

**Darstellung von Grundkörpern
der Oximidin-Makrolide aus
Pseudomonas sp. Q52002**

Dissertation

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

2002

vorgelegt von

Frank Scheufler

Tag der mündlichen Prüfung:

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

25. September 2002

Prof. Dr. H. Probst

Prof. Dr. M. E. Maier

Prof. Dr. G. Häfelinger

Die vorliegende Doktorarbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. M. E. Maier am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls Universität Tübingen in der Zeit von September 1998 bis März 2002 angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier danke ich für die Überlassung des Themas, die hervorragenden Arbeitsbedingungen und seine engagierte Hilfe in Theorie und Praxis, die sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Sehr herzlich bedanke ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Günter Häfelinger für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Für die Aufnahmen und Messungen verschiedenster Daten bedanke ich mich bei den Damen und Herren H. Bartholomä, M. Lange, R. Müller, G. Nicholson, P. T. Nguyen.

Für die Versorgung mit Chemikalien, Lösungsmitteln und Glasgeräten danke ich Frau Ingrid Werner.

Ebenso bedanke ich mich recht herzlich bei meinen Kolleginnen und Kollegen aus dem Arbeitskreis Maier, für die gute Zusammenarbeit, für so manche Tipps und Anregungen, für zahlreiche interessante Diskussionen und ihre Hilfsbereitschaft. Speziell Frau Dr. Sanjita Sasmal, Herrn Matthias Bauer, Herrn Michael Bugl und Herrn Dr. Frank Richter.

Besonderer Dank gilt auch den Herren Dr. Godwin C. G. Pais und Dr. K. Saravanan für ihre große Erfahrung bei der präparativen Synthese, ihre Hilfsbereitschaft, ihren Humor und ihre freundschaftliche Verbundenheit auch über ihren Aufenthalt in Deutschland hinaus.

Ein Dank gilt auch den Studentinnen und Studenten des Fortgeschrittenen-Praktikums, die immer sehr engagiert und gut gelaunt waren, trotz mancher Rückschläge.

Dank auch meinen Freunden und Bekannten, die mir über die Jahre hinweg immer aufmunternd, teils kritisch, zur Seite gestanden sind und meinen Studienweg begleitet haben.

Meiner Familie, besonders meinen Eltern und meiner Patentante, danke ich sehr herzlich für die langjährige Unterstützung und ihr Vertrauen sowohl während des Studiums als auch während der Doktorarbeit.

Publikationen:

- F. Scheufler, M. E. Maier, On the Diels-Alder Reaction of Allenes Bearing a Diphenylphosphoryl or (Trichloromethyl)sulfonyl Substituent, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3945-3948.
- F. Scheufler, M. E. Maier, Synthesis of a Model System for the Macrocyclic Subunit of the Oximidines, *Synlett* **2001**, 1221-1224.

*Der Friede geht von dem aus,
der Liebe sät, indem er sie
zu Taten werden lässt.
(Mutter Teresa)*

Abkürzungen

%	Prozent
Abb.	Abbildung
ADH	asymmetrische Dihydroxylierung
AIBN	α,α' -Azo-isobutyronitril
APCI	Chem. Ionisation bei Atmosphärendruck
API-ES	Elektrospray-Ionisation bei Atmosphärendruck
Ar	Aryl
BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Bn	Benzyl
BuLi	Butyllithium
Bz	Benzoyl
°C	Grad Celsius
CDCl ₃	Deuteriochloroform
COSY	Correlation Spectroscopy
CuTC	Kupfer(I)-thiophencarboxylat
δ	Chemische Verschiebung
Da	Dalton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DDQ	4,5-Dichlor-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dien-1,2-dicarbonitril
(DHQ) ₂ PHAL	1,4-Bis(dihydrochininyl)phthalazin
(DHQ) ₂ PYR	1,4-Bis(dihydrochininyl)pyrimidin
(DHQD) ₂ PHAL	1,4-Bis(dihydrochinidinyl)phthalazin
(DHQD) ₂ PYR	1,4-Bis(dihydrochinidinyl)pyrimidin
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorsäureazid
<i>E</i>	<i>trans</i>
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ES	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
FD	Felddesorption
FT	Fourrier-Transformation
ges.	gesättigt

h	Stunde
HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie
Hz	Hertz
ICR	Ionencyclotronresonanzmassenpektrometer
IR	Infrarot
IUPAC	Int. Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Kopplungskonstante (NMR)
konz.	konzentriert
kV	Kilovolt
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
<i>m/z</i>	Masse zu Ladung
mbar	Millibar
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MHz	Megahertz
min	Minute
MS	Massenspektrometrie
MS 4 Å	Molekularsieb 4 Ångström
<i>n</i>	<i>normal</i>
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
<i>o</i>	<i>ortho</i>
org.	organisch
PAKs	Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe
Ph	Phenyl
PMB-Cl	<i>p</i> -Methoxy-benzylchlorid
ppm	Parts per million
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Sdp.	Siedepunkt
Schmp.	Schmelzpunkt
TBDMS	<i>tert</i> -Butyl-dimethylsilyl
<i>tert</i>	tertiär
TFT	Trifluortoluol
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMSOTf	Trimethylsilyl 4-trifluortoluolsulfonat
u	Atommasseneinheit
Z	<i>cis</i>

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Thematische Einführung	5
2.1	Entstehung von Krebserkrankungen	5
2.1.1	Grundbegriffe der Tumorpathologie	6
2.1.1.1	Gutartige (benigne) Tumoren	6
2.1.1.2	Bösartige (maligne) Geschwülste	7
2.1.2	Kanzerogenese	7
2.1.3	Proliferation von Tumorzellen	14
2.1.4	Immunologische Tumorüberwachung	15
2.1.5	Invasion und Metastasierung	16
2.1.6	Folgen des Tumorwachstums	17
2.1.7	Tumortypisierung	17
2.2	Therapie von Krebserkrankungen	18
2.2.1	Operative Methoden	18
2.2.2	Strahlentherapie	19
2.2.3	Chemotherapie	19
2.2.3.1	Alkylierende Substanzen	20
2.2.3.2	Antimetabolite	22
2.2.3.3	Interkalierende Substanzen	23
2.2.3.4	Pflanzliche Stoffe	23
2.2.3.5	Hormone	24
2.2.3.6	Andere Stoffe	26
2.3	Physiologie der Zellmembran	27
2.3.1	Aufbau der Zellmembran	27
2.3.2	Transportmechanismen durch die Zellmembran	28
2.3.2.1	Einfache Diffusion	29
2.3.2.2	Erleichterte Diffusion	29
2.3.2.3	Aktiver Transport	29
2.3.3	Protonenpumpen	29
2.3.3.1	P-ATPasen	30
2.3.3.2	F-ATPasen	30
2.3.3.3	V-ATPasen	30
2.3.3.4	Hemmung der ATPasen	31
2.3.3.5	Hemmstoffe der V-ATPase	32
2.4	Makrolide	34

2.4.1	Polyoxo-Makrolide	34
2.4.2	Polyen-Makrolide	35
2.4.3	Ionophore Makrolide	36
2.4.4	Ansa-Makrolide	37
2.4.5	Spiro-Makrolide	37
2.4.6	Pleco-Makrolide	38
2.4.7	Polyol-Makrolide	39
2.4.8	Sonstige Makrolide	40
2.4.9	Biosynthese der Makrolide	41
3	Aufgabenstellung	46
4	Ergebnisse und Diskussion	49
4.1	Darstellung des aromatischen Molekülteils	49
4.2	Darstellung des aliphatischen Molekülteils	50
4.3	Vervollständigung des Ringsystems	60
4.4	Verlängerung der aliphatischen Seitenkette	70
4.5	Vervollständigung des Ringsystems mit verlängerter Seitenkette	76
5	Ausblick und Zusammenfassung	78
6	Experimenteller Teil	79
6.1	Arbeitsmaterial	79
6.1.1	Chemikalien	79
6.1.2	Chromatographie	79
6.2	Arbeitstechnik	79
6.3	Analytik	80
6.3.1	Kernresonanzspektroskopie (NMR)	80
6.3.2	Infrarotspektroskopie (IR)	80
6.3.3	Massenspektrometrie (MS)	81
6.3.4	Schmelzpunkte	81
6.3.5	Polarimetrie	81
6.3.6	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)	81
6.4	Synthesen	82
7	Literaturverzeichnis	122

1 Einleitung

Organische Naturstoffe stehen seit Urzeiten im Interesse der Menschen. Erste Aufzeichnungen stammen aus Mesopotamien¹ um 2600 v. Chr. Auf hunderten von Tontafeln sind ca. 1000 pflanzliche Substanzen charakterisiert, darunter Zedernöl, Lakritzenwurzel und Klatschmohnsaft. Stoffe die heute noch Verwendung finden. Die bekannteste pharmazeutische Aufzeichnung aus Ägypten ist das PAPHYRUS EBERS aus ca. 1500 v. Chr. Es enthält über 700 meist pflanzliche, zum Teil auch tierische Wirkstoffe. Ausserdem werden Darreichungsformen beschrieben, wie z. B. Gurgellösungen, Umschläge, Infusionen, Pillen und Salben. Auch in der chinesischen MATERIA MEDICA wurde über Jahrhunderte hinweg der Stand der Pharmazie festgehalten. In der ersten Niederschrift von 1100 v. Chr. finden sich noch 52 Beschreibungen und 659 n. Chr. sind es bereits 850 beschriebene Wirkstoffe. Die indische Volksmedizin AYURVEDA, die in den vier grundlegenden Werken, den VEDEN, niedergelegt ist, blickt auf eine tausendjährige, dokumentierte Geschichte zurück. In der antiken westlichen Welt waren es die Griechen, die zur Entdeckung und Erforschung von Pflanzenwirkstoffen beigetragen haben. Ein tragisches Schicksal aus dieser Epoche ist SOKRATES (469-399 v. Chr), der mit Coniin (**1**) aus dem Samen des Schierlings getötet wurde. THEOPHRAST (um 372-287 v. Chr.), ein Philosoph und Naturwissenschaftler, bemühte sich leidenschaftlich die Naturwissenschaft populär zu machen. Seine „Naturgeschichte der Gewächse“ war die erste gründliche Schrift zur Botanik und blieb das ganze Mittelalter hindurch maßgeblich für dieses Gebiet. GALEN (um 129-199 n. Chr.), nach HIPPOKRATES der bedeutendste Arzt der Antike, praktizierte und lehrte auch Pharmazie. Seine umfangreichen Beschreibungen zur Zubereitung von Arzneistoffen, die zum Teil Dutzende von Zutaten enthielten, sind heute noch als GALENISCHE Präparate bekannt. Während des Mittelalters bewahrten und ergänzten die Mönche in den Klöstern von England, Irland, Frankreich und Deutschland die Überlieferungen aus der Antike^[1].

In dem Maße, wie sich die Chemie des beginnenden 19. Jahrhunderts dann analytische Methoden erschloss, gelang auch die Reindarstellung der einzelnen Wirkstoffe aus den natürlichen Quellen. 1819 entdeckte MEISSNER in Halle das Veratrin, von ihm stammt auch die Bezeichnung „Alkaloid“ für eine stickstoffhaltige Pflanzenbase. Der Alkaloidbegriff war lange Zeit auf Pflanzeninhaltsstoffe beschränkt; erst seit den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde er auf analoge Inhaltsstoffe aus Tieren und inzwischen auch auf solche Stoffe aus Mikroorganismen erweitert. 1806 gelang dem Paderborner Apotheker SERTÜRNER die Reindarstellung von Morphin (**2**) aus Roh-

¹ Gebiet des heutigen Irak und Ostsyriens

Opium. Zwei Jahre später griff E. MERCK, Apotheker in Darmstadt, diese Methode auf und stellte als ersten industriell gefertigten Naturstoff Morphin (**2**) mit einer Reinheitsgarantie her^[2].

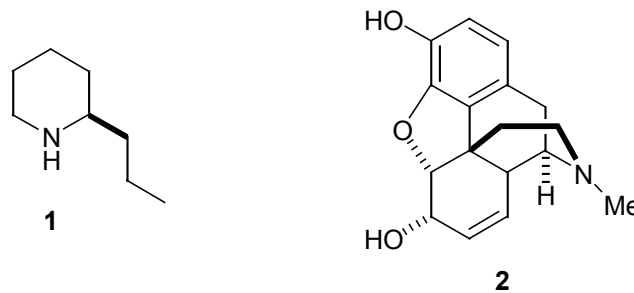


Abb. 1 Naturstoffe pflanzlicher Herkunft

Am 18. Februar 1828 schrieb WÖHLER an seinen Lehrer BERZELIUS: „Lieber Herr Professor! Obgleich ich sicher hoffe, daß mein Brief vom 12. Januar und das Postskript vom 1. Februar bey Ihnen angelangt sind und ich täglich oder vielmehr stündlich in der gespannten Hoffnung lebe, einen Brief von Ihnen zu erhalten, so will ich ihn doch nicht abwarten, sondern schon wieder schreiben, denn ich kann sozusagen mein chemisches Wasser nicht halten und muss Ihnen erzählen, daß ich Harnstoff machen kann, ohne dazu Nieren oder überhaupt ein Thier, sey es Mensch oder Hund, nöthig zu haben. Das cyansaure Ammoniak ist Harnstoff^[3].“

Damit war die Theorie des VITALISMUS erschüttert, wonach organische Stoffe nur durch einen lebenden Organismus hergestellt werden können. Dieses Ereignis kennzeichnet vor allem aber den Beginn der Naturstoffsynthese und ist das erste Beispiel für die Umwandlung einer anorganischen Substanz (Ammoniumcyanat) in eine organische Verbindung^[4]. Die Synthese von Essigsäure aus elementarem Kohlenstoff durch KOLBE im Jahr 1845 ist die zweite wichtige Leistung in der Geschichte der organischen Synthese^[5]. Von historischer Bedeutung ist, dass KOLBE in seiner Veröffentlichung erstmals das Wort „Synthese“ verwendete, um den Aufbau einer chemischen Verbindung aus verschiedenen Substanzen zu beschreiben. Die nach Harnstoff vielleicht spektakulärste Totalsynthese eines Naturstoffs des 19. Jahrhunderts war die von (+)-Glucose durch E. FISCHER^[6] 1890. Erstmals enthielt ein Molekül Chiralitätszentren und wurde stereochemisch kontrolliert synthetisiert. FISCHER erhielt für diese Leistung 1902 den Nobelpreis für Chemie. Das 20. Jahrhundert brachte entscheidende Verbesserungen auf dem Gebiet der Totalsynthese von Naturstoffen. Zunehmend wurden immer komplexere Moleküle synthetisiert. Einige der bemerkenswertesten Beispiele aus der Zeit vor dem Zweiten Weltkrieg sind: Campher (**3**) (KOMPPA 1903, PERKIN 1904)^[7], Tropinon (**4**) (WILLSTÄTTER 1901)^[8] und Hämin (H. FISCHER 1929)^[9].

Hauptgründe für die künstliche Darstellung von Naturstoffen sind die oftmals geringe Verfügbarkeit und die Erzielung einer höheren Reinheit, da die Naturstoffe in den Organismen nie isoliert vorliegen, sondern als Mischungen, die aufwendig getrennt werden müssen. Ein herausragender Beitrag zur Naturstoffsynthese ist auch WOODWARD zu verdanken. Er hat die gesamte organische Chemie geprägt und die Totalsynthese zu einer Kunstform erhoben. Einige seiner größten Syntheseleistungen sind: Chinin (1944)^[10], Cortison (1951)^[11], Chlorophyll a (1960)^[12] und Vitamin B₁₂ (zusammen mit ESCHENMOSER 1973)^[13]. 1965 erhielt er für seine Leistungen den Nobelpreis für Chemie. Wie die chemische Literatur zeigt, war der Zeitraum von 1950 bis 1990 eine Ära, in der die Totalsynthese von Naturstoffen ein explosionsartiges Wachstum erfuhr. Außer der Arbeitsgruppe von WOODWARD trugen auch zahlreiche andere Gruppen erheblich zum Fortschritt der Synthesen bei, z. B. COREY, STORK, ESCHENMOSER und BARTON^[14].



Abb. 2 Synthetisierte Naturstoffe

Dabei entstanden viele neue Reaktionen und Methoden, wie die Kombinatorik, Kreuzkupplungen, die asymmetrische Synthese, bio- und gentechnologische Verfahren, die die organische Chemie tiefgründig veränderten. Aber nicht nur die Darstellung bekannter Naturstoffe wurde weiter vorangetrieben, vor allem auch die gezielte Suche nach neuen Wirkstoffen für pharmazeutische Anwendungen und zur Entwicklung von Pflanzenschutzmitteln, steht im Interesse heutiger Naturstoffchemiker. Dabei spielt nicht nur die Totalsynthese des originalen Naturstoffs eine Rolle, besonders wichtig sind auch Synthesen von analogen Substanzen mit geänderter Struktur, die zu einer besseren Verträglichkeit und Wirksamkeit der Stoffe führen können. Beispiele hierfür sind Acetylsalicylsäure aus Salicylsäure, Kresoxim-methyl (**5**) aus Strobilurin A (**6**) oder ABT594 (**7**) aus Epibatidin (**8**).

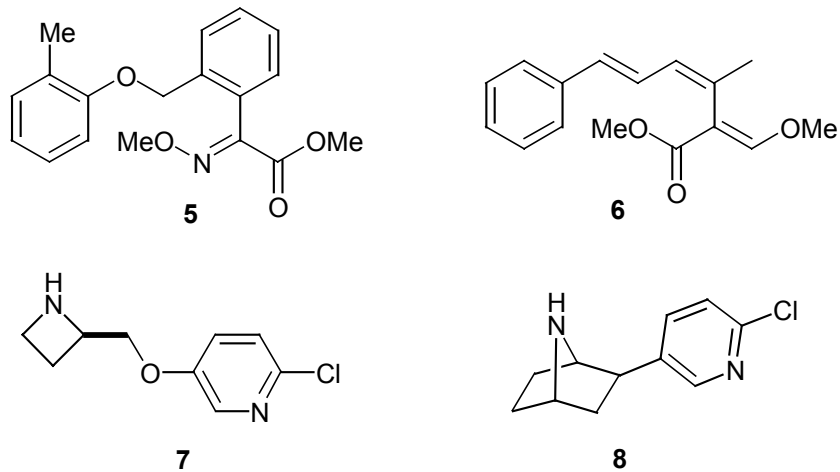


Abb. 3 Naturstoffe und Naturstoff-Analoga

Heute gehören Naturstoffe und Analoga, wie z. B. Taxol[®] (**9**) als Zytostatikum, Lovastatin (**10**), als Cholesterinsenker oder Rapamycin (**11**) als Immunsuppressor, mit zu den umsatzstärksten Pharmaprodukten.

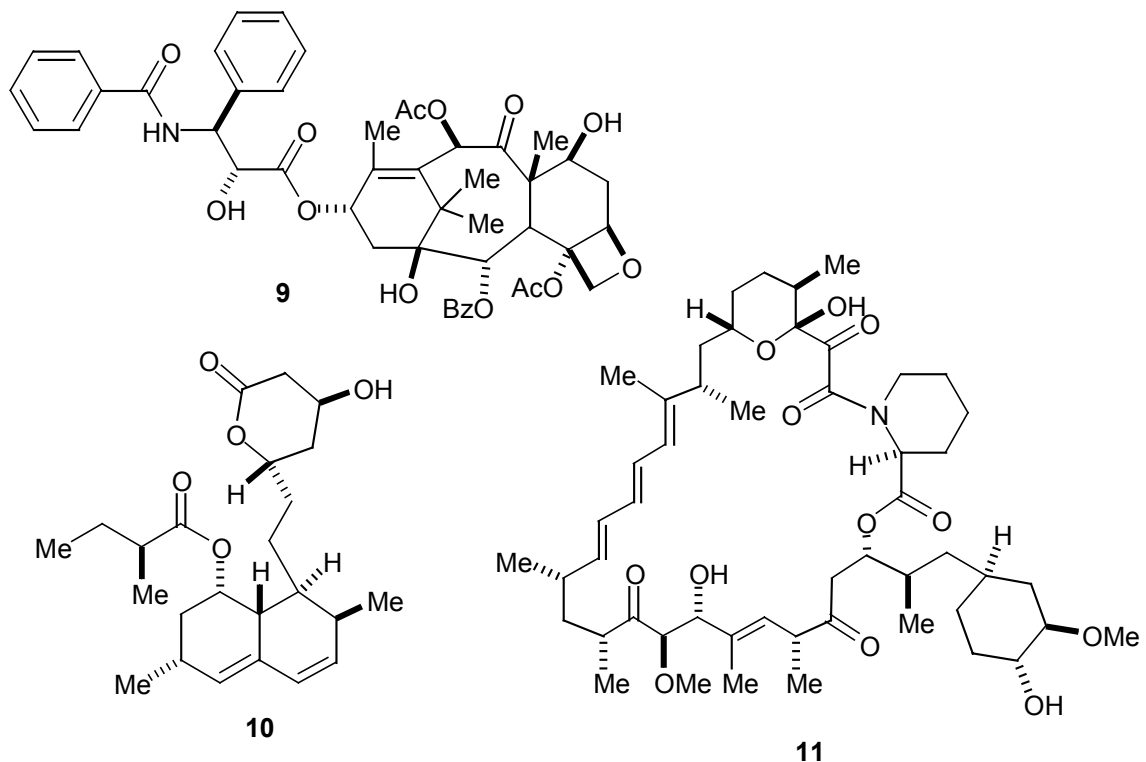


Abb. 4 Naturstoffe als pharmazeutische Wirkstoffe

Durch die engere Zusammenarbeit zwischen Biologen, Medizinern, Pharmazeuten und Chemikern wird es in Zukunft noch besser möglich sein Substanzen und Leitstrukturen aus der Natur zu leistungsfähigen Wirkstoffen umzusetzen.

2 Thematische Einführung

Krebs ist wegen seiner zerstörerischen Wirkung auf unseren Körper die am meisten gefürchtete Krankheit. Jährlich erkranken in Deutschland schätzungsweise 350.000 Menschen neu an Krebs. Die häufigste Krebsart beim Mann ist Prostatakrebs, gefolgt von Lungen- und Dickdarmkrebs. Frauen erkranken besonders häufig an Brustkrebs, aber auch an Dickdarm- und Gebärmutterkrebs. Im Jahr 2000 starben über 210.700 Menschen an den Folgen einer Tumorerkrankung. Krebs ist damit nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache.

Die absolute Zahl der jährlichen Krebsneuerkrankungen hat bei Männern zwischen 1990 und 1998 um elf Prozent und bei Frauen um sieben Prozent zugenommen. Nach Einschätzung von Experten wird die Zahl der Krebserkrankungen künftig pro Jahr um 6.000 steigen, und in zehn Jahren an der Spitze der Todesursachenstatistik stehen. Hauptgrund für diesen Anstieg: Es gibt immer mehr ältere Menschen. Etwa 72 Prozent der krebserkrankten Männer und 70 Prozent der Frauen mit einem Tumorleiden sind heute über 60 Jahre alt. Krebs ist zu einem großen Teil auf eine defekte Fehlerkorrektur der Erbsubstanz zurückzuführen. Und je älter ein Mensch wird, desto schlechter arbeitet dieses Reparatursystem.

In Deutschland kann heute etwa jeder zweite Krebspatient geheilt werden. Bei den meisten Krebserkrankungen hängen die Heilungschancen maßgeblich davon ab, ob der Tumor früh genug erkannt wird. In Deutschland gibt es daher bereits seit 1972 ein Krebs-Früherkennungsprogramm. Frauen ab dem 20. Lebensjahr haben einmal jährlich Anspruch auf eine Untersuchung und Männer können ab dem 45. Lebensjahr an Früherkennungsuntersuchungen teilnehmen. Doch das Angebot der kostenlosen Krebs-Früherkennung nehmen zur Zeit nur 48 Prozent aller Frauen und lediglich 18 Prozent aller Männer in Deutschland in Anspruch^[15].

2.1 Entstehung von Krebserkrankungen

Bei dem komplexen Entwicklungsprozess, der aus einem befruchteten Ei einen ausgewachsenen Menschen werden lässt, erhält jede Zelle eine Rolle in einem spezialisierten Organ oder Gewebe. Jede Zellgruppe proliferiert (wächst) bis zu einem gewissen Punkt und übernimmt dann einen Posten in einer gut durchorganisierten Gemeinschaft von

Zellen. Im Falle eines soliden Organs wie der Leber wachsen verschiedene Zelltypen, bis das Organ eine festgesetzte Größe und Form angenommen hat und das Wachstum des Organs beendet ist. Normalerweise wächst das Organ nur in dem Sinne weiter, dass neue Zellen dort auftreten, wo alte Zellen ersetzt werden müssen. Wenn jedoch ein Teil der Leber entfernt wird, folgt darauf ein schneller regenerativer Prozess, so dass die Leber wieder auf ungefähr die Größe anwächst, die sie vor der Amputation hatte. Andere Organe oder Gewebe können stärkeres oder geringeres Wachstum als die Leber aufweisen, in der Regel jedoch treten nur dann neue Zellen auf, wenn alte und beschädigte Zellen ersetzt werden müssen. Darüberhinaus vermischen sich in der Regel die Zellen normaler Gewebe nicht miteinander. Deshalb findet man keine Leberzellen, die sich mit Darmzellen oder irgendwelchen anderen Zellentypen vermischen. Dies ist ein Merkmal dafür, dass Zellen Oberflächeneigenschaften besitzen, die die Wechselwirkung mit gleichen Zellen bevorzugen.

Alle diese Regeln werden bezüglich der Wachstumskontrolle und der Zellerkennung von Krebszellen verletzt^[16].

2.1.1 Grundbegriffe der Tumorpathologie

Tumoren unterscheidet man nach ihrer Prognose in gutartige und bösartige Geschwülste.

2.1.1.1 Gutartige (benigne) Tumoren

Sie sind durch langsames, expansives (verdrängendes) Wachstum, sowie einen fehlenden oder allenfalls geringen Differenzierungsverlust gekennzeichnet. Die Zellteilungsraten sind somit niedrig. Das Tumorgewebe unterscheidet sich vom Muttergewebe (Gewebe, dem die Geschwulstzellen vor ihrer Entartung angehörten) nur wenig und ist zur ursprünglichen Funktion noch weitgehend befähigt. Die Geschwulst verdrängt zwar das umgebende Gewebe infiltriert aber nicht, d.h. sie wächst nicht in dieses hinein. Das Leben des Erkrankten ist nur in Ausnahmefällen bedroht^[17,18].

2.1.1.2 Bösartige (maligne) Geschwülste

Diese zeichnen sich dagegen meist durch schnelles Wachstum mit hoher Zellteilungsrate aus. Zytologisch findet man Zellatypien (Abweichung vom normalen Zellbau) und Zellpolymorphien (Vielgestaltigkeit der Zellen); das Zytoplasma weist einen hohen Gehalt an Ribonukleinsäuren auf. Die Kern-Plasma-Relation ist zugunsten des Kerns verschoben. Ausserdem färben sich die Kerne meist stark an (Hyperchromasie) und weisen große, oft multiple Nucleoli auf. Bösartige Geschwülste sind ferner entdifferenziert. Der Grad der Entdifferenzierung (Verlust der Unterscheidbarkeit zwischen gleichartigem und nicht gleichartigem Gewebe) sagt dabei etwas über die Malignität (Bösartigkeit) aus: Je entdifferenzierter ein Tumorgewebe, desto maligner ist es normalerweise. Im Gegensatz zu benignen Tumoren wachsen maligne Geschwülste invasiv und destruierend. Das bedeutet, dass der maligne Tumor sich nicht an Gewebegrenzen hält, sondern in Organe und Gefäße einbricht und bei diesem Wachstum das ursprüngliche Gewebe zerstört. Außerdem bildet er häufig an anderen Stellen des Organismus Tochtergeschwülste, die man als Metastasen bezeichnet. Von den genannten Eigenschaften sind schnelles Wachstum, Atypie und Polymorphie der Zellen, sowie Differenzierungsverlust unsichere, das invasive und destruierende Wachstum sowie die Metastasierung dagegen sichere Zeichen der Malignität. Solche Tumoren führen – unbehandelt – in der Regel zum Tod des Betroffenen^[17,18].

2.1.2 Kanzerogenese

Das Auftreten maligner Tumoren kann nach bisher vorliegenden Kenntnissen drei verschiedene Ursachen haben:

1. Physikalische Faktoren wie ionisierende Strahlung (z. B. α -, β - oder γ -Strahlung) oder UV-Strahlung, als deren Angriffsort die DNA oder das DNA-Repair-System angenommen wird.
2. Sogenannte onkogene (geschwulsterzeugende) Viren, bei denen eine Übertragung der Viren-DNA auf die körpereigene DNA stattfindet.
3. Chemische Substanzen, die z. B. mit den Nucleinsäuren reagieren und diese verändern.

Bei der Entstehung von Tumoren lassen sich experimentell zwei Phasen unterscheiden, die verschiedenartige Charakteristika zeigen: Initiation und Promotion (Zweistufenkonzept).

Zunächst kann durch die einmalige Gabe eines direkten Kanzerogens in der betroffenen Zelle ein Primärschaden gesetzt werden, der nicht den Zelltod herbeiführt, sondern bei den darauffolgenden Zellteilungen an die Tochterzellen weitergegeben wird. Man nennt diesen Vorgang Initiation, das verursachende Kanzerogen Initiator. Als Initiatoren können zahlreiche Verbindungen, wie polycyclische, aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Nitrosamine, aromatische Amine, Metalle (z.B. Cd, Be, Co, Cr) und *Aspergillus flavus*-Toxine (Aflatoxine) fungieren. Aus der initiierten Zelle kann, muss sich aber nicht notwendigerweise ein Tumor entwickeln (s. Abb. 5, 1. Zeile).

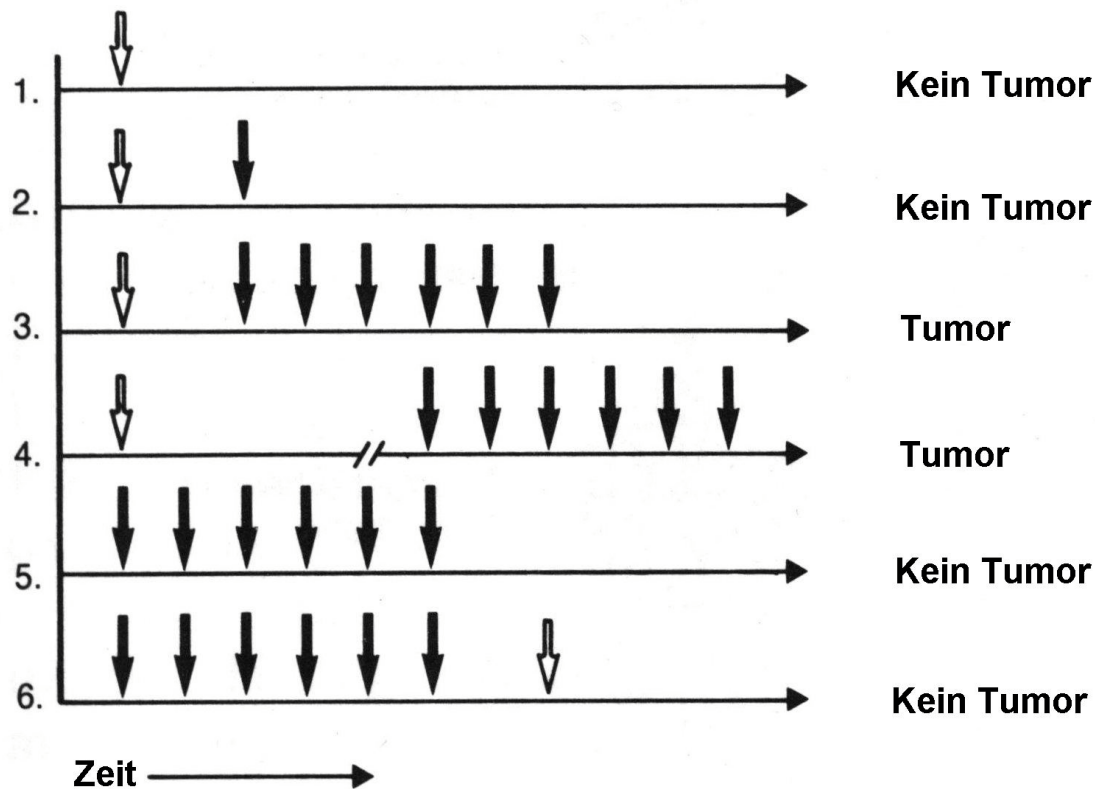


Abb. 5 Wirkungsweise von Initiatoren (helle Pfeile) und Promotoren (dunkle Pfeile) im Zweistufenkonzept der Kanzerogenese^[18]

Kanzerogene oder kanzerogen wirkende Metaboliten, die aus den Präkanzerogenen entstehen, sind chemisch sehr reaktiv und die Angriffspunkte für ihre Wirkung sind meist nucleophile Stellen in den Nucleinsäuren (s. Pfeile in Abb. 6).

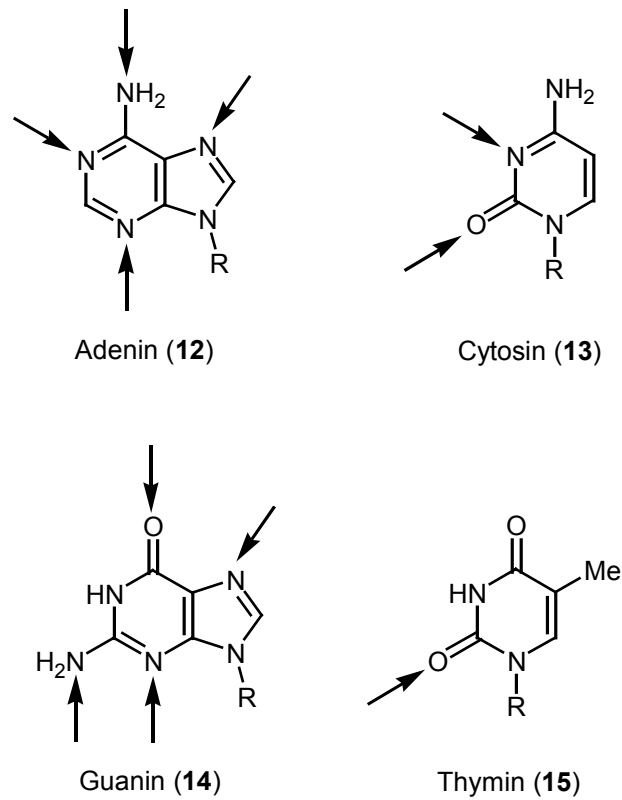
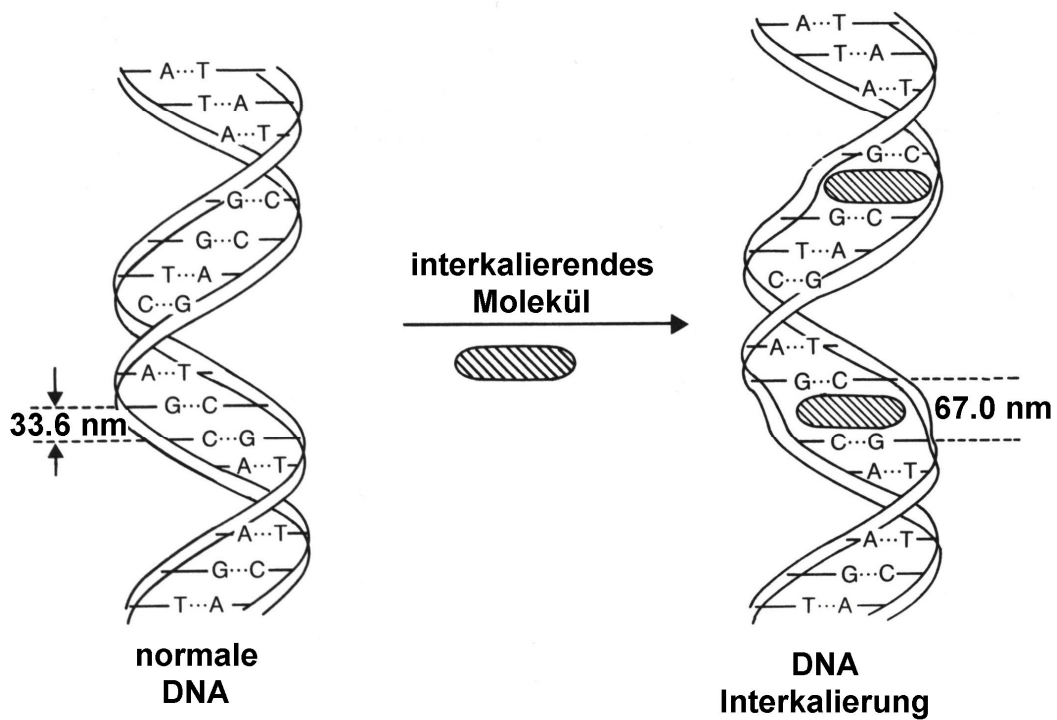


Abb. 6 Nucleophile Regionen von Nucleinsäuren

Eine weitere Möglichkeit der Wechselwirkung von Kanzerogenen mit der DNA ist die Interkalation (s. Abb. 7).

Abb. 7 Interkalation planarer Moleküle in die DNA^[18]

Hier werden Moleküle bestimmter Größe und Struktur (z. B. Acridinderivate) zwischen die DNA-Basen eingeschoben, ohne dass eine kovalente Bindung gebildet wird. Die durch das Kanzerogen veränderte DNA wird falsch redupliziert und zum anderen für die RNA-Bildung falsch abgelesen. Ist die Reaktion an spezifischen Teilen der DNA erfolgt, kommt es durch deren Dysfunktion² zur Entartung des Zellstoffwechsels mit der möglichen Entwicklung eines malignen Tumors.

Die spezifischen Teile der DNA enthalten wachstumsregulierenden Gene, sogenannte Proto-Onkogene. Diese gehören zum normalen Genbestand aller eukaryoten Zellen und sind an der Regulation der Zellproliferation (Zellvermehrung) und Zelldifferenzierung beteiligt. Das Zellwachstum wird durch eine große Zahl von Wachstumsfaktoren reguliert. Diese sind Polypeptide die von verschiedenen Zellen gebildet werden und den Übergang von Zellen aus der G₀- bzw. G₁-Phase in den Zellcyclus bewirken. Dieser Übergang erfolgt in zwei Schritten: Zuerst muss die Zelle durch sogenannte Kompetenzfaktoren von der G₀- in die G₁-Phase überführt werden und anschließend unter dem Einfluss von Progressionsfaktoren mit der DNA-Synthese beginnen.

Zur Gruppe der Kompetenzfaktoren zählen der epidermale Wachstumsfaktor (EGF), der transformierende Wachstumsfaktor- α (TGF- α), der Fibroblastenwachstumsfaktor (FGF) und der Plättchenwachstumsfaktor (PDGF). Der insulinabhängige Wachstumsfaktor-I (IGF-I) oder Insulin in hohen Konzentrationen sind wichtige Vertreter der Progressionsfaktoren. Der Durchtritt durch die G₁-Phase erfordert die kontinuierliche Wachstumsfaktor-Stimulation über mehrere Stunden, da die Zelle ansonsten wieder in den G₀-Zustand (Ruhezustand) zurückkehrt. Während eines bestimmten Abschnitts der G₁-Phase müssen sowohl Kompetenz- als auch Progressionsfaktoren anwesend sein, anschließend nur noch der Progressionsfaktor. Einige Zytokine (Gewebshormone), wie der transformierende Wachstumsfaktor- α (TGF- α), Interferone oder der Tumornekrosefaktor α (TNF α) antagonisieren die Wirkung von Wachstumsfaktoren (s. Abb. 8).

Proto-Onkogene lassen sich nach der Funktion ihrer Produkte (Proteine) klassifizieren:

² Dysfunktion = Funktionsstörung

Proto-Onkogen	Funktion des Proteins
A. Membranrezeptoren	
erb B ros	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGF) Insulin-Rezeptor
B. Proto-Onkogene mit Funktion bei der intrazellulären Signaltransduktion	
src	Tyrosinspezifische Proteinkinase
abl	Tyrosinspezifische Proteinkinase
fes	Tyrosinspezifische Proteinkinase
mos	Serin-Threonin-Kinase
raf	Serin-Threonin-Kinase
ras	GTP-bindendes Protein/GTPase-Aktivität
C. Proto-Onkogene mit Funktionen im Zellkern	
myc	DNA-Bindungsprotein
fos	DNA-Bindungsprotein
myb	DNA-Bindungsprotein

Tab. 1 Auswahl an Proto-Onkogenen und Funktion der von ihnen kodierten Proteine^[17]

Die Umwandlung eines Proto-Onkogens zu einem Onkogen führt zur malignen Transformation, d.h. zu einer Umwandlung einer normalen in eine bösartig entartete Zelle. Die Umwandlung kann durch Punktmutation, Chromosomen-Translokation (Umlagerung eines Bruchstücks eines Chromosoms an ein nicht homologes Chromosom) oder Virusinfektion erfolgen. Für das Entstehen eines Tumors muss eine Überexpression (Überausprägung) von mindestens zwei Onkogenen bzw. einer bestimmten Zweierkombination (z.B. myc und ras als Paar) vorliegen. Die maligne Transformation einer Normalzelle kann nicht nur durch die oben beschriebenen Prozesse, sondern auch (oder zusätzlich) durch Verlust von Tumor-Suppressorgenen (Anti-Onkogenen, z.B. p53) verursacht sein. Wenn die DNA einer Zelle z.B. durch Karzinogene, UV-Strahlung oder ionisierende Strahlung beschädigt ist, bedeutet dies bei einer Zellteilung das Risiko einer erhöhten Mutationsfrequenz. Es existieren deshalb Mechanismen, mit denen der Übergang in die S-Phase bei Schädigung des Genoms verhindert wird. So steigt die p53-Konzentration als Antwort auf eine DNA-Schädigung an. Dieser Umstand löst in der Zelle einen Mechanismus aus, der bestimmte Cycline³ hemmt und dadurch die Zelle nicht von der G₁- in die S-Phase übertreten kann. Jetzt hat die Zelle Zeit, den DNA-Schaden zu reparieren. Anschließend fällt der p53-Spiegel wieder. Ist p53 mutiert (bei fast der Hälfte aller menschlicher Tumoren), so kann der Übergang in die S-Phase nicht verhindert werden. Außerdem unterdrückt das p53-Protein die Entstehung von Tumoren auch noch gegebenenfalls durch die Auslösung der Apoptose⁴.

³ Cycline = Gewebshormone

⁴ Apoptose = programmierter Zelltod

Somit überwacht p53 die Integrität des Genoms durch Verhinderung der Zellteilung oder Aktivierung eines Suizid-Programms, wenn die DNA eine gravierende Schädigung aufweist. Die meisten bisher bekannten Tumor-Suppressorgene kodieren Repressorproteine, die ihrerseits die Ausschüttung von Zellteilungsproteinen kontrolliert hemmen und damit die Zellteilung verhindern. Erst wenn Proto-Onkogene und Anti-Onkogene gleichzeitig geschädigt sind, geht die Wachstumskontrolle der Zellen verloren.

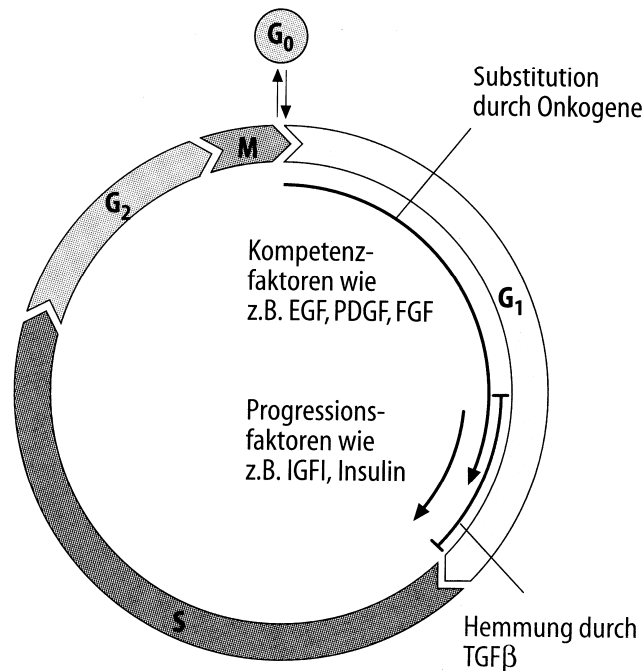


Abb. 8 Beeinflussung des Zellzyclus durch Kompetenz- und Progressionsfaktoren^[19]

Kommt die Zelle nach der Initiation mit einer Substanz aus der Gruppe der sogenannten Promotoren in Kontakt, dann steigt die Wahrscheinlichkeit, dass sich aus ihr ein Tumor entwickelt, stark an. Hierzu reicht jedoch meist ein einmaliger Kontakt nicht aus (s. Abb. 5, 2. Zeile), sondern der Promotor muss mehrere Male auf die Zelle einwirken (s. Abb. 5, 3. Zeile). Zu der Gruppe der Promotoren zählen Substanzen wie das stark hautreizende Crotonöl, chlorierte Kohlenwasserstoffe, polychlorierte Biphenyle, Progesteron, einige halbsynthetische Sexualhormone und Tabakrauchkondensate. Die durch Initiation ausgelöste Schädigung ist irreversibel, wenn sie nicht durch Reparaturmechanismen wieder beseitigt wird; denn die Wirkung des Promotors zeigt sich auch dann, wenn zwischen der Initiation und der Promotion ein langer Zeitraum liegt (Jahre) (s. Abb. 5, 4. Zeile). Andererseits führt die alleinige Anwendung des Promotors (s. Abb. 5, 5. Zeile) oder die Einwirkung des Promotors vor derjenigen des Initiators nicht zur Bildung eines Tumors (s. Abb. 5, 6. Zeile). Daraus folgt, dass die Wirkung des Promotors im Gegensatz zu derjenigen des Initiators reversibel ist.

Von der Tumorpromotion ist die Kokanzerogenese zu unterscheiden, bei der gleichzeitig mit der Einwirkung eines primären Kanzerogens (Präkanzerogen), durch die Wirkung

eines sogenannten Kokanzerozens, im Organismus Prozesse ausgelöst oder verstärkt werden, die eine Tumorentstehung erleichtern. Kokanzerozene sind Substanzen, die zwar selbst keinen Krebs auslösen, aber die krebserzeugende Wirkung eines Karzinogens fördern. So können z.B. Verbindungen, die eine Enzyminduktion von Monoxygenasen hervorrufen, infolge der dadurch gesteigerten Umwandlung von Präkanzerogenen in ultimale Kanzerogene die Krebsentstehung fördern. Stört man andererseits die Entgiftung reaktiver Zwischenprodukte, die bei der Biotransformation von Präkanzerogenen entstehen, so kann dadurch die karzinogene Wirkung ebenfalls verstärkt werden. Eine weitere Kanzerogenese stellt die Hemmung des Reparaturmechanismus dar. Für den gesamten Vorgang der Kanzerogenese ergibt sich das in Abb. 9 gezeigte vereinfachte Schema.

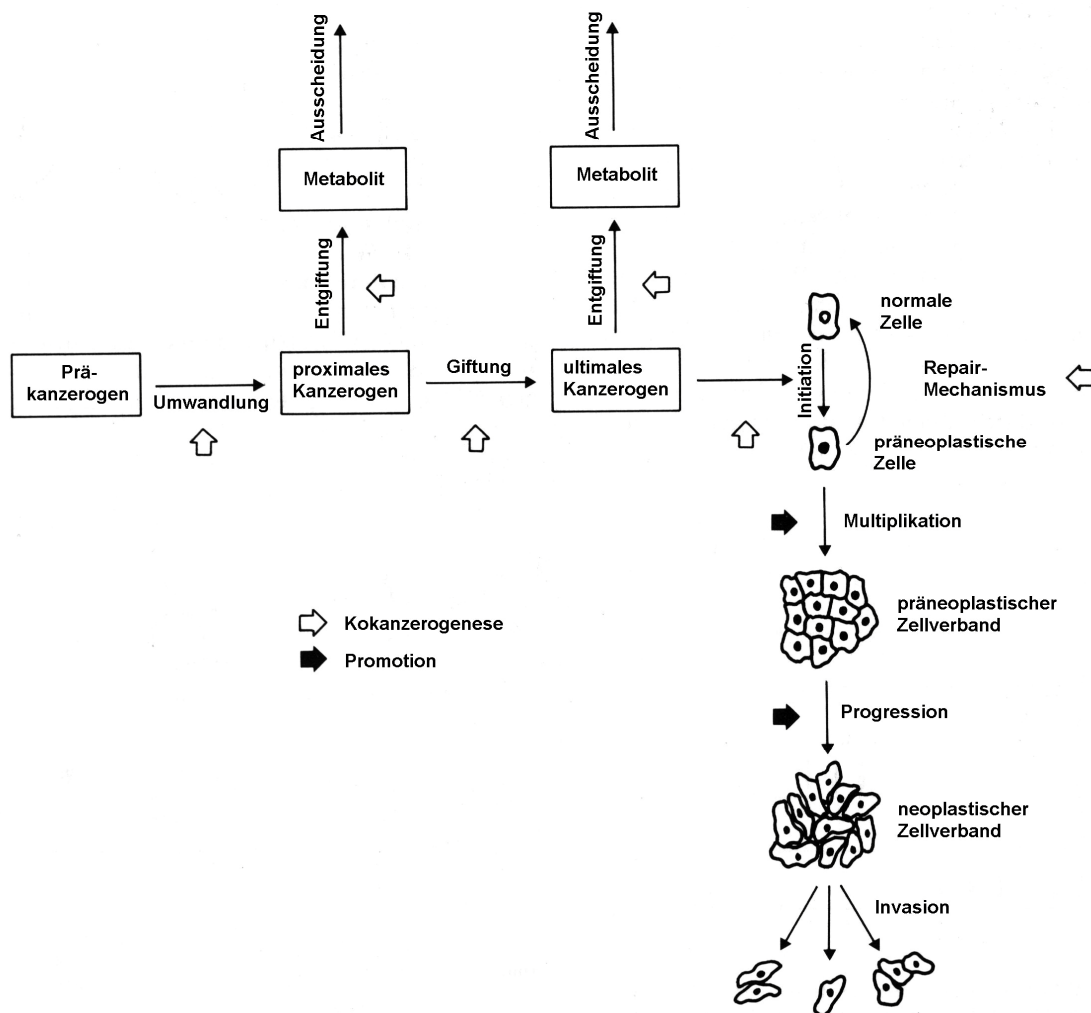


Abb. 9 Vereinfachtes Schema der Kanzerogenese^[18]

In vielen Fällen ist nicht die vom Organismus aufgenommene Substanz das eigentliche Kanzerogen, sondern im Organismus findet eine Umwandlung aus der inaktiven Vorstufe, dem Präkanzerogen, in den aktiven Metaboliten statt.

Es laufen zahlreiche Reaktionsmechanismen der Aktivierung eines Präkanzerogens über ein proximales- bis zum ultimalen Kanzerogen auf die Bildung sehr reaktionsfähiger, stark elektrophiler Verbindungen hinaus. So werden z.B. aus alkylierenden Substanzen Carbeniumionen, aus aromatischen Kohlenwasserstoffen reaktive Epoxide und aus aromatischen Aminen nach Acetylierung und weiterer Metabolisierung Nitreniumionen gebildet (s. Abb. 10).

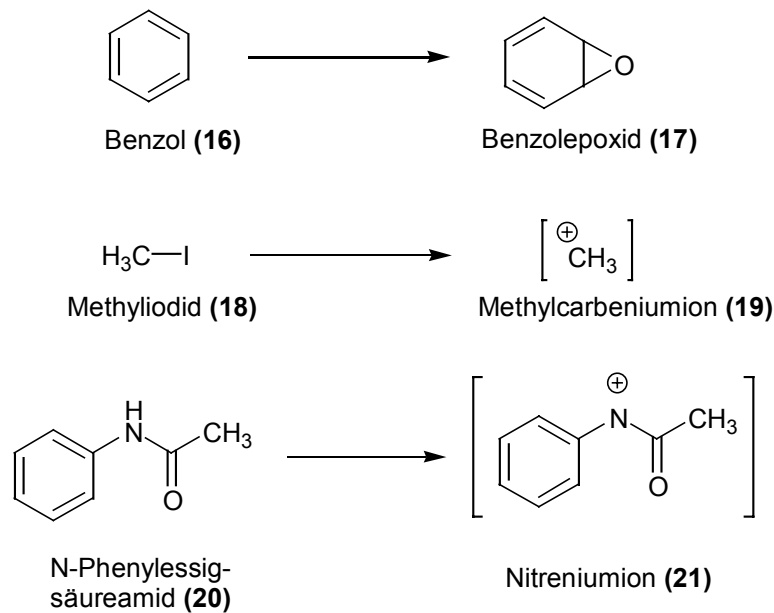


Abb. 10 Beispiele der Bildung von Kanzerogenen aus Präkanzerogenen

Das Auftreten elektrophiler Molekülbruchstücke oder –regionen erklärt den bevorzugten Angriff an nucleophile Regionen der Zellbestandteile (s. Abb. 6).

Der letzte Teil des Promotionsgeschehens wird als Progression bezeichnet. Man versteht hierunter den Übergang des präneoplastischen Zellverbands in einen neoplastischen⁵ Zellverband mit infiltrierendem Wachstum (s. Abb. 9)^[17,18,19].

2.1.3 Proliferation von Tumorzellen

Nach der malignen Transformation beginnt dann das autonome, ungehemmte Tumorstadium. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist, abhängig vom Tumortyp, sehr unterschiedlich und wird unter anderem von der Proliferationskinetik (Zellteilungsgeschwindigkeit) der Tumorzelle, der Versorgung der Tumorzellen mit Sauerstoff und Nährstoffen und der Abwehr durch das Immunsystem entscheidend beeinflusst. Von Bedeutung für

⁵ neoplastisch = geschwulstartig

die Entwicklung klinisch manifester⁶ Tumoren ist eine Gefäßeinsprossung, in die während sehr früher Wachstumsphasen häufig gefäßfreien Tumoren. Diese werden zunächst ausschließlich durch Diffusion ernährt, so dass das Wachstum auf einen Durchmesser von ein bis zwei Millimeter beschränkt bleibt. In dieser „gefäßlosen“ Phase können sowohl von den Tumorzellen selbst als auch von den Zellen des Wirts unter dem Einfluss des Tumors sog. Tumor-Angiogenese-Faktoren (TAF) produziert werden, die aus benachbarten kleinen Venen Mikrogefäße aussprossen lassen. Die neugebildeten Gefäße wachsen auf den Tumor zu. Erst wenn auf diese Weise eine Gefäßversorgung der wachsenden Tumormasse erreicht ist, verbessert sich die Versorgungssituation, und der Tumor beginnt erneut exponentiell zu wachsen. In schnell wachsenden Tumoren hält die Gefäßneubildung mit der Tumorzellenproliferation nicht Schritt, so dass in vielen Tumorbereichen keine ausreichende Blutversorgung vorliegt. Häufig sind die neugebildeten Gefäße unregelmäßig aufgebaut und teilweise funktionsuntüchtig, so dass eine adäquate Versorgung mit Sauerstoff, Nährstoffen, Wachstumsfaktoren und Hormonen nicht in allen Tumorregionen gewährleistet ist. Die Folgen sind regional unregelmäßig verteilte Wachstumsverlangsamungen und Zelluntergänge (Nekrosen und Apoptosen), die aufgrund der Mangelversorgung auftreten^[17].

2.1.4 Immunologische Tumorüberwachung

Die maligne Transformation ist häufig mit dem Auftreten neuer Antigene an der Oberfläche der Tumorzellen verbunden. Solche Tumor-Antigene lösen vor allem zelluläre, aber auch humorale⁷ Abwehrmechanismen aus. Hierdurch können transformierte Zellen im Organismus vom intakten Immunsystem erkannt und eliminiert werden. Diese sogenannte immunologische Überwachung wird vor allem durch Makrophagen und verschiedenen Subpopulationen der Lymphozyten (natürliche Killerzellen, cytotoxische T-Zellen) ausgeübt. Wahrscheinlich entstehen während des Lebens häufig Tumorzellen im Körper, durch die Überwachung wird jedoch ein Tumorwachstum verhindert. Hat ein Tumor allerdings eine kritische Größe von etwa 10^6 Zellen erreicht, ist er der immunologischen Kontrolle entkommen. Tumoren besitzen aber auch eine Reihe von Mechanismen sich der immunologischen Abwehr zu entziehen. So können u.a. die Antigen determinanten an der Oberfläche der Tumorzellen durch Glykoproteine verdeckt werden (Antigenmaskierung) und sich dadurch der Erkennung entziehen. Eine andere Möglichkeit besteht darin, dass die Tumorzelle ihr Antigen von der Zelloberfläche

⁶ manifest = erkennbarwerdend

⁷ humoral = die Körperflüssigkeiten betreffend

abstößt oder die Antigene mit Antikörpern reagieren, so dass die Wirkung der Abwehrzellen blockiert ist.

Einige Antigene, die normalerweise nur in der Fetalperiode produziert werden, können im Zuge der malignen Transformation erneut auftreten, d.h. sie werden durch Gen-Reaktivierung erneut ausgeschüttet. Hierbei handelt es sich um Glykoproteine, die auch als diagnostische Indikatoren dienen können. Diese Tumormarker sind wegen ihrer eingeschränkten Sensitivität und Spezifität lediglich für Verlaufskontrollen nach oder während der Therapie, weniger zur Früherkennung geeignet^[17].

2.1.5 Invasion und Metastasierung

Die Dissoziation organisierter Tumorzellkomplexe in isolierte Einzelzellen spielt sich vor allem an der Invasionsfront ab. Sie geht mit dem Verlust interzellulärer Haftstrukturen einher. Hierdurch können sich einzelne Tumorzellen aus dem Zellverband lösen und durch aktive Bewegung (Lokomotion) in das gesunde Wirtsgewebe vordringen. Durch enzymatische Auflockerung der Grundsubstanz, vor allem aber durch das Auftreten eines peritumoralen Ödems, das der Invasionsfront vorausgeht, werden unter dem Druck der invadierenden Tumorzellen Strukturen des Normalgewebes auseinandergedrängt, wodurch der extrazelluläre Raum für die Tumorzellen „geöffnet“ wird. Die Tumorzellen suchen sich dann den Weg des geringsten Widerstands. In engem funktionellem Zusammenhang mit der Invasion des Wirtsgewebes steht der Prozess der Intravasation, d.h. der Einbruch von Tumorzellen in kleine Lymphgefäße, Kapillaren und Venen. Die Intravasation in Blutgefäße erfolgt dadurch, dass die Tumorzellen die Basalmembran mit Hilfe von Proteasen auflösen und auf diese Weise die Endothelbarriere überwinden. Nach dem Einwachsen in die Gefäße lösen sich einzelne Tumorzellen oder auch Zellaggregate vom Primärtumor ab (Dissemination) und werden im Blutstrom verteilt.

Die Mehrzahl der zirkulierenden Tumoraggregate wird im Kapillarbett mechanisch zurückgehalten (Arretierung). Isolierte Tumorzellen dagegen entziehen sich meist durch Verformung ihres Zelleibs einer stabilen Arretierung. Einzelzellen können wahrscheinlich erst durch Vermittlung verschiedener Faktoren (Umhüllung durch Fibrin und Blutplättchen), sowie Erhöhung ihrer Haftfähigkeit am Gefäßendothel durch Zell-Adhäsionsproteine stabil arretiert werden.

Bei der nachfolgenden Extravasation (Austritt aus dem Gefäß) überlebender Tumorzellen werden vermutlich die gleichen Mechanismen wirksam wie bei der Intravasation. Die entscheidende Barriere ist dabei wieder die Basalmembran, deren Überwindung offenbar die Ausbildung von Lamininrezeptoren durch die Tumorzellen

voraussetzt. Diese Rezeptoren erlauben eine Anheftung an die lamininhaltige Basalmembran. Ein enzymatischer Abbau durch eine Kollagenase aus den Tumorzellen ist dann der nächste Schritt. Metastasen, die auf dem Blutweg entstanden sind, nennt man hämatogene Metastasen, die auf dem Lymphweg zustande kommen, lymphogene Metastasen.

Haben die Tumorzellen eine Gefäßwand im Zielorgan durchdrungen und die Gewebematrix mit ihren Kollagenasen abgebaut, können, zum Teil nach einem vorübergehenden Wachstumsstillstand, klinisch manifeste Metastasen entstehen. Mitbestimmend für den Metastasierungsweg ist der Sitz des Primärtumors. Dabei sind die Blut- und Lymphabflusswege des betroffenen Gewebes maßgebend. Jedoch kann eine Metastasierung nicht nur auf dem Blut- oder Lymphweg erfolgen, sondern auch Körperhöhlen betreffen (kavitäre Metastasierung) oder über Ausführungsgänge (kanalikuläre Metastasierung) ablaufen^[17].

2.1.6 Folgen des Tumorwachstums

Maligne Tumoren können im Wirtsorganismus verschiedene Veränderungen bewirken, die zu lokalen und/oder systematischen Komplikationen führen. Zu den Folgen des malignen Wachstums sind unter anderem zu rechnen:

- Verlegung von Hohlorganen mit nachfolgenden Passagestörungen (z.B. in Gallengängen, Darm, Speiseröhre),
- Arrosion (Zerstörung, „Annagen“) von großen oder kleinen Gefäßen mit Blutungen,
- Infektion von nekrotischem Tumormaterial,
- Perforation von Wandstrukturen, z.T. mit nachfolgender Infektion (z.B. Durchbruch von Mastdarm in die Harnblase beim Mann bzw. in die Scheide bei der Frau),
- Tumoranämie durch Blutungen oder Störungen der Erythrozytenbildung,
- Kachexie (Gewichtsverlust und Schwäche infolge des Entzugs lebenswichtiger Substanzen durch das Tumorgewebe, mangelhafter Nahrungszufuhr, u.a.),
- Tumorfieber u.a. durch Tumorzerfall^[17].

2.1.7 Tumortypisierung

Medizinisch unterscheidet man entsprechend nach der geweblichen Herkunft (Histogenese) die bösartigen Primärtumore in epitheliale- (geschlossener ein- oder mehrschichtiger Zellverband, der innere oder äußere Körperoberflächen bedeckt), mesen-

chymale- (embryonales Bindegewebe, das aus verzweigten Zellen in einer gallertartigen Grundsubstanz besteht), neurogene- (von Nerven ausgehend), mesotheliale- (Deckzellenschicht, die Bauch- und Brusthöhle auskleidet), Pigment- und Mischtumore (s. Tab. 2)^[17].

I. Primärtumore
<ol style="list-style-type: none"> 1. Epitheliale Tumore (Karzinome) 2. Mesenchymale Tumore (Sarkome) 3. Tumore des Nervengewebes (z.B. Glioblastom) 4. Mesotheliale Tumore (Mesotheliome) 5. Pigmenttumore (Melanome) 6. Mischtumore (Teratome, Wilms-Tumor)
II. Metastasen
III. Maligne Systemerkrankungen
<ol style="list-style-type: none"> 1. Blutbildendes System (Leukämien, Plasmozytom) 2. Maligne Lymphome (Hodgkin-, Non-Hodgkin-Lymphome)

Tab. 2 Einteilung maligner Tumoren^[17]

2.2 Therapie von Krebserkrankungen

„Stahl, Strahl und Chemie“ – also Operation, Bestrahlung und Chemotherapie – bleiben auch in naher Zukunft die drei Säulen der Krebsbehandlung. Sie haben die Überlebensraten bei vielen Krebsarten deutlich gesteigert. In jüngster Zeit werden die Methoden immer mehr verfeinert und auf den individuellen Patienten zugeschnitten^[20].

Neue Ansätze in der Krebsbekämpfung verspricht die „Gentherapie“. Ziel der Behandlung des durch Mutationen hervorgerufenen Gendefekts bei Tumorzellen ist die Einführung des normalen Gens in die krankhaft veränderte Zelle. Z.B. kann ein neues Gen in das zelluläre Genom eingebracht werden (Additionstherapie) oder das defekte Gen kann mittels homologer Rekombination durch ein neues ersetzt werden (Substitutionstherapie). Diese Methoden befinden sich aber noch zum Teil im Versuchsstadium. Ein therapeutischer Einsatz wird jedoch sicher erst in einigen Jahren möglich sein^[17].

2.2.1 Operative Methoden

Sie ist die älteste und immer noch die wirksamste Methode, um einen Tumorherd zu beseitigen. Eine Entfernung des Gewebes ist der beste Prognosefaktor für den Verlauf der Heilung. Doch die Operation stößt dort an Grenzen, wo lebenswichtige Organe

befallen sind oder sich bereits Tochterzellen vom Primärtumor gelöst und Metastasen gebildet haben^[20]

2.2.2 Strahlentherapie

Rund die Hälfte aller Krebspatienten werden im Laufe ihrer Erkrankung bestrahlt, um die Teilung und das Wachstum der Tumorzellen zu bremsen. Meist geschieht dies von aussen, in manchen Fällen aber auch durch das Einbringen radioaktiver Substanzen in den Körper. Die größten Fortschritte auf dem Gebiet der Strahlentherapie sind der Computertechnik zu verdanken. Durch dreidimensionale Bildgebung ist es heute möglich, die Bestrahlung so präzise zu planen, dass gesundes Gewebe weitestgehend geschont wird. So ist z.B. die Schwerionentherapie eine völlig neue, allerdings äußerst aufwendige Methode. Es werden schnelle Protonen eingesetzt. Diese geben ihre Energie im Körper konzentrierter ab, da ihre Reichweite im Gewebe viel geringer ist als die von Röntgen- oder Gammastrahlen. Richtig gesteuert, schädigen sie hauptsächlich die Geschwulst und verschonen das umgebende gesunde Gewebe. Dadurch erzielt diese Art der Strahlentherapie eine schnellere Heilung mit weniger Komplikationen und Nebenwirkungen^[20].

2.2.3 Chemotherapie

Operation und Bestrahlung bekämpfen Tumorherde. Mikroskopisch kleine Ansiedlungen einzelner bösartiger Zellen oder bereits bestehende Metastasen können sie nicht erfassen. In solchen Fällen helfen Medikamente, die sich über die gesamte Blutbahn verteilen und die Krebszellen an ihrer Vermehrung hindern. Allerdings sind die herkömmlichen Chemotherapeutika nicht spezifisch toxisch für Krebszellen. Sie eliminieren zwar den Tumor, daneben werden aber auch gesunde Zellen in Mitleidenschaft gezogen. Der Begriff „Zytostatika“ (auch Zytotoxika oder Antineoplastika) ist folgendermaßen definiert: Eine chemisch heterogene Gruppe zytotoxischer Substanzen, welche die Zellteilung funktionell aktiver Zellen durch unterschiedliche Beeinflussung ihres Stoffwechsels verhindern oder erheblich verzögern. Zytostatika können nur an proliferierenden, d.h. sich in einer Phase des Zellcyclus, nicht jedoch in der Ruhephase befindlichen Zellen wirksam werden. Die therapeutische Anwendung von Zytostatika in der Tumorthherapie basiert darauf, dass sich Tumorzellen von normalen Körperzellen unter anderem durch eine der physiologischen Wachstumskontrolle entzogenen gesteigerten Zellteilungsrate unterscheiden.

Durch ihren unterschiedlichen Wirkungsmechanismus greifen die verschiedenen Antineoplastika die Zellen während verschiedener Phasen des Zellwachstums an (s. Abb. 11)^[18].

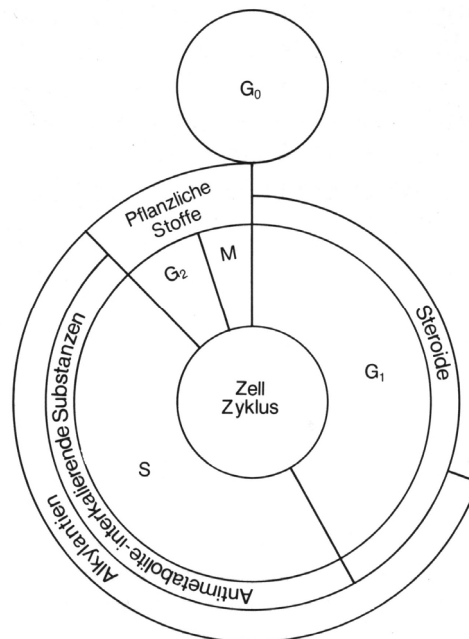


Abb. 11 Übersicht über die Beeinflussung der Zellzyklusphasen durch Antineoplastika^[18]

Während der G₁-Phase (Wachstumsphase 1) wächst die Zelle. Zellstrukturen vergrößern sich, vor allem mRNA und Proteine (Enzyme) werden synthetisiert. Ein Teil dieser Enzyme ist für die DNA-Synthese nötig. In der S-Phase (Synthesephase) wird die DNA verdoppelt (Chromosomenverdopplung) und die Zellteilung eingeleitet. In der G₂-Phase werden spezifische Proteine und RNA synthetisiert und der Spindelapparat ausgebildet. In der M-Phase spielt sich die Mitose (Zellteilung) ab. Für eine Antitumortherapie ist es wichtig zu wissen, dass sich zum einen nicht alle Zellen in der gleichen Phase befinden und zum anderen ein gewisser Teil der Zellen sich nicht teilt, sondern in Ruhe befindet (G₀-Phase). Die Chemotherapie muss deshalb über einen bestimmten Zeitraum hin erfolgen, um alle Tumorzellen zu treffen. Alle Antineoplastika haben zum Teil ähnliche und starke Nebenwirkungen, da auch schnell proliferierendes gesundes Gewebe angegriffen wird, z. B. das Knochenmark, die Schleimhäute in Mund, Magen und Darm und die Haarfollikel^[18].

2.2.3.1 Alkylierende Substanzen

Zu den Alkylantia zählen Derivate des Stickstofflost (Anilinlose und Oxazaphosphorine), Imine, Alkylsulfonate, Nitrosoharnstoffe und Platinverbindungen.

Sie wirken vornehmlich in der S-Phase, zum Teil aber auch in der G₁-Phase.

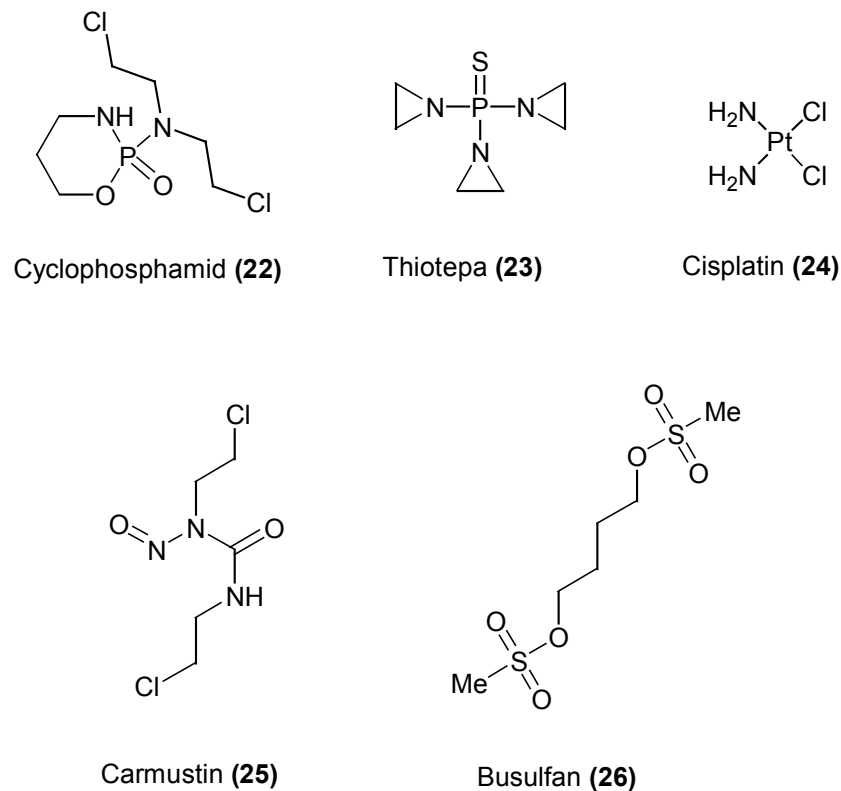


Abb. 12 Struktur alkylierender Substanzen

Alkylantia reagieren durch chemisch sehr aktive Molekülgruppen mit nucleophilen Rezeptoren des biologischen Systems. Nach diesem Prinzip wurden alkylierende Stoffe entwickelt, die relativ spezifisch für Nucleinsäuren sind. Das Resultat dieser massiven Veränderungen des Erbguts der Zelle ist in der Regel der Zelltod. Die Oxazaphosphorine Cyclophosphamid (**22**), Ifosfamid und Trofosfamid werden im Organismus, bevor sie alkylierend wirken, zu einem cyclischen Iminiumion metabolisiert. Als weitere Alkylantia wurden Ethylenimin-Derivate entwickelt, z.B. Thiotepa (**23**). Nach Aktivierung zu Carbeniumionen reagieren diese Stoffe mit den DNA-Basen (z.B. Vernetzung von DNA-Strängen, abnorme Basenpaarung, Spaltung von DNA-Ketten). Dies führt zu Störungen bzw. Fehlern bei der nächsten Replikation der DNA. Als antineoplastische Alkylantia erwiesen sich außerdem Alkylsulfonate (z.B. Busulfan (**26**)). Nitrosoharnstoffe sind chemisch verwandt mit den Stickstoffloten und bilden wie diese Imine, die mit nucleophilen Gruppen reagieren (z.B. Carmustin (**25**)). Ein weiteres Alkylantium ist Cisplatin (**24**). Es vernetzt die DNA-Stränge und hemmt so das Reparatursystem. Seine Hauptwirkung findet während der G₁-Phase statt, weniger in der G₂-Phase. Bevorzugter Angriffspunkt ist, wie bei den Lost-Derivaten, das Stickstoff-Atom N-7 von Guanin^[18].

2.2.3.2 Antimetabolite

Antimetabolite verdrängen natürliche Stoffwechselbausteine und führen zur Bildung funktionsuntüchtiger Makromoleküle, oder sie blockieren Enzyme durch Komplexbildung. In beiden Fällen werden dadurch der Stoffwechsel und die Zellteilung gestört^[21]. Sie wirken hauptsächlich in der S-Phase.

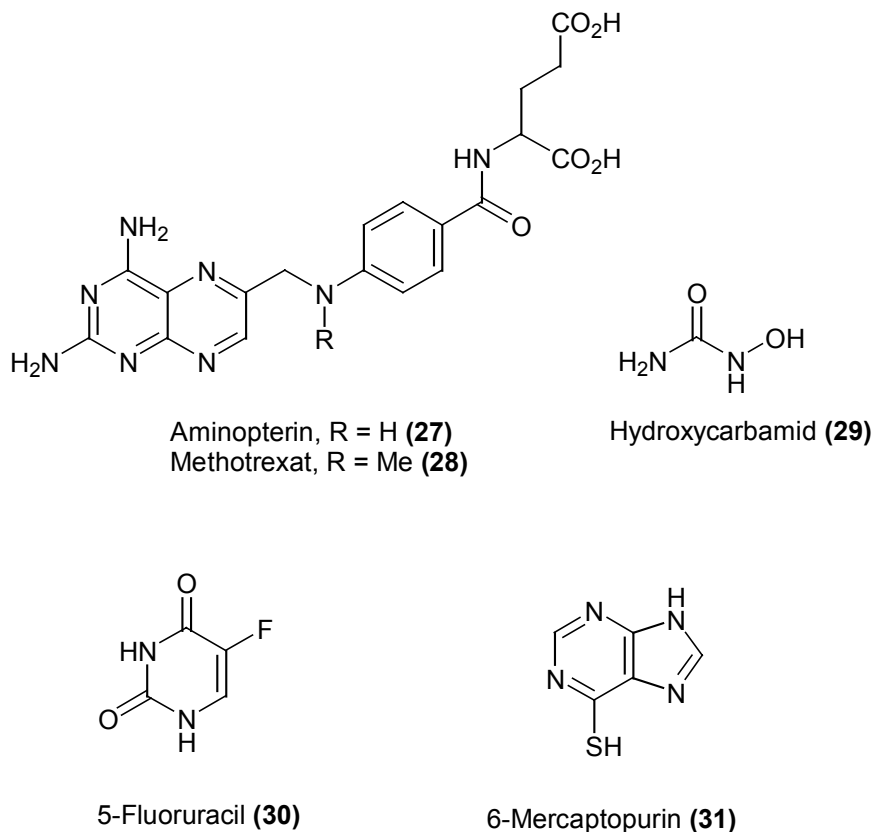


Abb. 13 Strukturen von Antimetaboliten

Aminopterin (**27**) und Methotrexat (**28**) sind Analoga der Folsäure. Sie hemmen kompetitiv die Dihydrofolsäurereduktase und damit auch die Biosynthese der Nucleinsäuren. 6-Mercaptopurin (**31**) und Azathioprin sind Hypoxanthinanaloga, 6-Thioguanin ist ein Guanin-Analogon. 6-Mercaptopurin (**31**) wird zu 6-Thioinosin-5-phosphat (6-Thioinosinsäure, T-IMP) umgebaut und hemmt über einen Pseudofeedbackmechanismus die Amidophosphoribosyltransferase und damit den zweiten Schritt der Purinbiosynthese. 5-Fluoruracil (**30**) hemmt die Synthese von Thymin und hat deshalb ähnliche Wirkung wie die Folsäureantagonisten. Hydroxycarbamid (**29**) hemmt die Ribonucleotid-diphosphat-reduktase und verhindert so die Reduktion von Ribonucleotid-diphosphat zum Desoxyribonucleotid und damit die DNA-Synthese^[18].

2.2.3.3 Interkalierende Substanzen

Die als Antineoplastika verwendeten interkalierenden Substanzen werden meist aus *Streptomyces*-Arten gewonnen und werden auch als Antibiotika bezeichnet. Die Antibiotika hemmen die Replikation der DNA durch Interkalation (Einlagerung) in die DNA zwischen zwei Basenpaare. Dadurch wird die Helix gestreckt und ihre Struktur verändert (s. Abb. 7). Daunorubicin (**32**) und Doxorubicin (**33**) sind Glycoside tetracyclinähnlicher Verbindungen (Anthracycline). Dactinomycin (**34**) besitzt einen Phenoxazonring, der ihm eine gelbrötliche Farbe verleiht. Aktiv ist das Dactinomycin (**34**) nur im Zusammenhang mit den beiden ringförmigen Peptidketten, durch die es am Purin-Pyrimidin-Basenpaar Guanin-Cytidin interkaliert. Der Erfolg ist die Hemmung der DNA-abhängigen RNA-Synthese. Eine Bindung an die RNA selbst erfolgt nicht^[18].

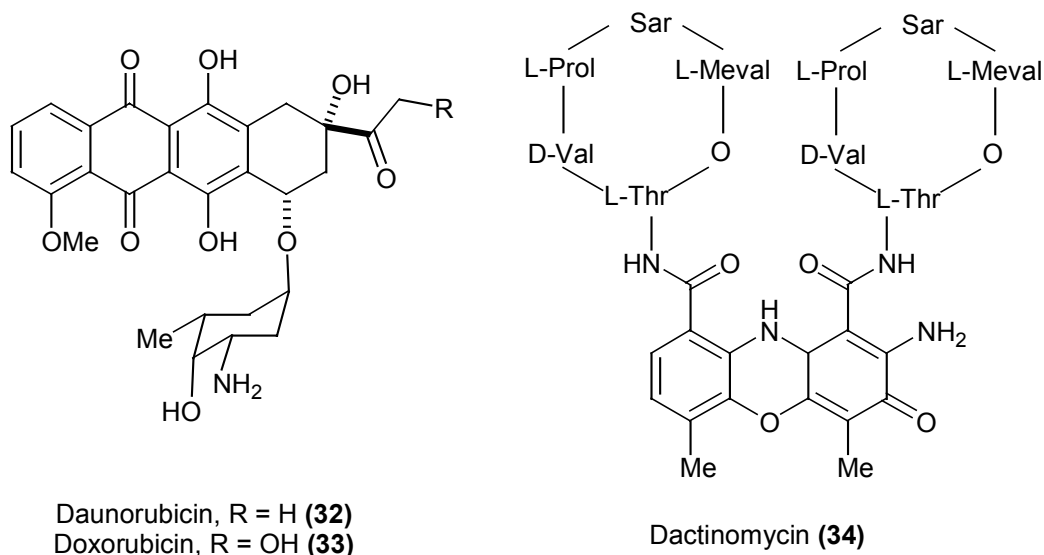
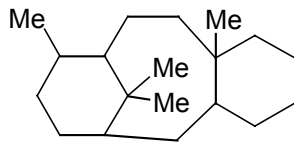


Abb. 14 Interkalierende Substanzen

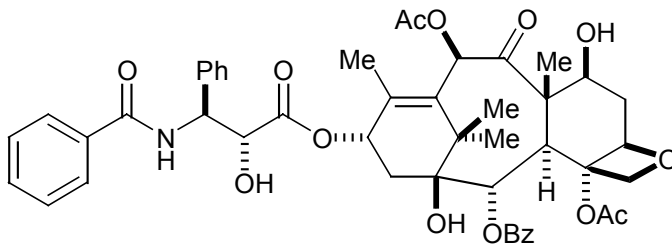
2.2.3.4 Pflanzliche Stoffe

Viele von pflanzlichen Grundstrukturen abgeleitete Zytostatika wirken durch Störung des Auf- oder Abbaus der Kernspindel bei der Zellteilung (Mitose, M-Phase). Zum Einsatz kommen die aus der nordamerikanischen Immergrün-Art *Vinca rosea* gewonnenen Alkaloide Vinblastin (**37**) und Vincristin (**38**), sowie Derivate hiervon. Ebenfalls natürliche Vorbilder haben die partialsynthetisch abgewandelten Podophyllum-Alkaloide Etoposid und Teniposid. Zwei zur Behandlung des metastasierenden Ovarialkarzinoms bzw. Mammakarzinoms zugelassene mitosehemmende Zytostatika aus der Gruppe der Taxane **35** sind Paclitaxel (**9**) und Docetaxel (**36**). Bei diesen Naturstoffen aus der pazifischen Eibe *Taxus brevifolia* handelt es sich nicht um Alkaloide, sondern um

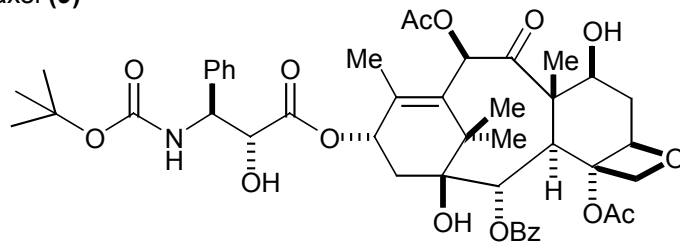
cyklische Diterpene. Die Produktion erfolgt zur Schonung der Eibenbestände halbsynthetisch (die Rinde von 3000 Bäumen liefert 1 kg Wirkstoff)^[18].



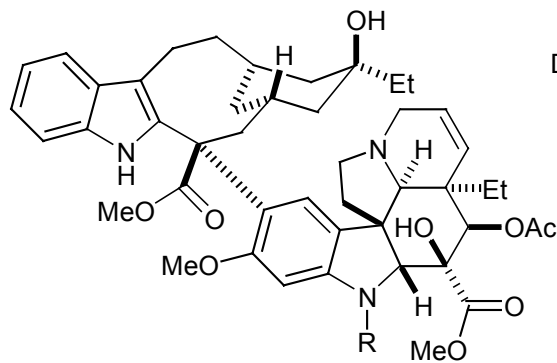
Grundgerüst
der Taxane **35**



Paclitaxel (**9**)



Docetaxel (**36**)



Vinblastin, R = Me (**37**)
Vincristin, R = CHO (**38**)

Abb. 15 Strukturen von Mitosehemmern

2.2.3.5 Hormone

Tumore in Prostata, Mamma und Uterus wachsen hormonabhängig und können durch die Gabe gegengeschlechtlicher Hormone im Wachstum gehemmt werden.

- Östrogene und Antiandrogene (Antagonisten der männlichen Sexualhormone)

Von den Östrogenen wird Diethylstilböstrol (**40**) beim Prostatakarzinom verwendet. Als weiteres Mittel gegen das Prostatakarzinom wird Estramustin (**41**) eingesetzt. Es ist eine Verbindung von Östradiol mit Nor-Stickstofflost. Damit besitzt es eine zusätzliche alkylierende Komponente. Flutamid (**39**) besitzt antiandrogene Wirkung und wirkt beim Prostatakarzinom zytostatisch. Es verhindert die Bindung von Dihydrotestosteron an seinen intramolekularen Rezeptor. Ausserdem hemmt es die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron. Durch Buserelin, einem LH/RH-Analogon (lutenisierendes Hormon, LH; Releasing Hormon, RH), ist es möglich, die Testosteronsekretion zu vermindern und dadurch ein Prostatakarzinom zu beeinflussen^[18].

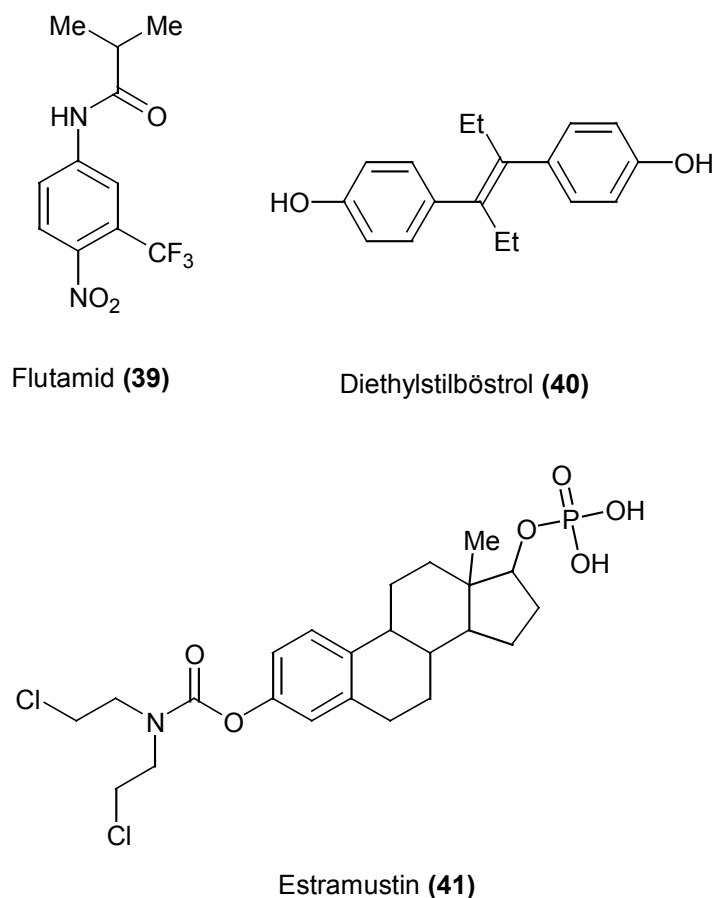


Abb. 16 Östrogene und Antiandrogene

- Androgene und Antiöstrogene (Antagonisten der weiblichen Sexualhormone)

Als Androgenderivate mit guter tumorhemmender Wirkung beim Mammakarzinom, aber verminderter androgener Wirkung haben sich Drostanolon (**42**) und Testolacton (**43**) erwiesen. Zur Palliativbehandlung (Linderung einzelner Symptome, nicht der Ursache selbst) bei hormonsensitiven Mammakarzinomen eignen sich Antiöstrogene wie

Tamoxifen (**44**). Ein weiteres Mittel gegen das Mammakarzinom ist Prednimustin. Hier ist Prednisolon mit Chlorambucil verbunden. Damit besitzt es auch eine zusätzliche alkylierende Komponente^[18].

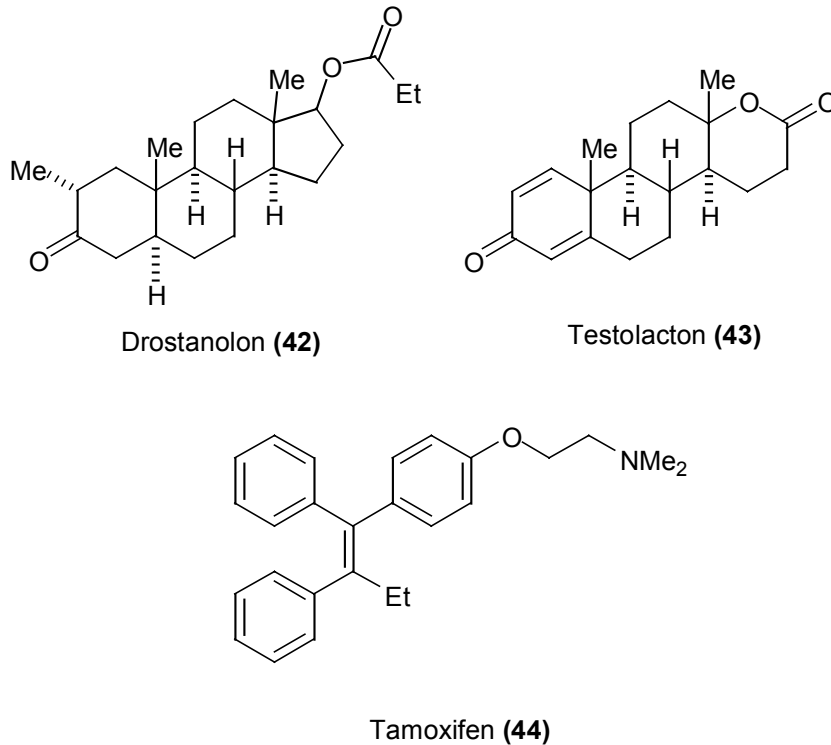


Abb. 17 Androgene und Antiöstrogene

2.2.3.6 Andere Stoffe

- Enzyme

Die neoplastischen Zellen der lymphatischen Leukämie sind im Gegensatz zu Normalzellen auf die Zufuhr der Aminosäure L-Asparagin angewiesen. Wird diese, die im Blutkreislauf stets vorhanden ist, durch von aussen zugeführte L-Asparaginase abgebaut, so kommt es zur mehr oder weniger vollständigen Tumorremission (Tumorrückbildung bzw. -auflösung)^[18].

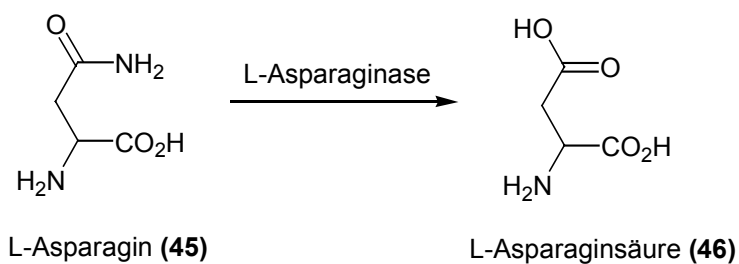


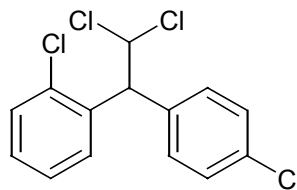
Abb. 18 Abbau von L-Asparagin zu L-Asparaginsäure

- Vitamine

Vitamin A scheint die Entwicklung von Epithelzellkarzinomen, besonders der Harnblase, zu hemmen^[18].

- Mitotan

Mitotan zerstört selektiv sowohl die normale wie die entartete Nebennierenrinde. Nach Gabe von Mitotan sinken die Blutspiegel der Nebennierenrindenhormone rapide ab, welche zum Teil auch am Zellwachstum beteiligt sind (s. Abb. 8)^[18].



Mitotan (47)

Abb. 19 Struktur des DDT-Analogon Mitotan

- Interferon

Interferon ist ein körpereigenes Protein, das die Hemmung der Virusvermehrung bewirkt. Außerdem bremst es durch seine antiproliferative Wirkung das Wachstum von Krebszellen^[18].

2.3 Physiologie der Zellmembran

2.3.1 Aufbau der Zellmembran

In einer Zelle laufen gleichzeitig vielerlei Stoffwechselforgänge ab. Diese finden meist in voneinander getrennten Reaktionsräumen (Kompartimenten) statt. Die Trennung dieser Räume wird durch Membranen besorgt. Membranen bilden Schranken für den Stoffdurchtritt. Alle Membranen der Zelle bestehen aus einer Doppelschicht von Lipiden mit polaren Gruppen und aus Proteinen. Der Mengenanteil der Lipide und Proteine schwankt, ebenso die Dicke der Membran (6–10 nm). Eine Membran ist kein starres Gebilde, vielmehr können sich die Proteine in den weitgehend flüssigen Lipidschichten frei schwimmend bewegen (s. **A**, **B**, **C** in Abb. 20). Die Oberflächenspannung der Membran gibt ihr jedoch eine hohe Stabilität. Die tierische Zellmembran enthält zusätzlich zahlreiche Proteinmoleküle, an die Kohlenhydratketten gebunden sind. Auch an Lipide der Membran sind Zucker gebunden. Die Kohlenhydrate ragen nach außen,

man nennt sie Glykokalyx. Sie dient dem Kontakt benachbarter Zellen. Bei tierischen Zellen können manche Proteinmoleküle auch aus einer Zellmembran in die benachbarte hineinragen und so die Zellen miteinander verbinden (gap junctions)^[22].

Kohlenhydrate der Glycolipide bzw. Glycoproteine an der Außenseite der Plasmamembran

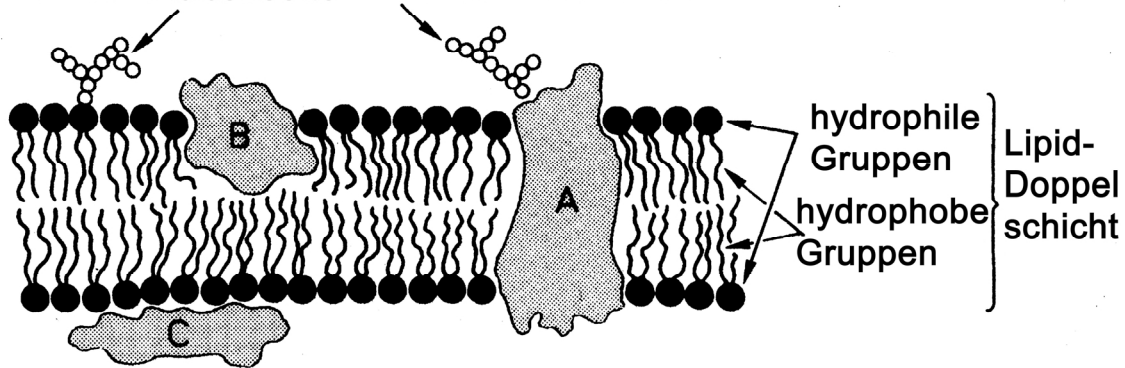


Abb. 20 Aufbau einer biologischen Membran (A, B, C = Membran-Proteine)^[23]

2.3.2 Transportmechanismen durch die Zellmembran

Die Zelle steht in einem ständigen Materie- und Informationsaustausch mit ihrer Umgebung. Jedes Substrat, jeder Wirkstoff, der die Zelle erreichen soll, jedes Stoffwechselprodukt, das die Zelle verlässt, muss die Zellmembran passieren. Die Zellmembran wirkt bei diesen Prozessen zum Teil als „Pumpe“, indem sie Stoffe transportiert, welche die Membran spontan nicht passieren würden. Der Durchtritt eines Stoffes durch eine Membran kann auf verschiedene Weise erfolgen (s. Abb. 21)^[24].

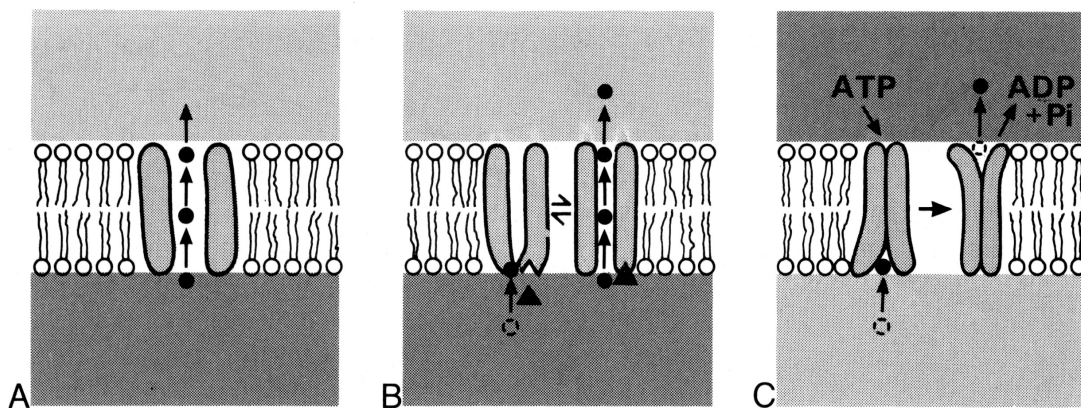


Abb. 21 Membrantransportmechanismen (hell = niedrigere, dunkel = höhere Konz.)^[25]

2.3.2.1 Einfache Diffusion

Bei der freien Diffusion ist der Fluss ungeladener Teilchen proportional der Konzentrationsdifferenz, die auch als chemische Potentialdifferenz ausgedrückt werden kann. Eine freie Diffusion durch Zellmembranen ist nur für Wasser und nichtpolare Moleküle möglich. Dies gilt z.B. für Sauerstoff und für niedermolekulare hydrophile Substanzen wie Kohlendioxid und Ammoniak, die durch die hydrophilen Strukturen der Zellmembranen hindurch diffundieren können. Auch niedermolekulare lipidlösliche Fremdstoffe (z.B. Chloroform, Diethylether) vermögen die Lipidstrukturen der Zellmembran durch freie Diffusion zu durchdringen^[24].

2.3.2.2 Erleichterte Diffusion

Größere Moleküle bzw. Ionen können die Biomembran nur mit Hilfe von Kanälen passieren, das sind Tunnelproteine, die die Membran quer durchsetzen und einen hydrophilen Weg durch den hydrophoben Innenbereich der Membran bilden. Sie können ständig offen sein (s. Abb. 21, A), oder sie öffnen und schließen sich spontan in bestimmten Zeitabständen, oder das Öffnen und Schließen wird auf elektrischem oder chemischem Wege ausgelöst. So erfolgt z.B. die Steuerung der calciumabhängigen Kaliumkanäle durch die Bindung eines Effektors (schwarzes Dreieck in Abb. 21, B) an den Kanal. Der Nährstoff kann, wie bei der einfachen Diffusion, nicht gegen ein Konzentrationsgefälle in der Zelle angehäuft werden^[25].

2.3.2.3 Aktiver Transport

Hierunter versteht man einen Transport von ungeladenen, organischen Molekülen gegen das Konzentrationsgefälle bzw. von Ionen gegen das elektrochemische Gefälle. Er benötigt Energie und erfolgt mit Hilfe von meist spezifischen Carriern (s. Abb. 21, C)^[25].

2.3.3 Protonenpumpen

ATP-spaltende Enzyme (ATPasen) finden sich in allen lebenden Zellen, wo sie die aus der ATP-Hydrolyse stammende Energie in den gerichteten Transport bestimmter Ionen umsetzen, z.B. H^+ , Na^+ , K^+ , oder Ca^{2+} . Elektronenmikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, dass die verschiedenen ATPasen erhebliche Unterschiede, aber auch Übereinstimmungen in ihrer molekularen Struktur zeigen. Nach Struktur und Funktion unterscheidet man die folgenden Typen:

2.3.3.1 P-ATPasen

Sie sind in der äußeren Plasmamembran lokalisiert. Neben der Protonenpumpe gehören zu ihnen auch eine Ca^{2+} -ATPase, die Na^+/K^+ -Pumpe der tierischen Zellmembran und eine bakterielle K^+ -Pumpe. Die P-ATPasen sind vergleichsweise einfach gebaut und im allgemeinen nur aus ein bis zwei Protein-Untereinheiten von etwa je 100 kDa zusammengesetzt. Während des Transportvorgangs wird ein Aspartatrest an der katalytisch wirksamen Proteindomäne durch ATP phosphoryliert^[25]. Man bezeichnet sie daher als ATPasen vom P-Typ^[26].

2.3.3.2 F-ATPasen

Diese Enzyme kommen in den Membranen der Mitochondrien und Chloroplasten vor. Sie bestehen aus einem etwa kugelförmigen, die Membran überragenden Kopplungsfaktor (Kopfteil F_1), an dem die Katalyse stattfindet, und einem basalen Anteil (F_0), der sie in der Membran verankert und den Transportkanal bildet. Die F-ATPasen haben den Pump-Prozess umgekehrt. Sie produzieren ATP aus ADP und Phosphat mit Hilfe eines elektrochemischen Gradienten (protonen-motorische Kraft, proton motive force, pmf)^[27]. Das F in ihrem Namen hängt damit zusammen, dass sie als energiekoppelnde Faktoren identifiziert wurden^[26].

2.3.3.3 V-ATPasen

Sie transportieren Protonen und bilden kein phosphoryliertes Enzymintermediat. Sie haben, ähnlich der F-ATPasen, einen aus sechs Untereinheiten bestehenden Kopplungsfaktor (V_1), an dem die ATP-Hydrolyse stattfindet, und einen Membrankanal (V_0) zum Protonentransport (s. Abb. 22). Der vakuoläre Apparat tierischer Zellen (Endoplasmatisches Retikulum (ER), Endosomen, Vesikel, Golgiapparat, Lysosomen, Chromaffingranula) und der Tonoplast pflanzlicher Vakuolen tragen V-ATPasen (V für Vakuole). Sie pumpen Protonen in diese Zellorganellen hinein und garantieren so die pH-Konsistenz des Cytoplasmas. Durch einen Protonen-Antiport können sie zusätzlich für den Transport von z. B. Aminosäuren in die pflanzliche Vakuole oder basischen Neurotransmittern in die Vesikel der Synapsen sorgen^[25,28].

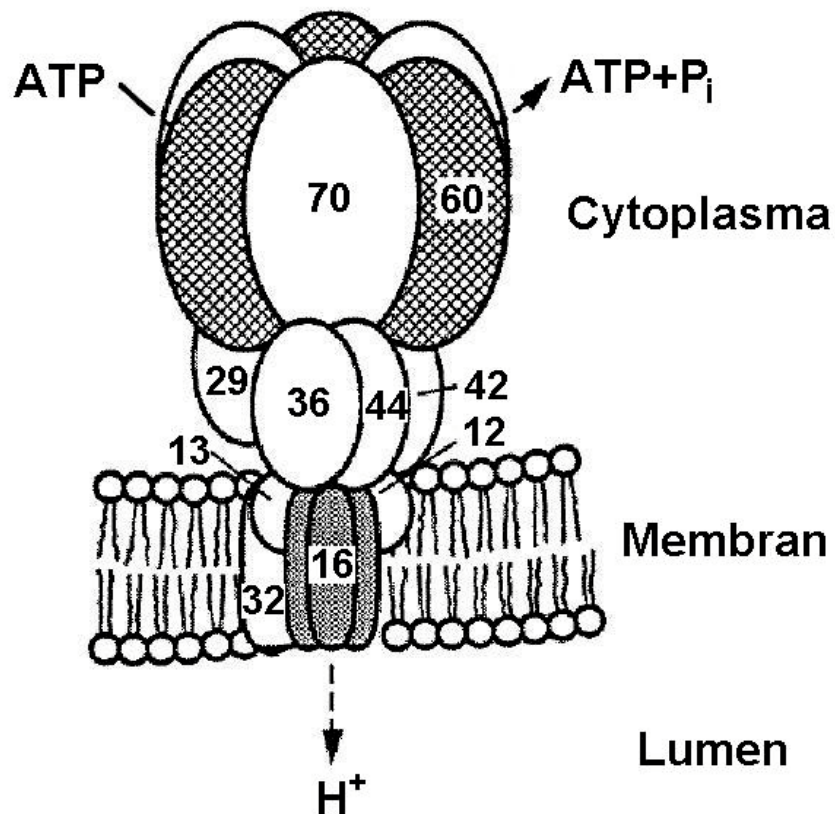


Abb. 22 Schematischer Aufbau der V-ATPase (Zahlen = Molare Masse in kDa)^[29]

2.3.3.4 Hemmung der ATPasen

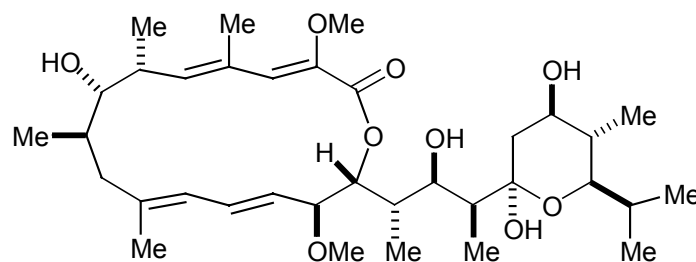
P- und F-ATPasen werden durch Vanadat gehemmt. Der Grund dafür ist, dass Vanadat eine dem Phosphat sehr ähnliche Struktur besitzt und beide ATPasen ein phosphoryliertes Enzymintermediat bilden, das mit dem Vanadat nicht möglich ist.

V-ATPasen sind hauptsächlich in der Zellmembran von Lysosomen zu finden. Lysosomen sind subzelluläre Organellen mit einem Durchmesser von etwa 5 μm . Sie sind nur von einer Membran umgeben und besitzen keine weiteren inneren Strukturen. Dagegen enthalten sie eine große Zahl von hydrolytischen Enzymen wie Nucleasen, Phosphatasen, Proteasen, Lipasen und Glycosidasen. Im Innern des Lysosoms herrscht ein pH-Wert von etwa fünf, der auch dem pH-Optimum der lysosomalen Hydrolasen von vier bis sechs entspricht. Er wird durch die in der Lysosomenmembran integrierten V-ATPase aufrecht erhalten. Die primären Lysosomen entstehen durch Abschnürung von den Membranen des Golgi-Apparates. Ihre Hauptaufgabe besteht im Abbau intrazellulärer Materialien.

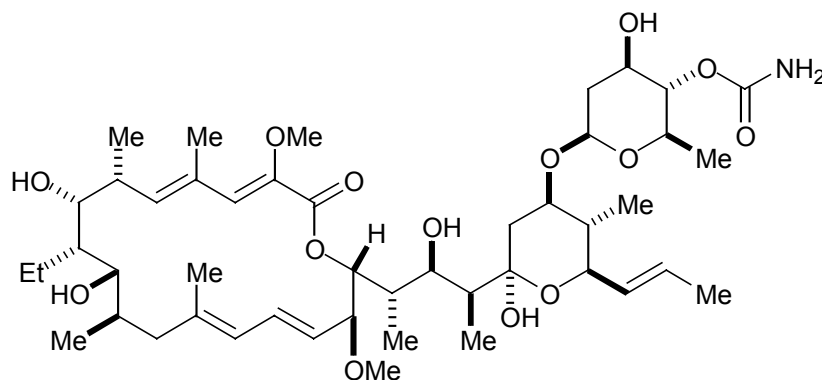
Dies können beispielsweise defekte zelluläre Organellen, z.B. Mitochondrien, oder aber auch durch Pinocytose bzw. über spezifische Rezeptoren aufgenommene Vesikel oder Komplexe sein. Nach dem Verschmelzen dieser Strukturelemente mit dem primären Lysosom bildet sich ein sogenanntes sekundäres Lysosom, in welchem dann der hydrolytische Abbau der genannten Strukturen erfolgt, bis sich gelegentlich ein Residualkörper bildet, der abgegeben wird. Nur bei schweren zur Nekrose führenden Zellschädigungen oder bei Hemmung der V-ATPase erfolgt ein intrazelluläres Aufbrechen der Lysosomenmembran mit Freisetzung der lysosomalen Hydrolasen, woran sich die rasche Auflösung (Autolyse) der Zelle anschließt^[19].

2.3.3.5 Hemmstoffe der V-ATPase

Bafilomycin A₁ (**48**) und Concanamycin A (**49**) (s. Abb. 23) sind schon seit längerer Zeit als Hemmstoffe der V-ATPase bekannt^[30,31].



Bafilomycin A₁ (**48**)



Concanamycin A (**49**)

Abb. 23 Bekannte Hemmstoffe der V-ATPase

Eine neue Klasse von Makroliden mit einer Enamid-Seitenkette (s. Abb. 30) verspricht durch die selektive Hemmung der Protonenpumpe V-ATPase in tierischen Zellmembranen und den dadurch verursachten Zelluntergang, sich zu einer neuen Substanzklasse in der Tumorbekämpfung zu entwickeln^[32].

Die neuen Makrolide stammen aus verschiedenen pflanzlichen und tierischen Quellen^[33,34,35,36,37]. Ihre Aufgabe dort ist noch nicht ausreichend erforscht bzw. insgesamt noch unbekannt. Die in dieser Arbeit behandelten Oximidine (s. Abb. 30) stammen aus *Pseudomonas* sp. Q52002-Bakterien.

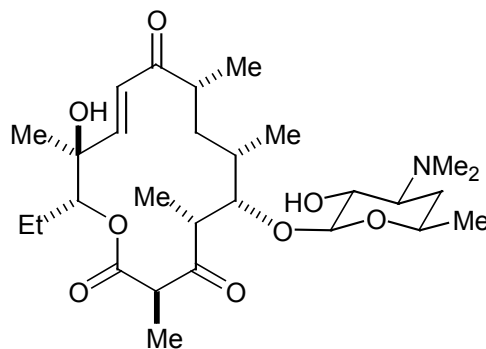
Pseudomonaden allgemein sind Gram-negative, polar begeißelte, also bewegliche, gerade oder schwach gekrümmte Stäbchen. Sie bilden keine Sporen und wachsen aerob. Die Energiegewinnung erfolgt durch aerobe Atmung, bei einigen Arten auch durch anaerobe Atmung (Denitrifikation, Nitrat-Atmung), aber nicht durch Gärung. Bei pH-Werten bis fünf und Temperaturen zwischen dem Gefrierpunkt und 43 °C sind sie in der Lage sich zu vermehren. Temperaturen über 60 °C wirken letal. Aufgrund ihrer Anspruchslosigkeit sind sie ubiquitär⁸ anzutreffen. Sie kommen im Boden, Wasser, Abwasser und in der Luft vor. Sie überleben sogar im Meerwasser, wenn der Salzgehalt 3.5% nicht übersteigt. *Pseudomonas aeruginosa* ist ein aquatisches Bakterium, das auch den Menschen befallen kann und Mittelohrvereiterungen, Wundinfektionen mit Bildung eines blaugrünen Eiters und bei geschwächten Menschen sogar Bakteriämien hervorrufen kann. *Pseudomonas fluorescens* und *Pseudomonas putida* sind weitverbreitete Wasser- und Bodenbakterien, die eine ungewöhnlich große Zahl verschiedener organischer Verbindungen zu oxidieren vermögen. Viele für Pflanzen pathogenen Stämme wurden zu einer Art, *Pseudomonas syringae*, zusammengefasst. An *Pseudomonas saccharophila*, einem Wasserstoffbakterium, wurde der ENTNER-DOUDOROFF-Weg des Glucoseabbaus entdeckt^[38].

⁸ ubiquitär = überall vorkommend

2.4 Makrolide

Alle im obigen Abschnitt vorgestellten organischen Hemmstoffe der V-ATPase sind Makrolide. Die Makrolide stellen eine noch junge Verbindungsklasse dar. Sie besitzen einen Lacton-Ring, der mehr als zehn Atome im Cyclus aufweist. Über 500 Verbindungen^[39] dieses Typs sind bekannt, die meisten dieser Stoffe sind biologisch aktiv. Deren Wirkungsspektrum ist jedoch sehr unterschiedlich.

Die Chemie der Makrolide begann 1950 mit der Isolierung des Antibiotikums Pikromycin (**50**) durch BROCKMANN und HENKEL^[40] aus dem Streptomyceten *Streptomyces felleus*.



Pikromycin (**50**)

Abb. 24 Struktur des Antibiotikums Pikromycin

Die Bezeichnung „Makrolid“ war zu dieser Zeit noch nicht bekannt. Erst 1957 prägte WOODWARD^[41] diesen Begriff und rief damit eine neue Klasse von Naturstoffen ins Leben.

Wegen der Vielzahl von Naturstoffen mit Lactonstruktur ist es vernünftig eine Einteilung in verschiedenen Gruppen vorzunehmen:

2.4.1 Polyoxo-Makrolide

In diese Gruppe fallen sehr viele Antibiotika. Ihre Wirkung beruht auf der Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese. Als gemeinsames Strukturelement besitzen die Verbindungen ein makrocyclisches 12-, 14- oder 16-gliedriges Lacton. Kennzeichnend ist auch die Anwesenheit eines oder mehrerer Zuckerreste, von denen häufig einer Stickstoff enthält (s. Abb. 25)^[2,42].

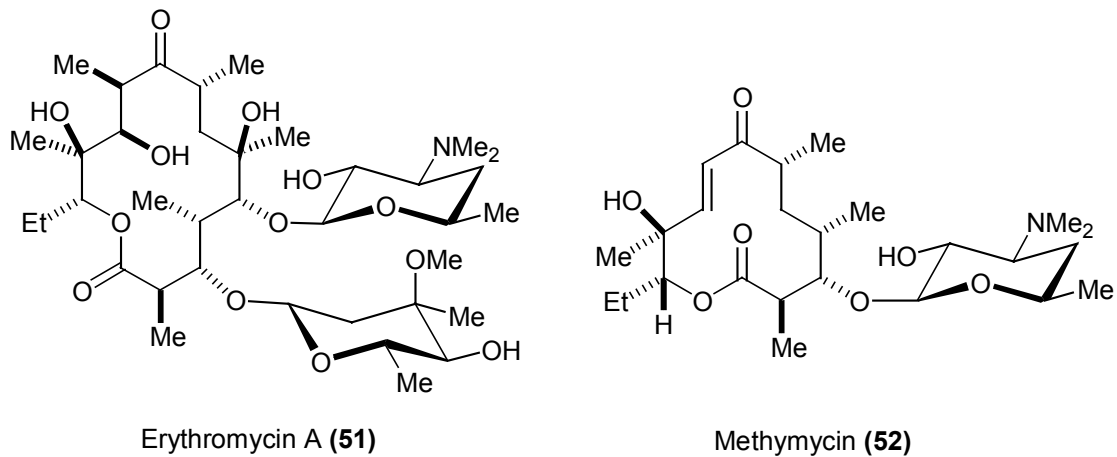


Abb. 25 Polyoxo-Makrolide

2.4.2 Polyen-Makrolide

Charakteristisch für diese Gruppe ist, dass der Lactonring nur wenige Alkylreste, aber zahlreiche OH-Gruppen und ein konjugiertes Polyen mit vier bis sieben *E*-Doppelbindungen enthält. Deshalb besteht der Lacton-Ring insgesamt aus 20 bis 38 Gliedern. Sie sind außerdem häufig mit einem Aminozucker glycosyliert und zeigen als amphiphile Moleküle Wechselwirkungen mit eukaryotischen Zellen. Die Polyen-Makrolide sind bei nicht zu vernachlässigender (Nieren-) Toxizität durchweg fungizid wirksam und werden zum Teil klinisch gegen Pilz- und Hefeinfektionen eingesetzt^[2,39,42].

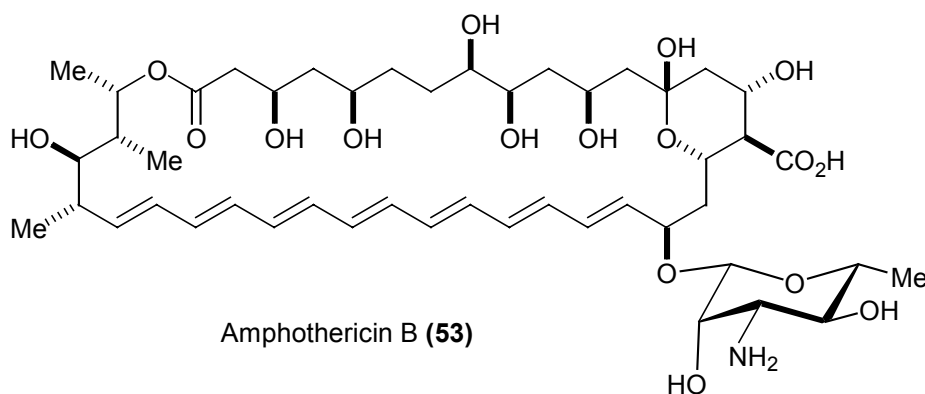
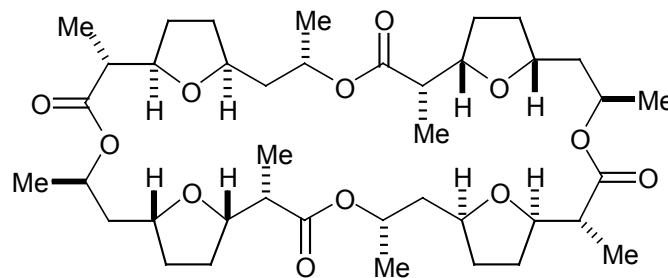


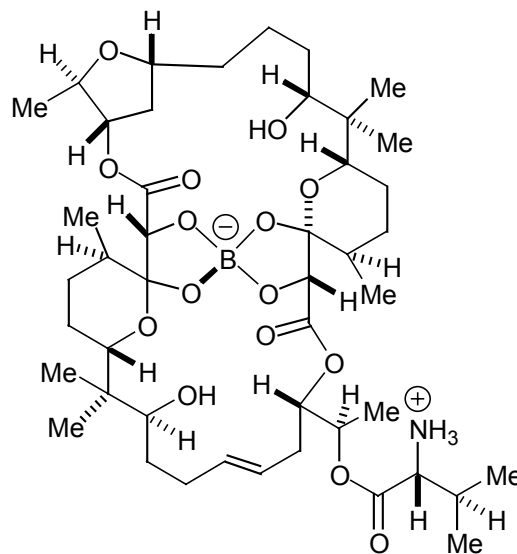
Abb. 26 Polyen-Makrolid

2.4.3 Ionophore Makrolide

Makrolide dieser Gruppe enthalten zwei oder mehrere Lactongruppierungen (Oligonolid) in einem sehr großen Ring. Solche Antibiotika besitzen eine hydrophile Kavität, welche ein Alkalimetall-Kation binden und somit Ionen in biologischen Systemen transportieren kann. Boromycin (**55**) wurde aus Kulturbrühen von *Streptomyces antibioticus* isoliert und war der erste bekannte Naturstoff der Bor enthält^[43]. Es ist aktiv gegen Gram-positive Bakterien und zeigt cocciostatische⁹ Eigenschaften (s. Abb. 27)^[42].



Nonactin (**54**)



Boromycin (**55**)

Abb. 27 Struktur ionophorer Makrolide

⁹ cocciostatische = Hemmung von Kokzidien (Bakterien)

2.4.4 Ansa-Makrolide

Die Ansamycine¹⁰ besitzen einen planaren (aromatischen) Teil, der von einer aliphatischen Brücke verspannt wird. 1964 wurde Rifamycin B (**56**) aus *Streptomyces mediterranii* das erste Antibiotikum dieser Klasse isoliert. Im Unterschied zu den bisherigen Makrocyclen findet sich beim Rifamycin B (**56**) eine Lactambindung in Kombination mit einem Acetal. Die bakteriologische Wirkung beruht auf der Hemmung der bakteriellen RNA-Synthese^[2,42]. Auch Maytansin (**57**) gehört zur Gruppe der Ansamycine. Es wurde aus Pflanzen isoliert, wird aber möglicherweise von dort lebenden Mikroorganismen produziert^[44].

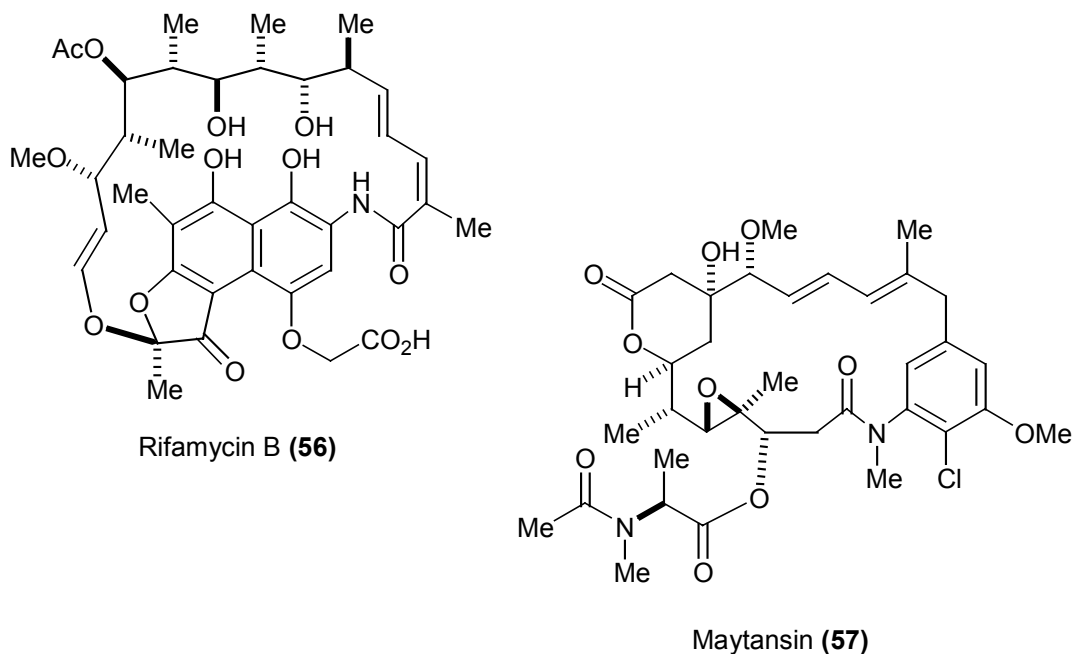


Abb. 28 Struktur von Ansa-Makroliden

2.4.5 Spiro-Makrolide

Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von Verbindungen mit 16-gliedrigem Lacton-Ring und einer Spiroketal-Einheit. Sie besitzen antiparasitäre, insektizide und akarizide¹¹ Wirkung (s. Abb. 29)^[39].

¹⁰ lat. ansa = Henkel

¹¹ Akarizid = Mittel zur Bekämpfung von Milben

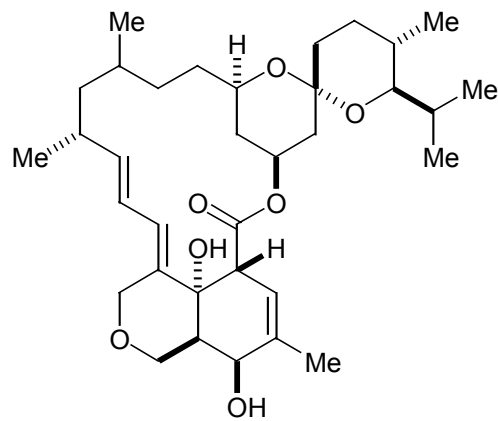
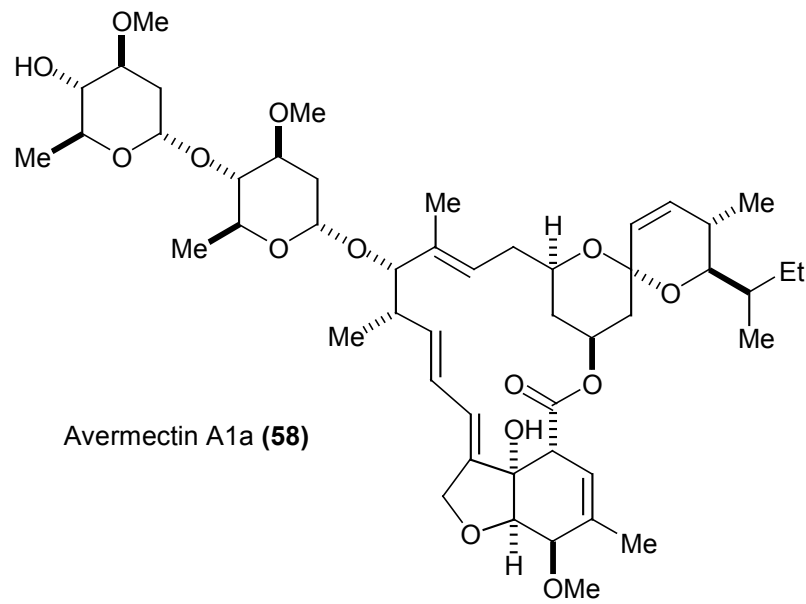


Abb. 29 Spiro-Makrolide

2.4.6 Pleco-Makrolide

Die Pleco-Makrolide¹² weisen neben einem Benzolacton-Ring eine gefaltete Enamid-Seitenkette auf, die an einen geflochtenen Haarzopf erinnert (s. Abb. 30). Sie sind hochaktive V-ATPase-Inhibitoren^[39].

¹² griech. plektos = geflochten

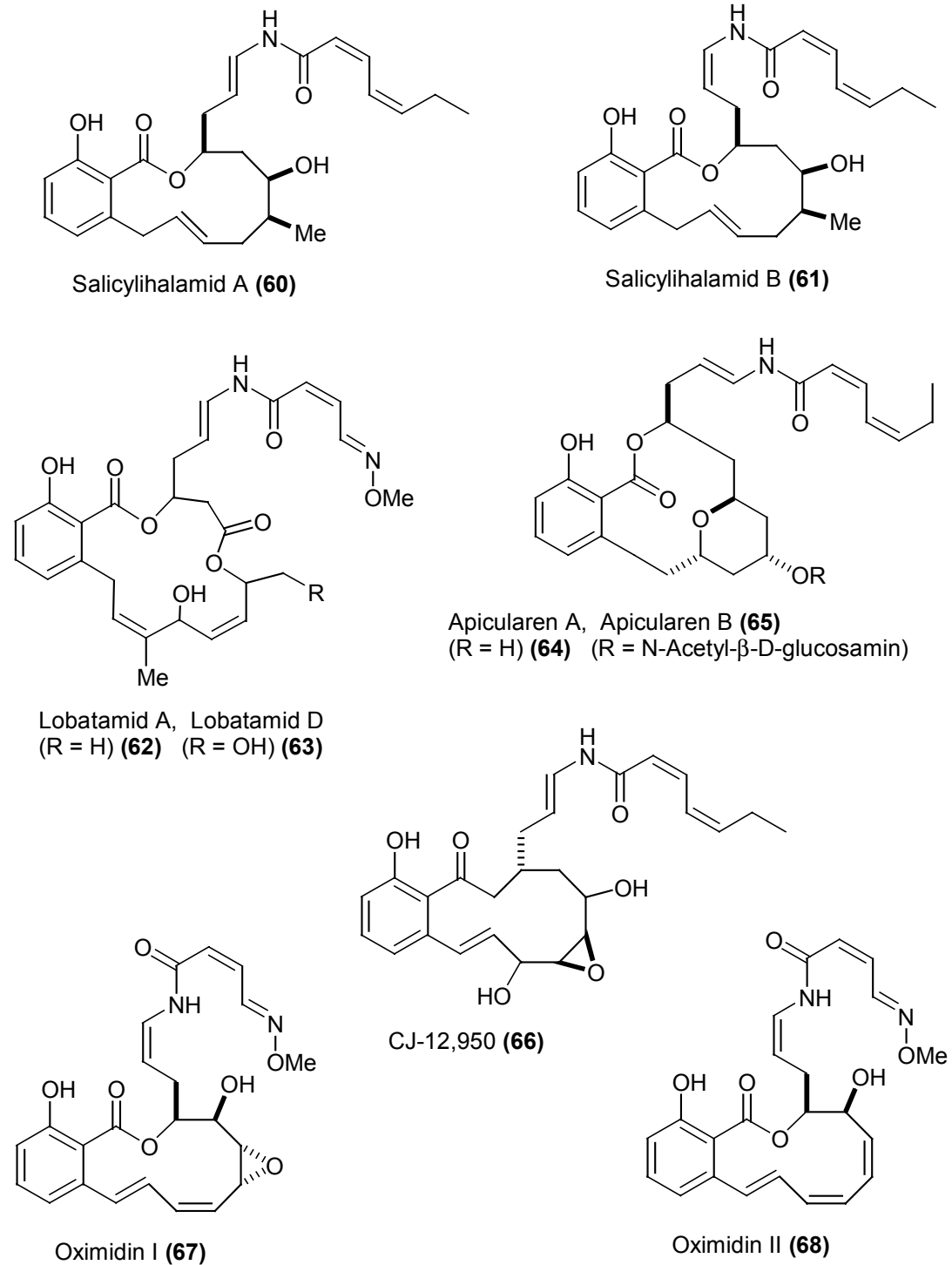


Abb. 30 Strukturen neuartiger, cytotoxischer Makrolide

2.4.7 Polyol-Makrolide

Sie enthalten eine Vielzahl von freien Hydroxy-Gruppen im Molekül. Z. B. die Guanidylfungine, die Azalomycine F, Niphimycin, Amycin, Primycin.

Sie zeigen eine sehr gute biologische Wirkung gegen humanpathogene Pilze, Protozoen¹³ und Gram-positive Bakterien. Die Polyole werden aus Streptomyceten isoliert^[2].

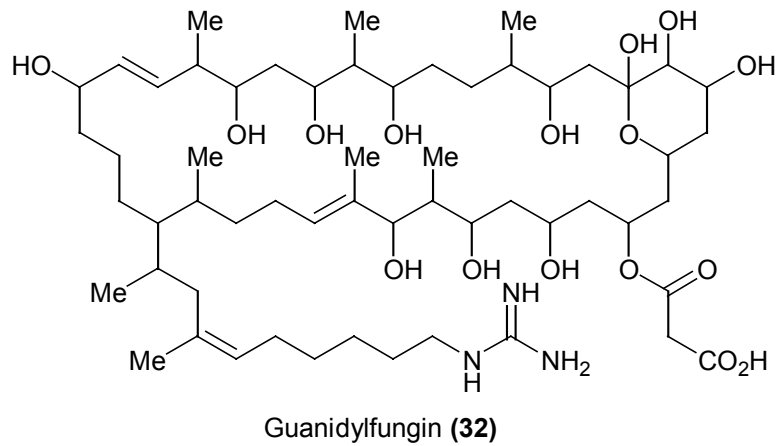


Abb. 31 Polyol-Makrolid

2.4.8 Sonstige Makrolide

Hier sind mehrere Lacton-Verbindungen mittlerer Ringgröße zu nennen (s. Abb. 32)^[2,42].

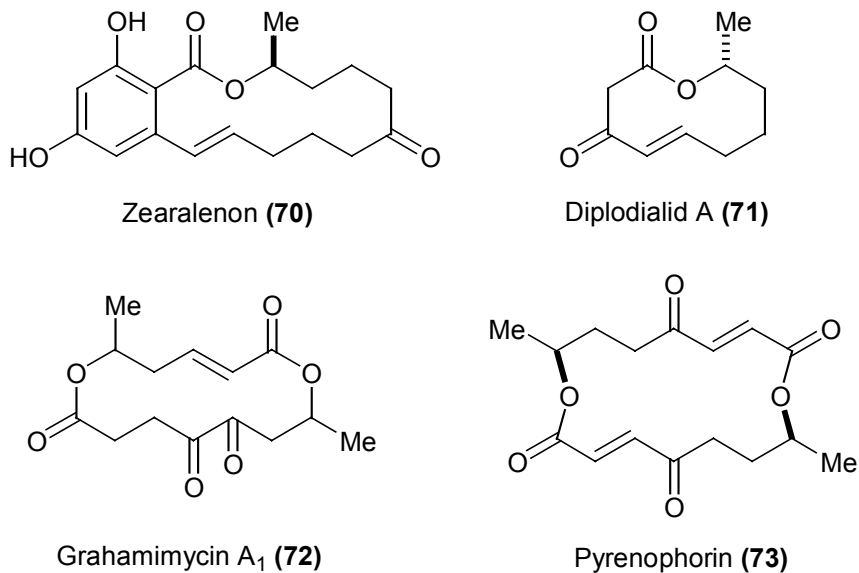


Abb. 32 Sonstige Makrolide mittlerer Ringgröße

Bis heute werden neue Makrolide aus den verschiedensten Organismen isoliert, so dass deren Gesamtzahl ständig wächst. Besonders marine Organismen stehen im Mittelpunkt der Suche, da auf diesem Gebiet noch viele Lebewesen unerforscht sind^[45].

¹³ Protozoen = Geißeltierchen

2.4.9 Biosynthese der Makrolide

Die Polyketide, zu denen auch die Makrolide gerechnet werden, sind eine Gruppe von Naturstoffen sehr unterschiedlicher Strukturen (s. Abb. 33).

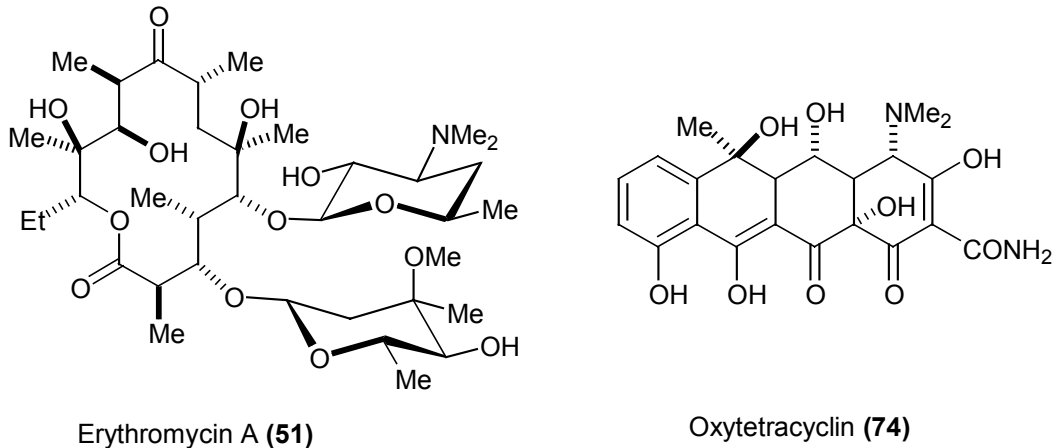


Abb. 33 Typische Polyketide

Es wird angenommen, dass die Polyketide trotz ihrer verschiedenartigen Strukturen hinsichtlich der Biosynthese verwandt sind. Zumindest was die Anfangsschritte der Synthese betrifft, in denen das Gerüst der Verbindungen aufgebaut wird. Dieser Aufbau soll durch eine Variante des normalen Fettsäure-Biosynthesecyclus erfolgen. In diesem Cyclus wird die Fettsäurekette durch wiederholte Addition von Acetyl-CoA verlängert^[46]. Abbildung 35 zeigt eine typische Reaktionssequenz, deren erster Schritt die Kondensation von Acetat mit Malonat ist, die unter CO_2 -Abspaltung zu Acetylacetat führt. Die Schritte 2, 3 und 4 wandeln die Ketocarbonyl- in eine Methylengruppe um. Der so entstandene Acylrest geht dann erneut in den Cyclus ein, bis die endgültige Kettenlänge erreicht ist. Die wachsende Kette ist in allen Phasen bis zur Freisetzung des Endprodukts über eine Thioesterbindung an eine Protein-Thiolgruppe gebunden. Das Enzymsystem für diese Synthese ist die Fettsäure-Synthase (fatty acid synthase, FAS).

Die Biosynthese soll exemplarisch am Erythromycin A aufgezeigt werden, da dieser Syntheseweg durch die Isolierung von Zwischenstufen gesichert scheint. Die gefundenen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Biosynthese von Erythromycin in zwei Phasen verläuft, die wie in Abbildung 34 gezeigt, durch die zentrale erste enzymfreie Zwischenstufe 6-Desoxyerythronolid B (75), verknüpft sind.

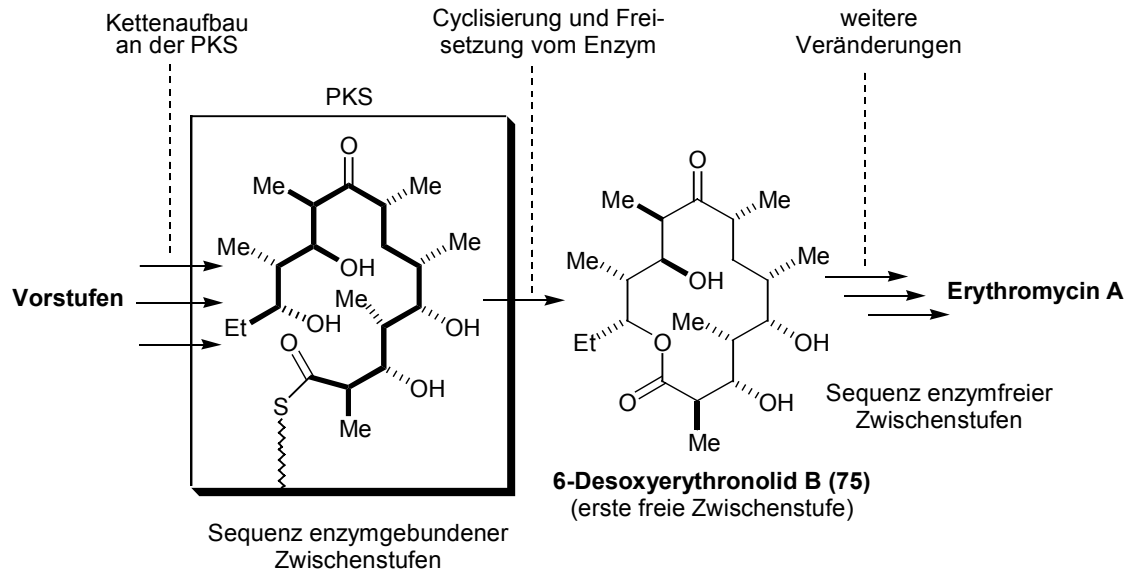


Abb. 34 Überblick über den Biosyntheseweg von Erythromycin A (**75**)^[47]

Obwohl diese Befunde nicht klären, wie das Makrolidgerüst aufgebaut wird, stützen sie die Vorstellung, dass die frühen Zwischenstufen enzymspezifisch bleiben und sich daher nicht in für den Nachweis ausreichenden Mengen anreichern können. In Analogie zum FAS-System sind die am Kettenaufbau der Polyketid-Biosynthese beteiligten Enzyme zusammen als Polyketid-Synthase (PKS) bekannt.

Die Struktur der vorgeschlagenen letzten an PKS gebundenen Zwischenstufe ist in Abbildung 34 fett hervorgehoben, um zu unterstreichen, dass diese eine Kohlenstoffkette mit endständiger Carboxygruppe enthält und damit Ähnlichkeit mit einfachen Fettsäuren besteht. Größere strukturelle Komplexität erhält die Antibiotika-Vorstufe durch Methylgruppen und Sauerstoff-Substituenten. Es ist seit langem bekannt, dass diese beiden Strukturmerkmale leicht durch eine Variation im Fettsäure-Biocyclus eingeführt werden können. Die Verwendung von Propionat anstelle von Acetat als Kettenstarter und von Methylmalonat anstelle von Malonat für die kettenverlängernden Schritte in Abbildung 36 führt zu Methylverzweigungen. Hydroxy- oder Ketogruppen könnten erhalten werden, wenn einige oder alle Schritte ausgelassen werden, die normalerweise jede neue Keto- in eine Methylengruppe umwandeln. Auch aromatische Molekülbereiche, wie z.B. bei den Oximidinen (**67**) und (**68**) oder beim Oxytetracyclin (**74**) können nach Synthese der Kohlenstoff-Kette durch Cyclasen über Keto-Gruppen gebildet werden.

Im Fall von 6-Desoxyerythronolid B (**75**) würde die PKS-katalysierte Reaktionssequenz von Abbildung 36 durchlaufen.

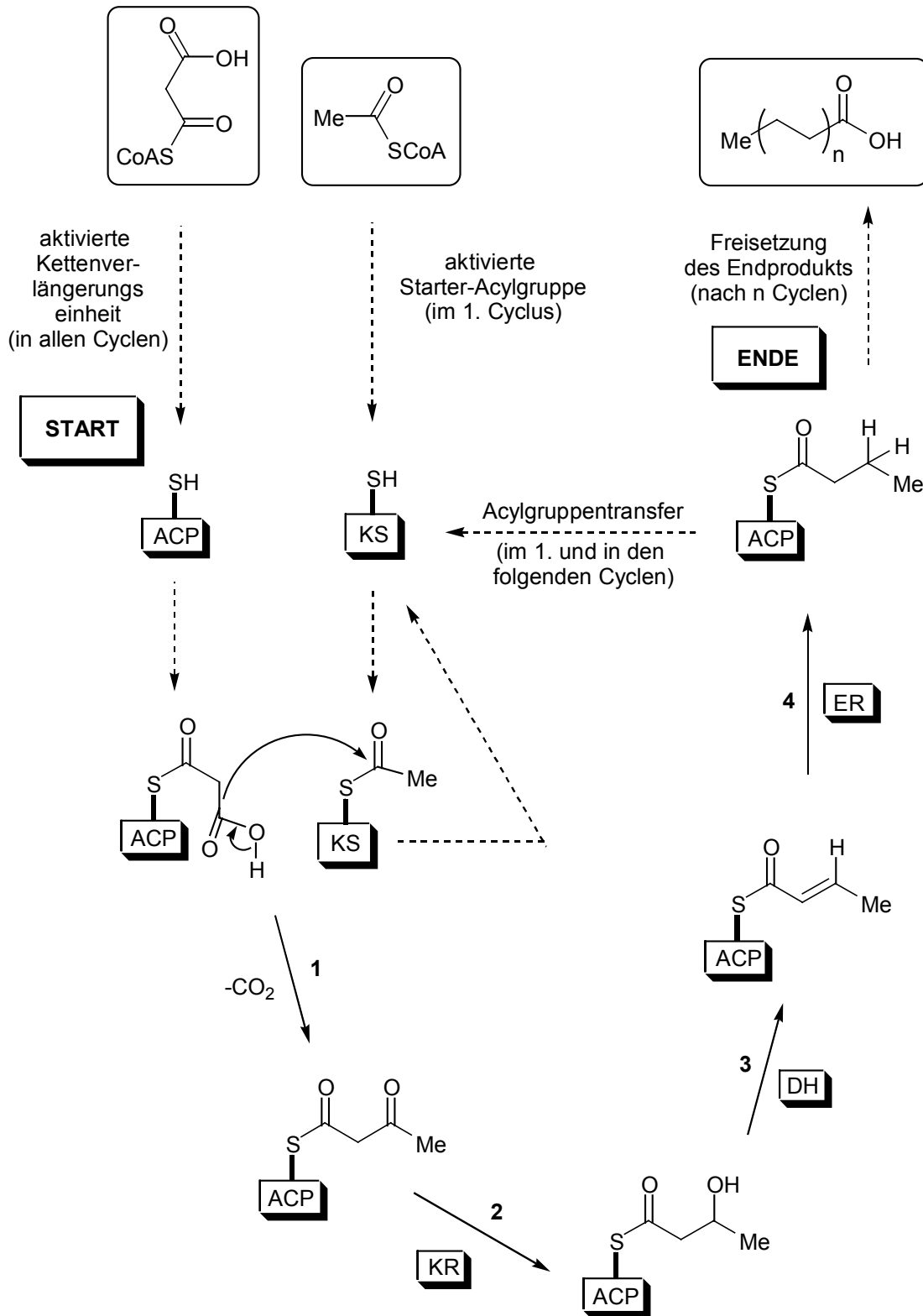


Abb. 35 Reaktionen und Enzyme der Fettsäure-Synthese (KS = Ketoacetal-Synthase, KR = Keto-Reduktase, DH = Dehydrogenase, ER = Enoyl-Reduktase, ACP = Acyl-Carrier-Protein, CoA = Coenzym A)^[47]

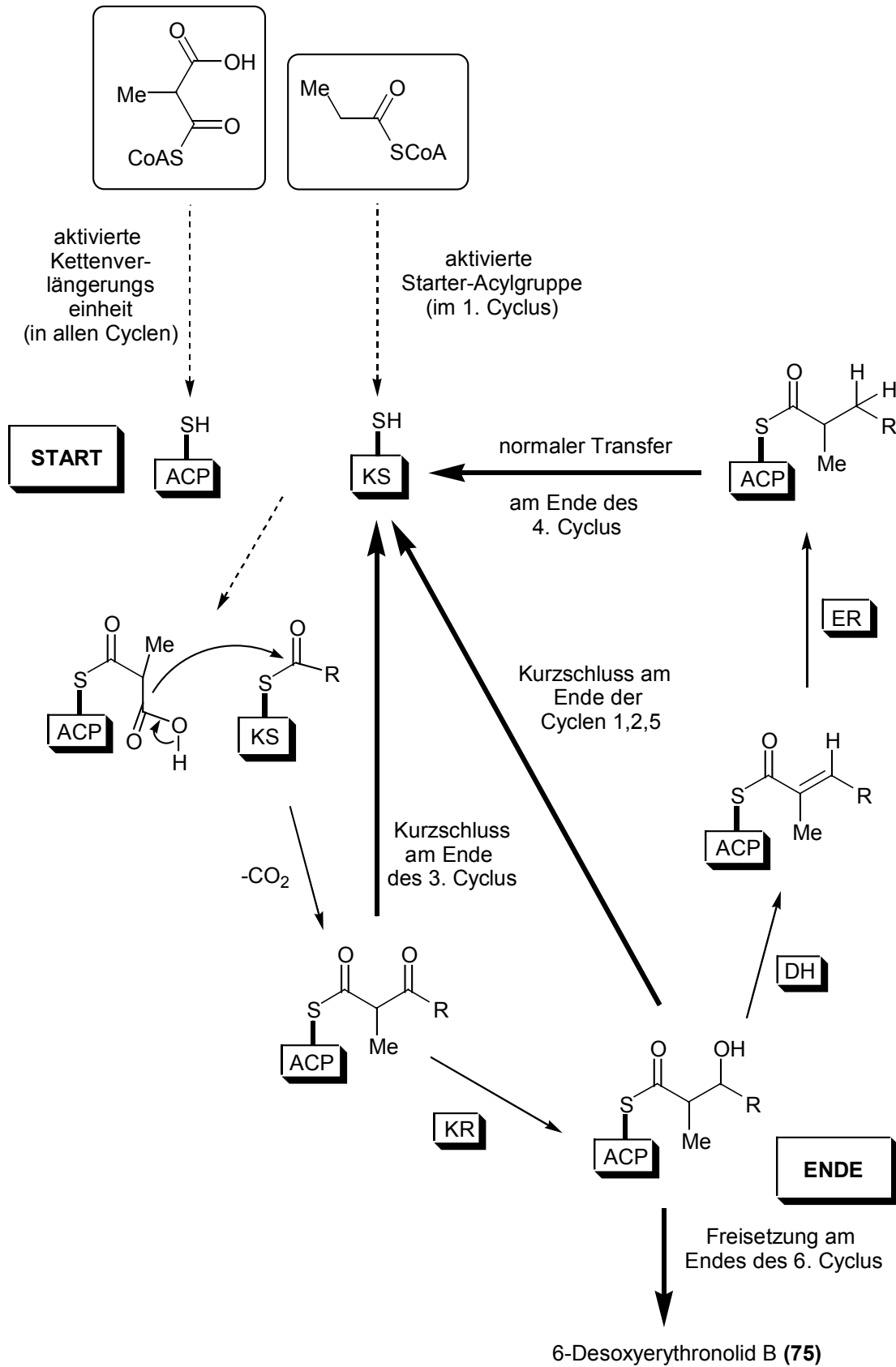


Abb. 36 Vorgeschlagene Wirkungsweise der Erythromycin-Polyketid-Synthase (PKS)^[47]

Die fetten Pfeile deuten an, wo Acylgruppen in mehrere Cyclen übertragen werden müssen, um die geeignete Anzahl Sauerstofffunktionen für die letzte enzymgebundene Zwischenstufe zu erhalten. Anschließende Lactonisierung, möglicherweise durch die Komponente der PKS katalysiert, würde dann zur Freisetzung von 6-Desoxyerythronolid B (**75**) führen. Dieses Schema wird durch viele Experimente mit isotoopenmarkierten Vorstufen und Fragmenten gestützt^[48].

3 Aufgabenstellung

In mehreren Publikationen wurde in den letzten Jahren die Entdeckung neuartiger, cytotoxischer Makrolide veröffentlicht. Hierbei handelt es sich um die Salicylihalamide^[33], die Lobatamide^[34], CJ-12,950^[35], die Apicularene^[36] und die Oximidine^[37] (s. Abb. 30).

Besonders die Synthese der Salicylihalamide steht zur Zeit im Mittelpunkt des Interesses. Mehrere Totalsynthesen^[49] und Teilsynthesen^[50] sind bereits veröffentlicht. Auch die Apicularene^[51] sind zunehmend Thema von verschiedenen Teil- und Totalsynthesen.

Als gemeinsames Element besitzen die genannten Naturstoffe eine Benzolacton-Enamid-Einheit (s. Abb. 37). Z stellt einen Carbocyclus mit verschiedener Größe, Struktur und Konfiguration dar. R ist ein Substituent unterschiedlicher Zusammensetzung und geometrischer Orientierung. Die Enamid-Verbindung kann außerdem in *E*- oder *Z*-Form vorliegen.

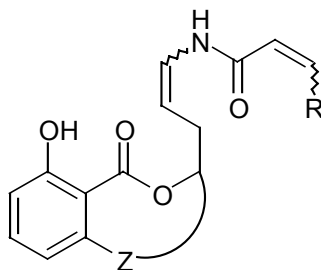


Abb. 37 Gemeinsame Strukturelemente der neuen Makrolide

Bei Tests¹⁴ der Naturstoffe aus Abb. 30 gegen Zelllinien des NCI¹⁵ zeigten diese eine hohe biologische Aktivität. Alle führten zu einer Blockierung der V-ATPase, hauptsächlich bei mutagenen Säugetierzellen, was deren Absterben zur Folge hatte. Diese Eigenschaft lässt auf eine neuartige Leitstruktur bei der Bekämpfung von Krebs, und anderen Krankheiten, die mit von V-ATPase beeinflussten physiologischen Prozessen in Verbindung stehen, hoffen^[32].

Die Aufgabe bestand nun darin, einen makrolidischen Grundkörper der Oximidine (**67**) bzw. (**68**) darzustellen, welcher die *E*-Doppelbindung am Phenylring und die freie OH-Funktion am Lacton enthält. Außerdem sollte eine günstige funktionelle Gruppe R² gefunden und eingeführt werden, die die Möglichkeit zur Anbindung der Enamid-Seitenkette gewährleistet. Die retrosynthetische Analyse ergibt zwei sinnvolle Schnitte (s. Abb. 38).

¹⁴ NCI 60-cell screen

¹⁵ National Cancer Institute, Bethesda, USA

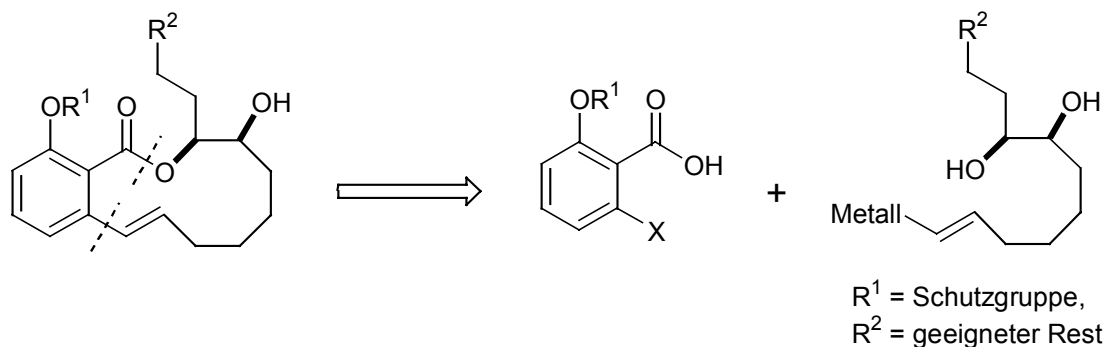


Abb. 38 Retrosynthese eines Grundkörpers der Oximidine

Der Grundkörper kann aus einem aromatischen und einem aliphatischen Teil aufgebaut werden. Die Verknüpfung am Aromaten soll zuerst über eine Kreuzkupplung verlaufen, der Ringschluss als zweite Reaktion über eine Makrolactonisierung. Diese Vorgehensweise hat den Vorteil, dass mit den beiden freien, vicinalen Hydroxygruppen untersucht werden kann, ob beim Ringschluss eine Größenselektion zwischen 11- und 12-Ring auftritt, oder eine selektive Monoschutzung des Diols notwendig wird.

Bis heute ist keine Totalsynthese der Oximidine veröffentlicht. Es existieren nur Publikationen zur Darstellung der Enamid-Seitenkette^[52] bzw. der Kupplung der Seitenkette mit dem Ring^[53]. Lediglich eine Arbeit mit Synthesen von rudimentären Grundgerüsten des Naturstoffs ist bekannt^[54] (s. Abb. 39).

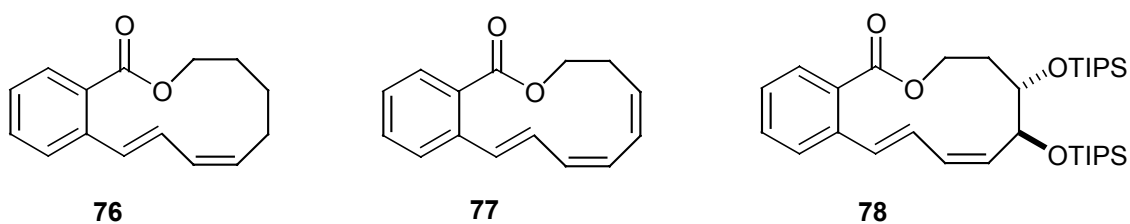


Abb. 39 Von COLEMAN und GARG synthetisierte Grundgerüste des Oximidins

Im Gegensatz zur retrosynthetischen Analyse der vorliegenden Arbeit (s. Abb. 38) setzen COLEMAN und GARG beim erstem Reaktionsschritt auf eine Veresterung zur Verknüpfung mit dem Aromaten und beim zweitem Reaktionsschritt auf eine CASTRO-STEPHENS Kupplung zur Makrolactonisierung (s. Abb. 40).

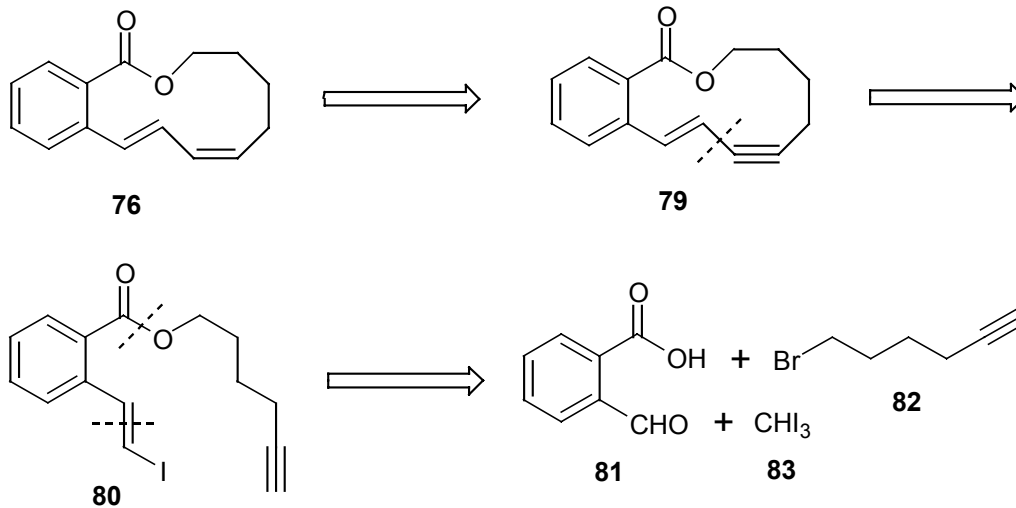


Abb. 40 Retrosynthese der von COLEMAN und GARG synthetisierten Moleküle^[54]

Das Makrolid Zearalenon (**70**) weist eine in Ansätzen ähnliche Grundstruktur des Grundgerüsts der Oximidine (**67**) und (**68**) auf. Es wurde von KALIVRETEROS, STILLE und HEGEDUS^[55] dargestellt. Zuerst wurde der Ester generiert und im zweiten Schritt folgte die Ringschlussreaktion (s. Abb. 41).

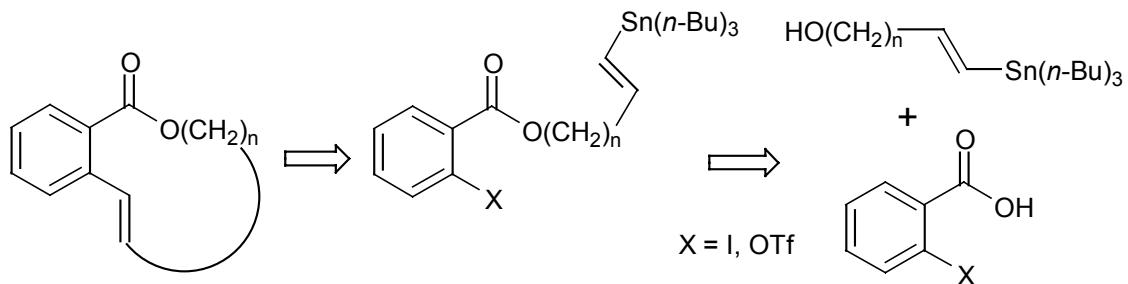


Abb. 41 Retrosynthese der von HEGEDUS et al. synthetisierten Moleküle^[55]

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Darstellung des aromatischen Molekülteils

Als Edukt für die Synthese des aromatischen Teils dient die kommerziell erhältliche 2-Hydroxy-6-methoxy-benzoesäure (**85**). Sie kann auch einfach aus **84** hergestellt werden^[49d]. Eine alternative Darstellungsmöglichkeit ist aus der 2,6-Dihydroxybenzoesäure durch eine Monoveretherung^[56] bzw. aus der 2,6-Dimethoxybenzoesäure^[57] durch eine Monoetherspaltung. Die letztgenannten Methoden sind allerdings nicht spezifisch und führen zu Gemischen. Zum Schutz der Säurefunktion wird mit DBU und Methyljodid das Methylbenzoat **86** in 94% Ausbeute^[58] hergestellt (s. Abb. 42). Der 2-Hydroxy-6-methoxy-benzoesäuremethylester (**86**) stellt einen Naturstoff dar, der aus den Wurzeln von *Astereae ptarmicoides*^[59] und aus dem Öl von *Acacia farnesiana*^[60] isoliert wurde.

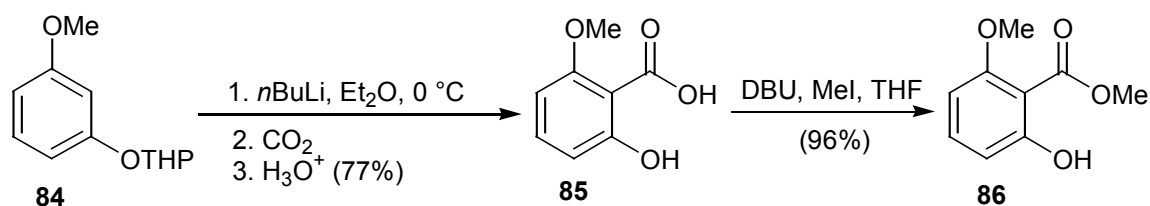


Abb. 42 Synthese des Methylesters

Als Kupplungspartner für das Stannan **96** bei der später folgenden STILLE-Reaktion kommen entweder Arylhalogenide^[61] oder Aryltrifluormethansulfonate^[62] in Frage. Die Verwendung eines Aryltriflats ist von Vorteil, da es sich um stabile und aus den entsprechenden Phenolen sehr leicht zugängliche Verbindungen handelt. So konnte aus dem Phenol **86** mit 99% Ausbeute der 2-Methoxy-6-trifluormethansulfonyl-benzoesäuremethylester (**87**) dargestellt werden (s. Abb. 43)^[63].

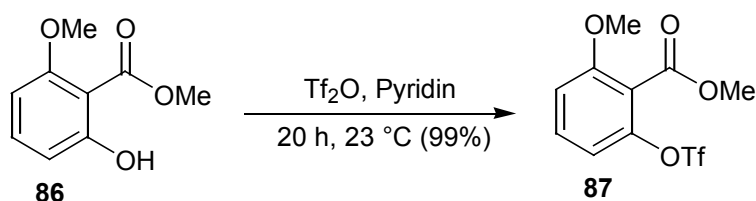


Abb. 43 Darstellung des Aryltriflats

Das Produkt **87** ist ein hellgelber Feststoff, der bei $-25\text{ }^\circ\text{C}$ gelagert auch noch nach Monaten ohne Verlust an Reaktivität erfolgreich eingesetzt werden kann.

4.2 Darstellung des aliphatischen Molekülteils

Die Synthese des aliphatischen Molekülabschnitts beginnt, ausgehend von käuflicher Hept-6-in-1-säure (**88**), mit einer Reduktion^[64] durch LAH zum entsprechenden Hept-6-in-1-ol (**89**). Der Alkohol **89** wird dann durch die SWERN-Oxidation^[65] zum Aldehyd **90** transformiert. Zur Verlängerung der Kohlenstoffkette um zwei C-Atome wird der Aldehyd **90** in einer WITTIG-Reaktion^[66] mit (Triphenylphosphoranyliden)-essigsäuremethylester zum *E*-Olefin **91** umgesetzt. Mit DIBAL-H wird anschließend der entstandene Ester **91** zum Allylalkohol **92** reduziert^[66]. Die dadurch entstandene Hydroxygruppe soll als Verknüpfungsstelle zur am Schluss einzuführenden Enamid-Seitenkette dienen. Diese funktionelle Gruppe ist synthetisch sehr variabel und kann bis zum Gebrauch durch Schützung^[67] mit PMB-Cl alle weiteren Reaktionen unproblematisch überstehen.

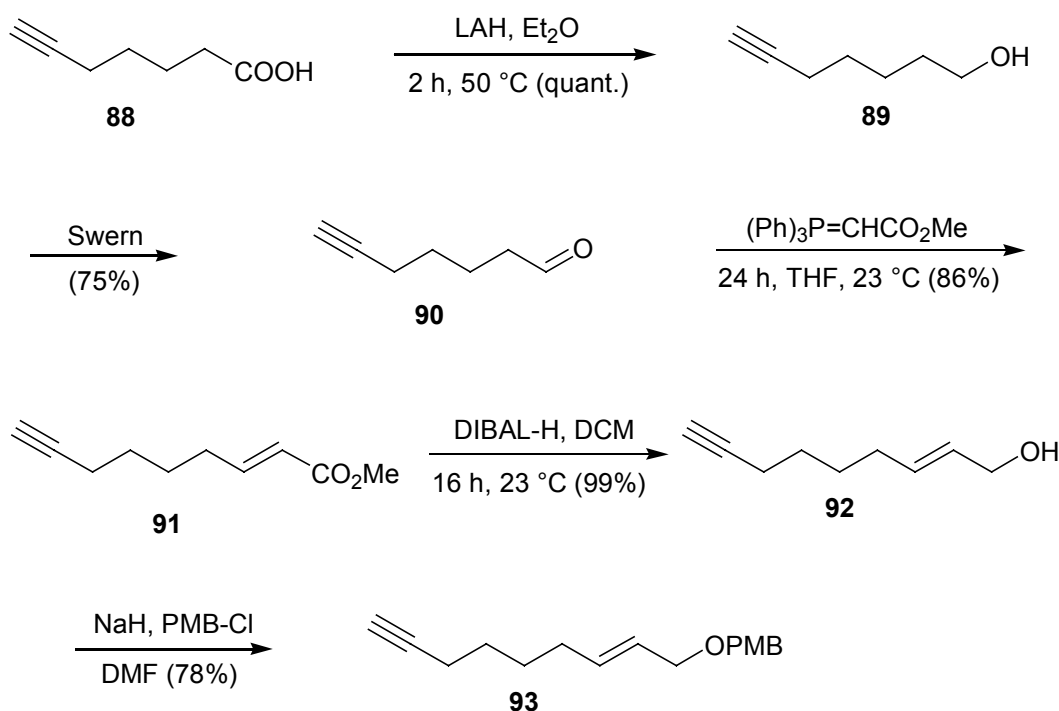


Abb. 44 Synthese des Allylalkohols

Eine wichtige Reaktion ist die darauffolgende stereoselektive Einführung des vicinalen Diols über eine asymmetrische SHARPLESS-Dihydroxylierung^[68].

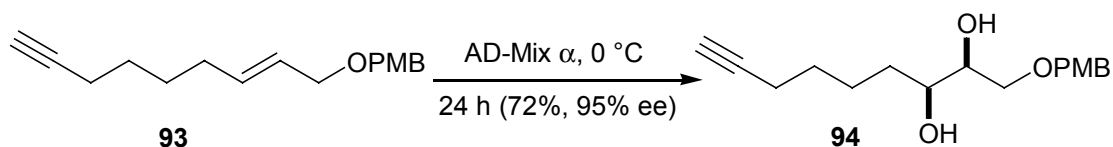


Abb. 45 SHARPLESS-Dihydroxylierung des Olefins

SHARPLESS erhielt für seine Arbeiten auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese 2002 den Nobelpreis für Chemie. Die *Z*-Dihydroxylierung von Olefinen wurde 1908 von MAKOWKA^[69] erstmals veröffentlicht. Zur Oxidation zum Diol waren stöchiometrische Mengen an OsO₄ notwendig. OsO₄ ist teuer, leicht flüchtig und sehr giftig, so dass auch Ansätze in kleineren Mengen sehr unpraktisch durchzuführen waren. Jedoch ist die Reaktion spezifisch auf Doppelbindungen. Es können alle Arten von Olefinen oxidiert werden, ohne dass eine bestimmte Anforderung an das Substrat besteht; etwa ein Heteroatom an einer festgelegten Position im Molekül. Damit wuchs die Bedeutung der Reaktion trotz ihrer Nachteile. Die ursprüngliche Dihydroxylierungsreaktion wurde über die Jahre hinweg so modifiziert, dass katalytische Mengen OsO₄ genügten und die Reaktion schneller ablief, mit besseren Ausbeuten. CRIEGEE^[70] erkannte, dass der Zusatz von Aminen, z.B. Pyridin, die Ausbeuten der Reaktion stark erhöhte. Ein weiterer großer Fortschritt wurde von VAN RHEENEN^[71] erzielt, der *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid als Cooxidationsmittel einführte. Geringe benötigte OsO₄ Mengen, keine Überoxidation zu Carbonylen und teilweise quantitative Ausbeuten, waren die Vorteile dieser neuen Methode.

Der Nachteil war, dass die Reaktion immer noch nicht enantioselektiv gesteuert werden konnte. Dieses Problem konnte SHARPLESS^[72] lösen. Er benutzte ein chirales, enantiomerenreines Pyridinderivat auf Mentholbasis (s. Abb. 46) als Ligand, um den Angriff von OsO₄ an der Doppelbindung zu steuern. Er fand dabei heraus, dass die Anwesenheit einer großen chiralen Gruppe nahe am Pyridin-Stickstoff an dem das Osmium koordiniert ist, die Affinität des Pyridins zum Osmium reduziert. Das bedeutet, dass der Ligand sich bei den meisten Dihydroxylierungen sogar vom Osmium ablöst. Damit konnten die bei den ersten Oxidationen (s. Abb. 46) erreichten geringen Enantiomerenüberschüsse erklärt werden. GRIFFITH^[73] zeigte, dass tertiäre Amine eine höhere Affinität zum Osmium aufweisen als Pyridine.

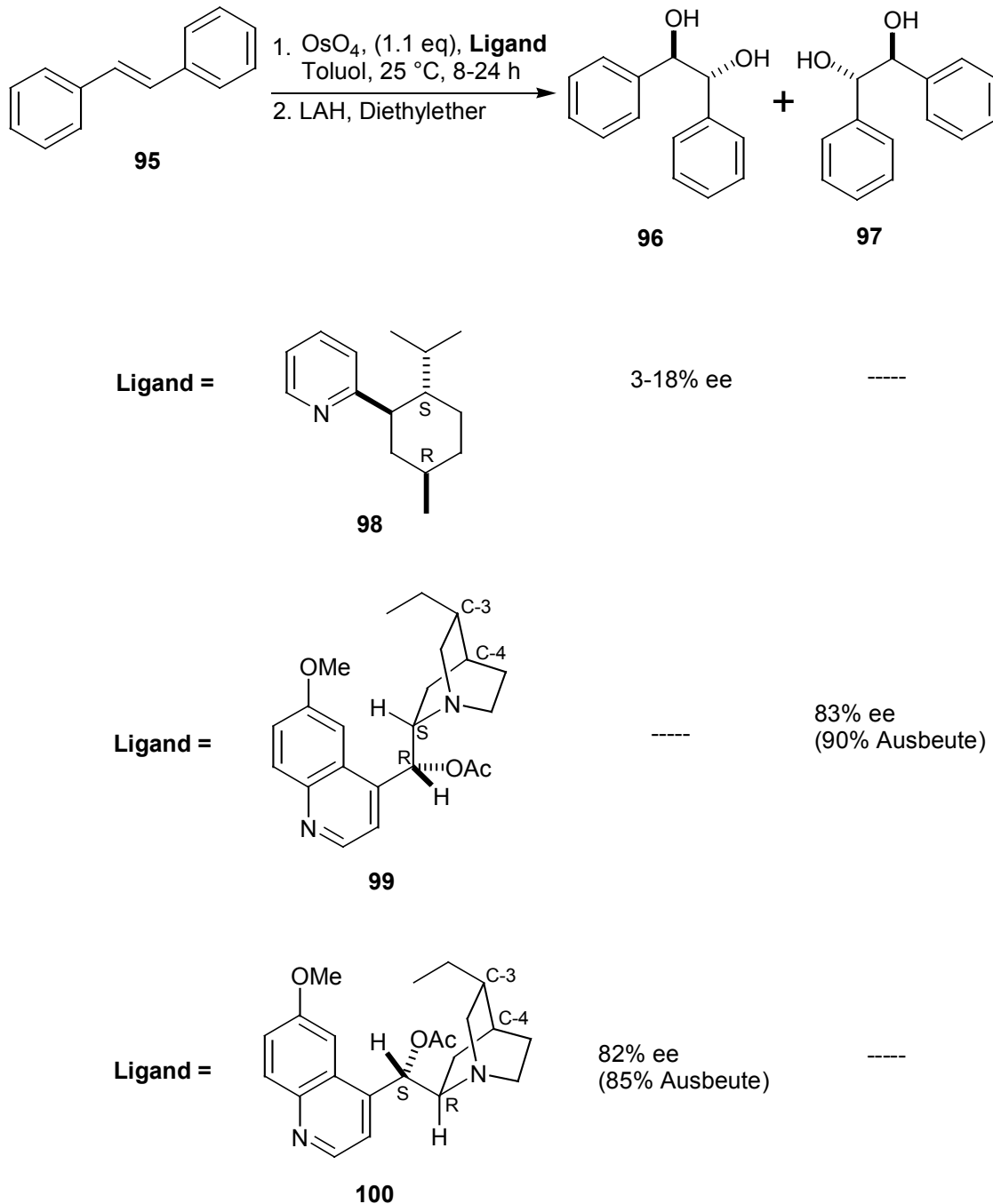


Abb. 46 Die ersten enantioselektiven ADH-Reaktionen von SHARPLESS^[74]

Besonders erfolgreich erwiesen sich Dihydrochinin (DHQ) und Dihydrochinidin (DHQD) (s. Abb. 46) als Derivate der Chinin- bzw. Chinidin-Alkaloide (s. Abb. 47). Weil sie nicht exakt enantiomer sind (Stereozentren an C-3 und C-4 haben dieselbe Konfiguration) werden sie auch als „Pseudo-Enantiomere“ bezeichnet.

Pharmakologisch bedeutend sind die über 30 als China-Alkaloide^[75] bezeichneten Derivate und Stereoisomere des bis zu 8% in der trockenen Chinarinde enthaltenen (-)-Chinins (**101**). Die Chinarinde stammt von dem in Südamerika wild wachsenden und in Java kultivierten Cinchona-Baum *Cinchona officinalis*. Das blaugrün fluoreszierende (-)-Chinin (**101**) enthält einen 6-Methoxychinolin-Ring, der in 4-Stellung über ein asymmetrisches C-Atom mit 3-Vinylchinuclidin verknüpft ist. Als Chinuclidin bezeichnet man 1-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan. Das mit einem Gehalt von bis zu 3 % in der Chinarinde enthaltene (+)-Chinidin (**102**) ist ein Diastereomer mit invertierter Konfiguration am Alkohol-C-Atom und *exo*-verknüpftem Chinuclidin-Ring. In zwei weiteren China-Alkaloiden, (+)-Cinchonin und (-)-Cinchonidin entfällt jeweils die Methoxy-Funktion des (-)-Chinins (**101**) und (+)-Chinidins (**102**)^[76].

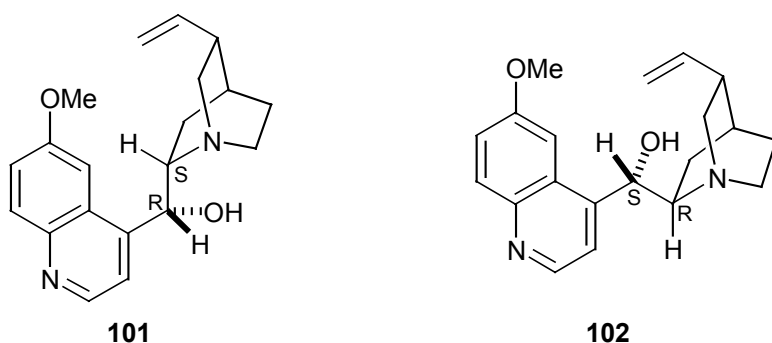


Abb. 47 Naturstoffe (-)-Chinin (**101**) und (+)-Chinidin (**102**)

Damit konnte man zum ersten Mal die Dihydroxylierungsreaktion quasi enzymatisch steuern. Je nach eingesetztem Katalysator konnte mit hohem Enantiomerenüberschuss das gewünschte Glycol erhalten werden. Weitere Fortschritte wurden durch die Einführung von neuen Liganden erzielt, die eine Kavität bilden in der das Olefin optimal fixiert wird (s. Abb. 51). So werden heute Enantiomerenüberschüsse bis 99% erzielt. Auch die zur asymmetrischen Dihydroxylierung benötigten stöchiometrischen Mengen an OsO₄ konnten damit wieder drastisch reduziert werden. Ein zusätzlicher Wechsel des Cooxidationsmittels *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid führte zu optimalen Ergebnissen. Heute werden als chirale Liganden hauptsächlich (DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR und (DHQD)₂PYR eingesetzt (s. Abb. 48).

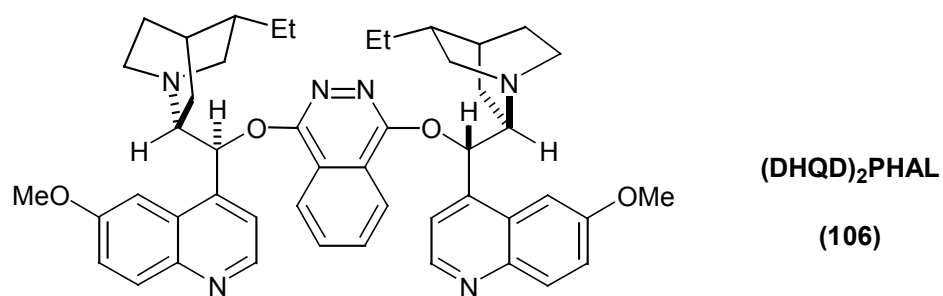
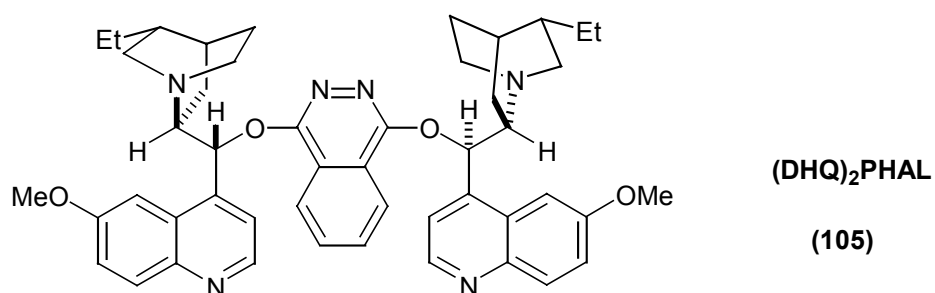
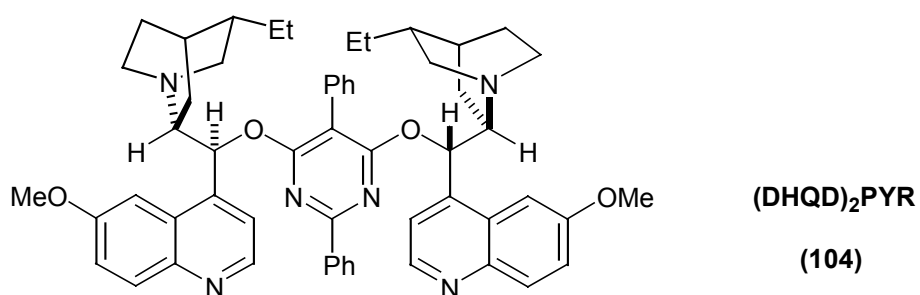
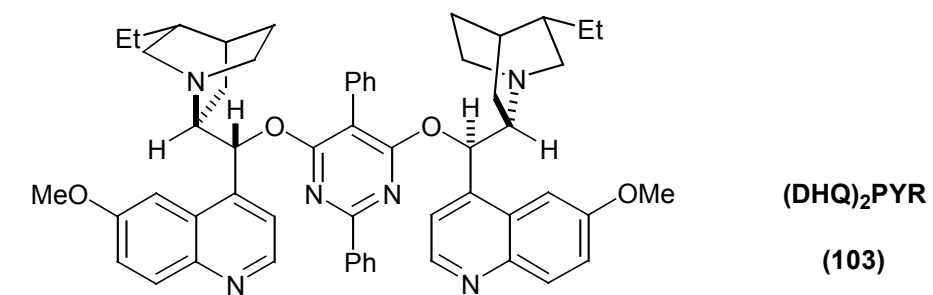


Abb. 48 Chirale Liganden zur ADH nach SHARPLESS^[74]

Als Oxidationsmittel dienen heute katalytische Mengen $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (0.4-1 mol %) und Cooxidationsmittel ist eine Mischung aus $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ und K_2CO_3 . Methansulfonamid wird bei trisubstituierten Olefinen zur besseren Hydrolyse des Osmium-Glycolats **A** im Katalysezyklus zugegeben. Der Mechanismus der Dihydroxylierungsreaktion mit OsO_4 wurde zuerst von CRIEGEE^[77] untersucht, der einen [3+2]-Additionsmechanismus zur Verbindung **A** postulierte. Später ergänzte Sharpless, dass eigentlich das elektronenarme Osmium das elektrophile Zentrum sein muss. Er definierte einen [2+2]-Mechanismus, bei dem zuerst das Alken an das Osmium koordiniert und dann das Osmaoxetan **B** bildet. Danach soll dann eine Umlagerung zu **A** stattfinden^[78]. Die beiden Mechanismen sind kinetisch sehr ähnlich. Durch neuere Berechnungen wird heute allerdings der [3+2]-Übergangszustand **A** als der zutreffende angenommen^[79] (s. Abb. 49).

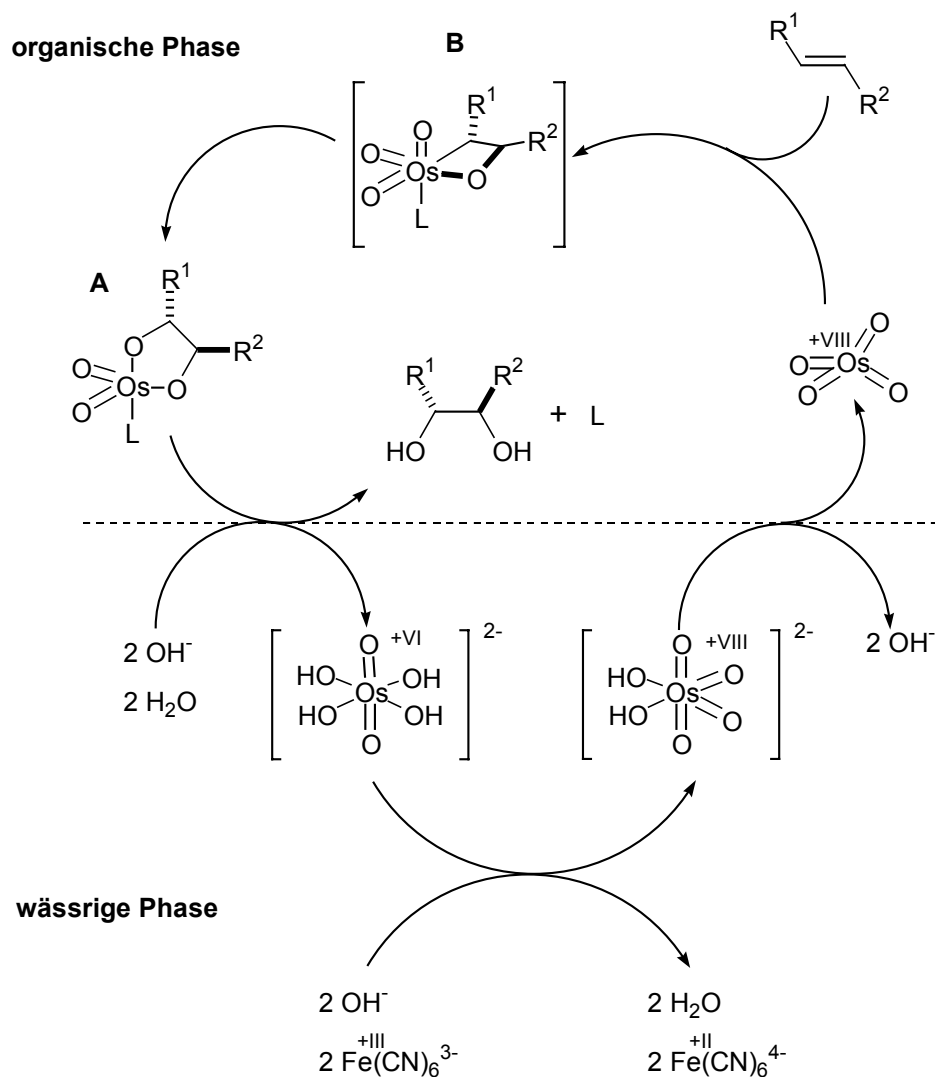


Abb. 49 Katalysezyklus der ADH mit $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ als Cooxidationsmittel^[68]

Zur Bestimmung des für die Dihydroxylierung benötigten Liganden entwickelte SHARPLESS ein Merkschema^[68] (s. Abb. 50).

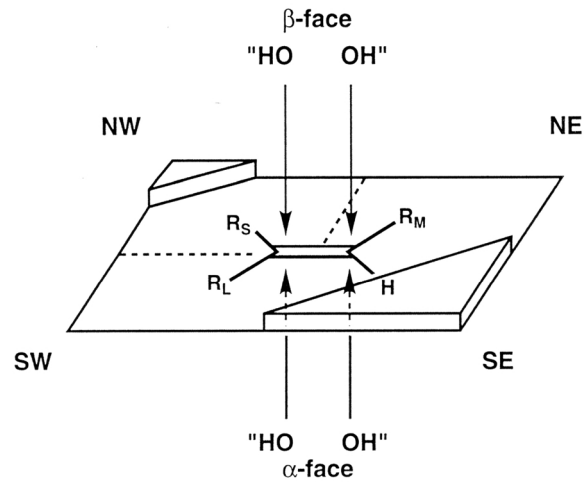


Abb. 50 Merkschema zur Bestimmung des benötigten Liganden zur ADH^[68]

Das zu oxidierende Olefin wird nach der Größe seiner Substituenten (R_L = großer Rest, R_M = mittlerer Rest, R_K = kleiner Rest) angeordnet. Jetzt kann durch die Wahl des Liganden entschieden werden, ob ein Angriff von „oben“ (β -seitig) oder „unten“ (α -seitig) erfolgen soll. Die beiden Dreiecke in Abb. 50 stellen sterisch gehinderte Bereiche im Osmoxtan-Ligand-Komplex dar. Zur Veranschaulichung der Enantioselektivität dient Abb. 51. Das Alkin (Stilben) passt optimal in die durch den Katalysator gebildete Kavität.

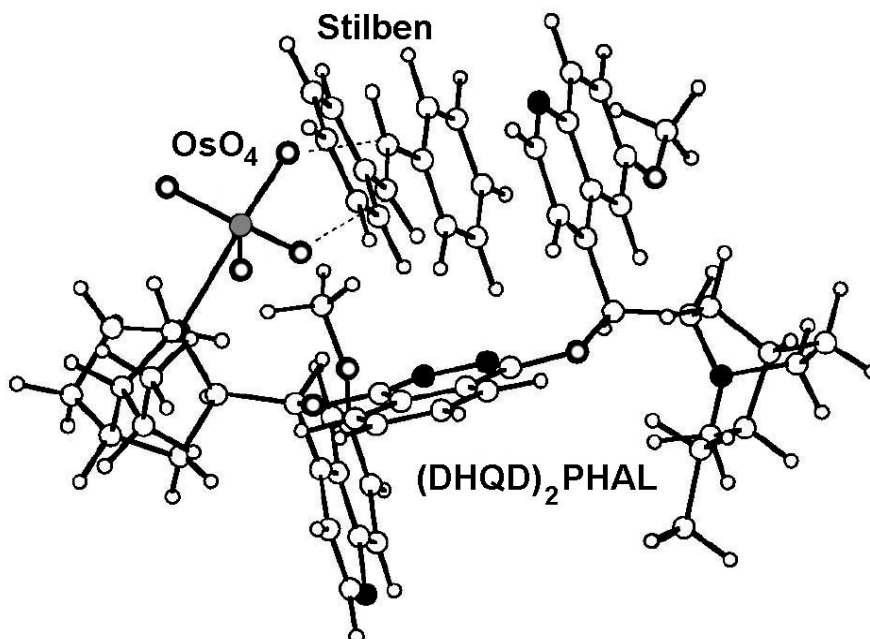


Abb. 51 Berechnete Struktur der ADH von Stilben mit $(DHQD)_2PHAL$ als Ligand^[79b]

Im vorliegenden Fall wurde (DHQ)₂PHAL zur Dihydroxylierung^[68] verwendet. Damit führte die ADH zum α -Enantiomer (s. Abb. 52) mit 72% Ausbeute und 94% Enantiomerenüberschuss (Bestimmung durch chirale HPLC; CHIRA Grom 2.8 μ m, *n*-Heptan/*iso*-Propanol = 95:5, 0.1 ml/Min, Retentionszeit α -Enantiomer: 16.24 Min, Retentionszeit β -Enantiomer: 23.58 Min, UV-Detektion: 284 nm).

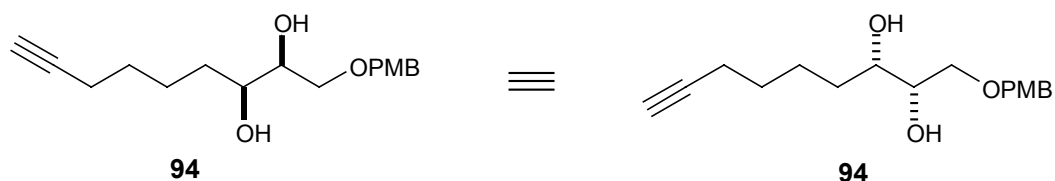


Abb. 52 α -Enantiomer nach asymmetrischer Dihydroxylierung mit (DHQ)₂PHAL

Nach abgeschlossener Oxidation muss das Diol **94** mit Dimethoxypropan acetalisch geschützt werden^[80]. Denn Versuche die STILLE-Kupplung bei identischen Reaktionsbedingungen mit dem ungeschützten Alkohol **94** vorzunehmen, führten zu einer sehr geringen Ausbeute (28%). Möglicherweise stören die Protonen der Hydroxy-Gruppe den Katalysezyklus oder sie führen zur Entmetallierung am Olefin.

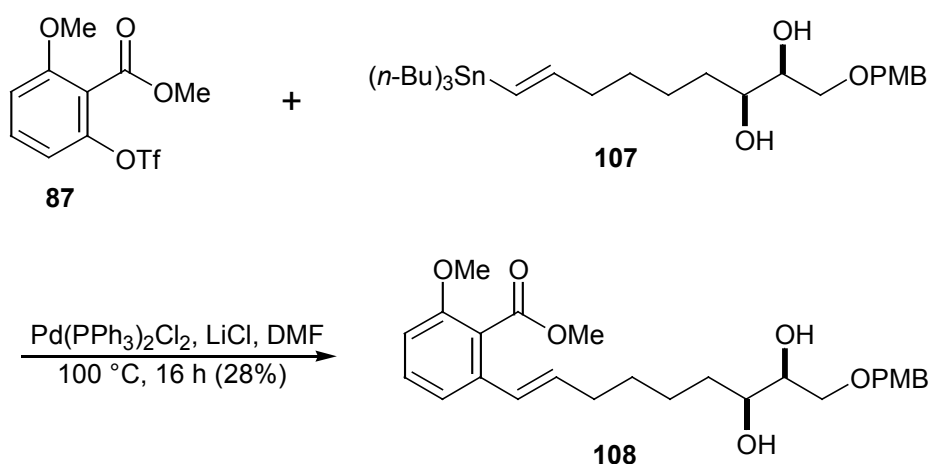


Abb. 53 Stille-Kupplung mit freien Hydroxy-Gruppen am Stannan

Das Alkin **95** wird im nächsten Schritt hydrometalliert^[81]. Mit AIBN und Tri(*n*-butyl)-zinnhydrid entsteht in einer radikalischen Reaktion (s. Abb. 55) das stannierte Olefin **96** im *E/Z*-Verhältnis von 76:24 (s. Abb 54). Das Verhältnis wurde durch NMR-Spektroskopie bestimmt. Die Isomere konnten nicht getrennt werden. Eine vollständige Abtrennung der ungewünschten Produkte erfolgte nach der Makrolactonisierung.

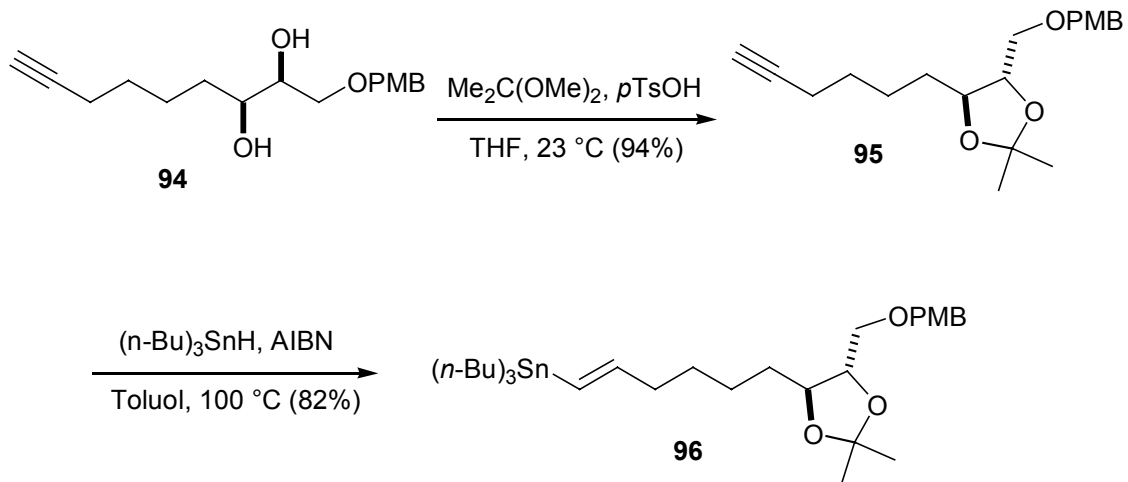


Abb. 54 Acetalisierung und Hydrostannylierung

Eine β -Addition des Metalls in der Reaktion aus Abb. 54 konnte nicht festgestellt werden.

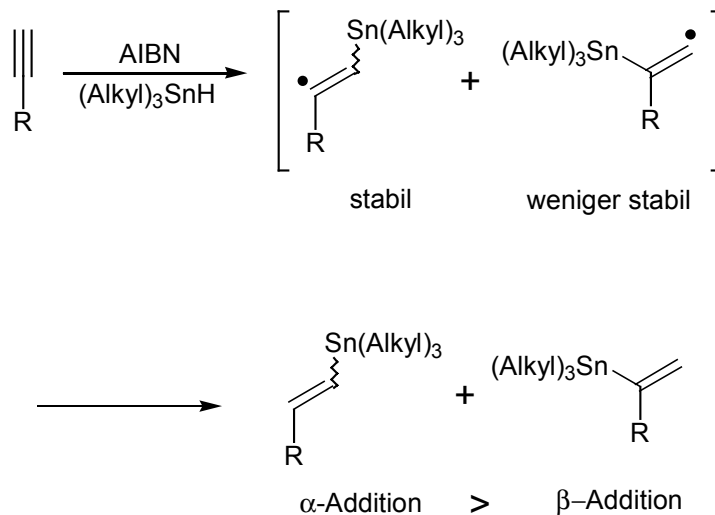


Abb. 55 Mechanismus der radikalischen Hydrostannylierung^[82]

Durch eine Änderung der Reaktionsbedingungen sollte versucht werden, ob sich der *E*-Anteil des metallierten Olefins **96** noch erhöhen lässt. Dazu wurde die Hydrostannylierung metallkatalysiert mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.02 eq) durchgeführt^[83] (1.7 eq $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$, THF, 23 °C, 16 h). Es konnte ausschließlich *E*-Olefin **96** gefunden werden, leider entstand aber auch das β -metallierte Alken **109** im Verhältnis α/β wie 62:38. Eine Abtrennung des β -Produkts **109** war mit den gängigen säulenchromatographischen Methoden nicht möglich, weshalb dieser Reaktionsweg nicht weiter verfolgt wurde.

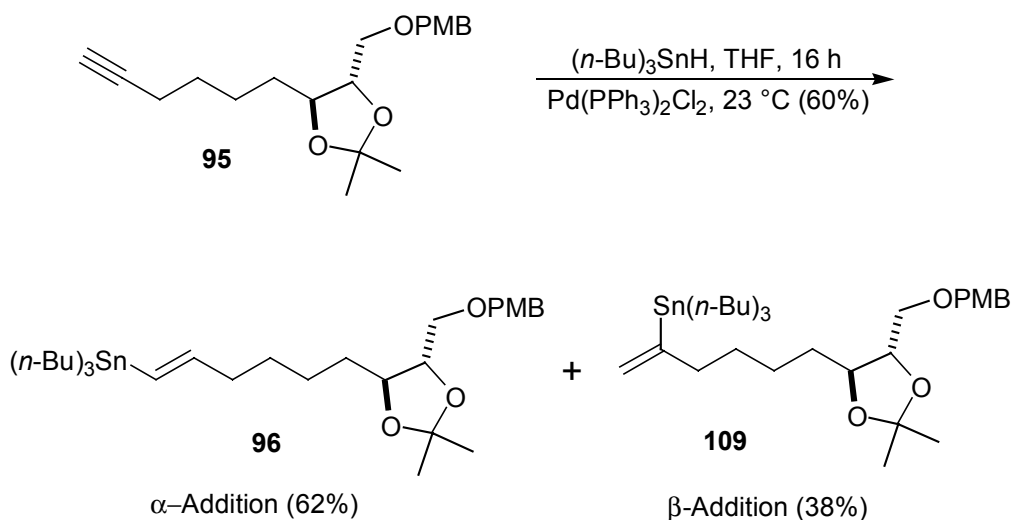


Abb. 56 Metallkatalysierte Hydrostannylierung

4.3 Vervollständigung des Ringsystems

Die Verknüpfung des aromatischen Teils **87** mit dem aliphatischen Teil **96** erfolgte mittels einer STILLE-Kreuzkupplung^[84]. Die Ausbeute konnte durch den Einsatz des geschützten Diols **95** auf 90% erhöht werden (s. Abb. 57).

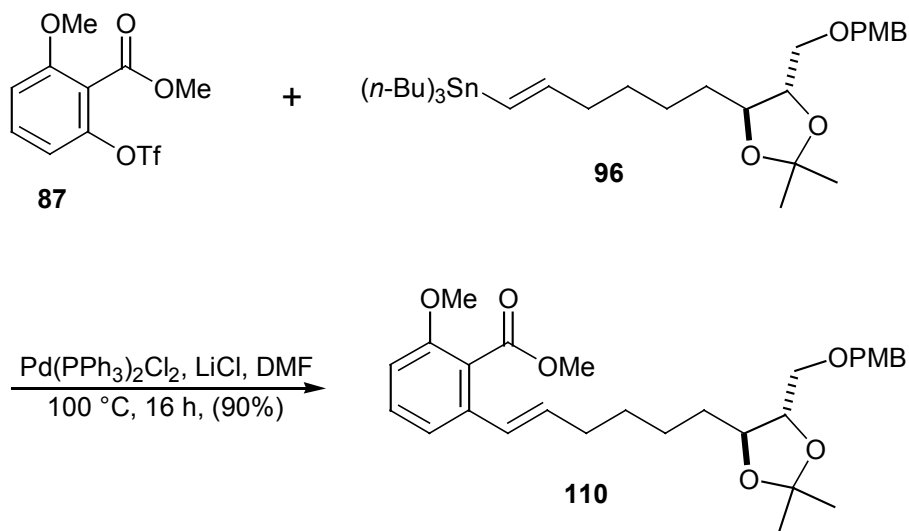


Abb. 57 STILLE-Kupplung mit geschütztem Diol

Die STILLE-Reaktion ist eine moderne metallorganische Kupplungsreaktion, die erst seit 1986 literaturbekannt ist^[61]. Sie ist eine vielseitige Methode zur Bindungsknüpfung von aromatischen- und aliphatischen Halogeniden oder Triflaten mit stannylierten Olefinen bzw. Alkinen. Der Mechanismus der Kreuzkupplung lässt sich als Kreisprozess (s. Abb. 58) darstellen^[85].

Im ersten Schritt werden das Triflat und der Katalysator in einer oxidativen Addition zusammengeführt (**a**). Anschließend isomerisiert der *cis*-Palladium-Komplex zur *trans*-Form (**b**). Es folgt der Austausch des Triflat-Ions gegen ein Chlorid-Anion (**c**). Bei der Transmetallierung (**d**) bildet das Stannan mit dem Palladium-Komplex unter Verlust eines Liganden L ein cyclisches Intermediat, welches sich durch Abspaltung des Halogen-Stannans zum dreifach koordinierten Komplex öffnet (**e**). Der Kreis schließt sich durch reduktive Eliminierung und Regenerierung der PdL₂-Species (**f**).

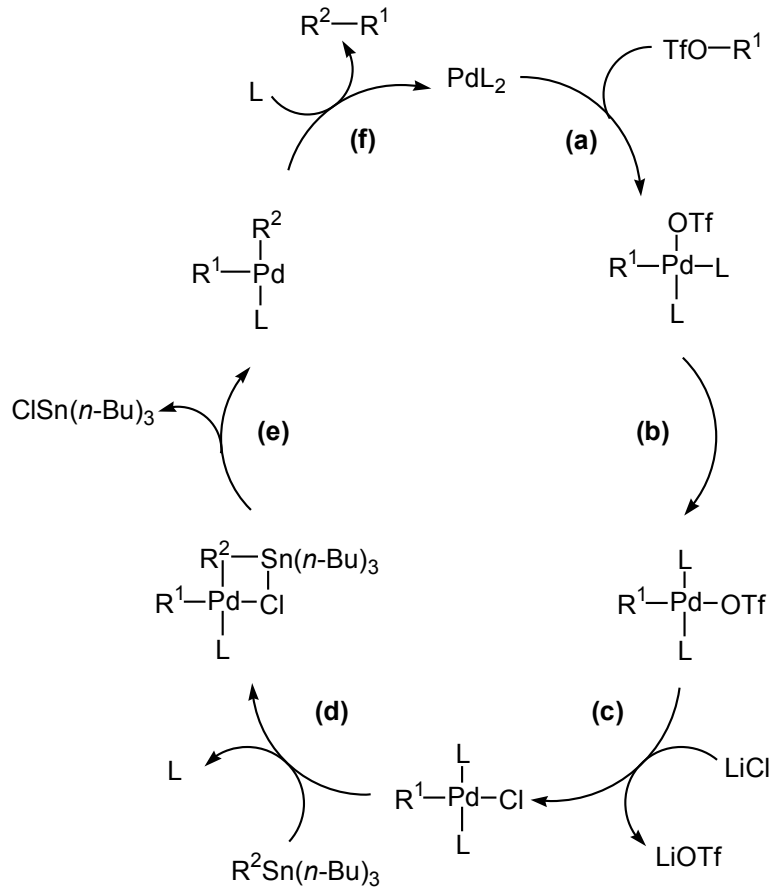


Abb. 58 Katalysezyklus der STILLE-Kupplung^[85]

Bei Kupplung mit Triflaten ist der Zusatz von Lithiumchlorid notwendig, weil das Chlorid-Ion das Triflat-Ion ersetzt, unter Bildung eines Chloropalladium(II)-Komplexes, mit dem die Transmetallierung günstiger abläuft als mit einem Triflatopalladium(II)-Komplex. Allerdings ist der Lithiumchlorid-Zusatz nicht immer erforderlich. Er kann die Kupplung nicht nur beschleunigen, sondern auch verlangsamen. Die Wirkung hängt vom Lösungsmittel (THF oder NMP), vom Triflat ($R^1 = \text{Aryl- oder Vinyl-}$) und vom Liganden ($L = \text{AsPh}_3$ oder PPh_3) ab.

Bevor makrolactonisiert werden kann muss das Diol und die Säure entschützt werden. Das Acetal wird säurekatalysiert gespalten^[86] und der Ester basenkatalysiert verseift^[87] (s. Abb. 59).

Die Hydroxysäure **111** ist damit zum Ringschluss unter YAMAGUCHI-Bedingungen^[88] vorbereitet. Diese beinhalten auch das Hochverdünnungsprinzip von RUGGLI^[89] und ZIEGLER^[90]. Die Synthese von Makrolactonen **B** aus ω -Hydroxysäuren **A** ist ohne Zusätze (s. Abb. 60) nicht möglich.

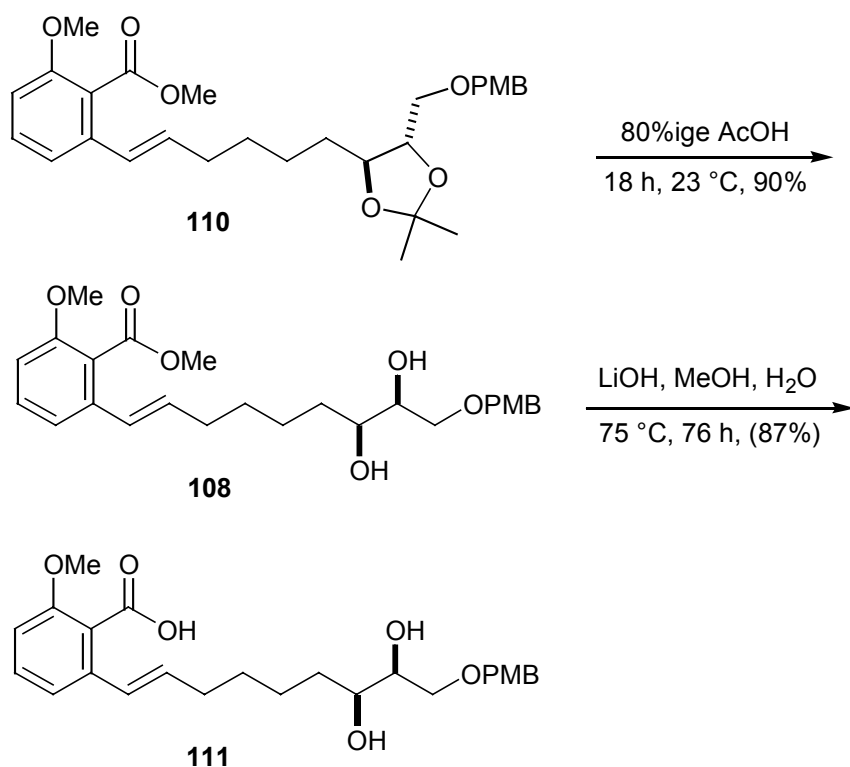


Abb. 59 Entschützung von Diol und Säure

Die reaktionsträge Säuregruppe **C** muss erst aktiviert werden. Heute realisiert man Makrolactonisierungen im Allgemeinen über eine Acyl-Aktivierung (Ausnahme: MITSUNOBU-Lactonisierung). Beim Aktivierungsverfahren mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid bildet sich zuerst das gemischte Säureanhydrid **D** ($X = \text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3$). Dann kann, nach Abfiltrieren des Triethyl-Ammoniumchlorids, mit 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (STEGLICH-Katalysator) die Reaktivität der Acylgruppe in einer Gleichgewichtsreaktion nochmals erhöht werden. Es entsteht das *N*-Acylpyridiniumsalz **E**, welches unter Hochverdünnungsbedingungen intramolekular zum Lacton **B** reagiert. In normal konzentrierter Lösung kommt es unter den gleichen Bedingungen zur intermolekularen Reaktion, welche zum Polymer **F** führt^[91].

Damit eine intermolekulare Reaktion maximal unterdrückt werden kann ist eine Konzentration des Edukts von 1 mmol/Liter erforderlich. Die Ausbeute beträgt dann 61% an Lacton. Eine Erhöhung der Konzentration auf 1.6 mmol bzw. 50.0 mmol verringert die Ausbeute auf 44% bzw 33%. Außerdem führte eine Variante^[92] als hochverdünnte Eintopfreaktion ganz ohne Ausbeute an gewünschtem Produkt zu einem Polymer.

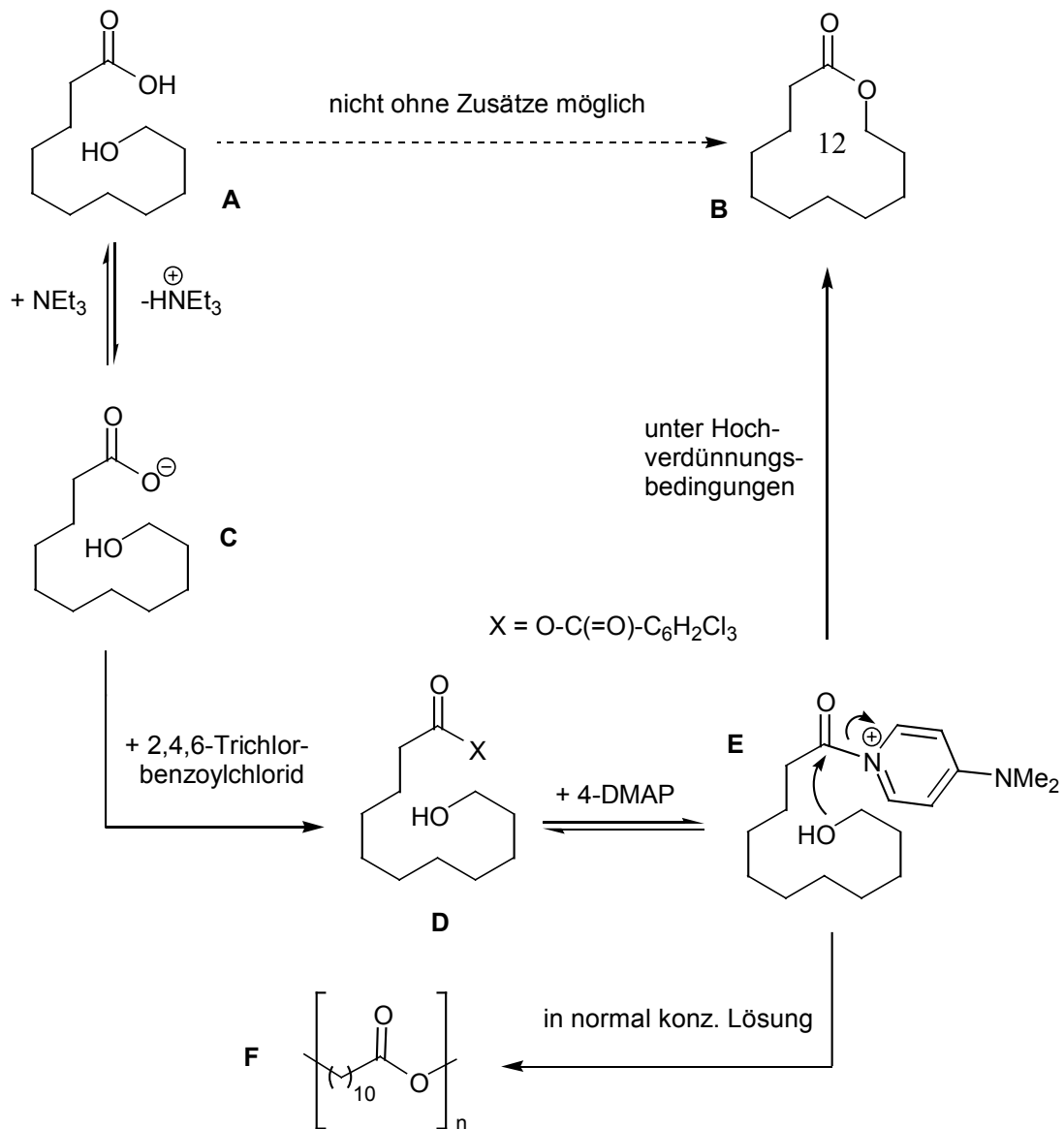


Abb. 60 Mechanismus der YAMAGUCHI-Makrolactonisierung^[91]

Die gesamte Ringspannung von Cycloalkanen beträgt beim 12-Ring 16 kJ/mol und beim 11-Ring 46 kJ/mol^[93]. Deshalb war zu hoffen, dass diese Erkenntnisse auch auf die Makrolid-Ringe zu übertragen sind und eine gröÙenselektive Reaktion das gewünschte 12-Ring Lacton **112** favorisiert.

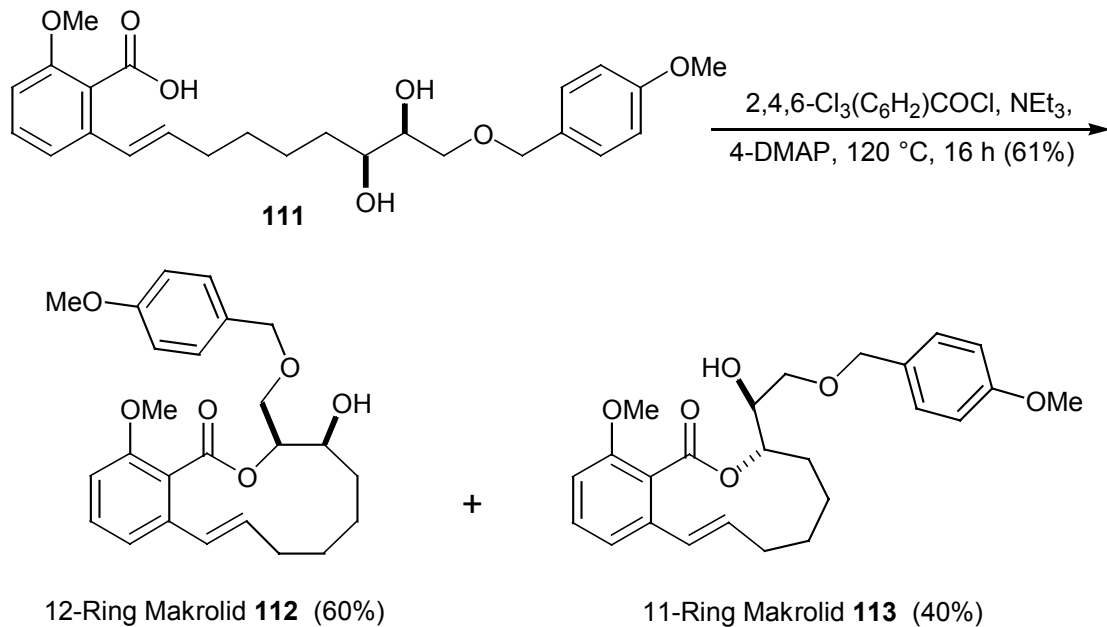


Abb. 61 YAMAGUCHI-Makrolactonisierung

Nach erfolgter Cyclisierung wurde die Reaktionsmischung mittels analytischer HPLC (Grom-SIL 120 ODS/4 HE, 5 μm , 250 x 4 mm ID, Wasser/Acetonitril/Ammoniumacetat (0.5 mM) = 54:45:1, 1 ml/min, Retentionszeit: 12-Ring **112**: 29.945 min, 11-Ring **113**: 31.793 min, UV-Detektion: 254 nm) untersucht (s. Abb. 62). Es konnte ein Verhältnis von 12- zu 11-gliedrigem Ring von 60:40 festgestellt werden, was die obigen thermodynamischen Daten bestätigt. Durch präparative HPLC konnten anschließend die beiden Makrolide getrennt und NMR-spektroskopisch identifiziert werden.

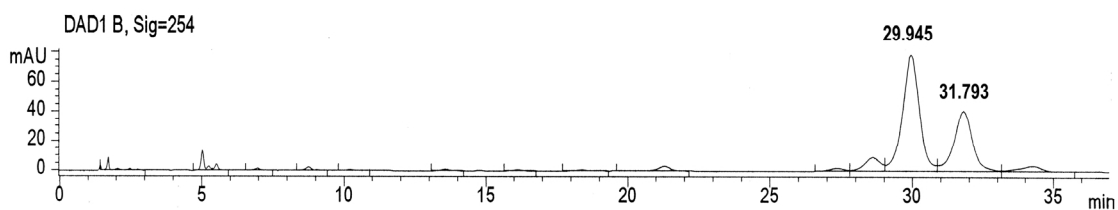


Abb. 62 HPLC-Lauf zur Trennung der Makrolide **112** und **113**

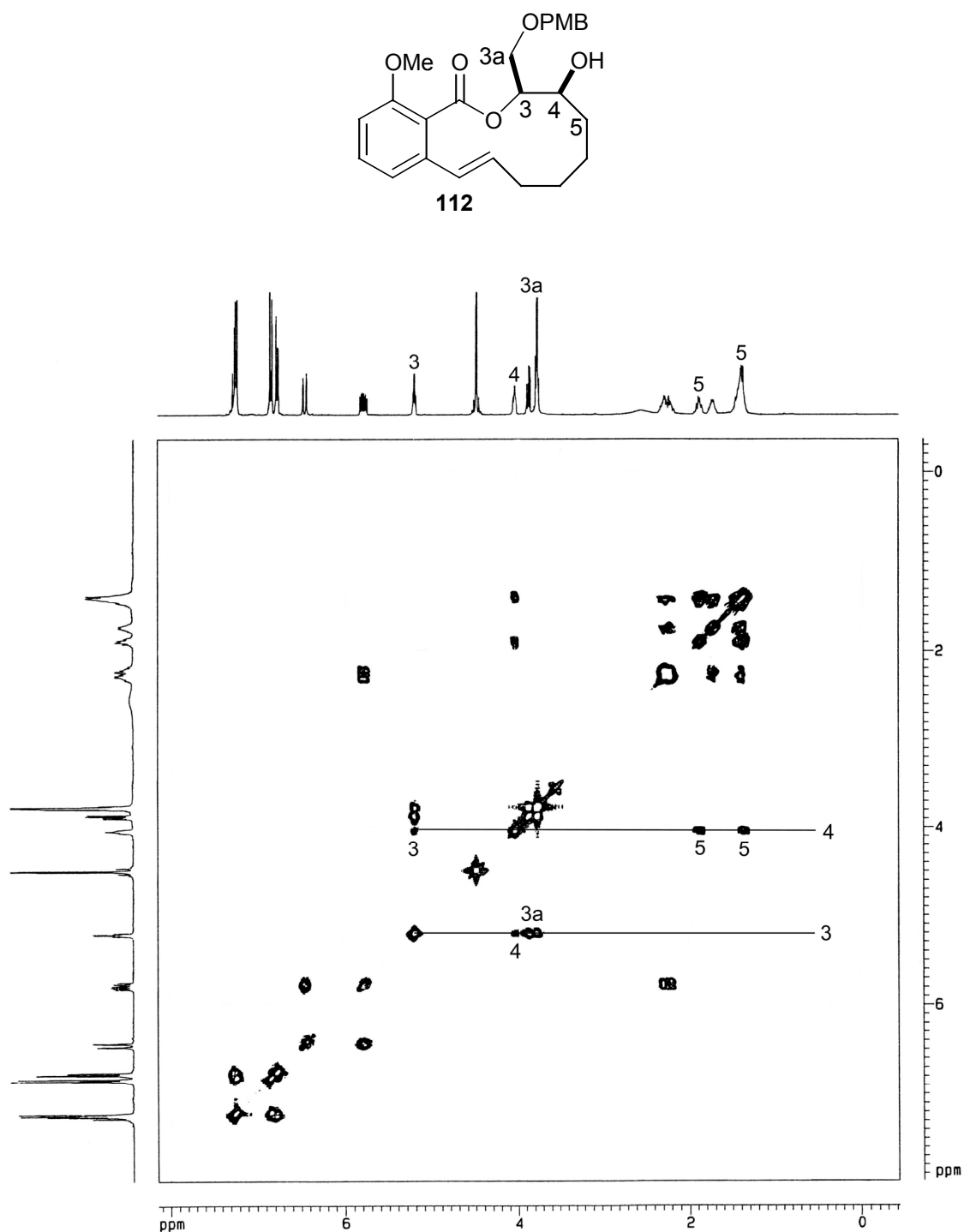


Abb. 63 $^1\text{H}/^1\text{H}$ -COSY-Spektrum des 12-Ring Makrolids **112**

Das $^1\text{H}/^1\text{H}$ -COSY Spektrum des 12-Ring Makrolids **112** zeigt für H-3 ($\delta = 5.21$) zwei Kreuzpeaks mit Protonen, die an eine OR-Funktion gebunden sind, nämlich H-4 ($\delta = 4.01$) und H-3a ($\delta = 3.85, 3.77$) (s. Abb. 63).

Andererseits ist H-3 ($\delta = 5.20$) des 11-Ring Lactons **113** flankiert von einer cycloaliphatischen Methylengruppe an H-4 ($\delta = 1.84, 1.51$) und von H-3a (exocyclische Hydroxy-Gruppe, $\delta = 3.82$) (s. Abb. 64). Diese Beobachtungen werden durch die $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -COSY-Spektren bestätigt.

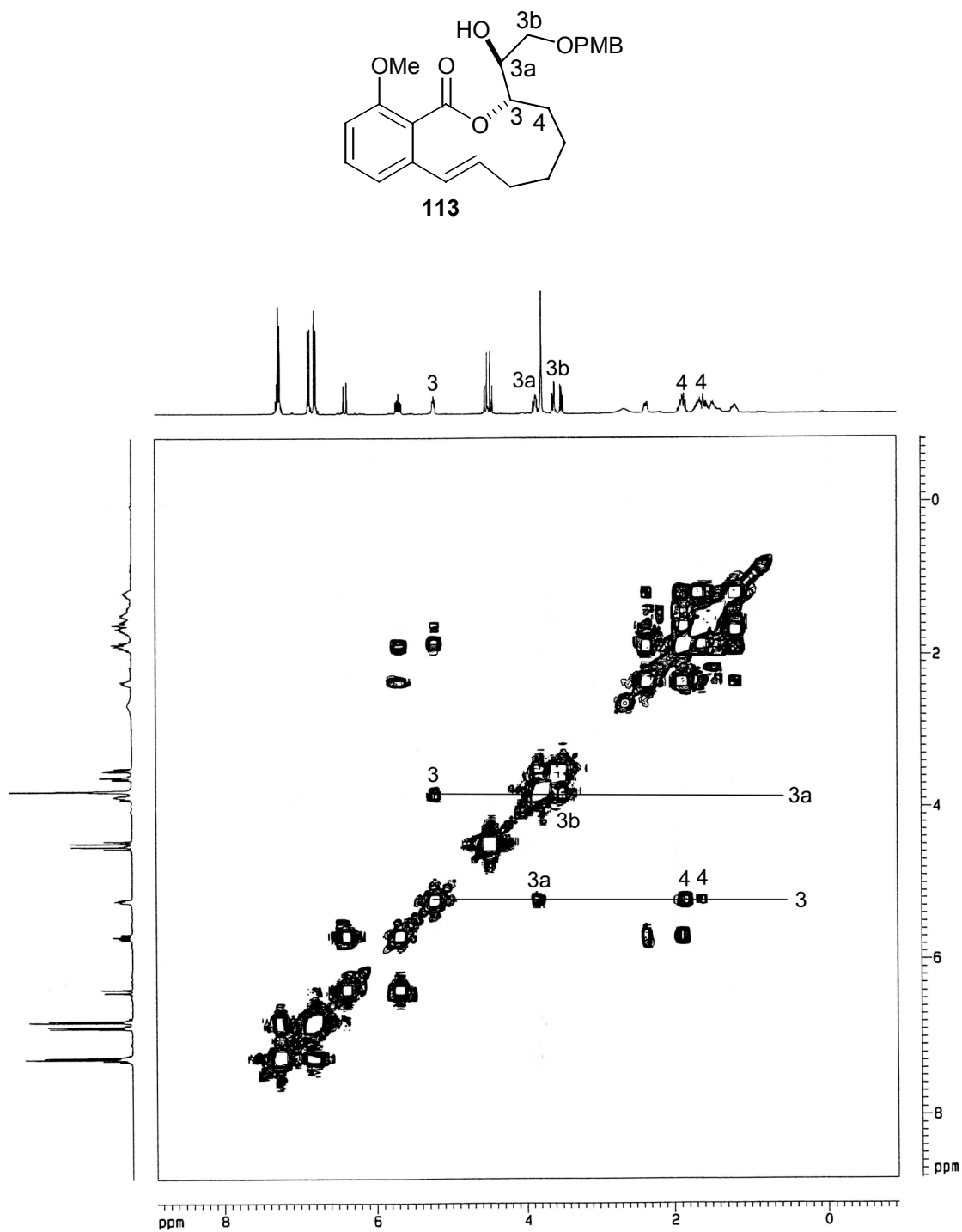


Abb. 64 $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -COSY-Spektrum des 11-Ring Makrolids **113**

Abschließend wurden noch in einer Reaktion mit Bortribromid die verbliebenen Schutzgruppen an den phenolischen und primären Alkoholgruppen entfernt^[94]. Somit ist die Synthese eines Grundgerüsts der Oximidine abgeschlossen. Sie konnte, ab der STILLE-Kupplung der beiden Teilmoleküle **87** und **96**, mit einer Gesamtausbeute von 43% bis zum geschützten 12-Ring Lacton **112** und von 17% bis zum freien Triol-Macrolid **114** erfolgreich durchgeführt werden.

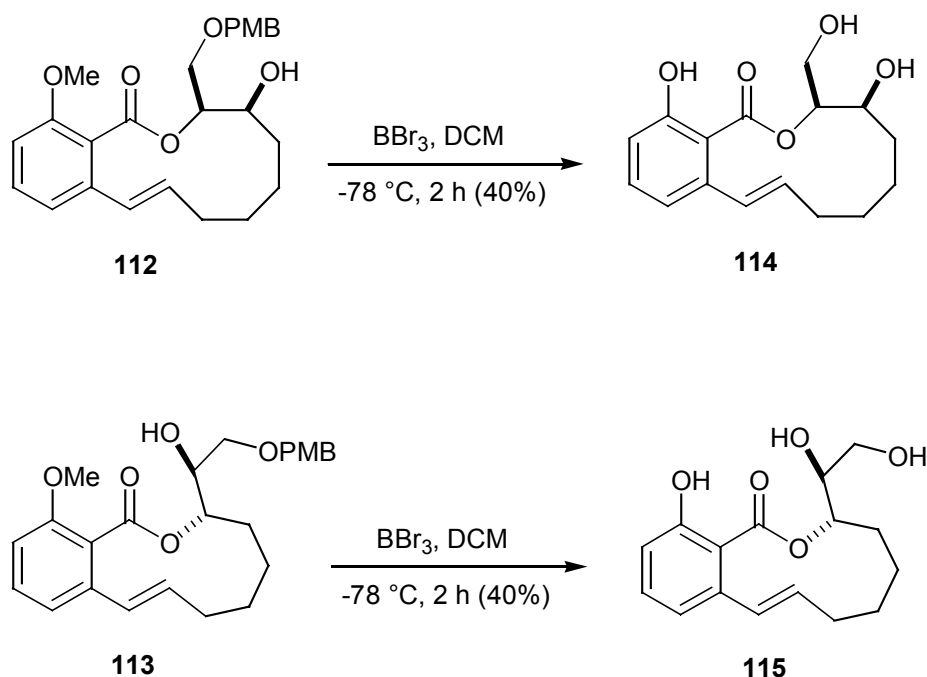


Abb. 65 Entschützung der Makrolide

Die Makrolactonisierung führte zwar zu einer Differenzierung der beiden sekundären OH-Funktionen, aber nur zu moderater Selektivität. Deshalb wurde auch eine Monoschutzung der für die Bildung des 11-Rings verantwortlichen Hydroxygruppe versucht. Zuerst sollte die PMB-Gruppe am terminalen O-Atom mit DDQ unter wasserfreien Bedingungen zum Benzylacetal **116** überführt werden^[95], was jedoch leider nicht gelang.

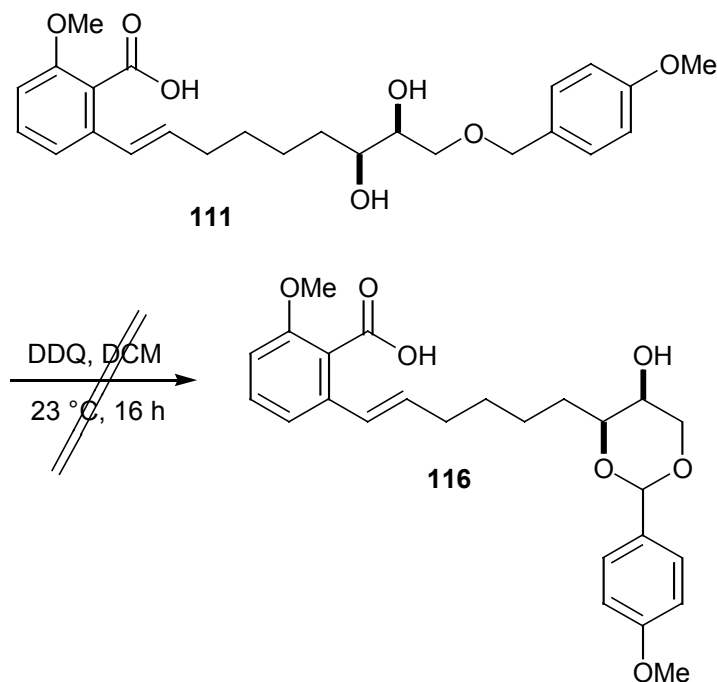


Abb. 66 Erster Versuch zur selektiven Schützung der Alkoholfunktion

In einem zweiten Experiment wurde mit Di(*n*-butyl)-zinnoxid ein Zinnacetal **117**, generiert^[96], das nur jeweils an einem O-Atom von Allylbromid elektrophil angegriffen werden kann. Diese Reaktion führte zu einem Verhältnis der beiden monogeschützten Verbindungen **118** und **119** von 46:54. Nach chromatographischer Trennung über präparative HPLC konnte das Methylbenzoat zu **120** bzw. **121** verseift werden^[87] und eine YAMAGUCHI-Lactonisierung^[88] erfolgen. Mit dieser Vorgehensweise kann jetzt zwar selektiv das 12-gliedrige Lacton erhalten werden (s. Abb. 67), jedoch ist die Monoschützung des Diols **108** von vorneherein mit einem Verlust von 50% behaftet, was diese Methode zu unwirtschaftlich macht. Außerdem muss zusätzlich die Allylschutzgruppe aufwendig entfernt werden^[97]. Deshalb kann diese Möglichkeit zur Optimierung der Makrolactonisierung nicht empfohlen werden.

Die Identifikation der beiden Makrolide **122** und **123** verläuft analog der nicht allylierten Verbindungen **112** und **113** über die ¹H/¹H- bzw. ¹H/¹³C-COSY-Spektren. Das ¹H/¹H-COSY-Spektrum des 12-Ring Lactons **122** zeigt für H-3 ($\delta = 5.39$) Kreuzpaeks mit Protonen, die an eine OR-Funktion gebunden sind, nämlich H-4 ($\delta = 3.83$) und H-3a ($\delta = 3.64, 3.80$). Beim Lacton **123** ist H-3 ($\delta = 5.27$) zwischen einer cycloaliphatischen Methylengruppe H-4 ($\delta = 1.57$) und einer exocyclischen OH-Gruppe H-3a ($\delta = 3.69$) lokalisiert. Was durch die entsprechenden Kreuzpeaks belegt ist. Ausserdem sind an beiden Verbindungen die Allylschutzgruppen eindeutig zu identifizieren.

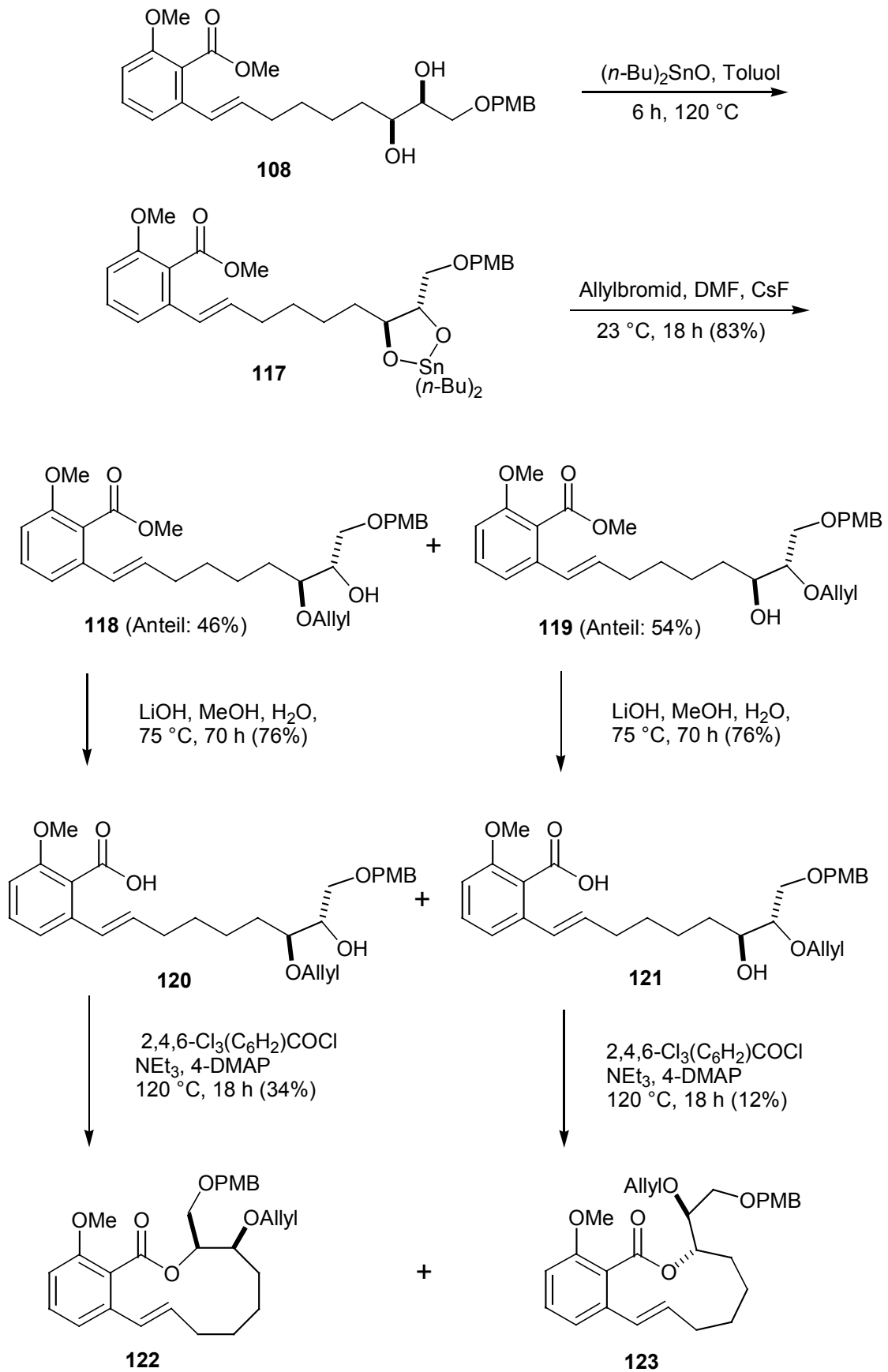


Abb. 67 Zweiter Versuch zur selektiven Schützung der Alkoholfunktion

4.4 Verlängerung der aliphatischen Seitenkette

Zur späteren Einführung der Enamid Seitenkette (s. Abb. 70) ist es synthetisch günstiger zwei Methylen-Einheiten am Grundkörper zu haben (s. Abb. 68). Das dritte Kohlenstoff-Atom und die Doppelbindung zum Amid kann dann leicht durch eine Wittig-Reaktion eingeführt werden^[98]. Eine Übersicht der wichtigsten Methoden zur Einführung der Enamid Seitenkette ist in den Abbildungen 70 bis 73 gegeben.

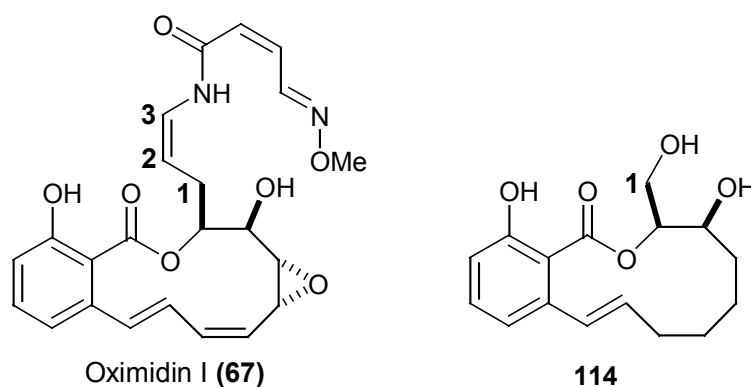


Abb. 68 Vergleich Naturstoff mit dargestelltem Grundgerüst

Dazu musste der aliphatische Teil des Moleküls um eine Methyleinheit verlängert werden. Die Synthese des verlängerten Molekülteils beginnt ausgehend von Hept-2-in-1-säure-methylester (**124**), der zum Alkohol **126** reduziert wird^[99]. Die Reduktion mit LAH muss bei 0 °C durchgeführt werden, sonst bildet sich der unerwünschte Allylalkohol **125** (s. Abb. 69).

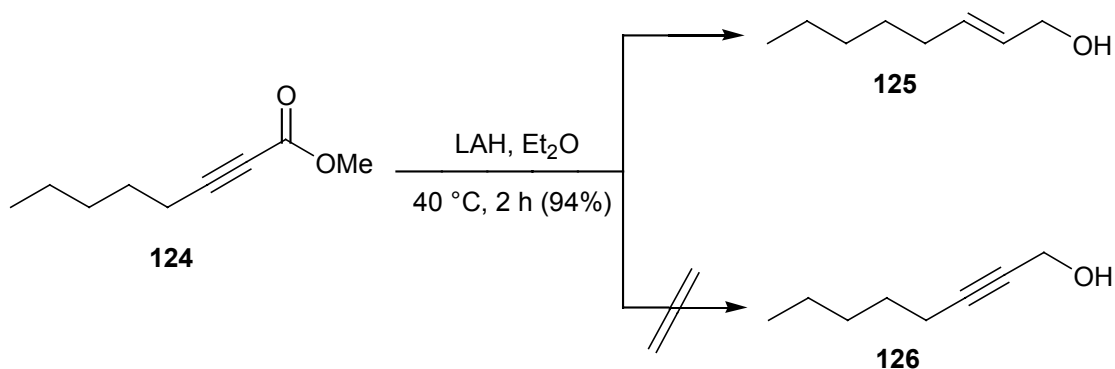


Abb. 69 Reduktion von Oct-2-in-1-säuremethylester (**124**) mit LAH bei 40 °C

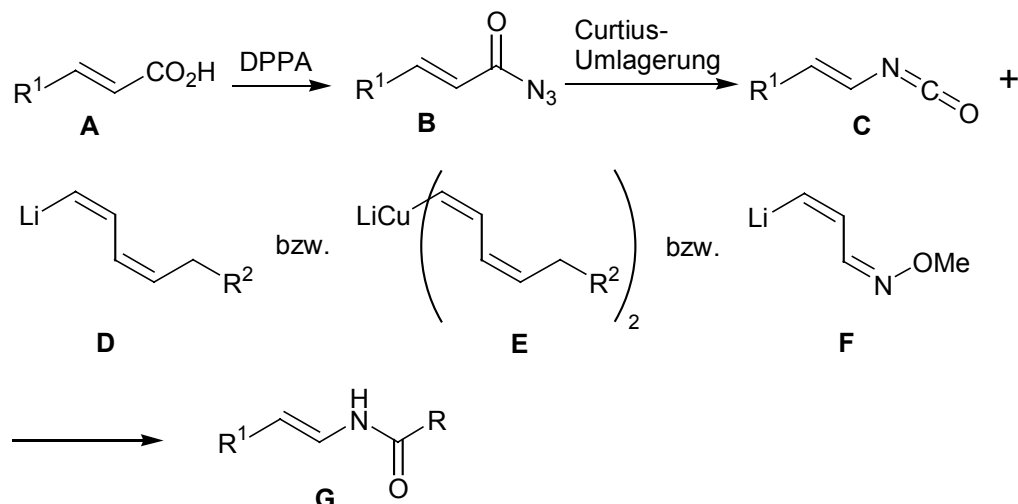


Abb. 70 Einführung der Seitenkette über CURTIUS-Umlagerung

Verschiedene Autoren^[49a,c,f;50a;51b;52a,b,c;53b] nutzen zur Einführung der Enamid-Seitenkette die CURTIUS-Umlagerung. Die Säure **A** wird zum Azid **B** umgewandelt und nach der Umlagerung zum Isonitril **C** mit verschiedenen lithiierten Olefinen **D**, **E** oder **F** zum *Z*-Enamid **G** umgesetzt. SMITH, III und ZHENG^[49d] jedoch isolieren das Isonitril **C** nicht, sondern lassen es mit 2-(Trimethylsilyl)-ethanol in situ zum *N*-geschützten Enamin reagieren. Dieses wird dann mit (2*Z*,4*Z*)-Hepta-2,4-diensäurechlorid zum *N*-geschützten Enamid **G** umgesetzt.

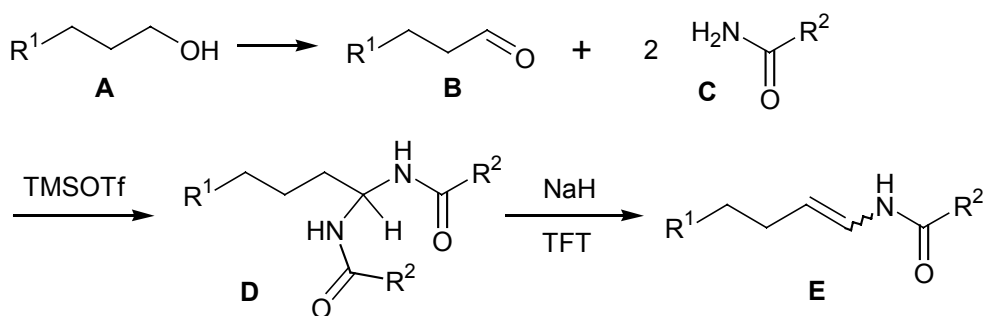


Abb. 71 Einführung der Seitenkette über ein bisacyliertes Aminal

LABREQUE et al.^[49b] kondensieren den aus dem Alkohol **A** erhaltenen Aldehyd **B** mit einem Amid **C** zu einer bisacylierten Verbindung **D** um. Anschließend wird mit Natriumhydrid in Trifluortoluol (TFT) zum Enamid **E** eliminiert. Sie erhalten das *E/Z*-Gemisch des Enamids, dessen Verhältnis sie nicht angeben.

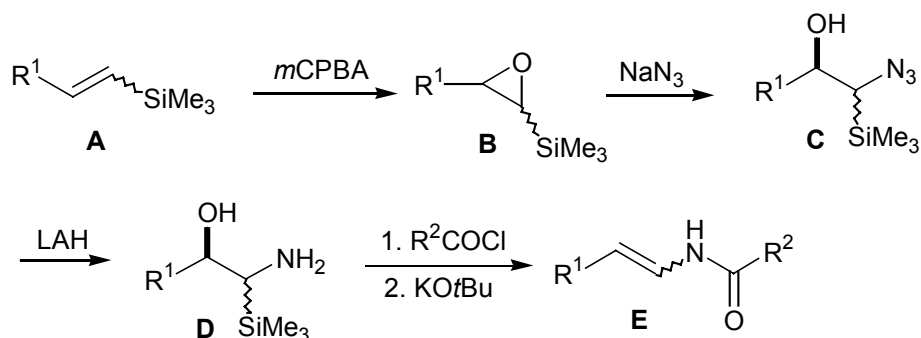


Abb. 72 Einführung der Seitenkette über PETERSON-Olefinierung

FÜRSTNER et al.^[53e] generieren das *Z*-Enamid über eine PETERSON-Olefinierung^[100]. Das Vinylsilan **A** wird zu **B** epoxidiert. Anschließend öffnen sie das Epoxid **B** nucleophil mit Natriumazid zu **C**. Eine Reduktion mit LAH zum Amin **D** geht der Umsetzung mit einem Säurechlorid voraus. Dann wird zum Schluss das Enamid **E** mittels Eliminierung freigesetzt. Vorteil dieser Methode ist, dass je nach Verwendung des *E*- oder *Z*-Vinylsilans **A** das *E*- oder *Z*-Enamid **E** gebildet werden kann.

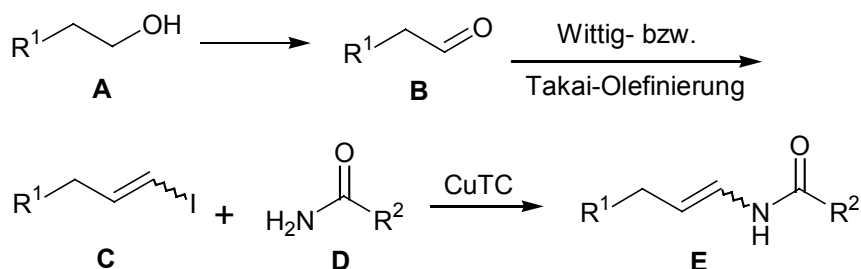


Abb. 73 Einführung der Seitenkette über WITTIG- bzw. TAKAI-Olefinierung

Eine Methode mit der möglicherweise auch die *Z*-Enamid-Seitenkette in Verbindung **140** eingeführt werden kann, ist die WITTIG-Olefinierung^[98] des Aldehyds **B** zum *Z*-Vinylidiod **C**. R^1 stellt den Lacton-Ring dar. Eine Kupplung des Iodids **C** mit dem entsprechenden Amid **D** unter Kupfer(I)-thiophencarboxylat-Katalyse (CuTC) führt zum gewünschten *Z*-Enamid **E**. Zur Herstellung des *E*-Enamids **E** wird anstelle der WITTIG- eine TAKAI-Olefinierung^[101] zum *E*-Vinylidiod **C** durchgeführt. Die Kupplung zum *E*-Enamids **E** wird analog der *Z*-Spezies vorgenommen^[49g,52c].

Um das Alkin **127** zu erhalten wurde mit 1,3-Diaminopropan und Natriumhydrid, eine Isomerisierung von **126** vorgenommen^[102] (s. Abb. 74). Die Treibkraft der Isomerisierung ist die Bildung eines terminalen Acetylenids. Das Alkin **126** wird durch die aus 1,3-Diaminopropan und Natriumhydrid entstandene Base in α -Stellung deprotoniert. Das dazu mesomere Allen-Anion wird zum Allen reprotoniert. Weitere Deprotonierungs- und Reprotonierungsschritte folgen, bis das terminale Acetylenid entstanden ist^[103]. Die wässrige Aufarbeitung setzt dann das Alkin **127** frei. Der Aldehyd **128** entstand durch SWERN-Oxidation^[65].

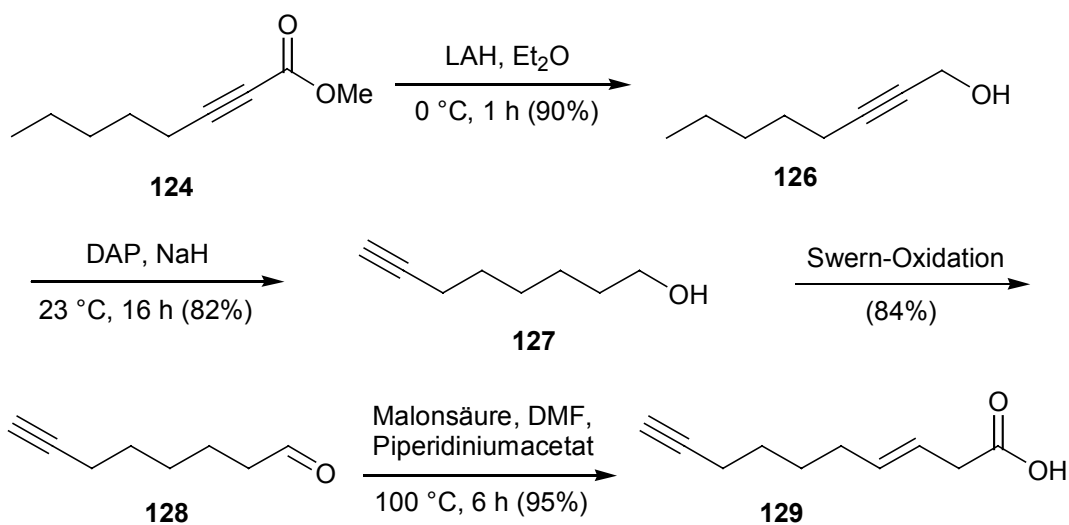


Abb. 74 Verlängerung des aliphatischen Molekülteils

Die eigentliche Kettenverlängerung erfolgte durch eine KNOEVENAGEL-Kondensation des Aldehyds mit Malonsäure. Durch Zusatz des Katalysators Piperidiniumacetat eliminiert der Alkohol nicht mehr konjugiert zur Säurefunktion in α,β -Position, sondern isoliert in β,γ -Stellung^[104] (s. Abb. 75). Bei Anwesenheit von Basen (Pyridin als Lösungsmittel) wird Weg I beschriftet, der den üblichen Verlauf einer KNOEVENAGEL-Kondensation^[105] beschreibt und zur α,β -ungesättigten Carbonsäure **A** führt.

Beide Säurefunktionen im Molekül **D** sind wahrscheinlich durch den Basenzusatz deprotoniert, was die Wanderung des aciden Protons vom Methylen-Atom zum Alkoholat-Ion erklärt. Das Trianion **C** eliminiert dann zum Dicarboxylat-Ion **B**

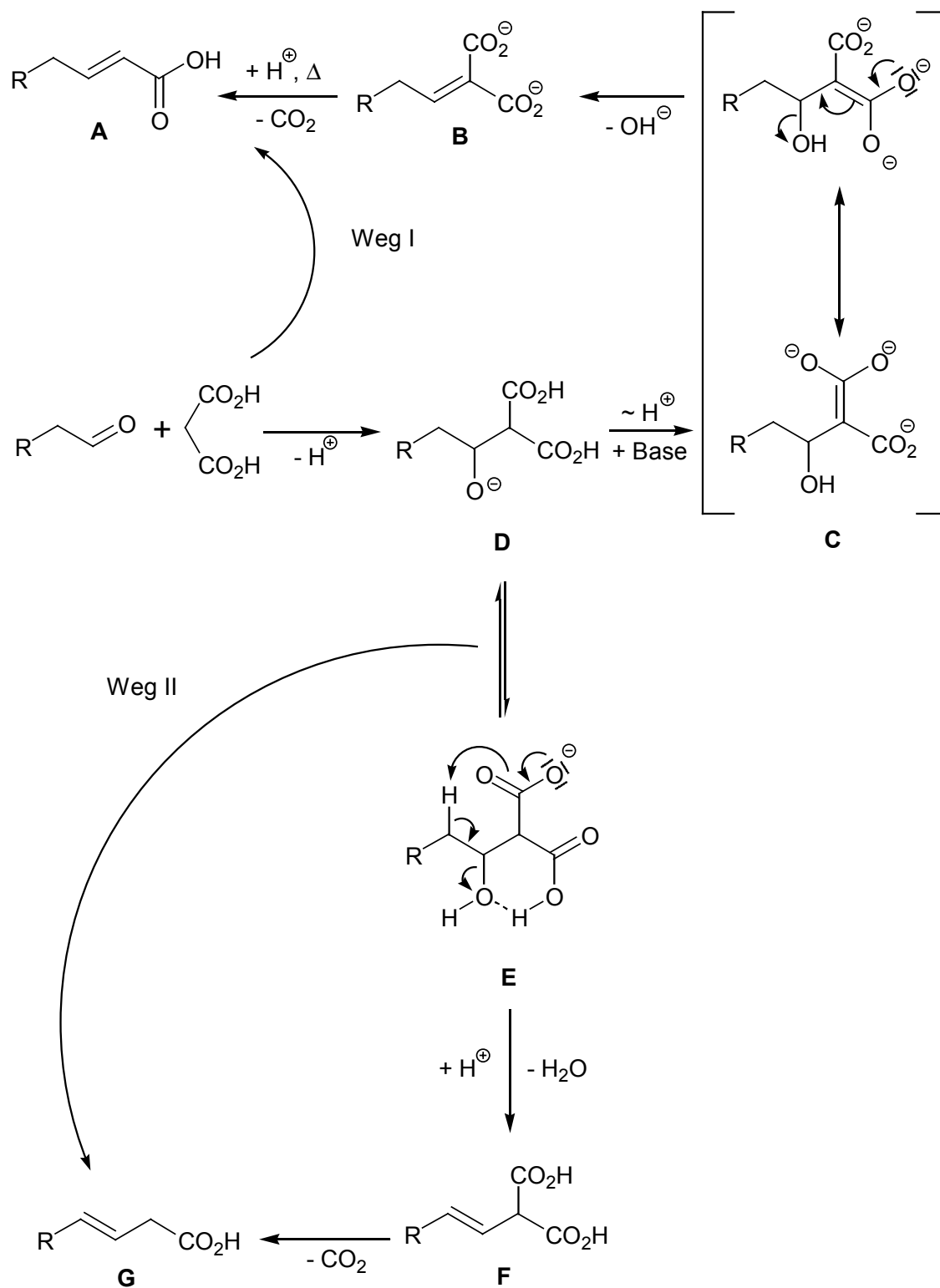


Abb. 75 Mechanismus der modifizierten KNOEVENAGEL-Reaktion^[91,104]

Es bildet sich aber bei Abwesenheit von Basen in DMF, DMSO oder Xylol das Aldol-Addukt **D**, welches über **E** zum Carboxylat-Ion **F** eliminiert. Die Decarboxylierung ergibt dann die β,γ -ungesättigte Säure **G**. (Weg II).

Eine anschließende Reduktion^[64] der Säure **129** zum Alkohol **130**, Schützung^[106] mit PMB-Cl und asymmetrische SHARPLESS-Dihydroxylierung^[68] zum (S,S)-Enantiomer ergeben ein Diol **132**, das wie bei der Synthese der kürzeren aliphatischen Kette zu **133** acetalisiert^[80] und zu **134** hydrostannyliert^[107] wird (s. Abb. 76). Der Enantiomerenüberschuss bei der ADH-Reaktion konnte durch chirale HPLC (Chiralcel ODH, 250 x 4.6 mm ID, *n*-Heptan/*iso*-Propanol = 90:10, 0.5 ml/min, Retentionszeit α -Enantiomer: 25.65 min, Retentionszeit β -Enantiomer: 24.12 min, UV-Detektion: 280 nm) zu 94% bestimmt werden. Als *E/Z*-Verhältnis der beiden Konfigurationsisomeren bei der Hydrostannylierung ergab sich 74:26. Die Isomere konnten nicht getrennt werden. Eine vollständige Abtrennung der ungewünschten Produkte erfolgte auch hier nach der Makrolactonisierung.

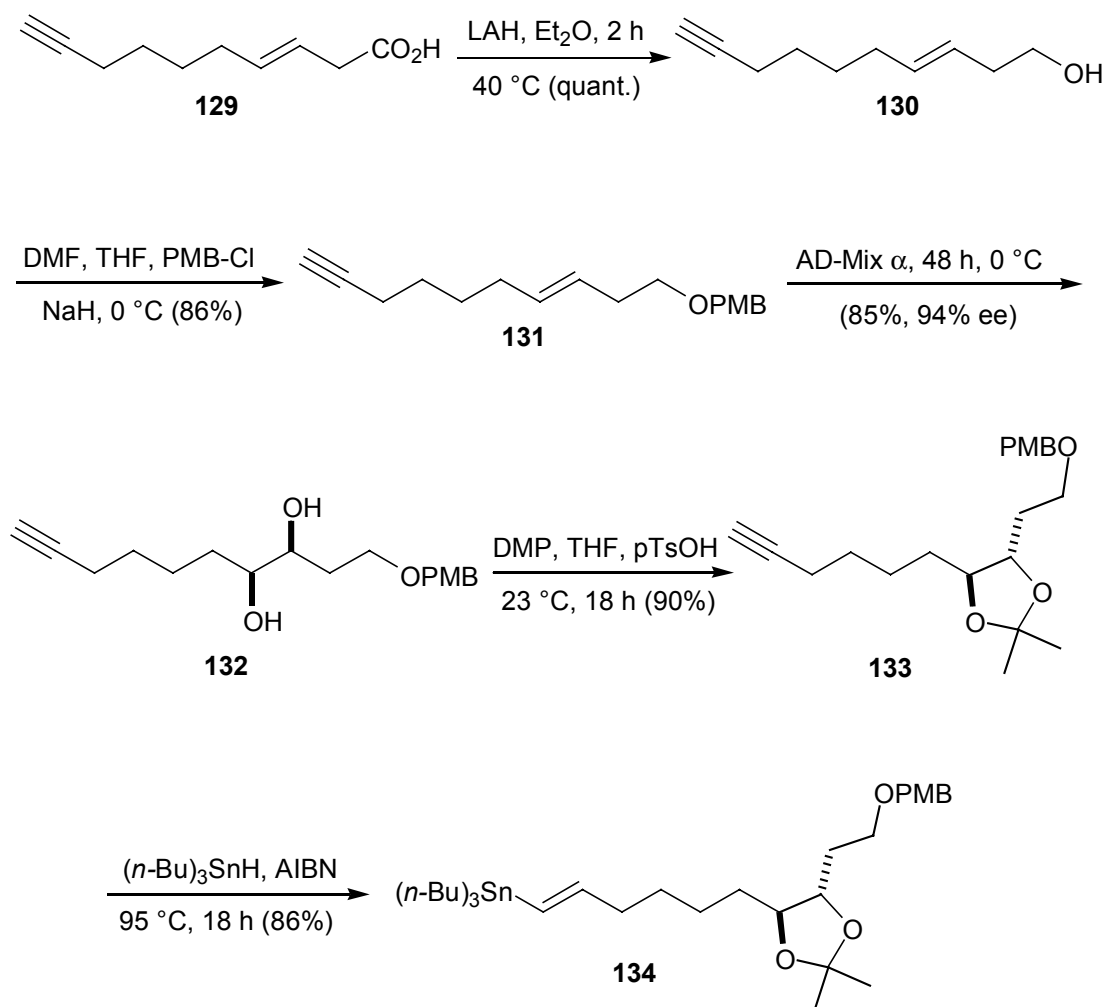


Abb. 76 Vervollständigung des verlängerten aliphatischen Molekülteils

4.5 Vervollständigung des Ringsystems mit verlängerter Seitenkette

Die Kupplung^[84] der beiden Teilstücke zu **135**, Entschützung^[84] zum Diol **136**, Verseifung des Esters^[87] zur Säure **137**, bis hin zur Makrolactonisierung^[88] zu **138** und **139** erfolgte analog der Vorgehensweise zur Synthese der Makrolide mit kürzerer Seitenkette. Bei der Makrolactonisierung ergab sich nun sogar eine etwas höhere Selektivität zugunsten des 12-Ring-Systems **138** (Verhältnis 12-Ring **138**/11-Ring **139** = 70:30) (s. Abb. 77).

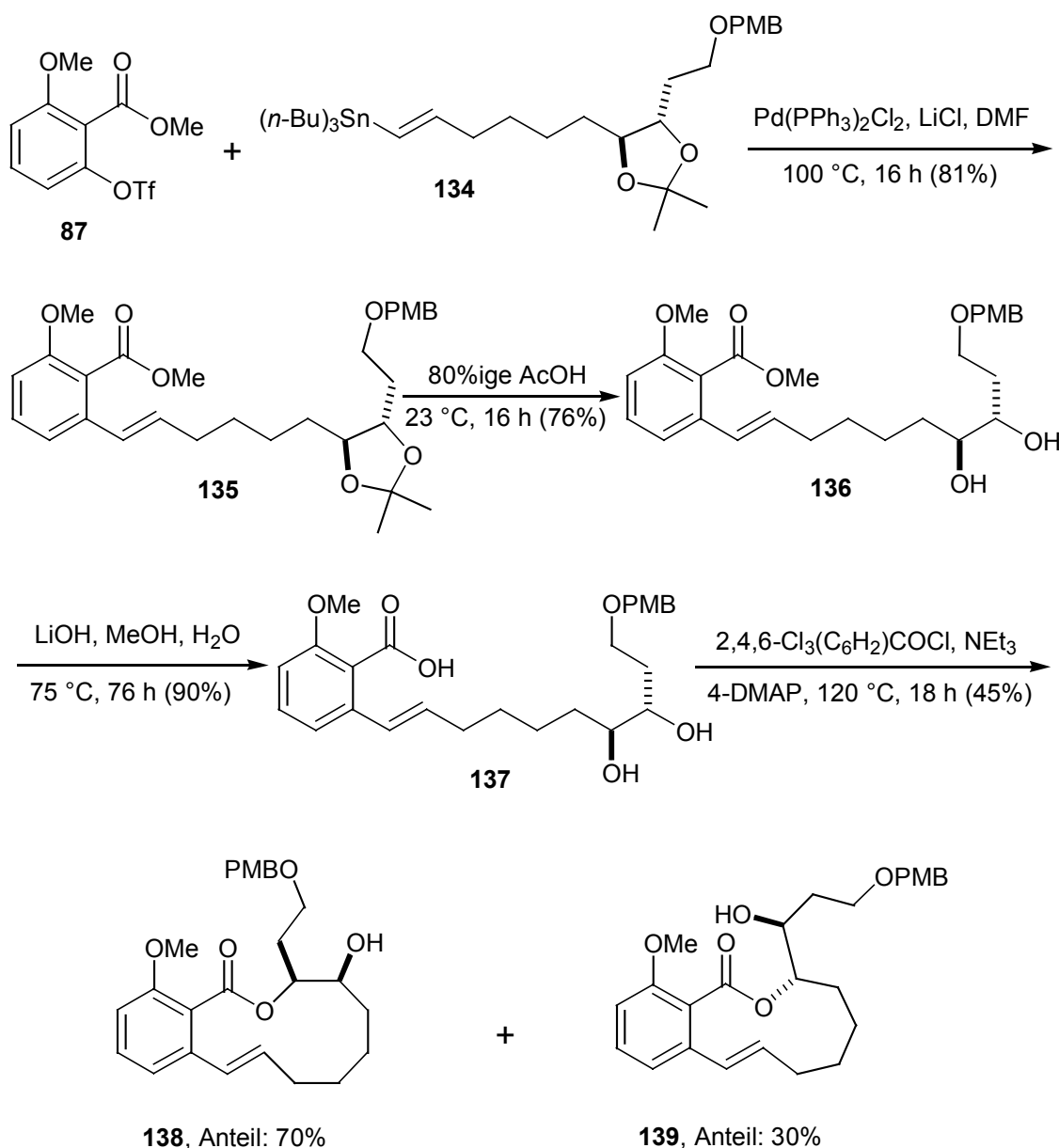


Abb. 77 Kupplung und Ringschlussreaktion

Zur Komplettierung der Synthese wurden mit 9-I-9-BBN noch die beiden Schutzgruppen der Hydroxy-Funktionen entfernt^[108] (s. Abb. 78).

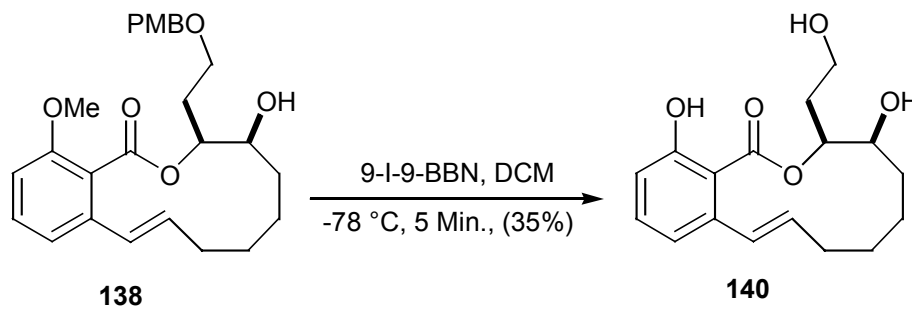


Abb. 78 Entschützung der Hydroxygruppen

Somit ist die Darstellung des gewünschten, verlängerten Ringsystems **140** abgeschlossen. Sie konnte, ab der STILLE-Kupplung der beiden Teilmoleküle **87** und **134**, mit einer Gesamtausbeute von 29% bis zum geschützten 12-Ring Lacton **138** und von 10% bis zum freien Triol-Macrolid **140**, erfolgreich durchgeführt werden.

5 Ausblick und Zusammenfassung

Mit dieser Arbeit wird die erste Synthese zur Darstellung eines Grundgerüsts der Oximidine vorgestellt^[109]. Zur Anbindung der Seitenkette konnte der Grundkörper **114**, durch Verlängerung der Seitengruppe um eine Methylen-Einheit, zum Grundkörper **140**, so modifiziert werden, dass in wenigen Schritten ein Aufbau des Enamids möglich erscheint. Als günstige funktionelle Gruppe zur Verknüpfung konnte die Hydroxygruppe gefunden und eingeführt werden. Durch Oxidation der Alkoholfunktion zum Aldehyd, gefolgt von einer Wittig-Reaktion zur Kettenverlängerung zum *Z*-Vinyljodid und kupferkatalysierte Kupplung mit dem freien Amid könnte das Enamid einfach generiert werden^[110]. Aufwendiger ist sicherlich die notwendige Schutzgruppentechnik zur Inaktivierung der phenolischen und sekundären OH-Gruppe, bei gleichzeitigem Freihalten der primären Hydroxylgruppe. Eine Möglichkeit zur Lösung des Problems ist die vollständige Silylierung aller freier Hydroxy-Gruppen und selektive Abspaltung der primären TBDMS-Schutzgruppe.

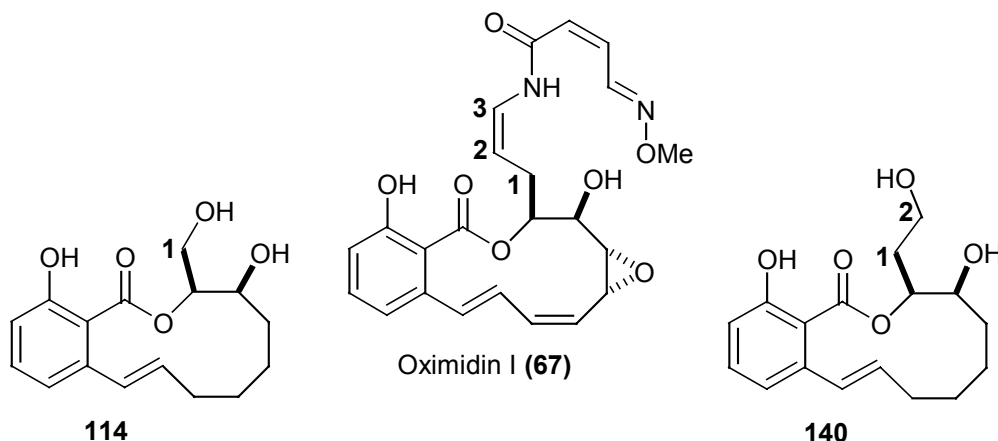


Abb. 79 Naturstoff und synthetisierte Grundkörper

Die Reaktionen verlaufen alle in guten Ausbeuten, einzig die Makrolactonisierung und die finale Entfernung der OH-Schutzgruppen verläuft mit geringeren Ausbeuten. Weitere Untersuchungen zur Reaktionsoptimierung sind hierzu notwendig. Die Selektivität der Makrolactonisierung zwischen 12- und 11-Ring ist mit 60:40 und 70:30 erkennbar zugunsten des größeren Lactons. Trotzdem wurde auch die Monoschutzung des Diols untersucht. Jedoch entstand das Benzylacetal **116** nicht, und die Monoallylschutzung führte zu keiner Unterscheidung der beiden Alkoholfunktionen.

Zusammenfassend sind die gesammelten Erkenntnisse aus dieser Arbeit wichtige Grundlagen für eine mögliche Totalsynthese der Oximidine zur Gewinnung größerer Substanzmengen, und zur Darstellung von Analoga, für weitere biologische Tests.

6 Experimenteller Teil

6.1 Arbeitsmaterial

6.1.1 Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien und Reagenzien wurden über die Firmen ACROS, FLUKA, LANCASTER, MERCK und SIGMA-ALDRICH bezogen. Soweit bei den Synthesevorschriften nicht beschrieben, wurden sie ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Alle Lösemittel wurden vor Gebrauch einfach destilliert. Der verwendete Petrolether hatte einen Siedebereich von 40-60 °C. Wasserfreies LiCl wurde durch Ausheizen von LiCl mit dem Heissluftfön am Hochvakuum gewonnen. Das Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-dichlorid wurde von SIGMA-ALDRICH bezogen, kann alternativ aber auch selbst hergestellt werden^[111].

6.1.2 Chromatographie

Flash-Säulenchromatographie wurde mit einem Überdruck vom 400 mbar an Kieselgel (40-63 µm Korngröße) der Firmen MACHEREY-NAGEL und MERCK durchgeführt. Zur Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel-Fertigfolien POLYGRAM SIL G/UV₂₅₄ der Firma MACHEREY-NAGEL eingesetzt. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) bzw. durch Eintauchen in Permanganat-Färbelösung (3.0 g Kaliumpermanganat und 20.0 g Kaliumcarbonat in einem Gemisch aus 300 ml Wasser und 5 ml 5%iger Natronlauge) und anschließendem Trocknen auf einer Heizplatte.

6.2 Arbeitstechnik

Sämtliche Reaktionen mit feuchtigkeits- oder luftempfindlichen Substanzen wurden unter einer Argon-Atmosphäre durchgeführt. Die Glas-Apparaturen wurden zuvor im Ölpumpenvakuum mit Hilfe eines Heissluftföns ausgeheizt. Die Zugabe von Flüssigkeiten erfolgte mit Spritzen durch Gummi-Septen hindurch. Verwendete Feststoffe wurden mit Pulvertrichtern im Argon-Gegenstrom zugegeben. Die Lösungsmittel wurden vor Gebrauch einfach destilliert bzw. sofern notwendig nach den gängigen Methoden absolutiert^[112].

6.3 Analytik

6.3.1 Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die NMR-Spektren wurden an den Geräten AC 250, AMX 400 und Avance 400 der Firma BRUKER aufgenommen. Die jeweiligen Senderfrequenzen sind bei den spektroskopischen Daten aufgeführt. Bei den ^1H -NMR-Spektren diente als interner Standard bei der Auswertung das Restsignal undeutlicherer Lösungsmittelanteile. Die chemischen Verschiebungen δ sind in [ppm], die Kopplungskonstanten J in [Hz] angegeben. Zur Beschreibung der Signalmultiplizitäten dienen folgende Abkürzungen:

s	Singulett	br	breites Signal
d	Dublett	m	Multiplett
t	Triplet	dd	Dublett eines Dubletts
q	Quartett	dt	Dublett eines Triplets
quin	Quintett	ddd	Dublett eines Doppeldubletts

Als interner Standard bei der Auswertung der ^{13}C -NMR-Spektren wurde das Lösungsmittelsignal herangezogen. Die chemischen Verschiebungen δ sind ebenfalls in [ppm] angegeben. Alle Spektren sind ^1H -breitbandenkoppelt.

Die Auswertung der NMR-Daten erfolgte mit Hilfe des Softwarepakets 2D (mit 1D) NMR Manager 5.0 der Firma ACD. Die Zuordnung erfolgte via DEPT-, $^1\text{H}/^1\text{H}$ - und $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -COSY-Spektroskopie.

6.3.2 Infrarotspektroskopie (IR)

Zur Aufnahme der IR-Spektren stand ein FT IR-430-Spektrometer der Firma JASCO zur Verfügung. Die Lage der Banden ist in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] angegeben. Flüssigkeiten wurden als Film zwischen KBr-Platten und Feststoffe als Gemenge mit KBr, mittels einer Umlenkspiegel-Einheit, vermessen. Die relativen Bandenintensitäten sind folgendermaßen abgekürzt:

w	schwache Bandenintensität
m	mittlere Bandenintensität
s	starke Bandenintensität
vs	sehr starke Bandenintensität
b	breite Bande

6.3.3 Massenspektrometrie (MS)

Die Elektronenstoßionisations-Spektren (EI), wurden an einem Triple Stage Quadrupole TSQ 70 Massenspektrometer der Firma FINNIGAN-MAT mit einer Stoßenergie von 70 eV und einer Ionenquellentemperatur von 200 °C erhalten. Die Fast-Atom-Bombardment-Spektren (FAB) wurden bei einer Ionenquellentemperatur zwischen 30 und 50 °C aufgenommen. Nitrobenzylalkohol wurde als Matrix verwendet und im Positivionenmodus detektiert. Die Felddesorptions- (FD), die FAB und die hochaufgelösten Massenspektren (HR) wurden an einem AMD-Intectra modifizierten Sektorfeld-Massenspektrometer 711 A der Firma FINNIGAN-MAT aufgenommen. Die HR-FT-ICR-ES-Massenspektren wurden an einem APEX™ II-Spektrometer der Firma BRUKER-DALTONIK mittels Elektrospray-Ionisation ermittelt (Ionisationsspannung: 4.5 kV, $T_{\text{kapillare}} = 250$ °C, Lösungsmittel: Methanol/DCM = 1:1 + 0.1% NaCl-Lösung). Die Intensitäten sind in [%] relativ zum Basispeak (100%) angegeben.

6.3.4 Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden an einem B-540 der Firma BÜCHI bestimmt. Alle Werte sind nicht korrigiert.

6.3.5 Polarimetrie

Die Drehwerte der optisch aktiven Verbindungen wurden an einem P-1020 Polarimeter der Firma JASCO ermittelt. Als Lichtquelle diente eine Na-Dampflampe mit einer Wellenlänge von 254 nm. Die Küvettenlänge betrug 10 cm. Die spezifischen Drehwerte $[\alpha]$ sind in [°] angegeben, die Konzentration c in [g/100 ml]. Messtemperatur und Lösungsmittel sind bei den jeweiligen Verbindungen angegeben.

6.3.6 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die analytischen Trennungen wurden an einem HP 1100 Series Chromatographen der Firma HEWLETT-PACKARD vorgenommen. Er ist mit einem Massenspektrometer 1100 Series LC/MSD der Firma AGILENT gekoppelt. Die präparativen Trennungen wurden an einem Prostar Chromatographen der Firma VARIAN durchgeführt.

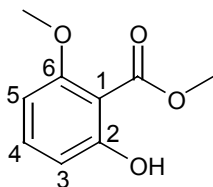
Die eingesetzten Säulen, Laufmittel und weitere Parameter sind bei den jeweiligen Verbindungen angegeben.

6.4 Synthesen

Die Numerierung der Atome in diesem Kapitel erfolgte nicht immer gemäß den IUPAC-Regeln. Sie dient lediglich der einfacheren Identifizierung der Atome in den Angaben der Kernresonanzspektren.

Methyl-2-hydroxy-6-methoxy-benzoat (**86**)^[113]

2-Hydroxy-6-methoxybenzoesäure (**85**) (10.0 g, 59.5 mmol) wird in THF (150 ml) gelöst. Dazu wird bei 0 °C DBU (9.1 ml, 59.5 mmol) über einen Zeitraum von einer Stunde zugetropft. Anschließend wird Methyljodid (25.3 ml, 178.5 mmol) zugegeben. Nach 16 h Rühren bei 23 °C wird das DBU•HI-Salz abfiltriert und mit trockenem Diethylether nachgewaschen. Die org. Phasen werden unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Zum Rückstand wird 150 ml 6 N Salzsäure gegeben, gerührt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Flash-Säulenchromatographie zur Reinigung des Rückstands ergibt einen farblosen Feststoff **86** (Schmp. 53-54 °C, 10.4 g, 57.1 mmol, 96%). – DC (Petrolether/Ethylacetat, 9:1): R_f = 0.40.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-3), 6.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5), 7.32 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-4), 11.48 (s, 1H, OH).

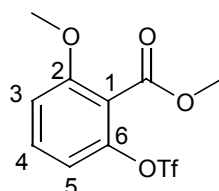
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 52.44 (CO₂CH₃), 56.16 (OCH₃), 102.22 (C-5), 103.06 (C-1), 110.09 (C-3), 135.13 (C-4), 160.84 (C-6), 163.55 (C-2), 171.60 (CO₂CH₃).

IR (Pulver, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3010 m, 2955 m, 2845 m, 1729 m, 1654 s, 1457 s, 1085 s.

MS (EI), *m/z* (%): 182 (33) [M]⁺, 150 (100) [M-CH₄O]⁺, 136 (36) [M-C₂H₆O]⁺, 122 (28) [M-C₂H₄O]⁺, 107 (41) [M-C₂H₄O₃]⁺.

Methyl-2-methoxy-6-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]benzoat (87)^[113]

Zu einer Lösung von Methyl-2-hydroxy-6-methoxybenzoat (**86**) (9.0 g, 49.3 mmol) in wasserfreiem Pyridin (145.0 ml) wird tropfenweise Trifluormethansulfonsäuranhydrid (10.0 ml, 59.2 mmol) gegeben und für 20 h bei 23 °C gerührt. Danach wird die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und mit verd. Salzsäure angesäuert. Anschließend wird mit Ethylacetat extrahiert. Die org. Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Die Reinigung des Rückstands mittels Flash-Säulenchromatographie liefert einen hellgelben Feststoff **87** (Schmp.: 37-38 °C, 15.4 g, 49.0 mmol, 99%). - DC (Petrolether/Ethylacetat, 9:1): R_f = 0.15.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5), 6.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-3), 7.42 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 52.71 (CO₂CH₃), 56.47 (OCH₃), 111.21 (C-5), 113.35 (C-3), 117.35 (C-1), 120.04 (OSO₂CF₃), 131.94 (C-4), 146.80 (C-2), 158.28 (C-6), 163.45 (CO₂CH₃).

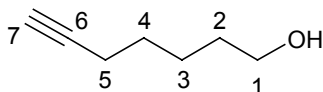
IR (Pulver, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3012 w, 2957 m, 1742 s, 1425 s, 1279 s, 1218 s, 943 s.

MS (EI), *m/z* (%): 314 (44) [M]⁺, 283 (100) [M-OCH₃]⁺, 245 (4) [M-CF₃]⁺, 149 (100) [M-OSO₂CF₃]⁺.

Hept-6-in-1-ol (89)^[114]

Hept-6-in-säure (**88**) (9.9 ml, 79.0 mmol) wird in Diethylether (50.0 ml) gelöst und tropfenweise zu einer gut gerührten Suspension von ölfreiem LAH (7.6 g, 158.0 mmol) in Diethylether (200.0 ml) gegeben. Danach wird für zwei Stunden am Rückfluss (50 °C) erhitzt, abgekühlt und zur Vernichtung des LAH-Überschusses Aceton zugegeben. Dann

wird Wasser zugetropft, bis die Lösung von grau nach weiss wechselt. Die festen Salze werden über Kieselgur abgetrennt, die Etherphase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Ergibt Hept-6-in-1-ol (**89**) als farblose Flüssigkeit (8.9 g, 79.3 mmol, 100%). - DC (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): $R_f = 0.10$.



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.33-1.56 (m, 6H, H-2, H-3, H-4), 1.89 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-7), 2.12 (dt, $J = 2.7$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-5), 2.60 (br, 1H, OH), 3.55 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-1).

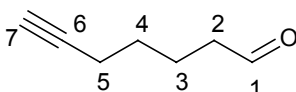
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 18.20 (C-5), 24.78 (C-3), 28.08 (C-4), 31.98 (C-2), 62.32 (C-1), 68.24 (C-7), 84.32 (C-6).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3300 b, 2938 vs, 2862 s, 2116 m, 1053 s.

MS (EI), m/z (%): 111 (3) $[\text{M}]^+$, 79 (100) $[\text{C}_6\text{H}_7]^+$, 67 (48) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 55 (69) $[\text{C}_4\text{H}_7]^+$.

Hept-6-in-al (**90**)^[114]

Zu einer Lösung von DMSO (1.6 ml, 22 mmol) in DCM (50.0 ml) wird bei -78 °C Oxalylchlorid (1.9 ml, 22.0 mmol) zugetropft und die Mischung bei -78 °C für 30 min gerührt. Anschließend wird das Hept-6-in-ol (**89**) (2.2 g, 20.0 mmol), gelöst in DCM (70.0 ml), über einen Tropftrichter langsam zugegeben. Nach einer Stunde wird die Mischung mit Triethylamin (8.4 ml, 60.0 mmol) versetzt und über Nacht auf 23 °C aufgetaut. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit soviel 1 M Salzsäure behandelt, bis sich eine klare org. Phase bildet. Nach Trennung wird die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaHCO_3 - und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Nach Destillation unter Vakuum (Sdp. 31 °C bei 2 mbar) erhält man eine farblose Flüssigkeit **90** (6.5 g, 59.0 mmol, 75%). - DC (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): $R_f = 0.70$.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.45-1.59 (m, 2H, H-4), 1.67-1.79 (m, 2H, H-3), 1.93 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-7), 2.11-2.23 (m, 2H, H-5), 2.44 (dt, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-2), 9.74 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1).

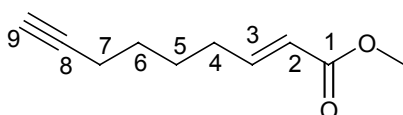
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 18.09 (C-5), 21.00 (C-3), 27.67 (C-4), 43.19 (C-2), 68.69 (C-7), 83.67 (C-6), 210.73 (C-1).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3294 s, 2940 s, 2865 s, 2116 m, 1725 s.

MS (EI), *m/z* (%): 109 (7) [M-H]⁺, 81 (40) [M-CHO]⁺, 67 (100) [M-C₂H₃O]⁺, 55 (39) [C₄H₇]⁺, 43 (38) [C₂H₃O]⁺.

Methyl-(2*E*)-non-2-en-8-in-carboxylat (**91**)^[66]

Hept-6-in-al (**90**) (6.4 g, 58.1 mmol) wird in THF (500.0 ml) gelöst und Methoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran^[15] in einer Portion zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 24 h bei 23 °C gerührt und dann mit Wasser versetzt. Es folgen dreimalige Extraktion mit Diethylether, Trocknung über MgSO₄, Filtration und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer. Die Reinigung des Rückstands mittels Flash-Säulenchromatographie ergibt ein farbloses Öl **91** (8.3 g, 49.9 mmol, 86%). – DC (Petrolether/ Ethylacetat, 3:1): R_f = 0.81.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.48-1.60 (m, 4H, H-5, H-6), 1.92 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-9), 2.15-2.22 (m, 4H, H-4, H-7), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.80 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-2), 6.92 (dt, *J* = 7.0 Hz, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-3).

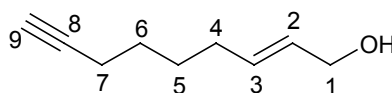
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 18.10 (C-7), 26.92 (C-5), 27.72 (C-6), 31.53 (C-4), 51.32 (CO₂C̄H₃), 68.51 (C-9), 83.92 (C-8), 121.16 (C-2), 148.90 (C-3), 166.97 (C-1).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3296 s, 2993 m, 2944 s, 2862 m, 2117 m, 1724 s, 1657 s.

MS (EI), *m/z* (%): 165 (8) [M-H]⁺, 151 (26) [M-CH₃]⁺, 107 (55) [M-C₃H₇O]⁺, 91 (68) [M-C₃H₇O₂]⁺, 79 (100) [C₆H₇]⁺, 55 (44) [C₃H₃O]⁺.

(2E)-Non-2-en-8-in-1-ol (**92**)^[66]

Der Ester **91** (8.25 g, 49.6 mmol) wird in DCM (500 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Langsam wird DIBAL-H (124 ml, 1 M in Hexan, 124.0 mmol) zugespritzt und eine Stunde bei 0 °C gerührt, bevor man über Nacht auf 23 °C erwärmt. Dann wird Methanol (350 ml), Wasser (1800 ml) und konz. H₂SO₄ (18 ml) zugegeben. Die org. Phase wird mit Wasser (900 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Flash-Säulenchromatographie liefert ein farbloses Öl **92** (6.77 g, 49.0 mmol, 99%). – DC (Petrolether/ Ethylacetat, 3:1): R_f = 0.40.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.43-1.55 (m, 4H, H-5, H-6), 1.92 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-9), 2.02-2.06 (m, 2H, H-4), 2.14-2.18 (m, 2H, H-7), 4.05 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, H-1), 5.58-5.69 (m, 2H, H-2, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 18.18 (C-7), 27.83 (C-5), 28.06 (C-6), 31.56 (C-4), 63.60 (C-1), 68.26 (C-9), 84.39 (C-8), 129.24 (C-2), 132.65 (C-3).

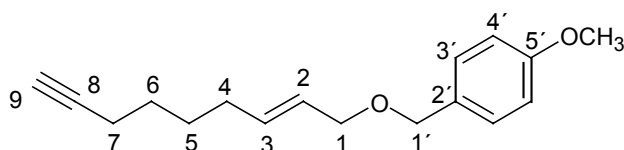
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3303 b, 2994 m, 2935 s, 2860 s, 2116 m, 1088 s, 971 s.

MS (EI), *m/z* (%): 137 (3) [M-H]⁺, 81 (42) [C₆H₉]⁺, 79 (100) [C₆H₇]⁺, 67 (54) [C₅H₇]⁺, 57 (41) [C₃H₅O]⁺.

p-Methoxy-{[(2E)-non-2-en-8-ynyl-oxy]methyl}benzol (**93**)

Zu einer Suspension von NaH (2.1 g, 88.0 mmol) in DMF (500 ml) wird der Alkohol **92** (6.8 g, 49.0 mmol) gegeben und für 3 h bei 23 °C gerührt. Dann wird im Eisbad auf 0 °C gekühlt und das PMB-Cl (8.4 g, 54.0 mmol) langsam zugetropft. Abschließendes Rühren für eine Stunde bei 0 °C und Erwärmen über Nacht auf 23 °C komplettieren die Reaktion. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung vorsichtig in Wasser (1100 ml) gegossen und dreimal mit Ethylacetat (je 500 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden viermal mit Wasser (je 200 ml) und einmal mit konz. NaCl-Lösung gewaschen, bevor sie über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt werden. Nach Flash-Säulen-

chromatographie erhält man ein farbloses Öl **93** (12.0 g, 46.4 mmol, 95%). – DC (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): $R_f = 0.76$.



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.43-1.57 (m, 4H, H-5, H-6), 1.92 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-9), 2.02-2.09 (m, 2H, H-4), 2.13-2.20 (m, 2H, H-7), 3.77 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-1), 4.38-4.42 (m, 2H, H-1'), 5.51-5.73 (m, 2H, H-2, H-3), 6.82-6.88 (m, 2H, H-4'), 7.21-7.27 (m, 2H, H-3').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 18.18 (C-7), 27.88 (C-5), 28.04 (C-6), 31.66 (C-4), 55.19 (PMB-OCH₃), 68.24 (C-9), 70.51 (C-1'), 71.53 (C-1), 84.37 (C-8), 113.71 (C-4'), 126.72 (C-2), 129.31 (C-3'), 130.50 (C-2'), 134.05 (C-3), 159.11 (C-5').

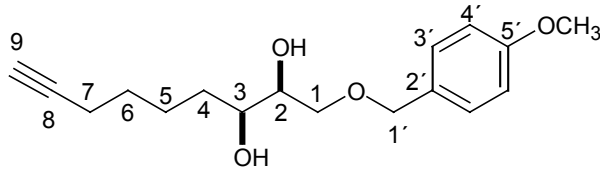
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3296 s, 3062 w, 2933 s, 2855 s, 2116 m, 1513 s, 1248 s, 820 s.

MS (EI), m/z (%): 258 (3) $[\text{M}]^+$, 257 (5) $[\text{M-H}]^+$, 136 (36) $[\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}]^+$, 121 (100) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 77 (21) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$.

HR-MS (EI),: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2$ $[\text{M-H}]^+$, ber. 257.15416, gef. 257.15275.

(2S,3S)-1-[(p-Methoxybenzyl)oxy]non-8-in-2,3-diol (**94**)

Der chirale Ligand (DHQ)₂PHAL (76 mg, 0.10 mmol), $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (9.6 g, 29.10 mmol), $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (14 mg, 0.04 mmol), K_2CO_3 (4.1 g, 29.1 mmol) und MeSO_2NH_2 (0.9 g, 9.7 mmol) werden in Wasser (50 ml) und *tert*-Butanol (50 ml) bei 23 °C gelöst. Die gut gerührte Mischung wird auf 0 °C gekühlt und das Olefin **93** (2.5 g, 9.7 mmol) in einer Portion zugegeben. Nach Rühren für 24 h bei 0 °C wird die Reaktion mit Natriumsulfit (14.6 g, 115.87 mmol) versetzt und abschließend noch für 1 h bei 23 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mehrfach mit Ethylacetat extrahiert und die org. Phase mit 2 M Kalilauge gewaschen, getrocknet über MgSO_4 , filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie ergibt einen farblosen Feststoff **94** (Schmp. 53-55 °C, 2.0 g, 7.00 mmol, 72%, 95 % ee). – DC (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) $R_f = 0.16$), $[\alpha]_D^{23} = -14.92$ ($c = 1.20$, CHCl_3).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.42-1.61 (m, 6H, H-4, H-5, H-6), 1.94 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-9), 2.16-2.22 (m, 2H, H-7), 2.49 (s, 2H, OH), 3.49-3.62 (m, 4H, H-1, H-2, H-3), 3.80 (s, 3H, PMB-OCH₃), 4.42-4.53 (m, 2H, H-1'), 6.85-6.91 (m, 2H, H-4'), 7.21-7.27 (m, 2H, H-3').

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 18.29 (C-7), 24.75 (C-5), 28.34 (C-6), 32.89 (C-4), 55.22 (PMB-OCH₃), 68.28 (C-9), 72.07 (C-1), 72.25 (C-2), 72.38 (C-3), 73.25 (C-1'), 84.40 (C-8), 113.88 (C-4'), 129.42 (C-2', C-3'), 159.38 (C-5').

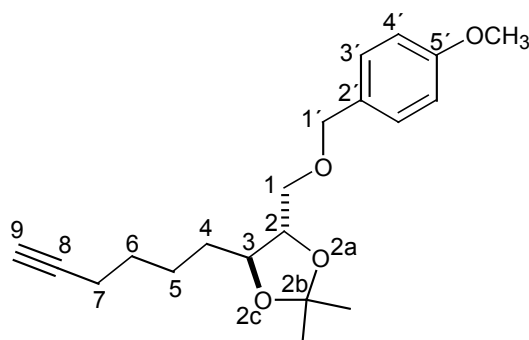
IR (Pulver, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3323 b, 3270 s, 3009 w, 2941 s, 2865 s, 2114 w, 1513 s.

MS (EI), *m/z* (%): 292 (31) [M]⁺, 137 (51) [C₈H₉O₂]⁺, 121 (100) [C₈H₉O]⁺, 77 (9) [C₆H₅]⁺.

HR-MS (EI),: C₁₇H₂₄O₄ [M]⁺, ber. 292.16744, gef. 292.16243.

(2S,3S)-3-Hex-8-ynyl-2-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]methyl-2b,2b-dimethyl-2a,2c-dioxolan (**95**)

Das Diol **94** (9.9 g, 33.9 mmol), Dimethoxypropan (5.8 ml, 47.4 mmol) und *p*-TsOH (0.1 g, 0.5 mmol) werden in THF (70 ml) gelöst und für 16 h bei 23 °C gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wird gesättigte NaHCO₃-Lösung zugesetzt und mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Trocknen über MgSO₄, Filtrieren und Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck schließen die Reaktion ab. Flash-Säulenchromatographie liefert ein farbloses Öl **95** (10.6 g, 31.9 mmol, 94%). – DC (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): R_f = 0.63, [α]_D²⁶ = -8.56 (c = 0.74, CHCl₃).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.37, 1.39 (2 s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.50-1.56 (m, 6H, H-4, H-5, H-6), 1.92 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-9), 2.14-2.19 (m, 2H, H-7), 3.52 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H, H-1), 3.76-3.82 (m, 5H, PMB-OCH₃, H-2, H-3), 4.50 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H, H-1'), 6.83-6.89 (m, 2H, H-4'), 7.21-7.27 (m, 2H, H-3').

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 18.26 (C-7), 25.17 (C-5), 26.98, 27.28 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.42 (C-6), 32.66 (C-4), 55.22 (PMB-OCH₃), 68.30 (C-9), 70.28 (C-1), 73.15 (C-1'), 78.29 (C-2), 80.02 (C-3), 84.32 (C-8), 108.69 (C-2b), 113.76 (C-4'), 129.27 (C-3'), 130.07 (C-2'), 159.22 (C-5').

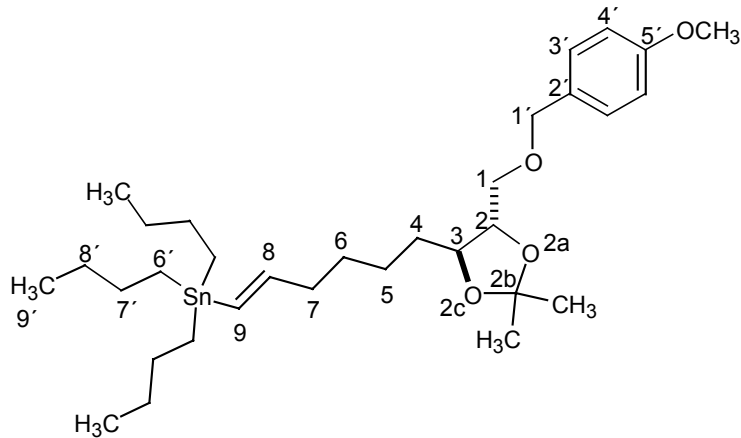
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3292 m, 3033 w, 2937 s, 2116 w, 1514 s, 1248 s, 1088 s, 820 m.

MS (EI), m/z (%): 332 (10) $[\text{M}]^+$, 317 (45) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 137 (36) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 121 (100) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 77 (10) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 59 (25) $[\text{C}_3\text{H}_7\text{O}]^+$, 43 (26) $[\text{C}_3\text{H}_7]^+$.

HR-MS (EI),: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$, ber. 332.19876, gef. 332.20028.

Tributyl[(9E)-4-((2S,3S)-2-((p-methoxybenzyl)oxy)methyl)-2b,2b-dimethyl-2a,2c-dioxolan-3-yl]hex-9-enyl]stannan (96)

Das Alkin **95** (10.7 g, 32.2 mmol) wird in Toluol (320 ml) gelöst, AIBN (0.5 g, 3.2 mmol) und Tri-*n*-butyl-zinnhydrid (10.3 g, 35.4 mmol) zugegeben. Nach 16 h bei 100 °C wird auf 23 °C abgekühlt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Rückstandes mittels Flash-Säulenchromatographie ergibt ein farbloses Öl **96** (16.5 g, 26.5 mmol, 82%). – DC (Petrolether/Ethylacetat, 9:1): $R_f = 0.46$.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.84-0.93 (m, 15H, H-8, H-9), 1.25-1.55 (m, 18H, H-6', H-7', H-4, H-5, H-6), 1.38, 1.39 (2 s, 6H, C(CH₃)₂), 2.12 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-7), 3.52 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H, H-1), 3.74-3.82 (m, 5H, Ar-OCH₃, H-2, H-3), 4.47-4.54 (m, 2H, H-1'), 5.76-5.97 (m, 2H, H-8, H-9), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-4'), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-3').

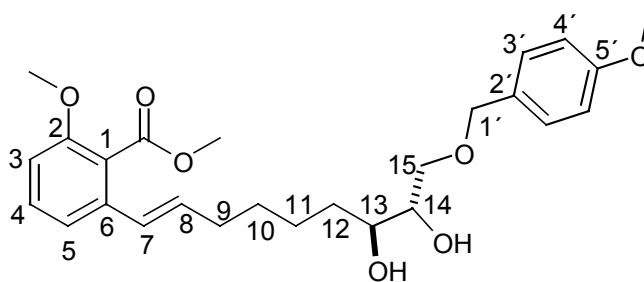
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 9.35 (C-8'), 13.68 (C-9'), 25.55 (C-5, C-6), 27.00, 27.23 (C(CH₃)₂), 27.00 (C-7'), 29.09 (C-6'), 33.15 (C-4), 37.70 (C-7), 55.21 (PMB-OCH₃), 70.35 (C-1), 73.14 (C-1'), 78.34 (C-2), 80.15 (C-3), 108.64 (C-2b), 113.73 (C-4'), 127.27 (C-8), 129.27 (C-3'), 130.09 (C-2'), 149.34 (C-9), 159.20 (C-5').

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3034 w, 2984 m, 2955 s, 2928 s, 2855 s, 1514 s, 1248 s, 1087 s.

MS (EI), *m/z* (%): 567 (57) [M-C₄H₈]⁺, 509 (27) [M-C₈H₁₆]⁺, 291 (15) [C₁₂H₂₈Sn]⁺, 121 (100) [C₈H₉O]⁺, 77 (2) [C₆H₅]⁺.

Methyl-6-{(7*E*,13*S*,14*S*)-13,14-dihydroxy-15-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]non-7-enyl}-2-methoxybenzoat (**108**)

Eine Lösung des Acetals **110** (0.32 g, 0.6 mmol) in 80%iger Essigsäure (8 ml) wird bei 23 °C für 18 h gerührt. Danach wird mit Wasser verdünnt und mittels vorsichtiger Zugabe von NaHCO₃-Pulver neutralisiert. Dreimaliges extrahieren mit DCM, trocknen der org. Phase über MgSO₄, Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck schließen die Aufarbeitung ab. Flash-Säulenchromatographie ergibt das Produkt als hellgelbes, viskoses Öl **108** (0.26 g, 0.6 mmol, 90%). – DC (Petrol-ether/Ethylacetat, 1:1): R_f = 0.22, [α]_D²⁵ = -9.18 (c = 1.80, CHCl₃).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.31-1.51 (m, 6H, H-10, H-11, H-12), 2.12-2.18 (m, 2H, H-9), 2.55 (s, br, 2H, OH), 3.47-3.57 (m, 4H, H-13, H-14, H-15), 3.75 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.77 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.40-4.47 (m, 2H, H-1'), 6.15 (dt, *J* = 6.6 Hz, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-8), 6.26 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-3), 6.83-6.85 (m, 2H, H-4'), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5), 7.19-7.23 (m, 3H, H-3', H-4').

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 25.08 (C-11), 28.99 (C-10), 33.01 (C-9), 33.27 (C-12), 52.28 (CO₂CH₃), 55.22 (PMB-OCH₃), 55.92 (Ar-OCH₃), 72.18, 72.24, 72.44 (C-13, C-14, C-15), 73.25 (C-1'), 109.15 (C-3), 113.86 (C-4'), 117.74 (C-5), 122.14 (C-1), 126.30 (C-7), 129.41 (C-3'), 129.68 (C-2'), 130.22 (C-4), 134.33 (C-8), 136.56 (C-6), 156.35 (C-2), 159.37 (C-5'), 168.74 (CO₂CH₃).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3445 b, 3002 w, 2935 s, 2858 s, 1731 vs, 1513 vs, 1268 vs, 1077 vs, 828 m.

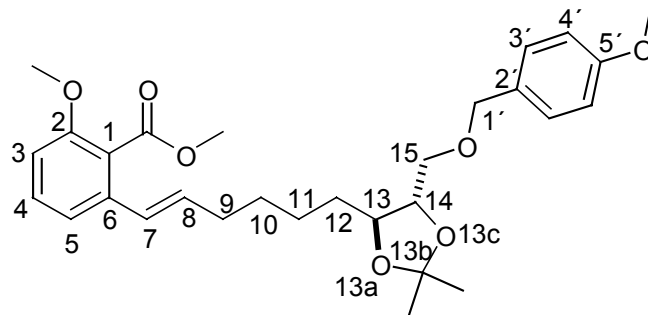
MS (EI), *m/z* (%): 458 (11) [M]⁺, 426 (15) [M-CH₄O]⁺, 292 (7) [M-C₉H₁₀O₃]⁺, 137 (42) [C₈H₉O₂]⁺, 121 (100) [C₈H₉O]⁺, 77 (5) [C₆H₅]⁺.

HR-MS (FT-ICR-ES): C₂₆H₃₄O₇ [M+Na]⁺, ber. 481.2197, gef. 481.2171.

Methyl-2-methoxy-6-[(7E)-12-((13S,14S)-14-[(p-methoxy-benzyl)-oxy]methyl)-13b,13b-dimethyl-13a,13c-dioxolan-13-yl)-hex-7-enyl]benzoat (110)

Eine Mischung aus dem Triflat **87** (0.31 g, 1.0 mmol), dem Stannan **96** (0.75 g, 1.2 mmol), wasserfreiem LiCl (0.34 g, 8.0 mmol), 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (0.03 g, 0.1 mmol) und Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-dichlorid (0.04 g, 0.01 mmol) wird in

DMF (12 ml) gelöst. Anschließend wird für 48 h bei 100 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird Wasser und Diethylether zugesetzt und die organische Phase mit 1.5 M Salzsäure gewaschen. Die Etherphase trocknet man über Na₂SO₄, filtriert und zieht das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Das Produkt ergibt sich als hellgelbes Öl **110** (0.45 g, 0.9 mmol, 90%). – DC (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): R_f = 0.39, [α]²⁴_D = -8.19 (c = 1.20, CHCl₃).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.33-1.53 (m, 6H, H-10, H-11, H-12), 1.34, 1.36 (2 s, 6H, C(CH₃)₂), 2.12-2.17 (m, 2H, H-9), 3.45-3.51 (m, 2H, H-15), 3.70-3.82 (m, 2H, H-13, H-14), 3.75 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.77 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.43-4.50 (m, 2H, H-1'), 6.14 (dt, *J* = 6.6 Hz, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-8), 6.26 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-7), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-3), 6.81-6.84 (m, 2H, H-4'), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5), 7.20-7.23 (m, 3H, H-3', H-4').

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 25.61 (C-11), 26.96, 27.28 (C(CH₃)₂), 29.16 (C-10), 33.03 (C-9, C-12), 52.21 (CO₂CH₃), 55.19 (PMB-OCH₃), 55.91 (Ar-OCH₃), 70.31 (C-15), 73.12 (C-1'), 78.33 (C-14), 80.08 (C-13), 108.65 (C-13b), 109.16 (C-3), 113.73 (C-4'), 117.73 (C-5), 121.48 (C-1), 126.28 (C-7), 129.25 (C-3'), 130.07 (C-2'), 130.18 (C-4), 134.26 (C-8), 136.53 (C-6), 156.37 (C-2), 159.20 (C-5'), 168.62 (CO₂CH₃).

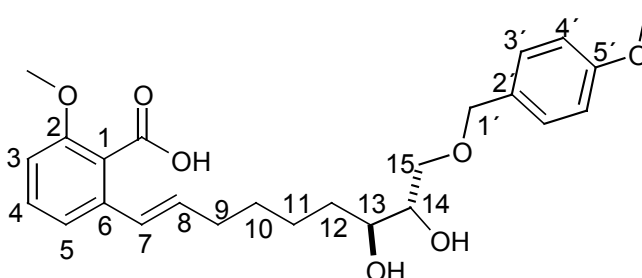
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3068 w, 2934 s, 2858 s, 1734 vs, 1514 s, 1269 vs, 1079 s.

MS (EI), m/z (%): 498 (15) $[M]^+$, 483 (18) $[M-CH_3]^+$, 466 (11) $[CH_4O]^+$, 422 (14) $[M-C_6H_9O]^+$, 377 (7) $[M-C_8H_9O]^+$, 121 (100) $[C_8H_9O]^+$, 43 (83) $[C_3H_7]^+$.

HR-MS (EI): $C_{29}H_{38}O_7$ $[M]^+$, ber. 498.26175, gef. 498.26057.

6-**{(7E,13S,14S)-13,14-Dihydroxy-15-[(p-methoxybenzyl)oxy]non-7-enyl}**-2-methoxy-benzoessäure (111)

Eine Lösung des Esters **108** (3.2 g, 7.0 mmol) in einer Mischung von THF (80 ml), Methanol (80 ml) und Wasser (40 ml) wird mit LiOH \cdot H₂O (2.9 g, 70.0 mmol) versetzt und 76 h bei 75 °C gerührt. Nach Abkühlung auf 23 °C wird mit Diethylether und Wasser verdünnt. Nachdem die Mischung mit 1 M Salzsäure auf pH = 3 angesäuert ist, wird mit Diethylether extrahiert. Die Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Abtrennung des Edukts durch Flash-Säulenchromatographie ergibt das Produkt als farblosen Feststoff **111** (Schmp.: 120-121 °C, 2.7 g, 6.1 mmol, 87%). – DC (Petrolether/Ethylacetat, 1:1, Zusatz: ein Tropfen Eisessig): R_f = 0.26, $[\alpha]^{24}_D$ = -8.75 (c = 0.20, CHCl₃).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.28-1.55 (m, 6H, H-10, H-11, H-12), 2.10-2.22 (m, 2H, H-9), 3.49-3.57 (m, 2H, H-15), 3.59-3.65 (m, 2H, H-13, H-14), 3.74 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.78 (s, 3H, Ar-OCH₃), 4.37-4.47 (m, 2H, H-1'), 5.46 (s, br, 2H, OH), 6.08 (dt, J = 7.1 Hz, J = 15.9 Hz, 1H, H-8), 6.48 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H-7), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-3), 6.80-6.84 (m, 2H, H-4'), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-5), 7.18-7.25 (m, 3H, H-3', H-4').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 24.30 (C-11), 28.29 (C-10), 32.27 (C-9), 32.82 (C-12), 55.20 (PMB-OCH₃), 55.97 (Ar-OCH₃), 72.07, 72.15, 72.30 (C-13, C-14, C-15), 73.17 (C-1'), 109.25 (C-3), 113.82 (C-4'), 118.52 (C-5), 122.17 (C-1), 127.26 (C-7), 129.50 (C-3'), 129.57 (C-2'), 130.39 (C-4), 134.29 (C-8), 137.40 (C-6), 156.25 (C-2), 159.29 (C-5'), 170.39 (CO₂H).

IR (Pulver, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3437 b, 3065 w, 3002 w, 2932 s, 2858 s, 1713 s, 1514 vs, 1258 vs, 1079 s, 1035 s, 807 m.

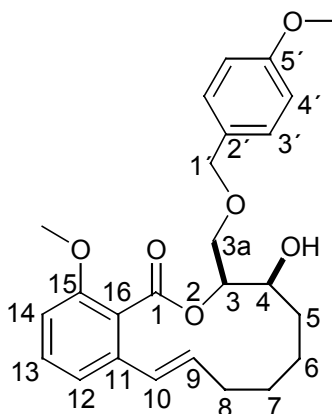
MS (EI), m/z (%): 444 (16) $[\text{M}]^+$, 443 (53) $[\text{M-H}]^+$, 426 (43) $[\text{M-H}_2\text{O}]^+$, 383 (42) $[\text{M-C}_2\text{H}_5\text{O}_2]^+$, 121 (100) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 77 (4) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$.

HR-MS (EI): $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_7$ $[\text{M-H}]^+$, ber. 443.20827, gef. 443.20698.

Makrolactonisierung 1

2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (160 μl , 1.0 mmol) wird zu einer Mischung der Hydroxysäure **111** (445 mg, 1.0 mmol) und Triethylamin (150 μl , 1.1 mmol) in THF (10 ml) gegeben. Dann wird für eine Stunde bei 23 °C gerührt. Nach Abfiltrieren des $\text{NEt}_3 \cdot \text{HCl}$ wird das Filtrat mit Toluol (800 ml) verdünnt und zu einer siedenden Lösung von 4-DMAP (733 mg, 6.0 mmol) in Toluol (190 ml) über 2 h zugetropft und für weitere 16 h bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlung wird die Reaktionsmischung mit Diethylether (300 ml) verdünnt, mit 3%iger Salzsäure, NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Dann folgt Trocknung über MgSO_4 , Filtration und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer. Die Reinigung des Rückstands durch präparative HPLC (Grom-SIL 120 Si NP-2, 10 μm , 250 x 20 mm ID, *n*-Heptan/Ethylacetat = 6:4, 10 ml/min, UV-Detektion bei 254 nm, Retentionszeiten: 12-Ring **112** 8.290 min, 11-Ring **113** 9.023 min) liefert die Makrolide **112** (farblose, nadelförmige Kristalle, Schmp.: 124-125 °C, 157 mg, 0.4 mmol, 60%) und **113** (farbloses, viskoses Öl, 104 mg, 0.2 mmol, 40%) in einer Gesamtausbeute von 61%.

**(3S,4S)-4-Hydroxy-15-methoxy-3-[[(*p*-methoxybenzyl)oxy]-methyl]-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-2-benzoxacyclododecin-1-on
(112)**



DC (Petrolether/Ethylacetat, 1:1): $R_f = 0.51$, $[\alpha]_D^{22} = +99.40$ ($c = 0.12$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.27-1.44 (m, 4H, H-5, H-6, H-7), 1.61-1.76 (m, 1H, H-7) 1.82-1.88 (m, 1H, H-5), 2.10-2.31 (m, 2H, H-8), 2.51 (s, br, 1H, OH), 3.74, 3.75 (2 s, 1 m, 7H, PMB-OCH₃, Ar-OCH₃, H-3a), 3.83-3.87 (m, 1H, H-3a), 4.00-4.03 (m, 1H, H-4), 4.44-4.50 (m, 2H, H-1'), 5.17-5.21 (m, 1H, H-3), 5.72-5.80 (m, 1H, H-9), 6.43 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-10), 6.75 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-12, H-14), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-4'), 7.20-7.23 (m, 3H, H-3', H-13).

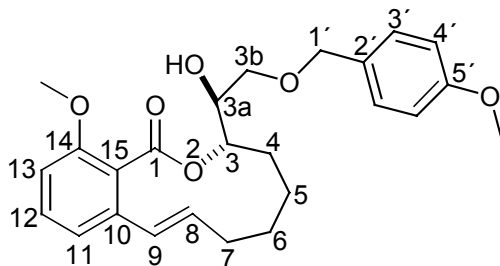
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 22.79 (C-6), 23.81 (C-7), 30.25 (C-5), 32.49 (C-8), 55.22 (PMB-OCH₃), 55.84 (Ar-OCH₃), 68.62 (C-3a), 70.00 (C-4), 73.02 (C-1'), 73.28 (C-3), 109.24 (C-14), 113.77 (C-4'), 119.99 (C-12), 122.44 (C-16), 128.82 (C-10), 129.34 (C-3'), 129.76 (C-2'), 130.23 (C-13), 135.35 (C-9), 137.99 (C-11), 156.04 (C-15), 159.27 (C-5'), 167.71 (C-1).

IR (Pulver, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3363 b, 3060 w, 3030 w, 3005 m, 2960 m, 2927 s, 2906 s, 1726 vs, 1512 s, 1265 s, 1248 s, 1090 s.

MS (EI), m/z (%): 426 (3) $[\text{M}]^+$, 175 (16) $[\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3]^+$, 149 (15) $[\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_3]^+$, 121 (100) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 43 (45) $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$.

HR-MS (EI): $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$, ber. 426.20424, gef. 426.20285.

(3S)-3-((3aS)-1-Hydroxy-2-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]ethyl)-14-methoxy-4,5,6,7-tetrahydro-2-benzoxacycloundecin-1(3H)-on (113)



DC (Petrolether/Ethylacetat, 1:1): $R_f = 0.56$, $[\alpha]_D^{23} = -65.84$ ($c = 0.94$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.11-1.20 (m, 1H, H-5), 1.34-1.68 (m, 4H, H-4, H-5, H-6), 1.78-1.90 (m, 2H, H-4, H-7), 2.25-2.35 (m, 1H, H-7), 2.61 (s, br, 1H, OH), 3.46 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-3b), 3.57 (dd, $J = 3.5$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-3b), 3.74 (s, 6H, PMB-OCH₃, Ar-OCH₃), 3.80-3.84 (m, 1H, H-3a), 4.41, 4.48 (2 d, $J = 11.5$ Hz, je 1H, H-1'), 5.16-5.20 (m, 1H, H-3), 5.61-5.69 (m, 1H, H-8), 6.35 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-9), 6.74 (d, $J = 15.9$ Hz, 2H, H-11, H-13), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-4'), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H, H-3', H-12).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 18.83 (C-6), 23.55 (C-5), 28.35 (C-4), 32.43 (C-7), 55.22 (PMB-OCH₃), 55.88 (Ar-OCH₃), 71.17 (C-3a), 72.26 (C-3a), 73.09 (C-1'), 73.30 (C-3), 109.38 (C-13), 113.77 (C-4'), 120.45 (C-11), 123.06 (C-15), 129.33 (C-3'), 129.59 (C-9), 129.99 (C-2'), 130.25 (C-12), 134.67 (C-8), 137.96 (C-10), 156.51 (C-14), 159.21 (C-5'), 168.80 (C-1).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3460 b, 3062 w, 3002 w, 2931 m, 2857 w, 2839 w, 1724 s, 1514 s, 1264 vs, 1111 s, 1088 s, 820 w.

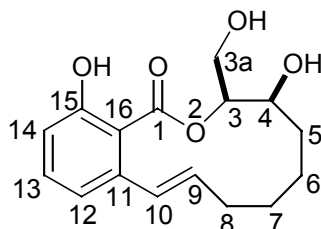
MS (EI), m/z (%): 426 (2) $[\text{M}]^+$, 408 (3) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 175 (22) $[\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3]^+$, 149 (11) $[\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_3]^+$, 121 (100) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 57 (8) $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$.

HR-MS (EI): $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$, ber. 426.20424, gef. 426.20199.

Entschützung der Makrolide 1

Zu einer Mischung der Makrolide **112** und **113** (122 mg, 0.29 mmol) in DCM (20 ml) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ schnell eine 1 M Lösung von BBr_3 in Hexan (1.45 ml, 1.45 mmol) gespritzt. Nach 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird auf $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgetaut und die Reaktion mit ges. NaHCO_3 -Lösung (20 ml) versetzt. Zusätzlich gibt man noch 10%ige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (5 ml) dazu. Die org. Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten DCM-Phasen werden mit ges. NaHCO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird durch Präparative-DC getrennt (MERCK-DC-Platten, 20 x 20 cm, Dicke: 0.25 mm, Kieselgel 60 F_{254} , Petrolether/Ethylacetat = 1:1) und liefert die Triole **114** (farblose Kristalle, Schmp.: $104\text{-}106\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 mg, 0.07 mmol, 60%) und **115** (farbloses Öl, 13 mg, 0.04 mmol, 40%) in einer Gesamtausbeute von 40%.

(3S,4S)-4,15-Dihydroxy-3-(hydroxymethyl)-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-2-benzoxacyclododecin-1-on (**114**)



DC (Petrolether/Ethylacetat, 1:1): $R_f = 0.29$, $[\alpha]_D^{22} = -26.51$ ($c = 0.05$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.42-1.68 (m, 5H, H-5, H-6, H-7), 2.07-2.20 (m, 2H, H-5, H-8) 2.36-2.40 (m, 1H, H-8), 2.50 (s, br, 2H, OH), 3.92 (dd, $J = 5.8\text{ Hz}$, $J = 11.9\text{ Hz}$, 1H, H-3a), 4.02-4.06 (m, 2H, H-3a, H-4), 5.19 (q, $J = 5.8\text{ Hz}$, 1H, H-3), 5.58-5.65 (m, 1H, H-9), 6.72 (d, $J = 15.0\text{ Hz}$, 1H, H-10), 6.75 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 1H, H-12), 6.86 (d, $J = 9.3\text{ Hz}$, 1H, H-14), 7.31 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H, H-13).

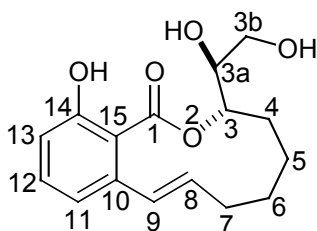
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 23.66 (C-6), 23.99 (C-7), 29.79 (C-5), 30.34 (C-8), 61.31 (C-3a), 70.98 (C-4), 77.40 (C-3), 111.72 (C-16), 116.11 (C-14), 120.16 (C-12), 131.49 (C-10), 131.80 (C-9), 134.32 (C-13), 142.08 (C-11), 161.26 (C-15), 171.07 (C-1).

IR (Pulver, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3406 b, 2928 w, 2864 w, 1659 m, 1454 m, 1260 m, 1038 m.

MS (EI), m/z (%): 293 (5) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 292 (28) $[\text{M}]^+$, 274 (11) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 238 (28) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_2\text{O}]^+$, 213 (27) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_7]^+$, 185 (35) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}]^+$, 173 (100) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_3\text{O}_2]^+$, 147 (43) $[\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 103 (25) $[\text{C}_8\text{H}_7]^+$, 77 (18) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$.

HR-MS (EI): $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$, ber. 292.13107, gef. 292.13185.

(3S)-3-[(3aS)-3a,3b-Dihydroxyethyl]-14-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2-benzoxacycloundecin-1(3H)-on (115)



DC (Petrolether/Ethylacetat, 1:1): $R_f = 0.26$, $[\alpha]_D^{23} = +91.01$ ($c = 0.12$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.23-1.33 (m, 2H, H-5), 1.44-1.71 (m, 3H, H-4, H-6) 1.92-2.02 (m, 1H, H-4), 2.23-2.39 (m, 4H, H-7, OH), 3.60-3.67 (m, 2H, H-3b), 3.77-3.82 (m, 1H, H-3a), 5.00-5.14 (m, 1H, H-3), 5.17-5.25 (m, 1H, H-8), 6.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-11), 6.75 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-9), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-13), 7.35 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-12).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 21.07 (C-6), 24.53 (C-5), 26.27 (C-4), 29.27 (C-7), 63.36 (C-3b), 73.62 (C-3a), 79.39 (C-3), 112.67 (C-15), 116.24 (C-13), 120.31 (C-11), 129.92 (C-9), 133.47 (C-8), 134.52 (C-12), 143.24 (C-10), 161.50 (C-14), 172.46 (C-1).

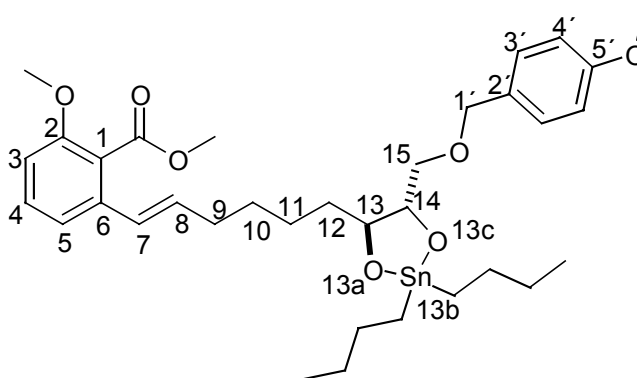
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3383 b, 2932 s, 2857 m, 1661 vs, 1450 s, 1245 s, 1056 m.

MS (EI), m/z (%): 292 (19) $[\text{M}]^+$, 274 (7) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 249 (8) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$, 238 (19) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3\text{O}]^+$, 231 (13) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2]^+$, 173 (100) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_3\text{O}_2]^+$, 147 (62) $[\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 103 (34) $[\text{C}_8\text{H}_7]^+$, 77 (18) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 43 (24) $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$.

HR-MS (EI): $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$, ber. 292.13107, gef. 292.12859.

Methyl-6-[(7E)-12-((13S,14S)-13b,13b-dibutyl-14-[(p-methoxybenzyl)oxy]methyl)-13a,13b,13c-dioxastannolan-13-yl)-hex-7-enyl]-2-methoxybenzoat (117)

Eine Lösung des Diols **108** (92 mg, 0.2 mmol) in Toluol (5 ml) wird mit Dibutyl-(oxo)stannan (50 mg, 0.2 mmol) und Molekularsieb 3 Å (4 Perlen) versetzt und für 6 h bei 120 °C am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf 23 °C wird das Molekularsieb entfernt und mit wenig trockenem Diethylether gewaschen. Der Waschether wird in das Reaktionsgefäß zurückgegossen und die Mischung vom Lösungsmittel unter vermindertem Druck befreit. Zur Reaktionskontrolle wird ein IR-Spektrum aufgenommen. Das Zinn-Acetal **117** wird ohne Aufarbeitung direkt weiter umgesetzt.

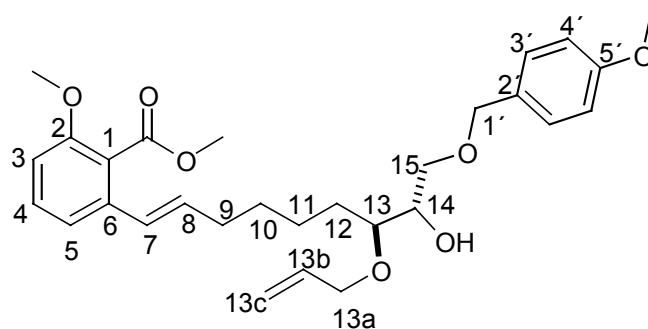


IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2954 s, 2925 m, 2855 s, 1734 vs, 1266 vs, 1067 s.

Allyl-Monoschützung

Das rohe Zinn-Acetal **117** wird in trockenes DMF (20 ml) gegeben und im Eisbad auf 0 °C gekühlt, dann wird CsF (198 mg, 1.30 mmol) zugesetzt und Allylbromid (83 μ l, 0.98 mmol) zugetropft. Rühren für 18 h bei 23 °C vervollständigen die Reaktion. Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit Diethylether (50 ml) verdünnt, mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und einrotiert. Trennung des Rückstands durch präparative HPLC (Grom-SIL 120 Si NP-2, 10 μ m, 250 x 20 mm ID, *n*-Heptan/Ethylacetat = 65:35, 10 ml/min, UV-Detektion 254 nm, Retentionszeiten: **118**: 25.614 min, **119**: 22.733 min) liefert die Allyl-Ether **118** (farbloses Öl, 124 mg, 0.2 mmol, 46%) und **119** (farbloses Öl, 146 mg, 0.3 mmol, 54%) in einer Gesamtausbeute von 83%.

Methyl-6-[(7*E*,13*S*,14*S*)-13-(allyloxy)-14-hydroxy-15-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]non-7-enyl]-2-methoxybenzoat (118)



DC (Petrolether/Ethylacetat, 1:1): $R_f = 0.61$, $[\alpha]_D^{24} = +3.05$ ($c = 1.04$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.32-1.56 (m, 6H, H-10, H-11, H-12), 2.11-2.16 (m, 2H, H-9), 2.26 (s, br, 1H, OH), 3.30-3.38 (m, 1H, H-13), 3.41-3.51 (m, 2H, H-15), 3.68-3.74 (m, 1H, H-14), 3.75 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.77 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.92-4.06 (m, 2H, H-14a), 4.40-4.46 (m, 2H, H-1'), 5.07-5.23 (m, 2H, H-14c), 5.77-5.91 (m, 1H, H-14b), 6.15 (dt, $J = 6.6$ Hz, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-8), 6.26 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-7), 6.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-3), 6.81-6.85 (m, 2H, H-4'), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 7.19-7.23 (m, 3H, H-3', H-4).

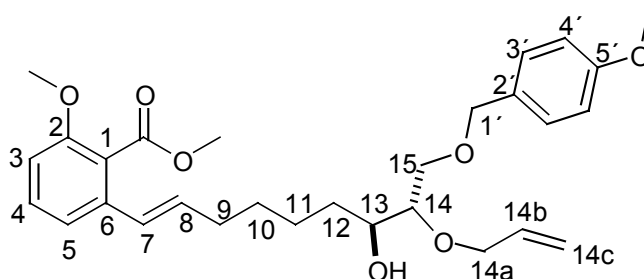
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 25.00 (C-11), 29.26 (C-10), 30.24 (C-12), 33.00 (C-9), 52.18 (CO₂CH₃), 55.19 (PMB-OCH₃), 55.91 (Ar-OCH₃), 70.89 (C-15), 71.60 (C-13, C-14a), 73.01 (C-1'), 79.03 (C-13), 109.19 (C-3), 113.77 (C-4'), 116.74 (C-14c), 117.74 (C-5), 121.48 (C-1), 126.28 (C-7), 129.36 (C-3'), 129.91 (C-2'), 130.13 (C-4), 134.27 (C-14b), 134.99 (C-8), 136.53 (C-6), 156.38 (C-2), 159.26 (C-5'), 168.60 (CO₂CH₃).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3514 b, 3073 w, 3005 w, 2936 m, 2858 m, 1732 vs, 1513 s, 1269 vs, 1068 s, 828 w.

MS (EI), m/z (%): 498 (4) $[\text{M}]^+$, 466 (16) $[\text{M}-\text{CH}_4\text{O}]^+$, 149 (20) $[\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_3]^+$, 121 (100) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 41 (4) $[\text{C}_3\text{H}_4]^+$.

HR-MS (EI): $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_7$ $[\text{M}]^+$, ber. 498.26172, gef. 498.26453.

Methyl-6-((7E,13S,14S)-14-(allyloxy)-13-hydroxy-15-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]non-7-enyl)-2-methoxybenzoat (119)



DC (Petrolether/Ethylacetat, 1:1): $R_f = 0.55$, $[\alpha]_D^{23} = +4.78$ ($c = 0.68$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.29-1.52 (m, 6H, H-10, H-11, H-12), 2.12-2.17 (m, 2H, H-9), 2.33 (s, br, 1H, OH), 3.31-3.34 (m, 1H, H-14), 3.47-3.51 (m, 1H, H-13), 3.56-3.63 (m, 2H, H-15), 3.75 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.77 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.94-4.01 (m, 1H, H-14a), 4.13-4.20 (m, 1H, H-14a), 4.38-4.46 (m, 2H, H-1'), 5.10-5.24 (m, 2H, H-14c), 5.82-5.91 (m, 1H, H-14b), 6.16 (dt, $J = 6.7$ Hz, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-8), 6.26 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-7), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-3), 6.81-6.84 (m, 2H, H-4'), 7.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 7.19-7.23 (m, 3H, H-3', H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 25.28 (C-11), 29.13 (C-10), 33.07 (C-9, C-12), 52.18 (CO₂CH₃), 55.19 (PMB-OCH₃), 55.91 (Ar-OCH₃), 69.63 (C-15), 71.45 (C-14a), 71.78 (C-13), 73.10 (C-1'), 80.26 (C-14), 109.15 (C-3), 113.17 (C-4'), 117.02 (C-14c), 117.76 (C-5), 121.51 (C-1), 126.21 (C-7), 129.24 (C-3'), 130.06 (C-2'), 130.16 (C-4), 134.42 (C-14b), 134.85 (C-8), 136.59 (C-6), 156.37 (C-2), 159.25 (C-5'), 168.62 (CO₂CH₃).

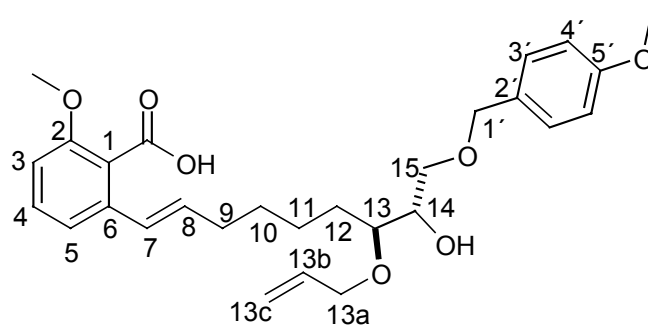
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3470 b, 3073 w, 3005 w, 2936 m, 2859 m, 1732 vs, 1513 s, 1269 vs, 1078 s, 828 w.

MS (EI), m/z (%): 498 (4) $[\text{M}]^+$, 466 (16) $[\text{M}-\text{CH}_4\text{O}]^+$, 149 (20) $[\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_3]^+$, 121 (100) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 41 (4) $[\text{C}_3\text{H}_4]^+$.

HR-MS (EI): $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_7$ $[\text{M}]^+$, ber. 498.26172, gef. 498.26453.

6-{(7*E*,13*S*,14*S*)-13-(Allyloxy)-14-hydroxy-15-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]non-7-enyl}-2-methoxybenzoesäure (**120**)

Eine Lösung des Esters **118** (130 mg, 0.26 mmol) in einer Mischung von THF (4 ml), Methanol (4 ml) und Wasser (2 ml) wird mit LiOH • H₂O (110 mg, 2.60 mmol) versetzt und 70 h bei 75 °C gerührt. Nach Abkühlung auf 23 °C wird mit Diethylether und Wasser verdünnt. Nachdem die Mischung mit 1 M Salzsäure auf pH = 3 angesäuert ist wird mit Diethylether extrahiert. Die Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und vom Lösemittel befreit. Abtrennung des Edukts durch Flash-Säulenchromatographie ergibt das Produkt als hellgelbes Öl **120** (96 mg, 0.2 mmol, 76%). – DC (Petrolether/Ethylacetat, 1:1, Zusatz: ein Tropfen Eisessig): R_f = 0.29, [α]_D²⁴ = -2.02 (c = 2.14, CHCl₃).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.27-1.69 (m, 5H, H-10, H-11, H-12), 1.57-1.69 (m, 1H, H-12), 2.03-2.16 (m, 2H, H-9), 3.33-3.58 (m, 4H, H-13, H-14, H-15), 3.76 (s, 6H, PMB-OCH₃, Ar-OCH₃), 3.89-4.16 (m, 2H, H-13a), 4.41-4.46 (m, 2H, H-1'), 5.07-5.18 (m, 2H, H-13c), 5.77-5.87 (m, 1H, H-13b), 5.99-6.06 (m, 1H, H-8), 6.60 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-7), 6.73 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-3), 6.79-6.87 (m, 2H, H-4'), 7.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5), 7.14-7.23 (m, 3H, H-3', H-4).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 22.61 (C-11), 28.51 (C-10), 29.61 (C-12), 31.86 (C-9), 55.18 (PMB-OCH₃), 56.10 (Ar-OCH₃), 70.69, 70.75 (C-13a, C-15), 71.31 (C-14), 72.94 (C-1'), 78.79 (C-13), 109.53 (C-3), 113.67 (C-4'), 117.08 (C-5), 118.00 (C-13c), 121.93 (C-1), 127.24 (C-7), 129.54 (C-3'), 130.01 (C-2'), 133.33 (C-4), 135.05 (C-8), 136.46 (C-6), 139.00 (C-13b), 155.93 (C-2), 159.17 (C-5'), 170.06 (CO₂H).

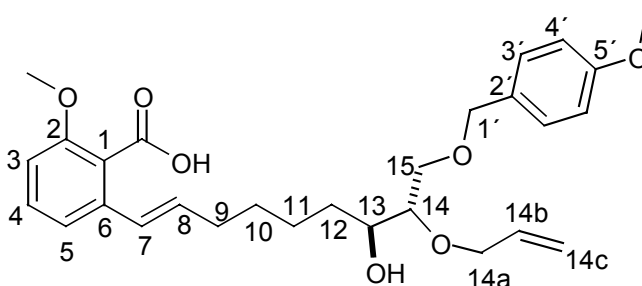
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3461 b, 3068 w, 3005 w, 2934 m, 2859 m, 1722 m, 1611 m, 1576 s, 1513 s, 1250 vs, 1082 s, 1035 m, 820 m.

MS (EI), m/z (%): 466 (12) $[M-H_2O]^+$, 423 (12) $[M-C_2H_5O_2]^+$, 383 (29) $[M-C_5H_9O_2]^+$, 345 (20) $[M-C_8H_{11}O_2]^+$, 121 (100) $[C_8H_9O]^+$, 107 (7) $[C_7H_7O]^+$.

HR-MS (EI): $C_{28}H_{34}O_6$ $[M-H_2O]^+$, ber. 466.23551, gef. 466.23665.

6-((7E,13S,14S)-14-(Allyloxy)-13-hydroxy-15-[(p-methoxybenzyl)oxy]non-7-enyl)-2-methoxybenzoesäure (121)

Eine Lösung des Esters **119** (130 mg, 0.26 mmol) in einer Mischung von THF (4 ml), Methanol (4 ml) und Wasser (2 ml) wird mit LiOH \cdot H₂O (110 mg, 2.60 mmol) versetzt und 70 h bei 75 °C gerührt. Nach Abkühlung auf 23 °C wird mit Diethylether und Wasser verdünnt. Nachdem die Mischung mit 1 M Salzsäure auf pH = 3 angesäuert ist, wird mit Diethylether extrahiert. Die Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Abtrennung des Edukts durch Flash-Säulenchromatographie ergibt das Produkt als hellgelbes Öl **121** (96 mg, 0.2 mmol, 76%). – DC (Petrolether/Ethylacetat, 1:1, Zusatz: ein Tropfen Eisessig): R_f = 0.43, $[\alpha]_D^{25}$ = +1.56 (c = 1.40, CHCl₃).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.16-1.59 (m, 6H, H-10, H-11, H-12), 2.07-2.17 (m, 2H, H-9), 3.32-3.38 (m, 1H, H-14), 3.50-3.71 (m, 3H, H-13, H-15), 3.77 (s, 6H, PMB-OCH₃, Ar-OCH₃), 3.93-4.04 (m, 1H, H-14a), 4.14-4.23 (m, 1H, H-14a), 4.40-4.46 (m, 2H, H-1'), 5.11-5.23 (m, 2H, H-14c), 5.83-5.90 (m, 1H, H-14b), 6.05-6.09 (m, 1H, H-8), 6.52-6.64 (m, 1H, H-7), 6.71-6.78 (m, 1H, H-3), 6.82-6.86 (m, 2H, H-4'), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-5), 7.21-7.24 (m, 3H, H-3', H-4).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 24.72 (C-11), 28.64 (C-10), 32.40 (C-9), 32.72 (C-12), 55.21 (PMB-OCH₃), 56.20 (Ar-OCH₃), 71.65, 71.71 (C-14a, C-15), 71.84 (C-13), 73.03 (C-1'), 80.00 (C-14), 109.56 (C-3), 113.76 (C-4'), 117.14 (C-14c), 118.23 (C-5),

122.10 (C-1), 127.89 (C-7), 129.31 (C-3'), 130.06 (C-2'), 133.23 (C-4), 134.85 (C-8), 136.78 (C-6), 139.11 (C-14b), 156.02 (C-2), 159.20 (C-5'), 170.07 (CO₂H).

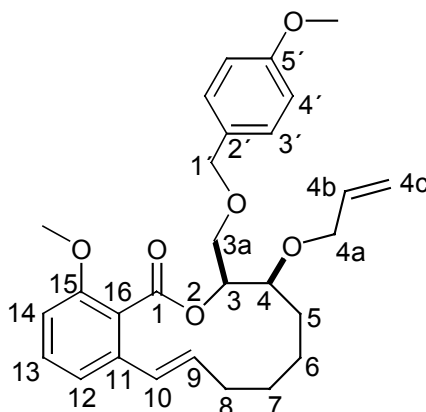
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3480 b, 3070 w, 3005 w, 2934 m, 2858 m, 1725 m, 1612 m, 1575 m, 1513 s, 1250 vs, 1081 s, 1034 m, 820 m.

MS (EI), *m/z* (%): 484 (3) [M]⁺, 466 (14) [M-H₂O]⁺, 383 (36) [M-C₅H₉O₂]⁺, 121 (100) [C₈H₉O]⁺, 43 (29) [C₂H₃O]⁺.

HR-MS (EI): C₂₈H₃₄O₆ [M-H₂O]⁺, ber. 466.23551, gef. 466.23294.

(3S,4S)-4-(Allyloxy)-15-methoxy-3-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]methyl}-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-2-benzoxacyclododecin-1-on (122)

2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (32 μ l, 0.20 mmol) wird zu einer Mischung der Hydroxysäure **120** (96 mg, 0.20 mmol) und Triethylamin (31 μ l, 0.22 mmol) in THF (3 ml) gegeben. Dann wird für eine Stunde bei 23 °C gerührt. Nach Abfiltrieren des NEt₃ • HCl wird das Filtrat mit Toluol (100 ml) verdünnt und zu einer siedenden Lösung von 4-DMAP (147 mg, 1.20 mmol) in Toluol (33 ml) über 2 h zugetropft und für weitere 18 h bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlung wird die Reaktionsmischung mit Diethylether (50 ml) verdünnt, mit 3%iger Salzsäure, NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Es folgen Trocknung über MgSO₄, Filtration und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer. Flash-Säulenchromatographie liefert das Makrolid **122** (31 mg, 0.07 mmol, 34%) als farbloses Öl. – DC (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): R_f = 0.50, [α]_D²⁶ = +22.16 (c = 0.66, CHCl₃).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.28-1.36 (m, 1H, H-6), 1.40-1.57 (m, 3H, H-5, H-7), 1.63-1.72 (m, 1H, H-7) 1.83-1.91 (m, 1H, H-6), 2.08-2.17 (m, 1H, H-8), 2.36-2.43 (m, 1H, H-8), 3.64 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 10.7 Hz, 1H, H-3a), 3.76, 3.77 (2 s, 6H, PMB-OCH₃, Ar-OCH₃), 3.79-3.82 (m, 1H, H-3a), 3.82-3.84 (m, 1H, H-4), 4.09-4.11 (m, 2H, H-4a), 4.40-4.48 (m, 2H, H-1'), 5.15 (dd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-4c), 5.27 (dd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 17.3 Hz, 1H, H-4c), 5.39 (q, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-3), 5.78-5.92 (m, 2H, H-4b, H-9), 6.42 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-10), 6.73-6.76 (m, 2H, H-12, H-14), 6.79-6.83 (m, 2H, H-4'), 7.21-7.23 (m, 3H, H-3', H-13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 23.43 (C-6), 23.98 (C-7), 26.56 (C-5), 32.64 (C-8), 55.21 (PMB-OCH₃), 55.88 (Ar-OCH₃), 67.04 (C-3a), 71.23 (C-4a), 72.67 (C-1'), 73.28 (C-3), 73.75 (C-4), 109.25 (C-14), 113.63 (C-4'), 117.55 (C-4c), 120.01 (C-12), 122.25 (C-16), 128.25 (C-10), 129.14 (C-3'), 130.11 (C-13), 130.41 (C-2'), 134.86 (C-4b), 136.13 (C-9), 137.87 (C-11), 156.39 (C-15), 159.05 (C-5'), 167.77 (C-1).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3071 w, 3003 w, 2927 m, 2859 w, 1729 vs, 1513 m, 1293 s, 1261 s, 1093 s, 1062 s.

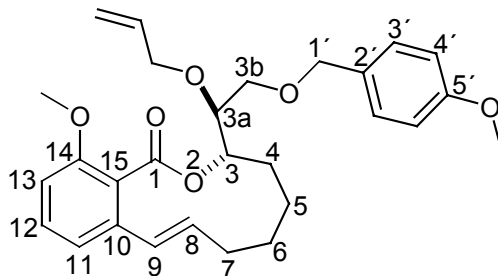
MS (EI), *m/z* (%): 467 (3) [M+H]⁺, 466 (17) [M]⁺, 175 (16) [C₁₀H₇O₃]⁺, 149 (34) [C₈H₅O₃]⁺, 121 (90) [C₈H₉O]⁺, 105 (100) [C₇H₅O]⁺, 91 (74) [C₇H₇]⁺, 57 (25) [C₃H₅O]⁺.

HR-MS (EI): C₂₈H₃₄O₆ [M]⁺, ber. 466.23551, gef. 466.22969.

**(3S)-3-((3aS)-3a-(Allyloxy)-2-((p-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-14-methoxy-4,5,6,7-tetrahydro-2-benzoxa-cycloundecin-1(3H)-on
(123)**

2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (28 μ l, 0.18 mmol) wird zu einer Mischung der Hydroxysäure **121** (88 mg, 0.18 mmol) und Triethylamin (28 μ l, 0.20 mmol) in THF (3 ml) gegeben. Dann wird für eine Stunde bei 23 °C gerührt. Nach Abfiltrieren des NEt₃·HCl wird das Filtrat mit Toluol (100 ml) verdünnt und zu einer siedenden Lösung von 4-DMAP (132 mg, 1.08 mmol) in Toluol (33 ml) über 2 h zugetropft und für weitere 18 h bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlung wird die Reaktionsmischung mit Diethylether (50 ml) verdünnt, mit 3%iger Salzsäure, NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Trocknung über MgSO₄, Filtration und Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer

schließen die Aufarbeitung ab. Flash-Säulenchromatographie liefert das Makrolid **123** (10 mg, 0.02 mmol, 12%) als farbloses Öl. – DC (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): $R_f = 0.46$, $[\alpha]_D^{25} = -88.47$ ($c = 0.4$, CHCl_3).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.15-1.24 (m, 2H, H-5), 1.40-1.74 (m, 4H, H-4, H-6) 1.82-1.92 (m, 1H, H-7), 2.28-2.35 (m, 1H, H-7), 3.51-3.61 (m, 2H, H-3b), 3.67-3.71 (m, 1H, H-3a), 3.74 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.75 (s, 3H Ar-OCH₃), 4.05-4.10 (m, 1H, O-CH₂-CH=CH₂), 4.17 (dd, $J = 5.8$ Hz, 1H, O-CH₂-CH=CH₂), 4.39, 4.46 (2 d, $J = 11.5$ Hz, je 1H, H-1'), 5.08 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1H, O-CH₂-CH=CH₂), 5.21 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 17.3$ Hz, 1H, O-CH₂-CH=CH₂), 5.25-5.29 (m, 1H, H-3), 5.61-5.69 (m, 1H, H-8), 5.83-5.92 (m, 1H, O-CH₂-CH=CH₂), 6.35 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-9), 6.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-11, H-13), 6.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-4'), 7.21-7.23 (m, 3H, H-3', H-12).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 19.03 (C-6), 23.52 (C-5), 27.51 (C-4), 32.22 (C-7), 55.27 (PMB-OCH₃), 55.88 (Ar-OCH₃), 70.28 (C-3b), 72.39 (C-3), 72.51 (O-CH₂-CH=CH₂), 73.01 (C-1') 78.79 (C-3a), 109.53 (C-13), 113.77 (C-4'), 116.76 (O-CH₂-CH=CH₂), 120.44 (C-11), 123.51 (C-15), 129.22 (C-3'), 129.82 (C-9), 130.15 (C-12), 130.56 (C-2'), 134.53 (C-8), 135.32 (O-CH₂-CH=CH₂), 138.22 (C-10), 156.59 (C-14), 159.17 (C-5'), 168.21 (C-1).

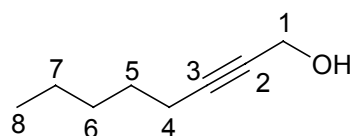
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3072 w, 3003 w, 2932 m, 2862 m, 1725 s, 1513 m, 1252 vs.

MS (EI), m/z (%): 466 (5) $[\text{M}]^+$, 425 (12) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_2]^+$, 244 (7) $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3]^+$, 149 (35) $[\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_3]^+$, 121 (100) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 43 (29) $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$.

HR-MS (EI): $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$, ber. 466.23551, gef. 466.23851.

Oct-2-in-1-ol (126)^[116]

Der Oct-2-in-1-säuremethylester (**124**) (20.0 g, 130 mmol) wird, gelöst in Diethylether (400 ml), zu einer Suspension von LAH (4.0 g, 104 mmol) in Diethylether (350 ml) bei 0 °C getropft. Dann wird eine Stunde bei 0 °C gerührt, bevor die Reaktion mit 1 M NaOH-Lösung vorsichtig gestoppt wird. Die Zugabe von 1 M NaOH-Lösung wird so lange fortgesetzt, bis sich die Reaktionslösung klärt. Die Lösung wird anschließend in 10%ige Salzsäure gegossen (400 ml). Die Phasen werden getrennt und der wässrige Teil mit dreimal 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden nochmals mit 10%iger Salzsäure gewaschen (100 ml), dann mit ges. NaHCO₃-Lösung (100 ml) und abschließend mit ges. NaCl-Lösung (100 ml). Durch Kieselgel gesaugt und vom Lösemittel befreit erhält man den Alkohol **126** (16.4 g, 130 mmol, 100%). - DC (Petrol-ether/Ethylacetat, 3:1): R_f = 0.28.

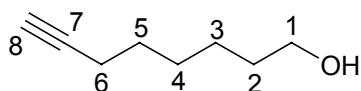


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-8), 1.25-1.36 (m, 4H, H-6, H-7), 1.48 (quin, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-5), 2.04 (s, br, 1H, OH), 2.15-2.19 (m, 2H, H-4), 4.21 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-11).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 13.86 (C-8), 18.63 (C-4), 22.12 (C-7), 28.25 (C-5), 30.97 (C-6), 51.22 (C-1), 78.27 (C-2), 86.43 (C-3).

Oct-7-in-1-ol (127)^[114]

Rohes 1,3-Diaminopropan (140 ml) wird zu ölfreiem NaH (6.7 g, 279.0 mmol) gegeben und die Mischung für 1 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlung auf 23 °C wird Oct-2-in-1-ol (**126**) (4.4 g, 35.0 mmol) zugetropft. Nach Rühren über 16 h bei 23 °C wird eine Eis-Wasser-Mischung zugegeben und wiederholt mit Diethylether extrahiert. Die vereinten Etherphasen werden mit Wasser, verd. Salzsäure, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen; über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach Vakuumdestillation (Sdp. 45 °C bei 0.06 mbar) ergibt sich ein farbloses Öl **127** (3.6 g, 28.5 mmol, 82%). - DC (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): R_f = 0.28.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.29-1.43 (m, 4H, H-3, H-4), 1.47-1.57 (m, 4H, H-2, H-5), 1.81 (br, 1H, OH), 1.91 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-8), 2.15 (dt, *J* = 2.8 Hz, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-6), 3.59 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-1).

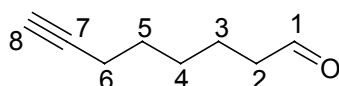
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 18.24 (C-6), 25.17 (C-3), 28.31, 28.41 (C-4, C-5), 32.50 (C-2), 62.70 (C-1), 68.15 (C-8), 84.53 (C-7).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3301 br, 2935 vs, 2860 s, 2117 w, 1459 m, 1056 s, 631 s.

MS (FAB), *m/z* (%): 127 (5) [M+H]⁺, 109 (21) [M-OH]⁺, 95 (30) [M-CH₃O]⁺, 79 (99) [C₆H₇]⁺, 67 (100) [M-C₂H₅O]⁺, 55 (38) [C₄H₇]⁺, 39 (67) [C₃H₃]⁺.

Oct-7-in-al (**128**)^[114]

Zu einer Lösung von DMSO (4.3 ml, 61.0 mmol) in DCM (100 ml) wird bei -78 °C Oxalylchlorid (5.3 ml, 60.5 mmol) zugetropft und die Mischung bei -78 °C für 2 h gerührt. Anschließend wird das Oct-7-in-1-ol (**127**) (6.9 g, 54.8 mmol), gelöst in DCM (200 ml), über einen Tropftrichter langsam zugegeben. Nach einer Stunde wird die Mischung mit Triethylamin (23.4 ml, 89.8 mmol) versetzt und über Nacht auf 23 °C aufgetaut. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit soviel 1 M Salzsäure behandelt, bis sich eine klare org. Phase bildet. Nach Trennung wird die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Nach Destillation unter Vakuum (Sdp. 43 °C bei 2.5 mbar) erhält man eine farblose Flüssigkeit **128** (5.6 g, 47.5 mmol, 84%). - DC (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): R_f = 0.71.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.37-1.43 (m, 2H, H-4), 1.46-1.53 (m, 2H, H-5), 1.60 (quin, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-3), 1.90 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-8), 2.12-2.17 (m, 2H, H-6), 2.37-2.42 (m, 2H, H-2), 9.71 (s, 1H, H-1).

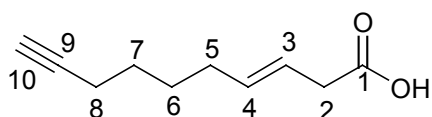
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 18.08 (C-6), 21.42 (C-3), 28.01 (C-4, C-5), 43.60 (C-2), 68.35 (C-8), 84.09 (C-7), 202.34 (C-1).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3292 s, 2940 s, 2863 s, 2724 m, 2116 w, 1724 vs, 644 m.

MS (EI), m/z (%): 124 (3) $[\text{M}]^+$, 108 (7) $[\text{M}-\text{O}]^+$, 106 (17) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 95 (33) $[\text{M}-\text{CHO}]^+$, 80 (100) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^+$, 67 (51) $[\text{C}_5\text{H}_7]^+$, 55 (22) $[\text{C}_4\text{H}_7]^+$, 39 (13) $[\text{C}_3\text{H}_3]^+$.

(3E)-Dec-3-en-9-in-säure (129)

In einen Zweihalskolben, mit Kühler und Blasenähler, wird DMSO (45 ml), Malonsäure (9.4 g, 90.0 mmol), Piperidiniumacetat (0.9 mmol, frisch hergestellt aus Piperidin (76 mg) und Eisessig (55 mg)) und Oct-7-in-al (**128**) (5.6 g, 45.0 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 6 h bei 100 °C gerührt. Wenn kein CO_2 mehr entweicht wird auf 23 °C abgekühlt und die Lösung in kaltes Wasser (1 l) gegossen. Mehrfache Extraktion mit Diethylether ergibt eine org. Phase, die mit Wasser gewaschen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit wird. Ein gelbes Öl **129** bleibt zurück (7.1 g, 42.7 mmol, 95%). - DC (Petrolether/Ethylacetat, 3:2): R_f = 0.29, $[\alpha]_D^{25} = -88.47$ (c = 0.4, CHCl_3).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.39-1.53 (m, 4H, H-6, H-7), 1.91 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-10), 2.01-2.06 (m, 2H, H-8), 2.13-2.17 (m, 2H, H-5), 3.03 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, H-2), 5.45-5.59 (m, 2H, H-3, H-4), 10.17 (s, br, 1H, CO_2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 18.14 (C-8), 27.78, 28.01 (C-6, C-7), 31.80 (C-5), 37.71 (H-2), 68.24 (C-10), 84.35 (C-9), 121.18 (C-3), 134.73 (C-4), 178.31 (C-1).

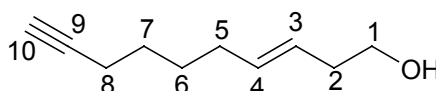
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3301 s, 2938 s, 2861 m, 2116 w, 1711 vs, 970 s, 637 s.

MS (EI), m/z (%): 165 (2) $[\text{M}-\text{H}]^+$, 121 (42) $[\text{M}-\text{CHO}_2]^+$, 106 (79) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+$, 81 (48) $[\text{C}_6\text{H}_9]^+$, 79 (90) $[\text{C}_6\text{H}_7]^+$, 67 (71) $[\text{C}_5\text{H}_7]^+$, 55 (54) $[\text{C}_4\text{H}_7]^+$, 45 (44) $[\text{CHO}_2]^+$, 39 (100) $[\text{C}_3\text{H}_3]^+$.

HR-MS (EI): C_9H_{13} $[\text{M}-\text{CHO}_2]^+$, ber. 121.10173, gef. 121.10233.

(3E)-Dec-3-en-9-in-1-ol (130)

Die (3E)-Dec-3-en-9-in-säure (**129**) (2.4 g, 14.4 mmol) wird in Diethylether (10 ml) gelöst und tropfenweise zu einer gut gerührten Suspension von LAH (1.1 g, 28.8 mmol) in Diethylether (35 ml) gegeben. Danach wird für 2 h am Rückfluss (50 °C) erhitzt, abgekühlt und zur Vernichtung des LAH-Überschusses Aceton zugegeben. Nun wird Wasser zutropft, bis die Lösung von grau nach weiss wechselt. Die festen Salze werden über Kieselgur abgetrennt, die Etherphase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält (3E)-Dec-3-en-9-in-1-ol (**130**) als hellgelbes Öl (2.2 g, 14.4 mmol, 100%). - DC (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): R_f = 0.34.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.34-1.56 (m, 4H, H-6, H-7), 1.91 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-10), 1.91 (s, br, 1H, OH), 1.98-2.03 (m, 2H, H-5), 2.13-2.17 (m, 2H, H-8), 2.22 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-2), 3.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-1), 5.33-5.40 (m, 1H, H-3), 5.47-5.54 (m, 1H, H-4).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 18.16 (C-8), 27.84 (C-6), 28.35 (C-7), 31.98 (C-5), 35.86 (C-2), 61.97 (C-1), 68.19 (C-10), 84.43 (C-9), 126.21 (C-3), 133.35 (C-4).

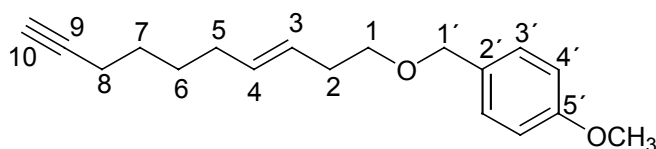
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3303 br, 2935 vs, 2860 s, 2116 w, 1432 m, 1047 s, 970 s.

MS (EI), *m/z* (%): 121 (30) [M-CH₃O]⁺, 93 (64) [M-C₃H₇O]⁺, 81 (19) [C₆H₉]⁺, 79 (100) [C₆H₇]⁺, 67 (48) [C₅H₇]⁺, 55 (34) [C₄H₇]⁺, 41 (46) [C₃H₅]⁺.

HR-MS (EI): C₉H₁₃ [M-CH₃O]⁺, ber. 121.10173, gef. 121.10210.

2'-{[(3E)-Dec-3-en-9-inyloxy]methyl}-p-methoxybenzol (131)

Eine Lösung des Alkohols **130** (5.2 g, 34.1 mmol) in THF (20 ml) wird bei 0 °C langsam zu einer gut gerührten Suspension von ölfreiem NaH (0.9 g, 37.5 mmol) in DMF (20 ml) gegeben und für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend wird das in THF (5 ml) gelöste PMB-Cl (5.6 g, 44.1 mmol) langsam zugetropft. Rühren für 2 h bei 0 °C und Erwärmen über Nacht auf 23 °C komplettieren die Reaktion. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit Wasser (100 ml) versetzt und mit Diethylether (200 ml) verdünnt. Die org. Phase wird mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, bevor sie über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt wird. Nach Flash-Säulenchromatographie erhält man ein farbloses Öl **131** (8.0 g, 29.4 mmol, 86%). – DC (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): R_f = 0.74.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.39-1.55 (m, 4H, H-6, H-7), 1.94 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-10), 1.98-2.03 (m, 2H, H-5), 2.15-2.19 (m, 2H, H-8), 2.27-2.32 (m, 2H, H-2), 3.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-1), 3.79 (s, 3H, PMB-OCH₃), 4.44 (s, 2H, H-1'), 5.38-5.51 (m, 2H, H-3, H-4), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-4'), 7.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-3').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 18.19 (C-8), 27.84 (C-6), 28.30 (C-7), 31.99 (C-5), 33.00 (C-2), 55.18 (PMB-OCH₃), 68.15 (C-10), 69.83 (C-1), 72.42 (C-1'), 84.52 (C-9), 113.67 (C-4'), 126.71 (C-3), 129.19 (C-3'), 130.55 (C-2'), 131.85 (C-4), 159.04 (C-5').

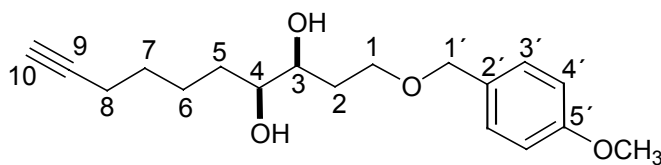
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3298 s, 3031 m, 2997 s, 2933 vs, 2855 vs, 2790 m, 2116 w, 1513 vs, 1037 s, 970 s, 637 s.

MS (EI), *m/z* (%): 271 (5) [M-H]⁺, 203 (19) [M-C₄H₅O]⁺, 136 (11) [C₈H₈O₂]⁺, 121 (100) [C₈H₉O]⁺, 77 (7) [C₆H₅]⁺.

HR-MS (EI): C₁₈H₂₃O₂ [M-H]⁺, ber. 271.16981, gef. 271.16728.

(3S,4S)-1-[(*p*-Methoxybenzyl)oxy]dec-9-in-3,4-diol (**132**)

Der chirale Ligand (DHQ)₂PHAL (193 mg, 0.25 mmol), K₃Fe(CN)₆ (24.53 g, 74.5 mmol), K₂OsO₄ • 2 H₂O (35 mg, 0.09 mmol), K₂CO₃ (10.41 g, 75.32 mmol) und MeSO₂NH₂ (2.35 g, 24.78 mmol) werden in Wasser (124 ml) und *tert*-Butanol (124 ml) bei 23 °C gelöst. Die gut gerührte Mischung wird auf 0 °C gekühlt und das Olefin **131** (6.75 g, 24.78 mmol) in einer Portion zugegeben. Nach Rühren für 48 h bei 0 °C und 24 h bei 23 °C wird die Reaktion mit Natriumsulfit (37.17 g, 294.91 mmol) versetzt und abschließend noch für 1 h bei 23 °C gerührt. Die Mischung wird mehrfach mit Ethylacetat extrahiert und die org. Phase mit 2 M KOH gewaschen, getrocknet über MgSO₄, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung mittels Flash-Säulenchromatographie ergibt einen farblosen Feststoff **132** (Schmp. 46-48 °C, 4.63 g, 15.11 mmol, 61%, 94% ee). – DC (Petrolether/ Ethylacetat, 3:1): R_f = 0.11, [α]_D²² = -2.52 (c = 1.14, CHCl₃).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.46-1.60 (m, 6H, H-5, H-6, H-7), 1.70-1.88 (m, 2H, H-2), 1.92 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-10), 2.16-2.19 (m, 2H, H-8), 2.84 (s, 2H, OH), 3.39 (q, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-4), 3.60-3.68 (m, 3H, H-1, H-3), 3.79 (s, 3H, PMB-OCH₃), 4.44 (s, 2H, H-1'), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-4'), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-3').

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 18.31 (C-8), 24.89 (C-6), 28.42 (C-7), 32.89, 33.13 (C-2, C-5), 55.23 (PMB-OCH₃), 68.12, 68.26 (C-1, C-10), 73.00 (C-1'), 73.55 (C-3), 74.03 (C-4), 84.46 (C-9), 113.86 (C-4'), 129.35 (C-3'), 129.71 (C-2'), 159.32 (C-5').

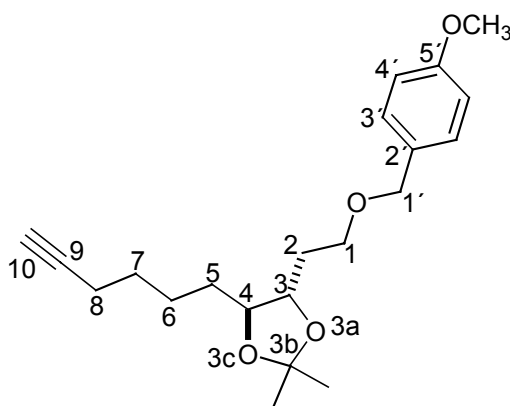
IR (Pulver, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3358 b, 3005 w, 2938 s, 2858 s, 2115 w, 1514 s, 1250 vs.

MS (EI), *m/z* (%): 306 (18) [M]⁺, 137 (68) [C₈H₉O₂]⁺, 121 (100) [C₈H₉O]⁺.

HR-MS (EI): C₁₈H₂₆O₄ [M]⁺, ber. 306.18311, gef. 306.17938.

(3S,4S)-4-Hex-9-ynyl-3-{1-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]ethyl}-3b,3b-dimethyl-3a,3c-dioxolan (133)

Das Diol **132** (4.5 g, 14.6 mmol), Dimethoxypropan (2.5 ml, 20.5 mmol) und *p*-TsOH (126 mg, 0.7 mmol) werden in THF (50 ml) gelöst und für 18 h bei 23 °C gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wird gesättigte NaHCO₃-Lösung zugesetzt und mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Trocknen über MgSO₄, Filtrieren und Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck schließen die Reaktion ab. Flash-Säulenchromatographie liefert ein hellgelbes Öl **133** (4.6 g, 13.1 mmol, 90%). – DC (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): R_f = 0.63, [α]_D²⁴ = -17.89 (c = 1.46, CHCl₃).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.33 (2 s, 6H, C(CH₃)₂), 1.45-1.53 (m, 6H, H-5, H-6, H-7), 1.73-1.84 (m, 2H, H-2), 1.90 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-10), 2.13-2.17 (m, 2H, H-8), 3.51-3.63 (m, 3H, H-1, H-4), 3.67-3.72 (m, 1H, H-3), 3.76 (s, 3H, PMB-OCH₃), 4.40 (s, 2H, H-1'), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-4'), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-3').

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 18.26 (C-8), 25.29 (C-6), 27.21, 27.27 (C(CH₃)₂), 28.49 (C-7), 32.08 (C-5), 33.18 (C-2), 55.22 (PMB-OCH₃), 66.87 (C-1), 68.30 (C-10), 72.69 (C-1'), 78.11 (C-3), 80.78 (C-4), 84.34 (C-9), 107.93 (C-3b), 113.73 (C-4'), 129.22 (C-3'), 130.46 (C-2'), 159.14 (C-5').

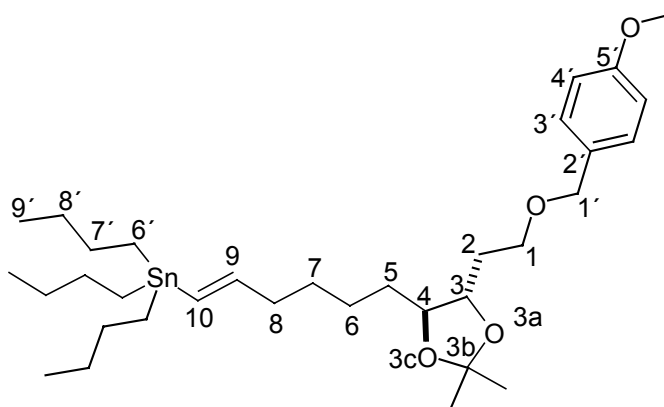
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3292 m, 2985 m, 2937 s, 2862 s, 2116 w, 1514 s, 1248 vs, 1093 s, 822 m.

MS (EI), *m/z* (%): 346 (5) [M]⁺, 331 (21) [M-CH₃]⁺, 288 (12) [M-C₃H₆O]⁺, 137 (25) [C₈H₉O₂]⁺, 121 (100) [C₈H₉O]⁺.

HR-MS (EI): C₂₀H₂₇O₄ [M-CH₃]⁺, ber. 331.19094, gef. 331.19335.

Tributyl[(9*E*)-5-((3*S*,4*S*)-3-{2-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]ethyl}-3*b*,3*b*-dimethyl-3*a*,3*c*-dioxolan-4-yl)hex-9-enyl]stannan (**134**)

Eine Mischung von Alkin **133** (4.2 g, 12.0 mmol), AIBN (0.8 g, 0.5 mmol) und Tributylstannan (97%ig, 4.9 ml, 18.0 mmol) wird für 18 h bei 95 °C gerührt. Anschließend wird auf 23 °C abgekühlt und der Rückstands mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Ein farbloses Öl **134** (6.6 g, 10.3 mmol, 86%) entsteht als Produkt.
– DC (Petrolether/Ethylacetat, 9:1): $R_f = 0.51$.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.83-0.90 (m, 15H, H-8', H-9'), 1.25-1.34 (m, 6H, H-5, H-6, H-7), 1.36 (2 s, 6H, C(CH₃)₂), 1.44-1.55 (m, 12H, H-6', H-7'), 1.74-1.90 (m, 2H, H-2), 2.10-2.15 (m, 2H, H-8), 3.51-3.65 (m, 3H, H-1, H-4), 3.69-3.74 (m, 1H, H-3), 3.79 (s, 3H, PMB-OCH₃), 4.44 (s, 2H, H-1'), 5.85 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H, H-10), 5.91 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-9), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-4'), 7.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-3').

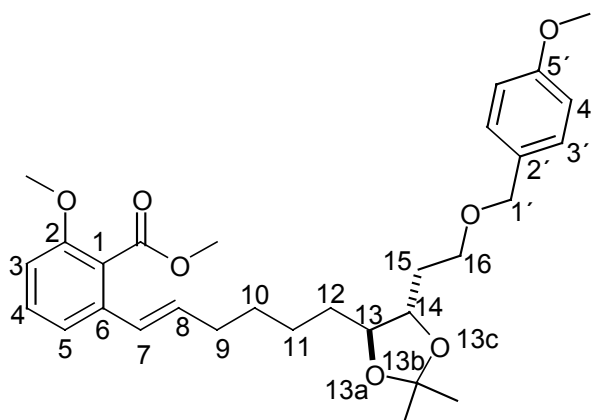
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 9.37 (C-8'), 10.23 (C-7), 13.69 (C-9'), 25.67 (C-6), 27.23, 27.30 (C-7', C(CH₃)₂), 29.10 (C-6'), 32.59 (C-2), 33.26 (C-5), 37.71 (C-8), 55.23 (PMB-OCH₃), 66.98 (C-1), 72.71 (C-1'), 78.16 (C-3), 81.01 (C-4), 107.90 (C-3b), 113.75 (C-4'), 127.27 (C-9), 129.23 (C-3'), 130.51 (C-2'), 149.39 (C-10), 159.16 (C-5').

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3064 w, 2983 m, 2954 s, 2927 s, 2854 s, 1513 s, 1248 s, 1093 s.

MS (EI), m/z (%): 581 (54) [M-C₄H₈]⁺, 523 (34) [M-C₈H₁₈]⁺, 291 (63) [C₁₂H₂₈Sn]⁺, 121 (100) [C₈H₉O]⁺.

Methyl 2-methoxy-6-[(7*E*)-12-((13*S*,14*S*)-14-{16-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]ethyl}-13*b*,13*b*-dimethyl-13*a*,13*c*-dioxolan-13-yl)-hex-7-enyl]benzoat (135)

Eine Mischung aus Triflat **87** (0.66 g, 2.1 mmol), Stannan **134** (1.40 g, 2.2 mmol), wasserfreiem LiCl (0.71 g, 16.8 mmol), 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (23 mg, 0.1 mmol) und Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-dichlorid (74 mg, 0.1 mmol) wird in DMF (25 ml) gelöst. Anschließend wird für 24 h bei 100 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird Wasser und Diethylether zugesetzt und die org. Phase mit 1.5 M Salzsäure gewaschen. Die Etherphase trocknet man über Na₂SO₄, filtriert und zieht das Lösemittel unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Das Produkt ergibt sich als hell-gelbes, viskoses Öl **135**. (0.87 g, 1.7 mmol, 81%). – DC (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): R_f = 0.43, [α]²⁸_D = -19.65 (c = 0.90, CH₂Cl₂).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.33 (2 s, 6H, C(CH₃)₂), 1.42-1.51 (m, 6H, H-10, H-11, H-12), 1.70-1.85 (m, 2H, H-15), 2.11-2.17 (m, 2H, H-9), 3.49-3.62 (m, 3H, H-13, H-16), 3.66-3.71 (m, 1H, H-14), 3.75 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.78 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.40 (s, 2H, H-1'), 6.15 (dt, *J* = 6.7 Hz, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-8), 6.26 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-7), 6.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-3), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-4'), 7.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-5), 7.20-7.23 (m, 3H, H-3', H-4).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 25.79 (C-11), 27.23, 27.30 (C(CH₃)₂), 29.28 (C-10), 32.56 (C-12), 33.06, 33.21 (C-9, C-15), 52.27 (CO₂CH₃), 55.24 (PMB-OCH₃), 55.94 (Ar-OCH₃), 66.93 (C-16), 72.69 (C-1'), 78.16 (C-14), 80.93 (C-13), 107.93 (C-13*b*), 109.16 (C-3), 113.75 (C-4'), 117.75 (C-5), 122.20 (C-1), 126.26 (C-8), 129.23 (C-3'), 130.22 (C-4), 130.50 (C-2'), 134.33 (C-7), 136.56 (C-6), 156.37 (C-2), 159.15 (C-5'), 168.67 (CO₂CH₃).

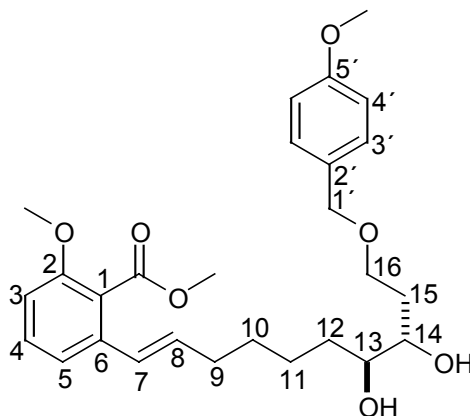
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2984 m, 2934 m, 2858 m, 1732 s, 1513 s, 1268 vs, 1250 vs, 1081 s, 827 m.

MS (EI), m/z (%): 512 (36) $[\text{M}]^+$, 497 (23) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 422 (60) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3]^+$, 135 (25) $[\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 121 (100) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$.

HR-MS (EI): $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_7$ $[\text{M}]^+$, ber. 512.27740, gef. 512.27508.

Methyl-6- $\{(7E,13S,14S)\}$ -13,14-dihydroxy-16- $\{[p\text{-methoxybenzyl}]\}$ oxy]dec-7-enyl}-2-methoxybenzoat (**136**)

Eine Lösung des Acetals **135** (5.1 g, 10.2 mmol) in 80%iger Essigsäure (155 ml) wird bei 23 °C für 18 h gerührt. Danach wird mit Wasser verdünnt und mittels vorsichtiger Zugabe von NaHCO_3 -Pulver neutralisiert. Dreimalige Extraktion mit DCM, Trocknung der org. Phase über MgSO_4 , Filtration und Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck schließen die Darstellung ab. Flash-Säulenchromatographie liefert das Produkt als hellgelbes Öl **136** (4.2 g, 9.0 mmol, 88%). – DC (Petrolether/Ethylacetat, 1:1): $R_f = 0.14$, $[\alpha]_D^{27} = -6.28$ ($c = 0.38$, CH_2Cl_2).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.34-1.47 (m, 6H, H-10, H-11, H-12), 1.69-1.86 (m, 2H, H-15), 2.14-2.18 (m, 2H, H-9), 2.63 (s, br, 2H, 2 OH), 3.33-3.39 (m, 1H, H-13), 3.59-3.65 (m, 3H, H-14, H-16), 3.76 (s, 3H, PMB- OCH_3), 3.77 (s, 3H, Ar- OCH_3), 3.87 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.41 (s, 2H, H-1'), 6.15 (dt, $J = 6.7$ Hz, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-8), 6.26 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-7), 6.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-3), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-4'), 7.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5), 7.19-7.23 (m, 3H, H-3', H-4').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 25.22 (C-11), 29.08 (C-10), 33.03, 33.16, 33.29 (C-9, C-12, C-15), 52.26 (CO_2CH_3), 55.22 (PMB-OCH₃), 55.86 (Ar-OCH₃), 68.18 (C-16), 73.00 (C-1'), 73.55 (C-14), 74.16 (C-13), 109.16 (C-3), 113.86 (C-4'), 117.77 (C-5), 121.56 (C-1), 126.27 (C-7), 129.34 (C-3'), 129.79 (C-2'), 130.21 (C-4), 134.39 (C-8), 136.60 (C-6), 156.35 (C-2), 159.32 (C-5'), 168.72 (CO_2CH_3).

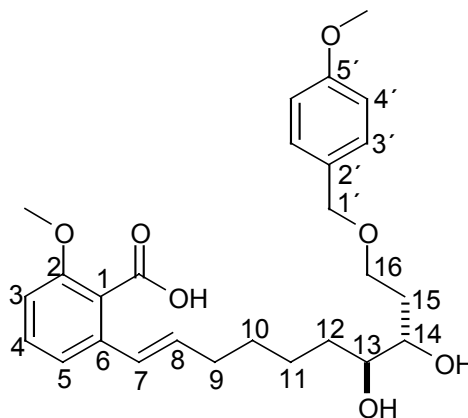
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3438 br, 3002 w, 2935 m, 2857 m, 1731 s, 1513 s, 1268 vs, 1067 s, 827 m.

MS (EI), m/z (%): 472 (4) $[\text{M}]^+$, 440 (17) $[\text{M}-\text{CH}_4\text{O}]^+$, 283 (4) $[\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3]^+$, 137 (6) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 121 (100) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 77 (4) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$.

HR-MS (EI): $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_7$ $[\text{M}]^+$, ber. 472.24610, gef. 472.24836.

6-**{(7E,13S,14S)-13,14-Dihydroxy-16-[(p-methoxybenzyl)oxy]-dec-7-enyl}**-2-methoxy-benzoesäure (137)

Eine Lösung des Esters **136** (4.0 g, 8.5 mmol) in einer Mischung von THF (120 ml), Methanol (60 ml) und Wasser (60 ml) wird mit $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.6 g, 84.6 mmol) versetzt und 76 h bei 75 °C gerührt. Nach Abkühlung auf 23 °C wird mit Diethylether und Wasser verdünnt. Nachdem die Mischung mit 1 M Salzsäure auf pH = 3 angesäuert ist wird mit Diethylether extrahiert. Die Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Abtrennung des Edukts durch Flash-Säulenchromatographie ergibt das Produkt als hellgelbes Öl **137** (3.5 g, 7.6 mmol, 90%).– DC (Petrolether/Ethylacetat, 1:1, Zusatz: ein Tropfen Eisessig): $R_f = 0.29$, $[\alpha]_D^{28} = -3.99$ ($c = 2.29$, CHCl_3).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.24-1.50 (m, 6H, H-10, H-11, H-12), 1.82-1.86 (m, 2H, H-15), 2.16-2.22 (m, 2H, H-9), 3.59-3.68 (m, 1H, H-13), 3.72-3.75 (m, 2H, H-16), 3.77 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.78-3.81 (m, 1H, H-14), 3.82 (s, 3H, Ar-OCH₃), 4.45 (s, 2H, H-1'), 5.20 (s, br, 3H, CO₂H, 2 OH), 6.09 (dt, *J* = 7.0 Hz, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-8), 6.52 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-3), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-4'), 7.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-5), 7.22-7.28 (m, 3H, H-3', H-4).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 24.32 (C-11), 28.31 (C-10), 32.22 (C-9), 32.92, 33.11 (C-12, C-15), 55.23 (PMB-OCH₃), 56.01 (Ar-OCH₃), 67.91 (C-16), 72.91 (C-1', C-14), 74.38 (C-13), 109.28 (C-3), 113.86 (C-4'), 118.73 (C-5), 121.83 (C-1), 127.49 (C-7), 129.46 (C-2'), 129.50 (C-3'), 130.37 (C-4), 134.36 (C-8), 137.54 (C-6), 156.25 (C-2), 159.32 (C-5'), 169.92 (CO₂H).

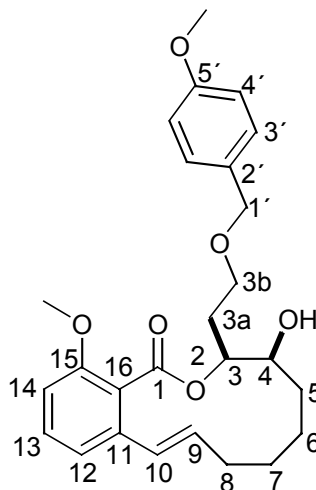
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3413 b, 3006 w, 2936 m, 2859 m, 1722 m, 1514 m, 1268 s, 1249 s, 1078 m.

HR-MS (FT-ICR-ES): C₂₆H₃₄O₇ [M+Na]⁺, ber. 481.2197, gef. 481.2178.

Makrolactonisierung 2

2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (239 μ l, 1.5 mmol) wird zu einer Mischung der Hydroxysäure **137** (668 mg, 1.5 mmol) und Triethylamin (230 μ l, 1.7 mmol) in THF (20 ml) gegeben. Dann wird für 2 h bei 23 °C gerührt. Nach Abfiltrieren des NEt₃•HCl wird das Filtrat mit Toluol (850 ml) verdünnt und zu einer siedenden Lösung von 4-DMAP (1100 mg, 9.0 mmol) in Toluol (150 ml) über 2 h zugetropft und für weitere 18 h bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlung wird die Reaktionsmischung mit Diethylether (400 ml) verdünnt, mit 3%iger Salzsäure, ges. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Dann erfolgt Trocknung über Magnesiumsulfat, Filtration und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer. Die Trennung der Produkte durch Flash-Säulenchromatographie (Dichlormethan/Aceton, 14:1) liefert die Makrolide **138** (farbloses, viskoses Öl, 165 mg, 0.4 mmol, Anteil: 70%) und **139** (farbloses, viskoses Öl, 70 mg, 0.2 mmol, Anteil: 30%) in einer Gesamtausbeute von 36%.

(3S,4S)-4-Hydroxy-2-methoxy-3-{3b-[(p-methoxybenzyl)-oxy]ethyl}-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-2-benzoxacyclopent-1-on (138)



DC (Dichlormethan/Aceton, 14:1): $R_f = 0.45$, $[\alpha]_D^{25} = -116.16$ ($c = 0.94$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.11-1.21 (m, 1H, H-7), 1.42-1.47 (m, 1H, H-6), 1.49-1.55 (m, 1H, H-6), 1.58-1.66 (m, 3H, H-5, H-7) 1.73-1.83 (m, 2H, H-3a), 1.84-1.93 (m, 1H, H-8), 2.27-2.34 (m, 1H, H-8), 2.57 (s, br, 1H, OH), 3.57-3.67 (m, 2H, H-3b), 3.74 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.76 (m, 3H, Ar-OCH₃), 3.83-3.87 (m, 1H, H-4), 4.39 (s, 2H, H-1'), 5.03-5.07 (m, 1H, H-3), 5.62-5.70 (m, 1H, H-9), 6.36 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-10), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-12, H-14), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-4'), 7.18-7.23 (m, 3H, H-3', H-13).

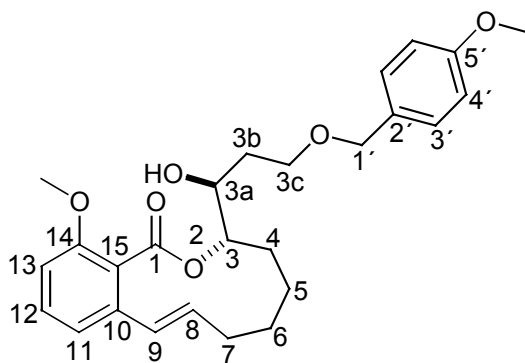
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 18.86 (C-6), 23.69 (C-7), 28.08 (C-5), 32.33 (C-3a), 32.88 (C-8), 55.19 (PMB-OCH₃), 55.91 (Ar-OCH₃), 67.68 (C-3b), 71.53 (C-4), 72.76 (C-1'), 76.05 (C-3), 109.37 (C-14), 113.71 (C-4'), 120.44 (C-12), 123.22 (C-16), 129.23 (C-3'), 129.57 (C-10), 130.18 (C-2'), 130.20 (C-13), 134.61 (C-9), 138.05 (C-11), 156.47 (C-15), 159.12 (C-5'), 168.70 (C-1).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3488 b, 3065 w, 3002 w, 2934 m, 2863 m, 1722 s, 1513 s, 1264 vs, 1251 vs, 1087 s, 732 s.

MS (API-ES), m/z (%): 441 (28) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 440 (100) $[\text{M}]^+$, 422 (55) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 121 (29) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$.

HR-MS (FT-ICR-ES): $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber. 463.2091, gef. 463.2069.

(3S)-3-((3aS)-3a-Hydroxy-3c-[(p-methoxybenzyl)oxy]propyl)-14-methoxy-4,5,6,7-tetrahydro-2-benzoxacycloundecin-1(3H)-on
(139)



DC (Dichlormethan/Aceton, 14:1): $R_f = 0.35$, $[\alpha]_D^{26} = +94.57$ ($c = 0.14$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.28-1.45 (m, 4H, H-5, H-6), 1.64-2.30 (m, 6H, H-3b, H-4, H-7), 2.40 (s, br, 1H, OH), 3.43-3.48 (m, 1H, H-3c), 3.51-3.56 (m, 1H, H-3c), 3.70 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.71 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.73-3.83 (m, 1H, H-3a), 4.35, 4.40 (2 d, $J = 11.4$ Hz, je 1H, H-1'), 5.12-5.16 (m, 1H, H-3), 5.70-5.78 (m, 1H, H-8), 6.39 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-9), 6.70 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-11, H-13), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-4'), 7.17-7.19 (m, 3H, H-3', H-12).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 23.04 (C-5), 23.83 (C-6), 29.57 (C-4), 29.77 (C-3b), 32.43 (C-7), 55.26 (PMB-OCH₃), 55.81 (Ar-OCH₃), 66.24 (C-3c), 69.81 (C-3a), 72.93 (C-1'), 73.88 (C-3), 109.18 (C-13), 113.83 (C-4'), 120.06 (C-11), 122.79 (C-15), 128.74 (C-9), 129.43 (C-3'), 130.10 (C-2', C-12), 135.49 (C-8), 137.89 (C-10), 156.02 (C-14), 159.24 (C-5'), 167.79 (C-1).

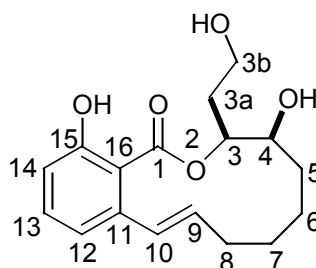
IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3438 b, 3067 w, 3002 w, 2929 m, 2859 m, 1725 s, 1513 s, 1262 vs, 1063 s, 822 w.

MS (API-ES), m/z (%): 440 (13) $[\text{M}]^+$, 422 (68) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 121 (100) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$.

HR-MS (FT-ICR-ES): $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber. 463.2091, gef. 463.2074.

(3S,4S)-4,15-Dihydroxy-3-(3b-hydroxyethyl)-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-2-benzoxacyclododecin-1-on (140)

Zu einer Lösung des Makrolids **138** (63 mg, 0.14 mmol) in DCM (20 ml) wird bei 23 °C schnell eine 1 M Lösung von 9-Iod-9-borabicyclo[3.3.1]nonan in Hexan (0.43 ml, 0.43 mmol) gespritzt. Nach 10 Min wird die Reaktionslösung mit Ethanolamin (61 µl, 0.10 mmol) versetzt und für 2 h weitergerührt. Die Flüssigkeit wird vom Rückstand durch Abgießen getrennt und vom Lösungsmittel befreit. Flash-Säulenchromatographie liefert das Triol **140** als farbloses Öl (15 mg, 0.05 mmol, 35%). – DC (Petrolether/Ethylacetat, 3:7): $R_f = 0.42$, $[\alpha]_D^{25} = -10.44$ ($c = 0.22$, CH_2Cl_2).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.41-1.50 (m, 1H, H-5), 1.52-1.74 (m, 4H, H-6, H-7), 1.80-1.87 (m, 1H, H-3a), 2.03-2.18 (m, 3H, H-3a, H-5, H-8) 2.42 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-8), 3.01 (s, br, 2H, OH), 3.66-3.72 (m, 1H, H-3b), 3.77-3.81 (m, 1H, H-3b), 3.96 (q, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-4), 5.28-5.31 (m, 1H, H-3), 5.67-5.74 (m, 1H, H-9), 6.69 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-10), 6.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-12), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-14), 7.30-7.34 (m, 1H, H-13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 23.19 (C-6), 24.62 (C-7), 29.18 (C-5), 30.44 (C-8), 31.23 (C-3a), 59.01 (C-3b), 70.29 (C-4), 76.14 (C-3), 111.43 (C-16), 116.09 (C-14), 120.00 (C-12), 131.09 (C-10), 131.59 (C-9), 134.39 (C-13), 142.12 (C-11), 161.48 (C-15), 170.96 (C-1).

IR (Film, KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3338 b, 2930 s, 1657 s, 1603 s, 1449 s, 1262 vs, 1054 s.

MS (EI), m/z (%): 306 (27) $[\text{M}]^+$, 288 (22) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 237 (27) $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9]^+$, 137 (30) $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_3]^+$, 97 (100) $[\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2]^+$, 69 (46) $[\text{C}_5\text{H}_9]^+$, 57 (68) $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$.

HR-MS (EI): $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$, ber. 306.14670, gef. 306.14446.

7 Literaturverzeichnis

- [1] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215-234.
- [2] G. Habermehl, P. E. Hammann, *Naturstoffchemie*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, **1992**.
- [3] W. Eisner, R. Faldt, P. Gietz, A. Justus, K. Laitenberger, W. Schierle, *Elemente Chemie I*, Ernst Klett Verlag, Stuttgart, **1986**.
- [4] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253.
- [5] H. Kolbe, *Ann. Chem. Pharm.* **1845**, *54*, 145.
- [6] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 799-805.
- [7] S. F. Thomas in *The Total Synthesis of Natural Products, Vol. 2*, (Hrsg. J. Apsimon), Wiley, New York, **1973**.
- [8] R. Willstätter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 936-947; R. Willstätter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 129-130 und 3163-3165; Zu einem Bericht in englischer Sprache: H. L. Holmes in *The Alkaloids, Vol. 1* (Hrsg.: R. H. F. Manske, H. L. Holmes), Academic Press, New York, **1950**, S. 288-292.
- [9] H. Fischer, K. Zeile, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, *468*, 98.
- [10] R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849-850.
- [11] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223-4251.
- [12] a) R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Itô, A. Langermann, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta, H. Volz, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3800-3802. b) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1961**, *2*, 383-404.
- [13] a) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1968**, *17*, 519-547; b) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1971**, *25*, 283-304; c) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1973**, *33*, 145-177; d) A. Eschenmoser, C. E. Wintner, *Science* **1977**, *196*, 1410-1420; e) R. B. Woodward in *Vitamin B12, Proceed. 3rd European Symposium on Vitamin B12 and Intrinsic Factor* (Hrsg.: B. Zagalak, W. Friedrich), de Gruyter, Berlin, **1979**, S. 37; f) A. Eschenmoser, *Pure Appl. Chem.* **1963**, *7*, 297-316; g) A. Eschenmoser, *Pure Appl. Chem.* **1971**, *15*, 69 (Special Lectures XXIII IUPAC Int. Congress, Boston); h) A. Eschenmoser, *Naturwissenschaften* **1974**, *61*, 513-525.
- [14] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, Ph. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122.

- [15] Deutsche Krebshilfe e. V., Bonn, http://www.krebshilfe.de/neu/medieninfos/zahlen_daten_fakten.htm.
- [16] G. Zubay, *Biochemie*, 4. übersetzte Auflage, McGraw-Hill Int. Ltd., London, **2000**, S. 963.
- [17] G. Thews, E. Mutschler, P. Vaupel, *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*, Wiss. Verlagsges. mbH, Stuttgart, **1999**, S. 61 ff.
- [18] H. Bader, *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 2. Auflage, VCH, Weinheim, **1985**.
- [19] G. Löffler, P. E. Petrides, *Biochemie und Pathobiochemie*, 5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, **1997**.
- [20] Focus Online GmbH, **1996-2002**, *Gesundheit, Körper & Psyche, Krebs-Special, Forschung, Wie wird Krebs heute behandelt?*, <http://www.focus.de/D/DG/DGS/DGS01/DGS01B/dgs01b.htm>.
- [21] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, M. Schäfer-Korting, *Arzneimittelwirkungen*, 8. Auflage, Wiss. Verlagsges. mbH, Stuttgart, **2001**.
- [22] H. Linder, *Biologie*, 19. Auflage, J. B. Metzlersche Verlagsbuchhandlung und Carl Ernst Poeschel Verlag, Stuttgart, **1983**.
- [23] J. Falbe, M. Regitz, *Römpp-Chemielexikon*, 9. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1992**, S. 2685.
- [24] E. Buddecke, *Grundriss der Biochemie*, 8. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin, **1989**.
- [25] W. Nultsch, *Allgemeine Botanik*, 10. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1996**.
- [26] A. L. Lehniger, D. L. Nelson, M. M. Cox, *Prinzipien der Biochemie*, 2. Auflage, Spektrum Akad. Verlag, Heidelberg, **1994**.
- [27] P. Karlson, D. Doenecke, J. Koolman, *Biochemie*, 14. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**.
- [28] H.-P. Keber, D. Schlee, *Biochemie Teil 1 (Allgem. und funktionelle Biochemie)*, 2. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Jena, **1991**.
- [29] H. Sze, J. M. Ward, S. Lai, I. Perera, *J. Exp. Biol.* **1992**, 172, 123-135.
- [30] L. Huang, G. Albers-Schonberg, R. L. Monaghan, K. Jakubas, S. S. Pong, O. D. Hensens, R. W. Burg, D. A. Ostlind, J. Conroy, E. O. Stapley, *J. Antibiot.* **1984**, 37, 970-975.
- [31] J. W. Westley, C.-M. Liu, N. Troupe, L. H. Sello, R. H. Evans, J. F. Blount, A. M. Chiu, L. J. Todaro, P. A. Miller, *J. Antibiot.* **1984**, 37, 1738-1740.
- [32] M. R. Boyd, C. Farina, P. Belfiore, S. Gagliardi, J. W. Kim, Y. Hayakawa, J. A. Beutler, T. C. McKee, B. J. Bowman, E. J. Bowman, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, 297, 114-120.

- [33] K. L. Erickson, J. A. Beutler, J. H. Cardellina II, M. R. Boyd, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8188-8192.
- [34] T. C. McKee, D. L. Galinis, L. K. Pannell, J. H. Cardellina, J. Laakso, C. M. Ireland, L. Murray, R. J. Capon, M. R. Boyd, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7805-7810.
- [35] K. A. Dekker, R. J. Aiello, H. Hirai, T. Inagaki, T. Sakakibara, Y. Suzuki, J. F. Thompson, Y. Yamauchi, N. Kojima, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 14-20.
- [36] a) B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, H. Reichenbach, G. Höfle, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 1075-1080. b) R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 913-919.
- [37] J. W. Kim, K. Shin-ya, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 153-155.
- [38] H.-G. Schlegel, Ch. Zaborosch, *Allgemeine Mikrobiologie*, 7. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1992**.
- [39] B. Fugmann, S. Lang-Fugmann, W. Steglich, *Römpf-Lexikon Naturstoffe*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1997**, S. 380.
- [40] H. Brockmann, W. Henkel, *Naturwissenschaften* **1950**, *37*, 138.
- [41] R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 50-58.
- [42] S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Corcoran, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 602-624.
- [43] R. Hüttner, W. Keller-Schierlein, F. Knüsel, V. Prelog, G. C. Rodgers jr., P. Sutner, G. Vogel, W. Voser, H. Zährer, *Helv. Chim. Acta.* **1967**, *50*, 1533-1539.
- [44] S. M. Kupchan, Y. Komoda, A. R. Branfam, R. G. Dailey jr., V. A. Zimmerly, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3706-3708.
- [45] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 1-6.
- [46] S. Numa, Fatty Acid Metabolism and its Regulation (in *Comprehensive Biochemistry*, Vol. 7), Elsevier, Amsterdam, **1984**.
- [47] J. Staunton, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1331-1335; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1302-1306.
- [48] D. E. Cane, C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1255-1257.
- [49] a) Y. Wu, L. Esser, J. K. De Brabander, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4478-4480; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4308-4310. b) D. Labrecque, S. Charron, R. Rej, C. Blais, S. Lamothe, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2645-2648. c) B. B. Snider, F. Song, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1817-1820. d) A. B. Smith, J. Zheng, *Synlett* **2001**, 1019-1023. e) A. Fürstner, O. R. Thiel, G. Blanda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3731-3734. f) Y. X. Liao, R. Wang, X.-S. Xie, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3245-3253. g) A. Fürstner, Th. Dierkes, O. R. Thiel, G. Blanda, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5286-5298.

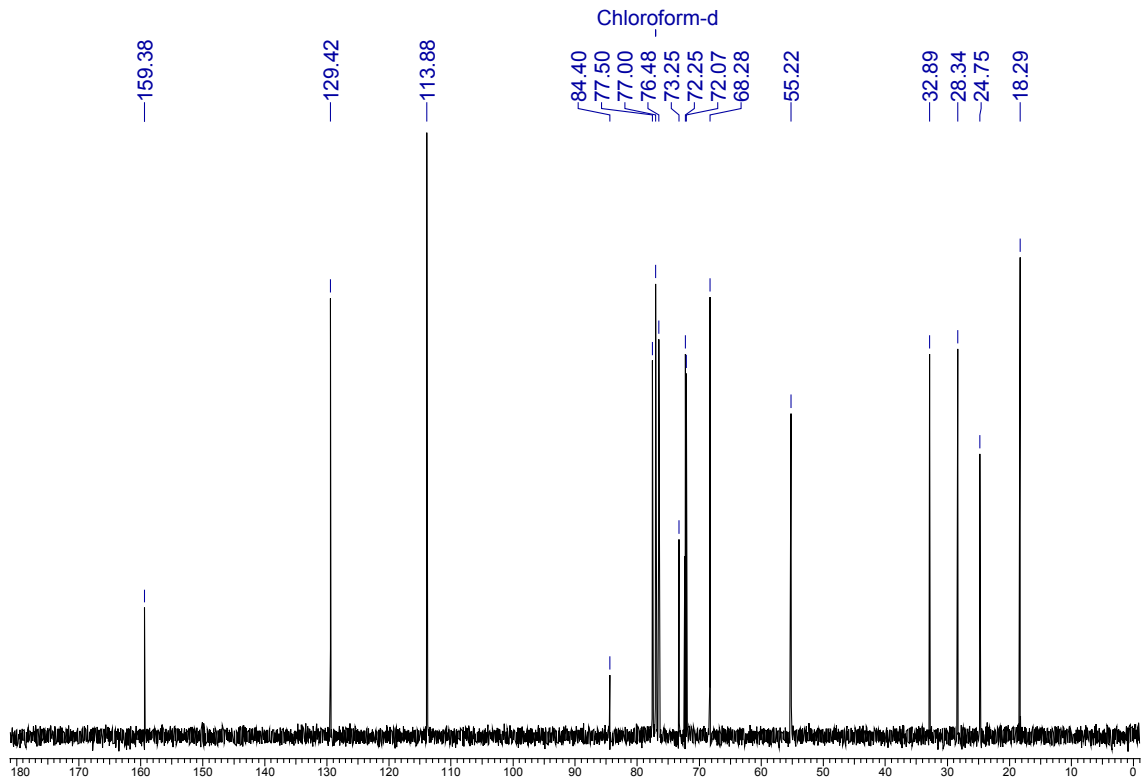
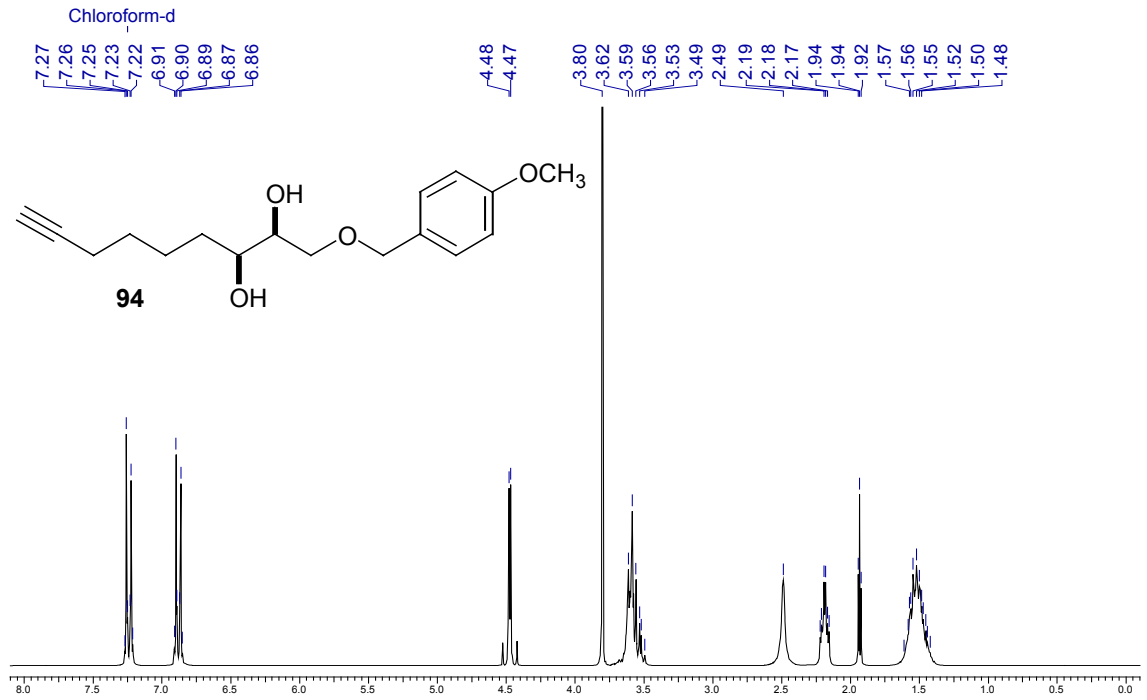
- [50] a) Y Wu, O. R. Seguil, J. K. De Brabander, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4241-4244. b) J. T. Feutrill, G. A. Holloway, F. Hilli, H. M. Hugel, M. A. Rizzacasa, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8569-8572. c) G. I. Georg, Y. M. Ahn, B. Blackman, F. Farokhi, P. T. Flaherty, C. J. Mossman, S. Roy, K. L. Lang, *Chem. Commun.* **2001**, 255-256. d) M. Bauer, M. E. Maier, *Org. Synth.* **2002**, *4*, 2205-2208.
- [51] a) A. Bhattacharjee, J. K. De Brabander, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8069-8073. b) A. Bhattacharjee, O. R. Seguil, J. K. De Brabander, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1217-1220. c) A. Lewis, I. Stefanuti, S. A. Swain, S. A. Smith, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5549-5552. d) S. Kühnert, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 643-646.
- [52] a) B. B. Snider, F. Song, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 407-408. b) K. Kuramochi, H. Watanabe, T. Kitahara, *Synlett* **2000**, 397-399. c) R. Shen, J. A. Porco Jr., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1333-1336. d) I. Stefanuti, S. A. Smith, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3737-3738.
- [53] a) R. Shen, J. A. Porco Jr., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1333-1336. b) S. A. Raw, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10357-10361. c) A. Fürstner, Ch. Brehm, Y. Cancho-Grande, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3955-3957.
- [54] R. S. Coleman, R. Garg, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3487-3490.
- [55] A. Kalivreteros, J. K. Stille, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2883-2894.
- [56] T. Maught II, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3237-3248.
- [57] H. F. Kung, R. Kasliwal, S. Pan, M.-P. Kung, R. H. Mach, Y.-Z. Guo, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1039-1043.
- [58] D. Mal, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 331-335.
- [59] F. Bohlmann, Ch. Zdero, H. Kapteyn, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 1682-1683.
- [60] E. Demole, P. Eggist, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 24.
- [61] J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504-519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508-524.
- [62] A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478-5486.
- [63] F. Bracher, B. Schulte, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2619-2622.
- [64] R. S. Atkinson, M. J. Grimshire, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 1215-1224.
- [65] T. T. Tidwell, *Org. React.* **1990**, *39*, 297-572.
- [66] D. F. Harvey, K. P. Lund, D. A. Neil, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8424-8434.
- [67] A. S. Kende, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8258-8270.
- [68] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- [69] O. Makowka, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 943-944.

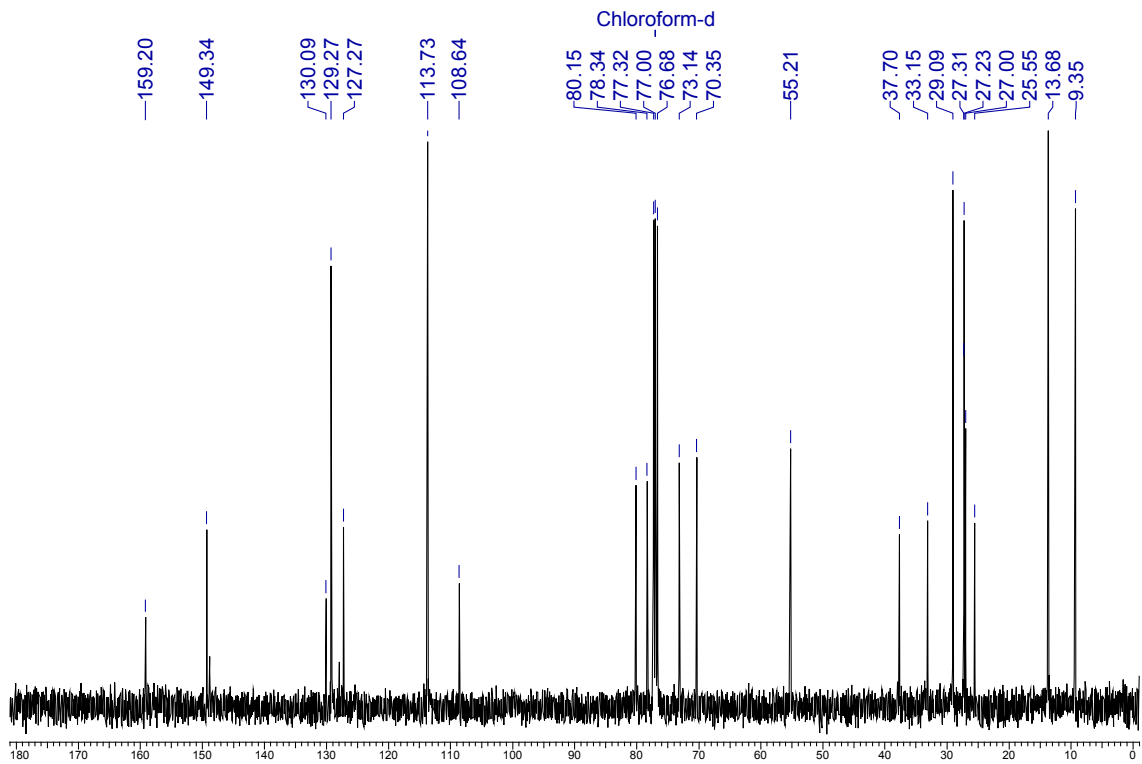
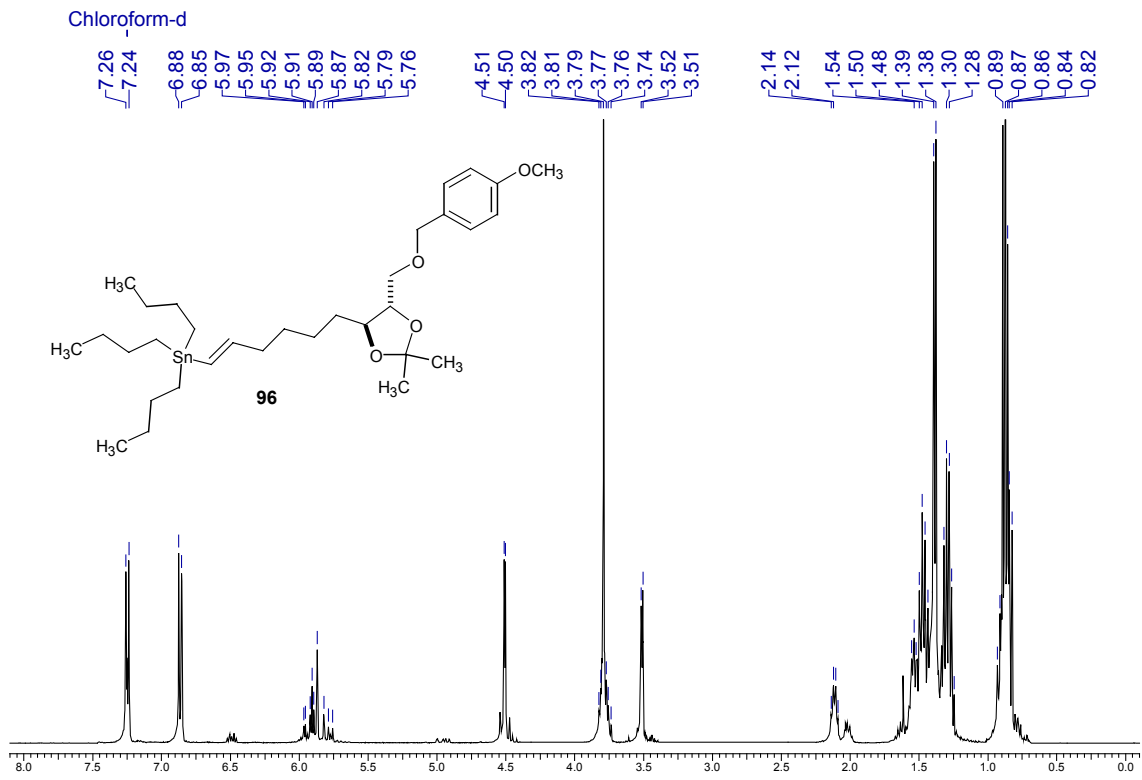
- [70] R. Criegee, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 522, 75-96.
- [71] V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 25, 1973-1976.
- [72] S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4263-4265.
- [73] M. J. Cleare, P. C. Hughes, W. P. Griffith, M. J. Wright, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1977**, 941-944.
- [74] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [75] M. R. Uskowic, G. Grethe, *The Cinchona Alkaloids*, Vol. 14, **1973**, zit. in: R. H. F. Manske, *The Alkaloids - Chemistry and Physiology*, Vol. 1-15, Academic Press, New York, **1975**.
- [76] E. Breitmaier, *Alkaloide*, Verlag B. G. Teubner, Stuttgart, **1997**, S. 72.
- [77] R. Criegee, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 522, 75-96.
- [78] a) K. B. Sharpless, A. Y. Teranishi, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3120-3128. b) K. B. Sharpless, S. G. Hentges, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4263-4265.
- [79] a) J. Haller, T. Strassner, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8031-8034. b) P.-O. Norrby, T. Rasmussen, J. Haller, T. Strassner, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10186-10192.
- [80] T. Yamazaki, K. Mizutani, T. Kitazume, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6046-6056.
- [81] a) M. E. Jung, L. A. Light, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3851-3854. b) F. Delalonge, J. Pruvet, A. Pancrazi, J.-K. Lallemand, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 237-240. c) J.-F. Betzer, F. Delalonge, B. Muller, A. Pancrazi, J. Pruvet, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7768-7780. d) A. Yazbak, S. C. Sinha, E. Keinan *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5863-5868.
- [82] N. D. Smith, J. Mancuso, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3257-3282.
- [83] H. X. Zhang, F. Guibé, G. Balavoine, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1857-1867.
- [84] J. W. Scott, G. T. Crisp, J. K. Stille *Org. Synth.* **1989**, 68, 116-129. b) J. M. Saá, G. Martorell, A. Garcia-Raso, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 678-685. c) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts – Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, **1995**. d) X. Han, B. M. Stoltz, E. J. Corey *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7600-7605.
- [85] a) A. L. Casado, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8978-8985. b) A. L. Casado, P. Espinet, A. M. Gallego, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11771-11782.
- [86] M. S. Briggs, M. Helliwell, D. Moorcroft, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2223-2234.
- [87] E. J. Corey, J. Székely, C. S. Shiner, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3529-3532.

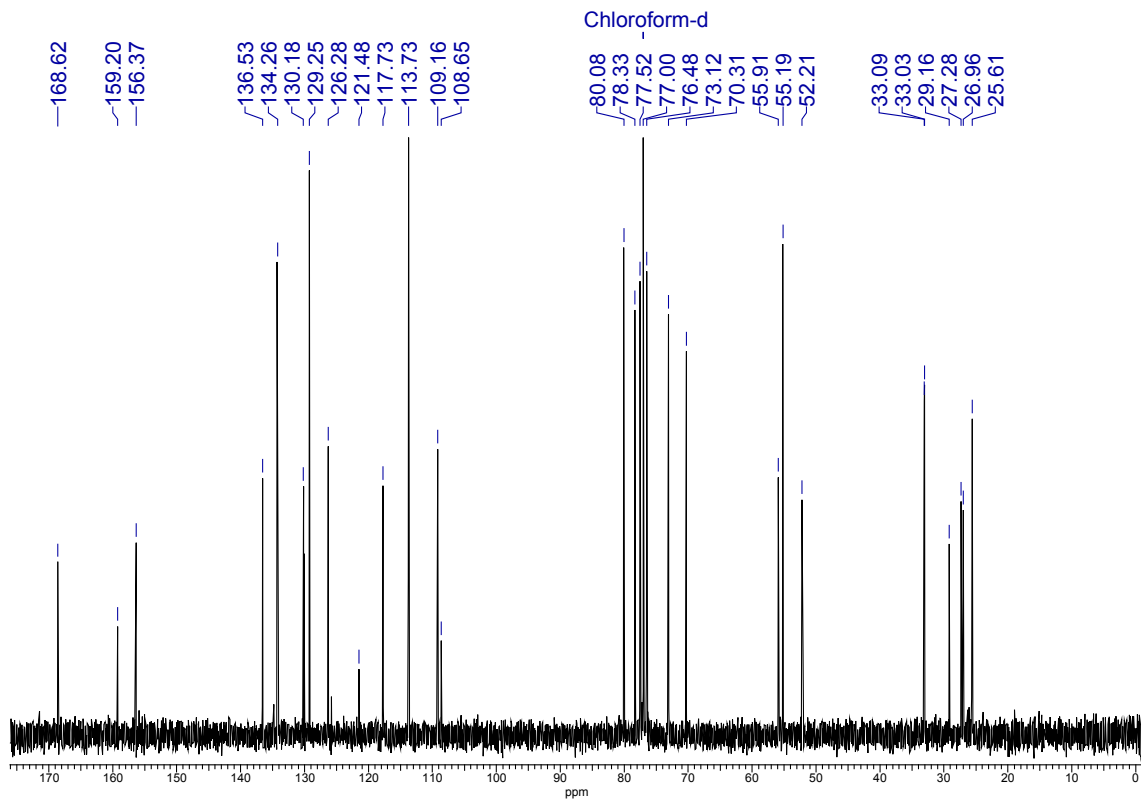
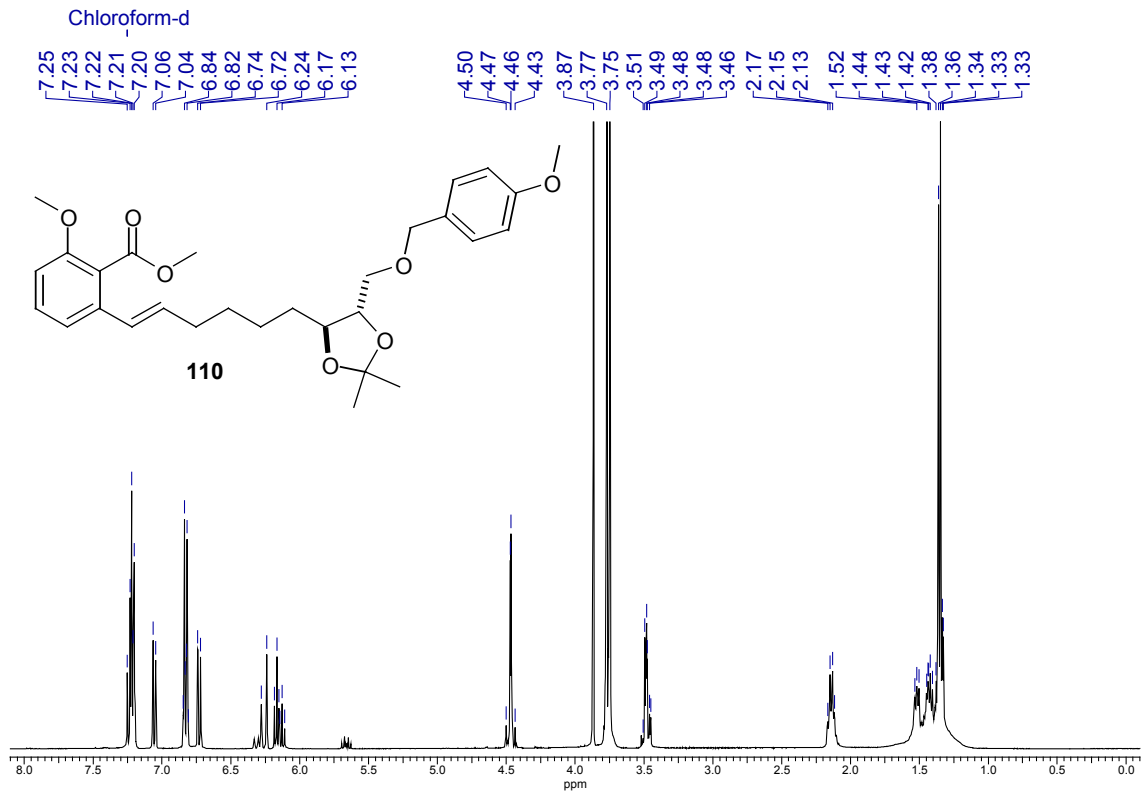
- [88] a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saecki, T. Katzuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993. b) M. Hikota, H. Tone, K. Horita, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 7-9.
- [89] P. Ruggli, *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *392*, 92.
- [90] K. Ziegler, *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, 4. Auflage, Bd. IV/2, Allgem. Chem. Methoden, Thieme Verlag, Stuttgart, **1955**, S.733 ff.
- [91] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1996**, S. 225 f.
- [92] A. G. Myers, Ph. C. Hogan, A. R. Hurd, S. D. Goldberg, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1104-1109; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1062-1067.
- [93] A. Streitwieser, C. H. Heathcock, E. M. Kosower, *Organische Chemie*, 2. Auflage, VCH, Weinheim, **1994**, S. 88.
- [94] D. E. Ward, B. F. Kaller, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4230-4238.
- [95] J. A. Marshall, S. Xie, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7230-7237.
- [96] a) S. David, S. Hanessian, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643-663. b) L. Qiao, Y. Hu, F. Nan, G. Powis, A. P. Kozikowski, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 115-117.
- [97] H. Yamada, T. Harada, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7919-7920.
- [98] a) Ch. Dehnhardt, M. McDonald, S. Lee, H. G. Floss, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10848-10849. b) S. R. Chemler, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2695-2698. c) H. Sugiyama, F. Yokokawa, T. Shioiri, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2149-2152.
- [99] G. B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1937-1944.
- [100] a) P. F. Hudrlick, D. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1464-1468. b) P. F. Hudrlick, D. Peterson, R. J. Rona, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2263-2264.
- [101] a) K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410. b) A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1045.
- [102] a) S. R. Abrams, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1333-1334. b) S. R. Abrams, A. C. Shaw, *Org. Synth.* **1987**, 1407-1413.
- [103] K. P. C. Vollhard, N. E. Shore, *Organische Chemie*, 3. Auflage, VCH, Weinheim, **2000**.
- [104] N. Ragoussis, V. Ragoussis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3529-3533.
- [105] E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2345-2346.
- [106] M. Polla, T. Frejd, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2701-2710.
- [107] R. A. Pilli, C. K. Z. de Andrade, C. R. O. Souto, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7811-7819.
- [108] A. Fürstner, G. Seidel, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2332-2336.
- [109] F. Scheufler, M. E. Maier, *Synlett* **2001**, 1221-1224.

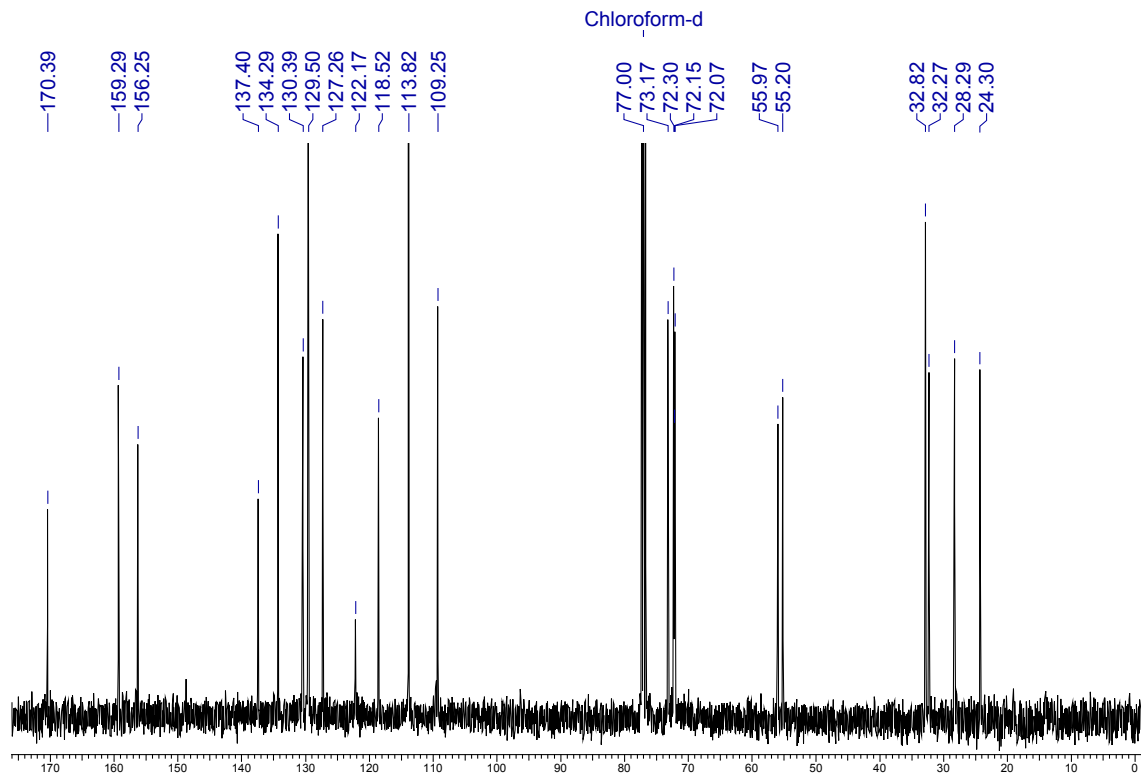
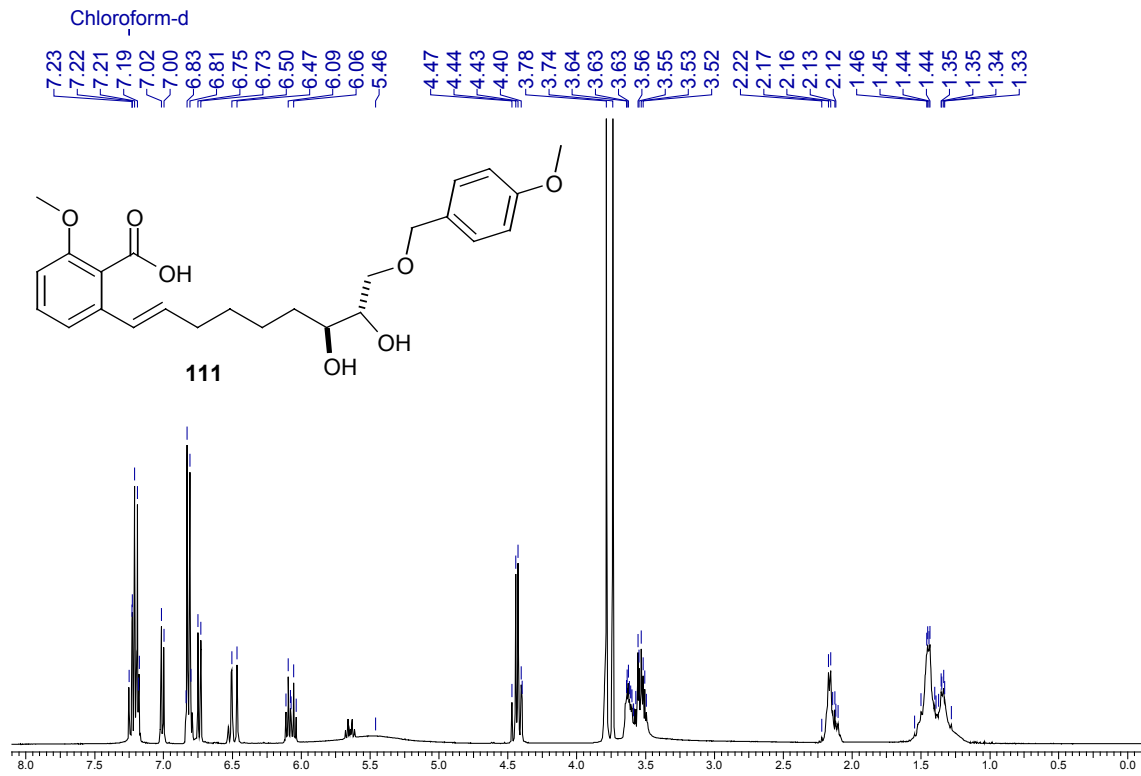
- [110] A. Fürstner, T. Dierkes, O. R. Thiel, G. Blanda, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5286-5298.
- [111] F. R. Hartley, *J. Organometal. Chem. Rev.* **1970**, A6, 119-134.
- [112] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Auflage, Pergamon Press, London, **1980**.
- [113] U. Azzena, G. Melloni, L. Pisano, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1995**, 261-266.
- [114] H. Huang, C. J. Forsyth, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8595-8599.
- [115] a) H. J. Bestmann, H. Schulz, *Chem. Ber.* **1962**, 95, 2921-2927. b) R. A. Aitken, V. Bjoernstad, T. Massil, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1991**, 60, 49-55.
- [116] R. J. Capon, R. A. Barrow, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 75-83.

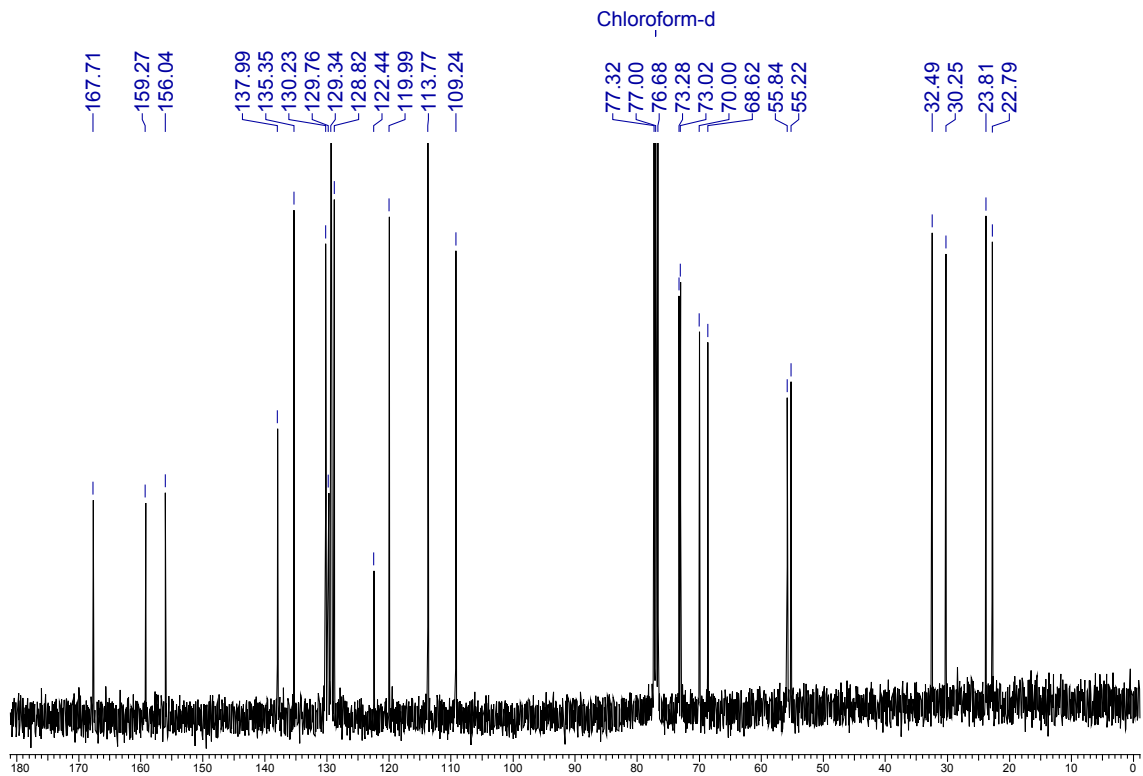
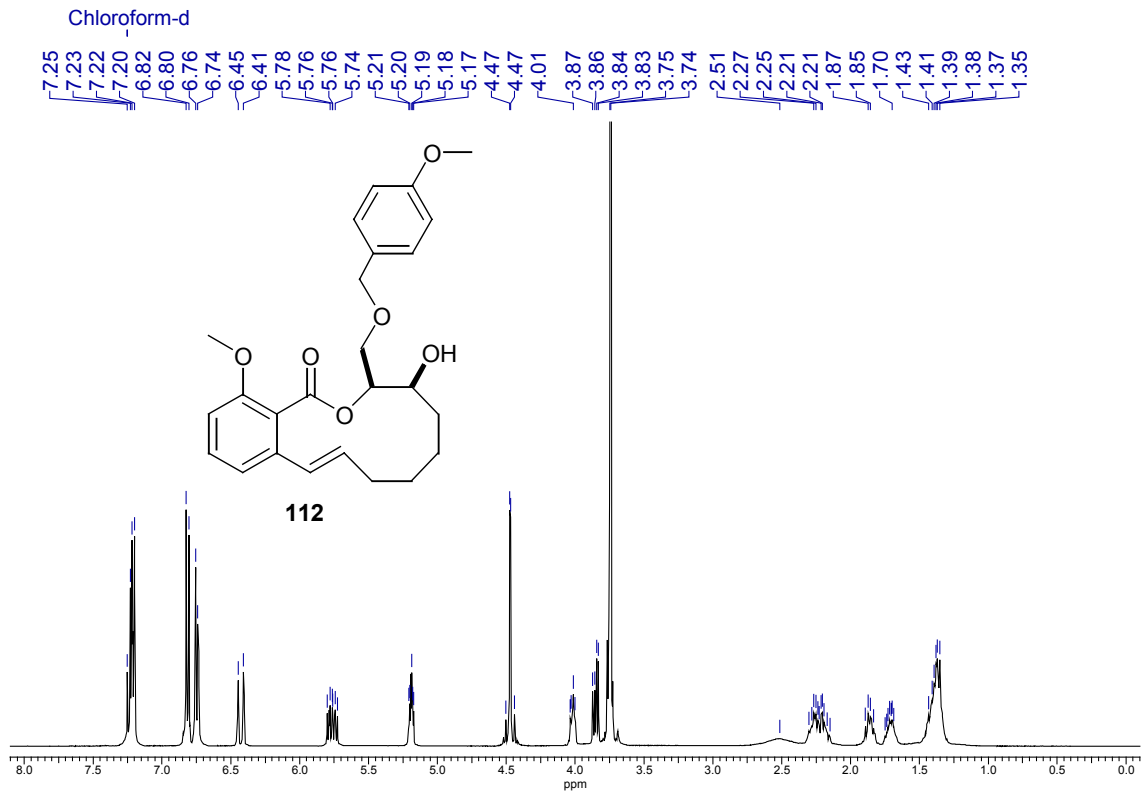
NMR-Spektren wichtiger Verbindungen

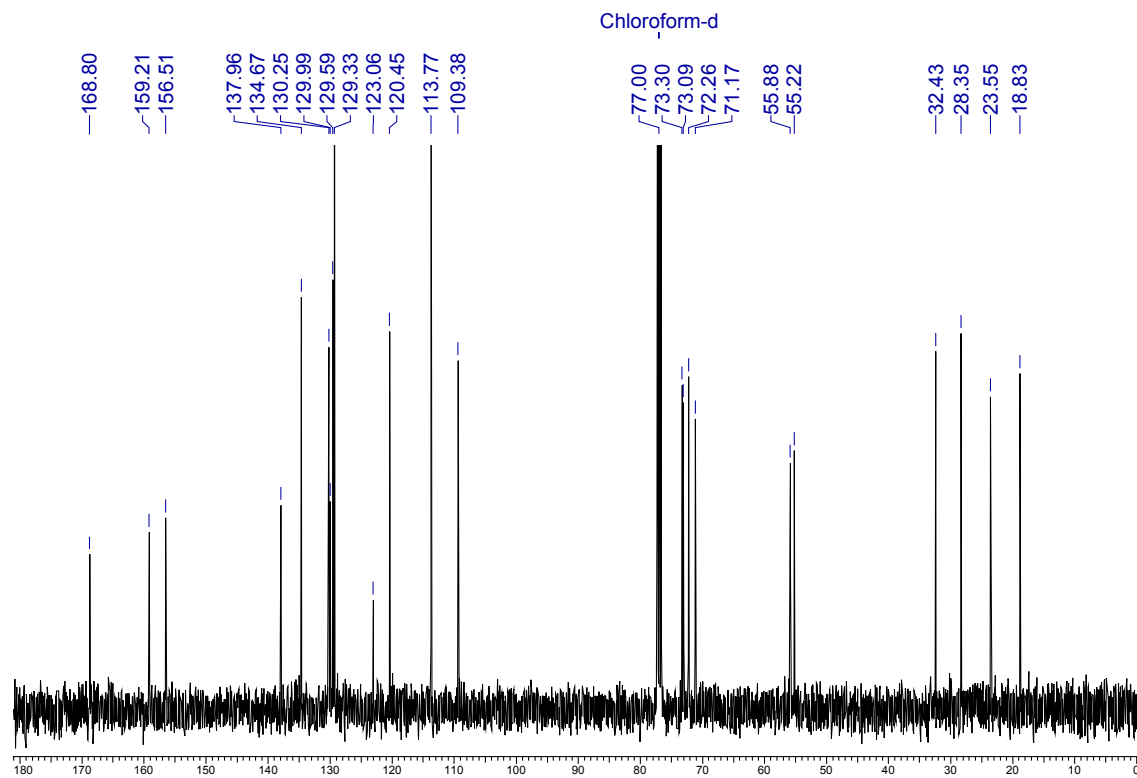
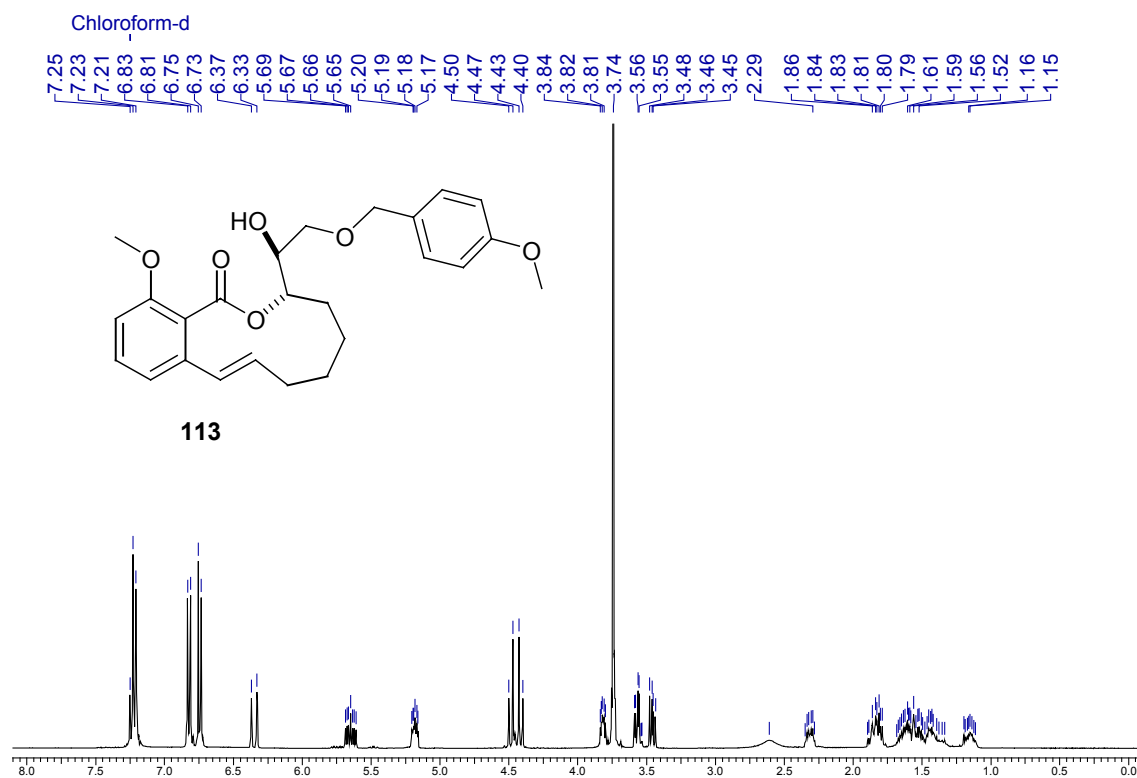


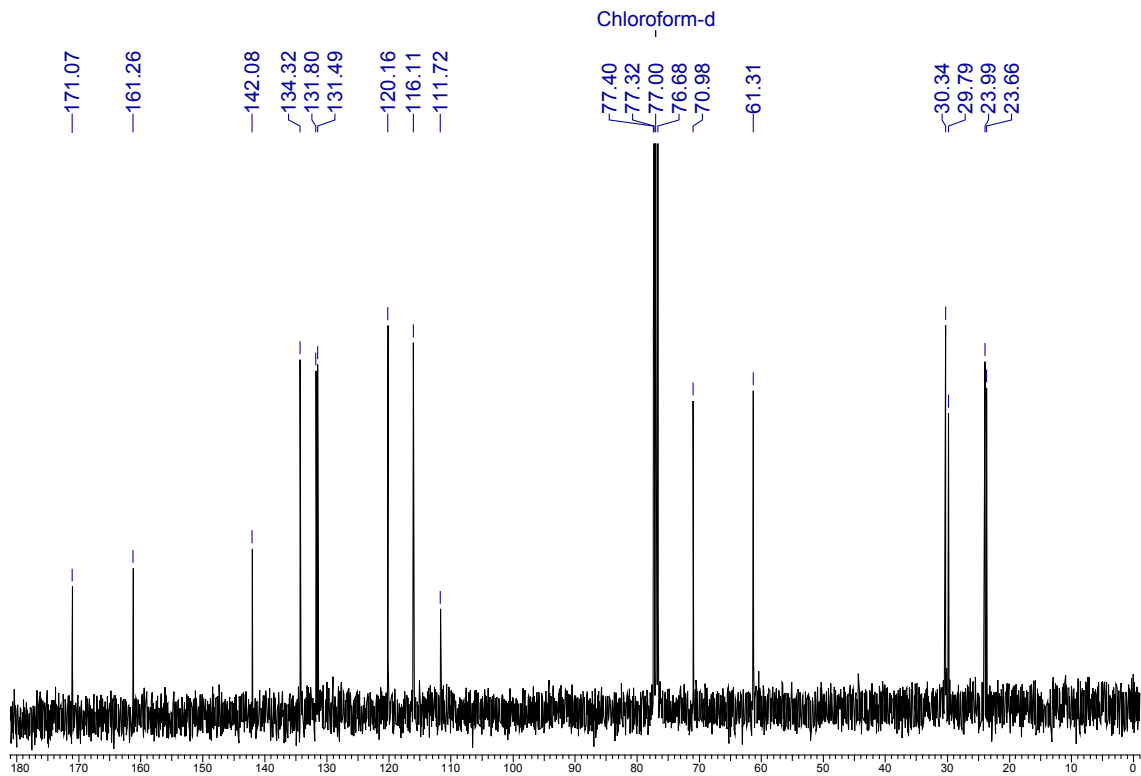
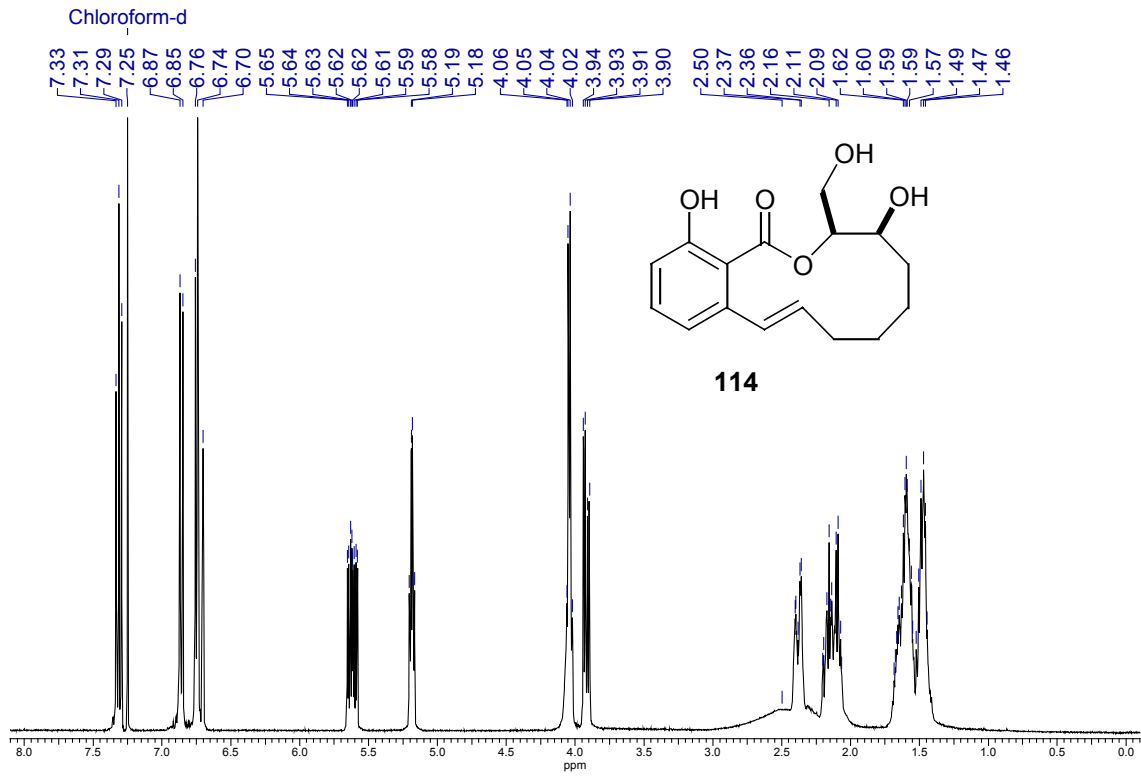


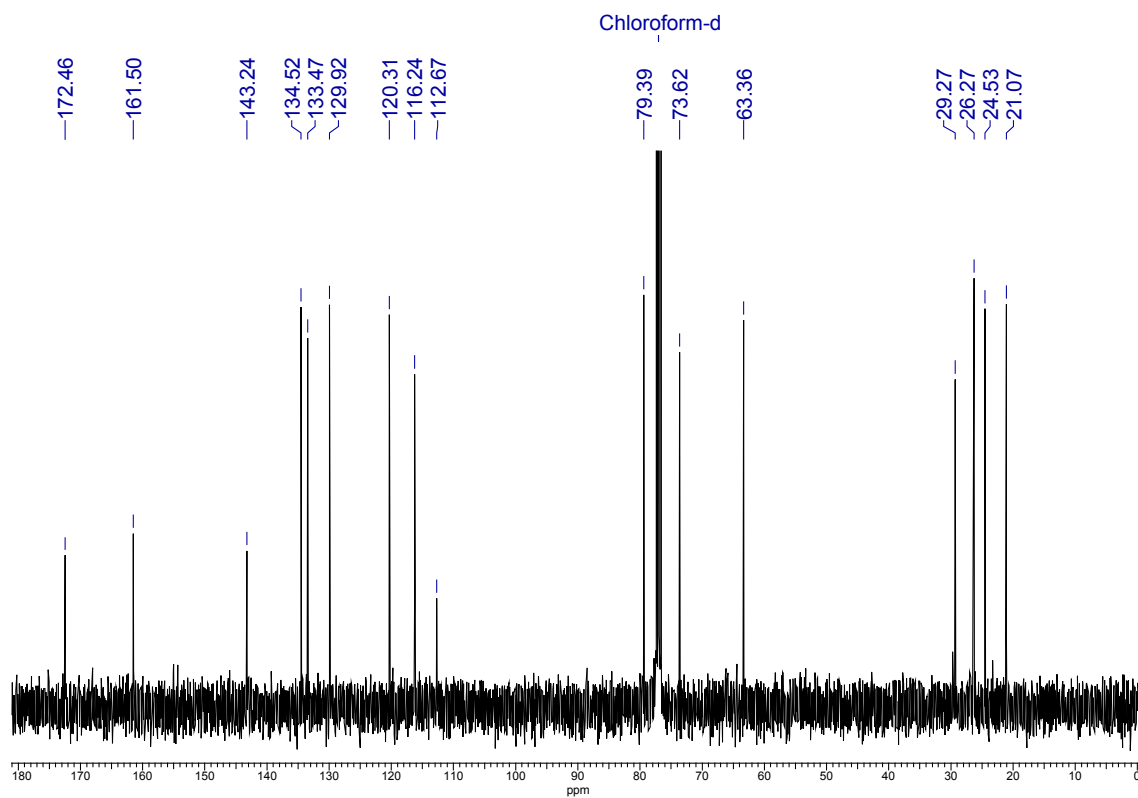
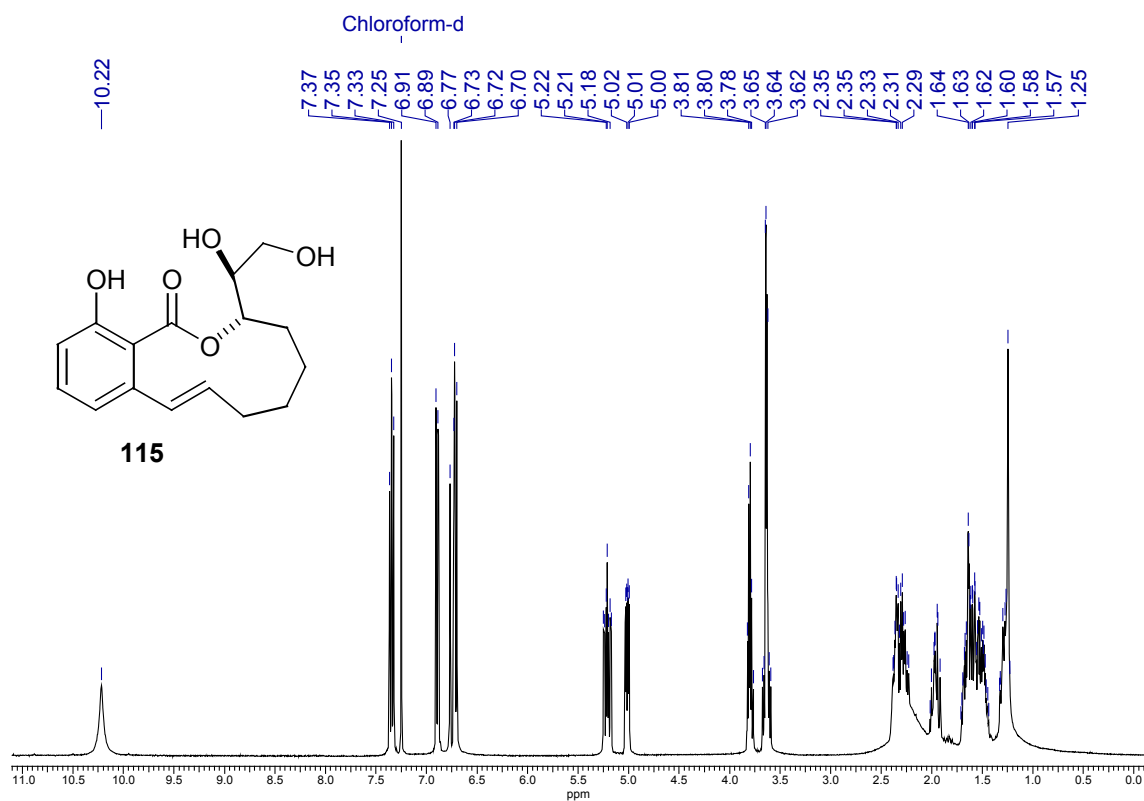


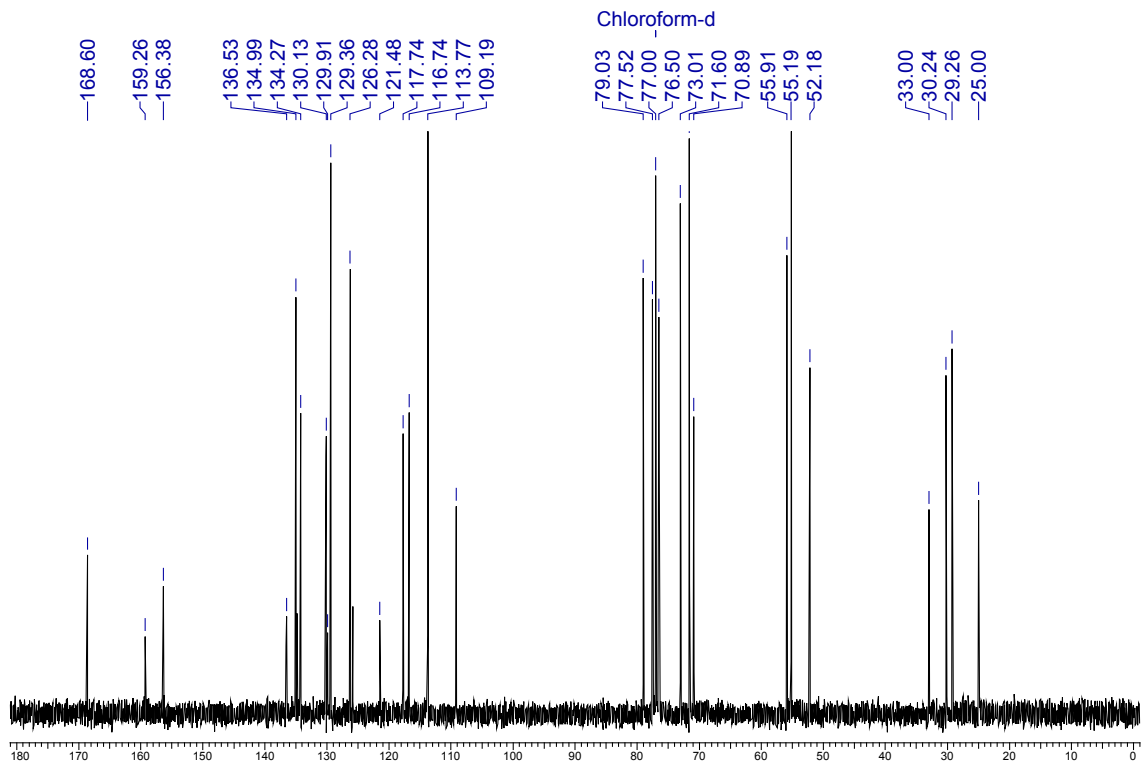
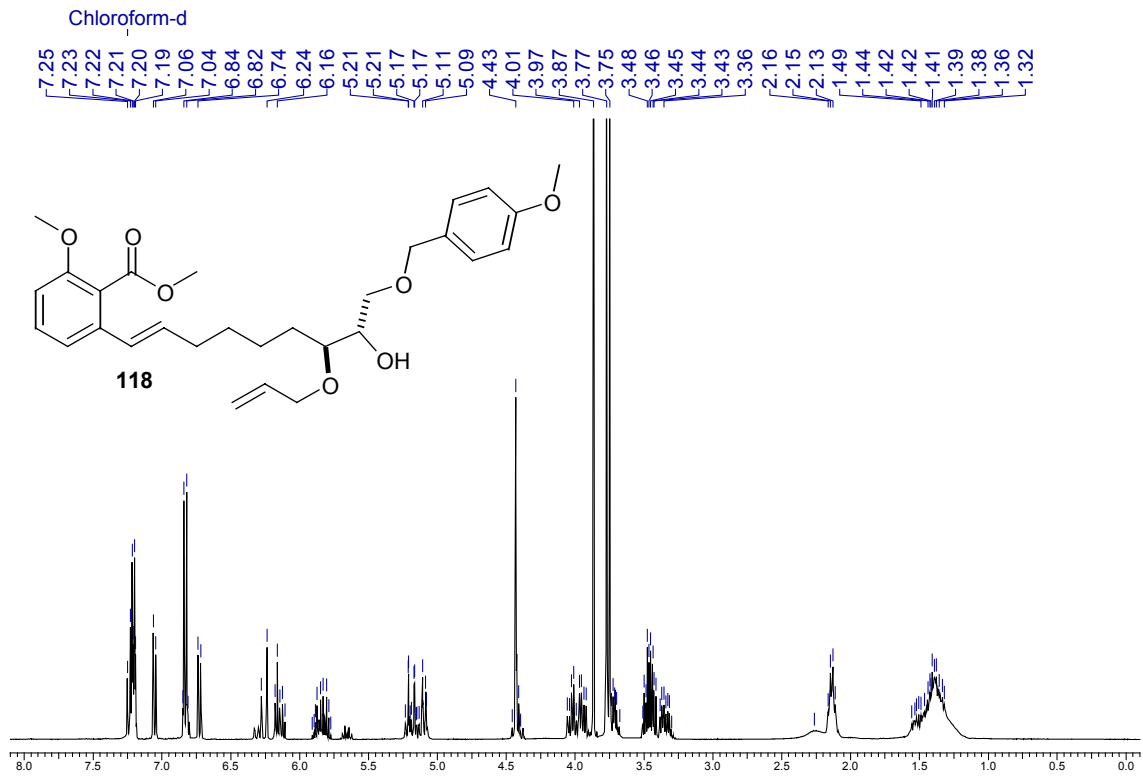


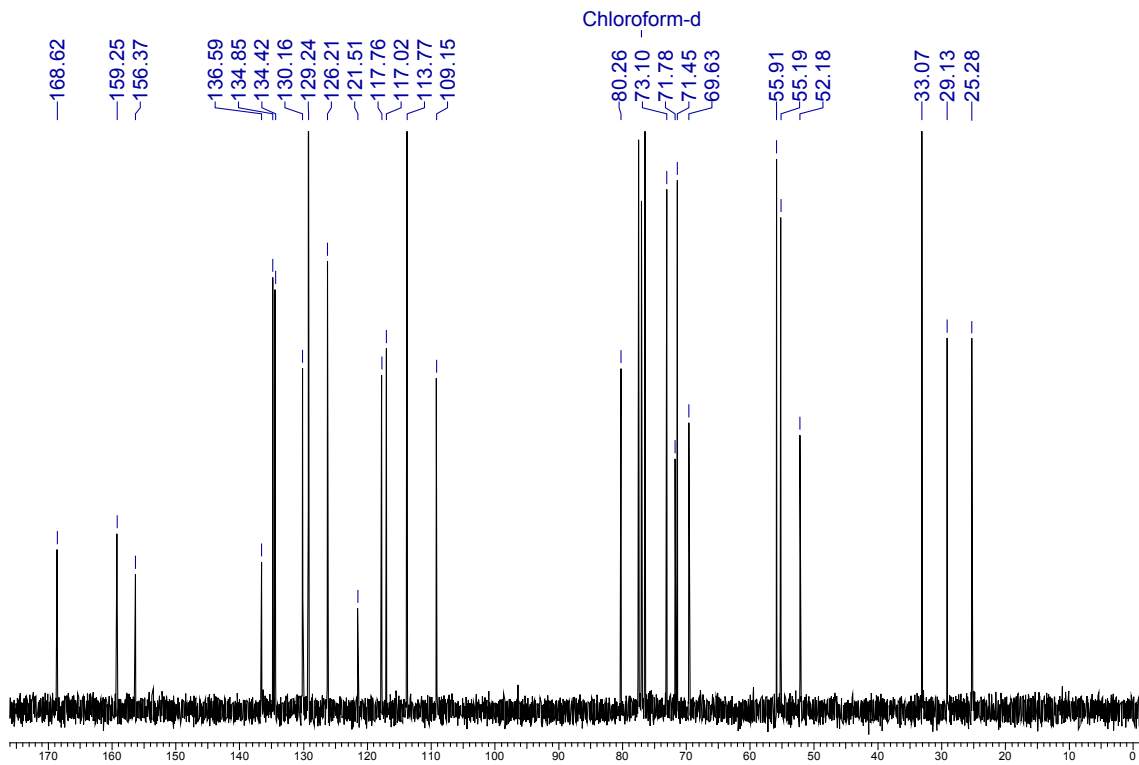
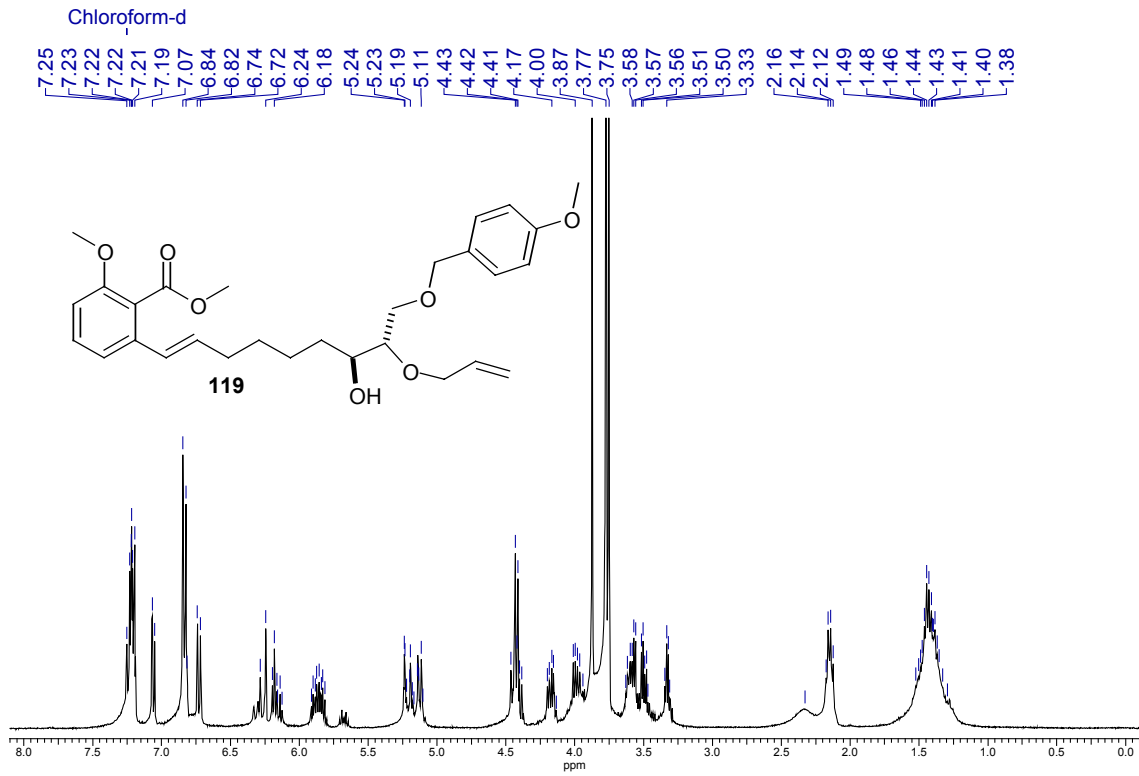


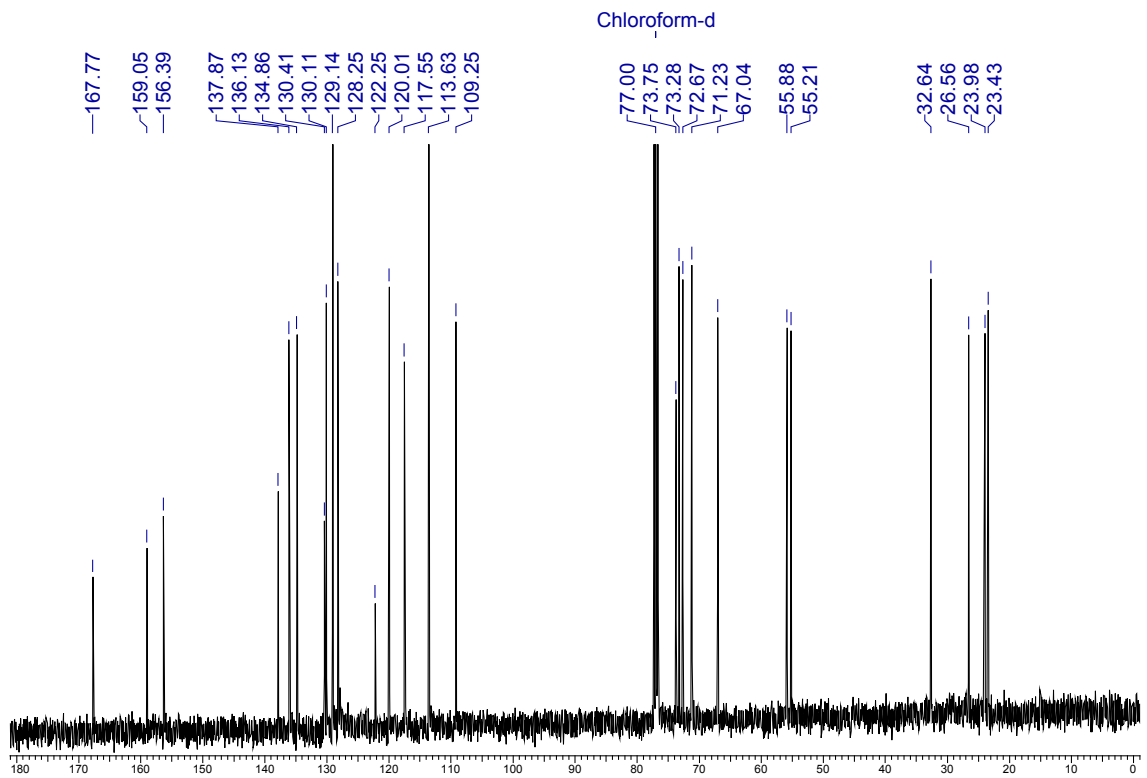
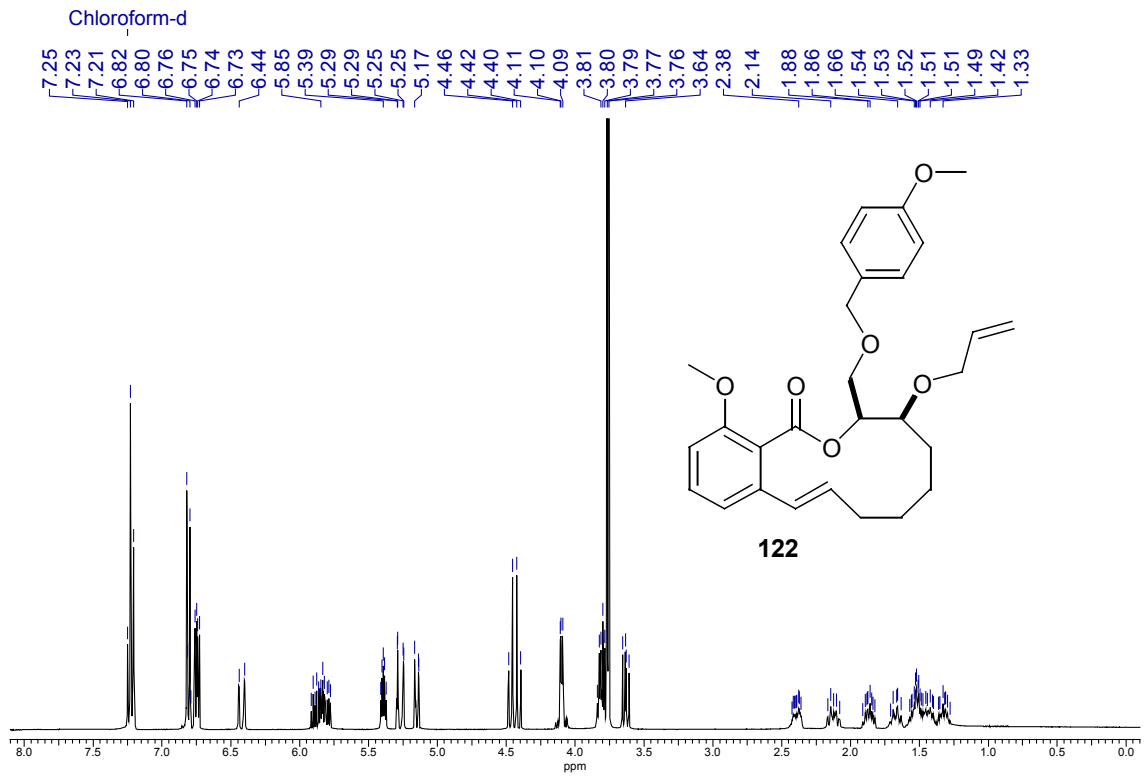


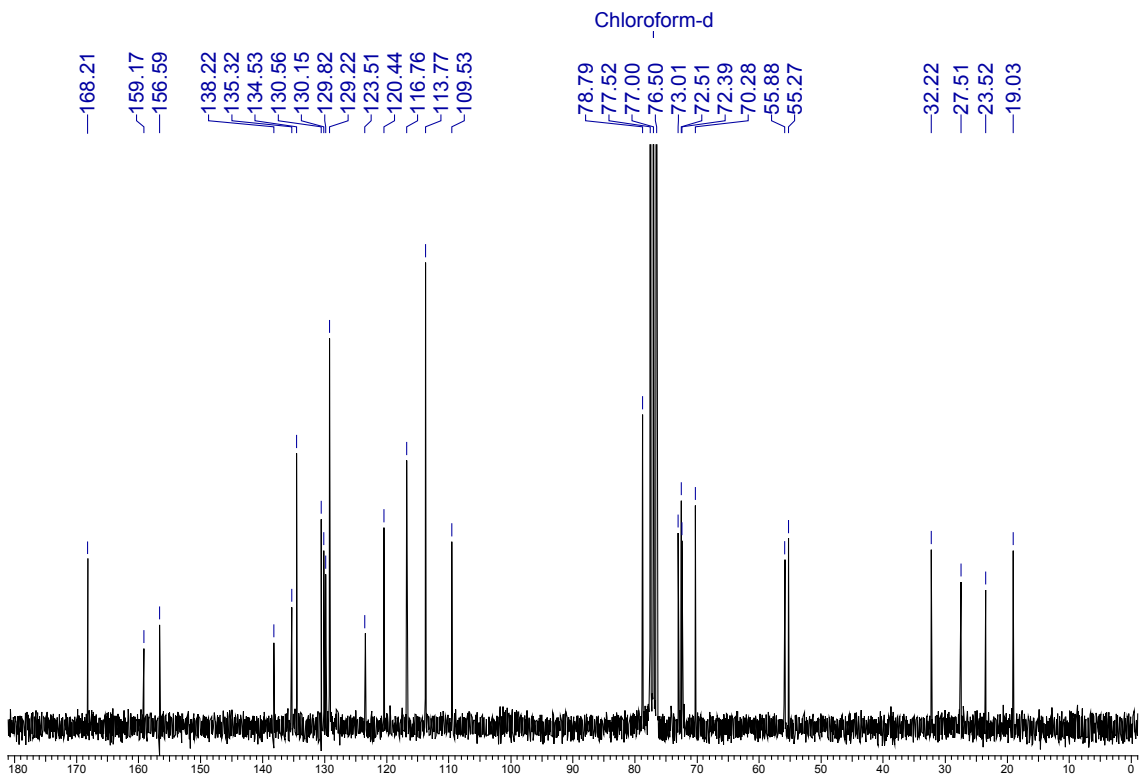
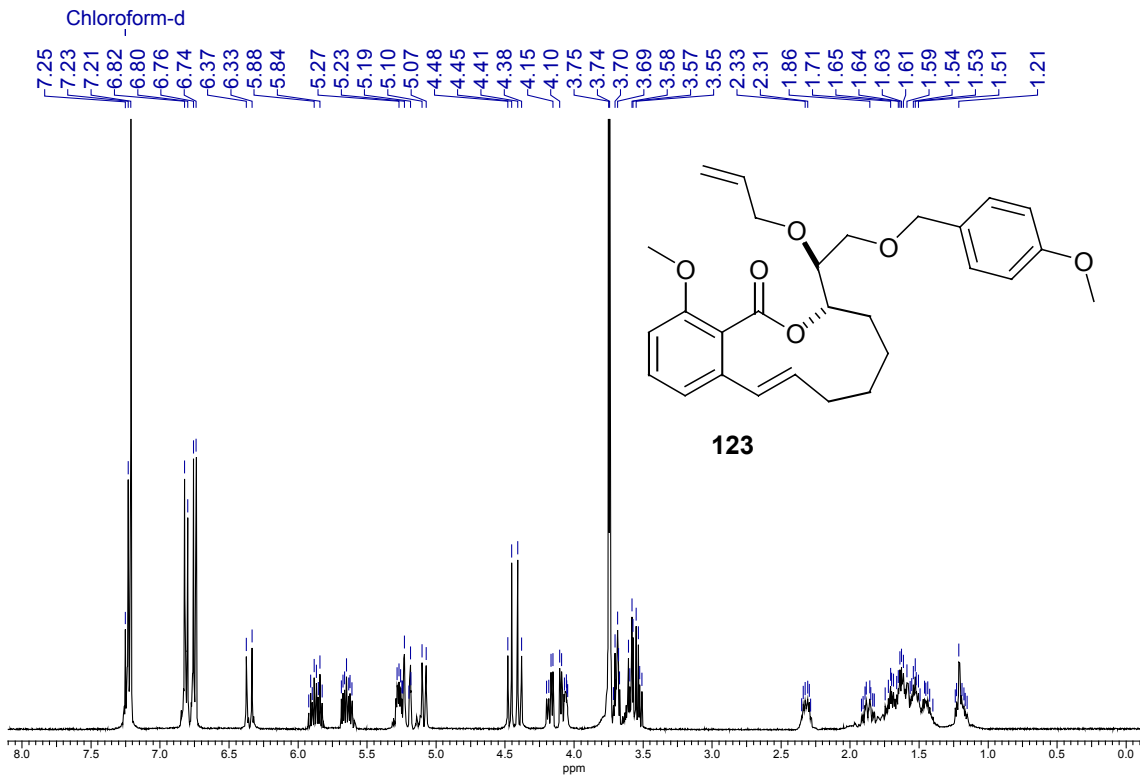


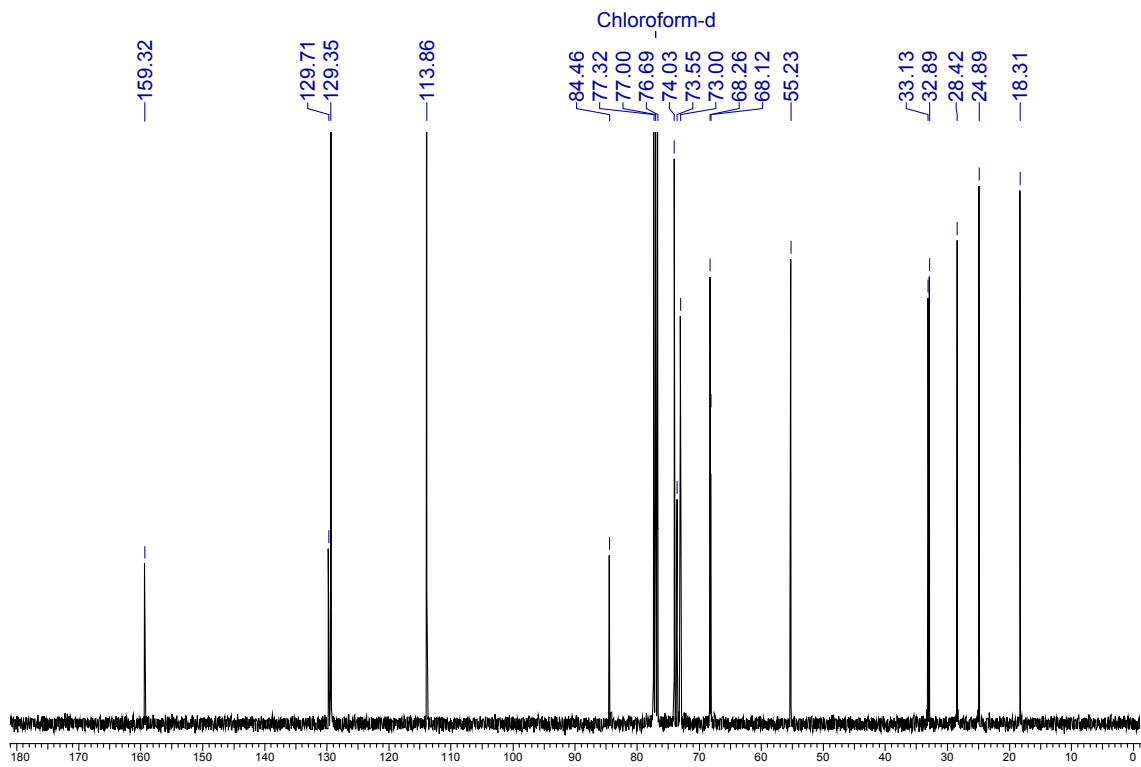
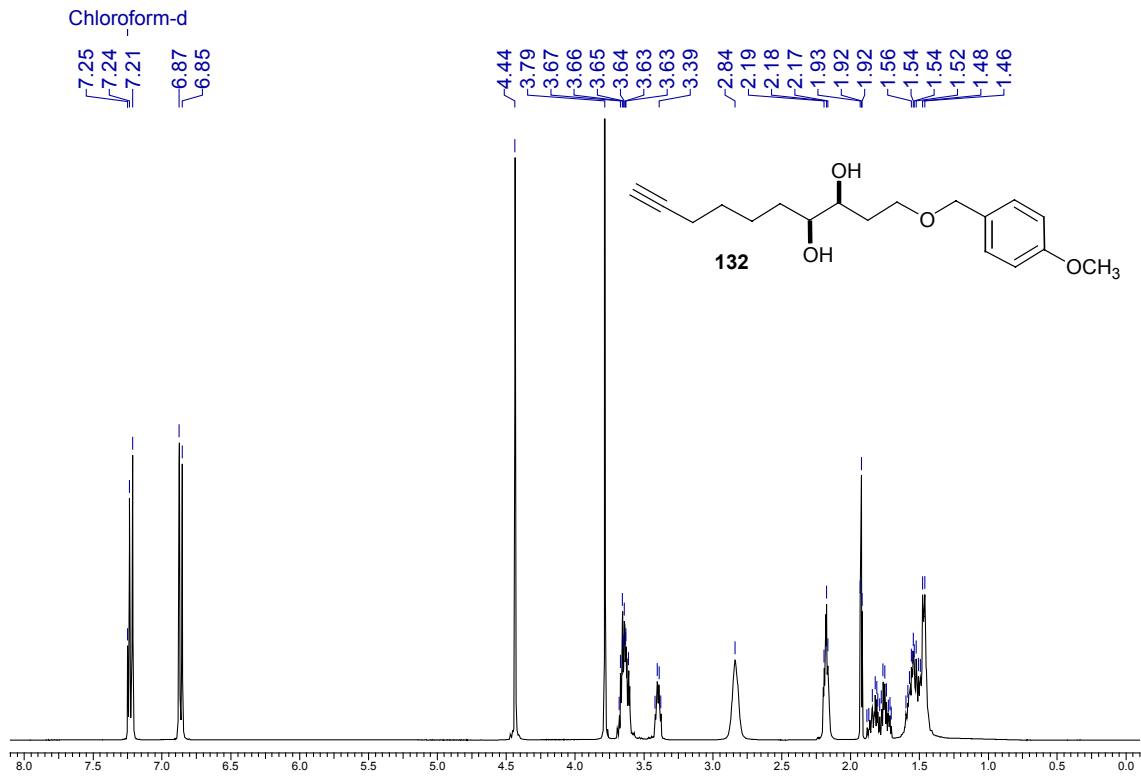


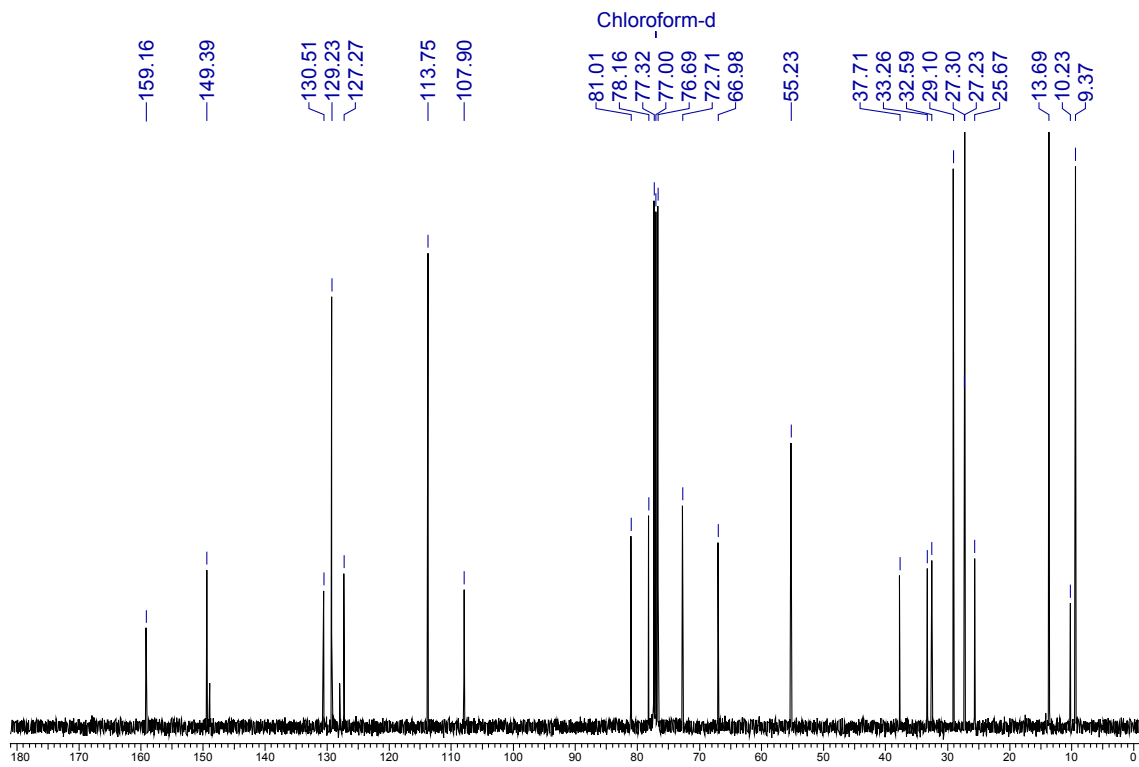
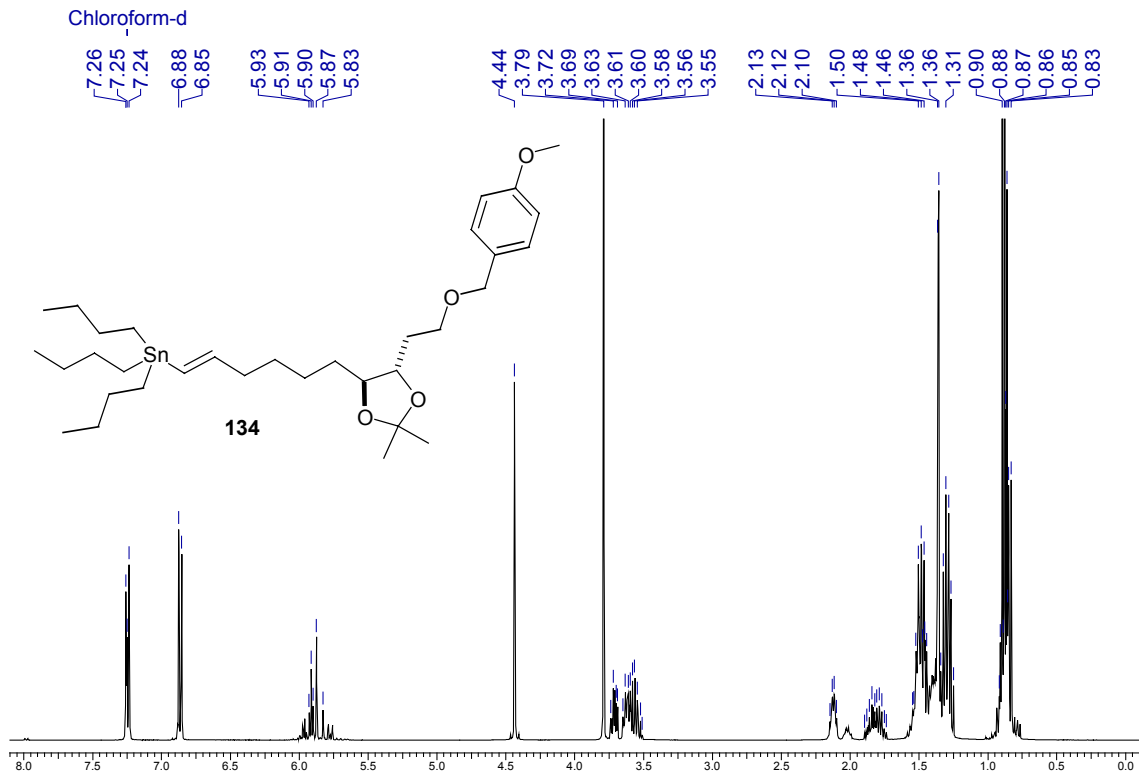


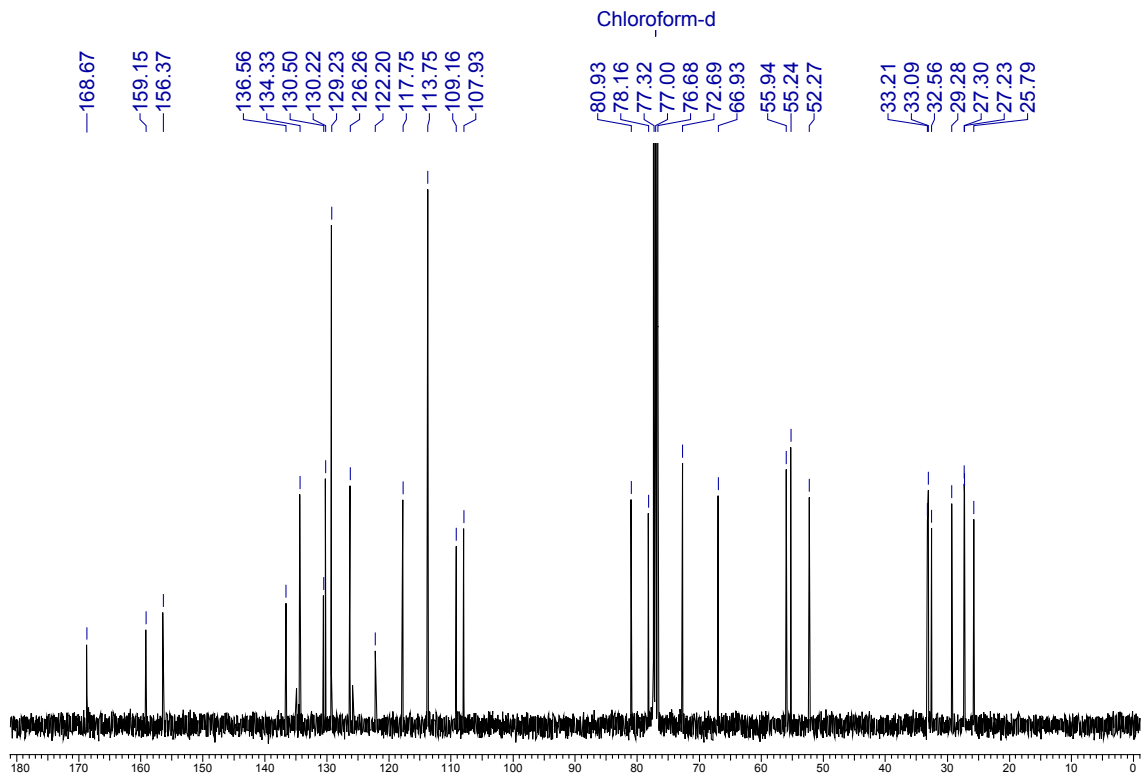
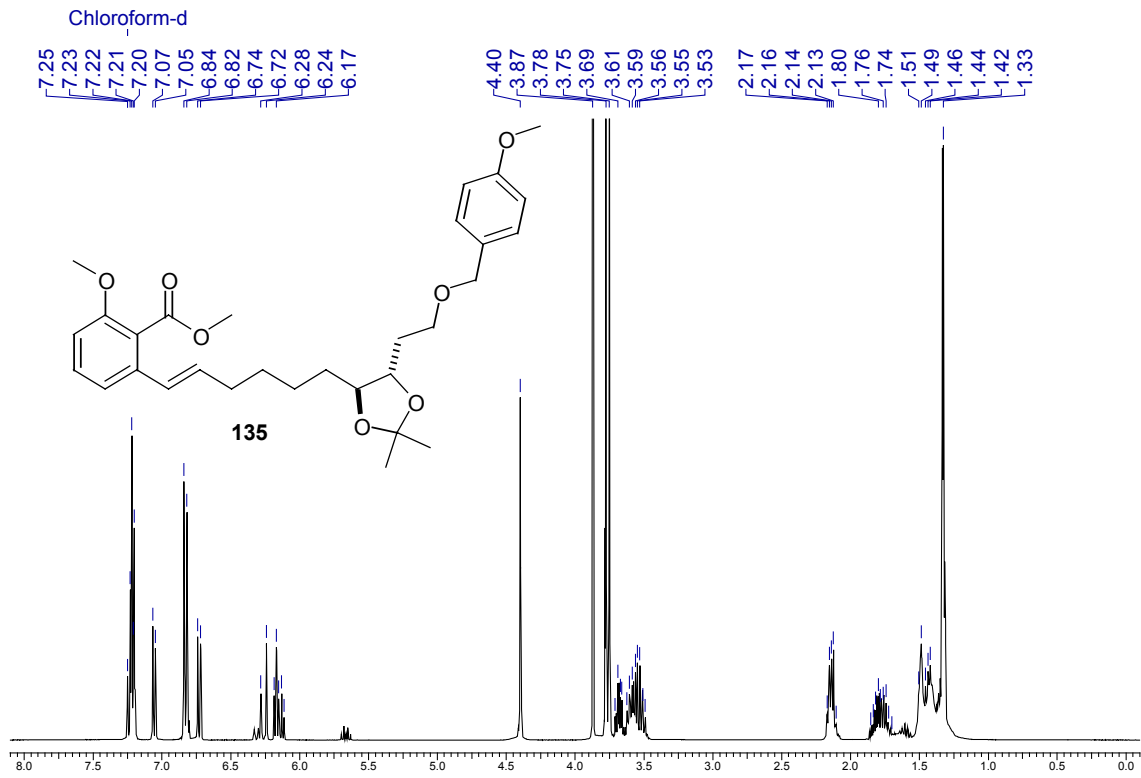


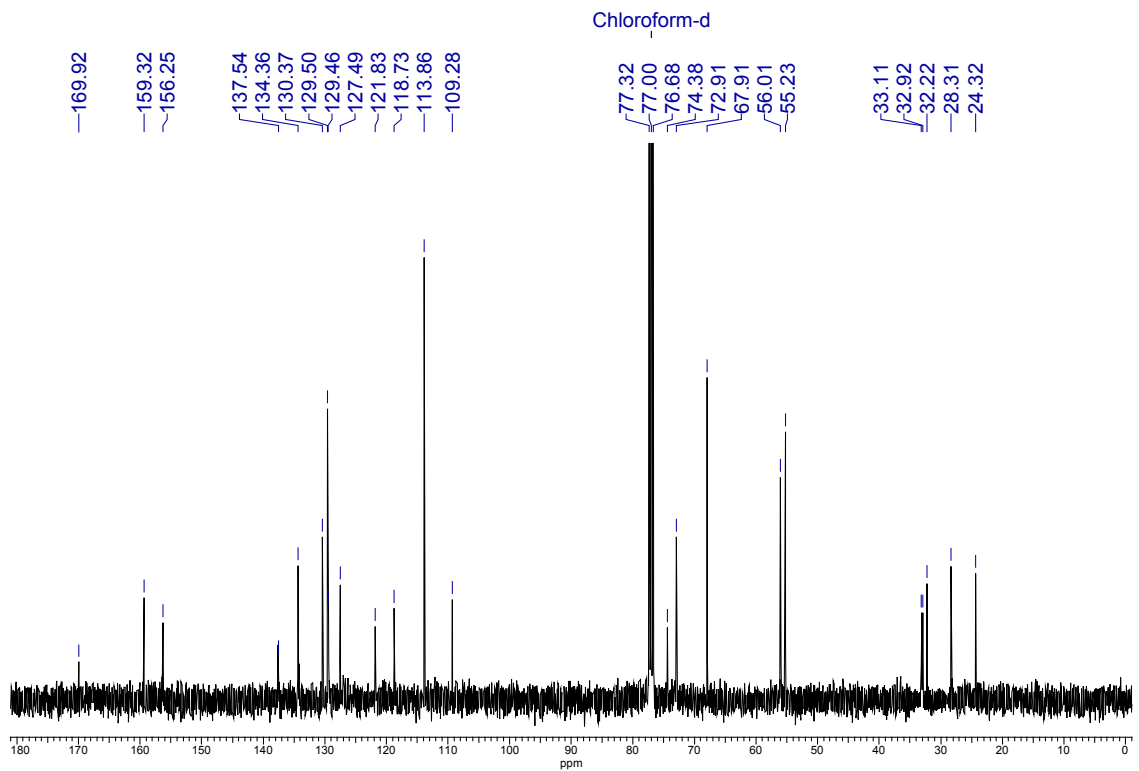
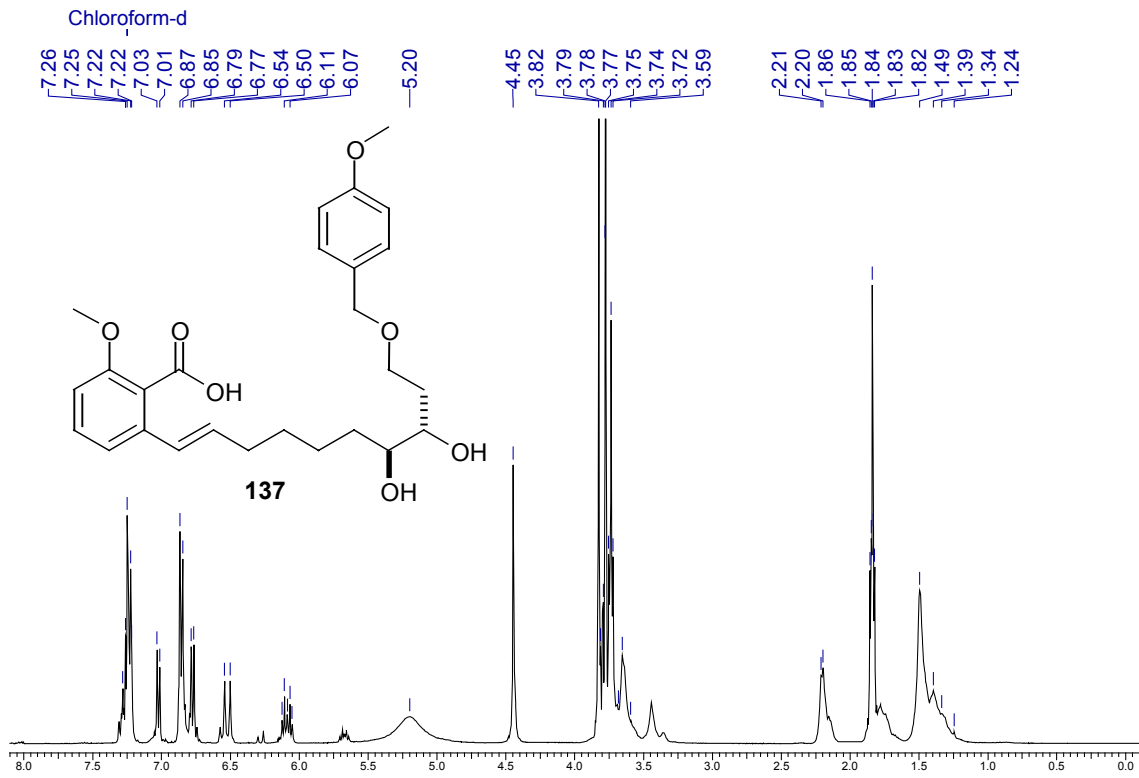


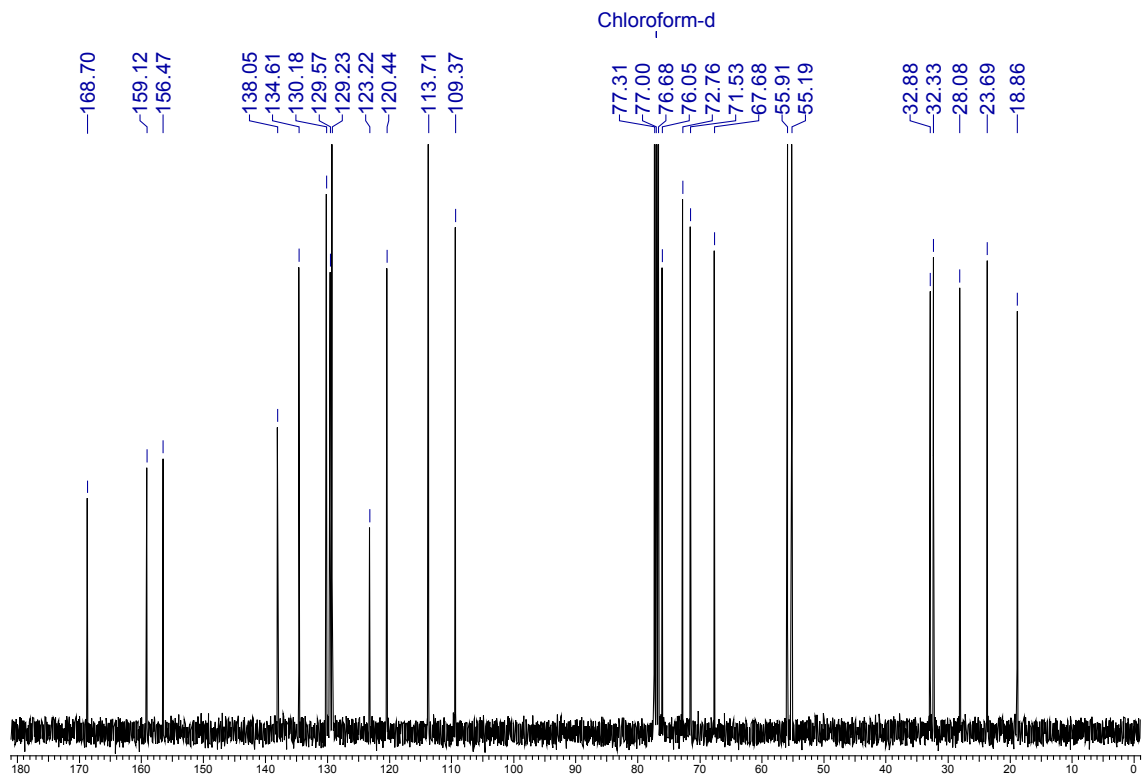
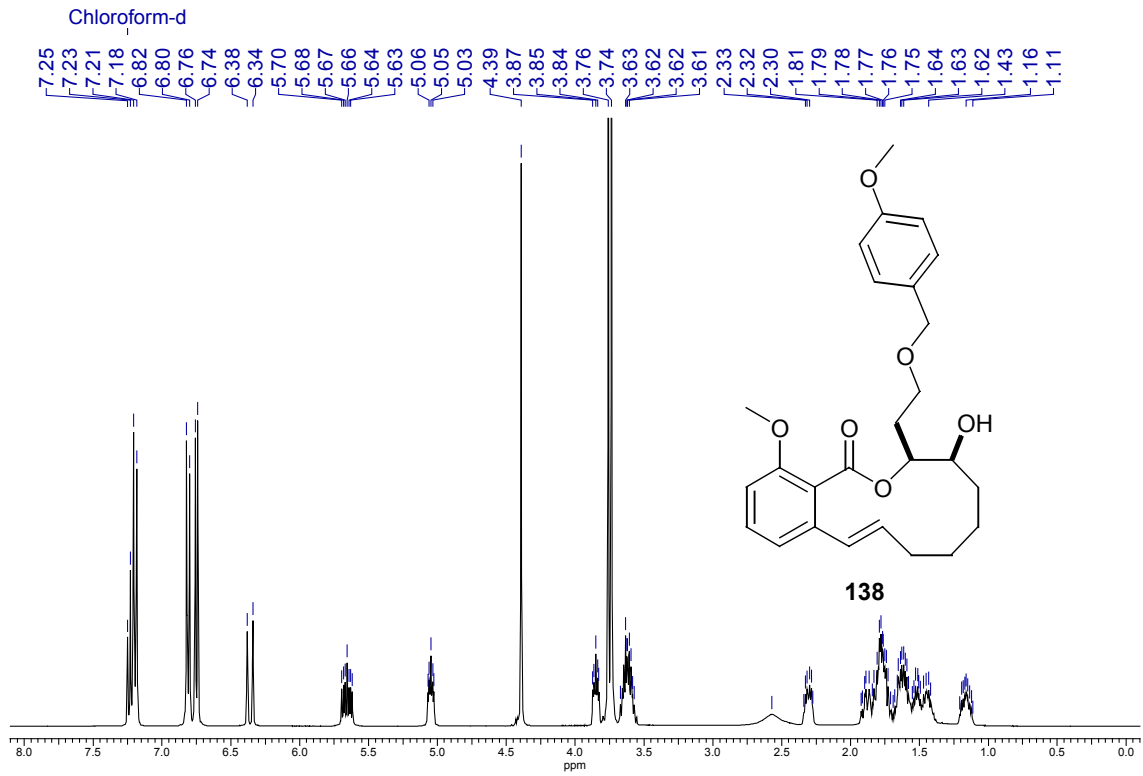


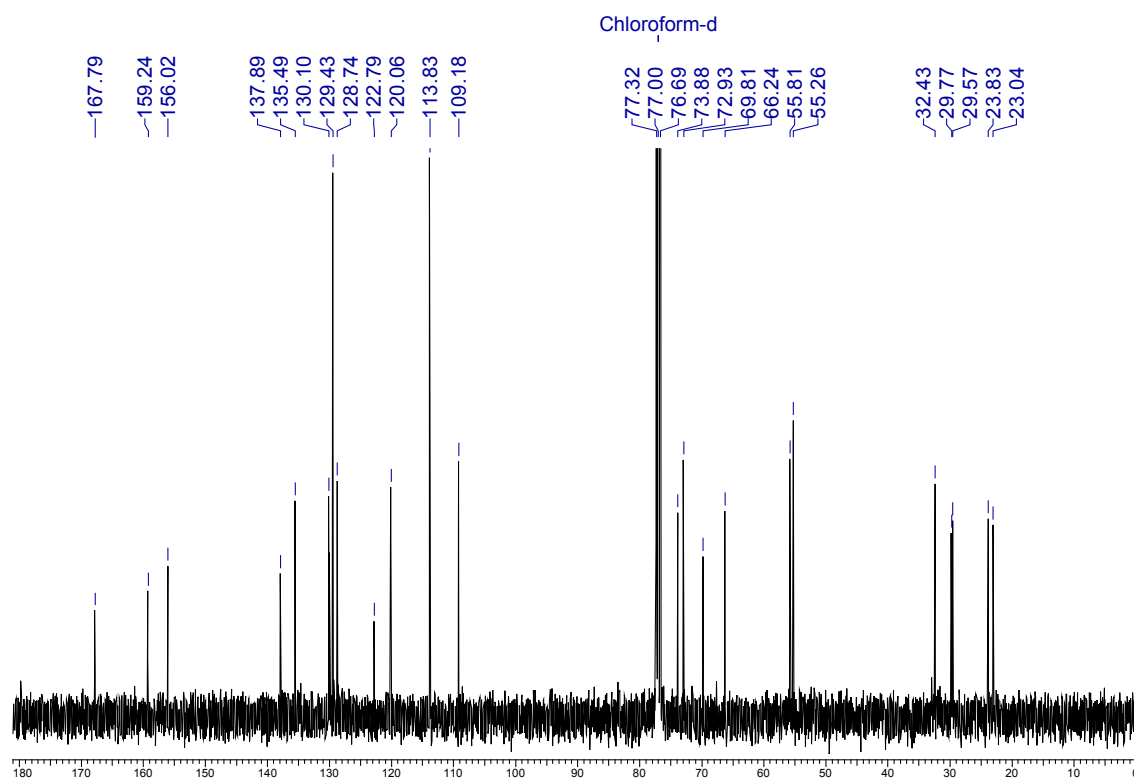
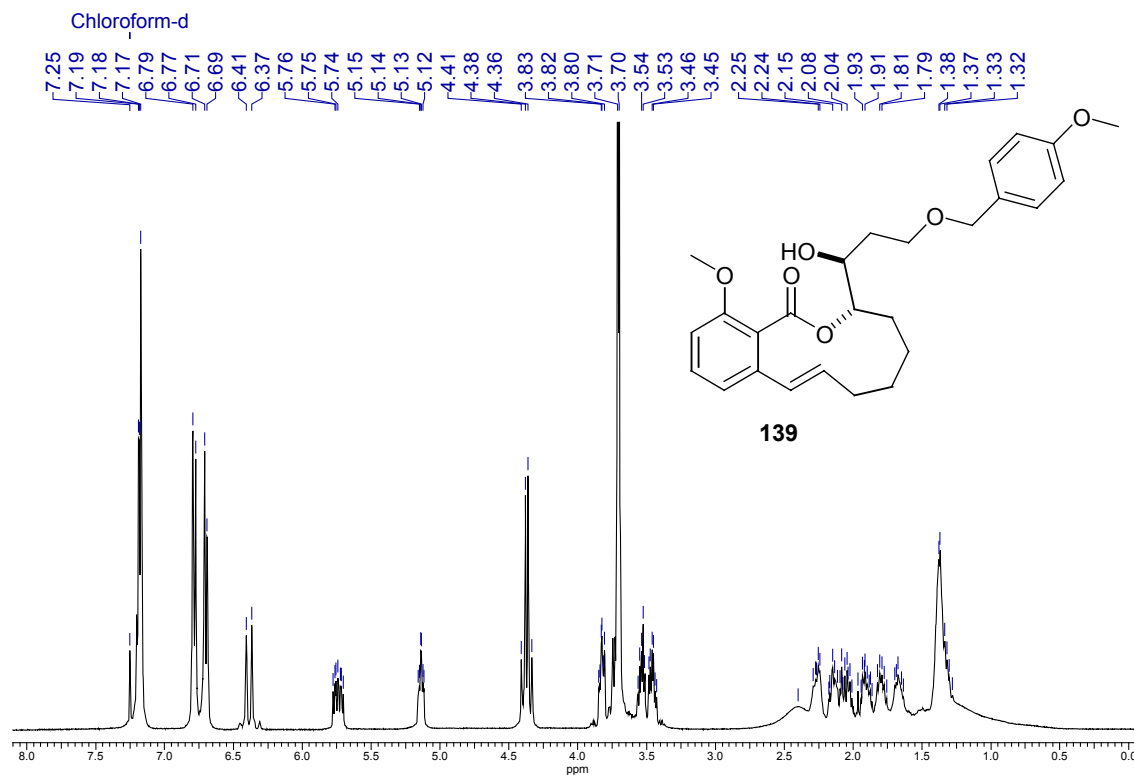


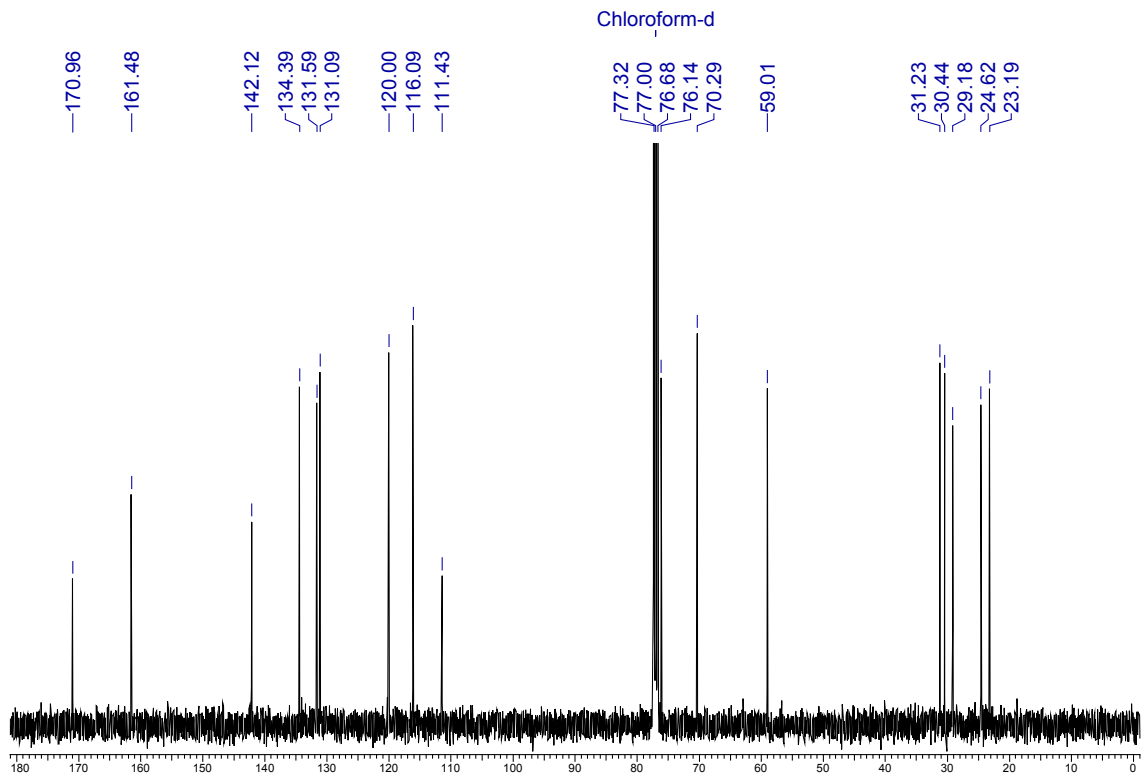
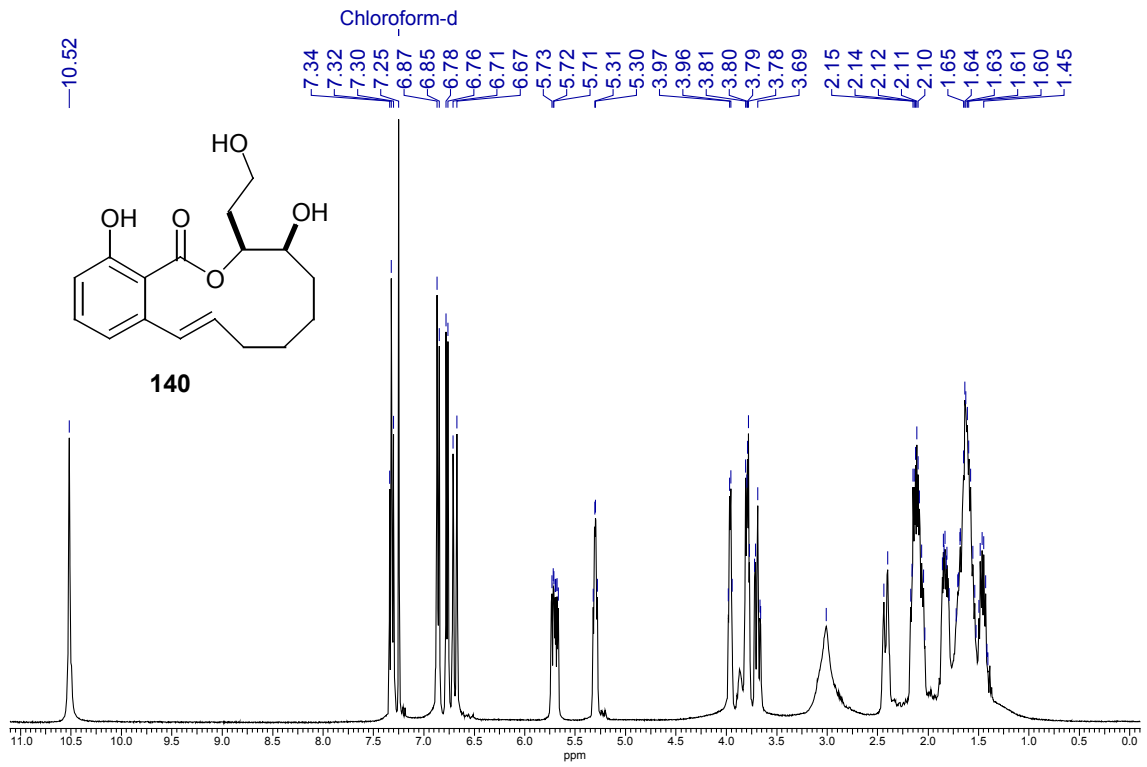












Meine akademischen Lehrer waren:

K. Albert, E. Bayer, M. Brendle, H. Eckstein, W. Frank, G. Gauglitz, K. Geckeler, W. Göpel, G. Häfelinger, H. Hagenmaier, M. Hanack, D. Hoffmann, V. Hoffmann, W. Jäger, G. Jung, S. Kemmler-Sack, W. Koch, D. Krug, N. Kuhn, E. Lindner, H.-J. Machulla, M. E. Maier, H. A. Mayer, H.-J. Meyer, U. Nagel, W. Nakel, H. Oberhammer, D. Oelkrug, H. Pauschmann, G. Pausewang, H. Pommer, D. Schrenk, V. Schurig, E. Schweda, F. F. Seelig, H.-U. Siehl, G. Staudt, H. Stegmann, J. Strähle, W. Voelter, U. Weimar, H.-D. Wiemhöfer, K.-P. Zeller, C. Ziegler

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Frank Scheufler
Geburtsdatum 24. Juni 1971
Geburtsort Schwäbisch-Hall

Schulbildung

1978-1982 Grundschule Neckartailfingen
1982-1988 Realschule Neckartenzlingen
06/1988 Mittlere Reife
1988-1991 Berufliches Gymnasium Nürtingen
06/1991 Allgemeine Hochschulreife

Dienstpflicht

08/1991-10/1992 Zivildienst beim Deutschen Roten Kreuz, Kreisverband
Nürtingen-Kirchheim/Teck als Rettungshelfer

Hochschulausbildung

10/1992–09/1998 Chemiestudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
10/1994 Vordiplom abgeschlossen
03/1998–09/1998 Anfertigung der Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen bei Prof. Dr. Martin E. Maier mit dem Thema: „Intermolekulare Diels-Alder-Reaktionen mit geschützten Pyrrolen zur Darstellung von 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptanen als Grundgerüst des Epibatidins“
09/1998 Hauptdiplom abgeschlossen
09/1998–03/2002 Anfertigung der vorliegenden Dissertation am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier
09/2002 Mündliche Promotionsprüfung