

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Lehrstuhl für Organische Chemie I

**Stereoselektive C,C-Kupplungsreaktionen zur Totalsynthese
des HSP90 Inhibitors Geldanamycin**

Thomas Armin Hampel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Stephan Sieber

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Thorsten Bach

2. Univ.-Prof. Dr. Klaus Köhler

Die Dissertation wurde am 27.03.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät der Chemie am 20.04.2012 angenommen.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-8439-0476-6

© Verlag Dr. Hut, München 2012
Sternstr. 18, 80538 München
Tel.: 089/66060798
www.dr.hut-verlag.de

Die Informationen in diesem Buch wurden mit großer Sorgfalt erarbeitet. Dennoch können Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden. Verlag, Autoren und ggf. Übersetzer übernehmen keine juristische Verantwortung oder irgendeine Haftung für eventuell verbliebene fehlerhafte Angaben und deren Folgen.

Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdrucks, der Vervielfältigung und Verbreitung in besonderen Verfahren wie fotomechanischer Nachdruck, Fotokopie, Mikrokopie, elektronische Datenaufzeichnung einschließlich Speicherung und Übertragung auf weitere Datenträger sowie Übersetzung in andere Sprachen, behält sich der Autor vor.

1. Auflage 2012

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2008 bis Februar 2012 unter der Leitung von Professor Dr. Thorsten Bach am Lehrstuhl für Organische Chemie I der Technischen Universität München angefertigt.

DANKSAGUNG

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Thorsten Bach sehr herzlich für die interessante Themenstellung, sein großes Vertrauen sowie für seine umfassende Unterstützung und Betreuung in allen Bereichen dieser Arbeit. Vor allem habe ich von der Zeit, die er in die Erweiterung unseres chemischen Wissens investierte, und von den vielen fruchtbaren Diskussionen sehr profitiert.

Herrn Professor Dr. Stephan A. Sieber und Professor Dr. Klaus Köhler danke ich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes und die Erstellung des Zweitgutachtens.

Für die finanzielle Unterstützung bedanke ich mich bei der Firma Novartis AG für die Gewährung des Novartis Graduate Fellowships und dort im Besonderen bei meinem Mentor Herrn Dr. Dirk Behnke für die vielen interessanten Diskussionen und Anregungen.

Ein herzliches Dankeschön geht an Frau Kerstin Voigt für die große Unterstützung in administrativen Angelegenheiten und die netten und aufmunternden Gespräche.

Ein besonderer Dank gilt Olaf Ackermann, der durch seine sehr gute Zusammenarbeit und stete Unterstützung maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Bei meinen Laborkollegen Dr. Sergio Szajman, Dr. Hao Guo, Dr. Carola Berthold, Dr. Bastian Sauerer, Dr. Lei Lei, Thorsten Höke, Alex Romek, Dr. Sarah Warren und Dr. Lei Jiao bedanke ich mich für die große Hilfsbereitschaft und die stets ausgelassene Atmosphäre im Labor 32402. Allen anderen Kollegen aus dem Arbeitskreis Bach sowie den Mitgliedern der Arbeitskreise Kirsch, Heinrich und Huber danke ich für die sehr schöne Zeit während und vor allem auch außerhalb der Arbeitszeit. Die diversen Skiausflüge, Wiesnbesuche und FAB-Abende werde ich immer in guter Erinnerung behalten.

Herrn Burghard Cordes gilt mein Dank für die Aufnahme von HPLC-MS und ESI-MS Spektren. Bei Herrn Dr. Wolfgang Eisenreich und Frau Christine Schwarz möchte ich mich für die Hilfsbereitschaft bei NMR-Fragestellungen bedanken.

Christian Wiegand, Ingo Schnapperelle, Dominik Nitsch, Jorina Wicht, Stefan Gross, Richard Brimiouille, Mark Maturi, Barbara Breitenbücher, Roland Weixler, Sandra Börding, Alex Romek, Karl-Heinz Rimböck und Thorsten Höke danke ich für die gewissenhafte Durchsicht meiner Arbeit. Meinen Forschungspraktikanten Julia Pickelmann, Stefan Kissling, Martina Weineisen, Sabrina Gaber, Michael Heilmann und Lena Josse möchte ich für ihre Beiträge zu dieser Arbeit danken.

Vor allem aber möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern für ihre große Unterstützung und den Rückhalt in allen Lebenslagen bedanken. Meiner Freundin Sylvia danke ich unter anderem für ihre große Geduld, wenn es mal wieder etwas später wurde im Labor und sonst natürlich für einfach alles. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

**FÜR SYLVIA
FÜR MEINE ELTERN**

INHALTSVERZEICHNIS

I. Theoretischer Teil.....	1
1. Einleitung	1
1.1 Benzochinoide Ansamycine – Geldanamycin als Prototyp	4
1.2 Biosynthese von Ansamycin-Antibiotika: Geldanamycin.....	7
1.3 Biologische Aktivität von Geldanamycin und seinen Derivaten	9
2. Kenntnisstand.....	13
2.1 Bekannte Totalsynthesen von Geldanamycin.....	13
2.2 Synthetische Vorarbeiten	21
3. Motivation und Zielsetzung	31
4. Retrosynthetische Analyse	33
5. Synthese des modifizierten C9-C21-Fragments	35
6. Synthese des C1-C8-Fragments	37
6.1 Allgemeine Retrosynthese des C1-C8-Fragments	37
6.2 Aufbau der (Z)-konfigurierten Doppelbindung	38
6.3 Aufbau des Diensystems über die Acetonid-Route	40
6.4 Aufbau des Diensystems über die Lacton-Route.....	42
6.5 Synthese des C1-C8-Fragments – erste Generation.....	45
6.6 Synthese des C1-C8-Fragments – zweite Generation.....	49
6.7 Synthese des C1-C8-Fragments – dritte Generation.....	54
6.8 Testreaktionen mit dem C1-C8-Fragment	58
6.9 Regioselektive α -Bromierung des C1-C8-Fragments	61
6.10 Synthese des chlorierten C1-C8-Fragments.....	67
7. Stereoselektive C,C-Kupplung der Molekülfragmente	71
7.1 SmI_2 -induzierte <i>Reformatsky</i> -artige Aldolreaktion.....	71
7.2 Testreaktion mit Isobutyraldehyd	75
7.3 Stereoselektive C,C-Kupplung der beiden Molekülfragmente.....	77
8. Modifikationen der Ansakette	83
8.1 Retrosynthese des 19-gliedrigen Makrolactams	83
8.2 Diastereoselektive Reduktion am Kohlenstoffatom C7.....	85
8.3 Synthese des 7-(R)-Makrolactams	91
8.4 Synthese des 7-(S)-Makrolactams.....	98
8.5 Synthese des 8-(Z)-Makrolactams	103

9. Globale Entschützung und Oxidation zum Benzochinon	105
9.1 Allgemeine Strategie.....	105
9.2 Entschützung und Oxidation des Testsystems.....	107
9.3 Entschützung des 7-(<i>R</i>)-Makrolactams.....	110
9.4 Entschützung des 7-(<i>S</i>)-Makrolactams	114
10. Zusammenfassung und Ausblick.....	117
II. Experimenteller Teil.....	125
1. Allgemeine Methoden	125
1.1 Lösungsmittel, Reagenzien und Arbeitsmethoden	125
1.2 Analytische Methoden	127
2. Synthesevorschriften	131
2.1 Synthese des C1-C8-Fragments.....	131
2.1.1 Aufbau der (<i>Z</i>)-konfigurierten Doppelbindung	131
2.1.2 Acetonid-Route zum Diensystem	137
2.1.3 Lacton-Route zum Diensystem.....	144
2.1.4 Synthese des C1-C8-Fragments – erste Generation	148
2.1.5 Synthese des C1-C8-Fragments – zweite Generation.....	156
2.1.6 Synthese des C1-C8-Fragments – dritte Generation.....	172
2.1.7 α -Chlorketonsynthese.....	186
2.2 Testreaktionen zur SmI ₂ -induzierten <i>Reformatsky</i> -artigen Aldolreaktion.....	190
2.3 Testsystem für die Entschützung des Hydrochinonrings.....	194
2.4 Aufbau der Ansakette	209
2.4.1 Kupplung des Ost- und Westfragments	209
2.4.2 Diastereoselektive Reduktion an der Ansakette	221
2.5 Makrolactamisierung und abschließende Modifikationen.....	229
2.5.1 Synthese des 7-(<i>R</i>)-Makrolactams	229
2.5.2 Synthese des 7-(<i>S</i>)-Makrolactams	253
2.5.3 Synthese des 8-(<i>Z</i>)-Makrolactams	278
III. Abkürzungsverzeichnis.....	289
IV. Literaturverzeichnis.....	291

I. Theoretischer Teil

1. Einleitung

„[...] destiny may play a large part in discovery. It was destiny which contaminated my culture plate in 1928 - it was destiny which led Chain and Florey in 1938 to investigate penicillin instead of the many other antibiotics which had then been described and it was destiny that timed their work to come to fruition in war-time when penicillin was most needed. [...]“^[1]

Dieses Zitat entstammt einer Rede aus dem Jahr 1945 von *Sir Alexander Fleming*, der neben zwei weiteren Forschern für seine bahnbrechenden Erkenntnisse auf dem Gebiet der Bekämpfung und Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet wurde.^[2] Bereits 1929 berichtete *Fleming* von der Entdeckung eines aus Schimmelpilzen gewonnenen Wirkstoffs, den er Penicillin nannte.^[3]

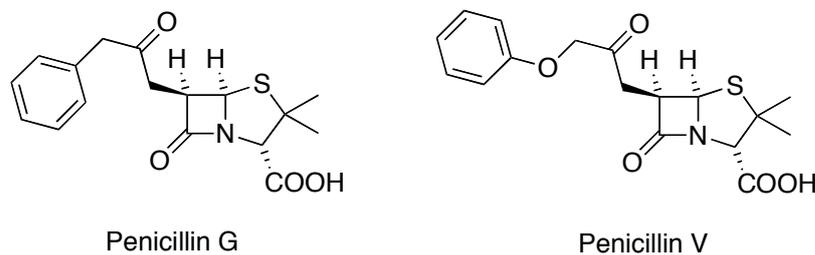


Abbildung 1: Penicillin G und Penicillin V.^[3]

Diese Verbindungsklasse sollte in den folgenden 80 Jahren zu dem wohl wichtigsten Medikament zur Bekämpfung bakterieller Infektionen avancieren.^[4,5] Antibiotika finden heutzutage jedoch auch vermehrt bei der Entwicklung neuer Heilungsansätze gegen ganz andere Krankheiten Verwendung.^[6] Man fand in diesem Zusammenhang heraus, dass einzelne Verbindungen neben ihrer antibiotischen Wirkung auch antitumorale Eigenschaften besitzen und somit in der Krebstherapie eingesetzt werden könnten.^[7]

Nach Herz-/Kreislaufkrankungen sind gegenwärtig Krebserkrankungen und deren Folgen nicht zuletzt auf Grund des demographischen Wandels die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Demzufolge erlagen 2010 rund ein Viertel aller Verstorbenen einem Krebsleiden.^[8]

Aus historischer Sicht stellten Derivate des als Senfgas bekannten Bis-(2-chlorethyl)-sulfids, welches auf tragische Weise als verheerender chemischer Kampfstoff im ersten Weltkrieg zum Einsatz kam, die ersten Chemotherapeutika dar.^[9,10] Glücklicherweise wurden in der Zwischenzeit weit weniger toxische und wesentlich effektivere Medikamente zur Behandlung von Krebserkrankungen identifiziert und weiterentwickelt.^[11,12] Eine große Rolle spielten wie bei den Antibiotika vor allem Naturstoffe mit hoher struktureller Komplexität.^[13]

In der medizinischen Chemie schwand allerdings über die Jahre hinweg der Einfluss der aus Pflanzen oder Mikroorganismen gewonnenen Moleküle als Quelle neuer Medikamente. Man konzentrierte sich stattdessen in den vergangenen Jahrzehnten auf das Hochdurchsatz-Screening^[14] großer Substanzbibliotheken in Kombination mit strukturbasiertem Wirkstoffdesign.^[15] Doch die Limitierung auf diese Methoden allein führte seit 1990 zu einem stetigen Rückgang der Neuzulassungen bei Medikamenten.^[16]

Aus diesem Grund werden gegenwärtig erneut Naturstoffe und im Besonderen deren optimierte Derivate zur Entwicklung von neuartigen Medikamenten in der Krebstherapie herangezogen.^[17] Hierbei wird den Verfahren der Semisynthese und der *de-novo*-Synthese große Bedeutung beigemessen.

Ein sehr beeindruckendes Beispiel der jüngsten Zeit ist die erst kürzlich als Medikament zur Behandlung von metastasierendem Brustkrebs zugelassene Verbindung E7389. Das auch als Eribulin bekannte Molekül stellt im Wesentlichen die rechte Hälfte des 1986 aus marinen Schwämmen gewonnenen Polyethermacrolids Halichondrin B dar.^[18] Ähnlich wie die Taxane beeinträchtigt dieser Naturstoff die Funktionsweise des Spindelapparats der Zellen, die Teilung der Zellen wird inhibiert und die Selbstzerstörung (Apoptose) der Zellen initiiert. Die sehr geringe Bioverfügbarkeit durch Isolierung der Verbindung aus den Schwämmen limitierte zunächst das pharmakologische Potential als mögliches Krebsmedikament. Erst die konvergente Totalsynthese von *Kishi et al.*^[19] im Jahr 1992 ermöglichte den effizienten Zugang zu einer Vielzahl an Halichondrin B-Derivaten.^[20] *In vitro* und *in vivo* Tests verschiedenster Halichondrin B-Derivate erlaubten die hohe antitumorale Wirkung des vollsynthetischen Derivates Eribulin (E7389) zu identifizieren.^[21]

Seit November 2010 ist diese Verbindung als Eribulin-Mesylat von der FDA (US Food and Drug Administration) als neues Krebsmedikament zur Behandlung von fortgeschrittenem Mammakarzinom zugelassen.^[22]

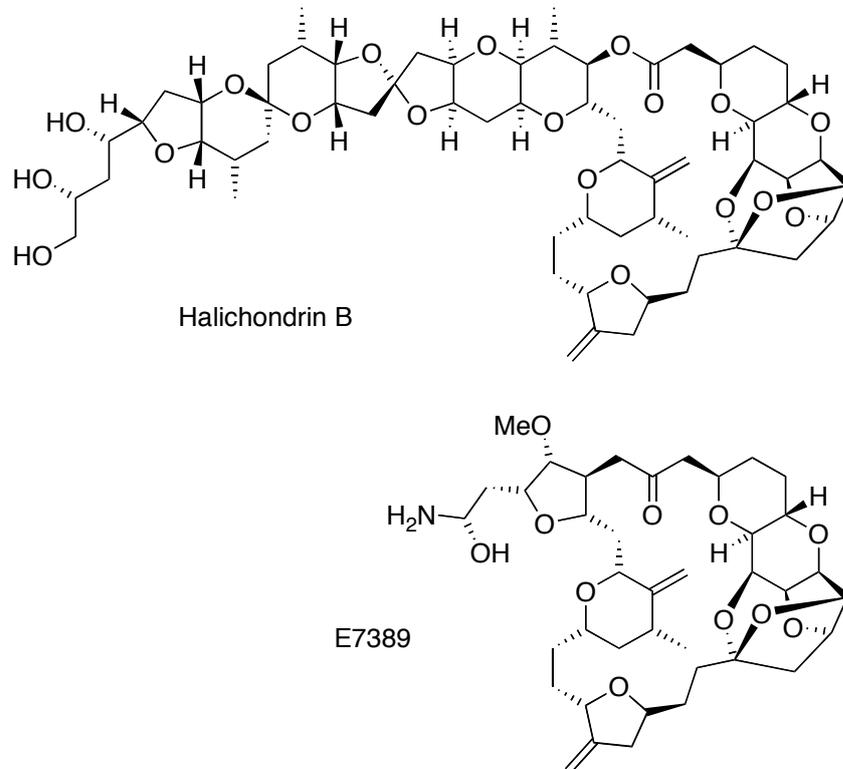


Abbildung 2: Aus marinen Schwämmen gewonnenes Polyethermacrolid Halichondrin B und das synthetische Derivat E7389.^[22]

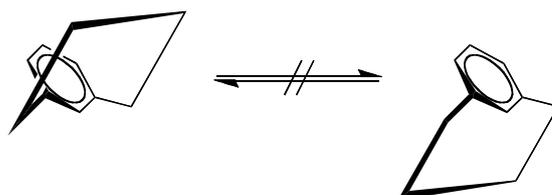
Dieses Beispiel verdeutlicht sehr anschaulich, wie wichtig die Totalsynthese^[23] strukturell komplexer Naturstoffe mit relevanten Bioaktivitäten für die Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Behandlung bislang schwer therapierbarer Krankheiten ist.

Als wichtige Vertreter der zu Beginn bereits angesprochenen Antibiotika mit antitumoralen Eigenschaften sind heutzutage unter anderem die unter dem Begriff „Ansamycine“ verbreiteten Verbindungen bekannt und Gegenstand aktueller Forschung.

Die vorliegende Arbeit zielt auf die Entwicklung eines neuartigen Syntheseansatzes ab, der eine effiziente Darstellung biologisch aktiver Vertreter der Ansamycine am Beispiel eines potenten Hitzeschockprotein-Inhibitors ermöglicht.

1.1 Benzochinoide Ansamycine – Geldanamycin als Prototyp

Im Jahr 1942 schlugen *Lüttringhaus* und *Gralheer* die Sammelbezeichnung „Ansa-
verbindungen“ für eine ganze Klasse von Verbindungen vor, deren Vertretern ein
gemeinsames Strukturmerkmal zugrunde liegt.^[24] Wie in Schema 1 schematisch
dargestellt, bestehen diese Moleküle aus einem starren aromatischen Ring, an den eine
aliphatische Kohlenstoffkette henkelartig [*ansa* (lat.) = Henkel] gebunden ist.



Schema 1: Vereinfachte Darstellung von Ansaverbindungen.

Das Ringsystem ist hierbei nicht auf benzochinoide Strukturen beschränkt. Es kann
unter anderem auch naphthalinoider Natur sein.^[25] Ist die Rotation des aromatischen
Ringsystems um dessen Längsachse gehindert, kann sich der Kohlenstoffhenkel entweder
oberhalb oder unterhalb der Aromatenebene befinden. Es liegt eine planare Chiralität vor,
sobald durch die gehinderte Rotation Enantiomere entstehen.

Die mittlerweile verbreitete Bezeichnung „Ansamycine“ wurde in den 70er Jahren
von *Prelog* und *Oppolzer* für Verbindungen eingeführt, bei denen es sich vor allem um
mikrobielle Stoffwechselprodukte handelte.^[26] Wichtige Vertreter der benzochinoiden
Ansamycine sind neben dem in dieser Arbeit angestrebten Zielmolekül Geldanamycin (**1**)
auch die Makrolactame Herbimycin A (**2**), B (**3**) und C (**4**) sowie Macbecin I (**5**).
Bekannte phenolische Vertreter dieser Verbindungsklasse sind Reblastatin (**6**) und
Autolytimycin (**7**).

Von diesen Verbindungen ist vor allem Geldanamycin (**1**) wegen seiner viel-
versprechenden biologischen Aktivität Gegenstand sowohl akademischer als auch
industrieller Forschung. Dieser Naturstoff wurde ursprünglich von *De Boer et al.*^[27] 1970
bei der Suche nach Inhibitoren des Wachstums und der Vermehrung von Protozoa aus
dem Bakterium *Streptomyces hygroscopicus* isoliert. Im gleichen Jahr folgte die
vollständige Strukturaufklärung durch *Rinehardt et al.*^[28] Geldanamycin (**1**) ist somit das
erste aus Mikroorganismen isolierte Ansamycin-Antibiotikum. Es folgten Herbimycin A
(**2**),^[29] B (**3**)^[30] und C (**4**)^[31] sowie Macbecin I (**5**)^[32] kurze Zeit später.

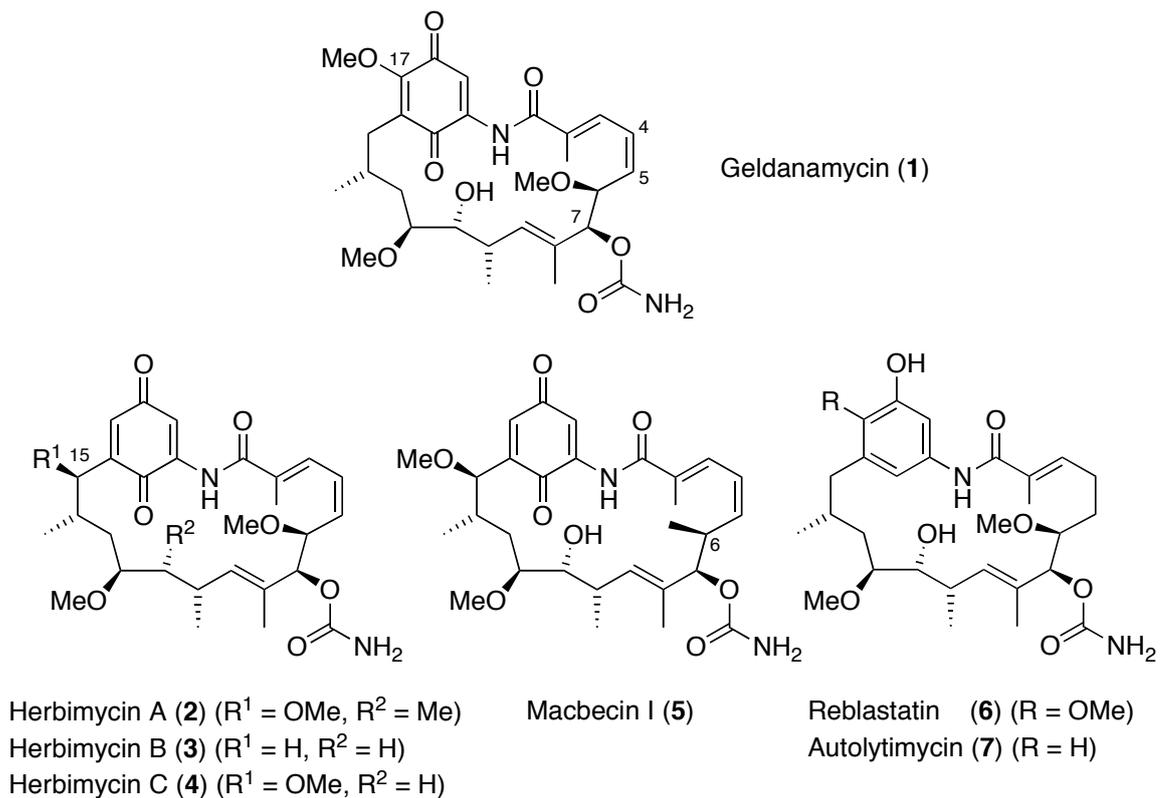


Abbildung 3: Wichtige Vertreter ansamyciner Naturstoffe.

Wie in Abbildung 3 zu erkennen ist, stellt Geldanamycin (1) ein 19-gliedriges Macrolactam dar, das einen am Kohlenstoffatom C17 methoxysubstituierten Benzochinonring besitzt, an dem die sogenannte Ansakette henkelartig gebunden ist. Diese aliphatische Kette besitzt neben sechs stereogenen Zentren noch drei Doppelbindungen, von denen zwei trisubstituiert und (*E*)-konfiguriert vorliegen. Die verbleibende Doppelbindung zwischen C4 und C5 ist disubstituiert und (*Z*)-konfiguriert. Desweiteren besitzt die Ansakette zwei Methoxysubstituenten, eine freie Hydroxygruppe und an C7 einen Carbamatsubstituenten. Dessen Bedeutung für die biologische Aktivität von Geldanamycin (1) wird im weiteren Verlauf der Arbeit noch genauer diskutiert.

Im Unterschied zu Geldanamycin (1) fehlt den Herbimycinen der Methoxy-substituent an C17 und die freie Hydroxygruppe an der Ansakette. Trotz der zusätzlichen Methoxygruppe an C15 in Herbimycin A (2) und C (4) sei an dieser Stelle auf die rechte Molekülhälfte der Herbimycine verwiesen. Diese gleicht exakt der rechten Molekülhälfte von C1 bis C10 des in dieser Arbeit angestrebten Naturstoffs Geldanamycin (1).

Das ebenfalls biologisch aktive Macbecin I (5)^[33] besitzt an C6 statt eines Methoxy-substituenten einen Methylsubstituenten. Wie man an Reblastatin (6) und Autolytimycin

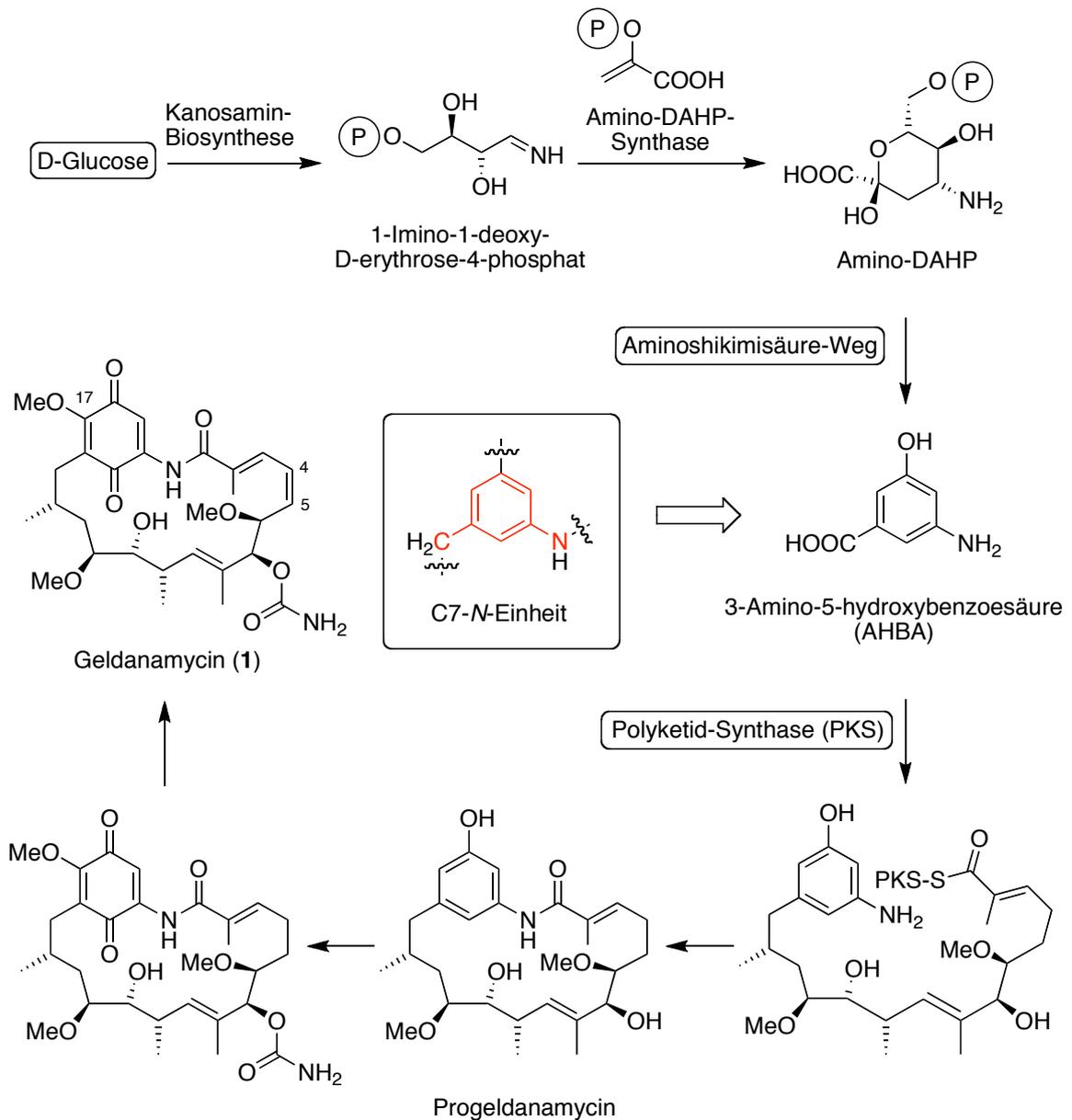
(7) in Abbildung 3 erkennt, ist das Strukturmotiv des Ringsystems nicht zwangsläufig auf Benzochinone beschränkt, es sind auch phenolische oder hydrochinoide Vertreter bekannt.^[32,34]

Im Jahr 1994 identifizierten *Whitesell et al.* Geldanamycin (**1**) und Herbimycin A (**2**) als Inhibitoren des Hitzeschockproteins HSP90, welches eine entscheidende Rolle bei überlebenswichtigen zellulären Prozessen einnimmt. Erstmals erkannte man in diesem Zusammenhang die antitumorale Wirkung der Ansamycine und deren mögliches Potential als vielversprechende Verbindungsklasse in der Krebstherapie.^[35,36]

Im Folgenden wird stellvertretend für die benzochinoiden Ansamycine auf die Biosynthese des Geldanamycins (**1**) kurz eingegangen. Die Aufklärung der natürlichen Mechanismen, die es Bakterien erlaubt, Geldanamycin (**1**) zu synthetisieren, hilft zum einen, die auf Mikroorganismen basierende großtechnische Produktion dieses Naturstoffs voranzutreiben und gilt zum anderen als Stimulus möglicher biomimetischer Synthesewegänge zu Geldanamycin (**1**).^[37]

1.2 Biosynthese von Ansamycin-Antibiotika: Geldanamycin

Die Biosynthese benzochinoider Ansamycine war bis vor kurzem noch nicht vollständig verstanden. Als gemeinsames Strukturmerkmal besitzen die Vertreter der Ansamycin-Antibiotika eine C7-N-Einheit als aromatischen Kern, an die sich die Bildung der Ansakette während der Polyketidsynthese anschließt.^[38,39] In Schema 2 ist der Verlauf der Biosynthese von Geldanamycin (**1**) entsprechend dem heutigen Kenntnisstand dargestellt.



Schema 2: Biosynthese ansamyciner Antibiotika am Beispiel von Geldanamycin (**1**).^[41]

Der im Naturstoff vorhandene 6-gliedrige carbozyklische Ring mit einem zusätzlichen Kohlenstoffatom und einem in *meta*-Position befindlichen Stickstoffatom entstammt der 3-Amino-5-hydroxybenzoesäure (AHBA), welche über eine Variante des Shikimisäure-Biosynthesewegs durch den Einbau einer Aminogruppe mit Hilfe von Amino-3,4-didesoxy-D-arabino-heptulosonsäure-7-phosphat-Synthase (Amino-DAHP-Synthase) gebildet wird.^[38,40]

Diese charakteristische C7-N-Einheit dient als Ausgangspunkt für den Aufbau der überbrückenden Ansakette durch sequenzielle Verlängerung des Kohlenstoffgerüsts. Das Polyketid-Gerüst besteht aus einem Molekül Malonyl-Coenzym A (Malonyl-CoA), zwei Molekülen Methylmalonyl-Coenzym A (Methylmalonyl-CoA) und vier Molekülen Methoxymalonylacyl-Carrier-Protein (Methoxymalonyl-ACP) die mit Hilfe der Polyketid-Synthase (PKS) und anschließender Makrolactamisierung Progeldanamycin bilden. Durch Post-PKS wird an C17 hydroxyliert, an C21 oxidiert sowie am C7-Kohlenstoff der Ansakette carbamoyliert und nach anschließender spontaner Oxidation des Benzolrings zwischen C4 und C5 zur (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung oxidiert.^[41]

Bis vor kurzem war der wichtige Schritt der noch ausstehenden Methylierung an C17 während der Biosynthese von Geldanamycin (**1**) unbekannt. Es handelt sich bei den klinisch interessanten Molekülen vor allem um Geldanamycinderivate, die an diesem C17-Kohlenstoff unterschiedliche Substituenten tragen. Im Zuge der Bemühungen, Geldanamycin (**1**) über einen fermentativen Prozess zu gewinnen, konnte das fehlende Enzym mittlerweile identifiziert werden.^[42]

Wie bereits in der Einleitung erläutert, bietet gerade der synthetische Zugang zu komplexen Naturstoffen wie dem Geldanamycin (**1**) den entscheidenden Vorteil, gezielt eine oder mehrere funktionelle Gruppen modifizieren oder ganze Molekülfragmente verändern zu können. Somit kann gegebenenfalls eine stärkere Bindung des Naturstoff-Derivates an das Zielprotein generiert oder die Pharmakokinetik des betreffenden Moleküls erheblich verbessert werden.

Geldanamycin (**1**) ist das erste Molekül, das als Inhibitor des Hitzeschockproteins HSP90 identifiziert wurde.^[35] Auf diese kompetitive Hemmung des ATP-abhängigen Proteins und den damit verbundenen zellulären Folgeprozessen basiert die antitumorale Wirkung von Geldanamycin (**1**).

1.3 Biologische Aktivität von Geldanamycin und seinen Derivaten

Geldanamycin (**1**) bindet kompetitiv an die *N*-terminale ATP-Bindungstasche von HSP90^[43,44] und blockiert somit die für die einwandfreie Funktion des Hitzeschockproteins essentielle ATP-Hydrolyse am Protein.

Hitzeschockproteine^[45] sind sogenannte molekulare Chaperone^[46] (*engl.* Anstandsdame) die unter bestimmten Stressbedingungen wie Hitze, Strahlung, Schwermetallen oder Zell-Hypoxie und -Acidose in den Zellen überexprimiert werden und die Zellen vor dem Zelltod schützen.^[47,48,49] Der Gehalt an Hitzeschockprotein HSP90 (90 kDa) in Zellen unter basalen stressfreien Bedingungen ist mit einem Anteil von 1–2% des gesamten zellulären Proteingehalts recht hoch.^[50]

HSP90 verhindert die Aggregation und ist für den Erhalt der aktiven dreidimensionalen Konformation wichtiger Coproteine verantwortlich.^[51] Diese Coproteine sind maßgeblich am Zellwachstum und der Signaltranskription vor allem von entarteten Zellen beteiligt.^[52] In vielen Tumorzellen besteht eine Überexpression von HSP90.^[53] Die Apoptose der Krebszelle wird dadurch verhindert und die Zelle kann sich weiter teilen.^[54]

Die Inhibierung des Hitzeschockproteins führt zur fehlerhaften Faltung seiner Coproteine. Mit Hilfe des Ubiquitin-Proteasom-Systems werden diese Proteine dann abgebaut und die Apoptose tritt ein.^[55]

Von entscheidender Bedeutung ist hierbei, dass die Affinität von Geldanamycin (**1**) zu HSP90 in Krebszellen um ein Vielfaches höher ist als in gesunden Zellen. Die selektive Bindung von Geldanamycin (**1**) an HSP90 und der damit gekoppelte Abbau der Coproteine führt letztendlich zum Zelltod von Krebszellen oder kann deren Metastasierung aufhalten. Ein großer Vorteil ist darüber hinaus, dass HSP90-Inhibitoren verschiedene Mechanismen bei der Krebsentstehung beeinträchtigen.^[44] Im Gegensatz zu herkömmlichen Krebsmedikamenten verhindert dies die Bildung von Resistenzen für einen einzelnen Therapieansatz. Aus diesem Grund wird gegenwärtig HSP90 als vielversprechendes neues Target in der Krebstherapie großes Interesse gewidmet und Geldanamycin (**1**) als erstem HSP90-Inhibitor große Bedeutung beigemessen.^[56,57]

Die wichtigsten Bindungsstellen der funktionellen Gruppen von Geldanamycin (**1**) zu den einzelnen Aminosäuren der *N*-terminalen ATP-Bindungsstellen des HSP90 über direkte und indirekte Wasserstoffbrückenbindungen sind in Abbildung 4 zu erkennen.^[58,59]

Auf Grund dieser Wasserstoffbrückenbindungen nimmt Geldanamycin (**1**) im gebundenen Zustand im Gegensatz zum ungebundenen Zustand eine C-förmig gefaltete räumliche Struktur an.

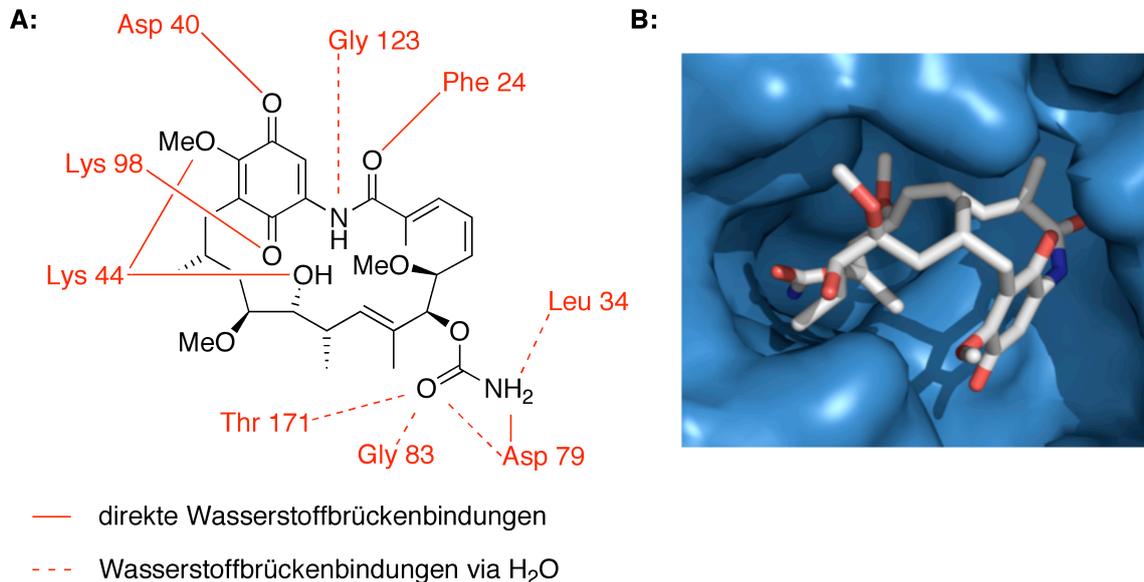
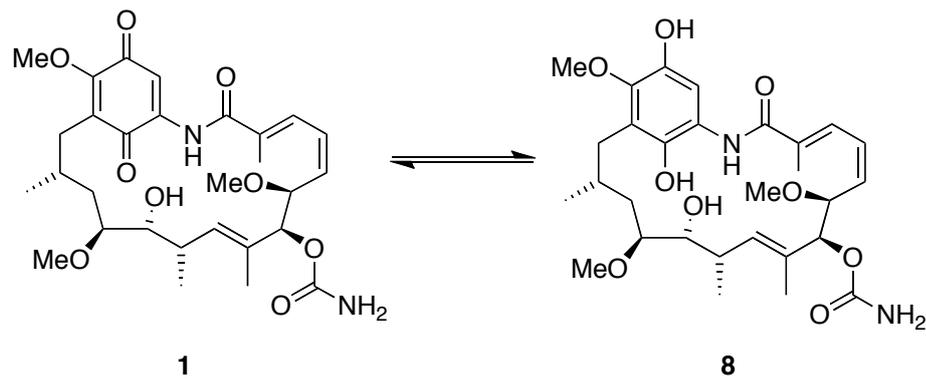


Abbildung 4: A: Entscheidende Wasserstoffbrückenbindungen. B: Kristallstruktur des Geldanamycins (**1**) gebunden an die *N*-terminale ATP-Bindungsstelle von HSP90.^[58,59]

Der für die antitumorale Aktivität von Geldanamycin (**1**) entscheidende Carbamatsubstituent zeigt, wie in Abbildung 4 zu erkennen ist, in die *N*-terminale Bindungstasche des Zielproteins hinein. Der methoxysubstituierte Benzochinonring des Naturstoffs befindet sich hingegen am Eingang zur Proteintasche und trägt demzufolge nicht entscheidend zur Bindung an HSP90 bei. Im ungebundenen Zustand liegt die Amidbindung in Geldanamycin (**1**) als *trans*-Isomer vor. Basierend auf quantenchemischen Berechnungen geht man davon aus, dass HSP90 die für die Bindung von Geldanamycin (**1**) notwendige Isomerisierung der Amidbindung in die *cis*-Konfiguration selbst initiiert.^[60]

Geldanamycin eignet sich jedoch auf Grund seiner Heptatoxizität und der schlechten Wasserlöslichkeit nicht direkt zum Einsatz als Chemotherapeutikum. Vor allem dem Benzochinonring wird die leberschädigende Wirkung zugesprochen.^[61] Erst kürzlich fand man allerdings heraus, dass Geldanamycin *in vivo* in einem Gleichgewicht mit seiner reduzierten Hydrochinonform **8** vorliegt (Schema 3). Die reduzierte Form bindet sogar stärker an HSP90 als dies für die oxidierte Form der Fall ist (2.00 μM vs 0.05 μM).^[62]



Schema 3: Gleichgewicht zwischen Geldanamycin (**1**) und dessen reduzierter Form **8** unter physiologischen Bedingungen.^[62]

Aus diesem Grund werden derzeit Geldanamycinderivate in klinischen Studien untersucht, die am sehr reaktiven Kohlenstoffatom C17 des Benzochinonrings verschiedene Substituenten tragen.^[63,64] Betrachtet man die in Abbildung 4 gezeigte Kristallstruktur von an HSP90 gebundenem Geldanamycin (**1**), so zielt diese Derivatisierung darauf ab, den aus der Proteintasche herausstehenden Methoxy-substituenten an C17 zur Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften des Moleküls entsprechend zu modifizieren.^[65]

Ein bereits in klinischen Studien befindliches Derivat ist 17-Allylamino-17-desmethoxygeldanamycin (**9**) (17 AAG, Tanespimycin).^[63] Diese Verbindung wird durch nukleophile Substitution der Methoxygruppe durch Allylamin in quantitativen Ausbeuten ausgehend von Geldanamycin (**1**) gewonnen. Erstmals wurde in einem Patent aus dem Jahr 1980 die antitumorale Aktivität und die erhöhte Stabilität dieser Verbindung beschrieben.^[66] Als wesentlicher Nachteil dieses Derivates ist die schlechte Wasserlöslichkeit zu nennen. Aus diesem Grund und der bereits erwähnten Tatsache, dass Geldanamycin (**1**) unter physiologischen Bedingungen in einem Gleichgewicht mit dessen reduzierter Form vorliegt, entwickelte man das Hydrochlorid-Salz der reduzierten Form des 17-AAG (**10**) (Retaspimycin/IPI-504).^[67] Dieses Derivat weist eine verbesserte Pharmakokinetik auf und befindet sich gegenwärtig in unterschiedlichen Phasen mehrerer klinischer Studien zur Behandlung von gastrointestinalen Stromatumoren, Lungenkrebs, Hautkrebs und Brustkrebs.^[68,69]

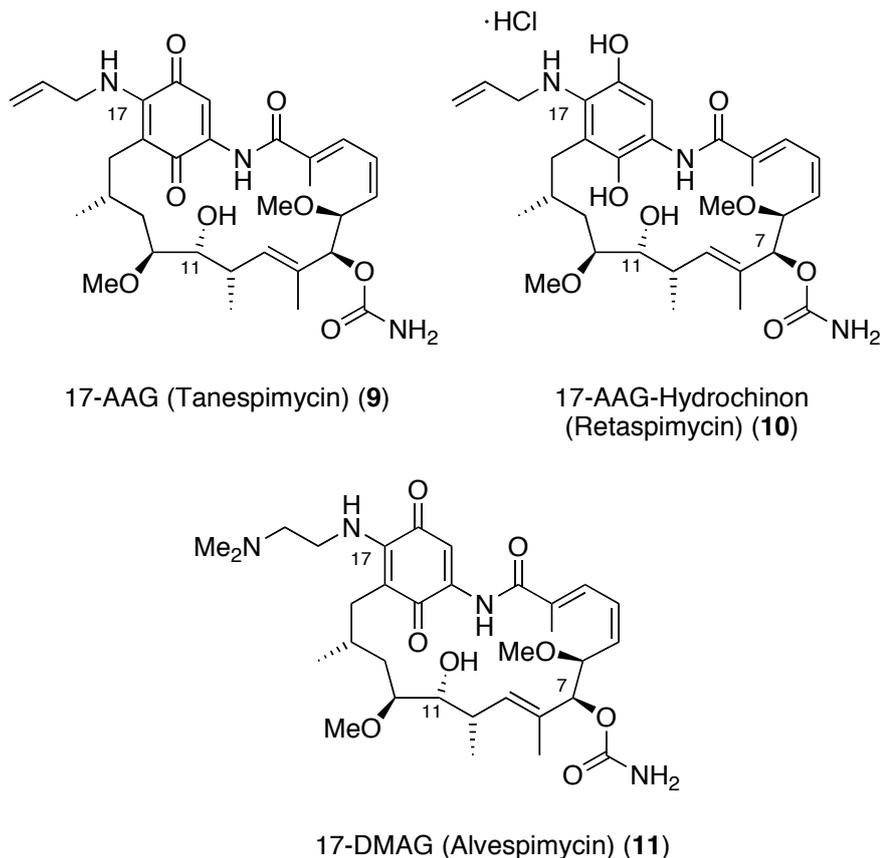


Abbildung 5: HSP90-Inhibitoren abgeleitet von Geldanamycin (1).

Ergänzend sei noch das 17-(Dimethylaminoethylamino)-17-demethoxygeldanamycin (11) (Alvespimycin) erwähnt, welches ebenfalls in die klinische Phase I aufgenommen wurde. Da es aber in wesentlichen Kriterien dem 17-AAG nachsteht, wurden die klinischen Studien bereits frühzeitig beendet.^[70]

Um die Toxizität weiter zu verringern und die Wirksamkeit von Geldanamycin zu erhöhen, wurden außerdem Geldanamycin-Steroid-Hybride mit Estradiol^[71] und Testosteron^[72] entwickelt, die über einen Aminlinker am Kohlenstoffatom C17 mit Geldanamycin (1) verknüpft sind. Es konnte gezeigt werden, dass diese Verbindungen selektiv cytotoxisch gegen Krebszellen wirken, die entsprechende Hormonrezeptoren tragen.

Derivate, die gegenüber dem Naturstoff strukturelle Modifikationen der Ansakette aufweisen, wurden unter anderem^[73,74,75] in unserem Arbeitskreis synthetisiert und untersucht.^[76] Die Forschungsgruppe um *Andrus et al.*^[77] veröffentlichte erst kürzlich basierend auf quantenchemischen Strukturoptimierungen die konvergente Synthese eines 8,9-Amid-Analogon des Geldanamycins (1). Diese Verbindung erwies sich allerdings als weniger cytotoxisch als der Naturstoff selbst.

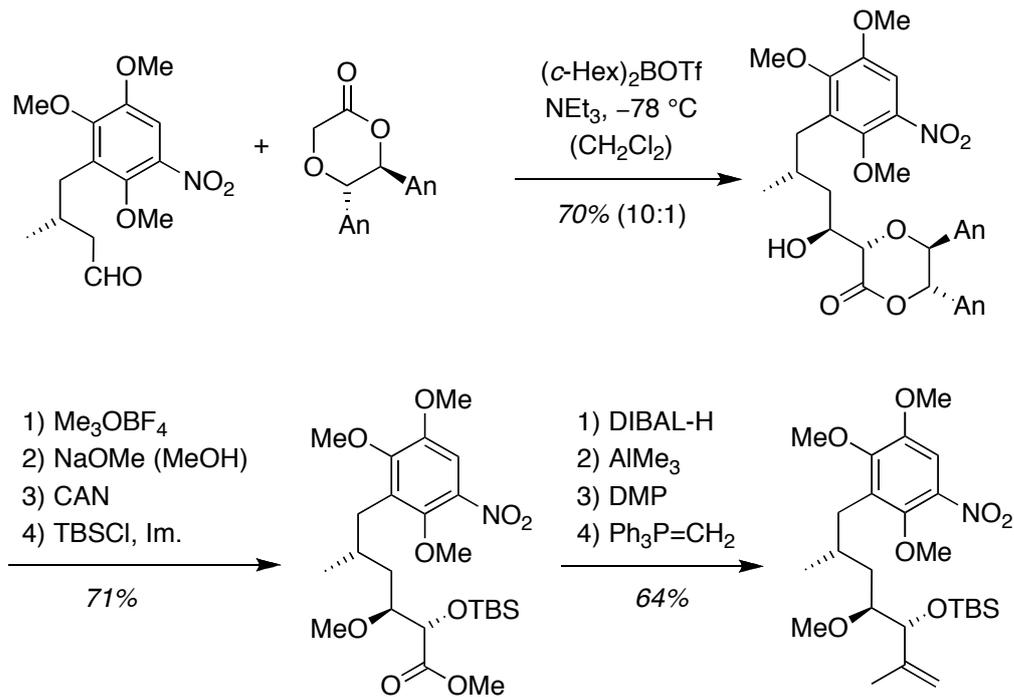
2. Kenntnisstand

2.1 Bekannte Totalsynthesen von Geldanamycin

Es sind gegenwärtig zehn Totalsynthesen benzochinoider Ansamycin-Naturstoffe und eine Reihe synthetischer Studien zu ansachinonen Antibiotika bekannt.^[78] Als erste Verbindung wurde 1989 das Macbecin I (**5**) von *Baker et al.*^[79] synthetisiert, gefolgt von drei weiteren Totalsynthesen dieses Moleküls.^[80,81,82] 1992 berichteten *Tatsuta et al.*^[83] erstmals über einen vollsynthetischen Zugang zu Herbimycin A (**2**). Dies gelang in den darauffolgenden Jahren noch zwei weiteren Forschungsgruppen.^[84,85] Geldanamycin (**1**) wurde erstmals im Jahr 2002 von *Andrus et al.*^[86] synthetisiert. Bemerkenswert ist hierbei die Tatsache, dass von der Isolierung und Strukturaufklärung des Naturstoffs bis zu dessen erster Totalsynthese 32 Jahre intensiver Forschung lagen. Dies verdeutlicht die strukturelle Komplexität dieses Naturstoffs und die für dessen Totalsynthese zu erfüllenden hohen synthetischen Anforderungen. Nach der Totalsynthese des Reblastatins (**6**)^[87] im Jahr 2005 berichteten *Panek et al.* 2008 von der zweiten Totalsynthese des Geldanamycins (**1**).^[88] Sie unterscheidet sich von der linearen Synthese nach *Andrus et al.*,^[86] da sie aufgrund ihrer Konvergenz wesentlich kürzer und in besseren Ausbeuten durchgeführt wurde.

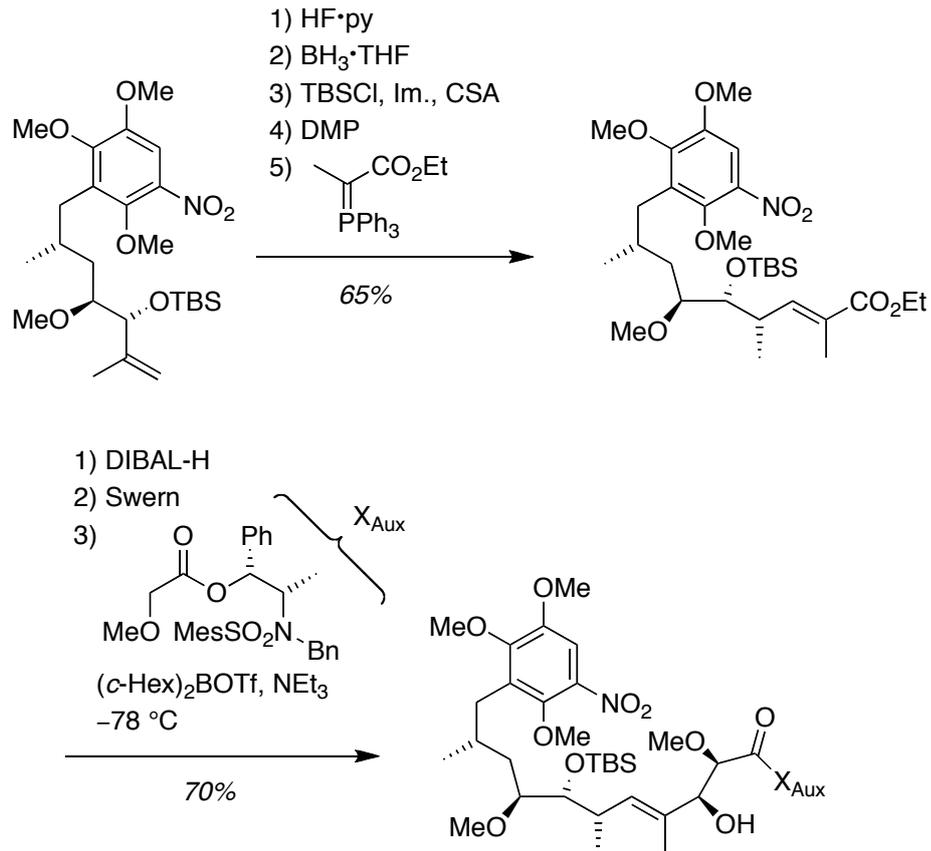
Synthese nach *Andrus et al.*^[86,89]

Die zentralen Syntheseoperationen der ersten Totalsynthese von Geldanamycin (**1**) begannen mit einer Borenolat-vermittelten Aldolreaktion zwischen dem aus 1,2,4-Tri-methoxybenzol in acht Schritten dargestellten Aldehyd und (*S,S*)-Bis-4-methoxy-phenyldioxanon (Schema 4).^[90,91] Das erhaltene *anti*-Glykolat-Produkt wurde in vier Stufen in den α -chiralen Methylester überführt. Nach Reduktion des Esters, Methylierung, Oxidation und anschließender *Wittig*-Reaktion erhielt man das in Schema 4 abgebildete terminale Olefin.



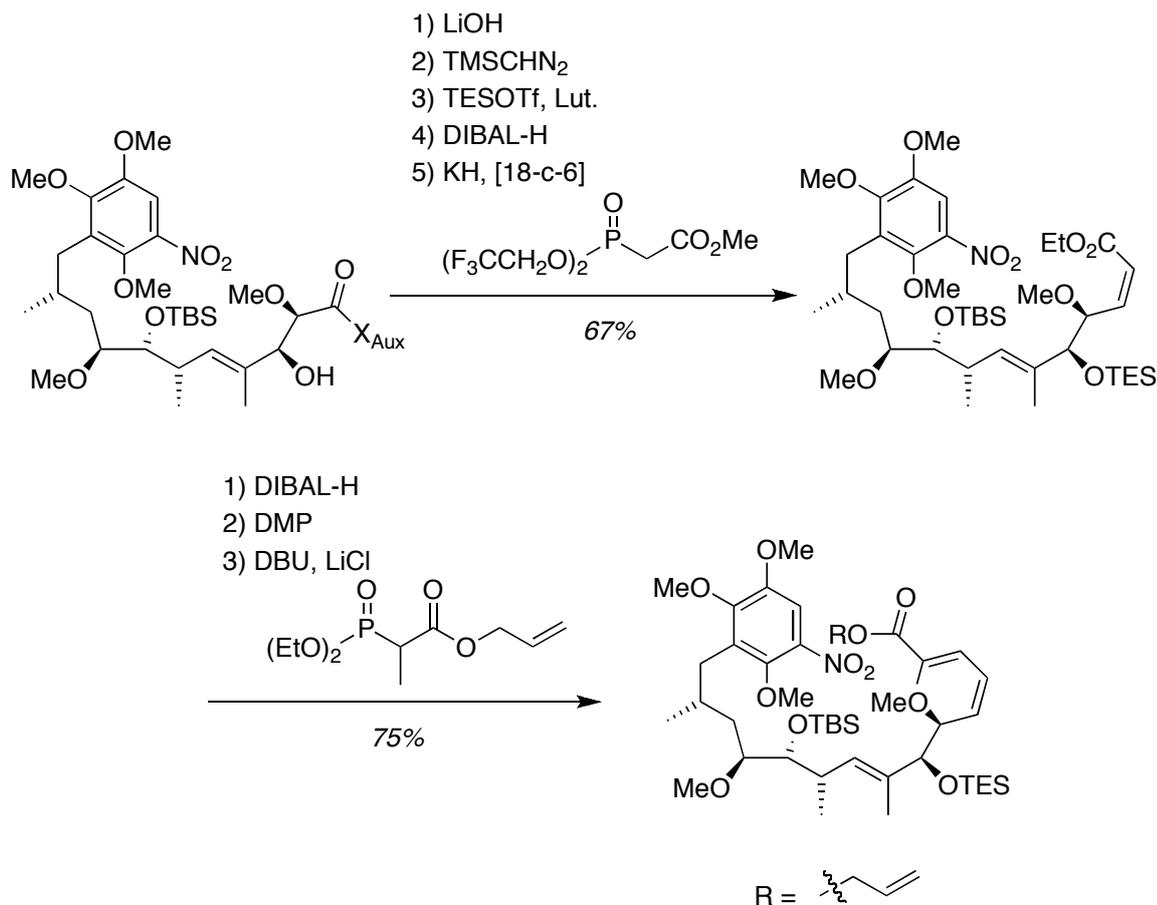
Schema 4: Borenlol-Aldolreaktion und anschließende Modifikationen.

Dieses wurde in einer fünfstufigen Sequenz in den α,β -ungesättigten Ester überführt (Schema 5). Nach Reduktion und Reoxidation zum Aldehyd konnten die noch fehlenden stereogenen Zentren der Ansakette durch eine Aldolreaktion mit dem Borenlol des von Norephedrin abgeleiteten Glykolates in guter *syn*-Diastereoselektivität aufgebaut werden (Schema 5).



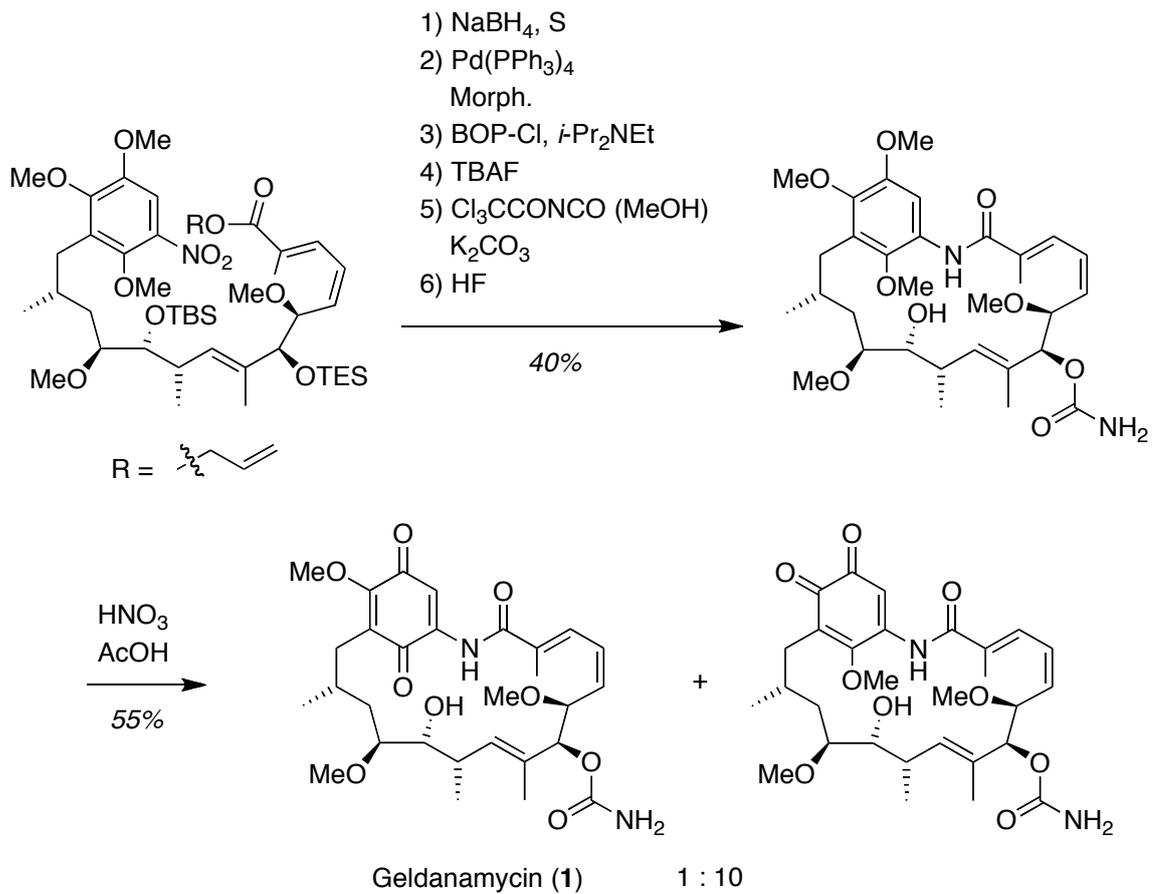
Schema 5: Aufbau aller stereogenen Zentren der Ansakette.

Die anschließende fünfstufige Synthesesequenz diente zum Aufbau der (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung durch eine *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion mit dem *Still-Gennari*-Phosponat. Der sekundäre Alkohol wurde als Triethylsilylether geschützt, um den Weg für die noch ausstehenden Modifikation zum Zielmolekül zu ebnen. Wie in Schema 6 gezeigt, wurde in drei Schritten das $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte (*E,Z*)-konfigurierte Dien aufgebaut.



Schema 6: Synthese des $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten *E,Z*-konfigurierten Dien.

Es folgte die selektive Reduktion der aromatischen Nitrogruppe zum Amin und eine Palladium-induzierte Allylesterspaltung, um schließlich mit Hilfe des Kupplungsreagenzes Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid (BOPCl) in Gegenwart von Diisopropylethylamin (*Hünig*-Base) das 19-gliedrige Makrolactam zu schließen. Nach der chemoselektiven Entschützung der TES-Schutzgruppe konnte entsprechend der von *Kočovský et al.*^[92] beschriebenen Bedingungen das Carbamat gebildet werden. Mit Flusssäure wurde die verbliebene Silylschutzgruppe entfernt und in der letzten Reaktion der Totalsynthese entstand durch die Behandlung des Trimethoxybenzols mit Salpetersäure in Essigsäureethylester Geldanamycin (**1**) in 5% Ausbeute. Das Hauptprodukt dieser Umsetzung war jedoch das unerwünschte *ortho*-Chinonderivat von Geldanamycin (**1**).



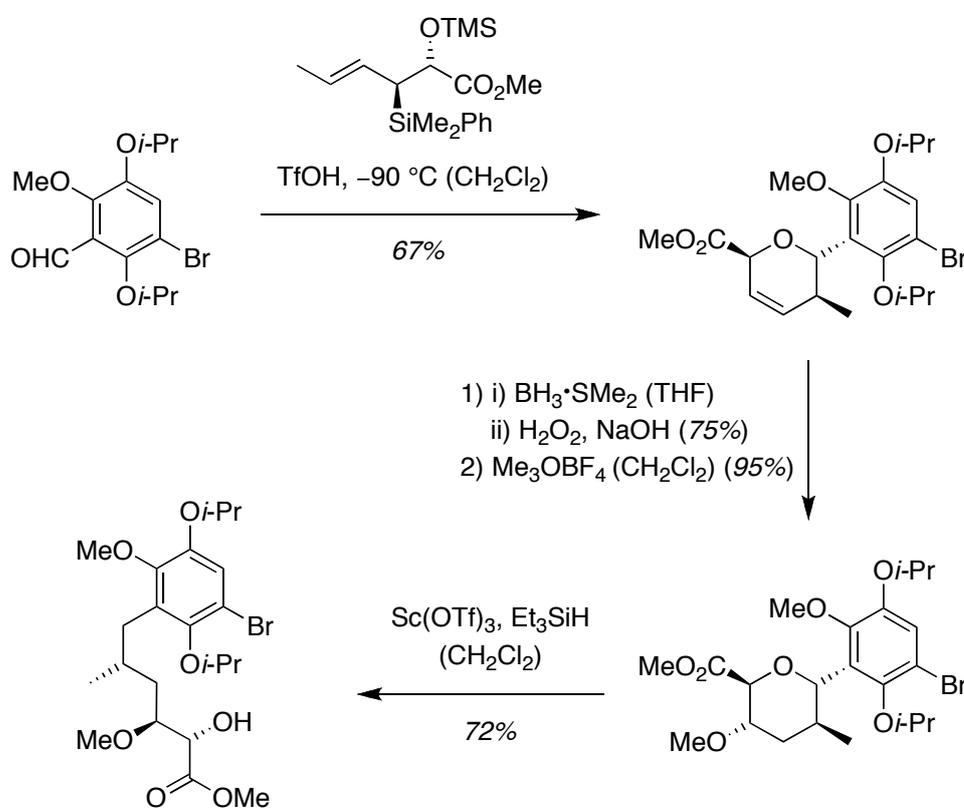
Schema 7: Abschluss der Totalsynthese nach *Andrus et al.*^[86]

Geldanamycin wurde somit in einer linearen Synthese in 41 Stufen erstmals synthetisiert.

Synthese nach *Panek et al.*^[88]

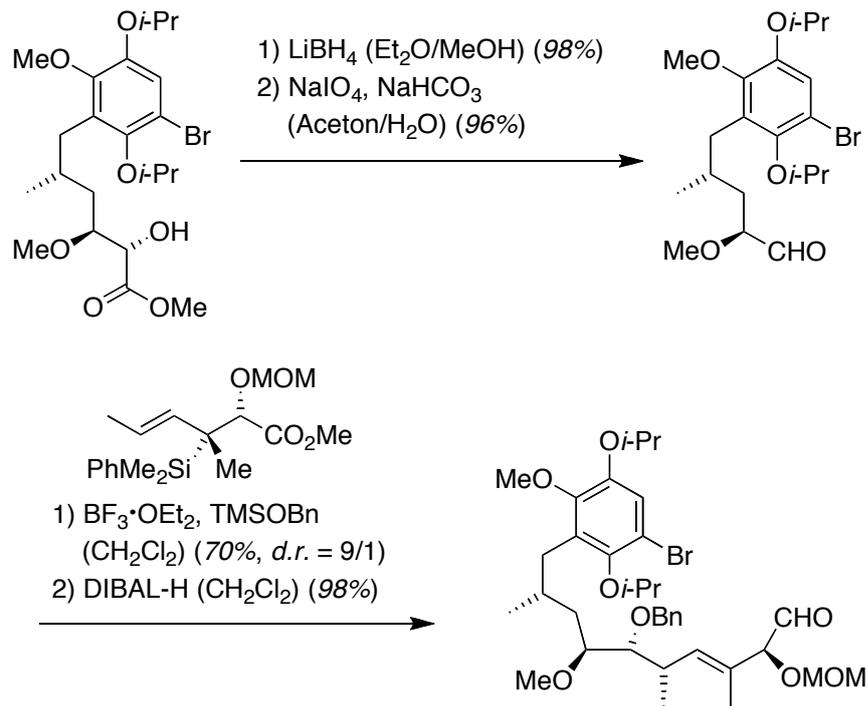
Die Totalsynthese von *Panek et al.* verfolgt eine grundlegend andere Strategie als die lineare Synthese von *Andrus et al.*^[86] Die Arbeitsgruppe um *Panek* synthetisierte zunächst zwei bereits funktionalisierte Fragmente, um diese in einem zentralen Reaktionsschritt in einer konvergenten Synthese zum Zielmolekül zu verknüpfen.

Über eine formale [4+2]-Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion wurde als Hauptprodukt das *trans*-substituierte Dihydropyran dargestellt, dessen Doppelbindung einer regio- und stereoselektiven Hydroborierung mit anschließender Methylierung unterzogen wurde.



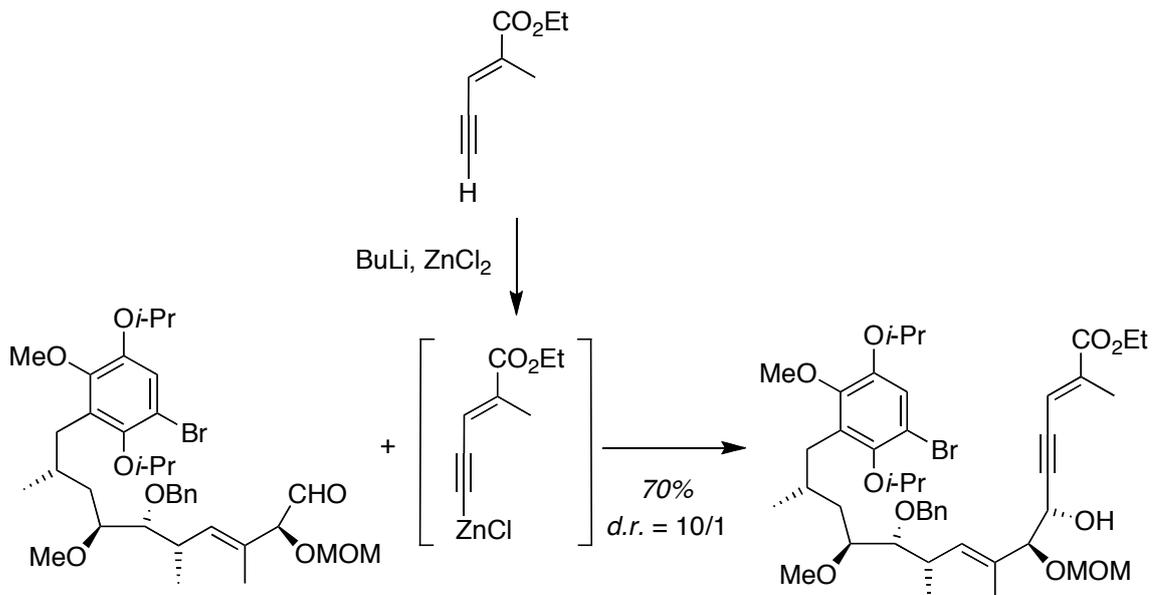
Schema 8: [4+2]-Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion in der Totalsynthese von Geldanamycin (1)
nach *Panek et al.*^[88]

Der Aufbau der Ansakette erfolgte durch eine reduktive Pyranringöffnung mit Triethylsilan in Gegenwart von Sc(OTf)₃. Der erhaltene Methyl ester wurde in zwei Schritten in den entsprechenden Aldehyd überführt.



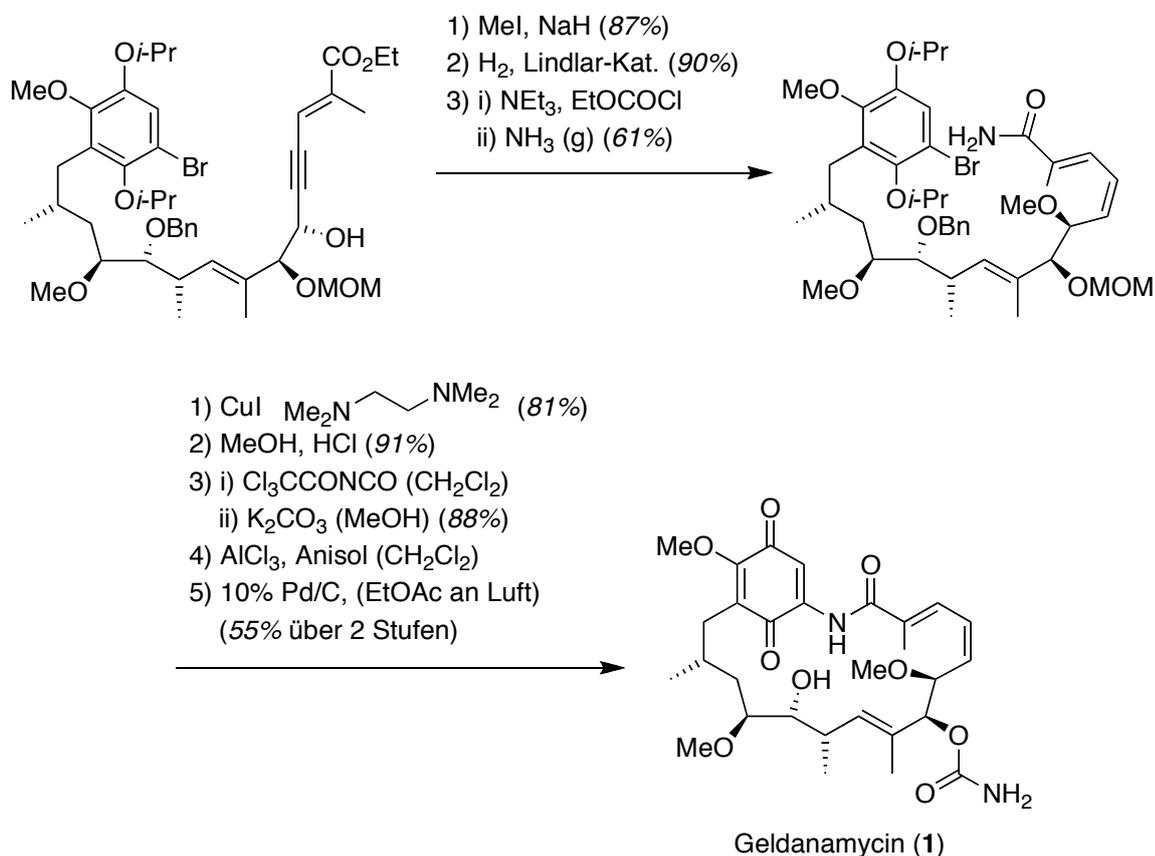
Schema 9: Crotylierungsreaktion in der Totalsynthese von Geldanamycin (**1**) nach *Panek et al.*^[88]

Dieser wurde daraufhin einer in dieser Arbeitsgruppe entwickelten doppelt stereodifferenzierenden, substratkontrollierten Crotylierungsreaktion mit dem in Schema 9 gezeigten Silan unterzogen und anschließend erneut zu einem α -chiralen Aldehyd umgesetzt.



Schema 10: Chelat-kontrollierte Kupplungsreaktion in der Geldanamycin-Synthese nach *Panek et al.*^[88]

Als zweite Kupplungskomponente wurde das in Schema 10 gezeigte zinkierte Alkin synthetisiert. Die zentrale synthetische Operation von *Panek et al.* stellte die chelat-kontrollierte Kupplung der beiden Fragmente dar, bei der das gewünschte Diastereomer in dem Verhältnis 10/1 gegenüber dem unerwünschten Diastereomer gebildet wurde.



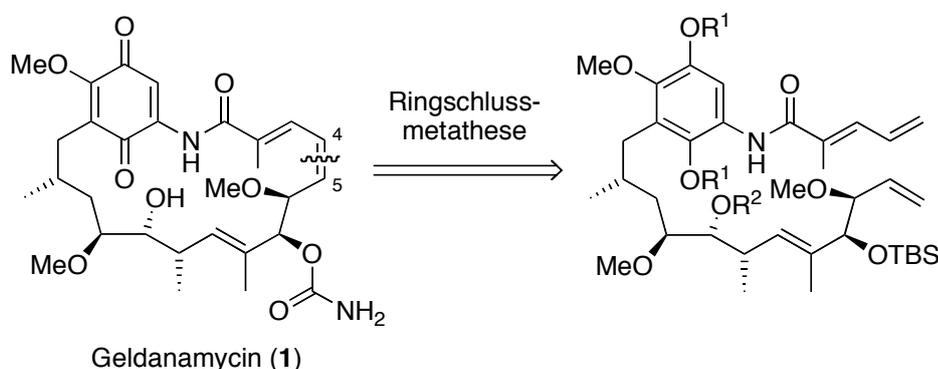
Schema 11: Abschließende Syntheseoperation in der Geldanamycin-Synthese nach *Panek et al.*^[88]

Die abschließenden Syntheseschritte beinhalteten die (*Z*)-selektive Reduktion der Dreifachbindung mit Hilfe des *Lindlar*-Katalysators, die Bildung der Amidgruppe, die intramolekulare, Kupfer-(I)-katalysierte Arylamidierung zur Bildung des Makrolactams und die Bildung des Carbamatsubstituenten. Die letzten beiden Schritte dienten der globalen Entschützung der Isopropylgruppen und der Benzylgruppe sowie der abschließenden Oxidation des Hydrochinons zum Benzochinon.

Geldanamycin (**1**) wurde auf diesem Weg in 20 linearen Schritten mit einer Gesamtausbeute von 2.0% ausgehend von dem in Schema 8 gezeigten zweifach isopropylierten 2-Methoxyhydrochinon erhalten.

2.2 Synthetische Vorarbeiten

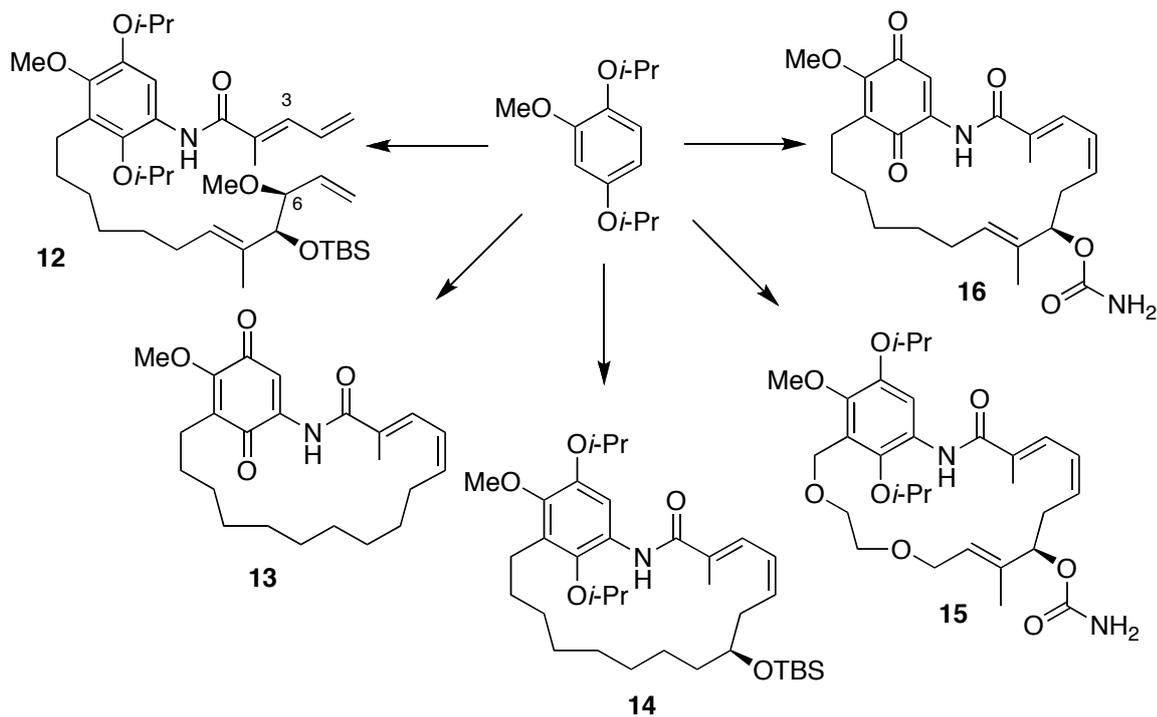
Aude Lemarchand untersuchte in ihrer Dissertation^[76] in unserem Arbeitskreis, ob es mit Hilfe der Ringschlussmetathese (RCM)^[93] möglich sei, das makrozyklische Grundgerüst der Ansamycine stereoselektiv aufzubauen. Gegenüber der bisher weit verbreiteten Methode der Peptidbindungsbildung zur Makrolactamisierung an Geldanamycin-verwandten Makrozyklen sollte mit diesem neuartigen Zugang die Totalsynthese von Geldanamycin (**1**) durch eine stereoselektive Bindungsbildung zwischen den Kohlenstoffatomen C4 und C5 ermöglicht werden (Schema 12). Es wurden zunächst an vereinfachten Ansamycin-Vorläufern geeignete Bedingungen für die Ringschlussmetathese entwickelt.



Schema 12: RCM als Schlüsselschritt in der Retrosynthese des Geldanamycins (**1**).^[76]

In den ersten Modellstudien wurden zyklische (*E,Z*)-konfigurierte $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte 2,4,5-Trimethoxyanilide mit unterschiedlich langen, unsubstituierten Ansaketten synthetisiert. Niedrige Substratkonzentrationen (0.5 mM) in Dichlormethan als Lösungsmittel und der Einsatz des Grubbs-I-Katalysators (10 mol%) lieferten bei der folgenden Ringschlussmetathese sehr gute Ausbeuten. Die neu geknüpfte Doppelbindung wurde mit Hilfe der Kopplungskonstante der beiden Wasserstoffatome an C4 und C5 sowie über NOE-Experimente in allen Fällen als eindeutig (*Z*)-konfiguriert identifiziert. Interessanterweise war bei der Synthese eines α,β -gesättigten, γ,δ -ungesättigten Anilids die RCM nicht mehr stereoselektiv. Dies kann auf die damit einhergehende Verminderung der Ringspannung im Makrozyklus und die demzufolge höhere Flexibilität der Ansakette zurückgeführt werden.

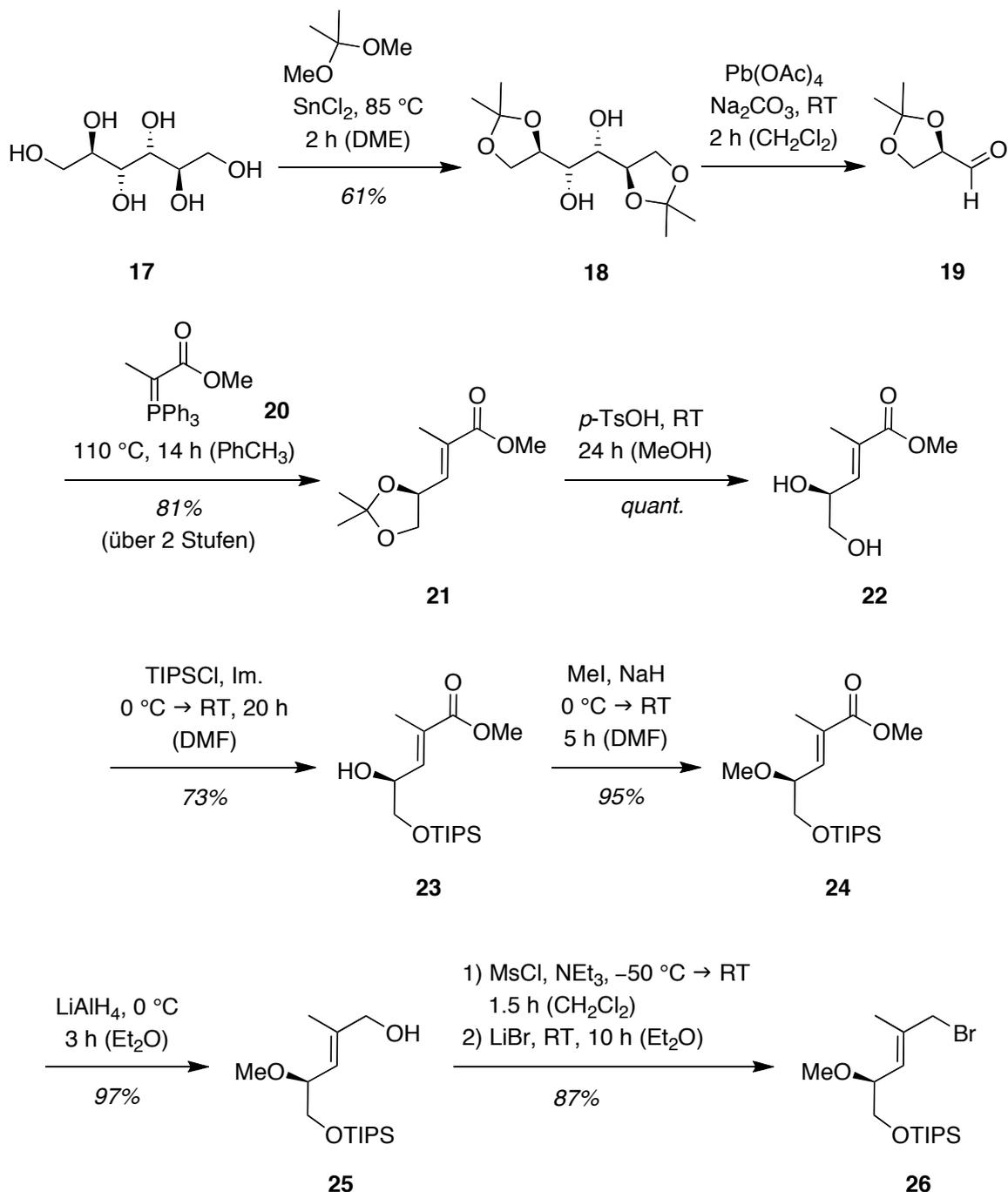
Bei den anschließenden Untersuchungen der Oxidation der 1,2,4-Trimethoxybenzole zu *para*-Benzochinonen konnte *Aude Lemarchand* unabhängig von *Andrus'* Arbeiten^[86] an Geldanamycin (**1**) die unerwünschte Bildung von *ortho*-Benzochinonen als Hauptprodukte nachweisen. Aus diesem Grund entschied man sich für Isopropylschutzgruppen in 2- und 4-Position des Aromaten, die selektiv abgespalten werden konnten. Die entstandenen *para*-Hydrochinone oxidierten bereits an Luft zu den gewünschten *para*-Chinonen (Schema 13).



Schema 13: Synthese vereinfachter Geldanamycin-Derivate durch *Aude Lemarchand*.^[76]

Wie in Schema 13 gezeigt, wurden so durch die RCM diverse strukturell vereinfachte Geldanamycin-Derivate dargestellt. Benzochinon **16** besitzt bereits mit einer Ausnahme alle funktionellen Gruppen, die - wie bereits beschrieben - Wasserstoffbrückenbindungen zu HSP90 ausbilden. Bei der Synthese des Makrolactams **15** wurde untersucht, ob es möglich sei, durch Einbau von polaren Ethergruppen in die Ansakette die Löslichkeit in wässrigem Medium für Bioaktivitätstests zu verbessern. Nach erfolgreicher RCM führte die anschließende Entschützung der Isopropylgruppen allerdings lediglich zur vollständigen Zersetzung der Verbindung **15**. Im Gegensatz zur Verbindung **16** trägt der synthetisierte RCM-Vorläufer **12** eine Methoxygruppe an C6, wie sie in Geldanamycin (**1**) an dieser Stelle ebenfalls zu finden ist. Es gelang jedoch nicht, den gewünschten

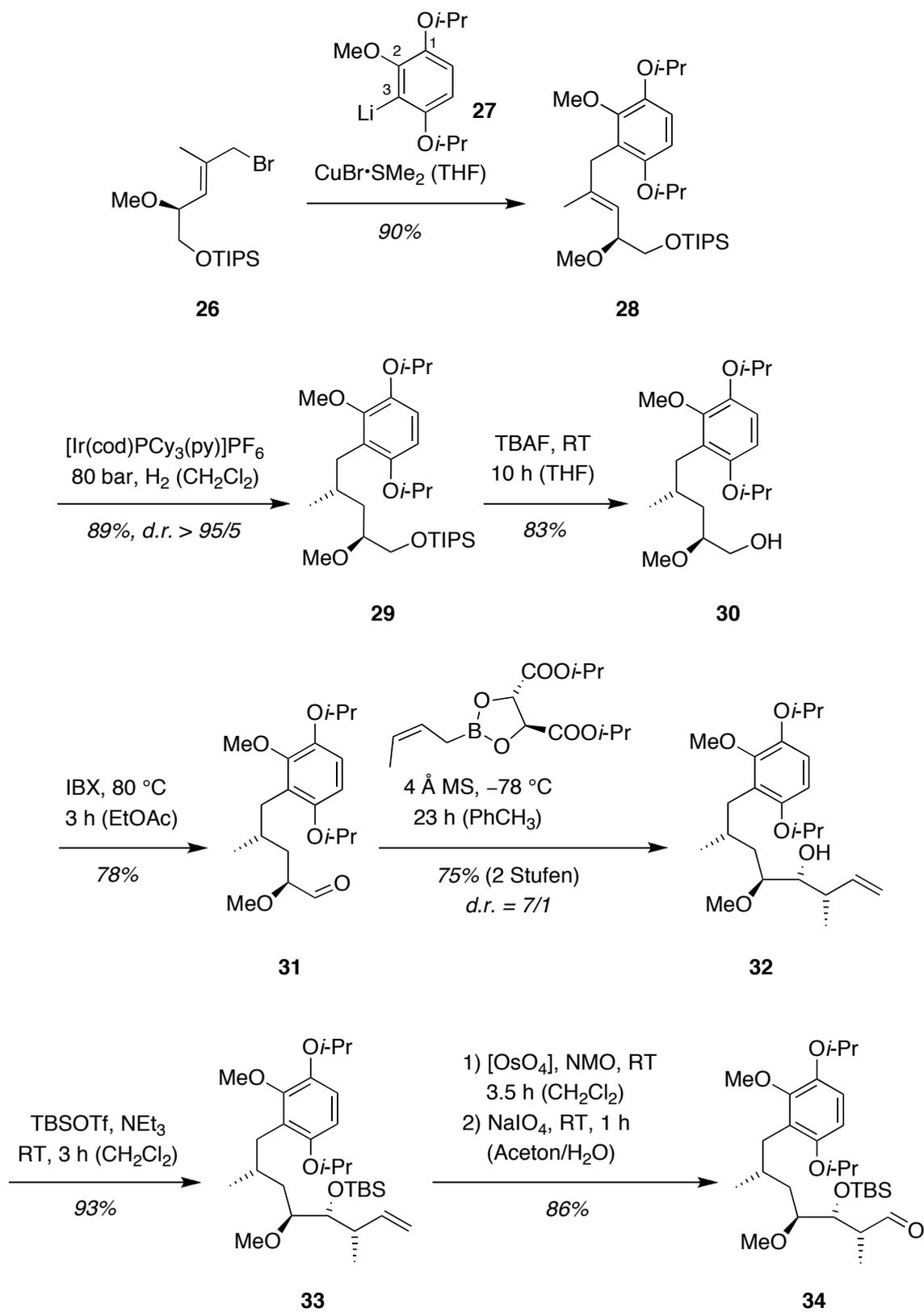
Im ersten Schritt der Synthesesequenz wurde D-Mannitol (**17**) als Diacetonid **18** geschützt. Das erhaltene Diol unterzog man einer oxidativen Spaltung mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ und den erhaltenen α -chiralen Aldehyd **19** setzte man direkt in einer *Wittig*-Olefinierung zum (*E*)-konfigurierten Olefin **21** um. Es folgte die saure Spaltung der Acetonidschutzgruppe und die selektive Schützung des entstandenen primären Alkohols als Triisopropylsilyl-ether (Schema 15).



Schema 15: Synthese des RCM-Vorläufers ausgehend von D-Mannitol (**17**).^[94]

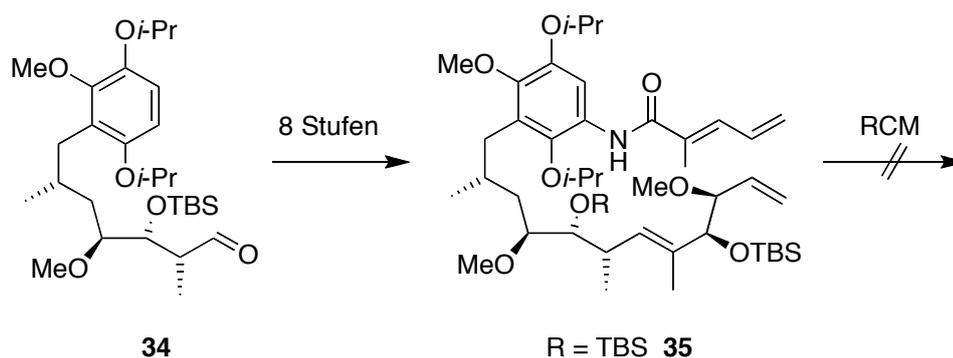
Nach Methylierung des sekundären Alkohols **23** mit Methyljodid und Natriumhydrid wurde der α,β -ungesättigte Ester **24** mit DIBAL-H zum Allylalkohol **25** reduziert. In den letzten beiden Syntheseoperationen, die zum Aufbau der aliphatischen Kette führten, wurde zunächst der Allylalkohol **25** mesyliert, um anschließend in einer nukleophilen Substitution mit Lithiumbromid das gewünschte Allylbromid **26** zu generieren.

Der in Position 3 lithiierte Aromat **27** wurde in Gegenwart von $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ regioselektiv mit dem Allylbromid **26** zur Verbindung **28** alkylert. Es folgte eine diastereoselektive Hydrierung der Doppelbindung mit dem von *Crabtree et al.* entwickelten Katalysator,^[96] wobei die der Doppelbindung in α -Position befindliche Methoxygruppe die Diastereoselektivität dieser Reaktion über Chelatisierung steuert. Nach erfolgreicher Entschützung des sekundären Alkohols **29** und anschließender Oxidation diente die von *Roush et al.*^[95] entwickelte Methode der reagenzkontrollierten Crotylübertragung zur stereoselektiven Verlängerung des Kohlenstoffgerüsts. Der daraus entstandene sekundäre Alkohol **32** wurde mit einer Silylschutzgruppe versehen und das terminale Olefin **33** in zwei Stufen zum entsprechenden α -chiralen Aldehyd **34** umgesetzt (Schema 16).



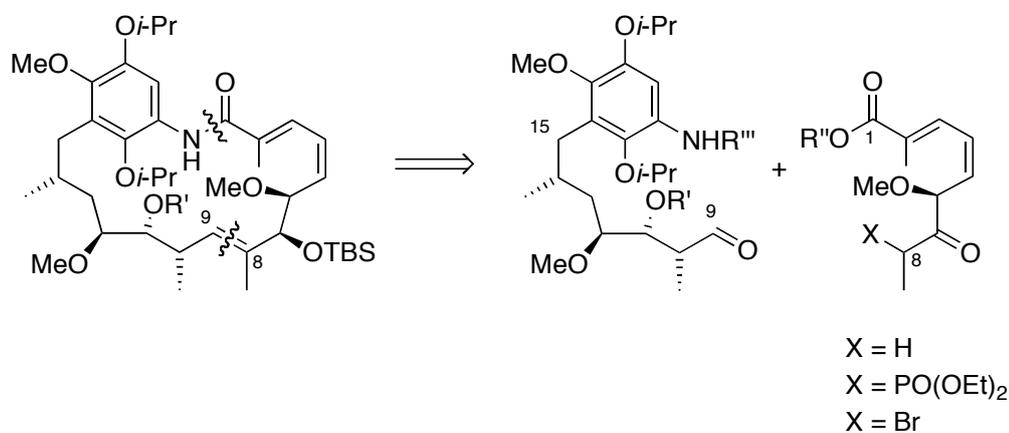
Schema 16: Synthese des RCM-Vorläufers durch Tony Horneff.^[94]

Ausgehend von Verbindung **34** gelang die Synthese des Ringschlussmetathesevorläufers **35** in acht Schritten unter Verwendung einer reagenzkontrollierten Allylübertragungsreaktion mit Hilfe eines chiralen Allylborans zum Aufbau der zwei verbleibenden stereogenen Zentren der Ansakette. Jegliche Versuche, den Makrozyklus in einer Ringschlussmetathese zu schließen, führten entweder zu keinem Umsatz oder zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsmaterials unter drastischeren Reaktionsbedingungen (Schema 17).



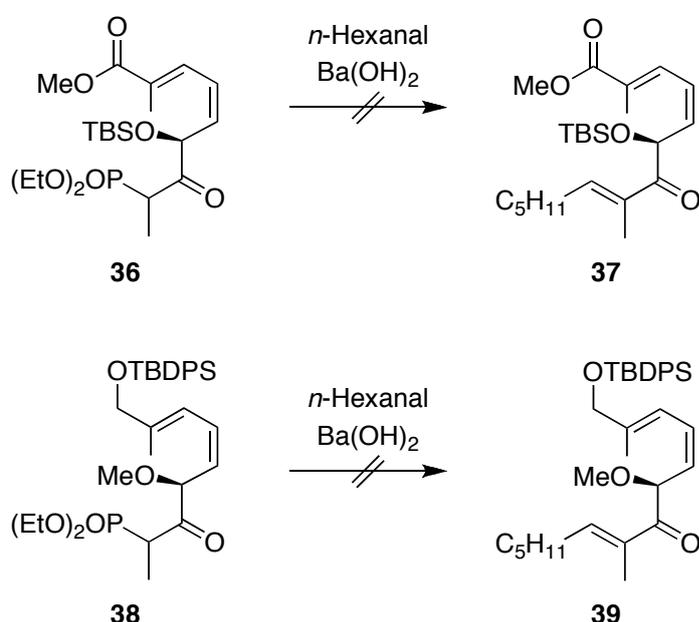
Schema 17: Synthese des RCM-Vorläufers und RCM-Versuche zum Aufbau des Makrolactamgerüsts durch *Tony Horneff*.^[94]

In Anbetracht dieser Tatsache wurde eine alternative Synthesestrategie für die Totalsynthese von Geldanamycin (**1**) angestrebt, in der die Konvergenz der Synthese zur Darstellung möglicher Derivate im Vordergrund stand. Es war geplant, in einer zentralen Syntheseoperation die Doppelbindung zwischen C8 und C9 bei der Verknüpfung von zwei bereits hoch funktionalisierten Fragmenten stereoselektiv aufzubauen.



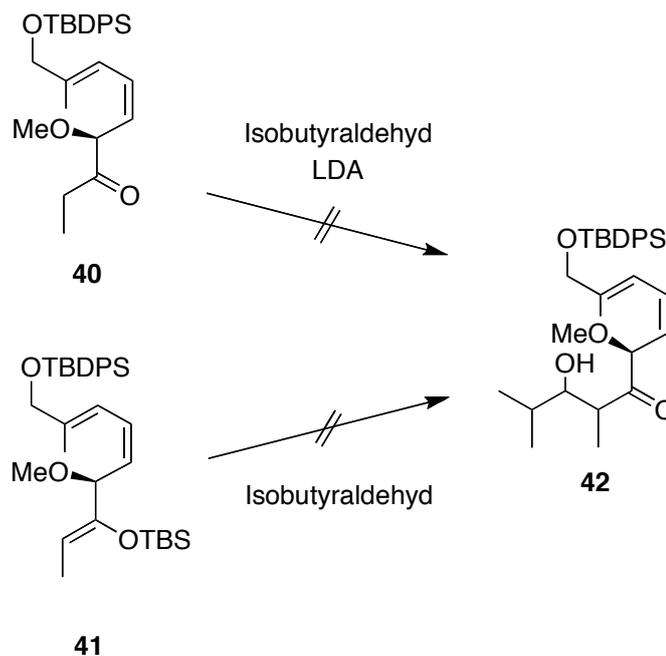
Schema 18: Retrosynthese der angestrebten konvergenten Totalsynthese zum Aufbau des Makrozyklus.

Daniela Rosenbeiger arbeitete in diesem Zusammenhang in ihrer Dissertation^[97] an einem synthetischen Zugang zum C1-C8-Fragment von Geldanamycin (**1**) ausgehend von D-Mannitol (**17**). Es wurde das in Schema 19 gezeigte Phosphonat **36** synthetisiert und mit einfachen Aldehyden als Testverbindungen des späteren Westfragments zur Reaktion gebracht. Hierbei stellte sich heraus, dass dieses ohnehin nur in sehr geringer Ausbeute zugängliche Phosphonat **36** in Gegenwart von Ba(OH)₂ in einer *Wittig*-Reaktion mit *n*-Hexanal nicht umgesetzt werden konnte. Auch das in besseren Ausbeuten zu synthetisierende Phosphonat **38** lieferte in der gleichen Reaktion nicht das gewünschte Olefin **39** (Schema 19).



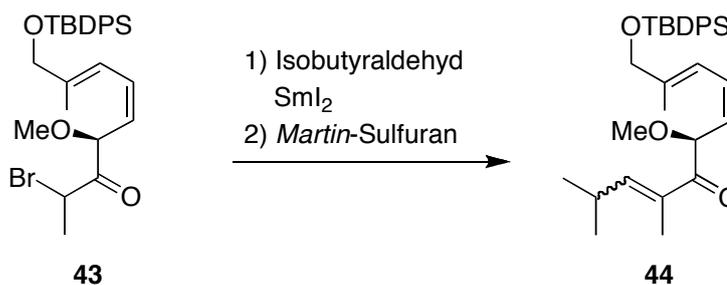
Schema 19: Untersuchungen zur *Wittig*-Reaktion zwischen den Phosphonaten **36** und **38** des Ostfragments und *n*-Hexanal.^[97]

Des weiteren wurde untersucht, ob man das Keton **40** in einer Aldolreaktion mit Isobutyraldehyd umsetzen könnte. Wie in Schema 20 gezeigt, führten auch diese Versuche unter Verwendung verschiedener Basen und der Variante der *Mukaiyama*-Aldolreaktion via Silylenolether nicht zum Ziel.



Schema 20: Testreaktionen zur C,C-Verknüpfung des Ostfragments mit Isobutyraldehyd.^[97]

Als alternative Kupplungsmethode konnte nach der Synthese des α -Bromketons **43** (Schema 21) dessen Umsetzung mit Isobutyraldehyd in einer SmI_2 -vermittelten reduktiven *Reformatsky*-artigen Aldolreaktion erfolgreich getestet werden. Für die anschließende Dehydratisierung erschien *Martin*-Sulfuran^[133] als Reagenz der Wahl, wobei die Ausbeute und Stereoselektivität dieser Reaktion nicht bestimmt wurde.



Schema 21: *Reformatsky*-artige Aldolreaktion mit anschließender Dehydratisierung.^[97]

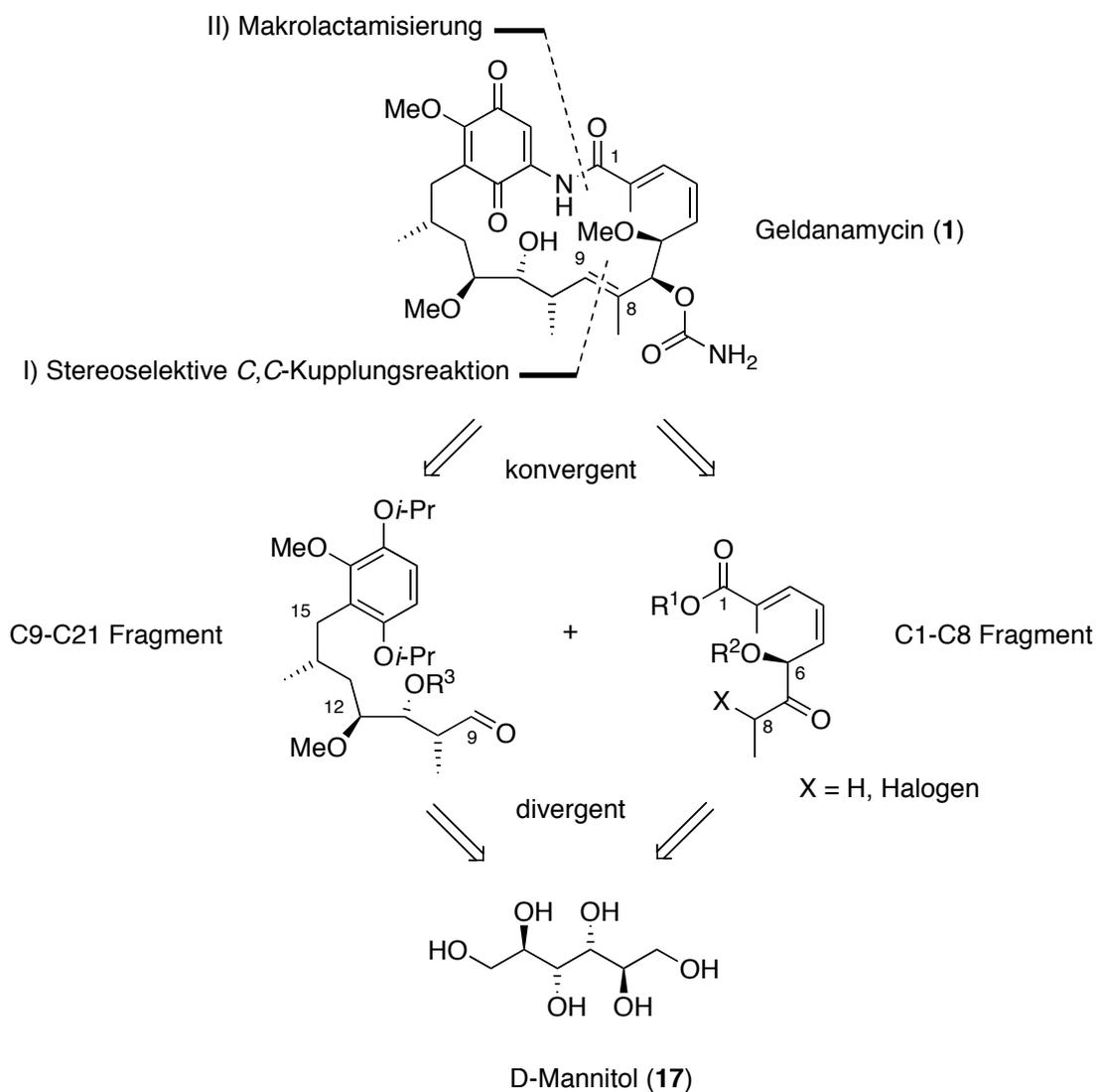
Aufbauend auf diesen vielversprechenden Vorarbeiten wurde in der vorliegenden Arbeit die konvergente Totalsynthese von Geldanamycin (**1**) angestrebt. Die stereoselektive C,C-Verknüpfung der beiden Molekülfragmente zwischen den Kohlenstoffatomen C8 und C9 sollte hierbei erstmals zum Aufbau der komplexen Ansakette 19-gliedriger ansamyciner Makrolactame verwendet werden.

3. Motivation und Zielsetzung

Die im vorherigen Abschnitt erläuterten Arbeiten aus unserer Arbeitsgruppe an vereinfachten Geldanamycinderivaten, die Untersuchungen der Metathesereaktion als Schlüsselschritt in der Totalsynthese von Geldanamycin (**1**) sowie die Vorarbeiten zu dessen zuletzt angestrebter konvergenter Synthese bildeten die Basis und stellten den Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit dar. Nicht zuletzt auf Grund der aus Sicht eines organischen Chemikers sehr reizvollen komplexen Molekülstruktur des Zielmoleküls Geldanamycin (**1**) war die Entwicklung eines synthetischen Zugangs ausgehend von kleinen in der Natur vorkommenden Molekülen von besonderem Interesse. Die biologische Aktivität und die daraus resultierende Präsenz mehrerer vielversprechender Geldanamycinderivate in bereits fortgeschrittenen Stadien klinischer Studien in der Krebstherapie diente als Stimulus zur Entwicklung eines effizienteren Zugangs zur gesamten Verbindungsklasse der 19-gliedrigen benzochinoiden Ansamycine. Zu diesem Zweck war die konvergente Totalsynthese des Naturstoffs Geldanamycin (**1**) geplant.

4. Retrosynthetische Analyse

Aus retrosynthetischer Sicht wurde das Zielmolekül in zwei annähernd gleich große und gleichermaßen komplexe Fragmente zerlegt. Diese Strategie sollte vielfältige strukturelle Variationen der beiden Fragmente erlauben. Eine sich anschließende Kupplung der beiden Molekülhälften sollte einen effizienten Zugang zu einer ganzen Bibliothek an dem Geldanamycin verwandten Ansamycinen ermöglichen, deren potenzielle biologische und pharmakologische Aktivitäten untersucht werden könnten.



Schema 22: Retrosynthetische Zerlegung von Geldanamycin (1) in zwei komplexe Fragmente.

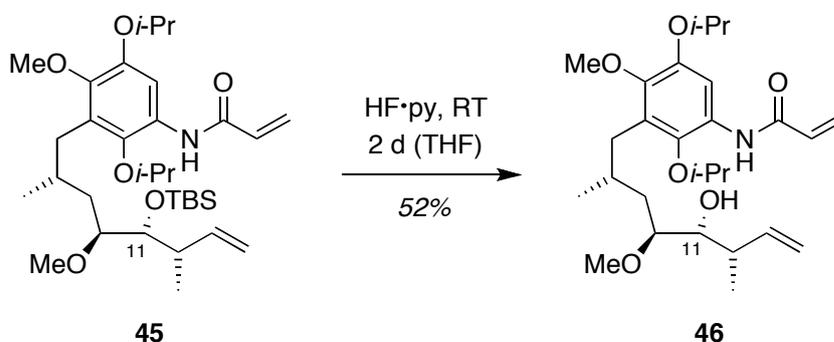
Eine wichtige Rolle sollte hierbei die Makrolactamisierung zum 19-gliedrigen Zyklus von Geldanamycin (**1**) spielen. In einer zweiten zentralen Reaktion war geplant, die beiden Molekülfragmente durch eine stereoselektive *C,C*-Kupplung des Kohlenstoffatoms C8 am rechten Molekülfragment mit dem Kohlenstoffatom C9 am linken Molekülfragment miteinander zu verknüpfen.

Wie Schema 22 veranschaulicht, sollten darüber hinaus die beiden Molekülfragmente jeweils in einer divergenten Synthese ausgehend vom natürlich vorkommenden enantiomerenreinen Zucker D-Mannitol (**17**) zugänglich gemacht werden. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass das stereogene Zentrum am Kohlenstoffatom C6 des C1-C8-Fragments und am Kohlenstoffatom C12 des C9-C21-Fragments bereits aus dem natürlichen Zucker **17** hervorgehen sollte. Man spricht in diesem Zusammenhang vom *chiral pool*, aus dem bereits zwei der insgesamt sechs stereogenen Zentren des Zielmoleküls mitgebracht werden.

Der von *Tony Horneff* in unserem Arbeitskreis entwickelte synthetische Zugang^[94] des Westfragments **34** wurde bereits in Kapitel 2.2 vorgestellt, wobei in der vorliegenden Retrosynthese in Schema 22 eine geänderte Schutzgruppenstrategie geplant war.

5. Synthese des modifizierten C9-C21-Fragments

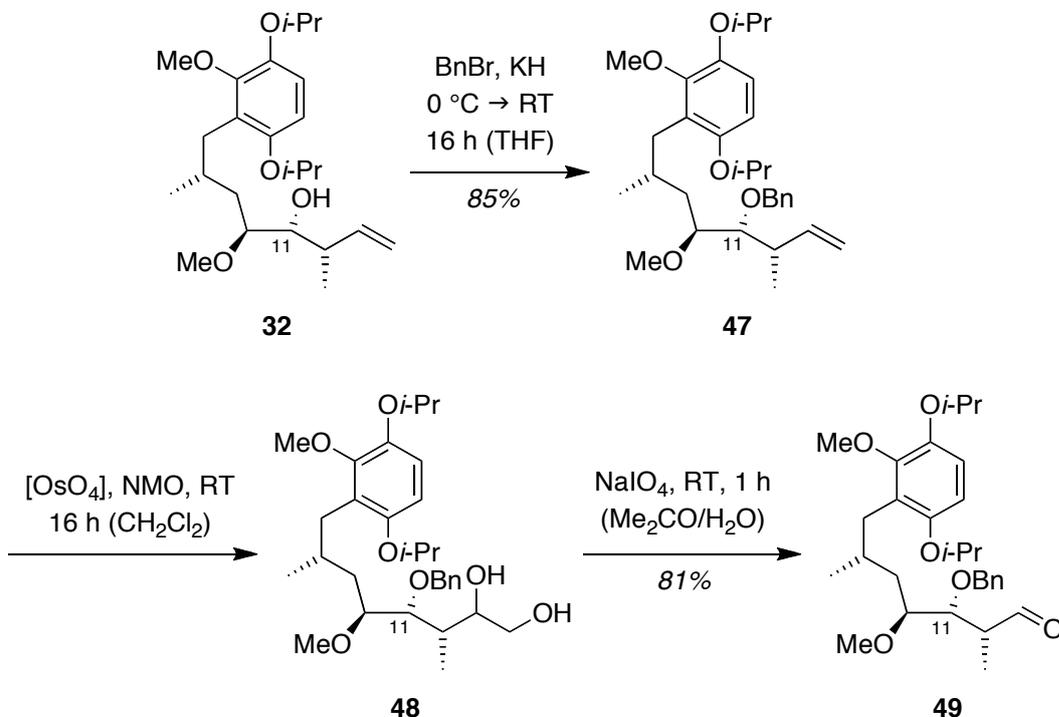
In den Vorarbeiten^[94] aus unserem Arbeitskreis wurde die am Kohlenstoffatom C11 befindliche Alkoholgruppe in Verbindung **45** als *tert*-Butyldimethylsilylether geschützt, um sie zu einem möglichst späten Zeitpunkt in der Synthese von Geldanamycin (**1**) nach der Metathesestrategie wieder zu entschützen. *Tony Horneff* konnte jedoch zeigen, dass die selektive Entschützung dieses sterisch gehinderten Silylethers mit TBAF unter Standardbedingungen keinen Umsatz lieferte. Durch den Einsatz des Flusssäure·Pyridin-Komplexes konnte die gewünschte Entschützung lediglich in unbefriedigender Ausbeute durchgeführt werden, wie Schema 23 zeigt.



Schema 23: Entschützung der TBS-Schutzgruppe mit Flusssäure durch *Tony Horneff*.^[94]

Auf Grund dieses Befundes entschieden wir uns für eine neue Schutzgruppenstrategie an dieser Hydroxygruppe. Die in Kapitel 2.1 beschriebene Totalsynthese von Geldanamycin (**1**) durch *Panek et al.*^[88] verwendete an entsprechender Stelle eine Benzylschutzgruppe. Durch den Einsatz von Aluminiumtrichlorid in Dichlormethan in Gegenwart von Anisol wurde im vorletzten Schritt dieser Totalsynthese bei der Entschützung der Isopropylschutzgruppen am Hydrochinon gleichzeitig selektiv die Benzylgruppe abgespalten. Bei dieser Vorschrift wurden die im Molekül vorhandenen drei Methoxygruppen nicht angegriffen. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls die Benzylschutzgruppe für die spätere Entschützung der Hydroxygruppe am Kohlenstoffatom C11 favorisiert.

Durch Umsatz des diastereomeren reinen Produkts **32** der Crotylübertragungsreaktion mit Benzylbromid in Gegenwart von Kaliumhydrid wurde der gewünschte benzylierte Alkohol **47** in guter Ausbeute erhalten (Schema 24).



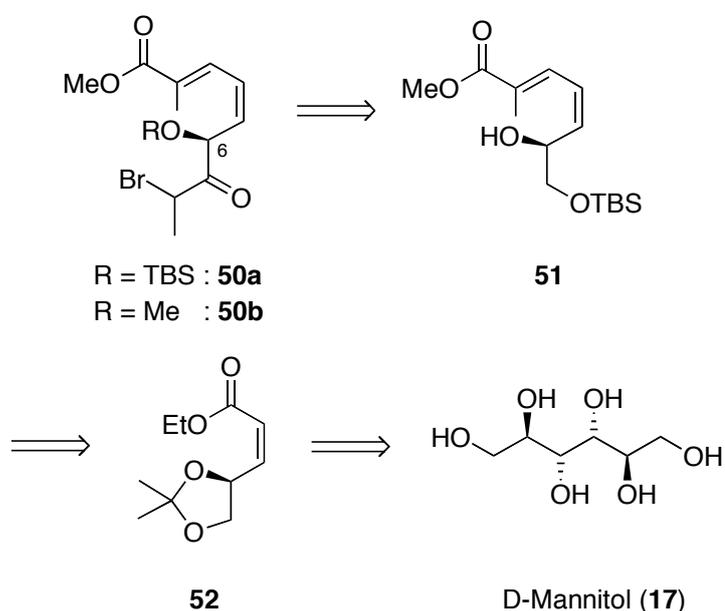
Schema 24: Neue Schutzgruppenstrategie und Abschluss der Synthese des C9-C21-Fragments **49**.

Die sich anschließende Dihydroxylierung und oxidative Spaltung des terminalen Olefins zum gewünschten Aldehyd **49** wurde entsprechend der von *Tony Horneff* angewandten Bedingungen^[94] in dieser Arbeit erfolgreich durchgeführt und ermöglichte die effiziente Synthese des angestrebten C9-C21-Fragments **49** von Geldanamycin (**1**) in einer Gesamtausbeute von 9% über 17 Stufen ausgehend von D-Mannitol (**17**).

6. Synthese des C1-C8-Fragments

6.1 Allgemeine Retrosynthese des C1-C8-Fragments

Es wurde zunächst in Anlehnung an die vorgestellten Vorarbeiten^[97] der in Schema 25 gezeigte retrosynthetische Zugang zum Ostfragment von Geldanamycin (**1**) untersucht. Das angestrebte C1-C8-Fragment sollte neben dem $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Ester ein α -Bromketon als funktionelle Gruppe besitzen, mit der die reduktive Kupplung mit dem Westfragment geplant war. Die Estergruppe würde nach erfolgter Verseifung zur Carbonsäure als Ausgangsverbindung für die angestrebte Makrolactamisierung dienen. Das Zielfragment sollte am Kohlenstoffatom C6 einen Methoxysubstituenten besitzen, den Geldanamycin (**1**) ebenfalls an dieser Stelle trägt. Parallel dazu war geplant, das angestrebte Ostfragment mit einem *tert*-Butyldimethylsilylether am Kohlenstoffatom C6 aufzubauen, um eine spätere Derivatisierung zur Synthese von Geldanamycinanaloga an dieser Stelle zu ermöglichen.



Schema 25: Retrosynthetische Zerlegung des C1-C8-Fragments von Geldanamycin (**1**).

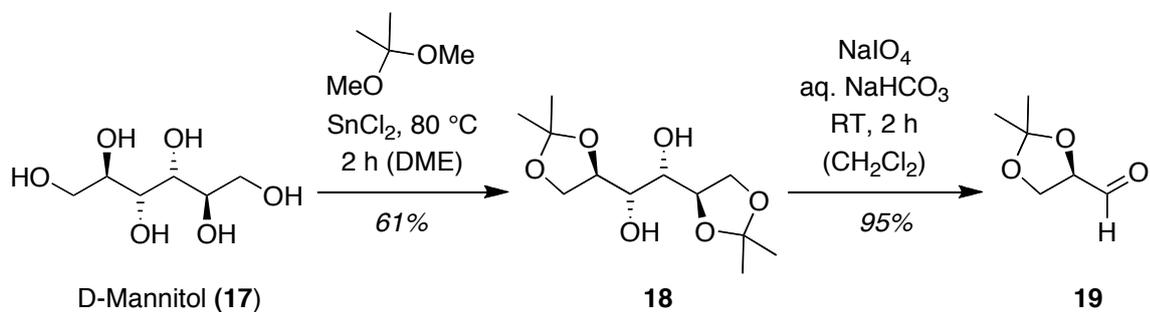
Basierend auf den in Kapitel 2.2 beschriebenen Arbeiten^[97] von Daniela Rosenbeiger zur Synthese des C1-C8-Fragments von Geldanamycin (**1**) sollte das neuartige C1-C8-Fragment **50** aus Schema 25 über die Synthese der wichtigen Zwischenverbindungen des

α,β -ungesättigten Ethylesters **52** und des $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Methylesters **51** ausgehend von D-Mannitol (**17**) synthetisiert werden.

6.2 Aufbau der (Z)-konfigurierten Doppelbindung

Die Synthesesequenz begann mit der Schützung der beiden endständigen 1,2-Hydroxygruppen des Zuckers D-Mannitol (**17**), wobei jeweils ein Acetonid durch Umsatz des Zuckers mit zwei Äquivalenten 2,2-Dimethoxypropan gebildet wurde. Das erhaltene vicinale Diol **18** unterzog man einer oxidativen Spaltung mit Natriumperodat zum instabilen α -chiralen Aldehyd **19**. An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, dass diese beiden ersten Schritte zum Aufbau des geplanten C1-C8-Fragments auch die Synthese des C9-C21-Fragments von Geldanamycin (**1**) einleiten.

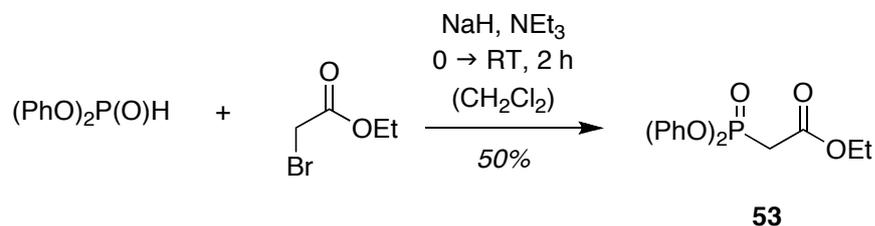
Es folgte der stereoselektive Aufbau der ersten Doppelbindung des Ostfragments zum gewünschten (Z)-konfigurierten α,β -ungesättigten Ester **52**.



Schema 26: Synthese des α -chiralen Aldehyds **19** ausgehend von D-Mannitol (**17**).

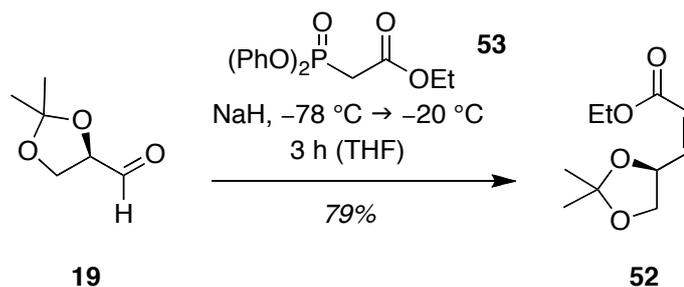
Unter Verwendung der als *Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion*^[98] (*HWE*) bekannten Kondensation eines Aldehyds mit einem α -(Alkoxy-carbonyl)-phosphorsäure-dialkylester in Gegenwart einer Base sollte der gewünschte Ester **52** stereoselektiv dargestellt werden. Um zur gewünschten (Z)-konfigurierten Doppelbindung zu gelangen, wäre prinzipiell die *Still-Gennari-Variante*^[99] der *HWE*-Olefinierung unter Verwendung des Bis-(trifluorethyl)-phosphoresters denkbar. Eine Alternative hierzu stellt die in der vorliegenden Synthesesequenz durchgeführte *Ando-Variante*^[100] der *HWE*-Olefinierung

dar, bei der das Phosphonat zwei Aryloxyreste trägt und die gebildete Doppelbindung ebenfalls stereoselektiv (*Z*)-konfiguriert gebildet wird.



Schema 27: Synthese des Phosphonats **53** für die *Ando*-Variante der *HWE*-Reaktion.

Der benötigte 2-(Diphenoxyphosphoryl)-essigsäureethylester (**53**) wurde zunächst ausgehend von Diphenylphosphit und α -Bromethylacetat über eine nukleophile Substitutionsreaktion synthetisiert (Schema 27).

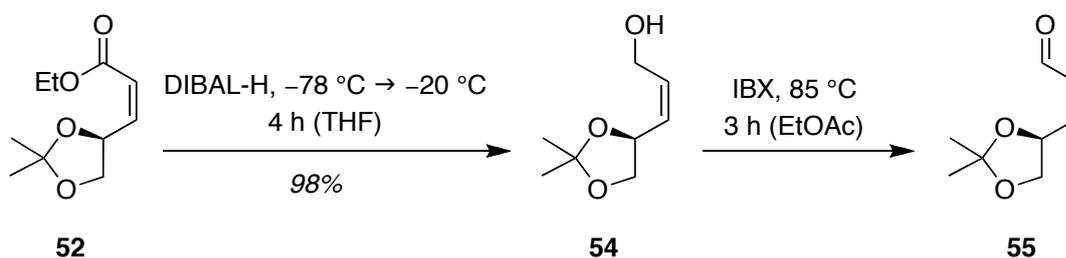


Schema 28: *Ando*-Variante der *HWE*-Reaktion zur Synthese von **52**.

Die anschließende stereoselektive Olefinierungsreaktion zwischen dem als Rohprodukt eingesetzten α -chiralen Aldehyd **19** und dem *Ando*-Phosphonat **53** unter Verwendung von Natriumhydrid als Base lieferte das Produkt **52** in 79% Ausbeute. Dieser α,β -ungesättigte Ester **52** diente als wichtige Zwischenstufe in der Synthese des Ostfragments.

6.3 Aufbau des Diensystems über die Acetonid-Route

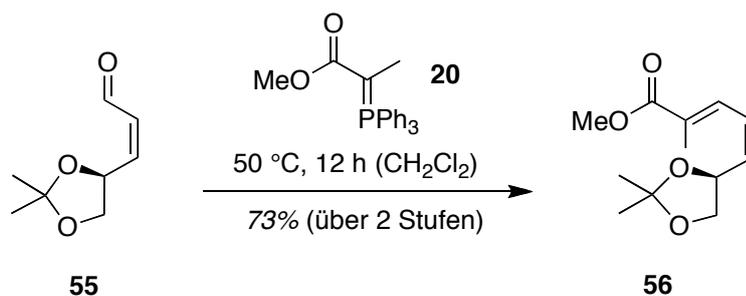
In der Synthese des C1-C8-Fragments wurde zu Beginn der vorliegenden Arbeit zunächst der Aufbau des Diensystems gemäß der von *Daniela Rosenbeiger* entwickelten Route^[97] verfolgt, die in dieser Arbeit als Acetonid-Route bezeichnet wird. Hierbei wurde der Ethylester **52** mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) in THF vollständig zum Allylalkohol **54** reduziert und anschließend mit Hilfe von IBX^[101] zum α,β -ungesättigten Aldehyd **55** oxidiert.



Schema 29: Reduktions-Oxidations-Sequenz zur Synthese des α,β -ungesättigten Aldehyds **55**.

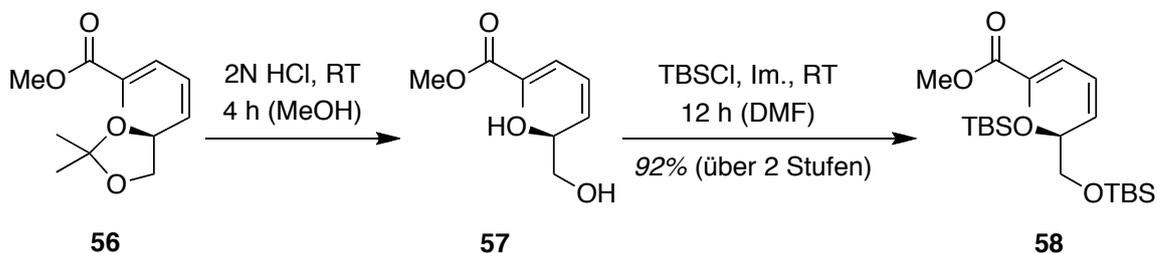
Jegliche Versuche der direkten Umsetzung des Esters **52** zum Aldehyd **55** durch Reduktion mit DIBAL-H in Toluol führten lediglich zu einem Gemisch aus gewünschtem Aldehyd **55** und Allylalkohol **54**. Es erschien daher praktikabler, die in Schema 29 beschriebene zweistufige Reduktions-Oxidations-Sequenz zur effizienten Synthese des gewünschten Aldehyds **55** durchzuführen.

Für den anschließenden stereoselektiven Aufbau des Diensystems wurde der Aldehyd **55** einer (*E*)-selektiven *Wittig*-Reaktion mit dem stabilisierten Phosphanlydenmethylester **20** unterzogen, um den $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Ester **56** in einer Ausbeute von 73% über zwei Stufen aufzubauen (Schema 30).



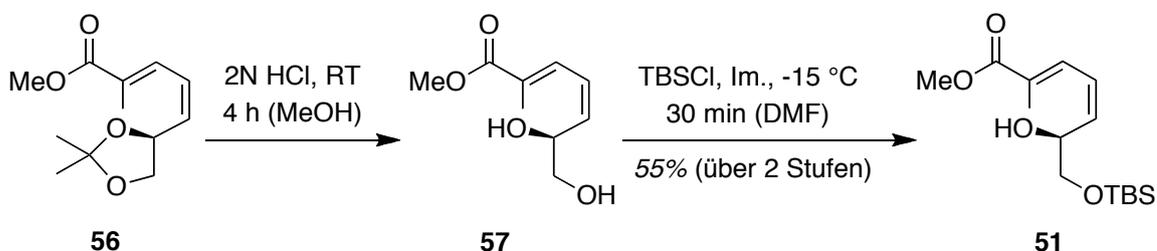
Schema 30: (*E*)-Selektive *Wittig*-Olefinierung zur Synthese des $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Esters **56**.

Somit war bereits das C1-C7-Kohlenstoffgerüst des angestrebten Ostfragments des Geldanamycins (**1**) zugänglich und wir konzentrierten uns im Weiteren auf die Funktionalisierung des als Acetonid geschützten Diols in Verbindung **56**.



Schema 31: Entschützung des Acetonids **56** und Überführung des Diol **57** in den Disilylether **58**.

Das Acetonid **56** wurde mit 2 N Salzsäure in Methanol zum Diol **57** gespalten, und es folgte die Umsetzung mit zwei Äquivalenten *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zum Disilylether **58** (Schema 31). Da Geldanamycin (**1**) am Kohlenstoffatom C6 eine Methoxygruppe trägt, sollte neben der globalen TBS-Schätzung auch die chemoselektive Schätzung des primären Alkohols **57** durchgeführt werden, um anschließend den freien sekundären Alkohol zu methylieren.



Schema 32: Entschützung des Acetonids **56** und chemoselektive Überführung des Diols **57** in den primären Silylether **51**.

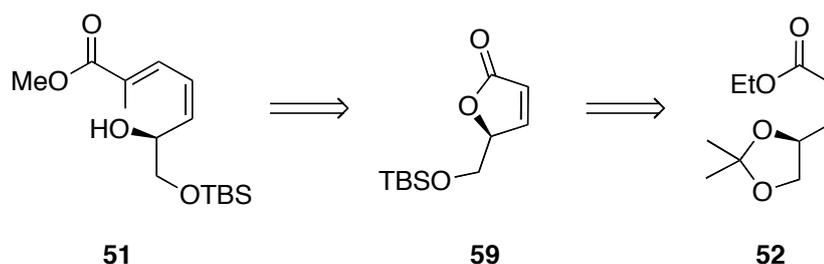
Der gewünschte sekundäre Alkohol **51** konnte allerdings nur in einer Gesamtausbeute von 55% über zwei Stufen synthetisiert werden. Bei dieser Reaktion konnte die Bildung der zweifach silylgeschützten Verbindung **58** auch bei einer Verringerung der Reaktionstemperatur auf $-15\text{ }^\circ\text{C}$ nicht vermieden werden, was sich in der niedrigen Ausbeute widerspiegelte.

Die relativ geringe Gesamtausbeute der Umsetzung des α,β -ungesättigten Esters **52** zum sekundären Alkohol **51** von 36% über diese fünfstufige Acetonid-Route führte zu

einer erneuten retrosynthetischen Untersuchung des Zugangs zu Verbindung **51**. Für die geplante Totalsynthese von Geldanamycin (**1**) wäre die effiziente chemoselektive Synthese von Verbindung **51** von zentraler Bedeutung.

6.4 Aufbau des Diensystems über die Lacton-Route

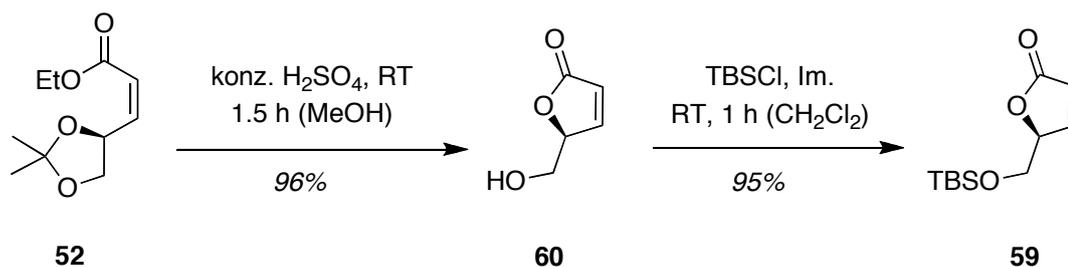
Um ausgehend vom ersten zentralen Intermediat **52** auf einem möglichst ökonomischem Weg zum zweiten wichtigen Intermediat **51** in der Synthese des C1-C8-Fragments von Geldanamycin (**1**) zu gelangen, wurde in der vorliegenden Arbeit die in Schema 33 gezeigte Retrosynthese über das Lacton **59** als wichtige Zwischenstufe entwickelt.



Schema 33: Retrosynthese der Lacton-Route.

Der $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Ester **51** sollte durch eine *Wittig*-Reaktion am zuvor reduzierten Lacton **59** aufgebaut werden. Dessen Synthese in zwei Schritten war ausgehend vom α,β -ungesättigten Ester **52** geplant. Insgesamt würde man über diese Lacton-Route einen Schritt gegenüber der im vorherigen Kapitel beschriebenen Acetonid-Route einsparen. Es würden auch keine Isomerisierungs- und Selektivitätsprobleme wie bei der Schützung des primären Alkohols **57** in Gegenwart einer sekundären Alkoholgruppe auftreten.

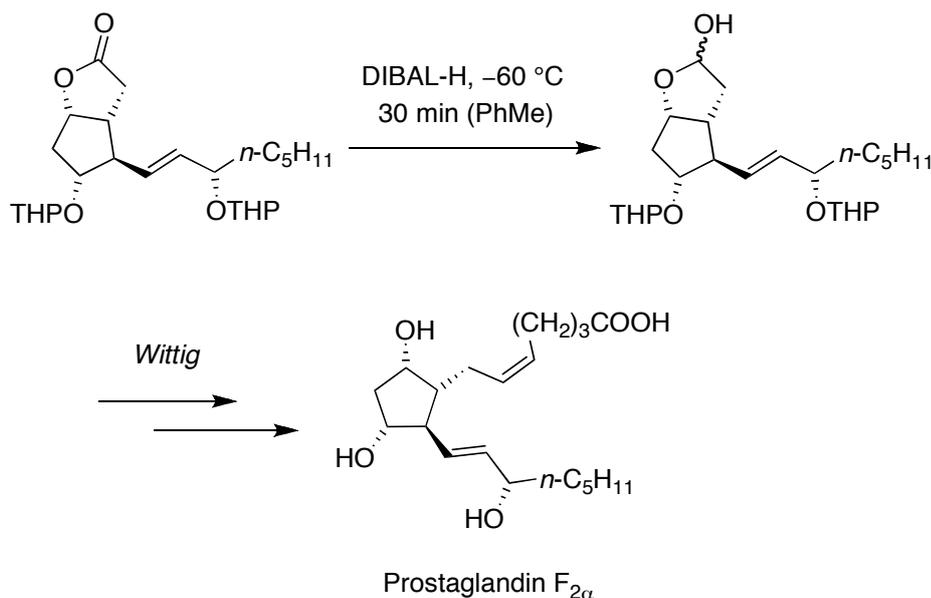
Basierend auf dem in der Literatur beschriebenen Zugang^[102] zum Lacton **59** behandelten wir den Ester **52** mit konzentrierter Schwefelsäure in Methanol und konnten somit die Spaltung des Acetonids induzieren. Neben dieser Reaktion kam es zu einem unmittelbaren intramolekularen Angriff des gebildeten sekundären Alkohols an der Estergruppe.



Schema 34: Synthese des Lactons **59**.

Die im gebildeten Lacton **60** vorliegende Doppelbindung wurde auf diese Weise im 2-Furanonring gegenüber einer möglichen Isomerisierung konfiguratив fixiert. Der zyklische Ester kann als intrinsische Schutzgruppe der sekundären Alkoholgruppe betrachtet werden, weshalb bei der Schützung der primären Alkoholgruppe als *tert*-Butyldimethylsilylether keine Selektivitätsprobleme auftraten. Es folgte die Reduktion des Lactons **59** mit DIBAL-H in THF zum Hemiactal **61**, das Edukt der anschließenden *Wittig*-Reaktion.

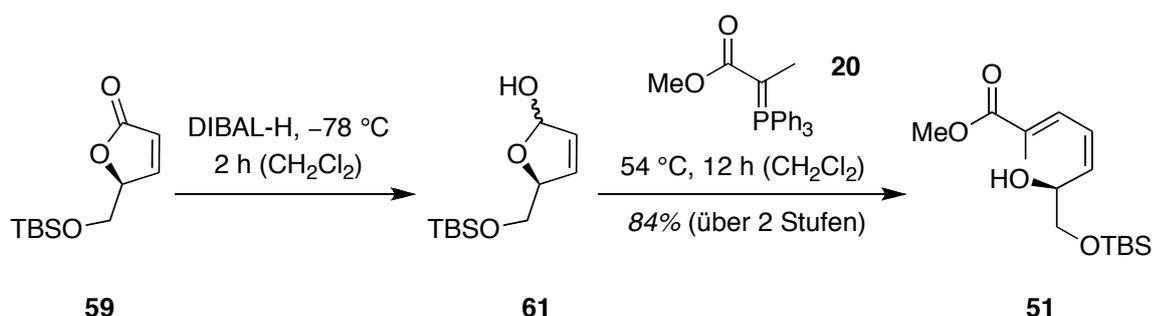
Die wohl bekannteste Anwendung dieser von *J. Schmidlin* und *A. Wettstein*^[103] bereits 1963 genauer untersuchten Reduktion eines Lactons zu einem Lactol-Intermediat fand unter anderem bei der ersten stereoselektiven Totalsynthese des Gewebshormons Prostaglandin $F_{2\alpha}$ Anwendung durch *E. J. Corey et al.*^[104] im Jahr 1969 (Schema 35).



Schema 35: Lacton-Reduktion in der Totalsynthese von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ nach *Corey et al.*^[104]

Die Kondensation dieses zyklischen Hemiacetals mit einem entsprechenden Phosphorylid lieferte nach weiteren Modifikationen den pharmakologisch wichtigen Naturstoff Prostaglandin $F_{2\alpha}$ (Schema 35).

In Anlehnung an diese frühen Arbeiten setzten wir das ungesättigte Lactol **61** nach erfolgter Bildung ebenfalls direkt mit dem in Schema 36 gezeigten Phosphorylid **20** um.



Schema 36: Lacton-Reduktion und anschließende *Wittig*-Reaktion zum Aufbau des Diensystems.

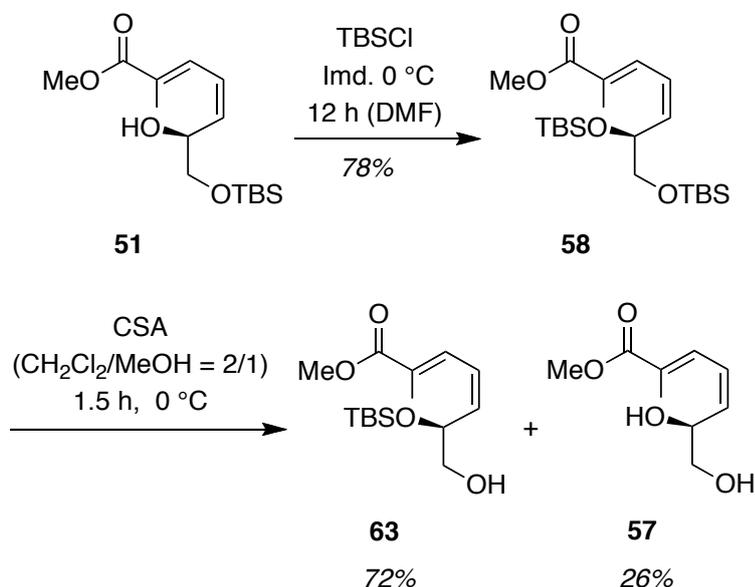
Das Lactol **61** steht dabei mit seiner offenkettigen Form, dem γ -Hydroxyaldehyd, im Gleichgewicht, der in einer *Wittig*-Reaktion mit dem im Schema 36 abgebildeten stabilisierten Ylid **20** zum gewünschten (*E*)-konfigurierten Olefin kondensiert.

Diese elegante Öffnung des Fünfrings ermöglichte die gegenüber der zuvor verwendeten Acetonid-Route kürzere und wesentlich effizientere Synthese des wichtigen Intermediates **51** in vier Stufen ausgehend von Verbindung **52** mit einer Gesamtausbeute von 77%. Auf diesem in der vorliegenden Arbeit entwickelten neuartigen Syntheseweg wurde auch das bereits angesprochene Problem der geringen Ausbeute der chemo-selektiven Schützung des primären Alkohols erfolgreich umgangen.

Parallel zu unseren Arbeiten veröffentlichten *Panek et al.*^[87] die bereits erwähnte Totalsynthese von Reblastatin (**6**) (siehe Kapitel 2.1), das zwischen dem C4- und C5-Kohlenstoffatom keine Doppelbindung trägt. Ausgehend von (*S*)-5-(Hydroxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on wurde hier das α,β -gesättigte Lacton zunächst ebenfalls zum Lactol reduziert und eine *Wittig*-Reaktion angeschlossen.

Das α -Bromketon **50a** sollte durch selektive α -Bromierung des entsprechenden Ketons zugänglich sein, welches wiederum in drei Schritten durch Oxidation, *Grignard*-Reaktion und abschließender Oxidation beginnend vom primären Alkohol **63** synthetisiert werden sollte (Schema 37).

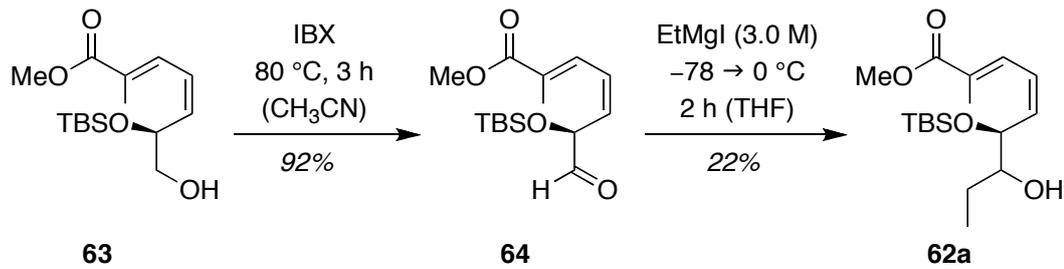
Die ersten beiden Reaktionen, in denen formal die Silylschutzgruppe vom primären auf den sekundären Alkohol übertragen werden musste, gelangen durch die Anbringung einer zweiten TBS-Schutzgruppe an Verbindung **51** in guter Ausbeute vom Disilylether **58**. Der Disilylether **58** ist auch direkt über die Acetonid-Route (Schema 31) erhältlich. Es folgte die chemoselektive Entschützung des primären Alkohols mit Campher-sulfonsäure (CSA) in einem Dichlormethan-Methanol-Gemisch.



Schema 38: Umwandlung des sekundären Alkohols **51** in den primären Alkohol **63**.

Bei dieser Reaktion entstand als Nebenprodukt das Diol **57** in 23% Ausbeute, welches erneut disilyliert und anschließend chemoselektiv zum gewünschten primären Alkohol **63** entschützt werden konnte (Schema 38).

Der erhaltene primäre Alkohol **63** wurde mit IBX^[101] in Essigsäureethylester zum α -chiralen Aldehyd **64** oxidiert. Es folgte eine *Grignard*-Reaktion, mit der das Kohlenstoffgerüst des C1-C8-Fragments von Geldanamycin (**1**) aufgebaut werden sollte. Durch die Umsetzung des Aldehyds **64** mit frisch hergestelltem Ethylmagnesiumiodid wurde der gewünschte sekundäre Alkohol **62a** in einer Ausbeute von lediglich 22% als Diastereomerenmischung erhalten (Schema 39).



Schema 39: *Grignard*-Reaktion zum sekundären Alkohol **62a**.

Da das Edukt dieser Umsetzung neben der Aldehydgruppe eine Estergruppe als zusätzliches elektrophiles Zentrum besaß, konnte man davon ausgehen, dass das nukleophile *Grignard*-Reagenz bevorzugt den elektrophileren Aldehyd, aber möglicherweise auch die weniger elektrophile Estergruppe angreifen würde. Das zu erwartende Nebenprodukt wurde jedoch bei dieser *Grignard*-Reaktion nicht isoliert. Die geringe Ausbeute an gewünschtem sekundären Alkohols **62a** unterstrich allerdings die Annahme der Bildung möglicher Nebenprodukte. Darüber hinaus erwies sich diese Verbindung als sehr labil gegenüber bereits schwach sauren Bedingungen.

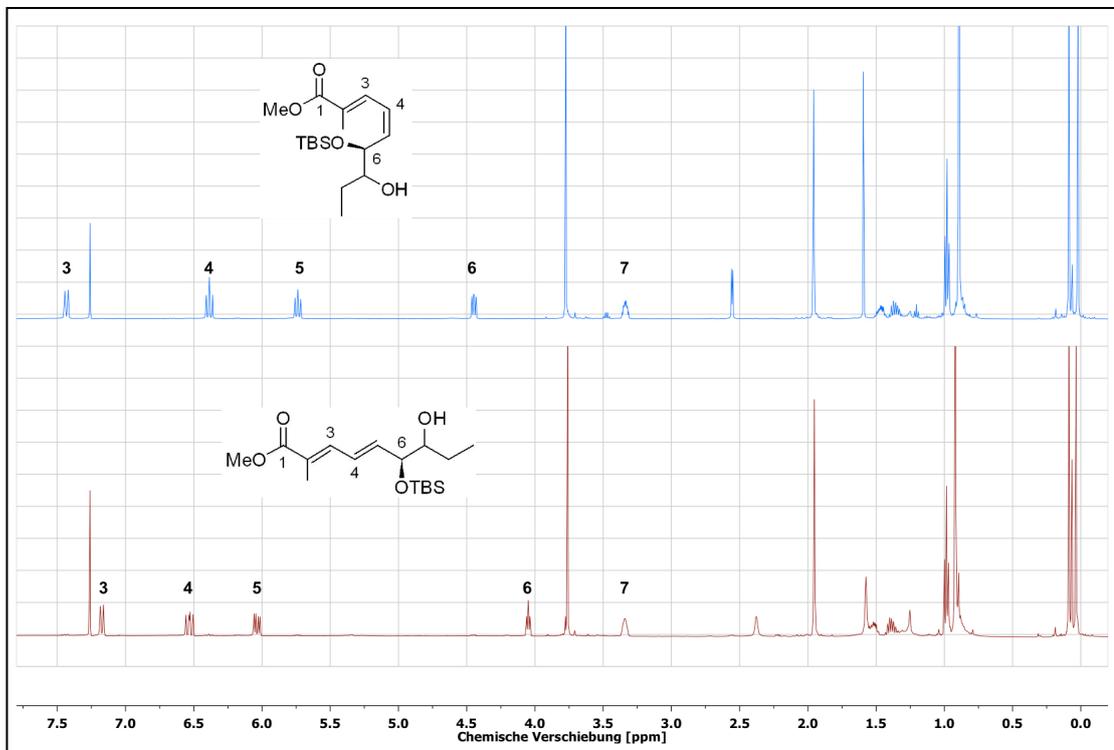
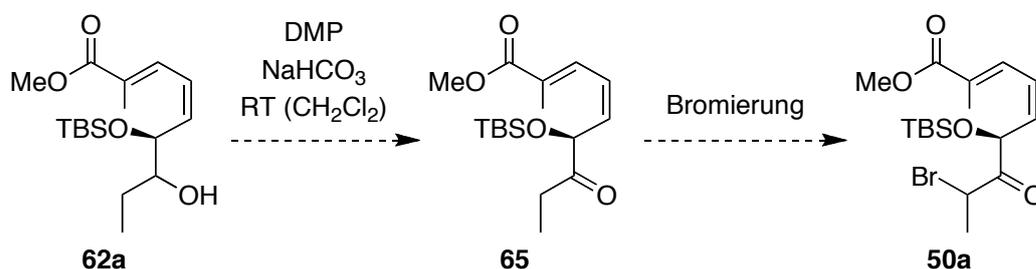


Abbildung 7: Isomerisierung des Produkts **62a** der *Grignard*-Reaktion in CDCl₃.

Wurde eine Probe dieser Verbindung über einen Zeitraum von zwölf Stunden in einem NMR-Röhrchen in CDCl_3 aufbewahrt, trat vollständige Isomerisierung des (*E,Z*)-konfigurierten Diens **62a** zum entsprechenden (*E,E*)-Dien **62b** auf, wie in Abbildung 7 zu erkennen ist.

Dieser Befund würde den weiteren Verlauf der geplanten Oxidation des sekundären Alkohols und die anschließende Überführung in das α -Bromketon **50a** erheblich erschweren. Aus diesem Grund und wegen der sehr geringen Ausbeute der *Grignard*-Reaktion wurden die geplanten Umsetzungen nicht weiter verfolgt (Schema 40).



Schema 40: Ursprünglich geplante Syntheseroute zum α -Bromketon **50a**.

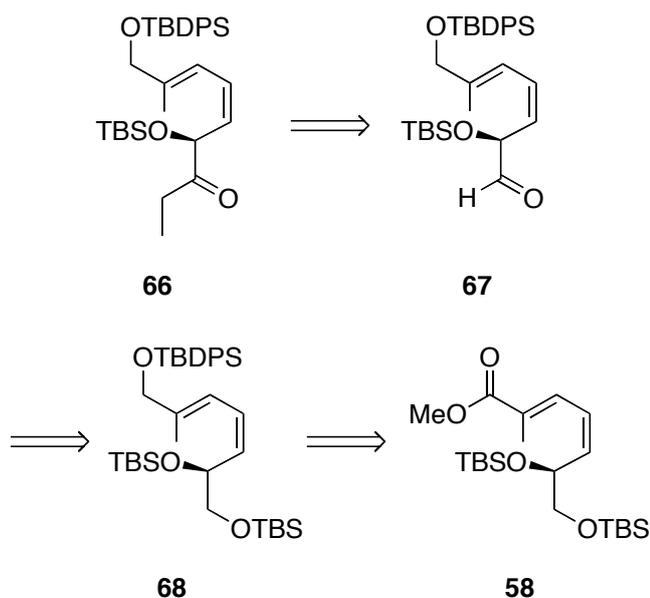
Die säureinduzierte Isomerisierungstendenz des (*E,Z*)-konfigurierten Diens könnte durch die zusätzliche Konjugation der beiden Doppelbindungen mit der Estergruppe erhöht sein. Wir planten auf Grund dieser Annahme, durch Reduktion der Estergruppe in die entsprechende Hydroxygruppe diese Konjugation aufzuheben und erhofften daraus eine Stabilisierung des Diensystems gegenüber der unerwünschten Doppelbindungs-isomerisierung zu erhalten. Der bei der oben beschriebenen *Grignard*-Reaktion möglicherweise ablaufende nukleophile Angriff des Ethylmagnesiumiodids an der Estergruppe würde ebenfalls durch diese Maßnahme unterbunden werden.

Basierend auf diesen Überlegungen änderte sich erstmals die Struktur unseres angestrebten C1-C8-Fragments zur konvergenten Totalsynthese von Geldanamycin (**1**).

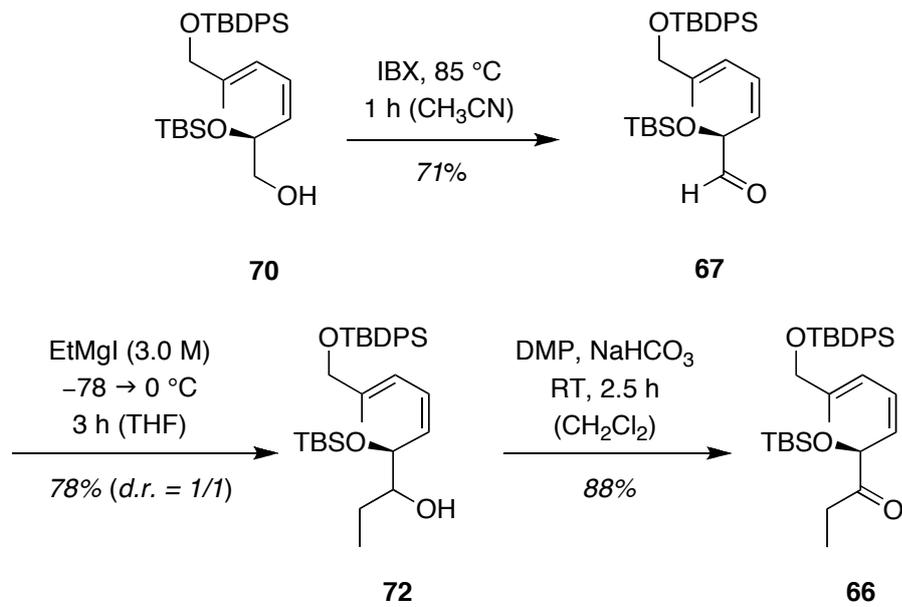
6.6 Synthese des C1-C8-Fragments – zweite Generation

Als geeignetes Ostfragment sollte Verbindung **66** als C1-C8-Fragment der zweiten Generation hergestellt werden (Schema 41). Nach der Reduktion des Esters **58** in den entsprechenden Allylalkohol sollte die anzubringende Schutzgruppe in Orthogonalität zur vorhandenen TBS-Schutzgruppe stehen. Unsere Wahl fiel hierbei auf die TBDPS-Schutzgruppe. Dieser im Vergleich zum TBS-Ether säurestabilere TBDPS-Ether sollte eine chemoselektive Entschützung des TBS-Ethers unter geeigneten Bedingungen ermöglichen.^[105]

Retrosynthetisch würde man das Keton **66** durch *Grignard*-Reaktion am Aldehyd **67** und anschließende Oxidation erhalten. Der α -chirale Aldehyd **67** sollte durch chemoselektive Entschützung der primären TBS-Gruppe und Oxidation aus dem vollständig silylgeschützten Triol **68** zugänglich gemacht werden.



Schema 41: Retrosynthese des C1-C8-Fragments **66** der zweiten Generation.

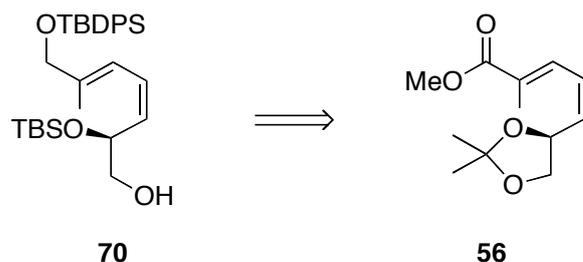


Schema 43: Umwandlung des primären Alkohols **70** in das Keton **66**.

Die anschließende Verlängerung des Kohlenstoffgerüsts durch den nukleophilen Angriff von Ethylmagnesiumiodid am Aldehyd **67** gelang auf Grund der im Vergleich zu Verbindung **64** nicht vorhandenen Estergruppe in guten Ausbeuten und lieferte ein Diastereomerengemisch (*d.r.* = 1/1) des gewünschten sekundären Alkohols **72**. Dieser wurde mit *Dess-Martin-Periodinan* (DMP)^[106] in guten Ausbeuten zum α -chiralen Keton **66** umgesetzt. An dieser Stelle der Synthese des Ostfragments von Geldanamycin (**1**) war bereits das erforderliche C1-C8-Kohlenstoffgerüst aufgebaut.

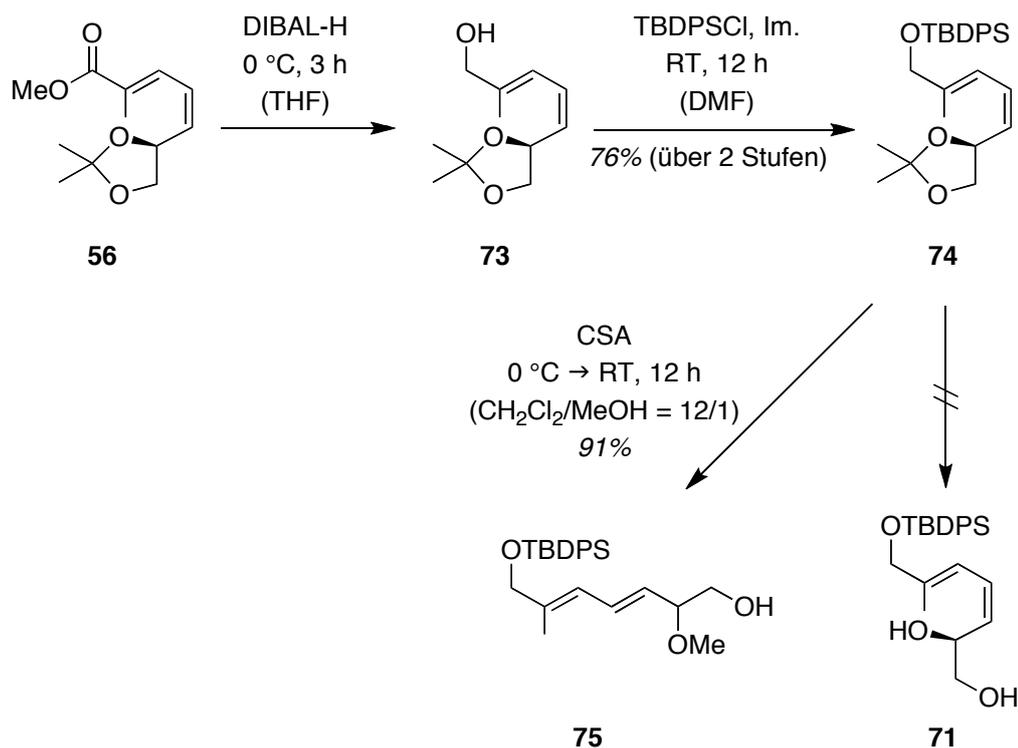
Untersuchung einer alternativen Syntheseroute

Neben der Entwicklung des soeben beschriebenen Synthesewegs zu einem geeigneten Ostfragment von Geldanamycin (**1**) untersuchten wir den in Schema 44 gezeigten Retrosyntheseweg, um einen alternativen Zugang zu dem wichtigen Intermediat **70** zu etablieren.



Schema 44: Retrosynthese des alternativen Zugangs zum primären Alkohol **70** ausgehend vom Ester **56**.

Es wurde der über die in Kapitel 6.3 berichtete, anfänglich durchgeführte Acetonid-Route gebildete Ester **56** mit DIBAL-H in THF zum Allylalkohol **73** reduziert. Nach dessen Schützung als TBDPS-Ether sollte das Acetonid **74** unter sauren Bedingungen mit 2 N HCl zum freien Diol **71** gespalten werden. Stattdessen fanden unter diesen Reaktionsbedingungen eine Einführung einer Methoxygruppe und die gleichzeitige Isomerisierung der (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung zur (*E*)-konfigurierten Doppelbindung statt (Schema 45).



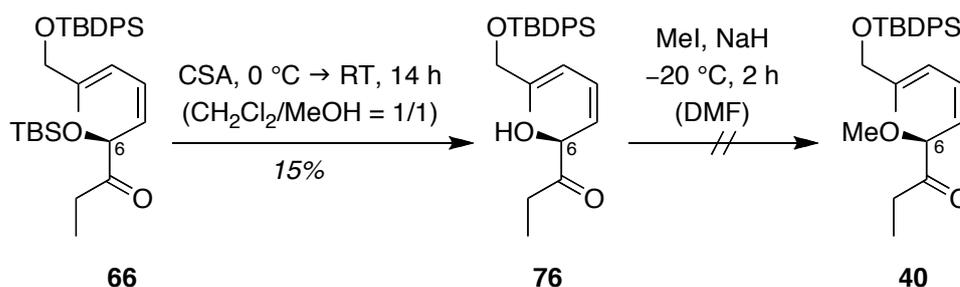
Schema 45: Alternative Syntheseveruche zur Darstellung des primären Alkohols **70**.

Diese alternative Syntheseroute wurde auf Grund der sich erneut gezeigten hohen Isomerisierungstendenz des (*E,Z*)-Diens und der Bildung des unerwünschten Produkts **75** nicht weiter verfolgt. Es war jedoch bemerkenswert, dass es bei dem Acetonid **56**, bei dem das Diensystem durch die Konjugation mit der Estergruppe vermeintlich instabiler sein sollte, gelungen war (Schema 32), ohne Isomerisierung der betreffenden Doppelbindung das freie Diol **57** zu synthetisieren und ohne weitere Aufreinigung weiter umzusetzen.

Parallel zu diesen Untersuchungen und der oben beschriebenen Herstellung des TBS-geschützten Ostfragments **66** wurde die Synthese des entsprechenden Ostfragments **40** mit einem Methoxysubstituenten am Kohlenstoffatom C6 entwickelt. Bevor die zum Abschluss des angestrebten C1-C8-Fragments der zweiten Generation erforderliche Bromierung diskutiert wird, ist das folgende Kapitel der Synthese des Ostfragments **40** der dritten Generation mit einem Methoxysubstituenten gewidmet.

6.7 Synthese des C1-C8-Fragments – dritte Generation

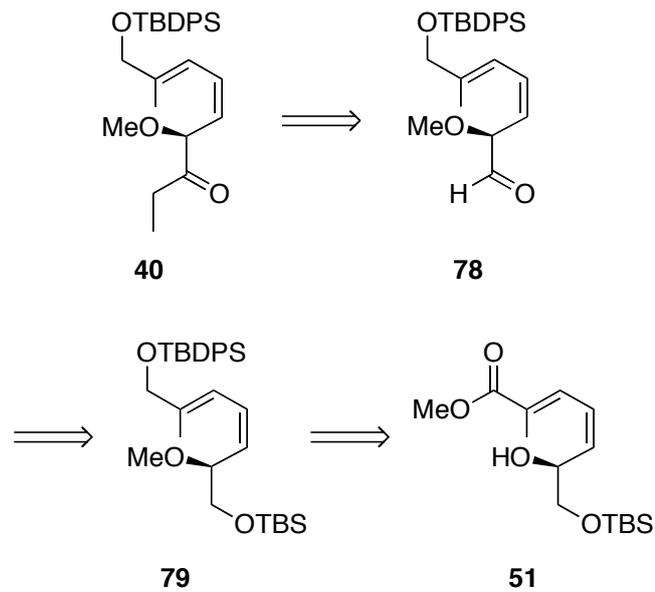
Geldanamycin (**1**) trägt am Kohlenstoffatom C6 einen Methoxysubstituenten, der allerdings nur eine untergeordnete Rolle bei der Bindung von Geldanamycin (**1**) an HSP90 spielt. Wie bereits beschrieben, war neben der Totalsynthese des Naturstoffs auch die Darstellung von Geldanamycinderivaten geplant. In diesem Zusammenhang wäre es interessant zu testen, ob eine freie Hydroxygruppe an C6 der Ansakette zu einer zusätzlichen Bindungsstelle zwischen dem Geldanamycinderivat und dem Hitzeschockprotein HSP90 führt. Für die Realisierung der Totalsynthese des Naturstoffs **1** wurde zunächst untersucht, ob eine chemoselektive Entschützung des sekundären allylischen *tert*-Butyldimethylsilyl ethers an C6 in Gegenwart des primären allylischen *tert*-Butyldiphenylsilyl ethers an C1 möglich sein könnte. Unter geeigneten sauren Reaktionsbedingungen sollte chemoselektiv die TBS-Schutzgruppe abgespalten werden.



Schema 46: Versuche zur Überführung von Keton **66** in Keton **40**.

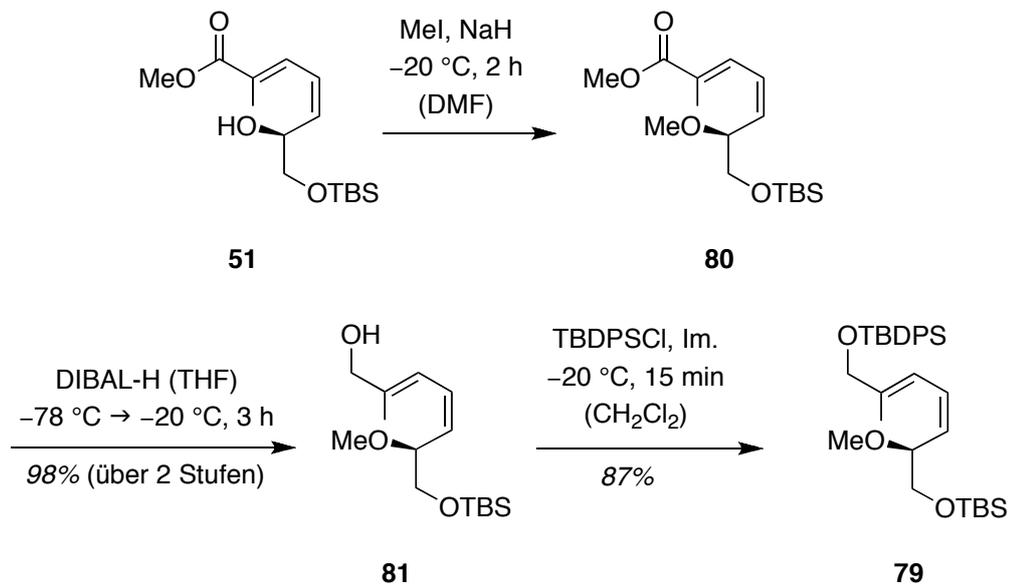
Verbindung **66** wurde mit Camphersulfonsäure (CSA) in einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol umgesetzt, und man erhielt den gewünschten sekundären Alkohol **76**, jedoch in sehr geringer Ausbeute (Schema 46). Jegliche Versuche diesen Alkohol zu methylieren, führten zur vollständigen Zersetzung des Edukts. Die signifikante Instabilität dieses Ketons unter basischen Bedingungen und die bereits beschriebene Isomerisierungsanfälligkeit des Diensystems unter sauren Bedingungen veranlassten uns, die geplante Synthesestrategie erneut zu überarbeiten.

Ausgehend vom bereits vorgestellten sekundären Alkohol **51** sollte das gewünschte α -Methoxyketon **40** analog zu der zuvor beschriebenen Synthese des α -TBS-Ether-Ketons **66** zugänglich gemacht werden (Schema 47).



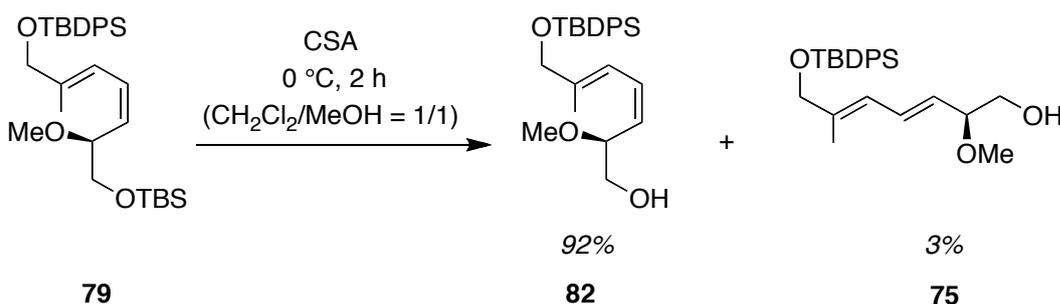
Schema 47: Retrosynthese zum α -Methoxyketon **40**.

Die für diese Synthesesequenz entscheidende Methylierung des sekundären Alkohols **51** musste bei einer Reaktionstemperatur von $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt werden, da nur so die bei höheren Temperaturen auftretende unerwünschte Isomerisierung des (*E,Z*)-Diens zum thermodynamisch stabileren (*E,E*)-Dien unterdrückt werden konnte.



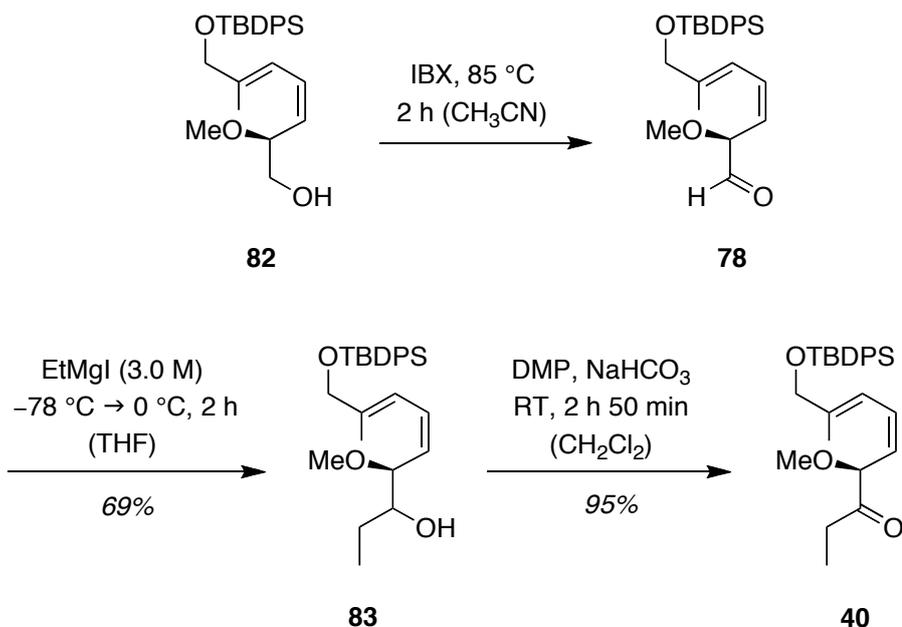
Schema 48: Umwandlung des $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Esters **51** in Verbindung **79**.

Die folgenden Syntheseschritte wurden in Anlehnung an die bereits beschriebene Synthese der Verbindung **66** durchgeführt. Nach erfolgreicher Reduktion des Esters mit DIBAL-H zum Allylalkohol **81** wurde dieser als *tert*-Butyldiphenylsilylether **79** geschützt. Die anschließende chemoselektive Entschützung der TBS-Schutzgruppe gelang im Vergleich zur chemoselektiven Entschützung der Verbindung **68** mit zwei *tert*-Butyldimethylsilylethern (Kapitel 6.6) in sehr guter Ausbeute und ergab den primären Alkohol **82** (Schema 49).



Schema 49: Entschützung der *tert*-Butyldimethylsilylgruppe zum primären Alkohol **82**.

Als Nebenprodukt wurde unter den sauren Reaktionsbedingungen in geringer Ausbeute erneut das isomerisierte Produkt, das (*E,E*)-Dien **75** isoliert.



Schema 50: Synthese des α -Methoxyketons **40** ausgehend vom primären Alkohol **82**.

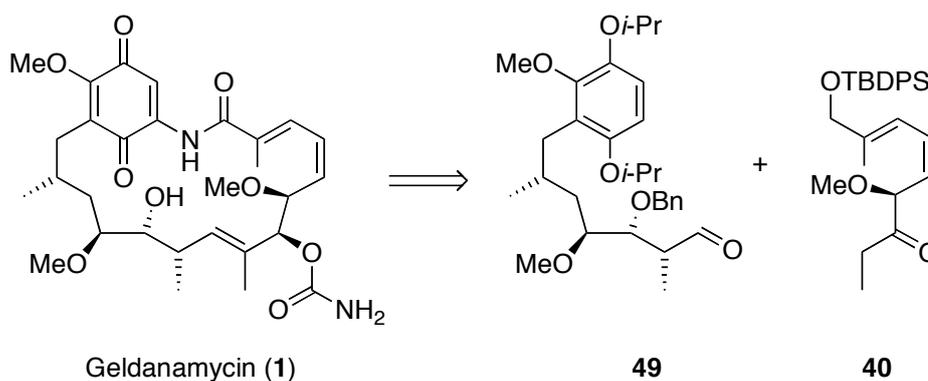
Der in guter Ausbeute erhaltene primäre Alkohol **82** wurde mit IBX^[101] in Acetonitril zum α -chiralen Aldehyd **78** oxidiert. Frisch hergestelltes Ethylmagnesiumiodid wurde an den als Rohprodukt erhaltenen Aldehyd addiert, wobei sich lediglich eines der beiden möglichen Diastereomere bildete, vermutlich unter *Felkin-Anh*-Kontrolle.^[107] Die letzte Syntheseoperation in dieser Sequenz war die Oxidation mit *Dess-Martin-Periodinan*,^[106] weshalb auf die nähere Bestimmung der Relativ- und Absolutkonfiguration des Produkts **83** der *Grignard*-Addition an dieser Stelle verzichtet wurde. Die milde Oxidation des sekundären Alkohols zum gewünschten C1-C8-Fragment **40** der späteren Ansakette des Geldanamycins (**1**) verlief in guter Ausbeute (Schema 50).

Wie bereits erwähnt, blieben die von *Daniela Rosenbeiger* beschriebenen Versuche,^[97] das Keton **40** beziehungsweise den äquivalenten Silylenolether in einer Testreaktion mit Isobutyraldehyd einzusetzen, erfolglos. Des weiteren führten ihre Versuche, das aus dem Keton **40** dargestellte Phosphonat **38** in einer *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion (*HWE*-Reaktion) mit einem Testaldehyd zum gewünschten Olefin umzusetzen, nicht zum Ziel (siehe Kapitel 2.2).

Aus diesem Grund sollte in der vorliegenden Arbeit der *HWE*-Ansatz nochmals aufgegriffen werden und unter optimierten Bedingungen erneut untersucht werden. Zusätzlich war die Durchführung einer Borenolat- und einer Titanenolat-vermittelten Aldolreaktion als Testreaktion geplant. Diese Reaktionsbedingungen wurden von *Daniela Rosenbeiger* im Rahmen ihrer Dissertation^[97] nicht getestet.

6.8 Testreaktionen mit dem C1-C8-Fragment

Das im vorherigen Kapitel beschriebene Keton **40** sollte als idealer Kupplungspartner mit dem C9-C21-Fragment **49** von Geldanamycin (**1**) zum Aufbau der Ansakette dienen (Schema 51).



Schema 51: Mögliche konvergente retrosynthetische Zerlegung von Geldanamycin (**1**).

Zu diesem Zweck sollte als Testreaktion die Umsetzung des Ketons **40** mit Isobutyraldehyd, der das Westfragment simulierte, untersucht werden. Der effizienteste Weg, das gewünschte Olefin **44** darzustellen, wäre die Umwandlung des Ketons in das Phosphonat **38**, welches in einer *HWE*-Olefinierung mit Isobutyraldehyd zur Reaktion gebracht werden würde.

Um das benötigte Phosphonat **44** zu synthetisieren, wurde der Aldehyd **78** mit Diethylphosphonat in Anwesenheit von *n*-Butyllithium unter den in Tabelle 1 aufgelisteten Bedingungen umgesetzt. Wie Eintrag 2 dieser Tabelle zeigt, konnte das Diastereomerenmisch des zu erwartenden β -Hydroxyphosphonats **84** lediglich in Spuren detektiert werden. Die gezeigte Überführung des β -Hydroxyphosphonats **84** in das angestrebte Phosphonat **38** und die anschließend geplante *HWE*-Reaktion mit Isobutyraldehyd konnten daher nicht durchgeführt werden.

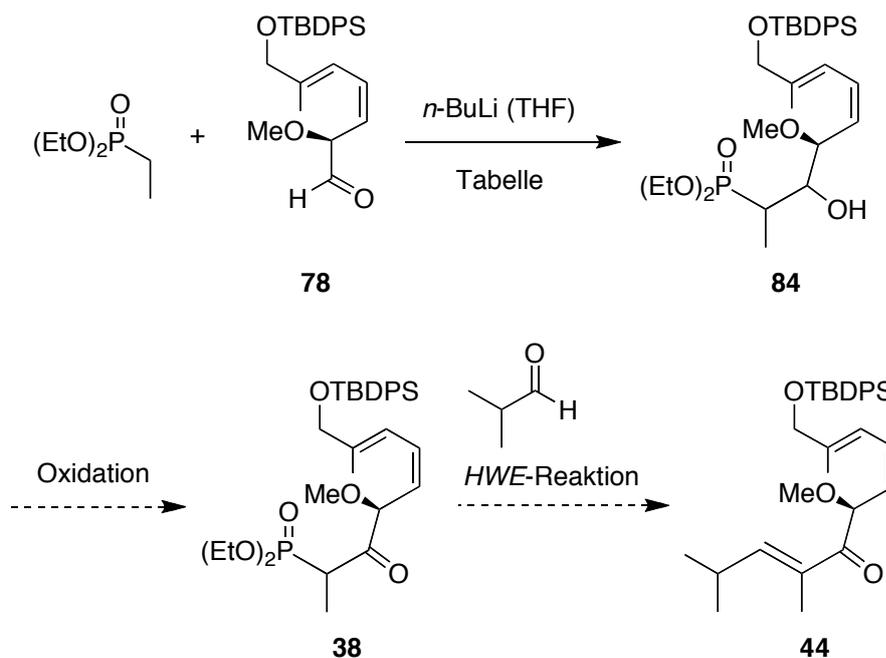
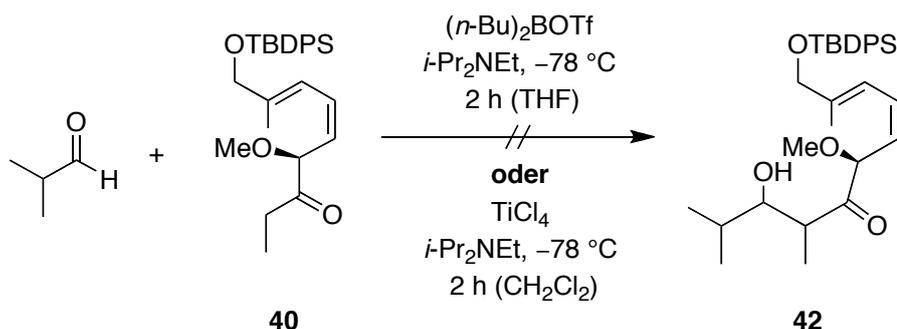


Tabelle 1: Umsetzung des Aldehyds **78** mit Diethylphosphonat.

Eintrag	Temperatur	Reaktionsdauer	Ergebnis/Ausbeute
1	-78 °C → 0 °C	1 h	Zersetzung
2	-78 °C	2 h	Spuren (84)

Die Synthese des beschriebenen β-Hydroxyphosphonats **84** durch *Daniela Rosenbeiger*^[97] konnte nicht reproduziert werden. An dieser Stelle widmeten wir uns der direkten Umsetzung des Ketons **40** mit dem Testaldehyd. Wie bereits erwähnt, sollte ergänzend zu den durchgeführten Vorarbeiten erstmals diese Umsetzung durch Überführung des Ketons in ein Bor- oder ein Titanenolat untersucht werden (Schema 52).

In einer ersten Testreaktion wurde zunächst unter Einsatz von Di-*n*-butylbortriflat das entsprechende Borenolat gebildet, welches mit Isobutyraldehyd *in situ* umgesetzt wurde. In der zweiten Testreaktion untersuchten wir die Umsetzung des entsprechenden Titanenolats mit dem Testaldehyd unter Standardbedingungen.



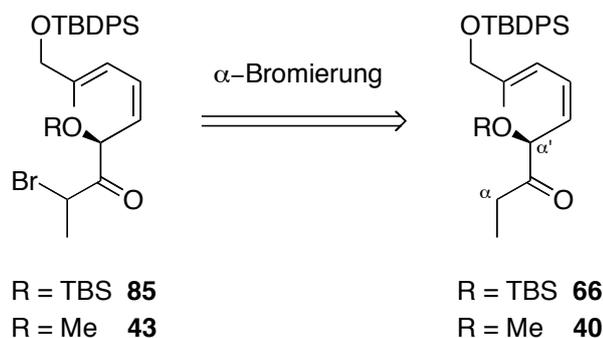
Schema 52: Borenolat- und Titanenolat-vermittelte Testreaktionen.

Wie in Schema 52 gezeigt, konnte in beiden Fällen der gewünschte sekundäre Alkohol **42** nicht isoliert werden. Man beobachtete jeweils ausschließlich Zersetzungsprodukte, die nicht genauer identifiziert werden konnten. Das intermediär gebildete Bor- oder Titanenolat schien unter den untersuchten Reaktionsbedingungen nicht stabil zu sein, um eine Reaktion mit einem zugesetzten Elektrophil einzugehen.

Die in diesem Kapitel beschriebenen bislang erfolglosen Versuche der direkten Umsetzung des Ketons **40** als möglichen Kupplungspartner mit dem C9-C21-Fragment in einer geeigneten Testreaktion führten zu der Überlegung, die von *Daniela Rosenbeiger* durchgeführten ersten Untersuchungen^[97] zur Überführung des Ketons **40** in das α -Bromketon **43** und dessen anschließender SmI_2 -induzierter Kupplung mit Isobutyraldehyd (siehe Kapitel 7.2) erneut aufzugreifen und zu quantifizieren.

6.9 Regioselektive α -Bromierung des C1-C8-Fragments

Um von den beiden Ketonen **66** und **40** zu den gewünschten C1-C8-Fragmenten **85** und **43** für die geplante konvergente Totalsynthese von Geldanamycin (**1**) zu gelangen, bedurfte es deren formaler α -Bromierung.



Schema 53: Retrosynthese der α -Bromierung der Ketone **66** und **40**.

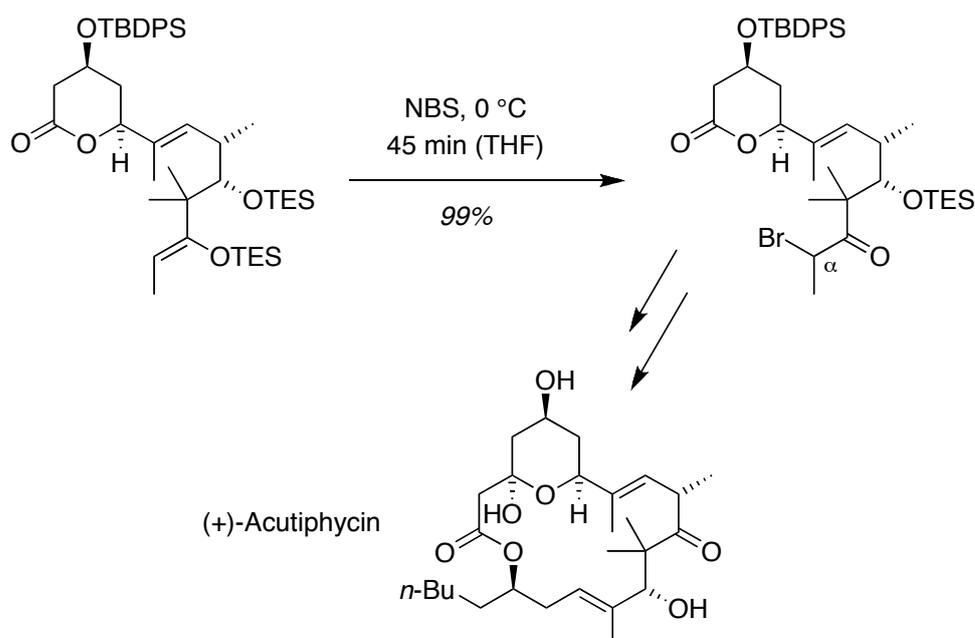
Es sind zahlreiche Methoden zur Durchführung dieser chemischen Operation bekannt. Elementares Brom oder *N*-Bromsuccinimid (NBS) unter sauren,^[108] radikalischen^[109] oder photochemischen^[110] Reaktionsbedingungen finden ebenso Verwendung wie Kupfer-(II)-bromid.^[111] Darüber hinaus gibt es organokatalytische^[112] Verfahren zur enantioselektiven Synthese von α -Bromketonen. Wesentliche Merkmale dieser Synthesoperationen sind zum einen, dass sie häufig nicht in Anwesenheit weiterer Doppelbindungen im zu halogenierenden Molekül durchgeführt werden können. Zusätzliche Bromierungen der Doppelbindungen sind hierbei mögliche Nebenreaktionen. Zum anderen kann es bei den oben genannten Reaktionen zur konkurrierenden Bromierung in α' -Position zum Keton kommen und ein unerwünschtes Produktgemisch entstehen.

Der in Schema 53 gezeigten Retrosynthese liegen folgende Voraussetzungen zu Grunde:

- 1) Die Reaktionsbedingungen dürfen nicht zu sauer sein, da anderenfalls Doppelbindungsisomerisierung innerhalb des (*E,Z*)-Diensystems zum (*E,E*)-Diensystem auftreten könnte.
- 2) Die in den Ketonen **66** und **40** vorhandenen Doppelbindungen dürfen nicht bromiert werden.

- 3) Die Reaktionsbedingungen einer α -Bromierung müssen den in α' -Position befindlichen Methoxy- bzw. TBS-Ether-Substituenten tolerieren.
- 4) Die regioselektive Bromierung muss unter kinetischen Reaktionsbedingungen durchgeführt werden, um selektiv in α - und nicht in α' -Position der Ketone **66** und **40** zu halogenieren.

Eine weitverbreitete Syntheseoperation unter Berücksichtigung der oben genannten Voraussetzungen stellt die kinetisch kontrollierte Überführung eines Ketons in den entsprechenden Silylenolether und die anschließende Umsetzung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) dar. Häufig besitzen Edukte dieser Reaktionen ein gemeinsames Strukturmerkmal, das in der exemplarisch gezeigten Herstellung eines α -Bromketons bei der Totalsynthese von (+)-Acutiphycin zu erkennen ist (Schema 54).^[113]

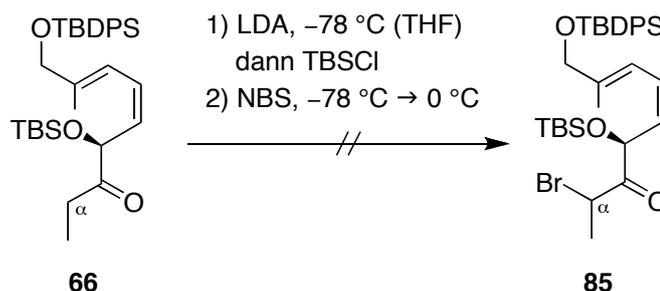


Schema 54: Darstellung eines α -Bromketons bei der Totalsynthese von (+)-Acutiphycin nach Jamison *et al.*^[113]

In α' -Position des zu enolisierenden Ketons ist zumeist ein quartäres Kohlenstoffzentrum vorhanden, wodurch nur die Bildung eines Silylenolethers möglich ist. Die in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Ketone **66** und **40** besitzen allerdings, wie bereits verdeutlicht, entweder einen Methoxy- oder einen TBS-Ether-Substituenten in α' -Position der Carbonylgruppe und sind deshalb prinzipiell in beide Richtungen des Ketons

enolisierbar. Trotz dieser Tatsache wurde die Synthese des α -Bromketons **85** ausgehend vom Keton **66** über den entsprechenden Silylenolether untersucht.

Wie in Schema 55 gezeigt, führte diese zweistufige Synthesesequenz nicht zum gewünschten Produkt. Hierbei wurde zunächst die kinetisch kontrollierte Deprotonierung in α -Position des Ketons **66** mit LDA und die anschließende Umsetzung mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid untersucht.



Schema 55: Versuche zur Synthese des α -Bromketons **85**.

Mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie konnte der vollständige Umsatz des Ketons **66** beobachtet werden. Da der gebildete Silylenolether nach mehrfachen Versuchen nicht isoliert werden konnte, wurde zum *in situ* gebildeten Silylenolether NBS zugegeben. Dies führte lediglich zur vollständigen Zersetzung des Edukts (Schema 55).

Eine mildere Alternative, α -Bromketone in Gegenwart von Doppelbindungen in den Ausgangsverbindungen zu synthetisieren, ist der Einsatz von Perbromiden, die Abbildung 8 zeigt.^[114,115]

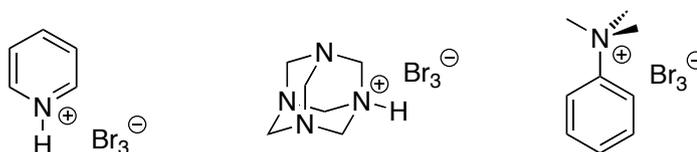


Abbildung 8: Perbromide zur α -Bromierung von Ketonen unter milden Reaktionsbedingungen.^[114,115]

Diese sind lagerfähig, besitzen einen geringen Dampfdruck und können somit als Feststoffe exakt dosiert eingesetzt werden. Ihre im Vergleich zu elementarem Brom (Br_2) oder NBS geringere Reaktivität macht unter geeigneten Reaktionsbedingungen eine chemoselektive α -Bromierung von Ketonen in Gegenwart von Doppelbindungen

realisierbar. Ihr Haupteinsatzgebiet finden Tribromide sowohl bei der Bromierung von Steroidverbindungen^[116,117] als auch bei zumeist strukturell einfachen aliphatischen Ketonen, die kaum weitere funktionelle Gruppen tragen. Nichtsdestotrotz entschieden wir uns basierend auf Vorarbeiten aus unserem Arbeitskreis^[97] für den Einsatz des als *Jacques-Reagenz*^[118] bekannten Phenyltrimethylammoniumtribromids (PTAB oder PTT, $\text{PhMe}_3\text{NBr}_3$)^[119] als selektives Halogenierungsreagenz zur regioselektiven α -Bromierung der von uns synthetisierten Ketone **66** und **40**.

Diese Reaktion, bei der die Doppelbindung der mit dem Keton in Tautomerie stehenden Enolform mit der elektrophilen Bromquelle PTAB reagiert, wird üblicherweise in THF durchgeführt. Das Lösungsmittel fängt hierbei das intermediär entstehende HBr ab und verhindert somit etwaige Nebenreaktionen.^[117]

Im konkreten Fall bestand die Gefahr, dass das *in situ* gebildete HBr die TBS- und TBDPS-Schutzgruppe der zu bromierenden Verbindung **66** entschützen sowie gegebenenfalls die Isomerisierung der (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung zur thermodynamisch stabileren (*E*)-konfigurierten Doppelbindung induzieren könnte.

Die in Tabelle 2 gezeigten Versuche, das Keton **66** in das entsprechende α -Bromketon **85** zu überführen, lieferten nicht das gewünschte Produkt.

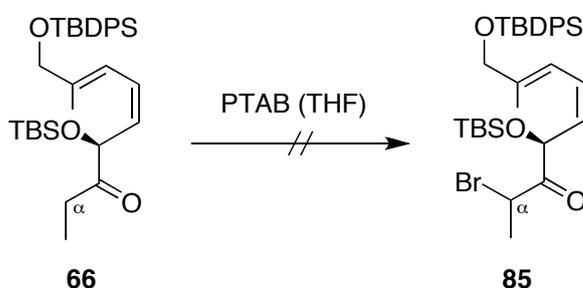


Tabelle 2: Versuche zur regioselektiven α -Bromierung von Keton **66**.

Eintrag	Temperatur [°C]	Reaktionsdauer [h]	Ausbeute
1	-15	3.5	76% (Edukt 66)
2	0	2	Zersetzung

Wurde die Reaktion bei einer Temperatur von $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt, konnte lediglich das Keton **66** in 76% Ausbeute zurückgewonnen werden. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte zur vollständigen Zersetzung des Edukts. Man kann davon ausgehen, dass das während der Reaktion gebildete HBr bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Abspaltung der *tert*-Butyldimethylsilylgruppe führte und somit die weitere Zersetzung des Moleküls induzierte. Trotz der Verwendung des milden Bromierungsreagenzes Phenyltrimethylammoniumtribromid (PTAB) gelang es nicht, das gewünschte α -Brom-keton **85** zu synthetisieren.

Ausgehend vom Keton **40**, das statt eines Silylethers eine Methoxygruppe in α' -Position zur Carbonylgruppe trägt, sollte es dagegen leichter möglich sein, das entsprechende α -Bromketon **43** zu synthetisieren. In Tabelle 3 sind die untersuchten Reaktionsbedingungen für diese Umsetzung zusammengefasst.

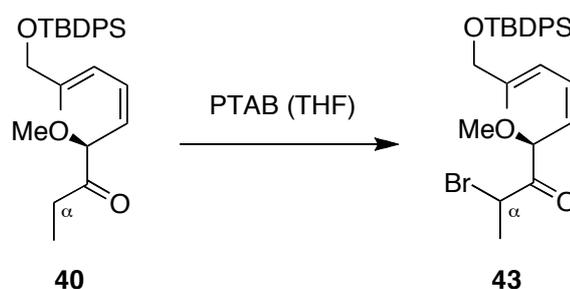


Tabelle 3: Regioselektive α -Bromierung von Keton **40**.

Eintrag	Temperatur [$^{\circ}\text{C}$]	Reaktionsdauer [h]	Ausbeute
1	-15	3	teilweise Zersetzung
2	-18	6	23%
3	0	1	32%
4	0	15	64%
5	$0 \rightarrow \text{RT}$	2	Zersetzung
6	$0 \rightarrow 10$	3	30%

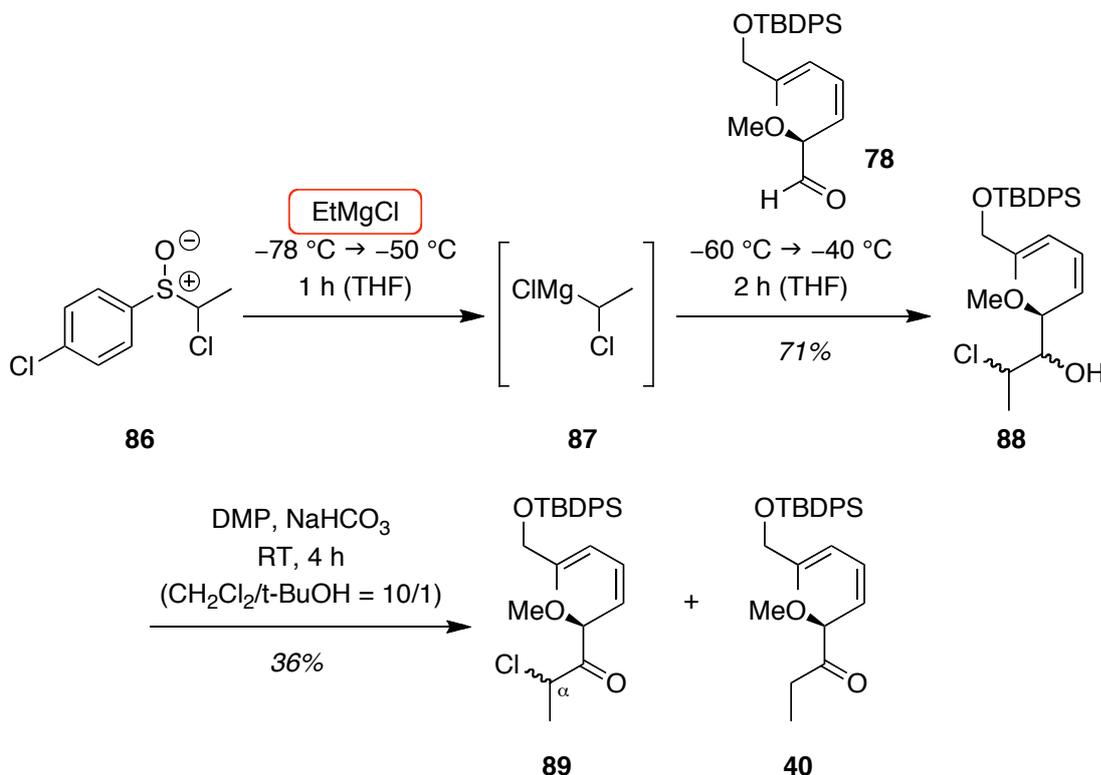
Bei einer Reaktionstemperatur von $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnte nach dreistündiger Reaktion lediglich eine teilweise Zersetzung der Ausgangsverbindung nachgewiesen werden. Wurde Keton **40** bei annähernd gleicher Temperatur ($-18\text{ }^{\circ}\text{C}$) insgesamt sechs Stunden lang mit PTAB in THF gerührt, wurde das gewünschte Produkt als ein sauberes Diastereomer in 23 Ausbeute isoliert. Erhöhte man die Reaktionstemperatur auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, konnte man die Ausbeute durch das Abbrechen der Reaktion nach einer Stunde Rühren auf 32% an α -Bromketon **43** erhöhen. Rührte man das Reaktionsgemisch bei einer Temperatur von $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ über Nacht, erhielt man 64% des gewünschten Produkts **43**. Eine weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur auf $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte zu keiner Verbesserung der Ausbeute. Wurde während der Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt, zersetzte sich das Ausgangsmaterial vollständig. Demzufolge zeigte sich die α -Bromierung als sehr temperaturabhängig. Die Versuche das α -Bromketon **43** in größeren Mengen ($> 1\text{ g}$) herzustellen, lieferten das gewünschte Produkt in geringerer Ausbeute, als in Tabelle 3 illustriert.

In Anbetracht der allgemeinen Instabilität des zu bromierenden Ketons **40** und des entsprechenden Produkts **43** ermöglicht die 64% Ausbeute an α -Bromketon **43** die effiziente Synthese des komplexen C1-C8-Fragments des Geldanamycins (**1**). Insgesamt wurde das Ostfragment **43** in 15 Stufen ausgehend von D-Mannitol (**17**) in einer Gesamtausbeute von 12% dargestellt.

Da es bislang nicht gelang, durch Variation der Reaktionsbedingungen die Ausbeute der α -Bromierung weiter zu verbessern, wurde nach einer alternativen milden Methode zur Darstellung von α -Halogenketonen gesucht.

in Testreaktionen deren Reaktivitäten mit strukturell unterschiedlichen Aldehyden zu den entsprechenden Chlorhydrinen und deren anschließender Oxidation zu α -Chlorketonen untersucht werden.

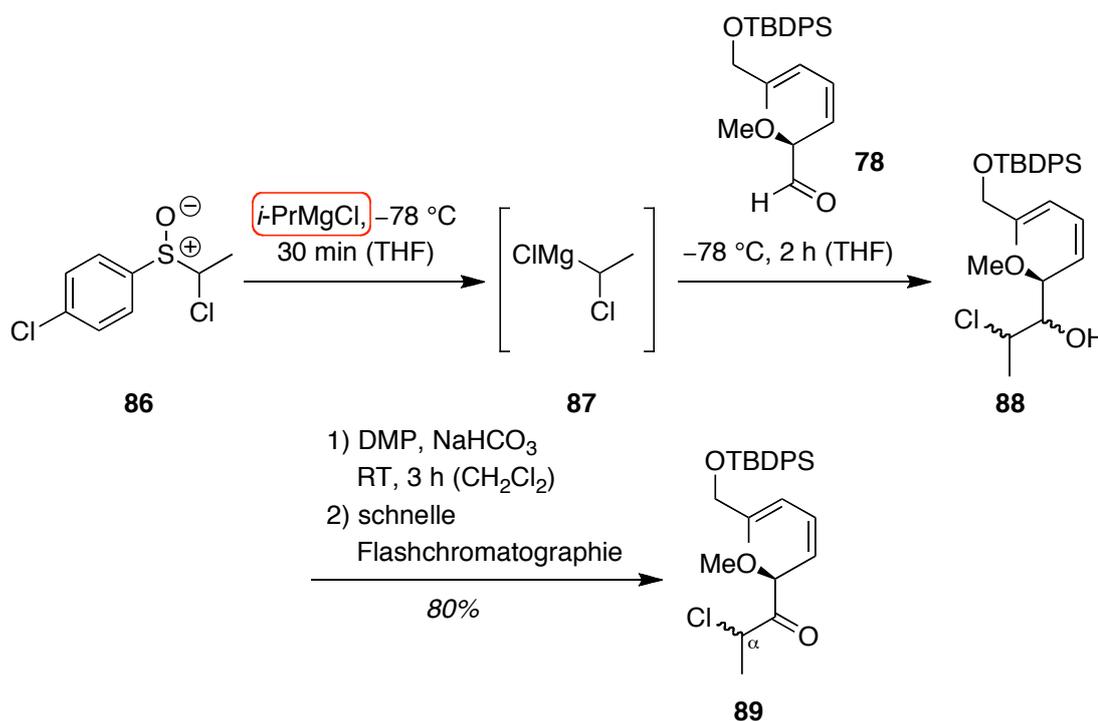
Ausgehend vom α -Chlorsulfoxid **86** wurde durch Zugabe von Ethylmagnesiumchlorid *in situ* bei tiefen Temperaturen die carbenoide α -Chlor-Grignard-Verbindung **87** generiert und unmittelbar mit dem Aldehyd **78** zur Reaktion gebracht. Das erhaltene Produktgemisch oxidierten wir anschließend mit *Dess-Martin*-Periodinan^[124] zum α -Chlorketon **89**. Bei dieser Reaktion erhielt man neben den beiden Diastereomeren des gewünschten Produkts **89** auch das Keton **40**. Vermutlich kommt es bei der Bildung der α -Chlor-Grignard-Verbindung **87** nicht zu einer vollständigen Übertragung des α -Chlorethylrests auf das Magnesium. Der anschließend zugegebene Aldehyd **78** reagiert somit zusätzlich mit dem im Reaktionsgemisch verbliebenen Ethylmagnesiumchlorid. Das erhaltene Produktgemisch ließ sich auf Grund der sehr ähnlichen R_f -Werte der Verbindungen **89** und **40** nicht säulenchromatographisch trennen.



Schema 58: Sulfoxid/Magnesium-Austauschreaktion unter Verwendung von Ethylmagnesiumchlorid zur Synthese des α -Chlorketons **89**.

Auf Grund dieser Tatsache und der geringen Ausbeute an α -Chlorketon **89** optimierten wir die Bildung der α -Chlor-Grignard-Verbindung **87**.

Hierfür verwendeten wir anstatt von Ethylmagnesiumchlorid Isopropylmagnesiumchlorid und führten die Übertragung der Reste bei niedrigerer Temperatur durch. Die anschließende Grignard-Reaktion mit dem Aldehyd **78** lieferte ein Diastereomeren-gemisch des α -Chlorhydrins **88**, welches erneut mit Dess-Martin-Periodinan^[124] zu den beiden Diastereomeren des α -Chlorketons **89** oxidiert wurde.



Schema 59: Sulfoxid/Magnesium-Austauschreaktion unter Verwendung von Isopropylmagnesiumchlorid zur Synthese des α -Chlorketons **89**.

Wie wir bereits bei der Bildung des entsprechenden α -Bromketons **43** feststellen mussten, war auch das α -Chlorketon **89** nicht sehr stabil. Mit Hilfe einer schnellen flashchromatographischen Reinigung erhielt man das gewünschte Produkt in 80% Ausbeute als Gemisch zweier Diastereomere über drei Stufen ausgehend vom Aldehyd **78**. Auf diese Weise konnten wir erfolgreich die Anzahl der Reaktionsschritte zur Synthese des C1-C8-Fragments von 15 auf 14 reduzieren und die Gesamtausbeute ausgehend von D-Mannitol (**17**) von zuvor 12% auf 22% verbessern.

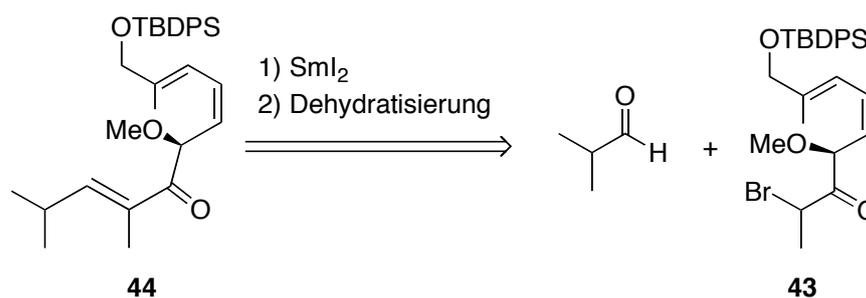
Es wurde zunächst die geplante stereoselektive C,C-Kupplungsreaktion an einem Testaldehyd und dem α -Bromketon **43** untersucht.

7. Stereoselektive C,C-Kupplung der Molekülfragmente

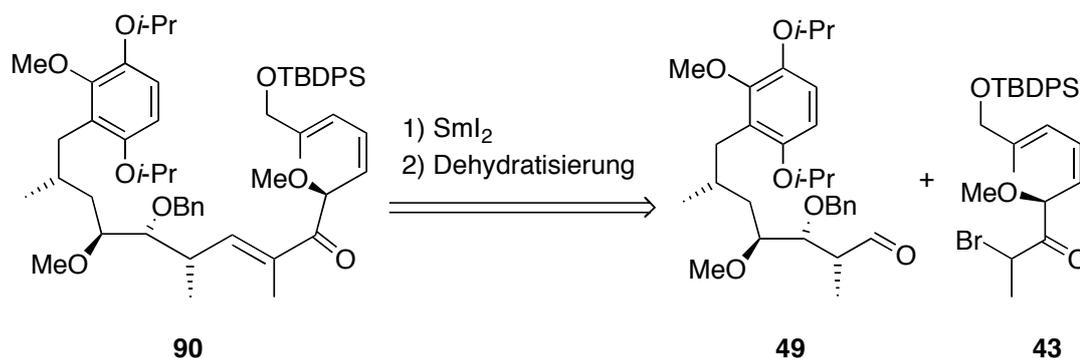
7.1 SmI_2 -induzierte Reformatsky-artige Aldolreaktion

Basierend auf den Vorarbeiten aus unserem Arbeitskreis und den in Kapitel 6.8 vorgestellten bislang erfolglosen Versuchen der Umsetzung des Ketons **40** mit Isobutyraldehyd sollte das α -Bromketon **43** in einer reduktiven SmI_2 -induzierten Reformatsky-artigen^[125] Aldolreaktion mit Isobutyraldehyd als Testreaktion umgesetzt werden. Erste Versuche dieser Umsetzungen von *Daniela Rosenbeiger* zeigten die Bildung des gewünschten sekundären Alkohols und lieferten nach Dehydratisierung das angestrebte Enon **44**.^[97]

Testsystem:



Realsystem:

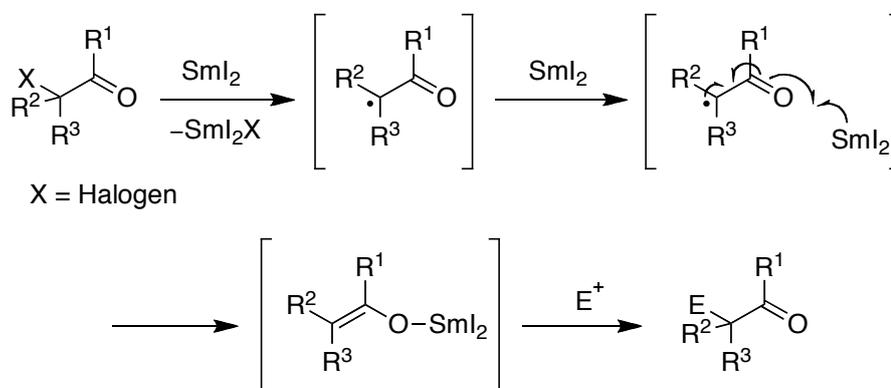


Schema 60: Retrosynthese des Testsystems und der Kupplung des C1-C8-Fragments **43** mit dem C9-C21-Fragment **49**.

Gelänge die Testreaktion über zwei Stufen in guter Ausbeute, wäre erstmals der Weg für die Kupplung der beiden Geldanamycin-Fragmente **49** und **43** unter vielversprechenden Reaktionsbedingungen geebnet (Schema 60).

Seit *Kagan et al.* 1977 Samariumdiodid (SmI_2 , *Kagan-Reagenz*)^[126,127] als vielseitiges Reagenz in der organischen Synthese^[128,129] einführte, findet es vermehrten Einsatz in Schlüsselschritten von Totalsynthesen sehr komplexer Naturstoffe,^[130] die mit konventionellen Synthesemethoden nur schwer realisierbar sind.

Der mechanistische Verlauf der SmI_2 -induzierten *Reformatsky*-artigen Aldolreaktion zwischen einem α -Halogenketon und einem geeigneten Aldehyd als Elektrophil ist in Schema 61 gezeigt.^[130,131]

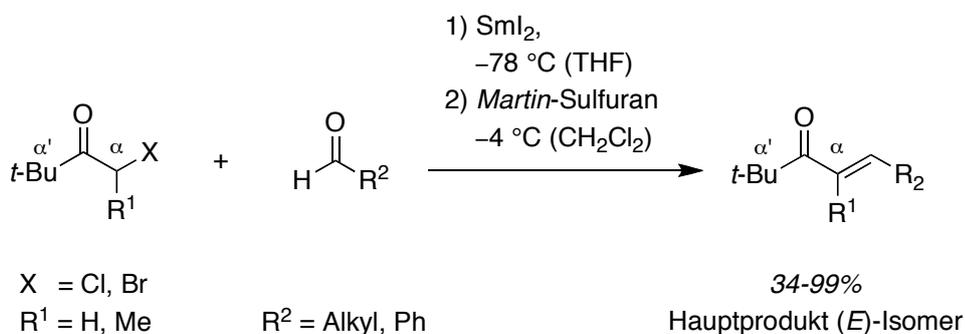


Schema 61: Mechanistischer Verlauf der reduktiven SmI_2 -vermittelten *Reformatsky*-artigen Aldolreaktion zwischen einem α -Halogenketon und einem Elektrophil.^[130]

Durch eine zweifache Elektronenübertragung von Samarium auf das α -Halogenketon wird die Samariumenolat-Bildung induziert und der anschließende nukleophile Angriff auf den Aldehyd (hier E^+) verläuft unter Bildung des sekundären Alkohols als Kupplungsprodukt. Unter sehr milden Bedingungen wird bei dieser Reaktion das blaue Samarium-(II) zum gelben Samarium-(III) oxidiert.

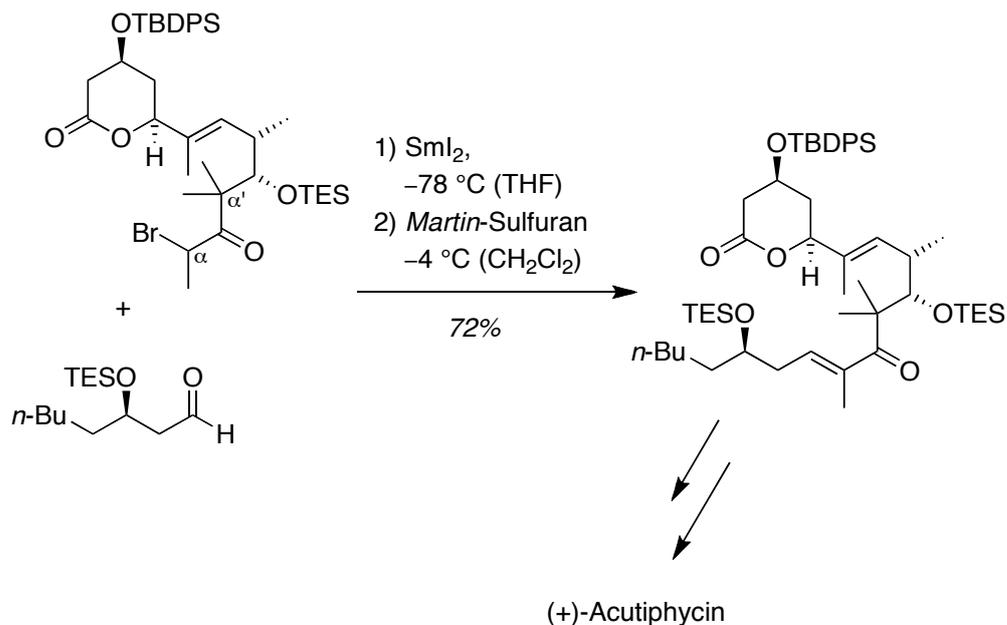
Vorarbeiten von *Jamison et al.*

Die in der vorliegenden Arbeit angestrebte Kupplung der beiden komplexen Molekülfragmente **49** und **43** von Geldanamycin (**1**) basierte auf den von *Jamison et al.*^[132] publizierten Arbeiten zur SmI₂-vermittelten Kupplung von sterisch stark gehinderten α -Halogenketonen mit Aldehyden gefolgt von einer Dehydratisierung unter Verwendung des *Martin*-Sulfurans^[133] (Schema 62). Diese Forschungsgruppe hatte gezeigt, dass es sowohl mit α -Bromketonen als auch mit α -Chlorketonen möglich war, stereoselektiv (*E*)-konfigurierte α,β -ungesättigte Ketone zu synthetisieren, die ein quartäres Kohlenstoffatom in α' -Position besaßen. Derartige Verbindungen waren bislang durch herkömmliche Olefinierungsreaktionen nur schwer zugänglich.



Schema 62: SmI₂-vermittelte *Reformatsky*-artige Kupplung von sterisch gehinderten α -Halogenketonen mit Aldehyden nach *Jamison et al.*^[132]

Diese Methodik wurde von derselben Arbeitsgruppe bei der Totalsynthese des aus Cyanobakterien gewonnenen Makrolactons (+)-Acutiphycin erfolgreich in einer intermolekularen Reaktion angewandt (Schema 54 und 63).^[113] Weit verbreitet sind hingegen eher intramolekulare SmI₂-vermittelte Aldolreaktionen, da bei intermolekularen Kupplungsreaktionen häufig eine Vielzahl an Nebenreaktionen beobachtet werden.^[130b]



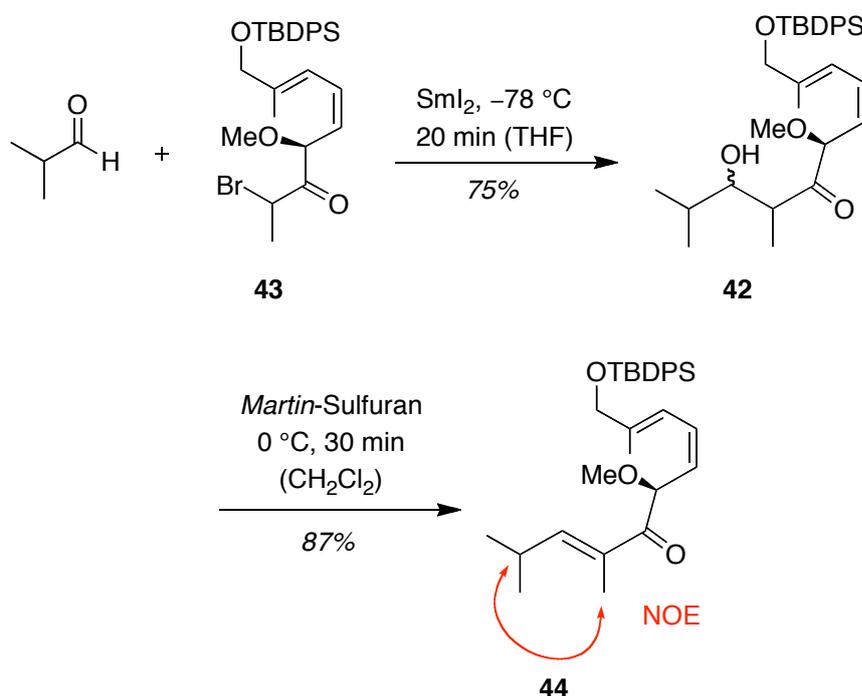
Schema 63: SmI_2 -vermittelte Kupplung in der Totalsynthese von (+)-Acutiphycin nach *Jamison et al.*^[113]

Im Unterschied zum vorliegenden Beispiel von *Jamison et al.*^[113] sollte das von uns angestrebte α -Bromketon in α' -Position statt eines quartären Kohlenstoffatoms ein tertiäres (*S*)-konfiguriertes Kohlenstoffatom mit einem Methoxysubstituenten besitzen. Diese Tatsache könnte bei der geplanten regioselektiven Samariumenolat-Bildung zu Problemen führen. Für eine erfolgreiche Testreaktion des C1-C8-Fragments **43** mit Isobutyraldehyd als Testaldehyd ist die quantitative Bildung des kinetischen Samariumenolats unter Verlust des Bromsubstituenten von entscheidender Bedeutung. Ein weiterer Aspekt bei der Umsetzung von α' -methoxysubstituierten Ketonen ist die in der Literatur bekannte und in unserem Fall zu vermeidende Eliminierung von Methoxysubstituenten bei der Verwendung von SmI_2 .^[134]

Nichtsdestotrotz strebten wir in unserer Synthese eine sehr ähnliche Kupplung eines α -Bromketons mit einem α -chiralen Aldehyd zum stereoselektiven Aufbau der (*E*)-konfigurierten Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen C8 und C9 des Geldanamycins (**1**) an.

7.2 Testreaktion mit Isobutyraldehyd

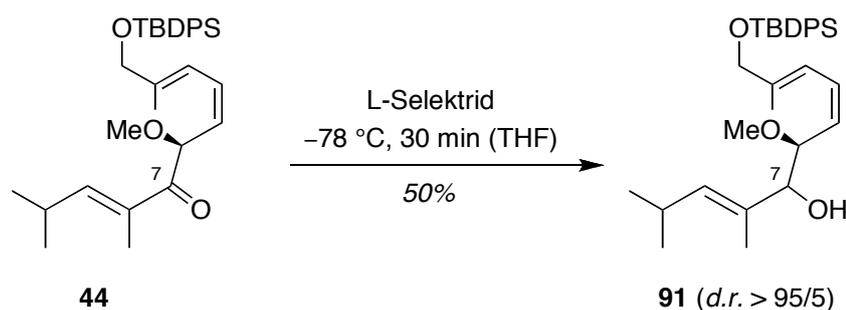
Zunächst wurde an einer geeigneten Testreaktion die geplante Kupplungsreaktion untersucht. Wir verwendeten Isobutyraldehyd als Testaldehyd des C9-C21-Fragments und führten es der SmI_2 -vermittelten *Reformatsky*-artigen Aldolreaktion mit dem eigentlichen C1-C8-Fragment **43** zu. Wie in Schema 64 zu erkennen ist, gelang die Synthese des zu erwartenden sekundären Alkohols **42** als Diastereomerenmischergemisch erstmals in einer guten Ausbeute von 75%.



Schema 64: Testreaktion der SmI_2 -vermittelten *Reformatsky*-artigen Aldolreaktion und anschließende Dehydratisierung.

In der anschließenden Dehydratisierungsreaktion mit dem *Martin*-Sulfuran^[133] bildete sich das gewünschte α,β -ungesättigte Keton **44** in einer Ausbeute von 87%. Der stereochemische Verlauf dieser Olefinbildung, bei der die angestrebte (*E*)-Konfiguration der gebildeten Doppelbindung eindeutig mit Hilfe der starken NOE-Kopplung zwischen den beiden allylischen Wasserstoffatomen der Doppelbindung nachgewiesen werden konnte, folgte der von *Jamison et al.* postulierten Stereoselektivität.^[132]

Am erhaltenen Enon **44** wurde darüber hinaus die angestrebte diastereoselektive Reduktion der Carbonylgruppe untersucht.



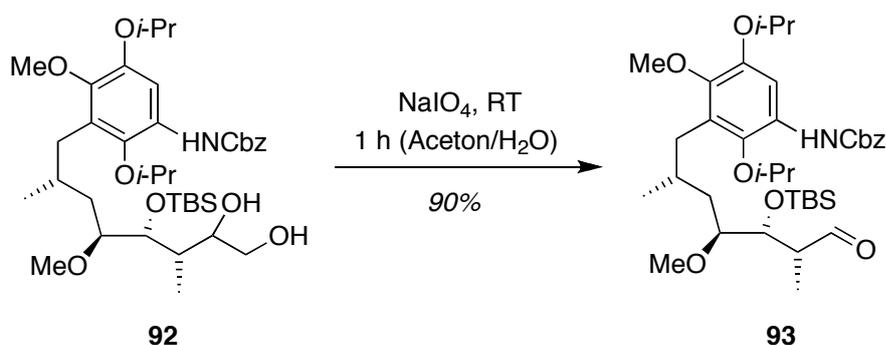
Schema 65: Diastereoselektive Reduktion des Testenons **44**.

In einer ersten Testreduktion unter *Felkin-Anh*-Bedingungen^[107] bei der Verwendung von L-Selektid (Lithiumtri-*sec*-butylborhydrid) wurde der gewünschte allylische Alkohol **91** in 50% Ausbeute unter nicht optimierten Bedingungen erhalten. Da wir das Produkt als reines Diastereomer erhielten, verzichteten wir an dieser Stelle auf den eindeutigen Nachweis der Absolutkonfiguration am Kohlenstoffatom C7 des Testsystems **91** (Schema 65).

Diese erfolgreiche Testreaktion der intermolekularen stereoselektiven *C,C*-Kupplungsreaktion unter Ausbildung eines trisubstituierten (*E*)-konfigurierten Olefins zeigte uns, dass es prinzipiell möglich sein sollte, das in dieser Arbeit synthetisierte und hoch funktionalisierte C1-C8-Fragment **43** von Geldanamycin (**1**) als potentiellen Kupplungspartner zum Aufbau der späteren Ansakette zu verwenden. Es folgten die der Testreaktion entsprechenden ersten Umsetzungsversuche des C1-C8-Fragments **43** mit geeigneten C9-C21-Fragmenten.

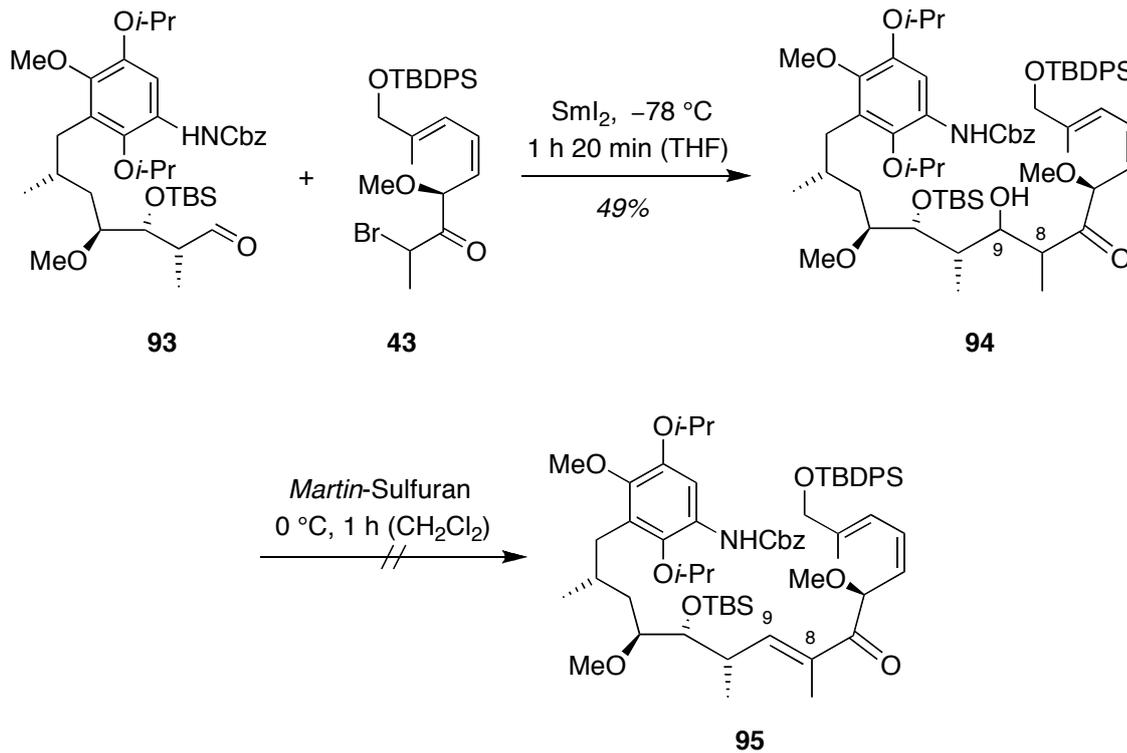
7.3 Stereoselektive C,C-Kupplung der beiden Molekülfragmente

Wie bereits in Kapitel 2.2 näher beschrieben, entwickelte *Tony Horneff* während seiner Dissertation^[94] in unserem Arbeitskreis einen synthetischen Zugang zum C9-C21-Fragment **93**, das eine *tert*-Butyldimethylsilylethergruppe trug.



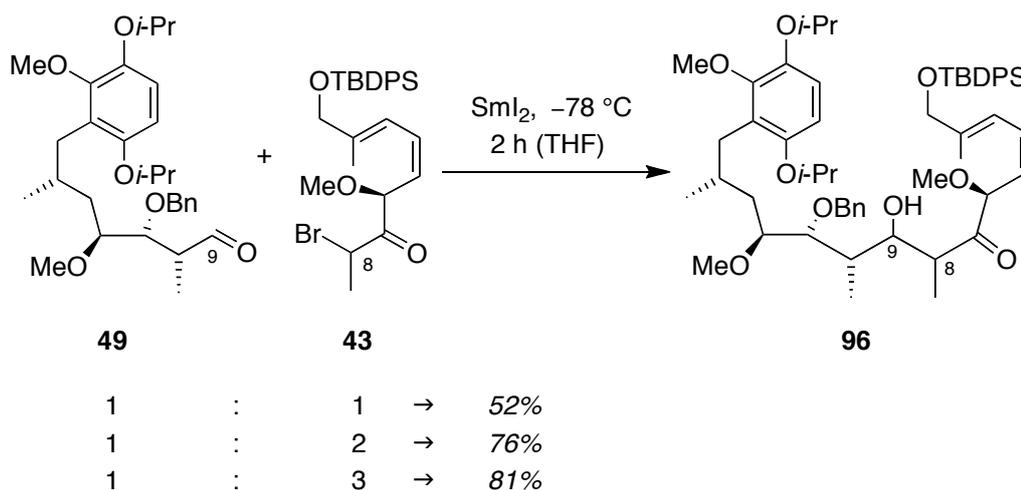
Schema 66: Diolsplaltung zum Aldehyd **93** des Westfragments nach *Tony Horneff*.^[94]

Ausgehend von diesem Aldehyd **93** untersuchten wir zunächst dessen reduktive Kupplung mit dem C1-C8-Fragment **43** unter Verwendung von SmI₂. Hierfür wurde das vorrätige Diol **92** in den gewünschten Aldehyd **93** überführt (Schema 66). Die anschließende SmI₂-vermittelte *Reformatsky*-artige Aldolreaktion zwischen dem West- und dem Ostfragment lieferte in der Tat ein Diastereomerenmisch des gewünschten sekundären Alkohols **94**. Diese erstmalig erfolgreiche Kupplung der beiden komplexen Molekülfragmente zeigte eindeutig die hohe Toleranz von Samarium-(II)-iodid unter diesen Reaktionsbedingungen gegenüber einer Reihe von unterschiedlichen funktionellen Gruppen. Die sich anschließende Dehydratisierung zum gewünschten Enon **95** unter Verwendung des *Martin*-Sulfurans^[133] führte allerdings nicht zum geplanten Produkt, sondern lieferte ein komplexes Gemisch, welches nicht weiter aufgereinigt und identifiziert werden konnte (Schema 67). Möglicherweise war das freie Wasserstoffatom am Stickstoff der Cbz-geschützten Aminogruppe ausschlaggebend für das Misslingen der Dehydratisierung. Aus diesem Grund prüften wir den Einsatz des Westfragments **49**, das keine Aminogruppe aufweist.



Schema 67: Erste Versuche zur direkten stereoselektiven Kupplung geeigneter Fragmente zum Aufbau der Ansakette von Geldanamycin (**1**).

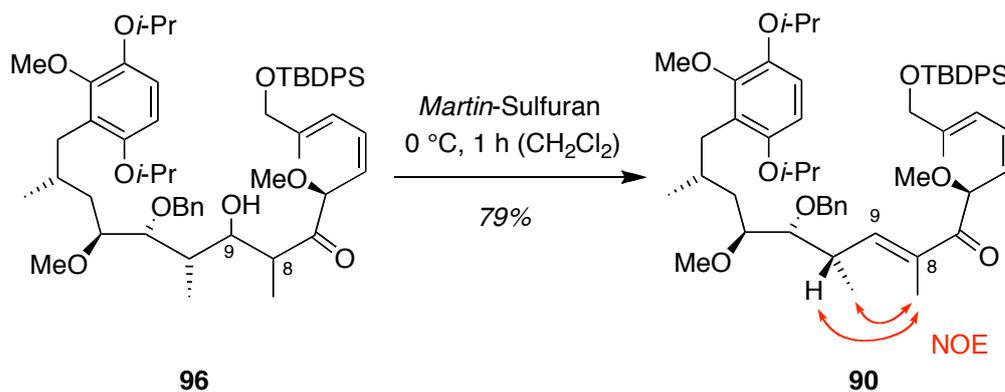
Zu diesem Zweck wurde das benzylierte Westfragment **49** und das als α -Bromketon **43** eingesetzte Ostfragment in THF vorgelegt und entsprechend den bei der erfolgreichen Testreaktion verwendeten Reaktionsbedingungen bei einer Temperatur von -78°C mit fünf Äquivalenten Samarium-(II)-iodid versetzt. Die Reaktionsdauer wurde gegenüber der oben beschriebenen Testreaktion bis zum vollständigen Umsatz auf zwei Stunden verlängert. Die beiden Fragmente wurden auch in diesem Fall wie erwartet an den Kohlenstoffatomen C8 und C9 miteinander verknüpft. Es entstand ein Diastereomerenmisch des sekundären Alkohols **96** in einer Ausbeute von 52%, vorausgesetzt die beiden Reaktanden wurden in einem äquimolaren Verhältnis eingesetzt (Schema 68).



Schema 68: SmI₂-vermittelte *Reformatsky*-artige Aldolreaktion zur stereoselektiven C,C-Bindungsbildung zwischen C8 und C9 der beiden Molekülfragmente **49** und **43**.

Wurde hingegen das α -Bromketon **43** in einem Verhältnis von zwei zu eins gegenüber dem α -chiralen Aldehyd **49** eingesetzt, konnten wir die Ausbeute auf 76% des Diastereomerenmischtes erhöhen. Durch eine zusätzliche Anhebung des α -Bromketon-Überschusses auf ein Verhältnis von drei zu eins gegenüber dem Aldehyd **49** war eine nochmalige Steigerung der Ausbeute auf sehr gute 81% des isolierten sekundären Alkohols **96** möglich. Dieser Befund lässt sich durch die bereits erwähnte intrinsische Instabilität des C1-C8-Fragments **43** auch unter diesen milden Reaktionsbedingungen erklären. Das mögliche Nebenprodukt, das entsprechende dehalogenierte C1-C8-Fragment **40**, konnte bei dieser Reaktion nicht nachgewiesen werden.

Es folgte der stereoselektive Aufbau der Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen C8 und C9. Hierfür wurden erneut die bereits am Testsystem erfolgreich durchgeführten Reaktionsbedingungen eingesetzt. Durch Behandlung des sekundären Alkohols **96** mit *Martin*-Sulfuran^[133] kam es durch Dehydratisierung zur Ausbildung der (*E*)-konfigurierten Doppelbindung. Die erfolgreiche Eliminierung von Wasser an dieser Verbindung bestätigte unsere Vermutung, dass zuvor das freie Wasserstoffatom an der Aminogruppe der Verbindung **94** die Dehydratisierungsreaktion entscheidend beeinflusste.



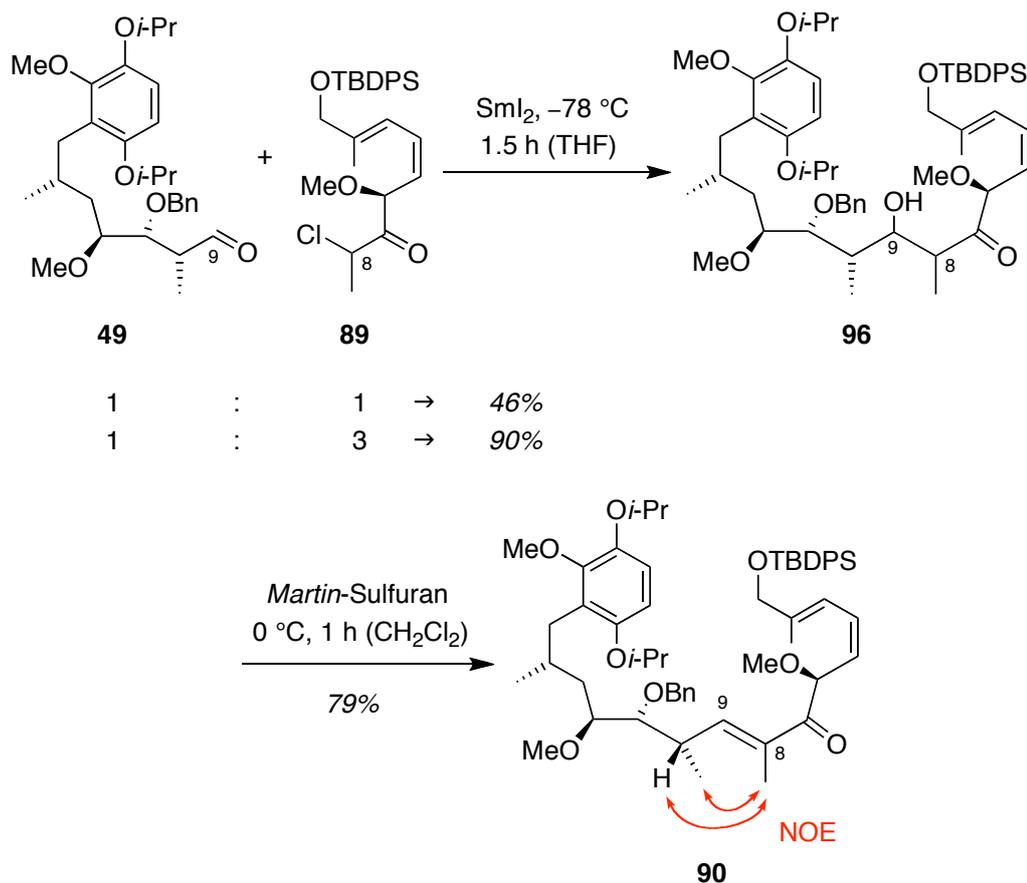
Schema 69: Dehydratisierung zum Enon **90** mit dem *Martin*-Sulfuran.

Mit Hilfe der zweidimensionalen NMR-Spektroskopie konnte die gewünschte Doppelbindungskonfiguration verifiziert werden (Schema 69). Es lag sowohl eine starke NOE-Kopplung zwischen den Wasserstoffatomen der Methylgruppe an C8 zu dem allylischen Wasserstoffatom an C10 als auch zu den homoallylischen Wasserstoffatomen der Methylgruppe an C10 vor.

Es konnte somit erstmals gezeigt werden, dass mit der Reaktionssequenz aus SmI_2 -vermittelter *Reformatsky*-artiger Aldolreaktion und anschließender Dehydratisierung mit dem *Martin*-Sulfuran^[133] stereoselektiv die gewünschte Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen C8 und C9 des Geldanamycins (**1**) aufgebaut werden konnte. An dieser Stelle der Synthese war bereits das vollständige Kohlenstoffgerüst der Ansakette mit den drei stereospezifisch vorliegenden Doppelbindungen und fünf der sechs zu implementierenden stereogenen Zentren aufgebaut.

Wie in Schema 70 zu erkennen ist, gelang diese zweistufige Reaktionssequenz auch beim Einsatz des in besseren Ausbeuten zugänglichen α -Chlorketons **89** anstatt des entsprechenden α -Bromketons **43**.

Wurden die beiden Molekülfragmente **49** und **89** in einem Verhältnis von 1:1 eingesetzt, erhielt man das gewünschte Produkt **96** als Diastereomergemisch in 46% Ausbeute. Setzte man das α -Chlorketon **89** im Überschuß ein, konnte das Kupplungsprodukt **96** in sehr guter Ausbeute von 90% isoliert werden.



Schema 70: SmI_2 -vermittelte *Reformatsky*-artige Aldolreaktion und anschließende Dehydratisierung unter Verwendung des α -Chlorketons **89**.

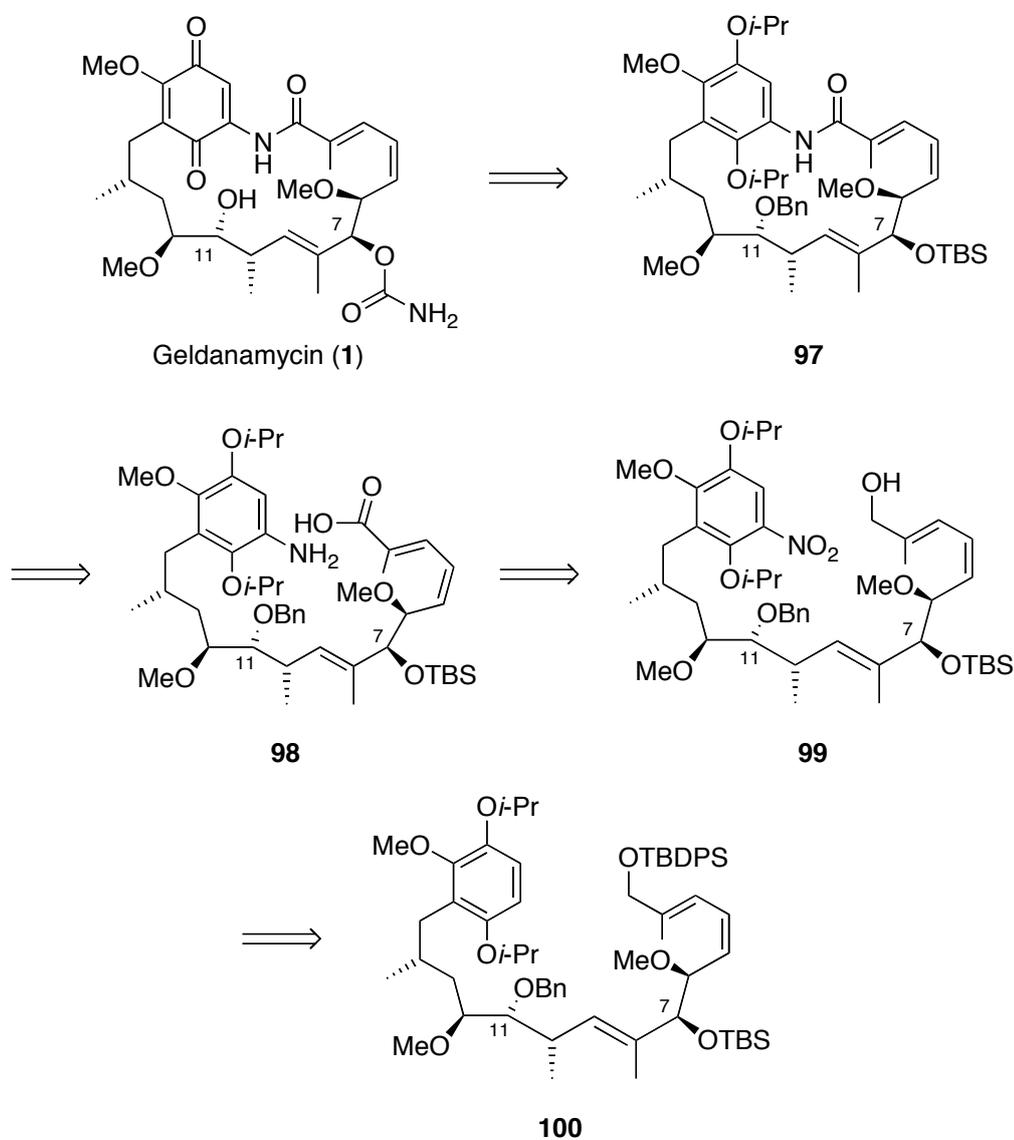
Die anschließende Dehydratisierung zum (*E*)-konfigurierten Olefin **90** verlief mit 79%. Der ebenfalls erfolgreiche Einsatz des im Gegensatz zum α -Bromketon **43** besser zugänglichen α -Chlorketons **89** in der stereoselektiven Kupplung der beiden Molekülhälften des Geldanamycins (**1**) machte diese Synthesesequenz zur Route der Wahl, mit der sehr effizient das gesamte Kohlenstoffgerüst der Ansakette aufgebaut werden konnte.

Nach einer kurzen retrosynthetischen Analyse der sich anschließenden Syntheseoperationen zu Geldanamycin (**1**) wird im Folgenden der diastereoselektive Aufbau des letzten stereogenen Zentrums am Kohlenstoffatom C7 der Ansakette ausführlich erläutert.

8. Modifikationen der Ansakette

8.1 Retrosynthese des 19-gliedrigen Makrolactams

Die Synthese von Geldanamycin (**1**) sollte durch die simultane Entschützung der beiden phenolischen Isopropylgruppen und des sich an C11 befindlichen Benzylethers erfolgen. Wie bereits durch Vorarbeiten an vereinfachten Geldanamycinderivaten durch *Aude Lemarchand* gezeigt, sollte das entstandene freie Hydrochinon während der wässrigen Aufarbeitung zum gewünschten Benzochinon oxidiert werden.^[76]



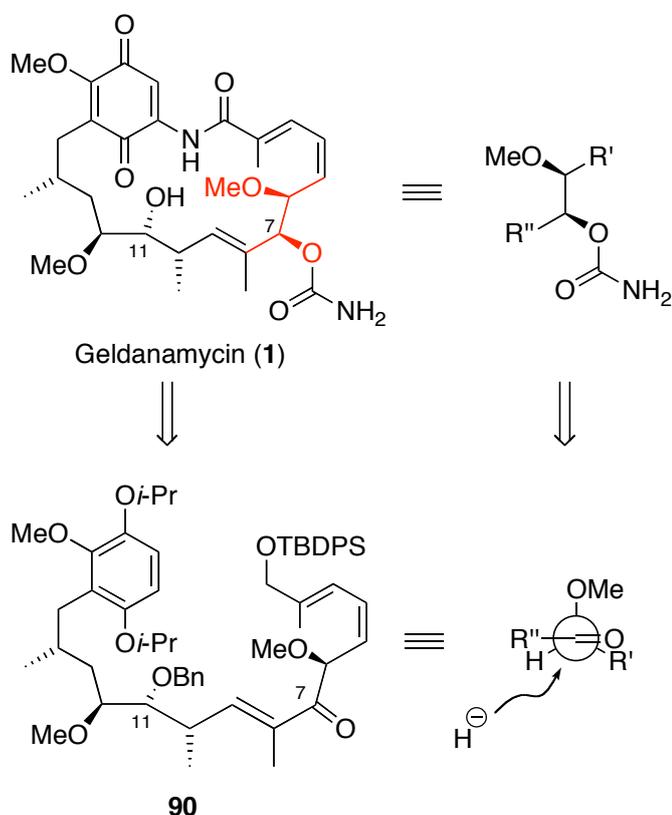
Schema 71: Retrosynthese und wichtige Intermediate der geplanten Synthesestrategie zur Totalsynthese des Geldanamycins (**1**).

Es war geplant, den Carbamatsubstituenten an C7 entweder nach der von *Kočovský et al.*^[92] entwickelten Methodik mit Hilfe von Trichloracetylisocyanat oder unter Verwendung von NaCN und Trifluoressigsäure aufzubauen.^[135] Eine der Schlüsselreaktionen bei dieser Totalsynthese sollte die Makrolactamisierung zum 19-gliedrigen Ring darstellen, da diese Reaktion mit Bis-(2-oxa-3-oxazolidinyl)-phosphonsäurechlorid (BOPCl)^[136] als Aktivierungsreagenz bereits bei den Totalsynthesen von Herbimycin A (**2**),^[84,85] Macbecin I (**5**)^[80,81] sowie durch *Andrus et al.*^[89] bei der ersten Totalsynthese von Geldanamycin (**1**) erfolgreich Verwendung fand.

Die freie Carbonsäure am C1-Ende der späteren Ansakette sollte über eine Oxidation zugänglich sein. Es war darüber hinaus geplant, den für diese Reaktion als Edukt benötigten primären, allylischen Alkohol **99** durch eine chemoselektive Entschützung der *tert*-Butyldiphenylsilylschutzgruppe in Anwesenheit der *tert*-Butyldimethylsilylschutzgruppe in Verbindung **100** zu erhalten. Das für die spätere Amidbindung benötigte Amin sollte über eine möglichst milde Variante der regioselektiven Nitrierung des aktivierten Aromaten eingeführt werden, um etwaige Nebenreaktionen, insbesondere an den Doppelbindungen zu verhindern. Für den Aufbau des stereogenen Zentrums am Kohlenstoffatom C7 war eine diastereoselektive Reduktion der entsprechenden Carbonylgruppe in Verbindung **90** vorgesehen (Schema 71).

8.2 Diastereoselektive Reduktion am Kohlenstoffatom C7

Nach erfolgreicher Kupplung der beiden komplexen Molekülfragmente zum Aufbau der späteren Ansakette des Naturstoffs folgte die stereoselektive Einführung des noch fehlenden sechsten (*S*)-konfigurierten stereogenen Zentrums am Kohlenstoffatom C7. Die zu reduzierende Carbonylgruppe besaß in α -Stellung am Kohlenstoffatom C6 einen nicht übermäßig chelatisierend wirkenden Methoxysubstituenten. Es war demzufolge geplant, den gewünschten (*S*)-konfigurierten sekundären Alkohol, wie in Schema 72 verdeutlicht, durch eine diastereoselektive Reduktion unter *Felkin-Anh*-Kontrolle zu synthetisieren.^[107]



Schema 72: Prinzip der diastereoselektiven Reduktion unter *Felkin-Anh*-Kontrolle.^[107]

Wir entschieden uns zunächst für L-Selektrid, ein sterisch anspruchsvolles nicht chelatisierendes Reduktionsmittel, welches unseren Anforderungen entsprechen sollte. Wie in Eintrag 1 der Tabelle 4 (Seite 84) zu erkennen ist, erhielten wir ein einziges Diastereomer **101a** des sekundären Alkohols in sehr guter Ausbeute. Des weiteren wurde als Nebenprodukt in sehr geringer Ausbeute das entsprechende Diastereomer **101c**

gewonnen, bei dem es unter den reduktiven Bedingungen zu einer Isomerisierung der (*E*)-konfigurierten Doppelbindung zur (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen C8 und C9 kam.

Der Einsatz weiterer nicht chelatisierender Reduktionsmittel wie K-Selektrid (Eintrag 2/Tabelle 4) oder Natriumborhydrid unter *Luche*-Bedingungen^[137] in Gegenwart von Cer(III)-chlorid (Eintrag 3/Tabelle 4) lieferten vergleichbar gute Ausbeuten desselben Diastereomers des sekundären Alkohols wie mit L-Selektrid. Die sehr hohe Diastereoselektivität dieser Reaktionen bekräftigte zunächst die Annahme, dass es sich wie erwartet bei dem jeweils erhaltenen Diastereomer um den unter *Felkin-Anh*-Bedingungen gebildeten (*S*)-konfigurierten, gewünschten sekundären Alkohol handelte. Um die Absolutkonfiguration am Kohlenstoffatom C7 eindeutig zu identifizieren, bedurfte es einer Kristallstruktur des sekundären Alkohols **101a**. Es gelang allerdings nicht, den als zähflüssiges farbloses Öl gewonnenen sekundären Alkohol **101a** in eine kristalline Form zu überführen.

Unter Verwendung der Moshermethode^[138] zur Bestimmung der Absolutkonfiguration sekundärer Alkohole konnten *Panek et al.*^[88] dem während ihrer Totalsynthese von Geldanamycin (**1**) aufgebauten sekundären Alkohol an C6 die erforderliche (*S*)-Konfiguration zuordnen. Es gelang in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht, unter Standardbedingungen das aus den Reduktionen erhaltene Diastereomer **101a** des sekundären Alkohols in den entsprechenden Mosherester zu überführen. Es war in diesem Zusammenhang ohnehin fragwürdig, ob eine erfolgreiche Synthese des entsprechenden Mosheresters eine eindeutige Identifizierung des betreffenden stereogenen Zentrums mit Hilfe der charakteristischen chemischen Verschiebungen im NMR-Spektrum auf Grund der strukturell sehr komplexen molekularen Umgebung des Kohlenstoffatoms C7 überhaupt gewährleisten würde.

Um dennoch zu verifizieren, dass der unter den Einträgen 1, 2 und 3 der Tabelle 4 erhaltene Alkohol eindeutig (*S*)-konfiguriert vorlag, verwendeten wir anstatt der bisherigen nicht chelatisierend wirkenden Reduktionsmittel das stark chelatisierend wirkende Zinkborhydrid,^[139,140] welches das entsprechende (*R*)-konfigurierte Diastereomer des sekundären Alkohols an C7 liefern sollte. Interessanterweise konnte bei dieser Reaktion ausschließlich das bereits in den drei vorherigen Versuchen erhaltene Diastereomer in ebenfalls guter 89% Ausbeute erhalten werden. Die strukturelle Komplexität der Enon-Verbindung **90** ließ demzufolge eine genaue Vorhersage des stereochemischen Verlaufs der diastereoselektiven Reduktion der Carbonylgruppe an C7

der Ansakette nicht zu. Vielmehr schien hier eine Substratkontrolle vorzuliegen, die vollständig durch die Vorzugskonformation des Gesamtmoleküls diktiert wurde. An Hand des stereochemischen Verlaufs der Reduktion kam es entweder zu einer Übersteuerung des chelatisierenden Effekts beim Einsatz von $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, und die Bildung des Produkts unter nicht-chelatisierenden Bedingungen wäre bei allen bisher getesteten Reduktionsmitteln begünstigt gewesen, oder es könnte sich bei dem erhaltenen Diastereomer auch um das unter Chelatbedingungen zu erwartende Produkt gehandelt haben. In diesem Fall wäre eine voll-ständige Übersteuerung der *Felkin-Anh*-Kontrolle zu Gunsten der Chelatkontrolle unter allen bisher getesteten reduktiven Bedingungen vorgelegen.^[107]

Um den stereochemischen Verlauf der Reduktion der Enonverbindung **90** weiter zu untersuchen, wurden anstatt der bisher verwendeten substratkontrollierten Reduktionen Reagenz-kontrollierte reduktive Bedingungen eingesetzt. Die unter dem Namen *Corey-Bakshi-Shibata* (CBS)^[141] bekannte enantioselektive Reduktion von Ketonen mit Boran unter Verwendung von chiralen Oxazaborolidinen wurde, wie die Einträge 5 und 6 der Tabelle 4 zeigten, auf unser System angewandt. Der Einsatz des (*S*)-CBS-Reagenzes sollte entsprechend der allgemeinen Vorhersage des stereochemischen Verlaufs dieser Reagenz-kontrollierten Reaktion zum Aufbau des von uns angestrebten (*S*)-konfigurierenden Kohlenstoffatoms C7 führen. Wie in der Tabelle 4 zu erkennen ist, konnte unter diesen Reaktionsbedingungen in der Tat erstmals das zweite Diastereomer **101b** des zu erwartenden Alkohols nachgewiesen werden. Es wurden 39% des neuen Diastereomers **101b** und 38% des zuvor bereits erhaltenen Diastereomers **101a** erhalten.

Dieser Befund ließ eine erste Prognose des stereochemischen Verlaufs der bisher untersuchten Reduktionen des Enons **90** zu. Demzufolge handelte es sich bei dem unter Substratkontrolle (Einträge 1, 2, 3 und 4 in der Tabelle 4) ausschließlich erhaltenen Alkohol aller Wahrscheinlichkeit nach um den von uns primär unerwünschten (*R*)-konfigurierten Alkohol **101a**. Das bei der Verwendung des (*S*)-CBS-Reagenzes erhaltene zweite Diastereomer des Alkohols war vermutlich der von uns angestrebte (*S*)-konfigurierte Alkohol **101b**. Der Einsatz des entsprechenden (*R*)-CBS-Reagenzes (Eintrag 6/Tabelle 4) sollte hauptsächlich das von uns unerwünschte (*R*)-konfigurierte Diastereomer **101a** liefern. Unter diesen Reaktionsbedingungen erhielt man in der Tat in 51% Ausbeute und somit im Überschuß den vermeintlichen (*R*)-konfigurierten Alkohol **101a** und lediglich in einer Ausbeute von 14% das erwünschte (*S*)-konfigurierte Diastereomer **101b**.

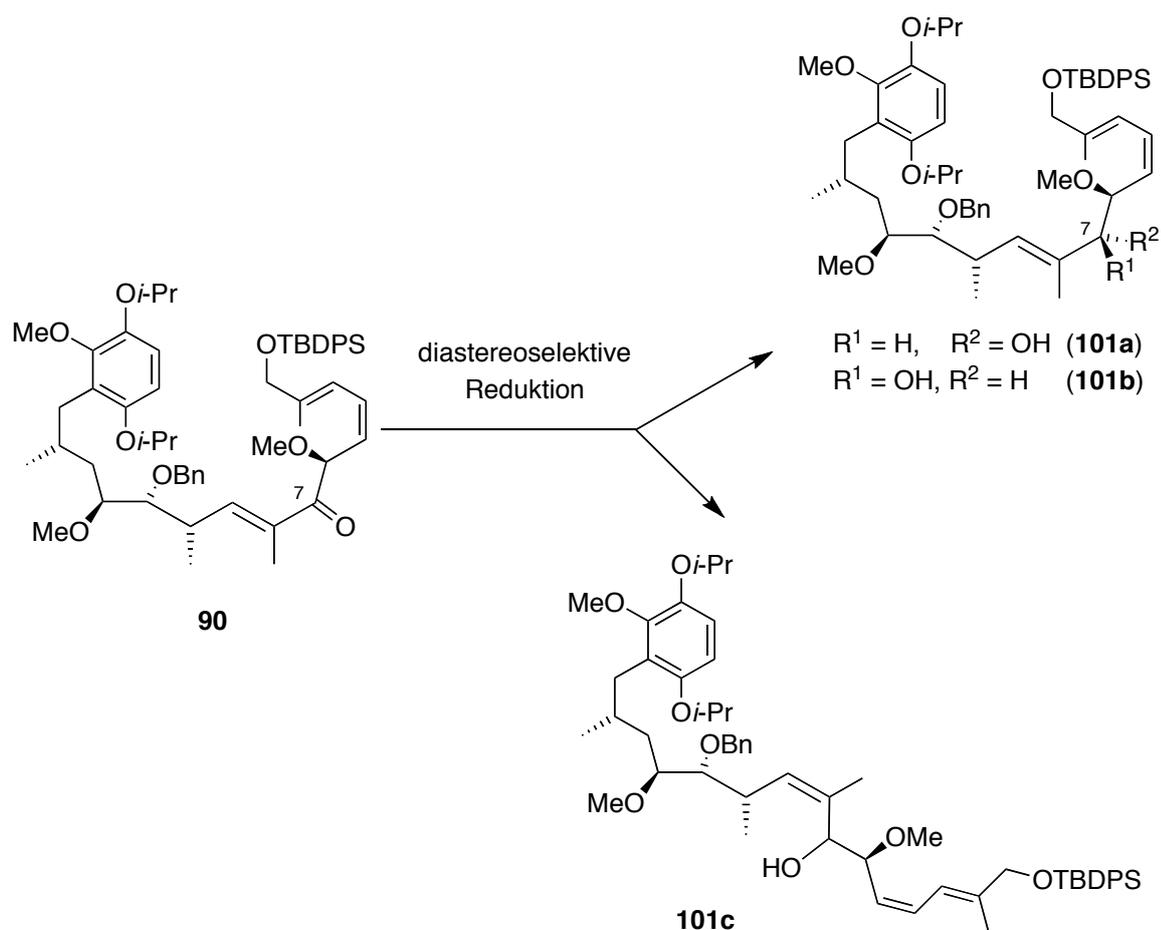


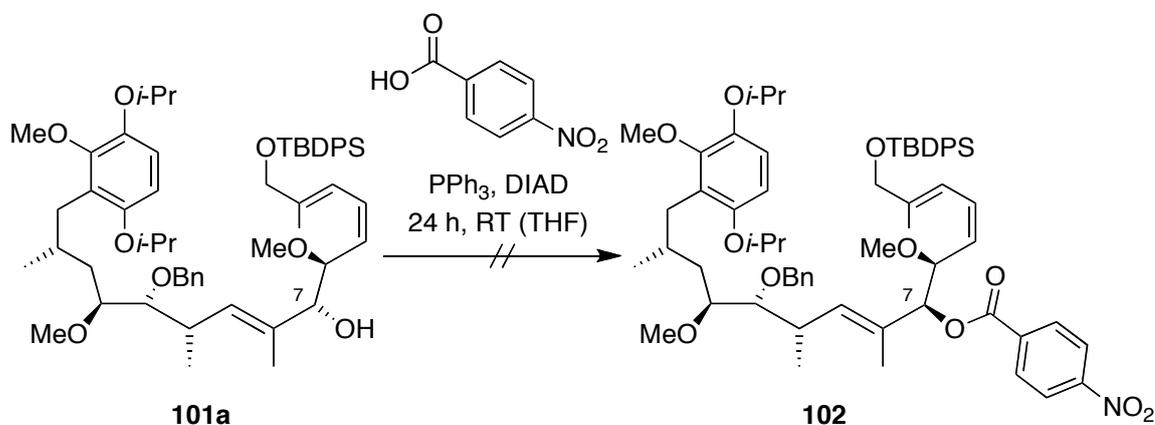
Tabelle 4: Diastereoselektive Reduktion des Enons **90** unter verschiedenen Reduktionsbedingungen.

Eintrag	Reduktionsmittel	Ausbeute 101a	Ausbeute 101b	Ausbeute 101c
		[%]	[%]	[%]
1	L-Selektrid	94	-	5
2	K-Selektrid	91	-	Spuren
3	NaBH ₄ , CeCl ₃	89	-	-
4	Zn(BH ₄) ₂	91	-	3
5	(<i>S</i>)-CBS, BH ₃ ·SMe ₂	38	39	2
6	(<i>R</i>)-CBS, BH ₃ ·SMe ₂	51	14	Spuren
7	(<i>S</i>)-Alpinboran	-	-	-

Um die Diastereoselektivität und die Ausbeute der Reduktion aus Eintrag 5 der Tabelle 4 zu Gunsten des (*S*)-Diastereomers **101b** zu verbessern, verwendeten wir darüber hinaus (*S*)-Alpinboran^[142] (Eintrag 7 in Tabelle 4), das ebenfalls das von uns angestrebte (*S*)-konfigurierte Diastereomer **101b** des Alkohols liefern sollte. Bei dieser Reaktion kam es allerdings zu keinerlei Umsatz des Enons **90**.

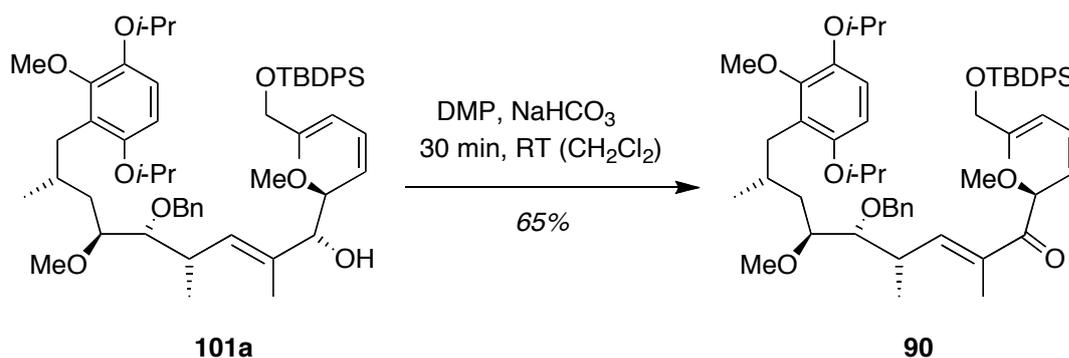
Wie bereits erwähnt, gelang es nicht, die Relativ- und Absolutkonfiguration der beiden erhaltenen diastereomerenreinen Alkohole **101a** und **101b** an diesem Punkt der Synthese zweifelsfrei aufzuklären. Die oben diskutierten Ergebnisse der Reduktionen des Enons **90** unter Reagenz-kontrollierten Bedingungen untermauerten allerdings die Annahme, dass es sich bei dem unter Eintrag 5 erstmals in 39% erhaltenen Alkohol um das von uns angestrebte (*S*)-konfigurierte Diastereomer **101b** handelte.

Es wurde desweiteren untersucht, ob es mit Hilfe der von *Martin et al.*^[143] modifizierten *Mitsunobu*-Reaktion^[144,145] möglich sei, den (*R*)-konfigurierten Allylalkohol **101a** in den entsprechend (*S*)-konfigurierten Ester **102** zu überführen, um auf diese Weise einen effizienten Zugang zum gewünschten (*S*)-konfigurierten Allylalkohol **101b** zu generieren. Wie in Schema 73 zu erkennen ist, konnte unter den verwendeten Reaktionsbedingungen allerdings keine Produktbildung beobachtet werden. Es wurde stattdessen das Edukt **101a** in 90% Ausbeute zurückgewonnen. Es kann davon ausgegangen werden, dass der sekundäre Alkohol an C7 aus sterischen Gründen schwer zugänglich ist. Diese Tatsache würde ebenfalls die geplante Schützung dieser Hydroxygruppe erschweren. Wie im folgenden Kapitel beschrieben, bestätigte sich diese Vermutung und es bedurfte eines erheblichen Überschusses an *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zur Überführung des sekundären Alkohols in den entsprechenden Silylether.



Schema 73: Versuch der Inversion des stereogenen Zentrums an C7 mit Hilfe der *Mitsunobu*-Reaktion.

Die Reoxidation des für die Totalsynthese von Geldanamycin (**1**) vermeintlich falschen Allylalkohols **101a** in das Enon **90** verlief mit *Dess-Martin*-Periodinan^[106] als Oxidationsmittel in einer Ausbeute von 65% (Schema 74). Somit bestand die Möglichkeit, durch anschließende diastereoselektive CBS-Reduktion des zurückgewonnenen Enons **90** den (*R*)-konfigurierten Alkohol **101a** sukzessiv in den gewünschten (*S*)-konfigurierten Alkohol **101b** zu überführen.



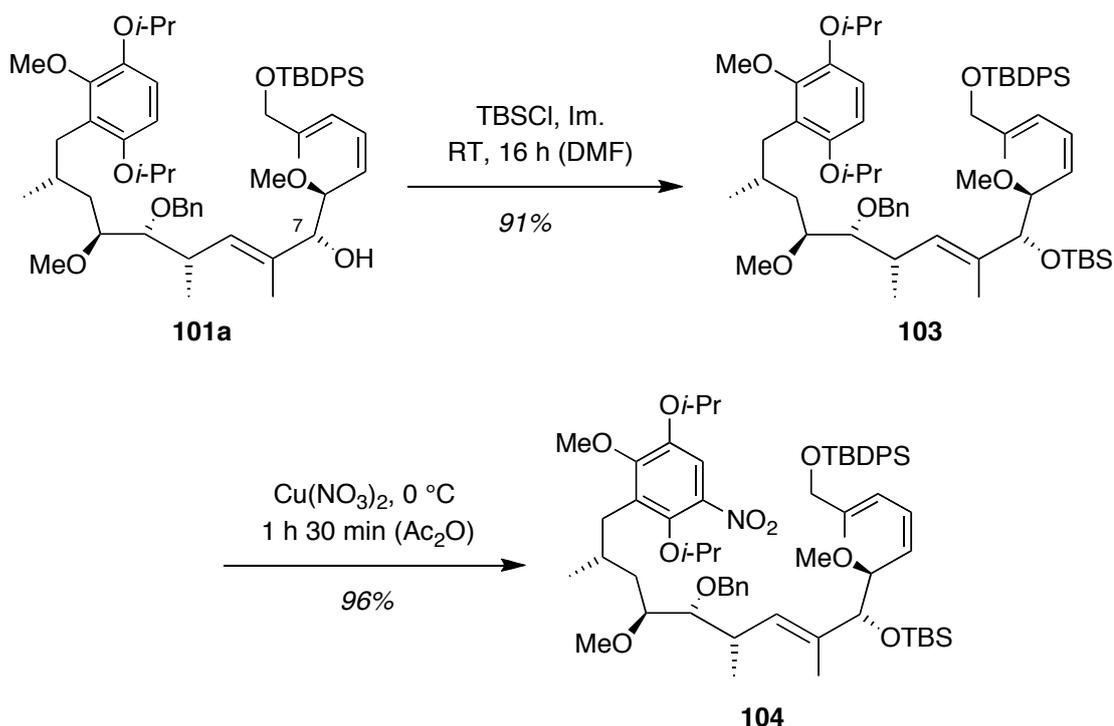
Schema 74: Reoxidation des (*R*)-konfigurierten Alkohols **101a** in das Enon **90**.

Nichtsdestotrotz bot der Zugang zu den beiden epimeren Alkoholen **101a** und **101b** die Möglichkeit, die Synthese der jeweiligen Ansamycin-Makrolactame zu entwickeln. Auf diese Weise sollte einer der Alkohole zum gewünschten Naturstoff Geldanamycin (**1**) führen. Das entsprechende Endmolekül nach erfolgreichen Modifikationen der Ansakette und Makrolactamisierung des anderen Diastereomers **101a** würde darüber hinaus in der erstmaligen Synthese von 7-(*epi*)-Geldanamycin enden. Dieses Geldanamycin-Epimer ist bis heute unbekannt. Die Untersuchung der biologischen Aktivität und Affinität zu HSP90 dieses Geldanamycinderivates könnte zu interessanten Ergebnissen führen und einen wichtigen Beitrag zum allgemeinen Verständnis der Wechselwirkungen von Ansamycin-Makrolactamen mit molekularen Chaperonen liefern.

Im folgenden Kapitel werden zunächst die Modifikationen am Diastereomer **101a** näher beschrieben, welches aller Wahrscheinlichkeit nach (*R*)-konfiguriert vorlag.

8.3 Synthese des 7-(*R*)-Makrolactams

Der erhaltene (*R*)-konfigurierte sekundäre Alkohol **101a** sollte mit einer Schutzgruppe versehen werden, die in Orthogonalität zur TBDPS-Schutzgruppe bei der chemoselektiven Entschützung des TBDPS-Ethers im weiteren Verlauf der Synthesesequenz steht. Da es zahlreiche literaturbekannte Verfahren^[146] gibt, um die selektive Entschützung eines primärer TBDPS-Ethers in Gegenwart eines sekundären TBS-Ethers zu ermöglichen, entschieden wir uns im vorliegenden Fall für die Verwendung der TBS-Schutzgruppe. Die Schützung der Hydroxygruppe am Kohlenstoffatom C7 gelang durch den Einsatz eines großen Überschusses an *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in sehr guter Ausbeute, gefolgt von der regioselektiven Nitrierung des elektronenreichen Aromaten. Die milden Reaktionsbedingungen unter Verwendung von $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ ^[147] in Essigsäureanhydrid wurden zuvor bereits erfolgreich bei der Synthese von vereinfachten Geldanamycin-Derivaten in unserer Arbeitsgruppe eingesetzt.^[76,94]



Schema 75: Reaktionssequenz zum Nitroaren **104**.

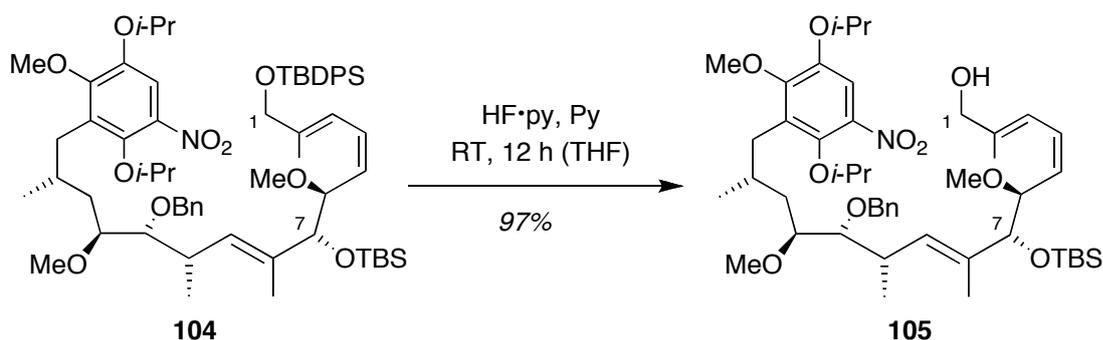
Das gewünschte nitrierte Produkt **104** erhielt man in einer Ausbeute von 96%. An dieser Stelle sollte das spätere Lactam-Stickstoffatom als Nitrogruppe in den sich anschließenden Reaktionen zum Aufbau der Säure am Kohlenstoffatom C1 erhalten

bleiben und erst darauffolgend zum Anilin reduziert werden. Diese Strategie hatte den Vorteil, dass man auf eine zusätzliche Schutzgruppe am Amin verzichten könnte, da dieses ohnehin in der sich anschließenden Synthesesequenz zum Makrolactam zyklisiert werden würde.

Eine kritische Schlüsselreaktion bildete die sich anschließende chemoselektive Entschützung der TBDPS-Schutzgruppe des primären allylischen Alkohols am Kohlenstoffatom C1 in Gegenwart der TBS-Schutzgruppe auf dem sekundären allylischen Alkohol am Kohlenstoffatom C7. Die chemoselektive Entschützung primärer Silylschutzgruppen in Anwesenheit von sekundären Silylethern stellt generell ein weitverbreitetes Verfahren in der organischen Synthese dar.^[148]

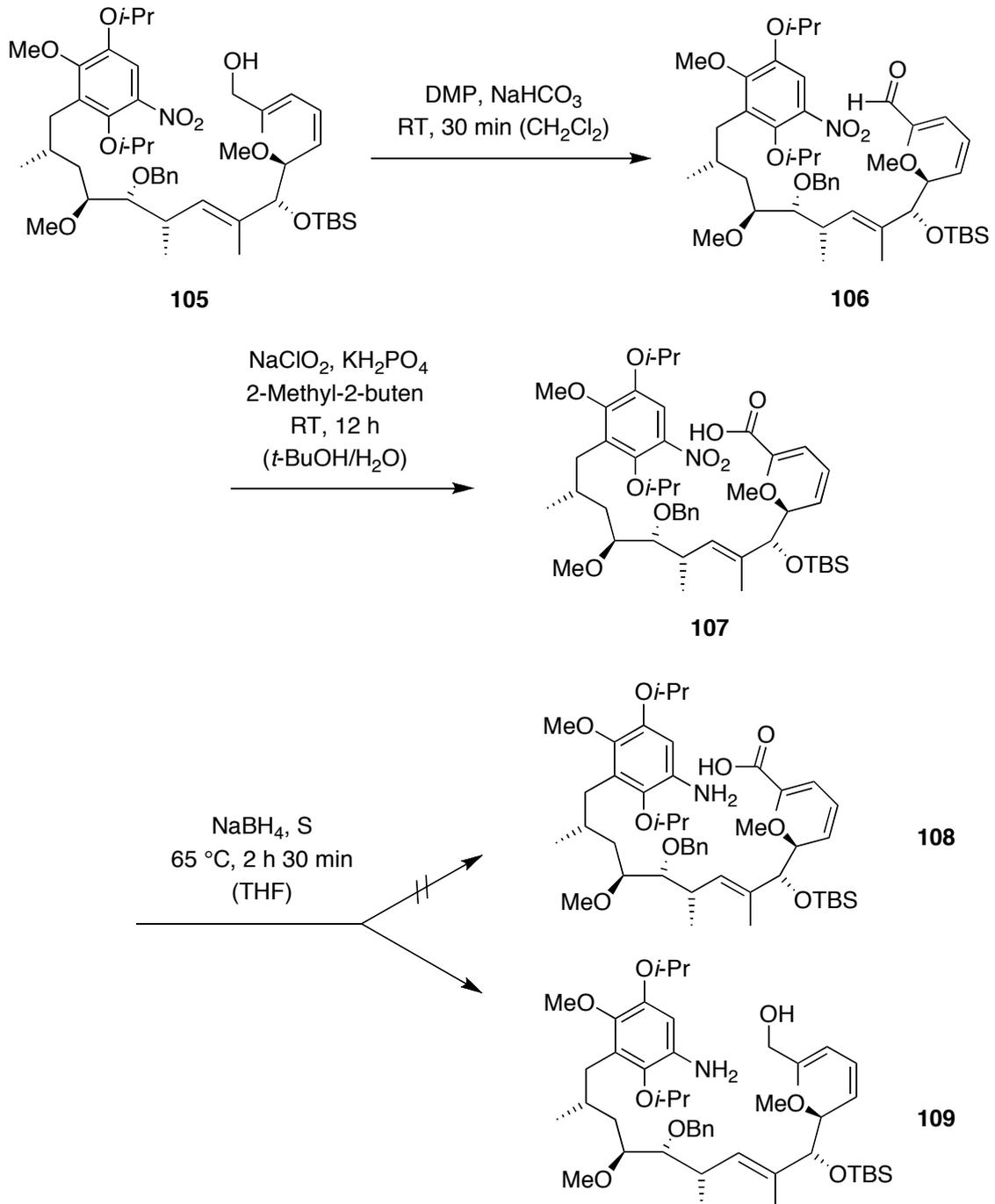
Mit einer ähnlichen Problemstellung war bereits *Stefan Kirsch* in seiner Dissertation über die Totalsynthese des polyketiden Naturstoffs Wailupemycin B in unserer Arbeitsgruppe konfrontiert.^[149] Ihm gelang die selektive Entschützung eines weniger gehinderten sekundären TBDPS-Silylethers in Gegenwart eines ebenfalls sekundären, aber sterisch abgeschirmten TBS-Ethers in sehr guter Ausbeute mit dem Flusssäure·Pyridin-Komplex.

Wir erhofften basierend auf diesen Untersuchungen, dass es möglich sei, den in unserem Fall primären und folglich sterisch ungehinderten TBDPS-Ether in Anwesenheit des sekundären sterisch stärker abgeschirmten TBS-Ethers abzuspalten. Wie in Schema 76 zu sehen ist, lieferten die zuvor von *Stefan Kirsch* eingesetzten Reaktionsbedingungen angewandt auf unser Molekül in der Tat den gewünschten primären Alkohol **105** in sehr guter Ausbeute und Chemoselektivität.



Schema 76: Chemoselektive Entschützung der TBDPS-Schutzgruppe.

Somit bestätigte sich unsere Vorhersage, dass die sekundäre TBS-geschützte Hydroxygruppe auf Grund der räumlichen Anordnung der Ansakette durch das Fluoridion aus sterischen Gründen schwer angreifbar war.



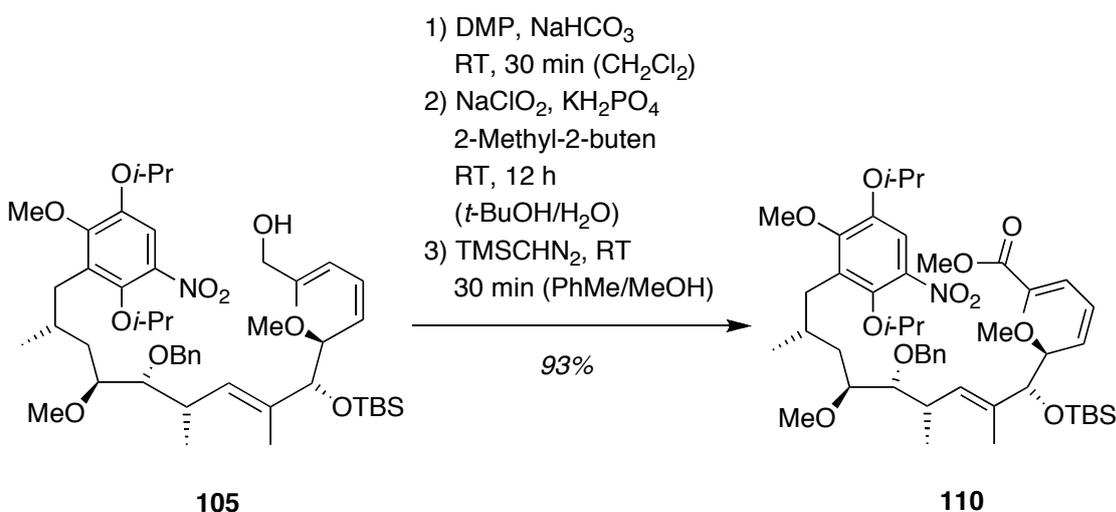
Schema 77: Versuche zur Überführung des Nitroarens **105** in das Anilin **108**.

Ausgehend vom allylischen Alkohol **105** wurde der Vorläufer für die Makro-lactamisierung synthetisiert. Hierfür oxidierte man Verbindung **105** zunächst zum Aldehyd **106**, der ohne weitere Aufreinigung unter den als *Pinnick-Oxidation*^[150] bekannten Reaktionsbedingungen zur Carbonsäure **107** umgesetzt wurde (Schema 77).

An dieser Stelle war in unseren retrosynthetischen Überlegungen die Reduktion der Nitrogruppe zum gewünschten Anilin **108** vorgesehen. Diese Umsetzung sollte basierend auf den von *Lalancette et al.*^[151] publizierten Bedingungen unter Einsatz von Natriumborhydrid und Schwefel durchgeführt werden. Wie zuvor in Kapitel 2.2 beschrieben, führten diese milden Reduktionsbedingungen bereits bei der Synthese von vereinfachten Geldanamycinderivaten^[76] durch *Aude Lemarchand* und bei den synthetischen Studien^[94] zur Totalsynthese von Geldanamycin durch *Tony Horneff* zum Erfolg.

Diese Bedingungen, angewandt bei der Reduktion von Verbindung **107**, lieferten in unserem Fall lediglich Spuren der Verbindung **109**, bei der neben der Nitrogruppe auch die Carbonsäuregruppe zum Allylalkohol reduziert wurde. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die Bildung von Boran (BH_3) während der Reaktionsdurchführung und die damit verbundene Reduktion der Carbonsäure sein. Auf Grund dieser Problematik entschieden wir uns, die Carbonsäuregruppe als Methylester zu schützen, der durch die etwaige Bildung von Boran nicht angegriffen werden würde.

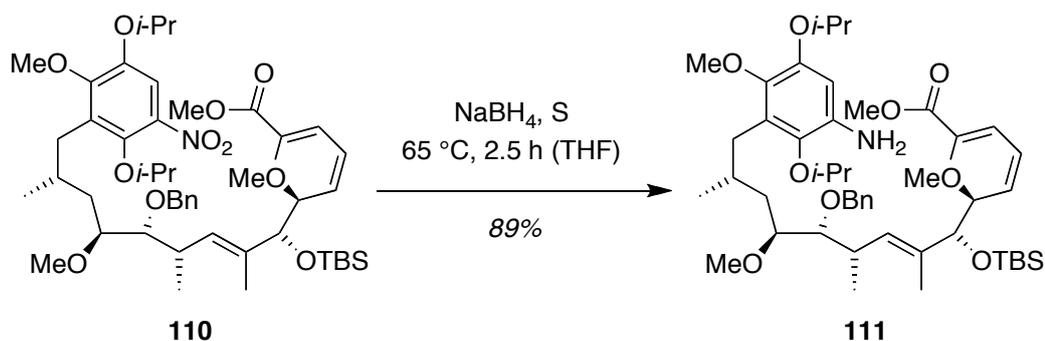
Die Veresterung wurde durch Zugabe von Trimethylsilyldiazomethan,^[152] der besser handhabbaren Variante von Diazomethan, zur Carbonsäure **107** durchgeführt (Schema 78).



Schema 78: Dreistufige Synthesesequenz vom Allylalkohol **105** zum Methylester **110**.

Die gesamte Sequenz ausgehend vom allylischen Alkohol **105** wurde in drei Schritten über die Synthese der Carbonsäure **107** und der anschließenden Veresterung in einer Gesamtausbeute von 93% durchlaufen.

Es folgte die bereits erwähnte Reduktion der Nitrogruppe zum Anilin **111** in sehr guter Ausbeute und in diesem Fall, ohne den Methyl ester zu reduzieren (Schema 79).



Schema 79: Reduktion der Nitrogruppe zum entsprechenden Anilin **111**.

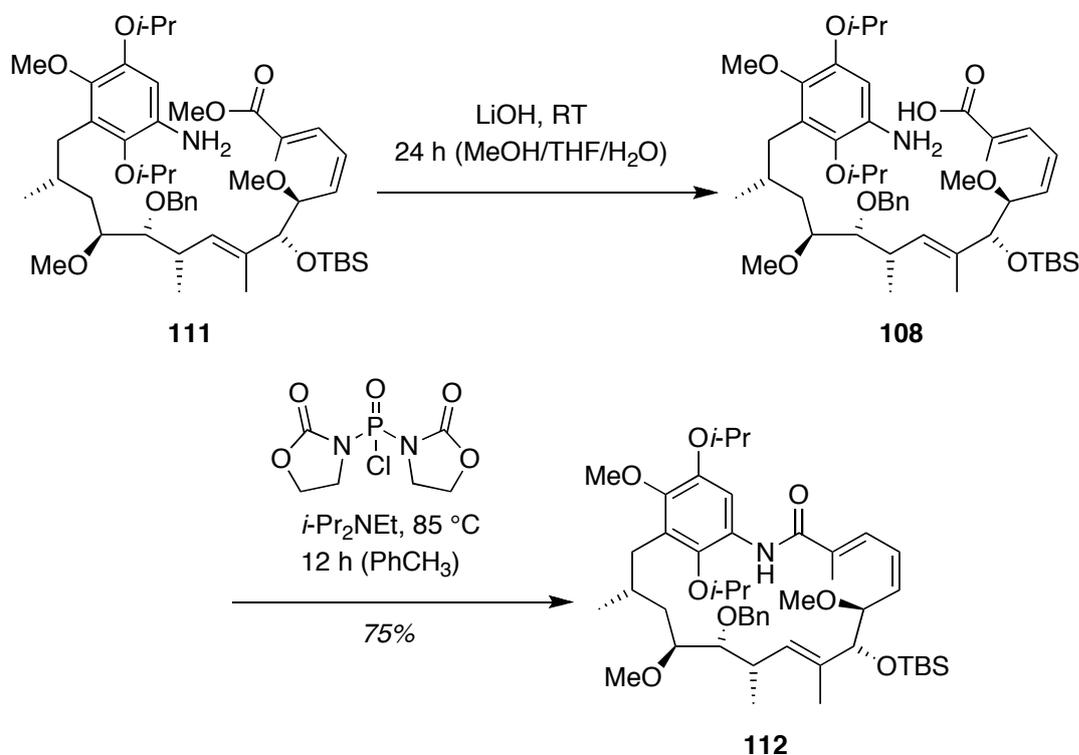
Neben der stereoselektiven Kupplung der beiden Molekülfragmente bildete die nun folgende Makrolactamisierung die zweite wichtige Schlüsselreaktion in unserer geplanten Totalsynthese von Geldanamycin (**1**). Bereits *Baker* und *Castro* untersuchten eine sehr ähnliche Makrolactamisierung bei der ersten enantioselectiven Totalsynthese von (+)-Macbecin I (**5**).^[79]

Sie testeten neben dem gängigen Kupplungsreagenz *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)^[153] auch Diethylcyanophosphonat^[154] und Diethylphosphorylazid,^[155] allerdings ohne Erfolg. Erst der Einsatz von Mesitylsulfonylchlorid oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid (BOPCl)^[136] lieferte das gewünschte Makrolactam, letzteres Kupplungsreagenz mit der besten Ausbeute. Dies war bis zu diesem Zeitpunkt das erste Beispiel, bei dem BOPCl zum Aufbau eines Makrozyklus verwendet wurde.^[79]

BOPCl, das wie bereits erwähnt unter anderem bei der ersten Totalsynthese von Geldanamycin (**1**) durch *Andrus et al.*^[86] verwendete Kupplungsreagenz, sollte auch in unserer vorliegenden Synthese zum Einsatz kommen.

Dieses Reagenz ist im Allgemeinen unter milderer Bedingungen bereits aktiv, als man sie bei gängigeren Kupplungsreagenzien wie *N,N*-Carbonylimidazolen, unsymmetrischen Anhydriden oder Carbodiimiden verwenden würde. Darüber hinaus kann BOPCl in Anwesenheit einer Reihe von funktionellen Gruppen eingesetzt werden. Bei sterisch

anspruchsvollen Veresterungen oder Amidierungen findet es ebenfalls vermehrte Anwendung gegenüber herkömmlichen Reagenzien.^[136]



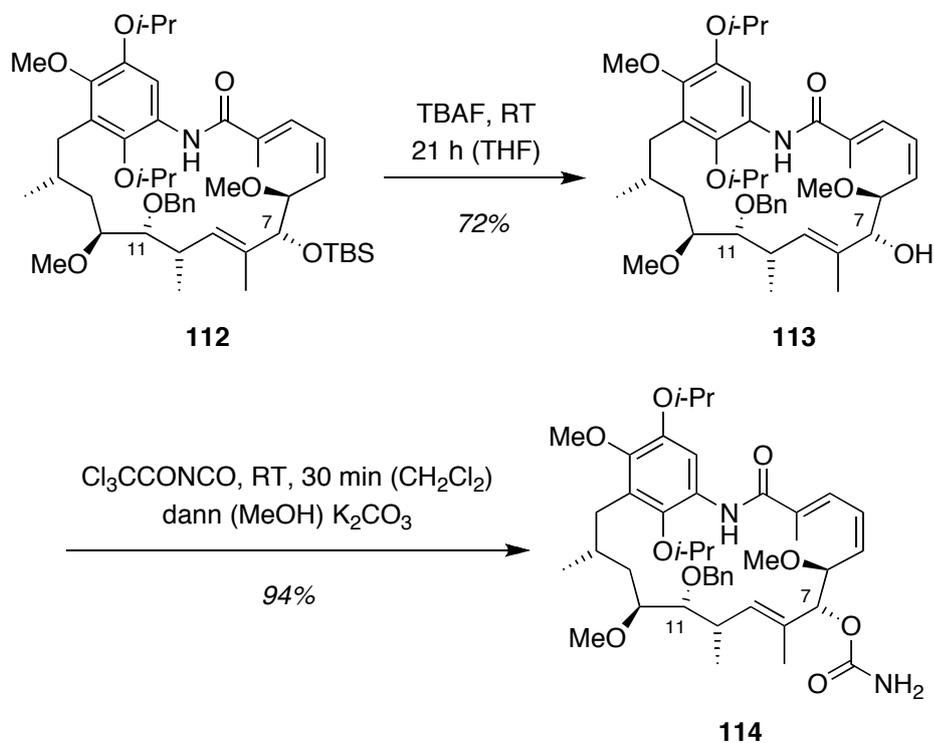
Schema 80: Makrolactamisierung zu Verbindung **112**.

Zunächst musste jedoch der in Schema 80 gezeigte Ester **111** verseift werden, was durch den Einsatz von Lithiumhydroxid gelang. Die freigesetzte Carbonsäure **108** wurde intramolekular nach Aktivierung mit BOPCI mit der Amingruppe zum 19-gliedrigen Makrolactam **112** in 75% Ausbeute über zwei Stufen umgesetzt.

An dieser Stelle sollte der für die hohe Affinität von Geldanamycin (**1**) an das Hitzeschockprotein HSP90 maßgeblich beteiligte Carbamatsubstituent am Kohlenstoffatom C7 installiert werden. Hierfür wurde zunächst der *tert*-Butyldimethylsilylether an diesem Kohlenstoffatom mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF in 72% Ausbeute zum freien sekundären Alkohol **113** gespalten (Schema 81). Der Einsatz des Flusssäure·Pyridin-Komplexes bei dieser Entschützung führte lediglich in 55% Ausbeute zum gewünschten sekundären Alkohol **113**.

Für den Aufbau des Carbamats kamen grundsätzlich zwei unterschiedliche synthetische Zugänge in Frage. In einer von *Loev* und *Kormendy* publizierten Vorschrift,^[135] die bereits von *Aude Lemarchand* an vereinfachten Geldanamycinderivaten^[76]

erfolgreich eingesetzt wurde, gab man Natriumcyanat (NaOCN) und Trifluoressigsäure (TFA) zu in Dichlormethan gelöstem Alkohol. Eine zweite zuvor in der Totalsynthese von Geldanamycin (**1**) durch *Andrus et al.*^[86] eingesetzte Methode zum Aufbau eines Carbamats erfolgte unter den von *Kočovský et al.*^[92] entwickelten Bedingungen. Bei diesem zweistufigen Prozess wird zuerst durch Zugabe von Trichloracetylisocyanat *in situ* das entsprechende Trichlor-acetylcarbamat gebildet, welches anschließend mit Kaliumcarbonat in Methanol zum freien Carbamat gespalten wird. Der Einsatz von NaOCN und TFA führte erstaunlicher-weise in unserem Fall zu keinem Umsatz. Wie in Schema 81 gezeigt ist, erhielten wir das gewünschte Carbamat **114** mit Hilfe von Trichloracetylisocyanat in sehr guter Ausbeute.

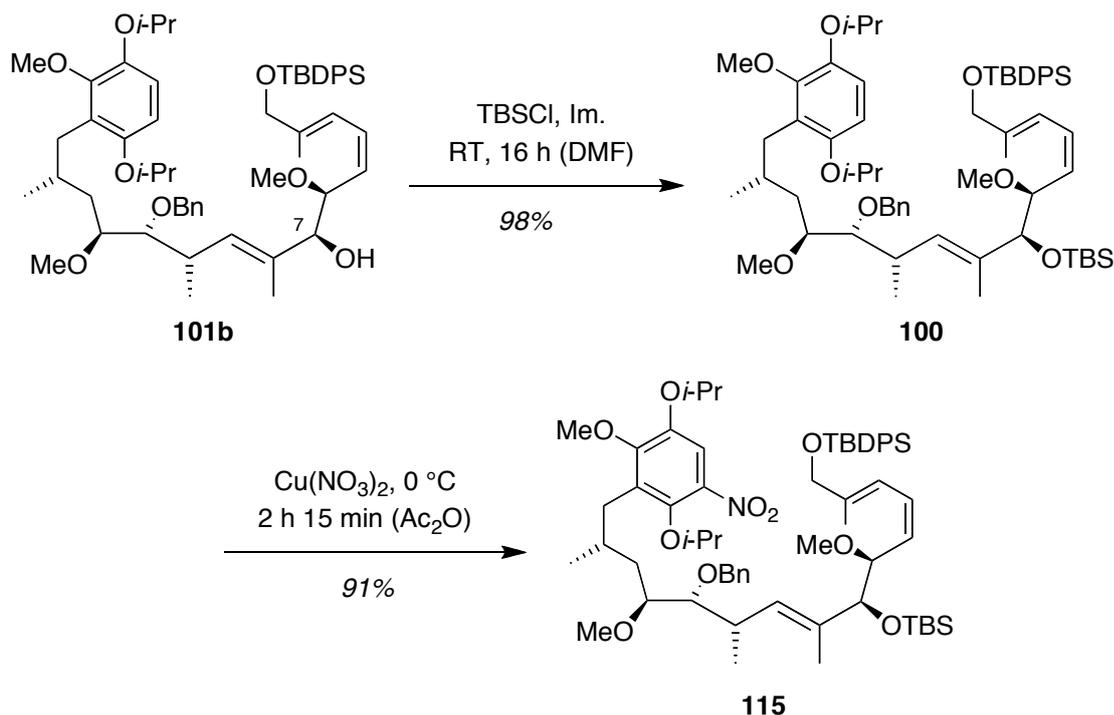


Schema 81: Entschützung und Aufbau des Carbamats **114**.

An diesem Punkt der Synthese war die bereits erwähnte gleichzeitige Abspaltung der Benzylgruppe und der beiden Isopropylgruppen geplant. Bevor die hierfür untersuchten Reaktionsbedingungen ausführlich beschrieben werden, wird zunächst der Syntheseweg ausgehend von dem aus der (*S*)-CBS-Reduktion erhaltenen 7-(*S*)-konfigurierten Alkohol **101b** zum entsprechenden Makrolactam beschrieben. Dieser besteht im Wesentlichen aus den selben Reaktionsschritten, die bereits in diesem Kapitel bei der Synthese des 7-(*R*)-Makrolactams **114** erfolgreich zum Einsatz kamen.

8.4 Synthese des 7-(*S*)-Makrolactams

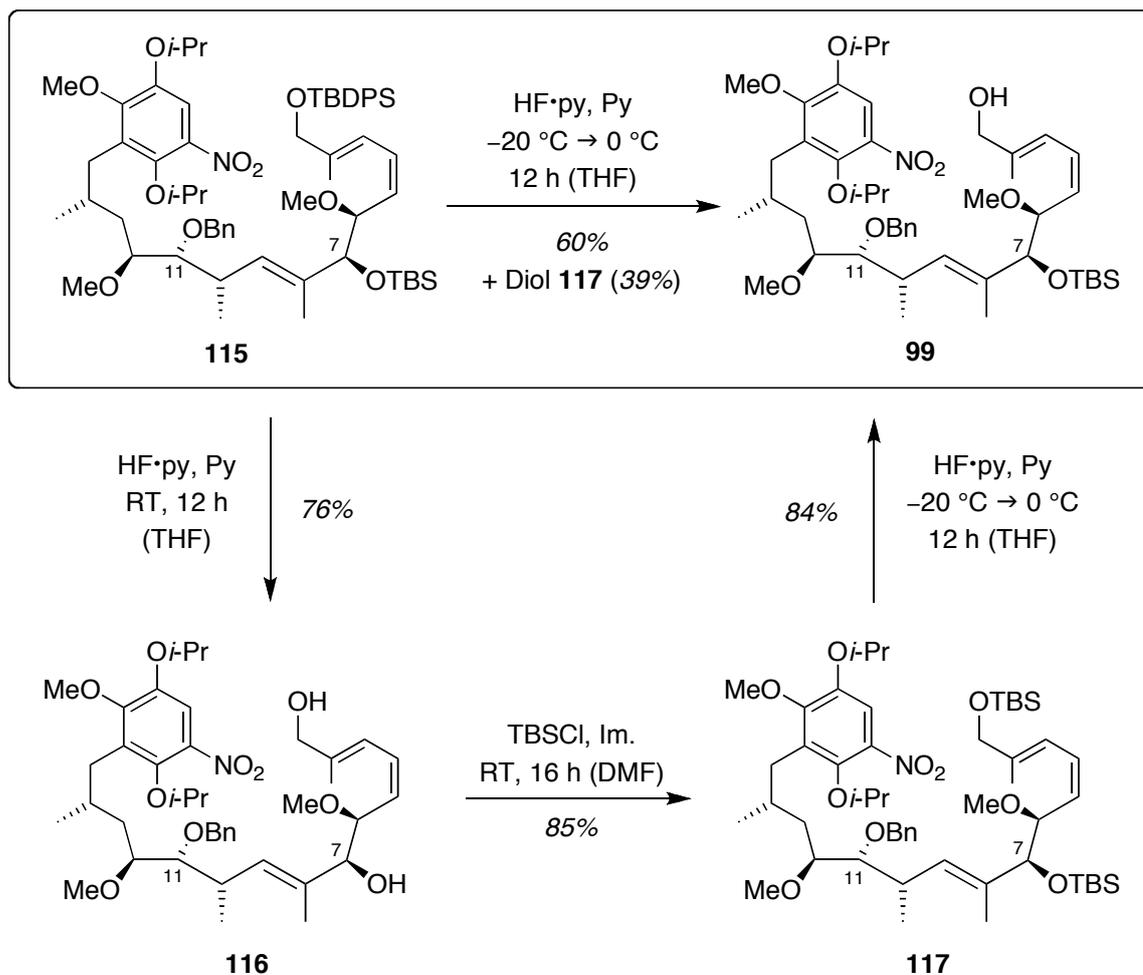
Analog zu der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Syntheseroute wurde der am Kohlenstoffatom C7 in (*S*)-Konfiguration vorliegende allylische Alkohol **101b** mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zum Silylether **100** umgesetzt. Es folgte die regioselektive aromatische Nitrierung unter milden Bedingungen in sehr guter Ausbeute (Schema 82).



Schema 82: Silylierung des sekundären Alkohols **101b** und anschließende regioselektive aromatische Nitrierung zu Verbindung **115**.

Bei der sich anschließenden chemoselektiven Entschützung des primären TBDPS-Ethers in Gegenwart des sekundären TBS-Ethers kam es zu unerwarteten Schwierigkeiten im Vergleich zur Entschützung des entsprechenden C7-Epimers **104** aus der zuvor beschriebenen Synthesesequenz.

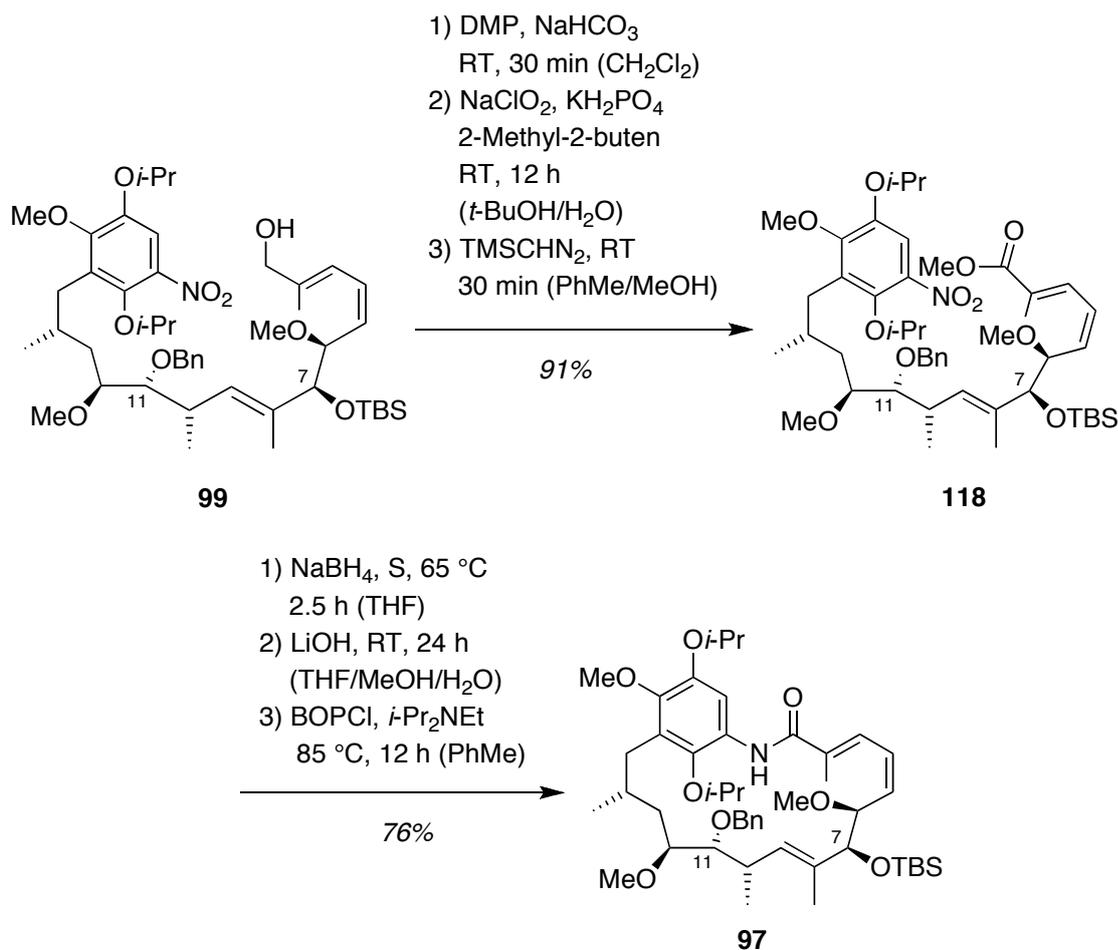
Der Einsatz der bei der Entschützung des 7-(*R*)-Diastereomers **104** erfolgreich angewendeten Reaktionsbedingungen führte, wie Schema 83 zeigt, nicht zum gewünschten Produkt **99**. Bei dieser Reaktion wurden stattdessen beide im Molekül befindlichen Silylschutzgruppen abgespalten.



Schema 83: Chemoselektive Entschützung der TBDPS-Schutzgruppe.

Durch Überführung des Diols **116** in das TBS-geschützte Diol **117** gelang die anschließende regioselektive Entschützung der primären TBS-Ethergruppe durch Behandlung mit dem Flusssäure-Pyridin-Komplex bei $0\text{ }^\circ\text{C}$. Die Gesamtausbeute über die drei Stufen betrug 54%. Es gelang schließlich die direkte Umsetzung des TBDPS-Ethers **115** in den gewünschten Allylalkohol **99**, in dem die Reaktionstemperatur $0\text{ }^\circ\text{C}$ nicht überschritt. Wie in Schema 83 zu erkennen ist, wurde das gewünschte Produkt **99** in 60% Ausbeute isoliert zusammen mit 39% der zweifach desilylierten Verbindung **116**. Letztere konnte erneut in zwei Stufen in den gewünschten Allylalkohol **99** überführt werden.

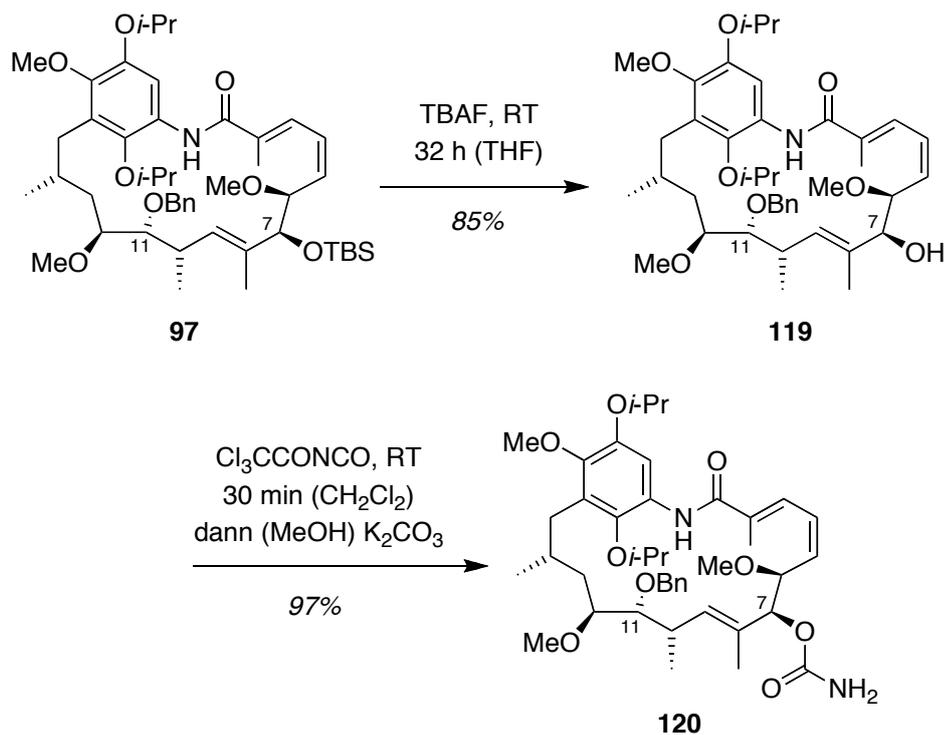
Analog zu der bereits beschriebenen Reaktionssequenz des 7-(*R*)-Diastereomers folgte die Überführung des Alkohols **99** in den Methylester **118** über drei Stufen in sehr guter Ausbeute.



Schema 84: Überführung des Allylalkohols **99** in das 7-(*S*)-Makrolactam **97**.

Nach erfolgreicher Reduktion der Nitrogruppe zum Anilin wurde die Methyl estergruppe mit Lithiumhydroxid verseift, und die anschließende Makrolactamisierung mit BOPCl zu Verbindung **97** gelang in guter Ausbeute (Schema 84).

In den zwei folgenden Syntheseoperationen wurde in einer Ausbeute von 82% über zwei Stufen der sekundäre TBS-Ether mit TBAF gespalten und der resultierende Alkohol in das Carbamat **120** überführt (Schema 85).



Schema 85: Entschützung des TBS-Ethers und Einführung des Carbamatsubstituenten.

An diesem Punkt der Synthese hatten wir einen konvergenten Zugang zum 19-gliedrigen Makrolactam erfolgreich entwickelt, dessen Ansakette alle sechs erforderlichen stereogenen Zentren und die drei stereodefinierten Doppelbindungen trug. Der Aufbau der Absolutkonfiguration am Kohlenstoffatom C7 mit Hilfe der diastereoselektiven Reduktion lieferte beide möglichen Diastereomere und ebnete somit den weiteren Syntheseweg für die angestrebte Totalsynthese des benzochinoiden Naturstoffs Geldanamycin (**1**) und dessen Derivat, das 7-(*epi*)-Geldanamycin.

Das in Schema 85 abgebildete Makrolactam **120** ist strukturell identisch mit dem Geldanamycinvorläufer, den *Panek et al.* in ihrer Totalsynthese von Geldanamycin (**1**) synthetisiert hatten.^[88] Der Vergleich der ¹H-NMR-Spektren der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindung **120** mit den ¹H-NMR-Spektren der entsprechenden Verbindung von *Panek et al.*^[88] zeigte allerdings keine exakten Übereinstimmung der chemischen Verschiebungen der ¹H-NMR-Signale. Wir sind dennoch der Meinung, dass es sich in der vorliegenden Arbeit um die formale Totalsynthese des (+)-Geldanamycins (**1**) handelt, da die erhaltene exakte Masse von Verbindung **120** identisch war mit der zu erwartenden Masse. Wir gehen davon aus, dass die Differenzen in den jeweiligen ¹H-NMR-Spektren auf das Vorhandensein zweier planar-chiraler Diastereomere der Verbindung **120** zurückzuführen sind. Bereits *Aude Lemarchand* erhielt bei ihrer

Synthese von vereinfachten Geldanamycinvorläufern^[76] ein Gemisch aus zwei planarchiralen Diastereomeren auf Grund der gehinderten Rotation der Ansakette um den aromatischen Ring. Für strukturell vereinfachte [n]-Methacyclophanverbindungen ist das Phänomen der planaren Chiralität ebenfalls beschrieben.^[156,157]

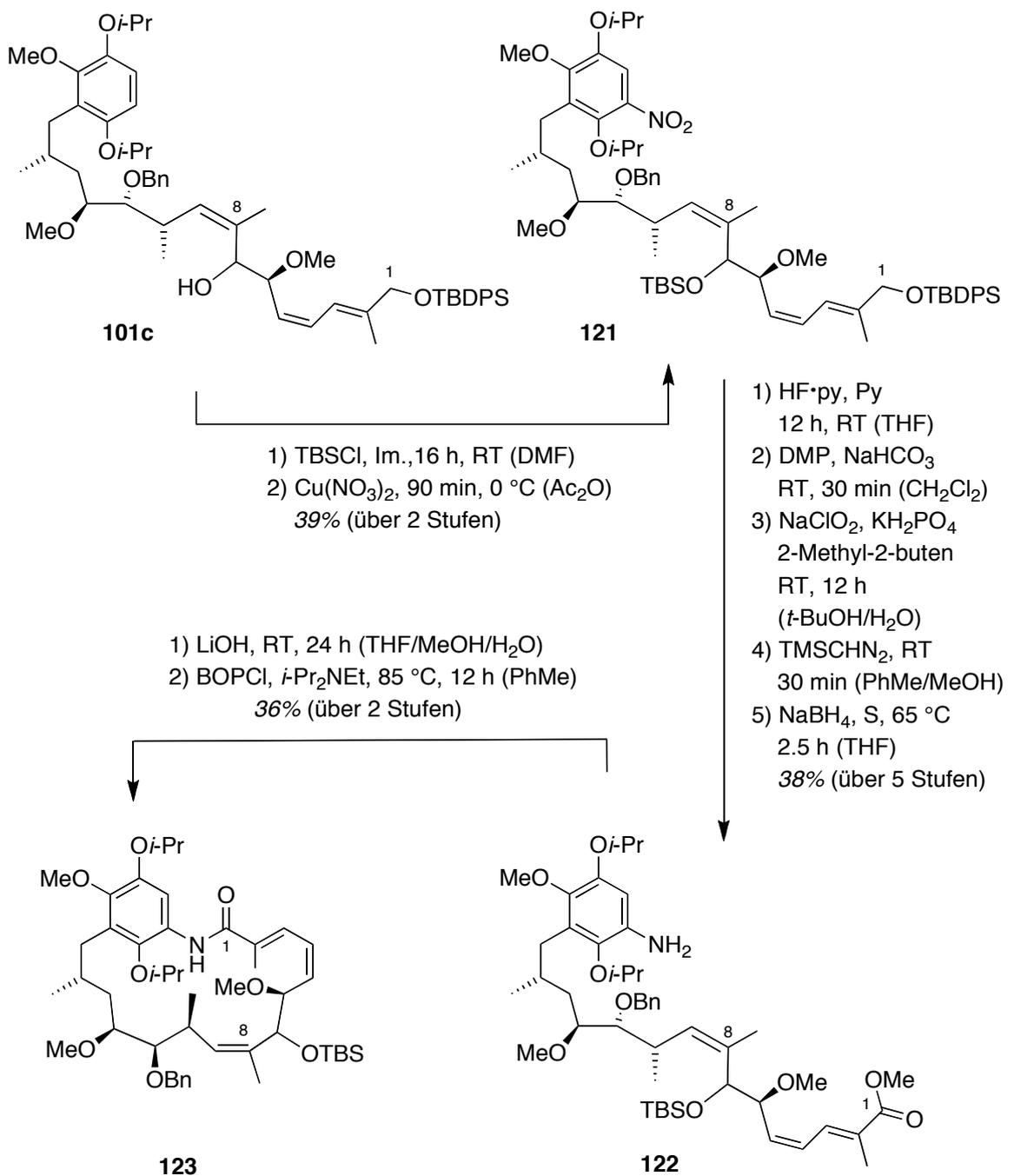
Die NMR-Spektren der in dieser Arbeit synthetisierten Maktolactame wiesen aus diesem Grund starke Signalverbreiterungen auf. Wurde das ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **120** epimeren Makrolactams **114** (Schema 81) anstatt bei Raumtemperatur bei einer Temperatur von 37 °C gemessen, konnten keine signifikanten Verbesserungen der Signalaufspaltungen im ¹H-NMR-Spektrum festgestellt werden.

Die Arbeitsgruppe um *Panek et al.* verwendete in ihrer Totalsynthese des Geldanamycins (**1**) eine im Vergleich zu unserer Makrolactamisierung grundlegend verschiedene Strategie zur Bildung des 19-gliedrigen Makrozyklus. Wie in Kapitel 2.1 beschrieben, gelang ihnen diese Reaktion mit Hilfe einer Kupfer-vermittelten Arylamidbindungsbildung.^[88]

Wir gehen davon aus, dass sich auf Grund dieser unterschiedlichen Syntheseverfahren zwei Diastereomere der Verbindung **120** gebildet hatten. Zur eindeutigen Klärung dieses Sachverhaltes sollte nach Entschützung des Hydrochinons **120** das entsprechende Benzochinon gebildet werden. In diesem Fall würde unsere Synthese ebenfalls die Herstellung von Geldanamycin (**1**) ermöglichen, da die für die Planarchiralität verantwortliche gehinderte Rotation der Ansakette in benzochinoiden Ansamycinen aufgehoben sein sollte.

8.5 Synthese des 8-(Z)-Makrolactams

Ein weiteres Anwendungsbeispiel, das den generellen Einsatz der zuvor beschriebenen Syntheseroute zur Darstellung ansamyciner Makrolactame bestätigte, ist in Schema 86 gezeigt.



Schema 86: Überführung des sekundären Allylalkohols **101c** in das 8-(Z)-Makrolactam **123**.

Es gelang die Überführung des, als Nebenprodukt bei der diastereoselektiven Reduktion des Enons **90** entstandenen sekundären Allylkohols **101c** mit einer (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatom C8 und C9 in das entsprechende Makrolactam **123**.

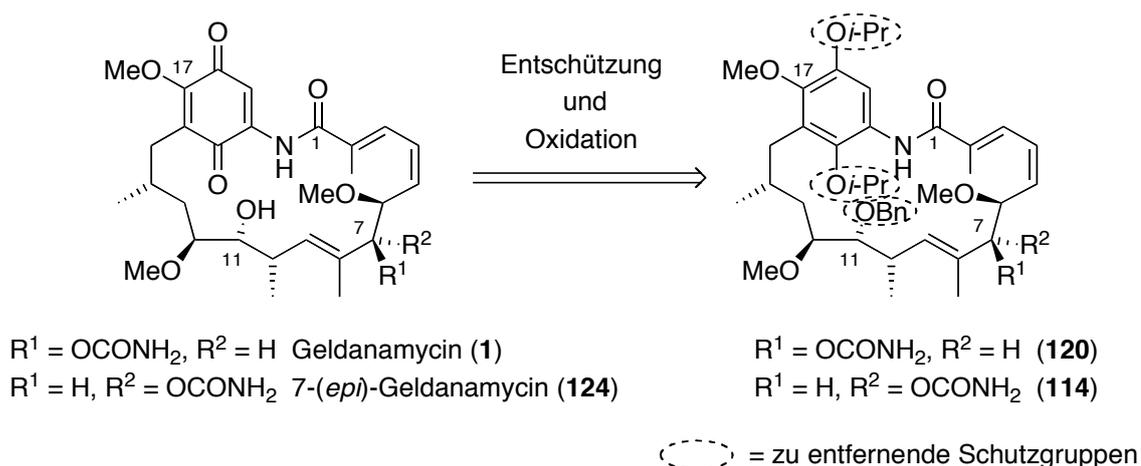
Wir konnten somit erstmals zeigen, dass für die Bildung des 19-gliedrigen Makrozyklus die trisubstituierte Doppelbindung zwischen C8 und C9 nicht zwangsläufig in einer (*E*)-Konfiguration vorliegen muss.

Das Makrolactam **123** wurde in insgesamt neun Schritten ausgehend von Verbindung **101c** in einer Gesamtausbeute von 5.3% dargestellt. Auf Grund der sehr geringen Substanzmenge des 8-(*Z*)-Makrolactams **101c** konnten in dieser Arbeit die weiteren synthetischen Schritte zur Darstellung des entsprechenden benzochinoiden Geldanamycin-Derivats nicht durchgeführt werden. Wir richteten unsere Bemühungen stattdessen auf die Überführung des 7-(*S*)- und 7-(*R*)-Makrolactams in die jeweiligen Benzochinone.

9. Globale Entschützung und Oxidation zum Benzochinon

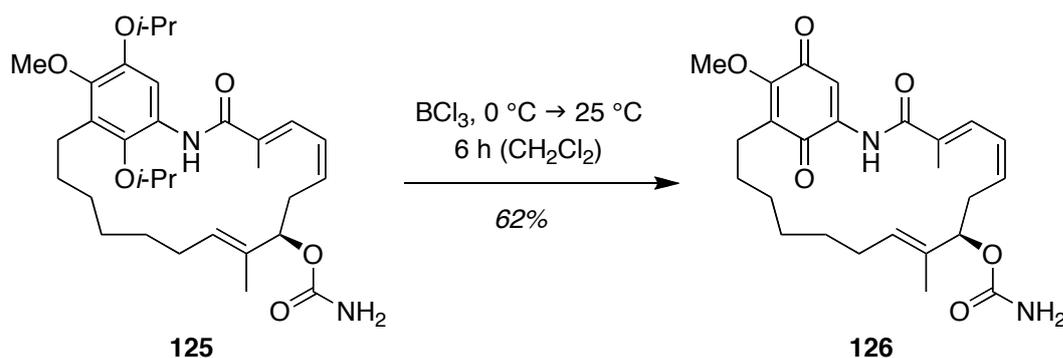
9.1 Allgemeine Strategie

Zur Vollendung der Totalsynthesen von Geldanamycin (**1**) und 7-(*epi*)-Geldanamycin (**124**) waren die folgenden beiden Syntheseoperationen in Anlehnung an die von *Panek et al.*^[88] publizierte Totalsynthese von Geldanamycin (**1**) geplant. Am geschützten Hydrochinon sollten zunächst in einem Schritt die zwei Isopropylgruppen und die Benzylgruppe an der Hydroxygruppe von Kohlenstoffatom C11 abgespalten werden. Durch eine anschließende Oxidation der freien Hydrochinone zu den beiden Benzochinonen sollten die Totalsynthesen abgeschlossen werden (Schema 87).



Schema 87: Retrosynthese der letzten beiden Syntheseoperationen zum Naturstoff Geldanamycin (**1**) und zu 7-(*epi*)-Geldanamycin (**124**).

Die simultane Spaltung der beiden Isopropylether im ersten Schritt wurde bereits von *Aude Lemarchand* und *Tony Horneff* in ihren Dissertationen^[76,94] genauer untersucht. Die Herausforderung, am elektronenreichen Aromaten die in C17-Position befindliche Methoxygruppe während der Reaktion nicht abzuspalten, gelang unter $\text{S}_{\text{N}}1$ -artigen Reaktionsbedingungen an Geldanamycinderivaten durch den Einsatz der Lewis-Säure Bortrichlorid in Dichlormethan bei $-15\text{ }^\circ\text{C}$ (Schema 88).



Schema 88: Entschützung des Hydrochinons **126** durch *Aude Lemarchand*.^[76]

Wie bereits in Kapitel 2.2 erwähnt, wurde das *in situ* gebildete Hydrochinon während der basisch-wässrigen Aufarbeitung direkt zum gewünschten Benzochinon **126** oxidiert. Es stellte sich in unserem Fall die Frage, ob es mit Bortrichlorid unter den beschriebenen Bedingungen möglich wäre, auch die Benzylgruppe abzuspalten und das erhaltene Dihydrogeldanamycin während der Aufarbeitung zum Naturstoff zu oxidieren.

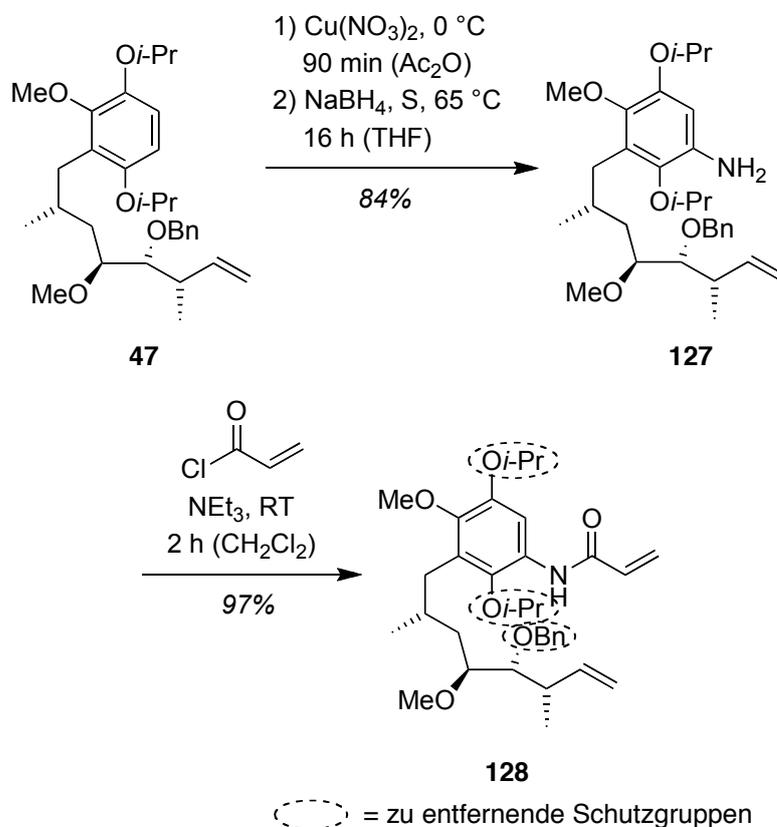
Die gängigste Methode, den verbleibenden Benzylether zu spalten, wäre die Hydrogenolyse mit Palladium^[158] auf Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre. Unter diesen Bedingungen würde man allerdings eine zusätzliche Hydrierung, vor allem der di-substituierten (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung zwischen C4 und C5 erwarten. Aus diesem Grund sollte die Benzylgruppe unter den gleichen Reaktionsbedingungen, die bereits bei der Abspaltung der beiden Isopropylgruppen erfolgreich getestet wurden, abgespalten werden.

Bei der Synthese eines Baustein von Herbimycin A (**2**) beschrieben *Panek et al.*^[84] bereits die erfolgreiche Debenzylierung mit Bortrichlorid einer sekundären Hydroxygruppe an der späteren Ansakette. Aus diesem Grund waren wir optimistisch, dass die geplante Entschützung der drei Alkylether am Geldanamycinvorläufer **120** mit Bortrichlorid gelänge. Als Alternative verwendeten *Panek et al.*^[88] bei ihrer Totalsynthese von Geldanamycin (**1**) Aluminiumtrichlorid in Anwesenheit von Anisol, welches als Nukleophil zum Abfang des intermediär gebildeten Benzylkations diene. Auf diesem Weg gelang die gleichzeitige Abspaltung der beiden Isopropylgruppen und der Benzylgruppe. Allerdings benötigte man zur Oxidation des Dihydrogeldanamycins zum Naturstoff den Einsatz von Palladium auf Aktivkohle an Luft.^[159] Somit hatten wir zwei vermeintlich gute Reaktionsbedingungen, mit denen die Totalsynthesen von Geldanamycin (**1**) und 7-(*epi*)-Geldanamycin (**124**) vollendet werden sollten.

Eine weitere Methode zur Debenzylierung aliphatischer Alkohole ist die Verwendung von Aluminiumtrichlorid und Dimethylanilin^[160] in Dichlormethan. Für chemoselektive Deisopropylierungen an Phenolen wird neben BCl_3 ^[161,162] und AlCl_3 ^[163] in Dichlormethan, Acetonitril^[164] oder Benzol^[165] auch TiCl_4 ^[166] oder FeCl_3 ^[167] verwendet.

9.2 Entschützung und Oxidation des Testsystems

Zunächst sollten die für unseren Fall besten Reaktionsbedingungen an einem möglichst dem realen Substrat entsprechenden Testsystem ermittelt werden. Wie in Schema 89 dargestellt, wurde die Testverbindung **128** ausgehend von Verbindung **47** durch Nitrierung, Reduktion der Nitrogruppe und anschließende Umsetzung mit Acrylsäurechlorid in das Amid umgesetzt. Die erhaltene Verbindung **128** stellte für die zu untersuchende Entschützung ein ideales Testsystem dar.



Schema 89: Synthese der Testverbindung **128**.

Tony Horneff synthetisierte bereits in seiner Dissertation^[94] den der Verbindung **128** entsprechenden Silylether, der anstatt der Benzylgruppe eine *tert*-Butyldimethylsilylgruppe trug. Es zeigte sich jedoch, dass die anschließende Entschützung dieser TBS-Gruppe unter Standardbedingungen mit TBAF nur in geringer Ausbeute möglich war. Es gelang ihm, mit Hilfe von Bortrichlorid die beiden verbleibenden Isopropylgruppen zu entschützen und das *in situ* erhaltene Hydrochinon während der Aufarbeitung zum gewünschten Benzochinon zu oxidieren. Die beiden Reaktionen lieferten allerdings das gewünschte Benzochinon lediglich in 38% Ausbeute.

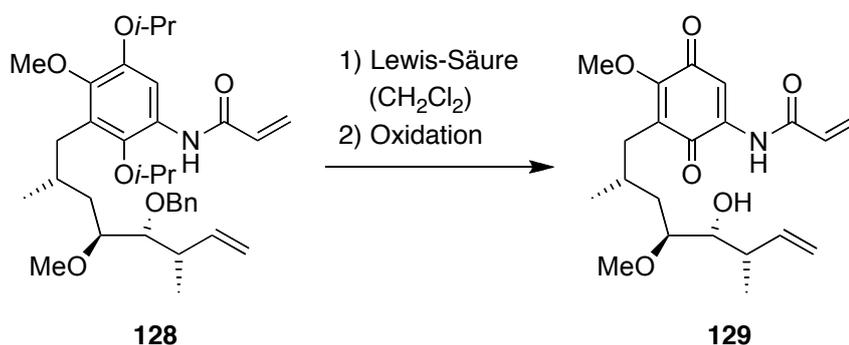


Tabelle 5: Entschützung der Testverbindung **128** und anschließende Oxidation zum Benzochinon **129**.

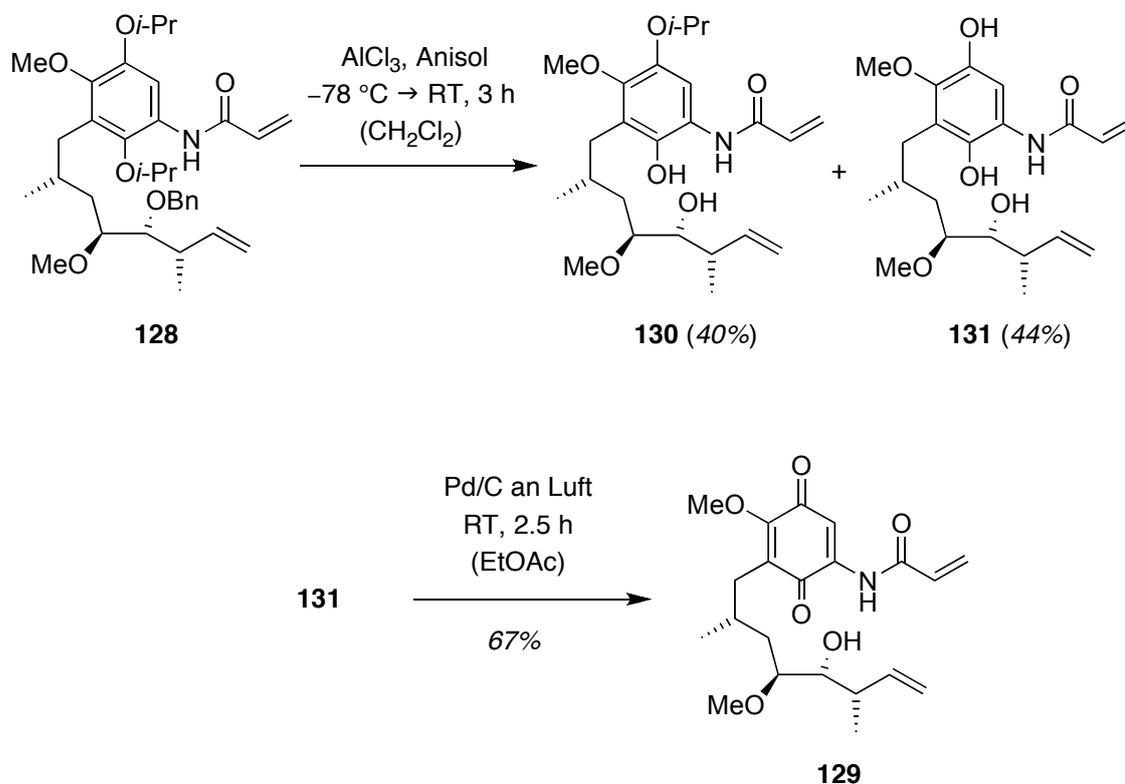
Eintrag	Lewis-Säure	Temp. [°C]	Reakt.-Zeit [h]	Aufarbeitung	Oxidation	Ausbeute [%]
1	BCl ₃	-15	2.5	2 M NaOH	-	20
2	BCl ₃	-78 → -20	5.5	MeOH	Pd/C an Luft	66
3	AlCl ₃	-78 → RT	5.5	wässrig	Pd/C an Luft	50
4	AlCl ₃ ^(a)	-78 → RT	3	wässrig	Pd/C an Luft	29 ^(b)
5	TiCl ₄	-78 → RT	4	wässrig	Pd/C an Luft	51

(a) Anisol als Additiv, (b) Partielle Entschützung (siehe Schema 90).

In der vorliegenden Arbeit wurden zur simultanen Entschützung der Benzylgruppe und der beiden Isopropylgruppen die in Tabelle 5 aufgelisteten Lewis-Säuren und die anschließende Oxidation zum Benzochinon **129** genauer untersucht.

Der Einsatz von Bortrichlorid in Dichlormethan lieferte das gewünschte Produkt ohne Zugabe eines Oxidationsmittels in nur 20% Ausbeute. Verlängerte man die Reaktionszeit dieser Umsetzung und behandelte man das zunächst gebildete Hydrochinon **131** anschließend mit Palladium auf Kohle an Luft so erhielt man das gewünschte Benzochinon in 66% Ausbeute (Tabelle 5, Einträge 1 und 2).

Wurde Aluminiumtrichlorid als Lewis-Säure eingesetzt, konnte nach anschließender Oxidation das Benzochinon **129** in 50% Ausbeute isoliert werden. Bei der Zugabe eines nukleophilen Additivs wie Anisol erhielt man, wie in Schema 90 dargestellt, ein Produktgemisch aus monoisopropyliertem Hydrochinon **130** und dem freien Hydrochinon **131**. Letzteres wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit Palladium auf Kohle an Luft zum Benzochinon **129** oxidiert. Die Gesamtausbeute über diese beiden Stufen betrug 29% (Tabelle 5, Einträge 3 und 4).



Schema 90: Vollständige Entschützung der Testverbindung **128**.

Wir konnten des weiteren zeigen, dass es auch mit Titan-tetrachlorid möglich war, das geschützte Hydrochinon **128** in das Benzochinon **129** zu überführen (Tabelle 6, Eintrag 5).

9.3 Entschützung des 7-(*R*)-Makrolactams

Mit diesen vielversprechenden Ergebnissen am Testsystem wurde die Reaktionssequenz aus Entschützung und Oxidation zunächst am 7-(*R*)-Makrolactam **114** erprobt, welches zu 7-(*epi*)-Geldanamycin (**124**) führen sollte. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

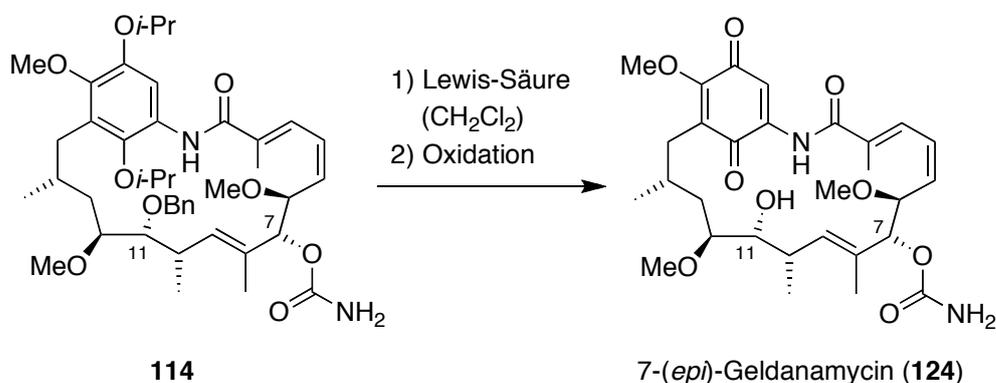


Tabelle 6: Versuche zur Entschützung des Makrolactons **114** und anschließender Oxidation.

Eintrag	Lewis-Säure	Temp. [°C]	Reakt.-Zeit [h]	Oxidation	Ausbeute
1	BCl ₃	-78 → -20	5	-	Zersetzung
2	AlCl ₃ /Anisol	-78 → RT	5	Pd/C an Luft	Zersetzung
3	TiCl ₄	-78	0.5	-	132 (83%)

Der Einsatz von Bortrichlorid oder Aluminiumtrichlorid in Anwesenheit von Anisol führte zur vollständigen Zersetzung des Edukts. Lediglich bei der Verwendung von Titan-tetrachlorid wurde ein Produkt in 83% Ausbeute erhalten. Es handelte sich hierbei um das debenzylierte Makrolactam **132** (Abbildung 9).

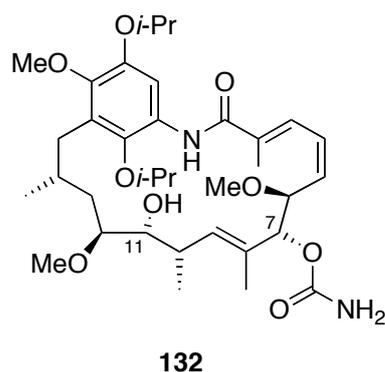


Abbildung 9: Debenzyliertes Produkt **132** der Reaktion des geschützten Hydrochinons **114** mit Titanatetrachlorid.

Ausgehend von Verbindung **132** wurden erneut die drei bisher verwendeten Lewis-Säuren zur Abspaltung der beiden verbleibenden Isopropylgruppen untersucht (Tabelle 7).

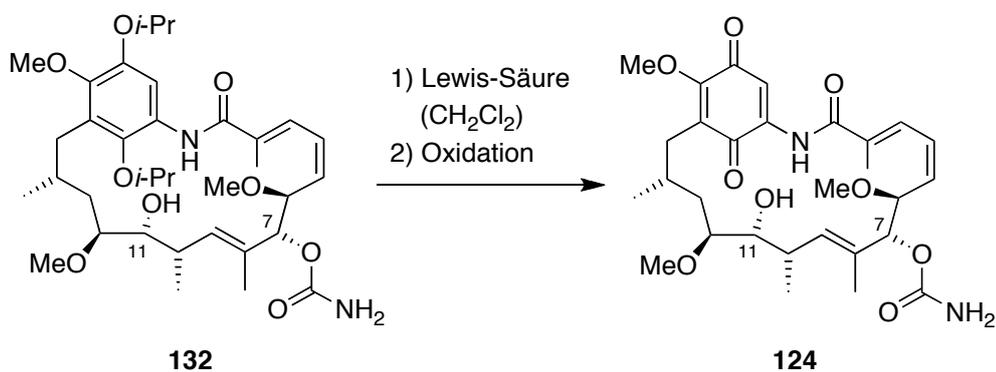


Tabelle 7: Versuche zur Entschützung des debenzilylierten Makrolactams **132**.

Eintrag	Lewis-Säure	Temp. [°C]	Reakt.-Zeit [h]	Ausbeute
1	BCl ₃	-78 → -20	1	133 (Spuren)
2	AlCl ₃ /Anisol	-78 → RT	5	Edukt und Zersetzung
3	TiCl ₄	-78 → -5	5	134 [48% (78% brsm)]
4	TiCl ₄	-78 → 10	5	133 (Spuren)

Unter Verwendung von Bortrichlorid wurde nicht das gewünschte Produkt erhalten (Eintrag 1, Tabelle 7). Vielmehr konnten wir mit Hilfe der HPLC-MS-Analytik die Verbindung **133** nachweisen, bei der die Methoxygruppe an C6 durch ein Chloratom substituiert wurde. Die exakte Position des Chlorsubstituenten in der Ansakette könnte sich sowohl an C4 als auch an C6 befinden (Abbildung 10). Es zeigte sich, dass diese Methoxygruppe auf Grund ihres allylischen Charakters für mögliche Nebenreaktionen bei der geplanten Entschützung des Hydrochinons verantwortlich sein könnte. Die Verwendung von Aluminiumtrichlorid und Anisol führte ebenfalls nicht zum Erfolg, da neben reisolierem Edukt **132** hauptsächlich dessen Zersetzung zu erkennen war (Eintrag 2, Tabelle 7). Somit führten die von *Panek et al.*^[88] publizierten Entschützungsbedingungen in unseren Händen nicht zum Erfolg.^[168] Erst der erneute Einsatz von Titan-tetrachlorid, bei dem die Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhöht worden war, führte zur partiellen Abspaltung einer der beiden Isopropylgruppen. Wurde die Reaktionstemperatur auf $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhöht, trat neben der Zersetzung die bei der Verwendung von Bortrichlorid bereits beobachtete Chlorierung des Makrolactams **133** auf.

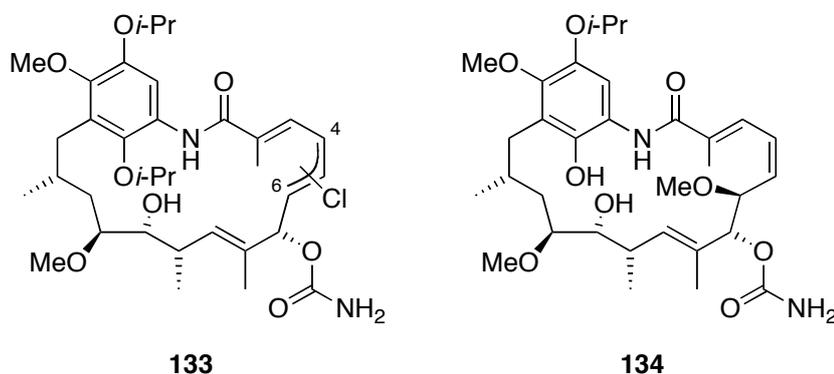
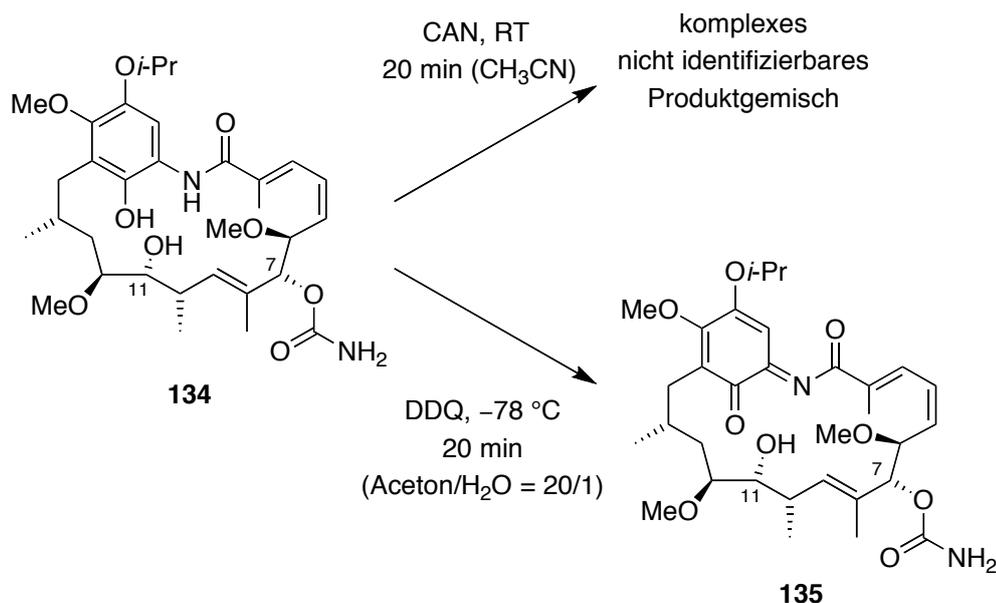


Abbildung 10: Chloriertes und monoisopropyliertes Produkt bei der Reaktion von Hydrochinon **132** mit Bortrichlorid und Titan-tetrachlorid.

Die monoisopropylierte Verbindung **134** diente als Ausgangsverbindung zur vollständigen Entschützung des Hydrochinons. Auf Grund der starken Verbreiterung der NMR-Signale im ^1H -Spektrum von Verbindung **134** konnte nicht eindeutig zugeordnet werden, welche der beiden Isopropylgruppen erfolgreich entfernt worden war.

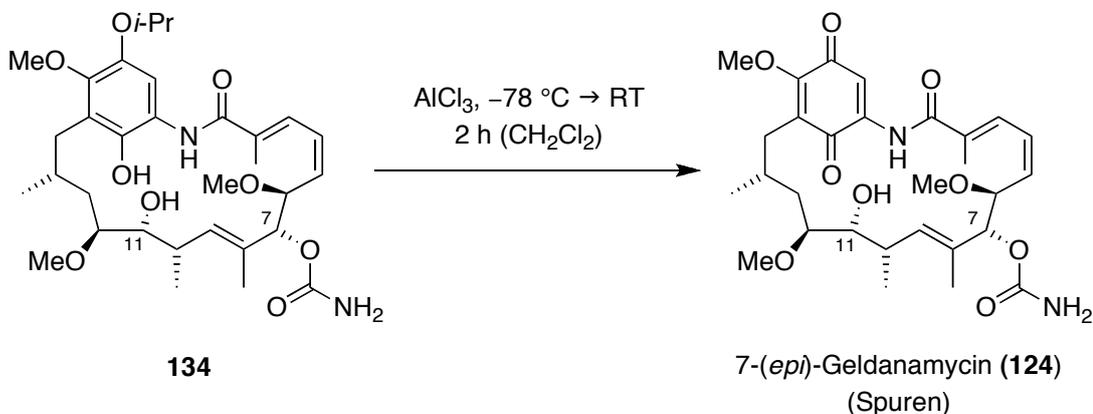
Die in Schema 91 gezeigten Versuche, unter oxidativen Bedingungen das gewünschte Benzochinon **124** darzustellen, lieferten jedoch einen Hinweis darauf, dass vermutlich die zur Amidgruppe *ortho*-ständige Isopropylgruppe selektiv entschützt wurde.

Der Einsatz von CAN^[169] führte zu einem komplexen Gemisch, in dem das gewünschte Produkt nicht nachgewiesen werden konnte. Die Oxidation mit DDQ^[170] lieferte das *ortho-aza*-Benzochinon **135** in Spuren, das ausschließlich ausgehend von der monoisopropylierten Verbindung **134** entstehen kann. Auf Grund dieser Tatsache wurde von der Erprobung weiterer oxidativer Entschützungsbedingungen wie Ph(I)O,^[171,172] PhI(OCOCF₃)₂^[173] oder Salcomin/O₂^[147] abgesehen.



Schema 91: Versuche zur oxidativen Entschützung des Makrolactams **134**.

Bei der Behandlung der monoisopropylierten Verbindung **134** mit Aluminiumtrichlorid trat bei Raumtemperatur überwiegend Zersetzung des Edukts **134** auf.

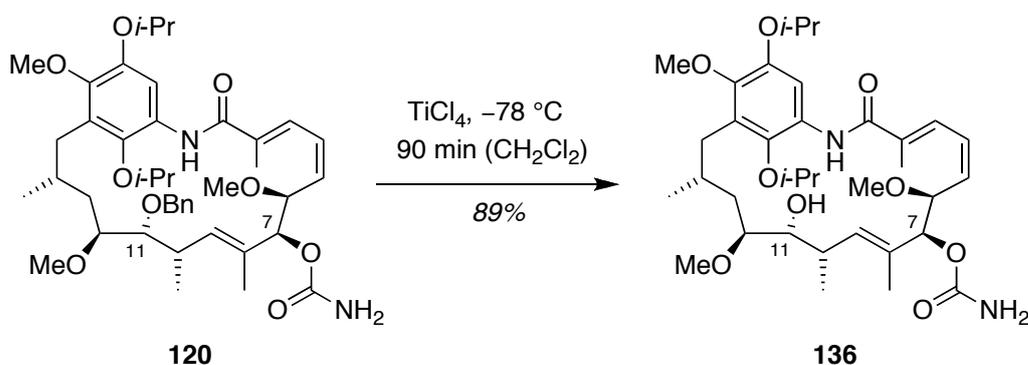


Schema 92: Synthese des 7-(*R*)-Epimers **124** von Geldanamycin (**1**) in Spuren.

Die genaue Analyse des Reaktionsgemisches mit Hilfe von HPLC-MS zeigte jedoch die Bildung eines Produkts in Spuren, das die gesuchte exakte Masse $[(M + Na)^+ = 583.2621]$ von Geldanamycin (**1**) besaß. Der Vergleich der Retentionszeit dieser Verbindung und einer authentischen Probe des Naturstoffs zeigte allerdings eine geringe Differenz an. Es handelte sich somit aller Wahrscheinlichkeit nach um 7-(*epi*)-Geldanamycin (**124**), dessen erstmalige Synthese in Spuren in dieser Arbeit gelang. Die Verbesserung der Ausbeute dieses Geldanamycin-Epimers führte bislang nicht zum Erfolg, weshalb die Aufnahme eines aussagekräftigen NMR-Spektrums dieser Verbindung nicht gelang.

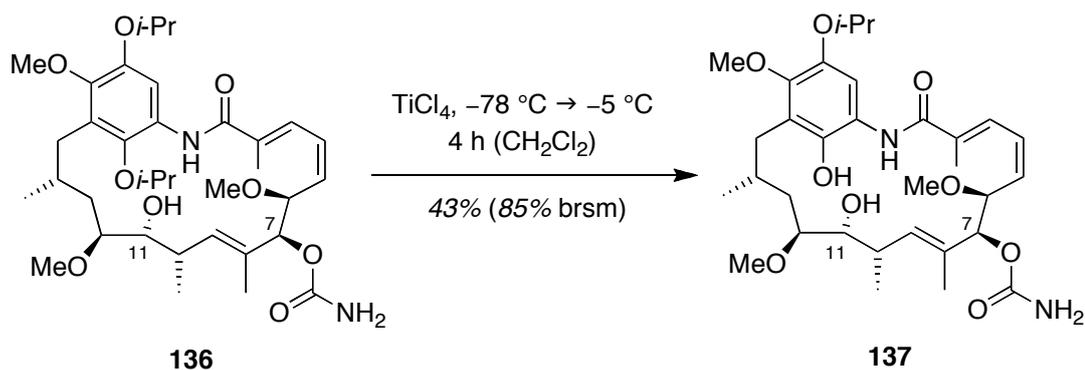
9.4 Entschützung des 7-(*S*)-Makrolactams

Basierend auf den im vorherigen Kapitel durchgeführten Untersuchungen wurde versucht, die gleiche Reaktionssequenz der schrittweisen Entschützung auf das 7-(*S*)-Epimer **120** anzuwenden, um somit die Totalsynthese des angestrebten Naturstoffs Geldanamycin (**1**) abzuschließen.



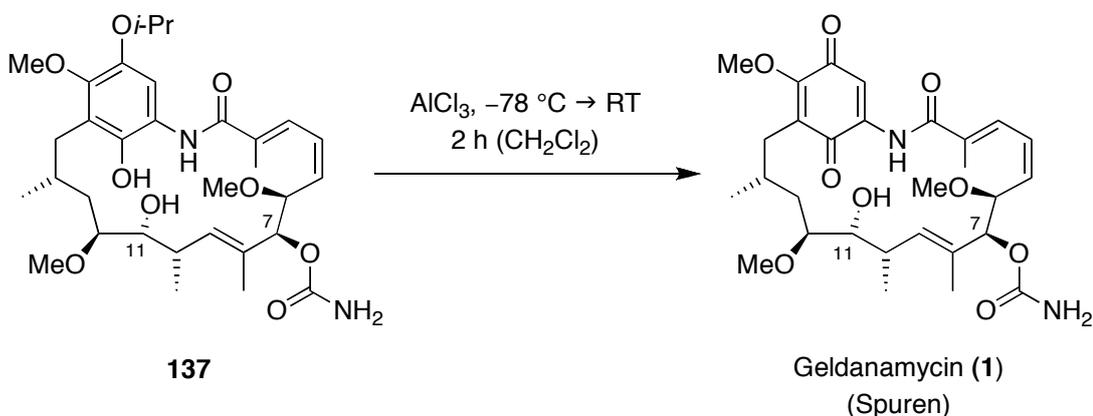
Schema 93: Selektive Debenzylierung des Makrolactams **120**.

Wie in Schema 93 zu sehen ist, gelang die selektive Abspaltung der Benzylgruppe des Moleküls **120** mit Titan-tetrachlorid in sehr guter Ausbeute. Die anschließende Entschützung einer der beiden Isopropylgruppen wurde wie bereits am anderen Epimer beschrieben durch erneuten Einsatz von Titan-tetrachlorid bei höherer Temperatur realisiert.



Schema 94: Abspaltung einer der beiden Isopropylgruppen am Makrolactam **136**.

Die Behandlung des monoisopropylierten Hydrochinons **137** mit Aluminiumtrichlorid führte ähnlich dem Reaktionsverlauf des entsprechenden Epimers **134** zu einer vollständigen Zersetzung des Edukts. Die massenspektroskopische Analyse des Reaktionsgemisches mit Hilfe von HPLC-MS bestätigte allerdings erneut die Bildung einer Verbindung mit der gesuchten Masse.

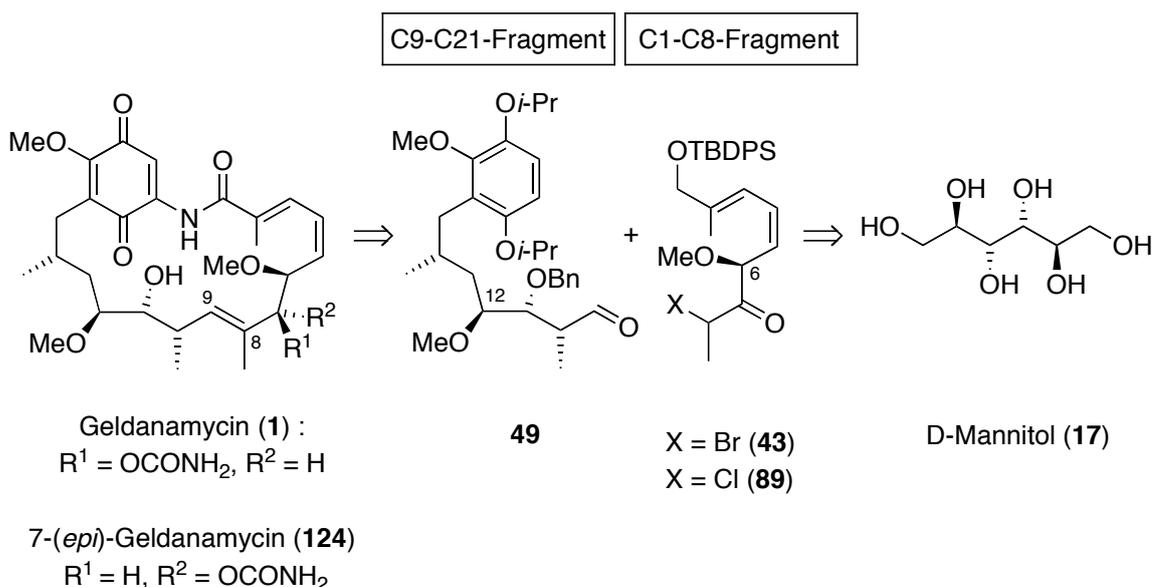


Schema 95: Behandlung des monoisopropylierten Hydrochinons **137** mit Aluminiumtrichlorid.

In diesem Fall erbrachte die exakte Übereinstimmung der Retentionszeit dieser Verbindung und der authentischen Probe von Geldanamycin (**1**) bei der HPLC-Analyse die Bestätigung, dass es sich bei der in Spuren entstandenen Verbindung aller Wahrscheinlichkeit nach um den Naturstoff Geldanamycin (**1**) handelte und zuvor bereits bei der Synthese des Makrolactams **120** die formale Totalsynthese von **1** erreicht wurde. Jegliche Versuche die Ausbeute dieser Reaktion zu verbessern, blieben bislang ohne Erfolg, weshalb die exakte NMR-spektroskopische Analyse ebenfalls nicht möglich war.

10. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit ist es gelungen, eine neuartige konvergente Synthesestrategie zum Aufbau des Makrolactamgrundgerüsts des natürlich vorkommenden Ansamycins Geldanamycin (**1**) und dessen 7-(*R*)-Epimers **124** zu entwickeln und erfolgreich anzuwenden.

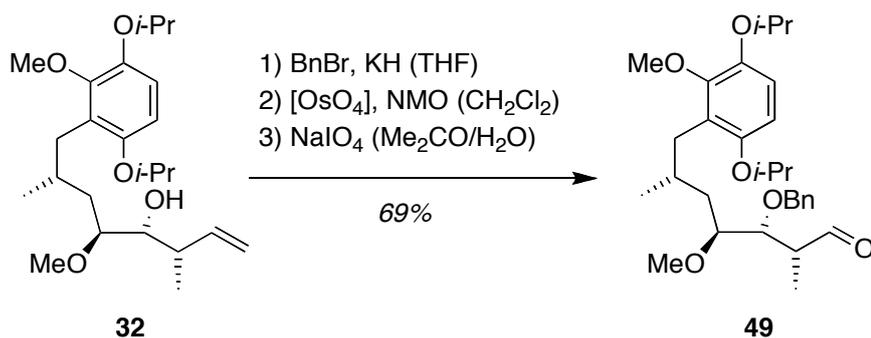


Schema 96: Konvergente Retrosynthese des Geldanamycins (**1**).

Die Synthese des C9-C21-Fragments **49** wurde unter Berücksichtigung einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie vollendet. Desweiteren wurde eine effiziente Synthese zum C1-C8-Fragment von Geldanamycin (**1**) als α -Halogenketon entwickelt und die beiden komplexen Fragmente stereoselektiv miteinander verknüpft.

Synthese des modifizierten C9-C21-Fragments

Basierend auf Vorarbeiten in unserem Arbeitskreis^[94] wurde der sekundäre Alkohol **32** in den entsprechenden Benzylether überführt. Die oxidative Spaltung der terminalen Doppelbindung lieferte in zwei Stufen den Aldehyd **49** als geplantes C9-C21-Fragment, der als elektrophiler Reaktionspartner mit dem C1-C8-Fragment von Geldanamycin (**1**) umgesetzt wurde.

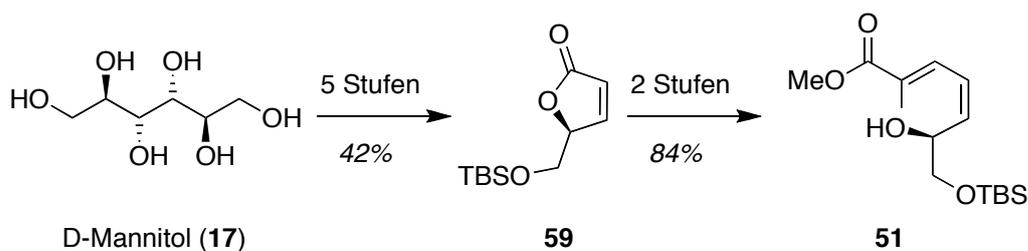


Schema 97: Synthese des modifizierten C9-C21-Fragments **49**.

Insgesamt wurde dieses Westfragment des Geldanamycins (**1**) in 17 Stufen ausgehend von D-Mannitol (**17**) in einer Gesamtausbeute von 9% synthetisiert.

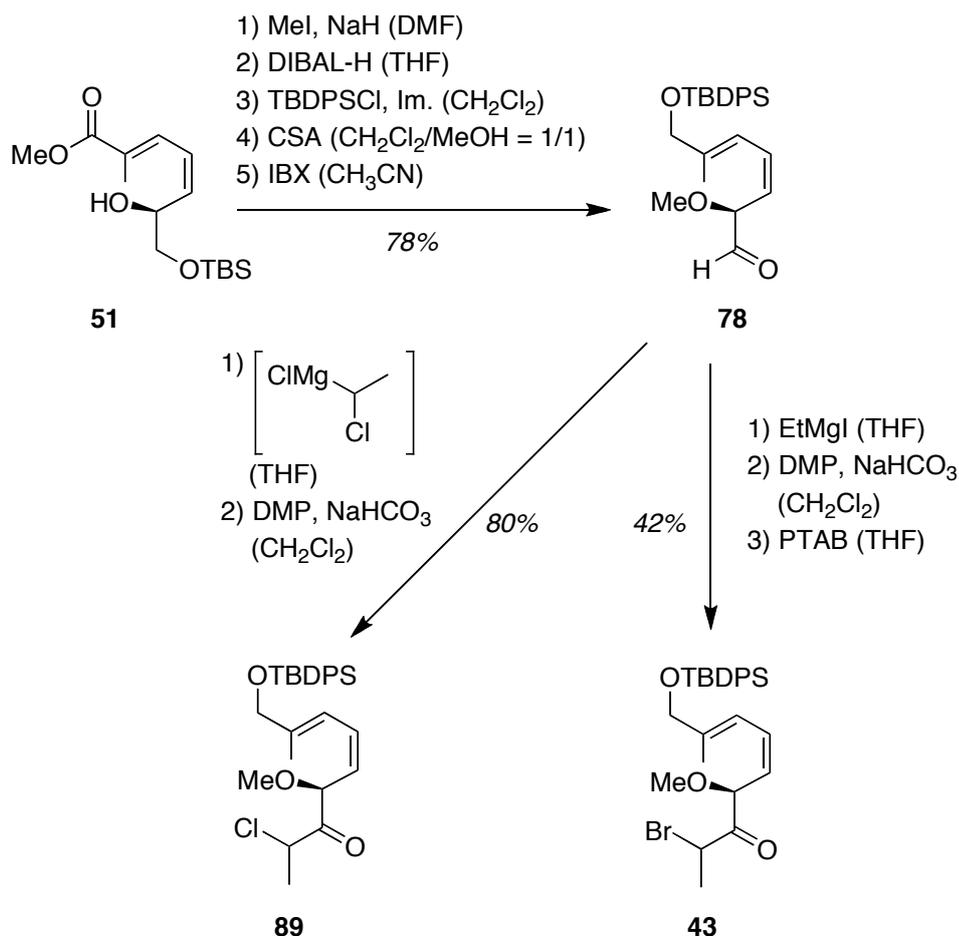
Synthese des C1-C8-Fragments

Der Aufbau des Diensystems begann, wie schon die Synthese des C9-C21-Fragments **49**, ausgehend vom natürlich vorkommenden Zucker D-Mannitol (**17**), der das benötigte stereogene Zentrum im C1-C8-Fragment aus dem *chiral pool* lieferte.



Schema 98: Synthese des Diens **51** über die Lacton-Route.

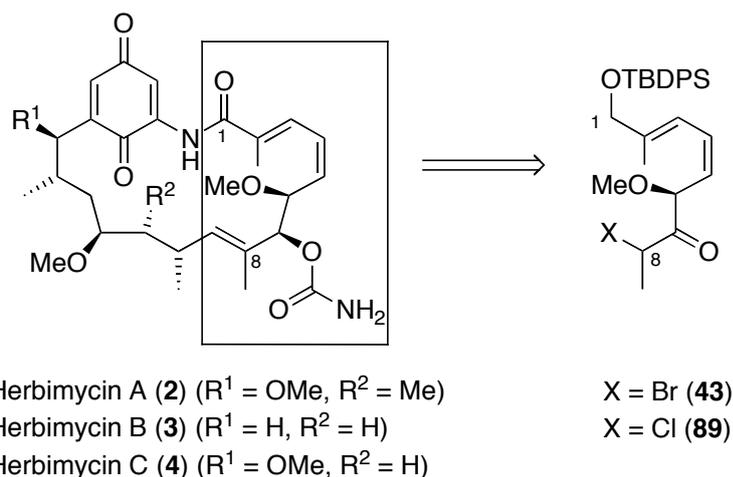
Die Entwicklung einer Route über das Lacton **59** (Lacton-Route) ermöglichte die effiziente stereoselektive Synthese des (*E,Z*)-konfigurierten Diens **51** in sieben Schritten. Es folgte die Methylierung der sekundären Alkoholgruppe, die Reduktion der Estergruppe und die anschließende Schützung des Allylalkohols als TBDPS-Ether. Der primäre TBS-Ether wurde chemoselektiv gespalten und zum Aldehyd **78** oxidiert.



Schema 99: Abschluß der Synthese des C1-C8-Fragments als α -Halogenketon.

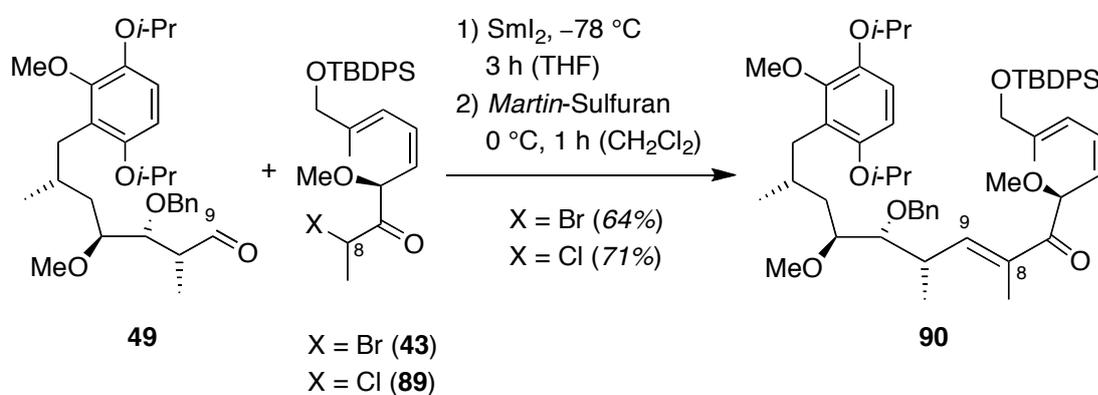
Die Verbindung **78** diente als Ausgangspunkt der Synthese des α -Bromketons **43** sowie des α -Chlorketons **89**, letzteres mit Hilfe eines zuvor durch eine Sulfoxid-Magnesium-Austauschreaktion gebildeten α -Chlor-*Grignard*-Reagenzes.

Im Falle des α -Bromketons **43** gelang dessen Synthese in 15 Schritten ausgehend von D-Mannitol (**17**) in einer Gesamtausbeute von 12%. Das α -Chlorketon **89** wurde in 14 Schritten in einer Gesamtausbeute von 22% erhalten. Da das C1-C8-Fragment von Geldanamycin (**1**) und den bereits im Kapitel 2.1 vorgestellten Makrolactamen Herbimycin A (**2**), B (**3**) und C (**4**) identisch ist, bildet der in der vorliegenden Arbeit erfolgreich entwickelte synthetische Zugang zu diesem Fragment die Basis einer möglichen konvergenten Totalsynthese dieser drei pharmakologisch ebenfalls sehr interessanten Naturstoffe.



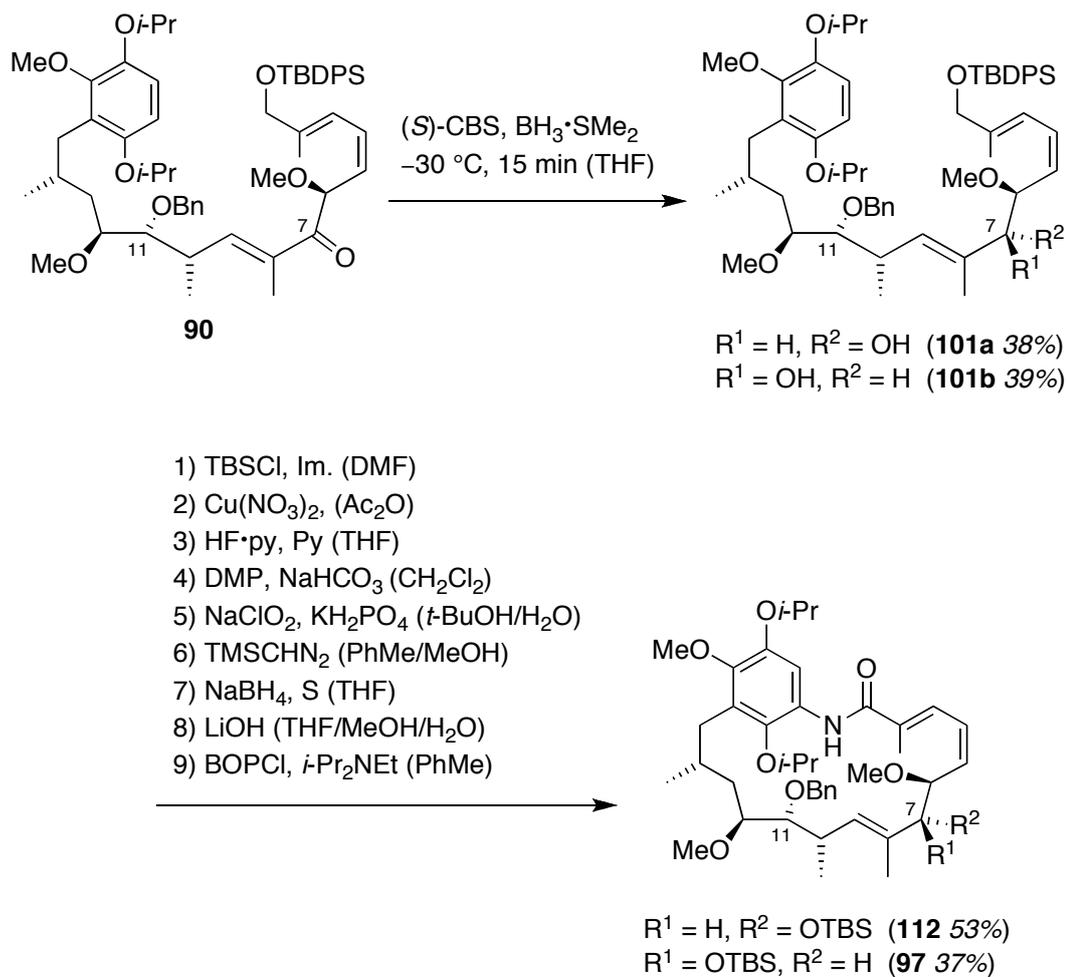
Schema 100: Retrosynthese der Herbimycine ausgehend vom C1-C8-Fragment.

In der zentralen Schlüsselreaktion zur Synthese des Geldanamycins (**1**) gelang die Kupplung des Westfragments **49** sowohl mit dem α -Bromketon (**43**) als auch mit dem α -Chlorketon (**89**) unter Verwendung einer SmI_2 -induzierten *Reformatsky*-artigen Aldoladdition. Die anschließende Dehydratisierung lieferte erstmals stereospezifisch die (*E*)-konfigurierte Doppelbindung zwischen C8 und C9 der späteren Ansakette (Schema 101).



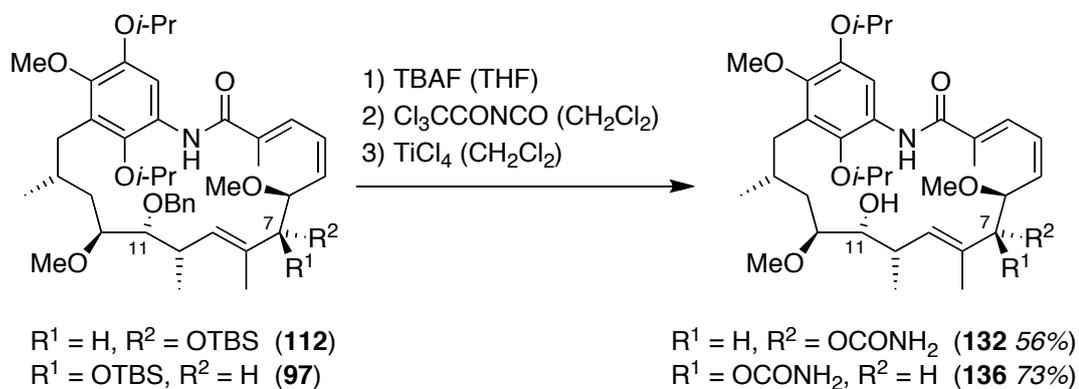
Schema 101: Stereoselektive C,C-Kupplung der beiden Molekülfragmente.

Ausgehend vom erhaltenen Enon **90** erfolgte die divergente Synthese der beiden in Schema 102 gezeigten Makrolactame **112** und **97** in sehr guten Ausbeuten über jeweils zehn Synthesestufen. Die geringere Gesamtausbeute an Verbindung **97** war hauptsächlich der in schlechterer Selektivität verlaufenden chemoselektiven TBDPS-Abspaltung in Gegenwart der TBS-Schutzgruppe am 7-(*S*)-Epimer geschuldet.



Schema 102: Synthese der beiden Makrolactame **112** und **97**.

In drei sich anschließenden Syntheseschritten konnten die beiden Makrolactame **132** und **136** erfolgreich zugänglich gemacht werden.



Schema 103: Synthese der debenzylierten Carbamat-Makrolactame **132** und **136**.

Die Gesamtausbeute der Herstellung des Makrolactams **136** betrug 0.67% in der längsten linearen Synthesesequenz über 32 Stufen ausgehend von D-Mannitol (**17**). Das entsprechende 7-Epimer **132** wurde über die gleiche Syntheseroute in ebenfalls 32 Schritten und einer Gesamtausbeute von 0.72% hergestellt.

Die zusätzliche erfolgreiche Synthese des 8-(*Z*)-Makrolactams **123** verdeutlicht die allgemeine Anwendbarkeit der in dieser Arbeit entwickelten Syntheseroute zum Aufbau strukturell modifizierter Makrolactame (Abbildung 11).

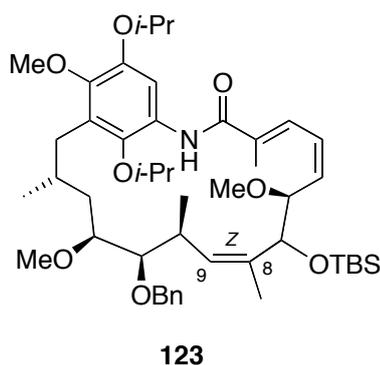


Abbildung 11: Synthetisiertes 8-(*Z*)-Makrolactam **123**.

Mit Hilfe von HPLC-MS-Analysen war es schließlich möglich, die Entstehung sowohl von Geldanamycin (**1**) als auch von 7-(*epi*)-Geldanamycin (**124**) bei der Entschützung der jeweiligen Makrolactame **136** und **132** anhand eines Vergleichs der entsprechenden Retentionszeiten mit der Retentionszeit einer authentischen Probe des Naturstoffs Geldanamycin (**1**) zweifelsfrei nachzuweisen.

Trotz intensiver Bemühungen ist es bisher nicht gelungen, den in Spuren erhaltenen Naturstoff Geldanamycin (**1**) und das bislang unnatürliche (7)-(*epi*)-Geldanamycin (**124**) in eindeutig charakterisierbaren Mengen zu synthetisieren.

Nichtsdestotrotz verdeutlicht die erstmals erfolgreiche intermolekulare stereoselektive *C,C*-Kupplung zwischen den beiden komplexen Fragmenten **49** und **43** bzw. **89** das große synthetische Potential SmI_2 -induzierter *Reformatsky*-artiger Aldoladditionen zum Aufbau hochfunktionalisierter Moleküle.

Die Herstellung des direkten Synthesevorläufers **132** von 7-(*epi*)-Geldanamycin (**124**) legt darüber hinaus den Grundstein, um nach erfolgreicher Entschützung des Makrolactams **132** biochemische Aktivitäts- und Affinitätsexperimente zur Wechselwirkung mit dem Hitzeschockprotein HSP90 dieses bislang nicht untersuchten Geldanamycin-derivates **124** durchzuführen.

Die in dieser Arbeit entwickelte konvergente Syntheseroute zum Aufbau des Makrolactamgrundgerüsts der Ansamycin-Antibiotika am Beispiel von Geldanamycin (**1**) bildet die Grundlage der Synthese weiterer strukturell bislang unbekannter Geldanamycinderivate, in dem durch Vorfunktionalisierungen der beiden Molekülhälften und deren anschließender Kupplung eine ganze Reihe möglicher Ansamycine zugänglich gemacht werden könnten.

Um den effizienten Abschluß der Totalsynthesen von Geldanamycin (**1**) und 7-(*epi*)-Geldanamycin (**124**) zu gewährleisten, bedürfte es der weiteren Optimierung des letzten oxidativen Entschützungs-schritts an den beiden Makrolactamen **132** und **136**. Darüber hinaus wäre auch eine erneute Überarbeitung der Schutzgruppenstrategie des geschützten Hydrochinonfragments denkbar. Durch eine Verwendung der MOM-Schutzgruppe anstatt der Isopropylschutzgruppe oder einer Überführung der existierenden Isopropylether am C9-C21-Fragment **49** in die entsprechenden MOM-Ether sollte auf der Grundlage literaturbekannter Verfahren^[77] und nicht zuletzt durch den in dieser Arbeit entwickelten konvergenten synthetischen Zugang zum 19-gliedrigen ansamycinischen Makrolactamgrundgerüst einem erfolgreichen Abschluß der Totalsynthesen von Geldanamycin (**1**) und dessen 7-Epimer **124** nichts mehr im Weg stehen.

II. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Methoden

1.1 Lösungsmittel, Reagenzien und Arbeitsmethoden

Alle Reaktionen mit luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in zuvor im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter einer Argon-Schutzgasatmosphäre durchgeführt.

Es wurden folgende **trockene Lösungsmittel** verwendet:

Dichlormethan, Diethylether und Tetrahydrofuran entnahm man einer MB-SPS 800 Apparatur der Firma *Braun*. Die mit Argon als Inertgas betrieben wurde. Zur Entfernung des Restwassergehalts wurden die Lösungsmittel vor Entnahme durch folgende Reinigungssäulen geleitet:

Dichlormethan:	2 × MB-KOL-M Typ 2 (Molekularsieb 3Å)
Diethylether:	2 × MB-KOL-A (Aluminiumoxid)
Tetrahydrofuran:	2 × MB-KOL-A (Aluminiumoxid)

Die folgenden trockenen Lösungsmittel wurden von den Firmen *Fluka*, *Acros* oder *Sigma-Aldrich* bezogen und in der angegebenen Spezifikation ohne weitere Trocknung eingesetzt: Acetonitril puriss. (maximal 0.01% Wasser), *N,N*-Dimethylformamid puriss. (maximal 0.01% Wasser), Methanol puriss. (maximal 0.01% Wasser), Pyridin puriss. (maximal 0.01% Wasser), Toluol (maximal 0.01% Wasser).

Alle weiteren hier aufgeführten Lösungsmittel und Reagenzien wurden nach Standardverfahren getrocknet und unter Argon-Atmosphäre aufbewahrt:

Anisol (PhOMe): Trocknung durch Kochen unter Rückfluss über CaCl₂ und anschließende Destillation.

Essigsäureanhydrid (Ac₂O): Trocknung durch Kochen unter Rückfluss über P₂O₅ (20 g/L) für zwei Stunden und anschließende fraktionierte Destillation.

Diisopropylethylamin (*i*-Pr₂NEt): Trocknung durch Kochen unter Rückfluss über CaH₂ und anschließende Destillation.

Die weiteren Lösungsmittel für Flash- und Säulenchromatographie, Umkristallisation sowie für feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden nach einmaliger Destillation verwendet:

n-Pentan (P), *n*-Hexan (Hex), Dichlormethan (CH₂Cl₂), Diethylether (Et₂O), Methanol (MeOH), Aceton (Ac), Essigsäureethylester (EtOAc).

Säulenchromatographische Trennungen wurden unter mittlerem Druck durchgeführt. Als stationäre Phase diente Kieselgel der Firma *Merck* (230–400 mesh ASTM, Kieselgel 60, Korngröße 40–63 µm). Das jeweils verwendete Elutionsmittel ist bei den entsprechenden Versuchsbeschreibungen angegeben.

Als **Kühlmedien** dienten Eiswasser, Eiswasser/Kochsalz-Mischungen (bis ca. –10 °C) und Aceton/Trockeneismischungen (–78 °C).

Als **Heizbäder** wurden Paraffinölbäder verwendet, deren Temperaturen mittels Kontaktthermometer überwacht wurden.

Prozentangaben beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf Massenprozent. Bei gesättigten Lösungen oder Lösungen deren Gehalt in Prozent angegeben ist, handelt es sich, wenn nicht anders erwähnt, um wässrige Lösungen.

Messungen von **pH-Werten** erfolgten mit Universalindikatorpapier (pH 1-14) der Firma *Merck*.

Metallorganische Reagenzien wurden vor Verwendung jeweils auf ihren genauen Gehalt durch Titration gegen Methanol mit 1,10-Phenanthrolin als Katalysator überprüft.

1.2 Analytische Methoden

Qualitative Dünnschichtchromatographie (DC) wurde mit Fertigplatten der Firma *Merck* mit Fluoreszenzindikator (Glas, 0.25 mm Kieselgel 60, F₂₅₄) durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzdetektion im UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254 \text{ nm}$ [UV], oder durch Eintauchen der DC-Platten in die unten aufgeführten Anfärbe-reagenzien und anschließender Wärmebehandlung mit einem Heißluftgebläse (ca. 650 °C):

- Kaliumpermanganat-Lösung [KMnO₄]:
3.00 g Kaliumpermanganat, 20.0 g Kaliumcarbonat und 5.00 mL 5%ige Natron-lauge in 300 ml Wasser
- Cerammoniummolybat-Lösung [CAM]:
10.0 g Cer(IV)sulfat, 25.0 g Ammoniumheptamolybat und 100 mL konz. H₂SO₄ in 900 mL Wasser
- Vanillin-Lösung [Vanillin]:
1.00 g Vanillin, 12.0 mL Essigsäure und 4.00 mL konz. H₂SO₄ in 100 mL Methanol
- Ninhydrin-Lösung [Ninhydrin]:
1.00 g Ninhydrin in 100 mL Ethanol
- Bromkresolgrün-Lösung [Bromkresolgrün]:
0.10 g Bromkresolgrün in 100 mL Ethanol

Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktmessgerät Büchi 510 der Firma *Büchi* in einer Kapillare gemessen und sind nicht korrigiert.

Spezifische Rotationen wurden mit einem Polarimeter 241 MC der Firma *Perkin-Elmer* in einer 1.00 dm-Küvette bei 589 nm (NaD-Linie) bei Raumtemperatur gemessen. Der Drehwert wurde nach der *Drude*-Gleichung berechnet, die Angabe erfolgt in $10^1 \text{ grad cm}^2 \text{ g}^{-1}$:

$$[\alpha]_D^{RT} = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot d}$$

α = Drehwert [°]

c = Konzentration [g/100 mL]

d = Länge der Küvette [dm]

Infrarot-Spektren (IR) wurden mit einem JASCO IR-4100 Spektrometer direkt in Substanz mit Totalreflektionsverfahren (ATR) gemessen. Die Intensität der Signale ist mit folgenden Abkürzungen angegeben: w (schwach), m (mittel), s (stark) und br (breit).

Die Angabe von Verhältnissen bei **Produktgemischen** bezieht sich auf das Verhältnis der Integrale eindeutig aufgelöster Signale im ^1H -NMR-Spektrum des Gemischs.

Kernresonanz-Spektren (NMR) wurden an den Geräten AV-250 (250 MHz), AV-360 (360 MHz) und AV-500 (500 MHz) der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben und auf die Restprotonensignale des verwendeten Lösungsmittels [CDCl_3 , $\delta(^1\text{H}) = 7.26$ ppm, $\delta(^{13}\text{C}) = 77.16$ ppm] kalibriert. ^{13}C -DEPT-Spektren, die keinerlei Lösungsmittelsignale aufweisen, wurden auf intensive Signale im protonenentkoppelten ^{13}C -Spektrum kalibriert.

Für die Signalintensitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: br (breites Signal), s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), quint (Quintett), sept (Septett), m (Multipllett) und *virt.* (virtuell). Mit letzterer Bezeichnung beschreibt man eine Multiplizität, die aus Kopplungen zu zwei oder mehr magnetisch nicht äquivalenten Kernen hervorgeht. Hierbei sind die jeweiligen Kopplungskonstanten nicht einzeln bestimmbar, da das Aufspaltungsmuster des jeweiligen Kopplungspartners nicht ausreichend aufgelöst ist. Die angegebenen Multiplizitäten der Signale im protonenentkoppelten ^{13}C -Spektrum wurden mittels 135-DEPT-Spektren eindeutig bestimmt. Die Signalzuordnung erfolgte mittels HMQC- (oder HSQC-), HMBC- und COSY- sowie NOESY-2D-NMR Experimenten. Die charakteristischen NOE-Signale werden durch Doppelpfeile in den Abbildungen der Molekülstruktur verdeutlicht. Die bei der Zuordnung der NMR-Signale verwendete Nummerierung folgt der Nummerierung des Kohlenstoffgerüsts gemäß der IUPAC-Nomenklatur.

Massenspektroskopische (MS) und hochaufgelöste massenspektroskopische (**HRMS**) **Analysen** wurden mit Elektronenstoß-Ionisation (EI, 70 eV) oder Elektronenspray-Ionisation (ESI) durchgeführt. Für EI-Messungen wurde entweder ein MAT 8200 Spektrometer der Firma *Finnigan* oder ein massenselektiver Detektor MSD 5973 der Firma *Agilent Technologies* verwendet. Für ESI-Messungen kam entweder ein LCQ classic Gerät, ein LTQ Orbitrap XL Gerät oder ein LTQ_FT ultra Gerät der Firma *Thermo Scientific* zum Einsatz. Im Gegensatz zur EI-MS sind bei der ESI-MS die relativen Signalintensitäten stark von der Probenkonzentration abhängig. Da dies im Einzelfall nicht exakt bestimmt wurde, wird auf eine Angabe der Signalintensitäten im ESI-MS verzichtet.

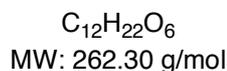
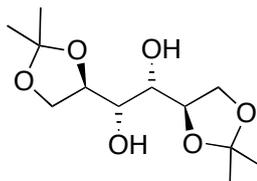
Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) wurde mit dem Gerät 1100 der Firma *Agilent Technologies* durchgeführt. Für die Umkehr-Phasen-Chromatographie (RP) wurde als stationäre Phase Hydrosphere C18 der Firma *YMC* in einer Säule der Dimension 125×2.1 mm und der Korngröße von $3 \mu\text{m}$ verwendet. Die zu analysierenden Proben wurden bei einer Temperatur von $35 \text{ }^\circ\text{C}$ in einem Acetonitril-/Wassergemisch mit einem Essigsäuregehalt von 0.1% als mobile Phase und einem Gradienten von 10/90 \rightarrow 90/10 innerhalb von 30 Minuten gemessen. Die Flussgeschwindigkeit betrug 0.55 mL/min .

2. Synthesevorschriften

2.1 Synthese des C1-C8-Fragments

2.1.1 Aufbau der (Z)-konfigurierten Doppelbindung

1,2:5,6-Diisopropyliden-D-mannitol (**18**)^[174]



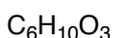
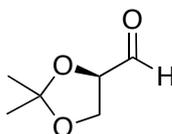
Zu einer Lösung aus D-Mannitol (**17**) (40.0 g, 0.22 mol) in Dimethylethylenglykol (100 mL) wurde bei Raumtemperatur 2,2-Dimethoxypropan (55.0 g, 64.7 mL, 0.53 mol) sowie Zinn-(II)-chlorid (40.0 mg, 0.21 mmol) gegeben, und die Mischung wurde unter Rückfluss gekocht. Nachdem sich das D-Mannitol (**17**) vollständig gelöst hatte (nach ca. einer Stunde), wurde eine weitere Stunde lang unter Rückfluss gekocht. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, Imidazol (150 mg, 2.20 mmol) zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (290 mL) aufgenommen, eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 1,2:5,6-Diisopropyliden-D-mannitol (**18**) nach Umkristallisation aus *n*-Hexan als farblose Kristalle (34.9 g, 0.13 mmol, 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ = 1.36 (s, 6 H, CCH_3), 1.42 (s, 6 H, CCH_3), 2.59 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.7 Hz, 2 H, CHOH), 3.75 (*virt. t.*, $J_{\text{HH}} \approx 6.2$ Hz, 2 H, CHOH), 3.97 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, 2 H, CHH), 4.11 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 2 H, CHH), 4.18 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, 2 H, CH_2CH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ = 25.2 (q, CCH_3), 26.7 (q, CCH_3), 66.7 (t, CH_2), 71.2 (d, CHOH), 76.3 (d, CHOC_q), 109.4 (s, C_q) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[174]

2,3-*O*-Isoproyliden-D-glyceraldehyd (**19**)^[174]



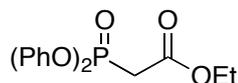
MW: 130.14 g/mol

Zu einer Lösung von 1,2:5,6-Diisopropyliden-D-mannitol (**18**) (7.63 g, 29.0 mmol) in Dichlormethan (75 mL) wurde gesättigte NaHCO_3 -Lösung (2.74 mL) so zugetropft, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches $30\text{ }^\circ\text{C}$ nicht überschritt. Anschließend wurde portionsweise Natriumperodat (12.2 g, 57.0 mmol) über einen Zeitraum von 20 Minuten zugegeben, sodass die Temperatur des Reaktionsgemisches $30\text{ }^\circ\text{C}$ nicht überschritt, und weitere zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 2,3-*O*-Isoproyliden-D-glyceraldehyd (**19**) als leicht flüchtiges, farbloses Öl (7.20 g, 55.3 mmol, 95%). Der α -chirale Aldehyd **19** wurde ohne weitere Reinigung sofort in der nächsten Reaktion eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.34$ (s, 3 H, CCH_3), 1.41 (s, 3 H, CCH_3), 3.90-4.02 (m, 2 H, CH_2), 4.28-4.35 (m, 1 H, CH), 9.57 (d, $^3J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, 1 H, CHO) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.8$ (q, CCH_3), 25.9 (q, CCH_3), 65.3 (d, CH_2), 79.6 (d, CH_2CH), 110.9 (s, C_q), 201.5 (d, CHO) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[174]

2-(Diphenoxyphosphoryl)-essigsäureethylester (53)^[100,175]

C₁₆H₁₇O₅P
MW: 320.28 g/mol

Zu einer Lösung von Phosphorigsäurediphenylester (37.2 g, 30.4 mL, 0.16 mol) in Dichlormethan (160 mL) wurde unter Eiskühlung 2-Bromessigsäureethylester (26.7 g, 17.7 mL, 0.16 mol) und Triethylamin (22.8 g, 31.2 mL, 0.22 mol) gegeben. Nach 15 Minuten Rühren wurde die Eiskühlung entfernt und zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (200 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (P/EtOAc = 3/1) aufgereinigt und 2-(Diphenoxyphosphoryl)-essigsäureethylester (**53**) als farbloses Öl erhalten (25.5 g, 79.6 mmol, 50%).

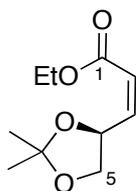
DC: $R_f = 0.20$ (P/EtOAc = 5/1) [UV].

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2931$ (w, CH), 1753 (s, C=O), 1590 (m, CH), 1488 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.29$ (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 3.38 (d, $^2J_{\text{H-P}} = 21.6$ Hz, 2 H, PCH₂), 4.25 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7.19-7.28 (m, 6 H, C_{ar}H), 7.34-7.38 (m, 4 H, C_{ar}H) ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.0$ (q, OCH₂CH₃), 33.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 137.2$ Hz, PCH₂), 62.0 (t, OCH₂CH₃), 120.6 (d, $J_{\text{CP}} = 4.5$ Hz, C_{ar}H), 125.5 (d, $J_{\text{CP}} = 0.8$ Hz, C_{ar}H), 129.8 (s, C_{ar}), 150.0 (d, $J_{\text{CP}} = 8.6$ Hz, C_{ar}H), 164.7 (d, $J_{\text{CP}} = 6.4$ Hz, COOCH₂CH₃) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[100,175]

(Z)-3-{(S)-2,2-Dimethyl-[1,3]-dioxolan-4-yl}-acrylsäureethylester (52)^[102]

C₁₀H₁₆O₄
MW: 200.23 g/mol

Zu einer Lösung von 2-(Diphenoxyphosphoryl)-essigsäureethylester (**53**) (40.0 g, 125 mmol) in THF (500 mL) wurde bei 0 °C NaH (7.25 g, 181 mmol, 60%ige Suspension in Paraffinöl) zugegeben und zehn Minuten lang bei 0 °C gerührt. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch auf -78 °C abgekühlt und eine Lösung von 2,3-O-Isopropyliden-D-glyceraldehyd (**19**) (19.8 g, 152.4 mmol) in THF (60 mL) langsam zugetropft. Es wurde weitere drei Stunden lang gerührt, wobei man die Temperatur langsam auf -20 °C erhöhte. Nach Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung (500 mL) wurde die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck das Lösungsmittel entfernt. (Z)-3-{(S)-2,2-Dimethyl-[1,3]-dioxolan-4-yl}-acrylsäureethylester (**52**) wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung des Rückstands an Kieselgel (P/EtOAc = 10/1) als farbloses Öl erhalten (19.8 g, 98.8 mmol, 79%).

DC: $R_f = 0.70$ (P/EtOAc = 5/1) [UV, KMnO₄].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +124.9$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2984$ (w, CH), 1715 (s, C=O), 1644 (w, C=C), 1371 (m), 1186 (s), 1056 (s, CO), 856 (m) cm⁻¹.

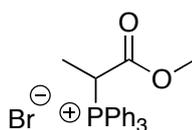
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.29$ (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.39 (s, CCH₃), 1.45 (s, CCH₃), 3.62 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 1 H, H-5), 4.17 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4.38 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 1 H, H-5), 5.50 (*virt.*

qd, ${}^3J_{\text{HH}} \approx {}^3J_{\text{HH}} \approx {}^3J_{\text{HH}} \approx 6.8$ Hz, ${}^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, 1 H, H-4), 5.84 (dd, ${}^3J_{\text{HH}} = 11.6$ Hz, ${}^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, 1 H, H-2), 6.36 (dd, ${}^3J_{\text{HH}} = 11.6$ Hz, ${}^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 1 H, H-3) ppm.

${}^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ (q, CH_2CH_3), 25.4 (q, CCH_3), 26.6 (q, CCH_3), 60.4 (q, CH_2CH_3), 69.4 (t, C-5), 73.5 (d, C-4), 109.7 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 120.8 (d, C-2), 149.2 (d, C-3), 165.7 (s, $\text{C}=\text{O}$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[102]

(1-Methoxycarbonyl)ethyl-triphenylphosphoniumbromid ^[176]

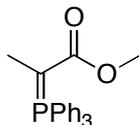


$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrO}_2\text{P}$
MW: 429.29 g/mol

Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (52.5 g, 200 mmol) in Toluol (100 mL) wurde 2-Brompropionsäuremethylester (33.4 g, 22.3 mL, 200 mmol) bei Raumtemperatur zugetropft. Die Lösung wurde für 14 Stunden bei 70 °C gerührt und die erhaltene Suspension anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Der hellgelbe Niederschlag wurde abfiltriert und mit Toluol (2 × 100 mL) gewaschen. Nach Trocknung des Filterkuchens im Vakuum erhielt man die gewünschte Verbindung (48.0 g, 112 mmol, 56%) als farblosen Feststoff.

${}^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.69$ (dd, ${}^3J_{\text{H-P}} = 18.5$ Hz, ${}^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 3 H, $\text{P}=\text{CCH}_3$), 3.57 (s, 3 H, OCH_3), 7.13-7.22 (m, 1 H, CH), 7.66-8.03 (m, 15 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[177]

2-(Triphenyl- λ^5 -phosphanyliden)-propionsäuremethylester (20)^[178]

$C_{22}H_{21}O_2P$
MW: 348.37 g/mol

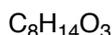
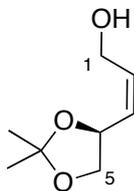
(1-Methoxycarbonylethyl)-triphenylphosphoniumbromid (59.2 g, 138 mmol) wurde in Wasser (246 mL) gelöst und wässrige NaOH-Lösung (130 mL, 1 M) langsam zugetropft. Das Ylid fiel hierbei als wachsartiger, gelber Feststoff aus der Lösung aus. Die Suspension wurde mit Dichlormethan (3×180 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Zugabe von *n*-Pentan (40 mL) zum erhaltenen braunen Öl fiel das Ylid **20** als hellgelber Feststoff aus (42.1 g, 121 mmol, 87%), der im Vakuum getrocknet wurde.

¹H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.61$ (d, $^3J_{H-P} = 13.7$ Hz, 3 H, P=CCH₃), 3.13 (s, 3 H, OCH₃), 7.43-7.63 (m, 15 H, C_{ar}H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[177]

2.1.2 Acetonid-Route zum Diensystem

(*Z*)-3-[(*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-prop-2-en-1-ol (**54**)^[179]



MW: 158.19 g/mol

Der Ester **52** (3.24 g, 16.2 mmol) wurde in THF (160 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Bei dieser Temperatur tropfte man Diisobutylaluminiumhydrid (5.06 g, 35.6 mL, 35.6 mmol, 1 M in THF) zu und rührte das Gemisch viereinhalb Stunden lang, wobei die Temperatur schrittweise auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erhöht wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester (30 mL) verdünnt und Kalium-Natriumtartratlösung (30 mL, 20%ig) sowie Diethylether (10 mL) zugegeben. Das Gemisch rührte man, bis eine klare Phasentrennung zu erkennen war (ca. zwei Stunden). Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether ($3 \times 30\text{ mL}$) wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. (*S,Z*)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-prop-2-en-1-ol (**54**) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel (P/EtOAc = 5/1) als farblose Flüssigkeit erhalten (2.51 g, 15.9 mmol, 98%).

DC: $R_f = 0.13$ (P/EtOAc = 5/1) [KMnO_4 , CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +12.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3385$ (s, OH), 2986 (w, CH), 2780 (w, CH), 1372 (m), 1213 (s), 1155 (s), 1053 (s, CO), 1023 (s), 853 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.39$ (s, 3 H, CCH₃), 1.40 (s, 3 H, CCH₃), 3.58 (*virt. t*, $^2J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 7.9\text{ Hz}$, 1 H, H-5), 4.10 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 8.1\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.2\text{ Hz}$, 1 H, H-5), 4.21

(dddd, $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 1 H, H-1), 4.31 (dddd, $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1 H, H-1), 4.86 (*virt.* tdd, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 7.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, 1 H, H-4), 5.58 (*virt.* ddt, $^3J_{\text{HH}} = 11.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} \approx ^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, 1 H, H-3), 5.85 (dddd, $^3J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1 H, H-2) ppm.

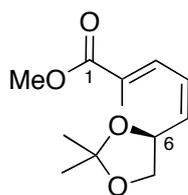
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.1$ (q, CCH_3), 26.9 (q, CCH_3), 58.8 (t, C-1), 69.7 (t, C-5), 72.0 (d, C-4), 109.7 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 129.8 (d, C-2), 133.2 (d, C-3) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 143 (85) $[(\text{M} - \text{CH}_3)^+]$, 127 (5) $[(\text{M} - \text{CH}_2\text{OH})^+]$, 83 (100) $[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}^+]$, 72 (95) $[\text{C}_4\text{H}_8\text{O}^+]$, 59 (70) $[\text{C}_3\text{H}_7\text{O}^+]$, 43 (96) $[\text{C}_3\text{H}_7^+]$.

HRMS (EI): $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_3$ ber.: $[(\text{M} - \text{CH}_3)^+]$ 143.0701
gef.: $[(\text{M} - \text{CH}_3)^+]$ 143.0703

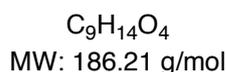
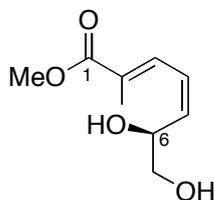
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[179]

(2*E*,4*Z*)-Methyl-5-[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-methylpenta-2,4-dienoat (56)



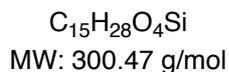
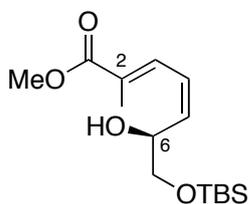
$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$
MW: 226.27 g/mol

(*Z*)-3-[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-prop-2-en-1-ol (**54**) (1.27 g, 8.03 mmol) wurde in Essigsäureethylester (85 mL) gelöst und 2-Iodoxybenzoesäure^[101] (4.51 g, 16.1 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde drei Stunden lang bei 85 °C gerührt. Daraufhin kühlte man auf Raumtemperatur ab und filtrierte über Celite®. Nach Entfernen

(2*E*,4*Z*)-Methyl-(*S*)-6,7-dihydroxy-2-methylhepta-2,4-dienoat (57)

Das Acetonid **56** (3.07 g, 13.6 mmol) wurde in Methanol (120 mL) gelöst und HCl (7.3 mL, 2 N) bei 0 °C zugetropft. Man ließ auf Raumtemperatur auftauen und rührte das Reaktionsgemisch vier Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung (12 mL) zugegeben und die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Diol **57** ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

DC: $R_f = 0.11$ (P/EtOAc = 5/1) [UV].

(*S*,2*E*,4*Z*)-Methyl-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-hydroxy-2-methylhepta-2,4-dienoat (51)

Zu einer Lösung aus dem im vorherigen Versuch erhaltenen (*S*,2*E*,4*Z*)-Methyl-6,7-dihydroxy-2-methylhepta-2,4-dienoat (**57**) (13.6 mmol) in DMF (56 mL) gab man Imidazol (1.02 g, 14.9 mmol) und tropfte bei –15 °C eine Lösung aus *tert*-Butyl-

dimethylsilylchlorid (2.15 g, 14.3 mmol) in DMF (30 mL) langsam zu. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten lang bei dieser Temperatur gerührt und anschließend Wasser (200 mL) zugegeben. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (P/EtOAc = 6/1) erhielt man den $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Ester **51** (2.25 g, 7.49 mmol, 55%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.20$ (P/EtOAc = 9/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +11.8$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3507$ (w, OH), 2952 (w, CH), 2927 (w, CH), 2857 (w, CH), 1713 (m, C=O), 1250 (s, C=C), 1105 (s), 834 (s) cm⁻¹.

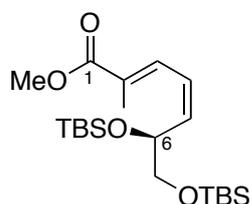
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.09$ (s, 3 H, SiCH₃), 0.10 (s, 3 H, SiCH₃), 0.92 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.96 (s, 3 H, CCH₃), 3.48 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1 H, H-7), 3.64 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.8$ Hz, 1 H, H-7), 3.77 (s, 3 H, COCH₃), 4.73 (*virt. tdd*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 8.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.8$ Hz, $^2J_{\text{HH}} \approx 1.2$ Hz, 1 H, H-6), 5.74 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, 1 H, H-5), 6.42 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 11.3$ Hz, 1 H, H-4), 7.46 (d, $^3J_{\text{HH}} = 12.0$ Hz, 1 H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.4$ (q, SiCH₃), -5.3 (q, SiCH₃), 12.5 (q, CCH₃), 18.3 [s, SiC(CH₃)₃], 25.9 [q, SiC(CH₃)₃], 51.9 (q, COCH₃), 66.6 (t, C-7), 68.7 (d, C-6), 126.2 (d, C-4), 129.2 (s, C-2), 132.2 (d, C-3), 136.1 (d, C-5), 168.7 (s, C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 243 (20) [(M - C₄H₉)⁺], 59 (15) [C₂H₃O₂⁺].

HRMS (EI): C₁₁H₁₉O₄Si ber.: [(M - C₄H₉)⁺] 243.1052
 gef.: [(M - C₄H₉)⁺] 243.1053

**(2*E*,4*Z*)-Methyl-(*S*)-6,7-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylhepta-2,4-dienoat
(58)**



$C_{21}H_{42}O_4Si_2$
MW: 414.73 g/mol

Methode A:

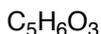
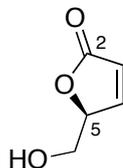
Zu einer Lösung aus dem als Rohprodukt erhaltenen Diol **57** (2.51 g, 13.5 mmol) in DMF (110 mL) wurden bei 0 °C Imidazol (2.75 g, 40.4 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (6.09 g, 40.4 mmol) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde anschließend zwölf Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Wasser (80 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Man entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und erhielt nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 30/1) das gewünschte Produkt **58** (5.15 g, 12.4 mmol, 92%) als schwachgelbes Öl.

Methode B:

Zu einer Lösung des sekundären Alkohols **51** (668 mg, 2.22 mmol) in DMF (18 mL) wurden bei 0 °C Imidazol (257 mg, 3.78 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (436 mg, 2.89 mmol) zugegeben und bei dieser Temperatur zwölf Stunden lang gerührt. Nach Zugabe von Wasser (6 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (4 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (5 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Man entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und erhielt nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 30/1) das gewünschte Produkt **58** (720 mg, 1.74 mmol, 78%) als schwachgelbes Öl.

2.1.3 Lacton-Route zum Diensystem

(S)-5-(Hydroxymethyl)furan-2-(5H)-on (**60**)^[180]



MW: 114.10 g/mol

Der α,β -ungesättigte Ester **52** (13.0 g, 64.9 mmol) wurde in Methanol (35 mL) gelöst und bei Raumtemperatur konzentrierte Schwefelsäure (0.35 mL) zugetropft. Die Lösung wurde eineinhalb Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (P/EtOAc = 1/2) erhielt man das Lacton **60** (7.10 g, 62.2 mmol, 96%) als farbloses Öl. Diese Verbindung ist nicht UV-aktiv.

DC: $R_f = 0.26$ (P/EtOAc = 1/2) [CAM].

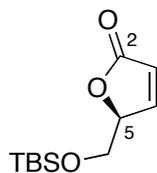
Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -138.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3418$ (s, OH), 1731 (s, C=O), 1602 (m, C=C), 1331 (m), 1166 (m), 1052 (s), 820 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.25$ (br s, 1 H, OH), 3.79 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, 1 H, H-6), 3.99 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.8$ Hz, 1 H, H-6), 5.16 (dddd, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, 1 H, H-5), 6.20 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, 1 H, H-4), 7.48 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, 1 H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 62.8$ (t, C-6), 84.0 (d, C-5), 123.4 (d, C-4), 153.4 (d, C-3), 173.1 (s, C-2) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[180]

(S)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-methyl]-furan-2-(5*H*)-on (59)^[180]

C₁₁H₂₀O₃Si
MW: 228.36 g/mol

Zu einer Lösung des primären Alkohols **60** (207.8 mg, 1.82 mmol) in Dichlormethan (11 mL) wurden bei 0 °C Imidazol (186.0 mg, 2.73 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (357 mg, 2.36 mmol) zugegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 30 Minuten bei 0 °C und für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (44 mL) wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (P/EtOAc = 5/1) erhielt man das gewünschte Produkt **59** (395 mg, 1.73 mmol, 95%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.70$ (P/EtOAc = 2/1) [UV].

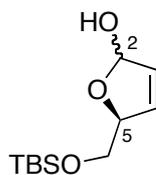
Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -158.2$ ($c = 1.2$, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2929$ (w, CH), 2857 (w, CH), 1752 (s, C=O), 1471 (w, C=C), 1255 (m), 1098 (m), 834 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.06$ (s, 3 H, SiCH₃), 0.07 (s, 3 H, SiCH₃), 0.87 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 3.79 (dd, ² $J_{HH} = 10.8$ Hz, ³ $J_{HH} = 5.4$ Hz, 1 H, H-6), 3.93 (dd, ² $J_{HH} = 10.8$ Hz, ³ $J_{HH} = 4.5$ Hz, 1 H, H-6), 5.03-5.07 (m, 1 H, H-5), 6.16 (dd, ³ $J_{HH} = 5.7$ Hz, ³ $J_{HH} = 2.0$ Hz, 1 H, H-4), 7.48 (dd, ³ $J_{HH} = 5.7$ Hz, ³ $J_{HH} = 1.6$ Hz, 1 H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.36$ (q, SiCH₃), -5.39 (q, SiCH₃), 18.4 [s, SiC(CH₃)₃], 25.9 [s, SiC(CH₃)₃], 63.1 (t, C-6), 83.5 (d, C-5), 122.7 (d, C-4), 154.4 (d, C-3), 173.1 (s, C-2) ppm.

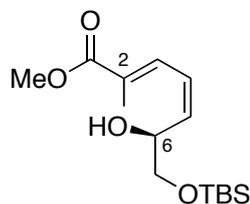
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[180]

(S)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-methyl]-2,5-dihydrofuran-2-ol (61)

C₁₁H₂₂O₃Si
MW: 230.38 g/mol

(S)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-methyl]-furan-2-(5*H*)-on (**59**) (2.98 g, 13.0 mmol) wurde in Dichlormethan (170 mL) gelöst und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde Diisobutylaluminiumhydrid (2.79 g, 17.8 mL, 19.6 mmol, 1.1 M in Cyclohexan) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden lang bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde Methanol (50 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Dem Reaktionsgemisch wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung (50 mL) hinzugefügt und für 20 Minuten gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Man erhielt das Lactol **61** als farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung sofort in der nächsten Reaktion umgesetzt wurde.

DC: $R_f = 0.65$ (P/EtOAc = 2/1) [KMnO₄].

(2*E*,4*Z*)-Methyl-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-(S)-6-hydroxy-2-methylhepta-2,4-dienoat (51)

C₁₅H₂₈O₄Si
MW: 300.47 g/mol

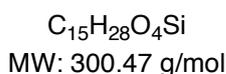
Zu einer Lösung aus 2-(Triphenyl- λ^5 -phosphanyliden)-propionsäuremethylester (**20**) (6.81 g, 19.6 mmol) in Dichlormethan (60 mL) wurde das in der vorherigen Reaktion erhaltene Lactol **61** (3.00 g, 13.0 mmol) gelöst in Dichlormethan (30 mL) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde zwölf Stunden lang bei 54 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (P/EtOAc = 10/1) erhielt man den $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Ester **51** (3.30 g, 11.0 mmol, 84%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.20$ (P/EtOAc = 9/1) [UV, CAM].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der zuvor auf einem anderen Syntheseweg hergestellten Verbindung **51** überein.

2.1.4 Synthese des C1-C8-Fragments – erste Generation

(2*E*,4*Z*)-Methyl-(*S*)-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-2-methylhepta-2,4-dienoat (**63**)



Der Ester **58** (200 mg, 0.48 mmol) wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan (4 mL) und Methanol (4 mL) gelöst. Man gab bei 0 °C Camphersulfonsäure (22.4 mg, 0.01 mmol) zu. Es wurde für eineinhalb Stunden bei dieser Temperatur gerührt und anschließend Imidazol (6.53 mg, 0.01 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Man entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und erhielt nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 5/1) den primären Alkohol **63** (102.8 mg, 0.34 mmol, 72%) als Hauptprodukt, sowie das Diol **57** (21.7 mg, 0.13 mmol, 26%) als Nebenprodukt, jeweils als farbloses Öl.

Hauptprodukt **63**:

DC: $R_f = 0.10$ (P/Et₂O = 6/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -77.8$ ($c = 1.0$, CDCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3413$ (w, OH), 2951 (w, CH), 2929 (w, CH), 2857 (w, CH), 1712 (m, C=O), 1471 (m), 1435 (m), 1248 (s, C=C), 1094 (s, CO), 833 (s), 776 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.06$ (s, 3 H, SiCH₃), 0.10 (s, 3 H, SiCH₃), 0.90 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.95 (d, ⁴ $J_{HH} = 1.0$ Hz, 3 H, CCH₃), 2.02 (br s, 1 H, OH), 3.44-3.55 (m, 2 H, H-7), 3.77 (s, 3 H, COCH₃), 4.72-4.81 (m, 1 H, H-6), 5.71 (dd, ³ $J_{HH} = 11.1$ Hz, ³ $J_{HH} = 8.6$

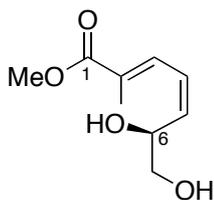
Hz, 1 H, H-5), 6.36 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 12.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 11.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 1 H, H-4), 7.43 (d, $^3J_{\text{HH}} = 12.1$ Hz, 1 H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.6$ (q, SiCH_3), -4.1 (q, SiCH_3), 12.6 (q, CCH_3), 18.3 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 26.0 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 52.1 (q, COCH_3), 66.8 (t, C-7), 70.2 (d, C-6), 125.1 (d, C-4), 129.5 (s, C-2), 131.9 (d, C-3), 137.9 (d, C-5), 168.8 (s, C-1) ppm.

MS (ESI): $m/z = 301$ [(M + H) $^+$], 169 [$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_3^+$].

HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{Si}$ ber.: [(M + H) $^+$] 301.1830
gef.: [(M + H) $^+$] 301.1832

Nebenprodukt 57:



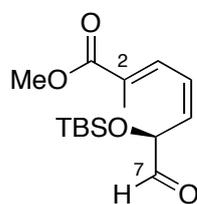
$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$
MW: 186.21 g/mol

DC: $R_f = 0.11$ (P/EtOAc = 5/1) [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.95$ (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 3 H, CCH_3), 2.34 (br s, 1 H, OH), 2.58 (br s, 1 H, OH), 3.55 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 1 H, H-7), 3.66 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Hz, 1 H, H-7), 3.77 (s, 3 H, COCH_3), 4.79-4.85 (m, 1 H, H-6), 5.77 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, 1 H, H-5), 6.43 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 12.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 11.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1 H, H-4), 7.46 (d, $^3J_{\text{HH}} = 12.1$ Hz, 1 H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.7$ (q, CCH_3), 52.2 (q, COCH_3), 66.3 (t, C-7), 69.0 (d, C-6), 126.5 (d, C-4), 129.8 (s, C-2), 132.0 (d, C-3), 136.0 (d, C-5), 168.9 (s, C-1) ppm.

**(2*E*,4*Z*)-Methyl-(*S*)-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-7-oxohepta-2,4-dienoat
(64)**



$C_{15}H_{26}O_4Si$
MW: 298.45 g/mol

Zu einer Lösung des primären Alkohols **63** (215.0 mg, 0.72 mmol) in Acetonitril (7 mL) gab man 2-Iodoxybenzoesäure^[101] (601 mg, 2.15 mmol) und rührte das Reaktionsgemisch drei Stunden lang bei 80 °C. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Essigsäureethylester (7 mL) zugegeben und über Celite® filtriert. Anschließend entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum und nach säulenchromatographischer Aufreinigung des Rohprodukts an Kieselgel (P/Aceton = 8/1) erhielt man den α -chiralen Aldehyd **64** (196.3 mg, 0.66 mmol, 92%) als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.18$ (P/Et₂O = 6/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +52.4$ ($c = 1.1$, CDCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2952$ (w, CH), 2929 (w, CH), 2857 (w, CH), 1713 (m, C=O), 1471 (w), 1437 (m), 1250 (s, C=C), 1100 (s, CO), 834 (s), 777 (s) cm⁻¹.

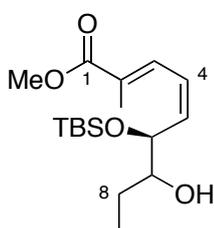
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.09$ (s, 3 H, SiCH₃), 0.12 (s, 3 H, SiCH₃), 0.92 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.98 (d, ⁴ $J_{HH} = 1.3$ Hz, 3 H, CCH₃), 3.78 (s, 3 H, COCH₃), 5.00 (d, ³ $J_{HH} = 8.0$ Hz, 1 H, H-6), 5.63 (dd, ³ $J_{HH} = 10.9$ Hz, ³ $J_{HH} = 8.0$ Hz, 1 H, H-5), 6.55 (ddd, ³ $J_{HH} = 12.1$ Hz, ³ $J_{HH} = 10.9$ Hz, ⁴ $J_{HH} = 1.3$ Hz, 1 H, H-4), 7.49 (d, ³ $J_{HH} = 12.1$ Hz, 1 H, H-3), 9.55 (d, ³ $J_{HH} = 1.0$ Hz, 1 H, H-7) ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.6$ (q, SiCH₃), -4.6 (q, SiCH₃), 12.8 (q, CCH₃), 18.4 [s, SiC(CH₃)₃], 25.8 [q, SiC(CH₃)₃], 52.2 (q, COCH₃), 76.1 (d, C-6), 127.8 (d, C-4), 130.8 (s, C-2), 131.9 (d, C-3), 132.5 (d, C-5), 168.6 (s, C-1), 199.1 (d, C-7) ppm.

MS (ESI): $m/z = 299$ $[(M + H)^+]$, 169 $[C_9H_{11}O_3^+]$.

HRMS (ESI): $C_{15}H_{27}O_4Si$ ber.: $[(M + H)^+]$ 299.1673
gef.: $[(M + H)^+]$ 299.1675

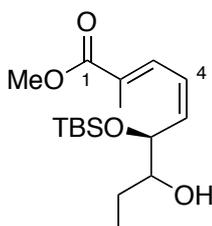
(2*E*,4*Z*)-Methyl-(*S*)-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-2-methylnona-2,4-dienoat (62a)



$C_{17}H_{32}O_4Si$
MW 328.52 g/mol

Zu einer Lösung des α -chiralen Aldehyds **64** (71.5 mg, 0.24 mmol) in trockenem THF (20 mL) wurde bei -78 °C frisch hergestelltes Ethylmagnesiumiodid (0.10 mL, 0.31 mmol, 3 M in Diethylether) langsam zugetropft. Nach zwei Stunde Rühren bei 0 °C gab man gesättigte NH_4Cl -Lösung (5 mL) dazu und das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3×5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter $NaCl$ -Lösung (10 ml) gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (P/EtOAc = 10/1) erhielt man die zwei reinen Diastereomere **62a** (insgesamt 17.0 mg, 0.05 mmol, 22%) in einem Diastereomeren-Verhältnis von 1:1 jeweils als farblose Flüssigkeiten.

Erstes (*E,Z*)-Diastereomer 62a:

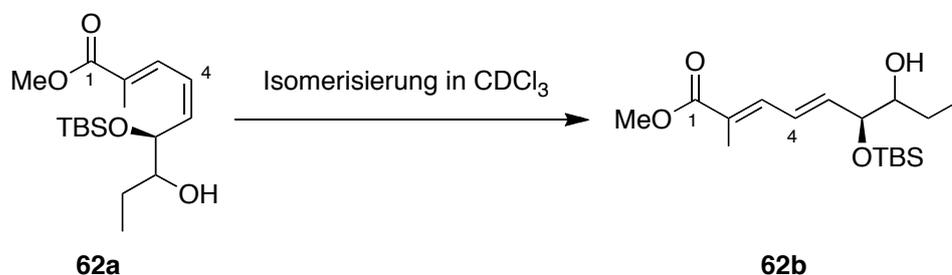


DC: $R_f = 0.39$ (P/EtOAc = 7/1) [UV, CAM].

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.02$ (s, 3 H, SiCH_3), 0.09 (s, 3 H, SiCH_3), 0.89 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.98 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 7.4$ Hz, 3 H, H-9), 1.31-1.40 (m, 1 H, H-8), 1.43-1.51 (m, 1 H, H-8), 1.96 (s, 3 H, CCH_3), 2.55 (d, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz, 1 H, OH), 3.34 (*virt. td.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 9.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz, 1 H, H-7), 3.77 (s, 3 H, COCH_3), 4.45 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 1 H, H-6), 5.74 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 1 H, H-5), 6.39 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 11.6$ Hz, 1 H, H-4), 7.43 (d, $^3J_{\text{HH}} = 12.1$ Hz, 1 H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.7$ (q, SiCH_3), -3.9 (q, SiCH_3), 10.4 (q, C-9), 12.7 (q, CCH_3), 18.3 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.6 (t, C-8), 25.9 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 52.2 (q, COCH_3), 72.5 (C-7), 76.5 (d, C-6), 125.3 (d, C-4), 129.4 (s, C-2), 132.2 (d, C-3), 138.4 (d, C-5), 168.8 (s, C-1) ppm.

Dieses erste Diastereomer isomerisierte innerhalb kürzester Zeit im NMR-Röhrchen in CDCl_3 als Lösungsmittel. Aus diesem Grund konnte lediglich vom (*E,E*)-Isomer **62b** der ursprünglichen Verbindung **62a** der vollständige analytische Datensatz erhalten werden.



Analytische Daten erstes (*E,E*)-Isomer **62b**:

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +5.2$ ($c = 0.9$, CDCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3496$ (w, OH), 2953 (w, CH), 2929 (w, CH), 2857 (w, CH), 1710 (m, C=O), 1462 (w), 1435 (m), 1251 (s, C=C), 1222 (s), 1101 (s, CO), 973 (s), 834 (s), 775 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.03$ (s, 3 H, SiCH_3), 0.09 (s, 3 H, SiCH_3), 0.92 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.98 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 7.4$ Hz, 3 H, H-9), 1.35-1.43 (m, 1 H, H-8), 1.48-

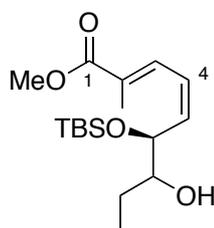
1.55 (m, 1 H, H-8), 1.95 (s, 3 H, CCH₃), 2.38 (d, $^3J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, 1 H, OH), 3.31-3.37 (m, 1 H, H-7), 3.76 (s, 3 H, COCH₃), 4.05 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 6.2$ Hz, 1 H, H-6), 6.04 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 15.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 1 H, H-5), 6.53 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 15.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, 1 H, H-4), 7.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, 1 H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.7$ (q, SiCH₃), -3.9 (q, SiCH₃), 10.4 (q, C-9), 12.9 (q, CCH₃), 18.3 [s, SiC(CH₃)₃], 26.0 [q, SiC(CH₃)₃], 26.0 (t, C-8), 52.1 (q, COCH₃), 76.3 (C-7), 76.6 (d, C-6), 126.9 (d, C-4), 127.6 (s, C-2), 137.5 (d, C-3), 141.0 (d, C-5), 168.9 (s, C-1) ppm.

MS (ESI): $m/z = 1335$ [(4 M + Na)⁺], 1007 [(3 M + Na)⁺], 679 [(2 M + Na)⁺], 367 [(M + K)⁺], 351 [(M + Na)⁺].

HRMS (ESI): C₃₄H₆₄O₈NaSi₂ ber.: [(2 M + Na)⁺] 679.4032
gef.: [(2 M + Na)⁺] 679.4027

Zweites (*E,Z*)-Diastereomer 62a:



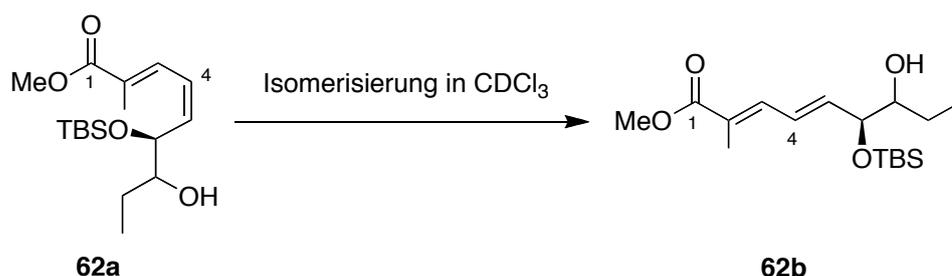
DC: $R_f = 0.32$ (P/EtOAc = 7/1) [UV, CAM].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.03$ (s, 3 H, SiCH₃), 0.08 (s, 3 H, SiCH₃), 0.89 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 0.97 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 7.4$ Hz, 3 H, H-9), 1.34 - 1.42 (m, 2 H, H-8), 1.96 (d, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, 3 H, CCH₃), 2.26 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ Hz, 1 H, OH), 3.54 (*virt. td.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 8.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ Hz, 1 H, H-7), 3.77 (s, 3 H, COCH₃), 4.61 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Hz, 1 H, H-6), 5.79 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, 1 H, H-5), 6.42 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 12.0$ Hz, 1 H, H-4), 7.42 (d, $^3J_{\text{HH}} = 12.1$ Hz, 1 H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.7$ (q, SiCH₃), -4.1 (q, SiCH₃), 10.5 (q, C-9), 12.7 (q, CCH₃), 18.2 [s, SiC(CH₃)₃], 24.9 (t, C-8), 25.9 [q, SiC(CH₃)₃], 52.2 (q, COCH₃), 71.7

(C-7), 76.6 (d, C-6), 125.3 (d, C-4), 129.2 (s, C-2), 132.2 (d, C-3), 137.3 (d, C-5), 168.9 (s, C-1) ppm.

Das zweite Diastereomer .. isomerisierte ebenfalls innerhalb kürzester Zeit im NMR-Röhrchen in CDCl_3 als Lösungsmittel. Aus diesem Grund konnte lediglich vom (*E,E*)-Isomer **62b** der ursprünglichen Verbindung **62a** der vollständige analytische Datensatz erhalten werden.



Analytische Daten zweites (*E,E*)-Isomer **62b**:

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +5.0$ ($c = 0.75$, CDCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3495$ (w, OH), 2952 (w, CH), 2929 (w, CH), 2857 (w, CH), 1710 (m, C=O), 1462 (w), 1435 (m), 1251 (s, C=C), 1222 (s), 1104 (s, CO), 974 (s), 834 (s), 775 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 3 H, SiCH_3), 0.08 (s, 3 H, SiCH_3), 0.92 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.98 (*virt.* t, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 7.4$ Hz, 3 H, H-9), 1.36-1.48 (m, 2 H, H-8), 1.95 (s, 3 H, CCH_3), 2.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, 1 H, OH), 3.51-3.55 (m, 1 H, H-7), 3.76 (s, 3 H, COCH_3), 4.21 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, 1 H, H-6), 6.06 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 15.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 1 H, H-5), 6.53 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 15.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 1 H, H-4), 7.19 (d, $^3J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, 1 H, H-3) ppm.

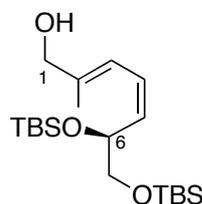
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.7$ (q, SiCH_3), -4.7 (q, SiCH_3), 10.5 (q, C-9), 12.9 (q, CCH_3), 18.3 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.1 (t, C-8), 25.3 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 52.0 (q, COCH_3), 76.1 (C-7), 76.5 (d, C-6), 127.1 (d, C-4), 127.3 (s, C-2), 137.8 (d, C-3), 139.6 (d, C-5), 169.0 (s, C-1) ppm.

MS (ESI): $m/z = 1335 [(4 M + Na)^+]$, $1007 [(3 M + Na)^+]$, $679 [(2 M + Na)^+]$, $367 [(M + K)^+]$, $351 [(M + Na)^+]$.

HRMS (ESI): $C_{34}H_{64}O_8NaSi_2$ ber.: $[(2 M + Na)^+]$ 679.4032
gef.: $[(2 M + Na)^+]$ 679.4033

2.1.5 Synthese des C1-C8-Fragments – zweite Generation

(2*E*,4*Z*)-(S)-6,7-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylhepta-2,4-dien-1-ol (**69**)



$C_{20}H_{42}O_3Si_2$
MW: 386.72 g/mol

Zu einer Lösung aus Ester **58** (700 mg, 1.69 mmol) in trockenem THF (18 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Diisopropylaluminiumhydrid (0.53 g, 3.71 mL, 3.71 mmol, 1 M in Hexan) zugetropft. Nach zwei Stunden Rühren bei dieser Temperatur gab man Kalium-Natriumtartratlösung (10 mL, 20%ig), Essigsäureethylester (3.6 mL) und Diethylether (3.6 mL) zu und rührte eine Stunde lang bei Raumtemperatur. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Diethylether ($3 \times 5\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (5 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (5 mL) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P/EtOAc = 12/1) erhielt man den Allylalkohol **69** (608 mg, 1.57 mmol, 93%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.50$ (P/EtOAc = 9/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -45.7$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2957$ (w, CH), 2927 (w, CH), 2856 (w, CH), 1471 (m), 1251 (s, C=C), 1119 (s), 1088 (s), 831 (s), 774 (s) cm^{-1} .

1H -NMR (360 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.03$ (s, 3 H, $SiCH_3$), 0.04 (s, 3 H, $SiCH_3$), 0.05 (s, 3 H, $SiCH_3$), 0.06 (s, 3 H, $SiCH_3$), 0.88 [s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$], 0.88 [s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$], 1.34 (t, $^3J_{HH} = 5.8\text{ Hz}$, 1 H, OH), 1.78 (s, 3 H, CCH_3), 3.44 (dd, $^2J_{HH} = 10.1\text{ Hz}$, $^3J_{HH} = 5.4\text{ Hz}$, 1 H, H-7), 3.57 (dd, $^2J_{HH} = 10.1\text{ Hz}$, $^3J_{HH} = 6.7\text{ Hz}$, 1 H, H-7), 4.09 (d, $^3J_{HH} = 5.8\text{ Hz}$, 2 H,

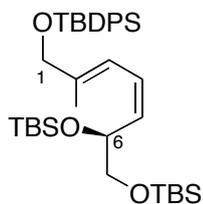
H-1), 4.59-4.65 (m, 1 H, H-6), 5.35 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, 1 H, H-5), 6.20-6.29 (m, 1 H, H-4), 6.31 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 1 H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.2$ (q, SiCH_3), -5.0 (q, SiCH_3), -4.4 (q, SiCH_3), -4.3 (q, SiCH_3), 14.0 (q, CCH_3), 18.4 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 18.6 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 26.0 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 26.1 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 68.0 (t, C-7), 68.9 (t, C-1), 70.5 (d, C-6), 120.4 (s, C-3), 124.9 (d, C-4), 132.7 (d, C-5), 138.6 (d, C-2) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 386 (2) $[\text{M}^+]$, 329 (5) $[(\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9)^+]$, 241 (100) $[(\text{M} - \text{C}_7\text{H}_{14}\text{OSi})^+]$, 146 (55) $[\text{C}_7\text{H}_{18}\text{OSi}^+]$.

HRMS (ED): $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{Si}_2$ ber.: $[(\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9)^+]$ 329.1963
gef.: $[(\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9)^+]$ 329.1962

(2E,4Z)-1-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-(S)-6,7-bis-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-hepta-2,4-dien (68)



$\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{O}_3\text{Si}_3$
MW: 625.12 g/mol

Zu einer Lösung des Alkohols **69** (5.21 g, 13.5 mmol) in DMF (230 mL) wurde bei Raumtemperatur Imidazol (1.35 mg, 19.8 mmol) und *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (5.24 mL, 5.55 mg, 20.2 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zwölf Stunden lang bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend gab man Wasser (1 L) zu und extrahierte mit Diethylether (3 × 500 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung

an Kieselgel (P/EtOAc = 50/1) erhielt man das gewünschte Produkt **68** (8.04 g, 12.9 mmol, 96%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.98$ (P/EtOAc = 20/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -6.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2927$ (w, CH), 2856 (w, CH), 1471 (w), 1428 (m, C=C), 1360 (w), 1251 (m), 1110 (s), 1087 (s), 1006 (w), 985 (w), 831 (s), 775 (s), 700 (s) cm⁻¹.

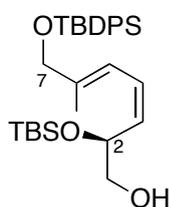
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.03$ (s, 3 H, SiCH₃), 0.03 (s, 3 H, SiCH₃), 0.04 (s, 3 H, SiCH₃), 0.05 (s, 3 H, SiCH₃), 0.87 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 0.88 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.08 [s, 9 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 1.68 (s, 3 H, CCH₃), 3.46 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, 1 H, H-7), 3.56 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 1 H, H-7), 4.11 (s, 2 H, H-1), 4.64-4.72 (m, 1 H, H-6), 5.32 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, 1 H, H-5), 6.24 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 11.6$ Hz, 1 H, H-4), 6.50 (d, $^3J_{\text{HH}} = 11.6$ Hz, 1 H, H-3), 7.36-7.43 [m, 6 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 7.67-7.69 [m, 4 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃] ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.16$ (q, SiCH₃), -5.04 (q, SiCH₃), -4.4 (q, SiCH₃), -4.4 (q, SiCH₃), 13.8 (q, CCH₃), 18.5 [s, SiC(CH₃)₃], 18.6 [s, SiC(CH₃)₃], 19.5 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 26.1 [q, SiC(CH₃)₃], 26.1 [q, SiC(CH₃)₃], 27.0 [q, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 68.0 (t, C-7), 68.3 (t, C-1), 70.6 (d, C-6), 118.3 (s, C-3), 124.9 (d, C-4), 127.8 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 129.8 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 131.5 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 133.8 (d, C-5), 135.5 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 135.7 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 136.3 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 138.3 (d, C-2) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 567 (6) [(M - C₄H₉)⁺], 479 (100) [(M - C₇H₁₇OSi)⁺], 239 (5) [C₁₆H₁₉Si⁺] 135 (85) [C₇H₇OSi⁺].

HRMS (EI): C₃₂H₅₁O₃Si₃ ber.: [(M - C₄H₉)⁺] 567.3117
gef.: [(M - C₄H₉)⁺] 567.3141

(3*Z*,5*E*)-(S)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-6-methylhepta-3,5-dien-1-ol (70)



$C_{30}H_{46}O_3Si_2$
MW: 510.86 g/mol

Zu einer Lösung des Silylethers **68** (149 g, 0.24 mmol) in einem Gemisch aus Dichlormethan (4.5 mL) und Methanol (4.5 mL) wurde bei 0 °C Champhersulfonsäure (55.5 mg, 0.24 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei dieser Temperatur weitere drei Stunden lang gerührt. Anschließend gab man bei 0 °C gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung (3 mL) zu. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×10 mL) extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel (P/Et₂O = 12/1 → 5/1) erhielt man den Alkohol **70** (61.3 mg, 0.12 mmol, 51%) als farbloses Öl sowie das vollständig geschützte Diol **71** (22.8 mg, 0.06 mmol, 24%) ebenfalls als farbloses Öl.

Hauptprodukt 70:

DC: $R_f = 0.36$ (P/Et₂O = 9/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -29.4$ ($c = 1.18$, $CHCl_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3558$ (w, OH), 2956 (w, CH), 2928 (w, CH), 2857 (w, CH), 1470 (w), 1428 (m, C=C), 1095 (s, CO), 830 (s), 755 (s), 699 (s) cm^{-1} .

¹H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.06$ (s, 3 H, SiCH₃), 0.07 (s, 3 H, SiCH₃), 0.89 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.08 [s, 9 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 1.69 (s, 3 H, CCH₃), 2.00 (dd, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, $^3J_{HH} = 5.1$ Hz, 1 H, OH), 3.44-3.48 (m, 2 H, H-1), 4.13 (s, 2 H, H-7), 4.70-4.74 (m, 1 H, H-2), 5.33 (*virt. t.*, $^3J_{HH} \approx ^3J_{HH} \approx 9.3$ Hz, 1 H, H-3), 6.24 (*virt. t.*, $^3J_{HH} \approx ^3J_{HH} \approx 11.5$ Hz, 1

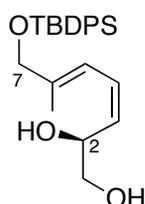
H, H-4), 6.48 (d, $^3J_{\text{HH}} = 11.7$ Hz, 1 H, H-3), 7.37-7.43 [m, 6 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 7.68 [d, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 4 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$] ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.7$ (q, SiCH_3), -4.1 (q, SiCH_3), 13.9 (q, CCH_3), 18.3 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 19.5 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 26.0 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 26.9 [q, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 66.8 (t, C-1), 68.1 (t, C-7), 70.2 (d, C-2), 117.5 (d, C-5), 125.7 (d, C-3), 127.8 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 127.9 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 129.8 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 129.9 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 130.0 (d, C-4), 133.6 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 133.7 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 135.6 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 139.6 (s, C-6) ppm.

MS (ESI): $m/z = 549$ [(M + K) $^+$], 533 [(M + Na) $^+$], 405 [$\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{O}_2\text{Si}_2^+$].

HRMS (ESI): $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{NaSi}_2$ ber.: [(M + Na) $^+$] 533.2877
gef.: [(M + Na) $^+$] 533.2876

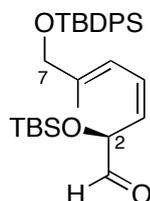
Nebenprodukt Diol 71:



$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$
MW: 396.59 g/mol

DC: $R_f = 0.10$ (P/Et₂O = 6/1) [UV, CAM].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.08$ [s, 9 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.70 (s, 3 H, CCH_3), 1.88 (br s, 1 H, OH), 2.03 (br s, 1 H, OH), 3.45-3.55 (m, 1 H, H-1), 3.62 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, 1 H, H-1), 4.14 (s, 2 H, H-7), 4.69 (virt. td, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 7.9$ Hz, $J_{\text{HH}} \approx 4.1$ Hz, 1 H, H-2), 5.40 (virt. t, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 8.9$ Hz, 1 H, H-3), 6.34-6.44 (m, 1 H, H-4), 6.47 (d, $^3J_{\text{HH}} = 11.9$ Hz, 1 H, H-5), 7.36-7.44 [m, 6 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 7.67 [d, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, 4 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$] ppm.

(3Z,5E)-(S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-7-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-6-methylhepta-3,5-dienal (67)

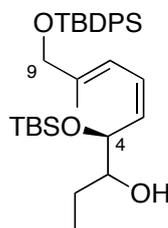
C₃₀H₄₄O₃Si₂
MW: 508.84 g/mol

Der α -chirale Alkohol **70** (154 mg, 0.30 mmol) wurde in Acetonitril (12 ml) gelöst und 2-Iodoxybenzoesäure^[101] (169 mg, 0.60 mmol) zugegeben. Die Suspension wurde eine Stunde lang bei 85 °C gerührt. Anschließend verdünnte man das Gemisch durch Zugabe von Essigsäureethylester (10 ml) und ließ auf Raumtemperatur abkühlen. Der Feststoff wurde über Celite[®] abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der als schwach gelbes Öl erhaltene α -chirale Aldehyd **67** (107 g, 0.21 mmol, 71%) wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

DC: $R_f = 0.76$ (P/Et₂O = 9/1) [UV, CAM].

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.06$ (s, 3 H, SiCH₃), 0.09 (s, 3 H, SiCH₃), 0.90 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.08 [s, 9 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 1.70 (s, 3 H, CCH₃), 4.15 (s, 2 H, H-7), 5.01 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1 H, H-2), 5.27 (*virt. t.*, ³J_{HH} \approx ³J_{HH} \approx 9.0 Hz, 1 H, H-3), 6.50-6.53 (m, 1 H, H-4), 6.59 (d, ³J_{HH} = 12.0 Hz, 1 H, H-5), 7.37-7.43 [m, 6 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 7.66-7.69 [m, 4 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃] ppm.

(5*Z*,7*E*)-(S)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-9-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-8-methylnona-5,7-dien-3-ol (72)



$C_{32}H_{50}O_3Si_2$
MW: 538.91 g/mol

Zu einer Lösung des α -chiralen Aldehyds **67** (107 mg, 0.21 mmol) in trockenem THF (25 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ frisch hergestelltes Ethylmagnesiumiodid (0.20 mL, 0.60 mmol, 3 M in Diethylether) langsam zugetropft. Nach drei Stunden Rühren bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gab man gesättigte NH_4Cl -Lösung (5 mL) dazu und das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nach Zugabe von Diethylether (5 mL) und anschließender Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Diethylether ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung (10 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 20/1) erhielt man die zwei reinen Diastereomere der Verbindung **72** (insgesamt 86.2 mg, 0.16 mmol, 78%) in einem Diastereomerenverhältnis von 1/1 jeweils als farblose Flüssigkeit.

Erstes Diastereomer 72:

DC: $R_f = 0.66$ (P/Et₂O = 9/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -29.3$ ($c = 1.12$, CDCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3568$ (w, OH), 2955 (w, CH), 2929 (w, CH), 2856 (w, CH), 1471 (w), 1428 (m, C=C), 1251 (s), 1107 (s, CO), 1061 (s, CO), 833 (s), 777 (s), 700 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 3 H, SiCH_3), 0.06 (s, 3 H, SiCH_3), 0.89 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.98 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 7.3$ Hz, 3 H, H-1), 1.08 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.28-1.39 (m, 1 H, H-2), 1.46-1.54 (m, 1 H, H-2), 1.68 (s, 3 H, CCH_3), 2.63 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, 1 H, OH), 3.27-3.36 (m, 1 H, H-3), 4.13 (s, 2 H, H-9), 4.42 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 1 H, H-4), 5.35 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 10.2$ Hz, 1 H, H-5), 6.36 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 11.6$ Hz, 1 H, H-6), 6.56 (d, $^3J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, 1 H, H-7), 7.36-7.43 [m, 6 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 7.67-7.69 [m, 4 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$] ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.8$ (q, SiCH_3), -3.8 (q, SiCH_3), 10.6 (q, C-1), 13.9 (q, CCH_3), 18.3 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 19.5 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 25.7 (t, C-2), 26.0 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 27.0 [q, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 68.0 (t, C-9), 72.6 (d, C-4), 76.6 (d, C-3), 117.5 (d, C-7), 125.9 (d, C-6), 127.9 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 129.8 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 130.5 (d, C-5), 133.6 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 133.7 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 135.6 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 139.4 (s, C-8) ppm.

MS (ESI): $m/z = 537$ [(M - H) $^+$].

HRMS (ESI): $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{O}_3\text{Si}_2$ ber.: [(M - H) $^+$] 537.3215
gef.: [(M - H) $^+$] 537.3215

Zweites Diastereomer 72:

DC: $R_f = 0.55$ (P/Et₂O = 9/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -33.9$ ($c = 0.83$, CDCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3565$ (w, OH), 2956 (w, CH), 2929 (w, CH), 2856 (w, CH), 1471 (w), 1428 (m, C=C), 1251 (s), 1105 (s, CO), 1066 (s, CO), 834 (s), 776 (s), 700 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.04$ (s, 3 H, SiCH_3), 0.06 (s, 3 H, SiCH_3), 0.88 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.97 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 7.2$ Hz, 3 H, H-1), 1.08 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.38-1.50 (m, 2 H, H-2), 1.68 (s, 3 H, CCH_3), 2.23 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.3$ Hz, 1 H, OH), 3.48-3.53 (m, 1 H, H-3), 4.12 (s, 2 H, H-9), 4.58 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz, 1 H, H-4), 5.41

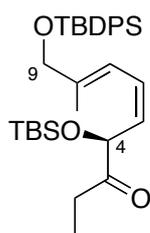
(*virt.* t, ${}^3J_{\text{HH}} \approx {}^3J_{\text{HH}} \approx 10.2$ Hz, 1 H, H-5), 6.40 (*virt.* t, ${}^3J_{\text{HH}} \approx {}^3J_{\text{HH}} \approx 11.5$ Hz, 1 H, H-6), 6.54 (d, ${}^3J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, 1 H, H-7), 7.36-7.43 [m, 6 H, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 7.66-7.69 [m, 4 H, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃] ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ = -4.7 (q, SiCH₃), -4.0 (q, SiCH₃), 10.4 (q, C-1), 13.9 (q, CCH₃), 18.3 [s, SiC(CH₃)₃], 19.5 [s, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 25.0 (t, C-2), 26.0 [q, SiC(CH₃)₃], 27.0 [q, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 68.0 (t, C-9), 71.7 (d, C-4), 76.7 (d, C-3), 117.5 (d, C-7), 126.0 (d, C-6), 127.9 [d, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 129.1 (d, C-5), 129.8 [d, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 133.6 [s, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 133.7 [s, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 135.6 [d, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 139.2 (s, C-8) ppm.

MS (ESI): $m/z = 577$ [(M + K)⁺], 561 [(M + Na)⁺].

HRMS (ESI): C₃₂H₅₀O₃KSi₂ ber.: [(M + K)⁺] 577.2930
gef.: [(M + K)⁺] 577.2922

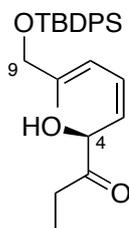
(5*Z*,7*E*)-(S)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-9-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-8-methylnona-5,7-dien-3-on (66)



C₃₂H₄₈O₃Si₂
MW: 536.89 g/mol

Der sekundäre Alkohol **72** (27.0 mg, 0.05 mmol) wurde in Dichlormethan (1.7 mL) gelöst und festes NaHCO₃ (16.8 mg, 0.20 mmol) sowie *Dess-Martin*-Periodinan^[106] (42.5 mg, 0.10 mmol) zugegeben. Nach zweieinhalb Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Diethylether (2 mL) verdünnt und gesättigte NaHCO₃-Lösung (1 mL) und gesättigte Na₂S₂O₃-Lösung (1 mL) zugegeben. Anschließend rührte man für weitere zehn Minuten, bis sich zwei klare Phasen gebildet hatten und extrahierte die

**(5Z,7E)-9-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-(S)-4-hydroxy-8-methylnona-5,7-dien-3-on
(76)**



$C_{26}H_{34}O_3Si$
MW: 422.63 g/mol

Der Silylether **66** (520 mg, 0.97 mmol) wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan (15 mL) und Methanol (15 mL) gelöst und bei 0 °C mit Campher-sulfonsäure (176 mg, 0.76 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch rührte man 14 Stunden lang bei Raumtemperatur und gab anschließend gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung (5 mL) zu. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (2×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 9/1) erhielt man das gewünschte Produkt **76** als farblose Flüssigkeit (64.9 mg, 0.153 mmol, 15%) das sofort in der anschließenden Methylierung umgesetzt wurde.

DC: $R_f = 0.12$ (P/Et₂O = 9/1) [UV, CAM].

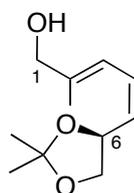
¹H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.07$ (*virt. t.*, $^3J_{HH} \approx ^3J_{HH} \approx 7.3$ Hz, 3 H, H-1), 1.09 [s, 9 H, $Si(Ph)_2C(CH_3)_3$], 1.73 (s, 3 H, CCH_3), 2.49 (dq, $^2J_{HH} = 17.7$ Hz, $^3J_{HH} = 7.2$ Hz, 1 H, H-2), 2.63 (dq, $^2J_{HH} = 17.7$ Hz, $^3J_{HH} = 7.2$ Hz, 1 H, H-2), 4.15 (d, $^2J_{HH} = 15.8$ Hz, 1 H, H-9), 4.21 (d, $^2J_{HH} = 15.8$ Hz, 1 H, H-9), 5.06 (dd, $^3J_{HH} = 9.4$ Hz, $^3J_{HH} = 4.4$ Hz, 1 H, H-4), 5.17 (*virt. t.*, $^3J_{HH} \approx ^3J_{HH} \approx 9.9$ Hz, 1 H, H-5), 6.57 (*virt. t.*, $^3J_{HH} \approx ^3J_{HH} \approx 11.2$ Hz, 1 H, H-6), 6.70 (d, $^3J_{HH} = 11.7$ Hz, 1 H, H-7), 7.36-7.46 [m, 6 H, $Si(Ph)_2C(CH_3)_3$], 7.68 [ddd, $^3J_{HH} = 5.5$ Hz, $^3J_{HH} = 3.2$ Hz, $^4J_{HH} = 1.6$ Hz, 4 H, $Si(Ph)_2C(CH_3)_3$] ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.8$ (q, C-1), 14.1 (q, CCH_3), 19.5 [s, $Si(Ph)_2C(CH_3)_3$], 27.0 [q, $Si(Ph)_2C(CH_3)_3$], 31.1 (t, C-2), 68.1 (t, C-9), 73.8 (d, C-4), 117.1 (d, C-7), 126.2 (d, C-5), 127.9 [d, $Si(Ph)_2C(CH_3)_3$], 127.9 [d, $Si(Ph)_2C(CH_3)_3$],

128.9 (d, C-6), 129.9 [d, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 133.5 [s, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 1336 [s, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 135.6 [d, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 141.6 (s, C-8), 210.6 (s, C-3) ppm.

Die Methylierung des sekundären Alkohols **76** in DMF mit Natriumhydrid führte zur vollständigen Zersetzung des Edukts.

(2*E*,4*Z*)-5-[(*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-methylpenta-2,4-dien-1-ol (73**)**



C₁₁H₁₈O₃
MW: 198.26 g/mol

Zu einer Lösung des Esters **56** (5.80 g, 25.6 mmol) in THF (200 mL) wurde bei 0 °C Diisopropylaluminiumhydrid (8.02 g, 56.4 mL, 56.4 mmol, 1 M in Hexan) langsam zutropft. Nach drei Stunden Rühren bei dieser Temperatur gab man Kalium-Natriumtartratlösung (150 mL, 20%ig), Essigsäureethylester (54 mL) und Diethylether (54 mL) zu und rührte für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt **73** ohne weitere Aufreinigung direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

DC: $R_f = 0.18$ (P/EtOAc = 5/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -39.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3404$ (w, OH), 2985 (w, CH), 2869 (w, CH), 1656 (w, C=C), 1454 (m, C=C), 1371 (m), 1213 (s), 1154 (m), 1056 (s, CO), 857 (m) cm⁻¹.

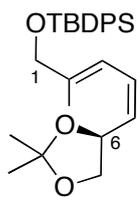
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 3 H, OCCH₃), 1.44 (s, 3 H, OCCH₃), 1.78 (s, 3 H, CCH₃), 3.56 (*virt. t.*, ²J_{HH} ≈ ³J_{HH} ≈ 8.0 Hz, 1 H, H-7), 4.10-4.14 (m, 3 H, H-7 und H-1), 5.00-5.06 (m, 1 H, H-6), 5.46 (*virt. t.*, ³J_{HH} ≈ ³J_{HH} ≈ 8.7 Hz, 1 H, H-5), 6.36 (dd, ³J_{HH} = 11.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1 H, H-3), 6.39-6.46 (m, 1 H, H-4) ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (q, CCH₃), 26.1 (q, OCCH₃), 27.9 (q, OCCH₃), 68.4 (t, C-1), 69.7 (t, C-7), 72.2 (d, C-6), 109.4 [s, C(CH₃)₂], 118.8 (d, C-3), 127.9 (d, C-4), 128.0 (d, C-5), 140.4 (s, C-2) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 183 (6) [(M – CH₃)⁺], 167 (5) [(M – CH₂OH)⁺], 83 (26) [C₃H₇O⁺], 72 (73) [C₄H₈O⁺], 59 (11) [C₃H₇O⁺], 43 (100) [C₃H₇⁺].

HRMS (ED): C₁₁H₁₈O₃ ber.: [M⁺] 198.1250
 gef.: [M⁺] 198.1252

***tert*-Butyl-{(2*E*,4*Z*)-5-[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-methylpenta-2,4-dienyloxy}-diphenylsilan (74)**



C₂₇H₃₆O₃Si
 MW: 436.66 g/mol

Zu einer Lösung des Allylalkohols **73** (25.6 mmol) in DMF aus dem vorherigen Versuch (437 mL) wurde bei Raumtemperatur Imidazol (2.53 g, 37.2 mmol) und *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (9.96 mL, 10.5 mg, 38.4 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für zwölf Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend gab man Wasser (300 mL) zu und extrahierte mit Diethylether (3 × 300 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromato-

graphischer Aufreinigung an Kieselgel (P/EtOAc = 15/1) erhielt man das gewünschte Produkt **74** (8.51 g, 19.5 mmol, 76%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.70$ (P/EtOAc = 5/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -12.2$ ($c = 1.9$, CDCl_3).

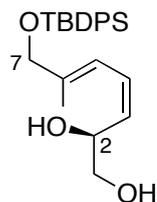
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2983$ (w, CH), 2931 (w, CH), 2857 (w, CH), 1657 (w, C=C), 1428 (m, C=C), 1369 (m), 1107 (m), 1056 (s, CO), 822 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.09$ [s, 9 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.39 (s, 3 H, OCCH_3), 1.45 (s, 3 H, OCCH_3), 1.69 (s, 3 H, CCH_3), 3.54 (*virt. t.*, $^2J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 8.0$ Hz, 1 H, H-7), 4.10 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 1 H, H-7), 4.14 (s, 2 H, H-1), 5.02 (*virt. td.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 14.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} \approx 7.7$ Hz, 1 H, H-6), 5.44 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 8.8$ Hz, 1 H, H-5), 6.45 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 11.3$ Hz, 1 H, H-4), 6.51 (d, $^3J_{\text{HH}} = 11.9$ Hz, 1 H, H-3), 7.39-7.44 [m, 6 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 7.67-7.69 [m, 4 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$] ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.8$ (q, CCH_3), 19.5 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 26.1 (q, OCCH_3), 27.0 (q, OCCH_3), 27.0 [q, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 68.3 (t, C-1), 69.8 (t, C-7), 72.4 (d, C-6), 109.3 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 117.7 (d, C-3), 127.1 (d, C-5), 127.9 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 128.2 (d, C-4), 129.9 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 133.6 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 133.7 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 135.7 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 140.0 (s, C-2) ppm.

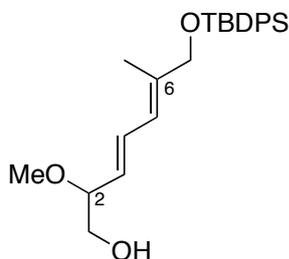
MS (ESI): $m/z = 475$ [(M + K)⁺], 459 [(M + Na)⁺].

HRMS (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{KSi}$ ber.: [(M + K)⁺] 475.2065
gef.: [(M + K)⁺] 475.2069

(2*S*,3*E*,5*E*)-7-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-6-methylhepta-3,5-diene-1,2-diol (71)

$C_{24}H_{32}O_3Si$
MW: 396.59 g/mol

Das Acetonid **74** (4.00 g, 10.1 mmol) wurde in Methanol (14 mL) und Dichlormethan (166 mL) gelöst. Man versetzte das auf 0 °C abgekühlte Reaktionsgemisch mit Campher-sulfonsäure (2.35 g, 10.1 mmol). Nach zwölf Stunden Rühren bei Raumtemperatur gab man gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung (40 mL) zu und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 5/1) erhielt man das methylierte Dien **75** (3.44 g, 8.38 mmol, 91%) als farbloses Öl.



$C_{25}H_{34}O_3Si$
MW: 410.62 g/mol

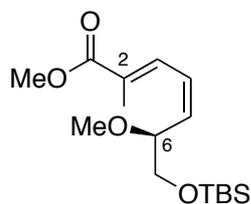
DC: $R_f = 0.12$ (P/Et₂O = 6/1) [UV, CAM].

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.08$ [s, 9 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 1.73 (s, 3 H, CCH₃), 3.36 (s, 3 H, COCH₃), 3.54-3.64 (m, 2 H, H-1), 3.79 (*virt. td*, $^3J_{HH} \approx ^3J_{HH} \approx 7.5$ Hz, $^3J_{HH} \approx 4.3$ Hz, 1 H, H-2), 4.11 (s, 2 H, H-7), 5.47 (dd, $^3J_{HH} = 15.2$ Hz, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, 1 H, H-3), 6.24 (d, $^3J_{HH} = 11.0$ Hz, 1 H, H-5), 6.55 (dd, $^3J_{HH} = 15.2$ Hz, $^3J_{HH} = 11.0$ Hz, 1 H, H-4), 7.36-7.45 [m, 6 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 7.66-7.69 [m, 4 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃] ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ = 14.2 (q, CCH_3), 19.5 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 26.9 [q, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 56.6 (q, COCH_3), 65.7 (t, C-1), 68.3 (t, C-7), 83.1 (d, C-2), 122.5 (d, C-5), 127.8 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 128.5 (d, C-3), 129.8 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 130.5 (d, C-4), 133.7 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 135.7 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 138.6 (s, C-6) ppm.

2.1.6 Synthese des C1-C8-Fragments – dritte Generation

(2*E*,4*Z*)-Methyl-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-(S)-6-methoxy-2-methylhepta-2,4-dienoat (**80**)



C₁₆H₃₀O₄Si
MW: 314.49 g/mol

Es wurde Natriumhydrid (252.0 mg, 10.5 mmol, 60% in Mineralöl) in DMF (28 mL) vorgelegt und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ Methyljodid (1.0 mL, 15.8 mmol) zugegeben. Zu dieser Lösung wurde der sekundäre Alkohol **51** (952.0 mg, 3.17 mmol) in DMF (11 mL) gelöst bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ über einen Zeitraum von einer Stunde zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für eine weitere Stunden lang bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend gab man Wasser (70 mL) dazu und rührte für weitere 30 Minuten, bevor auf Raumtemperatur aufgetaut wurde. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether ($3 \times 40\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser ($3 \times 20\text{ mL}$) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum setzte man das erhaltene Rohprodukt **80** ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion ein.

DC: $R_f = 0.67$ (P/EtOAc = 9/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +7.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2927$ (w, CH), 2856 (w, CH), 1718 (m, C=O), 1252 (s, C=C), 1104 (s), 777 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.04$ (s, 3 H, SiCH₃), 0.05 (s, 3 H, SiCH₃), 0.86 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.96 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.1\text{ Hz}$, 3 H, CCH₃), 3.35 (s, 3 H, CHOCH₃), 3.57 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.5\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 5.2\text{ Hz}$, 1 H, H-7), 3.73 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.5\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.1\text{ Hz}$, 1 H, H-7),

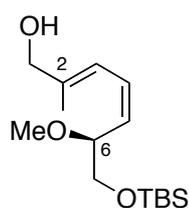
3.77 (s, 3 H, COOCH₃), 4.27 (dddd, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1 H, H-6), 5.66 (dd, ³J_{HH} = 11.0 Hz, ³J_{HH} = 9.3 Hz, 1 H, H-5), 6.53 (ddd, ³J_{HH} = 12.0 Hz, ³J_{HH} = 11.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1 H, H-4), 7.48 (d, ³J_{HH} = 12.0 Hz, 1 H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ = -5.2 (q, SiCH₃), -5.1 (q, SiCH₃), 12.6 (q, CCH₃), 18.5 [s, SiC(CH₃)₃], 26.0 [q, SiC(CH₃)₃], 52.0 (q, COOCH₃), 57.1 (d, C-6), 65.9 (t, C-7), 78.2 (q, C-6-OCH₃), 127.6 (d, C-4), 129.1 (s, C-2), 132.7 (d, C-3), 136.7 (d, C-5), 168.9 (s, C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 257 (19) [(M - C₄H₉)⁺], 169 (11) [(M - C₇H₁₇OSi)⁺], 131 (19) [(M - C₁₀H₁₅O₃)⁺], 115 (15) [(M - C₁₀H₁₅O₄)⁺], 89 (100) [C₄H₉O₂⁺], 73 (67) [C₄H₉O⁺], 59 (27) [C₂H₃O₂⁺].

HRMS (EI): C₁₂H₂₁O₄Si ber.: [(M - C₄H₉)⁺] 257.1209
gef.: [(M - C₄H₉)⁺] 257.1210

**(2E,4Z)-7-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-(S)-6-methoxy-2-methylhepta-2,4-dien-1-ol
(81)**



C₁₅H₃₀O₃Si
MW: 286.48 g/mol

Zu einer Lösung aus dem als Rohprodukt im vorherigen Versuch erhaltenen α,β,γ,δ-ungesättigten Ester **80** (3.17 mmol) in THF (35 mL) wurde bei -78 °C Diisobutylaluminiumhydrid (0.99 g, 6.34 mL, 6.97 mmol, 1.1 M in Cyclohexan) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von drei Stunden auf -20 °C aufgewärmt und anschließend mit Kalium-Natriumtartrat-Lösung (7 mL, 20%ig), Essigsäureethylester (7 mL) und Diethylether (7 mL) versetzt. Nach weiteren 30 Minuten

Rühren extrahierte man die wässrige Phase mit Diethylether (3×10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (P/EtOAc = 7/1) erhielt man den Allylkohol **81** (894 mg, 3.12 mmol, 98%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.17$ (P/EtOAc = 9/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +4.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3400$ (br, OH), 2926 (w, CH), 2856 (w, CH), 1462 (w), 1252 (s, C=C), 1194 (w), 1007 (w) cm^{-1} .

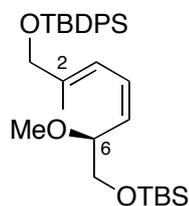
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 3 H, SiCH_3), 0.06 (s, 3 H, SiCH_3), 0.88 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.80 (d, $^4J_{\text{HH}} = 0.6$ Hz, 3 H, CCH_3), 3.32 (s, 3 H, COCH_3), 3.56 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, 1 H, H-7), 3.69 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 1 H, H-7), 4.10 (s, 2 H, H-1), 4.20 (dddd, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, 1 H, H-6), 5.31 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, 1 H, H-5), 6.37 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1 H, H-3), 6.46 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, 1 H, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ (q, SiCH_3), -5.2 (q, SiCH_3), 13.9 (q, CCH_3), 18.4 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.9 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 56.8 (d, C-6), 66.1 (t, C-7), 68.5 (t, C-1), 78.1 (q, COCH_3), 119.6 (d, C-3), 127.9 (d, C-5), 129.1 (d, C-4), 139.3 (s, C-2) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 241 (12) $[(\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O})^+]$, 141 (72) $[\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2^+]$, 124 (40) $[\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}^+]$, 89 (100) $[\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2^+]$, 73 (90) $[\text{C}_4\text{H}_9\text{O}^+]$, 59 (35) $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^+]$.

HRMS (EI): $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$ ber.: $[(\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O})^+]$ 241.1624
gef.: $[(\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O})^+]$ 241.1622

(2*E*,4*Z*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-(S)-6-methoxy-2-methylhepta-2,4-dien (79)



$C_{31}H_{48}O_3Si_2$
MW: 524.88 g/mol

Methode A:

Zu einer Lösung des Allylalkohols **81** (894 mg, 3.12 mmol) in Dichlormethan (28 mL) wurde bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ Imidazol (361 mg, 5.30 mmol) und *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (1.28 g, 1.24 mL, 4.68 mmol) zugegeben und bei dieser Temperatur 15 Minuten lang gerührt. Anschließend versetzte man das Reaktionsgemisch mit Wasser (10 mL), extrahierte die wässrige Phase mit Dichlormethan ($3 \times 10\text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 30/1) erhielt man das gewünschte Produkt **79** (1.42 g, 2.71 mmol, 87%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.72$ (P/Et₂O = 20/1) [UV].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +15.0$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2928$ (w, CH), 2856 (w, CH), 1471 (w), 1428 (m, C=C), 1362 (w), 1105 (s), 835 (m), 698 (s) cm^{-1} .

¹H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.04$ (s, 3 H, SiCH₃), 0.05 (s, 3 H, SiCH₃), 0.88 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.09 [s, 9 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 1.70 (s, 3 H, CCH₃), 3.31 (s, 3 H, COCH₃), 3.59 (dd, $^2J_{HH} = 10.7\text{ Hz}$, $^3J_{HH} = 4.6\text{ Hz}$ 1 H, H-7), 3.68 (dd, $^2J_{HH} = 10.7\text{ Hz}$, $^3J_{HH} = 6.5\text{ Hz}$, 1 H, H-7), 4.13 (s, 2 H, H-1), 4.20 (m, 1 H, H-6), 5.28 (*virt. t.*, $^3J_{HH} \approx ^3J_{HH} \approx 9.2\text{ Hz}$, 1 H, H-5), 6.49 (*virt. td.*, $^3J_{HH} \approx ^3J_{HH} \approx 11.7\text{ Hz}$, $^4J_{HH} = 0.9\text{ Hz}$, 1 H, H-4), 6.55 (d,

$^3J_{\text{HH}} = 12.0$ Hz, 1 H, H-3), 7.38-7.44 [m, 6 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 7.66-7.70 [m, 4 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$] ppm.

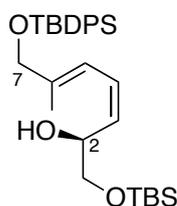
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.1$ (q, SiCH_3), -5.0 (q, SiCH_3), 13.8 (q, CCH_3), 18.6 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 19.5 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 26.1 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 27.0 [q, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 56.9 (q, COCH_3), 66.4 (t, C-7), 68.4 (t, C-1), 78.2 (d, C-6), 118.2 (d, C-3), 127.8 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 127.9 (d, C-5), 128.4 (d, C-4), 129.8 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 133.7 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 135.7 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 139.2 (s, C-2) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 467 (43) $[(\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9)^+]$, 379 (100) $[\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}^+]$, 335 (35) $[\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{OSi}^+]$, 269 (75) $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{OSi}^+]$, 255 (79) $[\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}^+]$.

HRMS (EI): $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}_2$ ber.: $[(\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9)^+]$ 467.2432
gef.: $[(\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9)^+]$ 467.2423

Methode B:

Alternativroute zu (2*E*,4*Z*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-(S)-6-methoxy-2-methylhepta-2,4-dien (79) via (3*Z*,5*E*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-6-methyl-hepta-3,5-dien-(S)-2-ol



$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}_2$
MW: 510.86 g/mol

Das Diol **71** (1.05 g, 2.65 mmol) wurde in DMF (25 mL) gelöst und bei 0 °C gab man Imidazol (216 mg, 3.18 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (0.48 g, 3.18 mmol) zu und rührte das Reaktionsgemisch für 30 Minuten lang bei dieser Temperatur. Anschließend gab man gesättigte NaHCO_3 -Lösung (25 mL) zu und extrahierte die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3×10 mL). Die vereinigten organischen

Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (P/Et₂O = 12/1) gereinigt. Man erhielt den gewünschten sekundären Alkohol (0.89 g, 1.78 mmol, 66%) als farbloses Öl, welcher sofort in der nächsten Reaktion methyliert wurde.

DC: $R_f = 0.36$ (P/Et₂O = 9/1) [UV, CAM].

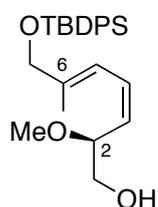
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.07$ (s, 3 H, SiCH₃), 0.08 (s, 3 H, SiCH₃), 0.91 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.08 [s, 9 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 1.70 (s, 3 H, CCH₃), 2.61 (d, ³J_{HH} = 2.5 Hz, OH), 3.44 (dd, ²J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1 H, H-1), 3.63 (dd, ²J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 3.6 Hz, 1 H, H-1), 4.13 (s, 2 H, H-7), 4.60-4.72 (m, 1 H, H-2), 5.35 (dd, ³J_{HH} = 10.1 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1 H, H-3), 6.33-6.45 (m, 1 H, H-4), 6.50 (dd, ³J_{HH} = 11.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1 H, H-5), 7.35-7.46 [m, 6 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 7.68 [dd, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 4 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃] ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.23$ (q, SiCH₃), -5.13 (q, SiCH₃), 13.9 (q, CCH₃), 18.4 [s, SiC(CH₃)₃], 19.5 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 26.0 [q, SiC(CH₃)₃], 27.0 [q, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 66.9 (t, C-1), 68.4 (t, C-7), 68.8 (d, C-2), 118.1 (d, C-5), 127.2 (d, C-3), 127.8 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 127.9 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 128.3 (d, C-4), 129.8 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 133.7 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 133.7 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 135.7 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 139.5 (s, C-6) ppm.

Zu dem im vorherigen Versuch erhaltenen sekundären Alkohol (0.89 g, 1.78 mmol, 66%) in DMF (75 mL) wurden bei 0 °C Natriumhydrid (78.5 mg, 1.96 mmol, 60% in Mineralöl) und Methyljodid (0.28 g, 0.12 mL, 1.96 mmol) gegeben. Nach drei Stunden Rühren bei 0 °C gab man zum Reaktionsgemisch gesättigte NH₄Cl-Lösung (40 mL) und ließ dieses auf Raumtemperatur erwärmen. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 × 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (P/Et₂O = 30/1) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt **79** (0.66 g, 1.26 mmol, 72%) als farbloses Öl.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den unter **Methode A** angegebenen überein.

**(3Z,5E)-7-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-(S)-2-methoxy-6-methylhepta-3,5-dien-1-ol
(82)**



$C_{25}H_{34}O_3Si$
MW: 410.62 g/mol

Zu einer Lösung von Verbindung **79** (951 mg, 1.81 mmol) in einem Gemisch aus Dichlormethan (18 mL) und Methanol (18 mL) wurde bei 0 °C Champhersulfonsäure (126 mg, 0.54 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei dieser Temperatur für weitere zwei Stunden gerührt. Anschließend gab man bei 0 °C gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung (8 mL) zu. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (P/Et₂O = 6/1 → 3/1 → 1/1) erhielt man den Alkohol **82** (683.7 g, 1.66 mmol, 92%) als farbloses Öl. Zusätzlich wurde das an der Doppelbindung zwischen C3 und C4 isomerisierte Dien **75** (22.3 mg, 0.05 mmol, 3%) als farbloses Öl isoliert.

Hauptprodukt 82:

DC: $R_f = 0.15$ (P/Et₂O = 6/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -12.1$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3447$ (w, OH), 2929 (w, CH), 2857 (w, CH), 1471 (w), 1428 (m, C=C), 1106 (s), 823 (m), 701 (s) cm^{-1} .

¹H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.09$ [s, 9 H, $Si(Ph)_2C(CH_3)_3$], 1.71 (s, 3 H, CCH_3), 2.04 (ddd, $^3J_{HH} = 6.3$ Hz, $^3J_{HH} = 6.1$ Hz, $^4J_{HH} = 0.3$ Hz, 1 H, OH), 3.32 (s, 3 H, $COCH_3$), 3.55 (*virt. t.*, $^3J_{HH} \approx ^3J_{HH} \approx 6.1$ Hz, 2 H, H-1), 4.15 (s, 2 H, H-7), 4.24 (dddd, $^3J_{HH} = 9.2$ Hz, $^3J_{HH} = 6.1$ Hz, $^3J_{HH} = 5.6$ Hz, $^4J_{HH} = 0.9$ Hz, 1 H, H-2), 5.23-5.26 (m, 1 H, H-3),

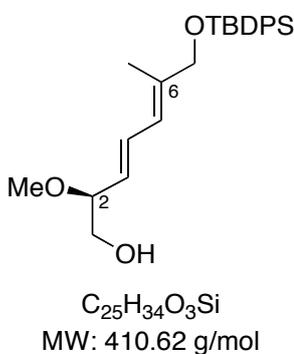
6.51-6.54 (m, 2 H, H-4 und H-5), 7.26-7.42 [m, 6 H, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 7.66-7.69 [m, 4 H, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃] ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ = 13.8 (q, CCH₃), 19.5 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 27.0 [q, SiC(CH₃)₃], 56.6 (q, COCH₃), 65.6 (t, C-1), 68.4 (t, C-7), 77.8 (d, C-2), 117.7 (d, C-5), 126.5 (d, C-3), 127.8 [d, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 127.8 [d, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 129.4 (d, C-4), 129.8 [d, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 129.9 [d, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 133.7 [s, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 133.7 [s, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 135.6 [d, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 140.2 (s, C-6) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 379 (22) [(M – CH₃O)⁺], 321 (40) [(M – C₄H₉O₂)⁺], 199 (100) [C₉H₁₅O₃Si⁺], 77 (614) [C₆H₅⁺].

HRMS (EI): C₂₃H₃₁O₂Si ber.: [(M – CH₃O)⁺] 379.2093
gef.: [(M – CH₃O)⁺] 379.2093

Nebenprodukt (*E*)-Isomer 75:



DC: *R_f* = 0.12 (P/Et₂O = 6/1) [UV, CAM].

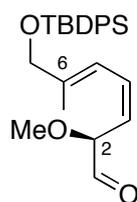
Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +6.2$ (*c* = 1.2, CDCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3433 (w, OH), 2930 (w, CH), 2856 (w, CH), 1658 (w), 1471 (w), 1427 (m, C=C), 1105 (s), 821 (m), 700 (s) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.08$ [s, 9 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.73 (s, 3 H, CCH_3), 3.36 (s, 3 H, COCH_3), 3.54-3.64 (m, 2 H, H-1), 3.79 (*virt. td*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} \approx 4.3$ Hz, 1 H, H-2), 4.11 (s, 2 H, H-7), 5.47 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 15.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1 H, H-3), 6.24 (d, $^3J_{\text{HH}} = 11.0$ Hz, 1 H, H-5), 6.55 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 15.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 11.0$ Hz, 1 H, H-4), 7.36-7.45 [m, 6 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 7.66-7.69 [m, 4 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$] ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ (q, CCH_3), 19.5 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 26.9 [q, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 56.6 (q, COCH_3), 65.7 (t, C-1), 68.3 (t, C-7), 83.1 (d, C-2), 122.5 (d, C-5), 127.8 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 128.5 (d, C-3), 129.8 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 130.5 (d, C-4), 133.7 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 135.7 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 138.6 (s, C-6) ppm.

(3Z,5E)-7-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-(S)-2-methoxy-6-methylhepta-3,5-dienal (78)



$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$
MW: 408.61 g/mol

Der α -chirale Alkohol **82** (185 mg, 0.45 mmol) wurde in Acetonitril (18 ml) gelöst und 2-Iodoxybenzoesäure^[101] (252 mg, 0.90 mmol) zugegeben. Die Suspension wurde zwei Stunden lang bei 85 °C gerührt. Anschließend verdünnte man das Gemisch durch Zugabe von Essigsäureethylester (3 ml) und ließ auf Raumtemperatur abkühlen. Der Feststoff wurde über Celite[®] abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der als schwach gelbes Öl erhaltene α -chirale Aldehyd **78** wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion weiter umgesetzt. Die spektroskopischen Daten wurden aus einer reinen Substanzprobe erhalten, die man zuvor durch säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (P/Et₂O = 5/1) gewann.

DC: $R_f = 0.25$ (P/Et₂O = 6/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +26.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2933$ (w, CH), 2855 (w, CH), 1687 (m, CHO), 1682 (m, CHO), 1105 (s), 701 (s) cm^{-1} .

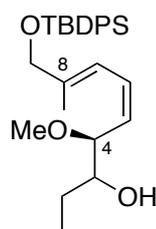
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.09$ [s, 9 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.72 (s, 3 H, CCH_3), 3.40 (s, 3 H, COCH_3), 4.17 (s, 2 H, H-7), 4.59 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, 1 H, H-2), 5.24 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, 1 H, H-3), 6.60 (d, $^3J_{\text{HH}} = 11.7$ Hz, 1 H, H-5), 6.69 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 11.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 1 H, H-4), 7.38-7.44 [m, 6 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 7.66-7.69 [m, 4 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 9.51 (d, $^3J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1 H, CHO) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0$ (q, CCH_3), 19.5 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 27.0 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 57.1 (d, C-2), 68.2 (t, C-7), 83.1 (q, COCH_3), 117.4 (d, C-5), 121.2 (C-3), 127.9 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 129.9 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 131.4 (d, C-4), 133.6 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 135.6 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 142.1 (s, C-6), 198.0 (d, C-1) ppm.

MS (ESI): $m/z = 431$ [(M + K) $^+$], 409 [(M + H) $^+$].

HRMS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{NaSi}$ ber.: [(M + Na) $^+$] 431.2013
gef.: [(M + Na) $^+$] 431.2017

**(5Z,7E)-9-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-(S)-4-methoxy-8-methylnona-5,7-dien-3-ol
(83)**



$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$
MW: 438.67 g/mol

Zu einer Lösung des α -chiralen Aldehyds **78** (184 mg, 0.45 mmol) in trockenem THF (11 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Ethylmagnesiumiodid (0.68 mL, 2.07 mmol, 3 M in Diethylether) langsam zugetropft. Anschließend entfernte man das Kältebad und ersetzte es gegen ein Eisbad. Bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ rührte man das Reaktionsgemisch zwei Stunden lang, bevor gesättigte NH_4Cl -Lösung (1 mL) zugegeben wurde. Nach Zugabe von Diethylether (5 mL) und anschließender Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Diethylether ($3 \times 2\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung (5 mL) gewaschen. Man trocknete über Na_2SO_4 , filtrierte und nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel ($\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 6/1$) erhielt man das gewünschte Produkt **83** (136 mg, 0.31 mmol, 69% über zwei Stufen) als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.25$ ($\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 6/1$) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -5.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3440$ (w, OH), 2928 (w, CH), 2851 (w, CH), 1431 (m, C=C), 1106 (s), 1086 (s), 824 (m), 698 (s) cm^{-1} .

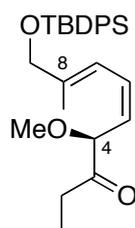
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 7.2\text{ Hz}$, 3 H, H-1), 1.08 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.32-1.42 (dq, $^2J_{\text{HH}} = 15.0\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.8\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 0.9\text{ Hz}$, 1 H, H-2), 1.56 (dq, $^2J_{\text{HH}} = 15.0\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 3.2\text{ Hz}$, 1 H, H-2), 1.71 (s, 3 H, CCH_3), 3.28 (s, 3 H, COCH_3), 3.42 (*virt. td.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 8.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 3.2\text{ Hz}$, 1 H, H-3), 3.92 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.6\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.8\text{ Hz}$, 1 H, H-4), 4.15 (s, 2 H, H-9), 5.17-5.25 (m, 1 H, H-5), 6.58-6.62 (m, 2 H, H-6 und H-7), 7.38-7.44 [m, 6 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 7.66-7.69 [m, 4 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$] ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.1$ (q, C-1), 13.9 (q, CCH_3), 19.5 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 25.6 (t, C-2), 27.0 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 56.4 (q, COCH_3), 68.2 (t, C-9), 75.1 (d, C-3), 80.3 (d, C-4), 117.7 (d, C-7), 126.7 (d, C-5), 127.8 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 129.8 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 129.8 (d, C-6), 133.6 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 133.7 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 135.6 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 140.1 (s, C-8), ppm.

MS (ESI): $m/z = 477$ [(M + K) $^+$], 461 [(M + Na) $^+$].

HRMS (ESI): $C_{27}H_{38}O_3NaSi$ ber.: $[(M + Na)^+]$ 461.2482
gef.: $[(M + Na)^+]$ 459.2488

**(5Z,7E)-9-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-(S)-4-methoxy-8-methylnona-5,7-dien-3-on
(40)**



$C_{27}H_{36}O_3Si$
MW: 436.66 g/mol

Der sekundäre Alkohol **83** (202 mg, 0.46 mmol) wurde in Dichlormethan (14 mL) gelöst und festes $NaHCO_3$ (214 mg, 2.55 mmol) und *Dess-Martin-Periodinan*^[106] (304 mg, 0.72 mmol) zugegeben. Nach zwei Stunden und 50 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Diethylether (21 mL) verdünnt und gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung (11 mL) und gesättigte $Na_2S_2O_3$ -Lösung (11 mL) zugegeben. Anschließend rührte man für weitere zehn Minuten bis zur Bildung zweier klarer Phasen und extrahierte die wässrige Phase mit Diethylether (2×40 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit gesättigter $Na_2S_2O_3$ -Lösung (14 mL), dann mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung (14 mL) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 8/1) erhielt man das gewünschte Produkt **40** (192 mg, 0.44 mmol, 95%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.50$ (P/Et₂O = 6/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +154.5$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2931$ (w, CH), 2857 (w, CH), 1718 (m, C=O), 1428 (m, C=C), 1106 (s, CO), 823 (m), 739 (m), 700 (s) cm^{-1} .

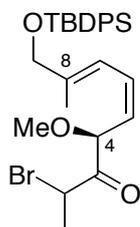
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (*virt.* t, ³J_{HH} ≈ ³J_{HH} ≈ 7.3 Hz, 3 H, H-1), 1.11 [s, 9 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 1.72 (s, 3 H, CCH₃), 2.42 (dq, ²J_{HH} = 18.0 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1 H, H-2), 2.57 (dq, ²J_{HH} = 18.0 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1 H, H-2), 3.33 (s, 3 H, COCH₃), 4.18 (s, 2 H, H-9), 4.66 (dd, ³J_{HH} = 9.0 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, 1 H, H-4), 5.26 (*virt.* t, ³J_{HH} ≈ ³J_{HH} ≈ 9.6 Hz, 1 H, H-5), 6.63 (ddd, ³J_{HH} = 11.9 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, 1 H, H-6), 6.69 (d, ³J_{HH} = 11.9 Hz, 1 H, H-7), 7.36-7.44 [m, 6 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 7.68-7.71 [m, 4 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃] ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (q, C-1), 14.0 (q, CCH₃), 19.5 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 27.0 [q, SiC(CH₃)₃], 31.7 (t, C-2), 56.8 (q, COCH₃), 68.1 (t, C-9), 83.3 (d, C-4), 117.4 (d, C-7), 124.1 (d, C-5), 127.9 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 130.0 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 130.4 (d, C-6), 133.6 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 135.6 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 141.7 (s, C-8), 208.6 (s, C-3) ppm.

MS (ESI): *m/z* = 459 [(M + Na)⁺], 405 [(M - CH₃O)⁺], 181 [C₁₁H₁₇O₂⁺].

HRMS (ESI): C₂₃H₃₆O₃NaSi ber.: [(M + Na)⁺] 459.2325
 gef.: [(M + Na)⁺] 459.2326

(5*Z*,7*E*)-2-Brom-9-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-(S)-4-methoxy-8-methylnona-5,7-dien-3-on (43)

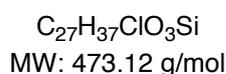
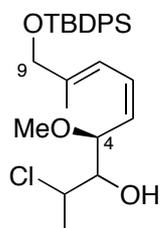


C₂₇H₃₅BrO₃Si
 MW: 515.55 g/mol

Zu einer Lösung aus α-Methoxyketon **40** (40.0 mg, 0.09 mmol) in trockenem THF (3.8 mL) wurde Phenyltrimethylammoniumtribromid (41.3 mg, 0.11 mmol) in trockenem THF (1 mL) gelöst bei 0 °C über einen Zeitraum von 70 Minuten zugetropft.

2.1.7 α -Chlorketonsynthese

(5*Z*,7*E*)-9-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-chlor-(*S*)-4-methoxy-8-methylnona-5,7-dien-3-ol (**88**)



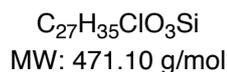
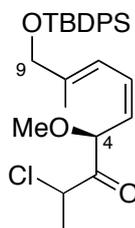
1-(1'-Chlorethylsulfinyl)-4-methylbenzol (**86**) (53.1 mg, 0.26 mmol) wurde in THF (4.3 mL) gelöst und auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Diese Lösung tropfte man zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Ethylmagnesiumchlorid-Lösung (0.14 mL, 0.28 mmol, 2 M in THF) und rührte anschließend bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ für eine Stunde. Es wurde mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie der vollständige Umsatz von 1-(1'-Chlorethylsulfinyl)-4-methylbenzol zu 1-(Ethylsulfinyl)-4-methylbenzol überprüft.

R_f [1-(1'-Chlor-ethylsulfinyl)-4-methylbenzol] = 0.34 (P/Et₂O = 1/1) [UV, CAM]

R_f [1-(Ethylsulfinyl)-4-methylbenzol] = 0.10 (P/Et₂O = 1/1) [UV, CAM].

Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch erneut auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgekühlten Lösung aus frisch hergestelltem (*S*,3*Z*,5*E*)-7-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methoxy-6-methylhepta-3,5-dienal (61.3 mg, 0.14 mmol) in THF (3 mL) versetzt. Es wurde zwei Stunden lang gerührt, wobei man die Temperatur langsam auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhöhte. Es folgte die Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung (1 mL). Nach der Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Diethylether (2 × 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Pentan/Et₂O = 9/2) gereinigt. Man erhielt ein farbloses Öl (46.2 mg, 0.10 mmol, 71%) als Diastereomerenmisch des Chlorhydrins **88**, welches sofort im nächsten Schritt umgesetzt wurde.

DC: R_f = 0.20-0.40 (P/Et₂O = 3/1) [UV, CAM].

(5Z,7E)-9-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2-chlor-(S)-4-methoxy-8-methylnona-5,7-dien-3-on (89)**Methode A:**

Das im vorherigen Syntheseschritt erhaltene Diastereomergemisch des Chlorhydrins **88** (46.2 mg, 0.10 mmol) wurde in Dichlormethan (3.25 mL) und *tert*-Butanol (0.33 mL) gelöst und mit festem NaHCO₃ (41.0 mg, 0.49 mmol) und *Dess-Martin*-Periodinan^[106] (82.8 mg, 0.20 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch rührte man bei Raumtemperatur für vier Stunden und überprüfte die Reaktion mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie auf ihre Vollständigkeit. Anschließend wurde Diethylether (4 mL), gesättigte NaHCO₃-Lösung (2.5 mL) sowie gesättigte Na₂S₂O₃-Lösung (2.5 mL) zugegeben und für 15 Minuten gerührt, bis sich zwei klare Phasen gebildet hatten. Nach Trennung der Phasen extrahierte man die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 5 mL) und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt mit Hilfe von säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel (P/Et₂O = 15/1) aufgereinigt. Man erhielt ein nicht trennbares Gemisch aus einem der möglichen Diastereomere von **89** und dem entsprechenden Dehaloketon **40**. Des weiteren wurde das andere Diastereomer des α-Chlorketons **89** (5.00 mg, 0.01 mmol, 10%) als farbloses Öl erhalten. Die Gesamtausbeute der beiden Diastereomere (18.8 mg, 0.04 mmol, 36%) des α-Chlorketons **89** wurde mit Hilfe von NMR bestimmt.

Methode B ausgehend von Aldehyd 78 unter Verwendung von Isopropylmagnesiumchlorid:

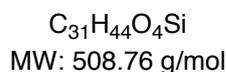
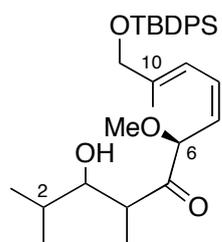
Zu einer Lösung von 1-(1'-Chloretethylsulfinyl)-4-methylbenzol (**86**) (554 mg, 2.71 mmol) in THF (9.5 mL) wurde bei einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Isopropylmagnesiumchlorid (2.75 mL, 2.75 mmol, 2 M in THF) langsam zugetropft und für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend gab man tropfenweise den Aldehyd **78** (300 mg, 0.69 mmol) in THF (7.0 mL) gelöst zur Reaktionsmischung zu und rührte bei einer Temperatur $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für weitere zwei Stunden. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (5 mL) bei einer Temperatur $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgebrochen und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Diethylether ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Na_2SO_4 , Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man ein gelbliches Öl des Diastereomerenmischungs des α -Chlorhydrins **88**. Dieses Gemisch wurde sofort in der nächsten Reaktion eingesetzt.

DC: $R_f = 0.10$ (P/Et₂O = 4/1) [UV, CAM].

Zu einer Lösung des als Rohprodukts in der vorherigen Reaktion gewonnenen α -Chlorhydrins **88** in Dichlormethan (7.0 mL) gab man festes NaHCO_3 (85.5 mg, 1.02 mmol) und *Dess-Martin*-Periodinan^[106] (439 mg, 1.06 mmol). Nach drei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Diethylether (20 mL) verdünnt und gesättigte NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und gesättigte $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 mL) zugegeben. Anschließend rührte man für weitere zehn Minuten bis zur Bildung zweier klarer Phasen und extrahierte die wässrige Phase mit Diethylether ($2 \times 10\text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 mL), dann mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 8/1) über eine sehr kurze Säule erhielt man das gewünschte α -Chlorketon **89** (259 mg, 0.55 mmol, 80%) als ein Distereomerenmisch in Form eines farblosen Öls.

2.2 Testreaktionen zur SmI_2 -induzierten *Reformatsky*-artigen Aldolreaktion

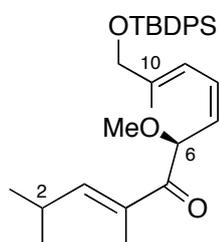
(7*Z*,9*E*)-11-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-(*S*)-6-methoxy-2,4,10-trimethylundeca-7,9-dien-5-on (**42**)



Das α -Bromketon **43** (20.0 mg, 38.8 μmol) wurde in trockenem THF (2.0 mL) gelöst und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Isobutyraldehyd (3.75 μL , 2.96 mg, 41.1 μmol) zugegeben. Anschließend tropfte man Samariumiodid (1.94 mL, 194 μmol , 0.10 M in THF) so langsam zu, dass sich die blaue Farbe des Samariumiodids nach jedem Tropfen gerade wieder entfärbte. Nach weiterem Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ für 20 Minuten gab man gesättigte NaHCO_3 -Lösung (4 ml) zu. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether ($3 \times 5\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung (5 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 4/1$) wurde das β -Hydroxyketon **42** (14.8 mg, 29.1 μmol , 75%) als Diastereomerenmischung in Form eines schwachgelben Öls erhalten. Dieses Gemisch wurde direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

DC: $R_f = 0.13$ ($\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 4/1$) [UV, CAM].

(3*E*,7*Z*,9*E*)-11-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-(5*S*)-6-methoxy-2,4,10-trimethylundeca-3,7,9-trien-5-on (44)



$C_{31}H_{42}O_3Si$
MW: 490.75 g/mol

Das β -Hydroxyketon **43** (14.8 mg, 29.1 μ mol) wurde in Dichlormethan (3.0 mL) gelöst und bei 0 °C wurde *Martin*-Sulfuran^[133] (97.5 mg, 145 μ mol) zugegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei 0 °C wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung (0.5 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 \times 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über Na₂SO₄, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 7/1) erhielt man das α,β -ungesättigte Keton **44** (12.5 mg, 25.4 μ mol, 87%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.37$ (P/Et₂O = 4/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +69.1$ ($c = 1.58$, CDCl₃).

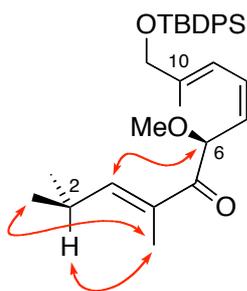
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2959$ (w, CH), 2928 (w, CH), 2856 (w, CH), 1680 (m, C=O), 1462 (w), 1428 (m), 1310 (m, C=C), 1259 (m, C=C), 1188 (s), 1105 (s, CO), 997 (m), 828 (s), 700 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.97$ (d, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, 1 H, CHCH₃), 1.01 (d, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, 1 H, CHCH₃), 1.11 [s, 9 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 1.70 (s, 3 H, CH₂CCH₃), 1.80 (s, 3 H, COCCH₃), 2.62-2.73 (m, 1 H, H-2), 3.32 (s, 3 H, COCH₃), 4.15 (d, $^2J_{HH} = 15.3$ Hz, 1 H, H-11), 4.20 (d, $^2J_{HH} = 15.3$ Hz, 1 H, H-11), 5.28 (d, $^3J_{HH} = 9.8$ Hz, 1 H, H-6), 5.33 (virt. t, $^3J_{HH} \approx ^3J_{HH} \approx 10.1$ Hz, 1 H, H-7), 6.52 (d, $^3J_{HH} = 9.4$ Hz, 1 H, H-3), 6.94 (dd, $^3J_{HH} = 11.6$ Hz, $^3J_{HH} = 10.7$ Hz, 1 H, H-8), 6.75 (d, $^3J_{HH} = 11.6$ Hz, 1 H, H-9), 7.36-7.46 [m, 6 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 7.69 [dd, $^3J_{HH} = 6.4$ Hz, $^3J_{HH} = 4.9$ Hz, 4 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃] ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.8$ (q, C-4- CH_3) 14.0 (q, C-10- CH_3), 19.5 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 21.9 (q, C-1a), 22.0 (q, C-1b), 27.0 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 28.4 (d, C-2), 56.5 (q, COCH_3), 68.0 (t, C-11), 78.9 (d, C-6), 117.0 (d, C-9), 125.0 (d, C-7), 127.9 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 129.5 (s, C-8), 129.9 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 133.0 (s, C-4), 133.4 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 133.5 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 135.6 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 135.6 [d, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 141.5 (s, C-10), 150.7 (d, C-3), 198.9 (s, C-5) ppm.

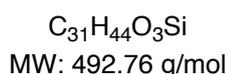
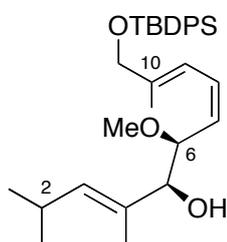
MS (ESI): $m/z = 545$ $[(\text{M} + \text{K})^+]$, 513 $[(\text{M} + \text{Na})^+]$, 459 $[(\text{M} - \text{CH}_3\text{O})^+]$.

HRMS (ESI): $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{NaSi}$ ber.: $[(\text{M} + \text{Na})^+]$ 513.2795
gef.: $[(\text{M} + \text{Na})^+]$ 513.2793



— Strukturelevante NOE-Wechselwirkungen

(3E,7Z,9E)-11-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-(S)-6-methoxy-2,4,10-trimethyl-undeca-3,7,9-trien-(S)-5-ol (91)



Das Enon **44** (6.00 mg, 12.2 μmol) wurde in trockenem THF (3.0 mL) gelöst und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit L-Selektrid (32.0 mg, 36.0 μL , 36.0 μmol , 1 M in THF) langsam versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei dieser Temperatur wurde Wasser (0.1 mL) zugegeben und direkt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (P/Et₂O = 4/1 \rightarrow 2/1) aufgereinigt. Man erhielt den sekundären Alkohol **91** (3.00 mg, 6.09 μmol , 50%) als farbloses Öl. Die Absolutkonfiguration am Kohlenstoffatom C5 dieser Testverbindung wurde nicht überprüft.

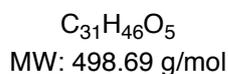
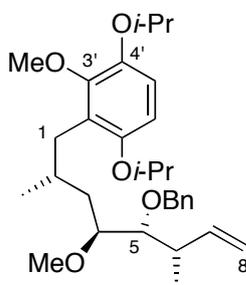
DC: $R_f = 0.10$ (P/Et₂O = 4/1) [UV, CAM].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.92$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 1 H, CHCH₃), 0.94 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 1 H, CHCH₃), 1.09 [s, 9 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 1.60 (s, 3 H, CH₂CCH₃), 1.70 (s, 3 H, COCCH₃), 2.13 (d, $^3J_{\text{HH}} = 2.8$ Hz, 1 H, OH), 2.48-2.58 (m, 1 H, H-2), 3.28 (s, 3 H, COCH₃), 4.07 (d, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, 1 H, H-5), 4.13 (s, 2 H, H-11), 4.22 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, 1 H, H-6), 5.28 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz, 1 H, H-3), 5.33 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 9.8$ Hz, 1 H, H-7), 6.56-6.64 (m, 2 H, H-8 und H-9), 7.36-7.43 [m, 6 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 7.68 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 4 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃] ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.3$ (d, C-2), 12.7 (q, C-4-CH₃) 13.7 (q, C-10-CH₃), 19.7 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 23.2 (q, C-1), 27.2 (q, C-1), 27.2 [q, SiC(CH₃)₃], 56.4 (q, COCH₃), 68.0 (t, C-11), 77.9 (d, C-5), 78.5 (d, C-6), 117.4 (d, C-9), 125.9 (d, C-7), 127.7 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 129.6 (s, C-8), 129.6 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 133.9 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 135.5 (d, C-3), 135.5 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 135.5 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 135.8 (s, C-4), 141.0 (s, C-10) ppm.

2.3 Testsystem für die Entschützung des Hydrochinonrings

2'-[(2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-(Benzyloxy)-4-methoxy-2,6-dimethyloct-7-enyl]-1',4'-diisopropoxy-3'-methoxybenzol (**47**)



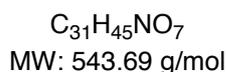
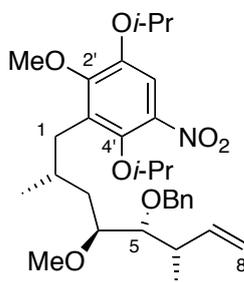
Zu einer Lösung des sekundären Alkohols **31** (0.24 g, 0.59 mmol) in THF (10.0 mL) wurde bei 0 °C zunächst portionsweise Kaliumhydrid (95.0 mg, 0.71 mmol, 30% in Mineralöl) zugegeben und anschließend das Reaktionsgemisch mit Benzylbromid (0.14 mg, 0.10 mL, 0.84 mmol) versetzt. Man rührte 16 Stunden lang, wobei das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2 mL) extrahierte man die wässrige Phase mit Essigsäureethylether (3×5 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung (2 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Man erhielt das gewünschte Produkt **47** (0.25 mg, 0.50 mmol, 85%) nach Entfernen des Lösungsmittels und anschließender säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($\text{P/Et}_2\text{O} = 11/1$) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.56$ ($\text{P/Et}_2\text{O} = 9/1$) [CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -1.5$ ($c = 1.0$, CDCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2973$ (w, CH), 2928 (w, CH), 1741 (m), 1587 (w), 1476 (s, C=C), 1371 (m), 1245 (s), 1110 (s, CO), 1024 (s), 913 (s), 735 (s) cm^{-1} .

3'-[(2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-(Benzyloxy)-4-methoxy-2,6-dimethyloct-7-enyl]-1',4'-diisopropoxy-2'-methoxy-5'-nitrobenzol (138)



Das Aren **47** (42.9 mg, 86.2 μmol) wurde in frisch destilliertem Essigsäureanhydrid (1.5 mL) gelöst und bei 0 °C portionsweise mit Kupfernitrat-Monohydrat (41.7 mg, 173 μmol) versetzt. Nach 90 Minuten Rühren bei dieser Temperatur zeigte die Dünnschichtchromatographie vollständigen Umsatz des Arens **47** an. Man gab bei 0 °C Wasser (2 mL) zu und extrahierte das Gemisch mit Essigsäureethylether (3 \times 5 mL), nachdem es auf Raumtemperatur aufgewärmt war. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (4 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Man erhielt das gewünschte Produkt **138** (40.7 mg, 74.9 μmol , 87%) nach Entfernen des Lösungsmittels und anschließender säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 11/1) als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.46$ (P/Et₂O = 9/1) [UV/CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +8.5$ ($c = 1.45$, CDCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2974$ (w, CH), 2930 (w, CH), 1569 (w), 1518 (s), 1469 (s, C=C), 1338 (m), 1240 (s), 1100 (s, CO), 1027 (s), 913 (s), 733 (s) cm^{-1} .

¹H-NMR (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.79$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-2-CH₃), 1.12 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 3 H, C-6-CH₃), 1.24 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 1 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.26 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 1 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.37 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 6 H, OCH(CH₃)₂], 1.37-1.42 (m, 1 H, H-3), 1.73 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 13.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.8$ Hz, 1 H, H-3), 2.03-2.14 (m, 1 H, H-2), 2.29-2.41 (m, 1 H, H-6), 2.57 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, 1 H, H-1),

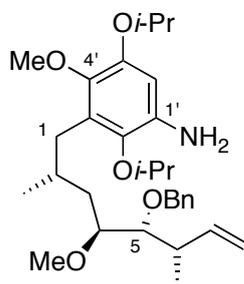
2.67 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, 1 H, H-1), 3.33 (s, 1 H, C-4-OCH₃), 3.37-3.42 (m, 2 H, H-4 und H-5), 3.90 (s, 3 H, C_{ar}OCH₃), 4.06-4.18 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 4.47-4.58 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 4.54 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, 1 H, OCH₂Ph), 4.79 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, 1 H, OCH₂Ph), 4.99 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, 1 H, H-8), 5.04 (d, $^3J_{\text{HH}} = 17.4$ Hz, 1 H, H-8), 5.73 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 17.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, 1 H, H-7), 7.28-7.38 (m, 5 H, OCH₂Ph), 7.31 (s, 1 H, H-6') ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.2$ (q, C-6-CH₃), 19.3 (q, C-2-CH₃), 22.2 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 22.4 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 22.4 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 22.5 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 30.5 (d, C-2), 33.5 (t, C-1), 37.6 (t, C-3), 40.8 (d, C-6), 57.3 (q, C-4-OCH₃), 60.9 (q, C_{ar}OCH₃), 71.8 [d, OCH(CH₃)₂], 74.2 (t, OCH₂Ph), 77.9 [d, OCH(CH₃)₂], 81.5 (d, C-4), 82.6 (d, C-5), 109.7 (d, C-6'), 114.8 (t, C-8), 127.5 (d, OCH₂Ph), 128.0 (d, OCH₂Ph), 128.3 (d, OCH₂Ph), 132.3 (s, C-3'), 139.2 (s, OCH₂Ph), 139.3 (s, C-5'), 141.7 (d, C-7), 145.1 (s, C-4'), 146.0 (s, C-1'), 153.7 (s, C-2') ppm.

MS (ESI): $m/z = 582$ [(M + K)⁺], 566 [(M + Na)⁺], 544 [(M + H)⁺].

HRMS (ESI): C₃₁H₄₆NO₇ ber.: [(M + H)⁺] 544.3271
gef.: [(M + H)⁺] 544.3269

3'-[(2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-(Benzyloxy)-4-methoxy-2,6-dimethyloct-7-enyl]-2',5'-diisopropoxy-4'-methoxyanilin (127**)**



$C_{31}H_{47}NO_5$
MW: 513.71 g/mol

Elementarer Schwefel (33.0 mg, 1.03 mmol) und Natriumborhydrid (11.1 mg, 0.29 mmol) wurden vorgelegt und bei Raumtemperatur langsam THF (2.7 mL) zugetropft. Nach 10 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde 3'-[(2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-(Benzyloxy)-4-methoxy-2,6-dimethyloct-7-enyl]-1',4'-diisopropoxy-2'-methoxy-5'-nitrobenzol (**138**) (10.0 mg, 18.4 μ mol) in THF (0.54 mL) gelöst zugetropft und 16 Stunden lang bei 65 °C gerührt. Anschließend gab man Wasser (1.6 mL) und Diethylether (1.6 mL) zu und ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2 \times 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (3 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (P/EtOAc = 9/1) erhielt man das gewünschte Anilin **127** (9.00 mg, 17.5 μ mol, 96%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.26$ (P/EtOAc = 4/1) [UV/CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +0.15$ ($c = 1.3$, CDCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3439$ (w, NH), 3347 (w, NH), 2971 (w, CH), 2926 (w, CH), 1610 (w), 1481 (m, C=C), 1371 (w), 1220 (s), 1105 (s, CO), 1024 (s), 730 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.77$ (d, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, 3 H, C-2-CH₃), 1.11 (d, $^3J_{HH} = 6.7$ Hz, 3 H, C-6-CH₃), 1.29 [virt. t, $^3J_{HH} \approx ^3J_{HH} \approx 6.1$ Hz, 6 H, OCH(CH₃)₂], 1.32 [d, $^3J_{HH} = 6.1$ Hz, 6 H, OCH(CH₃)₂], 1.34-1.41 (m, 1 H, H-3), 1.74 (ddd, $^2J_{HH} = 13.4$ Hz, $^3J_{HH} =$

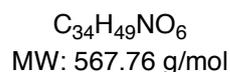
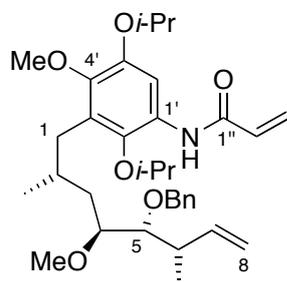
9.6 Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, 1 H, H-3), 2.08-2.17 (m, 1 H, H-2), 2.32-2.41 (m, 1 H, H-6), 2.48 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, 1 H, H-1), 2.62 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, 1 H, H-1), 3.32 (s, 1 H, C-4-OCH₃), 3.39-3.41 (m, 2 H, H-4 und H-5), 3.51 (br s, NH₂), 3.75 (s, 3 H, C_{ar}OCH₃), 4.12-4.22 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 4.36-4.46 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 4.54 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, 1 H, OCH₂Ph), 4.78 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, 1 H, OCH₂Ph), 4.98 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, 1 H, H-8), 5.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, 1 H, H-8), 5.74 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, 1 H, H-7), 6.21 (s, 1 H, H-6'), 7.24-7.38 (m, 5 H, OCH₂Ph) ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ = 17.1 (q, C-6-CH₃), 19.3 (q, C-2-CH₃), 22.5 [q, OCH(CH₃)₂], 23.0 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 23.0 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 30.5 (d, C-2), 33.7 (t, C-1), 37.9 (t, C-3), 40.7 (d, C-6), 57.3 (q, C-4-OCH₃), 60.7 (q, C_{ar}OCH₃), 71.2 [d, OCH(CH₃)₂], 74.1 (t, OCH₂Ph), 74.8 [d, OCH(CH₃)₂], 81.5 (d, C-4), 82.9 (d, C-5), 102.5 (d, C-6'), 114.6 (t, C-8), 127.4 (d, OCH₂Ph), 128.0 (d, OCH₂Ph), 128.3 (d, OCH₂Ph), 129.7 (s, C-3'), 136.1 (s, C-1'), 138.0 (s, C-2'), 139.4 (s, OCH₂Ph), 141.8 (s, C-4'), 141.9 (d, C-7), 147.2 (s, C-5') ppm.

MS (ESI): $m/z = 552$ [(M + K)⁺], 536 [(M + Na)⁺], 514 [(M + H)⁺], 482 [(M - OMe)⁺].

HRMS (ESI): C₃₁H₄₈NO₅ ber.: [(M + H)⁺] 514.3527
gef.: [(M + H)⁺] 514.3522

***N*-{3'-[(2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-(Benzyloxy)-4-methoxy-2,6-dimethyloct-7-enyl]-2',5'-diisopropoxy-4'-methoxyphenyl}-acrylamid (**128**)**



Zu einer Lösung aus Anilin **127** (30.0 mg, 58.4 μmol) in Dichlormethan (0.56 mL) wurde bei Raumtemperatur Triethylamin (6.47 mg, 8.86 μL , 63.9 μmol) und frisch destilliertes Acrylsäurechlorid (5.20 μL , 5.82 mg, 64.4 μmol) zugegeben und für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend versetzte man das Reaktionsgemisch mit Wasser (1.3 mL) und Dichlormethan (1.3 mL) und trennte die Phasen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 \times 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (3 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (P/EtOAc = 4/1) erhielt man das gewünschte Amid **128** (32.0 mg, 56.4 μmol , 97%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.81$ (P/EtOAc = 2/1) [UV/CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -0.62$ ($c = 1.33$, CDCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3422$ (w, NH), 2972 (w, CH), 2927 (w, CH), 1681 (m), 1599 (w), 1511 (s), 1417 (s, C=C), 1372 (m), 1221 (s), 1103 (s, CO), 1027 (s), 911 (s), 730 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.77$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-2- CH_3), 1.11 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 3 H, C-6- CH_3), 1.29 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 3 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 1.30 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 3 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 1.37 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 6 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.36-1.40 (m, 1 H, H-3a), 1.73 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 13.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, 1 H, H-3b), 2.07-2.17 (m, 1 H, H-2), 2.29-2.39 (m, 1 H, H-6), 2.50 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, 1 H, H-1),

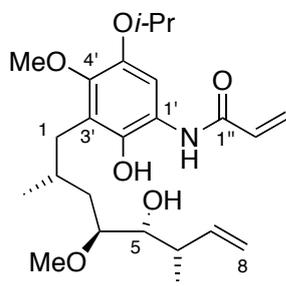
2.63 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, 1 H, H-1), 3.32 (s, 1 H, C-4-OCH₃), 3.37-3.42 (m, 2 H, H-4 und H-5), 3.81 (s, 3 H, C_{ar}OCH₃), 4.07-4.15 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 4.52 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, 1 H, OCH₂Ph), 4.52-4.63 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 4.77 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, 1 H, OCH₂Ph), 4.98 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, 1 H, H-8), 5.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, 1 H, H-8), 5.73 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, 1 H, H-7), 5.74 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1 H, H-3''), 6.20 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 16.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, 1 H, H-2''), 6.40 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 16.9$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1 H, H-3''), 7.23-7.35 (m, 5 H, OCH₂Ph), 7.78 (s, 1 H, NH), 8.01 (s, 1 H, H-6') ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ = 17.3 (q, C-6-CH₃), 19.3 (q, C-2-CH₃), 22.4 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 22.4 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 22.8 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 22.9 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 30.4 (d, C-2), 33.6 (t, C-1), 37.5 (t, C-3), 40.8 (d, C-6), 57.3 (q, C-4-OCH₃), 60.7 (q, C_{ar}OCH₃), 71.0 [d, OCH(CH₃)(CH₃)], 74.2 (t, OCH₂Ph), 76.8 [d, OCH(CH₃)(CH₃)], 81.5 (d, C-4), 82.6 (d, C-5), 105.6 (d, C-6'), 114.7 (t, C-8), 127.2 (t, C-3''), 127.5 (d, OCH₂Ph), 127.8 (s, C-1'), 128.0 (d, OCH₂Ph), 128.3 (d, OCH₂Ph), 128.7 (s, C-3'), 131.7 (C-2''), 139.3 (s, OCH₂Ph) 139.3 (s, C-2'), 141.7 (d, C-7), 145.3 (s, C-4'), 146.0 (s, C-5'), 163.0 (s, C-1'') ppm.

MS (ESI): $m/z = 606$ [(M + K)⁺], 590 [(M + Na)⁺], 568 [(M + H)⁺], 536 [(M - OMe)⁺].

HRMS (ESI): C₃₄H₅₀NO₆ ber.: [(M + H)⁺] 568.3633
gef.: [(M + H)⁺] 568.3632

***N*-{2'-Hydroxy-3'-[(2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-hydroxy-4-methoxy-2,6-dimethyloct-7-enyl]-5'-isopropoxy-4'-methoxyphenyl}-acrylamid (**130**)**



$C_{24}H_{37}NO_6$
MW: 435.55 g/mol

Aluminiumtrichlorid (84.7 mg, 0.64 mmol) wurde in Dichlormethan (8.0 mL) vorgelegt und die Suspension auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Nach zehn Minuten Rühren bei dieser Temperatur setzte man Anisol (0.99 g, 1.00 mL, 9.15 mmol) zu und anschließend wurde *N*-{3'-[(2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-(Benzyloxy)-4-methoxy-2,6-dimethyloct-7-enyl]-2',5'-diisopropoxy-4'-methoxyphenyl}-acrylamid (**128**) (16.2 mg, 28.9 μmol) in Dichlormethan (2.0 mL) gelöst zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Daraufhin kühlte man die Lösung erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ab, bevor Methanol (2.0 mL) und nach weiteren 30 Minuten Rühren gesättigte NaHCO_3 -Lösung (8.0 mL) zugegeben wurde. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und eine Stunde gerührt. Nach Trennung der Phasen extrahierte man die wässrige Phase mit Dichlormethan ($2 \times 5\text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung (10 mL) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel ($\text{P/EtOAc} = 3/1$) erhielt man den monogeschützten Isopropylether **130** (5.00 mg, 11.5 μmol , 40%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.35$ ($\text{P/EtOAc} = 1/1$) [UV/CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -12.9$ ($c = 0.22$, CDCl_3).

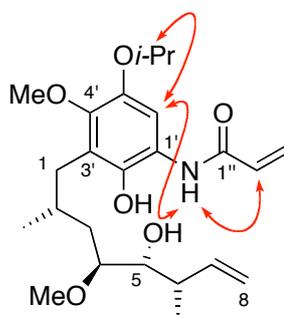
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3529$ (br w, OH), 2962 (w, CH), 2923 (w, CH), 1652 (m), 1524 (w), 1480 (s), 1259 (s, C=C), 1086 (s, CO), 1016 (s), 785 (s) cm^{-1} .

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (d, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 3 H, C-2-CH₃), 1.14 (d, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 3 H, C-6-CH₃), 1.31 [d, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.32 [d, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.31-1.38 (m, 1 H, H-3), 1.62-1.69 (m, 1 H, H-3), 1.95-2.02 (m, 1 H, H-2), 2.32 (dd, ³J_{HH} = 14.9 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1 H, H-6), 2.61 (dd, ²J_{HH} = 13.0 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1 H, H-1), 2.67 (dd, ²J_{HH} = 13.0 Hz, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1 H, H-1), 3.33-3.37 (m, 1 H, H-4), 3.38 (s, 1 H, C-4-OCH₃), 3.64 (dd, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 2.9 Hz, 1 H, H-5), 3.80 (s, 3 H, C_{ar}OCH₃), 4.42 [sept, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 1 H, CH(CH₃)₂], 5.04 (dd, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ²J_{HH} = 1.4 Hz, 1 H, H-8), 5.09 (d, ³J_{HH} = 17.3 Hz, 1 H, H-8), 5.66 (ddd, ³J_{HH} = 17.3 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1 H, H-7), 5.78 (d, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1 H, H-3''), 6.28 (dd, ³J_{HH} = 16.8 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1 H, H-2''), 6.44 (dd, ³J_{HH} = 16.8 Hz, 1 H, H-3''), 7.11 (s, 1 H, H-6'), 7.64 (s, 1 H, NH), 7.74 (s, 1 H, C_{ar}OH) ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ = 17.1 (q, C-6-CH₃), 20.1 (q, C-2-CH₃), 22.4 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 22.4 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 30.6 (d, C-2), 32.1 (t, C-1), 34.9 (t, C-3), 40.5 (d, C-6), 57.0 (q, C-4-OCH₃), 60.7 (q, C_{ar}OCH₃), 71.9 [d, OCH(CH₃)(CH₃)], 73.8 (d, C-5), 81.5 (d, C-4), 108.3 (d, C-6'), 115.6 (t, C-8), 121.1 (s, C-3'), 124.2 (s, C-2'), 128.6 (t, C-3''), 130.4 (C-2''), 140.1 (d, C-7), 140.9 (s, C-1'), 144.0 (s, C-5'), 147.5 (C-4'), 164.2 (s, C-1'') ppm.

MS (ESI): *m/z* = 474 [(M + K)⁺], 458 [(M + Na)⁺], 436 [(M + H)⁺].

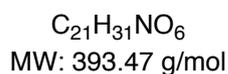
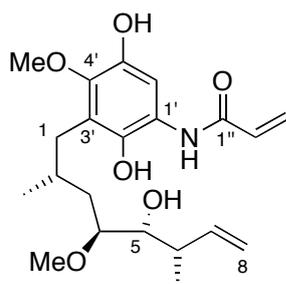
HRMS (ESI): C₂₄H₃₈NO₆ ber.: [(M + H)⁺] 436.2694
gef.: [(M + H)⁺] 436.2692



— Strukturelevante NOE-Wechselwirkungen

Zusätzlich konnte bei dieser Reaktion das vollständig entschützte *N*-{2',5'-Dihydroxy-3'-[(2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-hydroxy-4-methoxy-2,6-dimethyloct-7-enyl]-4'-methoxyphenyl}-acrylamid (**131**) (5.00 mg, 12.7 μ mol, 44%) als gelbliches Öl isoliert werden.

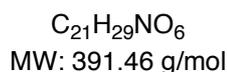
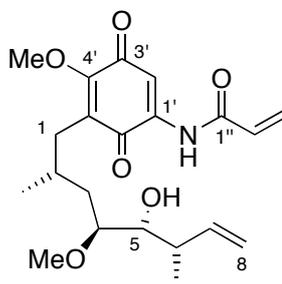
***N*-{2',5'-Dihydroxy-3'-[(2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-hydroxy-4-methoxy-2,6-dimethyloct-7-enyl]-4'-methoxyphenyl}-acrylamid (**131**)**



DC: $R_f = 0.15$ (P/EtOAc = 1/1) [UV/CAM].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-2- CH_3), 1.14 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-6- CH_3), 1.56-1.64 (m, 2 H, H-3), 1.99-2.06 (m, 1 H, H-2), 2.26-2.32 (m, 1 H, H-6), 2.57-2.66 (m, 2 H, H-1), 3.35-3.38 (m, 1 H, H-4), 3.36 (s, 1 H, C-4- OCH_3), 3.63 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.9$ Hz, 1 H, H-5), 3.72 (s, 3 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OCH}_3$), 5.04 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, 1 H, H-8), 5.09 (d, $^3J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, 1 H, H-8), 5.66 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, 1 H, H-7), 5.78 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 1 H, H-3''), 6.32 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 16.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, 1 H, H-2''), 6.45 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 16.9$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 1 H, H-3''), 6.79 (s, 1 H, H-6'), 7.42 (s, 1 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OH}$), 7.92 (s, 1 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OH}$) 7.95 (s, 1 H, NH), ppm.

***N*-{5'-[(2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-Hydroxy-4-methoxy-2,6-dimethyloct-7-enyl]-4'-methoxy-3',6'-dioxocyclohexa-1',4'-dienyl}-acrylamid (**129**)**



Methode A:

Das im vorherigen Versuch erhaltene Hydrochinon **131** (5.00 mg, 12.7 μ mol) wurde in Essigsäureethylester (1.0 mL) gelöst und mit aktiviertem Palladium an Kohlenstoff (10 mg, 10% wt.) versetzt. Man rührte die Suspension an Luft eine Stunde lang. Anschließend wurde über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (P/EtOAc = 2/1) erhielt man das gewünschte Benzochinon **129** (3.33 mg, 8.51 μ mol, 67%) als gelben Feststoff.

Methode B:

Zu einer Lösung aus *N*-{3'-[(2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-(Benzyloxy)-4-methoxy-2,6-dimethyloct-7-enyl]-2',5'-diisopropoxy-4'-methoxyphenyl}-acrylamid (**128**) (13.3 mg, 23.4 μ mol) gelöst in Dichlormethan (2.0 mL) wurde bei -15 °C Bortrichlorid (0.23 ml, 0.23 mmol, 1 M in Hexan) zugetropft und zweieinhalb Stunden lang bei dieser Temperatur gerührt. Mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie wurde auf vollständigen Umsatz des Edukts überprüft und daraufhin wässrige NaOH-Lösung (2 mL, 2 M) sowie Wasser (2 mL) und Dichlormethan (2 mL) zugesetzt. Nach Trennung der Phasen extrahierte man die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 \times 3 mL), trocknete über Na₂SO₄ und filtrierte. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (P/EtOAc = 2/1) erhielt man das gewünschte Benzochinon **129** (1.80 mg, 4.60 μ mol, 20%) als gelben Feststoff.

Methode C:

Zu einer Lösung aus *N*-{3'-[(2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-(Benzyloxy)-4-methoxy-2,6-dimethyloct-7-enyl]-2',5'-diisopropoxy-4'-methoxyphenyl}-acrylamid (**128**) (7.50 mg, 13.2 μ mol) gelöst in Dichlormethan (1.2 mL) wurde bei -78 °C Bortrichlorid (0.13 ml, 15.2 mg, 0.13 mmol, 1 M in Hexan) zugetropft. Innerhalb von fünf Stunden und 30 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf -20 °C erwärmt. Mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie wurde auf vollständigen Umsatz des Edukts überprüft und daraufhin Methanol (0.5 mL) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule (P/EtOAc = 2/1) vorgereinigt. Hierbei wurde der Inhalt aller Reagenzgläser vereinigt, der einen R_f -Wert zwischen 0.70 und 0.15 (P/EtOAc = 1/1) aufwies. Das erhaltene Produktgemisch aus Benzochinon **129** und Hydrochinon **131** wurde in Essigsäureethylester (1 mL) gelöst und mit aktiviertem Palladium an Kohlenstoff (10.0 mg, 10% wt.) versetzt. Man rührte die Suspension an Luft zwölf Stunde lang. Anschließend wurde über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (P/EtOAc = 2/1) erhielt man das gewünschte Benzochinon **129** (3.40 mg, 8.69 μ mol, 66% über zwei Stufen) als gelben Feststoff.

Methode D:

Aluminiumtrichlorid (68.0 mg, 0.51 mmol) wurde in Dichlormethan (6.5 mL) vorgelegt und die Suspension auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wurde *N*-{3'-[(2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-(Benzyloxy)-4-methoxy-2,6-dimethyloct-7-enyl]-2',5'-diisopropoxy-4'-methoxyphenyl}-acrylamid (**128**) (13.0 mg, 23.2 μ mol) in Dichlormethan (2.0 mL) gelöst zugetropft. Innerhalb von fünf Stunden und 30 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf -20 °C erwärmt. Mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie wurde auf vollständigen Umsatz des Edukts überprüft. Es wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung (1.0 mL) und gesättigte NaHCO₃-Lösung (1.0 mL) zugegeben und mit Essigsäureethylester (3.0 mL) verdünnt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (2 \times 3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (2.0 mL) gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand über eine kurze

Kieselgelsäule (P/EtOAc = 2/1) vorgereinigt. Hierbei wurde der Inhalt aller Reagenzgläser vereinigt, der einen R_f -Wert zwischen 0.70 und 0.15 (P/EtOAc = 1/1) aufwies. Das erhaltene Produktgemisch aus Benzochinon **129** und Hydrochinon **131** wurde in Essigsäureethylester (1 mL) gelöst und mit aktiviertem Palladium an Kohlenstoff (10.0 mg, 10% wt.) versetzt. Man rührte die Suspension an Luft zwölf Stunde lang. Anschließend wurde über Celite® filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (P/EtOAc = 2/1) erhielt man Benzoquinon **129** (4.54 mg, 11.6 μ mol, 50%) als gelben Feststoff.

Methode E:

Zu einer Lösung aus *N*-{3'-[(2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-(Benzyloxy)-4-methoxy-2,6-dimethyloct-7-enyl]-2',5'-diisopropoxy-4'-methoxyphenyl}-acrylamid (**128**) (10.0 mg, 17.6 μ mol) gelöst in Dichlormethan (1.6 mL) wurde bei -78 °C Titan-tetrachlorid (0.17 ml, 32.3 mg, 0.17 mmol, 1 M in Dichlormethan) zugetropft und bei dieser Temperatur eine Stunde lang gerührt. Mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie wurde der vollständige Umsatz des Edukts in das entsprechende debenzylierte Produkte nachgewiesen ($R_f = 0.39$ (P/EtOAc = 2/1); $R_f = 0.67$ (P/EtOAc = 1/1) [UV/CAM]). Das Reaktionsgemisch wurde daraufhin innerhalb von einer Stunde auf -40 °C aufgetaut. Erneute dünnschichtchromatographische Analyse des Reaktionsverlaufs ließ die zusätzliche Abspaltung einer Isopropylgruppe erkennen ($R_f = 0.35$ (P/EtOAc = 1/1) [UV/CAM]). Bei weiterer Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 0 °C über einen Zeitraum von einer Stunde zeigte die Dünnschichtchromatographie den vollständigen Umsatz des debenzylierten Edukts an. Zusätzlich war die Bildung des Hydrochinons **131** zuerkennen. ($R_f = 0.15$ (P/EtOAc = 1/1) [UV/CAM]). Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und nach einer weiteren Stunde Rühren bei dieser Temperatur zeigte die Dünnschichtchromatographie den vollständigen Umsatz der monodeisopropylierten Verbindung **130** zum entsprechenden Hydrochinon **131** an. Es wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung (1.0 mL) und gesättigte NaHCO_3 -Lösung (1.0 mL) zugegeben und mit Essigsäureethylester (3.0 mL) verdünnt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (2×3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung (2.0 mL) gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand

über eine kurze Kieselgelsäule (P/EtOAc = 2/1) vorgereinigt. Hierbei wurde der Inhalt aller Reagenzgläser vereinigt, der einen R_f -Wert zwischen 0.70 und 0.15 (P/EtOAc = 1/1) aufwies. Das erhaltene Produktgemisch aus Benzochinon **129** und Hydrochinon **131** wurde in Essigsäureethylester (1 mL) gelöst und mit aktiviertem Palladium an Kohlenstoff (10.0 mg, 10% wt.) versetzt. Man rührte die Suspension an Luft zwölf Stunde lang. Anschließend wurde über Celite® filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (P/EtOAc = 2/1) erhielt man das gewünschte Benzochinon **129** (3.50 mg, 8.94 μ mol, 51% zwei Stufen) als gelben Feststoff.

DC: $R_f = 0.34$ (P/EtOAc = 2/1) [UV/CAM].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-2- CH_3), 1.14 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-6- CH_3), 1.21-1.31 (m, 1 H, H-3), 1.60-1.67 (m, 1 H, H-3), 1.81-1.93 (m, 1 H, H-2), 2.22-2.27 (m, 1 H, H-6), 2.36 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, 1 H, H-1), 2.42 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 1 H, H-1), 3.25 (*virt.* d, $^3J_{\text{HH}} \approx 10.0$ Hz, 1 H, H-4), 3.33 (s, 1 H, C-4- OCH_3), 3.62 (*virt.* d, $^3J_{\text{HH}} \approx 6.5$ Hz, 1 H, H-5), 4.12 (s, 3 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OCH}_3$), 5.03 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1 H, H-8), 5.08 (d, $^3J_{\text{HH}} = 17.5$ Hz, 1 H, H-8), 5.60-5.67 (m, 1 H, H-7), 5.87 (d, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, 1 H, H-3''), 6.27 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, 1 H, H-2''), 6.45 (d, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, 1 H, H-3''), 7.43 (s, 1 H, H-2'), 8.33 (s, 1 H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.6$ (q, C-6- CH_3), 19.4 (q, C-2- CH_3), 29.2 (d, C-2), 31.3 (t, C-1), 34.7 (t, C-3), 40.6 (d, C-6), 57.2 (q, C-4- OCH_3), 61.7 (q, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OCH}_3$), 73.4 (d, C-5), 80.2 (d, C-5), 113.3 (d, C-2'), 115.5 (t, C-8), 127.5 (t, C-3''), 130.1 (s, C-1'), 130.3 (2''), 138.0 (s, C-5'), 140.0 (d, C-7), 157.2 (s, C-4'), 164.1 (s, C-1''), 183.6 (s, C-3' oder C-6'), 184.3 (s, C-3' oder C-6') ppm.

MS (ESI): $m/z = 414$ [(M + Na) $^+$], 392 [(M + H) $^+$], 360 [(M - OMe) $^+$].

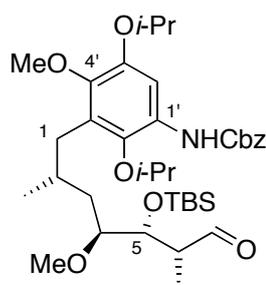
HRMS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ ber.: [(M + H) $^+$] 392.2068
gef.: [(M + H) $^+$] 392.2066

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[94c]

2.4 Aufbau der Ansakette

2.4.1 Kupplung des Ost- und Westfragments

{3'-[(2*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methoxy-2,6-dimethyl-7-oxoheptyl]-2',5'-diisopropoxy-4'-methoxyphenyl}-carbaminsäurebenzylester (**93**)



$C_{37}H_{59}NO_8Si$
MW: 673.95 g/mol

Zu dem Diastereomerengemisch des Diols **92** (26.4 mg, 37.4 μmol) gelöst in Aceton (1.0 mL) wurde eine Lösung aus Natriumperodat (16.0 mg, 74.8 μmol) in Wasser (0.25 mL) zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur kontrollierte man den Reaktionsverlauf mittels Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, P/EtOAc = 4/1). Nach dem die Vollständigkeit der Reaktion erreicht war, filtrierte man über Celite[®]. Der Filterkuchen wurde mit Dichlormethan (1 mL) gewaschen und dem Filtrat Wasser (3 mL) zugesetzt. Nach Trennung der Phasen extrahierte man die wässrige Phase mit Dichlormethan (5×3 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (3 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man den α -chiralen Aldehyd **93** (22.6 mg, 33.5 μmol , 90%) in Form eines farblosen Öls, welches ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt wurde.

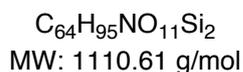
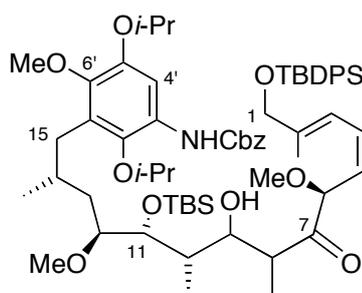
DC: $R_f = 0.40$ (P/EtOAc = 4/1) [UV/CAM].

¹H-NMR (360 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.01$ (s, 3 H, SiCH_3), 0.04 (s, 3 H, SiCH_3), 0.82 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-2- CH_3), 0.86 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.15 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 3 H, C-6- CH_3), 1.25-1.27 (m, 1 H, H-3), 1.26 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 3 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 1.27 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 3 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 1.35 [d, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, 6 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.50 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 13.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, 1 H, H-3), 2.00-2.11 (m, 1 H, H-2),

2.45-2.62 (m, 3 H, H-6 und H-1), 3.20 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, 1 H, H-4), 3.31 (s, 3 H, C-4-OCH₃), 3.79 (s, 3 H, C_{ar}OCH₃), 3.87-4.12 [m, 2 H, H-5 und CH(CH₃)₂], 4.45-4.61 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 5.20 (s, 2 H, OCH₂), 7.11 (s, 1 H, C_{ar}H), 7.30-7.43 (m, 5 H, C_{ar}H), 7.62 (s, 1 H, NH), 9.70 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, 1 H, CHO) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[94c]

(2E,4Z,6S,10S,11R,12S,14R)-11-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-1-(tert-butyl diphenylsilyloxy)-15-(3'-carbaminsäurebenzylester-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxyphenyl)-9-hydroxy-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4-dien-7-on (94)



Zu einer Lösung des Bromketons (..) (16.3 mg, 31.6 μmol) in THF (1.0 ml) wurde bei -78 °C der in der vorherigen Reaktion gewonnene Aldehyd **93** (22.6 mg, 33.5 μmol) in THF (0.6 mL) gelöst zugegeben. Anschließend tropfte man bei -78 °C Samariumiodid (88.9 mg, 2.20 ml, 220 μmol, 0.1 M Lösung in THF) über einen Zeitraum von einer Stunde zu dieser Lösung, wobei sich die tiefblaue SmI₂-Lösung bei jedem Tropfen entfärbte. Nachdem für weitere 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt worden war, versetzte man das Reaktionsgemisch mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 mL). Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 × 3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Na₂SO₄ und nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (P/Et₂O = 4/1 → 2/1) gereinigt. Man erhielt ein farbloses Öl des Diastereomerengemisches des Kupplungsprodukts **94** (18.2 mg, 16.4 μmol, 49%), welches ohne weitere Aufreinigung

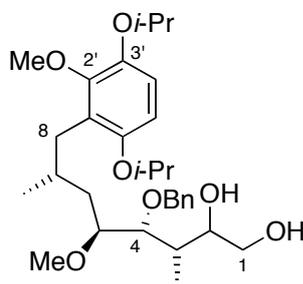
als Gemisch in der Dehydratisierungsreaktion eingesetzt wurde. Es konnte lediglich das im Folgenden NMR-spektroskopisch beschriebene Diastereomer zur Charakterisierung in reiner Form gewonnen werden.

DC: $R_f = 0.10$ (P/EtOAc = 4/1) [UV/CAM].

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.01$ (s, 3 H, SiCH_3), 0.04 (s, 3 H, SiCH_3), 0.79 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-14- CH_3), 0.87 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.10 [m, 9 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.16 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 3 H, C-10- CH_3), 1.25-1.27 [m, 8 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, H-13 und C-8- CH_3], 1.35 [d, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, 6 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.51-1.61 (m, 1 H, H-13), 1.70 (s, 3 H, C-2- CH_3), 2.03 (br s, 1 H, H-14), 2.48 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, 1 H, H-15), 2.55 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 1 H, H-15), 2.85 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.3$ Hz, 1 H, OH), 2.87-2.95 (m, 1 H, H-10), 3.26 (*virt.* d, $J_{\text{HH}} \approx 9.8$ Hz, 1 H, H-12), 3.32 (s, 3 H, C-6- OCH_3), 3.33 (s, 3 H, C-12- OCH_3), 3.32-3.33 (m, 1 H, H-11), 3.79 (*virt.* q, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 2.6$ Hz, 1 H, H-9), 3.79 (s, 3 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OCH}_3$), 3.98-4.04 (m, 1 H, H-8), 4.02-4.09 [m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 4.17 (s, 2 H, H-1), 4.53 [br s, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.83 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 1 H, H-6), 5.15 (*virt.* t, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 10.1$ Hz, 1 H, H-5), 5.20 (s, 2 H, OCH_2), 6.63-6.67 (m, 1 H, H-4), 6.67 (d, $^3J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, 1 H, H-3), 7.14 (s, 1 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.32-7.46 [m, 11 H, OCH_2Ph und $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 7.68 [d, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 4 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$] ppm.

Die anschließende Umsetzung des Diastereomerengemisches **94** mit dem *Martin*-Sulfuran^[133] führte nicht zur erwünschten Bildung des (*E*)-konfigurierten Olefins **95**. Lediglich die Zersetzung des Edukts wurde mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie nachgewiesen.

(3*S*,4*R*,5*S*,7*R*)-4-(Benzyloxy)-8-(3',6'-diisopropoxy-2'-methoxyphenyl)-5-methoxy-3,7-dimethyloctan-1,2-diol (48)

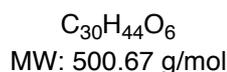
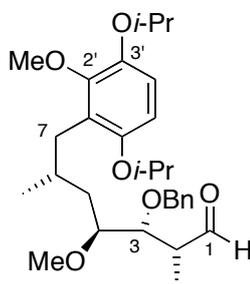


$C_{31}H_{48}O_7$
MW: 532.71 g/mol

Zu 2-((2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-(Benzyloxy)-4-methoxy-2,6-dimethyloct-7-enyl)-1',4'-diisopropoxy-3'-methoxybenzol (**47**) (20.0 mg, 0.04 mmol) gelöst in Dichlormethan (0.2 mL) wurde bei Raumtemperatur 4-Methylmorpholin-4-oxid-Monohydrat (15.3 mg, 0.11 mmol) sowie Osmiumtetroxid (4%ig in H₂O, 12.6 µL) zugegeben und 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung (1 mL) extrahierte man mit Dichlormethan (3 × 2 mL), die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts über Kieselgel (P/EtOAc = 7/3) erhielt man das gewünschte Diol **48** (17.2 mg, 32.4 µmol, 81%) als Diastereomeregemisch in Form eines farblosen Öls.

DC: $R_f = 0.13$ (P/EtOAc = 7/3) [UV/CAM].

(2*R*,3*R*,4*S*,6*R*)-3-(Benzyloxy)-7-(3',6'-diisopropoxy-2'-methoxyphenyl)-4-methoxy-2,6-dimethylheptanal (49)



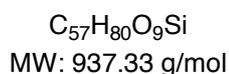
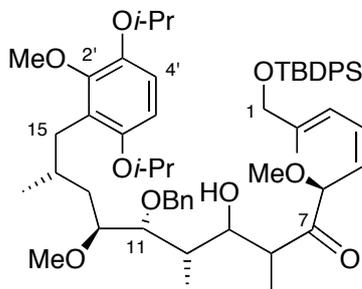
Zu dem Diastereomergemisch des Diols **48** (223 mg, 0.42 mmol) gelöst in Aceton (10.4 mL) wurde eine Lösung aus Natriumperiodat (250 mg, 1.17 mmol) in Wasser (2.60 mL) zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur kontrollierte man den Reaktionsverlauf mittels Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, P/EtOAc = 7/3). Nachdem die Vollständigkeit der Reaktion erreicht war, filtrierte man über Celite[®]. Der Filterkuchen wurde mit Dichlormethan (10 mL) gewaschen und dem Filtrat wurde Wasser (26 mL) zugesetzt. Nach Trennung der Phasen extrahierte man die wässrige Phase mit Dichlormethan (5 × 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man den α -chiralen Aldehyd **49** (209 mg, 0.42 mmol, 100%) in Form eines farblosen Öls, welcher ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt wurde.

DC: $R_f = 0.89$ (P/EtOAc = 7/3); 0.38 (P/Et₂O = 4/1) [CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -11.4$ ($c = 1.0$, CDCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2973$ (w, CH), 2933 (w, CH), 1722 (m, CHO), 1583 (w), 1477 (m, C=C), 1371 (m), 1252 (s), 1107 (CO), 1019 (s), 910 (s), 731 (s) cm⁻¹.

(2*E*,4*Z*,6*S*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-11-(Benzyloxy)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-15-(3',6'-diisopropoxy-2'-methoxyphenyl)-9-hydroxy-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4-dien-7-on (96**)**



Methode A: Verwendung des α -Bromketons **43:**

Zu einer Lösung des α -Bromketons **43** (648 mg, 1.26 mmol) in THF (20 ml) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ der in der vorherigen Reaktion gewonnene Aldehyd **49** (209 mg, 0.42 mmol) in THF (10 mL) gelöst zugegeben. Anschließend tropfte man bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Samariumiodid (788 mg, 19.5 ml, 1.95 mmol, 0.1 M Lösung in THF) über einen Zeitraum von einer Stunde zu dieser Lösung, wobei sich die tiefblaue SmI_2 -Lösung bei jedem Tropfen entfärbte. Nachdem für eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt worden war, versetzte man das Reaktionsgemisch mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und erwärmte auf Raumtemperatur. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Na_2SO_4 und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{P/Et}_2\text{O} = 4/1 \rightarrow 1/1$) gereinigt und man erhielt ein farbloses Öl des Diastereomeren-gemisches des Kupplungsprodukts **96** (314 mg, 0.34 mmol, 81%). Dieses wurde direkt in der anschließenden Dehydratisierungsreaktion eingesetzt.

Wurde diese Reaktion unter den sonst gleichen Bedingungen, aber mit zwei Äquivalenten des Bromketons **43** eingesetzt, so erhielt man das gewünschte Produkt **96** in einer Ausbeute von 76%. Setzte man hingegen die beiden Kupplungspartner in äquimolarem Verhältnis ein, so wurde das Diastereomere ngemisch des sekundären Alkohols **96** in einer Ausbeute von 52% erhalten.

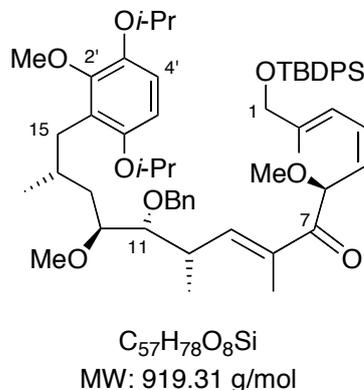
Methode B: Verwendung des α -Chlorketons **89:**

Zu einer Lösung des Diastereomergemisches des α -Chlorketons **89** (51.8 mg, 0.11 mmol) in THF (2.0 ml) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ der Aldehyd **49** (35 mg, 0.07 mmol) in THF (2.0 mL) gelöst zugegeben. Anschließend tropfte man bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Samariumiodid (80.8 mg, 0.2 ml, 0.20 mmol, 0.1 M Lösung in THF) über einen Zeitraum von 15 Minuten zu dieser Lösung, wobei sich die tiefblaue SmI_2 -Lösung bei jedem Tropfen entfärbte. Dem Reaktionsgemisch wurde bei dieser Temperatur erneut eine Lösung des α -Chlorketons **89** (51.8 mg, 0.11 mmol) in THF (2.0 ml) zugetropft und anschließend nochmals Samariumiodid (80.8 mg, 0.20 ml, 0.20 mmol, 0.1 M Lösung in THF) über einen Zeitraum von 15 Minuten zugegeben. Nachdem für eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt worden war, versetzte man das Reaktionsgemisch mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2 mL) und erwärmte auf Raumtemperatur. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether ($3 \times 2\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung (2 mL) gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Na_2SO_4 , Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{P/Et}_2\text{O} = 4/1 \rightarrow 1/1$) gereinigt und man erhielt ein farbloses Öl des Diastereomergemisches des Kupplungsprodukts **96** (63.0 mg, $67.0\text{ }\mu\text{mol}$, 90%). Dieses wurde direkt in der anschließenden Dehydratisierungsreaktion eingesetzt.

Setzte man die beiden Kupplungspartner in äquimolarem Verhältnis ein, so wurde das Diastereomergemisch des sekundären Alkohols **96** in einer Ausbeute von 46% erhalten.

DC: $R_f = 0.10$ ($\text{P/Et}_2\text{O} = 4/1$) [UV, CAM].

(2*E*,4*Z*,6*S*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-11-(Benzyloxy)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-15-(3',6'-diisopropoxy-2'-methoxyphenyl)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trien-7-on (90)



Methode A:

Das Diastereomergemisch des in der vorherigen Reaktion gewonnenen sekundären Alkohols **96** (314 mg, 0.34 mmol) wurde in Dichlormethan (25 mL) gelöst und bei 0 °C mit *Martin Sulfuran*^[133] (451 mg, 0.67 mmol) versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei 0 °C gab man der Reaktionslösung gesättigte NaHCO₃-Lösung (10 mL) zu und lies auf Raumtemperatur erwärmen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (P/Et₂O = 6/1) gereinigt und man erhielt das α,β-ungesättigte Keton **90** (294 mg, 0.27 mmol, 79%) als farbloses Öl. In Spuren wurde das unten abgebildete Tetrahydrofuran-Nebenprodukt **139** als ein Diastereomer erhalten. Dessen Absolut- und Relativkonfiguration an C8 und C9 wurde nicht bestimmt.

Methode B:

Der sekundäre allylische Alkohol **101a** (25.0 mg, 27.1 μmol) aus der nachfolgenden Reaktion wurde in Dichlormethan (1.0 mL) gelöst und festes NaHCO₃ (9.18 mg, 108 μmol) und *Dess-Martin-Periodinan*^[106] (23.0 mg, 54.2 μmol) zugegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Diethylether (5.0 mL) verdünnt, gesättigte NaHCO₃-Lösung (5.0 mL) und gesättigte Na₂S₂O₃-Lösung (5.0 mL)

zugegeben. Anschließend rührte man weitere zehn Minuten, bis sich zwei klare Phasen gebildet hatten und extrahierte die wässrige Phase mit Diethylether (2×5 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2 mL), dann mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{P/Et}_2\text{O} = 6/1$) gereinigt. Man erhielt das Enon **90** (16.2 mg, 17.6 μmol , 65%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.74$ ($\text{P/Et}_2\text{O} = 2/1$) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +72.2$ ($c = 0.56$, CDCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2971$ (w, CH), 2929 (w, CH), 2856 (w, CH), 1663 (m, C=O), 1589 (w), 1476 (m, C=C), 1428 (m, C=C), 1371 (m), 1248 (s), 1107 (CO), 701 (s) cm^{-1} .

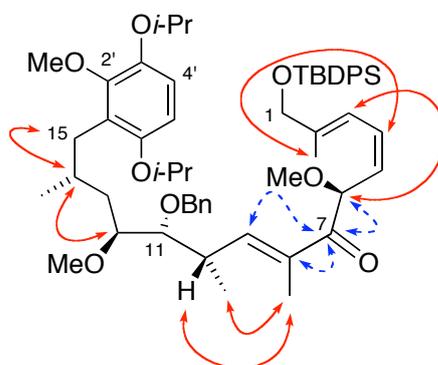
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.75$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-14- CH_3), 1.08 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-10- CH_3), 1.09 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.24-1.33 [m, 13 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ und H-13], 1.68 (s, 3 H, C-2- CH_3), 1.72-1.78 (m, 1 H, H-13), 1.81 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 3 H, C-8- CH_3), 2.00-2.07 (m, 1 H, H-14), 2.49 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, 1 H, H-15), 2.58 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 1 H, H-15), 2.70-2.80 (m, 1 H, H-10), 3.23 (*virt.* d, $J_{\text{HH}} \approx 10.0$ Hz, 1 H, H-12), 3.29 (s, 3 H, C-6- OCH_3), 3.30 (s, 3 H, C-12- OCH_3), 3.44 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, 1 H, H-11), 3.80 (s, 3 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OCH}_3$), 4.14 (s, 2 H, H-1), 4.34-4.44 [m, 2 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 4.48 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.77 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 5.12 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, 1 H, H-6), 5.38 (*virt.* t, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 9.9$ Hz, 1 H, H-5), 6.47 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, 1 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 6.53 (*virt.* t, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 11.3$ Hz, 1 H, H-4), 6.62 (d, $^3J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, 1 H, H-3), 6.65-6.67 (m, 1 H, H-9), 6.68 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, 1 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.29-7.32 (m, 5 H, OCH_2Ph), 7.35-7.45 [m, 6 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 7.67-7.69 [m, 4 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$] ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.3$ (q, C-8- CH_3), 14.0 (q, C-2- CH_3), 16.6 (q, C-10- CH_3), 19.5 (q, C-14- CH_3), 19.5 [s, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 22.4 [q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 22.5 [q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 22.5 [q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 27.0 [q, $\text{SiC}(\text{Ph})_2(\text{CH}_3)_3$], 30.4 (d, C-14), 32.3 (t, C-15), 36.4 (d, C-10), 37.6 (t, C-13), 56.5 (q, C-6- CH_3), 57.5 (q, C-12- CH_3), 60.5 (q, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OCH}_3$), 68.2 (t, C-1), 70.0 [d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 71.8 [d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 74.2 (t,

OCH₂Ph), 80.2 (d, C-6), 82.1 (d, C-12), 82.7 (d, C-11), 107.6 (d, C-4'), 114.9 (d, C-5'), 117.4 (d, C-3), 124.5 (d, C-5), 125.4 (s, C-1'), 127.6 (d, OCH₂Ph), 127.9 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 128.0 (d, OCH₂Ph), 128.4 (d, OCH₂Ph), 129.8 (d, C-4), 129.9 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 133.4 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 133.5 (s, C-8), 133.8 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 135.6 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 135.6 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 139.0 (s, OCH₂Ph), 141.6 (s, C-2), 144.4 (s, C-3'), 146.1 (d, C-9), 150.3 (s, C-2'), 151.2 (s, C-6'), 198.7 (s, C-7) ppm.

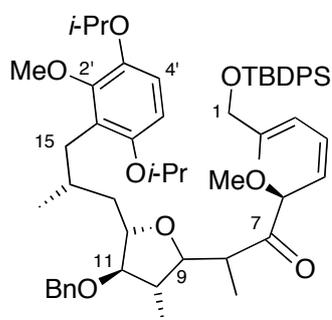
MS (ESI): $m/z = 941 [(M + Na)^+]$, $887 [(M - CH_3O)^+]$.

HRMS (ESI): C₅₇H₇₈O₈NaSi ber.: [(M + Na)⁺] 941.5358
 gef.: [(M + Na)⁺] 941.5357



— Strukturelevante NOE-Wechselwirkungen
 - - - Strukturelevante HMBC-Wechselwirkungen

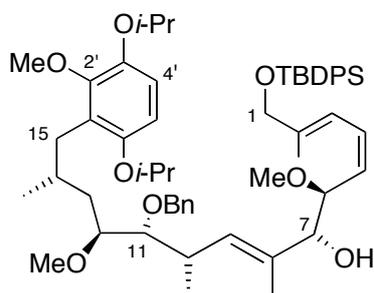
Tetrahydrofuran-Nebenprodukt 139:



C₅₆H₇₆O₈Si
 MW: 905.28 g/mol

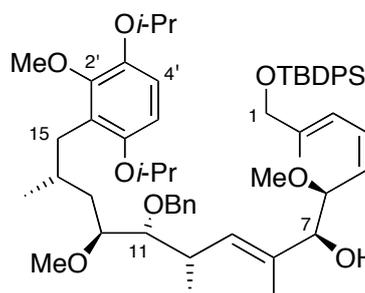
2.4.2 Diastereoselektive Reduktion an der Ansakette

(2*E*,4*Z*,6*S*,7*R*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-11-(Benzyloxy)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-15-(3',6'-diisopropoxy-2'-methoxyphenyl)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trien-7-ol (**101a**) und
(2*E*,4*Z*,6*S*,7*S*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-11-(Benzyloxy)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-15-(3',6'-diisopropoxy-2'-methoxyphenyl)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trien-7-ol (**101b**)



$C_{57}H_{80}O_8Si$
MW: 921.33 g/mol

101a



$C_{57}H_{80}O_8Si$
MW: 921.33 g/mol

101b

Methode A:

Das Enon **90** (20.0 mg, 21.8 μ mol) wurde in THF (0.2 mL) gelöst und bei -78 °C mit L-Selektrid (65.0 μ L, 65.3 μ mol, 1 M in THF) versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei dieser Temperatur wurde Wasser (0.15 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde ohne weitere Aufarbeitung direkt säulenchromatographisch (P/Et₂O = 6/1) über Kieselgel gereinigt. Bei einer größeren Ansatzmenge empfiehlt es sich, die Phasen zu trennen und die wässrige Phase mit Diethylether zu extrahieren. Man erhielt den sekundären Alkohol **101a** (18.8 mg, 20.4 μ mol, 94%) als farbloses Öl und als Nebenprodukt den Alkohol **101c** (1.00 mg, 1.09 μ mol, 5%) als farbloses Öl, der zwischen den Kohlenstoffatomen C8 und C9 eine (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung besaß.

Methode B:

Das Enon **90** (4.00 mg, 4.35 μmol) wurde in THF (0.1 mL) gelöst und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit K-Selektrid (13.0 μL , 13.0 μmol , 1 M in THF) versetzt. Nach 20 Minuten Rühren bei dieser Temperatur wurde Wasser (0.1 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde ohne weitere Aufarbeitung direkt säulenchromatographisch (P/Et₂O = 6/1) über Kieselgel gereinigt. Man erhielt den sekundären Alkohol **101a** (3.65 mg, 3.96 μmol , 91%) als farbloses Öl und als Nebenprodukt den Alkohol **101c** als farbloses Öl in Spuren, der zwischen den Kohlenstoffatomen C8 und C9 eine (Z)-konfigurierte Doppelbindung besaß.

Methode C:

Das Enon **90** (15.0 mg, 16.3 μmol) wurde in Methanol (0.30 mL) gelöst und bei $-15\text{ }^\circ\text{C}$ mit Certrichlorid-Heptahydrat (9.00 mg, 24.2 μmol) versetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei dieser Temperatur wurde Natriumborhydrid (0.7 mg, 18.5 μmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch eine Stunde lang bei $-15\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde Wasser (0.15 mL) zutropft und auf Raumtemperatur erwärmt. Man extrahierte die wässrige Phase mit Diethylether ($3 \times 2\text{ mL}$) und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (3 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ und anschließendem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel (P/Et₂O = 6/1) gereinigt. Man erhielt ausschließlich den sekundären Alkohol **101a** (13.4 mg, 14.5 μmol , 89%) als farbloses Öl.

Methode D:

Das Enon **90** (30.0 mg, 32.6 μmol) wurde in Dichlormethan (1.0 mL) gelöst und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit Zn(BH₄)₂ (1.2 mL, 120 μmol , 0.1 M in Et₂O) versetzt. Nach 50 Minuten Rühren bei dieser Temperatur wurden Aceton (0.15 mL) und gesättigte NH₄Cl-Lösung (0.5 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wurde daraufhin zwölf Stunden gerührt, mit Wasser (0.5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Man

extrahierte die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3×3 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (3 mL) extrahiert. Nach Trocknung über Na_2SO_4 , Filtration und anschließendem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel ($\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 6/1$) gereinigt. Man erhielt den sekundären Alkohol **101a** (27.3 mg, 29.7 μmol , 91%) als farbloses Öl und als Nebenprodukt den Alkohol **101c** (0.90 mg, 0.98 μmol , 3%) als farbloses Öl, der zwischen den Kohlenstoffatomen C8 und C9 eine (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung besaß.

Methode E:

Es wurde THF (4.7 mL) vorgelegt und mit (*S*)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidin (291.0 mg, 1.05 mL, 1.05 mmol, 1 M in Toluol) versetzt. Bei einer Temperatur von -30 °C wurde zuerst Borandimethylsulfid-Komplex (69.9 mg, 0.92 mL, 0.92 mmol, 1 M in Dichlormethan) und anschließend das Enon **90** (82.2 mg, 89.4 μmol) gelöst in THF (2.7 mL) dazugetropft. Nach 15 Minuten Rühren bei dieser Temperatur wurde Wasser (2 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Man extrahierte die wässrige Phase mit Diethylether (3×2 mL) und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (3 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (3 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 und anschließendem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel ($\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 7/2$) gereinigt. Man erhielt neben den beiden möglichen diastereomeren sekundären Alkoholen (erstes Diastereomer **101a**: 31.0 mg, 33.6 μmol , 38%, zweites Diastereomer **101b**: 32.0 mg, 34.7 μmol , 39%) noch den Alkohol **101c** (2.00 mg, 2.17 μmol , 2%) als farbloses Öl, der zwischen den Kohlenstoffatomen C8 und C9 eine (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung besaß.

Methode F:

Es wurde THF (1.0 mL) vorgelegt und mit (*R*)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidin (63.7 mg, 0.23 mL, 0.23 mmol, 1 M in Toluol) versetzt. Bei einer Temperatur von -30 °C wurde zuerst Borandimethylsulfid-Komplex (15.3 mg, 0.20 mL, 0.20 mmol, 1 M in Dichlor-

methan) und anschließend das Enon **90** (18.0 mg, 19.6 μmol) gelöst in THF (0.60 mL) dazugetropt. Nach 15 Minuten Rühren bei dieser Temperatur wurde Wasser (1 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Man extrahierte die wässrige Phase mit Diethylether ($3 \times 1 \text{ mL}$) und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (1 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (1 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 und anschließendem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel ($\text{P/Et}_2\text{O} = 7/2$) gereinigt. Man erhielt neben den beiden möglichen diastereomeren sekundären Alkoholen (erstes Diastereomer **101a**: 9.00 mg, 9.77 μmol , 51%, zweites Diastereomer **101b**: 2.50 mg, 2.71 μmol , 14%) noch den Alkohol **101c** in Spuren als farbloses Öl, der zwischen den Kohlenstoffatomen C8 und C9 eine (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung besaß.

Verbindung 101a:

DC: $R_f = 0.49$ ($\text{P/Et}_2\text{O} = 2/1$) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +15.4$ ($c = 0.13$, CDCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2966$ (w, CH), 2928 (w, CH), 2856 (w, CH), 1589 (w), 1474 (m, C=C), 1426 (m, C=C), 1372 (m), 1246 (s), 1106 (CO), 703 (s) cm^{-1} .

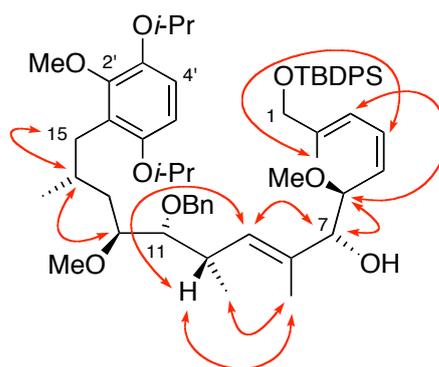
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.76$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, C-14- CH_3), 1.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, C-10- CH_3), 1.08 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.26-1.33 [m, 13 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ und H-13], 1.60 (d, $^4J_{\text{HH}} = 0.7 \text{ Hz}$, 3 H, C-8- CH_3), 1.65 (s, 3 H, C-2- CH_3), 1.70-1.77 (m, 1 H, H-13), 1.98-2.06 (m, 1 H, H-14), 2.26 (d, $^3J_{\text{HH}} = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H, OH), 2.50 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H, H-15), 2.53-2.59 (m, 1 H, H-10), 2.60 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 5.8 \text{ Hz}$, 1 H, H-15), 3.26 (s, 3 H, C-6- OCH_3), 3.31 (s, 3 H, C-12- OCH_3), 3.31-3.34 (m, 1 H, H-12), 3.38 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H, H-11), 3.79 (s, 3 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OCH}_3$), 4.08 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 3.8 \text{ Hz}$, 1 H, H-7), 4.11 (s, 2 H, H-1), 4.23 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.7 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 5.1 \text{ Hz}$, 1 H, H-6), 4.33-4.41 [m, 2 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 4.52 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.4 \text{ Hz}$, 1 H, OCH_2Ph), 4.77 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.4 \text{ Hz}$, 1 H, OCH_2Ph), 5.30-5.35 (m, 2 H, H-5 und H-9), 6.46 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.9 \text{ Hz}$, 1 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 6.54-6.59 (m, 1 H, H-4), 6.61 (d, $^3J_{\text{HH}} =$

11.7 Hz, 1 H, H-3), 6.67 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, 1 H, C_{ar}H), 7.29-7.43 [m, 11 H, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃ und OCH₂*Ph*], 7.65-7.68 [m, 4 H, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃] ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ = 13.3 (q, C-8-CH₃), 13.8 (q, C-2-CH₃), 17.7 (q, C-10-CH₃), 19.5 (q, C-14-CH₃), 19.6 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 22.4 [q, OCH(CH₃)₂], 22.5 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 27.0 [q, SiC(Ph)₂(CH₃)₃], 30.6 (d, C-14), 32.3 (t, C-15), 34.7 (d, C-10), 37.6 (t, C-13), 56.5 (q, C-6-OCH₃), 57.1 (q, C-12-OCH₃), 60.5 (q, C_{ar}OCH₃), 68.1 (t, C-1), 70.0 [d, OCH(CH₃)₂], 71.8 [d, OCH(CH₃)₂], 74.1 (t, OCH₂Ph), 77.8 (d, C-7), 77.9 (d, C-6), 82.0 (d, C-12), 83.3 (d, C-11), 107.8 (d, C-4'), 114.9 (d, C-5'), 117.5 (d, C-3), 125.8 (s, C-1'), 125.8 (d, C-5), 127.4 (d, OCH₂Ph), 127.8 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 128.1 (d, OCH₂Ph), 128.3 (d, OCH₂Ph), 129.9 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 129.9 (d, C-4), 130.8 (d, C-9), 132.9 (s, C-8), 133.6 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 133.7 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 135.6 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 139.5 (s, OCH₂Ph), 139.9 (s, C-2), 144.5 (s, C-3'), 150.4 (s, C-2'), 151.0 (s, C-6') ppm.

MS (ESI): $m/z = 943$ [(M + Na)⁺], 903 [(M – OH)⁺], 665 [(M – C₁₆H₁₉OSi)⁺], 651 [(M – C₁₇H₂₁OSi)⁺].

HRMS (ESI): C₅₇H₈₀O₈NaSi ber.: [(M + Na)⁺] 943.5514
gef.: [(M + Na)⁺] 943.5514



— Strukturelevante NOE-Wechselwirkungen

Verbindung 101b:

DC: $R_f = 0.40$ (P/Et₂O = 2/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +51.0$ ($c = 0.1$, CDCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2964$ (w, CH), 2924 (w, CH), 2854 (w, CH), 1669 (w), 1463 (m, C=C), 1428 (m, C=C), 1372 (m), 1254 (s), 1106 (CO), 800 (s), 701 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.73$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-14-CH₃), 1.04 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-10-CH₃), 1.08 [s, 9 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 1.26 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 3 H, OCH(CH₃)₂], 1.26 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 3 H, OCH(CH₃)₂], 1.27 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 3 H, OCH(CH₃)₂], 1.28 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 4 H, OCH(CH₃)₂ und H-13], 1.57 (s, 3 H, C-2-CH₃), 1.59 (s, 3 H, C-8-CH₃), 1.73 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 13.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, H-13), 1.96-2.06 (m, 1 H, H-14), 2.49 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, 1 H, H-15), 2.52-2.56 (m, 1 H, H-10), 2.60 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 1 H, H-15), 3.24 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 1 H, H-12), 3.27 (s, 3 H, C-6-OCH₃), 3.30 (s, 3 H, C-12-OCH₃), 3.33 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, 1 H, H-11), 3.78 (s, 3 H, C_{ar}OCH₃), 4.08 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, 1 H, H-7), 4.08 (s, 2 H, H-1), 4.11 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 9.1$ Hz, 1 H, H-6), 4.33-4.42 [m, 2 H, CH(CH₃)₂], 4.49 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, 1 H, OCH₂Ph), 4.73 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, 1 H, OCH₂Ph), 5.07 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 10.5$ Hz, 1 H, H-5), 5.35 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, 1 H, H-9), 6.45 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, 1 H, C_{ar}H), 6.50 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 11.6$ Hz, 1 H, H-4), 6.65 (d, $^3J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, 1 H, H-3), 6.66 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, 1 H, C_{ar}H), 7.31-7.45 [m, 11 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃ und OCH₂Ph], 7.66 [*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 6.4$ Hz, 4 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃] ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.3$ (q, C-8-CH₃), 13.7 (q, C-2-CH₃), 17.2 (q, C-10-CH₃), 19.5 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 19.7 (q, C-14-CH₃), 22.4 [q, OCH(CH₃)₂], 22.4 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 22.5 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 26.9 [q, SiC(Ph)₂(CH₃)₃], 30.4 (d, C-14), 32.5 (t, C-15), 34.7 (d, C-10), 37.7 (t, C-13), 56.3 (q, C-6-OCH₃), 57.1 (q, C-12-OCH₃), 60.4 (q, C_{ar}OCH₃), 67.9 (t, C-1), 70.0 [d, OCH(CH₃)₂], 71.8 [d, OCH(CH₃)₂], 74.1 (t, OCH₂Ph), 78.5 (d, C-6), 80.7 (d, C-7), 81.7 (d, C-12), 83.4 (d, C-11), 107.6 (d, C-4'), 114.9 (d, C-5'), 117.1 (d, C-3), 125.0 (d, C-5), 125.7 (s, C-1'), 127.4 (d, OCH₂Ph), 127.9 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 127.9 (d, OCH₂Ph), 128.3 (d, OCH₂Ph), 129.8 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃],

OCH(CH₃)(CH₃), 1.29 [d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.30 [d, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.31 [d, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.40 (ddd, ²J_{HH} = 14.3 Hz, ³J_{HH} = 9.5 Hz, ³J_{HH} = 2.5 Hz, 1 H, H-13), 1.66-1.72 (m, 1 H, H-13), 1.69 (s, 6 H, C-2-CH₃ und C-8-CH₃), 1.99-2.07 (m, 1 H, H-14), 2.30 (d, ³J_{HH} = 1.9 Hz, 1 H, OH), 2.50 (dd, ²J_{HH} = 12.4 Hz, ³J_{HH} = 9.0 Hz, 1 H, H-15), 2.62 (dd, ²J_{HH} = 12.4 Hz, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 1 H, H-15), 2.83-2.90 (m, 1 H, H-10), 3.22 (s, 3 H, C-6-OCH₃), 3.32 (s, 3 H, C-12-OCH₃), 3.38 (dd, ³J_{HH} = 6.1 Hz, ³J_{HH} = 3.5 Hz, 1 H, H-11), 3.42 (*virt. td*, ³J_{HH} ≈ ³J_{HH} ≈ 5.7 Hz, ³J_{HH} ≈ 2.8 Hz, 1 H, H-12), 3.81 (s, 3 H, C_{ar}OCH₃), 4.13 (s, 2 H, H-1), 4.24 (dd, ³J_{HH} = 9.6 Hz, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 1 H, H-6), 4.36 (dd, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 1 H, H-7), 4.37-4.42 [m, 2 H, CH(CH₃)₂], 4.51 (d, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1 H, OCH₂Ph), 4.71 (d, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1 H, OCH₂Ph), 5.25 (dd, ³J_{HH} = 10.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1 H, H-9), 5.32 (*virt. t*, ³J_{HH} ≈ ³J_{HH} ≈ 9.7 Hz, 1 H, H-5), 6.48 (d, ³J_{HH} = 9.0 Hz, 1 H, C_{ar}H), 6.62-6.68 (m, 2 H, H-3 und H-4), 6.68 (d, ³J_{HH} = 9.0 Hz, 1 H, C_{ar}H), 7.30-7.42 [m, 11 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃ und OCH₂Ph], 7.68-7.76 [m, 4 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃] ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (q, C-8-CH₃), 17.7 (q, C-10-CH₃), 19.4 (q, C-2-CH₃), 19.5 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 19.8 (q, C-14-CH₃), 22.4 [q, OCH(CH₃)₂], 22.4 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 22.5 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 27.0 [q, SiC(Ph)₂(CH₃)₃], 30.7 (d, C-14), 32.2 (t, C-15), 34.0 (d, C-10), 38.1 (t, C-13), 56.4 (q, C-6-OCH₃), 57.0 (q, C-12-OCH₃), 60.5 (q, C_{ar}OCH₃), 68.1 (t, C-1), 69.9 [d, OCH(CH₃)₂], 71.7 [d, OCH(CH₃)₂], 74.0 (t, OCH₂Ph), 72.4 (d, C-7), 77.7 (d, C-6), 81.0 (d, C-12), 84.4 (d, C-11), 107.5 (d, C-4'), 114.7 (d, C-5'), 117.5 (d, C-3), 125.7 (s, C-1'), 127.4 (d, C-5), 127.5 (d, OCH₂Ph), 127.8 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 128.0 (d, OCH₂Ph), 128.3 (d, OCH₂Ph), 129.8 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 130.6 (d, C-4), 133.1 (d, C-8), 133.6 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 133.6 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 133.8 (s, C-9), 135.6 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 135.6 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 139.3 (s, OCH₂Ph), 140.0 (s, C-2), 144.4 (s, C-3'), 150.4 (s, C-2'), 151.2 (s, C-6') ppm.

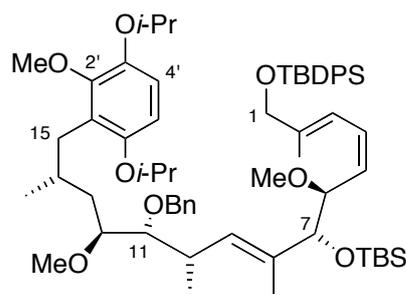
MS (ESI): *m/z* = 959 [(M + K)⁺], 943 [(M + Na)⁺], 903 [(M - OH)⁺].

HRMS (ESI): C₅₇H₈₀O₈NaSi ber.: [(M + Na)⁺] 943.5514
gef.: [(M + Na)⁺] 943.5518

2.5 Makrolactamisierung und abschließende Modifikationen

2.5.1 Synthese des 7-(*R*)-Makrolactams

(2*E*,4*Z*,6*S*,7*R*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-11-(Benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-15-(3',6'-diisopropoxy-2'-methoxyphenyl)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethyl-pentadeca-2,4,8-trien (**103**)



$C_{63}H_{94}O_8Si_2$
MW: 1035.59 g/mol

Zu einer Lösung aus Alkohol **101a** (15.0 mg, 16.3 μ mol) in DMF (0.32 mL) wurden bei Raumtemperatur Imidazol (88.6 mg, 1.30 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (50.0 mg, 0.33 mmol) zugegeben und für 16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (2 mL) wurde dem Reaktionsgemisch Wasser (5 mL) zugesetzt und man trennte die Phasen. Die wässrige Phase extrahierte man mit Diethylether (3 \times 3 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 8/1) wurde Verbindung **103** (15.3 mg, 14.8 μ mol, 91%) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.88$ (P/Et₂O = 4/1) [CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +24.4$ ($c = 0.55$, CHCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2956$ (w, CH), 2892 (w, CH), 2818 (w, CH), 1475 (s, C=C), 1247 (s), 1106 (s, CO), 1025 (s), 832 (s), 775 (s) cm^{-1} .

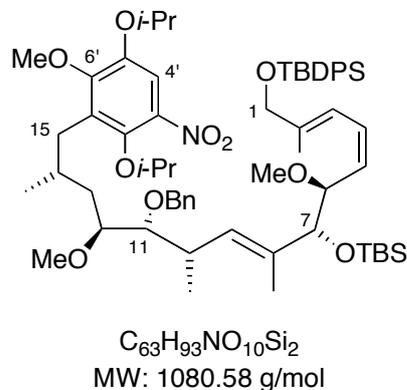
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = -0.01 (s, 3 H, SiCH₃), 0.01 (s, 3 H, SiCH₃), 0.79 (d, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 3 H, C-14-CH₃), 0.84 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.02 (d, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 3 H, C-10-CH₃), 1.08 [s, 9 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 1.26-1.35 [m, 13 H, OCH(CH₃)₂ und H-13], 1.62 (s, 3 H, C-8-CH₃), 1.66 (s, 3 H, C-2-CH₃), 1.79-1.84 (m, 1 H, H-13), 2.01-2.10 (m, 1 H, H-14), 2.52 (dd, ²J_{HH} = 12.4 Hz, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 1 H, H-15), 2.55-2.59 (m, 1 H, H-10), 2.61 (dd, ²J_{HH} = 12.4 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1 H, H-15), 3.22 (s, 1 H, C-6-OCH₃), 3.29 (s, 3 H, C-12-OCH₃), 3.31 (*virt. t.*, ³J_{HH} ≈ ³J_{HH} ≈ 10.3 Hz, 1 H, H-12), 3.38 (*virt. t.*, ³J_{HH} ≈ ³J_{HH} ≈ 9.3 Hz, 1 H, H-11), 3.81 (s, 3 H, C_{ar}OCH₃), 3.96 (d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1 H, H-7), 4.06 (dd, ³J_{HH} = 9.2 Hz, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1 H, H-6), 4.10 (s, 2 H, H-1), 4.35-4.43 [m, 2 H, CH(CH₃)₂], 4.52 (d, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1 H, OCH₂Ph), 4.77 (d, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1 H, OCH₂Ph), 5.28-5.36 (m, 2 H, H-5 und H-9), 6.47 (d, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 1 H, C_{ar}H), 6.52 (*virt. t.*, ³J_{HH} ≈ ³J_{HH} ≈ 11.3 Hz, 1 H, H-4), 6.61 (d, ³J_{HH} = 11.8 Hz, 1 H, H-3), 6.68 (d, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 1 H, C_{ar}H), 7.29-7.45 [m, 11 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃ und OCH₂Ph], 7.68-7.69 [m, 4 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃] ppm.

¹³C NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ = -4.5 (q, SiCH₃), -4.3 (q, SiCH₃), 12.9 (q, C-8-CH₃), 13.8 (q, C-2-CH₃), 17.6 (q, C-10-CH₃), 18.3 [s, SiC(CH₃)₃], 19.5 (q, C-14-CH₃), 19.6 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 22.4 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 22.5 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 26.0 [q, SiC(CH₃)₃], 27.0 [q, SiC(Ph)₂(CH₃)₃], 30.2 (d, C-14), 32.6 (t, C-15), 34.7 (d, C-10), 37.6 (t, C-13), 56.5 (q, C-6-OCH₃), 57.1 (q, C-12-OCH₃), 60.5 (q, C_{ar}OCH₃), 68.1 (t, C-1), 70.0 [d, OCH(CH₃)₂], 71.8 [d, OCH(CH₃)₂], 74.1 (t, OCH₂Ph), 78.7 (d, C-6), 79.9 (d, C-7), 81.7 (d, C-12), 83.4 (d, C-11), 107.6 (d, C-4'), 114.9 (d, C-5'), 118.3 (d, C-3), 125.8 (s, C-1'), 127.3 (d, OCH₂Ph), 127.8 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 128.0 (d, OCH₂Ph), 128.0 (d, C-5), 128.3 (d, OCH₂Ph), 129.0 (d, C-4), 129.8 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 130.8 (d, C-9), 133.7 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 133.7 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 135.1 (s, C-8), 135.6 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 135.6 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 138.5 (s, C-2), 139.5 (s, OCH₂Ph), 144.5 (s, C-3'), 150.5 (s, C-2'), 151.0 (s, C-6') ppm.

MS (ESI): *m/z* = 1057 [(M + Na)⁺], 1003 [(M - CH₃O)⁺], 765 [(M - C₁₇H₂₁OSi)⁺], 443 [C₁₇H₃₉O₅⁺].

HRMS (ESI): C₆₃H₉₄O₈NaSi₂ ber.: [(M + Na)⁺] 1057.6379
gef.: [(M + Na)⁺] 1057.6377

(2*E*,4*Z*,6*S*,7*R*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-11-(Benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-15-(2',5'-diisopropoxy-6'-methoxy-3'-nitrophenyl)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trien (104)



Das Aren **103** (40.0 mg, 39.0 μmol) wurde in frisch destilliertem Essigsäureanhydrid (1 mL) gelöst und bei 0 °C portionsweise mit $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (19.0 mg, 78.6 μmol) versetzt. Nach 90 Minuten Rühren zeigte die Dünnschichtchromatographie vollständigen Umsatz zum Nitroaren **104** an. Man gab bei dieser Temperatur Wasser (2 mL) zu, ließ auf Raumtemperatur auftauen und extrahierte das Gemisch mit Essigsäureethylester (3 \times 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (2 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Man erhielt das gewünschte Produkt **104** (40.5 mg, 37.5 μmol , 96%) nach Entfernen des Lösungsmittels und anschließender säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 13/1) als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.78$ (P/Et₂O = 4/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +21.1$ ($c = 1.0$, CDCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2931$ (w, CH), 2854 (w, CH), 1520 (s, C=C), 1467 (s), 1340 (s), 1240 (s), 1103 (s, CO), 1028 (s), 834 (s), 777 (s), 699 (s) cm^{-1} .

¹H-NMR (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.03$ (s, 3 H, SiCH_3), 0.00 (s, 3 H, SiCH_3), 0.75 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-14- CH_3), 0.83 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-10- CH_3), 1.07 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{Ph})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.23 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 3 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$],

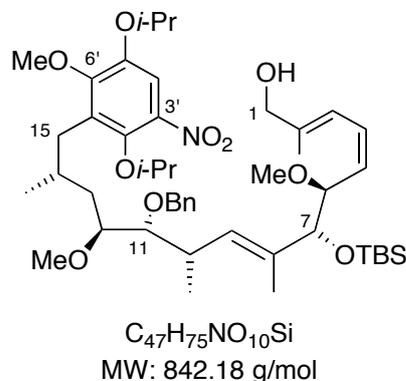
1.25 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.27-1.33 (m, 1 H, H-13), 1.36 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 6 H, OCH(CH₃)₂], 1.60 (s, 3 H, C-8-CH₃), 1.65 (s, 3 H, C-2-CH₃), 1.77-1.83 (m, 1 H, H-13), 2.08 (br s, 1 H, H-14), 2.50-2.55 (m, 1 H, H-10), 2.55 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, 1 H, H-15), 2.66 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, 1 H, H-15), 3.22 (s, 1 H, C-6-OCH₃), 3.28-3.30 (m, 4 H, C-12-OCH₃ und H-12), 3.40 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, 1 H, H-11), 3.88 (s, 3 H, C_{ar}OCH₃), 3.94 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 1 H, H-7), 4.06 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 1 H, H-6), 4.09 (s, 2 H, H-1), 4.09-4.13 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 4.48-4.51 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 4.53 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.3$ Hz, 1 H, OCH₂Ph), 4.79 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.3$ Hz, 1 H, OCH₂Ph), 5.27 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, 1 H, H-9), 5.31 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 10.3$ Hz, 1 H, H-5), 6.52 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 11.3$ Hz, 1 H, H-4), 6.61 (d, $^3J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, 1 H, H-3), 7.30 (s, 1 H, H-4'), 7.34-7.38 [m, 11 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃ und OCH₂Ph], 7.66-7.68 [m, 4 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃] ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.5$ (q, SiCH₃), -4.2 (q, SiCH₃), 13.0 (q, C-8-CH₃), 13.8 (q, C-2-CH₃), 17.8 (q, C-10-CH₃), 18.3 [s, SiC(CH₃)₃], 19.4 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 19.5 (q, C-14-CH₃), 22.1 [q, OCH(CH₃)₂], 22.4 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 22.5 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 26.0 [q, SiC(CH₃)₃], 27.0 [q, SiC(Ph)₂(CH₃)₃], 30.1 (d, C-14), 33.8 (t, C-15), 34.8 (d, C-10), 37.7 (t, C-13), 56.5 (q, C-6-OCH₃), 57.2 (q, C-12-OCH₃), 60.9 (q, C_{ar}OCH₃), 68.1 (t, C-1), 71.7 [d, OCH(CH₃)₂], 74.2 (t, OCH₂Ph), 77.9 [d, OCH(CH₃)₂], 78.7 (d, C-6), 79.8 (d, C-7), 81.7 (d, C-12), 83.0 (d, C-11), 109.5 (d, C-4'), 118.3 (d, C-3), 127.4 (d, OCH₂Ph), 127.8 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 128.0 (d, OCH₂Ph), 128.2 (d, C-5), 128.3 (d, OCH₂Ph), 129.1 (d, C-4), 129.8 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 130.4 (d, C-9), 132.3 (s, C-1'), 133.6 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 133.7 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 135.4 (s, C-8), 135.6 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 135.6 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 139.2 (s, C-3'), 139.3 (s, C-2), 139.3 (s, OCH₂Ph), 145.2 (s, C-2'), 145.9 (s, C-5'), 153.7 (s, C-6') ppm.

MS (ESI): $m/z = 1118$ [(M + K)⁺], 1102 [(M + Na)⁺], 1048 [(M - CH₃O)⁺], 810 [(M - C₁₇H₂₁OSi)⁺].

HRMS (ESI): C₆₃H₉₃O₁₀NNaSi₂ ber.: [(M + Na)⁺] 1102.6230
gef.: [(M + Na)⁺] 1102.6218

(2*E*,4*Z*,6*S*,7*R*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-11-(Benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-15-(2',5'-diisopropoxy-6'-methoxy-3'-nitrophenyl)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trien-1-ol (105**)**



In einem Teflonkolben wurden zu einer Lösung aus Verbindung **104** (20.0 mg, 18.5 μmol) in THF (0.29 mL) bei 0 °C zuerst Pyridin (17.4 mg, 17.8 μL , 0.23 mmol), dann HF·Pyridin-Komplex (35.7 μL , ~70% HF und ~30% Pyridin in THF) zugegeben. Nach zwölf Stunden Rühren bei Raumtemperatur gab man unter Eiskühlung gesättigte NaHCO_3 -Lösung (2 mL) und Essigsäureethylester (10 mL) zu. Es wurde bei dieser Temperatur weitere 30 Minuten gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen war. Anschließend wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3 \times 2 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung (2 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 2/1) erhielt man den primären allylischen Alkohol **105** (15.2 mg, 18.0 μmol , 97%) als gelbes Öl.

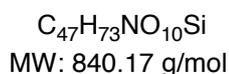
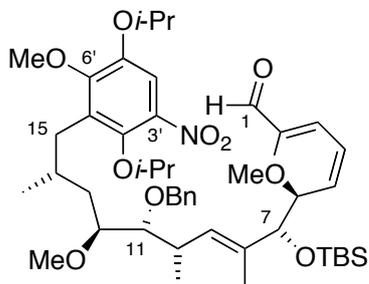
DC: $R_f = 0.30$ (P/Et₂O = 2/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +18.9$ ($c = 0.96$, CDCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3433$ (w, OH), 2927 (w, CH), 2854 (w, CH), 1519 (s, C=C), 1470 (s), 1340 (s), 1240 (s), 1100 (s, CO), 836 (s), 776 (s), 732 (s) cm^{-1} .

¹H-NMR (360 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.02$ (s, 3 H, SiCH_3), 0.01 (s, 3 H, SiCH_3), 0.78 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-14- CH_3), 0.84 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.02 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-

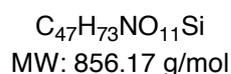
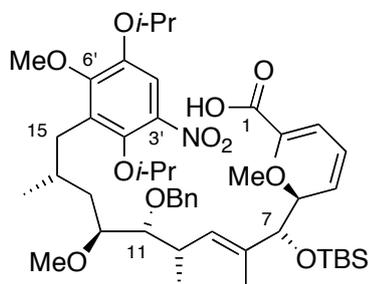
(2E,4Z,6S,7R,8E,10S,11R,12S,14R)-11-(Benzyloxy)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-15-(2',5'-diisopropoxy-6'-methoxy-3'-nitrophenyl)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienal (106)



Der primäre allylische Alkohol **105** (15.2 mg, 18.0 μmol) wurde in Dichlormethan (0.6 mL) gelöst und festes NaHCO_3 (6.10 mg, 72.0 μmol) und *Dess-Martin*-Periodinan^[106] (15.3 mg, 36.0 μmol) zugegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Diethylether (2.7 mL) verdünnt, sowie gesättigte NaHCO_3 -Lösung (2.7 mL) und gesättigte $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2.7 mL) zugegeben. Anschließend rührte man für weitere zehn Minuten, bis sich zwei klare Phasen gebildet hatten und extrahierte die wässrige Phase mit Diethylether (2×3 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2 mL), dann mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der erhaltene allylische Aldehyd **106** ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

DC: $R_f = 0.72$ (P/Et₂O = 2/1) [UV, CAM].

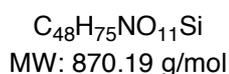
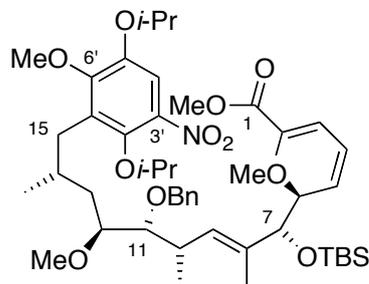
(2*E*,4*Z*,6*S*,7*R*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-11-(Benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-15-(2',5'-diisopropoxy-6'-methoxy-3'-nitrophenyl)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-triensäure (107**)**



Der als Rohprodukt erhaltene Aldehyd **106** (18.0 μ mol) wurde in *t*-Butanol (0.36 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit Wasser (0.18 mL), NaClO₂ (11.4 mg, 0.13 mmol), KH₂PO₄ (18.4 mg, 0.14 mmol) und 2-Methyl-2-buten (0.09 mL, 59.6 mg, 0.85 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zwölf Stunden lang bei dieser Temperatur gerührt und anschließend Dichlormethan (4 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 \times 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die erhaltene Carbonsäure **107** ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

DC: $R_f = 0.14$ (P/Et₂O = 2/1) [UV, CAM].

(2E,4Z,6S,7R,8E,10S,11R,12S,14R)-Methyl-11-(benzyloxy)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-15-(2',5'-diisopropoxy-6'-methoxy-3'-nitrophenyl)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienoat (110)



Die als Rohprodukt erhaltene Carbonsäure **107** (18.0 μmol) wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus Toluol (0.14 mL) und Methanol (0.09 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit Trimethylsilyldiazomethan (9.00 μL , 18.0 μmol , 2 M in Hexan) versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 8/1) lieferte den gewünschten Ester **110** (14.6 mg, 16.7 μmol , 93% über 3 Stufen) als gelbes Öl.

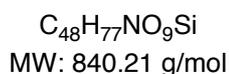
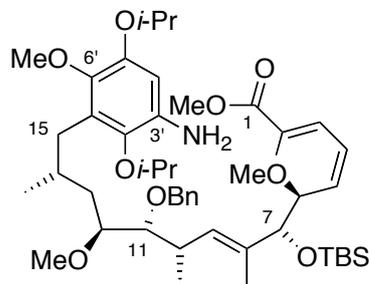
DC: $R_f = 0.85$ (P/Et₂O = 2/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +14.9$ ($c = 0.6$, CDCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2954$ (w, CH), 2927 (w, CH), 2856 (w, CH), 1713 (s, C=O), 1520 (s, C=C), 1471 (s), 1341 (s), 1244 (s), 1099 (s, CO), 1028 (s), 776 (s), 731 (s) cm^{-1} .

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.02$ (s, 3 H, SiCH₃), 0.00 (s, 3 H, SiCH₃), 0.75 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-14-CH₃), 0.82 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-10-CH₃), 1.24 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.26 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.27-1.32 (m, 1 H, H-13), 1.37 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.37 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.63 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 3 H, C-8-CH₃), 1.79 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ Hz, 1 H, H-13), 1.92 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 3 H, C-2-CH₃), 2.04-2.11 (m, 1 H, H-14), 2.47-2.52 (m, 1 H, H-

(2*E*,4*Z*,6*S*,7*R*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-Methyl-15-(3'-amin-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxyphenyl)-11-(benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienoat (111**)**



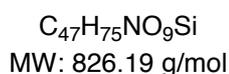
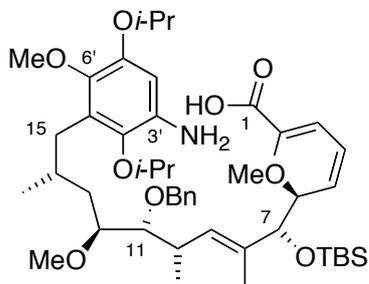
Elementarer Schwefel (18.3 mg, 0.57 mmol) und Natriumborhydrid (6.16 mg, 0.16 mmol) wurden vorgelegt und bei Raumtemperatur langsam THF (2 mL) zugetropft. Nach zehn Minuten Rühren bei dieser Temperatur wurde das Nitroaren **110** (17.7 mg, 20.3 μ mol) gelöst in THF (0.42 mL) tropfenweise zugegeben und dieses Reaktionsgemisch zweieinhalb Stunden lang bei 65 °C gerührt. Anschließend ließ man die Mischung auf Raumtemperatur abkühlen, gab Wasser (0.5 mL) und Diethylether (0.5 mL) zu und rührte für weitere fünf Minuten. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 \times 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (2 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (P/Et₂O = 2/1) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Anilin **111** (15.2 mg, 18.1 μ mol, 89%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.20$ (P/Et₂O = 2/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +13.3$ ($c = 0.5$, CDCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2955$ (w, CH), 2927 (w, CH), 2855 (w, CH), 1713 (s, C=O), 1611 (w C=C), 1481 (s), 1371 (s), 1248 (s), 1103 (s, C=O), 1024 (s), 835 (s), 775 (s), 731 (s) cm⁻¹.

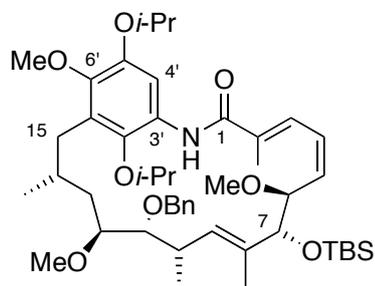
(2*E*,4*Z*,6*S*,7*R*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-15-(3'-Amin-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxyphenyl)-11-(benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-triensäure (108**)**



Zu einer Lösung aus Ester **111** (9.00 mg, 10.7 μ mol) in einer Mischung aus Methanol (0.86 mL), THF (0.86 mL) und Wasser (0.43 mL) wurde festes Lithiumhydroxid (9.00 mg, 214 μ mol) gegeben. Das Reaktionsgemisch rührte man 24 Stunden lang bei Raumtemperatur, bevor man es im Vakuum einengte. Nach Zugabe von NaH_2PO_4 -Lösung (6.5 mL, pH = 4.5) wurde der Rückstand mit Dichlormethan (5×2 mL) extrahiert, wobei die wässrige Phase bei jeder Extraktion mit festem NaCl gesättigt wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die erhaltene Aminosäure **108** (10.7 μ mol) wurde ohne weitere Reinigung direkt der Makrolactamisierung zugeführt.

DC: $R_f = 0.35$ (P/EtOAc = 1/1) [UV, CAM].

(2*E*,4*Z*,6*S*,7*R*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-15-(3'-Amid-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxy-phenyl)-11-(benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienlactam (112**)**



$C_{47}H_{73}NO_8Si$
MW: 808.17 g/mol

Es wurde eine Lösung aus der im vorherigen Versuch erhaltenen Aminosäure **108** (10.7 μ mol) und frisch destilliertem *i*-Pr₂NEt (27.5 mg, 37.0 μ l, 21.4 mmol) in Toluol (12 mL) auf 85 °C erhitzt und bei dieser Temperatur Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid (21.8 mg, 85.6 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch rührte man bei dieser Temperatur zwölf Stunden lang, bevor auf Raumtemperatur abgekühlt und NaH₂PO₄-Lösung (5 mL, pH = 4.5) zugegeben wurde. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Diethylether (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (P/Et₂O = 1/1) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Makrolactam **112** (6.50 mg, 8.03 μ mol, 75% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.42$ (P/Et₂O = 1/1) [UV, CAM].

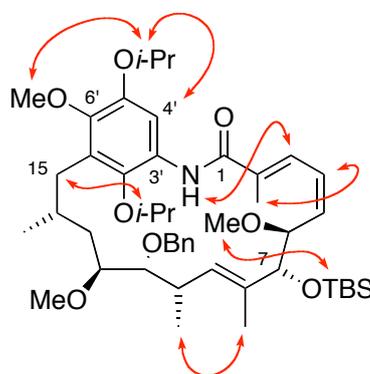
Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -13.7$ ($c = 0.47$, CDCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2956$ (w, CH), 2925 (w, CH), 2854 (w, CH), 1651 (s, C=O), 1591 (s, C=C), 1503 (s), 1371 (s), 1246 (s), 1100 (s, C=O), 1025 (s), 835 (s), 776 (s), 731 (s) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.06 (s, 3 H, SiCH_3), 0.07 (s, 3 H, SiCH_3), 0.51 (br s, 3 H, C-14- CH_3), 0.89 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.11 (br s, 3 H, C-10- CH_3), 1.16 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 3 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 1.25-1.35 [m, 10 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ und H-13], 1.46-1.54 (m, 1 H, H-13), 1.66 (br s, 3 H, C-8- CH_3), 2.01 (br s, 3 H, C-2- CH_3), 2.26-2.40 (m, 2 H, H-10 und H-14), 2.50 (*virt. t.*, $^2J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 12.2$ Hz, 1 H, H-15), 2.75 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.4$ Hz, 1 H, H-15), 3.23 (s, 1 H, C-6- OCH_3), 3.32 (s, 3 H, C-12- OCH_3), 3.46 (br s, 1 H, H-11), 3.56 (br s, 1 H, H-12), 3.83 (s, 3 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OCH}_3$), 3.83-3.85 (m, 1 H, H-6), 3.98 [sept, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, 1 H, C-2'- $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 4.34 (br s, 1 H, H-7), 4.44 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.9$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.48-4.56 [m, 1 H, C-5'- $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 4.63 (br s, 1 H, OCH_2Ph), 5.38 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, 1 H, H-9), 5.70 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 8.8$ Hz, 1 H, H-5), 6.39 (*virt. t.*, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 11.6$ Hz, 1 H, H-4), 6.50 (br s, 1 H, H-3), 7.21-7.25 (m, 1 H, OCH_2Ph), 7.30 (d, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, 4 H, OCH_2Ph), 7.65 (br s, 1 H, H-4'), 7.70 (br s, 1 H, NH) ppm.

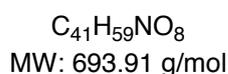
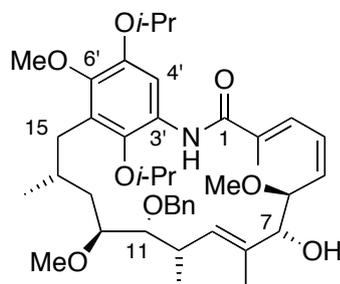
MS (ESI): $m/z = 846$ [(M + K) $^+$], 830 [(M + Na) $^+$], 808 [(M + H) $^+$].

HRMS (ESI): $\text{C}_{47}\text{H}_{74}\text{O}_8\text{NSi}$ ber.: [(M + H) $^+$] 808.5178
gef.: [(M + H) $^+$] 808.5172



— Strukturelevante NOE-Wechselwirkungen

(2*E*,4*Z*,6*S*,7*R*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-15-(3'-Amid-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxy-phenyl)-11-(benzyloxy)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienlactam-7-ol (113)



Methode A:

Zu einer Lösung aus Verbindung **112** (17.8 mg, 22.0 μmol) gelöst in THF (0.5 mL) wurde bei Raumtemperatur Tetrabutylammoniumfluorid (0.22 mL, 0.22 mmol, 1 M in THF) zugetropft und das Reaktionsgemisch 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gab man erneut Tetrabutylammoniumfluorid (0.04 mL, 0.04 mmol, 1 M in THF) zum Reaktionsgemisch zu und rührte weitere fünf Stunden bevor gesättigte NH_4Cl -Lösung (1 mL) zugetropft wurde. Man extrahierte die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3×2 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulen-chromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc) erhielt man den sekundären Alkohol **113** (11.0 mg, 15.9 μmol , 72%) als gelbes Öl.

Methode B:

In einem Teflonkolben wurde Verbindung **112** (15.5 mg, 19.1 μmol) in THF (1.55 mL) gelöst und bei Raumtemperatur zuerst Pyridin (141 mg, 144 μL , 1.86 mmol), dann HF·Pyridin-Komplex (200 μL , ~70% HF und ~30% Pyridin) zugegeben. Nach zwölf Stunden Rühren bei Raumtemperatur gab man erneut HF·Pyridin-Komplex (200 μL , ~70% HF und ~30% Pyridin in THF) zu und rührte erneut für zwölf Stunden. Eine Reaktionskontrolle mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie zeigte noch keinen

vollständigen Umsatz des Edukts an. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch nochmals mit dem HF·Pyridin-Komplex (200 μL , $\sim 70\%$ HF und $\sim 30\%$ Pyridin in THF) versetzt und für weitere zwölf Stunden gerührt. Anschließend gab man unter Eiskühlung gesättigte NaHCO_3 -Lösung (3 mL) und Essigsäureethylester (10 mL) zu und es wurde bei Raumtemperatur für weitere zwei Stunden gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen war. Man trennte die Phasen, die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (3×2 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung (2 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P/EtOAc = 1/1) erhielt man den primären, allylischen Alkohol **113** (7.00 mg, 10.1 μmol , 53%) als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.28$ (P/EtOAc = 1/1) [UV, CAM].

HPLC: $t_R = 34.3$ min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -24.4$ ($c = 0.27$, CDCl_3).

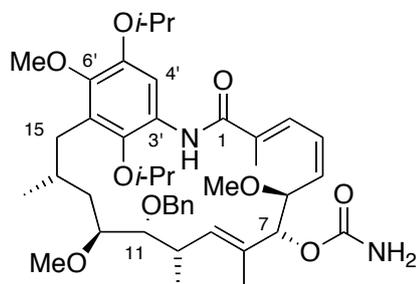
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2960$ (w, CH), 2924 (w, CH), 2854 (w, CH), 1650 (s, C=O), 1590 (s, C=C), 1506 (s), 1371 (s), 1260 (s), 1102 (s, CO), 1023 (s), 965 (s), 798 (s), 733 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.67$ (br s, 3 H, C-14- CH_3), 0.96 (br s, 3 H, C-10- CH_3), 1.16 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 3 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 1.24-1.27 [m, 6 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.35 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 3 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 1.35-1.41 (m, 1 H, H-13), 1.50-1.55 (m, 1 H, H-13), 1.70 (br s, 3 H, C-8- CH_3), 2.03 (s, 3 H, C-2- CH_3), 2.26-2.14 (br s, 1 H, H-14), 2.50 (*virt. t*, $^2J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 11.2$ Hz, 1 H, H-15), 2.61 (br s, 1 H, H-10), 2.75 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, 1 H, H-15), 3.15 (s, 1 H, C-6- OCH_3), 3.33 (s, 3 H, C-12- OCH_3), 3.46-3.50 (m, 1 H, H-11), 3.54 (br s, 1 H, H-12), 3.82 (s, 3 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OCH}_3$), 3.89 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, 1 H, H-6), 3.98 [sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 1 H, C-2'- $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 4.17 (br s, 1 H, H-7), 4.47 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.0$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.52 [br s, 1 H, C-5'- $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 4.60 (br s, 1 H, OCH_2Ph), 5.56 (br s, 1 H, H-9), 5.68 (br s, 1 H, H-5), 6.52 (br s, 1 H, H-4), 6.73 (br s, 1 H, H-3), 7.21-7.30 (m, 5 H, OCH_2Ph), 7.77 (br s, 1 H, H-4'), 8.02 (br s, 1 H, NH) ppm.

MS (ESI): $m/z = 732 [(M + K)^+]$, $716 [(M + Na)^+]$, $694 [(M + H)^+]$.

HRMS (ESI): $C_{41}H_{60}O_8N$ ber.: $[(M + H)^+]$ 694.4313
gef.: $[(M + H)^+]$ 694.4308

(2*E*,4*Z*,6*S*,7*R*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-15-(3'-Amid-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxy-phenyl)-11-(benzyloxy)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienlactam-7-carbamat (114)



$C_{42}H_{60}N_2O_9$
MW: 736.93 g/mol

Der sekundäre Alkohol **113** (7.40 mg, 10.6 μ mol) wurde in Dichlormethan (0.86 mL) gelöst und man gab bei Raumtemperatur Trichloracetylisocyanat (10.3 mg, 6.49 μ L, 54.4 μ mol) zu. Nach 30 Minuten Rühren wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Methanol (1.3 mL) und festes K_2CO_3 (28.2 mg, 0.21 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 100 Minuten gerührt. Anschließend gab man Wasser (1 ml) zu und extrahiert mit Dichlormethan (3×2 mL). Das Lösungsmittel wurde erneut im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EtOAc = 1/2) aufgereinigt. Man erhielt das Carbamat **114** (7.40 mg, 10.0 μ mol, 94%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.63$ (EtOAc); 0.10 (P/EtOAc = 1/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -32.9$ ($c = 0.13$, $CDCl_3$).

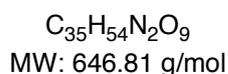
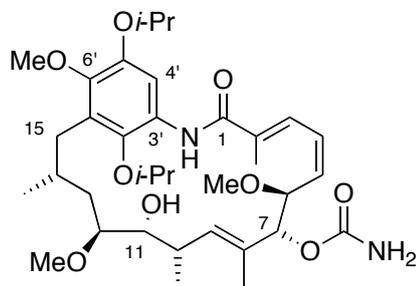
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2696 (w, CH), 2925 (w, CH), 2855 (w, CH), 1716 (m), 1650 (s, C=O), 1590 (s, C=C), 1504 (s), 1371 (s), 1322 (s), 1101 (s, CO), 1024 (s), 909 (s), 729 (s) cm^{-1} .

¹H-NMR (360 MHz, CDCl_3): δ = 0.55 (br s, 3 H, C-14- CH_3), 1.09 (br s, 3 H, C-10- CH_3), 1.16 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 3 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 1.34 [virt. t, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 6.1$ Hz, 9 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)$], 1.32-1.38 (m, 1 H, H-13), 1.51 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.9$ Hz, 1 H, H-13), 1.65 (br s, 3 H, C-8- CH_3), 2.04 (br s, 3 H, C-2- CH_3), 2.32 (br s, 1 H, H-14), 2.38-2.44 (m, 1 H, H-10), 2.49 (virt. t, $^2J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 11.9$ Hz, 1 H, H-15), 2.76 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.3$ Hz, 1 H, H-15), 3.26 (s, 1 H, C-6- OCH_3), 3.31 (s, 3 H, C-12- OCH_3), 3.49 (br s, 2 H, H-11 und H-12), 3.83 (s, 3 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OCH}_3$), 3.95-4.00 [m, 2 H, H-6 und C-2'- $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 4.47 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.0$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.48-4.55 [m, 1 H, C-5'- $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 4.65 (br s, 3 H, OCH_2Ph und NH_2), 5.34 (br s, 1 H, H-7), 5.45 (br s, 1 H, H-9), 5.65 (br s, 1 H, 1 H, H-5), 6.44 (virt. t, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 10.7$ Hz, 1 H, H-4), 6.44-6.50 (m, 1 H, H-3), 7.20-7.23 (m, 1 H, OCH_2Ph), 7.30 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, 4 H, OCH_2Ph), 7.68 (br s, 2 H, H-4' und NH) ppm.

MS (ESI): m/z = 775 $[(\text{M} + \text{K})^+]$, 759 $[(\text{M} + \text{Na})^+]$, 737 $[(\text{M} + \text{H})^+]$, 676 $[(\text{M} - \text{CH}_2\text{O}_2\text{N})^+]$.

HRMS (ESI): $\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{O}_9\text{N}_2$ ber.: $[(\text{M} + \text{H})^+]$ 737.4372
gef.: $[(\text{M} + \text{H})^+]$ 737.4368

(2*E*,4*Z*,6*S*,7*R*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-15-(3'-Amid-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxyphenyl)-6,12-dimethoxy-11-(hydroxy)-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienlactam-7-carbamat (132)



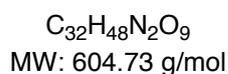
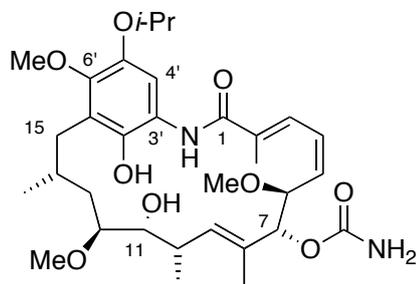
Zu einer Lösung aus (2*E*,4*Z*,6*S*,7*R*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-15-(3'-Amid-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxyphenyl)-11-(benzyloxy)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienlactam-7-carbamat (**114**) (5.50 mg, 7.46 μ mol) in Dichlormethan (0.6 mL) wurde bei -78°C Titantetrachlorid (0.06 ml, 11.4 mg, 0.06 mmol, 1 M in Dichlormethan) zugetropft und bei dieser Temperatur zehn Minuten lang gerührt. Mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie wurde der vollständige Umsatz des Edukts in das entsprechende debenzylierte Produkte nachgewiesen. Bei -78°C wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung (1 mL) und gesättigte NaHCO_3 -Lösung (1 mL) zugegeben und mit Essigsäureethylester (3 mL) verdünnt und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (2×3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung (2 mL) gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) aufgereinigt. Man erhielt den sekundären Alkohol **132** (4.00 mg, 6.18 μ mol, 83%) als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.35$ (EtOAc); 0.75 (EtOAc/EtOH = 9/1) [CAM].

HPLC: $t_R = 15.9$ min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -14.4$ ($c = 0.3$, CDCl_3).

(2*E*,4*Z*,6*S*,7*R*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-15-(3'-Amid-5'-diisopropoxy-2'-hydroxy-6'-methoxyphenyl)-6,12-dimethoxy-11-(hydroxy)-2,8,10,14-tetramethylpenta-deca-2,4,8-trienlactam-7-carbamat (134**)**



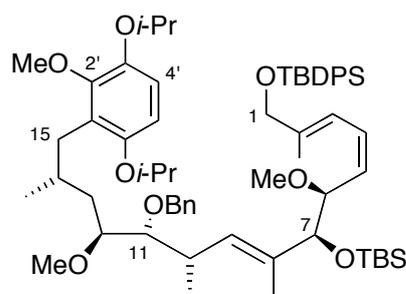
Zu einer Lösung aus (2*E*,4*Z*,6*S*,7*R*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-15-(3'-Amid-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxyphenyl)-11-(hydroxy)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpenta-deca-2,4,8-trienlactam-7-carbamat (**132**) (4.00 mg, 6.18 μ mol) in Dichlormethan (0.5 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Titantetrachlorid (0.06 ml, 11.4 mg, 0.06 mmol, 1 M in Dichlormethan) zugetropft und das Reaktionsgemisch innerhalb von drei Stunden langsam auf $-5\text{ }^\circ\text{C}$ unter Rühren erwärmt. Nach weiterem Rühren bei dieser Temperatur für 20 Minuten wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung (1 mL) und gesättigte NaHCO_3 -Lösung (1 mL) zugegeben. Man verdünnte mit Essigsäureethylester (3 mL) und das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (2×3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung (2 mL) gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) aufgereinigt. Neben nicht umgesetztem Edukt **132** (1.50 mg, 2.32 μ mol 38%) erhielt man das Phenol **134** [1.80 mg, 2.98 μ mol, 48% (78% brsm)] als weißen Feststoff. Die vollständige Trennung der beiden Verbindungen mit Hilfe der Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) gelang erst nach wiederholter Aufreinigung der erhaltenen Mischfraktionen.

DC: $R_f = 0.25$ (EtOAc) [CAM].

HPLC: $t_R = 12.5$ min.

2.5.2 Synthese des 7-(S)-Makrolactams

(2E,4Z,6S,7S,8E,10S,11R,12S,14R)-11-(Benzyloxy)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-15-(3',6'-diisopropoxy-2'-methoxyphenyl)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethyl-pentadeca-2,4,8-trien (100)



$C_{63}H_{94}O_8Si_2$
MW: 1035.59 g/mol

Zu einer Lösung aus Alkohol **101b** (32.0 mg, 34.8 μ mol) in DMF (0.7 mL) wurden bei Raumtemperatur Imidazol (189 mg, 2.77 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (107 mg, 0.70 mmol) gegeben und für 16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (4 mL) wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (10 mL) versetzt, und man trennte die Phasen. Die wässrige Phase extrahierte man mit Diethylether (3 \times 3 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (4 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 8/1) wurde Verbindung **100** (35.2 mg, 34.0 μ mol, 98%) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.62$ (P/Et₂O = 4/1), 0.28 (P/Et₂O = 8/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +59.4$ ($c = 2.0$, $CDCl_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2957$ (w, CH), 2928 (w, CH), 2856 (w, CH), 1475 (s, C=C), 1247 (s), 1104 (s, CO), 1025 (s), 908 (s), 835 (s), 731 (s) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.01$ (s, 3 H, SiCH₃), 0.07 (s, 3 H, SiCH₃), 0.74 (d, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, 3 H, C-14-CH₃), 0.87 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.02 (d, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, 3 H, C-

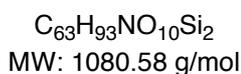
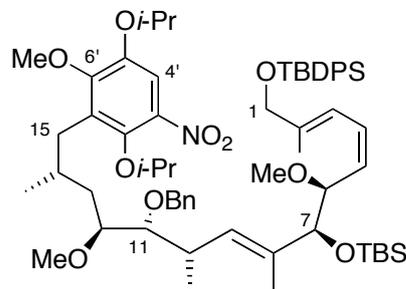
10-CH₃), 1.09 [s, 9 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 1.27-1.31 [m, 13 H, OCH(CH₃)₂ und H-13], 1.52 (s, 3 H, C-8-CH₃), 1.57 (s, 3 H, C-2-CH₃), 1.78 (ddd, ²J_{HH} = 13.9 Hz, ³J_{HH} = 10.5 Hz, ³J_{HH} = 3.3 Hz, 1 H, H-13), 1.99-2.08 (m, 1 H, H-14), 2.45-2.51 (m, 1 H, H-10), 2.50 (dd, ²J_{HH} = 12.3 Hz, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 1 H, H-15), 2.61 (dd, ²J_{HH} = 12.3 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1 H, H-15), 3.25 (s, 1 H, C-6-OCH₃), 3.25-3.27 (m, 1 H, H-12), 3.31 (s, 3 H, C-12-OCH₃), 3.35 (dd, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 1.0 Hz, 1 H, H-11), 3.79 (s, 3 H, C_{ar}OCH₃), 3.92 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1 H, H-7), 4.07-4.12 (m, 1 H, H-6), 4.09 (s, 2 H, H-1), 4.35-4.41 [m, 2 H, CH(CH₃)₂], 4.50 (d, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1 H, OCH₂Ph), 4.78 (d, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1 H, OCH₂Ph), 5.08 (*virt. t.*, ³J_{HH} ≈ ³J_{HH} ≈ 10.7 Hz, 1 H, H-5), 5.14 (d, ³J_{HH} = 9.7 Hz, 1 H, H-9), 6.42 (*virt. t.*, ³J_{HH} ≈ ³J_{HH} ≈ 11.4 Hz, 1 H, H-4), 6.46 (d, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 1 H, C_{ar}H), 6.67 (d, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 1 H, C_{ar}H), 6.69 (d, ³J_{HH} = 11.6 Hz, 1 H, H-3), 7.24-7.28 [m, 1 H, OCH₂Ph], 7.31-7.35 [m, 4 H, OCH₂Ph], 7.36-7.40 [m, 4 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 7.41-7.44 [m, 2 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 7.67 [*virt. t.*, ³J_{HH} ≈ ³J_{HH} ≈ 7.1 Hz, 4 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃] ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ = -4.6 (q, SiCH₃), -4.5 (q, SiCH₃), 12.1 (q, C-8-CH₃), 13.7 (q, C-2-CH₃), 17.4 (q, C-10-CH₃), 18.3 [s, SiC(CH₃)₃], 19.5 (q, C-14-CH₃), 19.6 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 22.4 [q, OCH(CH₃)₂], 22.4 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 22.5 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 25.9 [q, SiC(CH₃)₃], 26.9 [q, SiC(Ph)₂(CH₃)₃], 30.4 (d, C-14), 32.6 (t, C-15), 34.6 (d, C-10), 37.4 (t, C-13), 56.9 (q, C-6-OCH₃), 57.1 (q, C-12-OCH₃), 60.4 (q, C_{ar}OCH₃), 68.1 (t, C-1), 69.9 [d, OCH(CH₃)₂], 71.8 [d, OCH(CH₃)₂], 74.0 (t, OCH₂Ph), 80.1 (d, C-6), 82.0 (d, C-12), 82.5 (d, C-7), 83.1 (d, C-11), 107.6 (d, C-4'), 115.0 (d, C-5'), 117.5 (d, C-3), 125.7 (s, C-1'), 126.3 (d, C-5), 127.3 (d, OCH₂Ph), 127.8 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 128.0 (d, OCH₂Ph), 128.3 (d, OCH₂Ph), 129.8 (d, C-4), 129.8 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 131.8 (d, C-9), 133.6 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 133.8 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 135.2 (s, C-8), 135.5 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 139.2 (s, C-2), 139.5 (s, OCH₂Ph), 144.4 (s, C-3'), 150.4 (s, C-2'), 151.3 (s, C-6') ppm.

MS (ESI): *m/z* = 1057 [(M + Na)⁺], 1003 [(M - CH₃O)⁺], 443 [C₁₇H₃₉O₅⁺].

HRMS (ESI): C₆₃H₉₄O₈NaSi₂ ber.: [(M + Na)⁺] 1057.6379
gef.: [(M + Na)⁺] 1057.6388

(2*E*,4*Z*,6*S*,7*S*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-11-(Benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-15-(2',5'-diisopropoxy-6'-methoxy-3'-nitrophenyl)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trien (115)



Das Aren **100** (34.0 mg, 33.2 μmol) wurde in frisch destilliertem Essigsäureanhydrid (0.85 mL) gelöst und bei 0 °C portionsweise mit $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (16.2 mg, 66.8 μmol) versetzt. Nach 90 Minuten Rühren zeigte die Dünnschichtchromatographie noch keinen vollständigen Umsatz zum Nitroaren **115** an. Es wurde erneut $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (16.2 mg, 66.8 μmol) zugegeben und für weitere 45 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend gab man bei dieser Temperatur Wasser (2 mL) zu und extrahierte das Gemisch mit Essigsäureethylester (3 \times 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (2 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Man erhielt das gewünschte Produkt **115** (32.7 mg, 30.3 μmol , 91%) nach Entfernen des Lösungsmittels und anschließender säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 10/1) als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.55$ (P/Et₂O = 4/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +75.2$ ($c = 1.2$, CDCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2962$ (w, CH), 2928 (w, CH), 2856 (w, CH), 1519 (s, C=C), 1470 (s), 1342 (s), 1242 (s), 1101 (s, CO), 1027 (s), 835 (s), 734 (s), 700 (s) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.01$ (s, 3 H, SiCH_3), 0.06 (s, 3 H, SiCH_3), 0.71 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-14- CH_3), 0.87 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.02 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-

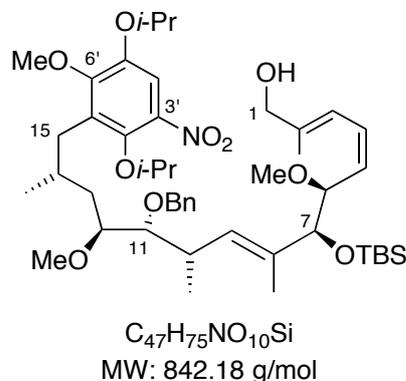
10-CH₃), 1.08 [s, 9 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 1.23 [d, ³J_{HH} = 6.2 Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.24 [d, ³J_{HH} = 6.2 Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.34 [d, ³J_{HH} = 6.2 Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.35 [d, ³J_{HH} = 6.2 Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.26-1.30 [m, 1 H, H-13], 1.52 (s, 3 H, C-8-CH₃), 1.57 (s, 3 H, C-2-CH₃), 1.77 (ddd, ²J_{HH} = 13.0 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 2.2 Hz, 1 H, H-13), 2.01-2.09 (m, 1 H, H-14), 2.43-2.50 (m, 1 H, H-10), 2.54 (dd, ²J_{HH} = 12.6 Hz, ³J_{HH} = 9.2 Hz, 1 H, H-15), 2.68 (dd, ²J_{HH} = 12.6 Hz, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1 H, H-15), 3.24 (s, 1 H, C-6-OCH₃), 3.24-3.27 (m, 1 H, H-12), 3.32 (s, 3 H, C-12-OCH₃), 3.37 (d, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1 H, H-11), 3.87 (s, 3 H, C_{ar}OCH₃), 3.92 (d, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1 H, H-7), 4.06-4.13 [m, 2 H, H-6 und CH(CH₃)₂], 4.09 (s, 2 H, H-1), 4.46-4.52 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 4.52 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1 H, OCH₂Ph), 4.80 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1 H, OCH₂Ph), 5.07 (*virt. t.*, ³J_{HH} ≈ ³J_{HH} ≈ 10.7 Hz, 1 H, H-5), 5.13 (d, ³J_{HH} = 9.7 Hz, 1 H, H-9), 6.43 (*virt. t.*, ³J_{HH} ≈ ³J_{HH} ≈ 11.5 Hz, 1 H, H-4), 6.68 (d, ³J_{HH} = 11.8 Hz, 1 H, H-3), 7.25-7.44 [m, 12 H, OCH₂Ph, Si(Ph)₂C(CH₃)₃ und H-4'], 7.65-7.68 [m, 4 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃] ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ = -4.6 (q, SiCH₃), -4.5 (q, SiCH₃), 12.2 (q, C-8-CH₃), 13.7 (q, C-2-CH₃), 17.6 (q, C-10-CH₃), 18.3 [s, SiC(CH₃)₃], 19.5 (q, C-14-CH₃), 19.6 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 22.1 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 22.1 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 22.4 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 22.5 [q, OCH(CH₃)(CH₃)], 25.9 [q, SiC(CH₃)₃], 26.9 [q, SiC(Ph)₂(CH₃)₃], 30.3 (d, C-14), 33.7 (t, C-15), 34.7 (d, C-10), 37.5 (t, C-13), 56.9 (q, C-6-OCH₃), 57.2 (q, C-12-OCH₃), 60.9 (q, C_{ar}OCH₃), 68.1 (t, C-1), 71.7 [d, OCH(CH₃)₂], 74.2 (t, OCH₂Ph), 77.8 [d, OCH(CH₃)₂], 80.0 (d, C-6), 82.0 (d, C-12), 82.4 (d, C-7), 82.8 (d, C-11), 109.6 (d, C-4'), 117.5 (d, C-3), 126.2 (d, C-5), 127.5 (d, OCH₂Ph), 127.8 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 128.0 (d, OCH₂Ph), 128.3 (d, OCH₂Ph), 129.8 (d, C-4), 129.8 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 131.5 (d, C-9), 132.3 (s, C-1'), 133.6 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 133.7 [s, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 135.4 (s, C-8), 135.5 [d, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 139.2 (s, C-3'), 139.3 (s, C-2), 139.4 (s, OCH₂Ph), 145.2 (s, C-2'), 145.9 (s, C-5'), 153.7 (s, C-6') ppm.

MS (ESI): *m/z* = 1118 [(M + K)⁺], 1102 [(M + Na)⁺], 1048 [(M - CH₃O)⁺], 810 [(M - C₁₇H₂₁OSi)⁺].

HRMS (ESI): C₆₃H₉₃O₁₀NNaSi₂ ber.: [(M + Na)⁺] 1102.6230
gef.: [(M + Na)⁺] 1102.6223

(2*E*,4*Z*,6*S*,7*S*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-11-(Benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-15-(2',5'-diisopropoxy-6'-methoxy-3'-nitrophenyl)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trien-1-ol (99**)**



Methode A:

In einem Teflonkolben wurde Verbindung **115** (84.3 mg, 77.9 μmol) in THF (1.3 mL) gelöst und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zuerst Pyridin (73.3 mg, 75.1 μL , 0.97 mmol), dann HF·Pyridin-Komplex (120.3 μL , $\sim 70\%$ HF und $\sim 30\%$ Pyridin in THF) zugegeben. Nach zwölf Stunden Rühren bei einer Temperatur von $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gab man unter Eiskühlung gesättigte NaHCO_3 -Lösung (7 mL) und Essigsäureethylester (25 mL) zu. Es wurde bei dieser Temperatur für weitere 30 Minuten gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen war. Anschließend wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester ($3 \times 5\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung (5 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 2/1 \rightarrow EtOAc) erhielt man das gewünschte Produkt **99** [39.3 mg, 46.7 μmol , 60% (97% bezogen auf das ebenfalls erhaltene Diol **116**)] als gelbes Öl. Es wurde zusätzlich die zweifach desilylierte Verbindung **116** (25.3 mg, 30.0 μmol , 39%) als gelbes Öl gewonnen. Diese kann in der unter **Methode B** beschriebenen zweistufigen Synthesevorschrift in das gewünschte Produkt **99** überführt werden.

Methode B:

In einem Teflonkolben wurde Verbindung **115** (47.7 mg, 44.1 μmol) in THF (0.70 mL) gelöst und bei 0 °C zuerst Pyridin (41.5 mg, 42.5 μL , 0.55 mmol), dann HF·Pyridin-Komplex (85.1 μL , ~70% HF und ~30% Pyridin in THF) zugegeben. Nach zwölf Stunden Rühren bei Raumtemperatur gab man unter Eiskühlung gesättigte NaHCO_3 -Lösung (4 mL) und Essigsäureethylester (15 mL) zu. Es wurde bei dieser Temperatur für weitere 30 Minuten gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen war. Anschließend wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3×4 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung (3 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P/EtOAc = 1/3) erhielt man Diol **116** (24.3 mg, 33.4 μmol , 76%) als gelbes Öl, welches direkt in der anschließenden Reaktion durch den Umsatz mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zweifach silylgeschützt wurde.

DC: $R_f = 0.79$ (EtOAc) [UV, CAM].

Zu einer Lösung des zweifach desilylierten Diols **116** (24.3 mg, 33.4 μmol) in DMF (0.65 mL) wurden bei Raumtemperatur Imidazol (181 mg, 2.66 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (102 mg, 0.67 mmol) zugegeben und für 16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (4 mL) wurde dem Reaktionsgemisch Wasser (10 mL) zugesetzt und man trennte die Phasen. Die wässrige Phase extrahierte man mit Diethylether (3×3 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (4 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 8/1) wurde Verbindung **117** (27.0 mg, 28.3 μmol , 85%) als gelbes Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.71$ (P/Et₂O = 4/1) [UV, CAM].

In einem Teflonkolben wurde Verbindung **117** (27.0 mg, 28.3 μmol) in THF (0.3 mL) gelöst und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zuerst Pyridin (17.4 mg, 17.8 μL , 0.23 mmol), dann HF·Pyridin-Komplex (30.0 μL , $\sim 70\%$ HF und $\sim 30\%$ Pyridin in THF) zugegeben. Die Reaktion wurde langsam auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach zwölf Stunden Rühren bei dieser Temperatur gab man gesättigte NaHCO_3 -Lösung (2 mL) und Essigsäureethylester (5 mL) zu. Es wurde bei dieser Temperatur für weitere 30 Minuten gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen war. Anschließend wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester ($3 \times 2\text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung (2 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 2/1$) erhielt man den primären allylischen Alkohol **99** (20.0 mg, 23.7 μmol , 84%) als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.30$ ($\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 2/1$) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +59.9$ ($c = 0.47$, CDCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2927$ (w, CH), 2856 (w, CH), 1519 (s, C=C), 1471 (s), 1342 (s), 1241 (s), 1100 (s, CO), 836 (s), 776 (s), 732 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.01$ (s, 3 H, SiCH_3), 0.06 (s, 3 H, SiCH_3), 0.70 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6\text{ Hz}$, 3 H, C-14- CH_3), 0.87 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.01 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6\text{ Hz}$, 3 H, C-10- CH_3), 1.23 [virt. t, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 7.0\text{ Hz}$, 6 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.25-1.31 (m, 1 H, H-13), 1.37 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.0\text{ Hz}$, 3 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 1.37 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.0\text{ Hz}$, 3 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 1.53 (s, 3 H, C-8- CH_3), 1.65 (s, 3 H, C-2- CH_3), 1.75 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 13.9\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 10.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 3.0\text{ Hz}$, 1 H, H-13), 2.00-2.08 (m, 1 H, H-14), 2.43-2.49 (m, 1 H, H-10), 2.53 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.6\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 9.3\text{ Hz}$, 1 H, H-15), 2.67 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.6\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 5.5\text{ Hz}$, 1 H, H-15), 3.24 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.5\text{ Hz}$, 1 H, H-12), 3.25 (s, 1 H, C-6- OCH_3), 3.33 (s, 1 H, C-12- OCH_3), 3.34 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.5\text{ Hz}$, 1 H, H-11), 3.89 (s, 3 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OCH}_3$), 3.94 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.2\text{ Hz}$, 1 H, H-7), 4.03 (s, 2 H, H-1), 4.07-4.14 [m, 2 H, H-6 und $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 4.48-4.56 [m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 4.51 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.4\text{ Hz}$, 1 H, OCH_2Ph), 4.78 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.4\text{ Hz}$, 1 H, OCH_2Ph), 5.08-5.13 (m, 2 H, H-5 und H-9), 6.33-6.39 (m, 2 H, H-3 und H-4), 7.27-7.36 (m, 5 H, OCH_2Ph), 7.30 (s, 1 H, H-4') ppm.

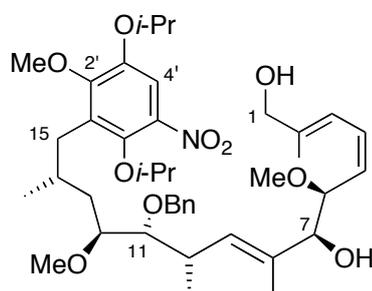
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.6$ (q, SiCH_3), -4.5 (q, SiCH_3), 12.4 (q, C-8- CH_3), 14.0 (q, C-2- CH_3), 17.3 (q, C-10- CH_3), 18.4 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 19.5 (q, C-14- CH_3), 22.1 [q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 22.1 [q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 22.5 [q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 26.0 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 30.3 (d, C-14), 33.7 (t, C-15), 34.7 (d, C-10), 37.7 (t, C-13), 56.8 (q, C-6- OCH_3), 57.3 (q, C-12- OCH_3), 60.9 (q, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OCH}_3$), 68.5 (t, C-1), 71.7 [d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 74.3 (t, OCH_2Ph), 78.0 [d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 79.9 (d, C-6), 81.8 (d, C-12), 82.1 (d, C-7), 82.9 (d, C-11), 109.5 (d, C-4'), 119.3 (d, C-3), 127.5 (d, OCH_2Ph), 127.7 (d, C-5), 128.0 (d, OCH_2Ph), 128.2 (d, C-4), 128.4 (d, OCH_2Ph), 131.7 (d, C-9), 132.3 (s, C-1'), 135.0 (s, C-8), 139.3 (s, C-3'), 139.3 (s, C-2), 139.9 (s, OCH_2Ph), 145.1 (s, C-2'), 146.0 (s, C-5'), 153.6 (s, C-6') ppm.

MS (ESI): $m/z = 864$ [(M + Na) $^+$], 810 [(M - CH_3O) $^+$].

HRMS (ESI): $\text{C}_{47}\text{H}_{75}\text{O}_{10}\text{NNaSi}$ ber.: [(M + Na) $^+$] 864.5052
gef.: [(M + Na) $^+$] 864.5048

Erhaltenes Diol 116:

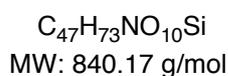
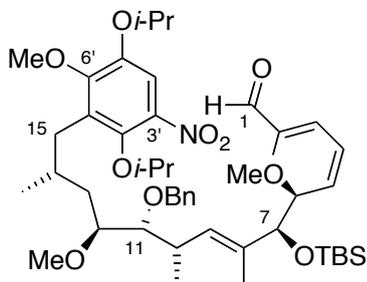
(2E,4Z,6S,7S,8E,10S,11R,12S,14R)-11-(Benzyloxy)-15-(2',5'-diisopropoxy-6'-methoxy-3'-nitrophenyl)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trien-1,7-diol (116)



$\text{C}_{41}\text{H}_{61}\text{NO}_{10}$
MW: 727.92 g/mol

DC: $R_f = 0.30$ (P/Et $_2$ O = 2/1) [UV, CAM].

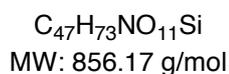
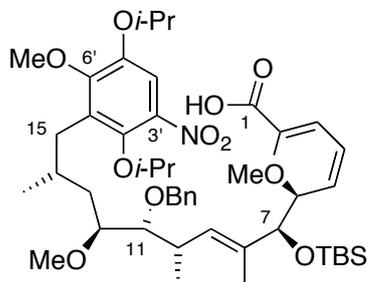
(2*E*,4*Z*,6*S*,7*S*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-11-(Benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-15-(2',5'-diisopropoxy-6'-methoxy-3'-nitrophenyl)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienal (140**)**



Der primäre allylische Alkohol **99** (20.0 mg, 23.7 μmol) wurde in Dichlormethan (0.8 mL) gelöst und festes NaHCO_3 (7.91 mg, 94.7 μmol) und *Dess-Martin*-Periodinan^[106] (20.1 mg, 47.4 μmol) zugegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Diethylether (3.5 mL) verdünnt, sowie gesättigte NaHCO_3 -Lösung (3.5 mL) und gesättigte $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (3.5 mL) zugegeben. Anschließend rührte man für weitere zehn Minuten, bis sich zwei klare Phasen gebildet hatten und extrahierte die wässrige Phase mit Diethylether (2×5 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (3 mL), dann mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (3 mL) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der erhaltene allylische Aldehyd **140** ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

DC: $R_f = 0.70$ (P/Et₂O = 2/1) [UV, CAM].

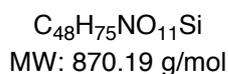
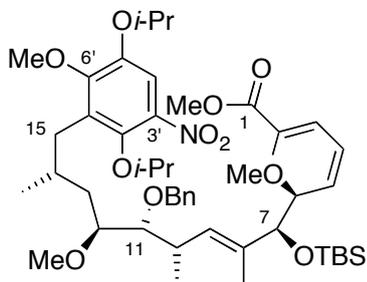
(2E,4Z,6S,7S,8E,10S,11R,12S,14R)-11-(Benzyloxy)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-15-(2',5'-diisopropoxy-6'-methoxy-3'-nitrophenyl)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-triensäure (141)



Zu dem als Rohprodukt erhaltenen Aldehyd **140** (23.7 μmol) in *t*-Butanol (0.47 mL) gelöst gab man bei Raumtemperatur Wasser (0.24 mL), NaClO_2 (15.0 mg, 0.17 mmol), KH_2PO_4 (24.2 mg, 0.18 mmol) und 2-Methyl-2-buten (0.12 mL, 78.5 mg, 1.12 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde zwölf Stunden lang bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit Dichlormethan (5 mL) versetzt. Die Phasen wurde getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3×3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die erhaltene Carbonsäure **141** ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

DC: $R_f = 0.20$ (P/Et₂O = 2/1) [UV, CAM].

(2*E*,4*Z*,6*S*,7*S*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-Methyl-11-(benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-15-(2',5'-diisopropoxy-6'-methoxy-3'-nitrophenyl)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienoat (118**)**



Die als Rohprodukt in der vorherigen Reaktion erhaltene Carbonsäure **141** (23.7 μmol) wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus Toluol (0.18 mL) und Methanol (0.12 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit Trimethylsilyldiazomethan (11.9 μL , 23.7 μmol , 2 M in Hexan) versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 8/1) ergab den gewünschten Ester **118** (18.7 mg, 21.5 μmol , 91% über 3 Stufen) als gelbes Öl.

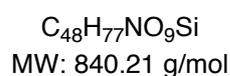
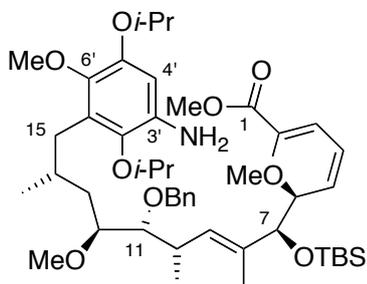
DC: $R_f = 0.75$ (P/Et₂O = 2/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +55.7$ ($c = 1.08$, CDCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2927$ (w, CH), 1713 (s, C=O), 1519 (s, C=C), 1470 (s), 1342 (s), 1245 (s), 1100 (s, CO), 1027 (s), 836 (s), 777 (s), 733 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.02$ (s, 3 H, SiCH₃), 0.07 (s, 3 H, SiCH₃), 0.69 (d, ³ $J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-14-CH₃), 0.87 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.01 (d, ³ $J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, C-10-CH₃), 1.23-1.27 [m, 7 H, OCH(CH₃)₂ und H-13], 1.36 [d, ³ $J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.37 [d, ³ $J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.53 (s, 3 H, C-8-CH₃), 1.77 (ddd, ³ $J_{\text{HH}} = 13.8$ Hz, ³ $J_{\text{HH}} = 10.6$ Hz, ³ $J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 1 H, H-13), 1.85 (s, 3 H, C-2-CH₃), 2.01-2.09 (m, 1 H, H-14), 2.43-2.49 (m, 1 H, H-10), 2.53 (dd, ² $J_{\text{HH}} = 12.6$ Hz, ³ $J_{\text{HH}} = 9.4$ Hz, 1 H, H-15), 2.67 (dd, ² $J_{\text{HH}} = 12.6$ Hz, ³ $J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, 1 H, H-15), 3.24 (d,

(2*E*,4*Z*,6*S*,7*S*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-Methyl-15-(3'-amin-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxyphenyl)-11-(benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienoat (142**)**



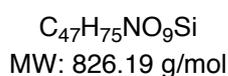
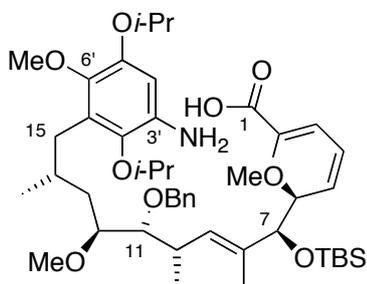
Elementarer Schwefel (19.3 mg, 0.60 mmol) und Natriumborhydrid (6.51 mg, 0.17 mmol) wurden vorgelegt und bei Raumtemperatur langsam THF (2.1 mL) zutropft. Nach zehn Minuten Rühren bei dieser Temperatur wurde das Nitroaren **118** (18.7 mg, 21.5 μ mol) gelöst in THF (0.45 mL) tropfenweise zugegeben und dieses Reaktionsgemisch zweieinhalb Stunden lang bei 65 °C gerührt. Anschließend ließ man auf Raumtemperatur abkühlen, gab Wasser (0.5 mL) und Diethylether (0.5 mL) zu und rührte für fünf Minuten. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 \times 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (2 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (P/Et₂O = 2/1) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Anilin **142** (18.1 mg, 21.5 μ mol, quant.) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.15$ (P/Et₂O = 2/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +29.0$ ($c = 0.1$, CDCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2981$ (w, CH), 2928 (w, CH), 2860 (w, CH), 1711 (s, C=O), 1597 (w, C=C), 1472 (s), 1247 (s), 1101 (s, CO), 1024 (s), 909 (s), 837 (s), 729 (s) cm⁻¹.

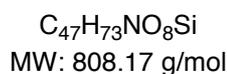
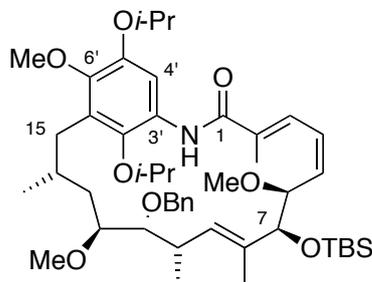
(2*E*,4*Z*,6*S*,7*S*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-15-(3'-Amin-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxyphenyl)-11-(benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-triensäure (143)



Zu einer Lösung aus Ester **142** (29.0 mg, 34.4 μ mol) in einer Mischung aus Methanol (2.77 mL), THF (2.77 mL) und Wasser (1.38 mL) wurde festes LiOH (29.0 mg, 0.69 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch rührte man 24 Stunden lang bei Raumtemperatur, bevor man es im Vakuum vom Lösungsmittel befreite. Nach Zugabe von NaH_2PO_4 -Lösung (19.0 mL, pH = 4.5) wurde der Rückstand mit Dichlormethan (5×4 mL) extrahiert, wobei die wässrige Phase bei jeder Extraktion mit festem NaCl gesättigt wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die als Rohprodukt erhaltene Aminosäure **143** (34.4 μ mol) wurde ohne weitere Reinigung direkt der Makrolactamisierung zugeführt.

DC: $R_f = 0.20$ (P/EtOAc = 1/1) [UV, CAM].

(2*E*,4*Z*,6*S*,7*S*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-15-(3'-Amid-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxyphenyl)-11-(benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienlactam (97**)**



Es wurde eine Lösung aus der im vorherigen Versuch erhaltenen Aminosäure **143** (34.4 μ mol) und frisch destilliertem *i*-Pr₂NEt (88.6 mg, 119 μ l, 68.9 mmol) in Toluol (38.5 mL) auf 85 °C erhitzt und bei dieser Temperatur Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid (70.2 mg, 276 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch rührte man bei dieser Temperatur zwölf Stunden lang, bevor auf Raumtemperatur abgekühlt und NaH₂PO₄-Lösung (16 mL, pH = 4.5) zugegeben wurde. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Diethylether (4 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (P/EtOAc = 3/1) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Makrolactam **97** (21.0 mg, 26.0 μ mol, 76% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.21$ (P/Et₂O = 1/1); 0.68 (P/EtOAc = 2/1); 0.35 (P/EtOAc = 3/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -35.1$ ($c = 1.0$, CDCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2966$ (w, CH), 2928 (w, CH), 2856 (w, CH), 1653 (s, C=O), 1480 (s), 1369 (s), 1243 (s), 1219 (s), 1104 (s, CO), 1027 (s), 833 (s), 780 (s), 727 (s) cm⁻¹.

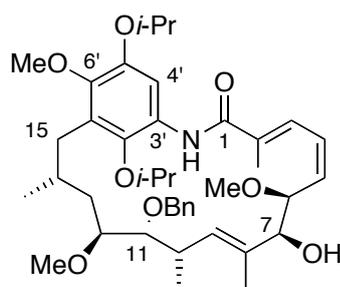
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.02$ (s, 3 H, SiCH₃), 0.01 (s, 3 H, SiCH₃), 0.86 [s, 12 H, C-14-CH₃ und SiC(CH₃)₃], 0.95 (d, ³ $J_{HH} = 6.9$ Hz, 3 H, C-10-CH₃), 1.18 [d, ³ $J_{HH} = 6.1$ Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.35 [d, ³ $J_{HH} = 6.0$ Hz, 9 H, OCH(CH₃)₂], 1.23-1.31 (m, 1 H,

H-13), 1.71 (br s, 3 H, C-8-CH₃), 2.04 (s, 3 H, C-2-CH₃), 2.20-2.33 (br s, 2 H, H-10 und H-14), 2.44 (br s, 1 H, H-15), 2.79 (br s, 2 H, H-10 und H-15), 3.12 (br s, 1 H, H-12), 3.29 (s, 6 H, C-6-OCH₃ und C-12-OCH₃), 3.70 (br s, 1 H, H-11), 3.81 (s, 3 H, C_{ar}OCH₃), 4.00 [br s, 2 H, C-2'-OCH(CH₃)₂ und H-6)], 4.48 (d, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1 H, OCH₂Ph), 4.51 (br s, 1 H, H-7), 4.91 [br s, 2 H, C-5'-OCH(CH₃)₂ und OCH₂Ph], 5.66 (br s, 1 H, H-9), 6.15 (br s, 1 H, H-5), 6.38 (br s, 1 H, H-4), 6.53 (br s, 1 H, H-3), 6.82 (br s, 1 H, OCH₂Ph), 7.19 (br s, 2 H, OCH₂Ph), 7.34 (br s, 2 H, OCH₂Ph), 7.96 (br s, 1 H, H-4'), 8.31 (br s, 1 H, NH) ppm.

MS (ESI): *m/z* = 830 [(M + Na)⁺], 808 [(M + H)⁺].

HRMS (ESI): C₄₇H₇₄O₈NSi ber.: [(M + H)⁺] 808.5178
 gef.: [(M + H)⁺] 808.5179

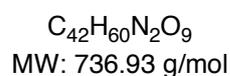
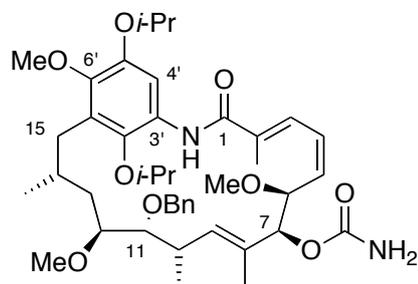
(2*E*,4*Z*,6*S*,7*S*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-15-(3'-Amid-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxyphenyl)-11-(benzyloxy)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienlactam-7-ol (119)



C₄₁H₅₉NO₈
 MW: 693.91 g/mol

Zu einer Lösung aus Verbindung **97** (21.0 mg, 26.1 µmol) in THF (0.6 mL) wurde bei Raumtemperatur Tetrabutylammoniumfluorid (0.26 mL, 0.26 mmol, 1 M in THF) zutropft und das Reaktionsgemisch 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gab man erneut Tetrabutylammoniumfluorid (0.26 mL, 0.26 mmol, 1 M in THF) zum Reaktionsgemisch zu und rührte für weitere 16 Stunden bevor gesättigte NH₄Cl-Lösung (2 mL) zutropft wurde. Man extrahierte die wässrige Phase mit

(2*E*,4*Z*,6*S*,7*S*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-15-(3'-Amid-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxyphenyl)-11-(benzyloxy)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienlactam-7-carbamat (120)



Der sekundäre Alkohol **119** (7.00 mg, 10.1 μmol) wurde in Dichlormethan (0.64 mL) gelöst und man gab bei Raumtemperatur Trichloracetylisocyanat (7.60 mg, 4.80 μL , 40.6 μmol) zu. Nach 30 Minuten Rühren wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Methanol (0.95 mL) und festes K_2CO_3 (21.0 mg, 0.15 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 90 Minuten gerührt. Anschließend gab man Wasser (0.65 ml) zu und extrahiert mit Dichlormethan (3×2 mL). Das Lösungsmittel wurde erneut im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EtOAc = 1/1 \rightarrow 1/2) aufgereinigt. Man erhielt das Carbamat **120** (7.20 mg, 9.81 μmol , 97%) als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.56$ (EtOAc); [UV, CAM].

HPLC: $t_R = 24.6$ min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -144.3$ ($c = 0.1$, $CDCl_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2966$ (w, CH), 2924 (w, CH), 2851 (w, CH), 1653 (s, C=O), 1557 (s, C=C), 1509 (s), 1455 (s), 1369 (m), 1099 (s, CO), 1022 (s), 804 (s), 736 (s) cm^{-1} .

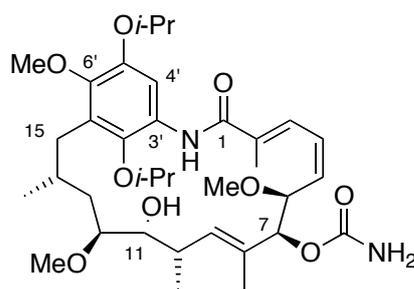
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.97$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 3 H, C-14- CH_3), 1.04 (br s, 3 H, C-10- CH_3), 1.20 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 3 H, $OCH(CH_3)(CH_3)$], 1.36 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 9

H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.37 (m, 1 H, H-13), 1.74 (br s, 3 H, C-8- CH_3), 2.04 (m, 4 H, C-2- CH_3 und H-13), 2.34 (m, 1 H, H-14), 2.42 (*virt.* t, $^2J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HH}} \approx 10.9$ Hz, 1 H, H-15), 2.86 (*virt.* d, $^2J_{\text{HH}} \approx 9.7$ Hz, 1 H, H-15), 2.94 (s, 1 H, C-6- OCH_3), 3.05 (br s, 1 H, H-10), 3.27 (s, 3 H, C-12- OCH_3), 3.46 (br s, 1 H, H-11), 3.76 (br s, 1 H, H-12), 3.83 (s, 3 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OCH}_3$), 3.90 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, 1 H, H-6), 4.06 [br s, 1 H, C-2'- $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 4.43 (br s, 1 H, OCH_2Ph), 4.47 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.6$ Hz, 1 H, OCH_2Ph), 4.48-4.56 [m, 3 H, C-5'- $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ und NH_2], 5.15 (br s, 1 H, H-7), 5.56 (br s, 1 H, H-9), 5.82 (br s, 1 H, H-5), 6.41 (br s, 1 H, H-4), 6.73 (br s, 1 H, H-3), 7.18 (*virt.* d, $^3J_{\text{HH}} \approx 11.8$ Hz, 5 H, OCH_2Ph), 7.96 (br s, 1 H, H-4'), 8.38 (br s, 1 H, NH) ppm.

MS (ESI): $m/z = 775$ [(M + K)⁺], 759 [(M + Na)⁺], 737 [(M + H)⁺], 676 [(M - $\text{CH}_2\text{O}_2\text{N}$)⁺].

HRMS (ESI): $\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{O}_9\text{N}_2$ ber.: [(M + H)⁺] 737.4372
gef.: [(M + H)⁺] 737.4370

(2E,4Z,6S,7S,8E,10S,11R,12S,14R)-15-(3'-Amid-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxyphenyl)-6,12-dimethoxy-11-(hydroxy)-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienlactam-7-carbamat (136)



$\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_9$
MW: 646.81 g/mol

Zu einer Lösung aus (2E,4Z,6S,7S,8E,10S,11R,12S,14R)-15-(3'-Amid-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxyphenyl)-11-(benzyloxy)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienlactam-7-carbamat (**120**) (6.65 mg, 9.02 μmol) gelöst in Dichlormethan (0.7 mL) wurde bei -78 °C Titantetrachlorid (0.07 ml, 13.8 mg, 0.07 mmol, 1 M in

Dichlormethan) zugetropft und bei dieser Temperatur 90 Minuten lang gerührt. Mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie wurde der vollständige Umsatz des Edukts nachgewiesen. Bei dieser Temperatur wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung (1 mL) und gesättigte NaHCO_3 -Lösung (1 mL) zugegeben und mit Essigsäureethylester (3 mL) verdünnt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (2×3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) aufgereinigt. Man erhielt den sekundären Alkohol **136** (5.20 mg, 8.04 μmol , 89%) als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.37$ (EtOAc) [CAM].

HPLC: $t_R = 15.7$ min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -22.9$ ($c = 0.45$, CDCl_3).

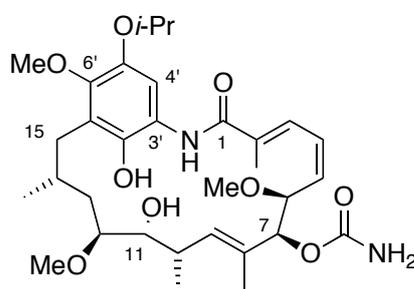
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (br s, 3 H, C-14- CH_3), 0.98 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 3 H, C-10- CH_3), 1.24-1.27 [m, 3 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)$], 1.35 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 6 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.40 [d, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 3 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 1.68 (br s, 3 H, C-8- CH_3), 2.04 (s, 3 H, C-2- CH_3), 2.19-2.11 (m, 1 H, H-13*), 2.33 (m, 1 H, H-14), 2.56 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 12.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 1 H, H-15), 2.72 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 12.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 1 H, H-15), 2.81 (br s, 1 H, H-10), 3.20 (br s, 1 H, C-6- OCH_3), 3.32 (s, 3 H, C-12- OCH_3), 3.67 (br s, 1 H, H-11 oder C-12*), 3.78 (s, 3 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OCH}_3$), 3.98 [sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz 1 H, C-2'- $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 4.22 (br s, 1 H, H-6), 4.53 [br s, 1 H, C-5'- $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 4.63 (br s, 2 H, NH_2), 5.06 (br s, 1 H, H-7), 5.35 (br s, 1 H, H-9), 5.73 (br s, 1 H, H-5), 6.48 (br s, 1 H, H-4), 6.86 (br s, 1 H, H-3), 7.96 (br s, 2 H, H-4' und NH) ppm.

*Auf Grund der starken Signalverbreiterung im NMR-Spektrum sind die jeweils fehlenden Signale von H-13 und H-11 bzw. H-12 nicht eindeutig zu identifizieren und fehlen daher in der Auflistung der NMR-Peaks.

MS (ESI): $m/z = 685$ $[(\text{M} + \text{K})^+]$, 669 $[(\text{M} + \text{Na})^+]$, 647 $[(\text{M} + \text{H})^+]$, 586 $[(\text{M} - \text{CH}_2\text{O}_2\text{N})^+]$.

HRMS (ESI): $C_{35}H_{55}O_9N_2$ ber.: $[(M + H)^+]$ 647.3902
 gef.: $[(M + H)^+]$ 647.3903

(2*E*,4*Z*,6*S*,7*S*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-15-(3'-Amid-5'-diisopropoxy-2'-hydroxy-6'-methoxyphenyl)-6,12-dimethoxy-11-(hydroxy)-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienlactam-7-carbamat (137)



$C_{32}H_{48}N_2O_9$
 MW: 604.73 g/mol

Zu einer Lösung aus (2*E*,4*Z*,6*S*,7*S*,8*E*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-15-(3'-Amid-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxyphenyl)-11-(hydroxy)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienlactam-7-carbamat (**136**) (3.00 mg, 4.64 μ mol) in Dichlormethan (0.4 mL) wurde bei -78°C Titantetrachlorid (0.05 ml, 8.55 mg, 0.05 mmol, 1 M in Dichlormethan) zugetropft und das Reaktionsgemisch innerhalb von drei Stunden langsam auf -5°C unter Rühren erwärmt. Nach weiterem Rühren bei dieser Temperatur für eine Stunde wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung (1 mL) und gesättigte NaHCO_3 -Lösung (1 mL) zugegeben. Man verdünnte mit Essigsäureethylester (3 mL) und das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (2×3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung (2 mL) gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) aufgereinigt. Neben nicht umgesetztem Edukt **136** (1.50 mg, 2.32 μ mol 50%) erhielt man das Phenol **137** [1.20 mg, 1.98 μ mol, 43% (85% brsm)] als weißen Feststoff. Die vollständige Trennung der beiden Verbindungen mit Hilfe der Säulenchromatographie an

Kieselgel (EtOAc) gelang erst nach wiederholter Aufreinigung der erhaltenen Mischfraktionen.

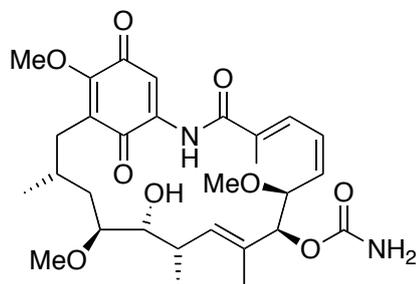
DC: $R_f = 0.23$ (EtOAc) [CAM].

HPLC: $t_R = 13.0$ min.

Aufgrund der geringen Substanzmenge und der starken Peakverbreiterungen im NMR-Spektrum konnte von dieser Verbindung kein aussagekräftiges NMR-Spektrum erhalten werden.

MS (ESI): $m/z = 627$ [(M + Na)⁺].

Geldanamycin (1)



$C_{29}H_{40}N_2O_9$
MW: 560.64 g/mol

Aluminiumtrichlorid (4.00 mg, 0.03 mmol) wurde in Dichlormethan (0.2 mL) vorgelegt und die Suspension auf -78 °C abgekühlt. Nach zehn Minuten Rühren bei dieser Temperatur wurde eine Mischung aus gleichen Verhältnissen an diisopropylierter Verbindung **136** und monoisopropylierter Verbindung **137** (insgesamt 1.0 mg) in Dichlormethan (0.2 mL) gelöst zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst innerhalb von zwei Stunden auf 0 °C erwärmt. Anschließend entfernte man das Kältebad und rührte für weitere 20 Minuten bei Raumtemperatur. Mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie wurde die Entstehung des Produkts nachgewiesen. Daraufhin kühlte man die Lösung erneut auf -30 °C ab und gab gesättigte NaHCO₃-Lösung (1.0 mL) zu.

Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und nach Trennung der Phasen extrahierte man die wässrige Phase mit Dichlormethan (2×1 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (1 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Mit Hilfe von HPLC-MS konnte neben nicht umgesetzter diisopropylierter Verbindung **136** und nicht umgesetzter monoisopropylierter Verbindung **137** die Masse von Geldanamycin nachgewiesen werden. Der Vergleich der Retentionszeiten der in diesem Versuch erhaltenen Verbindung und einer authentischen Probe des Naturstoffs Geldanamycin (**1**) zeigte, dass es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um Geldanamycin (**1**) handelte.

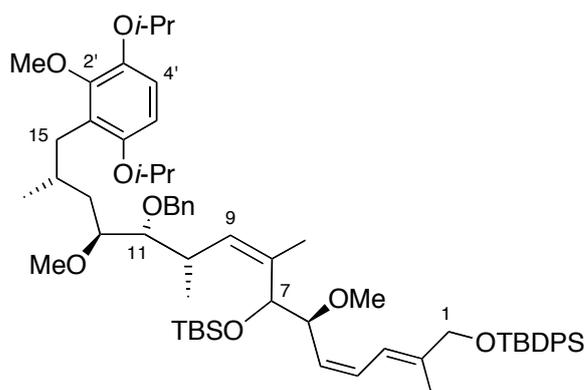
DC: $R_f = 0.70$ (EtOAc) [CAM].

HPLC: $t_R = 17.8$ min (authentische Probe des Geldanamycins: $t_R = 17.8$ min).

MS (ESI): $m/z = 583$ $[(M + \text{Na})^+]$.

2.5.3 Synthese des 8-(Z)-Makrolactams

(2*E*,4*Z*,6*S*,8*Z*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-11-(Benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-15-(3',6'-diisopropoxy-2'-methoxyphenyl)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethyl-pentadeca-2,4,8-trien (121)



$C_{63}H_{94}O_8Si_2$
MW: 1035.59 g/mol

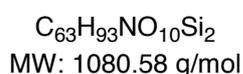
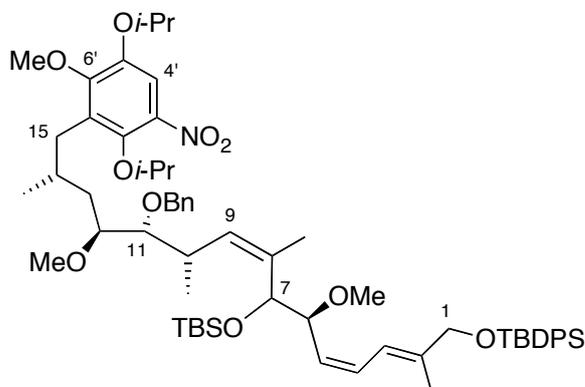
Zu einer Lösung aus Alkohol **101c** (57.0 mg, 61.9 μ mol) in DMF (1.22 mL) wurden bei Raumtemperatur Imidazol (337 mg, 4.94 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (190 mg, 1.25 mmol) zugegeben und für 16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (7 mL) wurde dem Reaktionsgemisch Wasser (15 mL) zugesetzt und man trennte die Phasen. Die wässrige Phase extrahierte man mit Diethylether (3×10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 8/1) wurde Verbindung **121** (44.7 mg, 43.3 μ mol, 70%) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.98$ (P/Et₂O = 4/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +56.5$ ($c = 0.6$, $CDCl_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2962$ (w, CH), 2927 (w, CH), 2856 (w, CH), 1475 (s, C=C), 1372 (s), 1248 (s), 1108 (s, CO), 1026 (w), 833 (s), 731 (s), 700 (s) cm^{-1} .

(2*E*,4*Z*,6*S*,8*Z*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-11-(Benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-15-(2',5'-diisopropoxy-6'-methoxy-3'-nitrophenyl)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trien (144)



Das Aren **121** (40.0 mg, 39.0 μ mol) wurde in frisch destilliertem Essigsäureanhydrid (1.0 mL) gelöst und bei 0 °C portionsweise mit $Cu(NO_3)_2$ (19.0 mg, 78.6 μ mol) versetzt. Nach 90 Minuten Rühren zeigte die Dünnschichtchromatographie vollständigen Umsatz zum Nitroaren **144** an. Man gab bei dieser Temperatur Wasser (2 mL) zu und extrahierte das Gemisch mit Essigsäureethylester (3 \times 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (2 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Man erhielt das gewünschte Produkt **144** (23.8 mg, 22.0 μ mol, 56%) nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und anschließender säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 10/1) als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.88$ (P/Et₂O = 4/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +8.4$ ($c = 0.77$, $CDCl_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2929$ (w, CH), 2857 (w, CH), 1518 (s, C=C), 1471 (s), 1339 (w), 1103 (s, CO), 1027 (s), 906 (s), 728 (s), 700 (s) cm^{-1} .

¹H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -0.02$ (s, 3 H, SiCH₃), -0.01 (s, 3 H, SiCH₃), 0.81 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 0.86 (d, $^3J_{HH} = 6.7$ Hz, 3 H, C-14-CH₃), 1.05 (d, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, 3 H, C-10-CH₃), 1.08 [s, 9 H, Si(Ph)₂C(CH₃)₃], 1.25 [*virt. t.*, $^3J_{HH} \approx ^3J_{HH} \approx 6.6$ Hz, 1 H, 6 H,

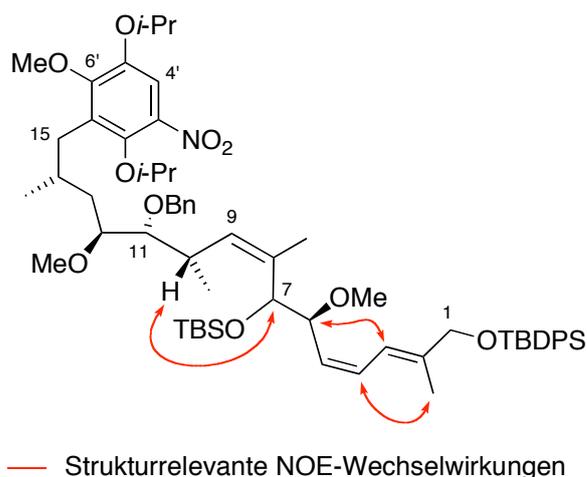
OCH(CH₃)₂], 1.37 [d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.37 [d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.49 (ddd, ²J_{HH} = 14.2 Hz, ³J_{HH} = 9.8 Hz, ³J_{HH} = 2.4 Hz, 1 H, H-13), 1.66-1.68 (m, 1 H, H-13), 1.68 (s, 6 H, C-8-CH₃ und C-2-CH₃), 2.07 (br s, 1 H, H-14), 2.57 (dd, ²J_{HH} = 12.6 Hz, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 1 H, H-15), 2.69 (dd, ²J_{HH} = 12.6 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1 H, H-15), 2.76-2.80 (m, 1 H, H-10), 3.16 (s, 1 H, C-6-OCH₃), 3.31 (s, 3 H, C-12-OCH₃), 3.44 (ddd, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 5.5 Hz, ³J_{HH} = 2.4 Hz, 1 H, H-12), 3.52 (dd, ³J_{HH} = 5.5 Hz, ³J_{HH} = 4.0 Hz, 1 H, H-11), 3.90 (s, 3 H, C_{ar}OCH₃), 4.08-4.16 [m, 2 H, CH(CH₃)₂ und H-6], 4.12 (s, 2 H, H-1), (4.36 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 1 H, H-7), 4.51 [sept, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1 H, CH(CH₃)₂] 4.54 (d, ²J_{HH} = 11.5 Hz, 1 H, OCH₂Ph), 4.60 (d, ²J_{HH} = 11.5 Hz, 1 H, OCH₂Ph), 5.19 (*virt. t.*, ³J_{HH} ≈ ³J_{HH} ≈ 10.2 Hz, 1 H, H-5), 5.26 (d, ³J_{HH} = 9.5 Hz, 1 H, H-9), 6.56 (*virt. t.*, ³J_{HH} ≈ ³J_{HH} ≈ 11.3 Hz, 1 H, H-4), 6.67 (d, ³J_{HH} = 11.7 Hz, 1 H, H-3), 7.30-7.44 [m, 11 H, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃ und OCH₂*Ph* und H-4'], 7.24-7.26 (m, 1 H, OCH₂*Ph*), 7.68 [*virt. t.*, J_{HH} ≈ 6.4 Hz, 4 H, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃] ppm.

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ = -4.6 (q, SiCH₃), -4.5 (q, SiCH₃), 13.7 (q, C-2-CH₃), 15.4 (q, C-10-CH₃), 18.0 (q, C-8-CH₃), 18.3 [s, SiC(CH₃)₃], 19.4 (q, C-14-CH₃), 19.5 [s, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 22.1 [q, OCH(CH₃)₂], 22.5 [q, OCH(CH₃)₂], 25.8 [q, SiC(CH₃)₃], 26.9 [q, SiC(*Ph*)₂(CH₃)₃], 30.7 (d, C-14), 33.4 (d, C-10), 33.6 (t, C-15), 38.1 (t, C-13), 56.2 (q, C-6-OCH₃ und C-12-OCH₃), 60.9 (q, C_{ar}OCH₃), 68.0 (t, C-1), 71.7 [d, OCH(CH₃)₂], 72.1 (d, C-7), 74.3 (t, OCH₂Ph), 77.9 (d, C-6), 79.8 (d, C-12), 84.7 (d, C-11), 109.6 (d, C-4'), 118.4 (d, C-3), 127.3 (d, OCH₂*Ph*), 127.8 [d, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 127.8 (d, OCH₂*Ph*), 128.3 (d, OCH₂*Ph*), 129.5 (d, C-4), 129.8 [d, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 129.8 (d, C-5), 132.4 (s, C-1'), 133.2 (d, C-9), 133.7 [s, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 133.7 [s, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 134.4 (s, C-8), 135.6 [d, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 135.7 [d, Si(*Ph*)₂C(CH₃)₃], 138.2 (s, C-2), 139.2 (s, C-3'), 139.6 (s, OCH₂*Ph*), 145.2 (s, C-2'), 145.9 (s, C-5'), 153.7 (s, C-6') ppm.

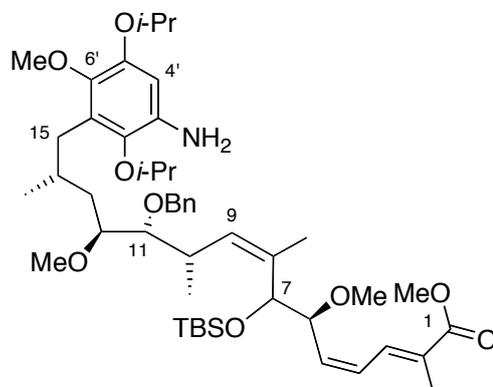
Das ¹³C-NMR-Signal [d, OCH(CH₃)₂] einer Isopropylgruppe überlagert mit dem Lösungsmittelsignal von CDCl₃ und ist aus diesem Grund nicht im ¹³C-NMR-Spektrum zu sehen.

MS (ESI): *m/z* = 1118 [(M + K)⁺], 1102 [(M + Na)⁺].

HRMS (ESI): C₆₁¹³C₂H₉₃O₁₀NNaSi₂ ber.: [(M + Na)⁺] 1104.6297
gef.: [(M + Na)⁺] 1104.6299



(2*E*,4*Z*,6*S*,8*Z*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-Methyl-15-(3'-amin-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxyphenyl)-11-(benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienoat (122)



$C_{48}H_{77}NO_9Si$
MW: 840.21 g/mol

In einem Teflonkolben wurde Verbindung **144** (23.8 mg, 22.0 μ mol) in THF (0.34 mL) gelöst und bei 0 °C zuerst Pyridin (20.7 mg, 21.2 μ L, 0.27 mmol), dann HF·Pyridin-Komplex (42.5 μ L, ~70% HF und ~30% Pyridin in THF) zugegeben. Nach zwölf Stunden Rühren bei Raumtemperatur gab man unter Eiskühlung gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung (2.5 mL) und Essigsäureethylester (10 mL) zu. Es wurde bei dieser Temperatur für weitere 30 Minuten gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen war. Anschließend wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester

(3 × 2 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (2 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 2/1) erhielt man den primären, allylischen Alkohol **145** (15.4 mg, 18.2 μmol, 83%) als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.37$ (P/Et₂O = 2/1) [UV, CAM].

Der primäre allylische Alkohol **145** (15.4 mg, 18.2 μmol) wurde in Dichlormethan (0.6 mL) gelöst und festes NaHCO₃ (6.18 mg, 73.0 μmol) und *Dess-Martin*-Periodinan^[106] (15.5 mg, 36.5 μmol) zugegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Diethylether (2.7 mL) verdünnt, sowie gesättigte NaHCO₃-Lösung (2.7 mL) und gesättigte Na₂S₂O₃-Lösung (2.7 mL) zugegeben. Anschließend rührte man für weitere zehn Minuten, bis sich zwei klare Phasen gebildet hatten und extrahierte die wässrige Phase mit Diethylether (2 × 3 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung (2 mL), dann mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der erhaltene allylische Aldehyd **146** ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

DC: $R_f = 0.76$ (P/Et₂O = 2/1) [UV, CAM].

Zu dem als Rohprodukt erhaltenen Aldehyd **146** (18.2 μmol) in *t*-Butanol (0.36 mL) gelöst gab man bei Raumtemperatur Wasser (0.18 mL), NaClO₂ (11.6 mg, 0.13 mmol), KH₂PO₄ (18.6 mg, 0.14 mmol) und 2-Methyl-2-buten (0.09 mL, 59.6 mg, 0.85 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde für zwölf Stunden bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit Dichlormethan (4 mL) versetzt. Die Phasen wurde getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 2 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die erhaltene Carbonsäure **147** ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

DC: $R_f = 0.20$ (P/Et₂O = 2/1) [UV, CAM].

Die als Rohprodukt erhaltene Carbonsäure **147** (18.2 μmol) wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus Toluol (0.14 mL) und Methanol (0.09 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit Trimethylsilyldiazomethan (9.12 μL , 18.2 μmol , 2 M in Hexan) versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (P/Et₂O = 8/1) lieferte den gewünschten Ester **148** (11.0 mg, 12.6 μmol , 70% über drei Stufen) als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.90$ (P/Et₂O = 2/1) [UV, CAM].

Elementarer Schwefel (11.4 mg, 0.35 mmol) und Natriumborhydrid (3.83 mg, 0.10 mmol) wurden vorgelegt und bei Raumtemperatur langsam THF (1.3 mL) zugetropft. Nach zehn Minuten Rühren bei dieser Temperatur wurde das Nitroaren **148** (11.0 mg, 12.6 μmol) gelöst in THF (0.3 mL) tropfenweise zugegeben und dieses Reaktionsgemisch zweieinhalb Stunden lang bei 65 °C gerührt. Anschließend ließ man auf Raumtemperatur abkühlen, gab Wasser (0.3 mL) und Diethylether (0.3 mL) zu und rührte für fünf Minuten. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 \times 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (1 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (P/Et₂O = 2/1) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Anilin **122** (7.00 mg, 8.34 μmol , 66%) als farbloses Öl.

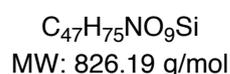
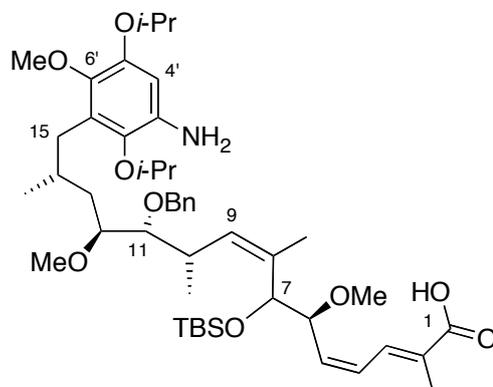
DC: $R_f = 0.26$ (P/Et₂O = 2/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +4.5$ ($c = 0.7$, CDCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2956$ (w, CH), 2928 (w, CH), 2854 (w, CH), 1711 (s, C=O), 1599 (w C=C), 1472 (w), 1373 (w), 1248 (s), 1101 (s, CO), 1025 (s), 908 (s), 729 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.03$ (s, 3 H, SiCH₃), -0.03 (s, 3 H, SiCH₃), 0.79 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 0.82 (d, ³ $J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 3 H, C-14-CH₃), 1.04 (d, ³ $J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, 3 H, C-10-CH₃), 1.28-1.33 [m, 9 H, OCH(CH₃)₂], 1.44-1.50 (m, 1 H, H-13), 1.64-1.68 (m, 1 H, H-13), 1.69 (s, 3 H, C-8-CH₃), 1.94 (s, 3 H, C-2-CH₃), 2.06-2.15 (m, 1 H, H-14), 2.48

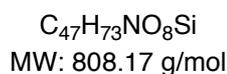
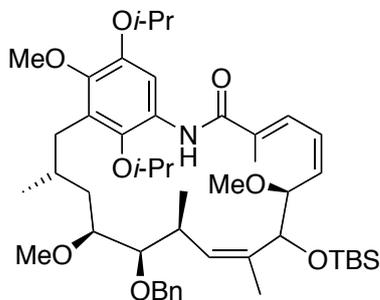
(2*E*,4*Z*,6*S*,8*Z*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-15-(3'-Amin-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxyphenyl)-11-(benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-triensäure (149)



Zu einer Lösung aus Ester **122** (7.00 mg, 8.32 μ mol) in einer Mischung aus Methanol (0.67 mL), THF (0.67 mL) und Wasser (0.33 mL) wurde festes LiOH (7.00 mg, 0.17 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch rührte man 24 Stunden lang bei Raumtemperatur, bevor man es im Vakuum vom Lösungsmittel befreite. Nach Zugabe von NaH_2PO_4 -Lösung (5.0 mL, pH = 4.5) wurde der Rückstand mit Dichlormethan (5×2 mL) extrahiert, wobei die wässrige Phase bei jeder Extraktion mit festem NaCl gesättigt wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die als Rohprodukt erhaltene Aminosäure **149** (8.32 μ mol) wurde ohne weitere Reinigung direkt der Makrolactamisierung zugeführt.

DC: $R_f = 0.10$ (P/Et₂O = 2/1) [UV, CAM].

(2*E*,4*Z*,6*S*,8*Z*,10*S*,11*R*,12*S*,14*R*)-15-(3'-Amid-2',5'-diisopropoxy-6'-methoxy-phenyl)-11-(benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6,12-dimethoxy-2,8,10,14-tetramethylpentadeca-2,4,8-trienlactam (123**)**



Es wurde eine Lösung aus der im vorherigen Versuch erhaltenen Aminosäure **149** (8.32 μ mol) und frisch destilliertem *i*-Pr₂NEt (21.4 mg, 28.8 μ l, 16.6 mmol) in Toluol (9.3 mL) auf 85 °C erhitzt und bei dieser Temperatur Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid (16.9 mg, 66.6 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch rührte man bei dieser Temperatur zwölf Stunden lang, bevor auf Raumtemperatur abgekühlt und NaH₂PO₄-Lösung (3.90 mL, pH = 4.5) zugegeben wurde. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Diethylether (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (P/Et₂O = 5/1) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Makrolactam **123** (2.40 mg, 2.97 μ mol, 36% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.75$ (P/Et₂O = 2/1) [UV, CAM].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -38.2$ ($c = 0.2$, CDCl₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2957$ (w, CH), 2925 (w, CH), 2856 (w, CH), 1667 (s, C=O), 1508 (s), 1373 (s), 1258 (s), 1092 (s, CO), 1023 (s), 798 (s), 732 (s) cm⁻¹.

III. Abkürzungsverzeichnis

äq.	Äquivalente
abs.	absolut
ATR	Attenuated Total Reflectance
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
brsm	based on recovered starting material
Bu	Butyl
CAN	Cerammoniumnitrat
Cbz	Benzyloxycarbonyl
cm ⁻¹	Wellenzahl
COSY	Correlation Spectroscopy Experiment
CSA	Camphersulfonsäure
DC	Dünnschichtchromatographie
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-Dicyanobenzochinon
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
dest.	destilliert
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
DMP	<i>Dess-Martin</i> -Periodinan
d.r.	Diastereomerenverhältnis
E	Elektrophil
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> - und andere
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
g	Gramm
gef.	gefunden
h	Stunde
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation Experiment
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum Coherence Experiment

HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HSP	Hitzeschockprotein
Hz	Hertz
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
Imd.	Imidazol
IR	Infrarotspektroskopie
<i>i</i> -Pr	Isopropyl
L	Liter
M	molar
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MeCN	Acetonitril
mL	Milliliter
mmol	Millimol
mol	Mol
MS	Massenspektroskopie
MOM	Methoxymethyl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy Experiment
P	Pentan
ppm	parts per million
PTAB	Phenyltrimethylammoniumtribromid
Py	Pyridin
quant.	quantitativ
R_f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
T	Temperatur
t	Zeit
THF	Tetrahydrofuran
t_R	Retentionszeit
UV	ultraviolett

IV. Literaturverzeichnis

- [1] Sir Alexander Fleming's speech at the Nobel Banquet in Stockholm, December 10, **1945**: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-speech.html.
- [2] A. Fleming, *Nobel Lectures: Physiology or Medicine* **1964**, 83, 1942-1962.
- [3] A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, 10, 226-236.
- [4] S. Meinert, E. John, *Chem. Unserer Zeit* **2009**, 43, 296-306.
- [5] *Übersichtsartikel*: F. von Bussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5194-5254; F. von Bussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5072-5129.
- [6] *Immunsuppressive Wirkung von Cyclosporin A*: A. Laupacis, P. A. Keown, R. A. Ulan, N. McKenzie, C. R. Stiller, *Can. Med. Assoc. J.* **1982**, 126, 1041-1046.
- [7] P. B. Gupta, T. T. Onder, G. Jiang, K. Tao, C. Kuperwasser, R. A. Weinberg, E. S. Lander, *Cell* **2009**, 138, 645-659.
- [8] Statistisches Bundesamt Deutschland: *Todesursachen* **2010**.
- [9] A. Gilman, F. S. Philips, *Science* **1946**, 103, 409-436.
- [10] L. S. Goodman, M. M. Wintrobe, W. Dameshek, M. J. Goodman, A. Gilman, M. T. McLennan, *J. Am. Med. Assoc.* **1946**, 132, 126-132.
- [11] L. D. Lewis, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2006**, 62, 1-4.
- [12] D. Shewach, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2859-2861.
- [13] G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newman, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3012-3043.
- [14] P. Gribbon, A. Sewing, *Drug Dis. Today* **2005**, 10, 17-22.
- [15] *Übersichtsartikel*: A. C. Anderson, *Chem. Biol.* **2003**, 10, 787-797.
- [16] G. T. Carter, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 1783-1789.
- [17] *Übersichtsartikel*: A. L. Harvey, *Drug Dis. Today* **2008**, 13, 894-901.
- [18] Y. Hirata, D. Uemura, *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 701-710.
- [19] T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, M. C. Matelich, P. M. Scola, D. M. Spero, S. K. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3162-3164.
- [20] K. L. Jackson, J. A. Henderson, A. J. Philips, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3044-3079.

- [21] M. J. Towle, K. A. Salvato, J. Budrow, B. F. Wels, G. Kuznetsov, K. K. Aalfs, S. Welsh, W. Zheng, B. M. Seletsky, M. H. Palme, G. J. Habgood, L. A. Singer, L. V. Di Pietro, Y. Wang, J. J. Chen, D. A. Quincy, A. Davis, K. Yoshimatsu, Y. Kishi, M. J. Yu, B. A. Littlefield, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 1013-1021.
- [22] T. H. Huyck, W. Gradishar, F. Manuguid, P. Kirkpatrick, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, *10*, 173-174.
- [23] *Übersichtsartikel*: K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126; K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122.
- [24] A. Lüttringhaus, H. Gralheer, *Liebigs Ann. Chem.* **1942**, *550*, 67-98.
- [25] G. Binda, B. Pacini, A. Gottardi, G. Fowst, B. Orlandi, E. Ortelli, E. Domenich, *Arzneim.-Forsch.* **1971**, *21*, 1907-1978.
- [26] V. Prelog, W. Oppolzer, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2279-2287.
- [27] C. De Boer, P. A. Meulman, R. J. Wnuk, D. H. Peterson, *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 442-447.
- [28] K. Sasaki, K. L. Rinehardt, G. Slomp, M. F. Grostic, E. C. Olsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7491-7593.
- [29] S. Omura, Y. Iwai, Y. Takahashi, N. Sadakane, A. Nakagawa, H. Oiwa, Y. Hasegawa, T. Ikai, *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 255-261.
- [30] A. Nakagawa, N. Sadakane, S. Omura, *Nippon Kagaku Kaishi* **1981**, 892-894.
- [31] Y. Iwai, A. Nakagawa, N. Sadakane, S. Omura, H. Oiwa, S. Matsumoto, M. Tagahashi, T. Ikai, Y. Ochiai, *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1114-1119.
- [32] M. Muroi, M. Izawa, Y. Kosai, M. Asai, *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 205-212.
- [33] C. J. Martin, S. Gaisser, I. R. Challis, I. Carletti, B. Wilkinson, M. Gregory, C. Prodromou, S. M. Roe, L. H. Pearl, S. M. Boyd, M.-Q. Zhang, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2853-2857.
- [34] P. Stead, S. Latif, A. P. Blackaby, P. J. Sidebottom, A. Deakin, N. L. Taylor, P. Life, J. Spaul, F. Burrell, R. Jones, J. Lewis, I. Davidson T. Mander, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 657-663.
- [35] L. Whitesell, E. G. Mimnaugh, B. De Costa, C. E. Myers L. M. Neckers, *Prod. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 8324-8328.
- [36] J.-W. Park, M. W. Yah, M. G. Wong, M. Lobo, W. C. Hyun, Q.-Y Duh, O.H. Clark, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2003**, *88*, 3346-3353.

- [37] M.-Q.Zhang, S. Gaisser, M. Nur-E-Alam, L. S. Seehan, W. A. Vousden, N. Gaitatzis, G. Peck, N. J. Coates, S. J. Moss, M. Radzom, T. A. Foster, R. M. Sheridan, M. A. Gregory, S. M. Roe, C. Prodromou, L. Pearl, S. M. Boyd, B. Wilkinson, C. J. Martin, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5494-5497.
- [38] J. Guo, J. Frost, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10642-10643.
- [39] K. Arakawa, R. Müller, T. Mahmud, T.-W. Yu, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10644-10645.
- [40] H. G. Floss, T.-W. Yu, K. Arakawa, *J. Antibiot.* **2011**, *64*, 35-44.
- [41] D. Lee, K. Lee, X. F. Cai, N. T. Dat, S. K. Boovanahalli, M. Lee, J. C. Shin, W. Kim, J. K. Joeng, J. S. Lee, Ch.-H. Lee, J.-H. Lee, Y.-S. Hong, J. J. Lee, *Chem. Biochem.* **2006**, *7*, 246-248.
- [42] M. Yin, T. Lu, L.-X. Zhao, Y. Chen, S.-X. Huang, J. R. Lohman, L.-H. Xu, Ch.-L. Jiang, B. Shen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3726-3729.
- [43] G. Chiosis, M. Vilenchik, J. Kim, D. Solit, *Drug Dis. Today* **2004**, *9*, 881-888.
- [44] *Sonderausgabe: Heat Shock Protein 90 (Hsp90);* D. Picard, *Biochim. Biophys. Acta* **2012**, *1823*, 605-788.
- [45] *Übersichten:* a) K. Richter, M. Haslbeck, J. Buchner, *Mol. Cell* **2010**, *40*, 253-266. b) L. Whitesell, S. L. Lindquist, *Nature Rev.* **2005**, *5*, 761-772
- [46] *Übersichten:* a) S. Walter, J. Buchner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1098-1113; S. Walter, J. Buchner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1142-1158. b) J. Buchner, K. Richter, *J. Cell. Phys.* **2001**, *188*, 281-290.
- [47] F. U. Hartl, *Nature* **1996**, *381*, 571-580.
- [48] P. Csermely, *Trends Biochem. Sci.* **1997**, *22*, 147-149.
- [49] C. Soti, P. Csermely, *Neurochem. Int.* **2002**, *41*, 383-389.
- [50] K. A. Borkovich, F. W. Farrelly, D. B. Finkelstein, J. Taulien, S. Lindquist, *Mol. Cell. Biol.* **1989**, *9*, 3919-3930.
- [51] F. U. Hartl, M. Hayer-Hartl, *Nature Struct. Mol. Biol.* **2009**, *16*, 574-681.
- [52] *Übersichtsartikel:* M. Taipale, D. F. Jarosz, S. Lindquist, *Mol. Cell. Biol.* **2010**, *11*, 515-528.
- [53] M. Ferrarini, S. Heltai, M. R. Zocchi, C. Rugarli, *Int. J. Cancer* **1992**, *51*, 613-619.

- [54] *Übersichtsartikel*: P. G. Richardson, C. S. Mitsiades, J. P. Laubach, S. Lonial, A. A. Chanan-Khan, K. C. Anderson, *Brit. J. Haematol.* **2011**, *152*, 367-379.
- [55] A. J. McClellan, S. Tam, D. Kaganovich, J. Frydman, *Nature Cell Biol.* **2005**, *7*, 736-741.
- [56] *Übersichtsartikel*: Y. Fukuyo, C. R. Hunt, N. Horikoshi, *Cancer Lett.* **2010**, *290*, 24-35.
- [57] Y. L. Janin, *Drug Dis. Today* **2010**, *15*, 342-353.
- [58] S. M. Roe, C. Prodromou, R. O'Brien, J. E. Ladbury, P. W. Piper, L. H. Pearl, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 260-266.
- [59] C. E. Stebbins, A. A. Russo, C. Schneider, N. Rosen, F. U. Hartl, N. P. Pavletich, *Cell* **1997**, *89*, 239-250.
- [60] Y. S. Lee, M. G. Marcu, L. Neckers, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 991-998.
- [61] R. L. Cysyk, R. J. Parker, J. J. Barchi Jr., P. S. Steeg, N. R. Hartman, J. M. Strong *Chem. Res. Toxicol.* **2006**, *19*, 376-381.
- [62] A. C. Maroney, J. J. Marugan, T. M. Mezzasalma, A. N. Barnakow, T. A. Garrabrant, L. E. Weaner, W. J. Jones, L. A. Barnakova, H. K. Koblish, M. J. Todd, J. A. Masucci, I. C. Deckman, R. A. Galemno Jr., D. L. Johnson, *Biochemistry* **2006**, *45*, 5678-5685.
- [63] R. C. Schnur, M. L. Corman, R. J. Gallaschun, B. A. Cooper, M. F. Dee, J. L. Doty, M. L. Muzzi, J. D. Moyer, C. I. DiOrio, E. G. Barbacci, P. E. Miller, A. T. O'Brien, M. J. Morin, B. A. Foster, V. A. Pollack, D. M. Savage, D. E. Sloan, L. R. Pustilnik, and M. P. Moyer, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3806-3812.
- [64] Y. Kasuya, Z.-R. Lu, P. Kopečková, J. Kopečka, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *11*, 2089-2091.
- [65] L. T. Gooljarsingh, C. Fernandes, K. Yan, H. Zhang, M. Grooms, K. Johanson, R. H. Sinnamon, R. B. Kirkpatrick, J. Kerrigan, T. Lewis, M. Arnone, A. J. King, Z. Lai, R. A. Copeland, P. J. Tummino, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2006**, *103*, 7625-7630.
- [66] K. Sasaki, Y. Inoue, DE 3006097, **1980**.
- [67] J. R. Sydor, E. Normant, C. S. Pien, J. R. Porter, J. Ge, L. Grenier, R. H. Pak, J. A. Ali, M. S. Dambski, J. Hudak, J. Patterson, C. Penders, M. Pink, M. A. Read, J. Sang, C. Woodward, Y. Zhang, D. S. Grayzel, J. Wright, J. A. Barrett, V. J.

- Palombella, J. Adams, J. K. Tong, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 17408-17413.
- [68] K. Jhaveri, T. Taldone, S. Modi, G. Chiosis, *Biochim. Biophys. Acta* **2012**, *1823*, 742-755.
- [69] *Informationen zu aktuellen klinischen Studien: www.clinicaltrials.gov.*
- [70] M. A. Biamonte, R. Van de Water, J. W. Arndt, R. H. Scannevin, D. Perret, W.-C. Lee, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3-17.
- [71] S. D. Kuduk, F. F. Zheng, L. Sepp-Lorenzino, N. Rosen, S. J. Danishefsky, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1233-1238.
- [72] S. D. Kuduk, C. R. Harris, F. F. Zheng, L. Sepp-Lorenzino, Q. Ouerfelli, N. Rosen, S. J. Danishefsky, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1303-1306.
- [73] C. J. Davis, C. J. Moody, *Synlett* **2002**, 1874-1876.
- [74] P. Workman, C. J. Moody, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 531-546.
- [75] C. S. P. McErlean, N. Proisy, C. J. Davis, N. A. Boland, S. Y. Sharp, K. Boxall, A. M. Z. Slawin, P. Workman, C. J. Moody, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 531-546.
- [76] a) T. Bach, A. Lemarchand, *Synlett* **2002**, 1302-1304. b) A. Lemarchand, T. Bach, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9659-9673. c) A. Lemarchand, *Dissertation*, Technische Universität München, **2004**.
- [77] M. B. Andrus, Y. Wong, J. Liu, K. Beebe, L. M. Neckers *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6705-6708.
- [78] I. E. Wrona, V. Agouridas, J. S. Panek, *C. R. Chimie* **2008**, *11*, 1483-1522.
- [79] R. Baker, J. L. Castro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 378-381.
- [80] D. A. Evans, S. J. Miller, M. D. Ennis, P. L. Ornstein, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1067-1069.
- [81] J. S. Panek, F. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10587-10588.
- [82] J. K. Belardi, G. C. Micalizio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4005-4008; J. K. Belardi, G. C. Micalizio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *120*, 4068-4072.
- [83] M. Nakata, T. Osumi, A. Ueno, T. Kimura, T. Tamai, K. Tatsuta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2974-2991.
- [84] K. D. Carter, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 55-57.
- [85] S. Canova, V. Bellosta, A. Bigot, P. Mailliet, S. Mignani, J. Cossy, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 145-148.

- [86] M. B. Andrus, E. L. Meredith, B. L. Simmons, B. B. V. Soma Sekhar, E. J. Hicken, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3549-3552.
- [87] I. E. Wrona, A. E. Gabarda, G. Evano, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15026-15027.
- [88] a) H.-L. Qin, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2477-2479. b) H.-L. Qin, *Dissertation*, Boston University, **2010**.
- [89] M. B. Andrus, E. L. Meredith, E. J. Hicken, B. L. Simmons, R. R. Glancey, W. Ma, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8162-8169.
- [90] M. B. Andrus, B. B. V. Soma Sekhar, E. L. Meredith, N. K. Dalley, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3035-3037.
- [91] M. B. Andrus, E. L. Meredith, B. B. V. Soma Sekhar, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 259-262.
- [92] P. Kočovský, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5521-5524.
- [93] *Übersichtsartikel*: A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7276-7301; A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140-7165.
- [94] a) T. Horneff, E. Herdtweck, S. Randoll, T. Bach, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6223-6234. b) T. Horneff, T. Bach, *Synlett* **2008**, 2969-2972. c) Tony Horneff, *Dissertation*, Technische Universität München, **2007**.
- [95] W. R. Roush, K. Ando, D. B. Powers, A. D. Palkowitz, R. L. Halterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339-6348.
- [96] R. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331-338.
- [97] D. Rosenbeiger, *Dissertation*, Technische Universität München, **2008**.
- [98] a) W. S. Wadsworth Jr., W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738. b) H. D. Woodworth, I. O. E. Schnupp, E. J. Sous, J. J. A. Ford, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 680-685. c) *Übersichtsartikel*: B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.
- [99] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405-4408.
- [100] J. K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934-1939.
- [101] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.
- [102] S. Takano, A. Kurotaki, M. Takahashi, K. Ogasawara, *Synthesis* **1986**, 403-406.
- [103] J. Schmidlin, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2799-2810.
- [104] E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675-5677.

- [105] T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Synthesis* **1996**, 1031-1069.
- [106] a) B. D. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156. b) R. E. Ireland, L. Lin, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.
- [107] *Übersichtsartikel*: A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191-1224.
- [108] a) E. W. Garbisch Jr., *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2109-2120. b) C. Beachdel, D. H. Klaubert, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4987-4990.
- [109] a) K. Tanemura, T. Suzuki, Y. Nishida, K. Satsumabayashi, T. Horaguchi, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 932-933. b) H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 573-581.
- [110] S. S. Arbu, B. Waghmode, A. V. Ramaswamy, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1411-1415.
- [111] L. C. King, G. K. Ostrum, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3459-3461.
- [112] S. Bertelsen, N. Halland, S. Bachmann, M. Marigo, A. Braunton, K. A. Jørgensen, *Chem. Comm.* **2005**, 4821-4823.
- [113] a) R. M. Moslin, T. F. Jamison, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9736-9745. b) R. M. Moslin, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15106-15107.
- [114] U. Hustedt, H. J. Schäfer, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 623-624.
- [115] S. C. Bisarya, R. Rao, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 779-788.
- [116] K. Q. Shawakfeh, N. H. Al-Said, R. M. Al-Zoubi, *Steroids* **2008**, *73*, 579-584.
- [117] J. E. Cabaj, D. Kairys, T. R. Benson, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 378-388.
- [118] A. Marquet, J. Jacques, *Tetrahedron Lett.* **1959**, *9*, 24-26.
- [119] a) H.-J. Bissinger, H. Detert, H. Meier, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 221-224. b) H.-Y. Lü, *Synlett* **2009**, 330-331.
- [120] B. J. Wakefield, *Organomagnesium Methods in Organic Synthesis*, Academic Press **1995**, 58.
- [121] T. Satoh, T. Sato, T. Oohara, K. Yamakawa, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3973-3978.
- [122] R. W. Hoffman, P. G. Nell, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 354-355; R. W. Hoffman, P. G. Nell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 338-340.
- [123] R. W. Hoffmann, P. G. Nell, R. Leo, K. Harms, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3359-3365.
- [124] *Synthesebeispiel für die Oxidation eines Chlorhydrins*: C. Wang, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2997-3000.

- [125] *Übersichten zur Reformatsky-Reaktion*: a) A. Fürstner, *Synthesis* **1989**, 571-590.
b) R. Ocampo, W. R. Dolbier, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325-9373.
- [126] a) J. L. Namy, P. Girard, H. B. Kagan, *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 5-7.
- [127] P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698.
- [128] D. J. Procter, R. A. Flowers II, T. Skrydstrup, *Organic Synthesis using Samarium Diiodide: A Practical Guide*, RCS Publishing, Cambridge, **2009**.
- [129] A. Krief, A.-M. Laval, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 745-777.
- [130] *Übersichten*: a) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371-3403. b) K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7276-7301; K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140-7165.
- [131] G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135-1138.
- [132] B. A. Sparling, R. M. Moslin T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1291-1294.
- [133] R. J. Arhart, J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5003-5010.
- [134] Y. Nakamura, S. Takeuchi, Y. Ohgo, M. Yamaoka, A. Yoshida, K. Mikami, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4595-4620.
- [135] B. Loev, M. F. Kormendy, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3421-3426.
- [136] J. Diago-Meseguer, A. L. Palomo-Coll, J. R. Fernandez-Lizarbe, A. Zugaza-Bilbao, *Synthesis* **1980**, 547-551.
- [137] a) J.-L. Luche, L. Rodriguez-Hahn, P. Crabbe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 601-602. b) J. D. Frein, R. E. Taylor, D. L. Sackett, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3186-3189.
- [138] a) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519. b) T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2451-2458. c) D. E. Wand, C. K. Rhee, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7165-7166.
- [139] T. Oishi, T. Nakata, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 338-344.
- [140] D. A. Evans, P. Nagorny, K. J. McRae, D. J. Reynolds, L.-S. Sonntag, F. Vounatsos, R. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 537-540; D. A. Evans, P. Nagorny, K. J. McRae, D. J. Reynolds, L.-S. Sonntag, F. Vounatsos, R. Xu, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 543-546.
- [141] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.
b) S. F. Sabes, R. A. Urbanek, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2534-2542.

- [142] a) M. M. Midland, A. Tramontano, S. A. Zderic, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *134*, C17-C19. b) S. Inuti, A. Iwata, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2072-2083.
- [143] S. F. Martin, J. A. Dodge, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3017-3020.
- [144] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28.
- [145] G. R. Smith, R. M. Giuliano, *Carbohydr. Res.* **2000**, *323*, 208-212.
- [146] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis*, Wiley-Interscience, **2007**.
- [147] D. L. Boger, R. M. Garbaccio, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8350-8362.
- [148] a) P. Ruiz, J. Murga, M. Carda, J. A. Marco, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 713-716. b) A. N. Cuzzupe, C. A. Hutton, M. J. Lilly, R. K. Mann, K. J. McRae, S. C. Zammit, M. A. Rizzacasa, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2382-2393.
- [149] a) Stefan Kirsch, *Dissertation*, Technische Universität München, **2003**. b) S. F. Kirsch, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7007-7023.
- [150] a) B. S. Bal, W. E. Childers Jr., H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091-2096. b) *Übersichtsartikel*: A. Raach, O. Reiser, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 605-608. c) *Anwendungsbeispiel*: L. S. M. Wong, M. S. Sherburn, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3603-3606.
- [151] a) J. M. Lalancette, A. Freche, J. R. Brindle, M. Laberte, *Synthesis* **1972**, 527-532. b) J. M. Lalancette, A. Freche, R. Monteux, *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 2754-2757.
- [152] A. Presser, A. Hufner, *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 1015-1022.
- [153] J. C. Sheehan, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067-1068.
- [154] H. Iio, H. Nagaoka, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7965-7967.
- [155] T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203-6205.
- [156] S. Grimme, J. Harren, A. Sobanski, F. Vöglte, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1491-1509.
- [157] R. Gleiter, H. Hopf, Eds., *Modern Cyclophane Chemistry*, Wiley-VCH, **2004**, Weinheim.
- [158] C. H. Heathcock, R. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1746-1757.
- [159] J. R. Luly, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1671-1672.
- [160] T. Akiyama, H. Hirofujii, S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1321-1324.
- [161] M. G. Bannwell, B.L. Flynn, S. G. Stewart, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9139-9144.

- [162] K. Hasse, A. C. Willis, M. G. Banwell, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 88-99.
- [163] B. L. Flynn, M. Banwell, *Heterocycles*, **2012**, *84*, 1141-1170.
- [164] T. Horie, K. Shibata, K. Yamashita, Y. Kawamura, M. Tsukayama, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 446-451.
- [165] R. A. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 717-718.
- [166] T. Sala, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 2593-2598.
- [167] R. J. Bushby, Z. Lu, *Synthesis* **2001**, 763-767.
- [168] In der Dissertation von H.-L. Qin (siehe Literaturstelle 84b) sind Hinweise zu finden, dass sich die beschriebene Entschützung der beiden Isopropylgruppen am Hydrochinonring und der Benzylgruppe als problematisch herausstellte.
- [169] S. A. Eastham, S. P. Ingham, M. R. Hallett, J. Herbert, A. Modi, T. Morley, J. E. Painter, P. Patel, P. Quayle, D. C. Ricketts, J. Raftery, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 936-948.
- [170] a) T. Fukuyama, L. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7881-7882. b) T. Fukuyama, L. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8303-8304.
- [171] A. G. Myers, D. W. Kung, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10828-10829.
- [172] M. E. Layton, C. A. Morales, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 773-775.
- [173] Y. Tamura, T. Yakura, H. Tohma, K. Kikuchi, Y. Kita, *Synthesis* **1989**, 126-127.
- [174] C. R. Schmid, J. D. Bryant, M. Dowlatzedah, J. L. Phillips, D. E. Prather, R. D. Schantz, N. L. Sear, C. S. Vianco, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4056-4058.
- [175] K. Ando, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8406-8408.
- [176] O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Ruegg, G. Ryser, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1242-1249.
- [177] Y. Elemen, C. S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6044-6050.
- [178] H. O. House, G. H. Rasmusson, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4278-4281.
- [179] N. Minami, S. S. Ko, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1109-1111.
- [180] A. K. Gosh, S. Leshchenko, M. Noetzel, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7822-7829.