol) in 15 ml THF dazugetropft. Anschließend werden 1 ml (10 mmol, 2.5 eq) 1,1-Diodethan (Dichte = 2.84 g/ml) zugegeben und 21 Std bei RT gerührt. Es wird mit H_2O und MTB-Ether verdünnt und die wäßrige Phase wird viermal mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Die chromatographische Reinigung (PE \rightarrow PE/MTB : 5/1) des Rohproduktes lieferte ein nicht-trennbares Olefingemisch **113** als farbloses Öl ($E:Z = 9:1$).

Ausbeute: 1.733 (3.368 mmol), 84 % farbloses Öl
 $C_{33}H_{38}O_5$ (514.65)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +97.9^\circ$ ($c = 2.32$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
7.38-7.25 (m, 15 H, Ph-H), 6.11 (m, 1 H, H-10), 5.58-5.47 (m, 2 H, H-7, H-8), 4.70 (d, $^3J = 1.3$ Hz, 1 H, H-1), 4.66 (d, $^2J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.56 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.49 (d, $^2J = 12$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.48 (d, $^2J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.45 (d, $^2J = 12$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.32 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.24 (d, $^3J = 1.3$ Hz, 1 H, H-2), 4.07 (ddd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, H-11a), 3.99 (d, $^3J = 9.3$ Hz, 1 H, H-4), 3.95 (ddd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, H-11b), 3.56 (dt, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1 H, H-

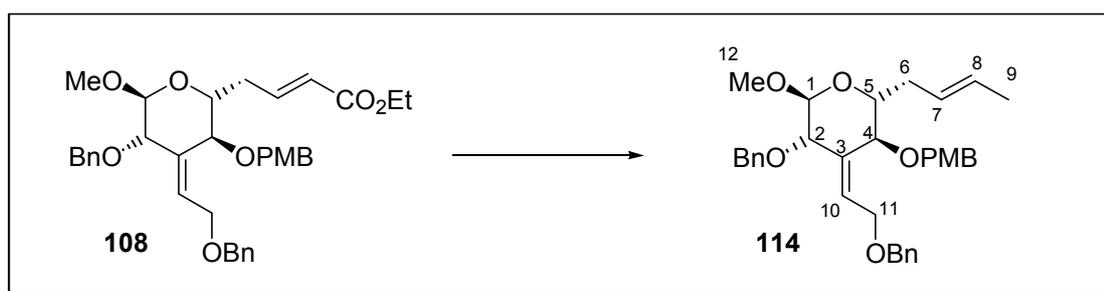
5), 3.27 (s, 3 H, *H*-12), 2.57-2.51 (m, 1 H, *H*-6a), 2.27-2.20 (m, 1 H, *H*-6b), 1.65 (d, $^3J = 4$ Hz, 3 H, *H*-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 138.38 (4° , Ph-C), 138.10 (4° , C-3), 137.86/135.00 (4° , Ph-C), 128.38/128.37/
 128.35/128.08/127.78/127.70/127.67/127.62/127.56 (3° , Ph-C), 127.40 (3° , C-
 8), 127.13 (3° , C-7), 124.04 (3° , C-10), 100.16 (3° , C-1), 76.77 (3° , C-4), 74.37
 (3° , C-5), 73.71 (3° , C-2), 73.00/72.14/69.39 (2° , CH_2Ph), 65.54 (2° , C-11),
 54.34 (1° , C-12), 34.87 (2° , C-6), 18.02 (1° , C-9).

IR (ATR) 3030 w, 2914 m, 1722 m, 1496 w, 1453 m, 1378 m, 1315 m, 1269 m, 1203 m,
 1091 s, 1068 s, 1027 s, 966 s, 848 w, 738 m, 698 s.

ESI: $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_5 + \text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 537.2617 gef.: 537.2618

Darstellung von Alken **114**:



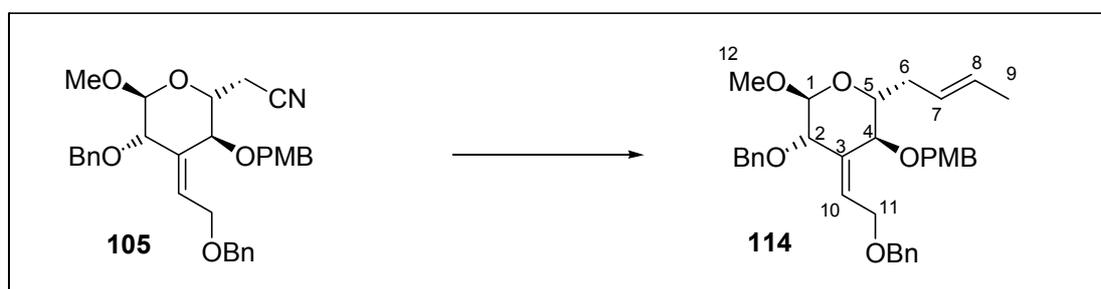
1) 13.56 g (22.5 mmol) des α,β -ungesättigten Esters **108** werden in 250 ml DCM gelöst und auf -78°C gekühlt. Zu der Lösung werden innerhalb von 10 min 68 ml (68 mmol, 3 eq) DIBAH (ca. 1 mol/l in Hexan) getropft. Die Mischung wird 2 h bei -78°C gerührt und nach vollständigem Umsatz des Eduktes wird die Reaktion durch Zugabe von 200 ml 10 %ige HOAc-Lösung gequencht. Dann wird die Mischung auf 0°C erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird mit DCM verdünnt, die wässrige Phase dreimal extrahiert, die organische Phase mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt.

2) Das Rohprodukt (12.6 g, 22.5 mmol), der Allylkohol **111**, wird mit 225 ml DCM aufgenommen, mit 16.1 ml (112.5 mmol, 5 eq) Et_3N versetzt und auf -40°C eingekühlt. Anschließend werden 7 ml Mesylchlorid (90 mmol, 4 eq) zugetropft und die Mischung innerhalb von 1 h auf -10°C erwärmt. Nach einer Säulenfiltration mit MTB wird die Lösung einrotiert.

3) Das Mesylat wird sofort mit 225 ml THF aufgenommen und auf 0°C gekühlt. Nach erfolgter Zugabe von 90 ml (4 eq) Superhydridlösung (1.0 M LiEt_3BH in THF) wird die Mischung 30 min bei 0°C gerührt und über Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach beendeter Reaktion wird mit 100 ml alkalischer H_2O_2 -Lösung (80 ml 2 N NaOH, 20 ml 33 % H_2O_2) versetzt. Nach zwei Stunden intensiven Rührens ist keine Gasentwicklung mehr zu sehen und die Reaktionsmischung wird mit MTB-Ether verdünnt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird nach mehrmaligem Ausschütteln mit ges. NaCl gewaschen und

über Na_2SO_4 getrocknet. Einengen der Lösung und säulenchromatographische Reinigung (PE/MTB 3:1) des Produktes liefert das Alken **114** (E/Z 20:1).

Alternativ wird das Olefin über eine Takai-Reaktion dargestellt (s. u.).



1) Zu einer Lösung von 270 mg (0.51 mmol, 1 eq) Nitril **105** in 5 ml DCM werden bei -78°C 710 μl (0.71 mmol, 1.4 eq) DIBAL-H-Lösung (ca. 1.0 M -Lsg. in Hexan) über einen Zeitraum von 10 min hinzugegeben. Der Reaktionsverlauf kann weder mittels GC-Analytik noch über DC verfolgt werden (DC ist ungeeignet: R_f -Werte gleich). Es wird 1 h bei -78°C gerührt bevor 1 ml ges. 10 %ige AcOH zugegeben wird. Dann wird 15 bis 30 min bei 0°C gerührt und anschließend wird das Reaktionsgemisch auf $\text{H}_2\text{O}/\text{MTB}$ gegeben. Die organische Phase wird einmal mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wird einmal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Der Rohaldehyd wird sofort ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

2) 376 mg (3.06 mmol, 6 eq) CrCl_2 werden in 3 ml THF vorgelegt und eine Lösung des Rohaldehyds (ca. 0.51 mmol) in 2 ml THF dazugetropft. Anschließend werden 127 μl (1.275 mmol, 1.5 eq) 1,1-Diodethan (Dichte = 2.84 g/ml) zugegeben und 21 Std bei RT gerührt. Es wird mit H_2O und MTB verdünnt und die wässrige Phase wird viermal mit MTB extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Die chromatographische Reinigung (PE \rightarrow PE/MTB : 5/1) des Rohproduktes liefert 214 mg (0.393 mmol, 77 % über zwei Stufen) des Olefingemisches **114** als farbloses Öl (E:Z = 9:1, Isomere nicht trennbar).

Ausbeute: 214 mg (0.393 mmol), 77 % über 2 Stufen, farblose Flüssigkeit
 $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{O}_6$ (544.68)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +106.8^\circ$ ($c = 3.49$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
7.35-7.24 (m, 12 H, Ph-H), 6.86 (m, 2H, Ph-H), 6.13-6.09 (m, 1 H, H-10), 5.57-5.50 (m, 2 H, H-7, H-8), 4.69 (d, $^3J = 1.3$ Hz, 1 H, H-1), 4.59 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.55 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.49 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.45 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.42 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.31 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.24 (d, $^3J = 1.3$ Hz, 1 H, H-2), 4.08 (ddd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, H-11a), 3.97 (d, $^3J = 8$ Hz, 1 H, H-4), 3.96 (ddd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, H-11b), 3.78 (s, 3 H, ArOCH_3), 3.54 (dt, $^3J = 8.7$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1 H, H-5), 3.26 (s, 3 H, H-12), 2.55-2.51 (m, 1 H, H-6a), 2.25-2.18 (m, 1 H, H-6b), 1.66 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^4J = 1$ Hz, 3 H, H-9).

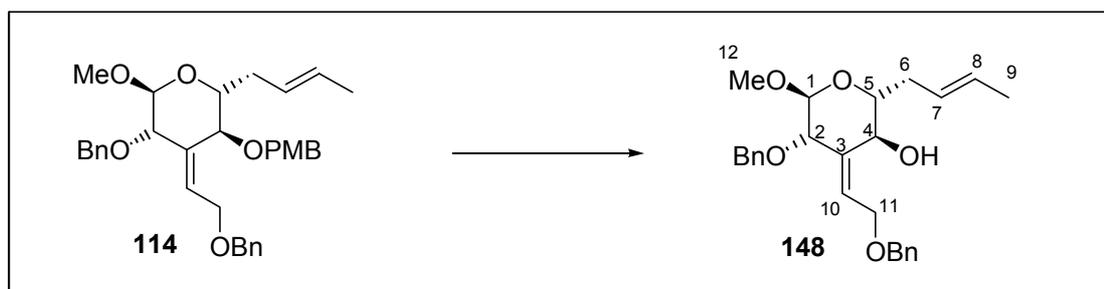
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):

159.34 (4°, Ph-C-OCH₃), 138.39 (4°, Ph-C), 138.12 (4°, C-3), 135.06/129.97 (4°, Ph-C), 129.77/128.34/128.33/127.67/127.61/127.58/127.53/113.78 (3°, Ph-C), 127.33 (3°, C-8), 127.16 (3°, C-7), 124.07 (3°, C-10), 100.14 (3°, C-1), 76.31 (3°, C-4), 74.38 (3°, C-5), 73.71 (3°, C-2), 72.64/72.08/69.32 (2°, CH₂Ar), 65.53 (2°, C-11), 55.23 (1°, Ph-C-OCH₃), 54.30 (1°, C-12), 34.83 (2°, C-6), 18.00 (1°, C-9).

IR (ATR) 3063 w, 3030 w, 2998 w, 2910 m, 2856 m, 2835 m, 1612 m, 1586 w, 1513 s, 1497 w, 1454 m, 1379 w, 1361 w, 1302 m, 1249 s, 1200 w, 1175 m, 1137 m, 1094 s, 1075 s, 1037 s, 967 m, 822 m, 737 m, 698 m.

ESI: C₃₄H₄₀O₆ + Na = M⁺ + Na ber.: 567.2723 gef.: 567.2714

Darstellung von Alkohol **148** aus Olefin **114**:



Zu einer Lösung des PMB-Ethers **114** (9.98 g, 18.32 mmol) in 184 ml DCM und 18.4 ml H₂O werden 8.32 g (36.64 mmol, 2 eq) DDQ gegeben. Die anfänglich schwarze Lösung verfärbt sich nach 20 min braun. Daraufhin (DC: vollständiger Umsatz nach 20 min) wird die Reaktion durch Zugabe von 5 ml 1,4-Cyclohexadien abgebrochen. Nach Verdünnen mit DCM wird die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, mehrmals mit DCM reextrahiert und erneut mit ges. NaCl gewaschen. Trocknen der Lösung über Na₂SO₄, einengen und säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 7.15 g eines gelben Öls.

Ausbeute: 7.15 g (16.84 mmol), 92 % gelbes Öl.
C₂₆H₃₂O₅ (424.53)

Drehwert [α]_D²⁰ = +40.0° (c = 0.26, CHCl₃)

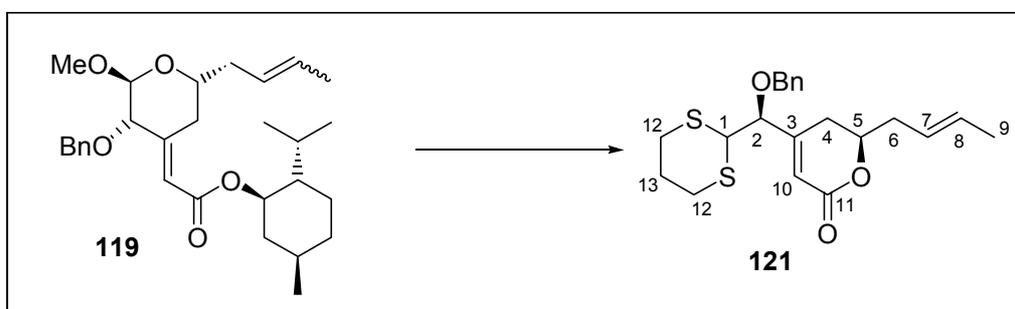
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.34-7.25 (m, 10 H, Ph-H), 6.11 (m, 1 H, H-10), 5.61-5.58 (m, 2 H, H-7, H-8), 4.73 (d, ³J = 1.4 Hz, 1 H, H-1), 4.59 (d, ²J = 12.4 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.50 (d, ²J = 11.9 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.46 (d, ²J = 11.9 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.32 (d, ²J = 12.4 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.23 (d, ³J = 8 Hz, 1 H, H-4), 4.21 (d, ³J = 1.4 Hz, 1 H, H-2), 4.05 (ddd, ²J = 12.0 Hz, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, H-11a), 3.96 (ddd, ²J = 12.0 Hz, ³J = 6.0 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, H-11b), 3.44 (dt, ³J = 8.0 Hz, ³J = 3.5 Hz, 1 H, H-5), 3.30 (s, 3 H, H-12), 2.59-2.53 (m, 1 H, H-6a), 2.37-2.30 (m, 1 H, H-6b), 1.68 (dd, ³J = 6.8 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 3 H, H-9).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 138.27 (4°, Ph-C), 138.04 (4°, C-3), 137.04 (4°, Ph-C), 128.37/128.36/
 127.78/127.73/127.62/127.59 (3°, Ph-C), 127.60 (3°, C-8), 127.06 (3°, C-7),
 123.72 (3°, C-10), 100.01 (3°, C-1), 74.60 (3°, C-5), 72.84 (3°, C-2), 72.30 (2°,
 CH_2Ph), 69.64 (3°, C-4), 69.26 (2°, CH_2Ph), 65.47 (2°, C-11), 54.44 (1°, C-
 12), 35.48 (2°, C-6), 17.99 (1°, C-9).

IR (ATR) 3418 bs, 3063 w, 3029 m, 2909 m, 1496 w, 1454 m, 1381 m, 1361 m, 1249 w,
 1201 m, 1139 s, 1075 s, 1028 s, 966s, 851 w, 736 s, 698 s.

ESI: $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_5 + \text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 447.2147 gef.: 447.2144

Darstellung von Dithian **121** aus Methylketal **119**:



354 mg (0.752 mmol) Methylketal **119** werden in 7.5 ml Acetonitril gelöst und auf -40°C abgekühlt. Zu der Lösung werden nacheinander 114 μl (1.13 mmol, 1.5 eq) 1,3,-Propandithiol und 204 μl (1.13 mmol, 1.5 eq) Trimethylsilyltriflat getropft. Die Reaktionsmischung wird langsam auf RT erwärmt und bei dieser Temperatur gerührt. Da die Reaktion nach 3 h noch nicht vollständig abreagiert ist, wird das Gemisch wiederum auf -40°C gekühlt und mit der gleichen Menge TMSOTf und 1,3-Propandithiol versetzt. Nach langsamen Erwärmen auf RT und 3 h Rühren zeigt die Dünnschichtchromatographie vollständigen Umsatz. Die Reaktionsmischung wird durch Zugabe von MTBE und ges. NaHCO_3 -Lösung gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird dreimal mit MTB extrahiert, anschließend über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 200 mg (0.512 mmol), 68 % gelbes Öl
 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}_2$ (390.56)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38.82^\circ$ ($c = 1.1$, CHCl_3)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.38-7.29(m, 5 H, Ph-H), 5.80 (d, $^4\text{J} = 2.4$ Hz, 1 H, H-10), 5.63-5.54 und 5.48-
 5.39 (m, 2 H, H-7 u. H-8), 4.59/4.47 (d, $^2\text{J} = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.28-4.21
 (m, 1 H, H-5), 4.16 (d, $^3\text{J} = 8.2$ Hz, 1 H, H-2), 4.07 (d, $^3\text{J} = 8.2$ Hz, 1 H, H-1),

4.87-4.73 (m, 4 H, *H*-12), 2.51-2.26 (m, 4 H, *H*-4, *H*-6), 2.13-2.05 (m, 1 H, *H*-13a), 1.94-1.83 (m, 1 H, *H*-13b), 1.69 (dd, $^3J = 6.4$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 3 H, *H*-9).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 164.27 (4°, *C*-11), 155.47 (4°, *C*-3), 136.56 (4°, Ph-*C*), 128.56/128.30/128.27 (3°, Ph-*C*), 129.48/124.69 (3°, *C*-7 u. *C*-8), 119.84 (3°, *C*-10), 82.14 (3°, *C*-1), 77.69 (3°, *C*-5), 72.34 (2°, CH_2Ph), 48.11 (3°, *C*-2), 37.88 (2°, *C*-4), 29.50/29.23 (2°, *C*-12), 27.95 (3°, *C*-5), 25.54 (2°, *C*-13), 17.99 (1°, *C*-9).

IR (ATR) 3027 w, 2918 m, 1711 s, 1452 m, 1424 m, 1386 m, 1247 s, 1068 s, 1036 s, 968 m, 909 w, 876 m, 737 m, 699 m.

MS (120°C) 390 (M^+ , 6.17), 324 (2.08), 314 (4.36), 284 (6.02), 256 (3.28), 229 (3.73), 199 (9.92), 191 (6.6), 182 (4.47), 167 (6.23), 161 (6.74), 149 (16.17), 135 (59.57), 133 (38.37), 119 (100), 108 (35.46), 107 (31.67), 97 (14.18), 91 (79.80), 84 (95.13).

HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}_2 = \text{M}^+$ ber.: 390.1323 gef.: 390.1316

Darstellung von Allylglycosid **125** aus Methylacetal **113**:



Zu einer Lösung des Methylacetals **113** (242 mg, 0.47 mmol) in 6 ml Allylalkohol werden 35 mg (0.07 mmol, 0.15 eq) Scandiumtriflat $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ gegeben und anschließend wird die Reaktionsmischung 3 Tage bei 80°C gerührt. Nach 1 Tag erfolgt eine nochmalige Zugabe von 35 mg $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ und 2 Tage später wird die Reaktion trotz unvollständigem Umsatz durch Verdünnen mit MTB-Ether und Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung abgebrochen. Die Trennung der Phasen, mehrmaliges Extrahieren der wässrigen Phase, Trocknen über Na_2SO_4 , Verdampfen des Lösungsmittels unter verminderten Druck und eine abschließende säulenchromatographische Reinigung (PE/MTB 10:1 \rightarrow 5:1) liefert ein gelbes Öl.

Ausbeute: 145 mg (0.268 mmol), 57 % gelbliches Öl
 $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{O}_5$ (540.69)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +56.1^\circ$ ($c = 1.76$, CHCl_3)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):

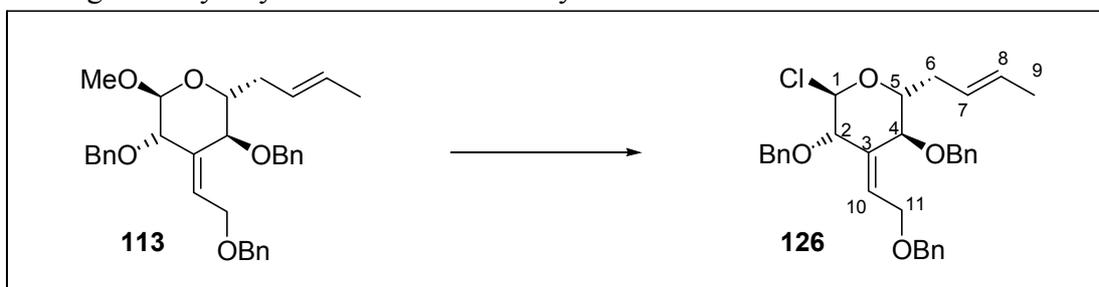
7.38-7.25 (m, 15 H, Ph-H), 6.13-6.10 (m, 1 H, H-10), 5.85-5.76 (m, 1 H, H-13), 5.57-5.48 (m, 2 H, H-7, H-8), 5.17 (dd, $^3J = 17.2$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, H-14a), 5.09 (dd, $^3J = 10.4$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H-14b), 4.85 (s, 1 H, H-1), 4.68 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.56 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.50 (d, $^2J = 12$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.48 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.44 (d, $^2J = 12$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.32 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.28 (d, $^3J = 1.2$ Hz, 1 H, H-2), 4.13-4.06 (m, 1 H, H-11a), 4.09 (d, $^3J = 8$ Hz, 1 H, H-4), 4.01-3.95 (m, 2 H, H-12), 3.90 (dd, $^2J = 13$ Hz, $^3J = 6$ Hz, 1 H, H-11b), 3.61 (dt, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz, 1 H, H-5), 3.27 (s, 3 H, H-12), 2.56-2.52 (m, 1 H, H-6a), 2.26-2.20 (m, 1 H, H-6b), 1.66 (dd, $^3J = 4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 3 H, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 138.41 (4°, Ph-C), 138.11 (4°, C-3), 137.83/134.98 (4°, Ph-C), 133.98 (3°, C-13), 128.40/128.37/128.34/128.13/127.82/127.68/127.63/127.54 (3°, Ph-C), 127.42 (3°, C-8), 127.15 (3°, C-7), 124.13 (3°, C-10), 116.91 (2°, C-14), 98.11 (3°, C-1), 76.84 (3°, C-4), 74.58 (3°, C-5), 73.89 (3°, C-2), 73.05/72.10/69.44 (2°, CH₂Ph), 67.22 (2°, C-12), 65.62 (2°, C-11), 54.34 (1°, C-12), 34.87 (2°, C-6), 18.03 (1°, C-9).

IR (ATR) 3063 w, 3029 m, 2912 m, 2857 m, 1496 m, 1454 m, 1378 m, 1311 w, 1206 m, 1093 s, 1071 s, 1027 s, 992 s, 968 s, 734 s, 697 s.

ESI C₃₅H₄₀O₅ + Na = M⁺ + Na ber.: 563.2792 gef.: 563.2773

Darstellung von Glycosylchlorid **126** aus Methylacetal **113**:



23.4 ml (23.4 mmol, 2 eq) Bortrichlorid (1.0 M in Hexan) wird zu einer Lösung des Methylacetals **113** (6 g, 11.7 mmol) in 120 ml DCM bei -78°C getropft. Nach einer Stunde ist die Reaktion beendet und das unpolare Glycosylchlorid **126** wird nach Zugabe von H₂O, Phasentrennung und Extrahieren der wässrigen Phase, Waschen mit ges. NaCl-Lösung und Trocknen über Na₂SO₄ durch Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer isoliert. Das Rohprodukt wird sofort im Anschluss in der Folgestufe (s. unten) eingesetzt.

Ausbeute: 6 g (11.6 mmol), 99 % farbloses Öl
 C₃₂H₃₅ClO₄ (519.07)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +44.84^{\circ}$ (c = 0.91, CHCl₃)

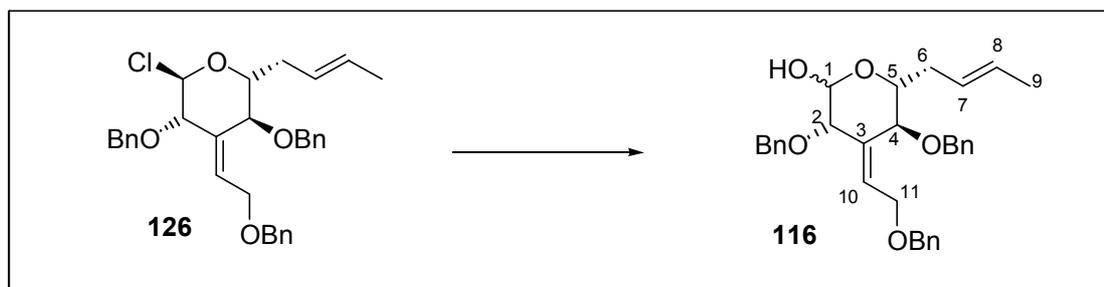
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 7.38-7.25 (m, 15 H, Ph-H), 6.22 (m, 1 H, H-10), 6.08 (d, $^3J = 1$ Hz, 1 H, H-1), 5.54-5.41 (m, 2 H, H-7, H-8), 4.66 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.54 (d, $^2J =$

12.2 Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 2 H, CH_2Ph), 4.49 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.40 (d, $^3J = 1$ Hz, 1 H, $H-2$), 4.35 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.13-4.07 (m, 1 H, $H-11a$), 4.08 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, $H-4$), 4.04-3.99 (m, 1 H, $H-11b$), 3.89-3.84 (m, 1 H, $H-5$), 2.55-2.51 (m, 1 H, $H-6a$), 2.35-2.28 (m, 1 H, $H-6b$), 1.66 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 3 H, $H-9$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 138.12 (4° , $C-3$), 137.53/132.37 (4° , Ph-C), 128.48/128.45/128.41/128.14/127.95/127.88/127.69/127.64 (3° , Ph-C), 127.68 (3° , $C-8$), 126.15 (3° , $C-7$), 125.93 (3° , $C-10$), 92.64 (3° , $C-1$), 76.74 (3° , $C-4$), 76.63 (3° , $C-5$), 75.71 (3° , $C-2$), 73.06/72.57/70.10 (2° , CH_2Ph), 65.74 (2° , $C-11$), 34.37 (2° , $C-6$), 18.07 (1° , $C-9$).

IR (ATR) 3063 w, 3029 w, 2914 m, 2855 m, 1496 w, 1454 m, 1376 m, 1142 s, 1094 s, 1067 s, 1027 s, 969 m, 908 w, 832 w, 733 s, 697 s.

Darstellung von Lactol **116** aus Glycosylchlorid **126**:



6 g (11.6 mmol) Glycosylchlorid **126** werden in einem Acetonitril/Wasser-Gemisch (140 ml/30 ml) gelöst und mit Silbercarbonat (16.13 g, 58.5 mmol, 5 eq, 90% rein) behandelt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt und danach aufgearbeitet. Dazu wird der Feststoff über Celite abfiltriert, die Lösung mit MTB verdünnt, mit ges. NaCl gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (PE/MTB 3:1) und führte zu einem Gemisch zweier Lactole **116** ($\alpha/\beta \approx 1.5:1$).

Ausbeute: 5.56 g (11.1 mmol), 96 % farbloses Öl
 $C_{32}H_{36}O_5$ (500.63)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +48.34^\circ$ ($c = 5.83$, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 7.37-7.23 (m, 15 H, Ph-H), 6.24-6.21 (m, 1 H, $H-10\alpha$), 6.12-6.09 (m, 1 H, $H-10\beta$), 5.59-5.44 (m, 2 H, $H-7$, $H-8$), 5.20 (d, $^3J = 4.6$ Hz, 1 H, $H-1\alpha$), 4.60 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.59 (d, $^2J = 11.5$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.58 (m, 1 H, $H-1\beta$), 4.47 (d, $^2J = 11.5$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.46 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.44 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.32 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.33-4.32 (m, 1 H, $H-2\beta$), 4.28 (d, $^3J = 1.4$ Hz, 1 H, $H-2\alpha$), 4.03 (d, $^3J = 9.4$ Hz, 1 H, $H-4\alpha$), 4.06-4.01 (m, 1 H, $H-11a\beta$), 3.96-3.92 (m, 3 H, $H-4\beta$, $H-11b\beta$, $H-11a\alpha$), 3.86 (dd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1 H, $H-11b\alpha$), 3.74 (dt, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 3$ Hz, 1 H, $H-5\alpha$), 3.54 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 1 H, OH), 3.27 (dt, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1

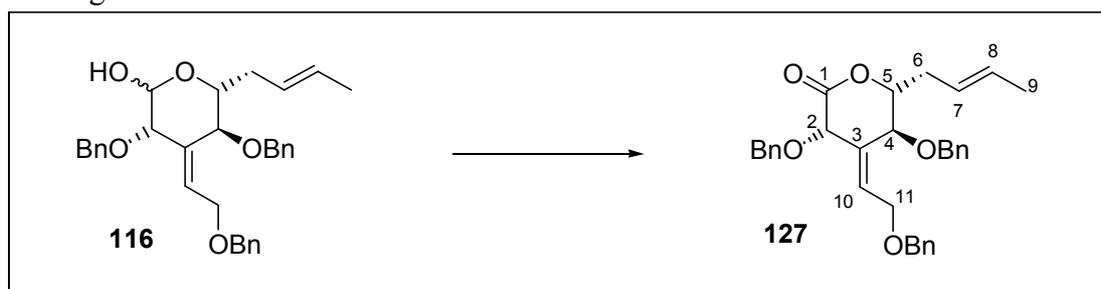
H, H-5 β), 2.59-2.50 (m, 2 H, H-6 $\alpha\alpha$, H-6 $\alpha\beta$), 2.31-2.25 (m, 2 H, H-6 $\beta\alpha$, H-6 $\beta\beta$), 1.64 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 3 H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 137.85 (4°, β -Ph-C), 137.83/137.74/137.70 (4°, α -Ph-C), 137.59 (4°, α -C-3), 137.57 (4°, β -C-3), 137.52/136.41 (4°, β -Ph-C), 128.45/128.43/128.40/128.39/128.36/128.09/128.01/127.88/127.86/127.80/127.79/127.76/127.71/127.68 (3°, α -/ β -Ph-C), 127.57 (3°, β -C-8), 127.32 (3°, α -C-8), 127.11 (3°, α -C-7), 126.75 (3°, β -C-7), 124.13 (3°, β -C-10), 123.65 (3°, α -C-10), 94.98 (3°, β -C-1), 93.43 (3°, α -C-1), 78.70 (3°, β -C-5), 76.71 (3°, α -C-4), 76.31 (3°, β -C-4), 75.02 (3°, α -C-5), 74.54 (3°, α -C-2), 74.32 (3°, β -C-2), 73.14/72.65/72.53/69.91/69.72 (2°, α -/ β - CH_2Ph), 65.06 (2°, β -C-11), 64.54 (2°, α -C-11), 35.04 (2°, β -C-6), 34.97 (2°, α -C-6), 18.02 (1°, α -C-9), 17.99 (1°, β -C-9).

IR (ATR) 3390 bm, 3029 w, 2862 m, 1454 w, 1366 w, 1207 w, 1093 s, 1070 s, 1029 m, 1010 m, 971 m, 908 m, 855 m, 753 w, 698 m, 634 m.

ESI: $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_5 + \text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 523.2460 gef.: 523.2469

Darstellung von Lacton **127** aus Halbacetal **116**:



30 mg (0.06 mmol) des Lactol **116** werden in 190 μl DMSO und 130 μl Acetanhydrid gelöst und die entstandene Reaktionsmischung wird 20 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung ohne Aufarbeitung direkt einer säulenchromatographischen Reinigung (PE/MTB 5:1 \rightarrow 3:1) unterzogen.

Ausbeute: 24 mg (0.0475 mmol), 79 % farbloses Öl
 $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (498.61)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.02^\circ$ (c = 1.77, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.37-7.24 (m, 15 H, Ph-H), 5.89-5.87 (m, 1 H, H-10), 5.54-5.43 und 5.39-5.32 (m, 2 H, H-7, H-8), 4.89 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.69 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, H-2), 4.57 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.55 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.45 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.36 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.33-4.29 (m, 1 H, H-5), 4.26-4.23 (m, 2 H, H-11), 3.94 (d, $^3J = 4.6$ Hz, 1 H, H-4), 2.47-2.32 (m, 2 H, H-6), 1.63 (dd, $^3J = 6.2$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 3 H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):

11.6 Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.38-4.32 (m, 2 H, $H-13b$, $H-4$), 4.32 (d, $^2J = 11.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.23 (d, $^3J = 9.3$ Hz, 1 H, $H-3$), 3.92 (bs, 1 H, OH), 3.81 (dt, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1 H, $H-7$), 2.67-2.60 (m, 1 H, $H-8a$), 2.25 (dt, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, $H-8b$), 1.58 (d, $^3J = 5.5$ Hz, 3 H, $H-11$), 1.32 (s, 12 H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $H-14a$), 1.27 (s, 3 H, $H-14$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, Temperatur: $T = 350$ K):
 175.95 (4° , $C-1$), 139.20/137.85/137.39 (4° , Ph- C), 137.45 (4° , $C-5$), 134.25 (3° , $C-12$), 128.17 (3° , $C-10$), 129.26/129.05/128.66/128.60/128.48/128.34/128.05/127.74 (3° , Ph- C), 127.97 (3° , $C-9$), 79.71 (4° , $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 78.65 (3° , $C-3$), 78.61 bs (3° , $C-4$), 74.15 bs (3° , $C-6$), 73.2 bs (3° , $C-7$), 73.13/72.07/72.00 (2° , CH_2Ph), 66.88 (2° , $C-13$), 47.21 (4° , $C-2$), 37.64 (2° , $C-8$), 28.25 (1° , $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.57 (1° , $C-14a$), 20.31 (1° , $C-14b$), 17.98 (1° , $C-11$).

IR (ATR) 3391 bm, 3064 w, 3030 w, 2975 m, 2931 m, 1724 s, 1497 w, 1454 m, 1390 w, 1367 m, 1253 m, 1208 w, 1133 s, 1065 s, 1028 m, 972 m, 908 w, 851 w, 735 m, 698 s.

ESI: $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{O}_7 + \text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 667.3611 gef.: 667.3602

Daten für das unpolarere Nebendiastereomer **128b**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 37.66^\circ$ ($c = 3.8$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.35-7.25 (m, 15 H, Ph- H), 6.14-6.11 (m, 1 H, $H-12$), 5.56-5.44 (m, 2 H, $H-9$, $H-10$), 4.67 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.55 (d, $^2J = 10.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.54 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.56-4.51 (m, 1 H, $H-13a$), 4.48 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.37 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.30 (dd, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1 H, $H-13b$), 4.27 (d, $^3J = 2.3$ Hz, 1 H, $H-4$), 4.21 (d, $^2J = 10.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.20 (d, $^3J = 10.0$ Hz, 1 H, $-\text{OH}_A$), 3.74 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 1 H, $H-6$), 3.62 (dd, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, 1 H, $H-3$), 3.64-3.60 (m, 1 H, $H-7$), 2.66 (d, $^3J = 3.3$ Hz, 1 H, $-\text{OH}_B$), 2.58-2.50 (m, 1 H, $H-8a$), 2.19-2.12 (m, 1 H, $H-8b$), 1.67 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 3 H, $H-11$), 1.26 (s, 9 H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.25/1.13 (s, 3 H, $H-14$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 176.42 (4° , $C-1$), 138.35/138.01/137.20 (4° , Ph- C), 135.16 (4° , $C-5$), 132.81 (3° , $C-12$), 128.41 (3° , $C-10$), 128.81/128.37/128.35/128.25/127.82/127.75 (3° , Ph- C), 127.66 (3° , $C-9$), 127.54/127.22 (3° , Ph- C), 85.05 (3° , $C-6$), 80.99 (4° , $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 78.35 (3° , $C-3$), 78.13 (3° , $C-4$), 72.64 (2° , CH_2Ph), 72.48 (3° , $C-7$), 71.87/70.95 (2° , CH_2Ph), 67.30 (2° , $C-13$), 45.69 (4° , $C-2$), 36.69 (2° , $C-8$), 27.74 (1° , $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.25 (1° , $C-14a$), 22.39 (1° , $C-14b$), 18.08 (1° , $C-11$).

IR (ATR) 3412 bm, 3064 w, 3031 w, 2977 w, 2856 m, 1684 s, 1607 w, 1497 w, 1454 m, 1392 w, 1368 w, 1271 w, 1253 w, 1132 s, 1064 s, 1028 m, 971 w, 848 w, 735 s, 698 s.

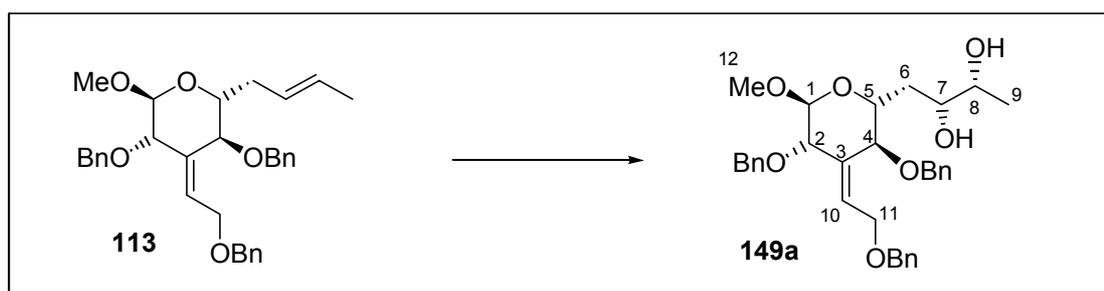
ESI: $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{O}_7 + \text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 667.3611 gef.: 667.3600

Versuche zu Kapitel 4.3

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Sharpless' asymmetrischen Dihydroxylierung von Alkenen:

Zu einer Lösung des Liganden (0.01 mmol, 10 mol%), $K_3Fe(CN)_6$ (99 mg, 0.3 mmol, 3 eq), K_2CO_3 (41 mg, 0.3 mmol, 3 eq), Methansulfonamid (9.5 mg, 0.1 mmol, 1 eq) und OsO_4 (12 μ l, 0.001 mmol, 1 mol%, 2.5 wt% in *tert.*-BuOH) in *tert.*-BuOH/ H_2O (1:1, 0.05 M) wird das Alken in *tert.*-BuOH bei 0°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 0°C so lange gerührt bis die Dünnschichtchromatographie vollständigen Umsatz zeigt. Das Gemisch wird anschließend mit einer ges. Na_2SO_3 -Lösung gequenchet, auf RT erwärmt und für eine weitere Stunde intensiv gerührt. Nach Verdünnen mit DCM und H_2O wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, unter vermindertem Druck eingeeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Alle spektroskopischen Daten beziehen sich auf die *R,R*-Diole (Ausbeuten siehe I. Theoretischer Teil). Die korrespondierenden *S,S*-Diole sind nicht gezeigt.

Die in diesem Kapitel aufgeführten asymmetrischen Dihydroxylierungen wurden, sofern nicht anders erwähnt nach der obigen experimentellen Versuchsvorschrift in der angegebenen Ansatzgröße durchgeführt.



Daten für das *R,R*-Dihydroxylierungsprodukt **149a**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 111.27^\circ$ ($c = 3.77$, $CHCl_3$)

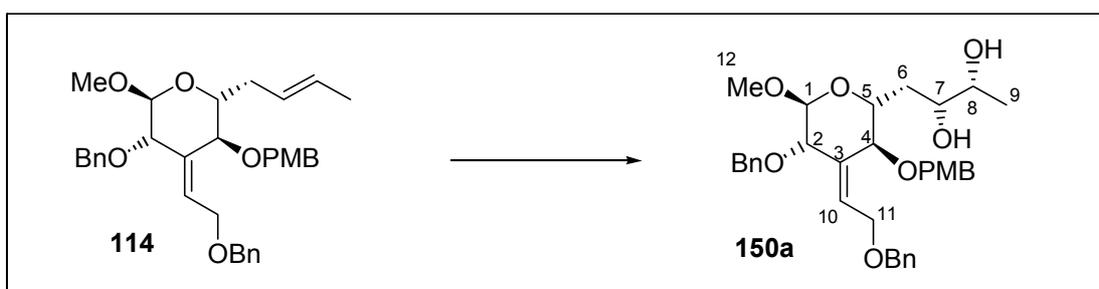
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 7.35-7.24 (m, 15 H, Ph-*H*), 6.15-6.12 (m, 1 H, *H*-12), 4.70 (d, $^2J = 11.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.69 (s, 1 H, *H*-1), 4.58 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.50/4.46 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.46 (d, $^2J = 11.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.32 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.27 (s, 1 H, *H*-2), 4.07 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, *H*-11a), 4.03 (d, $^3J = 10.0$ Hz, 1 H, *H*-4), 3.96 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1 H, *H*-11b), 3.88 (dt, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1 H, *H*-5), 3.58-3.52 (m, 2 H, *H*-7, *H*-8), 3.32 (s, 3 H, *H*-12), 2.87/2.47 (bs, 1 H, OH), 1.94 (ddd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 9.4$ Hz, $^4J = 2.8$ Hz, 1 H, *H*-6a), 1.70 (dd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, *H*-6b), 1.13 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 3 H, *H*-9).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 138.27 (4°, Ph-C), 137.85 (4°, C-3), 137.48/134.21 (4°, Ph-C), 128.43/128.36/128.22/127.97/127.75/127.73/127.69/127.60 (3°, Ph-C), 124.48 (3°, C-10), 100.31 (3°, C-1), 76.35 (3°, C-4), 73.62 (3°, C-5), 72.97 (3°, C-2),

72.76/72.28 (2°, CH₂Ph), 71.79 (3°, C-8), 70.98 (3°, C-7), 69.55 (2°, CH₂Ph), 65.50 (2°, C-11), 54.82 (1°, C-12), 34.93 (2°, C-6), 19.16 (1°, C-9).

IR (ATR) 3417 bm, 3063 w, 3030 w, 2922 m, 2863 m, 1496 w, 1454 m, 1365 m, 1311 w, 1202 m, 1134 m, 1089 s, 1074 s, 1028 s, 960 m, 908 s, 861 w, 731 s, 697 s.

ESI: C₃₃H₄₀O₇ + Na = M⁺ + Na ber.: 571.2672 gef.: 571.2691



Daten für das *R,R*-Dihydroxylierungsprodukt **150a**:

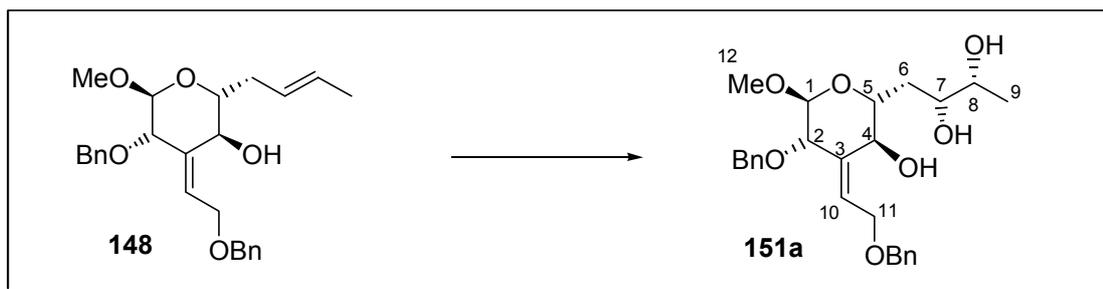
Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 94.14^\circ$ (c = 0.29, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 7.35-7.24 (m, 12 H, Ph-*H*), 6.88-6.85 (m, 2 H, Ph-*H*), 6.15-6.12 (m, 1 H, *H*-12), 4.69 (s, 1 H, *H*-1), 4.64 (d, ²J = 11.3 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.58 (d, ²J = 12.2 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.51/4.47 (d, ²J = 12.0 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.40 (d, ²J = 11.3 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.32 (d, ²J = 12.2 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.26 (d, ³J = 1.2 Hz, 1 H, *H*-2), 4.08 (dd, ²J = 12.0 Hz, ³J = 7.5 Hz, 1 H, *H*-11a), 4.03 (d, ³J = 9.44 Hz, 1 H, *H*-4), 3.97 (dd, ²J = 12.0 Hz, ³J = 5.9 Hz, 1 H, *H*-11b), 3.88-3.80 (m, 1 H, *H*-5), 3.79 (s, 3 H, ArOCH₃), 3.59-3.50 (m, 2 H, *H*-7, *H*-8), 3.32 (s, 3 H, *H*-12), 2.32 (bs, 1 H, OH), 1.92 (ddd, ²J = 14.7 Hz, ³J = 9.2 Hz, ⁴J = 3.1 Hz, 1 H, *H*-6a), 1.70 (ddd, ²J = 14.7 Hz, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, *H*-6b), 1.14 (d, ³J = 4.5 Hz, 3 H, *H*-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 159.50 (4°, Ph-C-OCH₃), 138.30 (4°, Ph-C), 137.87 (4°, C-3), 134.24/130.14 (4°, Ph-C), 129.96/129.56/128.45/128.38/128.36/127.71/127.70 (3°, Ph-C), 124.56 (3°, C-10), 113.86 (3°, Ph-C), 100.34 (3°, C-1), 75.82 (3°, C-4), 73.60 (3°, C-5), 72.85 (3°, C-2), 72.60/72.28 (2°, CH₂Ar), 71.94 (3°, C-8), 70.99 (3°, C-7), 69.49 (2°, CH₂Ar), 65.52 (2°, C-11), 55.26 (1°, Ph-C-OCH₃), 54.85 (1°, C-12), 34.93 (2°, C-6), 19.17 (1°, C-9).

IR (ATR) 3435 bm, 3031 w, 2921 m, 2862 m, 1612 m, 1513 m, 1454 m, 1365 w, 1303 m, 1248 s, 1206 w, 1176 m, 1135 m, 1089 s, 1074 s, 1037 s, 960 m, 909 w, 820 m, 736 m, 699 m.

ESI: C₃₄H₄₂O₈ + Na = M⁺ + Na ber.: 601.2777 gef.: 601.2796



Daten für das *R,R*-Dihydroxylierungsprodukt **151a**:

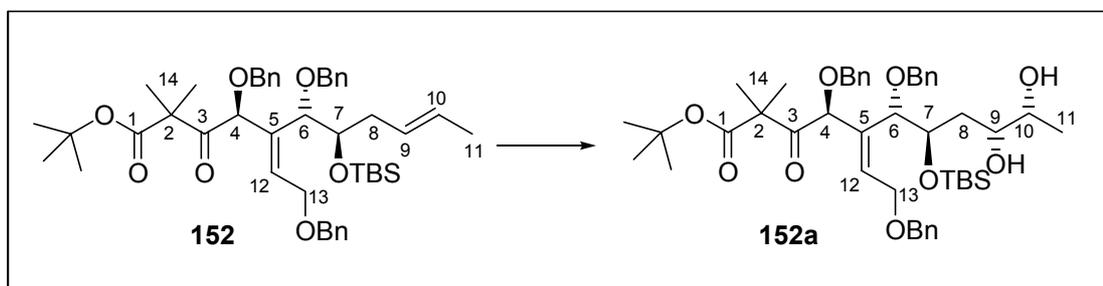
Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 63.2^{\circ}$ ($c = 0.96$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.35-7.28 (m, 10 H, Ph-*H*), 6.20-6.16 (m, 1 H, *H*-12), 4.74 (s, 1 H, *H*-1), 4.61 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.51/4.47 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.32 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.24 (s, 1 H, *H*-2), 4.22 (d, $^3J = 9.44$ Hz, 1 H, *H*-4), 4.04 (dd, $^2J = 11.9$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1 H, *H*-11a), 3.96 (dd, $^2J = 11.9$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 1 H, *H*-11b), 3.74 (dt, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1 H, *H*-5), 3.68-3.61 (m, 2 H, *H*-7, *H*-8), 3.52/3.45 (bs, 1 H, OH), 3.35 (s, 3 H, *H*-12), 2.89 (bs, 1 H, OH), 2.05 (ddd, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = 9.7$ Hz, $^4J = 3.4$ Hz, 1 H, *H*-6a), 1.82 (dd, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, *H*-6b), 1.21 (d, $^3J = 4.6$ Hz, 3 H, *H*-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 138.05/137.82 (4° , Ph-C), 136.74 (4° , C-3), 128.41/128.38/127.75/127.71/127.69/127.66 (3° , Ph-C), 124.10 (3° , C-10), 100.05 (3° , C-1), 72.74 (3° , C-8), 72.67 (3° , C-2), 72.37 (2° , CH_2Ph), 72.16 (3° , C-8), 71.09 (3° , C-7), 69.52 (3° , C-4), 69.31 (2° , CH_2Ph), 65.44 (2° , C-11), 54.73 (1° , C-12), 36.44 (2° , C-6), 19.41 (1° , C-9).

IR (ATR) 3364 bs, 3063 w, 3030 w, 2917 m, 1496 w, 1454 m, 1364 m, 1327 m, 1201 w, 1185 w, 1137 s, 1074 s, 961 m, 908 m, 858 w, 735 s, 698 s.

ESI: $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_7 + \text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 481.2202 gef.: 481.2206



Daten für das *R,R*-Dihydroxylierungsprodukt **152a**:

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1^{\circ}$ ($c = 1.36$, CHCl_3)

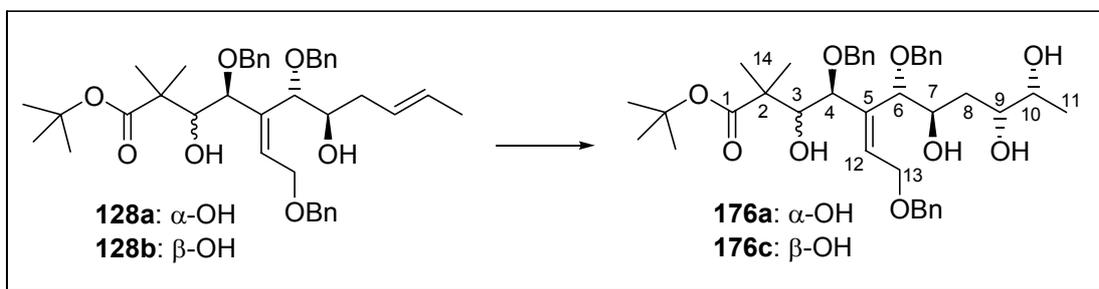
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):

7.39-7.23 (m, 15 H, Ph-H), 6.33-6.31 (m, 1 H, H-12), 5.45-5.33 (m, 2 H, H-9, H-10), 5.04 (s, 1 H, H-4), 4.67/4.57 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.51/4.46 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.41 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.12 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, H-13), 4.11 (s, 1 H, H-6), 3.84 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, H-7), 3.57-3.46 (m, 2 H, H-9, H-10), 2.50/2.19 (bs, 1 H, OH), 1.82-1.70 (m, 1 H, H-8a), 1.58-1.52 (m, 1 H, H-8b), 1.40/1.30 (s, 3 H, H-14), 1.34 (s, 9 H, CO₂C(CH₃)₃), 1.16 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 3 H, H-11), 0.85 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.02/-0.17 (s, 3 H, SiCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 206.55 (4°, C-3), 172.40 (4°, C-1), 138.72/138.11/136.53 (4°, Ph-C), 133.55 (4°, C-5), 132.05 (3°, C-12), 128.39/128.32/128.25/127.98/127.94/127.72/127.65/127.53/127.38 (3°, Ph-C), 83.07 (3°, C-6), 82.04 (3°, C-4), 81.57 (4°, CO₂C(CH₃)₃), 73.24 (3°, C-10), 72.77/72.50/72.38 (2°, CH₂Ph), 71.70 (3°, C-9), 70.39 (3°, C-7), 66.54 (2°, C-13), 54.91 (4°, C-2), 33.65 (2°, C-8), 27.85 (1°, CO₂C(CH₃)₃), 25.83 (1°, SiC(CH₃)₃), 23.34/22.38 (1°, C-14), 19.20 (1°, C-11), 17.96 (4°, SiC(CH₃)₃), -4.17/-5.04 (1°, SiCH₃).

IR (ATR) 3435 bm, 3031 w, 2928 m, 2855 m, 1712 s, 1497 w, 1455 m, 1385 w, 1368 m, 1255 m, 1141 s, 1072 s, 1027 m, 1005 m, 939 w, 835 s, 809 w, 776 m, 735 m, 697 s.

ESI: C₄₆H₆₆O₉Si + Na = M⁺ + Na ber.: 813.4374 gef.: 813.4358



Gemäß der oben aufgeführten Vorschrift wird das Hauptdiastereomer **128a** (971 mg, 1.51 mmol) mit 129 mg (DHQD)₂AQN (0.15 mmol, 0.1 eq), 625 mg K₂CO₃ (4.52 mmol, 3 eq), 1488 mg K₃Fe(CN)₆ (4.52 mmol, 3 eq), 144 mg MeSO₂NH₂ (1.506 mmol, 1 eq) und 189 µl OsO₄ (0.01 eq, 2.5 wt% in tert. BuOH) in 30 ml tert.-BuOH/H₂O (1:1) umgesetzt.

Ausbeute: 951 mg (1.4 mmol), 93 %, farbloses Öl (*R,R/S,S* = 10:1)
 C₄₀H₅₄O₉ (678.85)

Gemäß der oben aufgeführten Vorschrift werden 1.09 mmol Alken **128b** (705 mg) mit 94 mg (DHQD)₂AQN (0.11 mmol, 0.1 eq), 453 mg K₂CO₃ (3.28 mmol, 3 eq), 1080 mg K₃Fe(CN)₆ (3.28 mmol, 3 eq), 104 mg MeSO₂NH₂ (1.09 mmol, 1 eq) und 143 µl OsO₄ (0.01 eq, 2.5 wt% in tert. BuOH) in 22 ml tert.-BuOH/H₂O (1:1) umgesetzt.

Ausbeute: 622 mg (0.916 mmol), 84 %, farbloses Öl (*R,R/S,S* = 9.5:1)
 C₄₀H₅₄O₉ (678.85)

Daten für das polarere Hauptdiastereomer **176a**:

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 37.8^\circ$ ($c = 0.18$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{C}_6\text{H}_5$):
7.30-7.00 (m, 15 H, Ph-*H*), 6.35 (bs, 1 H, *H*-12), 4.61 (d, $^2\text{J} = 11.5$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.56 (d, $^2\text{J} = 11.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.47 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.47-4.44 (m, 1 H, *H*-13a), 4.44-4.40 (m, 2 H, *H*-4, *H*-6), 4.36-4.30 (m, 1 H, *H*-13b), 4.34 (d, $^2\text{J} = 11.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.33 (d, $^2\text{J} = 11.5$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.24 (d, $^3\text{J} = 8.8$ Hz, 1 H, *H*-3), 4.14 (dt, $^3\text{J} = 6.1$ Hz, $^3\text{J} = 1.8$ Hz, 1 H, *H*-7), 3.84 (bs, 2 H, OH), 3.62-3.55 (m, 1 H, *H*-9), 3.51-3.42 (m, 1 H, *H*-10), 2.99 (bs, 1 H, OH), 1.99 (ddd, $^2\text{J} = 14.4$ Hz, $^3\text{J} = 8.6$ Hz, $^3\text{J} = 3.1$ Hz, 1 H, *H*-8a), 1.77 (ddd, $^2\text{J} = 14.4$ Hz, $^3\text{J} = 7.8$ Hz, $^3\text{J} = 3.1$ Hz, 1 H, *H*-8b), 1.34 (s, 9 H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.32/1.28 (s, 3 H, *H*-14), 1.02 (d, $^3\text{J} = 6.0$ Hz, 3 H, *H*-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{CD}_3\text{C}_6\text{H}_5$):
176.18 (4° , *C*-1), 139.96 bs (4° , *C*-5), 139.06/138.84/137.39 (4° , Ph-*C*), 138.46 bs (3° , *C*-12), 129.25/128.66/128.59/128.53/128.47/127.97/127.92 (3° , Ph-*C*), 79.99 (4° , $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 78.39 (3° , *C*-4), 74.36 (3° , *C*-9), 73.21 (2° , CH_2Ph), 72.35 (3° , *C*-3), 72.12 b (3° , *C*-6), 72.02/72.00 (2° , CH_2Ph), 71.10 (3° , *C*-10), 70.79 (3° , *C*-7), 66.76 (2° , *C*-13), 47.39 (4° , *C*-2), 35.75 (2° , *C*-8), 28.23 (1° , $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.23 (1° , *C*-14a), 23.21 bs (1° , *C*-14b), 19.47 (1° , *C*-11).

IR (ATR) 3362 bm, 3030 w, 2974 m, 2929 m, 1724 m, 1497 w, 1454 m, 1366 m, 1253 m, 1131 m, 1055 s, 1028 s, 910 m, 850 m, 735 m, 697 s.

ESI: $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{O}_9 + \text{Na}^+ = \text{M} + \text{Na}^+$ ber.: 701.3666 gef.: 701.3646

Daten für das unpolare Nebendiastereomer **176c**:

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 37.6^\circ$ ($c = 1.63$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
7.34-7.29 (m, 15 H, Ph-*H*), 6.15-6.12 (m, 1 H, *H*-12), 4.67 (d, $^2\text{J} = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.55 (d, $^2\text{J} = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.54 (d, $^2\text{J} = 10.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.55-4.45 (m, 1 H, *H*-13a), 4.48 (d, $^2\text{J} = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.35 (d, $^2\text{J} = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.35 (d, $^3\text{J} = 1.9$ Hz, 1 H, *H*-4), 4.28 (dd, $^2\text{J} = 13.3$ Hz, $^3\text{J} = 5.9$ Hz, 1 H, *H*-13b), 4.20 (d, $^2\text{J} = 10.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.89 (d, $^3\text{J} = 7.4$ Hz, 1 H, *H*-6), 3.87 (m, 1 H, *H*-7), 3.62-3.56 (m, 3 H, *H*-3, *H*-9, *H*-10), 3.45 (bs, 1 H, OH), 2.72 (bs, 1 H, OH), 1.91 (ddd, $^2\text{J} = 14.7$ Hz, $^3\text{J} = 8.5$ Hz, $^3\text{J} = 2.4$ Hz, 1 H, *H*-8a), 1.68 (ddd, $^2\text{J} = 14.7$ Hz, $^3\text{J} = 7.6$ Hz, $^3\text{J} = 2.6$ Hz, 1 H, *H*-8b), 1.26/1.13 (s, 3 H, *H*-14), 1.24 (s, 9 H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.13 (d, $^3\text{J} = 5.6$ Hz, 3 H, *H*-11).

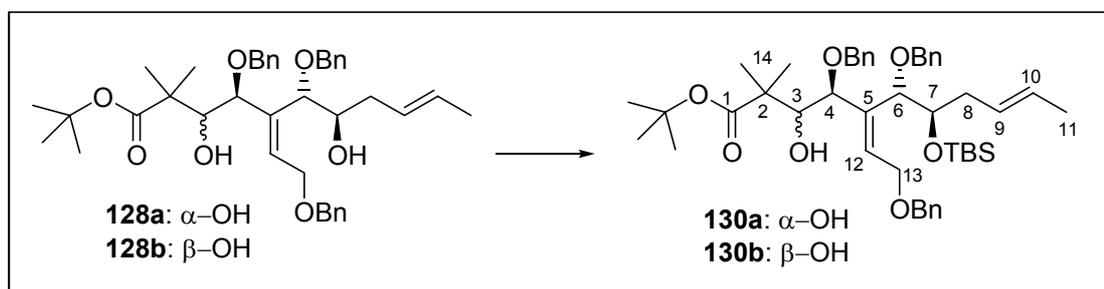
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
176.69 (4° , *C*-1), 138.19/137.69/136.95 (4° , Ph-*C*), 134.8-135.0 bs (4° , *C*-5), 133.43 bs (3° , *C*-12), 128.93/128.47/128.40/128.31/127.95/127.91/127.86/127.79/127.65 (3° , Ph-*C*), 84.73 bs (3° , *C*-6), 81.23 (4° , $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 78.94 (3° , *C*-3), 78.00 bs (3° , *C*-4), 73.51 (3° , *C*-10), 72.74/72.28/71.06 (2° , CH_2Ph), 70.71 (3° , *C*-9), 70.42 (3° , *C*-7), 67.10 (2° , *C*-13), 45.34 (4° , *C*-2), 35.37 (2° ,

C-8), 27.70 (1°, CO₂C(CH₃)₃), 24.68 (1°, C-14a), 22.17 (1°, C-14b), 19.08 (1°, C-11).

IR (ATR) 3400 bm, 3089 w, 3064 w, 3031 w, 2973 m, 2925 m, 2857 m, 1710 m, 1497 w, 1454 m, 1391 w, 1367 m, 1255 m, 1209 m, 1131 s, 1087 s, 1058 s, 1028 s, 947 w, 910 s, 847 w, 733 s, 697 s.

ESI: C₄₀H₅₄O₉ - H⁺ = M - H⁺ ber.: 677.3690 gef.: 677.3658

Versuche zu Kapitel 4.4

Darstellung von TBS-Ether **130** aus Diol **128**:

2.5 g (3.88 mmol) des Diols **128** werden in 40 ml abs. DCM gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 900 μ l (7.75 mmol, 2 eq) 2,6-Lutidin zugegeben und anschließend 1.34 ml (5.81 mmol, 1.5 eq) TBSOTf zugetropft. Nach 1 h ist die Reaktion bei 0°C vollkommen. Das kalte Reaktionsgemisch wird auf 1 N HCl gegeben und die wässrige Phase wird dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Das entstandene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE \rightarrow PE/MTB 10:1 \rightarrow 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.913 g (3.84 mmol), 99 % farbloses Öl
 $C_{46}H_{66}O_7Si$ (759.10)

Daten für das polarere Hauptdiastereomer **130a**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 25.3^\circ$ ($c = 0.17$, $CHCl_3$)

1H -NMR (500 MHz, $C_6D_5CD_3$, Temperatur: $T = 350$ K):
 7.37-6.97 (m, 15 H, Ph-H), 6.46-6.43 (m, 1 H, H-12), 5.62-5.57 u. 5.52-5.46 (m, 2 H, H-9, H-10), 4.67/4.63 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.49 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.44 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.34 (bs, 1 H, H-6), 4.35-4.30 (m, 1 H, H-13a), 4.29-4.23 (m, 2 H, H-4, H-13b), 4.27 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.16-4.11 (m, 2 H, H-3, H-7), 2.73 (bs, 1 H, -OH), 2.60-2.54 (m, 2 H, H-8), 1.60 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3 H, H-11), 1.32 (s, 9 H, $CO_2C(CH_3)_3$), 1.27/1.26 (s, 3 H, H-14), 1.00 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 0.17/0.16 (s, 3 H, $SiCH_3$).

^{13}C -NMR (125 MHz, $C_6D_5CD_3$, Temperatur: $T = 350$ K):
 175.86 (4° , C-1), 139.83/138.23/137.84 (4° , Ph-C), 137.38 (4° , C-5), 131.64 (3° , C-12), 128.65 (3° , C-10), 129.25/128.53/128.34/128.15/127.97/127.82/127.60/127.32 (3° , Ph-C), 125.50 (3° , C-9), 83.88 (3° , C-6), 79.66 (4° , $CO_2C(CH_3)_3$), 79.25 (3° , C-3), 76.57 (3° , C-4), 75.96 (3° , C-7), 73.14/72.98/71.84 (2° , CH_2Ph), 66.78 (2° , C-13), 47.53 (4° , C-2), 35.26 (2° , C-8), 28.26 (1° , $CO_2C(CH_3)_3$), 26.43 (1° , $SiC(CH_3)_3$), 23.38/20.45 (1° , C-14), 18.64 (1° , C-11), 17.99 (4° , $SiC(CH_3)_3$), -3.55/-4.07 (1° , $SiCH_3$).

IR (ATR) 3411 bm, 3064 w, 3030 w, 2929 m, 2884 m, 2856 m, 1725 s, 1670 w, 1497 w, 1455 m, 1389 m, 1366 s, 1253 s, 1208 w, 1131 s, 1066 s, 1028 s, 969 m, 834 s, 775 m, 735 m, 697 s.

ESI: $C_{46}H_{66}O_7Si + Na^+ = M + Na^+$ ber.: 781.4476 gef.: 781.4459

Daten für das unpolare Nebendiastereomer **130b**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +51.5^\circ$ ($c = 5.81$, $CHCl_3$)

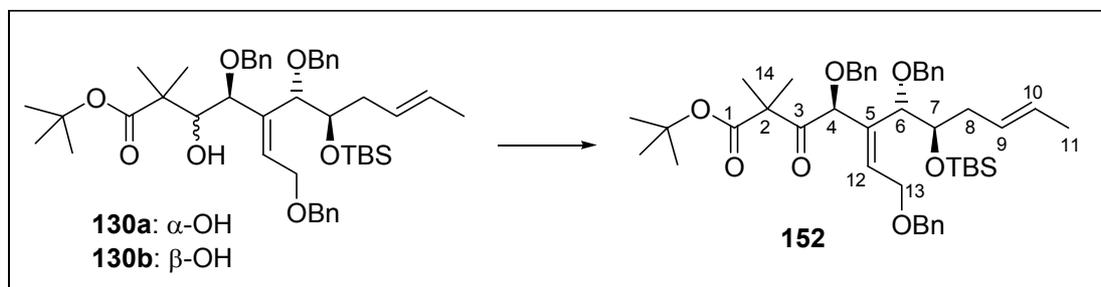
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 7.38-7.25 (m, 15 H, Ph-H), 6.19-6.15 (m, 1 H, H-12), 5.51-5.41 (m, 2 H, H-9, H-10), 4.67 (d, $^2J = 12.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.59 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.55-4.51 (m, 1 H, H-13a), 4.52 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.52 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.45 (d, $^2J = 12.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.36 (dd, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1 H, H-13b), 4.19 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.95 (s, 1 H, H-6), 3.91 (d, $^3J = 10.0$ Hz, 1 H, -OH), 3.78-3.73 (m, 2 H, H-4, H-7), 3.44 (dd, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1 H, H-3), 2.40-2.38 (m, 2 H, H-8), 1.66 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 3 H, H-11), 1.35 (s, 9 H, $CO_2C(CH_3)_3$), 1.24/1.03 (s, 3 H, H-14), 0.88 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 0.03/-0.11 (s, 3 H, $SiCH_3$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 175.92 (4° , C-1), 138.71/138.53/137.15 (4° , Ph-C), 134.56 (4° , C-5), 131.23 (3° , C-12), 128.81 (3° , C-10), 128.63/128.33/128.28/128.15/127.84/127.69/127.64/127.49/127.25 (3° , Ph-C), 127.06 (3° , C-9), 82.88 (3° , C-4), 80.97 (4° , $CO_2C(CH_3)_3$), 78.03 (3° , C-3), 77.47 (3° , C-6), 74.44 (3° , C-7), 72.54/70.98/70.70 (2° , CH_2Ph), 67.40 (2° , C-13), 45.77 (4° , C-2), 34.27 (2° , C-8), 27.87 (1° , $CO_2C(CH_3)_3$), 26.96 (1° , C-14a), 25.96 (1° , $SiC(CH_3)_3$), 21.92 (1° , C-14b), 18.18 (1° , C-11), 18.02 (4° , $SiC(CH_3)_3$), -4.15/-4.49 (1° , $SiCH_3$).

IR (ATR) 3527 m, 3064 w, 3030 m, 2928 m, 2855 m, 1733 m, 1497 w, 1472 m, 1455 m, 1391 w, 1367 m, 1254 m, 1133 s, 1067 s, 1028 m, 1006 m, 968 w, 834 s, 775 m, 733 s, 697 s.

ESI: $C_{46}H_{66}O_7Si + Na = M^+ + Na$ ber.: 781.4476 gef.: 781.4456

Darstellung von Ketoester **152** aus Alkohol **130**:



Zu einer Lösung des Alkohols **130** (200 mg, 0.263 mmol) in 3 ml DCM werden bei $0^\circ C$ portionsweise 265 mg (0.79 mmol, 3 eq) Dess-Martin Periodinan zugegeben. Die Mischung wird 30 min bei $0^\circ C$ gerührt und dann auf RT erwärmt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/MTB 10:1) der nicht aufgearbeiteten Reaktionsmischung ergibt ein farbloses Öl.

Ausbeute: 198 mg (0.261 mmol), 99 %, farbloses Öl
C₄₆H₆₄O₇Si (757.08)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +5.4^\circ$ (c = 3.27, CHCl₃)

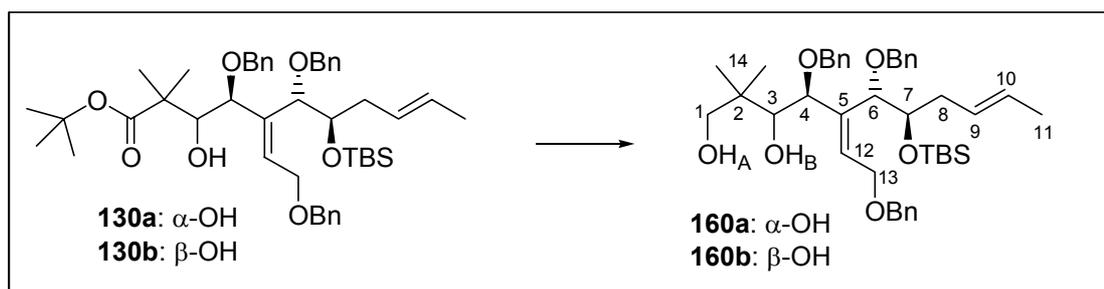
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.39-7.23 (m, 15 H, Ph-H), 6.21-6.18 (m, 1 H, H-12), 5.45-5.33 (m, 2 H, H-9, H-10), 4.97 (s, 1 H, H-4), 4.69 (d, ²J = 11.9 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.58 (d, ²J = 11.9 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.50-4.37 (m, 4 H, CH₂Ph), 4.22 (dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 4.8 Hz, 1 H, H-13a), 4.12 (dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 7.0 Hz, 1 H, H-13b), 3.94 (s, 1 H, H-6), 3.70-3.66 (m, 1 H, H-7), 2.28-2.25 (m, 2 H, H-8), 1.62 (d, ³J = 5.3 Hz, 3 H, H-11), 1.35/1.33 (s, 3 H, H-14), 1.29 (s, 9 H, CO₂C(CH₃)₃), 0.88 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.01/-0.02 (s, 3 H, SiCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
204.73 (4°, C-3), 172.18 (4°, C-1), 138.85/138.36/136.87 (4°, Ph-C), 134.23 (4°, C-5), 133.00 (3°, C-12), 128.32/128.24/128.17/128.06/127.78/127.71/127.55/127.52/127.25 (3°, Ph-C), 128.99/126.92 (3°, C-9, C-10), 83.13 (3°, C-6), 81.43 (3°, C-4), 81.28 (4°, CO₂C(CH₃)₃), 74.64 (3°, C-7), 72.38/72.20/72.03 (2°, CH₂Ph), 67.01 (2°, C-13), 54.69 (4°, C-2), 34.17 (2°, C-8), 27.77 (1°, CO₂C(CH₃)₃), 25.94 (1°, SiC(CH₃)₃), 22.96/22.85 (1°, C-14), 18.20 (1°, C-11), 17.98 (4°, SiC(CH₃)₃), -4.20/-4.53 (1°, SiCH₃).

IR (ATR) 3064 w, 3030 w, 2927 s, 2855 s, 1715 s, 1455 m, 1367 m, 1253 m, 1141 s, 1092 s, 1027 m, 969 m, 833 s, 775 m, 733 m, 696 s.

ESI: C₄₆H₆₄O₇Si + Na⁺ = M + Na⁺ ber.: 779.4319 gef.: 779.4304

Darstellung von Diol **160** aus *tert.*-Butylester **130**:



285 mg Lithiumaluminiumhydrid (7.51 mmol, 2 eq) werden in 25 ml THF suspendiert und auf 0°C gekühlt. Dann werden 2.85g (3.75 mmol) des Esters 130 in 10 ml THF langsam zugetropft (mit 5 ml THF nachspülen) und die resultierende Reaktionsmischung wird innerhalb einer Stunde auf RT erwärmt und bei dieser Temperatur 2 h bis zum vollen Umsatz gerührt (der Ester ist reaktionsträge). Dann werden 11.3 g NaF bei RT zugegeben und anschließend eine Mischung aus 30 ml THF und 7.5 ml H₂O vorsichtig zugetropft. Die Mischung wird 1 h bei RT gerührt und dann der Feststoff mit Hilfe von Celite abfiltriert. Einengen der entstehenden Lösung ergibt das Rohprodukt, das säulenchromatographisch (PE/MTB 2:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 2.31 g (3.35 mmol), 89 % farbloses Öl
 $C_{42}H_{60}O_6Si$ (689.01)

Daten für das unpolare Hauptdiastereomer **160a**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +5.4^\circ$ ($c = 0.37$, $CHCl_3$)

1H -NMR (500 MHz, $C_6D_5CD_3$, Temperatur: $T = 350$ K):
 7.35-6.95 (m, 15 H, Ph-*H*), 6.49-6.46 (m, 1 H, *H*-12), 5.60-5.55 und 5.49-5.43 (m, 2 H, *H*-9, *H*-10), 4.68 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.62 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.48 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.39/4.36 (d, $^2J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.39-4.34 (m, 2 H, *H*-4, *H*-6), 4.29-4.23 (m, 1 H, *H*-13a), 4.23 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.15-4.10 (m, 2 H, *H*-7, *H*-13), 3.74 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 4.6$ Hz, 1 H, *H*-3), 3.45 (d, $^2J = 10.7$ Hz, 1 H, *H*-1a), 3.36 (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^4J = 4.6$ Hz, 1 H, *H*-1b), 3.06 (bs, 1 H, OH_B), 2.60-2.50 (m, 2 H, *H*-8), 2.05 (bs, 1 H, OH_A), 1.59 (dd, $^3J = 5.4$ Hz, 3 H, *H*-11), 1.05 (s, 3 H, *H*-14), 0.97 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 0.95 (s, 3 H, *H*-14), 0.13 (s, 6 H, $SiCH_3$).

^{13}C -NMR (125 MHz, $C_6D_5CD_3$, Temperatur: $T = 350$ K):
 140.29/139.84/137.84 (4° , Ph-*C*), 137.39 (4° , *C*-5), 131.13 (3° , *C*-12), 129.63/129.25/128.63/128.5/128.41/128.39 (3° , Ph-*C*), 127.60/127.50 (3° , *C*-9, *C*-10), 79.55 bs (3° , *C*-4), 77.58 (3° , *C*-3), 77.50 bs (3° , *C*-6), 76.02 (3° , *C*-7), 73.24/72.89 (2° , CH_2Ph), 72.15 (2° , *C*-1), 71.59 (2° , CH_2Ph), 66.33 (2° , *C*-13), 40.04 (4° , *C*-2), 35.27 (2° , *C*-8), 26.37 (1° , $SiC(CH_3)_3$), 21.98/21.30 (1° , *C*-14), 18.60 (1° , *C*-11), 17.98 (4° , $SiC(CH_3)_3$), -3.71/-4.10 (1° , $SiCH_3$).

IR (ATR) 3415 bs, 3089 w, 3064 w, 3030 w, 2955 m, 2928 m, 2856 m, 1497 w, 1471 m, 1455 m, 1389 w, 1360 m, 1253 m, 1069 s, 1029 s, 1006 m, 970 m, 953 m, 908 w, 833 s, 811 w, 775 m, 734 m, 697 s.

ESI: $C_{42}H_{60}O_6Si + Na^+ = M + Na^+$ ber.: 711.4057 gef.: 711.4070

Daten für das unpolare Nebendiastereomer **160b**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +22.7^\circ$ ($c = 1.51$, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 7.36-7.25 (m, 15 H, Ph-*H*), 6.22-6.18 (m, 1 H, *H*-12), 5.50-5.38 (m, 2 H, *H*-9, *H*-10), 4.59 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.55 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.53 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.49 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.44 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.37 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 1 H, *H*-13a), 4.28 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.21 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 1 H, *H*-13b), 4.10 (bs, 1 H, *H*-6), 3.92-3.82 (m, 2 H, *H*-4, *H*-7), 3.58-3.53 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 1 H, OH_B), 3.49/3.39 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1 H, *H*-1), 3.29 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 1 H, *H*-3), 3.16-3.09 (bs, 1 H, OH_A), 2.44-2.35 (m, 2 H, *H*-8), 1.64 (dd, $^3J = 3.6$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 3 H, *H*-11), 0.90 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 0.88 (s, 6 H, *H*-14), 0.06/-0.01 (s, 3 H, $SiCH_3$).

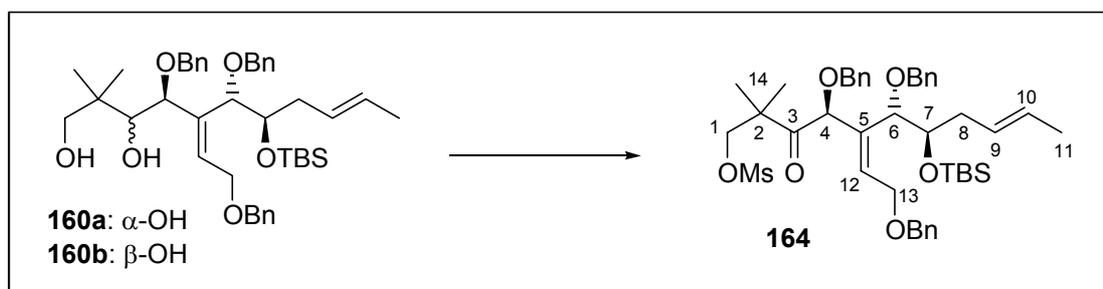
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):

138.53/138.04/137.06 (4°, Ph-C), 133.20 bs (4°, C-5), 129.44 (3°, C-12), 128.51/128.37/128.25 (3°, Ph-C), 127.95/127.61 (3°, C-9, C-10), 127.92/127.84/127.68/127.56/127.43 (3°, Ph-C), 81.35 bs (3°, C-4), 79.19 (3°, C-3), 77.5 bs (3°, C-6), 74.89 (3°, C-7), 72.74/71.54 (2°, CH₂Ph), 71.24 (2°, C-1), 71.14 (2°, CH₂Ph), 66.25 (2°, C-13), 39.29 (4°, C-2), 35.00 (2°, C-8), 25.95 (1°, SiC(CH₃)₃), 23.80/20.79 (1°, C-14), 18.18 (1°, C-11), 18.02 (4°, SiC(CH₃)₃), -3.99/-4.38 (1°, SiCH₃).

IR (ATR) 3392 m, 3064 w, 3030 m, 2953 m, 2927 m, 2855 m, 1598 m, 1454 m, 1377 m, 1360 m, 1306 m, 1251 m, 1207 w, 1150 m, 1046 s, 1028 s, 1006 m, 968 m, 951 m, 911 w, 890 w, 833 s, 812 w, 774 m, 733 s, 697 s.

ESI: C₄₂H₆₀O₆Si – H⁺ = M – H⁺ ber.: 687.4081 gef.: 687.4072

Darstellung von Mesylketon **164** aus Diol **160**:



1) 824 mg (1.2 mmol) Diol **160** werden in 12 ml abs. DCM gelöst und mit 500 µl (3.6 mmol, 3 eq) Et₃N versetzt. Dann wird die Lösung auf –40°C gekühlt und 185 µl (2.4 mmol, 2 eq) Mesylchlorid werden zugetropft. Die Mischung wird langsam (ca. 1 h) auf –10°C erwärmt (Diol und Mesylalkohol haben gleiche R_F-Werte und lassen sich auch durch Vanillinanfärbereagenz bei der Dünnschichtchromatographie unterscheiden). Anschließend wird mit MTBE als Laufmittel durch eine kurze Silicagelsäule filtriert. Die klare Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt.

2) Das Rohmesylat **161** wird mit 12 ml DCM aufgenommen, auf 0°C eingekühlt und portionsweise mit 1.015 g (2.4 mmol, 2 eq) Dess-Martin Periodinan versetzt. Die milchig-trübe Lösung wird 2 h bei RT gerührt und anschließend aufgearbeitet. Dazu wird mit DCM verdünnt, mit 2 N NaOH gewaschen (dreimal mit DCM reextrahiert), mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Einengen der Lösung sowie säulenchromatographische Reinigung (PE/MTB 3:1) liefert das farblose Produkt.

Ausbeute: 868 mg (1.135 mmol), 95 % über 2 Stufen, farbloses Öl
C₄₃H₆₀O₈SSi (765.08)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$ (c = 0.91, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.42-7.22 (m, 15 H, Ph-H), 6.20-6.17 (m, 1 H, H-12), 5.46-5.32 (m, 2 H, H-9, H-10), 4.97 (s, 1 H, H-4), 4.68 (d, ²J = 11.9 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.60 (d, ²J = 12.0 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.51 (d, ²J = 10.9 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.48 (d, ²J = 12 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.45 (d, ²J = 11.9 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.37 (d, ²J = 10.9 Hz, 1 H,

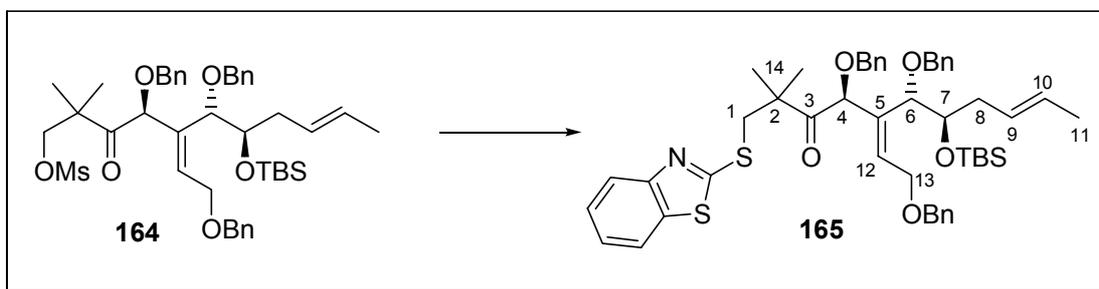
CH_2Ph), 4.20(d, $^3J = 3.2$ Hz, 2 H, $H-1$), 4.19 (dd, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1 H, $H-13a$), 4.03 (dd, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1 H, $H-13b$), 3.94 (s, 1 H, $H-6$), 3.72-3.68 (m, 1 H, $H-7$), 2.87 (s, 3 H, OSO_2CH_3), 2.30-2.22 (m, 2 H, $H-8$), 1.63 (d, $^3J = 5.6$ Hz, 3 H, $H-11$), 1.25/1.21 (s, 3 H, $H-14$), 0.88 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 0.01/-0.02 (s, 3 H, $SiCH_3$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 206.72 (4° , C-3), 138.63/138.21/136.93 (4° , Ph-C), 133.83 (4° , C-5), 133.55 (3° , C-12), 128.72/128.50/128.36/128.24/128.06/127.78/127.64/127.39/127.17 (3° , Ph-C), 128.05/127.60 (3° , C-9, C-10), 83.94 (3° , C-6), 81.13 (3° , C-4), 75.08 (2° , C-1), 74.84 (3° , C-7), 72.46/72.28/71.98 (2° , CH_2Ph), 66.90 (2° , C-13), 48.05 (4° , C-2), 36.94 (1° , OSO_2CH_3), 34.29 (2° , C-8), 25.96 (1° , $SiC(CH_3)_3$), 22.05/21.08 (1° , C-14), 18.23 (1° , C-11), 17.98 (4° , $SiC(CH_3)_3$), -4.15/-4.48 (1° , $SiCH_3$).

IR (ATR) 3034 w, 2930 m, 2855 m, 1717 s, 1541 m, 1457 m, 1362 s, 1252 w, 1217 m, 1177 s, 1094 s, 1071 s, 1006 m, 958 s, 833 s, 776 m, 736 m.

ESI: $C_{43}H_{60}O_8SSi + Na = M^+ + Na$ ber.: 787.3676 gef.: 787.3651

Darstellung von Benzothiazolysulfid **165** aus Mesylketon **164**:



862 mg (1.127 mmol) Mesylketon **164** werden in 11 ml DMF gelöst und mit 2.13 g (11.27 mmol, 10 eq) 2-Mercaptobenzothiazol-Natriumsalz und 45 μ l (0.225 mmol, 0.2 eq) 15-Krone-5 versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 9 h bei $65^\circ C$ gerührt (DC: vollständiger Umsatz). Nach Abkühlen wird das Gemisch mit MTB verdünnt, auf 2 N NaOH-Lösung gegeben und nach Schütteln werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Säulenchromatographie (PE \rightarrow PE/MTB 10:1 \rightarrow 5:1) und liefert das BT-Sulfid **165**.

Ausbeute: 605 mg (0.724 mmol), 64 %, farbloses Öl
 $C_{49}H_{61}NO_5S_2Si$ (836.23)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +10.5^\circ$ (c = 0.19, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):

7.81 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1 H, Bt-*H*), 7.74 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1 H, Bt-*H*), 7.42-7.37 (m, 2 H, Bt-*H*), 7.36-7.24 (m, 15 H, Ph-*H*), 6.24-6.21 (m, 1 H, *H*-12), 5.49-5.31 (m, 2 H, *H*-9, *H*-10), 4.98 (s, 1 H, *H*-4), 4.70 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.60 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.50 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.49 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.43 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.41 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.22 (dd, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, 1 H, *H*-13a), 4.09 (dd, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, *H*-13b), 3.98 (s, 1 H, *H*-6), 3.88 (d, $^2J = 12.9$ Hz, 1 H, *H*-1a), 3.66 (d, $^2J = 12.9$ Hz, 1 H, *H*-1b), 3.67-3.64 (m, 1 H, *H*-7), 2.39-2.23 (m, 2 H, *H*-8), 1.63 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 3 H, *H*-11), 1.34/1.33 (s, 3 H, *H*-14), 0.89 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 0.00/-0.03 (s, 3 H, $SiCH_3$).

 ^{13}C -NMR(100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):

208.08 (4°, *C*-3), 167.26/152.97 (4°, Bt-*C*), 138.76/138.23/137.02 (4°, Ph-*C*), 135.30 (4°, Bt-*C*), 133.83 (4°, *C*-5), 133.55 (3°, *C*-12), 128.94/128.42/128.32/128.18/128.06/127.77/127.61/127.54/127.01 (3°, Ph-*C*), 127.93/127.28 (3°, *C*-9, *C*-10), 125.97/124.20/121.36/120.94 (3°, Bt-*C*), 83.54 (3°, *C*-6), 81.12 (3°, *C*-4), 74.60 (3°, *C*-7), 72.44 (2°, CH_2Ph), 72.17 (2°, CH_2Ph), 71.91 (2°, CH_2Ph), 66.99 (2°, *C*-13), 49.20 (4°, *C*-2), 42.06 (2°, *C*-1), 33.97 (2°, *C*-8), 25.96 (1°, $SiC(CH_3)_3$), 24.42/23.63 (1°, *C*-14), 18.22 (1°, *C*-11), 18.01 (4°, $SiC(CH_3)_3$), -4.16/-4.49 (1°, $SiCH_3$).

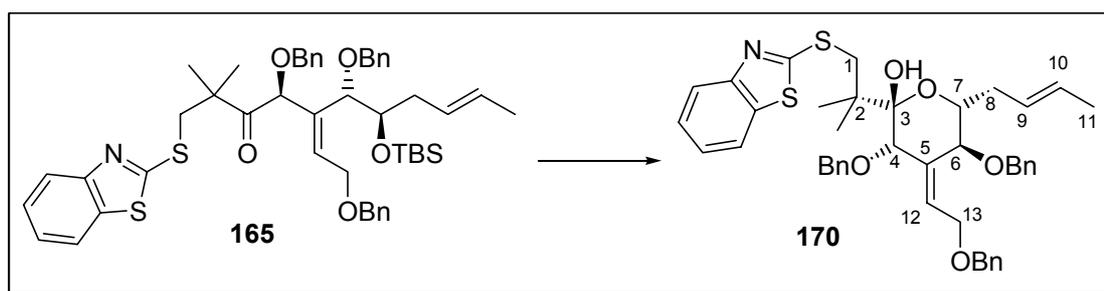
IR (ATR)

3064 w, 3030 m, 2928 s, 2854 s, 1714 s, 1497 w, 1456 s, 1428 s, 1386 m, 1361 m, 1309 w, 1251 m, 1091 s, 1028 s, 994 s, 970 s, 833 s, 811 m, 775 m, 754 s, 734 s.

ESI:

$C_{49}H_{61}NO_5S_2Si + Na = M^+ + Na$ ber.: 858.3658 gef.: 858.3682
 $C_{49}H_{61}NO_5S_2Si + H^+ = M^+ + H^+$ ber.: 836.3839 gef.: 836.3857

Darstellung von Lactol **170** aus Benzothiazolylsulfid **165**:



603 mg (0.721 mmol) BT-Sulfid **165** werden in 14 ml abs. DCM gelöst und auf 0°C eingekühlt. Dann werden 234 mg (1.442 mmol, 2 eq) wasserfreies Eisen(III)-chlorid zugefügt. Das Gemisch wird eine Stunde bei 0°C gerührt bis erneut aufgrund unvollständigen Umsatzes 59 mg $FeCl_3$ (0.5 eq) zugegeben werden. Das wird ein weiteres Mal wiederholt bis die Reaktion annähernd komplett abgereagert ist. Ohne Aufarbeitung wird das Gemisch direkt auf die Säule gegeben und säulenchromatographisch (PE → PE/MTB 5:1 → 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 493 mg (0.682 mmol) **170** (95 %) gelbliches Öl,
 26 mg **165** (4 %); Gesamtausbeute: 99 % borsm
 $C_{43}H_{47}NO_5S_2$ (721.97)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -18.0^\circ$ ($c = 0.15$, CHCl_3)

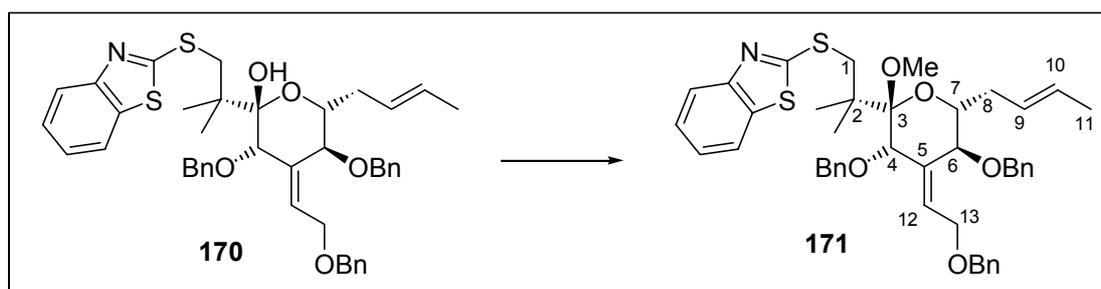
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.76 (m, 1 H, Bt-*H*), 7.69 (m, 1 H, Bt-*H*), 7.38-7.23 (m, 17 H, Ph-*H*, Bt-*H*), 6.25-6.21 (m, 1 H, *H*-12), 5.56-5.39 (m, 2 H, *H*-9, *H*-10), 4.63 (s, 1 H, OH), 4.54 (d, $^2J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.52 (d, $J = 1.76$ Hz, 2 H, CH_2Ph), 4.47 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.46 (s, 1 H, *H*-4), 4.41 (d, $^2J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.25 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.05-3.97 (m, 3H, *H*-6, *H*-13), 3.92 (d, $^2J = 13.2$ Hz, 1 H, *H*-1a), 3.59-3.53 (m, 1 H, *H*-7), 3.45 (d, $^2J = 13.2$ Hz, 1 H, *H*-1b), 2.37-2.33/2.28-2.21 (m, 2 H, *H*-8), 1.64 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 3 H, *H*-11), 1.22/1.13 (s, 3 H, *H*-14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 170.43/153.05/140.00 (4° , Bt-*C*), 137.84/137.73/137.39 (4° , Ph-*C*), 134.91 (4° , *C*-5), 128.49/128.38/128.34/128.16/128.03/127.84/127.64/127.63/127.06 (3° , Ph-*C*), 127.94/127.42 (3° , *C*-9, *C*-10), 125.89/123.81/121.06/120.74 (3° , Bt-*C*), 122.30 (3° , *C*-12), 99.11 (4° , *C*-3), 76.60 (3° , *C*-4), 75.99 (3° , *C*-6), 75.04 (3° , *C*-7), 72.99 (2° , CH_2Ph), 72.68 (2° , CH_2Ph), 69.62 (2° , CH_2Ph), 64.56 (2° , *C*-13), 43.98 (4° , *C*-2), 42.94 (2° , *C*-1), 34.91 (2° , *C*-8), 22.77/22.46 (1° , *C*-14), 18.12 (1° , *C*-11).

IR (ATR) 3393 bs, 3063 w, 3029 w, 2914 m, 1739 w, 1496 w, 1455 s, 1427 s, 1363 m, 1309 w, 1238 w, 1207 w, 1073 s, 1028 s, 992 s, 911 w, 753 s, 698 s.

ESI: $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{NO}_5\text{S}_2 + \text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 744.2793 gef.: 744.2776

Darstellung von Methylketal **171** aus Lactol **170**:



68 mg (1.7 mmol, 2.5 eq) Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) werden portionsweise zu einer Lösung des Lactols (492 mg, 0.681 mmol) und Methyljodid (424 μl , 7 mmol, 10 eq) in DMF bei 0°C gegeben. Nach 1.5 h ist die Reaktion beendet und wird mit MTB verdünnt, mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen (dreimal mit MTB reextrahiert) und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Konzentrieren der Lösung unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE \rightarrow PE/MTB 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 421 mg (0.572 mmol), 84 % farbloses Öl
 $\text{C}_{44}\text{H}_{49}\text{NO}_5\text{S}_2$ (736.00)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 33.5^\circ$ ($c = 0.77$, CHCl_3)

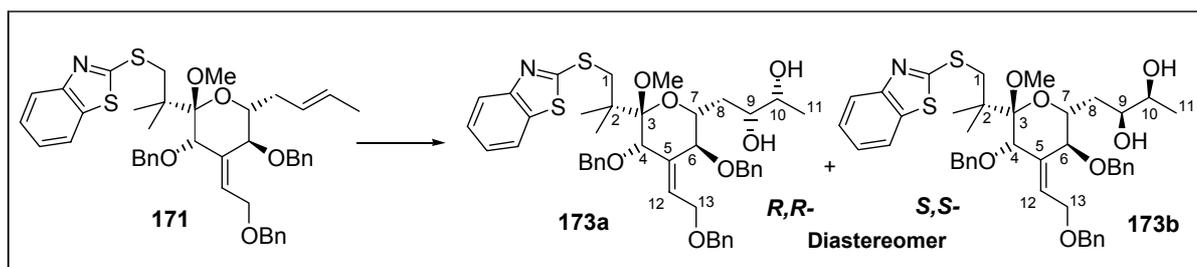
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 7.78 (d, ³J = 8 Hz, 1 H, Bt-H), 7.69 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H, Bt-H), 7.39-7.23 (m, 17 H, Ph-H, Bt-H), 6.14-6.10 (m, 1 H, H-12), 5.66-5.50 (m, 2 H, H-9, H-10), 4.61 (d, ²J = 11.4 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.58/4.53 (d, ²J = 11.9 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.47 (d, ²J = 11.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.41 (s, 1 H, H-4), 4.41 (d, ²J = 11.4 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.30-4.24 (m, 1 H, H-13a), 4.26 (d, ²J = 11.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.11-4.06 (m, 1 H, H-13b), 4.09 (s, 1 H, H-6), 4.06 (d, ³J = 1 Hz, 1 H, H-7), 3.90/3.66 (d, ²J = 12.7 Hz, 1 H, H-1), 2.60-2.52 (m, 1 H, H-8a), 2.39-2.31 (m, 1 H, H-8b), 1.69 (d, ³J = 5.8 Hz, 3 H, H-11), 1.18/1.15 (s, 3 H, H-14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 169.95/153.37/138.39 (4°, Bt-C), 137.89/137.68/135.34 (4°, Ph-C), 135.15 (4°, C-5), 128.43/128.40/128.32/128.28/128.13/127.90/127.73/127.63 (3°, Ph-C), 127.51/126.59 (3°, C-9, C-10), 125.83/123.77 (3°, Bt-C), 123.23 (3°, C-12), 121.26/120.72 (3°, Bt-C), 103.24 (4°, C-3), 78.22 (3°, C-4), 77.21 (3°, C-6), 75.08 (3°, C-7), 72.70 (2°, CH₂Ph), 72.32 (2°, CH₂Ph), 69.69 (2°, CH₂Ph), 65.83 (2°, C-13), 51.95 (1°, OCH₃), 42.96 (2°, C-1), 35.38 (2°, C-8), 26.97 (4°, C-2), 23.60/22.82 (1°, C-14), 18.13 (1°, C-11).

IR (ATR) 3063 w, 3029 w, 2915 m, 1496 w, 1455 s, 1427 s, 1381 w, 1362 w, 1309 w, 1238 w, 1205 w, 1167 w, 1093 s, 1029 m, 992 s, 971 m, 935 m, 909 w, 753 m, 735 m, 697 s.

ESI: C₄₄H₄₉NO₅S₂ + Na = M⁺ + Na ber.: 758.2950 gef.: 758.2946

Dihydroxylierung von Methylketal **171** zu Diol **173**:



Gemäß der allgemeinen Dihydroxylierungsvorschrift (Seite X) wird das Methylketal **171** (150 mg, 0.204 mmol) mit 17 mg (DHQD)₂AQN (0.02 mmol, 0.1 eq), 85 mg K₂CO₃ (0.61 mmol, 3 eq), 202 mg K₃Fe(CN)₆ (0.61 mmol, 3 eq), 20 mg MeSO₂NH₂ (0.204 mmol, 1 eq) und 20 µl OsO₄ (0.01 eq, 2.5 wt% in tert. BuOH) in 6 ml tert.-BuOH/THF/H₂O (2:1:3) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden 152 mg (0.198 mmol) **173** erhalten: 97 %, farbloses Öl (*R,R/S,S* = 7.2:1). Durch Säulenchromatographie konnten die diastereomeren Produkte getrennt werden.

Ausbeute: 128 mg (0.166 mmol) **173a**, 84 % farbloses Öl
 18 mg (0.024 mmol) **173b**, 12 % farbloses Öl
 C₄₄H₅₁NO₇S₂ (770.01)

Daten für das *R,R*-Dihydroxylierungsprodukt **173a**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 45.5^\circ$ ($c = 0.33$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.79 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, Bt-*H*), 7.69 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, Bt-*H*), 7.39-7.23 (m, 17 H, Ph-*H*, Bt-*H*), 6.15-6.12 (m, 1 H, *H*-12), 4.66 (d, $^2J = 11.5$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.58/4.53 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.48 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.43 (s, 1 H, *H*-4), 4.41 (d, $^2J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.28 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.30-4.24 (m, 1 H, *H*-13a), 4.08 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1 H, *H*-13b), 4.04 (d, $^3J = 9.6$ Hz, 1 H, *H*-6), 3.81 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, *H*-1a), 3.80-3.78 (m, 1 H, *H*-7), 3.78-3.72 (m, 1 H, *H*-10), 3.73 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, *H*-1b), 3.63 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 1 H, *H*-9), 3.35 (s, 3 H, OCH_3), ~2.6 (bs, 2H, OH), 1.98 (ddd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 10.1$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H, *H*-8a), 1.74 (ddd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1 H, *H*-8b), 1.23 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H, *H*-11), 1.18/1.15 (s, 3 H, *H*-14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 169.62/153.19/138.29 (4° , Bt-*C*), 137.59/137.42/134.80 (4° , Ph-*C*), 135.00 (4° , *C*-5), 128.45/128.41/128.39/128.29/127.99/127.83/127.73/127.68/127.66 (3° , Ph-*C*), 125.88/123.89 (3° , Bt-*C*), 123.45 (3° , *C*-12), 121.24/120.77 (3° , Bt-*C*), 103.37 (4° , *C*-3), 76.83 (3° , *C*-4), 75.74 (3° , *C*-6), 75.30 (3° , *C*-7), 72.77 (2° , CH_2Ph), 72.52 (3° , *C*-10), 72.44 (2° , CH_2Ph), 71.21 (3° , *C*-9), 69.92 (2° , CH_2Ph), 65.82 (2° , *C*-13), 52.19 (1° , OCH_3), 42.79 (2° , *C*-1), 36.27 (2° , *C*-8), 26.96 (4° , *C*-2), 23.71/23.19 (1° , *C*-14), 19.48 (1° , *C*-11).

IR (ATR) 3408 bm, 3030 w, 2926 m, 2869 m, 1496 w, 1454 m, 1426 m, 1380 m, 1362 m, 1309 m, 1275 m, 1238 m, 1206 m, 1075 s, 1043 s, 991 s, 937 m, 912 m, 848 w, 752 s, 736 m, 697 s.

ESI: $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{NO}_7\text{S}_2 + \text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 792.3005 gef.: 792.3052

Daten für das *S,S*-Dihydroxylierungsprodukt **173b**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 34.0^\circ$ ($c = 0.15$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.81 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, Bt-*H*), 7.69 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, Bt-*H*), 7.39-7.22 (m, 17 H, Ph-*H*, Bt-*H*), 6.16-6.13 (m, 1 H, *H*-12), 4.65 (d, $^2J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.58/4.53 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.47 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.46 (s, 1 H, *H*-4), 4.41 (d, $^2J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.29 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.27 (dd, $^2J = 11.5$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, *H*-13a), 4.09 (dd, $^2J = 11.5$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1 H, *H*-13b), 4.07 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 1 H, *H*-6), 3.87/3.73 (d, $^2J = 13$ Hz, 1 H, *H*-1), 3.76-3.73 (m, 1 H, *H*-7), 3.67-3.62 (m, 2 H, *H*-9, *H*-10), 3.36 (s, 3 H, OCH_3), ~2.6 (bs, 2H, OH), 2.15-2.11 (m, 1 H, *H*-8a), 1.79-1.71 (m, 1 H, *H*-8b), 1.20 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H, *H*-11), 1.18/1.15 (s, 3 H, *H*-14).

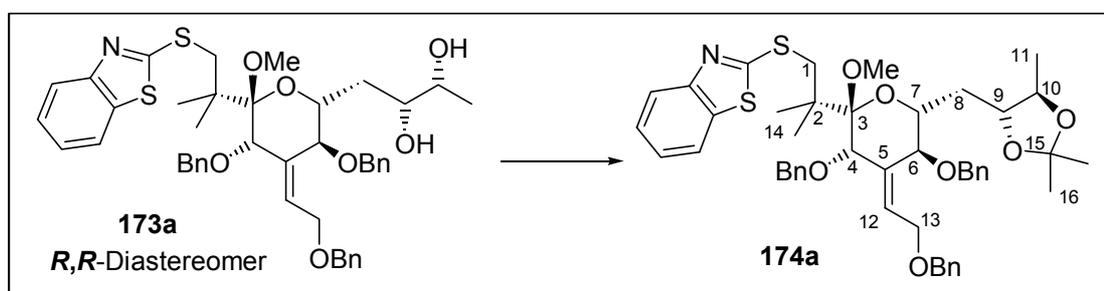
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):

169.02/153.11/138.24 (4°, Bt-C), 137.47/137.24/134.33 (4°, Ph-C), 135.20 (4°, C-5), 128.54/128.43/128.42/128.38/128.14/127.83/127.74/127.72/127.70 (3°, Ph-C), 125.90/123.96 (3°, Bt-C), 123.70 (3°, C-12), 121.30/120.81 (3°, Bt-C), 103.82 (4°, C-3), 78.75 (3°, C-7), 76.66 (3°, C-4), 75.79 (3°, C-6), 75.26 (3°, C-10), 73.00/72.50 (2°, CH₂Ph), 70.90 (3°, C-9), 69.96 (2°, CH₂Ph), 65.76 (2°, C-13), 52.33 (1°, OCH₃), 42.34 (2°, C-1), 35.76 (2°, C-8), 26.96 (4°, C-2), 23.65/23.15 (1°, C-14), 19.19 (1°, C-11).

IR (ATR) 3414 bm, 3063 w, 3030 w, 2919 m, 1496 w, 1454 m, 1427 m, 1360 m, 1309 m, 1251 m, 1238 m, 1222 m, 1089 s, 1029 s, 993 s, 875 w, 753 s, 736 m, 699 s.

ESI: C₄₄H₅₁NO₇S₂ + Na = M⁺ + Na ber.: 792.3005 gef.: 792.3005

Darstellung von Isopropylidenacetal **174a** aus Diol **173a**:



200 mg (0.26 mmol) Diol **173a** werden in 5 ml DCM gelöst. Zu dieser Lösung werden bei RT 97 μ l (0.78 mmol, 3 eq) 2,2-Dimethoxypropan und dann einige Kristalle PPTS gegeben. Die Reaktion ist nach einer Stunde beendet. Daraufhin wird die Reaktionsmischung ohne Aufarbeitung direkt einer säulenchromatographischen Reinigung (PE/MTB 5:1) unterzogen.

Ausbeute: 179 mg (0.221 mmol), 85 % farbloses Öl
C₄₇H₅₅NO₇S₂ (810.07)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 44.1^\circ$ (c = 0.51, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.78 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H, Bt-H), 7.68 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H, Bt-H), 7.40-7.23 (m, 17 H, Ph-H, Bt-H), 6.16-6.13 (m, 1 H, H-12), 4.66 (d, ²J = 11.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.58/4.53 (d, ²J = 11.9 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.46/4.44 (d, ²J = 11.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.40 (s, 1 H, H-4), 4.30-4.24 (m, 1 H, H-13a), 4.26 (d, ²J = 11.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.08 (dd, ²J = 12.4 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1 H, H-13b), 4.04 (m, 1 H, H-9), 3.98 (d, ³J = 10.4 Hz, 1 H, H-6), 3.81 (s, 1 H, H-1), 3.77-3.69 (m, 2 H, H-7, H-10), 3.35 (s, 3 H, OCH₃), 2.07-2.00 u. 1.71-1.63 (m, 2 H, H-8), 1.37/1.19 (s, 3 H, H-16), 1.33 (d, ³J = 6.4 Hz, 3 H, H-11), 1.19/1.15 (s, 3 H, H-14).

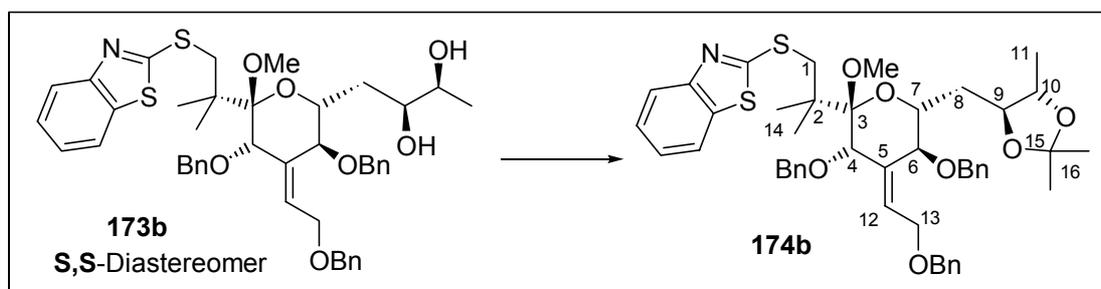
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
169.80/153.36/138.40 (4°, Bt-C), 137.71/137.69 (4°, Ph-C), 135.09 (4°, C-5), 135.06 (4°, Ph-C), 128.40/128.36/128.14/127.89/127.86/127.72/127.64/ 127.62 (3°, Ph-C), 125.82/123.82 (3°, Bt-C), 123.34 (3°, C-12), 121.26/120.74 (3°, Bt-

C), 107.75 (4°, C-15), 103.12 (4°, C-3), 77.89 (3°, C-9), 77.19 (3°, C-4), 77.16 (3°, C-10), 76.47 (3°, C-6), 74.99 (3°, C-7), 72.78/72.33/69.93 (2°, CH₂Ph), 65.80 (2°, C-13), 52.02 (1°, OCH₃), 42.87 (2°, C-1), 35.09 (2°, C-8), 27.35/27.21 (1°, C-16), 26.97 (4°, C-2), 23.80/23.21 (1°, C-14), 17.27 (1°, C-11).

IR (ATR) 3063 w, 3030 w, 2976 m, 2929 m, 2867 m, 1497 w, 1455 s, 1428 s, 1378 m, 1367 m, 1309 w, 1239 m, 1209 m, 1171 m, 1090 s, 1042 s, 993 s, 928 m, 754 m, 736 m, 698 s.

ESI: C₄₇H₅₅NO₇S₂ + Na = M⁺ + Na ber.: 832.3318 gef.: 832.3309

Darstellung von Isopropylidenacetal **174b** aus Diol **173b**:



Gemäß der oben beschriebenen Versuchsvorschrift werden 42 mg (0.0545 mmol) *S,S*-Diol mit 21 µl (0.164 mmol) 2,2 Dimethoxypropan und einer katalytischen Menge PPTS in 1 ml DCM bei RT umgesetzt.

Ausbeute: 36 mg (0.045 mmol), 82 % farbloses Öl
C₄₇H₅₅NO₇S₂ (810.07)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 22.2^\circ$ (c = 2.58, CHCl₃)

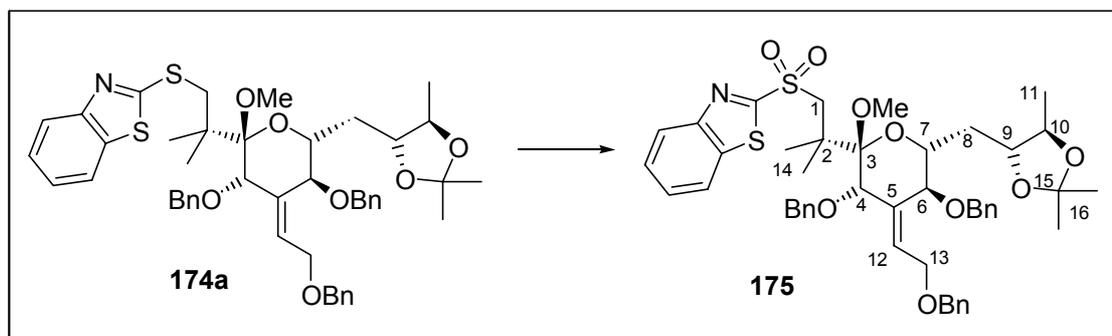
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.78 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, Bt-*H*), 7.68 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H, Bt-*H*), 7.39-7.21 (m, 17 H, Ph-*H*, Bt-*H*), 6.15-6.12 (m, 1 H, *H*-12), 4.61 (d, ²J = 10.8 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.57 (d, ²J = 12.1 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.56 (d, ²J = 10.8 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.52 (d, ²J = 12.1 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.45 (d, ²J = 11.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.45 (s, 1 H, *H*-4), 4.37 (d, ³J = 10.0 Hz, 1 H, *H*-6), 4.30-4.24 (m, 1 H, *H*-13a), 4.25 (d, ²J = 11.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.09 (dd, ²J = 12.3 Hz, ³J = 5.8 Hz, 1 H, *H*-13b), 4.03 (dt, ³J = 8.3 Hz, ³J = 3 Hz, 1 H, *H*-9), 3.94 (d, ²J = 12.5 Hz, 1 H, *H*-1a), 3.80 (m, 1 H, *H*-10), 3.66 (dt, ³J = 10.0 Hz, ³J = 4.0 Hz, 1 H, *H*-7), 3.62 (d, ²J = 12.5 Hz, 1 H, *H*-1b), 3.34 (s, 3 H, OCH₃), 2.08 (ddd, ²J = 14.7 Hz, ³J = 7.9 Hz, ³J = 4.8 Hz, 1 H, *H*-8a), 1.98 (dt, ²J = 14.7 Hz, ³J = 3 Hz, 1 H, *H*-8b), 1.40/1.38 (s, 3 H, *H*-16), 1.32(d, ³J = 6.0 Hz, 3 H, *H*-11), 1.20/1.18 (s, 3 H, *H*-14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 169.48/153.36/138.37 (4° , Bt-C), 137.94/137.89/135.32 (4° , Ph-C), 135.06 (4° , C-5), 128.40/128.35/128.27/127.85/127.75/127.71/127.63/127.51 (3° , Ph-C), 125.83/123.81 (3° , Bt-C), 123.22 (3° , C-12), 121.32/120.72 (3° , Bt-C), 107.85 (4° , C-15), 103.46 (4° , C-3), 78.51 (3° , C-9), 77.09 (3° , C-10), 76.87 (3° , C-4), 75.75 (3° , C-7), 75.15 (3° , C-6), 72.63/72.36/69.82 (2° , CH_2Ph), 65.79 (2° , C-13), 52.02 (1° , OCH_3), 42.83 (2° , C-1), 34.07 (2° , C-8), 27.46/27.35 (1° , C-16), 26.97 (4° , C-2), 23.60/22.91 (1° , C-14), 17.30 (1° , C-11).

IR (ATR) 3063 w, 3030 w, 2980 m, 2864 m, 1496 w, 1455 m, 1427 m, 1378 m, 1367 m, 1309 w, 1239 m, 1215 m, 1172 m, 1089 s, 1028 s, 992 s, 942 m, 866 w, 838 w, 754 s, 735 m, 698 s.

ESI: $\text{C}_{47}\text{H}_{55}\text{NO}_7\text{S}_2 + \text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 832.3318 gef.: 832.3313

Oxidation des Sulfids **174 a** zum Sulfon **175** :



Zu einer Lösung des BT-Sulfids **174a** (120 mg, 0.148 mmol) in 1.5 ml Ethanol wird bei RT eine frisch hergestellte, eiskalte Lösung bestehend aus 18 mg (0.015 mmol, 0.1 eq) Ammoniummolybdat und 80 μl 30%ige Wasserstoffperoxidlösung (0.708 mmol, 5 eq) zugegeben. Die Reaktion wird bei RT über Nacht gerührt (es bildet sich ein farbloser Niederschlag) und am nächsten Tag wird erneut eine gleiche Menge dieser Lösung zur Reaktionsmischung zugesetzt, da kein vollständiger Umsatz zu erkennen ist (Sulfon ist polarer als das Edukt, aber unpolarer als die intermediären diastereomeren Sulfoxide). Am darauffolgenden Tag wird erneut die oben eingesetzte Menge der Lösung zugegeben. Nach weiteren 5 Stunden ist alles abgereagert und die Reaktionsmischung wird mit MTB verdünnt und mit H_2O gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl -Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt.

Ausbeute: 96 mg (0.114 mmol), 77 % farbloses Öl
 $\text{C}_{47}\text{H}_{55}\text{NO}_9\text{S}_2$ (842.07)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28.1^\circ$ ($c = 0.31$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 8.12 (d, $^3\text{J} = 8.8$ Hz, 1 H, Bt-H), 7.97 (d, $^3\text{J} = 7.4$ Hz, 1 H, Bt-H), 7.62-7.54 (m, 2 H, Bt-H), 7.38-7.21 (m, 15 H, Ph-H), 6.14-6.11 (m, 1 H, H-12), 4.62 (d, $^2\text{J} = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.57 (d, $^2\text{J} = 12.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.52 (d, $^2\text{J} = 12.1$

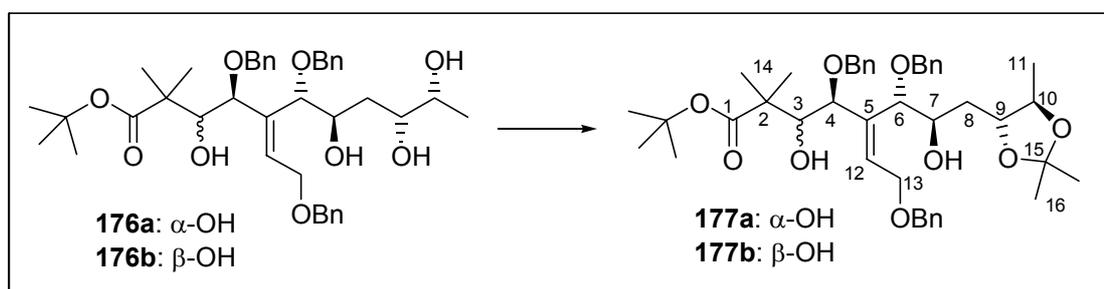
Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.48 (d, $^2\text{J} = 14.6$ Hz, 1 H, *H*-1a), 4.38 (d, $^2\text{J} = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.35 (d, $^2\text{J} = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.34 (s, 1 H, *H*-4), 4.23 (dd, $^2\text{J} = 12.0$ Hz, $^3\text{J} = 7.4$ Hz, 1 H, *H*-13a), 4.20 (d, $^2\text{J} = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.05 (dd, $^2\text{J} = 12.0$ Hz, $^3\text{J} = 5.6$ Hz, 1 H, *H*-13b), 3.89 (d, $^3\text{J} = 9.6$ Hz, 1 H, *H*-6), 3.84 (dt, $^3\text{J} = 9.4$ Hz, $^3\text{J} = 1.9$ Hz, 1 H, *H*-9), 3.79 (d, $^2\text{J} = 14.6$ Hz, 1 H, *H*-1b), 3.70 (dt, $^3\text{J} = 9.6$ Hz, $^3\text{J} = 1.5$ Hz, 1 H, *H*-7), 3.65 (dq, $^3\text{J} = 9.4$ Hz, $^3\text{J} = 6.0$ Hz, 1 H, *H*-10), 3.33 (s, 3 H, OCH_3), 2.00-1.94 und 1.61-1.53 (m, 2 H, *H*-8a und *H*-8b), 1.43/1.40 (s, 3 H, *H*-16), 1.34/1.30 (s, 3 H, *H*-14). 1.24 (d, $^3\text{J} = 6.0$ Hz, 3 H, *H*-11).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS): 168.70/152.71/138.24 (4° , Bt-C), 137.58/137.20/136.89 (4° , Ph-C), 134.61 (4° , C-5), 128.42/128.16/128.09/127.93/127.75/127.72/127.69/127.65 (3° , Ph-C), 127.60/127.35/125.39 (3° , Bt-C), 123.75 (3° , C-12), 122.25 (3° , Bt-C), 107.83 (4° , C-15), 102.56 (4° , C-3), 77.72 (3° , C-9), 77.19 (3° , C-10), 76.92 (3° , C-4), 76.17 (3° , C-6), 75.17 (3° , C-7), 72.77/72.41/70.08 (2° , CH_2Ph), 65.69 (2° , C-13), 61.64 (2° , C-1), 52.49 (1° , OCH_3), 34.76 (2° , C-8), 27.30/27.13 (1° , C-16), 26.91 (4° , C-2), 23.51/21.84 (1° , C-14), 17.07 (1° , C-11).

IR (ATR) 3064 w, 3031 w, 2982 m, 2931 m, 2864 m, 1497 w, 1473 m, 1455 m, 1424 w, 1369 m, 1324 m, 1239 m, 1214 m, 1170 m, 1146 s, 1090 s, 1043 s, 1005 m, 929 w, 855 m, 740 m, 699 m.

ESI: $\text{C}_{47}\text{H}_{55}\text{NO}_9\text{S}_2 + \text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 864.3216 gef.: 864.3193

Versuche zu Kapitel 4.5

Darstellung von Diol **177** aus Tetrol **176**:

2.8 g (4.125 mmol) Tetrol **176** werden in 42 ml DCM gelöst. Zu dieser Lösung werden bei RT 1.54 ml (12.37 mmol, 3 eq) 2,2-Dimethoxypropan und dann 104 mg (0.413 mmol, 0.1 eq) PPTS gegeben. Die Reaktion ist nach 1.5 h beendet. Daraufhin wird die Reaktionsmischung mit DCM verdünnt, mit ges. NaHCO_3 -Lösung (3 mal reextrahiert) und mit NaCl gewaschen. Nachdem Trocknen (Na_2SO_4) und Einengen der Lösung wird das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung (PE/MTB 3:1 \rightarrow 1:1) unterzogen.

Ausbeute: 2.82 g (3.923 mmol), 95 %, farbloses Öl
 $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{O}_9$ (718.92)

Daten für das polarere Hauptdiastereomer **177a**:

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 35.8^\circ$ ($c = 0.19$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{C}_6\text{H}_5$):
 7.32-6.99 (m, 15 H, Ph-*H*), 6.41-6.33 (bs, 1 H, *H*-12), 4.63 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.56 (d, $^2J = 11.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.57 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.48-4.41 (m, 1 H, *H*-13a), 4.39-4.31 (m, 1 H, *H*-13b), 4.36 (bs, 1 H, *H*-4), 4.33 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.33 (d, $^2J = 11.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.25 (d, $^3J = 9.2$ Hz, 1 H, *H*-3), 4.15 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 1 H, *H*-7), 4.09 (bs, 1 H, *H*-6), 3.82 (dt, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1 H, *H*-9), 3.70 (quint, $^3J = 6.1$ Hz, 1 H, *H*-10), 3.56/3.32 (bs, 1 H, -OH), 2.02 (dd, $^2J = 14.3$ Hz, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, *H*-8a), 1.76 (ddd, $^2J = 14.3$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, 1 H, *H*-8b), 1.34/1.33 (s, 3 H, *H*-16), 1.33 (s, 9 H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.31/1.27 (s, 3 H, *H*-14), 1.10 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 3 H, *H*-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{CD}_3\text{C}_6\text{H}_5$):
 175.91 (4°, *C*-1), 139.57 (4°, Ph-*C*), 138.45 (4°, *C*-5), 137.84/137.39 (4°, Ph-*C*), 133.75 (3°, *C*-12), 129.25/128.64/128.49/128.34/128.16/128.10/127.96/127.81 (3°, Ph-*C*), 108.35 (4°, *C*-15), 80.71 (3°, *C*-9), 79.65 (4°, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 78.81 (3°, *C*-4), 78.80 (3°, *C*-3), 77.12 (3°, *C*-10), 73.12 (2°, CH_2Ph), 72.20 (3°, *C*-7), 72.14/72.02 (2°, CH_2Ph), 66.92 (2°, *C*-13), 47.26 (4°, *C*-2), 35.35 (2°, *C*-8), 28.28 (1°, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.61/27.42 (1°, *C*-16), 23.62 (1°, *C*-14a), 20.98 (1°, *C*-14b), 17.24 (1°, *C*-11).

C-6 konnte aufgrund der geringen Signalintensität nicht gefunden werden.

IR (ATR) 3401 bm, 3030 w, 2977 m, 2931 m, 2870 m, 1725 m, 1497 w, 1454 m, 1367 m, 1247 m, 1131 s, 1087 s, 1062 s, 1028 s, 1002 m, 933 m, 905 m, 851 m, 736 s, 698 s.

ESI: $C_{43}H_{58}O_9 + Na = M^+ + Na$ ber.: 741.3979 gef.: 741.3959

Daten für das unpolare Nebendiastereomer **177b**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 44.5^\circ$ (c = 0.42, $CHCl_3$)

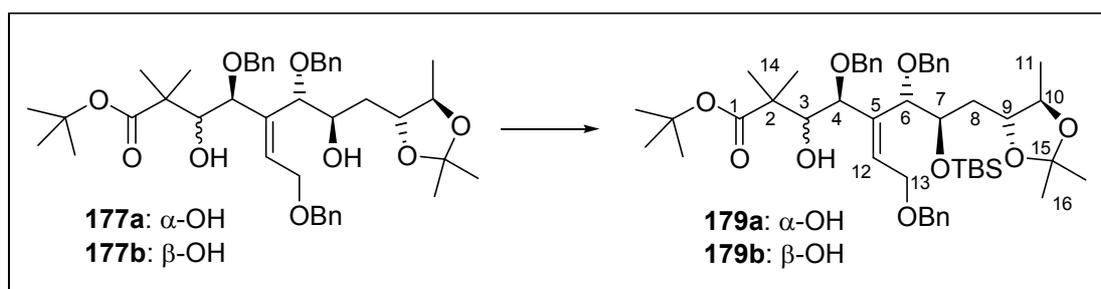
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 7.33-7.25 (m, 15 H, Ph-H), 6.14-6.11 (m, 1 H, H-12), 4.70 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.54 (d, $^2J = 10.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.54 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.56-4.49 (m, 1 H, H-13a), 4.48 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.37 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.35 (dd, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1 H, H-13b), 4.22 (d, $^2J = 10.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.17 (d, $^3J = 0.5$ Hz, 1 H, H-4), 4.04 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, -OH), 3.93-3.88 (m, 1 H, H-7), 3.80-3.72 (m, 3 H, H-6, H-9, H-10), 3.64 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, H-3), 2.96 (bs, 1 H, -OH), 1.93 (ddd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1 H, H-8a), 1.70 (ddd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, 1 H, H-8b), 1.36/1.32 (s, 3 H, H-16), 1.29 (s, 9 H, $CO_2C(CH_3)_3$), 1.23 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 3 H, H-11), 1.24/1.12 (s, 3 H, H-14).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 176.30 (4°, C-1), 138.39/137.99/137.21 (4°, Ph-C), 134.88 (4°, C-5), 131.99 (3°, C-12), 128.80/128.44/128.35/128.24/127.84/127.81/127.72/127.54 (3°, Ph-C), 107.92 (4°, C-15), 84.08 bs (3°, C-6), 80.97 (4°, $CO_2C(CH_3)_3$), 79.40 (3°, C-10), 78.22 bs (3°, C-4), 78.03 (3°, C-3), 76.79 (3°, C-9), 72.64/71.75/70.81 (2°, CH_2Ph), 70.51 (3°, C-7), 67.38 (2°, C-13), 45.95 (4°, C-2), 34.63 (2°, C-8), 27.80 (1°, $CO_2C(CH_3)_3$), 27.29/27.22 (1°, C-16), 23.96 (1°, C-14a), 22.41 (1°, C-14b), 17.04 (1°, C-11).

IR (ATR) 3436 bm, 3031 w, 2977 m, 2930 m, 2870 m, 1714 m, 1497 w, 1454 m, 1367 s, 1248 m, 1131 s, 1088 s, 1068 s, 1028 m, 990 m, 933 w, 848 w, 735 s, 698 s.

ESI: $C_{43}H_{58}O_9 + Na = M^+ + Na$ ber.: 741.3979 gef.: 741.4006

Darstellung von TBS-Ether **179** aus Diol **177**:



2.819 g (3.92 mmol) des Diols **177** werden in 40 ml abs. DCM gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 910 μ l (7.84 mmol, 2 eq) 2,6-Lutidin zugegeben und anschließend 1.5 ml (6.37

mmol, 1.5 eq) TBSOTf zugetropft. Nach 1 h ist die Reaktion bei 0°C beendet. Das kalte Reaktionsgemisch wird auf 1 N HCl gegeben und die wässrige dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das entstandene Rohprodukt säulenchromatographisch (PE → PE/MTB 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.1 g (3.725 mmol), 95 %, farbloses-schwach gelbes Öl
C₄₉H₇₂O₉Si (833.18)

Daten für das polarere Hauptdiastereomer **179a**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 30.1^\circ$ (c = 2.69, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, T = 350 K, CD₃C₆H₅):
7.44-6.97 (m, 15 H, Ph-H), 6.54-6.47 (bs, 1 H, H-12), 4.74/4.63 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.57-4.45 (m, 3 H, H-4, H-13a, CH₂Ph), 4.50 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.38-4.32 (m, 2 H, H-6, H-13b), 4.30-4.27 (m, 1 H, H-3), 4.28 (d, ²J = 11.1 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.16 (t, ³J = 7.0 Hz, 1 H, H-7), 3.80 (dd, ³J = 12.5 Hz, ³J = 8.2 Hz, 1 H, H-9), 3.53 (quint, ³J = 6.1 Hz, 1 H, H-10), 1.98-1.91 (m, 2 H, H-8), 1.35/1.25 (s, 3 H, H-16), 1.32 (s, 9 H, CO₂C(CH₃)₃), 1.26/1.25 (s, 3 H, H-14), 1.07 (d, ³J = 5.9 Hz, 3 H, H-11), 1.02 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.25/0.2 (s, 3 H, SiCH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃C₆H₅):
175.78 (4°, C-1), 139.89/139.52/138.23 (4°, Ph-C), 137.83 (4°, C-5), 137.38 (3°, C-12), 129.25/128.62/128.60/128.50/128.33/128.16/128.08/ 129.71/127.67 (3°, Ph-C), 108.16 (4°, C-15), 80.22 (3°, C-9), 79.64 (4°, CO₂C(CH₃)₃), 79.5 bs (3°, C-4), 77.51 (3°, C-10), 77.12 (3°, C-3), 74.55 (3°, C-6), 73.13/73.00/72.99 (2°, CH₂Ph), 72.33 (3°, C-3), 72.15 (3°, C-7), 67.25 (2°, C-13), 47.79 (4°, C-2), 33.23 (2°, C-8), 28.27 (1°, CO₂C(CH₃)₃), 27.69/27.23 (1°, C-16), 23.19 (1°, C-14a), 20.86 (1°, C-14b), 18.50 (4°, SiC(CH₃)₃), 17.03 (1°, C-11), -3.36/-4.33 (1°, SiCH₃).

IR (ATR) 3471 bm, 3064 w, 3031 w, 2929 m, 2856 m, 1726 m, 1497 w, 1455 m, 1379 m, 1366 m, 1251 m, 1220 m, 1154 m, 1129 s, 1090 s, 1063 s, 1028 m, 1007 m, 927 w, 835 s, 775 m, 735 m, 697 s.

ESI: C₄₉H₇₂O₉Si + Na = M⁺ + Na ber.: 855.4843 gef.: 855.4825

Daten für das unpolare Nebendiastereomer **179b**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 65.1^\circ$ (c = 0.94, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.42-7.39 (m, 3 H, *p*-Ph-C), 7.35-7.24 (m, 12 H, *o*-, *m*-Ph-H), 6.18-6.15 (m, 1 H, H-12), 4.69 (d, ²J = 12.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.60 (d, ²J = 11.9 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.62-4.57 (m, 1 H, H-13a), 4.51 (d, ²J = 11.9 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.51 (d, ²J = 11.5 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.46 (dd, ²J = 13.4 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1 H, H-13b), 4.43 (d, ²J = 12.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.12 (d, ²J = 11.5 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.04 (d, ³J = 9.5 Hz, 1 H, H-7), 3.97 (d, ³J = 9.8 Hz, 1 H, -OH), 3.75-3.70 (m, 2 H, H-9,

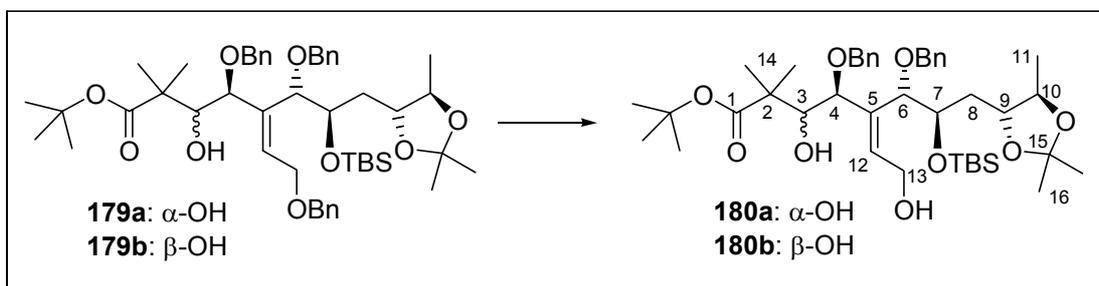
H-10), 3.70 (d, $^3J = 0.5$ Hz, 1 H, *H*-4), 3.66 (bs, 1 H, *H*-6), 3.31 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 0.5$ Hz, 1 H, *H*-3), 1.90-1.78 (m, 2 H, *H*-8), 1.43/1.35 (s, 3 H, *H*-16), 1.37 (s, 9 H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.25 (d, $^3J = 5.4$ Hz, 3 H, *H*-11), 1.21 (s, 3 H, *H*-14a), 0.89 (s, 15 H, *H*-14b, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.03/-0.18 (s, 3 H, SiCH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 175.77 (4°, *C*-1), 138.63/138.54/136.94 (4°, Ph-*C*), 133.47 bs (4°, *C*-5), 130.65 (3°, *C*-12), 129.40/128.33/128.21/128.18/127.94/127.92/127.62/127.48/127.39 (3°, Ph-*C*), 107.56 (4°, *C*-15), 82.91 (3°, *C*-6), 81.15 (4°, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 78.79 (3°, *C*-10), 78.24 (3°, *C*-3), 78.14 bs (3°, *C*-4), 77.11 (3°, *C*-9), 72.45/70.75/70.71 (2°, CH_2Ph), 70.66 (3°, *C*-7), 67.67 (2°, *C*-13), 45.27 (4°, *C*-2), 31.99 (2°, *C*-8), 27.91 (1°, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.40/27.35 (1°, *C*-16), 26.97 (1°, *C*-14a), 25.89 (1°, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.55 (1°, *C*-14b), 18.07 (4°, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 16.93 (1°, *C*-11), -4.09/-4.83 (1°, SiCH_3).

IR (ATR) 3600 w, 3064 w, 3030 w, 2929 m, 2856 m, 1736 m, 1455 m, 1367 m, 1250 m, 1219 m, 1132 s, 1091 s, 1065 s, 1027 m, 1005 m, 927 m, 835 s, 775 m, 734 m, 697 s.

ESI: $\text{C}_{49}\text{H}_{72}\text{O}_9\text{Si} + \text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 855.4843 gef.: 855.4864

Darstellung von Allylkohol **180** aus Benzylether **179**:



2.985 g (3.591 mmol) Benzylether **179** werden in 36 ml Ethanol und 18 ml Cyclohexen gelöst und bei Raumtemperatur mit 756 mg (1.077 mmol, 0.3 eq) Palladiumhydroxid auf Aktivkohle (20 wt%) versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 2 h bei 65°C gerührt. Zum Stoppen der Reaktion wird der Katalysator über Celite abfiltriert, der Filtrerrückstand mit MTBE gewaschen und die Lösung am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das entstandene Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung (PE/MTB 5:1 \rightarrow 3:1 \rightarrow 1:1) unterzogen.

Ausbeute: 1.76 g (2.366 mmol), 66 %, farbloses Öl
 $\text{C}_{42}\text{H}_{66}\text{O}_9\text{Si}$ (743.05)

Daten für das polarere Hauptdiastereomer **180a**:

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 34.1^\circ$ (c = 3.21, CHCl_3)

^1H -NMR (500 MHz, T = 355 K, $\text{CD}_3\text{C}_6\text{D}_5$):

7.41-6.97 (m, 10 H, Ph-*H*), 6.53-6.47 (m, 1 H, *H*-12), 4.67/4.59 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.50 (bs, 1 H, *H*-4), 4.46-4.41 (m, 2 H, *H*-6, CH_2Ph), 4.34-4.23 (m, 3 H, *H*-3, *H*-13), 4.26 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.16 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1 H, *H*-7), 3.77 (dd, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1 H, *H*-9), 3.52 (quint, $^3J = 6.4$ Hz, 1 H, *H*-10), 1.96-1.85 (m, 2 H, *H*-8), 1.35 (s, 3 H, *H*-16a), 1.33 (s, 9 H, $CO_2C(CH_3)_3$), 1.26 (s, 3 H, *H*-16b), 1.26 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3 H, *H*-11), 1.06/0.99 (s, 3 H, *H*-14), 0.99 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 0.23/0.17 (s, 3 H, $SiCH_3$).

 ^{13}C -NMR

(125 MHz, T = 355 K, $CD_3C_6H_5$):

176.18 (4°, *C*-1), 140.37 (4°, Ph-*C*), 138.97 (4°, *C*-5), 138.53 (4°, Ph-*C*), 137.83 (3°, *C*-12), 129.98/129.76/129.12/129.05/128.70/128.20 (3°, Ph-*C*), 108.81 (4°, *C*-15), 80.98 (3°, *C*-9), 80.33 (4°, $CO_2C(CH_3)_3$), 79.01 bs (3°, *C*-4), 77.90 (3°, *C*-10), 73.63 (2°, CH_2Ph), 72.93 bs (3°, *C*-7), 72.91 (3°, *C*-3), 72.66 (2°, CH_2Ph), 58.82 (2°, *C*-13), 48.55 (4°, *C*-2), 33.55 (2°, *C*-8), 28.77 (1°, $CO_2C(CH_3)_3$), 28.16/27.74 (1°, *C*-16), 23.63 (1°, *C*-14a), 26.85 (1°, $SiC(CH_3)_3$), 20.96 (1°, *C*-14b), 18.96 (4°, $SiC(CH_3)_3$), 17.34 (1°, *C*-11), -2.85/-3.85 (1°, $SiCH_3$).

C-6 konnte aufgrund der geringen Signalintensität nicht identifiziert werden.

IR (ATR)

3402 bm, 3065 w, 3032 w, 2954 m, 2930 m, 2885 m, 2857 m, 1725 m, 1471 m, 1455 m, 1380 m, 1367 m, 1252 m, 1221 m, 1172 w, 1131 s, 1091 s, 1064 s, 1028 m, 1005 s, 836 s, 775 m, 698 m.

ESI:

$C_{42}H_{66}O_9Si + Na^+ = M + Na^+$

ber.: 765.4374

gef.: 765.4391

Daten für das unpolare Nebendiastereomer **180b**:

Drehwert

$[\alpha]_D^{20} = 65.7^\circ$ (c = 0.14, $CHCl_3$)

 1H -NMR

(400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):

7.41-7.38 (m, 2 H, *p*-Ph-*C*), 7.35-7.24 (m, 8 H, *o*-, *m*-Ph-*H*), 6.21 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 1 H, *H*-12), 4.74 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, *H*-13a), 4.67 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.56 (d, $^2J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.42 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.17 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 1 H, *H*-13b), 4.13 (d, $^2J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.03 (d, $^3J = 10.3$ Hz, 1 H, *H*-7), 3.79 (s, 1 H, *H*-4), 3.73-3.66 (m, 2 H, *H*-9, *H*-10), 3.59 (s, 1 H, *H*-6), 3.23 (s, 1 H, *H*-3), 1.88-1.82 (m, 1 H, *H*-8a), 1.75-1.67 (m, 1 H, *H*-8b), 1.35 (s, 9 H, $CO_2C(CH_3)_3$), 1.33/1.18 (s, 3 H, *H*-16), 1.25 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 3 H, *H*-11), 1.24/0.94 (s, 3 H, *H*-14), 0.90 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 0.04/-0.17 (s, 3 H, $SiCH_3$).

 ^{13}C -NMR

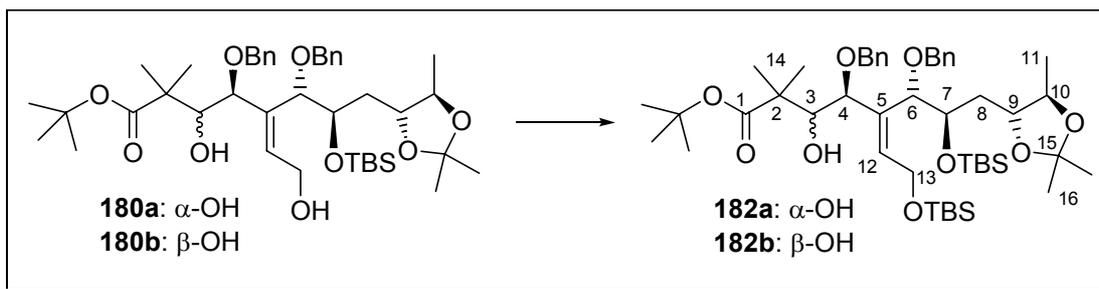
(100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):

175.85 (4°, *C*-1), 138.29/136.78 (4°, Ph-*C*), 133.47 (4°, *C*-5), 131.55 (3°, *C*-12), 129.23/128.27/128.25/128.06/128.02/127.52 (3°, Ph-*C*), 107.57 (4°, *C*-15), 83.02 (3°, *C*-6), 81.59 (4°, $CO_2C(CH_3)_3$), 78.69 (3°, *C*-10), 78.57 bs (3°, *C*-4), 77.41 (3°, *C*-9), 77.09 (3°, *C*-3), 70.92/70.75 (2°, CH_2Ph), 70.40 (3°, *C*-7), 58.65 (2°, *C*-13), 44.92 (4°, *C*-2), 31.87 (2°, *C*-8), 27.82 (1°, $CO_2C(CH_3)_3$), 27.37/27.31 (1°, *C*-16), 25.86 (1°, *C*-14a), 25.86 (1°, $SiC(CH_3)_3$), 21.83 (1°, *C*-14b), 18.05 (4°, $SiC(CH_3)_3$), 16.94 (1°, *C*-11), -4.10/-4.82 (1°, $SiCH_3$).

IR (ATR) 3411 bm, 3065 w, 3033 w, 2978 m, 2956 m, 2930 m, 2885 m, 2857 m, 1714 m, 1497 w, 1471 m, 1456 m, 1367 m, 1250 m, 1220 m, 1172 m, 1134 s, 1089 s, 1056 s, 1026 s, 1005 s, 927 m, 876 w, 835 s, 812 m, 775 m, 735 m, 698 m.

ESI: $C_{42}H_{66}O_9Si + Na^+ = M + Na^+$ ber.: 765.4374 gef.: 765.4402

Darstellung von TBS-Ether **182** aus Allylkohol **180**:



1.524 g (2.05 mmol) Allylkohol **180** werden in 21 ml DMF vorgelegt und mit 419 mg (6.15 mmol, 3 eq) Imidazol versetzt. Nach Abkühlen der Lösung auf 0°C werden 618 mg TBSCl (4.1 mmol, 2 eq) zugegeben und die Reaktionsmischung wird 3 h gerührt und dabei langsam auf RT erwärmt. Sobald vollständiger Umsatz erreicht ist, wird die Lösung mit MTB verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach dreimaligem Extrahieren der wässrigen Phase werden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), konzentriert und der Rückstand säulenchromatographisch (PE → PE/MTB 10:1 → 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.71 g (1.99 mmol), 97 %, farbloses Öl
 $C_{48}H_{80}O_9Si_2$ (857.31)

Daten für das polarere Hauptdiastereomer **182a**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 35.8^\circ$ (c = 4.74, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, T = 355 K, CD₃C₆D₅):
7.44-6.96 (m, 15 H, Ph-H), 6.44-6.37 (m, 1 H, H-12), 4.74 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.75-4.68 (m, 1 H, H-13a), 4.64 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.58-4.50 (m, 3 H, H-4, H-13b, CH₂Ph), 4.47 (bs, 1 H, H-6), 4.36-4.33 (m, 1 H, H-3), 4.32 (d, ²J = 11.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.18-4.13 (m, 1 H, H-7), 3.80 (dd, ³J = 12.5 Hz, ³J = 6.2 Hz, 1 H, H-9), 3.53 (quint, ³J = 6.2 Hz, 1 H, H-10), 1.98-1.92 (m, 2 H, H-8), 1.36 (s, 3 H, H-16a), 1.27 (s, 9 H, H-14, H-16b), 1.33 (s, 9 H, CO₂C(CH₃)₃), 1.07 (d, ³J = 5.9 Hz, 3 H, H-11), 1.01/0.98 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.25/0.19/0.14/0.13 (s, 3 H, SiCH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, T = 355 K, CD₃C₆H₅):
175.79 (4°, C-1), 139.93/138.30 (4°, Ph-C), 137.85 (4°, C-5), 137.39 (3°, C-12), 129.46/128.58/128.52/128.34/128.15/128.09/127.67 (3°, Ph-C), 108.19 (4°, C-15), 80.28 (3°, C-9), 79.68 (4°, CO₂C(CH₃)₃), 79.50 bs (3°, C-4), 77.56 (3°, C-10), 73.10 (2°, CH₂Ph), 72.35 (3°, C-3), 72.3 bs (3°, C-7), 72.17 (2°,

CH₂Ph), 60.68 (2°, C-13), 47.85 (4°, C-2), 33.22 (2°, C-8), 28.29 (1°, CO₂C(CH₃)₃), 27.70/27.56 (1°, C-16), 23.13/20.86 (1°, C-14), 18.65/18.52 (4°, SiC(CH₃)₃), 17.03 (1°, C-11), -3.35/-4.31/-4.70 (1°, SiCH₃).

C-6 konnte aufgrund der geringen Signalintensität nicht identifiziert werden.

IR (ATR) 3476 bm, 3065 w, 3033 w, 2954 m, 2930m, 2885 m, 2857 m, 1726 m, 1472 m, 1462 m, 1379 m, 1367 m, 1308 w, 1253 s, 1223 m, 1173 w, 1153 m, 1130 m, 1093 s, 1065 s, 1029 m, 1006 m, 927 w, 835 s, 813 m, 775 m, 698 m.

ESI: C₄₈H₈₀O₉Si₂ + Na⁺ = M + Na⁺ ber.: 879.5239 gef.: 879.5244

Daten für das unpolare Nebendiastereomer **182b**:

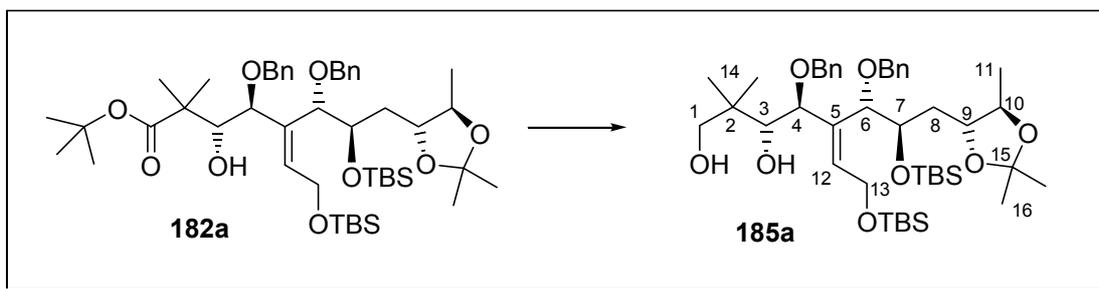
Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 61.1^\circ$ (c = 0.76, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.47-7.45 u. 7.41-7.39 (m, 1 H, *p*-Ph-C), 7.33-7.23 (m, 8 H, *o*-, *m*-Ph-H), 6.03 (t, ³J = 5.6 Hz, 1 H, *H*-12), 4.68 (dd, ²J = 14.1 Hz, ³J = 6.5 Hz, 1 H, *H*-13a), 4.68 (d, ²J = 12.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.59 (d, ²J = 11.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.55 (dd, ²J = 14.1 Hz, ³J = 5.2 Hz, 1 H, *H*-13b), 4.41 (d, ²J = 12.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.15 (d, ²J = 11.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.04-4.00 (m, 1 H, *H*-7), 3.92 (d, ³J = 9.8 Hz, 1 H, *H*-4), 3.72-3.66 (m, 2 H, *H*-9, *H*-10), 3.64 (bs, 1 H, *H*-6), 3.31 (d, ³J = 9.8 Hz, 1 H, *H*-3), 1.88-1.82 (m, 2 H, *H*-8), 1.40 (s, 9 H, CO₂C(CH₃)₃), 1.35 (s, 3 H, *H*-16a), 1.26 (d, ³J = 6.0 Hz, 3 H, *H*-11), 1.22 (s, 6 H, *H*-14a, *H*-16b), 0.91 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.90 (s, 3 H, *H*-14b), 0.09/0.08/0.03/-0.19 (s, 3 H, SiCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
175.80 (4°, C-1), 138.61/137.07 (4°, Ph-C), 133.55 (3°, C-12), 131.50 bs (4°, C-5), 129.41/128.18/128.15/127.96/127.88/127.37 (3°, Ph-C), 107.56 (4°, C-15), 82.72 bs (3°, C-6), 81.07 (4°, CO₂C(CH₃)₃), 78.79 (3°, C-10), 78.20 (3°, C-9), 77.97 bs (3°, C-4), 77.11 (3°, C-3), 70.66/70.63 (2°, CH₂Ph), 70.64 (3°, C-7), 60.49 (2°, C-13), 45.35 (4°, C-2), 31.84 (2°, C-8), 27.90 (1°, CO₂C(CH₃)₃), 27.40/27.36 (1°, C-16), 25.95/25.89 (1°, SiC(CH₃)₃), 25.43 bs (1°, C-14a), 21.48 (1°, C-14b), 18.25/18.06 (4°, SiC(CH₃)₃), 16.93 (1°, C-11), -4.10/-4.85/-4.96/-5.08 (1°, SiCH₃).

IR (ATR) 3430 bm, 3032 w, 2955m, 2929 m, 2856 m, 1737 m, 1472 m, 1457 m, 1367 s, 1251 s, 1220 m, 1173 m, 1132 s, 1091 s, 1062 s, 1027 m, 1005 m, 835 s, 812 m, 775 s, 734 m, 699 m.

ESI: C₄₈H₈₀O₉Si₂ + Na⁺ = M + Na⁺ ber.: 879.5239 gef.: 879.5223

Darstellung von Diol **185a** aus *tert.*-Butylester **182a**:

216 mg Lithiumaluminiumhydrid (5.67 mmol, 3 eq) werden in 12 ml THF suspendiert und auf 0°C gekühlt. Dann werden 1.62 g (1.89 mmol) des Esters **182a** in 8 ml THF langsam zugetropft (mit 2 ml THF nachspülen) und die resultierende Reaktionsmischung wird innerhalb einer Stunde auf RT erwärmt und bei dieser Temperatur 2 h bis zum vollen Umsatz gerührt. Dann werden 7.6 g NaF bei RT zugegeben und anschließend eine Mischung aus 20 ml THF und 5 ml H₂O vorsichtig zugetropft. Die Mischung wird 1 h bei RT gerührt und dann der Feststoff mit Hilfe von Celite abfiltriert. Einengen der entstehenden Lösung ergibt das Rohprodukt, das säulenchromatographisch (PE/MTB 5:1 → 3:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 1.075 g (1.365 mmol), 72 %, farbloses Öl
C₄₄H₇₄O₈Si₂ (787.22)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 21.9^\circ$ (c = 2.08, CHCl₃)

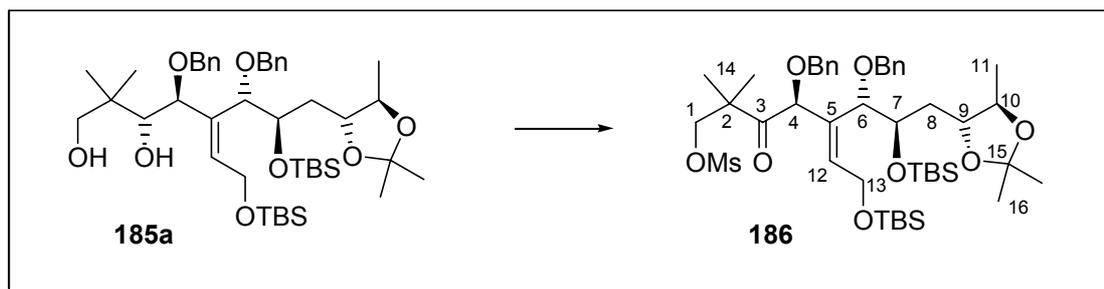
¹H-NMR (500 MHz, T = 355 K, CD₃C₆D₅):
7.42-6.97 (m, 10 H, Ph-H), 6.62-6.57 (m, 1 H, H-12), 4.73/4.63 (d, ²J = 12.0 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.50-4.42 (s, 2 H, H-4, H-6), 4.38-4.31 (m, 1 H, H-13a), 4.30-4.24 (m, 1 H, H-13b), 4.28 (d, ²J = 10.9 Hz 1 H, CH₂Ph), 4.20 (d, ²J = 10.9 Hz 1 H, CH₂Ph), 4.24-4.12 (m, 1 H, H-3), 3.78-3.70 (m, 2 H, H-7, H-9), 3.49 (m, 1 H, H-10), 3.48/3.35 (d, ²J = 11.1 Hz, 2 H, H-1), 1.98-1.81 (m, 2 H, H-8), 1.32/1.28 (s, 3 H, H-16), 1.11/1.00 (s, 3 H, H-14), 1.04 (d, ³J = 5.9 Hz, 3 H, H-11), 0.96/0.95 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.13/0.13/0.06/0.01 (s, 3 H, SiCH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, T = 355 K, CD₃C₆H₅):
139.86/139.81 (4°, Ph-C), 138.44 (4°, C-5), 137.41 (3°, C-12), 129.36/128.69/128.65/128.25/128.18/127.97 (3°, Ph-C), 108.38 (4°, C-15), 80.49 (3°, C-9), 78.6 bs (3°, C-4), 77.35 (3°, C-10), 73.21 (2°, CH₂Ph), 72.48 bs (3°, C-3), 72.21 (3°, C-7), 72.19 (2°, CH₂Ph), 71.03 bs (2°, C-1), 58.12 (2°, C-13), 40.57 (4°, C-2), 32.91 (2°, C-8), 27.61/26.34 (1°, C-16), 26.30/25.96 (1°, SiC(CH₃)₃), 22.54/20.46 (1°, C-14), 18.43/18.23 (4°, SiC(CH₃)₃), 16.70 (1°, C-11), -3.36/-3.36/-3.57/-4.50 (1°, SiCH₃).

IR (ATR) 3462 bm, 3065 w, 3032 w, 2954 m, 2929 m, 2885 m, 2856 m, 1497 w, 1472 m, 1462 m, 1380 m, 1370 m, 1253 m, 1223 m, 1173 w, 1091 s, 1065 s, 1029 m, 1006 m, 926 w, 876 w, 835 s, 813 m, 775 s, 735 m, 697 m.

ESI: C₄₄H₇₄O₈Si₂ + Na⁺ = M + Na⁺ ber.: 809.4820 gef.: 809.4800

Darstellung von Mesylketon **186** aus Diol **185a**:



1) 906 mg (1.151 mmol) Diol **185a** werden in 12 ml abs. DCM gelöst und mit 800 μ l (5.75 mmol, 5 eq) Et₃N versetzt. Dann wird die Lösung auf -40°C gekühlt und 360 μ l (4.6 mmol, 4 eq) Mesylchlorid werden zugegeben. Die Mischung wird langsam (ca. 1 h) auf -10°C erwärmt (Diol und Mesylalkohol haben gleiche R_F-Werte und lassen sich auch durch Vanillinanfärbereagenz bei der Dünnschichtchromatographie unterscheiden) und anschließend mit MTBE als Laufmittel durch eine kurze Silicagelsäule filtriert. Die klare Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeengt.

2) Das Rohmesylat wird mit 12 ml DCM aufgenommen, auf 0°C eingekühlt und portionsweise mit 1.22 g (2.88 mmol, 2.5 eq) Dess-Martin Periodinan versetzt. Die milchig-trübe Lösung wird 2 h bei RT gerührt und anschließend aufgearbeitet. Dazu wird mit DCM verdünnt, mit 2 N NaOH gewaschen (dreimal mit DCM reextrahiert), mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Einengen der Lösung sowie säulenchromatographische Reinigung (PE/MTB 5:1 \rightarrow 3:1) liefert das farblose Produkt **186**.

Ausbeute: 865 mg (1 mmol), 87 % über 2 Stufen, farbloses Öl
C₄₅H₇₄O₁₀SSi₂ (863.30)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 33.3^{\circ}$ (c = 0.45, CHCl₃)

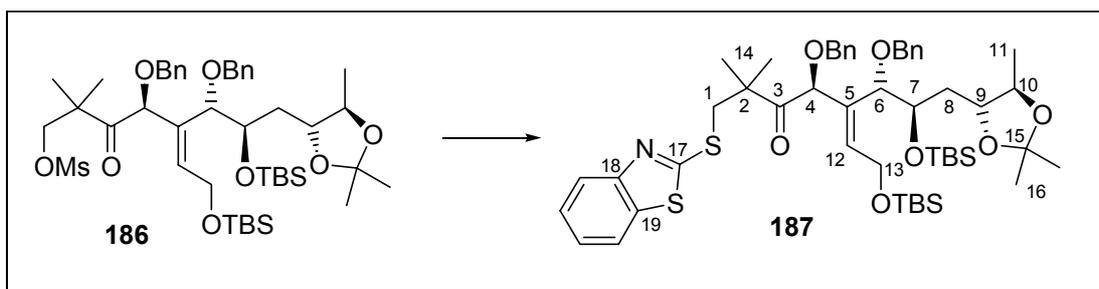
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.44-7.26 (m, 8 H, *o*-, *m*-Ph-H), 6.16-6.13 (m, 1 H, H-12), 4.76 (s, 1 H, H-4), 4.71 (d, ²J = 12.0 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.59 (d, ²J = 11.0 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.55 (d, ²J = 12.0 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.41 (dd, ²J = 14.4 Hz, ³J = 4.9 Hz, 1 H, H-13a), 4.39 (d, ²J = 11.0 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.31 (d, ²J = 9.4 Hz, 1 H, H-1), 4.31-4.23 (m, 1 H, H-13b), 3.97 (s, 1 H, H-6), 3.91 (d, ³J = 10.0 Hz, 1 H, H-7), 3.70-3.64 (m, 2 H, H-9, H-10), 2.93 (s, 3 H, OSO₂CH₃), 1.81 (dd, ²J = 13.8 Hz, ³J = 10.7 Hz, 1 H, H-8a), 1.62 (dd, ²J = 13.8 Hz, ³J = 8.6 Hz, 1 H, H-8b), 1.34/1.29 (s, 3 H, H-16), 1.27/1.23 (s, 3 H, H-14), 1.24 (d, ³J = 6.0 Hz, 3 H, H-11), 0.92/0.91 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.10/0.08/0.07/-0.01 (s, 3 H, SiCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
206.82 (4°, C-3), 138.70/136.84 (4°, Ph-C), 135.08 (4°, C-5), 130.94 (3°, C-12), 128.50/128.37/128.29/128.19/128.16/127.85/127.36 (3°, Ph-C), 107.53 (4°, C-15), 83.0 bs (3°, C-6), 80.96 (3°, C-4), 78.68/77.20 (3°, C-9, C-10), 74.96 (2°, C-1), 72.07/71.68 (2°, CH₂Ph), 70.47 (3°, C-7), 60.40 (2°, C-13), 49.44 (4°, C-2), 37.00 (1°, OSO₂CH₃), 31.90 (2°, C-8), 27.42/27.30 (1°, C-16), 25.91/25.87 (1°, SiC(CH₃)₃), 21.88/20.84 (1°, C-14), 18.21/18.12 (1°, C-11), 16.92 (4°, SiC(CH₃)₃), -3.94/-4.97/-5.09/-5.19 (1°, SiCH₃).

IR (ATR) 3065 w, 3032 w, 2954 m, 2929 m, 2885 m, 2856 m, 1714 m, 1497 w, 1472 m, 1462 m, 1361 s, 1252 m, 1222 m, 1177 s, 1092 s, 1067 s, 1027 m, 1005 m, 959 m, 928 m, 835 s, 776 m, 736 w, 698 m.

ESI: $C_{45}H_{74}O_{10}SSi_2 + Na^+ = M + Na^+$ ber.: 885.4439 gef.: 885.4450

Darstellung von BT-Sulfid **187** aus Mesylketon **186**:



735 mg (0.851 mmol) Mesylketon **186** werden in 8.5 ml DMF gelöst und mit 1.61 g (8.51 mmol, 10 eq) 2-Mercaptobenzothiazol-Natriumsalz und 34 μ l (0.170 mmol, 0.2 eq) 15-Krone-5 versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 12 h bei 65°C gerührt (DC: vollständiger Umsatz). Nach Abkühlen wird das Gemisch mit MTB verdünnt und auf 2 N NaOH-Lösung gegeben. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedunstet. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Säulenchromatographie (PE \rightarrow PE/MTB 20:1 \rightarrow 10:1) und liefert das BT-Sulfid **187**.

Ausbeute: 598 mg (1 mmol), 75 %, farbloses Öl
 $C_{51}H_{75}NO_7S_2Si_2$ (934.45)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 26.71^\circ$ ($c = 3$, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 7.94 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, Bt-H), 7.82/7.81 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, Bt-H), 7.76 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, Bt-H), 7.49-7.26 (m, 10 H, Ph-H), 6.17-6.14 (m, 1 H, H-12), 4.85 (bs, 1 H, H-4), 4.72 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.58 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.54 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.45 (dd, $^2J = 14.5$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, 1 H, H-13a), 4.44 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.33 (dd, $^2J = 14.5$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1 H, H-13b), 4.03 (bs, 1 H, H-6), 3.96 (d, $^3J = 12.9$ Hz, 1 H, H-1a), 3.88 (d, $^3J = 10.0$ Hz, 1 H, H-7), 3.68 (d, $^3J = 12.9$ Hz, 1 H, H-1b), 3.70-3.65 (m, 2 H, H-9, H-10), 1.81 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 10.8$ Hz, 1 H, H-8a), 1.64 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, H-8b), 1.37/1.35 (s, 3 H, H-16), 1.32/1.22 (s, 3 H, H-14), 1.23 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 3 H, H-11), 0.91 (s, 18 H, $SiC(CH_3)_3$), 0.10/0.07/0.07/0.00 (s, 3 H, $SiCH_3$).

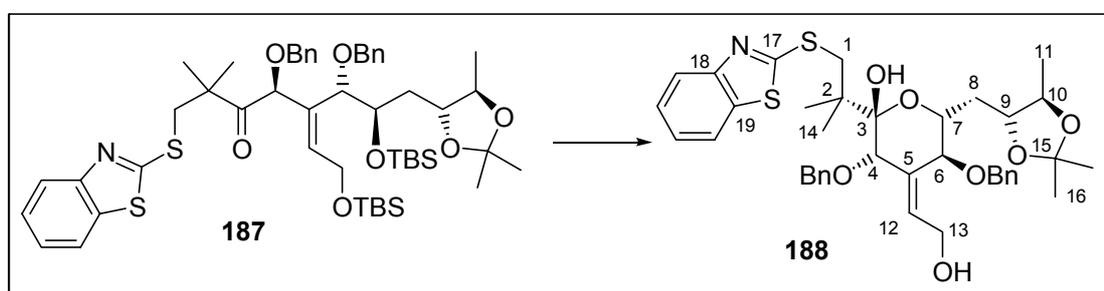
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 208.19 (4° , C-3), 167.13/152.90 (4° , Bt-C), 138.78/137.09 (4° , Ph-C), 135.32 (4° , Bt-C), 134.98 (4° , C-5), 131.13 (3° , C-12), 129.12/128.69/128.42/128.33/128.15/128.01/127.98/127.74/127.30 (3° , Ph-H), 126.16/124.55/121.87/120.98 (3° , Bt-C), 107.48 (4° , C-15), 82.75 bs (3° , C-6), 80.51 (3° , C-4), 78.70/77.06

(3°, C-9, C-10), 71.82/71.65 (2°, CH₂Ph), 70.40 (3°, C-7), 60.48 (2°, C-13), 49.26 (4°, C-2), 41.71 (2°, C-1), 31.75 (2°, C-8), 27.46/27.29 (1°, C-16), 25.94/25.89 (1°, SiC(CH₃)₃), 24.22/23.37 (1°, C-14), 18.21/18.12 (1°, C-11), 16.91 (4°, SiC(CH₃)₃), -3.97/-5.03/-5.06/-5.16 (1°, SiCH₃).

IR (ATR) 3063 w, 3031 w, 2954 m, 2928 m, 2884 m, 2855 m, 1712 m, 1497 w, 1460 s, 1428 s, 1378 m, 1367 m, 1309 w, 1251 m, 1220 m, 1174 w, 1093 s, 1069 s, 1019 m, 996 s, 928 w, 876 w, 836 s, 776 m, 755 m, 727 m, 698 m.

ESI: C₅₁H₇₅N₁O₇S₂Si₂ + Na⁺ = M + Na⁺ ber.: 956.4421 gef.: 956.4404

Darstellung von Lactol **188** aus BT-Sulfid **187**:



Anfertigung einer TBAF/AcOH-Stammlösung

Zu 2.5 ml (2.5 mmol, 1 eq) TBAF-Lösung (1M in THF) werden 144 µl (2.5 mmol, 1 eq) Eisessig hinzugegeben und gerührt. Diese Mischung (1:1) ist über einige Tage ohne Verlust an Reaktivität bei RT lagerfähig.

597 mg (0.639 mmol) Silylether **187** werden in 20 ml THF gelöst und mit 9.6 ml (9.6 mmol, 15 eq) der TBAF/AcOH-Stammlösung versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 d bei RT gerührt und anschließend mit MTB und H₂O verdünnt. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und die wässrige Phase einmal mit MTB extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl gewaschen und über Na₂SO₄/Na₂CO₃ (1:1) getrocknet. Nach Konzentrieren der Lösung wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt.

Ausbeute: 348 mg (0.493 mmol), 77 % farbloser Schaum
C₃₉H₄₇NO₅S₂ (705.93)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 24.8^\circ$ (c = 0.56, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.76 (m, 1 H, Bt-H), 7.67 (m, 1 H, Bt-H), 7.39-7.24 (m, 12 H, Ph-H, Bt-H), 6.37-6.33 (m, 1 H, H-12), 4.64 (d, ²J = 11.5 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.59 (s, 1 H, H-4), 4.50 (d, ²J = 11.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.43 (d, ²J = 11.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.31 (d, ²J = 11.5 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.21 (dd, ²J = 11.6 Hz, ³J = 7.9 Hz, 1 H, H-13a), 4.05 (dd, ²J = 11.6 Hz, ³J = 7.3 Hz, 1 H, H-13b), 3.96 (d, ³J = 10.2 Hz, 1 H, H-6), 3.89 (d, ²J = 13.8 Hz, 1 H, H-1a), 3.75-3.68 (m, 1 H, H-9), 3.66 (d, ³J = 10.2 Hz, 1 H, H-7), 3.64-3.58 (m, 1 H, H-10), 3.46 (d, ²J = 13.8 Hz, 1 H, H-1b), 1.96 (ddd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 9.0 Hz, ³J = 2.5 Hz, 1 H, H-8a), 1.57 (ddd, ²J =

13.9 Hz, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, 1 H, *H*-8b), 1.29/1.28 s, 3 H, *H*-16), 1.22 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 3 H, *H*-11), 1.18/1.17 (s, 3 H, *H*-14).

 ^{13}C -NMR

(100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):

170.12/152.57/138.66 (4° , Bt-C), 137.73/137.52 (4° , Ph-C), 134.82 (4° , C-5), 128.43/128.36/128.03/127.97/127.86/127.85 (3° , Ph-C), 126.09/124.00/121.06/120.86 (3° , Bt-C), 124.53 (3° , C-12), 107.82 (4° , C-15), 99.58 (4° , C-3), 79.58 (3° , C-7), 78.59 (3° , C-10), 77.20 (3° , C-6), 76.58 (3° , C-4), 73.02 (3° , C-9), 72.78 (2° , CH_2Ph), 69.97 (2° , CH_2Ph), 56.82 (2° , C-13), 43.90 (2° , C-1), 35.69 (2° , C-8), 27.20/27.18 (1° , C-16), 26.97 (4° , C-2), 23.04/22.88 (1° , C-14), 17.48 (1° , C-11).

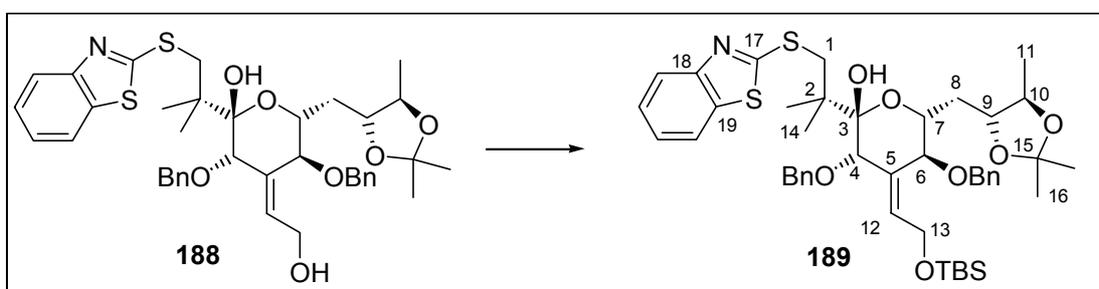
ESI:

$\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{NO}_5\text{S}_2 + \text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$

ber.: 728.2692

gef.: 728.2719

Darstellung von TBS-Allylether **189** aus Allylkohol **188**:



272 mg (0.385 mmol) Allylkohol **188** werden in 3.8 ml DMF vorgelegt und mit 79 mg (1.156 mmol, 3 eq) Imidazol versetzt. Nach Abkühlen der Lösung auf 0°C werden 116 mg TBSCl (0.77 mmol, 2 eq) zugegeben und die Reaktionsmischung wird 1.5 h gerührt und dabei langsam auf RT erwärmt. Sobald vollständiger Umsatz erreicht ist, wird die Lösung mit MTB verdünnt und mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nach dreimaligem Extrahieren der wässrigen Phase werden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), konzentriert und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/MTB 5:1 \rightarrow 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 275 mg (0.336 mmol), 87 % farbloses Öl
 $\text{C}_{45}\text{H}_{61}\text{NO}_7\text{S}_2\text{Si}$ (820.19)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 12.5^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3)

 ^1H -NMR

(400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):

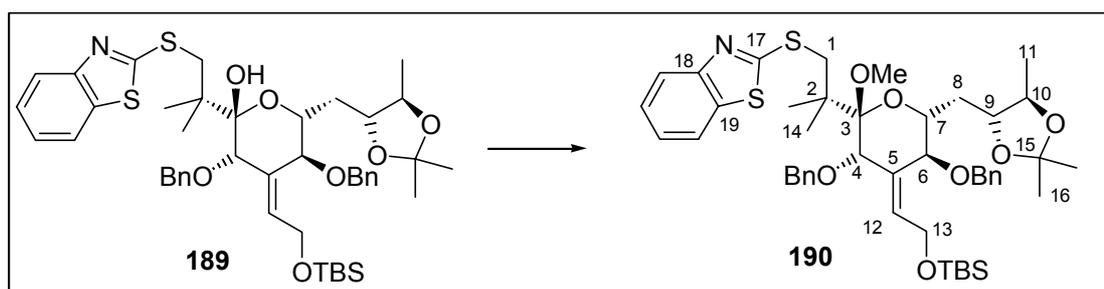
7.79 (m, 1 H, Bt-*H*), 7.69 (m, 1 H, Bt-*H*), 7.38-7.23 (m, 12 H, Ph-*H*, Bt-*H*), 6.30-6.26 (m, 1 H, *H*-12), 4.62 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.54 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.52 (s, 1 H, *H*-4), 4.49 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.29 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.15-4.05 (m, 2 H, *H*-13), 3.94 (d, $^3J = 9.3$ Hz, 1 H, *H*-6), 3.88 (d, $^2J = 13.0$ Hz, 1 H, *H*-1a), 3.90-3.84 (m, 1 H, *H*-9), 3.79 (d, $^3J = 10.2$ Hz, 1 H, *H*-7), 3.79-3.73 (m, 1 H, *H*-10), 3.73 (d, $^2J = 13.0$ Hz, 1 H, *H*-1b), 2.11 (ddd, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, 1 H, *H*-8a), 1.67 (ddd, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = 9.9$ Hz, $^3J = 3$ Hz, 1 H, *H*-8b), 1.38/1.36 s, 3 H, *H*-16), 1.31 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 3 H, *H*-11), 1.21/1.16 (s, 3 H, *H*-14), 0.88 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 6 H, SiCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 170.10/153.31/138.48 (4° , Bt-C), 137.70/137.50 (4° , Ph-C), 135.06 (4° , C-5),
 128.43/128.39/128.08/127.90 (3° , Ph-C), 125.80/123.78/121.23/120.73 (3° , Bt-
 C), 125.15 (3° , C-12), 107.85 (4° , C-15), 99.07 (4° , C-3), 78.84 (3° , C-7),
 77.26 (3° , C-10), 77.06 (3° , C-6), 76.29 (3° , C-4), 72.80 (3° , C-9), 72.39 (2° ,
 CH_2Ph), 69.92 (2° , CH_2Ph), 56.66 (2° , C-13), 43.95 (2° , C-1), 35.49 (2° , C-8),
 27.32/27.29 (1° , C-16), 26.96 (4° , C-2), 26.90 (1° , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 22.52/22.25
 (1° , C-14), 18.40 (1° , C-11), 17.55 (4° , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -5.27/-5.37 (1° , SiCH_3).

IR (ATR) 3392 bm, 3064 w, 3030 w, 2953 m, 2928 m, 2857 m, 1456 m, 1428 m, 1379
 m, 1252 m, 1213 m, 1172 w, 1091 s, 1029 m, 993 m, 879 w, 835 m, 778 m,
 755 m, 700 m.

ESI: $\text{C}_4\text{H}_6\text{NO}_7\text{S}_2 + \text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 842.2556 gef.: 842.3528

Darstellung von Methylketal **190** aus Lactol **189**:



16 mg (0.4 mmol, 2.5 eq) Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) werden portionsweise zu einer Lösung des Lactols **189** (220 mg, 0.268 mmol) und Methyljodid (84 μl , 1.34 mmol, 5 eq) in DMF bei 0°C gegeben. Nach 1.5 h ist die Reaktion beendet und wird mit MTB verdünnt, mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen (dreimal mit MTB reextrahiert) und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Konzentrieren der Lösung unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE \rightarrow PE/MTB 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 161 mg (0.193 mmol), 72 % farbloses Öl
 $\text{C}_{46}\text{H}_{63}\text{NO}_7\text{S}_2\text{Si}$ (834.21)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 54.5^\circ$ ($c = 0.22$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.78 (d, $^3\text{J} = 7.8$ Hz, 1 H, Bt-H), 7.68 (d, $^3\text{J} = 7.3$ Hz, 1 H, Bt-H), 7.39-7.23 (m,
 12 H, Ph-H, Bt-H), 6.05-6.02 (m, 1 H, H-12), 4.63 (d, $^2\text{J} = 11.6$ Hz, 1 H,
 CH_2Ph), 4.50 (d, $^2\text{J} = 11.5$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.42 (d, $^2\text{J} = 11.5$ Hz, 1 H,
 CH_2Ph), 4.40 (s, 1 H, H-4), 4.42-4.38 (m, 1 H, H-13a), 4.33 (d, $^2\text{J} = 11.6$ Hz, 1
 H, CH_2Ph), 4.22 (ddd, $^2\text{J} = 13.1$ Hz, $^3\text{J} = 5.1$ Hz, $^3\text{J} = 1$ Hz, 1 H, H-13b), 4.03
 (dt, $^3\text{J} = 10.4$ Hz, $^3\text{J} = 1.9$ Hz, 1 H, H-9), 3.95 (d, $^3\text{J} = 9.5$ Hz, 1 H, H-6), 3.82
 (s, 2 H, H-1), 3.75-3.69 (m, 2 H, H-7, H-10), 3.34 (s, 3 H, OCH_3), 2.03 (ddd, ^2J

= 15.6 Hz, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 2$ Hz, 1 H, *H*-8a), 1.68 ddd, $^2J = 15.6$ Hz, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 2$ Hz, 1 H, *H*-8a), 1.43/1.36 (s, 3 H, *H*-16), 1.33(d, $^3J = 6.0$ Hz, 3 H, *H*-11), 1.19/1.17 (s, 3 H, *H*-14), 0.93 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.11 (s, 6 H, SiCH₃).

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃, mit TMS):

169.85/153.39/137.83 (4°, Bt-C), 137.74/135.08 (4°, Ph-C), 132.45 (4°, C-5), 128.39/128.36/128.18/127.89/127.88/127.61 (3°, Ph-C), 126.5/123.80 (3°, Bt-C), 125.81 (3°, C-12), 121.26/120.74 (3°, Bt-C), 107.74 (4°, C-15), 103.08 (4°, C-3), 77.92 (3°, C-9), 77.20 (3°, C-10), 77.11 (3°, C-4), 76.38 (3°, C-7), 74.97 (3°, C-6), 72.72/69.94 (2°, CH₂Ph), 59.23 (2°, C-13), 52.04 (1°, OCH₃), 42.91 (2°, C-1), 35.11 (2°, C-8), 27.36/27.21 (1°, C-16), 26.91 (4°, C-2), 25.95 (1°, SiC(CH₃)₃), 23.75/23.19 (1°, C-14), 17.28 (1°, C-11), 17.55 (4°, SiC(CH₃)₃), -5.04/-5.13 (1°, SiCH₃).

IR (ATR)

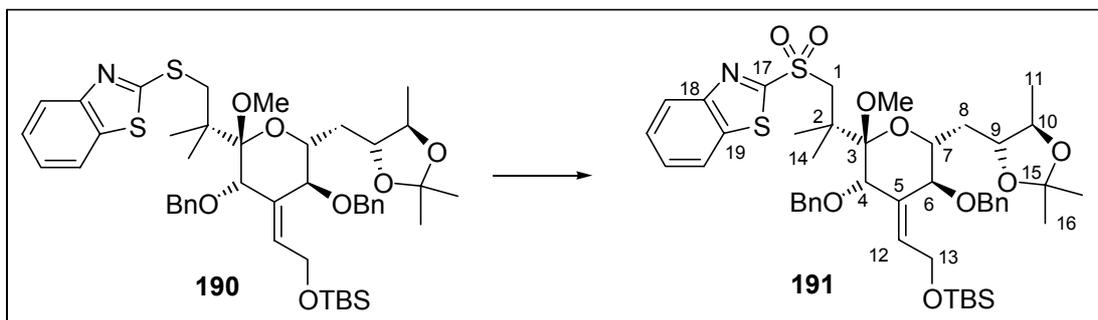
3064 w, 3030 w, 2953 m, 2928 m, 2856 m, 1457 m, 1428 m, 1378 m, 1239 m, 1171 w, 1091 s, 993 m, 929 w, 836 s, 777 m, 754 m, 698 m.

ESI:

C₄₆H₆₃NO₇S₂ + Na = M⁺ + Na

ber.: 856.3713

gef.: 856.3726

Oxidation des Sulfids **190 zum Sulfon **191**:**

Zu einer Lösung des BT-Sulfids **190** (10 mg, 0.0119 mmol) in 0.3 ml Ethanol wird bei 0°C eine frisch hergestellte, eiskalte Lösung bestehend aus 2 mg (0.002 mmol, 0.1 eq) Ammoniummolybdat und 7 µl 30%ige Wasserstoffperoxidlösung (0.06 mmol, 5 eq) zutropft. Die Reaktion wird bei RT 5 h gerührt (es bildet sich ein farbloser Niederschlag) und danach aufgearbeitet. Dazu wird die Reaktionsmischung mit MTB verdünnt und mit H₂O gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt.

Ausbeute:

7.6 mg (0.0088 mmol), 74 % farbloses Öl
C₄₆H₆₃NO₉S₂Si (866.21)

ESI:

C₄₆H₆₃NO₉S₂ + Na = M⁺ + Na

ber.: 888.3711

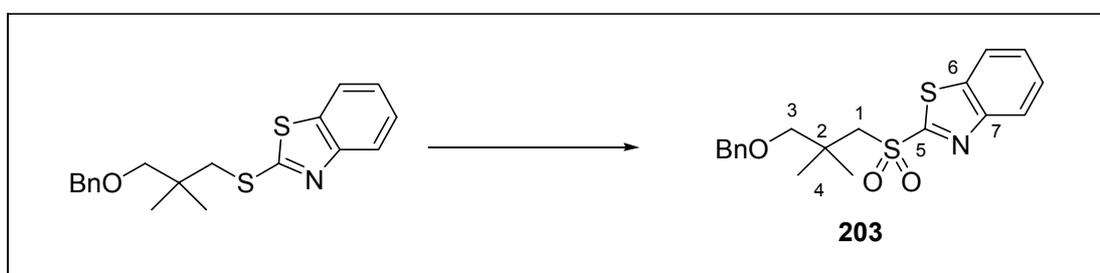
gef.: 888.3725

Versuche zu Kapitel 4.8:

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Überführung von Thioethern in Sulfone:

Zu einer Lösung von 5 mmol Thioether in 25 ml EtOH wird eine gelbe eisgekühlte Lösung aus 620 (0.5 mmol, 0.1 eq) $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in 2.8 ml (20 mmol, 5 eq) H_2O_2 (30%ige Lösung) hinzugegeben. Die Reaktion wird per Dünnschichtchromatographie verfolgt. Es erfolgt im 12 h-Zeitabstand die erneute Zugabe der gleichen Menge an Lösung bis ein vollständiger Umsatz erreicht ist. Zur Aufarbeitung wird mit MTB verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt.

Darstellung von BT-Sulfon **203**:



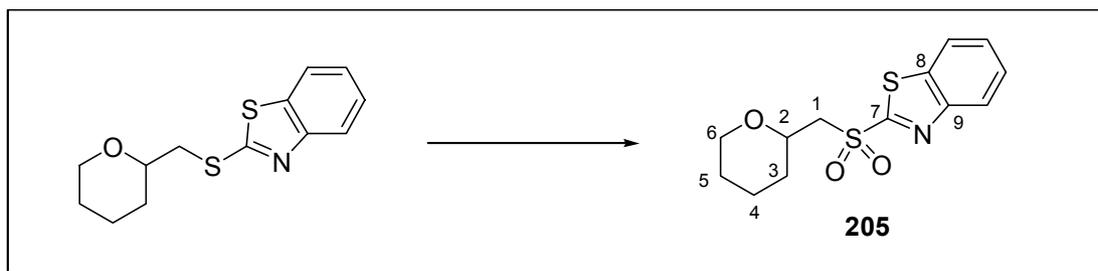
Die Oxidation wurde nach der oben beschriebenen Arbeitsvorschrift im 4 mmol (1.4g Sulfid) Maßstab durchgeführt.

Ausbeute: 1.42 g (3.97 mmol), 95 % gelbes Öl
 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}_2$ (375.15)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 8.21-8.17 (m, 1 H, Ar-H), 8.00-7.96 (m, 1 H, Ar-H), 7.64-7.53 (m, 2 H, Ar-H),
 7.34-7.22 (m, 5 H, Ph-H), 4.46 (s, 2 H, CH_2Ph), 3.68 (s, 2 H, H-1), 3.39 (s, 2 H, H-3), 1.25 (s, 6 H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 167.76 (4° , C-5), 152.58 (4° , C-6), 138.18 (4° , Ph-C), 136.67 (4° , C-7), 128.25 (3° , m-Ph-C), 127.49 (3° , p-Ph-C), 127.43 (3° , o-Ph-C),
 127.87/127.52/125.34/122.30 (3° , Ar-C), 77.75 (2° , CH_2Ph), 73.12 (2° , C-3),
 61.35 (2° , C-1), 36.61 (4° , C-2), 24.86 (1° , C-4).

ESI: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_3\text{S}_2 + \text{Na}^+ = \text{M} + \text{Na}^+$ ber.: 398.0861 gef.: 398.0854

Darstellung von BT-Sulfon **205**:

Die Oxidation wurde nach der oben beschriebenen Arbeitsvorschrift im 5 mmol (1.33g Sulfid) Maßstab durchgeführt.

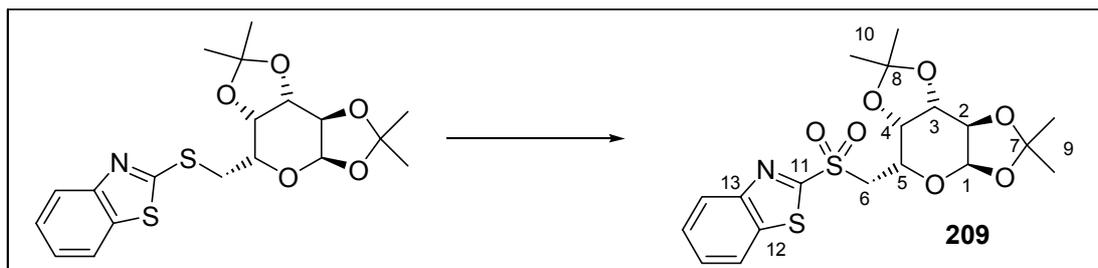
Ausbeute: 1.28 g (4.3 mmol), 86 % farblose Kristalle
 $C_{13}H_{15}NO_3S_2$ (297.40)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 8.23-8.21 (m, 1 H, Ar-*H*), 8.01-8.00 (m, 1 H, Ar-*H*), 7.65-7.56 (m, 2 H, Ar-*H*),
 4.04-3.98 (m, 1 H, *H*-2), 3.80 (dd, $^2J = 14.6$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, *H*-1a), 3.68-
 3.65 (m, 1 H, *H*-6a), 3.48 (dd, $^2J = 14.6$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1 H, *H*-1b), 3.33 (dt, 2J
 $= 10.7$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1 H, *H*-6b), 1.85-1.81 (m, 1 H, *H*-5a), 1.71-1.68 (m, 1
 H, *H*-3a), 1.58-1.34 (m, 4 H, *H*-3b, *H*-4, *H*-5b).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 166.81 (4° , C-7), 152.61 (4° , C-8), 136.99 (4° , C-9),
 127.80/127.40/125.49/122.22 (3° , Ar-C), 72.08 (3° , C-2), 68.22 (2° , C-6),
 60.58 (2° , C-1), 31.11 (2° , C-3), 25.02 (2° , C-4), 22.93 (2° , C-5).

IR (ATR) 3066 w, 2935 m, 2856 w, 1554 w, 1466 m, 1427 w, 1384 w, 1312 s, 1281 m,
 1259 m, 1204 m, 1144 s, 1081 s, 1042 s, 1023 m, 978 m, 924 s, 851 m, 757 s,
 725 s, 692 m.

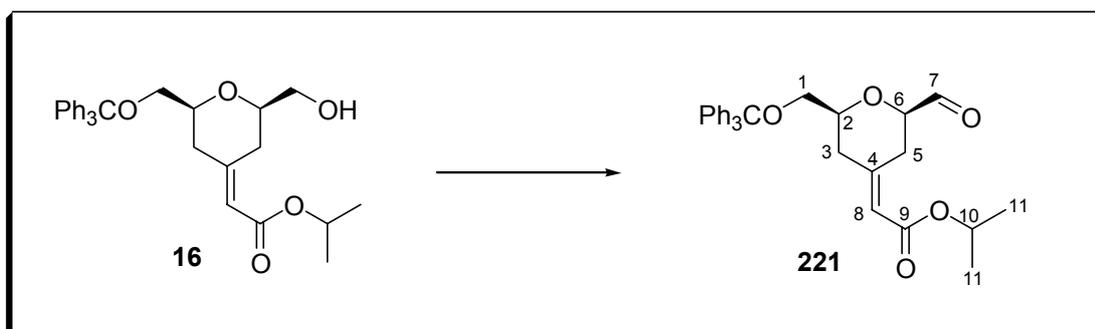
ESI: $C_{13}H_{15}N_1O_3S_2 + Na^+ + CH_3CN = M + Na^+ + CH_3CN$
 ber.: 361.0657 gef.: 361.0648

Darstellung von BT-Sulfon **209**:

Die Oxidation wurde nach der oben beschriebenen Arbeitsvorschrift im 3 mmol (1.23g Sulfid) Maßstab durchgeführt.

- Ausbeute:** 1.18 g (2.67 mmol), 89 % farblose-leicht bräunliche Kristalle
 $C_{19}H_{23}NO_7S_2$ (441.52)
- Drehwert** $[\alpha]_D^{20} = -84.1^\circ$ (c = 0.68, $CHCl_3$)
- 1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 8.20 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.01 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.65-7.56 (m, 2 H, Ar-H), 5.30 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 1 H, H-1), 4.63 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1 H, H-3), 4.55-4.51 (m, 1 H, H-4), 4.30-4.26 (m, 2 H, H-2, H-5), 3.94 (dd, $^2J = 15.1$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, H-6a), 3.77 (dd, $^2J = 15.1$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 1 H, H-6b), 1.50/1.40 (s, 3 H, H-9), 1.30/1.29 (s, 3 H, H-10).
- ^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 166.45 (4° , C-11), 152.67 (4° , C-12), 137.06 (4° , C-13), 127.82/127.42/125.44/122.29 (3° , Ar-C), 109.85/109.26 (4° , C-7, C-8), 96.10 (3° , C-1), 72.11 (3° , C-3), 70.73 (3° , C-4), 70.17 (3° , C-2), 63.35 (3° , C-5), 55.80 (2° , C-6), 25.87/25.86/24.96/24.41 (1° , C-9, C-10).
- IR (ATR)** 3092 w, 3066 w, 2988 m, 2926 m, 2902 m, 1478 m, 1379 m, 1324 s, 1283 w, 1263 m, 1242 m, 1210 s, 1147 s, 1106 m, 1081 m, 1064 s, 1035 s, 1003 s, 945 m, 920 m, 893 m, 862 m, 849 m, 780 s, 756 m, 689 m.
- ESI:** $C_{19}H_{23}N_1O_7S_2 + Na^+ = M + Na^+$ ber.: 464.0814 gef.: 464.0808

Darstellung von Aldehyd **221** aus Alkohol **16**:



Zu einer Suspension von 418 g Dess-Martin Periodinan (0.986 mmol, 3 eq) in 4 ml abs. DCM wird bei $0^\circ C$ eine Lösung von 160 mg des Alkohols **16** (0.33 mmol) in 1 ml abs. DCM zugetropft. Danach wird die Reaktionsmischung langsam auf RT gebracht. Nach 4 Std (DC zeigt vollständigen Umsatz) wird die Reaktionsmischung ohne vorherige Aufarbeitung direkt säulenchromatographisch gereinigt (PE/MTB:5/1 \rightarrow 3/1 \rightarrow 1/1).

Ausbeute: 130 mg (0.267 mmol), 81 %, farbloses Öl
 $C_{31}H_{32}O_5$ (484.58)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 14.0^\circ$ (c = 0.2, $CHCl_3$)

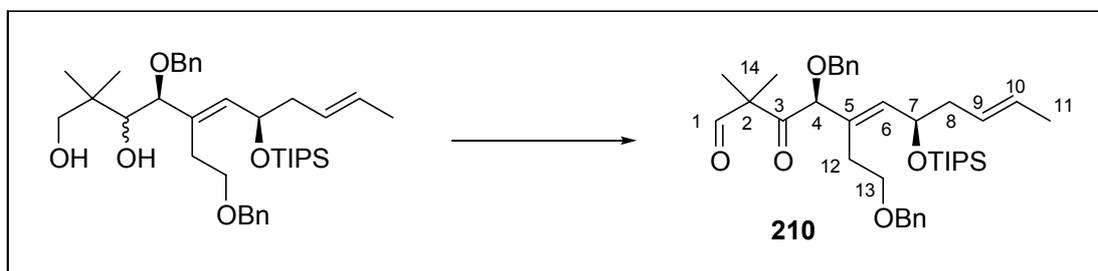
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 9.68 (s, 1 H, *H*-7), 7.50-7.42 (m, 6 H, *o*-Ph-*H*), 7.32-7.18 (m, 9 H, Ph-*H*), 5.77 (s, 1 H, *H*-8), 5.05 (sept., ³*J* = 6.2 Hz, 1 H, *H*-10), 4.12 (d, ²*J* = 13.9 Hz, 1 H, eq *H*-5), 3.90 (dd, ²*J* = 13.9 Hz, ³*J* = 7.6 Hz, 1 H, *H*-6), 3.73-3.67 (m, 1 H, *H*-2), 3.35 (dd, ²*J* = 9.5 Hz, ³*J* = 5.2 Hz, 1 H, *H*-1a), 3.16 (dd, ²*J* = 9.5 Hz, ³*J* = 5.1 Hz, 1 H, *H*-1b), 2.31 (t, *J* = 13.7 Hz, 1 H, *H*-3a), 2.24 (t, *J* = 12.8 Hz, 1 H, *H*-3b), 1.98 (t, *J* = 13.9 Hz, 1 H, ax. *H*-5), 1.25 (dd, ³*J* = 6.1 Hz, *J* = 4.0 Hz, 6 H, *H*-11).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 199.42 (3°, *C*-7), 165.50 (4°, *C*-9), 153.05 (4°, *C*-4), 143.77 (4°, Ph-*C*), 128.67 (3°, *o*-Ph-*C*), 127.81 (3°, *m*-Ph-*C*), 127.07 (3°, *p*-Ph-*C*), 117.20 (3°, *C*-8), 86.66 (4°, OCPH₃), 80.96 (3°, *C*-6), 77.52 (3°, *C*-2), 67.32 (3°, *C*-10), 66.32 (2°, *C*-1), 39.29 (2°, *C*-3), 30.28 (2°, *C*-5), 21.89 (1°, *C*-11).

IR (ATR) 3058 w, 2978 m, 2929 m, 2872 m, 1738 m, 1706 s, 1652 m, 1490 m, 1448 m, 1373 m, 1281 w, 1238 m, 1205 m, 1180 m, 1152 s, 1104 s, 1077 s, 1032 s, 992 s, 936 m, 900 m, 861 m, 764 m, 747 m, 699 s.

ESI: C₃₁H₃₂O₅ + Na⁺ = M + Na⁺ ber.: 507.2147 gef.: 507.2137

Darstellung von Ketoaldehyd **210**:



212 mg (0.5 mmol, 3 eq) Dess-Martin Periodinan werden portionsweise zu einer Lösung des Diols (104 mg, 0.166 mmol) in 2 ml abs. DCM bei 0°C gegeben. Die Reaktionsmischung wird innerhalb von drei Stunden auf RT erwärmt und dann (DC: vollständiger Umsatz) ohne Aufarbeitung direkt säulenchromatographisch (PE → PE/MTB 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 85 mg (0.137 mmol), 82 % farbloses Öl
 C₃₈H₅₆O₅Si (620.93)

Drehwert [α]_D²⁰ = -1.14° (c = 0.35, CHCl₃)

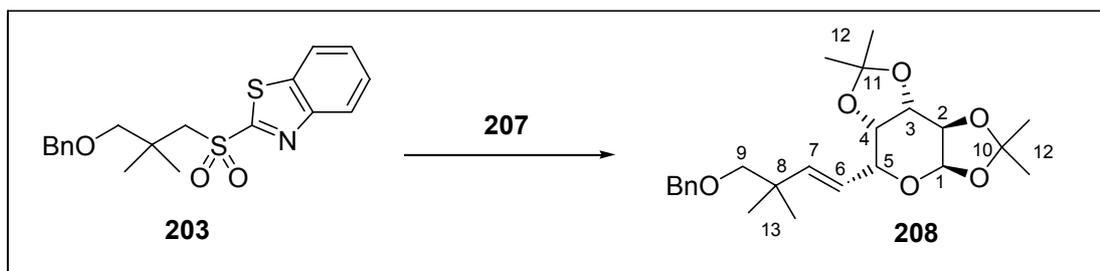
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 9.48 (s, 1 H, *H*-1), 7.37-7.26 (m, 10 H, Ph-*H*), 5.74 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 1 H, *H*-6), 5.47-5.44 (m, 2 H, *H*-9, *H*-10), 4.76 (s, 1 H, *H*-4), 4.51-4.46 (m, 1 H, *H*-7), 4.47 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.47 (d, ²*J* = 10.5 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.13 (d, ²*J* = 10.5 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.64-3.51 (m, 2 H, *H*-12), 2.31-2.19 (m, 4 H, *H*-8, *H*-13), 1.60 (d, ³*J* = 4.4 Hz, 3 H, *H*-11), 1.29/1.23 (s, 3 H, *H*-14), 1.05 (s, 21 H, Si(CH(CH₃)₂)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 206.09 (4°, C-3), 199.95 (3°, C-1), 138.92 (3°, C-6), 138.40/136.66 (4°, Ph-C),
 129.24 (4°, C-5), 128.48/128.32/128.01/127.96/127.89/127.68 (3°, Ph-C),
 127.51/126.93 (3°, C-9, C-10), 80.93 (3°, C-4), 72.90/71.73 (2°, CH₂Ph), 69.38
 (2°, C-12), 69.16 (3°, C-7), 57.53 (4°, C-2), 42.84 (2, C-8), 31.69 (2°, C-13),
 20.45/20.12 (1°, C-14), 18.18 (1°, Si((CH(CH₃)₂)₃), 18.13 (1°, C-11), 12.39
 (3°, Si((CH(CH₃)₂)₃).

IR (ATR) 3030 w, 2940 m, 2864 s, 1731 m, 1709 s, 1455 m, 1389 w, 1362 w, 1249 w,
 1208 w, 1086 s, 1062 s, 1028 m, 1012 m, 969 m, 909 m, 882 s, 735 m, 698 m.

ESI: C₃₈H₅₆O₅Si + Na⁺ = M + Na⁺ ber.: 643.3795 gef.: 643.3777

Darstellung des Julia-Olefinierungsproduktes **208** über die *konventionelle* Verknüpfungsstrategie:



40 mg (0.107 mmol) Sulfon **203** werden in 1 ml THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Zu dieser Lösung werden 64 μl (0.128 mmol, 1.2 eq) NaHMDS-Lösung (2 M in THF) hinzugegeben. Die tiefgelbe Lösung wird 30 min bei -78°C gerührt, bevor 30 mg (0.12 mmol, 1.1 eq) des Aldehyds **207**, gelöst in 0.2 ml THF, hinzugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird i. H. bei -78°C gerührt und anschließend auf RT gebracht. Nach einer weiteren Stunde wird die gelbe Lösung mit ges. NH₄Cl versetzt, mit MTB verdünnt und auf H₂O gegeben. Die wässrige Phase wird dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/MTB 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 30 mg (0.072 mmol), 67 %, schwach-gelbes Öl (E/Z 21:1).
 C₂₄H₃₄O₆ (418.52)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58.35^{\circ}$ (c = 1.09, CHCl₃)

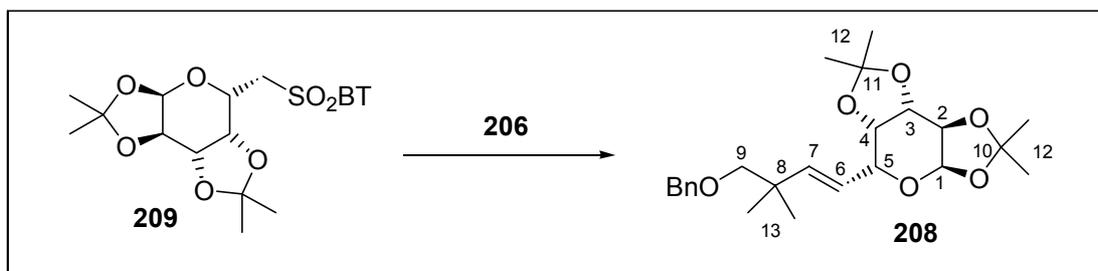
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 7.33-7.24 (m, 5 H, Ph-H), 5.83 (d, ³J = 12.7 Hz, 1 H, H-7), 5.61 (dd, ³J = 12.7 Hz, ³J = 6.0 Hz, 1 H, H-6), 5.56 (d, ³J = 4.0 Hz, 1 H, H-1), 4.58 (dd, ³J = 6.3 Hz, ³J = 1.7 Hz, 1 H, H-4), 4.51 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.29 (dd, ³J = 4.0 Hz, ³J = 1.7 Hz, 1 H, H-2), 4.23 (d, ³J = 6.0 Hz, 1 H, H-5), 4.15 (dd, ³J = 6.3 Hz, ³J = 1.3 Hz, 1 H, H-3), 3.22 (s, 2 H, H-9), 1.55/1.46 (s, 3 H, H-12), 1.34 (s, 6 H, H-12), 1.08 (s, 6 H, H-13).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 142.14 (3° , C-7), 138.90 (4° , Ph-C), 128.21 (3° , *o*-Ph-C), 127.32 (3° , *m*-Ph-C),
 127.28 (3° , *p*-Ph-C), 122.80 (3° , C-6), 109.04/108.34 (4° , C-10, C-11), 96.50
 (3° , C-1), 79.18 (2° , C-9), 73.68 (3° , C-3), 73.17 (2° , CH_2Ph), 70.85 (3° , C-4),
 70.41 (3° , C-2), 69.59 (3° , C-5), 37.59 (4° , C-8), 26.19/26.00 (1° , C-12a),
 24.94/24.41 (1° , C-12b), 24.35/24.27 (1° , C-13).

IR (ATR) 3031 w, 2979 m, 2960 m, 2931 m, 2869 m, 1454 w, 1381 m, 1329 w, 1255 m,
 1210 m, 1166 m, 1096 s, 1067 s, 1030 m, 995 s, 918 w, 898 m, 736 m, 698 m.

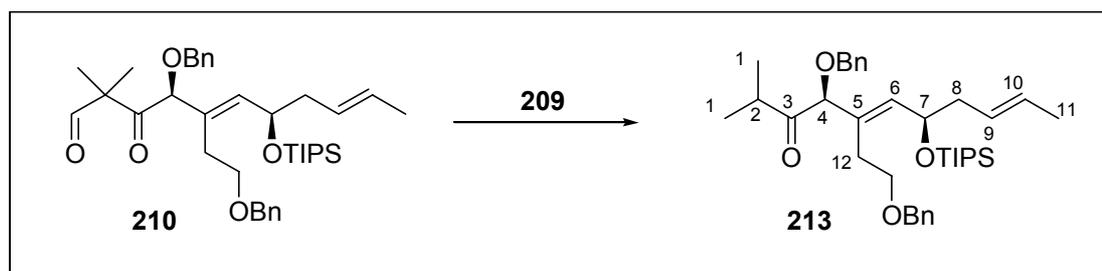
ESI: $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6 + \text{Na}^+ = \text{M} + \text{Na}^+$ ber.: 441.2253 gef.: 441.2249

Darstellung des Julia-Olefinierungsproduktes **208** über die *inverse* Verknüpfungsstrategie (Barbier-Methode):



44 mg (0.226 mmol, 1 eq) Aldehyd **206** und 100 mg (0.226 mmol, 1 eq) Sulfon **209** werden in 2.4 ml THF vorgelegt und die Mischung wird auf -78°C abgekühlt. Zu dieser Lösung werden 124 μl (0.249 mmol, 1.1 eq) NaHMDS-Lösung (2 M in THF) hinzugegeben. Anschließend wird die Kühlung entfernt und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Nach beendeter Reaktion wird die gelbe Lösung mit ges. NH_4Cl versetzt, mit MTB verdünnt und auf H_2O gegeben. Die wässrige Phase wird dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/MTB 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 10 mg (0.023 mmol), 10 %, schwach-gelbes Öl (E/Z > 20:1).
 $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (418.52)
 (Spektroskopische Daten siehe oben)

Darstellung des Isopropylketons **213**:

75 mg (0.121 mmol, 1.2 eq) Ketoaldehyd **210** und 44 mg (0.101 mmol, 1 eq) Sulfon **209** werden in 1.2 ml THF vorgelegt und die Mischung wird auf -78°C abgekühlt. Zu dieser Lösung werden 56 μl (0.111 mmol, 1.1 eq) NaHMDS-Lösung (2 M in THF) hinzuge tropft. Nach 5 min wird die Kühlung entfernt und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Nach beendeter Reaktion wird die gelbe Lösung mit ges. NH_4Cl versetzt, mit MTB verdünnt und auf H_2O gegeben. Die wässrige Phase wird dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/MTB 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 34 mg (0.057 mmol), 31 % gelbes Öl
 $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{Si}$ (592.92)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 28.03^{\circ}$ ($c = 2.9$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.40-7.21 (m, 10 H, Ph-*H*), 5.65 (d, $^3\text{J} = 8.3$ Hz, 1 H, *H*-6), 5.48-5.37 (m, 2 H, *H*-9, *H*-10), 4.75 (s, 1 H, *H*-4), 4.61 (dt, $^3\text{J} = 8.2$ Hz, $^3\text{J} = 5.8$ Hz, 1 H, *H*-7), 4.46/4.44 (s, 2 H, CH_2Ph), 3.64-3.58 (m, 1 H, *H*-12a), 3.54-3.48 (m, 1 H, *H*-12b), 2.98 (sept., $^3\text{J} = 6.8$ Hz, 1 H, *H*-2), 2.36-2.16 (m, 4 H, *H*-8, *H*-13), 1.61 (d, $^3\text{J} = 4.8$ Hz, 3 H, *H*-11), 1.05-1.02 (m, 27 H, *H*-1, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 211.71 (4° , *C*-3), 138.67 (3° , *C*-6), 138.49/137.72 (4° , Ph-*C*), 129.66 (4° , *C*-5), 128.64//128.39/128.29/127.74/127.63/127.61 (3° , Ph-*C*), 127.44/126.99 (3° , *C*-9, *C*-10), 81.87 (3° , *C*-4), 72.84/71.23 (2° , CH_2Ph), 69.59 (2° , *C*-12), 69.52 (3° , *C*-7), 42.52 (2° , *C*-8), 36.42 (3° , *C*-2), 32.46 (2° , *C*-13), 18.80/18.24 (1° , *C*-1), 18.11 (1° , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.09 (1° , *C*-11), 12.39 (3° , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$).

IR (ATR) 3030 w, 2940 s, 2865 s, 1721 s, 1537 m, 1455 s, 1364 m, 1251 m, 1216 m, 1064 s, 883 m, 735 m, 698 m.

ESI: $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{Si} + \text{Na}^+ = \text{M} + \text{Na}^+$ ber.: 615.3846 gef.: 615.3860

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Martin C. Seidel
Geburtsdatum/-ort 02.03.1974, Stuttgart
Staatsangehörigkeit deutsch

Schulbildung

1980-1984 Grundschule Stuttgart-Sillenbuch
1984-1993 Gymnasium Martin-Luther-Schule in Rimbach
15.06.1993 Allgemeine Hochschulreife

07.1993-10.1994 Zivildienstleistender bei der Lebenshilfe in Fürth/Odw.

Hochschulstudium

10.1994 Immatrikulation Studiengang Chemie (Diplom), Universität Hannover
09.1996 Diplom-Chemiker-Vorprüfung
08.1998-07.1999 Auslandspraktikum in Stanford, USA bei Prof. Barry M. Trost
„*A Ruthenium catalyzed 1,3-Diene Formation*“
02.2000 Diplom-Chemiker-Hauptprüfung, Universität Hannover
03.2000-08.2000 Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. H. Martin R. Hoffmann, PhD, DSc
„*Ansätze zur Synthese des C-Ring Fragments von Bryostatin 1 ausgehend von Methyl- α ,D-Mannosid*“

Promotion

10.2000-07.2004 Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter der Leitung von Prof. H. Martin R. Hoffmann, PhD, DSc
„*Enantioselektive Synthese der vollständig differenzierten Erkennungs-domäne von Bryostatin 3 und Studien zu dessen Verknüpfung mit dem B-Segment*“

Poster und Veröffentlichungen

- *“Ruthenium-Catalyzed Two-Component Addition To Form 1,3-Dienes: Optimization, Scope, Applications and Mechanism“*
B. M. Trost*, A. B. Pinkerton, M. Seidel
J. Am. Chem. Soc. **2001**, 123, 50, 12466-12476
- *“Towards the Total Synthesis of the Bryostatins 1 and 3 “*
R. Smits, M. Seidel, T. Lampe, C. B. W. Stark, A. Vakalopoulos, H. M. R. Hoffmann*
Poster anlässlich der 3rd European Conference on Marine Natural Products
München, 15. – 20. September 2002
- Veröffentlichung zu Ehren des 77. Geburtstags von Herrn Prof. Teruaki Mukaiyama
“Studies on the Asymmetric Dihydroxylation of Advanced Bryostatin C-Ring Segments “
M. Seidel, R. Smits, J. Frackenhohl, O. Gaertzen, C. B. W. Stark, H. M. R. Hoffmann*
Synthesis **2004**, No. 9, 1391-1398.