

Studien zur Totalsynthese von Spirangien

Synthese des C10–C32 Grundgerüsts von Spirangien A

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

– **Dr. rer. nat.** –

genehmigte Dissertation

von

Dipl.–Chem. Michael Lorenz

Geboren am 23.05.1980 in Hannover

2008

Hierdurch erkläre ich, dass die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel sowie evtl. zur Hilfeleistung herangezogene Institutionen vollständig angegeben wurden.

Die Dissertation wurde nicht schon als Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Hannover, den 6.10.2008

Michael Lorenz

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Koreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 11.11.2008

Wir wissen immer nur, was nicht geht, anstatt zu sagen, wir wissen noch nicht, ob es geht.

Gerhard Schröder

Kurzfassung der Arbeit

Michael Lorenz

Synthese des C10–C32 Grundgerüsts von Spirangien A

Schlagworte: Totalsynthese, Spirangien, Naturstoffe, Aldolreaktion

Die Spirangiene A und B sind 2005 von HÖFLE *et al.* aus *Sorangium cellulosum* (So ce 90) isoliert worden. Die Struktur wurde durch umfangreiche NMR–spektroskopische und massenspektrometrische Untersuchungen aufgeklärt. Auf Grund der hohen Instabilität der Spirangiene wurden nicht die Naturstoffe selbst sondern ein stabiles Abbauprodukt, das durch eine Kreuzmetathese an C10 mit GRUBBS–II Katalysator unter Ethenatmosphäre erzeugt wurde, vollständig charakterisiert. Durch eine Röntgenstrukturanalyse dieses Derivats konnte die relative Konfiguration der Stereozentren bestimmt werden. Die Spirangiene bestehen aus einem hochfunktionalisiertem Spiroketal, einer Seitenkette mit einem Pentaenchromophor, einer Carbonsäurefunktion und insgesamt vierzehn Stereozentren. Es handelt sich bei diesen Substanzen um biologisch aktive Verbindungen, die eine hohe zytotoxische Wirkung gegenüber L929 Mausfibroblastzelllinien ($IC_{50} = 0.7 \text{ ng/mL}$) aufweisen und sich ferner durch antibiotische Wirkung gegen Pilze und Hefen (Durchmesser der Inhibierung: *Pichia membranaefaciens* 24 mm, *Rhodotorula glutins* 19 mm, *Botrytis cinerea* 11 mm) auszeichnen. Bei dem Abbauprodukt aus der Strukturaufklärung handelt es sich ebenfalls um eine hochpotente Verbindung ($IC_{50} = 7 \text{ ng/mL}$), der Wirkmechanismus und die biologischen Targets allerdings sind bis heute nicht bekannt.

Aus der retrosynthetischen Analyse des Naturstoffes ergeben sich ein westliches und ein östliches Fragment. Die Synthesestrategie für das westliche Fragment beinhaltet als Schlüsselschritte eine EVANS–METTERNICH Aldolreaktion und eine stereoselektive *anti*–Reduktion. Für die östliche Hälfte werden zwei Synthesestrategien beschrieben, wobei die erfolgreiche Synthese eine asymmetrische SHARPLESS–Dihydroxylierung, eine PATERSON–Aldolreaktion und eine PETERSON–Olefinierung als Schlüsselschritte beinhaltet.

Die Synthese wird durch eine anspruchsvolle Aldol–Kupplung des östlichen und des westlichen Fragmentes, Methylierung und globaler Entschützung abgeschlossen.

Die stereodirigierenden Effekte des östlichen und des westlichen Fragments bezüglich der Konfiguration des letzten Aldolproduktes in der Synthese werden jeweils in Modellreaktionen untersucht.

Abstract

Michael Lorenz

Synthesis of the C10–C32 core structure of Spirangien A

Keywords: total synthesis, spirangien, natural products, aldol reaction

In 2005 HÖFLE and co-workers isolated spirangien A and B from *Sorangium cellulosum* (So ce 90). These unique natural products unfold remarkably high cytotoxic activity against L929 mouse fibroblast cell lines with an IC_{50} value of 0.7 ng/mL. Additionally, they exhibit antibiotic activity against yeast and fungi (diameters of inhibition zones: *Pichia membranaefaciens* 24 mm, *Rhodotorula glutins* 19 mm, *Botrytis cinerea* 11 mm).

The spirangiens contain a highly functionalized spiroketal core structure, a side chain bearing a pentaene chromophore, a terminal carboxyl group and a total of fourteen stereocenters. The structure elucidation was done *via* NMR spectroscopy and mass spectrometry. For the determination of the relative configuration of the fourteen stereocenters spirangien A was truncated *via* cross–metathesis at C10 using GRUBBS second generation catalyst and ethylene. Despite its extraordinary activity the mode of action and its biological targets remain unknown. Moreover, thorough investigations of the biological targets were hampered by the fact that fermentation only provides small amounts of the spirangiens which unfortunately are prone to rapid decomposition. In this context, the degregation compound serves as a stable analogue which retains the high activities of the parent compound ($IC_{50} = 7$ ng/mL).

By retrosynthetic analysis the molecule is divided into an eastern and a western fragment. The synthetic strategy for the western fragment contains an EVANS–METTERNICH aldol reaction and a stereoselective *anti* reduction. The successful synthesis of the eastern fragment contains an asymmetric SHARPLESS dihydroxylation, a PATERSON aldol reaction and a PETERSON–olefination as key steps. The synthesis is completed by a challenging aldol coupling between the eastern and the western fragment, methylation and global deprotection. The stereodirecting effects of both fragments in the last aldol coupling step are investigated in model reactions regarding the configuration of the reaction products.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Allgemeine Vorbemerkungen

1. Einleitung	
1.1 Allgemeines	12
1.2 Myxobakterien und <i>Sorangium cellulosum</i>	14
1.3 Spirangien	16
1.4 Biosynthese und Gencluster	18
2. Aufgabenstellung	21
3. Veröffentlichte Studie zur Synthese von Spirangien A	
3.1 Synthese des C10–C32 Grundgerüsts nach PATERSON <i>et al.</i>	22
4. Retrosynthese	
4.1 Allgemeine Retrosynthese	26
4.2 Retrosynthese des westlichen Fragments	27
4.3 Retrosynthese des östlichen Fragments	29
5. Synthese des C10-C32 Grundgerüsts von Spirangien A	
5.1 Synthese des westlichen Fragments	
5.1.1 Synthese des C27–C32 Aldehyds	33
5.1.2 Untersuchungen zur EVANS–METTERNICH Aldolreaktion	35
5.1.3 Untersuchungen zur <i>anti</i> –Reduktion und Abschluss der Synthese des westlichen Fragments	39
5.2 Erste Route zur Synthese des östlichen Fragments	42
5.3 Zweite erfolgreiche Synthese des östlichen Fragments	
5.3.1 Synthese des C17–C21 Aldehyds	46
5.3.2 Untersuchungen zur PATERSON–Aldolreaktion	48
5.3.3 <i>anti</i> –Reduktion, PETERSON–Olefinierung und Abschluss der Synthese des östlichen Fragments	50
5.4 Untersuchungen zur Kupplung der Fragmente 25 und 26 sowie Abschluss der Synthese	
5.4.1 Grundsätzliche Überlegungen	54
5.4.2 Kupplung der Fragmente	59
5.4.3 Modellreaktion des westlichen Fragments	

	mit Isopropylmethylketon	61
5.4.4	Modellreaktion des östlichen Fragments mit Pivaloylaldehyd	62
5.4.5	Erklärung der Diastereoselektivität	64
5.4.6	Abschluss der Synthese	65
6	Zusammenfassung	70
7	Ausblick	73
8	Experimenteller Teil	74
9	Spektrenanhang	121
10	Literatur	176

Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström (100 pm)
abs.	absolut
Ac	Acetyl
All	Allyl
Ar	Aryl
ax.	axial
ATP	Adenosin-5'-triphosphat.
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
<i>c</i>	Konzentration [10 mg/mL]
CAN	Cerammoniumnitrat
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
CSA	D/L-Camphersulfonsäure
-d	deutert
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylamino-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidion
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>dr</i>	diastereomeric ratio
<i>ee</i>	enantiomeric ratio
<i>ent</i>	Enantiomer
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMDS	Hexamethyldisilazan (-id)
HPLC	High pressure liquid chromatography
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectroscopy</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum correlation</i>
Hz	Hertz
IC	<i>Inhibitory Concentration</i>

<i>i</i> -Pr	Isopropyl
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kap.	Kapitel
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
L	Liter
L_n	<i>n</i> -Liganden
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	molar
<i>m</i>	meta
Mbp	Millionen Basenpaare
Me	Methyl
Mes	Mesityl
min	Minute(n)
MS	Molekularsieb
Ms	Methansulfonyl
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
MTPA	Methoxy- α -(trifluormethyl)-Phenyllessigsäure
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
<i>n</i>	variable Zahl
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
Nr.	Nummer
Nu	Nukleophil
PG	Schutzgruppe (<i>protecting group</i>)
<i>p</i>	para
Ph	Phenyl
PKS	Polyketidsynthesen
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
ppm	<i>parts per million</i>
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
Pr	Propyl
Py	Pyridin
R	Rest
rac	racemisch
R_f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl

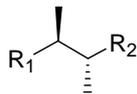
<i>tert</i>	tertiär
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
tol	<i>o</i> -Methylphenyl
ü	über

Allgemeine Vorbemerkungen

Die Nummerierung der Atome in den Molekülen, die dem Aufbau der Spirangiene und den Derivaten dienen, entspricht der Position des Zentrums im Naturstoff und folgt nicht den IUPAC-Regeln.

Konventionen zur Stereochemie in Formelbildern

Zur Darstellung von Bindungen, die über bzw. unter die Papierebene weisen, werden Keile bzw. gestrichelte Keile verwendet.



1. Einleitung

1.1 Allgemeines

Die ersten überlieferten Berichte über den Gebrauch von Pflanzen bzw. Pflanzenextrakten zur Behandlung von Krankheiten stammen aus dem 3. Jahrhundert vor Christus. Der Grieche HIPPOKRATES gilt als der Begründer der wissenschaftlichen Medizin, da er in zahlreichen Schriften über 200 Pflanzen und deren heilende Wirkung beschrieb. Im Laufe des letzten Jahrhunderts gelang es den Wissenschaftlern, Wirkstoffe für die gezielte Behandlung eines Leidens zu identifizieren und einzusetzen. Allerdings bleibt das bisher ungelöste Problem bestehen, dass die Entstehung und das genaue Erscheinungsbild von Krankheiten nicht so verstanden sind, dass diese selektiv und ohne zum Teil gefährliche Nebenwirkungen geheilt werden können.

Im Jahr 2006 starben ca. 220.000 Menschen in Deutschland an den verschiedensten Krebserkrankungen; somit ist Krebs die zweithäufigste Todesursache nach Herz-Kreislaufkrankungen. Die häufigsten Krebsarten sind neben Lungenkrebs Darm-, Prostata- und Brustkrebs.¹ Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, sowohl spezielle Therapien gegen die einzelnen Krebsarten weiter zu entwickeln, als auch neue Ansätze zu entwerfen.

Als Krebs bezeichnet man allgemein die bösartigen (malignen) Erkrankungen, die durch eine unkontrollierte Vermehrung von veränderten Zellen gekennzeichnet sind und so genannte Geschwulste sowie Tumore bilden. Diese Zellen können die umliegenden Zellen verdrängen und außerdem in gesundes, völlig anders geartetes Gewebe metastasieren und sich somit im menschlichen Körper ausbreiten. Die Ursachen von Krebserkrankungen sind nicht vollständig geklärt und oftmals vielfältig. Dazu gehören sowohl genetische Disposition und Viren als auch Ernährungs- und Umweltrisiken. Von den identifizierten Umweltrisikofaktoren lassen sich viele allerdings vermeiden, da hierzu u. a. das Rauchen von Tabak gehört. Das Auftreten von Krebs durch Infektion mit Papillomaviren und Hepatitis B gehört ebenfalls zu den Risikofaktoren.

Krebszellen sind durch Mutationen in der Lage die normalen Kontrollmechanismen einer gesunden Zelle zu umgehen (neoplastisch), in umliegendes Gewebe einzudringen und es zu besiedeln (maligne). Die Erkrankung resultiert meist aus der Mutation in einer einzigen Zelle, allerdings müssen die Nachkommen dieser Zelle durch weitere Mutationen verändert werden, um kanzerös zu werden. Diese über viele Jahre andauernde Tumorrepression beinhaltet einen

Evolutionsprozess mit Mutationen und natürlicher Auslese bei somatischen Zellen. Durch diese Mutationen erlangt die kranke Zelle die Fähigkeit, die Signale aus ihrer Umwelt zu ignorieren, die normalerweise die Zellproliferation kontrollieren. Da sie die normale Apoptose unterbinden, sind sie daher in der Lage, sich gegenüber den gesunden Zellen überproportional zu vermehren und zu metastasieren. Normale Zellen unterliegen der replikativen Alterung und normalen Differenzierungswegen, die ihre Wachstums- und Teilungsfähigkeit hemmen, welche bei bösartigen Zellen aber nicht mehr aktiv sind.²

Zu den Behandlungsmethoden von Krebserkrankungen gehören neben der Strahlentherapie und medikamentösen Behandlung auch die chirurgische Entfernung des Tumors. Die Erfolgsquote kann dabei durch die Kombination der verschiedenen Therapieansätze verbessert werden, da alle Ansätze mit Problemen und Nebenwirkungen behaftet sind. Handelt es sich um eine metastasierte Krebserkrankung ist ein chirurgischer Eingriff alleine meist nicht erfolgreich, allerdings treten bei der medikamentösen Behandlung oft starke Nebenwirkungen und Resistenzen auf.

Naturstoffe haben sich als wichtige Leitstrukturen für Wirkstoffe gegen Krebs erwiesen. Diese Substanzen werden aus Organismen gewonnen, wobei es sich bei diesen häufig um Schwämme (Tedanolide) oder Myxobakterien (Epothilone) handelt. Allerdings produzieren diese Organismen die Naturstoffe nur unter bestimmten Bedingungen, die im Labor oder bei der Fermentation nicht zu reproduzieren sind. Die limitierten natürlichen Quellen bieten außerdem oftmals nur unzureichende Mengen der Naturstoffe, so dass hier der organischen Synthese eine bedeutende Rolle zukommt. Ferner sind die oftmals zytotoxischen Naturstoffe nicht auf ein bestimmtes Target optimiert, bzw. der biologische Wirkmechanismus und die Targets sind nach der Isolation unbekannt, da die Mengen für umfangreichere Tests nicht ausreichen. Um dennoch ausreichend Material für die Aufklärung des Wirkmechanismus und der Targetevaluierung zu besitzen, bietet die organische Synthese vielfältige Möglichkeiten. Die strukturelle Komplexität und biologische Potenz der jeweiligen Naturstoffe macht sie zusätzlich zu interessanten Synthesezielen. Des Weiteren kann durch gezielte Veränderungen der Struktur, Konformation und Stereochemie, die so genannten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR), eine gezielte Wirkoptimierung erzielt werden. Durch diese Optimierung soll u. a. erreicht werden, dass ohne Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen oder Schwächung des Immunsystems, gezielt der Krankheitserreger eliminiert wird.

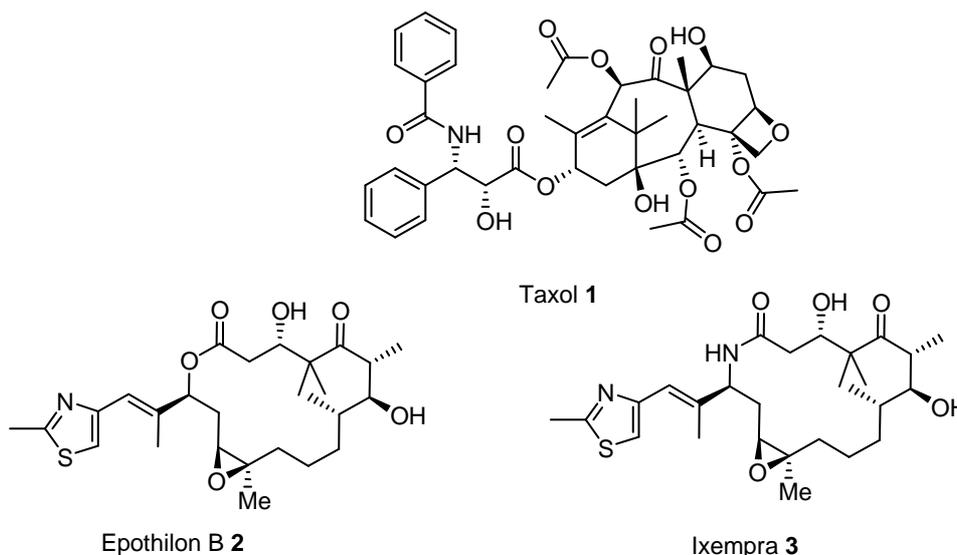


Abbildung 1 Naturstoffe als wichtige Leitstrukturen für Wirkstoffe.

Beispiele für Naturstoffe, die bisher erfolgreich als Leitstrukturen für Anti-Krebswirkstoffe Pate gestanden haben, sind das Taxol® 1 (Handelsname: Paclitaxel, Abb. 1) und das Epothilon B 2 (Handelsname: Ixempra 3 – Epothilon B Derivat, Abb. 1). Auf Grund der komplexen Struktur des Taxols wird dieses partialsynthetisch produziert. Diese Beispiele zeigen, dass Naturstoffe sowohl als Leitstrukturen für Wirkstoffe, aber auch als Medikamente selbst, von großer Bedeutung sind.

1.2 Myxobakterien und Sorangium Cellulosum

1929 isolierte FLEMING aus Pilzen das Antibiotikum Penicillin, seitdem werden Mikroorganismen auf ihre Fähigkeit zur Bildung von Sekundärmetaboliten untersucht. Diese Stoffe sind meist für die Produzenten nicht lebensnotwendig, weisen aber häufig eine zytotoxische Wirkung auf.

Myxobakterien wurden zum ersten Mal von Roland THAXTER im Jahre 1892 beschrieben und haben sich als eine hervorragende Quelle für Sekundärmetabolite mit einer großen Vielfalt an biologischer Aktivität erwiesen. Allerdings gerieten sie erst in den letzten drei Jahrzehnten in den Fokus der Naturstoffforschung. Aus ca. 6000 Stämmen wurden am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig (HZI, früher Gesellschaft für Biotechnologische Forschung GBF) bis heute über 500 Naturstoffe isoliert. Dazu gehören unter anderem die Epothilone, Chondramide, Chivosazole (vgl. Abb. 1 und 2) Ratjadon und die Spirangiene

(Abb. 4), wobei diese eine Sonderstellung einnehmen, da es sich bei ihnen um reine Polyketide handelt und nicht wie bei den übrigen um eine Kombination aus Polyketiden mit Peptidanteil.

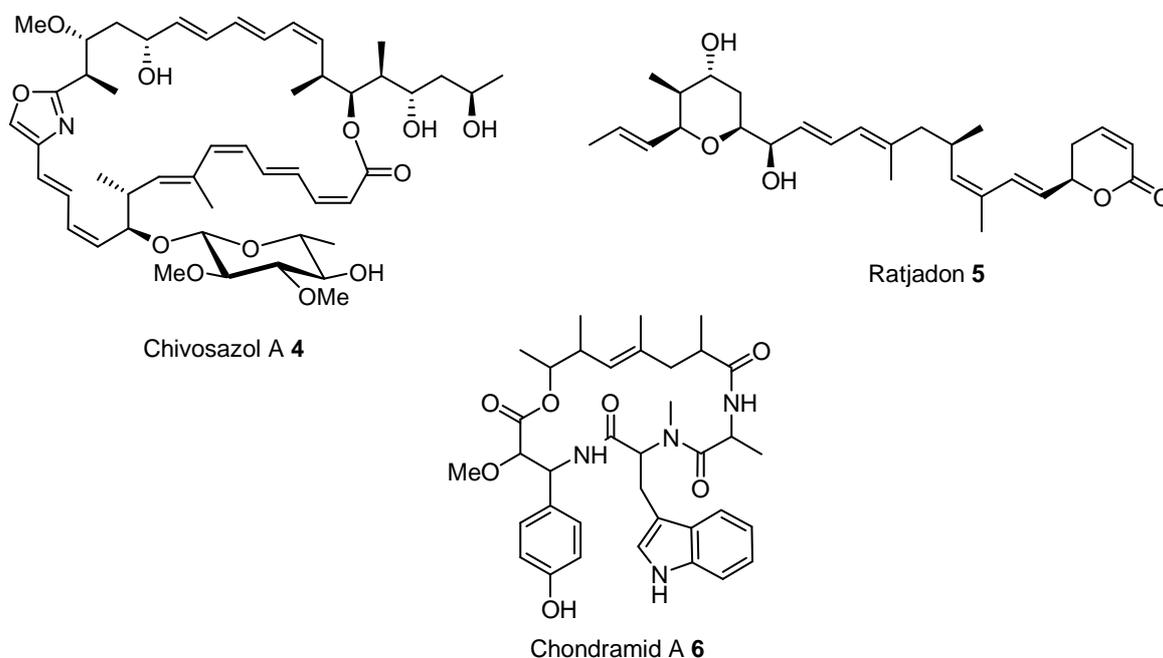


Abbildung 2 Aus Myxobakterien isolierte Naturstoffe.

Myxobakterien sind weltweit verbreitet. Man findet sie im Boden, in verrottendem Holz, Baumrinde und Dung, sowie in Meerwasser. Es sind gram-negative Bakterien, welche das größte Genom (9–15 Mbp) aller bekannten Bakterien aufweisen. Bei diesen Mikroorganismen handelt es sich um Prokaryonten, die in Schwärmen existieren und die u. a. bei Mangel an Nährstoffen so genannte Fruchtkörper (Abb. 3) ausbilden und sich durch dieses Sozialverhalten deutlich von den übrigen Prokaryonten unterscheiden.³



Abbildung 3 *Sorangium cellulosum* Fruchtkörper.

Aus ihrem Stoffwechselverhalten lassen sich Myxobakterien in zwei Gruppen einteilen. Fast alle Gattungen besitzen einen bakteriolytischen Stoffwechsel, d. h. sie können durch Exkretion von Coenzymen Zellen (Hefe- und Bakterienzellen) abbauen und so ihren Bedarf an Kohlenstoff und Stickstoff decken. Dagegen können Myxobakterien der Gattung *Sorangium* Cellulose und andere Polysaccharide abbauen (cellulolytischer Stoffwechseltyp) und so den lebensnotwendigen Kohlenstoff gewinnen. Der Lebenszyklus dieser Bakterien lässt sich in zwei Phasen unterteilen. Die vegetativen Zellen teilen sich unter günstigen Nährstoffbedingungen und bilden einen Schwarm, in Phase zwei unter nährstoffarmen Bedingungen differenzieren sich die Zellen des Schwarms zu den hitzebeständigen und gegen Austrocknung geschützten Myxosporen. Treten wieder günstige Nährstoffbedingungen auf, beginnen die Sporen zu keimen und eine neue Generation von vegetativen Zellen bildet sich aus.

1.3 Spirangien

HÖFLE *et al.* isolierten 2005 aus einer Fermentation von Myxobakterien des Stamms So ce90 die Polyketide Spirangien A (**7**) und B (**8**), die sich durch den Rest an C31 unterscheiden (Abb. 4).⁴ Es sind zur Zeit noch weitere Spirangiene bekannt, die sich ebenfalls durch den o. g. Rest unterscheiden und zusätzlich an C8–C9 statt einer *cis*- eine *trans*-Doppelbindung aufweisen. Allerdings ist hierbei ungeklärt, ob diese Isomerisierung der Doppelbindung ein Produkt der Isolation ist oder ob es sich tatsächlich um weitere Naturstoffe handelt, die von den Myxobakterien produziert werden. Ferner konnten durch so genannte *knockout* Mutanten des Spirangien produzierenden Stammes einige weitere Derivate isoliert werden.^{4c}

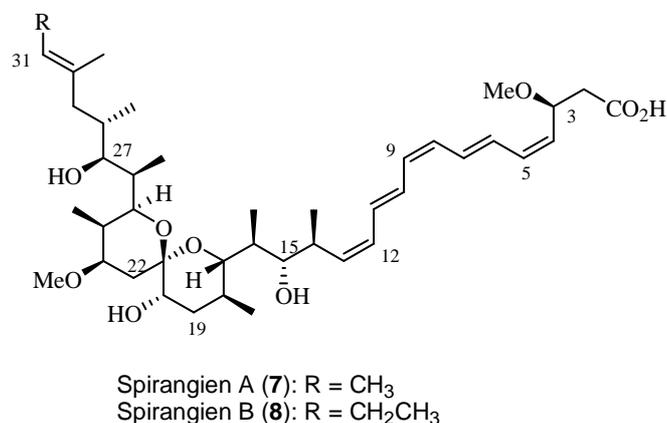
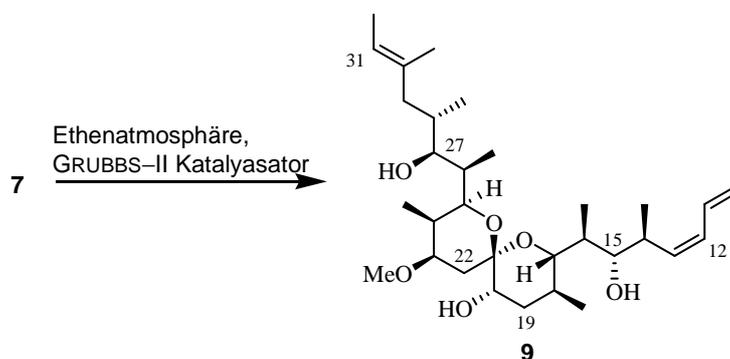


Abbildung 4 Die Spirangiene A (**7**), B (**8**) in der absoluten Konfiguration.

Es handelt sich bei diesen Naturstoffen um UV- und hitzeunbeständige Verbindungen. Die Spirangiene A (**7**) und B (**8**) besitzen ein Spiroketal, eine Seitenkette, die ein Pentaen-Chromophor und eine Carboxylgruppe enthält sowie insgesamt 14 Stereozentren. Es wurden ausführliche biologische Tests durchgeführt, in denen die Wirkung gegen Bakterien, Hefen und andere Pilze getestet wurde. Gegenüber letzteren ist eine Aktivität festgestellt worden, jedoch nicht gegenüber Bakterien. Es handelt sich bei diesen Verbindungen um biologisch aktive Substanzen, die eine hohe zytotoxische Wirkung gegenüber L929 Mausfibroblastzelllinien ($IC_{50} = 0.7 \text{ ng/mL}$) aufweisen und sich ferner durch antibiotische Wirkungen gegen Pilze und Hefen (Durchmesser der Inhibierung: *Pichia membranaefaciens* 24 mm, *Rhodotorula glutins* 19 mm, *Botrytis cinerea* 11 mm) auszeichnen. Der Wirkmechanismus und die biologischen Targets sind bis heute nicht bekannt.



Schema 1 Abbaureaktion des Spirangiens A (**7**) in verkürztes Spirangien **9**.

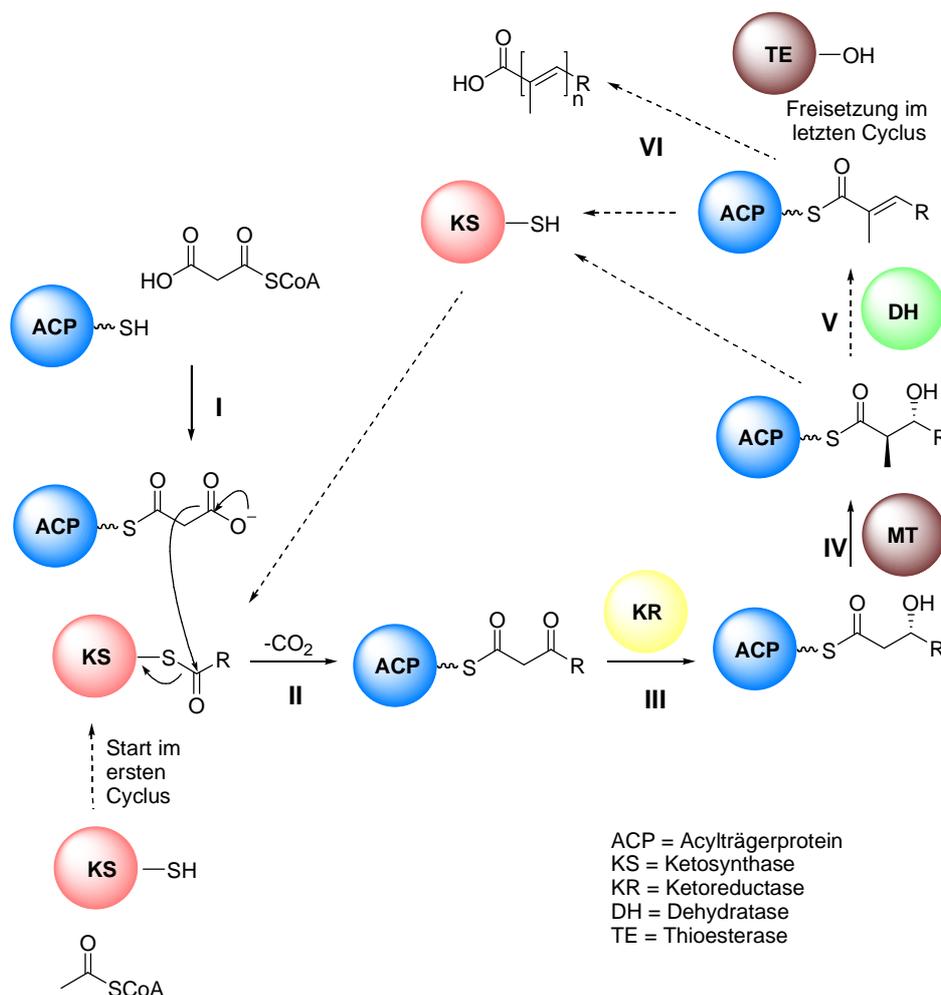
Nach der Isolation erfolgte eine Aufklärung der Struktur durch massenspektrometrische und NMR-spektroskopische Methoden, wobei die Konfiguration der Doppelbindungen durch die vicinalen Kopplungskonstanten bestimmt wurde. Die Aufklärung der relativen Konfiguration von **7** war nicht möglich, so dass **7** einer Kreuzmetathese mit GRUBBS-II Katalysator unter Ethenatmosphäre unterzogen wurde. Danach war es möglich, aus dem Hauptprodukt **9** Kristalle zu züchten und die relative Konfiguration von **9** zu bestimmen. Bei dem Abbauprodukt aus der Strukturaufklärung handelt es sich ebenfalls um eine gegenüber der L929 Mausfibroblastenzelllinie hochpotente Verbindung ($IC_{50} = 7 \text{ ng/mL}$). Die absolute Konfiguration, wie in Schema 1 aufgeführt, wurde auf zwei Wegen bestätigt. Zum einen wurde der Gencluster der Myxobakterien aufgeklärt und nach dieser Methode die Konfiguration verifiziert. Mit dieser bisher selten angewendeten Methode wurde schon die absolute Konfiguration von Chivosazol A aufgeklärt.⁵ Zum anderen wurde durch

Totalsynthese und Vergleich der optischen Rotation die Stereochemie aus der eben beschriebenen Konfiguration verifiziert.

1.4 Die Biosynthese von Spirangien

Die Untersuchungen der Biosynthese von Spirangien A (7) und B (8) und die Aufklärung des Genclusters sowie daraus resultierende Möglichkeiten zur Strukturaufklärung wurden von MÜLLER *et al.* durchgeführt und sind im folgenden in den Grundzügen beschrieben.

Bei den Spirangien handelt es sich um Polyketide, so dass angenommen werden kann, dass die Biosynthese von einer Polyketidsynthase (PKS) des Typs I kontrolliert wird. Bei den PKS handelt es sich um multimodulare Enzymkomplexe, deren Module unterschiedliche Aufgaben haben. Eine schematische Darstellung ist in Schema 2 gezeigt. Das erste Modul zeichnet für die Auswahl und das so genannte Laden der Startereinheit verantwortlich.



Schema 2 Schematische Darstellung der Biosynthese von Polyketiden.⁶

Die weiteren Module katalysieren die Kettenverlängerung um eine Polyketideinheit, wobei jedes Modul in Untereinheiten gegliedert ist. Diese definierte Reihenfolge der Untereinheiten wird nacheinander abgearbeitet, während die Polyketidkette als Thioester an den Multienzymkomplex gebunden ist. Diese Domänen für die Kettenverlängerung bestehen aus mindestens einer Ketosynthase, Acyltransferase und einem Acyl-Carrier Protein.

Des Weiteren können diese Domänen um reduktive Schleifen bestehend aus Ketoreduktase, Dehydratase und Enoylreduktase erweitert sein. Hierdurch wird die stereospezifische Reduktion des β -Carbonylkohlenstoffs zum Alkohol, die anschließende Eliminierung zur Doppelbindung und die Reduktion zu α,β -gesättigten Methylen erreicht. Nach erfolgter Prozessierung wird das Polyketid durch eine Thioesterase vom Multienzymkomplex abgespalten. Anschließend können Post-PKS Modifikationen am Polyketid erfolgen.

Das Spirangienbiosynthesecluster besteht nun aus acht PKS, worin insgesamt 16 Module codiert sind, so dass aus dem Kolinearitätsprinzip resultiert, dass Spirangien aus 16 Polyketideinheiten besteht. Ferner lässt sich aus den Acyltransferase-Domänen ableiten, dass Spirangien insgesamt aus 16 Acetat- bzw. Propionat-Einheiten aufgebaut ist.

Abbildung 6 zeigt ein Modell der Spirangienbiosynthese. Die Module 1, 11 und 13 führen zu (*E*)-Doppelbindungen im Molekül, welche aus dem Vorhandensein eines Aspartatrestes in der Ketoreduktase resultieren. Die Module 10 und 12 dagegen führen zu (*Z*)-Doppelbindungen, da hier keine Aspartatreste in den Ketoreduktase-Domänen vorhanden sind.

Ferner wurde durch den Abgleich von zahlreichen Ketoreduktasen ein Aspartatrest in den Domänen identifiziert, der bei der Reduktion von Ketonen zur *D*-Hydroxyfunktion führt, wogegen die Abwesenheit des Aspartatrestes in der Domäne zur *L*-Hydroxyfunktion führt. Da das Gencluster von Spirangien bekannt war, konnte auf diese Weise die Konfiguration der Hydroxyfunktionen bestimmt werden. Die Module 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 13 und 15 weisen einen Aspartatrest auf und sind somit *D*-konfiguriert, die übrigen Module entsprechend *L*-konfiguriert.

Als Post-PKS Modifikationen sind vier funktionelle Gruppen identifiziert worden. Bei ihnen handelt es sich um die C3 und C23 Methoxygruppen, die C20 Hydroxygruppe und das Spiroketal. Die Methylgruppen wurden durch so genannte Methyltransferasen und die Hydroxyfunktion durch eine P₄₅₀ Monooxygenase selektiv eingeführt.

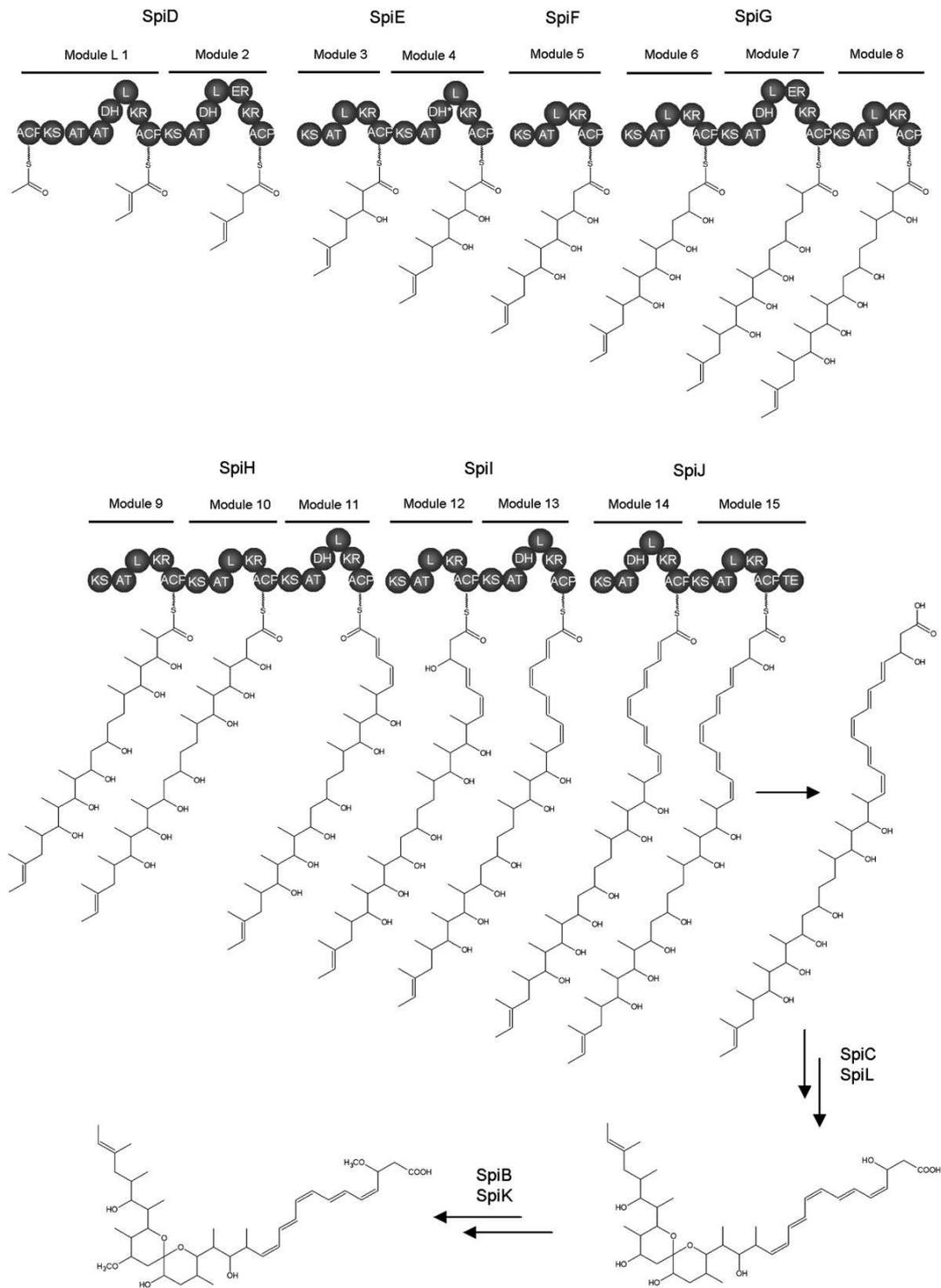


Abbildung 5 Modell der Biosynthese von Spirangien A (7)⁷

Der Mechanismus der Spiroketalbildung ist noch nicht vollständig aufgeklärt, es wird allerdings vermutet, dass durch Oxidation der P₄₅₀ Monooxygenase an C21 erst ein vicinales Diol und daraus resultierend ein instabiles Halbacetal gebildet und anschließend zur Spiroverbindung acetalisiert wird.⁷

2. Aufgabenstellung

Auf Grund der geringen Verfügbarkeit aus natürlichen Quellen der in Abschnitt 1 vorgestellten zytotoxisch und antibiotisch aktiven Spirangiene A (**7**) und B (**8**) sowie der Tatsachen, dass weder der biologische Wirkmechanismus noch die biologischen Targets bekannt sind, ist es erstrebenswert, diese Verbindungen auf synthetischem Wege zugänglich zu machen. Durch ihre komplexen Strukturen stellen sie außerdem sehr interessante und herausfordernde Syntheseziele dar. Als Ziel sollte im Rahmen dieser Arbeit zunächst eine Synthese für das durch Kreuzmetathese erhältliche, vergleichbar aktive Abbauprodukt **9** ausgearbeitet und durchgeführt werden. Ein weiteres Ziel war, die absolute Konfiguration durch Totalsynthese zu bestimmen, da diese zu Beginn dieser Arbeit nicht bekannt war.

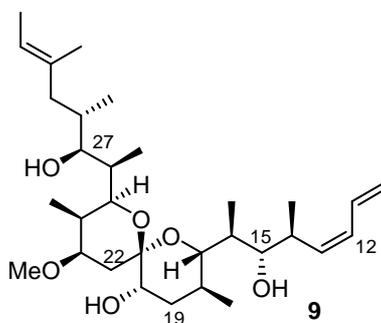


Abbildung 6 Abbauprodukt des Spirangien A – synthetisches Ziel dieser Arbeit.

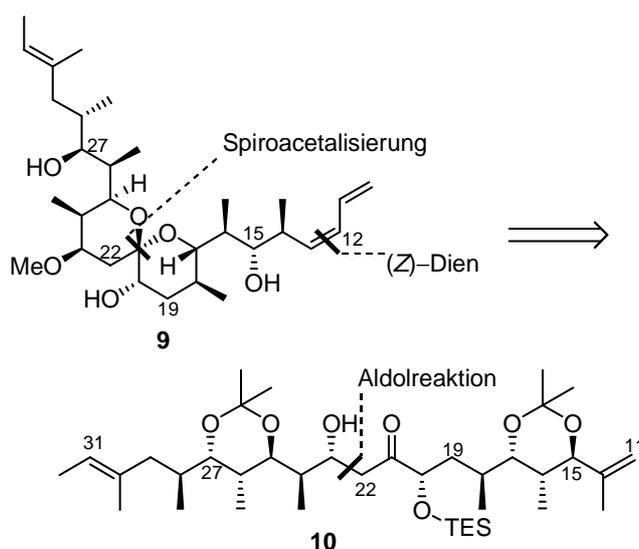
Zunächst sollte eine Retrosynthese entwickelt werden, die einen konvergenten und effizienten Zugang zu hochfunktionalisierten Teilfragmenten erlaubt und möglichst von einfachen aus dem *chiral pool* zugänglichen Startmaterialien ausgeht. Die Kupplung der so erhaltenen Teilfragmente sollte am Ende zum Syntheseziel **9** führen, wobei die Wahl der Methoden die Darstellung von größeren Mengen gestatten sollte, um sowohl weitere biologische Tests als auch Evaluierungen von Wirkmechanismen und Targets durchführen zu können. Dabei sollte der retrosynthetische Zugang so erarbeitet werden, dass die gezielte Darstellung von Derivaten und weiteren Vertretern dieser Naturstoffklasse ohne aufwendige Modifikationen der Syntheseroute ermöglicht wird.

Da es sich bei dem Syntheseziel **9** um ein 14 Stereozentren aufweisendes Polyketid handelt, sollten in erster Linie stereoselektive Reaktionen zum Aufbau des Grundgerüsts zur Anwendung kommen. Eine geeignete Wahl der Schutzgruppen in **9** sollte außerdem eine ausschließlich substratkontrollierte diastereoselektive Kupplung zweier Fragmente zu **9** ermöglichen, die keine Zugabe chiraler LEWIS-Säuren oder sonstiger Hilfsreagenzien bedarf.

3. Veröffentlichte Studie zur Synthese von Spirangien A

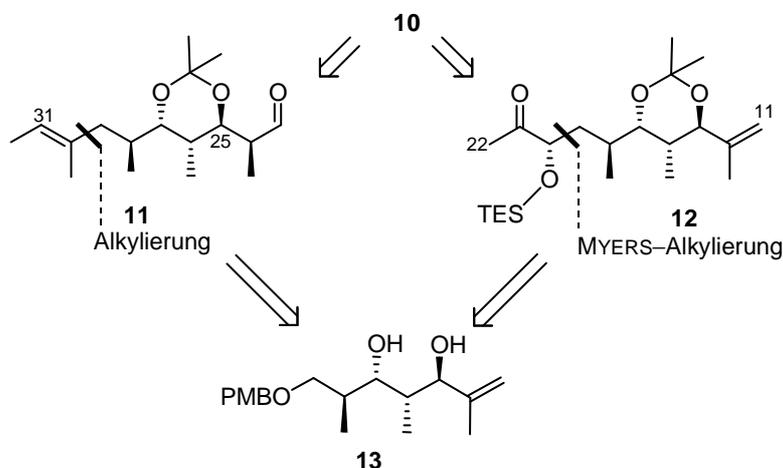
3.1 Synthese des C10–C32 Grundgerüsts nach PATERSON *et al.*

Die im Juli 2007 von PATERSON *et al.* veröffentlichte Synthese beinhaltet als Strategie den Aufbau von zwei Fragmenten, die sich aus dem gleichen Vorläufer **10** aufbauen ließen, welcher die Abfolge sowohl der C15–C18 als auch der C25–C28 Stereozentren enthält.⁸



Schema 3 Retrosynthese des Abbauproduktes **9** nach PATERSON *et al.*

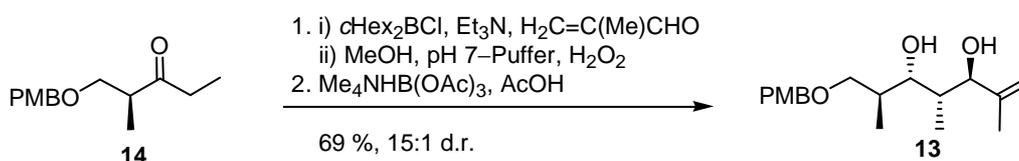
Aus der retrosynthetischen Analyse von **9** ging das offenkettige Aldolprodukt **10** hervor, welches um das westliche (Z)–Dien verkürzt war (Schema 3).



Schema 4 Retrosynthetischer Weg zu Schlüsselintermediat **13** nach PATERSON *et al.*

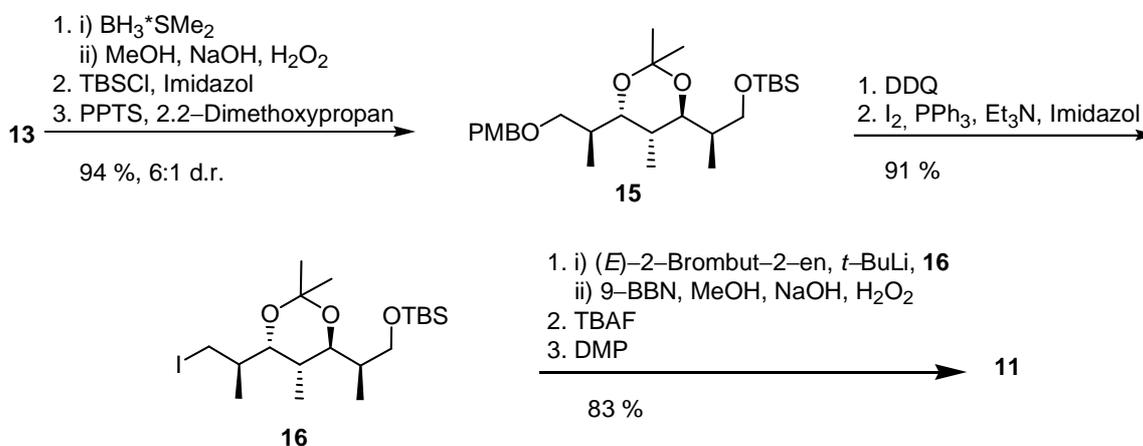
Als Schutzgruppen für die C25–C27 und C15–C17 Diole wurden Acetonide und für den C20 Alkohol ein TES–Ether verwendet. Aus dem Schnitt zwischen C22 und C23 ergaben sich zwei Fragmente, das Keton **11** und ein ähnlich komplexer Aldehyd **12** (Schema 4). Sowohl der Aldehyd **12** als auch das Keton **11** ließen sich durch eine Alkylierung und eine MYERS–Alkylierung aus dem Diol–Vorläufer **13** herstellen.

Als Startmaterial für die Synthese des Diols **13** diente das Ethylketon **14**,⁹ welches durch eine diastereoselektive PATERSON–Aldolreaktion und anschließende diastereoselektive *anti*–Reduktion zu **13** umgesetzt wurde (Schema 5).



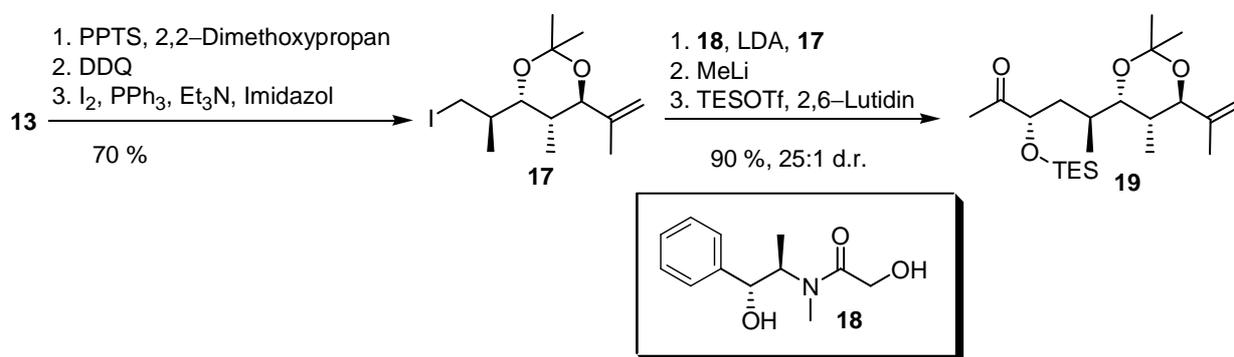
Schema 5 Synthese des Schlüsselintermediats **13** nach PATERSON *et al.*

Für die Synthese des Aldehyds **11** wurde die terminale Doppelbindung des Schlüsselintermediats nach einer von PATERSON beschriebenen Methode diastereoselektiv hydroboriert (Schema 6). Durch die geeignete Wahl des Reagenzes konnte hier selektiv das gewünschte C21–C22–*syn*–Produkt erhalten werden.¹⁰ Der resultierende primäre Alkohol wurde als TBS–Ether und das verbleibende Diol als Acetonid geschützt. Um das Iodid als Abgangsgruppe für die folgende Alkylierung in Verbindung **16** einzuführen, wurde der primäre PMB–Ether entfernt und mit Iod und Triphenylphosphin in das Alkylidiod **16** überführt.



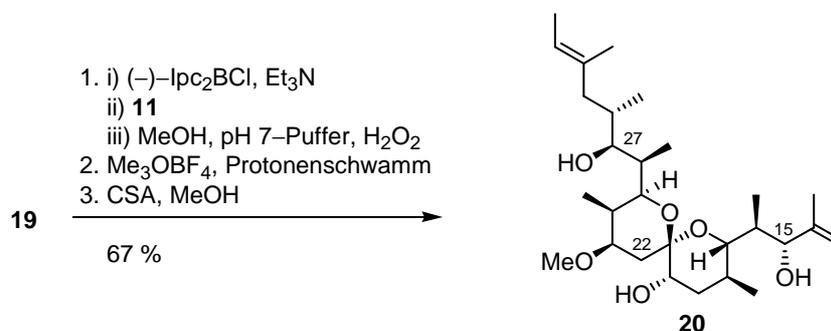
Schema 6 Synthese des Fragments **11** nach PATERSON *et al.*

Durch vinylische Deprotonierung von (*E*)-2-Brombut-2-en mit *t*-BuLi wurde eine Organolithiumspezies erhalten mit der eine nukleophile Substitution des Iodids nach einem S_N2-Mechanismus erfolgte (Schema 6). Auf Grund der Reaktionsbedingungen erfolgte als Nebenreaktion eine Eliminierung nach einem E2 Mechanismus zum terminalen Alken. Um eine Produktisolierung zu ermöglichen, wurde 9-BBN zugegeben, welches nur mit dem terminalen Alken reagierte, so dass das Nebenprodukt abgetrennt werden konnte. Es folgte eine Sequenz aus Freisetzung der primären Hydroxyfunktion durch Spaltung des TBS-Ethers mit TBAF und anschließende Oxidation mit DESS-MARTIN-Periodinan zu Aldehyd **11**.



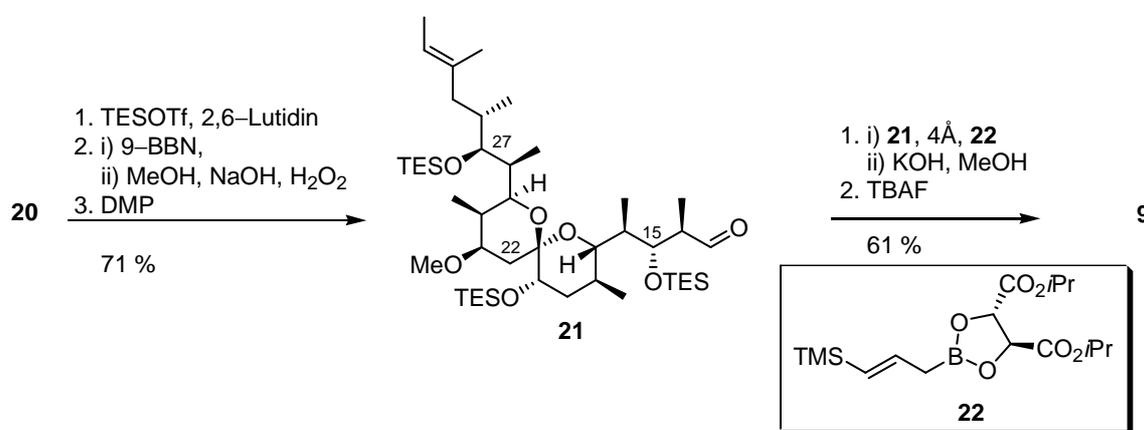
Schema 7 Synthese des Fragments **19** nach PATERSON *et al.*

Die Synthese des Ketons **19** begann mit der Acetalisierung des Diols **13**. Eine nachfolgende PMB-Entschützung und die schon erwähnte Transformierung der Alkoholfunktion in eine gute Abgangsgruppe lieferte das Iodid **17** (Schema 7). Dies ist das Substrat für eine modifizierte MYERS-Alkylierung mit dem aus (-)-Pseudoephedrin abgeleiteten chiralen Reagenz **18**.¹¹ Durch die Umsetzung des Reaktionsprodukts mit MeLi wurde ein instabiles Halbaminal generiert, welches direkt zum Keton **19** weiterreagierte.



Schema 8 Synthese des Fragments **20** nach PATERSON *et al.*

Für die Kupplung der Fragmente **11** und **19** wurde zunächst die Reaktion des durch Umsetzung mit LDA erhaltenen Lithiumenolats aus dem Keton **19** mit Aldehyd **11** untersucht (Schema 8). Dabei erfolgte allerdings die Reaktion zum ungewünschten FELKIN–Produkt in moderater Diastereoselektivität (3.5:1). Auch die Reaktion mit Et₃N und *c*Hex₂BCl führte zum unerwünschten FELKIN–Produkt (5:1). Diese inhärente Diastereoselektivität zum FELKIN–Produkt konnte durch den Einsatz von Ipc–Borenolat reagenzkontrolliert übersteuert und so eine 2.5:1 Selektivität zu Gunsten des gewünschten *anti*–FELKIN–Produkts erreicht werden. Anschließend folgten eine Methylierung der freien Hydroxyfunktion unter milden Bedingungen mit MEERWEIN–Salz und Protonenschwamm®, eine Acetalentschützung und direkte Bildung des Spiroketalis zu Verbindung **20**.



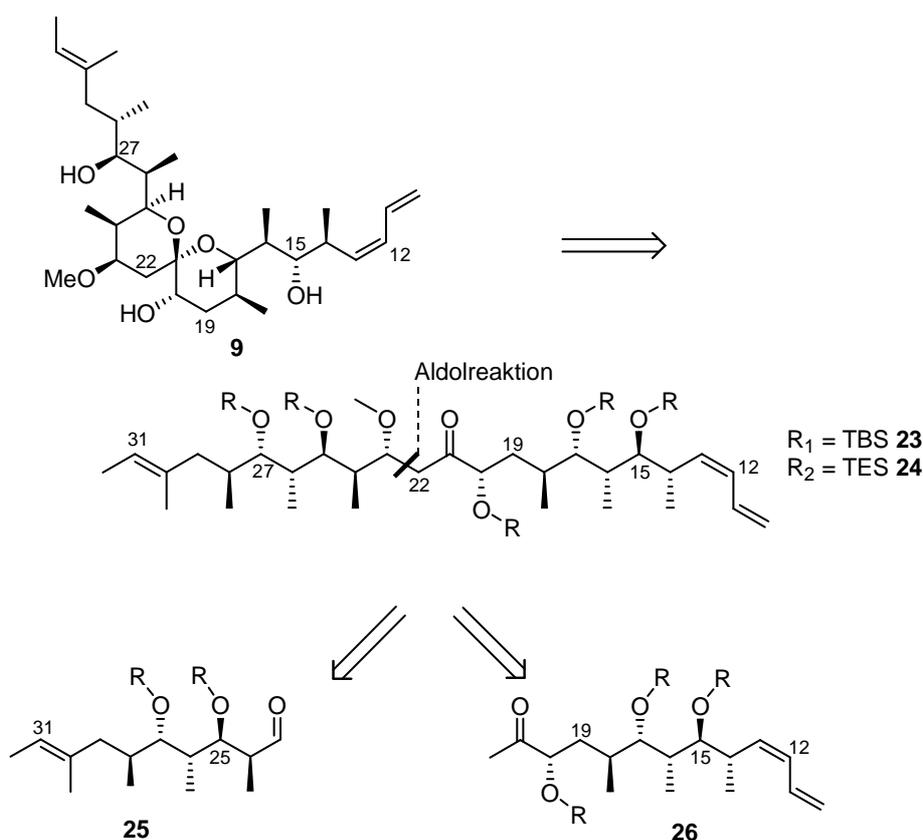
Schema 9 Abschluss der Synthese von **9** nach PATERSON *et al.*

Die drei freien sekundären Alkohole wurden als TES–Ether geschützt und die terminale Doppelbindung mit 9–BBN hydroboriert (Schema 9). Hierbei wurde das C14 Stereozentrum durch die Wahl des Reagenzes diastereoselektiv *anti* zum C15 Stereozentrum aufgebaut. Nach oxidativer Aufarbeitung ergab sich der Alkohol, der zum Aldehyd **21** weiter umgesetzt wurde. Eine anschließende NOZAKI–HIYAMA/PETERSON–Sequenz erwies sich als nicht so erfolgreich, wie ein modifiziertes ROUSH–Protokoll unter Verwendung von Reagenz **22** und sofortiger Eliminierung des *anti*–β–Hydroxysilans nach PETERSON.¹² Den Abschluss bildete eine globale TES–Entschützung mit TBAF zur Zielverbindung **9**.

4. Retrosynthese

4.1 Allgemeine Retrosynthese

Bei den Spirangienen A (**7**) und B (**8**) handelt es sich auf Grund der Säurefunktion und der ungesättigten Seitenkette, die aus fünf konjugierten, zum Teil *cis*-konfigurierten Doppelbindungen bestehen, um sehr labile Verbindungen. Bedingt durch die resultierende Säure- und Lichtempfindlichkeit, sowie zum Zweck der Strukturaufklärung wurde Spirangien A (**7**) einer Kreuzmetathese mit GRUBBS-II Katalysator in einer Ethenatmosphäre unterzogen, wodurch das kristalline Abbauprodukt **9** erhalten wurde (Schema 10).



Schema 10 Retrosynthese des Abbauprodukts **9**.

Für die Retrosynthese wird das Spiroketal des Abbauprodukts **9** geöffnet und es ergibt sich eine offenkettige Verbindung. Für die Synthese macht man sich in diesem Fall einen doppelten anomeren Effekt im Produkt zu nutze, der bevorzugt zu **9** führt. Im Folgenden wird die Synthese mit TES-Ethern beschrieben, in den Abschnitten 5.4.2 und 5.4.5 wird kurz

auf die TBS–Ether und die hieraus resultierenden Probleme eingegangen und der Schutzgruppenwechsel näher erläutert.

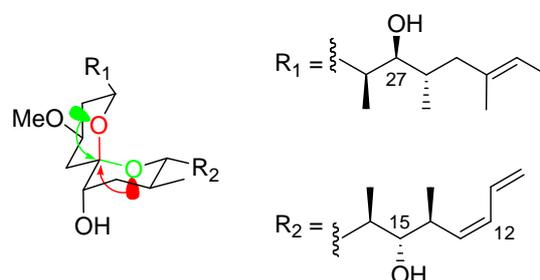


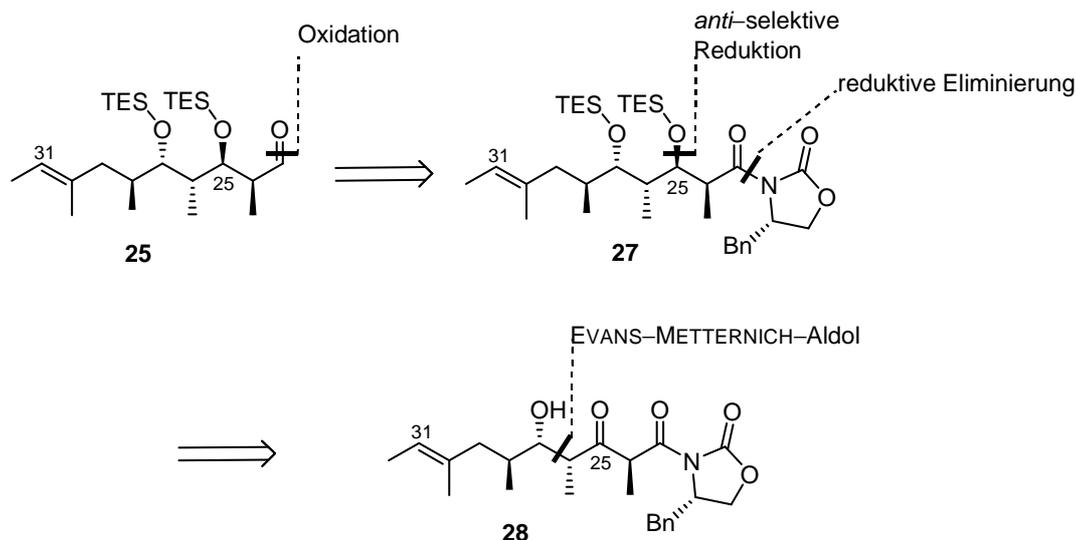
Abbildung 7 Doppelter anomerer Effekt im Spiroketal von **9**.

Durch eine Aldolkupplung zwischen C22–C23 soll aus dem resultierenden westlichen α -chiralen Aldehyd **25** und dem östlichen α -Hydroxymethylketon **26** die Verbindung **24** erhalten werden. Aus diesem Schnitt ergibt sich eine nicht triviale Aldolkupplung, da das TES-geschützte α -Hydroxymethylketon und der TES-geschützte α -chirale Aldehyd entgegengesetzte stereodirigierende Wirkungen ausüben. Dabei hat u. a. die Wahl der beteiligten Schutzgruppen einen enormen Einfluss auf die Konfiguration des Reaktionsprodukts und die Selektivität der Reaktion.

4.2 Retrosynthese des westlichen Fragments

Für die Synthese des westlichen Fragments **25** kamen als Schlüsselschritte eine diastereoselektive EVANS–METTERNICH–Aldolreaktion und eine diastereoselektive *anti*-Reduktion zum Einsatz.

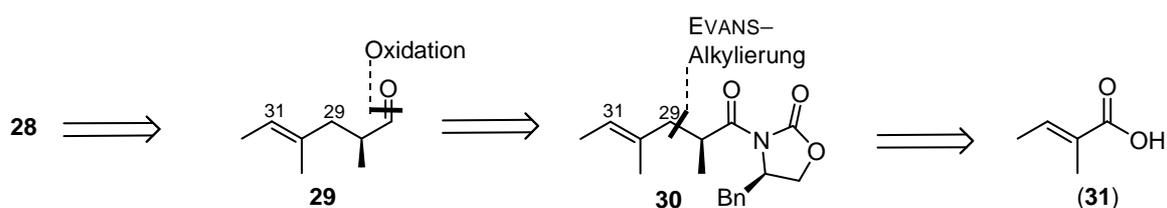
Der α -chirale Aldehyd **25** kann aus der reduktiven Eliminierung eines chiralen Auxiliars in Verbindung **27** und zuvor einer diastereoselektiven *anti*-Reduktion des C25 Ketons hervorgehen (Schema 11). Die Synthese des Ketons wurde so gewählt, dass die Konfiguration der Hydroxyfunktion an C25 sowohl über den freien Alkohol an C27, als auch über die Ketofunktion an C23 in Gegenwart des geschützten C27 Alkohols gesteuert werden kann. Durch diese Reaktionsfolge soll eine Differenzierung der beiden Alkoholfunktionen an C25 und C27 durch verschiedene Schutzgruppen möglich sein.



Schema 11 Retrosynthese des westlichen Fragments **25**.

Das Hydroxyketon **28** wiederum soll durch eine diastereoselektive EVANS-METTERNICH-Aldolreaktion synthetisiert werden. Hierbei kann die Möglichkeit ausgenutzt werden, dass durch die entsprechende Wahl einer LEWIS-Säure die gewünschte Stereochemie an C26 und C27 gezielt aufgebaut werden kann. Als Resultat der EVANS-METTERNICH-Aldolreaktion erhält man das analoge Produkt zweier aufeinander folgender *syn*-selektiven EVANS-Aldolreaktionen.

Der für die Synthese des Hydroxyketons **28** benötigte Aldehyd **29** soll nach Oxidation des freigesetzten Alkohols und vorheriger reduktiver Abspaltung des Auxiliars aus **30** erhalten werden.



Schema 12 Retrosynthese des Fragments **28**.

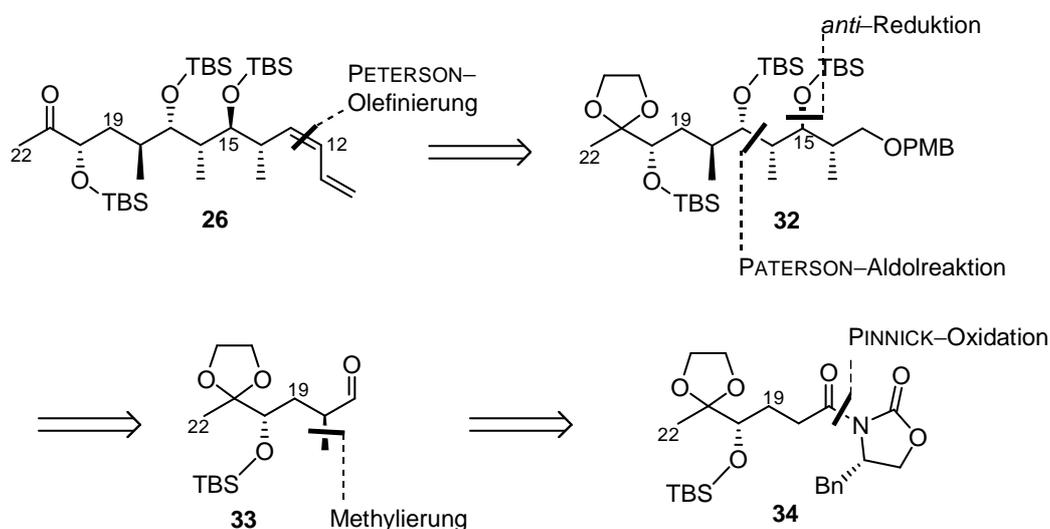
Die Methylgruppe an C28 kann aus einer EVANS-Alkylierung mit einem Bromid diastereoselektiv hervorgehen, welches wiederum durch Bromierung aus einem Allylalkohol gewonnen werden kann, der aus der kommerziell erhältlicher Tiglinsäure (**31**) nach Reduktion der Säurefunktion zugänglich ist.

4.3 Retrosynthese des östlichen Fragments

Die Komplexität des östlichen Fragments bietet die Möglichkeit für verschiedene retrosynthetische Ansätze. Im Folgenden werden zwei Möglichkeiten beschrieben, wobei der zweite Ansatz gegenüber dem ersten zahlreiche Vorteile aufweist. So werden für den Aufbau der C18 und C20 Stereozentren im ersten Ansatz jeweils chirale Auxiliare und Reagenzien benötigt, wogegen auf diese in der alternativen Synthese zum Teil verzichtet und die Zielsubstanz in weniger Reaktionsschritten erhalten werden kann.

Die erste Retrosynthese des östlichen Fragments ermöglicht durch eine PETERSON–Olefinierung, eine PATERSON–Aldolreaktion und eine asymmetrische Oxidation als Schlüsselschritte einen diastereoselektiven Aufbau.

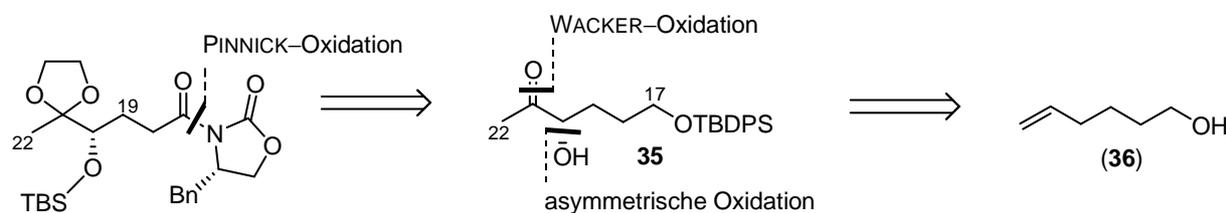
Das Doppelbindungssystem in Keton **26** kann durch eine PETERSON–Olefinierung nach C13 PMB–Entschützung und anschließender Oxidation erhalten werden. Durch die Wahl eines Aldehydintermediats beim Aufbau des Dien–Systems sind für den Aufbau des Diens alternative Zugänge möglich.



Schema 13 Retrosynthese des östlichen Fragments **26**.

Neben einer Olefinierung nach WITTIG mit einem labilen Ylid oder nach STILL–GENNARI kann eine (*Z*)–selektive PETERSON–Olefinierung, nach PMB–Etherspaltung und anschließender Oxidation, zum Aufbau des Dien–Systems dienen. Eine diastereoselektive *anti*–Reduktion des C17–C15 Hydroxyketons resultierend aus der PATERSON–Aldolreaktion mit Aldehyd **33** zum *anti*–Diol und anschließender zweifacher Schützung soll die Synthese der Verbindung **32** ermöglichen. Die diastereoselektive Einführung der Methylgruppe an C18

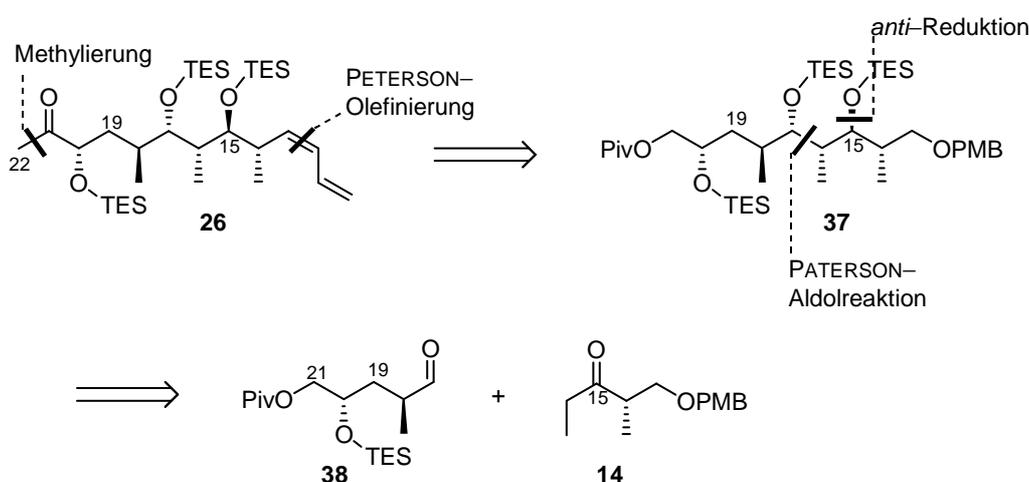
kann durch eine Methylierung mit einem chiralen Oxazolidinon als Hilfsreagenz erfolgen, welches aus der entsprechenden C17 Säure als Vorläufer erhalten werden kann. Der Aldehyd **33** wird nach anschließender reduktiven Eliminierung des Auxiliars und Oxidation erhalten (Schema 13).



Schema 14 Retrosynthese des Moleküls 35.

Der Aufbau der α -Hydroxyketofunktion an C20–C21 soll über eine asymmetrische Oxidation eines intermediären Enolethers bzw. eines Enolats des C21 Ketons erfolgen. Bei dieser Strategie kommen verschiedene Protokolle und Reagenzien in Betracht, wie z. B. die asymmetrische SHARPLESS–Dihydroxylierung, SHI–Epoxidierung oder DAVIS–Oxaziridine; so sollte die Oxidation eines TMS–Enolethers zum nicht beständigen Halbacetal oder eine Epoxidierung der Doppelbindung möglich sein. Die Ketofunktion lässt sich beispielsweise durch eine WACKER–Oxidation des kommerziell erhältlichen Alkens (**36**) aufbauen (Schema 14).

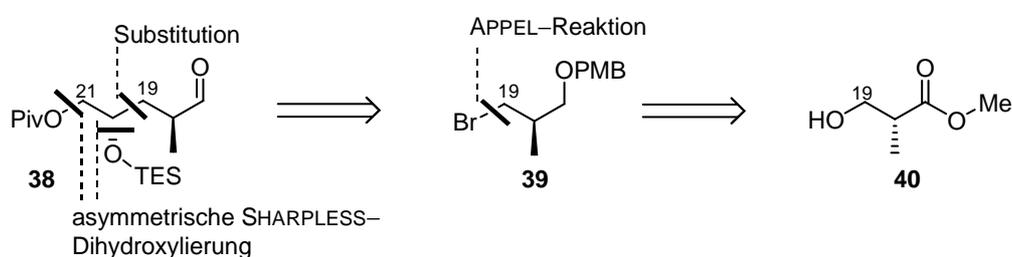
Die alternative Retrosynthese des östlichen Fragmentes beinhaltet als Schlüsselschritte eine (Z)-selektive PETERSON–Olefinierung, eine PATERSON–Aldolreaktion und eine asymmetrische SHARPLESS–Dihydroxylierung.



Schema 15 alternative Retrosynthese des Fragments 26.

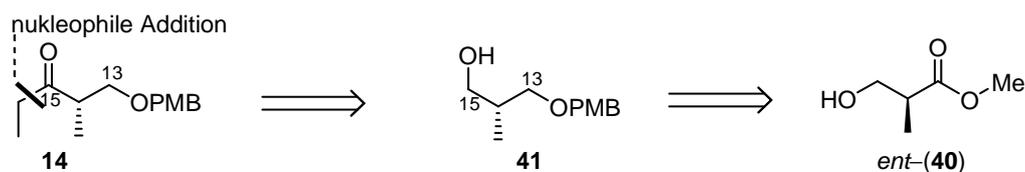
Das Keton **26** kann durch Addition von Methyl–Metallreagenzien an eine Aldehydfunktion an C21 und anschließende Oxidation erhalten werden. Der Aldehyd soll aus einem Alkohol über Reduktion des entsprechenden Pivalates und anschließender Oxidation zugänglich sein. Das Dien–System in **26** kann über eine PETERSON–Olefinierung aus dem Aldehyd an C13 nach PMB–Etherspaltung und Oxidation aufgebaut werden.

Das Hydroxyketon kann aus einer PATERSON–Aldolreaktion zwischen dem α –chiralen Aldehyd **38** und Ethylketon **14** erhalten werden. Durch die PATERSON–Aldolreaktion soll ein hochgradig diastereoselektiver Aufbau der Stereozentren an C17 und C16 möglich sein. Ferner lässt das entstehende β –Hydroxyketon verschiedene Möglichkeiten zur diastereoselektiven *anti*–Reduktion an C15 zu (Schema 15).



Schema 16 Retrosynthese des Moleküls **38**.

Der Aldehyd **38**, der durch PMB–Etherspaltung und Oxidation zugänglich sein soll, kann durch eine asymmetrische SHARPLESS–Dihydroxylierung eines entsprechenden Alkens zum 1,2–Diol erhalten werden, welche anschließend selektiv Pivaloyl und TES geschützt werden sollen. Die Alkenfunktion kann durch die Substitution eines Bromids mit Vinylmagnesiumbromid erhalten werden, wobei das Bromid durch eine APPEL–Reaktion eingeführt werden kann. Als Startmaterial dient hier kommerziell erhältlicher (*R*)–3–Hydroxy–2–methylpropionsäuremethylester (**40**) der nach PMB–Schätzung und Esterreduktion den Vorläufer für die APPEL–Reaktion liefern soll.



Schema 17 Retrosynthese des Reagenzes **14**.

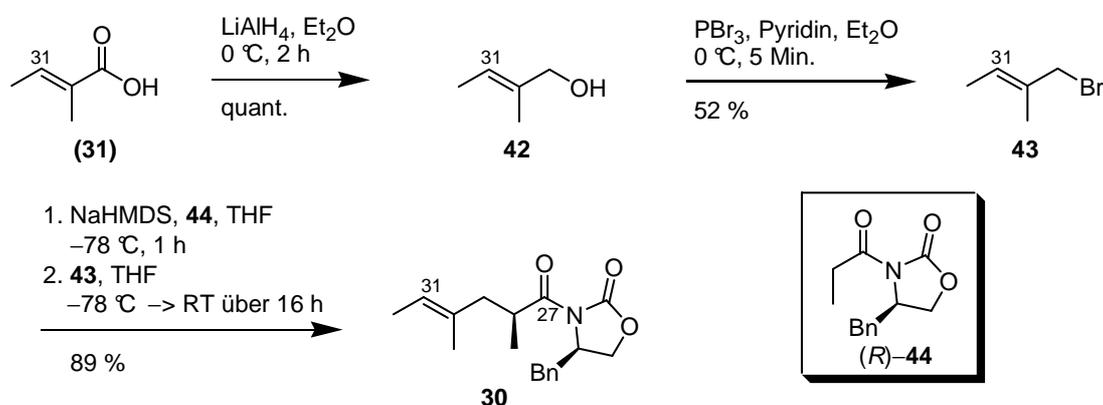
Das Ethylketon **14** ist aus einer GRIGNARD-Addition an den entsprechenden Aldehyd und anschließender Oxidation des entstandenen sekundären Alkohols zugänglich. Der Aldehyd wiederum kann aus dem Alkohol **41** durch Oxidation erhalten werden, wobei **41** aus einer Sequenz aus PMB-Schützung und Esterreduktion ausgehend von (*S*)-3-Hydroxy-2-methyl-propionsäuremethylester *ent*-(**40**) erhalten werden kann (Schema 17).

5. Synthese des C10–C32 Grundgerüsts von Spirangien A

5.1 Synthese des westlichen Fragments

5.1.1 Synthese des C27–C32 Aldehyds

Die Synthese des westlichen Fragments **25** ging von der kommerziell erhältlichen Tiglinsäure (**31**) aus. Diese konnte in einer literaturbekannten Sequenz in das Alkylierungsprodukt **30** überführt werden.¹³ Vorteil dieser Sequenz ist das sehr preisgünstige Startmaterial, außerdem muss auf diese Weise die trisubstituierte Doppelbindung nicht aufwendig eingeführt werden.



Schema 18 Synthese des Alkylierungsprodukts **30**.

Die bekannte Route wurde an einigen Stellen dahingehend optimiert, dass auf Grund der Flüchtigkeit des Alkohols **42** und des Bromids **43** Diethylether als Lösungsmittel für die Synthese gewählt wurde, wodurch die Isolation des Produktes durch Destillation ermöglicht wurde (Schema 18). Ferner wurde LiAlH_4 als Reduktionsmittel verwendet, da auf diese Weise umgesetztes und überschüssiges Reagenz durch Zugabe von Wasser als Salz ausgefällt und abfiltriert werden konnte. Außerdem konnte eine wässrige Aufarbeitung des wasserlöslichen Reaktionsprodukts umgangen und diese Reaktion in quantitativen Ausbeuten durchgeführt werden. Für die Umsetzung des Alkohols **42** in das entsprechende Bromid **43** wurde zuerst eine APPEL–Reaktion getestet.¹⁴ Diese Methode wurde auf Grund der nahezu neutralen Reaktionsbedingungen, hohen Ausbeuten und schnellen Durchführbarkeit gewählt. Allerdings ergaben sich in diesem speziellen Fall nur geringe Ausbeuten. Ferner war das Bromid **43** nur schlecht von dem als Nebenprodukt entstandenen Triphenylphosphinoxid zu trennen.

Als Alternative wurde eine Umsetzung des Alkohols **42** mit Phosphortribromid in Gegenwart eines Überschusses an Pyridin geprüft.¹⁵ Triebkraft der Reaktion ist auch hier die Ausbildung der sehr stabilen Phosphor–Sauerstoffbindung, wobei allerdings als Nebenprodukt der Reaktion phosphorige Säure entsteht. Diese konnte durch den Überschuss an Pyridin neutralisiert werden, da sonst eine teilweise Isomerisierung der Doppelbindung vom *trans*– zum *cis*–Alken auftrat. Diese Isomerisierung war im ¹H–NMR an der chemischen Verschiebung des vinylicischen Protons gut zu beobachten (vgl. Abb. 8, links Isomerisierung, rechts keine Isomerisierung), allerdings ließen sich diese Isomere auch auf einer späteren Stufe nicht trennen.

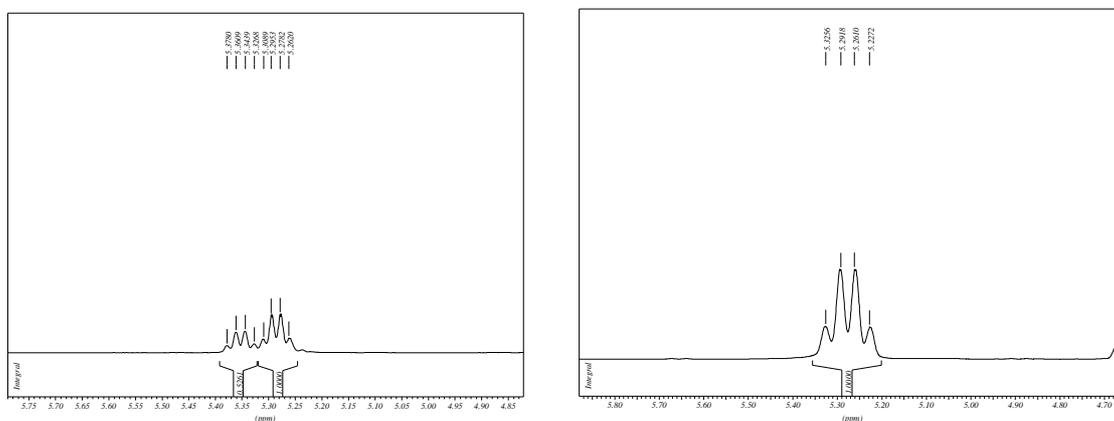
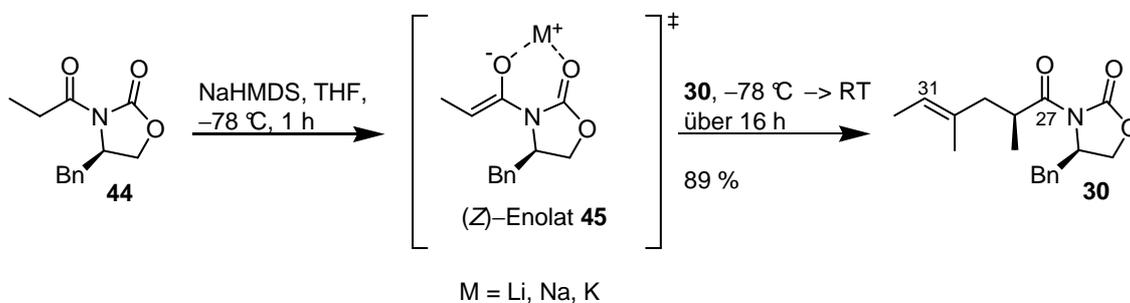


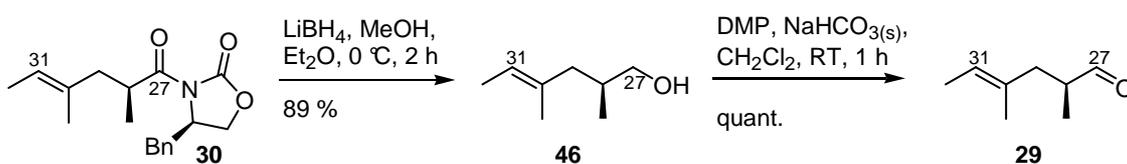
Abbildung 8 Isomerisierung der Doppelbindung in Molekül **30** (links), nicht isomerisierte Doppelbindung in Molekül **30** (rechts).

Das Bromid **43** wurde anschließend in einer EVANS–Alkylierung zu Verbindung **30** umgesetzt.



Schema 19 EVANS–Alkylierung zum Molekül **30** ausgehend von Auxiliär **44**.

In dieser Reaktion wurde nur eines der möglichen Diastereomeren erhalten, dessen absolute Konfiguration durch den Vergleich der spezifischen optischen Rotation mit Literaturangaben bestätigt werden konnte.¹⁶ Schema 19 zeigt das (*Z*)-Enolat **45**, das durch Enolisierung des Auxiliars **44** mit einer Base mit hoher Selektivität erhalten wird.¹⁷ Hierbei erfolgte eine Chelatisierung des Enolatsauerstoffs und des Carbonylsauerstoffs durch das entsprechende Metallkation, wodurch eine hohe Reaktivität durch eine Maximierung der Dipolmomente resultiert. Der Angriff auf das Bromid **43** erfolgte vom *re*-face und liefert das Alkylierungsprodukt **30**.



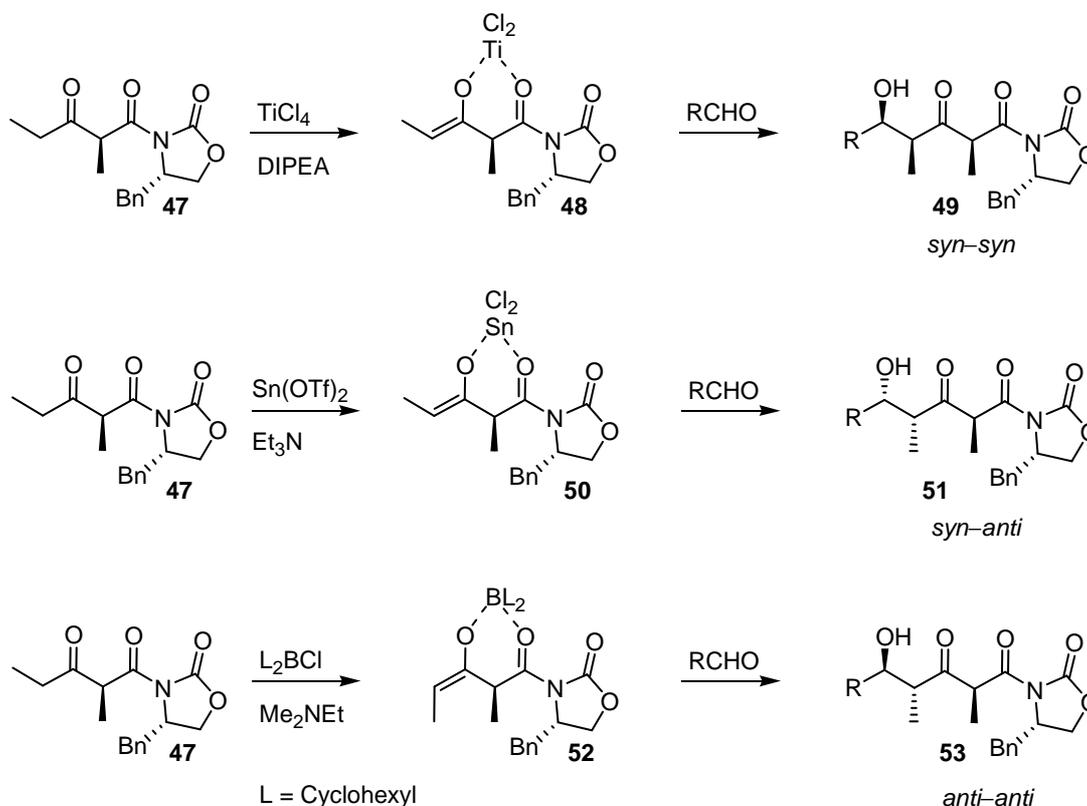
Schema 20 Synthese des C27–C32 Aldehyds **29**.

Das chirale Auxiliar wurde unter milden Bedingungen reaktiv entfernt und dabei der Alkohol **46** erhalten.¹⁸ Die Wahl des Reduktionsmittels und der Bedingungen machten eine schnelle Isolierung der flüchtigen Verbindung **46** möglich. Anschließend erfolgte eine Oxidation zum α -chiralen Aldehyd **29**. Die gewählte Oxidationsmethode mit DESS–MARTIN Periodinan ist unter sehr milden Bedingungen durchführbar,¹⁹ da hier nur etwas festes NaHCO_3 zum Neutralisieren der entstehenden Essigsäure sowie zum Unterdrücken der Doppelbindungsisomerisierung zugegeben werden mußte. Im Gegensatz dazu ist bei der SWERN–Oxidation die Zugabe der Base im Überschuss nötig, was zu einer Racemisierung des α -chiralen Aldehyds führen kann (Schema 20).

5.1.2 Untersuchungen zur Evans–Metternich–Aldolreaktion

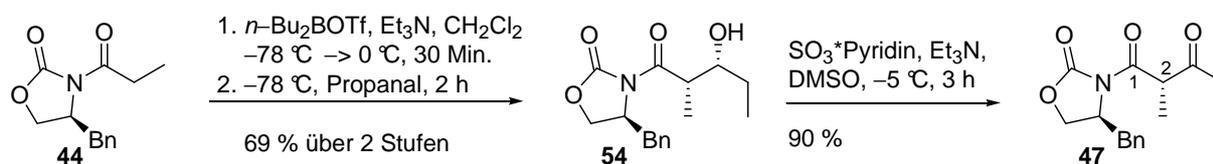
Als einer der Schlüsselschritte in der Synthese des westlichen Fragments **25** fungierte eine EVANS–METTERNICH–Aldolreaktion.²⁰ Hierbei handelt es sich um eine wertvolle Methode für die Polyketidsynthese, da auf diese Weise ein chirales β -Keto–Imid diastereoselektiv an einen Aldehyd addiert werden kann und dabei in einem Schritt drei Stereozentren diastereoselektiv aufgebaut werden. Durch die Wahl unterschiedlicher LEWIS–Säuren kann neben dem *all*-*syn* **49** und dem *syn*-*anti* **51** auch das *anti*-*anti* Produkt **53** erhalten werden

(Schema 21). Für die Synthese von **25** wird das Derivat mit *syn-anti*-Konfiguration benötigt, weshalb Zinn(II)-Verbindungen als LEWIS-Säuren untersucht wurden.



Schema 21 Verschiedene Produkte von EVANS–METTERNICH Aldolreaktionen in Abhängigkeit von der jeweils genutzten LEWIS-Säure.

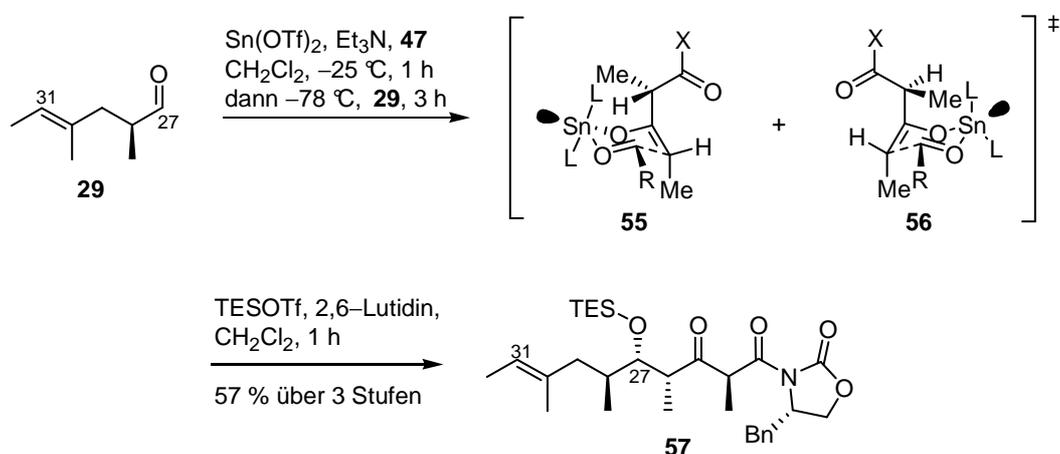
Für die Synthese des benötigten Reagenzes **47** (Schema 22) wurde das EVANS-Auxiliar **44** in einer Aldolreaktion mit Propanal umgesetzt. Dazu wurde Verbindung **44** mit *n*-Dibutylboryltrifluormethansulfonat als LEWIS-Säure und Et₃N selektiv zum (*Z*)-Enolat deprotoniert und anschließend mit Propanal zum Aldoladdukt **54** umgesetzt.



Schema 22 Synthese des EVANS–METTERNICH Auxiliars **47**.

Eine sehr milde und schnelle Oxidationsmethode von primären und sekundären Alkoholen stellt die PARIKH–DOERING–Variante der SWERN–Oxidation dar, bei der DMSO durch den

SO₃–Pyridin Komplex aktiviert wird und dann als Oxidationsmittel dient. Dieses Verfahren ist durch eine einfache Aufarbeitung gekennzeichnet, da keine störenden Nebenprodukte auftreten und ist somit speziell für zu Racemisierung neigende α -chirale Aldehyde und Ketone geeignet.²¹ Unter den basischen Reaktionsbedingungen der Enolisierung war das C2 Stereozentrum des Auxiliars **47** konfigurationsstabil, da das Wasserstoffatom am C2 Kohlenstoff nur durch eine geringe kinetische Labilität und damit auch eine geringe Acidität gekennzeichnet ist. Dieser Effekt wird der lokal auftretenden 1,3-Allylspannung zugeschrieben, welcher die stereoelektronisch benötigte Ausrichtung der beiden benachbarten Carbonylgruppen mit dem C2 Wasserstoffatom im Falle einer Deprotonierung behindert, so dass eine vorhandene negative Ladung nicht durch Resonanz stabilisiert werden kann.



Schema 23 Synthese des Aldolprodukts **57**.

Für die EVANS–METTERNICH Aldolreaktion wurde zunächst **47** zum entsprechenden (Z)–Enolat deprotoniert und dann mit Aldehyd **29** sowie mit Sn(OTf)₂ als LEWIS–Säure umgesetzt (Schema 23). Der Übergangszustand **55** verdeutlicht, dass die Diastereoselektivität in diesem Fall durch die Orientierung der Methylgruppe an C2 gesteuert wird: Sie ist bevorzugt vom sechsgliedrigen ZIMMERMAN–TRAXLER Übergangszustand weggerichtet womit ungünstige Wechselwirkungen minimiert werden. Ferner tritt auf diese Weise auch keine elektronische Abstoßung zwischen dem freien Elektronenpaar der LEWIS–Säure und den freien Elektronenpaaren des Carbonylsauerstoffs auf. Im Übergangszustand **56** kommt es entweder zu ungünstigen sterischen oder elektronischen Wechselwirkungen. Aus der (Z)–Geometrie des Enolates und der beschriebenen Stereoinduktion resultiert für das Produkt die beobachtete *anti–syn–anti–syn* Konfiguration. Die Reaktion erfolgt mit einer Diastereoselektivität von 1.7:1 zugunsten des Produktes **57**, was über

^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt wurde. Die Überprüfung der absoluten Konfiguration des C27 Alkohols mit der MOSHER-Estermethode konnte allerdings nicht vorgenommen werden, da **58** nicht mit Moshersäure oder dem entsprechenden Säurechlorid umgesetzt werden konnte.²² Die Überprüfung der absoluten Konfiguration konnte daher indirekt erst durch die vollständige Synthese des C10–C32 Grundgerüsts und dem Vergleich der spektroskopischen Daten sowie optischen Rotation von synthetischem und natürlichem Dien erbracht werden.

Als Besonderheit im Zusammenhang mit dieser Reaktion sei die LEWIS-Säure $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ erwähnt: Das kommerziell erhältliche Reagenz besitzt durch seine starke Säureverunreinigung keine ausreichende Qualität, so dass eine erfolgreiche Reaktion nur durch den Einsatz der jeweils selbst frisch hergestellte LEWIS-Säure zu erreichen war.

Auf Grund der moderaten Diastereoselektivität wurden Optimierungsversuche unternommen, die allerdings erfolglos blieben. So wurde durch den Wechsel des Lösungsmittels von Dichlormethan zu Tetrahydrofuran oder zu Toluol keine Verbesserung der Ausbeute oder Diastereoselektivität erreicht. Ebenso führte ein Absenken der Temperatur auf unter $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu keiner Veränderung von Diastereoselektivität oder Ausbeute.

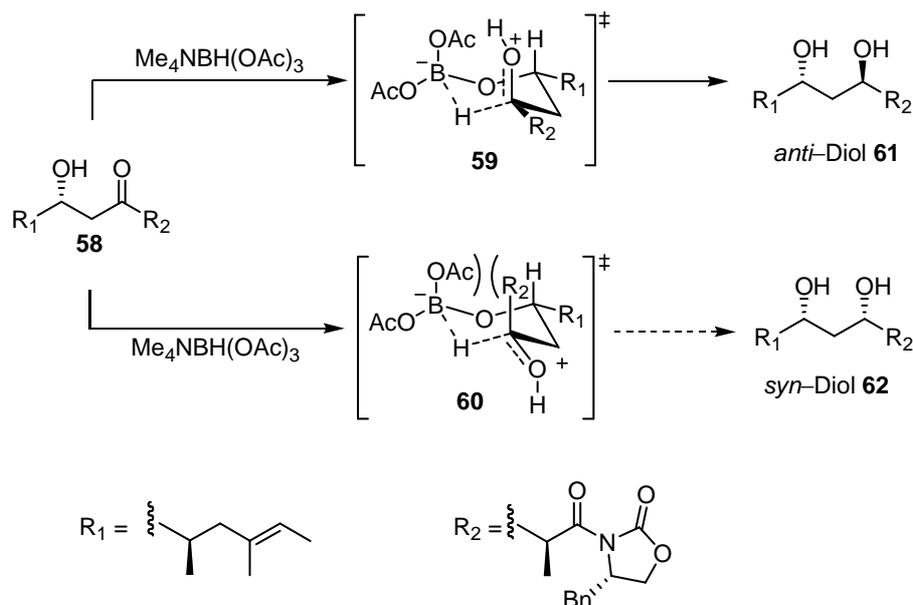
In EVANS-Aldolreaktionen mit Oxazolidion-Auxiliaren wie **44** ist dieses das stereodirigierende Substrat. In einem *mismatched* Fall, in dem die dirigierenden Effekte des Auxiliars und eines chiralen Aldehyds in entgegengesetzte Richtungen wirken, wird der dirigierende Effekt des chiralen Aldehyds übersteuert, so dass das *anti*-FELKIN Produkt gebildet wird. Bei der hier verwendeten EVANS-METTERNICH Reaktion ist allerdings die C2 Methylgruppe für die Stereoinduktion verantwortlich, durch ihren geringen sterischen Anspruch sind Methylgruppen allerdings meist schlecht geeignet, eine effektive Stereoinduktion zu bewirken. Dies ist auch am Resultat der Reaktion in Schema 23 zu erkennen, so dass der hier vorliegende *mismatched* Fall zu nur moderaten Selektivität führte.

EVANS-METTERNICH Reaktionen werden häufig in Aldolreaktionen mit achiralen Aldehyden und in *matched* Fällen in der Literatur beschrieben, bei denen die hier auftretenden Probleme der gegeneinander wirkenden dirigierenden Einflüsse nicht auftreten, so dass gute bis sehr gute Diastereoselektivitäten erzielt werden.²³

Das resultierende Diastereomergemisch konnte nach Überführung der freien C27 Hydroxyfunktion in den entsprechenden TES-Ether säulenchromatographisch getrennt werden.

5.1.3 Untersuchungen zur *anti*-Reduktion und Abschluss der Synthese des westlichen Fragments

Für den Abschluss der Synthese des westlichen Fragments wurde versucht, das C25 Keton diastereoselektiv zur C27 Hydroxyfunktion zu reduzieren. Hierzu bot sich die *anti*-Reduktion mit $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ nach EVANS an.²⁴

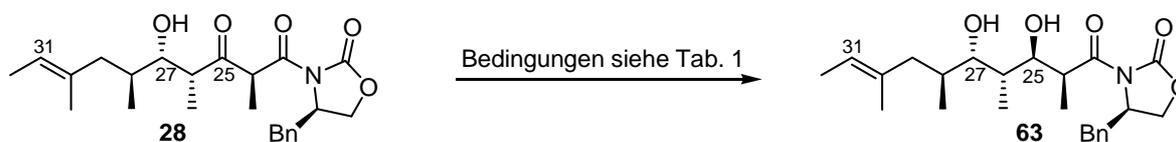


Schema 24 Reduktion des 1,3-Hydroxyketons **58**.

Die Diastereoselektivität erklärt sich dabei aus den Übergangszuständen **59** und **60** (Schema 24). Vermutlich wird das β -Hydroxyketon vor der Übertragung des Hydrids nach Verdrängung eines Acetatrestes über die Hydroxygruppe an das Boratom des Reduktionsmittels gebunden. Hierbei bildet sich ein sesselartiger Übergangszustand aus. Im Fall der *anti*-Reduktion tritt im Übergangszustand keine ungünstige 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen einer Acetoxygruppe am Bor und dem Rest R_2 des Substrates auf, so dass durch eine zusätzliche stabilisierende Präorientierung des nukleophilen Hydrids im BÜRGI-DUNITZ-Winkel der Übergangszustand **59** bevorzugt ist und das *anti*-Produkt **59** als Hauptisomer gebildet wird.

Wenngleich diese Reaktion gut untersucht ist und für den vorliegenden Fall ideal erschien, wurde das gewünschte Produkt nicht erhalten, da sowohl unter Verwendung von milden Reduktionsmitteln (Tab. 1, Einträge 1 und 2) als auch bei reaktiveren Reagenzien entweder keine Reaktion zu beobachten war bzw. Zersetzung auftrat. Erfolglos blieb ebenfalls eine

Reduktion nach EVANS–TISHCHENKO mit frisch hergestelltem Samariumdiodid und Benzaldehyd.²⁵



Schema 25 Versuche zur *anti*-Reduktion.

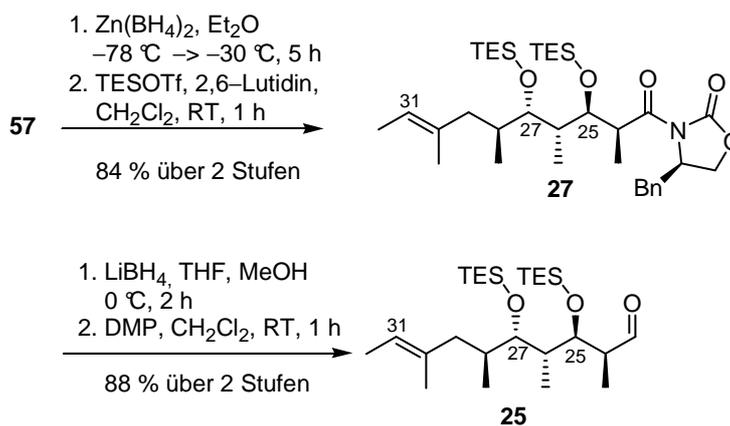
Tabelle 1 Bedingungen für die *anti*-Reduktion zum Diol 63.

	Reagenz	Ausbeute/ Selektivität
1	Me ₄ N(OAc) ₃ BH, MeCN/AcOH, –25 °C, 16 h	Keine Reaktion
2	Na(OAc) ₃ BH, MeCN/AcOH, –25 °C → 0 °C, 16 h	Keine Reaktion
3	NaBH ₃ CN, MeCN/AcOH, –25 °C, 16 h	Zersetzung
4	LiBH ₄ , Et ₂ O/MeOH, 0 °C, 1 h	Zersetzung
5	NaBH ₄ , Et ₂ O/MeOH, –10 °C, 1 h	Zersetzung
6	Samariumdiodid ^a , Benzaldehyd ^b , THF, RT, 4 h	Keine Reaktion

a) Hergestellt aus Samarium und Diodethan (sublimiert) in entgastem THF

b) destilliert

Schließlich war eine Reduktion mit eigens frisch hergestelltem Zn(BH₄)₂ erfolgreich, für die der C27 Alkohol in den Silylether überführt und dieser mit Zn(BH₄)₂ diastereoselektiv zu einem einzigen Produkt (d.r. > 95:5) umgesetzt wurde (Schema 26).



Schema 26 Abschließende Syntheseschritte zum Aldehyd 25.

Bei dieser substratkontrollierten Reduktion wird das C23–C25 Diketon durch das Zinkkation chelatisiert, so dass die untere Seite des Moleküls durch die C26 Methylgruppe abgeschirmt wird und der nukleophile Angriff des Hydrids selektiv von der Oberseite erfolgt (Abbildung 10).²⁶

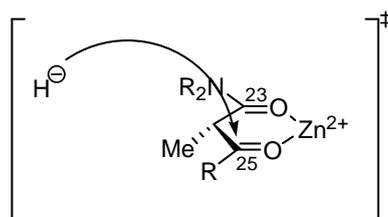
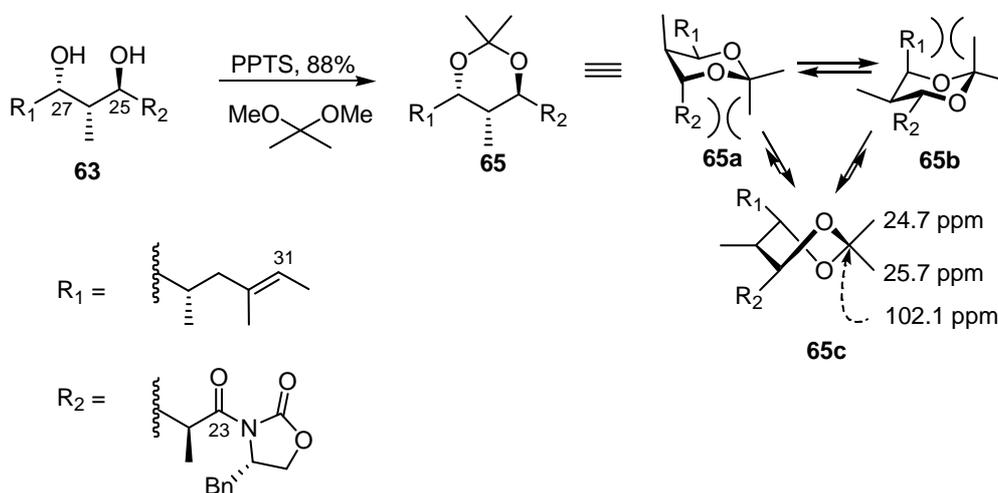


Abbildung 9 Übergangszustände der *anti*-Reduktion mit $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$.

Die relative Konfiguration des Diols wurde mit der Acetonidmethode als 1,3-*anti*-Diol bestätigt (Schema 27).²² Der Versuch, die absolute Konfiguration über die MOSHER-Ester Methode zu bestimmen, schlug wiederum fehl, so dass diese erst indirekt nach der Fertigstellung des C10–C32 Grundgerüsts bestimmt werden konnte.

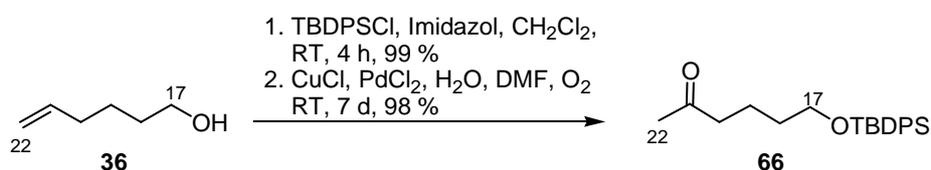


Schema 27 Einführung des Acetonids in Diol **63** und chemische Verschiebungen der Kohlenstoffe δ im ^{13}C -NMR des Acetonids.

Den Abschluss der Synthese bildeten die Schützung der Alkoholfunktion an C25 als Silylether, die reduktive Eliminierung des chiralen Auxiliars und die Oxidation des C23 Alkohols zum Aldehyd **25**, wobei letztere direkt vor der Kupplung mit Fragment **26** erfolgte, um eine Epimerisierung des C24 Stereozentrums zu vermeiden.

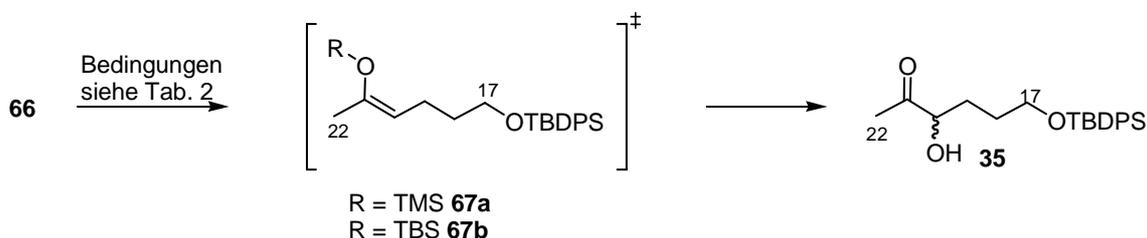
5.2 Erste Route zur Synthese des östlichen Fragments 26

Für die Synthese des Fragments **26** wurde kommerziell erhältliches Hexen-1-ol (**36**) durch Schützung der Hydroxyfunktion als Silylether und anschließender WACKER-Oxidation in das Keton **66** überführt (Schema 28).



Schema 28 Synthese des Ketons **66**.

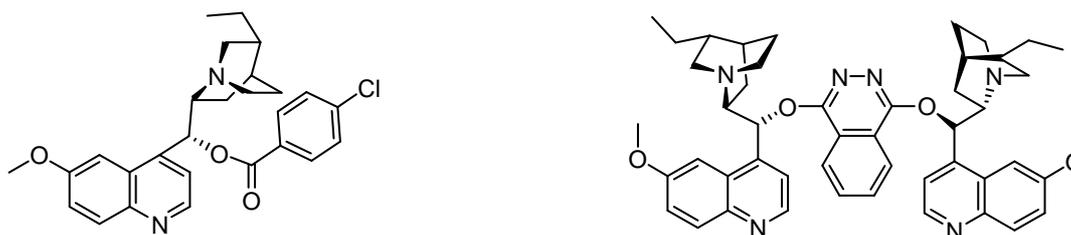
Die WACKER-Oxidation ist ein Palladium-katalysierter Prozess, der auch großtechnische Anwendung erfährt.²⁷ Als Katalysator kommt Palladium-(II)-chlorid zum Einsatz, welches zuerst durch Koordination die Doppelbindung aktiviert und anschließend eine nukleophile Addition von Wasser unter Abspaltung von Salzsäure ermöglicht. Es folgt eine β -Hydrideliminierung zum Enol unter Eliminierung des Palladiums und folgender Tautomerisierung zum Keton. Das dabei gebildete Palladium(0) wird mit in der Reaktionslösung enthaltenden katalytischen Mengen Kupfer-(II)-chlorid reoxidiert und beginnt den Reaktionszyklus erneut. Das Kupfer-(I)-chlorid wird durch Säure und molekularen Sauerstoff reoxidiert. Dimethylformamid und Wasser sorgen für eine gute Verfügbarkeit der Katalysatoren, wogegen langkettige unpolare Substrate auf Grund der schlechten Löslichkeit für eine verminderte Reaktionsgeschwindigkeit sorgen.



Schema 29 asymmetrische Oxidation zum α -Hydroxyketon **35**.

Es folgte eine Enolisierung zum thermodynamischen Enolat **67**, welches über ein instabiles Halbacetal zum α -Hydroxyketon **35** enantioselektiv umgesetzt werden sollte. Für die Enolisierung wurden unterschiedliche Reaktionsbedingungen sowie verschieden starke Basen

(LDA, NaHMDS) und HMDS getestet, wobei nur letzteres zu akzeptablen Umsätzen führte. Das Enolat wurde mit TMSI abgefangen und der resultierende TMS–Enolether zum entsprechenden Halbacetal dihydroxyliert. Eine Reinigung oder Isolierung des Intermediates **67a** war auf Grund der Labilität nicht möglich. Die Verwendung von TMSI erwies sich bei der Reinigung und weiteren Umsetzung als nachteilig, da verbleibende Iodspuren die anschließende Umsetzung störten, allerdings blieben weitere Versuche, das Enolat mit TMSCl, TMSBr oder TMSOTf abzufangen, erfolglos (vgl. Tab. 2). Dagegen führte die Verwendung von TBS–Reagenzien zur Bildung eines stabilen Intermediates **67b**, welches sich aber in der anschließenden Reaktion nicht umsetzen ließ. Da mit dem kommerziell erhältlichem Dihydroxylierungsreagenz AD–Mix α nur schlechte Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse erzielt werden konnten, wurde dieser aus den entsprechenden Reagenzien selbst hergestellt (Tab. 2, Einträge 4–7). Ferner wurde als Ligand *o*–(4–Chlorobenzoyl–hydroquinin) **68** an Stelle des in AD–Mix α verwendeten (DHQ)₂PHAL **69** eingesetzt (Tab. 2, Einträge 8 und 10).



o–(4–Chlorobenzoyl–hydroquinin) **68**

(DHQ)₂PHAL **69**

Abbildung 10 Verwendete chirale Liganden für die asymmetrische SHARPLESS–Dihydroxylierung.

Durch den geringeren sterischen Anspruch des *o*–(4–Chlorobenzoyl–hydroquinin)–Liganden wird eine bessere Koordination an das als Dihydroxylierungsmittel fungierende Osmium(VIII) erreicht, was zu einer schnelleren Umsetzung des instabilen Enolethers **67a** führt. Durch diese Maßnahme ließ sich sowohl Ausbeute als auch Enantioselektivität steigern. Ein gravierender Nachteil dieser Reaktion war jedoch, dass die Ergebnisse der Dihydroxylierungen bezüglich Ausbeute und Enantioselektivität auch nach zahlreichen Optimierungsversuchen nicht reproduziert werden konnten.²⁸

Daher wurden alternative Bedingungen für die Synthese von **35** gesucht. So wurde eine Epoxidierung mit *m*–CPBA, nach DAVIS oder SHI in Betracht gezogen, die ebenfalls ein

intermediäres Halbacetal generieren. Allerdings konnten mit diesen Methoden keine verbesserten Selektivitäten bzw. Ausbeuten erzielt werden.²⁹

Tabelle 2 Bedingungen für die asymmetrische α -Oxidation.

	Edukt + Reagenzien	Bedingungen	Bem.^a
1	1. HMDS, TMSI, 67a 2. AD-Mix α , H ₂ O, <i>t</i> -BuOH, OsO ₄	1. -30 °C, dann RT, 2 h, 10 %-ige NaHCO ₃ 2. 0 °C, 2 h	b, d
2	1. LDA, TMSI, 67a 2. AD-Mix α , H ₂ O, <i>t</i> -BuOH, OsO ₄	1. -78 °C, dann 0 °C, 2 h, 10 %-ige NaHCO ₃ 2. 0 °C, 2 h	b, d
3	1. NaHMDS, TMSI, 67a 2. AD-Mix α , H ₂ O, <i>t</i> -BuOH	1. -78 °C, dann 0 °C, 2 h, 10 %-ige NaHCO ₃ 2. 0 °C, 24 h	b, d
4	1. HMDS, TMSI, 67a 2. AD-Mix α , H ₂ O, <i>t</i> -BuOH, OsO ₄	1. -20 °C, dann RT, 16 h, 10 %-ige NaHCO ₃ 2. RT, 2 h	c, e
5	1. LDA, TMSI, 67a 2. AD-Mix α , H ₂ O, <i>t</i> -BuOH, OsO ₄	1. -78 °C, dann 0 °C, 2 h, 10 %-ige NaHCO ₃ 2. 0 °C, 24 h	c, e
6	1. HMDS, TMSI, 67a 2. AD-Mix α , H ₂ O, <i>t</i> -BuOH, OsO ₄	1. -20 °C, dann RT, 16 h, 10 %-ige NaHCO ₃ 2. 0 °C, 16 h	c, e
7	1. HMDS, NaI, TMSI, 67a 2. AD-Mix α , H ₂ O, <i>t</i> -BuOH, OsO ₄	1. -20 °C, dann RT, 16 h, 10 %-ige NaHCO ₃ 2. 0 °C, 16 h	c, e
8	1. HMDS, NaI, TMSI, 67a 2. AD-Mix, H ₂ O, <i>t</i> -BuOH, OsO ₄ , <i>o</i> -(4-Chlorobenzoylhydro- <i>quini</i> <i>n</i>) als Ligand	1. -20 °C, dann RT, 16 h, 10 %-ige NaHCO ₃ 2. 0 °C, 16 h	c, f
9	1. HMDS, TMSI, 67a 2. <i>m</i> -CPBA, NaHCO ₃	1. -20 °C, dann RT, 16 h, 10 %-ige NaHCO ₃ 2. 0 °C, 2 h	h
10	1. HMDS, TBSCl, 67b 2. AD-Mix, H ₂ O, <i>t</i> -BuOH, OsO ₄ , <i>o</i> -(4-Chlorobenzoyl- hydroquinin) als Ligand	1. -20 °C, dann RT, 16 h, 10 %-ige NaHCO ₃ 2. 0 °C, 16 h	c, g
11	1. HMDS, TMSI, 67a 2. DAVIS Reagenz	1. -20 °C, dann RT, 16 h, 10 %-ige NaHCO ₃ 2. -78 °C, 1 h, dann RT, 1 h	h, i
12	1. HMDS, TBSCl, 67b 2. DAVIS Reagenz	1. -20 °C, dann RT, 16 h, 10 %-ige NaHCO ₃ 2. -78 °C, 1 h, dann -20 °C, 1 h	g, i
13	1. HMDS, TMSI, 67a 2. SHI Katalysator	1. -20 °C, dann RT, 16 h, 10 %-ige NaHCO ₃ 2. Enolat bei 0 °C, Maleinsäuredimethyl- ester, Borax (0.05 M in EDTA Lsg. 0.001 M in H ₂ O), Bu ₄ NHSO ₄ 3. SHI Kat. in MeCN, Oxon in EDTA Lsg. (0.001 M in H ₂ O), K ₂ CO ₃ in EDTA Lsg. (0.001 M in H ₂ O) gleichzeitig über 1.5 h zugetropft, dann RT, 16 h	h, i

a) aufgeführt sind nur Reaktionen, die zum Produkt geführt haben, Enolatbildung wurde in getrennter Reaktion durch Zugabe von D₂O im ¹H-NMR Spektrum überprüft

b) käuflicher AD-Mix α

c) AD mix α selber hergestellt

d) Max. 20 % Ausbeute, 31 % ee

e) Max. 22 % Ausbeute, 32 % ee

f) Max. 32 % Ausbeute, 40 % ee

g) Enolat stabil

h) Keine Selektivität

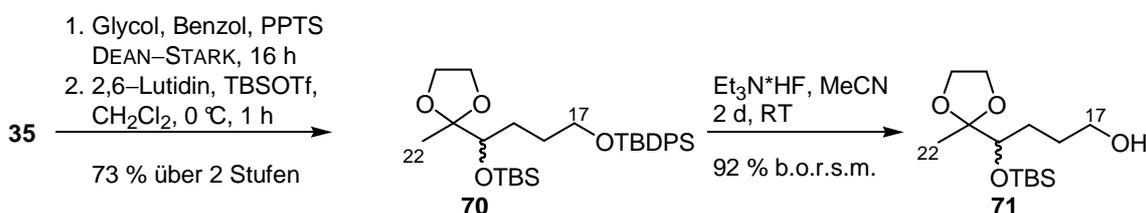
i) Reagenz wurde an Testsubstrat überprüft

Entscheidend für die Konfiguration des Reaktionsprodukts ist bei allen Methoden eine Differenzierung zwischen *si*-*face* und *re*-*face* durch das jeweilige Reagenz auf Grund des sterischen Anspruchs der Substituenten an der Doppelbindung. Neben dem Wasserstoff als kleinsten und dem Silylenolether als größten Rest sind eine Methylgruppe und eine Alkylkette vorhanden, die sich im sterischen Anspruch sehr ähnlich sind. Daraus resultiert eine

unzureichende Stereodifferenzierung im Übergangszustand, was zu einer schlechten Enantioselektivität führt. Dieses Phänomen wird speziell bei der DAVIS–Oxidation beschrieben, so dass hier auf einen TBS–Ether ausgewichen wurde, der sich aber in diesem Fall als zu stabil erwies (Tab. 2, Einträge 11+12), und so keine Umsetzung zu beobachten war.

Die absolute Stereochemie des C20 Alkohols wurde durch die MOSHER–Estermethode bestimmt. Daraus ergab sich nach Analyse der chemischen Verschiebungen der diastereomeren MOSHER–Ester eine (*S*)–Konfiguration für den C20 Alkohol.^{22,30}

Die Route wurde trotz der schlechten und nicht reproduzierbaren Ausbeuten sowie Selektivitäten zunächst weiterverfolgt. Dafür sollte der C20 Alkohol als Silylether geschützt und das C21 Keton in ein Sauerstoffacetal überführt werden (Schema 30). Dabei stellte sich heraus, dass zuerst die Bildung des Acetals unter DEAN–STARK–Bedingungen und anschließend die Silyletherschutzung zu Verbindung **70** erfolgen musste, da in umgekehrter Reihenfolge die Acetalisierung unter verschiedenen erprobten Bedingungen nicht möglich war.

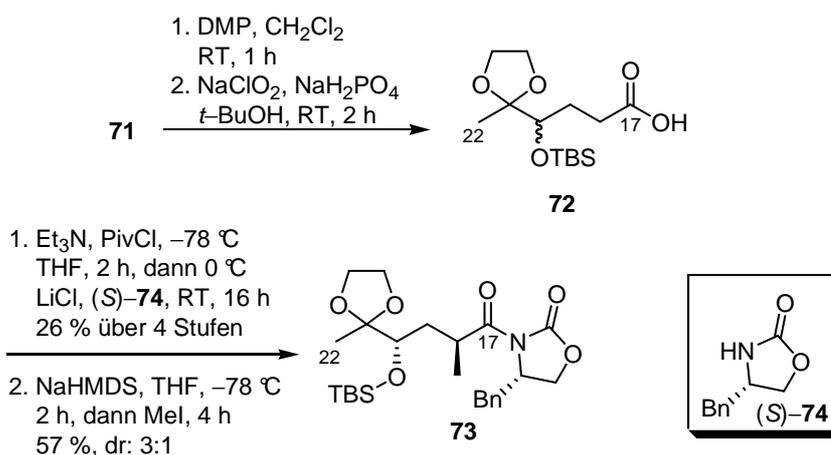


Schema 30 Synthese des Alkohols **71**.

Anschließend wurde die primäre TBDPS Schutzgruppe selektiv unter milden Bedingungen mit Fluorid entfernt. Hierbei wurde gewährleistet, dass nicht ebenfalls unbeabsichtigt der sekundäre Silylether gespalten wird. Die verwendeten nahezu neutralen wässrigen Bedingungen wurden speziell für dieses Problem entwickelt.³¹

Es folgte dann zunächst eine Oxidation zum Aldehyd und danach eine PINNICK–Oxidation zur Carbonsäure **72**. Diese Methode bietet ausgehend von Alkoholen einen schnellen sowie milden Zugang zu Carbonsäuren und hat gegenüber Oxidationen z.B. mit PCC den Vorteil, dass giftige Abfallprodukte vermieden werden.³² Die erhaltene Carbonsäure **72** wurde zur Aktivierung zunächst mit Pivaloylchlorid in das gemischte Anydrid überführt und anschließend mit dem chiralen Auxiliar **74** zum Imid gekuppelt, woraus sich zwei Diastereomere ergaben, die sich auf dieser Stufe trennen ließen. Nachfolgende

Deprotonierung mit NaHMDS bei tiefen Temperaturen lieferte das (*Z*)-Enolat, welches nach Zugabe von Methyljodid zu **73** umgesetzt wurde.³³ Hierbei ergab sich nach Optimierungen, wie dem Wechsel der Base zu LDA und einer langsameren Zugabe des Methyljodids, nur eine moderate Diastereoselektivität von 3:1 (bestimmt aus dem ¹H-NMR-Spektrum) zugunsten des Diastereomers **73**.



Schema 31 Synthese des C17 Methylierungsprodukts.

Wegen der wiederholt geringen Selektivität und schlechten Ausbeute trotz Optimierungsarbeiten wurde diese Syntheseroute zum östlichen Fragment **26** schließlich nicht weiter verfolgt.

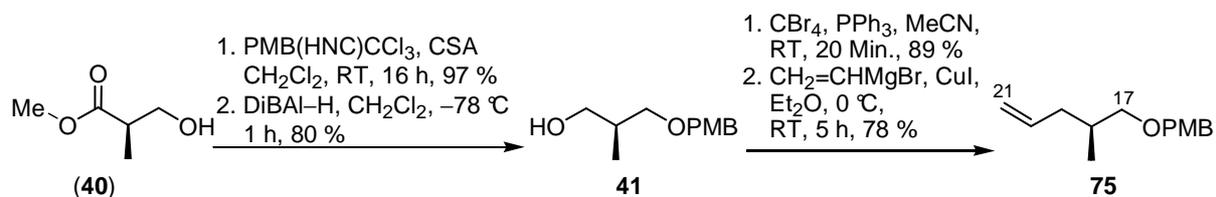
5.3. Zweite erfolgreiche Synthese des östlichen Fragments

5.3.1 Synthese des C17–C21 Aldehyds

Der erfolgreiche Syntheseansatz für das östliche Fragment **26** ging von kommerziell erhältlichem *R*-(–)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**40**) aus (Schema 32), dessen freie Hydroxyfunktion unter katalytischen sauren Bedingungen mit *para*-Methoxybenzyl-trichloracetimidat in den entsprechenden PMB-Ether überführt wurde. Anschließende Reduktion der Esterfunktion lieferte den Alkohol **41**, welcher in einer APPEL-Reaktion mit Tetrabrommethan und Triphenylphosphin in das entsprechende Bromid überführt wurde. Dieses Bromid wurde dann in einer S_N2-Reaktion mit Vinylcuprat umgesetzt. Andere Abgangsgruppen als Bromid wie z. B. Tosylat oder Mesylat lieferten hier

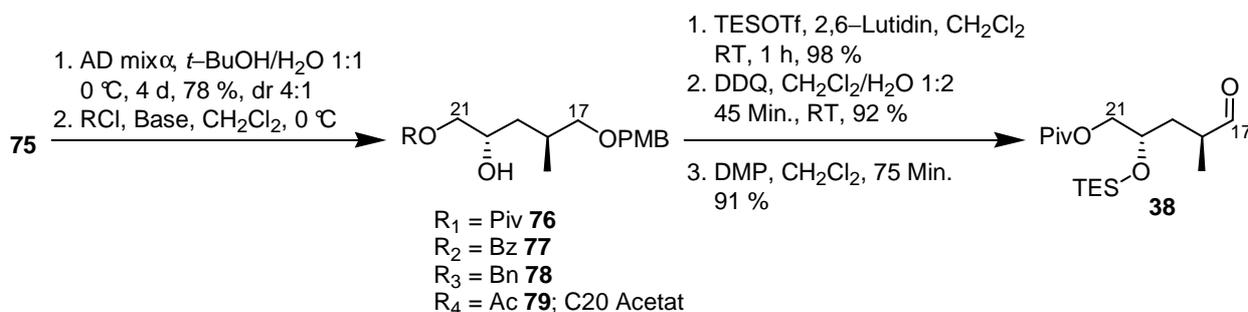
schlechte Ausbeuten oder führten zur Spaltung der jeweiligen Sauerstoff–Schwefelbindung, so dass nur der Alkohol **41** reisoliert werden konnte.³⁴

Entscheidend für eine erfolgreiche Reaktion war die Auswahl der Vinylquelle. Nur Vinylmagnesiumbromid der Firma Fluka® (dunkelbraune Farbe) bot hierbei eine zuverlässige Qualität, die zu reproduzierbaren Ausbeuten führte.



Schema 32 Synthese des Alkens **75**.

Alken **75** wurde anschließend in einer asymmetrischen SHARPLESS–Dihydroxylierung zum entsprechenden Diol umgesetzt (Schema 33). Die aus dieser Reaktion resultierende Diastereoselektivität von 4:1 steht im Einklang mit den anhand der Literatur erwarteten.²⁸ Die primäre Alkoholfunktion wurde als Pivalat und die sekundäre als TES–Ether geschützt. Ferner wurde versucht, den primären C21 Alkohol als Benzoat bzw. als Benzylether zu schützen, da speziell diese Schutzgruppen eine Kristallisation der jeweiligen Verbindungen begünstigen. Dies ermöglicht anschließend eine Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses durch Umkristallisation. Hierbei konnte jedoch bei allen Schutzgruppen keine Kristallisation erreicht werden. Ferner wurde eine Diastereomerentrennung des Diacetats von **79** durch diastereoselektive Verseifung mit Enzymen in Betracht gezogen. Diese Methode liefert das gewünschte Diastereomer in der Regel in sehr hohen Selektivitäten, allerdings scheiterte dieser Ansatz, da mit der eingesetzten Lipase keine Reaktion auftrat, was vermutlich auf die Substratspezifität der Lipase zurückzuführen ist.

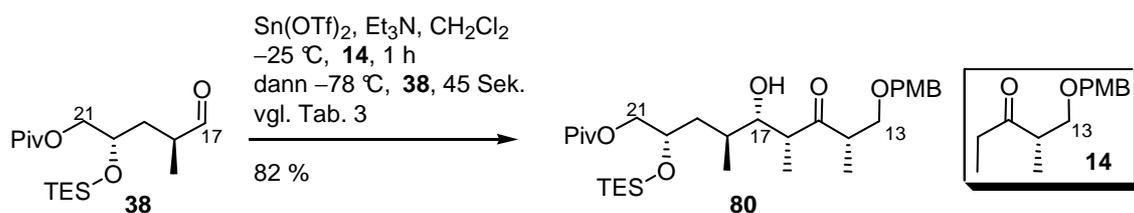


Schema 33 Synthese des α -chiralen Aldehyds **38**.

Bisher wurde dieses Enzym nur für Verseifungen an einfachen 1,2–Diacetaten verwendet.³⁵ Für die Freisetzung des C17 Alkohols wurde das Substrat vor der Reaktion erneut säulenchromatographisch gereinigt, da nur auf diese Weise bei der anschließenden Entschützung im Zweiphasengemisch (CH₂Cl₂/H₂O) mit DDQ hohe Ausbeuten erzielt und Zersetzungsprodukte vermieden werden konnten. Anschließende Oxidation lieferte in guten Ausbeuten Aldehyd **38**, der in der folgenden PATERSON–Aldolreaktion umgesetzt wurde.

5.3.2 Untersuchungen zur PATERSON–Aldolreaktion

Die C16–C17 Stereozentren konnten in einer PATERSON–Aldolreaktion aus Aldehyd **38** und Keton **14** aufgebaut werden.³⁶ Diese Methode bietet einen schnellen und diastereoselektiven Zugang zu Polypropionaten, wobei auf chirale Reagenzien verzichtet wird, da die Stereoiduktion allein durch Substratkontrolle erfolgt.



Schema 34 PATERSON–Aldolreaktion zum 1,3–Hydroxyketon **80**.

Unter den optimierten Bedingungen³⁷ (Schema 34) wurde aus Keton **14** selektiv das (*Z*)–Enolat gebildet, worauf nach Zugabe von **38** die Aldolreaktion zum β–Hydroxyketon **80** erfolgte. Die Reaktion verlief hochgradig diastereoselektiv zum C14,C16–C17 *all*–*syn*–Produkt, allerdings wurde in ersten Versuchen das C16–C17 Aldolkondensationsprodukt als Hauptkomponente isoliert (vgl. Tab. 3). Erst durch Optimierung der Reaktionsparameter wie der Geschwindigkeit der Zugabe des Aldehyds, der Reaktionszeit und der Aufarbeitung konnte die Aldolkondensation weitgehend unterdrückt und **80** als Hauptprodukt isoliert werden.

Tabelle 3 Bedingungen für die PATERSON–Aldolreaktion.

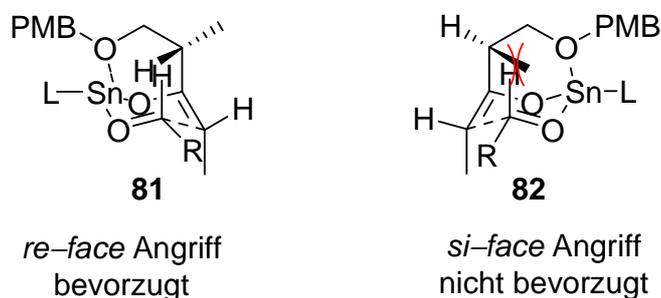
	Zugabe von 38	Temperatur	Reaktionszeit	Aufarbeitung	Ausbeute	Selektivität
1	Über 10 Min.	–78 °C	10 Min.	pH 7–Puffer	12 % ^a	>95:5
2	Über 5 Min.	–78 °C	5 Min.	pH 7–Puffer	14 % ^a	>95:5
3	Über 5 Min.	–90 °C	5 Min.	K ₂ CO ₃ in MeOH	9 % ^a	>95:5
4	Eine Portion	–78 °C	2 Min.	pH 7–Puffer	38 % ^a	>95:5
5	Eine Portion	–78 °C	2 Min.	MeOH	44 % ^a	>95:5
6	Eine Portion	–90 °C	30 Sek.	MeOH	58 % b.o.r.s.m. ^{a,b}	>95:5
7	Eine Portion	–78 °C	45 Sek.	pH 7–Puffer/MeOH	82 % ^c	>95:5

^a Kondensationsprodukt ist Hauptprodukt

^b Aldehyd wurde reisoliert

^c <10 % Kondensationsprodukt

Die hohe *syn*–Diastereoselektivität erklärt sich aus der bevorzugten Bildung des (*Z*)–Enolats, worauf sich die Addition an den Aldehyd über einen sesselartigen Übergangszustand anschließt (Abb. 12). Hierbei erfolgt der Angriff des Enolats auf das *re*–*face* des Aldehyds **38**, so dass der kleinste Substituent (hier Wasserstoff) des α –stereogenen Zentrums am Enolat zum sesselförmigen Übergangszustand hin orientiert ist, wobei ferner eine zusätzliche Chelatisierung der LEWIS–Säure durch den Benzylsauerstoff der C13–Position auftritt.


Abbildung 12 Übergangszustände der PATERSON–Aldolreaktion.

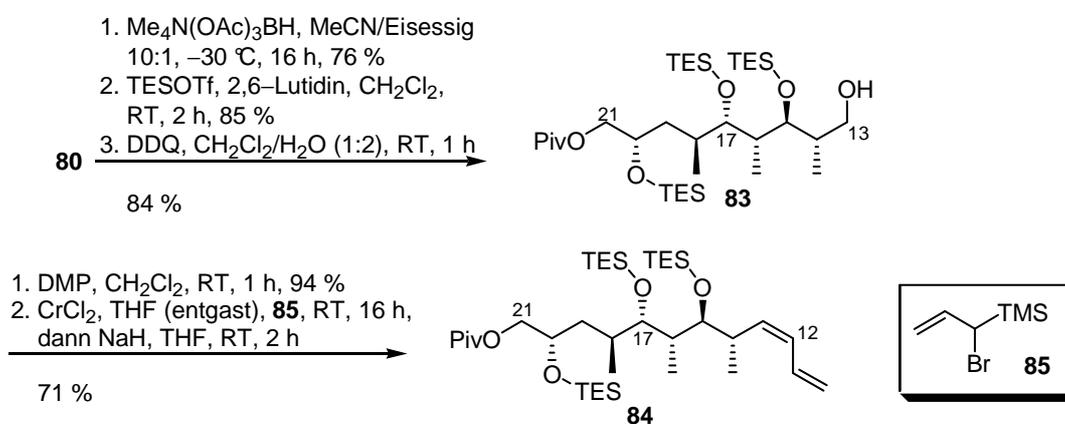
Daraus ergibt sich ein Minimum an sterischer Hinderung im Vergleich zum Angriff des Enolats auf das *si*–*face* des Aldehyds **38**, da hier im Übergangszustand **82** eine ungünstige sterische Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe des α –stereogenen Zentrums und dem axialen Wasserstoffatom des Aldehyds auftritt.

PATERSON *et al.* haben gezeigt, dass für die gleichen Substrate ein ähnliches Resultat bezüglich Ausbeuten und Diastereoselektivitäten mit Bor–LEWIS–Säuren erzielt werden kann. Allerdings handelt es sich hierbei um reagenzkontrollierte Reaktionen, da dabei (+)–(Ipc)₂BOTf als LEWIS–Säure verwendet wird. Ferner muss eine oxidative Aufarbeitung

erfolgen, um den verbliebenen Borsäureester abzuspalten, was speziell bei empfindlichen Substanzen wie **80**, dem Produkt dieser Reaktion, zu Problemen führen kann.³⁸

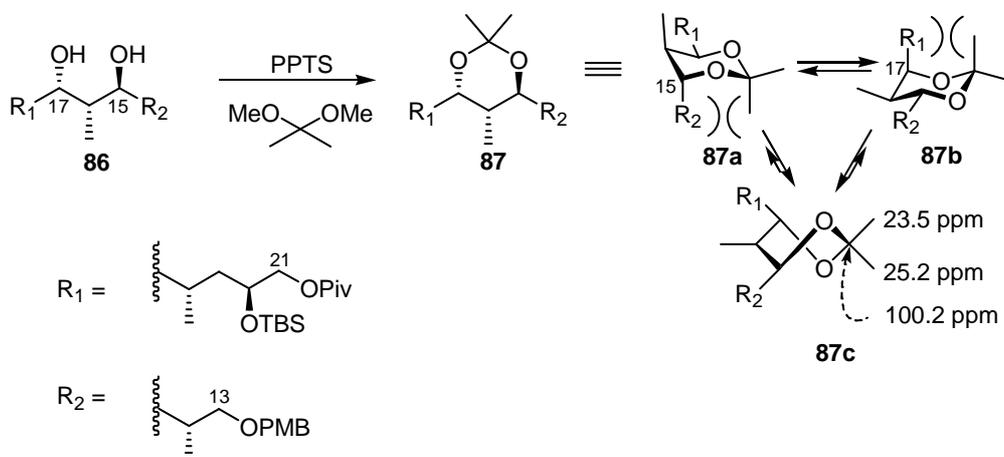
5.3.3 *anti*-Reduktion, PETERSON-Olefinierung und Abschluss der Synthese des östlichen Fragments

Auf die PATERSON-Aldolreaktion folgte als nächster Schritt eine diastereoselektive *anti*-Reduktion.



Schema 35 *anti*-Reduktion, und PETERSON-Olefinierung zum Dien **84**.

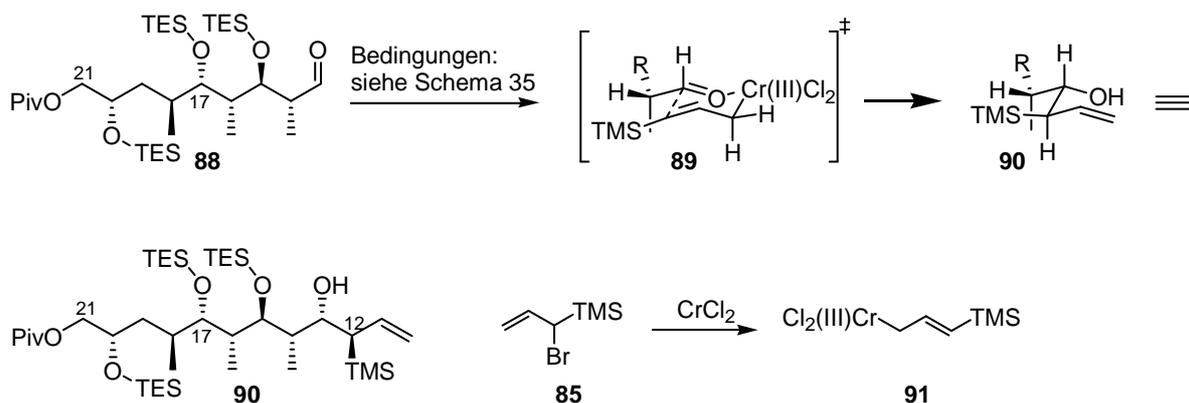
Die Umsetzung erfolgte mit $\text{Me}_4\text{N}(\text{OAc})_3\text{BH}$ und führte in guten Ausbeuten zu **84** als einzigem Produkt (Schema 35). Die 1,3-*anti*-Konfiguration wurde über die Acetonidmethode anhand der Verschiebungen des quartären Kohlenstoffs und der Methylgruppen des Acetonids verifiziert (Schema 36).



Schema 36 Acetalbildung des Diols **86** und relevante chemische Verschiebungen δ im ^{13}C -NMR des Acetonids **87**.

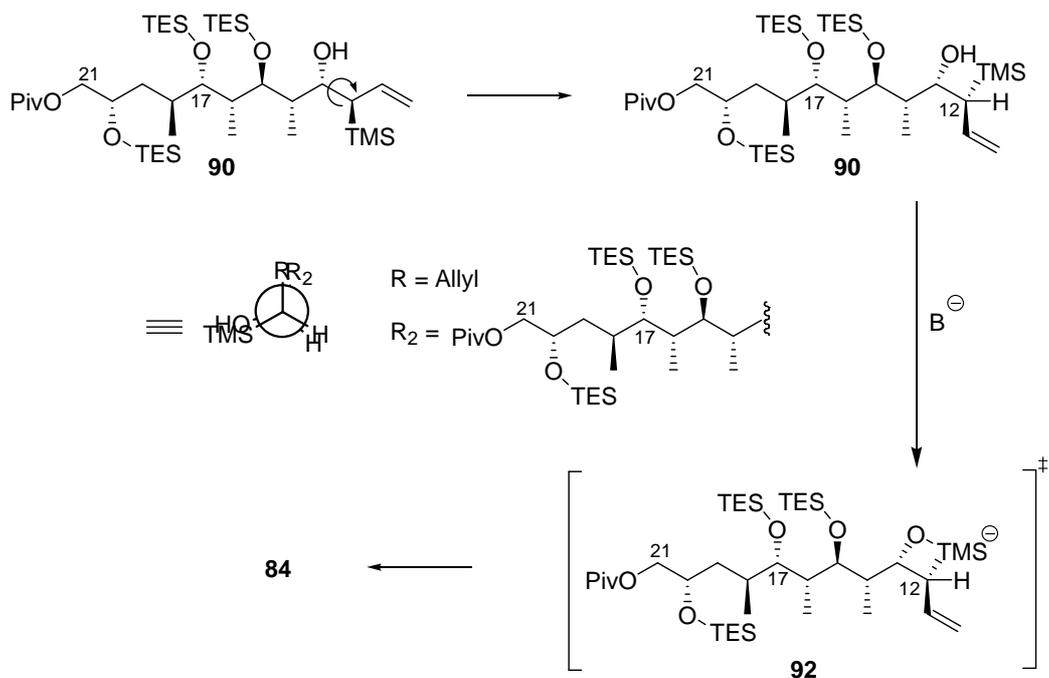
Eine Überprüfung der absoluten Konfiguration mit der MOSHER–Estermethode war nicht möglich, da die Verbindung **86** unter den in der Literatur beschriebenen Bedingungen nicht in die entsprechenden Ester überführt werden konnte.

Nach erfolgter Schützung des Diols **86** zum Triethylsilyylether wurde die Aufmerksamkeit auf den Aufbau des Doppelbindungssystems gerichtet.



Schema 37 Mechanismus der NOZAKI–HIYAMA–Addition an den α -chiralen Aldehyd **88**.

Hierzu wurde der primäre PMB–Ether vor der Entschützensreaktion einer erneuten Säulenchromatographie unterzogen und anschließend mit DDQ unter wässrigen Bedingungen zu Alkohol **83** gespalten.

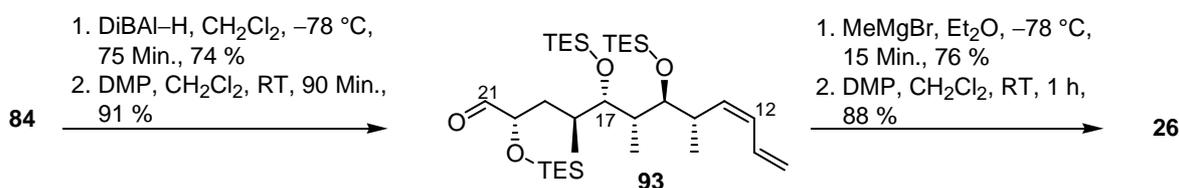


Schema 38 Abschließende Schritte der PETERSON–Olefinierung.

Nach Oxidation des C13 Alkohols zum Aldehyd **88**, sollte eine Reaktionssequenz aus NOZAKI–HIYAMA–Reaktion und anschließender PETERSON–Reaktion die C12–C13 (Z)–Doppelbindung liefern.

Durch Reaktion von Chrom–(II)–chlorid mit 1–Bromoallyltrimethylsilan **85** wurde zuerst das Nukleophil **91** erzeugt, welches an Aldehyd **88** nach einem diastereofacialen Einfluss unter FELKIN–ANH–Kontrolle addiert (Schema 37). Hieraus ergab sich die *syn*–Konfiguration an C13–C14 und eine *erythro*–Konfiguration bezüglich TMS– und Alkoholfunktion.³⁹ Dies resultiert aus den minimierten Wechselwirkungen im ZIMMERMAN–TRAXLER Übergangszustand, in dem sich die TMS–Gruppe und der sterisch anspruchsvolle Rest am α –chiralen Aldehyd voneinander weg orientiert sind.

Im Zuge der weiteren Umsetzung des Intermediats **90** mit Base erfolgte eine Deprotonierung des Alkohols, sowie eine Rotation um die C12–C13 Bindung. Es fand eine Zyklisierung zum Oxasiletan **92** statt, das über Zerfall in einer *syn*–Eliminierung selektiv die (Z)–konfigurierte C12–C13–Doppelbindung liefert. Triebkraft dieser Reaktion ist die Ausbildung einer stabilen Sauerstoff–Silizium–Bindung.



Schema 39 Abschluss der Synthese zum östlichen Fragment **26**.

Der Abschluss der Synthese des östlichen Fragments **26** beinhaltete den Aufbau des C21 Methylketons. Hierzu wurde jeweils in guten bis sehr guten Ausbeuten der Pivalolyester unter reduktiven Bedingungen entfernt und anschließend der C21 Alkohol in den entsprechenden Aldehyd **93** überführt. Aldehyd **93** wurde sofort mit einem Methyl–GRIGNARD–Reagenz umgesetzt. Anschließende Oxidation lieferte Methylketon **26**, das ebenso wie viele α –chirale Aldehyde zur Epimerisierung neigt. Der sekundäre Alkohol, aus dem Keton **26** hervorgeht, kann hingegen ohne Probleme gelagert werden.

Die Addition des Methyl–GRIGNARD–Reagenzes erwies sich als schwierig, da bei zu langen Reaktionszeiten zahlreiche Nebenprodukte auftraten, was auf die hohe Nukleophilie und die basischen Eigenschaften des Reagenz zurückzuführen ist (Tab. 4). Wurde das entsprechende Cuprat aus dem GRIGNARD–Reagenz hergestellt, um ein weicherer Nukleophil zu verwenden,

kam die Reaktion nach 45 Minuten zum Erliegen und lieferte nur schlechte Ausbeute. Daher wurde die Reaktion nach sorgfältiger Reaktionskontrolle an einem Punkt beendet, an dem nur wenige Nebenprodukte auftraten und gleichzeitig eine maximale Ausbeute erhalten wurde.

Tabelle 4 Bedingungen für die Methylierung des α -chiralen Aldehyds **93**.

	Zugabe Reagenz	Temperatur	Reaktionszeit	Reagenz	Ausbeute
1	Über 10 Min.	-78 °C → 0 °C	30 Min.	MeMgBr	12 % ^a
2	Über 5 Min.	-78 °C	30 Min.	MeMgBr	22 % ^a
3	Über 5 Min.	-90 °C	15 Min.	MeMgBr	37 % ^b
4	Eine Portion	-78 °C	15 Min.	MeMgBr	61 % ^b
5	Eine Portion	-78 °C	45 Min.	MeMgBr, CuI	28 % ^b
6	Eine Portion	-78 °C	15 Min.	MeMgBr	76 % ^{b,c}

^a Vollständiger Umsatz

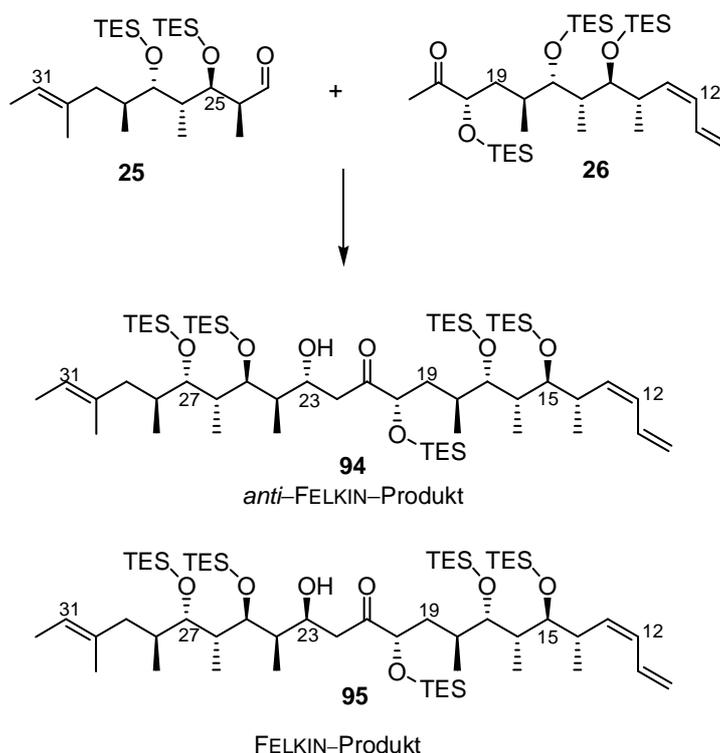
^b Aldehyd nicht vollständig umgesetzt

^c wenig Nebenprodukt

5.4 Untersuchung der Kupplung der Fragmente 25 und 26 sowie Abschluss der Synthese

5.4.1 Grundsätzliche Überlegungen

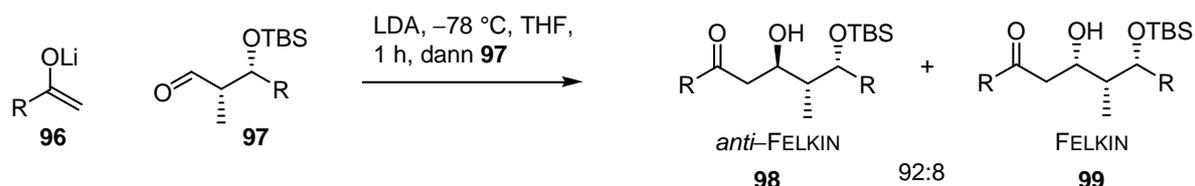
Bei den retrosynthetischen Überlegungen zur Totalsynthese von Spirangien A war eine Aldolverknüpfung zwischen C22–C23 als Schlüsselschritt vorgesehen. Diese Reaktion stellt eine synthetische Herausforderung dar, denn bedingt durch die Stereozentren an C21, C24 und C25 sollte die subtratkontrollierte Reaktion zum *anti*-FELKIN-Produkt an C23 führen.



Schema 40 Aldolkupplung zum *anti*-FELKIN Produkt **94**.

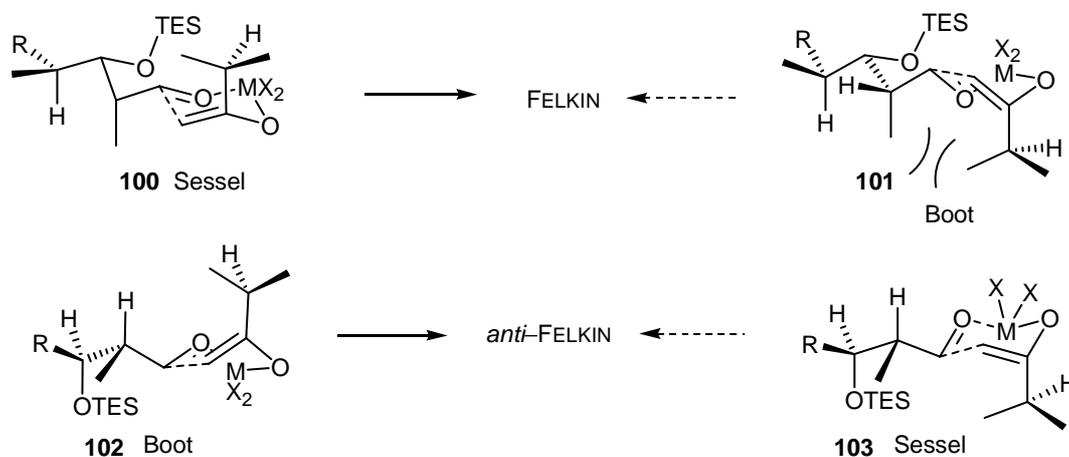
Die stereochemischen Gegebenheiten des Ketons **26** und des Aldehyds **25** veranlassen zu einigen grundsätzlichen Überlegungen bezüglich dieser Aldolkupplung. In der Literatur sind verschiedene Durchführungen komplexer Aldolreaktionen beschrieben, so dass im Folgenden einige Möglichkeiten aufgezeigt und die Verwendung in dieser Synthese diskutiert werden sollen. Aus der Betrachtung des Aldehyds ist ersichtlich, dass hier der β -Effekt resultierend aus der β -Siloxygruppe an C25 zum Tragen kommt und die diastereofaciale Induktion der α -Methylgruppe an C24 übersteuern wird (*non-reinforcing relationship*).⁴⁰ EVANS *et al.* haben genau diesen Effekt beschrieben, allerdings dabei festgestellt, dass die Produktselektivität von der Größe des Nucleophils abhängig ist. Ebenso wie in

substratkontrollierten Aldolreaktionen mit Lithiumenolaten nimmt auch in klassischen Aldolreaktionen die *anti*-FELKIN Selektivität bei Einsatz von α,β -*syn*-substituierten Aldehyden mit zunehmender Größe des Nucleophils zu. Dabei ist es nahezu unerheblich, welcher Silylether als Schutzgruppe am β -Hydroxyatom vorliegt (TBS > TIPS > TES, mind. 80 : 20 *anti*-FELKIN : FELKIN Selektivität, vgl. Schema 41).



Schema 41 *anti*-FELKIN selektive Aldolreaktion.

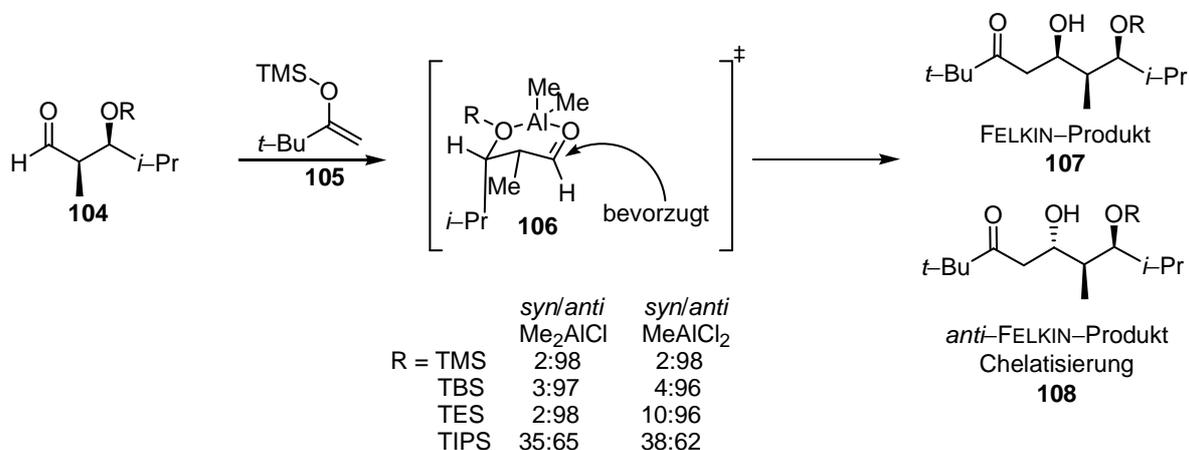
EVANS *et al.* wiesen dabei nach, dass ohne den β -Substituenten keine *anti*-FELKIN Selektivität auftritt, ebenso wie die Tatsache, dass diese Selektivität durch die Verwendung von Bor-LEWIS-Säure zu Gunsten des FELKIN-Produkts verschoben werden kann.⁴¹ Durch Untersuchungen an wesentlich komplexeren Aldehyden bestätigten ROUSH *et al.* diese Ergebnisse, allerdings kam hier als Keton nur Methylisopropylketon zum Einsatz, so dass keine verlässlichen Aussagen über den Einfluss der Größe der Substituenten am enolisierten Keton gemacht werden konnten. Bemerkenswert ist die Auswirkung der Art der β -O-Schutzgruppe. So führen MOM-Ether zu wesentlich schlechteren Selektivitäten als TES-Ether. Ferner konnte durch die Verwendung von Titan- oder Borenlolaten keine Selektivität erreicht werden. Dies ist durch einen bootartigen Übergangszustand zu erklären (vgl. Schema 42).



Schema 42 Sessel- und bootartige Übergangszustände von α -chiralen Methylketonen mit *syn*-Aldehyden.

Hierbei kommt es in den sesselartigen Übergangszuständen **100**, die zum FELKIN–Produkt führen, zu sterischen Hinderungen zwischen der Methylgruppe des α -chiralen Aldehyds und der α -chiralen Methylgruppe des Ketons sowie zu Dipol–Dipol Wechselwirkungen zwischen Enolat und Aldehyd. Dagegen ist die *anti*-FELKIN–Selektivität über den bootartigen Übergangszustand **102** zu erklären, in dem es zu keinen Wechselwirkungen zwischen der TES–Schutzgruppe und den Liganden der LEWIS–Säure kommt. Die Aldolreaktion mit Bor–Enolaten führt aus diesem Grund nicht diastereoselektiv zum *anti*-FELKIN–Produkt, da hier die eben beschriebenen Wechselwirkungen der Reste am Bor mit der Schutzgruppe auftreten und daher der Übergangszustand **100** begünstigt ist.⁴²

EVANS *et al.* beschrieben 2001 eine MUKAIYAMA–Aldolreaktion, in der durch eine Chelatisierung des Aldehyds mit Me_2AlCl keine FELKIN– sondern Chelatkontrolle auftritt. Hierbei erwiesen sich nur aluminiumhaltige LEWIS–Säuren (Me_2AlCl , MeAlCl_2) als chelatisierend, wogegen andere LEWIS–Säuren (SnCl_4 , TiCl_4 , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) zum FELKIN–Produkt führten (Schema 43). In der Aldolreaktion mit Chelat–Kontrolle liefern α,β -*syn*-Aldehyde das 1,3-*anti*-Addukt (*anti*-FELKIN–Produkt; *reinforcing*), wogegen ein α,β -*anti*-Aldehyd zum FELKIN–Produkt (*non reinforcing*) führt.

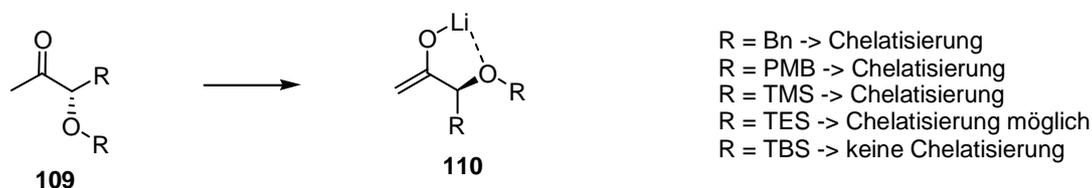


Schema 43 MUKAIYAMA–Aldolreaktion nach EVANS.

Aus dem Übergangszustand (Schema 43) für α,β -*syn*-Aldehyde ist ersichtlich, dass der bevorzugte Angriff des Nucleophils auf den Aldehyd zum *anti*-FELKIN–Produkt führt. Durch Verwendung verschiedener Silylschutzgruppen wurde gezeigt, dass es sich hierbei um ein einheitliches Phänomen handelt, allerdings erfolgt die Chelatisierung am besten mit Silylethern, die kleiner als ein TBS–Ether sind, da es sonst wie bei TIPS mit voluminösen Isopropylresten zu ungünstigen sterischen Wechselwirkungen kommt.

Generell ist der Einsatz von α -chiralen Ethylketonen in diastereoselektiven Aldolreaktion in Verbindung mit Lithiumbasen wesentlich intensiver erforscht worden, als mit α -chiralen Methylketonen. Für die Vorhersage des zu erwartenden Diastereomers in der geplanten Aldolreaktion kommt erschwerend hinzu, dass es sich bei Keton **26** um ein chirales α -Hydroxymethylketon handelt. Diese sind in der Literatur nur sehr unzureichend beschrieben und es sind keine schlüssigen Theorien über die stereodirigierenden Effekte bzw. Übergangszustände mit Metallenolaten beschrieben. Eine Chelatisierung des Lithiumkations durch die geschützte α -Hydroxyfunktion und den Enolatsauerstoff sowie daraus resultierende unterschiedliche Produkte bezüglich der generierten Stereochemie im Aldolprodukt sind daher möglich. Eine Chelatisierung ist nur für die Substrate R = Bn, PMB und TMS zu erwarten, da ein steigender sterischer Anspruch die Chelatisierung erschweren würde (Schema 44). Bei Lithiumenolaten kommen sterische und stereoelektronische Effekte verstärkt zum Tragen, da der kleinere Ionenradius des Lithiums zu kurzen Bindungslängen der Metall-Sauerstoff-Bindungen und damit einem kompakteren Übergangszustand als bei Natrium- und Kaliumenolaten führt.

So beschrieben HEATHCOCK *et al.* im Jahr 1981 eine mögliche Chelatisierung mit Lithiumenolaten für chirale α -Hydroxyethylketone, die zu einer guten bis sehr guten Diastereoselektivitäten in Aldolreaktionen führte (Schema 44).

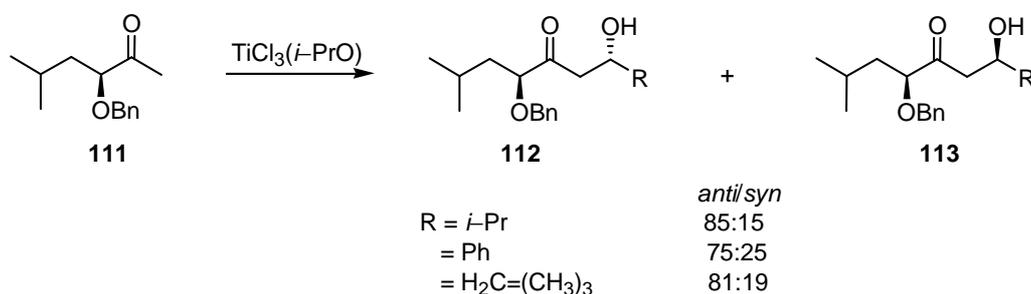


Schema 44 Chelatisierung nach HEATHCOCK *et al.*

Allerdings konnte dieses Modell nicht auf α -Hydroxymethylketone übertragen werden, hier wurde keinerlei Diastereoselektivität beobachtet.⁴³ Diese und weitere Arbeiten zeigen, dass, wie bereits erwartet, eine Übertragbarkeit des Reaktionsmodells für α -chirale Ethylketone auf die entsprechenden Methylketone nicht möglich ist.

Ferner wurden verschiedene α -Benzyloxymethylketone in Aldolreaktionen untersucht (Schema 45). Allerdings wurden hier neben starken LEWIS-Säuren wie TiCl_4 auch mildere Titan-LEWIS-Säuren verwendet und dadurch gute bis sehr gute Diastereoselektivitäten erzielt. Der Einsatz von Titan-LEWIS-Säuren kann jedoch durch die sehr hohe Reaktivität gerade bei komplexen Substraten leicht zur Zersetzung führen. In diesen von URPI *et al.*

veröffentlichten Arbeiten wurde ohne LEWIS–Säuren keine Diastereoselektivität beobachtet. Für diesen Effekt wurde allerdings keine Erklärungen gegeben.⁴⁴

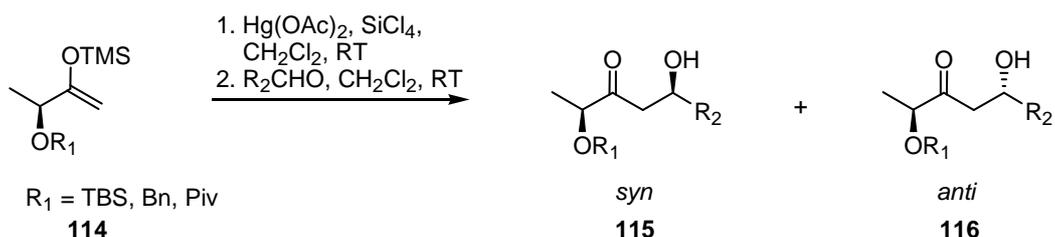


Schema 45 Aldolreaktionen α -chiraler Hydroxymethylketone nach URPI *et al.*⁴⁴

Computer-gestützte Berechnungen⁴⁵ haben ferner ergeben, dass sessel- und bootartige Übergangszustände bei Aldolreaktionen von Methylketonen mit achiralen Aldehyden energetisch sehr ähnlich sind, wobei diese Berechnungen nur für Lithiumenolate und α -Methyl verzweigte Methylketone durchgeführt wurden. Die geringe Selektivität bei Verwendung dieser Substrate und die berechneten geringen Energieunterschiede für sessel- und bootförmige Übergangszustände lassen vermuten, dass bei dieser Reaktion beide mögliche Übergangszustände eine Rolle spielen. (Schemata 42 und 43).⁴⁵

Einen weiteren Ansatz verfolgten DENMARK *et al.* im Jahr 2000, als sie achirale Aldehyde in MUKAIYAMA–Aldolreaktion umsetzten (Schema 46, Tab. 5). Dazu postulierten sie einen Übergangszustand, der zum gefundenen *anti*-Produkt führt.

Bei der Durchführung ergab sich allerdings ohne den Zusatz von chiralen Liganden nur eine schlechte Diastereoselektivität sowohl für das *syn*- als auch für das *anti*-Produkt. Die Verwendung kleiner, flacher und damit sterisch weniger anspruchsvoller Schutzgruppen, wie z.B.: Benzylethern, resultierte dabei in einer höheren *anti*-Selektivität als die voluminöse und damit sterisch anspruchsvolle Schutzgruppe TBS. Dabei konnte die *syn/anti*-Selektivität durch chirale Liganden zu Gunsten des *syn*-Produktes verschoben werden⁴⁶



Schema 46 unkatalsierte MUKAIYAMA–Aldolreaktionen nach DENMARK *et al.*

Tabelle 5 Bedingungen der MUKAIYAMA–Aldolreaktionen nach DENMARK *et al.*

	R₁	R₂CHO	<i>syn/anti</i>	Ausbeute %
1	TBS	PhCHO	1/1.2	82
2	Piv	PhCHO	1/2.4	71
3	Bn	PhCHO	1/3.4	75
4	TBS	Ph(CH ₂) ₂ CHO	1/1	35
5	TBS	<i>cHex</i> CHO	1/3	55
6	TBS	MeCH=CHCHO	2.3/1	66

5.4.2 Kupplung der Fragmente

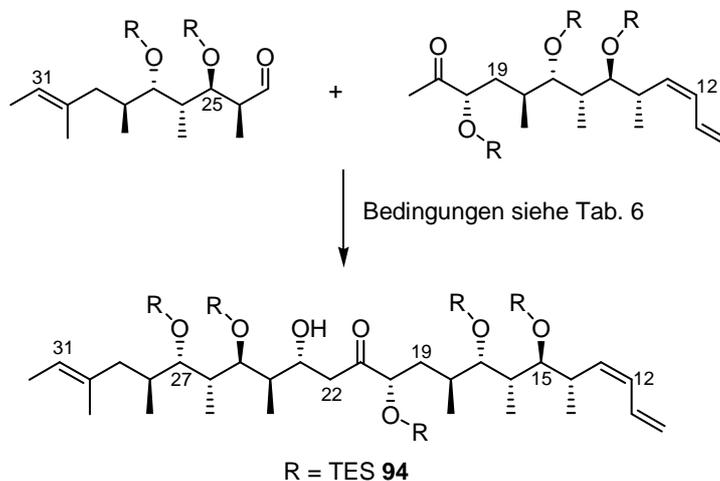
Aus den zuvor vorgestellten grundsätzlichen Überlegungen für die Aldolkupplung zwischen Keton **26** und Aldehyd **25** ist eine qualitative Aussage über den dominierenden stereodirigierenden Effekt nicht möglich. So wurden neben einer MUKAIYAMA– und einer reagenzkontrollierten Aldolreaktion auch eine substratkontrollierte Kupplung mit einem Lithiumenolat untersucht, wobei sich letztere als erfolgreich erwies und bezüglich Ausbeute optimiert werden konnte (vgl. Tab. 6).

Für die Reaktion von Keton **26** mit Aldehyd **25** wurden Reaktionsbedingungen für α –chirale Methylketone als Grundlage verwendet und im Folgenden optimiert (vgl. Tab. 6).⁴⁷ Unter den Reaktionsbedingungen wurde vollständig und selektiv zum kinetischen Enolat deprotoniert (vgl. Bemerkung B Tab. 6). Zwei Reaktionen (Einträge 6 und 7, Tab. 6) wurden an den entsprechenden TES–Ethern durchgeführt, da die entsprechenden TBS–Ether in der späteren globalen Entschützung nicht entfernt werden konnten, so dass als erfolgreiche Alternative TES–Ether verwendet wurden (vgl. Abs. 4.1).

Um die Ausbeute des Aldolproduktes zu erhöhen, wurden unterschiedliche Reaktionszeiten getestet, was aber nur zu marginalen Verbesserungen führte (Tab. 6, Einträge 1 und 5). Auch die Verwendung verschiedener Basen wie z. B. KHMDS oder LDA bzw. Herstellung der Base für eine bessere Qualität führten zwar zu leichten Verbesserungen der Ausbeute, jedoch blieben deutliche Steigerungen aus (Tab. 6, Einträge 2–5). Auch die Erhöhung der Reaktionstemperatur oder die Variation der Menge des eingesetzten Aldehyds führten zu keinen verbesserten Ergebnissen.

Erst mit den TES–geschützten Substraten konnte in entgastem THF und bei langer Reaktionszeit eine akzeptable Ausbeute erzielt werden. Versuche, eine weitere Verbesserung durch Wechsel des Lösungsmittels zu erzielen, blieben ohne Erfolg. Auch Versuche zu einer

MUKAIYAMA–Aldolreaktion (vgl. Abschnitt 5.4.1) oder einer reagenzkontrollierten Aldolkupplung nach PATERSON *et al.* führten zu keinen Ergebnissen, weshalb diese Ansätze wieder verworfen wurden.



Schema 47 Aldolreaktion des östlichen Fragments und des westlichen Fragments.

Tabelle 6 Bedingungen für die Aldolreaktion des östlichen Fragments und des westlichen Fragments.

Lösungsmittel	Base ^a	R	Eq.	Temperatur	Reaktionsdauer	Ausbeute	
Aldehyd							
1	THF	LiHMDS	TBS	1.2	-78 °C	2 h	< 10 % ^b
2	THF	KHMDS	TBS	1.2	-78 °C	6 h	< 20 % ^b
3	THF	LDA ^c	TBS	1.2	-78 °C	6 h	< 20 % ^b
4	THF	LiHMDS ^d	TBS	1.2	-78 °C	2 h	Zersetzung
5	THF ^e	LiHMDS ^f	TBS	1.8	-78 °C → 0 °C	8 h	ca. 40 % ^b + Zersetzung
6	CH ₂ Cl ₂ ^c	LiHMDS ^f	TES	1.2	-78 °C	8 h	< 40 % ^b
7	THF ^e	LiHMDS ^f	TES	1.5	-78 °C	24 h	ca. 60 % ^{b,h}
8	Et ₂ O	Et ₃ N, (-)-IpcCl	TBS	2	-78 °C, nach 12 h 0 °C	24 h	Keine Reaktion
9	THF/CH ₂ Cl ₂	TMSCl, Et ₃ N ^g	TBS	1.8	-78 °C	24 h	< 20 % ^b
10	THF	TMSCl, Et ₃ N ^g	TBS	1.8	-78 °C → 0 °C	8 h	Zersetzung

- a) Vollständige Enolisierung mit 1.5 eq. Base wurde überprüft mit D₂O, 2 h
 b) Reaktion stoppt
 c) hergestellt aus *n*-Buthyllithium und Diisopropylamin, Base in Parallelreaktion getestet
 d) hergestellt aus *n*-Buthyllithium und HMDS, Base in Parallelreaktion getestet
 e) Destilliert über Natrium bzw. CaH
 f) Aldrich
 g) MUKAIYAMA–Aldol
 h) Diastereoselektivität 3:1 *anti*-FELKIN:FELKIN

Bei allen Reaktionen stoppte die Reaktion bei einer Ausbeute von ca. 60 %, danach wurde keine weitere Umsetzung beobachtet. Ob sich bei der Reaktion ein Gleichgewicht aus Aldol- und Retroaldolreaktion einstellt oder ob die geringe Ausbeute auf eine Zersetzung des Lithiumenolats zurückzuführen ist, bleibt jedoch unklar. Dieser Sachverhalt ließe sich z. B. durch Zugabe von deuteriertem Wasser oder deuteriertem Methanol bei der Aufarbeitung und spektroskopischer Analyse des re-isolierten Ketons durch Integration der C22 Methylgruppe klären. Derartige Studien wurden bisher aber nicht durchgeführt, da eine Isolierung des Aldolproduktes bzw. Reisolierung von Keton und Aldehyd nicht möglich war (vgl. Tab 7).

Durch sehr ähnliche Polaritäten des Produkts und der Edukte war eine säulenchromatische Trennung, ebenso wie eine Trennung per HPLC nicht möglich (Tab. 7). Durch die geringe Polarität der Verbindungen besaß das Substanzgemisch bei HPLC an normaler Phasen nur eine geringe Verweilzeit auf der Chromatographiesäule, so dass keine Trennung erfolgte. Auch eine Verringerung der Polarität durch Besetzen mit Aminopropyl-, Cyanid- oder Phenylgruppen führte zu keiner Verbesserung der Trennleistung und ermöglichte keine Produktisolation. Dagegen war bei der *reversed phase* HPLC ein Ausfallen der Substanzen auf der Säule und anschließend nur ein langsames sukzessives Lösen zu beobachten.

Tabelle 7 Erprobte Bedingungen für die HPLC-Reinigung des Aldolprodukts.

Lösungsmittel	HPLC Säule, Besetzung der freien OH-Gruppen
<i>n</i> -Hexan, Isopropanol	Aminopropyl
<i>n</i> -Hexan, Isopropanol	Cyanid
<i>n</i> -Hexan, Isopropanol	Phenyl
Methanol, Wasser	Aminopropyl
Methanol, Wasser	Cyanid
Methanol, Wasser	Phenyl
Acetonitril, Wasser	Aminopropyl
Acetonitril, Wasser	Phenyl
Acetonitril, Wasser	RP 18
Acetonitril, Wasser	RP 8
<i>n</i> -Hexan, Isopropanol	Si 60

5.4.3 Modellreaktion des westlichen Fragments mit Isopropylmethylketon

Um die stereodirigierenden Effekte des Ketons **26** und des Aldehyds **25** (vgl. Abschnitt 5.4.1) einschätzen zu können, wurde zuerst der Aldehyd in einer Modellreaktion umgesetzt (Schema 48). Dazu wurde Aldehyd **25** mit einem Methylketon, das nahezu keinen sterischen Anspruch besitzt, unter identischen Reaktionsbedingungen wie für die oben beschriebene Kupplungsreaktion umgesetzt (vgl. Tab. 7). Dadurch sollte eine Verfälschung des Ergebnisses durch auftretende sterische Wechselwirkungen vermieden werden.

Für den Aldehyd konnte die erwartete ausgeprägte *anti*-FELKIN-Selektivität nachgewiesen werden. Als Übergangszustand für die Reaktion ist daher der in Schema 42 (Abschnitt 5.4.1) beschriebene bootartige **102** anzunehmen.⁴⁰ Bei Durchführung der Reaktion in diesem Maßstab wurde kein zweites Diastereomer beobachtet; mit KHMDS als Base wurde zwar eine deutlich schlechtere Ausbeute erreicht, allerdings erfolgte auch hier die Aldolreaktion diastereoselektiv.



Schema 48 Testreaktion des westlichen Fragments **25** mit Isopropylmethylketon.

Tabelle 8 Bedingungen der Testreaktionen des westlichen Fragments **25** mit Isopropylmethylketon.

	Lösungsmittel	Base	Ausbeute
1	THF	LiHMDS	87 % ein Diastereoisomer
2	CH ₂ Cl ₂	LiHMDS	84 % ein Diastereoisomer
3	THF	KHMDS	61 % ein Diastereoisomer

5.4.4 Modellreaktion des östlichen Fragments mit Pivaldehyd

Da es in der Literatur kaum Beispiele für die Umsetzung von α -Hydroxymethylketonen in Aldolreaktionen gibt, wurde Keton **26** mit Pivaldehyd umgesetzt, um Aussagen über den Einfluss der Schutzgruppe der α -Hydroxygruppe auf die Diastereoselektivität machen zu können.

Die Reaktionen sind generell durch geringe Ausbeuten gekennzeichnet, was auch hier auf ein Stoppen der Reaktion bei der oben beschriebenen Ausbeute zu erklären ist. Reste des Ketons **26** ließen sich reisolieren, allerdings konnte auch bei dieser Reaktion nicht geklärt werden, ob die Reaktion auf Grund eines Gleichgewichtes zwischen Aldolprodukt und Edukt oder auf Grund einer Zersetzung des Enolats nicht weiter fortschritt. Auch hier hatten die Variation des Lösungsmittels sowie die Verwendung anderer Kationen keinen Einfluss auf Selektivität oder Ausbeute. Da die Möglichkeit besteht, dass ein zweites Diastereomer in geringen nicht detektierbaren Mengen aufgetreten ist, ist die eingehende Untersuchung der Reaktionsbedingungen wünschenswert. Dies überstieg allerdings den Rahmen dieser Arbeit, welche den erfolgreichen Abschluss der Totalsynthese zum Ziel hatte.

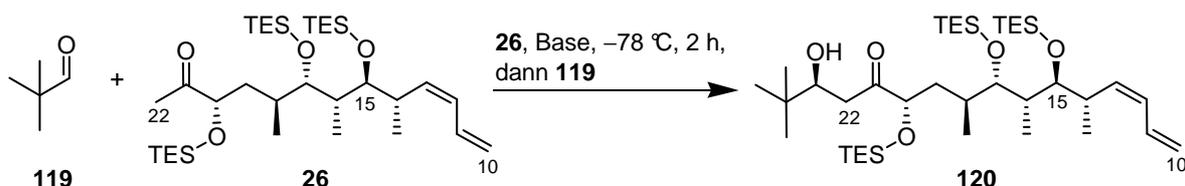
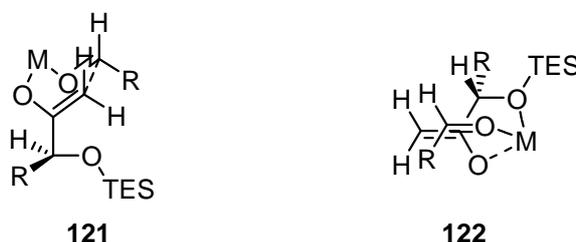

Schema 49 Testeraktion des östlichen Fragments **26** mit Pivaloylaldehyd.

Tabelle 9 Bedingungen der Testeraktionen des östlichen Fragments **26** mit Pivaloylaldehyd.

	Lösungsmittel	Base	Ausbeute ^a
1	THF	LiHMDS	34 % ein Diastereomer
2	THF	NaHMDS	31 % ein Diastereomer
3	THF	KHMDS	32 % ein Diastereomer
4	THF	Diisopropylamin	Keine Reaktion
5	CH ₂ Cl ₂	LiHMDS	36 % ein Diastereomer

a) Reaktion stoppt bei dieser Ausbeute

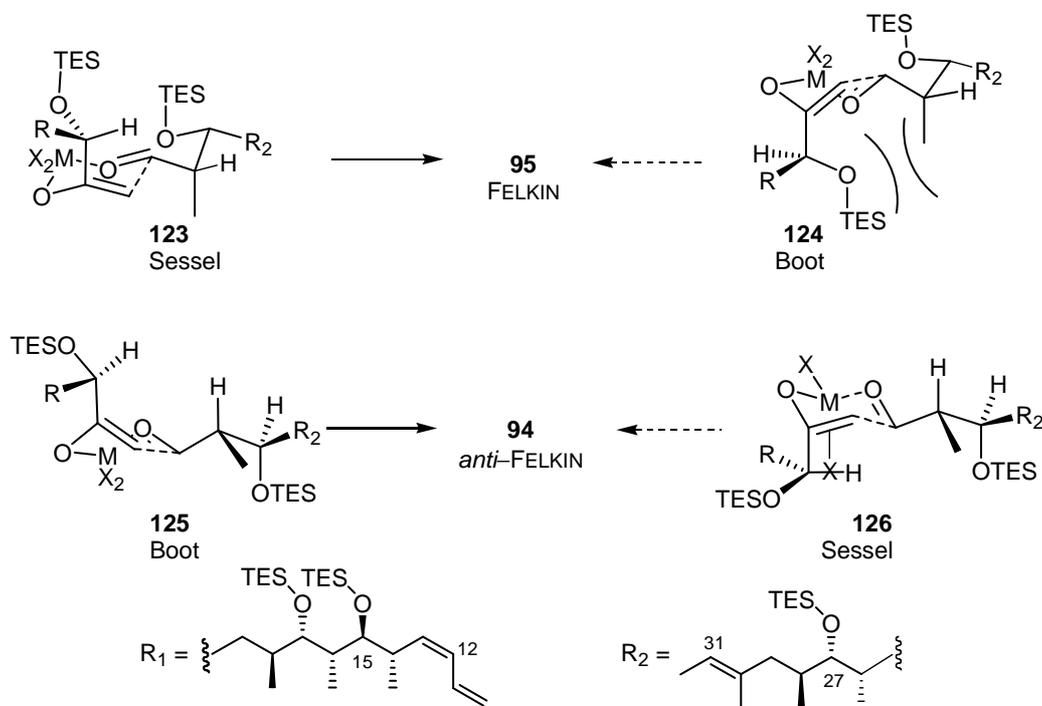
Für die Aldolreaktion zwischen **119** und **26** können, zwei hypothetische Übergangszustände postuliert werden, die zumindest die beobachtete Diastereoselektivität erklären können. Bei einem der Übergangszustände wird das Kation durch Enolat-, Aldehyd- und α -Hydroxysauerstoff dreifach, im anderen durch Enolat- und Aldehydsauerstoff zweifach koordiniert (Abb. 12).⁴⁰⁻⁴⁴


Abbildung 13 Postulierte Übergangszustände des α -Hydroxymethylketons in der Aldolreaktion.

Dabei ist speziell für Übergangszustand **122** der sterische Anspruch des Aldehyds nahezu unbeachtet. Beide tragen ferner der Tatsache Rechnung, dass Methylketone meist über einen bootartigen Übergangszustand reagieren. In beiden Übergangszuständen weisen die Dipolmomente des Enolats und des Aldehyds in eine Richtung und führen so zu einer Maximierung, was sich bei Verwendung des Lithiumenolats durch den kompakten Übergangszustand in Form von elektronischen Wechselwirkungen bemerkbar machen könnte.

5.4.5 Erklärung der Diastereoselektivität

Aus den Ergebnissen der Aldolreaktion (vgl. Abschnitt 5.4.2) und den folgenden Modellreaktionen (vgl. Abschnitt 5.4.3 und 5.4.4) lässt sich ableiten, dass offensichtlich ein *mismatched*-Fall mit entgegengesetzten stereodirigierenden Effekten des Aldehyds **25** und des Ketons **26** vorliegt. Die Induktion des Aldehyds **25** scheint dabei die des Ketons **26** zu übersteuern, so dass es zu einer, wenn auch nur schwach ausgeprägten, *anti*-FELKIN-Selektivität kommt (Verhältnis der Diastereoemere 3:1). Dieses Ergebnis ist durchaus zu erwarten gewesen, da in substratkontrollierten Aldolreaktion der Aldehyd in der Regel den stärkeren steuernden Effekt ausübt.

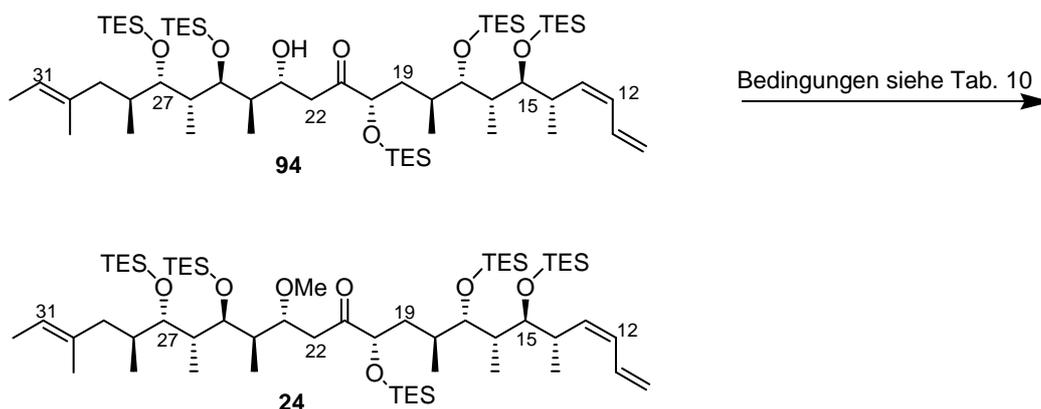


Schema 50 Postulierte Übergangszustände der Aldolreaktion zum *anti*-FELKIN-Produkt.

Daher ist es wahrscheinlich, dass die Produktverteilung aus einem bootartigen Übergangszustand resultiert (vgl. Abschnitt 5.4.1), in dem die Wechselwirkungen zwischen der α -Methylgruppe des Aldehyds **25** und dem Rest des Ketons **26** in einem ungünstigen sesselartigen Übergangszustand vermieden werden. Nur in **125** (Schema 50) können die sterischen Wechselwirkung auf ein Minimum reduziert werden, was dann zum *anti*-FELKIN-Produkt **94** führt.⁴¹⁻⁴⁴

5.4.6 Abschluss der Synthese

Den Abschluss der Synthese bilden die Methylierung der C23 Hydroxyfunktion und die globale Entschützung. Um die Gefahr einer Retroaldolreaktion zu vermeiden, wurden für die Methylierung keine stark basischen Reagenzien verwendet, sondern es wurde auf Methoden mit nahezu neutralen Reaktionsbedingungen zurückgegriffen.



Schema 51 Methylierung des Aldolprodukts **24**.

Die Methylierung mit frisch gefälltem Silber(I)-oxid,⁴⁸ Molekularsieb und Methyljodid erfolgte dabei nur in schlechten Ausbeuten, so dass eine Methylierung mit MEERWEIN-Salz und Protonenschwamm[®] getestet wurde. Bei dem MEERWEIN-Salz handelt es sich um ein stark elektrophiles Analogon eines Methylkations, das oft als Methylierungsreagenz für basenlabile Substrate verwendet wird, da hier nur schwach basische Bedingungen benötigt werden (vgl. Tab 10).⁴⁹

Tabelle 10 Bedingungen für die Methylierung des Aldolprodukts **94**.

	Reagenzien ^a	Äquivalente	Reaktionszeit	Ausbeute ^b
1	Ag ₂ O, MeI, CH ₂ Cl ₂	2 eq./ 5 eq., RT	8 h	Kein Umsatz
2	Ag ₂ O, MeI, CH ₂ Cl ₂	5 eq./ 10 eq., RT	16 h	< 10 %
3	Me ₃ OBf ₄ , Protonenschwamm [®] , CH ₂ Cl ₂	5 eq./ 5 eq., RT	8h	ca. 20 %
4	Me ₃ OBf ₄ , Protonenschwamm [®] , CH ₂ Cl ₂	10 eq./ 10 eq., RT	16 h	ca. 60 %
5	Me ₃ OBf ₄ , Protonenschwamm [®] , CH ₂ Cl ₂	20 eq./ 20 eq., RT	16 h	quant.

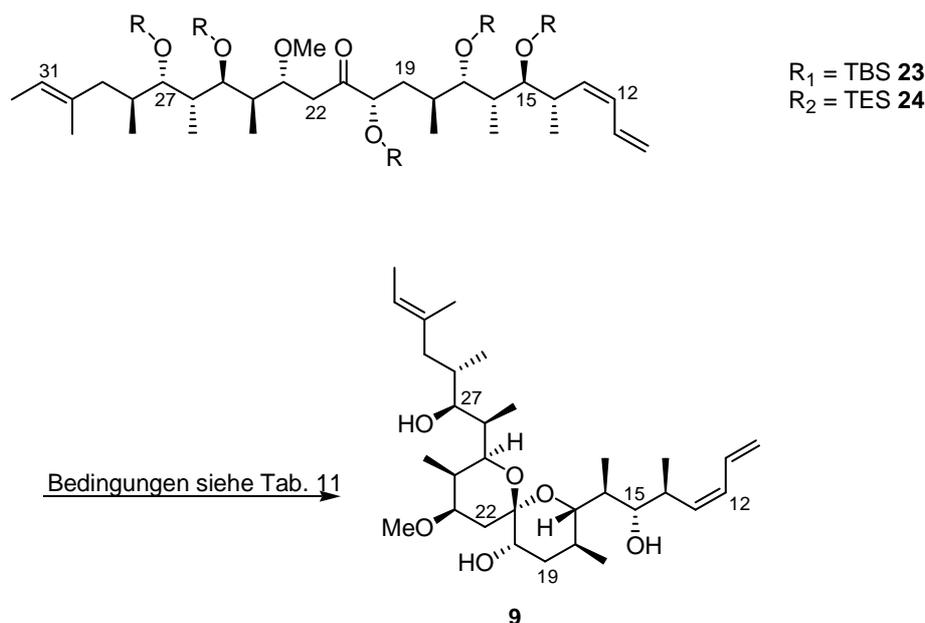
a) Lichtausschluss

b) Detektion erfolgte über APCI-MS

Dabei konnte mit geringen Überschüssen an Methylierungsreagenz nur eine unzureichende Ausbeute erzielt werden (Tab. 10, Einträge 3 + 4). Erst bei einem deutlichen Überschuss von 20 Äquivalenten erfolgte eine quantitative Umsetzung (Tab. 10, Eintrag 5). Dies ist vermutlich auf die hohe Verdünnung und schlechte Löslichkeit der Reagenzien

zurückzuführen. Eine Trennung von den Edukten der vorherigen Aldolreaktion war auf Grund der nur geringfügig veränderten Polaritäten nach verschiedenen in Tabelle 7 beschriebenen HPLC–Methoden nicht möglich, so dass das Rohprodukt nach Säulenfiltration weiter verwendet wurde.

Der abschließende Syntheseschritt war die zuvor erwähnte globale Entschützung, welche allerdings bei Verwendung von TBS–Ethern als Schutzgruppen nicht möglich war.



Schema 52 Globale Entschützung des Methylierungsprodukts.

Zur Entschützung wurden verschiedene gängige Methoden zur Silyletherspaltung, wie Fluoridquellen (Tab. 11, Einträge 1 und 6) gepufferte Fluoridquellen, um der Säureanfälligkeit des Moleküls Rechnung zu tragen (vgl. Abschnitt 5.1.1 und Tab. 11 Einträge 2, 3, 5, 7, 9–13), sowie LEWIS–Säuren und milde saure Bedingungen (Tab. 11, Einträge 4, 8, 14, 15) getestet. In einigen Fällen konnte eine teilweise Spaltung der TBS–Ether nachgewiesen werden, allerdings erbrachte eine weitere Reaktion unter diesen Reaktionsbedingungen nicht das gewünschte Produkt **9**. Auch wenn geringe Produktmengen des vollständig entschützten und zyklisierten Produkts im ESI–HRMS nachgewiesen werden konnten, ließ sich keine der Methoden zur TBS–Entschützung optimieren.

Da diese Versuche zu keinem befriedigenden Ergebnis führten, wurden als Schutzgruppen für die fünf Hydroxyfunktionen TES–Ether eingesetzt, da diese unter milden sauren Bedingungen (Tab. 11. Eintrag 16) erfolgreich global gespalten werden können. Die zuvor vorgestellte Synthesesequenz konnte auch mit den labileren TES–Schutzgruppen unter den etablierten

Bedingungen durchgeführt werden und war in auch Bezug auf Selektivitäten und Ausbeuten absolut gleichwertig.

Tabelle 11 Bedingungen der globalen Entschützung.

	R₁/ R₂	Reagenz (eq.)/ Lösungsmittel	Temperatur	Reaktionszeit	Aufarbeitung	Ausbeute^b
1	R₁	TBAF (7.5 eq.), THF	0 °C → RT	8 h	MeOH/ NaHCO ₃	Kein Produkt
2	R₁	Et ₃ N, HF*Et ₃ N, ^a CH ₂ Cl ₂	0 °C	5 d	MeOH/ NaHCO ₃	Kein Produkt ^c
3	R₁	Pyridin, HF*Pyridin, ^a THF	0 °C → RT	7 d	MeOH/ NaHCO ₃	Kein Produkt
4	R₁	SnCl ₂ , Essigsäureanhydrid, MeCN	0 °C → RT	2 d	MeOH/ NaHCO ₃	kein Umsatz reisoliert
5	R₁	Pyridin, HF*Pyridin (7 eq.), <i>n</i> -Hexan	0 °C (3 h) → RT	8 d	MeOH/ NaHCO ₃	Kein Produkt ^c dann zersetzt
6	R₁	TASF (7.5 eq.), DMF	RT	2 d	pH 7 Puffer, EtOAc	Kein Produkt ^c dann zersetzt
7	R₁	Pyridin, HF*Et ₃ N, ^a <i>n</i> -Hexan ^d	RT	4 d	MeOH/ NaHCO ₃	Kein Produkt ^c dann zersetzt
8	R₁	DDQ, ^a H ₂ O, MeCN	RT	3 d	MeOH/ NaHCO ₃	kein Umsatz reisoliert
9	R₁	MeCN, HF (48 %-ig in H ₂ O), <i>n</i> -Hexan ^d	0 °C	4 h	pH 7–Puffer, EtOAc	Kein Produkt ^c dann zersetzt
10	R₁	MeCN, HF (48 %-ig in H ₂ O), <i>n</i> -Hexan ^d	0 °C	2 h	Keine Aufarbeitung, MeCN entfernt	Detektiert im ESI–HRMS ^e
11	R₁	MeCN, HF (48 %-ig in H ₂ O), NaHCO _{3(s)} , <i>n</i> -Hexan ^d	0 °C	2 h	CaCO _{3(s)} , NaHCO _{3(s)} , EtOAc	kein Umsatz reisoliert
12	R₁	MeCN, HF (48 %-ig in H ₂ O), <i>n</i> -Hexan ^d	0 °C → RT	6 h	NaHCO _{3(s)} , <i>n</i> -Hexan, CH ₂ Cl ₂ entfernt, Säule	Kein Produkt
13	R₁	TBAF (7.5 eq.), HOAc, THF	0 °C → RT	8 h	CaCO _{3(s)} , Na ₂ CO _{3(s)}	Zersetzung
14	R₁	(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆ , ^a MeOH	0 °C → RT	24 h	MeOH entfernt, Reinigung	kein Umsatz reisoliert
15	R₁	THF/HCO ₂ H/H ₂ O (6:3:1) ^a	RT	12 d	CaCO _{3(s)} , NaHCO _{3(s)} , EtOAc	kein Umsatz reisoliert
16	R₂	PPTS/MeOH/CH ₂ Cl ₂	0 °C	7 h	siehe Abschnitt 8.6 ^f	6 % über 3 Stufen

a) Reagenzien deutlich im Überschuss

b) Detektion mit ESI–HRMS

c) Teilweise TBS entschützt → ESI–HRMS, Isolation nicht möglich, wieder neu eingesetzt

d) PVC Gefäß

e) Ergebnis nicht reproduzierbar, nur Zersetzung

f) Siehe Abschnitt 8.6 für Produktreinigung und Isolation

Die Zyklisierung zum Spiroketal **9** erfolgte direkt nach der Entschützung der TES–Schutzgruppen unter den leicht sauren Bedingungen der TES–Entschützung. Nach der HPLC–Reinigung konnten 0.2 mg **9** isoliert werden. Die HPLC–MS Untersuchung der übrigen Fraktionen ergab, dass neben dem gewünschten Produkt **9** ein weiteres mit gleicher Molmasse gebildet wurde (Verhältnis Produkt zu Nebenprodukt 3:1, bestimmt per HPLC). Hierbei handelt es sich vermutlich um das zweite Diastereomer aus der Aldolkupplung, welches nach Methylierung und globaler Entschützung ebenfalls zyklisiert. Auf Grund der geringen Substanzmenge konnte jedoch keine weitere Analytik des Nebenproduktes vorgenommen werden.

Nach der Isolierung des synthetischen Diens **9**, wurde dieses NMR–spektrometrisch untersucht. Dabei sind nur äußerst geringe Abweichungen zum natürlichen Dien vorhanden (Tab. 12 und 13), die allerdings im Rahmen der Messungenauigkeit liegen, die bei sehr geringen Substanzmengen auftreten können.⁵⁰

Tabelle 12 Vergleich der chemischen Verschiebungen δ im ^1H –NMR Spektrum des natürlichen und des synthetischen Diens.

Position	Natürliches Dien (MeOD, 600 MHz), δ [ppm], J [Hz]	Synthetisches Dien (MeOD, 500 MHz), δ [ppm], J [Hz]	+/-
1	5.23, dd (2.2, 16.8) 5.14, br. d (10.2)	5.22, d (1.9) 5.15, br. d (10.1)	- 0.01 + 0.01
2	6.72, dt (10.1, 11.2, 16.8)	6.72, dt (10.2, 11.2, 16.8)	0
3	6.08, dd (11.1, 11.1)	6.08, dd (11.1, 11.1)	0
4	5.62, dd (10.6, 10.6)	5.62, dd (10.7, 10.7)	0
5	2.95, m	2.95, m	0
6	3.57, dd (2.5, 9.7)	3.57, dd (2.3, 9.7)	0
7	1.63, m	1.63, m	0
8	3.64, dd (1.3, 10.6)	3.63, br. d (10.3)	- 0.01
9	1.97, m	1.97, m	0
10	1.78, m 1.71, dt (3.4, 3.4, 13.5)	1.78, m 1.71, dt (3.4, 3.4, 13.4)	0
11	3.43, m	3.43, m	0
13	2.07, dd (4.8, 12.9) 1.41, dd (12.9, 12.9)	2.07, dd (4.7, 12.9) 1.42, dd (12.8, 12.8)	0 + 0.01
14	3.67, m	3.67, m	0
15	2.16, m	2.16, m	0
16	3.73, dd (2.0, 10.1)	3.73, dd (1.9, 10.0)	0
17	1.87, m	1.87, m	0
18	3.69, m	3.69, m	0
19	1.76, m	1.76, m	0
20	2.69, br. d (12.3) 1.63, m	2.70, br. d (12.1) 1.63, m	+ 0.01 0
22	5.25, m	5.25, m	0
23	1.62, m	1.62, m	0
5-Me	1.14, d (7.0)	1.14, d (7.0)	0
7-Me	0.83, d (7.0)	0.83, d (6.8)	0
9-Me	0.79, d (6.5)	0.79, d (6.5)	0
15-Me	0.81, d (6.9)	0.81, d (6.7)	0
17-Me	0.85, d (7.0)	0.85, d (7.1)	0
19-Me	0.75, d (6.6)	0.74, d (6.6)	- 0.01
21-Me	1.64, m	1.64, m	0
14-OMe	3.38, s	3.38, s	0

Tabelle 13 Vergleich der chemischen Verschiebungen δ im ^{13}C -NMR Spektrum des natürlichen und des synthetischen Diens.

Position	Natürliches Dien (MeOD, 150 MHz), δ [ppm]	Synthetisches Dien (MeOD, 125 MHz), δ [ppm]	+/-
1	117.6	117.7	+ 0.1
2	133.7	133.7	0
3	130.5	130.5	0
4	133.5 ^a	133.5	0
5	35.8	35.8	0
6	76.5 ^b	76.5	0
7	40.0	40.0	0
8	75.1	75.1	0
9	25.6	25.6	0
10	37.3	37.3	0
11	71.0	71.0	0
12	99.5	99.5	0
13	34.0	34.0	0
14	78.8	78.8	0
15	33.0	32.9	- 0.1
16	72.5	72.4	- 0.1
17	37.8	37.8	0
18	76.1	76.1	0
19	35.4	35.3	- 0.1
20	46.0	46.0	0
21	136.0	136.0	0
22	121.1	121.1	0
23	13.5	13.5	0
5-Me	19.6	19.6	0
7-Me	7.9	7.9	0
9-Me	18.0	18.1	+ 0.1
15-Me	4.1	4.1	0
17-Me	9.4	9.3	- 0.1
19-Me	15.6	15.6	0
21-Me	15.8	15.8	0
14-OMe	55.4	55.4	0

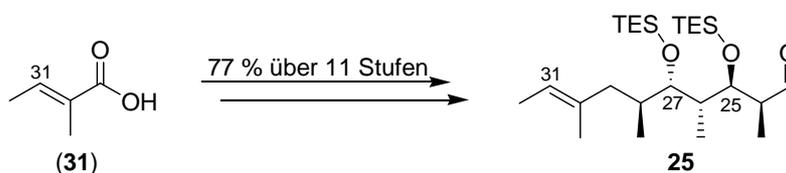
^a 133.5 ppm (in der Veröffentlichung falsch angegeben als 133.6 ppm)^b 76.5 ppm (in der Veröffentlichung falsch angegeben als 76.6 ppm)

Die erfolgreiche Synthese von **9** ermöglicht einen synthetischen Zugang zum C10–C32 Grundgerüst von Spirangien A (**7**) und bietet somit die Grundlage für weitere synthetische Studien zu Derivaten sowie zur Totalsynthese von Spirangien A und B.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zunächst eine Retrosynthese und damit ein möglicher synthetischer Zugang zum C10–C32 Grundgerüst von Spirangien A (**7**) erarbeitet, der dem Anspruch einer konvergenten Synthese Rechnung trägt. Diese Synthesestrategie ist gekennzeichnet durch eine hohe Flexibilität und ermöglicht den Zugang zu Derivaten des Naturstoffs.

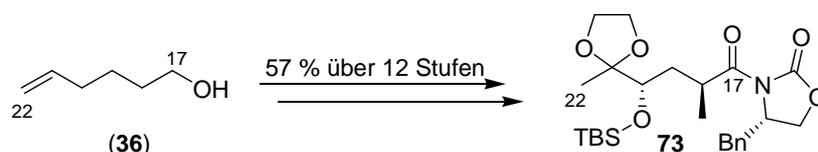
Auf Basis dieser Retrosynthese wurden die zwei vollständig funktionalisierten Fragmente **25** und **26** als direkte Vorläufer von **9** erfolgreich synthetisiert. Dabei konnte das westliche Fragment **25** ausgehend von kommerziell erhältlicher Tiglinsäure (**31**) in elf Stufen mit guten Diastereoselektivitäten in einer sehr guten Gesamtausbeute von 77 %, erhalten werden.



Schema 53 Erfolgreiche Synthese des westlichen Fragments **25**.

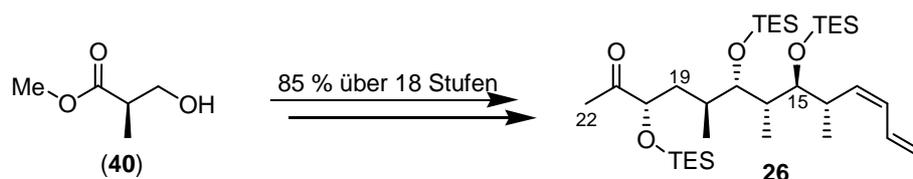
Schlüsselschritte dieser Reaktionssequenz waren neben einer hochgradig diastereoselektiven EVANS–Alkylierung und einer allerdings nur mäßig diastereoselektiven EVANS–METTERNICH–Aldolreaktion auch eine diastereoselektive *anti*–Reduktion. Insbesondere letztere war nicht trivial, da gängige literaturbekannte Reduktionsmethoden für 1,3–Hydroxyketone auf dieser Stufe versagten.

Ein erster Ansatz zur Synthese des östlichen Fragments **26** ausgehend von kommerziell erhältlichem Hexen–1–ol (**36**) wies als Schlüsselschritte eine asymmetrischen α –Oxidation und eine diastereoselektive Methylierung auf. Da dieser speziell in Bezug auf die Methylierung und die α –Oxidation schlechte Diastereoselektivitäten sowie Ausbeuten zeigte und die erzielten Ergebnisse darüber hinaus nicht reproduziert werden konnten, wurde trotz intensiver Optimierungsarbeit ein alternativer Syntheseansatz untersucht.



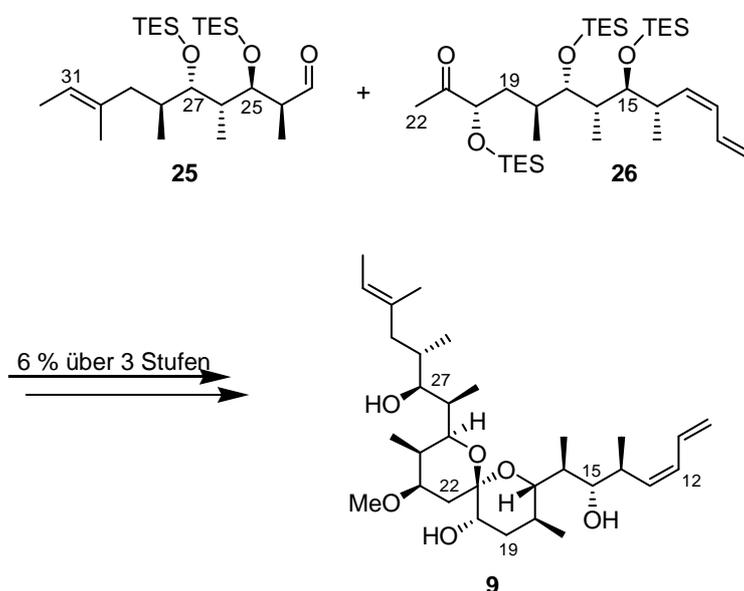
Schema 54 Nicht erfolgreiche Synthese des östlichen Fragments **26**.

Der erfolgreiche Synthesansatz zum östlichen Fragment **26** ging von *R*-(–)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**40**) aus und beinhaltete als Schlüsselschritte eine asymmetrische SHARPLESS–Dihydroxylierung sowie eine PATERSON–Aldolreaktion und eine PETERSON–Olefinierung. Somit konnte das östliche Fragment **26** in 18 Stufen, mit hervorragenden Diastereoselektivitäten und in sehr guter Gesamtausbeute von 85 % synthetisiert werden.



Schema 55 Erfolgreiche Synthese des östlichen Fragments **26** ausgehend von (**40**).

Speziell für die PATERSON–Aldolreaktion wurden hierbei eingehende Optimierungsarbeiten unternommen, die letztlich zu guten Ausbeuten führten. Erfreulicherweise verliefen sowohl diese Aldolreaktion, als auch der Aufbau des Diens in exzellenten Selektivitäten, wobei jeweils nur ein Stereoisomer erhalten wurde.



Schema 56 Abschließende Syntheseschritte zum C10–C32 Grundgerüst von Spirangien A.

Da Aldolreaktionen von α -Hydroxymethylketonen in der Literatur nur wenig beschrieben sind, wurden erste methodische Studien mit dem Keton **26** in Modellreaktionen durchgeführt, um die stereodirigierenden Effekte des Ketons **26** beurteilen zu können.

Die Aldolkupplung der beiden Fragmente konnte erfolgreich in einem Diastereomerenverhältnis von 3:1 zum *anti*-Felkin-Produkt durchgeführt werden. Das C10–C32 Grundgerüst von Spirangien A konnte schließlich nach Methylierung und globaler Entschützung von fünf TES-Ethern in einer Menge von 0.2 mg isoliert werden. Die längste lineare Sequenz betrug bei dieser Totalsynthese des Spirangienabbauprodukts **9** 21 Stufen (insgesamt 32 Stufen) ausgehend von *R*-(–)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**40**).

7. Ausblick

Die Synthese des östlichen Fragments ist bereits gut ausgearbeitet und bedarf nur noch geringer Optimierung bezüglich der Ausbeuten. Dagegen besteht beim westlichen Fragment und speziell bei der EVANS–METTERNICH–Aldolreaktion größerer Optimierungsbedarf bezogen auf die Diastereoselektivität. Die an der EVANS–METTERNICH–Aldolreaktion bereits vorgenommenen Optimierungen weisen allerdings darauf hin, dass die Diastereoselektivität für diese Methode nicht mehr entscheidend verbessert werden kann (vgl. Abschnitt 5.1.2), so dass hier die Entwicklung eines alternativen Synthesewegs als sinnvoll erscheint.

Ferner bedarf die Aldolkupplung (vgl. Abschnitt 5.4.2) zwischen dem westlichen und dem östlichen Fragment weiterer Optimierung, was durch die bisher moderate Diastereoselektivität von 3:1 zu Gunsten des *anti*-Felkin Produkts verdeutlicht wird. So sollte getestet werden, ob durch eine andere Schutzgruppe am C20 Alkohol wie zum Beispiel Benzyl oder Benzoat sowie durch weitere Veränderung der Reaktionsbedingungen, z. B. durch Verwendung von achiralen LEWIS-Säuren wie TiCl_4 die Diastereoselektivität substratkontrolliert deutlich verbessert werden kann (vgl. Abschnitt 5.4.1).

Ein nächstes realisierbares Syntheseziel ist die Vervollständigung von **9** zum Naturstoff. Dazu könnte die fehlende Seitenkette über eine HECK–Reaktion an C10 mit einem entsprechenden Vinylhalogenid im Molekül installiert werden. Ferner ließe sich die endständige C10–C11 Doppelbindung durch Olefin–Metathese in einen Boronsäureester überführen, um anschließend ebenfalls über eine Kreuzkupplung mit einem Vinylhalogenid die vollständige Seitenkette zu erhalten. Um Strukturanaloga aber auch einen alternativen Weg zum Naturstoff zu erhalten, kann eine Veränderung an der Reihenfolge der Syntheseschritte vorgenommen werden. So könnte die C13 PMB–Schutzgruppe erst nach erfolgter Zyklisierung zum Spiroketal entschützt werden, um so nach Oxidation zum Aldehyd über Olefinierungsreaktionen eine Seitenkette einzuführen. Mit der im Rahmen dieser Arbeit erforschten Synthese wäre es dann möglich eine große Anzahl von Derivaten mit unterschiedlich langen Seitenketten, (*E*)-(Z)- Doppelbindungen sowie freien Säuren oder Estern zu synthetisieren, um umfangreiche SAR–Studien durchführen zu können.

8. Experimenteller Teil

8.1 Allgemeines

Bei allen aufgeführten Reaktionen wurde unter Schutzgasatmosphäre gearbeitet (Stickstoff oder Argon). Bei luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurde zusätzlich in ausgeheizten Glasgefäßen gearbeitet. Spritzen wurden vor dem Gebrauch mit Inertgas gespült und bei allen Reaktionen wurden Magnetrührer verwendet.

absolute Lösungsmittel

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid refluxiert und destilliert. **Diethylether** und **Tetrahydrofuran** wurden über Natrium mit Benzophenon als Indikator refluxiert und destilliert. **Tetrahydrofuran**, **Diethylether** und **Dichlormethan** wurden teilweise aus einem Lösungsmittelschrank MB SPS der Firma Braun entnommen. Filter- und Trocknungsmaterialien entsprechen den von Braun angegebenen Spezifikationen. Andere absolute Lösungsmittel wurden bei Acros oder Fluka gekauft und wie erhalten eingesetzt.

Säulenchromatographische Reinigungen wurden mit Kieselgel der Firma Merck (Korngröße: 40-63 µm Durchmesser) unter leichtem Überdruck durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel und deren Zusammensetzungen sind angegeben. Für automatisierte säulenchromatographische Reinigungen wurde ein Gerät der Firma Biotage verwendet.

Dünnschichtchromatographien wurden mit DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma Merck (Schichtdicke: 0.2 mm) durchgeführt. Die Indikation erfolgte mittels UV-Lampe bei $\lambda = 254$ nm und mit Vanilin-, Bromkresol-, Kaliumpermanganat- oder Certauchreagenzien.

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten AVS 500, AVS 400 und AM 200 der Firma Bruker gemessen. Als Lösungsmittel haben Deuteriochloroform (CDCl₃, 99.8%) und Deuteromethanol (MeOD, 99 %) der Firma Deutero GmbH gedient. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm auf der δ -Skala angegeben und auf das jeweilige vom Restprotonengehalt des Lösungsmittels stammende Signal kalibriert (CDCl₃: δ 7.26 ppm; MeOD: δ 3.31 ppm). Chemische Verschiebungen δ sind in ppm, die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Für die Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, sex = Sextett, oct = Octett, m = Multipllett, b = breit.

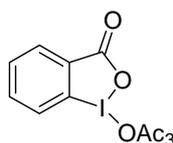
^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Geräten AVS 500 und AVS 400 der Firma Bruker aufgenommen. Als Lösungsmittel diente Deuteriochloroform oder Deuteromethanol. Als Kalibrierungsstandard diente das Signal des Deuteriochloroforms bei $\delta = 77.0$ ppm und für Deuteromethanol $\delta = 49.0$ ppm. Chemische Verschiebungen δ sind in ppm angegeben.

Für das **Elektronenspray-Verfahren (ESI)** wurde an der Universität Hannover das Gerät Micromass LCT der Firma Waters verwendet. Weitere Massenspektren wurden bei der Firma Solvay GmbH in Hannover im ESI-Verfahren am Gerät Micromass Q-TOF1 aufgenommen. Injektionen für die ESI-Messungen erfolgten in beiden Fällen im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695). Weitere Messungen wurden an einem Q-Tof Premier Massenspektrometer (Waters) mit der Standard-Elektrospray-Quelle (ESI) bzw. einer IonSabre-Quelle (APCI) im Lockspray Modus durchgeführt. Die Analyten wurden entweder über eine Aquity-UPLC (Waters) oder manuell injiziert.

Die **Drehwerte** $[\alpha]$ wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 bestimmt. Es wurde bei $20\text{ }^\circ\text{C}$ mit absolutem Chloroform (Uvasol[®]) der Firma Merck bei einer Wellenlänge λ 589.3 nm in einer 1 mL Quarzglaszelle gemessen. Die Drehwerte $[\alpha]$ sind in Grad $^\circ$ und die Konzentrationen c in mg/10 mL angegeben.

8.2 Reagenzien

DESS-MARTIN-Periodinan **127**¹⁹

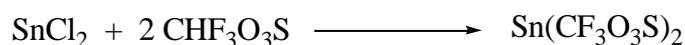


In einem Zweihalskoben mit KPG-Rührer wird Oxon[®] (181 g, 0.29 mol) in Wasser (650 mL) gelöst und Iodbenzoesäure (50 g, 0.2 mol) in einer Portion addiert. Es wird über 20 Minuten auf $70\text{--}73\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und vier Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird auf $5\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und weitere 90 Minuten gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert mit Aceton gewaschen und über Nacht an der Luft getrocknet.

IBX (53 g) und *p*-Toluolsulfonsäure (cat.) werden in einem Kolben mit absolutem Essigsäureanhydrid versetzt und zwei Stunden bei 80 °C gerührt. Die leicht gelbliche Suspension wird mit einem Eisbad gekühlt und eine weitere Stunde gerührt. Es wird unter Stickstoffstrom abgenutscht und trockenem Diethylether gewaschen, das Produkt **127** (67.9 g, 0.16 mol, 80 % über zwei Stufen) für mehrere Stunden unter Lichtausschluss im Vakuum getrocknet und bei -20 °C unter Lichtausschluss gelagert.

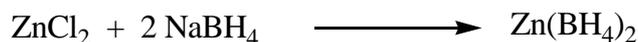
Smp: 132 °C; Lit-Smp: 133–134 °C

Zinn(II)trifluormethansulfonat⁴⁹ **128**



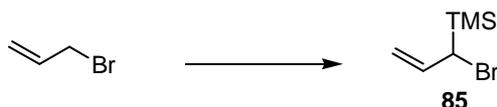
An einen Dreihalskolben mit Rückflusskühler werden zwei Waschflaschen mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung zur Salzsäureentsorgung angeschlossen. Unter Stickstoffstrom wird zu wasserfreiem Zinn-(II)-chlorid (3.08 g, 16.22 mmol) unter sehr starkem Rühren Trifluormethansulfonsäure (25 mL, 42.2 g, 282.50 mmol) zugegeben, wobei eine Nebelbildung und Gasentwicklung zu beobachten sind. Es wird auf 83 °C erwärmt und 24 Stunden gerührt. Es entsteht zunächst ein feiner weißer Niederschlag und nach vier Stunden wird die Suspension breiig. Nach weiteren zwei Stunden wird die Suspension wiederum flüssig. Nach 24 Stunden wird die Suspension auf eine Schlenkfritte überführt, den Niederschlag lässt man abkühlen und filtriert. Es wird zwei Stunden im Vakuum getrocknet und anschließend mit trockenem Diethylether gewaschen (10 * 6 mL) und in einen Schlenkfinger überführt. Es wird drei Stunden im Vakuum getrocknet und der Feststoff (88 %, 5.93 g, 14.27 mmol) anschließend in der Glovebox gelagert.

Zinkborhydrid⁴⁹ **129**



In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler wird wasserfreies Zink-(II)-chlorid (2.5 g, 18.3 mmol) fünf Minuten im Vakuum getrocknet. Anschließend wird Diethylether (30 mL) zugegeben und zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Ferner wird in einem weiteren Zweihalskolben Natriumborhydrid (1.0 g, 26.5 mmol) in Diethylether (75 mL) gelöst. Die erste klare Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und per Spritze zur zweiten Lösung zugetropft. Es wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung vom abgesetzten Feststoff abgenommen. Das Produkt wird im Kolben unter Schutzgas bei 4 °C gelagert.

(1-Bromallyl)–trimethylsilan³⁸ **85**



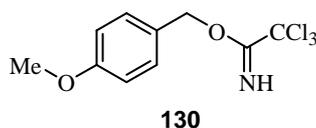
In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter wird Allylbromid (18.15 g, 12.9 mL, 150 mmol) in Tetrahydrofuran (45 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Im Tropftrichter werden Trimethylsilylchlorid (12.21 g, 14.25 mL, 112.5 mmol) mit Hexan (52.5 mL) und frisch hergestelltem Lithiumdiisopropylamid (75 mmol in 150 mL Tetrahydrofuran) versetzt und über 30 Minuten langsam zugetropft. Es wird weitere 45 Minuten gerührt, dann Wasser (100 mL), konzentrierte Salzsäure (12 mL) und weiteres Wasser (50 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Petrolether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und der Großteil des Lösungsmittels unter vermindertem Druck (350 mbar) entfernt. Anschließend wird das verbliebene Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Das Produkt **85** (7.80 g, 40.5 mmol) wird als farbloses Öl erhalten.

Sdp.: 48°C bei 19 mbar;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.92 (dt, $J = 16.4, 9.9$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 0.13 (s, 9H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.3, 115.7, 43.7, -3.3 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

para-Methoxybenzyltrichloracetimidat⁵⁰ **130**



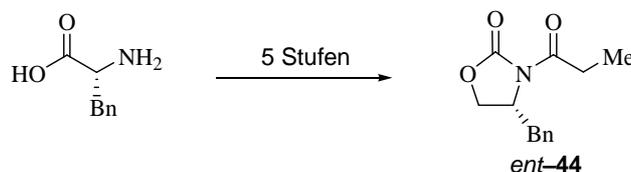
Natriumhydrid (60 %-ige Suspension in Mineralöl, 1.0 g, 25.5 mmol) wird in Diethylether (70 mL) gelöst und mit *n*-Hexan (1 mL) versetzt. Hierzu wird eine Lösung aus 4-Methoxybenzylalkohol (22 mL, 24.2 g, 175.4 mmol) in Diethylether (70 mL) getropft und bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit Trichloracetnitril (18.0 mL, 25.0 g, 175.4 mmol) in Diethylether (70 mL) versetzt, worauf eine trübe und leicht gelbe Lösung entsteht. Das Eisbad wird nach zwei Stunden entfernt und die Lösung weitere 16 Stunden gerührt. Anschließend wird Methanol (2 mL) zu der Lösung gegeben, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der flüssige Rückstand mit *n*-Hexan und Methanol (je 1 mL) versetzt, worauf ein Feststoff ausfällt, der über eine kurze

Kieselgelsäule abfiltriert wird. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck wieder entfernt und der Rückstand erneut wie oben beschrieben gereinigt. Das Acetimidat **130** (36.33 g, 128.6 mmol, 73 %) wird als leicht gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (bs, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.82 (s, 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

EVANS-Auxiliar *ent*-**44**



Zu Methanol (150 mL) wird bei 0 °C über 20 Minuten Acetylchlorid (27.5 mL, 30.8 g, 392 mmol) zugegeben, anschließend D-Phenylalanin (20.0 g, 121 mmol) addiert, worauf erst eine trübe Lösung entsteht, die nach einiger Zeit klar wird. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck soweit entfernt, bis ein weißer Feststoff entsteht.

Das Reaktionsprodukt wird vollständig in destilliertem Wasser (500 mL) gelöst, langsam mit Natriumhydrogencarbonat (50.0 g, 595 mmol) und anschließend mit Ethylchloroformiat (4.98 mL, 51.75 mmol) versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mehrere Male mit Essigsäureethylester (insgesamt 1.5 L) extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, worauf ein leicht gelbes Öl (29.7 g) erhalten wird.

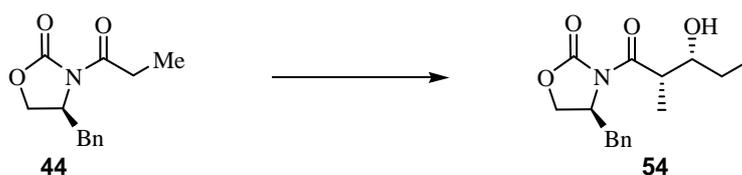
Dieses Öl wird in einer Mischung aus Ethanol/Tetrahydrofuran (2:1, 300 mL) gelöst, nacheinander mit Calciumchlorid (23.0 g, 207 mmol) und portionsweise mit Natriumborhydrid (16.6 g, 438.7 mmol) versetzt. Es entsteht eine milchig trübe Lösung, die Apparatur wird mit einem Rückflusskühler versehen und 16 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird in eine Citronensäurelösung (1 M in Wasser, 500 mL) gegeben und 20 Minuten gerührt. Die wässrige Lösung wird mit Ethylacetat (3 x 300 mL) extrahiert, mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert, das Lösungsmittel wiederum unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand bei -25 °C gelagert.

Das kristalline Produkt wird mit Kaliumcarbonat (20.0 g, 144.7 mmol) und Toluol (30 mL) versetzt und am Rotationsverdampfer vier Stunden bei ca. 50 mbar und 90 °C Wasserbadtemperatur erhitzt. Es wird eine Mischung aus Ethanol/Wasser (1:1, 200 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das entstandene Öl wird 16 Stunden bei –20 °C gelagert und der entstandene Feststoff aus einer Mischung aus EtOH/Hexan (1:1, ca. 120 mL) umkristallisiert.

Ein Teil des Feststoffs (10.0 g, 56 mmol) wird in Tetrahydrofuran (180 mL) gelöst, erst über zehn Minuten mit *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 35.1 mL, 56.7 mmol) bei –78 °C und dann mit frisch destilliertem Propionylchlorid (5.4 mL, 5.7 g, 61.6 mmol) bei 0 °C versetzt. Es entsteht eine milchig trübe Lösung, die auf Raumtemperatur erwärmt wird. Nach einer Stunde zeigt sich noch kein vollständiger Umsatz, so dass weiteres *n*-Butyllithium (0.2 mL, 0.32 mmol) bei –78 °C und Propionylchlorid (0.5 mL, 0.53 mmol) bei 0 °C addiert wird. Nach weiteren 30 Minuten bei Raumtemperatur zeigt sich ein vollständiger Reaktionsumsatz und die Reaktion wird mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (50 mL) versetzt. Die organischen Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mehrere Male mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Natronlauge (1 M in Wasser, 75 mL), gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (75 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird zum Kristallisieren bei –25 °C gelagert, wobei ein leicht gelber Feststoff entsteht, der mit *n*-Hexan gewaschen wird. Das nun weiße Produkt wird im Vakuum getrocknet und (*R*)-(+)–4–Benzyl–3–propionyloxazolidin–2–on *ent*-**44** (12.4 g, 53.2 mmol, 95 %) wird erhalten.

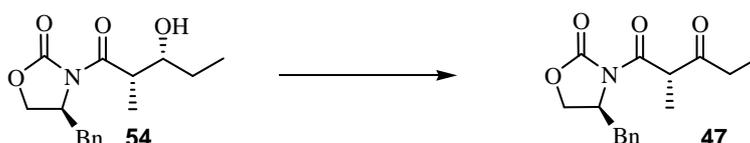
$[\alpha]_{589}^{20} + 65.0$ (*c* 0.67, CHCl₃);

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 – 7.28 (m, 5H), 4.67 (dddd, *J* = 13.1, 7.0, 3.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 17.1, 9.2 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 11.9, 8.5 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 13.5, 3.2 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 9.6, 75. Hz, 1H), 2.87 – 3.00 (m, 1H), 2.77 (dd, *J* = 13.3, 9.6 Hz, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm; ¹³C–NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.1, 153.5, 135.3, 129.4, 128.9, 127.3, 66.2, 55.1, 37.9, 29.2, 8.3 ppm.

Aldolprodukt **54**


Der Feststoff **44** (3.0 g, 12.87 mmol) wird in Dichlormethan (45 mL) gelöst, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, nacheinander langsam erst mit *n*-Dibutylboryltrifluormethansulfonat (1 M in Dichlormethan, 14.1 mL) und Triethylamin (2.5 mL, 34.03 mmol) tropfenweise versetzt. Die Lösung wird nach fünf Minuten auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und 30 Minuten gerührt. Anschließend wird wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und die Lösung mit Propionaldehyd (1.21 mL, 16.8 mmol) tropfenweise versetzt. Die Reaktion wird nach zwei Stunden durch die Zugabe von pH 7 Phosphatpuffer (13.5 mL), Methanol (39 mL) und Methanol/Wasserstoffperoxid 30%-ig (2:1) beendet und eine weitere Stunde gerührt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird zum Kristallisieren bei $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert, wobei ein leicht gelber Feststoff entsteht, der mit *n*-Hexan gewaschen wird. Das nun weiße Produkt wird im Vakuum getrocknet und Alkohol **54** (2.58 g, 8.86 mmol, 69 %) erhalten.

$R_f = 0.5$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:1); $[\alpha]_{589}^{20} + 51.0$ (*c* 6 mg, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.37 (m, 3H), 7.16 – 7.24 (m, 2H), 4.64 – 4.73 (m, 1H), 4.18 – 4.25 (m, 2H), 3.87 (dddd, $J = 8.2, 5.3, 2.7$ Hz, 1H), 3.79 (dddd, $J = 14.1, 7.1, 2.6$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 13.5, 3.2$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 13.3, 9.6$ Hz, 1H), 1.40 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177.6, 153.0, 135.0, 129.4, 129.0, 127.4, 73.0, 66.2, 55.1, 41.7, 37.8, 26.7, 10.4, 10.2 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 314.1363, gefunden: 314.1364 .

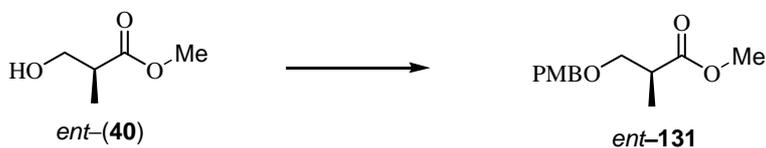
 EVANS–METTERNICH–Auxiliar **47**


Alkohol **54** (2.58 g, 8.86 mmol) wird in einer Mischung aus Dichlormethan und Dimethylsulfoxid (1:1, 60 mL) gelöst, bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Sulfontrioxidpyridin Komplex (4.29 g,

26.95 mmol) in Dimethylsulfoxid (20 mL) und Triethylamin (3.77 mL, 27.0 mmol) versetzt und drei Stunden gerührt. Es wird mit *tert*-Butyldimethylether verdünnt, die wässrige Phase dreimal mit *tert*-Butyldimethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wird aus einer *n*-Hexan/ Diethylether Mischung (1:1, 6 mL) umkristallisiert und Auxiliar **47** (2.32 g, 7.96 mmol, 90 %) erhalten.

$R_f = 0.71$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:1); $[\alpha]_{589}^{20} + 143.0$ (c 0.48, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.37 (m, 2H), 7.28 – 7.31 (m, 1H), 7.19 – 7.21 (m, 2H), 4.71 – 4.77 (m, 1H), 4.60 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 8.7, 8.4$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 13.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 13.5, 9.7$ Hz, 1H), 2.58 – 2.73 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ 208.2, 170.1, 152.8, 135.1, 129.4, 129.0, 127.4, 66.5, 55.3, 52.7, 38.0, 34.0, 12.9, 7.5 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 312.1206, gefunden: 312.1208 .

Benzylether **131**

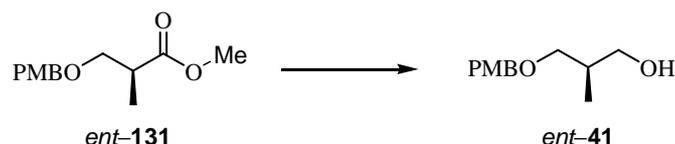


Zu Camphersulfonsäure (550 mg, 1.89 mmol) in Dichlormethan (40 mL) wird *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat **130** (10.0 g, 28.3 mmol) gegeben und gelöst. Es ergibt sich eine dunkelbraune Lösung zu der *L*-(+)-Hydroxyisobuttersäuremethylester *ent*-(**40**) (2.6 mL, 2.79 g, 18.9 mmol) gegeben wird. Die Lösung wird 16 Stunden gerührt und danach die Reaktion mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige mehrmals mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden erst mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, anschließend mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Ester *ent*-**131** (8.88 g, 36.43 mmol, 98 %) erhalten.

$R_f = 0.39$ (Ethylacetat: Petrolether 1:1); $[\alpha]_{589}^{20} + 7.8$ (c 0.88, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s,

3H), 3.63 (dd, $J = 9.2, 7.5$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 9.2, 6.1$ Hz, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.5, 159.4, 130.4, 129.4, 113.9, 72.9, 71.8, 55.4, 51.9, 40.4, 14.2 ppm; HRMS (ESI, $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 261.1097, gefunden: 261.1103.

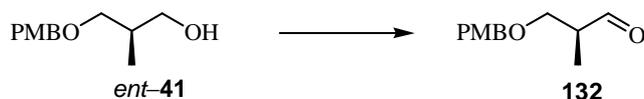
Alkohol **41**



Der Ester *ent*-131 (3 g, 12.6 mmol) gelöst in Dichlormethan (50 mL) wird auf -78 °C gekühlt, über 30 Minuten mit Di-*iso*-butylaluminiumhydrid (1 M in Toluol, 32.8 mL, 32.8 mmol) versetzt und 30 Minuten bei -78 °C gerührt. Es wird auf 0 °C erwärmt, 90 Minuten gerührt und anschließend wieder auf -78 °C gekühlt. Durch Zugabe von Methanol und gesättigter wässriger Rochelle-Salzlösung wird die Reaktion gestoppt und wieder auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird mit Wasser verdünnt, dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Biotage) wird der Alkohol *ent*-41 (2.01 g, 9.58 mmol, 76 %) erhalten.

$R_f = 0.35$ (Ethylacetat: Petrolether 1:1); $[\alpha]_{589}^{20} + 13.9$ (c 0.79, CHCl_3); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.28 – 3.49 (m, 2H), 2.50 (bs, 1H), 1.92 – 2.01 (m, 1H), 0.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 130.3, 129.4, 114.0, 75.4, 73.2, 68.2, 55.4, 35.7, 13.6 ppm; HRMS (ESI, $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 233.1148, gefunden: 233.1159.

Aldehyd **132**

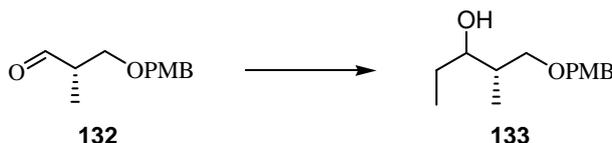


Der Alkohol *ent*-41 (2.82 g, 13.6 mmol) wird vorgelegt und in Dichlormethan (75 mL) gelöst. Anschließend werden etwas festes Natriumhydrogencarbonat sowie DESS-MARTIN Periodinan (7.2 g, 17 mmol) zugegeben und 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die

Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumthiosulfatlösung beendet, wobei ein Niederschlag entsteht. Es wird gerührt, bis sich der Niederschlag aufgelöst hat und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Aldehyd **132** (2.61 g, 12.78 mmol, 94 %) erhalten.

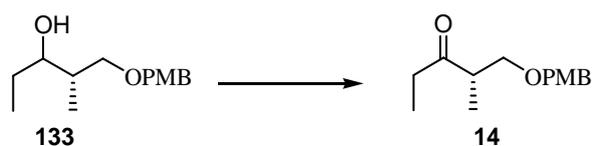
$R_f = 0.30$ (Ethylacetat: Petrolether 1:3); $[\alpha]_{589}^{20} + 15.7$ (c 1.86, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.71 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.58 – 3.67 (m, 2H), 2.62 – 2.67 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 204.0, 159.3, 130.0, 129.2, 113.8, 72.9, 69.8, 55.2, 46.8, 10.7 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 231.0992, gefunden: 231.1009.

Alkohol **133**



Aldehyd **132** (4.16 g, 20 mmol) wird in Diethylether (100 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es wird Ethylmagnesiumbromid (3 M in Diethylether, 13.4 mL, 40.2 mmol) in einer Portion addiert, wobei eine schwarze Lösung entsteht. Anschließend wird 15 Minuten gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung beendet und die wässrige Phase dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Alkohol **133** (2.9 g, 12.18 mmol, 61 %) als Diastereomergemisch im Verhältnis 1:1 erhalten.

$R_f = 0.39$ (Ethylacetat: Petrolether 1:3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (dd, $J = 9.0, 4.3$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 8.4, 8.0$ Hz, 1H), 1.80 – 1.91 (m, 1H); 1.52 – 1.60 (m, 1H), 1.37 – 1.50 (m, 1H), 0.92 – 0.97 (m, 3H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 129.3, 129.2, 113.8, 77.4, 76.6, 73.1, 55.3, 37.8, 27.5, 10.7, 9.5 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 238.1569, gefunden: 238.1568.

Keton **14**

Alkohol **133** (2.2 g, 9.24 mmol) wird in Dichlormethan (100 mL) gelöst und mit DESS–MARTIN Periodinan (4.9 g, 11.55 mmol) versetzt. Es wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, anschließend werden gesättigte wässrige Natriumthiosulfatlösung und gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Die Phasen werden getrennt, die wässrige dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Keton **14** (2.01 g, 8.51 mmol, 92 %) erhalten.

$R_f = 0.36$ (Ethylacetat: Petrolether 1:5); $[\alpha]_{589}^{20} + 23.7$ (c 0.96, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.40 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (dd, $J = 9.2, 7.9$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 9.0, 5.6$ Hz, 1H); 2.91 – 2.82 (m, 1H); 2.50 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 213.8, 159.2, 130.2, 129.2, 113.7, 72.9, 72.1, 55.3, 46.2, 35.3, 13.6, 7.5 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 236.1412, gefunden: 236.1411.

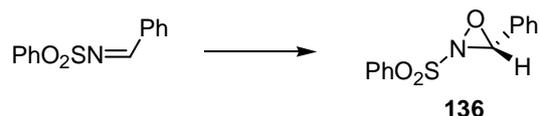
SHI–Katalysator **135**

Diacetat **134** (306 mg, 1.24 mmol) wird in Dichlormethan (20 mL) gelöst und mit DESS–MARTIN Periodinan (640 mg, 13.3 mmol) versetzt. Es wird zwei Stunden gerührt und die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumthiosulfatlösung abgebrochen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der Katalysator **135** (19 %, 70 mg, 0.24 mmol) erhalten.

$R_f = 0.29$ (Ethylacetat: Petrolether 1:3); $[\alpha]_{589}^{20} - 121.7$ (c 0.89, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.72 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 5.5,$

1.4 Hz, 2H), 4.39 (dd, $J = 13.5, 2.2$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 6H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 196.9, 113.8, 110.6, 104.1, 77.9, 75.9, 70.0, 60.1, 27.1, 26.5, 26.1, 26.0 ppm; HRMS (ESI, $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 281.0996, gefunden: 281.0996.

DAVIS-Reagenz *rac*-**136**

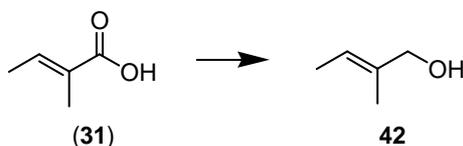


In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter werden eine wässrige gesättigte Natriumbicarbonatlösung (9 mL), Benzyltriethylammoniumchlorid (205.0 mg, 0.9 mmol) sowie *N*-Benzylidenbenzolsulfonamid (2 g, 8.2 mmol) in Chloroform (10 mL) gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung aus *meta*-Chlorperbenzoesäure (1.82 g, 8.98 mmol) in Chloroform (16 mL) über eine Stunde versetzt. Es wird eine weitere Stunde gerührt und die organische Phase nach der Trennung mit kaltem Wasser versetzt, mit wässriger Natriumsulfitlösung (10 %-ig in Wasser) und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei max. 35 °C unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit *n*-Hexan gewaschen. Es wird abdekantiert und wenig Ethylacetat addiert, so dass der Rückstand vollständig gelöst ist, filtriert, *n*-Hexan zugegeben und zum Kristallisieren bei -25 °C gelagert, so dass Oxaziridin *rac*-**136** (54 %, 1.15 g, 4.4 mmol) wird erhalten.

Schmelzpkt.: 97.1 °C; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 – 8.07 (m, 2H), 7.75 – 7.78 (m, 1H), 7.64 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 2H), 7.39 – 7.48 (m, 5H), 5.49 (s, 1H) ppm; HRMS (ESI, $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 262.0532, gefunden: 262.0536.

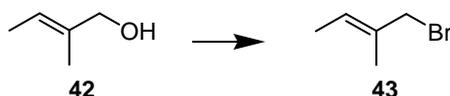
8.3 Synthese des Fragments 25

Allylalkohol **42**

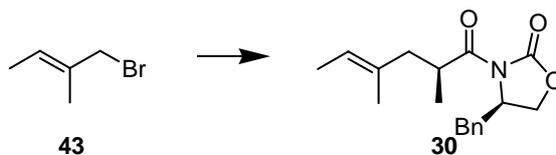


Tiglinsäure (**31**) (9.01 g, 0.09 mol) wird langsam zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (10 g, 0.27 mol) in Diethylether (120 mL) bei 0 °C addiert und zwei Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch die vorsichtige Zugabe von gesättigter wässriger Natriumsulfatlösung beendet bis ein weißer Niederschlag auftritt und keine weitere Gasentwicklung zu sehen ist. Es wird filtriert, das Lösungsmittel vorsichtig entfernt und das Rohprodukt destilliert (b.p.: 130 °C) und Alkohol **42** (7.75 g, 0.09 mol, quant.) wird erhalten. $R_f = 0.33$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.49 (q, $J = 6.7, 1.3$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.62 (t, $J = 6.3, 0.5$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.5, 120.6, 69.0, 13.3, 13.1 ppm. Im **ESI-HRMS** und **EI** nicht detektierbar

Allylbromid **43**

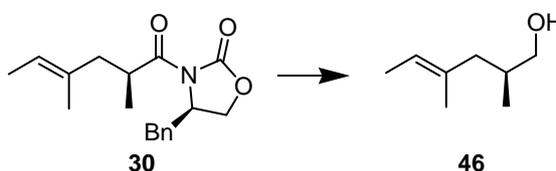


Phosphortribromid (2.27 mL, 23.1 mmol) wird in Diethylether (20 mL) gelöst und bei 0 °C wird Allylalkohol **42** (5 g, 58.14 mol) als Lösung in Pyridin (1.59 g, 20.15 mmol) über 15 Minuten addiert. Der Umsatz ist nach fünf Minuten vollständig und die Reaktionsmischung wird mit *n*-Hexan verdünnt. Es wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung pH 7 eingestellt, die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und die organischen Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird bei 300 mbar fraktioniert destilliert und Bromid **43** (5.55 g, 37.21 mmol, 52 %) erhalten. $R_f = 0.7$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.65 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 132.6, 125.7, 41.6, 14.2, 13.8 ppm. Im **ESI-HRMS** und **EI** nicht detektierbar

EVANS–Alkylierungsprodukt **30**

Auxiliar *ent*-**44** (2.0 g, 8.56 mmol) wird in Tetrahydrofuran (200 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Natriumhexamethyldisilazid (2 M in Tetrahydrofuran, 12.84 mmol, 6.42 mL) wird über 15 Minuten langsam addiert und die Lösung eine Stunde gerührt. Bromid **43** (3.05 g, 20.61 mmol) wird zugetropft und die Reaktionsmischung 16 Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung beendet, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und Alken **30** (2.30 g, 7.62 mmol, 89 %) erhalten.

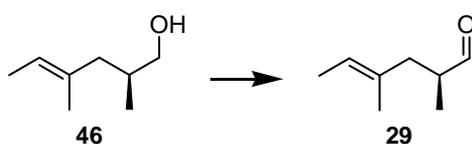
$R_f = 0.4$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:3); $[\alpha]_{589}^{20} - 39.6$ (c 0.2, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 – 7.32 (m, 5H), 5.31 (dq, $J = 6.7, 1.1$ Hz, 1H), 4.63 – 4.75 (m, 1H), 4.12 – 4.23 (m, 2H), 4.00 (dd, $J = 14.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 13.4, 9.6$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 13.2, 6.8$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J = 13.2, 7.8$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ 177.2, 153.1, 135.3, 132.9, 129.4, 128.9, 127.3, 121.3, 65.9, 55.2, 43.9, 37.9, 35.7, 16.4, 15.4, 13.4 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N Na}^+$ [$\text{M}+\text{C}_2\text{H}_3\text{N}+\text{Na}^+$]) berechnet: 365.1836 gefunden: 365.1839.

Alkohol **46**

Alken **30** (300 mg, 1.0 mmol) wird in Diethylether (12 mL) gelöst und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Lithiumborhydrid (2 M in Tetrahydrofuran, 550 μL , 1.10 mmol) und Methanol (1 mL) versetzt und zwei Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Natronlauge (2 M in Wasser, 5 mL) beendet und die wässrige Phase dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet,

filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vorsichtig entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Alkohol **46** (114 mg, 0.89 mmol, 89 %) erhalten. $R_f = 0.38$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:3); $[\alpha]_{589}^{20} + 4.8$ (*c* 0.4 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.19 – 5.30 (m, 1H), 3.37 – 3.54 (m, 2H), 1.92 – 2.14 (m, 1H), 1.79 – 1.89 (m, 2H), 1.56 – 1.61 (m, 6H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 134.5, 120.2, 68.6, 44.3, 33.6, 16.7, 15.6, 13.3 ppm; HRMS (ESI, C₈H₁₆ONa⁺ [M+Na⁺]) berechnet: 151.1093 gefunden: 151.1091.

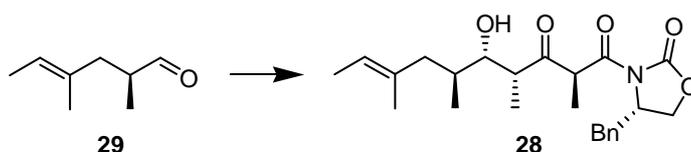
Aldehyd **29**



Alkohol **46** (67 mg, 0.52 mmol) wird in Dichlormethan (5 mL) gelöst, mit etwas festem Natriumhydrogencarbonat und mit DESS-MARTIN Periodinan (276 mg, 0.65 mmol) versetzt. Der Umsatz ist nach einer Stunde vollständig und es wird gesättigte wässrige Natriumthiosulfatlösung zugegeben und gerührt, bis zwei klare Phasen entstehen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das organische Lösungsmittel unter vermindertem Druck vorsichtig entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der sehr flüchtige Aldehyd **29** (65 mg, 0.52 mmol, quant.) erhalten.

$R_f = 0.44$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:5); $[\alpha]_{589}^{20} + 3.6$ (*c* 0.11 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.20 (q, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.26 (bt, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.97 (dd, *J* = 14.2, 8.7 Hz, 1H), 1.75 – 1.80 (m, 1H), 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm; HRMS (ESI, C₈H₁₅O [M+H⁺]) berechnet: 127.1050 gefunden: 127.1043.

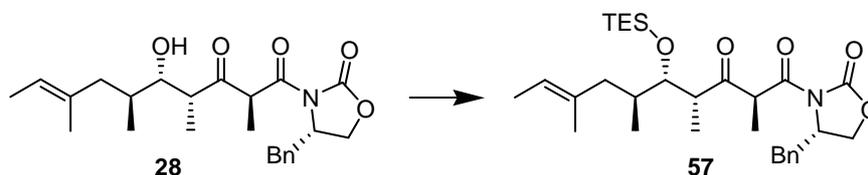
EVANS-METTERNICH-Aldolprodukt **28**



Frisch hergestelltes Zinntriflat (246 mg, 1.11 mmol) wird in Dichlormethan (3 mL) suspendiert, mit Triethylamin (90 μ L, 0.64 mmol) versetzt und sofort auf -25 °C gekühlt. Nach zehn Minuten wird Auxiliar **47** (129 mg, 0.95 mmol) zugegeben und die nun klare gelbe

Lösung eine Stunde gerührt. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird Aldehyd **29** (179 mg, 1.43 mmol) zugegeben, die Lösung drei Stunden gerührt und dann mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, so dass Aldolprodukt **28** erhalten wird. $R_f = 0.23$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:3); Hauptdiastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 – 7.34 (m, 5H), 5.22 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.89 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.71 – 4.77 (m, 1H), 4.25 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 13.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.98 (dq, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 2.74 – 2.81 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1.63 – 1.74 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 212.3, 170.2, 153.6, 135.0, 134.8, 129.4, 129.0, 127.4, 120.5, 75.3, 66.5, 55.3, 51.7, 45.9, 43.8, 37.9, 33.7, 15.6, 15.1, 13.4, 13.1, 8.9 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{N}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 416.2432 gefunden: 416.2436.

Silylether **57**

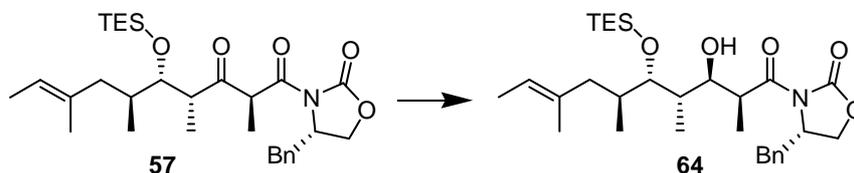


Alkohol **28** (42 mg, 0.10 mmol) wird in Dichlormethan (3 mL) gelöst und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend werden nacheinander 2.6-Lutidin (41 μL , 0.36 mmol) sowie Triethylsilyltrifluormethansulfonat (80 μL , 0.30 mmol) langsam addiert und die Lösung eine Stunde gerührt. Es wird gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und Silylether **57** (30 mg, 0.30 mmol, 57 %, über drei Stufen) wird erhalten.

$R_f = 0.55$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:3); $[\alpha]_{589}^{20} + 22.6$ (c 1.7 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 – 7.33 (m, 5H), 5.17 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.01 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.71 – 4.77

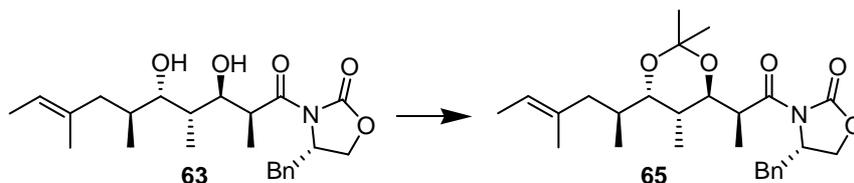
(m, 1H), 4.24 (dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 6.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 13.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.94 (quin., $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 13.3, 9.9$ Hz, 1H), 2.13 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 1.62 – 1.70 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.79 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.61 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 209.3, 171.0, 153.3, 135.1, 134.0, 129.4, 129.0, 127.4, 120.2, 76.7, 66.3, 55.4, 51.4, 47.9, 41.7, 37.9, 35.8, 16.4, 15.4, 13.8, 13.4, 13.2, 7.1, 5.3 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{N}_2\text{Si}$ [$\text{M}+\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$]) berechnet: 570.3489 gefunden: 570.3401.

Alkohol **64**



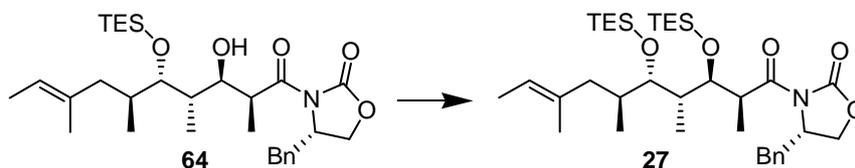
Frisch hergestelltes Zinkborhydrid (0.5 M in Diethylether, 40 mL) wird auf -78 °C gekühlt und Keton **57** (301 mg, 0.57 mmol) wird langsam als Lösung in Diethylether (8 mL) addiert. Es wird langsam auf -30 °C erwärmt und fünf Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung beendet, auf Raumtemperatur erwärmt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumchlorid getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Alkohol **64** (218 mg, 0.41 mmol, 72 %) erhalten.

$R_f = 0.55$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:3); $[\alpha]_{589}^{20} + 27.6$ (c 0.7 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 – 7.37 (m, 5H), 5.19 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.70 – 4.79 (m, 1H), 4.17 – 4.24 (m, 2H), 3.86 – 3.92 (m, 2H), 3.80 (dd, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.31 (dd, $J = 13.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 13.3, 9.6$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.76 – 1.81 (m, 2H), 1.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.64 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177.5, 153.0, 135.3, 134.6, 129.4, 129.0, 127.4, 120.2, 72.2, 66.2, 55.4, 44.3, 39.9, 38.7, 37.8, 34.6, 29.7, 16.0, 15.4, 13.4, 10.7, 8.7, 7.1, 5.4 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{N}_2\text{Si}$ [$\text{M}+\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$]) berechnet: 572.3646 gefunden: 572.3640.

Acetonid **65**

Diol **63** (7mg, 17 μmol) wird in Dichlormethan (1 mL) gelöst, bei 0 °C mit 2,2-Dimethoxypropan (55 μL , 425 μmol) sowie Pyridinium-4-toluolsulfonat (0.5 mg, cat.) versetzt und für 16 Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Methanol beendet, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Acetonid **65** (7 mg, 15 μmol , 88 %) erhalten.

$R_f = 0.43$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:5); $[\alpha]_{589}^{20} + 39.6$ (*c* 0.71 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.26 – 7.38 (m, 5H), 5.23 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.71 – 4.77 (m, 1H), 4.28 – 4.35 (m, 2H), 4.03 – 4.09 (m, 1H), 3.66 (dd, $J = 5.9, 5.6$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 10.3, 3.8$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 13.5, 8.2$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.98 – 2.04 (m, 1H), 1.65 – 1.72 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.49 (dd, $J = 13.1, 10.9$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ 176.6, 155.4, 137.2, 135.9, 131.0, 130.1, 128.5, 121.3, 102.1, 77.7, 75.5, 67.9, 57.1, 45.2, 43.0, 38.6, 36.9, 32.3, 27.5, 25.7, 24.6, 15.9, 14.9, 13.8, 12.8 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{N}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 458.2906, gefunden: 458.2901.

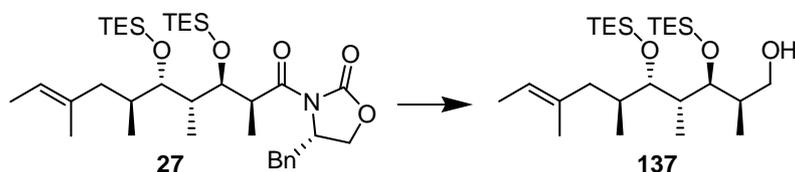
Disilylether **27**

Alkohol **64** (67 mg, 0.13 mmol) wird in Dichlormethan (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden nacheinander 2,6-Lutidin (73 μL , 0.69 mmol) sowie Triethylsilyltrifluormethansulfonat (85 μL , 0.38 mmol) langsam addiert und die Lösung eine Stunde gerührt. Anschließend wird gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und Disilylether **27** (78 mg, 0.12 mmol, 96 %) wird erhalten.

$R_f = 0.59$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:5); $[\alpha]_{589}^{20} + 28.5$ (*c* 0.39 CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.38 (m, 5H), 5.19 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.57 – 4.62 (m, 1H), 4.10 – 4.19 (m, 3H), 3.92 – 3.99 (m, 1H), 3.43 (dd, $J = 6.1, 2.7$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 13.3, 2.3$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 13.3, 9.6$ Hz, 1H), 2.12 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.82 – 1.88 (m, 2H), 1.71 – 1.79 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 – 1.01 (m, 18H + 3H), 0.75 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.57 – 0.67 (m, 6H + 6H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ 176.0, 152.7, 135.3, 134.4, 129.5, 128.9, 127.4, 119.8, 77.4, 73.6, 65.8, 55.6, 42.5, 41.0, 40.1, 37.6, 35.1, 16.5, 15.5, 13.6, 13.4, 11.6, 7.2, 7.1, 5.7, 5.4 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{36}\text{H}_{63}\text{O}_5\text{NSiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 668.4137 gefunden: 668.4138.

Alkohol **137**

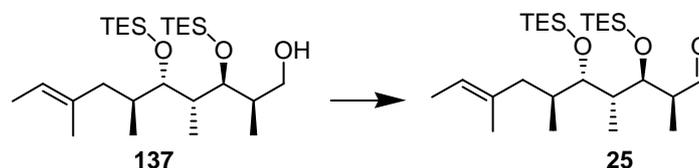


Disilylether **27** (21 mg, 32.5 μmol) wird in Tetrahydrofuran (1 mL) gelöst, bei 0 °C mit Lithiumborhydrid (2 M in Tetrahydrofuran, 49 μL , 97.6 mmol) sowie Methanol (0.5 mL) versetzt und zwei Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Natronlauge (2 M in Wasser, 1 mL) beendet und die wässrige Phase dreimal mit *tert*-Butyldimethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Alkohol **137** (13 mg, 27.5 μmol , 85 %) erhalten.

$R_f = 0.28$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:25); $[\alpha]_{589}^{20} - 7.32$ (*c* 0.11 CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.19 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 6.1, 1.0$ Hz, 1H), 3.45 – 3.54 (m, 3H), 2.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.74 – 1.87 (m, 5H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 0.98 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.63 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.63 (q, $J = 8.2$ Hz, 6H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3)

δ 134.3, 120.0, 78.0, 73.6, 67.3, 41.6, 41.5, 37.7, 35.6, 16.1, 15.5, 13.4, 11.9, 11.3, 7.2, 7.0, 5.8, 5.5 ppm; **HRMS** (ESI, $C_{26}H_{57}O_3$ $[M+H^+]$) berechnet: 473.3768 gefunden: 473.3875.

Aldehyd **25**

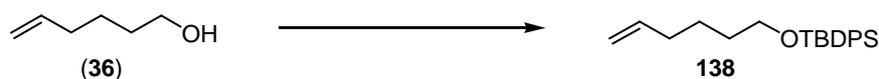


Alkohol **137** (6 mg, 12.7 μ mol) wird in Dichlormethan (1 mL) gelöst, mit DESS–MARTIN Periodinan (10 mg, 23 μ mol) versetzt, die Reaktion 70 Minuten gerührt, anschließend wird gesättigte wässrige Natriumthiosulfatlösung zugegeben und gerührt, bis zwei klare Phasen entstehen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das organische Lösungsmittel unter vermindertem Druck vorsichtig entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Aldehyd **25** (5.5 mg, 11.6 μ mol, 91 %) erhalten.

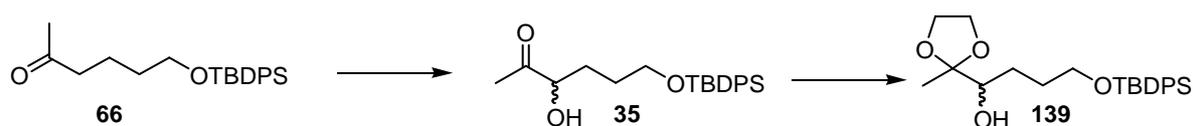
$R_f = 0.52$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:25); $[\alpha]_{589}^{20} - 11.2$ (*c* 0.19 $CHCl_3$); **1H -NMR** (400 MHz, MeOD) δ 9.65 (s, 1H), 5.21 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.50 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 1.85 – 1.90 (m, 1H), 1.73 – 1.78 (m, 1H), 1.67 – 1.71 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.95 (t, $J = 7.7$ Hz, 9H + 3H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.65 (q, $J = 7.7$ Hz, 6H), 0.59 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, MeOD) δ 206.5, 134.9, 121.1, 78.1, 73.3, 50.3, 43.5, 42.2, 37.7, 16.1, 15.8, 13.5, 11.9, 8.4, 7.5, 7.3, 6.6, 6.2 ppm; **HRMS** (ESI, $C_{26}H_{55}O_3Si_2$ $[M+H^+]$) berechnet: 471.3684 gefunden: 471.3678.

8.4 Erste Syntheseroute des Fragments **26**

Alken **138**



Alkohol (**36**) (2.25 mL, 18.75 mmol) wird in Dichlormethan (80 mL) gelöst, mit Imidazol (2.8 g, 41.2 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt, bis sich das Imidazol vollständig gelöst hat. Es wird auf 0°C gekühlt und *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (5.8 mL, 22.5 mmol) zugegeben. Die milchig trübe Lösung wird nach fünf Minuten auf

Alkohol **139**

Keton **66** (570 mg, 1.61 mmol) wird in Tetrahydrofuran (60 mL) gelöst und auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nacheinander werden Hexamethyldisilazan (2.74 mL, 12.88 mmol) sowie Iodtrimethylsilan (1.15 mL, 8.05 mmol) langsam nacheinander addiert und nach 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird 16 Stunden gerührt und die Reaktion durch Zugabe von wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (1 M in Wasser, 30 mL) beendet. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und ohne weitere Reinigung verwendet.

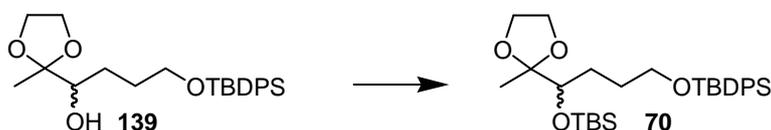
Für den AD-mix α werden Kaliumcarbonat (667 mg, 4.84 mmol), Kaliumhexacyanoferrat-(III) (1.58 g, 4.84 mmol), Methansulfonamid (154 mg, 1.63 mmol) und *o*-(4-Chlorbenzoyl)hydroquinin (105 mg, 0.082 mmol) in einem Lösungsmittelgemisch aus *tert*-Butanol und Wasser (1:1, 50 mL) bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelöst und mit Osmiumtetroxid (1.02 mL, 0.082 mmol, 2.5 % -ig in *tert*-Butanol) versetzt. Hierzu wird der Enolether gelöst in wenig des Lösungsmittelgemisches zugegeben und drei Stunden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumsulfitlösung beendet und eine Stunde gerührt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird α -Hydroxyketon **35** erhalten.

Alkohol **35** (210 mg, 0.51 mmol) wird in Benzol gelöst und mit PPTS (650 mg, 2.59 mmol) versetzt. Ferner wird Glycol (2 mL, 36.5 mmol) mehrere Male mit Benzol abrotiert und zur Lösung gegeben. Es wird 16 Stunden unter DEAN-STARK Bedingungen refluxiert und gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Alkohol **139** (125 mg, 0.30 mmol, 46 % über 3 Stufen) erhalten.

$R_f = 0.13$ (Ethylacetat: Petrolether 1:4); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 – 7.69 (m, 4H), 7.36 – 7.42 (m, 6H), 3.96 – 4.00 (m, 4H), 3.70 (dt, $J = 5.6, 5.5$ Hz, 2H), 3.51 (dd, $J = 10.1, 2.6$ Hz, 1H), 2.34 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 1.80 – 1.85 (m, 1H), 1.76 – 1.79 (m, 1H), 1.62 – 1.71 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.04 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.6, 129.5, 127.6,

110.6, 74.9, 65.4, 65.0, 63.9, 27.8, 26.8, 22.6, 19.4, 19.2 ppm; **HRMS** (ESI, C₂₄H₃₄O₄SiNa [M+Na⁺]) berechnet: 437.2119, gefunden: 437.2124.

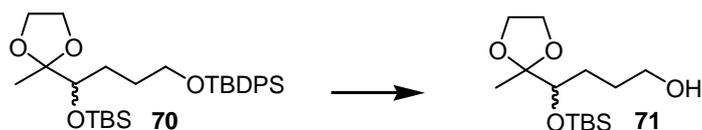
Disilylether **70**



Alkohol **139** (95 mg, 0.23 mmol) wird in Dichlormethan (15 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden nacheinander 2,6-Lutidin (80 μ L, 0.69 mmol) sowie *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (104 μ L, 0.46 mmol) addiert. Die Reaktion wird nach zehn Minuten auf Raumtemperatur gebracht und eine Stunde gerührt. Es wird Methanol zugegeben, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, Natriumhydrogensulfatlösung (1 M in Wasser), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Disilylether **70** (126 mg, 0.23 mmol, quant.) erhalten

R_f = 0.69 (Ethylacetat: Petrolether 1:4); **¹H-NMR** (400 MHz, MeOD) δ 7.65 – 7.69 (m, 4H), 7.36 – 7.41 (m, 6H), 3.84 – 3.94 (m, 4H), 3.66 (dt, *J* = 6.1, 2.3 Hz, 2H), 3.48 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 1.67 – 1.82 (m, 2H), 1.52 – 1.59 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.89 (s, 9H) 0.08 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, MeOD) δ 136.7, 130.8, 128.7, 111.2, 76.9, 66.0, 65.5, 65.1, 30.8, 30.7, 27.4, 26.6, 20.2, 19.3, 19.2, –3.9, –4.5 ppm; **HRMS** (ESI, C₃₀H₄₉O₄Si₂ [M+H⁺]) berechnet: 529.3164, gefunden: 529.3165.

Alkohol **71**

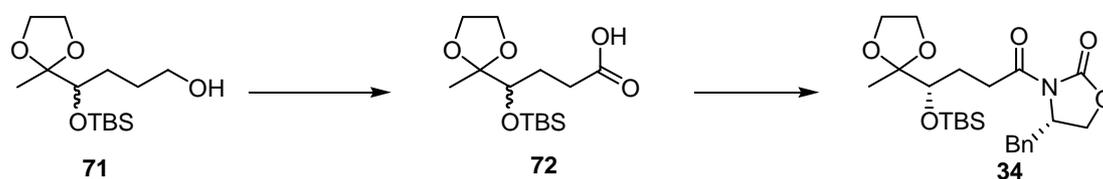


In einem Zweihalskolben wird Disilylether **70** (7 mg, 13.2 μ mol) in Acetonitril (2 mL) gelöst, mit einem Triethylaminhydrogenfluoridkomplex (4.8 mg, 39.6 μ mol) versetzt und bei Raumtemperatur zwei Tage gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser und *tert*-Butylmethylether beendet, die organische Phase mit gesättigter wässriger

Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Alkohols **71** (2 mg, 6.9 μmol , 92 % b.o.r.s.m.).

$R_f = 0.53$ (Ethylacetat: Petrolether 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.86 – 3.98 (m, 4H), 3.65 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.48 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 1.74 – 1.81 (m, 1H), 1.64 – 1.68 (m, 1H), 1.57 – 1.60 (m, 1H), 1.39 – 1.46 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 111.1, 75.6, 64.9, 64.5, 63.2, 29.7, 26.0, 22.6, 19.1, 14.1, –4.3, –4.7 ppm.

Amid **34**



Alkohol **71** (5 mg, 18 μmol) wird in Dichlormethan (2 mL) gelöst, mit DESS–MARTIN–Periodinan (15 mg, 26 μmol) versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird gesättigte wässrige Natriumthiosulfatlösung sowie gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der Aldehyd erhalten, der nach kurzer Säulenfiltration mit *n*-Hexan direkt weiter eingesetzt wird (4 mg, 14.6 μmol , 81 %).

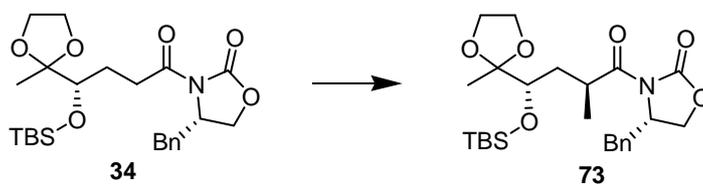
Der Aldehyd (8 mg, 29.2 μmol) wird in *tert*-Butanol (2 mL) gelöst, mit einer Mischung aus Natriumchlorit (23.5 mg, 0.26 mmol) und Natriumdihydrogenphosphat (40 mg, 0.29 mmol) in Wasser (2 mL) versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine gelbe Lösung entsteht. Die Reaktion wird durch Zugabe von wässriger pH 7 Phosphatpufferlösung beendet, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Säure **72** wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Säure **72** (44 mg, 0.15 mmol) wird in Tetrahydrofuran (10 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es werden nacheinander Triethylamin (30 μL , 0.29 mmol) und Pivaloylchlorid (21 mg, 0.18 mmol) langsam zugetropft, auf 0 °C erwärmt, zwei Stunden gerührt und

nacheinander Lithiumchlorid (18.5 mg) und (*S*)-4-Benzyl-oxazolidin-2-on (25 mg, 0.15 mmol) zugegeben und weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es entsteht eine trübe Lösung und die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser und *tert*-Butylmethylether beendet. Die wässrige Phase wird dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhält man ein Diastereomer **34** (26 mg, 57.9 μ mol, 26 % über drei Stufen).

$R_f = 0.27$ (Ethylacetat: Petrolether 1:5); $[\alpha]_{589}^{20} + 5.0$ (c 2.6, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 – 7.33 (m, 5H), 4.66 (dddd, $J = 13.5, 7.0, 3.2$ Hz, 1H), 4.14 – 4.20 (m, 2H), 3.89 – 3.98 (m, 4H), 3.61 (dd, $J = 8.9, 3.4$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 13.3, 3.4$ Hz, 1H), 2.99 – 3.14 (m, 1H), 2.71 (dd, $J = 13.1, 9.9$ Hz, 1H), 2.01 – 2.10 (m, 2H), 1.71 – 1.70 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 153.4, 135.4, 129.4, 129.0, 127.3, 111.0, 74.7, 66.1, 65.0, 64.8, 37.9, 32.6, 27.5, 26.0, 19.1, 18.2, 14.2, –4.3, –4.8 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$) berechnet: 464.2463, gefunden: 464.2469.

Methylierungsprodukt **73**



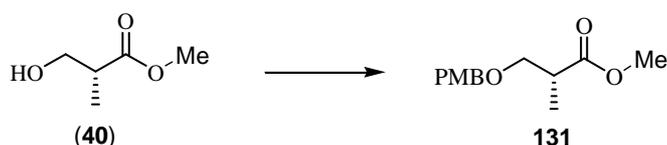
Methylierungsprodukt **34** (26 mg, 57.9 μ mol) wird in Tetrahydrofuran (6 mL) gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit Natriumhexamethylsilazid (1 M in Tetrahydrofuran, 116 μ L, 116 μ mol) versetzt. Nach zwei Stunden wird Methyljodid (25 mg, 173.4 μ mol) zugetropft und die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung nach vier Stunden beendet. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt, die wässrige Phase dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhält man ein 3:1 Diastereomerenmischung von **73** (16 mg, 33 μ mol, 57 %).

$R_f = 0.27$ (Ethylacetat: Petrolether 1:5); Nur Hauptdiastereomer: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 – 7.33 (m, 5H), 4.68 (dddd, $J = 9.5, 3.7, 3.6$ Hz, 1H), 4.14 – 4.18 (m, 2H), 3.87 – 3.96 (m, 4H), 3.59 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J =$

13.4, 9.6 Hz, 1H), 2.27 – 2.37 (m, 1H), 1.96 (dddd, $J = 14.1, 7.7, 6.5$ Hz, 1H), 1.71 (dddd, $J = 14.0, 7.6, 4.7$ Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 176.7, 152.8, 135.4, 129.4, 129.0, 127.3, 111.0, 72.7, 66.0, 64.9, 64.5, 55.2, 38.0, 34.0, 29.7, 26.0, 19.2, 18.2, 18.1, -4.4, -4.9 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NO}_6\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 478.2619, gefunden: 478.2617.

8.5 Zweite erfolgreiche Synthese des Fragments 26

Benzylether **131**



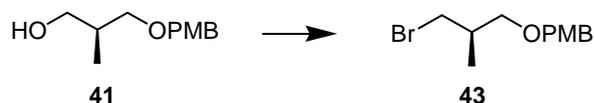
Zu Camphersulfonsäure (550 mg, 1.89 mmol) in Dichlormethan (40 mL) wird *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat **130** (10 g, 28.3 mmol) gegeben und gelöst. Es ergibt sich eine dunkelbraune Lösung, zu der *R*-(-)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**40**) (2.6 mL, 2.79 g, 18.9 mmol) gegeben wird. Die Lösung wird 16 Stunden gerührt und die Reaktion danach mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung beendet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden erst mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der Ester **131** (8.80 g, 36.06 mmol, 97 %) erhalten.

$R_f = 0.39$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:1); $[\alpha]_{589}^{20} - 8.0$ (c 0.90, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (dd, $J = 9.2, 7.5$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 9.2, 6.1$ Hz, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 175.5, 159.4, 130.4, 129.4, 113.9, 72.9, 71.8, 55.4, 51.9, 40.4, 14.2 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 261.1097, gefunden: 261.1103.

Alkohol **41**

Der Ester **131** (3 g, 12.6 mmol) wird in Dichlormethan (50 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Die Lösung wird über 30 Minuten mit Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Toluol, 32.8 mL, 32.8 mmol) versetzt und 30 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Es wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, für 90 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Durch Zugabe von Methanol und gesättigter wässriger Rochelle-Salzlösung wird die Reaktion beendet und wieder auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird mit Wasser verdünnt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Biotage) wird der Alkohol **41** (2.06 g, 9.9 mmol, 80 %) erhalten.

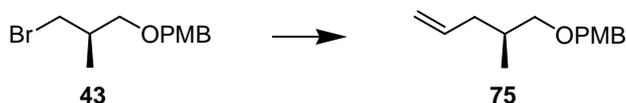
$R_f = 0.35$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:1); $[\alpha]_{589}^{20} - 14.2$ (*c* 0.38, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.49 – 3.28 (m, 2H), 2.50 (bs, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 0.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 130.3, 129.4, 114.0, 75.4, 73.2, 68.2, 55.4, 35.7, 13.6 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$) berechnet: 233.1148, gefunden: 233.1149.

Bromid **42**

Alkohol **41** (387 mg, 1.84 mmol) wird in Acetonitril (20 mL) gelöst und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Triphenylphosphin (965 mg, 3.68 mmol) und Tetrabrommethan (1.21 g, 3.68 mmol) versetzt. Die Lösung wird 20 Minuten gerührt, anschließend Kieselgel addiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird direkt säulenchromatographisch gereinigt und das Bromid **43** (445 mg, 1.64 mmol, 89 %) wird erhalten.

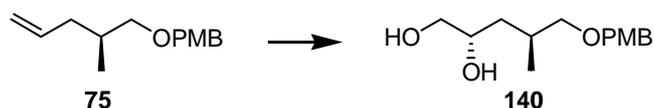
$R_f = 0.33$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:25); $[\alpha]_{589}^{20} - 10.2$ (*c* 0.99, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.46 – 3.53 (m, 2H), 3.34 – 3.42 (m, 2H), 2.08 – 2.15 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 130.4, 129.2, 113.8, 72.8, 72.5, 55.3, 38.3, 35.6, 15.9 ppm; HRMS (ESI, $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{BrNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 295.0304, gefunden: 295.0298.

Alken **75**

Kupfer-(I)-iodid (1.9 g, 10.01 mmol) wird in Diethylether (70 mL) gegeben und bei 0 °C über 20 Minuten mit Vinylmagnesiumbromid (1 M in Tetrahydrofuran, 29 mL, 29 mmol) versetzt und zehn Minuten gerührt. Bromid **43** (2.63 g, 9.67 mmol) wird zu der schwarzen Suspension gegeben und weitere fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung beendet, die wässrige Phase dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Alken **75** (1.73 g, 7.83 mmol, 78 %) wird nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten.

$R_f = 0.37$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:25); $[\alpha]_{589}^{20} - 7.4$ (c 0.22, CHCl_3); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.73 – 5.83 (m, 1H), 4.98 – 5.04 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.28 (d, $J = 14.3, 6.1$ Hz, 2H), 2.18 – 2.25 (m, 1H), 1.81 – 1.95 (m, 2H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 137.0, 130.8, 129.1, 115.9, 113.7, 75.0, 72.6, 55.2, 38.0, 33.3, 16.7 ppm; HRMS (ESI, $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 221.1536, gefunden: 221.1533.

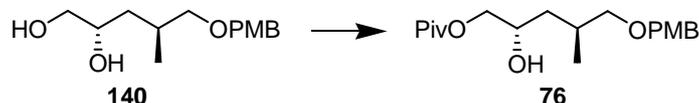
SHARPLESS-Dihydroxylierungsprodukt **140**

Alken **75** (60 mg, 0.27 mmol) wird in einer Mischung aus *tert*-Butanol und Wasser (1:1, 10 mL) bei 0 °C gelöst und mit AD-mix α (781 mg) versetzt. Die Reaktionsmischung wird vier Tage bei Raumtemperatur gerührt und durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumsulfitlösung beendet. Anschließend wird eine Stunde gerührt und die wässrige Phase fünfmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck

entfernt. Nach Säulenfiltration wird das Diol **140** (52 mg, 0.21 mmol, 78 %) in einem Diastereomerenverhältnis von 4:1 erhalten.

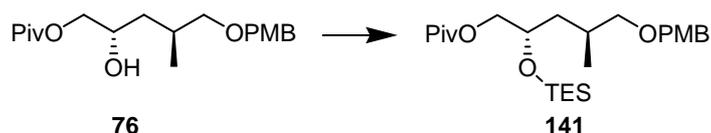
$R_f = 0.5$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:5); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 – 7.24 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.83 – 3.88 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 – 3.78 (m, 1H), 3.58 (dd, $J = 10.9, 3.1$ Hz, 1H), 3.39 – 3.45 (m, 2H), 3.21 – 3.32 (m, 1H), 1.60 (bs, 1H), 1.37 – 1.53 (m, 2H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 130.7, 129.4, 113.9, 76.3, 73.0, 71.0, 67.4, 55.3, 39.8, 32.0, 18.3 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 277.1410, gefunden: 277.1403.

Pivalylester **76**



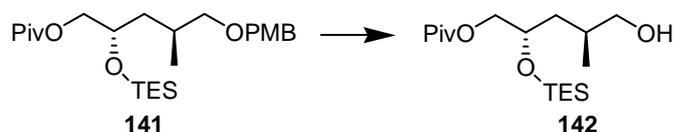
Diol **140** (930 mg, 3.69 mmol) wird in Dichlormethan (30 mL) gelöst und mit Pyridin (12 mL) sowie Pivaloylchlorid (0.55 mL, 4.43 mmol) bei 0 °C versetzt. Die Mischung wird 15 Minuten gerührt und die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Methanol beendet. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Ester **76** (1.06 g, 3.13 mmol, 85 %) erhalten.

$R_f = 0.37$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.89 – 4.07 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.35 – 3.40 (m, 1H), 3.20 – 3.27 (m, 1H), 1.95 – 2.04 (m, 1H), 1.50 – 1.54 (m, 1H), 1.36 – 1.43 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 178.6, 159.2, 130.0, 129.3, 113.8, 76.0, 72.8, 68.7, 68.7, 55.3, 39.3, 38.7, 31.3, 27.2, 17.9 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 339.2166, gefunden: 339.2171.

Ester **141**

Ester **76** (1.2 g, 4.14 mmol) wird in Dichlormethan (60 mL) gelöst und mit 2,6-Lutidin (733 μ L, 6.21 mmol) and Triethylsilyltrifluormethansulfonat (1.43 mL, 6.21 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde gerührt und anschließend werden gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung und Methanol addiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ester **141** (1.77 g, 4.05 mmol, 98 %) wird nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten.

$R_f = 0.64$ (Ethylacetat: Petrolether 1:10); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.94 – 4.03 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.27 – 3.32 (m, 1H), 3.19 – 3.25 (m, 1H), 1.86 – 1.96 (m, 1H), 1.55 – 1.62 (m, 1H), 1.26 – 1.36 (m, 1H), 1.20 (s, 9H), 0.92 – 0.98 (m, 3H + 9H), 0.61 (q, $J = 8.1$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 178.4, 159.0, 130.8, 129.1, 113.7, 75.9, 72.6, 68.6, 68.2, 55.3, 39.1, 38.8, 29.5, 27.2, 17.2, 6.8, 5.0 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{NaSi}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 475.2850, gefunden: 475.2856.

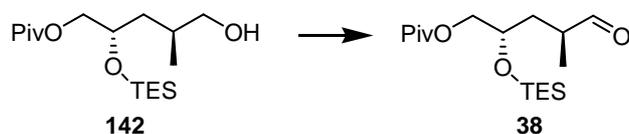
Alkohol **142**

Ester **141** (1.48 g, 3.27 mmol) wird vor der Reaktion erneut säulenchromatographisch gereinigt und anschließend in einer Mischung aus Wasser und Dichlormethan (1:2, 125 mL) gelöst und 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (1.11 g, 4.91 mmol) wird zugegeben. Die rote Lösung wird 45 Minuten gerührt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und das

Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der Alkohol **142** (1 g, 3.01 mmol, 92 %) erhalten.

$R_f = 0.17$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:10); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.89 – 4.07 (m, 3H), 3.47 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.79 – 1.86 (m, 1H), 1.55 – 1.62 (m, 1H), 1.24 – 1.33 (m, 1H), 1.20 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.7$ Hz, 9H), 0.64 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 178.4, 68.6, 68.5, 68.4, 39.6, 38.6, 32.2, 27.2, 17.0, 6.8, 5.0 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 333.2456, gefunden: 333.2461.

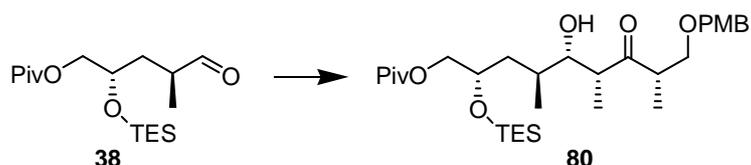
Aldehyd **38**



Alkohol **142** (1 g, 3.01 mmol) wird in Dichlormethan (100 mL) gelöst und mit DESS–MARTIN–Periodinan (1.27 g, 3.01 mmol) versetzt. Der Umsatz ist nach 75 Minuten vollständig, es wird gesättigte wässrige Natriumthiosulfatlösung zugegeben und gerührt, bis zwei klare Phasen entstehen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenfiltration wird der Aldehyd **38** (910 mg, 2.74 mmol, 91 %) erhalten.

$R_f = 0.61$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:10); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.57 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.79 – 4.07 (m, 3H), 1.99 – 2.02 (m, 1H), 1.71 (dddd, $J = 13.8, 7.7, 4.6$ Hz, 1H), 1.46 (dddd, $J = 14.0, 7.0, 3.6$ Hz, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 7.7$ Hz, 9H), 0.66 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 206.3, 180.0, 69.7, 69.8, 38.4, 37.8, 36.5, 27.6, 7.2, 5.9 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 331.2299, gefunden: 331.2305.

PATERSON–Aldolprodukt **80**

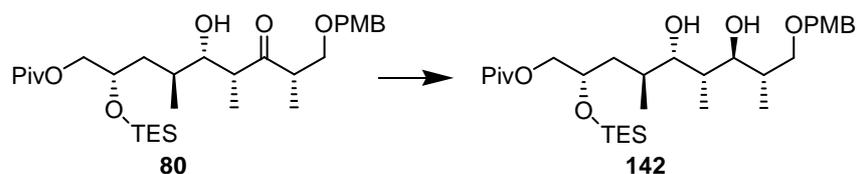


Zu einer Suspension von frisch hergestelltem Zinntrifluormethansulfonat (1.3 g, 3.19 mmol) in Dichlormethan (50 mL) wird Triethylamin (437 μL , 3.28 mmol) gegeben und sofort auf

–25 °C gekühlt. Nach zehn Minuten wird Keton **14** (634 mg, 2.73 mmol) zugetropft und die nun klare Lösung eine Stunde gerührt. Die Lösung wird auf –78 °C gebracht und der Aldehyd **38** (700 mg, 2.12 mmol) schnell zugegeben. Der Umsatz ist nach 45 Sekunden vollständig, es werden Methanol und pH 7 Phosphatpuffer zugegeben und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird das Aldolprodukt **80** (990 mg, 1.75 mmol, 82 %) erhalten.

$R_f = 0.37$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:6); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.88 – 4.04 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.59 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 8.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.11 – 3.17 (m, 1H), 2.82 (dd, $J = 6.9, 2.0$ Hz, 1H), 1.99 (dddd, $J = 13.7, 8.5, 3.4$ Hz, 1H), 1.69 – 1.75 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.15 (dddd, $J = 13.5, 9.4, 3.9$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.62 (q, $J = 8.2$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 218.8, 178.5, 159.3, 129.6, 129.3, 113.8, 74.3, 73.1, 72.9, 68.7, 68.4, 55.2, 48.5, 44.2, 38.8, 38.6, 31.4, 27.2, 16.1, 13.8, 7.5, 6.8, 5.0 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}_7\text{NaSi}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 589.3531, gefunden: 589.3537.

Diol **142**

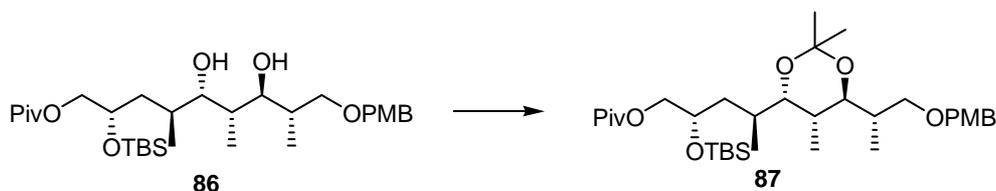


Tetrabutylammoniumtriacetoxyborhydrid (2.3 g, 8.75 mmol) wird in einer Mischung aus Acetonitril (150 mL) und Eisessig (15 mL) gelöst und bei –30 °C mit Hydroxyketon **80** (990 mg, 1.75 mmol) versetzt. Die Reaktion wird 16 Stunden gerührt und anschließend mit Natronlauge (2 M in Wasser, 50 mL) versetzt. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt, die wässrige Phase dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phase mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und dann mit festem Natriumhydrogencarbonat und Magnesiumsulfat getrocknet. Es wird filtriert und die

Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird das Diol **142** (751 mg, 1.33 mmol, 76 %) erhalten.

$R_f = 0.37$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:6); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.91 – 4.09 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (dd, $J = 9.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.54 – 3.58 (m, 2H), 3.49 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.12 – 2.17 (m, 1H), 2.00 (dddd, $J = 13.5, 9.4, 3.6$ Hz, 1H), 1.74 – 1.82 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 1.14 – 1.20 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.63 (q, $J = 7.7$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 178.4, 159.4, 129.4, 129.3, 113.9, 82.6, 76.0, 75.3, 73.2, 68.7, 68.6, 55.3, 39.7, 38.6, 35.8, 34.6, 32.4, 27.2, 16.3, 13.5, 10.6, 6.8, 5.0 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{31}\text{H}_{57}\text{O}_7\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 569.3868, gefunden: 569.3867.

Acetonid **87**

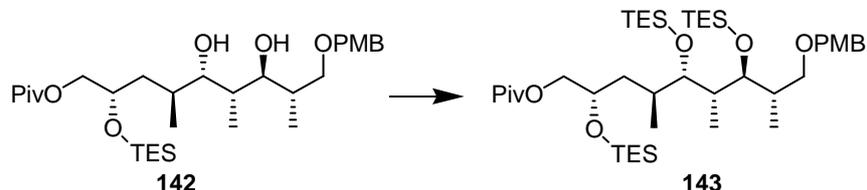


Diol **86** (384 mg, 0.68 mmol) wird in Dichlormethan (50 mL) gelöst und nacheinander mit 2,2-Dimethoxypropan (3.8 mL, 20 mmol) und PPTS (250 mg) versetzt und vier Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung beendet, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Acetonid **87** (372 mg, 0.61 mmol, 90%) erhalten.

$R_f = 0.69$ (EtOAc: Petrolether 1:7); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.38 – 4.46 (m, 2H), 3.92 – 4.00 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.55 (dd, $J = 9.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 9.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.20 – 3.26 (m, 2H), 1.86 – 1.92 (m, 3H), 1.68 – 1.72 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.01 – 1.06 (m, 1H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 178.5, 159.0, 130.9, 129.1, 129.1, 113.7, 100.2, 76.5, 73.7, 72.7, 72.1, 68.6, 55.3, 37.9, 35.1, 28.7, 27.2, 25.8, 25.7, 25.2, 23.5, 18.0,

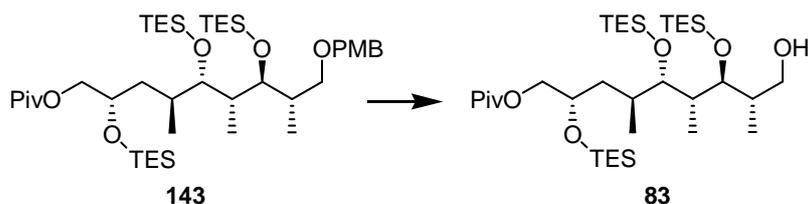
15.6, 14.2, 12.4, -4.3, -4.7 ppm; **HRMS** (ESI, $C_{35}H_{60}O_7Si$ $[M+H^+]$) berechnet: 609.4181, gefunden: 609.4186.

Trisilylether **143**



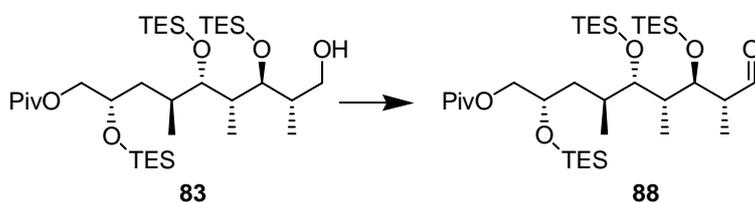
Diol **142** (342 mg, 0.60 mmol) wird in Dichlormethan (30 mL) gelöst und nacheinander werden 2.6-Lutidin (286 μ L, 2.40 mmol) sowie Triethylsilyltrifluormethansulfonat (340 μ L, 1.5 mmol) zugegeben. Die Mischung wird zwei Stunden gerührt und dann mit Methanol und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Ester **143** (408 mg, 0.51 mmol, 85 %) wird nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten.

$R_f = 0.41$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:20); $[\alpha]_{589}^{20} - 24.2$ (*c* 1.06, $CHCl_3$); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.07 (dd, $J = 10.8$, 4.6 Hz, 1H), 3.84 – 3.87 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 – 3.80 (m, 1H), 3.63 (dd, $J = 9.6$, 4.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 6.3$, 3.2 Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 6.0$, 2.9 Hz, 1H), 3.21 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.31 – 2.35 (m, 1H), 1.93 – 1.97 (m, 1H), 1.79 – 1.84 (m, 1H), 1.76 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.43 – 1.52 (m, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 – 0.97 (m, 27H + 3H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.57 – 0.65 (m, 18H) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 178.4, 159.0, 131.0, 129.1, 113.7, 78.7, 77.2, 72.7, 72.4, 69.0, 67.6, 55.3, 42.0, 36.3, 35.8, 33.1, 29.7, 27.2, 16.7, 16.6, 12.2, 7.2, 7.1, 6.9, 5.8, 5.4, 5.1 ppm; **HRMS** (ESI, $C_{43}H_{84}O_7Si_3Na$ $[M+Na^+]$) berechnet: 819.5417, gefunden: 819.5423.

Alkohol **83**

Ester **143** (90 mg, 0.11 mmol) wird in einer Mischung aus Wasser und Dichlormethan (1:2, 15 mL) gelöst und 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (75 mg, 0.3 mmol) addiert. Die rote Lösung wird für eine Stunde gerührt und dann mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Alkohol **83** (61 mg, 0.09 mmol, 84 %) wird nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten.

$R_f = 0.54$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:10); $[\alpha]_{589}^{20} - 20.1$ (*c* 1.56, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.10 (dd, $J = 10.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.87 – 3.92 (m, 1H), 3.73 – 3.80 (m, 3H), 3.51 – 3.55 (m, 1H), 3.49 (dd, $J = 7.0, 2.2$ Hz, 1H), 3.00 (bs, 1H), 1.85 – 1.91 (m, 3H), 1.46 (dddd, $J = 12.7, 11.2, 1.8$ Hz, 1H), 1.34 (dddd, $J = 13.2, 11.5, 2.0$ Hz, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 – 1.00 (m, 27H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.59 – 0.69 (m, 18H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 178.4, 79.4, 78.8, 69.0, 67.5, 66.5, 42.2, 35.7, 33.3, 27.2, 17.3, 16.5, 11.4, 7.2, 6.9, 6.8, 5.7 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{35}\text{H}_{76}\text{O}_6\text{NaSi}_3$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 699.4842, gefunden: 699.4839.

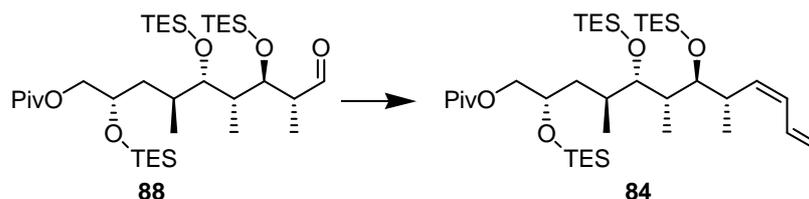
Aldehyd **88**

Alkohol **83** (850 mg, 1.26 mmol) wird in Dichlormethan (50 mL) gelöst und mit DESS-MARTIN-Periodinan (660 mg, 1.57 mmol) versetzt. Die Reaktion wird 80 Minuten gerührt, dann mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfatlösung versetzt und gerührt, bis zwei klare Phasen entstehen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung

gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der Aldehyd **88** (797 mg, 1.18 mmol, 94 %) erhalten.

$R_f = 0.83$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:10); $[\alpha]_{589}^{20} = -22.1$ (*c* 1.01, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 9.75 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 11.3, 3.4$ Hz, 1H), 4.00 – 4.03 (m, 1H), 3.96 (dd, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 11.2, 5.1$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.58 – 2.63 (m, 1H), 1.84 – 1.88 (m, 1H), 1.65 – 1.70 (m, 1H), 1.38 (dddd, $J = 14.7, 10.8, 4.6$ Hz, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.97 – 1.02 (m, 27H), 0.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.64 – 0.71 (m, 18H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD) δ 205.5, 179.9, 78.9, 78.4, 70.8, 69.0, 51.1, 42.5, 38.6, 37.6, 27.7, 16.9, 12.1, 12.0, 7.5, 7.4, 7.3, 6.6, 6.3, 6.0 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{35}\text{H}_{75}\text{O}_6\text{Si}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 675.4866, gefunden: 675.4890.

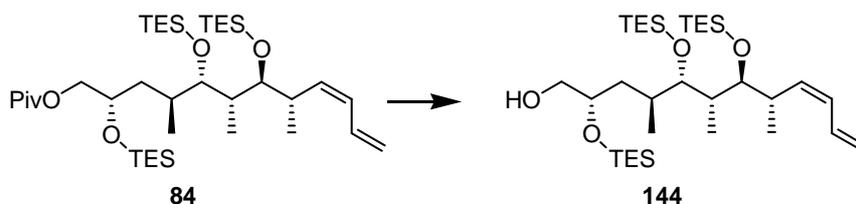
PETERSON-Olefinierungsprodukt **84**



Zu einer Suspension aus Chrom-(II)-chlorid (580 mg, 4.72 mmol) in entgastem Tetrahydrofuran (35 mL) werden Aldehyd **37** (290 mg, 0.43 mmol) und 1-Bromoallyltrimethylsilan (540 mg, 2.80 mmol) addiert. Die grau-braune Lösung wird 16 Stunden gerührt, anschließend mit Ethylacetat und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und die organischen Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das farblose Öl wird in Tetrahydrofuran (25 mL) gelöst, zu einer Suspension von Natriumhydrid (116 mg, 3.71 mmol) in Tetrahydrofuran (10 mL) gegeben und zwei Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung beendet, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird das Dien **84** (217 mg, 0.31 mmol, 71 %) erhalten.

$R_f = 0.76$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:20); $[\alpha]_{589}^{20} - 18.2$ (*c* 1.16, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.55 (dt, $J = 16.8, 10.6$ Hz, 1H), 5.91 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.72 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 10.6, 4.8$ Hz, 1H), 3.86 – 3.91 (m, 1H), 3.78 (dd, $J = 10.6, 7.6$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.67 – 2.71 (m, 1H), 1.80 – 1.86 (m, 1H), 1.74 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.46 – 1.52 (m, 1H), 1.28 – 1.35 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 0.92 – 1.01 (m, 27H + 3H + 3H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.57 – 0.67 (m, 18H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 178.4, 135.3, 132.4, 127.0, 116.7, 79.4, 69.1, 67.6, 42.7, 38.7, 35.3, 34.3, 32.1, 27.2, 27.1, 20.4, 17.0, 12.0, 7.2, 7.1, 6.9, 5.7, 5.4, 5.1 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{38}\text{H}_{79}\text{O}_5\text{Si}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$) berechnet: 699.5230, gefunden: 699.5235.

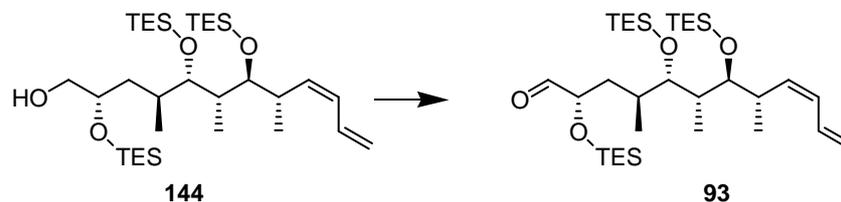
Alkohol **144**



Dien **84** (86 mg, 0.12 mmol) wird in Dichlormethan (5 mL) gelöst und langsam mit Diisobutylaluminiumhydrid (1.0 M in Toluol, 370 μL , 0.37 mmol) bei -78 °C versetzt. Der Umsatz ist nach 75 Minuten vollständig und die Lösung wird mit *tert*-Butylmethylether versetzt. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt, gesättigte wässrige Kaliumtartratlösung zugesetzt und 16 Stunden gerührt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der Alkohol **144** (55 mg, 0.09 mmol, 74 %) erhalten.

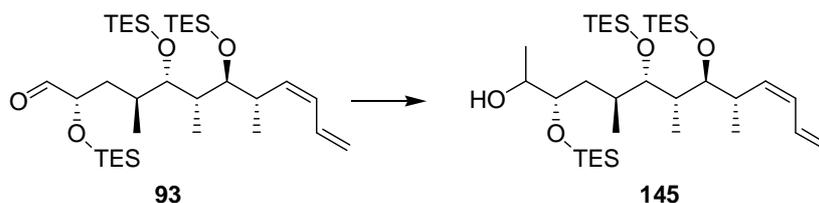
$R_f = 0.36$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:20); $[\alpha]_{589}^{20} + 4.3$ (*c* 0.6 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.57 (dt, $J = 16.8, 10.6$ Hz, 1H), 5.92 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.72 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 16.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.82 – 3.85 (m, 1H), 3.65 (dd, $J = 5.3, 0.5$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.43 – 3.48 (m, 1H), 2.70 (quin., $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.71 – 1.78 (m, 2H), 1.68 (dddd, $J = 13.7, 10.5, 2.6$ Hz, 1H), 1.25 – 1.33 (m, 1H), 1.18 (dddd, $J = 13.9, 11.2, 2.6$ Hz, 1H), 0.92 – 1.01 (m, 27H + 3H + 3H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.57 – 0.67 (m, 18H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.3, 132.4, 127.1, 116.7, 79.4, 76.8, 70.6, 67.9, 42.7, 34.3, 34.3, 32.4, 20.4, 17.3, 12.0,

7.2, 7.1, 6.9, 5.7, 5.4, 5.2 ppm; **HRMS** (ESI, $C_{33}H_{70}O_4Si_3K$ $[M+K^+]$) berechnet: 653.4213, gefunden: 653.4217.

Aldehyd **93**

Alkohol **144** (50 mg, 0.08 mmol) wird in Dichlormethan (5 mL) gelöst und mit DESS–MARTIN–Periodinan (67 mg, 0.16 mmol) versetzt. Die Reaktion ist nach 90 Minuten beendet, es wird gesättigte wässrige Natriumthiosulfatlösung zugegeben und gerührt, bis zwei klare Phasen entstanden sind. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der Aldehyd **93** (46 mg, 72.8 μ mol, 91 %) erhalten.

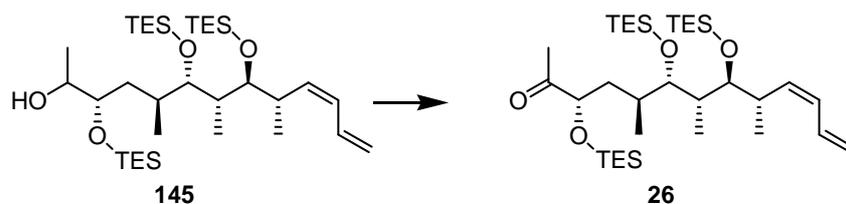
$R_f = 0.61$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:20); $[\alpha]_{589}^{20} + 2.4$ (*c* 1.1 $CHCl_3$); **1H -NMR** (400 MHz, MeOD) δ 9.20 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.18 (dt, $J = 16.4, 10.2$ Hz, 1H), 5.54 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.31 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 7.3, 2.2$ Hz, 1H), 2.33 (quin., $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.50 – 1.57 (m, 1H), 1.36 (quin., $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.24 (dddd, $J = 12.6, 11.8, 1.0$ Hz, 1H), 1.00 (dddd, $J = 13.7, 11.4, 2.4$ Hz, 1H), 0.59 – 0.64 (m, 27H + 3H + 3H), 0.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.21 – 0.31 (m, 18H) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, MeOD) δ 204.9, 135.5, 133.0, 128.0, 117.3, 79.9, 77.4, 76.4, 43.5, 35.1, 33.2, 32.7, 20.7, 17.2, 12.6, 7.5, 7.4, 7.1, 6.3, 6.0, 5.5 ppm; **HRMS** (ESI, $C_{33}H_{69}O_4Si_3$ $[M+H^+]$) berechnet: 613.4498, gefunden: 613.4504.

Alkohol **145**

Aldehyd **93** (33 mg, 53.9 μmol) wird in Diethylether (5 mL) gelöst und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit Methylmagnesiumbromid (1 M in Tetrahydrofuran, 108 μL) versetzt. Die Mischung wird für 15 Minuten gerührt und durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung und Methanol beendet. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Alkohol **145** (26 mg, 41 μmol , 76 %) wird nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten.

$R_f = 0.29$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:50); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.59 (dt, $J = 16.7$, 10.6 Hz, 1H), 5.91 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.73 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.52 – 3.64 (m, 1H), 3.51 (dd, $J = 7.2$, 2.4 Hz, 1H), 2.70 (quin., $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.76 – 1.80 (m, 1H), 1.24 (dddd, $J = 12.6$, 11.8, 1.0 Hz, 1H), 1.29 – 1.33 (m, 3H), 1.10 – 1.15 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.91 – 1.01 (m, 27H + 3H + 3H), 0.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.57 – 0.68 (m, 18H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.4, 132.5, 127.0, 117.7, 79.7, 77.2, 76.6, 73.7, 42.7, 34.3, 31.9, 29.6, 22.3, 20.4, 17.1, 11.9, 7.2, 7.1, 5.7, 5.4, 5.4, 5.3 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{34}\text{H}_{73}\text{O}_4\text{Si}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 629.4811, gefunden: 629.4808.

Östliches Fragment **26**



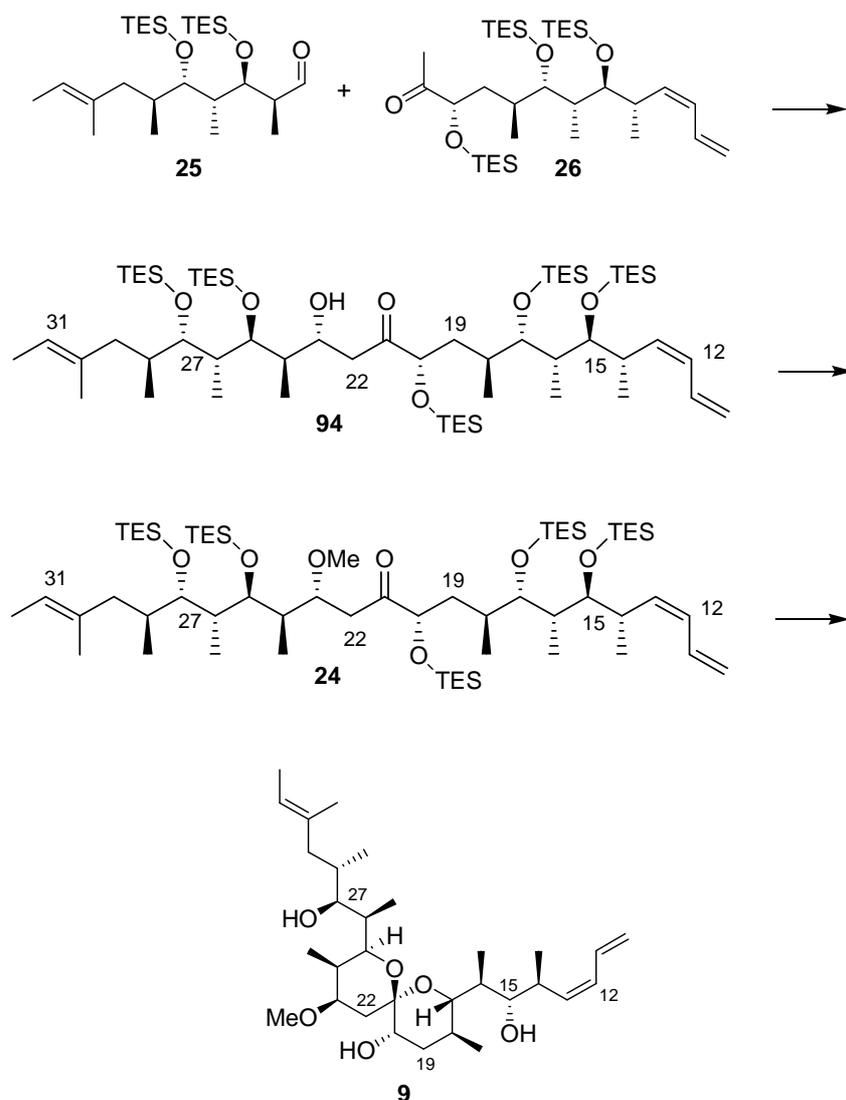
Alkohol **145** (10 mg, 15.9 μmol) wird in Dichlormethan (2 mL) gelöst und mit DESS–MARTIN–Periodinan (13.5 mg, 31.8 μmol) versetzt. Der Umsatz ist nach einer Stunde vollständig, so dass gesättigte wässrige Natriumthiosulfatlösung zugegeben wird und gerührt, bis zwei klare Phasen entstehen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhält man das Keton **26** (8.8 mg, 14 μmol , 88 %).

$R_f = 0.86$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:20); $[\alpha]_{589}^{20} + 2.7$ (*c* 0.2 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.56 (dt, $J = 16.9$, 10.6 Hz, 1H), 5.92 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.71 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H),

5.18 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 11.1, 2.2$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 5.8, 1.0$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 7.3, 2.2$ Hz, 1H), 2.68 (quin., $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.82 – 1.87 (m, 1H), 1.71 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.63 (dddd, $J = 12.9, 11.9, 1.5$ Hz, 1H), 1.13 – 1.19 (m, 1H), 0.84 – 1.01 (m, 27H + 3H + 3H + 3H), 0.56 – 0.67 (m, 18H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 212.5, 135.1, 132.3, 127.2, 116.9, 79.2, 77.2, 76.5, 42.7, 34.3, 32.0, 24.3, 20.4, 16.8, 12.0, 7.2, 7.1, 6.8, 5.7, 5.4, 4.8 ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{34}\text{H}_{71}\text{O}_4\text{Si}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 627.4655, gefunden: 627.4651.

8.6 Synthese des Spirangien Grundgerüsts 9

Triol 9



Keton **26** (7 mg, 11.2 μmol) wird in Tetrahydrofuran (1 mL) gelöst und bei -78 °C mit Lithiumhexamethyldisilazan (17 μl , 17 μmol , 1 M in *n*-Hexan) versetzt. Es wird zwei

Stunden gerührt und anschließend der Aldehyd **25** (3 mg, 6.3 μmol) addiert. Nach 20 Stunden stoppt die Reaktion bei 60 % Ausbeute, so dass Methanol und gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung addiert werden. Die wässrige Phase wird fünfmal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es ergibt sich eine nicht trennbare Mischung aus Keton **26**, Aldehyd **25** und Aldolprodukt **94**, die nach kurzer Säulenfiltration direkt weiterverwendet wird.

$R_f = 0.38$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:100);

HRMS (ESI, $\text{C}_{60}\text{H}_{124}\text{O}_7\text{Si}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 1119.8086, gefunden: 1119.8082.

Die Verbindungen lassen sich hier nicht trennen, da keine Verweilzeit auf der Säule erreicht wird bzw. Substanzen ausfallen und dann sukzessive gelöst werden.

Lösungsmittel:

n-Hexan, Isopropanol (Normalphase)

Methanol oder Acetonitril, Wasser (RP Phase)

Getestete Säulen:

RP 18

RP 8

Si 60

Phenyl (RP und Normalphase)

Cyanid (RP und Normalphase)

Aminopropyl (RP und Normalphase)

Unter Lichtausschluss wird zu einer Suspension aus Meerwein's Salz (20 mg, 135.5 μmol) und Protonenschwamm® (29 mg, 136.5 μmol) in Dichlormethan (1 mL) das Rohprodukt addiert und 16 Stunden gerührt. Nach vollständigem Umsatz werden Dichlormethan sowie gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung addiert und die wässrige Phase anschließend dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es ergibt sich eine nicht trennbare Mischung aus Keton **26**, Aldehyd **25** und Methylierungsprodukt **24**.

HRMS (APcI, $\text{C}_{61}\text{H}_{126}\text{O}_7\text{Si}_5\text{Cl}$ [$\text{M}+\text{Cl}^-$]) berechnet: 1119.8086, gefunden: 1119.8082.

Gemessen unter Zusatz von 1 % CDCl_3 in 1 mL MeCN.

$R_f = 0.39$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:100);

Die Verbindungen lassen sich hier nicht trennen, da keine Verweilzeit auf der Säule erreicht wird bzw. Substanzen ausfallen und dann sukzessive gelöst werden.

Lösungsmittel:

n-Hexan, Isopropanol (Normalphase)

Methanol oder Acetonitril, Wasser (RP Phase)

Getestete Säulen:

RP 18

RP 8

Si 60

Phenyl (RP und Normalphase)

Cyanid (RP und Normalphase)

Aminopropyl (RP und Normalphase)

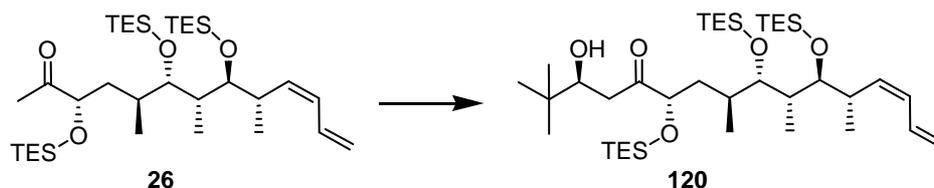
Das Rohprodukt wird in Dichlormethan/Methanol (1 mL) gelöst und bei 0 °C mit Pyridinium-4-toluolsulfonat (30 mg, 0.12 mmol) versetzt. Der Umsatz ist nach sieben Stunden vollständig, so dass Wasser addiert wird. Die wässrige Phase wird fünfmal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird zuerst säulenchromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 98:2), anschließend mit HPLC (Detektion bei 230 nm, Säule: Merck 50343, LiChroCART 125 – 4 LiChrospher 100 RP – 18,5 µm, Lösungsmittel A: H₂O/ MeCN 95:5, Lösungsmittel B: H₂O/ MeCN 5:95; Gradient 15 min. 10 % B auf 100 % B, flow 0.3 mL/min.) und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) und **9** (0.2 mg, 0.37 µmol, 6 %) wird erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} + 39.1$ (*c* 0.02 CHCl₃); **HRMS** (ESI, C₃₁H₅₄O₆Na [M+Na⁺]) berechnet: 545.3818, gefunden: 545.3813.

¹H-NMR (500 MHz, MeOD) vgl. Tab. 12; ¹³C-NMR (125 MHz, MeOD) vgl. Tab. 13

8.7. Untersuchungen zur Aldolkupplung

Aldolprodukt **120**



Allgemeine Reaktionsvorschrift

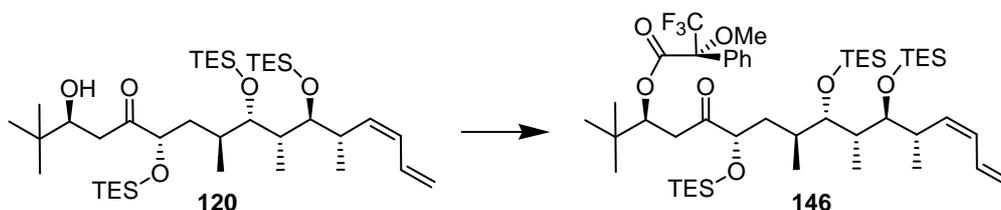
Keton **26** (4 mg, 6.4 µmol) wird gelöst (1 mL) und bei -78 °C mit Base (12.8 µmol) versetzt und zwei Stunden gerührt. Es wird Pivaloylaldehyd (3.5 mg, 40 µmol) addiert und die

Reaktionsmischung weitere 20 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung wird die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung Aldolprodukt **120** wird als ein Stereoisomer erhalten.

	Lösungsmittel	Base	Ausbeute
1	Tetrahydrofuran	Lithiumhexametyldisilazid	34 % ein Stereoisomer
2	Tetrahydrofuran	Natriumhexametyldisilazid	31 % ein Stereoisomer
3	Tetrahydrofuran	Kaliumhexametyldisilazid	32 % ein Stereoisomer
4	Tetrahydrofuran	Diisopropylamin	Keine Reaktion
5	Dichlormethan	Lithiumhexametyldisilazid	36 % ein Stereoisomer

$R_f = 0.21$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:100); $[\alpha]_{589}^{20} + 2.7$ (*c* 0.11 CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.56 (dt, *J* = 16.7, 10.6 Hz, 1H), 5.92 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.71 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 3.62 – 3.68 (m, 2H), 3.50 – 3.54 (m, 1H), 2.60 – 2.67 (m, 2H), 1.81 – 1.85 (m, 1H), 1.67 – 1.73 (m, 2H), 1.60 – 1.63 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.40 – 1.45 (m, 1H), 0.92 – 1.02 (m, 27H + 3H + 3H), 0.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.57 – 0.66 (m, 18H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 216.7, 135.0, 132.3, 127.2, 116.9, 79.1, 77.2, 76.6, 74.5, 42.6, 38.4, 36.4, 34.2, 29.7, 28.1, 25.6, 20.3, 16.9, 11.9, 7.2, 7.1, 6.8, 5.7, 5.4, 4.8 ppm; **HRMS** (ESI, C₃₉H₈₁O₅Si₃ [M+H⁺]) berechnet: 713.5386, gefunden: 713.5388.

Mosherester **146**

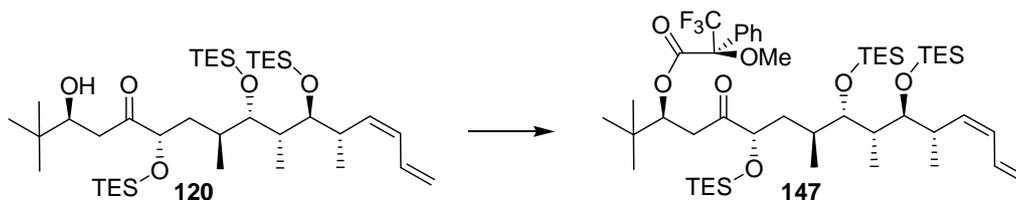


Aldolprodukt **120** (2.5 mg, 3.5 μ mol) wird in Dichlormethan (1 mL) gelöst, nacheinander mit Triethylamin (10 μ L, 70.2 μ mol), Dimethylaminopyridin (9.6 mg, 81 μ mol) und (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetylchlorid (8 μ L, 40.5 μ mol) bei 0 °C versetzt und vier Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Ethylacetat und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung beendet, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und

das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Mosherester **146** (2 mg, 2.2 μmol , 63 %) erhalten.

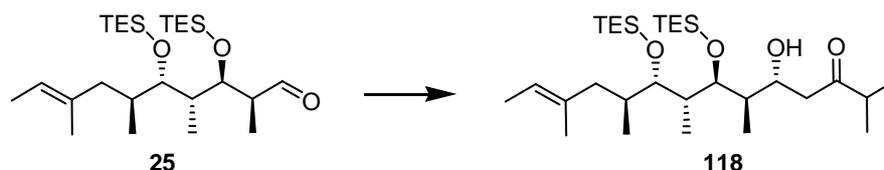
$R_f = 0.43$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:50); $[\alpha]_{589}^{20} + 4.1$ (*c* 0.08 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 – 7.57 (m, 2H), 7.38 – 7.40 (m, 3H), 6.55 (dt, $J = 16.7, 10.7$ Hz, 1H), 5.92 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.70 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 8.0, 3.3$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 10.9, 2.1$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 6.6, 1.1$ Hz, 1H), 3.52 (s + m, 3H + 1H), 2.95 (dd, $J = 19.4, 7.9$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 19.5, 3.3$ Hz, 1H), 2.66 – 2.70 (m, 1H), 2.28 – 2.31 (m, 1H), 2.01 – 2.05 (m, 1H), 1.72 – 1.77 (m, 1H), 1.66 – 1.70 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 0.86 – 1.01 (m, 27H + 3H + 3H), 0.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.54 – 0.66 (m, 18H).

Mosherester **147**



Aldolprodukt **120** (2 mg, 2.8 μmol) wird in Dichlormethan (1 mL) gelöst, nacheinander mit Triethylamin (10 μL , 70.2 μmol), Dimethylaminopyridin (9.6 mg, 81 μmol) und (*R*)-(–)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetylchlorid (8 μL , 40.5 μmol) bei 0 °C versetzt und vier Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Ethylacetat und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung beendet, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Mosherester **147** (1.4 mg, 1.5 μmol , 54 %) erhalten.

$R_f = 0.45$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:50); $[\alpha]_{589}^{20} + 1.9$ (*c* 0.07 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 – 7.55 (m, 2H), 7.37 – 7.39 (m, 3H), 6.56 (dt, $J = 16.8, 10.4$ Hz, 1H), 5.92 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.70 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.45 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.90 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.68 (quin., $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.33 – 2.37 (m, 1H), 2.01 – 2.04 (m, 2H), 1.75 – 1.79 (m, 1H), 1.64 – 1.68 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 0.87 – 1.01 (m, 27H + 3H + 3H + 3H), 0.53 – 0.66 (m, 18H) ppm.

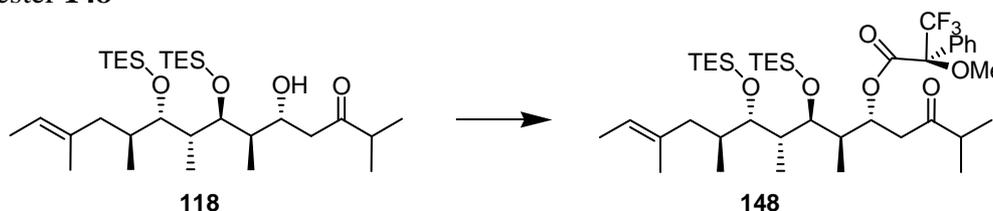
Aldolprodukt **118**


Allgemeine Reaktionsvorschrift

Methylisopropylketon (11 μL , 100 μmol) wird gelöst (1 mL) und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit Base (175 μmol) versetzt und zwei Stunden gerührt. Es wird Aldehyd **25** (4 mg, 8.5 μmol) addiert und die Reaktionsmischung weitere 20 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung wird die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird Aldolprodukt **118** als ein Stereoisomer erhalten.

	Lösungsmittel	Base	Ausbeute
1	Tetrahydrofuran	Lithiumhexametyldisilazid	87 % ein Stereoisomer
2	Dichlormethan	Lithiumhexametyldisilazid	84 % ein Stereoisomer
3	Tetrahydrofuran	Kaliumhexametyldisilazid	61 % ein Stereoisomer

$R_f = 0.45$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:50); $[\alpha]_{589}^{20} - 6.7$ (*c* 0.31 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.19 (q, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 4.8, 3.4$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 17.6, 2.2$ Hz, 1H), 2.59 – 2.63 (m, 1H), 2.47 (dd, $J = 17.6, 9.4$ Hz, 1H), 2.11 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.80 – 1.84 (m, 2H), 1.65 – 1.72 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.94 – 0.99 (m, 18H), 0.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.60 – 0.68 (m, 12H) ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{31}\text{H}_{65}\text{O}_4\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$) berechnet: 557.4416 gefunden: 557.4418.

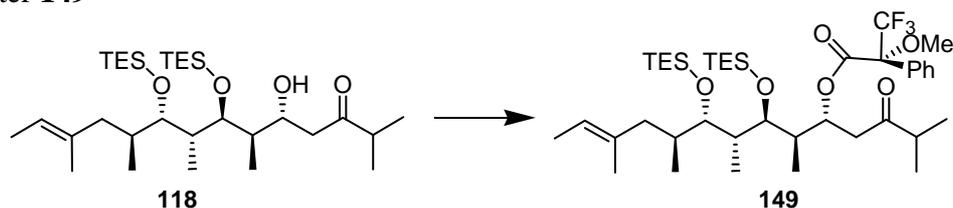
 Mosherester **148**


Aldolprodukt **118** (3 mg, 5.4 μmol) wird in Dichlormethan (1 mL) gelöst, nacheinander mit Triethylamin (10 μL , 70.2 μmol), Dimethylaminopyridin (9.6 mg, 81 μmol) sowie (*R*)-(–)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetylchlorid (8 μL , 40.5 μmol) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ versetzt und vier Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Ethylacetat und

gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung beendet, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der Mosherester **148** (2.2 mg, 2.8 μmol , 52 %) erhalten.

$R_f = 0.41$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:30); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.46 (m, 2H), 7.35 – 7.37 (m, 3H), 5.44 – 5.48 (m, 1H), 5.22 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.80 – 3.82 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.88 (dd, $J = 18.3, 10.1$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 18.2, 1.6$ Hz, 1H), 2.52 (quin., $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.33 – 2.37 (m, 1H), 1.98 – 2.02 (m, 2H), 1.85 – 1.92 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 6H), 1.06 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 0.89 – 1.01 (m, 18H), 0.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.61 – 0.68 (m, 12H) ppm; **HRMS** (ESI, $\text{C}_{41}\text{H}_{72}\text{O}_6\text{Si}_2\text{F}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 773.4814 gefunden: 773.4810.

Mosherester **149**



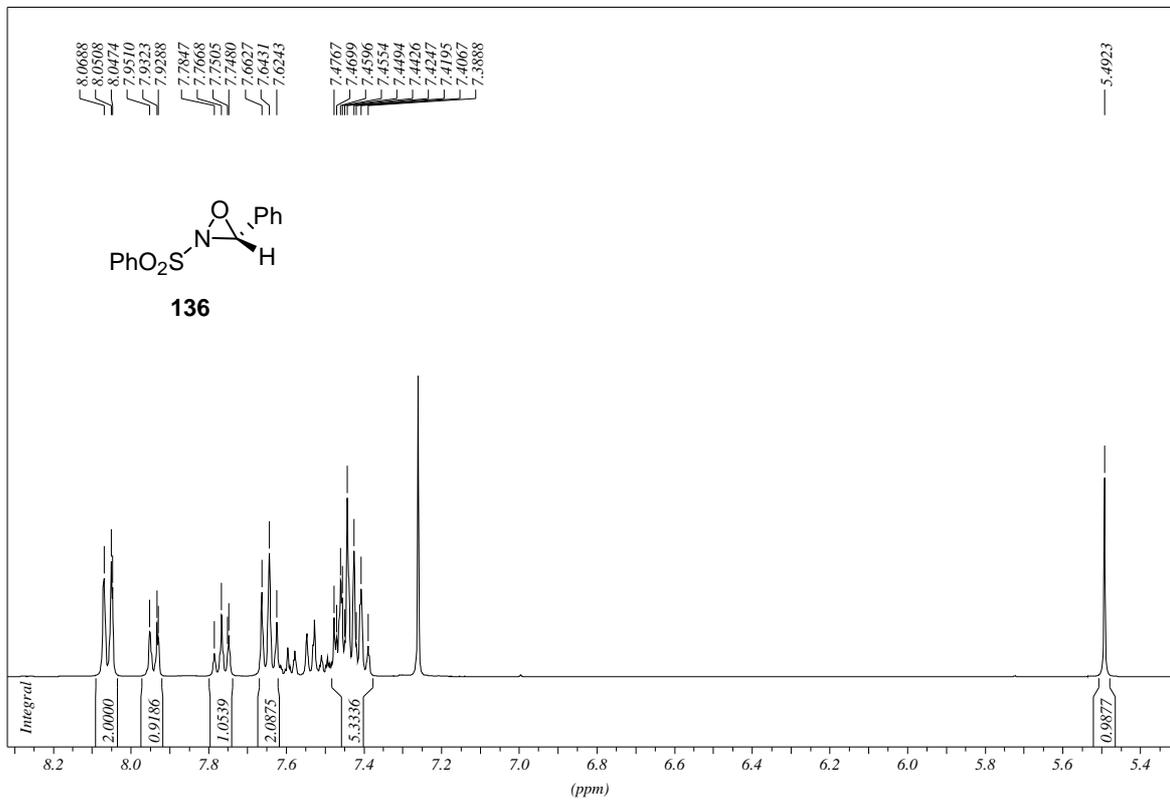
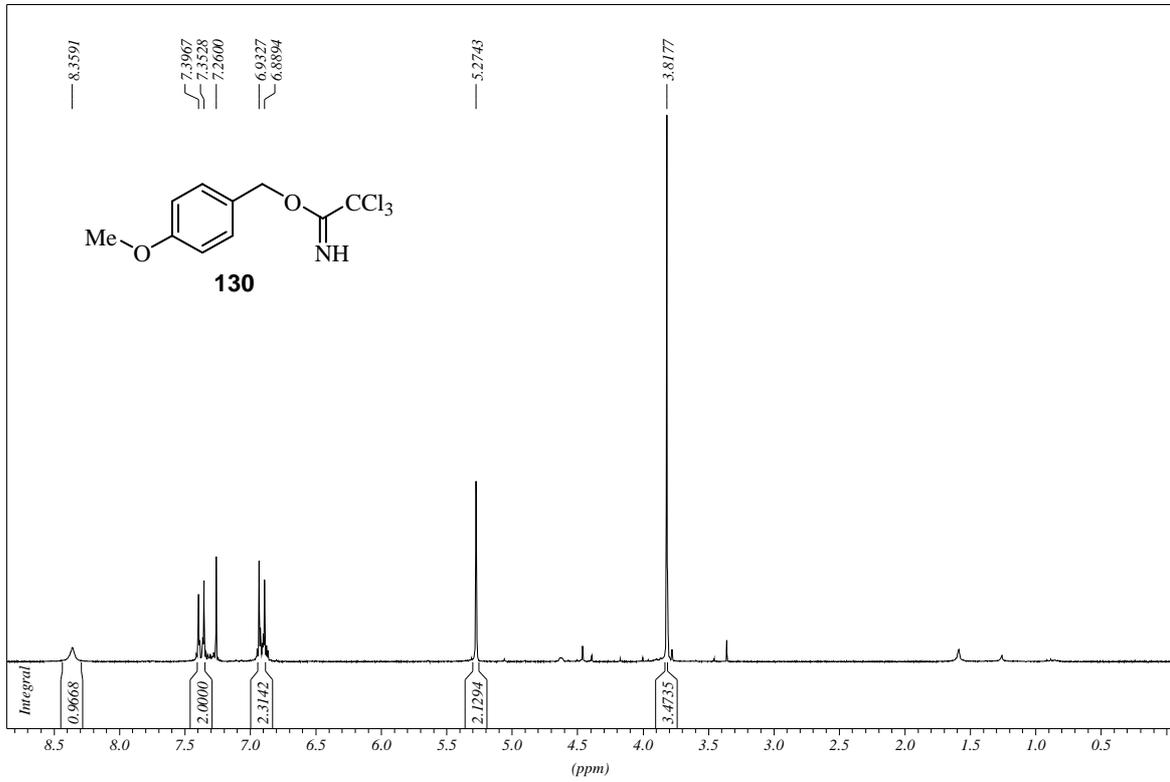
Aldolprodukt **118** (3 mg, 5.4 μmol) wird in Dichlormethan (1 mL) gelöst, nacheinander mit Triethylamin (10 μL , 70.2 μmol), Dimethylaminopyridin (9.6 mg, 81 μmol) sowie (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetylchlorid (8 μL , 40.5 μmol) bei 0 °C versetzt und vier Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Ethylacetat und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung beendet, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der Mosherester **149** (2.3 mg, 2.9 μmol , 54 %) erhalten.

$R_f = 0.41$ (Ethylacetat: *n*-Hexan 1:30); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.52 (m, 2H), 7.35 – 7.38 (m, 3H), 5.50 – 5.53 (m, 1H), 5.21 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.80 – 3.83 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.87 (dd, $J = 18.0, 10.2$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 17.9, 1.4$ Hz, 1H), 2.42 (quin., $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.33 – 2.38 (m, 1H), 2.02 – 2.07 (m, 2H), 1.89 – 1.93 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.60 (s,

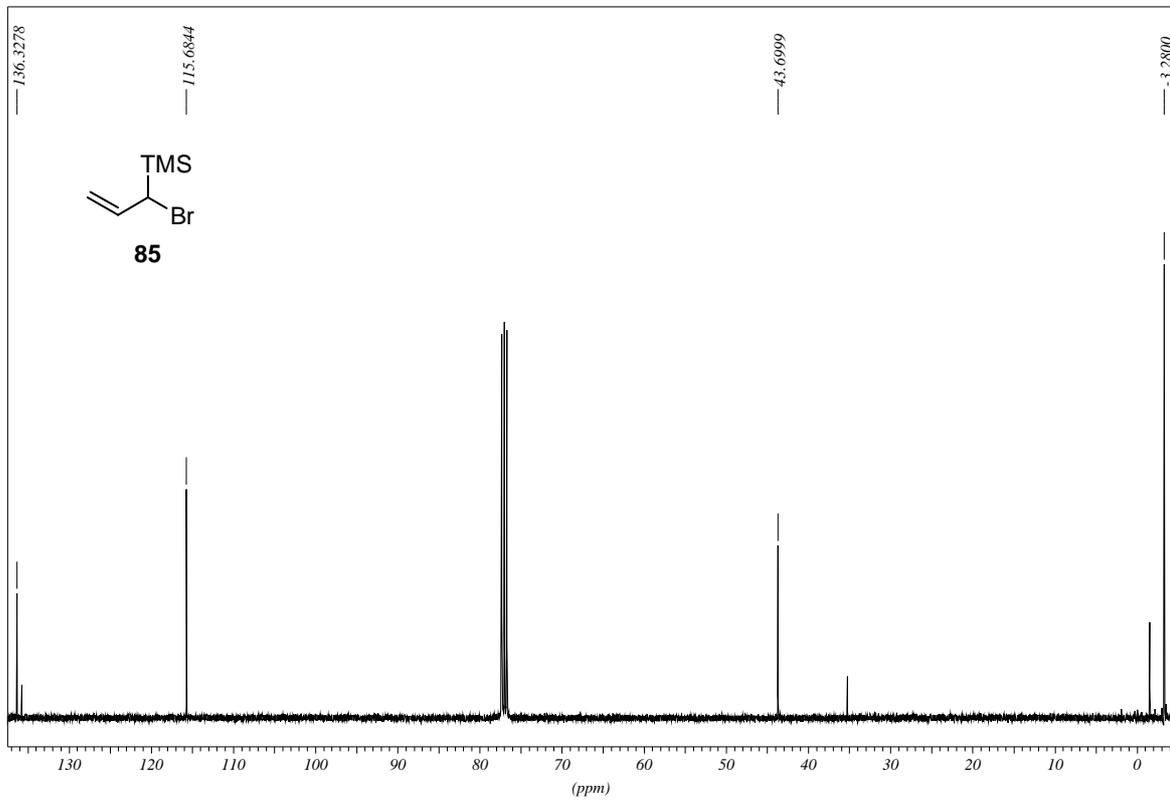
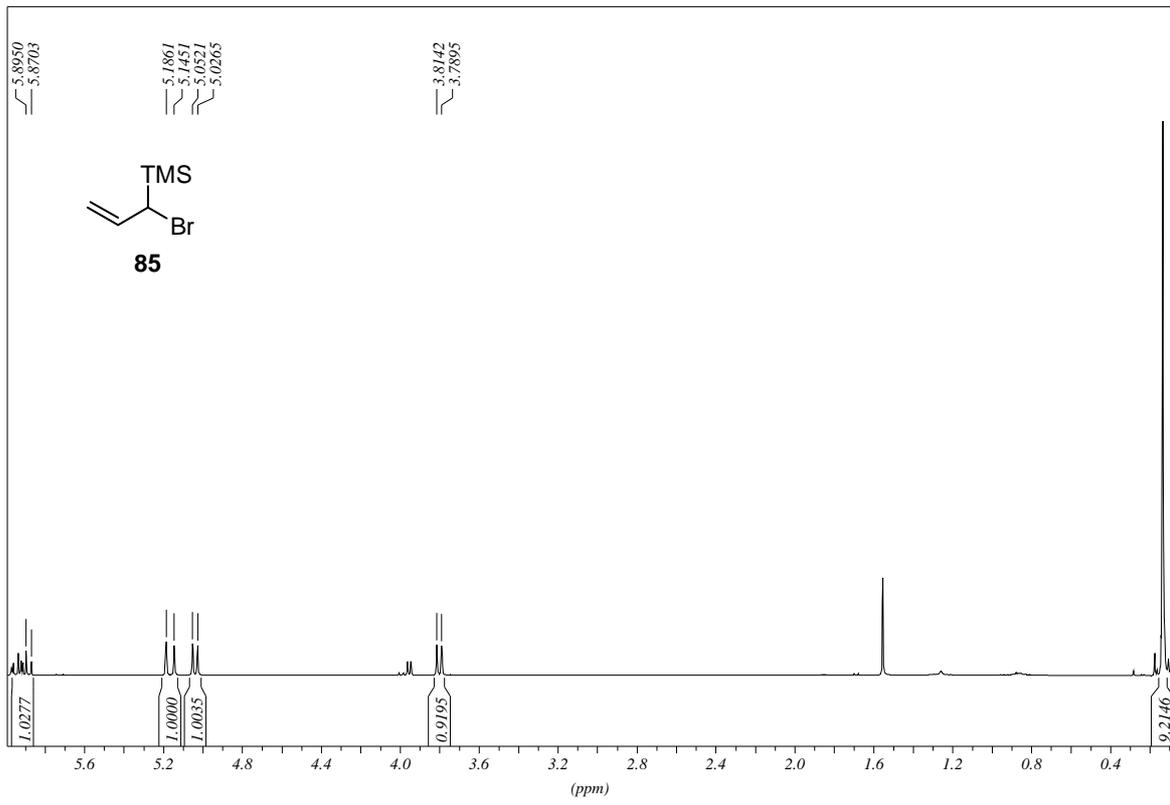
3H), 1.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 6H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.86 – 1.00 (m, 18H), 0.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.58 – 0.64 (m, 12H) ppm; **HRMS** (ESI, $C_{41}H_{72}O_6Si_2F_3$ [M+H⁺]) berechnet: 773.4814 gefunden: 773.4807.

9 Spektrenanhang

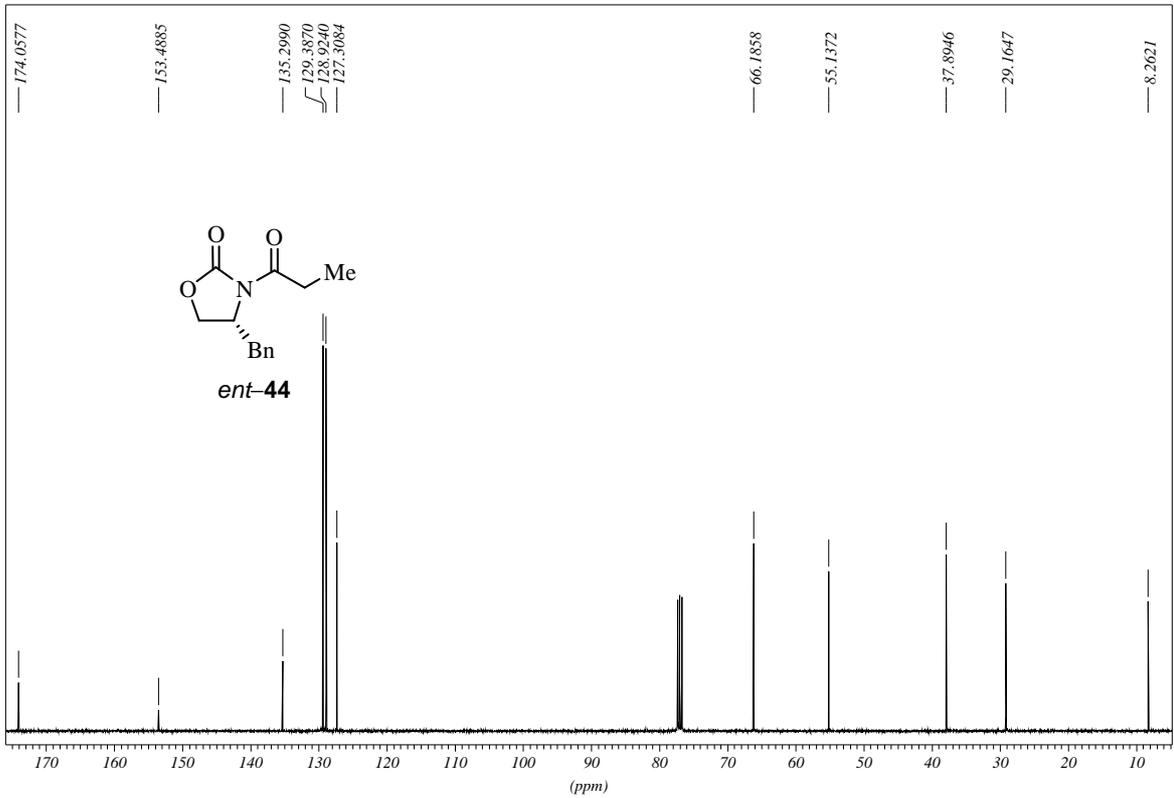
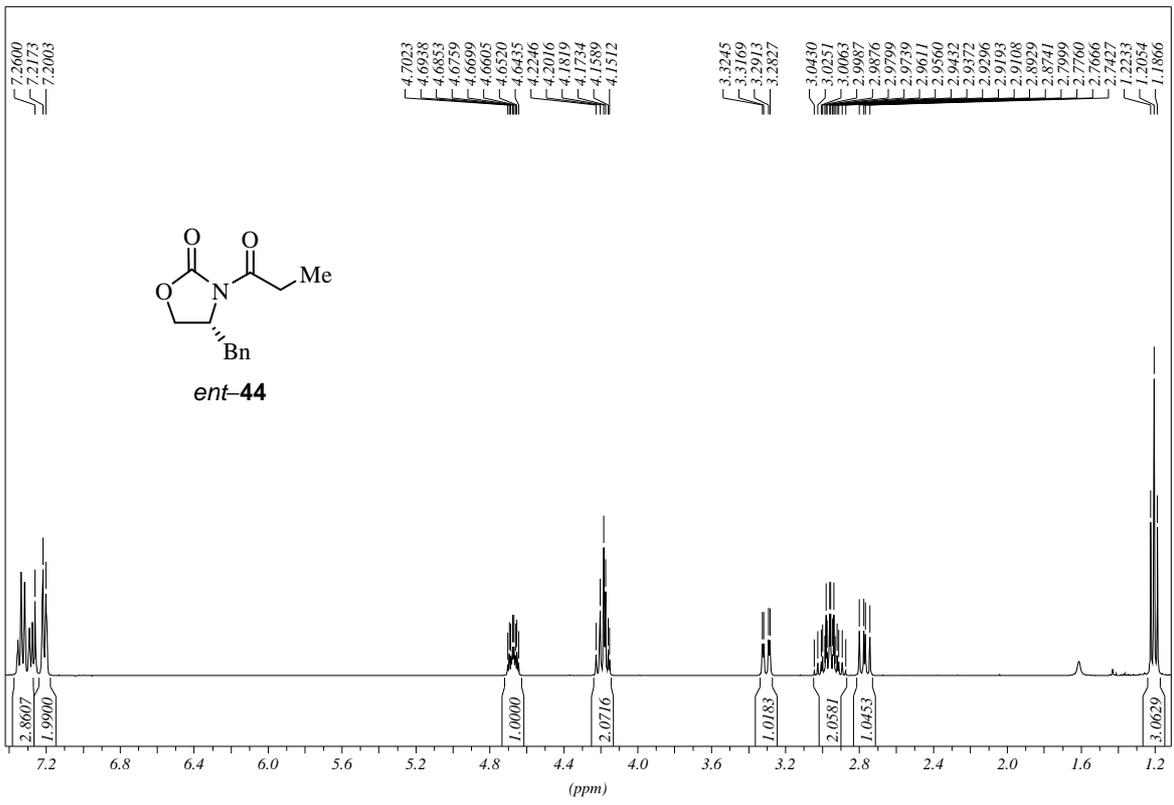
9.1 Reagenzien

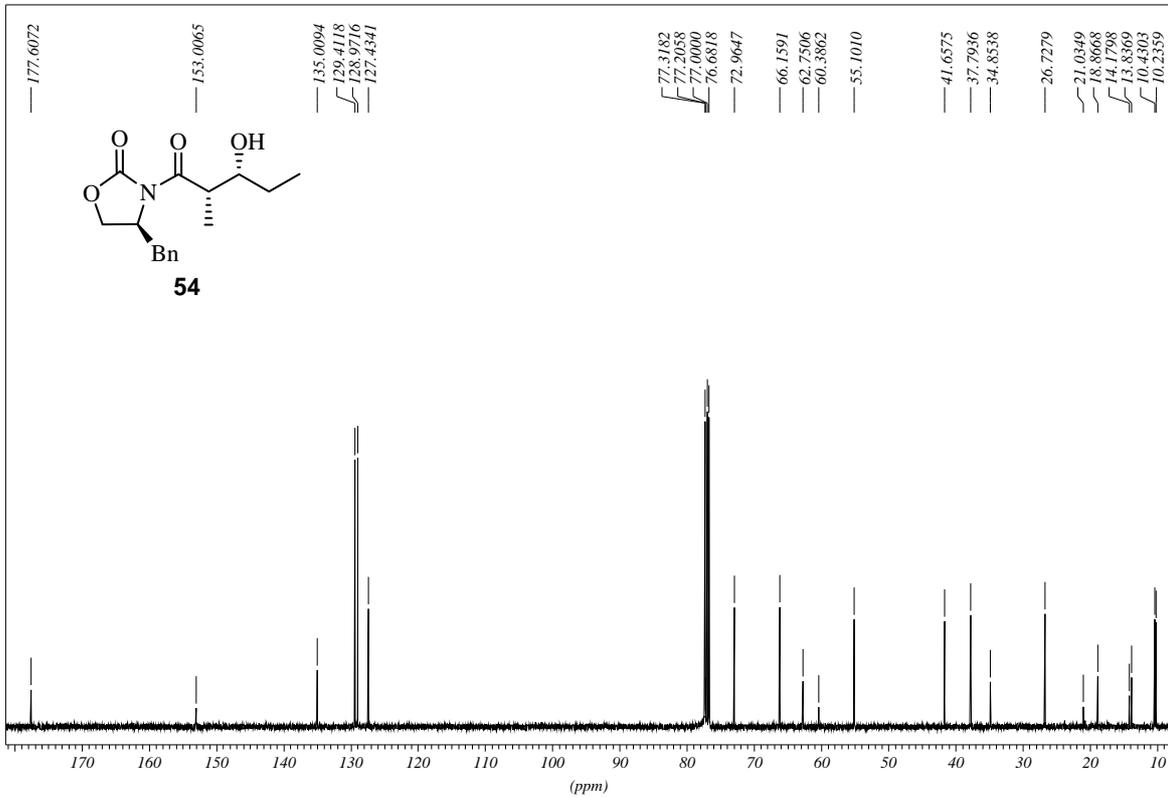
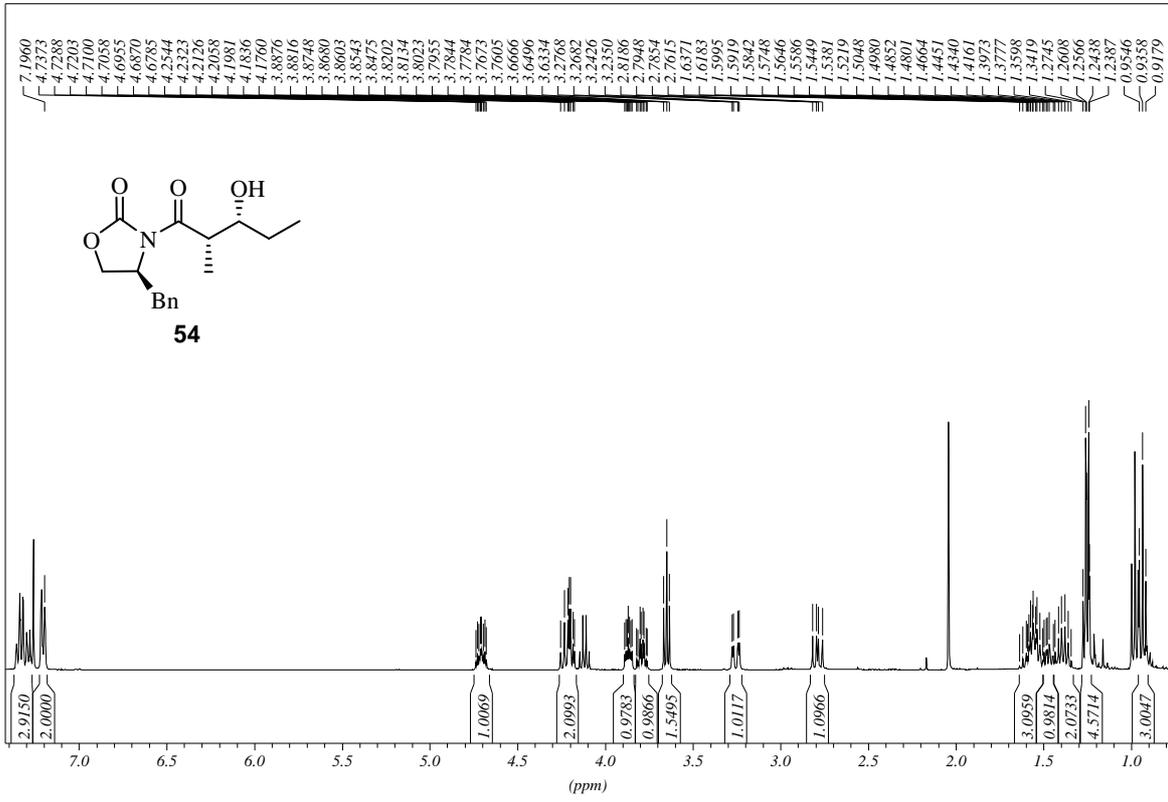


SPEKTRENANHANG

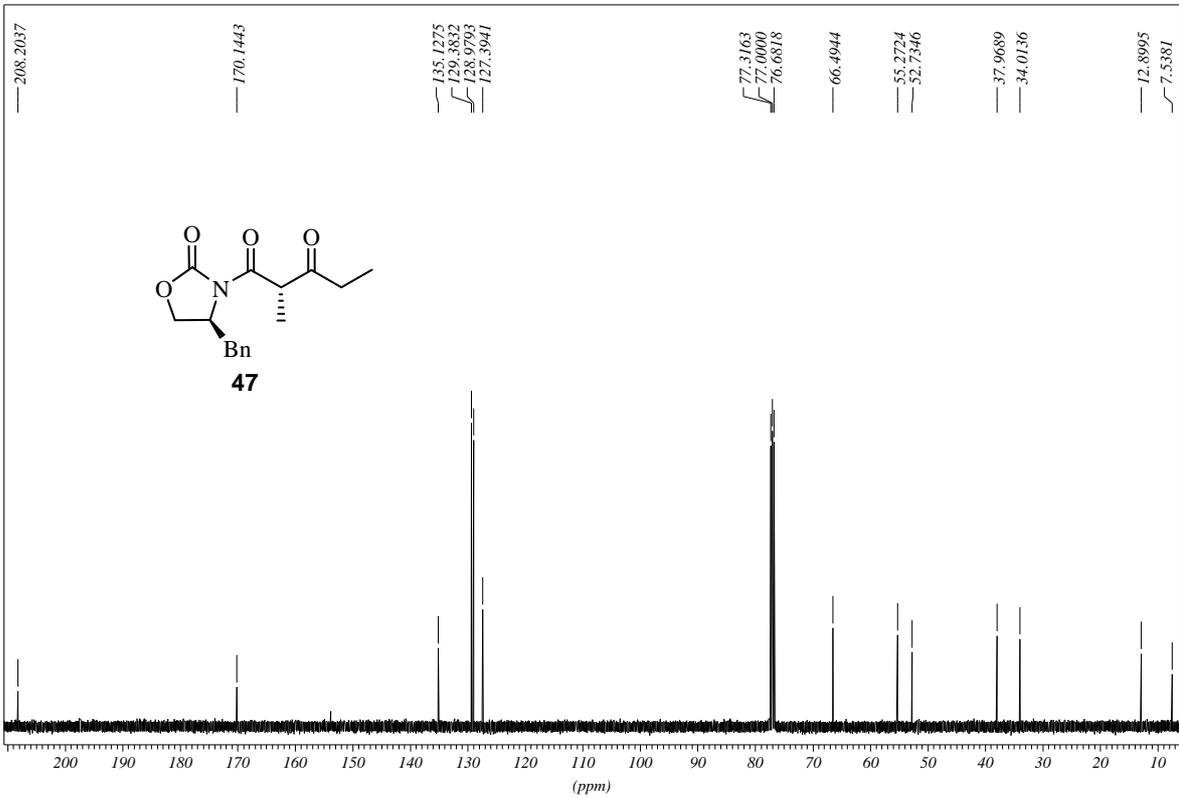
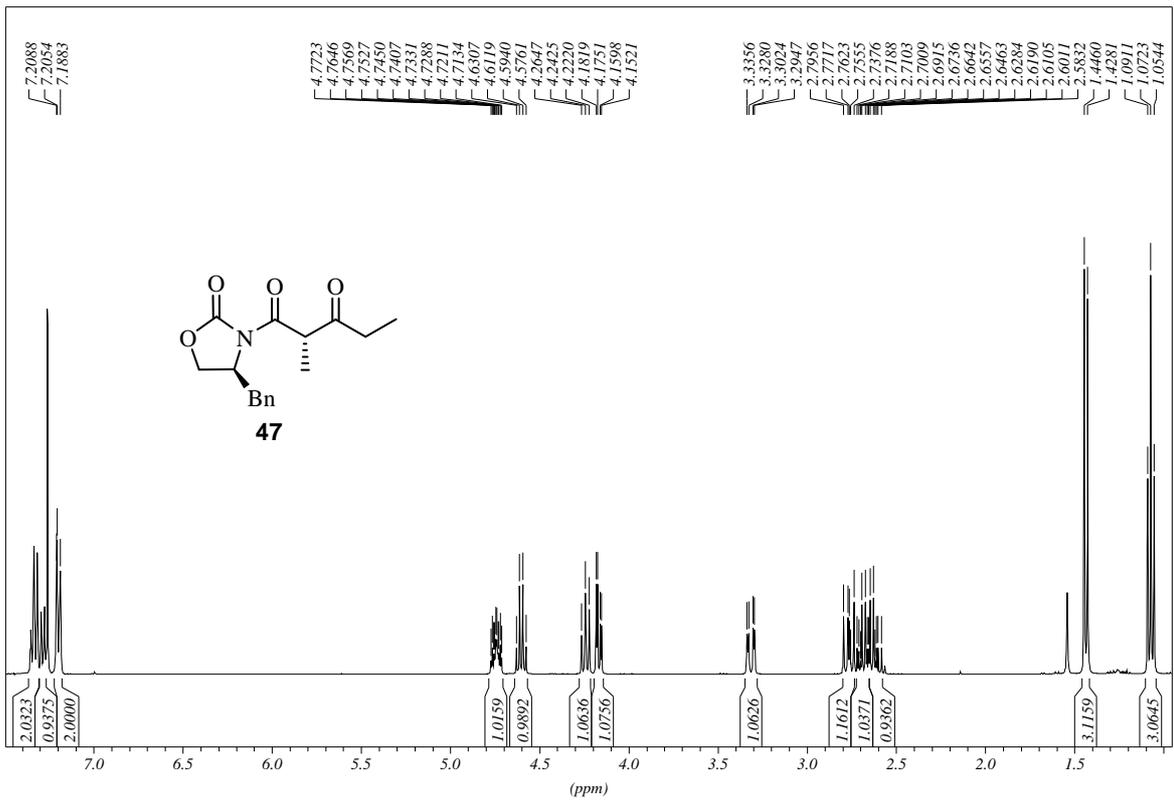


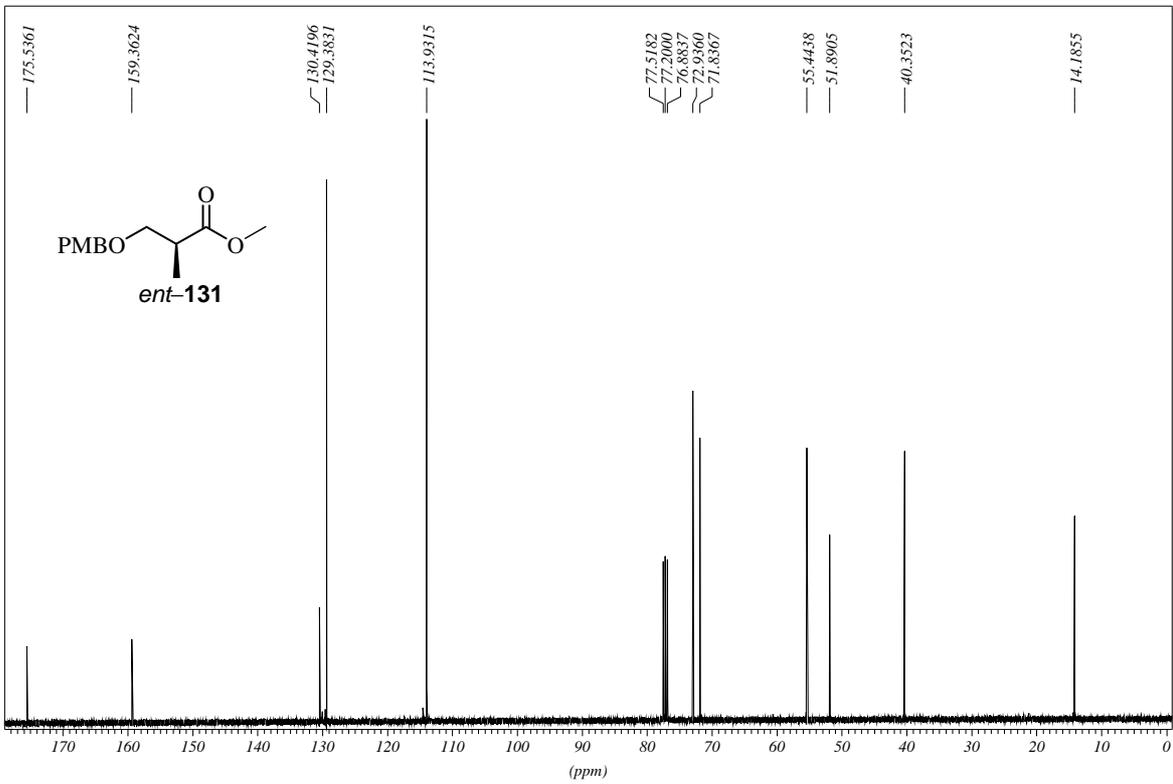
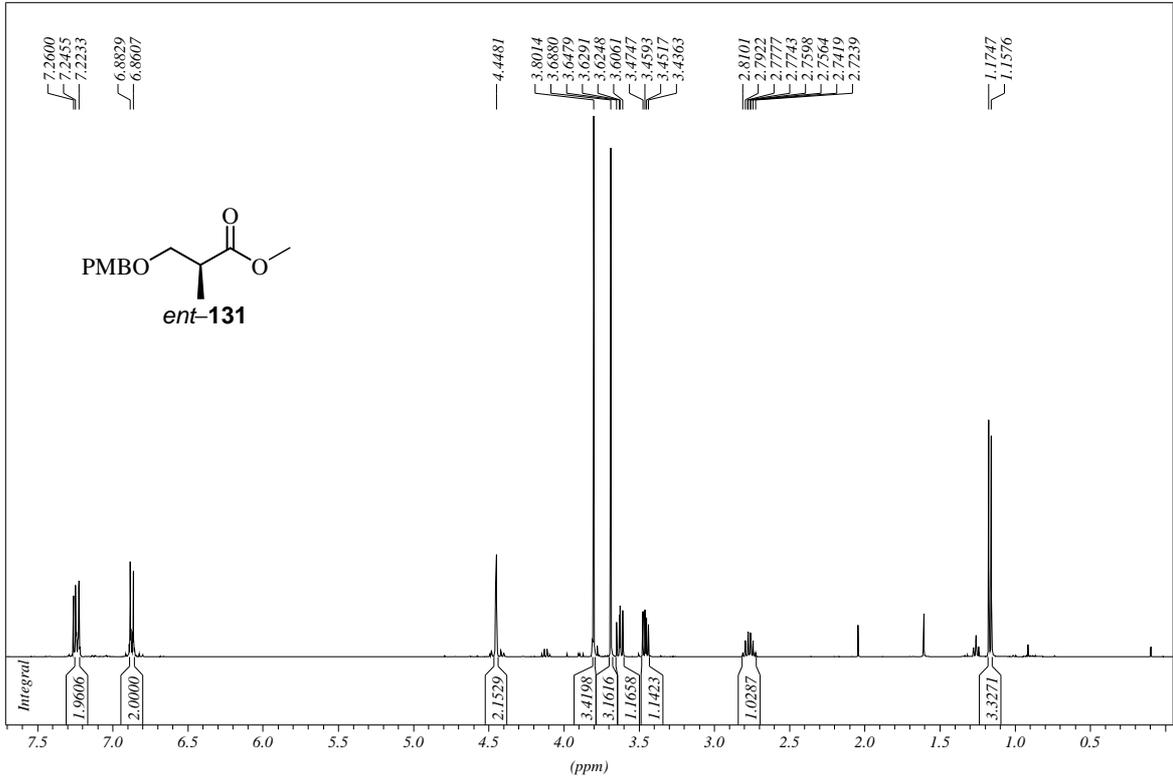
SPEKTRENANHANG

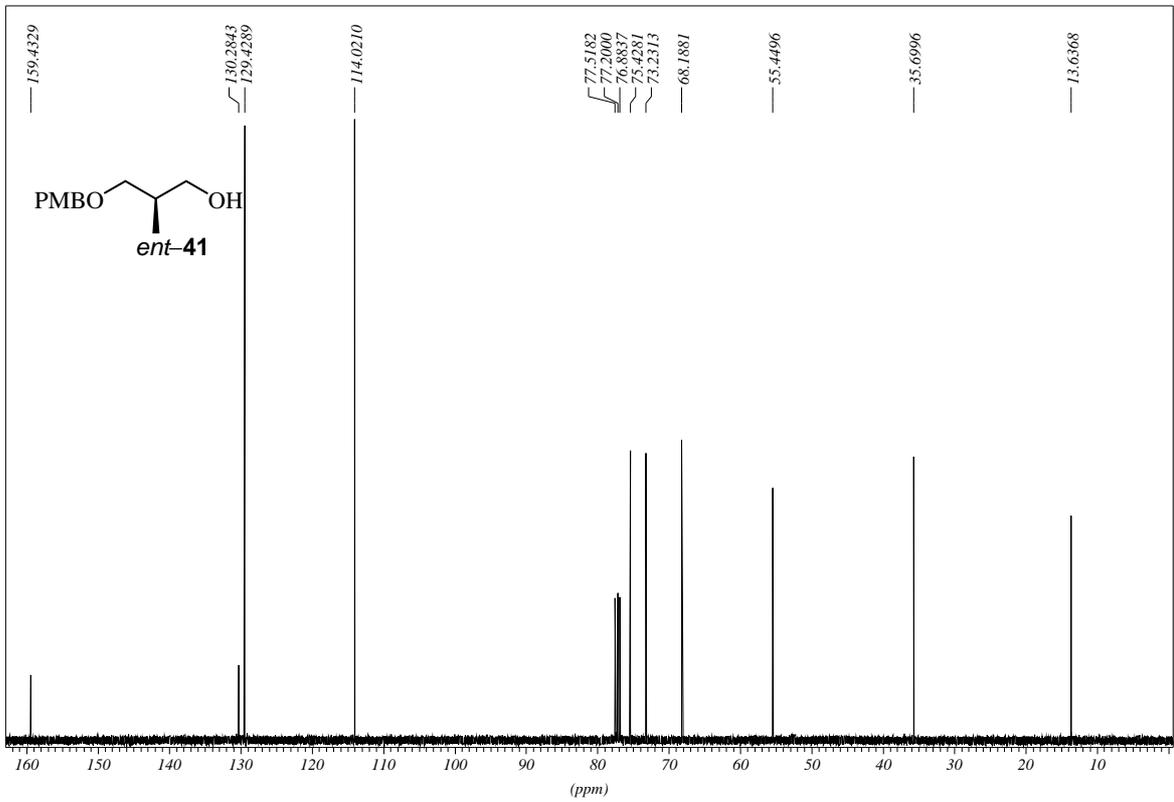
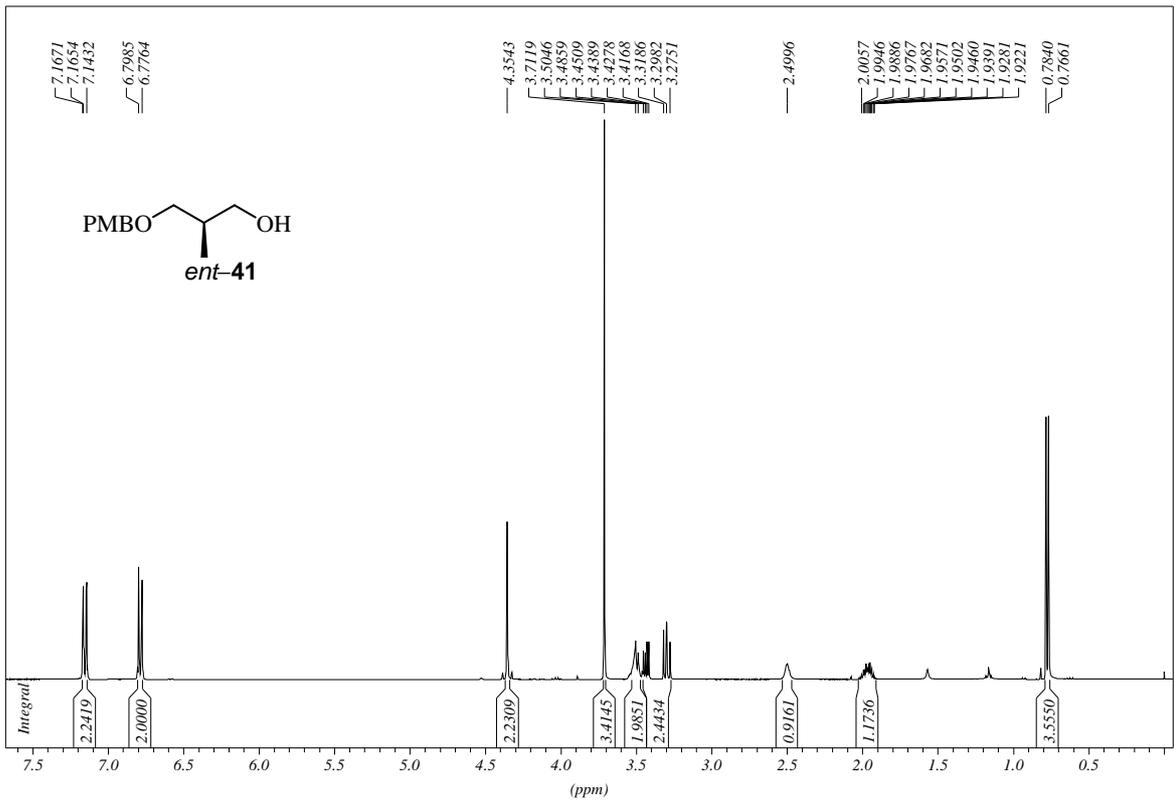




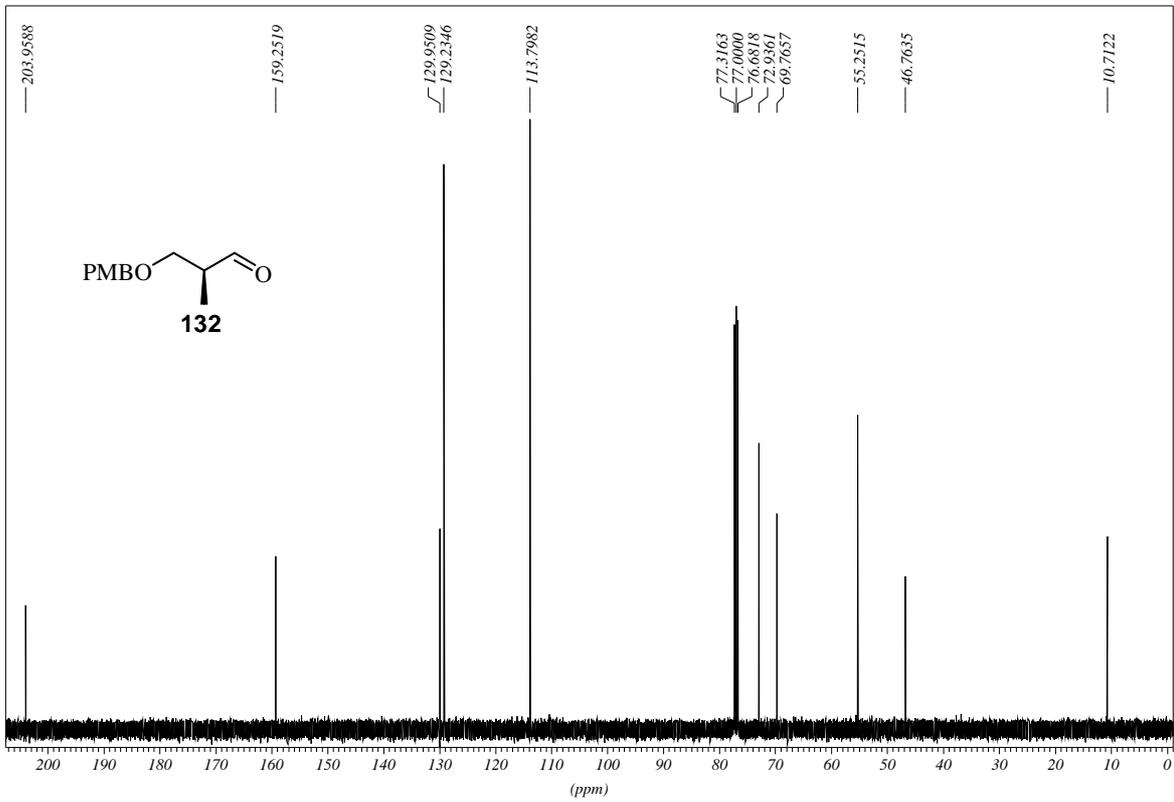
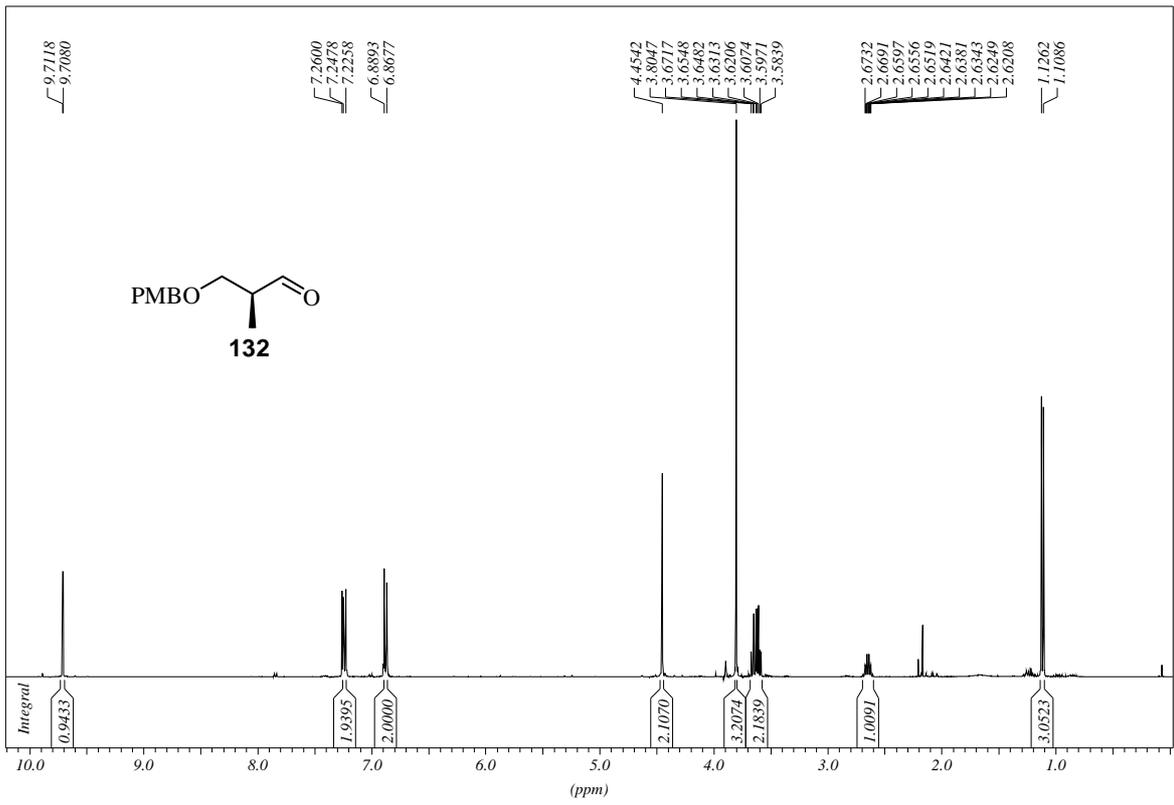
SPEKTRENANHANG



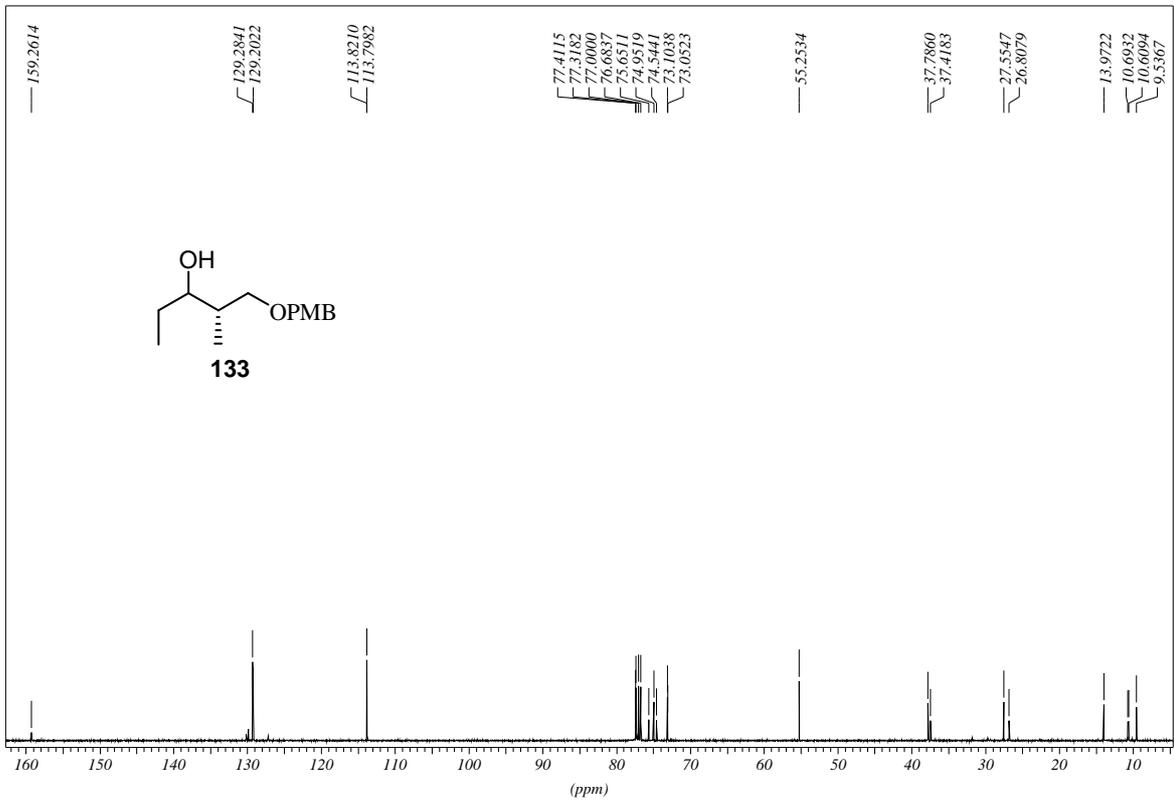
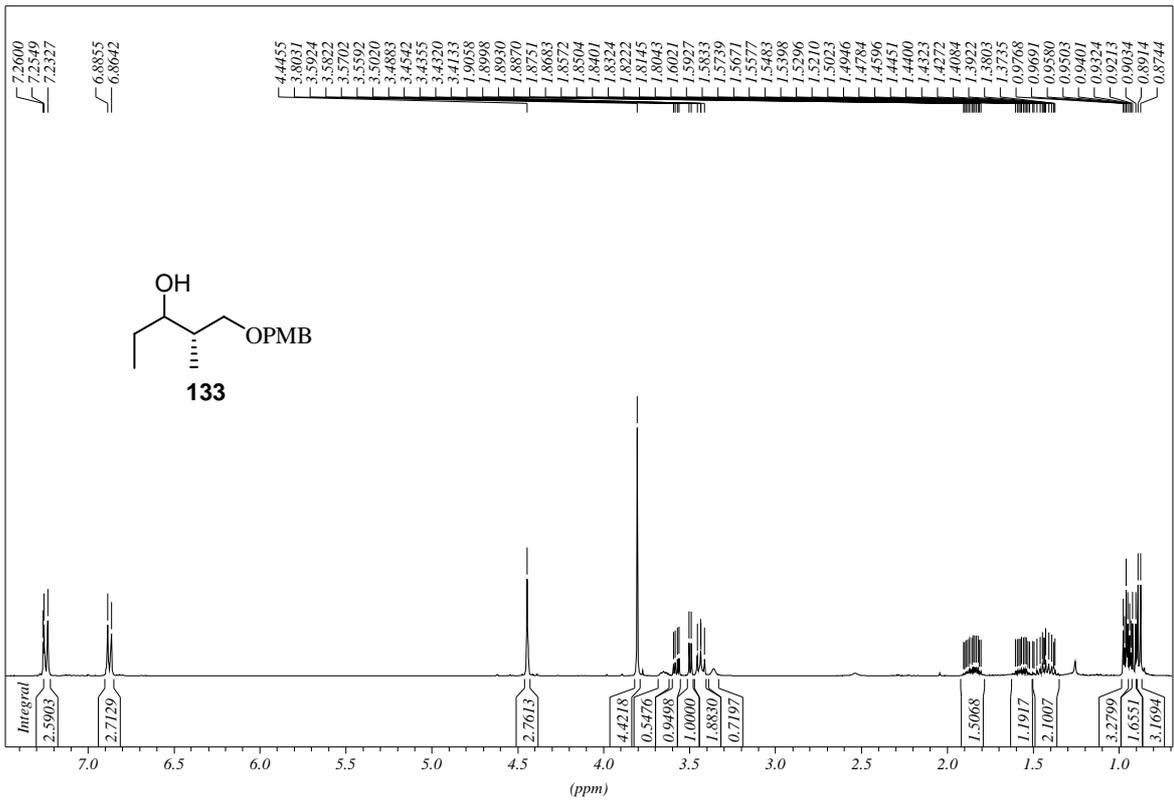


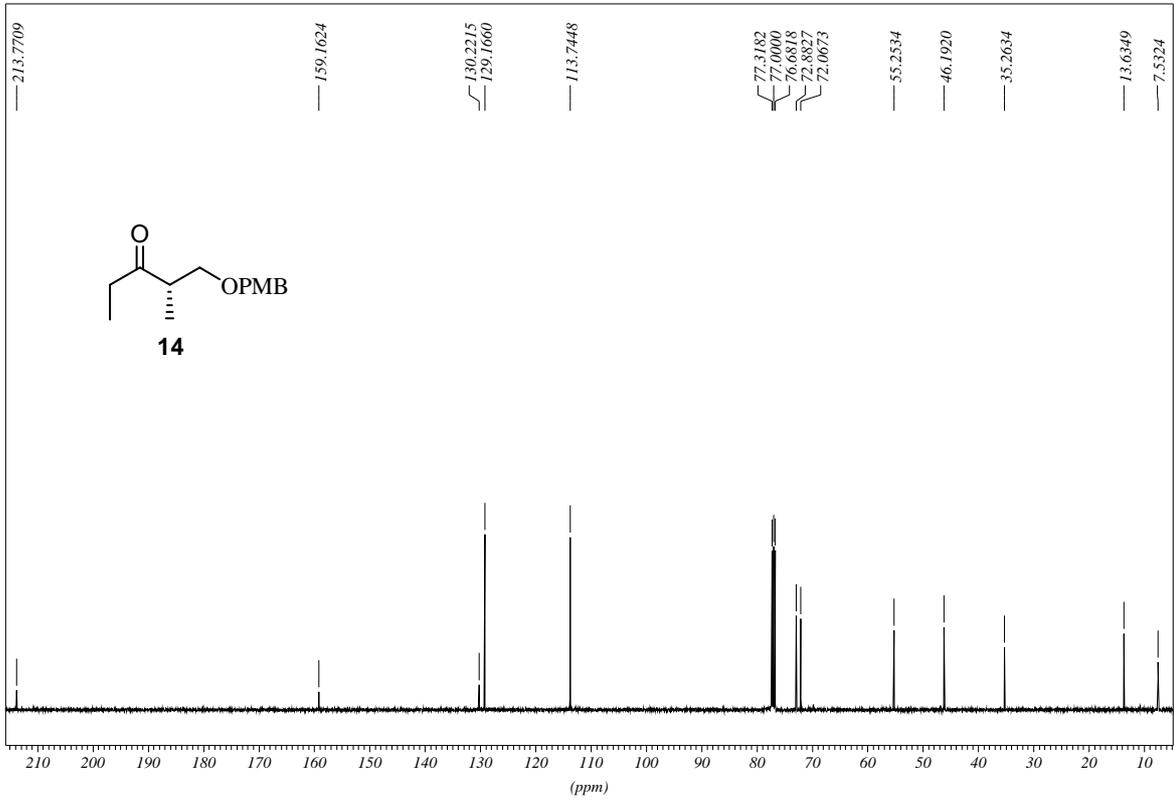
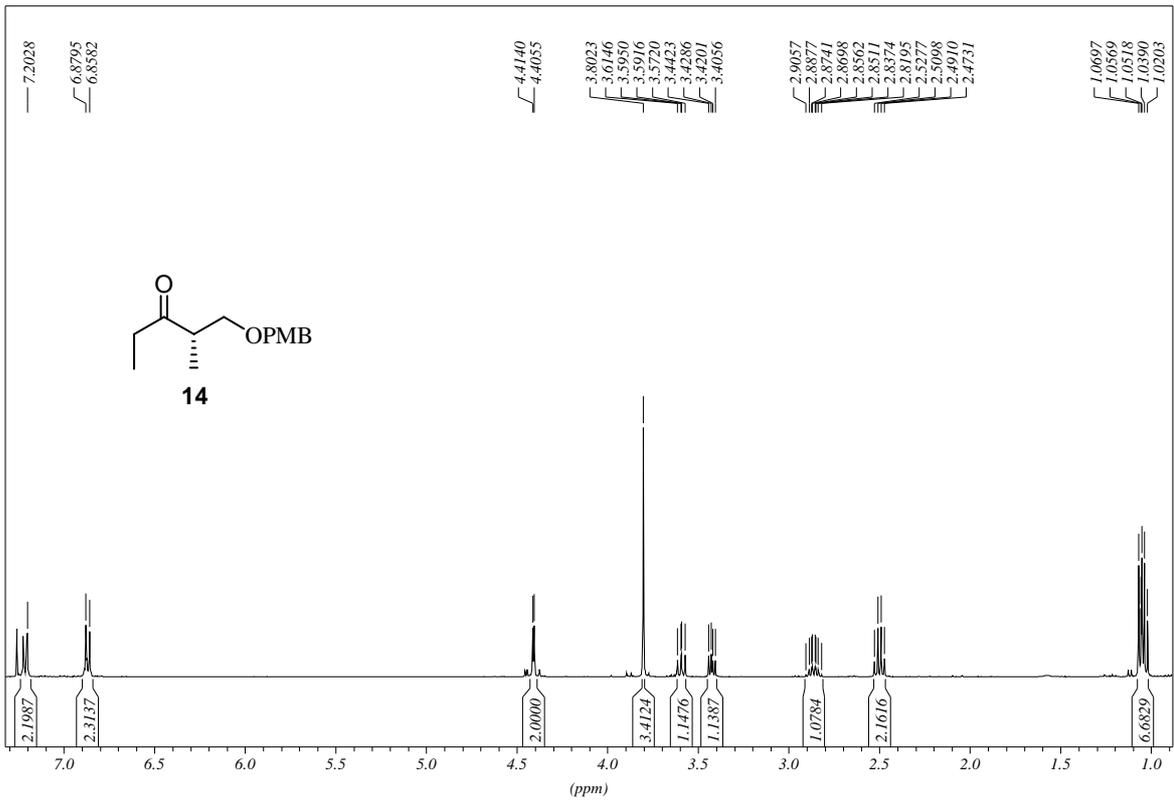


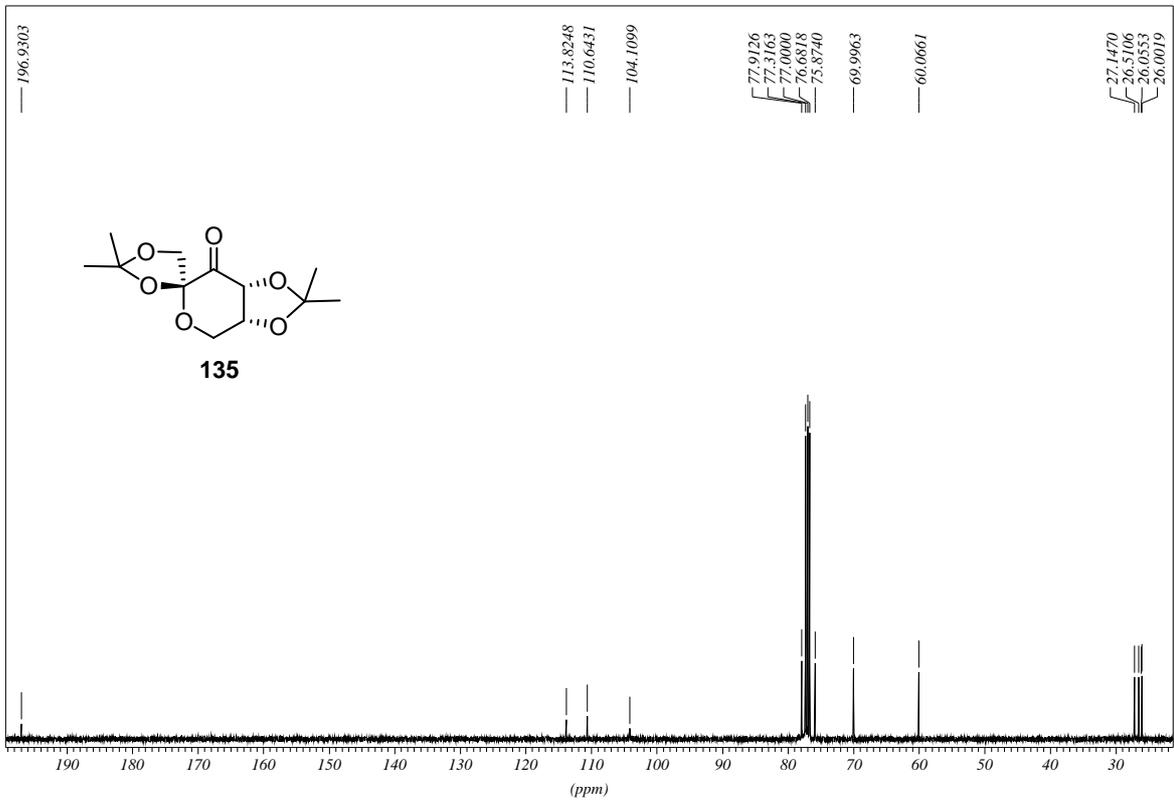
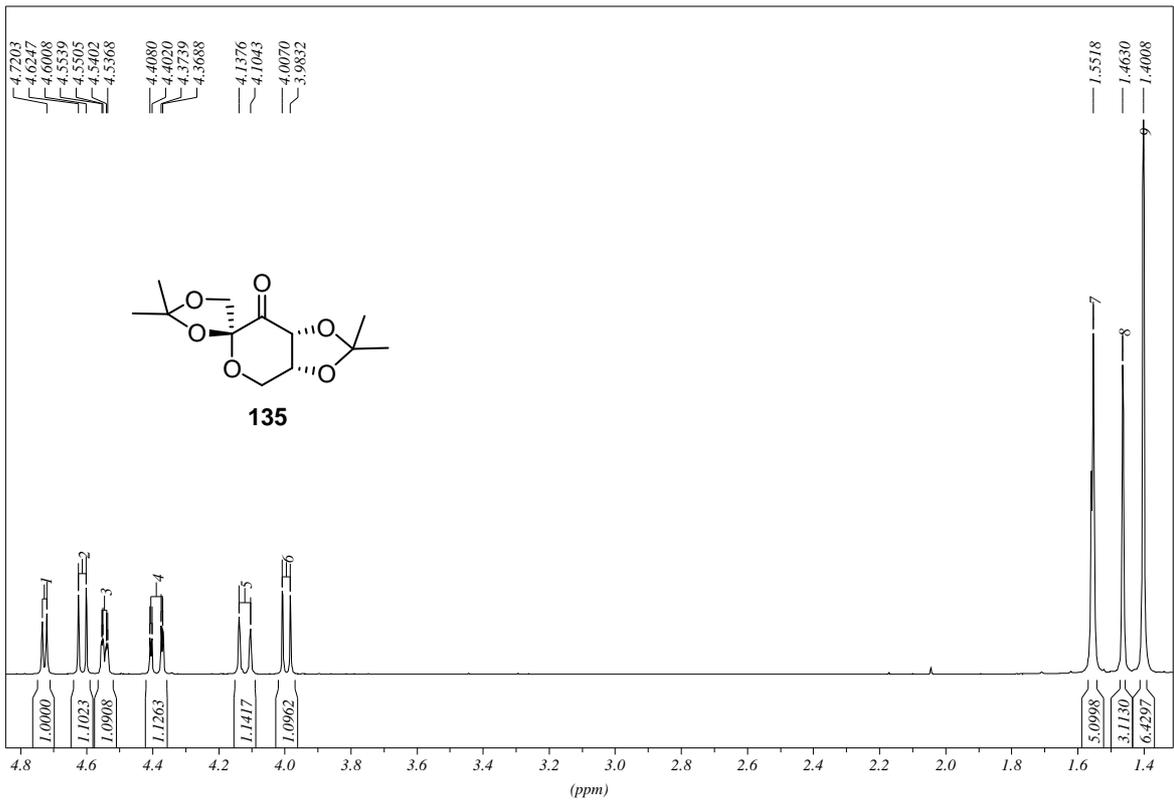
SPEKTRENANHANG



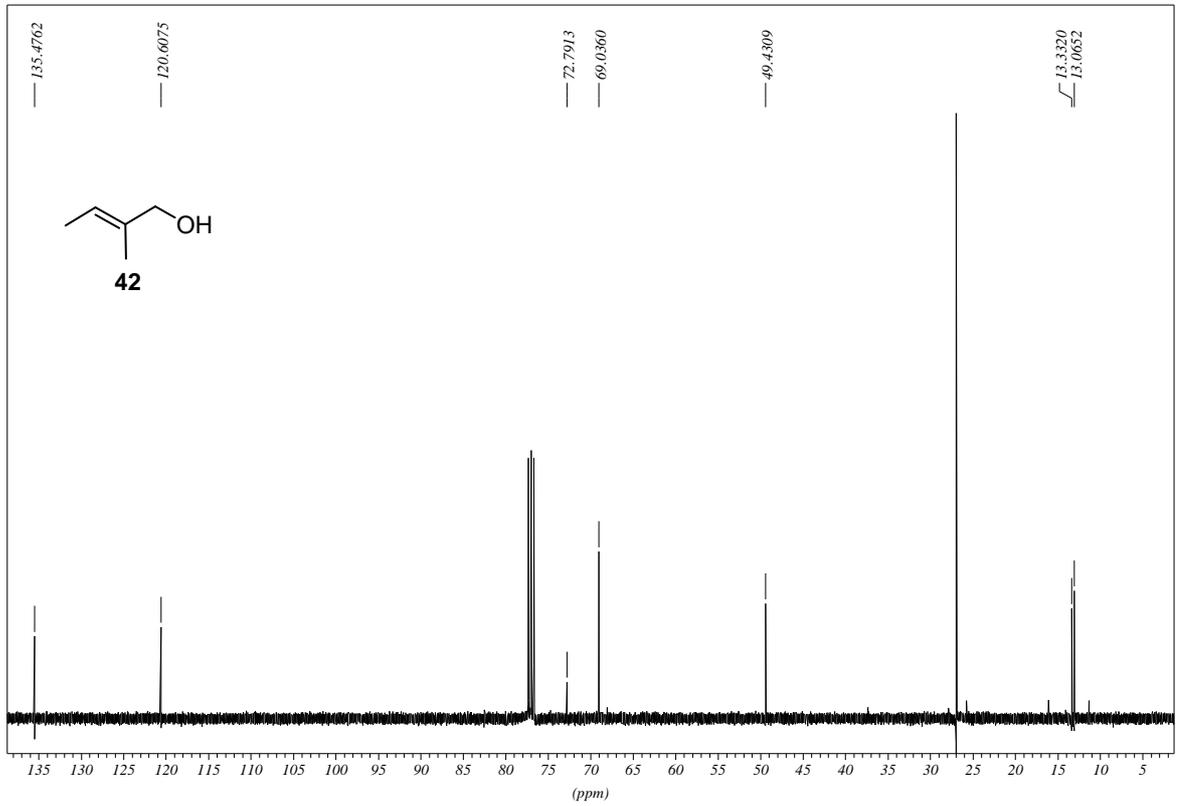
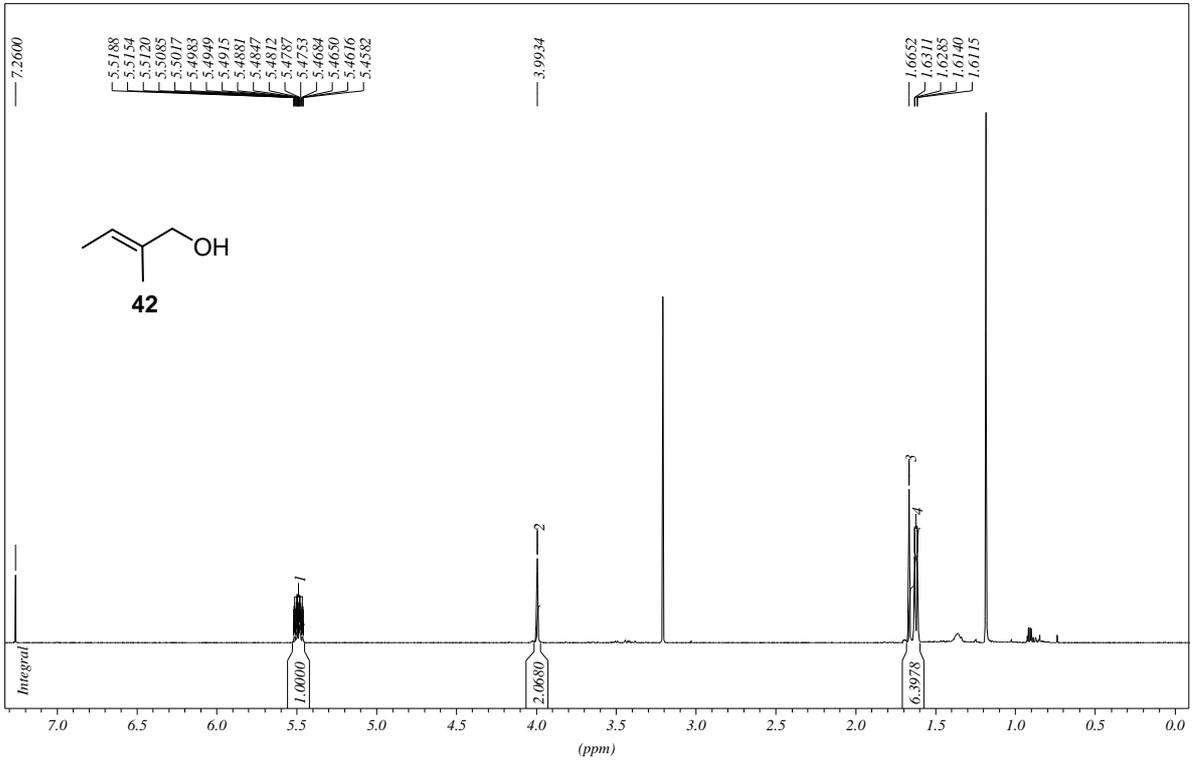
SPEKTRENANHANG

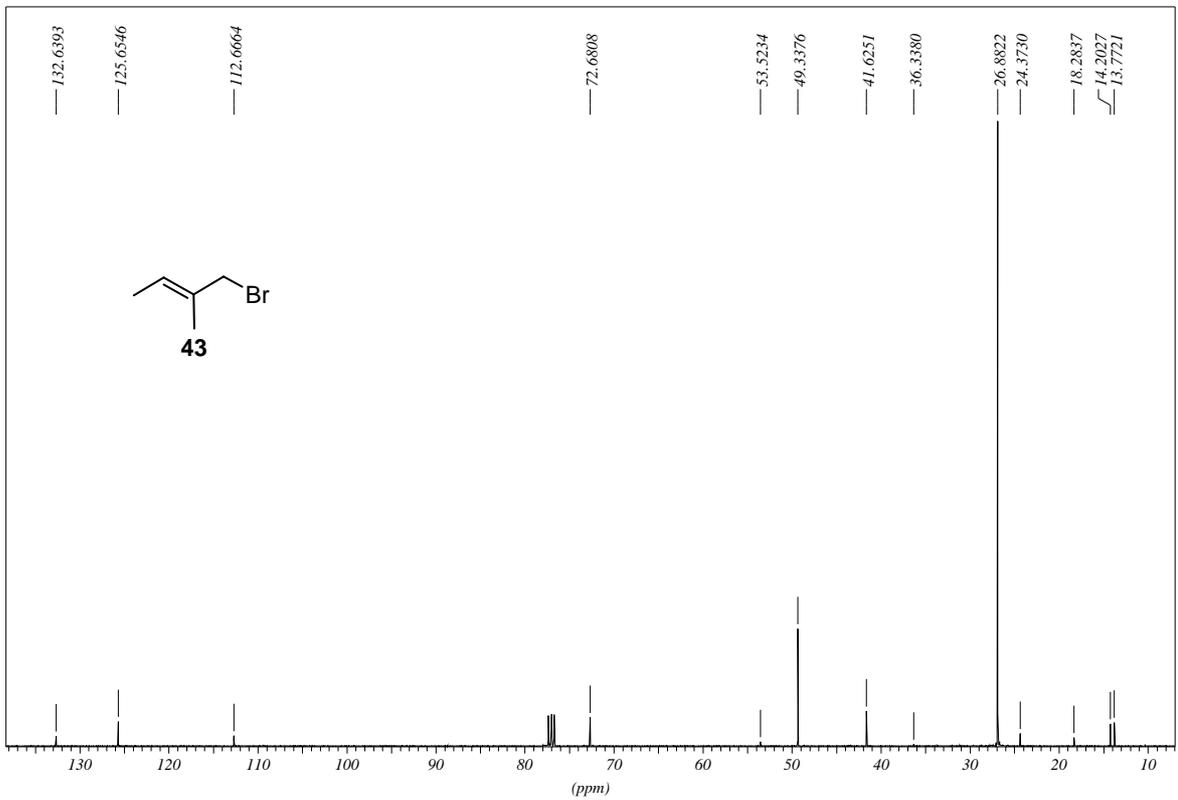
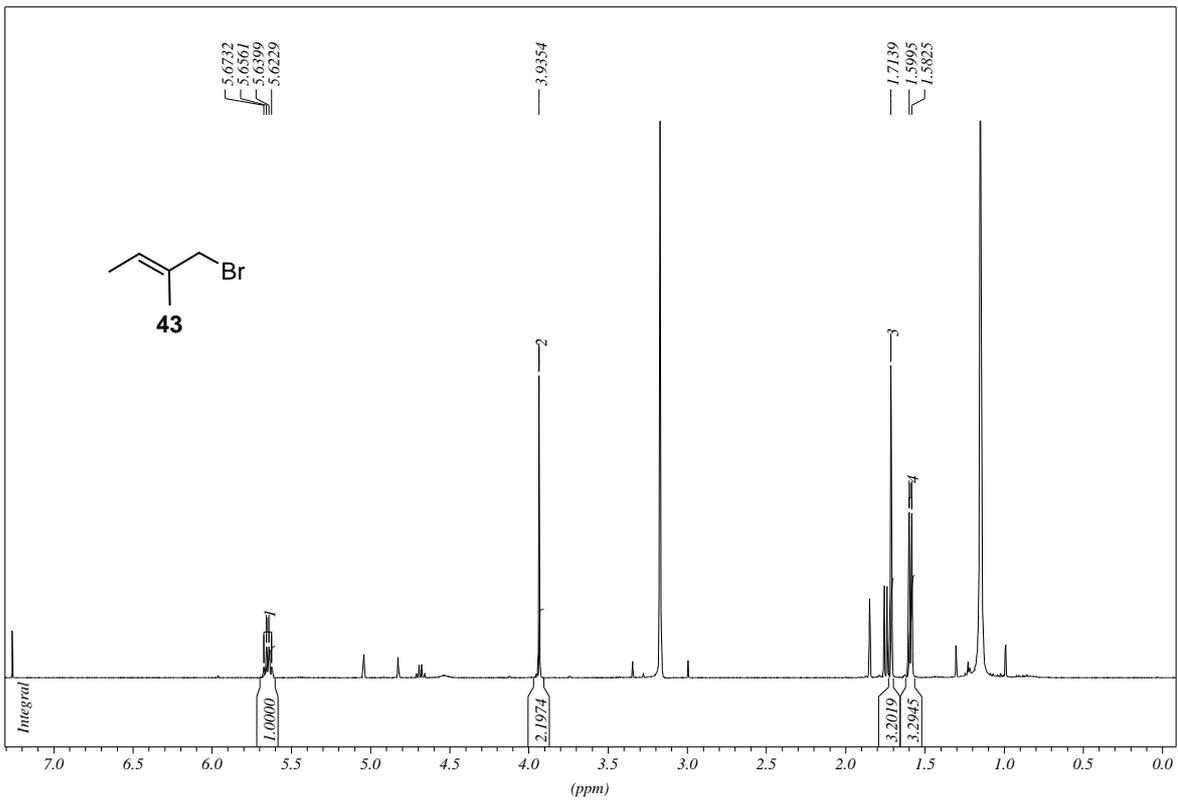




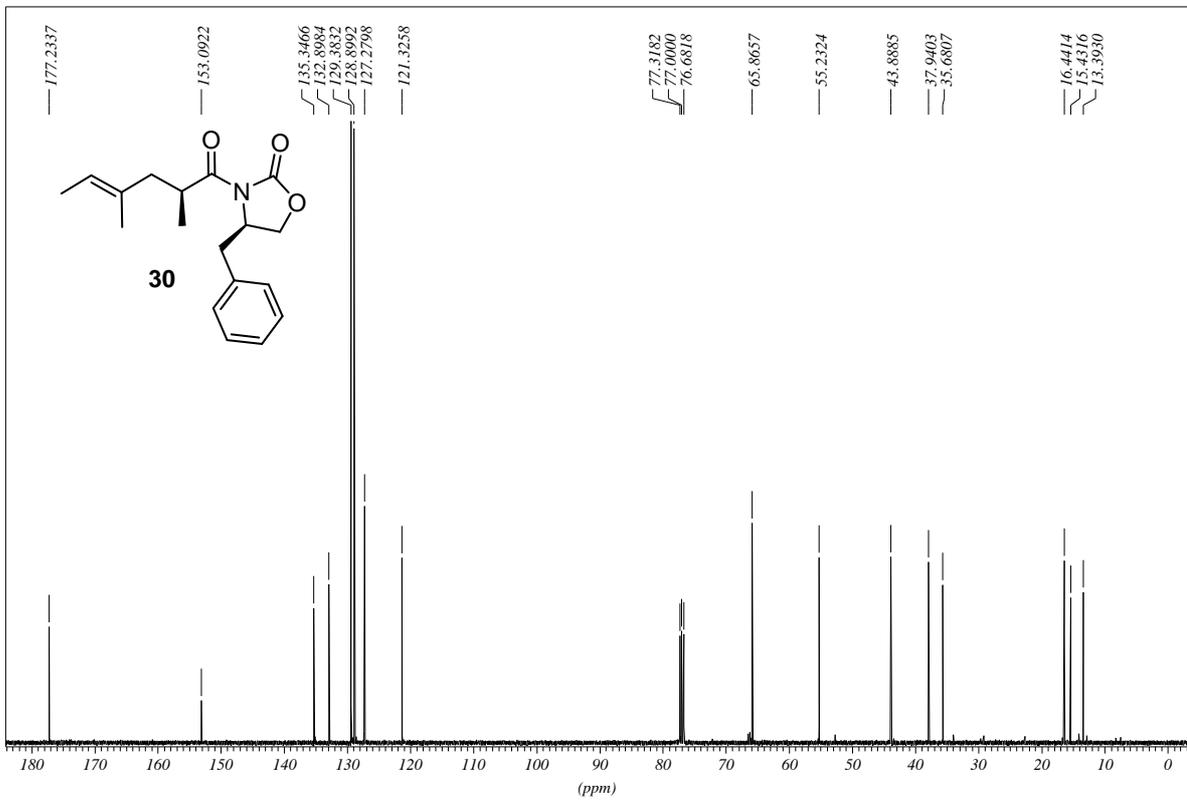
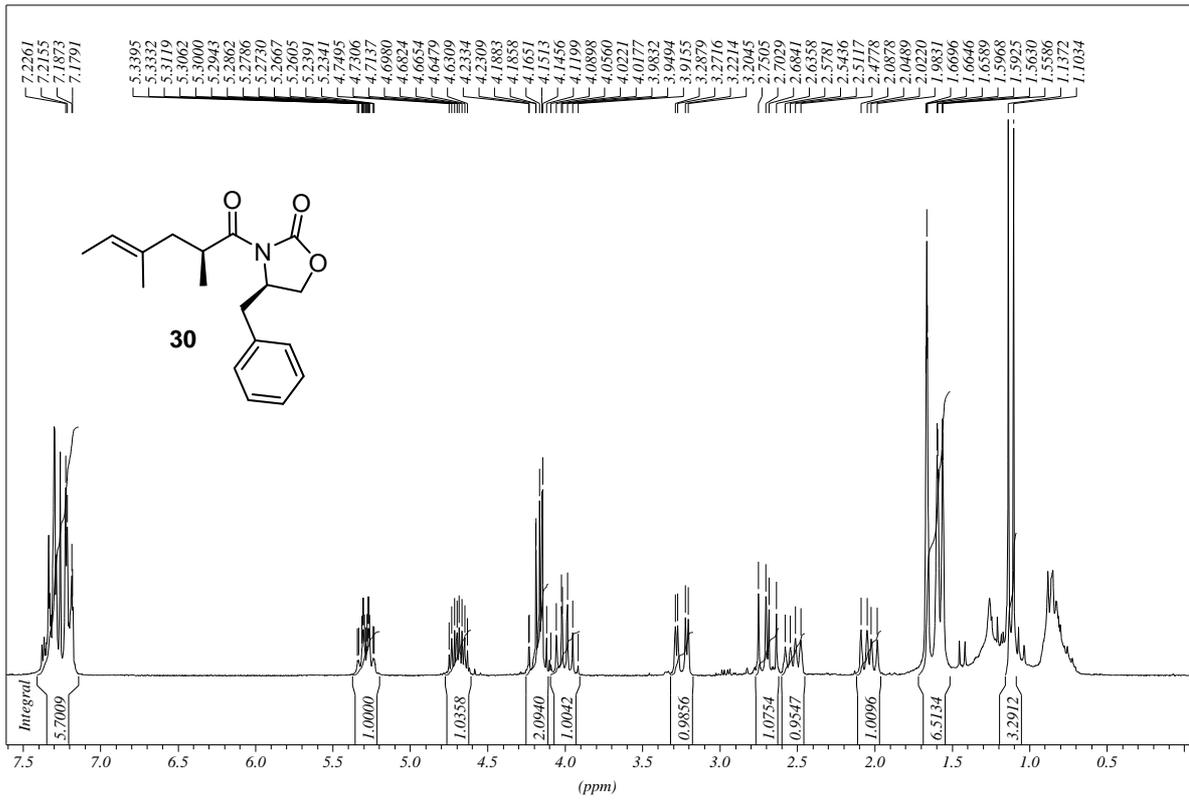


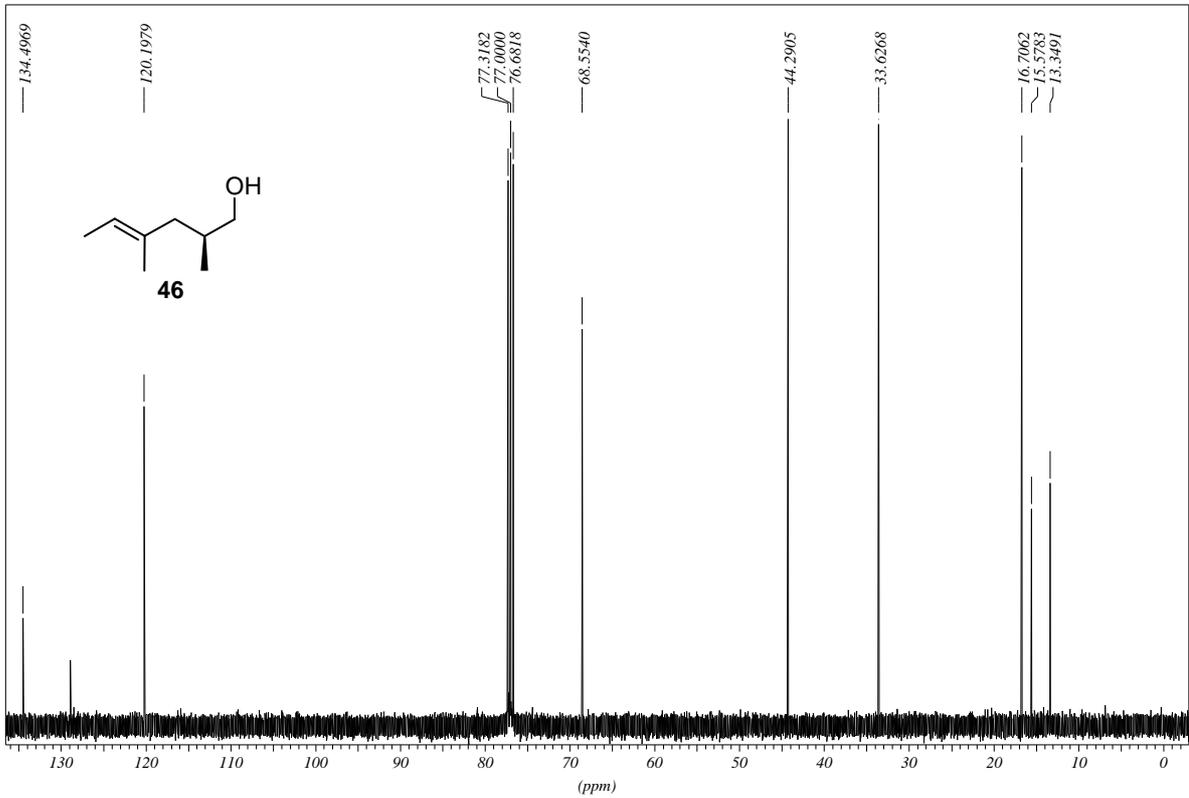
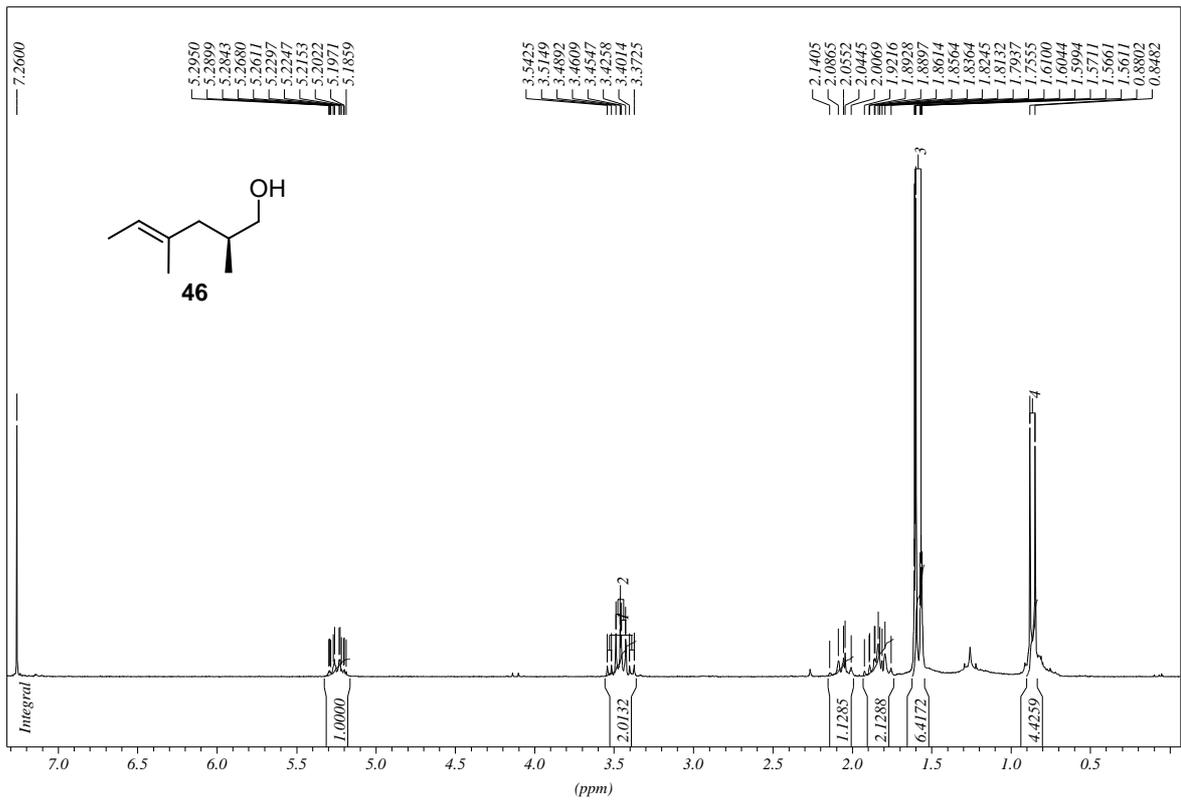
9.2 Fragment 25

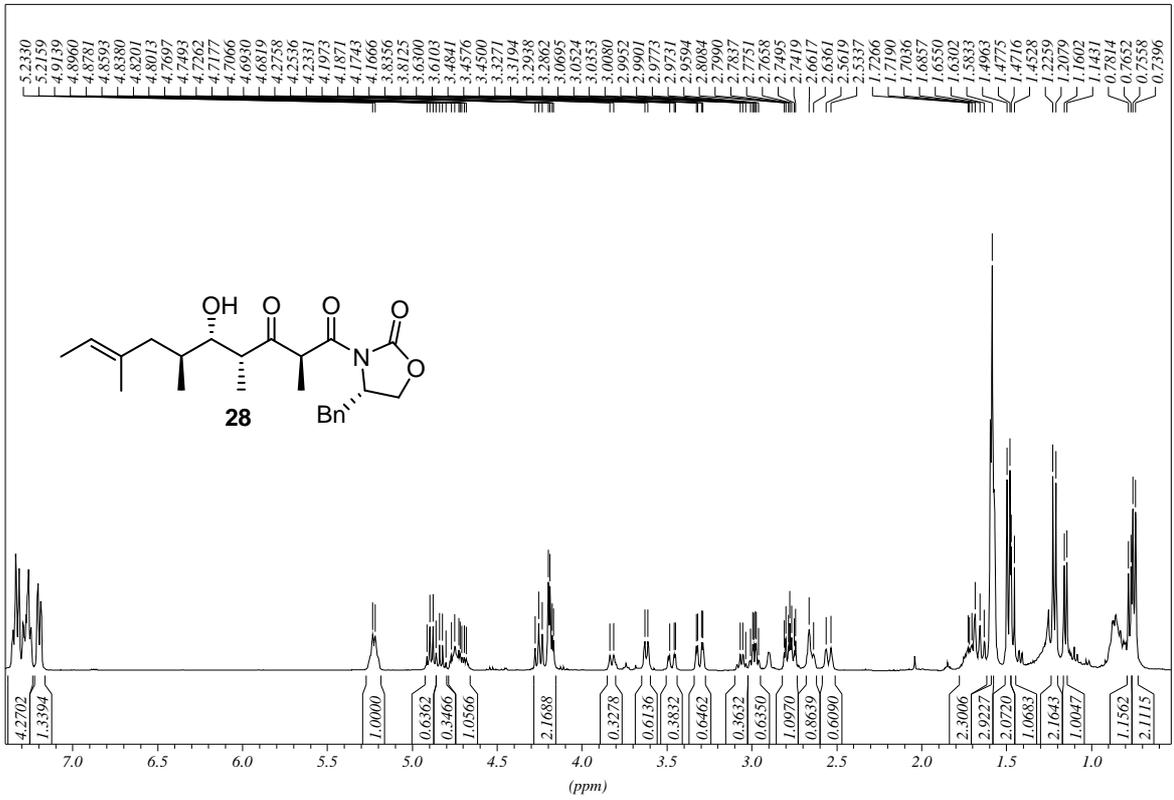
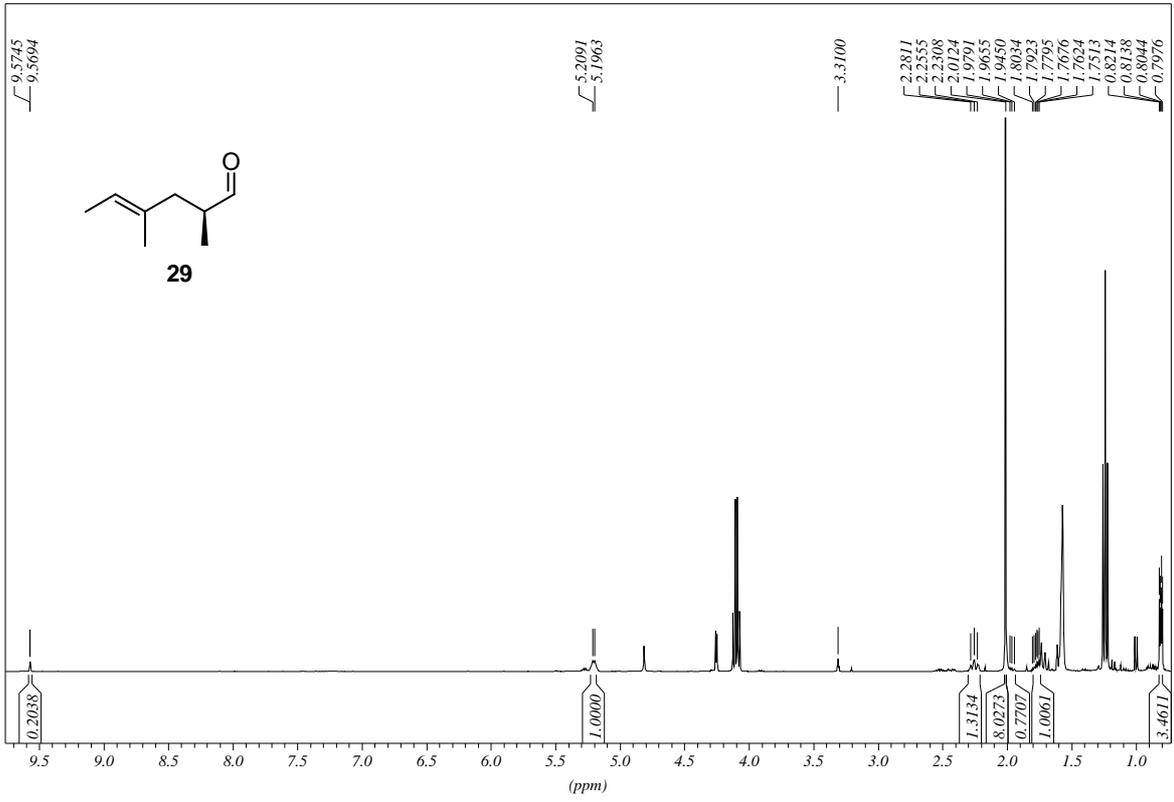


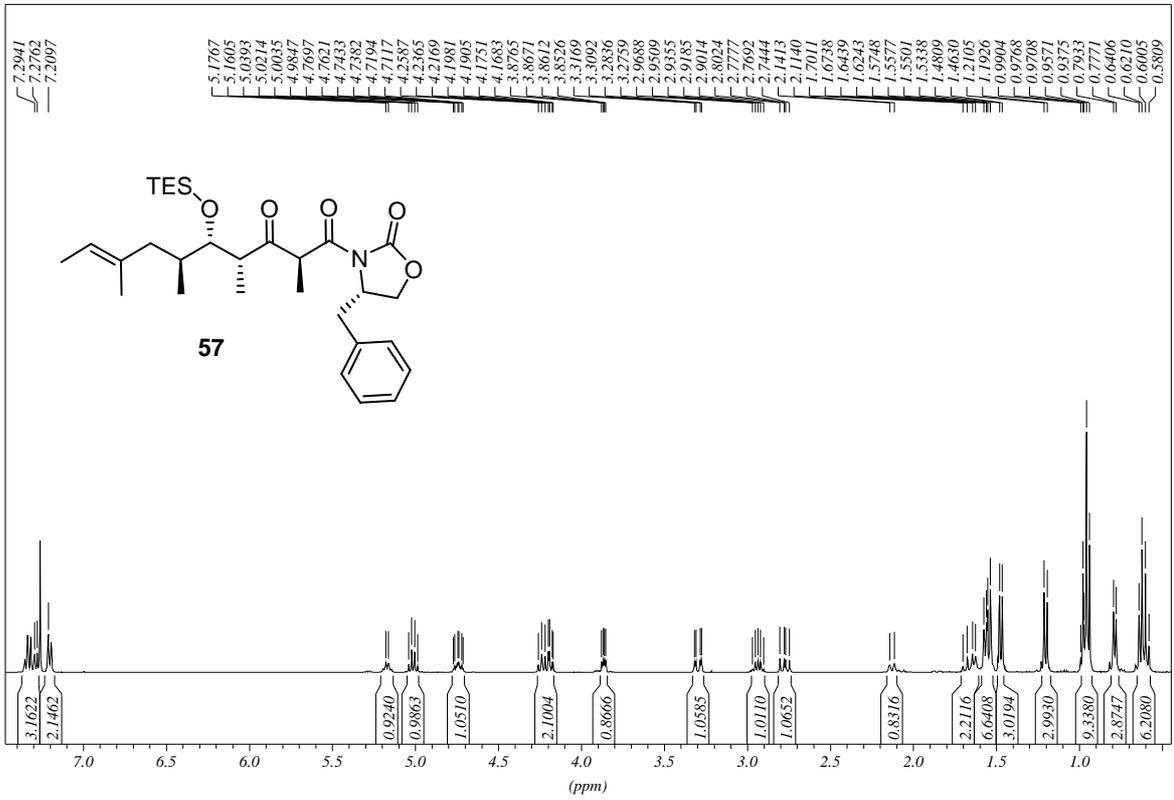
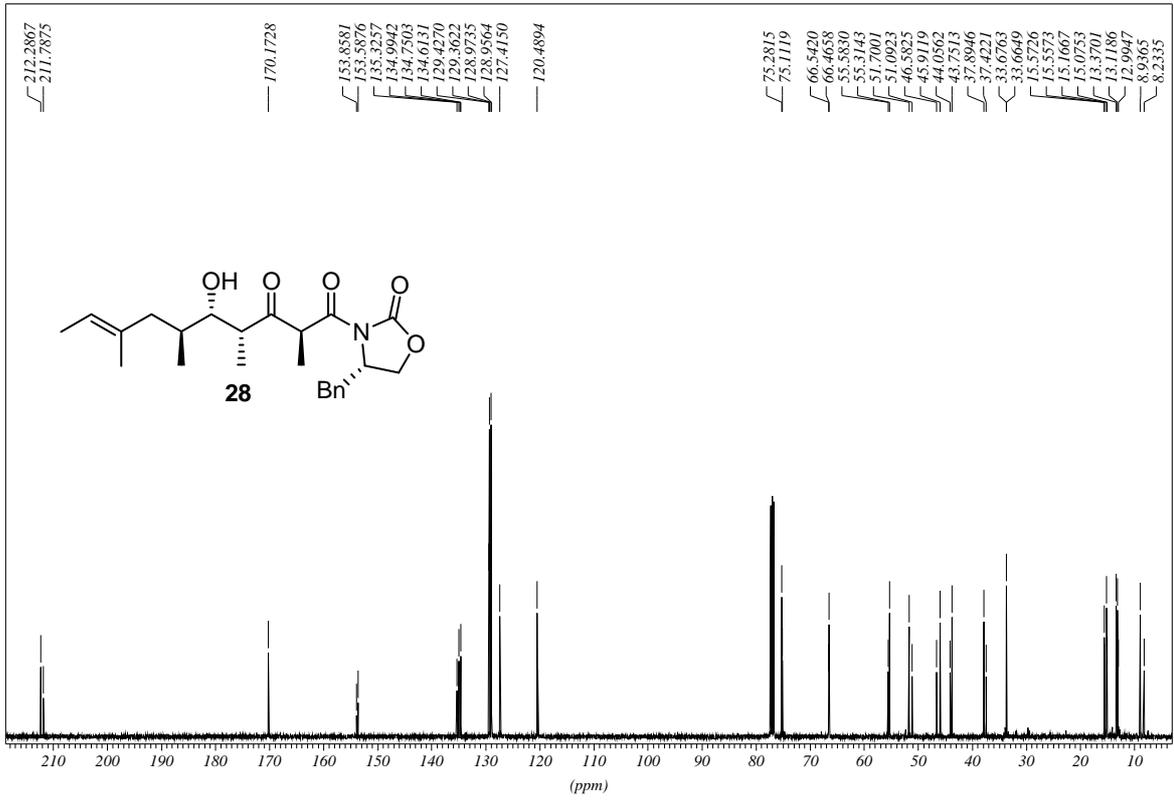


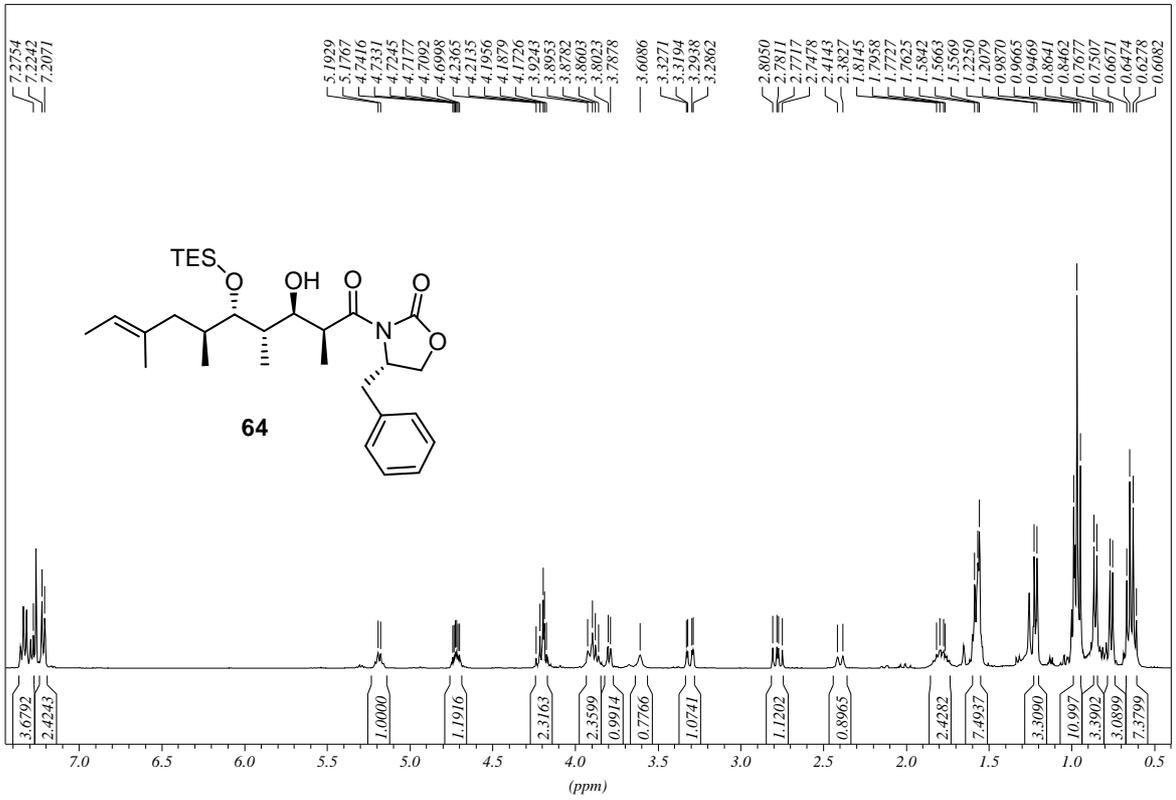
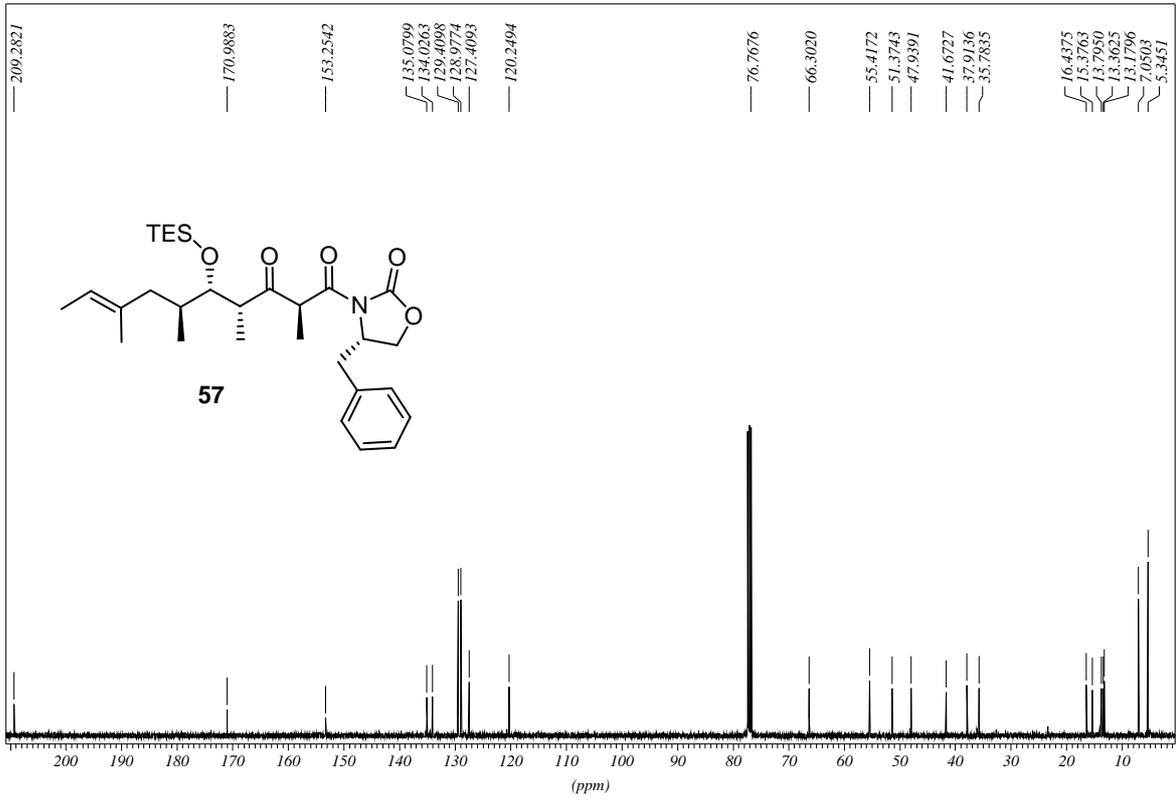
SPEKTRENANHANG

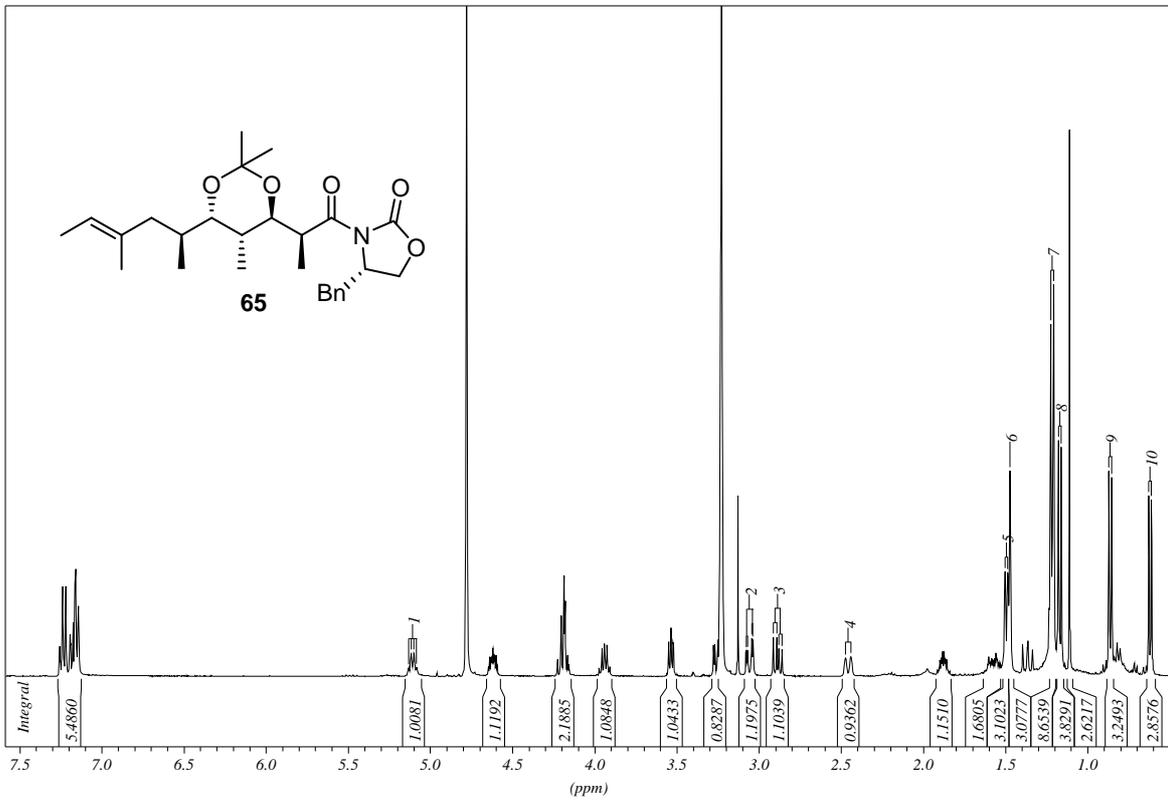
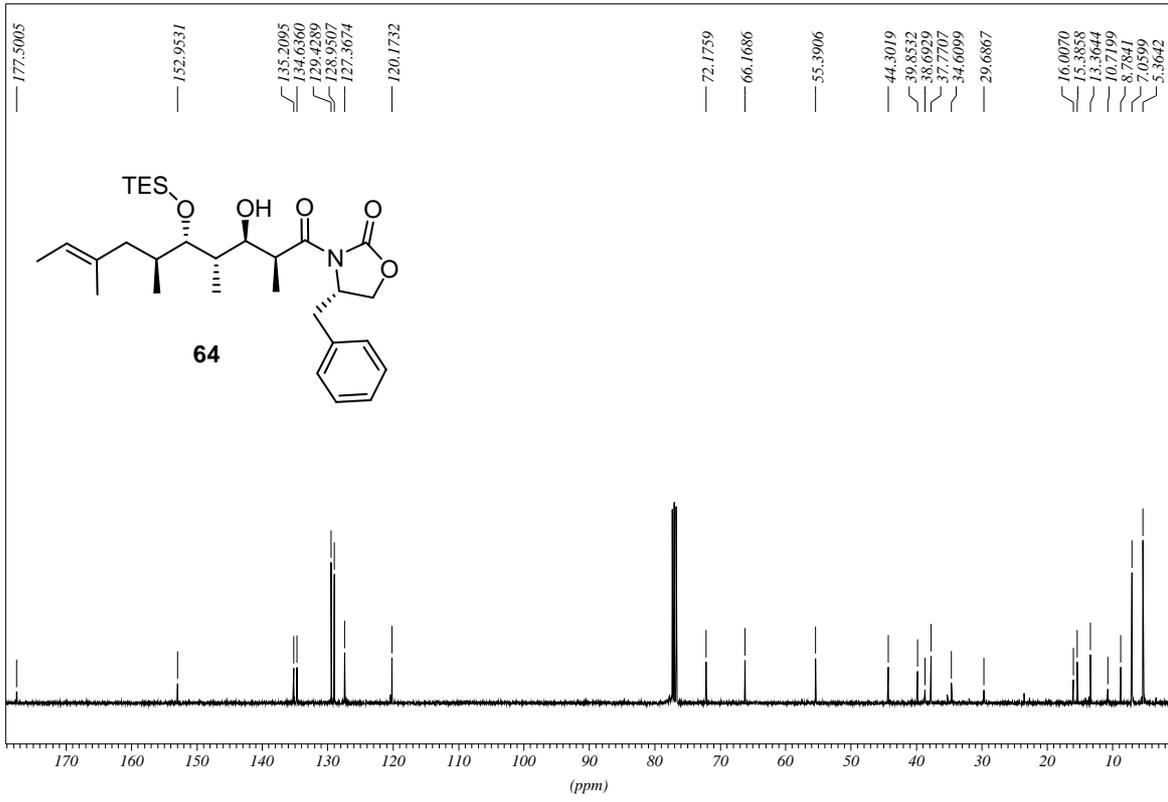






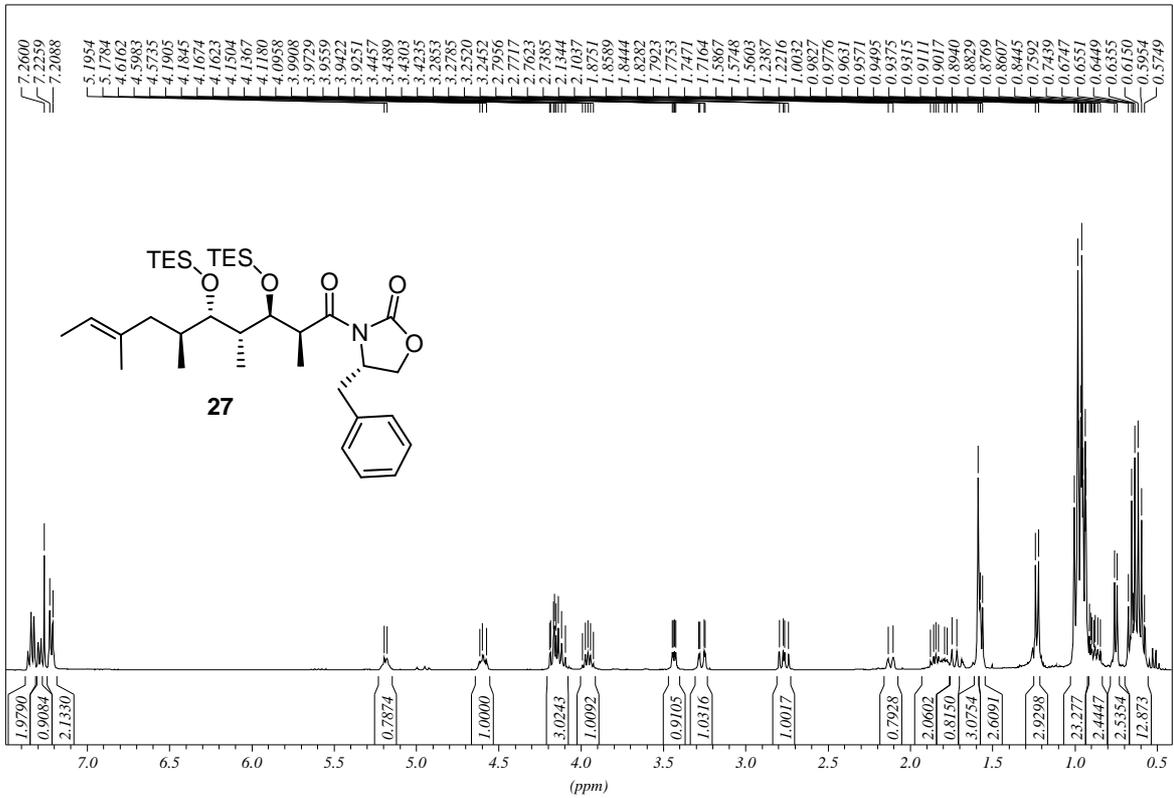
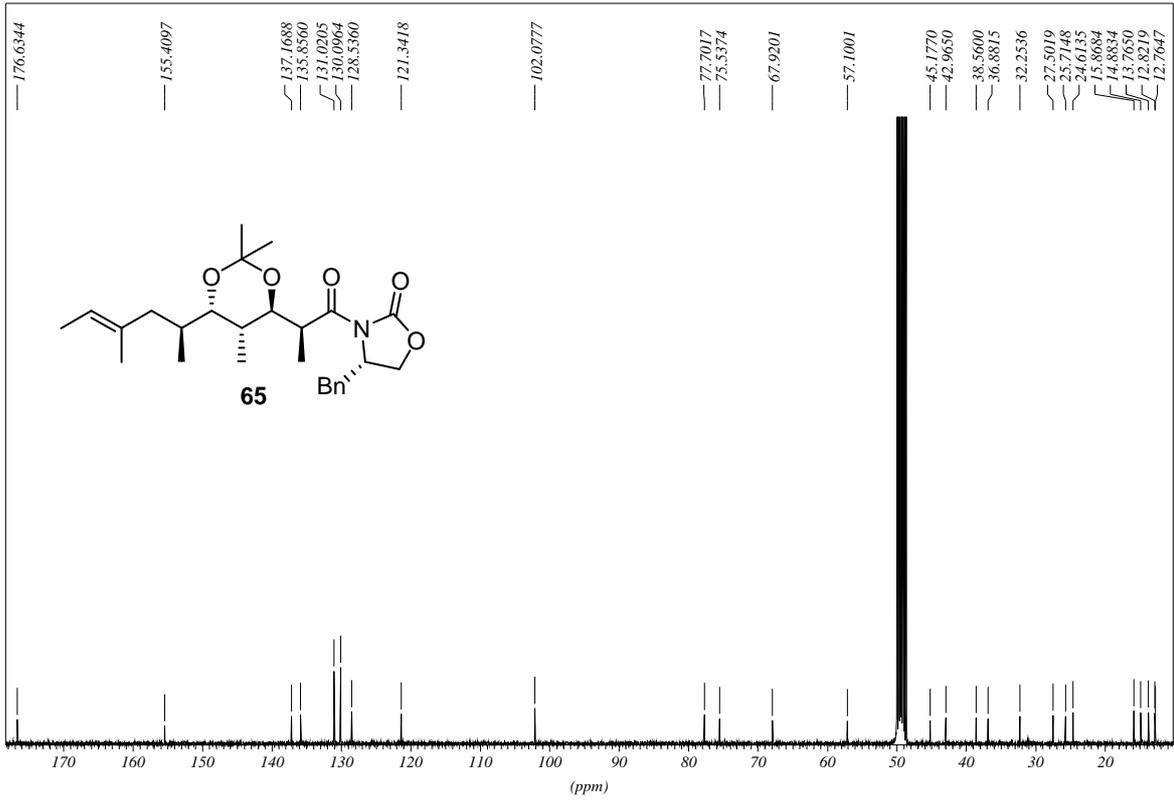


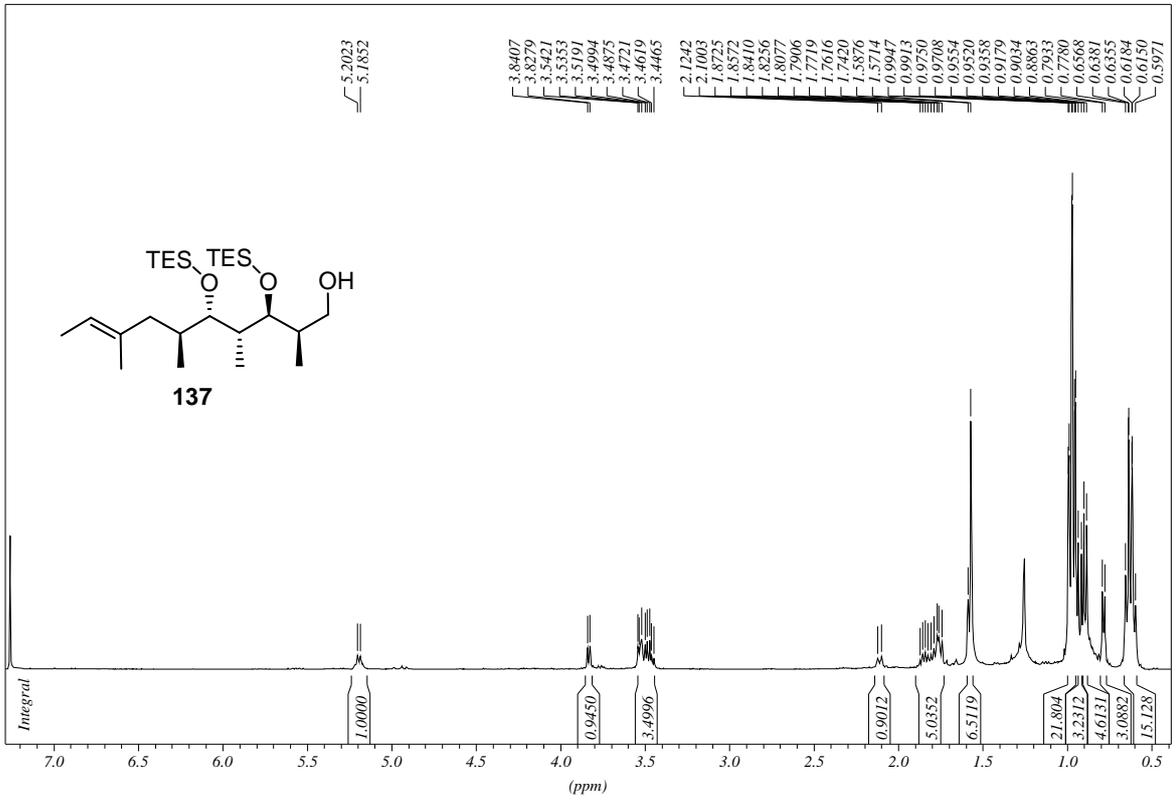
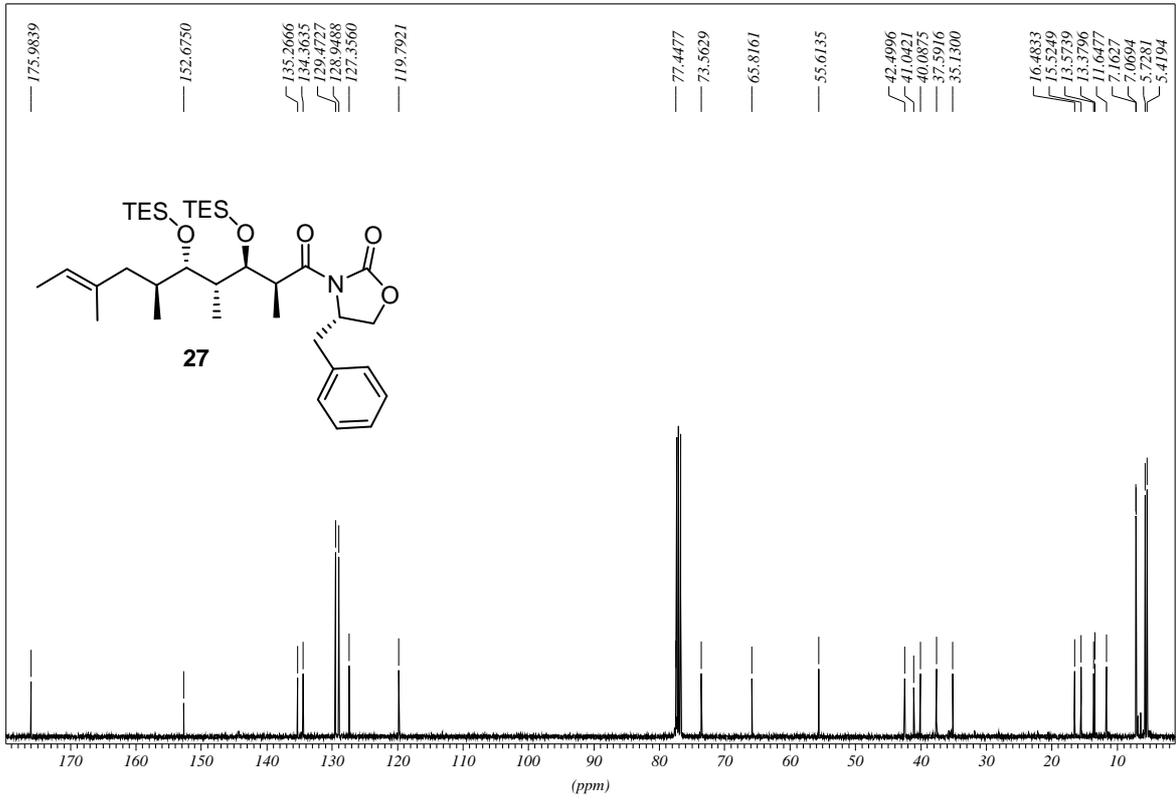


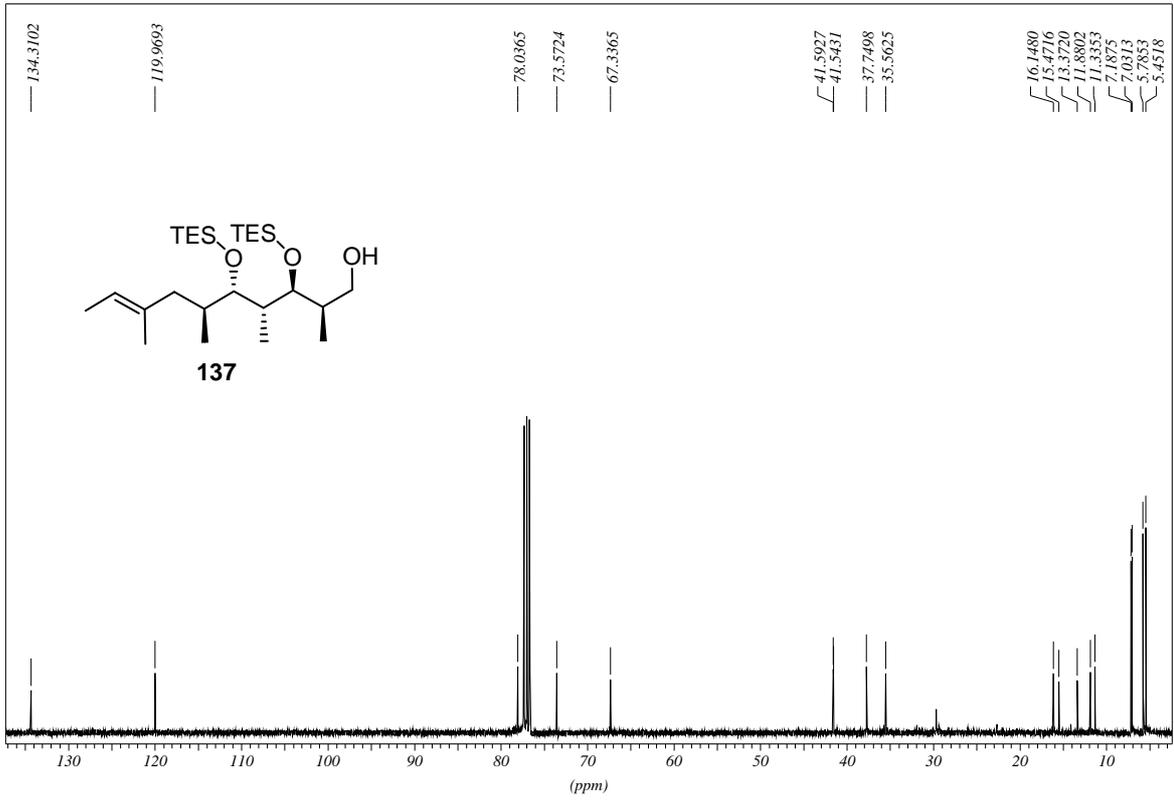


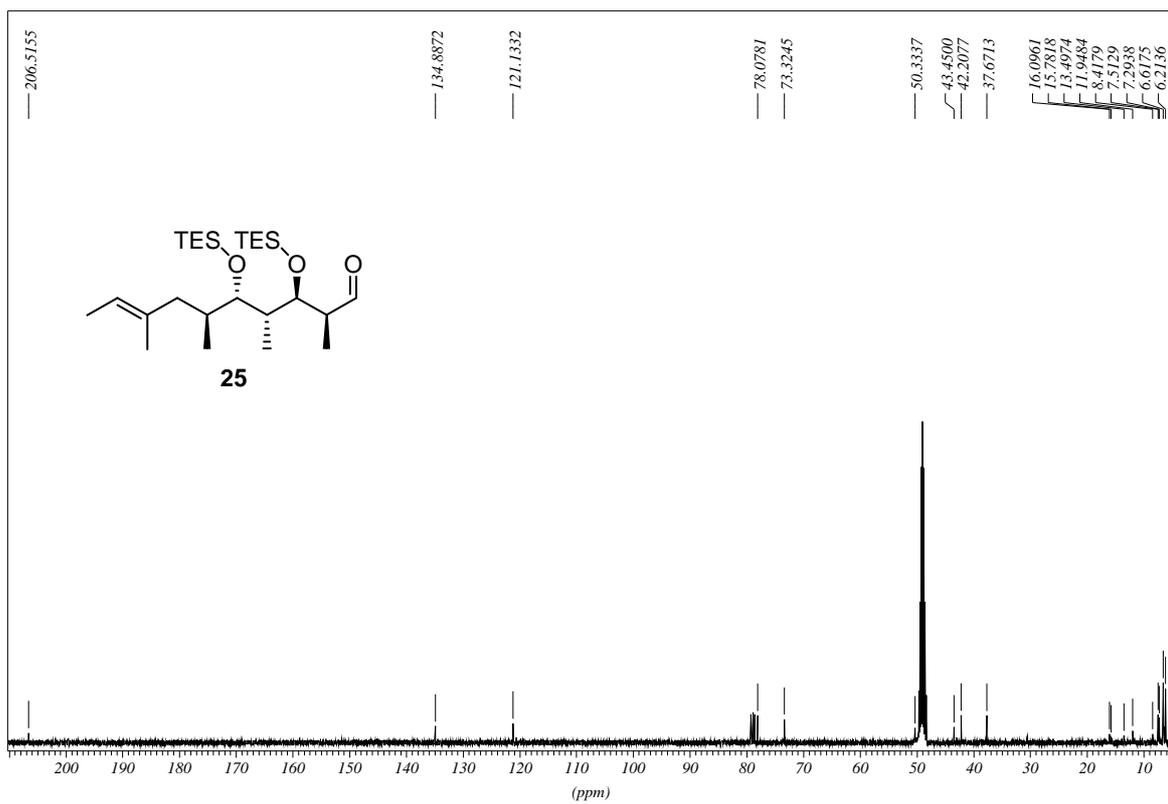
SPEKTRENANHANG

Lorenz, ML235 7mg CD3OD/ohne TMS 13C, BB 13.10.06, Rettstadt

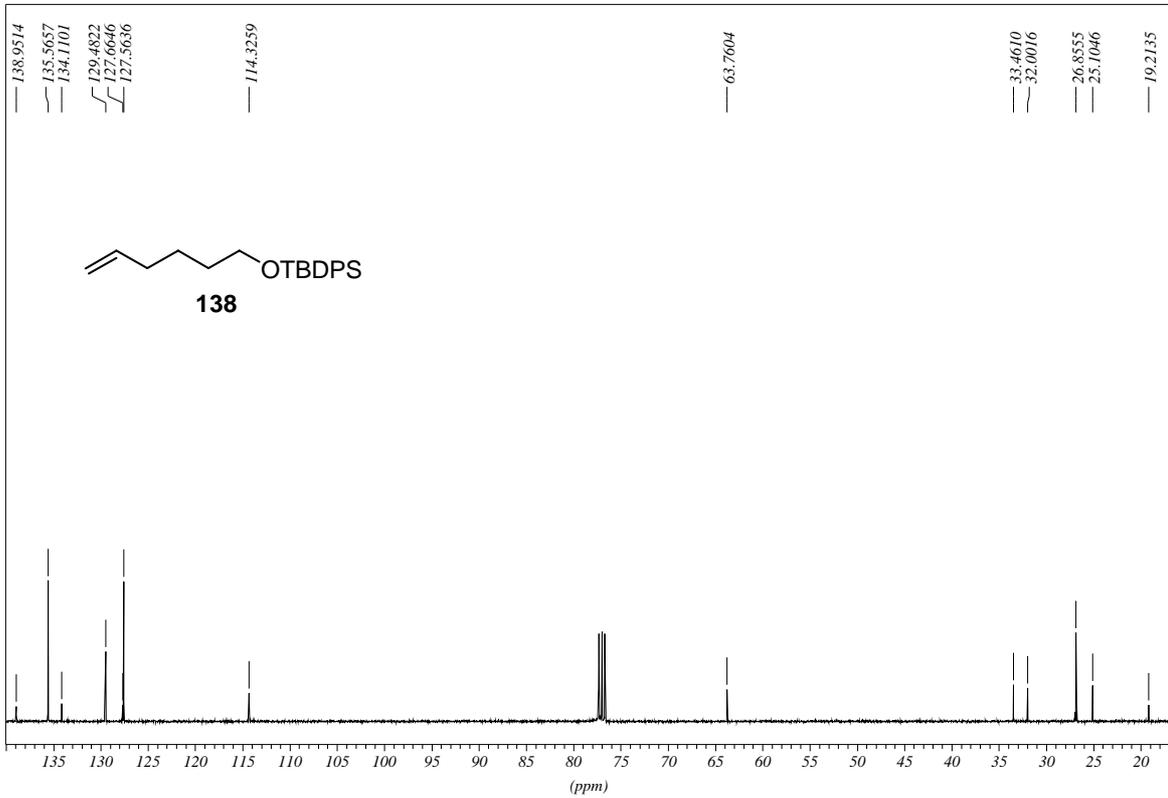
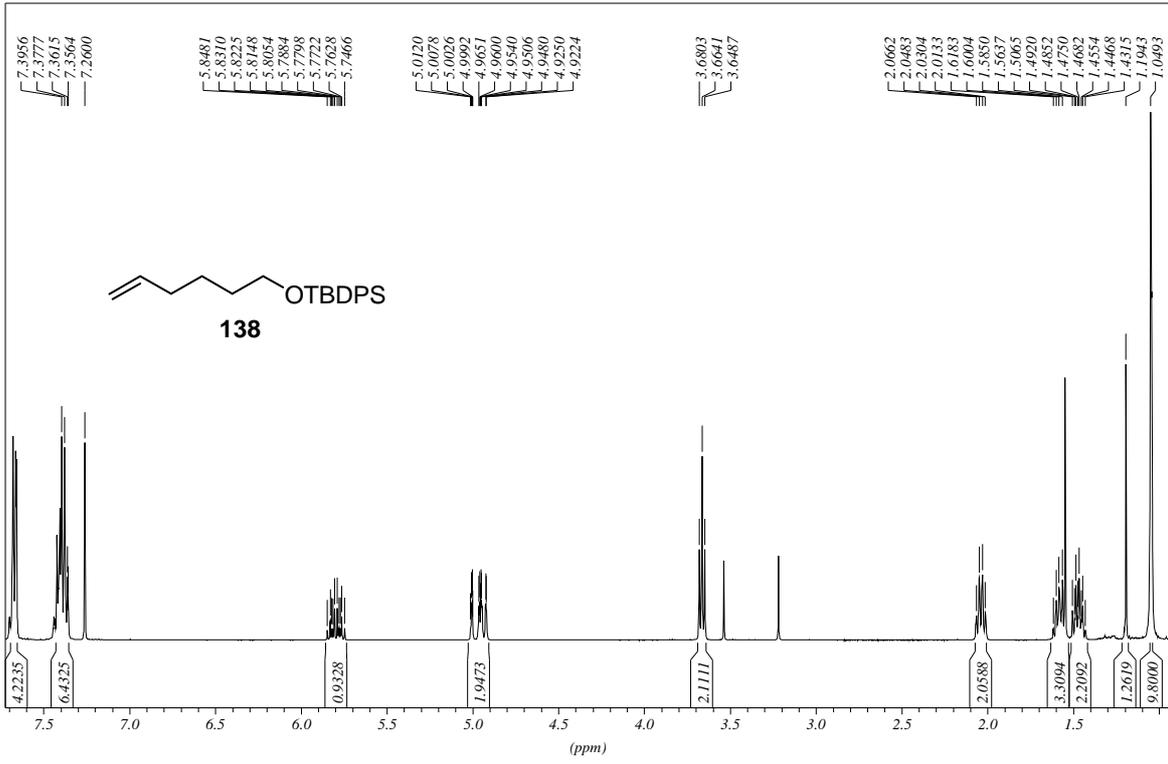




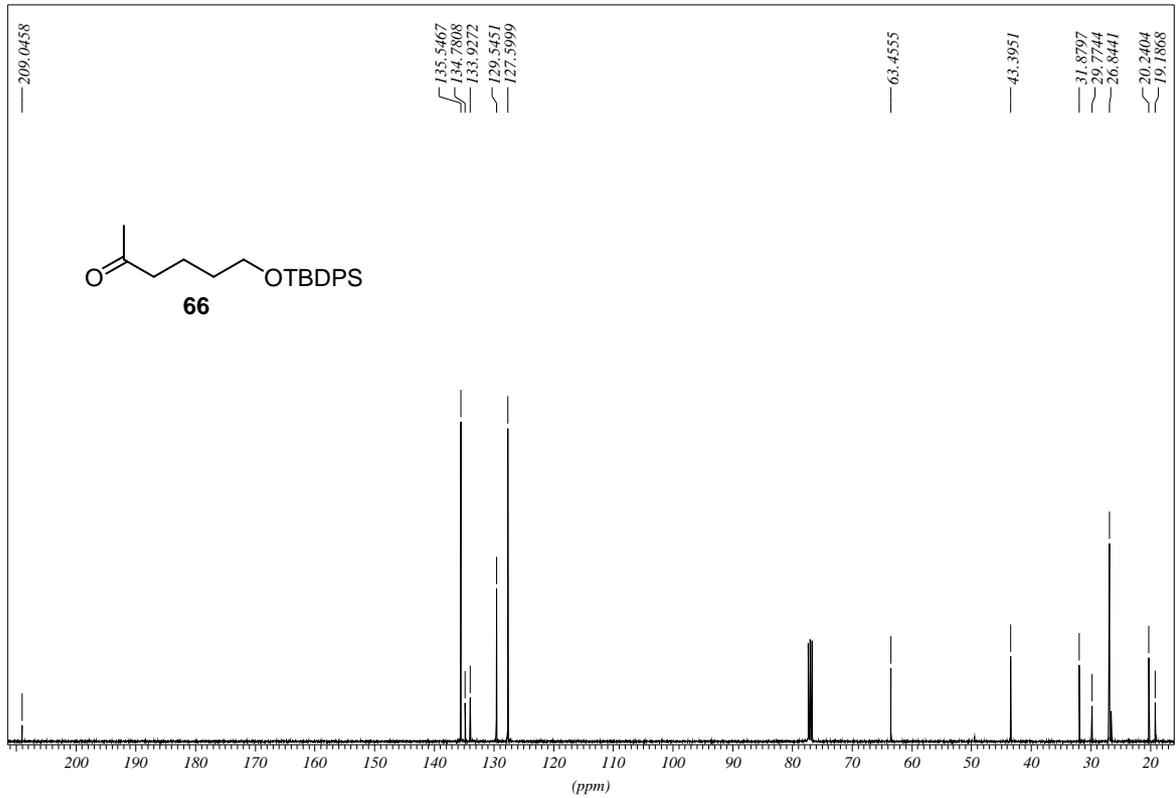
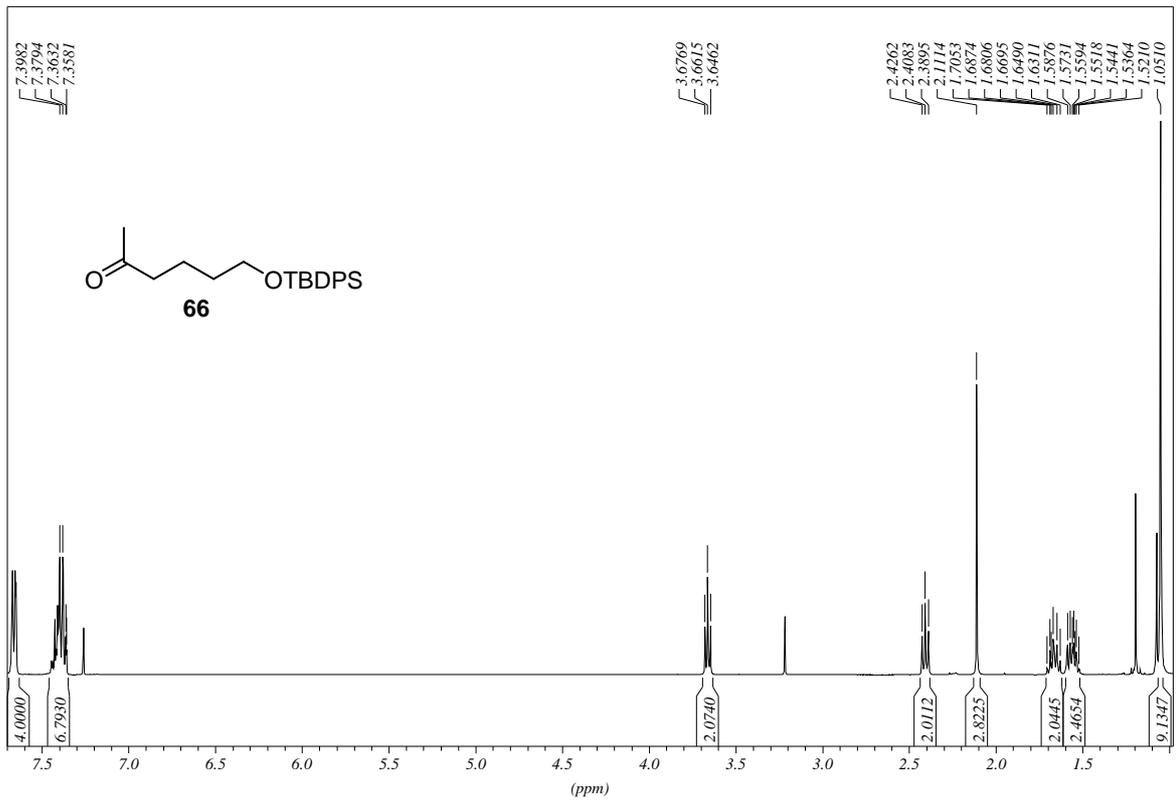




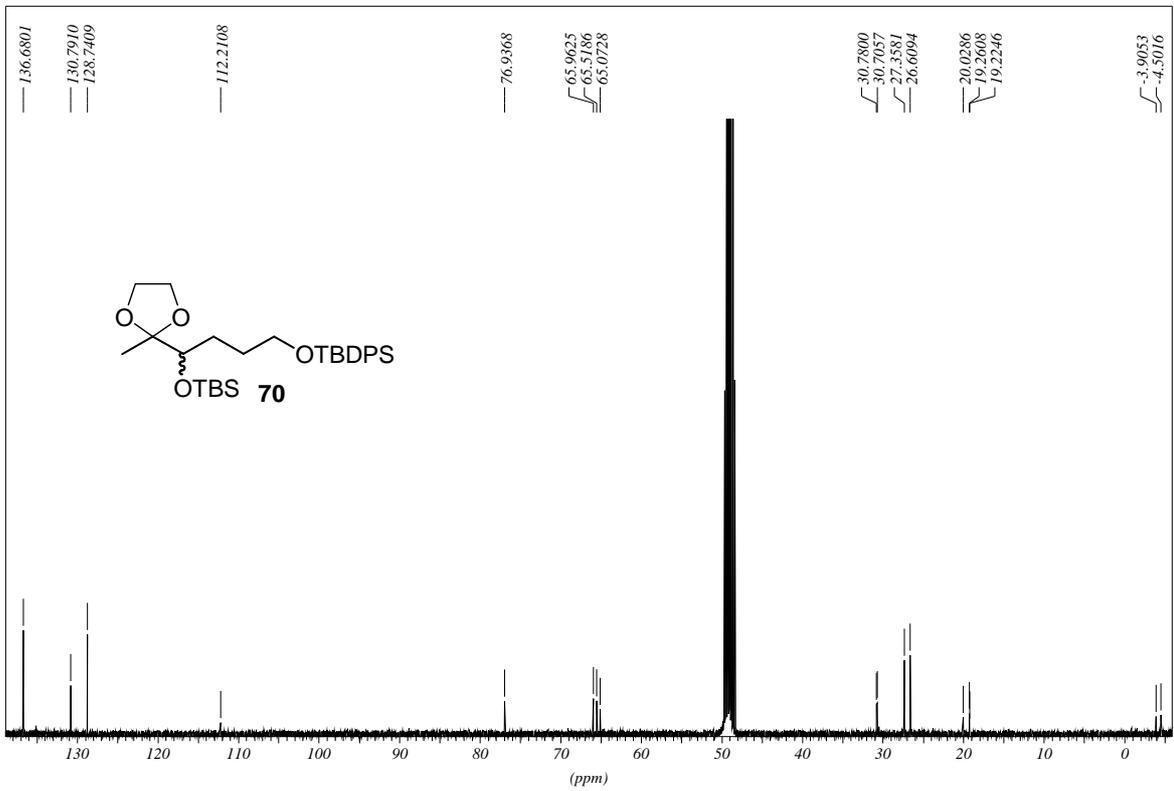
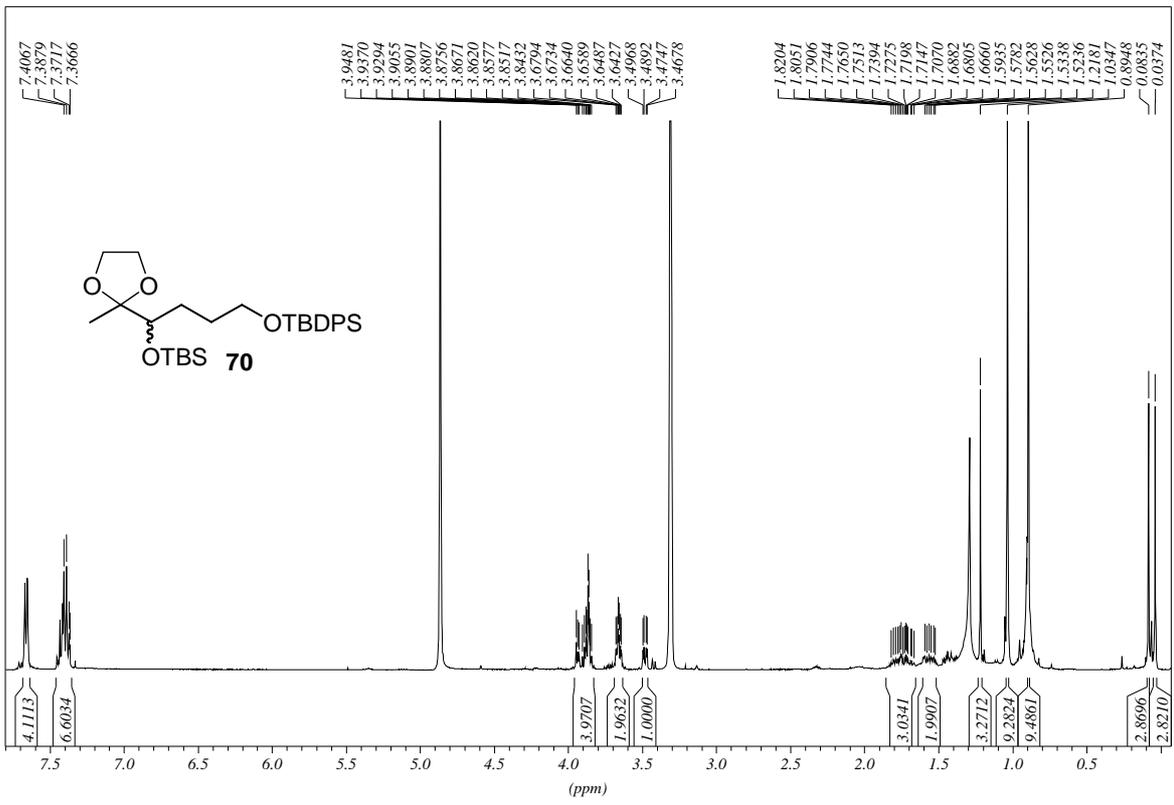
9.3 Fragment 26

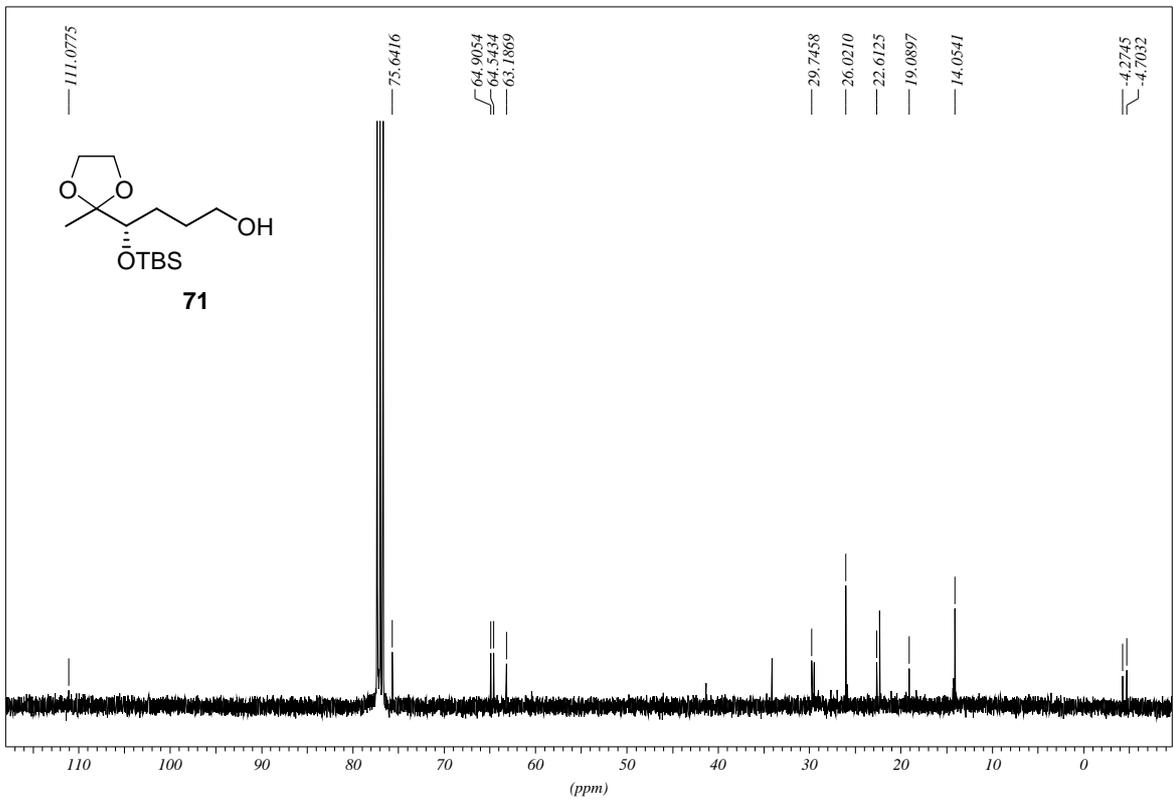
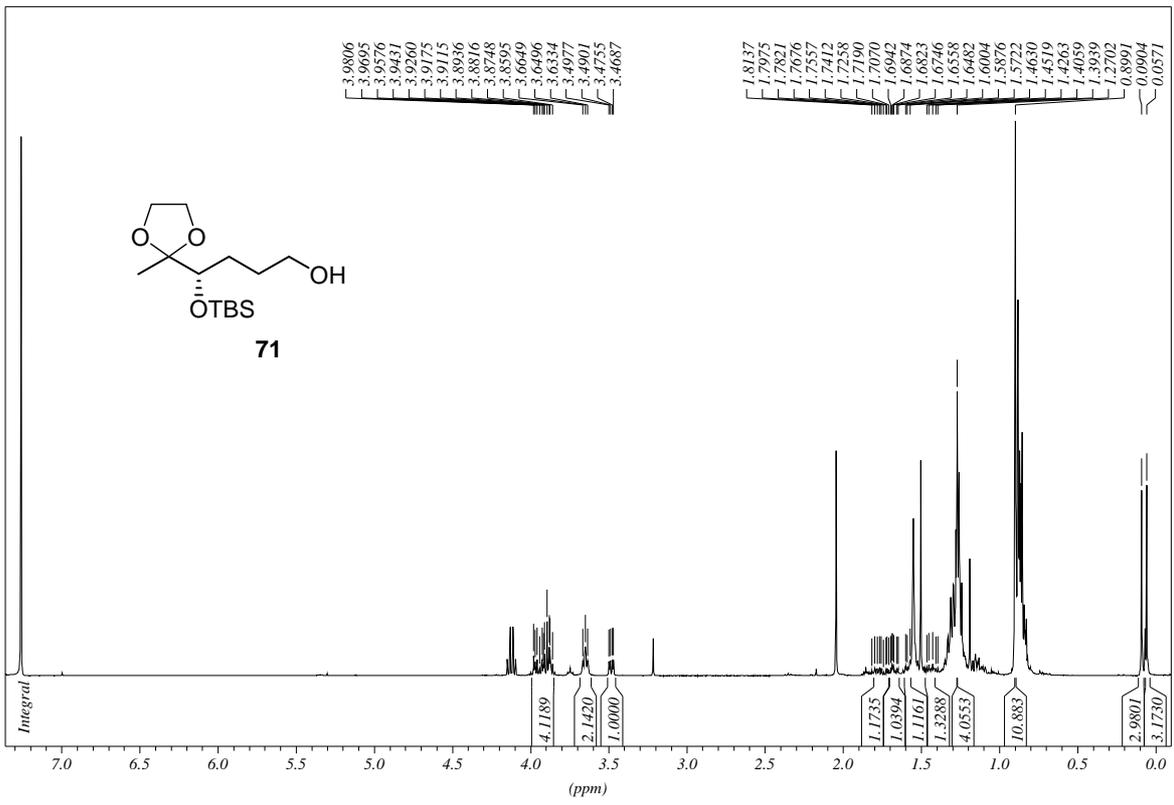


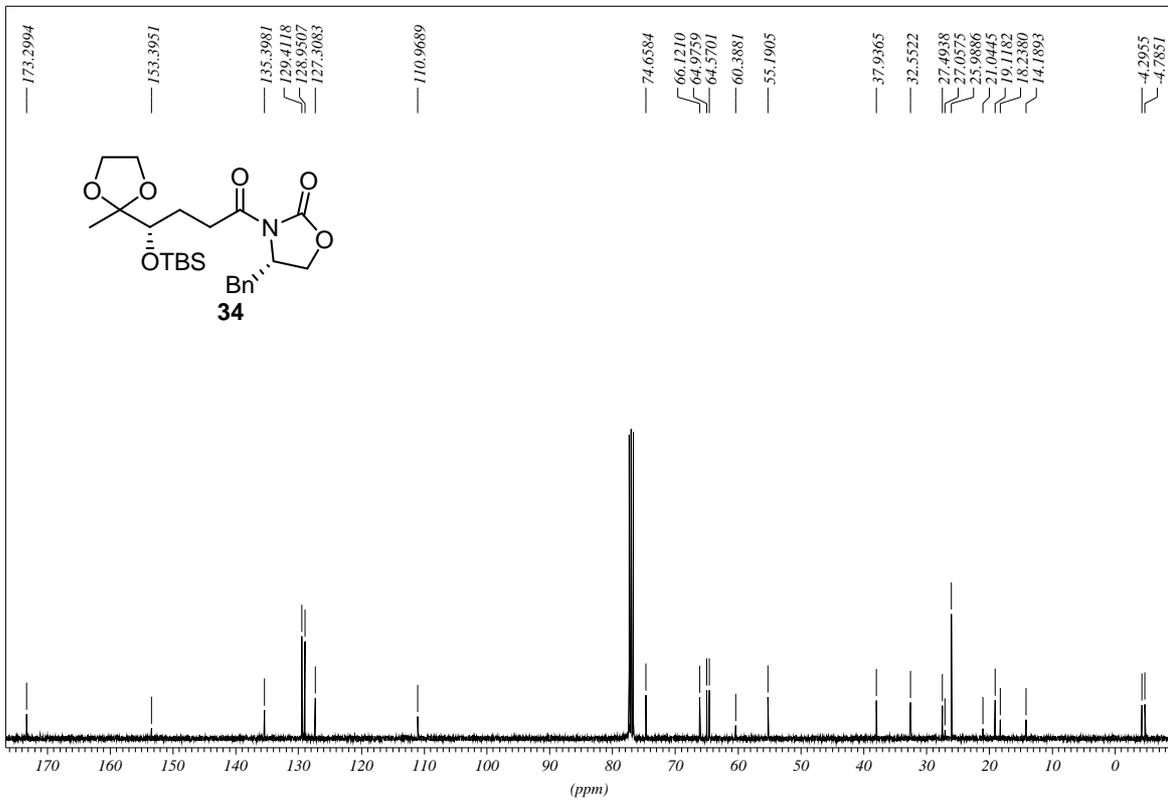
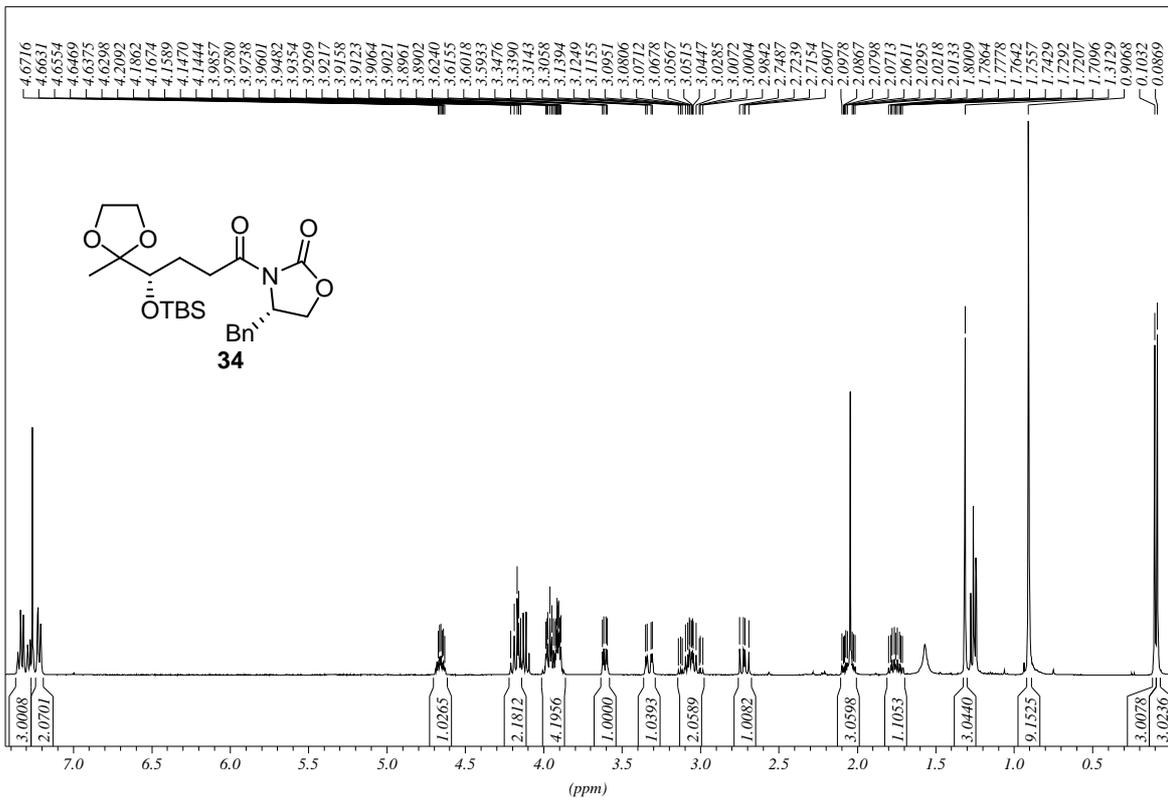
SPEKTRENANHANG



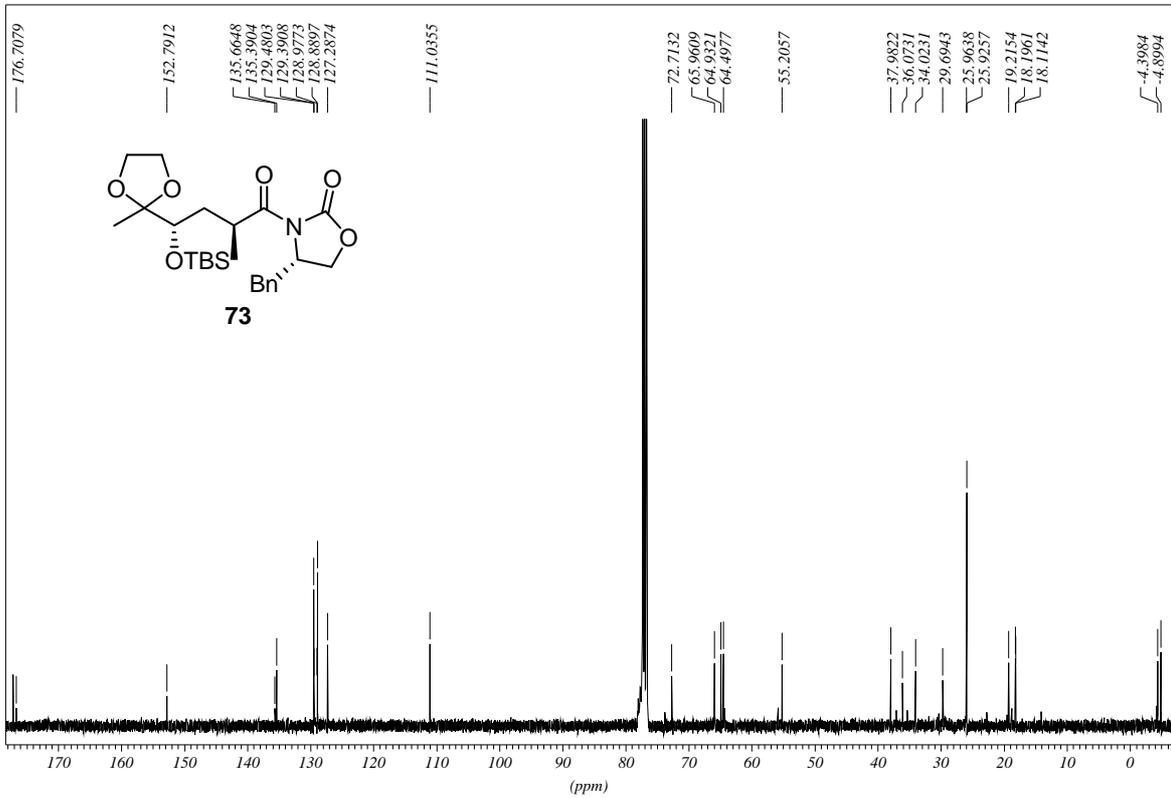
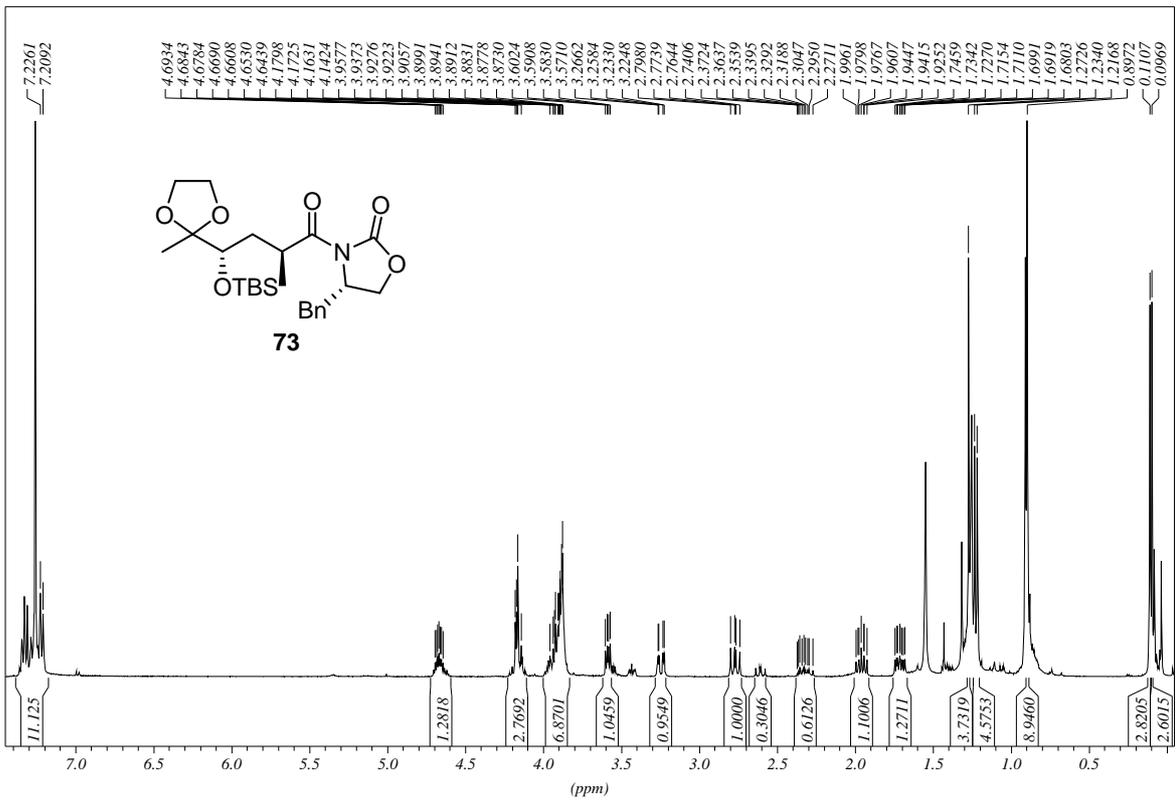
SPEKTRENANHANG

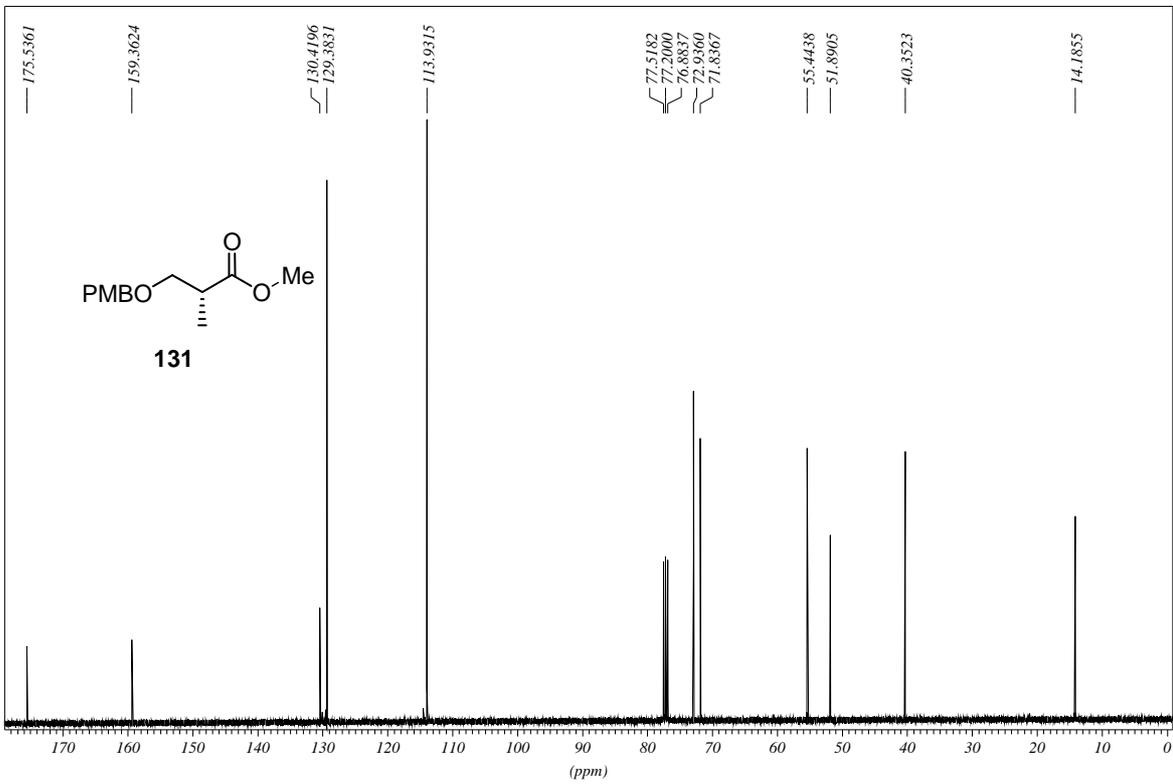
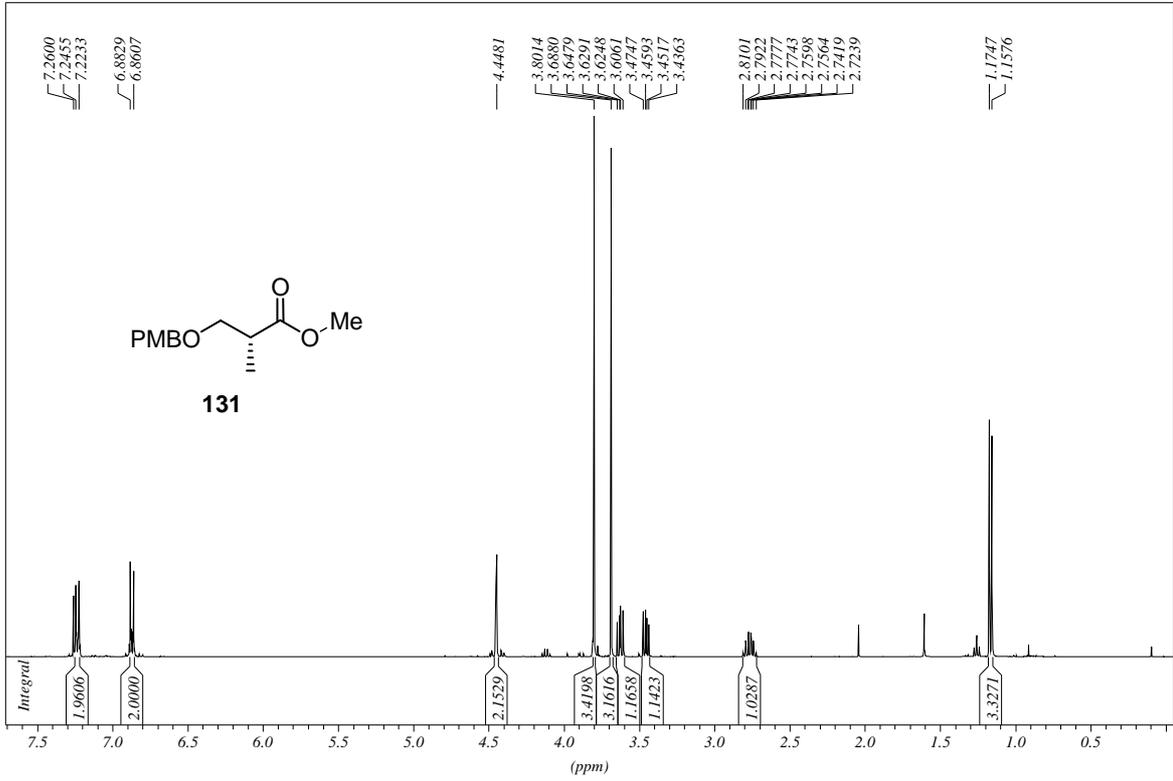


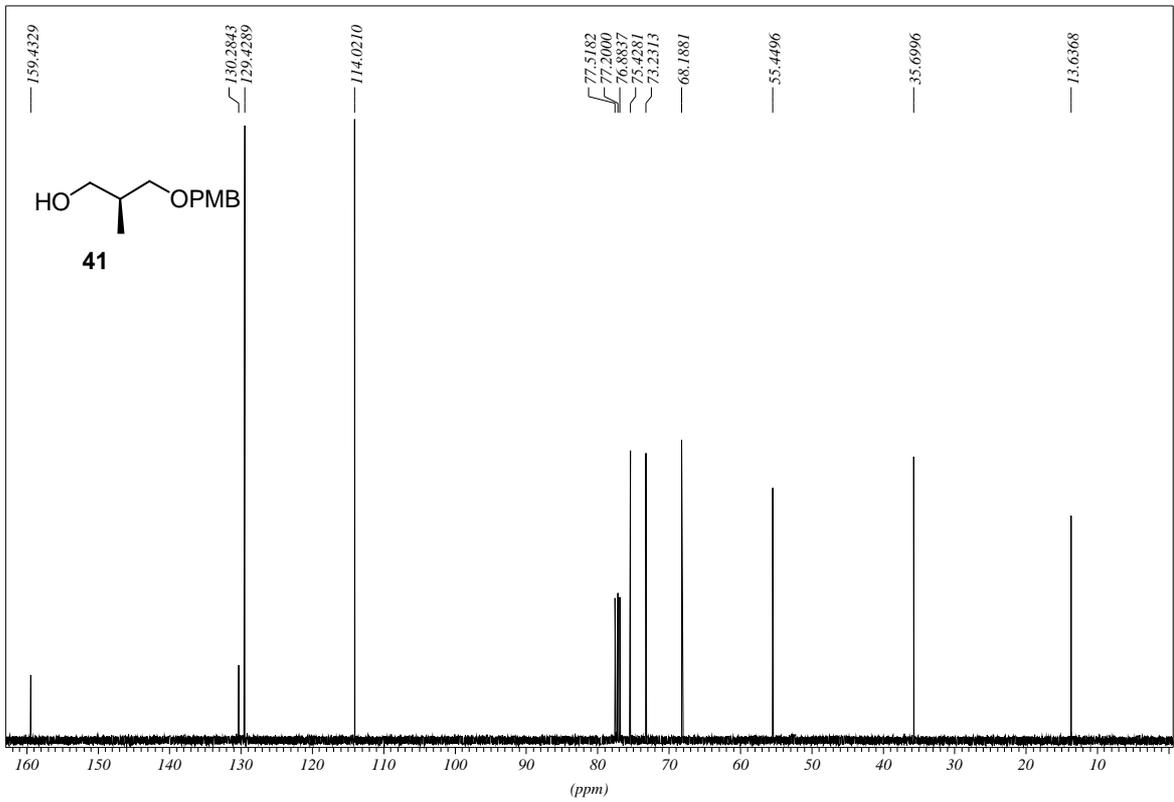
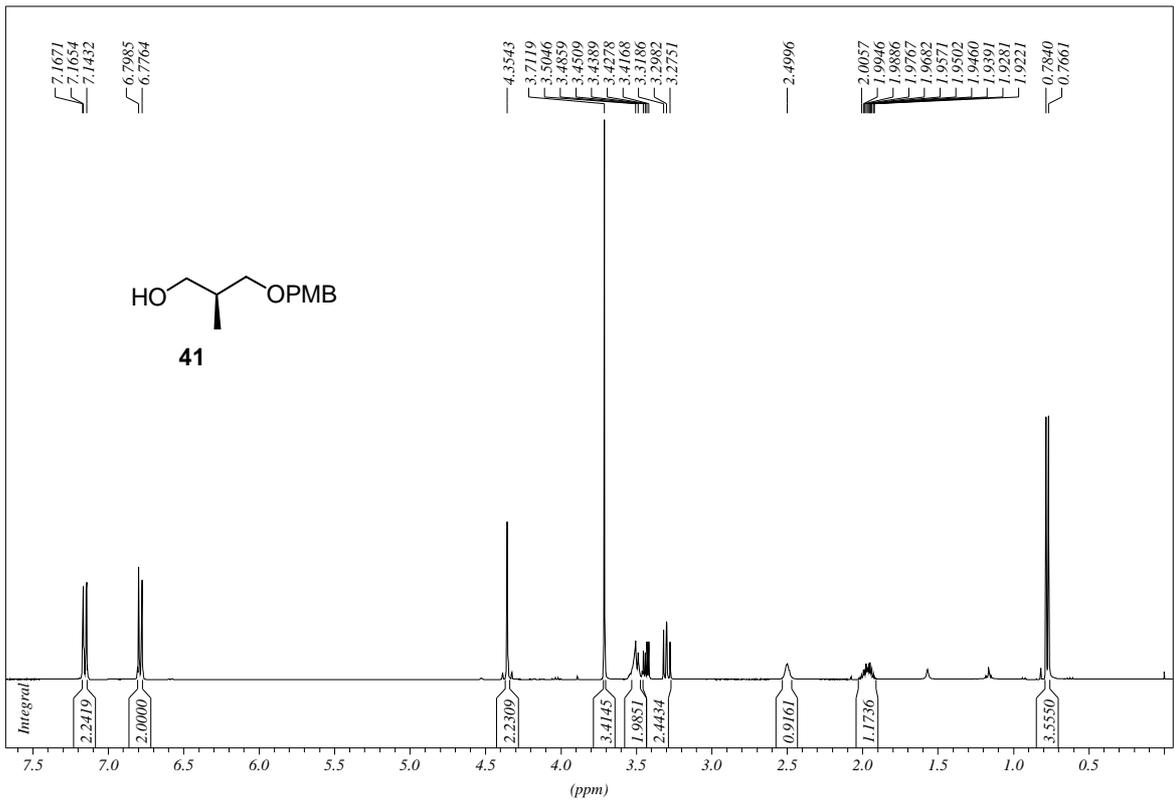


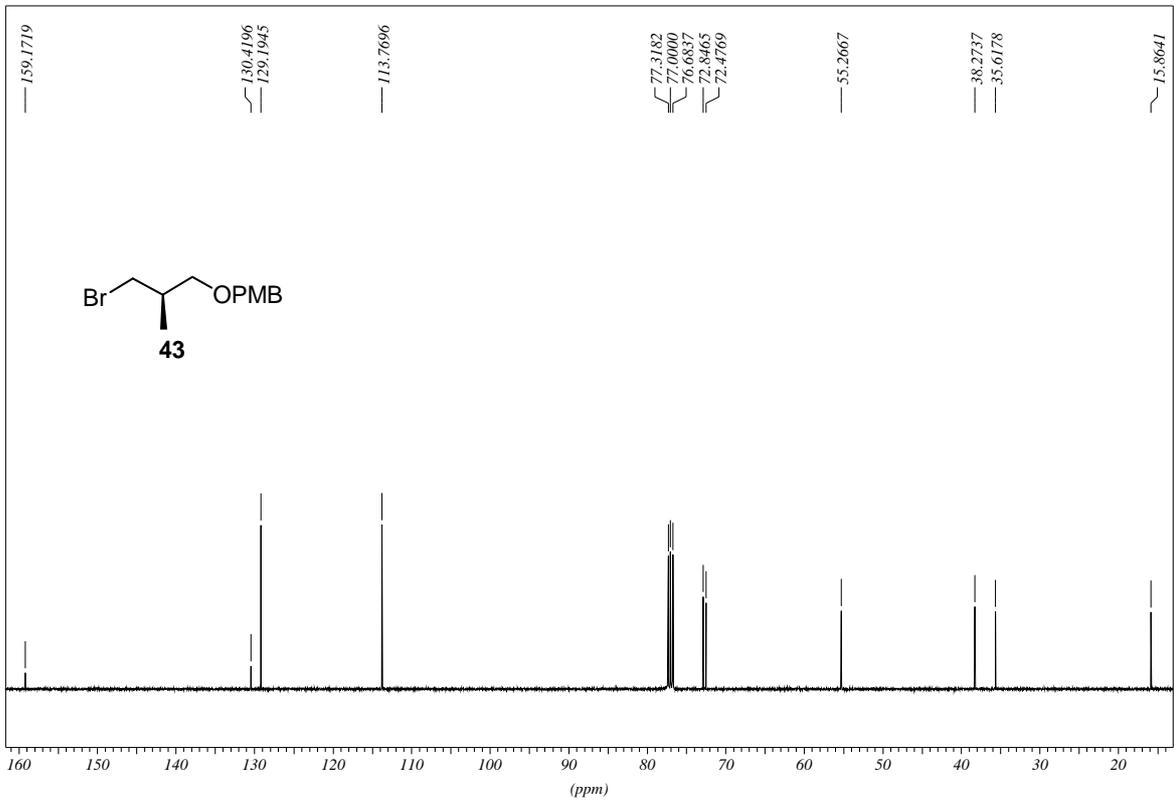
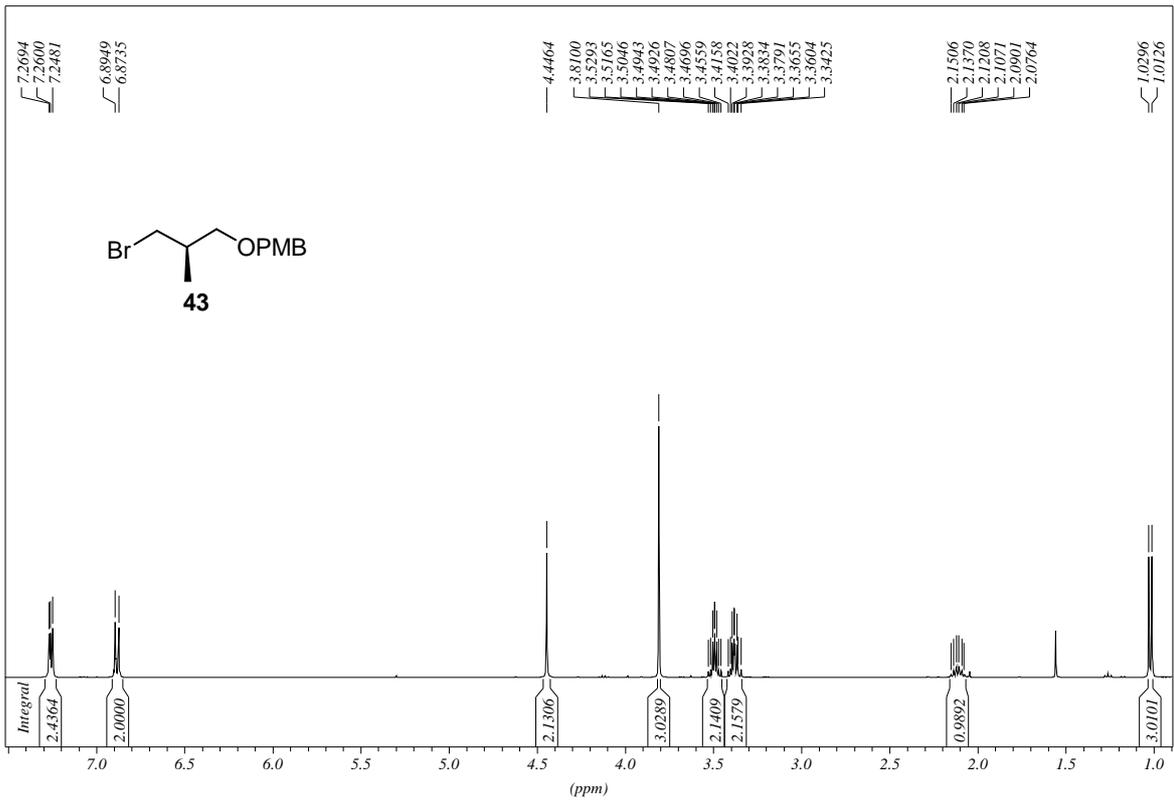


SPEKTRENANHANG

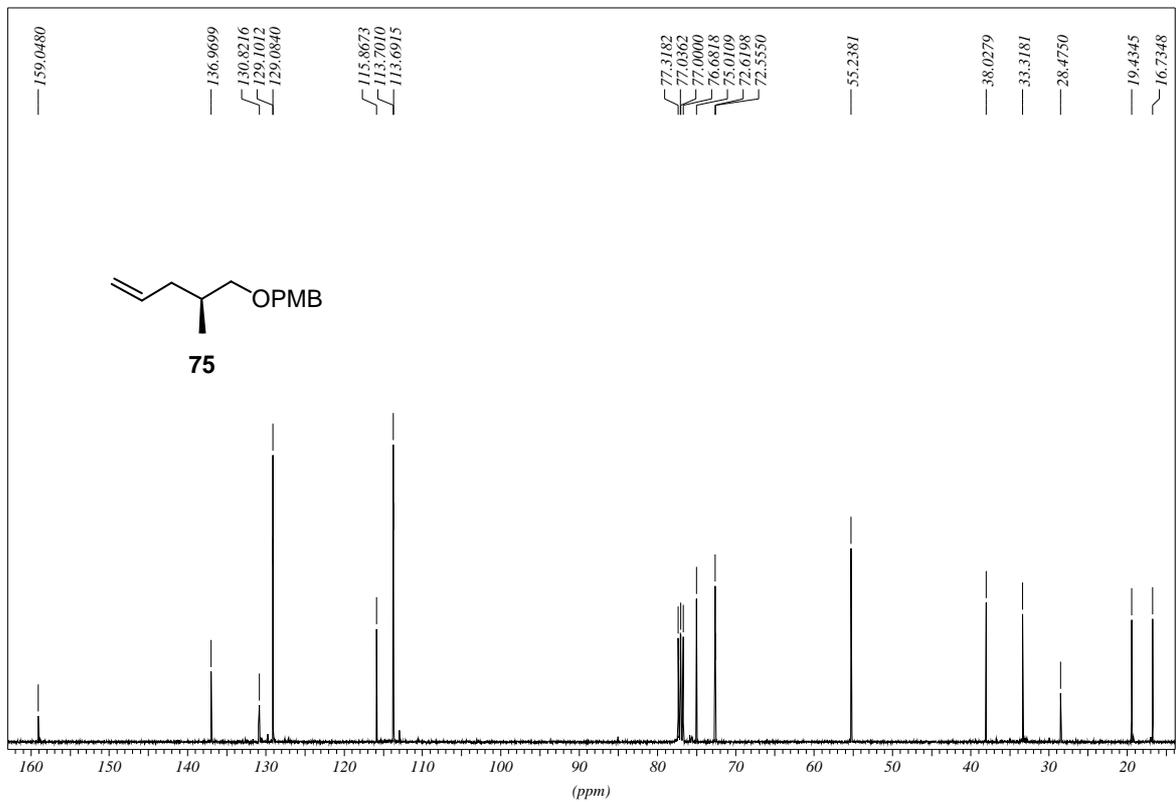
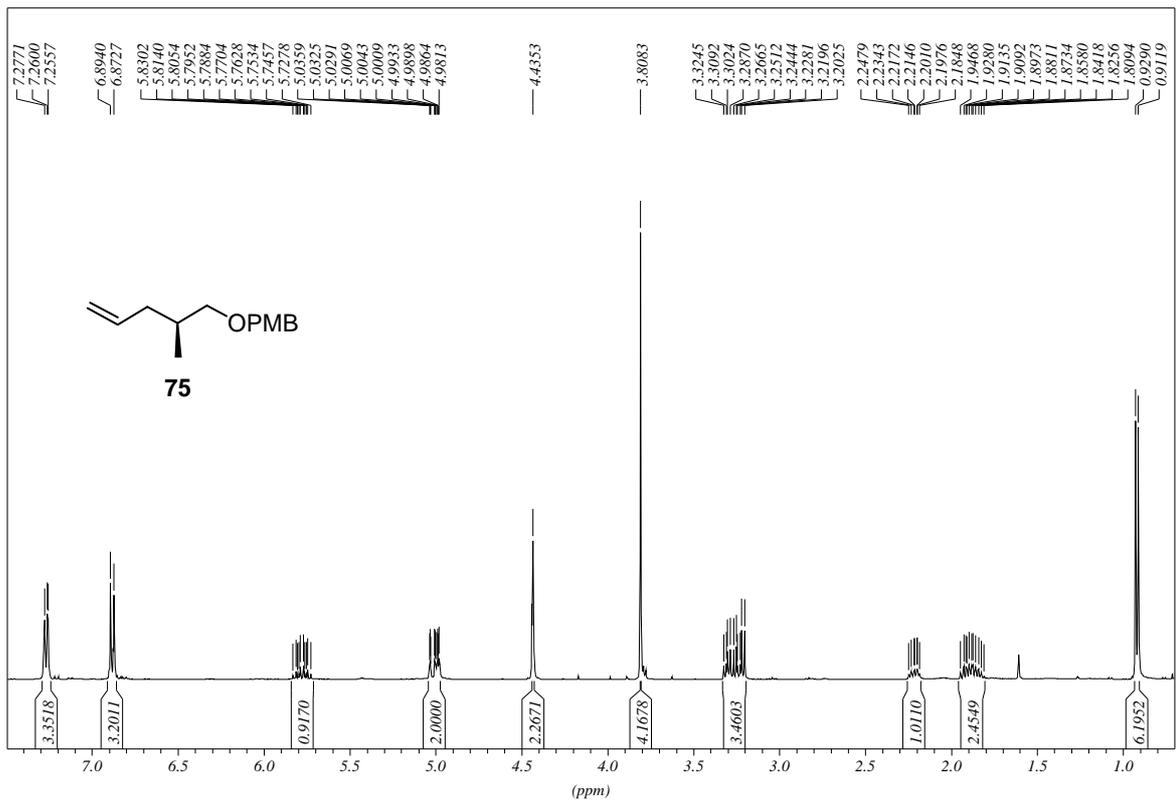




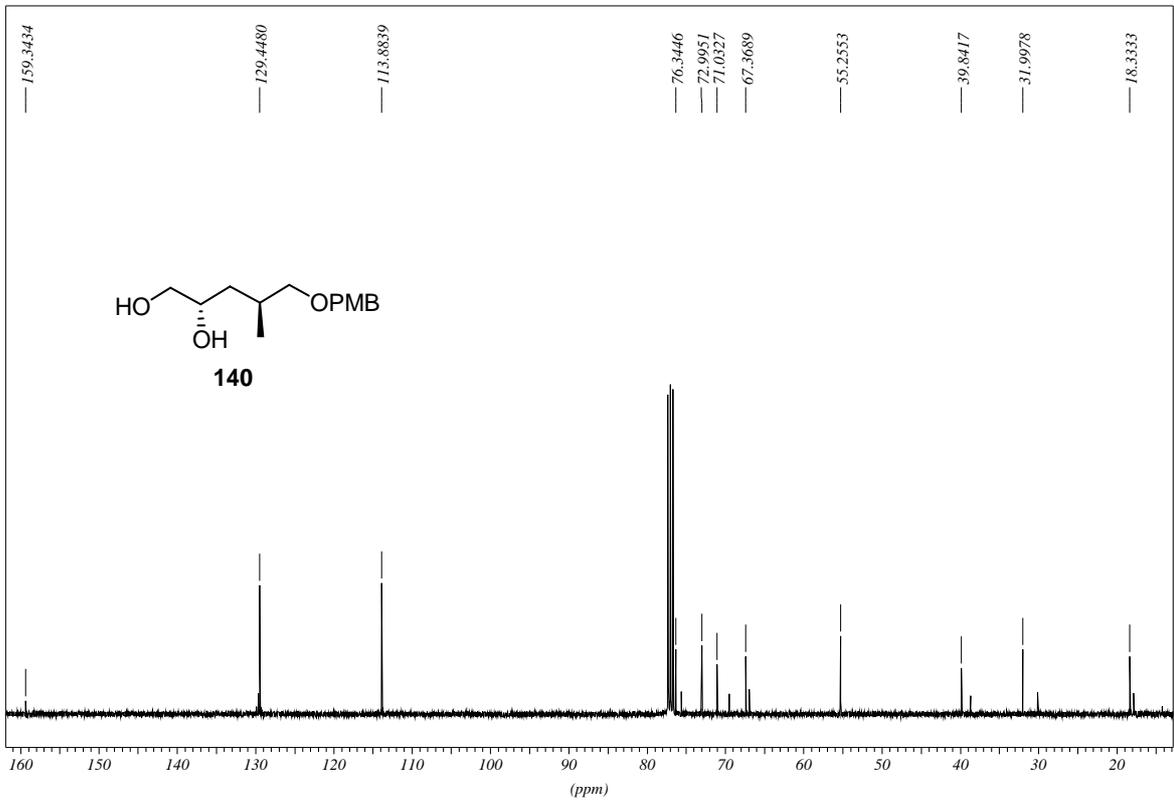
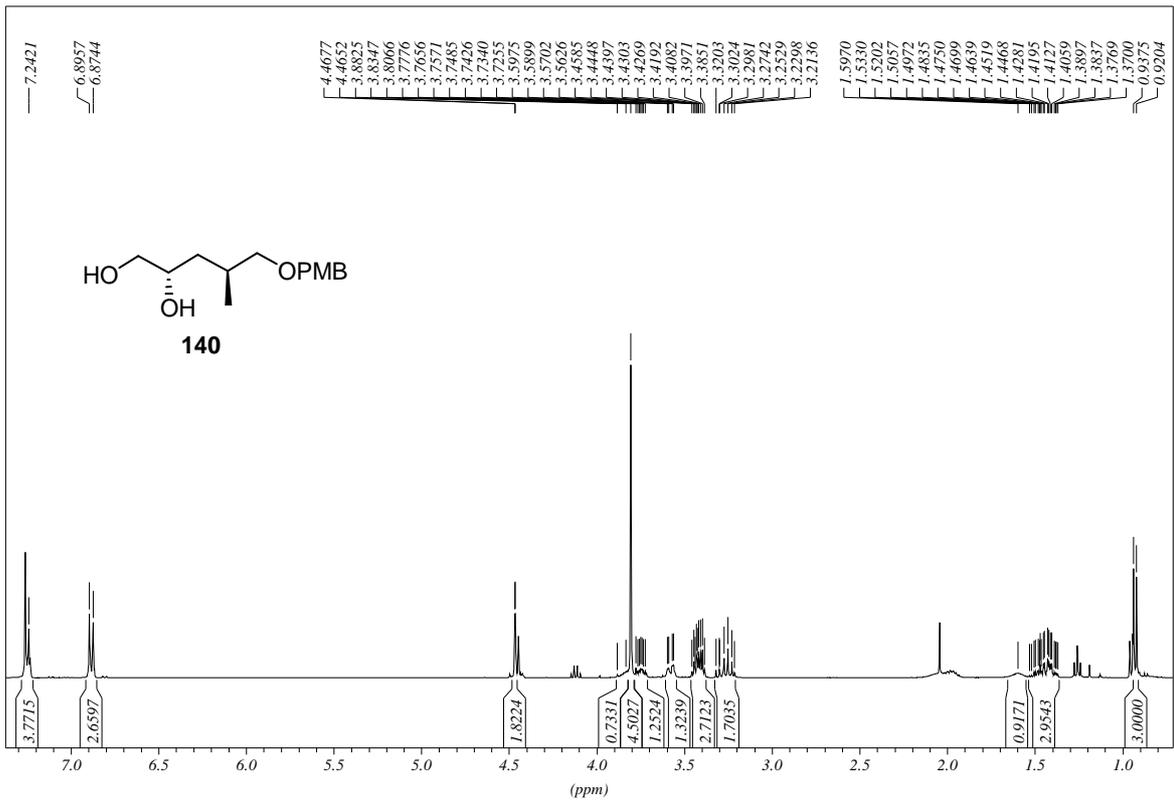




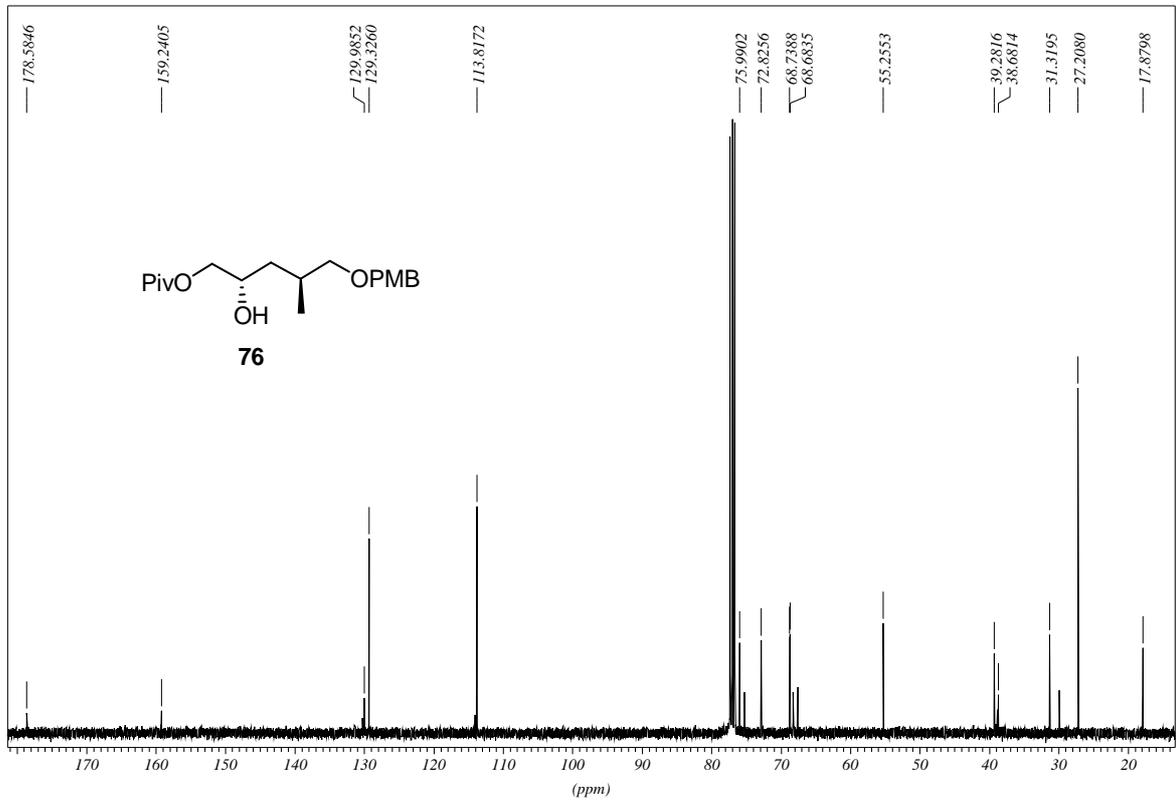
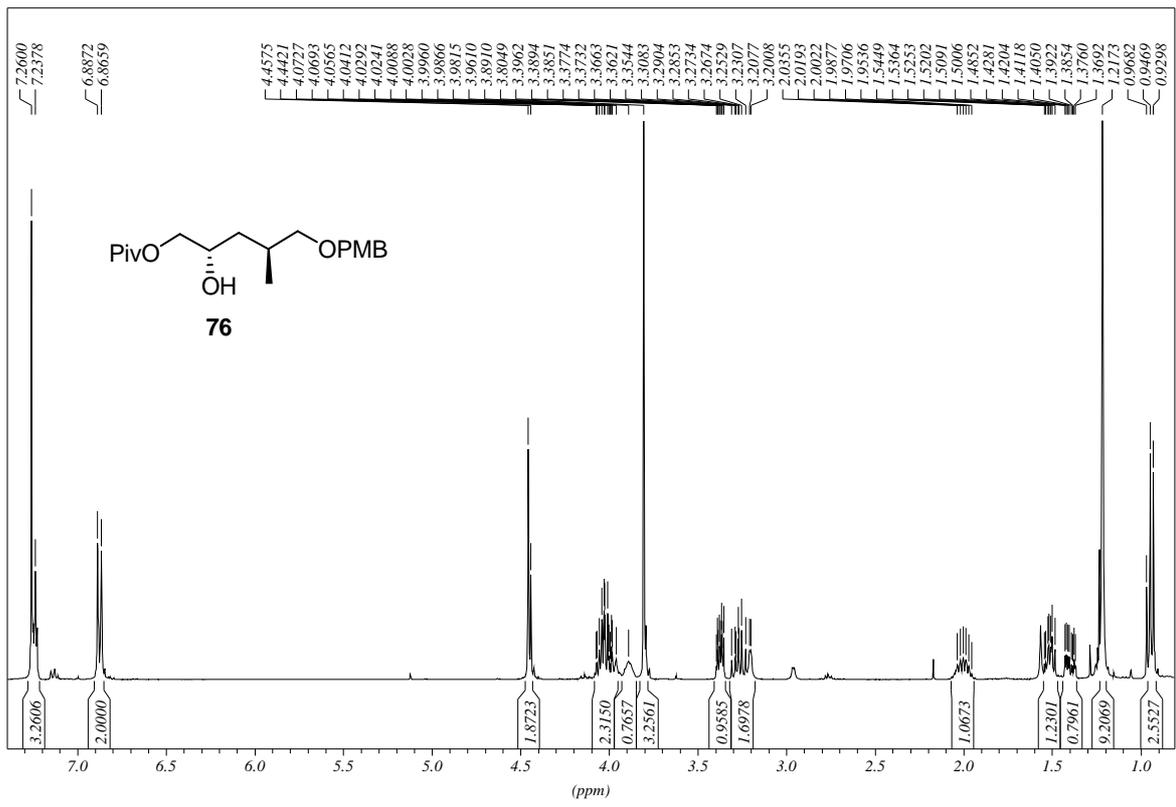
SPEKTRENANHANG

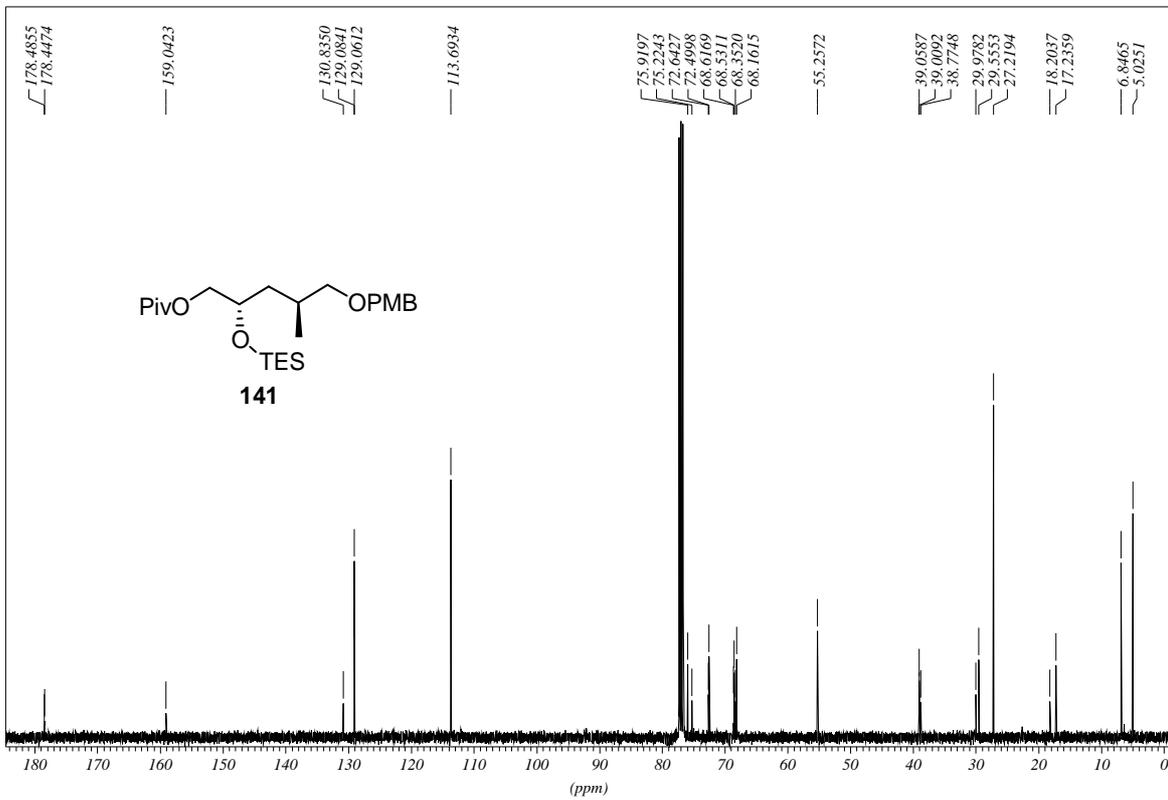
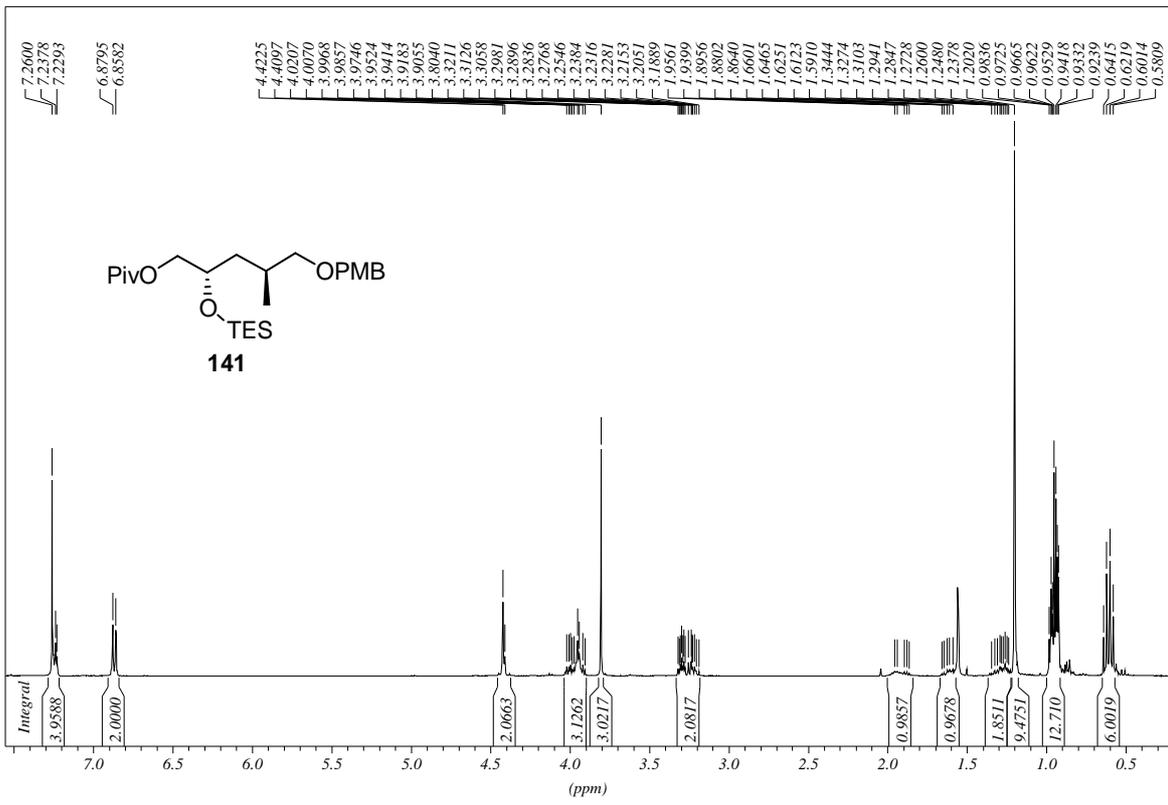


SPEKTRENANHANG

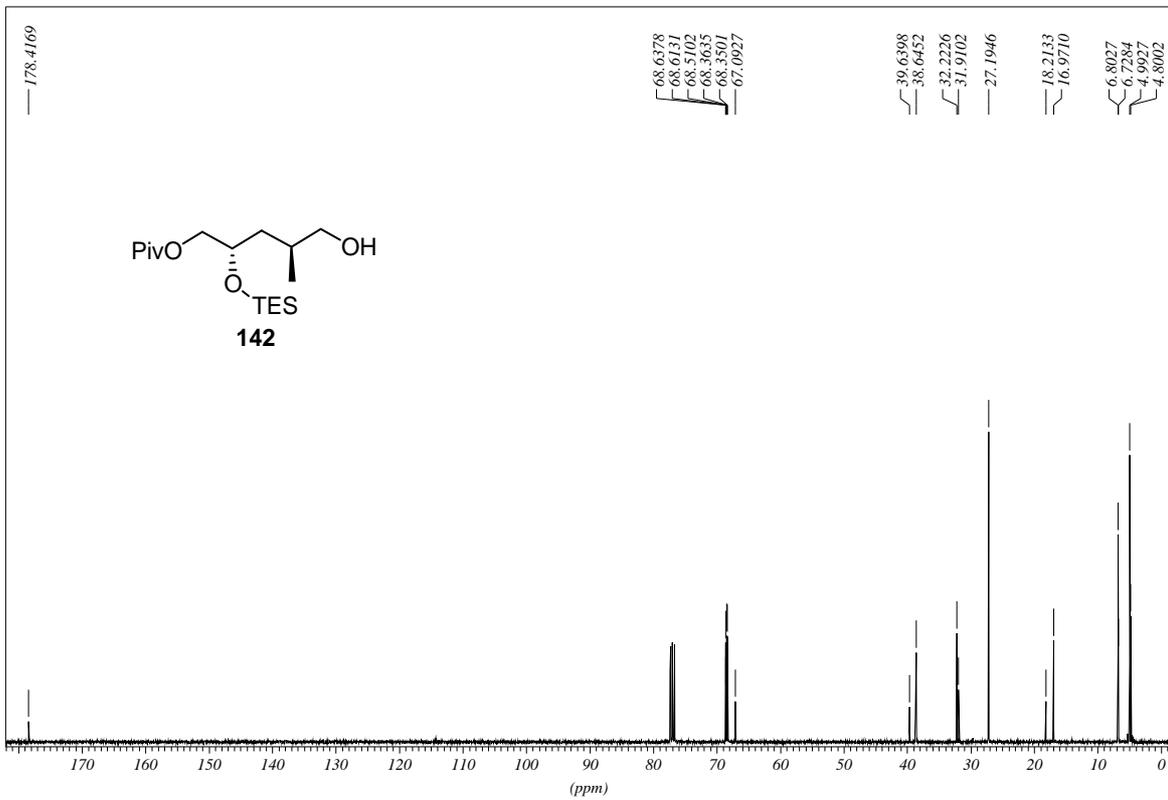
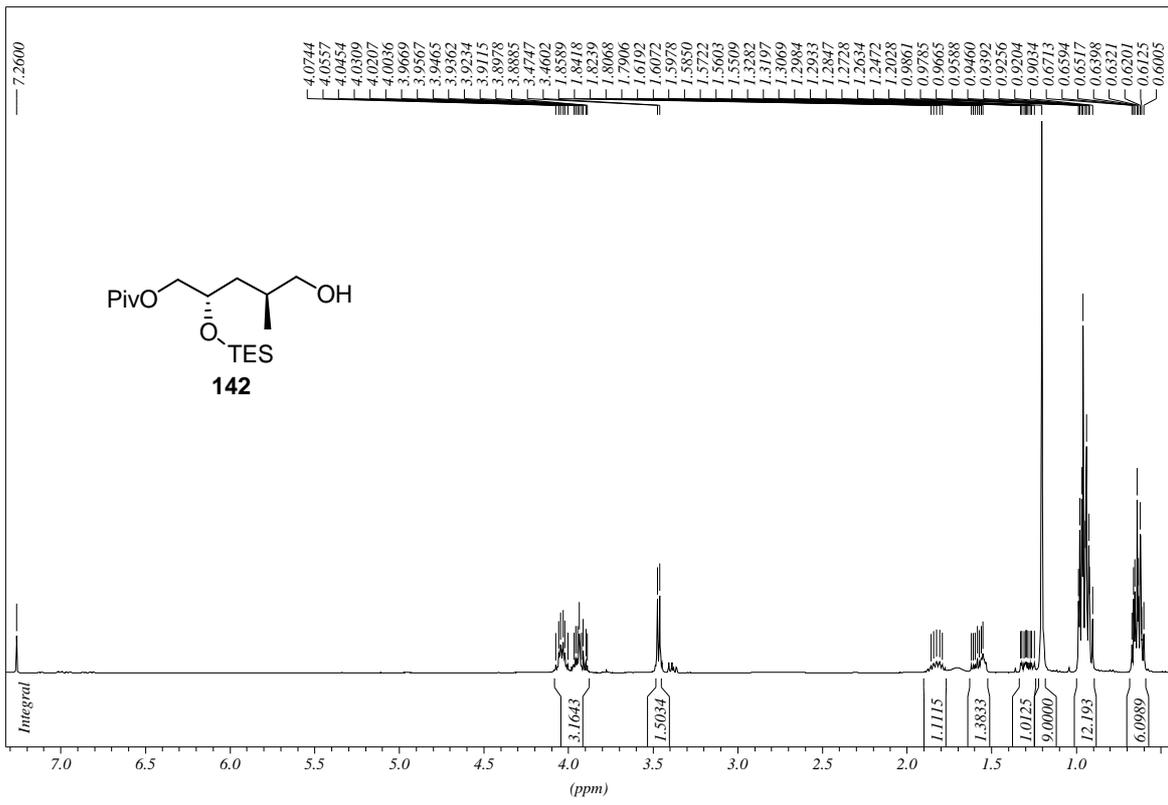


SPEKTRENANHANG

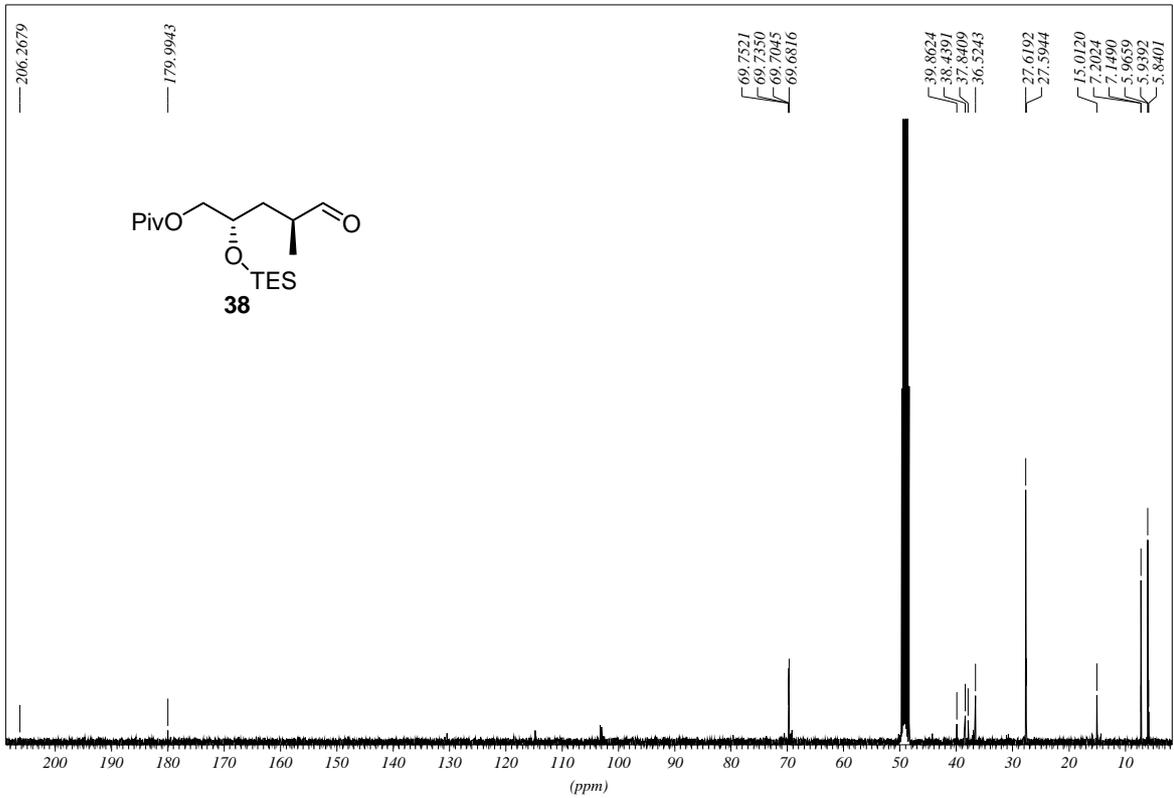
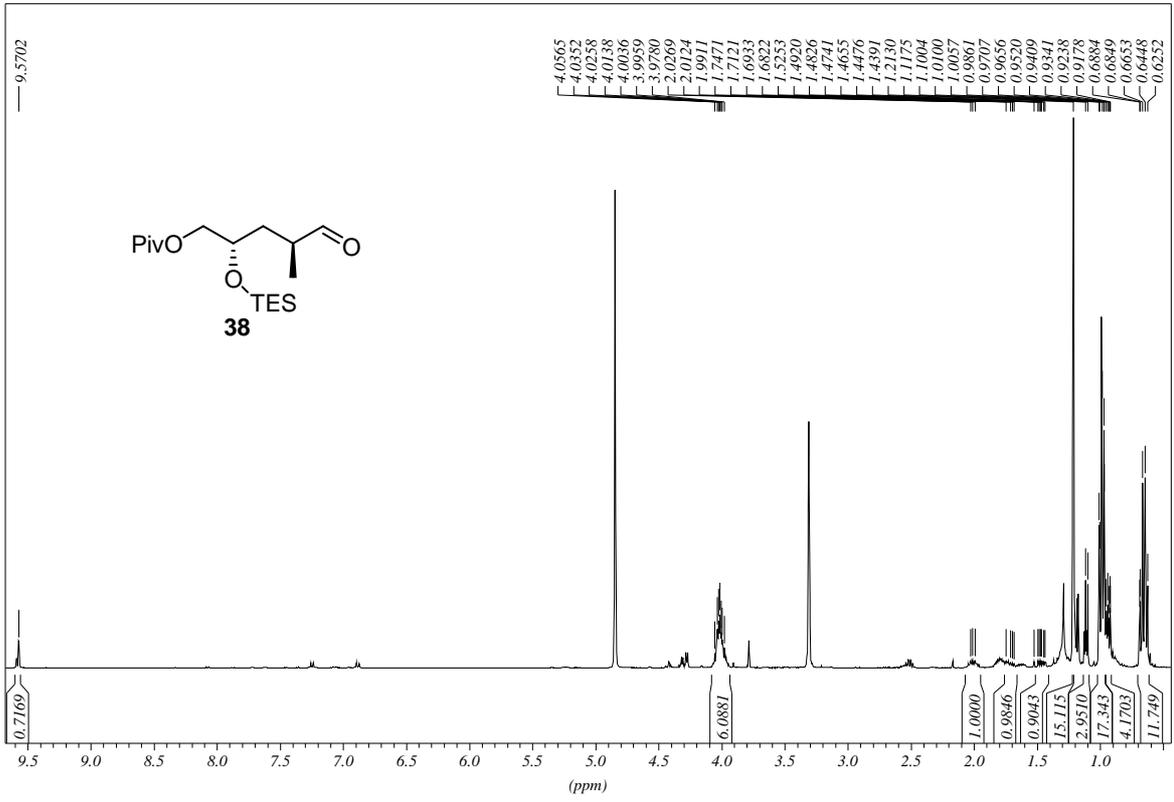


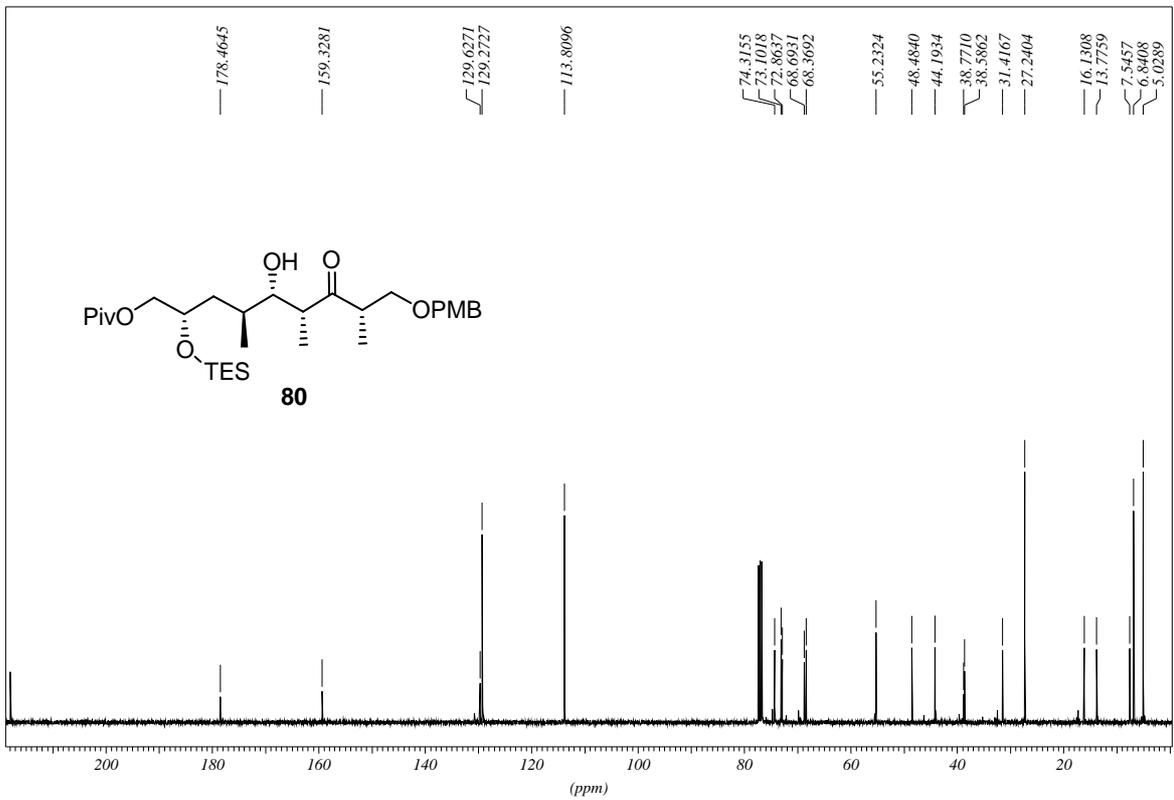
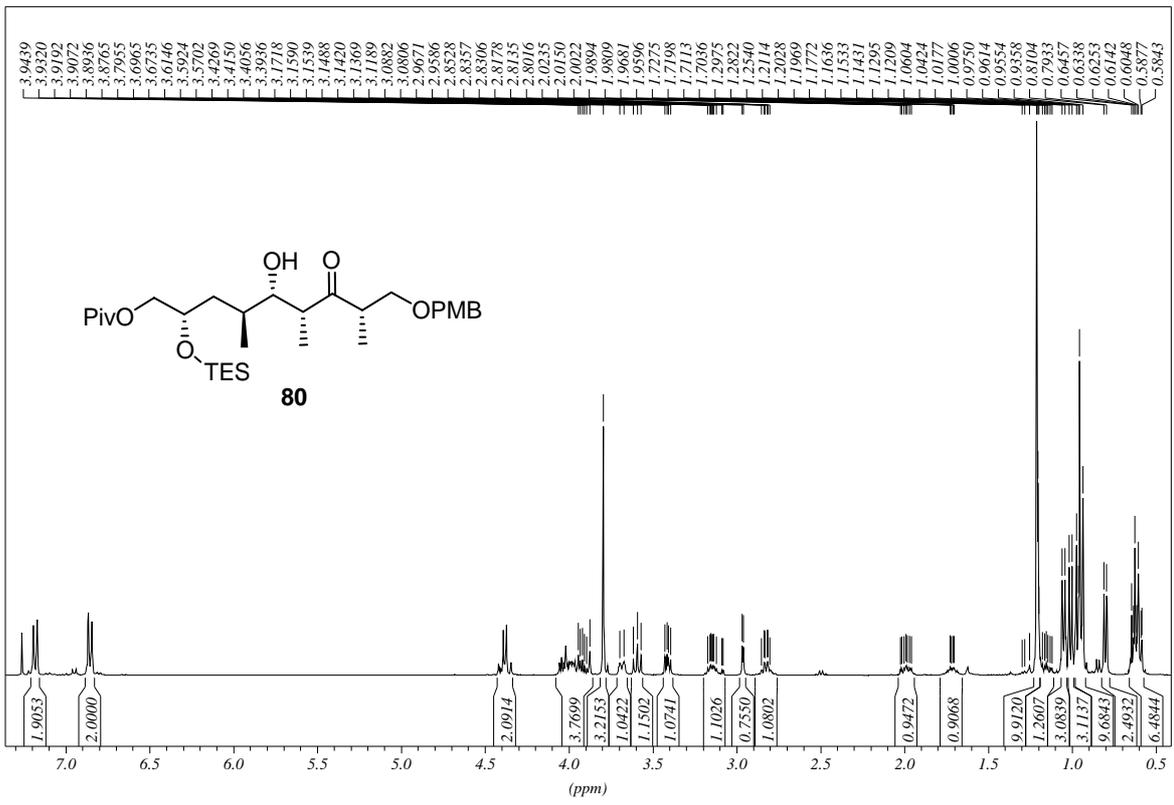


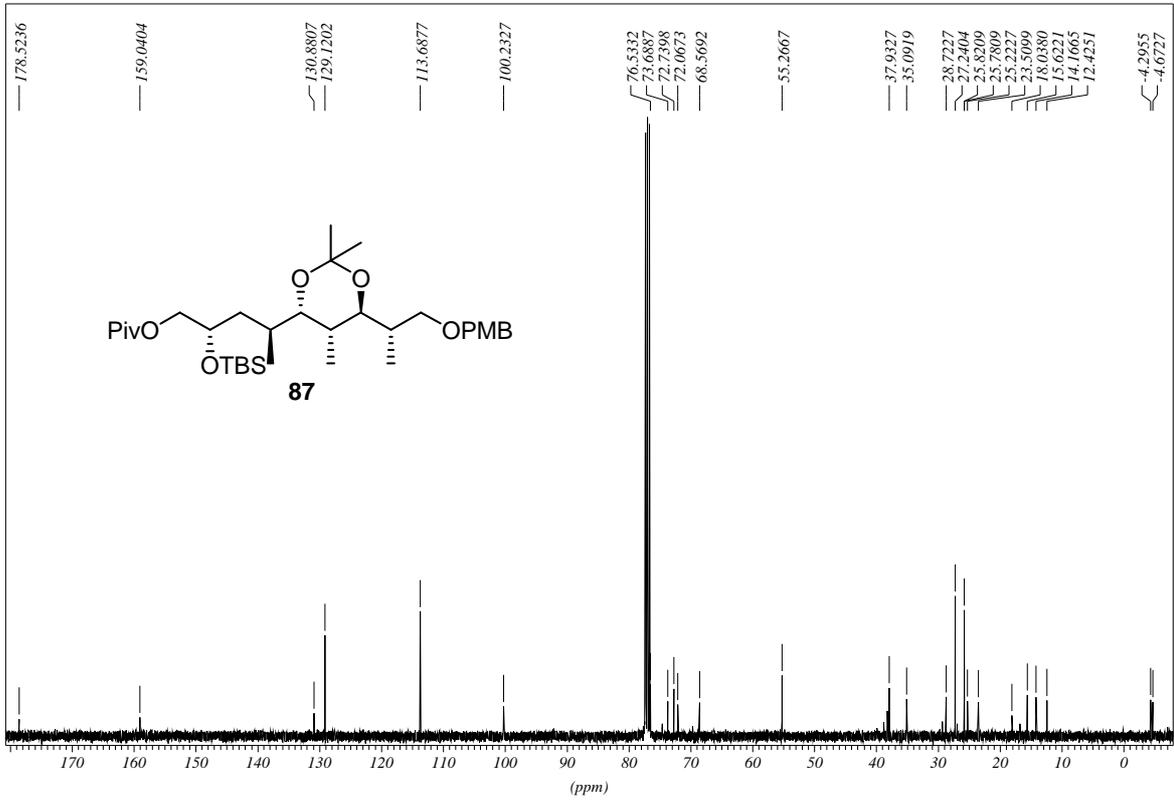
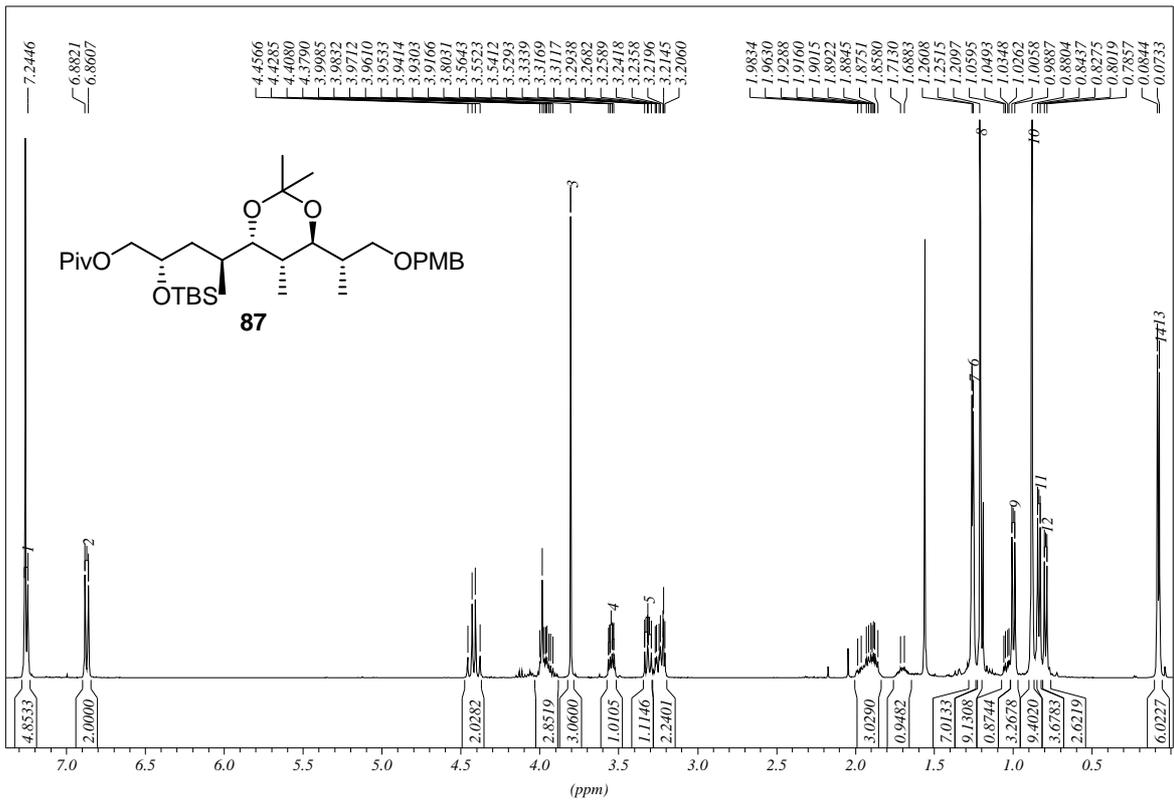
SPEKTRENANHANG



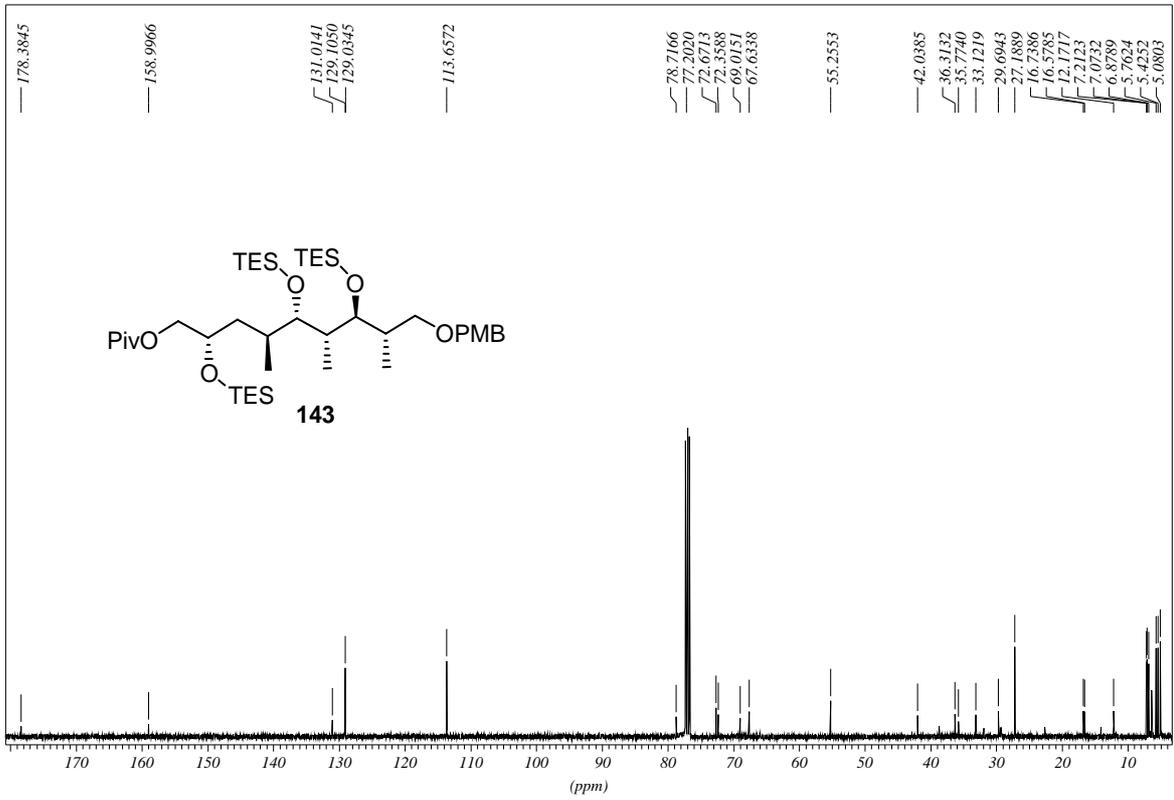
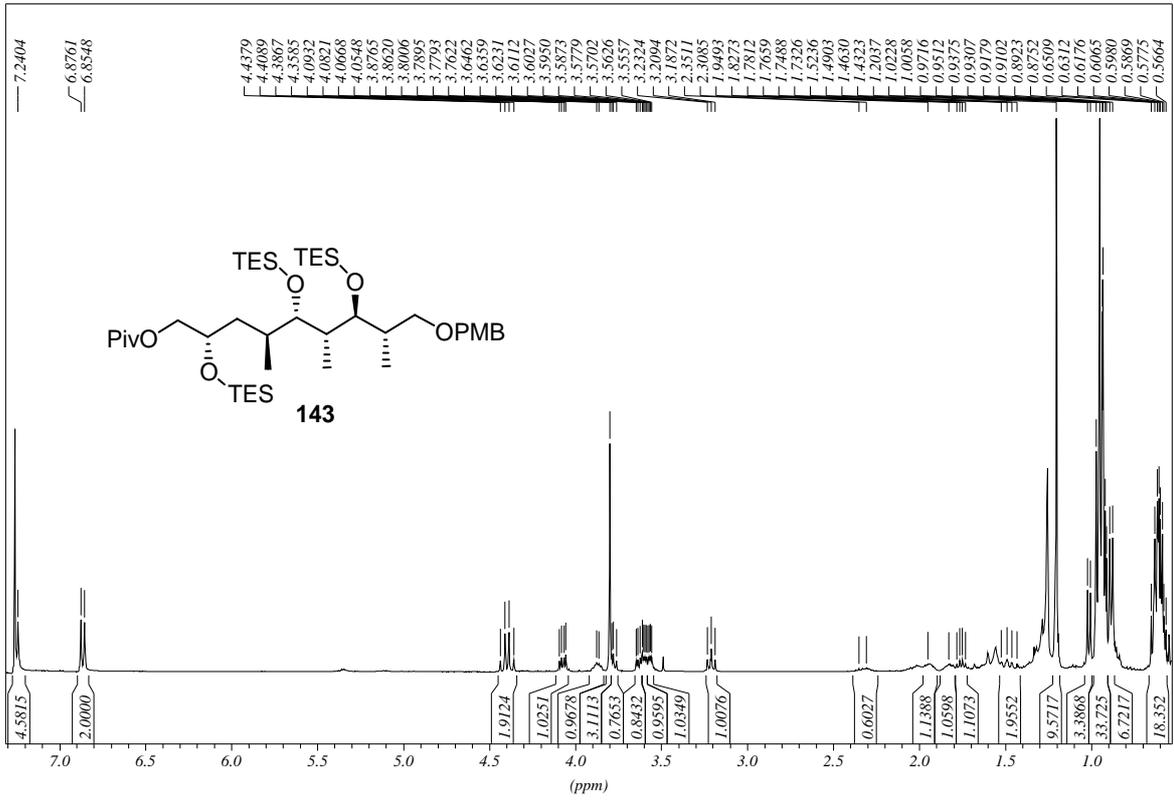
SPEKTRENANHANG



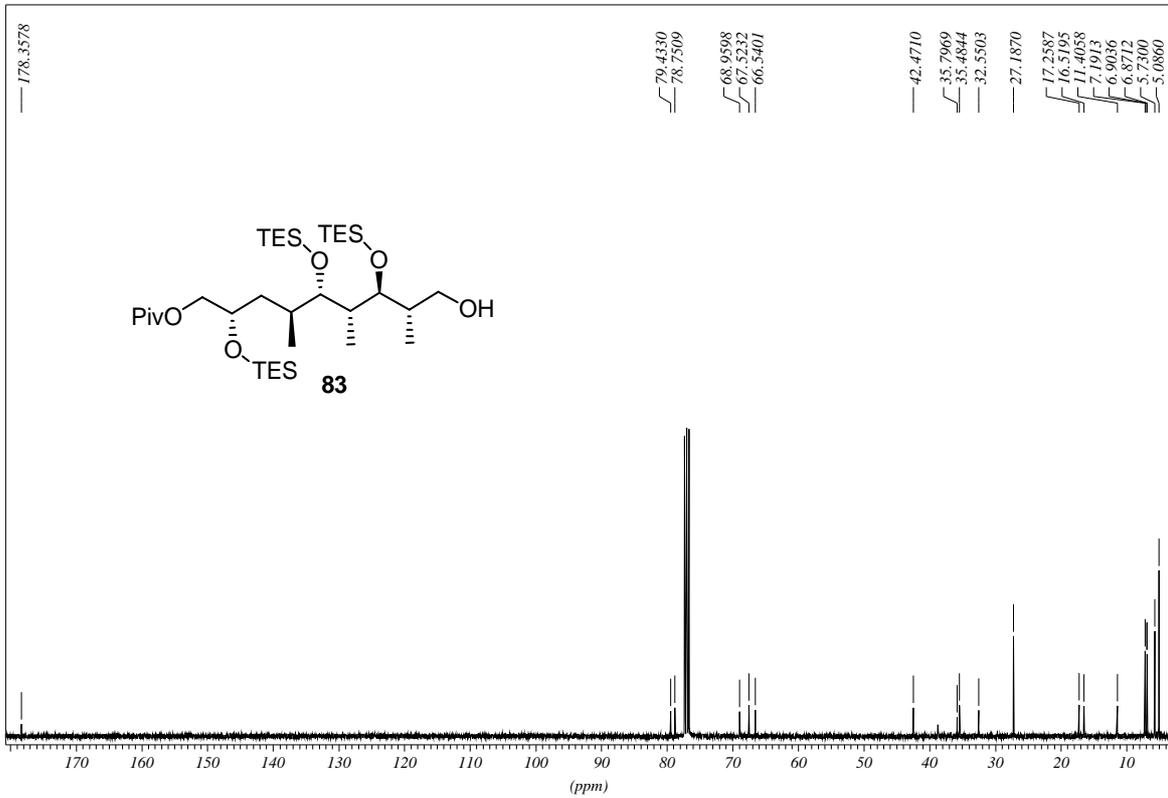
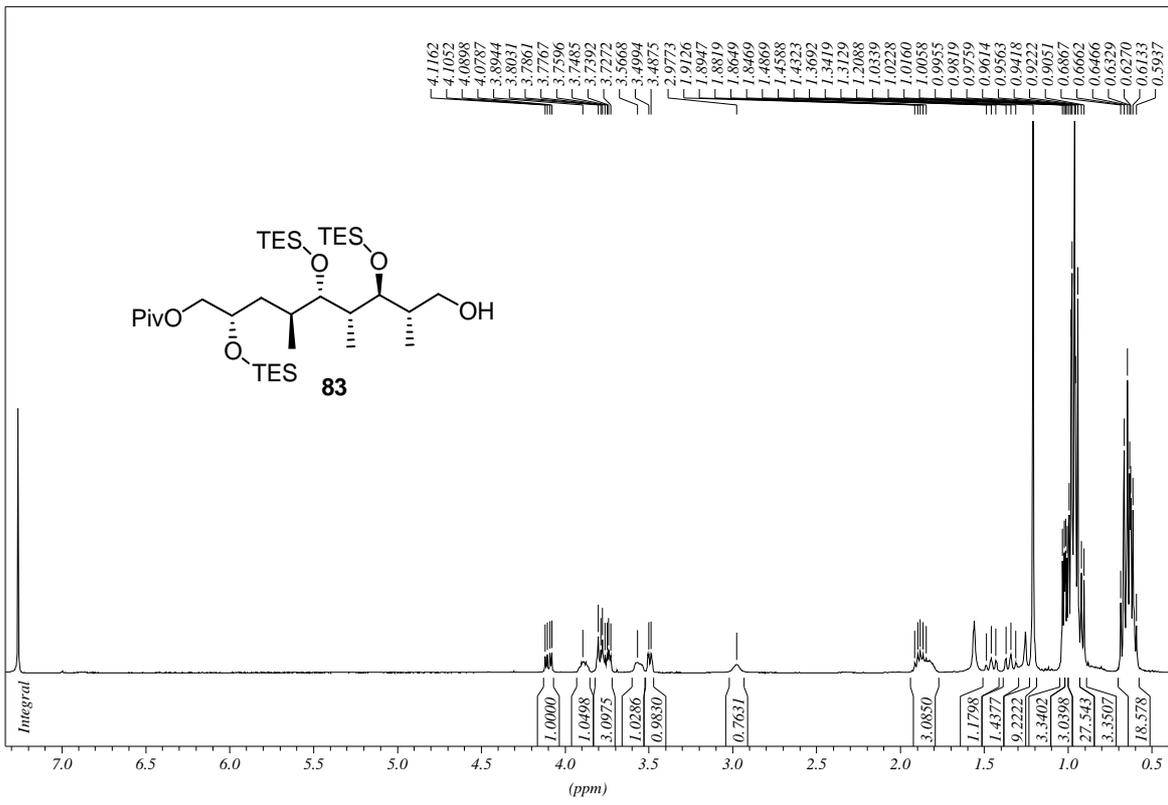




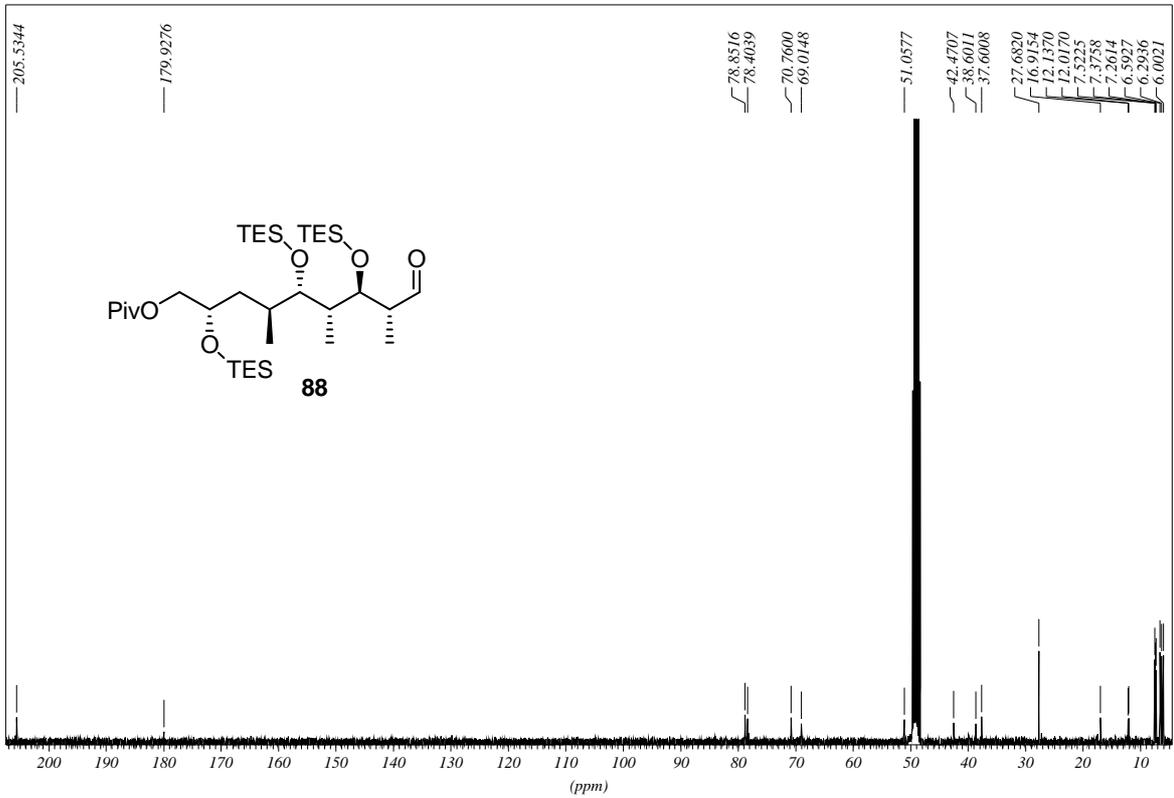
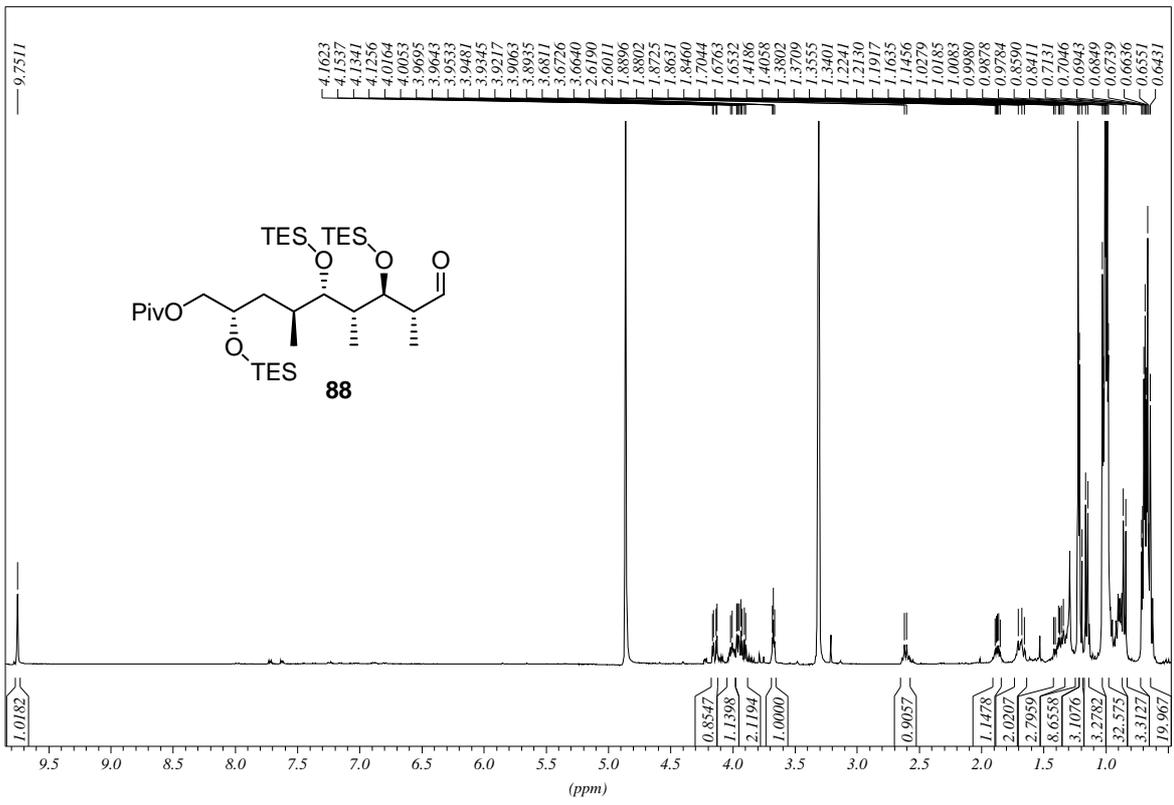
SPEKTRENANHANG

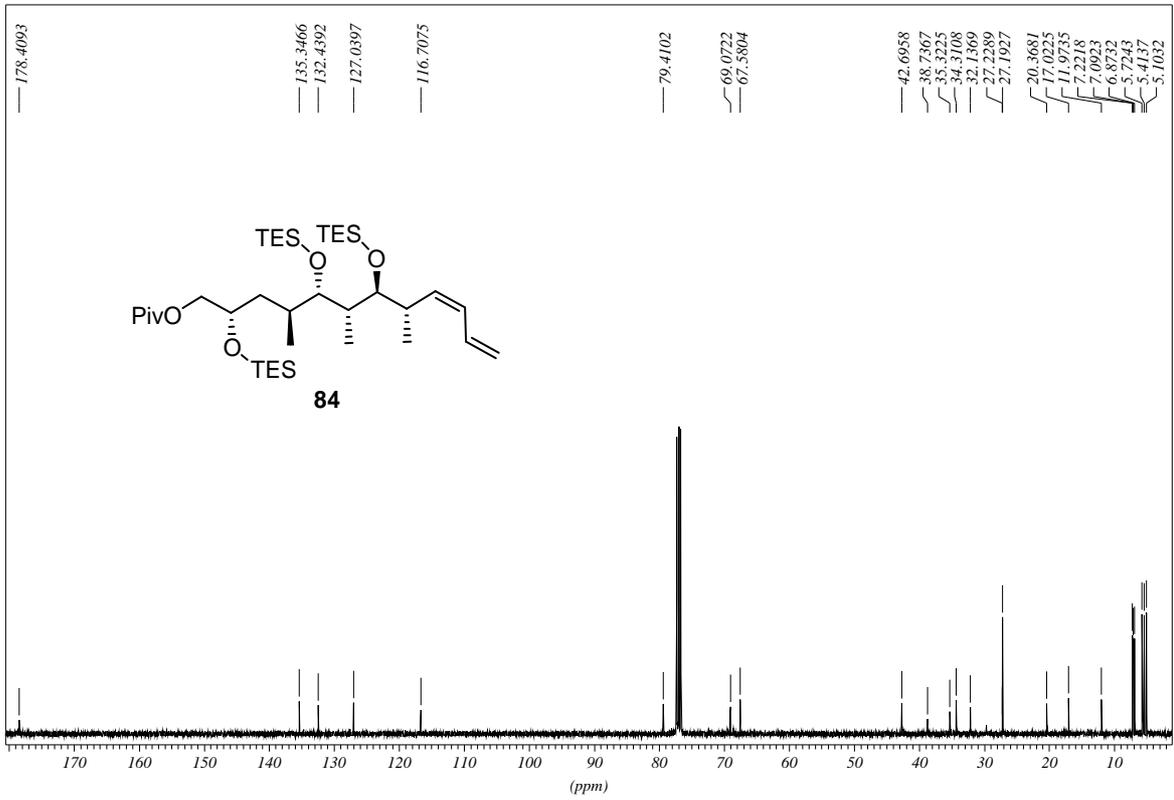
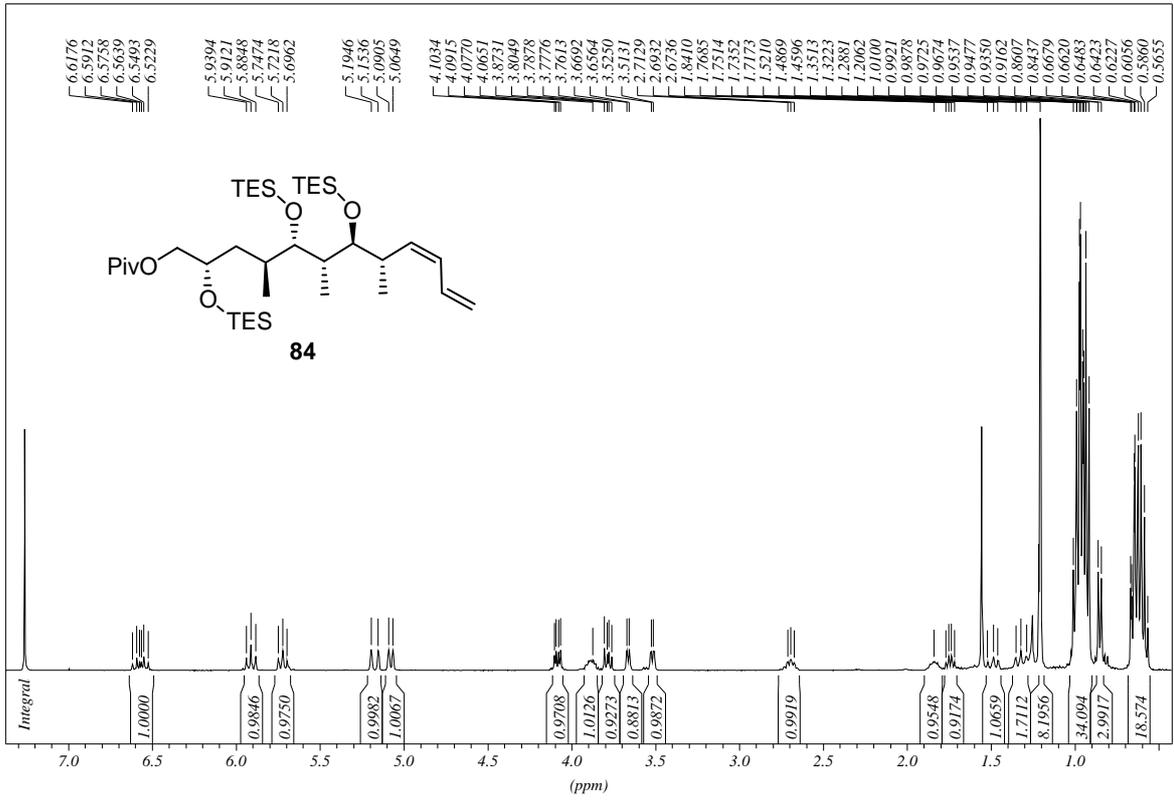


SPEKTRENANHANG

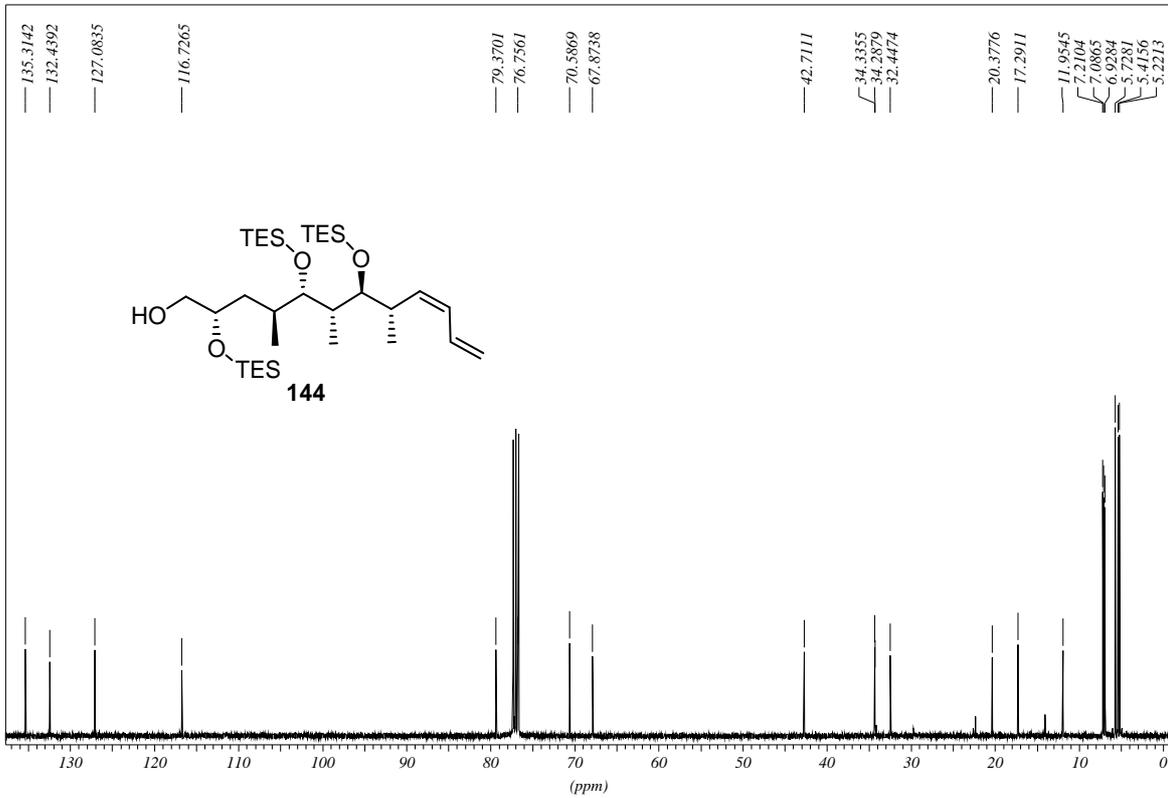
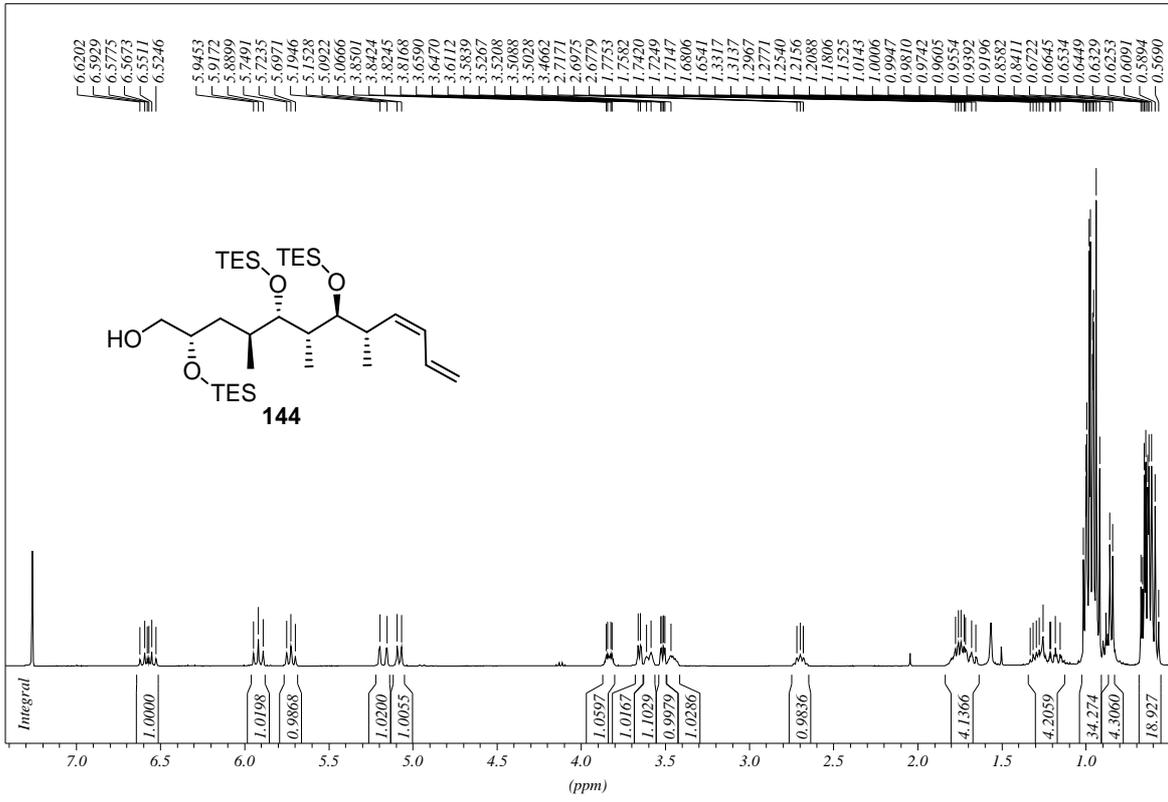


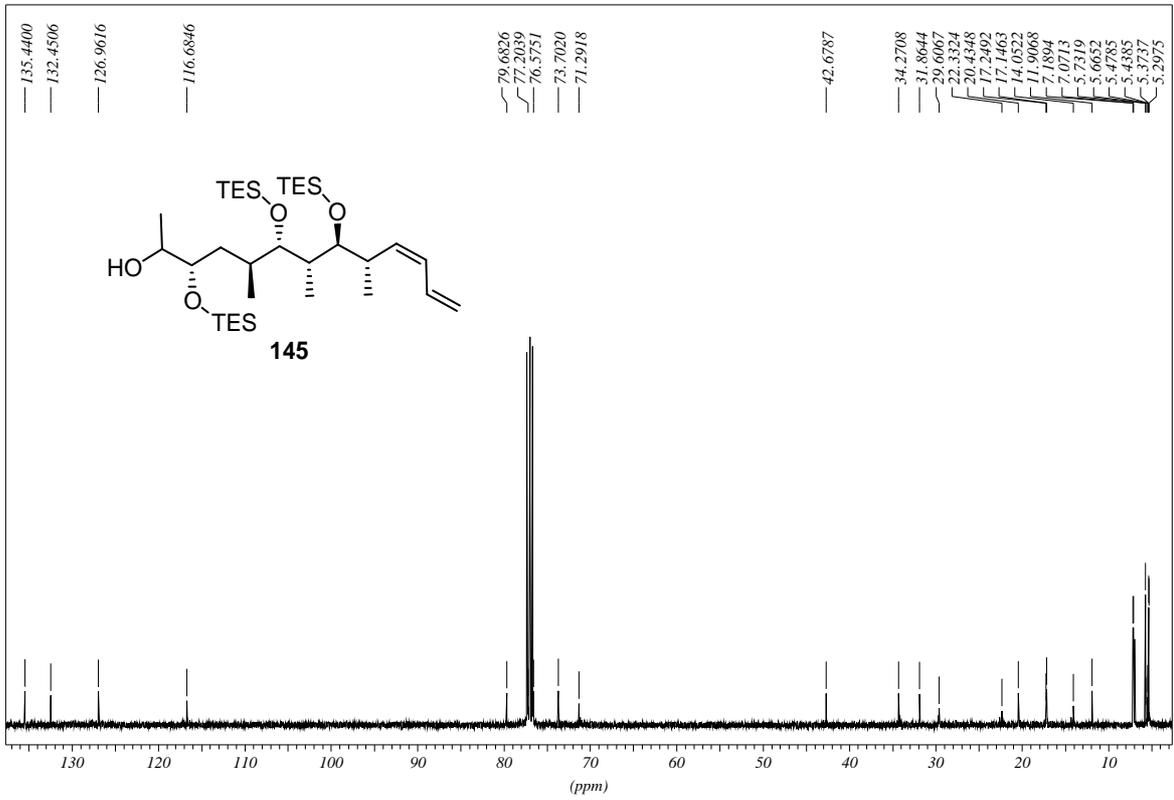
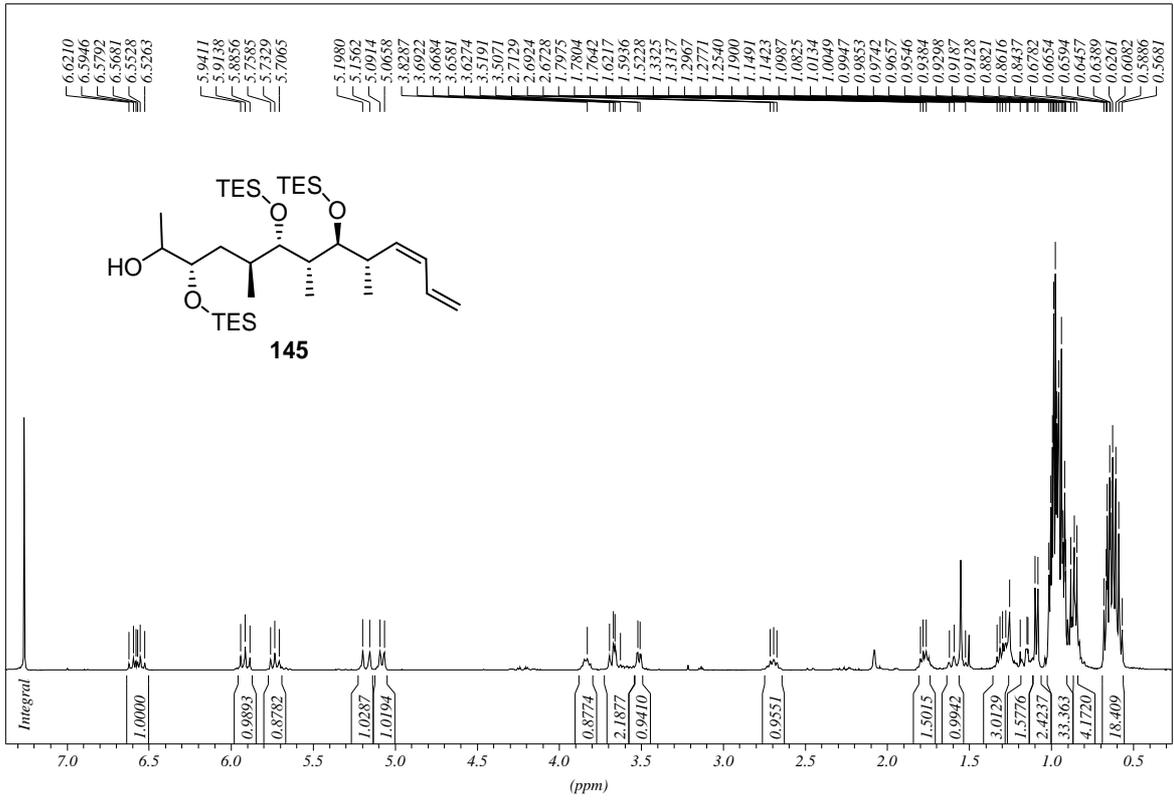
SPEKTRENANHANG

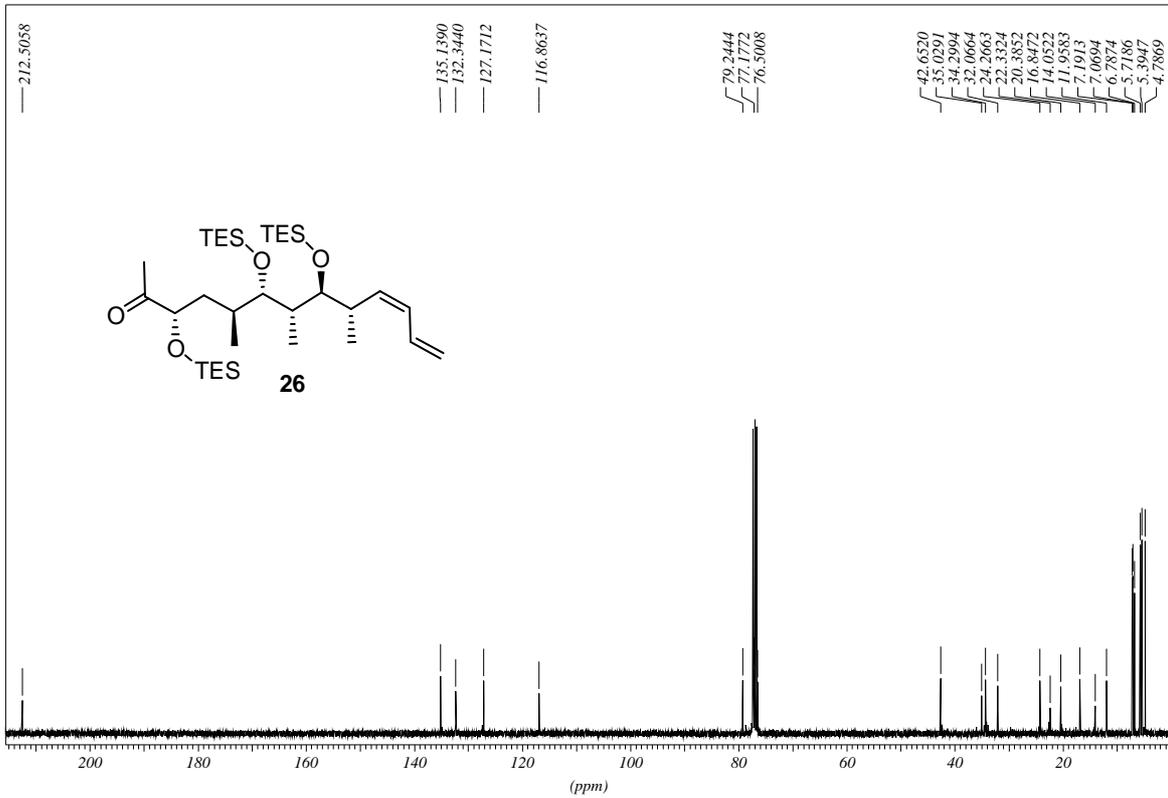
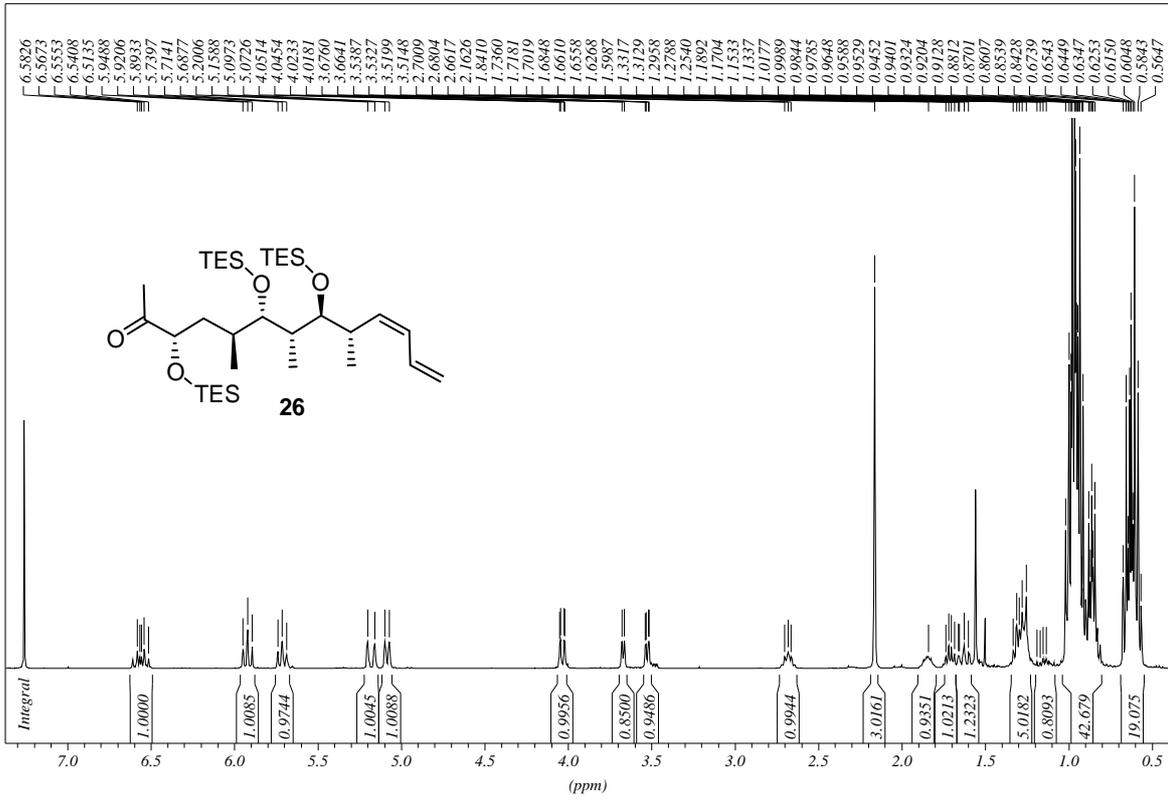


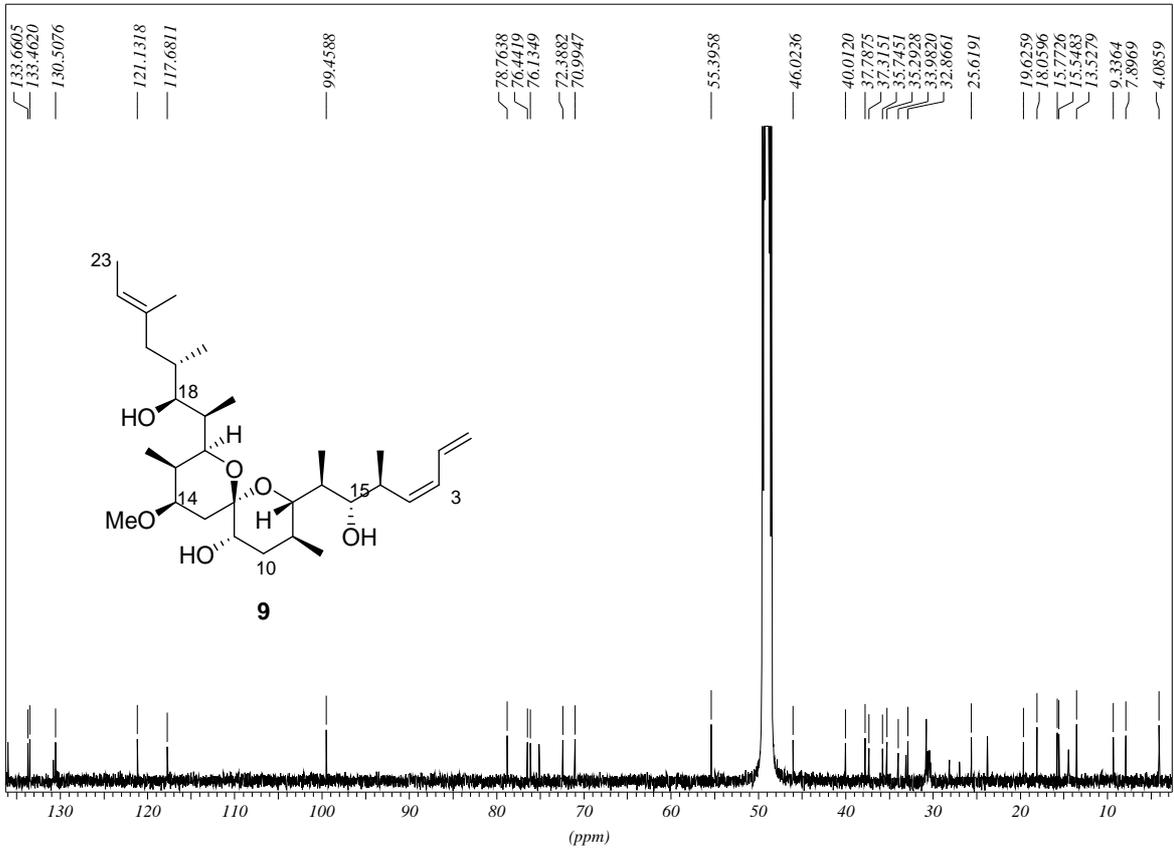
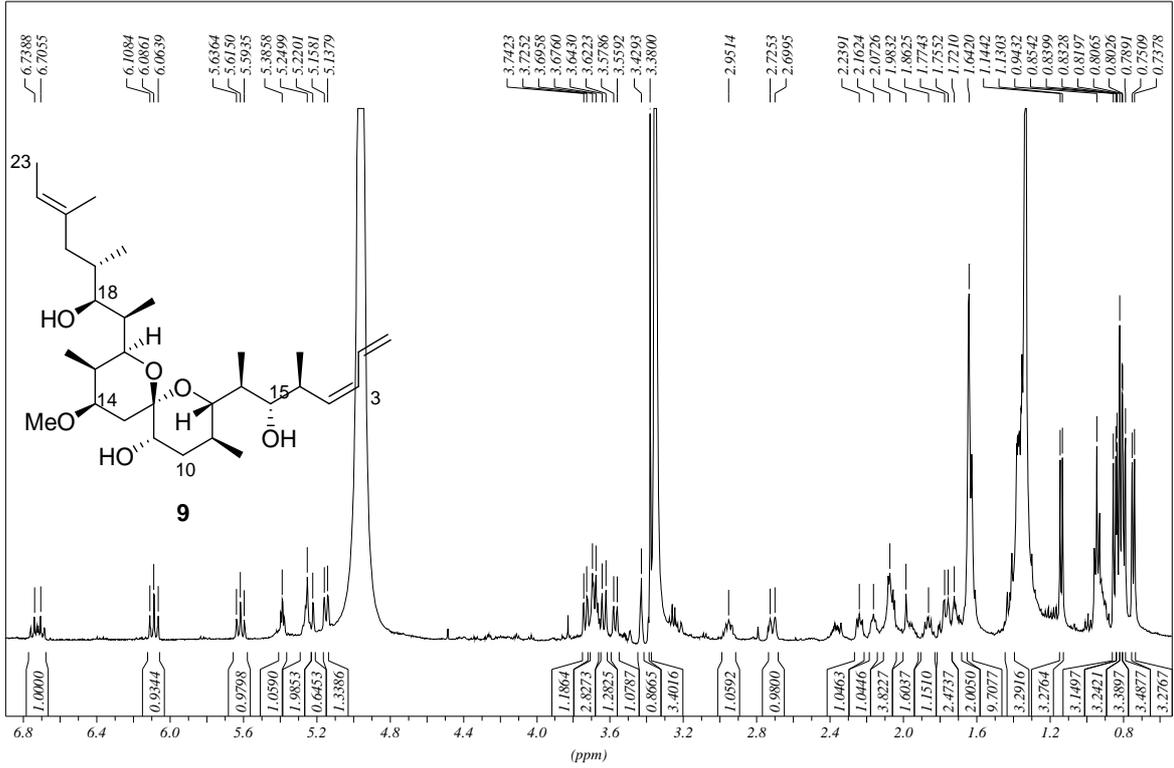


SPEKTRENANHANG

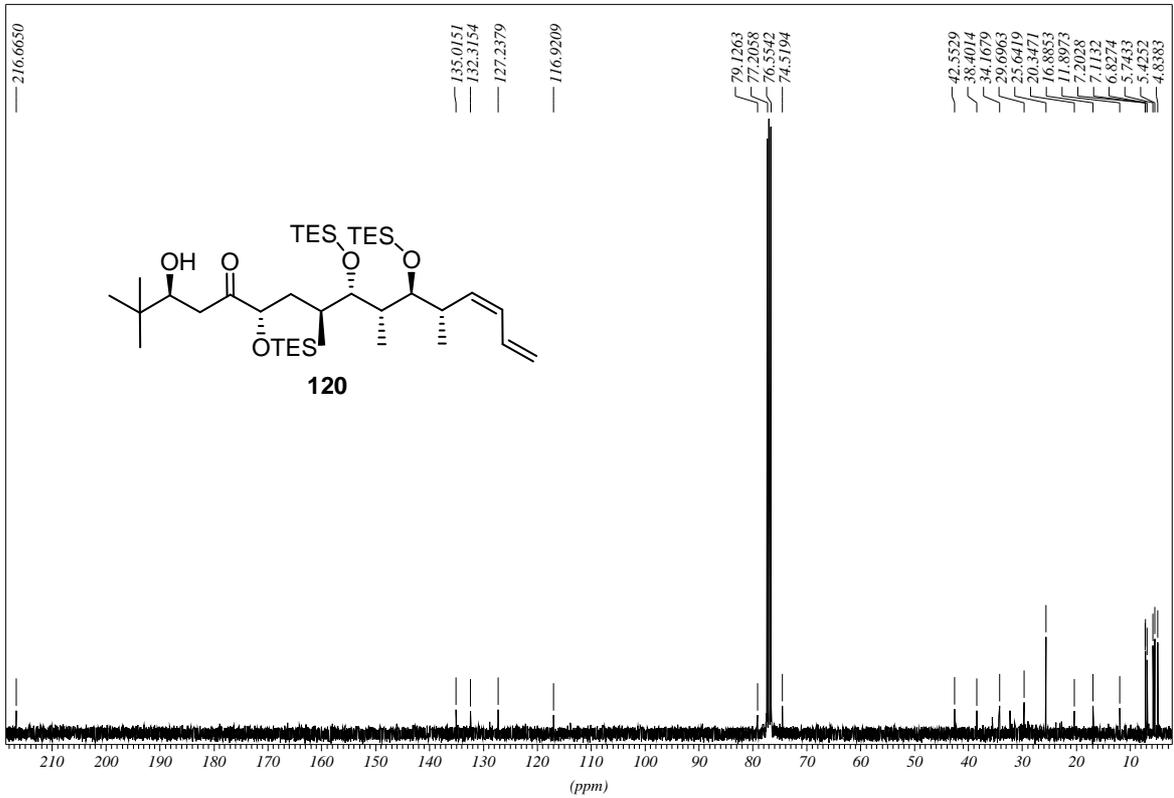
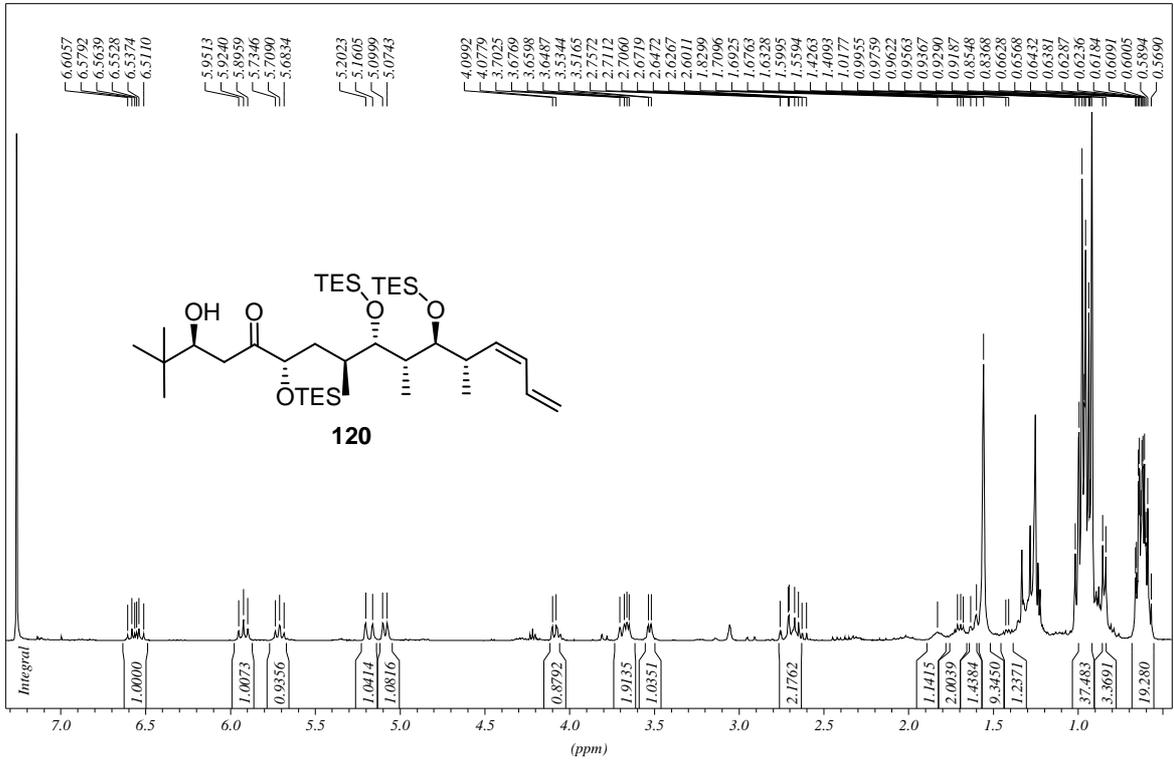


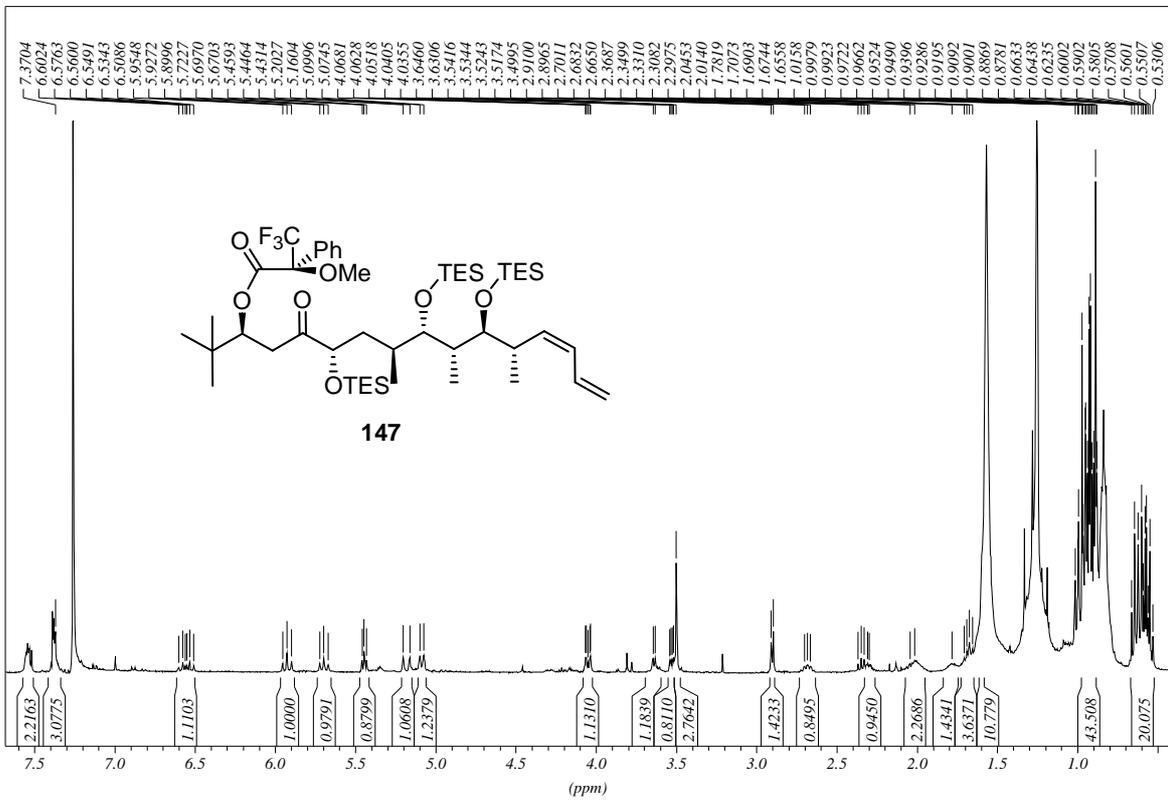
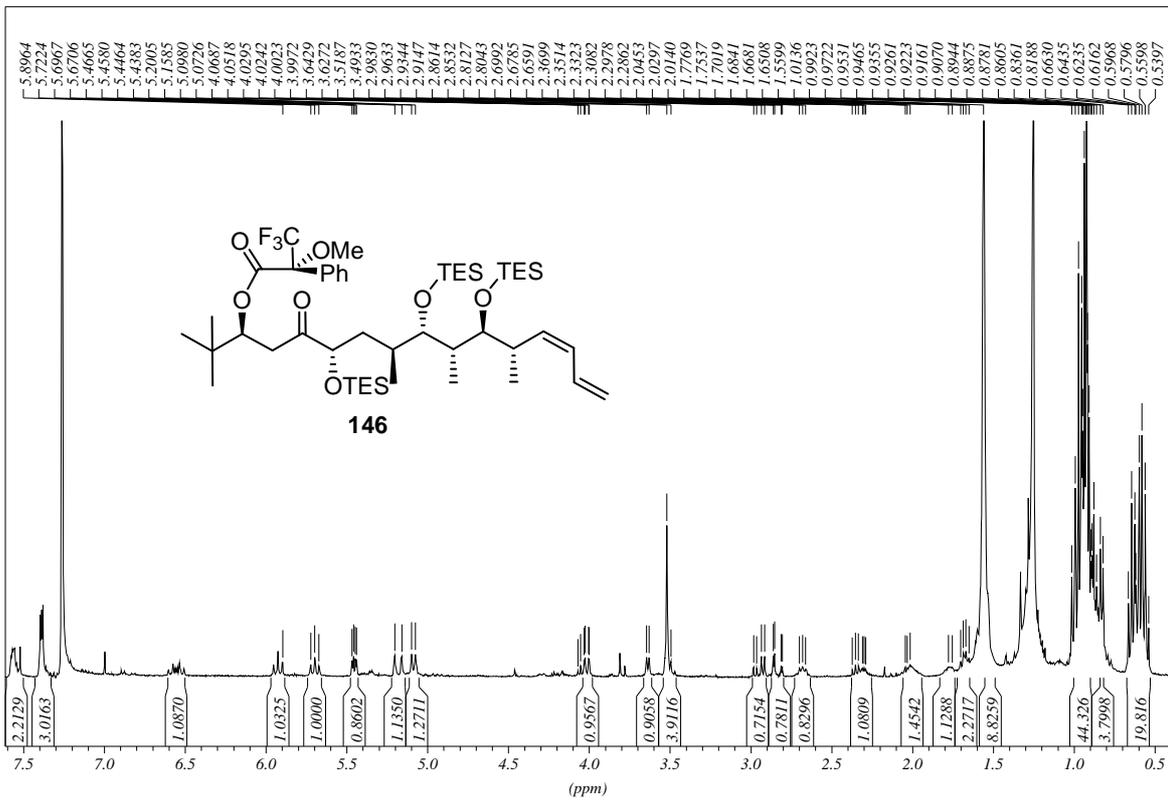


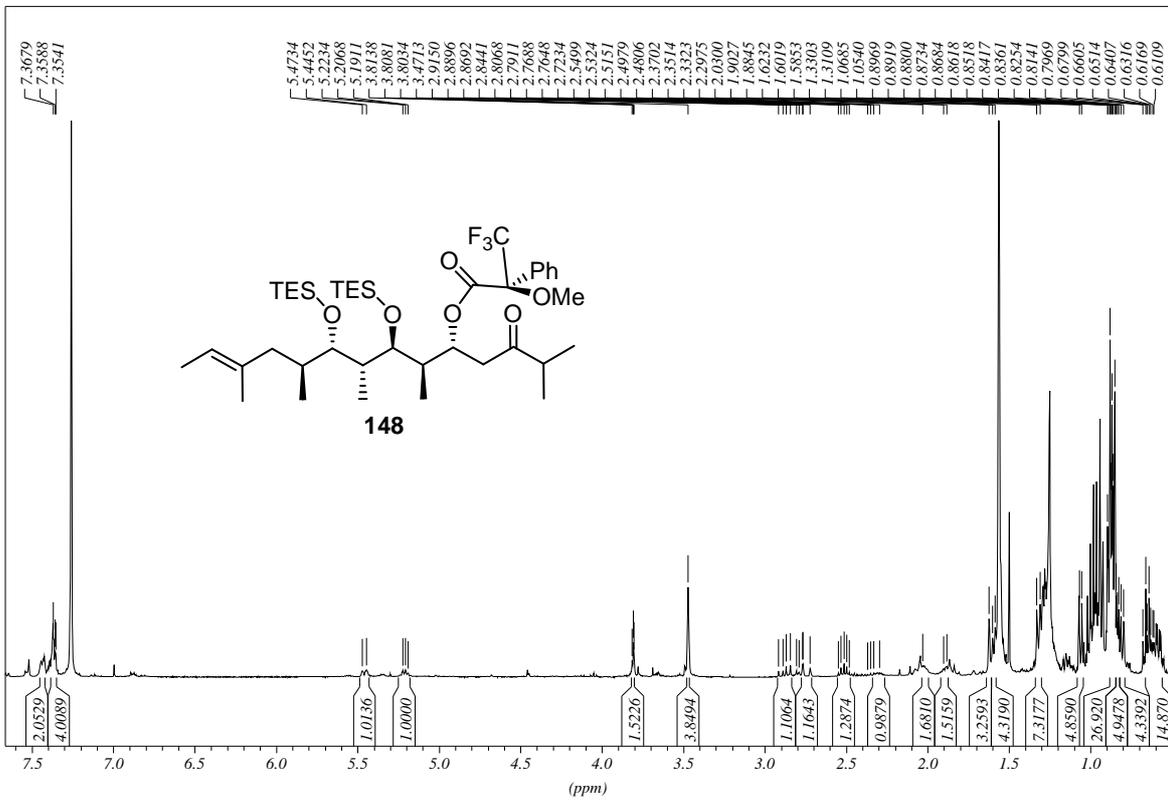
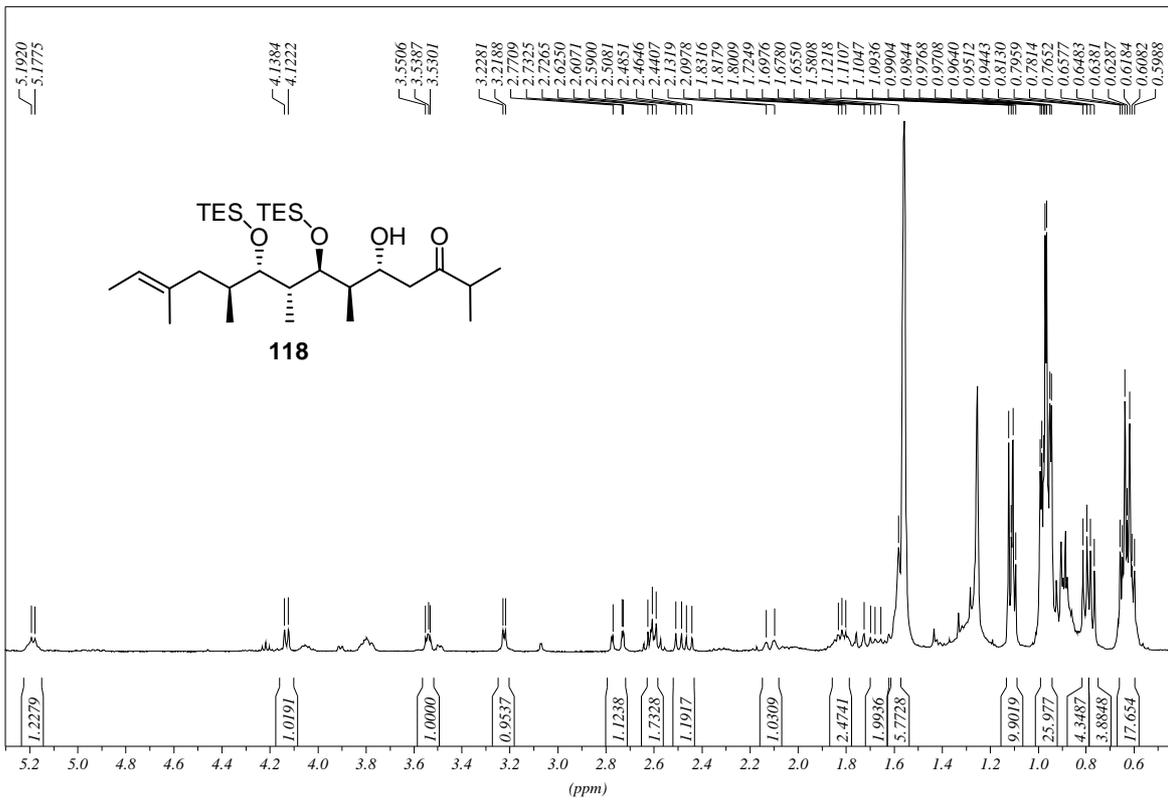




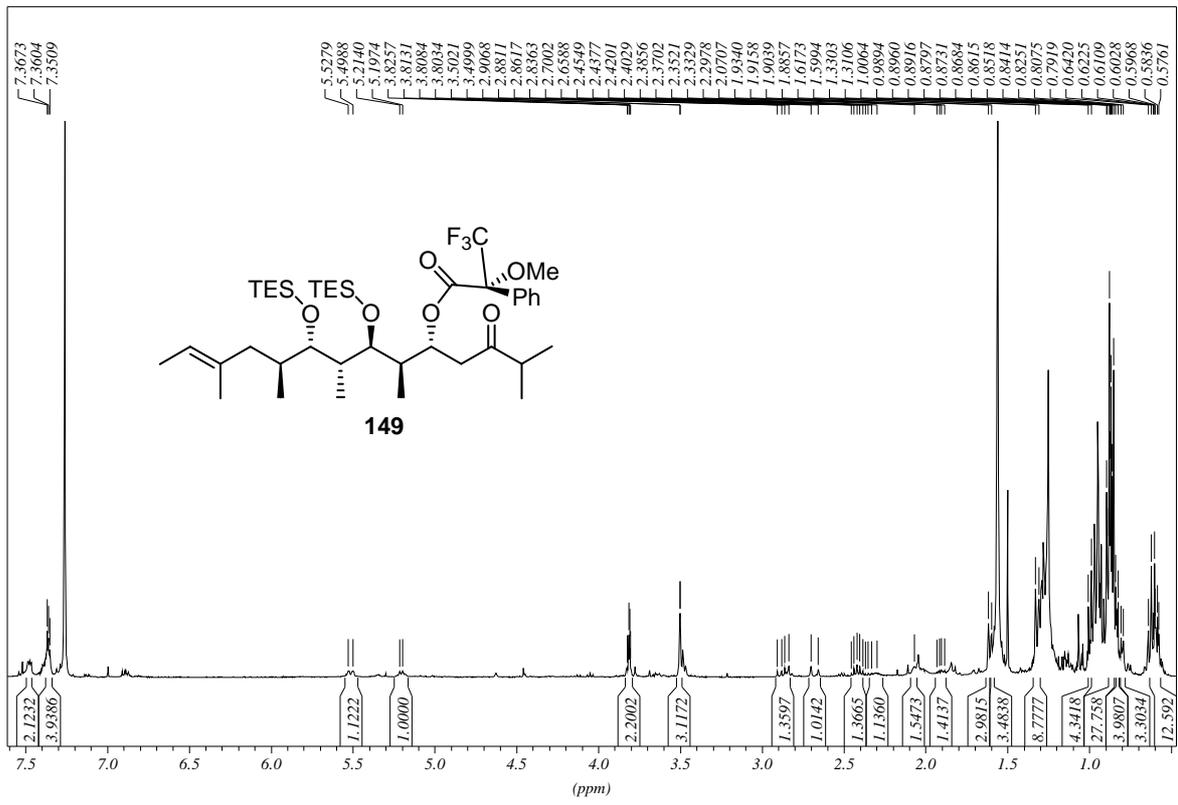
9.6 Modellreaktionen







SPEKTRENANHANG



10. Literatur

- ¹ Jahresbericht Statistisches Bundesamt **2006**.
- ² B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter in „*Molekularbiologie der Zelle*“, Wiley-VCH, Weinheim, 4. Auflage, **2004**.
- ³ a) B. Frank, Dissertation, Saarbrücken, Mai **2007**. b) J.M. Knauber, Braunschweig, Dissertation **2005**. c) J. Niggemann, N. Bedorf, U. Flörke, H. Steinmetz, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5013. d) H. Reichenbach, „Myxobacteria: a most peculiar group of social procaryotes“ in *Myxobacteria, Development and Cell Interaction*, Springer Verlag, New York, **1984**, 1. e) Y.A. Elnakady, Braunschweig Dissertation **2001**. f) A. Flemming, *Brit. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226. g) G. Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach, Patent DE 42 11 056 C1, **1995**. h) G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1567. i) R. Müller, H.B. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6828. j) D.J. Newman, G.M. Cragg, K.M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022.
- ⁴ a) S.C. Wenzel, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1211. b) B. Frank, J.M. Knauber, H. Steinmetz, M. Sharfe, H. Blocker, S. Beyer, R. Müller, *Chem. Biol.* **2007**, *14*, 221. c) 3 b, c.
- ⁵ a) R. Müller, persönliche Mitteilung. b) D. Janssen, Dissertation, Hannover, August **2007**. c) 4c
- ⁶ Entnommen aus: J. Staunton, K.J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380.
- ⁷ a) K.J. Weissman, P.F. Leadlay, *Nat. Rev. Microbiol.* **2005**, *3*, 925. b) C.M. Kao, L. Katz, C. Khosla, *Science* **1994**, *265*, 509. c) D.H. Sherman, J.L. Smith, *ACS Chemical Biology* **2006**, *1*, 505. d) M.A. Fischbach, C.T. Walsh, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3468. e) P. Caffrey, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 654. f) A. Baerga-Ortiz, B. Popovic, A.P. Siskos, H.M. O'Hare, D. Spiteller, M.G. Williams, N. Campillo, J.B. Spencer, P.F. Leadly, *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 277. g) 3a, 4b, 4c, 6.
- ⁸ I. Paterson, A.D. Findlay, E.A. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6699.
- ⁹ a) I. Paterson, G.J. Florence, K. Gerlach, J.P. Scott, N. Sereining, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535. b) I. Paterson, G.J. Florence, K. Gerlach, J.P. Scott, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 377.
- ¹⁰ I. Paterson, J.A. Channon, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 797.
- ¹¹ A.G. Myers, B.H. Yang, H. Chen, L. McKinsty, D.J. Kopecky, J.L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496.
- ¹² W.R. Roush, P.T. Grover, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1981.
- ¹³ a) L.F. Hatch, P.R. Noyes, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 345. b) J. Edelson, C.G. Skinner, J.M. Ravel, W. Shive, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5150. c) D.A. Evans, M.D. Ennis, D.J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737. d) J.D. Whire, A.T. Johnson, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3347. e) S. Bonazzi, S. Güttinger, I. Zemp, U. Kutay, K. Gademann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1.
- ¹⁴ M. Wedel, A. Walter, F.-P. Montforts, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *9*, 1681.
- ¹⁵ Siehe 13b
- ¹⁶ Siehe 13c, 13d
- ¹⁷ Laut allg. Konvention wird dem „OM“ im Enolat immer die höchste Priorität eingeräumt.
- ¹⁸ N. Arai, N. Chikaraishi, S. Omura, I. Kuwajima, *Org. Lett.* **2004**, *17*, 2845.
- ¹⁹ a) R.E. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899. b) M. Frigerio, M. Santagostino, S. Squatore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537. c) J.S. Panek, P. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11090. d) T. Wakabayashi, M. Takeshi, K. Mori, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1372.
- ²⁰ a) D.A. Evans, *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23. b) D.A. Evans, M.D. Ennis, T. Le, N. Mandel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1154. c) D.A. Evans, J.S. Clark, R. Metternich, V.J. Novack, G.S. Shepard, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866. d) D.A. Evans, A.S. Kim, R. Metternich, V.J. Novack, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5921. e) D.A. Evans, H.P. Ng, J.S. Clark, D.L. Rieger, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2127.
- ²¹ a) J.R. Parikh, W.E. v. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505. b) T.T. Tidwell, *Synthesis* **1990**, 857. c) D.A. Evans, H.P. Ng, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446.
- ²² a) J.A. Dale, H.S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512. b) G.R. Sullivan, J.A. Dale, H.S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143. c) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092. d) J.M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17. e) S.D. Rychnovsky, B.N. Rogers, T.I. Richardson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9. f) D.A. Evans, D.L. Rieger, J.R. Gage, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099.
- ²³ a) D.A. Evans, G.S. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5192. b) D.A. Evans, A.M. Ratz, B.E. Huff, G.S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448. c) P.L. Evans, J.M.C. Golec, R.J. Gillespie, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2127. d) T. Nakahata, S. Kuwahara, *Chem. Commun.* **2005**, *8*, 1028. e) T. Lister, V. Michael, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2560; T. Lister, V. Michael, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2622. f) R. Barth, J. Mulzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5791. g) S. Pichlmair, M.M.B. Marques, M.P. Green, H.J. Martin, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4657.
- ²⁴ a) R.D. Walkup, P.D. Boatman, R.R. Kane, R.T. Cunningham, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7587. b) K.C. Nicolaou, A.P. Patron, K. Ajito, P.K. Richter, H. Khatuya, P. Bertinato, R.A. Miller, M.J. Tomaszewski, *Chem.*

- Eur. J.* **1996**, *2*, 847. c) R.D. Walkup, J.D. Kahl, R.R. Kane, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9113. d) M.G. Organ, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5568. e) J. Hassfeld, *Studien zur Totalsynthese des marinen Polyketids (+)-Tedanolid, einem 18-gliedrigen Macrolacton aus dem karibischen Feuerschwamm Tedania ignis*, Sierke Verlag, Göttingen **2005**.
- ²⁴ a) D.A. Evans, J.R. Gage, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83. b) D.A. Evans, L.R. McGee, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2876.
- ²⁵ a) D.A. Evans, A.H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447. b) P. Girard, J.L. Namy, H.B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693. c) D.A. Evans, K.T. Chapman, E.M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.
- ²⁶ a) T. Oishi, T. Nakata, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 338. b) D.A. Evans, M.D. Ennis, T. Le, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1154. c) J.W. Gensler, F. Johnson, A.D.B. Sloan, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6074.
- ²⁷ a) J. Tsuji in „*Palladium Reagents and Catalysts*“, First Edition, Wiley VCH, New York, **2004**, 29. b) C.N. Cornell, M.S. Sigman, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4117. c) J. Tsuji, *Synthesis* **1984**, 369. d) B.M. Stolz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *115*, 2998.
- ²⁸ a) A.B. Smith, III, D.-S. Kim, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2547. b) K.B. Sharpless, M.S. VanNieuwenhze, H. Kolb, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483. c) A. Hernandez, M. Marcos, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2683. d) T. Hashiyama, K. Morikawa, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5067. e) J. Wagner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3849. f) M.D. Chapell, C.R. Harris, S.D. Kuduk, A. Balog, S.J. Danishefski, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7730. g) S.E. Denmark, S.M. Pham, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2201. h) S.E. Denmark, S. Fujimori, S.M. Pham, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10823.
- ²⁹ a) Y. Zhu, Y. Tu, H. Yu, Y. Shi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7819. b) W. Adam, R.T. Fell, C.R. Saha-Möller, C.-G. Zhao, *Tetrahedron Asym.* **1998**, *9*, 397. c) F.A. Davis, L.C. Vishwakarma, J.M. Billmers, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *49*, 3243. d) F.A. Davis, A.C. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 955. e) F.A. Davis, S. Chattopadhyay, J.C. Towson, S. Lal, T. Reddy, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2087. f) F.A. Davis, *Org. Synth.* **1988**, *66*, 203. g) S. Mithani, D.M. Drew, E.H. Rydberg, N.J. Taylor, S. Mooibroek, G.I. Dmitrienko, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1159. h) F.A. Davis, A.C. Sheppard, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5703.
- ³⁰ a) E. Diaz Gomez, D. Albert, H. Duddeck, S.I. Kozhushkov, A. DeMeijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2278. b) E. Diaz Gomez, J. Frelek, M. Woznica, P. Kowalska, J. Jazwinski, H. Duddeck, *Heterocycles* **2007**, *74*, 357.
- ³¹ W.R. Roush, D.S. Coffey, D.J. Madar, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11331.
- ³² B.S. Bal, W.E. Childers, H.W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091.
- ³³ a) V. Guerlavais, P.J. Carroll, M.M. Joullie, *Tetrahedron Asym.* **2002**, *13*, 675. b) P. Wipf, Y. Uto, S. Yoshimura, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1670. c) H. Chen, Y. Feng, Z. Xu, T. Ye, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11132. d) L.A. Paquette, M. Duan, I. Konetzki, C. Kempmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4257.
- ³⁴ a) J.C. Buck, F. Ellis, P.C. North, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *40*, 4161. b) D. Sawada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10521. c) M. Kalesse, K.P. Chary, M. Quitschalle, A. Burzlaff, C. Kasper, T. Scheper, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1129. d) M.A. Forth, M.B. Mitchell, S.A.C. Smith, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2616.
- ³⁵ a) V.S. Parmar, R. Sinha, K.S. Bisht, S. Gupta, A.K. Prasad, P. Taneja, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4107. b) Lipase aus der Schweinebauchspeicheldrüse; mit freundlicher Unterstützung von Prof. Dr. H. Meyer.
- ³⁶ a) I. Paterson, R.D. Tillyer, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4233. b) F. Arikan, J. Li, D. Menche, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3521. c) I. Paterson, R.D. Norcross, R.A. Ward, P. Romea, M.A. Lister, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11287. d) K.-S. Yeung, I. Paterson, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4237. e) I. Paterson, M.A. Lister, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 585. f) L.A. Paquette, I. Konetzki, M. Duan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7441. g) J.L. Vicario, A. Job, M. Wolberg, M. Müller, D. Enders, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1023. h) I. Paterson, T. Temal-Laib, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2473.
- ³⁷ T. Mukaiyama, N. Iwasawa, R.W. Stevens, T. Haga, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1381.
- ³⁸ a) I. Paterson, J.M. Goodman, M.A. Lister, R.C. Schumann, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663. b) N. Arai, N. Chikaraishi, S. Omura, I. Kuwajima, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2845.
- ³⁹ a) P. Cintas, *Synthesis* **1992**, 248. b) I. Paterson, A. Schlapbach, *Synlett* **1995**, 498. c) I. Paterson, O. Delgado, G.J. Florence, I. Lyothier, J.P. Scott, N. Sereinig, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 35. d) J. Mulzer, L. Kattner, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 717. e) U. Weidner, A. Schweig, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 167. f) P.F. Hurlik, D. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1464. g) D.M. Hodgson, C. Wells, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4761. h) H. Andringa, Y.A. Heus-Kloos, L. Brandsma, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *336*, C41.
- ⁴⁰ a) A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191. b) D.J. Cram, F.A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828. c) J.W. Cornforth, R.H. Cornforth, K.K. Mathew, *J. Chem. Soc.* **1959**, 112. d) M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *89*, 2199. e) N.T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chem.* **1977**, *1*, 61. f) D.A. Evans, M.J. Dart, J.L. Duffy, M.G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322.
- ⁴¹ a) D.A. Evans, J.R. Gage, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6129.
- ⁴² a) D.A. Evans, J.L. Duffy, M.J. Dart, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537. b) D.J. Gustin, M.S. VanNieuwenhze, W.R. Roush, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3443.

- ⁴³ C.H. Heatcock, M.C. Pirrung, J. Lampe, C.T. Buse, S.D. Young, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2290.
- ⁴⁴ M. Pellicena, J.G. Solsona, P. Romea, F. Uprì, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5265.
- ⁴⁵ a) W.R. Roush, T.D. Bannister, M.D. Wendt, J.A. Jablonowski, K.A. Scheidt, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4275. b) Y. Li, M.N. Paddon-Row, K.N. Houk, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 481. c) F. Bernadi, M.A. Robb, G. Suzzi-Valli, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6472.
- ⁴⁶ Für den Übergangszustand und weitere Beispiele siehe: S.E. Denmark, R.A. Stavenger, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8837.
- ⁴⁷ Für ausgewählte Beispiele von α -chiralen Methylketonen in Aldolreaktionen siehe: a) L.A. Paquette, I. Konetzki, M. Duan, C. Kempmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4257. b) L.A. Paquette, M. Duan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3632; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3744. c) D.J. Gustin, M.J. vanNieuwenhze, W.R. Roush, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3443. d) D.A. Evans, J.R. Gage, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6129 e) I. Paterson, J.M. Goodman, M.A. Lister, R.C. Schumann, C.K. McClure, R.D. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663. f) Y. Jiang, J. Hong, S. Burke, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1445. g) I. Paterson, J.M. Goodman, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 997. h) I. Paterson, G.J. Florence, K. Gerlach, J.P. Scott, N. Sereinig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535. i) D.A. Evans, B.D. Allison, M.G. Yang, C.E. Masse, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840. j) T. Ishikawa, T. Aikawa, E. Ohata, T. Iseki, S. Maeda, T. Matsuo, T. Fujino, S. Sajto, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 435. k) A. Fuerstner, E. Kattnig, O. Lepage, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9194. l) J.D. White, G.L. Bolton, A.P. Dantanarayana, C.M. Fox, R.N. Hiner, R.W. Jackson, K. Sakuma, U.S. Warriar, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1908. m) E. Fernandez-Megia, N. Gourlaouen, S.V. Ley, G.J. Rowlands, *Synlett* **1998**, 991.
- ⁴⁸ Hergestellt aus equimolaren Mengen Silbernitrat und Natronlauge, 90 °C.
- ⁴⁹ a) D.A. Evans, A.M. Ratz, B.E. Huff, G.S. Sheppard, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7171. b) D.A. Evans, A.M. Ratz, B.E. Huff, G.S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448. c) H. Kotsuki, Y. Ushio, N. Yoshimura, M. Ochi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2594. d) T.K. Chakaborty, K.H. Husain, *Chemistry Lett.* **1997**, *1*, 9.
- ⁴⁹ L.A. Paquette, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, West Sussex, **1995**.
- ⁵⁰ a) L.A. Paquette, R. Guevel, S. Sakamoto, I.H. Kim, J. Crawford, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6096. b) E. Adams, M. Hiegemann, H. Duddeck, P. Welzel, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5975.
- ⁵⁰ Dr. E. Hofer, persönliche Mitteilung.

Lebenslauf

Name	Michael Lorenz
E-mail	Michael.Lorenz@oci.uni-hannover.de
Geburtsdatum/ort	23 Mai 1980 in Hannover
Nationalität	Deutsch
Sprachen	Deutsch Englisch: fließend
Ausbildung	
Februar 2006 – November 2008	Dissertation an der Leibniz Universität Hannover unter der Leitung von Professor Dr. M. Kalesse Thema: "Synthese des C10–C32 Grundgerüsts von <i>Spirangien A</i> "
Juli 2005 – Jan. 2006	Diplomarbeit an der Leibniz Universität Hannover unter der Leitung von Professor Dr. M. Kalesse Thema: "Studien zur Totalsynthese von <i>Spirangien A</i> "
Okt. 2004 – Mär. 2005	Auslandsaufenthalt am Imperial College London, UK, als ERASMUS–Student unter der Leitung von Professor Dr. T. Welton Thema: "Metathesis in ionic liquids"
Okt. 2000 – Juni 2005	Chemiestudium an der Leibniz Universität Hannover
Juli 1999 – April 2000	Wehrdienst
Juni 1999	Abitur, Johannes Kepler Gymnasium Garbsen
Sept. 1986 – Juni 1999	Schulausbildung
Publikationsliste	
	A) Zeitschriften
	- "Synthesis of the C23–C32 Fragment of <i>Spirangien</i> ", Lorenz, M.; Kalesse, M. <i>Tetrahedron Lett.</i> 2007 , 48, 2905–2907.
	- "Highly Stereoselective Aldol Reactions in the Total <i>Syntheses of Complex Natural Products</i> ", Brodmann,

T.; Lorenz, M.; Schäckel, R.; Simsek, S.; Kalesse, M.; *Synlett* **2008**, akzeptiert, 1–17.

- “*Synthesis of the C10–C32 Core Structure of Spirangien A*”, Lorenz, M.; Kalesse, M.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4371.

B) Posterbeiträge

- “*Conference on Natural Products Chemistry, Biology and Medicine*”, Neapel, Mai 2008. (Stipendium)
- “*Synthesis, Isolation and Biological Activity of Natural Products*”, Third German–Hungarian Workshop, Paderborn, Mai 2008.
- “*Controlling Complex Systems in Chemistry and Biology*”, Leibnizhaus Hannover, Februar 2008.
- “*Selectivity: A Challenge in Chemistry and Biology*”, Leibnizhaus Hannover, Februar 2007.

C) Vorträge

- “*Synthesis, Isolation and Biological Activity of Natural Products*”, Third German–Hungarian Workshop, Paderborn, Mai 2008.
- “*Symposium of Organic Chemistry*”, Vienna, September 2007. (Auszeichnung für den besten Vortrag)