

**Strategien zum stereoselektiven Aufbau
makrozyklischer Benzolactone sowie
Totalsynthese der Salicylihalamide**

DISSERTATION

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

2004

vorgelegt von

Christian Herb

für Katrin

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Publikationen:

C. Herb, M. E. Maier, A Formal Total Synthesis of the Salicylihalamides, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8129-8135.

C. Herb, A. Bayer, M. E. Maier, Total Synthesis of Salicylihalamide A and B, *Chem. Eur. J.* **2004**, zur Veröffentlichung angenommen.

Tagungsbeiträge:

Poster: Highly stereoselective and efficient approach to the Salicylihalamides A and B. Internationales Symposium: Advances in Synthetic, Combinatorial and Medicinal Chemistry (ASCMC), Moskau, 5.-8. Mai 2004.

Tag der mündlichen Prüfung:	26. August 2004
Dekan:	Prof. Dr. H. Probst
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. M. E. Maier
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Th. Ziegler

Die vorliegende Doktorarbeit wurde von August 2001 bis April 2004 unter der Anleitung von Prof. Dr. M. E. Maier am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier für die Überlassung des Themas, die Bereitstellung eines hervorragend ausgestatteten Arbeitsplatzes sowie die ausgezeichnete Betreuung während der Durchführung.

Ein Dankeschön gilt ebenso Herrn Prof. Dr. Thomas Ziegler für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Für zahlreiche konstruktive Gespräche und das gute Arbeitsklima möchte ich mich recht herzlich bei meinen Kolleginnen und Kollegen im Arbeitskreis bedanken. Im Besonderen danke ich Herrn Dr. Matthias Bauer für die hervorragende Vorarbeit auf meinem Arbeitsgebiet und viele nützliche Ratschläge, ebenso Herrn Alexander Bayer für die gute Zusammenarbeit in der gemeinsam genutzten Laboreinheit und für die Übernahme der Seitenketten-Etablierung an den Salicylihalamiden, Herrn Frank Dettner für das Weiterführen meines Projektes zum Aufbau des Salicylihalamid-Grundkörpers mit Alkin-Seitenkette während seiner Diplomarbeit, des weiteren auch Frau Dr. Tzvetelina Marquardt für die Motivation und Hilfsbereitschaft bereits während des Studiums und darüber hinaus, sowie Herrn Andreas Petri für zahlreiche Diskussionen und gemeinsame Strategieentwicklungen zum Aufbau der verwandten Naturstoffe Apicularen und Salicylihalamid.

Desweiteren danke ich den mir in zahlreichen Praktikas anvertrauten Studenten für ihre präparative Mitarbeit, die meist beidseitig eine Bereicherung war.

Bei den Damen Maria Munari und Ingrid Werner bedanke ich mich für die Bereitstellung destillierter und getrockneter Lösungsmittel sowie die Verwaltung der Chemikalien.

Neben den Herren Graeme Nicholson und Paul Schuler danke ich auch allen anderen Mitarbeitern der Universität, die mir mit verschiedensten Messungen und Ratschlägen weitergeholfen haben.

Über den Laboralltag hinaus danke ich besonders herzlich meiner Frau Katrin und meiner Tochter Madeleine, die mir tagtäglich Stütze, Ansporn und Ermunterung waren, des weiteren meinen Eltern für ihre jahrelange moralische wie finanzielle Unterstützung sowie meinem Bruder, der in verschiedensten Situationen stets zur Stelle war. Nicht vergessen möchte ich jedoch, mich auch bei allen sonstigen Verwandten, Freunden und Bekannten zu bedanken, die mir während meiner Studien- und Promotionszeit in zahlreichen Gesprächen den Rücken stärkten.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Theoretischer Hintergrund	3
2.1 Entstehung von Krebs und dessen Bekämpfung	3
2.1.1 Das Krankheitsbild Krebs	3
2.1.2 Behandlungsmethoden von Krebs	4
2.1.3 Medikamente in der Krebstherapie.....	4
2.1.4 Zytotoxische Wirkung der Salicylhalamide	8
2.2 Bisherige Totalsynthesen der Salicylhalamide.....	9
2.2.1 Aufbau der chiralen Alkylkette	10
2.2.2 Aufbau des Seitenketten-Bausteins	16
2.2.3 Darstellung des aromatischen Grundkörpers	18
2.2.4 Aufbau des Makrolactons und Einführung der Seitenkette.....	21
2.3 Schlüsselreaktionen und deren Mechanismen	29
2.3.1 Noyori-Reduktion von β -Ketoestern	29
2.3.2 Die Evans Aldol-Reaktion.....	30
2.3.3 Die regioselektive Hydroborierung	31
2.3.4 Die Suzuki-Miyaura-Kupplung	32
2.3.5 Festphasen-unterstützte Mitsunobu-Makrolactonisierung.....	33
2.3.6 Die Ringschluß-Metathese	35
2.3.7 Die Takai-Olefinierung.....	36
2.3.8 Hydrolytische kinetische Racematspaltung nach Jacobsen	37
2.3.9 Alternativen zum Aufbau der <i>anti</i> -Stereochemie	38
3 Aufgabenstellung	39
4 Ergebnisse und Diskussion.....	41
4.1 Allgemeine Vorarbeiten.....	41
4.1.1 Aufbau der Salicylsäure-Fragmente	41
4.2 Formale Totalsynthese der Salicylhalamide – Syntheseweg 1.....	43
4.2.1 Testsystem zur Makrolactonisierungs-Strategie.....	44
4.2.1.1 Synthese des Suzuki-Substrates	44

4.2.1.2 Suzuki-Kupplung zur Verknüpfung von Iodalken mit Alkylboran	45
4.2.1.3 Entschützung des offenkettigen Systems zur ω -Hydroxysäure	47
4.2.1.4 Ringschluß unter Mitsunobu-Bedingungen	48
4.2.2 Stereoselektiver Aufbau des aliphatischen Fragments	49
4.2.2.1 Einführung der Stereochemie an C15	49
4.2.2.2 Stereoselektive Kettenverlängerung zur Etablierung von C13	51
4.2.2.3 Fertigstellung des chiral funktionalisierten Alkens	52
4.2.3 Verknüpfung der Fragmente und Ringschluß	53
4.2.3.1 Einführung des Stereozentrums an C12 und Suzuki-Kupplung	53
4.2.3.2 Schutzgruppen-Abspaltung zur Bildung der Hydroxysäure	54
4.2.3.3 Ringschluß des Grundkörpers durch Mitsunobu-Makrolactonisierung	55
4.3 Totalsynthese der Salicylhalamide – Syntheseweg 2	57
4.3.1 Synthese eines Aldehyds für die Aldol-Reaktion	58
4.3.2 Synthese des Grundkörpers nach der Makrolactonisierungs-Strategie	60
4.3.2.1 Aufbau des chiralen Alkens für die Suzuki-Kupplung	60
4.3.2.2 Suzuki-Kupplung und Abspaltung der Schutzgruppen	61
4.3.2.3 Ringschluß über Festphasen-unterstützte Makrolactonisierung	62
4.3.3 Vergleichbare Synthese des Makrozyklus über RCM	63
4.3.3.1 Bildung des zur Mitsunobu-Veresterung nötigen Alkohols	63
4.3.3.2 Mitsunobu-Veresterung und Ringschluß-Metathese	65
4.3.4 Vollendung der Totalsynthese durch Hemiaminal-Bildung	67
4.3.4.1 Umetherung und Oxidation zum Aldehyd	67
4.3.4.2 Einführung der Seitenkette durch Alexander Bayer	69
4.3.4.3 Abschluß der Totalsynthese durch Desilylierung zum Naturstoff	71
4.4 Das Alkin als Seitenketten-Rest – Syntheseweg 3	73
4.4.1 Aufbau eines Alkin-Testsystems	74
4.4.1.1 Darstellung eines Dienylesters	74
4.4.1.2 Ringschluß-Metathese ohne Beteiligung der Alkin-Gruppe	75
4.4.1.3 Variation der Schutzgruppen	76
4.4.1.4 Enantioselektiver Aufbau des Dienins für die Ringschluß-Metathese	77
4.4.1.5 Aufbau des chiralen Testsystems analog der racemischen Variante	78
4.4.2 Darstellung eines chiralen Alkinyl-Diols	79
4.4.2.1 Einführung der Stereochemie an C15 und doppelte Kettenverlängerung	79
4.4.2.2 Reduktive Aldehyd-Bildung und Aldolreaktion	80
4.4.2.3 Aufbau des Alkyl-Fragments über ein freies Diol	81
4.4.2.4 Alternative Synthese des Alkyl-Fragments	82
4.4.3 Makrolacton-Bildung durch Mitsunobu-Veresterung und RCM	83
5 Zusammenfassung und Ausblick	85

6 Experimenteller Teil.....	87
6.1 Präparative Angaben.....	87
6.1.1 Arbeitstechniken.....	87
6.1.2 Chemikalien und Lösungsmittel	87
6.1.3 Präparative Chromatographie	87
6.2 Spektroskopie und Analytik.....	88
6.2.1 Analytische Chromatographie	88
6.2.2 Schmelzpunkte.....	88
6.2.3 Polarimetrie	89
6.2.4 IR-Spektroskopie.....	89
6.2.5 Kernresonanzspektroskopie	89
6.2.6 Massenspektrometrie	90
6.3 Arbeitsvorschriften.....	90
6.3.1 Allgemeine Synthesen.....	90
6.3.1.1 Noyori-Reduktion eines β -Ketoesters zum (<i>R</i>)- β -Hydroxyester.....	90
6.3.1.2 Silyl-Veretherung eines sekundären Alkohols mit TBDMS-Chlorid	91
6.3.1.3 Silylierung eines sterisch gehinderten Alkohols mit TBDMS-Triflat	91
6.3.1.4 Esterreduktion mit DIBAL zum Aldehyd.....	91
6.3.1.5 Aldol Reaktion mit Titan-tetrachlorid	92
6.3.1.6 MOM-Acetalisierung eines sterisch gehinderten Alkohols.....	92
6.3.1.7 Reduktive Abspaltung des Evans-Auxiliars mit Lithiumborhydrid	93
6.3.1.8 Entfernung des Evans-Auxiliars mit Natriumborhydrid	93
6.3.1.9 Veresterung eines primären Alkohols mit <i>p</i> -Toluolsulfonylchlorid	93
6.3.1.10 Eliminierung eines Tosylats zum Alken mit Natriumiodid und DBU	94
6.3.1.11 Reduktion eines Tosylats zur Methylgruppe mit Lithiumtriethylborhydrid	94
6.3.1.12 Suzuki-Kupplung mit verdünnter Natronlauge	94
6.3.1.13 Suzuki-Kupplung mit Wasser, Triphenylarsin und Cäsiumcarbonat	95
6.3.1.14 Silyl-Abspaltung mit TBAF	95
6.3.1.15 Verseifung eines Methylesters mit Lithiumhydroxid	95
6.3.1.16 Festphasen-unterstützte Mitsunobu Makrolactonisierung	96
6.3.1.17 Mitsunobu-Veresterung eines sekundären Alkohols mit Säure 60	96
6.3.1.18 Ringschlußmetathese mit Grubbs Katalysator 2. Generation.....	96
6.3.2 Darstellung gängiger Chemikalien.....	97
6.3.3 Arbeitsvorschriften neuer Verbindungen oder Synthesen	97
7 Literaturverzeichnis.....	174

Abkürzungen

abs.	absoluiert
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
AIBN	Azoisobuttersäurenitril
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
BBN (9-)	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
BINAP	2,2'-bis(Diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalin
Bn	Benzyl
br	breit (IR, NMR)
Bu	Butyl
BuLi (<i>n</i> -)	<i>n</i> -Butyllithium
c	Konzentration
COSY	Correlation Spectroscopy
CSA	Camphersulfonsäure
CuTc	Kupfer-thiophen-2-carboxylat
δ	Chemische Verschiebung in ppm (NMR)
d	Dublett (NMR)
dba	<i>E,E</i> -Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschicht-Chromatographie
DCM	Dichlormethan
DCMA	Dichlormaleinsäureanhydrid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
<i>de</i>	Diastereomeren-Überschuß
DE	Diethylether
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIPEA	Diisopropylethylamin
DIPT	Diisopropyltartrat
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMR	Dess-Martin-Reagenz

Abkürzungen

DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenoxyphosphorylazid
<i>E</i>	trans (entgegen)
EDA	Ethylendiamin
<i>ee</i>	Enantiomeren-Überschuß
EE	Ethylacetat
EI	Elektronenstoß-Ionisation
eq	molare Äquivalente
Et	Ethyl
EVE	Ethylvinylether
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
Glyme	1,2-Dimethoxyethan
GC-MS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
ID	Innendurchmesser
IR	Infrarot
IUPAC	international union of pure and applied chemistry
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LA	Lewis-Säure
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LM	Lösungsmittel / Laufmittel
<i>m</i>	mittel (R)
<i>m</i>	Multiplett (NMR)
Me	Methyl
MOM	Methoxymethyl
MTM	Methylthiomethyl
<i>m/z</i>	Masse zu Ladungs-Verhältnis (MS)
ν	Wellenzahlen (IR)
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NBA (<i>p</i> -)	<i>p</i> -Nitrobenzoesäure
NBS	N-Brom-Succinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -Oxid
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NMR	Kernmagnetische Resonanz-Spektroskopie
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

ODAG	1,2:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PG	Schutzgruppe
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
q	Quartett (NMR)
red.	reduziert
R _f	Retentionsfaktor (DC)
r.s.m.	zurückgewonnene Ausgangssubstanz
RT	Raumtemperatur (ca. 23 °C)
s	Singulett (NMR)
s	stark (IR)
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
t	Triplet (NMR)
TASF	Tris(dimethylamino)sulfonium-difluorotrimethylsilicat
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
TBHP	<i>tert.</i> -Butylhydroperoxid
TFP	Trifurylphosphin
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TIPS	Triisopropylsilyl
TfO	Trifluormethansulfonat
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Triflat	Trifluormethansulfonat
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett
vs	sehr stark (IR)
w	schwach (IR)
Z	cis (zusammen)

1 Einleitung

Für einen Ende des 19. Jahrhunderts lebenden Deutschen war es nicht abzusehen, dass die damalige durchschnittliche Lebenserwartung von ca. 37 Jahren^[1] bis zur Jahrtausendwende auf das Doppelte^[2] ansteigen würde. Zu schlecht waren die hygienischen und medizinischen Verhältnisse um diese Entwicklung abzusehen. Erst die Entdeckung von Antibiotika und Impfstoffen machte es möglich, die tödlichen Infektionskrankheiten erfolgreich zu bekämpfen. In den Industrieländern haben sich stattdessen bei gestiegenem Durchschnittsalter der Bevölkerung die sog. Zivilisationskrankheiten wie Herz-Kreislauf-Beschwerden und Krebs an die Spitze der häufigsten Todesursachen geschoben.^[3] So wurde im Jahr 2000 bei zehn Millionen Menschen weltweit Krebs neu diagnostiziert, mehr als 22 Millionen Menschen lebten mit der Krankheit und über sechs Millionen Menschen wurden Opfer dieses tödlichen Phänomens.^[4] Bis zum Jahr 2020 wird gar ein 50-prozentiger Anstieg der Neuerkrankungen prognostiziert. Andererseits belegen Studien, dass ein Drittel aller bösartigen Geschwülste durch gesunde Ernährung, Tabak-Verzicht und aktive Infekt-Bekämpfung vermieden werden kann und ein weiteres Drittel heilbar ist. Eine Möglichkeit zur weiteren Erhöhung der Heilungschancen liegt in der Entwicklung wirkungsvoller Medikamente. Auf der Suche nach neuen Leitstrukturen ist die Natur eine der wichtigsten Quellen. Immerhin sind rund die Hälfte aller Arzneimittel auf dem Markt Abkömmlinge von Naturstoffen.^[5] Ein bekanntes Beispiel ist das Paclitaxel (**1**), das in Extrakten der Pazifischen Eibe (*taxus brevifolia*) gefunden wurde.^[6] Es wird heute aus dem natürlichen Baccatin III (**2**) semi-synthetisch dargestellt und erfolgreich gegen Brust- und Eierstock-Krebs eingesetzt (Abb. 1).^[7]

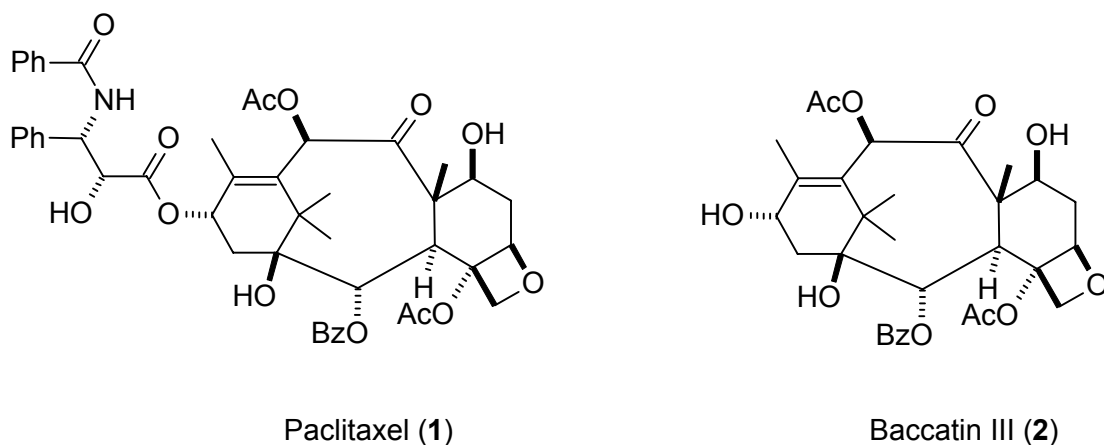


Abb. 1: Zytotoxische Wirkstoffe aus Eiben

Bei der Erschließung neuer Wirkstoffquellen beschränkt man sich mittlerweile jedoch nicht mehr nur auf terrestrische Gebiete, die bekanntlich nur 29 Prozent der Erdoberfläche bedecken.^[8] Interessante Verbindungen mit enormer biologischer Aktivität werden zunehmend auch aus Meeresorganismen gewonnen, die aufgrund ihrer veränderten Umgebung andersartige Stoffwechselprodukte hervorbringen.^[9] So untersuchte die Arbeitsgruppe um M. R. Boyd das Extrakt eines australischen Meeresschwamms der Gattung *Haliclona* sp. auf dessen Zytotoxizität. Sie erreichten einzigartige Ergebnisse im 60-cell-screen des National Cancer Institut, bei dem die Wirkung zytotoxischer Substanzen auf eine Reihe unterschiedlichster Krebszelllinien untersucht wird. Der Effekt^[10] konnte auf die beiden Salicylhalamide A (**E-3**) und B (**Z-3**) zurückgeführt werden, wobei es sich um die ersten Vertreter einer hervorragend wirksamen Gruppe zytotoxischer Benzolacton-Enamide handelte. Ihnen gehören auch die Apicularene A (**4**) und B (**5**),^[11] die Oximidine I (**6**), II^[12] und III (**7**),^[13] die Lobatamide A bis F^[14] sowie die Makrolide CJ-12,950, CJ-13,357^[15] und YM-75518^[16] an (Abb. 2). Ihr gemeinsames Merkmal ist ein Salicylsäure-Baustein, ein in Sättigungsgrad und Größe variiertes Makrolacton-Ring sowie eine mehrfach ungesättigte Enamid-Seitenkette.

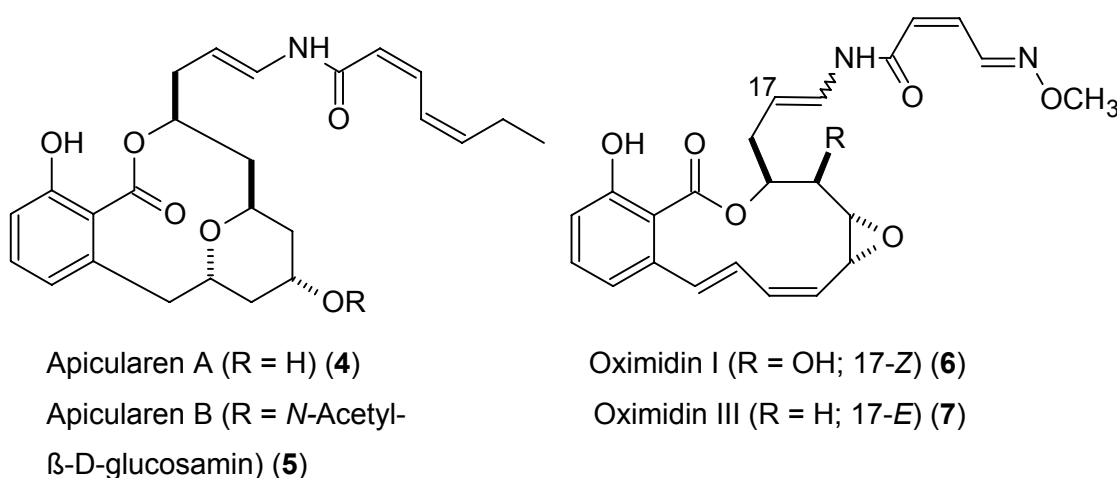
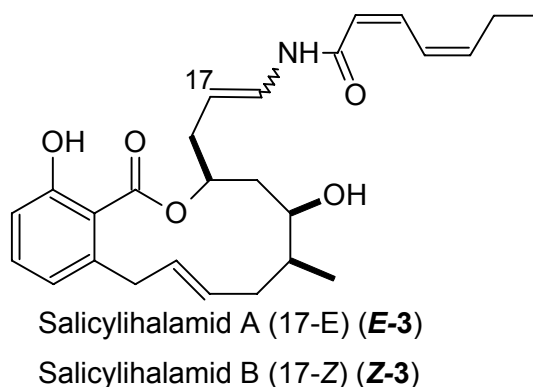


Abb. 2: Ausgewählte Beispiele der Benzolacton-Enamide

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Entstehung von Krebs und dessen Bekämpfung

2.1.1 Das Krankheitsbild Krebs

Normale Zellen unseres Organismus befinden sich in einer komplexen Gemeinschaft, die die Zellteilung nur durch Aufforderung von Nachbarzellen erlaubt. So wird geregelt, dass beispielsweise eine Wunde durch kontrolliertes Wachstum verschlossen wird und sich das Gewebe nur bis zum ursprünglichen Zustand ausbreitet. Desweiteren sind gesunde Zellen mit Oberflächeneigenschaften ausgestattet, die eine Koordination unter gleichen Zellen begünstigen. Andererseits wird dadurch eine Durchmischung unterschiedlicher Zelltypen vermieden. Beide Kontrolleinrichtungen versagen bei malignen (bösartigen) Tumoren: Die Zellteilung findet ohne äußeres Signal statt, wodurch ihr Wachstum stark beschleunigt wird. Gleichzeitig verliert die entartete Zelle ihre typische Gestalt und kann so umliegende Zellen verdrängen, wobei der Tumor invasiv in benachbartes Gewebe einwächst. Beim Eindringen von Geschwülsten in Gefäße ist es möglich, dass Tumorzellen in den Blut- oder Lymphweg abgelöst werden. Sie können an anderer Stelle im Körper Tochtergeschwülste, sogenannte Metastasen bilden.^[17] Die zur Bildung bösartiger Tumore essentielle Veränderung der DNA im Zellkern ist prinzipiell in allen Zellarten möglich. Daher steht die Bezeichnung Krebs als Oberbegriff für eine Vielzahl maligner Erkrankungen. Die Ursachen dieser Erscheinung sind recht vielseitig. Während physikalische Faktoren (UV- und ionisierende Strahlung) die DNA oder das DNA-Repair-System beschädigen, tauschen onkogene¹ Viren ihre DNA mit der des infizierten Körpers aus. Die Angriffspunkte chemischer Substanzen sind breit gestreut, meistens wird jedoch an Teile der DNA gebunden, wodurch die Fähigkeit zum Ablesen von Informationen oder die Möglichkeit zur Replikation² verloren geht.^[18]

¹ geschwulsterzeugende

² Originalgetreue Nachbildung

2.1.2 Behandlungsmethoden von Krebs

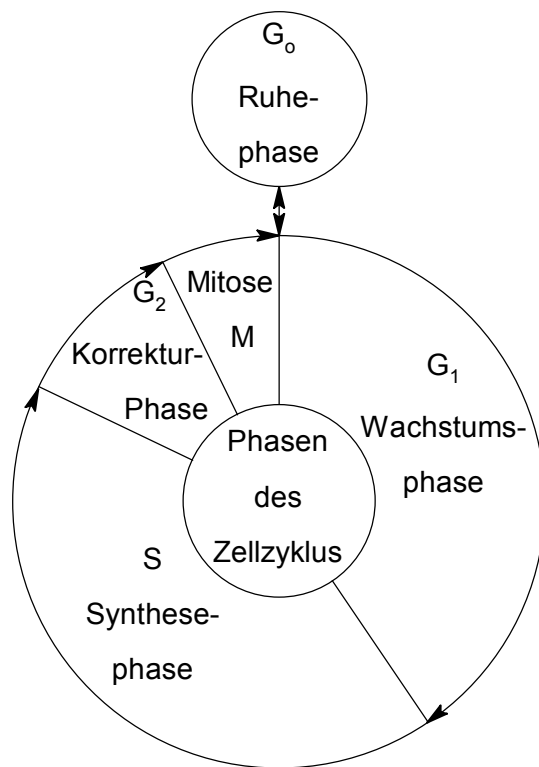
Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose haben sich bei den jährlich rund 350 000 neuerkrankten Krebspatienten in Deutschland in 60% der Fälle noch keine Metastasen gebildet. Diese lokalisierten Tumore lassen sich mit den örtlichen Behandlungsmethoden Chirurgie, Strahlentherapie oder einer Kombination aus beiden Therapieformen erfolgreich behandeln.^[19] Die Operation stellt dabei die älteste und wirkungsvollste Methode dar, die jedoch beim Befall lebensnotwendiger Organe und bei der Ausbildung von Metastasen schnell an ihre Grenzen stößt.^[20] Seit ein paar Jahren werden zur Strahlentherapie neben Photonen auch Protonen oder beschleunigte Kohlenstoff-Kationen verwendet, die ihre Energie gezielter abgeben. Ihre im Vergleich zu Röntgen- und Gammastrahlen wesentlich verkürzte Reichweite zerstört weniger das gesunde umliegende Gewebe und führt so zu einer schnelleren Heilung mit weniger Komplikationen.^[19] In jüngster Zeit führten Versuche mit naher Infrarotstrahlung bei Mäusen zu durchschlagendem Erfolg.^[21] Dabei wurden sog. Nanoshells (Gold-umhüllte, 130 nm große Quarzkügelchen) injiziert, die in den engen, neugebildeten Blutgefäßen der Tumore hängenblieben. Die anschließende Bestrahlung durch einen Infrarot-Laser erwärmte lediglich die Kügelchen und zerstörte den Tumor thermisch. Bei allen bisher genannten Behandlungsmethoden werden nicht entdeckte Tochtergeschwüre übersehen. Erst der Einsatz von Medikamenten, die den ganzen Körper oder zumindest die befallenen Stellen durchdringen können, ist ein hilfreiches Werkzeug gegen delokalisierte Tumore.

2.1.3 Medikamente in der Krebstherapie^[22]

Zur Tumorbekämpfung eingesetzte Medikamente zählen mehrheitlich zu den Zytostatika (Antineoplastika). Diese Gruppe chemisch heterogener, zytotoxischer³ Substanzen beeinflusst den Stoffwechsel funktionell aktiver Zellen auf unterschiedliche Art und verhindert oder verzögert damit die Zellteilung erheblich. Der Einsatz dieser Medikamente ist somit nur an Zellen, die sich in einer Phase des Zellzyklus (Abb. 3) befinden, möglich. Dies setzt wiederum eine gewisse Behandlungsdauer voraus, um alle Tumorzellen zu „erwischen“. Solange die Zelle nicht selber wächst, befindet sie sich im Ruhezustand und erfüllt dabei ihre zelltypische Funktion. Die gesteigerte Zellteilungsrate und damit verkürzte Ruhephase von Krebszellen macht man sich bei der Chemotherapie zunutze.

³ zellgiftiger

Da Zytostatika jedoch meist alle rasch erneuerten Zellen angreifen, kommt es im Verlauf einer Chemotherapie oft zu einer Schwächung des Immunsystems (weniger Lymphozyten), zu erhöhter Infektanfälligkeit (Reduktion der Leukozyten), vermehrter Blutungsneigung (Verminderung der Thrombozyten), allgemeiner Schlappeit durch Sauerstoffmangel (erniedrigte Anzahl an Erythrozyten) sowie zu Schädigungen der Schleimhäute im Mund und Magen-Darm-Trakt, gestörter Bildung von Haaren, Nägeln und Haut und vorübergehender oder dauerhafter Unfruchtbarkeit.



G₀-Phase: Funktionsphase der Zelle, die eigentlich nicht zum Zellzyklus gehört.

G₁-Phase: RNS- und Proteinbiosynthese für Synthese-Phase.

S-Phase: Reduplikation (Verdoppelung) der DNS (Chromosomensatz).

G₂-Phase: Fehlerreparatur an den neuen DNS-Strängen.

M-Phase: Eigentliche Zellteilung durch Halbierung des Chromosomensatzes.

Abb. 3: Schematische Darstellung des Zellzyklus

Zu den chemisch aktivsten Verbindungen der Krebstherapie gehören die Alkylantien, die hauptsächlich in der Synthesephase, jedoch auch in der G₁-Phase wirken. Sie alkylieren Nucleinsäuren oder Basen der DNA einfach oder vernetzend, wodurch das Ablesen von Informationen oder die Trennung der Stränge behindert wird. Wichtigste Vertreter dieser Klasse sind die Stickstoff-Lost-Derivate, Nitroso-Harnstoffe, Aziridine, Methansulfonsäureester, Platin-Verbindungen und die atypischen Alkylantien der Mitomycine, die zu den Antibiotika gehören.

In der M-Phase wirken die Mitosehemmer, indem die Bildung des Spindelapparates zur Verteilung der beiden Chromosomensätze gestört wird. Als bekannteste Beispiele der Spindelgifte sind die Vincaalkaloide für die Blockierung des Aufbaus und die Taxane für den gehemmten Abbau der sog. Mikrotubuli zu nennen.



Eine weitere Gruppe von Zytostatika sind die Interkalantien, die sich zwischen die „Leitersprossen“ zweier Basenpaare einschieben. Durch die Stabilisierung der DNA-Helix werden die Trennung der beiden Stränge und damit die Bildung der RNA erschwert. Größte und wichtigste Gruppe der Einschub-Verbindungen sind die Anthrazykline, die phasenspezifisch in der S-Phase wirken.

Abb. 4: DNA-Helix

Als weitere Zellgifte können auch die Antimetabolite betrachtet werden, die in der S-Phase aktiv sind. Sie verdrängen natürliche Stoffwechselbausteine und führen zur Produktion von „Nonsense-Proteinen“⁴ oder blockieren Enzyme durch Komplexbildung. Dabei unterscheidet man entsprechend der Verwandtschaft Folsäure-, Purin- und Pyrimidin-Analoga.

Die Topoisomerase-Hemmer unterteilt man in die Podophyllotoxin- und Camptothecin-Derivate. Diese Gyrasen hemmen die Entwindung der spiralisierten DNA, deren Aufschneiden und Kitten. So können die Gene weder gelesen noch die DNA repliziert werden.

Durch die Verabreichung spezieller Enzyme kann der Abbau von Substanzen katalysiert werden, die lediglich Tumorzellen benötigen. Als Beispiel ist die Asparaginase zu nennen, die das von manchen Tumorarten benötigte L-Asparagin zu L-Asparaginsäure umsetzt.

Antibiotika haben als chemisch unterschiedliche Stoffwechselprodukte verschiedener Organismen keine spezielle Wirkungsweise gegen Krebs. Die vorwiegend aus den Unterarten des Bakterienstammes *Streptomyces* gewonnenen Antibiotika werden meist als Interkalantien eingesetzt.

⁴ Eiweißstoffe ohne Funktion, die den Zelltod herbeiführen

Hormone steuern bereits in sehr geringer Konzentration den Stoffwechsel bestimmter Organe. Da die Sexualhormone für den Aufbau geschlechtstypischer Tumore mitverantwortlich sind, kann durch Gabe von Antagonisten dieser Hormone bzw. der jeweilig gegengeschlechtlichen Spezies das Tumorwachstum gestoppt werden. Wichtigste Beispiele dieser Gruppe sind die Östrogene, Androgene und Progesteron. Die Corticoide haben in der Tumorthapie meist eine begleitende Funktion, da sie die Wirkung mancher Chemotherapeutika ergänzen bzw. auftretende Nebenwirkungen lindern.

Unter den Zytokinen versteht man körpereigene, chemische Botenstoffe, die Wechselwirkungen zwischen einer Reihe unterschiedlicher Zellen vermitteln und steuern. Die Verabreichung bestimmter Wachstumsfaktoren führt beispielsweise bei stark Knochenmark-schädigenden Therapien zu einer verstärkten Bildung von Leukozyten, sodass das Risiko einer lebensbedrohlichen Infektion reduziert werden kann. Die Gabe von Interferon hemmt die Vermehrung von Viren und wird so meist unterstützend verabreicht. Die von Leukozyten produzierten Interleukine aktivieren verschiedene Arten von Immunzellen, die sich teilweise sehr aggressiv gegenüber Tumorzelltypen verhalten.

Bei der Therapie durch monoklonale Antikörper werden Mäusen menschliche Tumorzellen injiziert. Das Immunsystem der Mäuse bildet daraufhin Antikörper gegen diese Zellen. Die Antikörper-bildenden Mäusezellen werden wiederum entnommen und mit einer im Labor gezüchteten „unsterblichen“ Zelle vereinigt. Diese Hybridzellen sind in der Lage, über lange Zeit den gewünschten Antikörper zu produzieren. Um allergische Reaktionen gegen das Mäuseeiweiß zu vermeiden, wurden sog. chimäre⁵ Antikörper gebildet, die aus dem Antikörper der Maus und einem menschlichen Antikörper-Molekül zusammengesetzt sind.

Durch Gabe von Angiostatin oder Endostatin gelang es bei Mäusen, die Gefäßneubildung (Angiogenese) um bestehende Tumore zu hemmen. So wird die Geschwulst nicht mehr ausreichend mit Blut versorgt und „verhungert“.

Mittlerweile hat sich als weitere vielversprechende Strategie die Inhibition verschiedener Proteinkinasen herauskristallisiert.^[23] Proteinkinasen sind oft, sowohl membrangebunden als auch zytosolisch,⁶ in der Signaltransduktion involviert, die u.a. die Zellteilung auslöst. In der Tat sind in vielen Tumoren Proteinkinasen überexprimiert.

⁵ Die Chimäre: ein feuerspeiendes Ungeheuer aus der griech. Mythologie mit Löwenkopf, Ziegenkörper und Drachenschwanz

⁶ im Zellmedium gelöst

2.1.4 Zytotoxische Wirkung der Salicylihalamide

Da die Vorgänge in einer Zelle mit einem ständigen Austausch von Materie und Informationen verbunden sind, müssen in der Zellmembran Mechanismen eingerichtet sein, die eine Überwindung der Lipiddoppelschicht ermöglichen. ATPasen sind membrangebundene Proteine, die die Hydrolyse von ATP katalysieren und die freiwerdende Energie in den gerichteten Transport von Ionen umsetzen. Im Fall der vakuolären H^+ -ATPase (V-ATPase) werden Protonen transportiert, um den pH-Wert des Zytoplasmas aufrecht zu erhalten. Ihr hydrophober, membranintegrierter V_0 -Teil dient dem Transport von H^+ -Ionen, während die hydrophile V_1 -Einheit drei katalytische Nukleotidbindungsplätze besitzt, an denen die Hydrolyse von ATP stattfindet (Abb. 5).

Durch die Fähigkeit von V-ATPasen, eine erhöhte Protonenkonzentration entgegen des Konzentrationsgradienten zu erzeugen, treten sie häufig in Lysosomen auf. Diese enthalten hydrolysierende Enzyme, die bei einem pH-Wert um fünf in der Lage sind, defekte Organellen der Zelle oder aufgenommene Vesikel abzubauen. Die Hemmung der V-ATPase führt zur Zerstörung der Lysosomen-Membran, wodurch die Auflösung der gesamten Zelle eingeleitet wird.

Salicylihalamid A bindet nach neuesten Erkenntnissen an den V_0 -Sektor der V-ATPase und blockiert damit den Protonenkanal.^[24] Diese neue, nur bei Säugetier-Zellen beobachtete Wirkungsweise, unterscheidet die Salicylihalamide von den bisherigen V-ATPase Hemmstoffen wie Concanamycin F^[25] (**8**) und Bafilomycin A₁^[26] (**9**) bei dennoch vergleichbarer Aktivität.

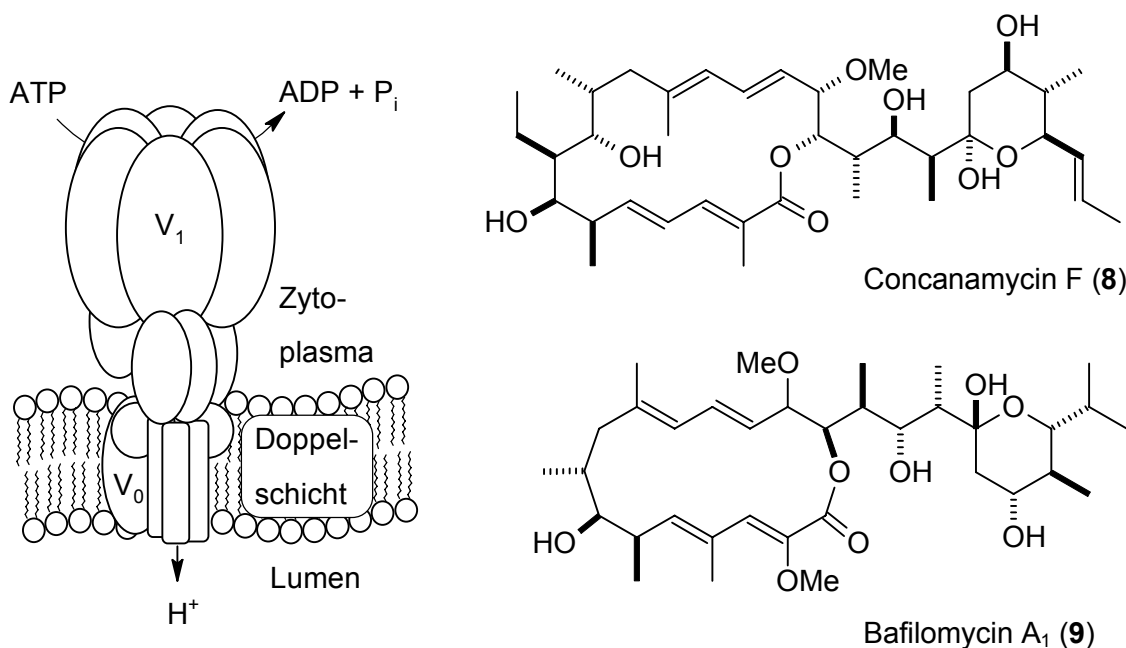


Abb. 5: Schematischer Aufbau der V-ATPase und bekannte V-ATPase Inhibitoren

2.2 Bisherige Totalsynthesen der Salicylihalamide

Der konvergente Aufbau eines Makrozyklus geht meist von kleineren, parallel synthetisierten Bausteinen aus, die in geeigneten Verknüpfungsreaktionen zu den nächstgrößeren Molekülen erweitert werden. Bei den Salicylihalamiden lässt sich retrosynthetisch zunächst die ungesättigte Enamid-Seitenkette abtrennen, die aufgrund ihrer hohen Empfindlichkeit bei der Synthese hinderlich wäre. Der Ringschluss des teilweise ungesättigten Lactons kann durch Ringschluss-Metathese, intramolekulare Suzuki-Kupplung oder Makrolactonisierung erfolgen. Daraus ergeben sich unterschiedliche Salicylsäure-Derivate sowie entsprechend funktionalisierte Alkyl-Fragmente, die über Mitsunobu-Veresterung oder Stille-Kupplung verknüpft werden können (Abb. 6).

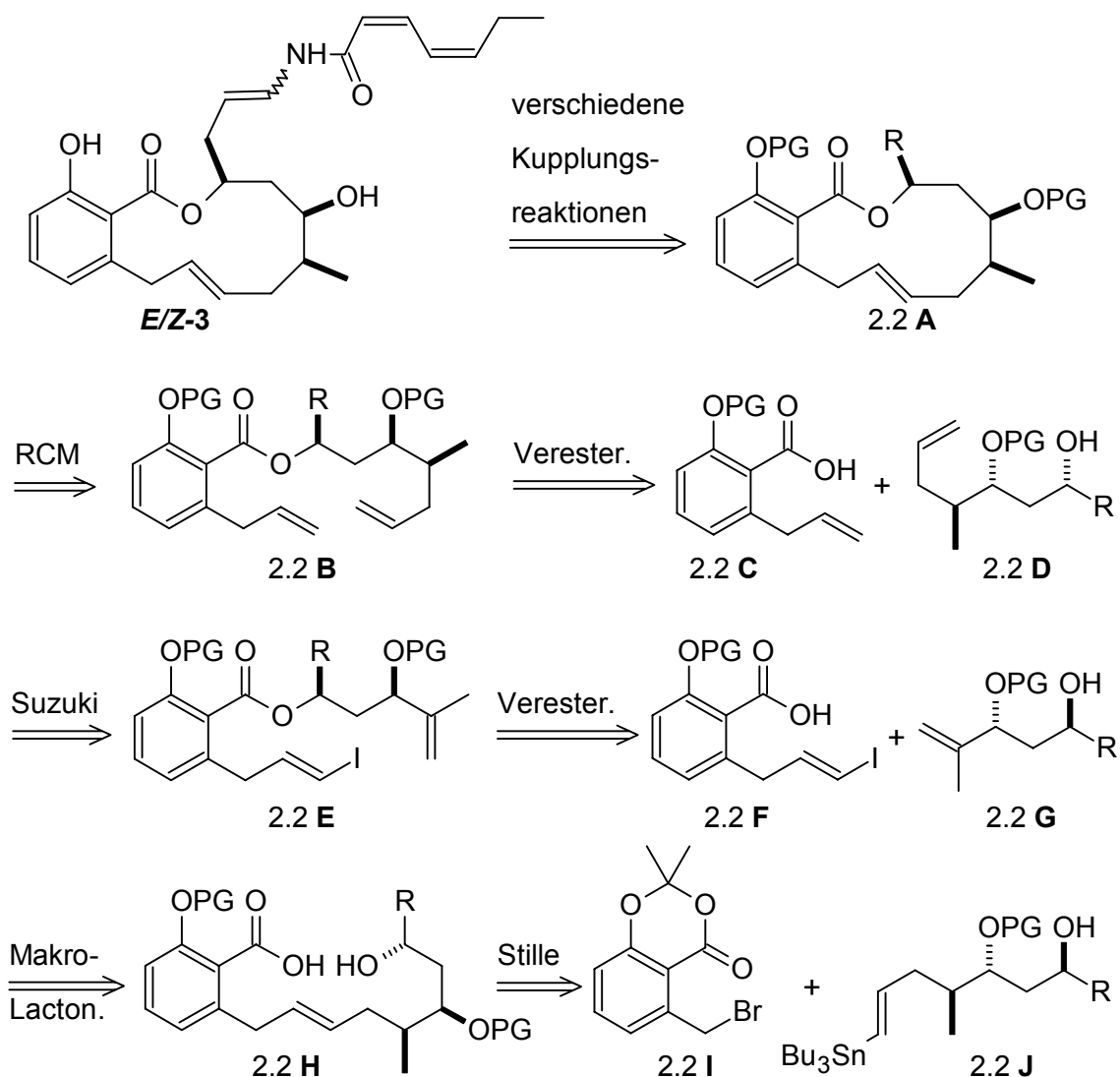


Abb. 6: Verschiedene Strategien zum Aufbau der Salicylihalamide

Um den Rahmen dieser Einführung nicht zu sprengen, werden im Folgenden lediglich die Totalsynthesen und einige interessante Ansätze zur Synthese dieser Naturstoffe vorgestellt. Weitere Ausführungen finden sich darüber hinaus in einem Rückblick von L. Yet.^[27]

2.2.1 Aufbau der chiralen Alkylkette

Die Synthese von De Brabander *et al.*^[28] geht von PMB-geschütztem Propanal **10** aus, das durch enantioselective Brown-Allylierung zum Homoallylalkohol **11** verlängert wird, wobei sich die Stereochemie an C15 formiert (Abb. 7). Nach Schützen der Hydroxylgruppe als TBDMS-Ether kann die Doppelbindung mit Osmiumtetroxid dihydroxyliert werden, wonach durch Glykolspaltung mit Natriumperiodat der Aldehyd **12** erhalten wird. Die nachfolgende Aldolreaktion mit dem (Z)-O-Titanenolat von Acylsultam **13** etabliert enantioselectiv die Stereozentren an C12 und C13.

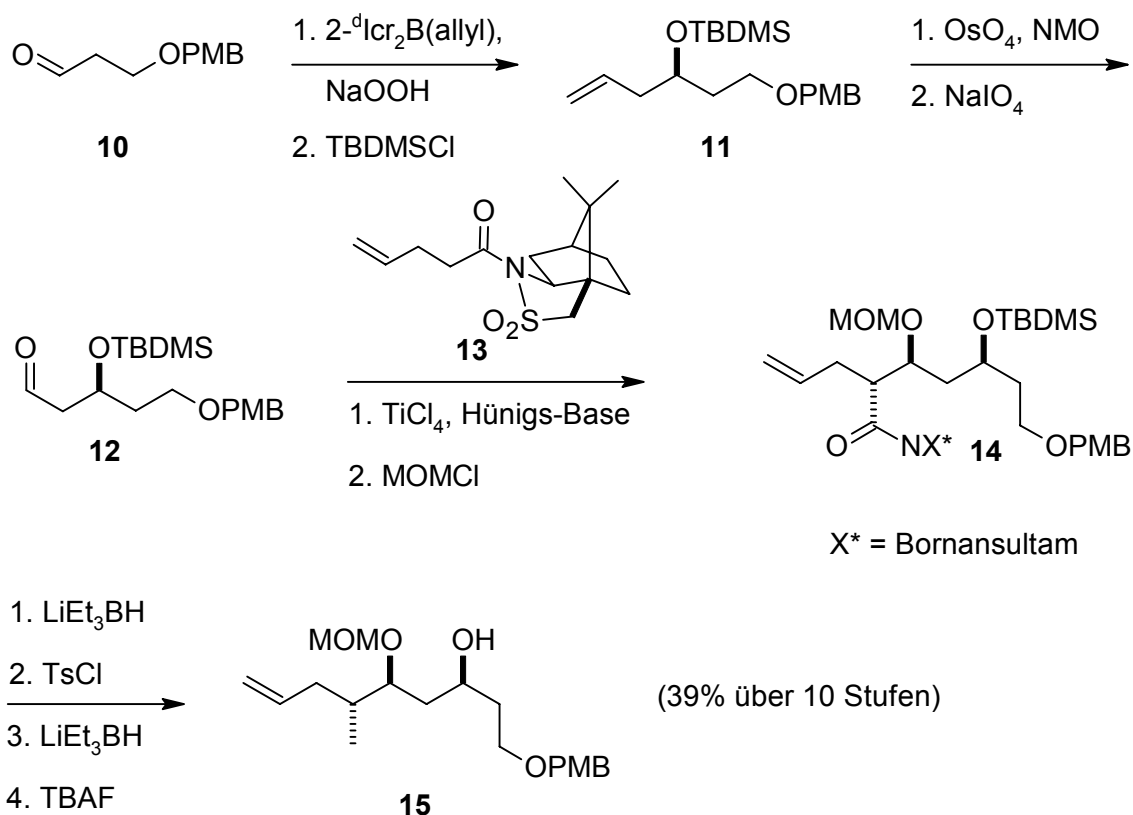


Abb. 7: Synthese des teilgeschützten Triol-Fragments **15** nach De Brabander *et al.*

Aus der MOM-Schützung der gebildeten Hydroxylgruppe resultiert Verbindung **14**, die durch reduktive Abspaltung des Oppolzer-Auxiliars zum Alkohol reduziert wird. Tosylierung der Hydroxy-Funktion und erneute Reduktion generiert ein Alkylderivat, welches durch Silylether-Spaltung mit TBAF zum teilgeschützten Triol **15** umgesetzt wird. Mit dieser zehnstufigen Synthesesequenz erreichen De Brabander *et al.* den Alkylbaustein **15** in hervorragender Gesamtausbeute von 39%.

Als Grundbaustein zum Aufbau der Salicylilamide verwenden Labrecque *et al.*^[29] das literaturbekannte Epoxid **16**, das nach partieller Reduktion und Acetalisierung des Diols mit *p*-Anisaldehyd zum PMB-geschützten Alkohol **17** reduktiv geöffnet wird (Abb. 8). Durch Oxidation zum Aldehyd und Umsetzung mit (*S,S*)-Diisopropyltartrat-(*E*)-crotylboronat wird die Stereochemie an C12 und C13 mit einem Diastereomerenverhältnis von 3:1 eingeführt. Silylschützung des entstandenen Alkohols ergibt Verbindung **18**, die nach Hydroborierung und erneuter Oxidation in einer Wittig-Reaktion um eine Methylengruppe verlängert wird. Die Abspaltung der PMB-Schutzgruppe führt zu Alkohol **19**, der den elfstufigen Aufbau des Polyol-Fragmentes mit 9.6% Gesamtausbeute abschließt.

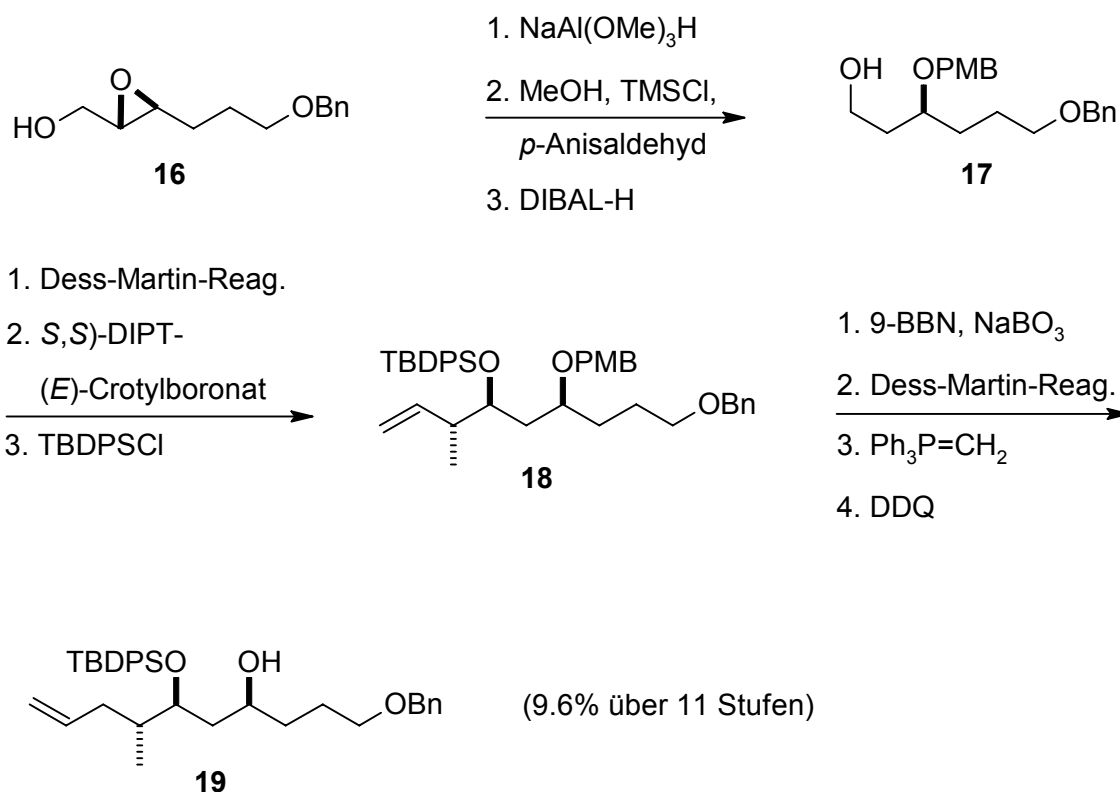


Abb. 8: Synthese des Polyol-Fragmentes **19** nach Labrecque *et al.*

Smith *et al.*^[30] nutzen den literaturbekannten Aldehyd **20** als Ausgangsverbindung, der in einer Crotylborierung mit 90%igem Diastereomerenüberschuß verlängert, an der freien Hydroxylgruppe silyliert und mit 9-BBN oxidativ zum Alkohol **21** aufgearbeitet wird (Abb. 9). Swern-Oxidation und Wittig-Methylenierung gefolgt von Acetalspaltung mit Trifluoressigsäure und Epoxidbildung unter Einsatz von Tosylimidazol führt zu Epoxyalken **22**. Das Polyol-Fragment **24** wird schließlich durch Kupfer-katalysierte Epoxidöffnung mit Vinylgrignard-Reagenz **23** erhalten. In nur acht Schritten erzielen Smith *et al.* eine Gesamtausbeute von 38%, die der von De Brabander *et al.* erreichten vergleichbar ist.

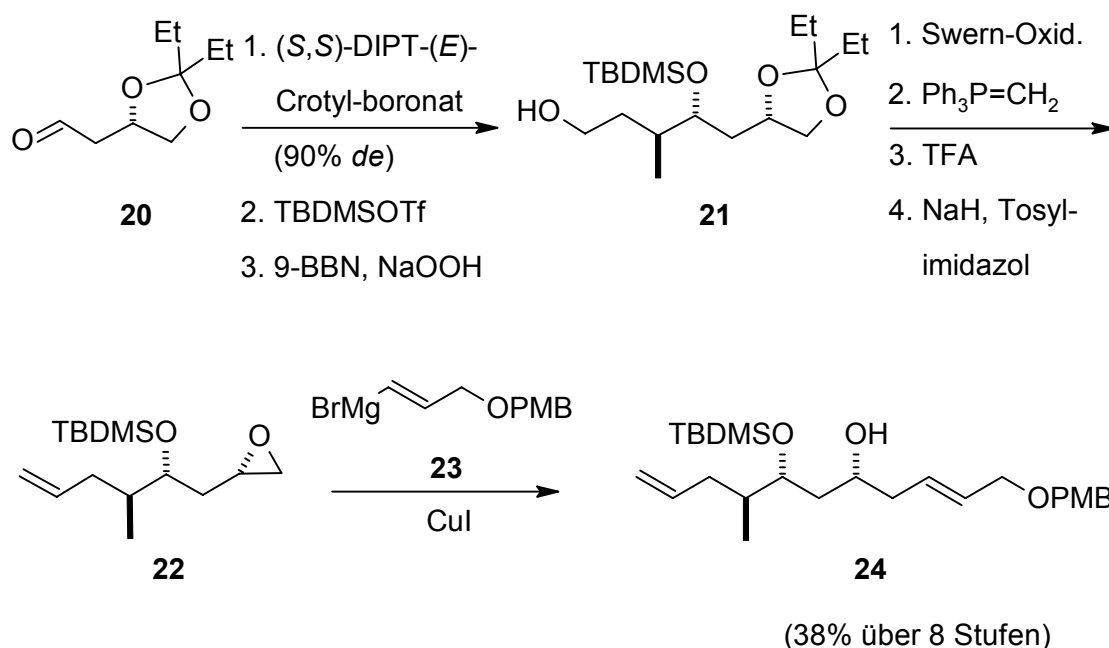


Abb. 9: Aufbau des chiralen Alkyl-Fragments **24** nach Smith *et al.*

Fürstner *et al.*^[31] beginnen den Aufbau des Alkenyl-Fragments mit der stereoselektiven Alkylierung von Acylsultam **25**, das oxidativ zur Säure gespalten und anschließend in das Säurechlorid **26** überführt wird (Abb. 10). Kettenverlängerung mit dem Lithiumenolat von Essigsäuremethylester und Noyori-Reduktion des gebildeten β -Ketoesters führt zum β -Hydroxyester, der mit MOM-Chlorid geschützt wird. Durch Claisen-Kondensation mit lithiiertem Essigsäure-*tert.*-butylester gelangt man zu β -Ketoester **27**, der wiederum einer Noyori-Reduktion unterworfen wird. Reduktion des Esters zum Alkohol und Veretherung der primären Hydroxylgruppe führt zum sekundären Alkohol **28** in 31%iger Gesamtausbeute. Fürstner *et al.* erreichen somit das Alkyl-Fragment in geringerer Effizienz als De Brabander und Smith, erzielen jedoch durch zweifache Ruthenium-katalysierte Hydrierung einen hervorragenden Diastereomeren-Überschuß von über 98%.

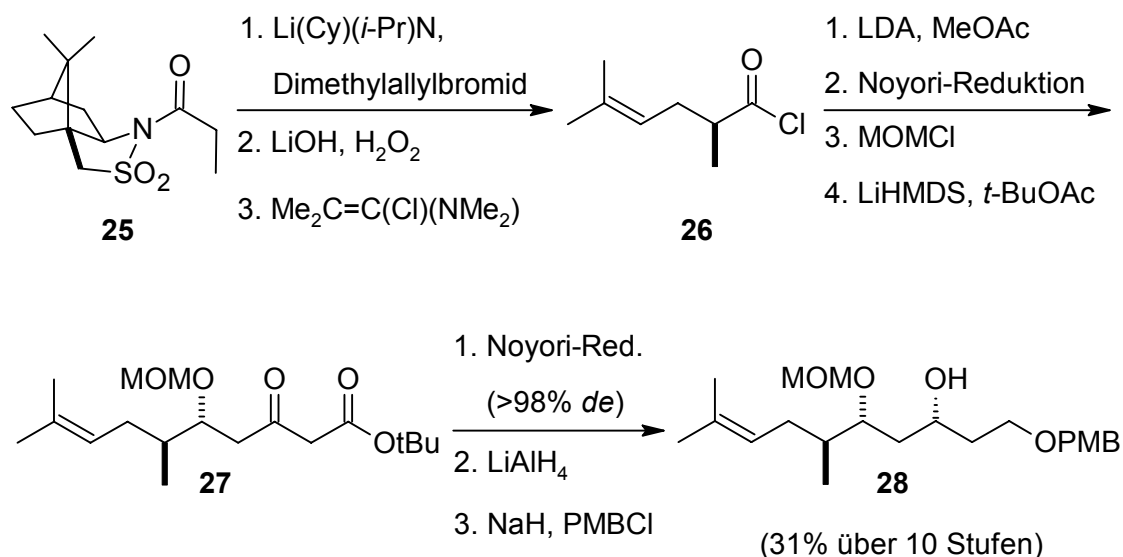


Abb. 10: Stereoselektive Synthese des Polyol-Fragments **28** nach Fürstner *et al.*

Das aus (-)-Pseudoephedrin-Propanamid und Allylbromid zugängliche Pentenamid **29** ist die Ausgangsverbindung der Totalsynthese von Snider *et al.*^[32] (Abb. 11). Durch reduktive Spaltung des chiralen Auxiliars und Oxidation des gebildeten Alkohols erhält man Aldehyd **30**, der in einer asymmetrischen Aldolreaktion nach Carreira mit Dienylsilylether **31** umgesetzt wird.

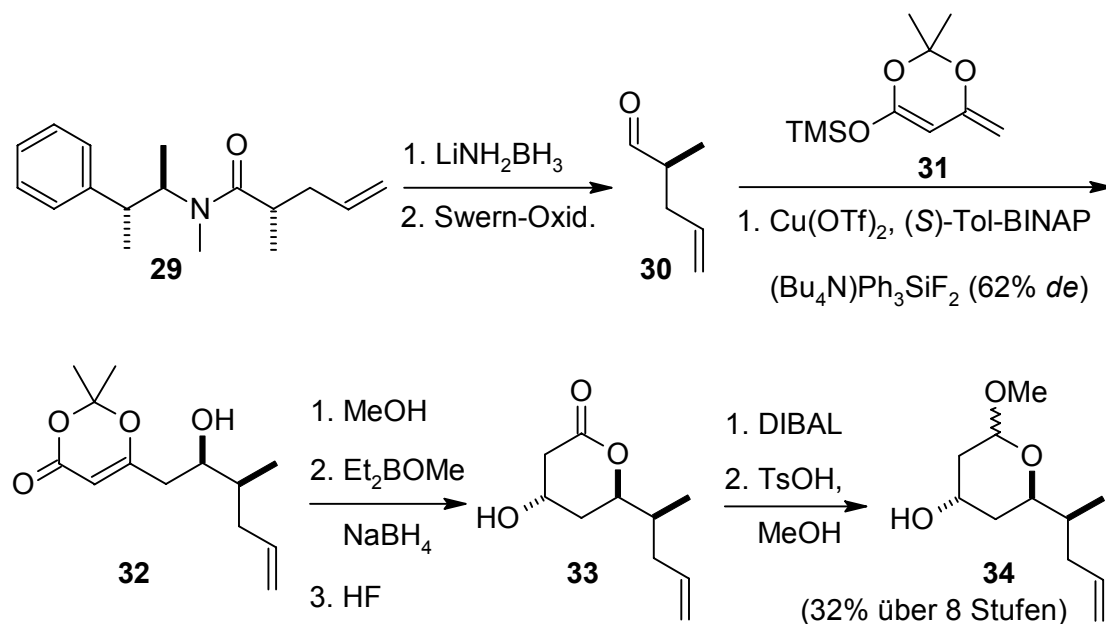


Abb. 11: Aufbau des Polyol-Fragments **34** nach Snider *et al.*

Das in einer Stereoselektivität von 4:1 dargestellte Acetal **32** wird in siedendem Methanol zum β -Ketoester gespalten, anschließend zum *syn*-Diol reduziert und mit katalytischem

Fluorwasserstoff in Hydroxylacton **33** überführt. DIBAL-Reduktion zum Lactol und Bildung des Methylether **34** vollenden schließlich die achtfache Reaktionskaskade, die mit 32% gesamter Ausbeute eine ähnliche Effizienz wie die Füstner-Strategie zeigt. Ein Manko dieser Strategie ist jedoch die lediglich befriedigende Selektivität bei der Einführung der Stereochemie an C13.

Interessante Salicylihalamid-Precursoren aus Zuckern präsentierte die Arbeitsgruppe um G. I. Georg^[33]. Literaturbekannte Hexofuranose **35** dient hierbei als Startkomponente, die in einer fünfstufigen Synthesereihe aus Diaceton-D-glucose darstellbar ist (Abb. 12). Nach Triflat-Veresterung der freien Hydroxylgruppe wird mit einem Cuprat höherer Ordnung umgesetzt, das ein optisch reines Allylderivat generiert. Nach Abspaltung der Isopropyliden-Schutzgruppe in wässriger Essigsäure und partieller Oxidation des Diols mit Silbercarbonat lässt sich Hydroxylacton **36** in einer Gesamtausbeute von 66% gewinnen. In nur vier Stufen (bzw. neun Schritten ausgehend von Diaceton-D-glucose) kommt man so zum benötigten Alkohol. Sowohl die Stereoselektivität als auch die erzielte durchschnittliche Ausbeute von 90% pro Schritt sind dabei beachtlich hoch.

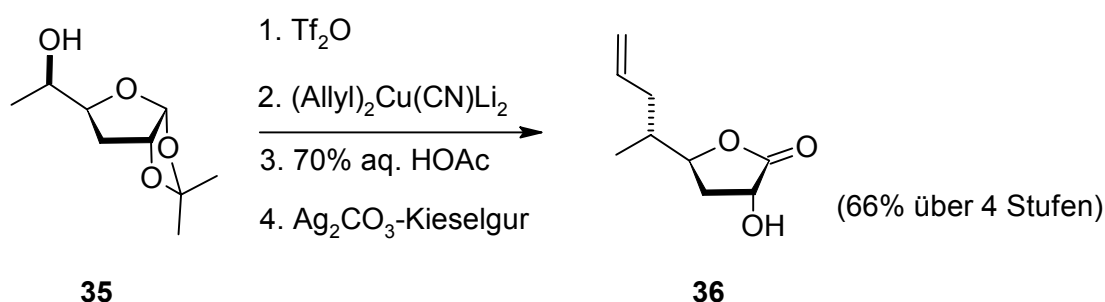


Abb. 12: Aufbau des chiralen Lacton **36** nach Georg *et al.*

Einen Zugang zu den Salicylihalamiden, der auf einer intramolekularen Suzuki-Kupplung beruht, legten Maier *et al.*^[34] vor. In einer Duthaler-Aldolreaktion wird literaturbekannter Aldehyd **37** mit Di-O-isopropyliden-D-glucosfuranose als chiraler Komponente zum β -Hydroxyester umgesetzt, der nach Silylschützung und DIBAL-Reduktion Hexanal **38** ergibt (Abb. 13). Nach Aldolreaktion mit Propionyl-Oxazolidinon **39** wird die gebildete Hydroxylgruppe mit MOM-Chlorid geschützt und das Auxiliar reaktiv entfernt. Tosylierung des entstandenen Octanols **40** und intermediäre Bildung eines Iod-Derivats ermöglichen die Eliminierung zum Alken und führen nach Desilylierung zu Octenol **41**, dessen Stereochemie an C15 durch Mitsunobu-Veresterung mit *p*-Nitrobenzoesäure und anschließender Verseifung zu Verbindung **42** invertiert wird. Zwar kann die Stereochemie

nach dieser Synthesestrategie mit überdurchschnittlichen optischen Ausbeuten etabliert werden, jedoch führt die nachträgliche Inversion an C15 zu einem Anstieg auf elf Reaktionsstufen und zieht daher auch eine Minderung der Gesamtausbeute auf 27% nach sich.

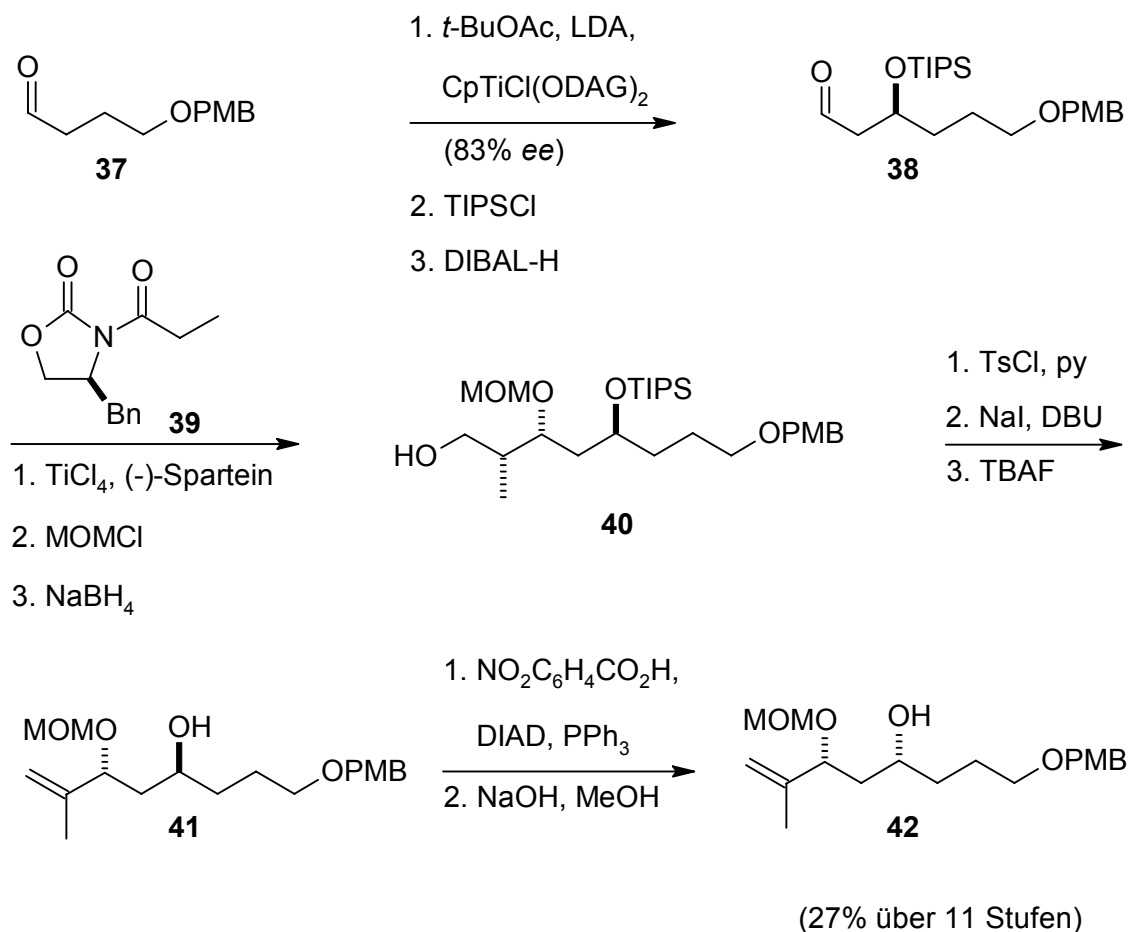


Abb. 13: Synthese des teilgeschützten Polyols **42** nach Maier *et al.*

Erste Ergebnisse über den Einsatz einer Makrolactonisierungs-Strategie konnten Rizzacasa *et al.*^[35] veröffentlichen. Ihr Ansatz geht von literaturbekanntem Acetal **43** aus, das nach Ozonisierung und reduktiver Aufarbeitung an der gebildeten Hydroxylfunktion tosyliert und durch Acetylid-Substitution und reduktiver Öffnung des Acetals in Alkinol **44** überführt wird (Abb. 14). Die anschließende Oxidation zum Aldehyd und Kettenverlängerung mit Allylmagnesiumbromid generiert eine 1:1-Mischung der isomeren Alkohole *syn*- und *anti*-**45**, die über eine Kieselgel-Säule getrennt werden können. Das unerwünschte Isomer wird im Anschluß durch Mitsunobu-Veresterung und Verseifung des *p*-Nitrobenzoesäureesters invertiert. Die Bildung der Organozinn-Verbindung **46** erfolgt schließlich in einer regioselektiven Palladium-katalysierten Hydrostannylierung. Obwohl

von einer Verbindung mit zwei Stereozentren ausgegangen wird, erreichen Rizzacasa *et al.* das erforderliche Polyol-Fragment erst nach acht bzw. zehn Schritten. Die insgesamt erzielte Ausbeute ist mit 16% nur mittelmäßig.

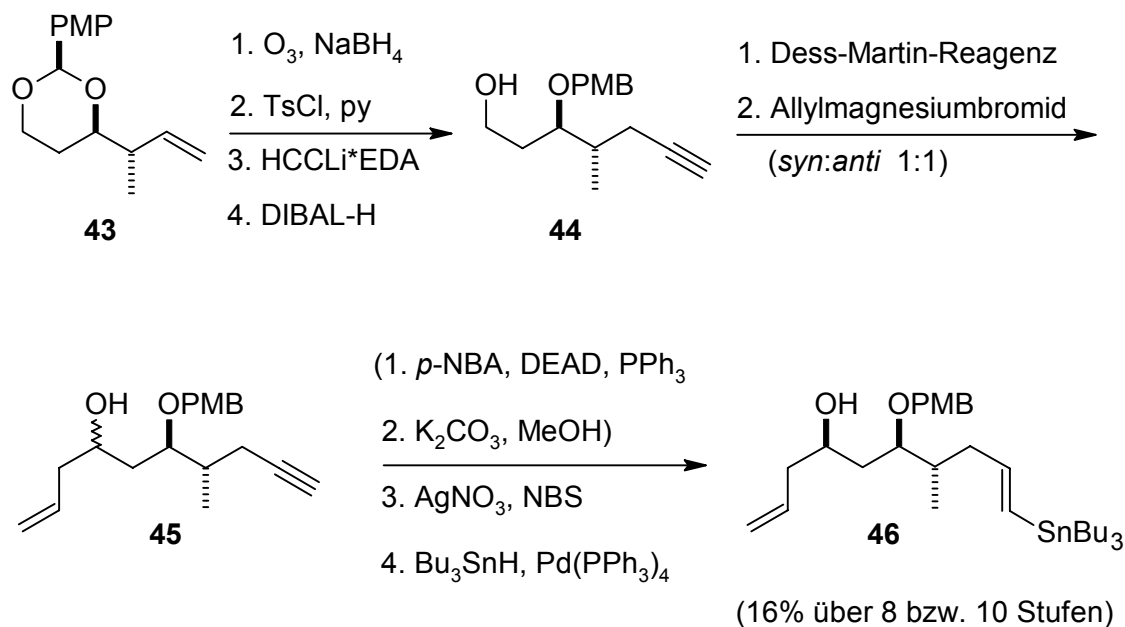


Abb. 14: Darstellung des chiralen Stannans **46** nach Rizzacasa *et al.*

2.2.2 Aufbau des Seitenketten-Bausteins

Das von De Brabander *et al.*^[28] synthetisierte Hexadienyl-Derivat **48** ist aus dem literaturbekannten TMS-Alkin **47** erhältlich (Abb. 15). Durch Bromierung und anschließender Reduktion der Dreifachbindung mit Dicyclohexylboran erhält man eine *E/Z*-Mischung des Alkens, wobei das gewünschte *Z*-Isomer in 3-fachem Überschuß gebildet wird. Mit einer Ausbeute von 59% gelangt man so in zwei Stufen zum Seitenketten-Precursor **48**.

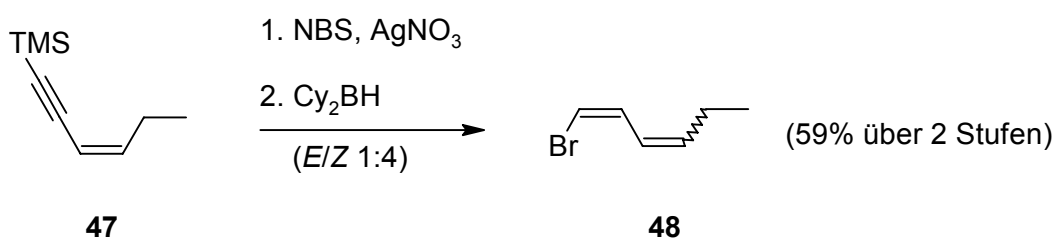


Abb. 15: Darstellung des Hexadienylderivat **48** nach De Brabander *et al.*

Da Labrecque *et al.*^[29] die Amidfunktion schon im Seitenketten-Fragment vorbilden, benötigt deren Synthese fünf Reaktionsschritte ausgehend vom literaturbekannten Z-Pent-2-en-1-ol (**49**) (Abb. 16). Nach Oxidation und Z-selektiver Kettenverlängerung wird Ester **50** gebildet, der nach Verseifung und Bildung eines gemischten Anhydrids mit Ammoniak in Amid **51** überführt wird. Der Einsatz einer einfachen Startkomponente und eine beachtliche Gesamtausbeute von 43% sind die Stärken dieser Strategie.

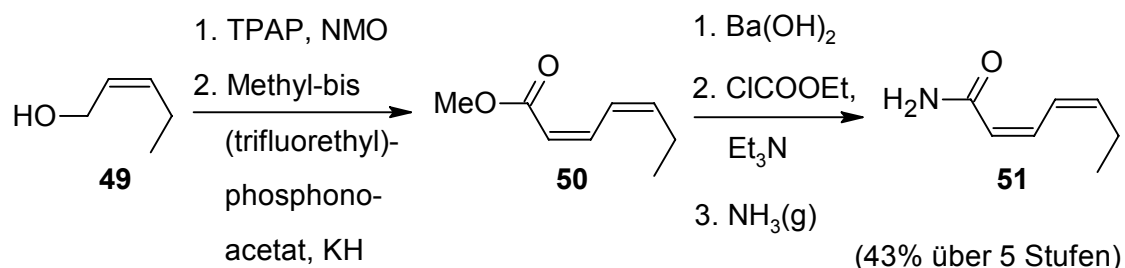


Abb. 16: Aufbau des Seitenketten-Fragments **51** nach Labrecque *et al.*

In einer stufenweisen Reaktion von Ethyllithium (**52**) mit Acetylen bauen Snider *et al.*^[32] das Seitenketten-Fragment **53** auf (Abb. 17). Da die Kupfer-katalysierte Reaktion nicht streng stöchiometrisch durchführbar ist, erhält man ebenso das (1Z)-Butenyl- und (1Z,3Z,5Z)-Octatrienyl-Derivat als Nebenprodukte, die jedoch nach der Reaktion am Makrozyklus abgetrennt werden können. Die Empfindlichkeit des Cuprats **53** lässt keine Aufarbeitung zu, weshalb man das Reagenz *in situ* darstellt.

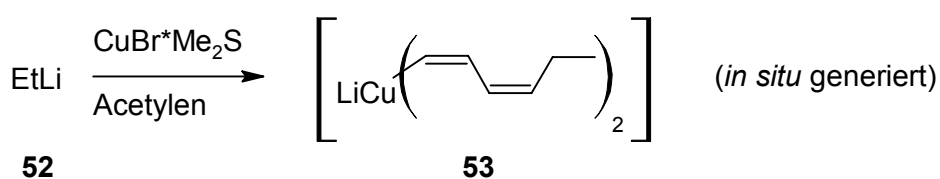


Abb. 17: Bildung des Lithiumcuprats **53** nach Snider *et al.*

Die Arbeitsgruppe um Smith geht beim Aufbau des Alkenyl-Säurechlorid **55** nach einer zu Snider *et al.* ähnlichen Methode^[30] vor. Das zunächst aus Ethyllithium (**52**) und Acetylen gebildete Cuprat wird hierbei jedoch mit Kohlendioxid zur Alkenylcarbonsäure **54** verlängert, die man im Weiteren durch Reaktion mit Oxalylchlorid zum Säurechlorid **55** umsetzt (Abb. 18). Die Bildung der Säure scheint dabei jedoch erschwert und führt lediglich zu einer Gesamtausbeute von 19%.

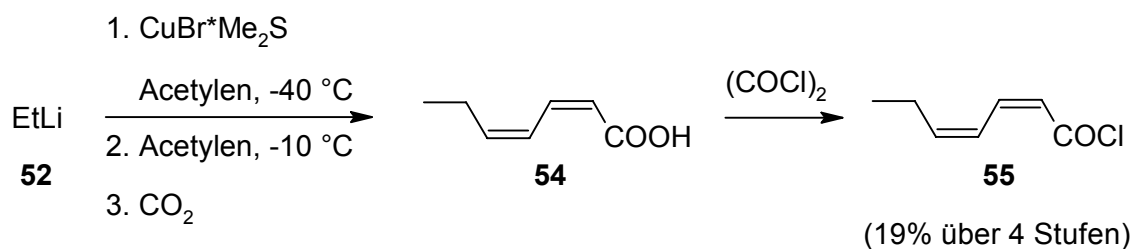


Abb. 18: Darstellung des Hexadienyl-Säurechlorid **55** nach Smith *et al.*

Fürstner *et al.*^[31] etablieren das Alkenylamid **51** ausgehend von Propinsäuremethylester (**56**) (Abb. 19). In einer regioselektiven Iodwasserstoff-Addition wird zunächst ein Z-Iodacrylsäureester gebildet, der durch Negishi-Kupplung mit Butylzink-Chlorid zu Verbindung **57** verlängert wird. Vorsichtige Lindlar-Hydrierung ergibt das Z,Z-Alken, dessen Estergruppe einer Aminolyse unterworfen wird. Das ebenso von Labrecque *et al.* synthetisierte Amid **51** wird in nur vier Stufen erreicht, jedoch fällt die Gesamtausbeute mit 36% ebenfalls geringer aus.

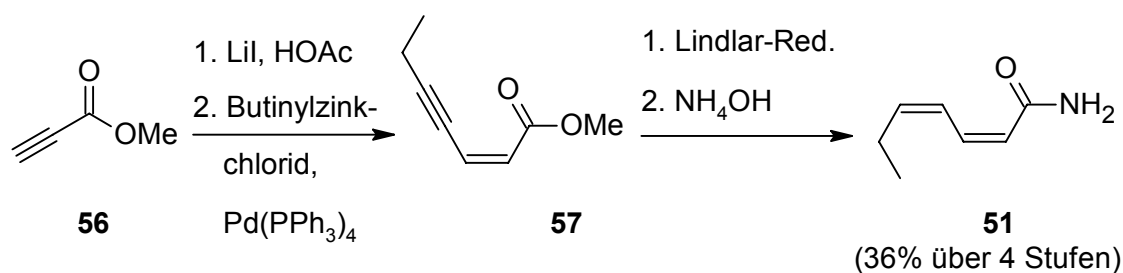


Abb. 19: Synthese von Alkenylamid **51** nach Fürstner *et al.*

2.2.3 Darstellung des aromatischen Grundkörpers

Aufgrund verschiedener Strategien zum Aufbau des Makrozyklus werden unterschiedlich funktionalisierte Salicylsäure-Bausteine benötigt. Da die Mitsunobu-Veresterung jedoch eine vorherrschende Methode darstellt, wird meist die freie Säure synthetisiert. Lediglich die Einführung der funktionellen Gruppen nahmen die Arbeitsgruppen unterschiedlich vor. Die Allylierung wurde von den Mitarbeitern von De Brabander^[28] und Snider^[32] über eine Stille-Kupplung realisiert. Dabei acetalisiert man Säure **58** mit Aceton und Thionylchlorid, verestert anschließend die ungeschützte Hydroxylgruppe mit Triflat-Anhydrid und kuppelt schließlich mit Allyltributylzinn unter Palladiumkatalyse zur acetalisierten Allylsalicylsäure **59** (Abb. 20). Um zur Allylmethoxybenzoesäure **60** zu gelangen, muss man nach De Brabander *et al.* die Acetalgruppe zum Hydroxybenzoesäureallylester öffnen, das Phenol mit Iodmethan schützen und anschließend den Ester katalytisch verseifen. Sniders

Methode sieht die Schützung der phenolischen Hydroxylgruppe erst nach der Veresterung mit ihrem Alkylfragment **34** vor. So kann Acetal **59** direkt mit Kaliumhydroxid in die freie Salicylsäure **61** überführt werden. Durch unterschiedlich ausgefeilte Reaktionsbedingungen konnten De Brabander *et al.* über sechs Stufen eine Gesamtausbeute von 69% erzielen, während Sniders Mitarbeiter annähernd dieselbe Ausbeute über vier Stufen erreichten.

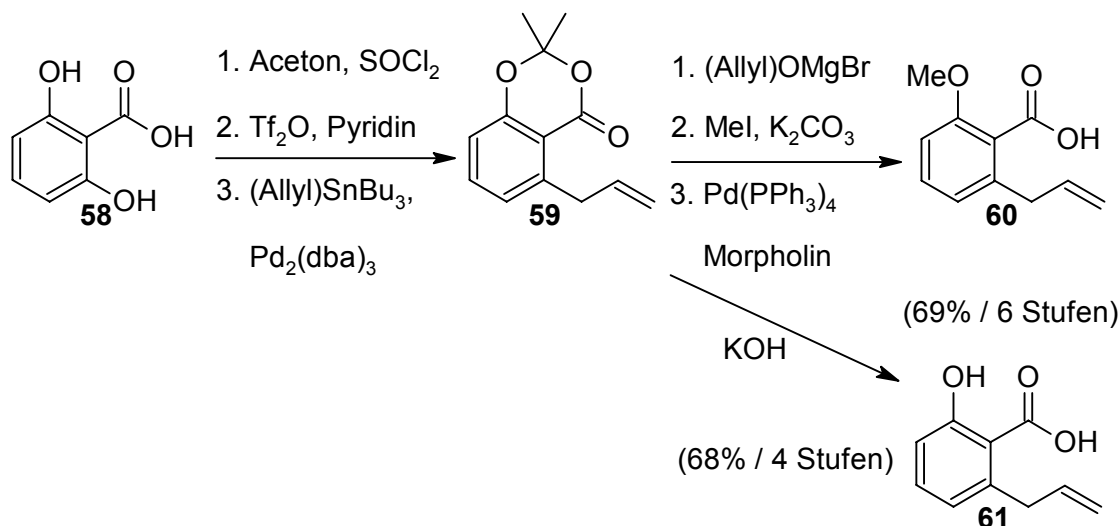


Abb. 20: Aufbau von De Brabanders und Sniders Salicylsäurederivate **60** bzw. **61**

Eine ebenso recht häufig eingesetzte Startkomponente ist 2-Methoxybenzoesäure (**62**), die über eine *ortho*-dirigierte Metallierung und anschließende Allylierung weiter funktionalisiert wird. Smith *et al.*^[30] gehen den Umweg über das Diethylamid **63**, welches durch Umsetzung des Säurechlorids von Verbindung **62** mit Diethylamin und anschließender *o*-Allylierung darstellbar ist (Abb. 21). Per Halolactonisierung mit Iod und reduktiver Öffnung mit Zink und Essigsäure gelangt man schließlich zur Methoxybenzoesäure **60**, die so in fünf Stufen und 39% Gesamtausbeute erhältlich ist.

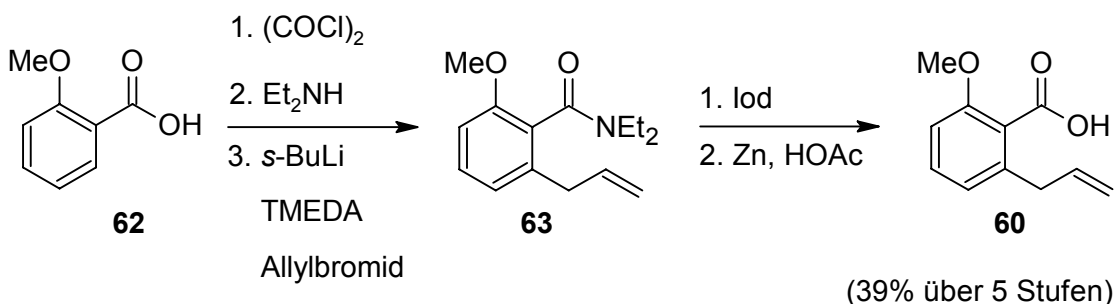


Abb. 21: Synthese des aromatischen Grundkörpers **60** nach Smith *et al.*

Die direkte Umsetzung von Salicylsäure **62** zur *o*-allylierten Säure **60** realisierten die Arbeitsgruppen um Labrecque^[29] und Fürstner^[31] durch Einsatz von *s*-Butyllithium, Tetramethylethyldiamin und Allylbromid (Abb. 22). Die Zugabe von Magnesiumbromid reduziert die Ausbeute bei Labrecque *et al.* jedoch auf 18%, während Fürstners Mitarbeiter ohne dieses Hilfsreagenz auf 48% isolierter Säure kamen.

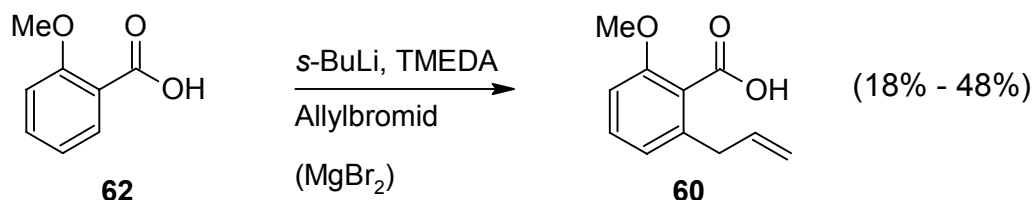


Abb. 22: Einführung der Allylgruppe nach Labrecque *et al.* und Fürstner *et al.*

Einen alternativen Zugang zur Methoxybenzoesäure **60** stellten Yadav *et al.*^[36] vor. In einer Kombination aus Diels-Alder- und *retro*-Diels-Alder-Reaktion wird zunächst aus Cyclohexadien **64** und Alkin **65**, das aus 1-Benzyloxy-3-butin darstellbar ist, unter Ethanabspaltung der dreifach substituierte Aromat **66** aufgebaut (Abb. 23). Dessen Hydroxylgruppe wird Palladium-katalysiert entschützt, mit Dess-Martin-Reagenz zum Aldehyd oxidiert und in einer Wittig-Reaktion zum Alken überführt. Die abschließende Verseifung des Esters mit Lithiumhydroxid führt zur Säure **60**, die so in sechs Stufen und einer leider nur moderaten Gesamtausbeute von 18% darstellbar ist.

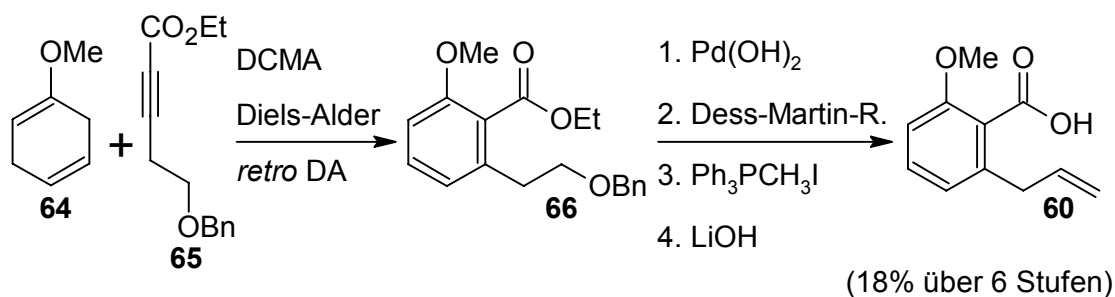


Abb. 23: Alternativer Zugang zu Aromat **60** nach Yadav *et al.*

Eine weitere alternative Aufbaustrategie wurde von Maier *et al.*^[34] veröffentlicht, die durch intramolekulare Suzuki-Reaktion zum Makrolacton gelangten. Die Derivatisierung von Allylsalicylsäure **60** wird durch Veresterung zum *tert*-Butylester und anschließender Ozonisierung der Doppelbindung zum Aldehyd **67** realisiert (Abb. 24). Takai-Olefinierung liefert das erwünschte *E*-Iodalken zu 80%, dessen Estergruppe abschließend mit Trifluoressigsäure verseift wird. Ausgehend von Säure **60** gelangt man so in weiteren vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 45% zur Iodalkenylsalicylsäure **68**.

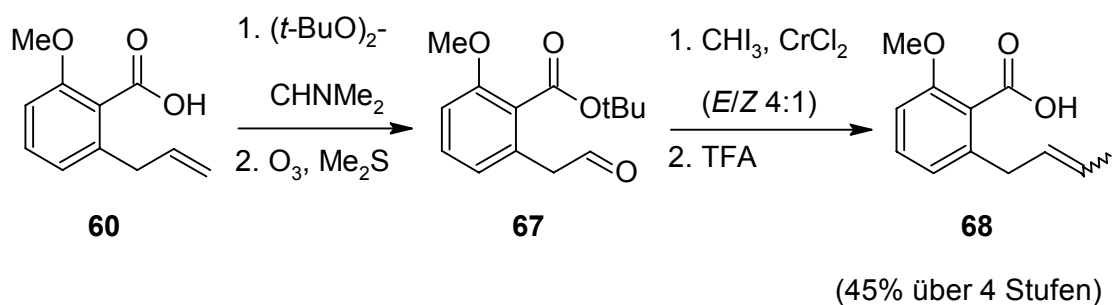


Abb. 24: Darstellung von Vinyljodid **68** nach Maier *et al.*

Da der Aufbau des Makrozyklus nach Rizzacasa *et al.*^[35] von einer Stille-Kupplung ausgeht, wird auch ein alternativ funktionalisierter Aromatenbaustein benötigt. Von literaturbekannter 6-Methylsalicylsäure (**69**) ausgehend acetalisiert man mit Aceton und gelangt durch Umsatz mit *N*-Bromsuccinimid zum halogenierten Stille-Precursor **70** (Abb. 25).

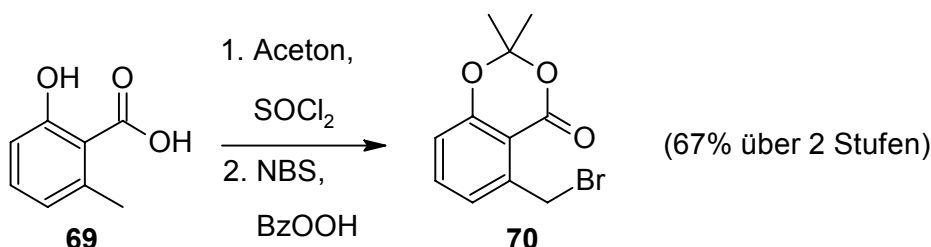


Abb. 25: Stille-Aromat **70** nach Rizzacasa *et al.*

2.2.4 Aufbau des Makrolactons und Einführung der Seitenkette

Die meisten veröffentlichten Strategien zur Darstellung der Salicylilalamide verwenden die Ringschluß-Metathese als zyklisierenden Schlüsselschritt. Aus diesem Grund werden die Ruthenium-Katalysatoren **71** bis **73** (Abb. 26) von etlichen Arbeitsgruppen auf diesem Gebiet verwendet. Auf die Olefin-Metathese wird in Kap. 2.3.6 näher eingegangen.

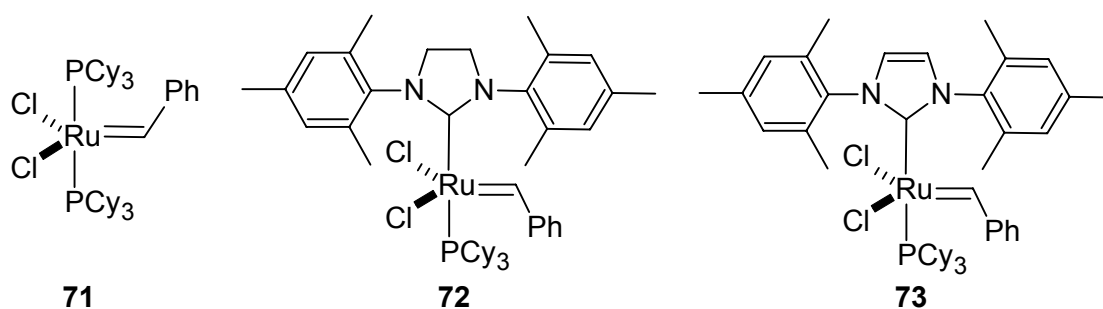


Abb. 26: Häufig verwendete Grubbs-Katalysatoren

De Brabander *et al.*^[28] führte die Veresterung von Polyol-Fragment **15** mit Säure **60** unter Mitsunobu-Bedingungen durch, was die Inversion der Stereochemie an C15 zur Folge hat (Abb. 27). Man gelangt so zum offenkettigen Dien **74**, welches in einer Ringschluß-Metathesereaktion mit Grubbs-Rutheniumkomplex **71** das *E*-Isomer in neunfachem Überschuß ergibt. Entschützung der primären Hydroxylfunktion mit DDQ führt zum primären Alkohol, den man mit Dess-Martin-Periodan zum Aldehyd oxidiert und anschließend in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zum vinylicen Methylester umsetzt. Mit einer Selektivität von 4:1 wird das *E*-Isomer dabei bevorzugt gebildet. Die Abspaltung der Alkohol-Schutzgruppen führt zu Dihydroxyester **75**, der mit Bariumhydroxid verseift und an den OH-Gruppen mit TBDMS-Chlorid erneut verethert werden kann. Durch Behandlung mit Diphenoxyphosphorylazid erhält man ein Säureazid, das sich in einer Curtius-Umlagerung zum Isocyanat **76** umwandelt.

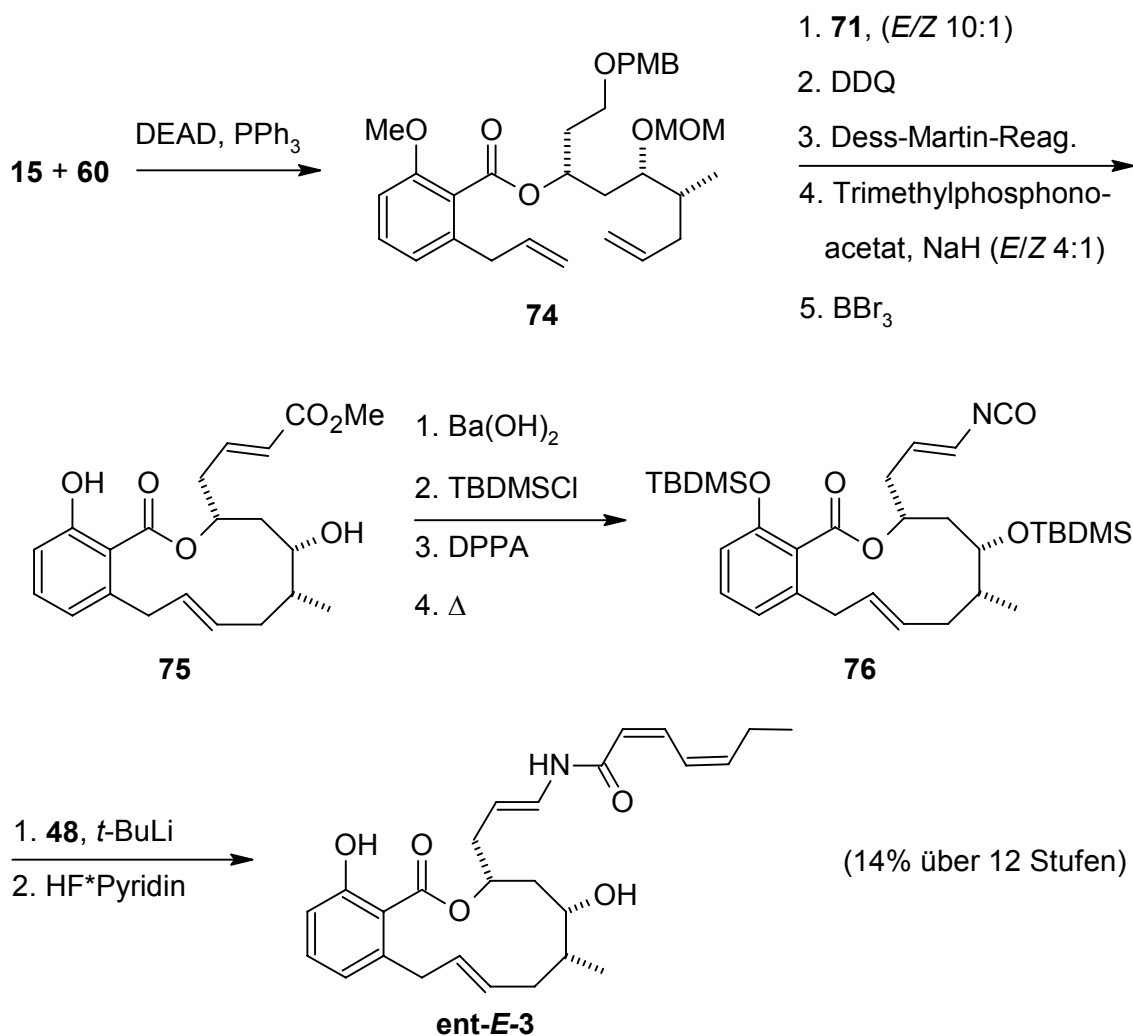


Abb. 27: Vollendung der Totalsynthese nach De Brabander *et al.*

Die Etablierung der Seitenkette wird durch Umsatz mit Hexadienyllithium realisiert, das aus Bromhexadien **48** und *tert.*-Butyllithium erhältlich ist. Den Abschluß der Totalsynthese bildet die Entfernung der beiden Silylschutzgruppen mit Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, wodurch man Verbindung **ent-E-3** erhält. Die Synthese verläuft ausgehend von Propanal **10** in 22 Stufen und einer Gesamtausbeute von beachtlichen 5.5%. Durch Vergleich des Drehwertes von **ent-E-3** mit dem in der Literatur bekannten Wert und der Kristallisation eines Derivates von Verbindung **74**, zeigte sich, dass es sich beim natürlichen (-)-Salicylihalamid A um das Enantiomer der dargestellten Verbindung handelt.

Auch die Arbeitsgruppe um Labrecque^[29] verknüpft ihr Alkylfragment **19** in einer Mitsunobu-Veresterung mit Aromat **60** (Abb. 28). Nach Ringschluß-Metathese an Dien **77** mit Katalysator **71** erhält man das *E*-Isomer des Makrolactons in achtfachem Überschuß. Die Spaltung des Methyl- und *p*-Methoxybenzyl-Ethers führt zum Diol, das an der primären Hydroxylfunktion zur Carbonylgruppe oxidiert wird. Silylierung des phenolischen Alkohols führt schließlich zu Aldehyd **78**, der mit Heptadiensäureamid **51** zum Bisaminal umgesetzt wird. Die Eliminierung eines Amidrestes mit Natriumhydrid etabliert das *E*- und *Z*-Enamid in annähernd gleichem Verhältnis.

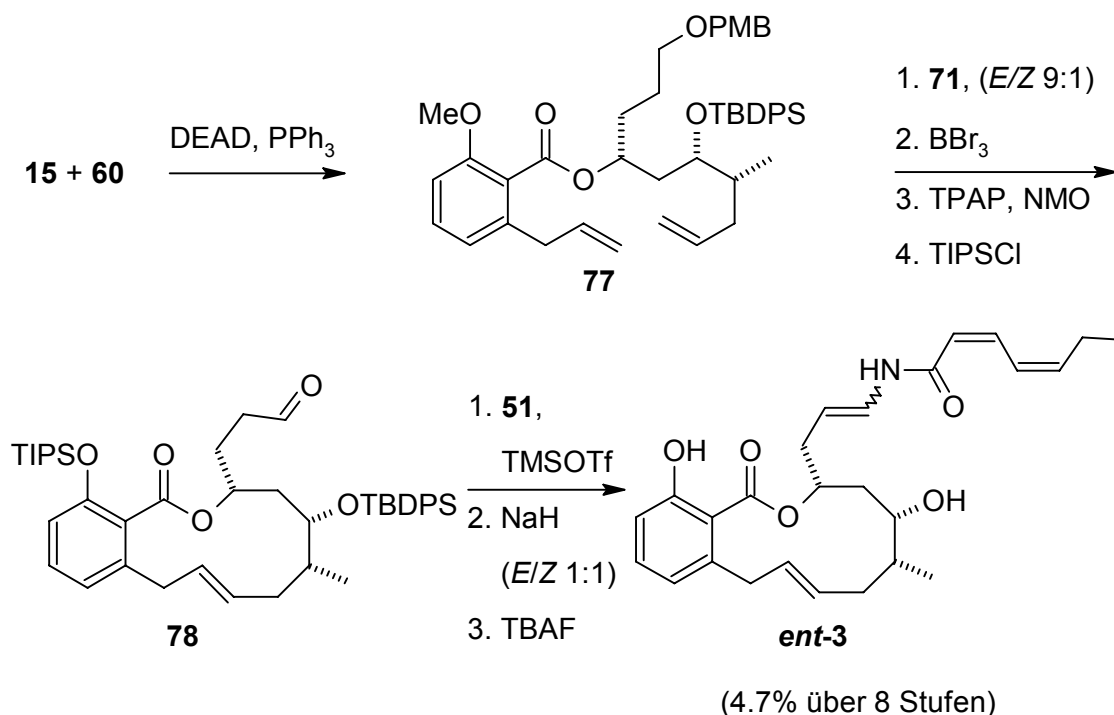


Abb. 28: Fertigstellung der Totalsynthese nach Labrecque *et al.*

Abschließende Spaltung der Silylether führt zu (+)-Salicylihalamid A (**ent-E-3**) und B (**ent-Z-3**), das so ausgehend von Epoxid **16** in 19 Stufen und einer Gesamtausbeute von lediglich 0.45% synthetisiert werden kann. Durch die Verwendung des Enantiomers von Epoxid **16** sind nach dieser Methode auch die Naturstoffe (-)-Salicylihalamid A (**E-3**) und B (**Z-3**) zugänglich.

Analog der beiden vorangegangenen Veröffentlichungen gehen auch Smith und seine Mitarbeiter^[30] bei der Verknüpfung von Polyol-Fragment **24** mit Salicylsäure-Baustein **60** vor: Einer Mitsunobu-Veresterung folgt die Ringschluß-Metathese mit Ruthenium-Katalysator **71**, die eine 10:1-Mischung des *E/Z*-Makrolactons **79** hervorbringt (Abb. 29). Anschließende Entfernung der PMB-Schutzgruppe und Oxidation mit Dess-Martin-Reagenz generiert einen Aldehyd, welcher nach Abspaltung der Anisol-Methylgruppe zur Carbonsäure **80** weiteroxidiert wird.

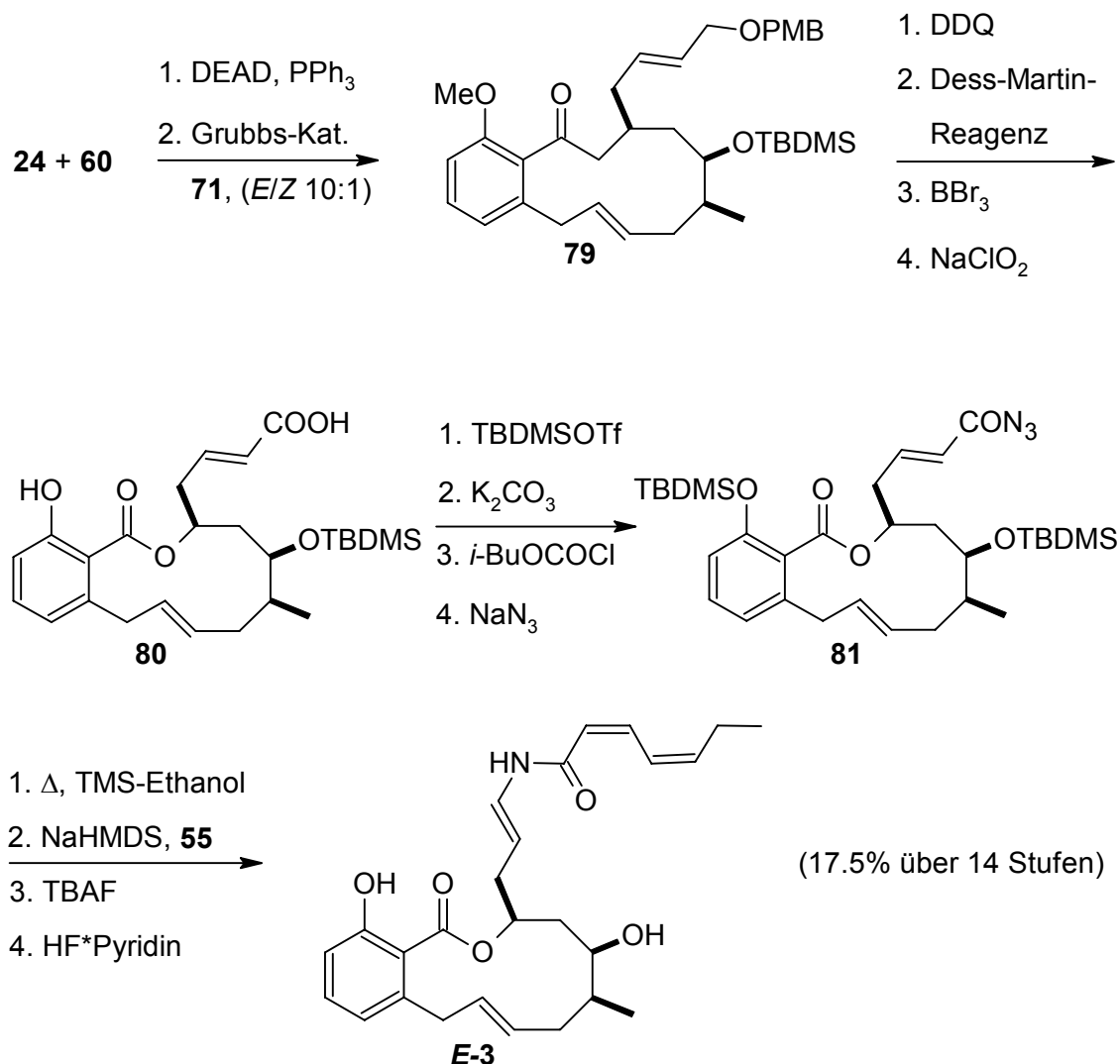


Abb. 29: Ringschluß und Seitenketten-Etablierung nach Smith *et al.*

Man silyliert beide aciden Gruppen mit TBDMSO-Triflat und verseift den gebildeten Ester sofort wieder mit Kaliumcarbonat. Nach der Bildung eines gemischten Anhydrids mit *iso*-Butylchlorkohlensäureester und der wässrigen Aufarbeitung mit Natriumazid erhält man Verbindung **81**, die im Weiteren einer Curtius-Umlagerung unterworfen wird. Mit TMS-Ethanol abgefangen bildet sich ein Encarbamat, das man nach NaHMDS-Deprotonierung mit dem Säurechlorid **55** umsetzt. Die sukzessive Abspaltung mit TBAF und HF*Pyridin formiert letztlich den vollständig funktionalisierten Naturstoff **E-3**, der über diese Methode in 22 Stufen und 6.7% gesamtter Ausbeute, ausgehend von Aldehyd **20**, dargestellt werden kann.

Fürstners Strategie^[31] geht als erste vom Einsatz eines Grubbs-Katalysators der zweiten Generation aus. Nach der Veresterung von Alkohol **28** mit Salicylsäure **60** unter Mitsunobu-Bedingungen erhält man Dien **82**, das aufgrund des hohen Substitutionsgrads mit dem flexibleren „2. Generation“-Grubbs-Katalysators **73** umgesetzt werden muß (Abb. 30). Nach Abspaltung der PMB-Schutzgruppe wird der primäre Alkohol zunächst zum Aldehyd **83** oxidiert wonach sich eine Takai-Olefinierung anschließt. Man erhält so eine 9:1-Mischung des *E/Z*-Vinyljodids, dessen Schutzgruppen mit Bortribromid entfernt werden.

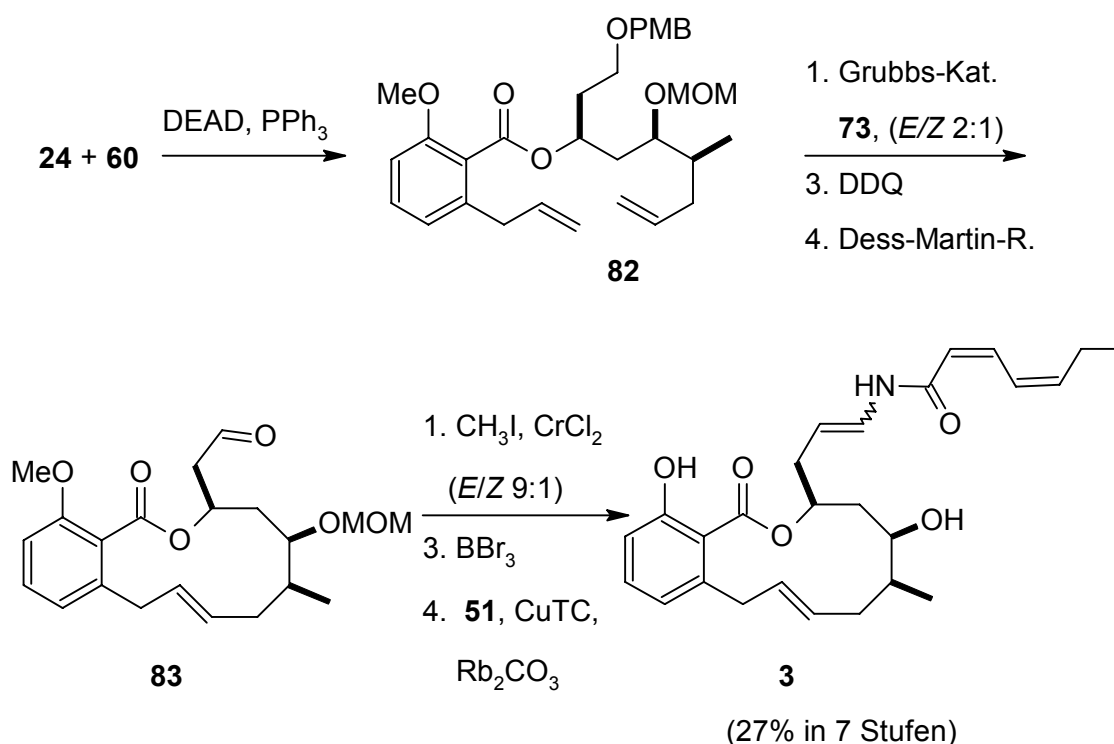


Abb. 30: Abschluß der Totalsynthese nach Fürstner *et al.*

Die abschließende Kupfer-katalysierte Kupplung mit Amid **51** führt zur 9:1-Mischung von Salicylhalamid A (**E-3**) und B (**Z-3**), das über diese Reaktionskaskade in 17 Schritten und einer Gesamtausbeute von 8.4% aus Acylsultam **25** zugänglich ist.

Die Makrolacton-Bildung nach Snider *et al.*^[32] unterscheidet sich ebenfalls von den bisher beschriebenen, da der Ringschluß nicht sofort nach der Mitsunobu-Veresterung von Polyol-Fragment **34** und Hydroxysäure **61** folgt (Abb. 31). Aufgrund sterischer Effekte muß zunächst der Tetrahydropyran-Ring geöffnet werden, wonach man den freien Aldehyd in einer Wittig-Reaktion umsetzt. Das dabei zu einem Neuntel anfallende Z-Isomer kann problemlos abgetrennt werden. Da die Ringschluß-Metathese mit ungeschütztem Phenol vorwiegend das Z-Isomer liefert, wird zunächst zum Silylether **84** umgesetzt, der mit Grubbs-Kat. **71** das E-Makrolacton in 3-fachem Überschuß bildet. Selektive Hydrolyse des Methylesters mit Tributylzinnoxid gefolgt von Azid-Bildung analog De Brabander *et al.* ermöglicht eine Curtius-Umlagerung zu Isocyanat **85**, das mit *in situ* generiertem Lithiumcuprat **53** verlängert wird. Umsatz mit HF*Pyridin bringt schließlich den Naturstoff **E-3** hervor, der nach dieser Strategie in 2.0% über 18 Stufen ausgehend von Pentenamid **29** gewonnen werden kann.

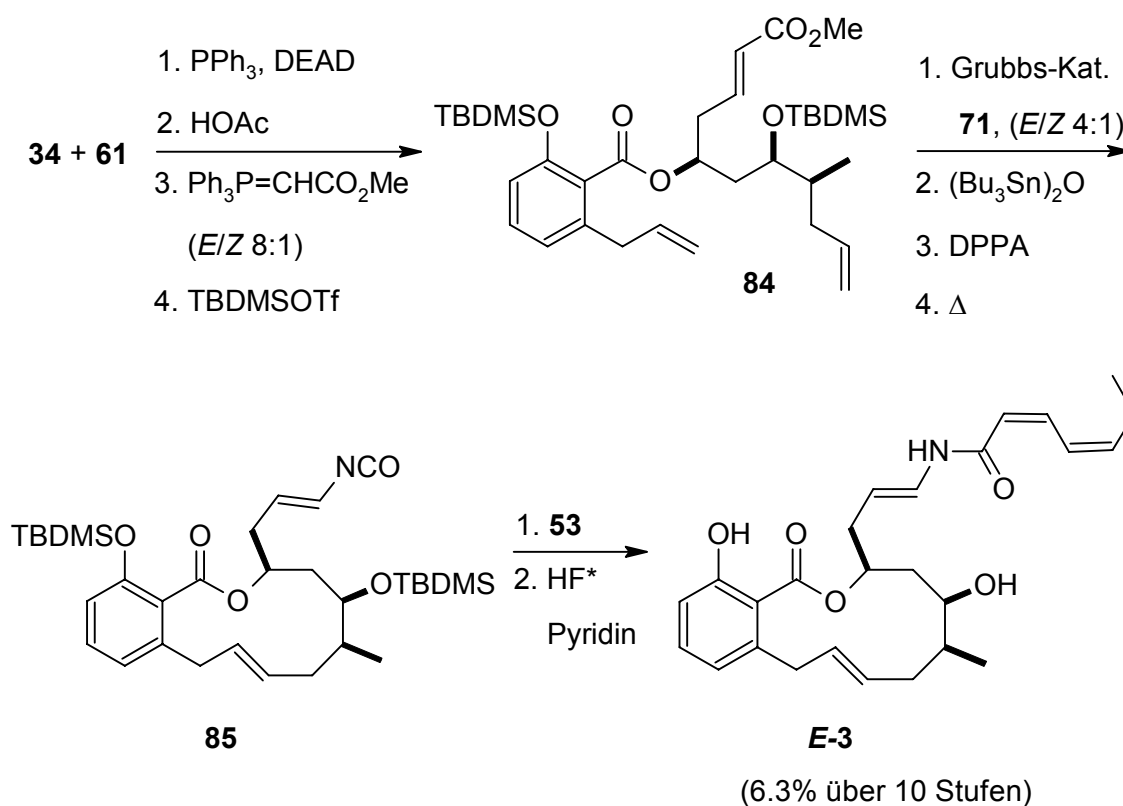


Abb. 31: Fertigstellung der Totalsynthese nach Snider *et al.*

Auch der Aufbau des Makrolactons nach Georg *et al.*^[33] macht ein Öffnen des Lactols vor der Ringschluß-Metathese erforderlich. Die Mitsunobu-Veresterung wird zunächst mit Lacton **36** und Hydroxysäure **61** durchgeführt (Abb. 32); der Säurebaustein ist dabei durch direkte Allylierung von Methoxybenzoesäure **62** analog Fürstner *et al.* und anschließende Spaltung des Methylethers mit Bortribromid und TBAI darstellbar. Die Silylschätzung der phenolischen Hydroxylgruppe und DIBAL-Reduktion des Lactons führt zu Lactol **86**, das mit Triphenylphosphoranylidenacetonitril zum Nitril geöffnet wird. Durch katalytischen Einfluss von Komplex **71** erhält man eine 12:1-Mischung des *E/Z*-Makrolactons, das mit TBAF entschützt wird. Durch selektive Reduktion der exozyklischen Doppelbindung, differenzierte Silyl-Schätzung der Hydroxygruppen und Nitril-Reduktion mit DIBAL wird ein System aufgebaut, das nach Labrecque *et al.* zum Naturstoff umgesetzt werden kann. Obwohl man nach dieser Methode in nur 14 Schritten und einer Ausbeute von über 26% zu Aldehyd **88** kommt, bleiben nach der Vollendung der Synthese nach Labrecque *et al.*^[29] nur ca. 3% über 18 aufeinander folgende Stufen übrig.

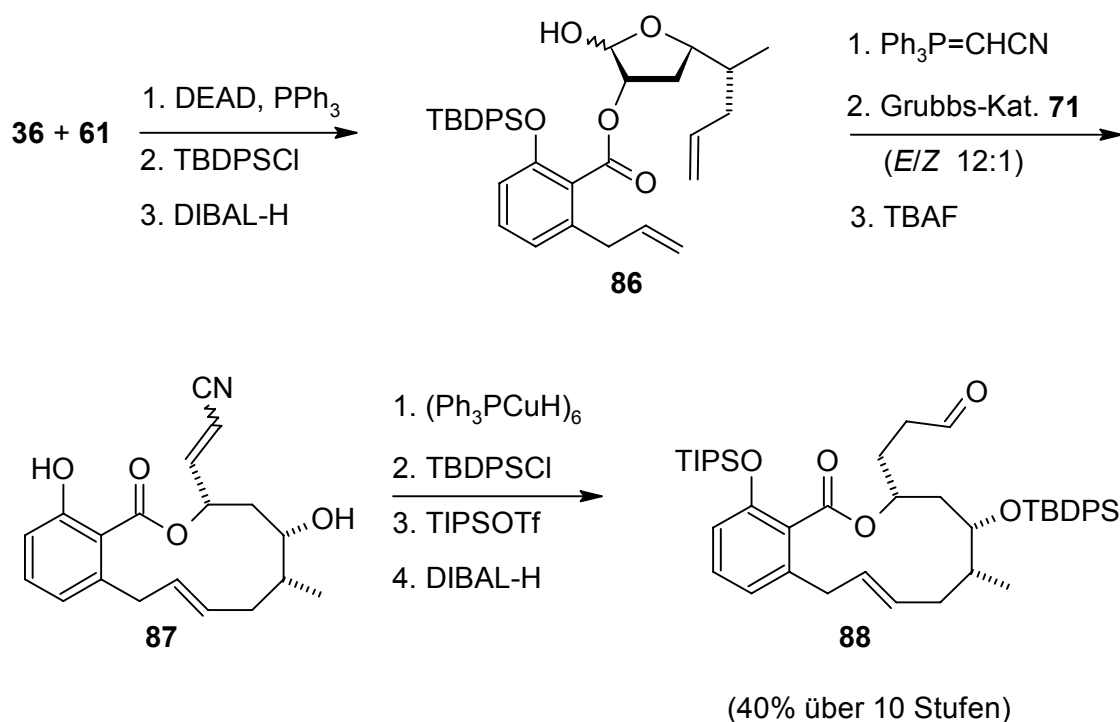


Abb. 32: Verknüpfung der Bausteine und Ringschluß nach Georg *et al.*

Die Zyklisierung des Makrolactons von Maier *et al.*^[34] geht von einer Mitsunobu-Veresterung von Polyol **42** mit Salicylsäurebaustein **68** aus (Abb. 33). Durch Hydroborierung des terminalen Alkens in Verbindung **89** werden die Reaktanden zur intramolekularen Suzuki-Kupplung vorgebildet und unter Palladium-Katalyse miteinander

verknüpft. In insgesamt 14 Schritten und 10.5% Gesamtausbeute lässt sich so der makrozyklische Grundkörper **E-90** ausgehend von Aldehyd **37** aufbauen.

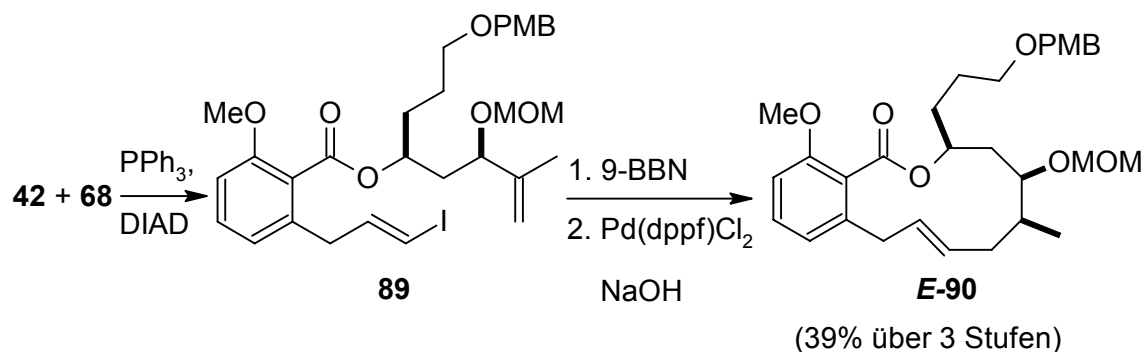


Abb. 33: Komplettierung des Makrozyklus nach Maier *et al.*

Die Arbeitsgruppe um Rizzacasa^[35] verbindet Stannan **46** und Aromatenbaustein **70** über eine Stille-Kupplung zu Alkohol **91**, der mit Natriumhydrid deprotoniert wird und unter Retention am Stereozentrum eine Makrolactonisierungs-Reaktion eingeht. (Abb. 34). Nach der Abspaltung der PMB-Schutzgruppe erhält man Hydroxylacton **92**, das mit TBDMSO-Triflat geschützt und in einer Metathese-Reaktion mit Acrylsäure verlängert wird. Die in 2.1% über 15 Stufen dargestellte Säure **93** lässt sich analog De Brabander *et al.*^[28] oder Smith *et al.*^[30] in den Naturstoff überführen, wodurch man jedoch nur eine Ausbeute von 0.8% über 22 Stufen erzielen kann.

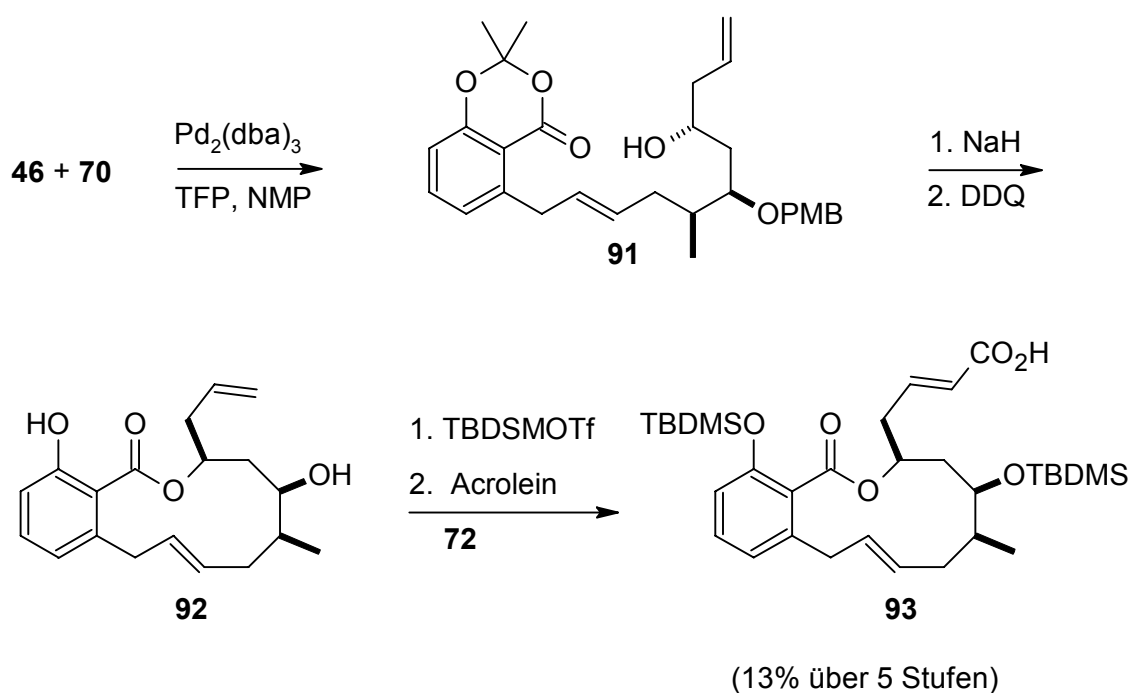


Abb. 34: Abschluß der formalen Totalsynthese nach Rizzacasa *et al.*

2.3 Schlüsselreaktionen und deren Mechanismen

2.3.1 Noyori-Reduktion von β -Ketoestern

Die asymmetrische Hydrierung einer Ketogruppe zum entsprechenden Alkohol stellt ein wichtiges Werkzeug in der Naturstoffsynthese dar. Dabei ist es von großem Nutzen, durch geeignete Wahl der Hilfsreagenzien beide möglichen Enantiomere in möglichst optisch reiner Form und guter chemischer Ausbeute zu erhalten. Neben der enzymatischen Reduktion mit Bäckerhefe^[37] und der Hydrierung mit Weinsäure-modifiziertem Raney-Nickel^[38] glänzt die Noyori-Reduktion^[39] durch ihre vielseitige Anwendbarkeit und Effizienz. Als Katalysator wird dabei mit 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl-komplexiertem Rutheniumchloridhydrid gearbeitet, das sich *in situ* durch Einwirkung von Wasserstoff auf den entsprechenden Dichlor-Komplex bildet (Abb. 35). Die Bildung freier Protonen verleiht der Katalyse ionischen Charakter.^[40]

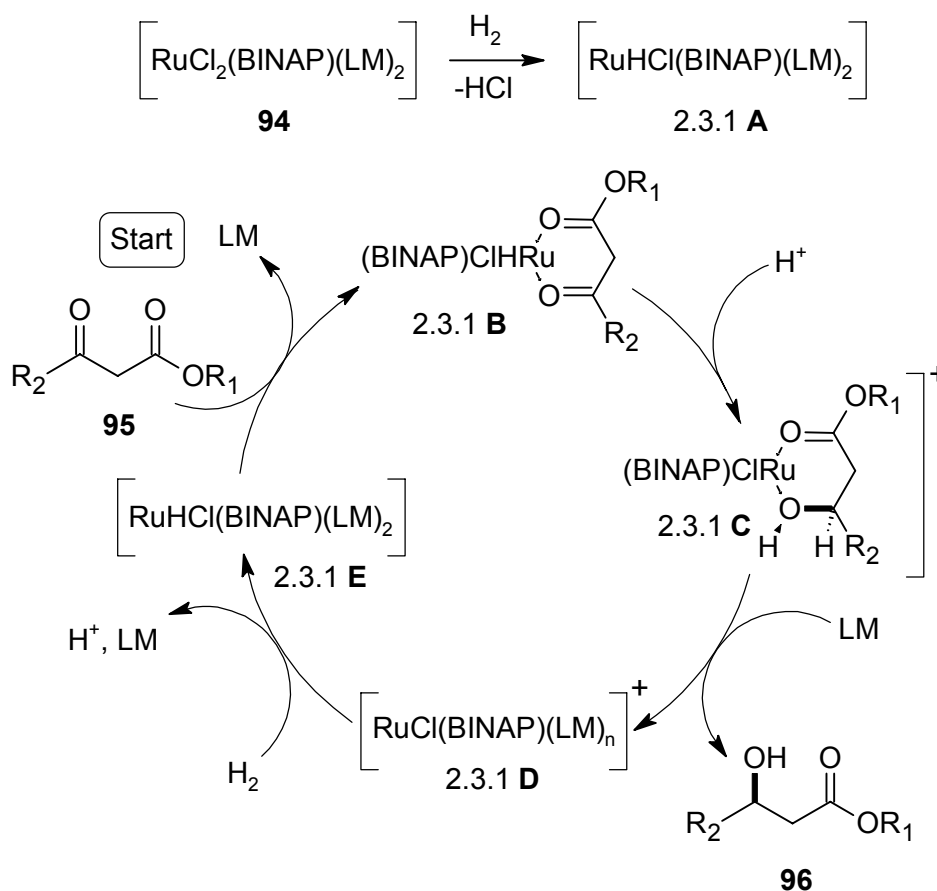


Abb. 35: Katalysezyklus der Noyori-Reduktion. LM = Lösungsmittel

Dabei wird nach der Koordination des β -Ketoesters an das Ruthenium-Zentralatom der Sauerstoff der Ketogruppe protoniert, wodurch sich die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs erhöht. Anschließend lässt sich ein Hydrid intramolekular übertragen und bildet dabei den β -Hydroxyester. Nach der Verdrängung des Produkts vom Ruthenium durch das Lösungsmittel wird erneut Wasserstoff aufgenommen und unter Wiederherstellung der Ausgangsbedingungen ein Proton abgespalten. Die Stereoselektivität wird mit der Abstoßung des Ketoester- R_2 vom BINAP-Aromaten begründet (Abb. 36). Bei der umgekehrten Anordnung geben die beiden Naphthylgruppen eine Lücke frei, wodurch nur eine Koordination begünstigt wird.

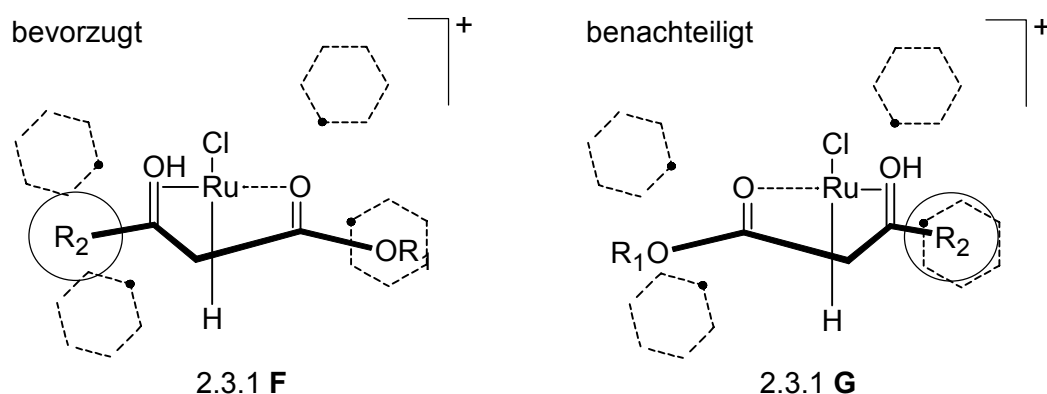


Abb. 36: Übergangszustände des enantiodeterminierenden Schritts

2.3.2 Die Evans Aldol-Reaktion

Eine hilfreiche Methode zur Kettenverlängerung bei gleichzeitiger Einführung zweier Stereozentren stellt die stereoselektive Aldoladdition^[41] dar. Dabei werden nach Evans *et al.*^[42] chirale Amide, meist *N*-Acyl-Oxazolidinone oder deren Schwefelanaloga eingesetzt, die mit Titantetrachlorid oder Dibutylbortriflat und einer tertiären Base enolisiert und an einen Aldehyd addiert werden. Die Bindungsstärke des Titans liegt dabei zwischen dem stark ionischen Charakter der Lithiumenolate und den kovalenten gebundenen Bor-Enolaten. So kann es zusätzlich zu vorwiegend kovalenten Bindungen zum Sauerstoff auch noch zur Koordination weiterer Liganden kommen. Beim Umsatz der Oxazolidinone mit Titantetrachlorid oder Dibutylbortriflat bilden sich aufgrund sterischer Effekte vorwiegend die *Z*-Enolate, wodurch man fast ausschließlich *syn*-Produkte erhält. Man unterscheidet im Weiteren zwischen Evans-*syn*- und non-Evans-*syn*-Aldolprodukten. Die Menge zugesetzter Base entscheidet dabei, welche Konfiguration das Endprodukt besitzt (Abb. 37).^[43]

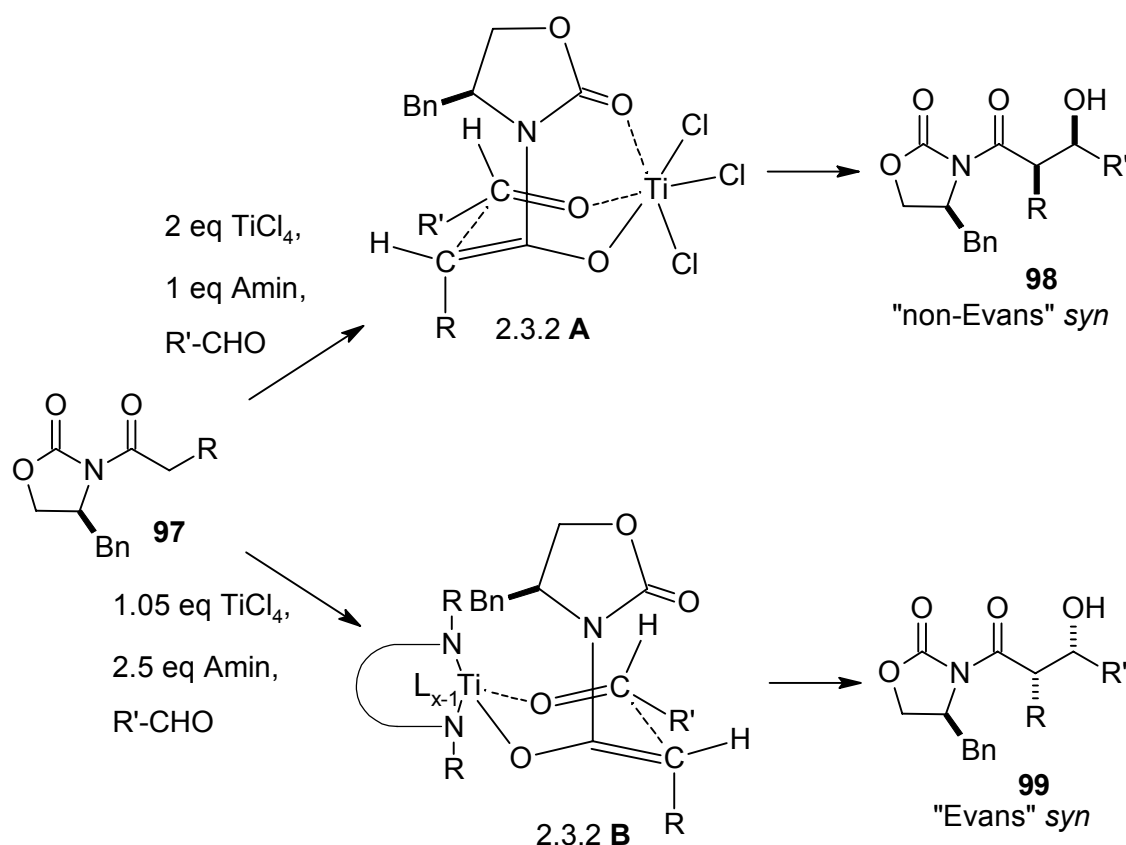


Abb. 37: Stereoselektivität der Evans-Aldolreaktion

Mit stöchiometrischen Mengen an Base durchläuft die Reaktion einen Übergangszustand hoher Ordnung bei dem das Imid-Carbonyl das Metall chelatisiert. Dadurch wird bevorzugt das non-Evans-Produkt gebildet. Die Verwendung von 2.5 Äquivalenten bifunktionellem Amin verhindert diese zusätzliche Koordination, da die überschüssige Base die Koordinationsstellen am Titan besetzt. So gelangt man fast ausschließlich zum Evans-Produkt.

2.3.3 Die regioselektive Hydroborierung

Im Gegensatz zur Aldol-Reaktion bietet die Hydroborierung eine elegante Möglichkeit, um zu *anti*-konfigurierten Hydroxyalkyl-Derivaten zu gelangen. Die hohe Stereoselektivität wird dabei durch sterisch begünstigten Angriff eines Borans an eine Doppelbindungs-Seite erreicht. Vorhersagen lässt sich dieses Phänomen meist nach den von Houk^[44] aufgestellten Regeln. Dabei wird der Angriff an die Doppelbindung bevorzugt von der Seite realisiert, die vom kleinen (K) und mittleren (M) Substituenten eingeschlossen wird. Dadurch bilden sich bevorzugt *anti*-konfigurierte Verbindungen (Abb. 38).

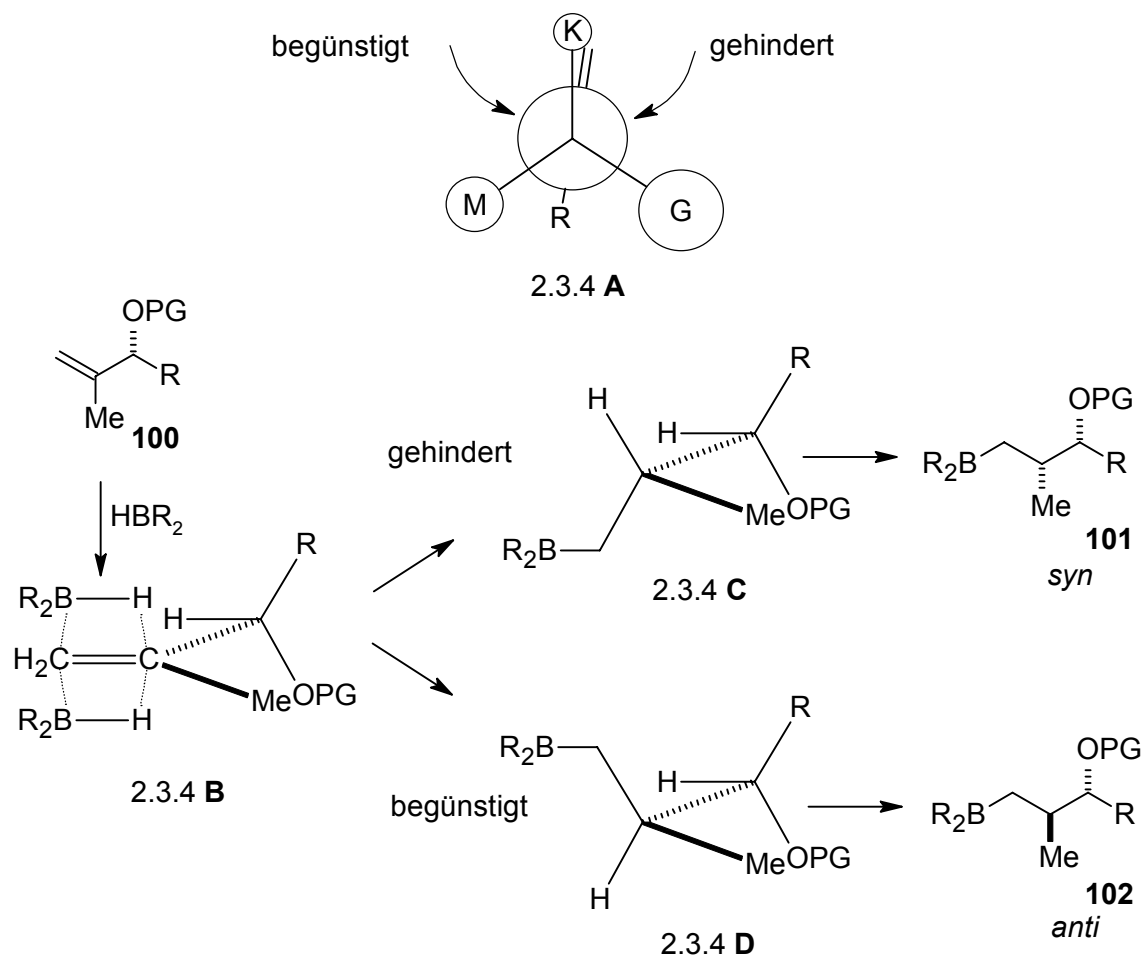


Abb. 38: Etablierung der *anti*-Konfiguration durch Hydroborierung

2.3.4 Die Suzuki-Miyaura-Kupplung

Eine vielseitige Methode zur C-C-Verknüpfung stellt die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von Alkylboranen mit Aryl-, Alkyl- oder Vinylhalogeniden nach Suzuki und Miyaura dar.^[45] Dabei wird zunächst eine Organo-Halogenverbindung oxidativ an Palladium der Oxidationsstufe Null addiert (Abb. 39). Im zweiten Schritt lagert sich ein Organo-Borderivat an den Komplex an, wobei unter Baseneinfluss transmetalliert wird. Den Abschluß des Katalysezyklus bildet die reduktive Eliminierung der verknüpften Verbindung unter Rückbildung des Palladiumkomplexes. Zur Kupplung werden bevorzugt iodierte Substanzen eingesetzt, da die Reaktivität der verwendbaren Halogenverbindungen über Brom und Triflat zum Chlor stark abnimmt.^[46] Als Organobor-Derivate werden möglichst elektronenreiche, sterisch ungehinderte Alkene verwendet, die meist mit 9-BBN, aber auch mit Disiamylboran, Dicyclohexylboran oder Boran hydroboriert

werden. Neben Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen-Palladiumdichlorid (**103**) können auch andere Palladiumkomplexe mit elektronenreichem Zentralatom als Katalysatoren eingesetzt werden. Die erforderliche Base wird meist in Form von wässriger Natronlauge zugefügt; Kaliumhydroxid, Tellurhydroxid und verschiedene Carbonate finden jedoch ebenso Anwendung.

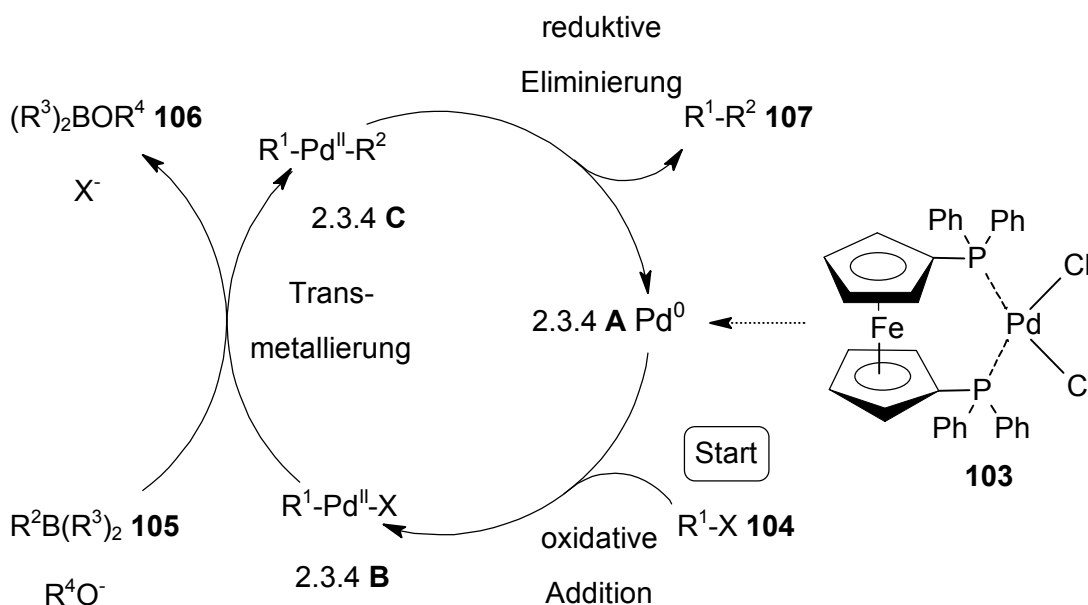


Abb. 39: Allgemeiner Katalysezyklus der Suzuki-Miyaura-Kupplung

2.3.5 Festphasen-unterstützte Mitsunobu-Makrolactonisierung

In den meisten Makrolactonisierungs-Reaktionen wird von einem Angriff des Alkohols am aktivierten Carboxyl-Kohlenstoff ausgegangen. Diese Aktivierung kann mit 2,2'-Dipyridyldisulfid nach Corey und Nicolaou,^[47] mit 2-Chlor-1-methylpyridinium-iodid analog Mukaiyama,^[48] unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid nach Yamaguchi^[49] oder auch mit Dicyclohexylcarbodiimid analog Keck^[50] erfolgen. Bei sterisch gehinderten Carbonsäuren führen diese Varianten jedoch oft zu mangelhaften Ausbeuten. Die erste Wahl ist in diesen Fällen die Mitsunobu-Reaktion,^[51] die von einem Angriff des Carboxylat-Anions ausgeht (Abb. 40). Verwendung finden dabei Ester der Azodicarbonsäure (Ethyl- oder *iso*-Propyl-) und ein elektronenreiches Phosphin (meist Triphenylphosphin). Der durch die Säure einfach protonierte Azodicarbonsäureester bindet zunächst aufgrund erhöhten Elektronenmangels an Triphenylphosphin, welches im Anschluß an den Alkohol-Sauerstoff koordiniert. Nach der Ablösung des Phosphins vom Stickstoff wird das Hydroxyl-Proton auf das dadurch gebildete Hydrazin-Derivat übertragen. Im Anschluß folgt der Angriff des Säureanions am polarisierten Alkohol-Kohlenstoff, der sich vom

Triphenylphosphin-gebundenen Sauerstoff trennt. Im Gegensatz zu den bereits genannten Reaktionen verläuft die Mitsunobu-Veresterung dabei unter Inversion am Alkohol.

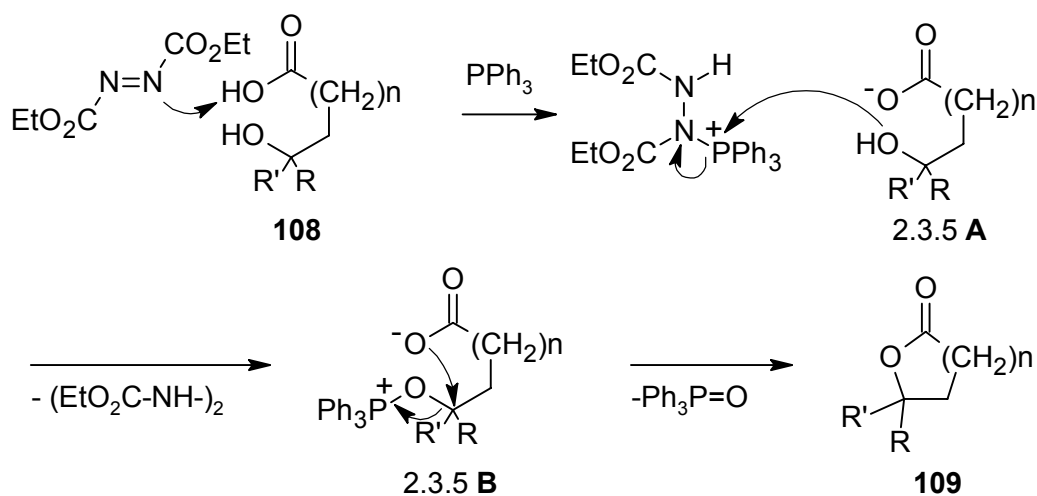


Abb. 40: Mechanismus der Mitsunobu-Makrolactonisierung

Zur Vermeidung von Dimeren wird die Makrolactonisierung meist in sehr kleiner Konzentration durchgeführt. Größere apparative Anforderungen, ein gesteigerter Lösungsmittel-Verbrauch sowie die Schwierigkeiten der Abtrennung nicht umgesetzter Stoffe bzw. der Abfallstoffe sind nur einige Nachteile der gängigen Reaktionen. Eine Alternative stellt die Verwendung von Festphasen-gebundenen Komponenten^[52] dar, die durch die Entwicklung der Kombinatorischen Chemie breite Anwendung finden (Abb. 41).

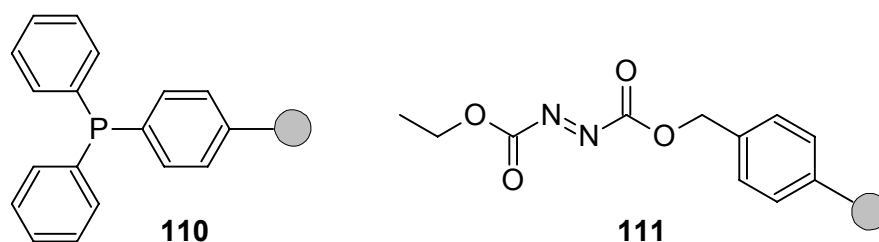


Abb. 41: Festphasen-gebundene Mitsunobu-Reagentien

Eine höhere Konzentration führt dabei nicht zu unerwünschter Dimer-Bildung und ist damit auch bei der Makrolactonisierung möglich.^[53] Bei den verwendbaren Harzen handelt es sich um quervernetztes Polystyrol, das an den endständigen Phenylresten mit Diphenylphosphinyl- oder Ethoxycarbonylazo-carboxymethyl-Gruppen verbunden ist. Sämtliche Substrat-Moleküle werden dabei zunächst am Harz fixiert, bevor die jeweilig dazugehörige Komponente zugegeben wird.

2.3.6 Die Ringschluß-Metathese

Die Olefin-Metathese ist eine Übergangsmetall-katalysierte Reaktion, bei der zwischen zwei substituierten Alkenen formal die Alkylidengruppen ausgetauscht werden. Die Reaktion verläuft dabei nach Chauvin *et al.*^[54] über eine Sequenz bestehend aus einer formalen [2+2]-Cycloaddition zwischen einer C-C-Doppelbindung und einem Alkylidenmetall-komplex und nachfolgender Cycloreversion (Abb. 42).

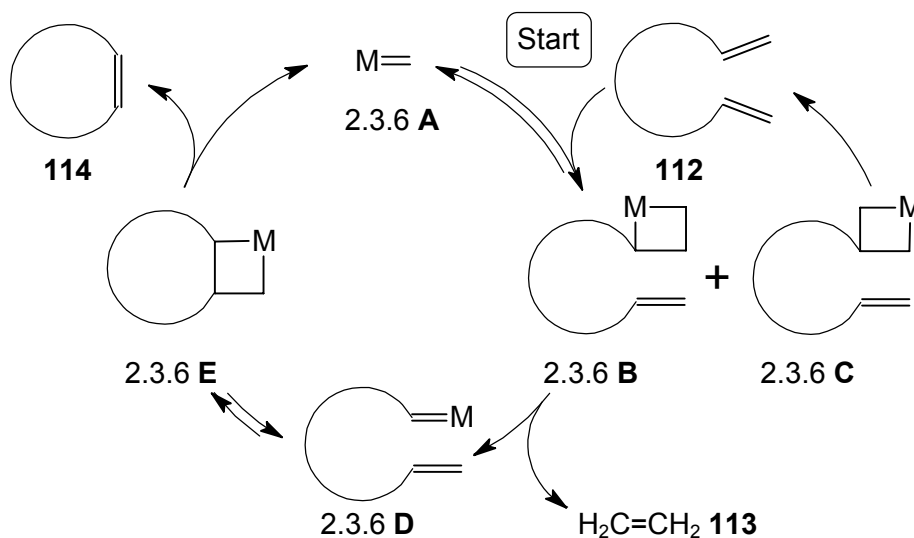


Abb. 42: Katalysezyklus der Ringschluß-Metathese

Als Triebkraft der Reaktion fungiert die Abspaltung leicht flüchtiger Olefine. Die Doppelbindung entsteht besonders bei der intermolekularen Olefinmetathese nicht stereoselektiv, so dass *E*- oder *Z*-angereicherte, zyklische Metatheseprodukte auf Substituenteneinflüsse zurückzuführen sind.^[55] Bei der Ringschluß-Metathese werden die Doppelbindungen eines α,ω -Diolefins verknüpft, wobei außer sehr kleinen Zyklen (bis Vierring) sämtliche Größen darstellbar sind. Durch Verwendung von Dieninen lassen sich bicyclische Verbindungen aufbauen, da aus dem Alkin nach einer RCM-Sequenz ein Alken hervorgeht.^[56] Als Katalysatoren haben sich die von Schrock *et al.*^[57] und Grubbs *et al.*^[58] entwickelten Molybdän- und Rutheniumkomplexe durchgesetzt (Abb. 43).

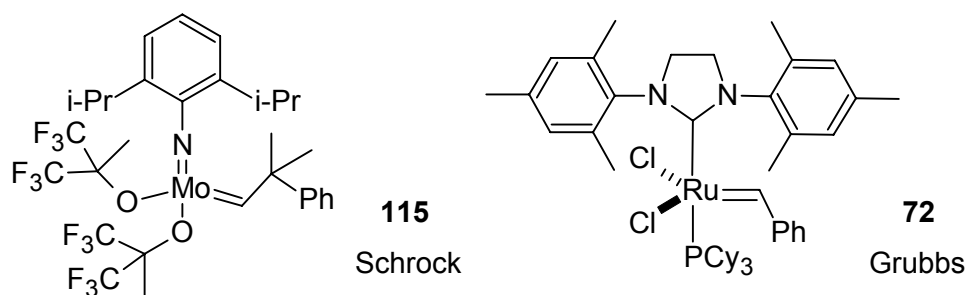


Abb. 43: Beispiele gängiger Olefinmetathese-Katalysatoren

2.3.7 Die Takai-Olefinierung

Die Umsetzung von Aldehyden mit Haloform und Chromdichlorid führt zu Halogenalkenen mit teilweise hervorragender *E*-Selektivität.^[59] Am besten lassen sich dadurch Vinyljodide (**118**) darstellen, wobei auch Brom- und Chlor-Analoga möglich sind. Die Ausbeuten variieren recht stark, was evtl. am Mechanismus der Reaktion liegt (Abb. 44). Der von Takai *et al.* postulierte Ablauf führt über zwei mögliche reaktive Zwischenprodukte: Während es sich beim ersten um ein Chromdihalocarbenoid (**A**) handelt, ist das zweite eine Carbodianion-Spezies (**C**).

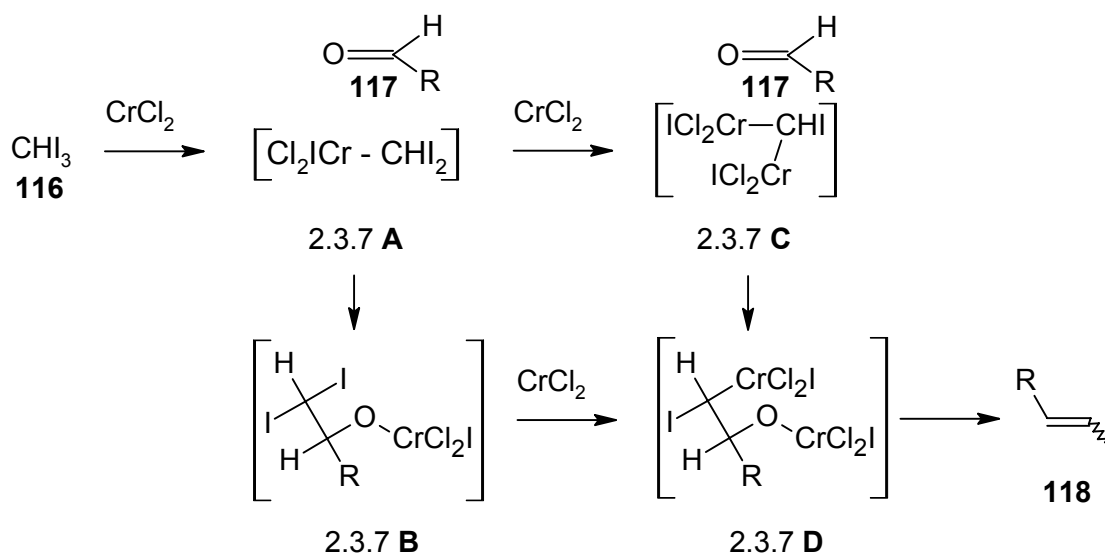


Abb. 44: Schematischer Ablauf der Takai-Olefinierung am Beispiel mit Iodoform (**116**)

2.3.8 Hydrolytische kinetische Racematspaltung nach Jacobsen

Ein günstiger Zugang zu enantiomerenreinen Epoxiden und 1,2-Diolen liefert die hydrolytische kinetische Racematspaltung (HKR) nach Jacobsen.^[60] Als Katalysatoren haben sich Komplexe mit Mangan und Kobalt etabliert. Der Bis-Salicyliden-cyclohexandiamin-Ligand ist käuflich, kann jedoch auch problemlos selbst synthetisiert werden.^[61] Die Reaktion nutzt die stereospezifische Geometrie des Katalysators zur selektiven Überführung nur eines der Epoxid-Enantiomere in das entsprechende Diol aus (Abb. 45). Neueren Untersuchungen zufolge wird das Epoxid dabei von einem Katalysator-Molekül komplexiert, während ein zweites Molekül als OH-Lieferant fungiert.^[62] Das unberührte Spiegelbild kann dabei anschließend meist problemlos abdestilliert werden. Aus racemischen Ausgangs-substanzen können so wichtige Bausteine für die asymmetrische Synthese gewonnen werden, die auf alternativem Weg oft nur schwer darstellbar sind.

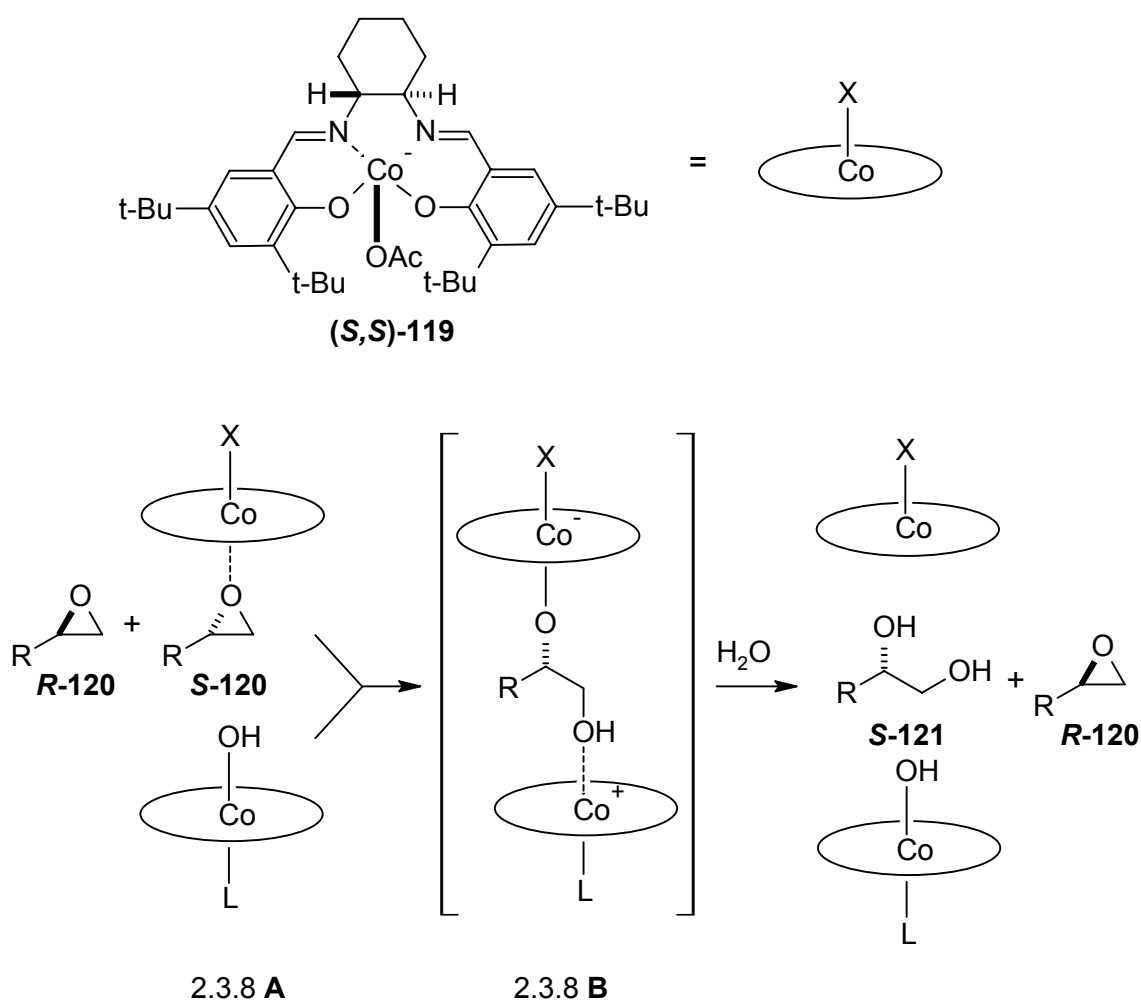
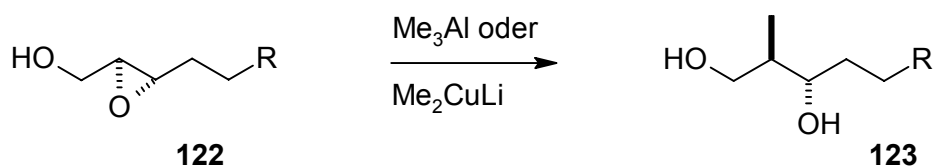


Abb. 45: Die hydrolytische kinetische Racematspaltung nach Jacobsen *et al.*

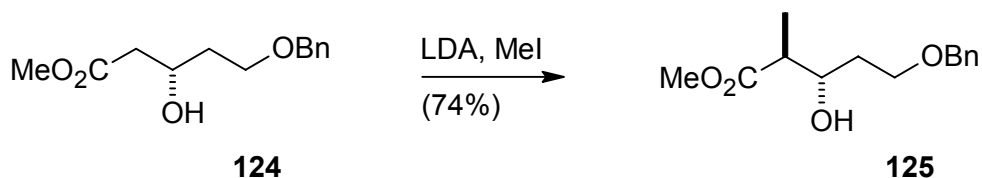
2.3.9 Alternativen zum Aufbau der *anti*-Stereochemie

Während sich die *syn*-Stereochemie einer benachbarten Methyl- und Hydroxylgruppe leicht durch Aldolreaktion mit *Z*-Enolaten etablieren lässt, stellt der Aufbau der entsprechenden *anti*-Anordnung eine gewisse Herausforderung dar. Neben den vorgenannten Methoden sind am Beispiel einer Cryptophycin-Teilstruktur einige typische Strategien gezeigt (Abb. 46). Wichtig sind u.a. die Epoxid-Öffnung mit metallorganischen Verbindungen,^[63] die Frater Alkylierung eines β -Hydroxyesters,^[64] sowie die [2,3]-Wittig Umlagerung an einem Alkenyl-Alkinylother.^[65] Weitere Methoden sind die Crotylborierung eines Aldehyds,^[66] eine durch Reduktion des Carboxylats zur Methylgruppe gefolgte *syn*-Aldol Reaktion^[67] und die *anti*-selektive Aldolreaktion mit chiralen Estern.^[68]

Epoxid-Öffnung



Frater Alkylierung



[2,3]-Wittig Umlagerung

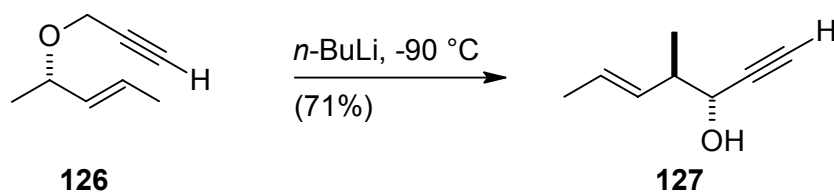


Abb. 46: Bekannte Strategien zur Einführung der *anti*-Stereochemie

3 Aufgabenstellung

Seit ihrer Entdeckung 1997 durch Boyd *et al.* wurde den Salicylihalamiden aufgrund ihrer neuartigen und hochwirksamen zytotoxischen Wirkungsweise großes Interesse zuteil. Obwohl das reine Salicylihalamid A (**E-3**) zu 130 mg aus einem Kilogramm nassem Meeresschwamm *Haliclona* sp. extrahiert werden kann, ist die Verfügbarkeit für verschiedene biologische und klinische Tests jedoch zu gering. Zur Veranschaulichung sei gesagt, dass ca. 100 Tonnen der Pazifischen Eibe benötigt wurden, um alle erforderlichen Tests an Paclitaxel (**1**) durchzuführen. Die chemische Synthese ist daher ein wichtiges Instrument bei der Entwicklung neuer Pharmazeutika. Oftmals sind es sogar chemisch veränderte Analoga des ursprünglichen Naturstoffs, die sich als wirksamere oder besser applizierbare Substanzen erweisen. Die Herausforderung für den präparativen Chemiker ist somit die Entwicklung einer Totalsynthese des Naturstoffs und davon ableitbarer Strukturen.

Neben verwandten Vertretern der Benzolacton-Enamidfamilie sind auch von den Salicylihalamiden bisher schon einige Totalsynthesen publiziert worden. Weitere Arbeitsgruppen beschäftigen sich ebenso mit diesem Thema, was sich in Veröffentlichungen über formale Totalsynthesen oder Modellstudien niederschlägt. Dabei wird mit Synthesen, die sich über mehr als 20 aufeinander folgende Reaktionen erstrecken, oftmals nur eine recht geringe Gesamtausbeute erzielt. Die geschickte Wahl der Schnitte sowie eine sinnvolle Verkettung der Reaktionen zum Aufbau einer konvergenten Synthese sind somit für eine effiziente Strategie unabdingbar. Dabei sollte nicht außer Acht gelassen werden, den Aufbau möglichst flexibel zu gestalten, um Variationsmöglichkeiten in Molekülbau und Funktionalisierung zu erhalten. Die Etablierung der benötigten Konfiguration an den drei Stereozentren gehört zu den weiteren Herausforderungen ebenso wie die Realisierung einer hohen optischen Ausbeute. Die teilweise enttäuschenden Ausbeuten bei der Einführung der Enamid-Seitenkette spornen dazu an, auch dieses Thema weiter zu optimieren.

Aus diesen Überlegungen heraus ergeben sich etliche mögliche Synthesewege, den Makrolacton-Grundkörper sowie die anspruchsvolle Seitenkette aufzubauen. Ein erstes Augenmerk wollten wir auf die Etablierung einer effizienten Makrolactonisierungs-Reaktion richten, die unter Festphasen-Unterstützung durchzuführen wäre (Abb. 47). Die Verknüpfung von Aromat und Alkylfragment sollte dabei über eine Suzuki-Kupplung realisiert werden. Um erste Erfahrungen auf diesem Gebiet zu sammeln, entschieden wir

uns, zunächst ein Testsystem ohne chirale Information aufzubauen. Zur weiteren Vereinfachung sollten dabei auch funktionelle Reste zur Seitenketten-Etablierung weggelassen werden. Das eigentliche Substrat dieser beiden Verknüpfungsreaktionen wollten wir anschließend über eine stereoselektive Aldolreaktion und Noyori-Hydrierung eines β -Ketoesters aufbauen. Der Schnitt an der Seitenkette sollte analog De Brabander *et al.* und Fürstner *et al.* ausgeführt werden, wodurch man von einem geschützten Alkohol ausgehen konnte. Die Verlängerung des Seitenketten-Ansatzes um eine Methylengruppe bei ansonsten gleichen Schlüsselreaktionen sollte uns in einer zweiten Variante die Optimierung der Enamid-Einführung ermöglichen. Zum Effizienzvergleich der unterschiedlichen zyklisierenden Reaktionen wollten wir den Aufbau des Makrolactons zusätzlich über die Ringschluss-Metathese realisieren. Die erhöhte Flexibilisierung der Seitenketten-Etablierung sollte beim dritten Weg über ein Alkin ermöglicht werden, das als funktionelle Gruppe den Einsatz unterschiedlicher Kupplungs-Reaktionen erlaubt. Dabei war erneut der Aufbau eines Testsystems geplant, das durch einige Vereinfachungen einen schnellen Zugang zum entsprechenden Makrozyklus ermöglicht. Erst nach erfolgreicher Etablierung der entscheidenden Schlüsselreaktionen sollten die nötigen Substituenten in der korrekten Konfiguration eingeführt werden.

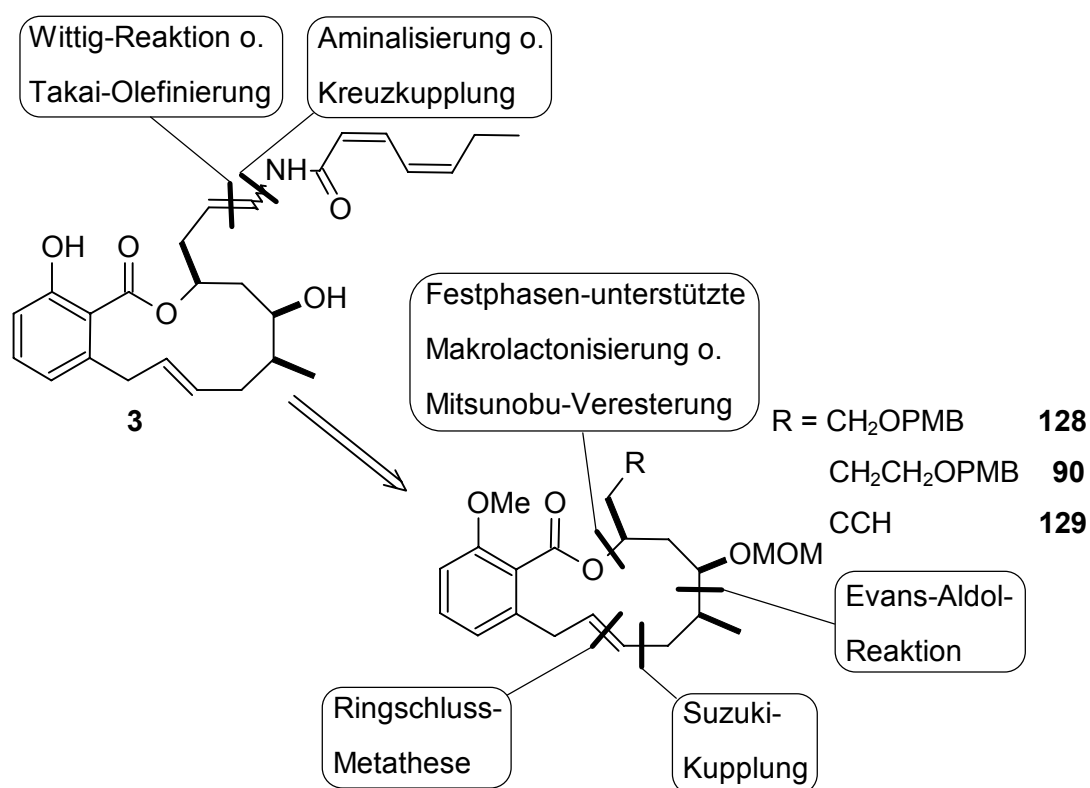


Abb. 47: Schnitte zum retrosynthetischen Aufbau einer konvergenten Synthese

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Allgemeine Vorarbeiten

4.1.1 Aufbau der Salicylsäure-Fragmente

In Abhängigkeit der gewählten Verknüpfungsreaktion von Salicylsäurebaustein und Alkylfragment werden unterschiedlich substituierte Aromaten benötigt (Abb. 48). Während die beiden Säurederivate **60**^[28,29,31,36] und **68**^[34] analog der Literatur aufgebaut werden konnten, mußte zur Bildung des Vinyljodids **130** ein alternativer Weg eingeschlagen werden, der sich jedoch an die Veröffentlichung von Maier *et al.*^[34] anlehnt.

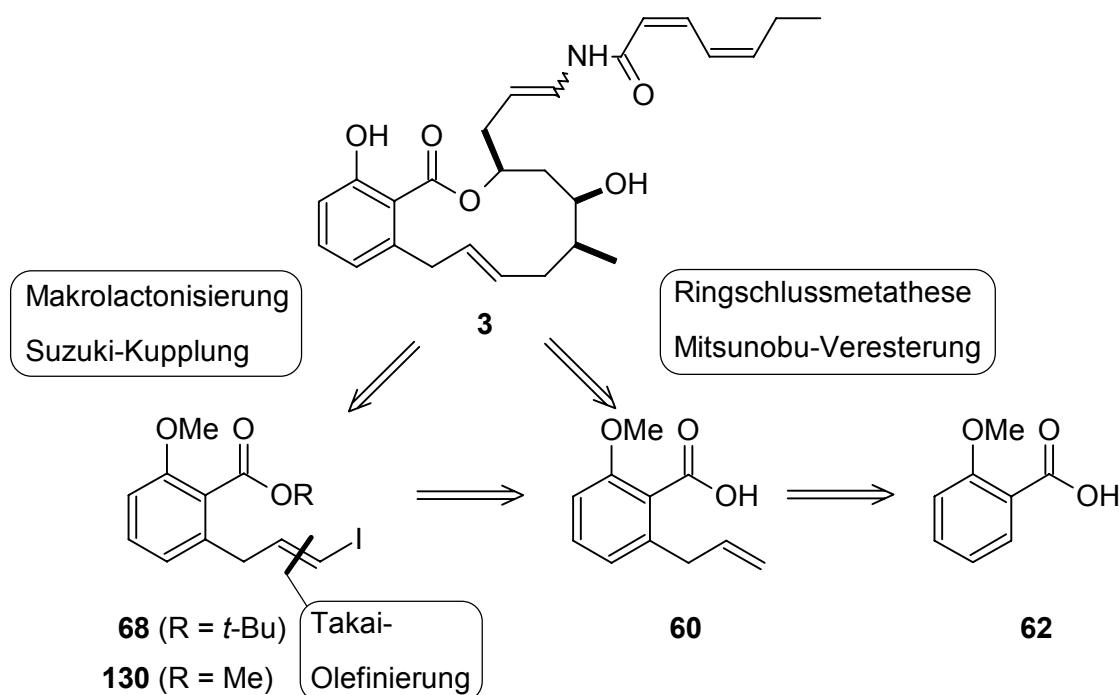


Abb. 48: Retrosynthetischer Aufbau der verschiedenen Salicylsäure-Bausteine

Ausgehend von 2-Allyl-6-methoxybenzoesäure (**60**) wurde mit Iodmethan und DBU zum Methylester **131** umgesetzt,^[69] den wir bei -80°C einer Ozonisierung unterwarfen^[70] (Abb. 49). Reduktive Aufarbeitung mit Dimethylsulfid führte zu Aldehyd **132**, der ohne weitere Reinigung in wasserfreiem Milieu mit Chromdichlorid und Iodoform umgesetzt wurde.^[59]

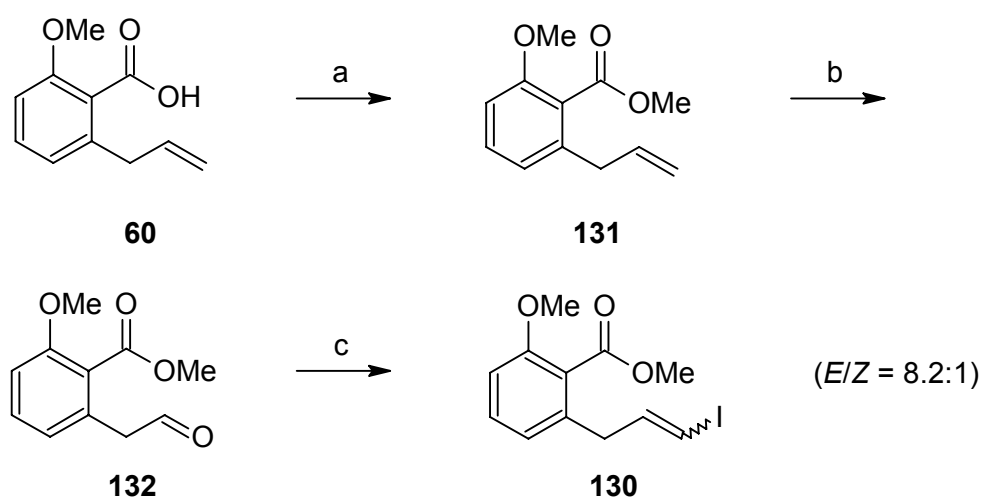


Abb. 49: Synthese des Vinyliodids **130** durch Ozonisierung und Takai-Olefinierung: (a) DBU, MeI, THF, 0 °C – RT, 24 h, 89%; (b) O₃, Me₂S, MeOH/CH₂Cl₂, -78 / 0 °C, 2 h, 74%; (c) CrCl₂, CHI₃, THF, 0 °C, 12 h, 70%.

Die Takai-Olefinierung ergab eine 8.2:1-Mischung von *E/Z*-Vinyliodid **130**, was aus dem ¹H-NMR-Spektrum hervorging. Die Separierung der Vinyliodid-Isomere konnte über säulenchromatographische Methoden nicht realisiert werden, weshalb wir im Weiteren die Mischung einsetzten.

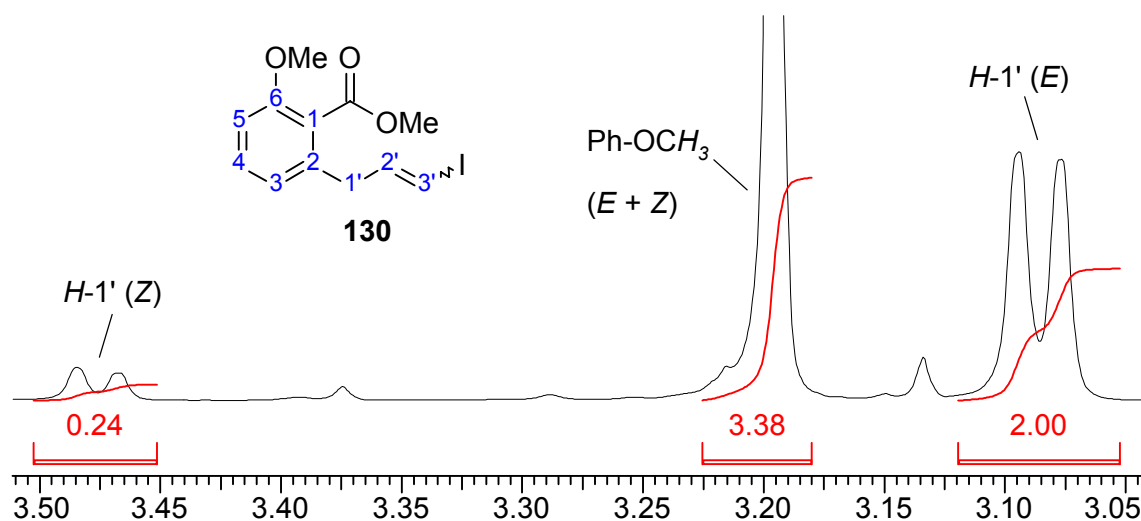


Abb. 50: Bestimmung des *E/Z*-Verhältnisses von Vinyliodid **130**: Protonenspektrum des Produkts aus der Takai-Olefinierungs-Reaktion in C₆D₆.

4.2 Formale Totalsynthese der Salicylihalamide – Syntheseweg 1

Zum Aufbau des Salicylihalamid-Grundkörpers **128** kamen die Mitsunobu-Makrolactonisierung und eine Suzuki-Kupplung als entscheidende Schlüsselschritte zum Einsatz (Abb. 51). Eine weitere Herausforderung bei der Synthese des Makrolactons bestand jedoch in der Kontrolle der Stereochemie an C12, C14 und C15 des aliphatischen Teils. Mit Hilfe einer Kombination von diastereoselektiver Hydroborierung, Aldol-Reaktion und Noyori-Reduktion konnte die gewünschte Konfiguration mit teils hervorragender optischer wie chemischer Ausbeute etabliert werden.

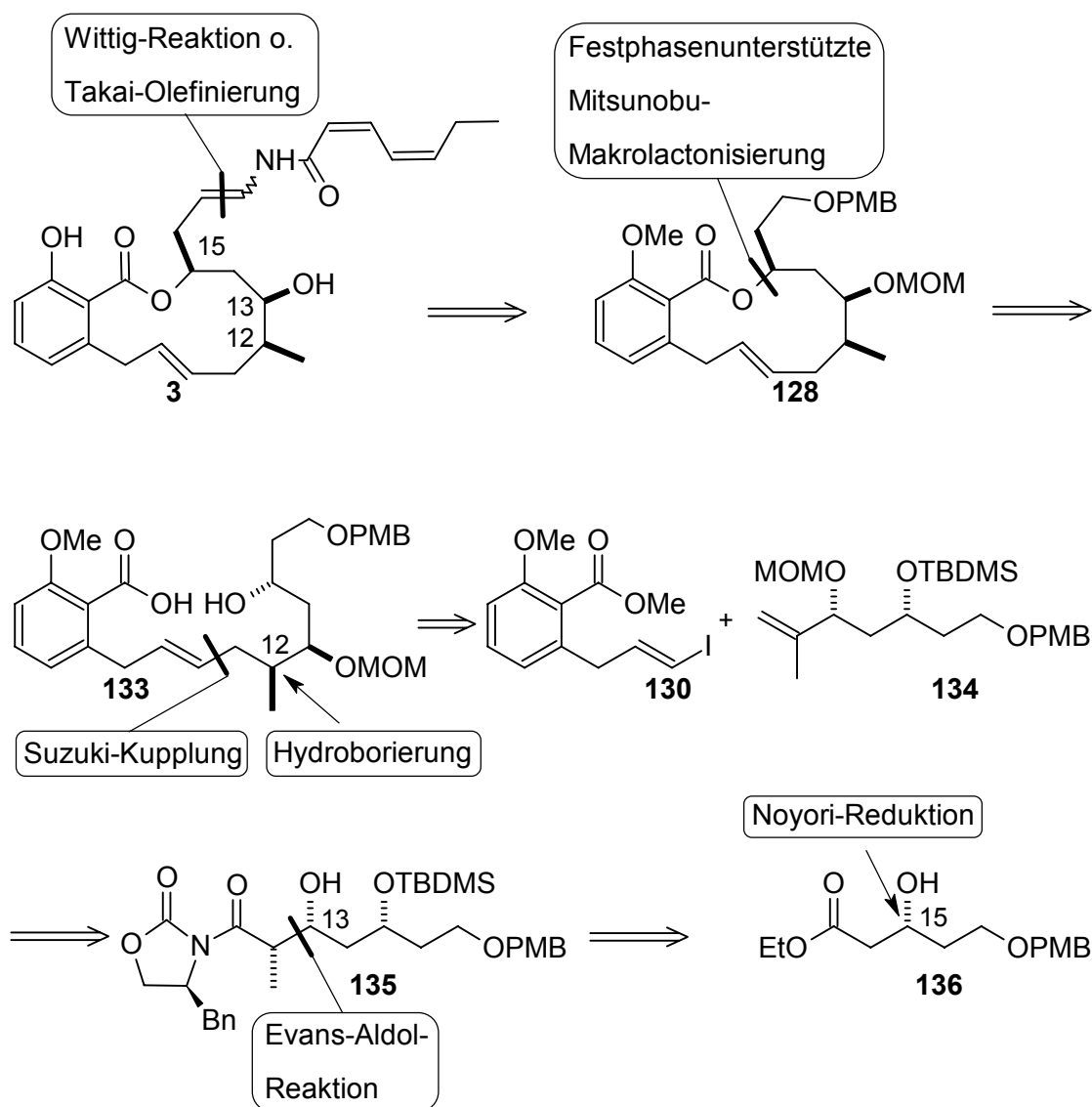


Abb. 51: Retrosynthetischer Aufbau von Makrolacton **128**

4.2.1 Testsystem zur Makrolactonisierungs-Strategie

Da über Festphasen-unterstützte Mitsunobu-Makrolactonisierungen zu Beginn der Arbeit noch keine Veröffentlichung verfügbar war, wurden erste Erkenntnisse auf diesem Gebiet zunächst an einem Testsystem gesammelt. Die optimierten Vorschriften konnten anschließend auf die Synthese der voll funktionalisierten Makrolactone **128** und **90** übertragen werden.

4.2.1.1 Synthese des Suzuki-Substrates

Zur Etablierung der Festphasen-unterstützten Makrolactonisierungs-Reaktion war die Wahl der Konfiguration an den Stereozentren unwichtig. Daher konnte durch Einsatz der racemischen Aldol-Reaktion, eine wesentliche Vereinfachung bei der Bildung des β -Hydroxyesters **139** vorgenommen werden. Da beim Aufbau der komplexeren Makrolactone **128** und **90** eine Methylgruppe etabliert werden muß, sollte auch im Testsystem diese funktionelle Gruppe bereits vorgebildet sein. Durch die Wahl von Methacrolein (**137**) und Essigsäure-*tert.*-butylester (**138**) war der Aufbau des disubstituierten Alkens **139** ohne Schwierigkeiten möglich^[71] (Abb. 52).

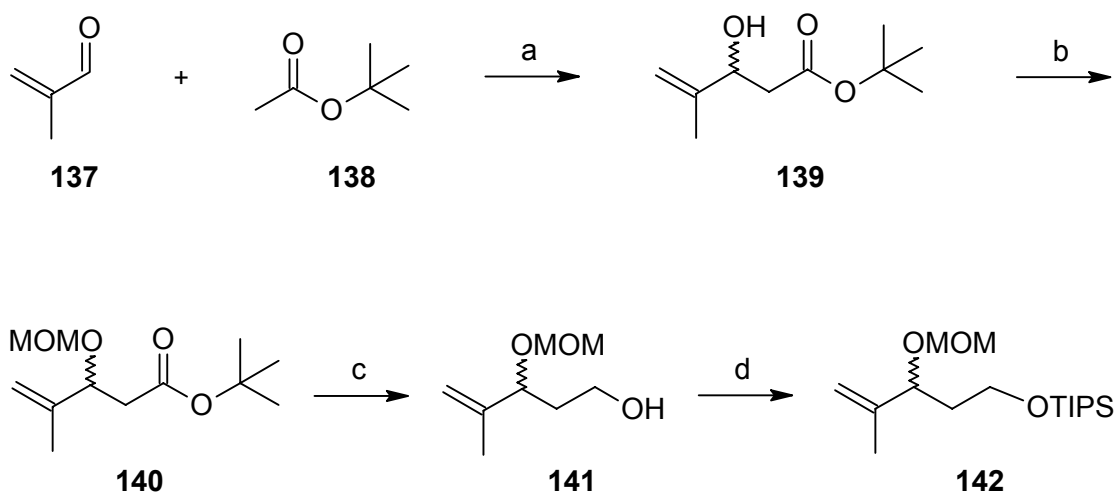


Abb. 52: Darstellung von Alken **142**: (a) Cy_2NH , *n*-BuLi, THF, 2 h, $-25 / -78$ °C, 75%; (b) MOM-Cl, DIPEA, TBAI, CH_2Cl_2 , 2 d, RT, 99%; (c) LiAlH_4 , THF, 1 h, 0 °C – RT, 99%; (d) Imidazol, DMAP, TIPS-Cl, CH_2Cl_2 , 12 h, 0 °C – RT, 75%.

Als deprotonierendes Reagenz diente Lithium-Dicyclohexylamid, das *in situ* aus Dicyclohexylamin und *n*-Butyllithium erhältlich ist. Die Schützung der Hydroxylgruppe wurde mit MOM-Chlorid und Hünigs-Base realisiert.^[72] Durch Zugabe katalytischer Mengen an TBAI konnte die Reaktion etwas beschleunigt werden. Vorsichtige Reduktion von Ester **140** mit Lithiumaluminiumhydrid formierte anschließend den primären Alkohol **141** in nahezu quantitativer Ausbeute.^[73] Den Abschluß der Teilsynthese bildete die Darstellung des Silyl-Ethers **142** mit TIPS-Chlorid und Imidazol, wobei katalytisch beigemischt DMAP bessere Ergebnisse erzielte.^[74] Das Alken **142** konnte so in vier Stufen und 55% gesamtter Ausbeute dargestellt werden.

4.2.1.2 Suzuki-Kupplung zur Verknüpfung von Iodalken mit Alkylboran

Zur Durchführung der Suzuki-Reaktion wurden verschiedene Methoden optimiert. Nach der Originalvorschrift von Suzuki *et al.*^[75] kocht man die Lösung des aus Alken und 9-BBN gewonnenen Borans mit Halogenalken und Palladium-Katalysator über Nacht in THF. Die Vorschrift wurde in der Hinsicht abgewandelt, dass die Reaktionszeit auf max. 4 Stunden verkürzt und die Aufarbeitung mit Wasserstoffperoxid weggelassen wurde (Abb. 53).

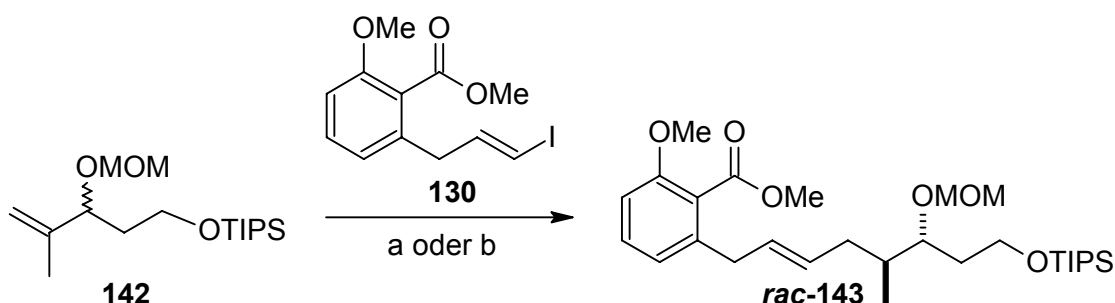


Abb. 53: Durchführung der Suzuki-Kupplung am Testsystem: (a) 9-BBN, (dppf)PdCl₂, 3M NaOH, THF, 16 h, 0 – 65 °C, 64% + 31% r.s.m.; (b) 9-BBN, (dppf)PdCl₂, H₂O, Ph₃As, Cs₂CO₃, THF, 24 h, 0 °C – RT, 77%.

Bei längerem Kochen verringerte sich der Anteil an recyclebarem Edukt während unerwünschte Nebenprodukte zunahm, weshalb man den geringeren Umsatz in Kauf nahm. Die Tatsache, dass im Optimalfall jedoch nur 64% Kupplungsprodukt neben 31% eingesetztem Alken isoliert werden konnten, ließ uns eine neuere, von Trost *et al.*^[76] entwickelte Variante anwenden. Dabei wurde das hydroborierte Alken mit Wasser und Triphenylarsin unter Palladiumkatalyse mit dem Halogenalken umgesetzt. Das stöchiometrisch als Base eingesetzte Cäsiumcarbonat und die Durchführung der Reaktion bei

Raumtemperatur führten zu milderem Bedingungen, was sich in einer auf 77% gesteigerten Ausbeute zeigte.

Dennoch erreichten wir die hervorragenden Ergebnisse der zitierten Literatur nicht. Eventuell wurde die Reaktion aufgrund sterischer Hinderung durch den Methylrest bei gleichzeitiger Anwesenheit der Methoxymethyl-Gruppe am Alken gehemmt. Ob dies unter Umständen bereits an der Hydroborierung lag, sollte in einer experimentellen Reihe untersucht werden. Dabei versetzten wir Alken **142** mit unterschiedlichen Mengen an 9-BBN und arbeiteten nach 12 h Reaktionszeit oxidativ auf.^[77] Die Auswertung der ¹H-NMR-Spektren ergab, dass bereits mit 1.1 Äquivalenten 9-BBN eine 95%ige Umsetzung erfolgt war (Abb. 54). Da die Hydroborierung damit nicht der limitierende Schritt gewesen sein konnte, mußten die Schwierigkeiten an der eigentlichen Kupplungs-Reaktion gelegen haben.

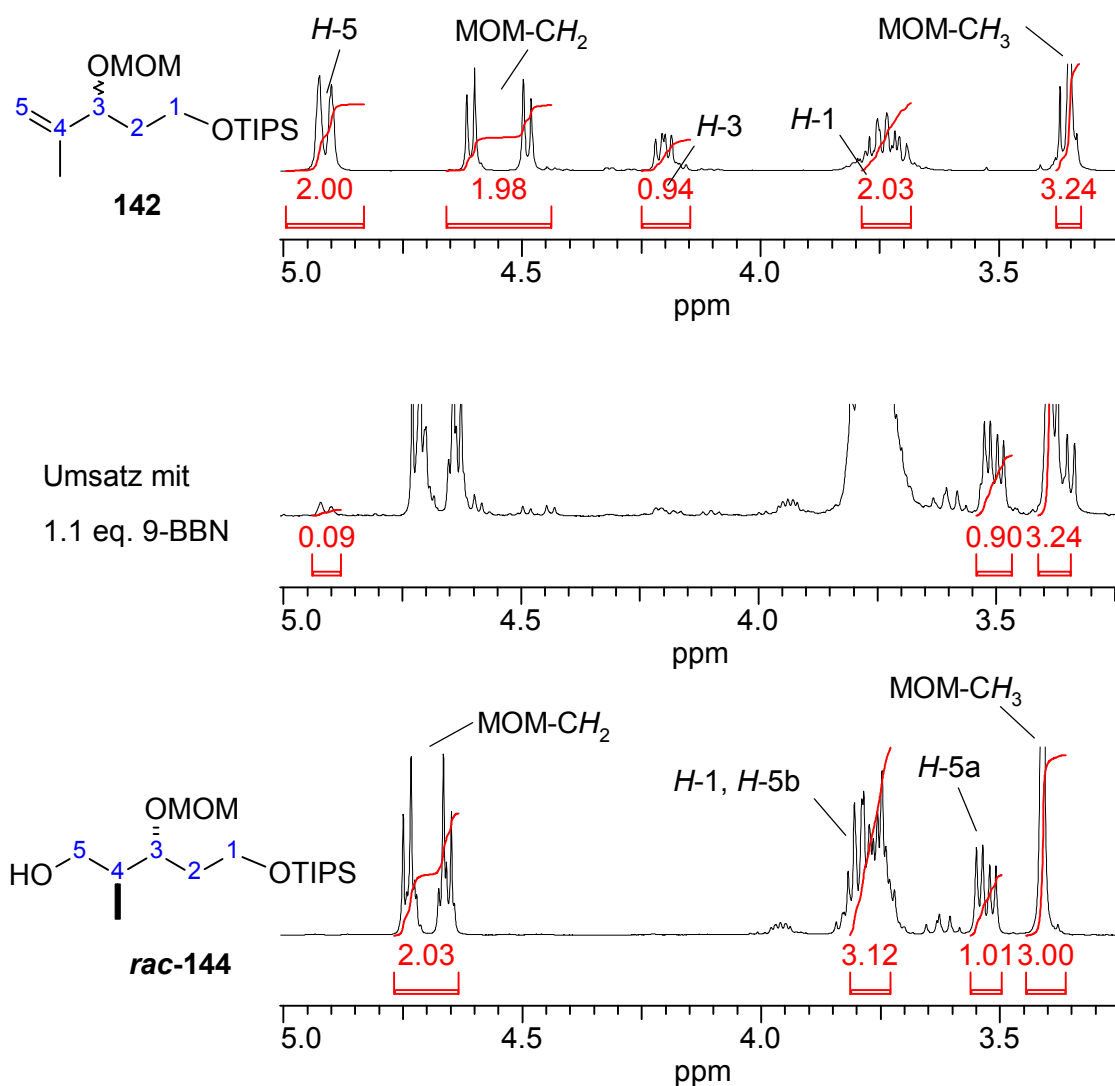


Abb. 54: ¹H-NMR-Auswertung der Hydroborierungsversuche an Alken **142**

4.2.1.3 Entschützung des offenkettigen Systems zur ω -Hydroxysäure

Der durch Suzuki-Kupplung erhaltene, alkylierte Aromat **143** mußte nun lediglich zur Hydroxysäure **146** entschützt werden, um eine Lactonisierung durchführen zu können. In einer Silylether-Spaltung mit TBAF konnten wir zunächst Alkohol **145** in guter Ausbeute erhalten^[78] (Abb. 55). Es folgte die Verseifung des Methylesters, die mit unterschiedlichen Äquivalenten an Lithiumhydroxid und verschiedenen Temperaturen durchgeführt wurde.^[79] Unter optimierten Bedingungen konnte Hydroxysäure **146** mit 10 Äquivalenten LiOH·H₂O nach drei Tagen bei 60°C zu 86% isoliert werden. Die Tatsache, dass nicht umgesetzter Methylester zu weiteren 14% und ansonsten keine Nebenprodukte vorlagen, bestätigte uns in der Wahl der niedrigen Temperatur. Lediglich unvorsichtiges Ansäuern der basischen Reaktionslösung mit konz. Salzsäure schmälerte die Ausbeute isolierbarer Hydroxysäure durch Bildung des Acetals **147**, das unter zu sauren Bedingungen aus der MOM-Schutzgruppe und dem primären Alkohol entstand. Um diese Nebenreaktion zu vermeiden wurde in weiteren Experimenten mit 1N Salzsäure gearbeitet.

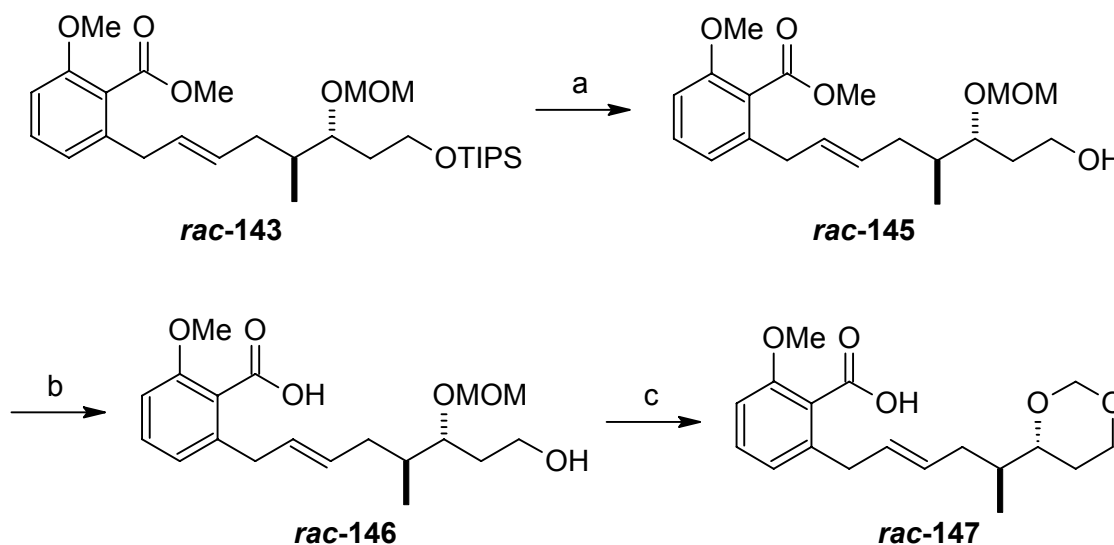


Abb. 55: Fertigstellung der Hydroxysäure **146**: (a) TBAF, THF, RT, 12 h, 81%; (b) LiOH·H₂O, THF, MeOH, H₂O, 70 °C, 3 d, 86% + 14% r.s.m.; (c) konz. HCl.

4.2.1.4 Ringschluß unter Mitsunobu-Bedingungen

Zur Makrolactonisierung der Hydroxysäure **146** setzten wir Triphenylphosphin auf Polystyrol ein,^[52b] das je nach Lieferant eine Beladung von 1.6 oder 3 mmol/g Harz hatte (Abb. 56). Die Wahl der Konzentration an Triphenylphosphin spielte jedoch bei den erzielten Ausbeuten keine Rolle, da generell mit einem Überschuß von 4 bis 10 Äquivalenten gearbeitet wurde. Auffällig war eher, dass sich die Oxidations-Empfindlichkeit des Reagenzes recht stark auf den Reaktionsverlauf auswirkte. Daher mußte unter striktem Luft- und Feuchtigkeitsausschluß gearbeitet werden. Als deprotonierendes Reagenz dienten 1.5 bis 2 Äquivalente DIAD, die in der Kälte zugetropft wurden. Durch die Fixierung am Polymer erhofften wir uns eine Ausbeutesteigerung bei geringerer Verdünnung. Die Tatsache, dass in 0.01 M Lösung kein Diolid **149** gefunden wurde, bestätigte den erwarteten Vorteil der Festphasen-Unterstützung. Auch die erzielte Ausbeute von 59% an Makrozyklus **148** hob sich von bisherigen, in Lösung durchgeführten Lactonisierungs-Reaktionen an Ringen dieser Größe positiv ab. Die hierbei gewonnenen Erkenntnisse konnten wir nun bei der Synthese der komplexeren Moleküle einsetzen, die nachfolgend synthetisiert wurden.

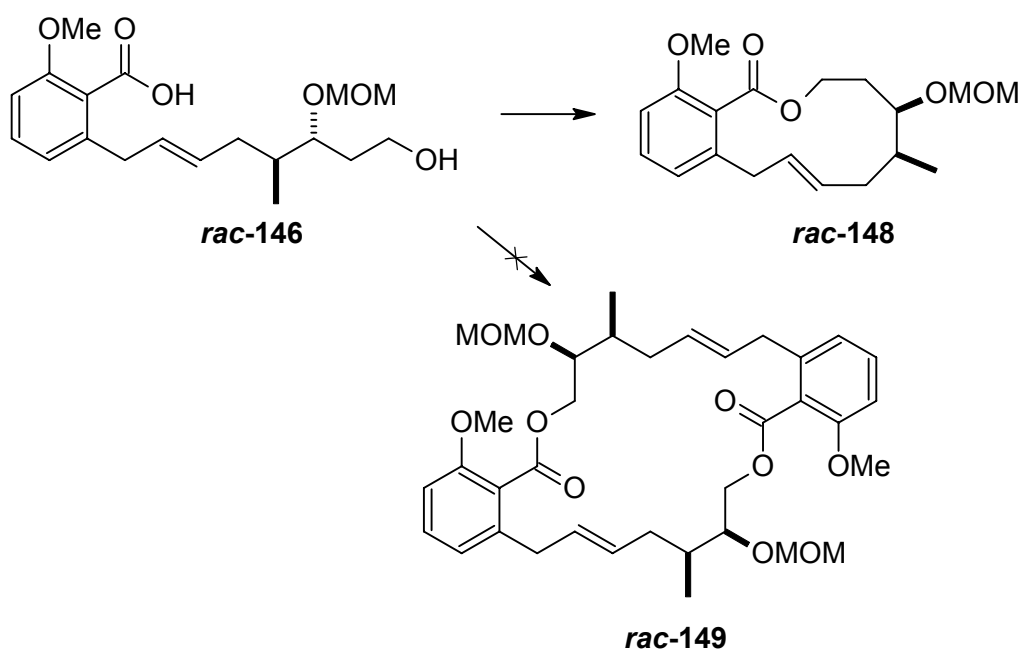


Abb. 56: Festphasen-unterstützte Makrolactonisierung zu Verbindung **148**: PPh₃-Harz, DIAD, 0.01 M in THF, 0 °C – RT, 12 h, 59%.

4.2.2 Stereoselektiver Aufbau des aliphatischen Fragments

4.2.2.1 Einführung der Stereochemie an C15

Die Synthesesequenz zur Darstellung des chiralen Polyol-Fragments **134** basiert auf einer Michael-Addition^[80] von *p*-Anisalkohol an Acrolein (**150**) (Abb. 57). Der dabei gebildete PMB-geschützte Aldehyd **151** konnte durch mehrtägiges Rühren in guter Ausbeute gewonnen werden. Bei der destillativen Entfernung volatiler Verunreinigungen blieb ein hochviskoses, braunes Öl zurück, das nach NMR-analytischen Untersuchungen von guter Reinheit war.

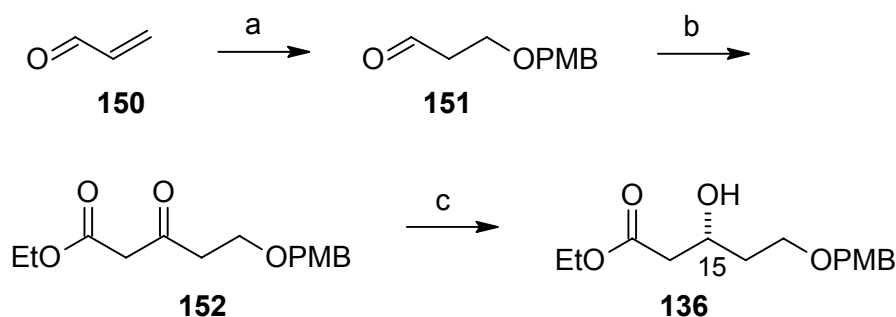


Abb. 57: Synthese von β -Hydroxyester **136**: (a) PMB-OH, $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, HOAc, NaOH, H_2O , $40\text{ }^\circ\text{C}$, 6 d, 75%; (b) $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$, SnCl_2 , CH_2Cl_2 , RT, 1 h, 80%; (c) $[\text{RuCl}_2(\text{PhH})]_2$, (*R*)-(+)-BINAP, H_2 (4 bar), EtOH, $90\text{ }^\circ\text{C}$, 20 h, 84%, ee >90%.

Die Verlängerung des Aldehyd **151** erfolgte durch Umsetzung mit Diazoessigsäureethylester unter Katalyse von Lewis-acidem Zinn(II)chlorid^[81] in einer Semi-Pinakolumlagerung. Unter Abspaltung von Stickstoff bildete sich dabei Verbindung **152**, die bei Raumtemperatur als 10:1-Mischung von Ketoester **152a** und Enolester **152b** vorlag (Abb. 58).

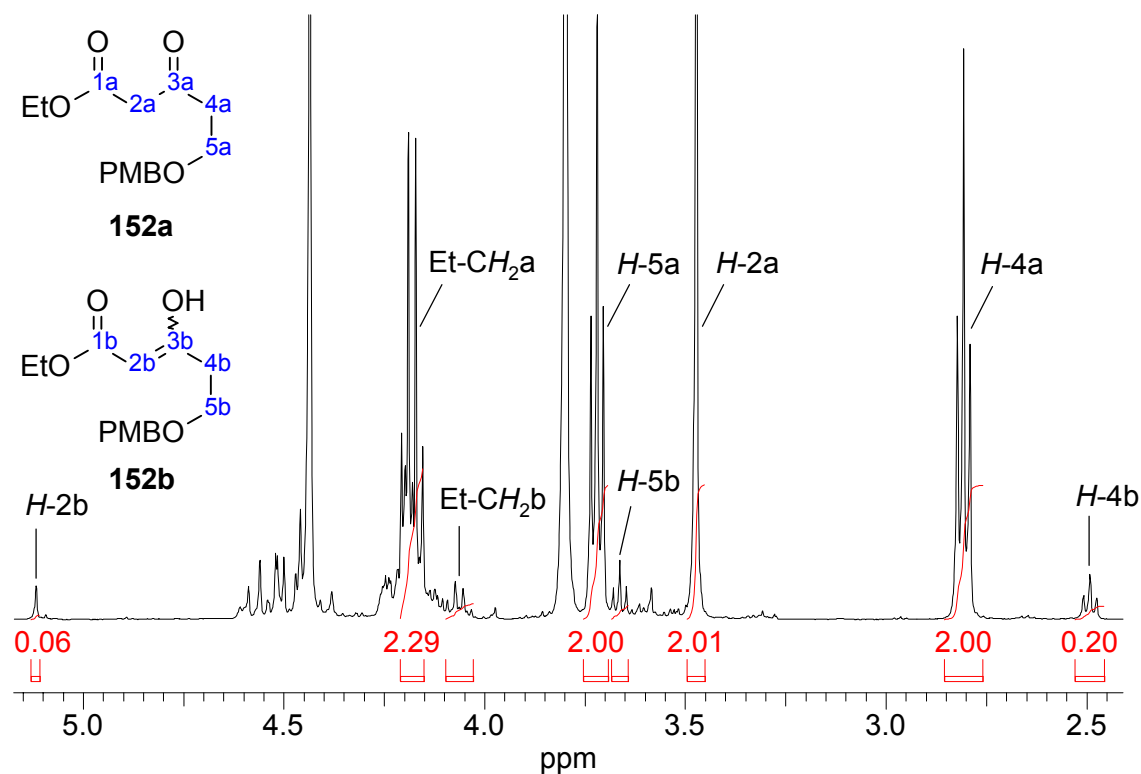


Abb. 58: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Keto-Enol-Mischung **152**

Den Abschluß dieser Synthesesequenz bildete die Noyori-Hydrierung^[82] mit (*R*)-(+)-BINAP als chiraalem Ligand, die bei 90 °C und 4 bar Wasserstoff-Überdruck in Ethanol zu guten Ergebnissen führte. Die gebildeten Enantiomere ließen sich über chirale HPLC nicht vollständig trennen, weshalb die *ee*-Wert Bestimmung schwierig war (Abb. 59).

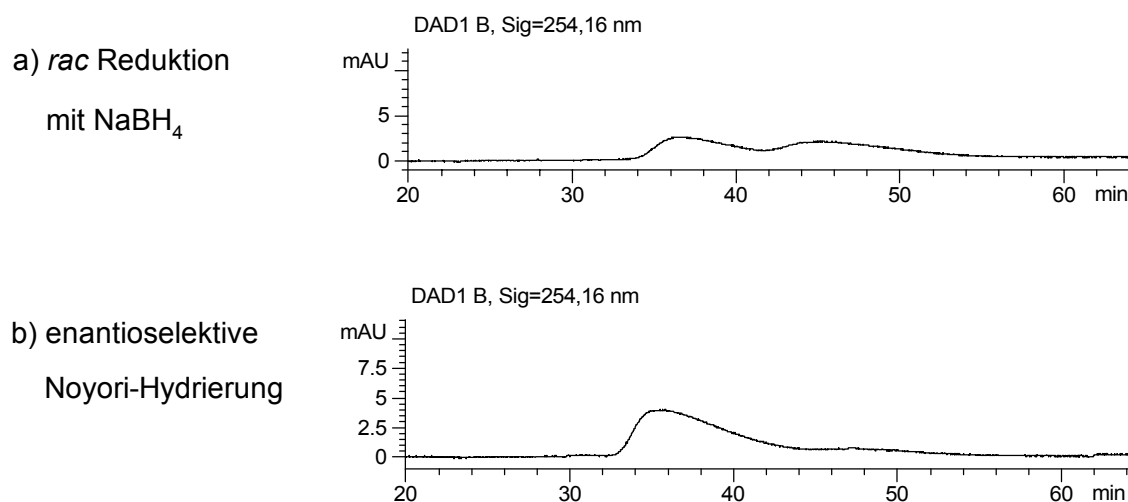


Abb. 59: Chirale HPLC-Trennung von β -Hydroxyester **136**: CHIRA-GROM-Säule 4, (entspricht CHIRACEL AS), *n*-Heptan / *iso*-Propanol (96:4), 0.1 ml/min; Retentionszeiten: 35.5 min (Hauptprodukt) und 46.9 min (Nebenprodukt).

Die grob abgeschätzte Integration der Kurven ergab jedoch einen Enantiomeren-Überschuß des gewünschten Isomers von über 90%. Zur Zuordnung der HPLC-Signale wurde eine Probe von β -Ketoester **152** nach einer Vorschrift von Marotta *et al.*^[83] mit Natriumborhydrid zum racemischen β -Hydroxyester reduziert, um beide Enantiomere in gleichem Verhältnis zu erhalten.

4.2.2.2 Stereoselektive Kettenverlängerung zur Etablierung von C13

Im weiteren Aufbau wurde die freie Hydroxylgruppe von β -Hydroxyester **136** mit TBDMS-Chlorid silylgeschützt^[82] und die Estergruppe in Verbindung **153** durch Reduktion mit DIBAL^[34] in den entsprechenden Aldehyd **154** überführt (Abb. 60). Diesen setzten wir mit dem Titan-Enolat des Oxazolidinon-Derivats **155** nach Crimmins *et al.*^[43] in einer Aldol-Reaktion um, wobei Alkohol **135** stereoselektiv gebildet wurde. Im Anschluß konnte der freie Alkohol mit einigem Überschuß an Methoxymethyl-Chlorid und Hünigs-Base in das MOM-Acetal **156** überführt werden, das sich durch reduktive Entfernung des Evans-Auxiliars in Alkohol **157** umwandeln ließ.

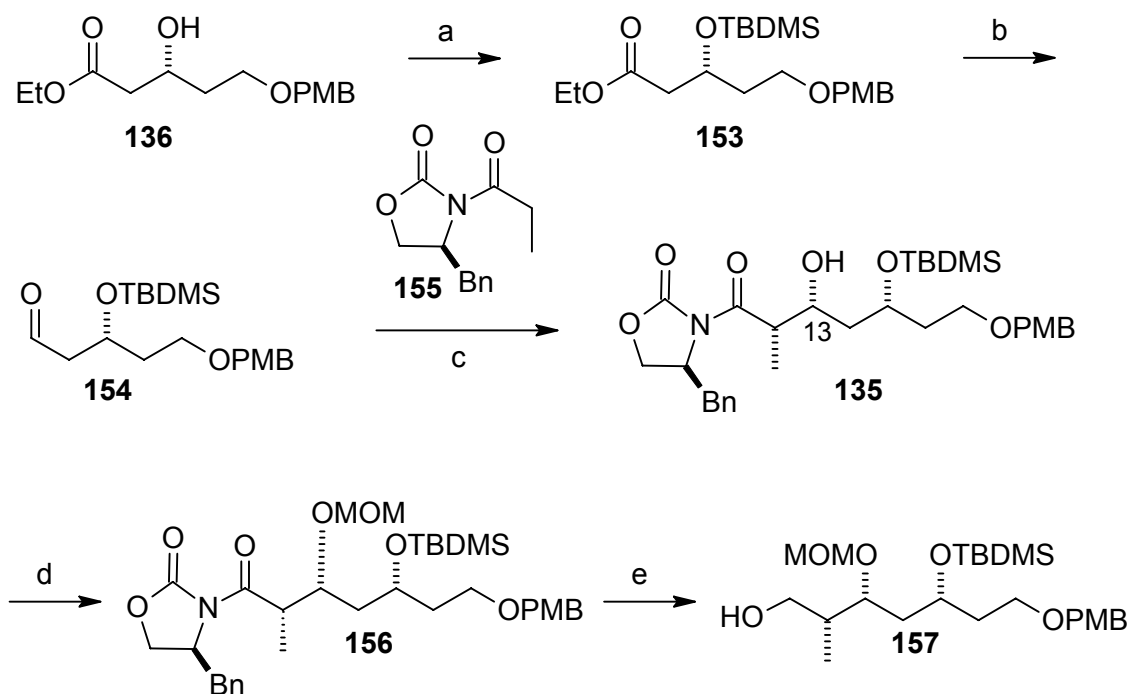


Abb. 60: Stereoselektive Darstellung von Alkohol **157**: (a) TBDMSCl, Imidazol, DMAP, DMF, 0 °C – RT, 2 d, 89%; (b) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C, 4 h, 79%; (c) TiCl₄, TMEDA, **155**, CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h, 79%; (d) MOMCl, DIPEA, TBAI, CH₂Cl₂, 0 °C – RT, 2 d, 81%; (e) LiBH₄, MeOH, THF, 0 °C – RT, 2 d, 79%.

Zur Abspaltung des Oxazolidinon-Restes wurde eine experimentelle Reihe angesetzt, wobei eine Reaktionsvorschrift von Evans *et al.*^[84] die besten Ergebnisse erbrachte (Tabelle 1). Dabei wird von Lithiumborhydrid und Methanol ausgegangen, das man in THF gelöst mit dem Amid umsetzt.

Reagentien	Äquivalente	Ergebnis
NaBH ₄ , 1 M in H ₂ O	5.0	(keine Umsetzung)
LiBH ₄ + H ₂ O	1.5 + 1.2	157 (72%)
LiBH ₄ + MeOH	5.0 + 4.0	157 (79%)

Tabelle 1: Bedingungen zur Oxazolidinon-Abspaltung an Verbindung **156**.

4.2.2.3 Fertigstellung des chiral funktionalisierten Alkens

Zur Komplettierung des Alkylfragment-Aufbaus wurde der primäre Alkohol **157** mit Tosylchlorid verestert,^[34] was unter Verwendung von Pyridin als Lösungsmittel zu nahezu quantitativer Umsetzung führte (Abb. 61). Das intermediär aus Natriumiodid und Tosylat **158** gebildete Iodid eliminierte mit DBU in siedendem Glyme zum Alken **134**. Trotz der drastischen Bedingungen konnte eine gute Ausbeute erzielt werden.^[34] Mit einer Gesamtausbeute von 14.7% über zehn Stufen konnte das Polyol-Fragment **134** auf diesem Weg in moderater Effizienz, jedoch mit sehr gutem Diastereomeren-Überschuß dargestellt werden.

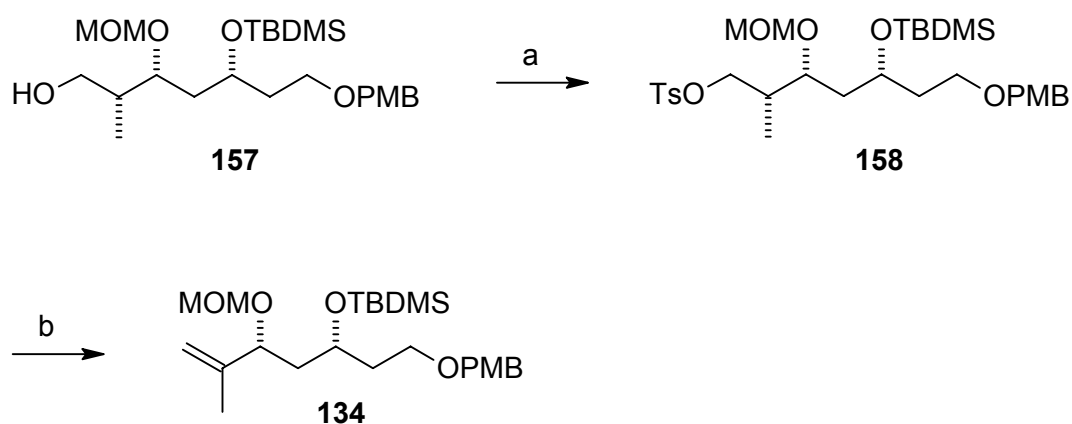


Abb. 61: Abschließende Schritte zur Bildung von Alken **134**: (a) *p*-TsCl, Pyridin, 0 °C – RT, 3 h, 98%; (b) NaI, DBU, Glyme, 90 °C, 3 h, 84%.

4.2.3 Verknüpfung der Fragmente und Ringschluß

4.2.3.1 Einführung des Stereozentrums an C12 und Suzuki-Kupplung

Mit den am Testsystem optimierten Bedingungen wurde Alken **134** durch Umsatz mit 9-BBN hydroboriert und durch Suzuki-Kupplung mit den Salicylsäure-Bausteinen **68** bzw. **130** verknüpft (Abb. 62) (siehe Kap. 4.2.1.2).

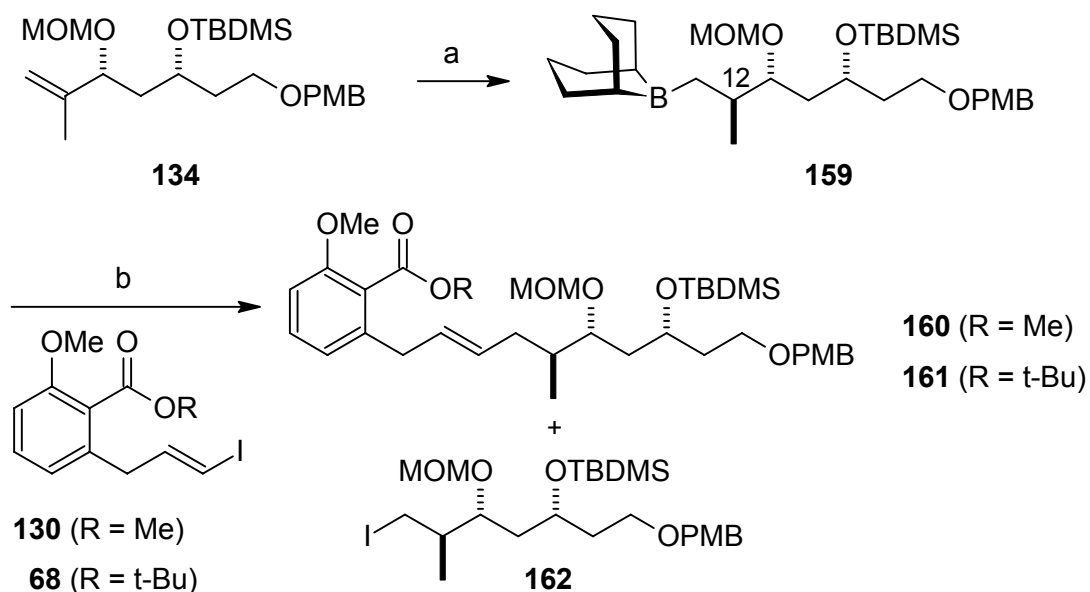


Abb. 62: Hydroborierung und Suzuki-Kupplung nach verschiedenen Methoden: (a) 9-BBN, THF, 0 °C – RT, 12 h; (b) siehe Tabelle 2.

Die Bildung der Iodverbindung **162** in nicht unerheblichen Mengen konnte mechanistisch bis zuletzt nicht begründet werden. Da jedoch mit reinen Ausgangssubstanzen gearbeitet wurde und die erhaltene Menge an Produkt und Iodid zusammen 100% nicht überstieg, muß es zu einem Austausch zwischen Vinylidiod **68** bzw. **130** und der hydroborierten Verbindung **159** gekommen sein.

Da die Umsetzung mit dem Methyl ester **130** nur zu mäßigen Ausbeuten führte, wurde auch mit dem *tert.*-Butylester **68** gearbeitet (Tabelle 2). Der unbefriedigende Umsatz war jedoch nur eines der Probleme, die den Einsatz dieses Esters scheitern ließen.

Bedingungen	Methylester 130	tert.-Butylester 68
(dppf)PdCl ₂ , 3 M NaOH, 4 h, 40 °C	160 (53%) 162 (19%)	
(dppf)PdCl ₂ , H ₂ O, Ph ₃ As, Cs ₂ CO ₃ , 12 h, RT	160 (55%) 162 (22%)	161 (45%) 134 (23%)

Tabelle 2: Suzuki-Kupplung unter verschiedenen Bedingungen

4.2.3.2 Schutzgruppen-Abspaltung zur Bildung der Hydroxysäure

Zur Silyl-Abspaltung an Suzuki-Produkt **160** und **161** wurde TBAF eingesetzt, was zu nahezu vollständiger Bildung der Alkohole **163** und **164** führte (Abb. 63).

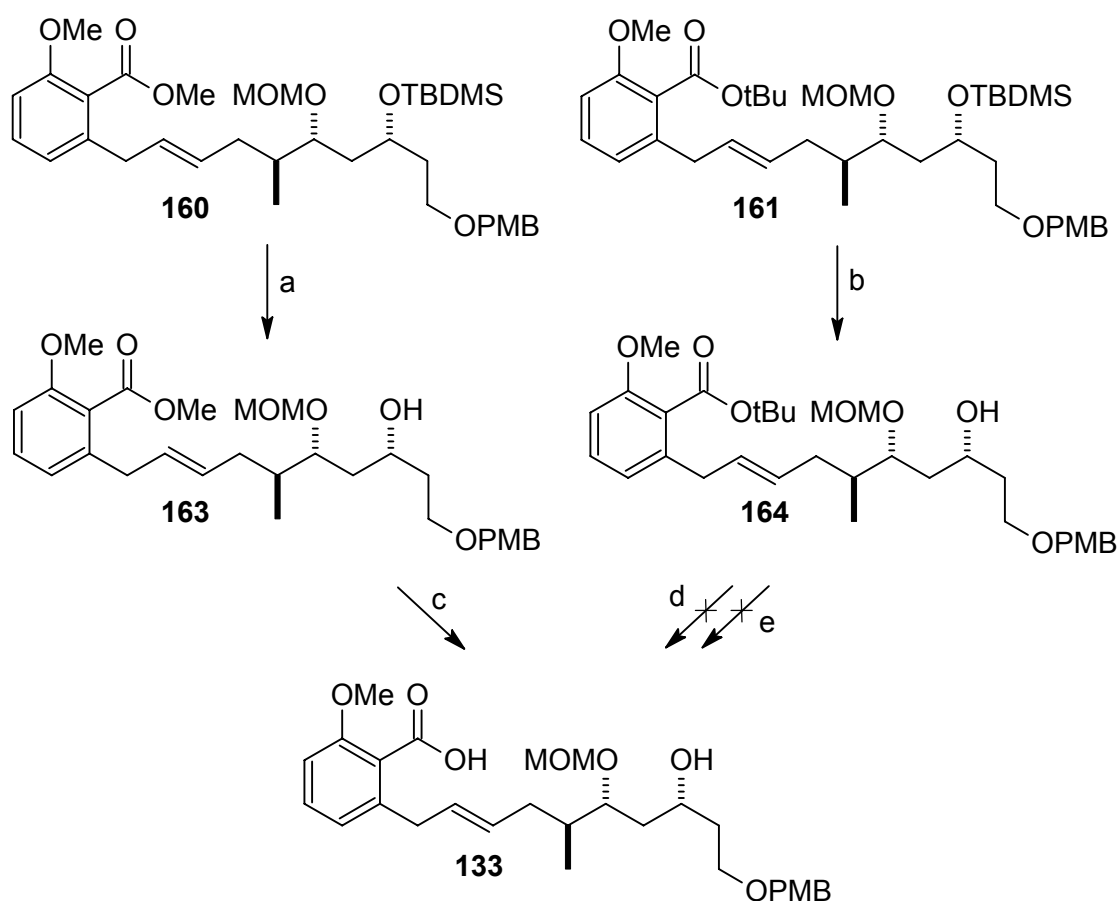


Abb. 63: Entschützung zur Bildung von Hydroxysäure **133**: (a) TBAF, THF, RT, 5 h, quant.; (b) TBAF, THF, RT, 12 h, 99%; (c) LiOH·H₂O, THF, MeOH, H₂O, 70 °C, 3 d, 91%; (d) LiOH·H₂O, THF, MeOH, H₂O, 70 °C, 3 d, keine Umsetzung; (e) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C, 4 h, Zerstörung des Moleküls.

Nachfolgende Esterverseifung führte jedoch beim *tert.*-Butylester **164** weder unter sauren Bedingungen mit Trifluoressigsäure, noch basisch mit Lithiumhydroxid zur Säure **133**. Die Spaltung des Methylesters **163** verlief hingegen unter basischen Bedingungen in guter Ausbeute und bildete damit die zur Mitsunobu-Makrolactonisierung erforderliche Hydroxysäure **133**. Da die beiden Entschützungen in hervorragender Ausbeute verliefen, wurden keine weiteren Versuche angestellt, die Ether- und Estergruppe in einem Schritt zu spalten.

4.2.3.3 Ringschluß des Grundkörpers durch Mitsunobu-Makrolactonisierung

Zum Aufbau des makrozyklischen Grundkörpers wurden verschiedene Varianten der Mitsunobu-Veresterung angewandt. Den Anfang bildete die Makrolactonisierung unter Verwendung von immobilisiertem Triphenylphosphin,^[52b] deren Methode am nicht funktionalisierten Testsystem **148** bereits optimiert wurde. Die Verwendung von in Toluol gelöstem DEAD anstatt des unverdünnten DIAD wirkte sich dabei nicht negativ auf die Ausbeute aus. Auch bei einer höheren Konzentration von 0.02 mol/l wurden keine Diolide gefunden, was uns an der Methode weiter festhalten ließ. Allerdings blieb die Ausbeute der Makrolactonisierung von Säure **133** zu Lacton **128** mit nur 43% hinter den Erwartungen zurück (Abb. 64). Die Effizienz des daraufhin durchgeführten Referenz-Versuchs^[31b] in 5 mM Lösung lag jedoch mit 25% noch niedriger und bestätigte damit den Vorteil der Festphasen-Unterstützung. Der Einsatz von immobilisiertem Azodicarboxylat^[53] scheiterte wohl am zu kurzen Abstand zum Polystyrol. Die Phenylgruppen des Harzes erschwerten dabei wahrscheinlich die Anlagerung der Carbonsäure, wodurch keine Deprotonierung der Hydroxysäure **133** ermöglicht werden konnte.

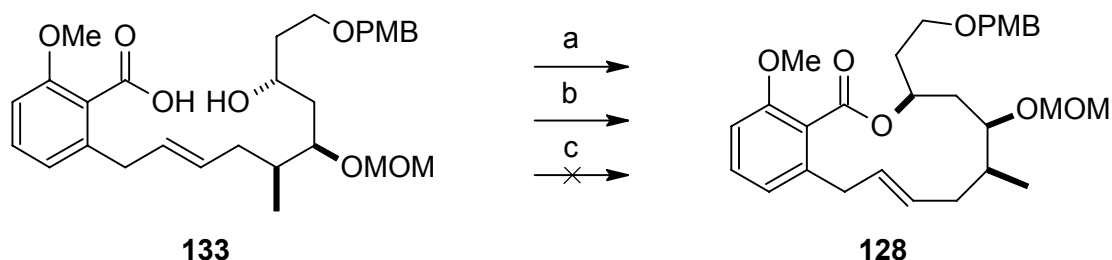


Abb. 64: Anwendung verschiedener Makrolactonisierungs-Methoden: (a) PPh₃-Harz, DEAD, 0.02 M in THF, 0 °C – RT, 12 h, 43%; (b) PPh₃, DIAD, 0.005 M in THF, 0 °C – RT, 12 h, 25%; (c) PPh₃, DEAD-Harz, 0.01 M in THF, 0 °C – RT, 12 h, keine Umsetzung.

Mit dem Aufbau des Makrolactons **128** konnte eine formale Totalsynthese nach De Brabander^[28] oder Fürstner^[31] realisiert werden, die dank stereoselektiver Noyori-Reduktion und Evans-Aldol Reaktion zu hervorragenden optischen Ausbeuten führte. Die chemische Ausbeute lag mit 3.2% über 14 Stufen etwas hinter den Erwartungen zurück. Dennoch konnte mit der Festphasen-unterstützten Makrolactonisierung eine neue Methode zum selektiven Ringschluß etabliert werden. Die Verwendung der gut untersuchten Reaktionen sollte auch bei der Totalsynthese der Salicylhalamide zu weiteren Erfolgen führen.

4.3 Totalsynthese der Salicylihalamide – Syntheseweg 2

Für eine neu entwickelte Methode zur Seitenketten-Einführung wurde im zweiten Anlauf die Alkyl-Seitenkette um eine Methylengruppe verlängert (Abb. 65).

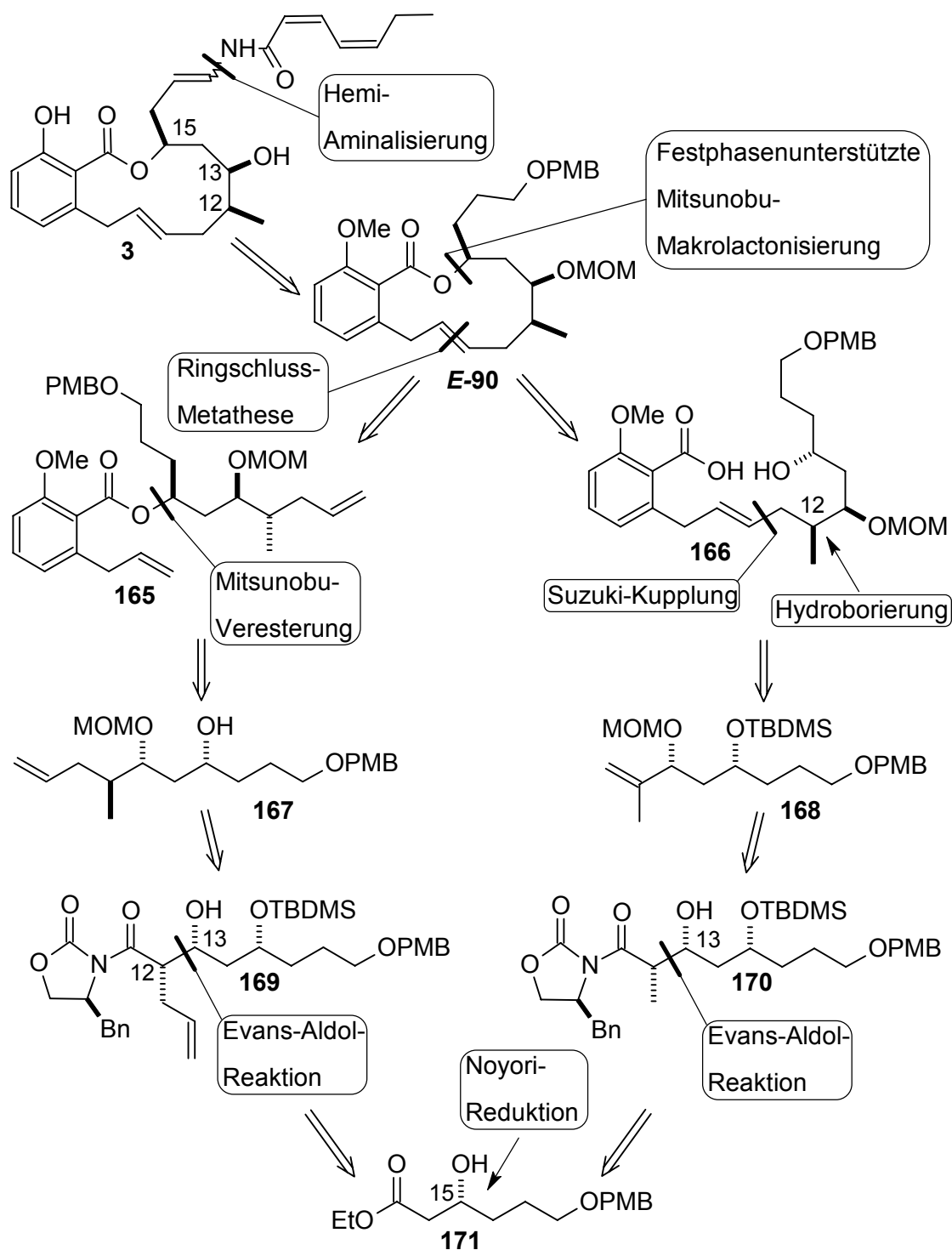


Abb. 65: Aufbau der Salicylihalamide über RCM und Makrolactonisierung

Durch die Bereitstellung der benötigten C₃-Einheit am Seitenketten-Ansatz konnte eine Strategie favorisiert werden, die die Umsetzung eines Aldehyds mit dem Alkenylamid **51** zum Hemiaminal und anschließender Eliminierung zum Enamid vorsah. Der Aufbau des Grundkörpers wurde mit Hilfe der bereits in der formalen Totalsynthese entwickelten Reaktionen vereinfacht und vergleichbar durchgeführt. In Zusammenarbeit mit Alexander Bayer, der sich in seiner Doktorarbeit mit der Enamid-Seitenkette beschäftigte, konnte schließlich auch die vollständige Synthese des Naturstoffes realisiert werden.

4.3.1 Synthese eines Aldehyds für die Aldol-Reaktion

Iodid **173**, das durch einfache PMB-Schützung von Ethylenglycol^[85] und Iodierung der freien Hydroxylgruppe mit Triphenylphosphin, Imidazol und Iod^[86] dargestellt werden konnte, bildete die Ausgangsverbindung für die zweite Aufbau-Strategie der Salicylhalamide (Abb. 66). In einem ersten Schritt wurde das Weiler-Dianion von Acetessigsäureethylester (**172**) mit Iodid **173** zu Verbindung **174** verlängert,^[87] wobei an diesem System laut NMR keine Enol-Form mehr gefunden wurde und das Gleichgewicht nahezu vollständig auf der Seite des Ketoesters lag. Analog der bereits angewandten Noyori-Reduktion^[88] hydrierten wir anschließend den β -Ketoester **174** zum entsprechenden β -Hydroxyester **171**.

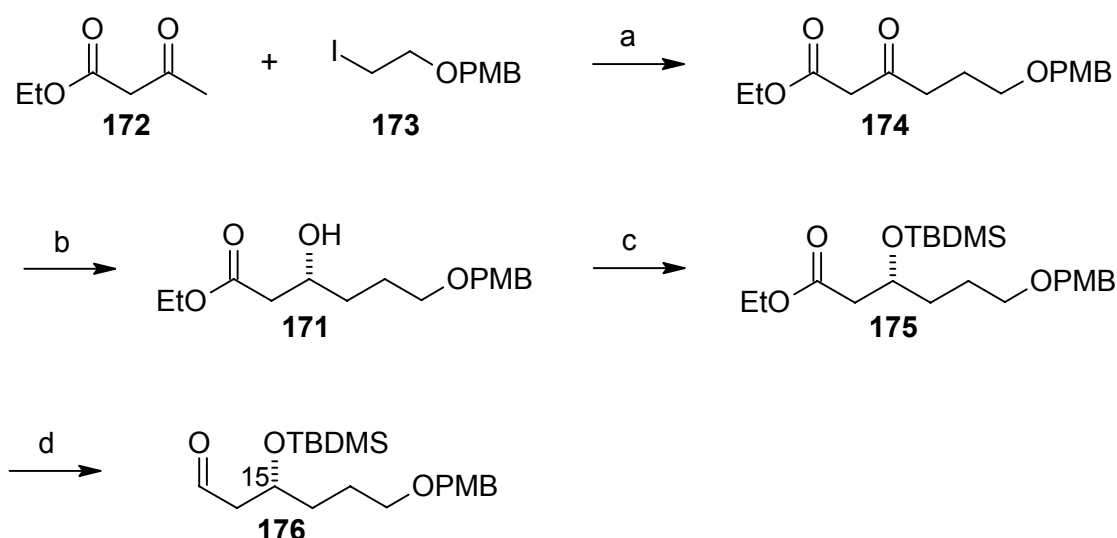
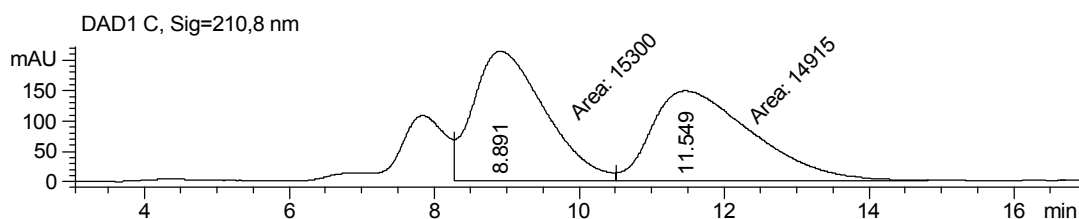


Abb. 66: Synthese des mehrfach eingesetzten Aldehyds **176**: (a) NaH, *n*-BuLi, THF, -20 °C / -50 °C – RT, 2 h, 95%; (b) [RuCl₂(PhH)]₂, (*R*)-(+)-BINAP, H₂ (4 bar), EtOH, 90 °C, 20 h, 82%, ee 95%; (c) TBDMSTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C – RT, 1 h, quant.; (d) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C, 4 h, 83%.

Die dabei gebildeten Enantiomere konnten über eine chirale HPLC-Trennung separiert werden und ergaben einen Enantiomeren-Überschuß von 95% zugunsten des erwünschten *R*-Isomers (Abb. 67). Die Bildung der racemischen Referenz-Substanz erfolgte analog der kürzeren Alkylkette durch Reduktion des β -Ketoesters **174** mit Natriumborhydrid.^[83]

a) *rac* Reduktion mit NaBH₄



b) enantioselektive Noyori-Hydrierung

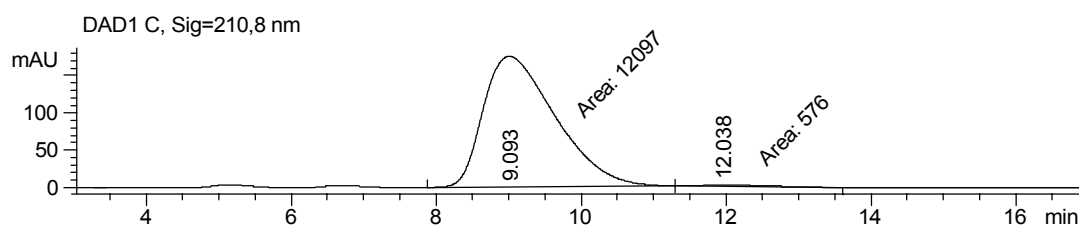


Abb. 67: Chirale HPLC-Trennung von β -Hydroxyester **171**: CHIRA-GROM-Säule 4 (entspricht CHIRACEL AS), *n*-Heptan / *iso*-Propanol (89:11), 0.1 ml/min; Retentionszeiten: 9.1 min (Hauptprodukt) und 12.0 min (Nebenprodukt).

Zur anschließenden Silyl-Schätzung der stereoselektiv eingeführten Hydroxylgruppe wurde TBDMS-Triflat^[89] eingesetzt, das nach kurzer Reaktionszeit die vollständige Umsetzung zu Verbindung **175** bewirkte. Der zur Aldol-Reaktion erforderliche Aldehyd **176** konnte schließlich durch DIBAL-Reduktion^[34] in guter Ausbeute gewonnen werden.

4.3.2 Synthese des Grundkörpers nach der Makrolactonisierungs-Strategie

4.3.2.1 Aufbau des chiralen Alkens für die Suzuki-Kupplung

Analog der bereits in der ersten Synthesestrategie entwickelten Vorschriften konnte auch das um eine Methylen-Einheit längere Alken aufgebaut werden. Zunächst wurde Aldehyd **176** in einer Aldolreaktion mit dem Titan-Enolat von Propionyloxazolidinon^[90] **155** umgesetzt (Abb. 68). Ob (-)-Sparteinein oder TMEDA als Base eingesetzt wurde, hatte auf die hohe Selektivität und gute Ausbeute keinen Einfluss.

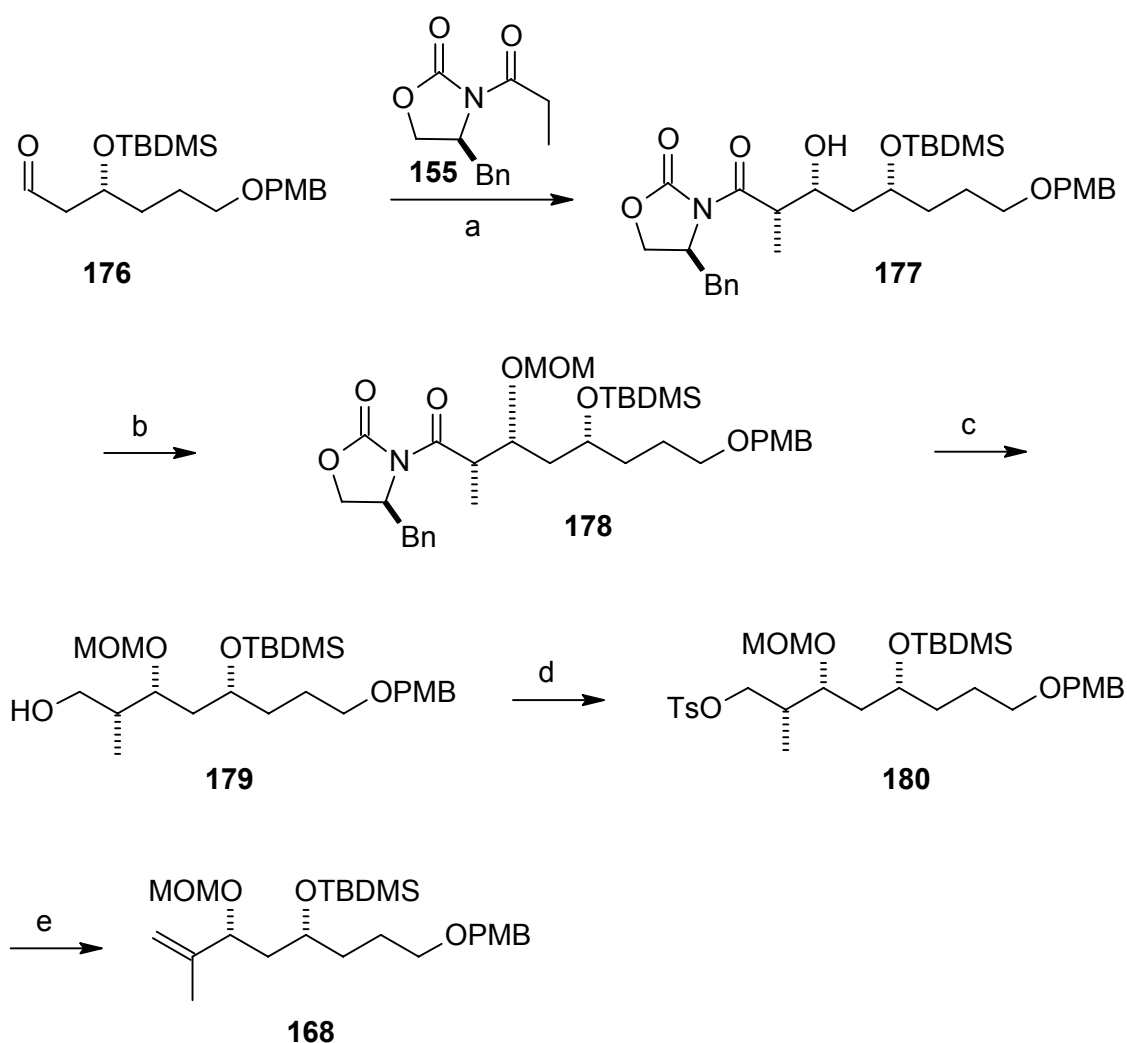


Abb. 68: Synthese des Alkens zur Suzuki-Kupplung: (a) TiCl_4 , (-)-Sparteinein, **155**, CH_2Cl_2 , 0 °C, 3 h, 78%; (b) MOMCl, DIPEA, TBAI, CH_2Cl_2 , 0 °C – RT, 2 d, 86%; (c) NaBH_4 , H_2O , THF, 0 °C – RT, 2 d, 80%; (d) *p*-TsCl, Pyridin, 0 °C – RT, 3 h, quant.; (e) NaI, DBU, Glyme, 90 °C, 3 h, 89%.

Entscheidend war lediglich die Zugabe von 2.5 Äquivalenten des Amins. Vergleichbare Drehwerte des etwas später fertiggestellten Makrolactons **E-90** mit der bereits nach Maier *et al.*^[34] bekannten Verbindung bestätigte die richtige Orientierung. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung folgte die Schützung der freien Hydroxyl-gruppe, die mit MOM-Chlorid und Hünigs-Base^[34] realisiert wurde. Die reduktive Entfernung des Evans-Auxiliars in Verbindung **178** konnte schließlich im Gegensatz zur kürzeren Variante bereits mit wässriger Natriumborhydrid-Lsg.^[91] in guter Ausbeute durchgeführt werden. Die Veresterung von Alkohol **179** mit Tosylchlorid in Pyridin^[34] führte bei quantitativem Umsatz zu Tosylat **180**, das wiederum mit Natriumiodid und DBU^[34] zum Alken **168** eliminierte. Die so durchgeführte Synthese des zu ca. 95% diastereoselektiv aufgebauten Polyol-Fragments erreichte eine Gesamtausbeute von 30.9% über neun Stufen. Gegenüber der verkürzten Kette bedeutet dies eine Ausbeutesteigerung um über 15%, wobei eine Reaktionsstufe gespart werden konnte.

4.3.2.2 Suzuki-Kupplung und Abspaltung der Schutzgruppen

Zur Kupplung von Alken **168** mit Vinyljodid **130** standen uns wiederum zwei Methoden zur Auswahl (siehe Kap. 4.2.1.2). Nachdem jedoch bereits die Reaktion mit wässriger Natronlauge zu 84% zum gewünschten Kupplungsprodukt führte und keine weiteren Nebenreaktionen beobachtet werden konnten, wurde diese Variante auch bei der Darstellung größerer Mengen angewandt (Abb. 69). Die Suzuki-Kupplung mit dem *tert.*-Butylester von Vinyljodid **130** ergab nach der zweiten Variante mit Wasser, Triphenylarsin und Cäsiumcarbonat nur 35% Produkt, während wir das eingesetzte Alken zu 52% zurückgewinnen konnten. Die Verwendung des *tert.*-Butylesters scheiterte jedoch auch im Fall der verlängerten Kette an der Verseifung zur Hydroxysäure. Somit wurde ausschließlich mit gekuppeltem Methylester weitergearbeitet, den wir im Weiteren zur Desilylierung mit TBAF^[78] umsetzten. Den Hydroxyester **182** behandelten wir anschließend mit Lithiumhydroxid^[79] und rührten die Mischung drei Tage in THF, Methanol, und Wasser bei 70 °C. Aus leicht saurem Milieu konnte Hydroxysäure **166** in sehr guter Ausbeute isoliert werden. Im Gegensatz zur kürzeren Hydroxysäure **133**, die noch in Spuren das Acetal analog Verbindung **147** (Abb. 55) bildete, wurde beim Aufarbeiten der verlängerten Variante mit Salzsäure kein umacetalisiertes Produkt mehr gefunden, was die höhere Stabilität dieses Systems belegte. Da die Extraktion der wässrigen Phase bereits ein recht sauberes Produkt lieferte, wurde nur für analytische Zwecke über eine Kieselgelsäule weiter gereinigt. Die hohe Polarität der Verbindung führte jedoch zu einer breiten Bande auf der Säule, weshalb die Ausbeute stark geschmälert wurde.

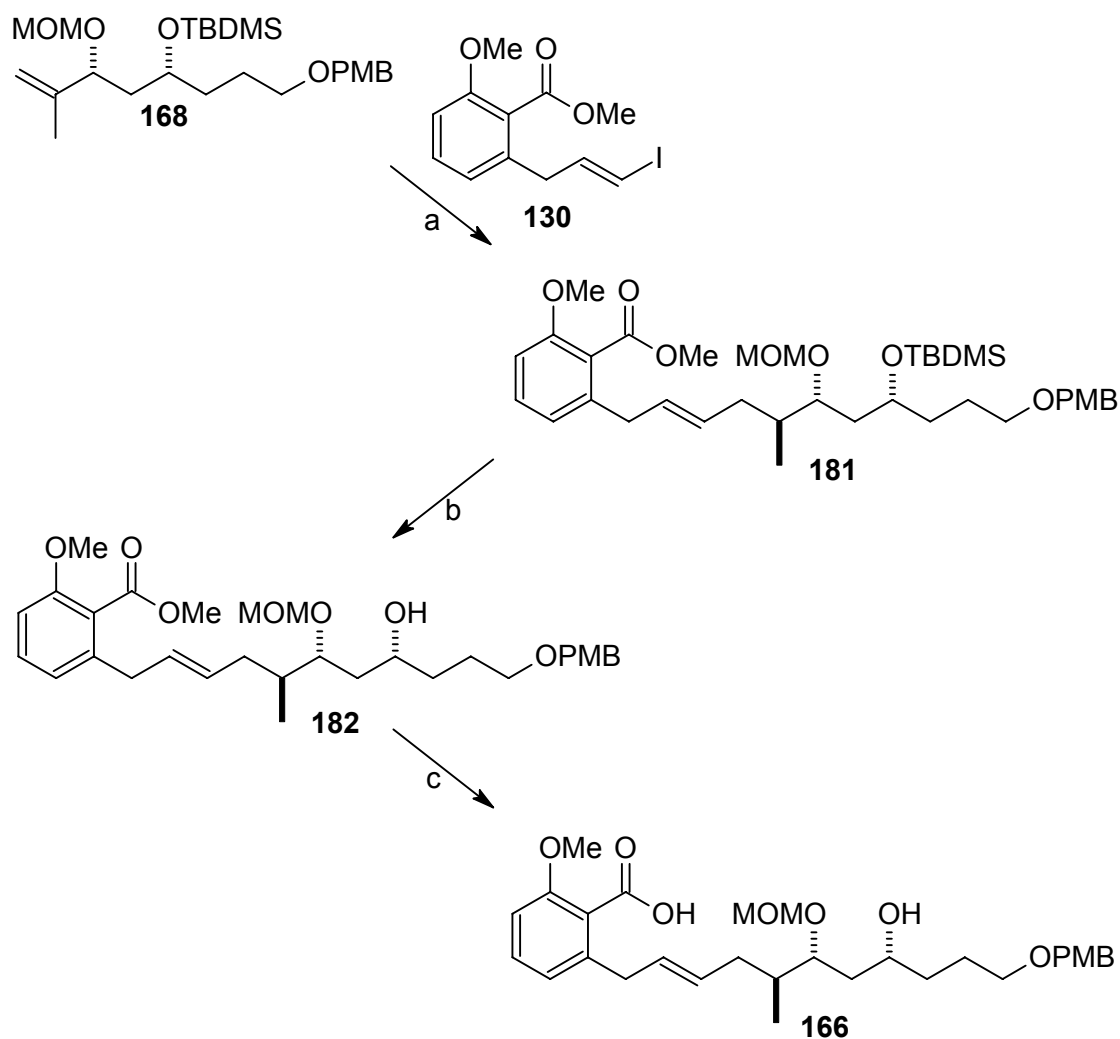


Abb. 69: Bildung der Hydroxysäure **166** durch Suzuki-Kupplung und Schutzgruppen-Abspaltung: (a) 9-BBN, (dppf)PdCl₂, NaOH, THF, 0 - 40 °C, 20 h, 84%; (b) TBAF, THF, RT, 12 h, quant.; (c) LiOH·H₂O, THF, MeOH, H₂O, 70 °C, 3 d, 92%.

4.3.2.3 Ringschluß über Festphasen-unterstützte Makrolactonisierung

Unter den bereits am Testsystem optimierten Bedingungen wurde Hydroxysäure **166** mit immobilisiertem Triphenylphosphin und DEAD-Lösung in Toluol zu Makrolacton **E-90** umgesetzt (Abb. 70). Sowohl spektroskopische, als auch weitere physikalische Daten stimmten mit den Literaturangaben überein. Die Ausbeutesteigerung ist eventuell auf den weiter entfernten Aromaten bzw. auf eine aus diesem Grund bessere Anordnung an die Reaktanden zurückzuführen. Über 13 Stufen konnte so der makrozyklische Grundkörper aufgebaut werden, wobei wir eine Gesamtausbeute von 17.2% erzielten. Die enorme

Steigerung der Ausbeute um knapp 15% gegenüber der kürzeren Variante unterstreicht die Vorzüge der Kettenlängen-Variation besonders eindrucksvoll.

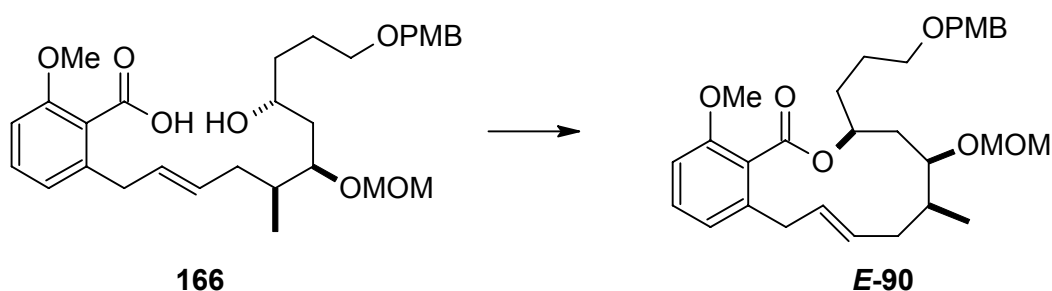


Abb. 70: Synthese von Makrozyklus **E-90** durch Festphasen-unterstützte Mitsunobu-Makrolactonisierung: PPh_3 -Harz, DEAD, 0.02 M in THF, 0 °C – RT, 12 h, 72%.

4.3.3 Vergleichbare Synthese des Makrozyklus über RCM

In einem Vergleich wurde daraufhin über eine parallele Synthese untersucht, wie gut die Ringschlußmetathese-Strategie verläuft, um für größere Mengen einen optimalen Weg zu etablieren. Dazu bedienten wir uns des bereits dargestellten Aldehyds **176** (Abb. 66), der entsprechend den geforderten funktionellen Gruppen für die Metathese-Reaktion weiter verlängert wurde.

4.3.3.1 Bildung des zur Mitsunobu-Veresterung nötigen Alkohols

Analog der Makrolactonisierungs-Strategie konnten zum Aufbau des Alkohols **167** etliche bereits zur formalen Totalsynthese beschriebene Vorschriften verwendet werden. Aldehyd **176** wurde dementsprechend zunächst unter Koordination am Titan-Enolat von Pentenyl-Oxazolidinon **183** umgesetzt,^[92] wobei wir die zur RCM erforderliche endständige Doppelbindung einführen (Abb. 71). Der freie Alkohol **169** konnte anschließend mit MOM-Chlorid und Hünigs-Base^[34] geschützt werden, wobei das MOM-Acetal **184** in guter Ausbeute anfiel. Die reduktive Abspaltung des Evans-Auxiliars wurde mit wässriger Natriumborhydrid-Lsg.^[91] realisiert und führte zum primären Alkohol **185**, der mit Tosyl-Chlorid und Pyridin^[34] in den Sulfonsäureester **186** umgewandelt werden konnte. Bei der Reduktion des Tosylats zum entsprechenden Methylderivat **187** mußte eine neue Methode gefunden werden, da sich die bisherige Strategie nur zur Eliminierung

eignete. Unter Verwendung von Lithiumtriethylboran^[93] wurde Verbindung **187** in hervorragender Ausbeute gebildet und wir gelangten nach Silyl-Abspaltung mit TBAF^[78] schließlich zum sekundären Alkohol **167**. Die Darstellung des zur Mitsunobu-Veresterung nötigen Alkohols **167** konnte so in zehn Stufen realisiert werden und erbrachte eine Gesamtausbeute von 13.2%. Da über diesen Weg die Silyl-Schutzgruppe bereits abgespalten sein muß, verlängert sich der Aufbau des Alkohols um eine Stufe gegenüber der Darstellung des Suzuki-Alkens **168**. Die Ausbeute zeigt jedoch im Vergleich zu 17.2% für das Suzuki-Alken, dass die Etablierung der für die RCM erforderliche längere Kette mit geringfügig höheren Verlusten verbunden ist.

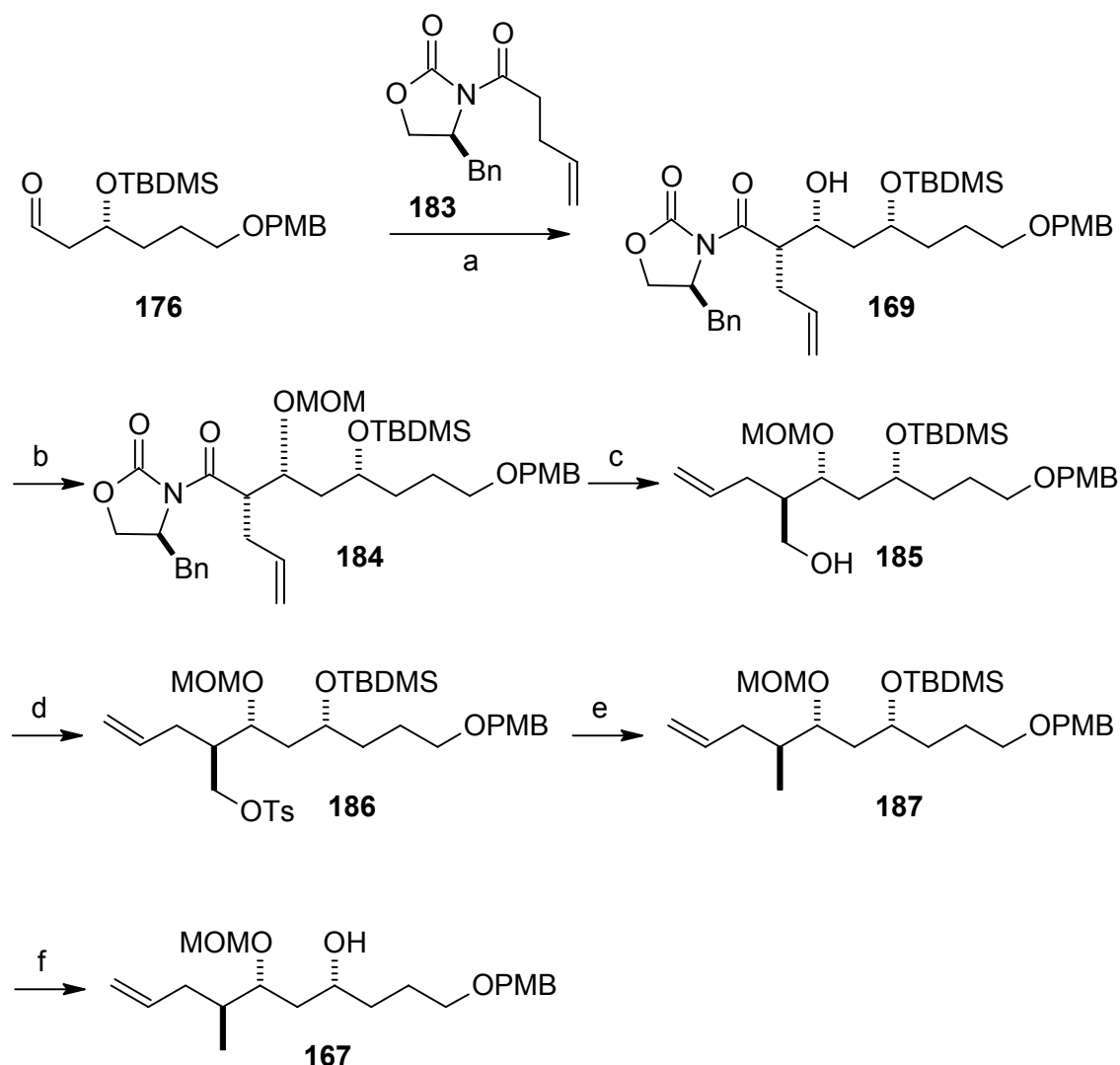


Abb. 71: Synthesesequenz zur Darstellung von Alkohol **167**: (a) TiCl_4 , (-)-Sparteine, **183** CH_2Cl_2 , 0 °C, 4 h, 68%; (b) MOMCl, DIPEA, TBAI, CH_2Cl_2 , 0 °C – RT, 82%; (c) NaBH_4 , H_2O , THF, 0 °C – RT, 2 d, 86%, (d) *p*-TsCl, Pyridin, 0 °C – RT, 3 h, 95%; (e) $\text{LiB}(\text{Et})_3\text{H}$, 95%; (f) TBAF, THF, RT, 12 h, 99%.

Um herauszufinden, inwieweit die Ausbeute durch eine veränderte Reaktionsreihenfolge erhöht werden kann, wurde zusätzlich ein alternativer Weg eingeschlagen. Ausgehend von Aldol-Produkt **169** konnte mit wässriger Natriumborhydrid-Lsg.^[94] ein Diol generiert werden, das selektiv, jedoch nicht vollständig, mit Tosylchlorid und Triethylamin zum Hydroxytosylat **188** überführt wurde (Abb. 72). Die Reduktion des Tosylats **188** mit Zinkpulver über ein intermediär gebildetes Iodid bildete dagegen quantitativ das Methyl-Derivat, das an der freien Hydroxylgruppe mit Methoxymethyl geschützt werden konnte. Einer Ausbeute von 64% bei der vorhergehenden vierstufigen Synthese von Alkyl-Fragment **187** standen nun erreichte 21% gegenüber. Der alternative Weg über die Beibehaltung einer freien Hydroxylgruppe führte somit nicht zu einer Ausbeutesteigerung.

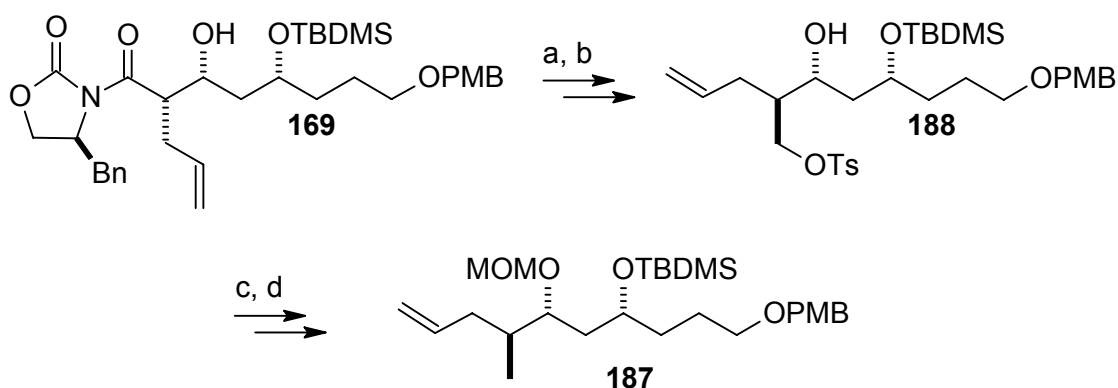


Abb. 72: Alternativer Aufbau von Polyol-Fragment **187**: (a) NaBH₄, H₂O, THF, 0 °C – RT, 15 h, 47%; (b) TsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C – RT, 12 h, 52% + 18% r.s.m.; (c) NaI, Zn, Glyme, 90 °C, 3 h, quant.; (d) MOMCl, DIPEA, TBAI, CH₂Cl₂, RT, 2 d, 73%.

4.3.3.2 Mitsunobu-Veresterung und Ringschluß-Metathese

Die Verknüpfung von Alkohol **167** mit dem Salicylsäure-Baustein **60** wurde unter Mitsunobu-Bedingungen durchgeführt (Abb. 73). Durch Verwendung von frisch aus Toluol umkristallisiertem Triphenylphosphin konnte eine gute Ausbeute erreicht werden, die der Makrolactonisierung recht ähnlich war. Durch anschließende Ringschluß-Metathese mit Ruthenium-Katalysator **73** wurde der Ring geschlossen, wobei die Doppelbindung in einem *E/Z*-Verhältnis von 6.25:1 gebildet wurde. Da die Verwendung von Grubbs-Katalysatoren der zweiten Generation in bisherigen Veröffentlichungen jeweils zu schlechterer Selektivität führte, hebt dieses Ergebnis erneut unsere Strategie des verlängerten Seitenketten-Ansatzes bzw. den generell recht starken Einfluss der C15-Seitenkette hervor.

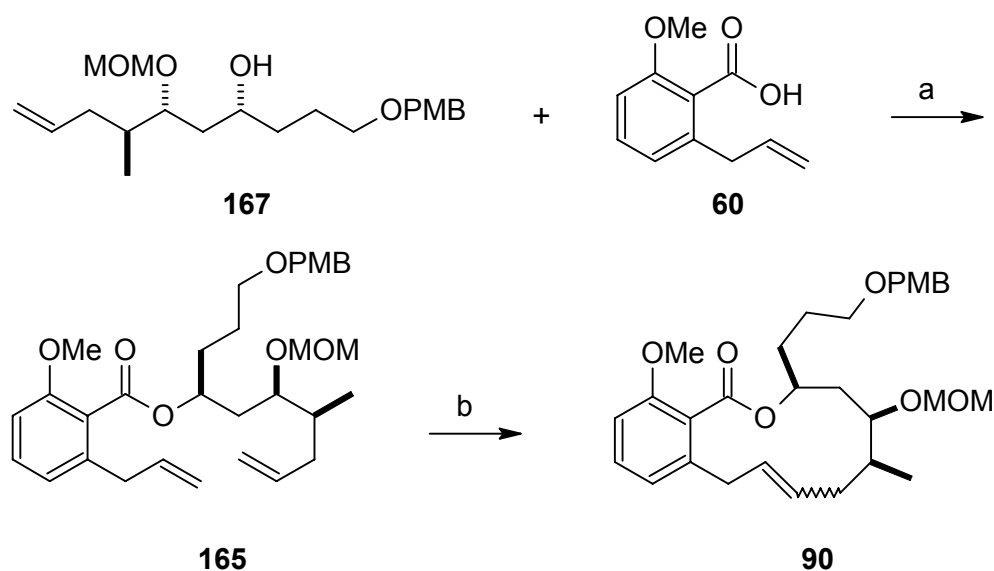


Abb. 73: Komplettierung des Makrozyklus **90**: (a) PPh_3 , DIAD, Toluol, RT, 3 h, 71%; (b) Grubbs-Katalysator **72**, 0.001 M in Toluol, 70 °C, 2 h, **E-90** 75%, **Z-90** 12%.

Die Reaktionskontrolle der Ringschluß-Metathese erfolgte per $^1\text{H-NMR}$ -Analyse (Abb. 74). Dabei reichte es aus, 1 ml der Reaktionslösung zu entnehmen, das Lösungsmittel zu entfernen und den Rückstand in deuteriertem Chloroform zu vermessen.

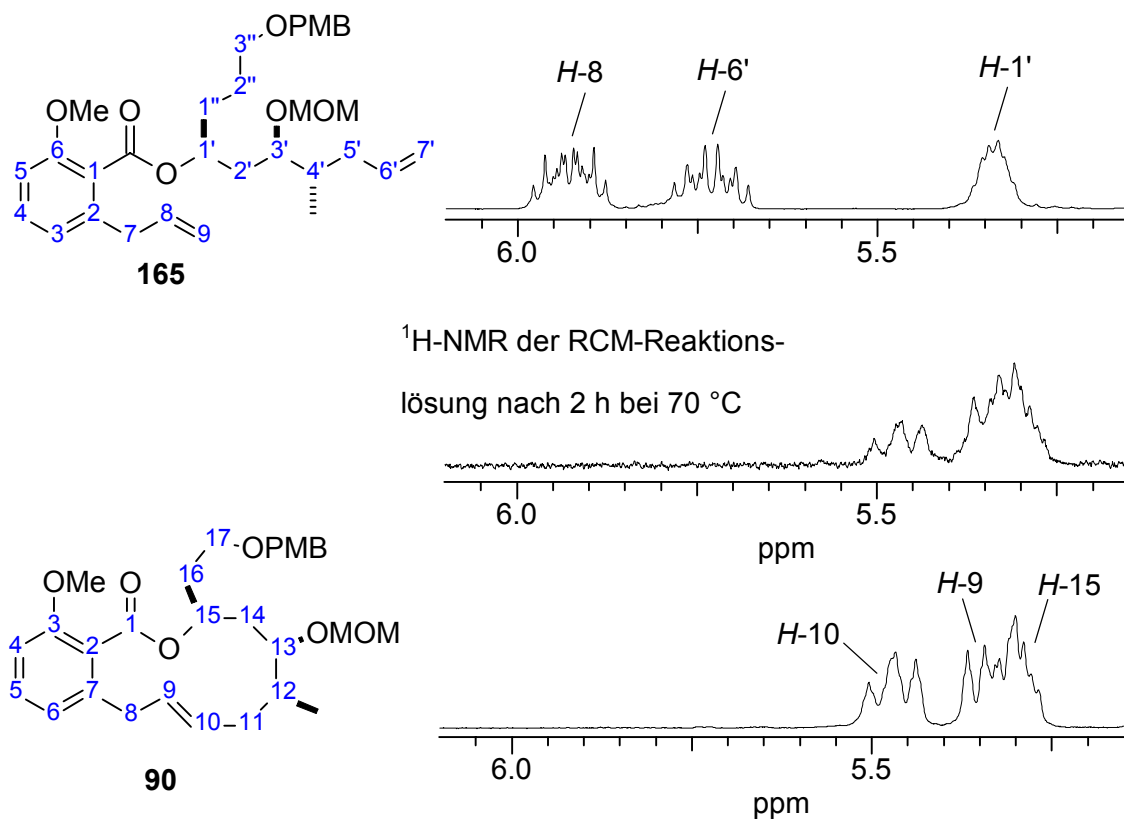


Abb. 74: Reaktionskontrolle der RCM per $^1\text{H-NMR}$

4.3.4 Vollendung der Totalsynthese durch Hemiaminal-Bildung

4.3.4.1 Umetherung und Oxidation zum Aldehyd

Die Hydroxylgruppen des auf zweierlei Wegen dargestellten Makrolactons **E-90** mußten vor der Enamid-Einführung mit leichter abspaltbaren Silylschutzgruppen verethert werden. Dazu wollten wir zunächst die beiden Methyl-Schutzgruppen mit Bortribromid abspalten, durch TBDMS-Gruppen ersetzen und anschließend die primäre Alkoholfunktion durch Umsatz mit DDQ freisetzen (Abb. 75).

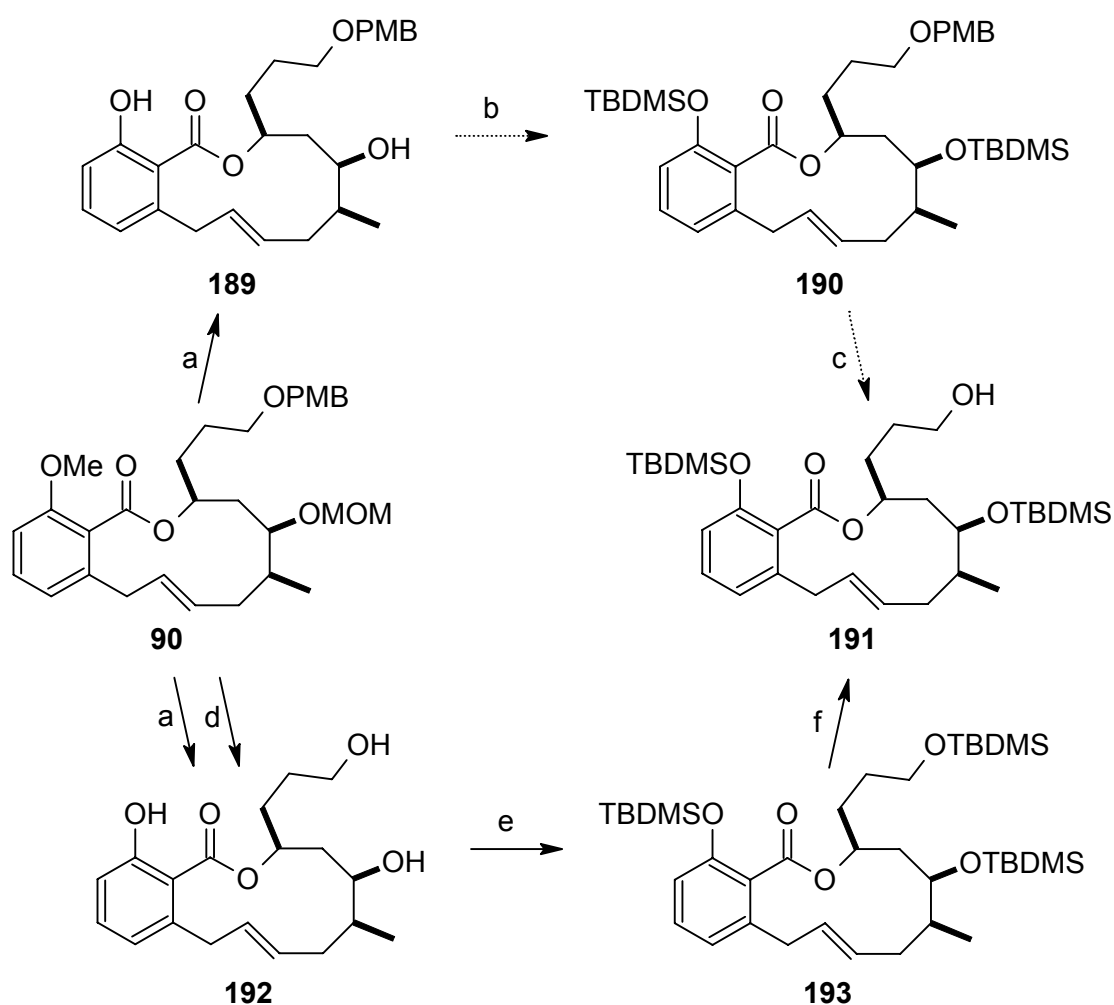


Abb. 75: Verschiedene Zugänge zu Alkohol **191**: (a) BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78 - -60 °C, 1 h, **189** 5%, **192** 46%; (b) TBDMSCl, Imidazol, DMAP, DMF; (c) DDQ, CH_2Cl_2 , H_2O ; (d) 9-I-BBN, CH_2Cl_2 , RT, 90 s; (e) TBDMSCl, Imidazol, DMAP, DMF, 0 °C - RT, 4 d, 60% über 2 Stufen; (f) CSA, CH_2Cl_2 , MeOH, 0 °C, 1.5 h, 85% + 10% r.s.m.

Bereits ein erster Vorversuch mit geringem Überschuß an Bortribromid analog Fürstner *et al.*^[31b] zeigte jedoch, dass der Einsatz dieser Borverbindung zu keiner selektiven Abspaltung führte. Neben kleinen Mengen teilweise entschützter Produkte fiel vorwiegend das dreifach entschützte Triol **192** an. Die Strategie der selektiven Entschützung wurde daher verworfen.

Im Folgenden untersuchten wir das Verhalten von 9-Iodo-9-Borabicyclo[3.3.1]nonan auf das Makrolacton **90** und konnten neben einer Vorschrift von Fürstner *et al.*^[95] auch die Arbeit unseres ehemaligen Mitarbeiters Sven M. Kühnert^[96] in die Experimente miteinbeziehen, der an einem Apicularen-Testsystem eine Methyl- und eine Benzylgruppe in 92%iger Ausbeute abgespalten hatte. Um die für uns entsprechenden Bedingungen zu schaffen, mußte mit einer größeren Menge 9-I-9-BBN gearbeitet werden. In mehreren Versuchen zeigte sich, dass die Verwendung von sechs Äquivalenten des Abspaltreagenzes und eine Reaktionszeit von 90 s ein Optimum darstellen. Die Aufarbeitung mit Ethanolamin erwies sich in unserem Fall jedoch als ungeeignet, da kein abtrennbarer Niederschlag erhalten werden konnte. Daher wurde die Reaktionslösung mehrmals mit Methanol versetzt, das unter reduziertem Druck wieder abgezogen werden konnte. So erreichten wir die Abtrennung des sich dabei gebildeten Borsäuremethylesters zu einem gewissen Teil. Die weitere Reinigung von Triol **192** über Kieselgel führte jedoch zu großen Verlusten, da das sehr polare Produkt auch bei einer Erhöhung der Lösungsmittel-Polarität auf der Säule adsorbiert blieb. In weiteren Experimenten wurde daher mit dem rohen Triol weitergearbeitet. Die sich anschließende Silylschützung erfolgte mit großem Überschuß an TBDMS-Chlorid, Imidazol und DMAP, da sich die Reaktion als sehr langwierig herausstellte. Die Kontrolle per HPLC deutete erst nach vier Tagen auf einen annähernd vollständigen Umsatz zu dreifach geschütztem Makrozyklus **193** hin. Das auf dieser Stufe erhaltene Rohprodukt konnte wieder durch Säulenchromatographie gereinigt werden, wobei auch Spuren des zweifach geschützten Triols isoliert wurden. Um die zur Aldehyd-Bildung freie Hydroxylgruppe zu gewinnen, wurde das dreifach geschützte Makrolacton **193** mit Camphersulfonsäure in Methanol und Dichlormethan gerührt. Die selektive Abspaltung der primären Silyl-Schutzgruppe konnte per DC-Kontrolle beobachtet werden und ergab bei der Aufarbeitung nach ca. 1.5 Stunden eine Mischung aus 85% monodesilyliertem Produkt **191** und 10% zurückgewonnenem Ausgangsmaterial **193**. Das zweifach entschützte Produkt hatte sich nach dieser Zeit nur in Spuren gebildet und konnte daher vernachlässigt werden. Abschließend folgte daraufhin die Oxidation des primären Alkohols zu Aldehyd **194**, was durch Einsatz von Tetrapropylammonium-perruthenat als Katalysator und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid als Sauerstoff-Lieferant zu sehr guten Ausbeuten führte (Abb. 76).

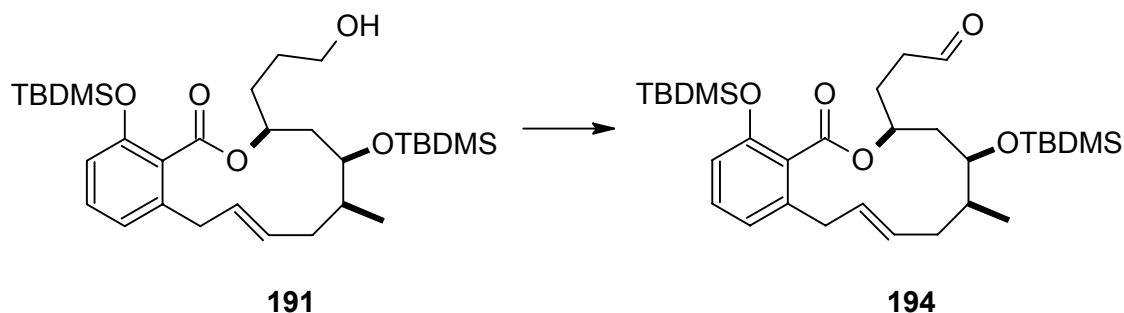


Abb. 76: Ruthenium-katalysierte Oxidation zu Aldehyd **194**: NMO, TPAP, Molsieb 4 Å, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 91%.

4.3.4.2 Einführung der Seitenkette durch Alexander Bayer

Die Einführung der Seitenkette wurde von Dipl.-Chem. Alexander Bayer durchgeführt, der sich in seiner Doktorarbeit intensiv mit der Enamid-Seitenkette beschäftigte.^[97] Zur Kupplung setzte er das Alkenylamid **51** ein, welches unter anderem aus 1,2-Dibrombutan (**195**) und Propinsäuremethylester (**197**) dargestellt werden konnte. Das durch basische Bromwasserstoff-Abspaltung erhältliche Brombutin **196** wurde dabei in einer Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung mit einem Propinamid umgesetzt, welches er durch wässrige Aminolyse von Ester **197** erhielt. Das zum Diin verlängerte Fragment konnte schließlich durch Lindlar-Reduktion in das *Z,Z*-Alkenylamid **51** überführt werden, wobei man aufgrund möglicher Überhydrierung den Wasserstoff-Verbrauch genau kontrollieren mußte (Abb. 77).

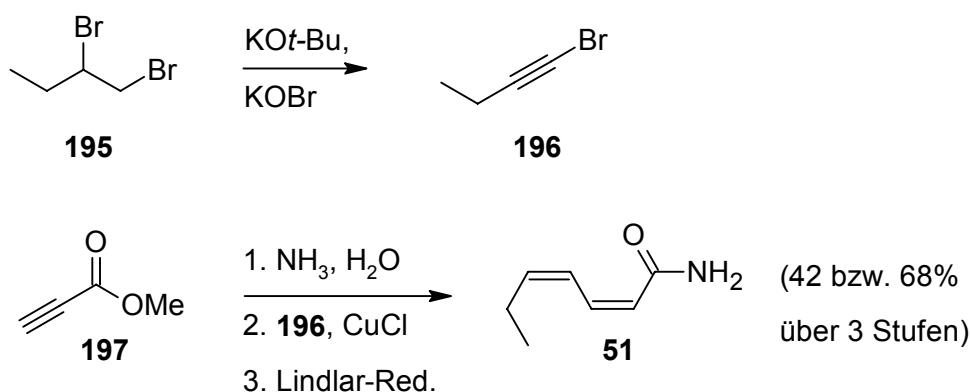


Abb. 77: Aufbau von Alkenylamid **51** durch Bayer *et al.*

Das von A. Bayer synthetisierte (2Z,4Z)-Hepta-2,4-dienamid (**51**) wurde mit DIBAL am Stickstoff deprotoniert, um das Nucleophil für den Angriff an Aldehyd **194** zu generieren (Abb. 78).^[98] Die Bildung der Diastereomeren-Mischung von Halbaminal **198** erfolgte dabei in moderater Ausbeute, wobei nicht umgesetzter Aldehyd **194** zurückgewonnen werden konnte.

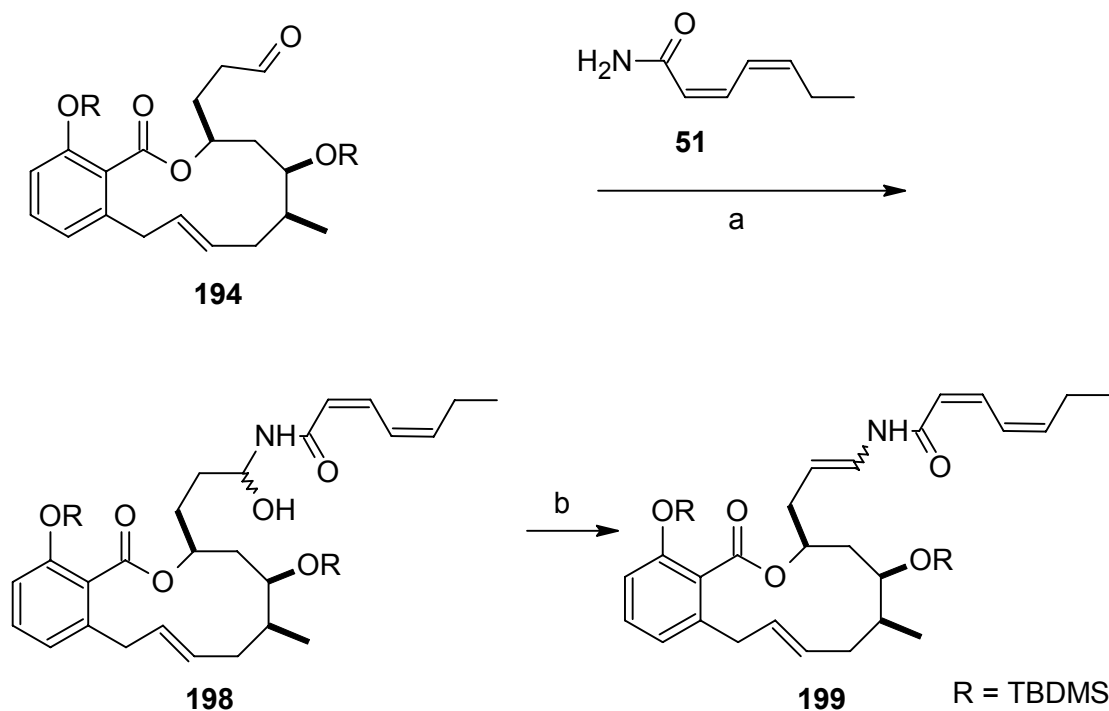


Abb. 78: Einführung der Enamid-Seitenkette: (a) (2Z,4Z)-Hepta-2,4-dienamid, DIBAL, dann Aldehyd **194**, THF, 0 °C, 14 h, **198** 61% + **194** 32%; (b) Pyridin, Ac₂O, THF, RT - 70 °C, 72 h, **E-199** 45%, **Z-199** 14%.

Die anschließende formale Wasser-Abspaltung erfolgte über den entsprechenden Essigsäureester, der in siedendem THF unter Bildung von Essigsäure und Alken abgebaut wurde. Die Eliminierung folgt dabei wohl einem konzertierten Tschugaew-Mechanismus, da sich eine 3.2:1-Mischung der möglichen *E*- und *Z*-Isomere bildete (Abb. 79).

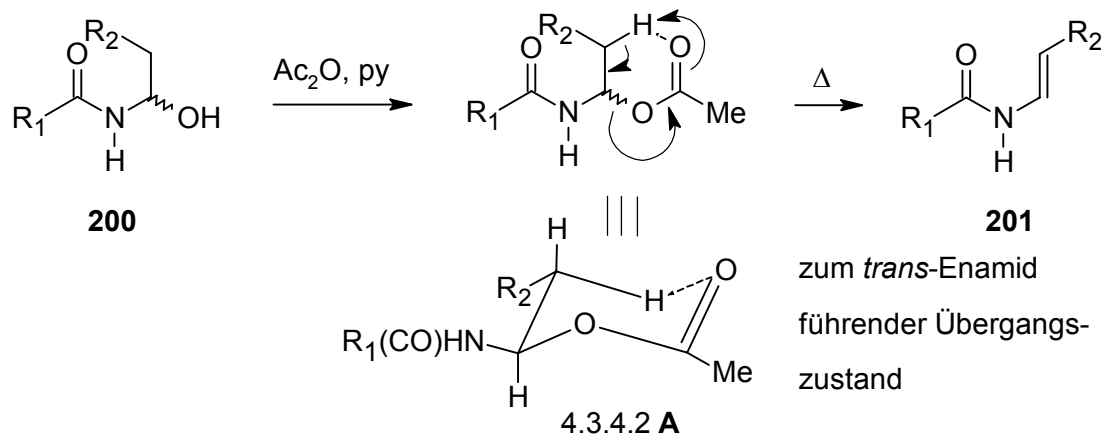


Abb. 79: Möglicher Mechanismus der Enamid-Bildung

4.3.4.3 Abschluß der Totalsynthese durch Desilylierung zum Naturstoff

Die nach dieser Methode aufgebauten silylierten Salicylhalamide **E-199** und **Z-199** mußten zur Vollendung der Totalsynthese lediglich von den TBDMS-Gruppen befreit werden. In einem ersten Anlauf wurde versucht, mit TASF zum entschützten Naturstoff **E-3** zu gelangen (Abb. 80).

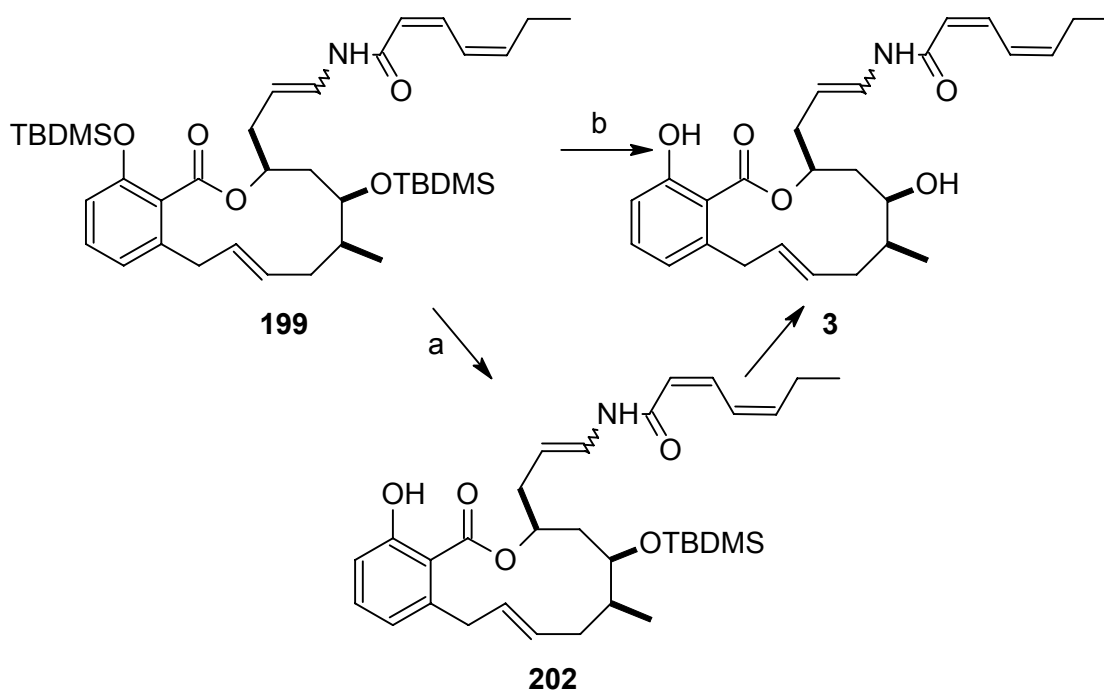


Abb. 80: Bildung der Naturstoffe durch TBDMS-Abspaltung: (a) TASF, DMF, RT, 3 d, **E-3** 22% + **E-202** 66%, ausgehend von **E-199**; (b) HF*Pyridin, Pyridin, THF, RT, 72 h, **E-3** 75%; **Z-3** 69%, ausgehend von **E-199** bzw. **Z-199**.

Das in der Synthese von Apicularen A erfolgreich eingesetzte Abspaltungsreagenz vermochte jedoch in unserem System nur die phenolische Schutzgruppe zu entfernen, wodurch wir zu Verbindung **E-202** gelangten. Auch die Verwendung eines zehnfachen Überschusses des funktionalisierten Sulfonium-Silikats und Reaktionszeiten bis drei Tage brachten nur maximal 22% des erwünschten Produkts **E-3** hervor. Die sterische Abschirmung der sekundären Hydroxyl-Funktion durch die benachbarte Methylgruppe erschwerten somit die Desilylierung. So wählten wir die in vorangegangenen Totalsynthesen^[28,30,32] verwendete Abspaltungsmethode mit Fluorwasserstoff in Pyridin und THF, die bessere Ergebnisse erzielte.

Die Salicylihalamide A (**E-3**) und B (**Z-3**) konnten so auf zwei effizienten Wegen dargestellt werden, wobei die Wahl der Ringschluß-Taktik keine großen Auswirkungen auf die Ausbeute ergab. Während das höher angereicherte Salicylihalamid A (**E-3**) durch Suzuki-Kupplung und Makrolactonisierung in 19 Stufen und einer Ausbeute von 2.2% synthetisiert werden konnte, erbrachte die Veresterungs- u. RCM-Strategie 1.9% über 18 Stufen, jeweils von Iodid **173** ausgehend. Der Einsatz von Festphasen-gebundenem Triphenylphosphin zeigte bei der Mitsunobu-Makrolactonisierung vergleichsweise gute Ergebnisse. Beim Aufbau der Stereozentren konnte die Noyori-Reduktion und die Evans-Aldolreaktion erfolgreich eingesetzt werden. Die elegante Inversion der *syn*-Konfiguration durch Hydroborierung von Alken **168** ergab dabei keine Verschlechterung des Diastereomeren-Überschusses.

Die weitere Funktionalisierung der Seitenkette führte zu Aldehyd **194** der zukünftig ebenso für weitere Salicylihalamid-Analoga eingesetzt werden kann. In Zusammenarbeit mit Alexander Bayer konnte schließlich auch die Etablierung der empfindlichen Enamid-Seitenkette realisiert werden, wodurch die gesamte Totalsynthese abgeschlossen werden konnte.

4.4 Das Alkin als Seitenketten-Rest – Syntheseweg 3

Nachdem die Totalsynthese der Salicylilamide über die Polyol-Fragmente **167** und **168** gelungen war, wurde versucht, den *p*-Methoxybenzyl-geschützten primären Alkohol durch eine funktionelle Gruppe höherer Diversität zu ersetzen. Die Wahl fiel dabei auf ein Alkin, das durch Reaktionen wie Kreuzkupplung, dipolare Cycloaddition, Hydrometallierung oder Umwandlung in Aldehyd **194** weiter derivatisiert werden kann. Ein Vorteil dieses neuen Zugangs ist die Verwendung von preiswertem, enantiomerenreinem *R*-Epichlorhydrin **R-211**. Die Einführung der Stereochemie an C15 findet so in einem frühen Stadium der Synthese statt. Eine Gewichtsersparnis von bis zu 140.2 g/mol (im Fall des ungeschützten Alkins) führt zu einem weiteren, eher praktischen Vorteil. Besonders kleinere Synthesebausteine konnten so in größeren Molmengen problemlos chromatographiert werden.

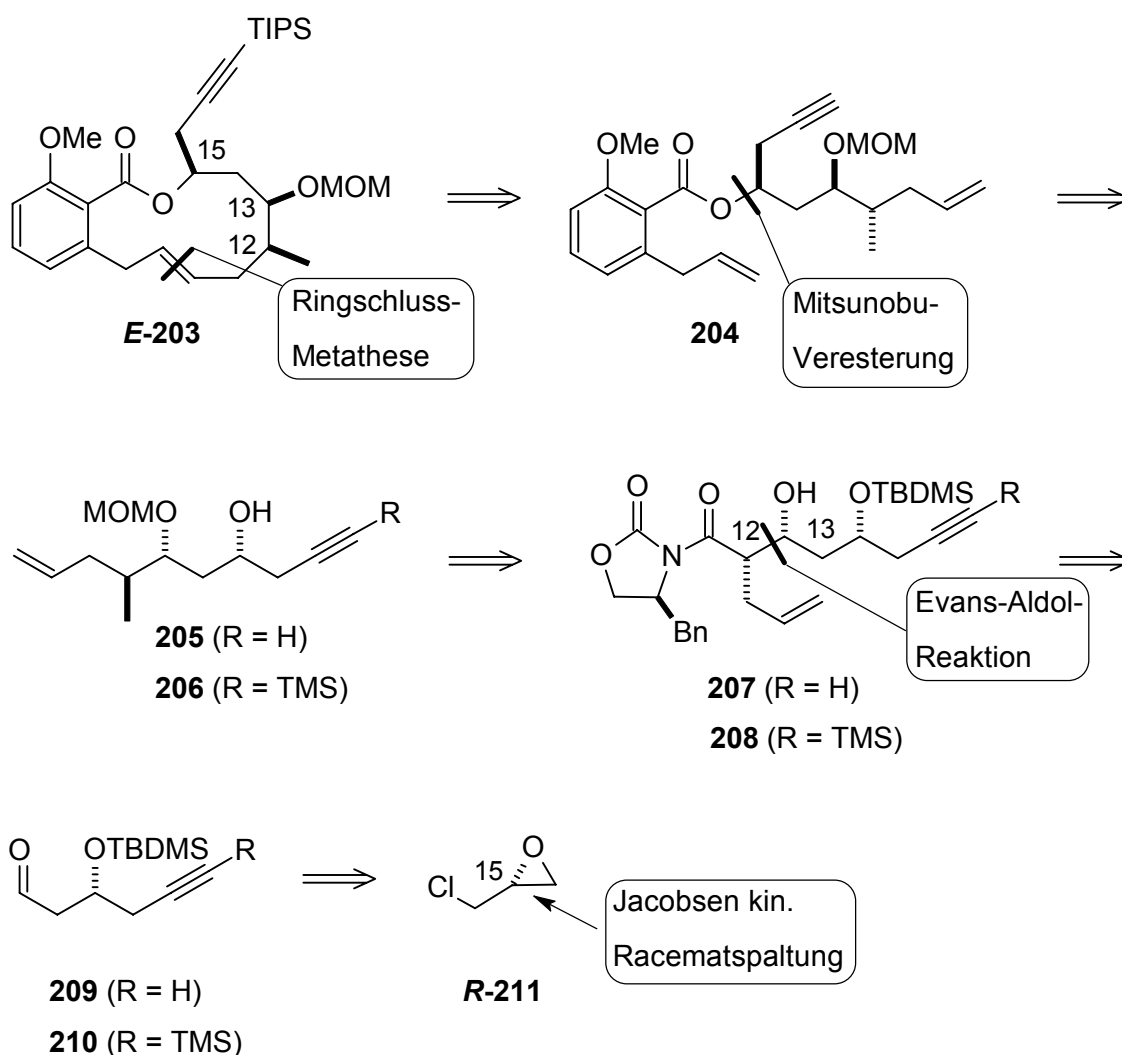


Abb. 81: Retrosynthetischer Aufbau von Alkin **E-203**.

Die Darstellung des alternativ funktionalisierten Makrolactons **E-203** konnte durch Verwendung der bereits etablierten Schlüsselreaktionen schnell vorangetrieben werden. Einer zyklisierenden Ringschluß-Metathese ging die verknüpfende Mitsunobu-Veresterung zu Dienin **204** voraus (Abb. 81). Der dafür erforderliche Alkohol **205** konnte ebenso wie dessen TMS-geschütztes Derivat **206** durch Reduktion des Amid-Carboxyls der Verbindungen **207** und **208** erhalten werden. Die Einführung der Stereochemie an C12 und C13 erfolgte wiederum durch eine stereoselektive Aldolreaktion an Aldehyd **209** und **210**. Zur Etablierung der chiralen Hydroxylfunktion an C15 wurde von reinem *R*-Epichlorhydrin (**R-211**) ausgegangen, das aus der racemischen Mischung durch hydrolytisch-kinetische Racematspaltung nach Jacobsen gewonnen werden konnte.

4.4.1 Aufbau eines Alkin-Testsystems

Da wir uns mit der Ringschluß-Metathese an einem dreifach ungesättigten System auf wenig erforschtes Gebiet wagten, wurde die entscheidende Reaktion zunächst an einem Testsystem optimiert. Dabei wurde davon ausgegangen, dass die Aldolreaktion als auch die darauffolgenden Schritte an diesem System realisierbar sein sollten. Wir führten so beim Aufbau des zur RCM nötigen Dienins lediglich die essentiellen Substituenten ein.

4.4.1.1 Darstellung eines Dienylesters

Zur Synthese des offenkettigen Esters **214** gingen wir von Aldehyd **212** aus, der durch DIBAL-Reduktion aus 6-Heptensäureethylester in sehr guter Ausbeute dargestellt werden konnte. Die weitere Umsetzung mit Propargylbromid^[99] in einer Grignard-analogen Reaktion^[100] bildete den racemischen Alkinylalkohol **213** (Abb. 82).

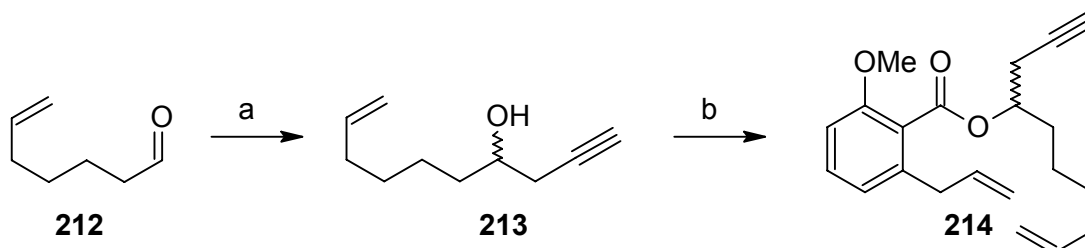


Abb. 82: Darstellung von Ester **214**: (a) Mg, HgCl₂, 3-Brom-1-propin, Ether, ca. 5 °C, dann 0 °C, **212**, 2 h, 72%; (b) PPh₃, DIAD, **60**, Ether, RT, 12 h, 70%.

Auf die Einführung der korrekten Stereochemie wurde zunächst verzichtet, was zu einer verkürzten Sequenz führte. Der zur RCM benötigte Ester **214** konnte schließlich durch Mitsunobu-Veresterung mit Salicylsäure-Baustein **60** erhalten werden.^[101]

4.4.1.2 Ringschluß-Metathese ohne Beteiligung der Alkin-Gruppe

Die anfänglich am ungeschützten Alkin durchgeführte Ringschluß-Metathese führte aufgrund des mehrfach funktionellen Substrats zu einer Mischung verschiedener Metathese-Produkte. Dabei war es unerheblich, ob mit den Grubbs-Katalysatoren der ersten oder zweiten Generation **71** bzw. **72** gearbeitet wurde. Also mußte das Alkin-Proton durch eine abschirmende Gruppe substituiert werden, um eine Koordination der Dreifachbindung an das Übergangsmetall zu verhindern. Die Einführung der sterisch recht anspruchsvollen Triisopropylsilyl-Schutzgruppe wurde über die Deprotonierung mit *n*-Butyllithium und anschließenden Umsatz mit TIPS-Chlorid^[102] realisiert (Abb. 83). Die Zyklisierung des TIPS-geschützten Alkins **216** führte unter Verwendung des Grubbs-Katalysators **72** zu Makrolacton **217** in hervorragender Ausbeute und einer *E/Z*-Selektivität von 4:1, wobei die beiden Isomere über präparative HPLC getrennt werden konnten (Abb. 84).

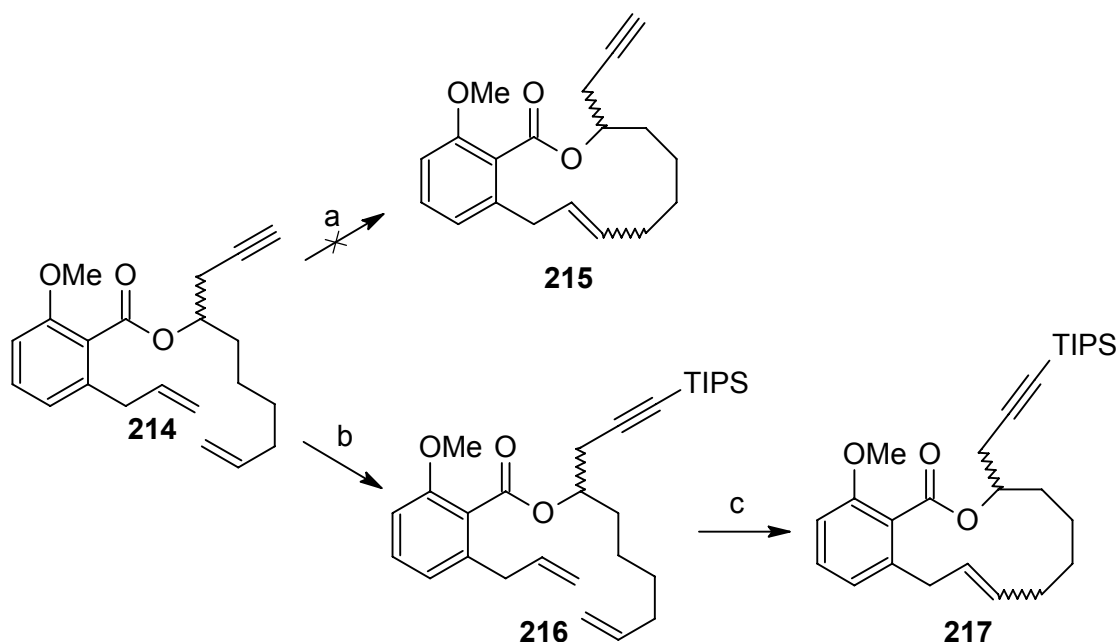


Abb. 83: Testreaktionen zur Ringschlußmetathese an Dienin **214**: (a) Ruthenium-Komplex **72**, 0.001 M in Toluol, 70 °C, 2 h, nicht charakterisierbare Mischung; (b) *n*-BuLi, TIPS-Cl, THF, -78 °C – RT, 12 h, 78%; (c) Ruthenium-Komplex **72**, 0.001 M in Toluol, 70 °C, 2 h, *E*-**217** 76%, *Z*-**217** 19%.

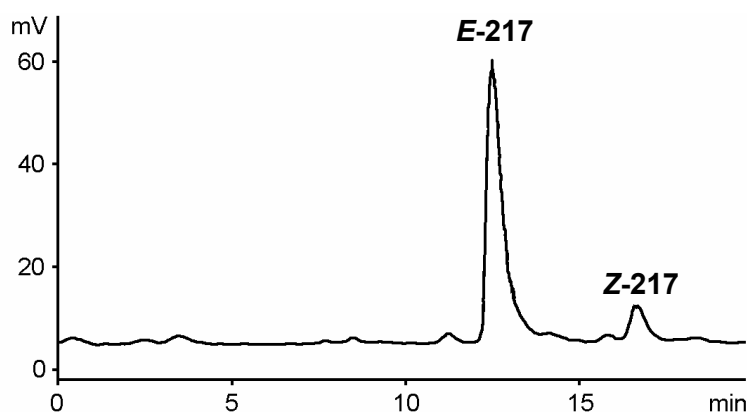


Abb. 84: Präparative HPLC-Trennung von Makrolacton **217**: GROM-SIL 120 Si NP-2, 10 μm , 250 x 20 mm ID, *n*-Heptan / Ethylacetat (88:12), 10 ml/min, UV-Detektion bei 254 nm; Retentionszeiten: 13.3 min (Hauptprodukt) und 16.8 min (Nebenprodukt).

4.4.1.3 Variation der Schutzgruppen

An fertiggestelltem Makrolacton **E-217** spalteten wir die Silylgruppe zu freiem Alkin **215** Fluor-unterstützt ab,^[103] entfernten die phenolische Methyl-Schutzgruppe mit Bortribromid^[31] und veretherten erneut mit TBDMS-Triflat und Lutidin^[35] (Abb. 85).

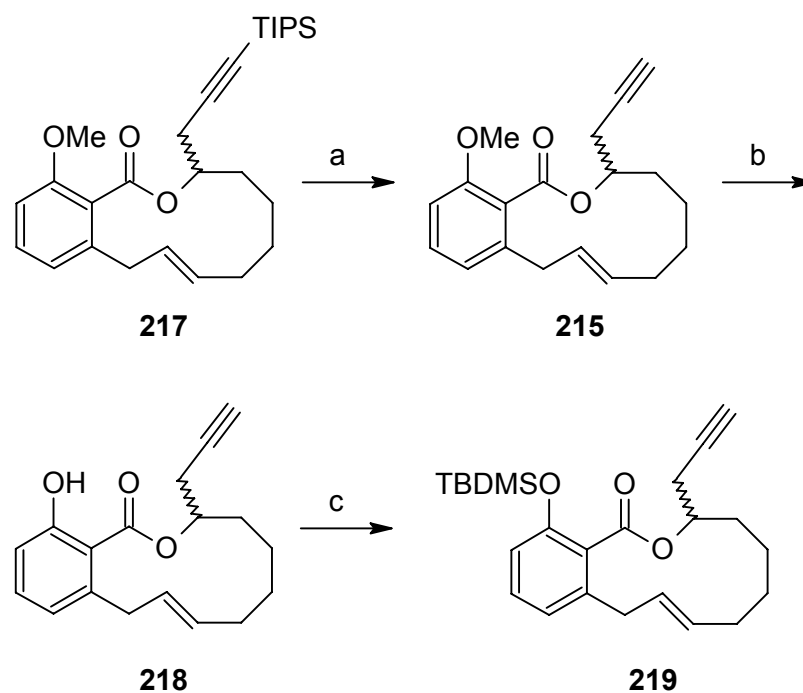


Abb. 85: Bildung des freien Alkins **219**: (a) TBAF, THF, 0 °C – RT, 12 h, quant.; (b) BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78 °C – RT, 2 h, 69%; (c) TBDMSTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , -20 °C – RT, 3 h, 74%.

Der Aufbau des zur Kupplung mit einer beliebigen Seitenkette vorbereitete Alkin **219** konnte so in lediglich sieben Stufen aufgebaut werden. Die erreichte Ausbeute von 19% lieferte uns jedoch in einem ersten Durchgang nicht ausreichende Mengen um die Vielfalt der möglichen Kupplungsreaktionen an diesem System zu testen.

4.4.1.4 Enantioselektiver Aufbau des Dienins für die Ringschluß-Metathese

Um zur Synthese größerer Mengen des Alkin-Testlactons nicht auf den racemischen Weg zurückgreifen zu müssen, wurde im Anschluß an die Fertigstellung des Alkynyl-Makrolactons **219** eine enantioselektive Strategie etabliert. Die Stereochemie wurde dabei durch hydrolytische kinetische Racematspaltung nach Jacobsen eingeführt, die wir an racemischem Epichlorhydrin analog der Literatur^[104] anwandten. Das durch Umsatz von Brompenten und Magnesium erhaltene Grignard-Reagenz setzten wir mit katalytischem Kupfercyanid zur Epoxid-Öffnung an *S*-Epichlorhydrin (**S-211**) ein^[105] (Abb. 86). Vom verlängerten Chlorhydrin **220** wurde bei der intramolekularen Substitution in stark basischem Milieu Chlorwasserstoff abgespalten wobei sich der Epoxidring neu formierte.^[106] Unter Lewisäure-Katalyse konnte das Hexenyloxiran **221** anschließend mit TMS-Acetylen in Alkinol **222** überführt werden,^[107] das wir unter Mitsunobu-Bedingungen^[31b] mit dem Säurefragment **60** zu Alkynyldienylester **223** abreagieren ließen.

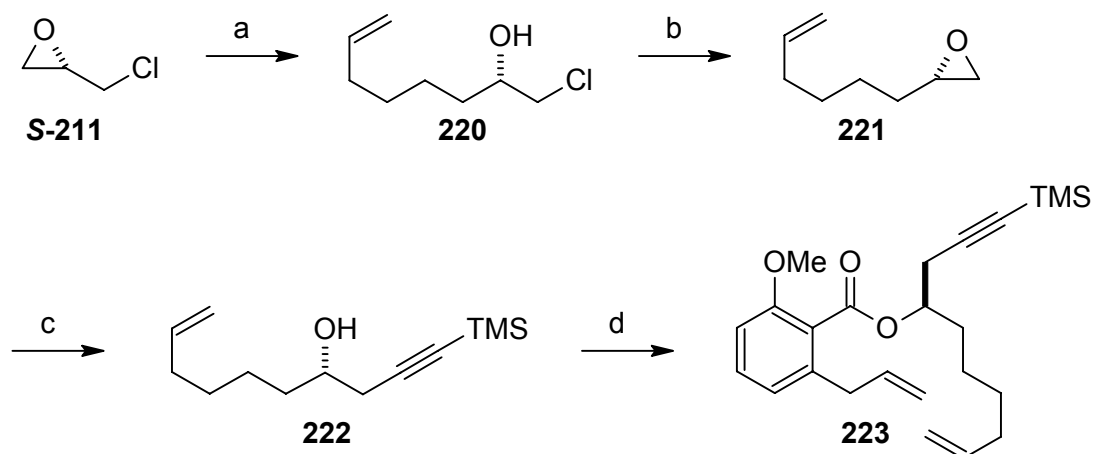


Abb. 86: Darstellung von enantiomerenreinem Mitsunobu-Ester **223**: (a) Mg, 5-Brom-1-penten, CuCN, 50 °C, dann **S-211**, -50 °C – RT, 3 h, quant.; (b) NaOH, Ethylenglycol, 0 °C – RT, 1 h, 73%; (c) TMS-Acetylen, *n*-BuLi, BF₃·Et₂O, -78 °C, 4 h, 36%, (d) PPh₃, DIAD, **60**, Ether, RT, 12 h, 65%.

4.4.1.5 Aufbau des chiralen Testsystems analog der racemischen Variante

Erste Versuche zur Ringschluß-Metathese an TMS-geschütztem Dienin **223** zeigten, dass auch die Trimethylsilylgruppe eine Beteiligung der Dreifachbindung an den Metathese-Reaktionen erlaubt. Zur selektiven Ringschluß-Reaktion mußte die TMS-Gruppe durch eine voluminöse Schutzgruppe ersetzt werden. Die bisher gebundene Trimethylsilylgruppe konnte durch mehrstündiges Rühren in methanolischem Kaliumcarbonat^[108] entfernt werden und es bildete sich so das freie Alkin (Abb. 87). Da wir mit dem TIPS-geschützten Alkin bereits gute Ergebnisse erzielt hatten, wurde analog der racemischen Variante weitergearbeitet. So konnte letztlich das enantioselektiv aufgebaute, reine *E*-Isomer von Makrolacton **R-215** in insgesamt sieben Stufen und einer Gesamtausbeute von 11% aufgebaut werden. Diese Synthesetaktik enthält durch den Schutzgruppen-Austausch am Alkin zwei zusätzliche Reaktionsschritte und führt so auch zu einer geringeren Ausbeute. Vorteilhaft sind jedoch der stereospezifische Aufbau und die Darstellung destillierbarer Substanzen zu Beginn der Sequenz, die größere Mengen des Makrolactons handhabbar machen. Durch die Verwendung von TIPS-Acetylen könnten Reaktionsschritte gespart werden. Wie sich jedoch später herausstellte, lagen die Ausbeuten der silylierten Verbindungen meist unter denen des freien Alkins.

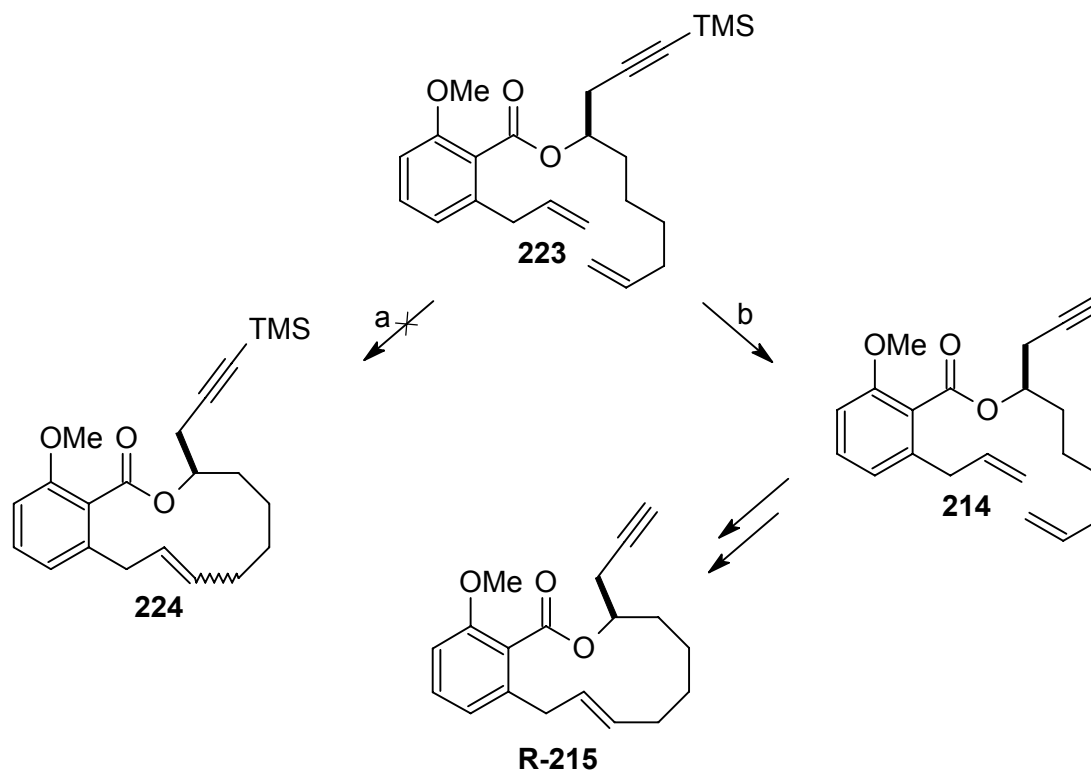


Abb. 87: Darstellung des RCM-Substrats **214**: (a) Grubbs-Katalysator **73**, 0.001 M in Toluol, 70 °C, 2 h, nicht charakterisierbare Mischung; (b) K_2CO_3 , MeOH, RT, 4 h, 85%.

4.4.2 Darstellung eines chiralen Alkynyl-Diols

4.4.2.1 Einführung der Stereochemie an C15 und doppelte Kettenverlängerung

Die am Testsystem verifizierte Ringschluß-Taktik wurde im Anschluß auf das voll funktionalisierte System übertragen. Zur Einführung der Stereochemie an C15 bedienten wir uns erneut der hydrolytischen kinetischen Racematspaltung nach Jacobsen,^[104] setzten jedoch in diesem Fall den *S,S*-Salicyliden-Liganden ein, um enantiomerenreines *R*-Epichlorhydrin zu erhalten. Das literaturbekannte Chlorhydroxyalkin **225** konnte durch Addition von TMS-Acetylen analog der Literatur^[107] dargestellt werden und stellte die Ausgangsverbindung dieser Synthesevariante dar (Abb. 88).

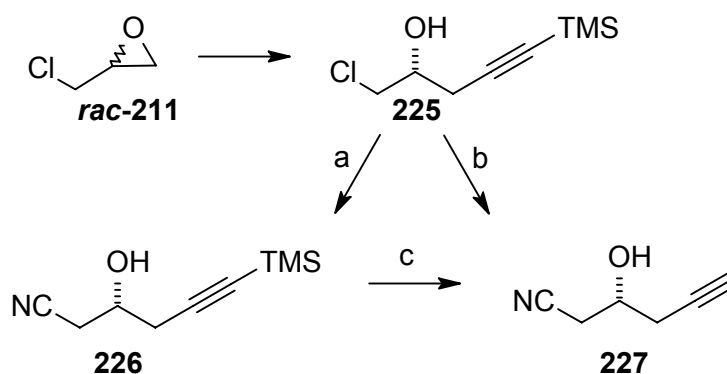


Abb. 88: Synthese der Nitrile **226** und **227**: (a) NaCN, TBAI, H₂O, CH₂Cl₂, 40 °C, 3 d, 71%; (b) NaCN, K₂CO₃, EtOH, RT, 12 h, 96%; (c) K₂CO₃, MeOH, RT, 12 h, 94%.

Erste Versuche zur Substitution des Chlor-Restes gegen Cyanid wurden unter Phasentransfer-Katalyse durchgeführt.^[109] Statt der vorgeschlagenen Verwendung von Aliquat[®] (Methyl-trioctylammoniumchlorid) erzielte der Einsatz von Tetrabutylammonium-iodid (TBAI) höhere Ausbeuten. Nicht voll zufriedenstellende Ausbeuten veranlassten uns, weitere Experimente zur Nitril-Einführung anzusetzen. Die unterschiedliche Löslichkeit von Cyanid- und Chlorid-Ionen in organischen Lösungsmitteln (Tabelle 3) machten wir uns zunutze und führten die Substitution mit einem Überschuß an Natriumcyanid in Ethanol durch.^[110] Nach 12-stündigem Rühren der Suspension bei Raumtemperatur hatte sich nach DC-Kontrolle das gesamte Chlorid umgesetzt. Weitere Experimente zeigten, dass durch die Zugabe stöchiometrischer Mengen an Kaliumcarbonat die TMS-entschützte Verbindung **227** dargestellt werden konnte. Wie wir in den Testsystemen bereits festgestellt hatten, mußte die Trimethylsilyl-Schutzgruppe vor der Ringschluß-Metathese ohnehin durch eine größere Schutzgruppe ausgetauscht werden. Die

Gewichtersparnis über die restlichen Stufen war somit zusätzlich zur gesteigerten Ausbeute ein weiterer Vorteil. Dennoch führten wir auch die Synthese mit dem TMS-geschützten Alkin über einige Schritte fort, um Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit von geschütztem und freiem Alkin zu untersuchen. Da nach der endgültigen Synthesetaktik nur mit dem entschützten Alkin gearbeitet wurde, spalteten wir auch am TMS-Alkin **226** die Silyl-Schutzgruppe mit Kaliumcarbonat in Methanol ab.^[111]

Löslichkeit [mol/l]	Natriumcyanid	Natriumchlorid
in Methanol	1.04	0.19
in Ethanol	0.20	0.01

Tabelle 3: Löslichkeit von Cyanid- und Chlorid-Ionen in organischen Lösungsmitteln

4.4.2.2 Reduktive Aldehyd-Bildung und Aldolreaktion

Durch Umsatz der Alkohole **227** und **226** mit TBDMS-Chlorid und Imidazol^[112] ließen sich die entsprechenden Silylether in hervorragender Ausbeute darstellen (Abb. 89).

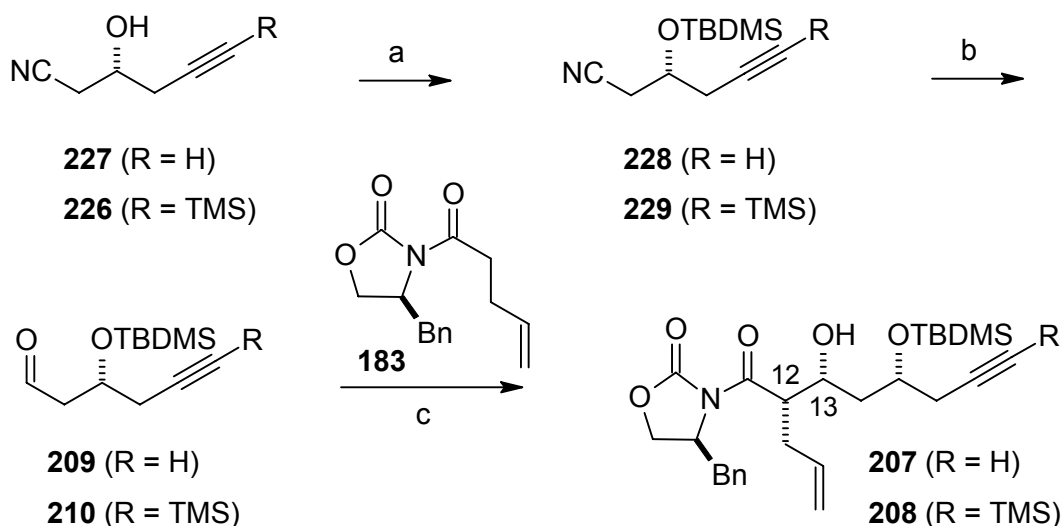


Abb. 89: Synthese der Alkohole **207** und **208** durch Aldolreaktion: (a) TBDMSCl, Imidazol, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C – RT, 2 d bzw. 15 h, **228** quant. bzw. **229** 92%; (b) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h, **209** 96% bzw. **210** 99%; (c) TiCl₄, (-)-Sparteine, **183**, 0 °C, 2 h, **207** 89% + **209** 10% bzw. **208** 70% + **210** 19%.

Die Reinigung von **228** bzw. **229** erfolgte durch destillative Entfernung der flüchtigen Ausgangs- und Nebenprodukte bei ca. 70 °C (1 mbar) und führte zu hochreinem Produkt. Durch nachfolgende Reduktion mit DIBAL^[113] wurden die Aldehyde **209** und **210** nahezu quantitativ gebildet und mußten nur über eine kurze Kieselgelsäule gereinigt werden. Hochreines Produkt erhielten wir durch vorübergehende Bildung eines Bisulfit-Addukts.^[114] Da jedoch kein kristallines Intermediat gebildet wurde, konnte der Aldehyd nur durch Extraktion und Zugabe von Natriumhydrogencarbonat zurückgewonnen werden. Diese Methode war mit dem Verlust von über 40% der Substanz verbunden und eignete sich daher nur für analytische Zwecke. Die anschließende Aldolreaktion^[92] mit dem Titan-Enolat von Pentenoyl-Oxazolidinon **183** bildete die Alkohole **207** und **208** in guter Ausbeute, wobei jeweils ein Großteil des nicht umgesetzten Aldehyds zurückgewonnen werden konnte.

4.4.2.3 Aufbau des Alkyl-Fragments über ein freies Diol

Zur reduktiven Abspaltung des Evans-Auxiliars an TMS-geschütztem und freiem Alkin kam in beiden Fällen Natriumborhydrid^[91] zum Einsatz. Die dadurch gebildeten Diole **230** und **231** wurden im Anschluß selektiv an der primären Hydroxylfunktion tosyliert. Da jedoch nur mit sehr geringem Überschuß an Toluolsulfonsäurechlorid gearbeitet werden durfte, verlief die Veresterung nur in mäßiger Ausbeute. Immerhin konnte das nicht umgesetzte TMS-geschützte Alkin **231** fast quantitativ zurückgewonnen werden. Die Etablierung der Methylgruppe in Verbindung **234** bzw. **235** gelang schließlich durch eine weitere Reduktion der Bausteine mit Zinkpulver in siedendem Glyme. Als reduzierbare Komponente diente dabei das aus Natriumiodid und Tosylat intermediär gebildete Iodderivat.^[115] Bereits hier stellte sich heraus, dass die Verwendung des TMS-geschützten Alkins meist zu geringeren Ausbeuten führte. Ausgehend vom literaturbekannten Alkinyl-Chlorhydrin **225** gelangten wir in sieben Stufen zu TMS-geschütztem Alkin **235**. Allerdings betrug die Gesamtausbeute dieser Sequenz lediglich 18% während die Darstellung des freien Alkins **234** über dieselbe Anzahl an Schritten 45% erbrachte. Als Konsequenz daraus konzentrierten wir uns im Weiteren nur noch auf das ungeschützte Alkin. So sparten wir auch eine weitere Abspaltungs-Reaktion, da die TMS-Gruppe spätestens zur Ringschluß-Metathese einer größeren Schutzgruppe hätte weichen müssen. Die Beobachtung an den Testsystemen, dass auch die Mitsunobu-Veresterung mit dem TMS-geschützten Alkin etwas schlechter verläuft, bestätigte unsere Entscheidung.

Die Fertigstellung von Alkylderivat **205** erreichten wir durch Schützung der verbliebenen Hydroxy-Gruppe mit MOM-Chlorid^[34] und Spaltung des Silylethers mit TBAI.^[78] In neun

Schritten und zu 29% konnte so der zur Mitsunobu-Veresterung erforderliche Alkohol **205** synthetisiert werden.

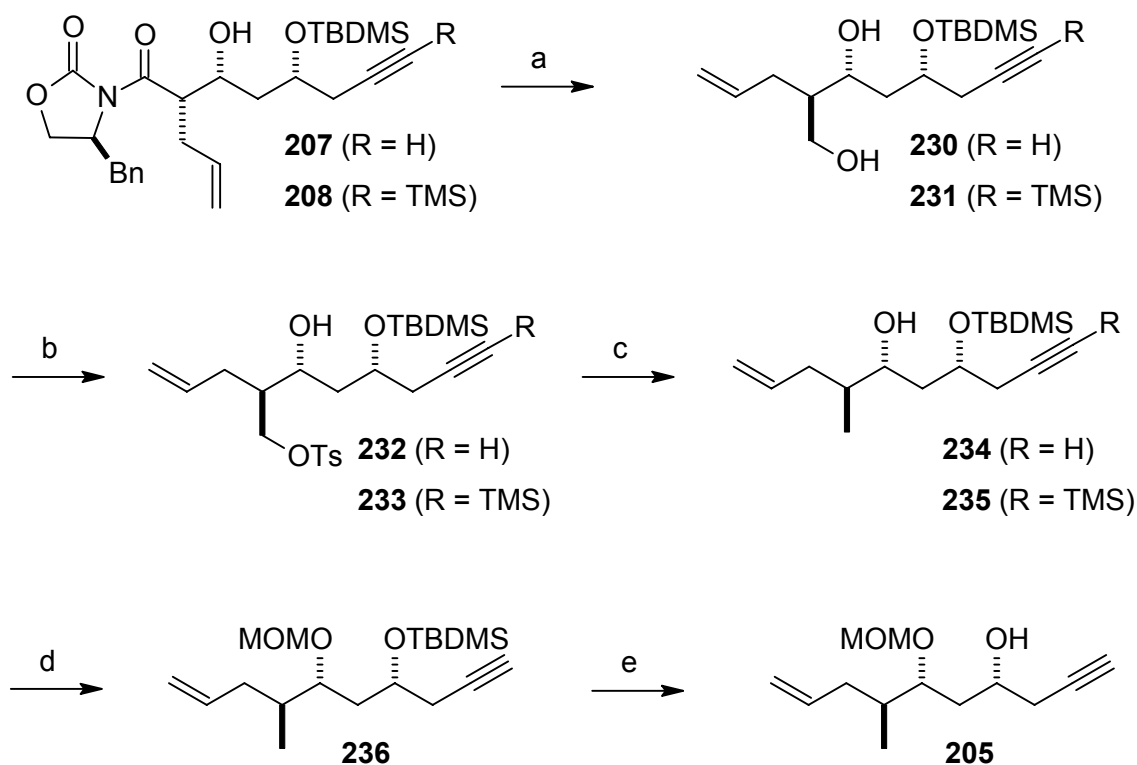


Abb. 90: Darstellung von Alkohol **205** durch Reduktion und Entschützung: (a) NaBH₄, THF, H₂O, 0 °C – RT, 15 h, **230** 73% bzw. **231** 62%; (b) *p*-TsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C – RT, 3 d, **232** 77% bzw. **233** 55% + **231** 43%; (c) NaI, Zn, Glyme, 90 °C, 2 h, **234** 89% bzw. **235** 69%; (d) MOMCl, DIPEA, CH₂Cl₂, RT, 2 d, 78%; (e) TBAF, THF, 0 °C – RT, 15 h, 81%.

4.4.2.4 Alternative Synthese des Alkyl-Fragments

Nachdem sich hier erneut zwei Synthesewege anboten (vgl. 4.3.3.1) variierten wir die Reihenfolge der Reaktionen in bereits untersuchter Weise. Die Sequenz zur Darstellung von Alkyl-Fragment **205** ging von der MOM-Schützung^[34] des Aldol-Alkohols **207** aus, dem die reduktive Entfernung des Oxazolidinon-Restes mit Lithiumborhydrid^[116] folgte. Der dadurch gebildete primäre Alkohol **239** wurde mit Tosyl-Chlorid in Pyridin quantitativ in den Sulfonsäureester **240** überführt,^[34] der mit Lithiumtriethylborhydrid zum Methyl-derivat **241** reduziert werden konnte.^[93] Die anschließende Silyl-Abspaltung mit TBAF^[78]

generierte den freien sekundären Alkohol **205**, der nach dieser Methode in neun Stufen und 38% aus Alkinol **225** dargestellt werden konnte. Im Vergleich zur vorangegangenen Route konnte die Ausbeute so um knapp zehn Prozent gesteigert werden.

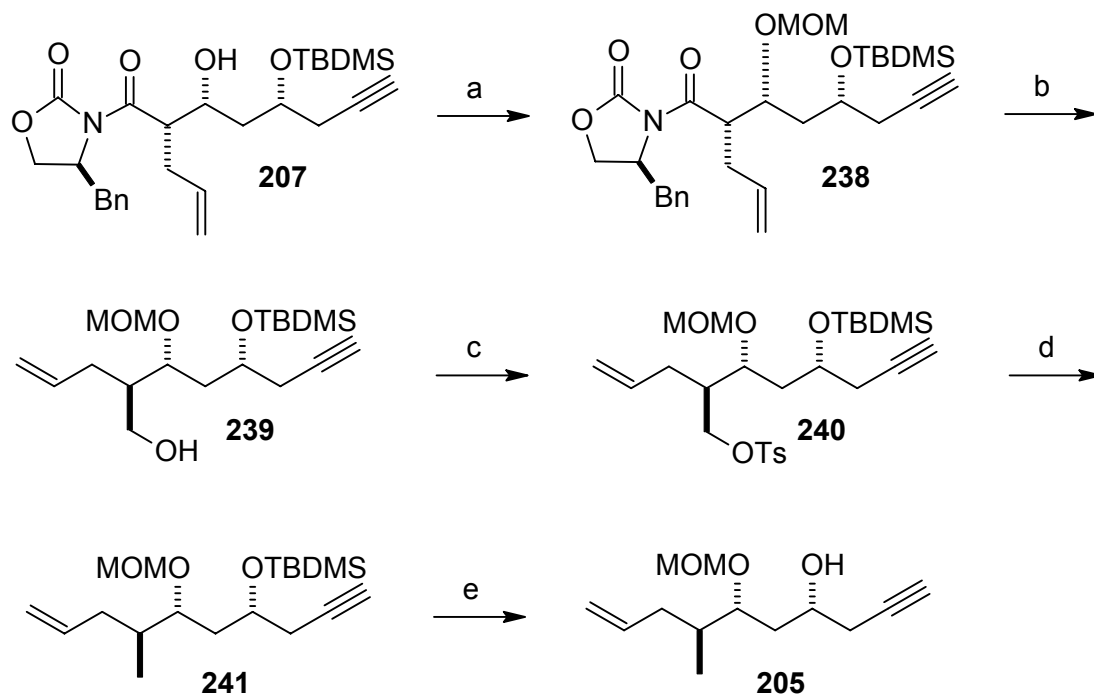


Abb. 91: Synthese des Alkinylalkohols **205** durch zweifache Reduktion: (a) MOMCl, DIPEA, CH₂Cl₂, RT, 2 d, 80%; (b) LiBH₄, EtOH, Et₂O, 0 °C – RT, 12 h, 68%; (c) *p*-TsCl, Pyridin, 0 °C – RT, 15 h, quant.; (d) Li(Et₃)BH, THF, 0 °C – RT, 15 h, 93%; (e) TBAF, THF, 0 °C – RT, 15 h, 84%.

4.4.3 Makrolacton-Bildung durch Mitsunobu-Veresterung und RCM

Zur Vervollständigung des Makrolacton-Aufbaus setzten wir Alkohol **205** unter Mitsunobu-Bedingungen^[117] mit Salicylsäure **60** um, wodurch Ester **204** gebildet wurde (Abb. 92). Die TIPS-Schätzung des freien Alkins^[102] konnte analog dem Testsystem vorgenommen werden. An geschütztem Alkin realisierten wir schließlich die Ringschluß-Metathese,^[31b] die mit einer Selektivität von 2.2:1 das gewünschte Makrolacton **E-203** bevorzugt bildete. Durch Fluor-unterstützte Spaltung des Silylethers^[103] konnte das freie Alkin zurückgewonnen werden, das so für verschiedenste Derivatisierungen zur Verfügung stand.

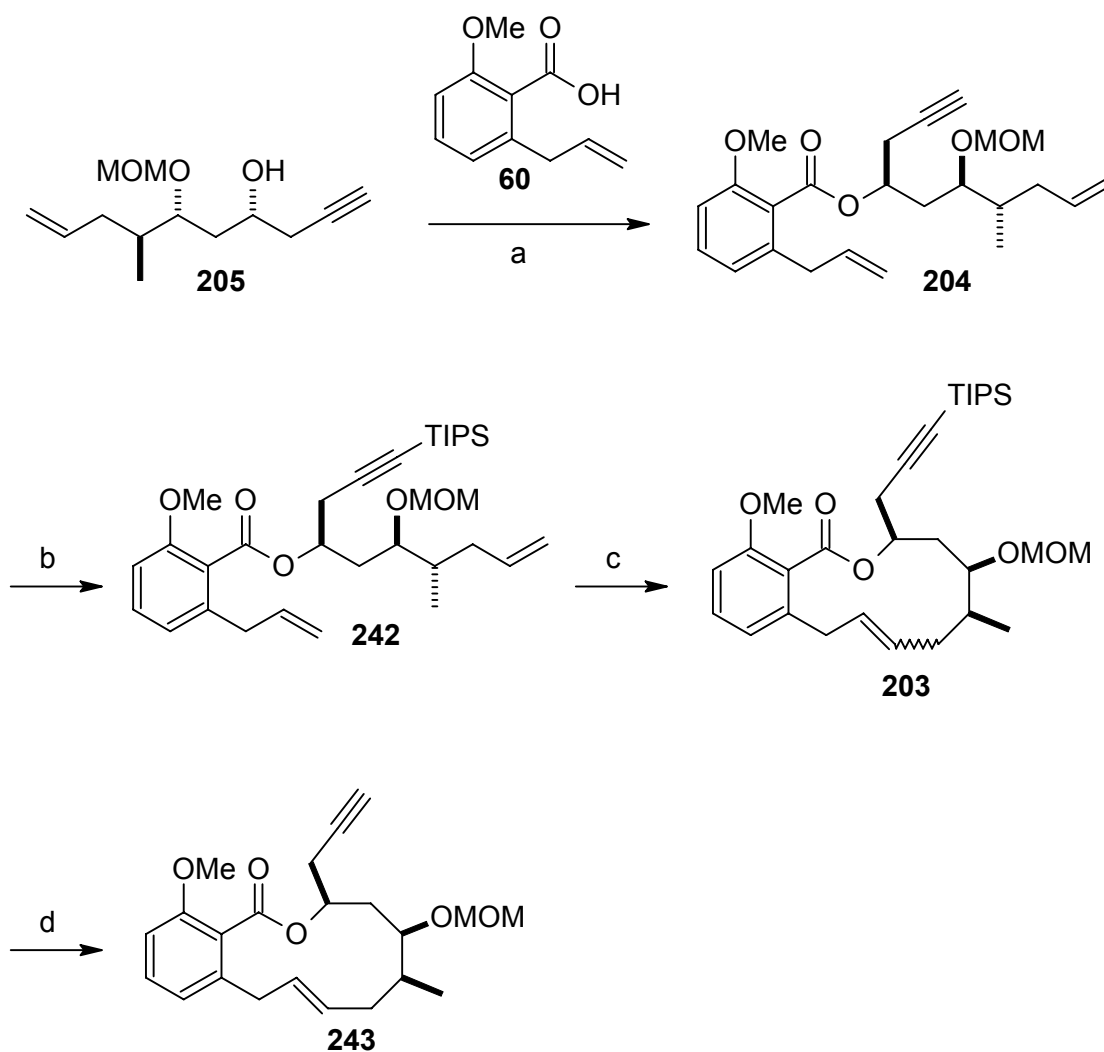


Abb. 92: Darstellung von Makrolacton **243**: (a) PPh₃, DEAD, **60**, Toluol, 0 °C - RT, 12 h, 69%; (b) *n*-BuLi, TIPS-Cl, THF, -78 °C – RT, 12 h, 89%; (c) Katalysator **72**, 0.001 M in Toluol, 75 °C, 5 h, *E*-**203** 52%, *Z*-**203** 24%. (d) TBAF, THF, 0 °C – RT, 15 h, 94%.

Durch die Einführung der Alkynyl-Seitenkette konnte der Aufbau des Aldehyds **209** auf alternativem Weg beschriftet werden. Durch die Anwendung der Evans-Aldolreaktion und anschließender Reduktion des Carboxylats zur Methylgruppe konnten auch die Stereozentren an C12 u. C13 erfolgreich eingeführt werden. Der Abschluß der Synthese von **243** verlief dagegen in mäßiger Ausbeute, wobei jüngste Experimente unseres Mitarbeiters Frank Dettner zur Ringschluß-Metathese auf eine Ausbeutesteigerung um bis zu 40% bei gleichzeitig steigender Selektivität auf 20:1 zugunsten des *E*-Isomers hindeuten. Die Gesamtausbeute dieser dreizehn-stufigen Synthese ist somit allein durch diese Reaktion von 11.5% auf knapp 20% optimierbar.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte eine effiziente Totalsynthese von (-)-Salicylhalamid A (**E-3**) und B (**Z-3**) realisiert werden (Abb. 93). Zur Einführung der Stereochemie wurden die Noyori-Hydrierung und eine Aldolreaktion angewandt. Die Reduktion der Amid-Carboxylgruppe zum Methyl-Derivat erwies sich als elegante Methode zur „Inversion der Konfiguration“ von der *syn*- in eine *anti*-Anordnung. In zwei parallel angelegten Synthesereihen konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Suzuki-Kupplung und Makrolactonisierung der häufig zitierten Veresterungs/RCM-Strategie überlegen ist. Die Etablierung der Enamid-Seitenkette wurde schließlich in Zusammenarbeit mit A. Bayer über die Bildung eines Hemiaminals verwirklicht.¹¹⁸ An zwei weiteren Grundkörpern mit unterschiedlicher Seitenkette (**128** und **129**) konnte die Flexibilität der Synthesestrategie eindrucksvoll bewiesen werden. Die Totalsynthese mit Makrolacton **128** könnte nach De Brabander *et al.*^[28] oder Fürstner *et al.*^[31] vervollständigt werden. Zur Entwicklung und Optimierung angewandter Schlüsselreaktionen wurden die Testsysteme **148**, **219** und **R-215** aufgebaut.

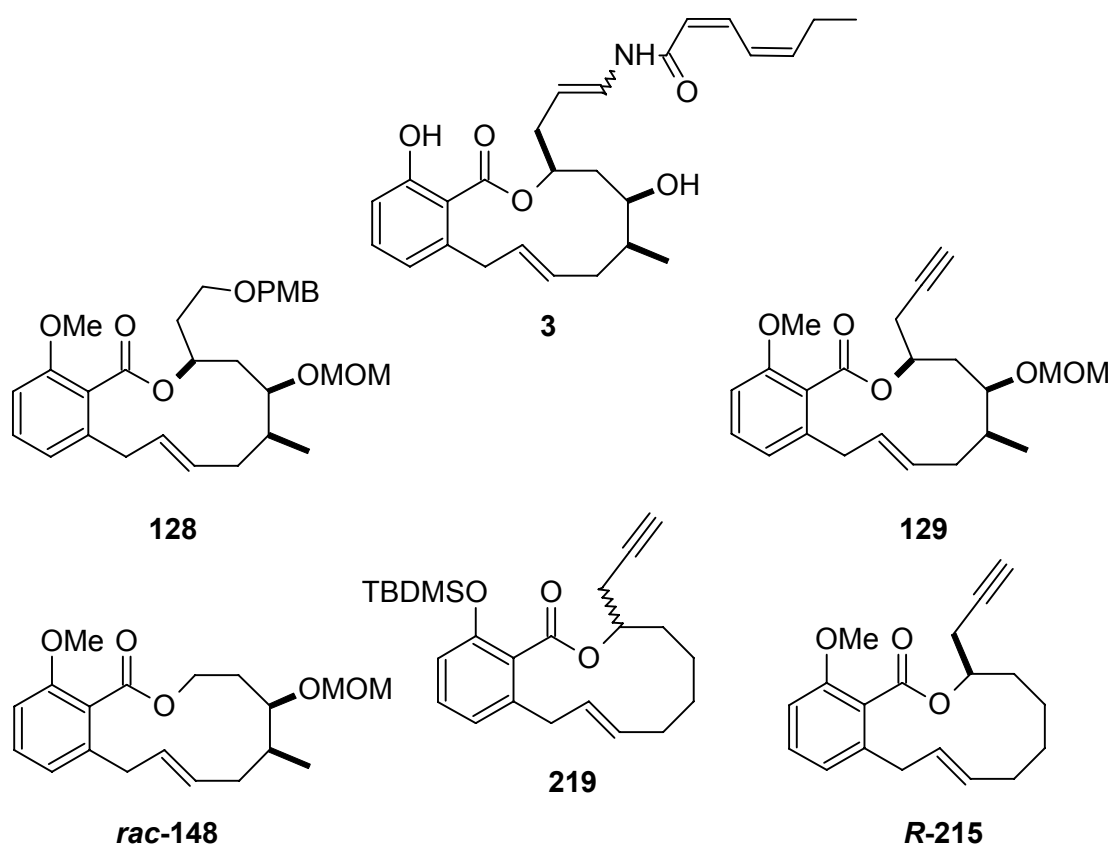


Abb. 93: Synthetisierte Endprodukte

Die weitere Derivatisierung des Alkynyl-Makrozyklus **129** stellt die zukünftige Herausforderung dar. So sollte durch Hydrostannylierung^[119] oder Hydrozirkonisierung^[120] ein *E*-Vinyljodid gebildet werden während das *Z*-Isomer durch Hydroindierung^[121] darstellbar wäre (Abb. 94). Der entsprechende Aldehyd müsste durch Hydroborierung und oxidative Aufarbeitung^[122] erhältlich sein. Neben der Synthese des Naturstoffs aus diesen Intermediaten sollte auch eine Vielzahl unterschiedlicher Analoga der Salicylihalamide darstellbar sein. Die direkte Kupplung am Alkin durch eine Sonogashira-Kupplung^[123] sollte dabei zu völlig neuartigen Substanzen führen, die die biologischen Eigenschaften mit Sicherheit weiter verändern.^[28b]

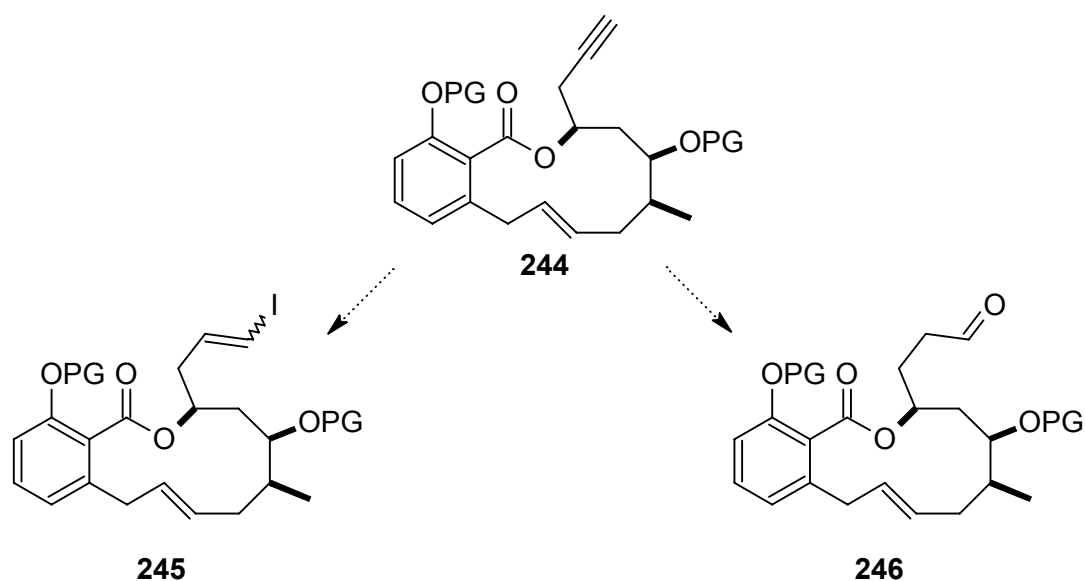


Abb. 94: Mögliche Derivate des Alkynyl-Makrozyklus

6 Experimenteller Teil

6.1 Präparative Angaben

6.1.1 Arbeitstechniken

Alle Reaktionen in nichtwässrigen Lösungsmitteln wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. Die Gewährleistung einer Schutzgasatmosphäre wurde durch Evakuieren mit Hilfe einer Drehschieberölpumpe RV 5 der Firma EDWARDS und anschließendem Fluten mit Argon der Reinheit 4.8 erreicht. Bei besonders empfindlichen Reagenzien wurden die verwendeten Apparaturen mit einem Heißluftfön unter Hochvakuum ausgeheizt. Flüssigkeiten wurden über Spritzen durch Septen hindurch zugegeben. Das Einfüllen von Feststoffen erfolgte im Argon-Gegenstrom.

6.1.2 Chemikalien und Lösungsmittel

Sämtliche verwendete Feinchemikalien wurden von den Firmen ACROS, ALDRICH-CHEMIE, FLUKA, LANCASTER und MERCK bezogen. Sie wurden, wenn nicht anders erwähnt, ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Die benötigten Lösungsmittel wurden je nach erhaltener Qualität direkt verwendet oder vor Gebrauch destilliert und bei Bedarf nach gängigen Methoden absolutiert.^[124] Der verwendete Petrolether hatte einen Siedebereich von 40 bis 60 °C.

6.1.3 Präparative Chromatographie

Die säulenchromatographische Reinigung der Substanzen wurde mit Hilfe von Kieselgel (40-63 µm Korngröße) der Firmen MACHEREY & NAGEL und MERCK unter 0.1 bis 0.5 bar Überdruck (Druckluft) durchgeführt.

Präparative HPLC-Trennungen wurden an einem ProStar Chromatographen der Firma VARIAN mit nachgeschaltetem UV-Detektor Model UV-1 des Herstellers DYNAMAX

realisiert. Es wurde ausschließlich mit einer Grom-SIL 120 Säule (Si NP-2, 10 μm , 250*20 mm ID) der Firma GROM mit *n*-Heptan und Ethylacetat als Laufmittel gearbeitet.

6.2 Spektroskopie und Analytik

6.2.1 Analytische Chromatographie

Die zur Kontrolle eingesetzte Dünnschicht-Chromatographie erfolgte auf Fertigfolien SIL G/UV254 der Firma MACHEREY & NAGEL. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht mit 254 nm Wellenlänge und durch Entwicklung mit Permanganat- oder Molybdat-Lösung unter Einsatz eines Heißluftföns. Zur Herstellung der Permanganat-Lösung wurden 2.5 g Kaliumpermanganat und 12.5 g Kaliumcarbonat in 250 ml Wasser gelöst. Der Ansatz des Molybdat-Reagenz erfolgte aus 20 g Ammoniummolybdat, 0.4 g Cer(IV)sulfat und 400 ml 10%iger Schwefelsäure.

Gaschromatographische Untersuchungen wurden an einem CP 9000-Gerät der Firma CHROMPACK durchgeführt, das mit Flammenionisations-Detektor und Wasserstoff als Trägergas betrieben wurde. Zur GC-MS-gekoppelten Trennung kamen ein Gaschromatograph 6890 Series mit Injektor Series 7683 sowie ein Massenspektrometer 5973 Series der Firma HEWLETT PACKARD zum Einsatz, die im Elektronstoß-Ionisations-Modus und mit Wasserstoff als Trägergas arbeiteten.

Analytische HPLC-MS-Trennungen erfolgten auf einem HP 1100 Series Chromatographen der Firma HEWLETT PACKARD, der mit einem Massenspektrometer 1100 Series der Firma AGILENT gekoppelt war. Reaktionskontrollen wurden über eine reversed-phase Kieselgelsäule (Nucleosil 100-5 C₁₈ HD, 5 μm , 70*3 mm ID) der Firma MACHEREY NAGEL unter Verwendung von 5 mM wässriger Natriumchlorid-Lsg. und Acetonitril durchgeführt. Die Bedingungen der Enantiomeren-Trennungen sind bei den jeweiligen Vorschriften aufgeführt.

6.2.2 Schmelzpunkte

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte an einem B-540 Schmelzpunktsapparat der Firma BÜCHI. Die angegebenen Werte sind unkorrigiert.

6.2.3 Polarimetrie

Chirale Substanzen wurden an einem Polarimeter *P*-1020 der Firma JASCO untersucht. Die detektierte optische Rotation α mit der Einheit [°] wurde in der Strahlung einer Natriumdampflampe mit 589 nm Wellenlänge gemessen. Sämtliche Aufnahmen erfolgten in einer Küvette von 10 cm Länge bei ca. 25 °C in Dichlormethan oder Methanol und sind auf die Konzentration *c* in [g/100 ml] bezogen.

6.2.4 IR-Spektroskopie

Zur Aufnahme der IR-Spektren wurde ein FT-IR-430-Spektrometer der Firma JASCO eingesetzt. Flüssigkeiten wurden im Transmissions-Verfahren zwischen Calciumfluorid- oder Kaliumbromid-Platten durchleuchtet. Die Messung der Feststoffe erfolgte als Kaliumbromid/Substanz-Pulvermischung unter Reflexion. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] angegeben. Als Abkürzungen für die relativen Bandenintensitäten wurde *w* (schwach), *m* (mittel), *s* (stark), *vs* (sehr stark) und *br* (breit) verwendet.

6.2.5 Kernresonanzspektroskopie

Die Durchführung der NMR-spektroskopischen Untersuchungen erfolgte an einem AVANCE 400 - Spektrometer der Firma BRUKER mit 400 MHz Aufnahme Frequenz für die Protonenspektren und 100 MHz bei der ¹³C-NMR-Spektroskopie. Als Lösungsmittel wurde deuteriertes Chloroform, Benzol oder Methanol verwendet; zur Standardisierung dienten die Restsignale von Chloroform (7.25 und 77.0 ppm), Benzol (7.16 und 128.0 ppm) oder Methanol (3.30 und 49.0 ppm). Chemische Verschiebungen δ sind in [ppm] und die Kopplungskonstanten *J* in [Hz] angegeben. Zur Beschreibung der Signalform bzw. -multiplizität dienten die Abkürzungen *br* (breit), *s* (Singulett), *d* (Dublett), *t* (Triplet), *q* (Quartett), *quint* (Quintett) und *m* (Multipllett) bzw. eine Kombination davon (bspw. *ddt* für Dublett von Dublett von Triplet); Sämtliche ¹³C-NMR-Spektren wurden ¹H-breitbandenkoppelt aufgenommen. Zur Ermittlung der Multiplizitäten wurden DEPT-135- oder HSQC-Messungen aufgenommen. Die Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoff-Signale wurde durch HSQC- und H,H-COSY-Aufnahmen verifiziert.

6.2.6 Massenspektrometrie

Sämtliche Elektronenstoß-Ionisations-(EI)-Massenspektren wurden an einem TSQ-70 Triple-Stage-Quadrupol-Massenspektrometer mit 70 eV Beschleunigungsspannung der Firma FINNIGAN-MAT aufgenommen. Hochaufgelöste (EI)-Spektren und Feld-Desorptions-(FD)-Massenspektren wurden an einem AMD-modifizierten 711 A - Gerät der Firma FINNIGAN-MAT aufgenommen. Empfindlichere Substanzen wurden per hochaufgelöster FT-ICR-Spektrometrie mit Elektronenspray-Ionisierung an einem Daltonic APEX 2 - Gerät der Firma BRUKER untersucht. Die bei der Arbeit am HPLC-MS – Gerät (siehe oben unter „Analytische Chromatographie“) erhaltenen Massenspektren dienen nur zur Identifizierung der Reaktionsteilnehmer. Alle Signale sind als Masse zu Ladungsverhältnis (m/z) angegeben und spiegeln die Intensität relativ zum Basispeak (100%) wider.

6.3 Arbeitsvorschriften

Im Gegensatz zur Benennung der Verbindungen wurde die Numerierung der Strukturen nicht generell nach IUPAC-Regeln durchgeführt. Dies kommt einer übersichtlicheren NMR-Auswertung zugute.

Literaturbekannte Synthesen, die nicht unter diesem Kapitel aufgeführt sind, wurden analog der publizierten Vorschriften durchgeführt.

6.3.1 Allgemeine Synthesen

6.3.1.1 Noyori-Reduktion eines β -Ketoesters zum (*R*)- β -Hydroxyester

In einem Schlenk-Kolben werden $[\text{RuCl}_2(\text{PhH})]_2$ (0.003 eq) und (*R*)-(+)-BINAP (0.0066 eq) in entgastem DMF (29 mM für Ruthenium-Komplex) gelöst und 20 min auf 110 °C erhitzt. In einem zweiten Gefäß legt man den β -Ketoester in entgastem Methanol (2.4 M) vor und versetzt mit der abgekühlten Katalysator-Lsg. Die vereinigten Lösungen werden in einen Autoklaven überführt und mit wenig Methanol nachgespült. Man flutet den Druckbehälter mehrmals mit Wasserstoff, bevor 18 h bei 90 °C hydriert wird. Nach dem Abkühlen auf RT

engt man die Reaktionslösung unter reduziertem Druck ein und reinigt den β -Hydroxyester über eine Kieselgelsäule.

6.3.1.2 Silyl-Veretherung eines sekundären Alkohols mit TBDMS-Chlorid

Der in DMF (0.1 M) vorgelegte Alkohol wird auf 0 °C gekühlt und nacheinander mit Imidazol (2.5 eq), DMAP (0.05 eq) und TBDMS-Chlorid (1.5 eq) versetzt. Man lässt unter Erwärmen auf RT bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle – evtl. mehrere Tage) rühren und versetzt anschließend mit Wasser (10 ml/mmol); Die hydrolysierte Reaktionslösung wird mehrmals mit Ether extrahiert (jeweils 10 ml/mmol) und die vereinigten org. Phasen mit 1 N Salzsäure und ges. Natriumchlorid-Lsg. (jeweils 5 ml/mmol) gewaschen. Die organische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter red. Druck einer säulenchromatischen Reinigung unterworfen, wodurch reiner TBDMS-Ether gewonnen wird.

6.3.1.3 Silylierung eines sterisch gehinderten Alkohols mit TBDMS-Triflat

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung des Alkohols in Dichlormethan (0.2 M) wird mit 2,6-Lutidin (2.5 eq) versetzt, wonach man TBDMS-Triflat (1.1 eq) zutropft und innerhalb einer Stunde unter Rühren auf RT erwärmen lässt. Man beendet die Reaktion durch Zugabe von Wasser (10 ml/mmol), separiert die Phasen und extrahiert die wässrige Phase zweimal mit Ether (10 ml/mmol). Nach dem Waschen der vereinigten org. Phasen mit 1 N Salzsäure und ges. Natriumchlorid-Lsg. (jeweils 5 ml/mmol) wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Die Reinigung des rohen Silylethers erfolgt säulenchromatographisch.

6.3.1.4 Esterreduktion mit DIBAL zum Aldehyd

Einer auf -78 °C gekühlten Lösung des Esters in Dichlormethan (0.1 M) wird tropfenweise eine 1 M Lösung von DIBAL in Hexan (1.2 eq) zugegeben und man rührt die Mischung 4 h bei dieser Temperatur. Anschließend gibt man Methanol (0.3 ml/mmol) zu und lässt langsam auf RT erwärmen, wonach mit Wasser (3 ml/mmol) versetzt wird. Man verdünnt

mit Ether (10 ml/mmol), trennt die Phasen und extrahiert die trübe Lösung dreimal mit Ether (5 ml/mmol). Die vereinigten org. Phasen werden mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lsg. (je 5 ml/mmol) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung des rohen Aldehyds erfolgt über eine Kieselgelsäule.

6.3.1.5 Aldol Reaktion mit Titantetrachlorid

Einer auf 0 °C gekühlten Lösung des Oxazolidinons (1 eq) in Dichlormethan (1M) wird Titantetrachlorid (1.05 eq) zugetropft und 5 min gerührt. Anschließend versetzt man die Lsg. mit (-)-Sparteïn o. N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin (2.5 eq) und rührt weitere 20 min bei 0 °C. Der Aldehyd (1.1 eq) wird in Dichlormethan (0.25 M) gelöst und langsam zugetropft, wonach man die Mischung noch eine Stunde bei 0 °C rührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von halbgesättigter Ammoniumchlorid-Lsg. (5 ml/mmol) gestoppt und unter Rühren auf RT gebracht. Man separiert die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan (5 ml/mmol), wäscht die vereinigten org. Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lsg. (5 ml/mmol) und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Filtrieren wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und man reinigt den rohen Alkohol säulenchromatographisch.

6.3.1.6 MOM-Acetalisierung eines sterisch gehinderten Alkohols

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung des Alkohols in Dichlormethan (0.1 M) wird nacheinander mit Hünigs-Base (10.0 eq), MOM-Chlorid (5 eq) und TBAI (0.2 eq) versetzt und unter Erwärmen auf RT lichtgeschützt bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle – evtl. mehrere Tage) gerührt. Zur Beendigung der Reaktion gibt man ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. (5 ml/mmol) zu und separiert nach 30 min die Phasen. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ether (10 ml/mmol) extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit 1N Salzsäure u. ges. Natriumchlorid-Lsg. (jeweils 5 ml/mmol) gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat, filtriert man, engt unter reduziertem Druck ein und reinigt den MOM-geschützten Alkohol über eine Kieselgelsäule.

6.3.1.7 Reduktive Abspaltung des Evans-Auxiliars mit Lithiumborhydrid

Das in THF (0.1 M) vorgelegte Amid wird auf 0 °C gekühlt, mit Methanol versetzt (4.0 eq) und tropfenweise mit einer 2 M Lösung von Lithiumborhydrid (5.0 eq) in THF behandelt. Man rührt zwei Tage unter Erwärmen auf RT und stoppt die Reaktion durch portionsweise Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (10 ml/mmol). Das Rühren wird eine Stunde beibehalten, bevor man mit Ether (5 ml/mmol) dreimal extrahiert. Nach dem Waschen mit ges. Natriumchlorid-Lsg. (5 ml/mmol) wird die org. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der rohe Alkohol kann über eine Kieselgelsäule gereinigt werden.

6.3.1.8 Entfernung des Evans-Auxiliars mit Natriumborhydrid

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung des Amids in THF (0.1 M) wird Natriumborhydrid (5.0 eq) in Wasser (1 M) zugetropft. Anschließend rührt man 15 h unter Erwärmen auf RT. Zum Beenden der Reaktion wird mit ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (10 ml/mmol) versetzt und man rührt eine weitere Stunde wonach eine dreimalige Extraktion mit Ethylacetat (5 ml/mmol) folgt. Mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. und ges. Natriumchlorid-Lsg. (je 5 ml/mmol) wird gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das nach dem Einengen erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

6.3.1.9 Veresterung eines primären Alkohols mit *p*-Toluolsulfonylchlorid

Einer auf 0 °C gekühlten Lösung des primären Alkohols in Pyridin (0.5 M) wird *p*-Toluolsulfonylchlorid (3.0 eq) zugegeben und man rührt die Mischung 3 h unter Erwärmen auf RT. Die Mischung wird mit Eis (1 g/mmol) und Wasser (5 ml/mmol) versetzt, mit Ether (20 ml/mmol) verdünnt und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg., 1 N Salzsäure u. ges. Natriumchlorid-Lsg. (jeweils 5 ml/mmol) gewaschen. Nach dem Trocknen der org. Phase über Magnesiumsulfat wird filtriert, unter red. Druck eingeeengt und man erhält das reine Tosylat ohne weitere Behandlung.

6.3.1.10 Eliminierung eines Tosylats zum Alken mit Natriumiodid und DBU

In Glyme (0.05 M) gelöstes Tosylat wird mit Natriumiodid (2.5 eq) und DBU (5.0 eq) versetzt bevor man 3 Stunden zum Rückfluss (Ölbad 90 °C) erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird mit Ether (10 ml/mmol) verdünnt, mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg., 1 N Salzsäure und ges. Natriumchlorid-Lsg. (jeweils 5 ml/mmol) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels wird das rohe Alken über eine kurze Kieselgelsäule gereinigt.

6.3.1.11 Reduktion eines Tosylats zur Methylgruppe mit Lithiumtriethylborhydrid

Das in THF (0.1 M) gelöste Tosylat wird bei 0 °C mit einer 1 M Lösung von Lithiumtriethylborhydrid in THF (5 eq) tropfenweise versetzt und 15 h unter Erwärmen auf RT gerührt. Anschließend versetzt man bei 0 °C vorsichtig mit einer 1:1-Mischung aus THF und Wasser (1.5 ml/mmol), lässt auf RT erwärmen und rührt nach Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (10 ml/mmol) eine weitere Stunde. Man extrahiert dreimal mit Ether (10 ml/mmol), trocknet die vereinigten org. Phasen über Natriumsulfat und filtriert das Trockenmittel ab. Das Lösungsmittel wird unter red. Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgearbeitet, wodurch sich das Alkylderivat in reiner Form isolieren lässt.

6.3.1.12 Suzuki-Kupplung mit verdünnter Natronlauge

Zu einer Lösung des Alkens (1.1 eq) in THF (0.1 M) tropft man bei 0 °C eine 0.5 M Lösung von 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (1.5 eq) in THF zu und rührt 12 h unter Erwärmen auf RT. Anschließend versetzt man mit [1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen]palladiumdichlorid-Dichlormethan-Komplex (0.1 eq), Vinyljodid (1.0 eq) und 3 M Natronlauge (1 ml/mmol) und rührt 4 h bei 40 °C. Nachdem die Mischung auf RT abgekühlt hat, verdünnt man mit Ether (20 ml/mmol), versetzt mit ges. Natriumchlorid-Lsg. (20 ml/mmol) und extrahiert dreimal mit Ether (20 ml/mmol). Die vereinigten org. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter red. Druck entfernt. Das rohe Kupplungs-Produkt wird über eine Kieselgelsäule gereinigt.

6.3.1.13 Suzuki-Kupplung mit Wasser, Triphenylarsin und Cäsiumcarbonat

Zu einer Lösung des Alkens in 16 ml THF (0.1 M) tropft man bei 0 °C eine 0.5 M Lösung von 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (1.2 eq) in THF zu und lässt unter Rühren innerhalb von 4 h auf RT kommen. In einem zweiten Kolben löst man das Vinyljodid (1.03 eq) in DMF (0.12 M) und versetzt nacheinander mit [1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen]palladium-dichlorid-Dichlormethankomplex (0.1 eq), Triphenylarsin (0.1 eq), Cäsiumcarbonat (1.0 eq) und Wasser (30 eq). Nach 5 min tropft man die Boran-Lsg. zu und rührt die Mischung weitere 12 h. Anschließend wird mit ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (10 ml/mmol) versetzt und dreimal mit Ether (20 ml/mmol) extrahiert. Nach dem Waschen mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lsg. (jeweils 10 ml/mmol) wird die org. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter red. Druck eingeeengt. Die Reinigung des rohen Alkens erfolgt über eine Kieselgelsäule.

6.3.1.14 Silyl-Abspaltung mit TBAF

Einer auf 0 °C gekühlten Lösung der Silyl-geschützten Verbindung in THF (0.1 M) tropft man eine 1 M Lösung von TBAF (5.0 eq) in THF zu und rührt 5 h unter Erwärmen auf RT. Anschließend wird ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. (10 ml/mmol) zugegeben und die Mischung mit Ether (10 ml/mmol) zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das entschützte Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

6.3.1.15 Verseifung eines Methylesters mit Lithiumhydroxid

Eine Lösung des Benzoesäuremethylester und Lithiumhydroxyd-Monohydrat (10 eq) in einem Lösungsmittelgemisch aus THF, Methanol und Wasser im Verhältnis 1:2:2 (insges. 0.03 M) wird drei Tage auf 70 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Ether (30 ml/mmol) und Wasser (70 ml/mmol) verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird einmal mit Wasser (15 ml/mmol) gewaschen. Sie enthält restliches Edukt und etwaige Nebenprodukte und wird getrennt getrocknet und eingeeengt. Die wässrige Phase wird anschließend bei 0 °C mit 1 N Salzsäure auf pH = 3 angesäuert und zweimal mit Ethylacetat (15 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Magnesium-

sulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter red. Druck entfernt. Das Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung zur festphasenunterstützten Mitsunobu-Makrolactonisierung eingesetzt werden.

6.3.1.16 Festphasen-unterstützte Mitsunobu Makrolactonisierung

Einer Hydroxysäure in THF (0.02 M) wird bei 0 °C Triphenylphosphin-Polystyrol (Belegung 1.6 mmol/g, 5.0 eq) zugegeben und man rührt 15 min unter Erwärmen auf RT. Anschließend kühlt man erneut auf 0 °C und tropft langsam eine 40 %ige Lösung von DEAD (2.0 eq) in Toluol zu wonach man weitere 24 h unter Erwärmen auf RT rührt. Anschließend wird das Harz abfiltriert, mit THF (25 ml/mmol) nachgewaschen und eingengt. Die Reinigung des Makrolactons erfolgt über eine kurze Kieselgelsäule.

6.3.1.17 Mitsunobu-Veresterung eines sekundären Alkohols mit Säure 60

Zu einer Lösung aus Alkohol (1.0 eq) und Triphenylphosphin (1.5 eq) in Ether (0.1 M) tropft man bei RT eine Lösung der Säure (1.5 eq) und DIAD (1.5 eq) in Ether (0.1 M) zu. Nach 15 Stunden engt man auf ein Drittel des Volumens ein, filtriert ausgefallenes Triphenylphosphinoxid ab, wäscht mit wenig Ether nach (2 ml/mmol) und entfernt das restliche Lösungsmittel unter red. Druck. Nach säulenchromatischer Reinigung des Rückstands erhält man den reinen Ester.

6.3.1.18 Ringschlußmetathese mit Grubbs Katalysator 2. Generation

Man versetzt eine Lösung des Diens in Toluol (1 mM) mit Benzyliden-(dichloro)-(dicyclohexylphosphino)-(1,3-dimesitylimidazolidin-2-yl)ruthenium (**72**) (0.05 eq) und rührt die Mischung 2 h bei 75 °C. Zur Reaktionskontrolle wird über eine Spritze Reaktionslösung (1 ml/mmol) entnommen, das Lösungsmittel unter red. Druck entfernt und ein Protonenspektrum aufgenommen. Nach vollständigem Umsatz versetzt man mit Ethoxyethen (4.5 ml/mmol) und entfernt die Heizquelle. Man lässt auf RT abkühlen, engt am Rotationsverdampfer ein und reinigt den rohen Makrozyklus über eine Kieselgelsäule.

6.3.2 Darstellung gängiger Chemikalien

Methoxymethyl-Chlorid^[125]

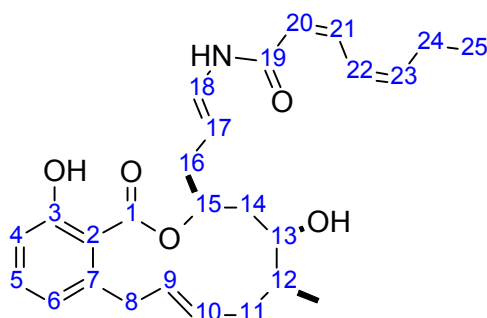
Eine Mischung von Dimethoxymethan (10.0 ml, 8.60 g, 0.11 mol), Decansäurechlorid (22.8 ml, 21.0 g, 0.11 mol) und konz. Schwefelsäure (0.03 ml, 0.06 g, 0.57 mmol) wird unter Schutzgas 4 h bei 55 °C gerührt. Zur Reaktionskontrolle entnimmt man der Mischung eine Probe und untersucht sie per NMR. Nach vollständiger Umsetzung wird mit Natriumcarbonat versetzt (120 mg, 1.13 mmol) und man destilliert das Methoxymethylchlorid bei einer Ölbad-Temperatur von 80 °C ab.

p-Methoxybenzyl-Chlorid^[126]

Zu konz. Salzsäure (72.4 ml, 0.72 mol) wird vorsichtig *p*-Methoxybenzylalkohol (9.00 ml, 10.0 g, 72.4 mmol) getropft und man rührt die Mischung 2 h bei RT oder schüttelt im Scheidetrichter einige Minuten. Anschließend wird mit CH₂Cl₂ (3 x 30 ml) extrahiert, die vereinigten org. Phasen über Calciumchlorid getrocknet, filtriert und unter red. Druck eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch fraktionierte Destillation bei 110 °C (20 mbar). Nach derselben Vorschrift lässt sich auch das Brom-Derivat darstellen.

6.3.3 Arbeitsvorschriften neuer Verbindungen oder Synthesen

Salicylhalamid A (*E*-3)



Bisilyliertes Salicylhalamid **E-199** (14.8 mg, 22.2 μmol) wird mit 1.1 ml einer Lösung von HF*Pyridin (0.5 g) in Pyridin (1.25 ml) und THF (6.75 ml) versetzt und zwei Tage bei RT

gerührt. Anschließend gibt man erneut 0.5 ml der HF-Lösung zu und rührt weitere 24 h. Zur Beendigung der Reaktion versetzt man mit pH 7-Pufferlösung (35 ml) und extrahiert dreimal mit Ethylacetat (je 15 ml). Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird abfiltriert und unter red. Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt, wodurch man Salicylhalamid A (**E-3**) (7.3 mg, 75%) als farbloses Wachs erhält.

DC: (PE/EE, 1:1): $R_f = 0.44$;

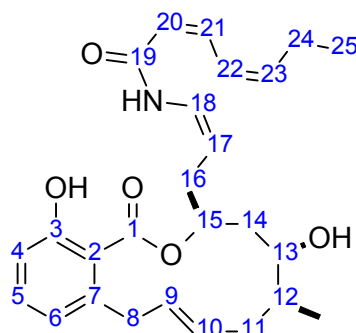
Drehwert: $[\alpha]_D = -37$ (c 0.14, MeOH);

IR (Film): 1032 (w), 1064 (w), 1120 (w), 1215 (m), 1248 (m), 1294 (m), 1367 (w), 1464 (m), 1506 (m), 1647 (s), 2846 (w), 2871 (w), 2929 (m), 2961 (m), 3292 (br) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, *H*-26), 1.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, *H*-25), 1.37 (dd, $J = 15.4, 9.2$ Hz, 1H, *H*-14a), 1.71-1.80 (m, 2H, *H*-11a, *H*-14b), 1.82-1.93 (m, 1H, *H*-12), 2.23-2.33 (m, 3H, *H*-11b, *H*-24), 2.37-2.47 (m, 2H, *H*-16), 3.31-3.37 (m, 1H, *H*-8a), 3.56 (dd, $J = 16.4, 8.1$ Hz, 1H, *H*-8b), 4.12 (dd, $J = 8.9, 3.3$ Hz, 1H, *H*-13), 5.24-5.39 (m, 3H, *H*-10, *H*-15, *H*-9), 5.38 (dt, $J = 14.3, 7.6$ Hz, 1H, *H*-17), 5.69 (d, br, $J = 11.4$ Hz, 1H, *H*-20), 5.83 (dt, br, $J = 10.7, 7.5$ Hz, 1H, *H*-23), 6.65 (d, br, $J = 7.6$ Hz, 1H, *H*-6), 6.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, *H*-4), 6.81 (d, br, $J = 14.3$ Hz, 1H, *H*-18), 6.87 (dd, $J = 12.0, 11.4$ Hz, 1H, *H*-21), 7.12 (dd, $J = 8.1, 7.6$ Hz, 1H, *H*-5), 7.30 (dd, br, $J = 12.0, 10.7$ Hz, 1H, *H*-22);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ 13.5 (C-26), 14.4 (C-25), 21.5 (C-24), 36.5 (C-14), 37.6 (C-16), 38.5 (C-12), 38.8 (C-8), 38.9 (C-11), 72.0 (C-13), 76.0 (C-15), 110.4 (C-17), 115.3 (C-4), 120.3 (C-20), 122.4 (C-6), 123.1 (C-2), 125.3 (C-22), 126.2 (C-18), 130.7 (C-9), 131.6 (C-5), 131.7 (C-10), 137.8 (C-21), 140.6 (C-7), 142.6 (C-23), 157.1 (C-3), 165.8 (C-19), 171.0 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NNaO}_5$: 462.22509, gef.: 462.22513.

Salicylihalamid B (**Z-3**)

Bisilyliertes Salicylihalamid **Z-199** (4.4 mg, 6.6 μmol) wird mit 330 μl einer Lösung von HF*Pyridin (0.5 g) in Pyridin (1.25 ml) und THF (6.75 ml) versetzt und zwei Tage bei RT gerührt. Anschließend gibt man erneut 160 μl der HF-Lösung zu und rührt weitere 24 h. Zur Beendigung der Reaktion versetzt man mit pH 7-Pufferlösung (10 ml) und extrahiert dreimal mit Ethylacetat (je 5 ml). Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird abfiltriert und unter red. Druck eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt, wodurch man Salicylihalamid B (**Z-3**) (2.0 mg, 69%) als farbloses Wachs erhält.

DC: (PE/EE, 2:1): $R_f = 0.49$;

Drehwert: $[\alpha]_D = -69$ (c 0.08, MeOH);

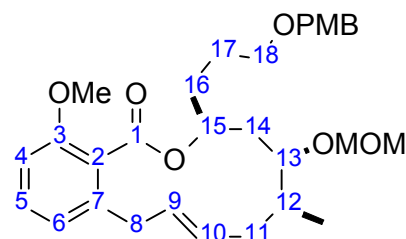
IR (Film): 1033 (m), 1117 (w), 1213 (m), 1293 (m), 1364 (w), 1464 (m), 1505 (m), 1589 (m), 1651 (vs), 1701 (m), 2852 (w), 2870 (w), 2927 (m), 2962 (m), 3357 (br) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ 0.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, *H*-25), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, *H*-26), 1.22 (dd, $J = 15.0, 8.6$ Hz, 1H, *H*-14a), 1.28-1.35 (m, 1H, OH), 1.50 (q, br, $J = 6.5$ Hz, 1H, *H*-12), 1.69-1.77 (m, 1H, *H*-11a), 1.75 (dd, $J = 15.0, 10.7$ Hz, 1H, *H*-14b), 1.83-1.91 (m, 1H, *H*-16a), 1.95 (quintd, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 2H, *H*-24), 2.01-2.13 (m, 2H, *H*-11a, *H*-16b), 3.23-3.29 (m, 2H, *H*-8a, *H*-13), 3.53-3.60 (m, 1H, *H*-8b), 4.51 (dt, $J = 16.0, 8.1$ Hz, 1H, *H*-17), 5.08 (dt, $J = 15.5, 6.8$ Hz, 1H, *H*-9), 5.14-5.18 (m, 1H, *H*-10), 5.18-5.25 (m, 1H, *H*-15), 5.48 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, *H*-20), 5.63 (dt, br, $J = 10.8, 7.7$ Hz, 1H, *H*-23), 6.46 (dd, $J = 7.6, 3.1$ Hz, 1H, *H*-6), 6.63 (t, br, $J = 11.6$ Hz, 1H, *H*-21), 6.95-6.98 (m, 2H, *H*-4, *H*-18), 7.31 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, *H*-5), 7.63 (d, br, $J = 9.6$ Hz, 1H, NH), 7.96 (t, br, $J = 11.3$ Hz, 1H, *H*-22), 11.66 (s, br, 1H, OH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ 13.8 (C-26), 14.0 (C-25), 20.8 (C-24), 31.4 (C-16), 36.1 (C-14), 38.0 (C-12), 38.4 (C-11), 39.4 (C-8), 70.9 (C-13), 76.1 (C-15), 103.2 (C-17), 117.2 (C-4), 119.5 (C-20), 123.7 (C-6), 124.9 (C-22), 125.4 (C-5), 126.8 (C-9), 132.8 (C-10), 134.7 (C-18), 137.4 (C-21), 141.9 (C-23), 163.0 (C-19), 172.1 (C-1);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ ber. für $C_{26}H_{33}NNaO_5$: 462.22509, gef.: 462.22524.

(3S,5R,6S)-14-Methoxy-3-{3-[(4-methoxybenzyl)oxy]propyl}-5-(methoxymethoxy)-6-methyl-3,4,5,6,7,10-hexahydro-1H-2-benzoxacyclododecin-1-on (*E-90*)



Die Festphasen-unterstützte Mitsunobu Makrolactonisierung wird analog der allgemeinen Vorschrift durchgeführt. Aus eingesetzter Hydroxysäure **166** (62 mg, 117 μ mol) erhält man das Lacton **E-90** (43 mg, 72%), das nach säulenchromatographischer Reinigung als farbloses Öl vorliegt.

DC: (PE/EE, 1:1): $R_f = 0.75$;

Drehwert: $[\alpha]_D = -42.3$ (c 1.25, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1040 (s), 1096 (m), 1249 (vs), 1275 (vs), 1468 (m), 1513 (m), 1583 (w), 1721 (s), 2851 (m), 2927 (s), 2952 (s) cm^{-1} ;

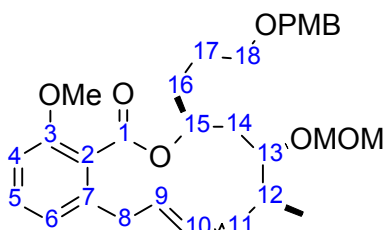
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.41 (dd, $J = 15.5, 9.4$ Hz, 1H, $H-14a$), 1.62-1.78 (m, 5H, $H-11a, H-16, H-14b, H-17a$), 1.82-1.90 (m, 1H, $H-17b$), 2.06-2.16 (m, 1H, $H-12$), 2.28 (d, br, $J = 14.2$ Hz, 1H, $H-11b$), 3.31 (d, br, $J = 16.6$ Hz, 1H, $H-8a$), 3.43 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.47 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, $H-18$), 3.70 (dd, $J = 16.6, 9.5$ Hz, 1H, $H-8b$), 3.74 (s, 3H, PMB- CH_3), 3.79 (s, 3H, Ph- OCH_3), 4.10-4.15 (m, 1H, $H-13$), 4.42 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.78 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, MOM- CH_2a), 4.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, MOM- CH_2b), 5.26-5.38 (m, 2H, $H-15, H-9$), 5.42-5.52 (m, 1H, $H-10$), 6.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, $H-6$), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $H-4$), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB- $H-3,5$), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB- $H-2,6$), 7.18-7.23 (m, 1H, $H-5$);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 13.3 (CH_3), 25.6 (C-17), 32.8 (C-16), 34.1 (C-12), 35.7 (C-14), 37.7 (C-8), 37.8 (C-11), 55.3 (PMB- CH_3), 55.3 (Ph- OCH_3), 55.5 (MOM- CH_3), 69.7 (C-18), 72.5 (PMB- CH_2), 74.5 (C-15), 79.4 (C-13), 97.0 (MOM- CH_2), 109.1 (C-4), 113.7 (PMB-C-3,5), 122.7 (C-6), 124.7 (C-2), 128.6 (C-9), 129.1 (PMB-C-2,6), 129.9 (C-5), 130.8 (PMB-C-1), 131.3 (C-10), 138.9 (C-7), 156.5 (C-3), 159.1 (PMB-C-4), 168.5 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 480 (12), 467 (9), 315 (10), 259 (4), 245 (6), 227 (7), 203 (11), 190 (20), 134 (12), 122 (17), 121 (100), 45 (23);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ ber. für $C_{30}H_{40}NaO_7$: 535.26662, gef.: 535.26633.

(3*S*,5*R*,6*S*)-14-Methoxy-3-{3-[(4-methoxybenzyl)oxy]propyl}-5-(methoxymethoxy)-6-methyl-3,4,5,6,7,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1-on (90)



Durch die Ringschlußmetathese mit Grubbs Katalysator 2. Generation erhält man aus Dien **165** (85 mg, 157 μ mol) das Lacton **E-90** (61 mg, 75%) sowie dessen Isomer **Z-90** (10 mg, 12%) analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift als farblose Wachse.

Z-90 (Nebenprodukt)

DC: (PE/EE, 2:1): $R_f = 0.48$ bzw. (Aceton/ CH_2Cl_2 , 30:1): $R_f = 0.17$;

Drehwert: $[\alpha]_D = -4.8$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1038 (s), 1096 (m), 1264 (s), 1469 (m), 1513 (m), 1729 (s), 2852 (m), 2929 (s), 2953 (s), 3002 (w) cm^{-1} ;

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.92 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.56 (dd, $J = 15.4, 9.3$ Hz, 1H, $H-14a$), 1.65-1.80 (m, 4H, $H-17, H-16$), 1.83-1.90 (m, 1H, $H-11a$), 1.87 (dd, $J = 15.4, 9.7$ Hz, 1H, $H-14b$), 2.02-2.16 (m, 2H, $H-12, H-11b$), 3.01 (d, br, $J = 15.6$ Hz, 1H, $H-8a$), 3.39 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.41-3.48 (m, 2H, $H-18$), 3.77-3.81 (m, 1H, $H-13$), 3.79 (s, 3H, PMB- CH_3), 3.80 (s, 3H, Ph- OCH_3), 3.96 (dd, br, $J = 15.6, 8.4$ Hz, 1H, $H-8b$), 4.39 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, MOM- CH_2a), 4.78 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, MOM- CH_2b), 5.30-5.40 (m, 3H, $H-9, H-10, H-15$), 6.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, $H-4$), 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, $H-6$), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB- $H-3,5$), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB- $H-2,6$), 7.27 (dd, $J = 8.5, 7.5$ Hz, 1H, $H-5$);

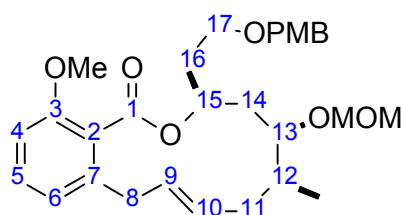
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 13.4 (CH_3), 25.7 ($C-17$), 32.0 ($C-11$), 32.1 ($C-16$), 32.5 ($C-8$), 36.3 ($C-14$), 36.5 ($C-12$), 55.2 (PMB- CH_3), 55.5 (MOM- CH_3), 55.9 (Ph- OCH_3), 69.5 ($C-18$), 72.4 (PMB- CH_2), 74.1 ($C-15$), 78.0 ($C-13$), 97.4 (MOM- CH_2), 109.4 ($C-4$), 113.7

(PMB-C-3,5), 122.7 (C-6), 123.6 (C-2), 128.7 (C-9), 129.2 (PMB-C-2,6), 129.3 (C-10), 130.7 (PMB-C-1), 130.7 (C-5), 140.0 (C-7), 157.1 (C-3), 159.1 (PMB-C-4), 167.1 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 480 (3), 467 (3), 331 (3), 314 (4), 227 (5), 203 (9), 190 (12), 163 (11), 148 (10), 122 (11), 121 (100), 91 (5), 45 (6);

HRMS (FAB): $[M+Na]^+$ ber. für $C_{30}H_{40}NaO_7$: 535.26716, gef.: 535.27231.

(3S,5R,6S)-14-Methoxy-3-{2-[(4-methoxybenzyl)oxy]ethyl}-5-(methoxymethoxy)-6-methyl-3,4,5,6,7,10-hexahydro-1H-2-benzoxacyclododecin-1-on (128)



Die Festphasen-unterstützte Mitsunobu Makrolactonisierung wird analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift durchgeführt. Ausgehend von Hydroxysäure **133** (80 mg, 155 μ mol) erhält man das Lacton **128** (33 mg, 43%) als farbloses Öl.

DC (PE/EE, 2:1): $R_f = 0.64$;

Drehwert: $[\alpha]_D = -46.9$ (c 0.85, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1040 (s), 1071 (m), 1099 (s), 1249 (s), 1274 (vs), 1468 (m), 1513 (m), 1584 (w), 1613 (w), 1724 (m), 1774 (w), 2839 (w), 2932 (m), 2954 (m) cm^{-1} ;

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.85$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.44 (dd, $J = 9.4, 15.4$ Hz, 1H, $H-14a$), 1.63-1.79 (m, 2H, $H-11a, H-14b$), 1.84-1.95 (m, 1H, $H-16a$), 1.97-2.07 (m, 1H, $H-16b$), 2.08-2.17 (m, 1H, $H-12$), 2.30 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H, $H-11b$), 3.31 (br d, $J = 16.7$ Hz, 1H, $H-8a$), 3.42 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.64 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H, $H-17$), 3.70 (s, 3H, PMB- CH_3), 3.67-3.76 (m, 1H, $H-8b$), 3.80 (s, 3H, Ph- OCH_3), 4.14 (dd, $J = 3.3, 9.3$ Hz, 1H, $H-13$), 4.46 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2a), 4.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2b), 5.29-5.38 (m, 1H, $H-9$), 5.41-5.52 (m, 2H, $H-10, H-15$), 6.76 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2H, $H-6', H-4'$), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, PMB- $H-3,5$), 7.21 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, $H-5'$), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, PMB- $H-2,6$);

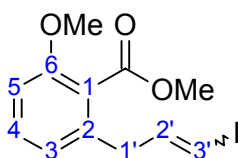
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 13.4$ (CH_3), 34.0 (C-12), 35.7 (C-14), 36.4 (C-16), 37.7 (C-11), 37.7 (C-8), 55.3 (Ph- OCH_3), 55.3 (PMB- CH_3), 55.6 (MOM- CH_3), 66.6 (C-17), 72.3 (C-15), 72.6 (PMB- CH_2), 79.2 (C-13), 96.8 (MOM- CH_2), 109.2 (C-4), 113.8 (PMB-C-3,5),

122.8 (C-6), 124.6 (C-2), 128.5 (C-9), 129.0 (PMB-C-2,6), 129.9 (C-5), 130.7 (PMB-C-1), 131.4 (C-10), 139.1 (C-7), 156.5 (C-3), 159.1 (PMB-C-4), 168.2 (C-1);

MS (EI), *m/z* (%): 202 (3), 176 (4), 147 (3), 130 (5), 84 (4), 59 (5), 45 (6), 44 (100);

HRMS (EI): $[M+Na]^+$ ber. für $C_{29}H_{38}NaO_7$: 521.25097, gef.: 521.25103.

2-[(2E)-3-Iodprop-2-enyl]-6-methoxybenzoesäuremethylester (130)



Zu einer auf 0 °C gekühlten, stark gerührten Suspension von $CrCl_2$ (17.1 g, 139 mmol) in THF (350 ml) wird eine Lösung von Aldehyd **132** (4.80 g, 23.1 mmol) und Iodoform (18.2 g, 46.2 mmol) in THF (120 ml) tropfenweise zugegeben. Man rührt die rot-braune Mischung 12 h bei 0 °C und verdünnt anschließend mit Ether (250 ml) wonach mit halbgesättigter Natriumthiosulfat-Lsg. (100 ml) gewaschen wird. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ether extrahiert (je 100 ml) und man wäscht die vereinigten org. Phasen mit Wasser (100 ml). Nach dem Trocknen über $MgSO_4$ wird filtriert, eingeeengt und über eine Kieselgelsäule gereinigt, wodurch man Vinyljodid **130** (5.37 g, 70%; *E/Z* = 4:1) als leicht gelbliches Öl erhält.

DC (PE/ Et_2O , 1:1): R_f = 0.64;

IR (Film): 1072 (s), 1268 (vs), 1471 (s), 1584 (m), 1731 (vs), 2840 (w), 2950 (m);

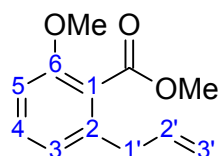
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.32 (dd, J = 1.5, 7.1 Hz, 2H, $H-1'$), 3.80 (s, 3H, Ph- OCH_3), 3.88 (s, 3H, Bz- OCH_3), 6.08 (dt, J = 1.5, 14.4 Hz, 1H, $H-3'$), 6.58 (dt, J = 7.1, 14.4 Hz, 1H, $H-2'$), 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H, $H-5$), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H, $H-3$), 7.28 (dd, J = 7.8, 8.3 Hz, 1H, $H-4$);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 39.6 (C-1'), 52.2 (Bz- OCH_3), 55.9 (Ph- OCH_3), 76.8 (C-3'), 109.5 (C-5), 121.6 (C-3), 123.4 (C-1), 130.7 (C-4), 136.6 (C-2), 143.4 (C-2'), 156.7 (C-6), 168.2 (Ph- CO_2);

MS (EI), *m/z* (%): 332 (20), 301 (10), 205 (58), 173 (85), 127 (23), 115 (100), 77 (23);

HRMS (EI): $[M]^+$ ber. für $C_{12}H_{13}IO_3$: 331.99096 gef.: 331.99211.

2-Allyl-6-methoxybenzoesäuremethylester (131)



Einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Benzoesäure **60** (6.00 g, 31.2 mmol) in THF (150 ml) wird DBU (4.70 ml, 4.75 g, 31.2 mmol) und Iodmethan (5.85 ml, 13.3 g, 93.6 mmol) langsam zugegeben. Man rührt 24 h, filtriert anschließend den Niederschlag über Kieselgur ab und wäscht mit Ether (100 ml) nach. Die vereinigten org. Phasen werden mit Wasser (30 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und abfiltriert. Der nach dem Entfernen des Lösungsmittels zurückbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt, wodurch man Methylester **131** (5.72 g, 89%) als farbloses Öl erhält.

DC (PE/EE, 10:1): $R_f = 0.41$;

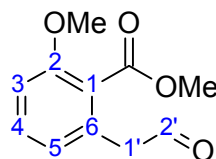
IR (Film): 1072 (m), 1113 (m), 1267 (vs), 1435 (m), 1470 (m), 1585 (m), 1733 (vs), 2840 (w), 2950 (m), 3006 (w), 3080 (w);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.34$ (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, $H-1'$), 3.80 (s, 3H, Ph-OCH₃), 3.87 (s, 3H, Bz-OCH₃), 5.01-5.08 (m, 2H, $H-3'$), 5.83-5.94 (m, 1H, $H-2'$), 6.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, $H-5$), 6.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, $H-3$), 7.27 (dd, $J = 7.5, 8.3$ Hz, 1H, $H-4$);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 37.6$ (C-1'), 52.0 (Bz-OCH₃), 55.8 (Ph-OCH₃), 109.0 (C-5), 116.1 (C-3'), 121.6 (C-3), 123.5 (C-1), 130.4 (C-4), 136.2 (C-2'), 138.5 (C-2), 156.4 (C-6), 168.5 (Ph-CO₂);

MS (EI), m/z (%): 206 (51), 191 (24), 175 (100), 145 (26), 135 (99), 91 (27), 77 (43), 51 (17), 39 (11);

HRMS (EI): $[M]^+$ ber. für C₁₂H₁₄O₃: 206.09428 gef.: 206.09281.

2-Methoxy-6-(2-oxoethyl)benzoesäuremethylester (132)

Man bläst Ozon (ca. 30 l/h) durch eine auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte Lösung von Allylsalicylsäure **131** (5.00 g, 31.2 mmol) in einer 2:1 Mischung aus CH_2Cl_2 und Methanol (300 ml), bis eine leicht bläuliche Farbe bestehen bleibt (nach ca. 1 h). Überschüssiges Ozon wird durch Spülen mit Stickstoff entfernt, während man auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen lässt. Nach Zugabe von Dimethylsulfid (60 ml) wird eine weitere Stunde gerührt und man wäscht die Mischung anschließend zweimal mit brine (je 100 ml). Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 reextrahiert und die vereinigten org. Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abfiltrieren und Einengen erhält man den rohen Aldehyd **132** (4.80 g, 74%), der ohne weitere Reinigung zur Takai-Olefinierung eingesetzt werden kann. Eine kleine Probe kann für analytische Zwecke über eine Kieselgelsäule gereinigt werden.

DC (PE/EE, 1:1): $R_f = 0.60$;

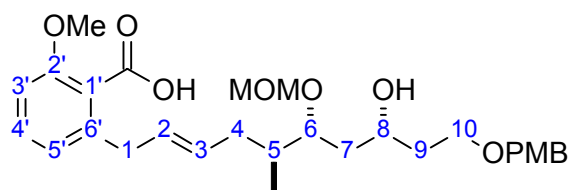
IR (Film): 1073 (s), 1115 (m), 1268 (s), 1436 (m), 1472 (s), 1586 (s), 1729 (vs), 2841 (w), 2951 (m), 3439 (br);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.61$ (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, $H-1'$), 3.81 (s, 3H, Ph-OCH_3), 3.85 (s, 3H, Bz-OCH_3), 6.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $H-3$), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, $H-5$), 7.33 (dd, $J = 7.8, 8.3$ Hz, 1H, $H-4$), 9.64 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, $H-2'$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 48.3$ ($\text{C-1}'$), 52.2 (Bz-OCH_3), 55.9 (Ph-OCH_3), 110.5 (C-3), 122.8 (C-5), 123.8 (C-1), 131.2 (C-4), 131.4 (C-6), 157.2 (C-2), 167.8 (CO_2CH_3), 198.4 ($\text{C-2}'$);

MS (EI), m/z (%): 207 (3), 180 (40), 163 (9), 149 (58), 148 (100), 135 (42), 119 (11), 105 (17), 91 (22), 86 (29), 84 (48), 77 (25), 51 (28), 49 (58).

2-[(2*E*,5*S*,6*R*,8*R*)-8-Hydroxy-10-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-(methoxymethoxy)-5-methyldec-2-enyl]-6-methoxybenzoessäure (133)



Die allgemeine Arbeitsvorschrift zur Verseifung eines Methylesters mit Lithiumhydroxid dient als Vorlage bei der Umsetzung von Methylester **163** (121mg, 0.23 mmol) zur freien Säure **133** (107 mg, 91%), die als leicht gelbliches Öl erhalten wird.

DC (PE/EE, 1:3): $R_f = 0.58$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +25.4$ (c 1.15, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1035 (vs), 1082 (s), 1249 (vs), 1266 (vs), 1437 (m), 1472 (s), 1512 (s), 1585 (m), 1598 (m), 1612 (m), 1726 (vs), 2935 (s), 3447 (br) cm^{-1} ;

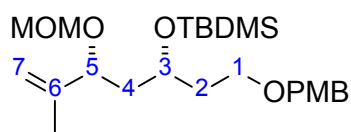
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83$ (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.46-1.62 (m, 2H, $H-7$), 1.66-1.84 (m, 3H, $H-9$, $H-4a$), 1.85-2.00 (m, 2H, $H-4b$, $H-5$), 1.91-2.02 (m, 1H, $H-4b$), 3.35-3.45 (m, 4H, $H-1a$, MOM- CH_3), 3.45-3.71 (m, 4H, $H-1b$, $H-10$), 3.74-3.80 (m, 5H, $H-6$, OH, PMB- CH_3), 3.82 (s, 3H, Ph- OCH_3), 3.88-3.95 (m, 1H, $H-8$), 4.45 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, MOM- CH_2a), 4.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, MOM- CH_2b), 5.34-5.43 (m, 1H, $H-3$), 5.44-5.54 (m, 1H, $H-2$), 6.75-6.83 (m, 2H, $H-3'$, $H-5'$), 6.85 (d, $J = 8.3$, 2H, PMB- $H-3,5$), 6.93 (s, br, 1H, Bz-OH), 7.22-7.26 (m, 3H, PMB- $H-2,6$, $H-4'$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0$ (CH_3), 35.2 (C-5), 35.5 (C-7), 36.4 (C-4), 36.6 (C-9), 37.1 (C-1), 55.3 (PMB- CH_3), 55.7 (MOM- CH_3), 56.0 (Ph- OCH_3), 67.7 (C-10), 69.5 (C-8), 72.8 (PMB- CH_2), 78.3 (C-6), 94.2 (MOM- CH_2), 109.2 (C-3'), 113.8 (PMB-C-3,5), 122.6 (C-5'), 122.8 (C-1'), 129.4 (PMB-C-2,6), 129.6 (C-2), 129.8 (C-3), 130.1 (C-4'), 130.7 (PMB-C-1), 139.8 (C-6'), 156.8 (C-2'), 159.2 (PMB-C-4), 169.1 (Ph- CO_2);

MS (EI), m/z (%): 466 (2), 436 (2), 345 (4), 297 (3), 245 (3), 199 (4), 187 (8), 177 (7), 164 (7), 162 (7), 156 (7), 137 (14), 135 (9), 122 (13), 121 (100), 77 (4), 45 (14);

HRMS (EI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{NaO}_8$: 539.26154, gef.: 539.26155.

(3*R*,5*R*)-3-[[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-[(4-methoxybenzyl)oxy]-5-(methoxymethoxy)-6-methyl-6-hepten (134)



Die allgemeine Vorschrift zur Eliminierung eines Tosylats zum Alken mit Natriumiodid und DBU dient als Arbeitsvorlage zur Umsetzung von Verbindung **158** (1.30 g, 2.13 mmol) zum ungesättigten Produkt **134** (0.78 g, 84%), das als leicht gelbliches Öl anfällt.

DC (PE/EE, 5:1): $R_f = 0.76$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +64.7$ (c 1.25, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1037 (vs), 1094 (s), 1153 (m), 1249 (s), 1464 (m), 1514 (s), 1613 (m), 2856 (s), 2887 (m), 2929 (s), 2952 (s) cm^{-1} ;

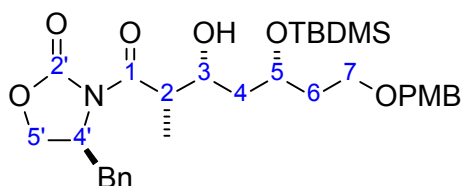
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.04$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.05 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.57-1.68 (m, 4H, *H*-4a, CH_3), 1.69-1.94 (m, 3H, *H*-6, *H*-4b), 3.32 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.53 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, *H*-7), 3.79 (s, 3H, PMB- CH_3), 3.92-3.99 (m, 1H, *H*-5), 4.12 (dd, $J = 8.3, 5.0$ Hz, 1H, *H*-3), 4.36-4.46 (m, 3H, PMB- CH_2 , MOM- CH_2 a), 4.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM- CH_2 b), 4.91 (s, 2H, *H*-1), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-*H*-3,5), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-*H*-2,6);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.6$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 16.8 (CH_3), 18.0 (SiC), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 36.7 (*C*-6), 41.7 (*C*-4), 55.2 (PMB- CH_3), 55.7 (MOM- CH_3), 66.6 (*C*-7), 66.8 (*C*-5), 72.6 (PMB- CH_2), 76.7 (*C*-3), 93.4 (MOM- CH_2), 113.6 (PMB-*C*-3,5), 114.0 (*C*-1), 130.7 (PMB-*C*-1), 143.9 (*C*-2), 159.0 (PMB-*C*-4);

MS (EI), m/z (%): 389 (4), 357 (5), 245 (9), 199 (6), 189 (9), 176 (11), 147 (10), 145 (11), 137 (27), 135 (31), 131 (27), 122 (83), 121 (100), 89 (29), 75 (23), 73 (24), 59 (9), 45 (55);

HRMS (EI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{NaO}_5\text{Si}$: 461.26937, gef.: 461.26935.

(4S)-4-Benzyl-3-(5-O-[*tert*.butyl(dimethyl)silyl]-2,4,6-trideoxy-7-O-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-D-arabino-heptosyl)-1,3-oxazolidin-2-on (135)



Unter Anwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Aldolreaktion mit Titan-tetrachlorid und Oxazolidinon **155** erhält man ausgehend von Aldehyd **154** (4.76 g, 13.5 mmol) das reine Aldol-Produkt **135** (5.67 g, 79%) als farbloses, hochviskoses Öl.

DC (PE/Et₂O, 2:3): R_f = 0.33;

Drehwert: [α]_D = +44.0 (c 1.00, CH₂Cl₂);

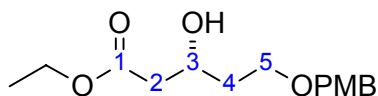
IR (Film): 1036 (m), 1107 (s), 1210 (s), 1249 (s), 1361 (m), 1386 (s), 1462 (m), 1513 (10), 1612 (w), 1696 (m), 1783 (vs), 2857 (s), 2888 (m), 2930 (s), 2953 (s), 3529 (br) cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.47-1.63 (m, 1H, *H*-4), 1.65-1.75 (m, 1H, *H*-4), 1.76-1.94 (m, 2H, *H*-6), 2.76 (dd, *J* = 13.3, 9.7 Hz, 1H, Bn-CH₂a), 3.21-3.28 (m, 2H, Bn-CH₂b, OH), 3.46-3.58 (m, 2H, *H*-7), 3.69-3.75 (m, 1H, *H*-2), 3.78 (s, 3H, PMB-CH₃), 4.01-4.11 (m, 2H, *H*-3, *H*-5), 4.13-4.19 (m, 2H, *H*-5'), 4.38 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, PMB-CH₂a), 4.42 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, PMB-CH₂b), 4.60-4.69 (m, 1H, *H*-4'), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, PMB-*H*-3,5), 7.16-7.21 (m, 2H, Bn-*H*-2,6), 7.21-7.29 (m, 3H, PMB-*H*-2,6, Bn-*H*-4), 7.29-7.36 (m, 2H, Bn-*H*-3,5);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -4.6 (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), 11.0 (CH₃), 17.9 (SiC), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 37.1 (C-6), 37.7 (Bn-CH₂), 40.8 (C-4), 42.8 (C-2), 55.2 (PMB-CH₃, C-4'), 66.1 (C-5'), 66.3 (C-7), 69.2 (C-5), 69.8 (C-3), 72.6 (PMB-CH₂), 113.7 (PMB-C-3,5), 127.3 (Bn-C-4), 128.9 (Bn-C-3,5), 129.2 (PMB-C-2,6), 129.4 (Bn-C-2,6), 130.5 (PMB-C-1), 135.1 (Bn-C-1), 153.0 (C-2'), 159.1 (PMB-C-4), 176.6 (C-1);

MS (EI), *m/z* (%): 233 (12), 204 (3), 148 (5), 142 (12), 122 (8), 121 (100), 91 (22), 57 (70);

HRMS (EI): [M+Na]⁺ ber. für C₃₂H₄₇NNaO₇Si: 608.30140, gef.: 608.30238.

(3*R*)-3-Hydroxy-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]pentansäureethylester (136)

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Noyori-Reduktion eines β -Ketoesters zum (*R*)- β -Hydroxyester erhält man ausgehend von Verbindung **152** (8.4 g, 30.0 mmol) das hydrierte Produkt **136** (7.1 g, 84%, >90% ee) als leicht bräunliches Öl.

DC (PE/EE, 2:1): $R_f = 0.29$;

Drehwert: $[\alpha]_D = -3.8$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1034 (s), 1095 (s), 1174 (s), 1249 (vs), 1302 (m), 1371 (m), 1465 (m), 1514 (vs), 1612 (m), 1732 (vs), 2864 (m), 2937 (m), 3489 (br) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Et- CH_3), 1.72-1.84 (m, 2H, $H-4$), 2.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, $H-2$), 3.36 (s, br, 1H, OH), 3.58-3.69 Hz (m, 2H, $H-5$), 3.79 Hz (s, 3H, PMB- CH_3), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, Et- CH_2), 4.17-4.26 (m, 1H, $H-3$), 4.44 (s, 2H, PMB- CH_2), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB- $H-3,5$), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB- $H-2,6$);

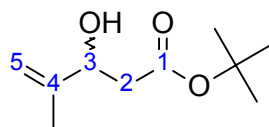
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (Et- CH_3), 36.0 (C-4), 41.6 (C-2), 55.2 (PMB- CH_3), 60.5 (Et- CH_2), 67.0 (C-3), 67.6 (C-5), 72.8 (PMB- CH_2), 113.8 (PMB-C-3,5), 129.2 (PMB-C-2,6), 130.1 (PMB-C-1), 159.2 (PMB-C-4), 172.4 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 176 (5), 139 (7), 138 (75), 137 (100), 135 (16), 121 (75), 109 (52), 107 (16), 105 (11), 94 (26), 91 (12), 79 (13), 78 (13), 77 (33), 65 (8), 51 (8), 39 (8);

HRMS (EI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{NaO}_8\text{Si}$: 305.13649, gef.: 305.13622.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschuss erfolgte per HPLC-Trennung über eine CHIRA-GROM-Säule 4, 8 μm , 60 x 2 mm ID (entspricht CHIRACEL AS) mit n-Heptan / Isopropanol (96:4) und einem Fluss von 0.1 ml/min. Die Retentionszeiten waren 35.5 min (Hauptprodukt) und 46.9 min (Nebenprodukt);

3-Hydroxy-4-methyl-4-pentensäure-*tert.*butylester (139)



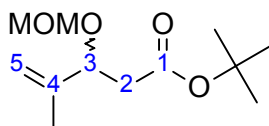
Zu einer Lösung von Dicyclohexylamin in THF (120 ml) wird bei $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ n-Butyllithium-Lösung (48.0 ml, 120 mmol; 2.5 M in Hexan) gegeben. Nach 30 min bei $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird auf $-74\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und innerhalb von 10 min mit einer Lösung von *tert*-Butylacetat (13.5 ml, 11.6 g, 100 mmol) in THF (30 ml) versetzt. Man rührt 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und gibt anschließend innerhalb von 10 min frisch destilliertes Methacrolein (8.25 ml, 7.01 g, 100 mmol) in THF (10 ml) zu und rührt 1 h bei dieser Temperatur. Man quenched mit Eisessig (17.2 ml, 18.0 g, 300 mmol) in THF (50 ml) und lässt auf RT erwärmen. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. (100 ml) gestoppt, wonach man die Phasen trennt und die wässrige Phase mit Ether (je 70 ml) dreimal extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit brine (100 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und einengt. Die Reinigung erfolgt durch Destillation im Vakuum ($76\text{ }^{\circ}\text{C} / 5\text{ mbar}$), wodurch man den β -Hydroxyester **139** (14.0 g, 75%) als farblose Flüssigkeit erhält.

DC: (PE/EE, 2:1): $R_f = 0.70$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.72 (s, 3H, CH_3), 2.42 (dd, $J = 16.0$, 8.2 Hz, 1H, $H\text{-}2\text{a}$), 2.48 (dd, $J = 16.0$, 4.4 Hz, 1H, $H\text{-}2\text{b}$), 3.09 (s, br, 1H, OH), 4.39 (dd, br, $J = 8.2$, 4.4 Hz, 1H, $H\text{-}3$), 4.83 (s, br, 1H, $H\text{-}5\text{a}$), 4.99 (s, br, 1H, $H\text{-}5\text{b}$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 18.2 (CH_3), 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 40.9 (C-2), 71.6 (C-3), 81.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 111.2 (C-5), 145.5 (C-4), 172.0 (C-1).

3-(Methoxymethoxy)-4-methyl-4-pentensäure-*tert.*butylester (140)



Die Umsetzung von β -Hydroxyester **139** (5.00 g, 26.8 mmol) mit MOM-Chlorid wurde mit Hilfe der allgemeinen Vorschrift zur MOM-Acetalisierung eines sterisch gehinderten Alkohols vorgenommen. Allerdings genügten zur nahezu quantitativen Schützung 3.5 Äquivalente der Hünigs-Base und 2.0 Äquivalente an Methoxymethyl-Chlorid. Das

Produkt **140** (6.12 g, 99%) lässt sich durch säulenchromatographische Reinigung als farbloses Öl erhalten.

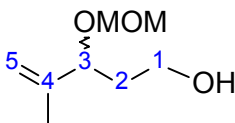
DC: (PE/EE, 5:1): $R_f = 0.71$;

IR (Film): 1032 (s), 1100 (m), 1156 (s), 1257 (m), 1285 (m), 1368 (s), 1456 (w), 1651 (w), 1734 (vs), 2889 (m), 2933 (m), 2979 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.66 (s, 3H, CH_3), 2.37 (dd, $J = 14.8$, 5.1 Hz, 1H, $H\text{-}2\text{a}$), 2.54 (dd, $J = 14.8$, 8.8 Hz, 1H, $H\text{-}2\text{b}$), 3.34 (s, 3H, MOM- CH_3), 4.43 (dd, $J = 8.8$, 5.1 Hz, 1H, $H\text{-}3$), 4.49 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, MOM- CH_2a), 4.59 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, MOM- CH_2b), 4.93 (s, br, 1H, $H\text{-}5\text{a}$), 4.99 (s, br, 1H, $H\text{-}5\text{b}$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 16.8 (CH_3), 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 40.8 (C-2), 55.6 (MOM- CH_3), 76.5 (C-3), 80.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 93.8 (MOM- CH_2), 114.6 (C-5), 142.8 (C-4), 170.2 (C-1).

3-(Methoxymethoxy)-4-methyl-4-penten-1-ol (**141**)



Einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Ester **140** (1.00 g, 4.34 mmol) in THF (22 ml) wird Lithiumaluminiumhydrid-Pulver (148 mg, 3.91 mmol) in Portionen zugefügt und man rührt eine Stunde unter Erwärmen auf RT. Zur Beendigung der Reaktion wird im Eisbad gekühlt und vorsichtig mit ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (50 ml) versetzt. Die Mischung wird dreimal mit Ether (je 50 ml) extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit brine gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird abfiltriert und unter red. Druck vom Lösungsmittel befreit. Durch säulenchromatographische Reinigung erhält man den Alkohol **141** (0.69 g, 99%) als farbloses Öl.

DC: (PE/DE, 1:10): $R_f = 0.54$;

IR (Film): 1031 (s), 1096 (m), 1152 (m), 1441 (w), 1649 (w), 2823 (w), 2887 (m), 2948 (m), 3431 (br) cm^{-1} ;

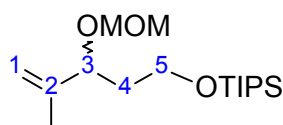
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.66 (s, 3H, CH_3), 1.70-1.79 (m, 1H, $H\text{-}2\text{a}$), 1.82-1.92 (m, 1H, $H\text{-}2\text{b}$), 2.44 (s, br, 1H, OH), 3.37 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.72 (dt, $J = 11.2$, 4.7 Hz, 1H, $H\text{-}1\text{a}$), 3.76 (dt, $J = 11.2$, 4.8 Hz, 1H, $H\text{-}1\text{b}$), 4.20 (dd, br, $J = 8.9$, 4.6 Hz, 1H, $H\text{-}3$), 4.49 (d, J

= 6.6 Hz, 1H, MOM-CH₂a), 4.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, MOM-CH₂b), 4.91 (s, br, 1H, *H*-5a), 4.95 (s, br, 1H, *H*-5b);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 17.1 (CH₃), 36.0 (C-2), 55.7 (MOM-CH₃), 60.4 (C-1), 78.6 (C-3), 93.8 (MOM-CH₂), 113.7 (C-5), 143.6 (C-4);

MS (API-ES), *m/z* (%): 183 (29), 144 (66), 129 (100).

3-(Methoxymethoxy)-2-methyl-5-[(triisopropylsilyl)oxy]-1-pentene (142)



Einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Alkohol **141** (600 mg, 3.75 mmol), Imidazol (765 mg, 11.2 mmol) und DMAP (22.8 mg, 0.19 mmol) in CH₂Cl₂ (40 ml) wird TIPS-Chlorid (1.19 ml, 1.08 g, 5.62 mmol) zugetropft und 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend lässt man über Nacht auf RT erwärmen und fügt danach Wasser (50 ml) zu. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ (je 50 ml) extrahiert. Man wäscht die vereinigten org. Phasen mit 1 N HCl (50 ml) und brine (50 ml), trocknet über Natriumsulfat und engt unter red. Druck ein. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands ergibt Silylether **142** (888 mg, 75%) als leicht gelbliches Öl.

DC: (PE/EE, 5:1): R_f = 0.72;

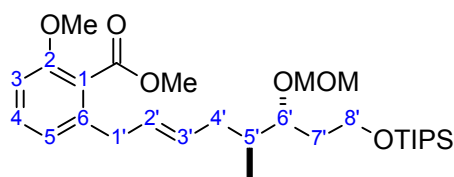
IR (Film): 1035 (s), 1096 (s), 1154 (m), 1206 (w), 1250 (w), 1382 (w), 1464 (m), 2867 (s), 2894 (m), 2944 (vs) cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.01-1.09 (m, 21H, TIPS-CH, TIPS-CH₃), 1.66 (s, 3H, CH₃), 1.68-1.76 (m, 1H, *H*-4a), 1.79-1.89 (m, 1H, *H*-4b), 3.35 (s, 3H, MOM-CH₃), 3.68-3.79 (m, 2H, *H*-5), 4.20 (dd, br, *J* = 8.0, 5.4 Hz, 1H, *H*-3), 4.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, MOM-CH₂a), 4.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, MOM-CH₂b), 4.90 (s, br, 1H, *H*-1a), 4.92 (s, br, 1H, *H*-1b);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 11.9 (TIPS-CH), 16.8 (CH₃), 18.0 (TIPS-CH₃), 37.2 (C-4), 55.4 (MOM-CH₃), 59.9 (C-5), 76.6 (C-3), 93.7 (MOM-CH₂), 113.7 (C-1), 144.0 (C-2);

MS (EI), *m/z* (%): 273 (3), 255 (4), 241 (14), 211 (4), 175 (6), 157 (6), 145 (56), 133 (100), 117 (19), 103 (11), 81 (11), 45 (16).

2-Methoxy-6-{(2E)-6-(methoxymethoxy)-5-methyl-8-[(triisopropylsilyl)oxy]-2-octenyl}benzoesäure-methylester (*rac*-143)



Die Darstellung von Ester **143** erfolgt analog der allgemeinen Vorschrift zur Suzuki-Kupplung mit Wasser, Triphenylarsin und Cäsiumcarbonat. Ausgehend von Alken **142** (159 mg, 0.50 mmol) erhält man nach Hydroborierung und Kupplung mit Vinyljodid **130** (172 mg, 0.52 mmol) eine bräunliche Substanz, die nach säulenchromatographischer Reinigung das Produkt **143** (202 mg, 77%) als leicht gelbliches Öl ergibt.

DC: (PE/EE, 5:1): $R_f = 0.56$;

IR (Film): 1039 (s), 1067 (s), 1112 (s), 1155 (w), 1267 (vs), 1435 (w), 1471 (m), 1584 (w), 1734 (vs), 2866 (m), 2889 (m), 2944 (s) cm^{-1} ;

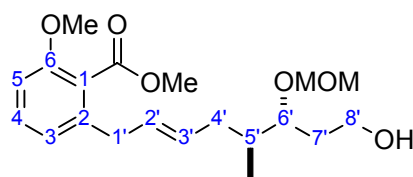
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.01-1.09 (m, 21H, TIPS-CH, TIPS- CH_3), 1.60-1.68 (m, 2H, $H-7'$), 1.77-1.86 (m, 2H, $H-5'$, $H-4'a$), 2.05-2.14 (m, 1H, $H-4'b$), 3.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, $H-1'$), 3.35 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.61 (dt, $J = 4.0, 3.9$ Hz, 1H, $H-6'$), 3.74-3.79 (m, 2H, $H-8'$), 3.79 (s, 3H, Ph- OCH_3), 3.87 (s, 3H, Bz- OCH_3), 4.63 (s, 2H, MOM- CH_2), 5.43 (dt, $J = 15.2, 6.0$ Hz, 1H, $H-3'$), 5.51 (dt, $J = 15.2, 6.0$ Hz, 1H, $H-2'$), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $H-3$), 6.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, $H-5$), 7.25 (dd, $J = 8.4, 7.7$ Hz, 1H, $H-4$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 11.9 (TIPS-CH), 14.2 (CH_3), 18.0 (TIPS- CH_3), 33.5 (C-7'), 35.9 (C-4'), 36.4 (C-1'), 36.6 (C-5'), 51.9 (Bz- OCH_3), 55.5 (MOM- CH_3), 55.8 (Ph- OCH_3), 60.2 (C-8'), 78.4 (C-6'), 96.3 (MOM- CH_2), 108.8 (C-3), 121.5 (C-5), 123.4 (C-1), 129.1 (C-2'), 130.3 (C-4), 130.8 (C-3'), 139.4 (C-6), 156.4 (C-2), 168.2 (Ph- CO_2);

MS (EI), m/z (%): 491 (14), 479 (32), 447 (29), 415 (30), 385 (21), 373 (9), 299 (12), 285 (21), 267 (64), 255 (77), 227 (55), 187 (90), 145 (100), 117 (44), 93 (39), 75 (32), 45 (64);

HRMS (EI): $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$ ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{SiO}_5$: 491.31926, gef.: 491.31691.

2-[(2*E*)-8-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)-5-methyl-2-octenyl]-6-methoxybenzoesäuremethylester (*rac*-145)



Durch Umsetzung von TIPS-Ether **143** (150 mg, 0.29 mmol) analog der allgemeinen Vorschrift zur Silyl-Abspaltung mit TBAF wird der freie Alkohol **145** (85 mg, 81%) als leicht gelbliches Öl generiert.

DC: (DE): $R_f = 0.35$;

IR (Film): 1035 (s), 1070 (s), 1112 (m), 1149 (w), 1267 (vs), 1432 (w), 1471 (m), 1584 (m), 1732 (vs), 2841 (w), 2889 (m), 2952 (m), 3447 (br) cm^{-1} ;

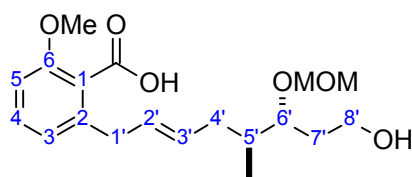
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.60-1.67 (m, 2H, $H-7'$), 1.77-1.85 (m, 2H, $H-5'$, $H-4'a$), 2.01-2.10 (m, 1H, $H-4'b$), 2.53 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, OH), 3.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, $H-1'$), 3.38 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.60 (dt, $J = 8.7, 4.2$ Hz, 1H, $H-6'$), 3.66-3.76 (m, 2H, $H-8'$), 3.79 (s, 3H, Ph- OCH_3), 3.87 (s, 3H, Bz- OCH_3), 4.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2a), 4.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2b), 5.40 (dt, $J = 15.1, 6.6$ Hz, 1H, $H-3'$), 5.50 (dt, $J = 15.1, 6.4$ Hz, 1H, $H-2'$), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $H-3$), 6.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $H-5$), 7.26 (dd, $J = 8.4, 7.8$ Hz, 1H, $H-4$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 14.1 (CH_3), 32.1 ($\text{C-7}'$), 36.0 ($\text{C-4}'$), 36.4 ($\text{C-1}'$), 36.4 ($\text{C-5}'$), 52.1 (Bz- OCH_3), 55.8 (MOM- CH_3 , Ph- OCH_3), 60.0 ($\text{C-8}'$), 79.8 ($\text{C-6}'$), 96.4 (MOM- CH_2), 108.8 (C-3), 121.5 (C-5), 123.3 (C-1), 129.5 ($\text{C-2}'$), 130.3 ($\text{C-3}'$), 130.4 (C-4), 139.2 (C-6), 156.4 (C-2), 168.6 (Ph- CO_2);

MS (EI), m/z (%): 334 (7), 302 (50), 272 (29), 257 (49), 215 (32), 213 (42), 199 (47), 187 (100), 185 (69), 174 (85), 159 (77), 155 (69), 144 (56), 115 (51), 85 (42), 45 (100);

HRMS (EI): $[\text{M}-\text{CH}_4\text{O}]^+$ ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$: 334.17800, gef.: 334.18109.

**2-[(2E)-8-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)-5-methyl-2-octenyl]-6-methoxybenzoesäure
(rac-146)**



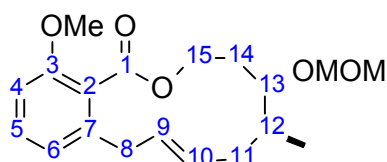
Die Bildung von Hydroxysäure **146** erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift zur Verseifung eines Methylesters mit Lithiumhydroxid. Aus eingesetztem Ester **145** (65 mg, 0.18 mmol) erhält man nach extraktiver Aufarbeitung das farblose, ölige Produkt **146** (54 mg, 86%) sowie unumgesetzte Ausgangssubstanz **145** (9 mg, 14%).

DC: (PE/EE, 1:5): $R_f = 0.42$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.84 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.51-1.60 (m, 1H, $H-7'a$), 1.61-1.70 (m, 1H, $H-7'b$), 1.82-1.99 (m, 3H, $H-5'$, $H-4'$), 3.35-3.47 (m, 2H, $H-1'$), 3.42 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.68-3.80 (m, 1H, $H-6'$, $H-8'$), 3.82 (s, 3H, Ph- OCH_3), 4.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2a), 4.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2b), 5.41 (dt, $J = 15.4$, 6.1 Hz, 1H, $H-3'$), 5.50 (dt, $J = 15.4$, 5.8 Hz, 1H, $H-2'$), 6.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $H-5$), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $H-3$), 7.25 (dd, $J = 8.4$, 7.8 Hz, 1H, $H-4$), 7.34 (s, br, 2H, 2xOH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 14.1 (CH_3), 30.8 ($\text{C}-7'$), 35.9 ($\text{C}-5'$), 36.2 ($\text{C}-4'$), 37.0 ($\text{C}-1'$), 55.6 (MOM- CH_3), 56.0 (Ph- OCH_3), 59.7 ($\text{C}-8'$), 77.6 ($\text{C}-6'$), 95.5 (MOM- CH_2), 109.2 ($\text{C}-3$), 122.3 ($\text{C}-5$), 122.9 ($\text{C}-1$), 129.5 ($\text{C}-2'$), 130.0 ($\text{C}-3'$), 130.6 ($\text{C}-4$), 139.7 ($\text{C}-6$), 156.7 ($\text{C}-2$), 170.1 (Ph- CO_2).

14-Methoxy-5-(methoxymethoxy)-6-methyl-3,4,5,6,7,10-hexahydro-1H-2-benzoxacyclododecin-1-on (rac-148)



Festphasen-unterstützte Mitsunobu Makrolactonisierung führte ausgehend von Hydroxysäure **146** (34 mg, 96 μmol) zu Lacton **148** (19 mg, 59%) als farblosem Wachs.

Die Reaktion wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift durchgeführt, jedoch unter Verwendung von DIAD anstatt DEAD-Lsg.

DC: (PE/DE, 1:5): $R_f = 0.74$, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$, 15:1): $R_f = 0.64$;

IR (Film): 1040 (s), 1068 (s), 1110 (s), 1274 (s), 1377 (w), 1470 (s), 1584 (m), 1724 (s), 2840 (w), 2932 (m), 2957 (m) cm^{-1} ;

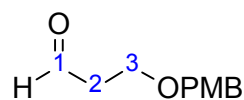
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.50 (ddd, $J = 15.7, 9.1, 3.8$ Hz, 1H, $H-14a$), 1.97 (dt, br, $J = 13.7, 7.5$ Hz, 1H, $H-11a$), 2.05-2.15 (m, 2H, $H-14b, H-12$), 2.23 (dt, br, $J = 13.7, 6.2$ Hz, 1H, $H-11b$), 3.33-3.41 (m, 1H, $H-8a$), 3.40 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.56 (dd, $J = 15.7, 6.4$ Hz, 1H, $H-8b$), 3.76-3.81 (m, 1H, $H-13$), 3.79 (s, 3H, Ph-O CH_3), 4.36 (dd, $J = 11.2, 11.2$ Hz, 1H, $H-15a$), 4.51-4.59 (m, 1H, $H-15b$), 4.71 (s, 2H, MOM- CH_2), 5.37 (dt, $J = 15.3, 6.0$ Hz, 1H, $H-9$), 5.50 (dt, $J = 15.3, 7.2$ Hz, 1H, $H-10$), 6.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, $H-6$), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, $H-4$), 7.27 (dd, $J = 8.5, 7.6$ Hz, 1H, $H-5$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 13.8 (CH_3), 30.0 (C-14), 34.1 (C-12), 37.4 (C-8), 38.0 (C-11), 55.6 (MOM- CH_3), 56.0 (Ph-O CH_3), 63.2 (C-15), 79.1 (C-13), 96.5 (MOM- CH_2), 109.3 (C-4), 122.5 (C-6), 124.2 (C-2), 129.0 (C-9), 129.6 (C-10), 130.2 (C-5), 139.3 (C-7), 156.6 (C-3), 168.6 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 334 (3), 302 (36), 272 (51), 187 (100), 115 (66), 45 (90);

HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$: 334.17800, gef.: 334.17687.

3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]propanal (151)

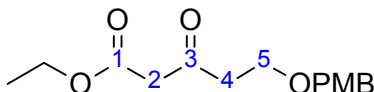


Acrolein (12.0 ml, 10.2 g, 0.18 mol) wird bei RT innerhalb von 5 min tropfenweise mit einer Lösung von p-Anisalkohol (18.0 ml, 20.0 g, 0.14 mol), Chloressigsäure (0.82 g, 8.69 mmol) und Natriumhydroxid (0.35 g, 8.69 mmol) in Wasser (1.8 ml) versetzt. Nach vollständiger Zugabe tropft man Essigsäure (3.64 ml, 3.83 g, 63.7 mmol) zu und rührt die Mischung 6 Tage bei 40 °C. Nach dem Abkühlen auf RT verdünnt man mit CH_2Cl_2 (500 ml), wäscht dreimal mit Wasser (je 150 ml) und trocknet die org. Phase über Magnesiumsulfat. Nach dem Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden die flüchtigen Reagenzien und Nebenprodukte einer Vakuumdestillation (1.0 mbar) bei 120 °C unterworfen. Als Rückstand erhält man Aldehyd **151** (20.9 g, 77%) als bräunliches Öl, das zur weiteren Umsetzung eingesetzt werden

kann. Zur Reinigung für analytische Zwecke trennt man über eine Kieselgelsäule von restlichen Verunreinigungen ab.

DC: (Diethylether): $R_f = 0.68$.

5-[4-Methoxybenzyl)oxy]-3-oxopentansäureethylester (**152**)



Trockenes Zinn(II)chlorid (98.0 mg, 0.52 mmol) wird bei RT nacheinander mit CH_2Cl_2 (10 ml) und Diazoessigsäureethylester (617 mg, 5.41 mmol) versetzt. Dieser Suspension werden wenige Tropfen einer Lösung von Aldehyd **151** (1.00 g, 0.52 mmol) in CH_2Cl_2 zugegeben und man wartet Gasentwicklung ab, wonach der Rest der Lösung innerhalb von 10 min zugegeben wird. Nachdem die Stickstoff-Freisetzung abgeklungen ist (nach ca. 1 h), wird mit brine (20 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ether (80 ml) extrahiert und die vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Man filtriert ab, engt unter reduziertem Druck ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch, wodurch β -Ketoester **152** (1.16 g, 80%) als gelbliches Öl erhalten wird.

DC (PE/EE, 2:1): $R_f = 0.46$;

IR (Film): 912 (m), 1033 (m), 1097 (m), 1248 (s), 1514 (s), 1613 (m), 1717 (s), 1744 (vs), 2869 (m), 2904 (m), 2937 (m), 2957 (m), 2979 (m) cm^{-1} ;

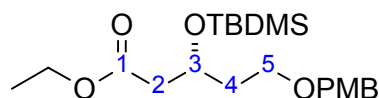
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Et- CH_3), 2.81 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-4), 3.47 (s, 2H, H-2), 3.72 Hz (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-5), 3.80 Hz (s, 3H, PMB- CH_3), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, Et- CH_2), 4.43 (s, 2H, PMB- CH_2), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3,5), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-2,6);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0$ (Et- CH_3), 43.0 (C-4), 49.6 (C-2), 55.2 (PMB- CH_3), 61.3 (Et- CH_2), 64.6 (C-5), 72.8 (PMB- CH_2), 113.7 (PMB-C-3,5), 129.3 (PMB-C-2,6), 129.9 (PMB-C-1), 159.2 (PMB-C-4), 167.0 (C-1), 201.4 (C-3);

MS (EI), m/z (%): 262 (10), 220 (3), 206 (4), 205 (9), 189 (8), 176 (6), 138 (7), 137 (50), 136 (7), 135 (12), 122 (9), 121 (100), 109 (7), 99 (5), 91 (5), 78 (5), 77 (8), 73 (14), 57 (4), 45 (4);

HRMS (EI): $[M+Na]^+$ ber. für $C_{15}H_{20}NaO_5$: 303.12029, gef.: 303.12029.

(3R)-3-[[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]pentansäure-ethylester (153)



Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Silyl-Veretherung eines sekundären Alkohols mit TBDMS-Chlorid, jedoch in DMF, erhält man ausgehend von β -Hydroxyester **136** (6.70 g, 23.7 mmol) die silylierte Verbindung **153** (8.33 g, 89%) nach säulenchromatographischer Reinigung als farbloses Öl.

DC (PE/EE, 5:1): $R_f = 0.76$;

Drehwert: $[\alpha]_D = -2.5$ (c 1.11, CH_2Cl_2);

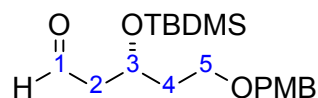
IR (Film): 1038 (s), 1097 (s), 1173 (s), 1250 (vs), 1302 (m), 1373 (m), 1464 (m), 1514 (vs), 1613 (m), 1737 (vs), 2857 (m), 2897 (m), 2930 (m), 2954 (br) cm^{-1} ;

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.02$ (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0.05 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0.85 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Et- CH_3), 1.81 (td, $J = 6.3, 6.1$ Hz, 2H, $H-4$), 2.45 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, $H-2$), 3.51 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, $H-5$), 3.78 Hz (s, 3H, PMB- CH_3), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, Et- CH_2), 4.28 (tt, $J = 6.2, 6.1$ Hz, 1H, $H-3$), 4.38 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, PMB- CH_2a), 4.42 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, PMB- CH_2b), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB- $H-3,5$), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB- $H-2,6$);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -4.8$ ($Si(CH_3)_2$), -4.7 ($Si(CH_3)_2$), 14.2 (Et- CH_3), 17.9 (SiC), 25.7 ($SiC(CH_3)_3$), 37.4 (C-4), 43.0 (C-2), 55.2 (PMB- CH_3), 60.2 (Et- CH_2), 66.2 (C-5), 67.0 (C-3), 72.5 (PMB- CH_2), 113.7 (PMB-C-3,5), 129.2 (PMB-C-2,6), 130.6 (PMB-C-1), 159.1 (PMB-C-4), 171.6 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 252 (2), 196 (6), 195 (36), 143 (5), 122 (13), 121 (100), 91 (7), 77 (9), 57 (5);

HRMS (EI): $[M+Na]^+$ ber. für $C_{21}H_{36}NaO_5Si$: 419.22242, gef.: 419.22204.

(3R)-3-[[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]pentanal (154)

Der allgemeinen Vorschrift zur Esterreduktion mit DIBAL zum Aldehyd folgend erhält man aus Verbindung **154** (7.06 g, 17.8 mmol) den erwünschten Aldehyd **153** (4.95 g, 79%) als schwach gelbliches Öl.

DC (PE/EE, 5:1): $R_f = 0.70$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +7.1$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1038 (s), 1096 (s), 1173 (w), 1250 (s), 1362 (w), 1464 (m), 1514 (vs), 1613 (m), 1726 (s), 2857 (s), 2930 (s), 2954 (s) cm^{-1} ;

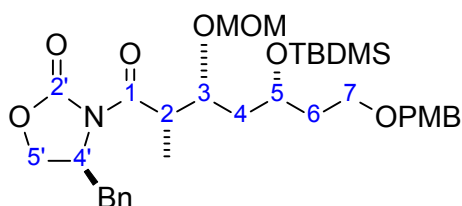
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.04$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.76-1.89 (m, 2H, *H*-4), 2.47-2.60 (m, 2H, *H*-2), 3.50 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, *H*-5), 3.79 Hz (s, 3H, PMB- CH_3), 4.33-4.39 (m, 1H, *H*-3), 4.37 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, PMB- CH_2a), 4.42 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, PMB- CH_2b), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-*H*-3,5), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-*H*-2,6), 9.78 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, *H*-1);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.7$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.9 (SiC), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 37.6 (C-4), 51.0 (C-2), 55.2 (PMB- CH_3), 65.7 (C-3), 66.0 (C-5), 72.6 (PMB- CH_2), 113.8 (PMB-C-3,5), 129.2 (PMB-C-2,6), 130.4 (PMB-C-1), 159.2 (PMB-C-4), 202.0 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 175 (3), 157 (3), 137 (7), 136 (16), 135 (25), 131 (34), 122 (12), 121 (100), 101 (15), 83 (7), 77 (10), 75 (24), 59 (8);

HRMS (EI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NaO}_4\text{Si}$: 375.19621, gef.: 375.19681.

(4S)-4-Benzyl-3-(5-O-(*tert*.butyl(dimethyl)silyl)-2,4,6-trideoxy-7-O-(4-methoxybenzyl)-3-O-(methoxymethyl)-2-methyl-D-arabino-heptosyl)-1,3-oxazolidin-2-on (156)



Zur Schützung von Alkohol **135** (4.01 g, 6.85 mmol) mit MOM-Chlorid kommt die allgemeine Vorschrift zur MOM-Acetalisierung eines sterisch gehinderten Alkohols zum Einsatz. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhält man das Acetal **156** (3.48 g, 81%) als farbloses, hochviskoses Öl.

DC (PE/EE, 2:1): $R_f = 0.60$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +69.8$ (c 1.54, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1034 (s), 1104 (m), 1210 (m), 1249 (s), 1383 (m), 1514 (m), 1700 (m), 1781 (vs), 2360 (w) 2856 (m), 2953 (m) cm^{-1} ;

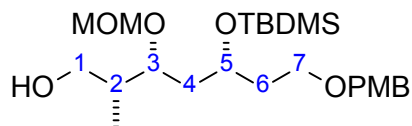
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.03$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.61-1.74 (m, 2H, $H-4a$, $H-6a$), 1.74-1.84 (m, 1H, $H-4b$), 1.86-1.97 (m, 1H, $H-6b$), 2.76 (dd, $J = 13.3, 9.7$ Hz, 1H, Bn-CH_2a), 3.23-3.34 (m, 4H, MOM- CH_3 , Bn-CH_2b), 3.53 (t, $J = 6.32$ Hz, 2H, $H-7$), 3.77 (s, 3H, PMB-CH_3), 3.81-3.89 (m, 1H, $H-3$), 3.91-4.02 (m, 2H, $H-2$, $H-5$), 4.10-4.16 (m, 2H, $H-5'$), 4.37 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, PMB-CH_2a), 4.42 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, PMB-CH_2b), 4.51-4.64 (m, 3H, $H-4'$, MOM- CH_2), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3,5), 7.17-7.22 (m, 2H, Bn-H-2,6), 7.22-7.28 (m, 3H, PMB-H-2,6 , Bn-H-4), 7.28-7.36 (m, 2H, Bn-H-3,5);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.8$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 12.0 (CH_3), 18.0 (SiC), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 36.4 (C-6), 37.7 (Bn-CH_2), 41.3 (C-4), 41.8 (C-2), 55.2 (PMB-CH_3), 55.8 ($\text{C-4}'$), 56.2 (MOM- CH_3), 66.0 ($\text{C-5}'$), 66.6 (C-7), 66.6 (C-5), 72.5 (PMB-CH_2), 76.4 (C-3), 96.6 (MOM- CH_2), 113.6 (PMB-C-3,5), 127.3 (Bn-C-4), 128.9 (Bn-C-3,5), 129.2 (PMB-C-2,6), 129.4 (Bn-C-2,6), 130.7 (PMB-C-1), 135.4 (Bn-C-1), 153.2 ($\text{C-2}'$), 159.0 (PMB-C-4), 174.7 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 233 (10), 204 (3), 182 (7), 149 (8), 142 (16), 135 (10), 122 (17), 121 (100), 92 (16), 85 (54), 83 (78), 57 (70), 45 (41);

HRMS (EI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{NNaO}_8\text{Si}$: 652.32762, gef.: 652.32779.

5-O-[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]-2,4,6-trideoxy-7-O-(4-methoxybenzyl)-3-O-(methoxymethyl)-2-methyl-D-arabino-heptitol (157)



Die reduktive Abspaltung des Evans-Auxiliars mit Lithiumborhydrid nimmt man analog der allgemeinen Vorschrift vor. Die Umsetzung von Amid **156** (2.16 g, 3.42 mmol) führte zu Alkohol **157** (1.24 g, 79%) als farblosem Öl.

DC (PE/EE, 2:1): $R_f = 0.40$;

Drehwert: $[\alpha]_D = -9.4$ (c 1.54, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1038 (s), 1094 (m), 1250 (vs), 1464 (m), 1514 (s), 1613 (m), 2856 (s), 2953 (s), 3465 (br) cm^{-1} ;

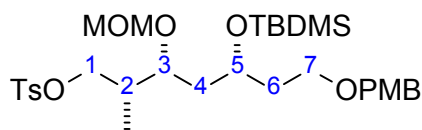
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.04$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.05 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.79 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 0.87 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.58-1.68 (m, 1H, $H-4a$), 1.68-1.78 (m, 2H, $H-4b$, $H-6a$), 1.78-1.87 (m, 1H, $H-6b$), 1.88-1.99 (m, 1H, $H-2$), 2.69 (dd, $J = 7.5, 4.7$ Hz, 1H, OH), 3.35 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.46-3.54 (m, 3H, $H-7$, $H-1a$), 3.56-3.64 (m, 1H, $H-1b$), 3.75-3.84 (m, 4H, PMB- CH_3 , $H-5$), 3.88-3.96 (m, 1H, $H-3$), 4.37 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, PMB- CH_2a), 4.42 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, PMB- CH_2b), 4.59 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM- CH_2a), 4.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM- CH_2b), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB- $H-3,5$), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB- $H-2,6$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.6$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 11.0 (CH_3), 18.0 (SiC), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 37.0 ($C-6$), 38.0 ($C-2$), 39.1 ($C-4$), 55.3 (PMB- CH_3), 55.9 (MOM- CH_3), 65.3 ($C-1$), 66.6 ($C-7$), 66.9 ($C-5$), 72.6 (PMB- CH_2), 76.8 ($C-3$), 96.4 (MOM- CH_2), 113.7 (PMB- $C-3,5$), 129.3 (PMB- $C-2,6$), 130.6 (PMB- $C-1$), 159.1 (PMB- $C-4$);

MS (EI), m/z (%): 309 (5), 279 (14), 275 (7), 247 (12), 215 (6), 199 (11), 189 (27), 176 (12), 145 (20), 137 (27), 135 (25), 131 (22), 123 (17), 122 (100), 101 (17), 99 (15), 91 (20), 89 (28), 77 (19), 75 (32), 73 (38), 59 (13), 57 (9), 45 (66);

HRMS (EI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{NaO}_6\text{Si}$: 479.27994, gef.: 479.27940.

5-O-[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]-2,4,6-trideoxy-7-O-(4-methoxybenzyl)-3-O-(methoxymethyl)-2-methyl-1-O-(4-toluolsulfonyl)-D-arabino-heptitol (158)



Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Veresterung eines primären Alkohols mit *p*-Toluolsulfonylchlorid kann ausgehend von Alkohol **157** (1.18 g, 2.58 mmol) das Tosylat **158** (1.54 g, 98%) als leicht gelbliches Öl dargestellt werden.

DC (PE/EE, 2:1): $R_f = 0.76$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +7.7$ (c 1.46, CH₂Cl₂);

IR (Film): 970 (m), 1038 (vs), 1097 (s), 1177 (vs), 1250 (s), 1363 (s), 1464 (m), 1514 (m), 1613 (m), 2856 (m), 2891 (m), 2930 (s), 2952 (s) cm⁻¹;

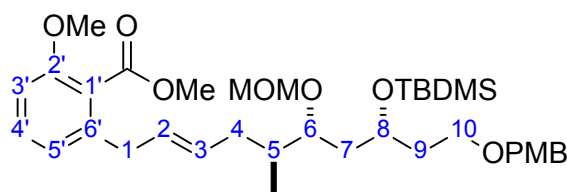
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.01$ (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.02 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.81 (d, $J = 13.9$ Hz, 3H, CH₃), 0.84 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.53-1.62 (m, 2H, H-4), 1.63-1.78 (m, 2H, H-6), 2.00-2.08 (m, 1H, H-2), 2.42 (s, 3H, Ts-CH₃), 3.23 (s, 3H, MOM-CH₃), 3.47 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-7), 3.60-3.66 (m, 1H, H-3), 3.78 (s, 3H, PMB-CH₃), 3.81-3.90 (m, 2H, H-5, H-1a), 4.06 (dd, $J = 9.4, 6.3$ Hz, 1H, H-1b), 4.36 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, PMB-CH₂a), 4.40 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, PMB-CH₂b), 4.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM-CH₂a), 4.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, MOM-CH₂b), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3,5), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-2,6), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ts-H-3,5), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ts-H-2,6);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.7$ (Si(CH₃)₂), -4.6 (Si(CH₃)₂), 10.9 (CH₃), 17.9 (SiC), 21.5 (Ts-CH₃), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 36.1 (C-2), 36.8 (C-6), 38.9 (C-4), 55.1 (PMB-CH₃), 55.6 (MOM-CH₃), 66.4 (C-7), 66.7 (C-5), 72.3 (C-1), 72.5 (PMB-CH₂), 75.0 (C-3), 96.1 (MOM-CH₂), 113.6 (PMB-C-3,5), 127.8 (Ts-C-2,6), 129.1 (PMB-C-2,6), 129.7 (Ts-C-3,5), 130.5 (PMB-C-1), 133.0 (Ts-C-1), 144.6 (Ts-C-4), 159.0 (PMB-C-4);

MS (EI), m/z (%): 189 (16), 148 (15), 147 (100), 121 (8), 73 (9);

HRMS (EI): $[M+Na]^+$ ber. für C₃₁H₅₀NaO₈SSi: 633.28879, gef.: 633.28850.

2-[(2*E*,5*S*,6*R*,8*R*)-8-[[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-10-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-(methoxymethoxy)-5-methyldec-2-enyl]-6-methoxybenzoesäuremethylester (160**)**



Die Umsetzung des Alkens **134** (720 mg, 1.64 mmol) mit Vinyljodid **130** (653 mg, 1.97 mmol) zum verlängerten Produkt **160** (687 mg, 65%) erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift für die Suzuki-Kupplung mit Wasser, Triphenylarsin und Cäsiumcarbonat. Bei der säulenchromatographischen Reinigung fällt neben dem farblosen öligen Produkt auch noch Iodid **162** zu 22% an, bei der Iod terminal an die Doppelbindung des Alkens **134** addiert wurde.

DC (CH₂Cl₂/Aceton, 30:1): R_f = 0.44;

Drehwert: [α]_D = +20.6 (c 1.49, CH₂Cl₂);

IR (Film): 1039 (s), 1071 (s), 1084 (s), 1112 (s), 1249 (vs), 1266 (vs), 1440 (m), 1471 (s), 1514 (s), 1585 (m), 1733 (vs), 2856 (s), 2885 (s), 2930 (vs), 2953 (vs) cm⁻¹;

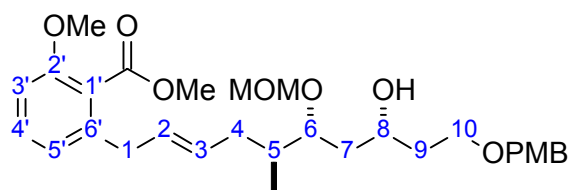
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.81–0.89 (m, 12H, CH₃, SiC(CH₃)₃), 1.42–1.52 (m, 1H, H-7a), 1.53–1.68 (m, 2H, H-9a, H-7b), 1.71–1.89 (m, 2H, H-5, H-9b), 1.93–2.07 (m, 2H, H-4), 3.26 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-1), 3.29 (s, 3H, MOM-CH₃), 3.44–3.53 (m, 3H, H-6, H-10), 3.75 (s, 3H, PMB-CH₃), 3.77 (s, 3H, Ph-OCH₃), 3.85 (s, 3H, Bz-OCH₃), 3.44–3.53 (m, 1H, H-8), 4.35 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, PMB-CH₂a), 4.39 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, PMB-CH₂b), 4.52–4.59 (m, 2H, MOM-CH₂), 5.33–5.43 (m, 1H, H-3), 5.44–5.54 (m, 1H, H-2), 6.73 (d, *J* = 8.3, 1H, H-3'), 6.79 (d, *J* = 7.8, 1H, H-5'), 6.83 (d, *J* = 8.6, 2H, PMB-*H*-3,5), 7.18–7.26 (m, 3H, PMB-*H*-2,6, H-4');

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -4.8 (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), 14.1 (CH₃), 18.0 (SiC), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 35.7 (C-4), 36.3 (C-1), 36.4 (C-5), 36.6 (C-9), 38.2 (C-7), 52.0 (Bz-OCH₃), 55.2 (PMB-CH₃), 55.7 (MOM-CH₃), 55.9 (Ph-OCH₃), 66.7 (C-10), 67.1 (C-8), 72.5 (PMB-CH₂), 78.1 (C-6), 95.7 (MOM-CH₂), 108.8 (C-3'), 113.7 (PMB-C-3,5), 121.5 (C-5'), 123.4 (C-1'), 129.1 (PMB-C-2,6), 129.2 (C-2), 130.4 (C-4'), 130.7 (C-3), 130.8 (PMB-C-1), 139.3 (C-6'), 156.4 (C-2'), 159.1 (PMB-C-4), 168.5 (Ph-CO₂);

MS (EI), *m/z* (%): 121 (8), 88 (10), 86 (64), 84 (100), 49 (13), 47 (17);

HRMS (EI): [M+Na]⁺ ber. für C₃₆H₅₆NaO₈Si: 667.36367, gef.: 667.36358.

2-[(2*E*,5*S*,6*R*,8*R*)-8-Hydroxy-10-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-(methoxymethoxy)-5-methyldec-2-enyl]-6-methoxybenzoessäuremethylester (163**)**



Die Spaltung der TBDMS-Ethergruppe in Verbindung **160** (355 mg, 0.55 mmol) erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift zur Silyl-Abspaltung mit TBAF, woraus der freie Alkohol **163** (296 mg, quant.) als farbloses Öl erhalten wird.

DC (Et₂O): R_f = 0.55;

Drehwert: [α]_D = +15.9 (c 1.27, CH₂Cl₂);

IR (Film): 1037 (s), 1071 (s), 1084 (s), 1112 (s), 1249 (s), 1266 (vs), 1440 (m), 1471 (m), 1514 (m), 1585 (m), 1733 (vs), 2856 (w), 2949 (m), 3514 (br) cm⁻¹;

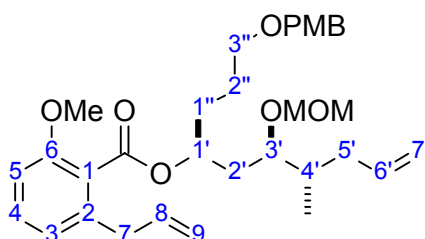
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.43-1.53 (m, 1H, *H*-7a), 1.53-1.66 (m, 1H, *H*-7b), 1.66-1.75 (m, 2H, *H*-9), 1.75-1.90 (m, 2H, *H*-4a, *H*-5), 1.91-2.02 (m, 1H, *H*-4b), 3.27 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, *H*-1), 3.36 (s, 3H, MOM-CH₃), 3.50-3.72 (m, 4H, OH, *H*-10, *H*-6), 3.78 (s, 3H, PMB-CH₃), 3.80 (s, 3H, Ph-OCH₃), 3.87 (s, 3H, Bz-OCH₃), 3.87-3.94 (m, 1H, *H*-8), 4.43 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H, PMB-CH₂), 4.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, MOM-CH₂a), 4.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, MOM-CH₂b), 5.34-5.44 (m, 1H, *H*-3), 5.44-5.54 (m, 1H, *H*-2), 6.75 (d, *J* = 8.3, 1H, *H*-3'), 6.80 (d, *J* = 7.6, 1H, *H*-5') 6.86 (d, *J* = 8.6, 2H, PMB-*H*-3,5), 7.21-7.28 (m, 3H, PMB-*H*-2,6, *H*-4');

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.7 (CH₃), 35.8 (C-5), 36.0 (C-4), 36.4 (C-7), 36.4 (C-1), 36.8 (C-9), 52.1 (Bz-OCH₃), 55.2 (PMB-CH₃), 55.9 (Ph-OCH₃), 55.9 (MOM-CH₃), 67.8 (C-10), 69.4 (C-8), 72.8 (PMB-CH₂), 80.6 (C-6), 95.5 (MOM-CH₂), 108.8 (C-3'), 113.8 (PMB-C-3,5), 121.5 (C-5'), 123.3 (C-1'), 129.3 (PMB-C-2,6), 129.4 (C-2), 130.4 (C-4'), 130.4 (C-3), 131.0 (PMB-C-1), 139.2 (C-6'), 156.4 (C-2'), 159.2 (PMB-C-4), 168.6 (Ph-CO₂);

MS (EI), *m/z* (%): 193 (3), 149 (4), 135 (8), 121 (11), 109 (6), 107 (5), 77 (7), 57 (5), 44 (100);

HRMS (EI): [M+Na]⁺ ber. für C₃₀H₄₂NaO₈: 553.27719, gef.: 553.27729.

2-Allyl-6-methoxybenzoesäure-(1*S*,3*R*,4*S*)-1-{3-[(4-methoxybenzyl)oxy]propyl}-3-(methoxymethoxy)-4-methyl-6-heptenylester (165)



Eine Lösung von Alkohol **167** (94 mg, 256 μmol) und Triphenylphosphin (168 mg, 641 μmol) in Toluol (3 mL) wird einer Lösung von Säure **60** (246 mg, 1.28 mmol) und DIAD (129 μL , 132 mg, 654 μmol) in Toluol (3 mL) tropfenweise zugegeben. Nach 3 h ist die Reaktion abgeschlossen (DC-Kontrolle) und man engt die Lösung unter red. Druck ein. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt, wodurch man Ester **165** (98 mg, 71%) als leicht gelbliches Öl erhält.

DC: (PE/EE, 2:1): $R_f = 0.62$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +2.3$ (c 1.03, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1038 (s), 1100 (s), 1247 (vs), 1266 (vs), 1469 (m), 1513 (m), 1585 (m), 1724 (s), 2843 (m), 2932 (m), 3075 (w) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.63-1.70 (m, 2H, H -2'), 1.71-1.86 (m, 5H, H -2'', H -1'', H -5'a), 1.88-1.98 (m, 1H, H -4'), 2.06 (dd, br, $J = 13.4, 6.1$ Hz, 1H, H -5'b), 3.37 (d, br, $J = 6.5$ Hz, 2H, H -7), 3.40 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.48 (t, br, $J = 6.2$ Hz, 2H, H -3''), 3.70 (ddd, $J = 9.0, 3.3, 3.3$ Hz, 1H, H -3''), 3.80 (s, 3H, PMB- CH_3), 3.80 (s, 3H, Ph- OCH_3), 4.44 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2a), 4.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2b), 4.91 (d, br, $J = 10.1$ Hz, 1H, H -7'a), 4.96 (d, br, $J = 17.1$ Hz, 1H, H -7'b), 5.05 (d, br, $J = 17.7$ Hz, 1H, H -9a), 5.05 (d, br, $J = 11.2$ Hz, 1H, H -9b), 5.31-5.38 (m, 1H, H -1'), 5.74 (dddd, $J = 17.1, 10.1, 7.3$ Hz, 1H, H -6'), 5.94 (dddd, $J = 17.7, 11.2, 6.5$ Hz, 1H, H -8), 6.77 (d, br, $J = 8.4$ Hz, 1H, H -5), 6.82 (d, br, $J = 7.7$ Hz, 1H, H -3), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB- H -3,5), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB- H -2,6), 7.27 (dd, $J = 8.4, 7.7$ Hz, 1H, H -4);

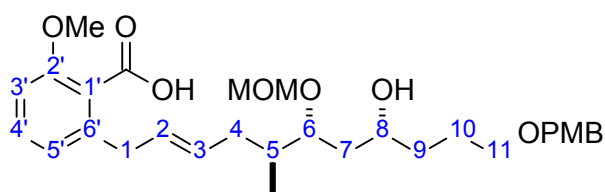
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 13.6 (CH_3), 25.3 (C-2''), 31.8 (C-1''), 34.7 (C-2'), 36.5 (C-4'), 37.2 (C-7), 37.6 (C-5'), 55.2 (PMB- CH_3), 55.5 (Ph- OCH_3), 55.7 (MOM- CH_3), 69.8 (C-3''), 72.4 (C-1'), 72.5 (PMB- CH_2), 78.3 (C-3'), 97.0 (MOM- CH_2), 108.7 (C-5), 113.7 (PMB-C-3,5), 115.8 (C-7'), 116.3 (C-9), 121.5 (C-3), 124.2 (C-1), 129.2 (PMB-C-2,6), 130.1 (C-

4), 130.7 (PMB-C-1), 136.4 (C-8), 137.1 (C-6'), 138.1 (C-2), 156.2 (C-6), 159.1 (PMB-C-4), 168.0 (Ph-CO₂);

MS (EI), *m/z* (%): 495 (4), 303 (3), 203 (11), 175 (45), 121 (100);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ ber. für C₃₂H₄₄NaO₇: 563.29792, gef.: 563.29916.

2-[(2E,5S,6R,8R)-8-hydroxy-11-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-(methoxymethoxy)-5-methylundec-2-enyl]-6-methoxybenzoesäure (166)



Die Spaltung der Esterfunktion wird mit Hilfe der allgemeinen Vorschrift zur Verseifung eines Methylesters mit Lithiumhydroxid vorgenommen. Die Umsetzung von Verbindung **182** (352 mg, 646 μ mol) führt zur freien Säure **166** (317 mg, 92%), die bei RT als farbloses Öl vorliegt und in der Kälte erstarrt.

DC: (PE/EE, 1:3): R_f = 0.52;

Drehwert: [α]_D = +26.5 (c 0.75, CH₂Cl₂);

IR (Film): 1035 (s), 1083 (m), 1249 (vs), 1265 (vs), 1470 (s), 1513 (s), 1584 (m), 1725 (s), 2840 (m), 2937 (s), 3431 (br) cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.84 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 1.42-1.62 (m, 4H, H-9, H-7), 1.62-1.75 (m, 2H, H-10), 1.78-1.99 (m, 4H, H-4a, H-5, H-4b), 3.31-3.57 (m, 2H, H-1), 3.41 (s, 3H, MOM-CH₃), 3.43-3.57 (m, 1H, sek.OH), 3.45 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-11), 3.67-3.83 (m, 2H, H-8, H-6), 3.77 (s, 3H, PMB-CH₃), 3.81 (s, 3H, Ph-OCH₃), 4.44 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.61 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, MOM-CH₂a), 4.77 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, MOM-CH₂b), 5.36-5.54 (m, 2H, H-3, H-2), 6.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-3'), 6.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-5'), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, PMB-H-3,5), 6.97 (s, br, 1H, Bz-OH), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, PMB-H-2,6), 7.24-7.28 (m, 1H, H-4');

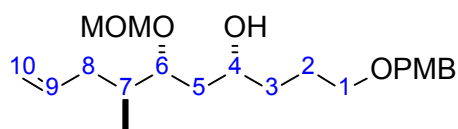
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13.8 (CH₃), 25.7 (C-10), 34.0 (C-9), 35.0 (C-7), 35.0 (C-5), 36.4 (C-4), 36.9 (C-1), 55.2 (PMB-CH₃), 55.7 (MOM-CH₃), 55.9 (Ph-OCH₃), 70.0 (C-11), 71.1 (C-8), 72.4 (PMB-CH₂), 79.4 (C-6), 94.4 (MOM-CH₂), 109.1 (C-3'), 113.7 (PMB-C-

3,5), 122.2 (C-5'), 122.9 (C-1'), 129.4 (PMB-C-2,6), 129.6 (C-2), 129.8 (C-3), 130.2 (PMB-C-1), 130.6 (C-4'), 139.6 (C-6'), 156.6 (C-2'), 159.1 (PMB-C-4), 169.5 (Ph-CO₂);

MS (EI), *m/z* (%): 361(2), 311 (2), 187 (5), 137 (12), 122 (13), 121 (100);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ ber. für C₃₀H₄₂NaO₈: 553.27719, gef.: 553.27712.

(4*R*,6*R*,7*S*)-1-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-6-(methoxymethoxy)-7-methyl-9-decen-4-ol
(167)



Die Umwandlung von TBDMS-Ether **187** (142 mg, 295 μ mol) in den Alkohol **167** (107 mg, 99%) erfolgt nach der Vorschrift zur Silyl-Abspaltung mit TBAF. Den reinen Alkohol erhält man nach säulenchromatographischer Aufarbeitung als leicht gelbliches Öl.

DC: (PE/EE, 2:1): R_f = 0.36;

Drehwert: [α]_D = +29.1 (c 1.16, CH₂Cl₂);

IR (Film): 1037 (s), 1096 (m), 1248 (s), 1513 (s), 1613 (w), 2860 (m), 2934 (m), 3075 (w), 3463 (br) cm⁻¹;

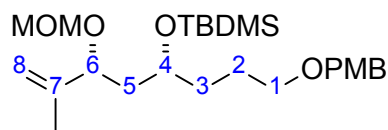
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.47-1.64 (m, 4H, *H*-3, *H*-5), 1.67-1.78 (m, 2H, *H*-2), 1.83-1.97 (m, 2H, *H*-8a, *H*-7), 1.99-2.06 (m, 1H, *H*-8b), 3.40 (s, 3H, MOM-CH₃), 3.48 (td, *J* = 6.2, 2.3 Hz, 2H, *H*-1), 3.53 (s, br, 1H, OH), 3.72 (ddd, *J* = 9.6, 3.6, 3.6 Hz, 1H, *H*-6), 3.74-3.79 (m, 1H, *H*-4), 3.80 (s, 3H, PMB-CH₃), 4.44 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, MOM-CH₂a), 4.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, MOM-CH₂b), 5.00 (d, br, *J* = 10.4 Hz, 1H, *H*-10a), 5.01 (d, br, *J* = 17.0 Hz, 1H, *H*-10b), 5.75 (dddd, *J* = 17.0, 10.4, 6.8, 6.8 Hz, 1H, *H*-9), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, PMB-*H*-3,5), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, PMB-*H*-2,6);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13.5 (CH₃), 25.8 (C-2), 34.4 (C-3), 35.2 (C-7), 36.0 (C-5), 37.5 (C-8), 55.1 (PMB-CH₃), 55.9 (MOM-CH₃), 70.1 (C-1), 70.8 (C-4), 72.5 (PMB-CH₂), 81.0 (C-6), 95.3 (MOM-CH₂), 113.6 (PMB-C-3,5), 116.0 (C-10), 129.2 (PMB-C-2,6), 130.4 (PMB-C-1), 136.9 (C-9), 159.0 (PMB-C-4);

MS (EI), *m/z* (%): 203 (3), 185 (4), 137 (44), 122 (12), 121 (100), 84 (21), 49 (15);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ ber. für C₂₁H₃₄NaO₅: 389.22985, gef.: 389.22996.

(4*R*,6*R*)-4-[[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-(methoxymethoxy)-7-methyloct-7-en (168)



Analog der allgemeinen Vorschrift zur Eliminierung eines Tosylats zum Alken mit Natriumiodid und DBU erhält man die ungesättigte Verbindung **168**. Ausgehend von Tosyl-geschütztem Alkohol **180** (1.54 g, 2.46 mmol) erhält man das Produkt (0.99 g, 89%) als farblose Flüssigkeit.

DC: (PE/DE, 1:1): $R_f = 0.78$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +53.4$ (c 1.23, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1037 (s), 1065 (m), 1095 (s), 1153 (m), 1249 (s), 1463 (m), 1514 (s), 1613 (m), 2856 (s), 2886 (m), 2930 (s), 2952 (s) cm^{-1} ;

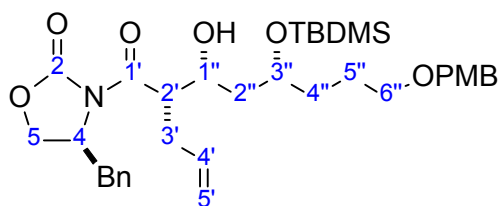
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.03 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.43-1.54 (m, 1H, H -3a), 1.55-1.73 (m, 4H, H -3b, H -5a, H -2), 1.63 (s, 3H, CH_3), 1.74-1.84 (m, 1H, H -5b), 3.32 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.42 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H -8), 3.74-3.80 (m, 1H, H -4), 3.78 (s, 3H, PMB- CH_3), 4.10 (dd, $J = 7.7, 5.9$ Hz, 1H, H -6), 4.41 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.44 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, MOM- CH_2a), 4.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, MOM- CH_2b), 4.91 (s, 2H, H -8), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB- H -3,5), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB- H -2,6);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), -4.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 16.7 (CH_3), 18.0 (SiC), 25.4 (C -2), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 33.2 (C -3), 41.2 (C -5), 55.2 (PMB- CH_3), 55.5 (MOM- CH_3), 69.2 (C -4), 70.3 (C -1), 72.4 (PMB- CH_2), 76.9 (C -6), 93.3 (MOM- CH_2), 113.7 (PMB- C -3,5), 114.2, (C -8), 129.1 (PMB- C -2,6), 130.7 (PMB- C -1), 143.8 (C -7), 159.0 (PMB- C -4);

MS (EI), m/z (%): 292 (3), 149 (4), 135 (7), 122 (9), 121 (100), 89 (8), 77 (10), 57 (7);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{NaO}_5\text{Si}$: 475.28502, gef.: 475.28523.

(4S)-4-Benzyl-3-((2S)-2-((1R,3R)-3-[[*tert.*butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-6-[[4-methoxybenzyl)oxy]hexyl]-4-pentenoyl)-1,3-oxazolidin-2-on (169)



Die Aldolreaktion mit Titan-tetrachlorid und Oxazolidinon **183** liefert analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von Aldehyd **176** (1.99 g, 7.69 mmol) den Alkohol **169** (3.17; 68%) als leicht gelbliches, hochviskoses Öl.

DC: (PE/DE, 2:3): $R_f = 0.60$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +29.9$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

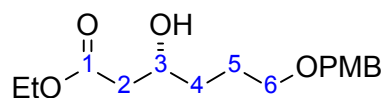
IR (Film): 1036 (m), 1100 (s), 1207 (m), 1250 (s), 1386 (m), 1513 (m), 1612 (w), 1697 (m), 1781 (vs), 2856 (m), 2929 (m), 2953 (m), 3482 (br) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), 0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 0.87 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.51-1.71 (m, 6H, $H-4''$, $H-5''$, $H-2''$), 2.40-2.50 (m, 1H, $H-3''\text{a}$), 2.56-2.65 (m, 2H, $H-3''\text{b}$, $\text{Bn-CH}_2\text{a}$), 3.23-3.32 (m, 2H, $\text{Bn-CH}_2\text{b}$, OH), 3.36-3.48 (m, 2H, $H-6''$), 3.78 (s, 3H, PMB-CH_3), 3.91-3.98 (m, 1H, $H-3''$), 4.00-4.06 (m, 1H, $H-1''$), 4.06-4.16 (m, 3H, $H-2'$, $H-5$), 4.41 (s, 2H, PMB-CH_2), 4.66 (dddd, $J = 10.1, 5.6, 3.3, 3.3$ Hz, 1H, $H-4$), 5.02 (d, br, $J = 10.1$ Hz, 1H, $H-5'\text{a}$), 5.09 (d, br, $J = 17.1$ Hz, 1H, $H-5'\text{b}$), 5.85 (dddd, $J = 17.1, 10.1, 7.2, 7.2$ Hz, 1H, $H-4'$), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{PMB-}H-3,5$), 7.17-7.33 (m, 7H, $\text{Bn-}H-2,6$, $\text{PMB-}H-2,6$, $\text{Bn-}H-4$, $\text{Bn-}H-3,5$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ -4.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), -4.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 17.9 (SiC), 24.9 (C-5''), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 32.0 ($\text{C-3}'$), 34.1 (C-4''), 38.0 (Bn-CH_2), 40.3 (C-2''), 47.6 ($\text{C-2}'$), 55.3 (PMB-CH_3), 55.6 (C-4), 65.9 (C-5), 70.1 (C-6''), 70.7 (C-1''), 72.2 (C-3''), 72.5 (PMB-CH_2), 113.7 (PMB-C-3,5), 117.2 ($\text{C-5}'$), 127.3 (Bn-C-4), 128.9 (Bn-C-3,5), 129.2 (PMB-C-2,6), 129.4 (Bn-C-2,6), 130.6 (PMB-C-1), 135.3 (Bn-C-1), 135.4 ($\text{C-4}'$), 153.3 (C-2), 159.1 (PMB-C-4), 174.6 ($\text{C-1}'$);

MS (EI), m/z (%): 259 (6), 135 (7), 122 (17), 121 (100), 83 (18), 55 (8);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{NNaO}_7\text{Si}$: 648.33270, gef.: 648.33237.

(3*R*)-3-Hydroxy-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]hexansäureethylester (171)

Der β -Hydroxyester **171** kann analog der allgemeinen Synthesevorschrift zur Noyori-Reduktion eines β -Ketoesters zum (*R*)- β -Hydroxyester dargestellt werden. Aus eingesetztem Keton **174** (8.31 g, 28.2 mmol) erhält man nach Hydrierung den Alkohol **171** (6.88 g, 82%, 95% ee) als farbloses Öl.

DC: (PE/EE, 2:1): $R_f = 0.24$;

Drehwert: $[\alpha]_D = -8.0$ (c 1.32, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1035 (m), 1095 (m), 1173 (m), 1248 (vs), 1302 (s), 1372 (m), 1514 (s), 1612 (m), 1732 (vs), 2859 (m), 2937 (m), 3449 (br) cm^{-1} ;

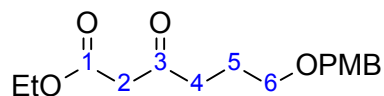
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, Et- CH_3), 1.47–1.63 (m, 2H, *H*-4), 1.63–1.81 (m, 2H, *H*-5), 2.41 (dd, $J = 16.2, 8.2$ Hz, 1H, *H*-2a), 2.47 (dd, $J = 16.2, 4.2$ Hz, 1H, *H*-2b), 3.29 (s, br, 1H, OH), 3.47 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, *H*-6), 3.78 (s, 3H, PMB- CH_3), 4.01 (dddd, $J = 8.2, 8.1, 4.4, 4.2$ Hz, 1H, *H*-3), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, Et- CH_2), 4.42 (s, 2H, PMB- CH_2), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-*H*-3,5), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-*H*-2,6);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 14.1 (Et- CH_3), 25.9 (*C*-5), 33.6 (*C*-4), 41.5 (*C*-2), 55.2 (PMB- CH_3), 60.5 (Et- CH_2), 67.7 (*C*-3), 69.8 (*C*-6), 72.5 (PMB- CH_2), 113.7 (PMB-*C*-3,5), 129.2 (PMB-*C*-2,6), 130.3 (PMB-*C*-1), 159.1 (PMB-*C*-4), 172.7 (*C*-1);

MS (EI), m/z (%): 297 (10), 296 (17), 278 (22), 241 (8), 203 (9), 190 (12), 160 (11), 142 (37), 137 (88), 121 (100), 109 (19), 99 (18), 91 (9), 77 (10);

HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_5$: 296.1623, gef.: 296.1675.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschuss erfolgt per HPLC-Trennung über eine CHIRA-GROM-Säule 4, 8 μm , 60 x 2 mm ID (entspricht CHIRACEL AS) mit *n*-Heptan / *iso*-Propanol (89:11) und einem Fluss von 0.1 ml/min. Die Retentionszeiten sind 9.1 min (Hauptprodukt) und 12.0 min (Nebenprodukt).

6-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-3-oxohexansäureethylester (174)

Einer auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Suspension von Natriumhydrid (0.89 g, 36.9 mmol) in THF (30 ml) wird eine Lösung von Acetessigsäureethylester (3.89 ml, 4.00 g, 30.7 mmol) in THF (40 ml) zugetropft. Nach beendeter Gasentwicklung wird für 30 min auf RT erwärmt, wonach man auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ kühlt und n-Butyllithium (15.0 ml, 37.5 mmol, 2.5 M in Hexan) zutropft. Man rührt weitere 30 min, wonach Iodid **173** in THF (40 ml) gelöst zugetropft wird. Nach entfernen des Kühlbades lässt man innerhalb einer Stunde auf RT erwärmen und stoppt die Reaktion durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lsg. Nach dem Trennen der Phasen wird mit Ether (je 50 ml) zweimal extrahiert und man wäscht die vereinigten org. Phasen mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. (50 ml); Anschließend trocknet man über Magnesiumsulfat, filtriert ab und engt unter red. Druck ein. Die Reinigung erfolgt über eine Kieselgelsäule, wodurch man β -Ketoester **174** (8.59 g, 95%) als gelbliches Öl erhält.

DC: (PE/EE, 2:1): $R_f = 0.47$;

IR (Film): 1033 (s), 1097 (s), 1174 (m), 1248 (vs), 1303 (s), 1366 (m), 1514 (s), 1613 (m), 1715 (vs), 2861 (m), 2911 (m), 2936 (m), 2959 (m) cm^{-1} ;

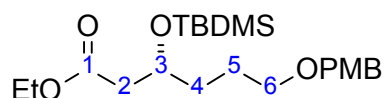
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, Et- CH_3), 1.90 (tt, $J = 6.1, 7.1$ Hz, 2H, H-5), 2.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 3.43 (s, 2H, H-2), 3.46 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-6), 3.80 (s, 3H, PMB- CH_3), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, Et- CH_2), 4.40 (s, 2H, PMB- CH_2), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3,5), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-2,6);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 14.0 (Et- CH_3), 23.6 (C-5), 39.7 (C-4), 49.2 (C-2), 55.2 (PMB- CH_3), 61.2 (Et- CH_2), 68.6 (C-6), 72.4 (PMB- CH_2), 113.7 (PMB-C-3,5), 129.2 (PMB-C-2,6), 130.3 (PMB-C-1), 159.1 (PMB-C-4), 167.2 (C-1), 202.6 (C-3);

MS (EI), m/z (%): 292 (4), 156 (13), 136 (45), 135 (73), 121 (38), 111 (72), 86 (60), 84 (100), 77 (24);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_5$: 317.13594, gef.: 317.13578.

**(3*R*)-3-[[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]hexansäure-
ethylester (175)**



Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Silylierung eines sterisch gehinderten Alkohols mit TBDMS-Triflat erhält man aus Hydroxyester **171** (2.15 g, 7.26 mmol) den geschützten Alkohol **175** (2.98 g, quant.) als farblose Flüssigkeit.

DC: (PE/EE, 5:1): $R_f = 0.71$;

Drehwert: $[\alpha]_D = -10.0$ (c 1.31, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1038 (s), 1096 (m), 1173 (m), 1204 (m), 1249 (vs), 1302 (m), 1362 (m), 1464 (m), 1472 (m), 1514 (s), 1613 (m), 1737 (vs), 2856 (s), 2930 (s), 2954 (s) cm^{-1} ;

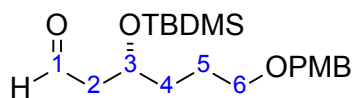
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 0.85 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Et- CH_3), 1.51–1.69 (m, 4H, $H-4$, $H-5$), 2.39 (dd, $J = 14.7$, 5.6 Hz, 1H, $H-2\text{a}$), 2.44 (dd, $J = 14.7$, 7.1 Hz, 1H, $H-2\text{b}$), 3.42 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, $H-6$), 3.79 (s, 3H, PMB- CH_3), 4.10 (qd, $J = 7.1$, 2.1 Hz, 2H, Et- CH_2), 4.10–4.18 (m, 1H, $H-3$), 4.41 (s, 2H, PMB- CH_2), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB- $H-3,5$), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, PMB- $H-2,6$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ -4.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), -4.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 14.2 (Et- CH_3), 17.9 (SiC), 25.2 (C-5), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 34.1 (C-4), 42.7 (C-2), 55.2 (PMB- CH_3), 60.3 (Et- CH_2), 69.2 (C-3), 70.0 (C-6) 72.4 (PMB- CH_2), 113.7 (PMB-C-3,5), 129.2 (PMB-C-2,6), 130.6 (PMB-C-1), 159.1 (PMB-C-4), 171.7 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 347 (7), 189 (8), 149 (22), 147 (24), 121 (100), 77 (7), 75 (16), 73 (19);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{NaO}_5\text{Si}$: 433.23807, gef.: 433.23809.

(3*R*)-3-[[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]hexanal (176)



Die Esterreduktion mit DIBAL zum Aldehyd wird analog der universellen Arbeitsvorschrift vorgenommen. Die Umsetzung von Verbindung **175** (1.00 g, 2.44 mmol) führt nach

säulenchromatographischer Aufarbeitung zu reinem Aldehyd **176** (0.74 g, 83%) als farblosem Öl.

DC: (PE/EE, 5:1): $R_f = 0.46$;

Drehwert: $[\alpha]_D = -0.9$ (c 1.09, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1006 (m), 1038 (s), 1096 (s), 1173 (m), 1249 (vs), 1362 (m), 1464 (m), 1514 (s), 1613 (m), 1725 (vs), 2856 (s), 2930 (s), 2953 (s) cm^{-1} ;

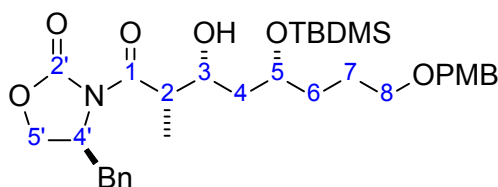
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), 0.05 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.55–1.66 (m, 4H, $H-4$, $H-5$), 2.49 (ddd, $J = 15.8, 5.5, 2.4$ Hz, 1H, $H-2\text{a}$), 2.53 (ddd, $J = 15.8, 5.9, 2.6$ Hz, 1H, $H-2\text{b}$), 3.43 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, $H-6$), 3.79 (s, 3H, PMB-CH_3), 4.16–4.24 (m, 1H, $H-3$), 4.41 (s, 2H, PMB-CH_2), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3,5), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-2,6), 9.79 (dd, $J = 2.6, 2.4$ Hz, 1H, $H-1$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ -4.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 17.9 (SiC), 25.4 (C-5), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 34.4 (C-4), 50.8 (C-2), 55.2 (PMB-CH_3), 67.9 (C-3), 69.8 (C-6), 72.5 (PMB-CH_2), 113.7 (PMB-C-3,5), 129.2 (PMB-C-2,6), 130.5 (PMB-C-1), 159.1 (PMB-C-4), 202.2 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 190 (5), 189 (4), 187 (7), 171 (10), 152 (11), 145 (43), 135 (32), 122 (22), 121 (100), 77 (17), 75 (95), 73 (16), 71 (18);

HRMS (EI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_4\text{Si}$: 389.21186, gef.: 389.21205.

(4S)-4-Benzyl-3-{(2S,3R,5R)-5-[[tert.butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-hydroxy-8-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methyloctanoyl}-1,3-oxazolidin-2-on (177)



Die Vorschrift zur Aldolreaktion mit Titanatetrachlorid lässt sich bei der Darstellung von Verbindung **177** einsetzen. Durch Verwendung von Aldehyd **176** (3.28 g, 8.96 mmol) und Oxazolidinon **155** (1.90 g, 8.15 mmol) erhält man das Aldol-Produkt (3.81 g, 78%) als leicht gelbliches, hochviskoses Öl.

DC: (PE/DE, 2:3): $R_f = 0.48$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +35.4$ (*c* 1.43, CH₂Cl₂);

IR (Film): 1037 (m), 1112 (s), 1210 (s), 1248 (s), 1362 (m), 1385 (s), 1455 (m), 1513 (s), 1696 (m), 1783 (vs), 2856 (s), 2930 (s), 2953 (s), 3525 (br) cm⁻¹;

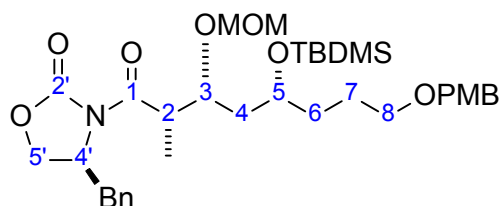
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂a), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂b), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.51–1.72 (m, 6H, *H*-6, *H*-4, *H*-7), 2.75 (dd, *J* = 13.4, 9.6 Hz, 1H, Bn-CH₂a), 3.25 (dd, *J* = 13.4, 3.2 Hz, 1H, Bn-CH₂b), 3.31 (s, br, 1H, OH), 3.39–3.45 (m, 2H, *H*-8), 3.74 (qd, *J* = 7.0, 4.0, 1H, *H*-2), 3.78 (s, 3H, PMB-CH₃), 3.90–3.98 (m, 1H, *H*-5), 4.05 (ddd, *J* = 9.2, 3.8, 3.0, 1H, *H*-3), 4.15 (dd, *J* = 9.1, 3.3 Hz, 1H, *H*-5'a), 4.18 (dd, *J* = 9.1, 6.8 Hz, 1H, *H*-5'b), 4.41 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.67 (dddd, *J* = 9.6, 6.8, 3.3, 3.2, 1H, *H*-4'), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, PMB-*H*-3,5), 7.18–7.34 (m 7H, Bn-*H*-2,6, PMB-*H*-2,6, Bn-*H*-4, Bn-*H*-3,5);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -4.7 (Si(CH₃)₂a), -4.2 (Si(CH₃)₂b), 11.2 (CH₃), 18.0 (SiC), 25.0 (*C*-7), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 33.9 (*C*-6), 37.7 (Bn-CH₂), 40.4 (*C*-4), 42.8 (*C*-2), 55.2 (PMB-CH₃), 55.3 (*C*-4'), 66.1 (*C*-5'), 70.1 (*C*-8), 70.3 (*C*-3), 71.6 (*C*-5), 72.5 (PMB-CH₂), 113.7 (PMB-*C*-3,5), 127.4 (Bn-*C*-4), 128.9 (Bn-*C*-3,5), 129.2 (PMB-*C*-2,6), 129.4 (Bn-*C*-2,6), 130.6 (PMB-*C*-1), 135.2 (Bn-*C*-1), 153.0 (*C*-2'), 159.1 (PMB-*C*-4), 176.5 (*C*-1);

MS (EI), *m/z* (%): 233 (2), 142 (3), 122 (10), 121 (100), 91 (5), 57 (10);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ ber. für C₃₃H₄₉NNaO₇Si: 622.31705, gef.: 622.31728.

(4S)-4-Benzyl-3-[(2S,3R,5R)-5-[[*tert*.butyl(dimethyl)silyl]oxy]-8-[(4-methoxybenzyl)oxy]-3-(methoxymethoxy)-2-methyloctanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (178)



Die Schützung der freien Hydroxylgruppe in Aldol-Produkt **177** wird mit Hilfe der allgemeinen Vorschrift zur MOM-Acetalisierung eines sterisch gehinderten Alkohols vorgenommen. Die Reaktion von Substrat **177** (0.46 g, 0.76 mmol) mit MOM-Chlorid und Hünigs-Base liefert das reine Produkt **178** (0.42 g, 86%) als farbloses, hochviskoses Öl.

DC: (PE/DE, 1:2): R_f = 0.62;

Drehwert: $[\alpha]_D = +70.3$ (*c* 1.22, CH₂Cl₂);

IR (Film): 1035 (s), 1100 (m), 1210 (m), 1249 (s), 1382 (s), 1455 (m), 1513 (s), 1782 (vs), 2855 (m), 2930 (s), 2953 (s) cm^{-1} ;

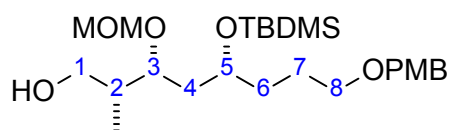
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), 0.03 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.39–1.48 (m, 1H, $H\text{-6a}$), 1.53–1.78 (m, 5H, $H\text{-7a}$, $H\text{-6b}$, $H\text{-7b}$, $H\text{-4}$), 2.75 (dd, $J = 13.4, 9.7$ Hz, 1H, $\text{Bn-CH}_2\text{a}$), 3.27 (dd, $J = 13.4, 3.0$ Hz, 1H, $\text{Bn-CH}_2\text{b}$), 3.30 (s, 3H, MOM-CH_3), 3.43 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, $H\text{-8}$), 3.77 (s, 3H, PMB-CH_3), 3.79–3.85 (m, 2H, $H\text{-3}$, $H\text{-5}$), 3.96 (qd, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 1H, $H\text{-2}$), 4.09–4.17 (m, 2H, $H\text{-5}'$), 4.41 (s, 2H, PMB-CH_2), 4.54 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, $\text{MOM-CH}_2\text{a}$), 4.55–4.62 (m, 1H, $H\text{-4}'$), 4.60 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, $\text{MOM-CH}_2\text{b}$), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{PMB-}H\text{-3,5}$), 7.17–7.33 (m 7H, $\text{Bn-}H\text{-2,6}$, $\text{PMB-}H\text{-2,6}$, $\text{Bn-}H\text{-4}$, $\text{Bn-}H\text{-3,5}$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ -4.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 12.1 (CH_3), 18.0 (SiC), 25.3 (C-7), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 32.7 (C-6), 37.7 (Bn-CH_2), 40.7 (C-4), 41.8 (C-2), 55.2 (PMB-CH_3), 55.8 ($\text{C-4}'$), 56.1 (MOM-CH_3), 66.0 ($\text{C-5}'$), 69.2 (C-5), 70.3 (C-8), 72.3 (PMB-CH_2), 76.6 (C-3), 96.5 (MOM-CH_2), 113.7 (PMB-C-3,5), 127.3 (Bn-C-4), 128.9 (Bn-C-3,5), 129.2 (PMB-C-2,6), 129.4 (Bn-C-2,6), 130.8 (PMB-C-1), 135.3 (Bn-C-1), 153.2 ($\text{C-2}'$), 159.0 (PMB-C-4), 174.8 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 233 (8), 177 (4), 149 (11), 142 (16), 136 (36), 135 (56), 121 (68), 91 (22), 75 (36), 57 (100);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{NNaO}_8\text{Si}$: 666.34327, gef.: 666.34223.

(2*R*,3*R*,5*R*)-5-[[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-8-[(4-methoxybenzyl)oxy]-3-(methoxymethoxy)-2-methyloctan-1-ol (179)



Die Entfernung der stereospezifischen Hilfsgruppe erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Entfernung des Evans-Auxiliars mit Natriumborhydrid. Ausgehend von Amid **178** (2.77 g, 4.30 mmol) erhält man den primären Alkohol **179** (1.63 g, 80%) als farbloses Öl.

DC: (PE/EE, 2:1): $R_f = 0.42$;

Drehwert: $[\alpha]_D = -13.4$ (c 1.20, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1038 (s), 1095 (m), 1249 (s), 1514 (m), 2856 (m), 2930 (s), 2952 (s), 3466 (br) cm^{-1} ;

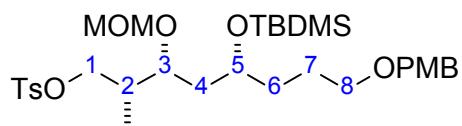
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.03 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), 0.05 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 0.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 0.87 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.43-1.75 (m, 6H, $H-6$, $H-7$, $H-4$), 1.88-1.98 (m, 1H, $H-2$), 2.70 (s, br, 1H, OH), 3.37 (s, 3H, MOM-CH_3), 3.42 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, $H-8$), 3.51 (dd, $J = 11.0, 5.3$ Hz, 1H $H-1\text{a}$), 3.60 (dd, $J = 11.0, 8.9$ Hz, 1H, $H-1\text{b}$), 3.71-3.77 (m, 1H, $H-5$), 3.77-3.84 (m, 1H, $H-3$), 3.79 (s, 3H, PMB-CH_3), 4.41 (s, 2H, PMB-CH_2), 4.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{MOM-CH}_2\text{a}$), 4.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{MOM-CH}_2\text{b}$), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3,5), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-2,6);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 10.9 (CH_3), 18.0 (SiC), 25.4 (C-7), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 33.6 (C-6), 37.7 (C-2), 38.6 (C-4), 55.2 (PMB-CH_3), 55.9 (MOM-CH_3), 65.3 (C-1), 69.2 (C-5), 70.2 (C-8), 72.5 (PMB-CH_2), 76.7 (C-3), 96.3 (MOM-CH_2), 113.7 (PMB-C-3,5), 129.2 (PMB-C-2,6), 130.6 (PMB-C-1), 159.1 (PMB-C-4);

MS (EI), m/z (%): 349 (2), 167 (2), 149 (7), 122 (9), 121 (100), 89 (6), 77 (6), 73 (6), 59 (9), 58 (9), 43 (36);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{NaO}_6\text{Si}$: 493.29559, gef.: 493.29557.

(2*R*,3*R*,5*R*)-5-[[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-8-[(4-methoxybenzyl)oxy]-3-(methoxymethoxy)-2-methyloctyl 4-toluolsulfonat (180**)**



Die allgemeine Vorschrift zur Veresterung eines primären Alkohols mit *p*-Toluolsulfonylchlorid dient als Vorlage zur Etablierung der Tosylgruppe in Verbindung **180**. Bei der Umwandlung von Alkohol **179** (0.96 g, 2.04 mmol) zu Tosylat **180** (1.27 g, quant.) erhält man das Produkt als leicht gelbliches Öl.

DC: (PE/DE, 1:1): $R_f = 0.55$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +1.6$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

IR (Film): 969 (m), 1038 (s), 1097 (s), 1178 (vs), 1189 (m), 1249 (s), 1363 (m), 1464 (m), 1513 (m), 2855 (m), 2929 (s), 2952 (s) cm^{-1} ;

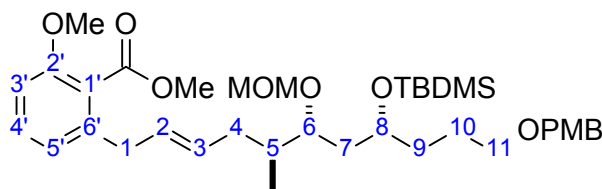
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.01 (s, 3H, Si(CH₃)₂a), 0.01 (s, 3H, Si(CH₃)₂b), 0.82-0.87 (m, 3H, CH₃), 0.84 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.40-1.65 (m, 6H, H-6, H-7, H-4), 1.98-2.09 (m, 1H, H-2), 2.43 (s, 3H, Ts-CH₃), 3.25 (s, 3H, MOM-CH₃), 3.40 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-8), 3.63 (td, *J* = 6.5, 2.6 Hz, 1H, H-3), 3.65-3.72 (m, 1H, H-5), 3.79 (s, 3H, PMB-CH₃), 3.87 (dd, *J* = 9.2, 7.5 Hz, 1H, H-1a), 4.05 (dd, *J* = 9.2, 6.4 Hz, 1H, H-1b), 4.41 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, MOM-CH₂a), 4.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, MOM-CH₂b), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, PMB-H-3,5), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, PMB-H-2,6), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ts-H-3,5), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ts-H-2,6);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -4.5 (Si(CH₃)₂a), -4.4 (Si(CH₃)₂b), 10.8 (CH₃), 18.0 (SiC), 21.6 (Ts-CH₃), 25.3 (C-7), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 33.5 (C-6), 36.0 (C-2), 38.5 (C-4), 55.2 (PMB-CH₃), 55.7 (MOM-CH₃), 69.0 (C-5), 70.1 (C-8), 72.4 (C-1), 72.5 (PMB-CH₂), 75.1 (C-3), 96.2 (MOM-CH₂), 113.7 (PMB-C-3,5), 127.9 (Ts-C-2,6), 129.2 (PMB-C-2,6), 129.8 (Ts-C-3,5), 130.6 (PMB-C-1), 133.1 (Ts-C-1), 144.6 (Ts-C-4), 159.1 (PMB-C-4);

MS (EI), *m/z* (%): 233 (2), 189 (6), 147 (34), 122 (10), 121 (100), 91 (6), 57 (17);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ ber. für C₃₂H₅₂NaO₈SSi: 647.30444, gef.: 647.30360.

2-[(2*E*,5*S*,6*R*,8*R*)-8-{*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-11-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-(methoxymethoxy)-5-methylundec-2-enyl]-6-methoxybenzoesäuremethylester (181**)**



Die Anwendung der allgemeinen Vorschrift zur Suzuki-Kupplung mit verdünnter Natronlauge führt ausgehend von Alken **168** (403 mg, 0.89 mmol) und Vinylodid **130** zu guten Ergebnissen. Man erhält nach zweifacher säulenchromatographischer Trennung (PE/EE, 5:1 und CH₂Cl₂/Aceton, 30:1) das gekuppelte Produkt **181** (353 mg, 84%) als leicht gelbliches Öl und daneben nicht umgesetztes Edukt **168** (48 mg, 12%).

DC: (PE/EE, 5:1): R_f = 0.29;

Drehwert: [α]_D = +15.5 (c 1.38, CH₂Cl₂);

IR (Film): 1038 (s), 1071 (s), 1109 (s), 1249 (vs), 1470 (m), 1513 (m), 1734 (s), 2855 (m), 2931 (s), 2952 (s) cm⁻¹;

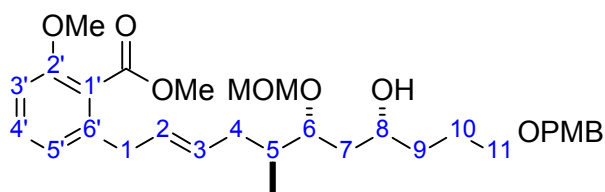
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂a), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂b), 0.85-0.90 (m, 3H, CH₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.34-1.52 (m, 2H, H-9a, H-7a), 1.52-1.75 (m, 4H, H-9b, H-7b, H-10), 1.75-1.85 (m, 2H, H-5, H-4a), 2.00-2.05 (m, 1H, H-4b), 3.27 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-1), 3.34 (s, 3H, MOM-CH₃), 3.41 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-11), 3.43-3.49 (m, 1H, H-6), 3.77 (s, 3H, PMB-CH₃), 3.79 (s, 3H, Ph-OCH₃), 3.79-3.85 (m, 1H, H-8), 3.87 (s, 3H, Bz-OCH₃), 4.41 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, MOM-CH₂a), 4.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, MOM-CH₂b), 5.41 (dt, *J* = 15.2, 6.4 Hz, 1H, H-3), 5.51 (dt, *J* = 15.2, 6.1 Hz, 1H, H-2), 6.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-3'), 6.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5'), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, PMB-H-3,5), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, PMB-H-2,6), 7.24-7.27 (m, 1H, H-4');

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -4.6 (Si(CH₃)₂a), -4.4 (Si(CH₃)₂b), 14.1 (CH₃), 18.0 (SiC), 25.3 (C-10), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 32.8 (C-9), 35.6 (C-4), 36.1 (C-1), 36.4 (C-5), 37.7 (C-7), 52.0 (Bz-OCH₃), 55.1 (PMB-CH₃), 55.6 (MOM-CH₃), 55.7 (Ph-OCH₃), 69.4 (C-8), 70.2 (C-11), 72.3 (PMB-CH₂), 78.3 (C-6), 95.6 (MOM-CH₂), 108.6 (C-3'), 113.6 (PMB-C-3,5), 121.5 (C-5'), 123.3 (C-1'), 129.1 (PMB-C-2,6), 129.1 (C-2), 130.3 (C-4'), 130.6 (PMB-C-1), 130.7 (C-3), 139.2 (C-6'), 156.3 (C-2'), 159.0 (PMB-C-4), 168.5 (Ph-CO₂Me);

MS (EI), *m/z* (%): 293 (2), 192 (5), 181 (10), 178 (10), 176 (10), 170 (17), 168 (12), 166 (16), 150 (16), 141 (17), 137 (47), 121 (100), 97 (14), 77 (8);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ ber. für C₃₇H₅₈NaO₈Si: 681.37932, gef.: 681.37870.

2-[(2*E*,5*S*,6*R*,8*R*)-8-Hydroxy-11-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-(methoxymethoxy)-5-methylundec-2-enyl]-6-methoxybenzoesäuremethylester (182)



Der sekundäre Alkohol **182** wird durch Silyl-Abspaltung mit TBAF ausgehend von TBDMS-Ether **181** (345 mg, 0.52 mmol) analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhalten. Das Produkt (284 mg, quant.) fällt dabei in Form eines farblosen Öls an.

DC: (DE): R_f = 0.53;

Drehwert: [α]_D = +19.5 (c 1.00, CH₂Cl₂);

IR (Film): 1169 (vs), 1248 (vs), 1263 (vs), 1363 (m), 1439 (m), 1469 (s), 1513 (m), 1584 (m), 1732 (s), 2849 (m), 2948 (s), 3494 (br) cm^{-1} ;

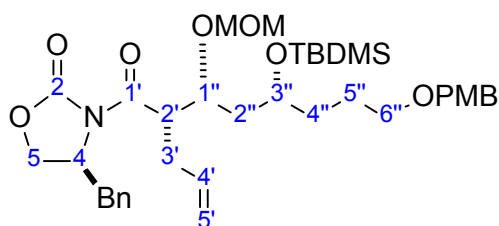
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.40-1.60 (m, 4H, $H-7$, $H-9$), 1.60-1.75 (m, 2H, $H-10$), 1.75-2.00 (m, 4H, $H-4a$, $H-5$, $H-4b$), 3.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, $H-1$), 3.37 (s, 3H, MOM-CH_3), 3.42-3.48 (m, 2H, $H-11$), 3.53 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, OH), 3.65-3.74 (m, 2H, $H-6$, $H-8$), 3.77 (s, 3H, PMB-CH_3), 3.79 (s, 3H, Ph-OCH_3), 3.87 (s, 3H, Bz-OCH_3), 4.42 (s, 2H, PMB-CH_2), 4.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM-CH_2a), 4.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM-CH_2b), 5.39 (dt, $J = 15.2$, 6.5 Hz, 1H, $H-3$), 5.50 (dt, $J = 15.2$, 6.4 Hz, 1H, $H-2$), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $H-3'$), 6.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, $H-5'$), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3,5), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-2,6), 7.26 (dd, $J = 8.4$, 7.7 Hz, 1H, $H-4'$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 13.5 (CH_3), 25.7 (C-10), 34.3 (C-9), 35.5 (C-5), 35.9 (C-7), 36.0 (C-4), 36.3 (C-1), 52.0 (Bz-OCH_3), 55.1 (PMB-CH_3), 55.7 (Ph-OCH_3), 55.8 (MOM-CH_3), 70.0 (C-11), 70.8 (C-8), 72.4 (PMB-CH_2), 81.0 (C-6), 95.3 (MOM-CH_2), 108.7 ($\text{C-3}'$), 113.6 (PMB-C-3,5), 121.4 ($\text{C-5}'$), 123.2 ($\text{C-1}'$), 129.1 (PMB-C-2,6), 129.4 (C-2), 130.2 (C-3), 130.3 ($\text{C-4}'$), 130.4 (PMB-C-1), 139.1 ($\text{C-6}'$), 156.3 ($\text{C-2}'$), 159.0 (PMB-C-4), 168.5 (Ph-CO_2);

MS (EI), m/z (%): 359 (2), 311 (3), 243 (3), 199 (4), 190 (5), 187 (7), 137 (11), 122 (10), 121 (100);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{NaO}_8$: 567.29284, gef.: 567.29316.

(4S)-4-Benzyl-3-((2S)-2-((1R,3R)-3-((tert.butyl(dimethyl)silyl)oxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-1-(methoxymethoxy)hexyl)-4-pentenoyl)-1,3-oxazolidin-2-on (184)



Verbindung **184** lässt sich analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur MOM-Acetalisierung eines sterisch gehinderten Alkohols mit MOM-Chlorid und Hünigs-Base darstellen. Ausgehend von Alkohol **169** (1.76 g, 2.81 mmol) erhält man das Produkt (1.54 g, 82%) als leicht gelbliches hochviskoses Öl.

DC: (PE/EE, 3:1): $R_f = 0.52$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +72.3$ (c 1.50, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1031 (m), 1099 (m), 1249 (s), 1383 (m), 1513 (m), 1612 (w), 1698 (m), 1781 (vs), 2855 (m), 2929 (m), 2955 (m) cm^{-1} ;

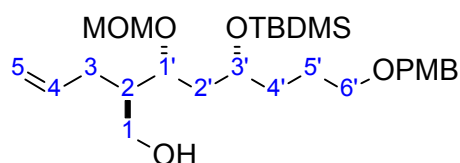
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.03 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 0.87 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.37-1.48 (m, 1H, $H-4''\text{a}$), 1.55-1.67 (m, 2H, $H-4''\text{b}$, $H-5''\text{a}$), 1.67-1.82 (m, 3H, $H-5''\text{b}$, $H-2''$), 2.32 (ddd, $J = 14.1, 5.3, 5.3$ Hz, 1H, $H-3'\text{a}$), 2.57 (ddd, $J = 14.1, 8.7, 8.7$ Hz, 1H, $H-3'\text{b}$), 2.67 (dd, $J = 13.3, 10.0$ Hz, 1H, $\text{Bn-CH}_2\text{a}$), 3.27 (dd, $J = 13.3, 2.8$ Hz, 1H, $\text{Bn-CH}_2\text{b}$), 3.33 (s, 3H, MOM-CH_3), 3.43 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, $H-6''$), 3.77 (s, 3H, PMB-CH_3), 3.76-3.88 (m, 2H, $H-3''$, $H-1''$), 4.08-4.15 (m, 2H, $H-5$), 4.42 (ddd, $J = 14.3, 9.5, 4.6$ Hz, 1H, $H-2'$), 4.42 (s, 2H, PMB-CH_2), 4.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, $\text{MOM-CH}_2\text{a}$), 4.59-4.68 (m, 1H, $H-4$), 4.65 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, $\text{MOM-CH}_2\text{b}$), 5.03 (d, br, $J = 10.2$ Hz, 1H, $H-5'\text{a}$), 5.10 (d, br, $J = 17.1$ Hz, 1H, $H-5'\text{b}$), 5.81 (dddd, $J = 17.1, 10.2, 6.9, 6.9$ Hz, 1H, $H-4'$), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{PMB-}H-3,5$), 7.18-7.34 (m, 7H, $\text{Bn-}H-2,6$, $\text{PMB-}H-2,6$, $\text{Bn-}H-4$, $\text{Bn-}H-3,5$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ -4.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 18.0 (SiC), 25.3 ($\text{C-}5''$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 32.4 ($\text{C-}4''$), 32.6 ($\text{C-}3'$), 37.8 (Bn-CH_2), 40.2 ($\text{C-}2''$), 45.7 ($\text{C-}2'$), 55.2 (PMB-CH_3), 55.9 ($\text{C-}4$), 56.1 (MOM-CH_3), 65.7 ($\text{C-}5$), 69.1 ($\text{C-}1''$), 70.2 ($\text{C-}6''$), 72.3 (PMB-CH_2), 75.9 ($\text{C-}3''$), 96.1 (MOM-CH_2), 113.6 ($\text{PMB-C-}3,5$), 117.1 ($\text{C-}5'$), 127.2 ($\text{Bn-C-}4$), 128.8 ($\text{Bn-C-}3,5$), 129.1 ($\text{PMB-C-}2,6$), 129.4 ($\text{Bn-C-}2,6$), 130.7 ($\text{PMB-C-}1$), 135.1 ($\text{C-}4'$), 135.4 ($\text{Bn-C-}1$), 153.2 ($\text{C-}2$), 159.0 ($\text{PMB-C-}4$), 173.4 ($\text{C-}1'$);

MS (EI), m/z (%): 580 (3), 460 (9), 430 (4), 386 (3), 251 (4), 190 (4), 145 (6), 135 (11), 122 (24), 121 (100), 45 (6);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{NNaO}_8\text{Si}$: 692.35892, gef.: 692.35871.

(2R)-2-[(1R,3R)-3-[[tert. Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-1-(methoxymethoxy)hexyl]-4-penten-1-ol (185)



Die Entfernung des Evans-Auxiliars mit Natriumborhydrid erfolgt analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift. Ausgehend von Amid **184** (1.40 g, 2.09 mmol) liefert die Reduktion das hydrierte Produkt **185** (0.89 g, 86%) als farbloses Öl.

DC: (PE/EE, 2:1): $R_f = 0.49$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +6.2$ (c 1.50, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1037 (s), 1096 (m), 1249 (s), 1361 (w), 1464 (w), 1513 (m), 1613 (w), 2856 (m), 2887 (m), 2929 (s), 2952 (s), 3074 (w), 3470 (br) cm^{-1} ;

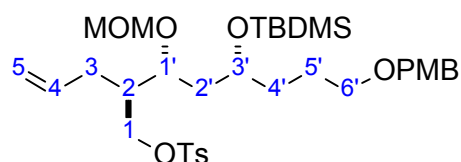
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), 0.05 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 0.87 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.39-1.49 (m, 1H, $H-4'a$), 1.53-1.69 (m, 4H, $H-4'b$, $H-5'$, $H-2'a$), 1.75 (ddd, $J = 14.1, 8.1, 5.4$ Hz, 1H, $H-2'b$), 1.89-2.07 (m, 3H, $H-2$, $H-3$), 2.69 (dd, $J = 7.0, 4.7$ Hz, 1H, OH), 3.37 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.42 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, $H-6'$), 3.60 (ddd, $J = 11.2, 7.0, 4.3$ Hz, 1H, $H-1\text{a}$), 3.67 (ddd, $J = 11.2, 7.8, 4.7$ Hz, 1H, $H-1\text{b}$), 3.75-3.84 (m, 2H, $H-3'$, $H-1'$), 3.79 (s, 3H, PMB- CH_3), 4.41 (s, 2H, PMB- CH_2), 4.60 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, MOM- CH_2a), 4.63 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, MOM- CH_2b), 5.00 (d, br, $J = 10.1$ Hz, 1H, $H-5\text{a}$), 5.04 (d, br, $J = 17.1$ Hz, 1H, $H-5\text{b}$), 5.76 (dddd, $J = 17.1, 10.1, 6.8, 6.8$ Hz, 1H, $H-4$), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB- $H-3,5$), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB- $H-2,6$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 18.0 (SiC), 25.4 ($\text{C}-5'$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 31.5 ($\text{C}-3$), 33.3 ($\text{C}-4'$), 38.2 ($\text{C}-2'$), 42.6 ($\text{C}-2$), 55.3 (PMB- CH_3), 56.0 (MOM- CH_3), 63.5 ($\text{C}-1$), 69.2 ($\text{C}-3'$), 70.2 ($\text{C}-6'$), 72.5 (PMB- CH_2), 76.9 ($\text{C}-1'$), 96.1 (MOM- CH_2), 113.7 (PMB- $\text{C}-3,5$), 116.4 ($\text{C}-5$), 129.2 (PMB- $\text{C}-2,6$), 130.7 (PMB- $\text{C}-1$), 136.8 ($\text{C}-4$), 159.1 (PMB- $\text{C}-4$);

MS (EI), m/z (%): 460 (2), 430 (3), 241 (5), 135 (11), 122 (10), 121 (100), 91 (3), 45 (3);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{NaO}_6\text{Si}$: 519.31124, gef.: 519.31153.

(2R)-2-[(1R,3R)-3-[[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-1-(methoxymethoxy)hexyl]-4-pentenyl 4-toluolsulfonat (186)



Die Umsetzung von Hydroxy-Verbindung **185** (330 mg, 0.66 mmol) zum Tosylat **186** (412 mg, 95%) erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift zur Veresterung eines primären Alkohols mit *p*-Toluolsulfonylchlorid. Das Produkt lässt sich durch säulenchromatographische Reinigung als farbloses Öl isolieren.

DC: (PE/EE, 3:1): $R_f = 0.46$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +8.6$ (c 1.50, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1037 (s), 1097 (m), 1178 (s), 1249 (m), 1364 (m), 1513 (m), 2855 (m), 2929 (s), 2952 (s), 3070 (w) cm^{-1} ;

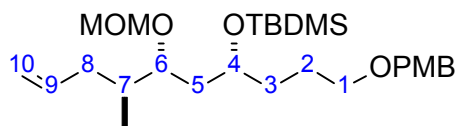
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), 0.02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.35-1.45 (m, 1H, $H-4'a$), 1.48-1.66 (m, 5H, $H-4'b$, $H-2'$, $H-5'$), 1.95-2.04 (m, 1H, $H-2$), 2.04-2.14 (m, 2H, $H-3$), 2.42 (s, 3H, Ts-CH_3), 3.25 (s, 3H, MOM-CH_3), 3.41 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, $H-6'$), 3.63-3.70 (m, 1H, $H-1'$), 3.70-3.80 (m, 1H, $H-3'$), 3.78 (s, 3H, PMB-CH_3), 4.00 (dd, $J = 9.4, 5.5$ Hz, 1H, $H-1\text{a}$), 4.08 (dd, $J = 9.4, 5.9$ Hz, 1H, $H-1\text{b}$), 4.41 (s, 2H, PMB-CH_2), 4.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{MOM-CH}_2\text{a}$), 4.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{MOM-CH}_2\text{b}$), 4.94-5.00 (m, 2H, $H-5$), 5.59-2.70 (m, 1H, $H-4$), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-3,5), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB-H-2,6), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ts-H-3,5), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ts-H-2,6);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.9 (SiC), 21.5 (Ts-CH_3), 25.2 ($\text{C-5}'$), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 30.8 (C-3), 33.1 ($\text{C-4}'$), 38.4 ($\text{C-2}'$), 41.0 (C-2), 55.1 (PMB-CH_3), 55.7 (MOM-CH_3), 69.0 ($\text{C-3}'$), 69.7 (C-1), 70.0 ($\text{C-6}'$), 72.4 (PMB-CH_2), 74.7 ($\text{C-1}'$), 96.2 (MOM-CH_2), 113.6 (PMB-C-3,5), 117.0 (C-5), 127.8 (Ts-C-2,6), 129.1 (PMB-C-2,6), 129.7 (Ts-C-3,5), 130.6 (PMB-C-1), 132.9 (Ts-C-1), 135.6 (C-4), 144.6 (Ts-C-4), 159.0 (PMB-C-4);

MS (EI), m/z (%): 411 (2), 271 (3), 241 (10), 229 (46), 195 (5), 165 (8), 145 (14), 122 (14), 121 (100), 91 (13), 75 (12);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{NaO}_8\text{SSi}$: 673.32009, gef.: 673.32744.

(4*R*,6*R*,7*S*)-4-[[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-(methoxymethoxy)-7-methyl-9-decen (187)



Unter Anwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Reduktion eines Tosylats zur Methylgruppe mit Lithiumtriethylborhydrid lässt sich Tosylat **186** (100 mg, 154 μmol) in Alkylderivat **187** (70 mg, 95%) umsetzen. Säulenchromatographische Reinigung liefert das Produkt in Form eines farblosen Öls.

DC: (PE/EE, 3:1): $R_f = 0.62$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +17.4$ (*c* 1.29, CH₂Cl₂);

IR (Film): 1039 (s), 1097 (m), 1249 (s), 1512 (m), 2856 (m), 2889 (m), 2930 (s), 2953 (s) cm⁻¹;

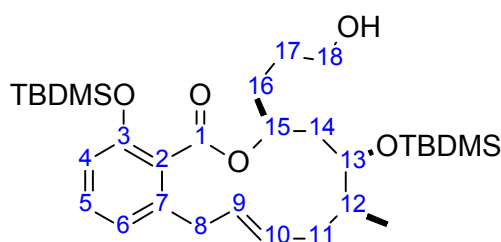
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂a), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂b), 0.86-0.89 (m, 3H, CH₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.38-1.47 (m, 1H, H-3a), 1.52 (ddd, *J* = 14.1, 8.2, 3.6 Hz, 1H, H-5a), 1.57-1.75 (m, 4H, H-3b, H-2, H-5b), 1.79-1.91 (m, 2H, H-7, H-8a), 2.03-2.12 (m, 1H, H-8b), 3.35 (s, 3H, MOM-CH₃), 3.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-1), 3.48 (ddd, *J* = 8.8, 3.4, 3.4 Hz, 1H, H-6), 3.79 (s, 3H, PMB-CH₃), 3.80-3.86 (m, 1H, H-4), 4.42 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, MOM-CH₂a), 4.61 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, MOM-CH₂b), 4.98 (d, br, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-10a), 5.00 (d, br, *J* = 17.0 Hz, 1H, H-10b), 5.74 (dddd, *J* = 17.0, 10.1, 6.9, 6.9 Hz, 1H, H-9), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, PMB-H-3,5), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, PMB-H-2,6);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -4.5 (Si(CH₃)₂a), -4.4 (Si(CH₃)₂b), 14.2 (CH₃), 18.0 (SiC), 25.4 (C-2), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 32.9 (C-3), 35.9 (C-7), 37.1 (C-8), 37.7 (C-5), 55.2 (PMB-CH₃), 55.7 (MOM-CH₃), 69.5 (C-4), 70.3 (C-1), 72.4 (PMB-CH₂), 78.2 (C-6), 95.7 (MOM-CH₂), 113.7 (PMB-C-3,5), 115.8 (C-10), 129.1 (PMB-C-2,6), 130.7 (PMB-C-1), 137.4 (C-9), 159.0 (PMB-C-4);

MS (EI), *m/z* (%): 271 (4), 241 (3), 203 (3), 122 (13), 121 (100);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ ber. für C₂₇H₄₈NaO₅Si: 503.31632, gef.: 503.31641.

(3*S*,5*R*,6*S*)-5,14-bis{[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-(3-hydroxypropyl)-6-methyl-3,4,5,6,7,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1-on (191)



Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von Silylether **193** (50.0 mg, 73.8 μ mol) in CH₂Cl₂ (3.0 ml) und Methanol (1.0 ml) wird mit einer 0.03 M Lsg. von CSA (492 μ l, 14.8 μ mol) in Methanol versetzt und unter DC-Reaktionskontrolle bei 0 °C gerührt. Nachdem nur noch Spuren an Edukt identifiziert werden können und sich noch wenig zweifach entschütztes Produkt gebildet hat (nach ca. 1.5 h), stoppt man die Reaktion durch Zugabe von ges. Natrium-

hydrogencarbonat-Lsg. (5.0 ml). Diese Mischung extrahiert man dreimal mit Ether (je 10 ml) und trocknet die vereinigten org. Phasen über Natriumsulfat. Nach dem Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer reinigt man das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule. Neben primärem Alkohol **191** (35.2 mg, 85%), der als farbloses, hochviskoses Öl anfällt, lässt sich säulenchromatographisch (PE/EE, 4:1) auch restliches Edukt **193** (4.9 mg, 10%) isolieren. Nebenbei entstandenes zweifach entschütztes Triol (1.2 mg, 4%) lässt sich mit polarerem Laufmittel (CH₂Cl₂/Aceton, 2:1; R_f = 0.56) eluieren.

DC: (PE/EE, 4:1): R_f = 0.57;

Drehwert: $[\alpha]_D = +13.5$ (c 1.00, CH₂Cl₂);

IR (Film): 1026 (m), 1066 (vs), 1116 (m), 1254 (s), 1281 (s), 1457 (m), 1581 (m), 1724 (s), 2857 (s), 2894 (m), 2929 (s), 2954 (s), 3430 (br) cm⁻¹;

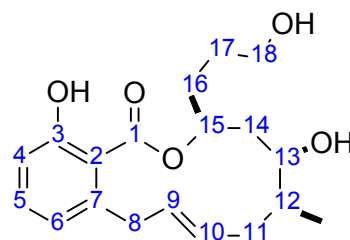
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.15 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.16 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.21 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH₃), 0.91 (s, 9H, Ph-OSiC(CH₃)₃), 0.95 (s, 9H, sek.OSiC(CH₃)₃), 1.39 (dd, $J = 15.2, 9.0$ Hz, 1H, H-14a), 1.46 (s, br, 1H, OH), 1.62-1.75 (m, 6H, H-17 H-14b, H-11a, H-16), 1.75-1.85 (m, 1H, H-12), 2.25 (d, br, $J = 12.9$ Hz, 1H, H-11b), 3.31 (d, br, $J = 16.5$ Hz, 1H, H-8a), 3.60-3.69 (m, 2H, H-18), 3.65 (dd, $J = 16.5, 9.2$ Hz, 1H, H-8b), 4.27 (dd, $J = 9.0, 3.4$ Hz, 1H, H-13), 5.17-5.23 (m, 1H, H-15), 5.32 (dd, br, $J = 15.2, 9.2$ Hz, 1H, H-9), 5.41 (dd, br, $J = 15.2, 10.2$ Hz, 1H, H-10), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-4), 6.73 (d, $J = 7.9$, 1H, H-6), 7.10 (dd, $J = 8.4, 7.9$ Hz, 1H, H-5);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -4.6 (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), -4.3 (Si(CH₃)₂), 13.0 (CH₃), 18.0 (sek.OSiC), 18.3 (Ph-OSiC), 25.7 (sek.OSiC(CH₃)₃), 25.9 (Ph-OSiC(CH₃)₃), 28.4 (C-17), 32.0 (C-16), 36.3 (C-14), 37.0 (C-12), 38.0 (C-11), 38.2 (C-8), 62.7 (C-18), 72.0 (C-13), 74.6 (C-15), 118.1 (C-4), 123.3 (C-6), 127.8 (C-2), 128.3 (C-9), 129.4 (C-5), 131.3 (C-10), 138.6 (C-7), 152.6 (C-3), 168.3 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 505 (38), 487 (60), 419 (19), 373 (53), 355 (98), 299 (37), 247 (58), 203 (56), 151 (54), 133 (73), 85 (38), 75 (81), 73 (100);

HRMS (EI): $[M-^t\text{Bu}]^+$ ber. für C₂₇H₄₅O₅Si₂: 505.28054, gef.: 505.28262; (FAB): $[M+\text{Na}]^+$ ber. für C₃₁H₅₄O₅NaSi₂: 585.354075, gef.: 585.34224.

(3*S*,5*R*,6*S*)-5,14-Dihydroxy-3-(3-hydroxypropyl)-6-methyl-3,4,5,6,7,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1-on (192)



Einer Lösung von Makrolacton **90** (55.0 mg, 107 μmol) in CH_2Cl_2 (2.1 ml) wird schnell 9-Iod-9-BBN (206 μL , 206 μmol ; 1 M in *n*-Hexan) zugespritzt und man rührt die Lösung 90 s, wonach mit Methanol (2.0 ml) versetzt und eine Stunde weitergerührt wird. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter red. Druck gibt man erneut Methanol (2.0 ml) zu und wiederholt die Prozedur noch zweimal. Bei der anschließenden Reinigung über eine Kieselgelsäule bleibt viel Produkt an der stationären Phase zurück, sodass normalerweise mit dem Rohprodukt weitergearbeitet wird. Durch säulenchromatographische Trennung erhält man das Triol **192** (18.7 mg, 52%) als farbloses, hochviskoses Öl.

DC: (PE/EE, 1:5): $R_f = 0.40$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +13.8$ (c 0.70, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1019 (m), 1065 (m), 1120 (w), 1294 (s), 1345 (m), 1465 (m), 1588 (w), 1695 (m), 2874 (w), 2926 (m), 2955 (m), 3320 (br) cm^{-1} ;

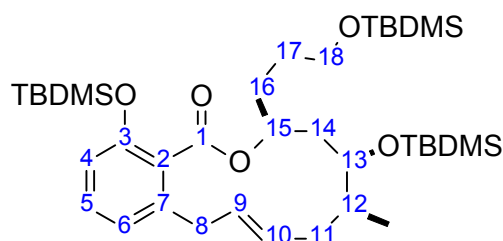
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.37 (dd, $J = 15.0, 8.7$ Hz, 1H, $H-14a$), 1.63-1.87 (m, 7H, $H-17$, C-13-OH, C-18-OH, $H-16$, $H-11a$), 1.87-1.94 (m, 1H, $H-12$), 1.99 (dd, $J = 15.0, 10.8$ Hz, 1H, $H-14b$), 2.29-2.38 (m, 1H, $H-11b$), 3.38 (d, br, $J = 16.6$ Hz, 1H, $H-8a$), 3.64 (dd, $J = 8.7, 3.1$ Hz, 1H, $H-13$), 3.70 (td, $J = 6.1, 1.7$ Hz, 2H, $H-18$), 3.75 (dd, $J = 16.6, 5.6$ Hz, 1H, $H-8b$), 5.04-5.15 (m, 1H, $H-10$), 5.47 (d, br, $J = 15.3$ Hz, 1H, $H-9$), 5.55 (dt, br, $J = 10.8, 5.3$ Hz, 1H, $H-15$), 6.69 (dd, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H, $H-6$), 6.88 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H, $H-4$), 7.29 (dd, $J = 8.3, 7.4$ Hz, 1H, $H-5$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 13.7 (CH_3), 28.0 (C-17), 32.0 (C-16), 35.8 (C-14), 37.2 (C-12), 38.4 (C-11), 39.1 (C-8), 62.4 (C-18), 70.6 (C-13), 74.8 (C-15), 116.7 (C-4), 123.3 (C-2), 123.5 (C-6), 126.6 (C-10), 132.8 (C-9), 133.9 (C-5), 142.2 (C-7), 162.4 (C-3), 171.3 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 334 (6), 317 (7), 316 (11), 298 (15), 246 (6), 239 (6), 231 (16), 213 (18), 196 (30), 181 (37), 173 (43), 172 (100), 147 (32), 115 (28), 97 (27), 71 (42), 43 (74);

HRMS (EI): $[M]^+$ ber. für $C_{19}H_{26}O_5$: 334.1780, gef.: 334.1811.

(3*S*,5*R*,6*S*)-5,14-bis[[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-(3-[[*tert*.butyl(dimethyl)silyl]oxy]propyl)-6-methyl-3,4,5,6,7,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1-on (193)



Einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Triol **192** (33.0 mg, 98.7 μ mol), Imidazol (168 mg, 2.47 mmol) und DMAP (12 mg, 98.7 μ mol) in DMF (2.2 ml) wird TBDMS-Chlorid (298 mg, 1.97 mmol) zugegeben und man rührt vier Tage unter Erwärmen auf RT. Zur Beendigung der Reaktion versetzt man mit Wasser (5 ml), verdünnt mit Ether (20 ml) und separiert die Phasen. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ether (je 10 ml) extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit 0.1 N Salzsäure und brine (je 10 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat filtriert man ab, engt unter red. Druck ein und reinigt das Rohprodukt säulenchromatographisch. Das dreifach geschützte Triol **193** (49.5 mg, 74%) wird als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

DC: (PE/DE, 20:1): $R_f = 0.45$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +8.7$ (c 0.53, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1067 (s), 1098 (m), 1254 (s), 1278 (m), 1456 (m), 1585 (w), 1723 (m), 2857 (s), 2898 (m), 2929 (s), 2955 (s) cm^{-1} ;

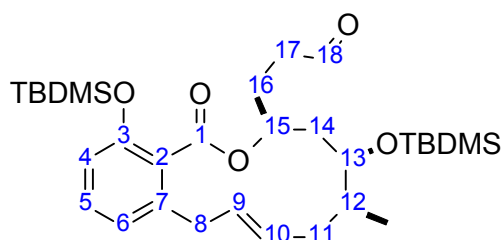
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.03 (s, 6H, prim.OSi(CH_3)₂), 0.11 (s, 3H, Si(CH_3)₂), 0.15 (s, 3H, Si(CH_3)₂), 0.16 (s, 3H, Si(CH_3)₂), 0.22 (s, 3H, Si(CH_3)₂), 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 0.88 (s, 9H, prim.OSi(CH_3)₃), 0.91 (s, 9H, Ph-OSi(CH_3)₃), 0.96 (s, 9H, sek.OSi(CH_3)₃), 1.40 (dd, $J = 15.1, 8.9$ Hz, 1H, H -14a), 1.56-1.62 (m, 2H, H -17), 1.62-1.74 (m, 4H, H -14b, H -16, H -11a), 1.76-1.84 (m, 1H, H -12), 2.25 (d, br, $J = 12.3$ Hz, 1H, H -11b), 3.31 (d, br, $J = 16.3$ Hz, 1H, H -8a), 3.55-3.69 (m, 2H, H -18), 3.66 (dd, $J = 16.3, 9.1$ Hz, 1H, H -8b), 4.27 (dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz, 1H, H -13), 5.12-5.19 (m, 1H, H -15), 5.30-5.46 (m, 2H, H -9, H -10), 6.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H -4), 6.72 (d, $J = 7.7$, 1H, H -6), 7.09 (dd, $J = 8.3, 7.7$ Hz, 1H, H -5);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ -5.3 (prim.OSi(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), -4.2 (Si(CH₃)₂), 13.1 (CH₃), 18.0 (sek.OSiC), 18.3 (Ph-OSiC), 18.4 (prim.OSiC), 25.7 (sek.OSiC(CH₃)₃), 25.9 (Ph-OSiC(CH₃)₃), 26.0 (prim.OSiC(CH₃)₃), 28.9 (C-17), 32.3 (C-16), 36.5 (C-14), 37.1 (C-12), 38.0 (C-11), 38.2 (C-8), 63.1 (C-18), 72.0 (C-13), 74.9 (C-15), 118.0 (C-4), 123.2 (C-6), 127.8 (C-2), 128.2 (C-9), 129.3 (C-5), 131.3 (C-10), 138.6 (C-7), 152.7 (C-3), 168.4 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 619 (22), 602 (7), 527 (6), 487 (24), 419 (42), 395 (11), 355 (18), 337 (20), 299 (23), 247 (22), 203 (25), 149 (59), 147 (100), 133 (74), 109 (67), 75 (80), 73 (97);

HRMS (EI): $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$ ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{59}\text{O}_5\text{Si}_3$: 619.36701, gef.: 619.36946; (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{68}\text{O}_5\text{NaSi}_3$: 699.42723, gef.: 699.42184.

3-((3S,5R,6S)-5,14-bis{[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-6-methyl-1-oxo-3,4,5,6,7,10-hexahydro-1H-2-benzoxacyclododecin-3-yl)propanal (194)



Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von prim. Alkohol **191** (26.5 mg, 47.0 μmol) in CH_2Cl_2 (4.0 mL) wird nacheinander mit N-Methylmorpholin-N-oxid (8.0 mg, 68.3 μmol), Molsieb (4 Å, 20 mg) und Tetrapropylammoniumperuthenat (2.1 mg, 5.9 μmol) versetzt. Man rührt eine Stunde bei dieser Temperatur und filtriert nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) über eine kurze Kieselgelsäule (PE/EE, 2:1), um den rohen Aldehyd **194** (24.0 mg, 91%) als leicht gelbliches Öl zu erhalten. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

DC: (PE/EE, 5:1): $R_f = 0.75$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +12.0$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1022 (w), 1066 (s), 1115 (m), 1254 (s), 1457 (m), 1581 (w), 1726 (vs), 2713 (w), 2857 (s), 2892 (m), 2929 (s) cm^{-1} ;

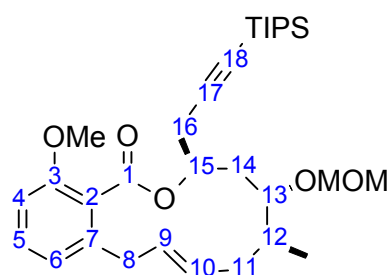
¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ 0.06 (s, 3H, sek.OSi(CH₃)₂a), 0.16 (s, 3H, Ph-OSi(CH₃)₂a), 0.28 (s, 3H, sek.OSi(CH₃)₂b), 0.46 (s, 3H, Ph-OSi(CH₃)₂b), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.98 (s, 9H, sek.OSiC(CH₃)₃), 1.10 (s, 9H, Ph-OSiC(CH₃)₃), 1.27 (dd, *J* = 15.0, 9.0 Hz, 1H, *H*-14a), 1.57-1.65 (m, 1H, *H*-11a), 1.60 (dd, *J* = 15.0, 8.6 Hz, 1H, *H*-14b), 1.72-1.81 (m, 1H, *H*-12), 1.82-1.99 (m, 2H, *H*-16), 2.11 (dt, br, *J* = 14.3, 4.6 Hz, 1H, *H*-11b), 2.14-2.24 (m, 2H, *H*-17), 3.20 (dd, *J* = 16.2, 4.0 Hz, 1H, *H*-8a), 3.68 (dd, br, *J* = 16.2, 8.3 Hz, 1H, *H*-8b), 4.45 (dd, *J* = 8.8, 3.5 Hz, 1H, *H*-13), 5.32-5.42 (m, 3H, *H*-10, *H*-9, *H*-15), 6.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, *H*-6), 6.68 (d, br, *J* = 8.2, 1H, *H*-4), 6.90 (dd, *J* = 8.2, 7.6 Hz, 1H, *H*-5), 9.39 (s, br, 1H, *H*-18);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ -4.4 (sek.OSi(CH₃)₂a), -4.3 (sek.OSi(CH₃)₂b), -4.1 (Ph-OSi(CH₃)₂a), -4.0 (Ph-OSi(CH₃)₂b), 13.2 (CH₃), 18.3 (sek.OSiC), 18.6 (Ph-OSiC), 25.9 (sek.OSiC(CH₃)₃), 26.2 (Ph-OSiC(CH₃)₃), 28.5 (C-16), 36.8 (C-14), 37.4 (C-12), 38.2 (C-11), 38.6 (C-18), 39.8 (C-17), 72.3 (C-13), 73.4 (C-15), 118.6 (C-4), 123.7 (C-6), 128.8 (C-2), 128.8 (C-9), 129.5 (C-5), 131.4 (C-10), 138.9 (C-7), 153.3 (C-3), 168.3 (C-1), 199.4 (C-18);

MS (FAB), *m/z* (%): 737 (8), 683 (22), 624 (5), 584 (8), 561 (9), 543 (17), 504 (24), 411 (30), 353 (21), 287 (35), 203 (49), 136 (100);

HRMS (EI): [M-^tBu]⁺ ber. für C₂₇H₄₃O₅Si₂: 503.26489, gef.: 503.26671.

(3*S*,5*R*,6*S*)-14-Methoxy-5-(methoxymethoxy)-6-methyl-3-[3-(triisopropylsilyl)-2-propinyl]-3,4,5,6,7,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1-on (203)



Lacton **203** wird durch Ringschlußmetathese mit Grubbs Katalysator 2. Generation nach der allgemeinen Vorschrift dargestellt. Die Umsetzung von Dien **242** (146 mg, 262 µmol) liefert nach säulenchromatographischer Trennung das Lacton **E-203** (70 mg, 50%) sowie dessen Isomer **Z-203** (34 mg, 24%) als farblose Wachse.

E-203 (Hauptprodukt):

DC: (PE/EE, 5:1): $R_f = 0.56$;

Drehwert: $[\alpha]_D = -31.1$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1047 (s), 1116 (s), 1154 (m), 1274 (s), 1468 (s), 1585 (m), 1733 (vs), 2176 (m), 2866 (s), 2887 (s), 2942 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.04 (s, br, 21H, TIPS-CH, TIPS- CH_3), 1.63-1.74 (m, 1H, $H-11a$), 1.75 (dd, br, $J = 15.3, 8.6$ Hz, 1H, $H-14a$), 1.83 (dd, br, $J = 15.3, 8.4$ Hz, 1H, $H-14b$), 2.29 (d, br, $J = 13.7$ Hz, 1H, $H-11b$), 2.57 (s, br, 1H, $H-16a$), 2.58 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, $H-16b$), 3.28 (d, br, $J = 16.3$ Hz, 1H, $H-8a$), 3.43 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.68 (dd, $J = 16.3, 9.5$ Hz, 1H, $H-8b$), 3.78 (s, 3H, Ph-O CH_3), 4.07-4.12 (m, 1H, $H-13$), 4.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2a), 4.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2b), 5.29 (dd, br, $J = 15.3, 9.6$ Hz, 1H, $H-9$), 5.37- 5.43 (m, 1H, $H-15$), 5.47 (dd, br, $J = 15.3, 10.9$ Hz, 1H, $H-10$), 6.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, $H-6$), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $H-4$), 7.21 (dd, $J = 8.4, 7.6$ Hz, 1H, $H-5$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 11.2 (TIPS-CH), 13.2 (CH_3), 18.5 (TIPS- CH_3), 26.9 (C-16), 34.1 (C-14), 34.2 (C-12), 37.5 (C-11), 37.6 (C-8), 55.4 (MOM- CH_3), 55.8 (Ph-O CH_3), 72.2 (C-15), 78.7 (C-13), 83.2 (C-18), 96.7 (MOM- CH_2), 103.9 (C-17), 109.4 (C-4), 122.6 (C-6), 124.6 (C-2), 128.7 (C-9), 129.9 (C-5), 131.2 (C-10), 138.7 (C-7), 156.7 (C-3), 167.9 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 485 (85), 455 (54), 423 (52), 390 (13), 375 (10), 317 (43), 275 (49), 259 (61), 199 (50), 187 (100), 145 (82), 131 (51), 84 (47), 45 (75);

HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{SiO}_5$: 485.27231, gef.: 485.27382.

Z-203 (Nebenprodukt):

DC: (PE/EE, 5:1): $R_f = 0.39$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +10.8$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1037 (m), 1070 (w), 1111 (m), 1266 (vs), 1470 (s), 1583 (w), 1733 (vs), 2176 (w), 2865 (s), 2889 (m), 2942 (s), 3003 (w) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.04 (s, br, 21H, TIPS-CH, TIPS- CH_3), 1.82-1.89 (m, 2H, $H-14a, H-11a$), 2.00-2.11 (m, 3H, $H-14b, H-12, H-11b$), 2.59 (dd, $J = 17.0, 4.2$ Hz, 1H, $H-16a$), 2.68 (dd, $J = 17.0, 7.2$ Hz, 1H, $H-16b$), 2.99 (d, br, $J = 15.9$ Hz, 1H, $H-8a$), 3.38 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.77 (d, br, $J = 9.3$ Hz, 1H, $H-13$), 3.81 (s, 3H, Ph-O CH_3), 3.99 (dd, $J = 15.9, 8.9$ Hz, 1H, $H-8b$), 4.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2a), 4.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2b), 5.24-5.36 (m, 2H, $H-9, H-10$), 5.49-5.56 (m, 1H, $H-$

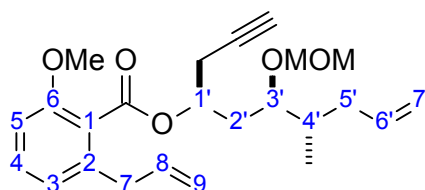
15), 6.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, $H-6$), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $H-4$), 7.27 (dd, $J = 8.4, 7.7$ Hz, 1H, $H-5$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 11.2 (TIPS-CH), 13.4 (CH_3), 18.6 (TIPS- CH_3), 26.9 (C-16), 32.0 (C-11), 32.5 (C-8), 35.0 (C-14), 36.5 (C-12), 55.5 (MOM- CH_3), 55.9 (Ph- OCH_3), 71.2 (C-15), 77.3 (C-13), 83.3 (C-18), 97.3 (MOM- CH_2), 103.7 (C-17), 109.4 (C-4), 122.7 (C-6), 122.7 (C-2), 128.6 (C-10), 129.4 (C-9), 131.0 (C-5), 140.5 (C-7) 157.3 (C-3), 166.6 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 499 (6), 485 (42), 455 (9), 423 (11), 315 (20), 275 (34), 260 (29), 199 (36), 187 (65), 162 (88), 161 (100), 145 (79), 131 (46), 105 (39), 77 (57), 45 (78);

HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{SiO}_5$: 485.27231, gef.: 485.27288.

2-Allyl-6-methoxybenzoesäure-(1*S*,3*R*,4*S*)-3-(methoxymethoxy)-4-methyl-1-(2-propinyl)-6-heptenylester (204)



Zu einer Lösung aus Alkohol **205** (285 mg, 1.26 mmol) und Triphenylphosphin (495 mg, 1.89 mmol) in Toluol (13 ml) tropft man bei RT eine Lösung von Salicylsäure **60** (254 mg, 1.32 mmol) und DEAD (955 mg, 1.89 mmol; 40%ig in Toluol) in Toluol (13 ml) zu. Man rührt über Nacht unter Erwärmen auf RT und entfernt anschließend das Lösungsmittel unter reduziertem Druck. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rückstands erhält man Ester **204** (350 mg, 69%) als farbloses Öl.

DC: (PE/EE, 4:1): $R_f = 0.55$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +39.4$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1038 (s), 1072 (s), 1111 (s), 1245 (m), 1267 (vs), 1471 (s), 1585 (m), 1730 (s), 2840 (w), 2932 (m), 2962 (m), 3076 (w), 3292 (w) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.71-1.85 (m, 3H, $H-2'$, $H-5'a$), 1.85-1.94 (m, 1H, $H-4'$), 1.98 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, CH_2CCH), 1.99-2.06 (m, 1H, $H-5'b$), 2.57 (ddd, $J = 16.9, 4.6, 2.7$ Hz, 1H, CH_2CCHa), 2.65 (ddd, $J = 16.9, 6.2, 2.7$ Hz, 1H, CH_2CCHb), 3.36 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.68 (ddd, $J = 9.4, 3.7, 2.9$ Hz, 1H, $H-3'$), 3.77 (s, 3H, Ph- OCH_3), 4.67 (s, 2H, MOM- CH_2), 4.87 (d, br, $J = 10.1$ Hz, 1H, $H-7'a$), 4.92 (d, br, $J =$

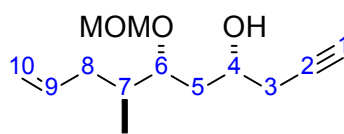
17.0 Hz, 1H, *H*-7'b), 4.98-5.04 (m, 2H, *H*-9), 5.29-5.35 (m, 1H, *H*-1'), 5.69 (dddd, $J = 17.0$, 10.1, 7.3, 6.7 Hz, 1H, *H*-6'), 5.90 (dddd, $J = 17.3$, 9.6, 6.6, 6.6 Hz, 1H, *H*-8), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, *H*-3), 6.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, *H*-5), 7.23 (dd, $J = 8.4$, 7.7 Hz, 1H, *H*-4);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 13.6 (CH_3), 24.6 (CH_2CCH), 33.9 (*C*-2'), 36.5 (*C*-4'), 37.2 (*C*-7), 37.6 (*C*-5'), 55.5 (Ph-OCH_3), 55.7 (MOM-CH_3), 69.8 (CH_2CCH), 70.9 (*C*-1'), 77.9 (*C*-3'), 79.6 (CH_2CCH), 96.9 (MOM-CH_2), 108.6 (*C*-3), 115.9 (*C*-7'), 116.3 (*C*-9), 121.5 (*C*-5), 123.6 (*C*-1), 130.3 (*C*-4), 136.4 (*C*-8), 137.0 (*C*-6') 138.3 (*C*-6), 156.3 (*C*-2), 167.7 (Ph-CO_2);

MS (EI), m/z (%): 331 (13), 237 (10), 219 (8), 187 (15), 175 (100), 174 (52), 156 (30), 129 (34), 123 (18), 115 (18), 91 (13), 84 (19), 45 (18);

HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NaO}_5$: 423.21475, gef.: 423.21227.

(4*R*,6*R*,7*S*)-6-(methoxymethoxy)-7-methyl-9-decen-1-in-4-ol (205)



Die allgemeine Vorschrift zur Silyl-Abspaltung mit TBAF führt unter Verwendung von Silylether **241** (875 mg, 2.57 mmol) zu Alkohol **205** (487 mg, 84%) als leicht gelblichem Öl. Vollständiger Verbrauch des Edukts wird jedoch auch schon mit zwei Äquivalenten TBAF erreicht.

DC: (PE/EE, 1:1): $R_f = 0.59$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +56.6$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1034 (s), 1097 (m), 1150 (m), 1640 (w), 2932 (m), 2959 (m), 3074 (w), 3307 (w), 3455 (br) cm^{-1} ;

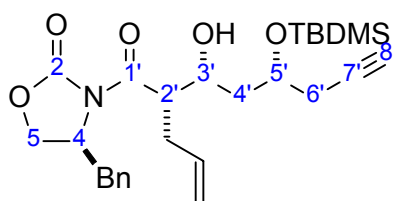
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.62 (ddd, $J = 14.6$, 9.7, 8.7 Hz, 1H, *H*-5a), 1.73 (ddd, $J = 14.6$, 3.3, 3.3 Hz, 1H, *H*-5b), 1.83-1.96 (m, 2H, *H*-8a, *H*-7), 1.97-2.04 (m, 1H, *H*-8b), 2.00 (dd, $J = 2.7$, 2.6 Hz, 1H, *H*-1), 2.34 (ddd, $J = 16.7$, 6.4, 2.7 Hz, 1H, *H*-3a), 2.39 (ddd, $J = 16.7$, 5.7, 2.6 Hz, 1H, *H*-3b), 3.37 (s, 3H, MOM-CH_3), 3.45 (s, br, 1H, *OH*), 3.70 (ddd, $J = 9.7$, 3.8, 3.3 Hz, 1H, *H*-6), 3.85-3.93 (m, 1H, *H*-4), 4.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\text{MOM-CH}_2\text{a}$), 4.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, $\text{MOM-CH}_2\text{b}$), 4.95-5.02 (m, 2H, *H*-10), 5.71 (dddd, $J = 17.0$, 10.2, 6.9, 6.9 Hz, 1H, *H*-9);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 13.5 (CH_3), 27.0 (C-3), 34.8 (C-5), 35.2 (C-7), 37.5 (C-8), 56.0 (MOM- CH_3), 69.6 (C-4), 70.3 (C-1), 80.7 (C-6), 80.9 (C-2), 95.3 (MOM- CH_2), 116.1 (C-10), 136.7 (C-9);

MS (EI), m/z (%): 155 (4), 127 (10), 125 (100), 107 (13), 95 (43), 81 (19), 55 (18), 45 (61);

HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$: 249.14667, gef.: 249.14613.

(4S)-3-((2S,3R,5R)-2-Allyl-5-[[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-hydroxy-7-octinoyl)-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (207)



Die Umsetzung von Aldehyd **209** (4.00 g, 15.4 mmol) in einer Aldolreaktion mit Titanatetrachlorid und Oxazolidinon **183** erfolgt analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift. Der Alkohol **207** (6.66 g, 89%) kann dabei als leicht gelbliches Öl isoliert werden. Durch säulenchromatographische Trennung lässt sich des weiteren unumgesetztes Edukt **209** (0.40 g, 10%) zurückgewinnen.

DC: (PE/DE, 1:1): $R_f = 0.51$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +32.5$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1105 (vs), 1208 (vs), 1248 (vs), 1290 (s), 1386 (vs), 1695 (s), 1779 (vs), 2857 (s), 2889 (m), 2929 (s), 2951 (s), 3308 (m), 3521 (br) cm^{-1} ;

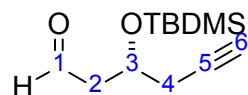
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.10 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), 0.11 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 0.88 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.80 (ddd, $J = 14.3, 8.8, 7.8$ Hz, 1H, $H-4'a$), 1.87 (ddd, $J = 14.3, 4.9, 2.7$ Hz, 1H, $H-4'b$), 1.99 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, $H-8'$), 2.38 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, $H-6'a$), 2.39 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, $H-6'b$), 2.48 (ddd, $J = 14.2, 6.0, 4.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{a}$), 2.58-2.67 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{b}$), 2.63 (dd, $J = 13.3, 10.2$ Hz, 1H, $\text{Bn-CH}_2\text{a}$), 3.19 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, OH), 3.28 (dd, $J = 13.3, 3.1$ Hz, 1H, $\text{Bn-CH}_2\text{b}$), 4.00-4.17 (m, 5H, $H-3', H-5', H-5, H-2'$), 4.64-4.71 (m, 1H, $H-4$), 5.03 (d, br, $J = 10.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{a}$), 5.11 (d, br, $J = 17.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{b}$), 5.86 (dddd, $J = 17.1, 10.2, 7.6, 6.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.19-7.34 (m, 5H, $\text{Bn-H-2,6, Bn-H-4, Bn-H-3,5}$);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -4.8 (Si(CH₃)₂a), -4.4 (Si(CH₃)₂b), 17.9 (SiC), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 27.5 (C-6'), 31.9 (CH₂CH=CH₂), 37.9 (Bn-CH₂), 40.0 (C-4'), 47.4 (C-2'), 55.5 (C-4), 65.9 (C-5), 70.3 (C-5'), 70.5 (C-3'), 70.7 (C-8'), 80.6 (C-7'), 117.2 (CH₂CH=CH₂), 127.3 (Bn-C-4), 128.9 (Bn-C-3,5), 129.3 (Bn-C-2,6), 135.2 (CH₂CH=CH₂), 135.3 (Bn-C-1), 153.2 (C-2), 174.5 (C-1');

MS (EI), *m/z* (%): 490 (3), 432 (5), 411 (6), 402 (9), 384 (16), 355 (14), 310 (4), 270 (15), 255 (22), 253 (20), 252 (100), 237 (10), 196 (13), 152 (19), 171 (29), 91 (53), 75 (42), 73 (33);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ ber. für C₂₇H₃₉NNaO₅Si: 508.24897, gef.: 508.24921.

(3*R*)-3-[[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-5-hexinal (209)



Die Überführung von Nitril **228** in die entsprechende Carbonylverbindung kann analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Esterreduktion mit DIBAL zum Aldehyd vorgenommen werden. Ausgehend von Verbindung **228** (1.32 g, 4.47 mmol) erhält man das hydrierte Produkt **209** (1.33 g) in 96%iger Ausbeute als leicht gelbliches Öl, das ohne weitere Reinigung weiterverwendet werden kann.

Hochreinen Aldehyd erhält man durch Bildung eines Sulfit-Adduktes, wässriger Extraktion und anschließender Spaltung mit Natriumcarbonat, was die Ausbeute jedoch erheblich verringert.

DC: (PE/EE, 5:1): R_f = 0.71;

Drehwert: [α]_D = -22.8 (c 1.19, CH₂Cl₂);

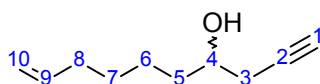
IR (Film): 1008 (w), 1107 (s), 1256 (s), 1362 (w), 1471 (w), 1728 (s), 2725 (w), 2857 (s), 2929 (s), 2953 (s), 3312 (m) cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂a), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)₂b), 0.85 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 2.02 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, *H*-6), 2.38 (ddd, *J* = 16.7, 7.4, 2.7 Hz, 1H, *H*-4a), 2.44 (ddd, *J* = 16.7, 5.0, 2.7 Hz, 1H, *H*-4b), 2.65 (ddd, *J* = 16.2, 7.1, 2.5 Hz, 1H, *H*-2a), 2.74 (ddd, *J* = 16.2, 4.5, 1.6 Hz, 1H, *H*-2b), 4.34 (dddd, *J* = 7.4, 7.1, 5.0, 4.5 Hz, 1H, *H*-3), 9.80 (dd, *J* = 2.5, 1.6 Hz, 1H, *H*-1);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ -4.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), -4.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 17.9 (SiC), 25.6 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.7 (C-4), 50.2 (C-2), 66.7 (C-3), 71.1 (C-6), 80.2 (C-5), 201.2 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 203 (4), 187 (19), 169 (32), 151 (16), 141 (27), 129 (36), 125 (64), 101 (100), 95 (56), 75 (70), 73 (49), 59 (25).

9-Decen-1-in-4-ol (213)



Einer Suspension von Magnesium (0.28 g, 11.6 mmol) und Quecksilber(II)chlorid (4,8 mg, 17 mmol) in Ether (16 ml) werden einige Tropfen einer Lösung von Propargylbromid (0.99 ml, 1.33 g, 11.1 mmol) in Ether (5.1 ml) zugegeben und bis zum Anspringen der Reaktion gerührt. Anschließend kühlt man auf 0 °C und gibt die restliche Lösung tropfenweise zu. Nach vollständiger Zugabe nimmt man das Kühlbad weg und rührt weitere 45 min unter Erwärmen auf RT. Man kühlt erneut auf 0 °C und tropft eine Lösung von 6-Heptenal (1.00 g, 8.92 mmol) in Ether (18 ml) zu, wonach eine Stunde unter Erwärmen auf RT weitergerührt wird. Durch Versetzen der Lösung mit ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (20 ml) wird die Reaktion gestoppt und man extrahiert die Mischung zweimal mit Ether (je 20 ml). Die vereinigte org. Phase wird mit brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Nach dem Einengen unter red. Druck wird über eine Kieselgelsäule gereinigt, wodurch man den Alkohol **213** (0.98 g, 72%) als farblose Flüssigkeit erhält.

DC: (PE/DE, 3:2): $R_f = 0.57$;

IR (Film): 1087 (w), 1435 (w), 1640 (w), 2116 (w), 2858 (m), 2933 (s), 2976 (w), 3077 (w), 3305 (s), 3385 (br) cm^{-1} ;

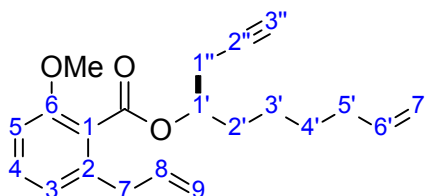
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.29-1.46 (m, 4H, H-6, H-7), 1.49-1.56 (m, 2H, H-5), 1.99-2.16 (m, 4H, H-8, H-1, OH), 2.29 (ddd, $J = 16.7, 6.7, 2.6$ Hz, 1H, H-3a), 2.40 (ddd, $J = 16.7, 4.8, 2.6$ Hz, 1H, H-3b), 3.37 (dtd, $J = 6.7, 5.6, 4.8$ Hz, 1H, H-4), 4.92 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-10a), 4.98 (ddt, $J = 17.1, 1.8, 1.5$ Hz, 1H, H-10b), 5.78 (ddt, $J = 17.1, 10.3, 3.7$ Hz, 1H, H-9);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 25.0 (C-6), 27.3 (C-3), 28.7 (C-7), 33.6 (C-8), 36.0 (C-5), 69.8 (C-4), 70.7 (C-1), 80.9 (C-2), 114.4 (C-10), 138.7 (C-9);

MS (EI), m/z (%): 191 (5), 113 (9), 95 (100), 93 (18), 91 (17), 79 (12), 69 (18), 67 (23);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ ber. für $C_{10}H_{16}NaO$: 175.10934, gef.: 175.10927.

2-Allyl-6-methoxybenzoesäure-(1*R*)-1-(2-propinyl)-6-heptenylester (R-214)



Das in Methanol (10 ml) gelöste TMS-Alkin **223** (1.18 g, 2.95 mmol) wird mit Kaliumcarbonat (0.82 g, 5.90 mmol) versetzt und 4 h bei RT gerührt. Anschließend verdünnt man mit Ether (200 ml), wäscht mit Wasser und ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (je 50 ml) und trocknet über Natriumsulfat. Die Reinigung erfolgt über eine Kieselgelsäule nach Filtration und Einengen, wodurch man das freie Alkin **R-214** (0.82 mg, 85%) als farbloses Öl erhält.

DC: (PE/EE, 5:1): $R_f = 0.56$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +30.4$ (c 1.40, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1072 (s), 1113 (s), 1267 (vs), 1438 (m), 1471 (s), 1585 (s), 1640 (m), 1726 (vs), 2858 (m), 2931 (s), 3004 (w), 3076 (w), 3296 (m) cm^{-1} ;

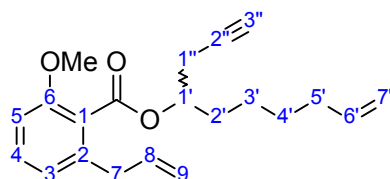
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.34-1.49 (m, 4H, $H-4'$, $H-3'$), 1.71-1.81 (m, 2H, $H-2'$), 1.97 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, $H-3''$), 2.00-2.06 (m, 2H, $H-5'$), 2.56 (dd, $J = 5.9, 2.6$ Hz, 2H, $H-1''$), 3.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, $H-7$), 3.76 (s, 3H, Ph- OCH_3), 4.90 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, $H-7'a$), 4.96 (dd, $J = 17.2, 1.8$ Hz, 1H, $H-7'b$), 5.01 (d, br, $J = 10.4$ Hz, 1H, $H-9a$), 5.02 (d, br, $J = 17.2$ Hz, 1H, $H-9b$), 5.16 (tt, $J = 5.9, 5.6$ Hz, 1H, $H-1'$), 5.76 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 6.7$ Hz, 1H, $H-6'$), 5.83-5.95 (m, 1H, $H-8$), 6.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, $H-5$), 6.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $H-3$), 7.23 (dd, $J = 8.3, 7.8$ Hz, 1H, $H-4$);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 23.9 (C-1''), 24.5 (C-3'), 28.6 (C-4'), 32.7 (C-2'), 33.6 (C-5'), 37.3 (C-7), 55.7 (Ph- OCH_3), 70.5 (C-3''), 72.6 (C-1'), 79.8 (C-2''), 108.8 (C-5), 114.5 (C-7'), 116.3 (C-9), 121.5 (C-3), 123.7 (C-1), 130.3 (C-4), 136.3 (C-8), 138.3 (C-2), 138.6 (C-6'), 156.4 (C-6), 167.7 (Ph- CO_2);

MS (EI), m/z (%): 326 (4), 192 (54), 177 (100), 175 (92), 147 (34), 129 (45), 115 (27), 91 (15), 77 (7);

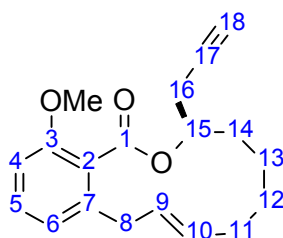
HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ ber. für $C_{21}H_{26}NaO_3$: 349.17742, gef.: 349.17664.

2-Allyl-6-methoxybenzoesäure-1-(2-propinyl)-6-heptenylester (*rac*-**214**)



Die Darstellung von Verbindung **214** erfolgt analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Mitsunobu-Veresterung eines sekundären Alkohols mit Säure **60**. Aus eingesetztem Alkohol **213** (356 mg, 2.34 mmol) erhält man den Ester **214** (536 mg, 70%) als farbloses Öl.

(*3R*)-14-Methoxy-3-(2-propinyl)-3,4,5,6,7,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1-on (*R*-**215**)



Die Entschützung des Alkins erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Silyl-Abspaltung mit TBAF. Ausgehend von TIPS-Alkin **R-217** (105 mg, 0.23 mmol) erhält man das freie Alkin **R-215** (80 mg, quant.) als farbloses Wachs.

DC: (PE/EE, 5:1): $R_f = 0.63$;

Drehwert: $[\alpha]_D = -21.9$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1069 (s), 1087 (m), 1118 (s), 1278 (vs), 1470 (s), 1584 (m), 1723 (vs), 2864 (m), 2939 (s), 3291 (m), 3547 (br) cm^{-1} ;

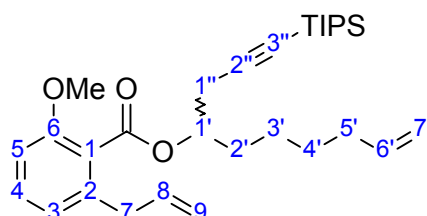
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.01-1.13 (m, 1H, *H*-13a), 1.22-1.33 (m, 1H, *H*-12a), 1.43-1.54 (m, 1H, *H*-12b), 1.56-1.73 (m, 3H, *H*-13b, *H*-16a, *H*-11a), 1.78-1.88 (m, 1H, *H*-16b), 2.01 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, *H*-18), 2.12-2.21 (m, 1H, *H*-11b), 2.55-2.67 (m, 2H, *H*-14), 3.14 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, *H*-8a), 3.71 (dd, $J = 14.2, 10.5$ Hz, 1H, *H*-8b), 3.79 (s, 1H, Ph- OCH_3), 5.07-5.14 (m, 3H, *H*-15), 5.24-5.32 (m, 1H, *H*-9), 5.35-5.45 (m, 1H, *H*-10), 6.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, *H*-6), 6.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, *H*-4), 7.23 (dd, $J = 7.7, 7.0$ Hz, 1H, *H*-5);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 19.7 (C-12), 23.9 (C-14), 24.6 (C-13), 31.4 (C-16), 32.7 (C-11), 37.8 (C-8), 55.8 (Ph-OCH₃), 69.7 (C-15), 70.2 (C-18), 80.1 (C-17), 109.6 (C-4), 122.4 (C-6), 123.9 (C-2), 128.9 (C-9), 130.3 (C-5), 132.6 (C-10), 139.4 (C-7), 156.9 (C-3), 167.9 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 298 (15), 177 (20), 131 (91), 103 (100), 75 (89), 61 (38);

HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 298.1569, gef.: 298.1557.

2-Allyl-6-methoxybenzoesäure-(1*R*)-1-[3-(triisopropylsilyl)-2-propinyl]-6-heptenylester (216)



Eine auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlte Lösung von Alkin **214** (0.74 g, 2.27 mmol) in THF (23 ml) wird tropfenweise mit *n*-BuLi (1.02 ml, 2.55 mmol; 2.5 M in Hexan) versetzt und 30 min unter Erwärmen auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend kühlt man erneut auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und tropft eine Lösung von TIPS-Chlorid (0.58 ml, 0.53 g, 2.72 mmol) in THF (13 ml) zu. Rühren wird für 15 h unter Erwärmen auf RT fortgesetzt. Man stoppt die Reaktion bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ durch vorsichtige Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (30 ml). Nach der Phasentrennung wird zweimal mit Ether extrahiert (je 30 ml) und man trocknet die vereinigten org. Phasen über Natriumsulfat. Filtration und Entfernen des Lösungsmittels unter red. Druck liefert das rohe Produkt, das über eine Kieselgelsäule gereinigt wird. Neben ungeschütztem Edukt **214** (61 mg, 8%) lässt sich das TIPS-Alkin **216** (0.85 g, 78%) als farbloses Öl isolieren.

DC: (PE/EE, 10:1): $R_f = 0.61$;

IR (Film): 1071 (s), 1113 (s), 1267 (vs), 1438 (m), 1470 (s), 1585 (m), 1729 (vs), 2175 (m), 2865 (s), 2942 (vs), 3077 (w) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.90-1.08 (m, 21H, TIPS-CH, TIPS-CH₃), 1.35-1.51 (m, 4H, H-4', H-3'), 1.71-1.81 (m, 1H, H-2'a), 1.85-1.95 (m, 1H, H-2'b), 2.04 (dt, $J = 6.7, 6.5$ Hz, 2H, H-5'), 2.56 (dd, $J = 16.7, 7.9$ Hz, 1H, H-1''a), 2.71 (dd, $J = 16.7, 4.3$ Hz, 1H, H-1''b), 3.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-7), 3.75 (s, 3H, Ph-OCH₃), 4.90 (d, br, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-7'a),

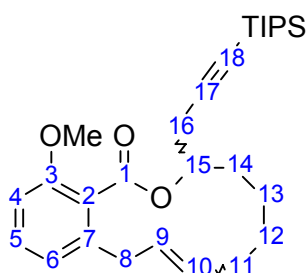
4.93-5.06 (m, 1H, *H*-7'b, *H*-9), 5.15 (ddt, *J* = 7.9, 4.3, 4.0 Hz, 1H, *H*-1'), 5.77 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.7 Hz, 1H, *H*-6'), 5.88 (ddt, *J* = 17.6, 9.5, 6.6 Hz, 1H, *H*-8), 6.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, *H*-5), 6.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, *H*-3), 7.23 (dd, *J* = 8.3, 7.7 Hz, 1H, *H*-4);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 11.2 (TIPS-CH), 18.5 (TIPS-CH₃), 24.4 (C-3'), 25.3 (C-1''), 28.7 (C-4'), 32.5 (C-2'), 33.6 (C-5'), 37.3 (C-7), 55.7 (Ph-OCH₃), 73.0 (C-1'), 83.1 (C-3''), 103.7 (C-2''), 108.8 (C-5), 114.4 (C-7'), 116.3 (C-9), 121.6 (C-3), 123.8 (C-1), 130.3 (C-4), 136.3 (C-8), 138.2 (C-2), 138.7 (C-6'), 156.4 (C-6), 167.6 (Ph-CO₂);

MS (EI), *m/z* (%): 439 (4), 306 (23), 305 (100), 272 (8), 175 (42), 147 (23);

HRMS (EI): [M-ⁱPr]⁺ ber. für C₂₇H₃₉SiO₃: 439.2668, gef.: 439.2655.

(3*R*)-14-Methoxy-3-[3-(triisopropylsilyl)-2-propinyl]-3,4,5,6,7,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1-on (217)



Ausgehend von Dien **216** (0.62 g, 1.28 mmol) erhält man nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Ringschlußmetathese mit Grubbs Katalysator 2. Generation das Makrolacton **E-217** (0.46 g, 80%) sowie dessen Isomer **Z-217** (0.11 g, 19%) als farblose Öle, die in der Kälte teilweise kristallisieren. Die Trennung der Mischung erfolgt über präparative HPLC (Grom-SIL 120 Säule; Si NP-2, 10 µm, 250*20 mm ID) mit n-Heptan und Ethylacetat (90:10; 10 ml/min Fluss). Die Retentionszeiten sind 13.3 min (Hauptprodukt) und 16.8 min (Nebenprodukt).

E-217 (Hauptprodukt)

DC: (PE/EE, 10:1): R_f = 0.65;

Schmp.: 88 °C;

Drehwert: [α]_D = -28.3 (c 1.00, CH₂Cl₂);

IR (Film): 1069 (s), 1117 (s), 1256 (s), 1275 (vs), 1437 (m), 1470 (s), 1584 (m), 1726 (vs), 2174 (m), 2864 (s), 2941 (vs) cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.94-1.16 (m, 22H, TIPS-CH, TIPS-CH₃, H-13a), 1.22-1.34 (m, 1H, H-12a), 1.44-1.55 (m, 1H, H-12b), 1.58-1.70 (m, 2H, H-13b, H-11a), 1.72-1.80 (m, 1H, H-16a), 1.81-1.91 (m, 1H, H-16b), 2.13-2.22 (m, 1H, H-11b), 2.53 (dd, *J* = 16.4, 9.4 Hz, 1H, H-14a), 2.83 (dd, *J* = 16.4, 4.1 Hz, 1H, H-14b), 3.15 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, H-8a), 3.72 (dd, *J* = 14.3, 10.3 Hz, 1H, H-8b), 3.77 (s, 3H, Ph-OCH₃), 5.05-5.14 (m, 1H, H-15), 5.24-5.34 (m, 1H, H-9), 5.36-5.47 (m, 1H, H-10), 6.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-6), 6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-4), 7.24 (dd, *J* = 8.7, 7.3 Hz, 1H, H-5);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 11.2 (TIPS-CH), 18.6 (TIPS-CH₃), 19.8 (C-12), 24.4 (C-13), 25.3 (C-14), 31.3 (C-16), 32.7 (C-11), 37.8 (C-8), 55.9 (Ph-OCH₃), 70.6 (C-15), 82.9 (C-18), 104.0 (C-17), 109.6 (C-4), 122.4 (C-6), 124.0 (C-2), 128.9 (C-9), 130.3 (C-5), 132.6 (C-10), 139.4 (C-7), 156.9 (C-3), 167.8 (C-1);

MS (EI), *m/z* (%): 412 (34), 411 (100), 393 (8), 378 (9), 305 (33), 263 (23), 175 (31), 131 (33), 103 (51), 75 (32);

HRMS (EI): [M-Pr]⁺ ber. für C₂₅H₃₅SiO₃: 411.2355, gef.: 411.2383.

Z-217 (Nebenprodukt)

DC: (PE/EE, 10:1): R_f = 0.61;

Drehwert: [α]_D = -4.8 (c 1.00, CH₂Cl₂);

IR (Film): 1067 (m), 1114 (m), 1243 (m), 1267 (vs), 1469 (s), 1587 (m), 1728 (vs), 2175 (m), 2864 (s), 2941 (vs), 3006 (w) cm⁻¹;

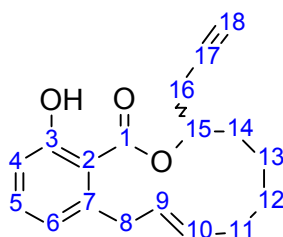
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.05 (s, br, 21H, TIPS-CH, TIPS-CH₃), 1.37-1.53 (m, 4H, H-13a, H-12, H-13b), 1.85-2.09 (m, 3H, H-16a, H-11a, H-16b), 2.31-2.42 (m, 1H, H-11b), 2.57-2.63 (m, 2H, H-14), 3.20 (d, br, *J* = 15.0 Hz, 1H, H-8a), 3.51 (dd, *J* = 15.0, 10.2 Hz, 1H, H-8b), 3.79 (s, 3H, Ph-OCH₃), 5.13-5.22 (m, 1H, H-10), 5.29-5.36 (m, 1H, H-15), 5.43-5.51 (m, 1H, H-9), 6.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-4), 6.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.28 (dd, *J* = 8.3, 7.7 Hz, 1H, H-5);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 11.2 (TIPS-CH), 17.8 (C-12), 18.6 (TIPS-CH₃), 23.6 (C-14), 24.4 (C-11), 26.3 (C-13), 28.5 (C-16), 31.6 (C-8), 55.8 (Ph-OCH₃), 73.3 (C-15), 82.9 (C-18), 103.6 (C-17), 108.6 (C-4), 121.9 (C-6), 123.9 (C-2), 129.5 (C-10), 130.0 (C-9), 130.4 (C-5), 139.4 (C-7), 156.2 (C-3), 167.7 (C-1);

MS (EI), *m/z* (%): 412 (30), 411 (100), 393 (4), 378 (5), 263 (12), 175 (13), 131 (19), 103 (23), 75 (12);

HRMS (EI): [M-Pr]⁺ ber. für C₂₅H₃₅O₃Si: 411.23554, gef.: 411.23212.

14-Hydroxy-3-prop-2-ynyl-3,4,5,6,7,10-hexahydro-1H-2-benzoxacyclododecin-1-on
(218)



Einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von Methyl ether **215** (106 mg, 0.36 mmol) in CH_2Cl_2 (36 ml) wird Bortribromid (390 μl , 0.39 mmol; 1 M in CH_2Cl_2) zugetropft. Man rührt die rotbraune Lösung 1 h bei dieser Temperatur und lässt anschließend auf RT erwärmen. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (50 ml) gestoppt, man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 (je 20 ml). Nach dem Waschen der vereinigten org. Phasen mit brine (20 ml) trocknet man über Na_2SO_4 , filtriert ab und engt unter red. Druck ein. Die Reinigung über eine Kieselgelsäule liefert das freie Phenol **218** (70 mg, 69%) als leicht bräunliches Öl.

DC: (PE/EE, 5:1): $R_f = 0.52$;

IR (Film): 1059 (s), 1112 (m), 1216 (m), 1256 (vs), 1296 (s), 1368 (m), 1455 (s), 1579 (m), 1607 (s), 1653 (m), 1735 (vs), 2864 (m), 2933 (s), 3306 (m), 3497 (br) cm^{-1} ;

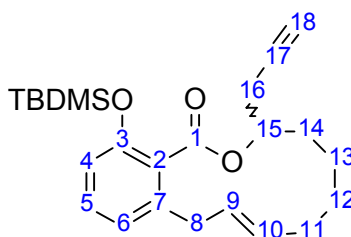
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.17-1.36 (m, 3H, *H*-13a, *H*-12), 1.45-1.57 (m, 1H, *H*-13b), 1.60-1.70 (m, 1H, *H*-16a), 1.74-1.89 (m, 2H, *H*-16b, *H*-11a), 2.02-2.10 (m, 1H, *H*-11b), 2.10 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, *H*-18), 2.50 (ddd, $J = 17.1, 5.5, 2.6$ Hz, 1H, *H*-14a), 2.66 (ddd, $J = 17.1, 5.3, 2.5$ Hz, 1H, *H*-14b), 3.36 (d, br, $J = 14.7$ Hz, 1H, *H*-8a), 3.79 (dd, $J = 14.7, 8.0$ Hz, 1H, *H*-8b), 5.20 (ddd, $J = 15.2, 8.0, 4.2$ Hz, 1H, *H*-9), 5.24-5.30 (m, 1H, *H*-15), 5.33 (dt, $J = 15.2, 7.3$ Hz, 1H, *H*-10), 6.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, *H*-6), 6.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, *H*-4), 7.23 (dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, 1H, *H*-5), 8.28 (s, br, 1H, OH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 20.2 (C-12), 24.4 (C-14), 25.1 (C-13), 32.2 (C-16), 32.7 (C-11), 38.4 (C-8), 71.4 (C-18), 71.4 (C-15), 79.6 (C-17), 116.1 (C-4), 122.8 (C-6), 122.9 (C-2), 130.0 (C-9), 131.7 (C-10), 132.8 (C-5), 142.6 (C-7), 157.8 (C-3), 167.1 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 284 (56), 266 (23), 237 (18), 227 (21), 173 (100), 160 (35), 131 (49), 91 (43), 77 (22);

HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 284.1412, gef.: 284.1452.

14-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-prop-2-ynyl-3,4,5,6,7,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1-on (219)



Die Umsetzung von Phenol **218** (118 mg, 0.42 mmol) zu TBDMS-Ether **219** (120 mg, 74%) erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift zur Silylierung eines sterisch gehinderten Alkohols mit TBDMS-Triflat. Das Produkt fällt nach säulenchromatographischer Reinigung als leicht gelbliches Öl an.

DC: (PE/EE, 5:1): $R_f = 0.60$;

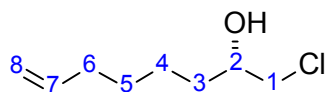
IR (Film): 1026 (w), 1066 (m), 1115 (m), 1230 (m), 1257 (s), 1291 (vs), 1464 (s), 1580 (m), 1723 (s), 2859 (m), 2930 (m), 3311 (m) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.21 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), 0.22 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 0.95 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.01-1.12 (m, 1H, H -13a), 1.18-1.29 (m, 1H, H -12a), 1.44-1.55 (m, 1H, H -12b), 1.59-1.77 (m, 3H, H -11a, H -13b, H -16a), 1.79-1.88 (m, 1H, H -16b), 2.03 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H -18), 2.19 (d, br, $J = 12.6$ Hz, 1H, H -11b), 2.44 (ddd, $J = 16.2, 9.9, 2.6$ Hz, 1H, H -14a), 2.78 (ddd, $J = 16.2, 3.8, 2.9$ Hz, 1H, H -14b), 3.13 (dq, $J = 14.3, 2.4$ Hz, 1H, H -8a), 3.70 (dd, $J = 14.3, 10.5$ Hz, 1H, H -8b), 4.94-5.01 (m, 1H, H -15), 5.27 (dd, br, $J = 15.2, 10.5$ Hz, 1H, H -9), 5.39 (dd, br, $J = 15.1, 10.1$ Hz, 1H, H -10), 6.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H -6), 6.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H -4), 7.13 (dd, $J = 8.3, 7.5$ Hz, 1H, H -5);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ -4.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.4 (SiC), 19.2 (C-12), 23.8 (C-14), 24.6 (C-13), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 31.5 (C-16), 32.9 (C-11), 37.8 (C-8), 70.7 (C-18), 71.2 (C-15), 79.9 (C-17), 117.5 (C-4), 122.7 (C-6), 126.4 (C-2), 129.6 (C-9), 129.9 (C-5), 131.6 (C-10), 139.8 (C-7), 152.7 (C-3), 168.2 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 359 (7), 341 (47), 323 (13), 221 (26), 207 (100), 203 (38), 189 (22), 185 (17), 129 (17), 73 (16);

HRMS (EI): $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$ ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{Si}$: 341.1573, gef.: 341.1594.

(2S)-1-Chlor-7-octen-2-ol (220)

Eine Suspension von Magnesium-Spänen (2.36 g, 97.2 mmol) in THF (100 ml) wird mit wenigen Tropfen einer Lösung von 5-Brom-1-penten (8.31 ml, 10.46 g, 70.2 mmol) in THF (40 ml) versetzt und die Reaktion durch Zugabe einiger Körnchen Iod gestartet. Man erwärmt auf 50 °C und gibt die restliche Brompenten-Lösung langsam zu. Durch 30-minütiges Kochen unter Rückfluss wird die Umsetzung vervollständigt, wonach man auf RT abkühlen lässt. In einem zweiten Kolben suspendiert man Kupfercyanid (0.24 g, 2.67 mmol) in THF (55 ml) und versetzt anschließend mit *S*-Epichlorhydrin (**S-211**) (4.23 ml, 5.00 g, 54.0 mmol). Dieser Lösung tropft man bei -50 °C die Grignard-Lsg. langsam zu und rührt unter Erwärmen auf RT weitere 2 h. Durch vorsichtige Zugabe von ges. Ammonium-chlorid-Lsg. (100 ml) wird die Reaktion gestoppt, man rührt 15 min weiter, trennt anschließend die Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat (je 50 ml). Trocknen über Magnesiumsulfat, Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels liefert das rohe Chlorhydrin **220**, das nach säulenchromatographischer Reinigung als leicht gelbliches Öl (8.74 g, quant.) isoliert werden kann.

DC: (PE/EE, 3:1): $R_f = 0.62$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +0.2$ (c 1.30, CH₂Cl₂);

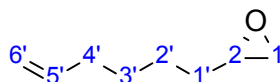
IR (Film): 1048 (w), 1080 (w), 1436 (m), 1640 (m), 2859 (m), 2933 (s), 3077 (w), 3393 (br) cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.29-1.47 (m, 4H, *H*-5, *H*-4), 1.47-1.54 (m, 2H, *H*-3), 2.03 (dt, br, $J = 6.6, 5.6$ Hz, 2H, *H*-6), 2.44 (s, br, 1H, OH), 3.44 (dd, $J = 11.1, 7.0$ Hz, 1H, *H*-1a), 3.59 (dd, $J = 11.1, 3.3$ Hz, 1H, *H*-1b), 3.72-3.80 (m, 1H, *H*-2), 4.91 (d, br, $J = 10.2$ Hz, 1H, *H*-8a), 4.97 (dd, br, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1H, *H*-8b), 5.76 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.6$ Hz, 1H, *H*-7);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 33.5 (C-6), 33.9 (C-3), 50.3 (C-1), 71.3 (C-2), 114.5 (C-8), 138.6 (C-7);

MS (EI), m/z (%): 239 (10), 219 (5), 169 (100), 151 (23), 139 (15), 127 (30), 111 (100), 109 (63), 95 (54), 83 (86), 69 (36), 55 (61), 43 (61);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ ber. für C₈H₁₅ClNaO: 185.07036, gef.: 185.06847.

(2S)-2-(5-Hexenyl)oxiran (221)

Eine Lösung von Chloroctenol **220** (8.74 g, 54.0 mmol) in Ethylenglycol (60 ml) wird bei 0 °C mit zerriebenen Natriumhydroxid-Plättchen (4.32 g, 108 mmol) versetzt und eine Stunde unter Erwärmen auf RT gerührt. Durch Zugabe von 120 ml eiskaltem Wasser wird die Reaktion anschließend gestoppt. Nach dreimaliger Extraktion mit Pentan (je 100 ml) wäscht man die vereinigten org. Phasen mit Wasser (100 ml) und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach Filtration und Einengen am Rotationsverdampfer folgt eine fraktionierte Destillation. Das farblose, dünnflüssige Epoxid **221** (5.03 g, 73%) siedet bei 27 °C (1 mbar).

DC: (PE/EE, 3:1): $R_f = 0.77$;

Drehwert: $[\alpha]_D = -10.1$ (c 1.50, CH_2Cl_2);

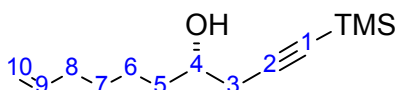
IR (Film): 1177 (w), 1257 (w), 1412 (w), 1464 (w), 1640 (m), 2859 (m), 2931 (s), 2978 (m), 3046 (w), 3075 (w) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.36-1.48 (m, 4H, $H\text{-}3'$, $H\text{-}2'$), 1.48-1.55 (m, 2H, $H\text{-}1'$), 2.04 (dt, br, $J = 6.5, 5.6$ Hz, 2H, $H\text{-}4'$), 2.43 (dd, $J = 5.0, 2.7$ Hz, 1H, $H\text{-}1a$), 2.72 (dd, $J = 5.0, 3.9$ Hz, 1H, $H\text{-}1b$), 2.85-2.90 (m, 1H, $H\text{-}2$), 4.92 (d, br, $J = 10.2$ Hz, 1H, $H\text{-}6'a$), 4.98 (dd, br, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1H, $H\text{-}6'b$), 5.78 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.5$ Hz, 1H, $H\text{-}5'$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 25.4 ($C\text{-}2'$), 28.6 ($C\text{-}3'$), 32.3 ($C\text{-}1'$), 33.6 ($C\text{-}4'$), 47.0 ($C\text{-}1$), 52.2 ($C\text{-}2$), 114.5 ($C\text{-}6'$), 138.6 ($C\text{-}5'$);

MS (EI), m/z (%): 93 (49), 79 (46), 68 (47), 67 (100), 55 (55), 54 (76), 41 (52);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NaO}$: 149.09369, gef.: 149.09467.

(4S)-1-(Trimethylsilyl)-9-decen-1-in-4-ol (222)

Einer auf -78 °C gekühlten Lösung von TMS-Acetylen (1.70 ml, 1.21 g, 12.3 mmol) in THF (33 ml) wird *n*-BuLi (4.60 ml, 11.5 mmol; 2.5 M in Hexan) zugetropft und die Suspension

30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend versetzt man mit Bortrifluorid-Etherat (1.55, 1.75 g, 12.3 mmol) und rührt weitere 30 min, wonach das Epoxid **221** (1.00 g, 7.94 mmol) in THF (8 ml) langsam zugetropft wird. Die Temperatur wird 3 h unter Rühren gehalten, wonach man durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (1.6 ml) die Reaktion stoppt und auf RT erwärmen lässt. Die Reaktionsmischung wird in ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (50 ml) geschüttet und dreimal mit Ether (je 40 ml) extrahiert. Nach dem Waschen mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. und brine (je 20 ml) wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter red. Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung liefert das Hydroxyalkin **222** (6.44 g, 36%) als leicht gelbliches Öl.

DC: (PE/EE, 3:1): $R_f = 0.70$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +3.4$ (c 1.24, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1249 (m), 1462 (w), 1641 (w), 2175 (m), 2853 (m), 2930 (s), 3079 (w), 3366 (br) cm^{-1} ;

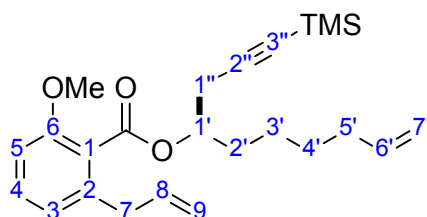
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.13 (s, 9H, TMS- CH_3), 1.29-1.47 (m, 4H, $H-7$, $H-6$), 1.47-1.54 (m, 2H, $H-5$), 2.00-2.07 (m, 3H, OH, $H-8$), 2.32 (dd, $J = 16.8, 6.9$ Hz, 1H, $H-3a$), 2.43 (dd, $J = 16.8, 4.7$ Hz, 1H, $H-3b$), 3.66-3.75 (m, 1H, $H-4$), 4.92 (d, br, $J = 10.2$ Hz, 1H, $H-10a$), 4.98 (d, br, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H, $H-10b$), 5.78 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.7$ Hz, 1H, $H-9$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 0.0 (TMS- CH_3), 25.0 (C-6), 28.7 (C-7), 28.8 (C-3), 33.6 (C-8), 36.0 (C-5), 69.7 (C-4), 87.5 (C-1), 103.2 (C-2), 114.4 (C-10), 138.7 (C-9);

MS (EI), m/z (%): 185 (8), 141 (14), 112 (43), 95 (84), 73 (100), 41 (16);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NaOSi}$: 247.14886 gef.: 247.14879.

2-Allyl-6-methoxybenzoesäure-(1*R*)-1-[3-(trimethylsilyl)-2-propinyl]-6-heptenylester (**223**)



Die Umsetzung von TMS-Alkinol **222** (125 mg, 0.56 mmol) zu Ester **223** (146 mg, 65%) erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift zur Mitsunobu-Veresterung eines sekundären

Alkohols mit Säure **60**. Allerdings wurde mit 5 eq der Säure und jeweils 2.5 eq Triphenylphosphin und DIAD gearbeitet. Das Produkt fällt nach säulenchromatographischer Reinigung als leicht gelbliches Öl an.

DC: (PE/EE, 10:1): $R_f = 0.58$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +29.3$ (c 0.95, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1112 (m), 1266 (m), 1470 (m), 1585 (m), 1729 (s), 2178 (w), 2854 (w), 2928 (m), 3075 (w) cm^{-1} ;

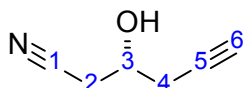
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.14 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.37-1.52 (m, 4H, $H-4'$, $H-3'$), 1.69-1.87 (m, 2H, $H-2'$), 2.07 (dt, br, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 2H, $H-5'$), 2.58 (dd, $J = 17.0, 6.9$ Hz, 1H, $H-1''a$), 2.66 (dd, $J = 17.0, 5.1$ Hz, 1H, $H-1''b$), 3.37 (d, br, $J = 6.6$ Hz, 2H, $H-7$), 3.79 (s, 3H, Ph-OCH_3), 4.93 (d, br, $J = 10.1$ Hz, 1H, $H-7'a$), 5.00 (d, br, $J = 17.1$, 1H, $H-7'b$), 5.05 (d, br, $J = 10.4$ Hz, 1H, $H-9a$), 5.05 (d, br, $J = 17.2$ Hz, 1H, $H-9b$), 5.13-5.20 (m, 1H, $H-1'$), 5.80 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 6.7$ Hz, 1H, $H-6'$), 5.86-5.97 (m, 1H, $H-8$), 6.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, $H-5$), 6.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, $H-3$), 7.27 (dd, $J = 8.3, 7.7$ Hz, 1H, $H-4$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 0.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 24.5 ($\text{C-3}'$), 25.4 ($\text{C-1}'$), 28.6 ($\text{C-4}'$), 32.8 ($\text{C-2}'$), 33.6 ($\text{C-5}'$), 37.4 (C-7), 55.8 (Ph-OCH_3), 70.5 ($\text{C-3}''$), 73.0 ($\text{C-1}'$), 87.0 ($\text{C-3}''$), 102.3 ($\text{C-2}''$), 108.9 (C-5), 114.5 ($\text{C-7}'$), 116.4 (C-9), 121.6 (C-3), 123.8 (C-1), 130.3 (C-4), 136.4 (C-8), 138.3 (C-2), 138.7 ($\text{C-6}'$), 156.4 (C-6), 167.7 (Ph-CO_2);

MS (EI), m/z (%): 399 (14), 249 (28), 192 (78), 177 (92), 175 (92), 174 (100), 147 (76), 192 (50), 115 (39), 91 (26), 73 (43);

HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{SiO}_3$: 398.2277, gef.: 398.2257.

(3*R*)-3-Hydroxy-5-hexinnitril (**227**)



Eine Lösung von Chlorhydrin **225** (5.13 g, 26.9 mmol) in Ethanol (130 ml) wird mit Natriumcyanid (3.30 g, 67.3 mmol) und Kaliumcarbonat (3.90 g, 28.2 mmol) versetzt und drei Tage bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) verdünnt man mit Petrolether (20 ml), filtriert über Kieselgur ab und wäscht mit Ether (150 ml) nach. Die vereinigten org. Phasen werden am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand

säulenchromatographisch gereinigt, wodurch das reine Hydroxynitril **227** (2.82 g, 96%) als farblose Flüssigkeit erhalten wird.

DC: (PE/EE, 1:1): $R_f = 0.55$;

Drehwert: $[\alpha]_D = -21.1$ (c 1.58, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1080 (s), 1220 (w), 1298 (w), 1329 (w), 1416 (m), 2254 (m), 2923 (w), 3291 (vs), 3444 (br) cm^{-1} ;

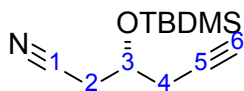
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.13 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, *H*-6), 2.53 (dd, $J = 6.0, 2.6$ Hz, 2H, *H*-4), 2.64 (dd, $J = 16.7, 6.6$ Hz, 1H, *H*-2a), 2.70 (dd, $J = 16.7, 5.1$ Hz, 1H, *H*-2b), 2.81 (s, br, 1H, *OH*), 4.08-4.15 (m, 1H, *H*-3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 24.7 (*C*-2), 26.5 (*C*-4), 66.0 (*C*-3), 72.3 (*C*-6), 78.5 (*C*-5), 117.2 (*C*-1);

MS (EI), m/z (%): 130 (5), 110 (42), 93 (14), 82 (48), 70 (96), 69 (80), 68 (38), 65 (14), 42 (98), 41 (79), 40 (100), 39 (94);

HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ ber. für $\text{C}_6\text{H}_7\text{ON}$: 109.052755, gef.: 109.053331.

(3*R*)-3-[[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-5-hexinnitril (228)



Zur Schützung der freien Hydroxygruppe in Verbindung **227** wird die allgemeine Vorschrift zur Silyl-Veretherung eines sekundären Alkohols mit TBDMS-Chlorid verwendet. Eingesetztes Hydroxynitril **227** (3.98 g, 36.5 mmol) wird quantitativ in den geschützten Alkohol **228** (8.13 g) überführt, der als gelbliches Öl anfällt. Die Reinigung erfolgt durch destillative Entfernung der flüchtigen Bestandteile bei 70 °C (1 mbar).

DC: (PE/EE, 5:1): $R_f = 0.70$;

Drehwert: $[\alpha]_D = -16.2$ (c 1.32, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1007 (w), 1112 (vs), 1257 (s), 1364 (m), 1472 (m), 2253 (w), 2858 (s), 2890 (m), 2931 (s), 2955 (s), 3310 (m) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.11 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), 0.13 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 0.90 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 2.06 (dd, $J = 2.7, 2.6$ Hz, 1H, *H*-6), 2.42 (ddd, $J = 16.9, 7.5, 2.6$ Hz, 1H, *H*-4a),

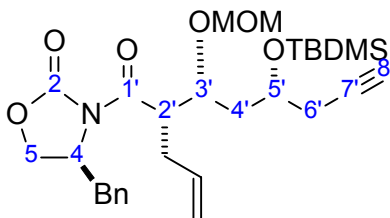
2.48 (ddd, $J = 16.9, 5.0, 2.7$ Hz, 1H, $H-4b$), 2.60 (dd, $J = 16.6, 6.4$ Hz, 1H, $H-2a$), 2.69 (dd, $J = 16.6, 4.4$ Hz, 1H, $H-2b$), 4.04-4.12 (m, 1H, $H-3$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ -4.9 (Si(CH₃)₂a), -4.8 (Si(CH₃)₂b), 17.9 (SiC), 25.5 (C-2), 25.6 (SiC(CH₃)₃), 27.2 (C-4), 67.3 (C-3), 71.7 (C-6), 79.1 (C-5), 117.4 (C-1);

MS (EI), m/z (%): 208 (6), 184 (24), 166 (100), 147 (6), 125 (13), 101 (68), 98 (23), 97 (86), 73 (34);

HRMS (ESI): $[M+\text{Na}]^+$ ber. für C₁₂H₂₁NNaOSi: 246.12846, gef.: 246.12838.

(4S)-3-[(2S,3R,5R)-2-Allyl-5-[[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-(methoxymethoxy)-7-octinoyl]-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (238)



Die Schützung der Hydroxygruppe in Verbindung **207** (3.24 g, 6.67 mmol) erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift zur MOM-Acetalisierung eines sterisch gehinderten Alkohols mit MOM-Chlorid und Hünigs-Base. Das farblose Produkt **238** (2.81 g, 80%) ist von hochviskos-ölicher Konsistenz.

DC: (PE/EE, 3:1): $R_f = 0.58$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +76.3$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1025 (m), 1101 (m), 1152 (w), 1208 (m), 1251 (m), 1349 (w), 1384 (m), 1698 (m), 1781 (vs), 2856 (w), 2895 (w), 2929 (m), 2953 (m), 3300 (w) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)₂a), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)₂b), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.82 (ddd, $J = 14.4, 8.7, 4.6$ Hz, 1H, $H-4'a$), 1.96 (t, br, $J = 2.5$ Hz, 1H, $H-8'$), 1.97 (ddd, $J = 14.4, 7.8, 3.5$ Hz, 1H, $H-4'b$), 2.36 (ddd, $J = 16.7, 5.1, 2.5$ Hz, 1H, $H-6'a$), 2.36 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2a$), 2.45 (ddd, $J = 16.7, 5.0, 2.5$ Hz, 1H, $H-6'b$), 2.59 (ddd, $J = 14.1, 8.6, 8.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2b$), 2.67 (dd, $J = 13.3, 10.0$ Hz, 1H, Bn- CH_2a), 3.27 (dd, $J = 13.3, 3.0$ Hz, 1H, Bn- CH_2b), 3.35 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.82-3.87 (m, 1H, $H-3'$), 3.93-4.00 (m, 1H, $H-5'$), 4.08-4.16 (m, 2H, $H-5$), 4.33 (ddd, $J = 9.6, 4.7, 4.7$ Hz, 1H, $H-2'$), 4.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, MOM- CH_2a), 4.61-4.67 (m, 1H, $H-4$), 4.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, MOM- CH_2b), 5.04 (d, br, $J = 10.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2a$), 5.12 (d, br, $J = 17.1$ Hz, 1H,

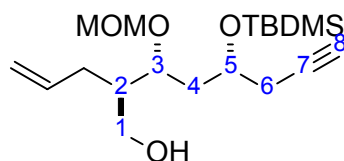
CH₂CH=CH₂b), 5.82 (dddd, $J = 17.1, 10.1, 6.9, 6.9$ Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 7.18-7.34 (m, 5H, Bn-*H*-2,6, Bn-*H*-4, Bn-*H*-3,5);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -4.7 (Si(CH₃)₂), 18.0 (SiC), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 26.4 (C-6'), 32.5 (CH₂CH=CH₂), 37.8 (Bn-CH₂), 39.2 (C-4'), 45.6 (C-2'), 55.8 (C-4), 56.2 (MOM-CH₃), 65.7 (C-5), 67.9 (C-5'), 70.0 (C-8'), 75.4 (C-3'), 81.4 (C-7'), 95.9 (MOM-CH₂), 117.1 (CH₂CH=CH₂), 127.2 (Bn-C-4), 128.8 (Bn-C-3,5), 129.4 (Bn-C-2,6), 135.1 (CH₂CH=CH₂), 135.3 (Bn-C-1), 153.2 (C-2), 173.3 (C-1');

MS (EI), m/z (%): 472 (38), 428 (30), 410 (19), 370 (9), 296 (11), 265 (21), 258 (44), 251 (62), 235 (28), 211 (30), 190 (100), 169 (36), 159 (16), 117 (25), 91 (28), 86 (48), 84 (63), 49 (55);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ ber. für C₂₉H₄₃NNaO₆Si: 552.27519, gef.: 552.27534.

(2*R*,3*R*,5*R*)-2-Allyl-5-[[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-(methoxymethoxy)-7-octin-1-ol
(239)



Einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Amid **238** (2.00 g, 3.78 mmol) und Ethanol (0.29 ml, 0.23 g, 4.91 mmol) in Ether (40 ml) wird eine Lösung von Lithiumborhydrid (2.45 ml, 4.91 mmol; 2M in THF) zugetropft und die Lösung unter Erwärmen auf RT über Nacht gerührt. Man versetzt anschließend mit ges. NH₄Cl-Lsg (10 ml) und rührt eine weitere Stunde wonach mit Dichlormethan (3 x 15 ml) extrahiert wird. Nach dem Waschen der org. Phase mit brine wird getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Durch Reinigung über eine Kieselgelsäule erhält man den primären Alkohol **239** (0.91 g, 68%) als farbloses Öl.

DC: (PE/EE, 1:1): R_f = 0.64;

Drehwert: [α]_D = -14.9 (c 1.00, CH₂Cl₂);

IR (Film): 1036 (s), 1100 (s), 1151 (m), 1256 (m), 1472 (w), 2857 (m), 2888 (m), 2929 (vs), 2954 (s), 3312 (w), 3467 (br) cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂a), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂b), 0.85 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.77 (ddd, $J = 14.3, 7.4, 6.1$ Hz, 1H, *H*-4a), 1.87 (ddd, $J = 14.3, 6.0, 6.0$ Hz, 1H, *H*-4b), 1.87-1.94 (m, 1H, *H*-2), 1.94-2.02 (m, 1H, CH₂CH=CH₂a), 1.96 (dd, $J = 2.6, 2.6$

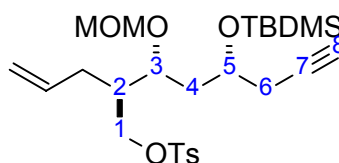
Hz, 1H, *H*-8), 2.07 (ddd, br, $J = 14.2, 6.1, 6.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{b}$), 2.31 (ddd, $J = 16.9, 5.1, 2.6$ Hz, 1H, *H*-6a), 2.37 (ddd, $J = 16.9, 6.0, 2.6$ Hz, 1H, *H*-6b), 2.71 (dd, br, $J = 5.7, 5.7$ Hz, 1H, *OH*), 3.36 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.54-3.68 (m, 2H, *H*-1), 3.81-3.91 (m, 2H, *H*-3, *H*-5), 4.60 (s, 2H, MOM- CH_2), 4.97 (d, br, $J = 10.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{a}$), 5.02 (d, br, $J = 17.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{b}$), 5.75 (dddd, br, $J = 17.1, 10.1, 7.0, 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ -4.7 (Si(CH_3)₂a), -4.6 (Si(CH_3)₂b), 17.9 (SiC), 25.7 (SiC(CH_3)₃), 27.0 (C-6), 31.2 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 37.5 (C-4), 42.6 (C-2), 55.9 (MOM- CH_3), 63.1 (C-1), 68.0 (C-5), 70.3 (C-8), 76.1 (C-3), 81.1 (C-7), 95.9 (MOM- CH_2), 116.3 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 136.8 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$);

MS (EI), m/z (%): 267 (10), 237 (23), 199 (13), 183 (15), 169 (52), 145 (40), 131 (63), 123 (100), 105 (30), 89 (42), 75 (61), 45 (38);

HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{NaO}_4\text{Si}$: 379.22807, gef.: 379.22608.

(2*R*,3*R*,5*R*)-2-Allyl-5-[[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-(methoxymethoxy)-7-octynyl 4-methylbenzolsulfonat (240**)**



Die allgemeine Vorschrift zur Veresterung eines primären Alkohols mit *p*-Toluolsulfonylchlorid dient als Vorlage zur Umsetzung von Verbindung **239** (0.88 g, 2.47 mmol) zu Tosylat **240** (1.26 g, quant.). Durch säulenchromatographische Reinigung erhält man das Produkt als farbloses, hochviskoses Öl.

DC: (PE/EE, 3:1): $R_f = 0.56$;

Drehwert: $[\alpha]_D = -4.1$ (c 1.42, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1036 (m), 1098 (m), 1178 (s), 1189 (m), 1253 (m), 1366 (m), 1472 (w), 2857 (m), 2894 (m), 2929 (s), 2953 (s), 3078 (w), 3292 (w) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.03 (s, 3H, Si(CH_3)₂a), 0.05 (s, 3H, Si(CH_3)₂b), 0.85 (s, 9H, SiC(CH_3)₃), 1.67 (ddd, $J = 14.3, 6.9, 6.2$ Hz, 1H, *H*-4a), 1.85 (ddd, $J = 14.3, 5.8, 5.8$ Hz, 1H, *H*-4b), 1.96 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, *H*-8), 1.97-2.08 (m, 2H, *H*-2, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{a}$), 2.10-2.20 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{b}$), 2.31 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 2H, *H*-6), 2.43 (s, 3H, Ts- CH_3), 3.27 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.69-3.74 (m, 1H, *H*-3), 3.80-3.88 (m, 1H, *H*-5), 4.01 (dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz,

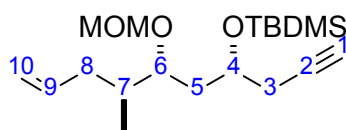
^1H , H -1a), 4.08 (dd, $J = 9.4, 6.1$ Hz, 1H, H -1b), 4.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2a), 4.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM- CH_2b), 4.95-5.02 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.67 (dddd, $J = 17.1, 10.1, 7.1, 7.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ts- H -3,5), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ts- H -2,6);

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ -4.7 (Si(CH_3) $_2\text{a}$), -4.5 (Si(CH_3) $_2\text{b}$), 18.0 (SiC), 21.6 (Ts- CH_3), 25.8 (SiC(CH_3) $_3$), 27.0 (C-6), 30.7 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 37.8 (C-4), 41.1 (C-2), 55.8 (MOM- CH_3), 67.9 (C-5), 69.7 (C-1), 70.4 (C-8), 74.2 (C-3), 81.1 (C-7), 96.1 (MOM- CH_2), 117.2 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 128.0 (Ts-C-2,6), 129.8 (Ts-C-3,5), 133.0 (Ts-C-1), 135.7 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 144.7 (Ts-C-4);

MS (EI), m/z (%): 409 (8), 309 (4), 287 (5), 237 (32), 229 (100), 197 (11), 169 (24), 155 (32), 145 (50), 117 (21), 91 (62), 89 (28), 73 (22), 45 (22);

HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{NaO}_6\text{SSi}$: 533.23691, gef.: 533.23997.

(4*R*,6*R*,7*S*)-4-[[*tert*.Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-(methoxymethoxy)-7-methyl-9-decen-1-in (241)



Die Einführung der Methylgruppe erfolgt durch Hydrierung von Tosylat **240** (915 mg, 1.79 mmol) nach der allgemeinen Vorschrift zur Reduktion eines Tosylats zur Methylgruppe mit Lithiumtriethylborhydrid. Das Produkt **241** (567 mg, 93%) fällt dabei als farbloses Öl an.

DC: (PE/EE, 3:1): $R_f = 0.79$;

Drehwert: $[\alpha]_d = +18.1$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

IR (Film): 1038 (s), 1092 (m), 1150 (m), 1257 (m), 2857 (m), 2887 (m), 2930 (s), 2957 (s), 3077 (w), 3313 (w) cm^{-1} ;

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.06 (s, 3H, Si(CH_3) $_2\text{a}$), 0.08 (s, 3H, Si(CH_3) $_2\text{b}$), 0.88 (s, 9H, SiC(CH_3) $_3$), 0.88-0.90 (m, 3H, CH_3), 1.64-1.90 (m, 4H, H -5, H -7, H -8a), 1.95 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H -1), 2.06-2.15 (m, 1H, H -8b), 2.33 (ddd, $J = 16.7, 5.4, 2.6$ Hz, 1H, H -3a), 2.41 (ddd, $J = 16.7, 5.4, 2.6$ Hz, 1H, H -3b), 3.36 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.51 (ddd, $J = 8.1, 4.0, 4.0$ Hz, 1H, H -6), 3.92-3.98 (m, 1H, H -4), 4.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, MOM- CH_2a), 4.61 (d, $J = 6.9$ Hz,

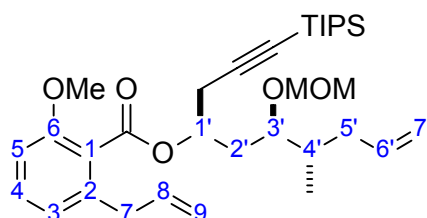
^1H , MOM- CH_2b), 4.97 (d, br, $J = 10.1$ Hz, 1H, $H\text{-}10\text{a}$), 5.01 (d, br, $J = 17.1$ Hz, 1H, $H\text{-}10\text{b}$), 5.74 (dddd, $J = 17.1, 10.1, 6.9, 6.9$ Hz, 1H, $H\text{-}9$);

$^{13}\text{C}\text{-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ -4.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{a}$), -4.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{b}$), 14.4 (CH_3), 18.1 (SiC), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.8 ($\text{C}\text{-}3$), 35.8 ($\text{C}\text{-}7$), 36.9 ($\text{C}\text{-}8$), 37.0 ($\text{C}\text{-}5$), 55.8 (MOM- CH_3), 68.3 ($\text{C}\text{-}4$), 70.0 ($\text{C}\text{-}1$), 77.9 ($\text{C}\text{-}6$), 81.5 ($\text{C}\text{-}2$), 95.6 (MOM- CH_2), 115.9 ($\text{C}\text{-}10$), 137.3 ($\text{C}\text{-}9$);

MS (EI), m/z (%): 240 (11), 239 (60), 203 (19), 183 (20), 157 (41), 147 (36); 119 (63), 107 (75), 105 (100), 89 (70), 73 (45), 59 (19), 45 (82);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{NaO}_3\text{Si}$: 363.23259, gef.: 363.23226.

2-Allyl-6-methoxybenzoesäure-(1*S*,3*R*,4*S*)-3-(methoxymethoxy)-4-methyl-1-[3-(triisopropylsilyl)-2-propinyl]-6-heptenylester (242)



Einer auf -78 °C gekühlten Lösung von Alkin **204** (470 mg, 1.17 mmol) in THF (11.7 ml) wird *n*-Butyllithium (516 μl , 1.29 mmol; 2.5 M in Hexan) zugetropft und man rührt 30 min unter Erwärmen auf -20 °C. Nach erneutem Kühlen auf -78 °C gibt man eine Lösung von TIPS-Chlorid (298 μl , 272 mg, 1.41 mmol) und DMAP (1.4 mg, 11 μmol) in THF (0.5 ml) innerhalb von 5 min zu. Man rührt zwei Tage unter Erwärmen auf RT, wonach die Reaktion durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (10 ml) bei 0 °C gestoppt wird. Nach dem Erwärmen auf RT extrahiert man zweimal mit Ether (je 15 ml) und trocknet die vereinigten org. Phasen über Natriumsulfat. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels unter red. Druck reinigt man über eine Kieselgelsäule, wodurch das TIPS-geschützte Alkin **242** (581 mg, 89%) als farbloses Öl erhalten wird.

DC: (PE/EE, 5:1): $R_f = 0.41$;

Drehwert: $[\alpha]_D = +51.3$ (c 1.00, CH_2Cl_2);

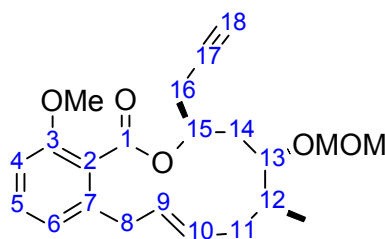
IR (Film): 1038(m), 1071 (m), 1111 (m), 1243 (m), 1267 (vs), 1471 (s), 1585 (m), 1730 (s), 2175 (w), 2865 (s), 2889 (m), 2942 (s), 2959 (s), 3074 (w) cm^{-1} ;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.04 (s, br, 21H, TIPS-CH, TIPS-CH₃), 1.82 (ddd, br, *J* = 13.2, 8.0, 8.0 Hz, 1H, H-5'a), 1.85-1.97 (m, 3H, H-2', H-4'), 2.03 (ddd, br, *J* = 13.2, 5.9, 5.9 Hz, 1H, H-5'b), 2.70-2.73 (m, 2H, CH₂CCTIPS), 3.37 (d, br, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-7), 3.39 (s, 3H, MOM-CH₃), 3.68-3.72 (m, 1H, H-3'), 3.80 (s, 3H, Ph-OCH₃), 4.69 (s, 2H, MOM-CH₂), 4.88 (d, br, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-7'a), 4.93 (d, br, *J* = 17.1 Hz, 1H, H-7'b), 5.01-5.07 (m, 2H, H-9), 5.30-5.38 (m, 1H, H-1'), 5.72 (dddd, *J* = 17.1, 10.2, 7.4, 6.7 Hz, 1H, H-6'), 5.87-5.98 (m, 1H, H-8), 6.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-3), 6.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.27 (dd, *J* = 8.3, 7.7 Hz, 1H, H-4); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 11.2 (TIPS-CH), 13.5 (CH₃), 18.6 (TIPS-CH₃), 26.0 (CH₂CCTIPS), 33.5 (C-2'), 36.4 (C-4'), 37.3 (C-7), 37.7 (C-5'), 55.6 (Ph-OCH₃), 55.7 (MOM-CH₃), 70.1 (C-1'), 77.6 (C-3'), 83.4 (CH₂CCTIPS), 96.8 (MOM-CH₂), 103.6 (CH₂CCTIPS), 108.6 (C-3), 115.8 (C-7'), 116.3 (C-9), 121.5 (C-5), 123.8 (C-1), 130.3 (C-4), 136.4 (C-8), 137.0 (C-6'), 138.3 (C-6), 156.3 (C-2), 167.8 (Ph-CO₂);

MS (EI), *m/z* (%): 513 (3), 451 (2), 306 (22), 305 (100), 175 (88), 148 (21), 131 (22), 103 (18), 75 (15), 45 (8);

HRMS (EI): [M-ⁱPr]⁺ ber. für C₃₀H₄₅O₅Si: 513.303595, gef.: 513.310648.

(3*S*,5*R*,6*S*)-14-Methoxy-5-(methoxymethoxy)-6-methyl-3-(2-propinyl)-3,4,5,6,7,10-hexahydro-1*H*-2-benzoxacyclododecin-1-on (243)



Die Entfernung der TIPS-Schutzgruppe an Alkin **E-203** (70 mg, 132 μmol) ist analog der allgemeinen Vorschrift zur Silyl-Abspaltung mit TBAF möglich. Durch Behandlung mit Fluorid-Lsg. erhält man das freie Alkin **243** (46 mg, 94%) als farbloses Wachs.

DC: (PE/EE, 4:1): R_f = 0.41;

Drehwert: [α]_D = -49.3 (c 1.00, CH₂Cl₂);

IR (Film): 1030 (m), 1045 (m), 1075 (m), 1116 (m), 1274 (vs), 1437 (w), 1468 (m), 1584 (m), 1727 (s), 2930 (m), 2959 (m), 3289 (w) cm⁻¹; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.64-1.78 (m, 3H, H-14, H-11a), 2.04 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-18), 2.07-

2.17 (m, 1H, *H*-12), 2.29 (d, br, $J = 14.2$ Hz, 1H, *H*-11b), 2.49 (ddd, $J = 16.7, 7.5, 2.7$ Hz, 1H, *H*-16a), 2.57 (ddd, $J = 16.7, 5.5, 2.7$ Hz, 1H, *H*-16b) 3.29 (d, br, $J = 16.3$ Hz, 1H, *H*-8a), 3.46 (s, 3H, MOM-CH₃), 3.68 (dd, $J = 16.3, 9.6$ Hz, 1H, *H*-8b), 3.78 (s, 3H, Ph-OCH₃), 4.11 (dd, br, $J = 8.2, 3.3$ Hz, 1H, *H*-13), 4.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM-CH₂a), 4.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MOM-CH₂b), 5.32 (dd, br, $J = 15.3, 9.6$ Hz, 1H, *H*-9), 5.39- 5.51 (m, 2H, *H*-15, *H*-10), 6.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, *H*-6), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, *H*-4), 7.22 (dd, $J = 8.4, 7.6$ Hz, 1H, *H*-5); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13.3 (CH₃), 25.6 (C-16), 34.4 (C-12), 34.5 (C-14), 37.5 (C-8), 37.6 (C-11), 55.5 (MOM-CH₃), 55.7 (Ph-OCH₃), 70.3 (C-18), 72.1 (C-15), 78.8 (C-13), 80.0 (C-17), 96.8 (MOM-CH₂), 109.3 (C-4), 122.6 (C-6), 124.4 (C-2), 128.7 (C-9), 130.0 (C-5), 131.2 (C-10), 138.8 (C-7) 156.7 (C-3), 167.9 (C-1);

MS (EI), *m/z* (%): 372 (3), 340 (10), 327 (19), 311 (21), 301 (10), 271 (10), 259 (62), 228 (26), 215 (33), 199 (36), 187 (100), 161 (38), 148 (24), 115 (30), 31 (13), 45 (48);

HRMS (EI): [M]⁺ ber. für C₂₂H₂₈O₅: 372.19365, gef.: 372.19547.

7 Literaturverzeichnis

- [1] *Der große Knauer*, Band 3, Deutscher Bücherbund, Stuttgart, **1967**, S. 40.
- [2] G. Lehart, R. Münz, Mortalität, Lebenserwartung, Todesursachen, Humboldt-Universität, Berlin, http://www.berlin-institut.org/pdfs/Muenz_Todesursachen.pdf
- [3] S. Kröhnert, Sterblichkeit und Todesursachen, Humboldt-Universität, Berlin, http://www.berlin-institut.org/pdfs/Kroehnert_Sterblichkeit.pdf
- [4] World Health Organisation, Genf, World Cancer Report, **2003**, <http://www.who.int/mediacentre/releases/2003/pr27/en/print.html>
- [5] F. Grifo, D. Newman, A. S. Fairfield, B. Bhattaharya, J. T. Grupenhoff, *Biodiversity and Human Health*, Island Press, Washington, DC, **1997**, S. 131.
- [6] (a) M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhali, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327; (b) T. Junod, *Life* **1992**, *15*, 71-76.
- [7] E. K. Rowinsky, R. C. Donehower, *New Engl. J. Med.* **1995**, *332*, 1004-1014.
- [8] D. J. DeVries, M. R. Hall, *Drug Development Research* **1994**, *33*, 161-173.
- [9] G. M. König, A. D. Wright, *Wirkstoffe aus marinen Organismen* **1998**, *48*, 4153-4161.
- [10] K. L. Erickson, J. A. Beutler, J. H. Cardellina II, M. R. Boyd, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8188-8192.
- [11] B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 1075-1080.
- [12] J. W. Kim, K. Shin-ya, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 153-155.
- [13] Y. Hayakawa, T. Tomikawa, K. Shin-ya, N. Arao, K. Nagai, K.-i. Suzuki, K. Furihata, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 905-908.
- [14] T. C. McKee, D. L. Galinis, L. K. Pannell, J. H. Cardellina, J. Laakso, C. M. Ireland, L. Murray, R. J. Capon, M. R. Boyd, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7805-7810.
- [15] K. A. Dekker, R. J. Aiello, H. Hirai, T. Inagaki, T. Sakakibara, Y. Suzuki, J. F. Thompson, Y. Yamauchi, N. Kojima, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 14-20.
- [16] K.-i. Suzumura, I. Takahashi, H. Matsumoto, K. Nagai, B. Setiawan, R. M. Rantiatmodjo, K.-i. Suzuki, N. Nagano, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7573-7576.
- [17] G. Zubay, *Biochemie*, 4. übersetzte Auflage, McGraw-Hill Int. Ltd., London, **2000**, S. 963.
- [18] G. Thews, E. Mutschler, P. Vaupel, *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*, Wiss. Verlagsges. mbH, Stuttgart, **1999**, S. 61 ff.
- [19] Gesellschaft für Schwerionenforschung mbH, Darmstadt, <http://www.gsi.de/portrait/Broschueren/Therapie/Krebstherapie.html>
- [20] Focus Online GmbH, **1999**, <http://focus.msn.de/D/DG/DGS/DGS01/DGS01B/dgs01b.htm>
- [21] D. P. O'Neal, L. R. Hirsch, N. Jakalas, J. D. Payne, J. L. West, *Canc. Lett.* **2004**, *209*, 171-176.
- [22] Morbus Hodgkin Infos – Chemotherapie-Handbuch, <http://www.morbus-hodgkin.de/infoserv/chemo05.htm>

- [23] D. Bankston, J. Dumas, R. Natero, B. Riedl, M.-K. Monahan, R. Sibley, *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, *6*, 777-781.
- [24] X.-S. Xie, D. Padron, X. Liao, J. Wang, M. G. Roth, J. K. De Brabander, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 19755-19763.
- [25] H. Kinashi, K. Someno, K. Sakaguchi, T. Higashijima, T. Miyazawa, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3857-3860.
- [26] G. Werner, H. Hagenmaier, H. Drautz, A. Baumgartner, H. Zähler, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 110-115.
- [27] L. Yet, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4283-4306.
- [28] (a) Y. Wu, L. Esser, J. K. De Brabander, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4478-4480; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4308-4310; (b) Y. Wu, X. Liao, R. Wang, X.-S. Xie, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3245-3253.
- [29] D. Labrecque, S. Charron, R. Rej, C. Blais, S. Lamothe, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2645-2648.
- [30] (a) A. B. Smith III, J. Zheng, *Synlett* **2001**, 1019-1023; (b) A. B. Smith III, J. Zheng, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6455-6471.
- [31] (a) A. Fürstner, O. R. Thiel, G. Blanda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3731-3734; (b) A. Fürstner, T. Dierkes, O. R. Thiel, G. Blanda, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5286-5298.
- [32] B. B. Snider, F. Song, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1817-1820.
- [33] (a) K. L. Yang, B. Blackman, W. Diederich, P. T. Flaherty, C. J. Mossman, S. Roy, Y. M. Ahn, G. I. Georg, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10030-10039; (b) K. L. Yang, T. Haack, B. Blackman, W. E. Diederich, S. Roy, S. Pusuluri, G. I. Georg, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4007-4009.
- [34] M. Bauer, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2205-2208.
- [35] (a) J. T. Feutrill, G. A. Holloway, F. Hilli, H. M. Hügel, M. A. Rizzacasa, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8569-8572; (b) G. A. Holloway, H. M. Hügel, M. A. Rizzacasa, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2200-2204.
- [36] J. S. Yadav, P. Srihari, *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, *15*, 81-89.
- [37] (a) D. W. Brooks, R. P. Kellogg, C. S. Cooper, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 192-196; (b) D. Seebach, M. A. Sutter, R. H. Weber, M. F. Züger, *Org. Synth. VII* **1990**, 215-220.
- [38] A. Tai, T. Harada, Y. Hiraki, S. Murakami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 495.
- [39] (a) R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856-5858; (b) R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345-350; (c) M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori; *Org. Synth.* **1992**, *71*, 1-13.
- [40] R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 40-75; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73
- [41] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 4th edition, Part B: Reactions and Synthesis, Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York, **2001**, S. 74 f.
- [42] (a) D. A. Evans, F. Urpi, T. C. Somers, J. S. Clark, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215-8216; (b) D. A. Evans, D. L. Rieger, M. T. Bilodeau, F. Urpi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047-1049.

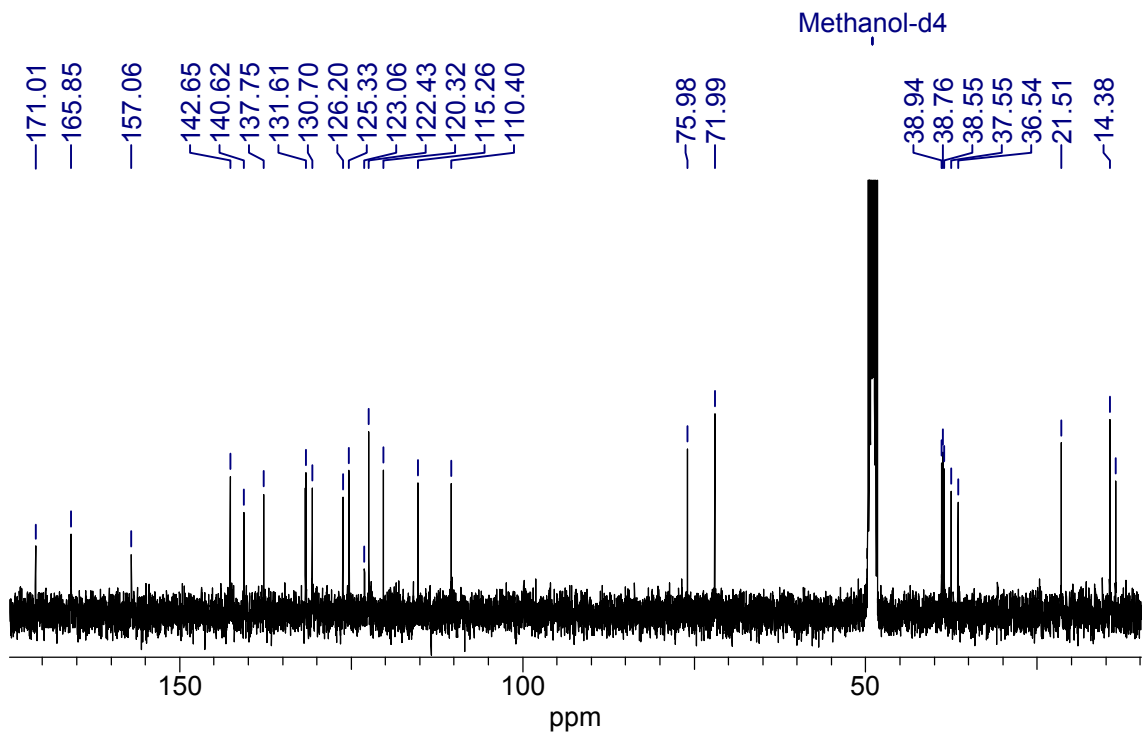
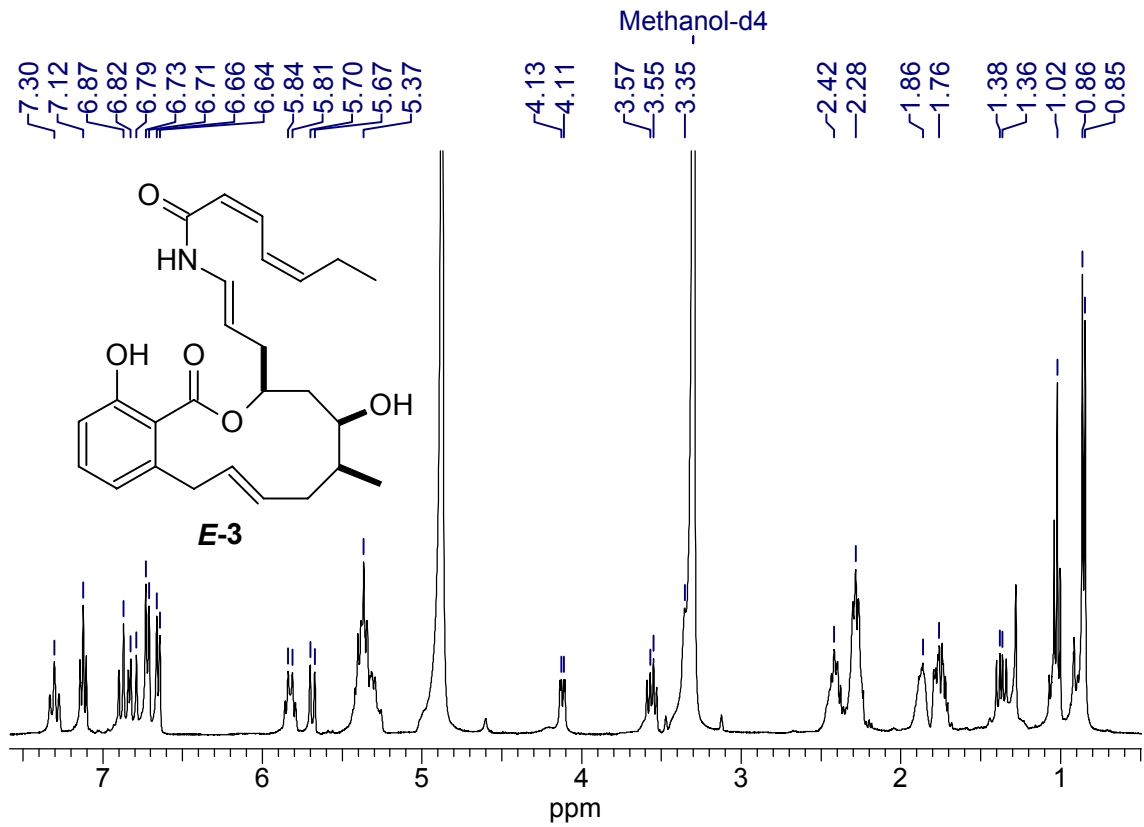
- [43] M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, K. Chaudhary, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894-902.
- [44] K. N. Houk, M.-N. Paddon-Row, N. G. Rondan, Y. D. Wu, F. K. Brown, D. C. Spellmeyer, J. T. Metz, Y. Li, R. J. Loneharich, *Science* **1986**, *231*, 1108-1115.
- [45] (a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483; (b) S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676-4701.
- [46] A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028.
- [47] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614-5616.
- [48] T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, 49-50.
- [49] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc.* **1979**, *52*, 1989-1993.
- [50] G. Keck, E. P. Boden, M. R. Wiley, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 896-906.
- [51] (a) T. Kurihara, Y. Nakajima, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *28*, 2455-2458.
- [52] (a) S. D. Alexandratos, D. H. J. Miller, *Macromolecules* **1996**, *29*, 8025-8029; (b) A. R. Tunoori, D. Dutta, G. I. Georg, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8751-8754; (c) N.-H. Nam, S. Sardari, K. Parang, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 479-546.
- [53] L. D. Arnold, H. I. Assil, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3973-3976.
- [54] J. L. Herisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161-170.
- [55] M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124-2144.
- [56] S.-H. Kim, W. J. Zuercher, N. B. Bowden, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1073-1081.
- [57] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.
- [58] (a) S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975; (b) S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858-9859; (c) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.
- [59] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410.
- [60] S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315.
- [61] E. N. Jacobsen, *Org. Synth.* **1997**, *75*, 1-11.
- [62] L. P. C. Nielsen, C. P. Stevenson, D. G. Blackmond, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1360-1362.
- [63] (a) R. A. Barrow, T. Hemscheidt, J. Liang, S. Paik, R. E. Moore, M. Tius, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2479-2490; (b) M. Kobayashi, M. Kurosu, W. Wang, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2394-2396.
- [64] M. Eggen, C. J. Mossman, S. B. Buck, S. K. Nair, L. Bhat, S. M. Ali, E. A. Reiff, T. C. Boge, G. I. Georg, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7792-7799.
- [65] J. Liang, D. W. Hoard, V. V. Khau, M. J. Martinelli, E. D. Moher, R. E. Moore, M. A. Tius, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1459-1463.
- [66] U. P. Dhokte, V. V. Khau, D. R. Hutchison, M. J. Martinelli, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8771-8774.

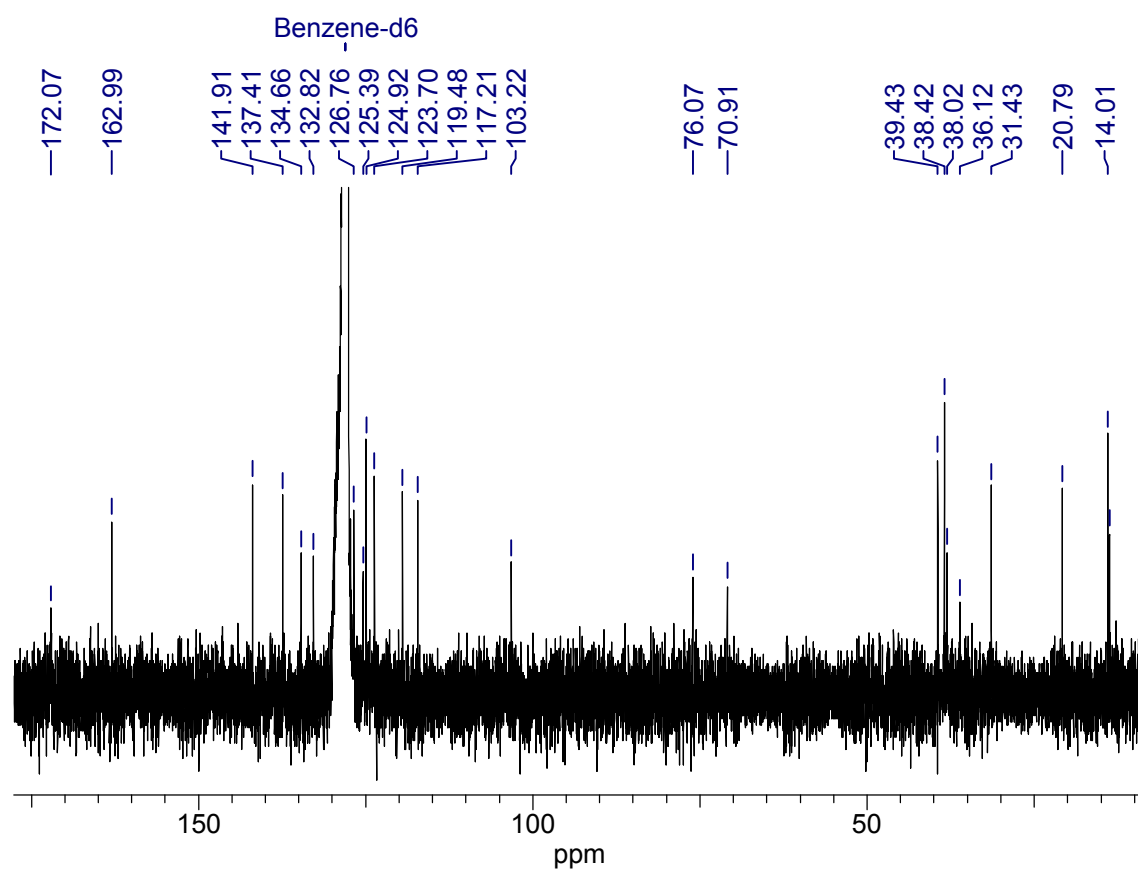
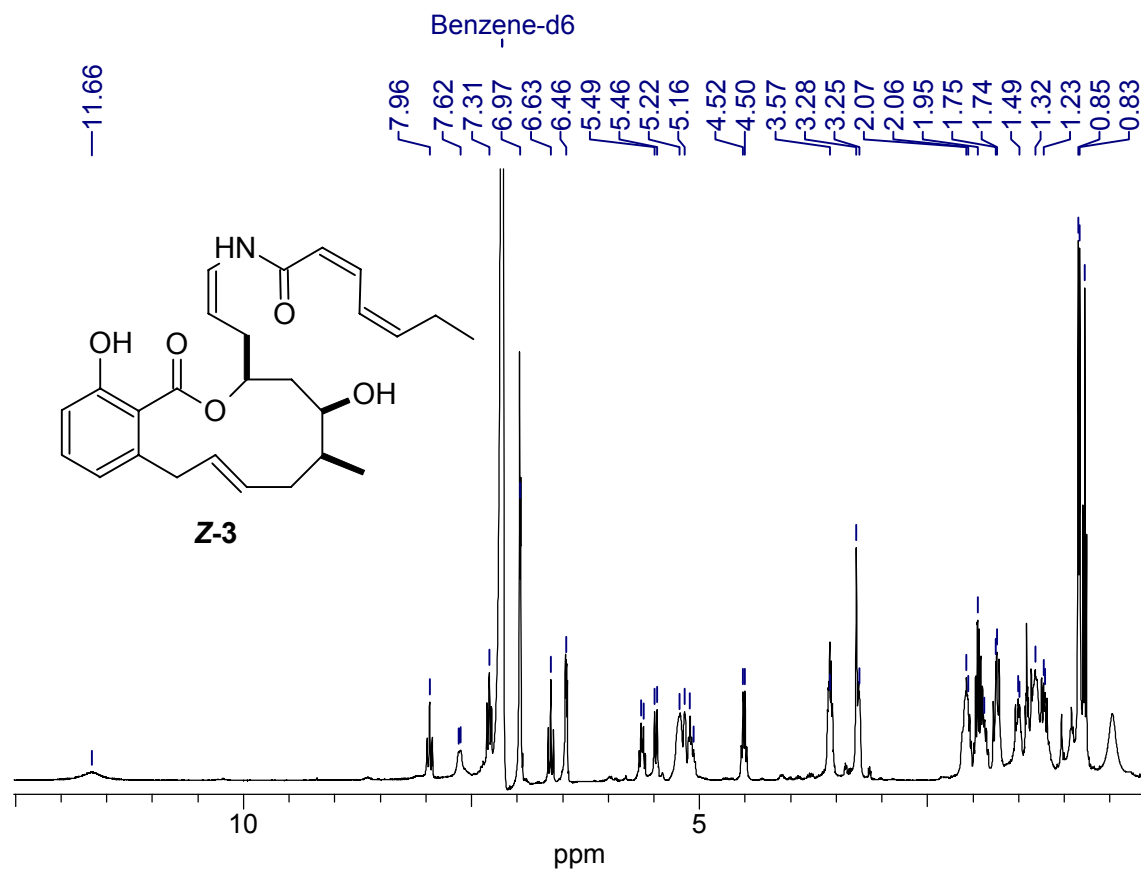
- [67] (a) M. Kobayashi, W. Wang, N. Ohyabu, M. Kurosu, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1598-1600; (b) A. K. Gosh, A. Bishoff, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1573-1575.
- [68] (a) I. Tadashi, J.-F. Liu, D. C. Buske, A. Abiko, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5250-5256; (b) A. K. Gosh, J.-H. Kim, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1063-1066.
- [69] D. Mal, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 331-335.
- [70] L. Carman, L. D. Kwart, T. Hudlicky, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 169-182.
- [71] A. R. Chamberlin, M. Dezube, S. H. Reich, D. J. Sall, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6247-6256.
- [72] P. M. Smith, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3541-3556.
- [73] Y.-G. Wang, Y. Kobayashi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4615-4618.
- [74] D. J. Critcher, S. Connolly, M. Wills, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6638-6657.
- [75] N. Miyaoura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314-321.
- [76] B. M. Trost, C. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6818-6819.
- [77] G. C. G. Pais, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4551-4554.
- [78] L. A. Paquette, L. Barriault, D. Pissarnitski, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 619-631.
- [79] J. Kobayashi, A. Ogiwara, H. Hosoyama, H. Shigemori, N. Yoshida, T. Sasaki, Y. Li, S. Iwasaki, M. Naito, T. Tsuruo, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7401-7416.
- [80] Y. Wang, D. Farquhar, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 197-203.
- [81] C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258-3260.
- [82] (a) D. J. Kopecky, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8420-8421; (b) M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Org. Synth. IX*, 589-596.
- [83] E. Marotta, P. Righi, R. Rosini, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4145-4148.
- [84] D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434-9453.
- [85] K. A. H. Chehade, K. Kiegiel, R. J. Isaacs, J. S. Pickett, K. E. Bowers, C. A. Fierke, D. A. Andres, H. P. Spielmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8206-8219.
- [86] T. Tokoroyama, T. Aoto, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4151-4157.
- [87] T. Tokoroyama, T. Aoto, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4151-4157.
- [88] S. Hoppen, S. Bäuerle, U. Koert, *Chem. Europ. J.* **2000**, *6*, 13, 2382-2396.
- [89] E. J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D. J. Hua, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455-3458.
- [90] G.-J. Ho, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2271-2273.
- [91] H. H. Wasserman, S. L. Henke, E. Nakanishi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2641-2645.
- [92] M. T. Crimmins, B. W. King, W. J. Zuercher, A. L. Choy, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8499-8509.
- [93] B. Breit, S. K. Zahn, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4870-4877.
- [94] M. Okazaki, Y. Shuto, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2001**, *65*, 1134-1140.
- [95] A. Fürstner, G. Seidel, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2332-2336.
- [96] S. M. Kühnert, *Dissertation* **2002**, S. 94-96.
- [97] A. Bayer, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6665-6677.
- [98] T. R. Hoye, M. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9576-9577.

- [99] H. Hopf, I. Böhm, J. Kleinschroth, *Org. Synth. VII* **1990**, 485-491.
- [100] O. Buisine, C. Aubert, M. Malacria, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3517-3525.
- [101] A. Fürstner, O. R. Thiel, N. Kindler, B. Bartkowska, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7990-7995.
- [102] S. Ogoshi, S. Nishiguchi, K. Tsutsumi, H. Kurosawa, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4650-4652.
- [103] M. E. Layton, C. A. Morales, M. D. Shair *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 773-775.
- [104] S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Amer. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315.
- [105] Y. Kobayashi, M. Nakano, G. B. Kumar, K. Kishihara, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7505-7515.
- [106] T. Imai, S. Nishida, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4849-4852.
- [107] S. Bräse, S. Schömenauer, G. McGaffin, A. Stolle, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 545-555.
- [108] K. C. Nicolaou, J. Jung, W. H. Yoon, K. C. Fong, H.-S. Choi, Y. He, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2183-2189.
- [109] M. S. South, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4181-4185.
- [110] E. J. Corey, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 462-463.
- [111] K. C. Nicolaou, J. Jung, W. H. Yoon, K. C. Fong, H.-S. Choi, Y. He, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2183-2189.
- [112] K. Subburaj, S. Okamoto, F. Sato, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1024-1026.
- [113] Y. Suhara, K. Nihei, M. Kurihara, A. Kittaka, K. Yamaguchi, T. Fujishima, K. Konno, N. Miyata, H. Takayama, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8760-8771.
- [114] D. P. Kjell, B. J. Slattery, M. J. Semo, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5722-5724.
- [115] G. B. V. Subramanian, R. Sharma, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1197-1202.
- [116] S. F. Martin, W.-C. Lee, G. J. Pacofsky, R. P. Gist, T. A. Mulhern, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4674-4688.
- [117] K. Otaka, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1795-1802.
- [118] C. Herb, A. Bayer, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.*, **2004**, zur Veröffentlichung angenommen.
- [119] (a) M. Nazaré, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3363-3376; (b) K. E. Drouet, E. A. Theodorakis, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1987-2001.
- [120] (a) D. R. Swanson, T. Nguyen, Y. Noda, E.-i. Negishi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2590-2591; (b) J. R. Hauske, P. Dorff, S. Julin, J. DiBrino, R. Spencer, R. Williams, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4284-4296.
- [121] K. Takami, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2993-2995.
- [122] (a) J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 733-740.
- [123] (a) N. G. Kundu, G. Chaudhuri, A. Upadhyay, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 20-29; (b) S. Yamazaki, K. Yamada, S. Yamabe, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2889-2901.
- [124] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Auflage, Pergamon Press., London **1980**.
- [125] J. M. Chong, L. Shen, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2801-2806.
- [126] R. Quelet, J. Allard, *Bull. Soc. Chim.* **1937**, *5*, 1468-1472.

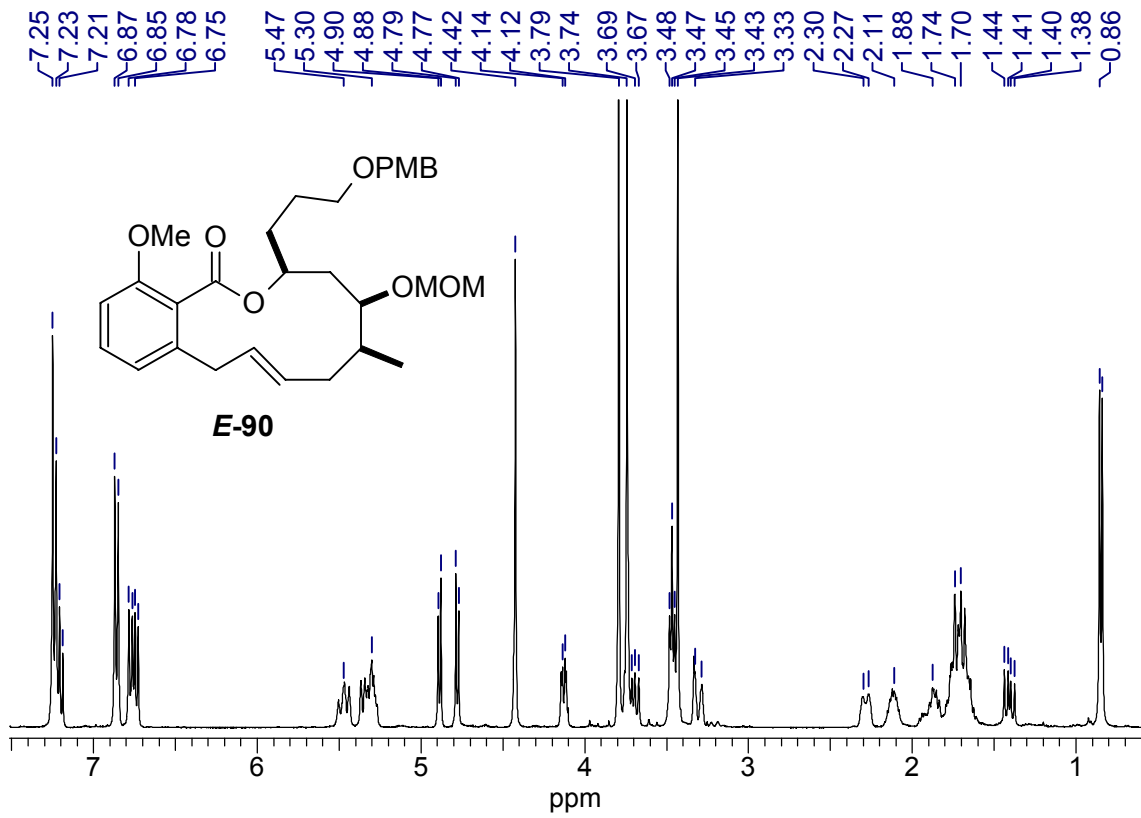
Anhang

NMR-Spektren ausgewählter Zwischen- und Endprodukte

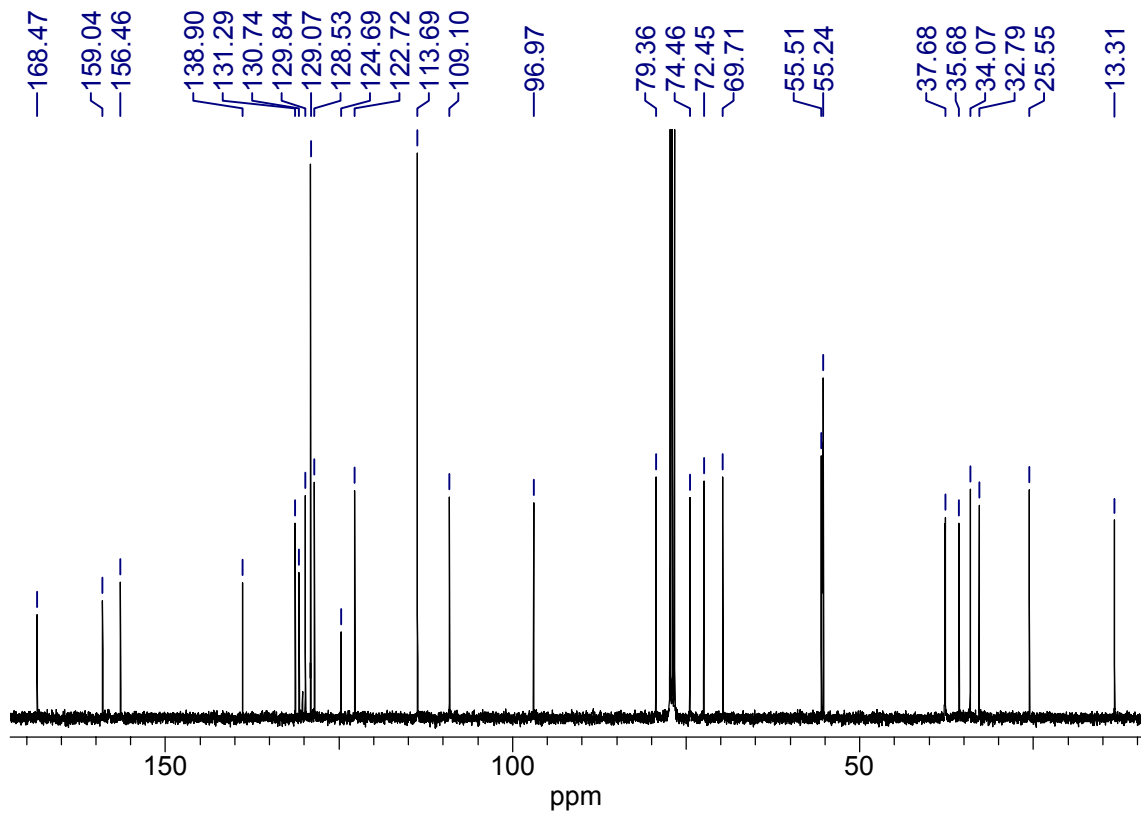




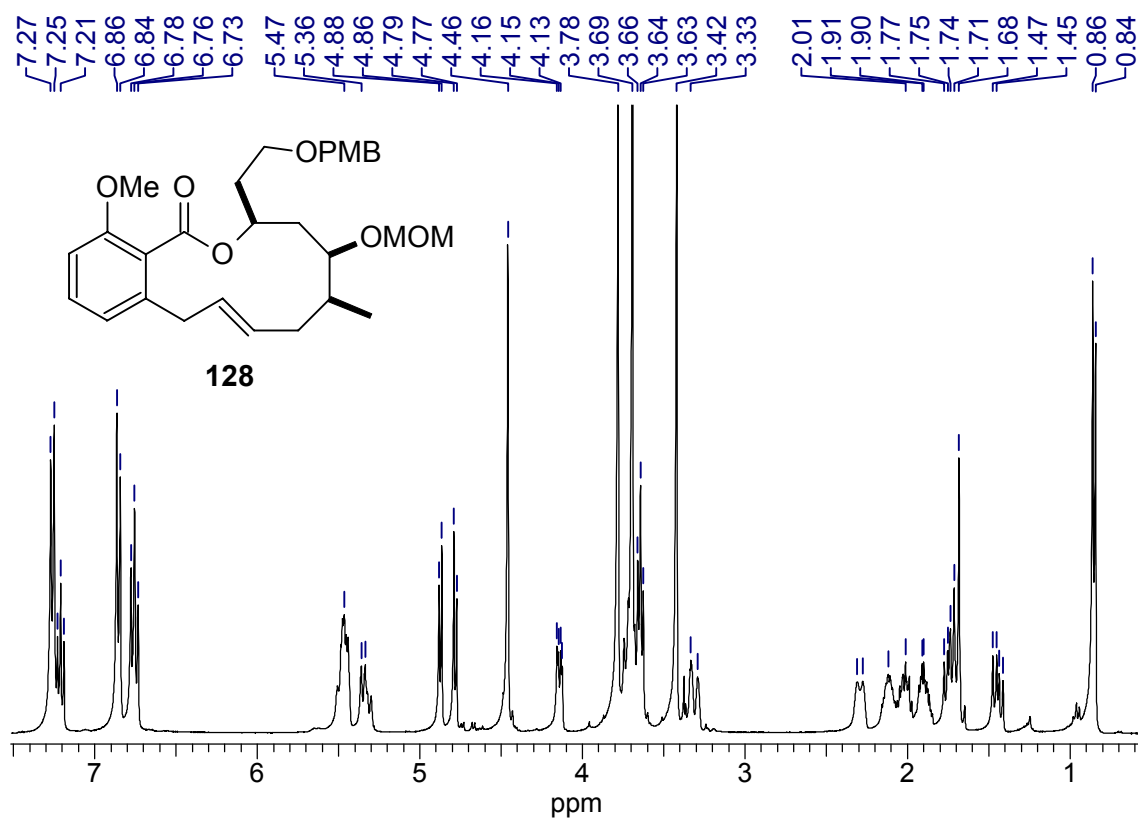
Chloroform-d



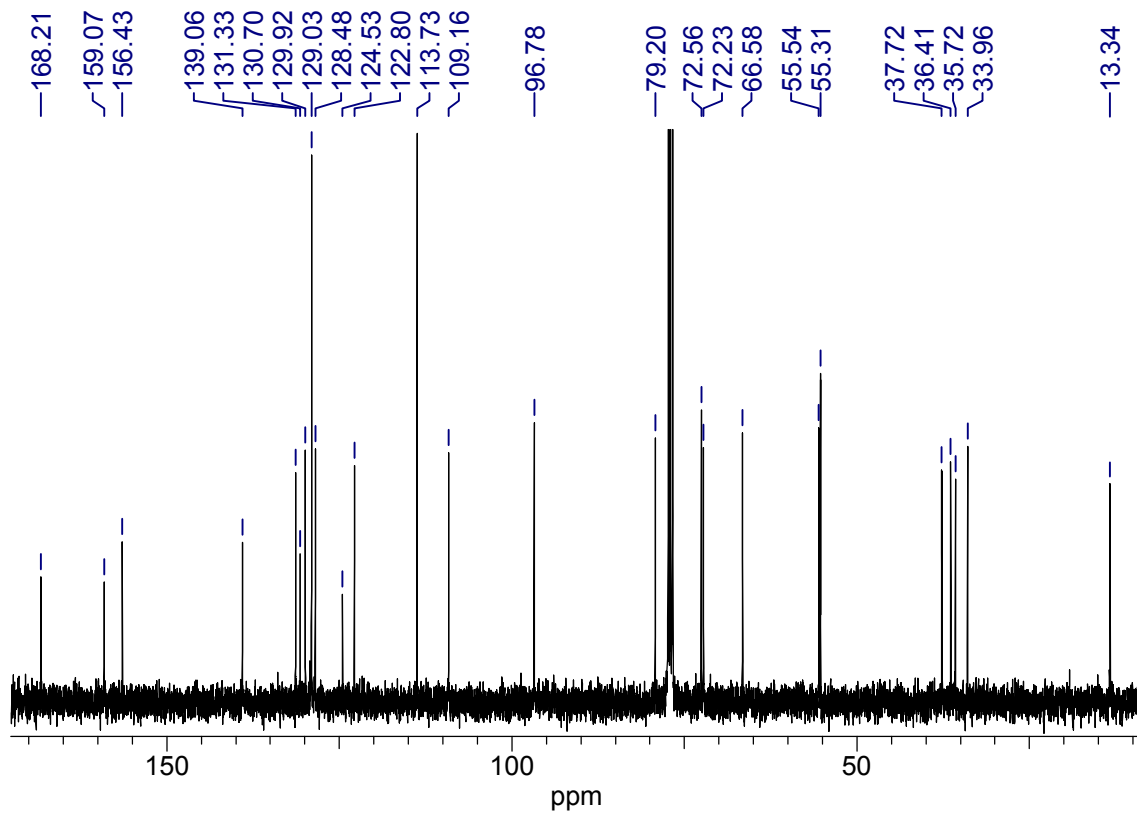
Chloroform-d



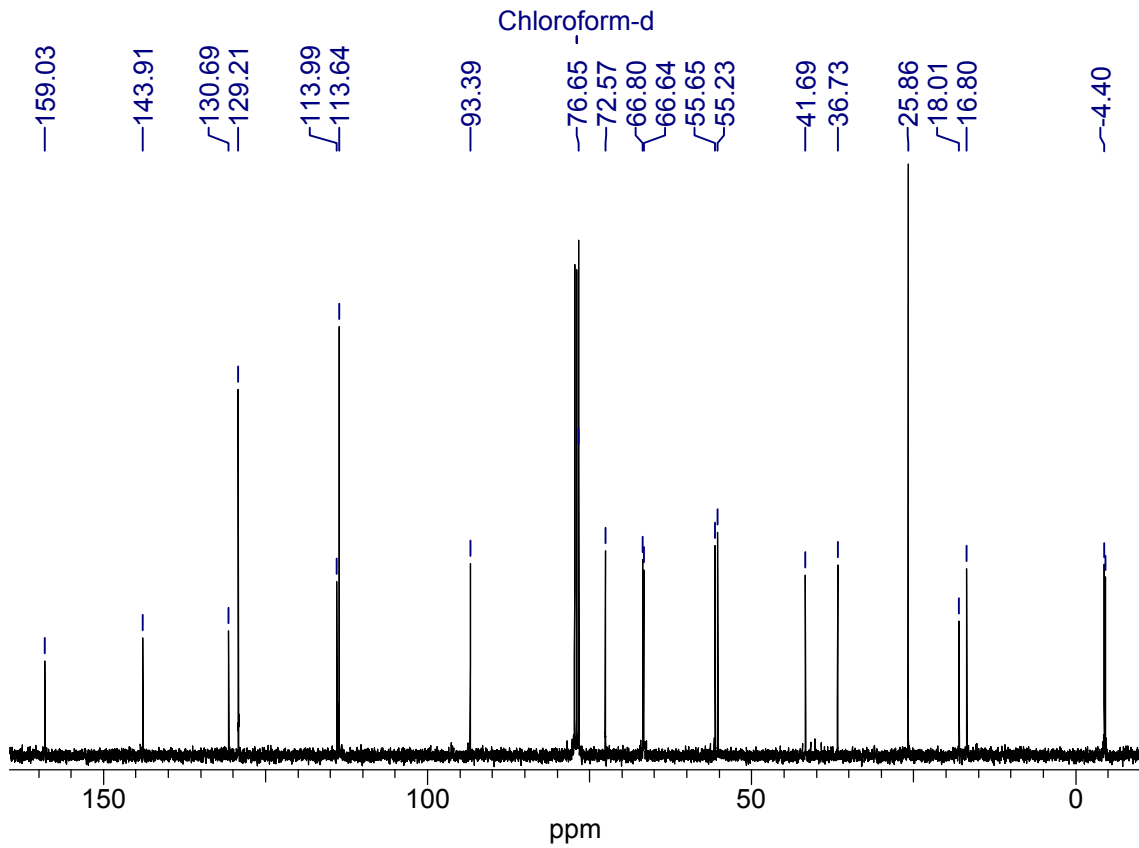
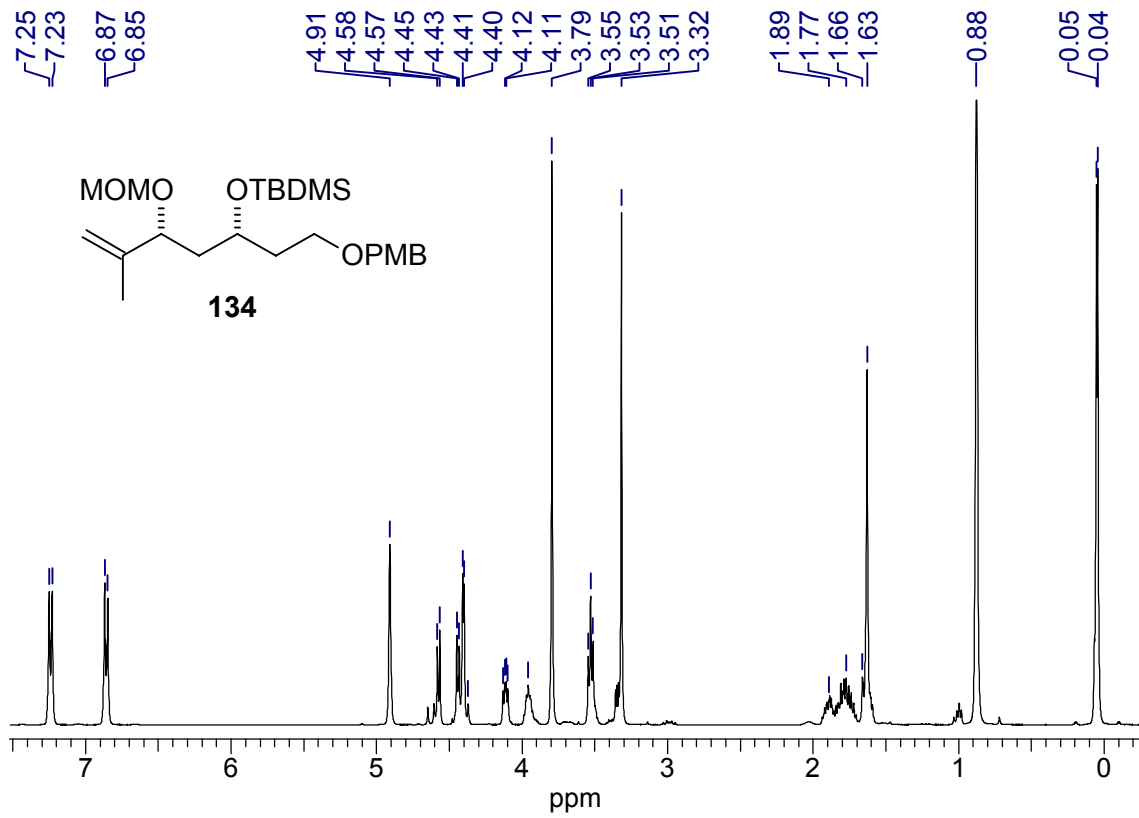
Chloroform-d



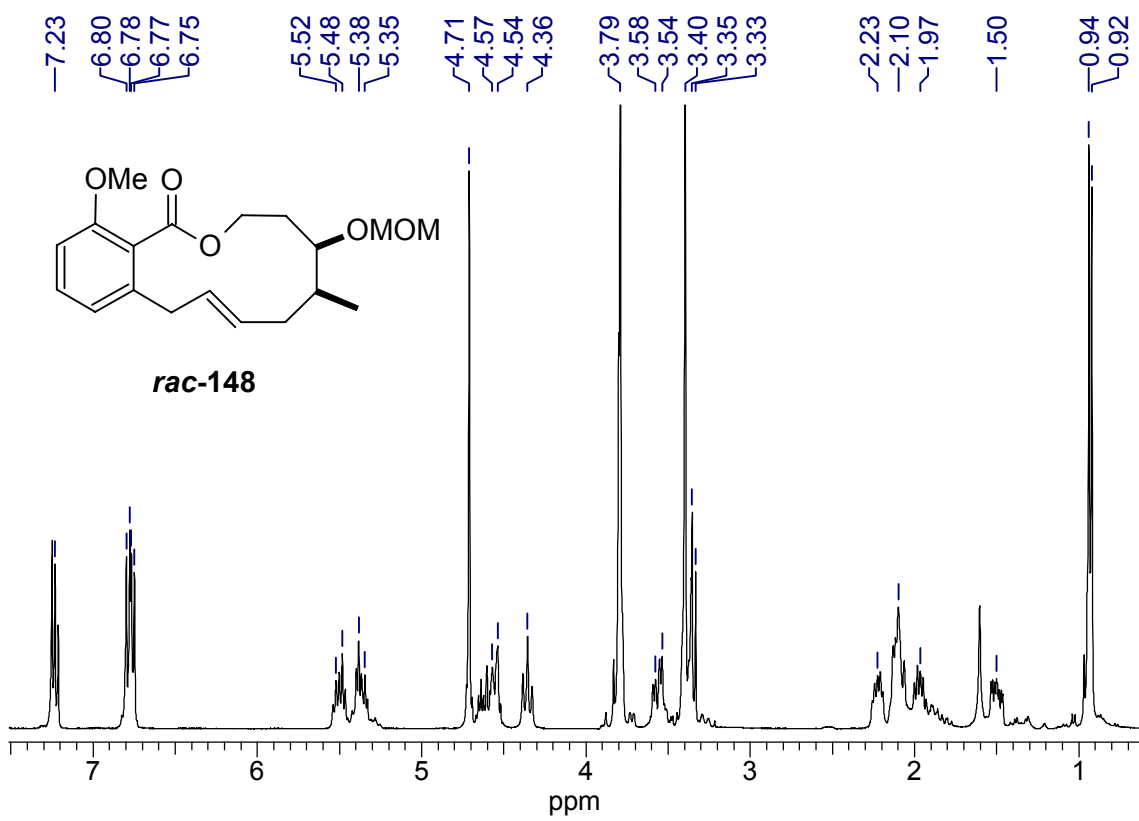
Chloroform-d



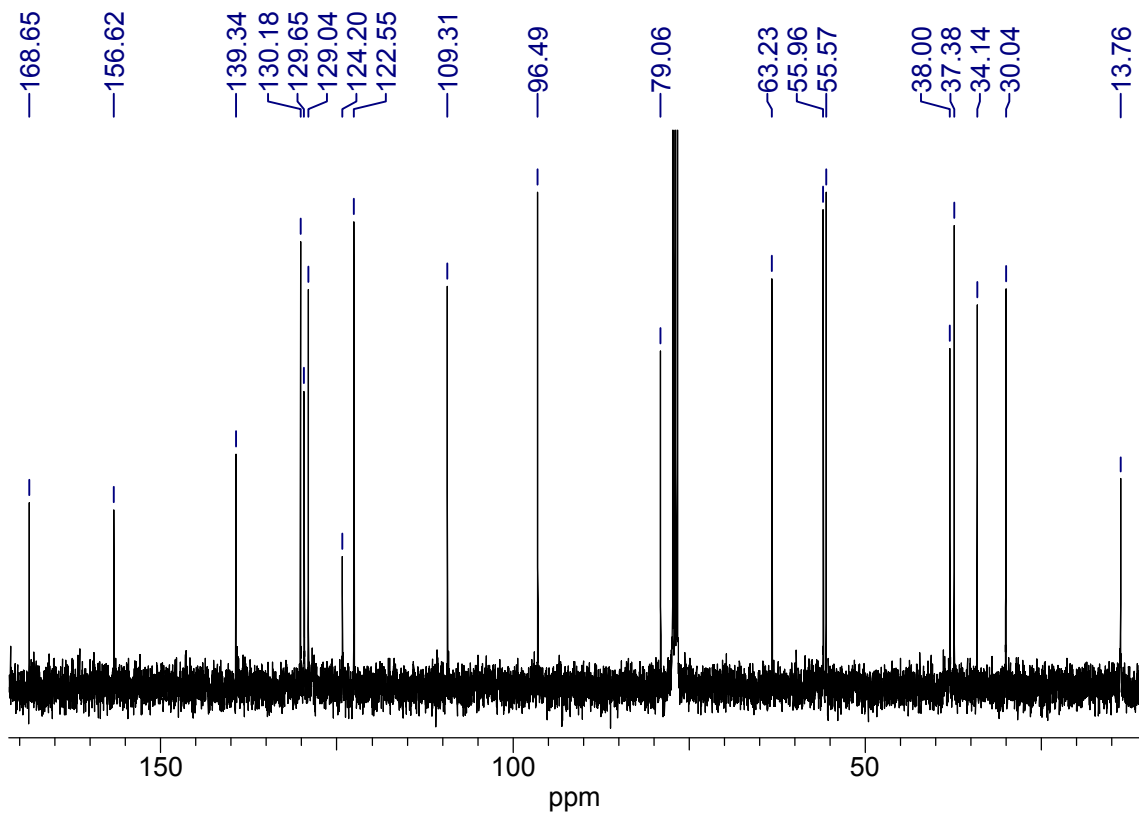
Chloroform-d



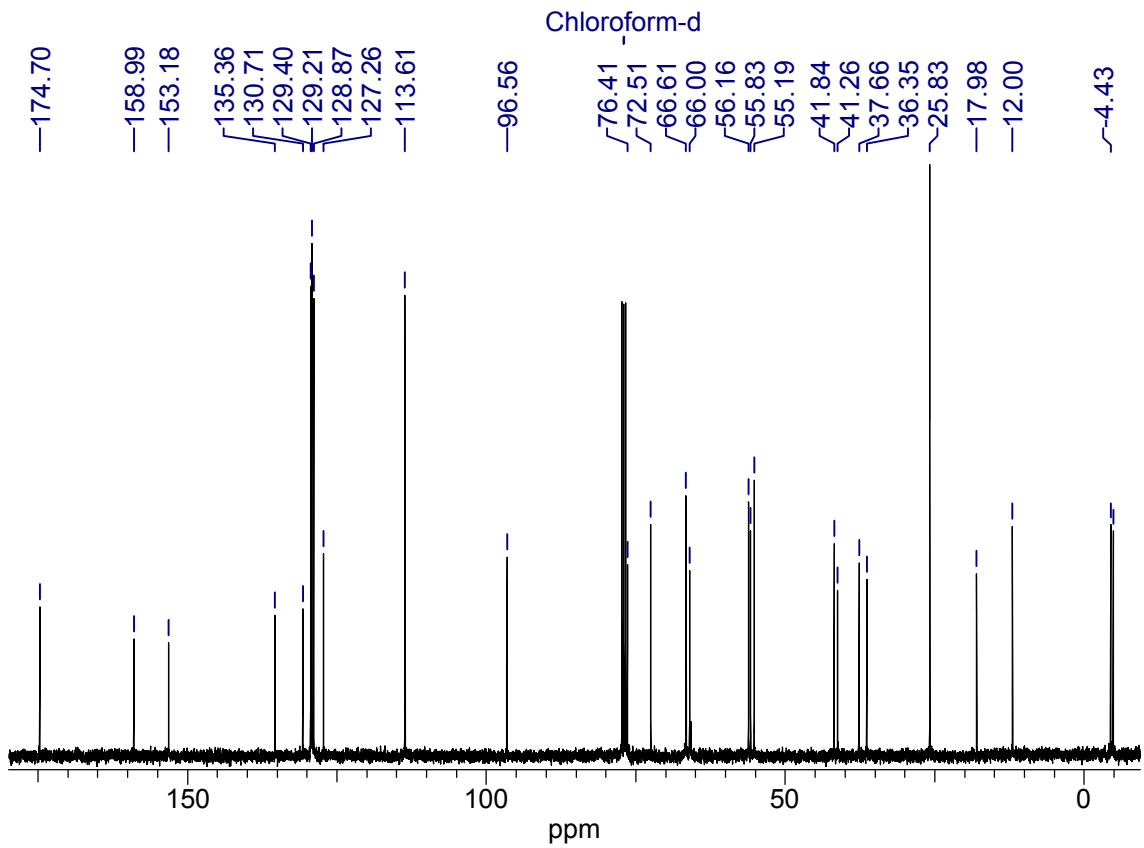
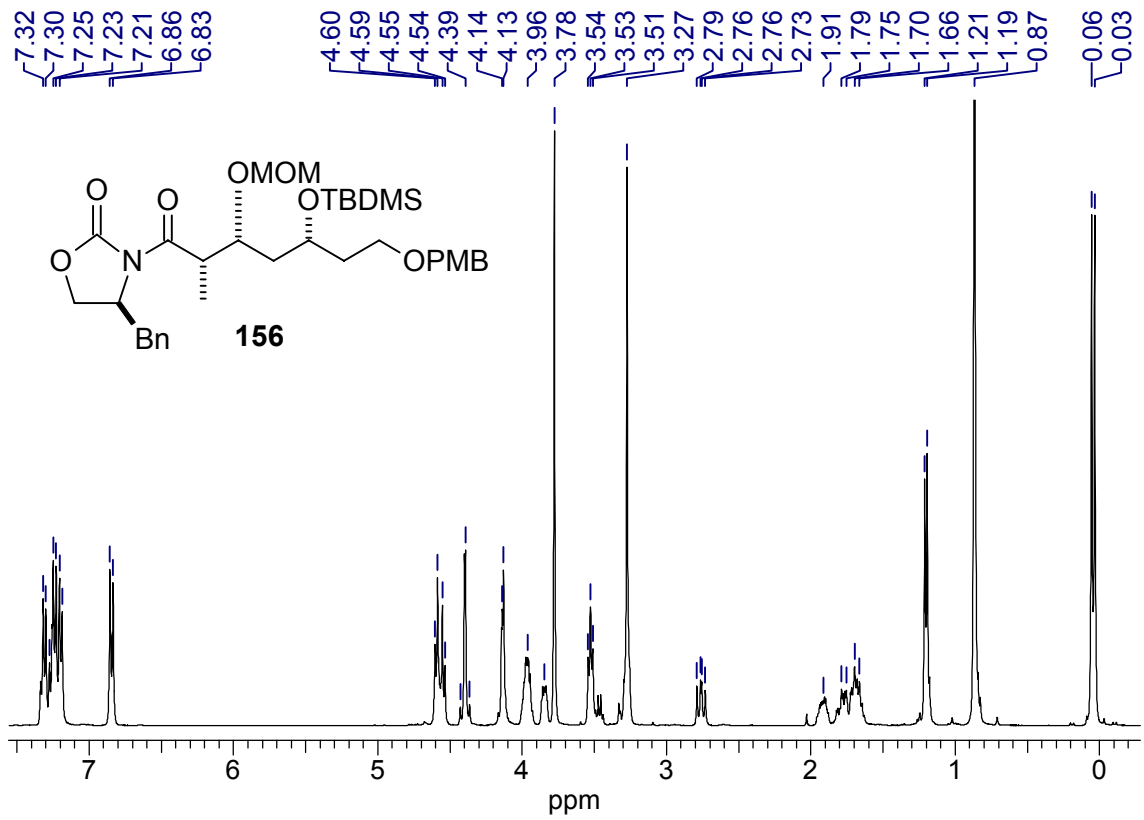
Chloroform-d



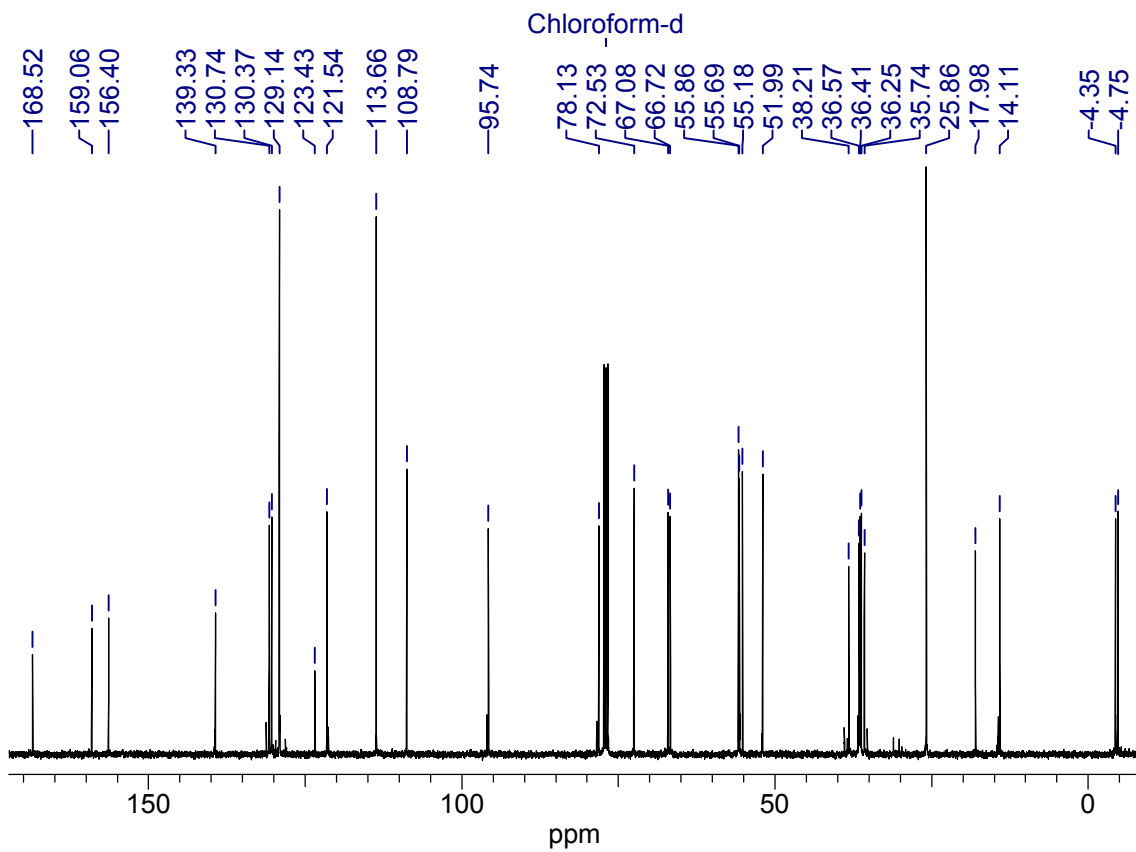
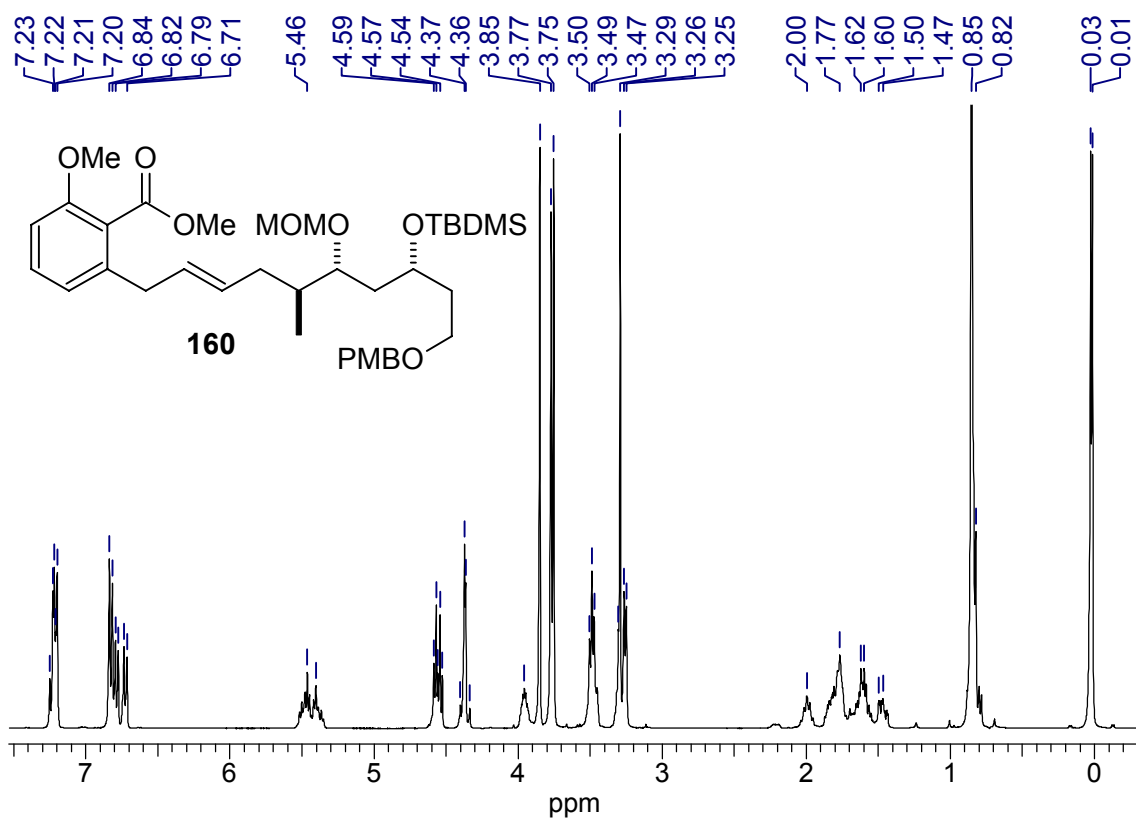
Chloroform-d



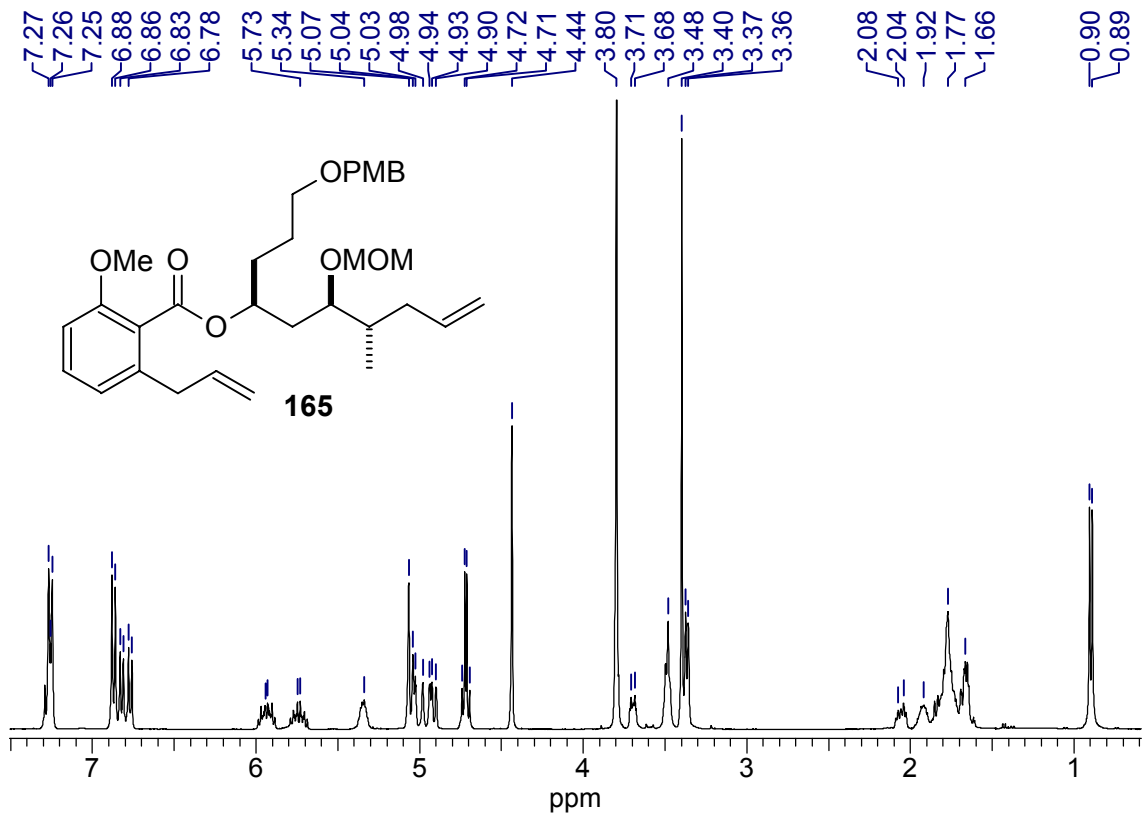
Chloroform-d



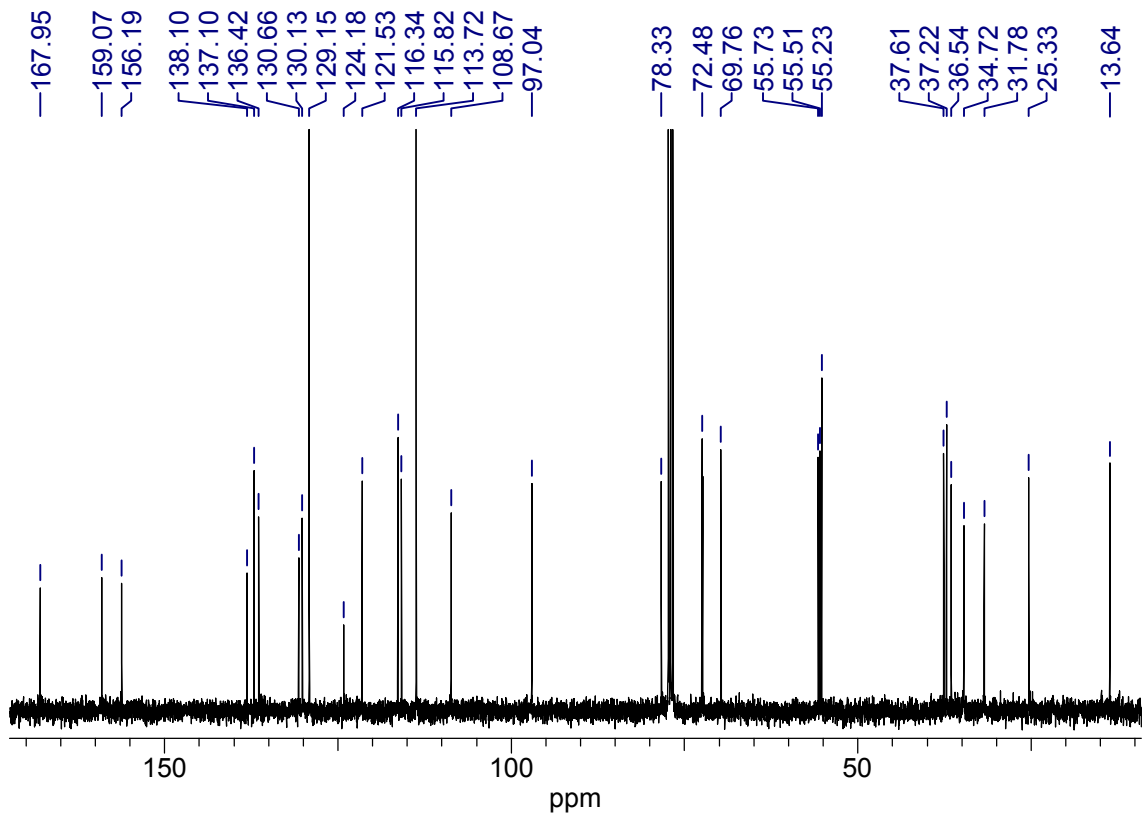
Chloroform-d



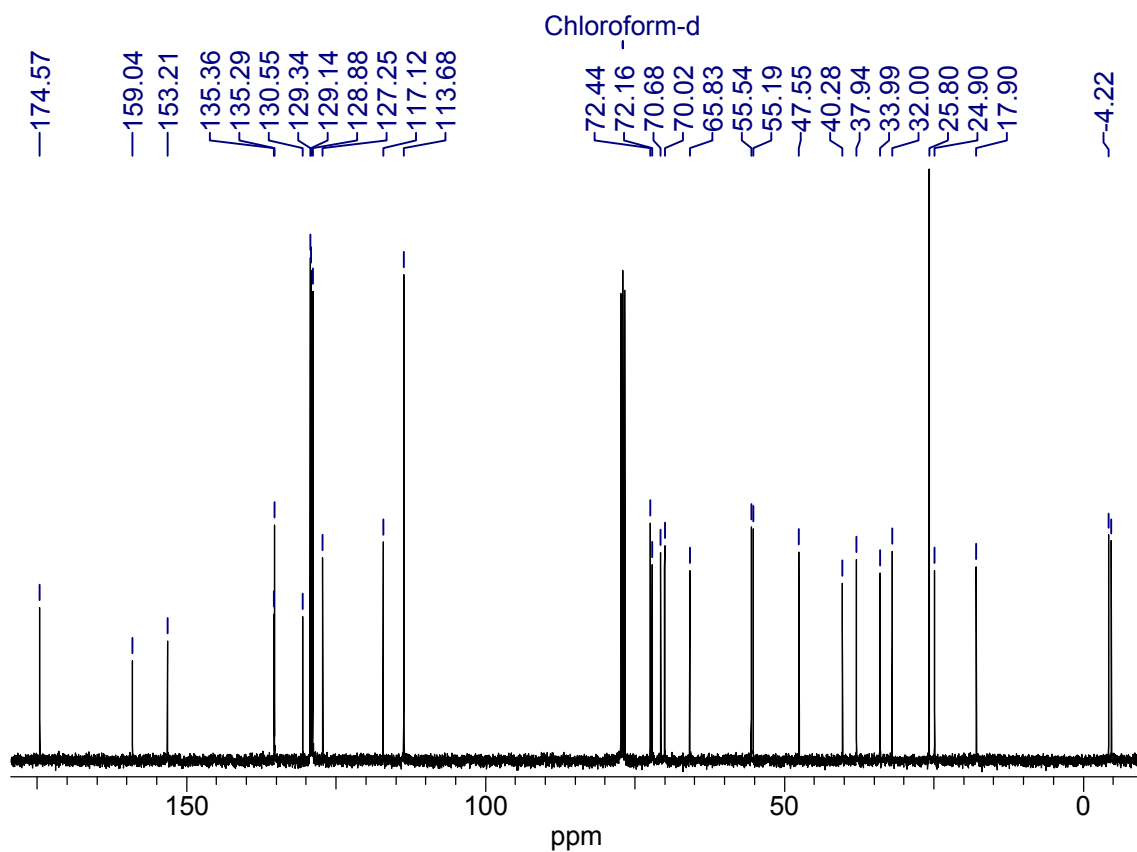
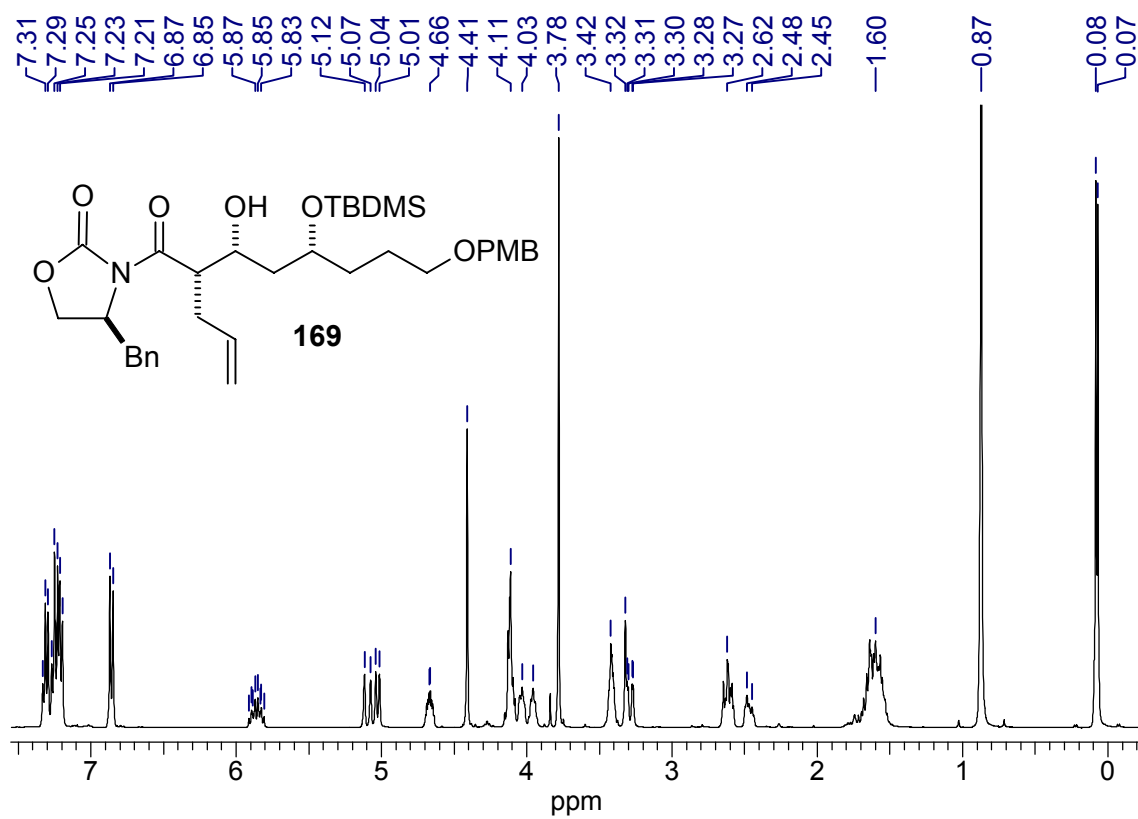
Chloroform-d

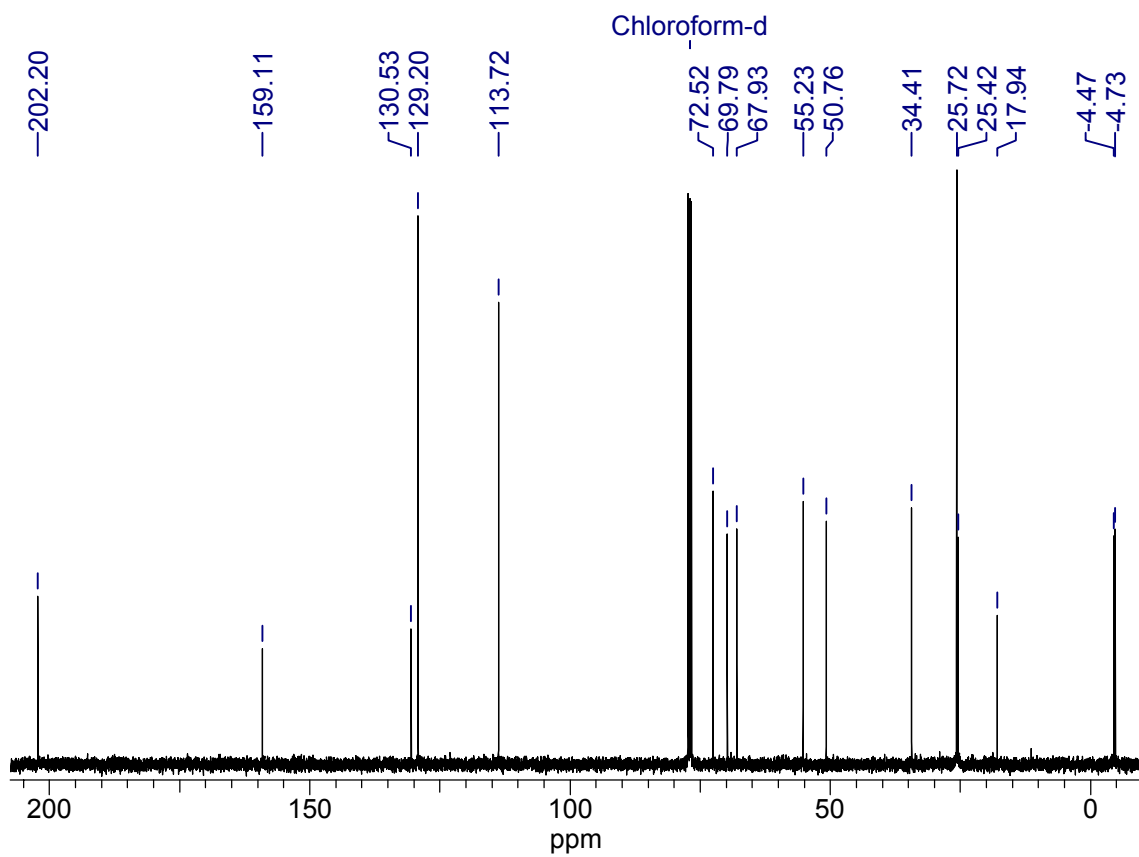
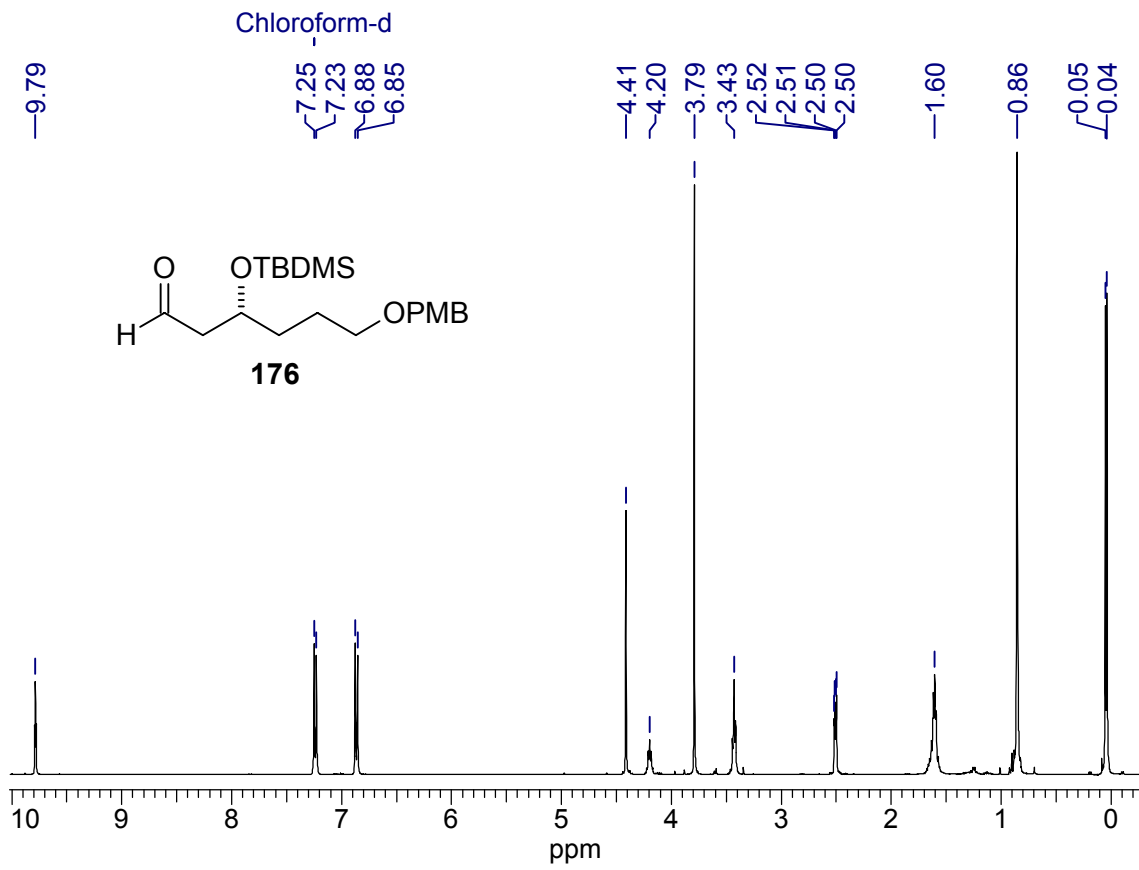


Chloroform-d

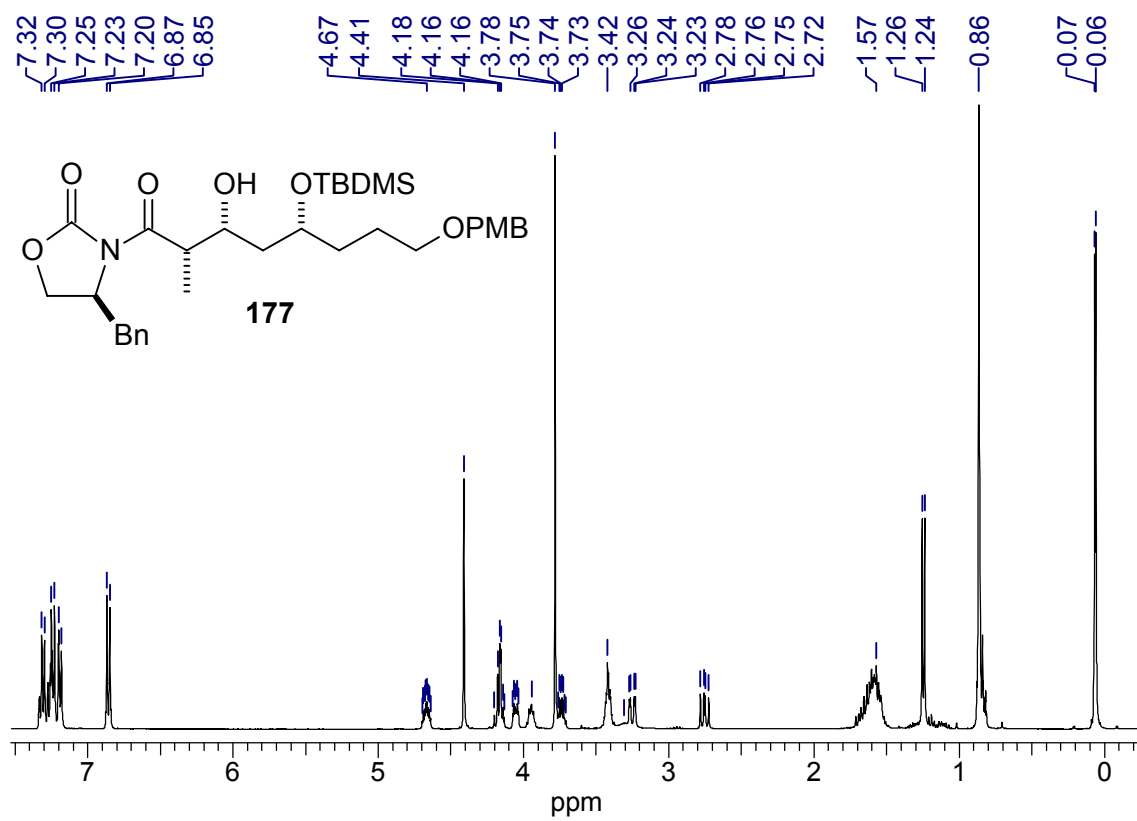


Chloroform-d

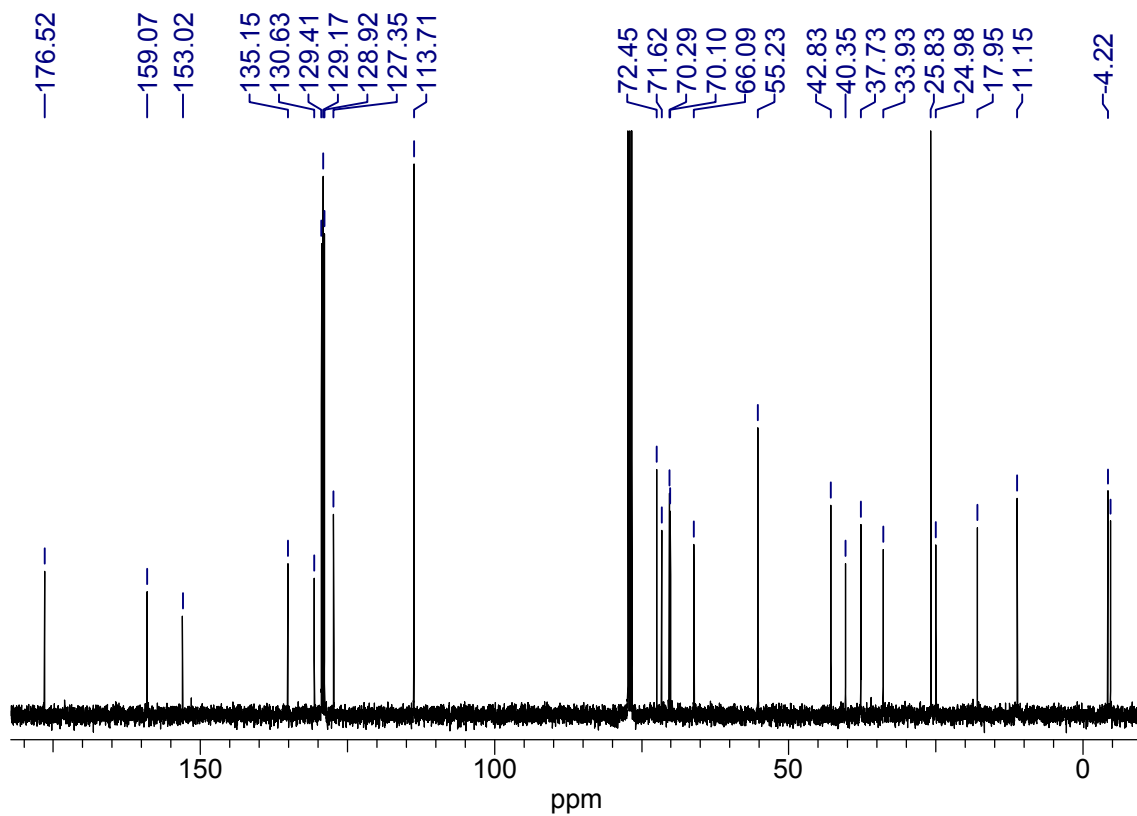


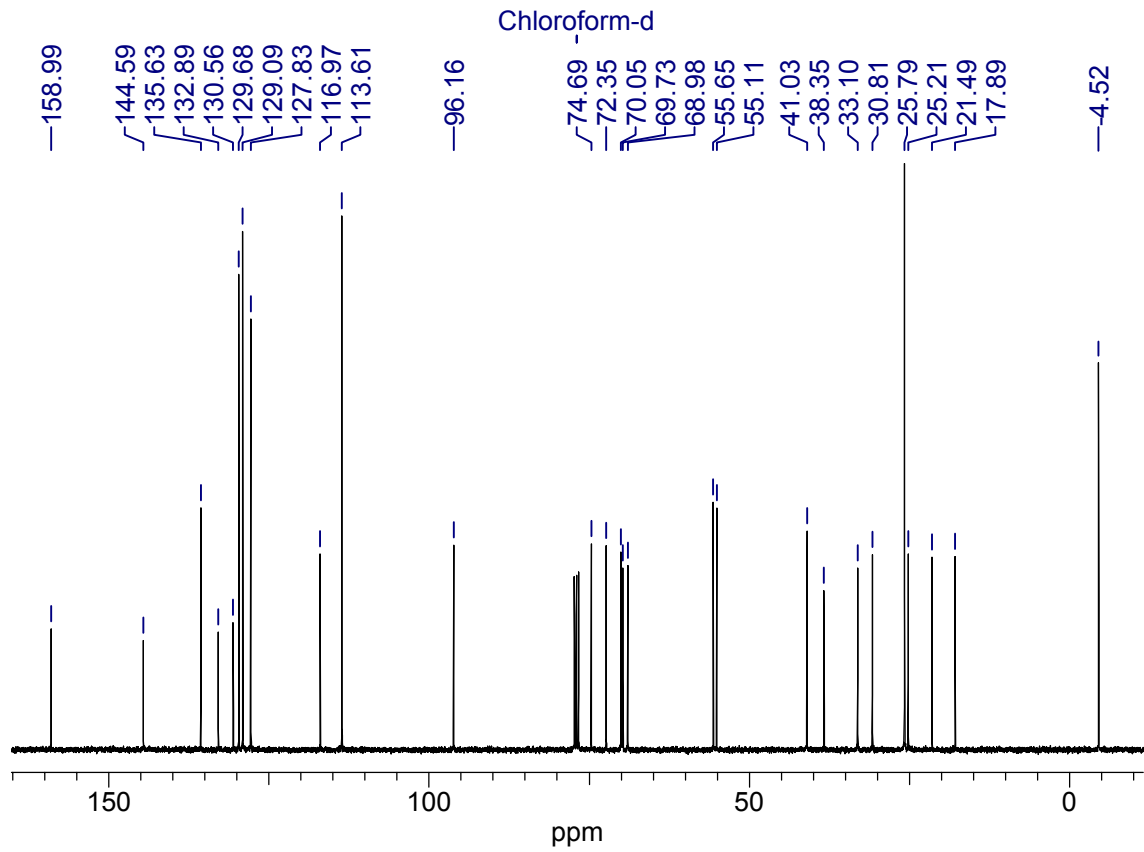
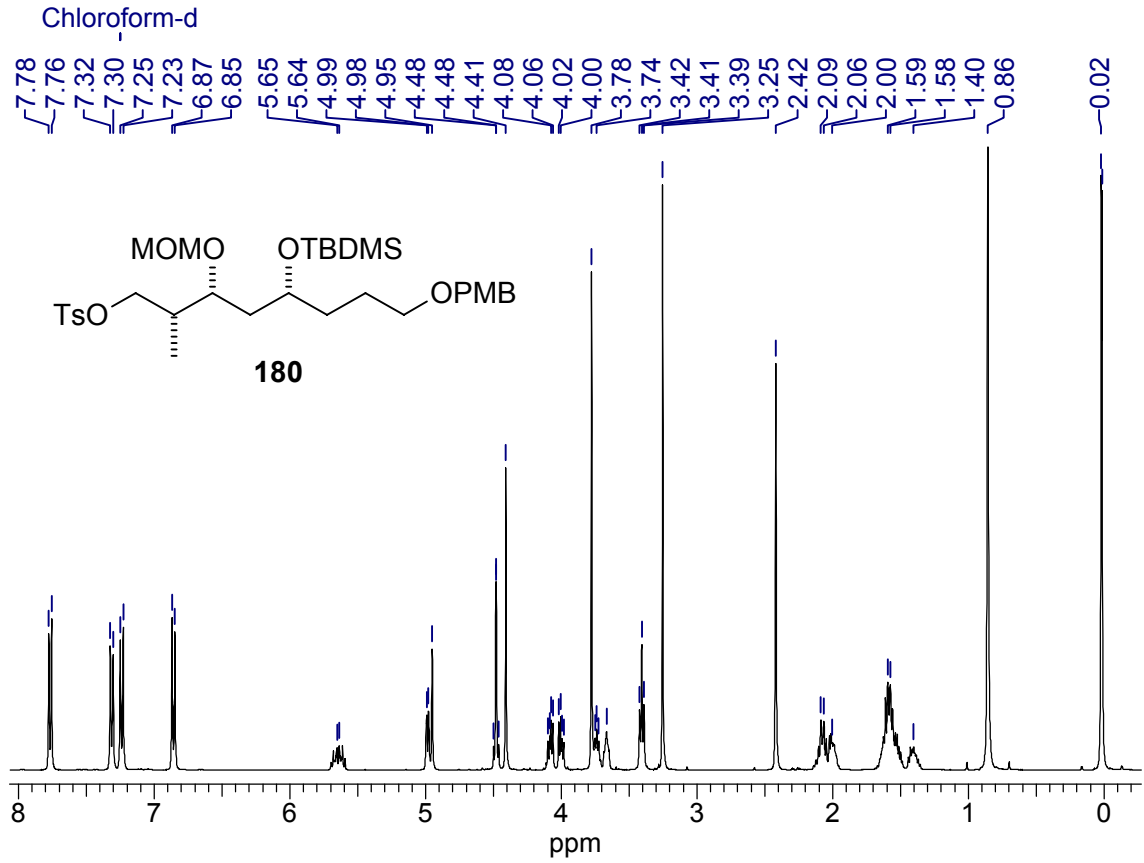


Chloroform-d

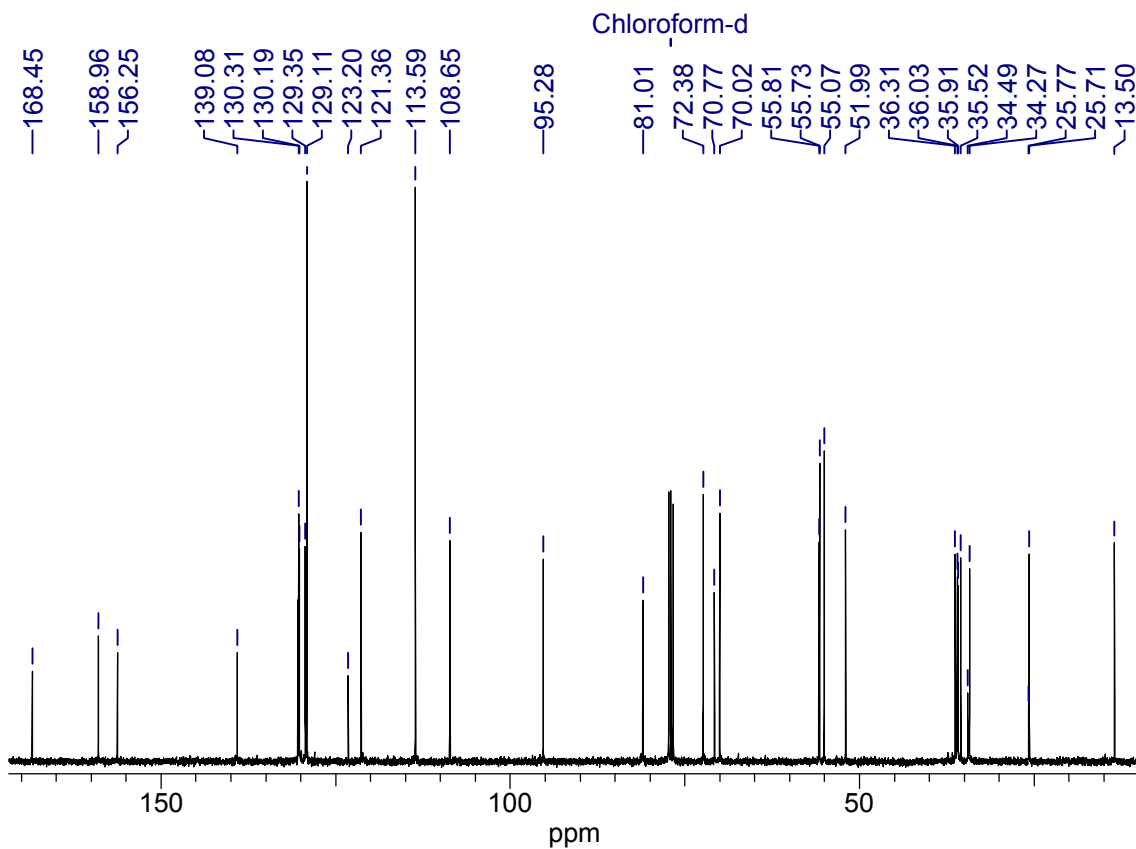
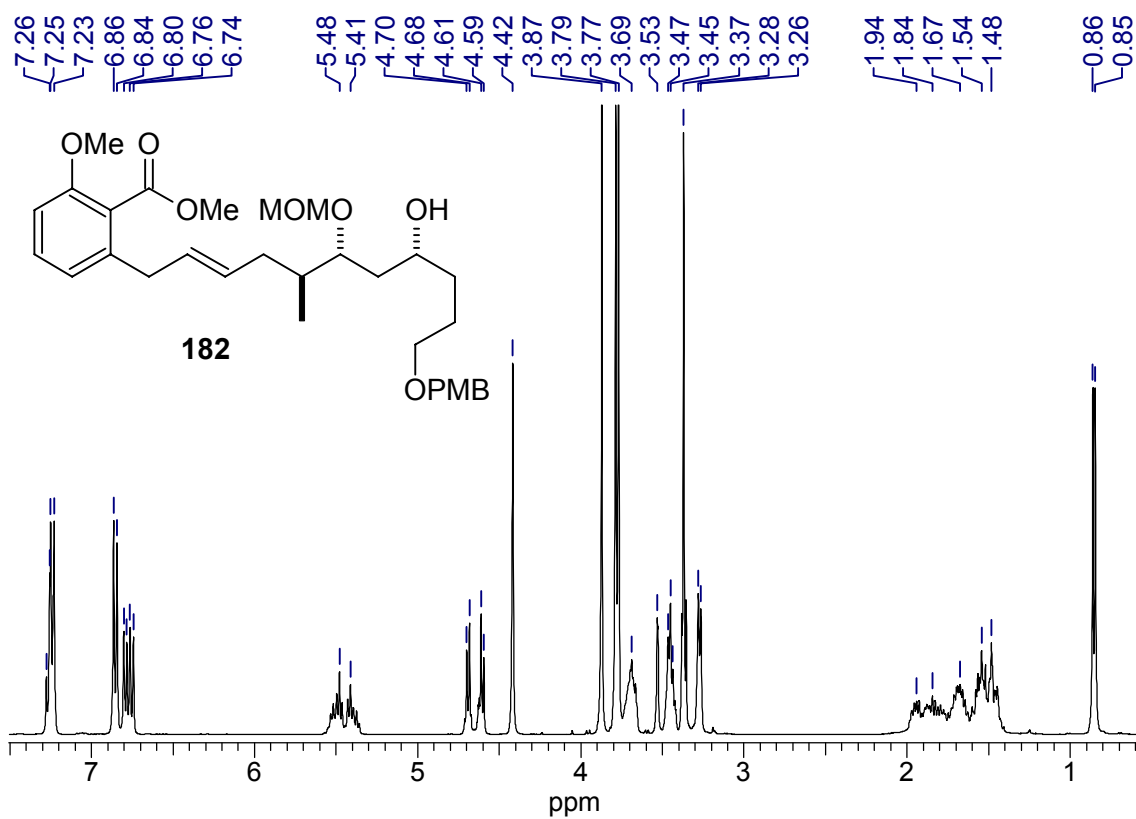


Chloroform-d

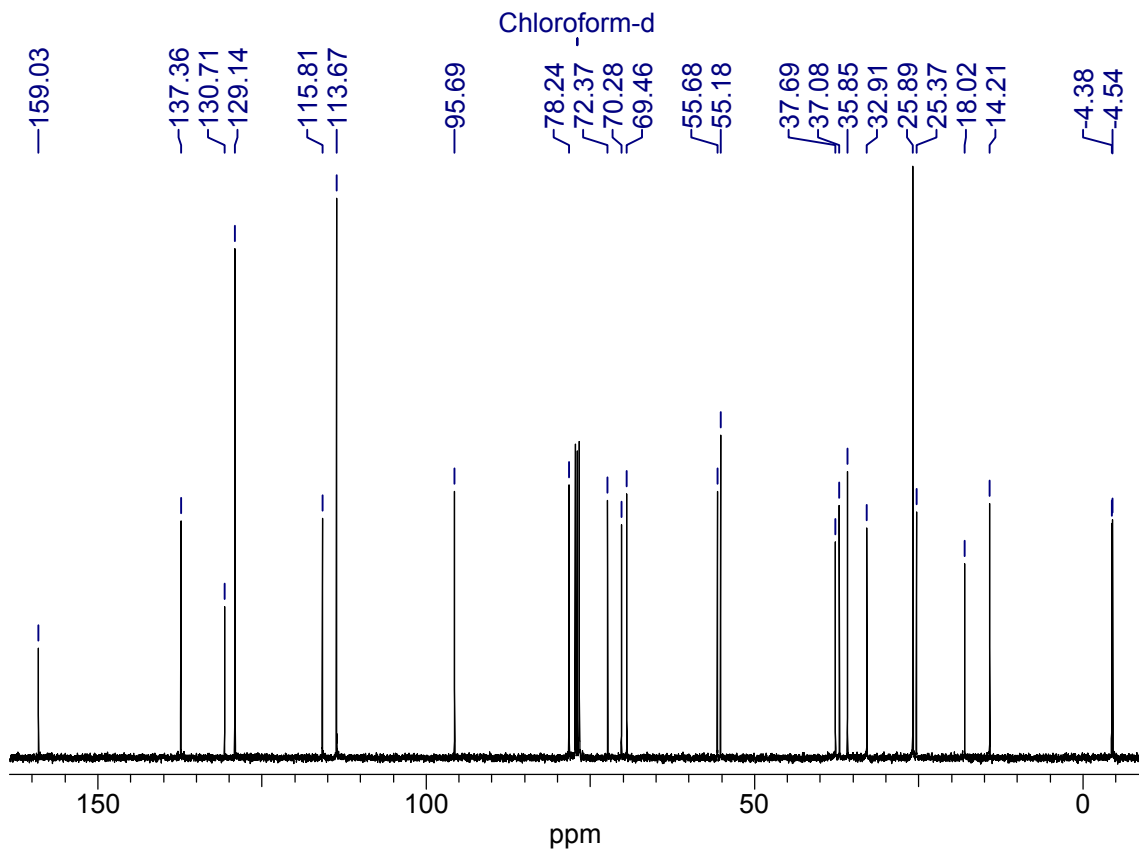
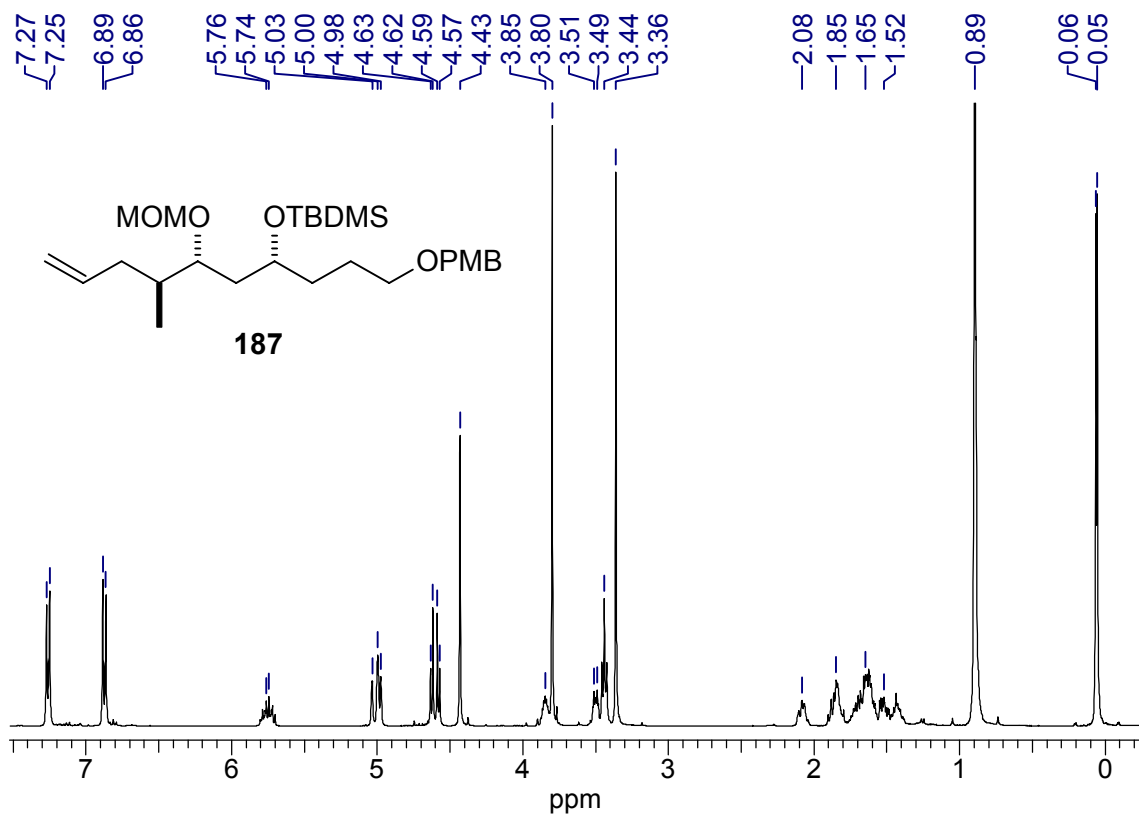


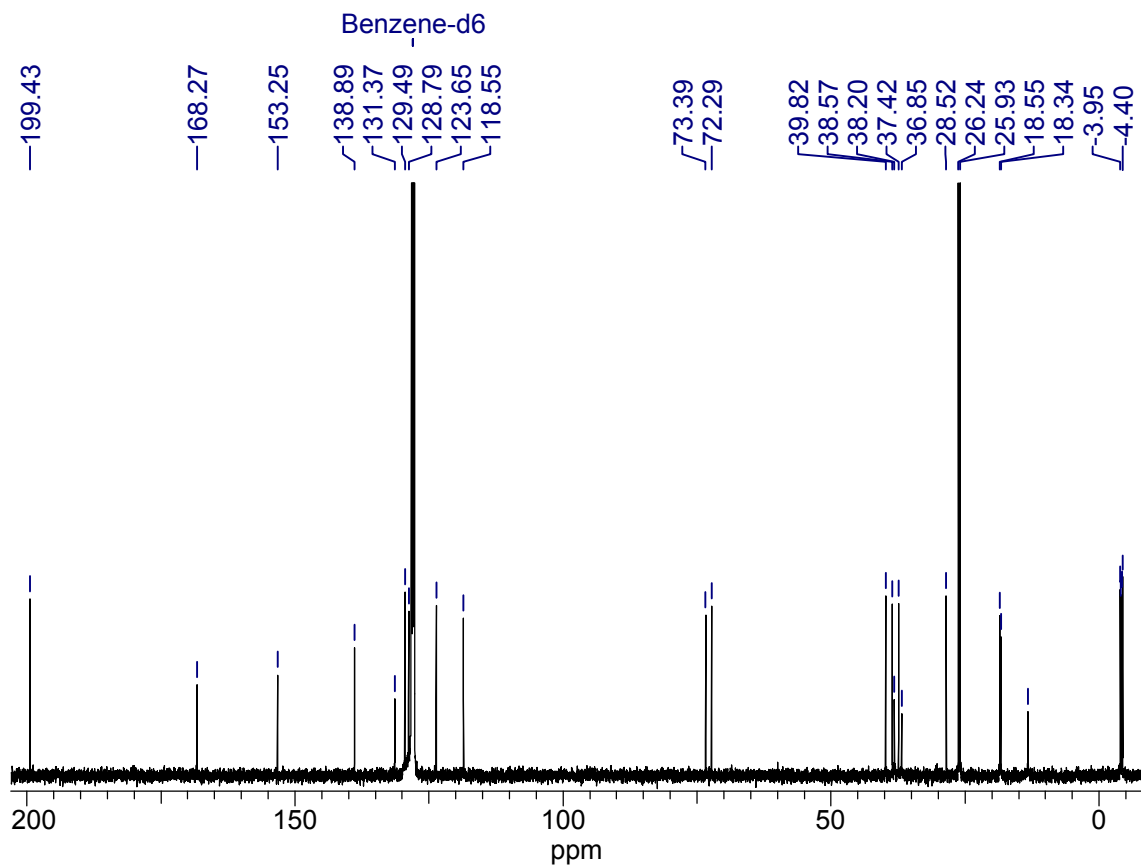
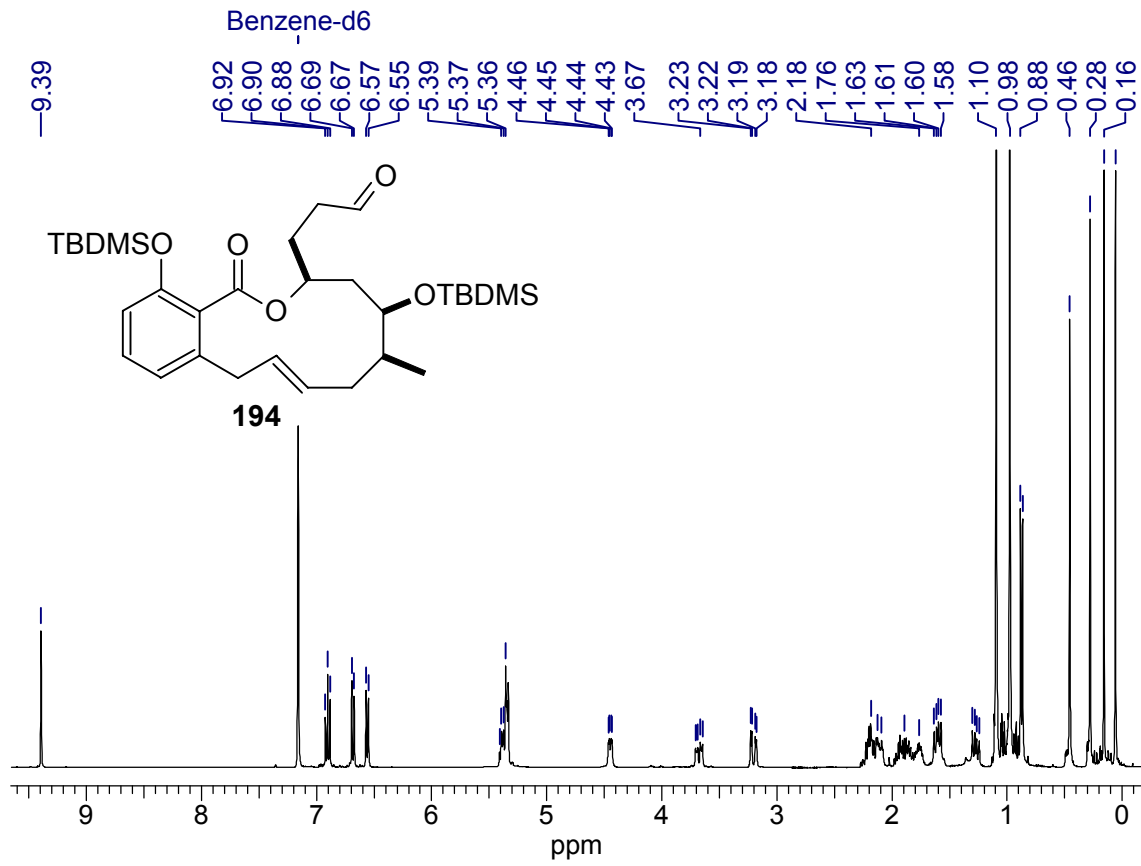


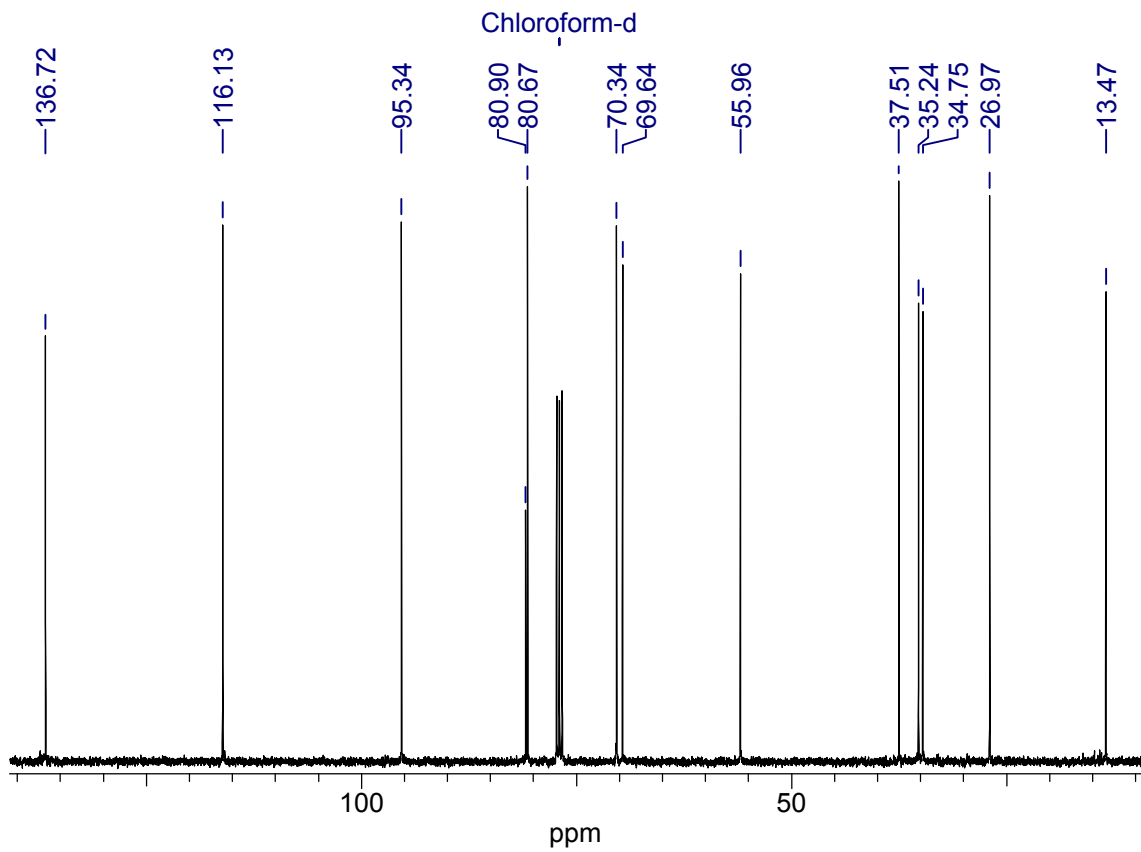
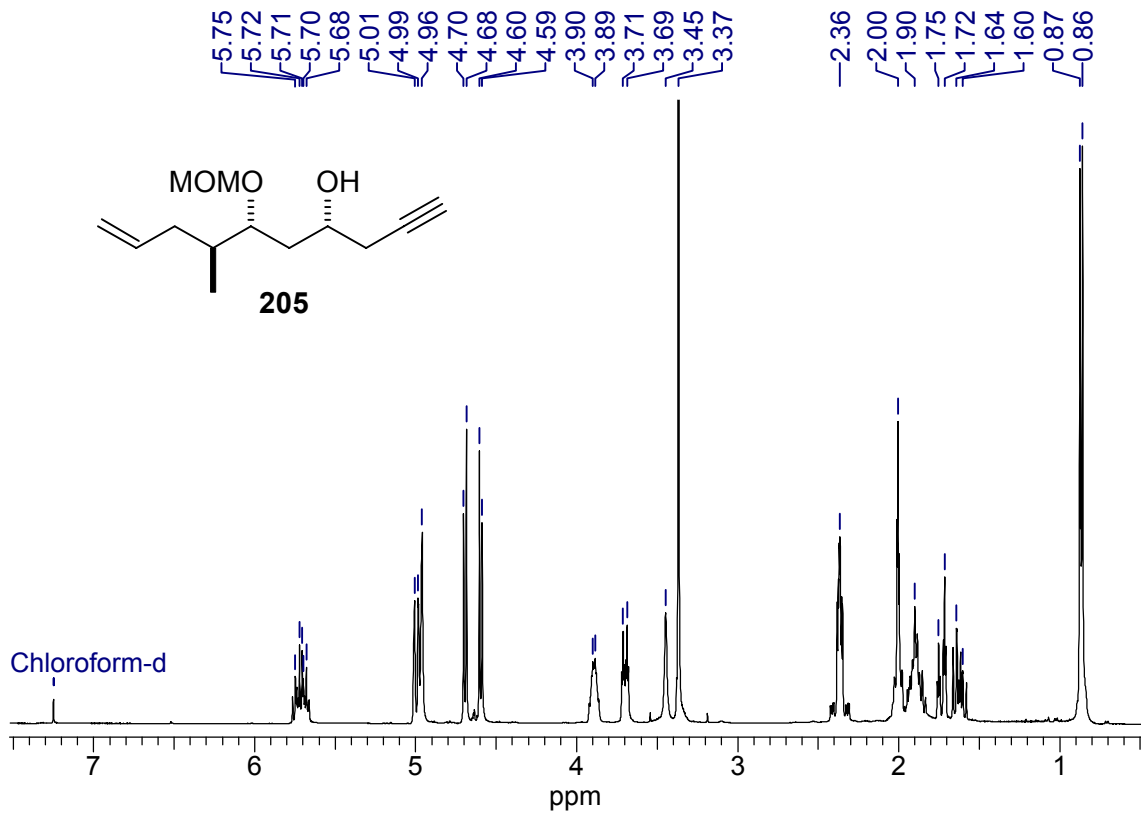
Chloroform-d



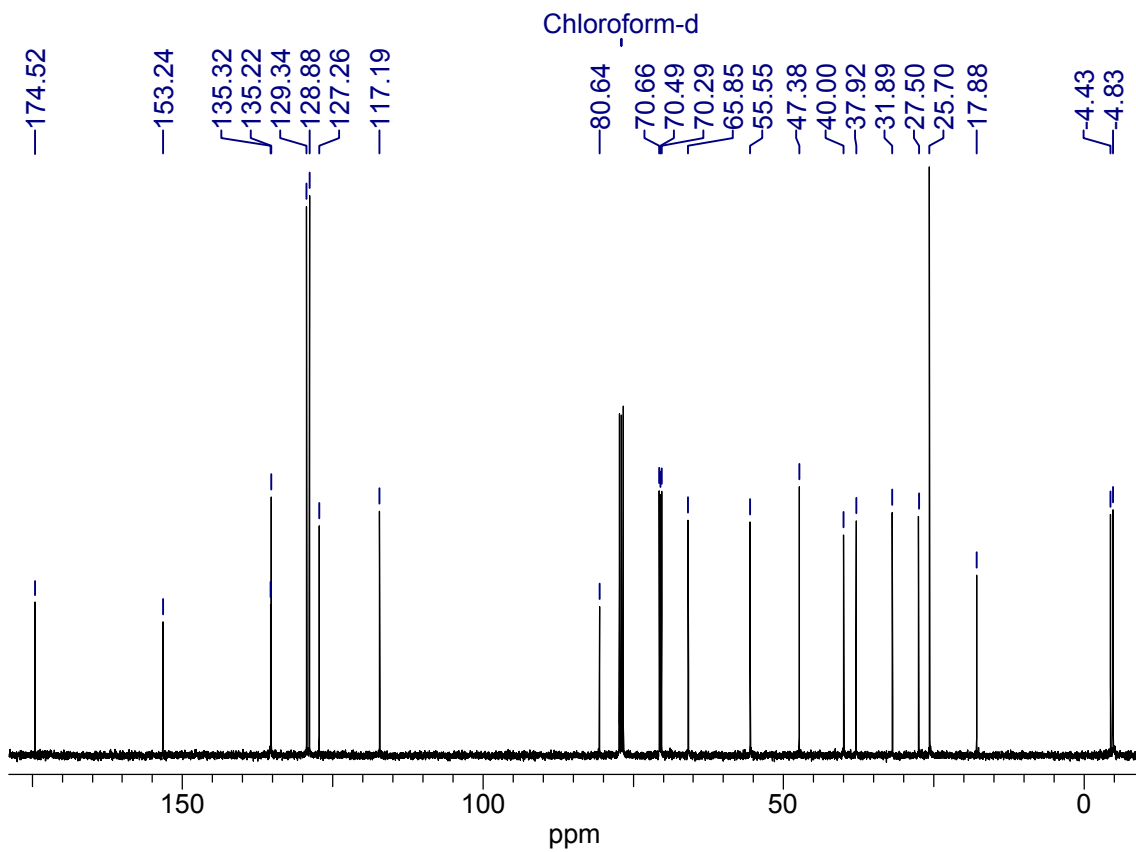
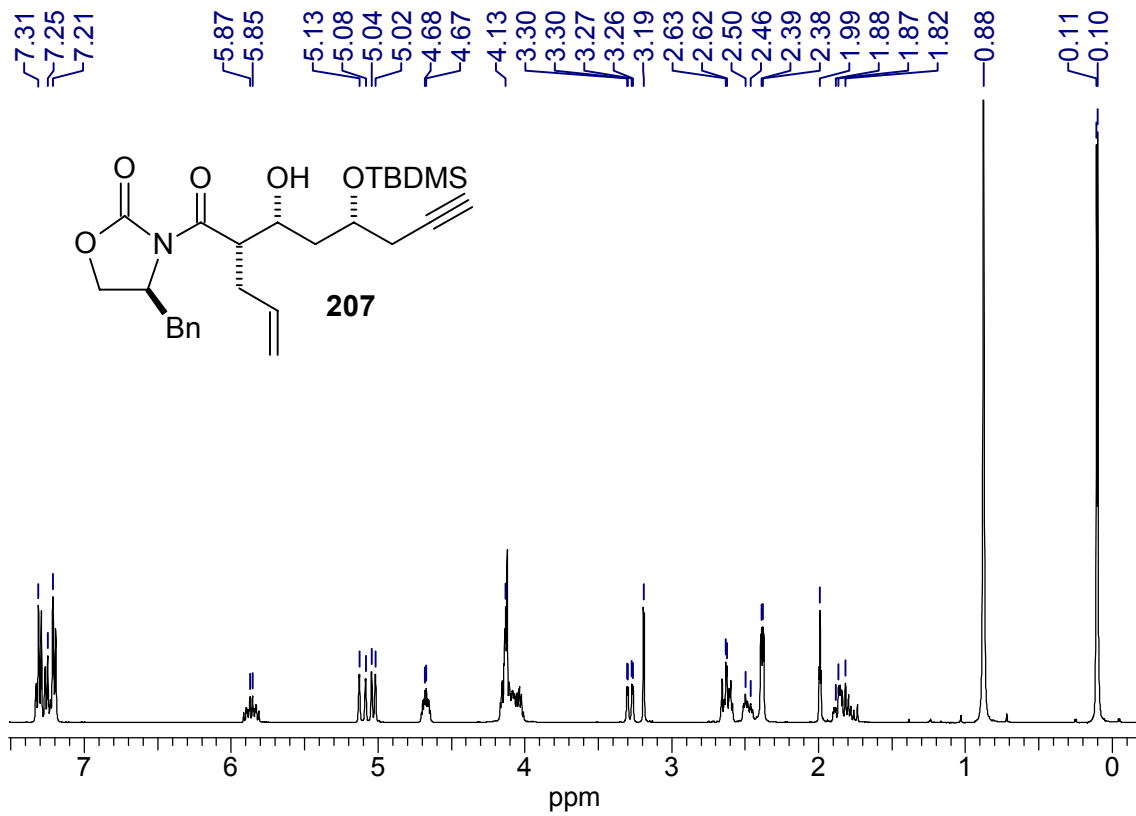
Chloroform-d

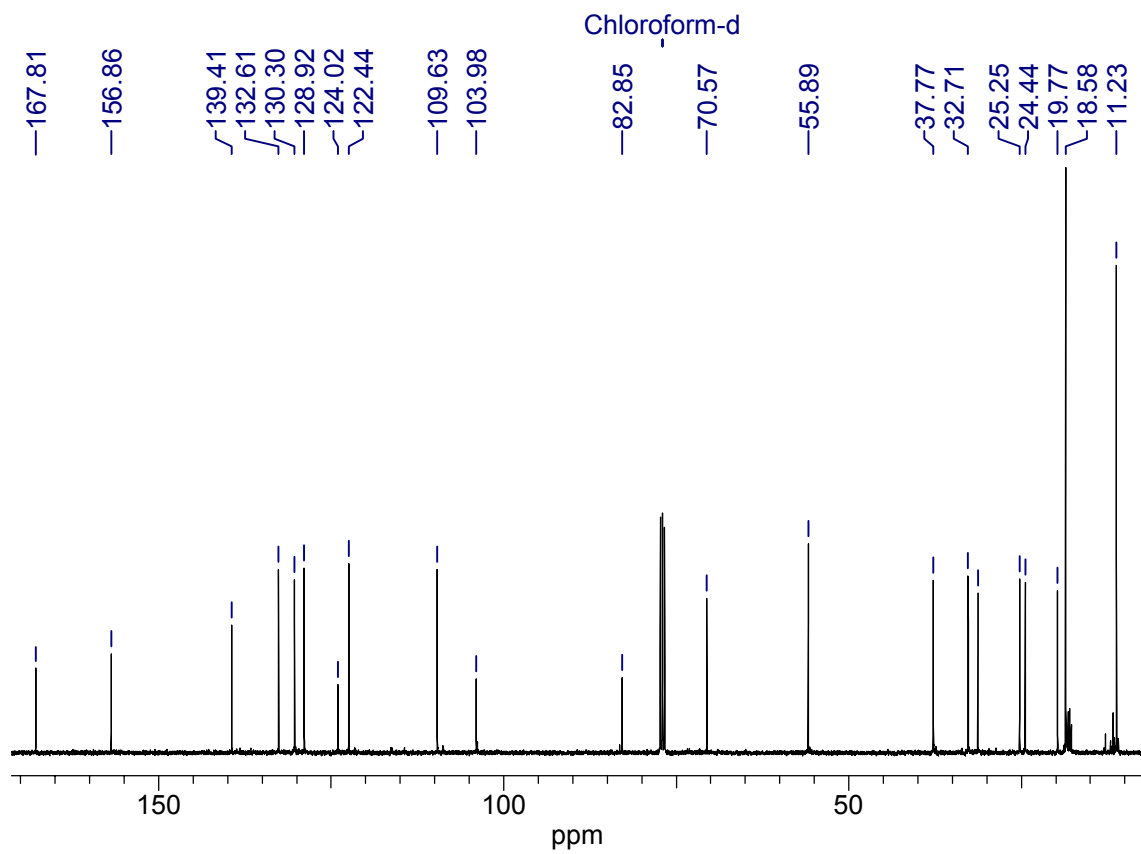
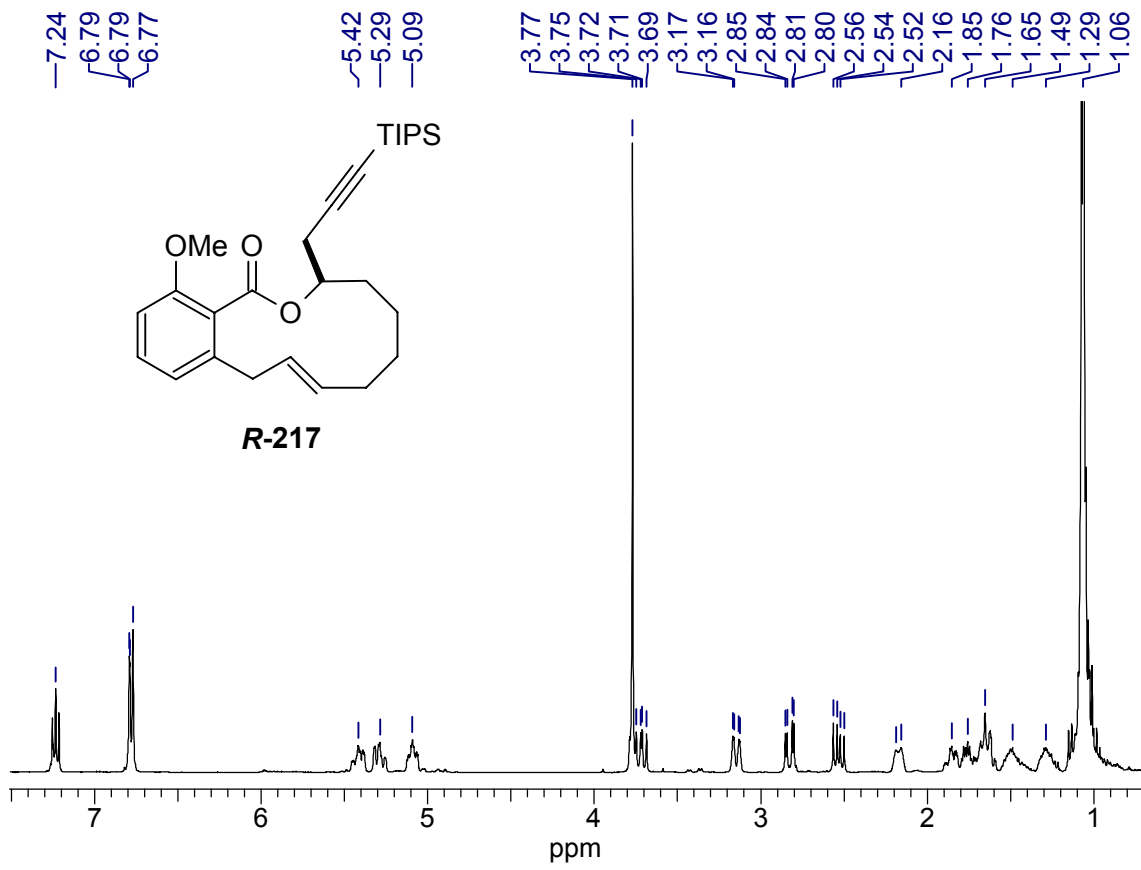




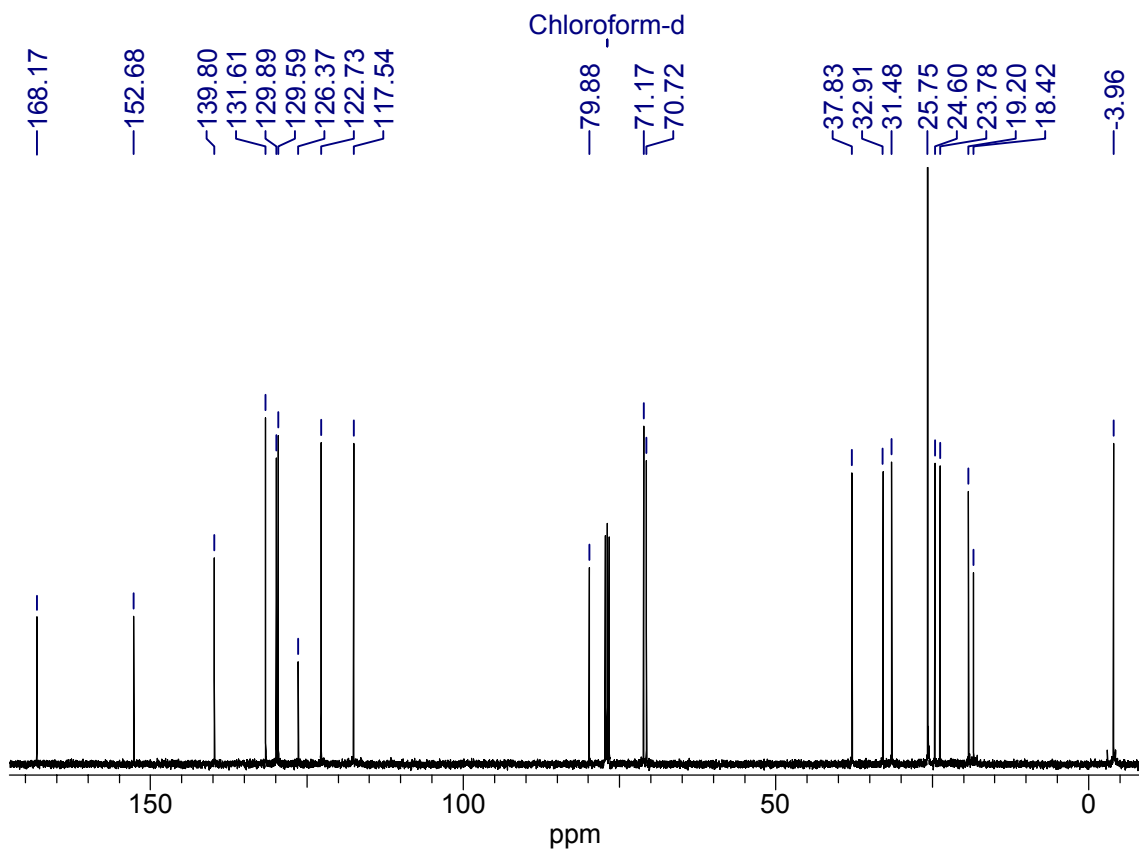
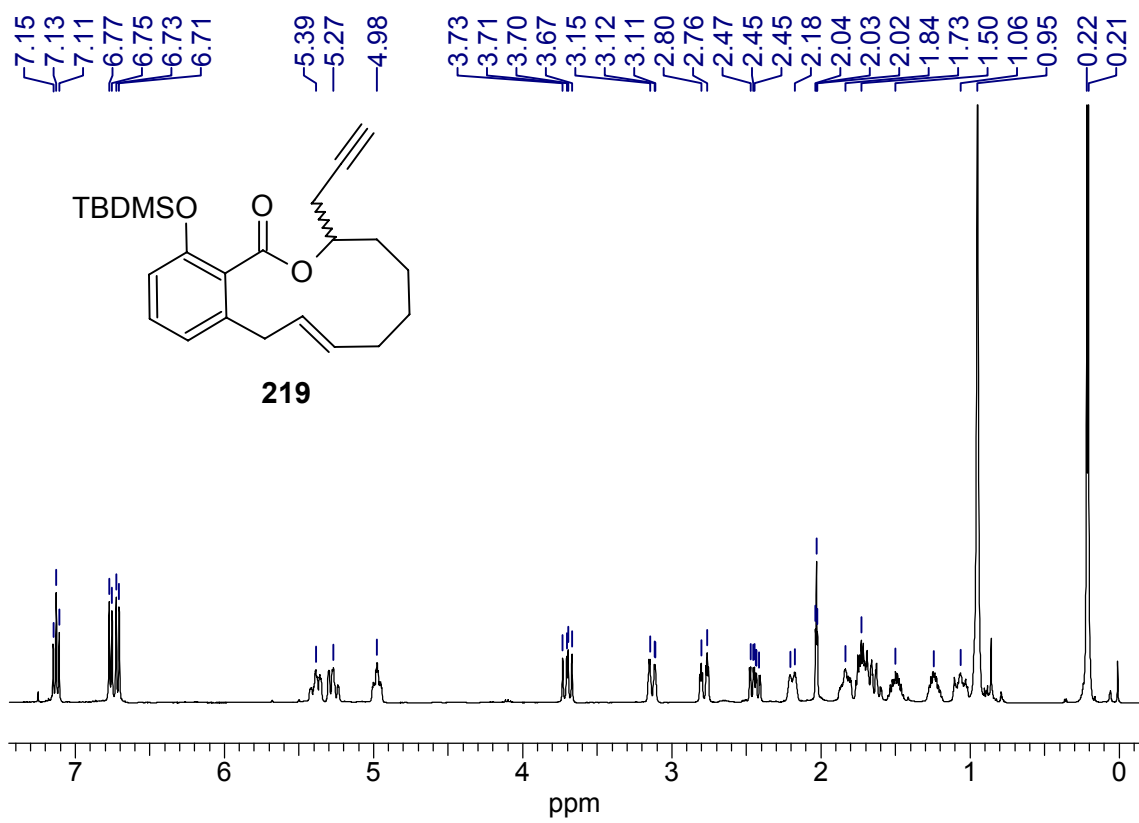


Chloroform-d

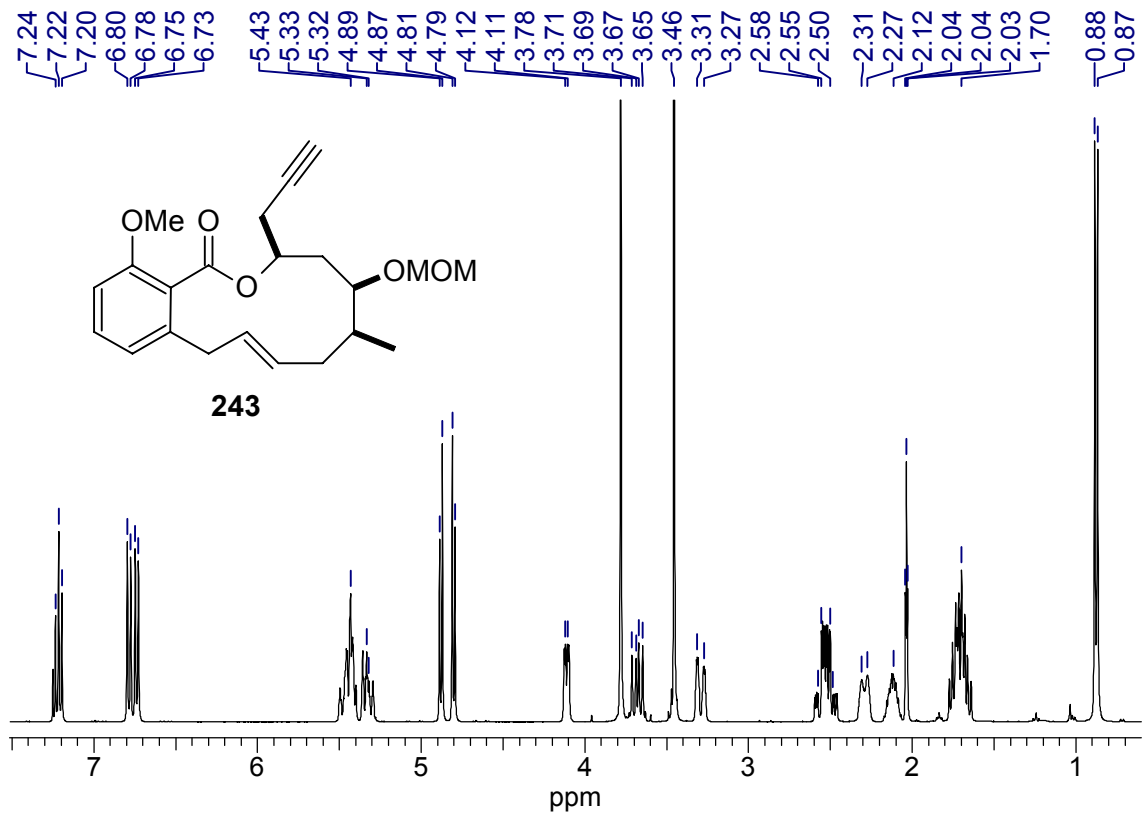




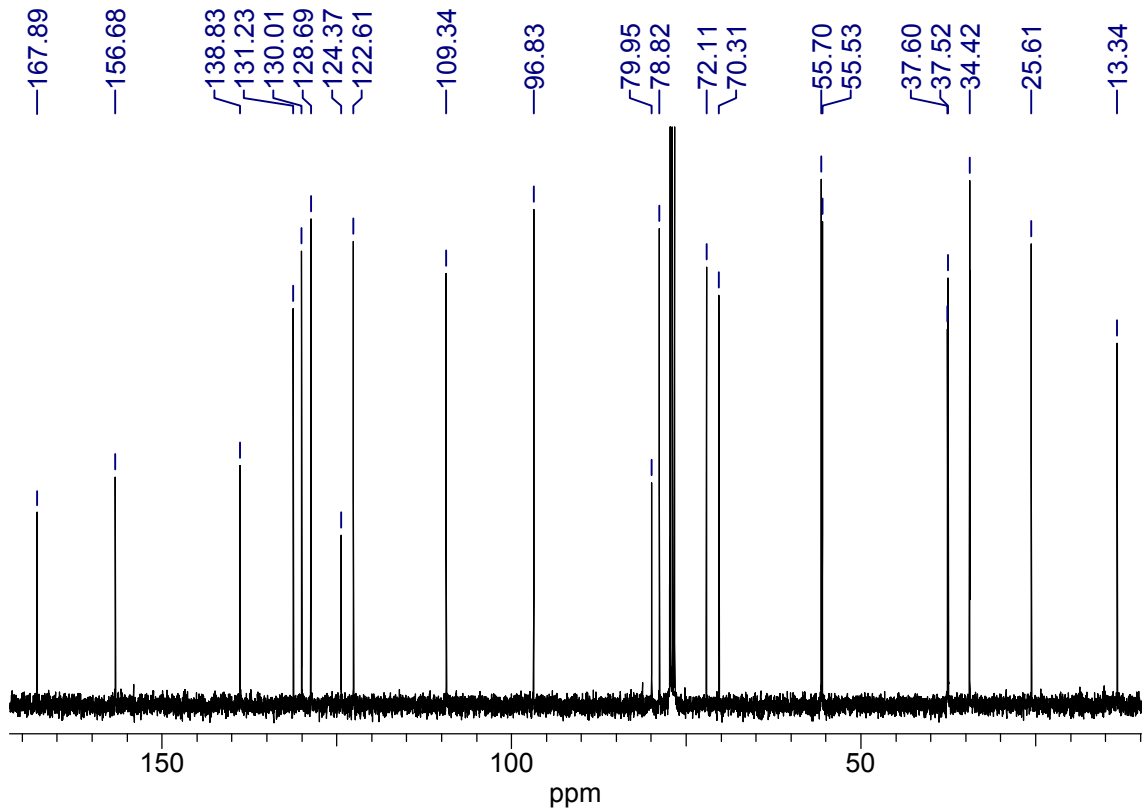
Chloroform-d



Chloroform-d



Chloroform-d



Meine akademischen Lehrer waren die Professoren und Dozenten:

K. Albert, M. Brendle, H. Eckstein, G. Gauglitz, K. Geckeler, W. Göpel, G. Häfeling, H. Hagenmaier, M. Hanack, D. Hoffmann, V. Hoffmann, W. Jäger, G. Jung, W. Koch, B. Koppenhöfer, D. Krug, N. Kuhn, E. Lindner, M. E. Maier, H.-J. Meyer, U. Nagel, W. Nakel, H. Oberhammer, D. Oelkrug, H. Pommer, V. Schurig, E. Schweda, F. F. Seelig, B. Speiser, J. Strähle, U. Weimar, K.-P. Zeller, C. Ziegler.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christian Herb
Geburtsdatum: 7. September 1975
Geburtsort: Kirchheim/Teck
Nationalität: deutsch
Familienstand: verheiratet mit Katrin Herb, geb. Müller
eine Tochter, 21 Monate

Schulbildung

Sept. 82 – Juli 86 Grundschohle in Linsenhofen
Sept. 86 – Juni 92 Realschohle in Neuffen
Sept. 92 – Juni 95 Werner-Siemens-Gymnasium in Stuttgart
Juni 1995 Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

Juli 95 - Juli 96 Zivildienst in der Jugendherberge Sonnenbühl-Erpfingen

Hochschulbildung

April 96 – Juni 01 Chemie-Studium an der Universität Tübingen
30. März 1998 Vordiplom
Dez. 99 – Juni 01 Diplomarbeit mit dem Thema: „Synthesereihe zur Darstellung des C1-C7-Fragments der Epothilone“
1. Juni 2001 Diplom
August 01 – April 04 Anfertigung der vorliegenden Dissertation im Arbeitskreis von Prof. Dr. M. E. Maier am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen
26. August 2004 Mündliche Promotionsprüfung