

**Totalsynthese des cyclischen  
Diterpens Tonantzitlolon**

**Absolute Strukturaufklärung und  
Untersuchungen zur biologischen Wirkung**

Vom Fachbereich Chemie  
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades  
**Doktor der Naturwissenschaften**  
**- Dr. rer. nat. -**

genehmigte Dissertation

von

Diplom-Chemiker Christian Jasper  
geboren am 28.08.1976 in Lennestadt

**2005**



**Totalsynthese des cyclischen  
Diterpens Tonantzitlon**

**Absolute Strukturaufklärung und  
Untersuchungen zur biologischen Wirkung**

Vom Fachbereich Chemie  
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades  
**Doktor der Naturwissenschaften**  
**- Dr. rer. nat. -**

genehmigte Dissertation

von

Diplom-Chemiker Christian Jasper  
geboren am 28.08.1976 in Lennestadt

**2005**

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

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2001 bis November 2004 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover angefertigt. Sie wurde durch das Land Niedersachsen und den Fonds der Chemischen Industrie (Kekulé-Stipendium Nr. 670072) gefördert.

Hannover, im November 2004

Referent:	Prof. Dr. Andreas Kirschning
Koreferent:	Prof. Dr. Markus Kalesse
Tag der Promotion:	18.01.2005



# Zusammenfassung

*Christian Jasper*

## **Totalsynthese des cyclischen Diterpens Tonantzitlolon - Absolute Strukturaufklärung und Untersuchungen zur biologischen Wirkung**

Schlagworte: Tonantzitlolon – Diterpene - Naturstoffsynthese

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation konnte die Totalsynthese des cyclischen Diterpens *ent*-Tonantzitlolon (*ent*-**5**) erfolgreich abgeschlossen und damit die absolute Konfiguration des Naturstoffs aufgeklärt werden. Aufbauend auf im Arbeitskreis Kirschning durchgeführte Arbeiten ist die Synthese in 36 Schritten mit einer längsten linearen Sequenz von 23 Stufen abgeschlossen worden.

Die Synthese des Südfragmentes startet mit Methylgeranat und verwendet eine Kiyooka-Aldolreaktion sowie eine Sharpless-Epoxidierung zum enantioselektiven Aufbau des Tetrahydrofuranrings. Eine anschließende (*E*)-selektive Julia-Kocienski-Olefinierung baut die C-1/C-2-Doppelbindung in der Osthälfte auf und verknüpft das Südfragment mit einem aus  $\beta$ -Hydroxyisobuttersäuremethylester zugänglichen Sulfon. Eine hochdiastereoselektive Aldolreaktion unter doppelter Stereokontrolle verknüpft das Molekül mit einem literaturbekannten Aldehyd in der Westhälfte. Die Substratselektivität wird weiterhin genutzt, um die Westhälfte effizient zu funktionalisieren und den Makrocyclus an C-4 und C-5 durch eine Ringschlussmetathese zu schließen. Die Oxidation der C-4/C-5-Doppelbindung wird mit einer asymmetrischen Dihydroxylierung erreicht. Zur Ausbildung des Halbacetals an C-9 muß eine vollständige Entschützung der makrocyclischen Kernstruktur durchgeführt werden, so dass eine Veresterung dieser Kernstruktur mit abschließender Oxidation das Zielmolekül als Enantiomer *ent*-Tonantzitlolon (*ent*-**5**) liefern.

Mit (*ent*)-Tonantzitlolon und 14 weiteren Verbindungen sind biologische Tests durchgeführt worden, um Struktur-Aktivitäts-Beziehungen feststellen zu können. Hierbei wird beobachtet, dass die Seitenkette und die hochfunktionalisierte Westhälfte von entscheidender Bedeutung für die biologische Aktivität sind. Desweiteren zeigt sich, dass die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen eine Wechselwirkung mit einem sehr selten angesteuerten Motorprotein eingehen, dessen Bedeutung für die Zellteilung noch nicht vollständig verstanden ist. Die vorliegenden Verbindungen können daher als molekulare Werkzeuge dienen, um die Funktion dieses Proteins durch dessen gezielte Beeinflussung besser zu verstehen.

## Abstract

*Christian Jasper*

### **Total synthesis of the cyclic diterpene Tonantzitlolone – Elucidation of absolute configuration and studies towards its biological properties**

Key words: Tonantzitlolone – Diterpenes – Natural product synthesis

In this Ph. D. thesis the total syntheses of the cyclic diterpene *ent*-Tonantzitlolone (*ent*-**5**) could be successfully accomplished, thereby elucidating the absolute configuration of the natural product. Based on work that has been done in the Kirschning group the synthesis could be finished in 36 steps, with a longest linear sequence of 23 transformations.

The synthesis of the southern fragment starts with methyl geranate and employs a Kiyooka aldol reaction as well as a Sharpless epoxidation for the enantioselective construction of the tetrahydrofuran ring. A following (*E*)-selective Julia-Kocienski olefination introduces the C-1/C-2 double bond in the eastern half and connects the southern fragment with the sulfone, the latter being accessible starting from methyl- $\beta$ -hydroxyisobutyrate. A highly diastereoselective aldol reaction under double stereo-control connects the molecule with a literature known aldehyde in the western half. Substrate selectivity is further exploited for an efficient functionalization of the western half and the macrocyclization at C-4 and C-5 via ring-closing metathesis. The oxidation of the C-4/C-5 double bond is achieved by an asymmetric dihydroxylation. To establish the semiacetal at C-9 a global deprotection of the macrocyclic core structure has to be done. Esterification of this core structure followed by oxidation subsequently delivers the target molecule as enantiomer *ent*-Tonantzitlolone (*ent*-**5**).

With (*ent*)-Tonantzitlolone and 14 other compounds biological tests were carried out to investigate structure activity relations. In this connection the side chain as well as the highly functionalized western half were observed to be of vital importance for the biological activity. Furthermore, some of the test compounds revealed an interaction with a rarely addressed motor protein. The role of this motor protein for the cell division process is not fully understood yet. Therefore, tonantzitlolone and derivatives can serve as molecular tools for better understanding the function of this protein by means of its selective interference.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	1
1.1	Naturstoffe und Wirkstoffforschung	1
1.2	Weitere Ansätze zur Wirkstofffindung	3
1.3	Das Tonantzitlolon	8
1.3.1	Isolierung und Strukturaufklärung	8
1.3.2	Biologische Wirkung	9
1.4	Bisherige Beiträge aus der Arbeitsgruppe Kirschning	12
1.4.1	Derivatisierungsstudien	12
1.4.2	Die erste Synthesestrategie	14
<b>2.</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	16
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	18
3.1	Synthese der Fragmente	18
3.1.1	Seitenkette <b>E</b>	18
3.1.2	Aldehyd <b>B</b>	19
3.1.3	Sulfon <b>C</b>	20
3.1.4	Südfragment <b>D</b>	21
3.2	Die Julia-Kocienski-Olefinierung zur Kupplung von Südfragment <b>D</b> und Sulfon <b>C</b> – Aufbau der C-1/C-2-Doppelbindung in der Osthälfte	24
3.3	Aldoladdition an den Aldehyd <b>B</b> – Verknüpfung von C-8 und C-9 zum Aufbau der Westhälfte	27
3.4	Funktionalisierung der Westhälfte	33
3.5	Makrocyclisierung unter Verwendung der Ringschlussmetathese – Darstellung des Synthons <b>A</b>	40
3.6	Funktionalisierung der C-4/C-5-Doppelbindung – Isolierung des Halbacetals <b>96</b>	47
3.7	Veresterung und Abschluß der Totalsynthese	57
3.8	Biologische Evaluierung von Tonantzitlolon und weiterer Syntheseintermediate	67
<b>4.</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	73
<b>5.</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	75
5.1	Allgemeine Bemerkungen	75
5.2	Beschreibung der Versuche	78
5.2.1	Darstellung der literaturbekannten Verbindungen	78
5.2.2	Darstellung der neuen Verbindungen	85
5.2.3	Spektrenanhang	133

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

$\Delta$	Erhitzen bis zum Rückfluß
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
br	breit
Bu	Butyl
<i>c</i>	Konzentration
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlormethan
CLB	Chlorobenzoat
COSY	Korrelationsspektroskopie
DBU	Diazobicyclo-[5.4.0]-undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuß
DEPT	distortionless enhancement by polarisation transfer
DHQ(D)	Dihydrochinin(-chinidin)
DIAD	<i>Di</i> isopropylazodicarboxylat
Dibal-H	<i>Di</i> isobutylaluminiumhydrid
DIC	<i>Di</i> isopropylcarbodiimid
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan
dr	Diastereomerenverhältnis
<i>E/Z</i>	entgegen/zusammen (Doppelbindungskonfiguration)
EDCI	1-[3-(Dimethylamino)-propyl]-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid
EE	Essigsäureethylester
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuß
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
Fp.	Festpunkt
GC	Gaschromatographie
hex	Hexett
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
HSQC	heteronuclear single quantum correlation
HTS	High Throughput Screening
Hz	Hertz
Im	Imidazol
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante ( <sup>1</sup> H-NMR)
K	Kelvin
kat.	katalytisch
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdi <i>iso</i> propylamid

LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
m	Multiplett ( <sup>1</sup> H-NMR); mittel (Intensität im IR)
M	Molekulargewicht
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MeOH	Methanol
MS	Molekularsieb; Massenspektrometrie
MSA	Methansulfonamid
MTBE	Methyl- <i>tertiär</i> -Butylether
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser enhancement
P	Permeabilitätskoeffizient (Lipinskis „rule of 5“)
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
ps	Pseudo-
PT	Phenyltetrazol
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
q	Quartett
quint.	Quintett
R	organischer Rest
ROESY	Spectroscopy
RT	Raumtemperatur
s	Singulett ( <sup>1</sup> H-NMR); stark (Intensität im IR)
SAR	structure activity relationship
sept	Septett
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tertiär</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tertiär</i> -Butyl
<i>t</i> BuOOH	<i>tertiär</i> -Butylhydroperoxid
TEMPO	Tetramethylpiperidin- <i>N</i> -oxid
TES	Triethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TOCSY	total correlation spectroscopy
Tos	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperruthenat
w	weak = schwach (Intensität im IR)
WW	Wechselwirkung

## 1. Einleitung

### 1.1 Naturstoffe und Wirkstoffforschung

Naturstoffe stellen für die medizinische Chemie aus vielerlei Hinsicht eine interessante Quelle dar. Ihre biologische Aktivität macht sie häufig zu wertvollen Medikamenten zur Bekämpfung verschiedener Krankheiten.<sup>1</sup> Besonders hervorzuheben ist die Rolle der Naturstoffe im Bereich der Cytostatika, der Immunsuppressiva und der Antiinfektiva, jeweils ein prominenter Vertreter ist in der Abbildung 1.1 dargestellt.

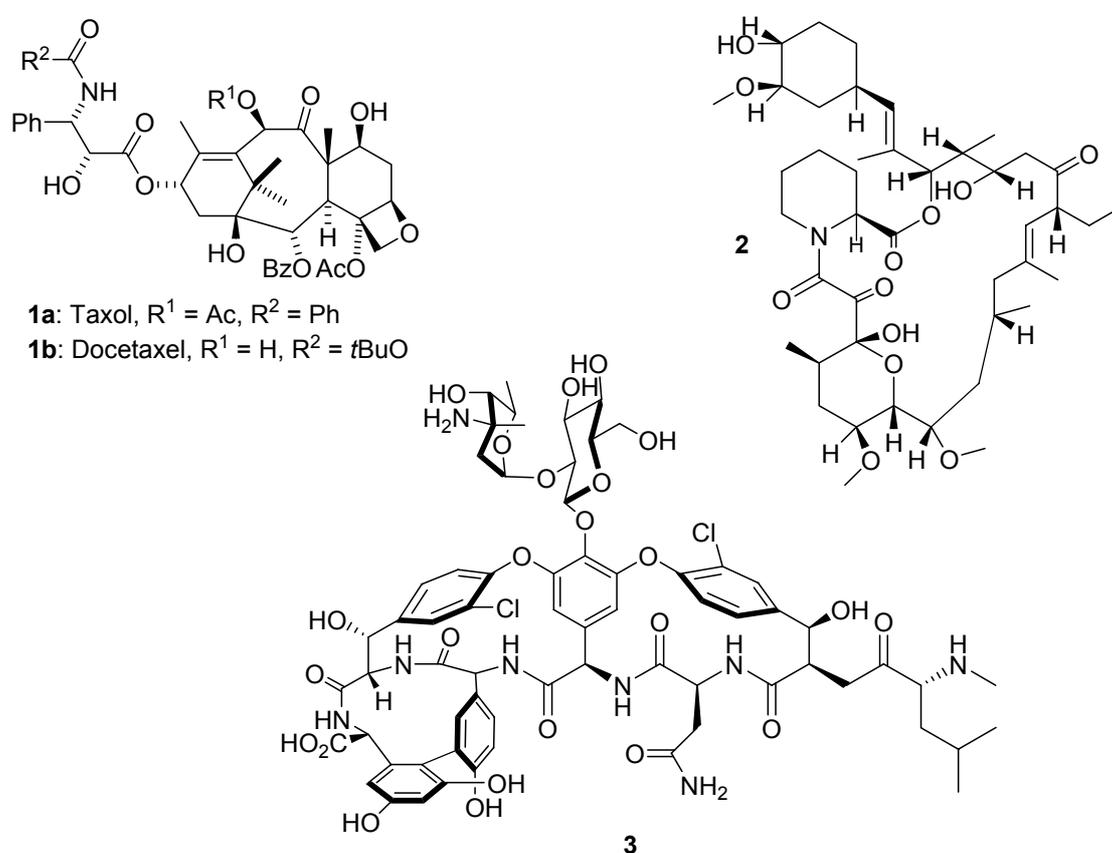


Abbildung 1.1. Strukturen von Taxol (**1a**), FK-506 (**2**) und Vancomycin (**3**).

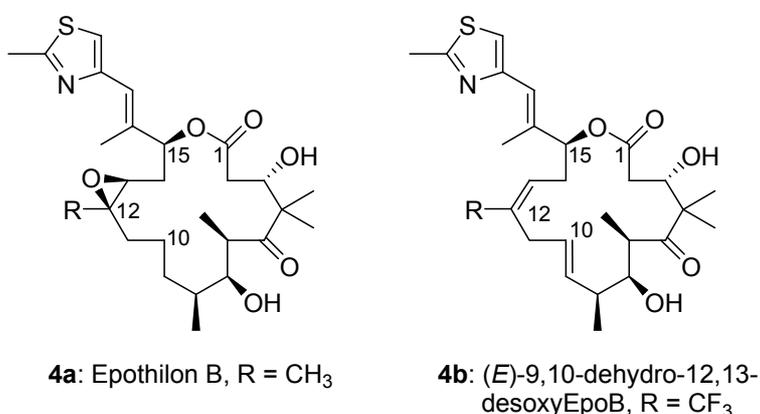
Taxol (**1a**) ist ein cyclisches Diterpen und Inhaltsstoff der amerikanischen Eibe *Taxus brevifolia*. **1a** war die erste Verbindung, für die eine Mikrotubuli-stabilisierende Wirkung nachgewiesen werden konnte.<sup>2</sup> In einer modifizierten Form (Docetaxel, **1b**) wird

<sup>1</sup> a) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037; b) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (Hrsg.: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, U. Förstermann, K. Starke), 8. Aufl., Urban & Fischer Verlag, München **2001**.

<sup>2</sup> A. Jordan, J. A. Hadfield, N. J. Lawrence, A. T. McGown, *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 259-296.

es derzeit zur Behandlung verschiedener Krebsarten eingesetzt. FK-506 (**2**) ist ein Makrolid aus *Streptomyces tsukubaensis* und wird unter dem Handelsnamen PROGRAF als Immunsuppressivum verabreicht. Vancomycin (**3**), erstmals isoliert aus *Streptomyces orientalis* (später umbenannt in *Nocardia orientalis*), gehört zur Klasse der Glycopeptid-Antibiotika und wird unter den Handelsnamen Lyphocin, Vancocin HCl, Vancocin HCl Pulvules, Vancoled und Vancomycin HCl vertrieben. Vancomycin ist sehr vielfältig zur Bekämpfung schwerer, durch wirkstoffresistente Erreger hervorgerufener bakterieller Infektionen einsetzbar.<sup>3</sup>

Neben der Nutzung als Medikament kann ein Naturstoff auch als Leitstruktur dienen, deren Modifizierung zu einem Wirkstoff mit verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften führt.<sup>4</sup> In der jüngeren Vergangenheit sind deshalb vermehrt Struktur-Aktivitätsbeziehungen (SAR = structure activity relationship) untersucht worden, um ein besseres Verständnis von der Wirkung der Naturstoffe zu erhalten. Eindrucksvoll ist dies zum Beispiel am Taxol<sup>5</sup> und bei den Epothilonen (**4**)<sup>6</sup> gezeigt worden. Mit dem desoxygenierten und dehydrierten Derivat **4b** von Epothilon B (**4a**) sei neben Docetaxel (**1b**, Abb.1.1) an dieser Stelle ein weiteres Beispiel genannt, bei dem Modifizierungen am Naturstoff zu einem Wirkstoff mit verbesserten biologischen Profil führen (Abb. 1.2).



**Abbildung 1.2.** SAR-Studie am Beispiel der Epothilone (**4**).<sup>7</sup>

<sup>3</sup> Informationen zu den hier aufgeführten Verbindungen **1-3** wurden auf folgender Internetseite am 11.11.2004 abgerufen: <http://www.drugs.com>

<sup>4</sup> a) P. Vuorela, M. Leinonen, P. Saikku, P. Tammela, J. P. Rauha, T. Wennberg, H. Vuorela, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1375-1389; b) K. H. Lee, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 273-283.

<sup>5</sup> a) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38-69; b) D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein, P. Potier, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160-167.

<sup>6</sup> a) T.-C. Chou, H. Dong, A. Rivkin, F. Yoshimura, A. E. Gabarda, Y. S. Cho, W. P. Tong, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4910-4915; b) K. C. Nicolaou, P. K. Sasmal, G. Rassias, M. V. Reddy, K.-H. Altmann, M. Wartmann, A. O'Brate, P. Giannakakou, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3639-3644; c) K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120-2153.

**4b** ist kürzlich von Danishefsky und Mitarbeitern synthetisiert worden und unterscheidet sich deutlich von seinem natürlichen Vorläufer **4a**. Das Epoxid an C-12/C-13 ist durch eine (*Z*)-Doppelbindung ersetzt, der Rest R (CH<sub>3</sub> in **4a**, CF<sub>3</sub> in **4b**) ist ausgetauscht und an der 9,10-Position ist eine (*E*)-Doppelbindung eingeführt worden. Diese Modifikationen führen zu einer stark verbesserten Antitumorselektivität sowie zu einer deutlich erhöhten metabolischen Stabilität von **4b** im Vergleich zu **4a**, so dass **4b** kurz vor dem Eintritt in die klinische Phase I steht.<sup>7</sup> **4b** ist nicht durch Derivatisierung aus einem natürlichen Epothilonverläufer zugänglich.

Desweiteren ermöglicht die Untersuchung der Wirkorte von Naturstoffen das Entdecken neuer biologischer „Targets“. Als Target wird der Angriffspunkt von Medikamenten bezeichnet, also der Ort in der Zelle, an dem eine Wirkung entfaltet wird. Dieser Ort kann auf proteosomaler Ebene angesiedelt sein, aber auch auf DNA- oder RNA-Ebene. Das Entdecken neuer biologischer Targets ist von großem Interesse für die medizinische Chemie, denn die Kenntnis der Wirkmechanismen birgt ein enormes Potential für das tiefere Verständnis der zellulären Abläufe, in die gezielt interveniert werden kann. Die Totalsynthese eines Naturstoffs stellt somit nicht nur für den synthetisch orientierten organischen Chemiker eine reizvolle Aufgabe dar, sondern ist auch für die medizinische Chemie von herausragender Bedeutung, um schnell zu strukturell verwandten Verbindungen zu gelangen, und um neue biologische Targets zu entdecken.

## 1.2 Weitere Konzepte zur Wirkstofffindung

In den letzten 20 Jahren hat sich in der Arzneimittelforschung das High Throughput Screening (HTS) zu einer wichtigen analytischen Methode entwickelt. Damit einher ging ein rasch wachsender Bedarf an zu testenden Verbindungen, der nur mit Hilfe der kombinatorischen Chemie gesättigt werden konnte.<sup>8</sup> Die kombinatorische Chemie ist ein verhältnismäßig junger Zweig der synthetischen Chemie, der es erlaubt, in kurzer Zeit eine große Anzahl chemischer Verbindungen in Form von sogenannten Substanzbibliotheken herzustellen. Obwohl diese Technik sehr wertvoll für die Leitstrukturoptimierung ist, hat sie laut Newman und Mitarbeitern in dem von ihnen untersuchten Zeitraum von 1981 bis 2002 zu keiner *de novo*-Synthese eines sogenannten „block-

<sup>7</sup> A. Rivkin, F. Yoshimura, A. E. Gabarda, Y. S. Cho, T.-C. Chou, H. Dong, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10913-10922.

<sup>8</sup> J.-Y. Ortholand, A. Ganesan, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 271-280.

buster“-Medikaments geführt.<sup>1a</sup> Auch wenn die Entwicklung eines neuen Medikaments bis zur Marktreife ein langjähriger Prozeß ist, wird die Bedeutung einer kombinatorischen Vorgehensweise für das Auffinden von Leitstrukturen demzufolge kontrovers diskutiert.

In der Vergangenheit war die Anzahl der für Tests zur Verfügung stehenden Substanzen limitiert und beschränkte sich stark auf Naturstoffe oder deren Abkömmlinge. Trotzdem gelang es in der pharmazeutischen Forschung, aus diesem begrenzten Repertoire sehr viele neue Produkte zu entwickeln. Die Trefferquote war folglich höher als vor der Nutzung von kombinatorischen Substanzbibliotheken. Dies hat zu Gegenüberstellungen von Naturstoffen und von aus kombinatorischen Ansätzen gewonnenen Wirkstoffen geführt, sowie zur Aufstellung von empirischen Regeln wie der „Lipinski rule“,<sup>9</sup> was der besseren Abschätzung der Güte einer vielversprechenden Verbindung dient. Vergleichende Gegenüberstellungen zeigten weiterhin, dass Wirkstoffkandidaten aus Bibliotheken häufig ausgeprägte hydrophobe Bereiche mit wenig Funktionalität aufweisen und sehr wenige stereogene Zentren besitzen.<sup>10</sup> Im Durchschnitt enthalten sie weniger Stickstoff, Halogene und Schwefel, aber mehr Sauerstoff.<sup>8</sup> Zusammenfassend können sie als strukturell weniger divers betrachtet werden als Naturstoffe.

Eine Erklärung für die hohe Trefferquote bei Berücksichtigung der Naturstoffe besteht darin, dass sie im Laufe der Evolution positiv selektiert wurden und für das Überleben eines Produzenten von entscheidender Bedeutung waren oder sind. Sie stellen somit hochangepasste Strukturen dar, die sehr effizient und selektiv auf ein Target wirken.<sup>11</sup> Selbst vermeintlich inaktiven Naturstoffen wird eine inhärente biologische Aktivität zugesprochen, würden sie nur intensiv bzw. breit genug getestet. Es sollte jedoch bedacht werden, dass ein Naturstoff (oder Produzent A) meist eine Wirkung gegen Zelllinien (bzw. Organismus B) entfaltet, die in der Natur überhaupt keine Konkurrenz darstellen, geschweige denn im entsprechenden Habitat überhaupt auftreten.<sup>12</sup> Die häufig unerwartete biologische Aktivität von Naturstoffen gegenüber unterschiedlichsten Organismen wird dann verständlich, wenn bedacht wird, dass viele Enzyme und Proteine mit unterschiedlicher Funktion Sequenzhomologien in ihrer Primärstruktur aufweisen. Sie haben evolutionär einen gemeinsamen Vorläufer, im Laufe der Evolution aber eine unterschiedliche Funktion übernommen. Des weiteren ähneln sich viele

---

<sup>9</sup> Die Lipinski “rule of 5” stellt folgende Anforderungen an einen Wirkstoff:  $M < 500$ ,  $\text{clogP} > 5$ , H-Brückendonoren  $\leq 5$ , H-Brückenakzeptoren (bzw. die Summe aller O- und N-Atome)  $\leq 10$ ; siehe: C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3-26.

<sup>10</sup> I. Muegge, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1976-1981.

<sup>11</sup> R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3002-3015.

<sup>12</sup> R. D. Firm, C. G. Jones, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 382-391.

Enzyme und Proteine aus nichtverwandten Arten aufgrund einer konvergenten Evolution, die Anpassung an die gleiche Funktion hat so zu ähnlichen Proteinstrukturen geführt. Naturstoffe werden daher auch als vorvalidiert bezeichnet. Sie sind von der Natur speziell angefertigte Liganden mit hohen Bindungsaffinitäten für biologische Makromoleküle,<sup>11</sup> ihre häufig überraschende Aktivität wird verständlich. Trotz dieser guten Erklärungsansätze sollte die Vorstellung einer evolutionären Entstehung von „Wirkstoffen“ kritisch gesehen werden. Das Auftreten einer solchen Fülle von Sekundärmetaboliten ohne direkten Nutzen scheint auch auf anderen, einen Vorteil bringenden Eigenschaften zu beruhen.

Für die Entdeckung von Wirkstoffen und das Auffinden von Targets sind neue Strategien entwickelt und etablierte Konzepte erweitert worden. Fünf Ansätze, die besonders wichtig erscheinen, sollen hier kurz vorgestellt werden.

1.) Als erstes ist eine Strategie zu nennen, die sich OSMAC-Ansatz nennt.<sup>13</sup> OSMAC bedeutet „one strain – many compounds“ und dient der Produktion von Naturstoffen durch Mikroorganismen. Neu an diesem Konzept ist, dass durch die Änderung der Kultivierungsparameter (pH-Wert, Temperatur, Zusammensetzung des Nährmediums etc.) eine Änderung in der Produktion von Sekundärmetaboliten eintritt. Zeeck und Mitarbeiter konnten so aus nur sechs verschiedenen Mikroorganismen über 100 Verbindungen isolieren, die mehr als 25 verschiedenen Strukturklassen angehören.<sup>13</sup>

2.) Ein weiterer Ansatz, der der Schaffung von Diversität unter den Naturstoffen dient, setzt auf genetischer Ebene an und greift direkt in den Biosyntheseweg von Naturstoffen ein. Hierzu eignen sich besonders Naturstoffe polyketidischen Ursprungs<sup>14</sup> und Peptide, die nichtribosomal synthetisiert werden.<sup>15</sup> Die entsprechenden Polyketidsynthetasen bzw. die nichtribosomalen Peptidsynthetasen sind modularartig organisierte Multienzymkomplexe, wobei ein Modul für den Einbau einer Ketid- bzw. einer Peptideinheit verantwortlich ist. Ein Modul kann weiter in Domänen unterteilt werden, welche die enzymatische Einheit für eine katalysierte Reaktion darstellen. Die Aneinanderreihung der Module zu einem Multienzymkomplex findet Entsprechung auf chromosomaler Ebene, denn die für die Module kodierenden Gene sind meist ebenfalls gemeinsam organisiert. Die rasche Entwicklung molekularbiologischer Methoden erlaubt es heutzutage, eine künstliche Änderung der Modulanordnung durch Eingriff in das Genom zu vollziehen. So können nach Transformation vollkommen neue Strukturen oder Hybridstrukturen

<sup>13</sup> H. B. Bode, B. Rethe, R. Höfs, A. Zeeck, *ChemBioChem* **2002**, *3*, 619-627.

<sup>14</sup> C. Walsh, *Antibiotics*, ASM Press, Washington D.C., **2003**, section IV.

<sup>15</sup> D. Schwarzer, R. Finking, M. A. Marahiel, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 275-287.

generiert werden, um das Spektrum der Naturstoffe zu erweitern. Dieses Konzept entspricht gewissermaßen einer chemischen Derivatisierung auf genetischer Ebene.

3.) Der von Sharpless verfolgte Ansatz der „Click-Chemie“ lehnt sich an die kombinatorische Chemie an und hat den Anspruch, gut funktionierende und selektive Reaktionen für die effiziente Synthese neuartiger nützlicher Verbindungen zu entwickeln.<sup>16</sup> Mit der Natur als Vorbild wird bei den so erzeugten Bibliotheken ein Schwerpunkt auf die Bildung von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen gelegt. Zudem sollen die Reaktionen möglichst Sauerstoff- und Wasser-unempfindlich sein, stereoselektiv und quantitativ verlaufen, und auf einfache Ausgangsverbindungen zurückzuführen sein, um nur einige der Anforderungen zu nennen. Ein Komplexitätsgrad ähnlich dem der Naturstoffe wird nicht angestrebt.

Wenngleich es gelungen ist, mit diesem Konzept zum Beispiel einen neuen und hochselektiven Inhibitor der humanen  $\alpha$ -1,3-Fucosyltransferase zu erzeugen,<sup>17</sup> so muß kritisch angemerkt werden, dass die Diversität der möglichen Bibliotheken begrenzt erscheint, wenn die Anforderungen an die Reaktionen derart streng sind.

4.) Eine weitere Möglichkeit, die kombinatorische Chemie effizienter zu gestalten, besteht in dem Einsatz von dynamischen kombinatorischen Bibliotheken.<sup>18</sup> Hierzu wird ein Satz an Ausgangsverbindungen zusammengegeben, die sich dadurch auszeichnen, dass sie reversible Reaktionen eingehen können. So stellt sich ein thermodynamisches Gleichgewicht ein, welches nach Zugabe eines Templats eine Verschiebung zugunsten der Verbindungen erfährt, die gute Bindungsaffinitäten aufweisen. Der Vergleich der Gleichgewichtseinstellung ohne und mit Templat liefert so Informationen über die Bausteine, die zu neuen Verbindungen mit interessanten Eigenschaften führen. Im Gegensatz zur Click-Chemie sollen die Reaktionen nun nicht quantitativ verlaufen, sondern reversibel sein und sich nahe am chemischen Gleichgewicht befinden. Es stellt sich daher auch hier die Frage, wie divers eine so erzeugte Bibliothek sein kann, da die Anforderungen an die Reaktionen ebenfalls streng sind.

5.) Als weiteres Konzept zur Wirkstofffindung sei der von Schreiber verfolgte DOS-Ansatz genannt.<sup>19</sup> DOS steht für „diversity orientated synthesis“ und hat den Anspruch, eine viel diversere Bibliothek als in der klassischen kombinatorischen Chemie zu

<sup>16</sup> H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056-2075.

<sup>17</sup> L. V. Lee, M. L. Mitchell, S.-J. Huang, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9588-9589.

<sup>18</sup> a) P. T. Corbett, S. Otto, J. K. M. Sanders, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3139-3143, und darin zitierte Literatur; b) P. T. Corbett, S. Otto, J. K. M. Sanders, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1825-1827; c) Z. Grote, R. Scopelliti, K. Severin, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3951-3955.

<sup>19</sup> a) M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 48-60; b) S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964-1969.

erzeugen. Im Gegensatz zur Click-Chemie wird besonderer Wert auf Reaktionen bzw. Reaktionsbedingungen gelegt, unter denen verschiedene Funktionalitäten reagieren können, was zu sehr unterschiedlichen Produkten führt. Die in der Click-Chemie geforderte Selektivität einer Reaktion ist nicht notwendigerweise erforderlich. Dieser Ansatz scheint den beiden vorhergehenden unter 3.) und 4.) vorgestellten insofern überlegen, als die Diversität ausdrücklich erwünscht ist, und die Produkte sehr komplex und naturstoffähnlich sein dürfen. Auch dieses Konzept muß seine Nützlichkeit in Zukunft unter Beweis stellen, wie es am Beispiel der Entdeckung eines Inhibitors für einen noch nicht näher bekannten Transkriptionsfaktor<sup>20</sup> bereits gelungen ist, um nur ein aktuelles Beispiel zu nennen.

Abschließend soll noch ein Konzept Erwähnung finden, das dem Auffinden neuer Targets dient und die Bezeichnung „forward chemical genetics“ trägt.<sup>21</sup> Die zelluläre Funktion eines Proteins zu bestimmen erfordert im allgemeinen, diese Funktion zu verändern oder auszuschalten. Indirekt ist dies in der klassischen Genetik durch Mutationen am kodierenden Gen möglich. Die Translation des Gens kann unterdrückt („knock-out“) oder gezielt eingeleitet werden.

Das Ziel der chemischen Genetik ist komplementär und strebt an, neben dem Gen zusätzlich über ein kleines Molekül für jedes Protein zu verfügen, mit dem das Protein gezielt beeinflusst, gebunden oder ausgeschaltet werden kann. So können zelluläre Prozesse besser untersucht und verstanden werden, als es mit der klassischen Genetik möglich ist. Dieses Verständnis kann dann dem Auffinden neuer Targets dienen.

Die vorwärtsgerichtete chemische Genetik ist ein dreistufiger Prozess, bei der zuerst eine Sammlung kleiner Moleküle entworfen und hergestellt wird. Hierzu können alle unter 1.) bis 5.) genannten Methoden dienen. Als nächstes wird diese Sammlung auf seine Fähigkeit untersucht, irgendeinen biologischen Prozess in einem Modellorganismus zu verändern oder zu unterdrücken, was als sogenanntes Phänotyp-Screening bezeichnet wird. Im Gegensatz zu herkömmlichen Verfahren wird hierbei nicht eine bestimmte Zellfunktion analysiert, sondern jedwede Änderung des Phänotyps ist willkommen. Wenn eine Verbindung mit biologischer Wirkung gefunden wird, kann das Molekül dann benutzt werden, um das entsprechende Target aufzufinden.

Als Kandidat zur Targetsuche können auch bekannte Wirkstoffe dienen, deren Wirkort unbekannt ist. Dies ist zum Beispiel jüngst mit einem FR225659-Derivat gelungen, das

<sup>20</sup> A. N. Koehler, A. F. Shamji, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8420-8421.

<sup>21</sup> a) S. M. Khersonsky, Y.-T. Chang, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 903-908; b) S. L. Schreiber, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1127-1152; c) T. J. Mitchison, *Chem. Biol.* **1994**, *1*, 3-6.

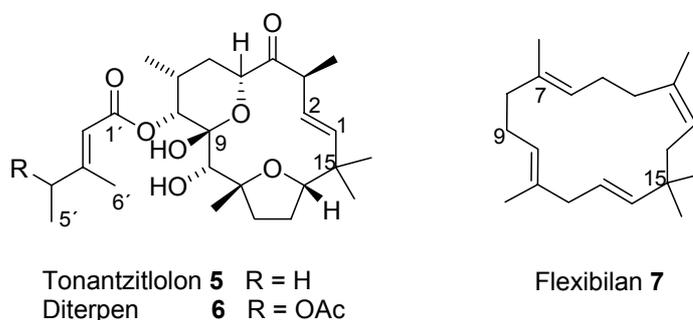
auf Latex-Nanopartikeln immobilisiert worden ist.<sup>22</sup> Nach Bindungsstudien an dem Zellplasma von Leberzellen aus Ratten sind so drei Peptide isoliert worden, deren Bedeutung in der FR225659-induzierten Inhibierung der Glucagon-abhängigen Gluconeogenese derzeit näher untersucht wird.

Die vorgenannten sechs Ansätze dienen der Entdeckung von Wirkstoffen und dem Auffinden neuer Targets und stellen eine kurze Übersicht über aktuelle Trends dar. Es sollte deutlich gemacht werden, dass Naturstoffe dabei nach wie vor eine große Rolle spielen. Das Studium der klassisch isolierten Naturstoffe sowie ihre Totalsynthese sind daher weiterhin von großer Bedeutung, wozu das im Rahmen der vorliegenden Dissertation bearbeitete Tonantzitlolon als ein Beispiel dienen kann.

## 1.3 Das Tonantzitlolon

### 1.3.1 Isolierung und Strukturaufklärung

1990 isolierten X. A. Dominguez et al. (Departamento de Quimica, ITESM, Monterrey, Mexico) einen neuen Naturstoff aus der in Mexiko endemischen Pflanze *Stillingia sanguinolenta*. Die relative Stereochemie wurde in Kooperation mit Dr. J. Jakupovic NMR-spektroskopisch aufgeklärt, und das neue Diterpen mit unbekannter absoluter Konfiguration wurde Tonantzitlolon (**5**) genannt (Abbildung 1.3).



**Abbildung 1.3.** Strukturen von Tonantzitlolon (**5**), Diterpen **6** und Flexibilan (**7**). Die absolute Konfiguration von **5** (und **6**) war zu Beginn dieser Arbeit unbekannt.

<sup>22</sup> T. Zenkoh, H. Hatori, H. Tanaka, M. Hasegawa, M. Hatakeyama, Y. Kabe, H. Setoi, H. Kawaguchi, H. Handa, T. Takahashi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2477-2480.

In einer weiteren Untersuchung derselben Pflanze im Jahre 1997 konnte von Jakupovic und Jeske ein weiteres Derivat **6** von Tonantzitlolon zusammen mit einer Reihe anderer bekannter Diterpene isoliert werden.<sup>23</sup>

Tonantzitlolon enthält einen 15-gliedrigen carbocyclischen Ring mit dem seltenen Flexibilan-Gerüst. Flexibilan (**7**) ist erstmalig aus der Weichkoralle *Simularia flexibilis* isoliert worden und stellt bislang den einzigen Vertreter dieser Klasse dar.<sup>24</sup> Die Struktur ist von McMurry durch eine Synthese bestätigt worden.<sup>25</sup> Taxonomisch gehört Tonantzitlolon (**5**) zu den monocyclischen Diterpenen. Biosynthesestudien zu **5** existieren nicht, die vier bisher in der Literatur bekannten Diterpencyclasen verwenden jedoch allesamt Geranyl-geranyl-pyrophosphat als Ausgangsverbindung. Eine mögliche Biosynthese zu **5** ist an anderer Stelle bereits diskutiert worden.<sup>26</sup> Weitere typische Strukturmerkmale von Tonantzitlolon sind zwei interne fünf- bzw. sechsgliedrige, Sauerstoff enthaltende Heterocyclen, von denen der Letztere als Halbacetal vorliegt, sowie eine ungesättigte Seitenkette. Jeske beobachtete starke Wasserstoffbrücken zwischen der Hydroxygruppe an C-10 und den Ester-Sauerstoffatomen der Seitenkette, und besonders zwischen der Lactol-Hydroxygruppe und dem Furan-Sauerstoff, was dem Makrocyclus eine sehr starre globuläre Struktur verleiht. Die Kompaktheit wird weiterhin durch fünf Methylgruppen an den Positionen 3, 7, 11 und 15 verstärkt, die den Makrocyclus abschirmen.<sup>23</sup>

### 1.3.2 Biologische Wirkung

Es ist bekannt, dass die Wurzeln von *Stillingia sanguinolenta* von mexikanischen Ureinwohnern in Form eines heißen Breiumschlags nach der Entbindung verabreicht werden, während ein Aufguß der Blätter Lungenkrankheiten lindern soll. Von den nordamerikanischen Navajo- und Creek-Indianern wird *Stillingia sylvatica* in ähnlicher Weise angewendet.<sup>27</sup>

Erste biologische Tests von Tonantzitlolon (**5**) zeigten eine Aktivität und zugleich Selektivität gegen humane Brust- und Nierenkrebszelllinien.<sup>28</sup> Des weiteren wurden von

<sup>23</sup> F. Jeske, *Dissertation*, TU Berlin, 1997.

<sup>24</sup> a) M. Herin, M. Colin, B. Tursch, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1976**, *85*, 707-719; b) R. Kazlauskas, P. T. Murphy, R. J. Wells, P. Schönholzer, J. C. Coll, *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 1817-1824.

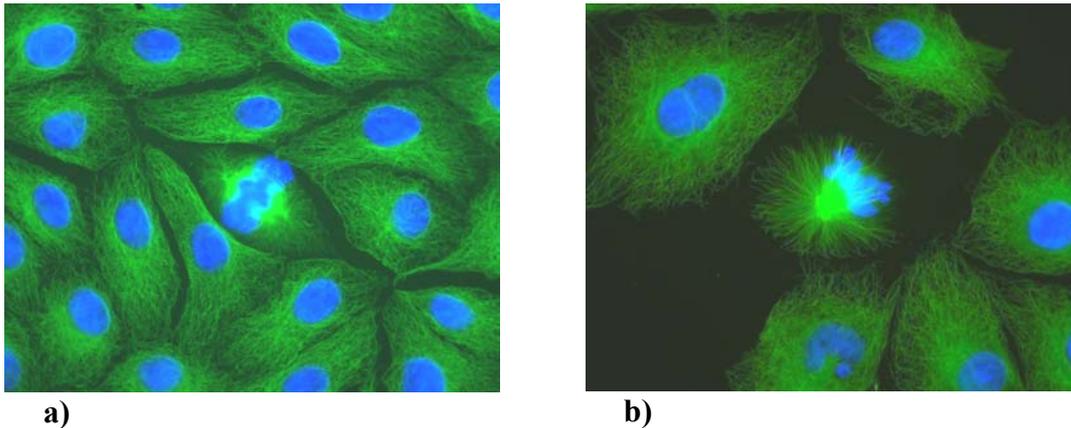
<sup>25</sup> J. McMurry, J. R. Matz, K. L. Kees, P. A. Bock, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1777-1780.

<sup>26</sup> R. Wittenberg, *Dissertation*, Universität Hannover **2002**, und darin zitierte Literatur.

<sup>27</sup> a) C. F. Millspaugh, *American chemical plants*, Dover Publications, New York, **1978**; b) D. Moerman, *Medical Plants of Native America*, University of Michigan, Anthropology Museum, Ann Arbor, **1986**.

<sup>28</sup> J. Jakupovic, G. Jas, unveröffentlicht.

Dr. Florenz Sasse von der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig Untersuchungen mit Tonantzitlon an Beutelrattenzellen durchgeführt. Hierzu wurden die Zellen für 24 Stunden mit 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  **5** inkubiert, wonach eine hohe Zahl an mitotischen Zellen (ca. 20%) eine monoastrale Halbspindelbildung statt eines normalen bipolaren Spindelapparates aufwies (Abbildung 1.4). Das Wachstum der Zellen wurde mit einem  $\text{IC}_{50}$ -Wert von 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (43  $\mu\text{M}$ ) inhibiert.<sup>29</sup>



**Abbildung 1.4.** a) Normale bipolare mitotische Spindeln von PtK<sub>2</sub>-Potoroozellen (Kontrollexperiment). Mikrotubuli wurden durch Immunofluoreszenz grün markiert, während Zellkerne und Chromosomen mit DAPI blau gefärbt wurden. b) Beobachtete monoastrale Spindelbildung nach Inkubation der Zellen mit Tonantzitlon.

Den seltenen Phänotyp der Monoasterbildung haben erstmals Mayer und Schreiber et al. mit dem danach benannten Monastrol (**8**) beschrieben (Abbildung 1.5, nächste Seite).<sup>30</sup> Monastrol ist eine Verbindung aus einer DOS-Bibliothek, die in einem Screening der vorwärtsgerichteten chemischen Genetik entdeckt worden ist. In weiteren Experimenten ist gezeigt worden, dass Monastrol sehr selektiv auf das Kinesin Eg5 wirkt ( $\text{IC}_{50} = 14 \mu\text{g}/\text{mL}$ ).<sup>31</sup>

Kinesine sind Motorproteine, die an zellbiologischen Vorgängen wie der Organisation und Funktion der Spindel und dem Langstreckentransport von Vesikeln und Organellen beteiligt sind. Im Unterschied zu anderen prominenten Naturstoffvertretern wie Taxol,

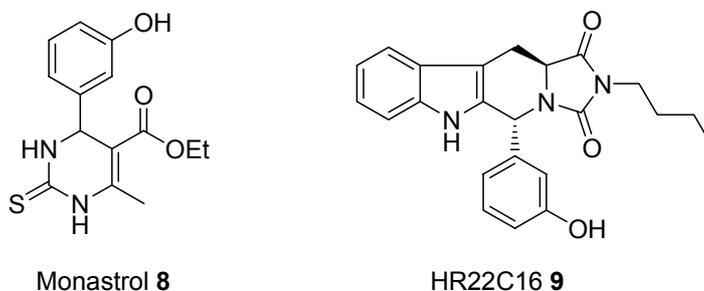
<sup>29</sup> Für die Tests wurde eine methanolische Lösung von Tonantzitlon hergestellt. Nach Applikation fiel es aufgrund mangelnder Wasserlöslichkeit teilweise wieder aus, was eine eindeutige Bestimmung des  $\text{IC}_{50}$ -Werts unmöglich macht.

<sup>30</sup> T. U. Mayer, T. M. Kapoor, S. J. Haggarty, R. W. King, S. L. Schreiber, T. J. Mitchison, *Science* **1999**, 286, 971-974.

<sup>31</sup> a) Z. Maliga, T. M. Kapoor, T. J. Mitchison, *Chem. Biol.* **2002**, 9, 989-996; b) S. DeBonis, J.-P. Simorre, I. Crevel, L. Lebeau, D. A. Skoufias, A. Blangy, C. Ebel, P. Gans, R. Cross, D. D. Hackney, R. H. Wade, F. Kozielski, *Biochemistry* **2003**, 42, 338-349.

Discodermolid, Eleutherobin oder den Epothilonen, die allesamt Mikrotubuli-stabilisierend wirken, oder zu Halochondrin B, den Spongistatinen oder den Vincaalkaloiden, die Mikrotubuli-destabilisierend wirken,<sup>2</sup> ist das Monastrol somit kein „Spindelgift“. Vielmehr war es die erste Verbindung, die die mitotische Maschinerie durch Wechselwirkung mit einem Motorprotein inhibiert, und nicht durch direkte Wechselwirkung mit den Mikrotubuli. Der Angriff erfolgt somit an einer anderen Stelle im Zellcyclus, und es wird ein neues Target attackiert.

Eine weitere Verbindung, die zu monopolarer Spindelbindung führt, ist das HR22C16 **5** (Abbildung 1.5). HR22C16 ist ebenfalls in einem Screening der vorwärtsgerichteten chemischen Genetik entdeckt worden, als Target konnte auch hier das Motorprotein Eg5 identifiziert werden ( $IC_{50} = 0.8 \mu\text{g/mL}$ ).<sup>32</sup>



**Abbildung 1.5.** Strukturen der Eg5-Inhibitoren Monastrol **8** und HR22C16 **9**.

Neben diesen beiden Substanzen ist das Tonantzitlon die dritte bekannte Verbindung und der bisher einzige Naturstoff, bei dem in Zelltests der seltene Phänotyp der Monoasterbildung beobachtet wird. Es ist anzunehmen, dass auch das Tonantzitlon mit einem Motorprotein als Target wechselwirkt, was durch weitere Untersuchungen belegt werden muß.

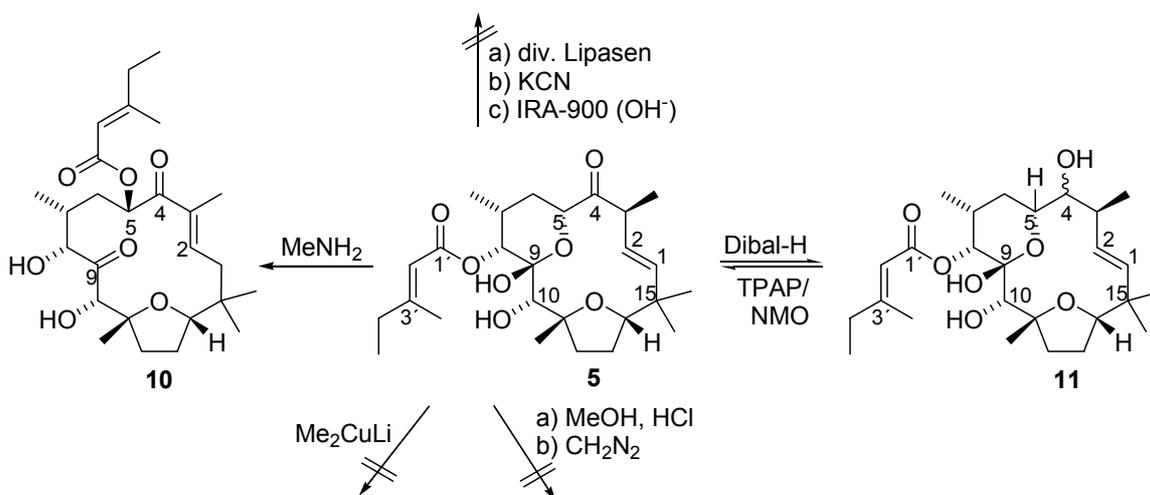
<sup>32</sup> S. Hotha, J. C. Yarrow, J. G. Yang, S. Garrett, K. V. Renduchintala, T. U. Mayer, T. M. Kapoor, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2481-2484.

## 1.4 Bisherige Beiträge unserer Arbeitsgruppe

### 1.4.1 Derivatisierungsstudien

Durch die freundliche Bereitstellung einer kleinen Menge des Naturstoffs durch Dr. Jasmin Jakupovic konnten in unserem Arbeitskreis Derivatisierungsstudien an Tonantzitlolon unternommen werden. Diese Arbeiten sind größtenteils von Dipl.-Chem. Eike Kunst im Rahmen seiner Diplomarbeit<sup>33</sup> und von Dr. Gerald Dräger<sup>34</sup> durchgeführt worden. In den Schemata 1.1 und 1.2 sind die wichtigsten Ergebnisse zusammengestellt.

Eine Verseifung der Seitenkette zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit kann unter verschiedensten Bedingungen nicht erreicht werden. Während diverse Lipasen und Kaliumcyanid zu keinen Umsatz führen, zersetzt der Einsatz der festphasengebundenen Base IRA-900 das Startmaterial.



**Schema 1.1.** Übersicht über die Derivatisierungsexperimente mit Tonantzitlolon.

Die Reaktion mit Methylamin liefert ein komplexes Umlagerungsprodukt **10**, dessen Struktur nicht zweifelsfrei aufgeklärt ist. Eindeutig ist die Ausbildung eines Enons zwischen C-2 und C-4, des weiteren scheint eine Öffnung des Halbacetals mit anschließender Wanderung der Seitenkette stattgefunden zu haben.

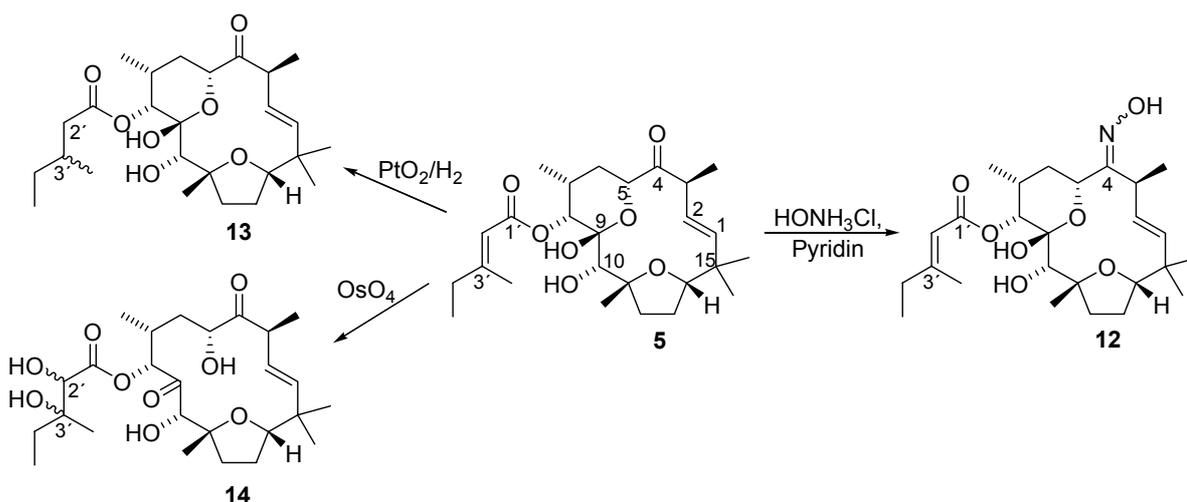
Nach dem erfolglosen Einsatz basischer Methoden sind reduktive Verfahren zur Verseifung getestet worden. Die wenig basischen und sehr weichen Cuprate zersetzen

<sup>33</sup> E. Kunst, *Diplomarbeit*, Technische Universität Clausthal **2002**.

<sup>34</sup> G. Dräger, A. Kirschning, unveröffentlicht.

den Naturstoff, Diisobutylaluminiumhydrid hingegen führt hochregioselektiv zur Reduktion der C-4-Ketofunktionalität und liefert die beiden epimeren Alkohole **11**, die sich sogar in Anwesenheit der C-10-Hydroxyfunktionalität reoxidieren lassen. Vermutlich wird die C-10-OH-Gruppe durch die Nachbarschaft der beiden quartären Zentren und durch die Seitenkette stark abgeschirmt, was auch die erfolglose vollständige Acetalisierung des C-9-Halbacetals erklärt (Schema 1.1).

Weiterhin lässt sich das Keton an C-4 in die beiden isomeren (*E*)- und (*Z*)-Hydroxyimine **12** überführen, die deutlich polarer sind als der Naturstoff (Schema 1.2). Die Doppelbindung der Seitenkette lässt sich mit Hilfe von Platindioxid, nicht aber durch Palladium auf Kohle als Katalysator zu der Verbindung **13** hydrieren. Eine ähnliche Regioselektivität zeigt die Dihydroxylierung mit Osmiumtetroxid zu **14**. In beiden Fällen bleibt die C-1/C-2-Doppelbindung vollkommen intakt, was ihrer sterischen Umgebung zugeschrieben werden kann.



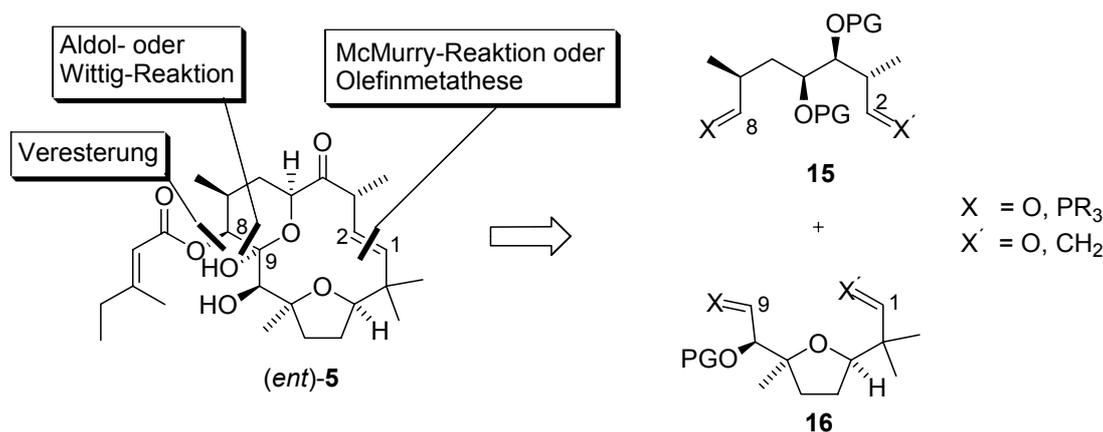
**Schema 1.2.** Übersicht über die Derivatisierungsexperimente mit Tonantzitlolon.

Bemerkenswerterweise scheint das an der Seitenkette dihydroxylierte Produkt **14** kein Halbacetal auszubilden, die Struktur ist aber nicht zweifelsfrei aufgeklärt. Zusätzlich zu der vorhandenen NMR-spektroskopischen Charakterisierung von Tonantzitlolon in deuteriertem Chloroform ist im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine Messung in Deuteromethanol durchgeführt worden.<sup>35</sup> Hierbei zeigt die Halbacetalbildung keinerlei Reversibilität, es liegt kein Gleichgewicht mit dem entsprechenden Keton vor.

<sup>35</sup> Sven Mesecke, *Studienarbeit*, Universität Hannover 2004.

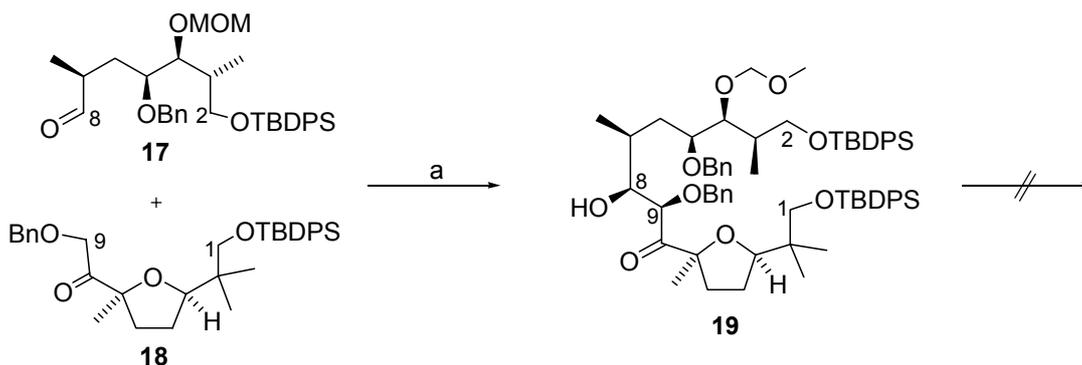
### 1.4.2 Die erste Synthesestrategie<sup>36</sup>

In dem zuerst verfolgten Syntheseansatz unserer Gruppe sind nach Abspaltung der Seitenkette zwei retrosynthetische Schnitte an der C-1/C-2-Doppelbindung und zwischen C-8 und C-9 vollzogen worden. Dies führt zu zwei Synthonen (**15** und **16**) ähnlicher Komplexität, die beide dargestellt werden konnten (Schema 1.3).<sup>37</sup>



**Schema 1.3.** Retrosynthetische Analyse zur ersten Synthesestrategie. X und X' sind in der Darstellung variabel gehalten worden, um die verschiedenen Möglichkeiten der Verknüpfung zu verdeutlichen.<sup>38</sup>

Eine Verknüpfung der beiden Fragmente gelingt in der Westhälfte mit einer Aldolreaktion zwischen dem (Z)-Enolat aus Keton **18** und dem Aldehyd **17**, während die zuerst verfolgten Wittig- bzw. Horner-Wittig-Ansätze allesamt fehl geschlagen sind (Schema 1.3).



**Schema 1.3.** Aldoladdition zwischen Aldehyd **17** und Keton **18**. a) **18**, KHMDS, THF, -78 bis -30°C, 30 Min., -78°C, **17**, 78%.

<sup>36</sup> R. Wittenberg, C. Baier, G. Dräger, G. Jas, C. Jasper, H. Monenschein, A. Kirschning, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4457-4460.

<sup>37</sup> a) Synthon **15**, Fragment **17**: H. Monenschein, *Dissertation*, Technische Universität Clausthal **2001**; b) Synthon **16**, Fragment **18**: R. Wittenberg, *Dissertation*, Universität Hannover **2002**.

<sup>38</sup> Hier und im Folgenden wird die absolute Konfiguration von *(ent)*-**5** dargestellt, da vor Abschluß dieser Arbeit die absolute Konfiguration von **5** nicht bekannt war.

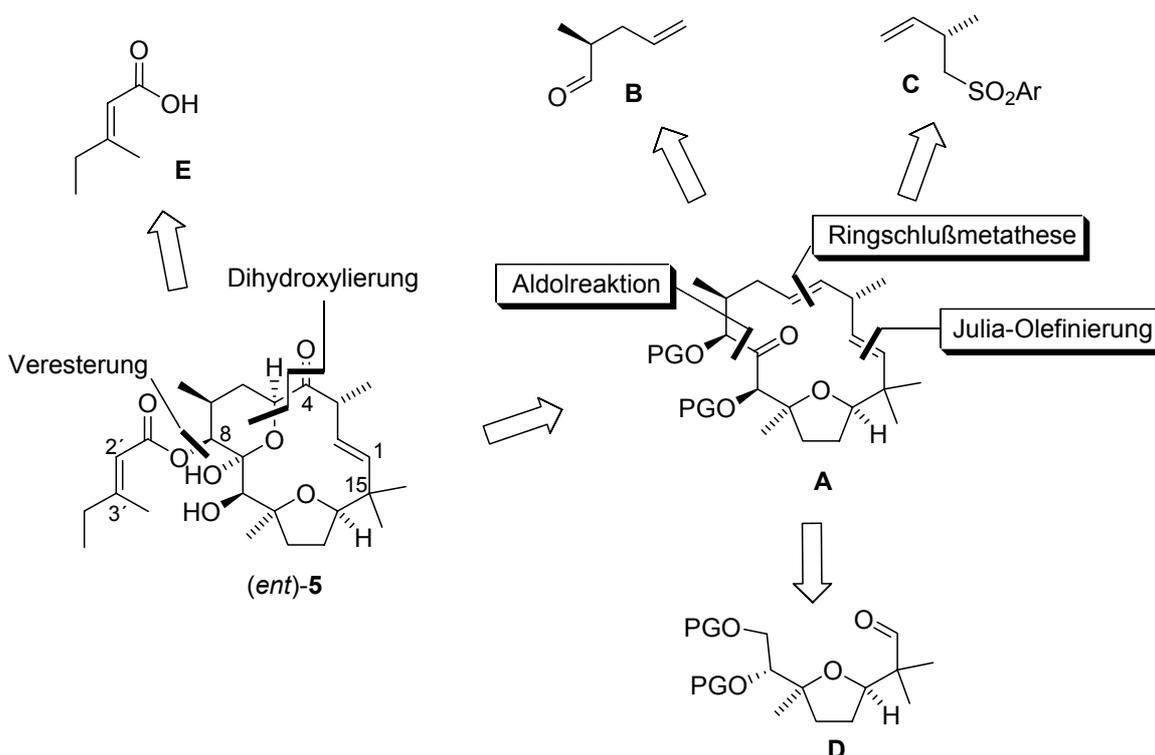
Der Aldolschritt kann nur mit Kaliumhexamethyldisilazid als Base vermittelt werden, viele weitere Bedingungen führen nicht zum Erfolg.<sup>36,37a</sup>

In weitergehenden Experimenten konnte die Makrocyclisierung in der Osthälfte nicht erreicht werden. Sowohl eine Ringschlussmetathese wie auch die McMurry-Reaktion lieferten nicht das gewünschte Produkt. Hierfür scheint die sterisch anspruchsvolle Umgebung in  $\alpha$ -Stellung der zu bildenden C-1/C-2-Doppelbindung verantwortlich zu sein, die eine geeignete Zusammenführung der beiden Moleküleenden nicht erlaubt. Die abschirmende Wirkung der drei Methylgruppen an C-3 und C-15 auf die C-1/C-2-Doppelbindung im Tonantzitlolon konnte schon in den Derivatisierungsexperimenten gezeigt werden (siehe Kap. 1.4.1). Eine weitere Erklärung für die gescheiterte Makrocyclisierung scheint in dem hohen Sauerstoffgehalt von **19** bzw. seiner an C-1 und C-2 entsprechend funktionalisierten Analoga zu liegen, die viele Koordinationsstellen für Ruthenium- bzw. Titankationen bereitstellen und die gewünschte Reaktion in der Osthälfte so möglicherweise unterbinden. Aufgrund der dargestellten Probleme wurde eine zweite Synthesestrategie entwickelt, mit der sich die vorliegende Arbeit beschäftigt.

## 2. Aufgabenstellung und Syntheseplanung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Totalsynthese und die Aufklärung der absoluten Konfiguration von Tonantzitlolon (**5**).

Basierend auf den bisherigen Beiträgen unserer Arbeitsgruppe (siehe Kap. 1.4) wird nachfolgend die Synthesestrategie erläutert, mit der die Totalsynthese abgeschlossen werden sollte.



**Schema 2.1.** Retrosynthese von Tonantzitlolon **1**.

Der erste retrosynthetische Schnitt wird an der Veresterungsposition an C-8 vollzogen. Eine Desoxygenierung entlang der Ketohydroxyfunktionalität an C-4 und C-5 führt dann zum Makrocyclus **A**, der sich weiter in die drei Fragmente **B**, **C** und **D** zerlegen läßt. Das Fragment **D** soll in einer Julia-Olefinierung zuerst mit dem Sulfon **C** verknüpft werden. Anschliessend sollte eine Aldolreaktion mit dem Baustein **B** möglich sein, und nach geeigneter Funktionalisierung die Ringschlussmetathese zum Makrocyclus **A**. Danach müssen eine Veresterung an C-8 und eine Dihydroxylierung der C-4/C-5-Doppelbindung vorgenommen werden. Eine selektive Funktionalisierung dieser Doppelbindung in Anwesenheit der C-1/C-2-Doppelbindung sollte möglich sein, wie Derivati-

sierungsstudien in unserer Arbeitsgruppe vermuten lassen (siehe Kap. 1.4.1). Falls zuvor eine Veresterung mit der Seitenkette **E** stattfindet, sollte auch die C-2'/C-3'-Doppelbindung unter geeigneten Bedingungen unreaktiv sein, da sie in Konjugation zur Esterfunktionalität steht und somit deaktiviert ist. Den Abschluß der Synthese soll die selektive Oxidation der C-4- in Anwesenheit der C-10-Hydroxygruppe bilden. Diese Oxidation ist in den Derivatisierungsstudien bereits erfolgreich demonstriert worden.

Über das Verhalten und die Ausbildung des Halbacetals kann an dieser Stelle keine Aussage getroffen werden, jedoch hat die NMR-spektroskopische Messung in dem protischen Lösungsmittel Methanol keine Reversibilität der Halbacetalbildung bzw. ein Gleichgewicht mit dem entsprechenden Keton aufgezeigt. Es ist daher zu vermuten, dass eine spontane und möglicherweise irreversible Halbacetalbildung stattfinden wird.

Die geplante Reihenfolge der Kupplungen beruht auf den Erfahrungen der ersten Synthesestrategie. Ein möglichst frühzeitiger Aufbau der C-1/C-2-Doppelbindung sollte mit zwei weniger komplexen Fragmenten gelingen, zumal die Knüpfung dieser Bindung nun nicht mehr gleichzeitig als Makrocyclisierung dient. Desweiteren ist mit der gescheiterten Strategie gezeigt worden, dass die C-8/C-9-Verknüpfung in der Westhälfte mit einer Aldolreaktion möglich ist. Dieses Konzept wird beibehalten. Die Makrocyclisierung zwischen C-4 und C-5 sollte möglich sein und weniger Probleme bereiten, da die sterische Umgebung weniger überfrachtet ist als diejenige um die C-1/C-2-Doppelbindung.

Gegenüber der ersten Synthesestrategie wurde das Nordfragment in den Aldehyd **B** und das Sulfon **C** zweigeteilt. Deren getrennte Verknüpfung mit dem Südfragment **D** führt zu einer längeren linearen Sequenz als in der ersten Strategie. Desweiteren tragen die drei Bausteine zum Aufbau des Makrocyclus **A** lediglich vier der acht stereogenen Zentren von Tonantzitlolon,<sup>39</sup> die verbleibenden vier Stereozentren sowie eine (*E*)-konfigurierte Doppelbindung müssen anschließend bzw. im Verknüpfungsschritt aufgebaut werden.

Die Synthese der Bausteine schließlich muß auf den „chiralen Pool“ zurückgreifen oder auxiliargestützte bzw. asymmetrisch katalysierte Reaktionen verwenden, um eine enantioselektive Totalsynthese beschreiten zu können.

---

<sup>39</sup> Das fünfte Stereozentrum in der Osthälfte des Südfragments **D** muß für den Aldolschritt im Verlauf der Synthese aufgegeben und später neu aufgebaut werden (siehe Kap. 3.3).

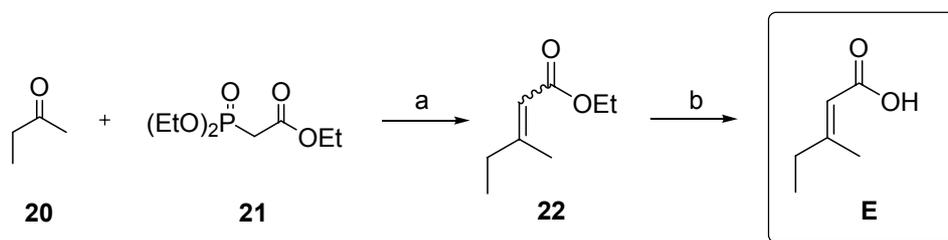
### 3. Ergebnisse und Diskussion

#### 3.1 Synthese der Fragmente

Für die Totalsynthese von Tonantzitlolon werden die in der Aufgabenstellung vorgestellten Bausteine **B**, **C** und **D** sowie die Seitenkette (*E*)-3-Methyl-2-pentensäure (**E**) benötigt (siehe Schema 2.1, S. 16). Die Seitenkette **E** sowie der Aldehyd **B** sind literaturbekannt, ihre Synthese kann problemlos reproduziert werden. Die Darstellung des Sulfons **C** ist im Rahmen der vorliegenden Dissertation neu erarbeitet worden. Ein effizienter Zugang zum Südfragment **D** ist von Dr. Rüdiger Wittenberg im Rahmen seiner in unserem Arbeitskreis angefertigten Dissertation entwickelt worden.<sup>37b</sup>

##### 3.1.1 Synthese der Seitenkette (*E*)-3-Methyl-2-pentensäure (**E**)

Die Seitenkette **E** ist ausgehend von 2-Butanon (**20**) und Triethylphosphonoacetat (**21**) in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung zugänglich, der Ester **22** fällt hierbei als (*E/Z*)-Isomerengemisch im Verhältnis von 2.5:1 an (Schema 3.1).<sup>40</sup> Eine anschließende Verseifung mit Natriumhydroxid liefert, wie in der Literatur beschrieben, in nahezu quantitativer Ausbeute die noch als (*E/Z*)-Gemisch vorliegende freie Säure.<sup>41</sup> Durch Umkristallisation aus Petrolether kann dann die (*E*)-konfigurierte Säure **E** leicht in diastereomerenreiner Form erhalten werden.



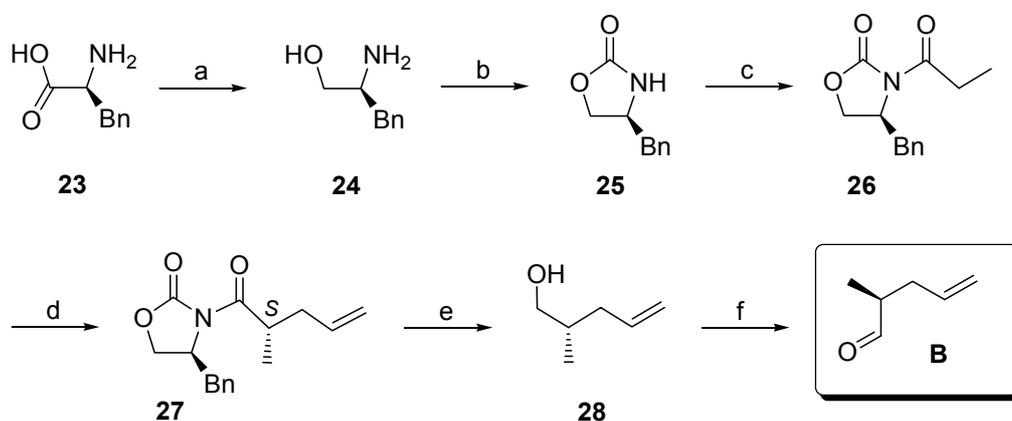
**Schema 3.1.** Synthese der Seitenkette **E**. a) **21**, 1.0 Äq. NaH, DMF, 1h, 0°C, **20**, 24h; b) 1.7 Äq. NaOH, 0.2 Äq. NaHCO<sub>3</sub>, MeOH/H<sub>2</sub>O = 1:2, 24h, 98% über zwei Stufen, 22% nach Umkristallisation (nicht optimiert).

<sup>40</sup> H. E. Zimmerman, J. D. Robbins, R. D. McKelvey, C. J. Samuel, L. R. Sousa, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4630-4643.

<sup>41</sup> W. Oppolzer, J.-P. Barras, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1666-1675.

### 3.1.2 Synthese des Aldehyds B

Der Aldehyd **B** ist unter Zuhilfenahme der Evans-Aldolmethodik darstellbar. Ausgehend vom unnatürlichen (*D*)-Phenylalanin (**23**) kann in zwei Stufen das 4-(*S*)-Benzyloxazolidinon (**25**) hergestellt werden.<sup>42</sup> Propionierung der Carbamatfunktionalität liefert **26** und nach Allylierung mit einem Überschuß Allyliodid den gewünschten Baustein **27**.<sup>43</sup> Bei sorgfältiger Einhaltung der im Schema 3.2 angegebenen Stöchiometrien und Endkonzentration ist der Aufbau des stereogenen Zentrums selbst in Ansatzgrößen von 25 g (141 mmol) hochdiastereoselektiv ( $\approx 98:2$ ). Die Ausbeute von 96% wurde mit LiHMDS als Base erzielt und stellt eine deutliche Verbesserung gegenüber der Literatur dar, die mit NaHMDS Ausbeuten von 61-83% angibt.<sup>44</sup>



**Schema 3.2.** Synthese des Aldehyds **B**. a) 2.4 Äq. NaBH<sub>4</sub>, 1.0 Äq. I<sub>2</sub>, THF,  $\Delta$ , 18h; b) 2.0 Äq. (EtO)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.2 Äq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,  $\Delta$ , 89% über zwei Stufen; c) 1.1 Äq. *n*-Buli, 1.1 Äq. Propionylchlorid, THF, -78 bis -30°C, quant. d) 1.1 Äq. LiHMDS, 3.9 Äq. Allyliodid, THF, -78 bis 0°C, 96%,  $c(\text{End}) \approx 0.3 \text{ M}$ ; e) 1.0 Äq. LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0°C, 2h, 70%; f) 1.1 Äq. Dess-Martin-Periodinan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C bis RT, 2h, quant. Gesamtausbeute über sechs Stufen = 60%.

Die reduktive Abspaltung liefert den Alkohol **28** mit 70-80%, wobei die geringe Ausbeute auf die Flüchtigkeit des Alkohols zurückzuführen ist, der destillativ aufge-

<sup>42</sup> a) M. J. McKennon, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568-3571; b) E. Nicolás, K. C. Russell, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 766-770.

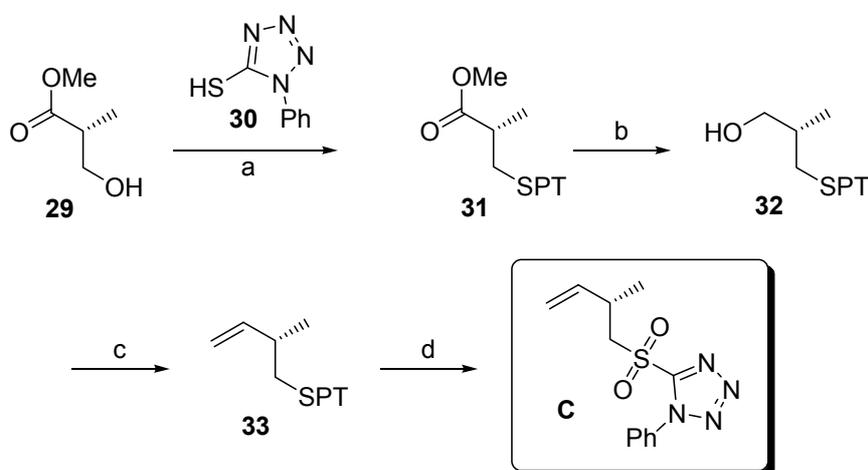
<sup>43</sup> a) D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129; b) D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739.

<sup>44</sup> a) D. Schinzer, A. Bauer, J. Schieber, *Synlett* **1998**, 861-864; b) T. K. Chakraborty, V. R. Suresh, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7775-7778; c) D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506-2526.

reinhaltig werden muß.<sup>44c</sup> Die anschließende Dess-Martin-Oxidation<sup>45</sup> liefert quantitativ den gewünschten Aldehyd **B**,<sup>46</sup> der aufgrund seiner noch größeren Flüchtigkeit nicht in Reinform isoliert, sondern nach vorsichtigem Einengen der aufgearbeiteten Lösung am Rotationsverdampfer direkt im Aldolschritt eingesetzt wird (siehe Kap. 3.3)

### 3.1.3 Synthese der Sulfons **C**

Die Synthese des Sulfons **C** bedient sich des „chiral pool“ und beginnt mit (*D*)-(-)- $\beta$ -Hydroxyisobuttersäuremethylester (**29**) (Schema 3.3).



**Schema 3.3.** Synthese des Sulfons **C**. a) 1.5 Äq. **30**, 1.5 Äq. PPh<sub>3</sub>, 1.5 Äq. DIAD, THF, 0°C bis RT, 24h, 98%; b) 2.2 Äq. LiEt<sub>3</sub>BH, THF, 0°C bis RT, 2h, 93%; c) i. 1.3 Äq. Dess-Martin-Periodinan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C bis RT, ii. 2.0 Äq. Ph<sub>3</sub>P-CH<sub>3</sub>Br, 2.0 Äq. LDA, 0°C, 30 Min., Aldehyd, 30 Min., 76% über 2 Stufen; d) 0.1 Äq. (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>·4H<sub>2</sub>O, 10.0 Äq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35%), EtOH, 0°C bis RT, 24 h, 92%. Gesamtausbeute über fünf Stufen = 64%. PT = Phenyltetrazol.

Die Einführung des Phenyltetrazolthiols **30** unter Mitsunobu-Bedingungen<sup>47</sup> liefert den nichtflüchtigen Thioether **31**, was eine einfachere Handhabung in den folgenden Reaktionen gewährleistet. Für die anschließende Reduktion der Esterfunktionalität erwiesen sich Aluminiumhydrid-Reagentien (LiAlH<sub>4</sub>, Dibal-H) als zu reaktiv. Sie zersetzten das Startmaterial, wohingegen NaBH<sub>4</sub> zu gar keinem Umsatz führte. Erst der Einsatz von

<sup>45</sup> D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.

<sup>46</sup> T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Synthesis* **1999**, 1469-1472.

<sup>47</sup> a) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28; b) D. L. Hughes, R. A. Reamer, J. J. Bergan, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6487-6491.

LiBH<sub>4</sub> in Diethylether liefert den gewünschten Alkohol **32** je nach Ansatzgröße in 65-78%, wobei eine teilweise Zersetzung nicht unterdrückt werden kann.

Es ist bekannt, dass die Reaktivität von LiBH<sub>4</sub> entscheidend vom Lösungsmittel abhängt.<sup>48</sup> Im vorliegenden Fall führt ein Wechsel von Diethylether zu Tetrahydrofuran allerdings zu einer so starken Abschwächung der Reaktivität, dass das Startmaterial reisoliert werden kann. Mit LiEt<sub>3</sub>BH („Superhydride“) in Tetrahydrofuran konnten schließlich die Reaktionsbedingungen geschaffen werden, mit denen eine Reduktion zum Alkohol **32** ohne Zersetzung in einer hervorragenden Ausbeute von 93% möglich ist.

Die folgende Oxidations-Wittig-Sequenz zum Olefin **33** liefert das gewünschte Produkt in 76% über beide Stufen, wobei die Ausbeute in größeren Ansätzen meist bei 60-70% liegt. Eine Verbesserung des Ergebnisses kann weder durch einen Wechsel des Oxidationsmittels (PCC,<sup>49</sup> TEMPO,<sup>50</sup> TPAP,<sup>51</sup> Py·SO<sub>3</sub><sup>52</sup>), noch durch einen Wechsel der Base (*n*-BuLi) im Deprotonierungsschritt erzielt werden. Die abschließende chemoselektive Oxidation der Thioetherfunktionalität in Anwesenheit der Doppelbindung gelingt problemlos<sup>53</sup> und liefert in einer Ausbeute von 92% das Sulfon **C** für die Julia-Olefinierung, die Gesamtausbeute über fünf Stufen beträgt 64%.

Die versuchte Synthese des zu **C** analogen Benzthiazolbausteins scheitert an der Einführung des Thiols unter Mitsunobu-Bedingungen und wurde nicht weiter verfolgt.

### 3.1.4 Synthese des Südfragments **D**

Die Synthese des Südfragments **D** ist von Dr. Rüdiger Wittenberg ausgearbeitet worden<sup>37b</sup> und wird hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt. An einigen Stellen sind Ausbeuteverbesserungen durch Frau Monika Quitschalle erzielt worden.

Beginnend mit dem als (*E/Z*)-Gemisch (70:30) kommerziell erhältlichen Methylgeranat (**34**) kann durch eine dreistufige literaturbekannte Oxidationssequenz der Aldehyd **35** als diastereomerenreine Verbindung erhalten werden (Schema 3.4).<sup>54</sup> Die Se-

<sup>48</sup> H. C. Brown, S. Narasimhan, Y. M. Choi, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4702-4708.

<sup>49</sup> T. T. Tidwell, *Synthesis* **1990**, 857-870.

<sup>50</sup> P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559-2562.

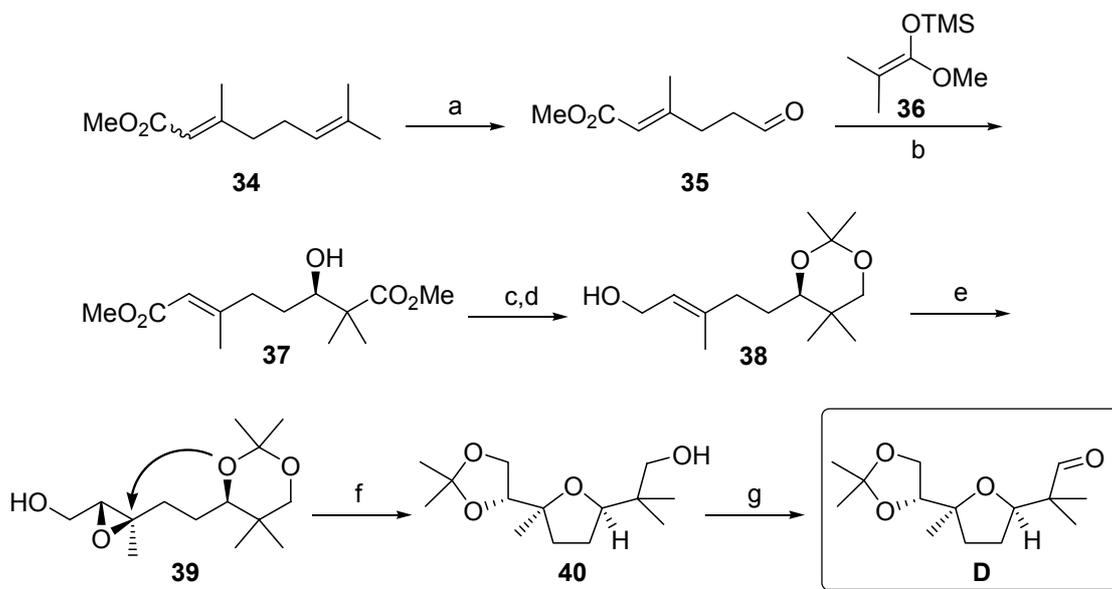
<sup>51</sup> S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639-666.

<sup>52</sup> T. T. Tidwell, *Synthesis* **1990**, 857-870.

<sup>53</sup> D. R. Williams, D. A. Brooks, M. A. Berliner, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4924-4925.

<sup>54</sup> C. A. Henrick, F. Schaub, J. B. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5374-5378.

quenz, bestehend aus Epoxidierung, Öffnung zum Diol und Periodatspaltung, ist der  $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$ -vermittelten Oxidation aufgrund der wesentlich besseren Chemo- bzw. Regioselektivität überlegen. Anschließend führt eine Kiyooka-Aldolreaktion zwischen dem Aldehyd **35** und dem Ketenacetal **36** unter C-2-Verlängerung in guter Enantioselektivität ( $ee = 91\%$ )<sup>37b</sup> zum  $\beta$ -Hydroxyester **37**.<sup>55</sup>



**Schema 3.4.** Synthese des Südfragments **D**. a) i. 1.0 Äq. *m*CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  bis RT, 2h; ii.  $\text{HClO}_4$  kat.,  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O} = 2:1$ , RT, 2h; iii. 1.1 Äq.  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O} = 1:2$ ,  $0^\circ\text{C}$  bis RT, 10h, 80%; b) 1.0 Äq. *N*-Tos-*L*-valine, 1.0 Äq.  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , **35**, 1.5 Äq. **36**, bis  $-30^\circ\text{C}$ , Puffer pH = 7, 73%, 91% *ee*; c) 5.0 Äq.  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 99%; d) *p*-TsOH kat., 5.0 Äq. 2,2-DMP, DMF, RT, 95%; e)  $4\text{Å}$  MS,  $-20^\circ\text{C}$ , 10 Mol-%  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ , 12 Mol-% (-)-Diethyl-*D*-tartrat, 2.0 Äq. *t*BuOOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 30 Min., **38**, 3-5h, 80%, 90% *de*; f) 10 Mol-% *p*-TsOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF} = 30:1$ , RT, dann 2,2-DMP, 10h, 81%; g) 5 Mol-% TPAP, 1.5 Äq. NMO,  $4\text{Å}$  MS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 1h, 85%. Gesamtausbeute über sieben Stufen = 30%.

**37** lässt sich problemlos reduzieren und als Acetal schützen, so daß der erhaltene Allylalkohol **38** einer Sharpless-Epoxidierung unterzogen werden kann.<sup>56</sup>

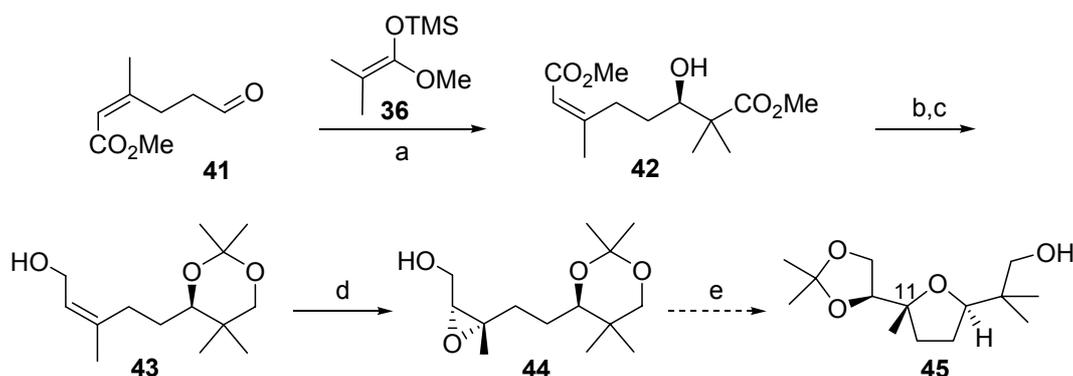
Die nachfolgende 5-*exo-tet*-Cyclisierung von **39** zum Aufbau des Tetrahydrofuranrings gelingt in einem Dichlormethan-Tetrahydrofuran-Gemisch (30:1) mit *para*-Toluolsul-

<sup>55</sup> a) S.-i. Kiyooka, M. A. Hena, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5511-5523, und darin zitierte Literatur; b) T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352-1375, und darin zitierte Literatur.

<sup>56</sup> a) M. Marty, H. Stoeckli-Evans, R. Neier, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4645-4658; b) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.

fonsäure. Nach Säure-induzierter Entschützung des 1,3-Acetonids **39** greift der zwischenzeitlich frei gesetzte sekundäre Alkohol nucleophil am quartären Epoxidkohlenstoff an (in Schema 3.4 angedeutet). Dies führt unter Inversion der Konfiguration zur Fünfringbildung, und nach Zugabe von Dimethoxypropan *in situ* zum 1,2-Acetonid **40**, in dem die beiden Substituenten am Tetrahydrofuranring *cis* zueinander angeordnet sind.<sup>57</sup> Abschließend liefert eine TPAP-Oxidation<sup>51</sup> das Südfragment **D** mit der für die Julia-Olefinierung nötigen Aldehydfunktionalität. **D** ist somit in sieben Stufen und mit einer Gesamtausbeute von 30% zugänglich.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist versucht worden, auch das nach der Oxidation zum (*E*)-Aldehyd **35** (siehe Schema 3.4) in beträchtlichen Mengen anfallende (*Z*)-Isomer **41** weiterzuverarbeiten (Schema 3.5).



**Schema 3.5.** Synthese des Südfragmentepimers **45**. a) 1.0 Äq. *N*-Tos-*L*-valine, 1.0 Äq.  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , **41**, 1.5 Äq. **36**, bis  $-30^\circ\text{C}$ , Puffer pH = 7, 70%; b) 5.0 Äq.  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 82%; c) *p*-TsoH kat., 5.0 Äq. 2,2-DMP, DMF, RT, 84%; d) 4Å MS,  $-20^\circ\text{C}$ , 1.0 Äq.  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ , 1.2 Äq. (-)-Diethyl-*D*-tartrat, 2.2 Äq. *t*BuOOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 30 Min., **43**, 3-5h, 51%, dr  $\approx$  4:1; e) 20 Mol-% *p*-TsoH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF} = 12:1$ , RT, dann 2,2-DMP, 10h, 77%.

Die Kiyooka-Aldolreaktion, die sich anschließende Reduktion und die Schützung zum (*Z*)-Allylalkohol **43** verlaufen in vergleichbar guten Ausbeuten wie in der für das (*E*)-Isomer **35** ausgearbeiteten Synthese (vgl. Schema 3.4).

Eine darauf folgende Sharpless-Epoxidierung liefert bei katalytischer Reaktionsführung (10 Mol-% Katalysator) nur 10% des gewünschten Produkts, während eine stöchiometrische Umsetzung zu einer Ausbeute von 51% führt. Das Diastereomerenverhältnis

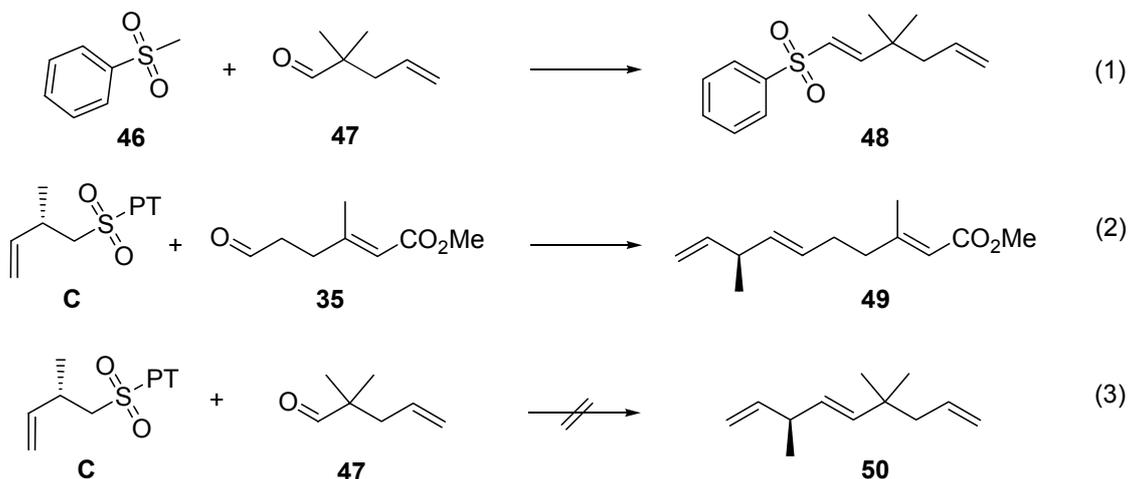
<sup>57</sup> Die Konfiguration am Tetrahydrofuranring wurde auf einer späteren Stufe bestimmt, siehe Kap. 3.5.

ist mit ca. 4:1 nicht zufrieden stellend, so dass die mangelnde Selektivität gemeinsam mit der schlechten Ausbeute zu dem Schluß führen, die Südfragmentsynthese nicht mit dem (*Z*)-Aldehyd **41** fortzusetzen.

Die Sharpless-Epoxidierung ist am (*Z*)-Isomer mit (-)-Diethyl-*D*-tartrat ausgeführt worden, so dass das entsprechende C-11-Epimer (Tonantzitlon-Nummerierung) des Südfragments mit einer *anti*-Anordnung der Substituenten am Tetrahydrofuranring entsteht. Diese Verbindung kann nach weiteren Transformationen der Untersuchung der Stereoselektivität des Aldolschrittes dienen (siehe Kap. 3.3).

### 3.2 Die Julia-Kocienski-Olefinierung zur Kupplung von Südfragment D und Sulfon C – Aufbau der C-1/C-2-Doppelbindung in der Osthälfte

In der ersten Synthesestrategie konnte die C-1/C-2-Bindung nicht erfolgreich aufgebaut werden, wengleich bedacht werden muß, dass die Umsetzung gleichzeitig als Ringchlussreaktion dienen sollte (siehe Kap. 1.3.1). Für die neue Synthesestrategie ist die C-1/C-2-Verknüpfung im Vorfeld an Modellsystemen näher untersucht worden (Schema 3.6).



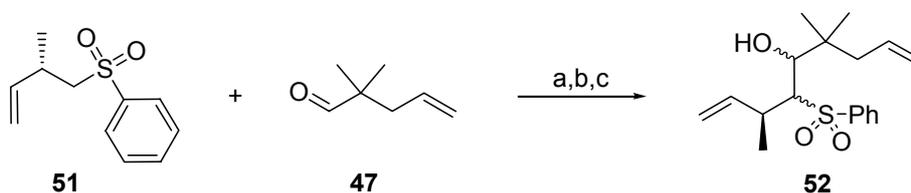
**Schema 3.6.** Modellreaktionen zur Erforschung der Julia-Kocienski-Olefinierung. Reaktionsbedingungen: Sulfon, NaHMDS, DME, -78°C, 30 Min., Aldehyd, -78°C bis RT, 1-4h; Ausbeuten wurden nicht bestimmt.

In den Reaktionen der Gleichungen (1) bis (3) sind die Standardbedingungen für eine Julia-Kocienski-Olefinierung angewendet worden, wie sie von Kocienski und Mitarbei-

tern erarbeitet wurden.<sup>58</sup> Die Rohprodukte sind isoliert, auf eine vollständige Charakterisierung und Ausbeutebestimmung ist verzichtet worden.

Als Modell für einen Aldehyd mit geminaler Dimethylgruppe in  $\alpha$ -Stellung dient das kommerziell erhältliche 2,2-Dimethylpent-4-enal (**47**), welches zuerst mit dem einfachsten verfügbaren Sulfon, dem Phenyl-methylsulfon (**46**), zur Reaktion gebracht wird (Gleichung 1). Als Produkt kann das Olefin **48** mit ausschließlicher *trans*-Konfiguration isoliert werden. Es handelt sich bei dieser Verbindung zwar nicht um ein erwartetes  $\beta$ -Hydroxysulfon,<sup>59</sup> jedoch zeigt diese Reaktion, daß Aldehyde mit geminaler Dimethylgruppe in der  $\alpha$ -Position in Julia-Olefinierungen eingesetzt werden können. Das neu synthetisierte Sulfon **C** wird zunächst mit dem primären Aldehyd **35** aus der Südfragmentsynthese umgesetzt, wobei das Olefin **49** entsteht (Gleichung 2). Die Reaktion zwischen dem Aldehyd **47** und dem Sulfon **C**, die der späteren Umsetzung in der Synthese am ähnlichsten ist, führt unter diesen Bedingungen jedoch nicht zum gewünschten Produkt **50** (Gleichung 3).

Da zu diesem Zeitpunkt die optimale Syntheseroute zum Sulfon **C** noch nicht ausgearbeitet war, ist die Reaktion aus Gleichung 3 zunächst mit dem zu **C** äquivalenten und literaturbekanntem Phenylsulfon **51**<sup>60</sup> näher untersucht worden (Schema 3.7).



**Schema 3.7.** Modellreaktionen zur Erforschung der Julia-Kocienski-Olefinierung. Reaktionsbedingungen: siehe Schema 3.6 mit folgenden Base/Lösungsmittel-Kombinationen: a) NaHMDS, DME; b) *n*-BuLi, THF; c) LDA, THF.

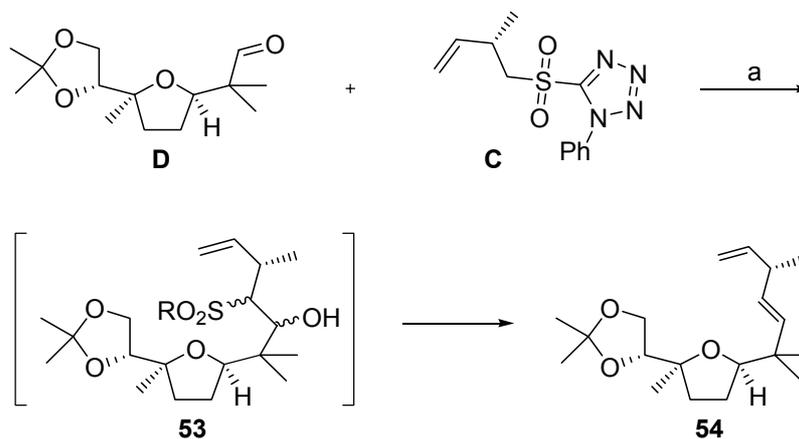
Hierbei zeigt sich, dass unter Standardbedingungen (Bedingung a: NaHMDS/DME) wie auch bei Verwendung von *n*-BuLi in Tetrahydrofuran (Bedingung b) nicht das

<sup>58</sup> NaHMDS o. KHMDS als Base in Dimethoxyethan (DME) als Lösungsmittel; siehe: a) P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563-2585; b) P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26-28.

<sup>59</sup>  $\beta$ -Acetoxysulfone (die Addukte der klassischen Julia-Olefinierung) können allgemein mit DBU zu Vinylsulfonen wie **48** umgesetzt und dann mit SmI<sub>2</sub> desulfoniert werden. Diese Methode ist auch als Keck-Variante bekannt und verhindert Überreduktionen bei Julia-Eliminierung zu konjugierten Doppelbindungen: a) J. P. Marino, M. S. McClure, D. P. Holub, J. V. Comasseto, F. C. Tucci, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664-1668; G. E. Keck, K. A. Savin, M. A. Weglarz, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3194-3204.

<sup>60</sup> Die Synthese zu **51** gleicht der zum Sulfon **C** und startet ebenfalls mit dem Roche-Ester **29**; siehe: K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, D. G. McGarry, S. Shi, P. K. Somers, P. A. Wallace, X.-J. Chu, K. A. Agrios, J. L. Gunzner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 599-617.

gewünschte Produkt entsteht. Eine Produktbildung kann erst bei Einsatz von LDA in Tetrahydrofuran beobachtet werden (Bedingung c), wenngleich auch nur in geringem Ausmaß. Die weitere Optimierung der Reaktion ist nicht am Modellsystem durchgeführt worden, stattdessen sind die Bedingungen direkt auf die Substrate für die Total-synthese übertragen und an dieser Umsetzung weiter optimiert worden (Schema 3.8).



**Schema 3.8.** Julia-Kocienski-Olefinierung. a) 1.3 Äq. **C**, LDA, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 20 Min., **D**,  $-78^{\circ}\text{C}$  bis RT, 16h,  $\Delta$ , 4h, 91%;  $E/Z = 9:1$ .

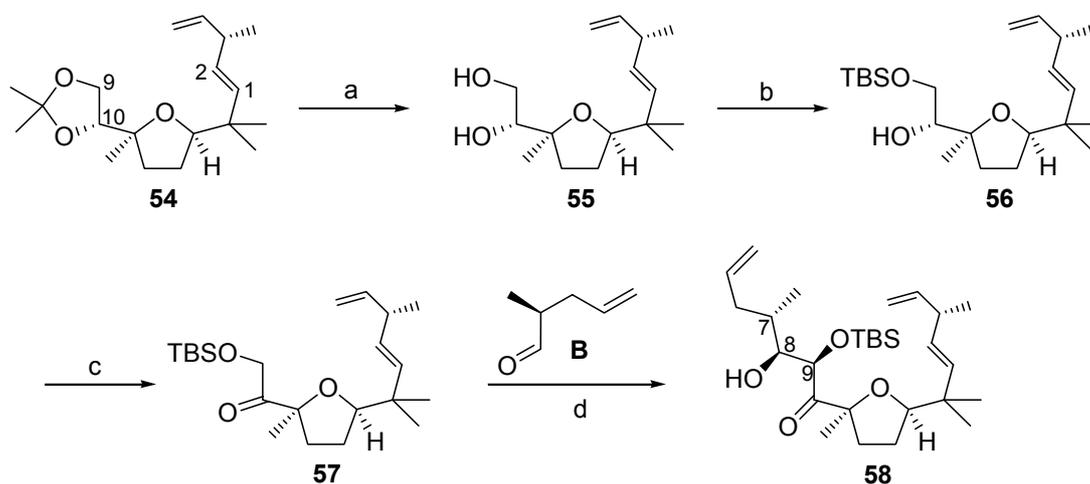
Es zeigt sich, dass die besten Ergebnisse bei Verwendung von 1.3 Äquivalenten Sulfon erzielt werden (91%), aber auch ein stöchiometrischer Einsatz der Bausteine liefert eine akzeptable Ausbeute von ca. 80%. Zur vollständigen Eliminierung des Primäradduktes aus **C** und **D** zum Olefin **54** ist es unbedingt erforderlich, den Ansatz mindestens bis auf Raumtemperatur zu erwärmen. Geschieht dies nicht, kann sogar ein 1,2-Hydroxysulfon der Art **53** als instabiles Intermediat isoliert werden.

Eine effiziente Verknüpfung der beiden Bausteine **C** und **D** unter Aufbau der C-1/C-2-Doppelbindung ist somit gelungen. Die Bedingungen sind für eine Julia-Kocienski-Olefinierung ungewöhnlich und drastisch zugleich, und liefern das Olefin **54** mit sehr guter (*E*)-Selektivität.

### 3.3 Aldoladdition an den Aldehyd **B** – Verknüpfung von C-8 und C-9 zum Aufbau der Westhälfte

Nach der erfolgreichen Julia-Kocienski-Olefinierung muß das Acetonid **54** für den Aldolschritt mit dem Aldehyd **B** geeignet funktionalisiert werden. Dies erfordert zunächst eine Umschätzung an C-9 und C-10.<sup>61</sup>

Das Acetonid erweist sich bei der Entschätzung mit *para*-Toluolsulfonsäure in Methanol als sehr stabil. Selbst bei erhöhten Temperaturen bleibt der Umsatz unvollständig, so dass 73% des Diols **55** sowie 26% des Startmaterials isoliert werden. Durch die Zugabe von Ethylenglykol gelingt es nicht, das Gleichgewicht zu beeinflussen, und auch der Einsatz verdünnter Salzsäure scheitert (Schema 3.9).



**Schema 3.9.** Umschätzung an C-9 und C-10 und Addition an den Aldehyd **B**. a) 0.2 Äq. *p*TsOH, MeOH, 50°C, 24h, 73% bzw. >99%, bezogen auf zurückgewonnenes Startmaterial; b) 1.6 Äq. TBSCl, 2.0 Äq. Im, DMAP kat., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 30 Min., >99%; c) 1.5 Äq. Dess-Martin-Periodinan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C bis RT, 2h, 95%; d) -78°C, 1.0 Äq. KHMDS, THF, 30 Min., ~5.0 Äq. **B**, 1h, 99%, 1 Diastereomer. Gesamtausbeute über vier Stufen = 94%.

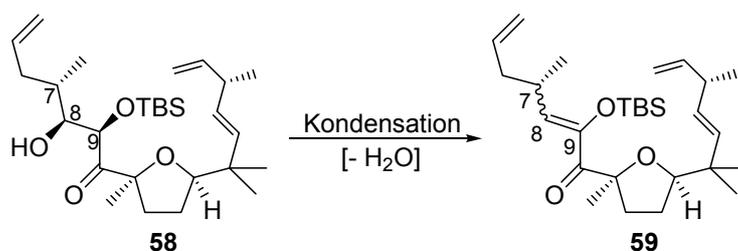
In der ersten Synthesestrategie ist die C-9-OH-Gruppe für den Aldolschritt benzylgeschützt worden. Die Darstellung des C-9-Benzylethers aus dem Diol **55** ist im vorliegenden Fall jedoch mit deutlichen Ausbeuteverlusten verbunden (Ausbeute = 66%), die benzyliche Schätzung der primären Hydroxyfunktion verläuft unselektiv.<sup>62</sup> Im wei-

<sup>61</sup> Hier und im Folgenden wird die Tonantzitlon-Nummerierung angewendet.

<sup>62</sup> Die Arbeiten zur Benzylierung sind in Zusammenarbeit mit Rüdiger Wittenberg durchgeführt worden, siehe Literaturstelle 37b.

teren Verlauf hat sich dann gezeigt, dass der Aldolschritt auch mit der TBS-Schutzgruppe gelingt und auf die Benzylgruppe verzichtet werden kann. Die selektive Schützung der primären Hydroxylgruppe in **55** mit TBSCl verläuft in Dichlormethan quantitativ, und auch die folgende Oxidation von **56** zum Keton **57** verläuft problemlos.

Für den Aldolschritt zwischen **57** und dem Aldehyd **B** sind die für die erste Synthesestrategie ausgearbeiteten Bedingungen übernommen worden.<sup>36,37</sup> Hierzu wird das Keton in Tetrahydrofuran bei  $-78^{\circ}\text{C}$  vorgelegt und mit KHMDS zum (*Z*)-Enolat deprotoniert. Nach 30 Minuten wird eine Lösung des Aldehyds **B** in dem gleichen Lösungsmittel zugetropft und der Ansatz nach einer Stunde durch die Zugabe von Methanol bei  $-78^{\circ}\text{C}$  hydrolysiert, so dass das Aldolprodukt **58** in Ausbeuten bis zu 99% erhalten wird. Da der Aldehyd sehr flüchtig ist und aufgrund der Ansatzgröße der Reaktion in sehr geringen Mengen benötigt wird (die Stoffmenge an eingesetztem Keton **57** war stets  $\leq 1.7$  mmol), kann ein stöchiometrischer Einsatz nicht kontrolliert werden. Es ist deshalb stets ein fünffacher Überschuss des Alkohols **28** oxidiert und die aufgearbeitete rohe Lösung eingesetzt worden. Nach der Aldoladdition ist es von entscheidender Bedeutung, den Ansatz bei tiefen Temperaturen vorsichtig und effizient hydrolytisch zu beenden, um die Bildung von Nebenprodukten gering zu halten. Bei diesen Nebenprodukten handelt es sich nach NMR-spektroskopischen Untersuchungen wahrscheinlich um Aldolkondensationsprodukte der Art **59** (Schema 3.10).

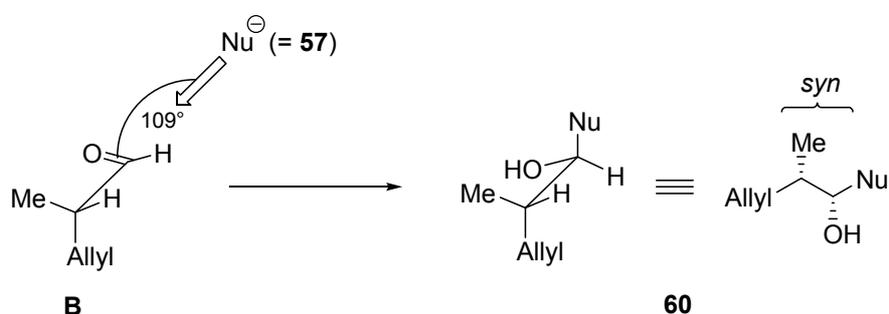


**Schema 3.10.** Vermutliche Kondensationsprodukte **59** nach der Aldoladdition zu **58**, die bei uneffizienter Hydrolyse entstehen können.

Diese lassen sich zwar nicht als reine Substanzen isolieren, doch deuten die  $^1\text{H-NMR}$ -Daten eindeutig auf Verbindungen hin, in denen der Aldehyd **B** an das Keton **57** addiert hat, wie aus der Integration der olefinischen Protonen für **59** geschlossen werden kann. Desweiteren scheint das Strukturelement des Silylenolethers im vorliegenden Fall eine erstaunliche Stabilität zu besitzen, denn die Anwesenheit der TBS-Gruppe kann aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ebenfalls eindeutig abgeleitet werden ( $\delta$  ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ )  $\approx 0.90$  ppm,  $\delta$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ )  $\approx 0.00$ - $0.15$  ppm)

Bemerkenswert an dem Aldolschritt ist die hochselektive Bildung des  $\beta$ -Hydroxyketons **58** ( $dr \geq 98:2$  laut  $^1\text{H-NMR}$ ).<sup>63</sup> In der Literatur finden sich einige Beispiele für Aldolreaktionen zwischen (*Z*)-Enolaten aus  $\alpha$ -Alkoxyketonen und  $\alpha$ -Methyl-chiralen Aldehyden, häufig entstehen dabei Produktgemische.<sup>64</sup>

Zur Erklärung von Additionsreaktionen an Carbonylverbindungen wird allgemein das Cram- bzw. Felkin-Anh-Modell herangezogen.<sup>64</sup> Im vorliegenden Fall führt dies zu dem in Schema 3.11 abgebildeten Übergangszustand und müsste unter Felkin-Kontrolle das Aldolprodukt **60** mit einer *syn*-Anordnung zwischen der  $\alpha$ -Methylgruppe und der neu gebildeten Hydroxyfunktion liefern.



**Schema 3.11.** Felkin-Anh-Übergangszustand für den Angriff von **57** auf den Aldehyd **B** und postulierte *syn*-Anordnung im Produkt **60**.

Tatsächlich liegt im Produkt **58** aber eine *anti*-Anordnung zwischen der 7-Methylgruppe und der 8-Hydroxyfunktion vor (siehe Schema 3.9). Zwischen der 8-OH- und der 9-OTBS-Gruppe wird erwartungsgemäß eine *syn*-Anordnung beobachtet, was sich mit dem Zimmerman-Traxler-Modell erklären lässt.

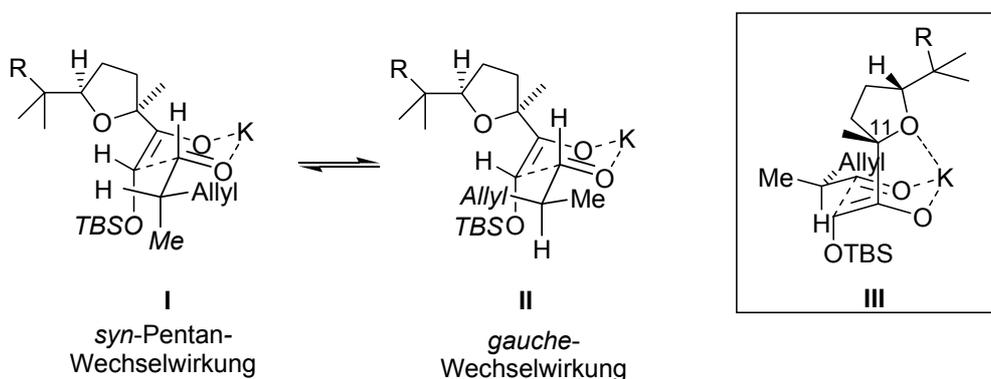
Die Kombination beider Modelle führt zu dem Übergangszustand **I** (Schema 3.12, nächste Seite), in dem die Methyl- und die OTBS-Gruppe eine starke *syn*-Pentan-Wechselwirkung erfahren.<sup>65</sup> Im Übergangszustand **II** resultiert die Annäherung der beiden Reaktionspartner in einer *gauche*-Wechselwirkung zwischen der Allyl- und der OTBS-Gruppe. Diese Annäherung führt nicht zu größerer Abstoßung als für die *syn*-Pentan-Wechselwirkung zu erwarten ist. Zusätzlich wird aber in **II** nun die Einflug-

<sup>63</sup> Die in Schema 3.9 gezeichnete 7,8-*anti*-8,9-*syn*-Konfiguration von **58** konnte erst auf einer späteren Stufe eindeutig bestimmt werden (siehe Kap. 3.5).

<sup>64</sup> a) S. R. Chemler, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1319-1333; b) für eine hervorragende Übersicht incl. Verweise auf Originalarbeiten siehe: A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191-1223.

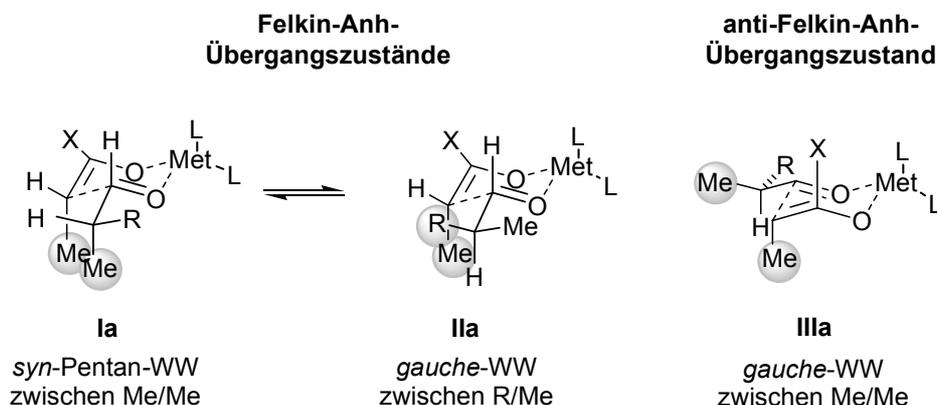
<sup>65</sup> R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2134-2150.

schnesse für den Angriff auf die Carbonylgruppe durch den im Vergleich zu Wasserstoff wesentlich sperrigeren Allylrest abgeschirmt.



**Schema 3.12.** Übergangszustände **I-III** unter Berücksichtigung des Felkin-Anh- und des Zimmerman-Traxler-Modells. Die drei Übergangszustände sind in Anlehnung an Arbeiten von Roush entwickelt worden.<sup>66</sup>

Im anti-Felkin-Anh-Übergangszustand **III** liegen lediglich *gauche*-Wechselwirkungen zwischen der Methyl- und der OTBS-Gruppe vor, zudem wird die Einflugschnesse in **III** nur durch eine Methylgruppe abgeschirmt. Roush hat den Fall der Aldolreaktion zwischen (*Z*)-Enolaten und  $\alpha$ -Methyl-chiralen Aldehyden wie **B** systematisch untersucht und dabei den Einfluß des Restes R im Aldehyd analysiert (Schema 3.13).<sup>66</sup>



**Schema 3.13.** Roush-Übergangszustände **Ia – IIIa** unter Berücksichtigung des Felkin-Anh- und des Zimmerman-Traxler-Modells. X = Rest am Enolat, Met = in der Regel Li oder B, L = Ligand.

Er postuliert einen starken Einfluß der *syn*-Pentan- bzw. *gauche*-Wechselwirkungen in den Felkin-Anh-Übergangszuständen **Ia** und **IIa**. Im anti-Felkin-Anh-Übergangszu-

<sup>66</sup> W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151-4157.

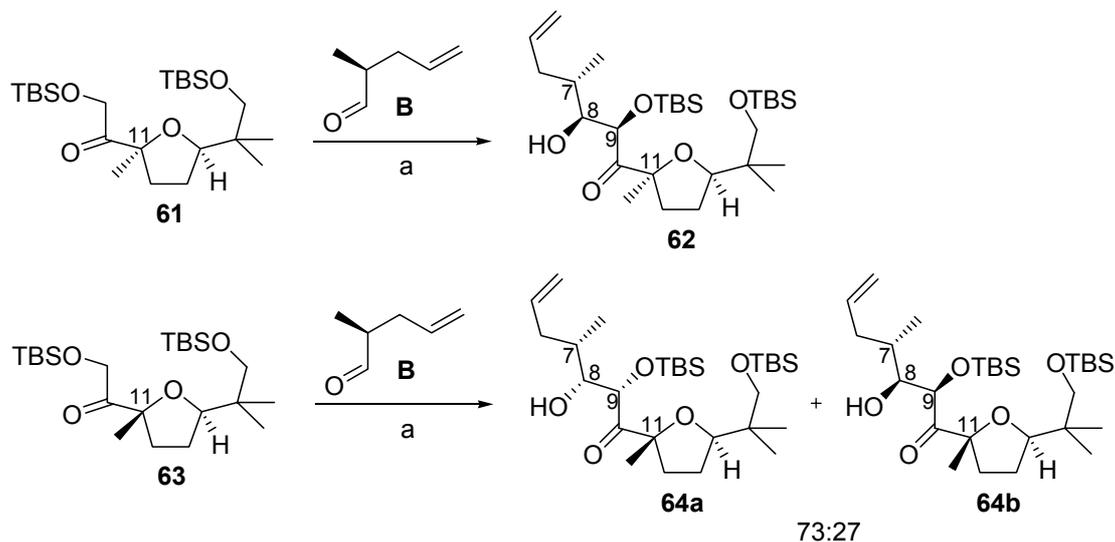
stand **IIIa** liegen keine *syn*-Pentan-Wechselwirkungen mit R vor, und auch die weniger abstoßenden *gauche*-Wechselwirkungen betreffen nicht mehr den Rest R und finden nur noch zwischen Methylgruppen statt. Die anti-Felkin-Anh-Selektivität der Aldolreaktion zwischen (*Z*)-Enolaten und  $\alpha$ -Methyl-chiralen Aldehyden ist nach Roush demnach besonders ausgeprägt, wenn R im Vergleich zu Methyl groß ist. Gennari et al. haben Molecular-Modeling-Studien durchgeführt und die experimentellen Ergebnisse bzw. das vorgeschlagene Modell theoretisch bestätigt, wenngleich sie die Bedeutung des Übergangszustandes **Ia** anders einstufen.<sup>67</sup> Sowohl die experimentellen wie auch die theoretischen Ergebnisse von Roush bzw. Gennari liefern jedoch in keinem Fall ein Produkt mit vollständiger Diastereoselektivität.

Im vorliegenden Fall wird im Aldolschritt zwischen dem (*Z*)-Enolat aus **57** und dem  $\alpha$ -Methyl-chiralen Aldehyd **B** (R = Allyl) wie erwartet das *anti*-Felkin-Anh-Produkt gebildet, allerdings ist der Allylrest im Vergleich zur Methylgruppe nicht sehr viel größer. Es ist deshalb erstaunlich, dass das Produkt **58** mit nahezu vollständiger Stereokontrolle gebildet wird (siehe Schema 3.9). Desweiteren ist bei Verwendung von Kaliumbasen die Anwendung des Zimmerman-Traxler-Modells unzulässig, da die K-O-Bindungslänge im Vergleich zu Bor- oder Lithium-Enolaten wesentlich größer ist. Dies führt zu einem offeneren Übergangszustand, der nicht mehr notwendigerweise über eine Sesselkonformation verlaufen muß. Zudem ist Tetrahydrofuran ein polarerer Lösungsmittel als Diethylether oder Dichlormethan, was ebenfalls gegen einen geschlossenen, Kationen-chelatisierenden Übergangszustand spricht.<sup>68</sup> Zur Erklärung der hervorragenden Diastereoselektivität muß folglich noch ein weiterer Aspekt verantwortlich sein. Dies könnte eine zusätzliche attraktive Wechselwirkung zwischen Kalium und dem THF-Sauerstoff von **57** sein, wozu das THF-System **III** aber um 180° gedreht werden muß (siehe Schema 3.12, Seite 30). In diesem Übergangszustand **III** kann die Methylgruppe an C-11 zudem keine sterische Abstoßung auf den Aldehyd über den Sessel hinweg ausüben. Bei den Darstellungen **I** und **II** würde die gleiche 180°-Drehung zu einer solchen Abstoßung führen, weshalb diese Anordnung nicht möglich ist. Die dritte Koordinationsstelle rechtfertigt zudem die Annahme eines Zimmerman-Traxler-Übergangszustandes. Der Aldolschritt zwischen dem Aldehyd **B** und dem Keton **57** verläuft demnach wahrscheinlich unter doppelter Stereokontrolle als „matched-case“.

<sup>67</sup> C. Gennari, S. Vieth, A. Comotti, A. Vulpetti, J. M. Goodman, I. Paterson, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4439-4458.

<sup>68</sup> D. A. Evans, E. Vogel, J. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120-6123.

Eine experimentelle Bestätigung zugunsten dieses Modells der doppelten Stereokontrolle ist von Alexander Adibekian im Rahmen seiner in unserem Arbeitskreis angefertigten Masterarbeit erbracht worden (Schema 3.14).<sup>69</sup>



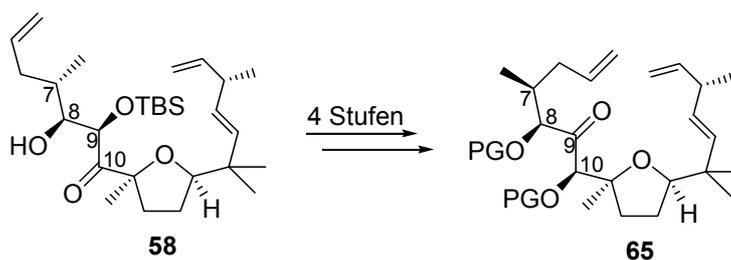
**Schema 3.14.** Untersuchung des Verhaltens der Modellverbindungen **61** und **63** im Aldolschritt mit dem Aldehyd **B**. a)  $-78^{\circ}\text{C}$ , KHMDS, THF, **B**, 40 Min., 88%; b)  $-78^{\circ}\text{C}$ , KHMDS, THF, **B**, 15 Min., 64%. Für experimentelle Details siehe Lit. 69.

Adibekian hat die beiden Modellketone **61** und **63** synthetisiert und ihr Verhalten im Aldolschritt mit dem Aldehyd **B** untersucht. Das Keton **61** gleicht in seiner absoluten Konfiguration dem Keton **57** aus dieser Arbeit, während das Keton **63** ein C-11-Epimer von **61** darstellt (Tonantzitlolon-Nummerierung). **61** liefert nach Aldoladdition mit **B** wie erwartet nur das anti-Felkin-Anh-Produkt **62** mit 7,8-anti-8,9-syn-Konfiguration, die fehlende Kohlenstoffkette in der Osthälfte von **61** im Vergleich zu **57** hat offensichtlich keinen Einfluß auf den Ausgang der Reaktion. Im Aldolschritt zwischen dem C-11-Epimer **63** und dem Aldehyd **B** werden die zwei Diastereomere **64a** und **64b** im Verhältnis von etwa 3:1 gebildet. Wie auf einer späteren Stufe von Adibekian gezeigt worden ist,<sup>69</sup> handelt es sich bei dem Hauptdiastereomer **64a** nun um das Felkin-Anh-Produkt mit 7,8-syn-8,9-syn-Konfiguration, und bei **64b** um das anti-Felkin-Anh-Produkt mit 7,8-anti-8,9-syn-Konfiguration. Die Invertierung des Stereozentrums an C-11 ändert folglich dramatisch den Ausgang der Aldoladdition von **63** im Vergleich zu **61** und begünstigt die Bildung des Felkin-Anh-Produktes. Der postulierte Einfluß der Methylgruppe an C-11 in Keton **57** erhält durch diese Ergebnisse starke Unterstützung.

<sup>69</sup> A. Adibekian, *Masterarbeit*, Universität Hannover 2004.

### 3.4 Funktionalisierung der Westhälfte

Mit dem Aldolschritt ist es gelungen, dass komplette Kohlenstoffgrundgerüst von Tonantzitlon aufzubauen. Bevor der Ringschluß zum Makrocyclus **A** vorgenommen werden kann, muß zuerst das  $\beta$ -Hydroxyketon **58** in der Westhälfte umfunktionalisiert werden (Schema 3.15). Dies erfordert eine 8,10-*syn*-selektive Reduktion und eine Schützung der resultierenden Dioleinheit sowie eine Entschützung des C-9-Silylethers mit anschließender Oxidation der freien OH-Gruppe.



**Schema 3.15.** Erforderliche Umfunktionalisierung der Westhälfte, ausgehend von **58**.

Die Reduktion der Ketogruppe an C-10 gelingt nur mit  $\text{LiBH}_4$  und Dibal-H *syn*-selektiv,<sup>70</sup> während die meisten anderen literaturbekannten Methoden nicht zum Erfolg führen. Eine Übersicht der angewendeten Verfahren gibt die Tabelle 3.1 (nächste Seite). Die versuchte Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  in Gegenwart von Triethylboran in einem Tetrahydrofuran/Methanol-Gemisch führt zu keinem Umsatz;<sup>71</sup> bei Einsatz von  $\text{LiBH}_4$  unter den gleichen Bedingungen kommt es zur erwarteten Säure-Base-Reaktion zwischen Methanol und  $\text{LiBH}_4$ .  $\text{NaBH}_4$  in MeOH ohne vorkomplexierende Reagenzien liefert mit guter Diastereoselektivität das *anti*-Produkt **66** (Schema 3.16, nächste Seite), bei Zugabe von  $\text{LiCl}$  und Ausführung des Experiments in Diethylether kann wiederum das Startmaterial reisoliert werden.  $\text{LiBH}_4$  in Diethylether ohne vorkomplexierende Reagenzien liefert das gewünschte *syn*-Reduktionsprodukt,<sup>72</sup> allerdings ist ein Problem dieser Methode das entstehende  $\text{BH}_3$ , welches die C-1/C-2-Doppelbindung angreift und die Ausbeute damit gering hält (30-40%). Verschiedene Aufarbeitungsmethoden wie

<sup>70</sup> S.-i. Kiyooka, H. Kuroda, Y. Shimasaki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3009-3012.

<sup>71</sup> a) T. Oishi, T. Nakata, *Synthesis* **1990**, 635-645 und darin zitierte Literatur; b) *Stereoselective Synthesis* (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), 21. Auflage Band 7, Thieme-Verlag, Stuttgart **1996**, 4004 und darin zitierte Literatur.

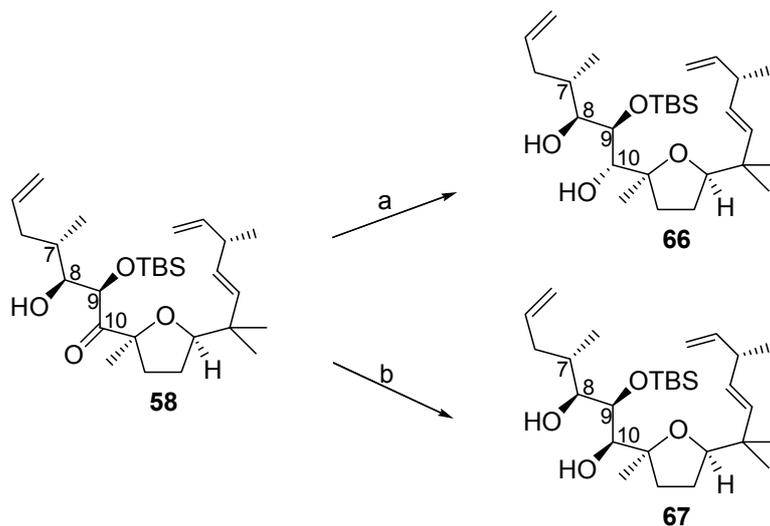
<sup>72</sup> a) J. A. Marco, M. Carda, E. Falomir, C. Palomo, M. Oiarbide, J. A. Ortiz, A. Linden, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1065-1068; b) I. Paterson, J. A. Channon, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 797-800; I. Paterson, M. V. Perkins, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 801-804.

das Abfangen von  $\text{BH}_3$  mit einem Überschuß 2-Methyl-2-buten (während und nach der Umsetzung), eine oxidative Aufarbeitung mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  oder eine alkalische oxidative Aufarbeitung lösen das Problem nicht.  $\text{LiEt}_3\text{BH}$  als etwas milderes Reduktionsmittel führt zu einer Retroaldolreaktion, und bei Einsatz von  $\text{LiAlH}_4$  kann das Startmaterial reisoliert werden.

Reagenzien	Lösungsmittel	Ergebnis
$\text{NaBH}_4/\text{Et}_2\text{BOMe}$	THF/MeOH = 4:1	kein Umsatz
$\text{LiBH}_4/\text{Et}_2\text{BOMe}$	THF/MeOH = 4:1	kein Umsatz <sup>1</sup>
$\text{NaBH}_4$	MeOH	55% ( <i>anti</i> -Produkt) <sup>2</sup>
$\text{NaBH}_4/\text{LiCl}$	$\text{Et}_2\text{O}$	kein Umsatz
$\text{LiBH}_4$	$\text{Et}_2\text{O}$	30-40% ( <i>syn</i> -Produkt) <sup>3</sup>
$\text{LiEt}_3\text{BH}$	THF	Retroaldolreaktion
$\text{LiAlH}_4$	THF	kein Umsatz
Dibal-H	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	70% ( <i>syn</i> -Produkt) <sup>4</sup>

**Tabelle 3.1.** Übersicht zur 8,10-*syn*-Reduktion von Verbindung **58**. <sup>1</sup> $\text{LiBH}_4$  reagiert mit MeOH. <sup>2</sup>dr = 95:5 (**66**:**67**). <sup>3</sup>Als Nebenreaktion findet eine Hydroborierung der Doppelbindungen statt. <sup>4</sup>**67** = einziges Diastereomer.

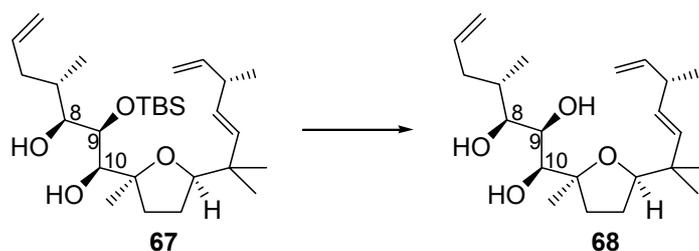
Lediglich Dibal-H reduziert das  $\beta$ -Hydroxyketon **58** *syn*-selektiv in befriedigenden Ausbeuten zum Diol **67**, allerdings mit schleppendem Umsatz (Schema 3.16).



**Schema 3.16.** Reduktion des  $\beta$ -Hydroxyketons **58**. a) 3.0 Äq.  $\text{NaBH}_4$ , MeOH,  $0^\circ\text{C}$  bis RT, 4h, 55%; b)  $-78^\circ\text{C}$ , 8.0 Äq. Dibal-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78$  bis  $-30^\circ\text{C}$ , 70%.

Es sind Ausbeuten bis zu 70% möglich, in den meisten Fällen muß der Ansatz jedoch unvollständig abgebrochen und das reisolierte Startmaterial neu eingesetzt werden.<sup>73</sup> Weitere literaturbekannte Verfahren, die auf starke Lewisäuren wie  $\text{BCl}_3$  oder  $\text{TiCl}_4$  zur Vorkomplexierung zurückgreifen,<sup>74</sup> sind nicht getestet worden. Desweiteren haben zwei neue Verfahren Eingang in die Literatur gefunden, das eine verwendet die Reagenzienkombination  $\text{SnCl}_4/\text{Et}_3\text{SiH}$  in Dichlormethan,<sup>75</sup> das andere  $\text{SmI}_2$  in Dimethoxyethan mit Methanol als Protonenquelle.<sup>76</sup> Beide Verfahren konnten noch nicht getestet werden.

Nach der erfolgreichen Reduktion bestand die nächste Aufgabe in der Oxidation der TBS-geschützten Hydroxylfunktion an C-9, was deren vorherige Entschützung voraussetzt. Eine direkte Entschützung des Diols **67** zum Triol **68** würde die Möglichkeit einer Differenzierung der drei freien Hydroxylgruppen von **68** in einem erneuten Schützungsschritt eröffnen (Schema 3.17).



**Schema 3.17.** Entschützung von **67** zu **68** für eine mögliche Differenzierung der drei freien Hydroxylgruppen im Triol **68**.

Ein Vorteil dieses Weges wäre, dass weiterhin mit sehr mild abspaltbaren Silylschutzgruppen gearbeitet werden kann. Diese nicht notwendigerweise als erstes in Betracht zu ziehende Strategie ist aus den gescheiterten Experimenten mit anderen Schutzgruppen erwachsen, worüber im Anschluß berichtet werden soll. Zur Differenzierung der drei Hydroxylgruppen in **68** sollte gewährleistet sein, dass die C-8- und die C-10-OH-Gruppe reaktiver sind als diejenige an C-9, so dass bei sorgfältiger Wahl der Schutz-

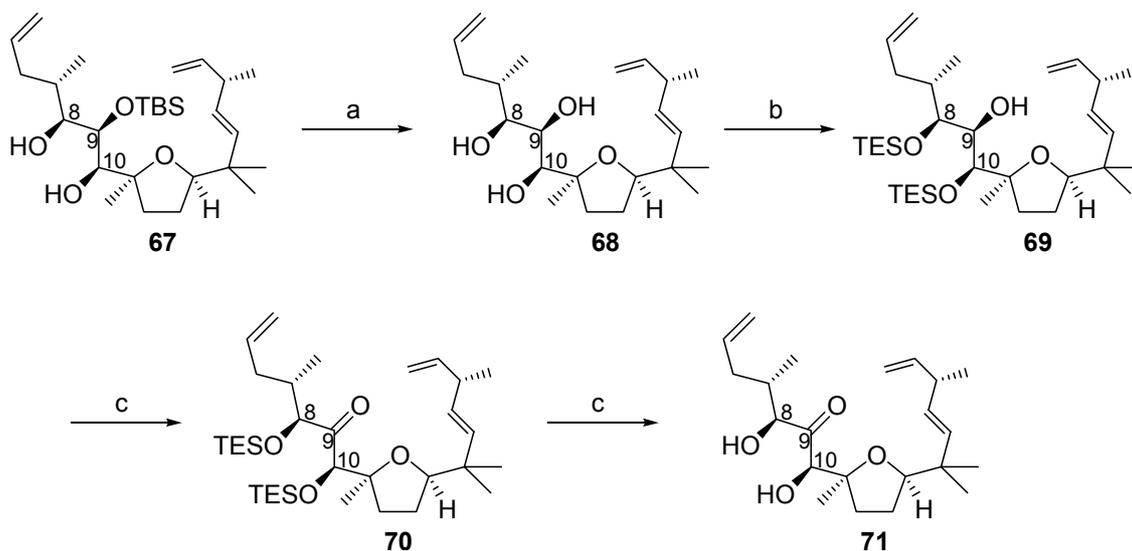
<sup>73</sup> Kiyooka et al. weisen in ihrer Publikation (Lit. 70) darauf hin, dass das Reduktionsverfahren mit Dibal-H in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  keinerlei Selektivität aufweist. Dies kann für die Reduktion des Substrats **58** nicht bestätigt werden. Die empfohlene Verwendung von Tetrahydrofuran verschlechtert zudem die Ausbeute.

<sup>74</sup> a) G. Bartoli, M. Bosco, E. Marcantoni, M. Massacesi, S. Rinaldi, L. Sambri, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4679-4684; b) C. R. Sarko, S. E. Collibee, A. L. Knorr, M. DiMare, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 868-873.

<sup>75</sup> A. J. Cullen, T. Sammakia, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3143-3145.

<sup>76</sup> P. R. Chopade, T. A. Davis, E. Prasad, R. A. Flowers II, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2685-2688.

gruppe der erste Schützungs-schritt an der C-8- oder an der C-10-Position stattfindet, und ein weiterer Schützungs-schritt an der entsprechend frei bleibenden Position in einem zweiten Angriff auf das Molekül. Die Größe der Schutzgruppe muß dabei gewährleisten, dass ein 1,2-Abstand nicht möglich ist. Die Verwirklichung der vorge-stellten Idee ist in Schema 3.18 dargestellt.

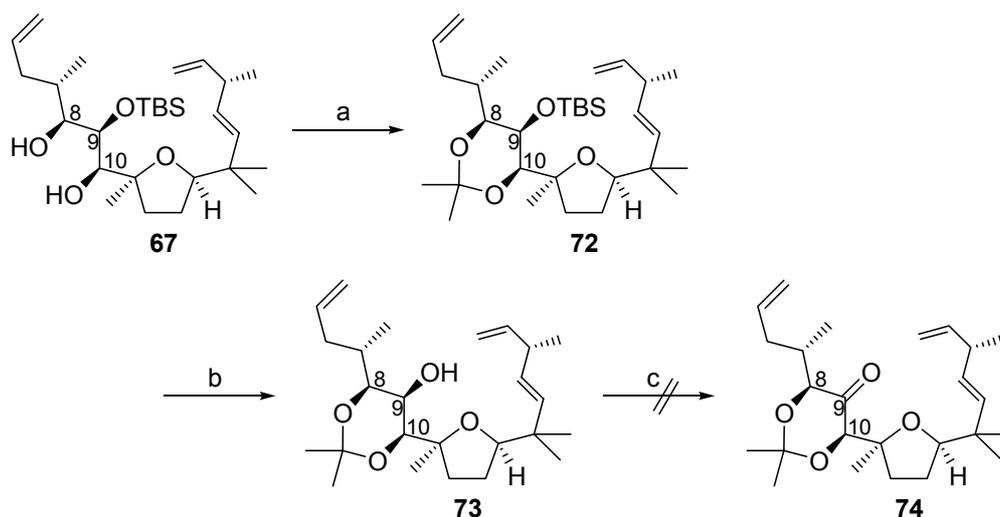


**Schema 3.18.** Funktionalisierung der Westhälfte. a) 2.3 Äq. TBAF, THF, RT, 4h, 97%; b) 5.2 Äq. TESCl, 6.1 Äq. Im., DMF, RT bis 30°C, 26h, 97%; c) 4.2 Äq. Dess-Martin-Periodinan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1.5h, 93%, d) 2.8 Äq. TBAF, THF, 0°C, 30Min., 99%. Gesamt-ausbeute über fünf Stufen (inklusive der Reduktion zu **67**) = 61%.

Die Differenzierung der drei freien Hydroxygruppen an C-8 bis C-10 ist zunächst mit TMSCl versucht worden, was zu einem nicht trennbaren Produktgemisch zweier Verbindungen führt, dessen Analytik<sup>77</sup> eindeutig das Vorliegen von zweifach silylierten Substanzen anzeigt. Da ein Gemisch erhalten wird, kann eindeutig gefolgert werden, dass auch ein bissilyliertes Produkt mit 1,2-Abstand entstanden ist. Aus diesem Grunde ist die Differenzierung mit der voluminöseren TES-Schutzgruppe wiederholt worden, was die Bildung eines Produktes mit 1,2-Abstand unterdrücken sollte. In der Tat lässt sich nun der zweifach TES-geschützte Alkohol **69** als einziges Produkt mit einer Ausbeute von 97% isolieren. Die Oxidation zum Keton **70** gelingt problemlos mit einem Überschuß von Dess-Martin-Periodinan in 93%, und eine nahezu quantitativ verlaufende Entschützung liefert das Dihydroxyketon **71** mit 99%.

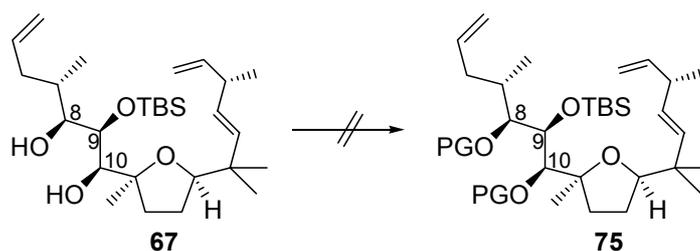
<sup>77</sup> Es wurden Massen- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren angefertigt.

Das Diol **67** kann ebenfalls in das Isopropylidenacetal **72** überführt und quantitativ zum Alkohol **73** entschützt werden (Schema 3.19). Dessen Oxidation zum Keton **74** scheitert allerdings mit einer Vielzahl gängiger Oxidationsverfahren (Dess-Martin-Oxidation,<sup>45</sup> Swern- und Parikh-Doering-Oxidation,<sup>52</sup> PCC<sup>49</sup> (teilweise Zersetzung), TEMPO,<sup>50</sup> TPAP,<sup>51</sup> PDC<sup>78</sup>). Nach fast allen Versuchen konnte das Startmaterial zurückgewonnen werden.



**Schema 3.19.** Gescheiterte Funktionalisierung der Westhälfte über eine Isopropylidenacetalroute. a) 0.4 Äq. *p*TsOH, 2,2-DMP, RT, 4h, 99%; b) 4.4 Äq. TBAF, THF, 24h, >99%; c) diverse Oxidationsverfahren.

Weiterhin ist eine Benzoylierung des Diols **67** versucht worden, die ebenso ohne Umsatz verläuft wie eine versuchte Allylierung bzw. Benzylierung (Schema 3.20).



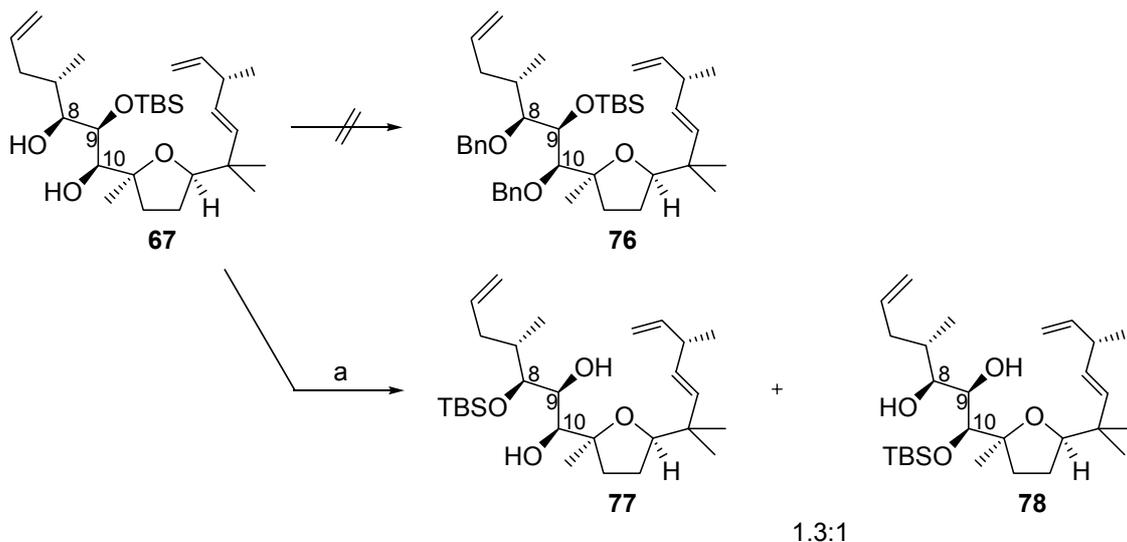
**Schema 3.20.** Versuchte Schützung des Diols **67** mit Bz-OH, Allyliodid, Benzylbromid und MOM-Cl.

Die beiden letzteren Reaktionen sind mit Ag<sub>2</sub>O in einem Tetrahydrofuran-Acetonitril-Gemisch getestet worden. Auf eine Verwendung von NaH als Base wurde wegen einer

<sup>78</sup> E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399-402.

möglichen TBS-Wanderung auf eine der benachbarten Hydroxygruppen zunächst verzichtet. Als weitere Alternative ist die MOM-Schutzgruppe erprobt worden, nach deren Einsatz ein neues Produkt isoliert werden kann. Die Analytik erlaubt jedoch keine eindeutige Charakterisierung als MOM-Ether.

Im weiteren Verlauf ist dann NaH als Base trotz der diskutierten Einwände eingesetzt worden. Wie erwartet findet nach der Deprotonierung und noch vor der Zugabe von Benzylbromid eine Wanderung der TBS-Gruppe statt (Schema 3.21).



**Schema 3.21.** Versuchte Benzylierung von **67** mit NaH als Base. a) THF, 0°C, 1.9 Äq. NaH, **67**, 15 Min., 3.4 Äq. BnBr, 2h, 92% (**77**: 53%, **78**: 39%).

Diese Wanderung verläuft quantitativ, und nach Aufarbeitung des Reaktionsansatzes und säulenchromatographischer Reinigung lassen sich 92% des eingesetzten Startmaterials in Form der Regioisomeren **77** und **78** isolieren.<sup>79</sup> Die Tendenz der Wanderung zeigt eine leichte Bevorzugung zugunsten der C-8- gegenüber der C-10-OH-Gruppe. Interessanterweise kann kein Startmaterial reisoliert werden, in dem die TBS-Gruppe an C-9-OH verbleibt. Dies läßt vermuten, daß der Silylether **67** im Vergleich zu **77** und **78** der thermodynamisch instabilste ist, oder dass **67** nach einer erfolgten Desilylierung in einer für die Resilylierung an C-9-OH ungünstigen, durch Wasserstoffbrückenbindungen stabilisierten Vorzugskonformation verbleibt.

<sup>79</sup> Verbindung **77** ist vollständig charakterisiert worden, bei Verbindung **78** war die Substanzmenge zu gering. Eine einsetzende Wanderung der TBS-Gruppe ist später auch beobachtet worden, wenn das Diol **67** in DMF gelöst wird.

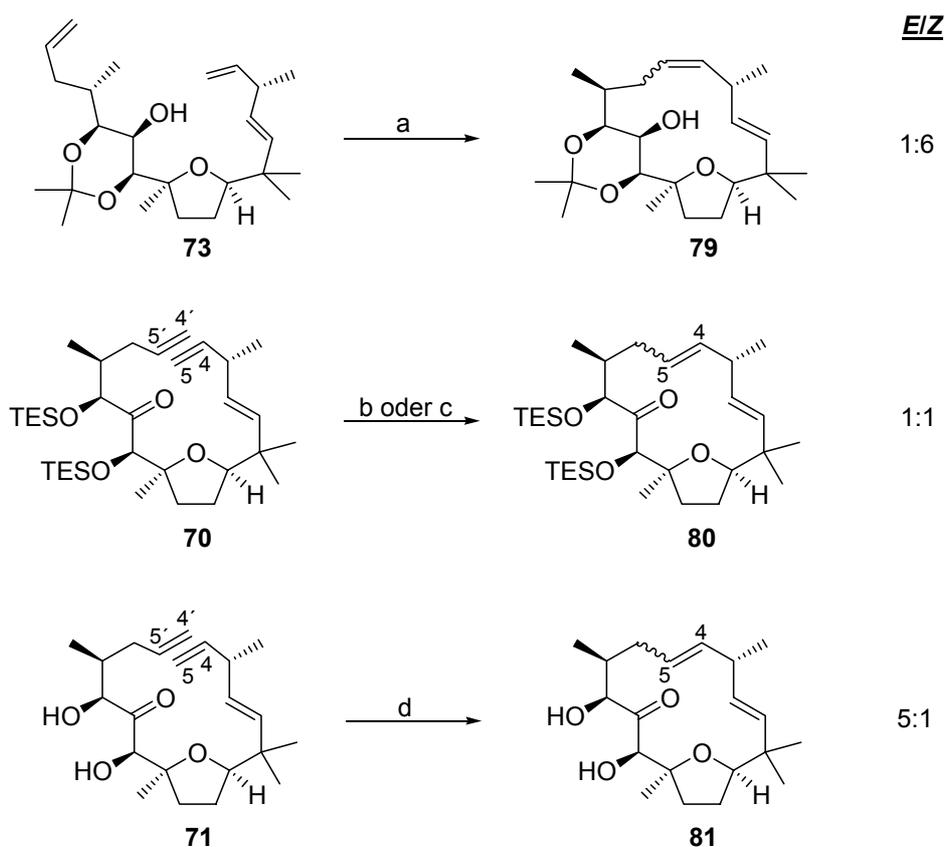
Mit dem unerwünschten Wanderungsprodukt **77** sind Oxidationsreaktionen versucht worden, da eine Differenzierung der beiden verbleibenden OH-Gruppen denkbar erscheint. Allerdings ist in keinem Fall ein Oxidationsprodukt isoliert worden, selbst die von der TBS-Gruppe weiter entfernte OH-Gruppe an C-10 zeigt keinen Umsatz. Dies muß auf die abschirmende Wirkung der voluminösen TBS-Gruppe zurückgeführt werden. Daraufhin ist die zu Beginn dieses Kapitels vorgestellte Strategie zur Differenzierung der drei freien Hydroxylfunktionen entwickelt worden, da die bevorzugte Wanderung der TBS-Gruppe von C-9-OH in **67** auf C-8 und C-10-OH einen Reaktivitätsunterschied zwischen den Hydroxylfunktionen vermuten lässt.

Es ist somit gelungen, durch den Aldolschritt und die nachfolgende Funktionalisierung der Westhälfte alle für den Makrocyclus erforderlichen Kohlenstoffatome sowie insgesamt sechs der acht stereogenen Zentren aufzubauen.

Der Aldolschritt zu **58** verläuft hochdiastereoselektiv unter wahrscheinlich doppelter Stereokontrolle durch den Aldehyd und das Substrat. Bei der anschließenden *syn*-selektiven Reduktion zu **67** sowie der selektiven Oxidation an C-9 kann ebenfalls eine Substratselektivität ausgenutzt werden. Die *syn*-Selektivität der Reduktion wird durch die stereoselektiv aufgebaute Hydroxygruppe an C-8 gesteuert, während zur Einstellung des richtigen Oxidationszustandes an C-9 die unterschiedliche Reaktivität der drei Hydroxylgruppen an C-8 bis C-10 für einen hochselektiven Schützungs-schritt genutzt wird.

### 3.5 Makrocyclisierung unter Verwendung der Ringschlußmetathese – Darstellung des Synthons A

Nach der erfolgreichen Funktionalisierung der Westhälfte besteht die nächste Aufgabe in der Ringschlussmetathese<sup>80</sup> zu einem Makrocyclus **A** (Schema 2.1, S.16). Hierzu bieten sich die drei offenkettigen Vorläufer **73**, **70** und **71** an, die während der Synthese in dieser Reihenfolge erhalten und getestet worden sind. Die Ergebnisse sind in Schema 3.22 zusammengefaßt.



**Schema 3.22.** Ringschlussmetathese der offenkettigen Vorläufer **73**, **70** und **71**.

a) 10 Mol-% Grubbs-II, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Δ, 2h, 71%, *Z*:*E* = 6.2:1; b) 12.5 Mol-% Grubbs-II, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 2h, 97%, *E*/*Z* = 1.2:1; c) 9 Mol-% Grubbs-II, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Δ, 1h, 93%, *E*/*Z* = 1:1.2; d) 9.5 Mol-% Grubbs-II, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Δ, 1.5h, 85%, *E*:*Z* ≈ 5:1.

Die Metathese des Acetonids **73** liefert unter Einsatz von 10 Mol-% Grubbs-II-Katalysator in refluxierendem Dichlormethan nach zwei Stunden das Olefin **79** in 71%. Intensive NMR-spektroskopische Untersuchungen weisen die *cis*-Komponente als das

<sup>80</sup> a) J. Prunet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2826-2830; b) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29; c) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043.

Hauptdiastereomer aus (Z:E  $\approx$  6:1).<sup>81</sup> Dessen Oxidation bleibt ebenso erfolglos wie schon beim offenkettigen Vorläufer **73**. Die Totalsynthese kann mit dem Makrocyclus **79** somit nicht fortgesetzt werden, denn die Oxidation der freien Hydroxylgruppe an C-9 ist unbedingt erforderlich, bevor an der C-4/C-5-Doppelbindung weitere Funktionalisierungen vorgenommen werden können. Desweiteren ist die (Z)-Konfiguration der neu gebildeten Doppelbindung für diese Funktionalisierungen ungeeignet.

Die Metathese des bissilylierten Ketons **70** liefert in hervorragender Ausbeute (93-97%) das Metatheseproduktgemisch **80** (Schema 3.22). Ein Nachteil der Reaktion ist die praktisch nicht vorhandene Selektivität ( $\sim$ 1:1) sowie die chromatographisch nicht mögliche Trennung des (E)- und des (Z)-Alkens. Die Charakterisierung der beiden Verbindungen im Gemisch ist nicht eindeutig möglich. Mit der Änderung der Reaktionstemperatur (0°C  $\leftrightarrow$  40°C) kann der Ausgang der Metathese kaum beeinflusst werden. Damit ist auch das Produktgemisch **80** für eine effiziente Fortsetzung der Totalsynthese ungeeignet, stellt aber wie **79** präparativ nützliche Testverbindungen für die weitere Funktionalisierung dar.

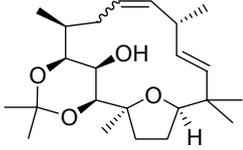
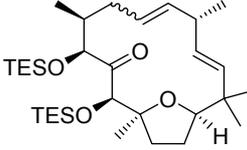
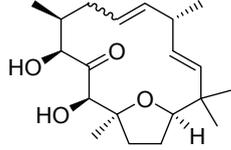
Eine genaue Betrachtung dieser ersten beiden Metathesergebnisse zeigt, dass ein *trans*-Metatheseprodukt zugänglich ist, was *a priori* nicht unbedingt vermutet werden durfte. Die Ausbildung einer *trans*- gegenüber einer *cis*-Doppelbindung stellt zwar prinzipiell das thermodynamisch stabilere Ereignis dar, es muß jedoch berücksichtigt werden, daß die vorliegenden Metatheseprodukte allesamt 15-gliedrige Makrocyclen sind, die schon eine *trans*-Doppelbindung sowie einen Tetrahydrofuranring enthalten. Eine weitere *trans*-konfigurierte Doppelbindung muß somit nicht notwendigerweise das thermodynamisch stabilere Produkt liefern, wenn dadurch die Ringspannung insgesamt steigt. Dies scheint jedoch sehr vom Schutzgruppenmuster in der Westhälfte abzuhängen. Wird nun postuliert, dass die Kohlenstoffkette der Westhälfte im cyclisch geschützten Acetonid **73** unter einer stärkeren Einschränkung seiner Freiheitsgrade leidet als im Fall des *bis*-silylierten, aber acyclisch geschützten Ketons **70**, so sollte das vollständig entschützte Diol **71** durch einen zusätzlichen Gewinn an Freiheitsgraden in der Ringschlußmetathese bevorzugt ein *trans*-Isomer bilden. Diese Vermutung bestätigt sich experimentell (Schema 3.22). Es wird, wie postuliert, das Metatheseprodukt **81** in einer Ausbeute von 85% mit bevorzugter *trans*-Konfiguration an der C-4/C-5-Doppelbindung

---

<sup>81</sup> Die *trans*-Verbindung konnte durch ein TOCSY-Experiment eindeutig als die Minderkomponente identifiziert werden. Desweiteren konnte die *cis*-Geometrie des Hauptdiastereomers auf einer nachfolgenden Stufe eindeutig bestimmt werden.

gebildet ( $E:Z \approx 5:1$ ). Das Vorliegen von zwei freien OH-Gruppen hat hierbei keinen nachteiligen Einfluß auf den Ausgang der Ringschlußreaktion.

Es ist somit gelungen, durch eine Änderung des Schutzgruppenmusters in der Westhälfte die Selektivität der Ringschlussmetathese von  $E:Z \approx 1:6$  über 1:1 nach 5:1 umzukehren, was noch einmal in der Tabelle 3.2 zusammengefaßt ist.

Produkt			
	<b>79</b>	<b>80</b>	<b>81</b>
$E:Z$ -Verhältnis	1:6	1:1	5:1

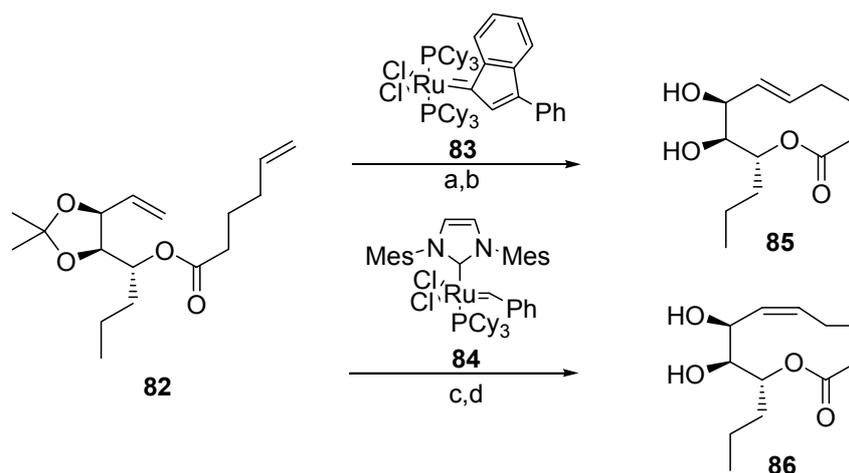
**Tabelle 3.2.** ( $E/Z$ )-Selektivität der Metathese in Abhängigkeit der Schutzgruppen. Im Gegensatz zum Keton **80** weist die Ausbeute der Ringschlussreaktion zum Diol **81** eine Konzentrationsabhängigkeit auf. Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn die Substratkonzentration im Bereich von  $1.5-1.7 \cdot 10^{-3}$  M liegt, während das Keton **80** auch bei Konzentrationen von bis zu  $4 \cdot 10^{-3}$  M in sehr guten Ausbeuten erhalten wird.

In der Literatur sind wenige Beispiele bekannt, in denen eine ähnliche Selektivitätsumkehr beobachtet wird. Couladodouros et al. haben jüngst über die Totalsynthese von *trans*- und *cis*-Resorcylicid berichtet, bei der die An- bzw. Abwesenheit einer Wasserstoffbrückenbindung über die Stereoselektivität der Ringschlussmetathese entscheidet.<sup>82</sup> Couladodouros et al. steuern die ( $E/Z$ )-Selektivität mit einer Benzylschutzgruppe, deren Anwesenheit das Ausbilden der Wasserstoffbrücke im acyclischen Vorläufer verhindert und so zur Bildung des ( $E$ )-Isomers führt. Ein ähnliche Beobachtung ist von Fürstner und Mitarbeitern bei der Ringschlussreaktion zur Totalsynthese von Salicylihalamid gemacht worden.<sup>83</sup> Desweiteren ist von Fürstner berichtet worden, dass auch ein Wechsel des Katalysators die ( $E/Z$ )-Selektivität in der Ringschlussreaktion eines offenkettigen Substrats umkehren kann, wie es in der Totalsynthese des Lactons Herbarumin I (**85**) gelungen ist (Schema 3.23).<sup>84</sup>

<sup>82</sup> First Total Synthesis of *trans*- and *cis*-Resorcylicide: Remarkable Hydrogen-Bond-Controlled, Stereospecific Ring-Closing Metathesis, E. A. Couladouros, A. P. Mihou, E. A. Bouzas, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 977-980.

<sup>83</sup> a) A. Fürstner, T. Dierkes, O. R. Thiel, G. Blanda, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5286-5298; b) Asymmetric Synthesis of the Fully Functional Macrolide Core of Salicylihalamide: Remote Control of Olefin Geometry during RCM, A. Fürstner, O. R. Thiel, G. Blanda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3731-3734.

<sup>84</sup> A. Fürstner, K. Radkowski, C. Wirtz, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7061-7069.

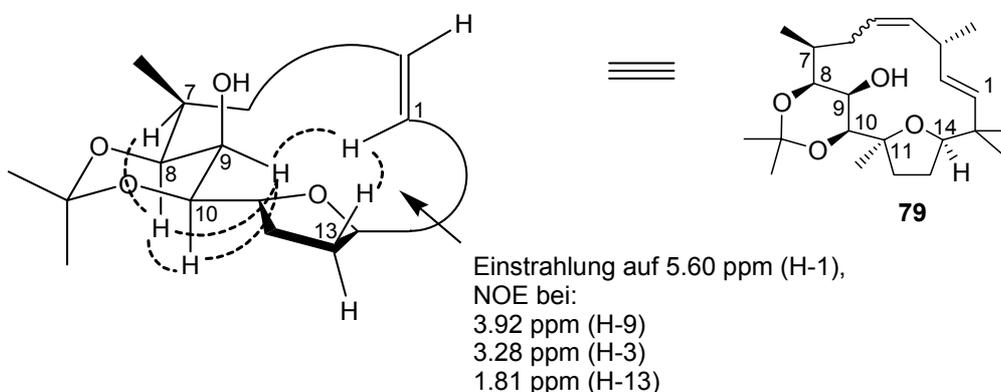


**Schema 3.23.** Einfluß des Katalysators auf die (*E/Z*)-Selektivität der Ringschlussmetathese bei der Totalsynthese von Herbarumin I (**85**). a) **83** kat., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Δ, 69%; b) HCl<sub>aq</sub>, THF, 90%; c) **84** kat., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Δ, 86%; d) HCl<sub>aq</sub>, THF, 47%.

Natürliches Herbarumin I (**85**) ist (*E*)-konfiguriert und wird nur mit dem Ruthenium-indenylidenkatalysator **83** als das kinetisch kontrollierte Produkt erhalten, während der Katalysator **84** nach Metathese und anschließender saurer Hydrolyse das (*Z*)-Isomer **86** liefert. In der vorliegenden Arbeit ist der Einfluß des Katalysators auf die (*E/Z*)-Selektivität nicht näher untersucht worden.

Mit **81** liegt erstmals das in der Aufgabenstellung formulierte Synthon **A** als Hauptdiastereomer vor. Die Verbindung **81** sollte aufgrund seiner *trans*-Konfiguration an der C-4/C-5-Doppelbindung leichter zu funktionalisieren sein als die Macrocyclen **79** und **80**, und ist somit synthetisch wertvoller. Alle drei Verbindungen stellen aber nützliche Testsubstrate dar (siehe Kapitel 3.6). Zudem ist die Verbindung **79** aus akademischer Sicht sehr wertvoll, da an ihr die Stereochemie der Westhälfte studiert werden kann. Der 15-gliedrige Ring von **79** enthält zwei Doppelbindungen, eine Tetrahydrofuraneinschnürung sowie eine cyclische Acetonidschutzgruppe, die das Molekül stark in seiner Rotationsfreiheit einschränken. Damit werden aussagekräftige NOE-Experimente möglich (Schema 3.24, nächste Seite). Positive NOE-Kontakte werden u.a. zwischen H-7/H-8, H-8/H-9, H-8/H-10 und H-9/H-10 beobachtet, so dass deduziert werden kann, dass die vier Methin-Protonen entlang der C-7- bis C-10-Kohlenstoffkette allesamt unterhalb der Zeichenebene angeordnet sind. Die in dem Schema 3.9 (und folgenden) gezeichnete relative Konfiguration ist somit korrekt; die *anti*-Anordnung zwischen H-7 und H-8 resultiert aus dem anti-Felkin-Anh-Übergangszustand im Aldolschritt, während

die *syn*-Anordnung zwischen H-8 zu H-9 eine Folge der (*Z*)-Geometrie des Enolats im Aldolschritt ist (siehe Kap. 3.3). Die Stellung von H-10 ist *syn* zu den beiden Wasserstoffatomen an C-8 und C-9 und mit der *syn*-selektiven Reduktion des Aldolproduktes **58** erzielt worden.



**Schema 3.24.** Makrocyclus **79** mit den wichtigsten NOE-Kontakten.

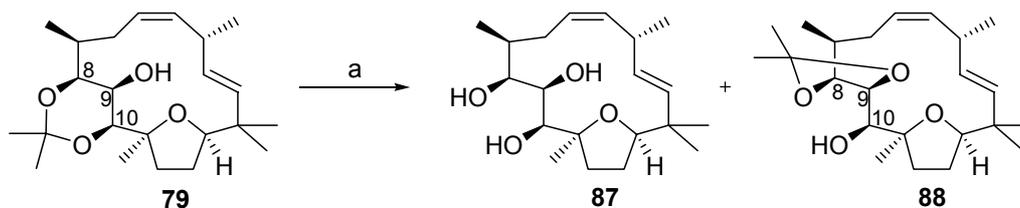
Desweiteren läßt sich die *syn*-Selektivität des Reduktionsschrittes anhand der  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopischen Verschiebungen der Acetonid-Kohlenstoffatome überprüfen. Für eine 1,3-*syn*-Anordnung werden für die Kohlenstoffatome der Methylgruppen Werte von  $\delta \approx 19$  und  $30$  ppm sowie ein Wert von  $98.5$  ppm für das quartäre Kohlenstoffatom erwartet; im *anti*-Fall liegen die Verschiebungen bei  $\delta \approx 25$  und  $100.5$  ppm.<sup>85</sup> Die gemessenen Werte von  $\delta = 19.1$  und  $29.9$  ppm stimmen hervorragend mit dieser theoretischen Erwartung überein, der Wert für das quartäre Kohlenstoffatom ist mit  $99.5$  ppm nicht aussagekräftig. Kopplungen zwischen H-8 und H-9 sowie H-9 und H-10 sind nicht zu erwarten und werden auch nicht beobachtet, wie das Schema 3.24 verständlich macht. Allenfalls zwischen H-8 und H-9 lassen die verbreiterten Signale kleine Kopplungen im Bereich von  $J = 1-1.5$  Hertz vermuten. Die Kenntnis der absoluten Konfiguration ergibt sich aus der Tatsache, daß das Stereozentrum an C-7 durch den Aldehydbaustein **B** definiert ist. Weiterhin kann mit Verbindung **79** die *syn*-Anordnung am Tetrahydrofuranring zwischen der C-11-Methylgruppe und dem C-14-Proton durch NOE-Kontakte nachgewiesen werden.

An dieser Stelle soll noch auf ein weitere Tatsache aufmerksam gemacht werden. Bei Einstrahlung auf  $\delta = 5.60$  ppm (d von H-1) wird ein NOE-Kontakt mit einem der beiden

<sup>85</sup> a) S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511-3515; b) D. A. Evans, D. L. Rieger, J. R. Gage, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099-7100.

Wasserstoffatome an C-13 beobachtet. Dieses Ergebnis stimmt mit der Struktur aus Molecular Modeling-Experimenten überein, in der der Tetrahydrofuran-Ring senkrecht zur Zeichenebene orientiert ist.

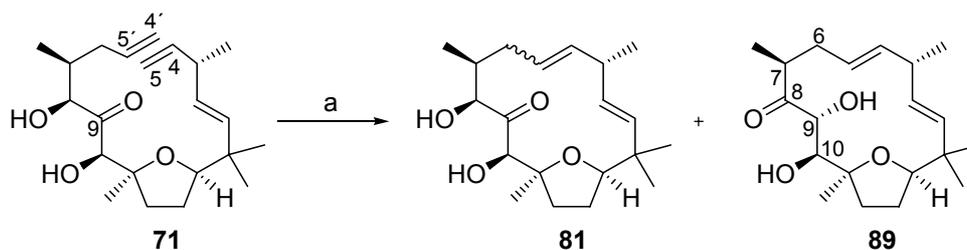
**79** lässt sich unter sauren Bedingungen entschützen, was neben dem Triol **87** auch das Umlagerungsprodukt **88** liefert (Schema 3.25).<sup>86</sup>



**Schema 3.25.** Entschützung des *cis*-Olefins **79**. a) 0.3 Äq. *p*-TsOH, MeOH, RT, 3h, **87**: 34%, **88**: 60%.

Bei den Verbindungen **87** und **88** kann die *cis*-Geometrie der C-4/C-5-Doppelbindung direkt aus den Kopplungskonstanten im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum abgeleitet werden. Damit wird die zuvor nur indirekt nachgewiesene Doppelbindungsgeometrie des Metathesehauptproduktes im Gemisch **79** durch zwei Folgeprodukte bestätigt.

Ein sechstes Metatheseprodukt **89** kann erhalten werden, wenn zur Aufarbeitung der Ringschlußreaktion des Diols **71** zum Makrocyclus **81** nicht Kieselgel, sondern basisches Aluminiumoxid verwendet wird (Schema 3.26).<sup>87</sup>



**Schema 3.26.** Metathese und Bildung der beiden *trans*-Olefine **81** und **89**. a) 5 Mol-% Grubbs-II, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Δ, 4h, **81**: 29%, **89**: 33%, *c* ≈ 4·10<sup>-3</sup> M.

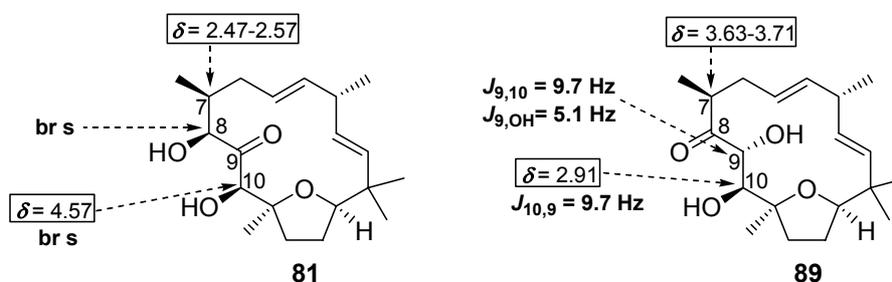
Anhand der Kopplungskonstanten im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum kann die Verbindung **89** eindeutig als ein weiteres *trans*-konfiguriertes Produkt identifiziert werden. Die Erklärung für den Erhalt von zwei *trans*-konfigurierten Produkten ist entweder in einer

<sup>86</sup> **79** wurde diastereomerenrein eingesetzt und kann erhalten werden, wenn das *cis/trans*-Gemisch **79** mit reinem OsO<sub>4</sub> umgesetzt wird. Hierbei reagiert nur die *trans*-Komponente (siehe Kap. 3.6).

<sup>87</sup> Zu Details der Aufarbeitung siehe Experimenteller Teil.

Epimerisierung in  $\alpha$ -Stellung zu der Carbonylgruppe an C-9 von **81**, oder in einer Umlagerung unter Verschiebung der Ketonfunktionilität zu suchen. Eine genaue Betrachtung unter Zuhilfenahme der zweidimensionalen NMR-Spektroskopie bestätigt, dass **89** tatsächlich das Produkt einer Basen-katalysierten Umlagerung bzw. Tautomerisierung von **81** ist. Das Keton befindet sich nun an der Position 8.

Die relative Konfiguration der beiden Verbindungen **81** und **89** läßt sich mit NOE-Experimenten nicht eindeutig bestimmen, was an der konformellen Flexibilität liegt. Da die Konfiguration der stereogenen Zentren von **81** jedoch als bekannt vorausgesetzt werden darf, kann ein Vergleich der chemischen Verschiebungen sowie der Kopplungskonstanten entlang der C-7 bis C-10-Kette zur weiteren Strukturaufklärung herangezogen werden (Schema 3.27).



**Schema 3.27.** Vergleich der Kopplungskonstanten für die *trans*-Olefine **81** und **89**.  
br s = verbreitertes Singulett mit  $J \leq 1-1.5$  Hz.

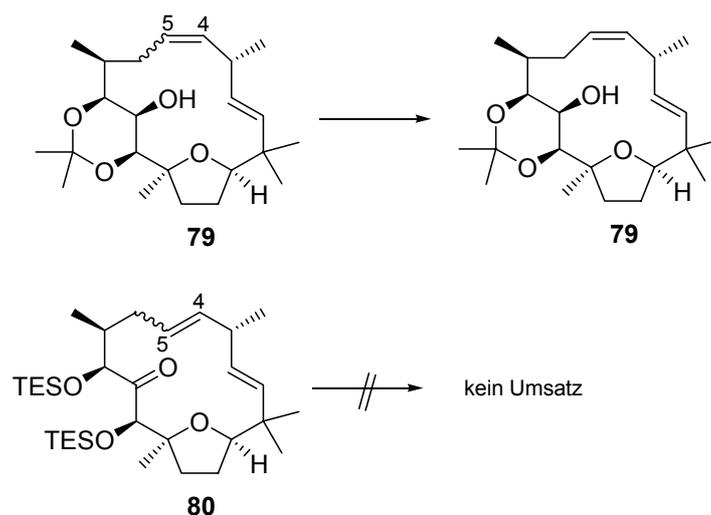
Die Protonen an C-8 und C-10 zeigen im Falle des Olefins **81** keine auswertbaren Kopplungen, sondern nur verbreiterte Singuletts. Bei **89** hingegen bilden die Protonen an C-9 und C-10 ein neues, vom Rest des Moleküls abgetrenntes Spinsystem mit einer sehr großen Kopplung von  $J(\text{H-9}, \text{H-10}) = 9.7$  Hertz. Dies spricht für die dargestellte *anti*-Konfiguration, obwohl berücksichtigt werden muß, dass vor der Umlagerung das Proton an C-10 epimerisiert sein kann. Desweiteren ist zu beobachten, dass das Proton an C-7 in Verbindung **89** deutlich tieffeldverschoben ist, während dasjenige an C-10 nun sehr stark hochfeldverschoben ist, was der neuen Position des Ketons zugeschrieben werden kann. Die Verbindung **89** ist für den weiteren Verlauf der Synthese und als Testverbindung wertlos.

Es ist erstmals gelungen, makrocyclische Intermediate auf dem Weg zur Totalsynthese von Tonantzitlolon herzustellen. Die Verschiebung der Ringschlussreaktion auf die Kohlenstoffatome C-4 und C-5 ist somit erfolgreich gewesen.

### 3.6 Funtionalisierung der C-4/C-5-Doppelbindung – Isolierung des Halbacetals 96

Durch die Ringschlußreaktionen stehen mit den Verbindungen **79**, **80** und **81** drei Substanzen zur Verfügung, die sinnvoll weiter funktionalisiert werden können. Wenngleich nicht alle drei Produkte einen erfolgreichen Abschluß der Totalsynthese erlauben, lassen sich mit ihnen wertvolle Informationen über die Reaktivität der C-4/C-5-Doppelbindung gewinnen.

Als erstes bietet sich eine Dihydroxylierung mit Osmiumtetroxid<sup>88</sup> an (Schema 3.28). Im Falle des *cis*-angereicherten Olefins **79** reagiert nur die *trans*-Komponente, so dass *cis*-**79** in diastereomerenreiner Form reisoliert wird. Aufgrund der geringen Ansatzgröße kann das Dihydroxylierungsprodukt von *trans*-**70** allerdings nicht aus dieser Reaktion isoliert werden.

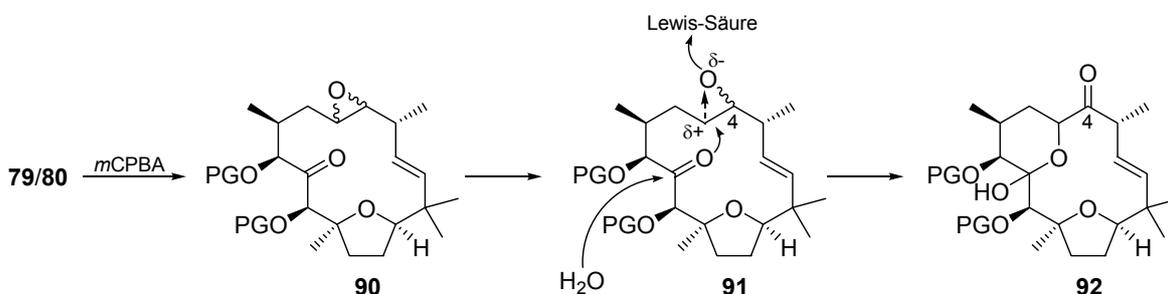


**Schema 3.28.** Versuchte Dihydroxylierung der Verbindungen **79** und **80** mit  $\text{OsO}_4$ .

Bei der Reaktion des TES-geschützten Olefins **80** mit Osmiumtetroxid findet kein Umsatz statt, die voluminösen TES-Gruppen scheinen das Molekül zu stark abzuschirmen. Es kann somit festgehalten werden, dass wie erwartet nur Metatheseprodukte mit einer *trans*-konfigurierten C-4/C-5-Doppelbindung mit Osmiumtetroxid reagieren, sofern die Bindung zugänglich ist. Desweiteren bestätigen diese Experimente, dass die C-1/C-2-Doppelbindung sterisch unzugänglich ist und nicht attackiert wird.

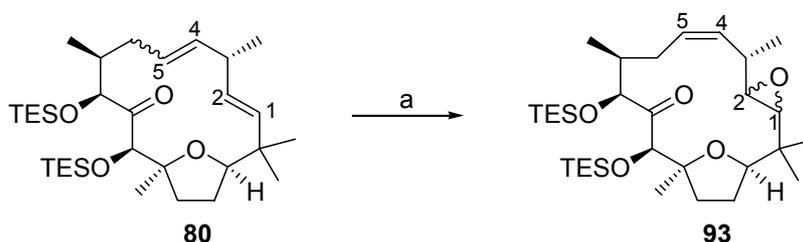
<sup>88</sup> *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, L. A. Paquette, Ed.; John Wiley & Sons, Chichester England **1995**, Volume 6, 3800-3808.

Im Folgenden wurde der Einsatz von *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA)<sup>89</sup> an **79** und **80** erprobt. Eine Epoxidierung der C-4/C-5-Doppelbindung sollte eine Spezies **90** liefern und selbst bei unselektiver Darstellung in ein einheitliches Produkt überführt werden können (Schema 3.29).



**Schema 3.29.** Mögliche Epoxidierung der Makrocyclen **79** und **80** mit anschließender Lewis-Säure vermittelter Cyclisierung und Oxidation.

Hierzu muß das Epoxid mit einer Lewis-Säure selektiv unter Bildung des C-5-Carbeniumions **91** geöffnet und später an C-4 zum Keton **92** oxidiert werden. Dies erscheint denkbar, da die Carbonylgruppe an C-9 durch seine räumliche Nähe diesen Reaktionsweg begünstigen bzw. den Übergangszustand stabilisieren könnte. Alle folgenden Epoxidierungsversuche mit der Verbindung **79** sind unselektiv verlaufen bzw. zersetzen das Startmaterial. In keinem Fall wird ein einheitliches Produkt isoliert. Aus dem Epoxidierungsexperiment zwischen dem TES-geschützten (*E/Z*)-Olefinmischung **80** und *m*CPBA kann hingegen das unerwünschte 1,2-Epoxid **93** in 10% Ausbeute isoliert werden (Schema 3.30).



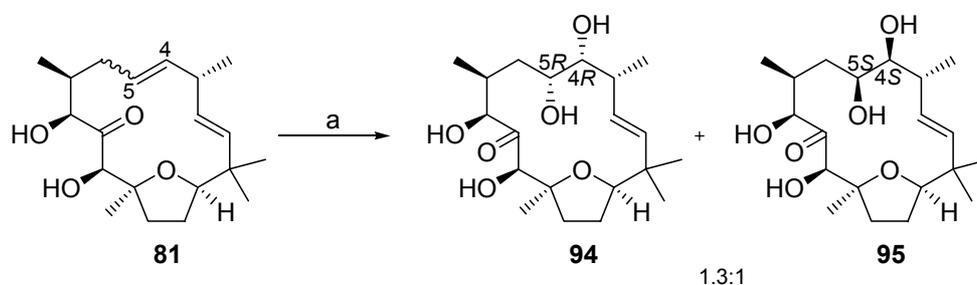
**Schema 3.30.** Epoxidierung von **80**. a) 2.5 Äq. *m*CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20°C bis 10°C, 2h, 10%.

**93** ist für die Totalsynthese wertlos, stellt aber ein aus akademischer Sicht sehr interessantes Nebenprodukt dar. Die (*Z*)-Konfiguration der Doppelbindung an C-4/C-5

<sup>89</sup> *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, L. A. Paquette, Ed.; John Wiley & Sons, Chichester England **1995**, Volume 2, 1192-1198.

kann eindeutig aus den Kopplungskonstanten abgeleitet werden, womit indirekt über ein Folgeprodukt die Komponente *cis*-**80** in dem schwer zu analysierendem *cis/trans*-Gemisch **80** charakterisiert wird. Zusätzlich bekräftigt die Bildung von **93** nochmals die erhöhte Reaktivität einer *trans*-konfigurierten C-4/C-5-Doppelbindung gegenüber einer *cis*-konfigurierten. Es kann sogar die räumlich schwer zugängliche C-1/C-2-*trans*-Doppelbindung unter Erhalt der C-4/C-5-*cis*-Doppelbindung umgesetzt werden, sofern keine voluminösen Übergangsmetalle an der Reaktion beteiligt sind. Allerdings scheitert aus dem gleichen Grund auch der Einsatz milderer Reagenzien zur Aktivierung (z.B. PhSeCl)<sup>90</sup> oder Oxidation (DMDO)<sup>91</sup> der C-4/C-5-Doppelbindung an der mangelnden Regioselektivität. PhSeCl und DMDO sind wie *m*CPBA genügend kleine Moleküle, die auch an die schwer zugängliche C-1/C-2-Doppelbindung gelangen, weshalb im Folgenden ausschließlich die Dihydroxylierung mit OsO<sub>4</sub> weiter verfolgt worden ist. Diese Reaktion zeigt eine hervorragende Regio- und Chemo-selektivität und attackiert nur die gewünschte (*E*)-konfigurierte Doppelbindung.

Die Dihydroxylierung mit dem *trans*-angereicherten Olefin **81** führt dementsprechend zu einem Gemisch zweier Diastereomere **94** und **95** (dr = 1.3:1) deren säulenchromatographische Trennung nicht möglich ist. Allerdings kann durch diese Transformation, wie erwartet, eine Abtrennung von der Verbindung *cis*-**81** erzielt werden (Schema 3.31).



**Schema 3.31.** Dihydroxylierung der Verbindung **81** mit OsO<sub>4</sub>. a) 2.5. Äq. NMO, 3.5 Äq. MSA, *t*BuOH/H<sub>2</sub>O = 2:1, 6.3 Mol-% OsO<sub>4</sub>, 0°C bis RT, 3.5h, 86%. Die absolute Konfiguration an C-4 und C-5 von **94** bzw. **95** war zu diesem Zeitpunkt noch unklar.

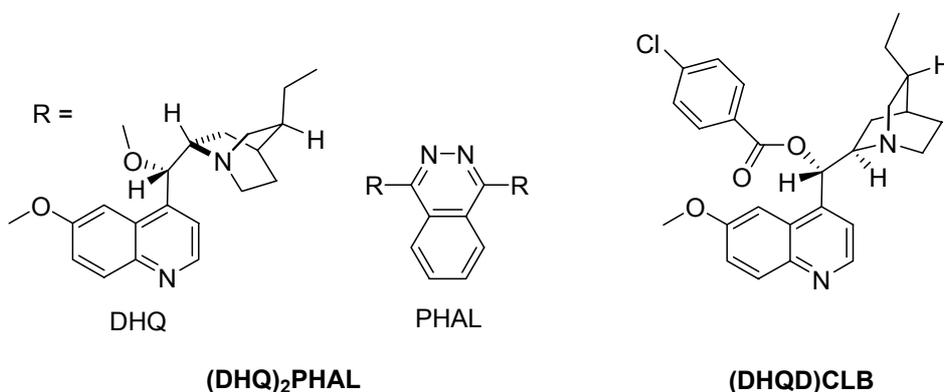
Die NMR-spektroskopische Charakterisierung des gewonnenen Gemisches einschließlich der korrekten Zuordnung der Signale zu dem jeweiligen Diastereomer ist möglich, jedoch kann für **94** und **95** die absolute Konfiguration der beiden neuen stereogenen Zentren nicht bestimmt werden. Ein Diastereomer (das 4*R*,5*R*-Isomer) wird

<sup>90</sup> D. L. J. Clive, G. Chittattu, C. K. Wong, *Chem. Comm.* **1978**, 441-442.

<sup>91</sup> a) A. L. Baumstark, P. C. Vasquez, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3437-3439; b) R. W. Murray, R. Jeyaraman, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2847-2853.

mit leichter Bevorzugung (1.3:1) gebildet.<sup>92</sup> Keine der beiden Verbindungen **94** und **95** neigt zur Halbacetalbildung, was überraschend ist, denn zumindest ein Diastereomer muß an C-5 die richtige relative Konfiguration des Naturstoffs aufweisen.

Eine Dihydroxylierung der Verbindung **81** unter asymmetrischen Bedingungen<sup>93</sup> führt mit den kommerziell erhältlichen AD-Gemischen zur Reisolierung des Startmaterials. Dies lässt vermuten, dass das Osmiumtetroxid durch die in den AD-Gemischen enthaltenen (DHQ(D))<sub>2</sub>PHAL-Liganden zu stark abgeschirmt wird (Schema 3.32).



**Schema 3.32.** Strukturen der AD-Liganden (DHQ)<sub>2</sub>PHAL ( $\alpha$ ) und (DHQD)CLB ( $\beta$ ).

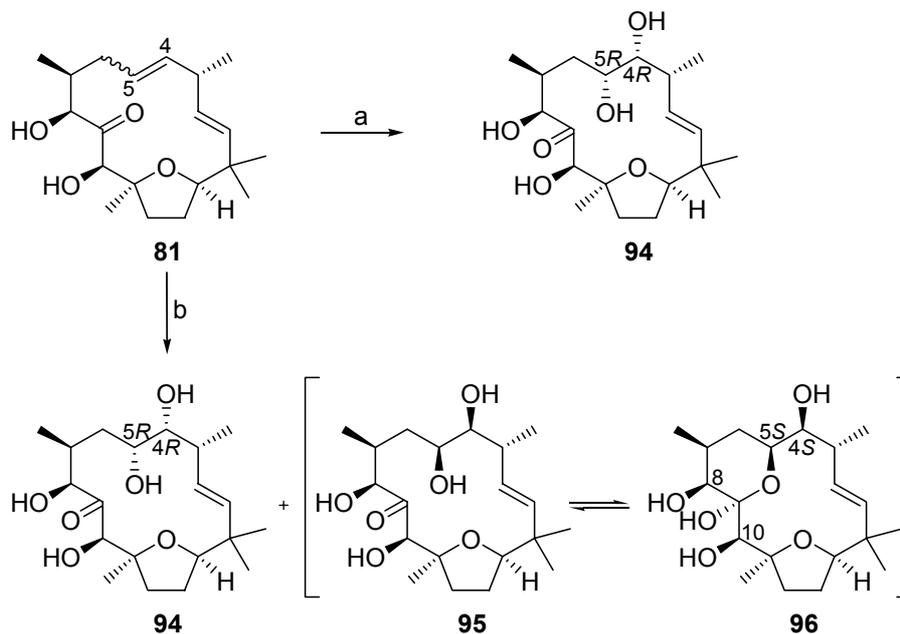
Der Einsatz des nur eine Alkaloideinheit tragenden (DHQD)CLB-Liganden ( $\beta$ ) hingegen erlaubt eine asymmetrische Umsetzung von **81**. Als Produkt wird ein Diastereomer, das (*4R,5R*)-Isomer **94**, mit hohem Überschuß ( $dr \approx 9:1$ ) erhalten (Schema 3.33, Pfad a, nächste Seite). Durch die Bildung des diastereomerenangereicherten Tetraols **94** kann die absolute Konfiguration noch immer nicht aufgeklärt werden, auch wenn sie in Schema 3.33 korrekt mit (*4R,5R*)-Konfiguration wiedergegeben ist. Bei Anwendung des DHQD-CLB-, also  $\beta$ -Liganden hätte laut Theorie<sup>94</sup> aber das gewünschte Diastereomer mit (*4S,5S*)-Konfiguration gebildet werden sollen. Da die Verbindung **94** formal nur noch zwei Stufen von dem Zielmolekül **5** entfernt zu sein scheint (*Veresterung an C-8, Oxidation an C-4*), muß die fehlende Ausbildung des Halbacetals deshalb zu diesem Zeitpunkt noch dem Fehlen der Seitenkette zugeschrieben werden, denn aus den Deriva-

<sup>92</sup> **94** und **95** erlauben aufgrund ihrer konformellen Flexibilität keine aussagekräftigen NOE-Experimente und auch keine seriöse Strukturuntersuchung über eine Analyse der Kopplungskonstanten. Das erwünschte *4S,5S*-Isomer **94** konnte erst später eindeutig identifiziert werden, s.u.

<sup>93</sup> H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

<sup>94</sup> In der Literaturstelle 93 findet sich eine Schablone zur Vorhersage der bevorzugt attackierten Seite einer Doppelbindung.

tisierungsexperimenten mit **5** ist bekannt, dass die veresterten C-4-Alkohole aus der Dibal-Reduktion des Naturstoffs **5** beide über ein Halbacetal verfügen (Kap. 1.4.1).<sup>95</sup>

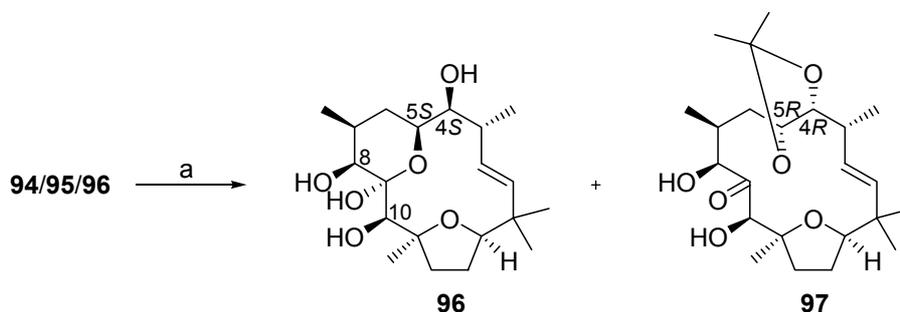


**Schema 3.33.** Asymmetrische Dihydroxylierungen von **81**. a) 3.4 Äq.  $K_2CO_3$ , 2.7 Äq.  $K_3Fe(CN)_6$ , 2.3 Äq. MSA,  $tBuOH/H_2O = 1:1$ , 10 Mol-%  $OsO_4$ , 22 Mol-%  $\beta$ -DHQD-CLB,  $0^\circ C$ , 2h, 78%,  $dr \approx 9:1$ ; b) 3 Äq.  $K_2CO_3$ , 3.8 Äq.  $K_3Fe(CN)_6$ , 3 Äq. MSA,  $tBuOH/H_2O = 1:1$ , 4 Mol-%  $OsO_4$ , 23 Mol-%  $\alpha$ -DHQD-CLB,  $0^\circ C$  bis RT, 5h, 84%; **94:95:96**  $\approx 1:1:0.3$  (laut  $^1H$ -NMR).

Zum weiteren Verständnis wurde das Experiment ebenfalls mit dem DHQ-CLB-Liganden ( $\alpha$ -Ligand) durchgeführt, der die Dihydroxylierung der C-4/C-5-Doppelbindung von **81** von der entsprechend anderen Seite erlauben sollte (3.33, Pfad b). Als Produkt wird ein sehr komplexes Gemisch erhalten. Durch exakte Interpretation der NMR-Daten lassen sich jedoch die zwei Signalsätze von **94** und **95** identifizieren, die schon im Fall der nicht-asymmetrisch katalysierten Dihydroxylierung beobachtet werden konnten. Zusätzlich erscheint im  $^1H$ -NMR-Spektrum ein dritter Signalsatz, der nur wenige Signale mit einer chemischen Verschiebung  $\delta > 4$  ppm aufweist. Dies deutet auf eine Halbacetalbildung hin, da durch das Verschwinden des Ketons an C-9 die Protonen an C-8 und C-10 bei deutlich niedrigerer chemischer Verschiebung erscheinen sollten. Eines der beiden Dihydroxylierungsprodukte liegt somit möglicherweise im Gleichgewicht als Halbacetal (**96**) vor.

<sup>95</sup> Die Einführung der Seitenkette ist parallel zu den vorliegenden Arbeiten untersucht worden und wird im nächsten Kapitel (3.7) diskutiert.

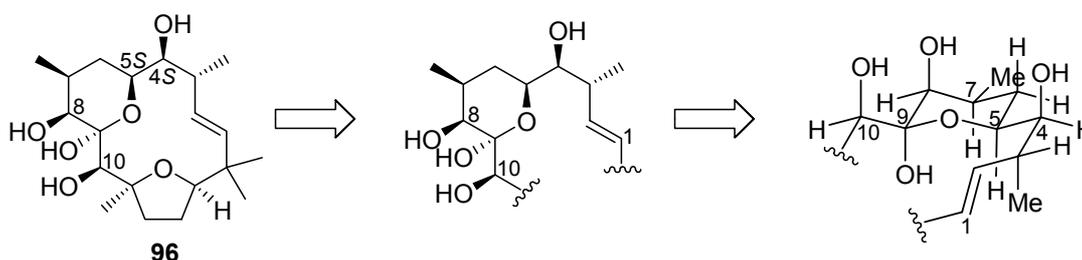
Da das komplexe ternäre Gemisch **94/95/96** säulenchromatographisch nicht getrennt werden kann, ist eine Schützung in Dimethoxypropan unter sauren Bedingungen durchgeführt worden (Schema 3.34).



**Schema 3.34.** Acetalisierung des untrennbaren ternären Gemischs **94/95/96**. a) 2,2-DMP, 10 Mol-% *p*-TsOH, 0°C bis RT, 3.5h, >99%; **95**: 60%, **96**: 40%; dr  $\approx$  1.3:1.

Als Produkte werden zwei chromatographisch trennbare Isomere erhalten. Das zuvor im Gemisch als Drittkomponente vermutete Halbacetal **96** kann in Reinform als das Hauptdiastereomer mit einer Ausbeute von 60% isoliert werden, während das *4R,5R*-Isomer **94** in sein *4,5*-Acetonid **97** überführt wird.

Das Halbacetal **96** besitzt, bedingt durch die Tetrahydrofuran- sowie die Tetrahydropyraneinschnürung, eine sehr starre Konformation, so dass die absolute Konfiguration für diese Struktur mittels 2D-ROESY-NMR-Messungen aufgeklärt werden kann (Schema 3.35). Als besonders aufschlussreich erweisen sich die Kreuzkontakte zwischen H-5, H-7 und 9-OH. Da die absolute Konfiguration an C-7 bekannt ist, kann das Halbacetal **96** somit eindeutig als die *4S,5S*-Komponente identifiziert werden.



**Schema 3.35.** Strukturaufklärung für das Halbacetal **96**. Die 2D-ROESY-Messungen sind in  $\text{CDCl}_3$  ausgeführt worden.

Aus der Isomerentrennung ergeben sich weitere wichtige Erkenntnisse. Die Anwendung der  $\beta$ -AD-Bedingungen führt zur Bildung eines Hauptdiastereomers mit *4R,5R*-Konfiguration entgegen der Erwartung nach den Sharpless-Regeln (siehe Schema 3.33, Seite 51). Dies bedeutet, dass für **81** eine klassische Einteilung der Reste an der

C-4/C-5-Doppelbindung nicht mehr anhand deren Größe vorgenommen werden darf, sondern das die Faltung des Moleküls berücksichtigt werden muß. Eine Vorhersage für die asymmetrische Dihydroxylierung ist somit nicht möglich gewesen.

Werden alle drei Dihydroxylierungsexperimente, die mit Verbindung **81** durchgeführt wurden, gegenübergestellt, so ergibt sich folgende Gesamtsituation (Tab. 3.3).

	Eintrag 1	Eintrag 2	Eintrag 3
Bedingung	reines OsO <sub>4</sub>	OsO <sub>4</sub> / β-DHQP-CLB	OsO <sub>4</sub> / α-DHQ-CLB
Verhältnis <b>94</b> :( <b>95</b> / <b>96</b> ) = (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ) : (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )	1.3:1	9:1	1:1.3

**Tabelle 3.3.** Dihydroxylierungsexperimente mit Olefin **81**.

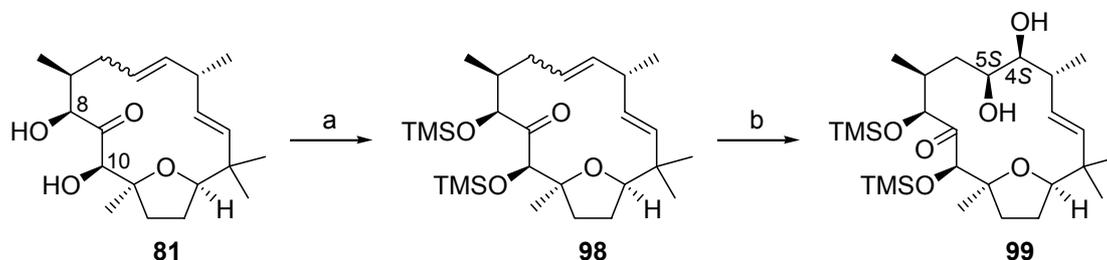
Das unerwünschte 4,5-Diol **94** stellt das unter Substratkontrolle leicht bevorzugt gebildete Diastereomer dar (Eintrag 1), dessen Bildung unter asymmetrischen Bedingungen (β-AD, Eintrag 2) stark forciert werden kann („matched-case“). Diese „matched-Situation“ kann durch einen Wechsel des Liganden (α-AD, Eintrag 3) nur leicht zugunsten des gewünschten Diastereomers umgekehrt werden.<sup>96</sup>

Weiterhin ist interessant, dass das Isomerenverhältnis des ternären Gemischs **94/95/96** durch reine Säurekatalyse in verschiedenen Lösungsmitteln (THF, DMF, MeOH) nicht beeinflusst werden kann. Die Bildung des Halbacetals **96** scheint nicht vollständig zu verlaufen, wenn auch das Diastereomer **94** im Gemisch vorliegt. Zur Aufklärung dieses Verhaltens ist mit **96** ein Titrationsexperiment durchgeführt worden. Eine Lösung von **96** in deuteriertem Methanol ist kontinuierlich mit steigenden Anteilen des Tetraols **94** versetzt, und die Auswirkungen sind NMR-spektroskopisch verfolgt worden. Die Halbacetalbildung zeigt bei diesem Experiment keinerlei Reversibilität, hat es sich einmal gebildet, scheint es nicht mehr in die offenkettige Form überführt werden zu können. Eine Erklärung für dieses Verhalten und vor allem für die nur unvollständig eintretende Halbacetalbildung der Verbindung **96** bei Anwesenheit von **94** kann somit nicht gegeben werden.

Der Diastereomerenüberschuß bei der Dihydroxylierung der C-4/C-5-Doppelbindung lässt sich steigern, wenn der Makrocyclus **81** zuvor in den zweifach geschützten TMS-Ether **98** überführt und dann mit OsO<sub>4</sub> asymmetrisch zum Diol **99** oxidiert wird.

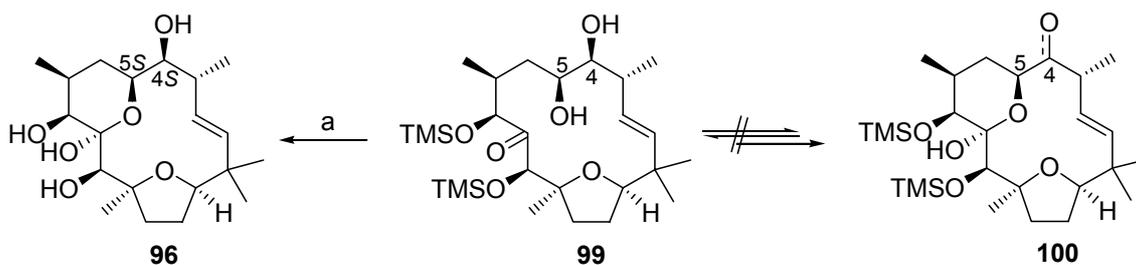
<sup>96</sup> Auch der Einsatz des von Sharpless empfohlenen AQN-Liganden bringt keine Verbesserung: H. Becker, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 447-449.

Das gewünschte Diol **99** wird hierbei als Hauptdiastereomer gebildet (Schema 3.36). Eine genaue Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses wird aufgrund der verbreiterten Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **99** erschwert,<sup>97</sup> lässt sich aber mit mindestens 3:1 ( $4S,5S:4R,5R$ ) angeben.



**Schema 3.36.** TMS-Schützung von **81** und asymmetrische Dihydroxylierung. a) 6.9 Äq.  $\text{NEt}_3$ , 4.8 Äq.  $\text{TMSCl}$ , DMF,  $0^\circ\text{C}$ , 1h, >99%; b) 3.1 Äq.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 3.0 Äq.  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ , 3.0 Äq. MSA,  $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O} = 1:1$ , 10 Mol-%  $\text{OsO}_4$ , 36 Mol-%  $\alpha\text{-DHQD-CLB}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 2.5h, 83%.

Dies stellt eine deutliche Verbesserung gegenüber der asymmetrischen Dihydroxylierung des ungeschützten Olefins **81** dar ( $\text{dr } (4S,5S:4R,5R) = 1.3:1$ ; siehe Tab. 3.3 und Schema 3.33). Im Gegensatz zu **96** zeigt das Diol **99** keinerlei Tendenz zur Halbacetalbildung, so dass eine Oxidation an C-4 zum Keton **100** nicht durchgeführt werden kann. Das weitere Vorgehen erfordert eine vorherige Entschützung von **99** zum Halbacetal **96** (Schema 3.37).



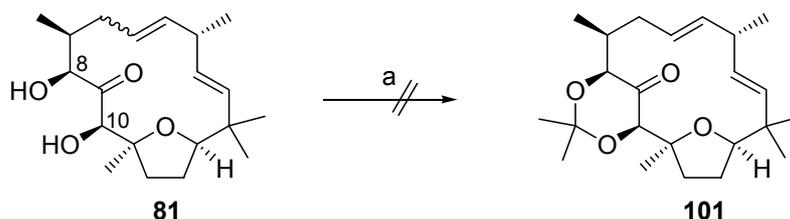
**Schema 3.37.** Entschützung des Diols **99**. a) 1.2 Äq. TBAF, THF  $0^\circ\text{C}$ , 10 Min., >99%.

Der Erhalt von **96** erlaubt eine Überprüfung der Diastereoselektivität der durchgeführten Dihydroxylierung und bestätigt das Verhältnis von ca. 3:1 ( $4S,5S:4R,5R$ ). Eine weitere Unterstützung durch dieses Experiment erfährt die zuvor gemachte Beobachtung, dass

<sup>97</sup> Die Signale der  $^1\text{H-NMR}$  und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren von **98** und **99** zeigen wie schon im Falle des Metatheseproduktgemisches **80** starke Linienverbreiterungen aufgrund eines Konformerengleichgewichts (Kap. 3.5, S. 40, Schema 3.22), was eine eindeutige Signalzuordnung unmöglich macht.

die Halbacetalbildung in Gegenwart von **94** nur unvollständig verläuft. Zudem hängt sie nicht von einer Säurekatalyse ab, sondern verläuft spontan. Dies wird durch die TBAF- (also im Basischen) vermittelte Entschützung von **99** zu **96** bestätigt, die die Halbacetalbildung nach sich zieht. Die Selektivität der Dihydroxylierung der C-4/C-5-Doppelbindung ist somit deutlich verbessert worden, doch liegen nach Entschützung von **99** zu **96** auch etwa 25% des ungewünschten Tetraols **94** vor. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des untrennbaren Gemisches werden daher wiederum die Signalsätze der drei Verbindungen **94**, **95** und **96** beobachtet (vergleiche Schema 3.33, Seite 51), in dem nun aber **96** das Hauptisomer bildet.

Im Folgenden ist versucht worden, den Makrocyclus **81** mit anderen Schutzgruppen zu versehen. Da basische Bedingungen aufgrund der Ketonfunktionalität in **81** ungeeignet sind (siehe Kapitel 3.5 und 3.7), werden Esterschutzgruppen nicht in Betracht gezogen. Die Benzylschutzgruppe erscheint ebenfalls ungeeignet, da eine später erforderliche Hydrierung zu deren Entfernung Probleme bereiten könnte. Es ist deshalb zunächst angestrebt worden, **81** in das 8,10-Acetonid **101** zu überführen (Schema 3.38).



**Schema 3.38.** Versuchte 8,10-Acetonidschützung von **81**. a) kat. *p*-TsOH, 2,2-DMP.

Die Reaktion ist in Dimethoxypropan als Lösungsmittel und unter katalytischem Einsatz von *para*-Toluolsulfonsäure ausgeführt worden. Bei Raumtemperatur zeigen sich erste Anzeichen einer Zersetzung des Startmaterials, die bei erhöhten Temperaturen stärker ausfällt. Statt weitere Bedingungen zu testen, ist von der Acetonidschützung Abstand genommen worden, denn unter Berücksichtigung der Tatsache, dass das offenkettige Acetonid **73** in der Ringschlussmetathese bevorzugt das *cis*-Olefin **79** bildet (siehe Schema 3.22, S. 40), überraschen die Probleme bei der versuchten Umsetzung von *trans*-**81** zum Acetonid **101** nicht. **101** scheint mit zwei (*E*)-konfigurierten Doppelbindungen und einer cyclischen Schutzgruppen ein so gespanntes System zu sein, dass es wahrscheinlich nur schwer darzustellen ist. Daraufhin ist der Einsatz von Silylschutzgruppen getestet worden. Die Überführung von **81** in einen cyclischen

8,10-Silylether mit  $(\text{TBS})_2\text{Si}(\text{OTf})_2$  scheitert, dass Startmaterial kann unverändert reisoliert werden. Experimente mit anderen Silylgruppen umfassen die Chloride und die Triflate von TBS, TES und TMS unter den jeweiligen Standardbedingungen.<sup>98</sup> Mit Silyl-Triflaten entsteht in keinem der drei Fälle ein neues Produkt, dass Startmaterial kann stets zurückgewonnen werden. Mit Silyl-Chloriden kann das Olefin **81** lediglich in den zweifach geschützten TMS-Ether **98** überführt werden (siehe Schema 3.36, S. 54), TES- oder TBS-geschützte Produkte entstehen nicht.

Wie in Kapitel 3.5 (Schema 3.22, S. 40) diskutiert, scheint das Schutzgruppenmuster der C-8- und der C-10-OH-Funktionen einen starken Einfluß auf den Ausgang der Metathese zu haben, große Schutzgruppen begünstigen die Bildung einer (*Z*)-konfigurierten C-4/C-5-Doppelbindung in der Metathese. Es überrascht daher nicht, dass sich das (*E*)-konfigurierte Olefin **81** nur schwer als TBS- oder TES-Ether schützen lässt. Allerdings ist es erstaunlich, dass selbst mono-TBS- oder mono-TES-silylierte Produkte nicht isoliert werden können, während mit der TMS-Schutzgruppe direkt ein *bis*-TMS-Ether (**98**) entsteht. Der Versuch einer einfachen Schützung mit  $\text{TMSCl}$  in Dimethylformamid bei  $-50^\circ\text{C}$  liefert ebenfalls direkt den TMS-Ether **98**.

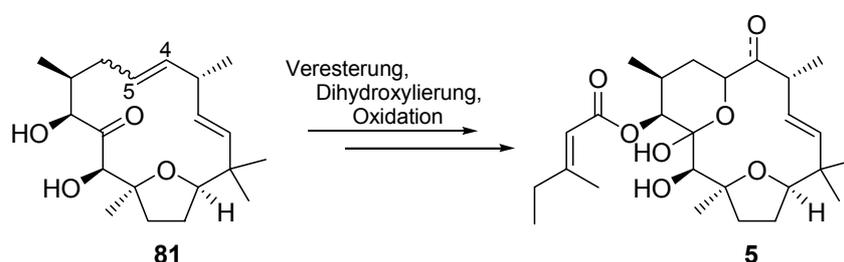
Mit **96** ist erstmals eine Verbindung erhalten worden, an der die Ausbildung eines Halbacetals beobachtet wird, die Seitenkette scheint keinen Einfluß auf diesen Vorgang auszuüben. Zudem liegt mit **96** erstmals die Kernstruktur von Tonantzitlolon (**5**) mit allen benötigten Stereozentren vor.

---

<sup>98</sup> Die Standardbedingungen für Triflate sind: 2,6-Lutidin/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o. DMF; für Chloride: Imidazol/DMF ( $\text{NEt}_3$ /DMF für  $\text{TMSCl}$ ); als Katalysator dient in beiden Fällen DMAP; a) *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Ed.; John Wiley & Sons, Inc., New York USA **1999**, 3<sup>rd</sup> edition, 113-148; b) *Protecting Groups*, P. J. Kocienski, Ed.; Thieme Verlag Stuttgart **2004**, 3<sup>rd</sup> edition, 188-230.

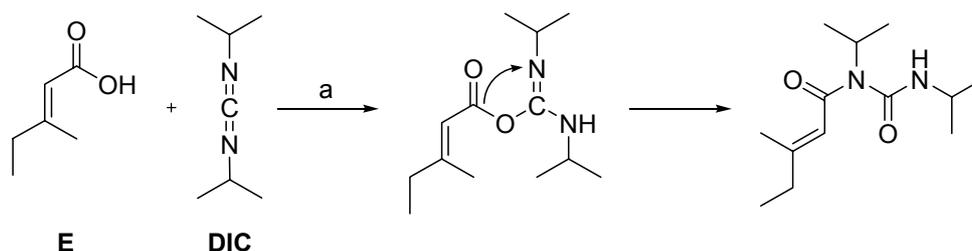
### 3.7 Veresterung und Abschluß der Totalsynthese

Mit dem Halbacetal **96** liegt eine Verbindung vor, die formal in zwei Schritten in das Zielmolekül Tonantzitlon (**5**) überführbar ist. Allerdings besitzt **96** drei ungeschützte Hydroxylgruppen, so dass eine selektive Umsetzung zu **5** schwierig erscheint. Aus diesem Grunde und wegen der schwierigen Ausbildung des Halbacetals ist versucht worden, das Metatheseprodukt **81** erst an C-8-OH zu verestern,<sup>99</sup> und anschließend die C-4/C-5-Doppelbindung zu funktionalisieren. Dieses Vorgehen hätte den Vorteil, dass auf den Einsatz von Schutzgruppen verzichtet werden kann (Schema 3.39).



**Schema 3.39.** Geplanter Syntheseabschluß, ausgehend vom Olefin **81**.

Die Ausführung der Veresterung von **81** gestaltet sich schwieriger als zunächst vermutet. Der Einsatz von Thionylchlorid<sup>100</sup> oder des Mukaiyama-Reagenzes<sup>101</sup> liefert kein Veresterungsprodukt, während bei der Verwendung von DIC<sup>102</sup> bevorzugt eine Acylwanderung auf einen der Carbodiimid-Stickstoffe stattfindet (Schema 3.40).



**Schema 3.40.** Beobachtete O-N-Acylwanderung bei der Aktivierung der Seitenkette **E** mit DIC.

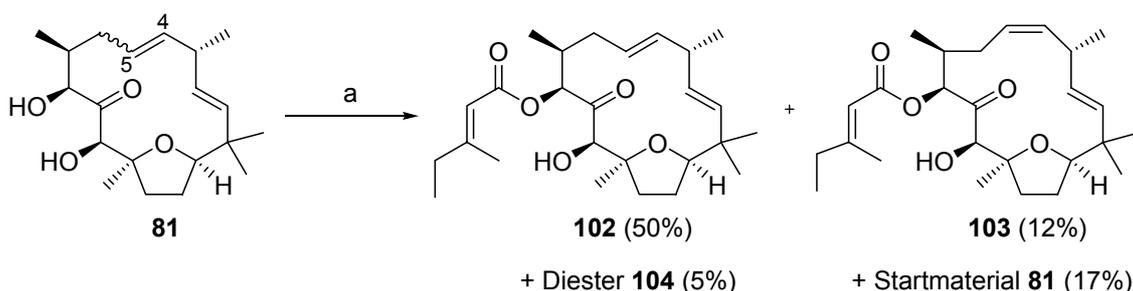
<sup>99</sup> Zu diesem Zeitpunkt waren die Probleme bei der Umsetzung von **81** unter basischen Bedingungen noch nicht vollständig aufgeklärt (Kap. 3.5).

<sup>100</sup> *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, L. A. Paquette, Hrsg.; John Wiley & Sons, Chichester England **1995**, Volume 7, 4873-4876.

<sup>101</sup> T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 798-812.

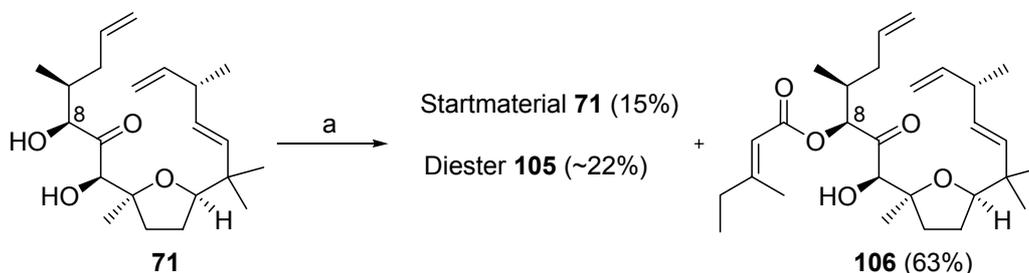
<sup>102</sup> M. Mikolajczyk, P. Kielbasinski, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 233-284.

Erst der Einsatz des Yamaguchi-Reagenzes<sup>103</sup> liefert die Veresterungsprodukte **102** und **103** in 50 bzw. 12% (Schema 3.41).



**Schema 3.41.** Yamaguchi-Veresterung von **81**. a) 4.7 Äq. **E**, 5.0 Äq.  $\text{NEt}_3$ , 4.6 Äq. 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid, Toluol, 50°C, 1h, dann RT, 4.3 Äq. DMAP, **81**, 24h.

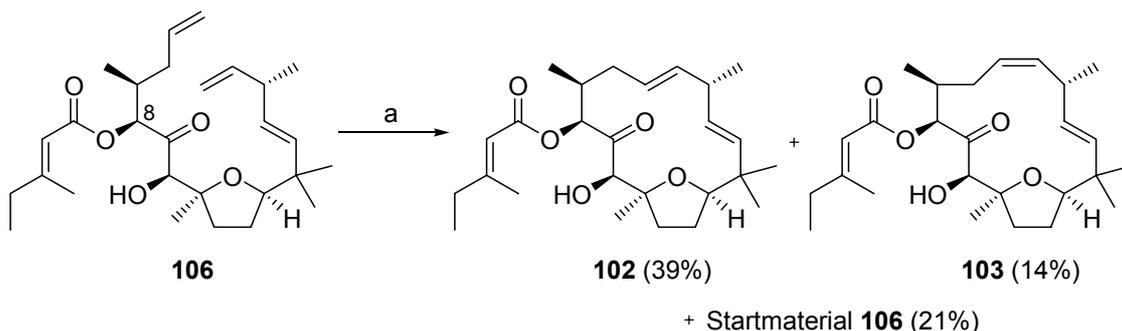
Die Reaktion ist vor Erreichen eines vollständigen Umsatzes abgebrochen worden, da die Bildung eines nicht näher analysierbaren zweifach veresterten Produktes **104** beobachtet wird. Die NMR-Spektren der beiden neuen Produkte **102** und **103** sind selbst bei erhöhten Temperaturen (Messung bei bis zu 340 K in  $\text{CDCl}_3$ ) nicht auszuwerten, da komplexe Gleichgewichte verschiedener Konformere eine eindeutige Signalzuordnung in beiden Fällen nicht erlauben. Damit kann auch die Veresterungsposition nur vermutet, nicht aber zweifelsfrei belegt werden. Das Vorliegen von Diastereomeren aufgrund einer denkbaren Epimerisierung der beiden Stereozentren an C-8 und C-10 als Grund für die Komplexität der Spektren kann vermutlich ausgeschlossen werden, da ein Teil des Startmaterials unverändert reisoliert wird. Dies spricht für eine epimerisierungsfreie Veresterung zu einem *cis*- und einem *trans*-Isomer, deren Identifikation nur über die isolierten Ausbeuten als Haupt- und als Minderdiastereomer erfolgt.



**Schema 3.42.** Veresterung des offenkettigen Diols **71**. a) 6.0 Äq. **E**, 7.3 Äq.  $\text{NEt}_3$ , 5.4 Äq. 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid, Toluol, 50°C, 1h, dann RT, 6.2 Äq. DMAP, **71**, 2h.

<sup>103</sup> J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989-1993.

Die an **81** ausgearbeiteten Veresterungsbedingungen sind daraufhin auf das offenkettige Diol **71** übertragen worden (Schema 3.42, siehe vorherige Seite). Wiederum muß die Reaktion aufgrund der Bildung eines zweifach veresterten Produktes **105** vorzeitig abgebrochen werden, so dass neben dem Startmaterial der gewünschte Ester **106** in 63% isoliert wird. **106** liefert ebenfalls nicht eindeutig auszuwertende NMR-Spektren und wird aufgrund der durch die Acylierung gestiegenen Epimerisierungsgefahr an C-8 direkt einer Ringschlußmetathese unterworfen (Schema 3.43).

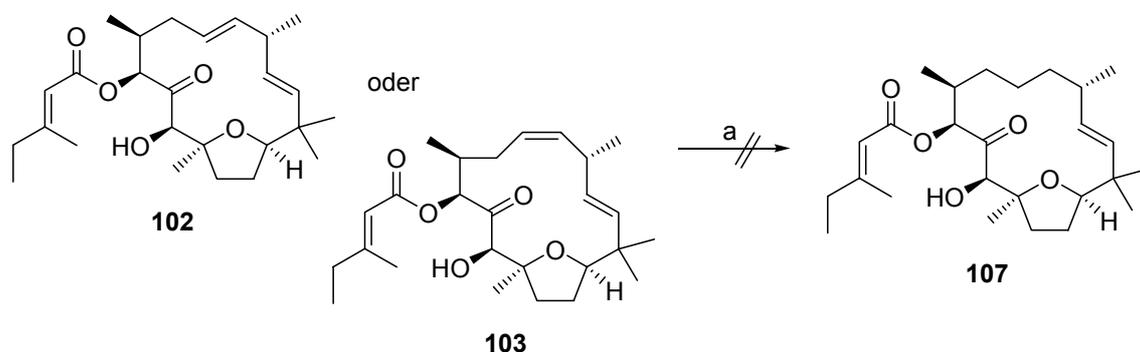


**Schema 3.43.** Ringschlussmetathese mit dem offenkettigen Ester **106**. a) 10 Mol-% Grubbs-II, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Δ, 3h.

Neben dem Startmaterial können die zwei schon bekannten makrocyclischen Ester **102** und **103** isoliert werden, wie ein Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren belegt. Zusätzlich bestätigt ein Vergleich der spezifischen Drehwerte die Identität der auf unterschiedlichem Wege erhaltenen Verbindungen. Die Reisolierung von Startmaterial lässt wiederum auf eine epimerisierungsfreie Veresterung schließen. Es besteht somit wenig Zweifel an der korrekten Stereochemie sowie der C-4/C-5-Doppelbindungsgeometrie der makrocyclischen Ester **102** und **103**. Desweiteren ist es sehr wahrscheinlich, dass die C-8-Hydroxygruppe verestert vorliegt, da sie vor allem im offenkettigen Fall die reaktivste Alkoholfunktion darstellt.

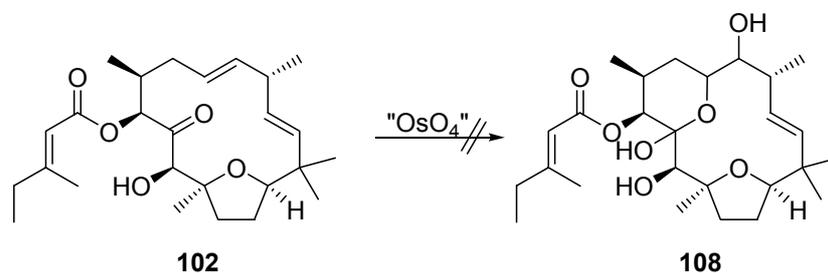
Zur weiteren Charakterisierung der Ester **102** und **103** ist versucht worden, diese selektiv an der C-4/C-5-Doppelbindung zu hydrieren (Schema 3.44, nächste Seite). Die desaktivierte Doppelbindung der Seitenkette sollte hierbei intakt bleiben, während die C-1/C-2-Doppelbindung durch sterische Hinderung geschützt ist. Eine Hydrierung könnte so die beiden unterschiedlichen Edukte **102** und **103** in ein identisches Produkt **107** überführen, was indirekt zur Strukturaufklärung an der C-4/C-5-Doppelbindung herangezogen werden kann. Desweiteren sollte die Hydrierung der Doppelbindung einem Makrocyclus

wie **107** mehr Rotationsfreiheit gewähren und so besser aufgelöste NMR-Spektren ermöglichen (Schema 3.44).



**Schema 3.44.** Versuchte Hydrierung der beiden Ester **102** und **103**, die Bedingungen sind jeweils identisch. a) 1 Massenäquivalent Pd/C, EE, 0°C, 3-7h. **107** wurde nicht erhalten.

Die Ausführung der Reaktion führt bei beiden Estern zur Isolierung eines neuen Produkts, allerdings sind die NMR-Spektren weiterhin sehr komplex und gestatten keine verlässliche Auswertung. Es kann festgestellt werden, dass in beiden Fällen eine Hydrierung stattgefunden hat. Da die Isolate nicht identisch sind, ist zumindest bei einem der Ester nicht die C-4/C-5-Doppelbindung hydriert worden, oder die Veresterungspositionen der beiden Isomere **102** und **103** ist nicht identisch. Weitere Hydrierungsversuche sind daraufhin nicht verfolgt worden. Stattdessen sind mit den nicht näher charakterisierbaren Verbindungen **102** und **103** Dihydroxylierungsexperimente unternommen worden (Schema 3.45; der Übersichtlichkeit halber ist nur der Ester **102** dargestellt).



**Schema 3.45.** Versuchte Dihydroxylierung des Esters **102** (und **103**; hier nicht dargestellt) unter variablen Bedingungen; **108** wurde nicht erhalten.

Diese Experimente sollten nach Halbacetalbildung zu einem schon aus den Derivatisierungsstudien bekannten und leichter zu analysierendem Produkt wie **108** führen. Die

Dihydroxylierung ist sowohl mit reinem Osmiumtetroxid als auch asymmetrisch katalysiert mit Chlorbenzoatliganden (CLB) durchgeführt worden (Schema 3.32, Seite 50). Alle unternommenen Experimente sind gescheitert und haben nicht zum gewünschten Produkt **108** geführt. Die NMR-Spektren der gewonnenen Substanzen bleiben komplex und nicht eindeutig interpretierbar,<sup>104</sup> während die massenspektrometrische Analyse eindeutig das Vorliegen eines veresterten und dihydroxylierten Produktes bestätigt.

Die Strategie einer frühen Einführung der Seitenkette ohne zusätzliche Schutzgruppenoperationen bleibt somit erfolglos. Eine mögliche Erklärung für das Scheitern kann nicht in einer Wanderung der Seitenkette gesehen werden, denn zu einem späteren Zeitpunkt konnten alle drei möglichen Veresterungsprodukte mit halbacetalischer Struktur und korrekter Stereochemie zweifelsfrei identifiziert werden (siehe unten). Es ist wahrscheinlicher, dass **102** und **103** nicht mit der in den obigen Schemata dargestellten Struktur synthetisiert worden sind, so dass die Veresterung von **81** nicht, wie vermutet, epimerisierungsfrei verlaufen ist. Die Reisolierung von Startmaterial mit korrekter Stereochemie nach Abbruch der Veresterung steht nicht im Widerspruch hierzu, denn die Acidität der Protonen an C-8 von **102** und **103** ist durch die Veresterung gestiegen, und folglich auch die Epimerisierungsgefahr an diesen Zentren. Eine denkbare Epimerisierung während der Dihydroxylierung von **102** oder **103** erscheint unwahrscheinlich, da **81** mit Osmiumtetroxid erfolgreich zum Halbacetal **96** umgesetzt werden kann (Schema 3.33, S. 51). Möglich ist auch eine schon vor der Veresterung stattfindende baseninduzierte Tautomerisierung von **81**, wie sie bereits an anderer Stelle diskutiert worden ist (Schema 3.26, S. 45). Dies würde bedeuten, dass im eigentlichen Veresterungsschritt schon nicht mehr die Verbindung **81** vorgelegen hat.

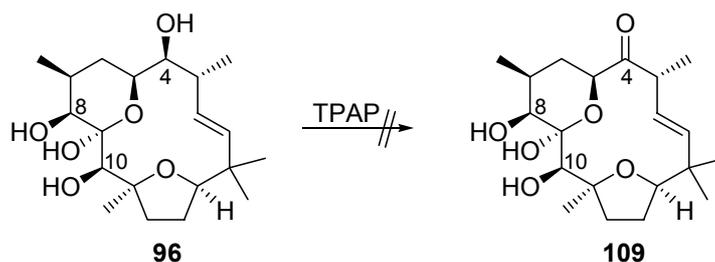
Eine frühe Einführung der Seitenkette sowohl vor als auch nach der Metathese bringt somit keine Fortschritte im Hinblick auf den erfolgreichen Abschluß der Totalsynthese. Es erscheint daher sinnvoll, die Synthese ausgehend vom Halbacetal **96** unter Inkaufnahme der aufgrund von Schutzgruppentransformationen verlängerten Sequenz fortzusetzen. Die nächste Aufgabe besteht somit darin, die drei Hydroxylgruppen in **96** differenzieren zu müssen.

Da Tonantzitlon (**5**) zur Stoffklasse der cyclischen Diterpene gehört, die biosynthetisch allesamt von Geranylgeranylpyrophosphat ausgehend aufgebaut werden (Kap.

---

<sup>104</sup> Die Überführung der jeweiligen Produkte in Acetonid-geschützte Verbindungen führt zu keiner Vereinfachung der Analytik. Epoxidierungen mit **102** scheitern ebenfalls und zersetzen das Startmaterial.

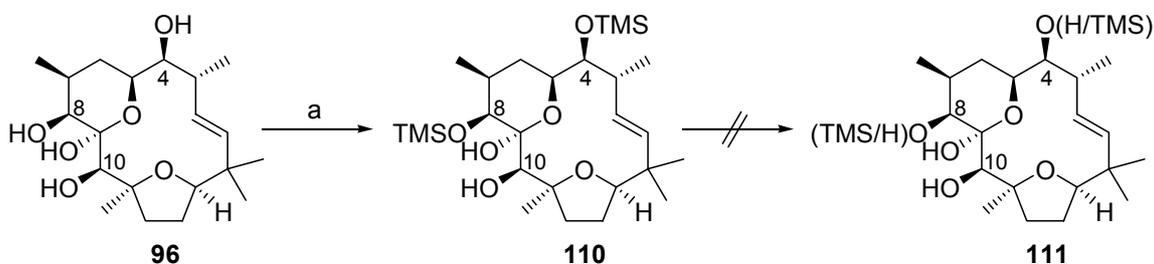
1.3.1, S.8), erfolgt die Einführung der Seitenkette sehr wahrscheinlich auf einer späteren Stufe in der Biosynthese, und erst nach der Makrocyclisierung. Es ist zudem naheliegend, dass das Grundgerüst zunächst funktionalisiert, also oxidiert wird, denn ohne vorherige Einführung von Sauerstoff ist eine Veresterung am Makrocyclus nicht möglich. Es besteht folglich Grund zu der Annahme, dass ein C-4-Keton wie **109** in dem Biosyntheseweg zu **5** auftaucht (Schema 3.46). **109** müsste anschließend nur noch an Position 8 verestert werden, um das Zielmolekül **5** zu erhalten.



**Schema 3.46.** Versuchte TPAP-Oxidation von **96** zu **109**.

Eine entsprechende selektive Umsetzung von **96** zu **109** ist mit TPAP versucht worden, doch führt die Reaktion zur Zersetzung des Startmaterials. Weitere Oxidationsmittel sind daraufhin nicht getestet worden.

Stattdessen ist im Folgenden versucht worden, das Halbacetal **96** mit Silylschutzgruppen zunehmender Größe umzusetzen, was eine Differenzierung der drei Hydroxygruppen ermöglichen sollte. Wie schon im Falle der Silylierung des Metatheseproduktes **81** ist eine Schützung mit TMS-, TES- und TBS-Gruppen unter verschiedenen Bedingungen getestet worden.<sup>98</sup> Hierbei können keine TES- oder TBS-Ether erhalten werden, es wird nur der zweifach geschützte TMS-Ether **110** isoliert (Schema 3.47).



**Schema 3.47.** TMS-Schützung von **96**. a) 10.8 Äq.  $\text{NEt}_3$ , 7.9 Äq.  $\text{TMSCl}$ , DMF,  $0^\circ\text{C}$ , 30 Min., 86%. Monosilylether durch selektive Entschützung werden nicht erhalten.

Die Reaktion zeigt bei stöchiometrischen Einsatz der Silylierungsreagenzien keinerlei Selektivität zugunsten eines einfach geschützten Produkts. Wird die Reaktion bei  $-50^{\circ}\text{C}$  ausgeführt, so entsteht ebenfalls direkt der *bis*-TMS-Ether **110**. Eine selektive Entschützung zugunsten eines Monosilylethers der Art **111** scheiterte mit TBAF, Kaliumcarbonat und auch unter Säurekatalyse. Ab einem pH-Wert von ca. 3.3 findet eine vollständige Freilegung beider OH-Gruppen statt. **110** erlaubt somit keine selektive Fortsetzung der Synthese. Der Erhalt von **110** belegt aber, dass die beiden Hydroxyfunktionen an C-4 und C-8 deutlicher reaktiver sind als diejenige an C-10, welche auch im Naturstoff als freie Funktionalität vorliegt.

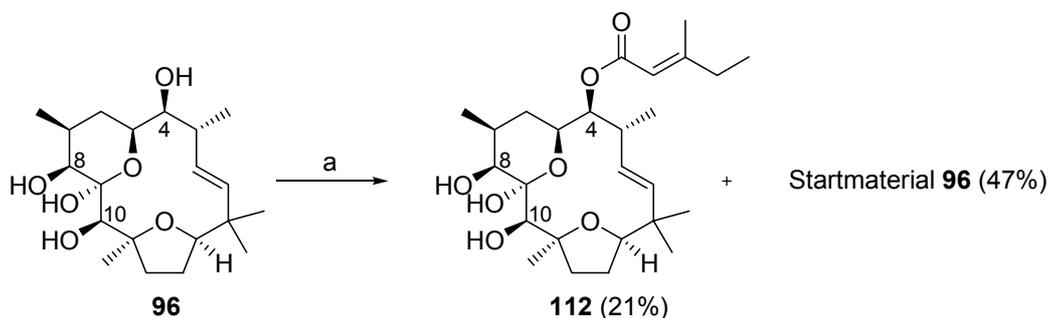
Trotz dieses interessanten Ergebnisses erscheint ein selektiver Abschluß der Totalsynthese über eine Schutzgruppenstrategie schwierig, zumal berücksichtigt werden muß, dass eine solche Strategie zwei zusätzliche Stufen bedeutet, die nicht notwendigerweise quantitativ verlaufen. Im Folgenden sind deshalb Veresterungsexperimente mit dem Halbacetal **96** durchgeführt worden, die in Tabelle 3.4 und in den Schemata 3.48 bis 3.50 zusammengefasst sind.

Methode	Ergebnis
Yamaguchi <sup>a</sup>	C-4-Ester (21%), Startmaterial (47%),
DIC <sup>b</sup>	C-4/C-8-Ester (31%), Startmaterial (50%)
DCC <sup>c</sup>	C-4-Ester (46%), C-10-Ester (23%; verunreinigt)
Mukaiyama <sup>c</sup>	Zersetzung/Epimerisierung des Startmaterials
EDCI <sup>c</sup>	kein Umsatz

**Tabelle 3.4.** Veresterungsversuche mit dem Halbacetal **96**. <sup>a</sup>Durchführung mit ca. 1.5 Äq. Seitenkette. <sup>b</sup>Durchf. ca. 3 Äq. Seitenkette,  $0^{\circ}\text{C}$ . <sup>c</sup>Durchf. mit ca. 10 Äq. Seitenkette.

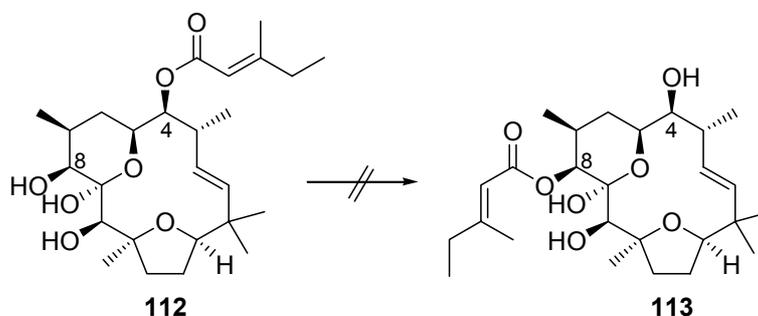
Die Veresterung verläuft unter allen Bedingungen sehr langsam und zeigt eine von der Methode abhängige Selektivität. Da sich im Verlaufe der Untersuchungen herausgestellt hat, dass niemals ein zweifach verestertes Produkt gebildet wird, ist der Überschuß an Seitenkette bis auf zehn Äquivalente erhöht worden, um einen vollständigen Umsatz zu gewährleisten.

Der unerwünschte C-4-Ester **112** wird unter den in Schema 3.48 angeführten Yamaguchi-Bedingungen als einziges Diastereomer isoliert.



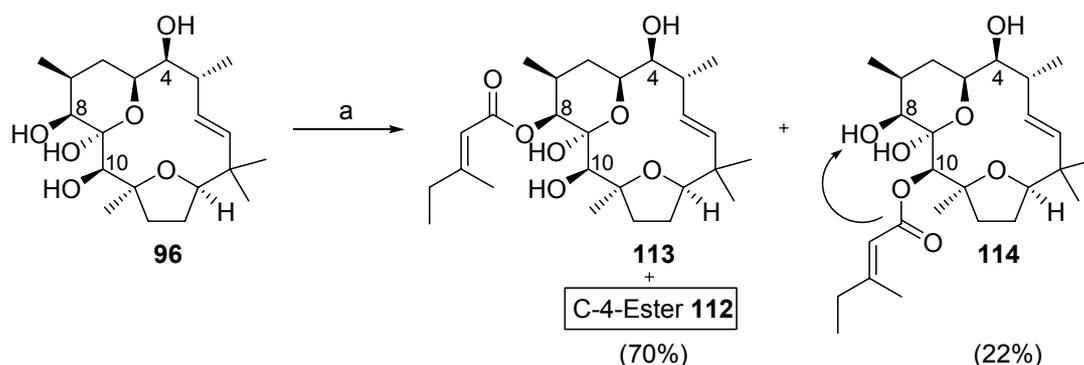
**Schema 3.48.** Veresterung von **96** unter Yamaguchi-Bedingungen. a) 1.5 Äq. **E**, 2.1 Äq. NEt<sub>3</sub>, 1.7 Äq. 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid, Toluol, 50°C, 30 Min., RT, 1.6 Äq. DMAP, 0°C, **96**, 20h.

Es ist daraufhin versucht worden, eine Wanderung der Seitenkette von der Position 4 auf die Position 8 herbeizuführen. Diese Reaktion ist in Toluol sowohl mit als auch ohne DMAP-Katalyse bei Temperaturen bis zu 100°C, und auch in reinem Pyridin bei bis zu 50°C ausgeführt worden. In beiden Fällen kann das Startmaterial unverändert reisoliert werden (Schema 3.49).



**Schema 3.49.** Versuch der Umlagerung von **112** zum gewünschten C-8-Ester **113**.

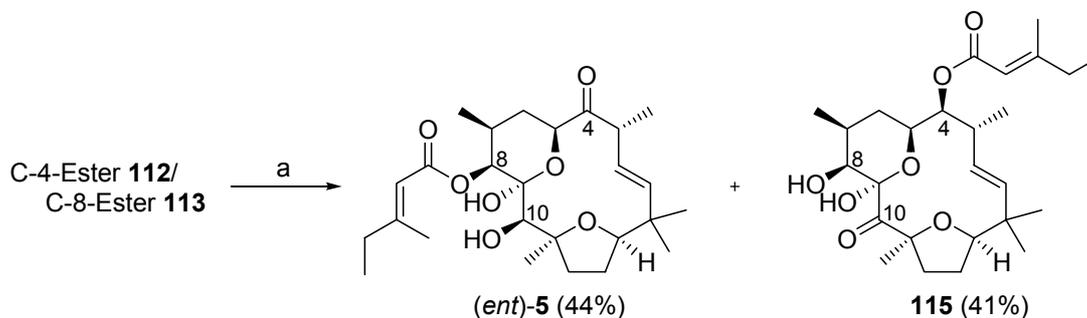
Die Veresterung des Halbacetals **96** mit Diisopropylcarbodiimid (DIC) liefert bei einem geringem Überschuß der Seitenkette **E** den gewünschten C-8-Ester **113** zusammen mit dem C-4-Ester **112** im Verhältnis von etwa 1:1, die beiden Ester sind säulenchromatographisch nicht voneinander zu trennen. Dieses vielversprechende Experiment ist anschließend mit einem größeren Überschuß der Seitenkette wiederholt worden, wobei nun auch der C-10-Ester **114** isoliert wird (Schema 3.50, siehe nächste Seite).



**Schema 3.50.** Veresterung von **96** mit DIC. a) 14.9 Äq. **E**, 14.4 Äq. DIC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1h, 1.2 Äq. DMAP, 28h, 92%. **96** wurde in diastereomerenreiner Form eingesetzt.

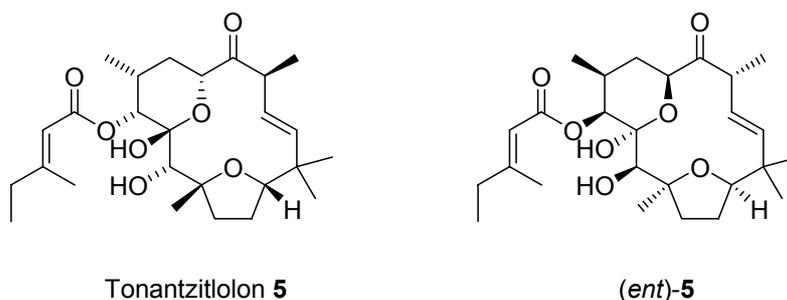
**114** kann eindeutig charakterisiert werden, tendiert jedoch zur Umlagerung zum gewünschten C-8-Ester **113**, wenn er über mehrere Wochen pur und bei Raumtemperatur aufbewahrt wird. Die Umlagerung kann forciert werden, wenn einer Lösung von **114** eine katalytische Menge DMAP zugesetzt wird. Dieses erfreuliche Ergebnis führt zu einer Ausbeuteverbesserung des gewünschten C-8-Esters **113** (Gesamtausbeute = 57%) und zusätzlich zum Erhalt dieser Verbindung in Reinform, so dass sie vollständig charakterisiert werden kann.

Eine weitere Möglichkeit, **113** in Reinform zu erhalten, besteht in der abschließenden Oxidation des Estergemisches **112/113**. Interessanterweise reagiert der C-4-Ester **112** bevorzugt mit TPAP und wird selektiv an der Position 10 zum Keton **115** oxidiert, so dass der Ester **113** verbleibt und getrennt oxidiert werden kann. Die beiden Verbindungen können unter Verwendung eines größeren Überschusses NMO aber auch gemeinsam oxidiert werden und sind chromatographisch trennbar, so dass erstmals die Verbindung (*ent*)-**5** erhalten wird (Schema 3.51).



**Schema 3.51.** Oxidation des Estergemisches **112/113**. a) 0.4 Äq. TPAP, 2.5 Äq. NMO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1h, 1.2 Äq. DMAP, 28h, 92%.

Ein Vergleich der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopischen Daten bestätigt die Identität des synthetisierten Tonanzitlons mit dem Naturstoff.<sup>19</sup> Desweiteren wurden ein IR-Spektrum sowie ein Massenspektrum angefertigt, die den Erhalt des Moleküls belegen. Das synthetisierte Material hat einen spezifischen Drehwert  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -119.0^\circ$  (**5**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +134.0$ )<sup>23</sup> und kann eindeutig als (*ent*)-Tonanzitlon (*ent*-**5**) ausgewiesen werden, wie ein Vergleich mit dem Naturstoff zeigt (Schema 3.52).



**Schema 3.52.** Absolute Strukturaufklärung von **5** mit Hilfe des in der vorliegenden Arbeit synthetisierten (*ent*)-Tonanzitlon.

Mit der vorliegenden Arbeit ist somit erstmals die Totalsynthese des neuen cyclischen Diterpens Tonanzitlon in Form seines Enantiomers abgeschlossen worden. Die absolute Stereochemie des Naturstoffs, die zu Beginn der Arbeit nicht bekannt war, ist aufgeklärt.

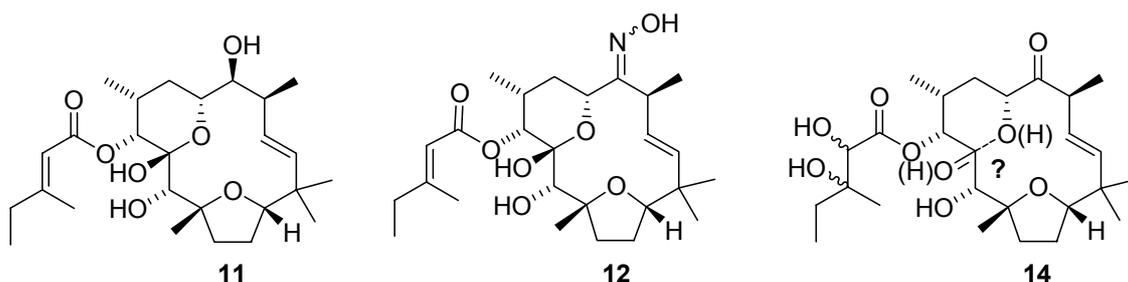
Den Abschluß der Synthese bildet eine unselektive Veresterung des Halbacetals **96** mit anschließender Oxidation der Hydroxylfunktion an C-4. Die Ausbeute des Veresterungsschrittes wird durch eine Umlagerung des C-10-Esters **114** zum gewünschten Ester **113** auf insgesamt 57% erhöht, wohingegen sich der C-4-Ester **112** als stabil erweist. Die Umsetzung von **113** zu *ent*-**5** gelingt mit TPAP regioselektiv, es wird einzig die C-4-OH-Funktion oxidiert, wie es bereits in den Derivatisierungsstudien (Kap. 1.4.1) gezeigt worden ist. (*Ent*)-**5** wird somit in einer Gesamtausbeute von 3.2% über die längste lineare Sequenz von 23 Stufen erhalten, was einer durchschnittlichen Ausbeute von 86% pro Schritt entspricht.

Viele der im Verlauf der Synthese erhaltenen makrocyclische Intermediate stellen interessante Substrate dar, die biologisch getestet worden sind.

### 3.8 Biologische Evaluierung von Tonantzitolon und weiterer Syntheseintermediate

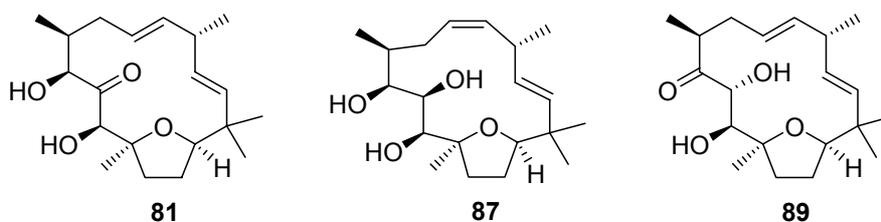
In Kooperation mit der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig ist die Wirkung von Tonantzitolon **5** sowie weiterer Syntheseintermediate an tierischen Zellkulturen getestet worden. Diese Arbeiten sind von Dr. Florenz Sasse durchgeführt worden. Zunächst werden alle getesteten Verbindungen im Überblick vorgestellt.

Es handelt sich um insgesamt 14 Substanzen, die in den Schemata 3.53 bis 3.57 zusammengefasst sind. Das Reduktionsprodukt **11** und das Hydroxylamin **12** sind erstmals von Eike Kunst,<sup>33</sup> das an der Seitenkette dihydroxylierte Produkt **14** ist von Dr. Gerald Dräger dargestellt worden.<sup>34</sup> Alle drei Verbindungen stellen Derivate des Naturstoffs dar (Schema 3.53).

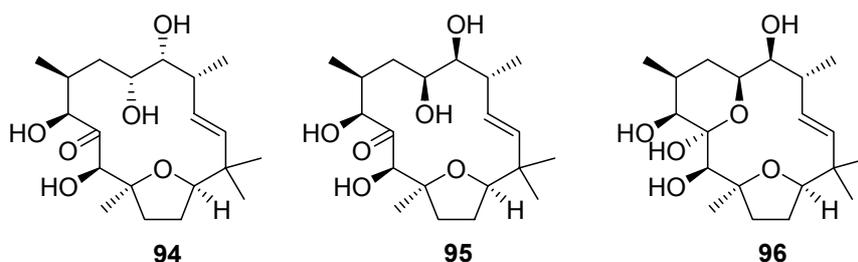


**Schema 3.53.** Strukturen der getesteten Derivate **11**, **12** und **14**. **12** liegt als (*E/Z*)-Isomerengemisch vor, **14** als Gemisch der beiden möglichen Dihydroxylierungsprodukte.

Die sechs Produkte **81**, **87** und **89** (Schema 3.54) sowie **94**, **95** und **96** (Schema 3.55) sind makrocyclische Intermediate aus der Totalsynthese von (*ent*)-**5**, die noch keine Seitenkette tragen.

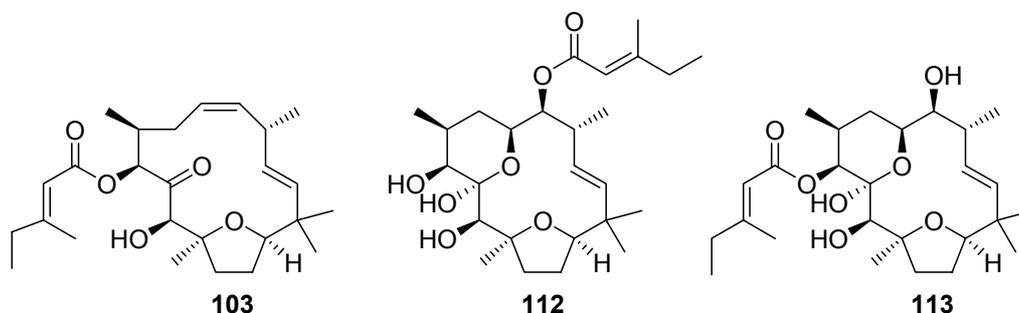


**Schema 3.54.** Strukturen der getesteten Syntheseintermediate **81**, **87** und **89**.



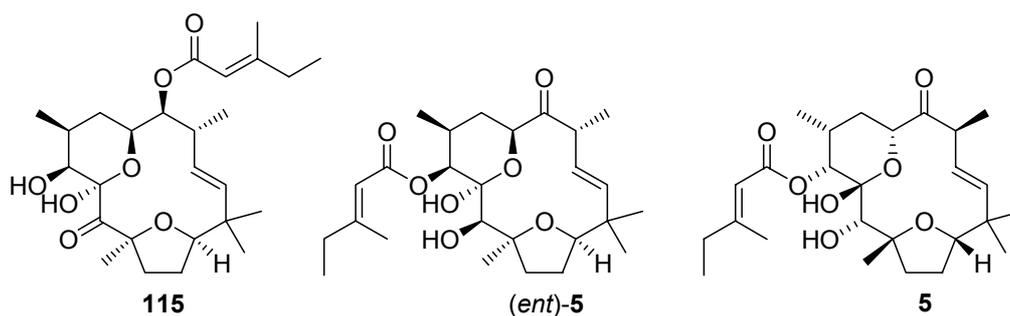
**Schema 3.55.** Strukturen der getesteten Syntheseintermediate **94**, **95** und **96**.

Bei den Verbindungen **103**, **112** und **113** handelt es sich um bereits veresterte Makrocyclen aus dieser Synthese (Schema 3.56).



**Schema 3.56.** Strukturen der getesteten Esterintermediate **103**, **112** und **113**.

Weiterhin ist die Verbindung **115** getestet worden, welche ein verestertes Oxidationsprodukt ist, und die beiden Tonantzitlolone **5** und (*ent*)-**5** (Schema 3.57).



**Schema 3.57.** Strukturen der getesteten oxidierten Esterintermediate **115**, (*ent*)-**5** und **5**.

Die Cytotoxizität aller 15 Verbindungen ist an L929-Mausfibroblasten getestet worden.<sup>105</sup> Hierzu werden die Proben in seriellen Verdünnungen mit den Zellen versetzt

<sup>105</sup> Erhältlich bei der DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH).

(33000 Zellen/mL; 180  $\mu$ L Kulturvolumen/well) und für fünf Tage bei 37 °C inkubiert, bis die Kontrollzellen der adhärent wachsenden Kulturen einen geschlossenen Rasen bilden. Das Wachstum der Zellen wird dann über den Standard-MTT-Assay bestimmt.<sup>106</sup> Hierzu wird nach der fünftägigen Inkubation der Farbstoff MTT zugeben und nach zwei Stunden die resultierende blaue Farbe (Formazan) gemessen, die durch Reduktion mitochondrialer Dehydrogenasen entsteht. Sie ist proportional zur metabolischen Aktivität im well, also proportional zur Zellzahl und Fitness der Zellen. Der IC<sub>50</sub>-Wert lässt sich anschließend aus den Hemmkurven ermitteln.

Nach der Untersuchung aller 15 Substanzen durch Dr. Sasse werden die in Tabelle 3.5 aufgeführten Werte erhalten.

<u>Verbindung</u>	<u>IC<sub>50</sub> [<math>\mu</math>g/mL]</u>
<b>11</b>	>40
<b>12</b>	<b><u>15</u></b>
<b>14</b>	>40
<b>81</b>	<b><u>37</u></b>
<b>87</b>	>40
<b>89</b>	<b><u>37</u></b>
<b>94</b>	>40
<b>94/95 (1.3:1)</b>	<b><u>20</u></b>
<b>96</b>	>40
<b>103</b>	<b><u>15</u></b>
<b>112</b>	<b><u>15</u></b>
<b>113</b>	<b><u>20</u></b>
<b>115</b>	<b><u>~40</u></b>
<b>(ent)-5</b>	<b><u>13</u></b>
<b>5</b>	>40

**Tabelle 3.5.** IC<sub>50</sub>-Werte von 14 getesteten Verbindungen sowie einer ca. 1/1-Mischung von **94** und **95**. Werte unter 40  $\mu$ g/mL sind fett und unterstrichen wiedergegeben, Werte über 40  $\mu$ g/mL sind kursiv gesetzt und können nicht mehr als cytotoxische Aktivität gewertet werden.

<sup>106</sup> T. Mosman, *J. Immunol. Methods* **1983**, 65, 55-63.

Vor der Interpretation der ermittelten  $IC_{50}$ -Werte muß bedacht werden, dass die im Rahmen der vorliegenden Dissertation synthetisierten Intermediate wie auch die Zielverbindung (*ent*)-**5** der enantiomeren Serie entstammen, also spiegelbildlich zum Naturstoff sind. Es bietet sich daher an, den Naturstoff **5** zuerst mit seinen Derivaten zu vergleichen, und anschließend mit seinem Enantiomer. Das Enantiomer (*ent*)-**5** kann dann in Relation zu den Syntheseintermediaten gesetzt werden. Es sollte bei der Diskussion der Ergebnisse bedacht werden, dass sich Unterschiede in der molekularen Struktur der getesteten Verbindungen im Vergleich zum Naturstoff bei der biologischen Wirkung nicht notwendigerweise additiv, sondern auch synergetisch auswirken können.

Tonantzitlon (**5**) muß mit einem  $IC_{50}$ -Wert  $> 40 \mu\text{g/mL}$  als inaktiv betrachtet werden, allerdings leidet das Molekül unter einer schlechten Wasserlöslichkeit. Das aus **5** hergestellte Hydroxylamin **12** ist sehr viel polarer und besitzt einen  $IC_{50}$ -Wert von  $15 \mu\text{g/mL}$ . Die Überführung des Naturstoffs in das C-4-Oxim führt also entweder zu einer Verbesserung der Aktivität, oder aber erhöht die Bioverfügbarkeit des Moleküls aufgrund der gestiegenen Wasserlöslichkeit.

Das C-4-Reduktionsprodukt **11** ist inaktiv, gleiches gilt für das an der Seitenkette dihydroxylierte Produkt **14**. Wird postuliert, dass beide Verbindungen wesentlich besser in Wasser löslich sind als **5**, so kann das Ausbleiben einer Aktivitätsverbesserung der Zerstörung eines wichtigen pharmakophoren Bestandteils zugeschrieben werden. Im Hinblick auf das Reduktionsprodukt **11** scheint diese Schlußfolgerung zu gewagt, da das Molekül trotz einer zusätzlichen Hydroxylgruppe immer noch sehr unpolar ist und eine fortwährend schlechte Bioverfügbarkeit nicht ausgeschlossen werden kann. In **14** hingegen scheint ein wichtiger pharmakophorer Bereich zerstört, denn eine geringe Wasserlöslichkeit sollte bei dieser Verbindung kein Problem mehr darstellen. Die Dihydroxylierung der Seitenkette wirkt sich folglich nachteilig auf die Aktivität aus, der Grund kann aber auch in dem fehlenden Strukturelement des Halbacetals gesehen werden, welches somit ebenfalls von Bedeutung sein könnte (siehe Kap. 1.4.1 – Derivatisierungsstudien, Schema 1.2, S.13).

Der Vergleich des natürlichen Tonantzitlons (**5**) mit (*ent*)-**5** weist das synthetische Material als die aktivere Verbindung aus. Dieses Ergebnis belegt eindeutig, dass die schlechte Wasserlöslichkeit nicht der alleinige Grund für den  $IC_{50}$ -Wert  $> 40 \mu\text{g/mL}$  für **5** ist, denn (*ent*)-**5** besitzt einen  $IC_{50}$ -Wert von  $13 \mu\text{g/mL}$ . Interessant wäre die Untersuchung des Hydroxylamins aus (*ent*)-**5**, was aufgrund der besseren Löslichkeit eine seriö-

sere Gegenüberstellung der Werte für das natürliche und das synthetische Material erlaubt. Diese Verbindung liegt derzeit jedoch noch nicht vor.

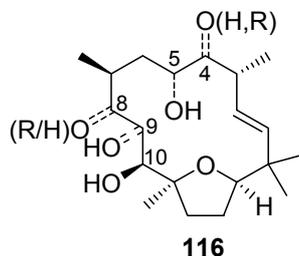
Der Vergleich von (*ent*)-**5** mit den Syntheseintermediaten der Schemata 3.53 bis 3.57 erlaubt weitere Rückschlüsse über die pharmakophor relevanten Strukturelemente. Da die Unterschiede in den Aktivitäten sehr gering sind ( $IC_{50}$  von 13-40  $\mu\text{g/mL}$ ), wird im Folgenden lediglich eine Unterscheidung zwischen den beiden Möglichkeiten aktiv und inaktiv gemacht.

Die Metatheseprodukte **81** und **89** sind aktiv, das Triol **87** und die beiden Dihydroxylierungsprodukte **94** und **96** sind inaktiv. Eine Funktionalisierung der C-4/C-5-Doppelbindung ist also nicht zwingend erforderlich. Über das Keton an Position 9 kann keine Aussage getroffen werden, da es sowohl in **81** (aktiv), wie auch in **94** (inaktiv) vorliegt. Desweiteren ist die Position des Ketons in Verbindung **89** ohne Aktivitätsverlust auf die Position 8 tautomerisiert.

Das Strukturelement des Halbacetals, wie es in **96** (inaktiv) vorliegt, scheint nicht essentiell zu sein, denn **81** und **89** (aktiv) besitzen es nicht. Weiterhin interessant ist der Vergleich zwischen **94** sowie **95** und **96**. **94** und **96** sind inaktiv, während das Gemisch **94/95** aktiv ist. Folglich muß **95** für die biologische Wirkung im Gemisch verantwortlich zeichnen. Der einzige Unterschied zwischen **95** und **96** ist aber, das **96** das Halbacetal von **95** ist, dessen Ausbildung durch die Anwesenheit von **94** unterbunden wird (siehe Kapitel 3.6). Das Strukturelement des Halbacetals scheint somit in diesem Fall sogar störend, wohingegen eine Ketonfunktionalität an Position 9 zu einer Aktivität führt. Denkbar ist auch ein synergetischer Effekt von **94** und **95**.

Der *cis*-konfigurierte Ester **103** und die beiden halbacetalischen Ester **112** und **113** sind aktiv und unterscheiden sich deutlich in ihrer C-4/C-5-Funktionalisierung, die somit wiederholt als weniger bedeutsam erscheint. Allen drei Verbindungen gemein ist das Vorhandensein der Seitenkette. Besonders aufschlussreich ist der Vergleich von **96** (inaktiv) mit **112** und **113** (beide aktiv), denn diese drei Verbindungen besitzen die gleiche Kernstruktur. Der einzige Unterschied von **112** und **113** zu **96** ist die eingeführte Seitenkette, die zu einer Aktivität führt, obwohl die Moleküle deutlich unpolarer werden. Es ist nicht von Bedeutung, ob die Seitenkette an der Position 4 (**112**) oder an der Position 8 (**113**) vorliegt, beide halbacetalischen Ester sind aktiv. Interessanterweise wird der Ester **112** nach der Oxidation zum Keton an der Position 10 (**115**) nahezu inaktiv, während der Ester **113** nach der Oxidation an Position 4 zum Keton (*ent*)-**5** seine Aktivität behält.

Zusammenfassend können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden, die das Schema 3.58 mithilfe eines unter Vorbehalt erstellten Pharmakophormodells in Form der Struktur **116** graphisch wiedergibt.



**Schema 3.58.** Vorschlag für ein Pharmakophormodell (**116**) unter Verwendung der hier vorgestellten biologischen Erkenntnisse. Die gestrichelten Linien deuten an, dass der Oxidationszustand variabel ist, die Position der Seitenkette R ( $\equiv$  E) ist ebenfalls variabel gehalten.

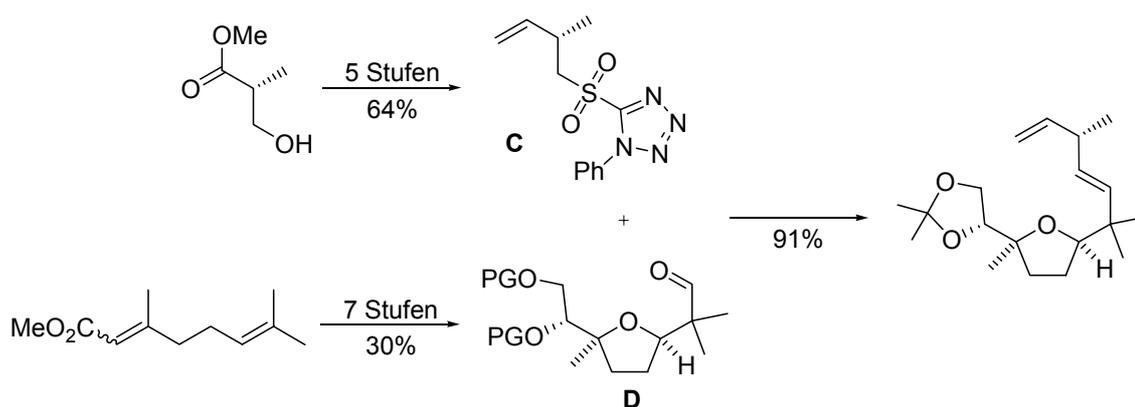
Die Positionen 4 und 5 scheinen für die biologische Aktivität weniger wichtig zu sein, wohingegen den Positionen 8, 9 und 10, also der Westhälfte, eine stärkere Bedeutung zukommt. Der Oxidationszustand an den Positionen 4, 5, 8 und 9 kann möglicherweise variabel gestaltet sein, das Strukturelement des Halbacetals scheint nicht unbedingt erforderlich. Die Seitenkette (in Schema 3.58 als R angedeutet) hat einen deutlich positiven Effekt auf die Aktivität, wenngleich sie nicht essentiell ist. Ihre Anwesenheit ist an zumindest zwei unterschiedlichen Positionen (4 und 8) möglich.

In der Zukunft sind weitere Untersuchungen nötig, um verlässlichere Rückschlüsse über eine Struktur-Aktivitäts-Beziehung zuzulassen. Unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Ergebnisse sollten diese Untersuchungen zuerst auf eine Funktionalisierung der Westhälfte und die Einführung unterschiedlicher Seitenketten abzielen.

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist die Totalsynthese des cyclischen Diterpens *ent*-Tonantzilolon (*ent*-**5**) erfolgreich abgeschlossen und somit die absolute Struktur des Naturstoffs aufgeklärt worden. Die Synthese benötigt insgesamt 36 Synthesestufen und weist eine längste lineare Sequenz von 23 Stufen auf, nach der das Zielmolekül in einer Ausbeute von 3.2% erhalten wird. Retrosynthetisch wird **5** in vier Fragmente zerlegt, von denen zwei literaturbekannt sind.<sup>40-44,46</sup>

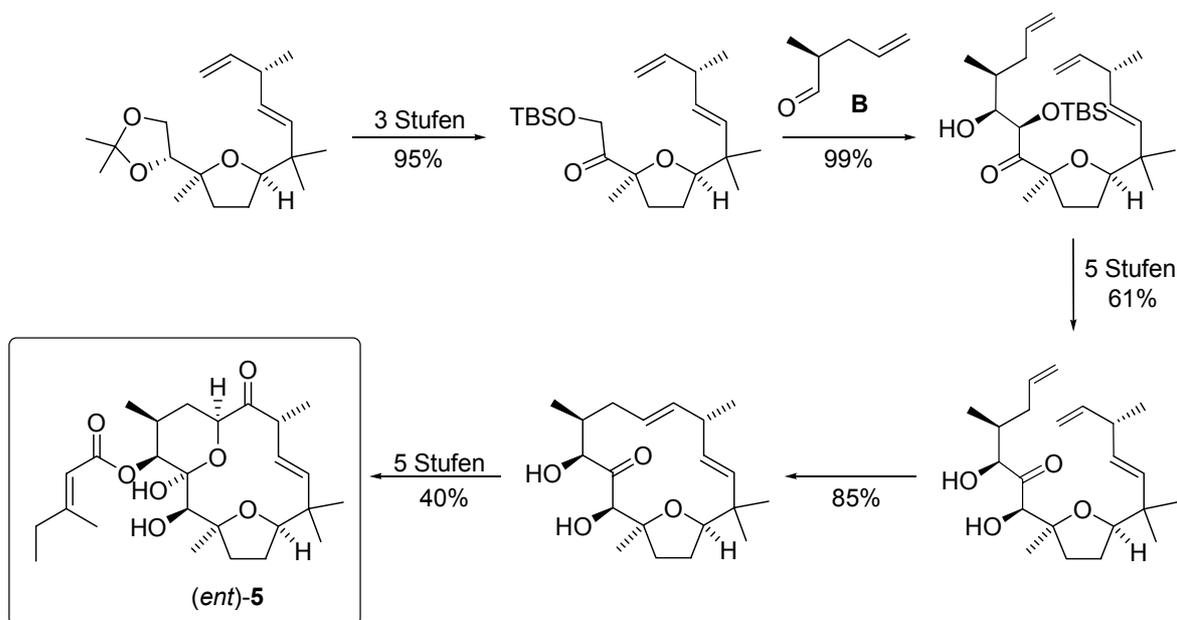
Die Synthese des Südfragments startet mit kommerziell erhältlichem Methylgeranat und verwendet eine Kiyooka-Aldolreaktion sowie eine Sharpless-Epoxidierung zum enantioselektiven Aufbau des Tetrahydrofuranrings. Eine anschließende Julia-Kocienski-Olefinierung unter ungewöhnlichen Bedingungen baut (*E*)-selektiv die C-1/C-2-Doppelbindung in der Osthälfte auf und verknüpft das Südfragment mit dem Sulfon, welches ausgehend von  $\beta$ -Hydroxyisobuttersäuremethylester zugänglich ist (Schema 4.1).



**Schema 4.1.** Synthese des Sulfons **C** und des Südfragments **D**, und deren Verknüpfung über eine Julia-Kocienski-Olefinierung.

Eine hochdiastereoselektive Aldolreaktion unter doppelter Stereokontrolle verknüpft das Molekül mit dem Aldehyd in der Westhälfte und baut das Stereozentrum an C-8 auf (Schema 4.2, nächste Seite). Die Substratselektivität wird weiterhin genutzt, um die Westhälfte effizient zu funktionalisieren. Anschließend wird der Makrocyclus durch eine Ringschlussmetathese an C-4 und C-5 geschlossen, wobei der Ausgang der Metathese durch das Schutzgruppenmuster in der Westhälfte gesteuert werden kann. Die Funktionalisierung der C-4/C-5-Doppelbindung kann ebenfalls durch geeignete Schutzgruppenoperationen in der Westhälfte beeinflusst werden und wird mit einer asymmetrischen Dihydroxylierung erreicht. Zur Ausbildung des Halbacetals an C-9

muß eine vollständige Entschützung durchgeführt werden, so dass der makrocyclische Kern von Tonantzitlolon mit allen im Naturstoff enthaltenen Stereozentren erhalten wird. Eine Veresterung dieser Kernstruktur mit abschließender Oxidation führt dann zum Zielmolekül, welches als *ent*-Tonantzitlolon (*ent*-5) ausgewiesen werden kann (Schem 4.2).



**Schema 4.2.** Abschluß der Totalsynthese, ausgehend vom Julia-Kocienski-Produkt.

Mit (*ent*)-Tonantzitlolon und neun Intermediaten, die im Verlauf der Synthese erhalten worden sind, sowie mit dem Naturstoff und drei weiteren Derivaten sind biologische Tests durchgeführt worden, um Struktur-Aktivitäts-Beziehungen feststellen zu können. Hierbei zeigt sich, dass die Seitenkette und die hochfunktionalisierte Westhälfte von entscheidender Bedeutung für die biologische Aktivität sind.

Zukünftige Arbeiten sollten daher auf die Synthese von Strukturanaloga abzielen, die sich in dem Oxidationszustand und der absoluten Stereochemie der Westhälfte unterscheiden. Weiterhin wäre die Einführung unterschiedlicher Seitenketten interessant. Von herausragender Bedeutung ist auch die Erforschung des Targets, an dem die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen ihre Wirkung entfalten. Erste Untersuchungen deuten darauf hin, dass eine Wechselwirkung mit einem sehr selten angesteuerten Motorprotein stattfindet, dessen Bedeutung für die Zellteilung noch nicht vollständig verstanden ist. Die vorliegenden Verbindungen könnten als molekulare Werkzeuge dienen, um die Funktion dieses Proteins durch dessen gezielte Beeinflussung besser zu verstehen.

## 5. Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Bemerkungen

#### Reaktionen

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in im Ölpumpenvakuum evakuierten Glasgeräten in einer sauerstofffreien, trockenen Argonatmosphäre durchgeführt. Wenn erforderlich, wurden die Geräte im Vakuum ausgeheizt. Bei allen Versuchen wurde mit einem Magnetrührer gerührt.

#### Lösungsmittel und Reagenzien

Lösungsmittel für den Einsatz in feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden nach Standardverfahren getrocknet<sup>107</sup> und unter Stickstoffatmosphäre aufbewahrt bzw. frisch destilliert eingesetzt.

*Diethylether* (Et<sub>2</sub>O), *Tetrahydrofuran* (THF): Trocknen durch Refluxieren über Natriumdraht, als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator diente Benzophenon.

*Dichlormethan* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): Trocknen durch Refluxieren über Calciumhydrid.

Alle weiteren absoluten Lösungsmittel wurden gekauft und wie geliefert ohne weitere Reinigung eingesetzt.

#### Flash- und Dünnschichtchromatographie

Qualitative Dünnschichtchromatogramme erfolgten auf Silica-beschichteten Aluminiumfolien 60 F<sub>254</sub> der Firma Merck. Der Nachweis der Substanzen geschah durch Fluoreszenzdetektion unter UV-Licht der Wellenlänge  $\lambda = 254$  nm, mittels Entwicklung durch Eintauchen in eine Lösung aus 6 g Anisaldehyd, 2.5 g konz. Schwefelsäure und 250 mL Ethanol mit anschließender Wärmebehandlung oder mittels Entwicklung durch Eintauchen in eine Lösung aus 3 g Kaliumpermanganat, 20 g Kaliumcarbonat, 5 mL 5%ige wässrige NaOH und 300 mL Wasser mit anschließender Wärmebehandlung.<sup>108</sup>

---

<sup>107</sup> D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> ed., Pergamon Press Oxford 1988.

<sup>108</sup> J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Praxis der Organischen Chemie*, Hrsg. der dt. Übersetzung G. Dyker, 2. Aufl., VCH-Verlag, Weinheim 1996, S. 144.

Zur Flashchromatographie wurde Kieselgel der Korngröße 40-63  $\mu\text{m}$  der Firma J. T. Baker verwendet. Die eingesetzten Lösungsmittel wurden zuvor einfach destilliert, das verwendete Eluensverhältnis ist bei den einzelnen Versuchsbeschreibungen angegeben.

### **Kernresonanzspektroskopie**

Die Kernresonanzspektren wurden an den Geräten AM-500, AVS-400 sowie DPX-200 der Firma Bruker erstellt. Falls nicht explizit angegeben, wurden die Messungen bei Raumtemperatur durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen sind in  $\delta$ -Werten (ppm) angegeben, der Bezug ist bei den jeweiligen Messungen vermerkt. Für die Signalmultiplizität im  $^1\text{H}$ -NMR werden folgende Abkürzungen verwendet: s: Singulett, d: Dublett, t: Triplet, q: Quartett, quint: Quintett, hex: Hexett, sept: Septett, m: Multiplett, br: verbreitert, ps: pseudo. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR gelten folgende Abkürzungen: p: primärer Kohlenstoff ( $\text{CH}_3$ ), s: sekundärer K. ( $\text{CH}_2$ ), t: tertiärer K. ( $\text{CH}$ ), q: quartärer K. ( $\text{C}$ ). Die Anzahl der an den jeweiligen Kernen  $\alpha$ -ständigen Wasserstoffatome wurde nach der DEPT 90/DEPT 135- oder der HSQC/HMBC-Methode bestimmt. Wenn nötig, wurden für eine vollständige Interpretation  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Korrelationspektren, TOCSY-, ROESY- oder NOE-Experimente durchgeführt.

### **Schmelzpunkte**

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

### **Gaschromatographie**

Zur analytischen Gaschromatographie wurde ein Gerät vom Typ HP 6890-II der Firma Hewlett Packard, bestückt mit einer SE-24-Kapillarsäule (25 m, Firma Macherey-Nagel) und Flammenionisator, verwendet; als Trägergas diente Stickstoff.

### **Infrarotspektroskopie**

IR-Spektren wurden mit einem FT-IR-Gerät Vector 22 der Firma Bruker gemessen, die Aufnahme der Spektren erfolgte über eine ATR-Einheit. Die Lage der Schwingungsbanden wird in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben, die Intensitäten werden mit folgenden Abkürzungen bezeichnet: w: schwach, m: mittel, s: stark, br: verbreitert.

### **Massenspektrometrie**

Massenspektrometrische Analysen wurden entweder mit einem Finnigan MAT 312 bei einem Ionisierungspotential von 70 eV oder mit einem Micromass LCT mit Lock-Spray-Einheit (Injektion im Loop-Modus in eine HPLC-Anlage der Firma Waters, Alliance 2695) durchgeführt.

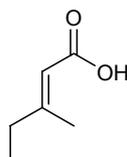
### **Drehwerte**

Spezifische optische Rotationen  $[\alpha]$  wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 in einer 10 cm-Küvette bei  $\lambda = 589$  nm (Na-D-Linie) gemessen, wenn nicht anders angegeben. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in  $10^{-1}\text{°cm}^2\text{g}^{-1}$ , wobei die Konzentration  $c$  definitionsgemäß in 10 mg/mL Lösung angegeben ist.

## 5.2 Beschreibung der Versuche

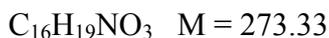
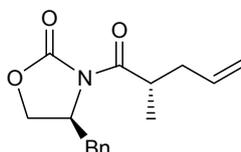
### 5.2.1 Darstellung der literaturbekannten Verbindungen

#### (*E*)-3-Methyl-2-pentensäure **E**



Die Seitenkette **E** ist nach literaturbekannten Verfahren in einer zweistufigen Sequenz synthetisiert worden (siehe Schema 3.1).<sup>40,41</sup>

#### 4-(*R*)-Benzyl-3-(2-(*S*)-methyl-pent-4-enoyl)-oxazolidin-2-on **27**



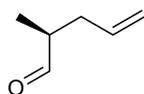
Die Verbindung **27** ist literaturbekannt (siehe Schema 3.2).<sup>42-44</sup> Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist durch eine veränderte Vorschrift eine deutliche Ausbeuteverbesserung erzielt worden, weshalb die Darstellung im Folgenden beschrieben wird.

In einem ausgeheizten 1L-Schlenk Kolben mit Tropftrichter werden 17.5 g LiHMDS (105 mmol, 1.1 Äq.) in 250 mL absolutem THF bei RT vorgelegt, die entstandene Lösung auf -78°C gekühlt, und sodann das Auxiliar **26** (22.2 g, 95.2 mmol) in 70 mL abs. THF über einen Zeitraum von 10 Minuten zugetropft. Nach weiteren 30 Minuten werden 34 mL Allyliodid (62.6 g, 372 mmol, 3.9 Äq.) über einen Zeitraum von 10 Minuten zugetropft (Endkonzentration Auxiliar  $\approx$  0.3 M). Der Ansatz wird im Kühlbad innerhalb 2h bis auf 0°C erwärmt und sodann mit 50 mL gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung

hydrolysiert. Das THF wird am Rotationsverdampfer weitestgehend abrotiert und das verbleibende Gemenge einmal mit 100 mL sowie zweimal mit 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE = 2.5/1) liefert 25.1 g des gewünschten Produkts als farbloses Öl (91.8 mmol, 96%).

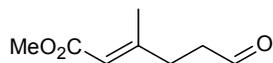
**GC:**  $R_t = 12.208$  Min. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta = 1.18$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H; CHCH<sub>3</sub>), 2.18-2.28 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>CHH), 2.48-2.56 (m, 1 H, CHCH<sub>3</sub>CHH), 2.69 (dd,  $J = 13.3, 9.8$  Hz, 1 H; PhCHH), 3.28 (dd,  $J = 13.3, 3.3$  Hz, 1 H; PhCHH), 3.86 (ps hex,  $J = 6.8$  Hz, 1 H; CHCH<sub>3</sub>), 4.12-4.22 (m, 2 H; NCHCH<sub>2</sub>O), 4.64-4.72 (m, 1 H; NCH(CH<sub>2</sub>Ph)CH<sub>2</sub>O), 5.03-5.14 (m, 2 H; CH=CH<sub>2</sub>), 5.82 (dddd,  $J = 17.1, 10.1, 7.1, 7.0$  Hz, 1 H; CH=CH<sub>2</sub>), 7.18-7.36 (m, 5 H; H<sub>Aryl</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm):  $\delta = 16.38$  (p, CH<sub>3</sub>), 37.10 (t, CHCH<sub>3</sub>), 37.93 u. 38.05 (2 x s, CH<sub>2</sub>Ph u. CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 55.34 (t, NCH), 65.96 (s, CH<sub>2</sub>O), 117.16 (s, CH=CH<sub>2</sub>), 127.26, 128.88 u. 129.36 (3 x t, C<sub>Aryl</sub>), 135.22 (t, CH=CH<sub>2</sub>), 135.33 (q, C<sub>Aryl</sub>), 153.06 (q, OC=O), 176.45 (q, NC=O). **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3065$  (w), 3029 (w), 2978 (w), 2935 (w), 1778 (s), 1698 (m), 1641 (w), 1605 (w), 1497 (w), 1455 (w), 1385 (m), 1350 (w), 1289 (w), 1242 (w), 1210 (m), 1099 (w), 1051 (w), 1017 (w), 975 (w), 920 (w), 763 (m), 749 (w), 703 (m) cm<sup>-1</sup>. **MS (EI):**  $m/z$  (%) = 273 (M<sup>+</sup>, 83), 182 (27), 178 (24), 117 (35), 97 (100), 91 (45), 86 (27), 69 (88). **HRMS (EI):** berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: 273.1365, gefunden: 273.1364.  $[\alpha]_D^{20} = -27.1^\circ$  ( $c = 1$  in CHCl<sub>3</sub>).

### 2-(S)-Methyl-pent-4-enal B



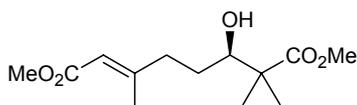
C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O M = 98.14

Der Aldehyd **B** ist in zwei Stufen, ausgehend vom allylierten Auxiliar **27**, nach literaturbekanntem Verfahren synthetisiert worden (siehe Schema 3.2).<sup>44c-46</sup>

**(E)-3-Methyl-6-oxohex-2-enoensäuremethylester 35**

Der Aldehyd **35** ist nach literaturbekannten Verfahren in einer dreistufigen Oxidationssequenz hergestellt worden (siehe Schema 3.4).<sup>54</sup>

Die folgenden fünf Verbindungen (**37**, **38a**, **38**, **39** und **40**) wurden erstmals von Rüdiger Wittenberg synthetisiert, an einigen Stellen sind Ausbeuteverbesserungen durch Monika Quitschalle erzielt sowie die analytischen Daten vervollständigt worden.

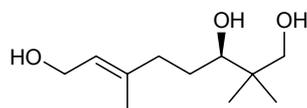
**(E)-6-(R)-Hydroxy-3,7,7-trimethyl-oct-2-ensäuredimethylester 37**

(Original-Wittenberg-Vorschrift) In einem ausgeheizten 500 mL-Dreihalskolben mit Tropftrichter werden 7.85 g *N*-Tosyliertes *L*-Valin (28.9 mmol, 1.0 Äq.) in 290 mL absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt und anschließend tropfenweise mit 28.9 mL einer 1 M Lösung von  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (28.9 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Nach 20 Minuten wird die Lösung  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt, bevor 4.52 g Aldehyd **35** (28.9 mmol) in 30 mL trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugegeben werden, gefolgt von 7.56 g des Ketenacetals **36** (43.4 mmol, 1.5 Äq.) in 30 mL trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz bis auf  $-30^\circ\text{C}$  erwärmt und *vorsichtig* mit 50 mL Phosphatpuffer-Lösung (pH = 7) hydrolysiert. Es wird bis auf RT erwärmt und die wässrige Phase dreimal mit 50 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mit 100 mL Hexan versetzt und die Lösung von der ausgefallenen tosylierten Aminosäure abgetrennt. Das Filtrat wird nach Einengung in 50 mL MeOH aufgenommen, mit einer katalytischen Menge Acetylchlorid versetzt (Silylether-

spaltung) und nach 15 Minuten wieder eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE = 4/1) liefert das gewünschte Aldolprodukt, 5.45 g (21.1 mmol, 73%), als farbloses Öl.

$R_f = 0.17$  (PE/EE = 4/1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 5.67$  (dt,  $J = 3.6, 1.2$  Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 3.54 (ddd,  $J = 10.8, 6.9, 2.0$  Hz, 1 H), 2.69 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 2.43 (dddd,  $J = 14.6, 9.7, 4.8, 1.2$  Hz, 1 H), 2.17 (dddd,  $J = 14.6, 9.6, 6.7, 1.0$  Hz, 1 H), 2.13 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3 H), 1.58 (dddd,  $J = 13.7, 10.8, 9.7, 6.7$ , Hz, 1 H), 1.42 (dddd,  $J = 13.7, 9.6, 4.8, 2.0$  Hz, 1 H), 1.16 (s, 3 H), 1.15 (s, 3 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 178.0, 167.1, 159.9, 115.4, 75.8, 51.9, 50.7, 47.0, 37.7, 29.3, 22.2, 20.4, 18.8$ . **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3507, 2979, 2951, 1715, 1648, 1435, 1272, 1223, 1146, 1076, 1023, 860$   $\text{cm}^{-1}$ . **MS (EI):**  $m/z$  (%) = 258 ( $\text{M}^+$ , 28), 243 (25), 226 (33), 211 (38), 195 (55), 176 (46), 157 (59), 144 (65), 125 (100), 102 (100), 97 (81), 87 (67), 70 (98). **HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_5$ : 258.1467, gefunden: 258.1466.  $[\alpha]_D^{20} = +20.3^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**(E)-3-(R)-2,6,6-Trimethyl-oct-6-en-1,3,8-triol 38a**



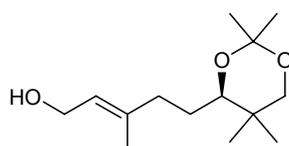
(Verbindung 38a ist ohne Struktur in Allgemeinen Teil, siehe Schema 3.4)

In einem 500 mL-Rundkolben mit Tropftrichter werden 4 g  $\text{LiAlH}_4$  (105 mmol, 5.0 Äq.) in 210 mL absolutem  $\text{Et}_2\text{O}$  vorgelegt und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wird der Diester **37** (5.45 g, 21.1 mmol) in 20 mL trockenem  $\text{Et}_2\text{O}$  zugetropft, das Gemenge bis auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Dann werden *vorsichtig* 4 mL  $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben, gefolgt von 4 mL 4 N NaOH-Lösung sowie nochmals 8 mL  $\text{H}_2\text{O}$ . Nach 1h wird  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  zugesetzt, die Lösung filtriert, mit EE gewaschen und die vereinigten organischen Phasen eingengt. Nach Trockung im Ölpumpenvakuum verbleiben 4.27 g des Triols (21.1 mmol, >99%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.17$  (EE).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 5.43$ -5.46 (m, 1 H), 4.16-4.12 (m, 2 H), 3.57 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 3.44 (dd,  $J = 10.6, 1.7$  Hz, 1 H), 3.39 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 2.27 (ddd,  $J = 14.0, 8.6, 5.3$  Hz, 1 H), 2.11-2.07 (m, 1 H), 1.67 (bs, 3 H),

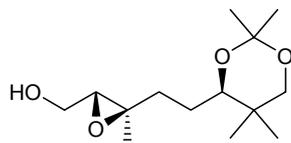
1.66-1.61 (m, 1 H), 1.46 (dddd,  $J = 13.8, 10.6, 8.6, 5.3$ , Hz, 1 H), 0.89 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 139.3, 123.9, 77.9, 71.9, 59.1, 38.5, 36.4, 29.2, 22.5, 18.8, 16.1$ . **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3317, 2954, 2873, 1739, 1442, 1381, 1230, 1034, 1000, 932$   $\text{cm}^{-1}$ . **MS (EI):**  $m/z$  (%) = 202 ( $\text{M}^+$ , 1), 184 (10), 169 (17), 151 (19), 131 (36), 129 (27), 116 (66), 95 (49), 84 (100), 69 (78). **HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3$ : 202.1569, gefunden: 202.1554.  $[\alpha]_D^{20} = +23.6^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ )

**(*E,R*)-Allylalkohol 38**



6.57 g des Triols **38a** (32.5 mmol) werden in 70 mL trockenem DMF vorgelegt und bei RT mit 20 mL 2,2-DMP versetzt, gefolgt von einer katalytischen Menge *p*-TsOH (62 mg, 0.326 mmol, 1 Mol-%). Nach 30 Minuten wird die Reaktion durch Zugabe von 20 mL  $\text{H}_2\text{O}$  gestoppt und der Ansatz solange gerührt, bis das intermediär teilweise gebildete gemischte Acetal vollständig gespalten ist (DC-Kontrolle). Dann wird festes  $\text{K}_2\text{CO}_3$  zugesetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase fünfmal mit 25 mL MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE = 3/1) liefert den gewünschten Allylalkohol, 7.46 g (30.8 mmol, 95%), als farbloses Öl.

$R_f = 0.41$  (PE/EE = 2/1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , TMS = 0 ppm):  $\delta = 5.36$  (app dt,  $J = 6.8, 1.3$  Hz, 1 H), 4.08 (app d,  $J = 6.8, 2$  H), 3.64 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1 H), 3.54 (dd,  $J = 10.3, 1.7$  Hz, 1 H), 3.23 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1 H), 2.19-2.15 (m, 1 H), 2.01-1.97 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.58 (dddd,  $J = 13.7, 9.1, 7.5, 1.7$  Hz, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.38-1.34 (m, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.73 (s, 3 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD} = 49.0$  ppm):  $\delta = 139.2, 125.4, 100.0, 77.5, 73.0, 59.4, 36.9, 33.7, 30.0, 28.2, 21.9, 19.4, 18.5, 16.1$ . **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3420, 2990, 2951, 2856, 1463, 1391, 1378, 1360, 1263, 1228, 1198, 1171, 1157, 1102, 1072, 1050, 1004, 937, 921, 904, 848$   $\text{cm}^{-1}$ . **(HR)MS:** konnte nicht erhalten werden.  $[\alpha]_D^{20} = +25.1^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

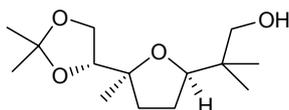
**Epoxid 39**

In einem 250 mL-Dreihalskolben mit Tropftrichter werden 816 mg gemörsertes 4Å-Molekularsieb und 40 mL trockenes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt. Nach Kühlung auf  $-15$  bis  $-20^\circ\text{C}$  werden  $\text{Ti}(i\text{PrO})_4$  (296  $\mu\text{L}$ , 1 mmol, 10 Mol-%), (-)-Diethyl-*D*-tartrat (205  $\mu\text{L}$ , 1.2 mmol, 12 Mol-%) in 7 mL absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sowie *t*BuOOH (3.64 mL, 5.5 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Nach 30 Minuten wird der Ansatz auf  $-25^\circ\text{C}$  gekühlt, bevor 2.42 g Allylkohol **38** (10 mmol) in 50 mL trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugetropft werden. Die Reaktion wird für 16h bei  $-25^\circ\text{C}$  gerührt und anschliessend direkt über Kieselgur abfiltriert. Das Filtrat wird mit 20 mL  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt, auf RT erwärmt, mit 30 mL einer an NaCl gesättigten 30%-igen NaOH-Lösung versetzt und 1h kräftig gerührt. Die wässrige Phase wird dann fünfmal mit 20 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE = 3/1) liefert die Titelverbindung sowie eine kleine Menge des Startmaterials. Die Reaktion wird anschließend mit 2.42 g und ein drittes Mal mit 2.2 g Allylkohol unter den gleichen Bedingungen wiederholt ( $\Sigma$  (Edukt) = 7.04 g, 29 mmol). Eine vierte Epoxidierung ist daraufhin mit dem vereinigten reisolierten Startmaterial aus den drei vorhergehenden Ansätzen durchgeführt worden ( $\Sigma$  = 1.22 g), so dass insgesamt 5.97 g (23.1 mmol, 80%) Epoxid als farbloses Öl verbleiben.

$R_f = 0.27$  (PE/EE = 2/1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , TMS = 0 ppm):  $\delta = 3.70$  (dd,  $J = 12.2, 5.0$  Hz, 1 H), 3.65 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1 H), 3.61 (dd,  $J = 12.2, 6.3$  Hz, 1 H), 3.56 (dd,  $J = 9.9, 1.8$  Hz, 1 H), 3.23 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1 H), 2.91 (dd,  $J = 6.3, 5.0$  Hz, 1 H), 1.89-1.80 (m, 1 H), 1.59-1.50 (m, 1 H), 1.42 (bs, 3 H), 1.41-1.35 (m, 2 H), 1.33 (bs, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 0.75 (s, 3 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  = 49.0 ppm):  $\delta = 100.0, 78.0, 72.9, 64.2, 61.8, 61.7, 35.9, 33.8, 30.0, 25.7, 21.9, 19.4, 18.4, 17.0$ . **IR (ATR)**:  $\tilde{\nu} = 3427, 2990, 2958, 2862, 1462, 1392, 1378, 1360, 1262, 1198,$

1157, 1105, 1078, 1041, 1009, 920, 899, 855  $\text{cm}^{-1}$ . **(HR)MS**: konnte nicht erhalten werden.  $[\alpha]_D^{20} = +22.9^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

### Südfragment 40



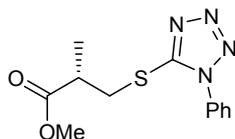
2.72 g des Epoxids **39** (10.5 mmol) in 100 mL absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden mit einer Lösung von 704  $\mu\text{L}$  Ethylenglykol (12.6 mmol, 1.2 Äq.) in 55 mL trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF} = 10/1$  versetzt, gefolgt von 181 mg *p*-TsOH (1.05 mmol, 0.1 Äq.). Nach 30 Minuten (vollständige Umsetzung des Eduktes; DC-Kontrolle) werden 17 mL 2,2-DMP zugegeben und der Ansatz für 16h gerührt. Sodann wird die Reaktion durch Zugabe von 30 mL einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gestoppt, die wässrige Phase mit MTBE extrahiert (5 x 20 mL), die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE = 2/1) liefert das Südfragment, 2.19 g (8.48 mmol, 81%), als farbloses Öl.

$R_f = 0.34$  (PE/EE = 2/1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0 ppm):  $\delta = 4.02\text{-}3.98$  (m, 2 H), 3.83 (dd,  $J = 9.4, 6.1$  Hz, 1 H), 3.76 (dd,  $J = 6.8, 4.6$  Hz, 1 H), 3.47 (dd,  $J = 11.3, 6.9$  Hz, 1 H), 3.40 (dd,  $J = 11.3, 5.1$  Hz, 1 H), 3.16 (dd,  $J = 6.8, 5.3$  Hz, 1 H), 2.00 (ddd,  $J = 12.3, 8.5, 3.7$  Hz, 1 H), 1.84-1.76 (m, 2 H), 1.63 (dt,  $J = 12.3, 8.7$  Hz, 1 H), 1.43 (bs, 3 H), 1.33 (bs, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 109.4, 86.5, 83.3, 80.1, 71.7, 65.7, 37.3, 33.8, 27.1, 26.2, 24.8, 22.9, 22.1$ . **IR (ATR)**:  $\tilde{\nu} = 3458, 2965, 2873, 1457, 1370, 1261, 1211, 1156, 1058, 900, 854$   $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}^+$ : 281.1729, gefunden: 281.1738.  $[\alpha]_D^{20} = -4.5^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ )

## 5.2.2 Darstellung der neuen Verbindungen

Die Nummerierung der Kohlenstoffatome ab Baustein **54** (Kupplungsprodukt aus der Julia-Kocienski-Olefinierung, siehe Schema 3.8, Seite 26) orientiert sich am Zielmolekül Tonantzitlolon (**5**).

### 2-(*S*)-Methyl-3-(1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfanyl)-propionsäuremethylester **31**

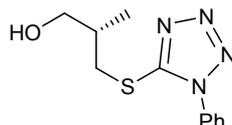


1 g (*R*)-(-)- $\beta$ -Hydroxyisobuttersäuremethylester (**29**) (8.47 mmol) und 3.33 g  $\text{PPh}_3$  (12.7 mmol, 1.5 Äq.) werden in 20 mL absolutem THF gelöst, auf 0°C gekühlt und sodann mit einer Lösung aus 2.57 g DIAD (12.7 mmol, 1.5 Äq.) und 2.26 g 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (12.7 mmol, 1.5 Äq.) in 20 mL absolutem THF versetzt. Die Lösung wird innerhalb 2 h auf RT erwärmt und für weitere 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 40 mL  $\text{H}_2\text{O}$  sowie 100 mL MTBE hinzugefügt, die wäßrige Phase abgetrennt, zweimal mit 50 mL MTBE ausgeschüttelt, die organischen Phasen vereinigt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE = 2.5/1) liefert 2.31 g des gewünschten Produkts als farbloses Öl (8.29 mmol, 98%).

$R_f = 0.33$  (PE/EE = 2.5/1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0 ppm):  $\delta = 1.35$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H;  $\text{CHCH}_3$ ), 3.06-3.16 (m, 1 H;  $\text{CH}_3\text{CHCH}_2$ ), 3.58 (dm,  $J = 6.9$  Hz, 2 H;  $\text{SCH}_2\text{CH}$ ), 3.70 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 7.53-7.59 (m, 5 H;  $\text{H}_{\text{Aryl}}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 16.81$  (p,  $\text{CHCH}_3$ ), 35.48 (s,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 39.42 (t,  $\text{CHCH}_3$ ), 51.92 (p,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 123.64 (t,  $\text{C}_{\text{Aryl}}$ ), 129.65 (t,  $\text{C}_{\text{Aryl}}$ ), 130.01 (t,  $\text{C}_{\text{Aryl}}$ ), 133.37 (q,  $\text{NCC}_3\text{H}_5$ ), 153.96 (q,  $\text{SCN}_4$ ), 174.67 (q,  $\text{C=O}$ ). **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3068$  (w), 2979 (w), 2953 (w), 2879 (w), 2854 (w), 1732 (s), 1597 (w), 1500 (m), 1460 (m), 1434 (w), 1411 (m), 1387 (m), 1357 (w), 1302 (w), 1279 (w), 1239 (m), 1220 (m), 1171 (m), 1114 (w), 1090 (w), 1075 (w), 1042 (w), 1015 (w), 981 (w), 916 (w), 860 (w), 825 (w), 762 (m), 694 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 278 ( $M^+$ , 14), 204 (29), 162 (39), 145 (50), 133 (39), 120 (32), 118 (71), 101 (17), 85 (14), 77 (20), 76 (100), 73 (19). **HRMS (EI):** berechnet für  $C_{12}H_{14}N_4SO_2$ : 278.0838, gefunden: 278.0836.  $[\alpha]_D^{20} = -89.5^\circ$  ( $c = 1$  in  $CHCl_3$ ).

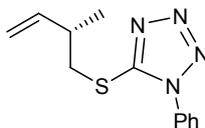
### 2-(S)-Methyl-3-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-ylsulfanyl)-propan-1-ol **32**



$C_{11}H_{14}N_4OS$   $M = 250.32$

11.8 g des Esters **31** (42.4 mmol) werden in 150 mL absolutem THF gelöst, auf  $0^\circ C$  gekühlt, und sodann während 1h mit 93 mL einer  $LiEt_3BH$ -Lösung (1 M in THF, 93 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Nach einer weiteren Stunde wird der Ansatz durch Zugabe von 70 mL gesättigter  $NH_4Cl$ -Lösung hydrolysiert und das THF abdestilliert. Die verbleibende Mischung wird mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert (3x 50 mL), die vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$  getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE = 2.5/1) liefert 9.91 g des gewünschten Produkts als farbloses Öl (39.6 mmol, 93%).

$R_f = 0.09$  (PE/EE = 2.5/1).  **$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , TMS = 0 ppm):  $\delta = 1.06$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H;  $CHCH_3$ ), 2.15-2.27 (m, 1 H;  $CH_3CHCH_2$ ), 3.44-3.55 (m, 3 H;  $SCH_2CH$ , OH), 3.67 (dd,  $J = 11.5, 4.3$  Hz, 2 H;  $CHCH_2OH$ ), 7.52-7.62 (m, 5 H;  $H_{Aryl}$ ).  **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 15.91$  (p,  $CHCH_3$ ), 36.25 (t,  $CHCH_3$ ), 36.81 (s,  $CH_2S$ ), 64.58 (s,  $CH_2O$ ), 123.89 (t,  $C_{Aryl}$ ), 129.79 (t,  $C_{Aryl}$ ), 130.24 (t,  $C_{Aryl}$ ), 133.53 (q,  $NCC_5H_5$ ), 155.42 (q,  $SCN_4$ ). **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3391$  (m), 3066 (w), 2960 (m), 2930 (m), 2874 (m), 2337 (w), 1596 (m), 1498 (s), 1460 (m), 1409 (m), 1385 (s), 1317 (w), 1278 (w), 1240 (m), 1176 (w), 1089 (m), 1073 (m), 1038 (s), 1014 (m), 984 (m), 941 (w), 915 (w), 841 (w), 814 (w), 759 (s), 713 (w), 685 (s), 552 (m), 516 (w)  $cm^{-1}$ . **MS (EI):**  $m/z$  (%) = 250 ( $M^+$ , 6), 220 (66), 208 (22), 203 (17), 179 (42), 178 (91), 163 (27), 150 (36), 135 (45), 119 (47), 118 (100), 117 (68), 104 (83), 91 (54), 77 (75), 65 (30). **HRMS (EI):** berechnet für  $C_{11}H_{14}N_4OS$ : 250.0888, gefunden: 250.0894.  $[\alpha]_D^{20} = -10.4^\circ$  ( $c = 1$  in  $CHCl_3$ ).

**5-(2-(*S*)-methyl-but-3-enylsulfanyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazol 33**

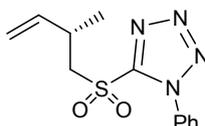
2.28 g (9.1 mmol) des Alkohols **32** werden in 80 mL absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst, mit 2.30 g (27.3 mmol, 3 Äq.)  $\text{NaHCO}_3$  versetzt, und sodann bei  $0^\circ\text{C}$  vorsichtig mit 4.96 g (11.7 mmol, 1.3 Äq.) Dess-Martin-Periodinan versetzt. Nach 30 Minuten wird der Ansatz in 100 mL gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gestürzt, mit 200 mL PE versetzt, die Phasen getrennt, und die organische Phase noch zweimal mit je 100 mL gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit 100 mL PE extrahiert, diese Petroletherphase nochmals mit 50 mL gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, die gesamten organischen Phasen vereinigt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

6.5 g (18.2 mmol, 2 Äq.)  $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$  werden in 100 mL absolutem THF vorgelegt, auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt, und sodann mit 9 mL einer LDA-Lösung (2 M in THF/Heptan, 18 mmol, 0.99 Äq.) versetzt. Nach 30 Minuten wird der in der Oxidation erhaltene rohe Aldehyd in 25 mL absolutem THF aufgenommen und bei  $0^\circ\text{C}$  langsam zugegeben. Der Ansatz wird nach 30 Minuten durch die Zugabe von 50 mL gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung hydrolysiert, das THF am Rotationsverdampfer abdestilliert, und die verbleibende wäßrige Phase dreimal mit je 50 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, eingengt, und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE = 10/1). Es verbleiben 1.70 g des gewünschten Produkts als farbloses Öl (6.9 mmol, 76% über beide Stufen).

$R_f = 0.50$  (PE/EE = 2.5/1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0 ppm):  $\delta = 1.17$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H;  $\text{CHCH}_3$ ), 2.68 (ps sept,  $J = 7.0$  Hz, 1 H;  $\text{CH}_3\text{CHCH}_2$ ), 3.41 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H;  $\text{SCHH}$ ), 3.42 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H;  $\text{SCHH}$ ), 5.02-5.12 (m, 2 H;  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.75 (ddd,  $J = 17.3, 10.2, 7.2$  Hz, 1 H;  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.49-7.63 (m, 5 H;  $\text{H}_{\text{Aryl}}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 19.30$  (p,  $\text{CHCH}_3$ ), 37.36 (t,  $\text{CHCH}_3$ ), 39.52 (s,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 115.30 (s,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 123.88 (t,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 129.75 (t,  $\text{C}_{\text{Aryl}}$ ), 130.05 (t,  $\text{C}_{\text{Aryl}}$ ), 133.76 (q,  $\text{NCC}_5\text{H}_5$ ), 140.88 (t,  $\text{C}_{\text{Aryl}}$ ), 154.51 (q,  $\text{SCN}_4$ ). **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3073$  (w), 2966 (m), 2930

(m), 2870 (w), 2361 (w), 2338 (w), 1752 (w), 1737(w), 1641 (w), 1597 (m), 1499 (s), 1459 (m), 1410 (m), 1386 (s), 1332 (w), 1316 (w), 1279 (m), 1238 (m), 1176 (w), 1159 (w), 1088 (m), 1075 (m), 1055 (m), 1041 (w), 1014 (m), 994 (m), 918 (m), 860 (w), 821 (w), 760 (s), 694 (s), 608 (w), 553 (w), 521 (w), 503 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **MS (EI):**  $m/z$  (%) = 246 ( $\text{M}^+$ , 74), 231 (20), 203 (27), 199 (95), 185 (19), 178 (34), 176 (53), 171 (18), 163 (73), 150 (30), 145 (60), 135 (74), 117 (100), 104 (29), 101 (74), 91 (74), 85 (32), 77 (86), 69 (28), 67 (74), 65 (74). **HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$ : 246.0939, gefunden: 246.0934.  $[\alpha]_D^{20} = -15.9^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

### 5-(2-(*S*)-methyl-but-3-en-1-sulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazol C

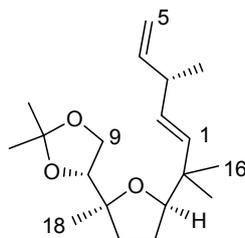


2.81 g (11.4 mmol) des Thioethers **33** werden in 75 mL EtOH gelöst, auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt, und sodann mit einer Lösung aus 1.41 g (1.14 mmol, 0.1 Äq.)  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  in 10 mL  $\text{H}_2\text{O}_2$  (35%, 114 mmol, 10 Äq.) versetzt. Nach 2h wird auf RT erwärmt und für weitere 24h gerührt, bevor der Ansatz durch Zugabe von 150 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 75 mL  $\text{H}_2\text{O}$  abgebrochen wird. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit je 50 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE = 2.5/1) liefert 2.92 g des gewünschten Sulfons als farblosen Feststoff (10.5 mmol, 92%).

**Fp.** =  $62^\circ\text{C}$ .  **$R_f$**  = 0.49 (PE/EE = 2.5/1). **GC:**  $R_t$  = 12.56 Min.  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0 ppm):  $\delta$  = 1.24 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H;  $\text{CHCH}_3$ ), 3.02 (ps sep,  $J = 7.0$  Hz, 1 H;  $\text{CH}_3\text{CHCH}_2$ ), 3.68 (dd,  $J = 14.6, 6.4$  Hz, 1 H;  $\text{CHHSO}_2$ ), 3.90 (dd,  $J = 14.6, 7.1$  Hz, 1 H;  $\text{CHHSO}_2$ ), 5.02 (dm,  $J = 10.3$  Hz, 1 H;  $\text{CH=CHH}$ ), 5.09 (dm,  $J = 17.3$  Hz, 1 H;  $\text{CH=CHH}$ ), 5.74 (ddd,  $J = 17.3$  Hz, 10.3, 7.5 Hz, 1 H;  $\text{CH=CH}_2$ ), 7.55-7.68 (m, 5 H;  $\text{H}_{\text{Aryl}}$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta$  = 19.90 (p,  $\text{CHCH}_3$ ), 32.65 (t,  $\text{CHCH}_3$ ), 61.28 (s,  $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 115.68 (s,  $\text{CHCH=CH}_2$ ), 125.16, 129.57 u. 131.41 (3x t,  $\text{C}_{\text{Aryl}}$ ), 133.02 (q,  $\text{NCC}_5\text{H}_5$ ), 139.46 (t,  $\text{CH=CH}_2$ ), 153.91 (q,  $\text{SO}_2\text{CN}_4$ ). **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} =$

3081 (w), 2971 (w), 2934 (w), 2873 (w), 1643 (w), 1595 (w), 1497 (m), 1460 (w), 1422 (w), 1399 (w), 1347 (s), 1295 (w), 1255 (w), 1205 (w), 1152 (s), 1098 (w), 1075 (w), 1045 (w), 1015 (w), 995 (w), 921 (m), 876 (w), 808 (w), 763 (s), 690 (s), 623 (s), 574 (w), 545 (m), 523 (m). **MS (EI):**  $m/z$  (%) = 278 ( $M^+$ , 39), 145 (55), 131 (30), 123 (12), 119 (35), 118 (100), 117 (68), 91 (37), 77 (55), 69 (72), 68 (29), 67 (20), 65 (55). **HRMS (EI):** berechnet für  $C_{12}H_{14}N_4SO_2$ : 278.0838, gefunden: 278.0837.  $[\alpha]_D^{20} = -19.4^\circ$  ( $c = 1$  in  $CHCl_3$ ). **EA:** berechnet für  $C_{12}H_{14}N_4O_2S$ : C 51.78, H 5.07, N 20.13; gef.: C 51.47, H 5.10, N 20.09.

### Acetonid 54

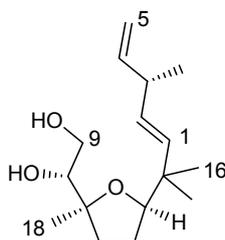


1.64 g (6.35 mmol) des Alkohols **40** werden in 40 mL absolutem  $CH_2Cl_2$  vorgelegt, mit 1.04 g gemörsertem 4Å-Molsieb versetzt, und sodann mit 1.11 g (9.52 mmol, 1.5 Äq.) NMO sowie 112 mg TPAP (0.318 mmol, 0.05 Äq.). Nach einer Stunde wird der gesamte Ansatz über Kieselgel abfiltriert, das Filtrat eingeeengt, und der erhaltene Aldehyd **D** (1.37 g, 5.34 mmol, 84%) ohne weitere Aufreinigung den folgenden Olefinierungsbedingungen unterworfen. 1.93 g (6.95 mmol, 1.3 Äq. bezogen auf isolierten Aldehyd) Sulfon **C** werden in 35 mL absolutem THF vorgelegt, auf  $-78^\circ C$  gekühlt, und sodann tropfenweise mit 4 mL LDA-Lösung (2 M in THF/Heptan, 8 mmol) versetzt. Nach 20 Minuten wird der Aldehyd in 5 mL absoluten THF zugegeben, der Ansatz langsam auf RT erwärmt und 16h gerührt. Sodann wird für 4h refluxiert, auf RT abgekühlt und mit 20 mL halbgesättigter  $NH_4Cl$ -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit 10 mL MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet, eingeeengt, und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE = 10/1). Es verbleiben 1.50 g (4.86 mmol, 91%, 76%

über beide Stufen) des gewünschten Kupplungsproduktes als farbloses Öl (Diastereomerenverhältnis  $\approx$  9:1).

$R_f = 0.46$  (PE/EE = 10/1). **GC**:  $R_t = 10.36$  und 10.59 Min. für das Haupt- und das Minderdiastereomer.  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.94$  u. 0.99 (s, 2x 3 H; H-16, H-17), 1.08 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-20), 1.16 (s, 3 H; H-18), 1.33 u. 1.42 (s, 2x 3 H;  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.59-1.69 (m, 2 H; THF), 1.72-1.80 (m, 1 H; THF), 1.85-1.97 (m, 1 H; THF), 2.77-2.87 (m, 1 H; H-3), 3.65-3.70 (m, 1 H; H-14), 3.87-4.03 (m, 3 H; H-9, H-10), 4.90-5.02 (m, 2 H; H-5), 5.31 (dd,  $J = 15.9, 6.5$  Hz, 1 H; H-2), 5.43 (dd,  $J = 15.9, 0.9$  Hz, 1 H; H-1), 5.79 (ddd,  $J = 17.1, 10.4$  u. 6.6 Hz, 1 H; H-4).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 20.10$  (p, C-20), 21.08 (p, C-18), 24.26 u. 24.49 (p, C-16 u. C-17), 24.94 u. 26.29 (p,  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.94 (s, C-13), 35.87 (s, C-12), 38.93 (q, C-15), 40.47 (t, C-3), 65.64 (s, C-9), 80.01 (t, C-10), 82.52 (q, C-11), 86.34 (t, C-14), 109.11 (q,  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 112.51 (s, C-5), 131.59 (t, C-2), 135.17 (t, C-1), 143.33 (t, C-4). **IR (ATR)**:  $\tilde{\nu} = 3081$  (w), 2964 (m), 2930 (m), 2872 (m), 1784 (w), 1715 (w), 1635 (w), 1602 (w), 1494 (w), 1454 (m), 1380 (m), 1369 (m), 1262 (m), 1210 (m), 1155 (m), 1069 (s), 1019 (m), 995 (m), 979 (m), 911 (m), 855 (m), 798 (w), 747 (w), 699 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . **MS (ESI)**:  $m/z = 331$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ), 315 ( $\text{M} + \text{Li}^+$ ). **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}^+$ : 331.2249, gefunden: 331.2244.  $[\alpha]_D^{20} = +25.4^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

### Diol 55

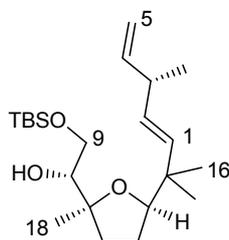


640 mg (2.07 mmol) des Acetonids **54** werden in 30 mL MeOH gelöst, mit 79 mg *p*-TsOH (415  $\mu\text{mol}$ , 0.2 Äq.) versetzt und 18h bei 50°C gerührt. Nach Abkühlung auf RT werden 20 mL gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung zugesetzt und anschließend dreimal mit je 30 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und das Rohprodukt über eine kurze Filtrationssäule gereinigt (PE/EE = 10 / 1 → reiner EE). Es können 405 mg (1.51 mmol, 73%) des farblosen Diols **55** isoliert sowie 168 mg (545  $\mu$ mol, 26%) des Eduktes zurückgewonnen werden. Dies entspricht einer Ausbeute von 99%, bezogen auf zurückgewonnenes Acetonid. Die Entschützung verläuft vollständiger, wenn in kleineren Ansatzgrößen gearbeitet wird.

$R_f = 0.04$  (PE/EE = 10/1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0 ppm):  $\delta = 0.96$  u. 1.04 (s, 2x 3 H; H-16, H-17), 1.09 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-20), 1.15 (s, 3 H; H-18), 1.46-1.55 (m, 1 H; THF), 1.59-1.70 (m, 1 H; THF), 1.78-1.97 (m, 2 H; THF), 2.75 (br s, 2 H; 2x OH), 2.79-2.89 (m, 1 H; H-3), 3.56 (dd,  $J = 10.8, 7.0$  Hz, 1 H; H-14), 3.63-3.74 (m, 3 H; H-9, H-10), 4.91-5.03 (m 2 H; H-5), 5.38 (dd,  $J = 15.9, 5.8$  Hz, 1 H; H-2), 5.44 (d,  $J = 15.9$ , 1 H; H-1), 5.78 (ddd,  $J = 17.1, 10.4, 6.6$  Hz, 1 H; H-4).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 19.99$  (p, C-20), 22.08 (p, C-18), 24.47 u. 24.59 (p, C-16 u. C-17), 26.88 (s, C-13), 32.46 (s, C-12), 38.86 (q, C-15), 40.39 (t, C-3), 63.15 (s, C-9), 76.57 (t, C-10), 84.10 (q, C-11), 84.94 (t, C-14), 112.71 (s, C-5), 132.73 (t, C-2), 134.44 (t, C-1), 143.08 (t, C-4). **IR (ATR)**:  $\tilde{\nu} = 3386$  (br, s), 3080 (w), 2967 (s), 2872 (m), 1637 (w), 1455 (m), 1413 (w), 1384 (m), 1316 (w), 1214 (w), 1182 (w), 1084 (s), 1051 (m), 1015 (s), 994 (m), 911 (m), 781 (w), 680 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . **MS (ESI)**:  $m/z = 291$  (M +  $\text{Na}^+$ ), 275 (M +  $\text{Li}^+$ ). **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}^+$ : 291.1936, gefunden: 291.1949.  $[\alpha]_D^{20} = +9.9^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

### TBS-Alkohol 56

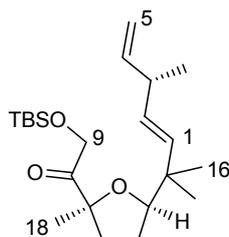


660 mg (2.46 mmol) Diol **55** werden in 30 mL absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit 330 mg (4.85 mmol, 2 Äq.) Imidazol, 580 mg (3.85 mmol, 1.6 Äq.)  $\text{TBSCl}$  sowie 15 mg

(123  $\mu\text{mol}$ , 0.05  $\text{\AA}q.$ ) DMAP versetzt. Nach 30 Minuten bei RT wird durch die Zugabe von 10 mL gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung hydrolysiert, die wässrige Phase einmal mit 10 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingengt. Eine kurze Filtration über Kieselgel (PE/EE = 10/1) liefert 929 mg (2.43 mmol, 99%) des gewünschten Produktes als farbloses Öl.

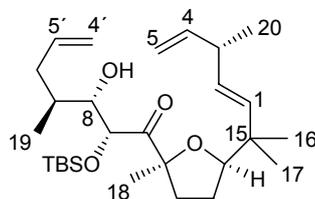
$R_f = 0.49$  (PE/EE = 10/1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.08$  (s, 6 H;  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.90 (s, 9 H;  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.95 u. 1.01 (s, 2x 3 H; H-16, H-17), 1.07 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-20), 1.14 (s, 3 H; H-18), 1.50-1.67 (m, 2 H; THF), 1.75-1.84 (m, 1 H; THF), 1.94-2.02 (m, 1 H; THF), 2.64 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H; 10-OH), 2.82 (ps sex,  $J = 6.5$  Hz, 1 H; H-3), 3.51 (ddd,  $J = 7.0, 3.9, 2.5$  Hz, 1 H; H-10), 3.62 (dd,  $J = 10.3, 7.0$  Hz, 1 H; H-9), 3.69 (dd,  $J = 8.0, 6.7$  Hz, 1 H; H-14), 3.76 (dd,  $J = 10.3, 3.9$  Hz, 1 H; H-9), 4.90-5.00 (m, 2 H; H-5), 5.33 (dd,  $J = 15.9, 6.5$  Hz, 1 H; H-2), 5.43 (dd,  $J = 15.9, 0.6$  Hz, 1 H; H-1), 5.78 (ddd,  $J = 17.1, 10.4, 6.5$  Hz, 1 H; H-4).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = -5.37$  u.  $-5.36$  (p,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 18.27 (q,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.05 (p, C-20), 21.72 (p, C-18), 24.31 u. 24.49 (p, C-16 u. C-17), 25.91 (p,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.85 (s, C-13), 34.15 (s, C-12), 38.95 (q, C-15), 40.43 (t, C-3), 63.72 (s, C-9), 76.57 (t, C-10), 83.65 (q, C-11), 85.51 (t, C-14), 112.55 (s, C-5), 132.05 (t, C-2), 135.01 (t, C-1), 143.19 (t, C-4). **IR (ATR)**:  $\tilde{\nu} = 3575$  (br, w), 3080 (w), 2958 (m), 2930 (m), 2858 (m), 2711 (w), 1636 (w), 1463 (m), 1408 (m), 1385 (w), 1362 (w), 1327 (w), 1253 (m), 1096 (m), 1061 (s), 1024 (m), 994 (m), 938 (w), 910 (m), 834 (s), 776 (s), 741 (w), 677 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **MS (ESI)**:  $m/z = 405$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ), 389 ( $\text{M} + \text{Li}^+$ ), 383 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{SiNa}^+$ : 405.2801, gefunden: 405.2817.  $[\alpha]_D^{20} = +21.0^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

### TBS-Keton 57



875 mg (2.29 mmol) des TBS-Alkohols **56** werden in 20 mL absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 1.5 g (3.54 mmol, 1.5 Äq.) Dess-Martin-Periodinan versetzt. Anschließend wird der Ansatz aus dem Kühlbad genommen und nach 2h bei RT vorsichtig durch die Zugabe von gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) sowie gesättigter Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) hydrolysiert. Die organische Phase wird noch einmal mit 10 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt und die vereinigten wäßrigen Phasen einmal mit 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> rückextrahiert. Die organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingeeignet und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE = 40/1). Es verbleiben 828 mg (2.17 mmol, 95%) des gewünschten Ketons als farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>** = 0.53 (PE/EE = 10/1). **GC**: *R<sub>t</sub>* = 12.671 Min. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 0.08 u. 0.09 (s, 6 H; Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.92 (s, 9 H; SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.99 u. 1.03 (s, 2x 3 H; H16, H-17), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H; H-20), 1.29 (s, 3 H; H-18), 1.49-1.58 (m, 1 H; THF), 1.72-1.85 (m, 2 H; THF), 1.98-2.03 (m, 1 H; THF), 2.82 (ps sex, *J* = 6.6 Hz, 1 H; H-3), 3.75 (dd, *J* = 8.2, 6.1 Hz, 1 H; H-14), 4.69 (br s, 2 H; H-9), 4.90-5.01 (m 2 H; H-5), 5.34 (dd, *J* = 16.0, 6.6 Hz, 1 H; H-2), 5.42 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H; H-1), 5.77 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.6 Hz, 1 H, H-4). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ = -5.46 u. -5.35 (p, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.56 (q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.10 (p, C-20), 23.80 (p, C-18), 24.19 u. 24.32 (p, C-16 u. C-17), 25.83 (p, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.38 (s, C-13), 35.83 (s, C-12), 38.80 (q, C-15), 40.46 (t, C-3), 66.52 s, C-9), 86.76 (t, C-14), 87.82 (q, C-11), 112.69 (s, C-5), 132.23 (t, C-2), 134.70 (t, C-1), 143.08 (t, C-4), 211.59 (q, C-10). **IR (ATR)**:  $\tilde{\nu}$  = 3081 (w), 2958 (m), 2929 (m), 2857 (m), 1736 (m), 1636 (w), 1463 (m), 1421 (w), 1387 (w), 1363 (m), 1253 (m), 1160 (m), 1100 (m), 1047 (m), 1002 (m), 938 (w), 912 (m), 835 (s), 777 (s), 735 (w), 681 (w) cm<sup>-1</sup>. **MS (ESI)**: *m/z* = 387 (M + Li<sup>+</sup>), 403 (M + Na<sup>+</sup>), 428 (M + CH<sub>3</sub>CN + Li<sup>+</sup>). **HRMS (EI)**: berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>SiO<sub>3</sub>Li<sup>+</sup>: 387.2902, gefunden: 387.2907.  $[\alpha]_D^{20}$  = -12.3° (*c* = 1 in CHCl<sub>3</sub>).

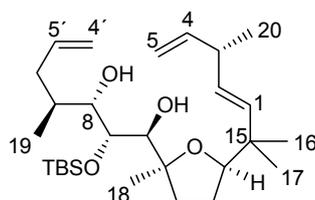
**TBS-Aldolprodukt 58**

700 mg (7.13 mmol) des Alkohols **28** werden in 40 mL absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt, auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt, und sodann mit 3.56 g (8.39 mmol, 1.2 Äq.) Dess-Martin Periodinan versetzt. Nach 15 Minuten wird auf RT erwärmt, und nach 1h eine kleine Menge Dess-Martin Periodinan nachgesetzt. Nach insgesamt 2h wird mit 10%iger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  in gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (50 mL) hydrolysiert und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird noch viermal mit je 50 mL dergleichen Lösung extrahiert, und die vereinigten wässrigen Phasen einmal mit 25 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  rüchextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, vorsichtig eingeeengt ( $p = 600$  mbar), und der erhaltene sehr flüchtige Aldehyd **B** den folgenden Aldolbedingungen unterworfen. 650 mg Keton **57** (1.71 mmol) werden in 40 mL absolutem THF vorgelegt, auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt, und sodann tropfenweise mit 3.42 mL  $\text{KHMDS}$ -Lösung (0.5 M in Toluol, 1.71 mL, 1 Äq.) versetzt. Nach 30 Minuten wird langsam eine Lösung des oben hergestellten Aldehyds **B** (ca. 4 Äq.) in 5 mL absolutem THF zugetropft, und nach 2h bei  $-78^\circ\text{C}$  vorsichtig durch die Zugabe von wenig MeOH hydrolysiert. Dann werden 10 mL  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zugegeben und im Kühlbad auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTBE (10 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Die Lösungsmittel werden abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE = 40/1), so daß 807 mg (1.69 mmol, 99%) des gewünschten Aldolproduktes als farbloses Öl verbleiben.

$R_f = 0.42$  (PE/EE = 10/1). **GC**: Zersetzung.  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = -0.03$  u.  $0.10$  (2x s, 6 H;  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ),  $0.92$  (s, 9 H;  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ),  $0.96$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H; H-19),  $1.00$  u.  $1.03$  (2x s, 6 H; H-16, H-17),  $1.06$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H; H-20),  $1.34$  (s, 3 H; H-18),  $1.45$ - $1.56$  (m, 1 H; THF),  $1.69$ - $2.00$  (m, 6 H; 3x THF, H-6, H-7, 8-OH),  $2.52$ - $2.61$  (m, 1 H; H-6),  $2.80$  (ps hex,  $J = 6.7$  Hz, 1 H; H-3),  $3.79$  (dd,  $J = 7.8, 6.8$  Hz, 1 H;

H-14), 3.88 (t,  $J = 10.6$  Hz, 1 H; H-8), 4.89-5.08 (m, 4 H; H-5, H-4'), 5.08 (br s, 1 H; H-9), 5.35 (dd,  $J = 16.1, 6.7$  Hz, 1 H; H-2), 5.44 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1 H; H-1), 5.76 (ddd,  $J = 17.1, 10.4, 6.5$  Hz, 1 H; H-4), 5.74-5.87 (m, 1 H; H-5').  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = -5.34$  u.  $-4.22$  (p,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 15.91 (p, C-19), 18.48 (q,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.14 (p, C-20), 24.03 u. 24.05 (p, C-16, C-17), 24.21 (p, C-18) 25.63 (s, C-13), 25.86 (p,  $\text{OSiMe}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 36.22 (t, C-7), 37.26 u. 37.27 (2x s, C-6, C-12), 38.82 (q, C-15), 40.51 (t, C-3), 75.01 (t, C-8), 76.19 (t, C-9), 86.30 (t, C-14), 88.58 (q, C-11), 112.69 (s, C-5), 116.11 (s, C-4'), 132.19 (t, C-2), 134.84 (t, C-1), 137.19 (t, C-5'), 143.06 (t, C-4), 212.69 (q, C-10 = CO). **IR (ATR)**:  $\tilde{\nu} = 3572$  (w), 3077 (w), 2959 (m), 2930 (m), 2858 (m), 1727 (m), 1638 (w), 1462 (m), 1387 (m), 1363 (m), 1253 (m), 1214 (w), 1160 (m), 1100 (m), 1043 (m), 1022 (m), 999 (m), 967 (m), 909 (m), 860 (w), 836 (s), 807 (w), 777 (s), 672 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **MS (ESI)**:  $m/z = 979$  (2 M +  $\text{Na}^+$ ), 542 (M +  $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Na}^+$ ), 517 (M +  $\text{K}^+$ ), 501 (M +  $\text{Na}^+$ ), 496, 479 (M +  $\text{H}^+$ ), 381 (M -  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O} + \text{H}^+$ ). **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{51}\text{SiO}_4^+$ : 479.3557, gefunden: 479.3577.  $[\alpha]_D^{20} = -43.6^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

### 8,10-*anti*-Diol **66**

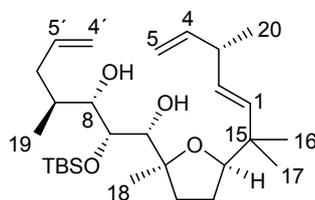


65 mg (136  $\mu\text{mol}$ ) Aldolprodukt **58** werden in 5 mL MeOH vorgelegt, auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt, und sodann mit 8 mg (204  $\mu\text{mol}$ , 1.5 Äq.)  $\text{NaBH}_4$  versetzt. Nach 45 Minuten wird der Ansatz auf RT erwärmt und noch mehrmals mit kleinen mg-Portionen  $\text{NaBH}_4$  versetzt. Nach insgesamt 3.5h wird der Ansatz mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung hydrolysiert, die wässrige Phase abtrennt und dreimal mit jeweils 3 mL MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 5 mL gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, und die organischen Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE =

10/1) liefert 36 mg (75  $\mu\text{mol}$ , 55%) des *anti*-Diols als farbloses Öl (Diastereomerenverhältnis = 97.5:2.5 laut GC).

$R_f$  = 0.58 (PE/EE = 10/1). GC:  $R_t$  = 14.323 Min.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm):  $\delta$  = 0.12 u. 0.15 (2x s, 6 H;  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.91 (s, 9 H;  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.96 u. 1.01 (2x s, 6 H; H-16, H-17), 0.98 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H; H-19), 1.07 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H; H-20), 1.26 (s, 3 H; H-18), 1.62-1.73 (m, 2 H; H-12, H-13), 1.76-1.94 (m, 4 H; H-6, H-7, H-12, H-13), 2.31-2.40 (m, 1 H; H-6), 2.81 (ps hex,  $J$  = 6.4 Hz, 1 H; H-3), 3.43-3.48 (m, 2 H; H-10, 10-OH), 3.51-3.56 (m, 1 H; 8-OH), 3.61 (ddd,  $J$  = 9.4, 5.3, 1.8 Hz, 1 H; H-9), 3.77 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H; H-14), 3.90 (dd,  $J$  = 5.3, 1.8 Hz, 1 H; H-8), 4.90-5.06 (m, 4 H; H-4', H-5), 5.34 (dd,  $J$  = 15.8, 6.0 Hz, 1 H; H-2), 5.41 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1 H; H-1), 5.72-5.85 (m, 2 H; H-4, H-5').  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.0 ppm):  $\delta$  = -4.44 u. -4.42 (p,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 16.00 (p, C-19), 18.14 (q,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.94 (p, C-20), 22.01 (p, C-18), 24.25 u. 24.41 (p, C-16 u. C-17), 25.93 (p,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.26 (s, C-13), 33.10 (s, C-12), 36.74 (t, C-7), 37.66 (s, C-6), 39.01 (q, C-15), 40.38 (t, C-3), 71.87 (t, C-9), 75.25 (t, C-10), 76.07 (t, C-8), 85.52 (t, C-14), 85.72 (q, C-11), 112.65 (s, C-5), 115.83 (s, C-4'), 132.53 (t, C-2), 134.66 (t, C-1), 137.53 (t, C-5'), 143.11 (t, C-4). IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3480 (br s), 3078 (w), 2960 (s), 2930 (s), 2859 (m), 1639 (w), 1463 (m), 1387 (m), 1255 (m), 1064 (s), 1004 (m), 911 (m), 837 (s), 777 (s), 681 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (ESI):  $m/z$  = 503 (M +  $\text{Na}^+$ ). HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{SiO}_4\text{Na}^+$ : 503.3533, gefunden: 503.3534.  $[\alpha]_D^{20}$  = +1.0° ( $c$  = 1 in  $\text{CHCl}_3$ ).

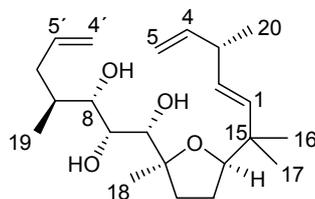
### 8,10-*syn*-Diol 67



200 mg (418  $\mu\text{mol}$ ) Aldolprodukt **58** werden in 10 mL absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt, auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt, und sodann mit 2.1 mL einer 1 M Dibal-H-Lösung in Hexan (2.1 mmol, 5 Äq.) versetzt. Nach 2.5h werden nochmals 0.8 mL, und nach weiteren 30 Minuten 0.5

mL ( $\Sigma = 1.3$  mmol, 3.2 Äq.) Dibal-H-Lösung nachgelegt. Nach insgesamt 4.5h wird der Ansatz auf  $-30^{\circ}\text{C}$  erwärmt und dann durch die Zugabe von 340  $\mu\text{L}$   $\text{H}_2\text{O}$  hydrolysiert. Nach Erwärmung auf RT werden weitere 340  $\mu\text{L}$  einer 4 M NaOH-Lösung sowie 680  $\mu\text{L}$   $\text{H}_2\text{O}$  zugesetzt und gerührt, bis ein farbloser Niederschlag entsteht. Anschließend wird  $\text{MgSO}_4$  zugegeben, von den Niederschlägen abfiltriert und säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE = 10/1). Es können 140 mg (291  $\mu\text{mol}$ , 70%) des gewünschten *syn*-Diols als farbloses Öl sowie 56 mg (117  $\mu\text{mol}$ , 28%) Edukt isoliert werden.

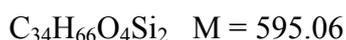
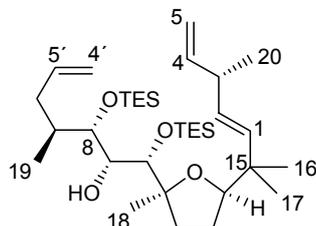
$R_f = 0.45$  (PE/EE = 10/1). **GC:**  $R_t = 14.723$  Min.  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.11$  u.  $0.15$  (2x s, 6 H;  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ),  $0.83$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H; H-19),  $0.90$  (s, 9 H;  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ),  $0.95$  u.  $1.03$  (2x s, 6 H; H-16, H-17),  $1.08$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-20),  $1.21$  (s, 3 H; H-18),  $1.55$ - $1.72$  (m, 2 H; THF),  $1.74$ - $1.87$  (m, 2 H; THF),  $1.97$  (dt,  $J = 13.7, 8.3$  Hz, 1 H; H-6),  $2.06$ - $2.14$  (m, 1 H; H-7),  $2.44$ - $2.53$  (m, 1 H; H-6),  $2.73$  (d,  $J = 4.5$  Hz, 1 H; 10-OH),  $2.84$  (ps hex,  $J = 6.3$  Hz, 1 H; H-3),  $2.88$  (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H; 8-OH),  $3.17$  (ps t,  $J = 8.6$  Hz, 1 H; H-8),  $3.46$  (dd,  $J = 4.5$  u.  $6.5$  Hz, 1 H; H-10),  $3.71$  (dd,  $J = 8.7, 6.2$  Hz, 1 H; H-14),  $3.78$  (d,  $J = 6.5$  Hz, 1 H; H-9),  $4.89$ - $5.08$  (m, 4 H; H-5, H-4'),  $5.37$  (dd,  $J = 15.9, 5.9$  Hz, 1 H; H-2),  $5.43$  (d,  $J = 15.9$ , 1 H; H-1),  $5.77$  (ddd,  $J = 17.1, 10.4, 6.7$  Hz, 1 H; H-4),  $5.72$ - $5.86$  (m, 1 H; H-5').  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = -4.76$  u.  $-3.49$  (p,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ),  $15.84$  (p, C-19),  $18.55$  (q,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ),  $20.00$  (p, C-20),  $21.49$  (p, C-18),  $24.49$  u.  $24.59$  (p, C-16 u. C-17),  $26.16$  (p,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ),  $27.31$  (s, C-13),  $35.28$  (t, C-7),  $35.56$  u.  $37.09$  (2x s, C-6 u. C-12),  $38.74$  (q, C-15),  $40.44$  (t, C-3),  $73.60$  (t, C-8),  $73.73$  (t, C-9),  $77.33$  (t, C-10),  $83.93$  (q, C-11),  $85.45$  (t, C-14),  $112.74$  (s, C-5),  $116.11$  (s, C-4'),  $132.76$  (t, C-2),  $134.40$  (t, C-1),  $137.20$  (t, C-5'),  $143.08$  (t, C-4). **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3551$  (br s),  $3077$  (w),  $2959$  (m),  $2930$  (m),  $2857$  (m),  $1639$  (w),  $1462$  (m),  $1386$  (w),  $1362$  (m),  $1329$  (m),  $1249$  (m),  $1215$  (w),  $1116$  (w),  $1071$  (s),  $1037$  (m),  $994$  (m),  $959$  (w),  $937$  (w),  $910$  (m),  $892$  (w),  $858$  (w),  $834$  (s),  $802$  (m),  $776$  (s),  $681$  (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **MS (ESI):**  $m/z = 983$  ( $2\text{M} + \text{Na}^+$ ),  $519$  ( $\text{M} + \text{K}^+$ ),  $503$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ),  $481$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). **HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{53}\text{SiO}_4^+$ :  $481.3713$ , gefunden:  $481.3733$ .  $[\alpha]_D^{20} = +27.7^{\circ}$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**8,9,10-Triol 68**

141 mg (293  $\mu\text{mol}$ ) Diol **67** werden in 5 mL THF vorgelegt und sodann mit 215 mg (682  $\mu\text{mol}$ , 2.3 Äq.) TBAF $\cdot$ 3H<sub>2</sub>O versetzt. Nach 4h wird der komplette Ansatz über Kieselgel abfiltriert und mit PE/EE = 10:1 nachgewaschen. Die organischen Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer abdestilliert, anschließende Trocknung im Ölpumpenvakuum liefert 104 mg (284  $\mu\text{mol}$ , 97%) des gewünschten Triols als farbloses Öl.

$R_f = 0.08$  (PE/EE = 10/1). **GC**:  $R_t = 13.355$  Min. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta = 0.95$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H; H-19), 0.96 u. 1.03 (2x s, 6 H; H-16, H-17), 1.08 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-20), 1.23 (s, 3 H; H-18), 1.54-1.64 (m, 1 H; H-12), 1.66-1.76 (m, 1 H; H-13), 1.76-1.89 (m, 2 H; H-7, H-13), 1.94-2.03 (m, 1 H; H-6), 2.18 (ddd,  $J = 12.1, 9.4, 4.7$  Hz, 1 H; H-12), 2.34-2.42 (m, 1 H; H-6), 2.83 (ps hex,  $J = 6.5$  Hz, 1 H; H-3), 3.04-3.15 (m, 2 H; OH), 3.39-3.48 (m 2 H; H-8, H-10), 3.64-3.68 (m, 1 H; OH), 3.74 (dd,  $J = 8.9, 6.5$  Hz, 1 H; H-14), 3.98 (br s, 1 H; H-9), 4.90-5.08 (m, 4 H; H-4', H-5), 5.38 (dd,  $J = 15.9, 6.1$  Hz, 1 H; H-2), 5.45 (d,  $J = 15.9$ , 1 H; H-1), 5.73-5.87 (m, 2 H; H-4, H-5'). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm):  $\delta = 16.07$  (p, C-19), 20.04 (p, C-20), 23.56 (p, C-18), 24.35 u. 24.58 (p, C-16 u. C-17), 26.98 (s, C-13), 34.85 (s, C-12), 35.35 (t, C-7), 36.25 (s, C-6), 38.83 (q, C-15), 40.50 (t, C-3), 69.21 (t, C-9), 76.83 (t, C-10), 77.76 (t, C-8), 86.08 (q, C-11), 86.67 (t, C-14), 112.75 (s, C-5), 115.99 (s, C-4'), 132.84 (t, C-2), 134.40 (t, C-1), 137.37 (t, C-5'), 143.07 (t, C-4). **IR (ATR)**:  $\tilde{\nu} = 3457$  (br s, OH), 3076 (w), 2962 (m), 2929 (m), 2871 (m), 1727 (m), 1638 (w), 1458 (m), 1384 (w), 1272 (w), 1073 (s), 1054 (s), 1024 (s), 993 (s), 911 (s), 849 (m), 792 (w), 743 (w), 670 (m) cm<sup>-1</sup>. **MS (ESI)**:  $m/z = 389$  (M + Na<sup>+</sup>), 373 (M + Li<sup>+</sup>). **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>: 389.2668, gefunden: 389.2667.  $[\alpha]_D^{20} = +14.4^\circ$  ( $c = 1$  in CHCl<sub>3</sub>).

## 8,10-TES-geschützter Alkohol 69

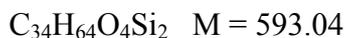
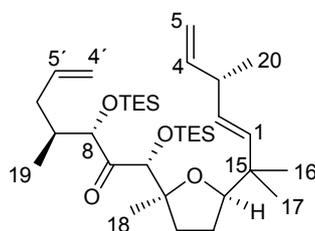


84 mg (229  $\mu\text{mol}$ ) Triol **68** werden in 12 mL absolutem DMF vorgelegt und mit 95 mg (1.40 mmol, 6.1 Äq.) Imidazol versetzt, bevor tropfenweise 120  $\mu\text{L}$  (108 mg, 715  $\mu\text{mol}$ , 3.1 Äq.) TES-Cl zugegeben werden. Nach 20h wird der Ansatz auf 30°C erwärmt und mit weiteren 80  $\mu\text{L}$  (72 mg, 477  $\mu\text{mol}$ , 2.1 Äq.) TES-Cl versetzt. Nach 6h bei 30°C wird auf RT abgekühlt und der Ansatz durch die Zugabe von 10 mL gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung sowie 20 mL Petrolether hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird nochmals mit 10 mL gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Extrakte werden dreimal mit 20 mL Petrolether ausgeschüttelt. Anschließend werden die organischen Phasen vereinigt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE = 40/1) liefert 132 mg (222  $\mu\text{mol}$ , 97%) des gewünschten bissilylierten Produktes als farbloses Öl.

$R_f = 0.29$  (PE/EE = 40/1). GC:  $R_t = 17.271$  Min.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.59\text{-}0.69$  (m, 12 H;  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 0.93-1.01 (m, 27 H; H-16, H-17, H-19,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 1.07 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-20), 1.17 (s, 3 H; H-18), 1.32 (q,  $J = 10.4$  Hz, 1 H; H-12), 1.56-1.71 (m, 3 H; H-7, H-12, H-13), 1.81-1.97 (m, 2 H; H-6, H-13), 2.10-2.19 (m, 1 H; H-6), 2.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H; 9-OH), 2.80 (ps hex,  $J = 6.7$  Hz, 1 H; H-3), 3.39 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1 H; H-9), 3.46 (dd,  $J = 8.8, 1.8$  Hz, 1 H; H-8), 3.65 (br s, 1 H; H-10), 3.75 (dd,  $J = 8.7, 5.8$  Hz, 1 H; H-14), 4.89-5.03 (m, 4 H; H-5, H-4'), 5.33 (dd,  $J = 15.9, 6.5$  Hz, 1 H; H-2), 5.46 (dd,  $J = 15.9, 1.1$  Hz, 1 H; H-1), 5.69-5.83 (m, 2 H; H-4, H-5').  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 5.17$  u. 5.61 (2x s,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 6.99 u. 7.14 (2x p,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 18.02 (p, C-19), 18.40 (p, C-18), 20.02 (p, C-20), 24.06 u. 24.24 (p, C-16 u. C-17), 25.95 (s, C-13), 34.27 (s, C-6), 34.85 (t, C-7), 34.86 (s, C-13), 39.25 (q, C-15), 40.38 (t, C-3), 72.79 (t, C-9), 77.22 (t, C-10), 79.06

(t, C-8), 84.57 (t, C-14), 86.07 (t, C-11), 112.49 (s, C-5), 115.49 (s, C-4'), 131.63 (t, C-2), 135.43 (t, C-1), 138.03 (t, C-5'), 143.36 (t, C-4). **IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3508 (w), 3077 (w), 2956 (s), 2911 (m), 2875 (s), 1731 (m), 1639 (w), 1459 (m), 1414 (m), 1378 (m), 1269 (w), 1238 (m), 1139 (w), 1114 (s), 1093 (s), 1066 (m), 1006 (s), 976 (w), 911 (m), 846 (m), 811 (w), 741 (s), 673 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **MS (ESI):**  $m/z$  = 617 ( $M + \text{Na}^+$ ), 601 ( $M + \text{Li}^+$ ). **HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{34}\text{H}_{66}\text{Si}_2\text{O}_4\text{Na}^+$ : 617.4397, gefunden: 617.4381.  $[\alpha]_D^{20} = +9.3^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

### 8,10-TES-geschütztes Keton 70

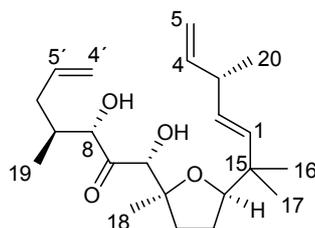


115 mg (193  $\mu\text{mol}$ ) des Alkohols **69** werden in 15 mL absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit 342 mg (806  $\mu\text{mol}$ , 4.2 Äq.) Dess-Martin-Periodinan versetzt. Nach 1.5h wird der Ansatz durch die Zugabe von jeweils 3 mL gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ - und  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -lösung hydrolysiert und 30 Minuten gerührt. Anschließend werden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase noch einmal mit 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE = 40/1) liefert 106 mg (179  $\mu\text{mol}$ , 93%) des gewünschten Ketons als farbloses Öl.

$R_f = 0.39$  (PE/EE = 40/1), 0.74 (PE/EE = 10/1). **GC:**  $R_t = 16.905$  Min.  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 7.26 ppm):  $\delta$  = 0.55-0.64 (m, 6 H;  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 0.71-0.80 (m, 6 H;  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 0.92-1.03 (m, 27 H; H-16, H-17, H-19,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 1.07 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-20), 1.09 (s, 3 H; H-18), 1.36-1.49 (m, 1 H; H-12), 1.53-1.64 (m, 1 H; H-13), 1.78-1.93 (m, 3 H; H-6, H-12, H-13), 1.94-2.02 (m, 1 H; H-6), 2.03-2.13 (m, 1 H; H-7), 2.80 (ps hex,  $J = 6.7$  Hz, 1 H; H-3), 3.68 (dd,  $J = 7.8, 6.3$  Hz, 1 H; H-14), 4.20 (br s, 1 H; H-10), 4.66 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H; H-8), 4.89-5.01 (m, 4 H; H-4', H-5),

5.32 (dd,  $J = 15.9, 6.7$  Hz, 1 H; H-2), 5.44 (dd,  $J = 15.9$  Hz, 0.8 Hz, 1 H; H-1), 5.64-5.82 (m, 2 H; H-4, H-5').  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 4.93$  u. 4.95 (2x s,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 6.84 u. 6.95 (2x p,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 16.96 (p, C-19), 18.14 (p, C-18), 20.01 (p, C-20), 24.07 u. 24.37 (p, C-16 u. C-17), 26.17 (s, C-13), 34.54 (s, C-12), 34.64 (s, C-6), 36.30 (t, C-7), 39.11 (q, C-15), 40.40 (t, C-3), 79.36 (t, C-8), 81.52 (t, C-10), 84.07 (t, C-14), 84.78 (t, C-11), 112.50 (s, C-5), 115.92 (s, C-4'), 131.61 (t, C-2), 135.48 (t, C-1), 137.39 (t, C-5'), 143.33 (t, C-4), 209.22 (q, C-9). **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3078$  (w), 2957 (s), 2911 (m), 2876 (s), 1733 (m), 1640 (w), 1459 (m), 1415 (w), 1372 (m), 1330 (w), 1239 (m), 1170 (w), 1095 (m), 1006 (s), 976 (w), 912 (m), 836 (w), 742 (m), 683 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **MS (ESI):**  $m/z = 615$  (M +  $\text{Na}^+$ ). **HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{Si}_2\text{O}_4\text{Na}^+$ : 615.4241, gefunden: 615.4268.  $[\alpha]_D^{20} = +40.1^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

### 8,10-Hydroxyketon 71

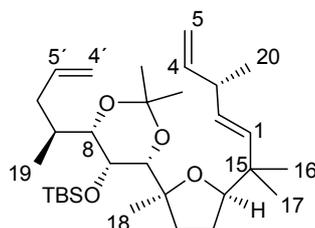


205 mg (346  $\mu\text{mol}$ ) des TES-geschützten Ketons **70** werden in 3 mL absolutem THF vorgelegt, auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt, und sodann mit 298 mg TBAF $\cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (944  $\mu\text{mol}$ , 2.8 Äq.) in 3 mL absolutem THF versetzt. Nach 30 Minuten wird der komplette Ansatz über Kieselgel abfiltriert und mit PE/EE = 10:1 nachgewaschen. Die organischen Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer abdestilliert, die anschließende Trocknung im Ölpumpenvakuum liefert 125 mg (343  $\mu\text{mol}$ , 99%) des gewünschten Diols als farbloses Öl.

$R_f = 0.32$  (PE/EE = 10/1). **GC:**  $R_t = 8.449$  Min.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.92$  u. 0.98 (2 x s, 6 H; H-16, H-17), 1.02 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-19), 1.08 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-20), 1.30 (s, 3 H; H-18), 1.52-1.68 (m, 2 H; H-12, H-13), 1.77-1.89 (m, 2 H; H-12, H-13), 1.92-2.02 (m, 1 H; H-6), 2.02-2.10 (m, 1 H; H-6), 2.12-2.22 (m, 1 H; H-7), 2.81 (ps hex,  $J = 6.6$  Hz, 1 H; H-3), 3.18 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1 H; 10-OH), 3.81 (t,

$J = 7.0$  Hz, 1 H; H-14), 4.15 (br s, 1 H; H-8), 4.31 (br s, 1 H; 8-OH), 4.49 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1 H; H-10), 4.91-5.06 (m, 4 H; H-4', H-5), 5.31 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H; H-1), 5.37 (dd,  $J = 15.8$  Hz, 5.6 Hz, 1 H; H-2), 5.63-5.74 (m, 1 H; H-5'), 5.76 (ddd,  $J = 17.2, 10.4, 6.7$  Hz, 1 H; H-4).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 16.50$  (p, C-19), 19.88 (p, C-20), 23.25 (p, C-18), 23.56 u. 24.78 (p, C-16 u. C-17), 25.26 (s, C-13), 31.97 (s, C-12), 35.30 (s, C-6), 37.21 (t, C-7), 38.79 (q, C-15), 40.39 (t, C-3), 78.39 (t, C-10), 79.79 (t, C-8), 85.57 (q, C-11), 86.42 (t, C-14), 112.83 (s, C-5), 116.43 (s, C-4'), 132.86 (t, C-2), 134.22 (t, C-1), 136.87 (t, C-5'), 142.92 (t, C-4), 216.00 (q, C-9). **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3459$  (br), 3078 (w), 2969 (s), 2932 (m), 2873 (m), 1709 (s), 1640 (w), 1456 (m), 1374 (m), 1265 (m), 1123 (w), 1071 (s), 1022 (m), 995 (s), 913 (s), 851 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **MS (ESI):**  $m/z = 419$  (M + MeOH +  $\text{Na}^+$ ), 387 (M +  $\text{Na}^+$ ). **HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Na}^+$ : 387.2511, gefunden: 387.2521.  $[\alpha]_D^{20} = -64.1^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

### Acetonid 72

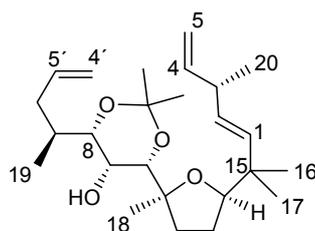


56 mg (117  $\mu\text{mol}$ ) des *syn*-Diols **67** werden in 3 mL 2,2-Dimethoxypropan gelöst und bei RT mit 8.5 mg (44.7  $\mu\text{mol}$ , 0.38 Äq.) *p*-TsOH versetzt. Nach 4h werden 3 mL gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung sowie 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugegeben, die Phasen getrennt, die wäßrige Phase noch einmal mit 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Eine kurze Filtration über Kieselgel mit PE/EE = 40/1 liefert 60 mg (115  $\mu\text{mol}$ , 99%) des gewünschten Acetonids als farbloses Öl.

$R_f = 0.7$  (PE/EE = 10/1). **GC:**  $R_t = 14.713$  Min.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.10$  (s, 6 H;  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.81 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3 H; H-20), 0.91 (s, 9 H;  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.94 u. 0.99 (2x s, 6 H; H-16, H-17), 1.07 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-19), 1.22 (s, 3 H; H-18), 1.39 u. 1.46 (2x s, 6 H;  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.54-1.60 (m, 2 H; THF), 1.61-1.72 (m, 1 H; THF), 1.85-1.98 (m, 3 H; THF, H-6, H-7), 2.27-2.37 (m, 1 H; H-6), 2.82 (ps

hex,  $J = 6.5$  Hz, 1 H; H-3), 3.18 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H; H-8), 3.52 (s, 1 H; H-10), 3.74 (s, 1 H; H-9), 3.78 (dd,  $J = 8.3, 4.6$  Hz, 1 H; H-14), 4.91-5.05 (m, 4 H; H-5, H-4'), 5.30 (dd,  $J = 15.9, 6.5$  Hz, 1 H; H-2), 5.41 (dd,  $J = 15.9, 0.6$  Hz, 1 H; H-1), 5.78 (ddd,  $J = 17.1, 10.3, 6.5$  Hz, 1 H; H-4), 5.69-5.79 (m, 1 H; H-5').  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = -2.27$  u.  $-1.57$  (p,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 15.30 (p, C-19), 18.94 (p,  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.11 (q,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.15 (p, C-20), 21.20 (p, C-18), 23.79 u. 24.82 (p, C-16 u. C-17), 26.29 (p,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.43 (s, C-13), 29.54 (p,  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 31.41 (t, C-7), 33.77 u. 36.25 (2x s, C-6 u. C-12), 39.57 (q, C-15), 40.52 (t, C-3), 66.04 (t, C-8), 78.32 (t, C-9), 80.70 (t, C-10), 84.37 (q, C-11), 85.06 (t, C-14), 99.07 (q,  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 112.50 (s, C-5), 116.24 (s, C-4'), 131.45 (t, C-2), 135.58 (t, C-1), 136.67 (t, C-5'), 143.33 (t, C-4). **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3077$  (w), 2961 (m), 2930 (m), 2892 (w), 2857 (m), 2708 (w), 1826 (w), 1638 (w), 1462 (m), 1414 (w), 1377 (m), 1305 (w), 1252 (m), 1198 (m), 1159 (m), 1101 (s), 1058 (w), 1029 (m), 979 (m), 936 (m), 909 (s), 860 (m), 834 (s), 804 (m), 771 (s), 725 (w), 696 (w), 675 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **MS (ESI):**  $m/z = 559$  (M +  $\text{K}^+$ ), 543 (M +  $\text{Na}^+$ ), 521 (M +  $\text{H}^+$ ). **HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{31}\text{H}_{57}\text{SiO}_4^+$ : 521.4026, gefunden: 521.4025.  $[\alpha]_D^{20} = +7.5^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

### Alkohol 73

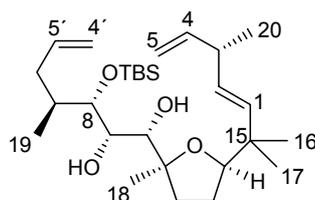


59 mg (113  $\mu\text{mol}$ ) TBS-Ether **72** werden in 1 mL absolutem THF vorgelegt und bei RT mit 158 mg (501  $\mu\text{mol}$ , 4.4 Äq.) TBAF $\cdot$ 3H $_2$ O in 3 mL absoluten THF versetzt. Nach 16h werden 3 mL NH $_4$ Cl-Lösung zugegeben und der gesamte Reaktionsansatz über Kieselgel abfiltriert. Nach Einengung am Rotationsverdampfer verbleiben 46 mg (113  $\mu\text{mol}$ , >99%) des gewünschten Alkohols als farbloses Öl.

$R_f = 0.48$  (PE/EE = 10/1). **GC:**  $R_t = 13.089$  Min.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.91$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H; H-19), 0.99 u. 1.00 (2 s, 6 H; H-16, H-17), 1.05 (d,  $J$

= 6.9 Hz, 3 H; H-20), 1.26 (s, 3 H; H-18), 1.36 u. 1.45 (2x s, 6 H; O<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.48-1.57 (m, 1 H; THF), 1.65-1.76 (m, 2 H; THF), 1.90-2.14 (m, 3 H; H-6, H-7, THF), 2.33-2.42 (m, 1 H; H-6), 2.81 (ps hex,  $J = 7.0$  Hz, 1 H; H-3), 3.24 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1 H; H-8), 3.47 (s, 1 H; H-10), 3.71 (dd,  $J = 8.0$  u. 7.1 Hz, 1 H; H-14), 3.76-3.80 (m, 1 H; H-9), 4.09 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H; OH), 4.87-5.04 (m, 4 H; H-5, H-4'), 5.28 (dd,  $J = 15.9, 6.9$  Hz, 1 H; H-2), 5.49 (dd,  $J = 15.9, 0.6$  Hz, 1 H; H-1), 5.78 (ddd,  $J = 17.0, 10.5$  u. 6.9 Hz, 1 H; H-4), 5.74-5.84 (m, 1 H; H-5'). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm):  $\delta = 14.13$  (p, C-19), 18.94 (p, O<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.22 (p, C-20), 23.22 (p, C-18), 23.66 u. 24.66 (p, C-16 u. C-17), 26.91 (s, C-13), 29.74 (p, O<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 32.38 (t, C-7), 35.24 u. 36.81 (2x s, C-6 u. C-12), 39.05 (q, C-15), 40.46 (t, C-3), 63.67 (t, C-8), 75.62 (t, C-9), 76.48 (t, C-10), 84.74 (q, C-11), 86.81 (t, C-14), 98.78 (q, O<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 112.33 (s, C-5), 116.14 (s, C-4'), 131.23 (t, C-2), 136.12 (t, C-1), 136.78 (t, C-5'), 143.47 (t, C-4). **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3478$  (br, m), 3076 (w), 2968 (s), 2934 (m), 2872 (m), 1729 (w), 1638 (w), 1462 (m), 1377 (m), 1262 (m), 1202 (m), 1175 (w), 1156 (m), 1120 (m), 1086 (m), 1062 (w), 1025 (m), 993 (m), 982 (m), 910 (m), 863 (m), 814 (w) cm<sup>-1</sup>. **MS (ESI):**  $m/z = 445$  (M + K<sup>+</sup>), 429 (M + Na<sup>+</sup>), 413 (M + Li<sup>+</sup>), 407 (M + H<sup>+</sup>). **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>: 429.2981, gefunden: 429.2985.  $[\alpha]_D^{20} = +21.7^\circ$  ( $c = 1$  in CHCl<sub>3</sub>).

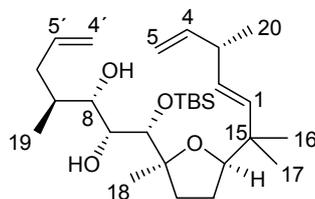
### 9,10-Diol 77



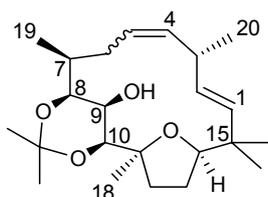
(*Versuchte Benzylisierung des syn-Diols 67:*) 3 mg (75  $\mu$ mol, 1.9  $\ddot{A}$ q.) einer NaH-Suspension (60%) werden bei RT mit 0.5 mL Pentan versetzt, 5 Minuten gerührt, das Pentan via Kanüle abgezogen und der verbleibende Feststoff im Ölpumpenvakuum getrocknet. Sodann wird der Kolben mit 1 mL absolutem THF versetzt, auf 0°C gekühlt, und 19 mg (39  $\mu$ mol) des syn-Diols **67** in 1 mL absolutem THF werden langsam zugetropft. Nach 15 Minuten werden 16  $\mu$ L (23 mg, 135  $\mu$ mol, 3.4  $\ddot{A}$ q.) Benzylbromid zugetropft. Da die

dünnschichtchromatographische Verfolgung des Ansatzes einen vollständigen Umsatz anzeigt, wird nach 2h mit 0.5 mL NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hydrolysiert. Trocknung des Reaktionsansatzes und anschließende säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EE = 40/1) liefert die zwei nicht-benzylierten Isomere **77** und **78** (7710 mg, 20.8 μmol, 53%; **78**: 7.5 mg, 15.6 μmol, 39%; Verhältnis = 1.3:1). Die Strukturaufklärung ist für das 8-O-TBS-9,10-OH-Isomer **77** mittels HMQC- und HMBC-NMR-Spektroskopie erfolgt.

$R_f = 0.44$  (PE/EE = 10/1). GC:  $R_t = 14.479$  Min. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta = 0.09$  u.  $0.12$  (2x s, 6 H; Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  $0.92$  (s, 9 H; SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),  $0.96$  u.  $1.03$  (2x s, 6 H; H-16, H-17),  $0.98$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-19),  $1.09$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-20),  $1.21$  (s, 3 H; H-18),  $1.46$ - $1.60$  (m, 1 H; H-12),  $1.62$ - $1.84$  (m, 3 H; H-7, 2x H-13),  $1.86$ - $1.97$  (m, 1 H; H-6),  $2.08$ - $2.22$  (m, 2 H; H-6, H-12),  $2.69$  (d,  $J = 9.4$  Hz, 1 H; 10-OH),  $2.83$  (ps hex,  $J = 6.7$  Hz, 1 H; H-3),  $3.20$  (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H; 9-OH),  $3.31$  (d,  $J = 9.4$  Hz, 1 H; H-10),  $3.64$  (dd,  $J = 6.6, 2.5$  Hz, 1 H; H-8),  $3.71$  (dd,  $J = 8.5, 6.5$  Hz, 1 H; H-14),  $3.88$  (dd,  $J = 6.6, 2.5$  Hz, 1 H; H-9),  $4.90$ - $5.04$  (m, 4 H; H-5, H-4'),  $5.36$  (dd,  $J = 16.0, 6.3$  Hz, 1 H; H-2),  $5.45$  (d,  $J = 16.0$ , 1 H; H-1),  $5.79$  (ddd,  $J = 17.1, 10.4, 6.6$  Hz, 1 H; H-4),  $5.70$ - $5.80$  (m, 1 H; H-5'). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm):  $\delta = -4.54$  u.  $-3.91$  (p, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  $17.31$  (p, C-19),  $18.51$  (q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),  $20.02$  (p, C-20),  $23.53$  (p, C-18),  $24.26$  u.  $24.71$  (p, C-16 u. C-17),  $26.17$  (p, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),  $26.97$  (s, C-13),  $34.42$  (s, C-12),  $35.52$  (s, C-6),  $35.87$  (C-7),  $38.89$  (q, C-15),  $40.46$  (t, C-3),  $71.23$  (t, C-9),  $74.41$  (t, C-10),  $77.97$  (t, C-8),  $86.06$  (q, C-11),  $86.21$  (t, C-14),  $112.66$  (s, C-5),  $115.51$  (s, C-4'),  $132.45$  (t, C-2),  $134.72$  (t, C-1),  $138.00$  (t, C-5'),  $143.22$  (t, C-4). IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3479$  (br s),  $3077$  (w),  $2960$  (s),  $2930$  (s),  $2857$  (m),  $1731$  (w),  $1639$  (w),  $1462$  (m),  $1414$  (w),  $1387$  (m),  $1362$  (w),  $1251$  (m),  $1088$  (s),  $1060$  (m),  $993$  (w),  $912$  (m),  $888$  (w),  $836$  (m),  $777$  (m),  $673$  (w) cm<sup>-1</sup>. MS (ESI):  $m/z = 519$  (M + K<sup>+</sup>),  $503$  (M + Na<sup>+</sup>),  $487$  (M + Li<sup>+</sup>),  $481$  (M + H<sup>+</sup>). HRMS (ESI): berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>52</sub>SiO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>: 503.3533, gefunden: 503.3540.  $[\alpha]_D^{20} = +12.0^\circ$  ( $c = 1$  in CHCl<sub>3</sub>).

Analytische Daten zum 8,9-Diol **78**

$R_f = 0.24$  (PE/EE = 10/1). **GC**:  $R_t = 14.835$  Min.  **$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.26 ppm):  $\delta = 0.15$  u.  $0.20$  (2x s, 6 H;  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ),  $0.92$  (s, 9 H;  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ),  $0.96$  u.  $0.98$  (2x s, 6 H; H-16, H-17),  $0.99$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H; H-19),  $1.07$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-20),  $1.16$  (s, 3 H; H-18),  $1.36$ - $1.76$  u.  $1.80$ - $2.07$  (m, 6 H; H-6, H-7, H-12, H-13),  $2.23$ - $2.39$  (m, 1 H; H-6),  $2.71$ - $2.90$  (m, 1 H; H-3),  $2.87$  (d,  $J = 4.3$  Hz, 1 H; 8-OH),  $3.09$  (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H; 9-OH),  $3.31$  (dd,  $J = 9.5, 5.3$  Hz, 1 H; H-8),  $3.51$  (ddd,  $J = 7.7, 5.3, 2.1$  Hz, 1 H; H-9),  $3.62$  (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H; H-10),  $3.75$  (dd,  $J = 8.1, 5.8$  Hz, 1 H; H-14),  $4.88$ - $5.10$  (m, 4 H; H-5, H-4'),  $5.32$  (dd,  $J = 15.9, 5.9$  Hz, 1 H; H-2),  $5.45$  (d,  $J = 15.9$ , 1 H; H-1),  $5.67$ - $5.90$  (m, 2 H; H-4, H-5'). **IR (ATR)**:  $\tilde{\nu} = 3482$  (br, m),  $3077$  (w),  $2959$  (s),  $2930$  (s),  $2859$  (m),  $1639$  (w),  $1463$  (m),  $1385$  (m),  $1251$  (m),  $1110$  (m),  $1082$  (w),  $1027$  (m),  $993$  (m),  $911$  (m),  $836$  (m),  $780$  (m),  $683$  (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Cis-Olefin 79**

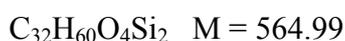
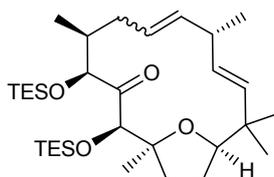
22 mg (54.1  $\mu\text{mol}$ ) Alkohol **73** werden in 27 mL absoluten  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt, mit 4.6 mg (5.42  $\mu\text{mol}$ , 10 Mol-%) Grubbs-II-Katalysator versetzt und 2h refluxiert (c = 0.002 M). Sodann wird das Lösungsmittel mit Luft gesättigt, abdestilliert und das Rohprodukt zur Abtrennung des Katalysators über neutrales Aluminiumoxid filtriert (PE/EE = 10/1). Anschließend säulenchromatographische Reinigung (PE/EE = 10/1) und Trocknung im Ölpumpenvakuum liefert 14.5 mg (38.3  $\mu\text{mol}$ , 71%) des

gewünschten Metatheseproduktes als farblosen Feststoff ( $Z/E = 6.2:1$  laut GC). *Eine Trennung der beiden Isomere ist nicht möglich, das Gemisch konnte mithilfe der zweidimensionalen NMR-Spektroskopie aber eindeutig charakterisiert werden.*

**Fp.** 131°C.  $R_f = 0.43$  (PE/EE = 10/1). **GC:**  $R_t = 12.947$  bzw. 13.142 Min.  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm), **Hauptdiastereomer:**  $\delta = 0.90$  (s, 3 H; H-16 o. H-17), 1.01 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H; H-20), 1.09 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H; H-19), 1.11 (s, 3 H; H-16 o. H-17), 1.15 (s, 3 H; H-18), 1.27-1.35 (m, 1 H; H-12), 1.39 u. 1.44 (2x s, 6 H;  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.62-1.70 (m, 1 H; H-13), 1.77-1.86 (m, 1 H; H-13), 1.91-2.06 (m, 2 H; H-7, 9-OH), 2.06-2.12 (m, 1 H; H-6), 2.42-2.55 (m, 2 H; H-6, H-12), 3.23-3.34 (m, 1 H; H-3), 3.28 (br s, 1 H; H-10), 3.54 (dd,  $J = 11.8, 4.4$  Hz, 1 H; H-14), 3.69 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1 H; H-8), 3.92 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H; H-9), 5.17-5.28 (m, 3 H; H-2, H-4, H-5), 5.60 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H; H-1), **Minderdiastereomer:**  $\delta = 0.91$  (s, 3 H; H-16 o. H-17), 1.04 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3 H; H-20), 1.11 (s, 3 H; H-16 o. H-17), 1.17 (s, 3 H; H-18), 1.20 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3 H; H-19), 1.27-1.35 (m, 1 H; H-12), 1.39 u. 1.41 (2x s, 6 H;  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.62-1.70 (m, 1 H; H-13), 1.77-1.86 (m, 1 H; H-13), 1.91-2.06 (m, 2 H; H-7, 9-OH), 2.06-2.12 (m, 1 H; H-6), 2.42-2.55 (m, 2 H; H-6, H-12), 2.83-2.92 (m, 1 H; H-3), 3.44 (br s, 1 H; H-10), 3.50 (dd,  $J = 11.2, 5.0$  Hz, 1 H; H-14), 3.65 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1 H; H-8), 4.17 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H; H-9), 5.36 (dd,  $J = 15.9, 6.7$  Hz, 1 H; H-2), 5.38 (ddd,  $J = 15.1, 9.6, 2.2$  Hz, 1 H; H-4), 5.59 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H; H-1), 5.72 (ddd,  $J = 15.1, 11.0, 3.2$  Hz, 1 H; H-5).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm), **Hauptdiastereomer:**  $\delta = 16.23$  (p, C-19), 19.14 (p,  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.28 (p, C-20), 25.89 u. 26.19 (p, C-16 u. C-17), 27.97 (p, C-18), 28.07 (s, C-13), 29.86 (p,  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 31.70 (s, C-6), 33.08 (s, C-12), 35.94 (t, C-7), 36.68 (t, C-3), 38.19 (q, C-15), 63.61 (t, C-9), 74.28 (t, C-8), 77.66 (t, C-10), 82.27 (q, C-11), 86.37 (t, C-14), 99.52 (q,  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 125.66 (t, C-5), 132.30 (t, C-1), 132.83 (t, C-2), 134.72 (t, C-4), **Minderdiastereomer:**  $\delta = 13.36$  (p, C-19), 19.09 (p,  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.44 (p, C-20), 25.15 u. 26.99 (p, C-16 u. C-17), 28.04 (p, C-18), 28.21 (s, C-13), 29.90 (p,  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 32.74, 35.97, 36.35, 38.08, (C-6, C-12, C-7, C-15), 41.43 (t, C-3), 65.59 (t, C-9), 77.38 (t, C-8), 77.79 (t, C-10), 82.02 (q, C-11), 86.33 (t, C-14), 99.43 (q,  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 125.13 (t, C-5), 132.81 (t, C-1), 133.25 (t, C-2), 135.48 (t, C-4). **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3582$  (w), 2962 (m), 2936 (w), 2871 (m), 2840 (w), 1728 (w), 1679 (m), 1602 (m), 1578 (w), 1510 (w), 1453 (m), 1397 (m), 1381 (m), 1360 (m), 1304 (w), 1258 (s), 1201 (m), 1170 (m), 1101 (w), 1086 (m), 1071 (w), 1056 (w), 1035 (m), 1000 (m), 985 (w), 907 (w), 865 (m), 835 (m), 810 (w), 732 (m), 703 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **MS (ESI):**  $m/z =$

401 (M + Na<sup>+</sup>), 385 (M + Li<sup>+</sup>), 379 (M + H<sup>+</sup>). **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 379.2848, gefunden: 379.2841.  $[\alpha]_D^{20} = +37.2^\circ$  (*c* = 1 in CHCl<sub>3</sub>).

### Olefin 80



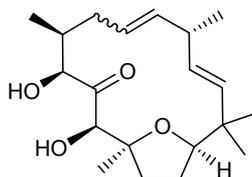
56 mg (94 μmol) des bissilylierten Ketons **70** werden in 25 mL absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und bei 0°C mit 10 mg (11.8 μmol, 12.5 Mol-%) Grubbs-II-Katalysator versetzt (*c* = 0.0038 M). Nach 2h wird der Ansatz mit Luft gesättigt, über neutrales Aluminiumoxid abfiltriert, und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE = 60/1) liefert 51.5 mg (91 μmol, 97%) des gewünschten Metatheseproduktes als Gemisch zweier nicht trennbarer Diastereomere (1.2:1 laut GC). Bei dem Produktgemisch handelt es sich um ein farbloses Öl.

Wird die Metathese in refluxierendem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeführt, so ist nach 1h vollständiger Umsatz zu beobachten (12.5 Mol-% Katalysator, Ausbeute = 93%). Das Verhältnis der beiden Diastereomere ändert sich geringfügig und weist nun ein Verhältnis 1:1.2 auf. *Eine NMR-spektroskopische Charakterisierung ist nicht eindeutig möglich, die massenspektrometrische Analyse und das DEPT 135-<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum belegen aber eindeutig das Vorliegen eines Metatheseproduktes (charakteristischerweise fehlen sämtliche olefinischen Methylen-Kohlenstoffsignale, CH<sub>2</sub>). Die <sup>13</sup>C-NMR-Signale sind ohne Anspruch auf Vollständigkeit aufgelistet, soweit sie beobachtet werden können.*

*R<sub>f</sub>* = 0.65 im Gemisch (PE/EE = 40-60/1). **GC:** 17.098 u. 17.298 Min. **<sup>1</sup>H-NMR:** Das 400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist als Gemisch und wegen teilweise verbreiteter Signale aufgrund von Konformationsgleichgewichten nicht auszuwerten. **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ = 5.05, 5.11, 6.79, 6.90, 15.58, 21.74, 24.58, 25.88, 26.22, 28.08, 29.68, 30.63, 32.24, 33.81, 37.78, 41.74, 78.69, 85.65, 85.69, 86.33, 87.25, 128.82,

132.30, 132.84, 133.70, 135.25, 136.37, die Signale des Gemischs sind ohne Anspruch auf Vollständigkeit aufgelistet, soweit sie beobachtet werden können. **IR:** ---. **MS (ESI):**  $m/z = 628$  ( $M + \text{CH}_3\text{CN} + \text{Na}^+$ ),  $587$  ( $M + \text{Na}^+$ ),  $565$  ( $M + \text{H}^+$ ). **HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{60}\text{Si}_2\text{O}_4\text{Na}^+$ : 587.3928, gefunden: 587.3957.  $[\alpha]_D^{20} = \text{---}$ .

### *Trans*-Olefin **81**

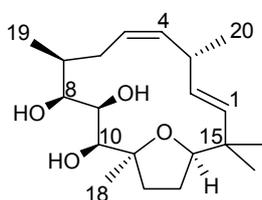


125 mg (343  $\mu\text{mol}$ ) des Diols **71** werden in 200 mL absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst, mit 27.8 mg (32.7  $\mu\text{mol}$ , 9.5 Mol-%) Grubbs-II-Katalysator versetzt und für 1.5 h refluxiert ( $c = 0.0017$  M). Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird die Lösung mit Luft gesättigt und mit 400 mg Kieselgel versetzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert, der verbleibende Feststoff auf eine Kieselgelsäule aufgetragen (PE/EE = 10/1) und chromatographiert. Es verbleiben 97.7 mg (290  $\mu\text{mol}$ , 85%) des gewünschten Metatheseproduktes als farbloses Öl ( $E/Z \approx 5:1$  laut  $^1\text{H-NMR}$ ). Die *cis*-Komponente kann nicht eindeutig charakterisiert werden.

$R_f = 0.13$  (PE/EE = 10/1). **GC:** Zersetzung.  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.88$  u.  $1.05$  (2 x s, 6 H; H-16, H-17),  $1.03$  (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H; H-20),  $1.09$  (s, 3 H; H-18),  $1.17$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H; H-19),  $1.74$ - $1.95$  (m, 4 H; H-6, 2x H-12, H-13),  $1.97$ - $2.09$  (m, 2 H; H-6, H-13),  $2.47$ - $2.57$  (m, 1 H; H-7),  $2.67$ - $2.80$  (m, 2 H; H-3, 8-OH),  $3.54$  (br s, 1 H; 10-OH),  $3.81$  (dd,  $J = 8.0, 3.0$  Hz, 1 H; H-14),  $4.35$  (br s, 1 H; H-8),  $4.57$  (br s, 1 H; H-10),  $5.16$ - $5.24$  (m, 1 H; H-5),  $5.27$  (dd,  $J = 15.4$  Hz,  $7.9$  Hz, 1 H; H-2),  $5.33$  (d,  $J = 15.4$  Hz, 1 H; H-1),  $5.40$  (dd,  $J = 15.5, 8.8$  Hz, 1 H; H-4).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 20.41$  (p, C-19),  $21.04$  (p, C-18),  $21.30$  (p, C-20),  $24.18$  u.  $25.70$  (p, C-16, C-17),  $26.69$  (s, C-13),  $32.25$  (s, C-12),  $34.60$  (s, C-6),  $39.62$  (q, C-15),  $40.25$  (t, C-7),  $42.04$  (t, C-3),  $77.87$  (t, C-8),  $81.83$  (t, C-10),  $85.41$  (q, C-11),  $88.17$  (t, C-14),  $127.83$  (t, C-2),  $132.73$  (t, C-5),  $133.84$  (t, C-1),  $137.23$  (t, C-4),  $212.40$  (q, C-9).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3477 (br), 2961 (m), 2930 (w), 2871 (m), 1707 (m), 1454 (m), 1374 (m), 1327 (m), 1239 (m), 1156 (w), 1121 (m), 1074 (m), 1059 (s), 1024 (s), 982 (s), 910 (w), 883 (w), 829 (w), 769 (w), 726 (w), 666 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **MS (ESI):**  $m/z$  = 695 (2 M + Na<sup>+</sup>), 400 (M + CH<sub>3</sub>CN + Na<sup>+</sup>), 359 (M + Na<sup>+</sup>), 342 (M + Li<sup>+</sup>), 337 (M + H<sup>+</sup>). **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>: 359.2198, gefunden: 359.2202.  $[\alpha]_D^{20}$  = +48.2° ( $c$  = 1 in CHCl<sub>3</sub>).

### **Cis-Olefintriol 87**

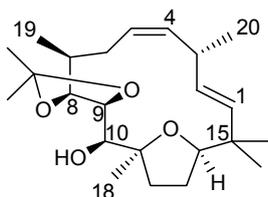


10 mg (26.4  $\mu\text{mol}$ ) des reinen *cis*-Metatheseproduktes **79** werden in 3 mL MeOH vorgelegt und bei RT mit 1.5 mg (7.89  $\mu\text{mol}$ , 30 Mol-%) *p*-TsOH versetzt. Nach 3h werden 0.5 mL einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben und der Ansatz direkt über Kieselgel abfiltriert. Das erhaltene Filtrat wird eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE = 10/1), so dass 6 mg (15.8  $\mu\text{mol}$ , 60%) des 8,9-Acetonids **88** sowie 3 mg (8.86  $\mu\text{mol}$ , 34%) des vollständig entschützten Triols **87** verbleiben.

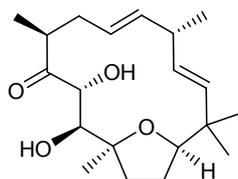
$R_f$  = 0.03 (PE/EE = 10/1). **GC:** Zersetzung. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 0.91 (s, 3 H; 16- o. 17-H), 1.04 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H; 20-H), 1.09 (s, 3 H; 16- o. 17-H), 1.12 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H; 19-H), 1.25 (br s, 1 H; 8-OH), 1.26 (s, 3 H; 18-H), 1.38-1.48 (m, 1 H; 6-H), 1.74-1.84 (m, 2 H; 7-H u. 12-H), 1.90-1.99 (m, 1 H; 12-H), 2.19-2.34 (m, 3 H; 6-H, 13-H, 13-H), 2.74 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H; 9-OH), 2.87 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1 H; 10-OH), 3.10-3.20 (m, 1 H; H-3), 3.32 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1 H; 10-H), 3.60 (dd,  $J$  = 9.7 u. 5.1 Hz, 1 H; 14-H), 3.60-3.65 (m, 1 H; 8-H), 3.77 (ps t,  $J$  = 6.5 Hz, 1 H; 9-H), 5.14-5.21 (m, 1 H; 4-H), 5.26 (dd,  $J$  = 15.7 u. 5.7 Hz, 1 H; 2-H), 5.42 (dt,  $J$  = 10.9 u. 2.5 Hz, 1 H; 5-H), 5.51 (dd,  $J$  = 15.8 u. 1.4 Hz, 1 H; 1-H). **<sup>13</sup>C-NMR:** konnte aufgrund der geringen Substanzmenge nicht erhalten werden. **MS (ESI):**  $m/z$  = 699 (2 M + Na<sup>+</sup>), 402 (M +

$\text{CH}_3\text{CN} + \text{Na}^+$ ), 339 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{O}_4^+$ : 339.2535, gefunden: 339.2530.  $[\alpha]_D^{20} = +4.7^\circ$  ( $c = 0.3$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

### Analytische Daten zum *Cis*-Olefin 88

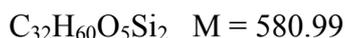
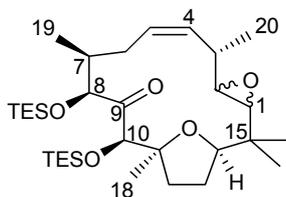


$R_f = 0.29$  (PE/EE = 10/1). **GC**:  $R_t = 12.760$  Min.  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.89$  (s, 3 H; H-16 o. H-17), 1.05 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H; H-20), 1.09 (s, 3 H; H-16 o. H-17), 1.14 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H; H-19), 1.25 (s, 3 H; H-18), 1.41 u. 1.42 (2 x s, 6 H;  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.40-1.56 (m, 3 H; 7-H, H-12, H-13), 1.71-1.82 (m, 2 H; H-6, H-13), 2.09 (ddd,  $J = 12.2, 8.6, 2.7$  Hz, 1 H; 12-H), 2.34 (ddd,  $J = 15.2, 10.9, 3.8$  Hz, 1 H; H-6), 2.57 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H; 10-OH), 3.12 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H; H-10), 3.10-3.18 (m, 1 H; H-3), 3.60 (dd,  $J = 9.7, 5.1$  Hz, 1 H; H-14), 3.92 (br s, 2 H; H-8, H-9), 5.12-5.18 (m, 1 H; H-4), 5.23 (dd,  $J = 15.7, 6.0$  Hz, 1 H; H-2), 5.42 (dd,  $J = 15.7, 1.3$  Hz, 1 H; H-1), 5.51 (dt,  $J = 10.9, 1.5$  Hz, 1 H; H-5).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 18.52$  (p, C-19), 22.30 (p, C-20), 25.31 (p, C-18), 25.41 u. 27.23 (p, C-16, C-17), 26.96 u. 27.78 (p,  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.91 (s, C-13), 28.70 (s, C-6), 32.18 (s, C-12), 32.97 (t, C-7), 35.07 (t, C-3), 38.26 (q, C-15), 73.72 (t, C-10), 75.04 (t, C-9), 82.47 (t, C-8), 83.75 (q, C-11), 86.48 (t, C-14), 109.54 (q,  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 127.62 (t, C-5), 132.07 (t, C-2), 132.51 (t, C-1), 133.68 (t, C-4). **IR (ATR)**:  $\tilde{\nu} = 3539$  (w), 2961 (s), 2927 (s), 2872 (m), 1730 (w), 1459 (m), 1379 (w), 1369 (m), 1254 (m), 1222 (m), 1168 (m), 1088 (s), 1055 (w), 1036 (w), 1015 (m), 999 (w), 984 (w), 882 (m), 820 (w), 734 (m), 670 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **MS (ESI)**:  $m/z = 779$  (2 M +  $\text{Na}^+$ ), 442 (M +  $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Na}^+$ ). **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{CH}_3\text{CNNa}^+$ : 442.2933, gefunden: 442.2924.  $[\alpha]_D^{20} = -8.2^\circ$  ( $c = 0.6$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**Trans-Olefin 89**

Wird der Metatheseansatz zur Darstellung von **81** aus **71** zur Aufarbeitung nicht mit Kieselgel, sondern mit basischem Aluminiumoxid versetzt und dann abfiltriert, so findet eine teilweise Epimerisierung des Stereozentrums an C-8 statt. Das gebildete Produkt kann säulenchromatographisch von dem gewünschten Metatheseprodukt **81** abgetrennt werden und besitzt folgende analytische Daten:

$R_f = 0.30$  (PE/EE = 10/1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.84$  u.  $1.09$  (2x s, 6 H; H-16, H-17),  $1.01$  (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H; H-20),  $1.03$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H; H-19),  $1.29$  (s, 3 H; H-18),  $1.64$ - $1.81$  (m, 2 H; H-12, H-13),  $1.85$ - $1.94$  (m, 1 H; H-13),  $2.04$  (ddd,  $J = 12.6, 7.8, 4.6$  Hz, 1 H; H-6),  $2.11$ - $2.18$  (m, 1 H; H-12),  $2.26$  (ddd,  $J = 12.6, 12.3, 6.8$  Hz, 1 H; H-6),  $2.64$ - $2.73$  (m, 1 H; H-3),  $2.91$  (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H; H-10),  $3.06$  (s, 1 H; 10-OH),  $3.61$  (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H; 9-OH),  $3.63$ - $3.71$  (m, 1 H; H-7),  $3.76$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H; H-14),  $4.00$  (dd,  $J = 9.7, 5.1$  Hz, 1 H; H-9),  $5.28$  (dd,  $J = 15.4$  Hz,  $8.2$  Hz, 1 H; H-2),  $5.30$ - $5.38$  (m, 1 H; H-5),  $5.34$  (d,  $J = 15.4$  Hz, 1 H; H-1),  $5.43$  (dd,  $J = 15.6$  Hz,  $J = 8.6$  Hz, 1 H; H-4).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 18.57$  (p, C-19),  $20.17$  (p, C-18),  $21.98$  (p, C-20),  $24.93$  u.  $26.12$  (p, C-16, C-17),  $26.52$  (s, C-13),  $35.08$  (s, C-6),  $35.70$  (s, C-12),  $39.05$  (q, C-15),  $42.80$  u.  $42.84$  (2 x t, C-3, C-7),  $71.56$  (t, C-10),  $75.91$  (t, C-8),  $85.63$  (q, C-11),  $87.30$  (t, C-14),  $125.07$  (t, C-5),  $132.50$  (t, C-1),  $133.95$  (t, C-2),  $137.37$  (t, C-4),  $217.18$  (q, C-9). **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3525$  (m),  $3449$  (m),  $2962$  (s),  $2931$  (m),  $2870$  (m),  $1703$  (s),  $1456$  (m),  $1364$  (m),  $1294$  (w),  $1236$  (w),  $1120$  (w),  $1075$  (m),  $1054$  (w),  $992$  (m),  $980$  (m),  $908$  (w),  $883$  (w),  $848$  (w),  $782$  (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_D^{20} = -3.8^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

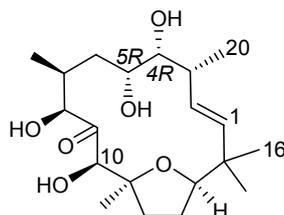
1,2-Epoxid **93**

39 mg (69  $\mu\text{mol}$ ) des silylgeschützten Metatheseproduktgemisches **80** werden in 1.2 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und sodann zu einer auf  $-20^\circ\text{C}$  gekühlten Suspension aus 43 mg (174  $\mu\text{mol}$ , 2.5 Äq.) *m*CPBA in 3 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  getropft. Nach 2h wird der Ansatz bei nun  $10^\circ\text{C}$  durch die Zugabe von jeweils 3 mL gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ - und  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -lösung sowie 10 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt, und die wäßrige Phase noch zweimal mit je 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, abfiltriert, und am Rotationsverdampfer eingengt, so daß 39 mg Rohprodukt verbleiben. *Eine gaschromatographische Analyse dieses Rohproduktes weist drei Hauptkomponenten im prozentualen Verhältnis von 37:22:24 auf, jedoch zeigt die dünnschichtchromatographische Analyse zusätzlich einen intensiven Startfleck, was auf teilweise Zersetzung des Startmaterials hindeutet.* Anschließende säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EE = 40/1) liefert 5 mg eines nicht eindeutig analysierbaren Substanzgemisches sowie 4 mg (6.89  $\mu\text{mol}$ , 10%) des C-1/C-2-Epoxidierungsproduktes **93** als farbloses Öl. *Die absolute Konfiguration des Epoxids ist aus den Kopplungskonstanten nicht eindeutig abzuleiten, die verbleibende C-4/C-5-Doppelbindung besitzt aber eindeutig eine cis-Konfiguration.*

$R_f = 0.23$  (PE/EE = 40/1). GC: 18.421 Min.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.55\text{-}0.63$  (m, 9 H;  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ , H-19),  $0.64\text{-}0.72$  (m, 6 H;  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ),  $0.90\text{-}1.04$  (m, 21 H; 2 x  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ , H-18), 1.11 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H; H-20), 1.17 u. 1.25 (2 s, 6 H; H-16, H-17), 1.26-1.40 u. 1.60-1.80 (m, 7 H; H-6, H-7, H-12, H-13), 2.49 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H; H-1), 2.79 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H; H-2), 2.91-3.01 (m, 1 H; H-3), 3.58 (dd,  $J = 10.7, 4.5$  Hz, 1 H; H-14), 4.06 (br s, 1 H; H-10), 5.04 (br s, 1 H; H-8), 5.20 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1 H; H-4), 5.33 (dt,  $J = 11.1, 3.3$  Hz, 1 H; H-5).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 5.01$  u.  $5.07$  ( $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ),  $6.80$  u.  $6.86$  ( $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 15.21 (C-18), 18.68 (C-19), 19.94 (C-20), 26.76 u. 27.12 (C-16, C-17), 29.68, 30.62, 30.89, 32.47,

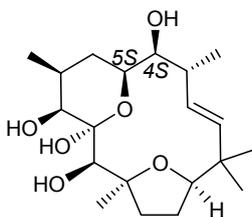


$R_f = 0.16$  im Gemisch (PE/EE = 1/1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $d_4$ -MeOH = 3.31 ppm), **Hauptdiastereomer:**  $\delta = 0.91$  u. 1.17 (2 x s, 6 H; H-16, H-17), 1.04 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H; H-20), 1.03-1.10 (m, 1 H; H-6), 1.07 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H; H-19), 1.29 (s, 3 H; H-18), 1.57 (ddd,  $J = 12.5, 8.7, 6.7$  Hz, 1 H; H-12), 1.80-1.93 (m, 2 H; H-6, H-13), 1.96-2.08 (m, 1 H; H-13), 2.13-2.30 (m, 3 H; H-3, H-7, H-12), 3.15 (dd,  $J = 7.6, 2.4$  Hz, 1 H; H-4), 3.37 (ddd,  $J = 10.9, 7.6, 1.7$  Hz, 1 H; H-5), 3.75 (dd,  $J = 8.7, 6.8$  Hz, 1 H; H-14), 4.46 (br s, 2 H; H-8, H-10), 5.47 (dd,  $J = 15.9, 8.6$  Hz, 1 H; H-2), 5.53 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H; H-1). **Minderdiastereomer:**  $\delta = 0.90$  u. 1.12 (2x s, 6 H; H-16, H-17), 1.04 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H; H-20), 1.08 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-19), 1.22 (s, 3 H; H-18), 1.45-1.68 (m, 2 H; H-6, H-12), 1.83-1.95 (m, 1 H; H-13), 1.92-2.06 (m, 1 H; H-13), 2.08-2.19 (m, 3 H; H-6, H-7, H-12), 2.28-2.37 (m, 1 H; H-3), 3.26 (dd,  $J = 10.2, 1.4$  Hz, 1 H; H-4), 3.57 (ps t,  $J = 7.0$  Hz, 1 H; H-5), 3.71 (dd,  $J = 8.4, 6.1$  Hz, 1 H; H-14), 4.28 (br s, 1 H; H-10), 4.55 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H; H-8), 5.23 (dd,  $J = 15.8$  Hz, 9.6 Hz, 1 H; H-2), 5.50-5.56 (m, 1 H; H-1).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $d_4$ -MeOH = 49.3 ppm), **Hauptdiastereomer:**  $\delta = 18.42$  (p, C-19), 19.51 (p, C-20), 25.57 (p, C-18), 27.19-27.58 (p, p u. s, C-16, C-17, C-13), 33.17 (s, C-12), 34.09 (s, C-6), 36.26 (t, C-7), 39.48 (q, C-15), 41.87 (t, C-3), 73.27 (t, C-5), 76.24 (t, C-8), 78.73 (t, C-10), 79.54 (t, C-4), 85.36 (q, C-11), 88.33 (t, C-14), 130.57 (t, C-2), 136.85 (t, C-1), 212.08 (q, C-9), **Minderdiastereomer:**  $\delta = 18.14$  (p, C-19), 19.17 (p, C-20), 24.78 (p, C-18), 25.95 u. 27.19-27.58 (p, p u. s, C-16, C-17, C-13), 33.85 (s, C-12), 34.09 (s, C-6), 35.85 (t, C-7), 39.45 (q, C-15), 41.67 (t, C-3), 71.96 (t, C-5), 75.81 (t, C-4), 77.14 (t, C-10), 78.73 (t, C-8), 85.09 (q, C-11), 88.12 (t, C-14), 133.58 (t, C-2), 136.85 (t, C-1), 210.43 (q, C-9), *C-13, C-16 und C-17 sind aufgrund des doppelten Signalsatzes nicht eindeutig zu unterscheiden.* **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3335$  (s, br), 2964 (m), 2929 (m), 2871 (m), 1716 (m), 1455 (m), 1386 (m), 1326 (s), 1154 (s), 1098 (w), 1052 (m), 1025 (s), 991 (s), 914 (w), 878 (w), 827 (w), 764 (w), 667 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **MS (ESI):**  $m/z = 425$  (M + CH<sub>3</sub>OH + Na<sup>+</sup>), 393 (M + Na<sup>+</sup>). **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup>: 393.2253, gefunden: 393.2258.  $[\alpha]_D^{20} = +38.8^\circ$  ( $c = 1$  in CHCl<sub>3</sub>).

Tetraol **94**

11 mg (32.7  $\mu\text{mol}$ ) des Olefins **81** werden in je 0.7 mL *t*-BuOH und H<sub>2</sub>O gelöst, und sodann mit 3.3 mg (7.10  $\mu\text{mol}$ , 21.7 Mol%)  $\beta$ -DHQD-CLB, 15.4 mg (111  $\mu\text{mol}$ , 3.4 Äq.) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 28.8 mg (87.5  $\mu\text{mol}$ , 2.7 Äq.) K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> sowie 7.2 mg (75.7  $\mu\text{mol}$ , 2.3 Äq.) MSA versetzt. Der Ansatz wird 30 Minuten gerührt, auf 0°C gekühlt, und dann mit 40  $\mu\text{L}$  (32.4 mg, 3.19  $\mu\text{mol}$ , 9.7 Mol-%) einer OsO<sub>4</sub>-Lösung (2.5 wt-% in *t*-BuOH) versetzt. Nach 2h wird die Reaktion durch Zugabe von 1 mL gesättigter Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gestoppt, 1h gerührt, und anschließend mit 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit 1 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE = 1/1 → EE) liefert 9.5 mg (25.6  $\mu\text{mol}$ , 78%) des Tetraols als farbloses Öl. Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopischen Daten sind identisch mit den Daten des Hauptdiastereomers aus der nicht asymmetrisch katalysierten Dihydroxylierung (siehe oben). Das IR-Spektrum, das Massenspektrum sowie der Drehwert wurden für die diastereomerenreine Verbindung neu aufgenommen.

$R_f = 0.14$  (PE/EE = 1/1). **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3347$  (s, br), 2965 (m), 2931 (m), 2872 (m), 1714 (m), 1567 (w), 1453 (m), 1387 (m), 1321 (s), 1152 (s), 1055 (m), 1028 (m), 992 (s), 940 (w), 914 (w), 881 (w), 831 (w), 773 (m), 667 (m) cm<sup>-1</sup>. **MS (ESI):**  $m/z = 434$  (M + CH<sub>3</sub>CN + Na<sup>+</sup>), 393 (M + Na<sup>+</sup>). **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup>: 393.2253, gefunden: 393.2240.  $[\alpha]_D^{20} = +34.0^\circ$  ( $c = 1$  in MeOH).

**Halbacetal 96**

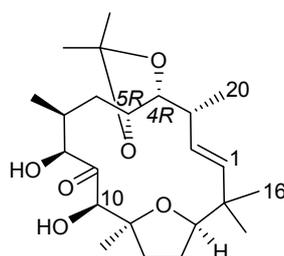
7 mg (20.8  $\mu\text{mol}$ ) des Olefins **81** werden in je 0.5 mL *t*-BuOH und  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst, und sodann mit 8.6 mg (62.2  $\mu\text{mol}$ , 3 Äq.)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 25.7 mg (78.1  $\mu\text{mol}$ , 3.8 Äq.)  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ , 6 mg (63.1  $\mu\text{mol}$ , 3 Äq.) MSA sowie 2.2 mg (4.73  $\mu\text{mol}$ , 22.7 Mol-%)  $\alpha$ -DHQ-CLB versetzt. Der Ansatz wird auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt, bevor 10  $\mu\text{L}$  (8.1 mg, 0.797  $\mu\text{mol}$ , 3.8 Mol-%) einer  $\text{OsO}_4$ -Lösung (2.5 wt-% in *t*-BuOH) zugegeben werden. Nach 30 Min. wird auf RT erwärmt und für weitere 4.5h gerührt, bevor 1 mL gesättigte  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung hinzugegeben wird. Anschließend wird mit 1 mL  $\text{H}_2\text{O}$  sowie 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt, die Phasen getrennt, und die wässrige Phase noch dreimal mit 1 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE = 2.5/1  $\rightarrow$  1/1) liefert 6.5 mg (17.5  $\mu\text{mol}$ , 84%) der beiden Tetraole als farbloses Öl.

Dieses Gemisch wird in 1 mL 2,2-DMP gelöst, auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und mit 30  $\mu\text{L}$  einer *p*-TsOH-Lösung (10.8 mg (56.8  $\mu\text{mol}$ ) in 1 mL 2,2-DMP,  $\Rightarrow$  30  $\mu\text{L}$  = 0.324 mg, 1.70  $\mu\text{mol}$ , 10 Mol-%) versetzt. Die Reaktion wird langsam binnen 2h auf RT erwärmt und nach insgesamt 3.5h durch die Zugabe von 3.4 mg festem  $\text{NaHCO}_3$  abgebrochen. Die verbleibende Lösung wird vorsichtig durch einen hinübergeleiteten Luftstrom endotherm ankonzentriert und dann säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE = 2.5/1  $\rightarrow$  1/1  $\rightarrow$  EE), so daß 3.9 mg (10.5  $\mu\text{mol}$ , 60%) des Halbacetals **96** sowie 2.9 mg (7.06  $\mu\text{mol}$ , 40%) des Acetonids **97** als farblose, nun voneinander trennbare Öle verbleiben.

$R_f = 0.17$  (PE/EE = 1/1), 0.27 (EE).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOH = 3.31 ppm):  $\delta = 0.92$  u. 1.07 (2 x s, 6 H; H-16, H-17), 0.94 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H; H-19), 1.04-1.13 (m, 1 H; H-6), 1.09 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H; H-20), 1.31 (s, 3 H; H-18), 1.61 (ddd,  $J = 12.2, 7.2, 5.1$  Hz, 1 H; H-12), 1.74 (q,  $J = 12.3$  Hz, 1 H; H-6), 1.92-2.08 (m, 2 H; H-12, H-13),

2.15-2.35 (m, 3 H; H-3, H-7, H-13), 3.27 (dd,  $J = 6.3, 2.3$  Hz, 1 H; H-4), 3.34 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H; H-8), 3.72 (br s, 1 H; H-10), 3.86 (dd,  $J = 7.8, 6.2$  Hz, 1 H; H-14), 4.12 (dt,  $J = 12.3, 2.3$  Hz, 1 H; H-5), 5.36 (dd,  $J = 15.3, 9.3$  Hz, 1 H; H-2), 5.49 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1 H; H-1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.91$  u. 1.08 (2 x s, 6 H; H-16, H-17), 0.97 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-19), 1.11 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H; H-20), 1.14-1.22 (m, 1 H; H-6), 1.30 (s, 3 H; H-18), 1.54-1.66 (m, 2 H, H-12, OH), 1.74 (ps q,  $J = 12.9$  Hz, 1 H; H-6), 1.84-1.98 (m, 2 H; H-12, H-13), 2.26-2.39 (m, 3 H; H-3, H-7, H-13), 3.27 (bd,  $J = 4.6$  Hz, 1 H; H-4), 3.40 (bs, 1 H; H-8), 3.67 (br s, 1 H; H-10), 3.81 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H; H-14), 3.88 (br s, 1 H; OH), 4.12 (dt,  $J = 12.1, 2.1$  Hz, 1 H; H-5), 4.56 (br s, 1 H; OH), 5.31 (dd,  $J = 15.4, 9.2$  Hz, 1 H; H-2), 5.45 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1 H; H-1).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $d_4\text{-MeOH} = 49.3$  ppm):  $\delta = 17.77$  (p, C-19), 21.49 (p, C-20), 24.68, 26.63 (p, C-16, C-17), 26.77 (s, C-13), 27.86 (p, C-18), 30.24 (s, C-6), 30.95 (s, C-12), 35.60 (t, C-7), 39.75 (q, C-15), 46.70 (t, C-3), 70.45 (t, C-5), 76.11 (t, C-8), 79.49 (t, C-4), 81.40 (t, C-10), 89.44 u. 89.46 (q, C-11 u. t, C-14), 98.56 (q, C-9), 131.60 (t, C-2), 135.95 (t, C-1). **IR (ATR)**:  $\tilde{\nu} = 3348$  (s, br), 2963 (s), 2927 (s), 2870 (m), 1719 (w), 1665 (w), 1611 (m), 1547 (w), 1455 (m), 1369 (m), 1286 (m), 1225 (m), 1120 (m), 1098 (m), 1059 (s), 1024 (s), 991 (s), 870 (m), 778 (m), 702 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . **MS (ESI)**:  $m/z = 434$  ( $\text{M} + \text{CH}_3\text{CN} + \text{Na}^+$ ), 393 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ). **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}^+$ : 393.2253, gefunden: 393.2260.  $[\alpha]_D^{20} = +30.6^\circ$  ( $c = 0.5$  in MeOH).

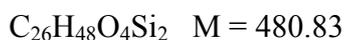
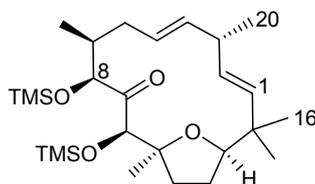
### Analytik zu Acetonid 97



$R_f = 0.56$  (PE/EE = 1/1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $T = 320$  K,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.94$  u. 1.08 (2 x s, 6 H; H-16, H-17), 1.06 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H; H-19), 1.11 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H; H-20), 1.27 (s, 3 H; H-18), 1.36 u. 1.38 (2 x s, 6 H;  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.36-1.42 (m, 1 H;

H-6), 1.69 (ddd,  $J = 12.5, 8.8, 6.0$  Hz, 1 H; H-12), 1.80 (ddd,  $J = 14.4, 8.5, 2.7$  Hz, 1 H; H-6), 1.82-1.97 (m, 2 H; H-13), 2.14 (ddd,  $J = 12.5, 10.2, 6.1$  Hz, 1 H; H-12), 2.30-2.37 (m, 1 H; H-7), 2.41 (dt,  $J = 7.0, 3.2$  Hz, 1 H; H-3), 3.51-3.55 (br s, 2 H; OH), 3.62 (dd,  $J = 8.4, 3.2$  Hz, 1 H; H-4), 3.69 (dt,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1 H; H-5), 3.87 (ps t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H; H-14), 4.22-4.29 (m, 2 H; H-8, H-10), 5.46 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H; H-1), 5.51 (dd,  $J = 16.0, 7.4$  Hz, 1 H; H-2).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 16.35$  (p, C-20), 18.00 (p, C-19), 23.61 u. 26.46 (p, C-16, C-17), 23.93 (p, C-18), 25.95 (s, C-13), 27.05 u. 27.35 (p,  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 34.35 (s, C-12), 34.75 (s, C-6), 35.11 (t, C-7), 37.71 (t, C-3), 38.99 (q, C-15), 76.41 (t, C-5), 79.50 (t, C-8), 81.24 (t, C-10), 83.96 (t, C-4), 84.54 (q, C-11), 87.30 (t, C-14), 107.61 (q,  $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 130.35 (t, C-2), 137.23 (t, C-1), 211.89 (q, C-9). **IR (ATR)**:  $\tilde{\nu} = 3415$  (s, br), 2964 (s), 2931 (s), 2873 (m), 1717 (m), 1457 (m), 1377 (m), 1239 (m), 1220 (m), 1169 (w), 1087 (s), 1052 (s), 1025 (s), 996 (w), 981 (w), 917 (w), 891 (w), 854 (w), 802 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **MS (ESI)**:  $m/z = 474$  ( $\text{M} + \text{CH}_3\text{CN} + \text{Na}^+$ ), 433 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ). **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}^+$ : 433.2566, gefunden: 433.2563.  $[\alpha]_D^{20} = +20.0^\circ$  ( $c = 0.5$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

### Silyl-Olefin 98

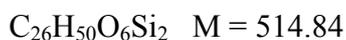
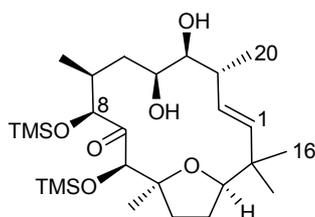


28 mg (83.2  $\mu\text{mol}$ ) des Olefins **81** werden in 10 mL absolutem DMF gelöst, auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und sodann mit 80  $\mu\text{L}$  (58.4 mg, 577  $\mu\text{mol}$ , 6.9 Äq.)  $\text{NEt}_3$  sowie 50  $\mu\text{L}$  (43 mg, 395  $\mu\text{mol}$ , 4.8 Äq.) TMS-Cl versetzt. Nach 1h werden 5 mL gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung, 15 mL  $\text{H}_2\text{O}$  und 30 mL PE/EE = 10/1 zugegeben. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase wird zweimal mit 20 mL  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden einmal mit 20 mL PE/EE = 10/1 rückextrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, abfiltriert und am

Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE = 10/1) liefert 39.8 mg (82.8  $\mu\text{mol}$ , >99%) des TMS-Ethers als farbloses Öl.

$R_f = 0.67$  (PE/EE = 10/1). **GC**: Zersetzung.  **$^1\text{H-NMR}$**  ((400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.12$  (s, 9 H; TMS), 0.18 (s, 9 H; TMS), 0.87 u. 0.98-1.08 (m, 15 H; H-16 bis H-20), 1.46-2.13 u. 2.33-2.52 (m, 7 H; H-6, H-7, H-12, H-13), 2.74 (hex,  $J = 6.5$  Hz, 1 H; H-3), 3.62 (br t,  $J = 6.0$  Hz, 1 H; H-14), 4.50 (br d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H; H-8 o. H-10), 4.63-4.75 (m, 1 H; H-8 o. H-10), 5.24-5.54 (m, 4 H; H-1, H-2, H-4, H-5), *keine bessere Auswertung möglich; es liegen starke Linienverbreiterungen aufgrund eines Konformerengleichgewichtes vor.*  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 0.13$ , 0.65, 15.50, 20.11, 21.87, 24.63, 24.90, 26.10, 26.30, 32.07, 34.00, 39.01, 40.16, 78.30, 85.55, 86.40, 87.19, 127.26, 132.34, 134.59, 136.65, C-9 (C=O) wird nicht beobachtet. **IR (ATR)**:  $\tilde{\nu} = 2960$  (s), 2871 (m), 1727 (m), 1453 (m), 1371 (m), 1305 (w), 1251 (s), 1099 (s), 1051 (w), 1027 (m), 999 (w), 980 (m), 880 (m), 842 (s), 753 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . **MS (ESI)**:  $m/z = 544$  (M +  $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Na}^+$ ), 503 (M +  $\text{Na}^+$ ). **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}^+$ : 503.2989, gefunden: 503.2986.  $[\alpha]_D^{20} = -23.4^\circ$  (c = 0.5 in  $\text{CHCl}_3$ ).

### Silyl-Diol 99

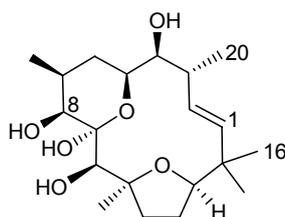


62 mg (129  $\mu\text{mol}$ ) des TMS-Ethers **98** werden in je 4 ml *t*-BuOH und  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst, und sodann mit 21.8 mg (46.9  $\mu\text{mol}$ , 36.4 Mol-%)  $\alpha$ -DHQ-CLB, 55.5 mg (402  $\mu\text{mol}$ , 3.1 Äq.)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 129 mg (392  $\mu\text{mol}$ , 3 Äq.)  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  sowie 37 mg (389  $\mu\text{mol}$ , 3 Äq.) MSA versetzt. Nachdem eine klare Lösung vorliegt wird der Ansatz auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt, bevor 162  $\mu\text{L}$  (131 mg, 12.9  $\mu\text{mol}$ , 10 Mol-%) einer  $\text{OsO}_4$ -Lösung (2.5 wt-% in *t*-BuOH) zugegeben werden. Nach 2.5h bei  $0^\circ\text{C}$  wird die Reaktion durch Zugabe von 3 mL halbgesättigter  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung abgebrochen. Anschließend wird der Ansatz

dreimal mit jeweils 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE = 5/1) liefert 55 mg (107 μmol, 83%) des gewünschten Diols als farbloses Öl.

$R_f$  = 0.17 (PE/EE = 5/1). **GC**: Zersetzung. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 0.13 (s, 9 H; TMS), 0.16 (s, 9 H; TMS), 0.88 (s, 3 H; H-16), 0.98 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3 H; H-19 o. H-20), 1.08 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H; H-19 o. H-20), 1.11 (s, 3 H; H-17), 1.18 (s, 3 H; H-18), 1.41-1.51, 1.62-2.00, 2.20-2.40 (m, 8 H; H-3, H-6, H-7, H-12, H-13), 3.15 (br t,  $J$  = 9.6 Hz, 1 H), 3.56 (dd,  $J$  = 9.6, 5.6 Hz, 1 H), 3.67 (br s, 1 H), 4.29 (br s, 1 H), 4.65 (br s, 1 H), 5.12 (dd,  $J$  = 15.8, 9.2 Hz, 1 H; H-2), 5.49 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1 H; H-1), *H-4, H-5, H-8, H-10, H-14 können nicht eindeutig zugeordnet werden; es liegen starke Linienverbreiterungen aufgrund eines Konformerengleichgewichtes vor.* **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ = 0.30, 0.39, 16.56, 18.21, 25.35, 25.49, 26.00, 27.46, 31.16, 33.99, 35.58, 38.09, 40.61, 68.74, 74.59, 77.20, 77.56, 84.09, 86.33, 131.59, 136.34, *C-9 (C=O) wird nicht beobachtet.* **IR (ATR)**:  $\tilde{\nu}$  = 3424 (br, m), 2960 (m), 2872 (m), 1726 (m), 1453 (m), 1372 (m), 1251 (s), 1097 (s), 1049 (m), 997 (w), 925 (w), 878 (s), 842 (s), 754 (m) cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 537.3044, gefunden: 537.3060.  $[\alpha]_D^{20}$  = +4.8°,  $[\alpha]_{365\text{nm}}^{20}$  = -12.0° (c = 1.0 in CHCl<sub>3</sub>).

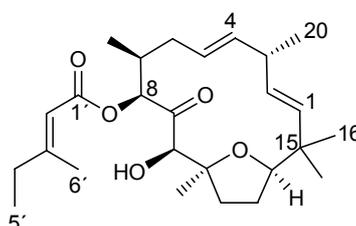
### Halbacetal **96**



17.7 mg (34.4 μmol) des Silyldiols **99** werden in 1 mL absolutem THF vorgelegt, auf 0°C gekühlt, und sodann mit einer Lösung aus 13.2 mg (41.8 μmol, 1.2 Äq.) TBAF·3H<sub>2</sub>O in 0.5 mL absolutem THF versetzt. Nach 10 Minuten wird der gesamte Ansatz über eine Kieselgelsäule (PE/EE = 1/1) abfiltriert und die erhaltene Lösung eingengt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum verbleiben 12.7 mg (34.3 μmol,

>99%) des gewünschten Halbacetals als farbloses Öl. Die  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten sind vollkommen identisch mit denen des Halbacetals aus der Dihydroxylierung des ungeschützten Diols. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind noch Verunreinigungen des 4*R*,5*R*-Diastereomers **94** zu beobachten. Das Diastereomerenverhältnis kann mit mindestens 3:1 angegeben werden.

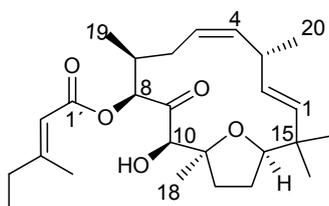
### 8-Acyl-Olefin **102**



85.2 mg (746  $\mu\text{mol}$ , 4.7 Äq.) der Säure **E** werden in 3 mL absolutem Toluol vorgelegt und tropfenweise mit 110  $\mu\text{L}$  (80.3 mg, 793  $\mu\text{mol}$ , 5.0 Äq.)  $\text{NEt}_3$  sowie anschließend mit 113  $\mu\text{L}$  (176 mg, 723  $\mu\text{mol}$ , 4.6 Äq.) 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid versetzt. Der Ansatz wird für 1h auf 50°C erwärmt und dann auf RT abgekühlt, bevor 81.8 mg (669  $\mu\text{mol}$ , 4.3 Äq.) DMAP zugesetzt werden. Nach weiteren 30 Minuten werden 53 mg (157.5  $\mu\text{mol}$ ) des Metatheseproduktes **81** in 4 mL absolutem Toluol zugetropft und die Reaktion für 24h bei RT gerührt. Sodann wird der Ansatz über Kieselgel abfiltriert, mit PE/EE = 2.5/1 nachgewaschen, und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE = 40/1  $\rightarrow$  10/1). Es verbleiben 34.3 mg (79.3  $\mu\text{mol}$ , 50%) des Esters **102**, 8 mg (18.5  $\mu\text{mol}$ , 12%) des isomeren *cis*-konfigurierten Esters **103**, 9 mg (26.7  $\mu\text{mol}$ , 17%) Startmaterial sowie 4.2 mg (7.94  $\mu\text{mol}$ , 5%) eines nicht näher charakterisierbaren Gemisches, in welchem auch der Diester vorliegt. Eine eindeutige Charakterisierung der beiden neuen Verbindungen ist NMR-spektroskopisch selbst bei Messungen bis  $T = 340 \text{ K}$  nicht möglich, da komplexe Konformationsisomere vorzuliegen scheinen. Es kann daher keine abschließende Aussage über die Veresterungsposition wie auch über die Stereochemie an C-8 und C-10 getroffen werden. Eine Zuordnung ist nur soweit möglich vorgenommen werden.

$R_f = 0.47$  (PE/EE = 5/1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz, T = 340 K,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.84$ - $0.90$ ,  $0.96$ - $1.17$ ,  $1.23$ - $1.29$  (m, 18 H, H-16, H-17, H-18, H-19, H-20, H-5'),  $1.58$ - $1.66$ ,  $1.72$ - $2.00$ ,  $2.01$ - $2.14$  (m, 6 H, H-6, H-12, H-13),  $2.15$ - $2.26$  (m, 5 H, H-4', H-6'),  $2.65$ - $2.80$  (m, 1 H; H-3),  $3.06$ - $3.21$  (m, 1 H; H-7),  $3.30$ - $3.34$  (m, 1 H, 10-OH),  $3.64$ - $3.74$  (m, 1 H; H-14),  $4.08$ - $4.32$  (m, 1 H; H-10),  $4.96$ - $4.99$ ,  $5.16$ - $5.60$  (m, 4 H; H-1, H-2, H-4, H-5),  $5.69$ - $5.76$  (m, 1 H; H-2'),  $5.87$ - $5.92$  (m, 1 H; H-8).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz, T = 300 K,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm) :  $\delta = 11.8$ ,  $12.6$ ,  $13.6$ ,  $15.9$ ,  $19.1$ ,  $19.8$ ,  $20.3$ ,  $21.3$ ,  $21.9$ ,  $22.4$ ,  $23.5$ ,  $24.0$ ,  $24.8$ ,  $25.9$ ,  $26.4$ ,  $26.7$ ,  $28.7$ ,  $31.6$ ,  $32.3$ ,  $33.8$ ,  $34.5$ ,  $34.8$ ,  $37.4$ ,  $38.1$ ,  $38.7$ ,  $39.0$ ,  $39.6$ ,  $41.6$ ,  $42.2$ ,  $45.1$ ,  $76.9$ ,  $77.2$ ,  $78.9$ ,  $79.9$ ,  $81.7$ ,  $83.5$ ,  $84.3$ ,  $87.6$ ,  $87.9$ ,  $88.1$ ,  $113.1$ ,  $113.5$ ,  $114.5$ ,  $123.4$ ,  $123.7$ ,  $124.2$ ,  $126.2$ ,  $128.3$ ,  $133.2$ ,  $133.4$ ,  $133.8$ ,  $134.8$ ,  $138.4$ ,  $138.7$ ,  $143.4$ ,  $163.6$ ,  $164.0$ ,  $164.5$ ,  $164.9$ ,  $169.6$ ,  $170.2$ ,  $209.3$ ,  $210.0$ ,  $211.0$ . *Signallagen sind ungefähr und mit Schwerpunkt angegeben und beinhalten häufig mehrere Peaks, die eng zusammenfallen. Es ist keine genaue Zuordnung möglich. Peaks sind einzeln aufgeführt, wenn  $\Delta\delta \geq 0.3$  ppm.* **IR (ATR)** :  $\tilde{\nu} = 3491$  (w),  $2962$  (s),  $2929$  (m),  $2872$  (m),  $1746$  (m),  $1714$  (s),  $1648$  (m),  $1453$  (m),  $1374$  (m),  $1309$  (w),  $1255$  (w),  $1207$  (m),  $1141$  (s),  $1121$  (m),  $1059$  (m),  $1028$  (m),  $984$  (m)  $\text{cm}^{-1}$ . **MS (ESI)**:  $m/z = 887$  ( $2M + \text{Na}^+$ ),  $496$  ( $M + \text{Na}^+ + \text{CH}_3\text{CN}$ ),  $455$  ( $M + \text{Na}^+$ ). **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_5 + \text{CH}_3\text{CN} + \text{Na}^+$  :  $496.3039$ , gefunden:  $496.3057$ .  $[\alpha]_D^{20} = +56.0^\circ$  (c = 1 in  $\text{CHCl}_3$ ).

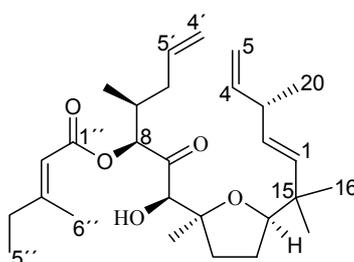
### Analytik zu 8-Acyl-Olefin 103



$R_f = 0.38$  (PE/EE = 5/1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz, T = 320 K,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.87$ ,  $1.01$ - $1.10$ ,  $1.15$  u.  $1.27$  (m, 18 H, H-16, H-17, H-18, H-19, H-20, H-5'),  $1.54$ ,  $1.59$ - $1.66$ ,  $1.72$ ,  $1.75$ - $1.91$ ,  $1.92$ - $2.02$ ,  $2.12$ ,  $2.16$ - $2.31$ ,  $2.54$ - $2.81$  u.  $3.05$ - $3.19$  (m, 14 H, H-3, H-6, H-7, H-12, H-13, H-4', H-6', OH),  $3.74$ - $4.46$  (m, 1 H; H-14),  $4.41$ - $4.46$  (m, 1 H; H-10),  $4.89$ - $4.96$ ,  $5.22$ - $5.33$ ,  $5.37$ - $5.58$  (m, 5 H; H-1, H-2, H-4, H-5, H-8'),  $5.74$ - $5.80$  (m, 1 H; H-2').  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz, T = 300 K,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm) :  $\delta = 11.9$ ,  $12.6$ ,  $13.6$ ,  $14.1$ ,  $15.9$ ,  $19.0$ ,  $21.0$ ,  $21.4$ ,  $22.6$ ,  $24.0$ ,  $24.5$ ,  $25.6$ ,  $26.5$ ,  $29.7$ ,  $31.9$ ,  $33.5$ ,  $33.9$ ,  $34.6$ ,  $37.2$ ,

38.2, 39.6, 41.5, 42.0, 42.3, 44.8, 79.0, 79.9, 85.6, 88.2, 112.5, 114.0, 115.1, 123.0, 123.6, 127.2, 127.6, 128.8, 132.4, 134.2, 137.1, 162.2, 165.8, 170.4, *Signallagen sind ungefähr und mit Schwerpunkt angegeben und beinhalten häufig mehrere Peaks, die eng zusammenfallen. Es ist keine genaue Zuordnung möglich. Peaks sind einzeln aufgeführt, wenn  $\Delta\delta \geq 0.3$  ppm.* **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3505$  (w), 2963 (s), 2930 (m), 2871 (m), 1720 (s), 1650 (w), 1455 (m), 1377 (m), 1262 (m), 1217 (m), 1146 (s), 1122 (w), 1075 (w), 1056 (m), 1024 (m), 983 (m), 764 (w), 663 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **MS (ESI):**  $m/z = 887$  (2M + Na<sup>+</sup>), 496 (M + Na<sup>+</sup> + CH<sub>3</sub>CN), 455 (M + Na<sup>+</sup>). **HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>: 455.2773, gefunden: 455.2772.  $[\alpha]_D^{20} = -1.1^\circ$  (c = 1 in CHCl<sub>3</sub>).

### 8-Acyl-Olefin 106

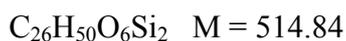
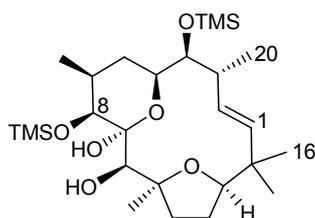


121 mg (1.06 mmol, 6 Äq.) der Säure **E** werden in 10 mL absolutem Toluol vorgelegt und mit 180  $\mu\text{L}$  (131 mg, 1.30 mmol, 7.3 Äq.) NEt<sub>3</sub> sowie 150  $\mu\text{L}$  (234 mg, 960  $\mu\text{mol}$ , 5.4 Äq.) 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid versetzt. Der Ansatz wird für 1h auf 50°C erwärmt und dann auf RT abgekühlt, bevor 136 mg (1.11 mmol, 6.2 Äq.) DMAP zugegeben werden. Nach weiteren 10 Minuten werden 65 mg (178  $\mu\text{mol}$ ) des Alkohols **71** in 4 mL absolutem Toluol zugetropft und der Ansatz für 2h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 6 mL halbgesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und 15 mL Et<sub>2</sub>O werden die Phasen getrennt, die organische Phase dreimal mit je 6 mL NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt und die vereinigten wässrigen Phasen einmal mit 10 mL Et<sub>2</sub>O rückextrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und eingengt. Säulen-chromatographische Reinigung (PE/EE = 40/1) liefert 52 mg (113  $\mu\text{mol}$ , 63%) des gewünschten Esters **106**, 10 mg (27.4  $\mu\text{mol}$ , 15%) Startmaterial sowie 25 mg (44.9

μmol, „25%“) eines zweifach veresterten Produktes, welches nicht vollständig von Resten der Seitenkette befreit werden kann.

$R_f = 0.32$  (PE/EE = 10/1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz, T = 300 K,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.83\text{-}1.14$  u.  $1.17\text{-}1.33$  (m, 18 H; H-16, H-17, H-18, H-19, H-20, H-5''),  $1.55\text{-}2.30$ ,  $2.30\text{-}2.69$ ,  $2.71\text{-}2.93$ ,  $3.00\text{-}3.20$  (m, 14 H; H-3, H-6, H-7, H-12, H-13, H-4'', H-6'', OH),  $3.67\text{-}3.92$ ,  $4.42\text{-}4.50$ ,  $4.87\text{-}5.11$ ,  $5.28\text{-}5.51$  u.  $5.53\text{-}5.88$  (m, 12 H; H-1, H-2, H-2'', H-4, H-5, H-4', H-5', H-8, H-10, H-14).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz): *kann mit 52 mg Substanz nicht erhalten werden.* **MS (ESI):**  $m/z = 483$  (M +  $\text{Na}^+$ ). **HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Na}^+$ : 483.3086, gefunden: 483.3077.

Der erhaltene offenkettige Ester **106** wurde aufgrund der Epimerisierungsgefahr an C-8 nicht weiter als oben angegeben charakterisiert und direkt einer RCM-Reaktion unterworfen, indem die erhaltenen 52 mg (113 μmol) Produkt in 50 mL absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit 9.6 mg (11.3 μmol, 10 Mol%) Grubbs-II-Katalysator versetzt werden. Nach dreistündigem Refluxieren werden 130 mg Kieselgel zugesetzt und der Ansatz mit Luft gesättigt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und das erhaltene Feststoffgemisch direkt auf eine Kieselgelsäule gegeben (PE/EE = 40/1), so dass 19 mg (43.9 μmol, 39%) des (*E*)-konfigurierten Esters **102**, 7 mg (16.2 μmol, 14%) des (*Z*)-konfigurierten Esters **103** sowie 11 mg (23.9 μmol, 21%) Startmaterial isoliert werden können. *Die Ester 102 und 103 sind  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch und bezüglich des spezifischen Drehwertes  $[\alpha]_D^{20}$  vollkommen identisch mit den aus der Veresterung des Metatheseproduktes **81** erhaltenen Verbindungen. Da in der vorliegenden Reaktion die zwei Metatheseprodukte aus einem diasteremerenreinen Edukt hervorgegangen sind, darf dies als weiteres Indiz gesehen werden, dass es sich bei den beiden nicht eindeutig charakterisierten Estern **102** und **103** um ein (*E*)-Isomer und ein (*Z*)-Isomer handelt.*

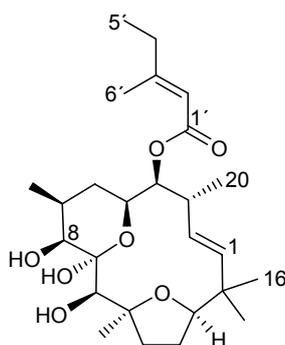
**Silylhalbacetal 110**

3.7 mg (9.99  $\mu\text{mol}$ ) des Halbacetals **96** werden in 1 mL absolutem DMF vorgelegt, auf 0°C gekühlt, und sodann mit 15  $\mu\text{L}$  (11 mg, 108  $\mu\text{mol}$ , 10.8 Äq.)  $\text{NEt}_3$  sowie 10  $\mu\text{L}$  (8.6 mg, 79.1  $\mu\text{mol}$ , 7.9 Äq.) TMS-Cl versetzt. Nach 30 Minuten werden 1 mL halbgesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und 5 mL EE zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit 1 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Eine kurze Filtrationssäule (PE/EE = 1/1) liefert 4.4 mg (8.55  $\mu\text{mol}$ , 86%) des zweifach TMS-geschützten Produktes **110** als farbloses Öl.

$R_f = 0.73$  (EE), 0.77 (PE/EE = 1/1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.12$  u. 0.15 (2 x s, 18 H; TMS), 0.87 u. 1.08 (2 x s, 6 H; H-16, H-17), 0.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H; H-19), 1.05 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-20), 1.31 (s, 3 H; H-18), 1.45-1.57, 1.69-1.91, 2.00-2.12, 2.15-2.26 u. 2.35-2.47 (m, 8 H; H-3, H-6, H-7, H-12, H-13), 3.34 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H; H-8), 3.38 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H; H-10 o. 10-OH), 3.49 (dd,  $J = 7.4, 3.1$  Hz, 1 H; H-4), 3.64 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H; H-10 o. 10-OH), 3.69 (dd,  $J = 10.3, 5.5$  Hz, 1 H; H-14), 4.05 (dt,  $J = 11.8, 3.1$  Hz, 1 H; H-5), 5.23 (dd,  $J = 15.1, 9.5$  Hz, 1 H; H-2), 5.54 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1 H; H-1), 6.07 (s, 1 H; 9-OH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 0.74$  u. 1.02 (2 x TMS), 18.70, 21.44, 22.69, 25.01 u. 25.83 (5 x p, C-16 bis C-20), 27.70, 28.12 u. 29.97 (3 x s, C-6, C-12, C-13), 36.88 u. 38.38 (2 x t, C-3, C-7), 44.88 (q, C-15), 69.32 (t, C-5), 76.09 (t, C-8), 78.38 (t, C-4), 79.92 (t, C-10), 87.90 (t, C-14), 88.31 (q, C-11), 97.42 (q, C-9), 130.19 (t, C-2), 134.91 (t, C-1), die Zuordnung ist auf Basis des Eduktspektrums erfolgt, von der vorliegenden Verbindung ist nur ein breitbandenkoppeltes  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum gemessen worden. **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3516$  (w), 3361 (w), 2957 (s), 2925 (s), 2855 (m), 1727 (w), 1459 (m), 1368 (m), 1251 (s), 1122 (w), 1098 (s), 1075 (s), 1025 (w), 877 (m), 840 (s), 751 (w), 707 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI):**

berechnet für  $C_{26}H_{50}O_6Si_2Na^+$ : 537.3044, gefunden: 537.3041.  $[\alpha]_D^{20} = +21.0^\circ$  (c = 0.5 in  $CHCl_3$ ).

### C-4-Ester 112

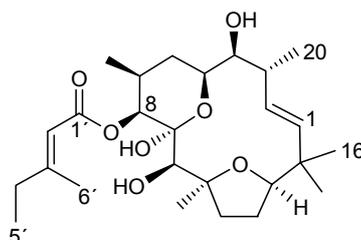


5.8 mg (50.8  $\mu$ mol, 1.5 Äq.) der Seitenkette **E** werden in 0.5 mL absolutem Toluol vorgelegt, mit 10  $\mu$ L (7.3 mg, 72.1  $\mu$ mol, 2.1 Äq.)  $NEt_3$  sowie 9  $\mu$ L (14 mg, 57.6  $\mu$ mol, 1.7 Äq.) Yamaguchi-Reagenz versetzt, und sodann 30 Minuten bei  $50^\circ C$  erwärmt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden weitere 0.5 mL Toluol und 6.7 mg (54.8  $\mu$ mol, 1.6 Äq.) DMAP zugegeben. Anschließend wird der Ansatz auf  $0^\circ C$  gekühlt, und mit 12.7 mg (34.3  $\mu$ mol) des Halbacetals **96** in 1 mL Toluol versetzt. Die Reaktion wird langsam im Kühlbad bis auf RT erwärmt und nach 20h direkt über eine Kieselgelsäule (PE/EE = 1/1) abfiltriert. Die erhaltene Lösung wird eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE = 5/1  $\rightarrow$  1/1  $\rightarrow$  EE). Es verbleiben 6 mg (16.2  $\mu$ mol, 47%) Startmaterial sowie 3.3 mg (7.07  $\mu$ mol, 21%) des C-4-Esters **112**.

$R_f = 0.59$  (PE/EE = 1/1).  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$  = 7.26 ppm):  $\delta$  = 0.90 u. 1.12 (2 x s, 6 H; H-16, H-17), 0.93 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H; H-19), 1.01 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H; H-20), 1.10 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3 H; H-5'), 1.34 (s, 3 H; H-18), 1.21-1.30, 1.73-1.97 u. 2.39-2.51 (m, 8 H; H-3, H-6, H-7, H-12, H-13), 2.13-2.25 (m, 2 H, H-4'), 2.18 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3 H; H-6'), 3.32 (br s, 1 H; H-8), 3.63-3.68 (m, 1 H; H-10), 3.75 (dd,  $J$  = 9.0, 6.0 Hz, 1 H; H-14), 4.31 (dt,  $J$  = 11.9, 3.1 Hz, 1 H; H-5), 4.92 (dd,  $J$  = 7.7, 3.1 Hz, 1 H; H-4), 5.33 (dd,  $J$  = 15.3, 9.4 Hz, 1 H; H-2), 5.54 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1 H; H-1), 5.72 (q,  $J$  = 1.2 Hz, 1 H; H-2'), 6.14 (s, 1 H, 9-OH), H-3, H-6, H-7, H-12 u. H-13 können nicht eindeutig

zugeordnet werden.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  = 77.0 ppm):  $\delta$  = 11.90 (p, C-5'), 17.31 (p, C-19), 18.91 (p, C-6'), 20.63 (p, C-20), 24.76 u. 25.76 (p, C-16, C-17), 27.29 (s, C-6 o. C-13), 27.86 (p, C-18), 28.40 (t, C-7), 29.33 (s, C-6 o. C-13), 33.85 (s, C-4'), 35.95 (s, C-12), 38.49 (q, C-15), 42.26 (t, C-3), 68.35 (t, C-5), 74.92 (t, C-8), 77.20 (t, C-4), 79.09 (t, C-10), 87.86 (t, C-14), 88.11 (q, C-11), 97.11 (q, C-9), 114.26 (t, C-2'), 129.74 (t, C-2), 135.57 (t, C-1), 162.45 (q, C-3'), 166.90 (q, C-1'). **IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3500 (br, m), 3351 (br, m), 2963 (m), 2926 (s), 2872 (m), 1713 (s), 1648 (m), 1456 (m), 1375 (m), 1261 (m), 1217 (s), 1144 (s), 1099 (w), 1070 (m), 1034 (m), 995 (m), 866 (w), 761 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{Na}^+$ : 489.2828, gefunden: 489.2830.  $[\alpha]_D^{20} = +25.2^\circ$  (c = 0.25 in  $\text{CHCl}_3$ ).

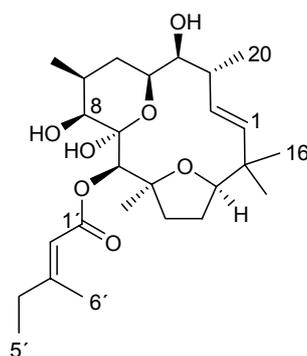
### C-8-Ester 113



5.5 mg (14.8  $\mu\text{mol}$ ) Halbactal **96** und 25.2 mg (221  $\mu\text{mol}$ , 14.9  $\text{\AA q.}$ ) Seitenkette **E** werden in 1.2 mL absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt und mit 33  $\mu\text{L}$  (26.9 mg, 213  $\mu\text{mol}$ , 14.4  $\text{\AA q.}$ ) DIC versetzt. Nach 1h bei RT werden 2.1 mg (17.2  $\mu\text{mol}$ , 1.2  $\text{\AA q.}$ ) DMAP zugegeben. Nach 28h wird der Ansatz direkt über eine Kieselgelsäule (PE/EE = 1/1) abfiltriert. Die erhaltene Lösung wird eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE = 10/1  $\rightarrow$  5/1  $\rightarrow$  2.5/1). Es verbleiben 4.8 mg (10.3  $\mu\text{mol}$ , 70%) eines nicht trennbaren C-4/C-8-Estergemisches sowie 1.5 mg (3.22  $\mu\text{mol}$ , 22%) des C-10-Esters. Dieser C-10-Ester **114** konnte charakterisiert werden (s.u.), jedoch neigt er bei mehrwöchiger Lagerung in Reinform wie auch in Lösung zur Umlagerung zum C-8-Ester **113**. Durch diesen glücklichen Umstand kann der C-8-Ester **113** in Reinform erhalten und charakterisiert werden, während der isomere C-4-Ester **112** bereits unter Yamaguchi-Bedingungen in Reinform erhalten und dort charakterisiert worden ist.

$R_f = 0.63$  (PE/EE = 1/1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.84$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-19), 0.90 (s, 3 H; H-16 o. H-17), 1.07 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H; H-5'), 1.10 (s, 3 H; H-16 o. H-17), 1.12 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H; H-20), 1.16-1.20 (m, 1 H; H-6), 1.32 (s, 3 H; H-18), 1.49 (ddd,  $J = 12.4, 9.9, 7.3$  Hz, 1 H; H-12), 1.72-1.82 (m, 2 H; H-6, H-13), 1.83-1.94 (m, 1 H, H-13), 2.11-2.24 (m, 5 H; H-4', H-6'), 2.27-2.48 (m, 3 H; H-3, H-7, H-12), 3.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H; 10-OH), 3.38 (ddd,  $J = 8.5, 6.3, 2.3$  Hz, 1 H; H-4), 3.46 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H; H-10), 3.70 (dd,  $J = 9.5, 5.9$  Hz, 1 H; H-14), 4.20 (dt,  $J = 12.0, 2.3$  Hz, 1 H; H-5), 4.92 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H; H-8), 5.28 (dd,  $J = 15.3, 9.3$  Hz, 1 H; H-2), 5.50 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1 H; H-1), 5.70 (q,  $J = 1.2$  Hz, 1 H; H-2'), 6.22 (s, 1 H, 9-OH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 11.89, 17.25, 19.02, 20.85, 25.24, 25.95, 27.28, 28.01, 29.06, 29.95, 33.92, 36.20, 38.37, 45.52, 68.43, 73.45, 78.11, 78.30, 87.92, 88.02, 96.78, 114.14, 130.36, 135.01, 166.62$ , C-3' ist nicht beobachtet worden. **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3354$  (br, w), 2969 (m), 2925 (s), 2855 (m), 1741 (s), 1670 (w), 1653 (w), 1456 (m), 1374 (s), 1261 (w), 1227 (m), 1216 (s), 1144 (m), 1074 (m), 1023 (m), 798 (w), 696 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{Na}^+$ : 489.2828, gefunden: 489.2840.  $[\alpha]_D^{20} = +16.3^\circ$  (c = 0.08 in  $\text{CHCl}_3$ ).

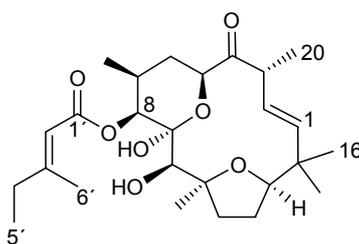
#### Analytische Daten zum C-10-Ester 114



$R_f = 0.32$  (PE/EE = 1/1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.92$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-19 o. H-20), 0.95 (s, 3 H; H-16 o. H-17), 1.03 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H; H-19 o. H-20), 1.08 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H; H-5'), 1.11 (s, 3 H; H-16 o. H-17), 1.25 (s, 3 H; H-18), 1.63-1.71, 1.76-1.94, 1.99-2.11, 2.14-2.27, 2.32-2.45 (m, 13 H; H-3, H-6, H-7, H-12, H-

13, H-4', H-6'), 2.97-3.11 (br s, 1 H; OH), 3.29 (br s, 1 H; H-8), 3.41 (dd,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, 1 H; H-4), 3.78 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H; H-14), 4.09 (dd,  $J = 12.4, 2.2$  Hz, 1 H; H-5), 5.18 (s, 1 H; H-10), 5.33 (dd,  $J = 15.8, 8.2$  Hz, 1 H; H-2), 5.46 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H; H-1), 5.64 (q,  $J = 1.3$  Hz, 1 H; H-2'), 5.83 (s, 1 H; 9-OH), *keine eindeutige Zuordnung im Bereich von 1.63-2.45 ppm möglich (H-3, H-6, H-7, H-12, H-13, H-4', H-6')*.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 11.91, 17.29, 18.98, 19.38, 25.75, 25.78, 26.76, 27.19, 29.85, 30.72, 33.93, 35.30, 38.39, 43.34, 66.90, 73.80, 77.20, 78.08, 86.16, 87.80, 98.01, 113.85, 131.61, 133.65, 163.90, 166.03$ . **IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3366$  (br m), 2962 (s), 2924 (s), 2872 (m), 2854 (m), 1716 (s), 1649 (m), 1458 (m), 1377 (m), 1274 (m), 1218 (m), 1142 (s), 1097 (m), 1072 (m), 1029 (m), 994 (m), 865 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{Na}^+$ : 489.2828, gefunden: 489.2837.  $[\alpha]_D^{20} = +4.5^\circ$ ,  $[\alpha]_{365\text{nm}}^{20} = +30.7^\circ$  ( $c = 0.31$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**ent-Tonantzitlolon (ent-5)**

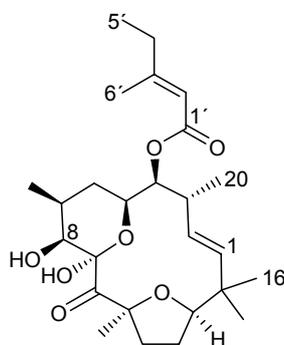


3.2 mg (6.86  $\mu\text{mol}$ ) des C-4/C-8-Estergemisches **112/113** werden in 1 mL absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt und mit 12 mg gemörsertem 4Å-Molsieb sowie 2 mg (17.1  $\mu\text{mol}$ , 2.5 Äq.) NMO versetzt. Anschließend wird 1 mg (2.85  $\mu\text{mol}$ , 0.4 Äq.) TPAP zugegeben. Nach 1h wird der Ansatz vorsichtig durch einen hinübergeleiteten Luftstrom endotherm ankonzentriert und dann säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE = 10/1), so daß 1.3 mg (2.80  $\mu\text{mol}$ , 41%) des C-10-Ketons **115** sowie 1.4 mg (3.0  $\mu\text{mol}$ , 44%) des nichtoxidierten C-8-Esters **113** als nun voneinander trennbare Verbindungen verbleiben. Die zwischenzeitlich reisolierten 1.4 mg des nichtoxidierten C-8-Esters **113** können unter Verwendung eines größeren Überschusses NMO unter den gleichen Bedingungen oxidiert werden, so dass 1.4 mg (3.0  $\mu\text{mol}$ , >99%, 44% bezogen auf das eingesetzte

Gemisch) des gewünschten Zielmoleküls *ent*-Tonantzitlolon (*ent*-**5**) verbleiben. Die Reaktion führt bei Verwendung eines größeren Überschusses NMO zur direkten Oxidation beider Isomere **112** und **113**, die ebenfalls voneinander trennbar sind.

$R_f = 0.66$  (PE/EE = 2.5/1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0.0 ppm):  $\delta = 0.85$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-19), 0.91 (s, 3 H; H-16 o. H-17), 1.07 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3 H; H-5'), 1.12 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H; H-20), 1.14 (s, 3 H; H-16 o. H-17), 1.36 (s, 3 H; H-18), 1.36-1.41 (m, 1 H; H-6), 1.51-1.58 (m, 1 H; H-12), 1.77 (ddd,  $J = 12.0, 7.2, 5.1$  Hz, 1 H; H-13), 1.85 (ddd,  $J = 13.6, 3.9, 2.9$  Hz, 1 H; H-6), 1.97-2.09 (m, 1 H; H-13), 2.16 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3 H; H-6'), 2.21 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2 H, H-4'), 2.29-2.38 (m, 1 H; H-7), 2.44 (dd,  $J = 12.7, 7.2$  Hz, 1 H; H-12), 3.11 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H; 10-OH), 3.34 (dq,  $J = 9.7, 6.8$  Hz, 1 H; H-3), 3.43 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H; H-10), 3.77 (dd,  $J = 11.3, 5.1$  Hz, 1 H; H-14), 4.63 (dd,  $J = 11.8, 2.9$  Hz, 1 H; H-5), 4.90 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H; H-8), 5.24 (dd,  $J = 15.3, 9.7$  Hz, 1 H; H-2), 5.66 (s, 1 H; 9-OH), 5.70 (q,  $J = 1.3$  Hz, 1 H; H-2'), 5.86 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1 H; H-1).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0.0 ppm):  $\delta = 11.9, 16.0, 17.0, 19.0, 25.1, 25.5, 28.10, 28.14, 28.9, 29.1, 33.9, 37.4, 38.8, 49.6, 73.2, 74.2, 78.3, 87.7, 88.9, 97.2, 113.9, 126.9, 140.1, 162.9, 166.6, 211.3$ . **IR (ATR)**:  $\tilde{\nu} = 3368$  (br, w), 2956 (m), 2924 (s), 2854 (m), 1717 (m), 1649 (w), 1460 (m), 1379 (m), 1260 (w), 1215 (m), 1142 (m), 1098 (w), 1073 (m), 1024 (m), 980 (w), 852 (w), 795 (w), 701 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{Na}^+$ : 487.2672, gefunden: 487.2693.  $[\alpha]_D^{20} = -119.0^\circ$  (c = 0.056 in  $\text{CHCl}_3$ ).

### Analytische Daten zum C-4-veresterten Keton **115**



Der aus der Yamaguchi-Veresterung in Reinform erhaltene C-4-Ester **112** führt unter den gleichen Oxidations-Bedingungen, die bereits für das Gemisch **112/113** angewendet worden sind (siehe oben), wie erwartet ebenfalls zum vorliegenden Produkt.

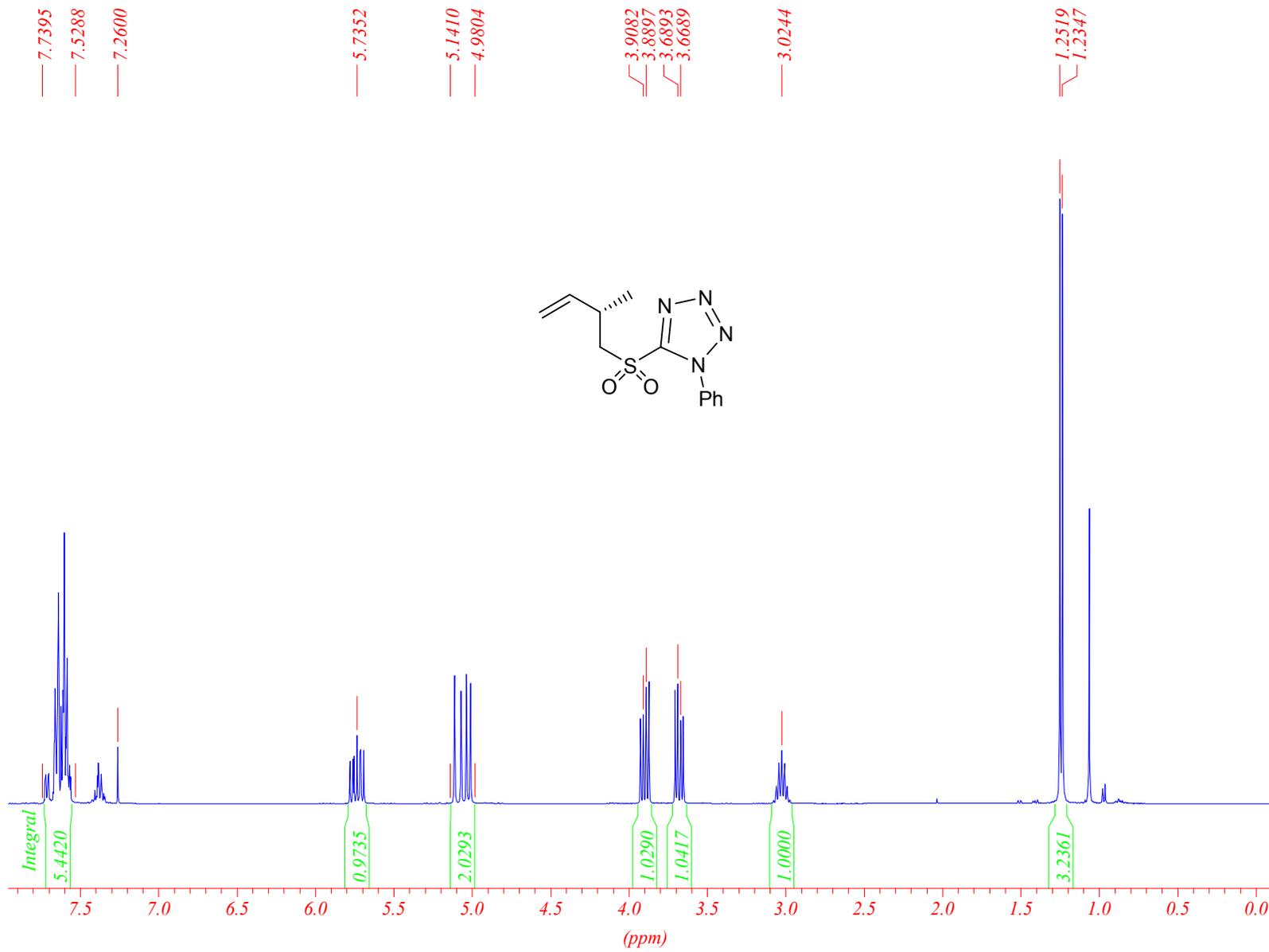
$R_f = 0.58$  (PE/EE = 2.5/1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 0.94$  (s, 3 H; H-16 o. H-17), 0.97 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-19), 1.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H; H-20), 1.08 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H; H-5'), 1.08-1.14 (m, 1H; H-6), 1.18 (s, 3 H; H-16 o. H-17), 1.42 (s, 3 H; H-18), 1.63 (q,  $J = 12.3$  Hz, 1 H; H-6), 1.81 (ddd,  $J = 12.5, 7.5, 5.7$  Hz, 1 H, H-12), 1.92-2.03 (m, 2 H; H-13), 2.14 (br s, 3 H; H-6'), 2.17 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1 H; H-4'), 2.16-2.22 (m, 1 H; H-7), 2.34 (dq,  $J = 12.5, 8.1$  Hz, 1 H, H-12), 2.46-2.54 (m, 1 H; H-3), 3.53 (br s, 1 H; H-8), 3.86 (br s, 1 H; 8-OH), 3.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H; H-14), 4.32 (dt,  $J = 12.3, 2.8$  Hz, 1 H; H-5), 4.93 (dd,  $J = 7.8, 2.8$  Hz, 1 H; H-4), 5.40 (dd,  $J = 15.2, 9.1$  Hz, 1 H; H-2), 5.48 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1 H; H-1), 5.77 (br s, 1 H; H-2'), 6.25 (s, 1 H, 9-OH).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 11.87$  (p, C-5'), 17.31 (p, C-19), 18.94 (p, C-6'), 20.36 (p, C-20), 24.39, 24.42 u. 25.99 (p, C-16, C-17, C-18), 25.16 (s, C-13), 28.52 (s, C-6), 29.18 (s, C-12), 33.82 (s, C-4'), 36.08 (t, C-7), 38.74 (q, C-15), 41.68 (t, C-3), 68.76 (t, C-5), 70.87 (t, C-8), 76.92 (t, C-4), 89.22 (t, C-14), 91.06 (q, C-11), 97.04 (q, C-9), 114.44 (t, C-2'), 129.99 (t, C-2), 135.10 (t, C-1), 162.21 (q, C-3'), 167.07 (q, C-1'), 208.72 C-10). **IR (ATR)**:  $\tilde{\nu} = 3360$  (br, m), 2962 (m), 2926 (s), 2872 (m), 1714 (s), 1650 (m), 1457 (m), 1377 (m), 1311 (w), 1263 (m), 1216 (m), 1143 (s), 1095 (m), 1030 (m), 995 (m), 977 (m), 866 (w), 803 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{Na}^+$ : 487.2672, gefunden: 487.2683.  $[\alpha]_D^{20} = -16.0^\circ$ ,  $[\alpha]_{365\text{nm}}^{20} = -185.6^\circ$  (c = 0.063 in  $\text{CHCl}_3$ ).

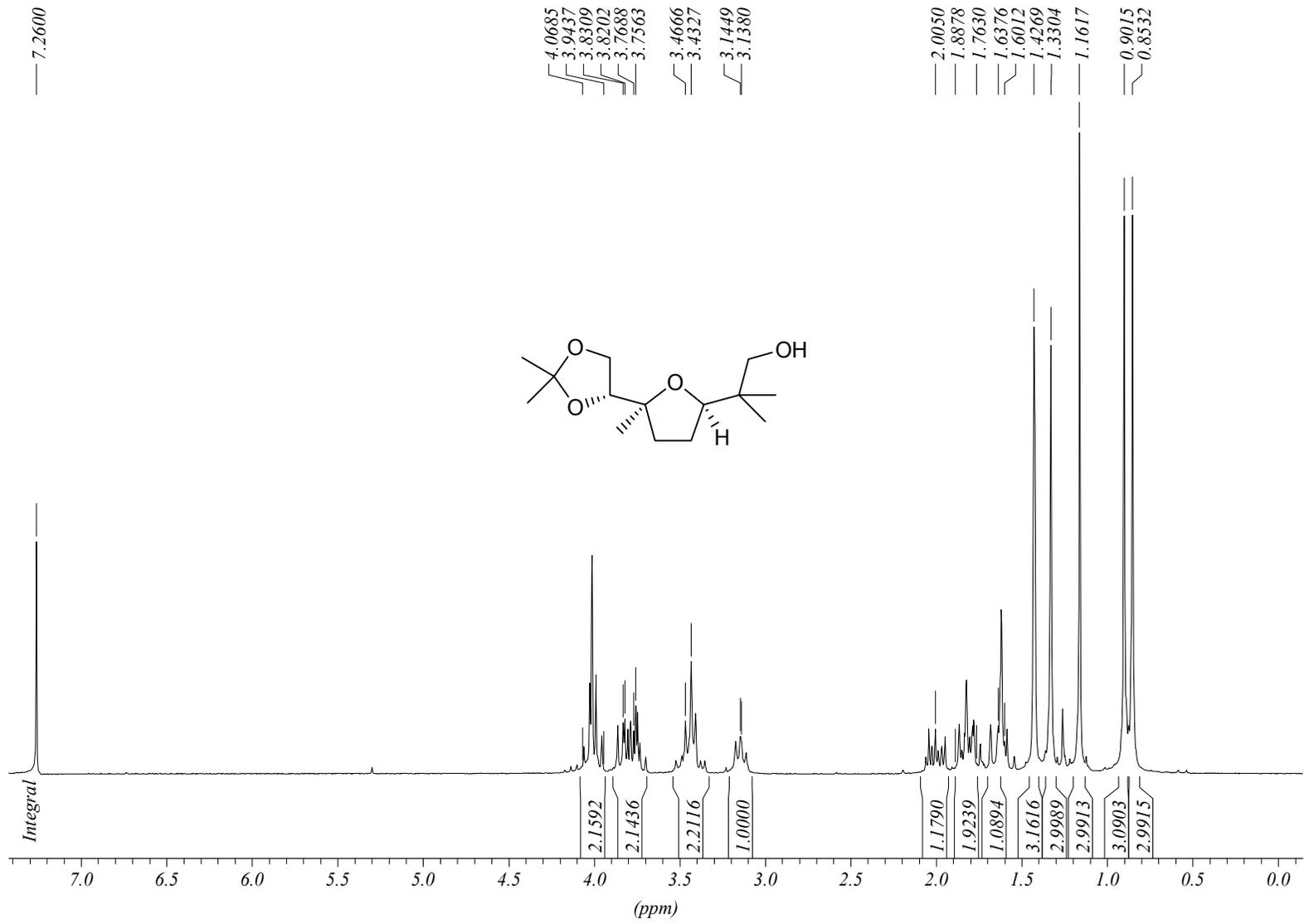
### 5.2.3 Spektrenanhang

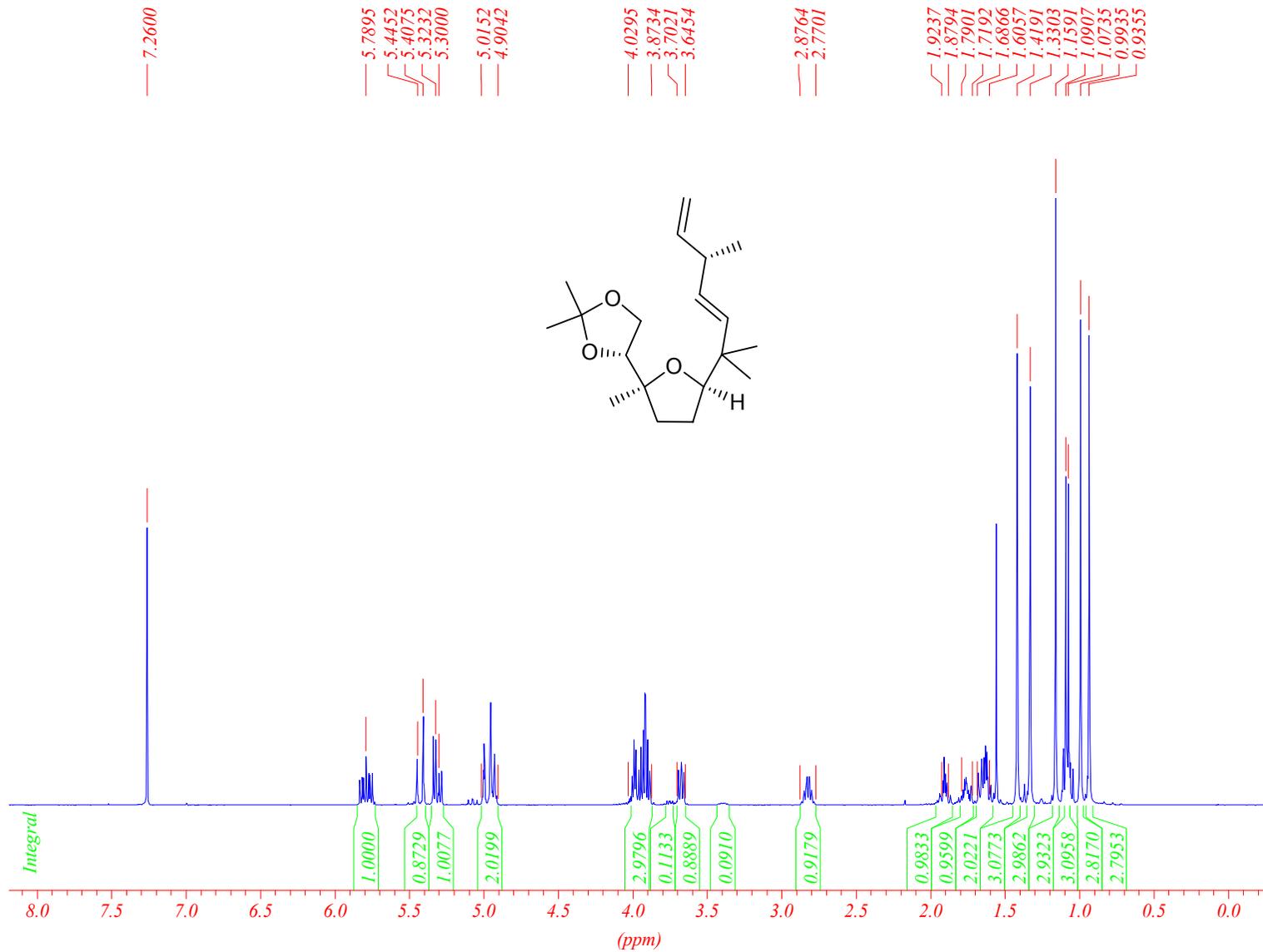
In diesem Anhang sind die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren zu den folgenden 13 Verbindungen sowie zu einem Gemisch abgebildet:

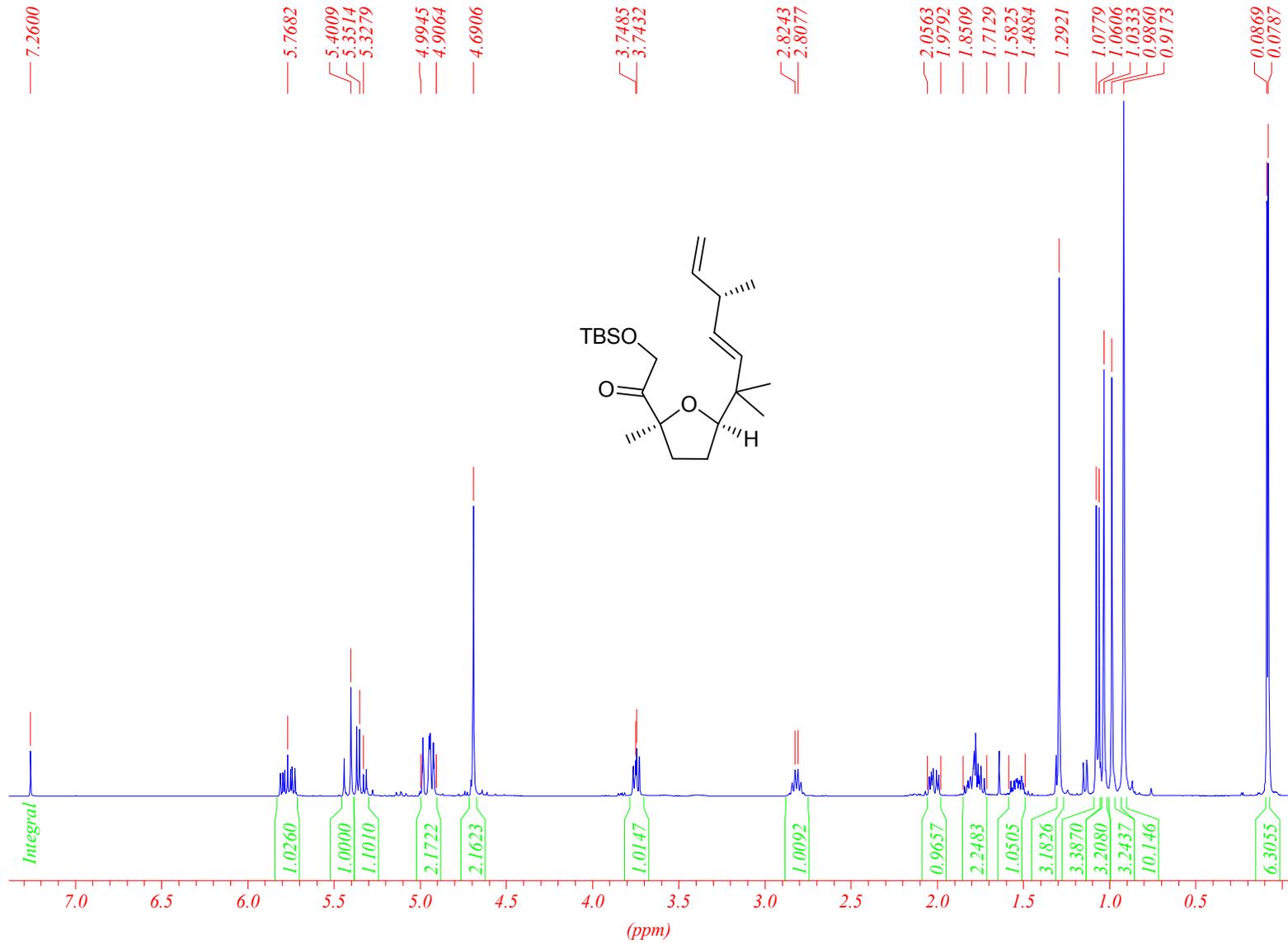
**C, 40, 54, 57, 58, 67, 70, 79, 81, 89, 94/95, 96, 113, *ent*-5.**

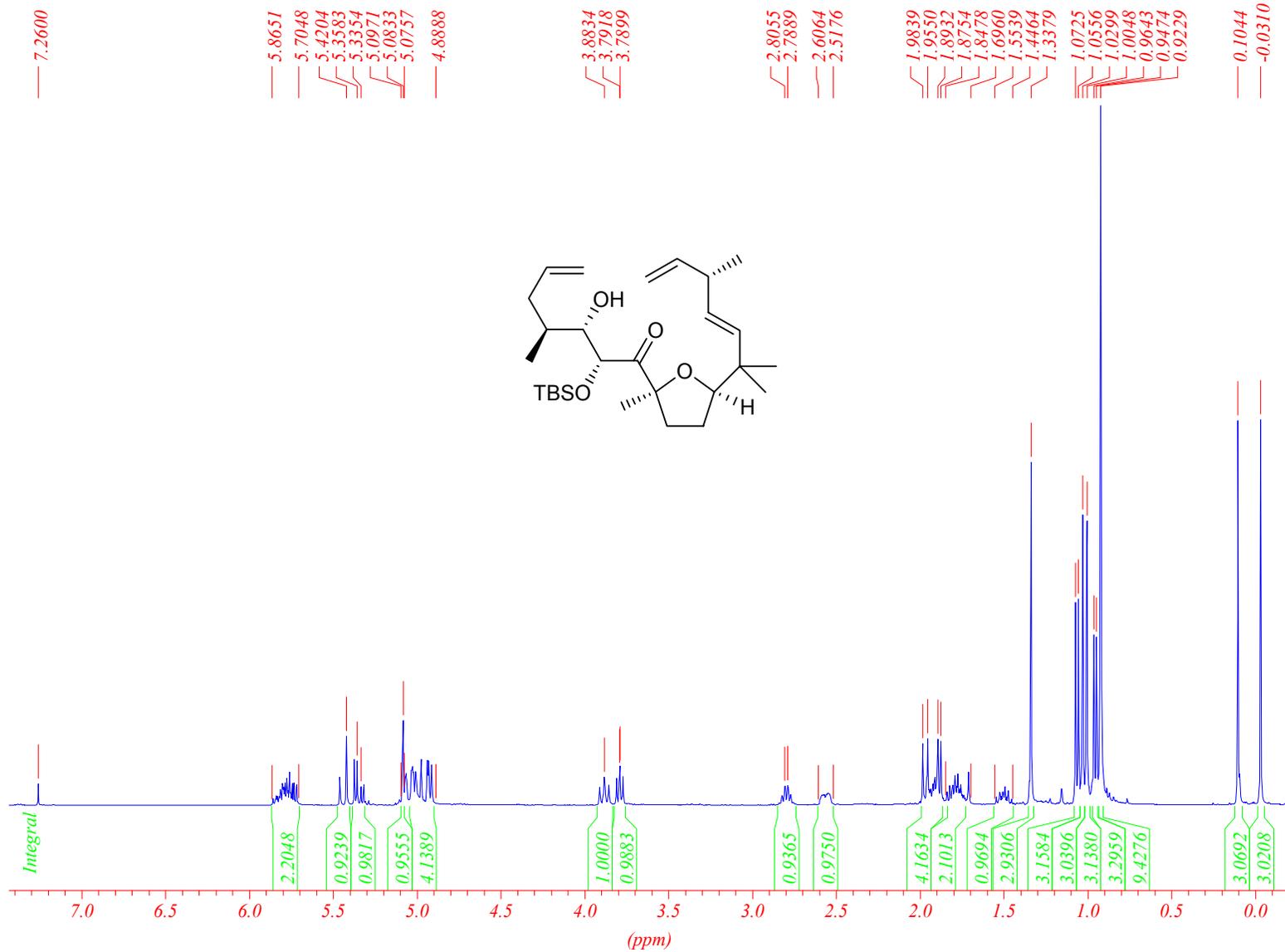
Von *ent*-5 ist zusätzlich das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum abgebildet.





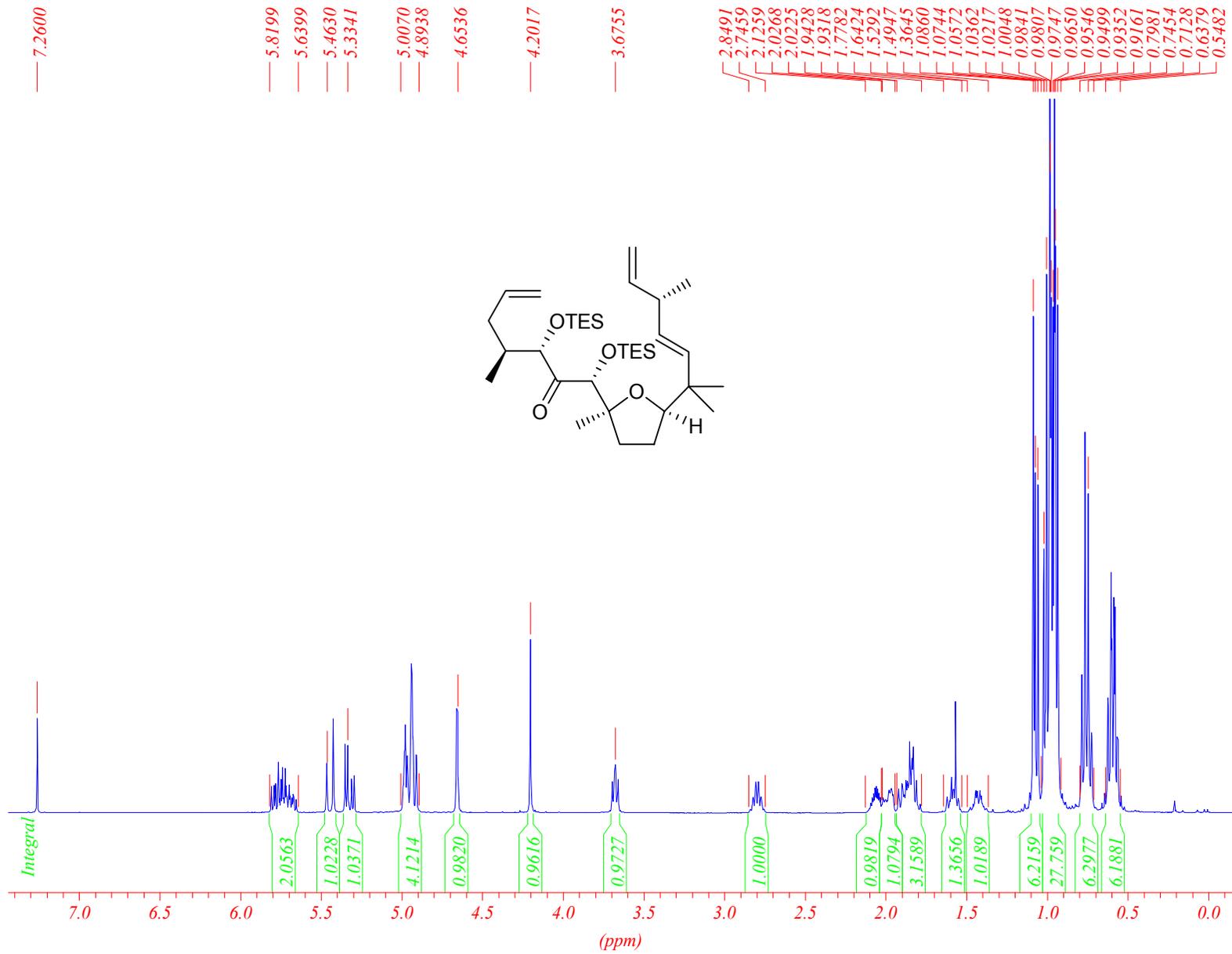


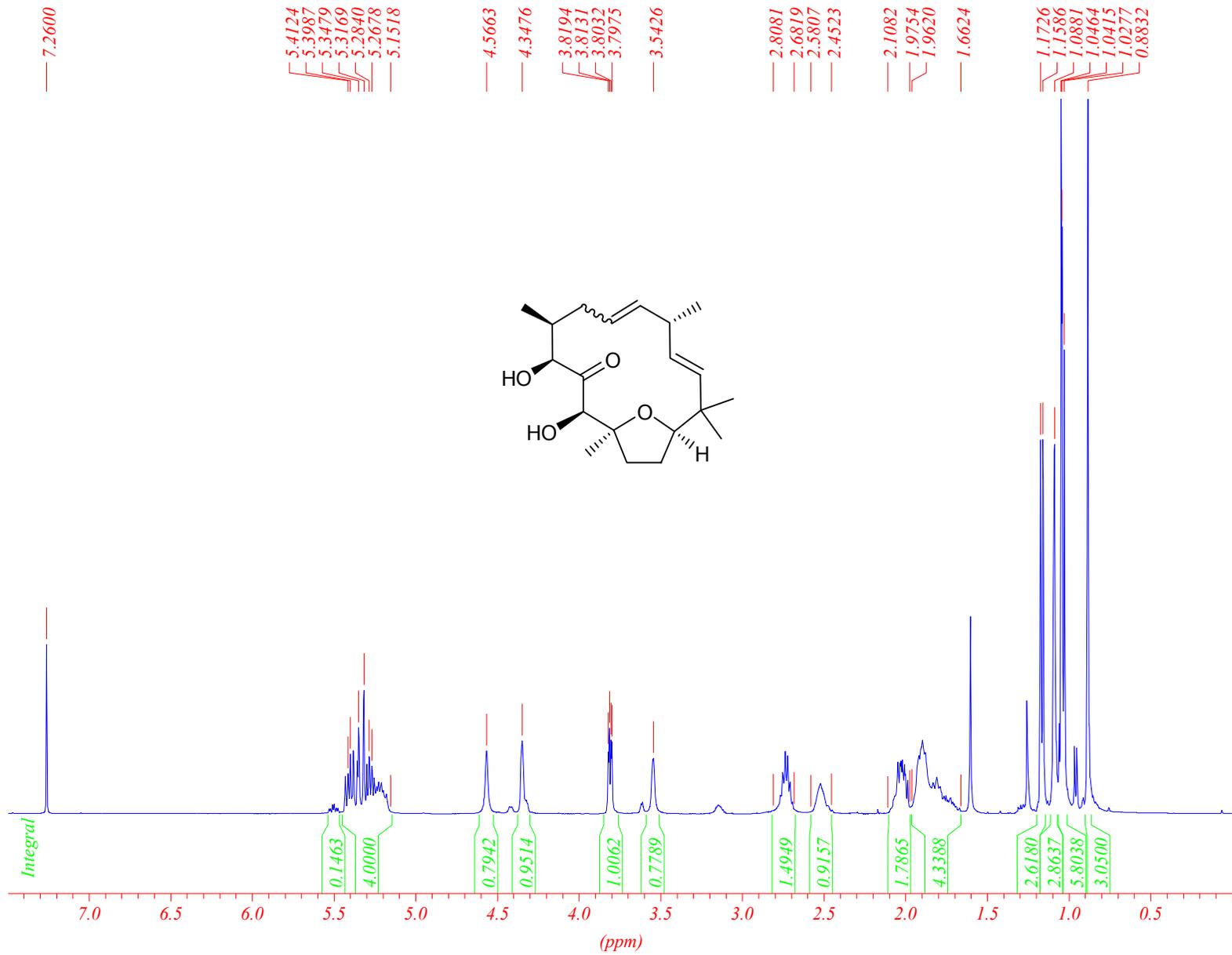


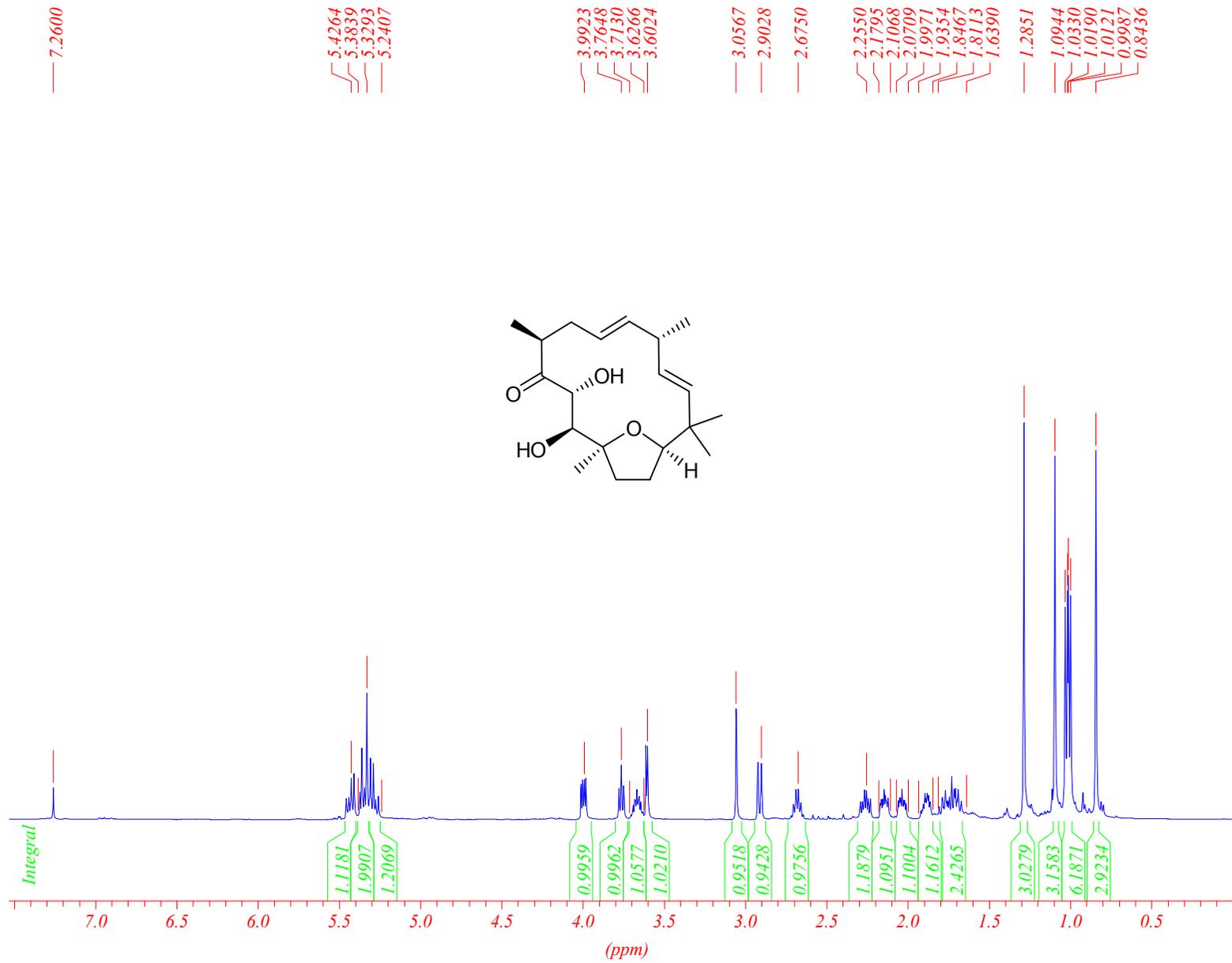


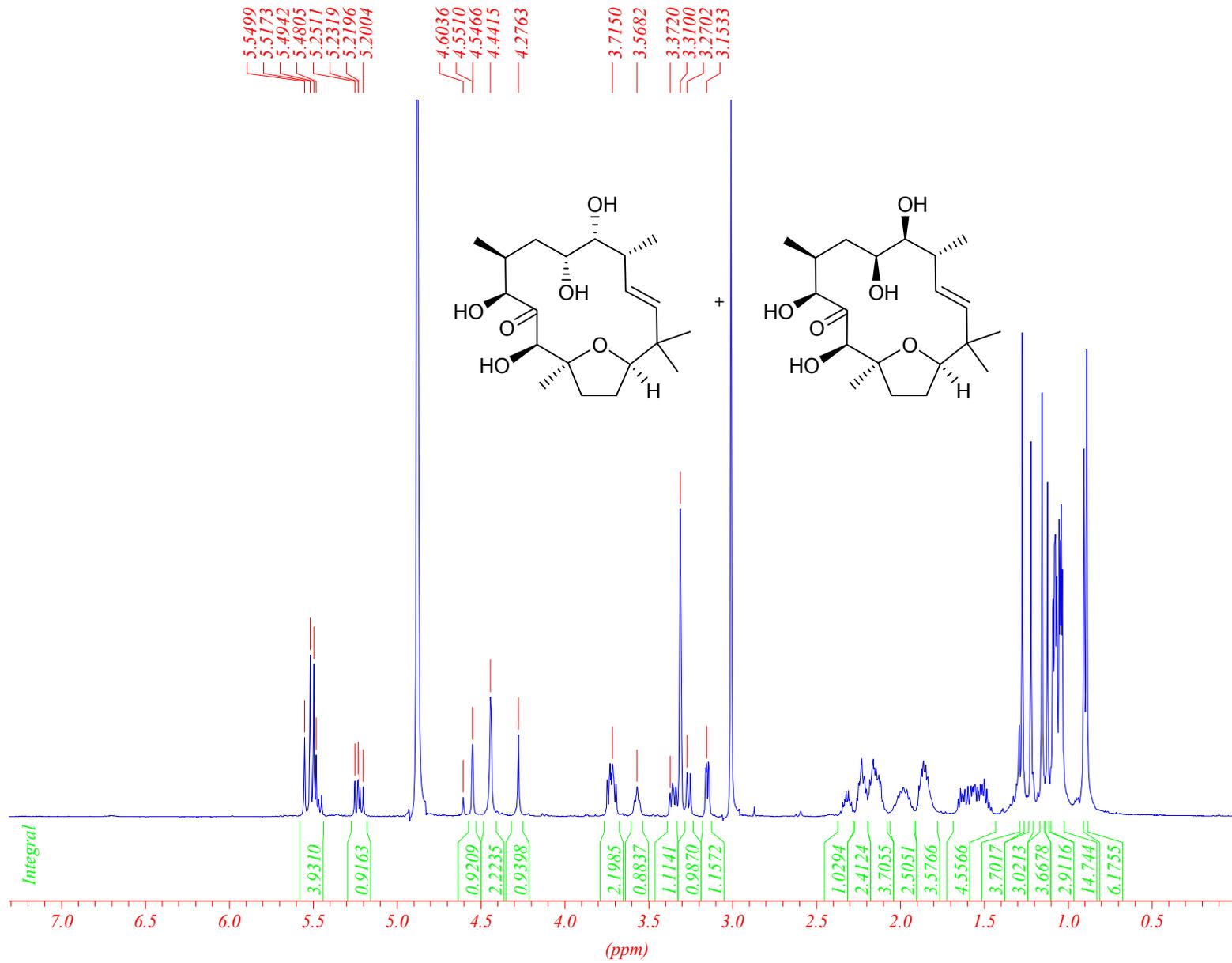


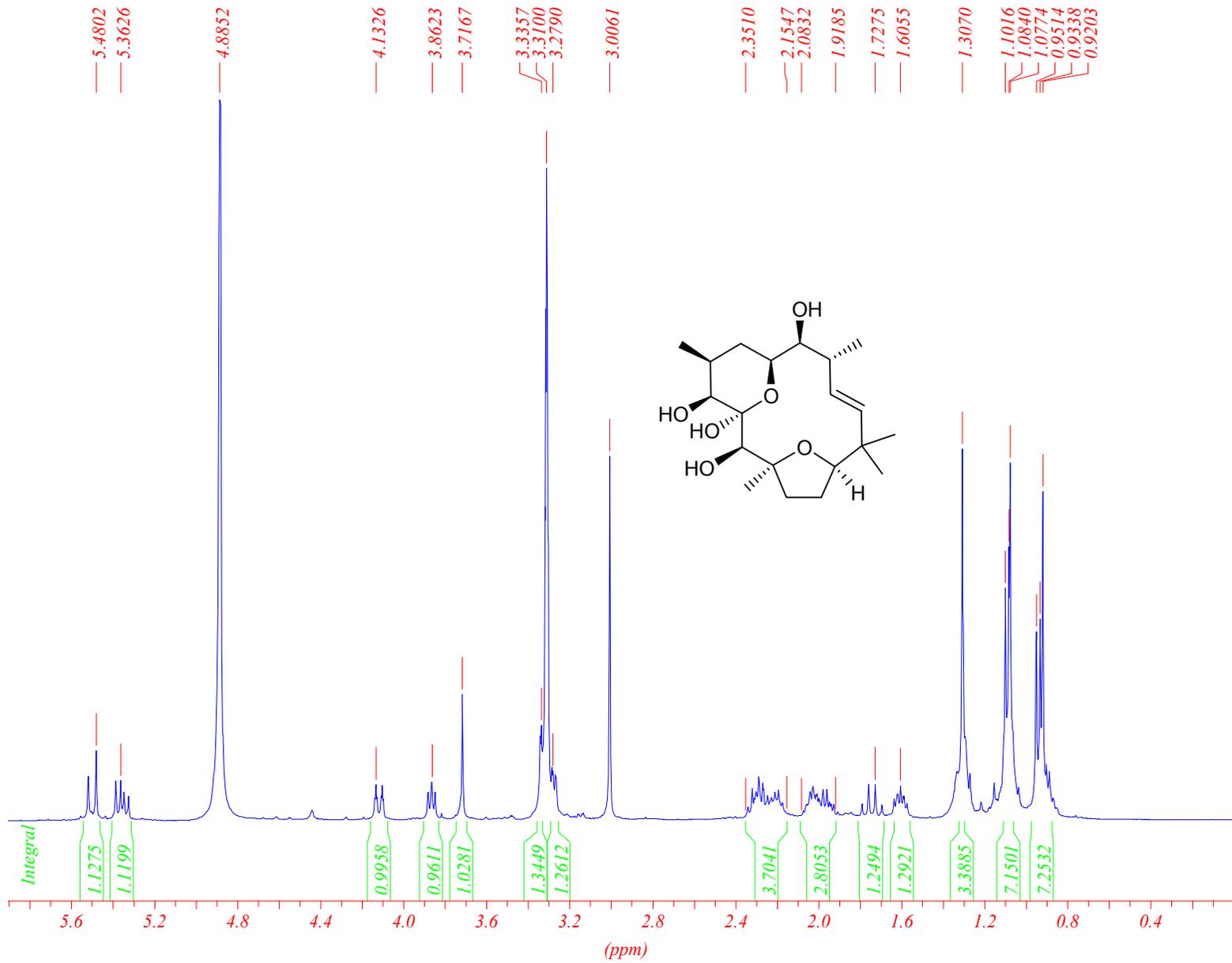


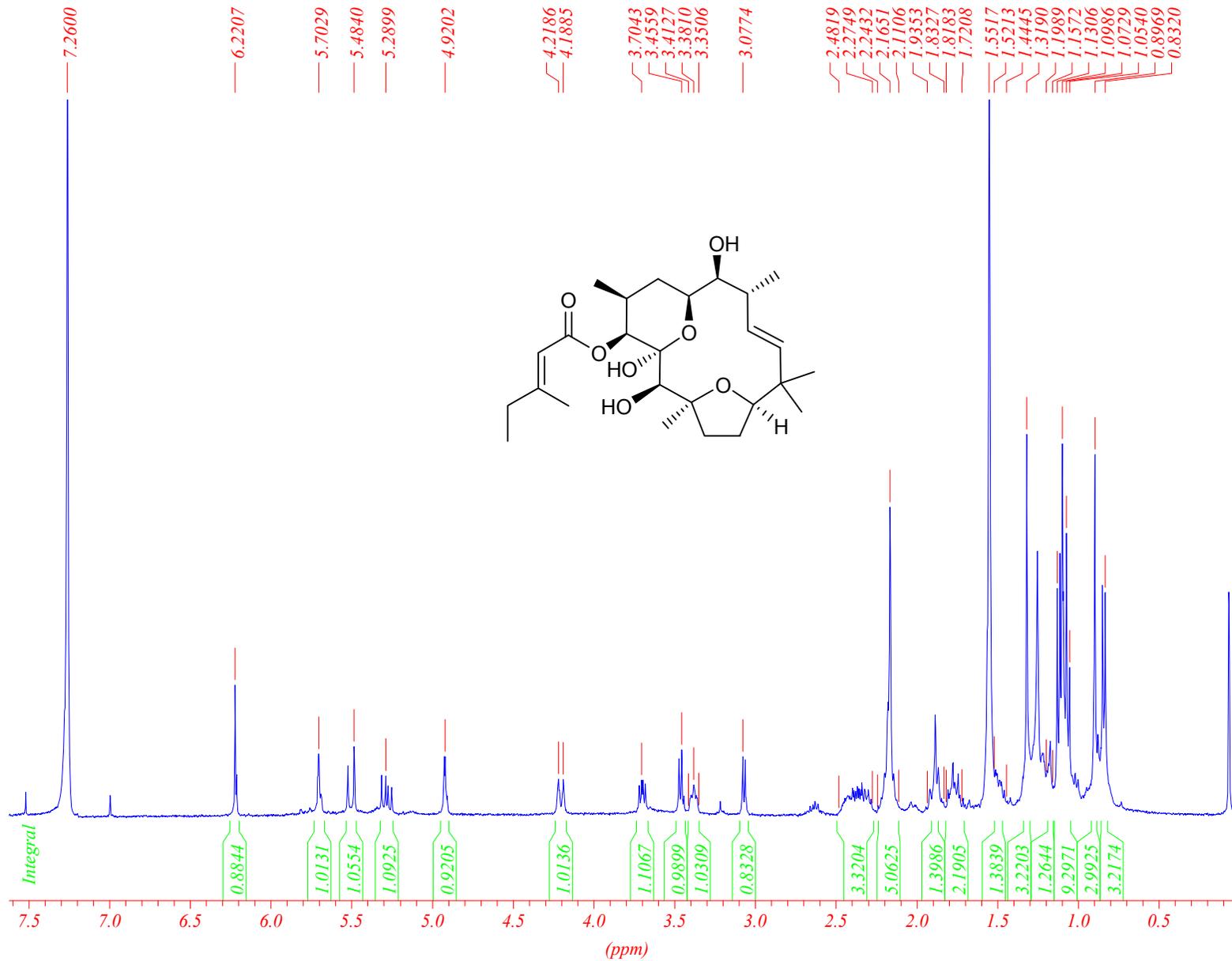


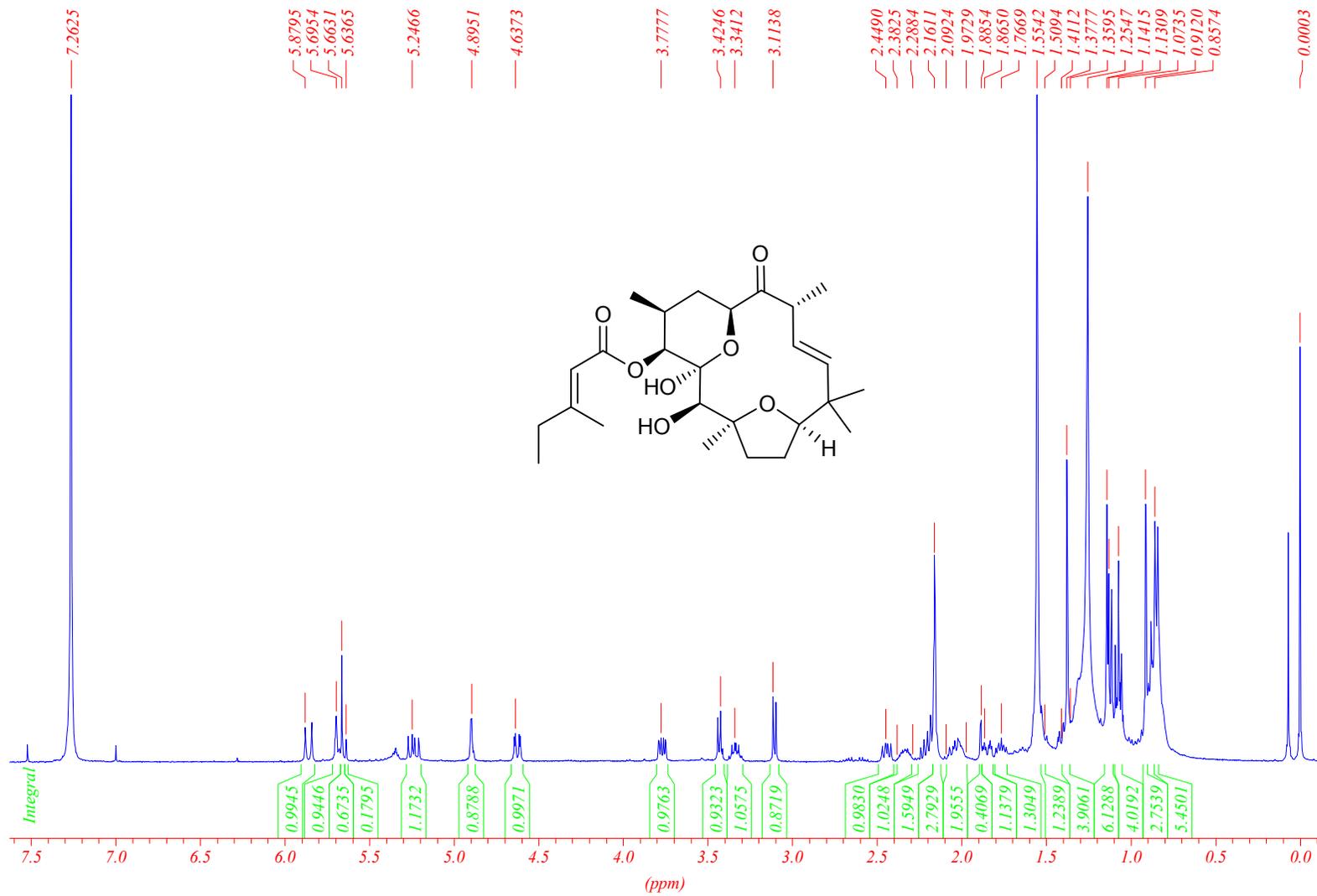


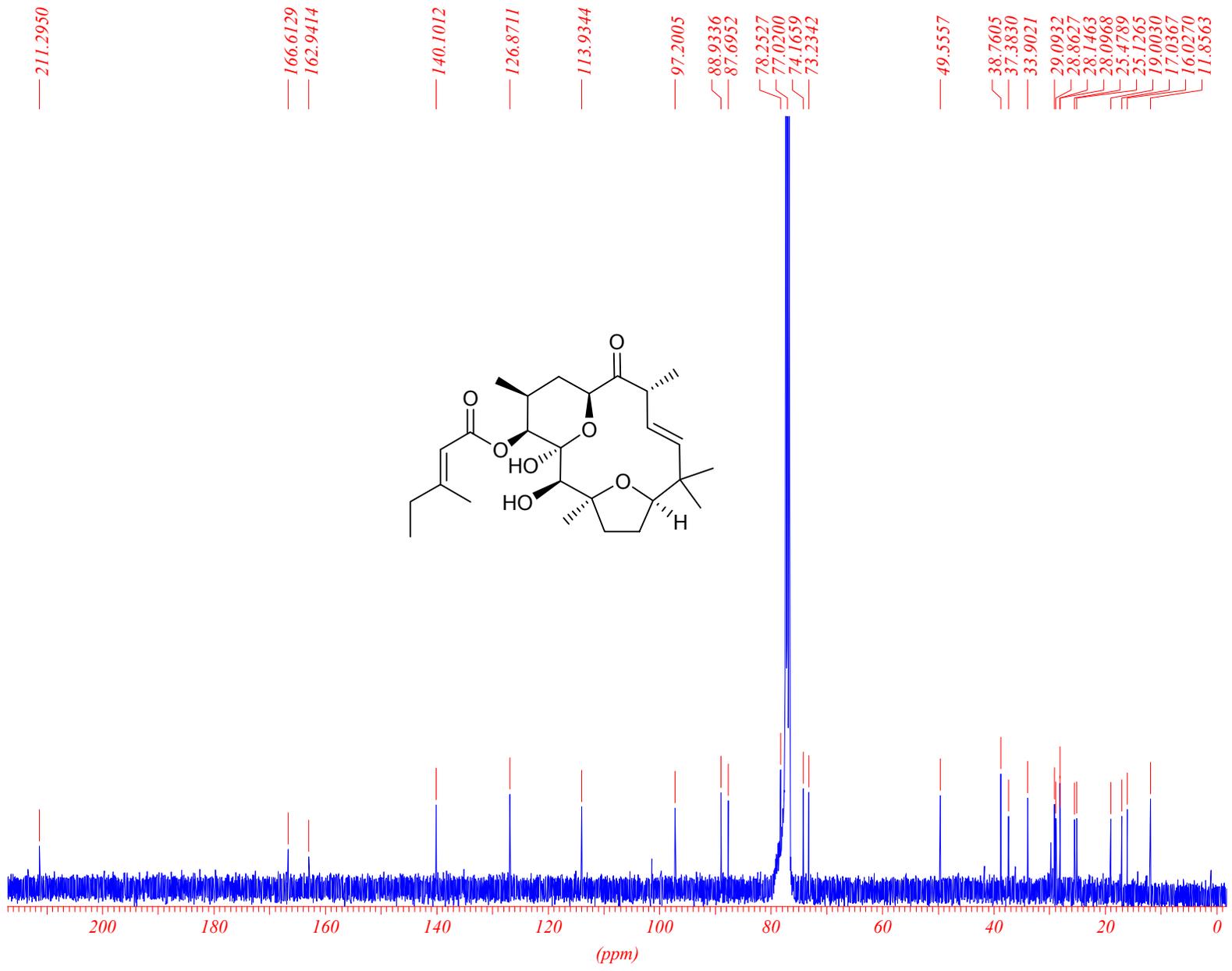














## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof Dr. Andreas Kirschning für die interessante Themenstellung und die engagierte Teilnahme am Fortgang der Arbeit. Das stets freundschaftlich geprägte Verhältnis während der letzten drei Jahre und besonders die großzügig gewährten Freiheiten haben sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse danke ich für die Übernahme des Koreferats und die vielen wertvollen Diskussionen im gemeinsamen Seminar der Arbeitsgruppen Kirschning und Kalesse.

Den ehemaligen und aktuellen Mitgliedern des Arbeitskreises Kirschning danke ich für das angenehme Klima und die stets gute Zusammenarbeit.

Besonderer Dank gilt Rüdiger Wittenberg für die hervorragende Aufnahme in das Projekt „Toni“ und für die erfolgreiche, leider sehr kurze gemeinsame Zeit.

Bei meinen ehemaligen Laborkollegen Thomas Frenzel und Dmitrij Kashin sowie bei den Mitgliedern des „Starlab 033“, Eike Kunst und Benjamin Oelze, bedanke ich mich für die tolle Atmosphäre im Labor.

Ganz besonders hervorheben und herzlich danken möchte ich Frau Monika Quitschalle, die durch ihre tatkräftige Unterstützung bei der Synthese diese Arbeit erst möglich gemacht hat.

Für experimentelle Arbeiten im Rahmen der Fortgeschrittenen- bzw Schwerpunktpraktika danke ich den Studenten Ingo Bartholomäus, Martin Bock, Anne Deuretzbacher, Thomas Grieskamp, Falk Heinroth, Britta Hering, Johannes Hülsenbeck, Frank Jöge, Tanja Lau, Lena Müller und Nicola Rahn.

Dank gilt Dr. Florenz Sasse von der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig für die fruchtbare Kooperation auf dem Gebiet der Molekularbiologie.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danke ich für ein Kekulé-Stipendium.

Den Mitarbeitern der spektroskopischen Abteilung, Frau Dagmar Körtje, Frau Monika Rettstadt, Dr. Dieter Albert sowie Dr. Edgar Hofer, danke ich für Ihre Hilfsbereitschaft und Ihr Entgegenkommen bei der Durchführung von Sondermessungen.

Thomas Frenzel, Holger Siebeneicher und Wiebke Wlotzka danke ich für die kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und allen mir nahe stehenden Personen, die mich während der letzten Jahre unterstützt und mir Sicherheit gegeben haben.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

---

Name	Christian Jasper
Geburtstag und -ort	28.08.1976, Lennestadt
Staatsangehörigkeit	deutsch

## Schulbildung

---

1983 – 1987	St.-Jakobus Grundschule Elspe
1987 – 1996	Städtisches Gymnasium Lennestadt
Juni 1996	Allgemeine Hochschulreife

## Hochschulstudium

---

Okt. 1996	Beginn des Chemiestudiums an der Philipps-Universität Marburg
Sep. 1999 – Feb. 2000	Auslandssemester an der “École Nationale Supérieure de Chimie de Lille“, Frankreich – Praktikum im “Laboratoire de Cristallographie et Physicochimie du Solide (CNRS UMR 8012)”
Jan. 2001 – Aug. 2001	Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. T. Schrader, Marburg “ <i>Selektive Erkennung N-Alkylpyridiniumkationen in Wasser</i> ”
August 2001	Abschluß als Diplom-Chemiker
Okt. 2001 – Nov. 2004	Doktorarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. Andreas Kirschning, Hannover “ <i>Totalsynthese des cyclischen Diterpens Tonantzitlolon – Absolute Strukturaufklärung und Untersuchungen zur biologischen Wirkung</i> ”

## Veröffentlichungen

---

1. “*Selective Complexation of N-Alkylpyridinium Salts: Recognition of NAD<sup>+</sup> in Water*”, C. Jasper, T. Schrader\*, J. Panitzky, F.-G. Klärner\*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1355-1358.
2. “*Towards the Total Synthesis of Tonantzitlolone - Preparation of Key Fragments and the Complete Carbon Backbone*”, R. Wittenberg, C. Beier, G. Dräger, G. Jas, C. Jasper, H. Monenschein, A. Kirschning\*, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (23), 4457-4460.
3. “*Wirkstoffe gegen die trockene Form der altersbedingten Makuladegeneration (AMD)*”, Erfinder: T. Schrader, M. Fokkens, Reza Zadmand, F.-G. Klärner, J. Polkowska, F. Bastkowski, C. Jasper, *Patentschrift eingereicht* **2004**.
4. “*Selective Complexation of N-Alkylpyridinium Salts - Binding of NAD<sup>+</sup> in Water*”, M. Fokkens, C. Jasper, T. Schrader\*, F. Koziol, C. Ochsenfeld, J. Polkowska, M. Lobert, B. Kahlert, F.-G. Klärner\*, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 477-494.
5. “*Total Synthesis and Elucidation of the Absolute Configuration of the Diterpene Tonantzitlolone*”, C. Jasper, R. Wittenberg, M. Quitschalle, J. Jakupovic, A. Kirschning\*, *Org. Lett.* **2005**, *7*, in press.

