

**Ein neuer Zugang zur Synthese von Spirofungin A und B
sowie Studien zur Synthese von Aphanorphin über
intramolekulare Buchwald-Hartwig-Arylierung**

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

Jochen Neumaier

aus Reutlingen

Tübingen

2011

Tag der mündlichen Qualifikation:

06.09.2011

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin E. Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Ziegler

Teile der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht:

“Synthesis of the Spirofungin A Core via a Domino Strategy Consisting of Olefinic Ester Ring-Closing Metathesis and Iodospiroacetalization“, J. Neumaier, M. E. Maier, *Synlett* **2011**, 2, 187–190.

Posterpräsentation:

„Synthesis of the Spirofungin A Core“ auf der “GAFHI Conference in Organic and Biomolecular Chemistry“ vom 26. – 29.05.2011 in Goslar.

Vortrag:

„Untersuchungen zur Synthese von Spirofunginen“ bei den „Tübinger-Göttinger-Gesprächen zur Biologie und Chemie von Mikroorganismen“ vom 22. – 24.06.2009 in Blaubeuren.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2007 bis Juli 2011 unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen angefertigt.

Für die interessante und herausfordernde Aufgabenstellung möchte ich mich besonders bei Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier bedanken. Er stand mir stets hilfreich bei der Beantwortung von Fragen und der Lösung von Problemen zur Seite.

Für die Übernahme des Zweitgutachtens bedanke ich mich bei Prof. Dr. Thomas Ziegler.

Bei allen Mitarbeitern des Chemischen Instituts, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich mich bedanken: Graeme Nicholson und Dr. Dorothee Wistuba danke ich für die Aufnahme der hochaufgelösten FT-ICR-Massenspektren sowie die Bestimmung der *ee*-Werte mittels GC-MS. Walter Schaal und Eberhard Braun danke ich für ihre Hilfsbereitschaft bei sämtlichen technischen Problemen und für die Hilfe bei Problemen mit den HPLC-Anlagen. Prof. Dr. Hans-Peter Fiedler danke ich für die Möglichkeit, die antimykotischen Aktivitätstests durchzuführen.

Mein weiterer Dank gilt allen Mitarbeitern des Arbeitskreises von Prof. M. E. Maier für die angenehme Zusammenarbeit und Atmosphäre, insbesondere Dr. Stephan Kinast, Timo Mayer, Sarah Müller, Sven Müller, Christian Rink, Dr. Jan Ritschel, Dr. Hartmut Röhm, Pramod Sawant, Christine Winterle und Max Wohland.

Claudia Braun und Maria Munari danke ich für die hervorragende technische Unterstützung, für die Bereitstellung sämtlicher Chemikalien und die Hilfe bei der Synthese wichtiger Zwischenstufen.

Ein Dank geht an alle Studienkollegen und Freunde, die mich während meines Studiums begleitet haben und zum Gelingen der Promotion beigetragen haben.

Meinen Eltern und meiner Familie möchte ich danken, dass sie mir das Studium durch ihre Unterstützung erst ermöglicht haben.

Bianca Jazzar möchte ich ganz herzlich für ihre Liebe und Unterstützung während meiner Promotion danken. Außerdem bedanke ich mich für die Ermöglichung und Hilfe bei den 5-LO-Aktivitätstests.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Naturstoffe	1
1.2 Spiroacetale	3
2 Theoretischer Hintergrund	7
2.1 Biologischer Hintergrund	7
2.1.1 Proteinbiosynthese in Eukaryoten	7
2.1.2 Biologische Aktivität der Reveromycine und Spirofungine	10
2.2 Der anomere Effekt in Spiroacetalen	14
2.3 Bisherige Synthesen von Spirofungin A und B	18
2.3.1 Totalsynthese von Spirofungin B' (1-12') und Korrektur nach Rizzacasa ²⁰	19
2.3.2 Totalsynthese von Spirofungin A und B nach Shimizu ^{37c}	24
2.3.3 Totalsynthese von Spirofungin A nach Kozmin ¹⁸	28
2.3.4 Totalsynthese von Spirofungin A und B nach Crimmins ^{36c}	32
2.4 Wichtige Reaktionen und Mechanismen	36
2.4.1 Evans-Aldol-Reaktion	36
2.4.2 Marshall-Tamaru-Reaktion	39
2.4.3 Olefin-Ester-Metathese	42
3 Aufgabenstellung	53
4 Ergebnisse und Diskussion	55
4.1 Retrosynthetische Analyse von Spirofungin	55
4.2 Synthese wichtiger Grundbausteine	56
4.2.1 Enzymatische Trennung des racemischen 3-Butin-2-ols	56
4.2.2 Synthese wichtiger Aldehyde	57
4.2.3 Propionat-Evans-Reagenz 4-24 und Dibutylbortriflat 4-26	59
4.2.4 Synthese des Phosphonats 2-31	60
4.3 Synthese des C9–C14-Fragments	60
4.4 Synthese der C15–C20-Fragmente	62

4.5 Fragmentkupplung und Cyclisierung	66
4.6 Fertigstellung von Spirofungin-Derivaten	75
4.7 NMR-Untersuchungen am Beispiel von 4-60.....	78
4.8 Biologische Tests.....	80
4.8.1 Wachstumshemmtest eines <i>Botrytis cinerea</i> -Stamms.....	80
4.8.2 5-Lipoxygenase Aktivitätstest.....	81
5 Zusammenfassung Kapitel I.....	85
5.1 Ausblick.....	87
6 Einleitung	89
6.1 Alkaloide	89
7 Theoretischer Teil	95
7.1 Bisherige Synthesen von Aphanorphin	95
7.1.1 Synthese von (+)-Aphanorphin nach Wolfe.....	95
7.1.2 Synthese von (-)- und (+)-Aphanorphin nach Gonzáles-Gómez und Foubelo.....	98
7.1.3 Formale Synthese von (-)-Aphanorphin und Analoga nach Van der Eycken	100
8 Aufgabenstellung.....	103
9 Ergebnisse und Diskussion	107
9.1 Retrosynthetische Analyse von Aphanorphin	107
9.2 Erste Route über N-methylierte Verbindungen	107
9.3 Zweite Route mit verschiedenen Schutzgruppen am Stickstoff.....	110
10 Zusammenfassung Kapitel II	115
11 Experimenteller Teil	117
11.1 Arbeitstechniken und Geräte	117
11.1.1 Chemikalien und Lösungsmittel.....	117
11.1.2 Präparative Chromatographie.....	117
11.1.3 Präparative High Performance Liquid Chromatographie (HPLC).....	118
11.2 Analytik	118
11.2.1 High Performance Liquid Chromatographie (HPLC).....	118

11.2.2 Kernmagnetische Resonanz Spektroskopie (NMR).....	118
11.2.3 Schmelzpunkte	119
11.2.4 Infrarotspektroskopie (IR).....	119
11.2.5 Massenspektrometrie.....	119
11.2.6 Polarimetrie	119
11.3 Arbeitsvorschriften	120
12 NMR-Spektren wichtiger Verbindungen.....	175
13 Literatur	219

Abkürzungsverzeichnis

5-HETE	5-Hydroxyeicosatetraensäure; (5 <i>S</i> ,6 <i>E</i> ,8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i> ,14 <i>Z</i>)-5-Hydroxyicosa-6,8,11,14-tetraensäure
5-HPETE	5-Hydroperoxyeicosatetraensäure; (5 <i>S</i> ,6 <i>E</i> ,8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i> ,14 <i>Z</i>)-5-Hydroperoxyicosa-6,8,11,14-tetraensäure
5-LO	5-Lipoxygenase
AA	Arachidonsäure (Arachidonic Acid)
aaRS	Aminoacyl-tRNA-Synthetase
Abb.	Abbildung
abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
ADMET	acyclische Dien-Metathese-Polymerisation
AE	Anomerer Effekt
AIBN	Azobisisobutyronitril
AMP	Adenosinmonophosphat
aq.	wässrig
Ar	Aryl
arom.	aromatisch
ATP	Adenosintri-phosphat
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>t</i> -Butoxycarbonyl
Bu	Butyl
Bus	2-Methylpropan-2-sulfonamid
BWA4C	<i>N</i> -Hydroxy- <i>N</i> -[(2 <i>E</i>)-3-(3-phenoxyphenyl)prop-2-en-1-yl]acetamid
Bz	Benzoyl
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
c-AMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CAN	Cerammoniumnitrat
CM	Kreuzmetathese (Cross Metathesis)
cod	1,5-Cyclooctadien
COSY	Korrelationspektroskopie (Correlation Spectroscopy)

Cp	Cyclopentadienyl
CSA	Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
Cys	Cystein
δ	Chemische Verschiebung in ppm (NMR)
d	Dublett (NMR)
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschicht-Chromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-Dicyanobenzochinon
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss
DEPT	Verzerrungsfreie Kontrastverstärkung durch Polarisationstransfer (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer)
DET	Diethyltartrat
d_F	Filmdicke (GC)
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPA	Diisopropylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
EC ₅₀	effektive Konzentration bei 50% Hemmung
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor
EI	Elektronenstoß-Ionisation
eq	Äquivalente
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
exp.	experimentell

FT-IR	Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie
g	Gravitationsbeschleunigung
GC-MS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
ges.	gesättigt
Glu	Glutaminsäure
Gly	Glycin
h	Stunde
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (High Performance Liquid Chromatography)
HPLC-MS	HPLC gekoppelt mit Massenspektrometrie
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie (High Resolution Mass Spectroscopy)
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
HWE	Horner-Wadworth-Emmons
<i>i</i>	iso
IC ₅₀	Inhibitorkonzentration bei 50% Hemmung
IleRS	Isoleucyl-tRNA-Synthetase
Ipc	Isopinocampheyl
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
L, Lig.	Ligand
LDA	Lithiumdiisopropylamin
LG	Abgangsgruppe (Leaving Group)
LT	Leukotrien
LTA ₄	Leukotrien A ₄
LTB ₄	Leukotrien B ₄
m	Multiplett (NMR)
m/z	Masse-Ladungs-Verhältnis
max.	maximal
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl

Mes	Mesityl
MIC	minimale Hemm-Konzentration
min	Minuten
mRNA	Messenger RNA
MS	Massenspektrometrie
Ms	Methansulfonyl (Mesyl)
MW	Mikrowelle
NaHMDS	Natriumhexamethylidisilazid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	<i>N</i> -Methyl-Pyrrolidinon
NMR	Kernmagnetische Resonanz (Nuclear Magnetic Resonance)
NOESY	Kern-Overhauser-Effekt-Spektroskopie (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)
P	Schutzgruppe
PBS	Phosphat-Puffer-Lösung (Phosphat-Buffered Saline)
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
PGB ₁	Prostaglandin B ₁
Ph	Phenyl
pH	negativ dekadischer Logarithmus der Protonenaktivität
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMNL	Polymorph kernige Leukozyten (Polymorphnuclear Leukocytes)
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
PP _i	Pyrophosphat
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -Toluolsulfonat
Pr	Propyl
PTM	posttranslationale Modifikation
PTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett (NMR)
quant.	quantitativ

R	Rest
RCM	Ringschlussmetathese (Ring-closing Metathesis)
Red-Al	Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid
rel. Int.	relative Intensitäten
R _f	Retentionsfaktor (DC)
RNA	Ribonukleinsäure
RNAP	RNA-Polymerase
ROM	Ringöffnungsmetathese
ROMP	ringöffnende Metathese-Polymerisation
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
t	Triplett (NMR)
<i>t / tert.</i>	tertiär
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl (Triflat)
TFA	Trifluoressigsäure
TFP	Tri-(2-Furyl)phosphin
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
TMSE	Trimethylsilylethyl
tRNA	transfer-RNA
Ts	para-Toluolsulfonyl (Tosyl)
UV	Ultraviolett
ÜZ	Übergangszustand
vgl.	vergleiche
WT	wild type

Kapitel I

Ein neuer Zugang zur Synthese von Spirofungin A und B

1 Einleitung

1.1 Naturstoffe

Schon vor tausenden von Jahren erkannten die Menschen, dass sie durch den Einsatz von Pflanzen und deren Extrakte Krankheiten behandeln konnten. Die ersten schriftlichen Aufzeichnungen wurden auf hunderten von mesopotamischen Tontafeln gefunden und reichen bis ins Jahr 2600 v. Chr. zurück. Auf diesen Tafeln sind ungefähr 1000 pflanzliche Substrate erwähnt, wie z. B. die Öle einiger Zedern- und Zypressenarten, einige Myrrhearten und der Saft des Schlafmohns. Viele dieser Pflanzen kommen auch heute noch bei der Behandlung von Beschwerden in vielen medizinischen Bereichen zum Einsatz.¹ Auch aus der ägyptischen Medizin ist eine schriftliche Überlieferung erhalten, das „Papyrus Ebers“, das auf das Jahr 1500 v. Chr. datiert wird. Darin sind über 700 Arzneistoffe und verschiedene Darreichungsformen wie Infusionen, Pillen oder Umschläge beschrieben.

Einen entscheidenden Durchbruch in der Naturstoffchemie brachte die Erkenntnis, dass oft einzelne Substanzen für die beobachtete Wirkung verantwortlich sind. Im Jahre 1804 gelang Sertürner die Isolierung eines solchen Reinstoffes, dem Morphin (**1-1**) aus dem Roh-Opium (**Abb. 1**).² Diese Entdeckung führte bereits 1826 zur Vermarktung von Morphin durch Merck als ersten kommerziell erhältlichen Naturstoff. Acetylsalicylsäure (**1-2**), das durch Acetylierung aus dem Naturstoff Salicylsäure hergestellt wird, wurde als erstes halbsynthetisches Medikament 1899 von Bayer als Aspirin vermarktet.³

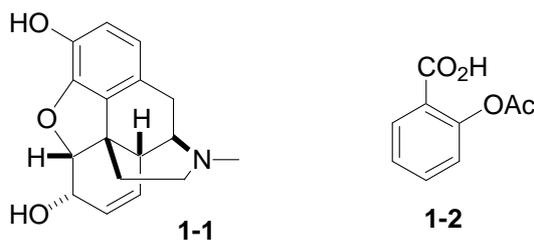


Abb. 1: Naturstoffe pflanzlicher Herkunft: Morphin (**1-1**) und Acetylsalicylsäure (**1-2**)

Nicht nur Pflanzen stellen eine Quelle für neue Naturstoffe und Strukturen dar, sondern auch Mikroorganismen. Ihre Erschließung als Quelle neuer Wirkstoffe begann 1929 vor allem durch die Entdeckung des Penicillins aus dem Pilz *penicillium notatum* durch Fleming (**Abb. 2**).⁴ Erst während des Zweiten Weltkrieges stieg die Nachfrage nach einem wirksamen Antibiotikum, so dass Chain und Florey die Arbeit von Fleming aufgriffen und die ersten klinischen Tests mit Penicillin durchführten. Durch Züchtung neuer *Penicillium*-Stämme konnte die Ausbeute von Penicillin auf die 100-fache Menge gesteigert werden, was den Grundstein für die Großproduktion des Medikaments legte.⁵ Für diese Arbeiten bekamen Fleming, Chain und Florey 1945 den Nobelpreis in Medizin.

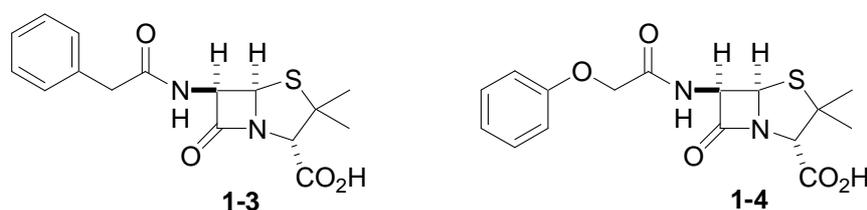


Abb. 2: Penicillin G (**1-3**) und Penicillin V (**1-4**)

Die Isolierung von Naturstoffen aus Pflanzen oder Mikroorganismen stellt oft ein großes Problem dar, da Naturstoffe in natürlichen Quellen oft nur in sehr geringen Mengen verfügbar sind. Einen Zugang zu solchen Naturstoffen ermöglicht die Totalsynthese. Dies ist auch heute noch eine große Herausforderung für jeden Synthesechemiker. Komplexe, oft optisch aktive Verbindungen müssen von Grund auf neu synthetisiert oder gezielt verändert werden, um zum gewünschten Naturstoff zu gelangen.

Die Geburtsstunde der Naturstoffsynthese war die Synthese des Harnstoffs durch Wöhler im Jahr 1828.⁶ Er zeigte durch die Synthese des Harnstoffs, ausgehend von anorganischen Stoffen, dass organische Verbindungen auch ohne die Lebenskraft „*vis vitalis*“ hergestellt werden können. Eine weitere eindrucksvolle Synthese im 19. Jahrhundert war die Totalsynthese von (+)-Glucose durch Fischer 1890, für die er 1902 den Nobelpreis in Chemie erhielt.⁷ Diese revolutionären Synthesen leiteten eine anspruchsvolle chemische Disziplin in der organischen Chemie ein. Vor allem Woodward und Corey hatten im 20. Jahrhundert großen Einfluss auf die Naturstoffsynthese.⁸ Seither wurden durch die stetige Entwicklung neuer chemischer und analytischer Methoden zahlreiche anspruchsvolle Naturstoffe synthetisiert.⁹

1.2 Spiroacetale

Spiroacetale sind in einer Vielzahl an Naturstoffen vertreten. Sie kommen z. B. als Struktureinheit in komplexen Naturstoffen wie Spongistatin¹⁰ oder Ciguatoxin¹¹ vor (**Abb. 3**). Diese Naturstoffe sind marinen Ursprungs und zeigen eine sehr hohe Zytotoxizität, weshalb sie von großem Interesse für die Forschung sind.¹²

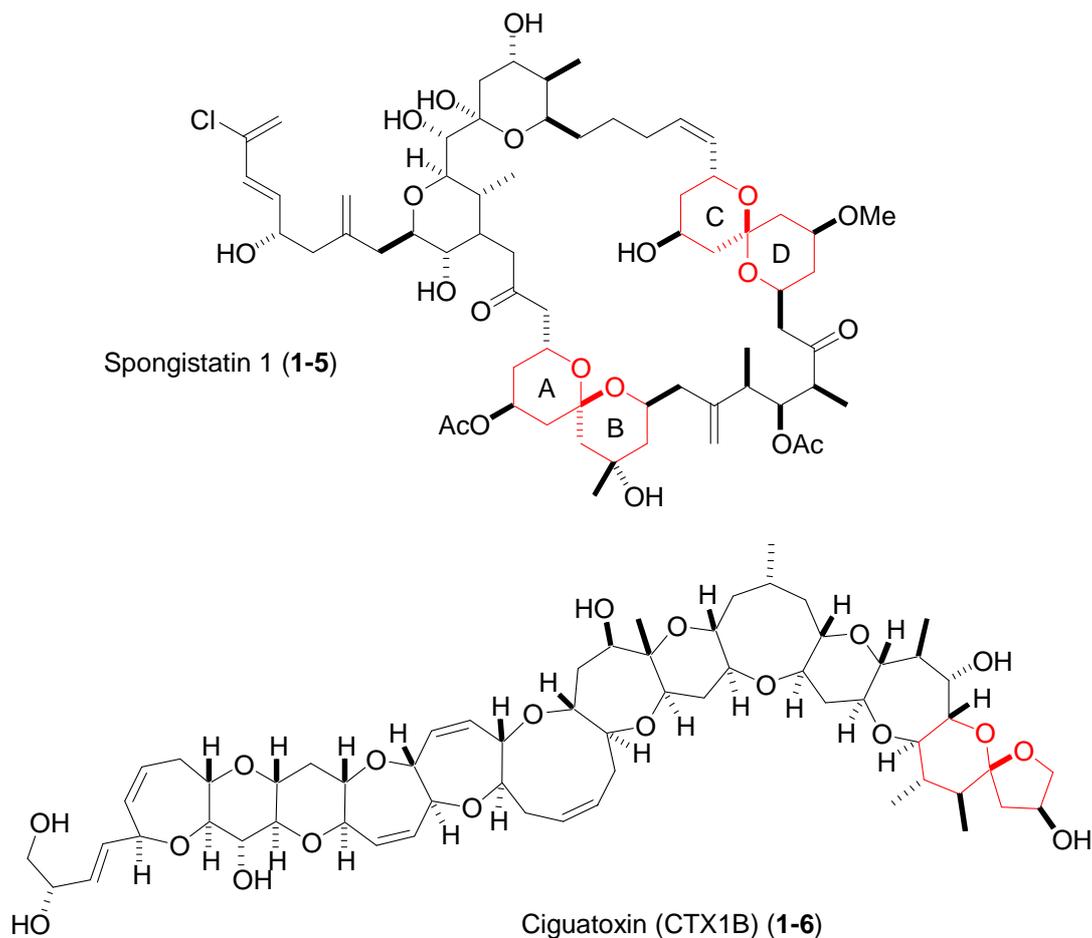


Abb. 3: Spiroacetale als Struktureinheit in Spongistatin (**1-5**) und Ciguatoxin (**1-6**)

Ein weiteres Gebiet, in dem Spiroacetale auftreten, ist das Gebiet der Insektenpheromone. Hier kommen sehr einfach substituierte, meist flüchtige Spiroacetale vor, die als Sexuallockstoff bei Insekten fungieren. **Abb. 4** zeigt einige Spiroacetale, die bei Fruchtfliegen der Art *Bactrocera oleae* und der Art *Bactrocera cucumis* als Pheromon auftreten. Interessanterweise wird von den weiblichen Fruchtfliegen das Racemat von **1-7** gebildet, wobei die männlichen Fruchtfliegen nur auf das *R*-Enantiomer (*6R*)-**1-7** reagieren.¹³

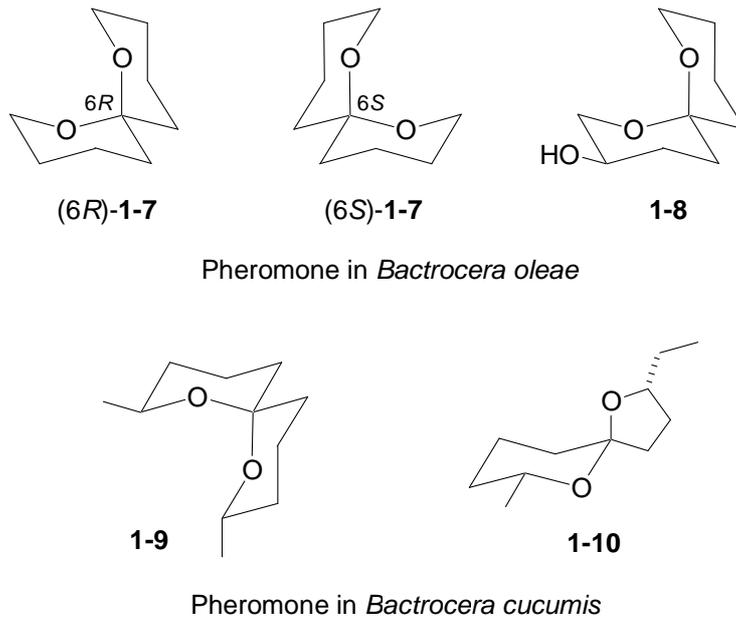


Abb. 4: Spiroacetale als Pheromone in Fruchtfliegen

Ein weiteres biologisch wirksames Spiroacetal ist das Spirofungin (**Abb. 5**), das aus dem Bakterienstamm *Streptomyces violaceusniger* Tü 4113 von Fiedler 1998 isoliert wurde.¹⁴ In diesem *Streptomyces*-Stamm, der in einer Bodenprobe aus dem Otway National Park in Australien gefunden wurde, wurden neben dem bekannten Makrodiolid Elaiophylin¹⁵ zwei unbekannte Substanzen gefunden, die Spirofungine A (**1-11**) und B (**1-12**). Diese wurden als 4:1-Gemisch isoliert und zeigen eine mittlere Aktivität gegen Fadenpilze wie *Botrytis cinerea* und eine hohe Aktivität gegen Hefen wie *Candida albicans* mit einer minimalen Hemmkonzentration (MIC) von 15 µg/mL. Spirofungin zeigt eine strukturelle und biologische Ähnlichkeit zu Reveromycin A (**1-13**),¹⁶ das ebenfalls eine antimykotische Aktivität aufweist. Außerdem zeigt Reveromycin A auch eine wachstumshemmende Wirkung gegen einige menschliche Krebszelllinien wie K562 (Leukämie) mit einem IC₅₀ von 1.6 µg/mL.¹⁷ Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde 2007 von Kozmin gezeigt, dass auch Spirofungin A eine ähnliche Wirkung gegen Krebszelllinien wie HL-60 (Leukämie) oder HCT116 (Darmkrebs) aufweist.¹⁸ Dies beruht sowohl bei Reveromycin A als auch bei Spirofungin A auf der Hemmung der Proteinbiosynthese in diesen Zellen.

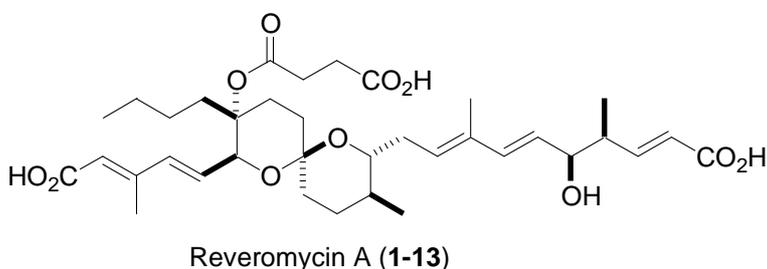
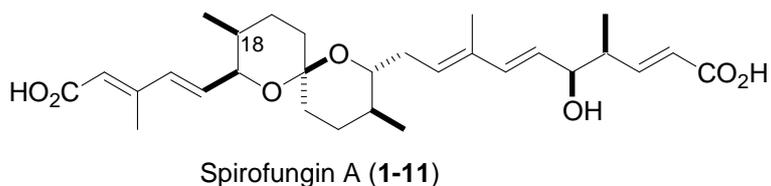


Abb. 5: Spirofungin A und Reveromycin A

Ursprünglich wurde angenommen, dass Spirofungin A und B Stereoisomere sind, die sich in Position 18 und 19 unterscheiden und beide analog zu Reveromycin A eine Konformation mit maximaler anomerer Stabilisierung aufweisen (**Abb. 6**).¹⁹ Durch Totalsynthese des ursprünglich angenommenen Spirofungin B' (**1-12'**) von Rizzacasa 2004 konnte die Struktur korrigiert werden.²⁰ Es zeigte sich, dass die absolute Konfiguration an C-18 und an C-19 in Spirofungin A und B identisch ist und sich nur am Spiro-Kohlenstoff C-15 unterscheidet. Spirofungin A und B sind demnach Epimere an Position 15, die durch Spiroketal-Isomerisierung ineinander überführt werden können.

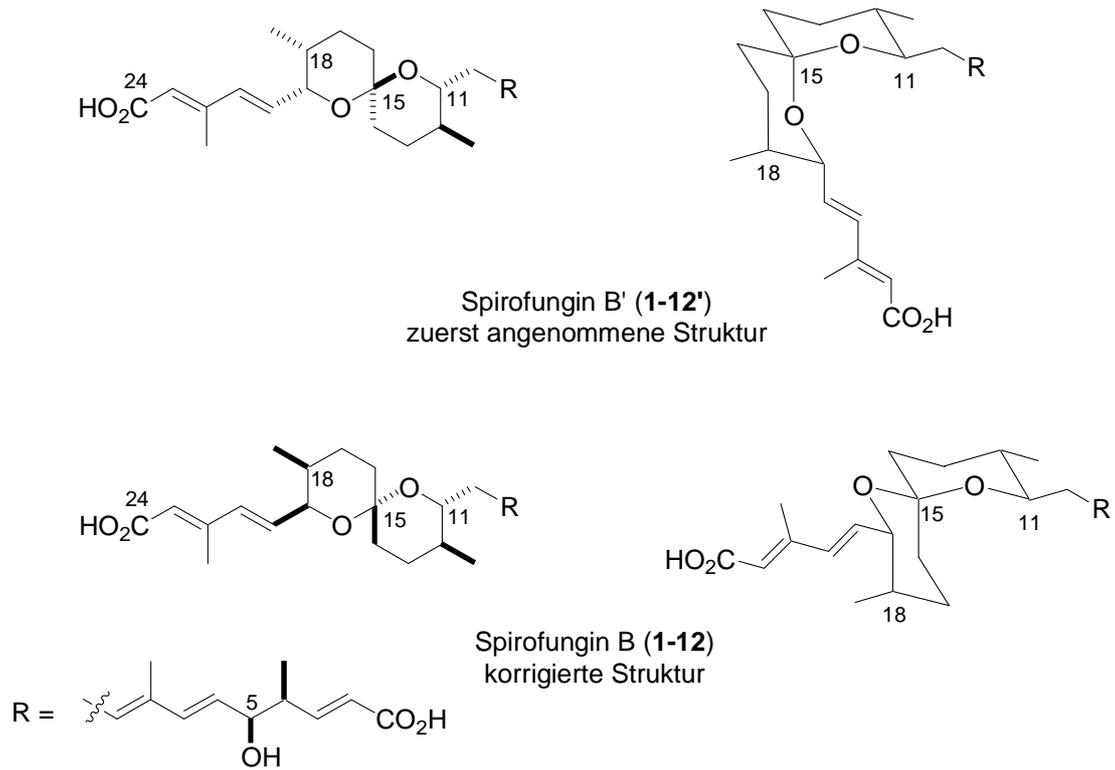


Abb. 6: Spirofungin B, vorgeschlagene und korrigierte Struktur

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Biologischer Hintergrund

2.1.1 Proteinbiosynthese in Eukaryoten²¹

Unter Proteinbiosynthese versteht man die Herstellung von Proteinen aus den in der DNA gespeicherten Informationen. Dies geschieht an den Ribosomen im Cytoplasma und ist in zwei Schritte gegliedert, der Transkription und der Translation.

Als Transkription (**Abb. 7**) wird die Synthese von mRNA im Zellkern bezeichnet, was durch die RNA-Polymerasen II (RNAP II) katalysiert wird. Dabei werden in einem DNA-Abschnitt die DNA-Nukleinbasen Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T) in die komplementären RNA-Nukleinbasen umgeschrieben. In der RNA kommt an Stelle des Thymins ein Uracil (U) vor.

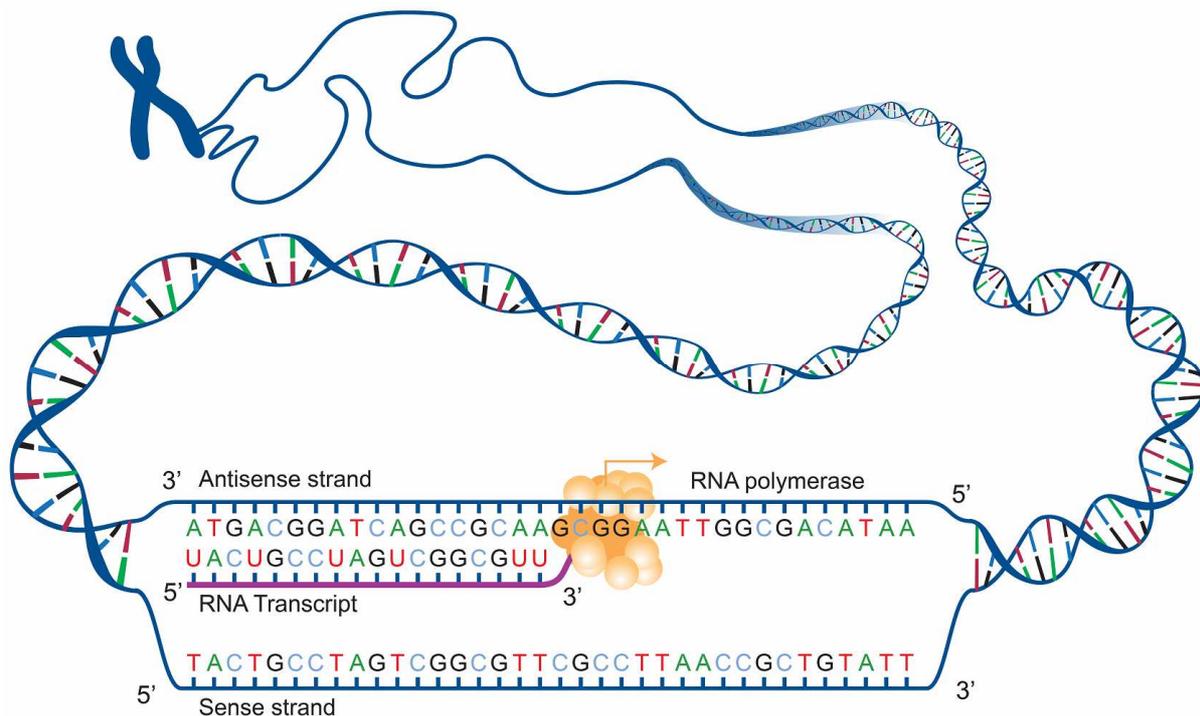


Abb. 7: Transkription der DNA in die mRNA²²

Zuerst bindet die RNA-Polymerase II an die DNA, was dazu führt, dass ein Teil der doppelsträngigen DNA-Matrize um etwa eine Drehung geöffnet wird und so 10–20 Basen der DNA freigelegt werden. Dadurch können sich nun am Antisense-Strang durch Basenpaarung

komplementäre Ribonucleotide anlagern. Durch einen nucleophilen Angriff der 3'-OH-Gruppe am anzufügenden Nucleosidtriphosphat unter Abspaltung von Pyrophosphat wird die RNA-Kette in 5'→3'-Richtung verlängert (**Abb. 8**), was man Elongation nennt.

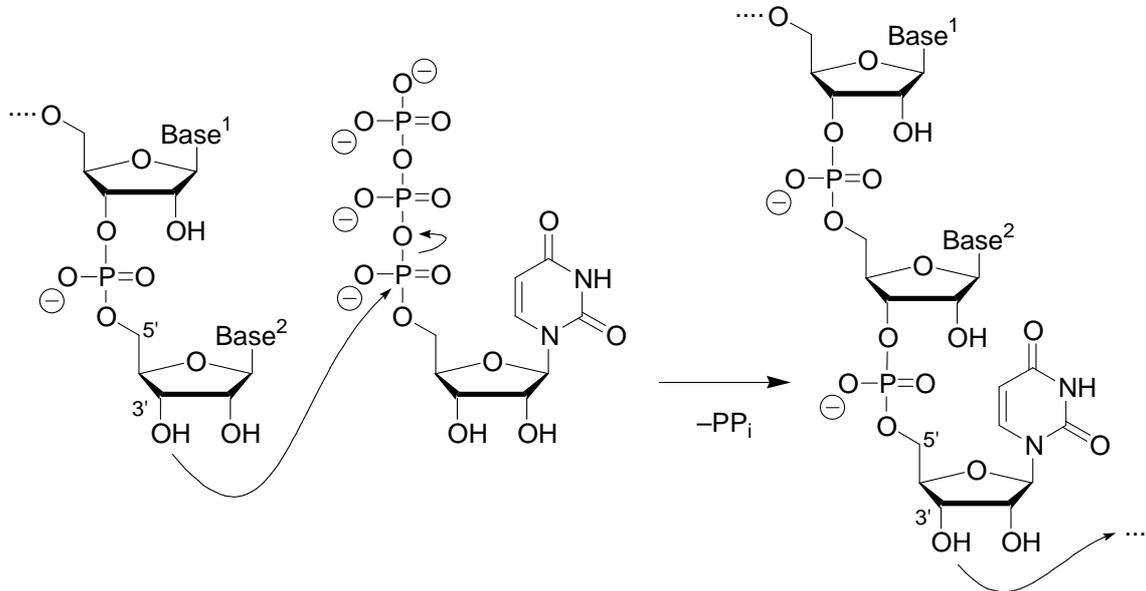


Abb. 8: RNA-Kettenverlängerung in 5'→3'-Richtung mit einem Uridintriphosphat

Die Kettentermination wird durch eine Serie von vier bis zehn aufeinanderfolgenden A•T-Basenpaare eingeleitet, wobei die A-Basen auf dem Antisense-Strang lokalisiert sind. Nach erfolgreicher Termination löst sich die mRNA und die RNAP II von der DNA. In Eukaryoten erfolgt nun an der mRNA die Synthese der Cap-Struktur, ein über eine Phosphodiesterbindung am 5'-Ende der mRNA verknüpftes, methyliertes Guanin-Nukleotid. Dies erhöht die Stabilität der mRNA und sorgt für den Transport aus dem Zellkern ins Cytoplasma, wo die Translation im Ribosom stattfindet.

Als Translation wird die Übersetzung der Basensequenz der mRNA in die Aminosäuresequenz eines Proteins bezeichnet, die in Eukaryoten im Cytoplasma an den Ribosomen stattfindet. Dabei bilden drei aufeinanderfolgende Basen der mRNA ein Codon (Basentriplett), das je eine Aminosäure codiert. Kombinationen der vier Basen (U, C, A, G) der mRNA ergeben insgesamt 64 mögliche Codons, was für die 20 natürlichen Aminosäuren völlig ausreichend ist. So gibt es für die einzelnen Aminosäuren oft mehr als ein Codon, was bei zufälligen Mutationen zur selben oder ähnlichen Aminosäuren führt. Die mRNA enthält also in hintereinanderliegenden Codons den kompletten Aufbauplan des Proteins. Um das Protein zu synthetisieren, wird ein „Überträger“ der Aminosäuren benötigt, die tRNA, die durch die RNAP III synthetisiert wird. In **Abb. 9** sind verschiedene Abbildungen der tRNA

gezeigt, die oft in Kleeblattform dargestellt wird, in der dreidimensionalen Form aber eher eine L-Form aufweist. Die tRNA kann in vier Arme unterteilt werden, den D-Arm, den T-Arm, den Anticodon-Arm und den Aminosäure-Arm. Der D- und der T-Arm spielen für die Faltung der tRNA eine wichtige Rolle; außerdem tritt der T-Arm mit der rRNA in Wechselwirkung. Entscheidend für die Funktion der tRNA sind aber der Aminosäure-Arm, der eine bestimmte Aminosäure am 3'-Ende aufnehmen kann, und der Anticodon-Arm, der das Anticodon für die Basenpaarung enthält.²³

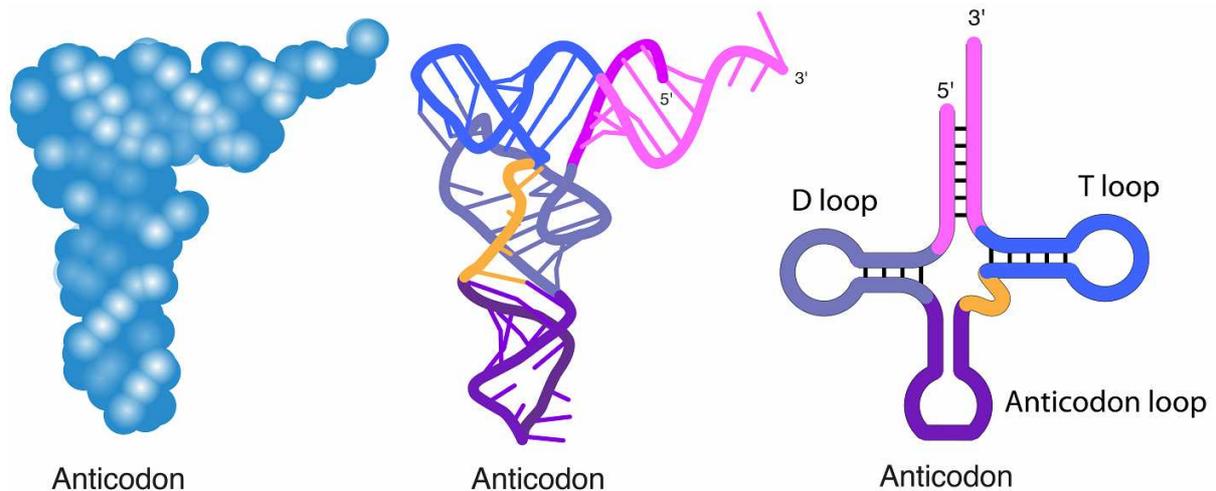


Abb. 9: Verschiedene Abbildungen der tRNA²²

Zu jeder der 20 Aminosäuren gibt es eine tRNA und eine entsprechende Aminoacyl-tRNA-Synthetase (aaRS). Am 3'-Ende der tRNA wird diese von der jeweiligen Aminoacyl-tRNA-Synthetase mit der zugehörigen Aminosäure beladen. Dafür wird die Aminosäure zunächst mit ATP unter Bildung eines Aminoacyladenyates und unter Freisetzung von Pyrophosphat aktiviert. Dieses gemischte Anhydrid reagiert nun mit der 3'-Hydroxygruppe der tRNA unter Abspaltung von AMP und bildet die Aminoacyl-tRNA (aa-tRNA). Jede so gebildete Aminoacyl-tRNA besitzt je nach Aminosäure in der Anticodon-Schleife ein unterschiedliches Basentriplett, das Anticodon.

Die mRNA wird am Ribosom mit den beladenen Aminoacyl-tRNAs zusammengeführt, wobei jedes Codon in der mRNA einem Anticodon, also einer bestimmten Aminosäure, zugeordnet ist (**Abb. 10**). Dieser Vorgang beginnt an der Stelle der mRNA, die eine Sequenz von AUG aufweist, das sogenannte Startcodon. Eine zweite Aminoacyl-tRNA setzt sich entsprechend der Codon-Anticodon-Wechselwirkung neben die erste beladene tRNA auf die mRNA, und eine Peptidbindung wird ausgebildet. Die erste tRNA verlässt nun ohne Aminosäure das Ribosom, das um ein Codon weiter in 3'-Richtung wandert. Dabei setzt sich eine weitere

beladene Aminoacyl-tRNA auf das nächste freie Codon und verlängert die Peptidkette um eine weitere Aminosäure. Dies geschieht so lange, bis das Ribosom auf ein Stopp-Codon (UAA, UAG oder UGA) trifft, auf das keines der Aminoacyl-tRNAs passt, und durch den Freisetzungsfaktor eRF1 das fertige Protein entlässt.

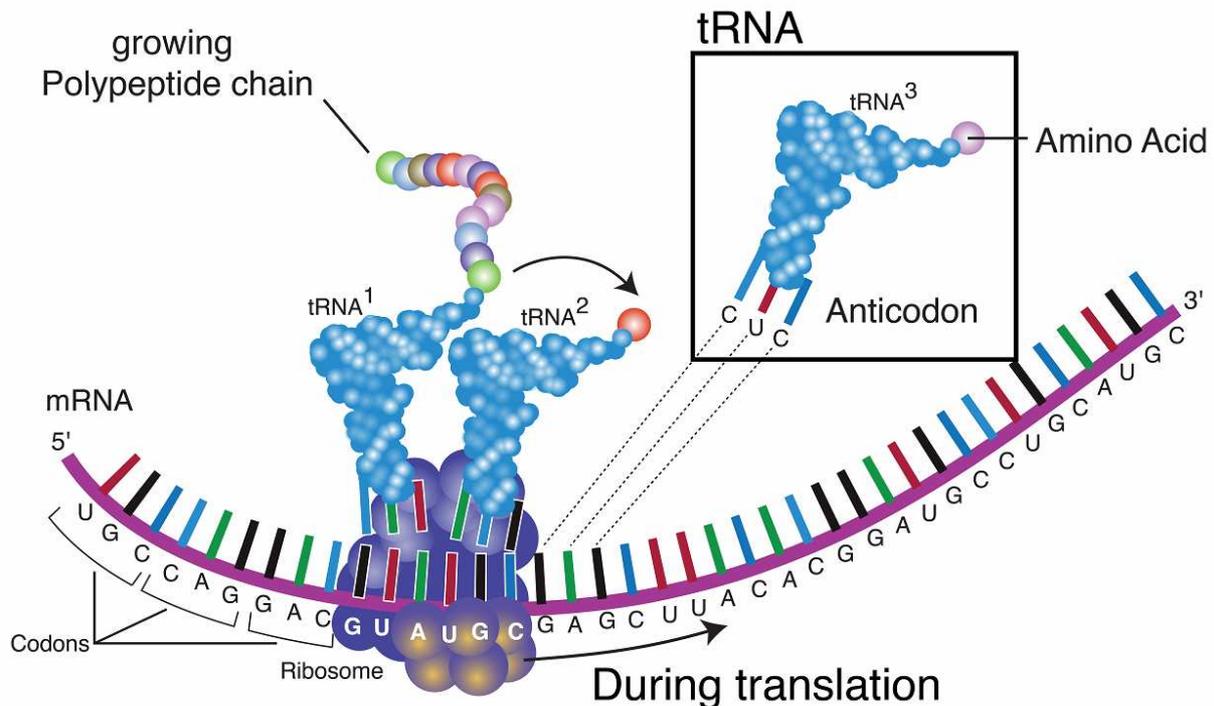


Abb. 10: Translation am Ribosom²²

Nachdem das Protein das Ribosom verlassen hat, kann es zu Änderungen am Protein kommen, was als posttranslationale Modifikation (PTM) zusammengefasst wird. Proteine können kovalent modifiziert werden, z. B. durch Abspaltung oder Derivatisierung spezifischer Reste. Es sind insgesamt über 150 verschiedene solcher kovalenter Modifikationsarten bekannt, die fast ausschließlich Seitenketten betreffen. Außerdem müssen die Peptidketten richtig gefaltet werden. Dafür sind die Chaperone zuständig, die bereits während der Translation beginnen, die aus dem Ribosom herausragende Peptidkette korrekt zu falten.

2.1.2 Biologische Aktivität der Reveromycine und Spirofungine

Die Reveromycine A, B, C und D (**Abb. 11**) wurden 1991 von Osada aus dem Stamm *Streptomyces* SN-593 isoliert, der aus einer Bodenprobe in Gunma, Japan gewonnen wurde.²⁴ Die Struktur wurde zunächst ohne Stereochemie publiziert,²⁵ und die absolute Konfiguration

konnte schließlich 1994 von Isono durch intensive NMR-Untersuchungen aufgeklärt werden.²⁶

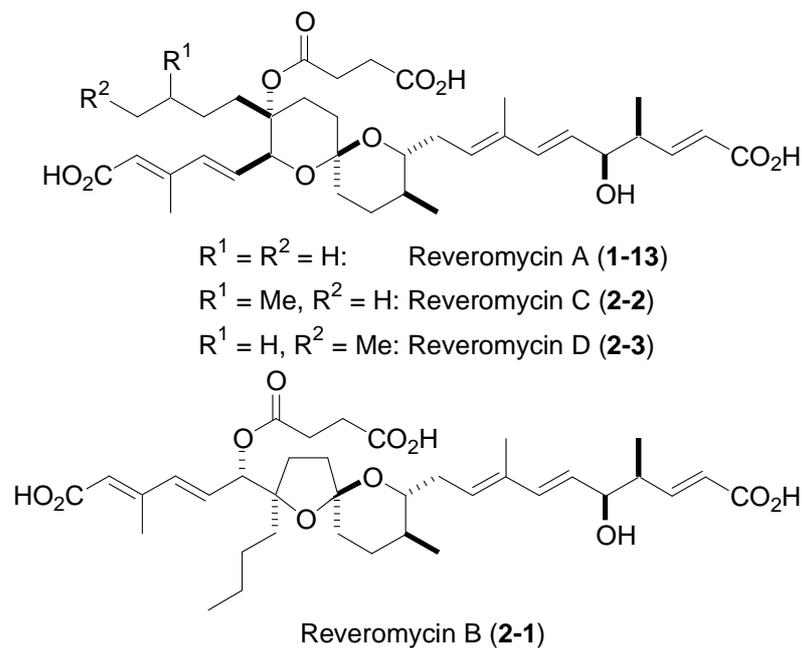


Abb. 11: Absolute Konfiguration von Reveromycin A–D

Reveromycin zeigt einige interessante biologische Aktivitäten, z. B. die morphologische Änderung von *src*^{ts}-NRK Zellen¹ ohne erwähnenswerte Cytotoxizität ($EC_{50} = 1.58 \mu\text{g/mL}$, Reveromycin A) oder die Hemmung der Mitogen-aktivierten Zellteilung in EGF-stimulierten BALB/MK-Zellen (epidermische Maus Keratinocyten) mit einem IC_{50} -Wert von $0.7 \mu\text{g/mL}$,¹⁷ oder die Induzierung der Apoptose von Osteoclast-Zellen und die damit verbundene Hemmung des Knochenabbaus.²⁷ Außerdem konnte bei den Reveromycinen eine pH-abhängige Wachstumshemmung von *Candida albicans* IFO 1594 festgestellt werden. Unter physiologischen Bedingungen (pH-Wert = 7.4) zeigten sie keine Aktivität ($MIC > 500 \mu\text{g/mL}$). Die Aktivität wurde drastisch erhöht, als der pH-Wert von 7.4 auf 3 gesenkt wurde. Dabei zeigte sich bei einem pH-Wert von 3 eine MIC von $2.0 \mu\text{g/mL}$ für Reveromycin A, C und D und von $16 \mu\text{g/mL}$ für Reveromycin B.¹⁷ Eine weitere wichtige biologische Aktivität ist die wachstumshemmende Wirkung gegen menschliche Krebszelllinien wie KB (Zervixkarzinom) und K562 (Leukämie) mit IC_{50} -Werten im Bereich von 1.3 und $2 \mu\text{M}$ für Reveromycin A, C und D. Reveromycin B hingegen zeigt keine Aktivität gegen diese Zellen. Es wurde anfangs auch gezeigt, dass Reveromycin A die *in-vitro*-Proteinbiosynthese in

¹ Nierenzellen von Ratten, die mit einem Rous-Sarkom-Virus infiziert wurden

Reticuloacyten von Hasen mit einem IC_{50} -Wert von 40 nM hemmt. Allerdings ist diese Hemmung nur auf eukaryotische Zellen beschränkt, auf die Proteinbiosynthese in *E. coli* hatte Reveromycin A keinen Einfluss. *In-vitro*-Studien an Hefezellen zeigten 2002, dass die Isoleucyl-tRNA-Synthetase (IleRS) als einzige Aminoacyl-tRNA-Synthetase das Target von Reveromycin A ist, wobei die Aminoacylierung gehemmt wird ($IC_{50} = 8$ ng/mL in WT-Hefezellen).²⁸

Wie bereits erwähnt, unterscheiden sich Reveromycin A und Spirofungin A nur durch verschiedene Reste in Position 18 (vgl. **Abb. 5**). Mit der Isolierung des Spirofungins im Jahre 1998 durch Fiedler wurden deshalb ähnliche biologische Aktivitätstests durchgeführt. Es wurde festgestellt, dass Spirofungin gegen grampositive und gramnegative Bakterien keine Aktivität aufweist, selbst bei Konzentrationen von 1 mg/mL.¹⁴ Es wurden auch antimykotische Aktivitätstest durchgeführt, dabei zeigte sich eine moderate Aktivität gegen Fadenpilze wie *Botrytis cinerea* und *Mucor miehei* und eine hohe Aktivität gegen Hefen wie *Candida albicans* ATCC 10231 und *Rhodotorula rubra* Tü 136. Die minimale Hemmkonzentration im Fall der Hefen beträgt 15 µg/mL und ist in einem ähnlichen Bereich wie bei den Reveromycinen beschrieben.^{16,17}

Anhand der bekannten biologischen Aktivität von Reveromycin wurde vermutet, dass die wachstumshemmende Wirkung von Spirofungin nicht nur auf Hefen beschränkt ist, sondern auch andere eukaryotische Zellen betrifft. 2007 konnte Kozmin zeigen, dass Spirofungin A das Wachstum einiger menschlicher Krebszelllinien (**Abb. 12**), z. B. HL-60 (Leukämie), HCT116 (Darmkrebs), PC3 (Prostatakrebs), A549 (Lungenkrebs), mit IC_{50} -Werten von 0.64–6.4 µM hemmt.¹⁸

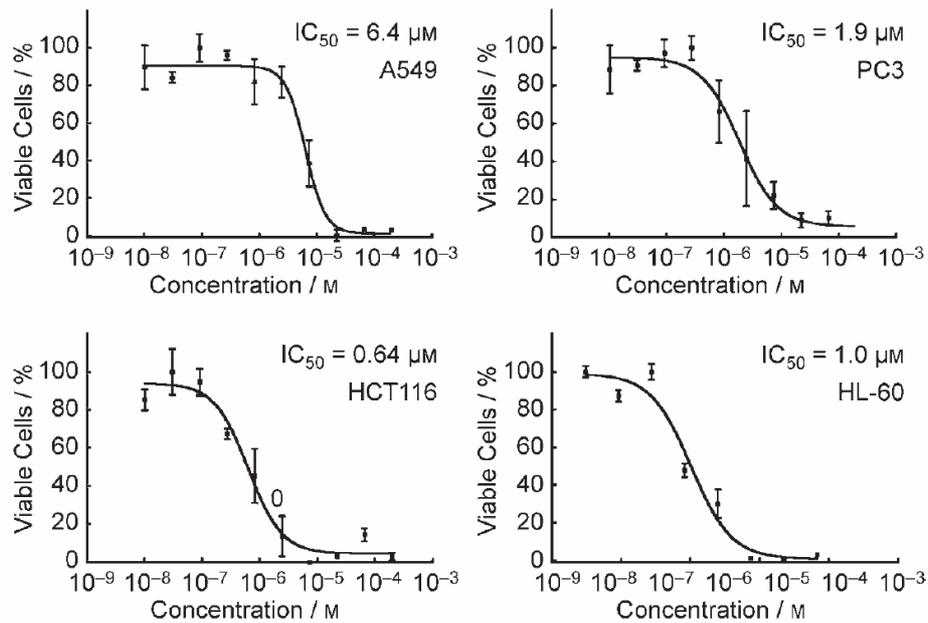


Abb. 12: Konzentrationsabhängige Hemmung des Zellwachstums verschiedener Krebszellen

Außerdem konnte gezeigt werden, dass Spirofungin A ebenfalls selektiv die isoleucyl-tRNA-Synthetase hemmt. Dabei wurden die Beladung der isoleucyl-tRNA und der leucyl-tRNA mit den entsprechenden [³H]-markierten Aminosäuren unter Einfluss von Spirofungin A in HL-60-Zellen gemessen und beobachtet, dass nur die Aminoacylierung der isoleucyl-tRNA gehemmt wird.

2008 untersuchte Shimizu eine Reihe von Reveromycin A- und Spirofungin A-Derivaten. Dabei zeigten sich wie erwartet Ähnlichkeiten in der biologischen Aktivität.²⁹ In der morphologischen Änderung von *src*^{ts}-NRK Zellen und in der Hemmung der IleRS zeigten sich ähnliche Ergebnisse von Reveromycin A und Spirofungin A. Spirofungin B zeigte in diesen Aktivitätstest keine Aktivität. Erstaunlicherweise induzierte Spirofungin A und B keine Apoptose von Osteoclast-Zellen, wie es bei Reveromycin A der Fall ist. Daher wird angenommen, dass für die Aktivität an Osteoclast-Zellen die dritte Carboxy-Gruppe in Reveromycin A essentiell ist. Ein Derivat von Spirofungin A, in das eine dritte Carboxy-Gruppe eingeführt wurde, zeigte ebenfalls eine Aktivität gegen diese Zellen, was diese Annahme bestärkt. Es zeigte sich bereits in früheren Untersuchungen an Reveromycin A, dass die Hydroxy-Gruppe an C-5 und die Carboxy-Gruppe an C-24 sehr wichtig für die biologische Aktivität sind.³⁰ Es wird vermutet, dass eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen diesen Gruppen (**Abb. 14**) die Stabilität erhöht und somit die Aktivität verstärkt.

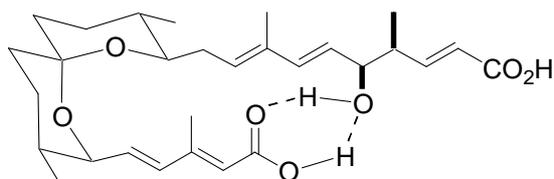


Abb. 13: Mögliche Wasserstoffbrückenbindungen in Spirofungin A

Kann diese Wechselwirkung nicht erreicht werden, z. B. durch Blockierung der 5-OH-Gruppe, Epimerisierung an C-5 oder Änderung der Seitenkette, kommt es zur drastischen Senkung der Aktivität bis hin zur Inaktivität.²⁹ Auch in Spirofungin B kann es zu keiner Ausbildung dieser Wasserstoffbrückenbindung kommen, da wegen der Konfiguration von Spirofungin B (vgl. **Abb. 6**) die Seitenkette an C-19 in entgegengesetzter Richtung zu liegen kommt.

2.2 Der anomere Effekt in Spiroacetalen

Es gibt verschiedene Faktoren, die einen Einfluss auf die Konformation (s. **Abb. 16**) oder die Konfiguration (s. **Abb. 17** und **Abb. 18**) in Spiroacetalen haben. In seltenen Fällen spielen intramolekulare Wasserstoff-Brückenbindungen oder Chelateffekte eine Rolle, aber die Hauptursache liegt bei sterischen Einflüssen und dem anomeren Effekt.¹² In carbocyclischen Systemen ist bekannt, dass sich Substituenten aus sterischen Gründen bevorzugt in äquatorialer Position ausrichten, um die 1,3-diaxiale Wechselwirkung zu minimieren (**Abb. 14**).³¹ Ist zu diesem Substituenten ein Heteroatom-Atom, wie z. B. O, N oder S, benachbart, ändert sich die Situation, und die axiale Position wird wegen des anomeren Effektes bevorzugt.

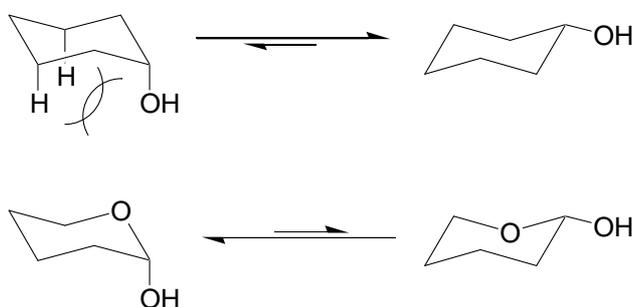


Abb. 14: Vergleich von Cyclohexanol und Tetrahydropyran-2-ol

Die Ursachen für den anomeren Effekt waren lange umstritten; es hat sich aber mittlerweile die Meinung durchgesetzt, dass der Grund in einer $n\text{-}\sigma^*$ -Stabilisierung liegt (**Abb. 15**).³² Die

Stabilisierung erfolgt durch eine Überlappung des freien Elektronenpaars am Ring-Sauerstoff mit dem antibindenden σ^* -Orbital der C-O-Bindung. Diese stabilisierende Überlappung kann nur erfolgen, wenn eine antiperiplanare Ausrichtung des freien Elektronenpaars und der C-O-Bindung vorliegt. Das freie Elektronenpaar am exocyclischen Sauerstoff kann natürlich ebenfalls einen anomeren Effekt ausüben, den man *exo*-anomeren Effekt nennt.

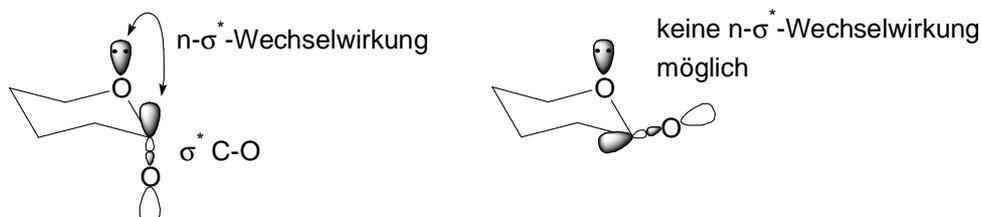


Abb. 15: Stabilisierende Überlappung im anomeren Effekt

In [6,6]-Spiroacetalen ergeben sich durch die zwei spiroverknüpften Tetrahydropyrane drei mögliche sesselförmige Konformationen, in denen bis zu zwei anomere Stabilisierungen vorhanden sein können (**Abb. 16**). Dabei wird der Betrag pro anomeren Effekt auf 6–10 kJ/mol geschätzt.³³ Die stabilste Konformation ist die, in der die anomeren Wechselwirkungen maximiert werden.

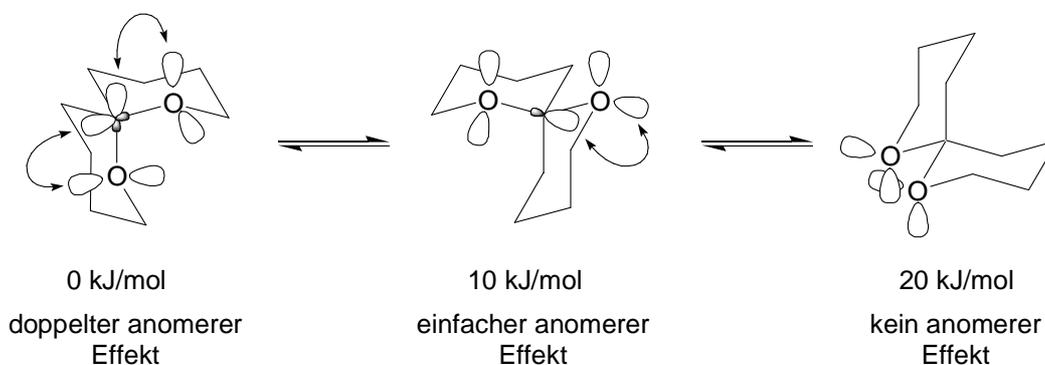


Abb. 16: Anomerer Effekt in [6,6]-Spiroacetalen

Werden Substituenten in dieses [6,6]-Spiroacetalssystem eingeführt, müssen sowohl sterische Einflüsse als auch die anomeren Effekte berücksichtigt werden.³⁴ In **Abb. 17** ist ein Spiroacetalssystem gezeigt, das z. B. durch thermodynamische Cyclisierung des 1,9-*anti*-Dihydroxyketons **2-4** hergestellt werden kann. In der Konformation **2-5a** sind sowohl die anomeren Effekte maximiert, als auch die 1,3-diaxialen Wechselwirkungen durch zwei äquatoriale Reste minimiert. Bei den Konformationen **2-5b** und **2-5c** nehmen die Anzahl der anomeren Effekte ab und die Anzahl der axialen Reste zu, was zu einer Energieerhöhung von

27 bzw. 54 kJ/mol führt. Unter sauren Bedingungen kann das Spiro-Kohlenstoff epimerisieren und 3 weitere Konformere **2-5d-f** hervorbringen, die mit 20–24 kJ/mol ebenfalls deutlich höher liegen als die Konfiguration **2-5a**.

In solchen Systemen, in der eine Konfiguration sehr viel energetisch günstiger ist als die übrigen, können sichere Vorhersagen der Konfiguration gemacht werden, da sich beide Einflüsse verstärken und somit große Energiedifferenzen resultieren.

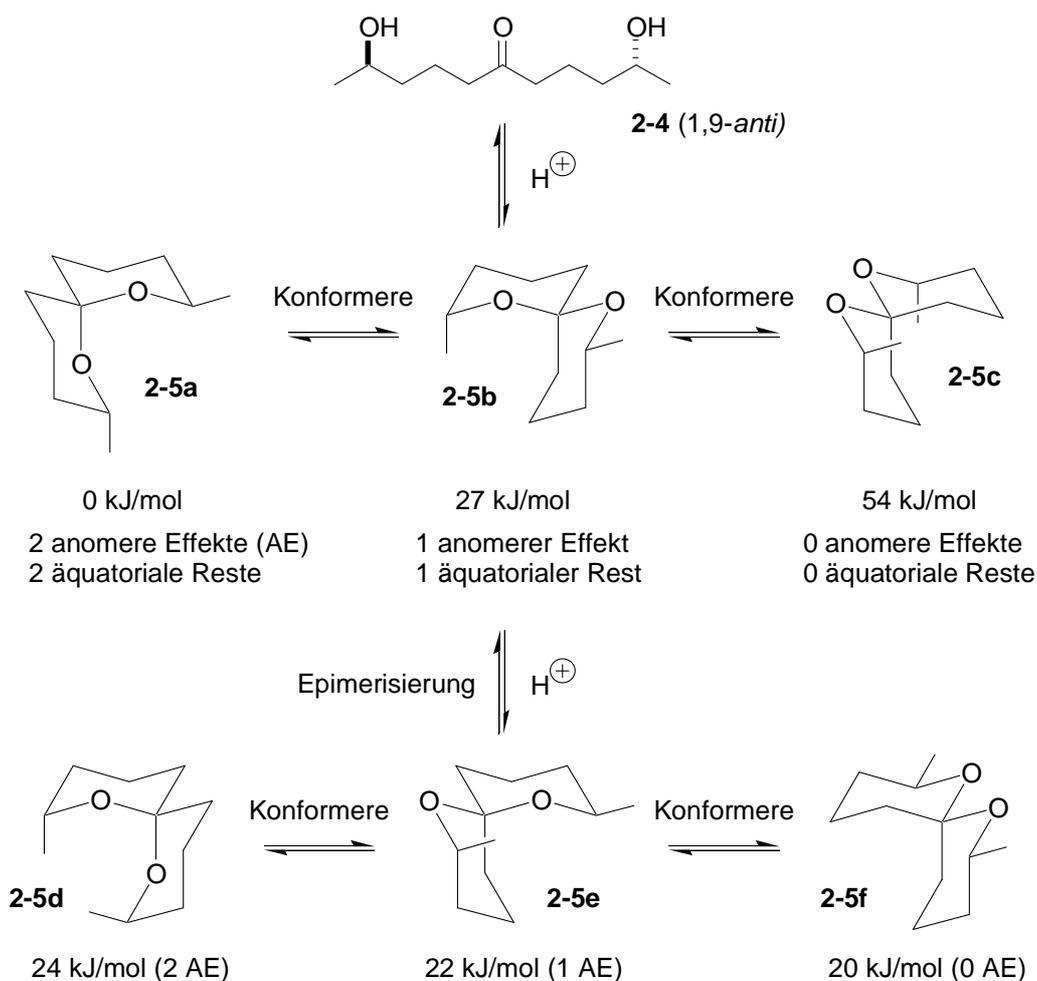


Abb. 17: Cyclisierung des 1,9-*anti*-Dihydroxyketons **2-4**

Ist dies nicht der Fall, ist es schwieriger vorherzusagen, welche Konfiguration bevorzugt entsteht. **Abb. 18** zeigt die vier möglichen Konfigurationen, die durch thermodynamische Cyclisierung des 1,9-*syn*-Dihydroxyketons **2-6** entstehen können. Dabei liegen die Spiroacetale **2-7a** und **2-7b** mit 12 und 10 kJ/mol energetisch sehr nahe zusammen und bilden unter thermodynamischen Bedingungen, ähnlich wie im Spirofungin, ein Gemisch. In Spiroacetal **2-7a** liegt eine maximale anomere Stabilisierung vor, aber ein Methylrest steht in axialer Position. In Spiroacetal **2-7b** orientieren sich beide Reste äquatorial, die Konformation wird aber nur durch einen anomeren Effekt stabilisiert. Sind nun an Stelle von Methylgruppen

unterschiedliche Reste vorhanden, erhöht sich die Anzahl der energetisch günstigen Isomere auf vier, was eine Vorhersage sehr schwierig macht.

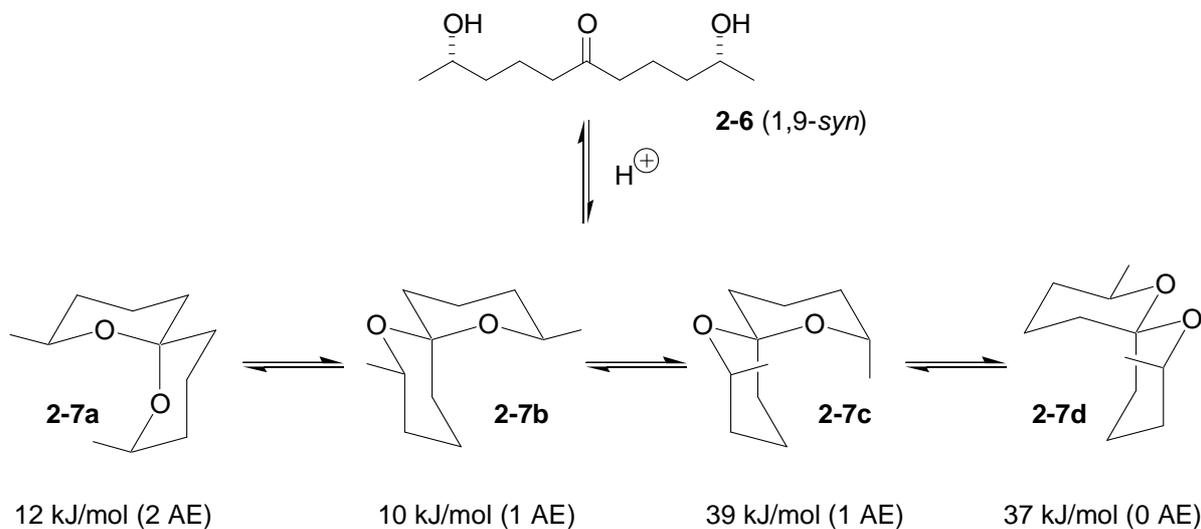


Abb. 18: Cyclisierung des 1,9-*syn*- Dihydroxyketons **2-6**

Im Spirofungin reduzieren sich die thermodynamisch möglichen Isomere durch die zusätzlichen Methylgruppen auf zwei (**Abb. 19**). Diese beiden Isomere liegen in der Natur in einem 4:1-Gemisch vor, was einem Energieunterschied von ca. 3.4 kJ/mol entspricht.³⁵ In Spirofungin A liegt eine doppelte anomere Stabilisierung vor, aber der Rest R^2 steht in axialer Stellung. In Spirofungin B liegt nur eine einfache anomere Stabilisierung vor, der Rest R^2 steht aber in dieser Konformation in äquatorialer Stellung.

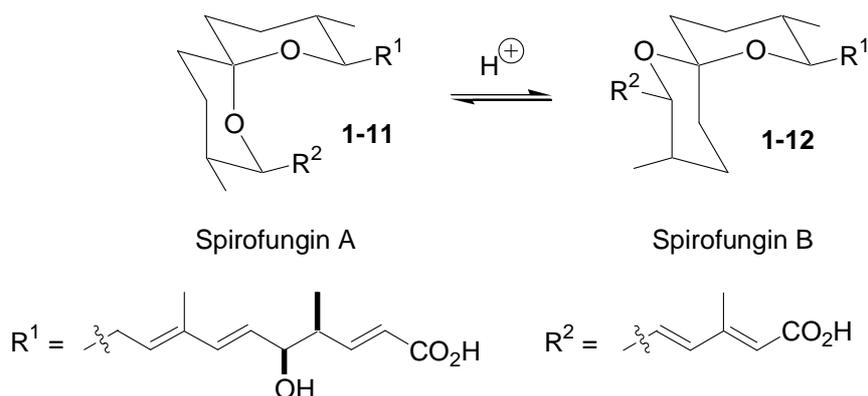


Abb. 19: Anomerer Effekt im Spirofunginsystem

In den meisten Naturstoffen, die eine Spiroacetalstruktur enthalten, beobachtet man eine bisaxiale Anordnung der beiden C-O-Bindungen, was zu einer doppelten anomeren Stabilisierung führt. Ein Beispiel für ein [6,6]-Spiroacetal, das in einer Konfiguration mit nur

einer anomeren Stabilisierung vorliegt, ist das CD-Spiroketal des in **Abb. 3** gezeigten Spongistatin. Durch die Fixierung im Makrocyclus und die äquatoriale Anordnung der meisten Reste ist diese einfach anomere Konformation im Spongistatin die energetisch günstigere. Dies kann zu einer zu einer großen Herausforderung für die Totalsynthese des Naturstoffes führen.¹²

2.3 Bisherige Synthesen von Spirofungin A und B

Es gibt viele verschiedene Möglichkeiten, Spiroacetale zu synthetisieren (**Abb. 20**). Oft verwendete Routen sind die Acetalisierung von Dihydroxyketonen^{18,20,36} und Umacetalisierung eines einfacheren Acetals in das gewünschte Spiroacetal,³⁷ wie sie bei einigen Spirofunginsynthesen später beschrieben werden. Andere Synthesemöglichkeiten sind reduktive Cyclisierung von Cyanoacetalen,³⁸ Hetero-Diels-Alder Reaktion von Enonen mit Methylenpyranen,³⁹ oxidative Cyclisierung von Hydroxypyranen,⁴⁰ doppelte intramolekulare hetero-Michael-Addition von Hydroxyalkinonen,⁴¹ Gold-katalysierte Cyclisierung von Alkindiolen.⁴²

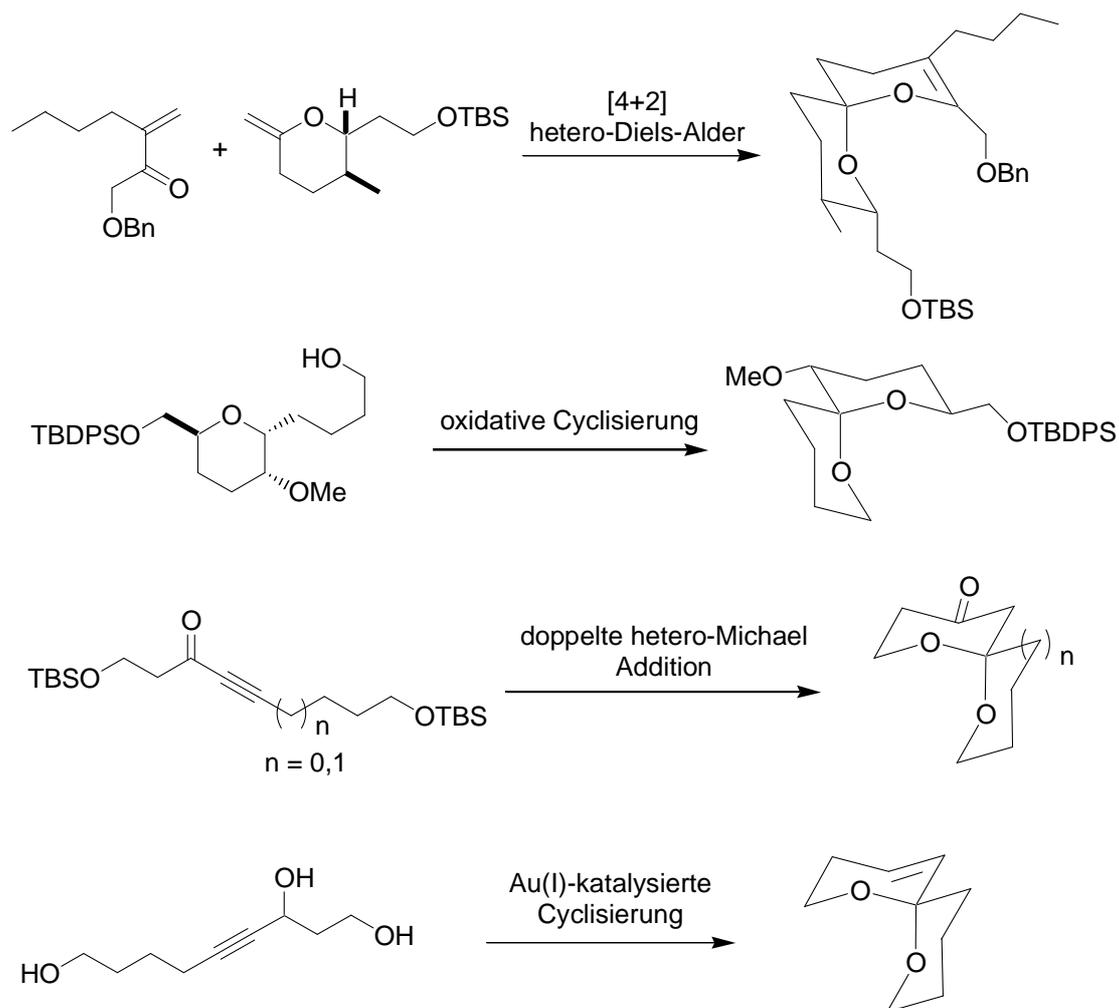


Abb. 20: Einige Syntheserouten zu Spiroacetalen^{39,40,41a,42d}

2.3.1 Totalsynthese von Spirofungin B' (1-12') und Korrektur nach Rizzacasa²⁰

Mit der ersten Totalsynthese von Spirofungin B', die der zuerst veröffentlichten Struktur zu Grunde liegt (s. **Abb. 6**), konnte Rizzacasa durch Vergleich der NMR-Spektren des synthetisierten und des isolierten Spirofungin B zeigen, dass diese Verbindungen nicht identisch sind. Auf der Suche nach einer Alternative orientierte er sich an früheren Synthesen zur Spirofungin-Kernstruktur und Reveromycin.^{37a,43} Dort wurde beobachtet, dass sich bei der Bildung des Spiroacetals unter sauren Bedingungen ein Gemisch aus zwei Epimeren bildet (**Abb. 21**), die in einem thermodynamischen Gleichgewicht ineinander überführbar sind.

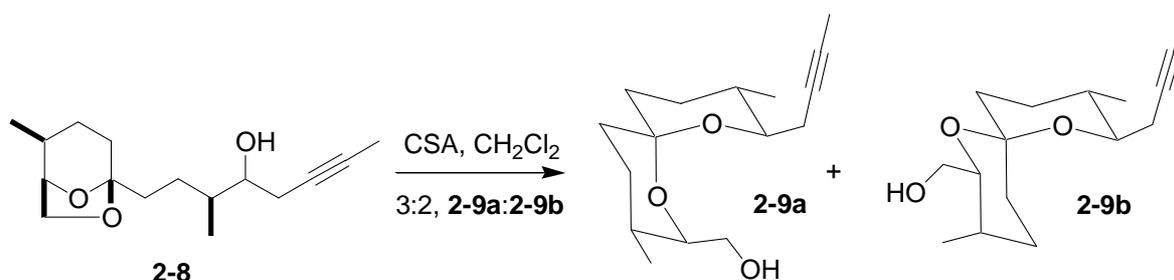


Abb. 21: Von Shimizu erhaltenes Gemisch aus Epimeren^{37b}

Diese Beobachtungen legten nahe, dass es sich bei Spirofungin A und B um Epimere an Position 15 handelt. Diese Vermutung konnte durch NMR-Untersuchungen gefestigt werden (**Abb. 22**). Signifikante Unterschiede sind in der chemischen Verschiebung des Protons 19-H und des Kohlenstoff C-15 zu sehen. Die chemische Verschiebung von 19-H in Spirofungin A ist im Vergleich zum axialen Proton 19-H in Spirofungin B (**1-12**) hochfeldverschoben, da dieses durch den parallel stehenden, axialen Sauerstoff entschirmt wird.⁴⁴ Auch das C-15 des Spirofungin B zeigt eine leichte Verschiebung ins Tieffeld im Vergleich zum Spirofungin A. Dies kann bei einem Übergang eines Spiro-Kohlenstoffs von einer axial-axial zu einer axial-äquatorialen Sauerstofforientierung beobachtet werden.^{33,36a} Der Strukturvorschlag konnte schließlich 2005 durch Totalsynthese von Spirofungin B durch Shimizu bestätigt werden.^{37c}

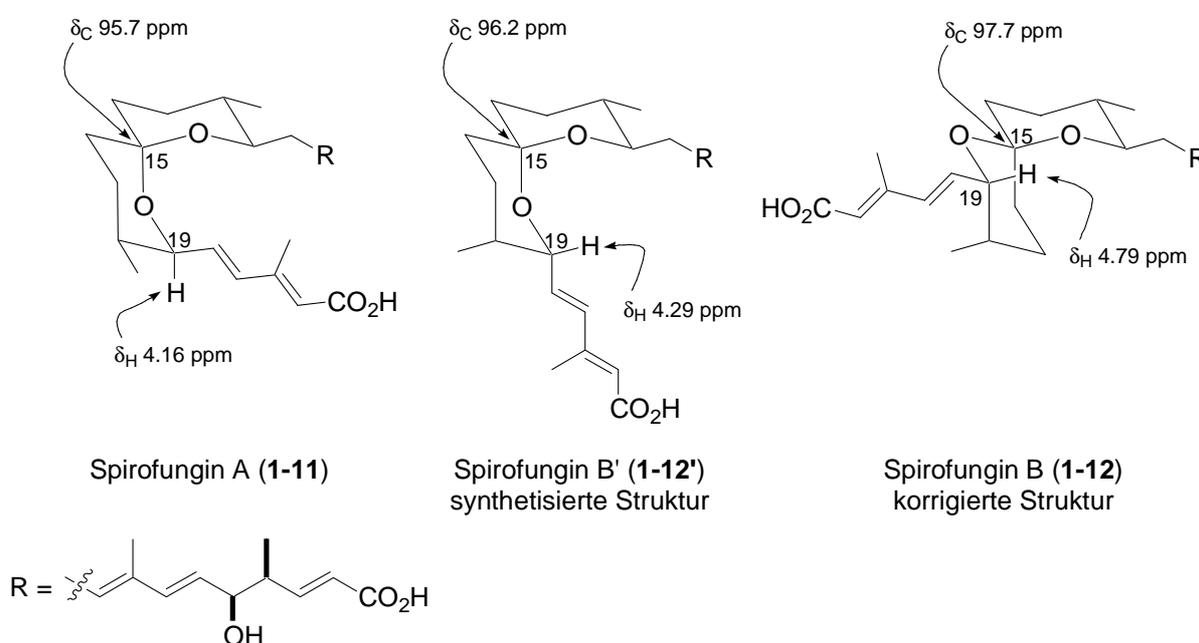


Abb. 22: NMR-Verschiebungen in Spirofunginen

Die Synthese des Spirofungin B' orientierte sich stark an Rizzacasas Synthese von Reveromycin.⁴⁵ Die Seitenketten konnten über Wittig-Reaktionen mit stabilisierten Yliden

und einer Stille-Kupplung etabliert werden, was zu dem Spiroacetal **2-10** führte (**Abb. 23**). Dieses konnte über eine Kupplung des Alkins **2-11** mit dem Weinreb-Amid **2-12**, ähnlich wie bei Shimizu beschrieben,^{37b} gefolgt von einer säureinduzierten Entschützung und Spiroacetalisierung aufgebaut werden.

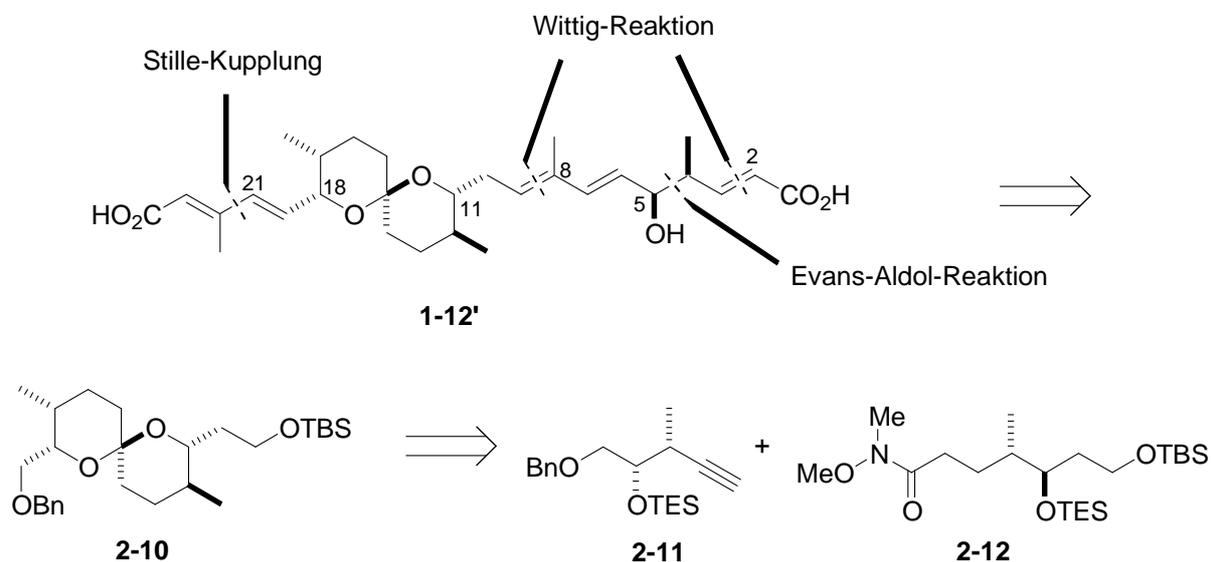


Abb. 23: Retrosynthetische Analyse von Spirofungin B' nach Rizzacasa

Die Synthese des Weinreb-Amids **2-12** (**Abb. 24**) ging von dem bekannten Alkohol **2-15** aus,⁴⁶ der über eine Addition des chiralen Crotylborans **2-14** an den Aldehyd **2-13** erhalten wurde.⁴⁷ Nach Schützung des Alkohols folgte eine Dihydroxylierung und Periodatspaltung zum Aldehyd, der in einer Wittig Reaktion⁴⁸ und anschließender Hydrierung zum Weinreb-Amid **2-12** umgesetzt wurde.

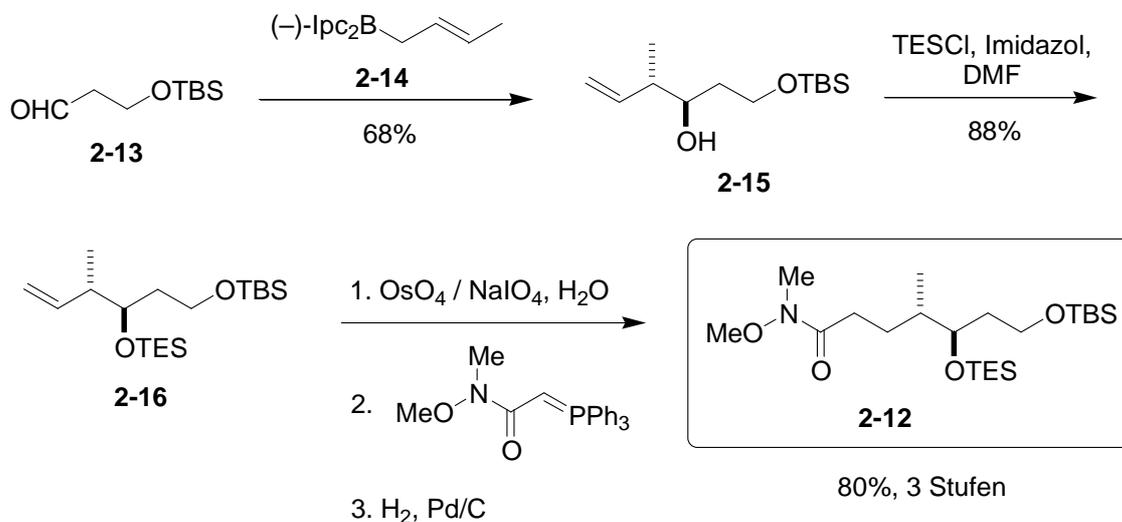


Abb. 24: Synthese des Weinreb-Amids **2-12**

Die Synthese des Alkins **2-11** startete mit dem bekannten Alkohol **2-17**, der ebenfalls über eine asymmetrische Brown-Crotylborierung hergestellt wurde.^{47,49} Dieser Alkohol wurde geschützt und nach oxidativer Alkenspaltung einer Corey-Fuchs-Reaktion unterzogen.⁵⁰ Das erhaltene Alkin **2-11** wurde mit dem Fragment **2-12** gekuppelt und zum ungesättigten Keton **2-18** reduziert ohne Abspaltung der Benzyl-Gruppe. Dieses Keton cyclisierte unter sauren Bedingungen zum Spiroacetal **2-10** als einziges Isomer (**Abb. 25**).

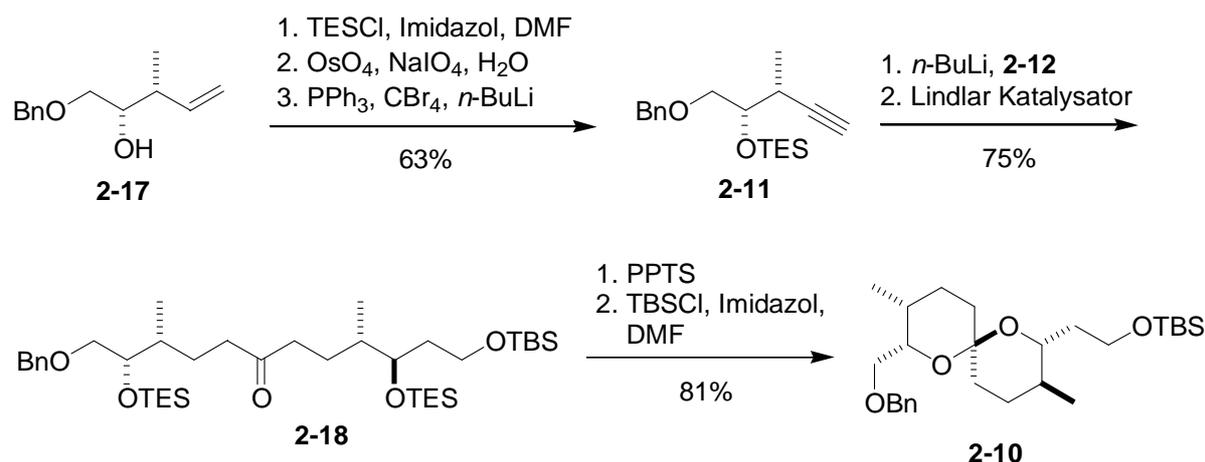


Abb. 25: Kupplung zum Keton und Spiroacetalisierung

Für die Einführung der Seitenketten (**Abb. 26**) wurde zunächst die Benzyl-Schutzgruppe mittels einer Pd-katalysierten Hydrierung abgespalten und der Alkohol in einer Dess-Martin-Oxidation zum entsprechenden Aldehyd überführt,⁵¹ der unter Bestmann-Bedingungen⁵² das Alkin **2-19** ergab. Nach Oxidation des entschützten Alkohols **2-20** wurde eine doppelte Wittig-Reaktion durchgeführt und ergab den ungesättigten Ester **2-21**, der in den Aldehyd **2-22** überführt wurde. Die *syn*-Funktionalität in der Seitenkette wurde nun über eine asymmetrische Aldol-Reaktion mit dem chiralen Oxazolidin-2-thion **2-23** und Sn(OTf)₂ etabliert.⁵³ Das entstandene Aldol-Produkt **2-24** wurde nun reduktiv zum Diol **2-25** gespalten.

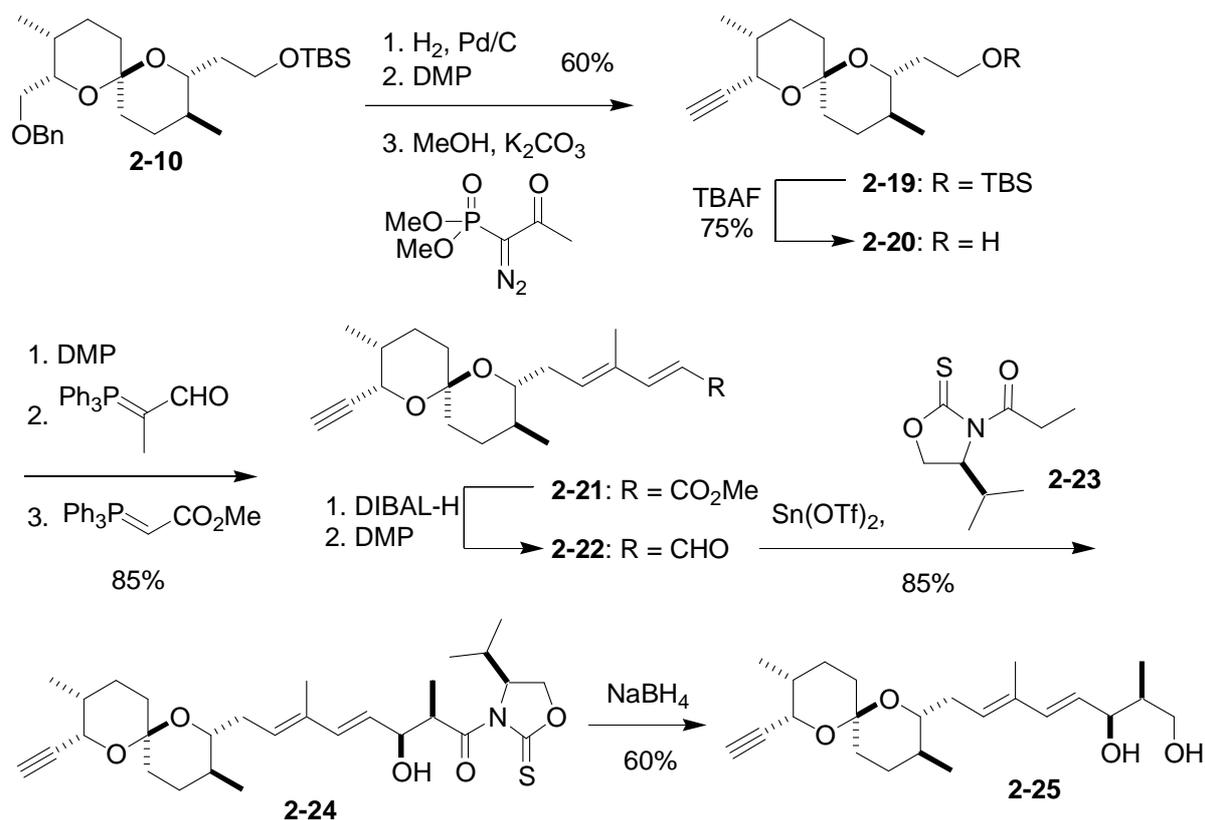


Abb. 26: Etablierung der Seitenkette an C-11

Für die untere Seitenkette (**Abb. 27**) wurde das Alkin **2-25** in einer Pd-katalysierten Reaktion mit Bu_3SnH in das Vinyl-Stannan **2-26** überführt,⁵⁴ das als Ausgangsverbindung für die folgende Stille-Kupplung verwendet wurde. Durch die Kupplung mit dem bekannten Iodid **2-27**⁴⁵ konnte die Seitenkette vollständig eingeführt werden.⁵⁵ Nach Schutzgruppen-Manipulation, Oxidation des primären Alkohols und Wittig-Reaktion erfolgte die globale Entschützung, die zum Spirofungin B' (**1-12'**) führte.

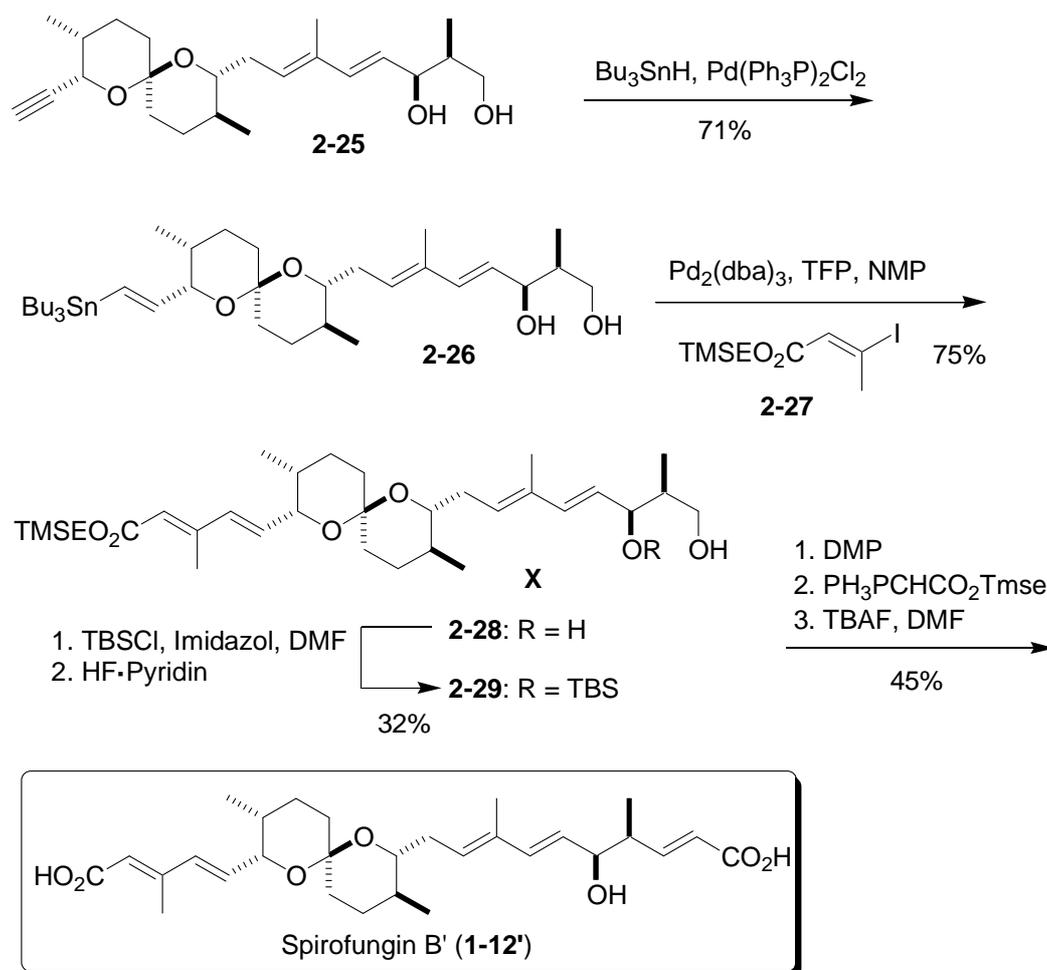


Abb. 27: Abschluss der Spirofungin B' Synthese

2.3.2 Totalsynthese von Spirofungin A und B nach Shimizu^{37c}

Ein Jahr nach der Korrektur der Struktur von Spirofungin B stellte Shimizu die erste Totalsynthese der beiden Spirofungine vor. Er führte die Seitenketten über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE-Reaktion) und eine Suzuki-Kupplung ein, woraus sich das Spiroacetal **2-30** ergab (**Abb. 28**). Dies konnte durch intramolekulare Umacetalisierung, ausgehend von Keton **2-33**, erreicht werden, das aus dem Weinreb-Amid **2-34** und Alkin **2-35** synthetisiert werden konnte. Sowohl diese beiden Bausteine als auch Vinyl Boran **2-32** für die Suzuki-Kupplung konnten aus demselben Baustein **2-36** hergestellt werden, was die Synthese durch nur eine asymmetrische Reaktion sehr vereinfacht.

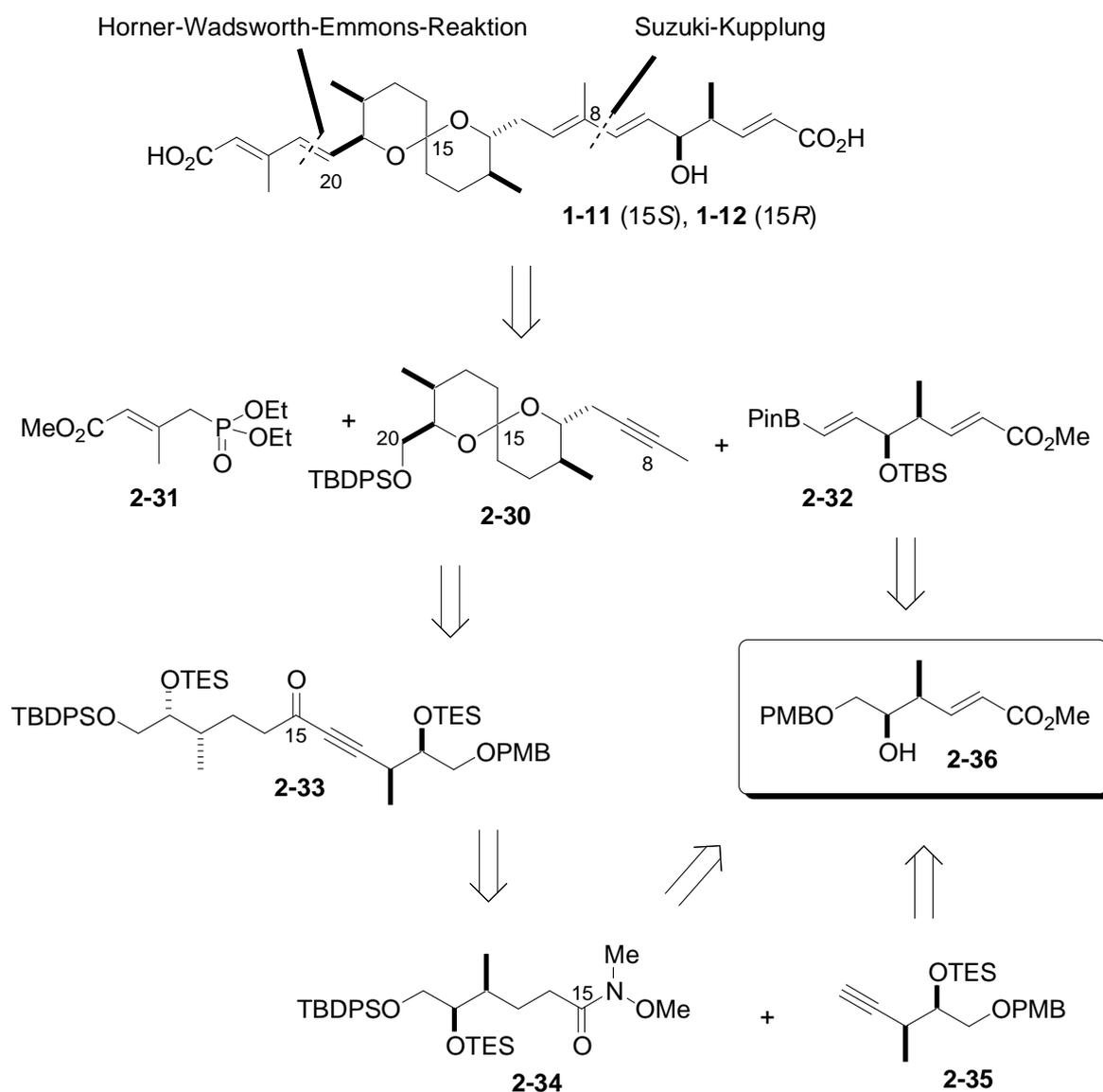


Abb. 28: Retrosynthetische Analyse nach Shimizu

Die Synthese des Bausteins **2-36** wurde bereits 2003 für die Synthese des [6,6]-Spiroacetals in Spirofungin von Shimizu beschrieben^{37b} und startete vom Allylalkohol **2-37**.⁵⁶ Dieser wurde in einer asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung⁵⁷ mit einem *ee*-Wert von 90% in das Epoxid **2-38** überführt (**Abb. 29**). Swern-Oxidation⁵⁸ und Wittig-Reaktion ergaben das Epoxid **2-39**, das über eine Pd-katalysierte Hydrierung zum *syn*-Alkohol **2-36** geöffnet wurde.⁵⁹

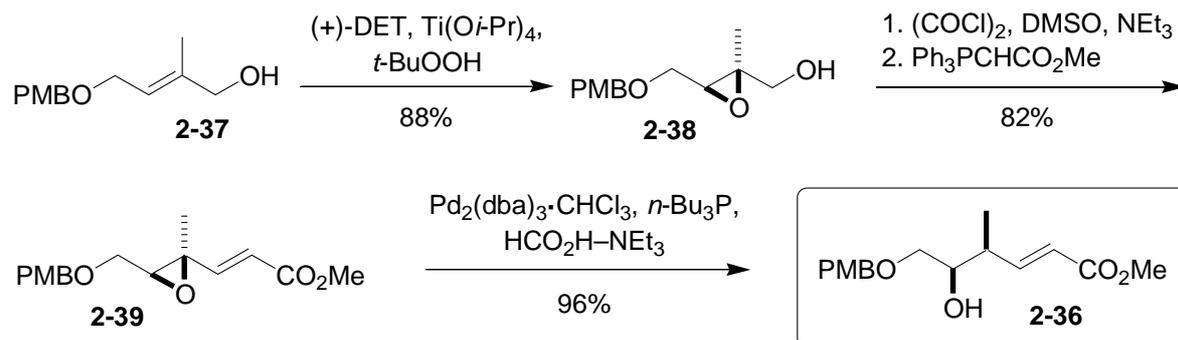


Abb. 29: Synthese des Precursors **2-36**

Um den Baustein **2-34** zu synthetisieren (**Abb. 30**), wurde der Alkohol **2-36** zunächst in das Weinreb-Amid **2-40** überführt⁶⁰ und zum Diol **2-41** hydriert. Dieses wurde selektiv am primären Alkohol mit TBDPS und am sekundären Alkohol mit TES geschützt. Die Synthese des Alkins **2-35** ging ebenfalls vom Alkohol **2-36** aus. Nach Schützung des Alkohols mit TES wurde das Olefin mit OsO_4 und NMO dihydroxyliert und mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ zum Aldehyd **2-43** gespalten. Dieser wurde einer Corey-Fuchs-Reaktion unterzogen, und das Alkin **2-35** wurde erhalten.

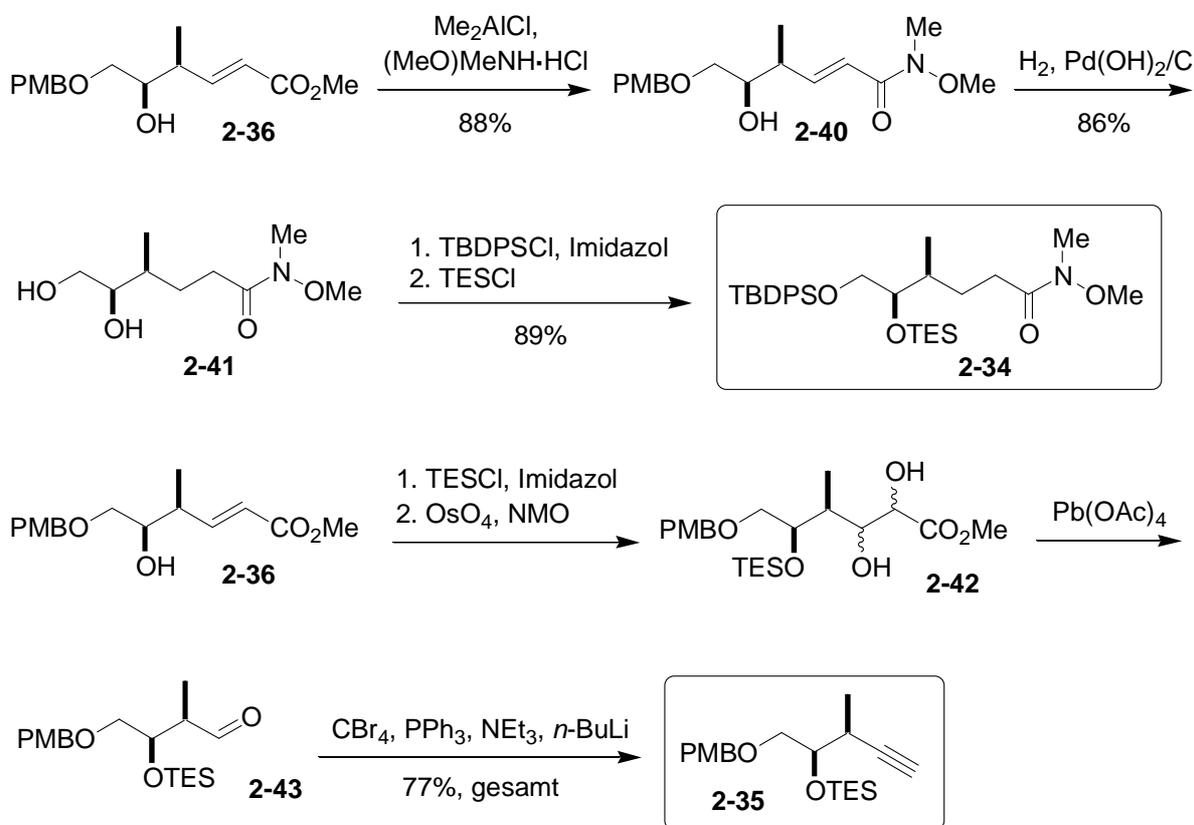


Abb. 30: Synthese der Bausteine **2-34** und **2-35**

Das Weinreb-Amid **2-34** und das Alkin **2-35** wurden nun mit LiHMDS zum Alkinon **2-33** gekuppelt, das unter sauren Bedingungen in Methanol zum Methylketal **2-44** cyclisierte. Um die Stereochemie an C-11 zu invertieren, wurde diese Alkohol-Funktion mesyliert und mit dem benachbarten Alkohol zum Epoxid **2-45** überführt, der die gewünschte C11,C12-*anti*-Funktionalität aufweist. Dieses Epoxid konnte nach Hydrierung der Dreifachbindung und erneuter Umacetalisierung mit Propin und *n*-BuLi geöffnet werden⁶¹ und unter sauren Bedingungen zum Acetal **2-46** in einem Verhältnis von 10:7 cyclisiert werden. Dieses Gemisch wurde durch die regio- und stereoselektive Hydrozirkonierung mit Cp_2ZrHCl und I_2 in die *trans*-Vinyljodide überführt,⁶² die nach Entschützung mit TBAF in die zwei Alkohole **2-47a** und **2-47b** im Verhältnis 9:6 getrennt werden konnten (**Abb. 31**).

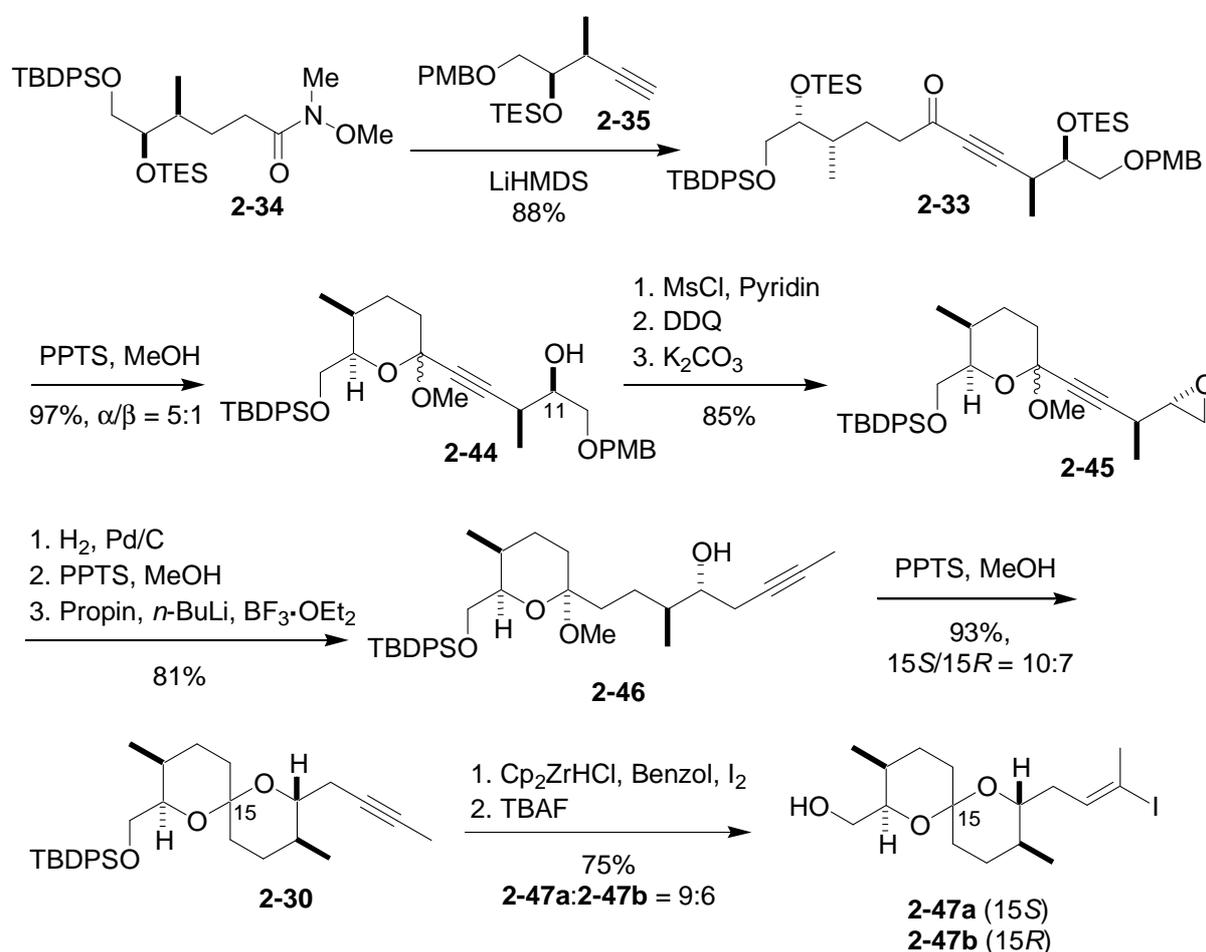


Abb. 31: Acetalisierung zu den Acetalen **2-47a** und **2-47b**

Um die Seitenketten einzuführen, wurde der Alkohol **2-47a** oxidiert und einer HWE-Reaktion mit dem Phosphonat **2-31** unterzogen.⁶³ Die andere Seitenkette wurde über eine Suzuki-Kupplung des Vinyljodids **2-48** und des Alkylborans **2-32** etabliert.⁶⁴ Die letzten Schritte dieser Synthese waren die Verseifung der Methyl ester und die Entschützung der Alkohol-

Funktion, was zum Spirofungin A (**1-11**) führt. Auf die gleiche Weise wurde auch mit Alkohol **2-47b** verfahren, wodurch Spirofungin B (**1-12**) erhalten wurde (**Abb. 32**).

Die Totalsynthese von Shimizu stellt ein schönes Beispiel einer konvergenten Synthese dar, in der sechs von sieben Stereozentren aus demselben Baustein hergestellt werden. Die längste lineare Sequenz beträgt 24 Stufen und erzielt eine Gesamtausbeute von 9.2%.

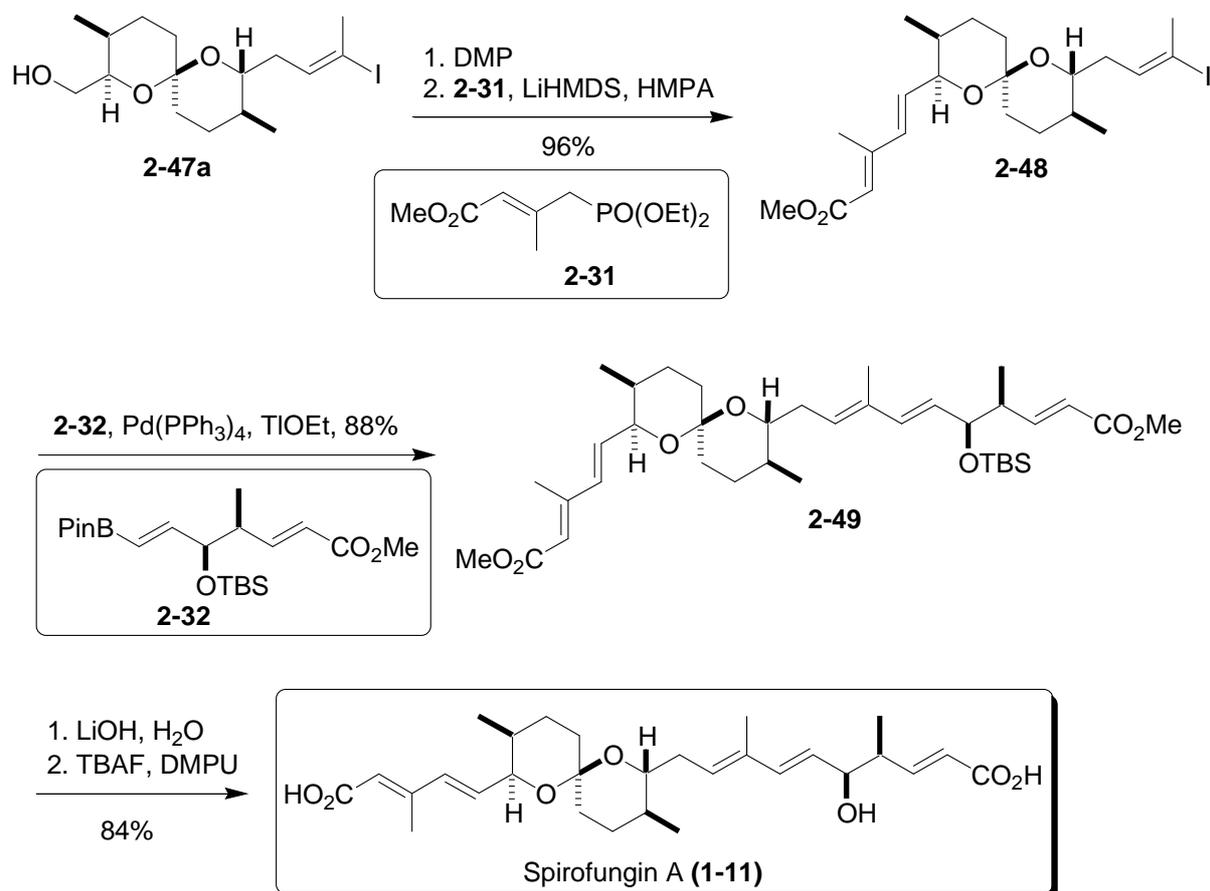


Abb. 32: Fertigstellung der Synthese am Beispiel von Spirofungin A (**1-11**)

2.3.3 Totalsynthese von Spirofungin A nach Kozmin¹⁸

Die erste selektive Totalsynthese von Spirofungin A (**1-11**) publizierte Kozmin im Jahr 2007. Er erreichte dies, indem er das Spirofungin A auf das Silicium-verbrückte Acetal **2-50** und schließlich auf das Dihydroxyketon **2-52** zurückführte, das durch die temporär fixierte Konfiguration nur ein Spiroacetal bildet (**Abb. 33**). Das Dihydroxyketon **2-52** kann aus den Olefinen **2-54** und **2-55** und dem Cyclopropan **2-53** durch Ring-Öffnungs-Metathese (ROM) erhalten werden.

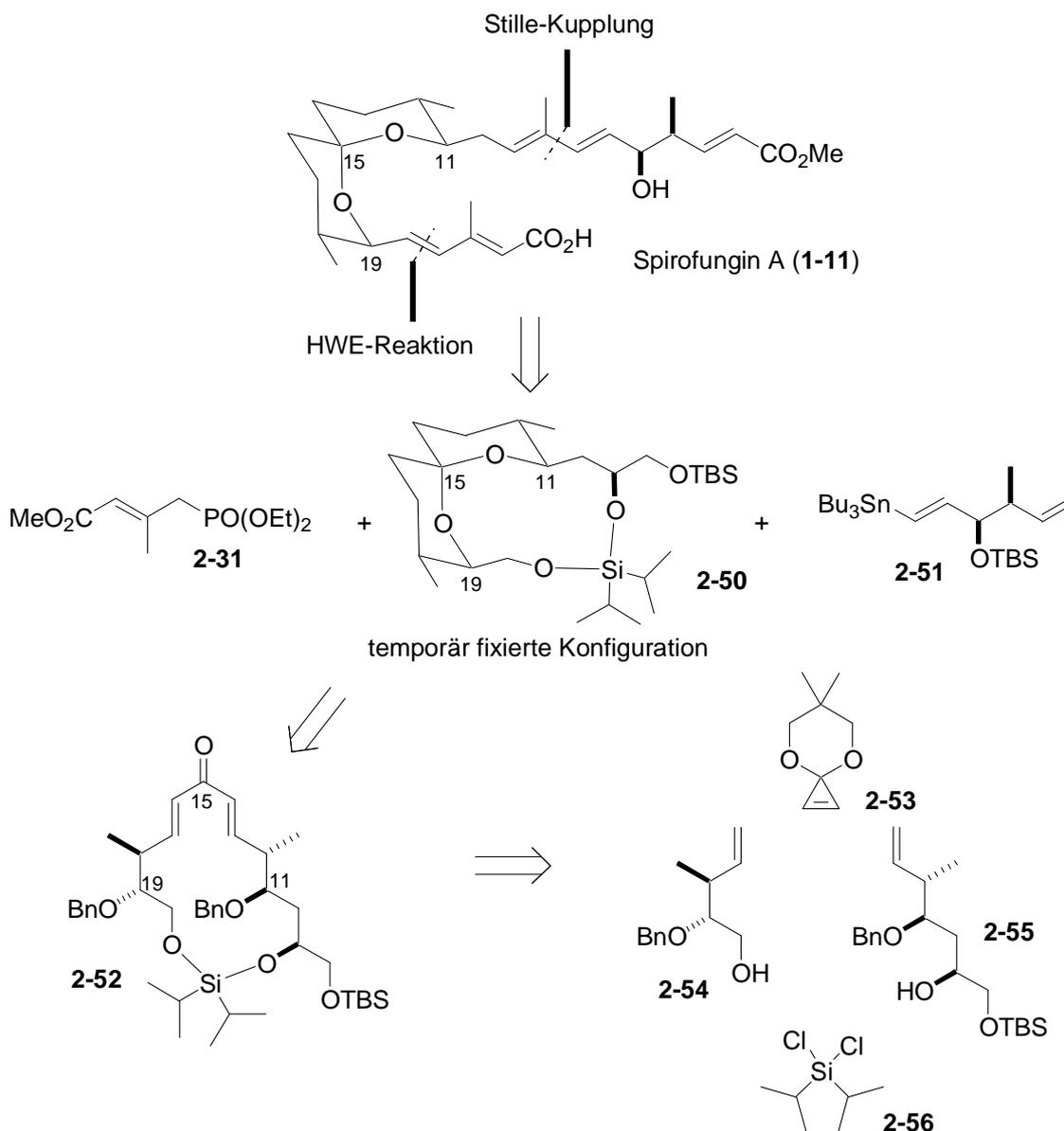


Abb. 33: Retrosynthetische Analyse nach Kozmin

Die Synthese startete mit dem geschützten Alkohol **2-57**, der mit dem Cyclopropenonacetal **2-53** und dem Grubbs 2^{nd} -Katalysator **2-58** in einer Ring-Öffnungs-Metathese zum Dien **2-59** umgesetzt wurde.⁶⁵ Die beiden Alkohole **2-59** und **2-55** wurden nun durch Reaktion mit dem Dichlorsilan **2-56** miteinander verknüpft. Nach chemoselektiver Entschützung des 1,3-Dioxans mit Oxalsäure erfolgte die Ring-Schluss-Metathese (RCM) mit dem Katalysator **2-58** zum Dienon **2-52**.⁶⁶ Durch gleichzeitige Hydrierung der Doppelbindungen und der Benzyl-Gruppen bildete sich spontan das tricyclische Spiroacetal **2-50** als einziges Diastereomer. Nach Entfernung der Silan-Brücke und Spaltung des Diols wurde der entstandene Aldehyd **2-61** in einer Wittig-Reaktion in das Dibromid **2-62** überführt (**Abb. 34**).

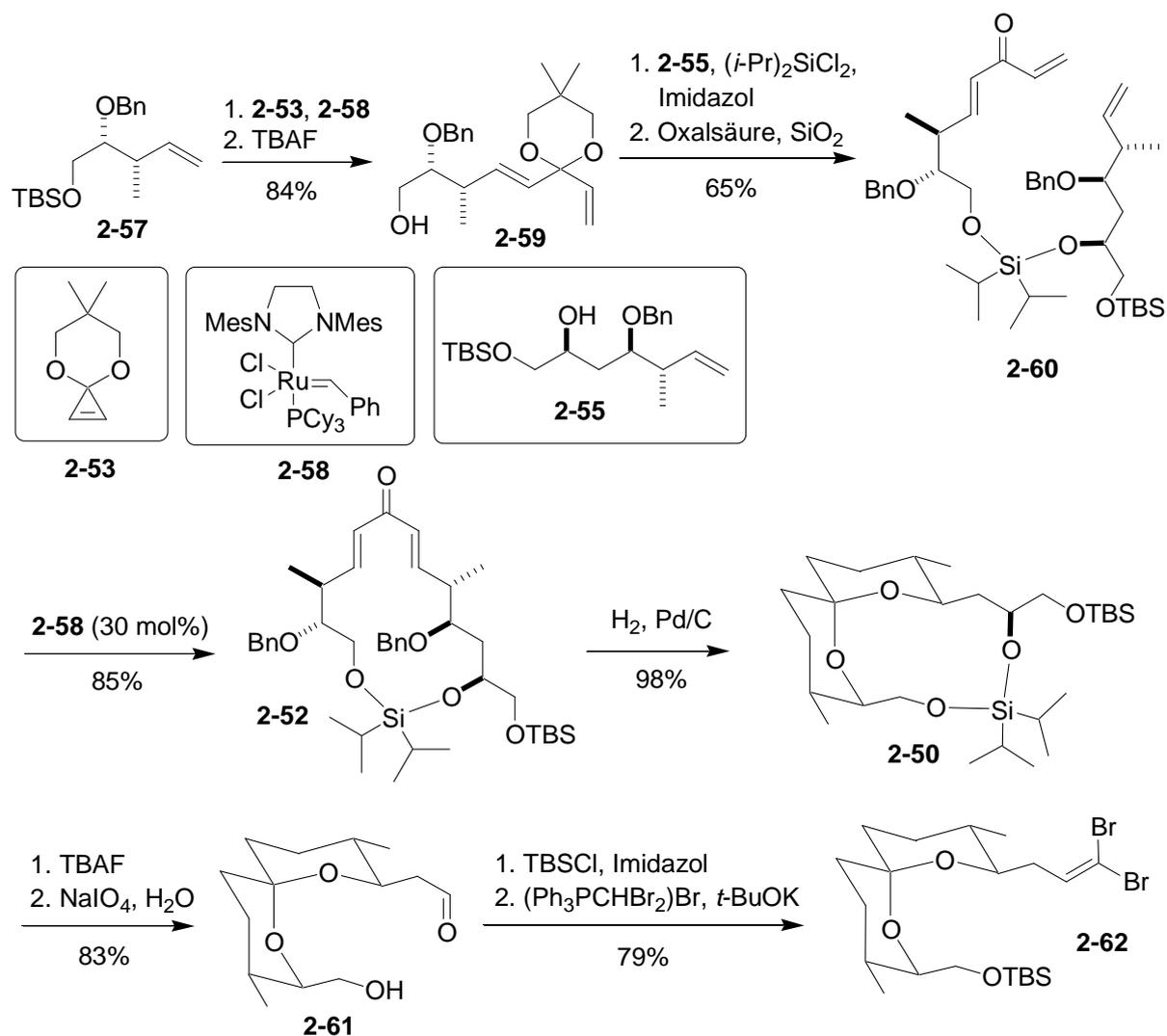


Abb. 34: Synthese der Spirofungin Kernstruktur **2-62**

In **Abb. 35** ist die Synthese wichtiger Bausteine aufgeführt. Das Alken **2-57** wurde ähnlich wie bei Shimizu über eine Brown-Crotylborierung hergestellt und anschließend mit einer Benzyl-Gruppe geschützt. Die Synthese des Alkens **2-55** erfolgte durch saure Entschützung des literaturbekannten Isopropyliden-Acetals **2-65** und anschließender TBS-Schätzung des primären Alkohols.⁶⁷ Das Stannan **2-51** konnte über eine regioselektive Hydrostannylierung des bromierten Alkin **2-67** dargestellt werden.⁶⁸

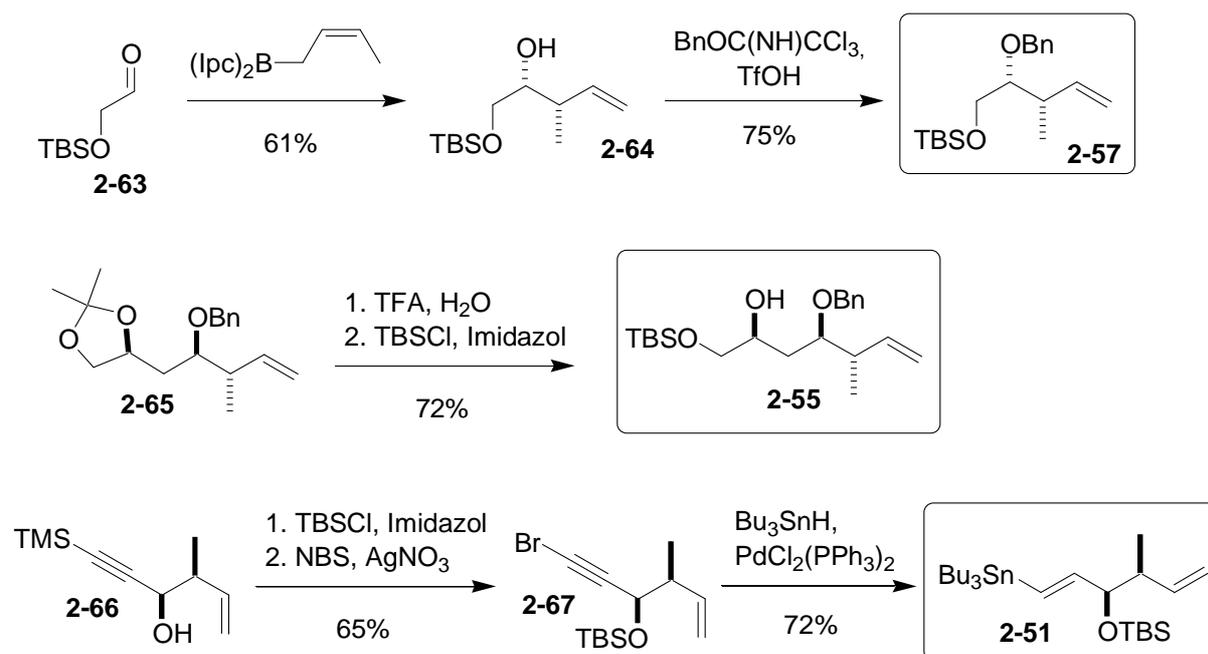


Abb. 35: Synthese wichtiger Bausteine

Um die Seitenketten einzuführen, wurde eine *E*-selektive Stille-Kupplung des Dibromids **2-62** mit dem Stannan **2-51** durchgeführt.⁶⁹ Das resultierende Bromidien wurde mittels einer Negishi-Kupplung mit Me_2Zn methyliert⁷⁰ und das endständige Olefin **2-68** über eine Kreuz-Metathese mit Methylacrylat verlängert.⁷¹ Die letzten Stufen bis zum fertigen Spirofungin A (**1-11**) wurden nach den Vorschriften von Shimizu^{37c} über eine HWE-Reaktion, gefolgt von der Verseifung und Entschützung durchgeführt (**Abb. 36**).

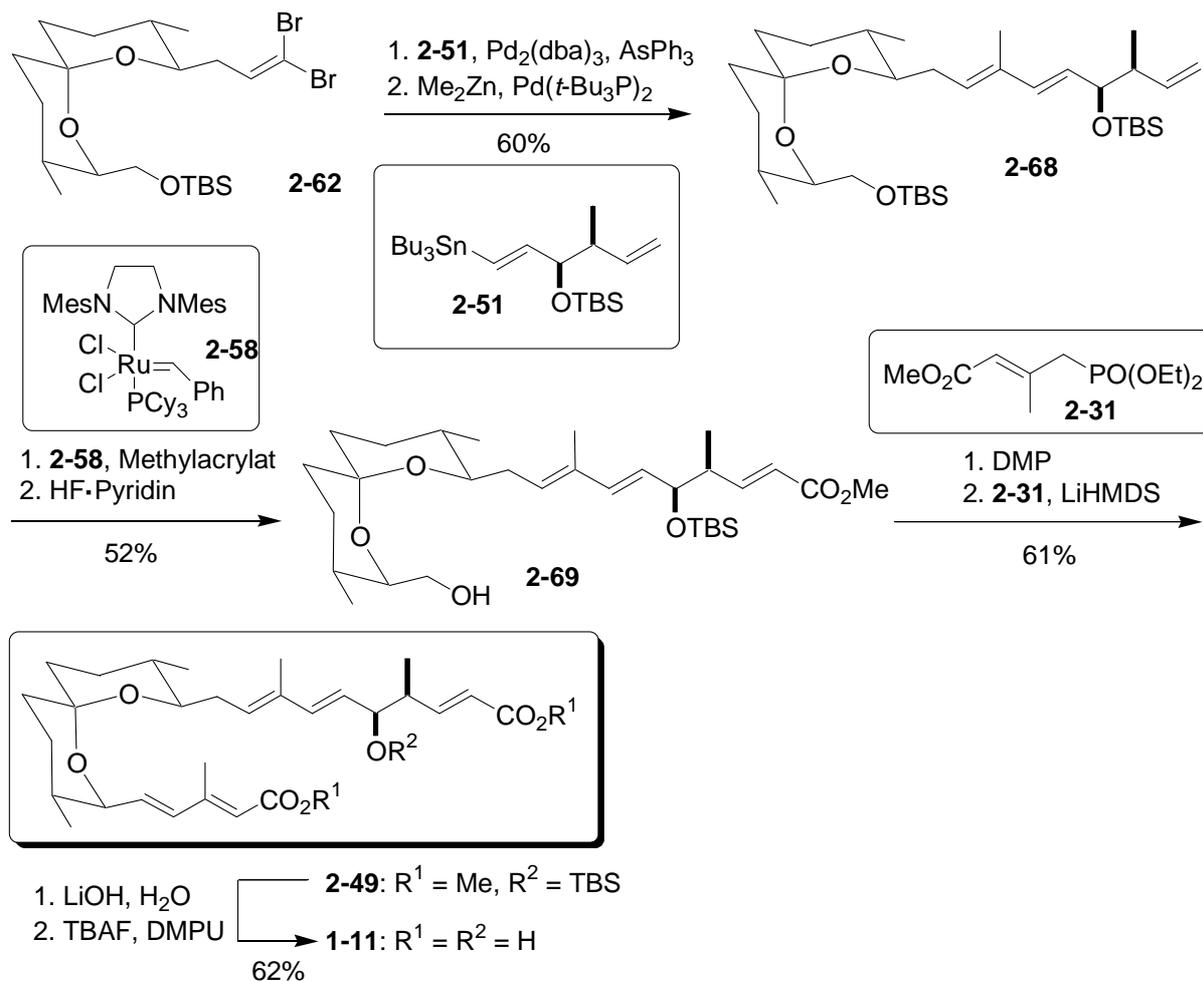


Abb. 36: Abschluss der Spirofungin A Synthese

Die Synthese von Kozmin zeigt eine Möglichkeit auf, wie man selektiv zu Spirofungin A gelangen kann, indem man eine temporär fixierte Konfiguration durch eine Silizium-Brücke ausnutzt. Die längste lineare Sequenz beträgt hier nur 20 Stufen, erzielt aber nur eine Gesamtausbeute von 1.2%.

2.3.4 Totalsynthese von Spirofungin A und B nach Crimmins^{36c}

Auch Crimmins benutzte für seine Totalsynthese, ähnlich wie Kozmin, häufig die Kreuzmetathese als kettenverlängernden Schritt. Die Spirofungine A und B führte er durch Metathese auf die Diene **2-70a** und **2-71b** zurück, die er über Spiroacetalisierung unter sauren Bedingungen aus dem Dihydroxyketon **2-72** herstellte (**Abb. 37**). Unter diesen Bedingungen entsteht ein Gemisch aus beiden Spiroacetalen im Verhältnis 2:1.

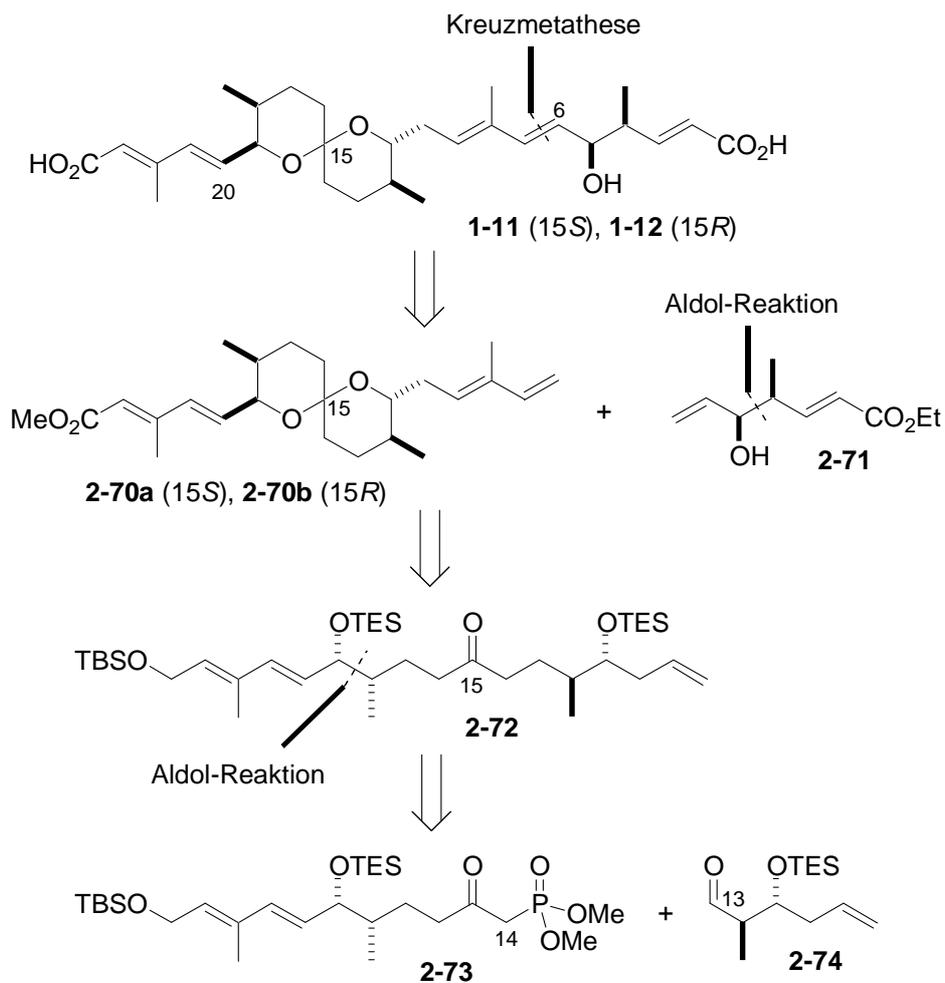


Abb. 37: Retrosynthetische Analyse nach Crimmins

Die Synthese startete vom bekannten Aldehyd **2-76**,⁷² der in einer Evans-Aldol-Reaktion mit dem chiralen Auxiliar **2-75** zum Alkohol **2-77** in einem Diastereomerenverhältnis von 20:1 umgesetzt wurde (**Abb. 38**).⁷³ Nach reduktiver Abspaltung des Auxiliars wurde der Aldehyd **2-78** in einer Wittig-Reaktion zum α,β -ungesättigten Ester verlängert, der in einer 1,4-Reduktion zum Ester **2-79** reduziert wurde.⁷⁴ Um das Phosphonat **2-73** zu erhalten, wurde der Ester **2-79** mit dem lithiierten Methylphosphonat **2-80** umgesetzt.⁷⁵

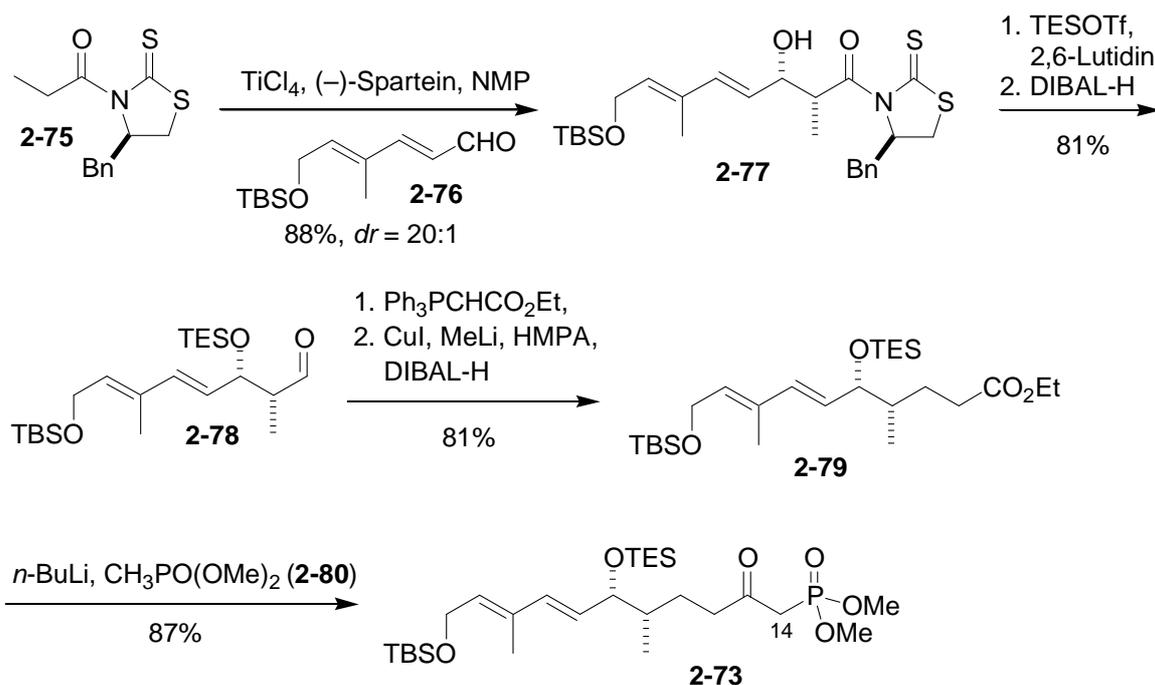


Abb. 38: Synthese des Phosphonats **2-73**

Die Synthese der Verbindungen **2-74** und **2-71** ist in **Abb. 39** gezeigt. Der Aldehyd **2-74** konnte wegen der *anti*-Konfiguration nicht über eine Evans-Aldol-Reaktion hergestellt werden, weshalb eine Acetat-Aldol-Reaktion⁷⁶ zum Alkohol **2-82** gefolgt von einer Frater-Seebach-Alkylierung gewählt wurde.⁷⁷ Dadurch konnte die geforderte *anti*-Konfiguration in einem Diastereomerenverhältnis von 10:1 erhalten werden. Der entstandene Alkohol **2-84** wurde geschützt und die Esterfunktion zum Aldehyd **2-74** reduziert. Für die Synthese des Alkens **2-71** wurde wiederum eine Aldol-Reaktion angewandt. Nach reduktiver Abspaltung des Auxiliars würde der ungesättigte Ester über eine Wittig-Reaktion eingeführt.

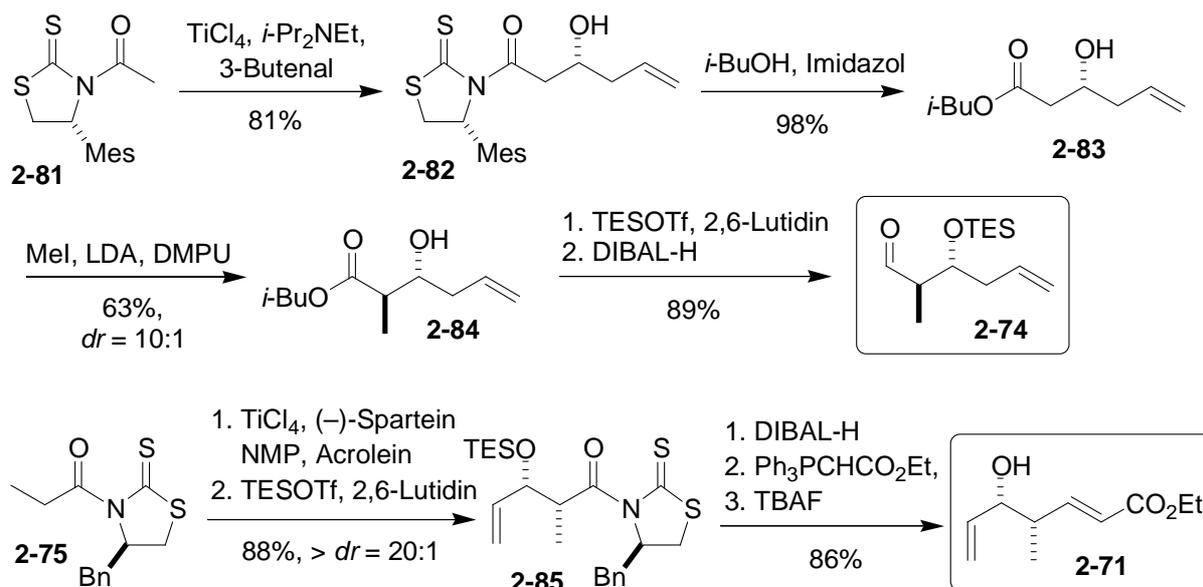


Abb. 39: Synthese wichtiger Bausteine

Das Phosphonat **2-73** wurde nun mit dem Aldehyd **2-74** in einer HWE-Reaktion gefolgt von einer 1,4-Reduktion zum Keton **2-72** umgesetzt. Dieses wurde unter leicht sauren Bedingungen unter gleichzeitiger Entschützung der Alkohol-Funktionen zum Spiroacetal cyclisiert. Es entstand ein Gemisch aus Acetal **2-86a** und **2-86b** im Verhältnis von ca. 2:1. Der Alkohol in der Seitenkette wurde nun mit MnO_2 in Gegenwart von NaCN und MeOH zum Methyl ester oxidiert.⁷⁸ Das entstandene Alken **2-87** wurde in einer Kreuzmetathese-Wittig-Sequenz zum Dien **2-70** weiter umgesetzt.⁷⁹ Es entstand wiederum ein endständiges Olefin, mit dem in einer weiteren Kreuzmetathese mit dem Alken **2-71** und der Esterverseifung das Spirofungin fertig gestellt wurde (**Abb. 40**).

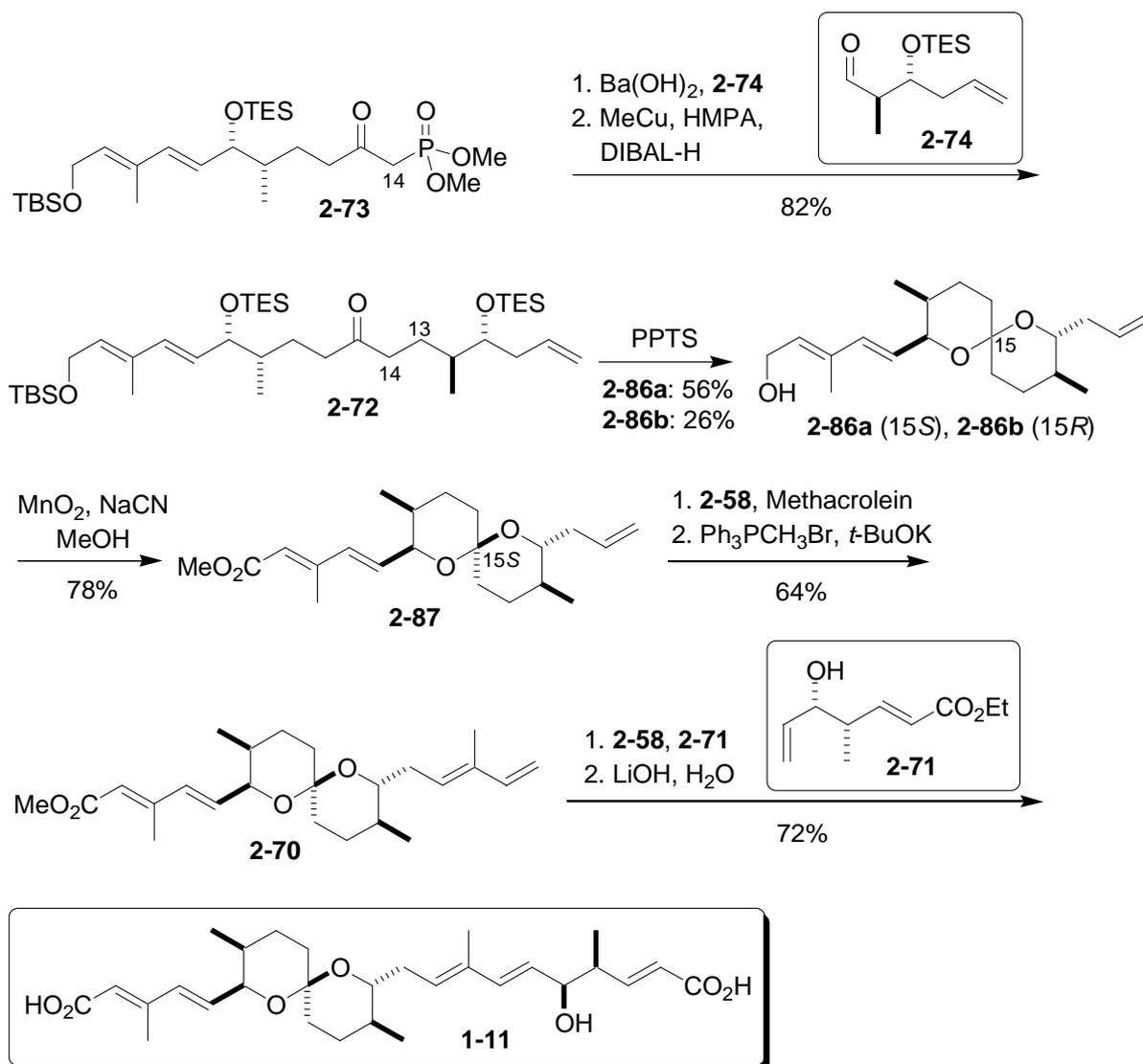


Abb. 40: Abschluss der Synthese am Beispiel von Spirofungin A

Die Synthese von Crimmins ist mit 14 Stufen in der längsten linearen Sequenz eine sehr effektive Synthese. Die Gesamtausbeute liegt für Spirofungin A bei 7.9% für Spirofungin B bei 2.8%.

2.4 Wichtige Reaktionen und Mechanismen

2.4.1 Evans-Aldol-Reaktion

Die Aldol-Reaktion wurde zuerst von Wurtz und Borodin unabhängig voneinander an der Reaktion von zwei Acetaldehyden zu 3-Hydroxybutanal entdeckt.⁸⁰ Sie fand zunächst hauptsächlich Anwendung in Kondensationsreaktionen, da erst ab 1970 systematische Studien zur stereoselektiven Aldol-Reaktion begannen.⁸¹ Gerade durch den Einsatz neuer

stereoselektiver Aldol-Reaktionen wie der Evans-Aldol-Reaktion⁸² (**Abb. 41**) kann man sie heute zu einer der wichtigsten C-C-Knüpfungsreaktion zählen.

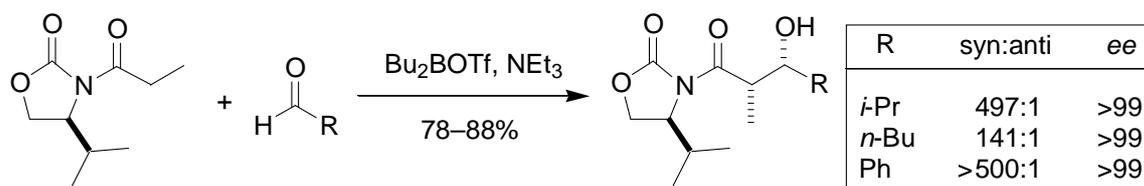


Abb. 41: Typische Beispiele der Evans-Aldol-Reaktion^{82b}

In der 1981 veröffentlichten Publikation von Evans beschreibt er diastereoselektive Aldol-Reaktionen, in denen er *N*-acylierte Oxazolidinone als chirale Reagenzien verwendet. Diese Imidoverbindungen werden durch Aminbasen und Dibutylbortriflat ausschließlich ins (*Z*)-Enolat überführt.⁸³ Bor-Enolate sind exzellente Vertreter für diastereoselektive Aldol-Reaktionen, da sie aufgrund der kurzen Bor-Sauerstoff-Bindung einen kompakten sechsgliedrigen Übergangszustand mit Sesselkonformation eingehen können. Nach dem Zimmermann-Traxler-Modell⁸⁴ reagieren (*Z*)-Enolate überwiegend zum *syn*-Aldol-Produkt. In den beiden möglichen Übergangszuständen ausgehend vom (*Z*)-Enolat ist deutlich zu sehen, dass sich bei axialer Anordnung des Restes R³ eine 1,3-diaxiale Wechselwirkung ergibt (**Abb. 42**). Daher verläuft die Reaktion vorwiegend über den Übergangszustand mit äquatorialer Anordnung des Restes R³ und führt so zum *syn*-Aldol-Produkt.

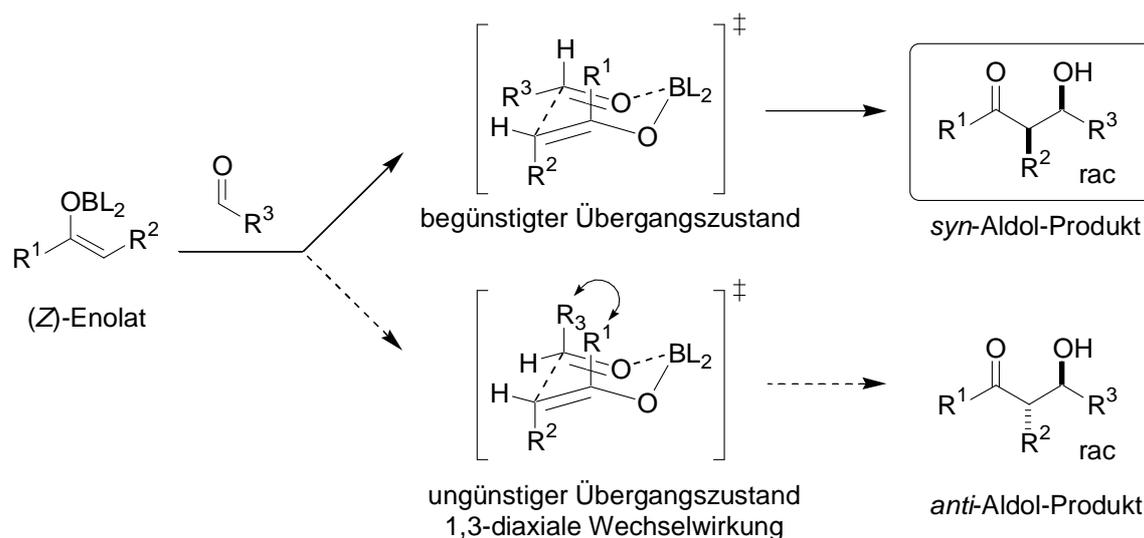


Abb. 42: Diastereoselektivität nach dem Zimmermann-Traxler-Modell

Die Diastereoselektivität resultiert also durch den Einsatz eines (*Z*)-Enolats. Um eine selektive Bildung eines der beiden *syn*-Aldol-Produkte zu erhalten, generiert Evans das

(*Z*)-Enolat aus einem chiralen Oxazolidinon, das eine sperrige Gruppe am Stereozentrum trägt. Dadurch wird eine Seite des Enolats abgeschirmt, was zu einem Angriff des Aldehyds von der anderen Seite des Enolats führt. In **Abb. 43** sind die beiden möglichen Übergangszustände gezeigt. Im Übergangszustand weist die Carbonyl-Gruppe des Oxazolidinons in die entgegengesetzte Richtung wie die C-O-Bindungen im Enolat, was die Dipol-Dipol-Abstoßung minimiert. Man erkennt, dass im ungünstigen Übergangszustand der sperrige Rest R^1 des Oxazolidinon sterisch sehr ungünstig über dem Sessel liegt, hingegen beim begünstigten Übergangszustand vom Sessel wegzeigt. Daher wird überwiegend das „Evans“-*syn*-Aldol-Produkt gebildet als eines von vier möglichen Diastereomeren mit Diastereomerenverhältnissen von teilweise über 500:1 und *ee*-Werten von 99%.

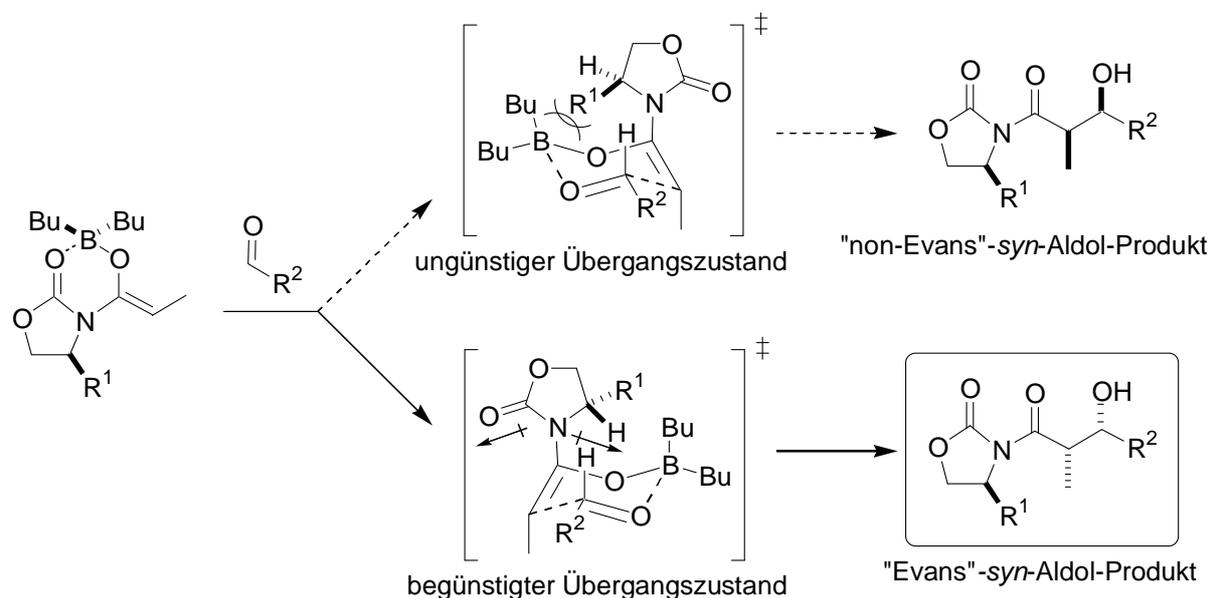


Abb. 43: Übergangszustände der Evans-Aldol-Reaktion⁸¹

Die Evans-Aldol-Reaktion wurde nicht nur in unserem Arbeitskreis in zahlreichen Synthesen von Naturstoffen erfolgreich eingesetzt, wie z. B. bei der Synthese von Palmerolid A,⁸⁵ sondern auch weltweit, wie z. B. bei der Synthese von Pamamycin.⁸⁶ Wegen ihrer großen Bedeutung in der organischen Synthese wurde die Evans-Aldol-Reaktion stets weiter entwickelt. Eine Erweiterung von Evans selbst war die Verwendung von chiralen β -Ketoimiden und $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ oder TiCl_4 als Lewisäuren.⁸⁷ Durch anschließende diastereoselektive Reduktion der entstandenen β -Hydroxyketone ist so die Etablierung von verschiedenen Stereotetraden⁸⁸ möglich (**Abb. 44**) wie in der Synthese des polyketiden Spiroacetals Lonomycin.⁸⁹ Durch Verwendung α -chiraler Aldehyde kann mit dieser Methode ein Zugang zu verschiedenen Stereopentaden erreicht werden.

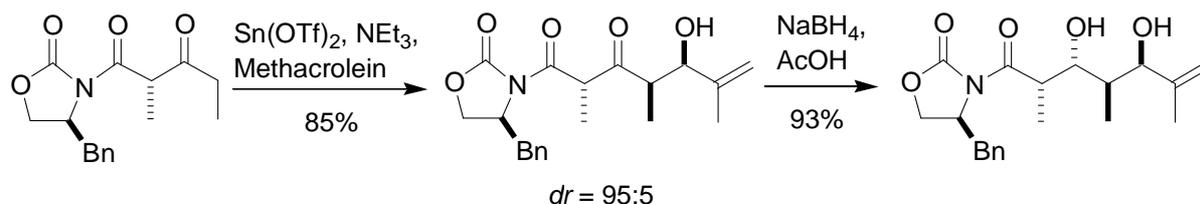


Abb. 44: Aufbau einer Stereotetrad am Beispiel von Lonomycin⁸⁹

Eine weitere Entwicklung in der asymmetrischen Aldol-Reaktion wurde im Jahr 1985 von Nagao vorgestellt.⁹⁰ Um einen Zugang zu Acetat-Aldol-Produkten zu erhalten, die unter Evans-Bedingungen zu schlechten Diastereomerenverhältnissen führen, verwendet Nagao N-acylierte Oxazolidinthione und Thiazolidinthione (**Abb. 45**) und erhält so Diastereoselektivitäten von bis zu 91:9.

Ähnliche schwefelhaltige Auxiliare benutzt auch Crimmins für asymmetrische Aldol-Reaktionen.^{91,73} Anstatt Bor- oder Zinn-Enolaten verwendet er Titan(IV)-Enolate und (–)-Spartein als Base. Durch Variation der Reaktionsbedingungen kann er sowohl „non-Evans“- als auch „Evans“-Produkte in sehr guten Selektivitäten erhalten.



Abb. 45: Einige Beispiele von schwefelhaltigen Auxiliaren

2.4.2 Marshall-Tamaru-Reaktion

Die von Marshall 1999 veröffentlichte Reaktion beschreibt eine hoch diastereoselektive Allenylzinkat-Addition an Aldehyde.⁹² Dabei werden chirale Propargyl-Mesylate mit Diethylzink unter Palladiumkatalyse an Aldehyde addiert, was mit hohen Selektivitäten zum *anti*-Produkt führt.

Bereits vier Jahre zuvor veröffentlichte Tamaru eine ähnliche Reaktion, in der er Allylbenzoate in ähnlichen Reaktionsbedingungen an Aldehyde addierte.⁹³ Dabei entstand bei offenkettigen Benzoaten diastereoselektiv das (*Z*)-*anti*-Produkt, bei Cyclohexenylbenzoaten das (*Z*)-*syn*-Produkt. In den begünstigten Übergangszuständen (**Abb. 46**) nimmt der Rest R eine axiale Position ein, um die doppelte gauche-Wechselwirkung zu dem Ligand L und dem Gegenion X (in diesem Fall BzO[–]) am Zink zu minimieren. Der Methylrest in offenkettigen

Benzoaten und der Phenylrest des Aldehyds nehmen eine äquatoriale Position ein, was zur Ausbildung des (*Z*)-*anti*-Produkts führt. Bei cyclischen Benzoaten wird der Übergangszustand in einer 1,3-diaxialen Konformation fixiert, was zum (*Z*)-*syn*-Produkt führt.

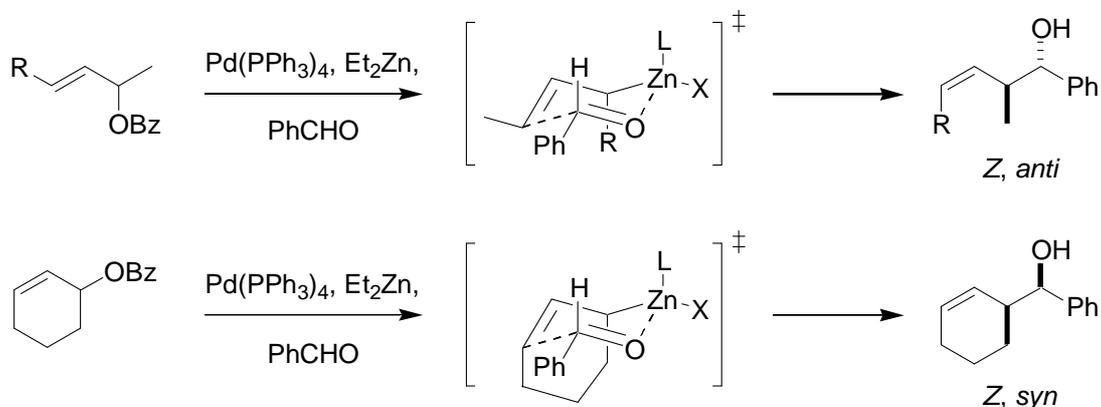


Abb. 46: Allylzinkat-Addition an Aldehyde nach Tamaru

Marshall erweiterte diese Reaktion von Allylzinkaten auf Allenylzinkaten, die ebenfalls zu *anti*-Produkten führen (**Abb. 47**). Es wurden intensive Studien durchgeführt, um die optimalen Reaktionsbedingungen zu finden, wie z. B. Temperatur, Reaktionszeit, Abgangsgruppe oder Lösungsmittel. Dabei war das Mesylat die einzige Abgangsgruppe, die zu einer annehmbaren Distereoselektivität führte. Pd(PPh₃)₄ als Katalysator und THF als Lösungsmittel stellten sich als optimale Reaktionsbedingungen für die Marshall-Reaktion heraus.

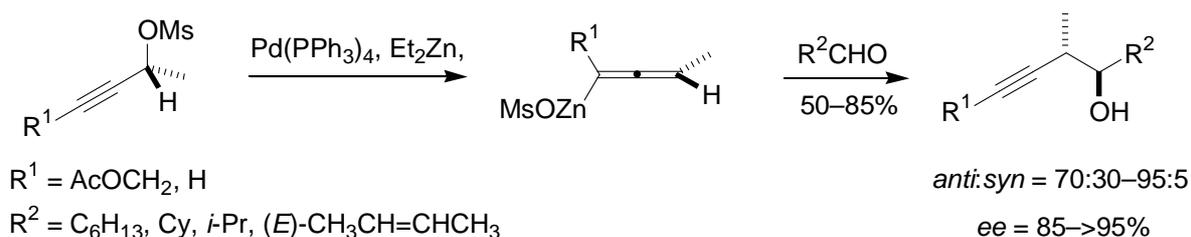


Abb. 47: Beispiele der Marshall-Reaktion

Für die Bildung des Allenylzinkates schlägt Marshall den in **Abb. 48** gezeigten Katalysezyklus vor. Im ersten Schritt reagiert der Pd-Katalysator mit dem chiralen Propargyl-Mesylat in einer S_N2'-Reaktion zum Allenylpalladium-Intermediat **I**, das ebenfalls chiral ist. Es folgt ein Ligandenaustausch mit Diethylzink zum Intermediat **II**, das in einer Transmetallierung mit dem entstandenen Ethylzinkmesylat zum Allenylzinkat **III** reagiert, der

reaktiven Spezies in der Marshall-Reaktion. Der entstandene Diethylpalladium-Komplex wird unter Freisetzung von Ethan und Ethen wieder zum Ausgangskomplex $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ regeneriert.

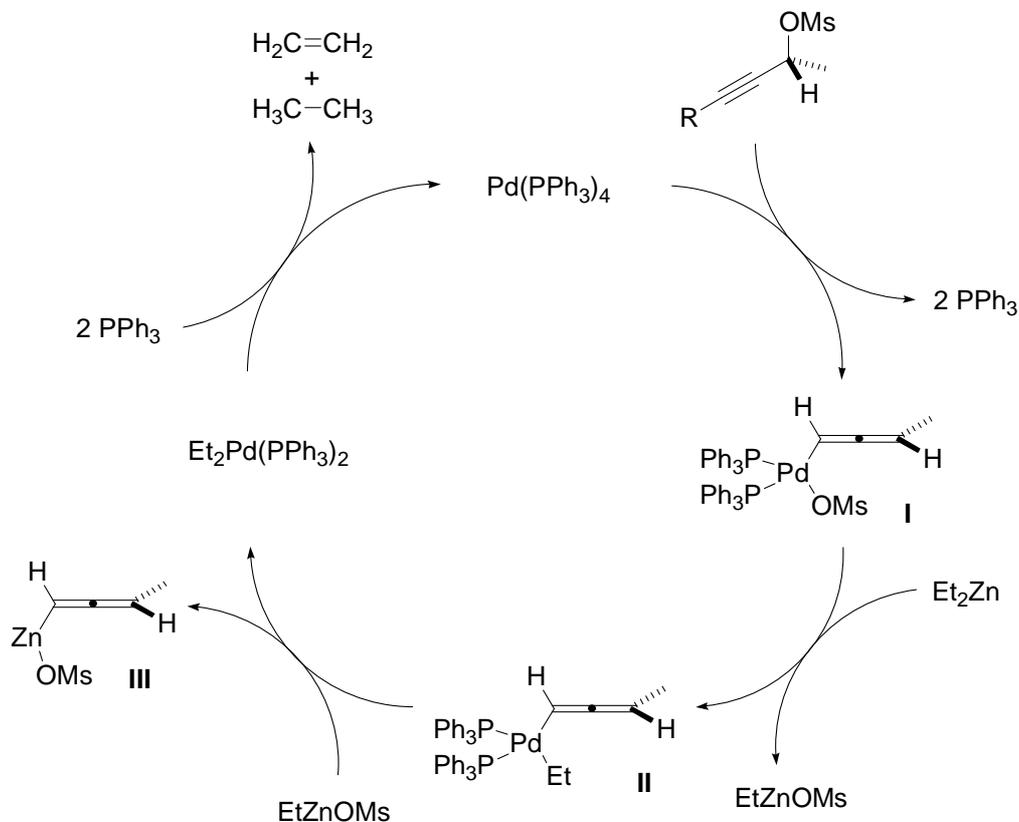


Abb. 48: Katalysezyklus der Marshall-Reaktion

Dieses reaktive Allenylzinkat reagiert nun mit dem Aldehyd in einer Additions-Reaktion, die über einen verzerrten, sechsgliedrigen Übergangszustand verläuft (**Abb. 49**). Im begünstigten Übergangszustand steht der Aldehyd so, dass sich keine ekliptische Wechselwirkung zur Methylgruppe des Allens ergibt, was schließlich zum *anti*-Produkt führt.

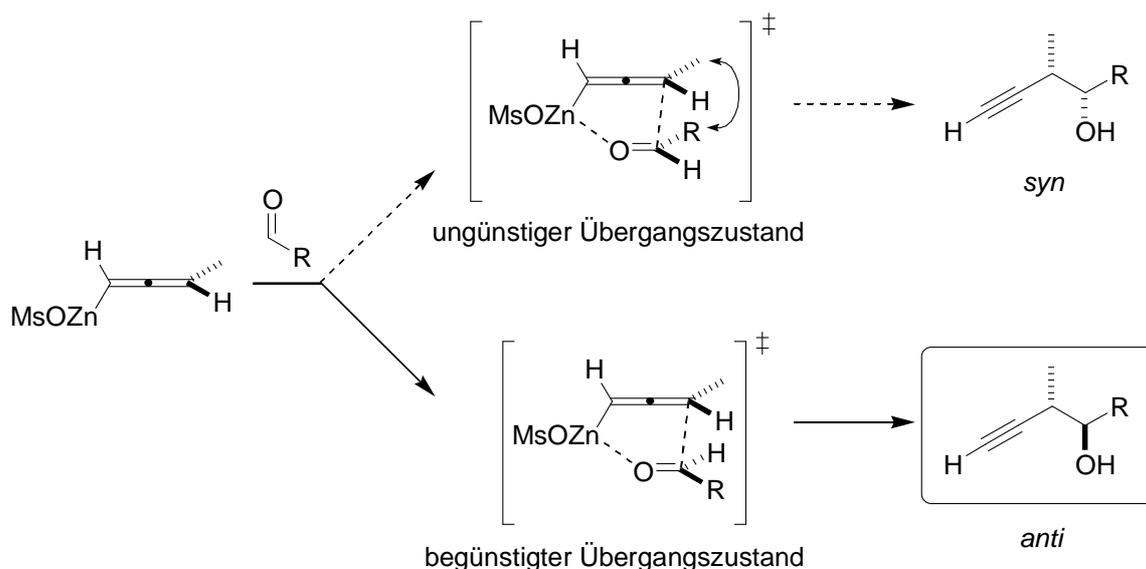


Abb. 49: Übergangszustände der Marshall-Reaktion

Die Marshall-Reaktion ist nicht nur auf achirale Aldehyde begrenzt, sondern kann auch zum Aufbau von Stereotriaden oder -tetraden genutzt werden (**Abb. 50**). Dabei werden α -chirale Aldehyde eingesetzt und es werden Diastereoselektivitäten von 15:1 erreicht. Je nach Wahl des chiralen Aldehyds können so *anti,syn*-Produkte oder *anti,anti*-Produkte erhalten werden.

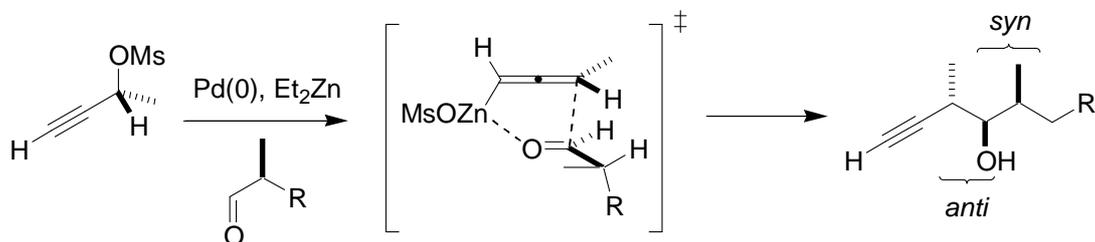


Abb. 50: Marshall-Reaktion mit einem chiralen Aldehyd

Den Aufbau einer solchen Stereotriade mit einem α -chiralen Aldehyd demonstrierte Marshall sehr schön am Beispiel der Totalsynthese von (-)-Callystatin A⁹⁴ oder (+)-Discodermolid⁹⁵. Bei der Synthese von (+)-Discodermolid zeigte er auch, dass an Stelle von Diethylzink auch andere Lewisäuren wie Zinn(IV)-chlorid⁹⁶ verwendet werden können. Auch Indium(I)-iodid kann als Lewisäuren verwendet werden,⁹⁷ was er auch in der Synthese von (+)- und (-)-Membrenon C anwendet.⁹⁸

2.4.3 Olefin-Ester-Metathese

Die Olefin-Metathese ist eine der bedeutendsten Methoden zur C-C-Verknüpfung der letzten Jahrzehnte.⁹⁹ Für ihre Forschungen auf diesem Gebiet erhielten Chauvin, Grubbs und Schrock

2005 den Nobelpreis für Chemie. Unter dem Begriff der Olefin-Metathese wird die metallkatalysierte Neuverteilung von Doppelbindungen verstanden, was in unterschiedlichen Reaktionen Anwendung findet. In **Abb. 51** sind verschiedene Reaktionstypen wie die Ringschlussmetathese (RCM), die ringöffnende Metathese-Polymerisation (ROMP), die acyclische Dien-Metathese-Polymerisation (ADMET), die Ringöffnungsmetathese (ROM) und die Kreuzmetathese (CM) aufgezeigt, mit deren Hilfe ein Zugang zu sehr schwierig darstellbaren Molekülen gelegt werden kann.

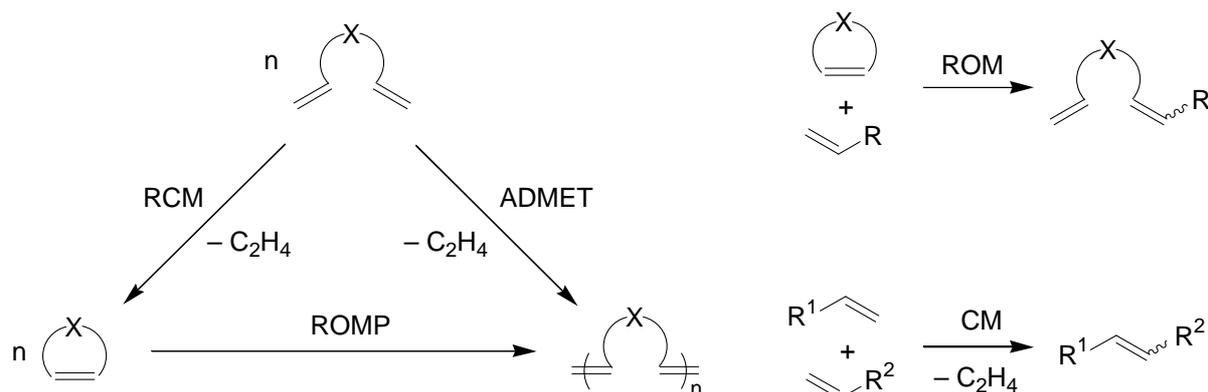


Abb. 51: Verschiedene Reaktionstypen der Olefin-Metathese

Die erste ROMP von Norbornen wurde in den 1950er Jahren durch Anderson und Merckling beobachtet;¹⁰⁰ der Begriff der Olefin-Metathese aber erst einige Jahre später durch Calderon eingeführt.¹⁰¹ Er untersuchte die Kreuzmetathese von 2-Pentenen unter dem Einfluss von $WCl_6/EtOH$ als Katalysator. Einen ähnlichen Katalysator verwendete auch Chauvin, als er die ROM von cyclischen Alkenen mit offenen Alkenen untersuchte und dabei den bis heute anerkannten Mechanismus für die Olefin-Metathese postulierte.¹⁰² Dabei bildet hier am Beispiel einer RCM (**Abb. 52**) der Metall-Carben-Komplex mit dem Olefin über eine formale [2+2]-Cycloaddition der Metall-Cyclobutan-Komplex **I**, der unter Freisetzung von Ethen zu einem weiteren Metall-Carben-Komplex **II** reagiert. Dieser wird wiederum über den Metall-Cyclobutan-Komplex **III** in das geschlossene Olefin unter Rückgewinnung des Katalysators überführt.

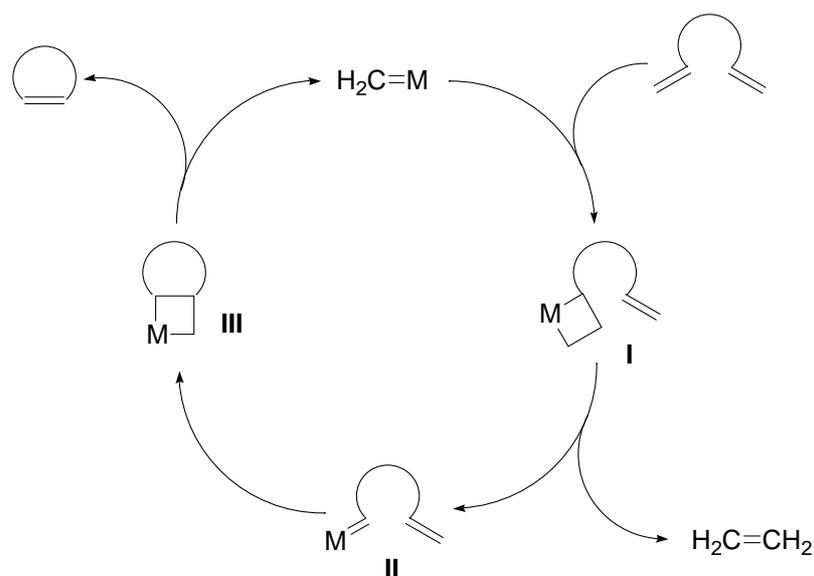


Abb. 52: Postulierter Mechanismus nach Chauvin am Beispiel einer RCM

Die Entwicklung besserer Katalysatoren in Bezug auf Aktivität und Toleranz für funktionelle Gruppen begann in den 1980er Jahren mit der Entwicklung wohldefinierter Alkylden-Metallkomplexen später Übergangsmetalle vor allem durch Schrock¹⁰³ und Grubbs.^{99b,104} Vor allem zwei Katalysatorsysteme stellten sich als besonders geeignet für die Olefin-Metathese heraus (**Abb. 53**), der von Schrock entwickelte Molybdänkomplex **2-88**¹⁰⁵ und der von Grubbs entwickelte Rutheniumkomplex **2-89**.¹⁰⁶

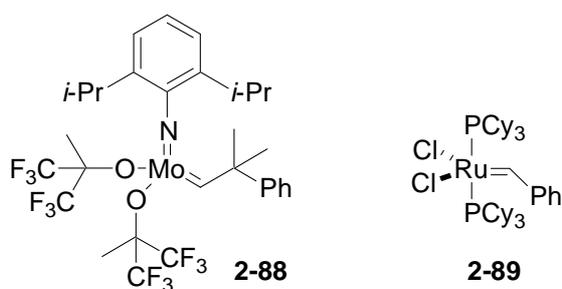


Abb. 53: „Schrock“-Katalysator **2-88** und „Grubbs“-Katalysatoren **2-89**

Beide Katalysatoren **2-88** und **2-89** zeigen eine effiziente Katalyse der Olefin-Metathese und sind kommerziell erhältlich. Der Rutheniumkomplex **2-89** bietet allerdings Vorteile in der Handhabung, da dieser, im Gegensatz zum Molybdänkomplex **2-88**, nicht so instabil gegenüber Luftfeuchtigkeit und Sauerstoff ist. Es wurde von einigen Arbeitsgruppen intensiv an diesem Katalysator geforscht, um einerseits die Aktivität zu verbessern und andererseits die Stabilität gegenüber Luftfeuchtigkeit zu erhalten oder zu verbessern. Diese Forschung brachte zahlreiche neue Katalysatoren hervor, wie z. B. den kommerziell erhältlichen Grubbs

2nd-Katalysator **2-58**⁶⁵ oder den Grubbs-Hoveyda-Katalysator **2-90** (Abb. 54), der sogar gegenüber Luftfeuchtigkeit stabil ist und durch einfache Säulenchromatographie zurückgewonnen und wieder verwendet werden kann.¹⁰⁷

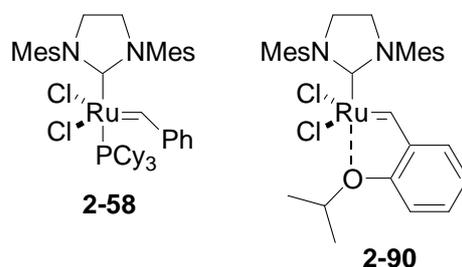


Abb. 54: „Grubbs“-Katalysatoren 2ter Generation

Die Olefin-Ester-Metathese geht zurück auf Arbeiten von Grubbs, in denen er Olefin-Ketone mit dem von Schrock entwickelten Molybdänkomplex **2-88** in einer Olefin-Metathese gefolgt von einer Carbonyl-Olefinierung direkt zu den entsprechenden cyclischen Olefinen umsetzt (Abb. 55).¹⁰⁸

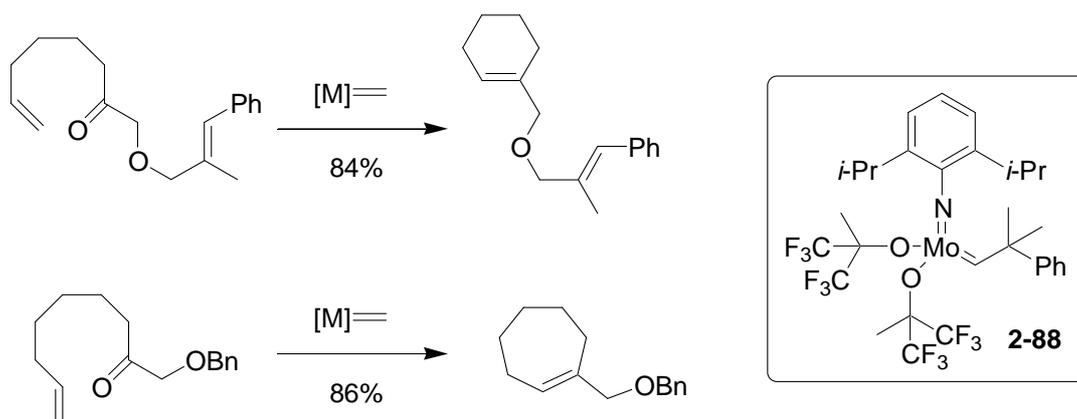


Abb. 55: Beispiele der Olefin-Keton-Metathese

Dabei wird zunächst in einer Olefin-Metathese das Metall-Alkyliden **II** über den Metall-Cyclobutan-Komplex **I** gebildet (Abb. 56). Das Metall-Alkyliden **II** reagiert nun in einer Carbonyl-Olefinierung über den Oxametallacyclobutan-Komplex **III** zum gewünschten Cycloalken unter Bildung einer stabilen und katalytisch inaktiven Metall-Sauerstoff-Verbindung. Anders als bei der Olefin-Metathese kann deswegen der Molybdänkomplex **2-88** nicht in katalytischen Mengen, sondern muss in stöchiometrischen Mengen zugegeben werden.

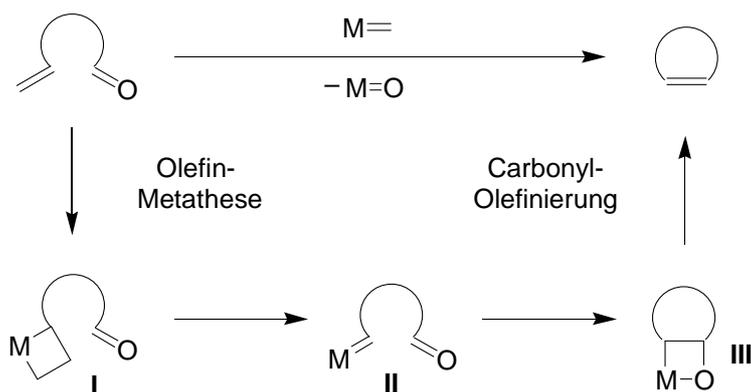


Abb. 56: Möglicher Mechanismus nach Grubbs

Diese Reaktion wurde bereits ein Jahr später auf Olefin-Ester übertragen, wobei jetzt an Stelle eines Cycloalkens ein cyclischer Enolether aufgebaut werden konnte.¹⁰⁹ Allerdings wurde dabei die einstufige Olefin-Keton-Metathese in eine zweistufige Reaktion geteilt (**Abb. 57**). Im ersten Schritt wurde der Ester in einen Enolether überführt, was durch titanbasierte Olefinierungsreagenzien wie das Tebbe-Reagenz **2-91**¹¹⁰ oder das Takai-Utimoto-Reagenz¹¹¹ erreicht wurde. Im zweiten Schritt wurde der acyclische Olefin-Enolether in einer RCM mit dem „Schrock“-Katalysator **2-88** zum cyclischen Enolether umgesetzt. Der Vorteil daran ist, dass nur im ersten Schritt eine stöchiometrische Menge des Reagenzes eingesetzt werden muss, bei der RCM hingegen katalytische Mengen eingesetzt werden können.

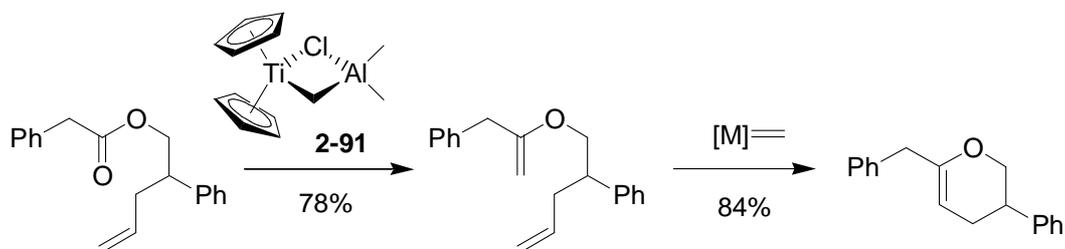


Abb. 57: Beispiel einer zweistufigen Olefin-Ester-Metathese nach Grubbs

Das Tebbe-Reagenz **2-91** war nicht nur für die Olefinierung von Ketonen oder Estern¹¹² bekannt, sondern kann auch als einer der ersten wohldefinierten Katalysatoren für die Metathese angesehen werden.¹¹³ Grubbs konnte zum ersten Mal ein Metallacyclobutan von der Reaktion des Tebbe-Reagenzes mit *iso*-Buten isolieren und so den von Chauvin postulierten Mechanismus bestätigen.

Es war also bekannt, dass das Tebbe-Reagenz sowohl die Olefinierung von Estern, als auch die Olefin-Metathese bewirkt. Nicolaou kombinierte zum ersten Mal 1996 diese beiden Eigenschaften des Reagenzes und stellte die direkte Umwandlung von Olefin-Estern in

cyclische Enolether mit Hilfe des Tebbe- oder des Tebbe-Petasis-Reagenzes¹¹⁴ vor (Abb. 58).¹¹⁵

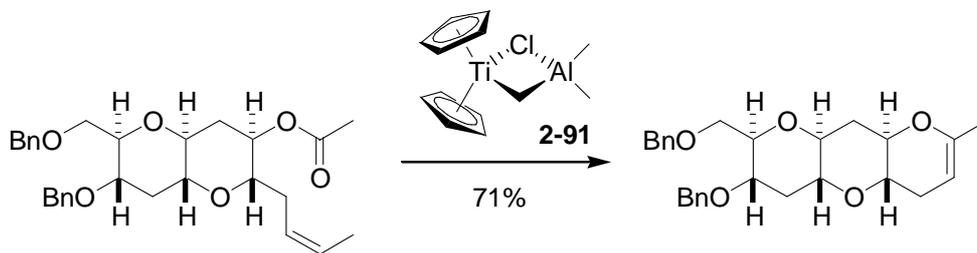


Abb. 58: Beispiel einer einstufigen Olefin-Ester-Metathese nach Nicolaou

Sowohl das Tebbe-Reagenz **2-91** als auch das Tebbe-Petasis-Reagenz **2-92** dienen als Vorstufe für den Titancarben-Komplex **I**, der *in situ* erzeugt wird (Abb. 59). Dieser reagiert mit dem Ester über den Oxatitanacyclobutan-Komplex **II** zum offenkettigen Olefin-Enolether **III** unter Freisetzung von Titanocenoxid. Der Olefin-Enolether **III** wird nun mit einem weiteren Titancarben zum Titanacyclobutan **IV** umgesetzt, das in das Titanalkyliden **V** und Ethen zerfällt. Intramolekulare Ringschlussmetathese erfolgt nun über den Titanacyclobutan-Komplex **VI** zum gewünschten Enolether unter Freisetzung des Titancarben-Komplexes **I**.

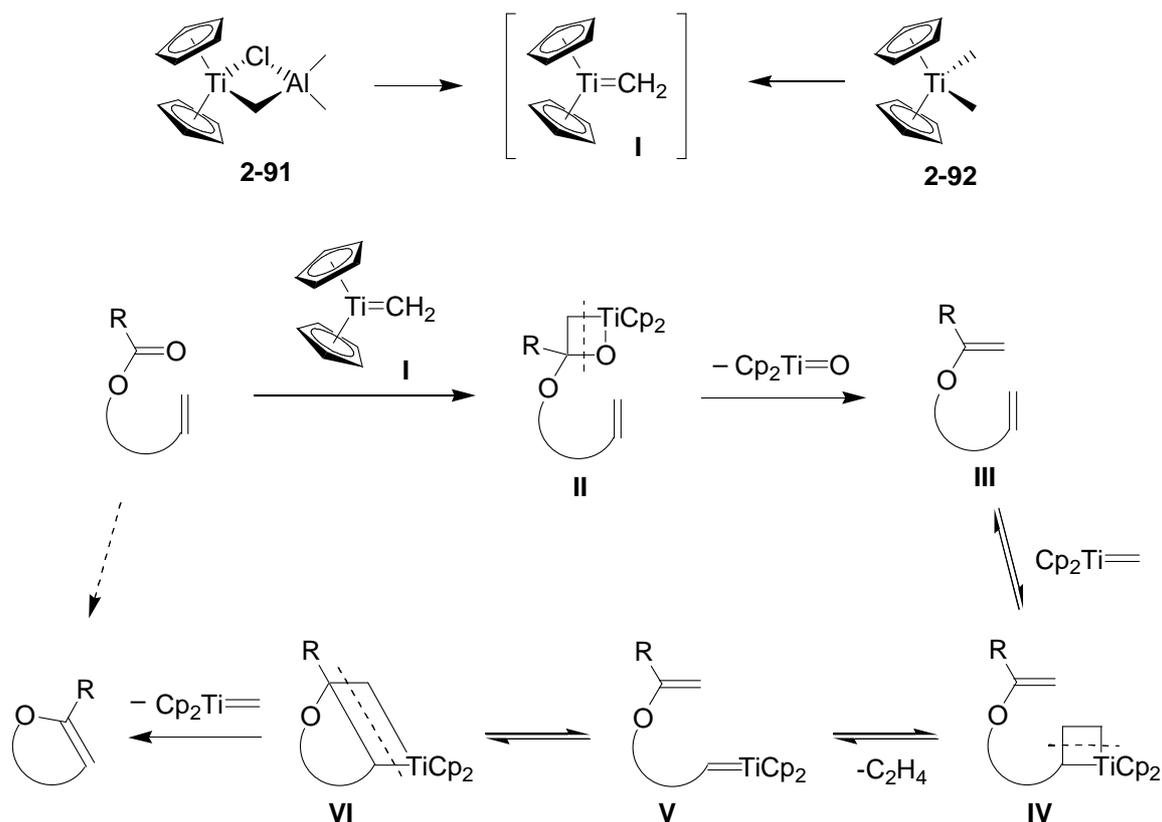


Abb. 59: Mechanismus der Olefin-Ester-Metathese nach Nicolaou

Da manche funktionellen Gruppen anfällig gegenüber dem Tebbe-Reagenz sind, untersuchte Rainier andere Methoden für die Olefin-Ester-Metathese.¹¹⁶ Das Reagenz seiner Wahl war das Takai-Utimoto-Reagenz, das wegen seiner einfachen *in-situ*-Herstellung und seiner geringeren Lewis-Acidität überzeugte. In **Abb. 60** ist ein Beispiel gezeigt, in dem er mit dem Tebbe-Reagenz weder zum offenkettigen Enolether noch zum cyclischen gelangt ist, mit dem Takai-Utimoto-Reagenz aber eine 1:1-Mischung der beiden Enolether erreichte.

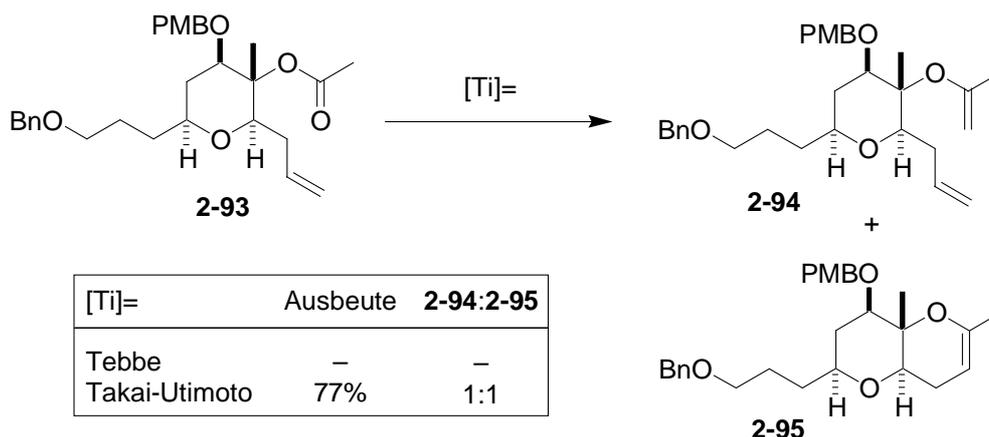


Abb. 60: Vergleich von Tebbe- und Takai-Utimoto-Reagenz

Das Takai-Utimoto-Reagenz wird *in situ* aus Titan(IV)-chlorid, Zink, TMEDA und einem Alkyldihalogenid in THF unter Blei-Katalyse hergestellt (**Abb. 61**). Dabei insertiert ein Zn in eine C-X-Bindung unter Bildung des Zink-Carbenoids **I**. Es folgt eine Transmetallierung zum Blei-Carbenoid **II**, was wegen der stärker ausgeprägten kovalenten Bindung zum Kohlenstoff eine schnellere Insertierung des zweiten Zink-Atoms ermöglichen könnte.^{111b} Diese Blei-Zink-Verbindung **III** unterläuft erneut einer Transmetallierung zur Dizink-Verbindung **IV**, die mit Titan(IV)-chlorid in die aktiven Titanspezies **V–VIII** überführt wird, wobei der Titancarbenkomplex in **VII** und **VIII** als die katalytisch aktive Titanspezies angenommen wird.¹¹⁷

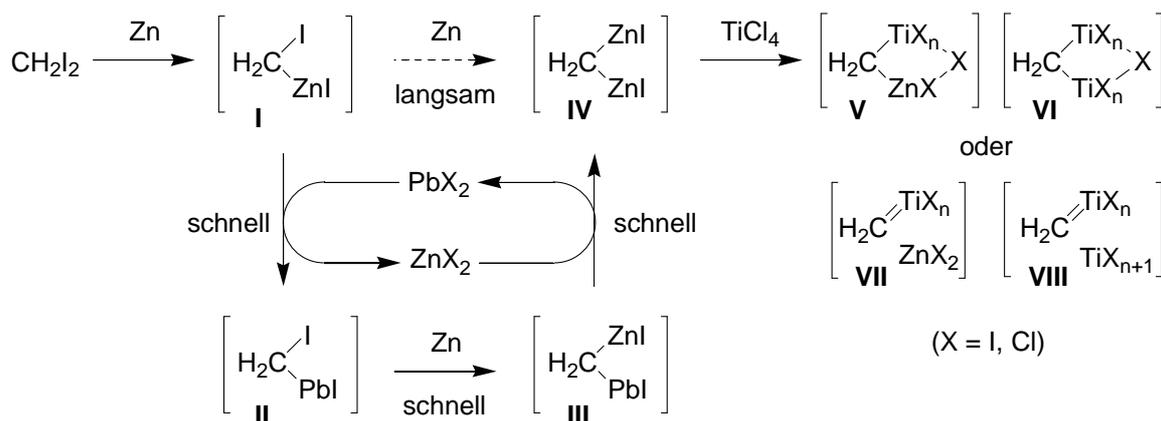
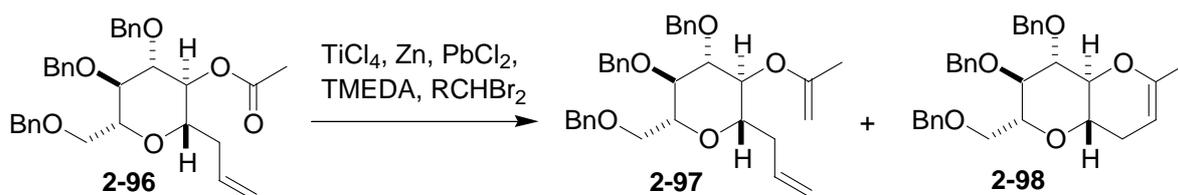


Abb. 61: Generierung der aktiven Titanspezies am Beispiel von Diiodmethan

Erstaunlicherweise hängt die Produktverteilung von acyclischem Enoether zu cyclischem Enoether von der Art des Titanalkylidens ab (**Abb. 62**). Wird an Stelle von Dibrommethan 1,1-Dibromethan verwendet, wird ein Ethylen-Titan-Komplex gebildet, der den Anteil an cyclischem Enoether stark erhöht.^{116b}



RCHBr ₂	Ausbeute	2-97:2-98
CH ₂ Br ₂	80%	5:3
CH ₃ CHBr ₂	75%	>95:5

Abb. 62: Vergleich verschiedener Dibromalkane

Der Mechanismus für die Bildung solcher cyclischer Enolether ist noch nicht vollständig geklärt. Es sind zwei plausible Mechanismen denkbar (**Abb. 63**). Der erste ist der von Rainier beschriebene Mechanismus,^{116a} der dem von Grubbs (vgl. **Abb. 56**) sehr ähnlich ist.¹⁰⁸ Dabei findet zuerst eine Olefin-Metathese zum Titanalkylen statt, das in einer Carbonyl-Olefinierung unter Bildung einer Titan-Sauerstoff-Verbindung zum cyclischen Enolether führt. Der zweite ist der von Nicolaou (vgl. **Abb. 59**) beschriebene Mechanismus. Dort findet zuerst eine Carbonyl-Olefinierung zum acyclischen Enolether statt, der dann in einer RCM zum cyclischen Enolether reagiert.

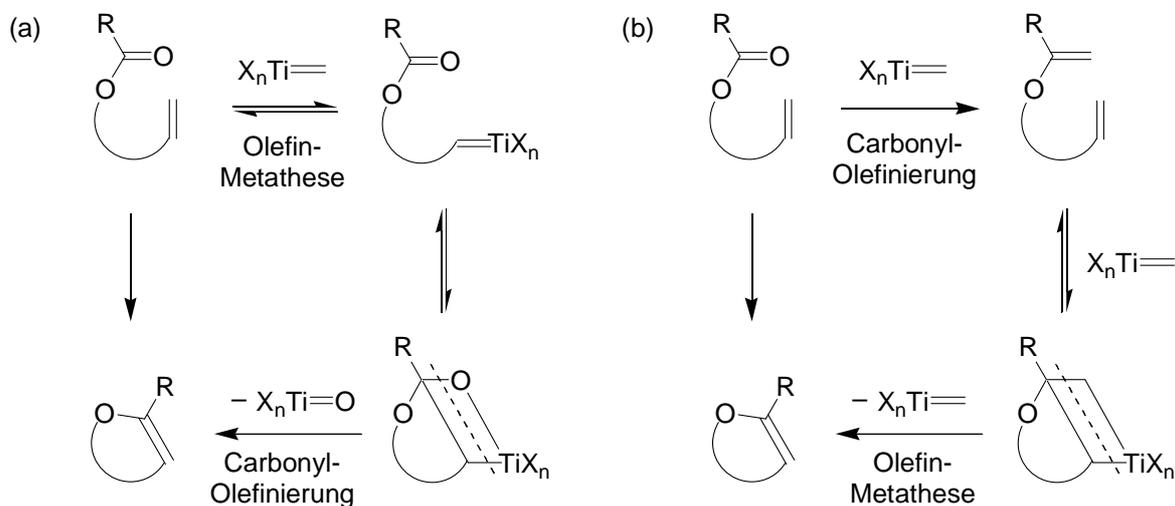


Abb. 63: Möglicher Mechanismus nach Grubbs/Rainier (a) und Nicolaou (b)

Rainier stützte seinen 2005 postulierten Mechanismus auf die Tatsache, dass acyclische Olefin-Enolether in seinen bisherigen Versuchen keine Precursor für eine direkte RCM nach Takai-Utimoto-Bedingungen darstellten.^{116a,c} Allerdings fand er 2007 Systeme, die einer direkten RCM unter Takai-Utimoto-Bedingungen unterlagen (**Abb. 64**). Dies und die Tatsache, dass acyclische Enolether unter diesen Bedingungen gebildet und isoliert werden

können (vgl. **Abb. 60** und **Abb. 62**), könnten den von Nicolaou beschriebenen Mechanismus bestärken.

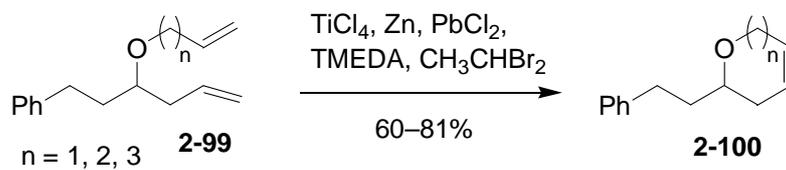


Abb. 64: RCM verschiedener Diene unter Takai-Utimoto-Bedingungen

3 Aufgabenstellung

Wie oben beschrieben, gibt es eine Vielzahl an Möglichkeiten, Verbindungen mit einer Spiroacetalstruktur zu synthetisieren. Eine elegante Möglichkeit ist es, einen endocyclischen Enolether als Precursor zu verwenden (**Abb. 65**). Dabei kann der Ringschluss unter thermodynamisch oder unter kinetisch kontrollierten Bedingungen erfolgen.

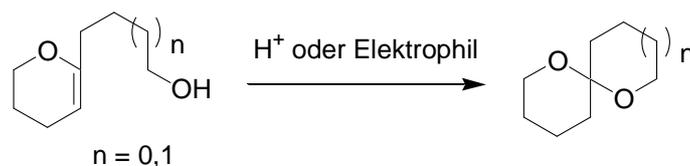


Abb. 65: Cyclisierung eines Enolethers zum Spiroacetal

In der Synthese eines Spongistatin-Fragments konnte Roush zeigen, dass es möglich ist, unter kinetisch kontrollierten Bedingungen eine stereokontrollierte Cyclisierung zu erreichen.¹¹⁸ Da es bei den bisherigen Synthesen von Spirofungin meistens zu einem thermodynamischen Gemisch der beiden Spiroacetalisomeren kam, war das Ziel dieser Arbeit, diese Idee von Roush auf die Synthese des Spirofungin zu übertragen und sowohl thermodynamisch als auch kinetisch kontrollierte Reaktionen zum Spirofungin zu untersuchen.¹¹⁹

Aufgrund der Tatsache, dass Spiroacetale als Strukturelement sehr häufig in der Natur vorkommen, sind diese auch als Scaffolds für die Synthese von Naturstoffanaloga von Interesse. Diesbezüglich sind jedoch effiziente Synthesen von Spiroacetalen mit verschiedenen funktionellen Gruppen in beiden Pyranringen notwendig.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Retrosynthetische Analyse von Spirofungin

Spirofungin ist aus einer [6,6]-Spiroacetal-Einheit mit zwei ungesättigten Seitenketten aufgebaut und besitzt insgesamt 7 Stereozentren. Ein wichtiges Strukturmerkmal sind die drei Stereodiaden, die je eine Methyl-Gruppe und eine Hydroxy-Funktion aufweisen, und zweimal in *syn*-Konfiguration und einmal in *anti*-Konfiguration auftreten.

Unter retrosynthetischer Betrachtung könnte man die Seitenkette, wie in bisherigen Synthesen beschrieben, über eine HWE-Reaktion und über eine Kreuzkupplung nach Suzuki oder Stille einführen (**Abb. 66**). Die so generierte Spiroacetalstruktur **4-1** war zunächst der Schwerpunkt des Syntheseplans. Die Spiroacetalisierung sollte auf einen endocyclischen Enolether führen, was auf kinetisch oder thermodynamisch kontrolliertem Weg erreicht werden könnte.¹²⁰ Es gibt einige Beispiele in der Literatur, die solche exo- oder endocyclischen Enolether für die Synthese von doppelt anomeren Spiroacetalen verwenden; diese Reaktionen laufen unter thermodynamischen Bedingungen ab.¹²¹ Einige Methoden nutzen aber auch eine kinetische Spiroacetalisierung aus, um zu einfach anomeren Spiroacetalen zu gelangen.^{118,122}

Der cyclische Enolether **4-2** sollte über eine Olefin-Ester-Metathese¹²³ oder über eine Tebbe-Olefinierung¹¹⁰ gefolgt von einer RCM erhalten werden. Der daraus resultierende Ester **4-3** kann auf die entsprechende Säure **4-4** und den Alkohol **4-5** zurückgeführt werden. Der Alkohol **4-5** zeigt *anti*-Konfiguration der Methyl- und Hydroxy-Gruppe, die über eine Marshall-Tamaru-Reaktion^{92,93} erreicht werden sollte. Die *syn*-Konfiguration der Säure **4-4** sollte durch eine Evans-Aldol-Reaktion⁸² etabliert werden.

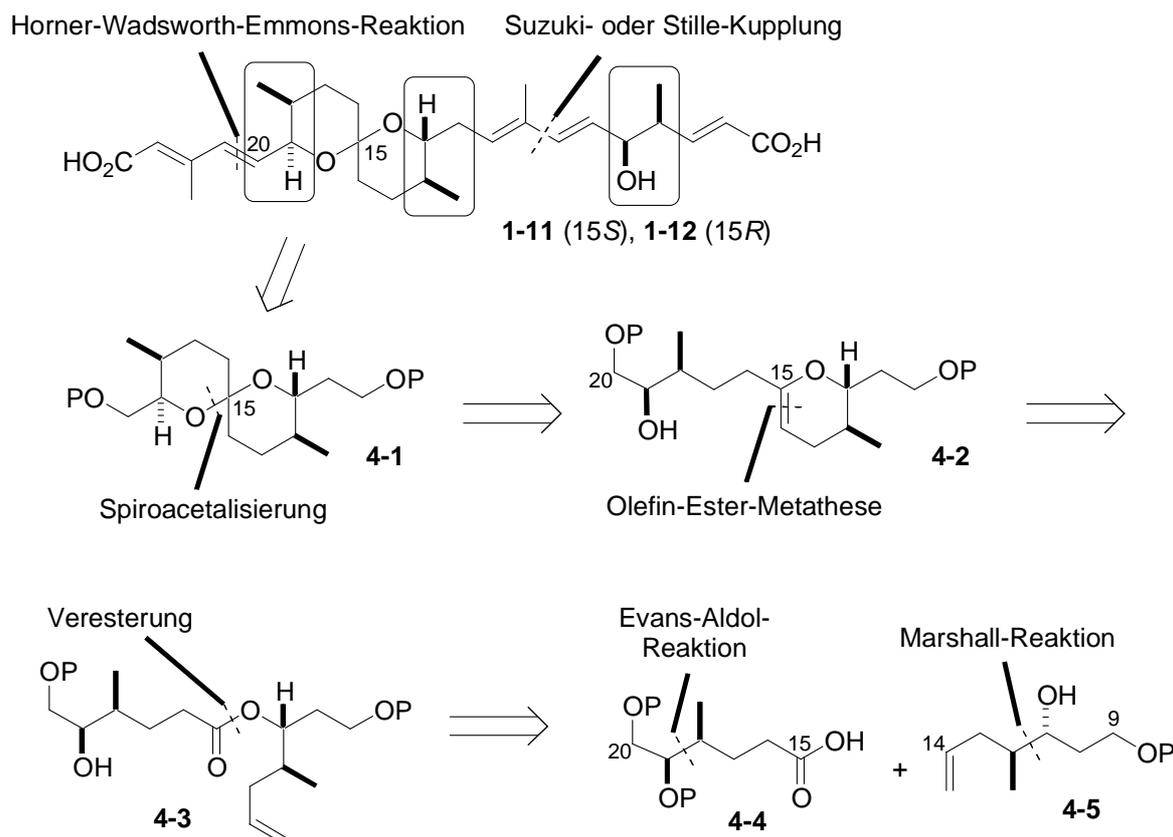


Abb. 66: Retrosynthetische Analyse von Spirofungin

4.2 Synthese wichtiger Grundbausteine

4.2.1 Enzymatische Trennung des racemischen 3-Butin-2-ols

Das chirale Mesylat (*R*)-**4-10**, das als chirale Ausgangsverbindung in der Marshall-Tamaru-Reaktion dient, kann auf verschiedenen Wegen hergestellt werden.¹²⁴ Eine sehr oft angewandte Methode ist die kinetische Resolution des racemischen Butinols mittels einer Lipase (**Abb. 67**).¹²⁵ Eine wässrige Lösung racemischen Butinols wurde getrocknet und nach TMS-Schätzung der Dreifachbindung in einer enzymatisch gesteuerten Acetylierung der Hydroxy-Gruppe in (*R*)-Acetat (*R*)-**4-8** und (*S*)-Alkohol (*S*)-**4-7** getrennt. Dabei wurde das (*R*)-Enantiomer selektiv vor dem (*S*)-Enantiomer unter kinetischer Kontrolle mit sehr guten Enantioselektivitäten (*ee* > 98%) verestert. Das entstandene Gemisch aus (*S*)-Alkohol (*S*)-**4-7** und (*R*)-Acetat (*S*)-**4-7** wurde nun mit Bernsteinsäureanhydrid umgesetzt und das gebildete Natriumsalz (*S*)-**4-9** konnte so durch basische Extraktion vom (*R*)-Acetat (*R*)-**4-8** abgetrennt werden. Nach Reduktion des Esters (*R*)-**4-8** mit DIBAL-H wurde der so erhaltene Alkohol (*R*)-**4-7** in das Mesylat überführt. Nach basischer Abspaltung der TMS-Gruppe konnte schließlich das (*R*)-Mesylat (*R*)-**4-10** erhalten werden, das als chirale Ausgangsverbindung für

die Marshall-Reaktion eingesetzt wurde. Mit diesem Verfahren wurde im Rahmen dieser Arbeit bis zu 10 g an (*R*)-**4-7** hergestellt.

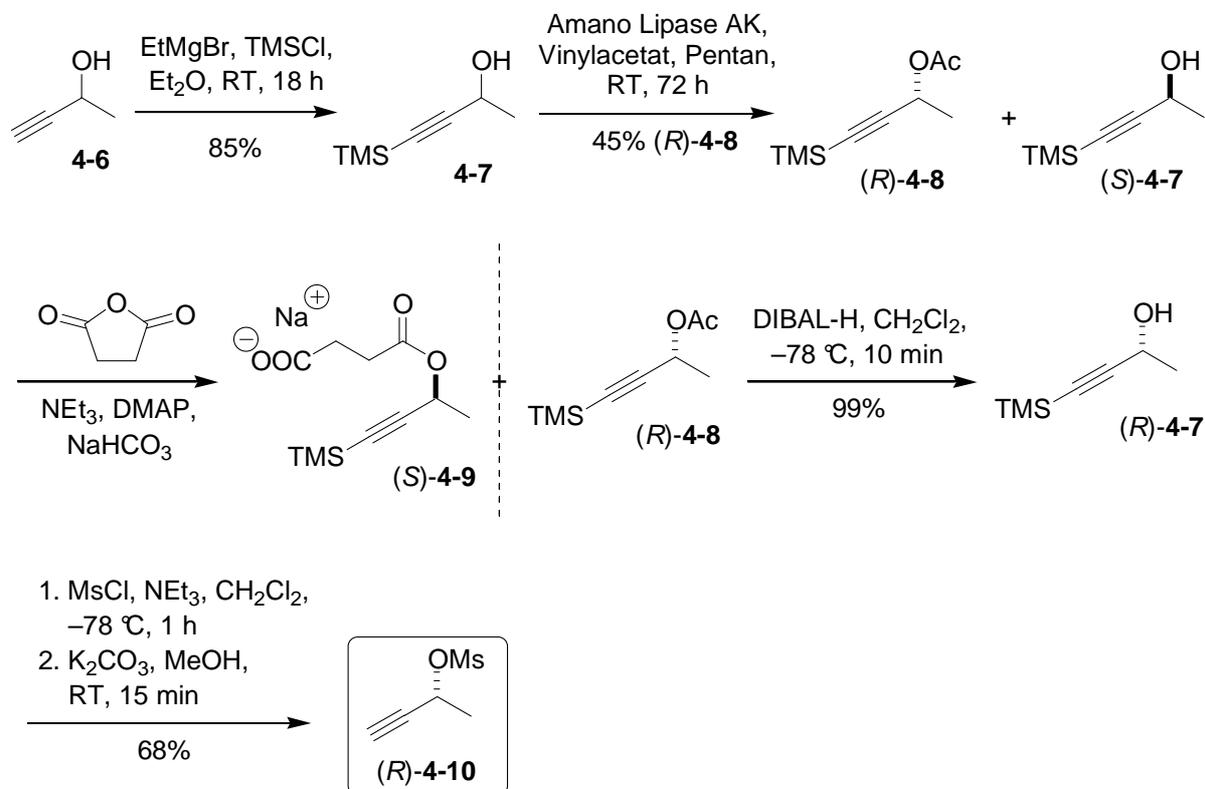


Abb. 67: Synthese des chiralen Mesylats (*R*)-**4-10**

4.2.2 Synthese wichtiger Aldehyde

Die Darstellung der Aldehyde **4-13** und **4-16** verläuft über den gleichen Reaktionsweg (**Abb. 68**). Es wurde zunächst aus Propandiol (**4-11**) mit NaH ein Chelatkomplex gebildet, der mit langsam zugegebenem Benzylbromid zum monobenzylierten Propandiol **4-12** reagierte.¹²⁶ Dieses wurde in einer Swern-Oxidation⁵⁸ zum Aldehyd **4-13** oxidiert und konnte entweder säulenchromatographisch oder durch Vakuum-Destillation gereinigt werden. Auch der Aldehyd **4-16** konnte auf gleiche Weise ausgehend von Ethylenglycol (**4-14**) hergestellt werden.

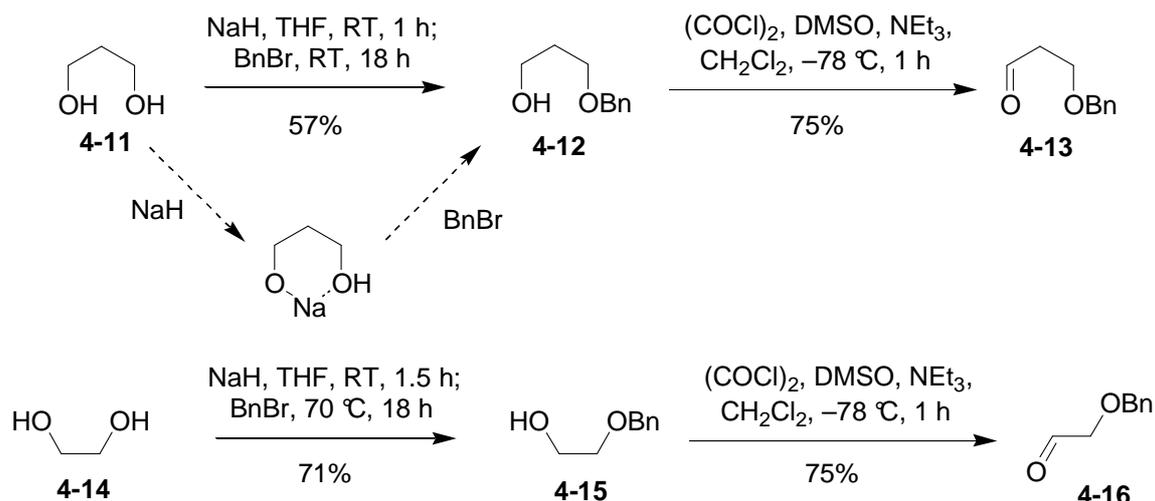


Abb. 68: Synthese der Aldehyde **4-13** und **4-16**

Auf ähnliche Weise sollte auch der Aldehyd **4-18** dargestellt werden (**Abb. 69**). Zunächst wurde eine Monoschutzung von Ethylenglycol (**4-14**) mit KOH und PMBCl durchgeführt, was zum Alkohol **4-17** führte. Die anschließende Oxidation bereitete einige Probleme, da die Swern-Oxidation nur eine mäßige Ausbeute lieferte und nach Reinigung des Aldehyds **4-18** durch Destillation oder Säulenchromatographie nicht die gewünschte Reinheit lieferte. Auch eine Dess-Martin-Oxidation ausgehend vom Alkohol **4-17** erbrachte keine ausreichende Ausbeute und Reinheit, so dass ein anderer Weg gewählt wurde.

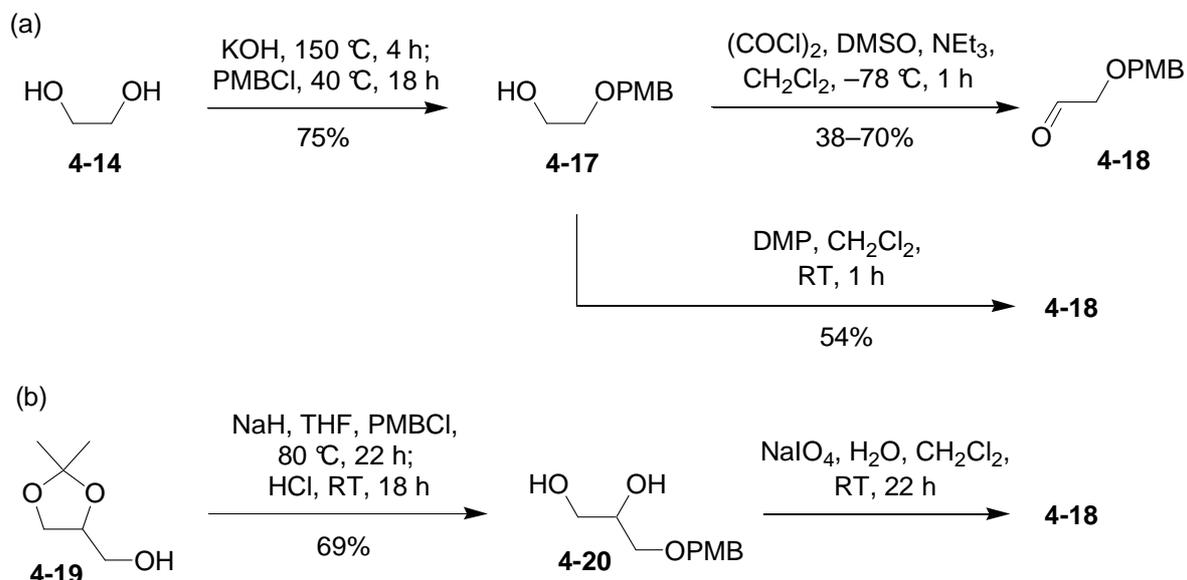


Abb. 69: Synthese des Aldehyds **4-18**

Für die Synthese wurde schließlich das Solketal (**4-19**) mit PMBCl geschützt und sauer zum Diol **4-20** hydrolysiert. Dieses wurde dann in einer Periodat-Spaltung zum Aldehyd **4-18** oxidiert, der in sehr hoher Reinheit ohne zusätzliche Reinigung erhalten wurde.¹²⁷

4.2.3 Propionat-Evans-Reagenz **4-24** und Dibutylbortriflat **4-26**

Die Darstellung des Propionat-Evans-Reagenzes **4-24** ist ausführlich in *Organic Synthesis* beschrieben.¹²⁸ Für die Synthese des Evans-Reagenz wurde, abweichend von der *Organic-Synthesis*-Vorschrift, D-Phenylalanin (**4-21**) mit *in situ* generiertem Boran aus Natriumborhydrid und Iod zum (*R*)-Phenylalaninol (**4-22**) reduziert.¹²⁹ Dieser Aminoalkohol wurde mit Diethylcarbonat zum Evans-Auxiliar **4-23** umgesetzt, das nach *N*-Propionylierung das fertige (*R*)-Evans-Reagenz **4-24** ergab (**Abb. 70**). All diese Produkte konnten als kristalline Feststoffe erhalten werden und bei Bedarf zur Reinigung umkristallisiert werden.

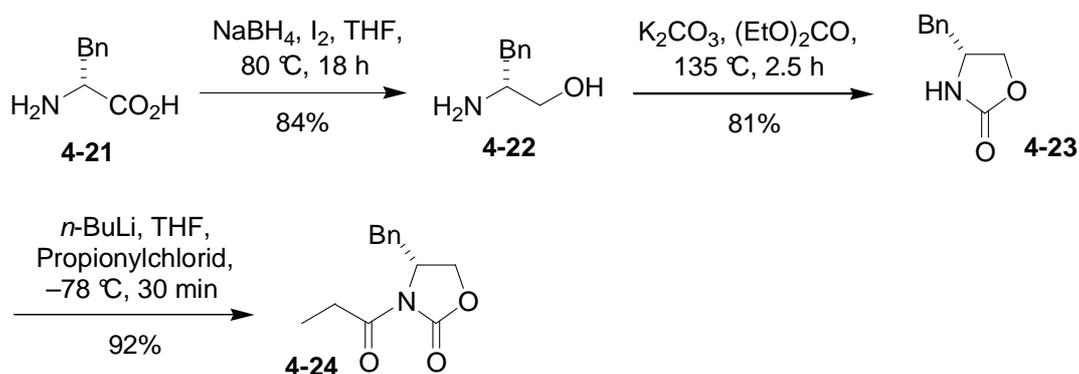


Abb. 70: Synthese des Propionat-Evans-Reagenzes **4-24**

Für die Synthese des Dibutylbortriflats (**4-26**) wurde zunächst über eine Grignard-Reaktion das Tributylboran (**4-25**) hergestellt.¹³⁰ Dieses wurde durch weitere Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäure in das Dibutylbortriflat überführt (**Abb. 71**),^{131,82a} das direkt aus dem Reaktionskolben abdestilliert wurde. Dabei war sorgfältig auf Luftausschluss zu achten, da Dibutylbortriflat (**4-26**) sehr anfällig gegen Luftfeuchtigkeit ist. Das so hergestellte Dibutylbortriflat (**4-26**) wurde in einem Schlenk-Kolben unverdünnt bei Raumtemperatur gelagert. Auf diese Weise konnte es mehrere Monate ohne Qualitätsverlust gelagert werden, während sich bei der Lagerung als einmolare Lösung in CH_2Cl_2 im Gefrierschrank bereits nach einigen Wochen eine gelblich bis rötliche Verfärbung einstellte. Das unverdünnte Dibutylbortriflat wurde direkt vor der Verwendung mit CH_2Cl_2 verdünnt und diese Lösung zum Reaktionsgemisch zugegeben.

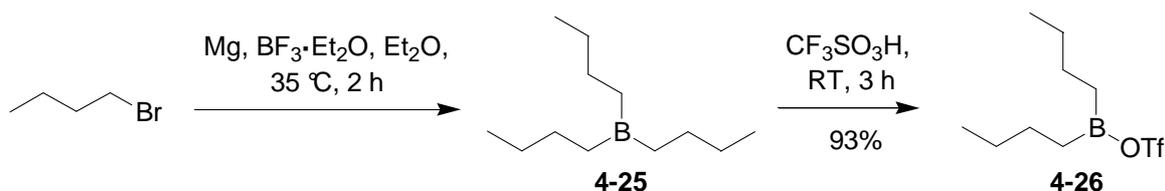


Abb. 71: Synthese des Dibutylbortriflats **4-26**

4.2.4 Synthese des Phosphonats **2-31**

Die Synthese des Phosphonats **2-31**, das für die Einführung der Seitenkette C21-C24 verwendet wurde, startete mit einer Reformatzky-Reaktion von Methylbromacetat mit Chloraceton (**Abb. 72**).¹³² Nach saurer Hydrolyse des entstandenen Chlorids zum Alkohol **4-27** wurde dieser in einer Appel-Reaktion¹³³ zum Bromid **4-28** überführt. Dieses diente als Ausgangsverbindung für die anschließende Arbuzov-Reaktion¹³⁴ und führte zum Phosphonat **2-31**.

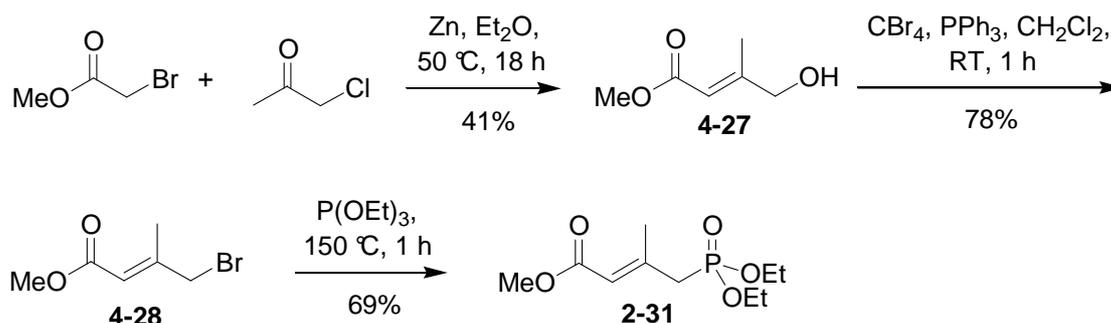


Abb. 72: Synthese des Phosphonats **2-31**

4.3 Synthese des C9–C14-Fragments

In den bisherigen Synthesen von Spirofungin wurde die C11,C12-*anti*-Konfiguration über verschiedene Wege eingeführt. Sowohl Rizzacasa,^{20,36d} Rychnovsky³⁸ als auch Kozmin^{18,67} verwendeten die Brown-Crotylborierung,⁴⁷ um die *anti*-Konfiguration zu erhalten. Shimizu geht von einer *syn*-Konfiguration aus und invertiert die Konfiguration am C-11 durch Epoxid-Bildung und anschließender Öffnung mit lithiertem Propin.^{37b,37c}

Eine andere, von unserem Arbeitskreis oft angewandte,¹³⁵ elegante Möglichkeit, eine *anti*-Konfiguration zu etablieren, ist die in Abschnitt 2.4.2 beschriebene Marshall-Tamaru-Reaktion.⁹² Diese Reaktion wurde unter Verwendung des chiralen Mesylats (*R*)-**4-10** und des Aldehyds **4-13** mit katalytischen Mengen von Pd(OAc)₂ und PPh₃ von je 5 mol% und drei Äquivalenten Diethylzink mit einer Ausbeute von 70% durchgeführt (**Abb. 73**).

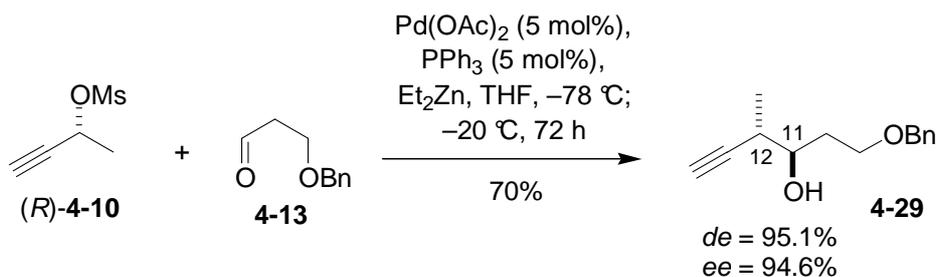


Abb. 73: Marshall-Tamaru-Reaktion zum Alkin **4-29**

Die Reaktion verlief hoch diastereo- und enantioselektiv mit einem *de*-Wert von 95.1% und einem *ee*-Wert von 94.6% (**Abb. 74**). Die Selektivitäten wurden anhand von GC-Messungen des Produkts und des entsprechenden Enantiomerengemisches über eine chirale Säule bestimmt.

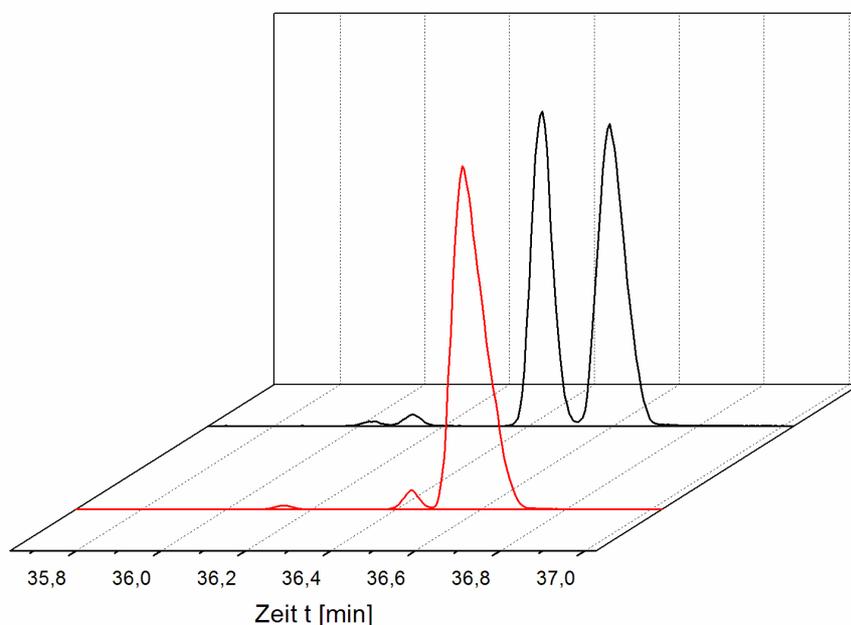


Abb. 74: Gaschromatogramme des Alkins **4-29** (rot) und des entsprechenden Enantiomerengemisches (schwarz); Säule: 25 m × 0.25 mm, $d_F = 0.25\ \mu\text{m}$, Chirasil- β -Dex (permethylierte β -Cyclodextrine); Bedingungen: 50 °C, 3 min isotherm, 3 °C/min bis 160 °C, 5 min isotherm, Injektionstemperatur = 200 °C, Trägergas = He, 70 kPa.

Ein weiterer Vorteil der Marshall-Tamaru-Reaktion neben den exzellenten Selektivitäten ist die Etablierung einer endständigen Dreifachbindung. Damit kann leicht ein Zugang zu Carbonylverbindungen gelegt werden, was z. B. durch Hydroborierung der Dreifachbindung einfach erreicht werden kann (**Abb. 75**).¹³⁶ Dabei wurde aus 2-Methyl-2-buten und $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ frisches Disiamylboran hergestellt, das mit dem Alkin zunächst zum Aldehyd reagierte.

Dieser Aldehyd cyclisierte mit der freien Hydroxy-Gruppe zum Halbacetal **4-30**, das als 1:1-Gemisch der beiden Epimere entstand. Das Gemisch wurde ohne weitere Aufarbeitung in der folgenden Wittig-Reaktion eingesetzt, und das Alken **4-31** konnte mit 82% Ausbeute erhalten werden.¹³⁷

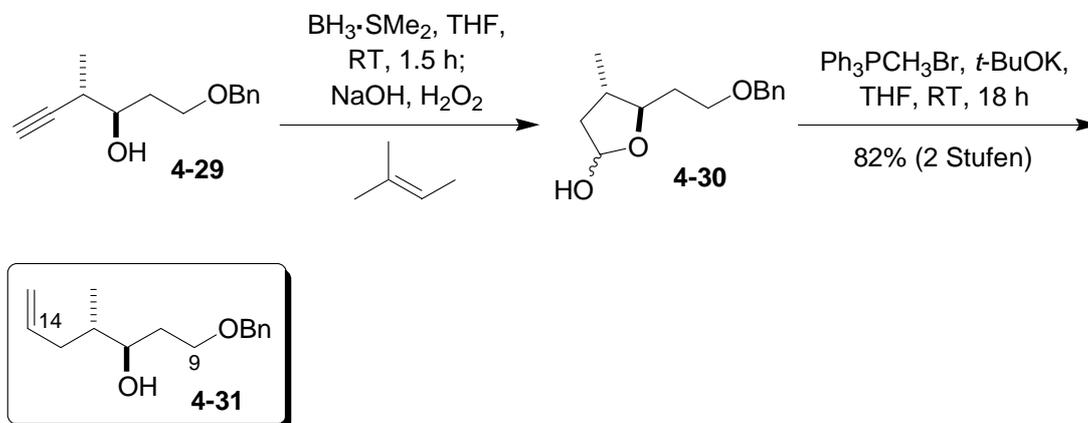


Abb. 75: Hydroborierung und Wittig-Reaktion zum Alken **4-31**

4.4 Synthese der C15–C20-Fragmente

Für die Synthese des C15–C20-Fragments wurden zwei sehr ähnliche Routen durchgeführt (**Abb. 76**). Beide Wege führten zu einer Dihydroxysäure, die ein Diol an C-19 und C-20 enthält. Dieses Diol wurde zuerst als Isopropyliden-Acetal geschützt, was sich in der späteren Spiroacetalisierung (siehe Abschnitt 4.5) als ungeschickt erwies. Die gleichzeitige Acetalspaltung und Spiroacetalisierung erfolgte nur sehr langsam und ohne vernünftige Ergebnisse. Deshalb wurden zwei orthogonale Schutzgruppen an C-19 und C-20 gewählt, um den sekundären Alkohol selektiv vor der Spiroacetalisierung zu entschützen und so mögliche Nebenreaktionen zu vermeiden.

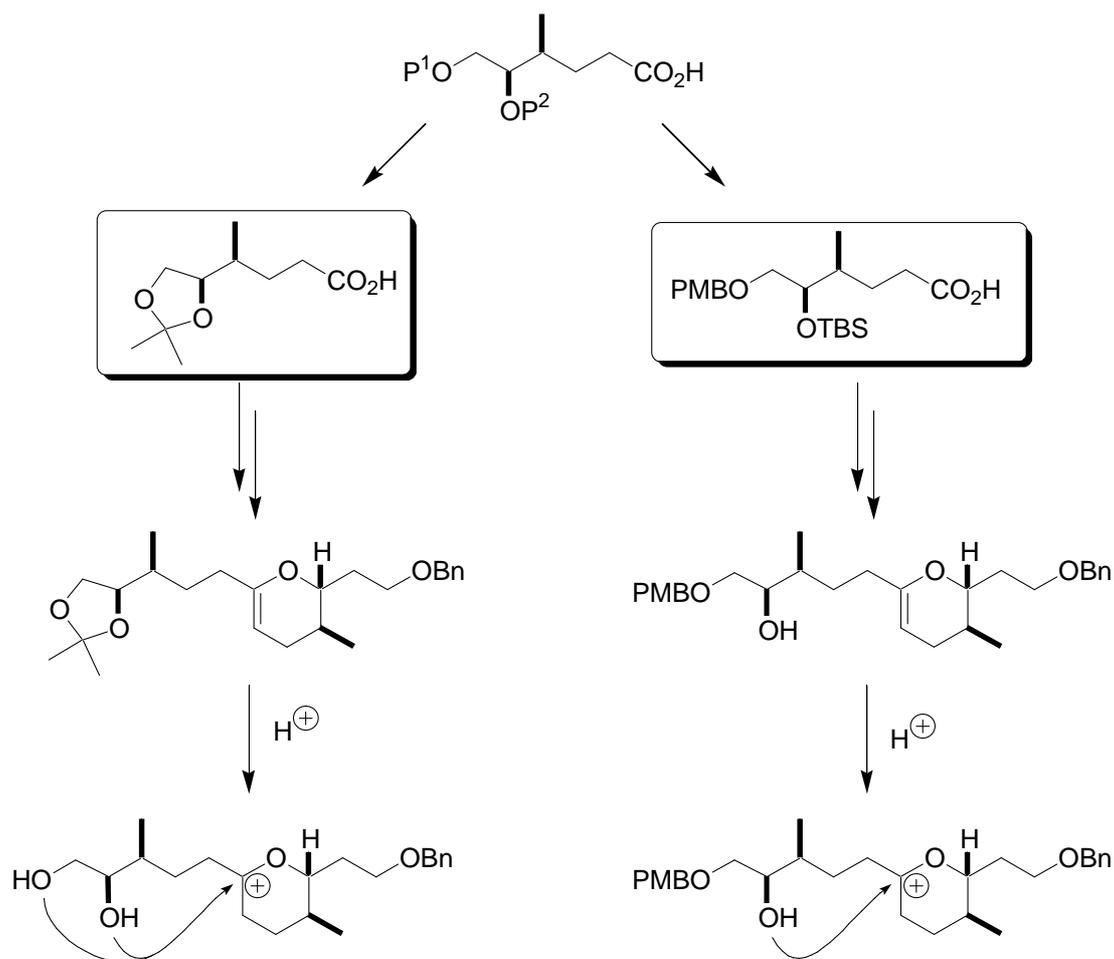


Abb. 76: Zwei Routen für das C15–C20-Fragment

Die erste Route orientierte sich bis zum Aldehyd **4-35** an der Synthese von (–)-Kazusamycin A von Kuwajima.¹³⁸ Dabei wurde zunächst die C18,C19-*syn*-Konfiguration über eine Evans-Aldol-Reaktion etabliert,^{128b} wobei der Alkohol **4-32** in diastereomerenreiner Form erhalten werden konnte. Anschließend wurde die Benzyl-Schutzgruppe reaktiv durch katalytische Hydrierung abgespalten und gleichzeitig das entstandene Diol als Isopropyliden-Acetal geschützt. Durch reduktive Abspaltung des Auxiliars mit LiBH₄ wurde der Alkohol **4-34** erhalten und das Evans-Auxiliar **4-23** konnte durch Säulenchromatographie zurückgewonnen werden. Nach Dess-Martin-Oxidation des Alkohols konnte der Aldehyd **4-35** mit einer Ausbeute von 75% erhalten werden (**Abb. 77**).⁵¹ Dabei musste wegen der flüchtigen Eigenschaften des Aldehyds die Aufarbeitung mit besonderer Achtsamkeit geschehen.

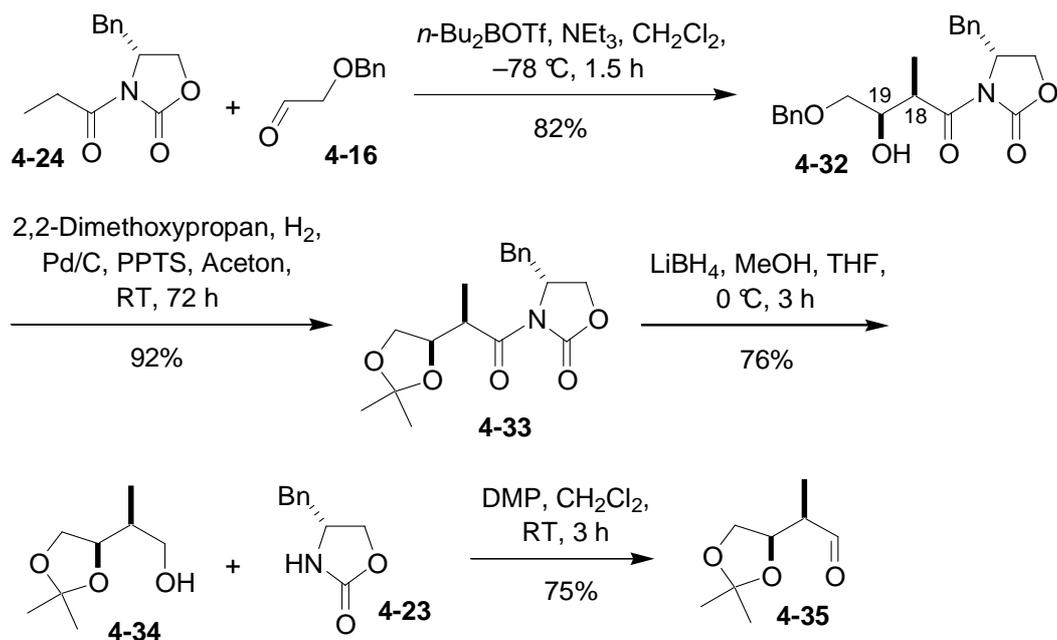


Abb. 77: Darstellung des Aldehyds **4-35** nach Kuwajima

Der Aldehyd **4-35** wurde als Rohprodukt in der HWE-Reaktion mit dem deprotonierten Phosphonat **4-36** umgesetzt.⁶³ Die folgende Reduktion der Doppelbindung bereitete zunächst einige Probleme, da eine Pd/C-katalysierte Hydrierung zwar die Doppelbindung reduzierte, aber auch das Acetal spaltete und somit zum Diol führte. Es wurde daraufhin versucht, den α,β -ungesättigten Ester **4-37** mit Magnesium in Methanol zu reduzieren,¹³⁹ was nur in einer Ausbeute von 26% gelang. Das Problem dabei könnte in der Aufarbeitung liegen, die in 3-molarer Salzsäure erfolgen sollte. Wegen des säurelabilen Acetals musste darauf verzichtet werden und der ausgefallene, zähe Feststoff unter Ausbeuteverlusten abfiltriert werden. Schließlich wurde zur ersten Variante, der Pd/C-katalysierte Hydrierung, NEt_3 zugegeben, was die Acetalspaltung verhinderte. Der gesättigte Ester **4-39** konnte so in 87% Ausbeute erhalten werden. Die anschließende Verseifung des Esters mit LiOH erfolgte in nahezu quantitativer Ausbeute und die Säure **4-40**, das erste C15–C20-Fragment, konnte ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet werden (**Abb. 78**).

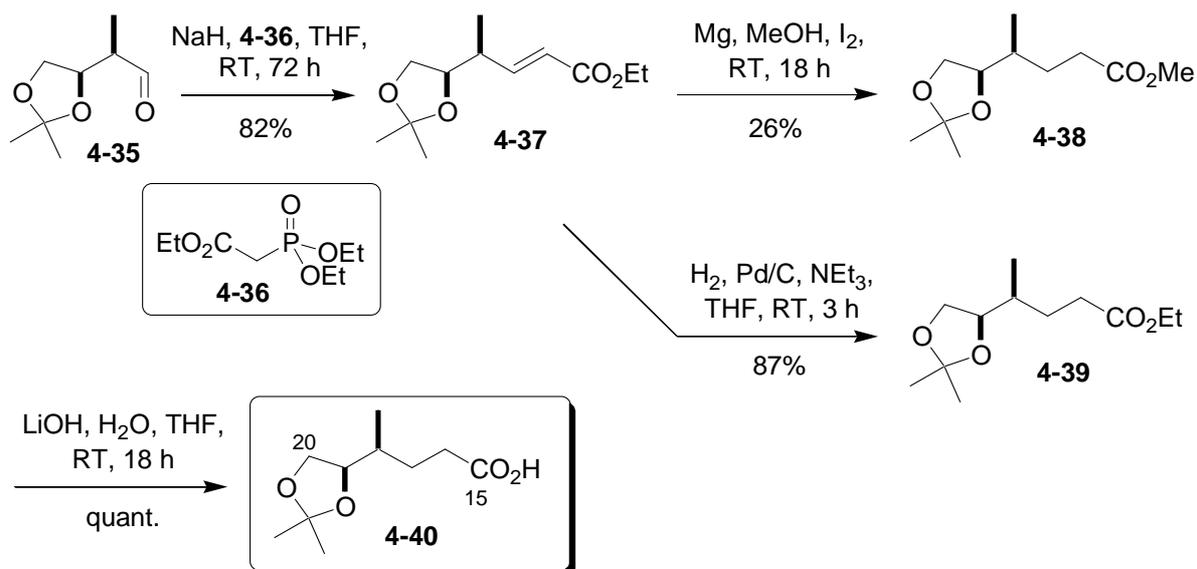


Abb. 78: Fertigstellung der Säure **4-40**

Auch die zweite Route startete mit einer Evans-Aldol-Reaktion, um die C18,C19-*syn*-Konfiguration zu etablieren. Diese Reaktion bereitete anfangs einige Probleme, da das Produkt nur in sehr geringer Ausbeute erhalten werden konnte und sich vermutlich während der Säulenchromatographie zersetzte. Es konnte erst eine vernünftige Ausbeute erreicht werden, als der Aldehyd **4-18** über eine Periodatspaltung (siehe. **Abb. 69b**) hergestellt wurde. Wurde der Aldehyd über eine Swern-Oxidation oder eine Dess-Martin-Oxidation dargestellt, verlief die Evans-Aldol-Reaktion selbst nach Reinigung des Aldehyds durch Destillation oder Säulenchromatographie nur sehr schlecht. Ein weiterer wichtiger Punkt war das verwendete Dibutylbortriflat. Dabei wurden die besten Ergebnisse durch selbst hergestelltes und frisch destilliertes Dibutylbortriflat erzielt. Selbst mit neu gekauftem Dibutylbortriflat (1M in CH₂Cl₂, Acros organics, 115,90 €) konnte keine so gute Ausbeute erreicht werden wie mit selbst synthetisiertem.

Das erhaltene Aldolprodukt **4-41** wurde nach Extraktion und Trocknung ohne weitere Reinigung zum Silylether **4-42** geschützt (**Abb. 79**). Dieser konnte ohne Probleme säulenchromatographisch gereinigt und mit einer Ausbeute von 44% über drei Stufen in Gramm-Mengen erhalten werden.

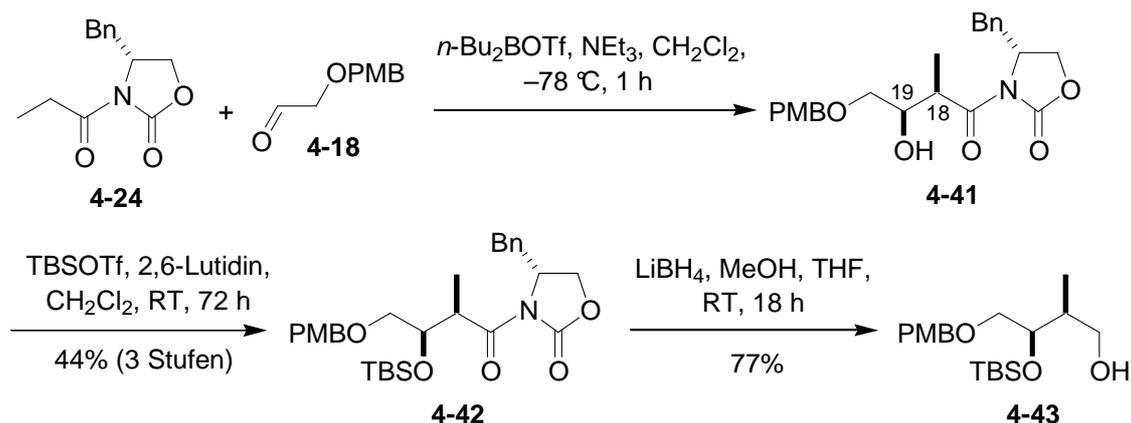


Abb. 79: Darstellung des Alkohols **4-43** mit orthogonalen Schutzgruppen

Nach reduktiver Abspaltung mit LiBH_4 und Rückgewinnung des Evans-Auxiliars wurde der Alkohol **4-43** in einer Dess-Martin-Oxidation zum Aldehyd **4-44** überführt⁵¹ und direkt in einer HWE-Reaktion unter Roush-Bedingungen¹⁴⁰ zum α,β -ungesättigten Ester **4-45** umgesetzt. In der Pd-katalysierten Hydrierung zum gesättigten Ester **4-46** und der anschließenden Verseifung zur Säure **4-47** (**Abb. 80**), dem zweiten C15–C20-Fragment, konnte jeweils eine sehr gute Ausbeute von 98% erreicht werden und es musste keine zusätzliche Reinigung erfolgen.

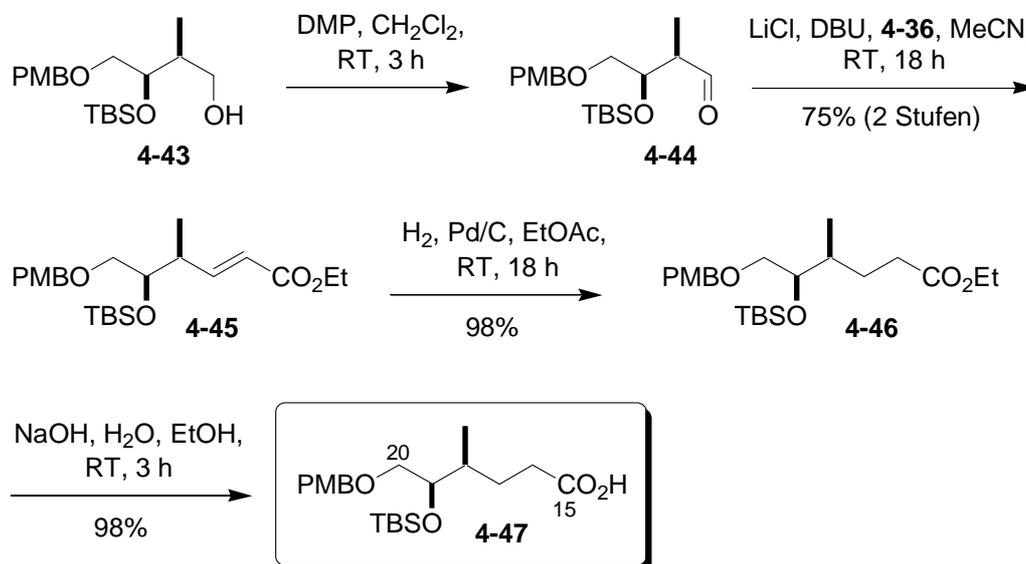


Abb. 80: Fertigstellung der Säure **4-47**

4.5 Fragmentkupplung und Cyclisierung

Zuerst wurde das C15–C20-Fragment **4-40**, in dem das Diol als Isopropyliden-Acetal geschützt wurde, mit dem C9–C14-Fragment **4-31** unter Yamaguchi-Bedingungen zum Ester

4-48 umgesetzt.¹⁴¹ Es wurde zuvor eine Veresterung mit DCC versucht,¹⁴² die selbst nach sehr langen Reaktionszeiten nur mit sehr geringer Ausbeute verlief, weshalb die Yamaguchi-Veresterung gewählt wurde. Der Ester **4-48** wurde schließlich mit dem Tebbe-Reagenz,¹¹⁰ das stets *in situ* aus Cp_2TiCl_2 und AlMe_3 hergestellt wurde,¹⁴³ zur Reaktion gebracht und man erhielt als einziges Produkt den offenkettigen Enolether **4-49**. Erstaunlicherweise konnte mit dem Tebbe-Petasis-Reagenz¹¹⁴ ein Gemisch des offenkettigen und cyclischen Enolethers **4-50** im Verhältnis 1:2 erhalten werden. Anders als bei der ersten Publikation von Nicolaou¹¹⁵ konnte mit Hilfe des Tebbe- oder Petasis-Reagenzes keine vollständige Cyclisierung erreicht werden (**Abb. 81**). In beiden Fällen müsste der erhaltene offenkettige Enolether **4-49** in einer RCM zum cyclischen Enolether **4-50** weiter umgesetzt werden, wie es in der Spongistatinsynthese von Roush durchgeführt wurde.¹¹⁸

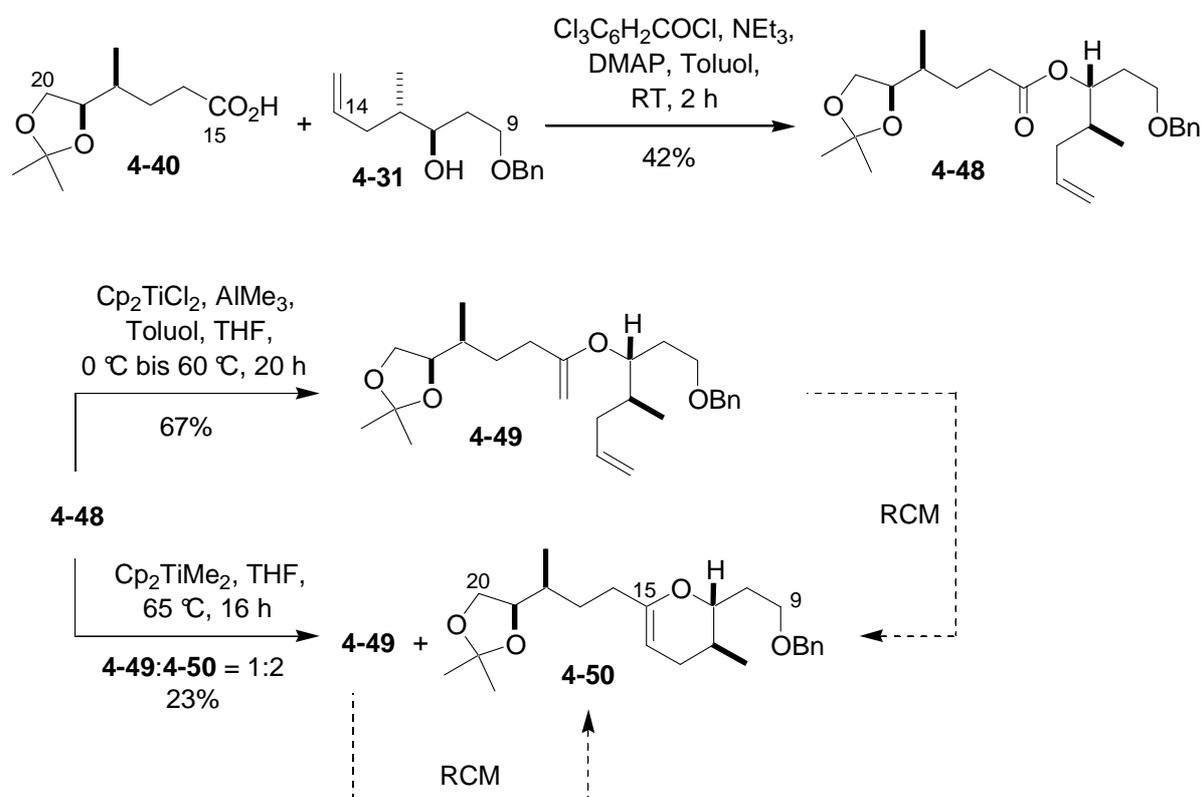


Abb. 81: Veresterung der Fragmente und Tebbe-Methylenierung

Um dies zu vermeiden, wurde nach anderen Methoden für die direkte Umwandlung des Esters in den cyclischen Enolether **4-50** gesucht. Eine solche direkte Ester-Olefin-Cyclisierung wurde erfolgreich an einigen Beispielen von Rainier unter Verwendung des Takai-Utimoto-Reagenzes gezeigt.¹¹⁶ Auch im Falle des Olefin-Esters **4-48** konnte mit dem Takai-Utimoto-Reagenzes eine vollständige Cyclisierung erreicht werden. Bei der Verwendung von Dibrommethan stellte sich zwar eine vollständige Cyclisierung heraus, allerdings konnte die

Reaktion nur mit einer Reaktionszeit von 18 h und einer Ausbeute von 27% durchgeführt werden. Bei der Verwendung von 1,1-Dibromethan konnte die Reaktionszeit auf 2.5 h verkürzt und die Ausbeute auf 65% gesteigert werden (**Abb. 82**). In beiden Fällen zeigte sich eine vollständige Cyclisierung, es konnte im NMR-Spektrum und in der HPLC-MS kein offenkettiger Enolether **4-49** nachgewiesen werden. All diese Enolether zeigten sich als sehr instabile Verbindungen, die bereits nach 1–2 Wochen nahezu vollständig zersetzt waren. Die Aufreinigung dieser Verbindungen erfolgte deswegen stets über basischem Aluminiumoxid und die NMR-Messungen entweder in Aceton- d_6 oder in Benzol- d_6 .

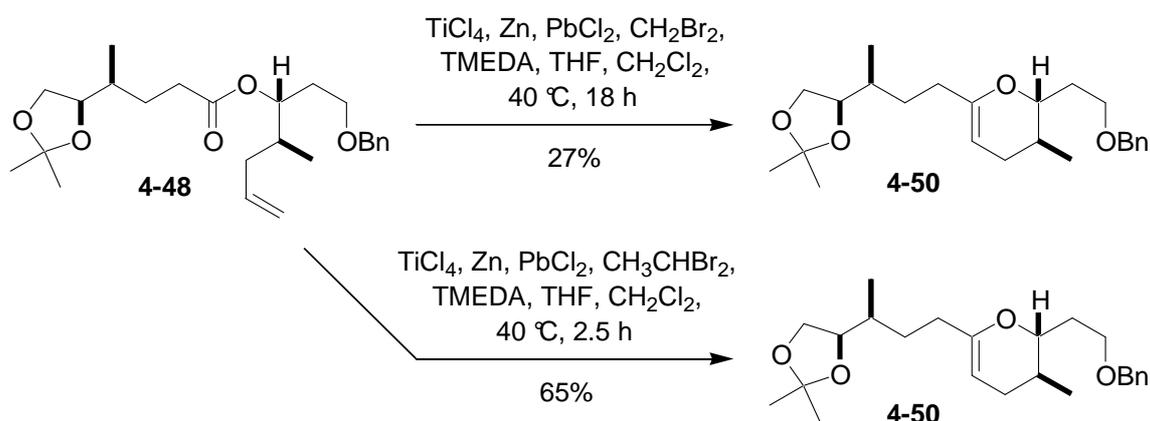


Abb. 82: Cyclisierung unter Takai-Utimoto-Bedingungen nach Rainier¹¹⁶

Im nächsten Schritt wurde versucht, das Isopropyliden-Acetal unter sauren Bedingungen zu entschützen,¹⁴⁴ was eine sehr lange Reaktionszeit von 18–72 h benötigte (**Abb. 83**). Gleichzeitig sollte der Enolether unter diesen Bedingungen protoniert werden und zum [6,6]-Spiroacetal **4-51** cyclisieren. Dabei konnten sehr viele Reaktionsprodukte beobachtet werden, von denen vier in HPLC-MS-Messungen ein identisches Masse-Ladungs-Verhältnis aufwiesen, das dem Masse-Ladungs-Verhältnis des Spiroacetal **4-51** entspricht. Dies könnte sowohl auf einen Angriff des primären Alkohols als auch des sekundären Alkohols auf das elektrophile Zentrum deuten, was zu Gemischen aus [6,6]- und [6,7]-Spiroacetalen mit gleichen Molekülmassen führen würde. Wegen der vielen Reaktionsprodukten war es nur sehr schwer möglich, die gewünschten Produkte in ausreichender Menge und Ausbeute zu isolieren, weshalb ein anderer Weg gewählt wurde.

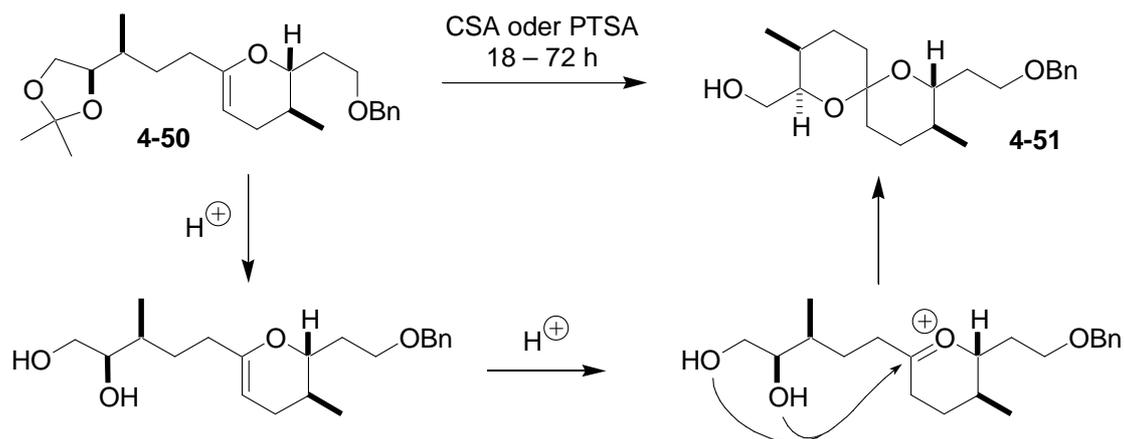


Abb. 83: Entschützung und Spiroacetalisierung unter sauren Bedingungen

Für die alternative Route wurde die Säure **4-47** und der Alkohol **4-31** unter Yamaguchi-Bedingungen in sehr guter Ausbeute verestert.¹⁴¹ Der erhaltene Ester **4-52** wurde nun einer Tebbe-Reaktion unterzogen, aber es konnte kein Umsatz zum offenkettigen Enolether **4-53** oder zum cyclischen Enolether **4-54** beobachtet werden. Die Reaktion wurde sowohl mit dem Tebbe-Reagenz¹⁴³ als auch mit dem Tebbe-Petasis-Reagenz¹¹⁴ mit Reaktionszeiten von 18 h und Temperaturen von 70 °C durchgeführt (**Abb. 84**). In beiden Fällen zeigte sich keine Reaktion und der Ester **4-52** konnte aus der Reaktionsmischung zurückgewonnen werden.

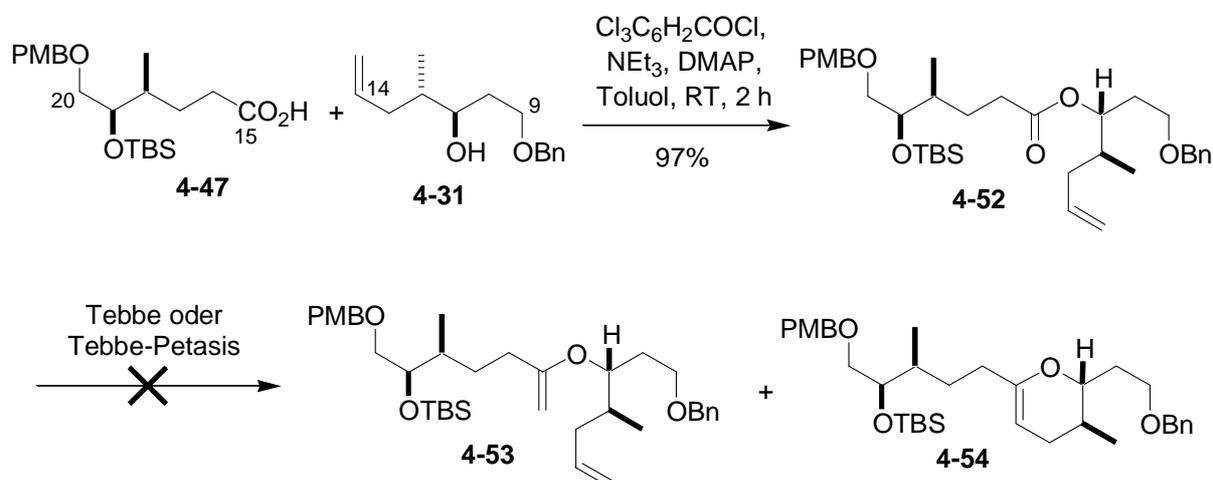


Abb. 84: Veresterung der Fragmente und Versuche der Tebbe-Reaktion

Auch Rainier hatte mit manchen Verbindungen Probleme mit der Olefin-Ester-Metathese bei der Verwendung des Tebbe-Reagenzes,^{116a} weshalb er diese Reaktion mit dem Takai-Utimoto-Reagenz durchführte. Unter den optimierten Bedingungen von Rainier verlief die Olefin-Ester-Metathese des Esters **4-47** mit 83% Ausbeute und lieferte zum großen Teil den geschlossenen Enolether **4-53** (**4-53:4-52** \approx 93:7, bestimmt über Integralverhältnisse im

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum).¹¹⁶ In **Abb. 85** ist zu sehen, dass ein sehr großer Überschuss der Reagenzien in Bezug auf den Olefin-Ester **4-52** eingesetzt wurde. Dies konnte leider nicht vermieden werden, da bereits eine Halbierung der Äquivalente der eingesetzten Reagenzien den Anteil des offenkettigen Enolether **4-53** drastisch erhöhte (**4-53**:**4-54** \approx 43:57). Die Verwendung von Dibrommethan anstatt 1,1-Dibromethan wurde hier nicht untersucht, da bereits bei der Cyclisierung des Olefin-Esters **4-48** mit Dibrommethan schlechte Ergebnisse erzielt wurden.

Da zuvor das 1,2-Diol orthogonal geschützt wurde, konnte nun selektiv der sekundäre Alkohol mit TBAF entschützt werden, was zum Alkohol **4-54**, dem Precursor für die Spiroacetalisierung führte.

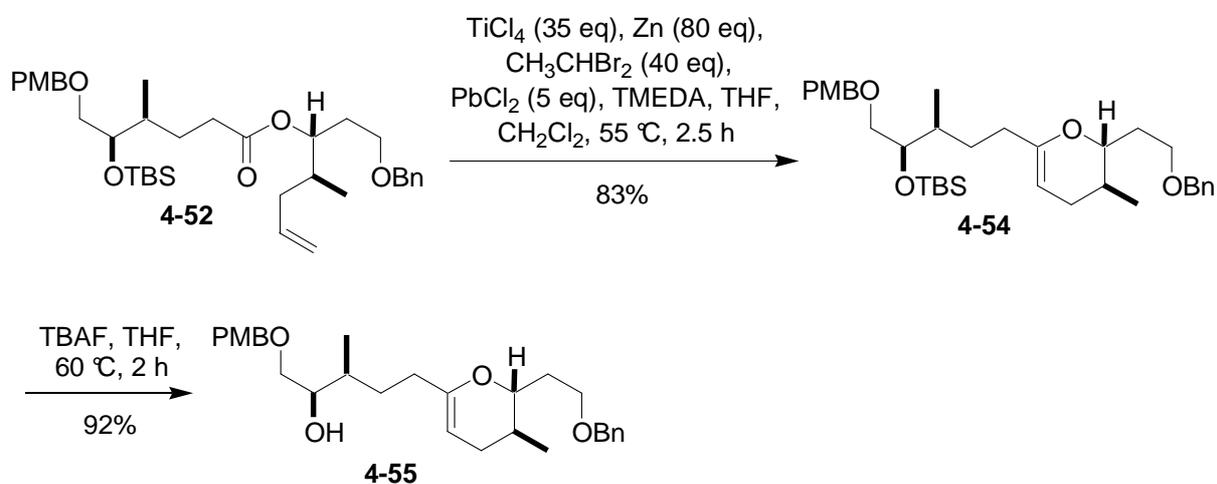


Abb. 85: Olefin-Ester-Metathese nach Rainier¹¹⁶ und Entschützung des sekundären Alkohols

Die Spiroacetalisierung wurde zunächst unter sauren Bedingungen durchgeführt, und es wurde wie erwartet ein Gemisch der beiden Epimere **4-56a** und **4-56b** im Verhältnis 1:3 erhalten (**Abb. 86**). Dieses thermodynamische Gleichgewicht wurde bereits von Dias untersucht; er beobachtete ein Verhältnis von 30:70 (**4-56a**:**4-56b**) selbst nach Isolierung der beiden Diastereomere und nach Behandlung der isolierten Verbindungen mit CDCl_3 .^{36a}

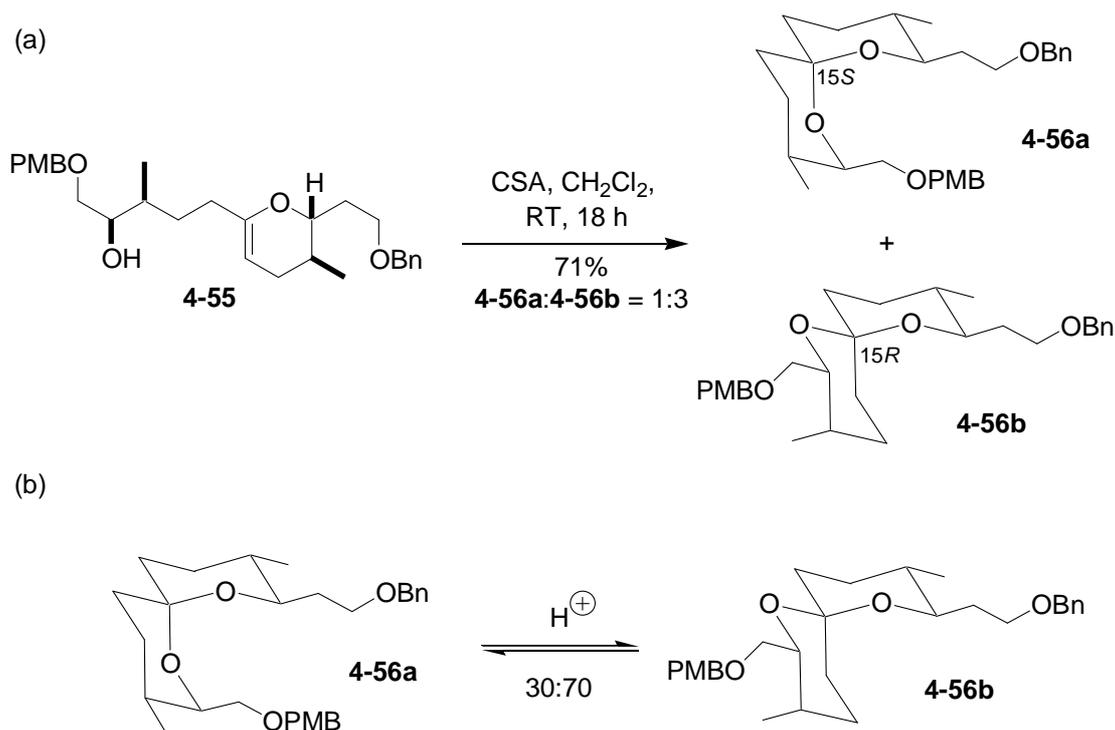


Abb. 86: Spiroacetalisierung unter sauren Bedingungen (a) und thermodynamisches Gleichgewicht nach Dias (b)

Die beiden Diastereomere konnten mittels Säulenchromatographie oder präparativer DC einfach getrennt werden und wurden über ausführliche NMR-Messungen vollständig analysiert. In **Abb. 87** sind einige markante NMR-Verschiebungen aufgezeigt. Das axiale Proton 19-H in **4-56b** zeigt eine Tieffeldverschiebung im Vergleich zum Proton 19-H in **4-56a**, da dieses durch den parallel stehenden, axialen Sauerstoff entschirmt wird.⁴⁴ Außerdem sind die typischen ¹³C-Verschiebungen der Spirokohlenstoffe zu beobachten. Das C-15-Atom von **4-56a**, an dem die Sauerstoffe eine bisaxiale Orientierung mit zwei anomeren Stabilisierungen einnehmen, zeigt eine leichte Hochfeldverschiebung im Vergleich zu nur einer anomeren Stabilisierung in **4-56b**.^{33,36a} Des Weiteren wurden mit 2D-NMR-Aufnahmen die Strukturen eindeutig zugeordnet. Im NOESY-Spektrum des Spiroacetals **4-56a** sieht man eine Kopplung zwischen den Protonen 11-H und 20-H, die im Spiroacetal **4-56b** nicht zu sehen ist. Dafür ist dort eine Kopplung der Protonen 11-H und 17-H zu erkennen. Diese Kopplungen können eindeutig den jeweiligen Verbindungen zugeordnet werden.

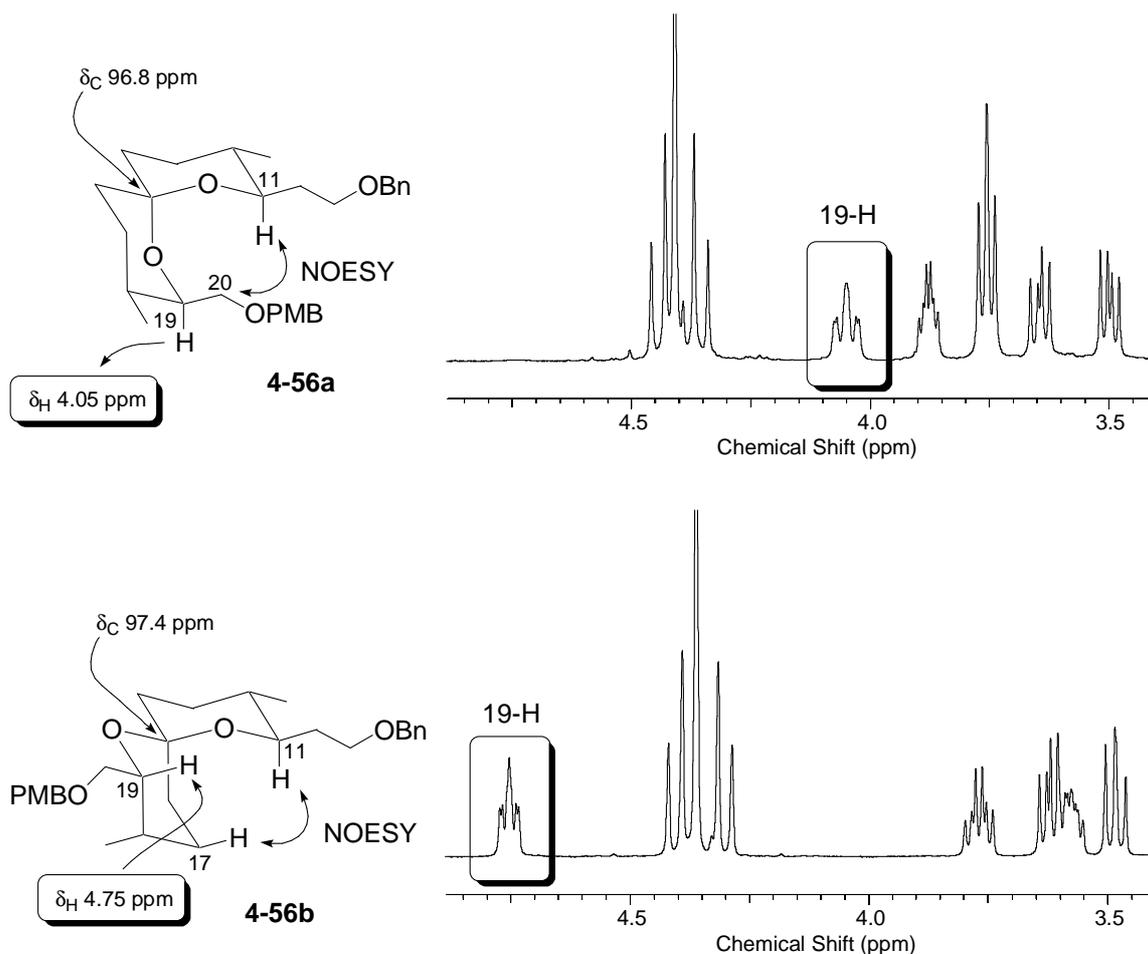


Abb. 87: NMR-Analyse von **4-56a** und **4-56b**

Die Spirocyclisierung unter thermodynamischen Bedingungen im Säuren liefert ein Gemisch der beiden Epimere. Das Spiroacetal **4-56a**, das der Kernstruktur von Spirofungin A entspricht, ist in diesem Gleichgewicht das Minderisomer und konnte nur in einer Ausbeute von 17% erhalten werden. Da sich gezeigt hat, dass Spirofungin A biologisch sehr viel wirksamer ist als Spirofungin B,²⁹ ist ein stereoselektiver Zugang zu dem Spiroacetal gefragt. Eine solche stereoselektive Cyclisierung konnte über eine kinetisch kontrollierte Iodospiroacetalisierung erfolgen (**Abb. 88**).¹¹⁸ Das rohe Iod-Spiroacetal **4-57** wurde direkt weiter umgesetzt und einer reduktiven Deiodierung unter Verwendung von Tributylzinnhydrid und Triethylboran unterzogen.¹⁴⁵ Dabei konnte das Spiroacetal **4-56a** als praktisch einziges Diastereomer erhalten werden ($dr = 97:3$, **4-56a**: **4-56b**, bestimmt über Integration des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums).

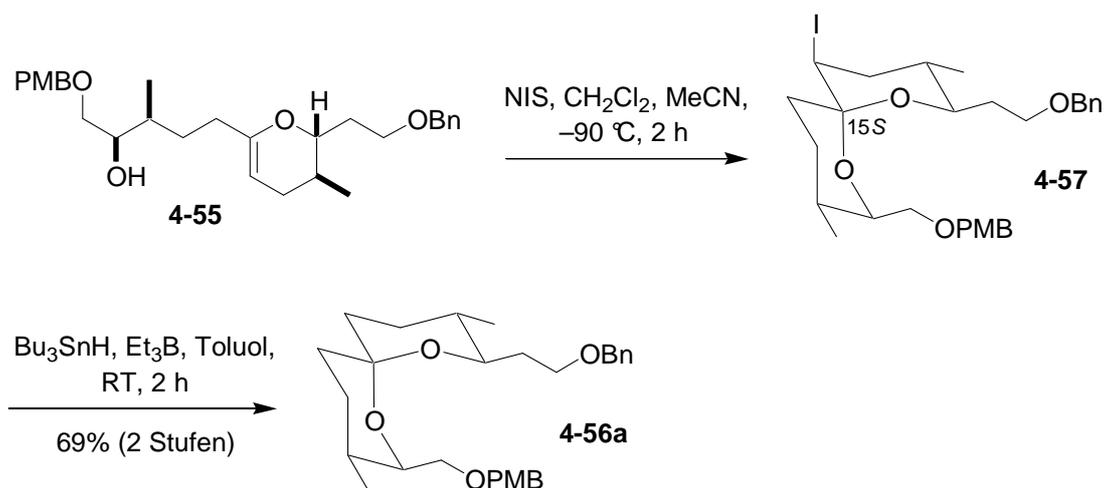


Abb. 88: Spirocyclisierung unter kinetisch kontrollierten Bedingungen

Die Diastereoselektivität resultiert aus einem *trans*-diaxialen Angriff des Elektrophils und Nucleophils.¹⁴⁶ Der Enolether **4-55** kann prinzipiell in zwei möglichen Konformationen vorliegen, wobei in Konformation **I** beide Reste in pseudoaxialer Position stehen, was energetisch sehr ungünstig ist. Das Elektrophil kann nun von oben (a) oder von unten (b) angegriffen werden (**Abb. 89**). Dabei führt der Angriff von unten über einen energetisch ungünstigen Twist-Boot-Übergangszustand zum Twist-Boot-Zwischenprodukt **V**. Ein Angriff von oben führt über einen energetisch günstigeren sesselartigen ÜZ zum Zwischenprodukt **III**,^{32,147} das auch als Iodonium-Ion vorliegen kann.¹⁴⁶

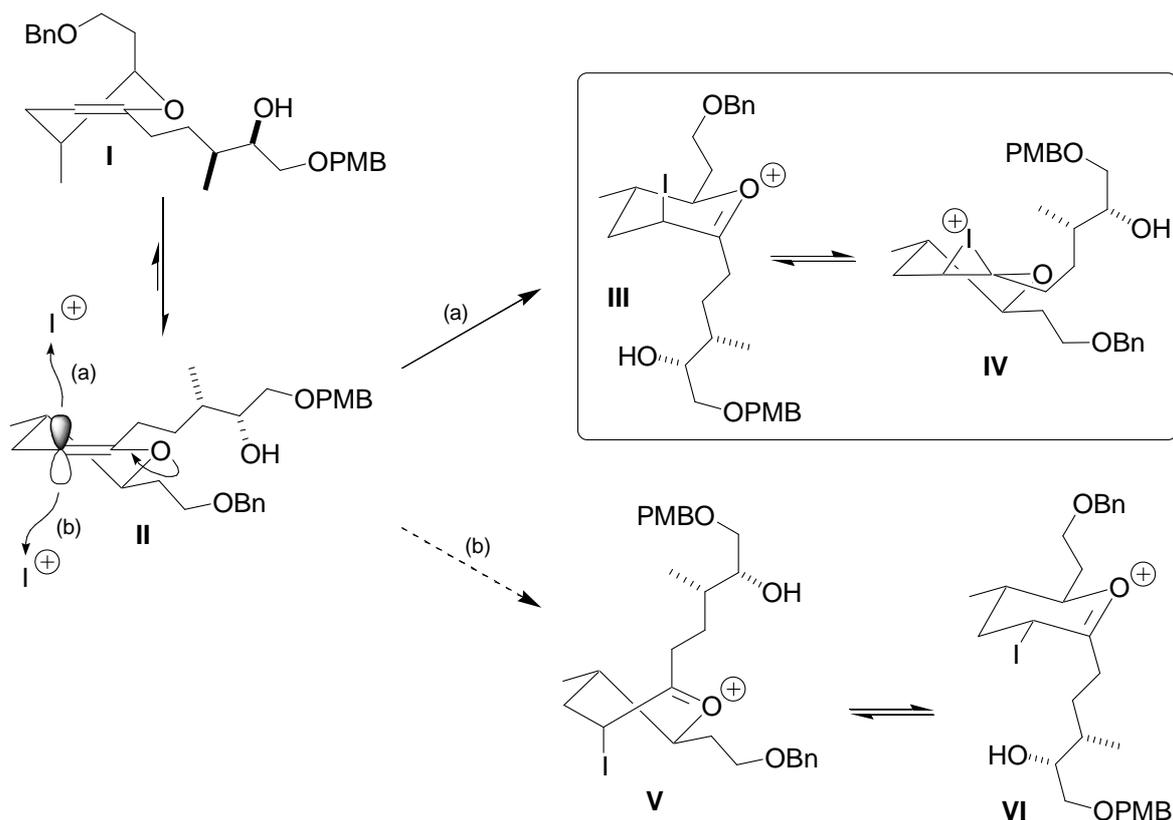


Abb. 89: Elektrophiler Angriff des Iods führt zum Zwischenprodukt **III**

Die Oxonium-Zwischenstufe **III** kann nun wiederum von unten (a) oder von oben (b) von der Hydroxy-Gruppe nucleophil angegriffen werden (**Abb. 90**). Bei einem Angriff von unten wird ein sesselartiger ÜZ durchlaufen, was energetisch günstig ist und zum Spiroacetal **4-57a** führt. Das gleiche Produkt würde sich auch aus der Öffnung des Iodonium-Ions **IV** am anomeren Zentrum ergeben, was mit der Fürst-Plattner-Regel, die sich auf die Öffnung von cyclischen Epoxiden bezieht, in Einklang gebracht werden kann.^{32,148} Im Gegensatz führt ein Angriff von oben über einen energetisch ungünstigen Twist-Boot-Übergangszustand zum Twist-Boot-Zwischenprodukt **VII**, das nach Deprotonierung das Spiroacetal **4-57b** ergibt.

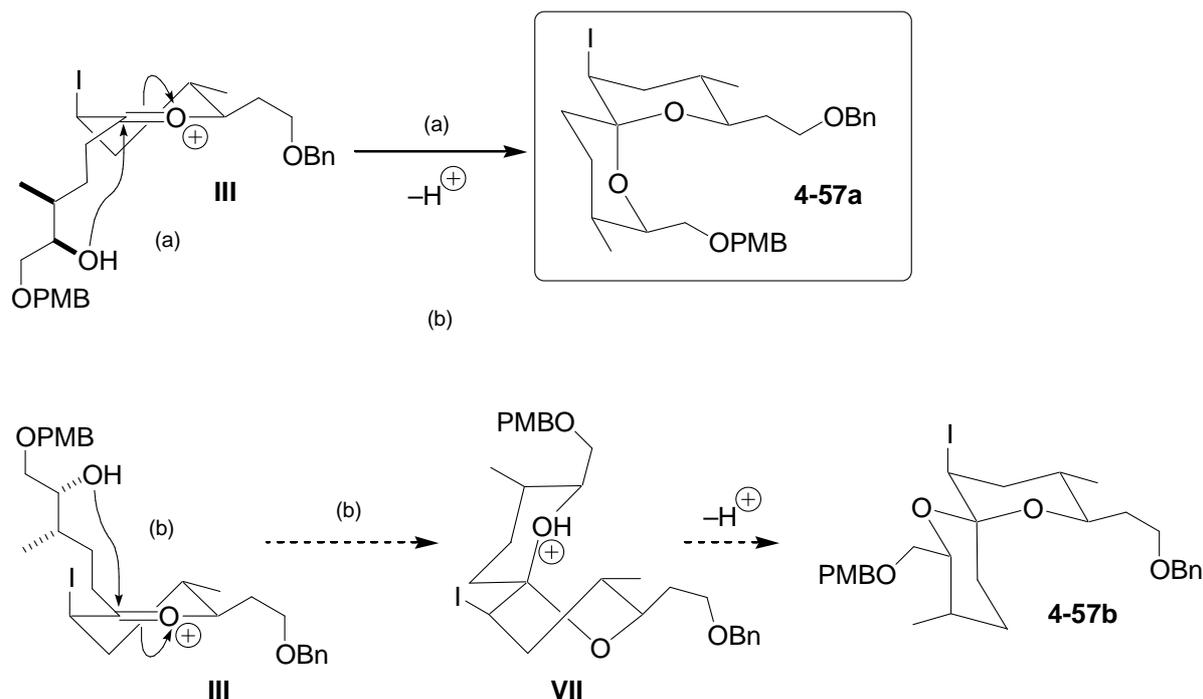


Abb. 90: Nucleophiler Angriff der Hydroxy-Gruppe führt zum Spiroacetal **4-57a**

4.6 Fertigstellung von Spirofungin-Derivaten

Um zu verschiedenen Derivaten von Spirofungin A zu gelangen, wurde in einer Modellstudie die Ethanolseitenkette an C-11 um zwei C-Atome zu einem ungesättigten Ester verlängert. Diese Derivate (vgl. **Abb. 93**) weisen strukturelle Ähnlichkeiten zu Spirofungin A auf, sind aber um sechs C-Atome kürzer.

Dafür wurde zunächst die Benzyl-Schutzgruppe unter reduktiven Bedingungen abgespalten.¹⁴⁹ Dabei konnte selbst nach 48 h Reaktionszeit keine vollständige Reaktion erreicht werden und das Edukt musste vom Produkt getrennt werden und konnte zu 50% zurückgewonnen werden. Auch andere Methoden, wie z. B. die katalytische Transferhydrierung unter Verwendung von Cyclohexen und Pd(OH)₂ in EtOH und in EtOAc,¹⁵⁰ führten zur Epimerisierung des Spiroacetals und verliefen ebenfalls nicht vollständig. Mit dem freien Alkohol **4-58** wurde eine Dess-Martin-Oxidation⁵¹ durchgeführt, gefolgt von einer HWE-Reaktion unter Roush-Bedingungen.¹⁴⁰ Der ungesättigte Ester **4-59** konnte somit in einer Ausbeute von 71% erhalten werden (**Abb. 91**).

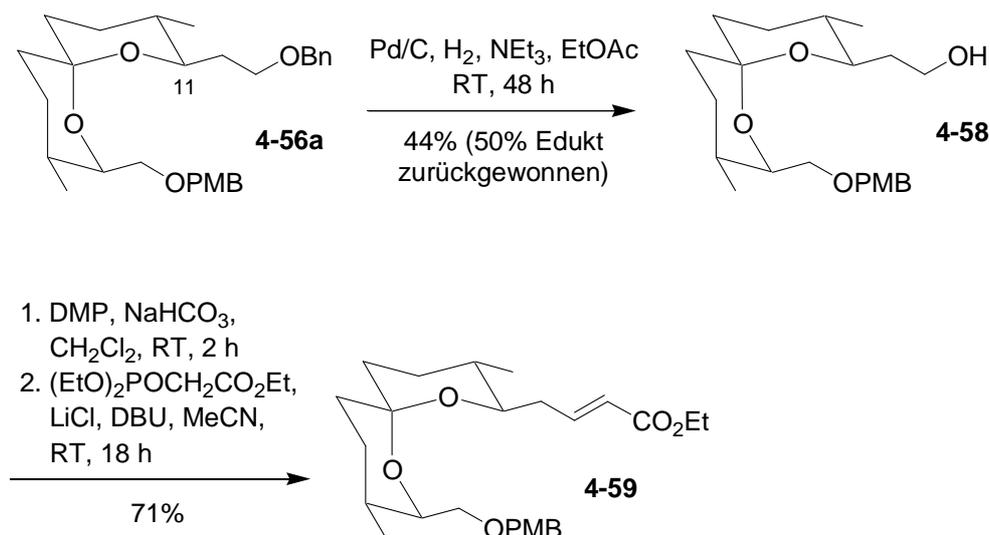


Abb. 91: Etablierung einer modifizierten Seitenkette an C-11

Für die Einführung der Seitenkette an C-19 wurde ebenfalls eine HWE-Reaktion gewählt, die bereits von Shimizu für die Totalsynthese der Spirofungine verwendet wurde.^{37c} Dafür musste zunächst die PMB-Schutzgruppe entfernt werden, was unter oxidativen Bedingungen mit DDQ durchgeführt wurde.¹⁵¹ Die Reaktion konnte allerdings nicht länger als drei Stunden ablaufen, da selbst durch Zugabe von NaHCO₃ bei längerer Reaktionszeit ein Epimerengemisch entstand. Es konnte daher nur eine Ausbeute von 32% erhalten werden, wobei 62% des Edukts zurückgewonnen werden konnte. Auch mit anderen milden Oxidationsmitteln wie CAN¹⁴⁴ wurde eine Epimerisierung festgestellt und die Reaktion verlief ebenfalls nicht vollständig. Mit dem erhaltenen Alkohol **4-60** wurde eine ähnliche Reaktionsfolge wie bei der anderen Seitenkette durchgeführt. Er wurde einer Dess-Martin-Oxidation unterzogen und der entstandene Aldehyd in einer HWE-Reaktion mit dem Phosphonat **2-31** zum zweifach ungesättigten Ester **4-61** umgesetzt. Dieser Ester wurde anschließend mit NaOH zur Säure **4-62** verseift. Dabei konnte selbst nach präparativer DC kein einzelnes Produkt isoliert werden, was darauf schließen lässt, dass während der Aufarbeitung mit 1M HCl ein Gemisch der Epimere entstand (**Abb. 92**).

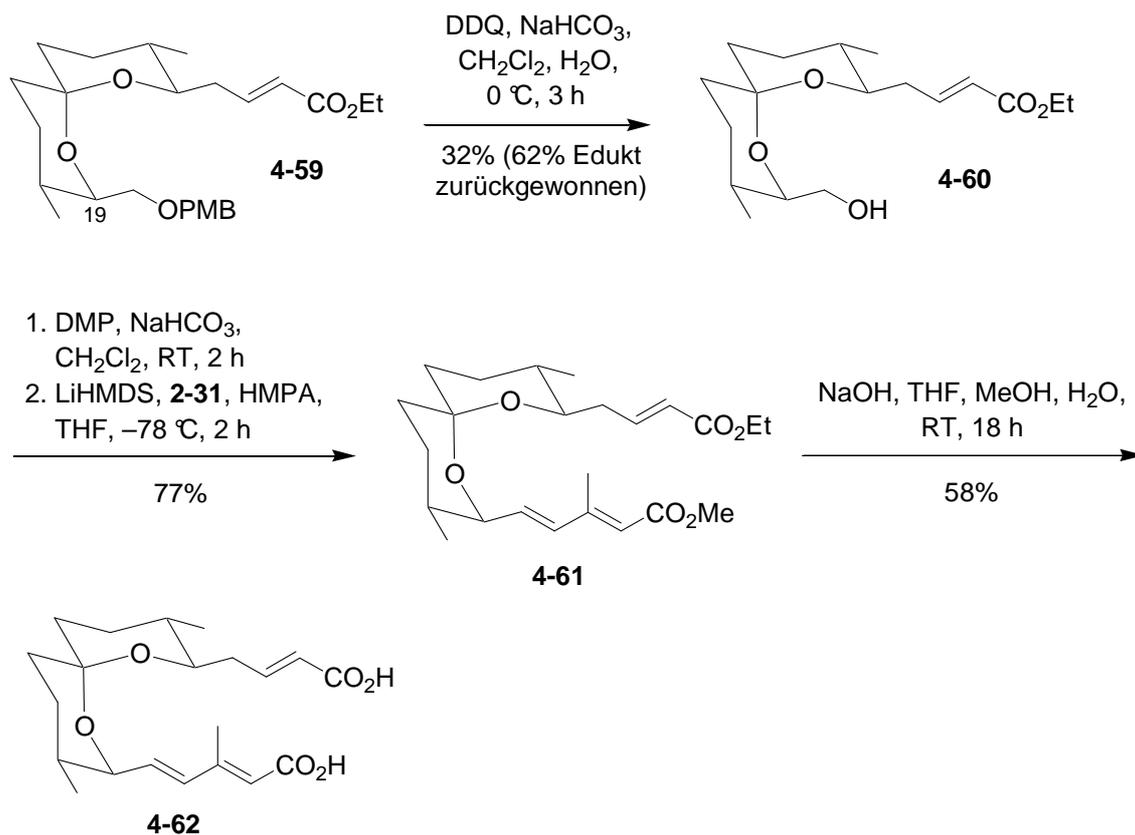


Abb. 92: Fertigstellung der Spirofungin-Derivate **4-61** und **4-62**

Somit konnten ein Säurederivat und ein Esterderivat von Spirofungin A synthetisiert werden (**Abb. 93**). Beim Vergleich mit Spirofungin A sieht man, dass die Seitenkette an C-19 identisch mit der von Spirofungin A ist. Die Seitenkette an C-11 ist um sechs C-Atome verkürzt und enthält keine Hydroxy-Funktion an C-5. Da angenommen wird, dass die Hydroxy-Funktion an C-5 eine essentielle Rolle in der biologischen Wirkung von Reveromycin A und Spirofungin A spielt (vgl. **Abb. 13**),^{29,30} sind solche verkürzten Derivate von Spirofungin A ohne diese Hydroxy-Funktion sehr interessante Verbindungen für biologische Tests.

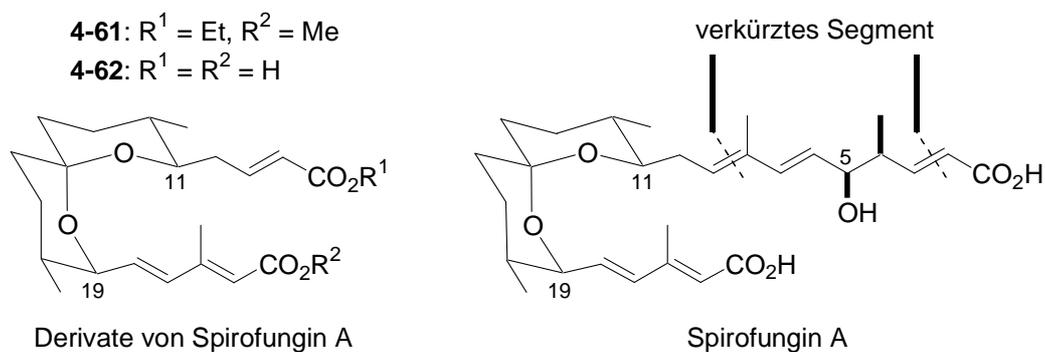


Abb. 93: Vergleich von Spirofungin A und dessen Derivate

4.7 NMR-Untersuchungen am Beispiel von 4-60

Im Folgenden soll kurz auf einige interessante Signale im ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **4-60** eingegangen und die Zuordnung der Kopplungskonstanten der Protonen 10- H_a und 10- H_b aufgezeigt werden.

In **Abb. 94** ist das Protonenspektrum des Alkohols **4-60** zu sehen. Vergrößert sind die Signale der diastereotopen Protonen 10- H_a und 10- H_b , sowie der Protonen 9-H und 11-H. Für die Protonen 9-H und 11-H ergibt sich jeweils ein ddd mit je 3 unterschiedlichen Kopplungskonstanten. Schön zu sehen ist im Signal des Protons 11-H, dass die axiale Kopplung zwischen 11-H und 12-H mit 9.7 Hz den größten Wert einnimmt. Interessant sind die Protonen 10- H_a und 10- H_b , deren Signal jeweils in ein dddd aufspaltet. Dabei ergibt die geminale 2J -Kopplung den größten Wert von ca. 15 Hz und die allylische 4J -Kopplung zum Proton 8-H den geringsten Wert von ca. 1–2 Hz. Die vicinalen 3J -Kopplungskonstanten, die sich aus den Kopplungen mit den Protonen 9-H und 11-H ergeben, liegen zwischen 3.7 Hz und 8.4 Hz.

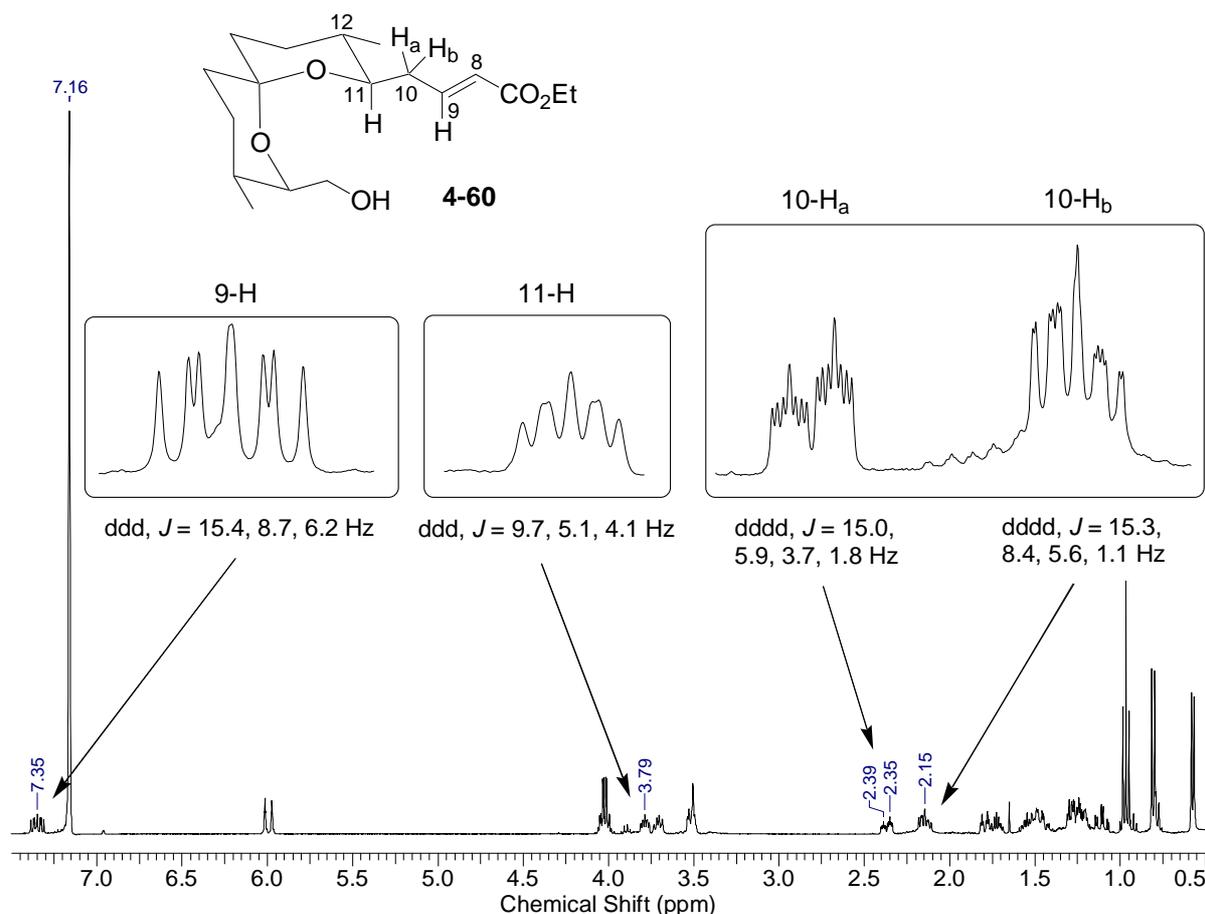


Abb. 94: ^1H -NMR-Spektum des Alkohols **4-60**

Um die Kopplungskonstanten des Signals von Proton 10-H_a zu bestimmen, wurde eine sog. „inverted splitting tree“ Analyse anhand der Vorschrift von Hoye durchgeführt.¹⁵² Dabei können die Aufspaltungen des Signals immer weiter reduziert werden und so die Kopplungskonstanten nacheinander ermittelt werden (**Abb. 95**). Zeichnet man die Signale als scharfe Linien, ergeben sich 16 (2^4) Peaks² mit relativen Linien-Intensitäten von 1:1:1:2:1:1:1:1:1:1:2:1:1:1. Der Abstand zwischen Peak 1 und 2 repräsentiert immer die kleinste Kopplungskonstante des Multipletts. Diese Konstante muss nun in insgesamt 8 Linienpaare im Multiplett gefunden werden, wobei darauf zu achten ist, dass jede Linien-Intensität nur einmal verwendet werden darf. Wird nun ausgehend von den Zentren jedes Paares ein neues Multiplett erzeugt, ergeben sich 8 (2^3) Linien, die ein ddd darstellen. Diese Prozedur wird so oft wiederholt bis sich nur noch eine Linie ergibt. Dabei ergeben sich, wie in **Abb. 95** zu sehen ist, die 4 Kopplungskonstanten.

Dieses Verfahren kann auf nahezu jedes komplexe Multiplett erster Ordnung angewandt werden. In einfacheren Fällen wurden von Hoye einige Tabellen mit sehr vielen Kopplungsmustern von ddd's und dddd's veröffentlicht, mit deren Hilfe viele Multipletts ausgewertet werden können.

² Hier ergeben sich 14 Signale, da die Signale 4/5 und 12/13 aufeinanderliegen. Somit ergibt sich für diese Signale eine relative Intensität von 2.

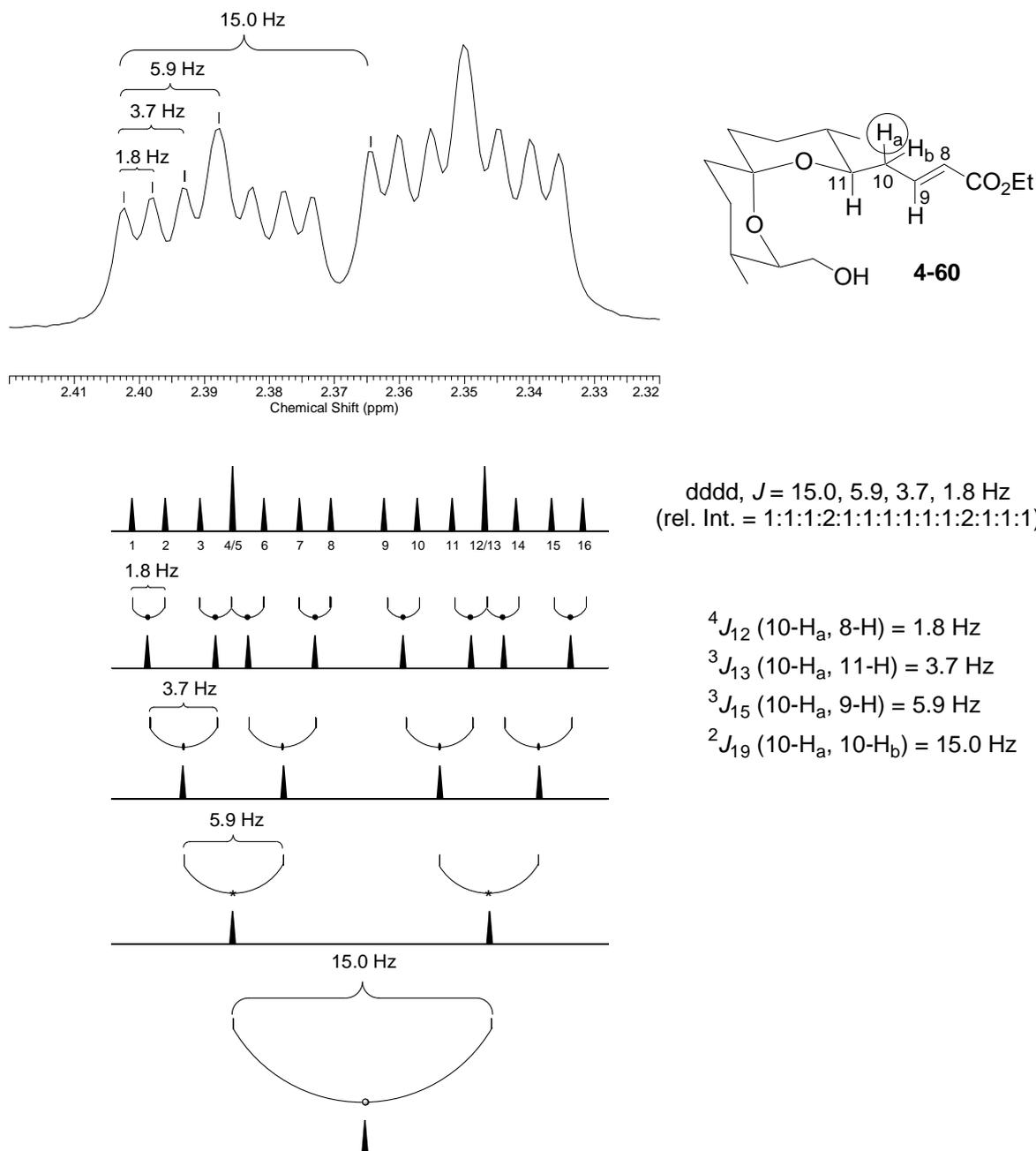


Abb. 95: Bestimmung der Kopplungskonstanten des Protons 10- H_a im Alkohol **4-60**

4.8 Biologische Tests

4.8.1 Wachstumshemmtest eines *Botrytis cinerea*-Stamms

Es wurden verschiedene biologische Aktivitätstests durchgeführt. Das Esterderivat **4-61** und das Säurederivat **4-62** wurden in einem Agar-Diffusionstest auf eine wachstumshemmende Wirkung gegen *Botrytis cinerea* Tü 157 getestet. Ebenfalls wurde im gleichen Testsystem eine Probe von Spirofungin A getestet. Diese Probe zeigte in der Tat eine wachstums-

hemmende Aktivität gegenüber *Botrytis cinerea* Tü 157,¹⁴ obwohl die Probe bereits mehrere Jahre gelagert wurde und laut HPLC-Messungen fast vollständig zerstört war. Im Gegensatz dazu zeigten die Säure **4-62** und der Ester **4-61** keinerlei wachstumshemmende Wirkung gegen *Botrytis cinerea* Tü 157, der Pilz konnte sich nach 18 h Inkubationszeit bei 24 °C ungehindert auf der Agarplatte ausbreiten.

Dieses Verhalten steht im Einklang mit den Ergebnissen von Shimizu.²⁹ In seinen Untersuchungen zeigten Derivate von Reveromycin A und Spirofungin A, bei denen die Hydroxy-Gruppe an C-5 nicht vorhanden oder durch Silyl- oder Acetyl-Gruppen geschützt war, eine sehr viel geringere oder gar keine Wirkung.

4.8.2 5-Lipoxygenase Aktivitätstest

Die 5-Lipoxygenase (5-LO) katalysiert die Umwandlung der Arachidonsäure (AA), die in veresterter Form Bestandteil der Zellmembran ist, zu proinflammatorisch wirkenden Metaboliten wie Leukotrien B₄ oder 5-HETE. Die LT-Biosynthese ist in **Abb. 96** gezeigt und geht von Arachidonsäure aus, die zunächst durch die 5-LO unter O₂-Einbau zur 5-HPETE umgesetzt wird. Diese kann entweder in der Zelle reduktiv zur 5-HETE abgebaut werden oder unter Wasserabspaltung weiter zum LTA₄ von der 5-LO katalysiert werden. Dieses instabile Epoxid kann nun entweder katalysiert durch die LTA₄-Hydrolase in LTB₄ hydrolysiert werden oder spontan ohne das Mitwirken eines Enzyms in das 6-*trans*-LTB₄ überführt werden. Auch für andere Enzyme wie die LTC₄-Synthase dient das LTA₄ als Substrat, dabei werden die Cysteinyl-Leukotriene C₄, D₄ und E₄ synthetisiert, an denen verschiedene Aminosäuren über ein Cystein an C-6 gebunden sind.¹⁵³

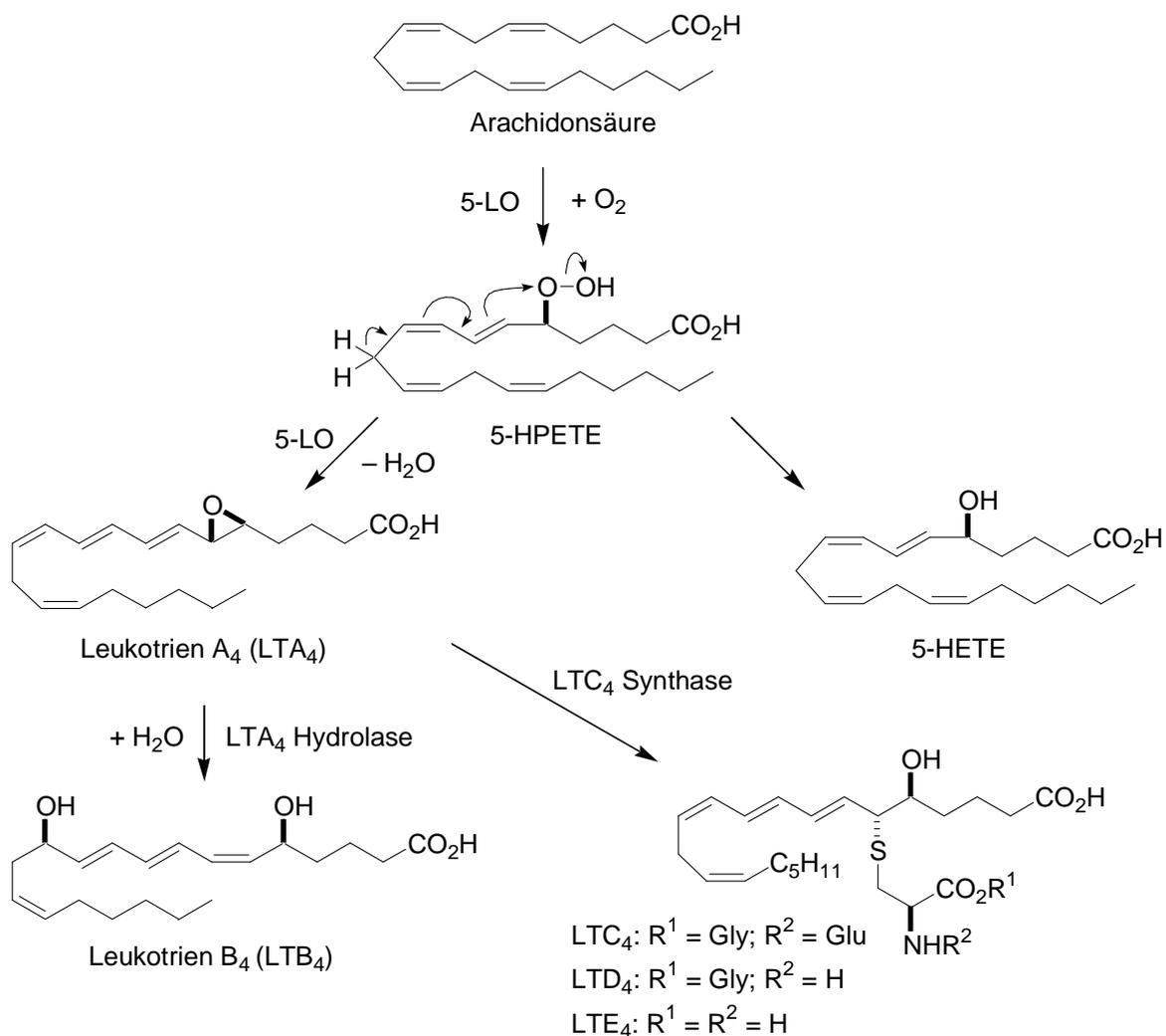


Abb. 96: 5-LO-vermittelte LT-Biosynthese aus Arachidonsäure

Leukotriene wirken Rezeptor-vermittelt und spielen in Entzündungskrankheiten, Autoimmunkrankheiten, kardiovaskulären Krankheiten und verschiedenen Krebserkrankungen eine Rolle.¹⁵⁴ Daher ist es sinnvoll nach Inhibitoren der LT-Biosynthese zu suchen. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Spirofungin A und der Arachidonsäure bzw. deren Metabolite wurden die Derivate **4-61** und **4-62** in einem zellulären Testsystem (siehe Experimenteller Teil) auf 5-LO-Hemmung untersucht. In **Tabelle 1** sind die Ergebnisse des Aktivitätstests aufgeführt. Dabei wurde als Negativkontrolle eine DMSO-Lösung verwendet und als Positivkontrolle BWA4C, ein bekannter Inhibitor der 5-LO. Als Stimuli wurde einerseits Calcimycin und AA, andererseits nur Calcimycin eingesetzt. Calcimycin dient als Ionophor und transportiert Ca²⁺-Ionen durch die Zellmembran, die eine Aktivierung der 5-LO bewirken. Es wurde der Ester **4-61** und die Säure **4-62** in einer Konzentration von 10 µM in beiden Testsystemen untersucht. Nach der Inkubation im ersten Testsystem ergab sich für den Ester **4-61** eine Restaktivität von 49.9% der 5-LO im Vergleich zur

Negativkontrolle. Der Aktivitätstest mit der Säure **4-62** zeigte eine Restaktivität von 80.5%. Im zweiten Testsystem, in dem keine AA extrazellulär zugegeben wurde, zeigte die Probe mit dem Ester erstaunlicherweise eine erhöhte Aktivität der 5-LO auf einen Wert von 176.4%. Die Säure zeigte hier keine Wirkung im Vergleich zur Negativkontrolle. Da diese Messungen bisher nur einmal durchgeführt wurden, müssten weitere Untersuchungen unternommen werden, um eine Hemmwirkung der Substanzen sicherzustellen.

Tabelle 1: Ergebnisse des 5-LO-Aktivitätstest

Probe	Konzentration [μM] ³	Stimulus	5-LO Produkte	Restaktivität [%]
DMSO		Calcimycin 2.5 μM + AA 20 μM	3522	100
BWA4C	0.3	Calcimycin 2.5 μM + AA 20 μM	886	25.2
Ester 4-61	10	Calcimycin 2.5 μM + AA 20 μM	1756	49.9
Säure 4-62	10	Calcimycin 2.5 μM + AA 20 μM	1967 ⁴	80.5
DMSO		Calcimycin 2.5 μM	419	100
BWA4C	0.3	Calcimycin 2.5 μM	69	16.4
Ester 4-61	10	Calcimycin 2.5 μM	739	176.4
Säure 4-62	10	Calcimycin 2.5 μM	213 ⁴	98.1

³ Alle Konzentrationsangaben in diesem Test beziehen sich auf die Endkonzentration in der Lösung.

⁴ Die Menge wurde nur auf 5-HETE bezogen.

5 Zusammenfassung Kapitel I

Im ersten Teil meiner Arbeit konnte eine hoch stereoselektive Synthese zur [6,6]-Spiroacetal-Kernstruktur von Spirofungin A entwickelt werden. Dazu wurden zunächst die Bausteine **4-47** und **4-31** synthetisiert und über eine Yamaguchi-Veresterung gekuppelt (**Abb. 97**). Die *syn*-Konfiguration im C15–C20-Fragment **4-47** konnte über eine Evans-Aldol-Reaktion etabliert werden, ausgehend vom Aldehyd **4-18** und vom Evans-Reagenz **4-24**. Der Syntheseweg zum C15–C20 Fragment **4-47** konnte so in 7 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 24% verwirklicht werden. Die *anti*-Konfiguration im C9–C14-Fragment **4-31** wurde mittels einer Marshall-Tamaru-Reaktion erreicht, ausgehend vom Aldehyd **4-13** und Mesylat (*R*)-**4-10**. Das C9–C14-Fragment **4-31** konnte so in drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 57% dargestellt werden. Diese beiden Fragmente konnten in exzellenter Ausbeute unter Yamaguchi-Bedingungen verestert werden.

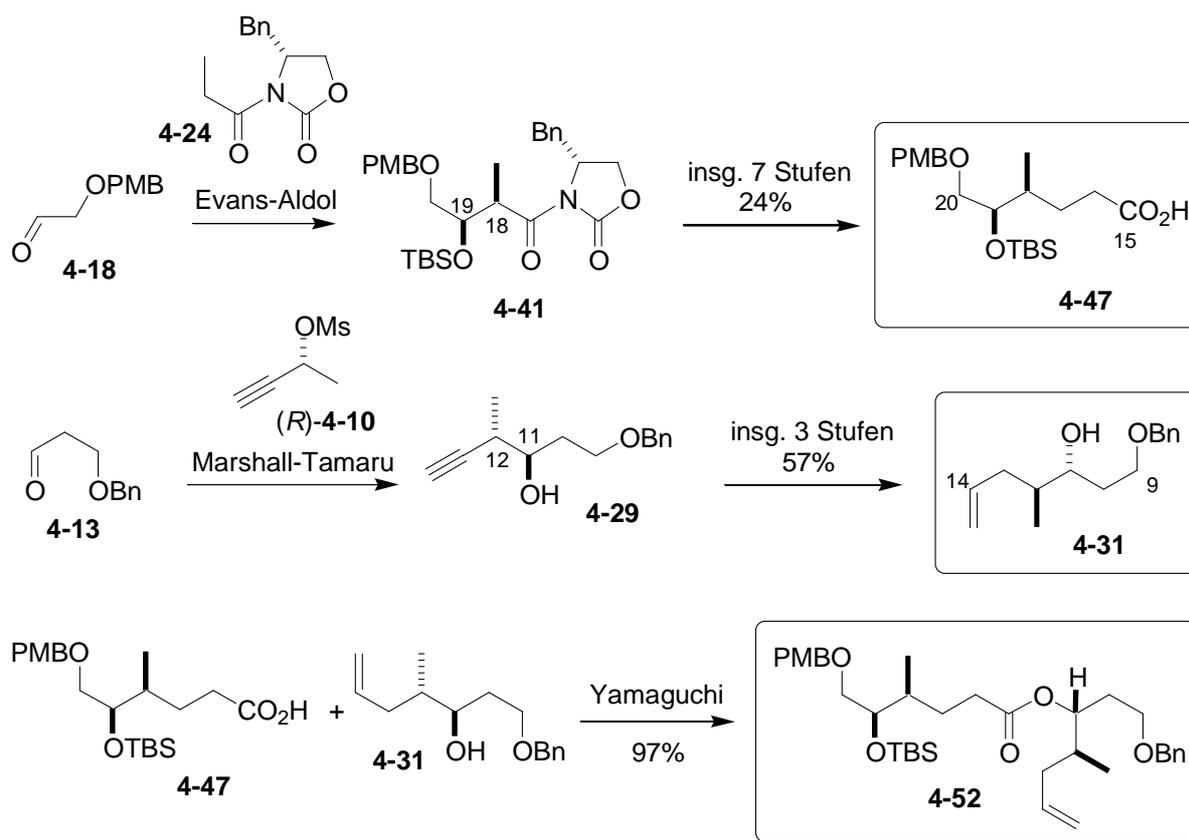


Abb. 97: Überblick über die Synthese der Bausteine **4-47** und **4-31** und deren Kupplung

Eine weitere Schlüsselreaktion war die Ester-Olefin-Metathese, die den Ester **4-52** in nur einer Stufe zum cyclischen Enolether **4-54** überführte. Dabei wurde ein Ethylen-Titan-Komplex eingesetzt, der *in situ* generiert wird und den Ester gleichzeitig olefiniert und in

einer RCM zum cyclischen Enolether schließt. Mit diesem cyclischen Enolether konnten nun Spiroacetalisierungen auf verschiedene Arten durchgeführt werden. Eine Umsetzung unter sauren Bedingungen liefert ein Gemisch der Spirofungin-A- und Spirofungin-B-Kernstruktur im Verhältnis 1:3. Eine Umsetzung mit NIS bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ hingegen liefert fast ausschließlich das Spiroacetal **4-56a**, das der Kernstruktur von Spirofungin A entspricht (**Abb. 98**). Da sich gezeigt hat, dass Spirofungin A biologisch sehr viel wirksamer ist als Spirofungin B, ist ein solcher stereoselektiver Zugang zum Spiroacetal **4-56a** erstrebenswert. Insgesamt konnte die Kernstruktur von Spirofungin A in 12 Stufen ausgehend vom bekannten Aldehyd **4-18** mit einer Gesamtausbeute von 12% dargestellt werden.

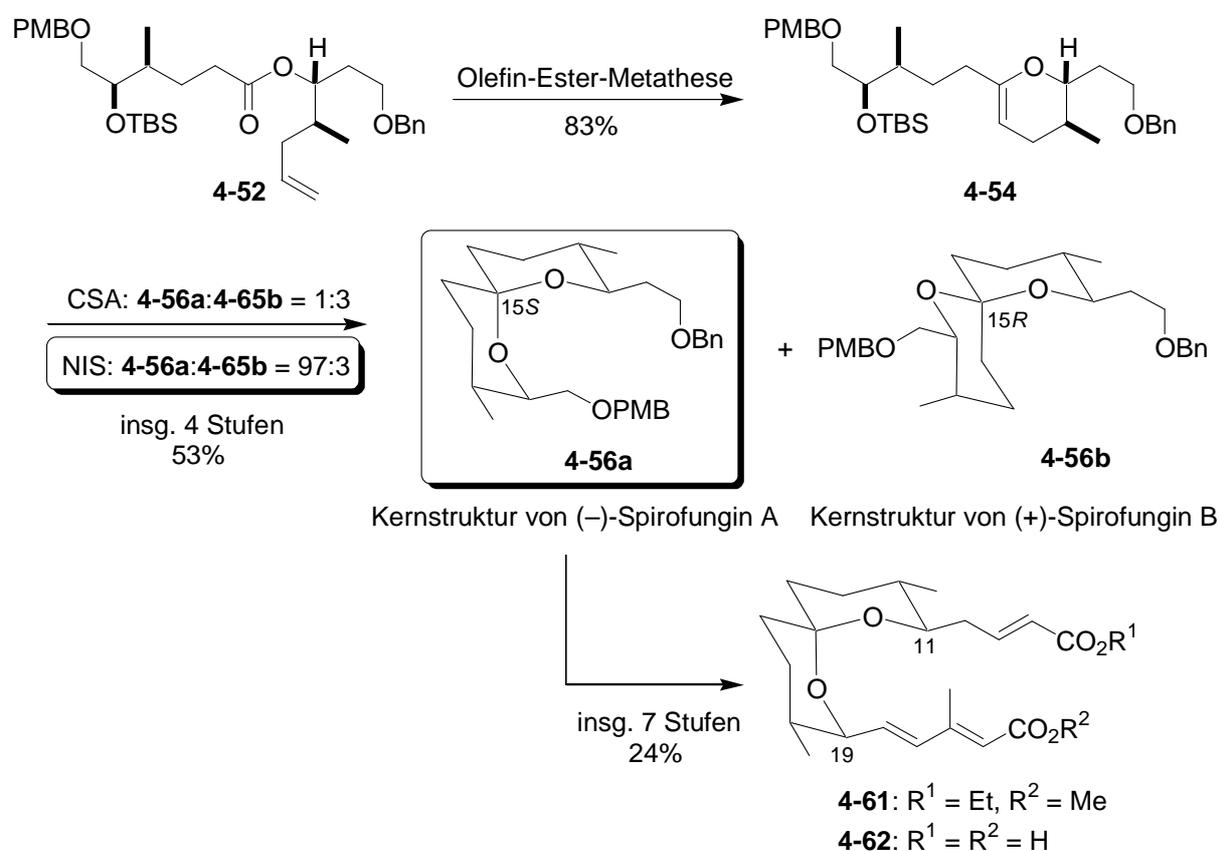


Abb. 98: Die letzten Schritte zur Kernstruktur und zu Derivaten von Spirofungin A

Eine Derivatisierung erfolgte ausgehend von **4-56a** in 7 Stufen mit einer Ausbeute von 24% zum Diester **4-61** und zur Disäure **4-62**, die verschiedenen biologischen Tests unterzogen wurden. In einem Agar-Diffusionstest gegen *Botrytis cinerea* Tü 157 wurden beide Derivate getestet; es zeigte sich keine Wachstumshemmung dieses Pilzes, was mit den Ergebnissen von Shimizu in Einklang gebracht werden kann. In einem 5-LO-Aktivitätstest zeigte der Diester **4-61** eine Hemmung der 5-LO auf 50% Restaktivierung bei einer Konzentration von $10\text{ }\mu\text{M}$.

5.1 Ausblick

Um eine mögliche Totalsynthese oder weitere Derivate von Spirofungin A zu erreichen, könnte eine Suzuki-Kupplung als Schlüsselschritt verwendet werden, wie sie bereits in der Totalsynthese von Shimizu^{37c} beschrieben wird. Dazu müsste der synthetisierte Alkohol **4-58** in einer Corey-Fuchs-⁵⁰ oder Bestmann-Reaktion⁵² zum Alkin **5-1** überführt werden und in einer (*E*)-selektiven Hydrozirkonierung⁶² zum Vinyljodid **5-2** umgesetzt werden, was als Ausgangsprodukt für die Suzuki-Kupplung dient.⁶⁴ Für die folgende Suzuki-Kupplung könnten verschiedene Borane eingesetzt werden, um Zugang zu verschiedenen Derivaten von Spirofungin A zu bekommen (**Abb. 99**). Verwendet man das Boran **2-32**, das leicht aus dem Alkohol **4-45** dargestellt werden könnte,^{37c} erhält man einen möglichen Zugang zur Totalsynthese von Spirofungin A.

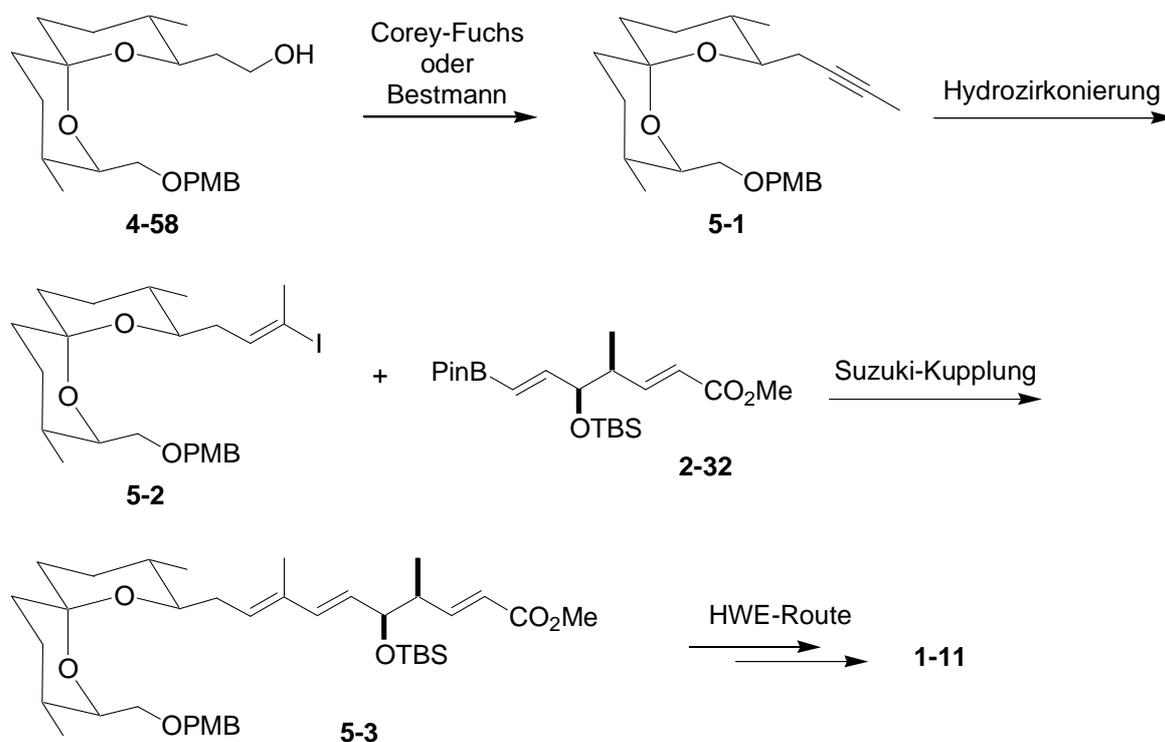


Abb. 99: Mögliche Totalsynthese, ausgehend vom Alkohol **4-58**

Sehr interessant wäre es, zu untersuchen, welche Auswirkungen Spirofungin A und andere Derivate auf die Wachstumshemmung verschiedener Pilze oder die Aktivität der 5-LO haben. Dazu könnten die in einer Suzuki-Kupplung hergestellten Verbindungen in ähnlichen Testsystemen, wie in Abschnitt 4.8 beschrieben, auf eine biologische Wirkung in verschiedenen Testsystemen untersucht werden.

Kapitel II

Studien zur Synthese von Aphanorphin über intramolekulare Buchwald-Hartwig-Arylierung

6 Einleitung

6.1 Alkaloide

Eine weit verbreitete Naturstoffklasse sind die Alkaloide, zu denen über 20000 Naturstoffe gezählt werden, die vorwiegend aus pflanzlicher, seltener aus tierischer Herkunft stammen.¹⁵⁵

Obwohl es bis heute noch keine eindeutige Definition für diese Stoffklasse gibt, werden zu den Alkaloiden Verbindungen gezählt, die mindestens ein meist heterocyclisch gebundenes Stickstoff-Atom enthalten, oft alkalisch reagieren und oft schon in kleinen Dosen eine biologische Wirkung auf den menschlichen Körper zeigen, wie z. B. beruhigend, schmerzbetäubend, krampflösend, usw..

Der Begriff der Alkaloide wurde 1819 von Meissner geprägt und bedeutet „alkaliartig“ und ist zusammengesetzt aus dem arabischen *al qualja* / القلوي = Pflanzenasche, Alkali und dem griechischen *eidos* / εἶδος = Aussehen, Form, Art.¹⁵⁶

Als das erste aus einer pflanzlichen Droge rein isolierte Alkaloid gilt das (–)-Morphin (**1-1**), wessen Name sich von Morpheus, dem griechischen Gott des Schlafes, ableitet. Es wurde 1806 von Sertürner aus dem Schlafmohn *Papaver somniferum* (Papaveraceae) isoliert und kann im Opium, dem getrockneten Milchsafte des Schlafmohns, in einem Anteil von bis zu 20% enthalten sein.¹⁵⁷ Ferner enthält Opium noch über 40 weitere Isochinolin-Alkaloide (**Abb. 100**), wie z. B. (–)-Codein (**6-1**), (–)-Thebain (**6-2**), Papaverin (**6-3**) und (–)-Narcotin (**6-4**).¹⁵⁸

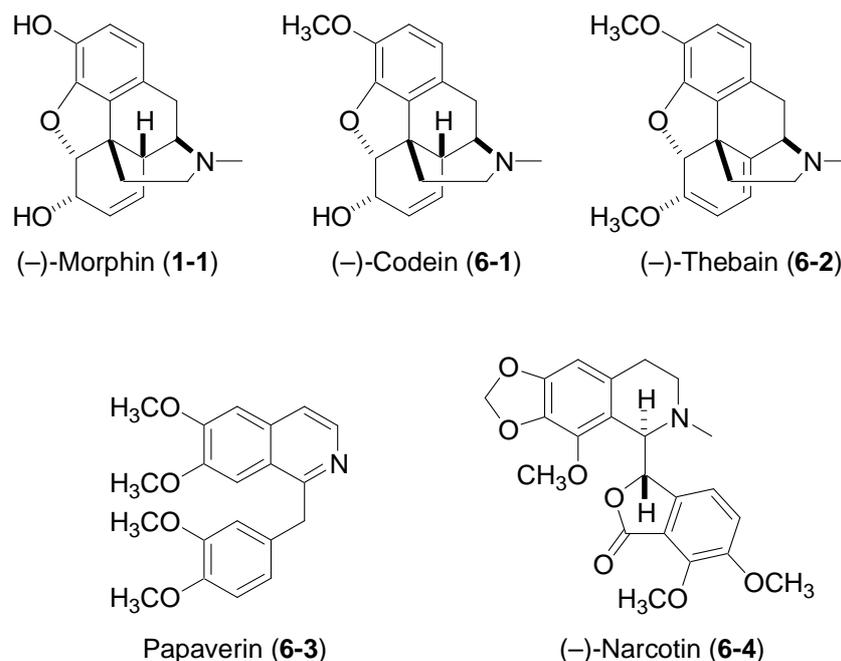


Abb. 100: Im Opium enthaltene Alkaloide

Nahezu alle Alkaloide im Opium zeigen eine Wirkung auf den Menschen, so gelten z. B. (-)-Morphin (sehr potentes Schmerzmittel) und (-)-Codein (Hustenstiller) als die am häufigsten verschriebenen Wirkstoffe pflanzlicher Herkunft.¹⁵⁹ Die schmerzbetäubende und euphorisierende Wirkung des Opiums ist schon seit der Antike bekannt. So wurde die Arznei *Theriak*, die hauptsächlich aus Wein, Opium und Schlangengift zubereitet wurde, als Allheilmittel gegen nahezu jede Krankheit noch bis ins 19. Jahrhundert angewandt.¹⁵⁷

Die Strukturaufklärung des Morphins gelang Robinson im Jahre 1925.¹⁶⁰ Er legte damit den Grundstein für die Entwicklung neuer synthetischer Opiode, die die T-Form des Morphins mehr oder weniger deutlich imitieren.¹⁶¹ Synthetische Opiode sind oft einfacher aufgebaut als Morphin, enthalten aber ähnliche Strukturelemente (**Abb. 101**). Beispiele hierfür sind Pentazocin (**6-5**) oder Fentanyl (**6-6**), das im Vergleich zum Morphin eine 50–100-mal höhere analgetische Wirkung aufweist.¹⁵⁵

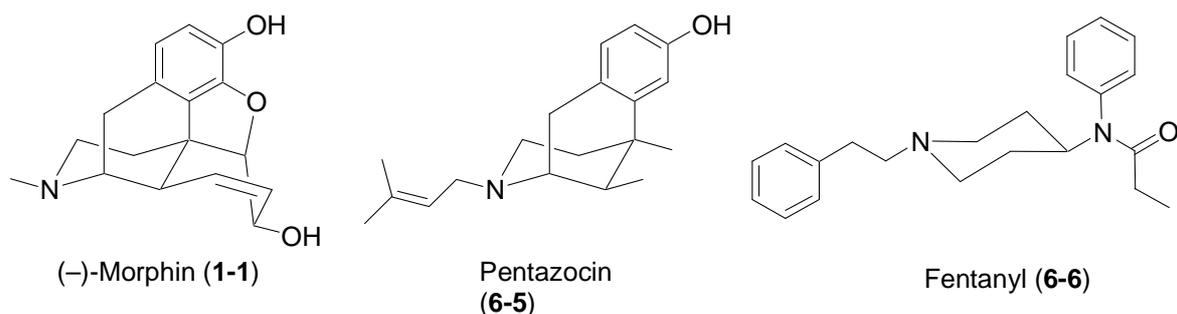


Abb. 101: Strukturen synthetischer Opiode Pentazocin (**6-5**) und Fenantyl (**6-6**)

Sowohl die analgetische Wirkung der Opioide als auch unerwünschte Nebenwirkungen wie Atemdepression oder Abhängigkeit kommen durch die Wechselwirkung mit Opioid-Rezeptoren zustande. Man kennt heute vier verschiedene Opioid-Rezeptoren, μ -, δ -, κ - und ORL-1-Rezeptoren.¹⁶² Morphin und viele andere synthetische Opioide wie Fentanyl entfalten ihre Wirkung durch agonistische Wechselwirkung an den μ -Rezeptor,¹⁶¹ der als der wichtigste Opioid-Rezeptor gilt.¹⁶³ Aber auch der κ -Rezeptor spielt in der therapeutisch nutzbaren Analgesie eine wichtige Rolle, vermittelt aber neben der analgetischen Wirkung auch Nebenwirkungen wie starke Sedierung oder Dysphorie. Pentazocin beispielsweise wird zu den κ -Agonisten und den partiellen μ -Agonisten gezählt. Wird die μ -Komponente zu groß, steigt die Abhängigkeitsproblematik, bei einer stark ausgeprägten κ -Komponente überwiegen die dysphoren Nebenwirkungen und eine therapeutische Anwendung wird erschwert.

Alle vier Rezeptoren gehören zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, deren Effekte durch die Bindung eines Opiates an den Rezeptor ausgelöst werden (**Abb. 102**). Durch die Bindung eines Opioids an einen Opiat-Rezeptor wird die Dissoziation der α -Untereinheit vom G-Protein vermittelt,¹⁶⁴ was die drei wichtigsten Opioideffekte auslöst. Diese sind die Aktivierung eines Kaliumkanals, die Hemmung spannungsabhängiger Calciumkanäle und die Hemmung der Adenylyl-Cyclase. Weitere noch nicht genau geklärte Effekte sind die Aktivierung von Phospholipasen und MAP-Kinasen. Die Hemmwirkung wird aber hauptsächlich der direkten Reduktion der Neurotransmitterfreisetzung und Blockierung der spannungsabhängigen Calciumkanäle zugeschrieben.¹⁶²

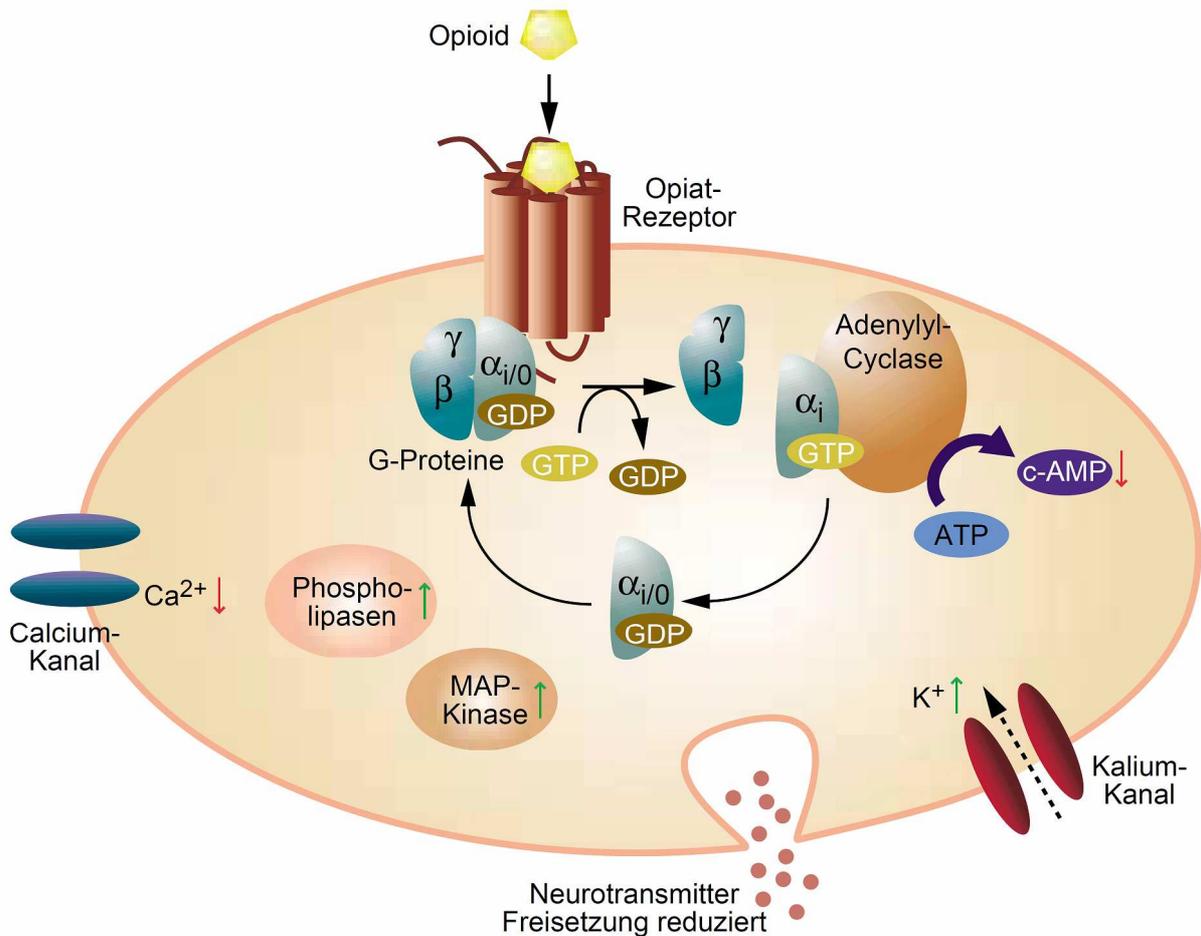


Abb. 102: Durch Bindung eines Opioids ausgelöste Effektorsysteme in der Zelle¹⁶²

Ein weiteres interessantes Alkaloid ist das (-)-Aphanorphin (**6-7**), das Morphin und anderen Benzmorphanen wie Pentazocin oder Eptazocin (**6-8**) in der Struktur sehr ähnelt.¹⁶⁵

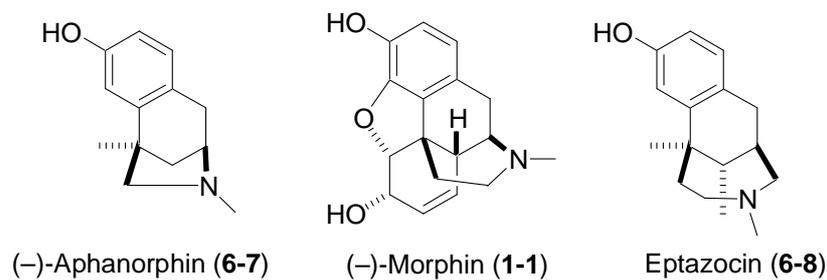


Abb. 103: Strukturen von (-)-Aphanorphin (**6-7**), (-)-Morphin (**1-1**) und Eptazocin (**6-8**)

Aphanorphin wurde 1988 aus der blau-grünen Süßwasseralge *Aphanizomenon flos-aquae* isoliert.¹⁶⁶ Wegen der Ähnlichkeit zu anderen potenten Analgetika (**Abb. 103**) und der interessanten tricyclischen Benzazepin Gerüststruktur besteht seit der Entdeckung ein großes Interesse an diesem Naturstoff. Es wurden bereits etliche Totalsynthesen des natürlichen (-)-Aphanorphins, des synthetischen (+)-Aphanorphins als auch des racemischen

(±)-Aphanorphins veröffentlicht. Da eine biologische Aktivität wegen der Benzmorphin-Struktur vermutet wird, aber bis heute noch keine Aktivität gefunden wurde, sind auch weiterhin neue und effektivere Synthesen für diesen Naturstoff gefragt.

7 Theoretischer Teil

7.1 Bisherige Synthesen von Aphanorphin

Da es bereits eine Vielzahl an Totalsynthesen zu den Aphanorphinen gibt, wird im folgenden Abschnitt nur auf die neusten Synthesen der letzten Jahre eingegangen. Ein Überblick über verschiedene retrosynthetische Schnitte und mögliche Synthesen, die den Schnitten entsprechen, wurden in meiner Diplomarbeit gegeben (**Abb. 104**).¹⁶⁷ Dabei wurden die Synthesen von Takano¹⁶⁸ (Schnitt A), Li¹⁶⁹ (Schnitt B), Honda¹⁷⁰ (Schnitt C) und Gallagher¹⁷¹ (Schnitt D) näher beschrieben.

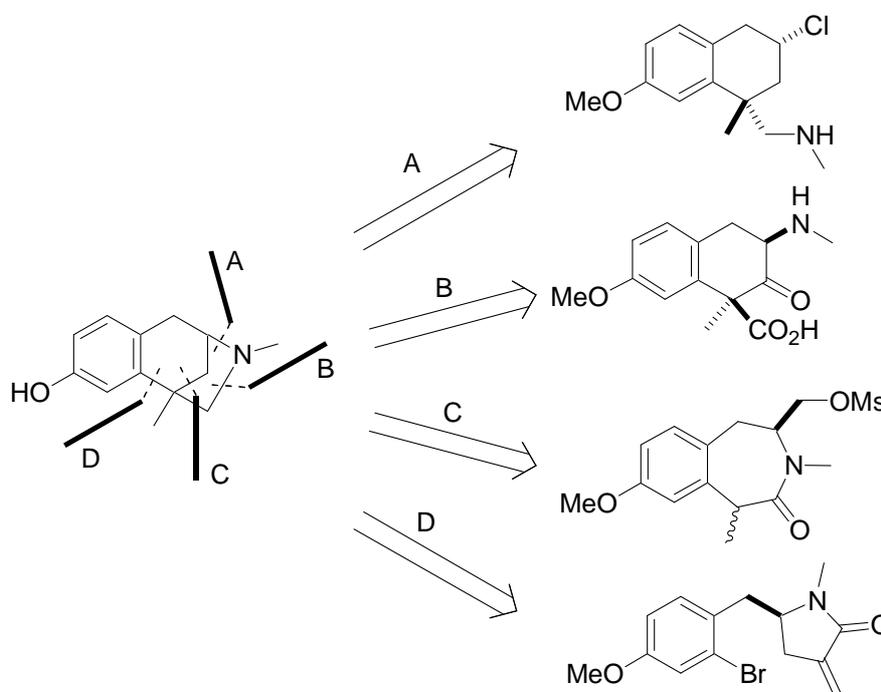


Abb. 104: Mögliche retrosynthetische Schnitte am (-)-Aphanorphin¹⁶⁷

7.1.1 Synthese von (+)-Aphanorphin nach Wolfe¹⁷²

Die neueste Synthese zum (+)-Aphanorphin verwendete für die Schlüsselcyclisierung eine Friedel-Crafts-Alkylierung (**Abb. 105**),¹⁷³ die in ähnlicher Weise bereits in früheren Synthesen eingesetzt wurde.¹⁷⁴ Das Pyrrolidinol **7-2** konnte durch eine Pd-katalysierte, asymmetrische Carboaminierung¹⁷⁵ aus dem racemischen Aminoalken **7-3** dargestellt werden.

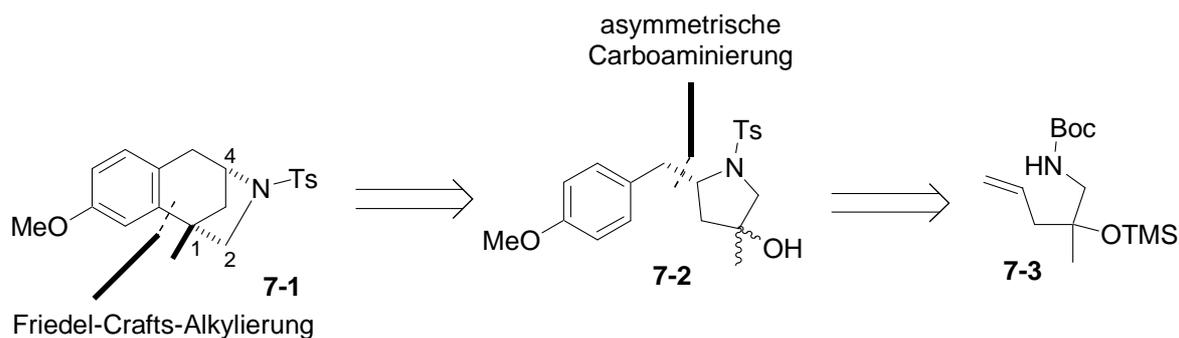


Abb. 105: Retrosynthetische Analyse nach Wolfe

Für die Synthese des Precursors **7-3** für die asymmetrische Carboaminierung wurde zunächst der Alkohol **7-4** über eine PCC-Oxidation in das Keton **7-5** überführt. Eine Addition von Allyl-MgBr an diese Keton gefolgt von einer TMS-Schätzung des entstandenen tertiären Alkohols ergab das racemische Aminoalken **7-3**. Die besten Ergebnisse für die asymmetrische Carboaminierung konnten mit dem Katalysator (*R*)-Siphos-PE (**7-6**) erhalten werden.¹⁷⁵ Es entstand ein 1:1-Gemisch der Diastereomere des Pyrrolidinol **7-7** in 75%iger Ausbeute, wobei die Stereochemie der Hydroxy-Gruppe für die nächste Reaktion keine Rolle spielte. Da die Friedel-Crafts-Alkylierung mit dieser Verbindung nicht oder nur sehr schlecht funktionierte, wurde die *N*-Boc-Schutzgruppe durch eine *N*-Tosyl-Schutzgruppe ersetzt, womit die Friedel-Crafts-Alkylierung mit einer Ausbeute von 63% die Kernstruktur **7-1** von (+)-Aphanorphin lieferte (**Abb. 106**).

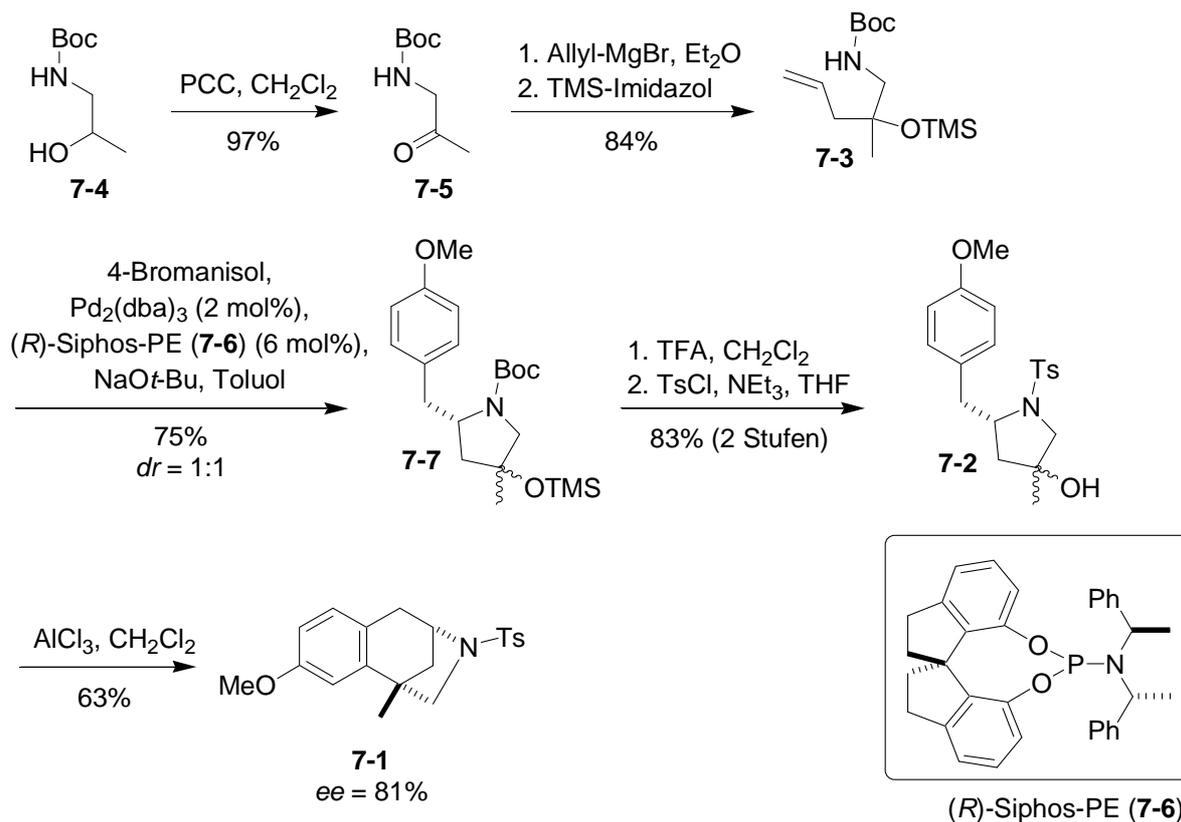


Abb. 106: Synthese der Kernstruktur von (+)-Aphanorphin

Die Fertigstellung des (+)-Aphanorphin (**Abb. 107**) erfolgte mit kleinen Abweichungen analog zu den Synthesen von Zhai zum (+)- und (-)-Aphanorphin.¹⁷⁴ Dabei wurde zunächst die Tosyl-Schutzgruppe abgespalten und der sekundäre Stickstoff über eine Eschenweiler-Clarke-Reaktion¹⁷⁶ methyliert. Die Etherspaltung der Methoxyfunktion mit BBr_3 zum entsprechenden Alkohol führte schließlich zum (+)-Aphanorphin (**6-7**).

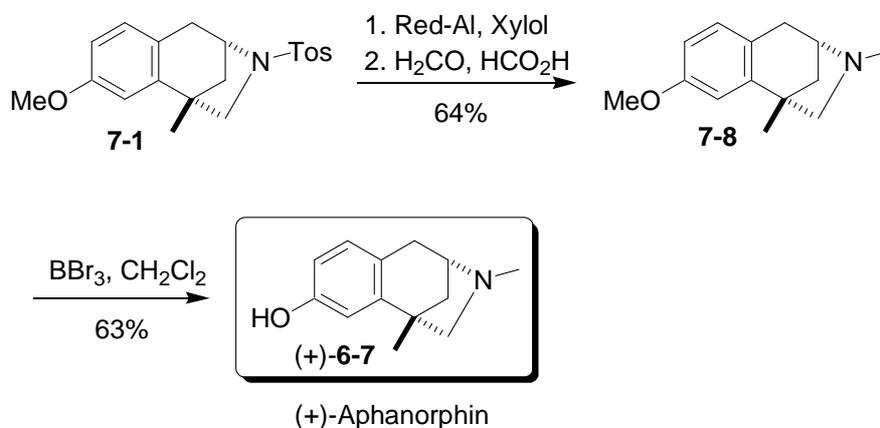


Abb. 107: Fertigstellung der Synthese von (+)-Aphanorphin

7.1.2 Synthese von (-)- und (+)-Aphanorphin nach Gonzáles-Gómez und Foubelo¹⁷⁷

Auch Gonzáles-Gómez und Foubelo verwendeten für die Synthese von Aphanorphin, ähnlich wie die eben beschriebene Synthese, als Schlüsselschritt eine Friedel-Crafts-Alkylierung,¹⁷⁴ die auf das Hydroxypyrrolidin **7-9** zurückgeführt werden konnte (**Abb. 108**). Dieses konnte über eine 5-*endo*-tet-Cyclisierung erreicht werden, ausgehend vom Epoxid **7-10**. Die chirale Information konnte über eine asymmetrische α -Aminoallylierung mit dem chiralen (*R*)- oder (*S*)-2-Methylpropan-2-sulfinamid (**7-12**) eingeführt werden.¹⁷⁸

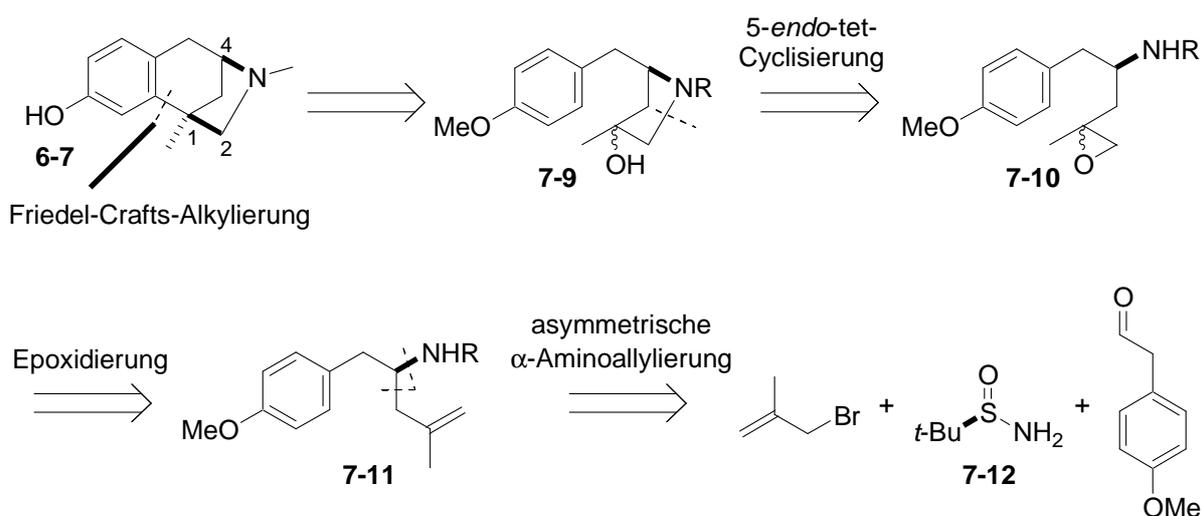


Abb. 108: Retrosynthetische Analyse nach Gonzáles-Gómez und Foubelo

Die Synthese startete mit der asymmetrischen α -Aminoallylierung. Dabei wurde zunächst aus PMBCHO und dem (*R*)-2-Methylpropan-2-sulfinamid (**7-12**) ein chirales *N*-(*tert*-Butylsulfinyl)imin gebildet, das unter Indium-vermittelter Addition von Methallylbromid zum chiralen Homoallylamin **7-13** reagiert. Unter gleichzeitiger Oxidation des Sulfinamids und Epoxidierung mittels *m*-CPBA wurde ein 1:1-Diastereomerengemisch des Epoxyamins **7-14** erhalten. Eine Umsetzung mit KI ergab zunächst ein Iodhydrin, das nach Cyclisierung ein Gemisch der beiden Diastereomeren des Pyrrolidins **7-15** ergab (**Abb. 109**).¹⁷⁹ Damit konnte verhindert werden, dass nur eines der beiden Epoxide reagierte, was in ähnlichen Epoxyamid-Systemen^{174a} zu beobachten war.

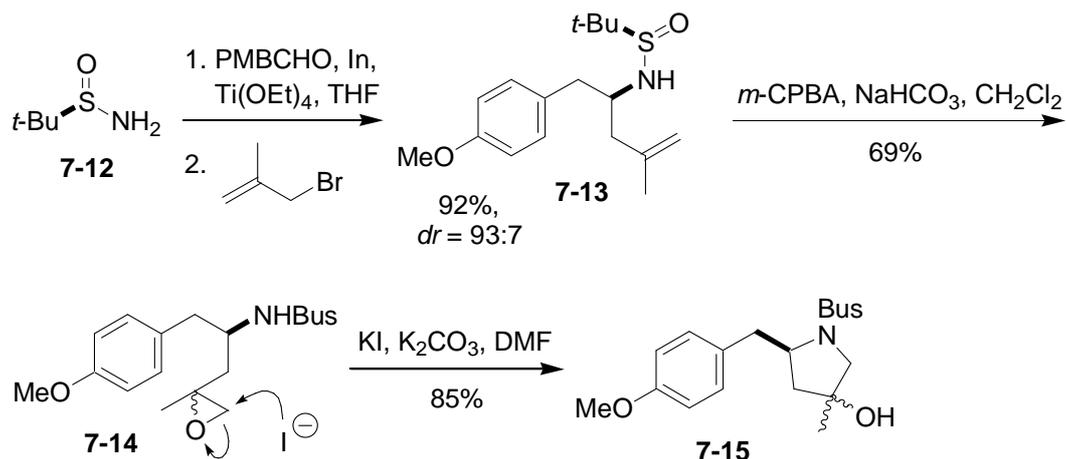


Abb. 109: Synthese des Hydroxypyrrolidins **7-15**

Das Hydroxypyrrolidin **7-15** diente als Ausgangsverbindung für die Friedel-Crafts-Alkylierung, allerdings wurde unter allen getesteten Bedingungen stets eine Zersetzung des Edukts beobachtet. Deswegen wurde an Stelle der Sulfonyl-Schutzgruppe eine Benzoyl-Schutzgruppe eingeführt. Mit diesem Pyrrolidin erzielte die Friedel-Crafts-Alkylierung mit AlCl₃ die Grundstruktur von (–)-Aphanorphin **7-17** mit einer Ausbeute von 84%. Die Fertigstellung erfolgte in drei Stufen analog zur Aphanorphin-Synthese von Zhai.^{174b} Dabei wurde zunächst die Benzoyl-Schutzgruppe abgespalten und dann das entstandene Amin mit Formalin und NaCNBH₃ methyliert. Die finale Etherspaltung mit BBr₃ ergab das (–)-Aphanorphin (**Abb. 110**). Auf die gleiche Weise konnte (+)-Aphanorphin unter Einsatz von (*S*)-2-Methylpropan-2-sulfinamid dargestellt werden.

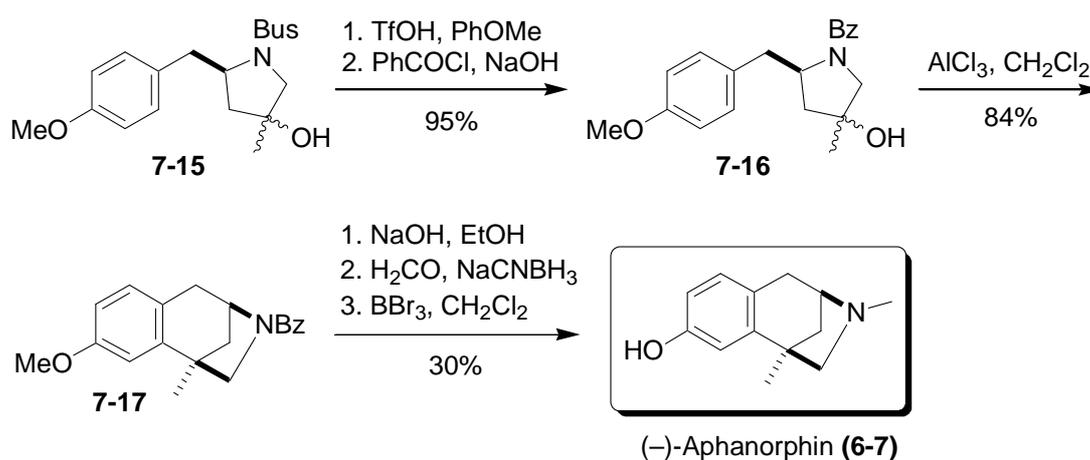


Abb. 110: Fertigstellung der Synthese von (–)-Aphanorphin

7.1.3 Formale Synthese von (-)-Aphanorphin und Analoga nach Van der Eycken¹⁸⁰

In der formalen Synthese von Van der Eycken wird eine Route zu verschiedenen Analoga von (-)-Aphanorphin beschrieben. Der Schlüsselschritt zur Grundstruktur **7-18** konnte über eine radikalische Cyclisierung zur Benzazepin-Struktur **7-19** zurückgeführt werden (**Abb. 111**). Diese wurde über eine intramolekulare Heck-Kupplung erreicht, ausgehend vom Alkinbromid **7-20**. Die Stereoinformation wurde über eine Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung eingeführt.

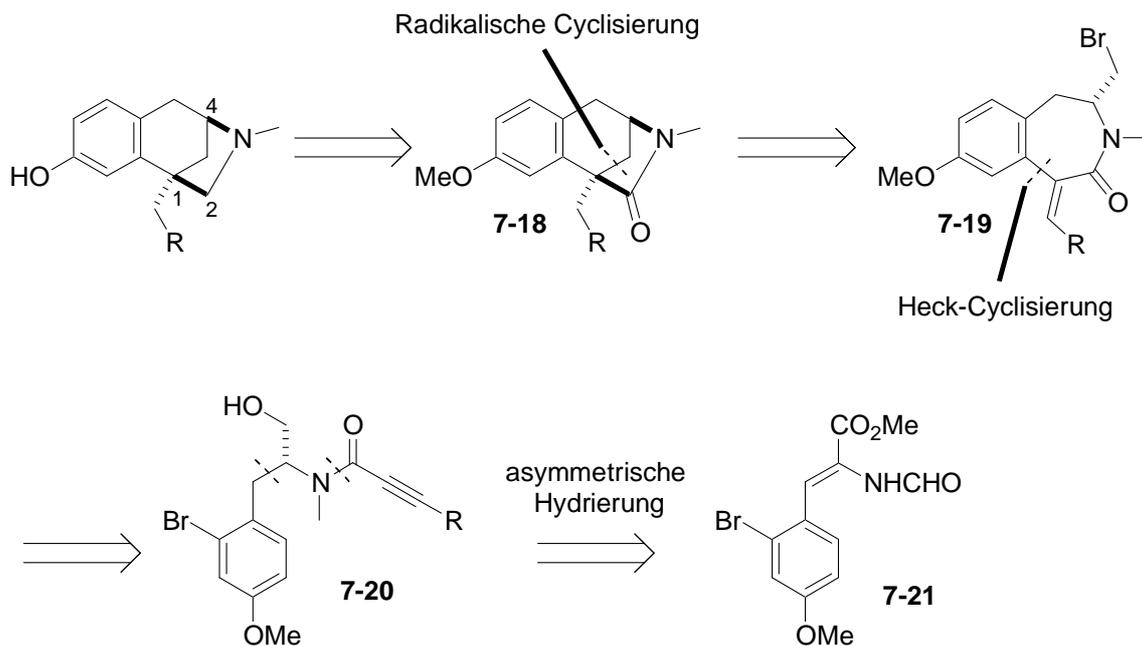


Abb. 111: Retrosynthetische Analyse nach Van der Eycken

Die Synthese startete mit der Kondensation des bekannten Brombenzaldehyds **7-22**^{171,181} und Methyl-isocyanoacetats (**7-23**) zum *N*-formylierten Aminoester **7-21** als Gemisch der *E*- und *Z*-Isomere,¹⁸² die ohne Probleme getrennt werden konnten. In der folgenden asymmetrischen Hydrierung konnte nur das *Z*-Isomer (*Z*)-**7-21** mit sehr guten *ee*-Werten unter Rh-Katalyse und Verwendung des chiralen Katalysators (*S*)-PipPhos (**7-24**) zum chiralen Aminoester **7-25** umgesetzt werden.¹⁸³ Mit dem *E*-Isomer konnten keine zufriedenstellenden *ee*-Werte erreicht werden. Die anschließende Reduktion lieferte den Aminoalkohol **7-26** in einer Ausbeute von 88% (**Abb. 112**).

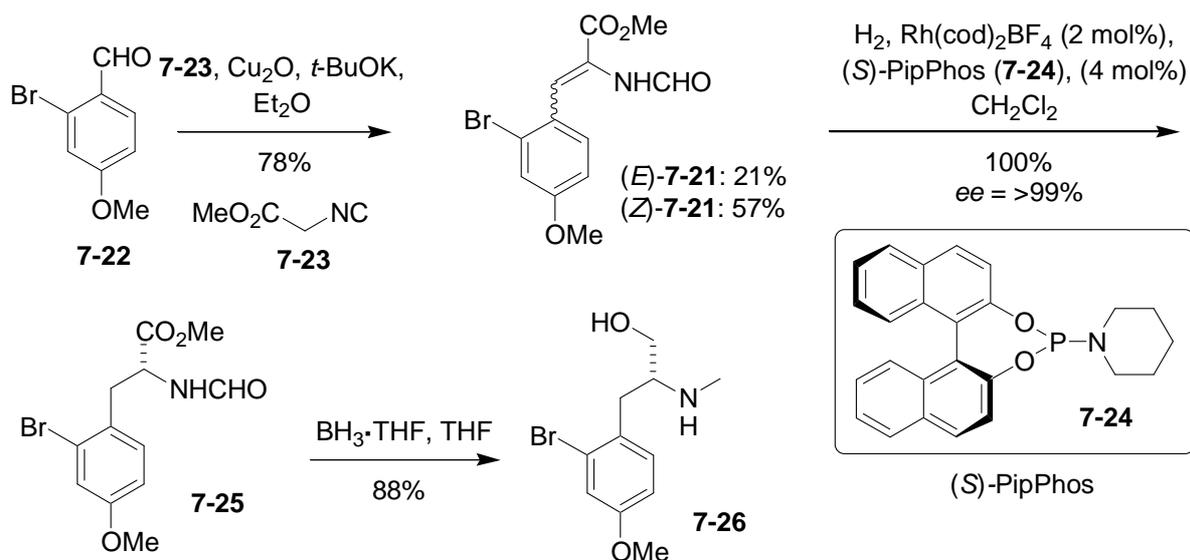


Abb. 112: Synthese des Aminoalkohols **7-26**

Nun wurden verschiedene Amide **7-20a-d** durch Amidkupplung verschiedener Propionsäuren mit dem Aminoalkohol **7-26** unter Verwendung von NHS und DCC synthetisiert.¹⁸⁴ Die erhaltenen Amide wurden einer reduktiven Heck-Cyclisierung unterzogen, und verschiedene Benzazepine **7-27a-d** konnten in Ausbeuten von 60–77% erhalten werden. Dabei wurde Herrmann's Palladacyclus **7-28**¹⁸⁵ als Katalysator und HCO_2Na als Reduktionsmittel verwendet. Die Alkohole **7-27a-d** wurden unter Appel-Bedingungen zu den entsprechenden Bromiden **7-19a-d** umgesetzt (**Abb. 113**).¹³³ Da die Entschützung der TIPS-Schutzgruppe in **7-19d** nur mit 15% Ausbeute funktionierte, wurde das Benzazepin **7-19e** über eine 3-stufige Synthese in 64% Ausbeute über eine intramolekulare Heck-Reaktion dargestellt.¹⁸⁶

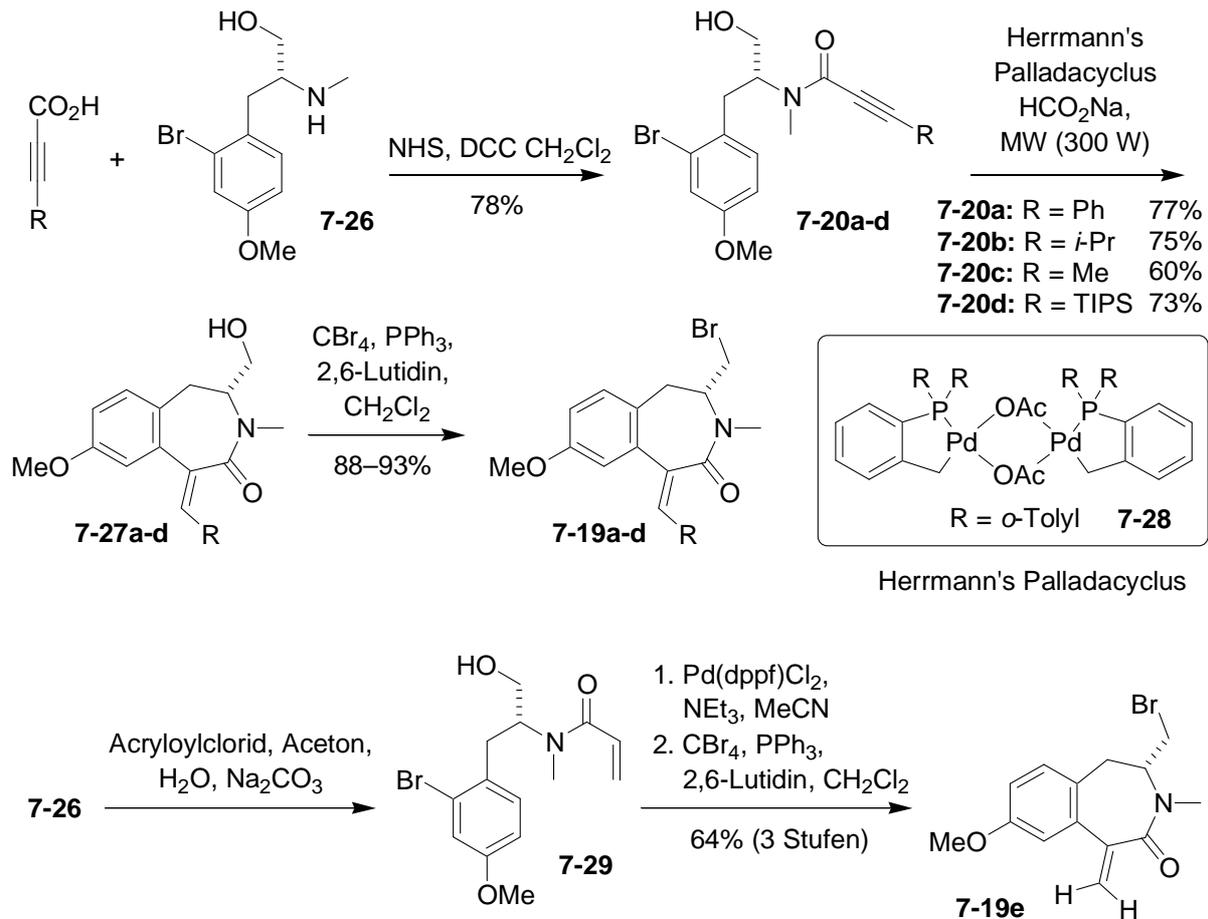


Abb. 113: Synthese verschiedener Benzazepine **7-19a-e**

Mit diesen synthetisierten Benzazepinen **7-19a-e** konnte die radikalische Cyclisierung mit Bu₃SnH und AIBN mit Ausbeuten von 45–81% durchgeführt werden (**Abb. 114**). Dabei wurden die besten Ergebnisse erzielt, wenn die beiden Reagenzien zusammen schrittweise über 3 h zugegeben wurden.¹⁸⁷ Die weiterführenden Reaktionen zum (–)-Aphanorphin würden eine Reduktion mit LiAlH₄ und einer Demethylierung mit BBr₃ entsprechen, wie sie in der Synthese von Funk beschrieben wurden.¹⁸⁸ Auf diesem Weg konnte eine formale Totalsynthese zu (–)-Aphanorphin und einigen Analoga beschrieben werden.

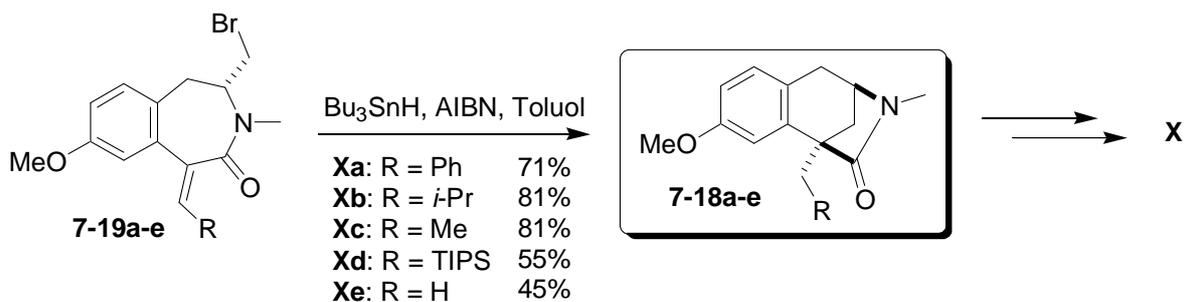


Abb. 114: Formale Synthese von (–)-Aphanorphin und Analoga

8 Aufgabenstellung

Es gibt sehr viele verschiedenen Syntheserouten, um zum Aphanorphin zu gelangen. Klassische Beispiele, wie in meiner Diplomarbeit beschrieben,¹⁶⁷ reichen von S_N2 -Reaktionen, intramolekularen Friedel-Crafts-Alkylierungen bis hin zu Lactamierungen mit anschließender Reduktion zum Amin. Viele moderne Methoden beinhalten oft Metallkatalysierte Reaktionen wie Metathese-Reaktionen oder Kreuzkupplungen, um Strukturen zu erreichen, die auf klassischem Wege oft schwer zugänglich sind. Die Generierung eines quartären Zentrums¹⁸⁹ sowie die direkte Einführung eines Aryl-Restes an nucleophile C-Atome sind für die Synthese komplexer Moleküle äußerst wichtig¹⁹⁰ und oft eine Herausforderung an die Synthesechemie. Eine direkte α -Arylierung von Carbonylverbindungen kann durch die von Buchwald und Hartwig beschriebene Reaktion erreicht werden (**Abb. 115**).¹⁹¹ Dabei wird ein quartäres Zentrum in α -Position der Carbonylverbindungen durch direkte Einführung eines Aryl-Restes generiert.

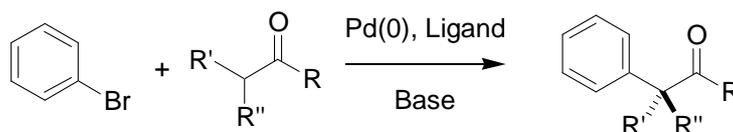


Abb. 115: Buchwald-Hartwig-Arylierung von Ketonen und Aryl-Bromiden

Ein möglicher Katalysezyklus dieser Reaktion ist in **Abb. 116** gezeigt. Dabei ist der erste Schritt die oxidative Addition des Arylbromids an einen Pd(0)-Komplex, was zum Intermediat **I** führt. Eine Ligandensubstitution des Halogenids durch das Enolat, das durch Deprotonierung des Ketons entsteht, führt zum organometallischen Pd(II)-Intermediat **II** und **III**. Reduktive Eliminierung ergibt schließlich das α -Arylketon und den regenerierten Pd(0)-Katalysator. Der allgemeine Katalysezyklus ist am Beispiel eines Ketons formuliert. Es wurden jedoch auch α -Arylierungen anderer C-H-acider Verbindungen, wie z. B. Estern, Aldehyden, Amiden und Nitrilen, beschrieben.^{191c,d}

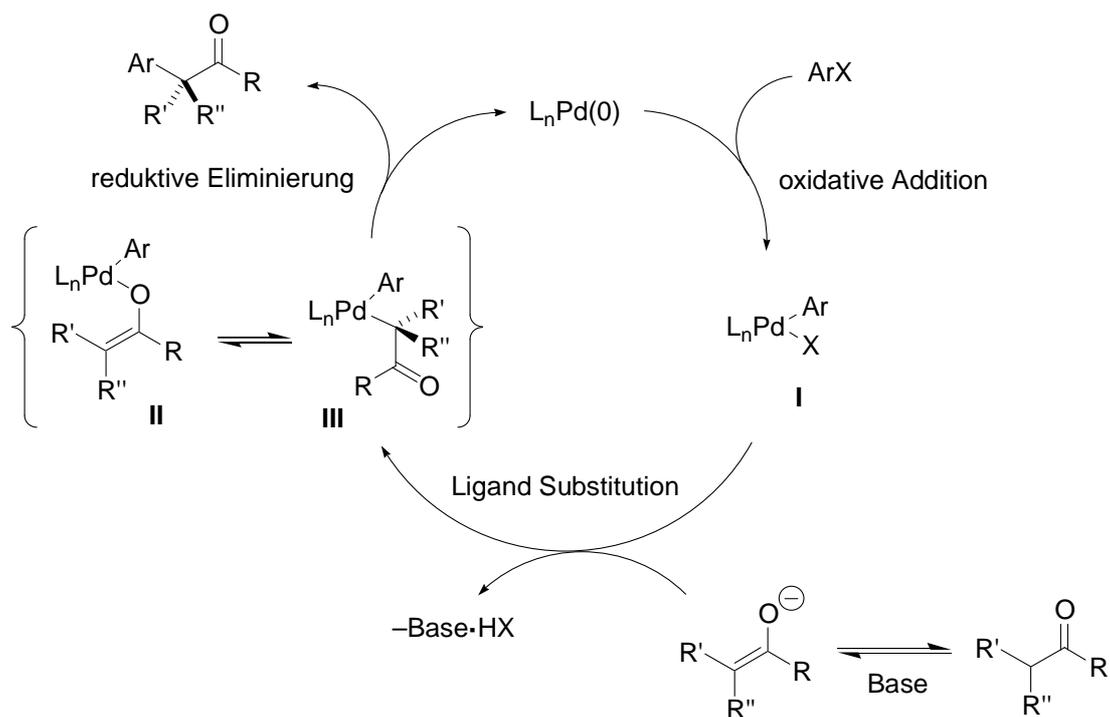


Abb. 116: Möglicher Katalysezyklus der Buchwald-Hartwig-Arylierung

Die Buchwald-Hartwig-Arylierung wurde schon in zahlreichen intramolekularen Reaktionen zu ähnlichen Systemen verwendet (**Abb. 117**). In unserem Arbeitskreis wurden verschiedene Benzomorphan-Analoga über Buchwald-Hartwig-Arylierungen synthetisiert,¹⁹² wobei Ketone oder Amide verwendet wurden. Auch Beispiele mit Sauerstoff als Heteroatom oder ohne Heteroatom können mit sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden.¹⁹³

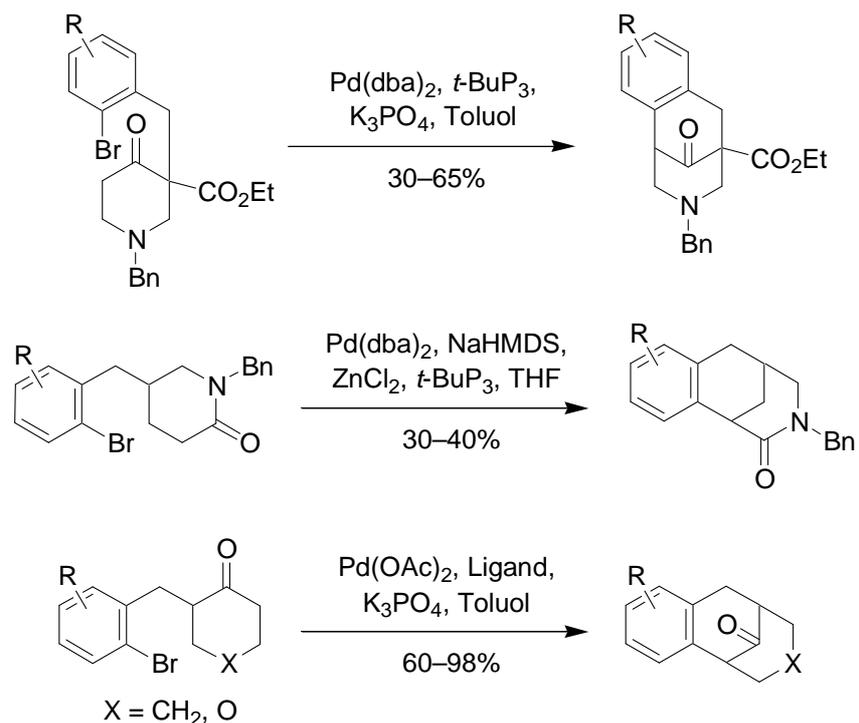


Abb. 117: Beispiele intramolekularer Buchwald-Hartwig-Arylierungen

Bei der α -Arylierung von Nitrilen wurden anfangs keine oder nur sehr schlechte Ergebnisse erzielt.¹⁹⁴ 2003 konnten Monoarylierungen von benzyllischen und sekundären Nitrilen von Hartwig erfolgreich durchgeführt werden, primäre Nitrile ergaben biarylierte Produkte.¹⁹⁵ Im gleichen Jahr zeigte Verkade, dass α -Arylierungen von α -Cyanoestern und Nitrilen mit dem Verkade-Ligand **8-1** und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ als Katalysator in exzellenten Ausbeuten möglich sind (**Abb. 118**). Dabei können sowohl Aryl-Chloride als auch Aryl-Bromide eingesetzt werden.¹⁹⁶ Da bisher noch keine intramolekulare α -Arylierung von Nitrilen bekannt ist, könnte eine solche Variante auf die Aphanorphin-Grundstruktur angewandt werden, womit ein einfacher Zugang zu dieser Struktur möglich wäre.

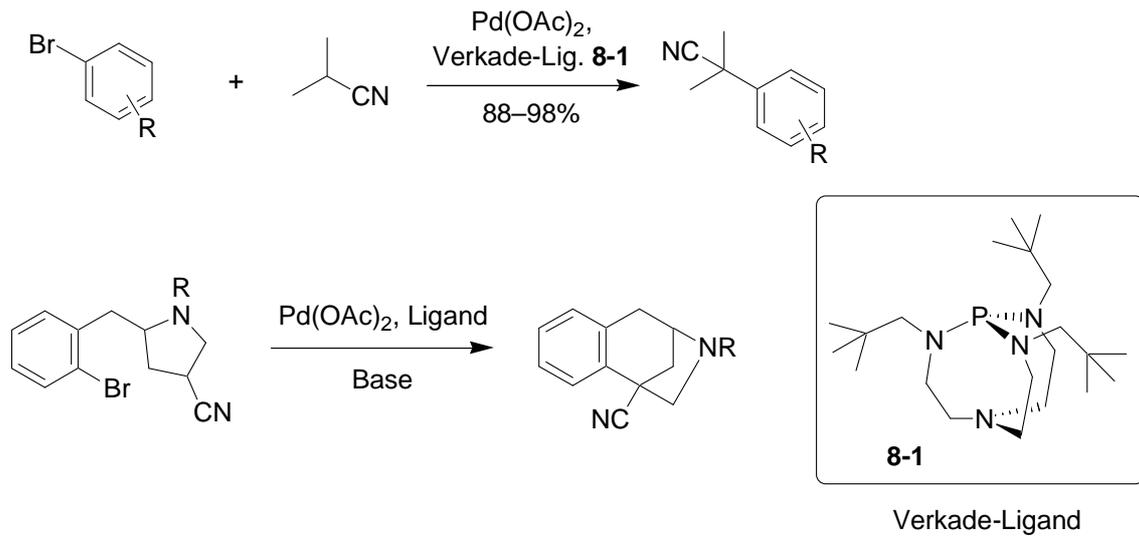


Abb. 118: Buchwald-Hartwig-Arylierung von Nitrilen und darauf aufbauender Plan für das Aphanorphin-Gerüst

9 Ergebnisse und Diskussion

9.1 Retrosynthetische Analyse von Aphanorphin

Der geplante Weg zum tricyclischen Grundgerüst von Aphanorphin sollte als Schlüsselschritt eine intramolekulare Buchwald-Hartwig-Arylierung enthalten, was zu einem Pyrolidin-Derivat führen würde (**Abb. 119**). Dieses könnte leicht über einen basischen Ringschluss aus dem entsprechenden Chlorid hergestellt werden, das auf die Aminosäure zurückgeführt werden könnte.

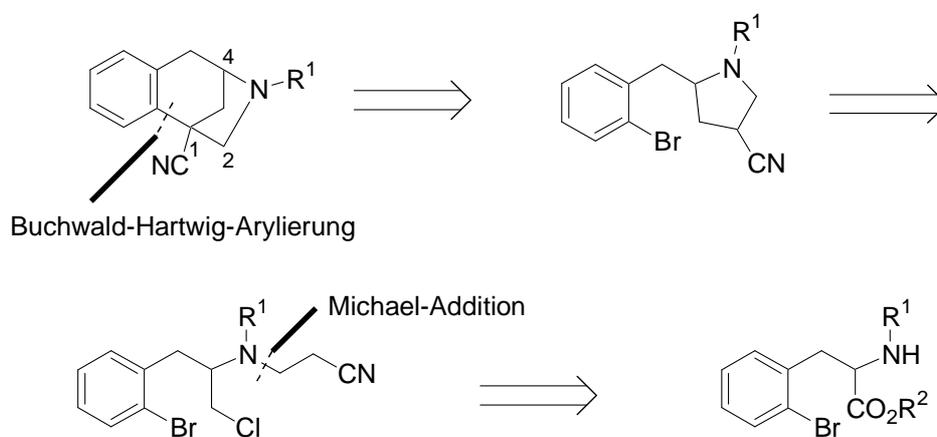


Abb. 119: Retrosynthetische Analyse von Aphanorphin

9.2 Erste Route über *N*-methylierte Verbindungen

Es wurden verschiedene Aminoalkohole mit unterschiedlichen Schutzgruppen am Stickstoff synthetisiert. Zuerst wurde versucht, die geforderte *N*-Me-Gruppe am Stickstoff einzuführen (**Abb. 120**). Dafür wurde Glycinethylester-Hydrochlorid (**9-1**) mit Benzaldehyd zum Imin **9-2** umgesetzt.¹⁹⁷ Das rohe Produkt wurde nun direkt mit LDA deprotoniert und mit 2-Brombenzylbromid alkyliert. Die anschließende saure Hydrolyse ergab den Aminoester **9-3** in 79% Ausbeute.¹⁹⁸ Um eine Methyl-Gruppe am Stickstoff einzuführen, wurde die Aminogruppe formyliert¹⁹⁹ und das entstandene Formamid **9-4** zum Aminoalkohol **9-6** reduziert. Dies wurde zunächst mit LiAlH_4 versucht, was zur Debromierung am Aromat führte.²⁰⁰ Eine direkte Reduktion des Esters mit NaBH_4 erzielte keine vollständige Umsetzung, weshalb der Ester **9-4** zunächst zur Säure **9-5** verseift wurde, die mit NaBH_4 zum *N*-methylierten Aminoalkohol **9-6** in nahezu quantitativer Ausbeute reduziert wurde.¹⁹⁹

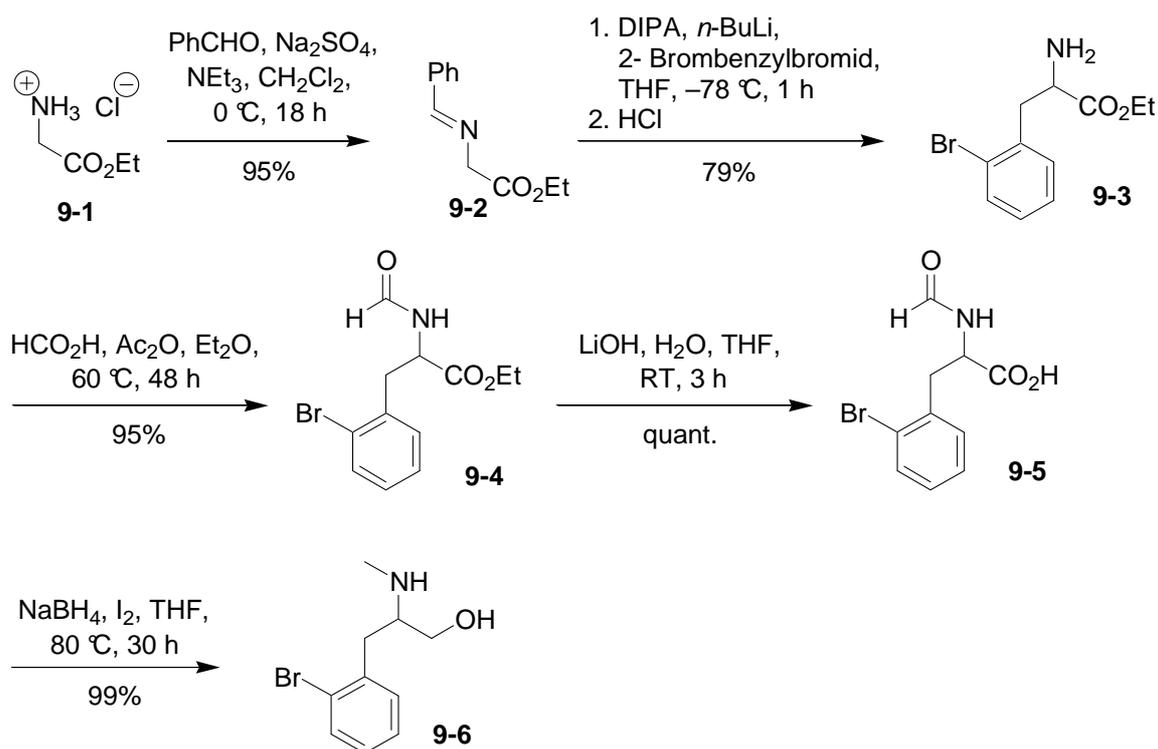


Abb. 120: Synthese des *N*-methylierten Aminoalkohols **9-6**

Der Aminoalkohol **9-6** konnte nun in einer *aza*-Michael-Reaktion²⁰¹ mit Acrylnitril zum tertiären Amin **9-7** umgesetzt werden. Die anschließende Chlorierung bereitete bereits in ähnlichen Systemen in meiner Diplomarbeit große Probleme. Es wurde beobachtet, dass bei 65 °C bereits nach 15 min Reaktionszeit eine fast vollständige Umlagerung zum sekundären Chlorid stattgefunden hatte.¹⁶⁷ Auch mit dem *N*-methylierten Aminoalkohol konnte dieselbe Umlagerung beobachtet werden (**Abb. 121**). Dies kann über eine Beteiligung eines Aziridinium-Intermediats **9-9** unter Angriff des ausgetretenen Chlorid-Ions erklärt werden.²⁰¹ Dabei wurden bei Behandlung mit Thionylchlorid bei RT und säulenchromatographischer Reinigung eine 26%ige Bildung des umgelagerten Produktes **9-8b** festgestellt. Nach 18 h wurde erneut eine NMR-Messung durchgeführt, und der Anteil des umgelagerten Produktes stieg auf 29%. Die besten Ergebnisse wurden schließlich erzielt, indem das Rohprodukt unter vorsichtiger Aufarbeitung (Wasserbadtemperatur des Rotationsverdampfers nicht über 20 °C) und ohne säulenchromatographische Aufreinigung direkt weiter umgesetzt wurde. Dabei wurde ein Produktgemisch von 10:1 (**9-8a**:**9-8b**) mit einer Gesamtausbeute von 96% erreicht.

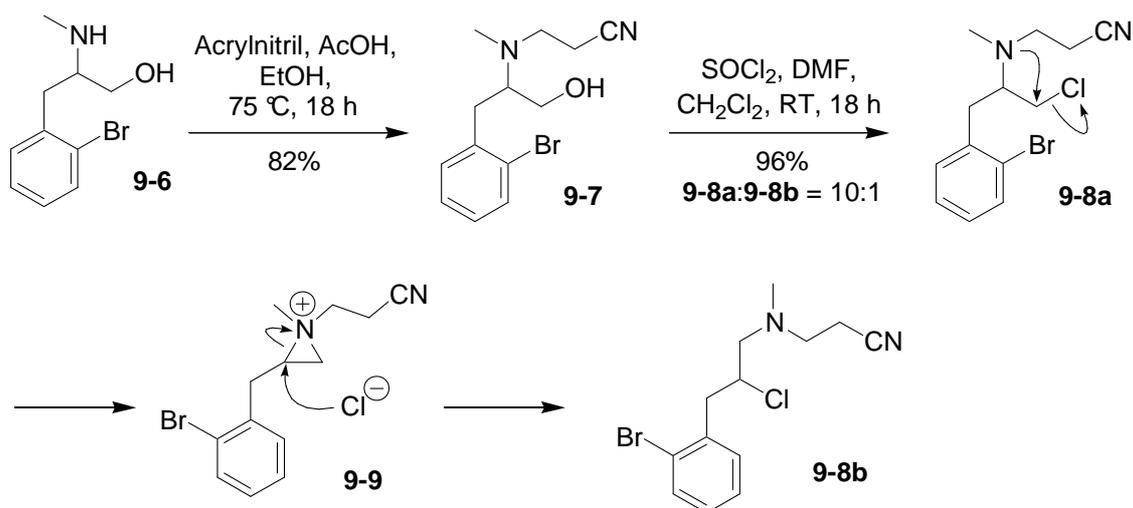


Abb. 121: Synthese des Chlorids **9-8a** und möglicher Weg zum Umlagerungsprodukt **9-8b**²⁰¹

Die Bestimmung der Produktverhältnisse des Gemisches wurde anhand von NMR-Integration durchgeführt, wie in **Abb. 122** gezeigt.

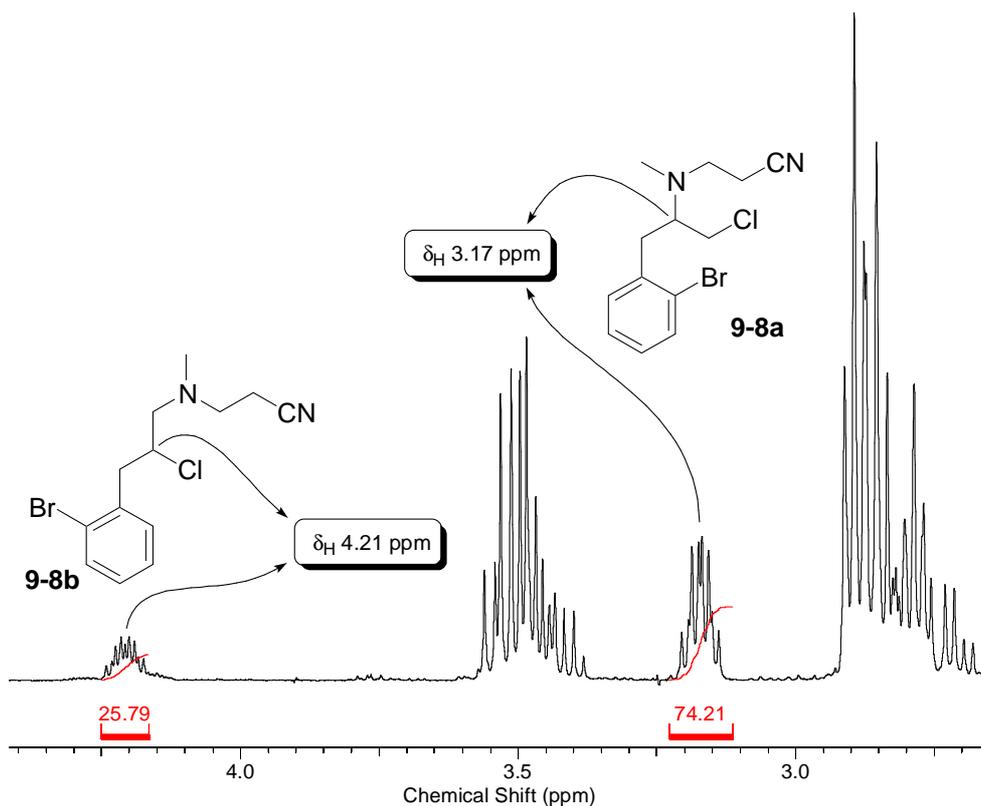


Abb. 122: Bestimmung des Verhältnisses von **9-8a** und **9-8b** über NMR-Analyse

Durch die Einführung des Chlorids wurde eine Abgangsgruppe geschaffen, womit eine basische Cyclisierung über ein α -Nitril-Carbanion zum Pyrrolidin **9-10** möglich war. Dabei entstand ein Gemisch der Diastereomere im Verhältnis von 1:1. Eine Trennung der beiden

Isomere war wegen der anschließenden Deprotonierung und der damit verbundenen Planarisierung des α -Nitrils nicht notwendig, und die beiden Pyrrolidine wurden ohne Aufreinigung roh umgesetzt (**Abb. 123**). Die Buchwald-Hartwig-Arylierung wurde nach der Vorschrift von Verkade durchgeführt.¹⁹⁶ Dabei wurde $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ als Katalysator und der Verkade-Ligand **8-1** mit verschiedenen Basen wie NaHMDS oder KHMDS bei 100 °C für 72–96 h gerührt. Andere Katalysatoren wie $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ wurden bereits in ähnlichen Systemen in der Diplomarbeit getestet und lieferten keine Ergebnisse, weshalb diese nicht erneut getestet wurden. Auch mit den von Verkade beschriebenen Bedingungen konnte das Produkt nicht erhalten werden. Zwar wurde das Produkt in HPLC-MS- und HRMS-Messungen in geringen Mengen nachgewiesen werden, doch alle Versuche der Isolierung der Verbindung **9-11** schlugen fehl. Als Hauptreaktion fand eine Debromierung am Aromaten statt und man erhielt ein Diastereomeregemisch der Pyrrolidine **9-12**.

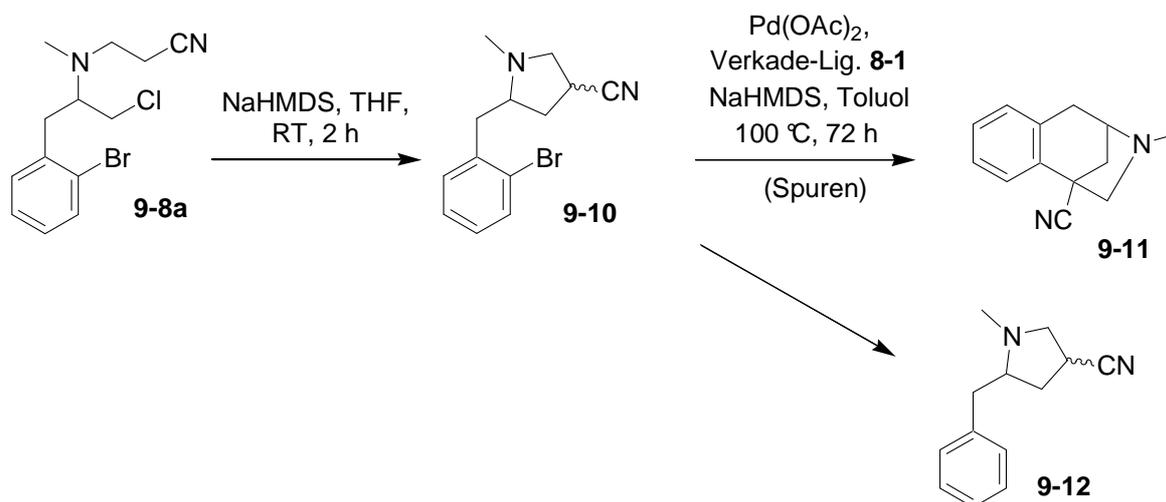


Abb. 123: Cyclisierung zum Pyrrolidin **9-10** und Versuche der Buchwald-Hartwig-Arylierung

9.3 Zweite Route mit verschiedenen Schutzgruppen am Stickstoff

Um zu untersuchen, welchen Einfluss andere Schutzgruppen am Stickstoff auf die Buchwald-Hartwig-Arylierung haben, wurden verschiedene Schutzgruppen eingeführt. Gleichzeitig sollte untersucht werden, ob durch Einführung elektronenziehender Schutzgruppen wie *N*-Boc oder *N*-Ts die Nucleophilie am Stickstoff reduziert und somit eine Umlagerung während der Chlorierung verhindert werden kann.

Für die Synthese den *N*-Boc-Aminoalkohols **9-18** wurde zunächst Diethylacetaminomalonat (**9-13**) unter Verwendung von KHMDS und 2-Brombenzylbromid alkyliert²⁰² und der entstandene Diester **9-14** zur Aminosäure **9-15a** decarboxyliert (**Abb. 124**).²⁰³ Die

Aminosäure **9-15a** konnte während der Aufarbeitung mit 50%iger NaOH-Lösung bei einem pH-Wert von 6 als Zwitterion gefällt werden und nach Trocknen im Hochvakuum in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Die anschließende Reduktion zum Aminoalkohol **9-16** und die anschließende *aza*-Michael-Reaktion zum sekundären Amin **9-17** wurde unter denselben Bedingungen wie zuvor durchgeführt (vgl. **Abb. 120** und **Abb. 121**).^{199,201}

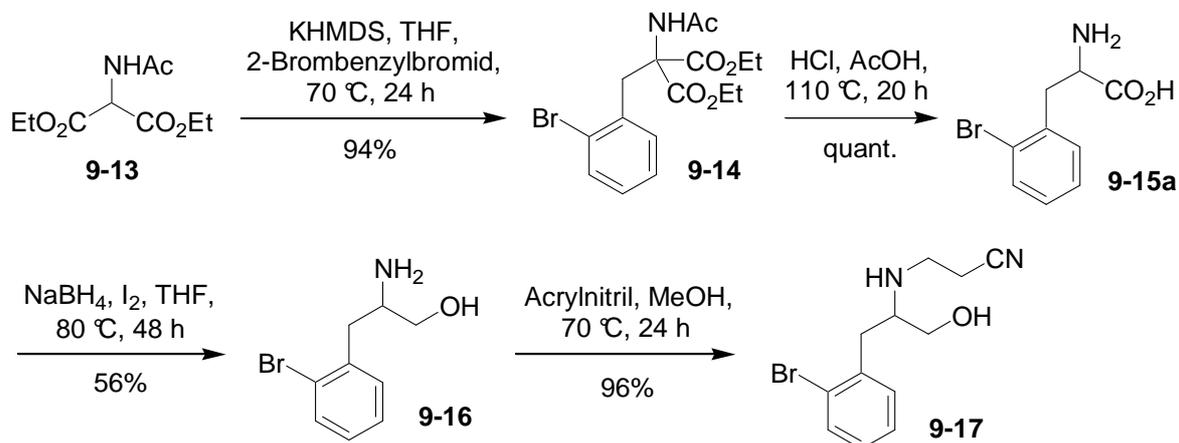


Abb. 124: Synthese des nicht-geschützten Aminoalkohols **9-17**

Das so erhaltene Amin **9-17** konnte nun mit Boc₂O mit Triethylamin in Dichlormethan zum *N*-Boc-geschützten Amin **9-18** umgesetzt werden.²⁰⁴ Es wurde nun versucht, die Hydroxy-Funktion in eine Abgangsgruppe zu überführen (**Abb. 125**). Es wurden verschiedene Bedingungen getestet mit unterschiedlichen Ergebnissen, die aber nicht zum gewünschten Produkt **9-19** führten. Unter Appel-Bedingungen¹³³ beispielsweise blieb der Alkohol unverändert und konnte zurückgewonnen werden. Die Verwendung von MsCl, TsCl oder PBr₃ zur Generierung einer Abgangsgruppe führte zur Zersetzung des Edukts, während die Verwendung von SOCl₂ das unerwünschte Oxazolidinon **9-20** als Hauptprodukt ergab.²⁰⁵

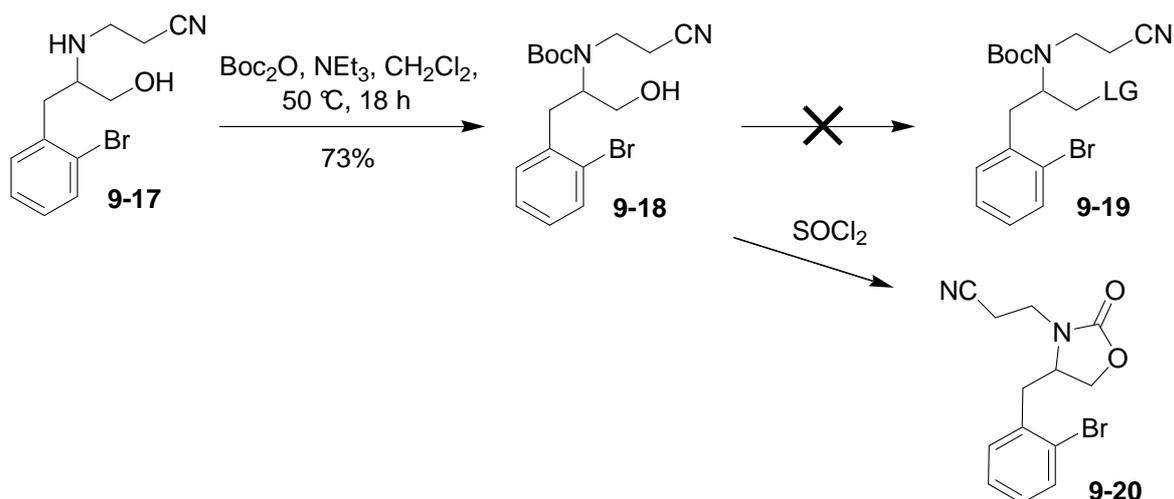


Abb. 125: *N*-Boc-Schutzung und Versuche zur Einführung einer Abgangsgruppe

Da mit dem *N*-Boc-geschützten Aminoalkohol **9-18** keine Cyclisierung zum Pyrrolidin durchgeführt werden konnte, wurde versucht, eine Tosyl-Schutzgruppe einzuführen (**Abb. 126**). Der erste Versuch zur Einführung einer Tosylgruppe am Stickstoff ging von der tosylierten Aminosäure **9-21** aus, die ausgehend von der Aminosäure **9-15b** über eine Tosylierung am Stickstoff hergestellt wurde. Anschließend wurde die tosylierte Aminosäure **9-21** zum Aminoalkohol **9-22** unter Verwendung von $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ reduziert. Da sich bei der *aza*-Michael-Addition keine Reaktion zum gewünschten Amin **9-24** zeigte, wurde eine TBS-Schutzung der Hydroxy-Funktion durchgeführt, um eine *O*-Alkylierung zu verhindern. Aber auch Versuche der *aza*-Michael-Addition und Alkylierung mit 3-Brompropionitril vom geschützten Alkohol **9-23** aus zeigten keine Umsetzung zum Amin **9-24**.

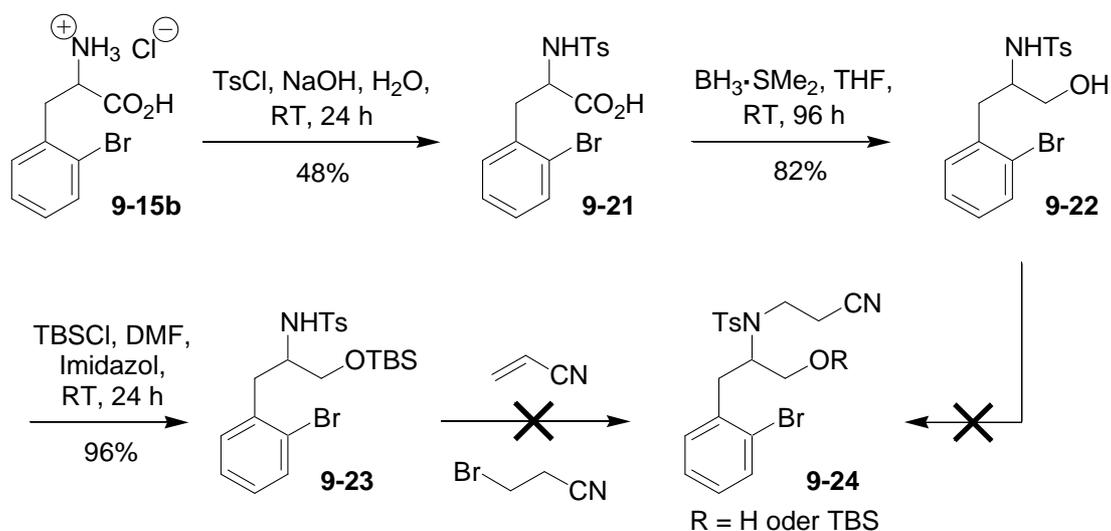


Abb. 126: Erste Versuche zur Synthese des *N*-Tosyl-Amins **9-24**

Wegen der negativen Ergebnisse wurde die Synthese etwas umgestellt und der zuvor dargestellte Aminoalkohol **9-17** einer Tosylierung unterzogen, was zu einer gleichzeitigen Schützung des Stickstoffs und einer Chlorierung der Hydroxy-Funktion führte. Dabei konnte die Umlagerung laut **Abb. 121** trotz der elektronenziehenden Tosyl-Gruppe nicht verhindert werden, und ca. 10% des umgelagerten Produkts konnten nachgewiesen werden (**Abb. 127**). Beim Versuch der Cyclisierung zum Pyrrolidin **9-26** war dieses nicht nachweisbar. Stattdessen wurde das Aziridin **9-28** als einziges Produkt gebildet. Dies geschieht vermutlich über eine Retro-Michael-Reaktion (E1cB-Mechanismus) und anschließender Cyclisierung zum Aziridin.

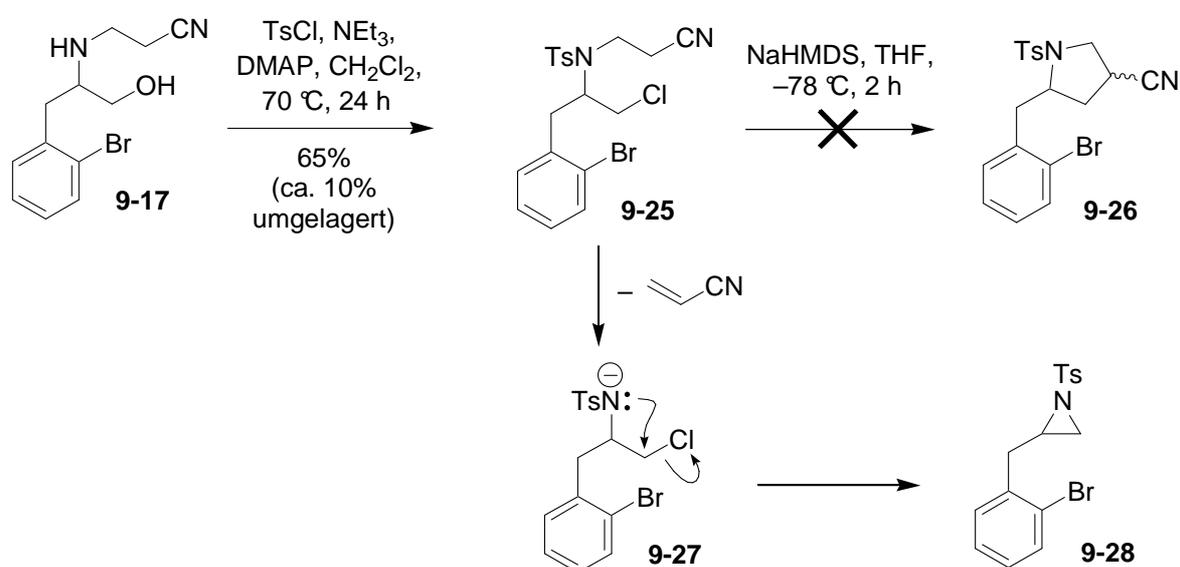


Abb. 127: N-Tosyl-Schützung und Versuche zur Cyclisierung

10 Zusammenfassung Kapitel II

Ausgehend von Glycinethylester-Hydrochlorid (**9-1**) und 2-Brombenzylbromid konnte der methylierte Aminoalkohol **9-7** in sechs Stufen und 58% Gesamtausbeute hergestellt werden. Eine Umlagerung zum ungewollten Produkt **9-8b** konnte während der Chlorierung der Hydroxy-Funktion nicht völlig verhindert werden, aber auf ca. 10% reduziert werden (vgl. **Abb. 121**). Das Pyrrolidin **9-10** konnte somit nach basischem Ringschluss in acht Stufen synthetisiert werden und diente als Ausgangsverbindung für die intramolekulare Buchwald-Hartwig-Arylierung. Diese Reaktion wurde mit dem Verkade-Ligand **8-1** und Pd(OAc)₂ als Katalysator durchgeführt, führte aber zu keinem vernünftigen Ergebnis (**Abb. 128**). Zwar konnte das Produkt **9-11** über MS-Messung in geringen Mengen nachgewiesen werden, aber für die Isolierung reichten diese Mengen nicht aus. Das Hauptprodukt dieser Reaktion war stets das debromierte Pyrrolidin.

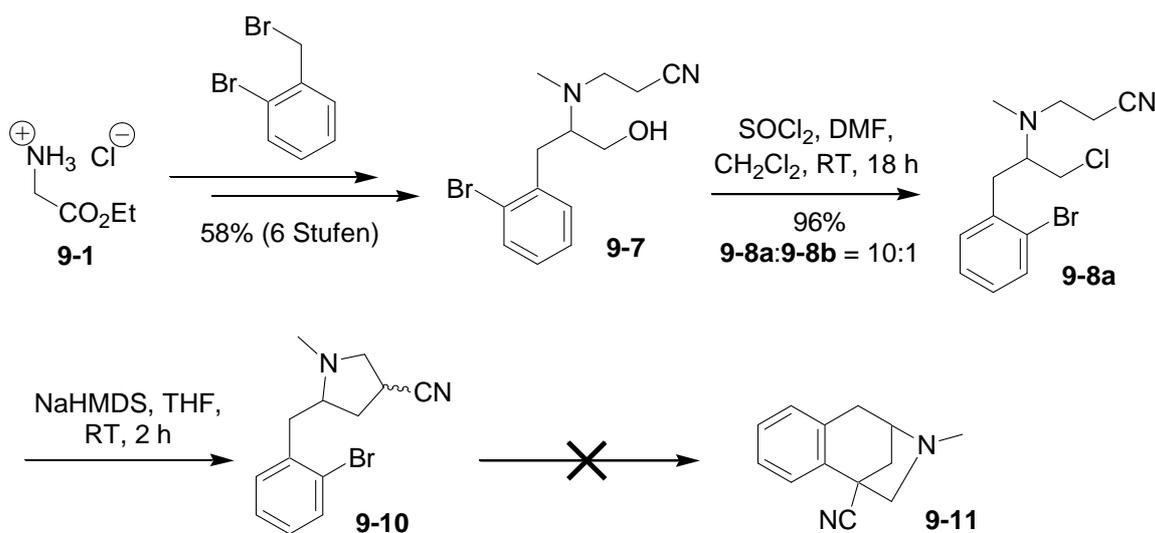


Abb. 128: Syntheseweg bis zur Aphanorphin-Grundstruktur **9-11**

Es wurden verschiedene Versuche unternommen, um zu anderen Pyrrolidinen als Ausgangsverbindungen für die Buchwald-Hartwig-Arylierung zu gelangen. Dafür konnte ausgehend vom Diethylacetaminomalonat (**9-13**) in vier Stufen mit einer Ausbeute von 51% der Aminoalkohol **9-17** synthetisiert werden. Dieser sollte mit verschiedenen Schutzgruppen wie Boc oder Tosyl versehen und zu den Pyrrolidinen cyclisiert werden. In beiden Fällen konnten diese jedoch nicht erreicht werden (**Abb. 129**). Im Falle des *N*-Boc-geschützten Aminoalkohols entstand während der Generierung einer Abgangsgruppe ein unerwünschtes

Oxazolidinon (**Abb. 125**), im Falle des *N*-Ts-geschützten Chlorids entstand während der Cyclisierung ein Aziridin (vgl. **Abb. 127**).

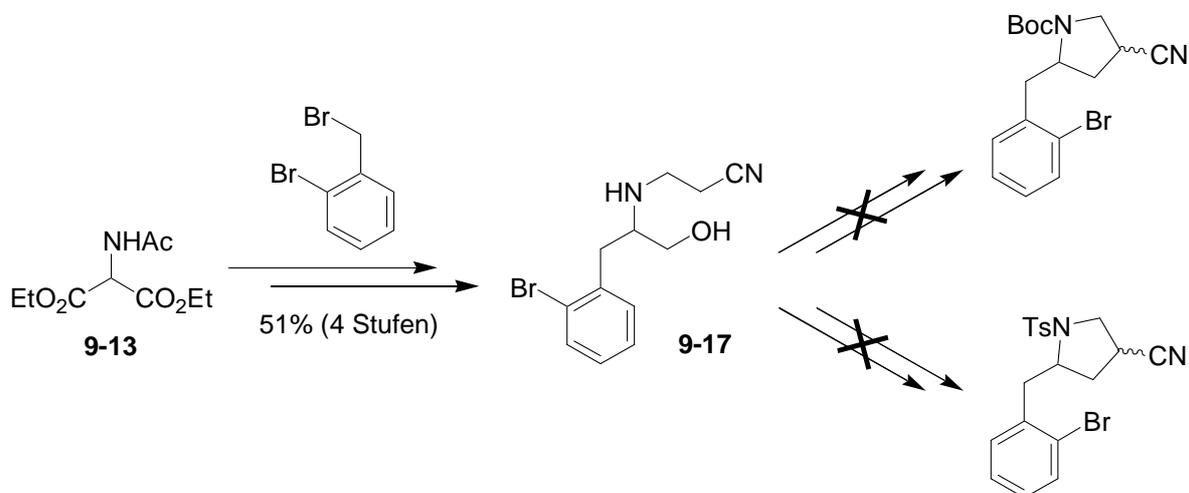


Abb. 129: Versuche zur Synthese von *N*-geschützten Pyrrolidinen

Leider konnte so die Auswirkung elektronenziehender Schutzgruppen am Stickstoff auf die Buchwald-Hartwig-Arylierung nicht untersucht werden. Da auch bis heute immer noch keine intramolekulare Buchwald-Hartwig-Arylierung von Nitrilen publiziert wurde, besteht auch weiterhin großes Interesse an dieser Reaktion. Von anderen funktionellen Gruppen wie Ester, Amide oder Ketone existieren bereits eine Vielzahl an intramolekularen Arylierungen. Diese wären als Ausgangsverbindungen geeignet, um zur Aphanorphinstruktur über eine intramolekulare Buchwald-Hartwig-Arylierung zu gelangen (**Abb. 130**).

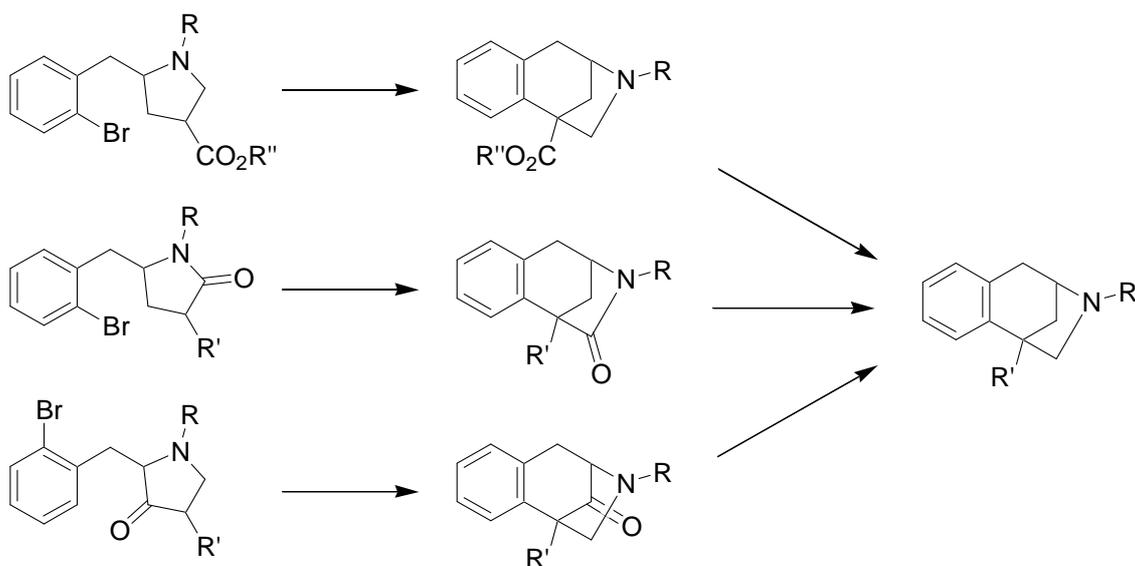


Abb. 130: Mögliche Synthesewege zur Aphanorphinstruktur über Buchwald-Hartwig-Arylierungen

11 Experimenteller Teil

11.1 Arbeitstechniken und Geräte

Alle Reaktionen wurden in vorgetrockneten Glasgeräten (Trockenschrank, 90 °C, mindestens 2 h) unter Argon der Reinheit 4.8 oder Stickstoff durchgeführt. Die Apparaturen wurden hierfür mit einer Ölpumpe RV5 der Firma EDWARDS evakuiert und mit Inertgas geflutet. Die Zugabe von Flüssigkeiten erfolgte mit Spritzen durch Septen. Die Zugabe von Feststoffen erfolgte im Schutzgasgegenstrom. Zur Kühlung wurde ein Kryostat der Firma HAAKE (Arbeitsbereich RT bis -90 °C) verwendet. Gerührt und geheizt wurde mit einem Heizmagnetrührer der Firma IKAMAG. Ein Rotationsverdampfer Rotavapor R-114 der Firma BÜCHI diente zum Abziehen der Lösungsmittel im Vakuum bei 40 °C Badtemperatur.

11.1.1 Chemikalien und Lösungsmittel

Die zur Synthese und Analytik verwendeten Chemikalien wurden von ACROS, SIGMA ALDRICH, FLUKA, MERCK und ALPHA AESER bezogen und, soweit nicht anders erwähnt, ohne weitere Aufreinigung verwendet. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Für wasserempfindliche Reaktionen wurden Lösungsmittel verwendet, die nach gängigen Methoden absolutiert wurden.²⁰⁶ Der verwendete Petrolether hatte einen Siedebereich von 40–60 °C.

11.1.2 Präparative Chromatographie

Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte über Kieselgel der Korngröße 40–63 µm der Firma MERCK und MACHEREY & NAGEL oder über basisches Al₂O₃ (Aktivitätsstufe I, 70–230 mesh, 63–200 Å) der Firma Merck bei 0.1–0.4 bar Überdruck. Die Säulenchromatographie wurde analog der Literatur durchgeführt.²⁰⁷ Zur dünnenschichtchromatographischen Kontrolle von Reaktionen und Aufreinigungen wurden Fertigfolien der Firma MACHEREY & NAGEL (SI G/UV254) verwendet. Zum Entwickeln wurde Permanganat-Lösung, Molybdat-Lösung oder Anisaldehyd-Lösung verwendet. Jede Platte wurde vor dem Entwickeln unter einer UV Lampe der Wellenlänge 254 nm betrachtet. Für die präparative Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel-Platten (Silica Gel GF Z51303-2, 500 µm, 20×20 cm) der Firma Analtech verwendet.

Permanganat-Lösung:	H ₂ O (400 mL), KMnO ₄ (4 g), Na ₂ CO ₃ (20 g)
Molybdat-Lösung:	(NH ₄) ₂ MoO ₄ (20 g), Ce(SO ₄) ₂ (0.4 g), H ₂ O (360 mL), konz. H ₂ SO ₄ (42 mL)
Anisaldehyd-Lösung:	<i>p</i> -Anisaldehyd (15 mL), konz. H ₂ SO ₄ (15 mL), EtOH (300 mL)

11.1.3 Präparative High Performance Liquid Chromatographie (HPLC)

Präparative HPLC-Trennungen wurden an einer VARIAN Prostar 215 durchgeführt. Als Trennsäule wurde eine reversed-phase Kieselgelsäule (GROM-SIL 120 ODS-4 HE, 250×10 mm) eingesetzt. Die Flussrate betrug konstant 2 mL/min bei einer Säulentemperatur von 25 °C. Als Elutionsmittel wurde Acetonitril und Wasser in unterschiedlichen Mischverhältnissen verwendet.

11.2 Analytik

11.2.1 High Performance Liquid Chromatographie (HPLC)

Analytische HPLC-MS-Messungen erfolgten auf einem HP 1100 Series Chromatographen der Firma HEWLETT PACKARD, der mit einem ESI-Massenspektrometer G1946C der Firma AGILENT gekoppelt war. Reaktionskontrollen wurden über eine reversed-phase Kieselgelsäule (Nucleosil 100-5 C-18 HD, 5 µm, 70×3 mm) der Firma MACHEREY & NAGEL unter Verwendung von wässriger NaCl-Lösung (5 mM) und Acetonitril oder Methanol durchgeführt. Dabei wurde im Fall von Acetonitril ein Gradient von 0-10-15-17-20 min mit 20-80-80-99-99% (MeCN/H₂O) und im Fall von Methanol ein Gradient von 0-15-20 min mit 50-99-99% (MeOH/H₂O) gefahren. Die Flussrate betrug konstant 0.5 mL/min bei einer Säulentemperatur von 25 °C. Die Detektion mit einem ESI-Spektrometer erfolgte im Positiv-Modus mit einer Fragmentorspannung von 40 eV. Die Zerstäuberkammer wurde mit einem Stickstoffstrom von 13.0 L/min betrieben. Unter diesen Bedingungen wurde im Massenspektrometer jeweils das [M+Na]⁺-Signal der Substanz detektiert.

11.2.2 Kernmagnetische Resonanz Spektroskopie (NMR)

NMR-Spektren wurden an einem BRUKER AVANCE 400 aufgenommen. Die Aufnahme Frequenz betrug 400 MHz bei ¹H und 100 MHz bei ¹³C NMR Spektren. Als Referenzstandard in den ¹H-Spektren dienten die Restsignale der undeuterten Lösungsmittelanteile von CDCl₃ (7.25 ppm), Aceton-d₆ (2.04 ppm), Benzol-d₆ (7.16 ppm) und DMSO-d₆ (2.49 ppm). Als Standard in den ¹³C-Spektren dienten die

Lösungsmittelsignale von CDCl_3 (77.0 ppm), Aceton- d_6 (29.8 ppm), Benzol- d_6 (128.0 ppm) und DMSO- d_6 (39.5 ppm). Die Spektren wurden, falls nicht anders angegeben, bei einer Temperatur von 295 K aufgenommen. Chemische Verschiebungen δ sind in [ppm] und Kopplungskonstanten J in [Hz] angegeben. Die Signalmultiplizität wurde mit den Abkürzungen s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett) und m (Multipllett) oder deren Kombination beschrieben. Die Zuordnung der Kopplungskonstanten erfolgte laut Literatur.¹⁵² ^{13}C -Spektren wurden ^1H -breitbandentkoppelt aufgenommen. Die Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale wurde durch ^{13}C -DEPT-, HSQC-, H,H-COSY-, HMBC- und NOESY-Aufnahmen verifiziert.

11.2.3 Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden an einem B-540 Schmelzpunktapparat der Firma BÜCHI gemessen.

11.2.4 Infrarotspektroskopie (IR)

IR-Spektroskopie wurde am Spektrometer FT-IR-4100 der Firma JASCO durchgeführt. Flüssigkeiten und Feststoffe wurden über ein ATR PRO450-S Prisma (ZnSe , 1.5 mm) mit einem Reflektionswinkel von 45° vermessen.

11.2.5 Massenspektrometrie

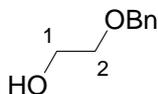
Sämtliche Elektronenstoß-Ionisations-(EI)-Massenspektren wurden an einem TSQ-70 Triple-Stage-Quadrupol-Massenspektrometer der Firma FINNIGAN-MAT mit 70 eV Beschleunigungsspannung aufgenommen. Hochauflösende FT-ICR-Massenspektren wurden an einem DALTONICS APEX-II der Firma BRUKER über Elektronenspray-Ionisierung (ESI) aufgenommen. Alle Signale sind als Masse-zu-Ladung-Verhältnis (m/z) angegeben.

11.2.6 Polarimetrie

Die spezifischen Drehwerte chiraler Substanzen wurden an einem Perkin-Elmer-Instruments Polarimeter Modell 341 bzw. einem Polarimeter P-1020 der Firma JASCO bei einer Wellenlänge von 589 nm (D-Natriumlinie) gemessen. Sie werden wie folgt dargestellt: $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{Temperatur}}$ (Konzentration, Lösemittel). Die Einheit von c ist g/100 mL. Als Lösungsmittel wurde absolutes CHCl_3 , EtOH oder EtOAc verwendet. Für die Messung wurde eine Küvette mit einer Länge von 10 cm verwendet.

11.3 Arbeitsvorschriften

2-(Benzyloxy)ethanol (4-15)¹²⁶



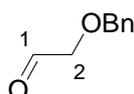
Zu einer Suspension von NaH (7.7 g, 0.19 mmol) in THF (500 mL) wird Glycol (30 mL, 0.53 mmol) bei RT über einen Zeitraum von 1 h zugegeben und 30 min bei RT gerührt. Dazu wird Benzylbromid (21 mL, 0.18 mmol) über einen Zeitraum von 1.5 h getropft und das Reaktionsgemisch 18 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen des Gemisches wird dieses mit Et₂O (200 mL) verdünnt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert (96 °C, 2 mbar). Man erhält den Alkohol **4-15** (19 g, 71%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.59$ (Et₂O);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.95$ (br. s, 1H, OH), 3.58–3.61 (m, 2H, 2-H), 3.74–3.76 (m, 2H, 1-H), 4.56 (s, 2H, CH₂Ph), 7.27–7.37 (m, 5H, arom. H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 61.9$ (C-1), 71.3 (C-2), 73.3 (CH₂Ph), 127.8 (arom. C), 128.5 (arom. C), 138.0 (arom. C) ppm.

(Benzyloxy)acetaldehyd (4-16)⁵⁸



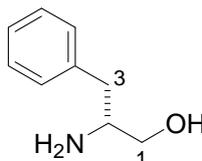
Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (10.4 mL, 121 mmol) in CH₂Cl₂ (600 mL) wird bei –78 °C DMSO (15.7 mL, 221 mmol) langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch 30 min bei –78 °C gerührt. Nun wird eine Lösung des Alkohols **4-15** (16.8 g, 110 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 30 min bei –78 °C gerührt. Anschließend wird NEt₃ (77 mL, 0.55 mol) zugegeben, die Reaktionslösung 30 min bei –78 °C und 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/Et₂O, 4:1). Man erhält den Aldehyd **4-16** (12.4 g, 75%) als gelbliche Flüssigkeit.

$R_f = 0.70$ (Et₂O);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.09$ (s, 2H, 2-H), 4.63 (s, 2H, CH₂Ph), 7.30–7.38 (m, 5H, arom. H), 9.72 (s, 1H, 1-H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 73.7$ (C-2), 75.3 (CH₂Ph), 128.0 (arom. C), 128.2 (arom. C), 128.6 (arom. C), 136.8 (arom. C), 200.4 (C-1) ppm.

(2R)-2-Amino-3-phenylpropan-1-ol (4-22)¹²⁹

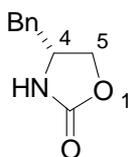


Zu einer Lösung von D-Phenylalanin (25.0 g, 151 mmol) und NaBH₄ (11.5 g, 303 mmol) in THF (500 mL) wird bei 0 °C langsam eine I₂-Lösung (42.3 g, 167 mol, in 200 mL THF) zutropft (Lösung entfärbt sich langsam unter Gasentwicklung). Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei 80 °C gerührt (weißer Feststoff entsteht). Nun wird MeOH (100 mL) bei RT zugegeben und 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand in KOH-Lösung (20% in H₂O, 200 mL) 1 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH₂Cl₂ (3 × 150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der gelbliche Feststoff wird aus EtOAc (100 mL) umkristallisiert. Man erhält Alkohol **4-22** (19.1 g, 84%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.30$ (CH₂Cl₂/MeOH, 2:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.84 (br. s, 3H, OH, NH₂), 2.51 (dd, $J = 13.5, 8.7$ Hz, 1H, 3-H), 2.78 (dd, $J = 13.5, 5.3$ Hz, 1H, 3-H), 3.11 (dddd, $J = 12.5, 7.1, 5.1, 3.8$ Hz, 1H, 2-H), 3.37 (dd, $J = 10.7, 7.4$ Hz, 1H, 1-H), 3.63 (dd, $J = 10.7, 3.8$ Hz, 1H, 1-H), 7.16–7.33 (m, 5H, arom. H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 40.9$ (C-3), 54.1 (C-2), 66.4 (C-1), 126.4 (arom. C), 128.6 (arom. C), 129.2 (arom. C), 138.7 (arom. C) ppm.

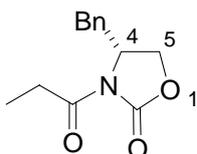
(4R)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (4-23)¹²⁸

Aus einer Lösung des Alkohols **4-22** (45.0 g, 300 mmol) und trockenem K_2CO_3 (4.17 g, 30.2 mmol) in Diethylcarbonat (150 mL) wird bei 135 °C Ethanol (ca. 100 mL) innerhalb von 2.5 h abdestilliert. Das Reaktionsgemisch wird auf RT abgekühlt, mit CH_2Cl_2 verdünnt und mit H_2O (2×150 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Durch Kratzen mit einem Glasstab im Kolben fällt ein weißer Feststoff aus, der aus EtOAc/*n*-Hexan (2:1; 60 mL) umkristallisiert wird. Man erhält das Oxazolidinon **4-23** (43.5 g, 81%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.23$ (EtOAc/*n*-Hexan, 1:1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.04–4.16 (m, 2H, 4-H, 5-H), 4.44 (dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz, 1H, 5-H), 5.59 (s, 1 H) 7.26 (m, 5 H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 41.4$ (CH_2Ph), 53.8 (4-H), 69.6 (5-H), 127.3 (arom. C), 129.0 (arom. C), 129.0 (arom. C), 135.9 (arom. C), 159.2 (C-2) ppm.

(4R)-4-Benzyl-3-propionyl-1,3-oxazolidin-2-on (4-24)¹²⁸

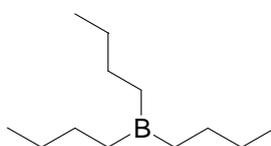
Zu einer Lösung des Oxazolidinons **4-23** (43.0 g, 242 mmol) in THF (700 mL) wird bei -78 °C langsam *n*-BuLi (2.5M in *n*-Hexan, 106 mL, 266 mmol) zutropft. Nun wird Propionylchlorid (23.3 mL, 266 mmol) zutropft, 30 min bei -78 °C gerührt und auf RT aufgewärmt. Zum Reaktionsgemisch wird ges. NH_4Cl -Lösung (150 mL) zugegeben und die flüchtigen Lösemittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit CH_2Cl_2 (2×300 mL) extrahiert und mit NaOH-Lösung (1M in H_2O , 200 mL) und H_2O (200 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand kristallisiert bei -20 °C über Nacht. Der Feststoff wird pulverisiert und mit kaltem *n*-Hexan gewaschen. Man erhält das Propionsäurederivat **4-24** (52 g, 92%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.79$ (Et₂O);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.59 (dd, $J = 13.2, 9.7$ Hz, 1H, CH₂Ph), 2.68–2.86 (m, 2H, CH₂CH₃), 3.12 (dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H, CH₂Ph), 3.96–4.05 (m, 2H, 5-H), 4.49 (dddd, $J = 10.4, 6.9, 3.3, 3.3$ Hz, 1H, 4-H), 7.00–7.19 (m, 5H, arom. H) ppm;

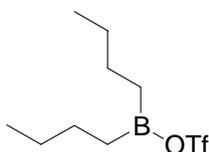
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.3$ (CH₂CH₃), 29.2 (CH₂CH₃), 37.9 (CH₂Ph), 55.1 (C-4), 66.2 (C-5), 127.3 (arom. C), 128.9 (arom. C), 129.4 (arom. C), 135.3 (arom. C), 153.5 (C-2), 174.1 (COEt) ppm.

Tributylboran (4-25)¹³⁰



Zu einer Suspension aus Mg (36.0 g, 1.46 mol) in Et₂O (300 mL, 2L-Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler mit Überdruckausgleich) wird BF₃·OEt₂ (44.3 mL, 0.36 mol) und ein Kristall I₂ zugegeben. Eine Lösung von Brombutan (123 mL, 1.09 mol) in Et₂O (150 mL) wird sehr vorsichtig zugetropft, bis die Reaktion startet und schließlich innerhalb von 2 h so langsam zugetropft, dass der Et₂O gelinde siedet. Die Reaktionsmischung wird auf RT abgekühlt und die Etherphase abdekantiert. Der Rückstand wird mit Et₂O (3 × 50 mL) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert (1.4·10⁻² mbar, 63 °C). Man erhält das Tributylboran (4-25) als farblose, luftempfindliche Flüssigkeit, die unter Schutzgas bei –20 °C einige Monate gelagert werden kann.

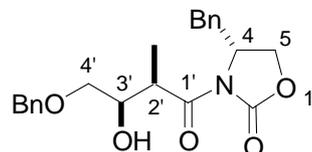
Dibutylbortrifluormethanesulfonat (4-26)^{131,82a}



Zum Tributylboran (4-25) (26.8 mL, 0.11 mol) wird Trifluormethansulfonsäure (9.7 mL, 0.11 mol) über einen Tropftrichter bei RT langsam zugetropft (Lösung wird warm und gelb, Butan entsteht) und 3 h bei RT gerührt. Nun wird unter Schutzgasgegenstrom eine Destillationsapparatur aufgesetzt und das Produkt unter Vakuum abdestilliert (42 °C,

0.23 mbar). Man erhält das Triflat **4-26** (28.1 g, 93%) als farblose Flüssigkeit, die unter Schutzgas unverdünnt einige Monate gelagert werden kann.

(4R)-4-Benzyl-3-[(2R,3R)-4-(benzyloxy)-3-hydroxy-2-methylbutanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (4-32)^{138,128}



Zu einer Lösung des Oxazolidinons **4-24** (7.1 g, 30 mmol) in CH₂Cl₂ (150 mL) wird bei 0 °C Bu₂BOTf (1M in CH₂Cl₂, 36.5 mL, 36.5 mmol) und NEt₃ (5.48 mL, 39.6 mmol) hintereinander zugetropft und das Reaktionsgemisch 1 h bei 0 °C gerührt. Nun wird bei –78 °C eine Lösung des Aldehyds **4-16** (5.0 g, 33 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) zugetropft und das Reaktionsgemisch 20 min bei –78 °C und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird bei 0 °C pH7-Phosphat-Puffer (30 mL), MeOH (90 mL), anschließend eine Mischung aus H₂O₂ (30% in H₂O, 30 mL) und MeOH (60 mL) zugetropft und das Reaktionsgemisch 1 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand mit Et₂O (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/Et₂O 2:1). Man erhält den Alkohol **4-32** (9.6 g, 82%) als farbloses Öl.

R_f = 0.62 (Et₂O); **[α]_D²⁰** = –58.4 (c = 1, CHCl₃);

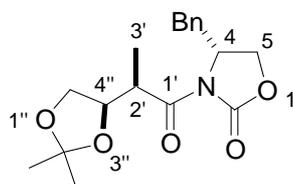
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.75 (dd, *J* = 13.5, 9.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.22 (dd, *J* = 13.5, 3.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, 4'-H), 3.93 (qd, *J* = 7.0, 5.1 Hz, 1H, 2'-H), 4.04–4.13 (m, 2H, 5-H), 4.14–4.18 (m, 1H, 3'-H), 4.53 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.45–4.61 (m, 1H, 4-H), 7.17–7.19 (m, 2H, arom. H), 7.25–7.34 (m, 8H, arom. H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.1 (CH₃), 37.8 (CH₂Ph), 40.2 (C-2'), 55.1 (C-4), 66.1 (C-5), 70.7 (C-3'), 71.7 (C-4'), 73.3 (OCH₂Ph), 127.4 (arom. C), 127.8 (arom. C), 128.4 (arom. C), 128.9 (arom. C), 129.4 (arom. C), 135.1 (arom. C), 137.9 (arom. C), 153.0 (C-2), 176.2 (C-1') ppm;

HRMS: berechnet für C₂₂H₂₅NO₅,

[M+H]⁺_{ber.} = 384.18055, **[M+H]⁺_{exp.}** = 384.180750, Δ*m*_{rel} = 0.52 ppm.

(4R)-4-Benzyl-3-[(2R)-2-[(4R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]propanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (4-33)¹³⁸



Zu einer Lösung des Alkohols **4-32** (1.10 g, 2.87 mmol) in Aceton (8 mL) und 2,2-Dimethoxypropan (8 mL) wird PPTS (70 mg, 0.29 mmol) und Pd/C (80 mg) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei RT unter einer Wasserstoff-Atmosphäre (Ballon) 72 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/Et₂O, 1:1). Man erhält das Acetal **4-33** (0.88 g, 92%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.70$ (Et₂O); $[\alpha]_D^{20} = +52.2$ ($c = 1$, EtOH);

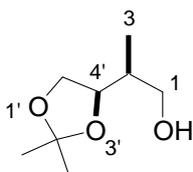
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.34$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3'-H), 1.35 (s, 3H, 2''-CH₃), 1.40 (s, 3H, 2''-CH₃), 2.76 (dd, $J = 13.4, 9.6$ Hz, 1H, CH₂Ph), 3.24 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H, CH₂Ph), 3.66 (dd, $J = 8.6, 6.3$ Hz, 1H, 5''-H), 3.859 (qd, $J = 7.0$ Hz, 1H, 2'-H), 4.12 (dd, $J = 8.3, 6.3$ Hz, 1H, 5''-H), 4.16–4.23 (m, 2H, 5-H), 4.37 (ddd, $J = 6.4, 6.4, 6.4$ Hz, 1H, 4''-H), 4.65–4.70 (m, 1H, 4-H), 7.17–7.21 (m, 2H, arom. H), 7.25–7.35 (m, 3H, arom. H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.9$ (C-3'), 25.3 (2''-CH₃), 26.6 (2''-CH₃), 37.8 (CH₂Ph), 41.9 (C-2'), 55.1 (C-4), 66.2 (C-5''), 68.0 (C-5), 77.2 (C-4''), 109.4 (C-2''), 127.4 (arom. C), 129.0 (arom. C), 129.4 (arom. C), 135.1 (arom. C), 152.9 (C-2), 174.7 (C-1') ppm;

HRMS: berechnet für C₁₈H₂₃NO₅,

$[M+Na]^+_{\text{ber.}} = 356.14684$, $[M+Na]^+_{\text{exp.}} = 356.146717$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.35$ ppm.

(2S)-2-[(4R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]propan-1-ol (4-34)¹³⁸



Zu einer Lösung des Acetals **4-33** (900 mg, 2.70 mmol) in THF (10 mL) wird bei 0 °C MeOH (0.2 mL) und LiBH₄ (90 mg, 4.1 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei 0 °C

gerührt. Zur Reaktionsmischung wird pH7-Phosphat-Puffer (10 mL) gegeben und mit EtOAc (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/ Et_2O , 1:1). Man erhält den Alkohol **4-24** (330 mg, 76%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.55$ (Et_2O); $[\alpha]_D^{20} = +10.0$ ($c = 1$, EtOH);

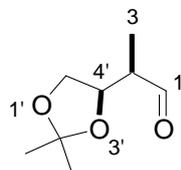
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 3-H), 1.34 (s, 3H, 2'- CH_3), 1.41 (s, 3H, 2'- CH_3), 1.88–1.95 (m, 1H, 2-H), 1.98 (br. s, 1H, OH), 3.55–3.63 (m, 2H, 1-H), 3.71 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H, 5'-H), 4.01 (dd, $J = 8.1, 6.4$ Hz, 1H, 5'-H), 4.16 (ddd, $J = 7.4, 6.4, 5.3$ Hz, 1H, 4'-H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.9$ (C-3), 25.2 (2'- CH_3), 26.4 (2'- CH_3), 37.6 (C-2), 65.6 (C-1), 66.9 (C-5'), 78.2 (C-4'), 108.6 (C-2') ppm;

HRMS: berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3$,

$[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{ber.}} = 183.09917$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 183.099157$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.07$ ppm.

(2R)-2-[(4R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]propanal (**4-35**)^{138,51}



Zu einer Lösung des Alkohols **4-34** (1.71 g, 10.7 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) wird bei 0°C Dess-Martin-Periodinan (5.43 g, 12.8 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 0°C und 2 h bei RT gerührt. Nun wird eine Lösung von NaS_2O_3 (12 g) in ges. NaHCO_3 -Lösung (50 mL) zugegeben, 15 min gerührt und mit Et_2O (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt (maximal 100 mbar). Man erhält den Aldehyd **4-35** (1.27 g, 75%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.82$ (Et_2O); $[\alpha]_D^{20} = +15.7$ ($c = 1$, EtOH);

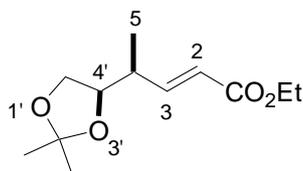
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3-H), 1.34 (s, 3H, 2'- CH_3), 1.40 (s, 3H, 2'- CH_3), 2.58 (qd, $J = 7.0, 6.9$ Hz, 1H, 2-H), 3.66 (dd, $J = 8.4, 6.6$ Hz, 1H, 5'-H) 4.14 (dd, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 1H, 5'-H), 4.32 (ddd, $J = 6.4$ Hz, 1H, 4'-H) 9.72 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, 1-H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.7$ (C-3), 25.1 ($2'$ - CH_3), 26.4 ($2'$ - CH_3), 49.6 (C-2), 67.4 (C-5'), 75.3 (C-4'), 109.1 (C-2'), 203.1 (C-1) ppm;

HRMS: berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$,

$[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+_{\text{ber.}} = 213.10973$, $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+_{\text{exp.}} = 213.109572$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.74$ ppm.

Ethyl-(2*E*,4*S*)-4-[(4*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]pent-2-enoat (4-37)⁶³



Zu einer Suspension von NaH (0.42 g, 10.44 mmol) in THF (100 mL) wird Triethylphosphonoacetat (2.16 g, 9.63 mmol) bei RT zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Nun wird eine Lösung des Aldehyds **4-35** (1.27 g, 8.03 mmol) in THF (10 mL) zur Reaktionsmischung zugetropft und das Reaktionsgemisch 72 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Et_2O (50 mL) verdünnt, mit H_2O (3×50 mL) und ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält das Acetal **4-37** (1.51 g, 82%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.62$ (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +31.5$ ($c = 1$, EtOH);

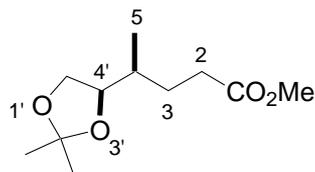
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.10$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 5-H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.31 (s, 3H, $2'$ - CH_3), 1.37 (s, 3H, $2'$ - CH_3), 2.43–2.50 (m, 1H, 4-H), 3.56–3.61 (m, 1H, $5'$ -H), 3.92–3.98 (m, 2H, $4'$ -H, $5'$ -H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.83 (dd, $J = 15.9, 1.1$ Hz, 1H, 2-H), 6.82 (dd, $J = 15.8, 7.6$ Hz, 1H, 3-H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ (CH_2CH_3), 15.5 (C-5), 25.3 ($2'$ - CH_3), 26.5 ($2'$ - CH_3), 40.1 (C-4), 60.3 (CH_2CH_3), 67.3 (C-5'), 78.4 (C-4'), 109.2 (C-2'), 122.0 (C-2), 148.9 (C-3), 166.3 (C-1) ppm;

HRMS: berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$,

$[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{ber.}} = 251.12538$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 251.125235$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.58$ ppm.

Methyl-(4*S*)-4-[(4*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]pentanoat (4-38)¹³⁹



Zu einer Suspension von Mg (2.2 g, 88 mmol) in Methanol (30 mL) wird I₂ (104 mg, 0.44 mmol) bei 0 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei 0 °C gerührt. Zur Reaktionsmischung wird eine Lösung des Acetals **4-37** (336 mg, 1.47 mmol) in MeOH (10 mL) zugegeben und die Reaktionslösung 18 h bei RT gerührt. Nun wird H₂O (30 mL) zugegeben, wobei ein zäher Feststoff ausfällt, der über eine Glasfritte abfiltriert wird. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält den Ester **4-38** (84 mg, 26 %) als farbloses Öl.

R_f = 0.61 (*n*-Hexan /Et₂O, 1:1); [**α**]_D²⁰ = -15.7 (c = 1, EtOH);

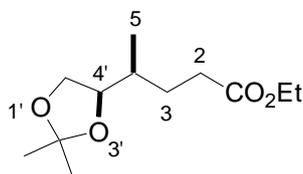
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 5-H), 1.33 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.38 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.38–1.45 (m, 1H, 3-H), 1.56–1.63 (m, 1H, 4-H), 1.70 (dddd, *J* = 13.5, 10.9, 6.9, 4.1, 1H, 3-H), 2.26–2.44 (m, 2H, 2-H), 3.62 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H, 5'-H), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (ddd, *J* = 6.4, 6.4, 6.4, Hz, 1H, 4'-H), 4.00 (dd, *J* = 7.9, 6.1 Hz, 1H, 5'-H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.0 (C-5), 25.4 (2'-CH₃), 26.5 (2'-CH₃), 27.9 (C-3), 31.6 (C-2), 35.8 (C-4), 51.6 (OCH₃), 67.5 (C-5'), 79.7 (C-4'), 108.7 (C-2'), 174.0 (C-1) ppm;

HRMS: berechnet für C₁₁H₂₀O₄,

[M+Na]⁺_{ber.} = 239.12538, [M+Na]⁺_{exp.} = 239.125380, Δ*m*_{rel} = 0.0 ppm.

Ethyl-(4*S*)-4-[(4*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]pentanoat (4-39)



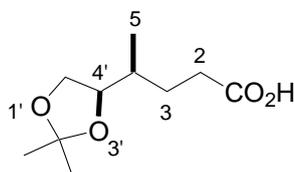
Zu einer Lösung des Acetals **4-37** (10 mg, 0.04 mmol) in EtOAc (1 mL) wird NEt₃ (50 μL) und Pd/C (10 mg) zugegeben und das Reaktionsgemisch über einer H₂-Atmosphäre (Ballon) 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält den Ester **4-39** (7 mg, 87%) als farbloses Öl.

R_f = 0.61 (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 5-H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.33 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.39 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.39–1.44 (m, 1H, 3-H), 1.56–1.63 (m, 1H, 4-H), 1.70 (dddd, *J* = 13.5, 10.9, 6.9, 4.3 Hz, 1H, 3-H), 2.24–2.42 (m, 2H, 2-H) 3.62 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H, 5'-H), 3.89 (ddd, *J* = 6.4, 6.4, 6.4 Hz, 1H, 4'-H), 4.01 (dd, *J* = 8.0, 6.2 Hz, 1H, 5'-H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (CH₂CH₃), 15.0 (C-5), 25.4 (2'-CH₃), 26.5 (2'-CH₃), 27.9 (C-3), 31.9 (C-2), 35.9 (C-4), 60.3 (CH₂CH₃), 67.6 (C-5'), 79.7 (C-4'), 108.7 (C-2'), 173.6 (C-1) ppm.

(4S)-4-[(4R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]pentansäure (4-40)



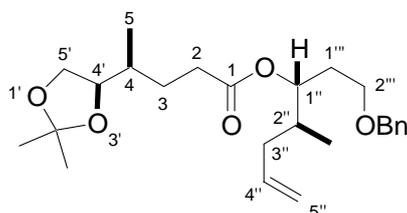
Zu einer Lösung des Esters **4-39** (370 mg, 1.71 mmol) in THF (25 mL) wird bei 0 °C LiOH (1M in H₂O, 3.42 mL, 3.42 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung 30 min bei 0 °C und 18 h bei RT gerührt. Nun wird mit Zitronensäure (10%ig in H₂O) auf einen pH-Wert von 4–5 angesäuert, mit EtOAc extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält die Säure **4-40** (361 mg, quant.) als farbloses Öl.

R_f = 0.18 (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 5-H), 1.26 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.30 (s, 3H 2'-CH₃), 1.33–1.41 (m, 1H, 3-H), 1.57–1.69 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.25–2.42 (m, 2H, 2-H), 3.60 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H, 5'-H), 3.88 (ddd, *J* = 6.6, 6.6, 6.6 Hz, 1H, 4'-H), 4.00 (dd, 7.6, 6.4 Hz, 1H, 5'-H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.3 (C-5), 25.6 (2'-CH₃), 26.8 (2'-CH₃), 28.6 (C-3), 31.6 (C-2), 36.6 (C-4), 68.0 (C-5'), 80.3 (C-4'), 108.9 (C-2'), 175.0 (C-1) ppm.

(1*R*,2*S*)-1-[2-(Benzyloxy)ethyl]-2-methylpent-4-en-1-yl (4*S*)-4-[(4*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]pentanoat (4-48)¹⁴¹



Zu einer Lösung der Säure **4-40** (336 mg, 1.66 mmol) in Toluol (20 mL) wird bei RT NEt_3 (690 μL , 4.98 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (446 mg, 1.83 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung 30 min bei RT gerührt. Nun wird eine Lösung des Alkohols **4-31** (390 mg, 1.66 mmol) in Toluol (1 mL) und DMAP (811 mg, 6.65 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt, mit EtOAc (3 \times 20 mL) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/EtOAc, 15:1) gereinigt. Man erhält den Ester **4-48** (290 mg, 42%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.58$ (Al_2O_3 , *n*-Hexan/ Et_2O , 1:1);

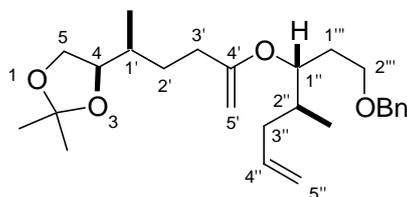
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 2''-H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 5-H), 1.33 (s, 3H, 2'- CH_3), 1.34–1.44 (m, 4H, 2'- CH_3 , 3-H), 1.53–1.63 (m, 1H, 4-H), 1.65–1.73 (m, 1H, 3-H), 1.76–1.95 (m, 4H, 2''-H, 3''-H, 1'''-H), 2.12–2.22 (m, 1H, 3''-H), 2.23–2.41 (m, 2H, 2-H), 3.40–3.51 (m, 2H, 2'''-H), 3.61 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H, 5'-H), 3.88 (ddd, $J = 6.7, 6.7, 6.7$ Hz, 1H, 4'-H), 3.99 (dd, $J = 7.8, 6.3$ Hz, 1H, 5'-H), 4.46 (s, 2H, CH_2Ph), 4.95–5.05 (m, 3H, 1''-H, 5''-H), 5.68–5.78 (m, 1H, 4''-H), 7.23–7.41 (m, 5H, arom. H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.9$ (2''- CH_3), 15.0 (C-5), 25.4 (2'- CH_3), 26.5 (2'- CH_3), 27.8 (C-3), 30.7 (C-1'''), 32.0 (C-2), 35.8 (C-4), 36.3 (C-2''), 36.8 (C-3''), 67.1 (C-2'''), 67.5 (C-5'), 73.1 (CH_2Ph), 74.6 (C-1''), 79.7 (C-4'), 108.7 (C-2'), 116.3 (C-5''), 127.5 (arom. C), 127.6 (arom. C), 128.3 (arom. C), 136.6 (C-4''), 138.3 (arom. C), 173.1 (C-1) ppm;

HRMS: berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$,

$[\text{M}+\text{NH}_4]^+_{\text{ber.}} = 436.30575$, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+_{\text{exp.}} = 436.306157$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.93$ ppm.

(4*R*)-4-[(1*S*)-4-[(1*R*,2*S*)-1-[2-(Benzyloxy)ethyl]-2-methylpent-4-en-1-yl]oxy)-1-methylpent-4-en-1-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (4-49)^{110,143}



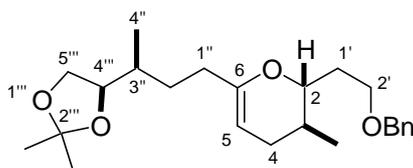
Zu einer Lösung von Cp_2TiCl_2 (20 mg, 0.08 mmol) in Toluol (1 mL) wird bei RT AlMe_3 (72 μL , 0.14 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung 72 h bei RT gerührt (Lösung wird dunkelrot). Nach 72 h wird weiteres AlMe_3 (20 μL , 0.06 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung 12 h bei RT gerührt (Lösung wird braun-grün). Diese Lösung wird zu einer Lösung des Esters **4-48** (7.5 mg, 0.02 mmol) in THF (1 mL) bei 0 °C langsam zugetropft, das Reaktionsgemisch 1 h bei 0 °C, 4 h bei RT und 15 h bei 60°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit THF (1 mL) verdünnt und bei 0 °C mit 15%iger NaOH-Lösung (0.2 mL) versetzt. Die Lösung wird über Kieselgur abfiltriert und mit Et_2O gewaschen. Das Filtrat wird am Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch (PE/ Et_2O , 20:1, basisches Al_2O_3) gereinigt. Man erhält den offenen Enolether **4-49** (5 mg, 67%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.61$ (*n*-Hexan/ Et_2O , 4:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 0.88$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.26–1.30 (m, 6H), 1.54–1.63 (m, 3H), 1.73–1.80 (m, 2H), 1.84–1.98 (m, 3H), 2.13–2.21 (m, 2H), 3.51–3.57 (m, 3H), 3.84–3.89 (m, 2H), 3.93–3.98 (m, 2H), 4.16–4.20 (m, 1H), 4.44–4.51 (m, 2H), 4.96–5.05 (m, 2H), 5.75–5.86 (m, 1H), 7.24–7.27 (m, 1H) 7.30–7.33 (m, 4H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.0, 15.6, 25.7, 26.9, 31.2, 33.3, 33.7, 35.7, 36.5, 37.8, 67.6, 68.1, 73.3, 76.3, 80.7, 81.8, 116.4, 128.1, 128.2, 129.0, 138.1$ ppm. Die Signale von C-2, C-4' und C-4'' konnten wegen der geringen Menge nicht beobachtet werden.

(2*R*,3*S*)-2-[2-(Benzyloxy)ethyl]-6-[(3*S*)-3-[(4*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]butyl]-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran (4-50)¹¹⁴



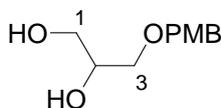
Zu einer Lösung aus Ester **4-48** (15 mg, 0.04 mmol) in THF (2 mL) wird Cp_2TiMe_2 (**2-92**) (379 mg, 11,8wt% in THF, 0.22 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung 16 h bei 65 °C gerührt. Nun wird PE (1 mL) zugegeben und die Reaktionslösung über Al_2O_3 filtriert. Das Filtrat wird am Vakuum eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (PE/ Et_2O , 5:1). Man erhält den offenen Enolether **4-49** (1 mg, 8%) und das Dihydropyran **4-50** (2 mg, 15%) als farblose Öle.

$R_f = 0.80$ (*n*-Hexan/ Et_2O , 4:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 0.81\text{--}0.88$ (m, 1H), 0.92–0.94 (m, 6H), 1.13–1.22 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.46–1.56 (m, 2H), 1.60–1.65 (m, 2H), 1.68–1.76 (m, 1H), 1.91–2.01 (m, 3H), 3.51–3.56 (m, 1H), 3.59–3.67 (m, 3H), 3.80–3.85 (m, 1H), 3.96 (dd, $J = 7.8, 6.1$ Hz, 1H), 4.42–4.45 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 7.24–7.28 (m, 1H), 7.31–7.36 (m, 4H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.6, 18.0, 25.7, 26.9, 30.4, 30.9, 31.7, 32.1, 33.6, 36.6, 67.4, 68.4, 73.3, 77.9, 80.8, 95.2, 108.9, 128.1, 128.2, 129.0, 140.0, 153.7$ ppm.

3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]propan-1,2-diol (4-20)¹²⁷



Zu einer Suspension von NaH (11.8 g, 60%, 295 mmol) in THF (400 mL) wird bei 0 °C Solketal (30.0 g, 227 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung 10 min bei 0 °C und 1.5 h bei RT gerührt. Nun wird bei 0 °C PMBCl (50.2 g, 250 mol) zugetropft und das Reaktionsgemisch 22 h bei 80°C gerührt. Die unlöslichen Bestandteile werden abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird in THF (300 mL) gelöst, HCl (1M in H_2O , 300 mL) zugegeben und die Reaktionslösung 18 h bei RT gerührt. NaHCO_3 wird bei 0 °C zugegeben, bis ein pH-Wert von 8 erreicht ist. Anschließend wird die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingengt, mit EtOAc (3 \times 300 mL) extrahiert,

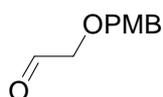
über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert (150 °C, 1.1·10⁻² mbar). Man erhält das Diol **4-20** (33.1 g, 69%) als farblose Flüssigkeit, die zu einem weißen Feststoff kristallisiert.

R_f = 0.13 (*n*-Hexan/EtOAc, 4:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.68 (br. s, 2H, OH), 3.46–3.54 (m, 2H, 3-H), 3.58 (dd, *J* = 11.5, 5.6 Hz, 1H, 1-H), 3.66 (dd, *J* = 11.4, 3.9 Hz, 1H, 1-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.83–3.88 (m, 1H, 2-H), 4.46 (s, 2H, CH₂PMP), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, arom. H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, arom. H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 55.2 (OCH₃), 64.0 (C-1), 70.6 (C-2), 71.4 (C-3), 73.2 (CH₂PMP), 113.8 (arom. C), 129.4 (arom. C), 129.7 (arom. C), 159.3 (arom. C) ppm.

(4-Methoxybenzyl)oxy]acetaldehyd (4-18)¹²⁷



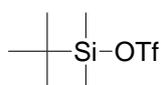
Zu einer Lösung des Diols **4-20** (32.9 g, 155 mmol) in CH₂Cl₂ (300 mL) wird bei RT H₂O (18.1 mL, 101 mmol) und NaIO₄ (43.0 g, 201 mol) zugegeben und die Reaktionslösung 22 h bei RT gerührt. Nun wird das Reaktionsgemisch mit CH₂Cl₂ (300 mL) verdünnt, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der so erhaltene Aldehyd **4-18** (28.7 g) wird ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

R_f = 0.37 (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (s, 2H, CH₂PMP), 4.55 (s, 2H, 2-H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, arom. H), 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, arom. H), 9.69 (s, 1H, CHO) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 55.3 (OCH₃), 73.3 (CH₂PMP), 75.0 (C-2), 114.0 (arom. C), 128.8 (arom. C), 129.8 (arom. C), 159.6 (arom. C), 200.6 (CHO) ppm.

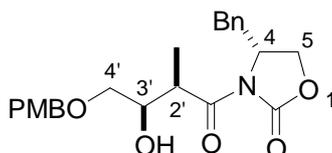
***tert*-Butyl(dimethyl)silyltrifluoromethanesulfonat (11-1)**²⁰⁸



Zu TBSCl (12.1 g, 80.3 mmol) wird Trifluormethansulfonsäure (7.0 mL, 80 mol) über einen Tropftrichter bei RT langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch 15 h bei 60 °C gerührt

(Lösung wird gelb-orange). Nun wird unter Schutzgasgegenstrom eine Kurzweg-Destillations-Apparatur aufgesetzt und das Produkt im Vakuum abdestilliert (45 °C, 6 mbar). Man erhält TBSOTf (20.9 g, 95%) als farblose Flüssigkeit, die unter Schutzgas bei –20 °C über Monate hinweg gelagert werden kann.

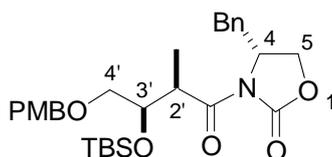
(4R)-4-Benzyl-3-[(2R,3R)-3-hydroxy-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methylbutanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (4-41)¹²⁸



Zu einer Lösung des Oxazolidinons **4-24** (17.0 g, 72.7 mmol) in CH₂Cl₂ (200 mL) wird bei 0 °C eine Lösung des frisch hergestellten Bu₂BOTf (23.9 g, 87.3 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) und NEt₃ (13.1 mL, 94.5 mmol) hintereinander zugetropft und die Reaktionslösung 5 min bei 0 °C gerührt. Nun wird bei –78 °C eine Lösung des Aldehyds **4-18** (11.0 g, 61.3 mmol, frisch hergestellt) in CH₂Cl₂ (1 mL) zugetropft und das Reaktionsgemisch 20 min bei –78 °C und 1 h bei 0 °C gerührt. Nun wird bei 0 °C pH7-Phosphat-Puffer (15 mL), MeOH (45 mL), anschließend eine Mischung aus H₂O₂ (30% in H₂O, 15 mL) und MeOH (30 mL) zugegeben und 1 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer größtenteils eingengt und der Rückstand mit Et₂O (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der so erhaltene Alkohol **4-41** (30 g) wird ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

R_f = 0.62 (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1)

(4R)-4-Benzyl-3-[(2R,3R)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methylbutanoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (4-42)



Zu einer Lösung des Alkohols **4-41** (30 g, 73 mmol) und 2,6-Lutidin (25.5 mL, 218 mmol) in CH₂Cl₂ (250 mL) wird bei 0 °C TBSOTf (25.0 mL, 109 mmol) langsam zugetropft und die Reaktionslösung 1 h bei 0 °C und 72 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit CH₂Cl₂ (200 mL) verdünnt und anschließend mit H₂O (200 mL), mit HCl (1M in H₂O,

200 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (200 mL) und anschließend mit ges. NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc, 15:1). Man erhält das Diol **4-42** (16.9 g, 44%, über 3 Stufen) als gelbliches Öl.

$R_f = 0.82$ (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -42.0$ ($c = 1$, CHCl₃);

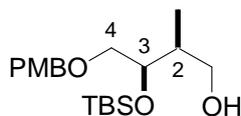
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.07, 0.08$ (2s, je 3H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃), 2.66 (dd, $J = 13.2, 9.7$ Hz, 1H, CH₂Ph), 3.17 (dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H, CH₂Ph), 3.43 (dd, $J = 9.7, 7.1$ Hz, 1H, 4'-H), 3.54–3.59 (m, 2H, 4'-H, 5-H), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 4.01 (qd, $J = 7.1, 6.9$ Hz, 1H, 2'-H), 4.18 (ddd, $J = 7.3, 5.5$ Hz, 1H, 3'-H), 4.22–4.28 (m, 1H, 4-H), 4.31–4.41 (m, 2H, CH₂PMP), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, arom. H), 7.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, arom. H), 7.26 (m, 5H, arom. H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), 14.0 (CH₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 37.8 (CH₂Ph), 41.9 (C-2'), 55.1 (OCH₃), 55.2 (C-4), 65.6 (C-5), 71.9 (C-3'), 72.8 (CH₂PMP), 74.0 (C-4'), 113.5 (arom. C), 127.1 (arom. C), 128.7 (arom. C), 129.1 (arom. C), 129.3 (arom. C), 130.3 (arom. C), 135.4 (arom. C), 153.2 (C-2), 159.0 (arom. C), 175.4 (C-1') ppm;

HRMS: berechnet für C₂₉H₄₁NO₆Si,

$[M+H]^+_{\text{ber.}} = 528.27759$, $[M+H]^+_{\text{exp.}} = 528.277227$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.69$ ppm.

(2*S*,3*R*)-3-{{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methylbutan-1-ol
(**4-43**)



Zu einer Lösung des Diols **4-42** (15.8 g, 29.9 mmol) in THF (500 mL) und MeOH (7.3 mL, 0.18 mol) wird bei 0 °C LiBH₄ (2.35 g, 108 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung 1 h bei 0 °C und 18 h bei RT gerührt. Nun wird pH7-Phosphat-Puffer zugegeben, mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc, 8:1). Man erhält den Alkohol **4-43** (7.5 g, 77%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.7$ (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +12.2$ ($c = 1.0$, CHCl₃);

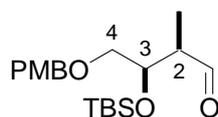
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.04, 0.06$ (2s, je 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (d, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.87 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.89–1.98 (m, 1H, 2-H), 2.40 (br. s, 1H, OH), 3.45 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, 4-H), 3.54–3.59 (m, 2H, 1-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.90–3.94 (m, 1H, 3-H), 4.41–4.48 (m, 2H, CH_2PMP), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, arom. H), 7.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, arom. H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.1$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 11.7 (CH_3), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 39.2 (C-2), 55.2 (OCH_3), 65.5 (C-1), 72.0 (C-4) 73.1 (CH_2PMP), 73.4 (C-3), 113.7 (arom. C), 129.3 (arom. C), 130.1 (arom. C), 159.2 (arom. C) ppm;

HRMS: berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$,

$[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{ber.}} = 377.21186$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 377.212016$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.41$ ppm.

(2*R*,3*R*)-4-(Benzyloxy)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-methylbutanal (4-44)⁵¹



Zu einer Lösung des Alkohols **4-43** (7.2 g, 20 mmol) in CH_2Cl_2 (300 mL) wird bei 0 °C Dess-Martin-Periodinan (11.2 g, 26 mmol) portionsweise zugegeben und die Reaktionslösung 1 h bei 0 °C und 2 h bei RT gerührt.

Nun wird eine Lösung von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (25 g) in ges. NaHCO_3 -Lösung (100 mL) zugegeben, 15 min gerührt und mit Et_2O (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung (200 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Man erhält den Aldehyd **4-44** als farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

$R_f = 0.82$ (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

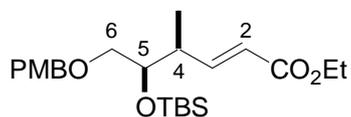
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.04, 0.05$ (2s, je 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.85 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 2.56–2.62 (m, 1H, 2-H), 3.37–3.48 (m, 2H, 4-H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.30 (ddd, $J = 6.5, 5.2, 3.9$ Hz, 1H, 3-H), 4.41–4.48 (m, 2H, CH_2PMP), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, arom. H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, arom. H), 9.74 (s, 1H, 1-H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.1$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 7.5 (CH_3), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 50.0 (C-2), 55.2 (OCH_3), 70.4 (C-3), 71.4 (C-4), 73.0 (CH_2PMP), 113.7 (arom. C), 129.3 (arom. C), 129.9 (arom. C), 159.2 (arom. C), 204.2 (C-1) ppm;

HRMS: berechnet für C₁₉H₃₄O₄Si,

$[M+Na+CH_3OH]^+_{\text{ber.}} = 407.22242$, $[M+Na+CH_3OH]^+_{\text{exp.}} = 407.222199$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.54$ ppm.

Ethyl-(2*E*,4*S*,5*R*)-5-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4-methylhex-2-enoat (4-45)¹⁴⁰



Zu einer Suspension von LiCl (1.26 g, 29.7 mmol) in MeCN (100 mL) wird bei 0 °C DBU (3.80 mL, 25.4 mmol) und Triethylphosphonoacetat (6.18 g, 27.6 mmol) nacheinander zugegeben und die Reaktionslösung 10 min bei 0 °C gerührt. Nun wird eine Lösung des Aldehyds **4-44** (1.10 g, 3.41 mmol) in MeCN (40 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei 0 °C und 18 h bei RT gerührt. Anschließend wird ges. NaHCO₃-Lösung (100 mL) und H₂O (200 mL) zugegeben, mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/EtOAc, 12:1) gereinigt. Man erhält den Ester **4-45** (6.42 g, 75%, über 2 Stufen) als gelbliches Öl.

$R_f = 0.51$ (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1); $[\alpha]_D^{20} = -10.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃);

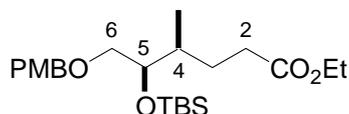
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.01$, (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.57 (m, 1H, 4-H), 3.35 (m, 2H, 6-H), 3.77–3.81 (m, 4H, OCH₃, 5-H), 4.14–4.20 (m, 2H, CH₂CH₃), 4.37–4.44 (m, 2H, CH₂PMP), 5.79 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, 2-H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, arom. H), 6.96 (dd, $J = 15.8, 7.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, arom. H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.9$ (Si(CH₃)₂), -4.3 (Si(CH₃)₂), 13.1 (CH₃), 14.3 (CH₂CH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 39.8 (C-4), 55.2 (OCH₃), 60.1 (CH₂CH₃), 72.3 (C-6), 73.0 (CH₂PMP), 73.8 (C-5), 113.7 (arom. C), 120.9 (C-2), 129.3 (arom. C), 130.2 (arom. C), 152.0 (arom. C), 159.2 (C-3), 166.7 (C-1) ppm;

HRMS: berechnet für C₂₃H₃₈O₅Si,

$[M+Na]^+_{\text{ber.}} = 445.23807$, $[M+Na]^+_{\text{exp.}} = 445.237974$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.22$ ppm.

Ethyl-(4*S*,5*R*)-5-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4-methylhexanoat (4-46)



Ester **4-45** (3.96 g, 9.37 mmol) wird in EtOAc (100 mL) gelöst und Pd/C (ca. 200 mg) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über einer H₂-Atmosphäre (Ballon) 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält den gesättigten Ester **4-46** (3.9 g, 98%) als farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

$R_f = 0.55$ (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1); $[\alpha]_D^{20} = +2.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃);

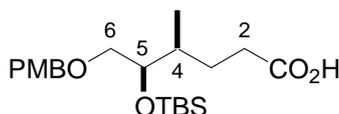
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.02, 0.03$ (2s, je 3H, Si(CH₃)₂), 0.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.43–1.52 (m, 1H, 3-H), 1.61–1.66 (m, 1H, 5-H), 1.70–1.79 (m, 1H, 3-H), 2.22–2.35 (m, 2H, 3-H), 3.32–3.40 (m, 2H, 6-H), 3.73–3.77 (m, 1H, 5-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.36–4.45 (m, 2H, CH₂PMP), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, arom. H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, arom. H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (Si(CH₃)₂), -4.1 (Si(CH₃)₂), 13.3 (CH₃), 14.2 (CH₂CH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 28.8 (C-3), 32.6 (C-2), 35.8 (C-4), 55.2 (OCH₃), 60.2 (CH₂CH₃), 72.8 (C-6), 72.9 (CH₂PMP), 73.9 (C-5), 113.7 (arom. C), 129.2 (arom. C), 130.5 (arom. C), 159.1 (arom. C), 173.9 (arom. C) ppm;

HRMS: berechnet für C₂₃H₄₀O₅Si,

$[M+NH_4]^+_{\text{ber.}} = 442.29833$, $[M+NH_4]^+_{\text{exp.}} = 442.298110$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.50$ ppm.

(4*S*,5*R*)-5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4-methylhexansäure (4-47)



Ester **4-46** (3.85 g, 9.07 mmol) wird in EtOH (100 mL) gelöst, NaOH-Lösung (1M in H₂O, 50 mL) zugegeben und die Reaktionslösung 3 h bei RT gerührt. Nun wird mit HCl (1M in H₂O, 100 mL) auf einen pH-Wert von 2–4 angesäuert, mit EtOAc extrahiert, über Na₂SO₄

getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält die Säure **4-47** (3.52 g, 98%) als farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

$R_f = 0.2-0.27$ (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1); $[\alpha]_D^{20} = +3.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

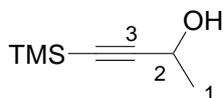
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.02, 0.03$ (2s, je 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.43–1.53 (m, 1H, 3-H), 1.62–1.70 (m, 1H, 4-H), 1.74–1.81 (m, 1H, 3-H), 2.26–2.43 (m, 2H, 2-H), 3.32–3.40 (m, 2H, 6-H), 3.74 (ddd, $J = 5.8, 5.8, 2.9$ Hz, 1H, 5-H), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.37–4.46 (m, 2H, CH_2PMP), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, arom. H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, arom. H), 10.77 (br. s, 1H, CO_2H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.0$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 13.4 (CH_3), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 28.4 (C-3), 32.1 (C-2), 35.8 (C-4), 55.2 (OCH_3), 72.6 (C-6), 72.9 (CH_2PMP), 73.9 (C-5), 113.7 (arom. C), 129.2 (arom. C), 130.4 (arom. C), 159.1 (arom. C), 179.6 (CO_2H) ppm;

HRMS: berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$,

$[\text{M}+\text{NH}_4]^+_{\text{ber.}} = 414.26703$, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+_{\text{exp.}} = 414.267084$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.13$ ppm.

4-(Trimethylsilyl)but-3-in-2-ol (**4-7**)¹²⁵

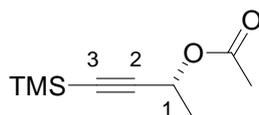


Zu einer Suspension von Mg (10.6 g, 437 mmol) in Et_2O (50 mL) wird unter Rühren eine Lösung von Ethylbromid (47.6 mL, 437 mmol) in Et_2O (250 mL) so langsam zugetropft, dass der Et_2O gelinde siedet. Anschließend wird eine Lösung des getrockneten But-3-in-2-ols (15.3 g, 218 mmol) in Et_2O (120 mL) und TMSCl (27.9 mL, 218 mmol) nacheinander zugetropft und das Reaktionsgemisch 1.5 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von weiterem TMSCl (27.9 mL, 218 mmol) wird die Reaktionslösung 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird langsam auf Eiswasser (500 mL) gegossen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2SO_4 (1M in H_2O , 200 mL) und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert (82 °C, 40 mbar). Man erhält den racemischen Alkohol **4-7** (26.3 g, 85%) als farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.16$ (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 1-H), 1.73 (br. s, 1H, OH), 4.50 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, 2-H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.2$ (3 C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 24.2 (C-1), 58.8 (C-2), 88.4 (C-4), 107.6 (C-3) ppm.

(1*R*)-1-Methyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-in-1-yl-acetat (4-8)¹²⁵



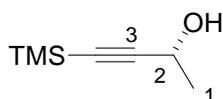
Zu einer Lösung aus dem racemischen Alkohol **4-7** (26.3 g, 185 mmol) in Pentan (600 mL) wird Amano Lipase AK (5.26 g, *Pseudomonas fluorescens*, Aldrich, 534730), Vinylacetat (137 mL, 1.48 mol) und aktiviertes (im Vakuum bei ca. 300 °C 1 h ausgeheizt), pulverisiertes Molsieb (4 Å, 3 g) gegeben und das Reaktionsgemisch 72 h bei RT gerührt. Nun wird das Reaktionsgemisch über eine Glasfritte filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird in THF (150 mL) gelöst, und es werden NEt_3 (25 mL, 0.18 mol), DMAP (0.27 g, 2.2 mmol) und Bernsteinsäureanhydrid (12.4 g, 124 mmol) nacheinander zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei 60 °C gerührt und anschließend auf RT abgekühlt. Nach Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (100 mL) wird das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das so erhaltene (*R*)-Acetat (*R*)-**4-8** (14.38 g, 45%) wird ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

$R_f = 0.78$ (Et_2O);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.16$ (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 2.06 (s, 3H, SO_2CH_3), 5.45 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, 1-H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.2$ (3 C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 21.1 (CH_3), 21.5 (CH_3), 60.6 (C-2), 89.5 (C-3), 103.5 (C-2), 169.8 (CO_2CH_3) ppm.

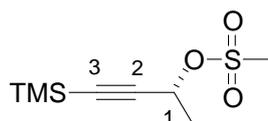
(2*R*)-4-(Trimethylsilyl)but-3-in-2-ol (4-7)¹²⁵



Zu einer Lösung des (*R*)-Acetats (*R*)-**4-8** (11.5 g, 62.4 mmol) in CH_2Cl_2 (160 mL) wird bei -78 °C DIBAL-H (1M in *n*-Hexan, 140 mL, 140 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung

10 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf eine wässrige K^+/Na^+ -Tartrat-Lösung (20 g in 200 mL H_2O) gegeben und stark gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O ($3 \times 100\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält das (*R*)-Butinol (*R*)-**4-7** (8.8 g, 99%) als farbloses Öl.

(1*R*)-1-Methyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-in-1-yl-methansulfonat (11-2**)**¹²⁵



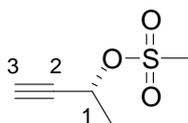
Zu einer Lösung des (*R*)-Butinols **4-7** (8.8 g, 62 mmol) in CH_2Cl_2 (600 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nacheinander NEt_3 (17.2 mL, 124 mmol) und Methansulfonsäurechlorid (7.6 mL, 99 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nun wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ges. NaHCO_3 -Lösung (30 mL) zugegeben, auf RT erwärmt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird in H_2O (100 mL) und Et_2O (100 mL) aufgenommen, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O ($3 \times 100\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält das Mesylat **11-2** (12.34 g, 91%) als gelbes Öl.

$R_f = 0.63$ (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.18$ (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.62 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H, CH_3), 3.11 (s, 3H, SO_2CH_3), 5.25 (q, $J = 6.6\text{ Hz}$, 1H, 1-H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.5$ (3 C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 22.5 (CH_3), 39.1 (SO_2CH_3), 68.6 (C-1), 93.7 (C-3), 101.2 (C-2) ppm.

(1*R*)-1-Methylprop-2-in-1-yl-methansulfonat (4-10**)**¹²⁵



Zu einer Lösung des Mesylats **11-2** (12.34 g, 56.0 mmol) in MeOH (40 mL) wird K_2CO_3 (11.6 g, 84.0 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 15 min bei RT gerührt. Zur Reaktionsmischung wird ges. NaCl -Lösung gegeben und mit Et_2O ($3 \times 50\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4

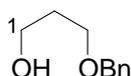
getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält das Alkin **4-10** (6.21 g, 75%) als gelbliches Öl.

$R_f = 0.32$ (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.65$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃), 2.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 3-H), 3.11 (s, 3H, SO₂CH₃), 5.27 (dq, $J = 6.7, 2.0$ Hz, 1H, 1-H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.4$ (CH₃), 39.1 (SO₂CH₃), 67.4 (C-1), 76.2 (C-3), 80.1 (C-2) ppm.

3-(Benzyloxy)propan-1-ol (**4-12**)¹²⁶



Zu einer Suspension von NaH (7.72 g, 193 mmol) in THF (500 mL) wird Propandiol (38 mL, 0.53 mmol) bei RT über einen Zeitraum von 1 h zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei RT gerührt. Nun wird Benzylbromid (20.8 mL, 175 mmol) über einen Zeitraum von 1.5 h zugetropft und die Reaktionslösung 18 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Et₂O (200 mL) verdünnt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert (103–105 °C, 1.4 mbar). Man erhält den Alkohol **4-12** (16.7 g, 57%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.63$ (Et₂O);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.83$ – 1.89 (m, 2H, 2-H), 2.35 (br. s, 1H, 1-H), 3.65 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, 3-H), 3.77 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, 1-H), 4.52 (s, 2H, CH₂Ph), 7.26–7.38 (m, 5H, arom. H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 32.1$ (C-2), 61.8 (C-1), 69.3 (C-3), 73.2 (CH₂Ph), 127.6 (arom. C), 127.7 (arom. C), 128.4 (arom. C), 138.0 (arom. C) ppm.

3-(Benzyloxy)propanal (**4-13**)⁵⁸



Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (9.5 mL, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (600 mL) wird bei –78 °C DMSO (14.3 mL, 200 mmol) langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch 30 min bei –78 °C gerührt. Nun wird eine Lösung des Alkohols **4-12** (16.7 g, 100 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 30 min bei –78 °C gerührt.

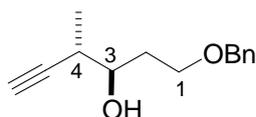
Anschließend wird NEt_3 (70 mL, 0.50 mol) zugegeben, die Reaktionslösung 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/ Et_2O , 3:1). Man erhält den Aldehyd **4-13** (12.41 g, 75%) als gelbliche Flüssigkeit.

$R_f = 0.43$ (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.69$ (td, $J = 6.1, 1.8$ Hz, 2H, 2-H), 3.81 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, 3-H), 4.53 (s, 2H, CH_2Ph), 7.33 (m, 5H, arom. H), 9.79 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, 1-H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 43.8$ (C-2), 63.8 (C-3), 73.2 (CH_2Ph), 127.7 (arom. C), 127.8 (arom. C), 128.4 (arom. C), 137.8 (arom. C), 201.1 (C-1) ppm.

(3*R*,4*S*)-1-(Benzyloxy)-4-methylhex-5-in-3-ol (4-29)⁹²



Zu einer Lösung von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (308 mg, 1.37 mmol) in THF (300 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nacheinander PPh_3 (360 mg, 1.37 mmol), Aldehyd **4-13** (4.50 g, 27.4 mmol) und Mesylat **4-10** (5.89 g, 39.7 mmol) zugegeben. Anschließend wird Diethylzink (1M in Hexan, 82 mL, 82 mmol) langsam zugetropft und die Reaktionslösung 10 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und 72 h bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Et_2O (200 mL) verdünnt, ges. NH_4Cl -Lösung (200 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (2×300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/ EtOAc , 8:1). Man erhält das Alkin **4-29** (4.16 g, 70%) als gelbliches Öl.

$R_f = 0.53$ (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -5.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

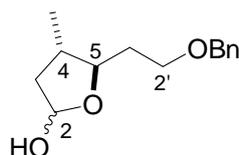
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.81–1.91 (m, 2H, 2-H), 2.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 6-H), 2.53–2.59 (m, 1H, 4-H), 2.75 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, OH), 3.63–3.68 (m, 1H, 1-H), 3.71–3.77 (m, 2H, 1-H, 3-H), 4.52 (s, 2H, CH_2Ph), 7.32 (m, 5H, arom. H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.7$ (CH_3), 32.7 (C-4), 34.1 (C-2), 68.6 (C-1), 70.5 (C-6), 73.0 (C-3), 73.3 (CH_2Ph), 85.5 (C-5), 127.7 (arom. C), 127.7 (arom. C), 128.4 (arom. C), 138.0 (arom. C) ppm;

HRMS: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$,

$[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{ber.}} = 241.11990$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 241.119844$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.23$ ppm.

(4*S*,5*R*)-5-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-methyltetrahydrofuran-2-ol (4-30)¹³⁶



Zu einer Lösung von 2-Methyl-2-Buten (5.9 g, 85 mmol) in THF (100 mL) wird bei 0 °C $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (3.2 g, 42 mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung wird 1 h bei RT gerührt und auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung des Alkins **4-29** (3.08 g, 14.1 mmol) in THF (100 mL) wird bei 0 °C zugetropft und 30 min bei RT gerührt. Nun wird NaOH (3M in H_2O , 70 mL) und H_2O_2 -Lösung (30%, 24 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei RT gerührt. Es wird mit CH_2Cl_2 (3 \times 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das so erhaltene Halbacetal **4-30** wird ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

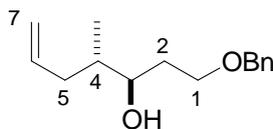
$R_f = 0.24$ (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.03$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.48 (ddd, $J = 12.7, 8.6, 3.6$ Hz, 1H), 1.61 (ddd, $J = 12.2, 12.2, 4.8$ Hz, 1H), 1.67–1.76 (m, 2H), 1.78–1.87 (m, 2H), 1.91–1.99 (m, 1H), 2.02–2.07 (m, 1H), 2.19 (dddd, $J = 11.4, 8.7, 6.6, 6.6$ Hz, 1H), 2.36 (ddd, $J = 13.7, 8.9, 5.6$ Hz, 1H), 2.89–3.15 (m, 2H), 3.54–3.68 (m, 5H), 3.82 (ddd, $J = 8.8, 8.8, 3.3$ Hz, 1H), 4.48–4.54 (m, 4H), 5.41 (dd, $J = 4.2, 4.2$ Hz, 1H), 5.48 (ddd, $J = 5.6, 3.6, 3.6$ Hz, 1H), 7.24–7.34 (m, 10H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.5, 16.8, 34.0, 35.6, 36.5, 38.9, 42.3, 42.5, 67.6$ (2 C), 73.0, 73.0, 81.5, 84.0, 98.0, 98.1, 127.5, 127.5, 127.7 (4 C), 128.3 (4 C), 138.4, 138.5 ppm;

HRMS: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$,

$[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{ber.}} = 259.13047$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 259.130415$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.21$ ppm.

(3*R*,4*S*)-1-(Benzyloxy)-4-methylhept-6-en-3-ol (4-31)¹³⁷

Zu einer Suspension von $\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{Br}$ (12.7 g, 35.6 mmol) in THF (100 mL) wird bei 0 °C *t*-BuOK (3.51 g, 31.3 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei 0 °C gerührt. Nun wird eine Lösung des Halbacetals **4-30** (3.36 g, 14.2 mmol) in THF (50 mL) bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch 18 h bei RT gerührt (weißer Feststoff fällt aus). Zur Reaktionsmischung wird bei 0 °C ges. NH_4Cl -Lösung (50 mL) gegeben und mit Et_2O (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/ Et_2O , 3:1). Man erhält das Alken **4-31** (2.72 g, 82%, 2 Stufen) als farbloses Öl.

$R_f = 0.46$ (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -4.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

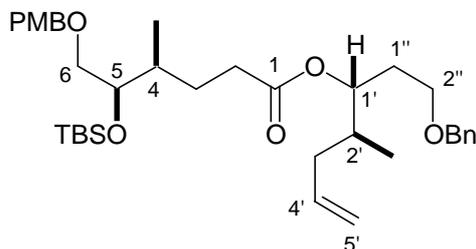
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.57–1.63 (m, 1H, 4-H), 1.69–1.73 (m, 2H, 6-H), 1.85–1.93 (m, 1H, 3-H), 2.23–2.29 (m, 1H, 3-H), 2.98 (br. s, 1H, OH), 3.59–3.65 (m, 2H, 5-H, 7-H), 3.69–3.74 (m, 1H, 7-H), 4.49 (s, 2H, CH_2Ph), 4.95–5.02 (m, 2H, 1-H), 5.72–5.82 (m, 1H, 2-H), 7.22–7.33 (m, 5H, arom. H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.1$ (CH_3), 32.7 (C-2), 36.9 (C-5), 38.6 (C-4), 69.6 (C-1), 73.3 (CH_2Ph), 75.1 (C-3), 115.8 (C-7), 127.6 (arom. C), 127.7 (arom. C), 128.4 (arom. C), 137.5 (C-6), 137.8 (arom. C) ppm;

HRMS: berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$,

$[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{ber.}} = 257.15120$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 257.151149$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.20$ ppm.

(1*R*,2*S*)-1-[2-(Benzyloxy)ethyl]-2-methylpent-4-en-1-yl (4*S*,5*R*)-5-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4-methylhexanoat (4-52)¹⁴¹



Zu einer Lösung der Säure **4-47** (2.15 g, 5.43 mmol) in Toluol (100 mL) wird bei RT NEt₃ (2.05 mL, 14.8 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (0.85 mL, 5.4 mmol) nacheinander zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei RT gerührt. Nun wird der Alkohol **4-31** (1.16 g, 4.93 mmol) und DMAP (42.4 g, 19.7 mmol) nacheinander zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO₃-Lösung versetzt, mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/EtOAc, 14:1) gereinigt. Man erhält den Ester **4-52** (2.93 g, 97%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.65$ (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1); $[\alpha]_D^{20} = +9.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃);

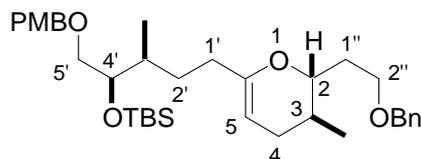
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.00, 0.01$ (2s, je 3H, Si(CH₃)₂), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 4-CH₃), 0.83–0.85 (m, 12H, SiC(CH₃)₃, 2'-CH₃), 1.41–1.50 (m, 1H, 3-H), 1.58–1.63 (m, 1H, 4-H), 1.68–1.73 (m, 1H, 3-H), 1.75–1.87 (m, 4H, 2'-H, 3'-H, 1''-H), 2.12–2.17 (m, 1H, 3'-H), 2.22–2.27 (m, 2H, 2-H), 3.31–3.38 (m, 2H, 6-H), 3.40–3.48 (m, 2H, 2''-H), 3.71–3.74 (m, 1H, 5-H), 3.76 (3H, OCH₃), 4.34–4.43 (m, 4H, CH₂Ph, CH₂PMP), 4.93–5.00 (m, 3H, 1'-H, 5'-H), 5.66–5.76 (m, 1H, 4'-H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, arom. H), 7.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, arom. H), 7.24–7.32 (m, 5H, arom. H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (Si(CH₃)₂), -4.1 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 13.1 (4-CH₃), 14.9 (2'-CH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 29.0 (C-3), 30.8 (C-1''), 32.8 (C-2), 35.8 (C-4), 36.3 (C-2'), 36.7 (C-3'), 55.2 (OCH₃), 67.1 (C-2''), 72.8 (CH₂PMP), 72.9 (C-6), 73.1 (CH₂Ph), 73.8 (C-5), 74.4 (C-1'), 113.6 (arom. C), 116.2 (C-5'), 127.5 (arom. C), 127.6 (arom. C), 128.3 (arom. C), 129.2 (arom. C), 130.4 (arom. C), 136.7 (C-4'), 138.3 (arom. C), 159.1 (arom. C), 173.3 (C-1) ppm;

HRMS: berechnet für C₃₆H₅₆O₆Si,

$[M+NH_4]^+_{\text{ber.}} = 630.41844$, $[M+NH_4]^+_{\text{exp.}} = 630.417985$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.72$ ppm.

(2*R*,3*S*)-2-[2-(Benzyloxy)ethyl]-6-[(3*S*,4*R*)-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-3-methylpentyl]-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran (4-54)¹¹⁶



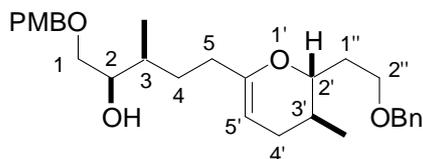
Zu einer Lösung von TiCl_4 (1.3 mL, 12 mmol) in CH_2Cl_2 (200 mL) wird bei 0 °C THF (1 mL) zugetropft und das Reaktionsgemisch 5 min bei 0 °C gerührt (Lösung wird gelb). Danach wird bei 0 °C TMEDA (9.8 mL, 66 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung 10 min bei RT gerührt (Lösung wird rotbraun). Anschließend wird Zn-Staub (1.71 g, 26.1 mmol) und PbCl_2 (0.45 g, 1.6 mmol) nacheinander zugegeben und das Reaktionsgemisch 20 min bei RT gerührt (Lösung färbt sich braun). Nun wird eine Lösung des Esters **4-52** (200 mg, 0.33 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) und CH_3CHBr_2 (2.45 g, 13.1 mmol) hintereinander langsam zugetropft und das Gemisch 2.5 h bei 55 °C gerührt. Es wird auf 0 °C abgekühlt, mit EtOAc verdünnt, ges. K_2CO_3 -Lösung zugegeben (3 mL), 30 min bei 0 °C gerührt und das Reaktionsgemisch über Watte filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingedampft, der Rückstand in *n*-Hexan/EtOAc (10:1) aufgenommen und über Al_2O_3 filtriert. Das Filtrat wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc, 15:1, Al_2O_3). Man erhält den cyclischen Enolether **4-54** als gelbliches Öl (197 mg, 83%).

$R_f = 0.63$ (Al_2O_3 , *n*-Hexan/EtOAc, 6:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.16, 0.17$ (2s, je 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 3-CH₃), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 3'-CH₃), 1.03 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.49–1.62 (m, 3H, 2'-H, 3-H, 4-H), 1.73–1.87 (m, 3H, 3'-H, 2'-H, 1''-H), 1.90–1.97 (m, 2H, 4-H, 1''-H), 2.12–2.21 (m, 2H, 1'-H), 3.30 (s, 3H, OCH₃), 3.38–3.45 (m, 2H, CH₂OPMB), 3.62–3.75 (m, 2H, 2-H, 2''-H), 3.92–3.95 (m, 1H, 4'-H), 4.26–4.36 (m, 2H, CH₂PMP), 4.42 (s, 2H, CH₂Ph), 4.49–4.52 (m, 1H, 5-H), 6.79–6.82 (m, 2H, arom. H), 7.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, arom. H), 7.17–7.23 (m, 4 H, arom. H), 7.31–7.34 (m, 2H, arom. H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = -4.6$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -3.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 13.9 (3'-CH₃), 17.8 (3-CH₃), 18.6 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 28.9 (C-4), 31.2 (C-3), 31.7 (C-2'), 32.6 (C-1'), 33.4 (C-1''), 36.3 (C-3'), 54.7 (OCH₃), 67.2 (C-2''), 73.1, 73.2 (CH₂Ph, CH₂PMP), 73.7 (CH₂OPMB), 74.9 (C-4'), 77.5 (C-2), 94.4 (C-5), 114.0 (arom. C), 127.5 (arom. C), 127.7 (arom. C), 128.5 (arom. C), 129.4 (arom. C), 131.0 (arom. C), 139.5 (arom. C), 153.7 (C-6), 159.7 (arom. C) ppm.

(2*R*,3*S*)-5-((2*R*,3*S*)-2-[2-(Benzyloxy)ethyl]-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-yl)-1-[(4-methoxybenzyl)oxy]-3-methylpentan-2-ol (4-55)



Zu einer Lösung des Enolethers **4-54** (146 mg, 0.25 mmol) in THF (5 mL) wird bei RT TBAF (237 mg, 0.75 mmol) zugegeben und das Gemisch 2 h bei 60 °C gerührt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand über Al₂O₃ filtriert (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1). Das Filtrat wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc, 15:1, Al₂O₃). Man erhält den Alkohol **4-55** (146 mg, 92%) als farbloses Öl.

R_f = 0.1–0.25 (Al₂O₃, *n*-Hexan/EtOAc, 6:1);

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.77 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 3'-CH₃), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 3-CH₃), 1.42–1.49 (m, 1H, 4-H), 1.52–1.65 (m, 3H, 3-H, 3'-H, 4'-H), 1.74–1.81 (m, 1H, 1''-H), 1.84–2.00 (m, 3H, 4-H, 4'-H, 1''-H), 2.04–2.12 (m, 1H, 5-H), 2.16–2.28 (m, 2H, 5-H, OH), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 3.33–3.36 (m, 2H, 1-H), 3.59–3.64 (m, 1H, 2''-H), 3.68–3.71 (m, 2H, 2'-H, 2''-H), 3.74–3.78 (m, 1H, 2-H), 4.27, 4.40 (2s, 4H, CH₂PMP, CH₂Ph), 4.45–4.47 (m, 1H, 5'-H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, arom. H), 7.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, arom. H), 7.15–7.20 (m, 4H, arom. H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, arom. H) ppm;

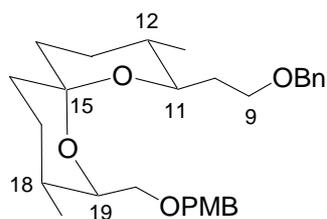
¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 4.5 (3-CH₃), 17.8 (3'-CH₃), 29.0 (C-4'), 30.9 (C-4), 31.3 (C-3'), 32.2 (C-5), 33.4 (C-1''), 35.4 (C-3), 54.7 (OCH₃), 67.1 (C-2''), 73.0, 73.1 (CH₂PMP, CH₂Ph), 73.2 (C-1), 73.4 (C-2), 77.4 (C-2'), 94.5 (C-5'), 114.1 (arom. C), 127.5 (arom. C), 127.9 (arom. C), 128.5 (arom. C), 129.4 (arom. C), 130.8 (arom. C), 139.5 (arom. C), 153.7 (C-6'), 159.8 (arom. C) ppm.

Spiroacetale 4-56a und 4-56b

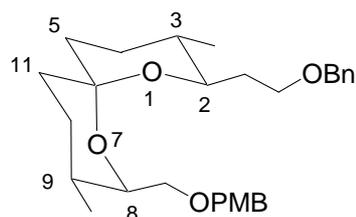
A:¹²⁰ Zu einer Lösung des Enolethers **4-55** (52 mg, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) wird CSA (52 mg, 0.22 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 18 h bei RT gerührt. Zur Reaktionsmischung wird ges. NaHCO₃-Lösung gegeben, mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird über eine präparative DC (20×20 cm, 0.5 mm Schichtdicke, *n*-Hexan/EtOAc, 6:1) gereinigt. Man erhält die Spiroacetale **4-56a** (9 mg, 17%) und **4-56b** (28 mg, 54%) als farblose Öle.

B:^{118,145} Zu einer Lösung des Enolethers **4-55** (336 mg, 0.72 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) wird eine Lösung von NIS (242 mg, 1.08 mmol) in CH₂Cl₂/MeCN (5:1, 10 mL) bei –90 °C langsam zugetropft und die Reaktionslösung 2 h bei –85 °C gerührt. Nun wird ges. NaHCO₃-Lösung (3 mL) und ges. Na₂SO₃-Lösung (3 mL) zugegeben, mit EtOAc verdünnt und auf RT erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit EtOAc extrahiert (3 × 10 mL), mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand (435 mg) wird in Toluol (20 mL) aufgenommen, Bu₃SnH (1.18 mL, 4.39 mmol) und BEt₃ (732 µL, 0.732 mmol) bei RT nacheinander zugegeben und die Reaktionslösung 2 h bei RT gerührt. Nun wird ges. NaHCO₃-Lösung (2 mL) zugegeben, mit EtOAc extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc, 30:1). Man erhält das Spiroacetal **4-56a** (235 mg, 69%, dr = 97:3) als farbloses Öl.

(2*R*,3*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-2-[2-(Benzyloxy)ethyl]-8-[[4-methoxybenzyl]oxy]methyl}-3,9-dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan (4-56a**):**



Nummerierung anhand
des Naturstoffes



Nummerierung nach IUPAC

$R_f = 0.6$ (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1); $[\alpha]_D^{20} = +16.1$ ($c = 1.0$, EtOAc);

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = 0.80$ (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 12-CH₃), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.15 (ddd, $J = 13.5, 13.5, 3.7$ Hz, 1H, 14-H), 1.27–1.37 (m, 2H, 12-H, 13-H), 1.38–1.52 (m, 3H, 16-H, 17-H), 1.57–1.70 (m, 2H, 14-H, 18-H), 1.78–1.90 (m, 2H, 10-H, 16-H), 2.03 (ddd, $J = 13.2, 3.1, 3.1$ Hz, 1H, 14-H), 2.06–2.14 (m, 1H, 10-H), 3.30 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (dd, $J = 9.5, 6.0$ Hz, 1H, 20-H), 3.65 (dd, $J = 9.7, 6.4$ Hz, 1H, 20-H), 3.73–3.80 (m, 2H, 9-H), 3.88 (ddd, $J = 6.1, 6.1, 3.6$ Hz, 1H, 19-H), 4.02–4.08 (m, 1H, 11-H), 4.34–4.46 (m, 4H, CH₂Ph, CH₂PMP), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, arom. H), 7.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, arom. H), 7.14–7.20 (m, 2H, arom. H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, arom. H), 7.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, arom. H) ppm;

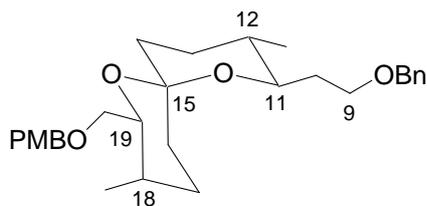
¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = 13.5$ (18-CH₃), 18.1 (12-CH₃), 26.7 (C-17), 27.9 (C-13), 30.1 (C-18), 31.5 (C-14), 33.4 (C-16), 34.2 (C-10), 35.4 (C-12), 54.7 (OCH₃), 67.5 (C-9), 71.3 (C-20), 73.0, 73.1 (CH₂Ph, CH₂PMP), 73.4 (C-11), 74.6 (C-19), 96.8 (C-15), 114.0

(arom. C), 127.4 (arom. C), 127.6 (arom. C), 128.4 (arom. C), 129.3 (arom. C), 131.3 (arom. C), 139.8 (arom. C), 159.7 (arom. C) ppm;

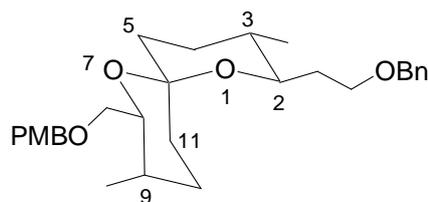
HRMS: berechnet für C₂₉H₄₀O₅,

[M+H]⁺_{ber.} = 469.29485, [M+H]⁺_{exp.} = 469.295039, Δm_{rel} = 0.40 ppm.

(2R,3S,6R,8R,9S)-2-[2-(Benzyloxy)ethyl]-8-[[4-methoxybenzyl]oxy]methyl]-3,9-dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan (4-56b):



Nummerierung anhand
des Naturstoffes



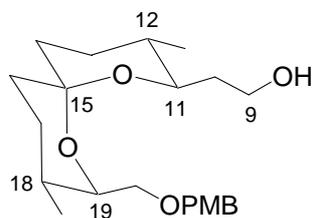
Nummerierung nach IUPAC

R_f = 0.45 (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1); [α]²⁰_D = +44.2 (c = 1.0, EtOAc);

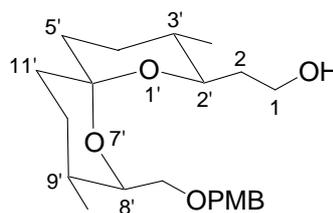
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 12-CH₃), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 18-CH₃), 1.03–1.11 (m, 1H, 13-H), 1.21–1.28 (m, 3H, 12-H, 16-H, 17-H), 1.37–1.43 (m, 1H, 13-H), 1.59 (ddd, *J* = 12.8, 3.6, 3.4 Hz, 1H, 14-H), 1.64–1.71 (m, 1H, 10-H), 1.76 (ddd, *J* = 13.2, 13.2, 4.6 Hz, 1H, 14-H), 1.81–1.86 (m, 1H, 17-H), 1.94–2.04 (m, 3H, 10-H, 16-H, 18-H), 3.21 (ddd, *J* = 9.7, 9.7, 1.7 Hz, 1H, 11-H), 3.29 (s, 3H, OCH₃), 3.46–3.50 (m, 1H, 20-H), 3.55–3.59 (m, 1H, 9-H), 3.62 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H, 20-H), 3.77 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 5.5 Hz, 1H, 9-H), 4.24–4.42 (m, 4H, CH₂Ph, CH₂PMP), 4.73–4.77 (m, 1H, 19-H), 6.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, arom. H), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, arom. H), 7.15–7.21 (m, 4H, arom. H), 7.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, arom. H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 11.3 (18-CH₃), 17.5 (12-CH₃), 23.4 (C-17), 26.1 (C-16), 28.3 (C-18), 29.5 (C-13), 34.4 (C-10), 35.4 (C-12), 36.8 (C-14), 54.7 (OCH₃), 67.3 (C-9), 70.8 (C-19), 71.1 (C-20), 73.1, 73.2 (CH₂Ph, CH₂PMP), 74.9 (C-11), 97.4 (C-15), 114.0 (arom. C), 127.5 (arom. C), 127.8 (arom. C), 128.5 (arom. C), 129.6 (arom. C), 131.2 (arom. C), 139.5 (arom. C), 159.6 (arom. C) ppm.

2-((2*R*,3*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-8-[[4-Methoxybenzyl]oxy]methyl)-3,9-dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undec-2-yl)ethanol (4-58)¹⁴⁹



Nummerierung anhand
des Naturstoffes



Nummerierung nach IUPAC

Zu einer Lösung des Spiroacetals **4-56a** (14 mg, 0.03 mmol) in EtOAc (2 mL) wird NEt₃ (1 Tropfen) und Pd/C (10 mg, Merck 8.07104.0010, 10% Pd, oxidische Form) zugegeben und das Reaktionsgemisch über einer H₂-Atmosphäre (Ballon) 48 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/EtOAc, 30:1–5:1) gereinigt. Man erhält das Spiroacetal **4-58** (5 mg, 44%) als farbloses Öl. (7 mg, 50% Edukt zurückgewonnen).

R_f = 0.1 (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1); [α]_D²⁰ = +15.6 (*c* = 0.33, EtOAc);

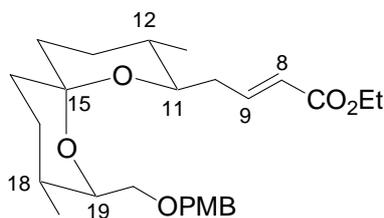
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 12-CH₃), 0.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 18-CH₃), 1.13 (ddd, *J* = 13.5, 13.5, 3.9 Hz, 1H, 14-H), 1.25–1.38 (m, 5H, 12-H, 13-H, 16-H, 17-H), 1.55–1.63 (m, 3H, 10-H, 13-H, 18-H), 1.66–1.71 (m, 1H, 16-H), 1.73–1.80 (m, 1H, 10-H), 1.93 (ddd, *J* = 13.5, 3.2, 3.2 Hz, 1H, 14-H), 3.30 (s, 3H, OCH₃), 3.42 (dd, *J* = 9.9, 5.3 Hz, 1H, 20-H), 3.70 (dd, *J* = 9.9, 7.1 Hz, 1H, 20-H), 3.81–3.91 (m, 3H, 9-H, 19-H), 4.08 (ddd, *J* = 9.4, 9.4, 2.8 Hz, 1H, 11-H), 4.36–4.43 (m, 2H, CH₂PMP), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, arom. H), 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, arom. H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 13.8 (18-CH₃), 17.9 (12-CH₃), 26.3 (C-17), 27.6 (C-13), 30.3 (C-18), 31.9 (C-14), 33.7 (C-16), 35.2 (C-12), 35.6 (C-10), 54.7 (OCH₃), 60.9 (C-9), 70.8 (C-20), 72.8 (CH₂PMP), 74.6 (C-19), 76.4 (C-11), 96.8 (C-15), 114.1 (arom. C), 129.3 (arom. C), 131.1 (arom. C), 159.7 (arom. C) ppm;

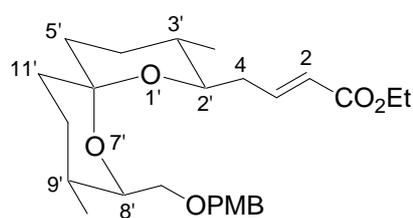
HRMS: berechnet für C₂₂H₃₄O₅,

[M+Na]⁺_{ber.} = 401.22985, [M+Na]⁺_{exp.} = 401.230194, Δm_{rel} = 0.86 ppm.

Ethyl-(2*E*)-4-((2*R*,3*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-8-[[4-methoxybenzyl]oxy]methyl)-3,9-dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undec-2-yl)but-2-enoat (4-59)^{51,140}



Nummerierung anhand
des Naturstoffes



Nummerierung nach IUPAC

Zu einer Lösung des Alkohols **4-58** (31 mg, 0.08 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) wird bei 0 °C NaHCO_3 (35 mg, 0.41 mmol) und Dess-Martin-Periodinan (45 mg, 0.11 mmol) nacheinander zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 0 °C und 2 h bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wird eine Lösung von NaS_2O_3 (100 mg) in ges. NaHCO_3 -Lösung (0.3 mL) zugegeben und 15 min gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Et_2O (3×10 mL) extrahiert, mit ges. NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält den Aldehyd (32 mg) als farbloses Öl, das ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt wird.

Zu einer Suspension von LiCl (5 mg, 0.12 mmol) in MeCN (2 mL) wird bei 0 °C DBU (15 μL , 0.10 mmol) und Triethylphosphonoacetat (22 μL , 0.11 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung 10 min bei 0 °C gerührt. Nun wird der zuvor erhaltene Aldehyd (32 mg, 0.08 mmol) in MeCN (1 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei 0 °C und 18 h bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wird ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) und H_2O (5 mL) zugegeben, mit EtOAc (3×10 mL) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/ EtOAc , 20:1) gereinigt. Man erhält den Ester **4-59** (26 mg, 71%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.50$ (*n*-Hexan/ EtOAc , 3:1); $[\alpha]_D^{20} = -22.2$ ($c = 1.0$, EtOAc);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.64$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 18- CH_3), 0.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 12- CH_3), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.11 (ddd, $J = 13.5, 16.5, 4.1$ Hz, 1H, 14-H), 1.18–1.49 (m, 5H, 12-H, 13-H, 16-H, 17-H), 1.62–1.68 (m, 2H, 13-H, 18-H), 1.74–1.83 (m, 1H, 16-H), 1.90 (ddd, $J = 13.4, 3.1, 2.9$ Hz, 1H, 14-H), 2.14 (dddd, $J = 14.8, 7.9, 6.9, 1.0$ Hz, 1H, 10-H), 2.33 (dddd, $J = 15.0, 6.1, 3.3, 1.5$ Hz, 1H, 10-H), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.48 (dd, $J = 9.7, 5.6$ Hz, 1H, 20-H), 3.68 (dd, $J = 9.4, 6.9$ Hz, 1H, 20-H), 3.87–3.91 (m, 1H, 19-H), 3.93–3.98 (m, 1H, 11-H), 4.02 (qd, $J = 7.1, 1.9$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.39–4.46 (m, 2H,

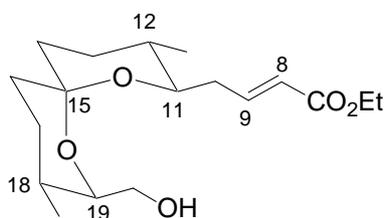
CH₂PMP), 6.02 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, 8-H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, arom. H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, arom. H), 7.35–7.44 (m, 1H, 9-H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = 14.3$ (18-CH₃, CH₂CH₃), 17.6 (12-CH₃), 26.1 (C-17), 27.7 (C-13), 30.7 (C-18), 32.5 (C-14), 34.0 (C-16), 34.6 (C-12), 36.2 (C-10), 54.7 (OCH₃), 59.9 (CH₂CH₃), 71.0 (C-20), 72.9 (CH₂PMP), 74.5 (C-11), 75.0 (C-19), 96.7 (C-15), 114.0 (arom. C), 123.6 (C-8), 129.2 (arom. C), 131.3 (arom. C), 146.2 (C-9), 159.7 (arom. C), 166.1 (C-7) ppm;

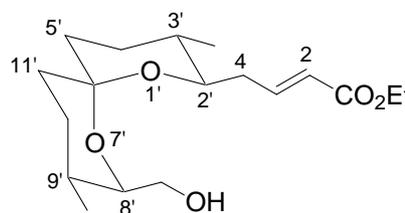
HRMS: berechnet für C₂₆H₃₈O₆,

$[M+Na]^+_{\text{ber.}} = 469.25606$, $[M+Na]^+_{\text{exp.}} = 469.256249$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.40$ ppm.

Ethyl-(2*E*)-4-[(2*R*,3*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-8-(hydroxymethyl)-3,9-dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undec-2-yl]but-2-enoat (4-60)¹⁵¹



Nummerierung anhand
des Naturstoffes



Nummerierung nach IUPAC

Zu einer Lösung des Esters **4-59** (26 mg, 0.06 mmol) in CH₂Cl₂/H₂O (3 mL, 19:1) wird NaHCO₃ (20 mg) und DDQ (17 mg, 0.07 mmol) bei 0 °C zugegeben und die Reaktionslösung 3 h bei 0 °C gerührt. Zum Reaktionsgemisch wird NaOH (1M in H₂O, 2 mL) zugegeben, mit CH₂Cl₂ (3 × 3 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/EtOAc, 12:1) gereinigt. Man erhält den Alkohol **4-60** (6 mg, 32%) als farbloses Öl (16 mg Edukt zurückgewonnen).

$R_f = 0.16$ (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1); $[\alpha]_D^{20} = -18.8$ ($c = 0.8$, EtOAc);

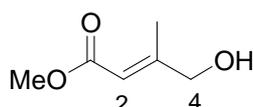
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = 0.57$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 12-CH₃), 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 18-CH₃), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.11 (ddd, $J = 13.5, 13.5, 4.2$ Hz, 1H, 14-H), 1.20–1.31 (m, 4H, 12-H, 13-H, 16-H, 17-H), 1.42–1.58 (m, 3H, 13-H, 17-H, 18-H), 1.69–1.75 (m, 1H, 16-H), 1.79 (ddd, $J = 13.4, 3.3, 3.2$ Hz, 1H, 14-H), 2.15 (dddd, $J = 15.3, 8.4, 5.6, 1.1$ Hz, 1H, 10-H), 2.37 (dddd, $J = 15.0, 5.9, 3.7, 1.8$ Hz, 1H, 10-H), 3.49–3.54 (m, 2H, 19-H, 20-H), 3.71 (dd, $J = 12.0, 7.1$ Hz, 1H, 20-H), 3.79 (ddd, $J = 9.7, 5.1, 4.1$ Hz, 1H, 11-H), 4.02 (dq, $J = 7.1, 1.9$ Hz, 1H, CH₂CH₃), 5.99 (ddd, $J = 15.6, 1.5, 1.4$ Hz, 1H, 8-H), 7.35 (ddd, $J = 15.4, 8.7, 6.2$ Hz, 1H, 9-H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 14.3$ (CH_2CH_3), 14.8 (18- CH_3), 17.5 (12- CH_3), 26.1 (C-17), 27.7 (C-13), 30.8 (C-18), 33.3 (C-14), 34.0 (C-12), 34.2 (C-16), 35.8 (C-10), 59.9 (CH_2CH_3), 64.0 (C-20), 74.8 (C-11), 77.0 (C-19), 96.5 (C-15), 123.9 (C-8), 145.4 (C-9), 166.1 (C-7) ppm;

HRMS: berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_5$,

$[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{ber.}} = 349.19855$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 349.198334$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.62$ ppm.

Methyl-(2E)-4-hydroxy-3-methylbut-2-enoat (4-27)¹³²



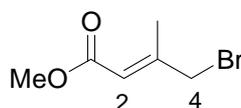
Zu einer Suspension von Zink (5.0 g, 76 mmol) in Et_2O (350 mL) wird bei 35 °C ein Gemisch aus Chloraceton (6.2 mL, 76 mmol) und Methylbromacetat (7.1 mL, 76 mmol) in Et_2O (50 mL) zugetropft, so dass die Reaktionsmischung leicht siedet. Die Reaktionsmischung wird 18 h bei 50 °C gerührt, über Eis gegossen und HCl-Lösung (1M in H_2O , 150 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×100 mL) extrahiert, mit H_2O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird zu einer Lösung aus KOH (6 g) in MeOH (30 mL) bei 0 °C zugegeben und diese Lösung 1 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit HCl-Lösung (6.7 mL auf 40 mL MeOH) angesäuert, über NaCO_3 gerührt (pH 6-7) und abfiltriert. Bei Et_2O -Zugabe fällt ein Feststoff aus, der abfiltriert wird. Die Reaktionsmischung wird fraktioniert destilliert (78 °C, 1.9 mbar). Man erhält den Alkohol **4-27** (4.11 g, 41%) als rötliche Flüssigkeit.

$R_f = 0.40$ (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.08$ (s, 3H, CH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 4.13 (s, 2H, 4-H), 5.98 (s, 1H, 2-H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.6$ (CH_3), 51.0 (OCH_3), 67.0 (C-4), 113.2 (C-2), 157.6 (C-3), 167.3 (C-1) ppm.

Methyl-(2E)-4-brom-3-methylbut-2-enoat (4-28)¹³³



Zu einer Lösung des Alkohols **4-27** (4.11 g, 31.6 mmol) und CBr_4 (15.76 g, 47.4 mmol) in CH_2Cl_2 (200 mL) wird bei 0 °C eine Lösung von PPh_3 (12.42 g, 47.4 mmol) in CH_2Cl_2

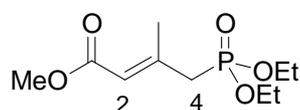
(20 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei RT gerührt, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/Et₂O, 4:1) gereinigt. Man erhält den γ -Bromester **4-28** (4.76 g, 78%) als gelbliches Öl.

$R_f = 0.82$ (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.26$ (s, 3H, CH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 2H, 4-H), 5.95 (s, 1H, 2-H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.2$ (CH₃), 38.1 (C-4), 51.3 (OCH₃), 119.0 (C-2), 152.7 (C-3), 166.3 (C-1) ppm.

Methyl-(2*E*)-4-(diethoxyphosphoryl)-3-methylbut-2-enoat (2-31)¹³⁴



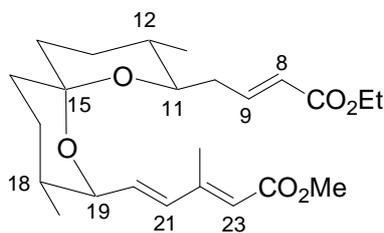
Eine Lösung des γ -Bromester **4-28** (4.76 g, 24.7 mmol) und P(OEt)₃ (12.2 g, 44.4 mmol) wird 1 h bei 150 °C gerührt, wobei Bromethan (38 °C) abdestilliert wird. Das Reaktionsgemisch wird fraktioniert destilliert (123 °C, 1.4 mbar). Man erhält das Phosphonat **2-31** (4.24 g, 69%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.82$ (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1);

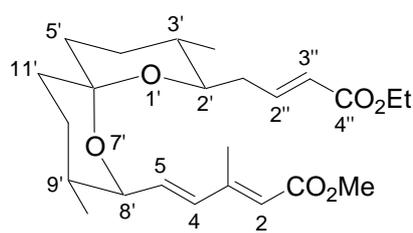
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.31$ (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, CH₂CH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.67 (d, $J = 23.4$ Hz, 2H, 4-H), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 4.04–4.16 (m, 4H, CH₂CH₃), 5.78 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, 2-H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.3$ (CH₂CH₃), 16.4 (CH₂CH₃), 20.0 (d, $J = 2.2$ Hz, CH₃), 38.5 (d, $J = 135.4$ Hz, C-4), 51.0 (OCH₃), 62.2 (CH₂CH₃), 62.2 (CH₂CH₃), 119.5 (d, $J = 11.7$ Hz, C-2), 150.0 (d, $J = 11.0$ Hz, C-3) 166.4 (d, $J = 3.7$ Hz, C-1) ppm.

Methyl-(2*E*,4*E*)-5-[(2*R*,3*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-8-[(2*E*)-4-ethoxy-4-oxobut-2-en-1-yl]-3,9-dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undec-2-yl]-3-methylpenta-2,4-dienoat (4-61)^{37c}



Nummerierung anhand
des Naturstoffes



Nummerierung nach IUPAC

Zu einer Lösung des Alkohols **4-60** (10 mg, 31 μmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) wird bei 0 °C NaHCO_3 (13 mg, 0.15 mmol) und Dess-Martin-Periodinan (17 mg, 40 μmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 0 °C und 2 h bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wird eine Lösung von NaS_2O_3 (100 mg) in ges. NaHCO_3 -Lösung (0.3 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch 15 min gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Et_2O (3×2 mL) extrahiert, mit ges. NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält den Aldehyd (10 mg) als farbloses Öl, das ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt wird.

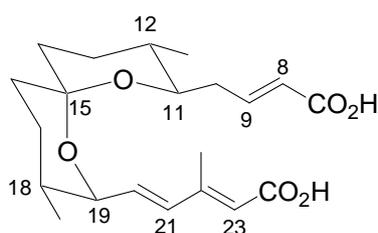
Zu einer Lösung des Phosphonats **2-31** (10 mg, 39 μmol) und HMPA (0.5 mL) in THF (1 mL) wird bei -78 °C LiHMDS (1M in Hexan, 31 μL , 31 mmol) und der Aldehyd (5 mg, 15 μmol) nacheinander langsam zugegeben und die Reaktionslösung 30 min bei -78 °C und 2 h bei 0 °C gerührt. Zum Reaktionsgemisch wird H_2O (2 mL) gegeben, mit Et_2O (3×1 mL) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc, 25:1). Man erhält den Ester **4-61** (5 mg, 77%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.60$ (*n*-Hexan/EtOAc, 3:1); $[\alpha]_D^{20} = -115.7$ ($c = 0.38$, EtOAc);

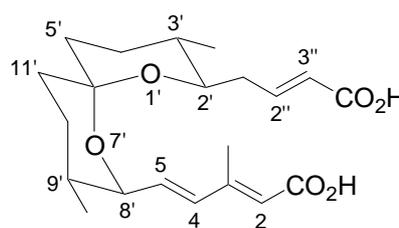
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.54$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 12- CH_3), 0.63 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 18- CH_3), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.16–1.28 (m, 4H, 12-H, 13-H, 14-H, 17-H), 1.33 (ddd, 1H, $J = 15.0, 10.7, 4.8$ Hz, 1H, 16-H), 1.54–1.75 (m, 5H, 13-H, 14-H, 16-H, 17-H, 18-H), 2.17 (dddd, $J = 15.3, 8.9, 4.1, 0.8$ Hz, 1H, 10-H), 2.28–2.36 (m, 1H, 10-H), 2.41 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 22-H), 3.42 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.60 (ddd, $J = 9.9, 4.2, 4.2$ Hz, 1H, 11-H), 4.00–4.09 (m, 3H, CH_2CH_3 , 19-H), 5.86 (s, 1H, 23-H), 5.98 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, 8-H), 6.05 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, 21-H), 6.44 (dd, $J = 15.5, 9.2$ Hz, 1H, 20-H), 7.38 (ddd, $J = 15.4, 9.0, 5.9$ Hz, 1H, 9-H) ppm;

^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6): $\delta = 14.3, 14.3$ ($\text{CH}_2\text{CH}_3, 22\text{-CH}_3$), 16.9 (18- CH_3), 17.3 (12- CH_3), 24.1 (C-17), 27.7 (C-13), 33.3 (C-18), 33.6 (C-12), 35.7 (C-16), 35.8 (C-10), 35.9 (C-14), 50.6 (CO_2CH_3), 60.0 (CH_2CH_3), 73.8 (C-11), 78.5 (C-19), 95.9 (C-15), 119.8 (C-23), 124.0 (C-8), 134.9 (C-20), 136.7 (C-21), 145.1 (C-9), 152.0 (C-22), 166.0 (CO_2Et), 167.0 (CO_2Me) ppm.

(2E,4E)-5-[(2R,3S,6S,8R,9S)-8-[(2E)-3-carboxyprop-2-en-1-yl]-3,9-dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undec-2-yl]-3-methylpenta-2,4-diensäure (4-62)^{37c}



Nummerierung anhand
des Naturstoffes



Nummerierung nach IUPAC

Zu einer Lösung aus Ester **4-61** (2.5 mg, 12 μmol) in THF/ H_2O /MeOH (1 mL, 2:1:1) wird bei RT NaOH (1M, 95 μL , 95 μmol) zugegeben und 18 h bei RT gerührt. Es wird HCl (1M, 1 mL) zugegeben, mit EtOAc (2×3 mL) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mittels präparativer DC (10 \times 10 cm, 0.1 mm Schichtdicke, *n*-Hexan/EtOAc, 2:1) gereinigt. Man erhält die Säure **4-62** (1.3 mg, 58%) als Gemisch der Epimere als farbloses Öl. Vermutlich ist durch Anwesenheit von Säure ein Gemisch der C-15-Epimere entstanden (vgl. **Abb. 86**). Wegen der geringen Menge konnte kein sauberes NMR-Spektrum erhalten werden, weshalb dieses Ergebnis nicht sichergestellt werden konnte.

$R_f = 0.35\text{--}0.5$ (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -34.2$ ($c = 0.1$, EtOAc);

HRMS: berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$,

$[\text{M}+\text{Na}]_{\text{ber.}}^+ = 401.19346$, $[\text{M}+\text{Na}]_{\text{exp.}}^+ = 401.193110$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.87$ ppm.

Agar-Diffusionstest mit *Botrytis cinerea* Tü 157

Mit einem sterilen Korkbohrer (6 mm) werden aus einer bewachsenen *Botrytis*platte des Stammes *Botrytis cinerea* Tü 157 Agarstücke ausgestochen und mit einer sterilen Präpariernadel in das Zentrum frischer Agarplatten (17.5 mL KM 2-Agar Medium: Malzextrakt (20 g), Span-Agar (20 g), H_2O (1 L)) aufgesetzt. Die Platten werden 3 Tage bei

24 °C und einem pH-Wert von 7.0 präinkubiert. Es werden je 3 Rundfilter (6 mm) auf 3 präinkubierten Platten an nicht bewachsene Stellen mit gleichem Abstand zum Zentrum gegeben und mit je 10 µL einer methanolischen Lösung verschiedener Konzentrationen der Säure **4-62** (Konzentrationen: 1 mg/mL, 0.3 mg/mL, 0.1 mg/mL), des Esters **4-61** (Konzentrationen: 1 mg/mL, 0.3 mg/mL, 0.1 mg/mL) und einer Probe von Spirofungin A (Konzentrationen: unbekannt) getränkt. Die 3 Platten werden nun 18 h bei 24 °C inkubiert.

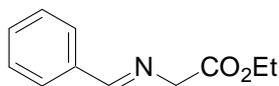
Ermittlung der 5-Lipoxygenase (5-LO) Produktbildung in intakten Zellen²⁰⁹

Zellisolation: Menschliche PMNL (Polymorph kernige Leukozyten) werden aus Leukozyt-Konzentraten isoliert. Die Konzentrate werden vom Blut gesunder erwachsener Spender des Universitätsklinikums Tübingen, die mindestens 7 Tage keine Medikamente eingenommen haben, durch Zentrifugation (4000×g, 20 min, 20 °C) erhalten. Die PMNL werden durch Dextran-Sedimentation und Dichtezentrifugation mit Hilfe eines Separations-Mediums (LSM 1077 Lymphocyte, PAA) isoliert und anschließend die restlichen Erythrozyten durch hypotonische Osmose (mit dest. H₂O) lysiert. Durch Zentrifugation werden die lysierten Erythrozyten von den PMNL getrennt. Nun werden die PMNL in PBS (Phosphat-buffered saline, pH 7.4) mit Glucose (1 mg/mL)⁵ und CaCl₂ (1 mM) resuspendiert und durch mikroskopische Zählung mit Trypanblau auf eine Konzentration von 10⁷ Zellen/mL eingestellt.

Inkubation: Es werden 10⁷ Zellen in PBS (1 mL, 1 mg/mL Glucose und 1 mM CaCl₂) suspendiert und mit den zu testenden Verbindungen 15 min bei 37 °C präinkubiert. Um die 5-LO Produktbildung zu starten, werden nacheinander Ca²⁺-Ionophor A23187 (2.5 µM) und Arachidonsäure (20 µM) zugegeben und 10 min bei 37 °C inkubiert. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH (1 mL) und HCl (1M, 30 µL) abgestoppt und PBS (500 µL) und PGB₁ (interner Standard) hinzugegeben. Um die gebildeten 5-LO-Metabolite zu isolieren, wird diese Lösung auf eine SPE (C-18-Säule) aufgetragen, mit H₂O und MeOH (25% in H₂O) gewaschen und schließlich mit MeOH eluiert.. Die Analyse der entstandenen 5-LO-Produkte (LTB₄, 6-*trans*-LTB₄, 6-*trans*-12-*epi*-LTB₄, 5-HETE) erfolgt mittels HPLC-Messungen (Säule: NOVA-Pak C18, 4 µm Partikelgröße, 5 × 100 mm, WICOM; Bedingungen: 22.5 min, 76% MeOH in H₂O, 0.007% TFA, UV-Detektion bei 280 nm und 235 nm). Dabei wurden

⁵ Alle Konzentrationsangaben in diesem Test beziehen sich auf die Endkonzentration in der Lösung

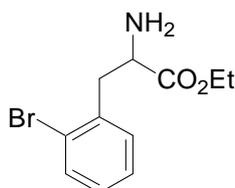
alle 5-LO-Produkte auf den internen Standard PGB₁ bezogen und so die absolute Menge der 5-LO-Produkte in ng bestimmt.

Ethyl-*N*-benzylidenglycinat (9-2)¹⁹⁷

Glycineethylester-Hydrochlorid (14.0 g, 100 mmol), Benzaldehyd (10.1 mL, 100 mmol) und wasserfreies Natriumsulfat (14.2 g, 100 mmol) werden in CH₂Cl₂ (150 mL) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Zur abgekühlten Suspension wird unter Rühren NEt₃ (13.9 mL, 100 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei RT gerührt und anschließend mit Et₂O (100 mL) versetzt. Die nicht löslichen Stoffe werden abfiltriert und das Filtrat mit H₂O (50 mL) und anschließend mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zu einem leicht gelblichen Öl eingengt. Das so erhaltene Imin **9-2** (18.1 g, 95%) wird ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.37 (s, 2H, N-CH₂), 7.37–7.41 (m, 3H, arom. H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 2H, arom. H), 8.26 (s, 1H, N=CH) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 60.9, 62.0, 128.4, 128.5, 135.5, 165.2, 170.0 ppm.

Ethyl-2-bromphenylalaninat (9-3)¹⁹⁸

Zu einer Lösung von DIPA (4.9 mL, 48 mmol) in THF (20 mL) wird bei –78 °C *n*-BuLi (19.21 mL, 2.5M in *n*-Hexan, 48.01 mmol) langsam zugetropft. Die Kühlung wird entfernt und das Reaktionsgemisch bei RT 15 min gerührt. Es wird erneut auf –78 °C abgekühlt und eine Lösung des Imins **9-2** (9.66 g, 48.0 mmol) in THF (20 mL) zugetropft, wobei sich das Reaktionsgemisch dunkelrot verfärbt. Die Lösung wird 1 h bei –78 °C gerührt und anschließend eine Lösung des Brombenzylbromids (10.0 g, 40.0 mmol) in THF (35 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wird 18 h bei RT gerührt. Nun werden ges. NH₄Cl-Lösung (50 mL) und Et₂O (50 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, gefiltert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das so erhaltene rötliche Öl wird mit HCl

(2M in H₂O, 80 mL) 72 h bei RT gerührt, mit Et₂O versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit K₂CO₃ versetzt, bis die Lösung basisch ist (Lösung wird trüb). Diese Lösung wird mit Et₂O (3 × 80 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält den Aminoester **9-3** als orangefarbenes Öl (8.6 g, 79%).

R_f = 0.2–0.3 (Et₂O);

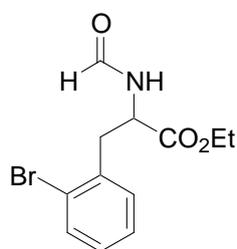
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.49 (s, 2H, NH₂), 2.95 (dd, *J* = 13.5, 8.7 Hz, 1H, CH₂-Ar) 3.25 (dd, *J* = 13.5, 5.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 3.84 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 1H, CHNH₂), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 7.10–7.14 (m, 1H, arom. H), 7.24–7.28 (m, 2H, arom. H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, arom. H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (CH₃), 41.5 (CH₂Ar), 54.5 (CHNH₂), 61.0 (OCH₂CH₃), 124.9 (arom. C) 127.4 (arom. C), 128.4 (arom. C), 131.6 (arom. C), 133.0 (arom. C), 137.2 (arom. C), 175.0 (CO₂Et) ppm;

HRMS: berechnet für C₁₁H₁₄BrNO₂,

[M+H]⁺_{ber.} = 272.02807, [M+H]⁺_{exp.} = 272.02799, Δm_{rel} = 0.29 ppm.

Ethyl-2-brom-*N*-formylphenylalaninat (**9-4**)¹⁹⁹



Ameisensäure (1.5 mL, 50 mmol) und Ac₂O (4.6 mL, 50 mmol) werden zusammen 30 min bei 60 °C gerührt und anschließend auf RT abgekühlt. Dieses Gemisch wird zu einer Lösung des Aminoesters **9-3** (6.59 g, 20.0 mmol) in Et₂O (150 mL) bei –10 °C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei –10 °C und 48 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc (50 mL) verdünnt und mit H₂O gewaschen (2 × 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zu einem gelblichen Öl eingengt. Das so erhaltene Formamid **9-4** (18.1 g, 95%) wird ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

R_f = 0.3–0.4 (Et₂O);

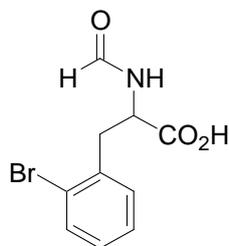
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.14$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 3.13 (dd, $J = 14.0, 7.98$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 3.26 (dd, $J = 14.0, 6.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.06–4.17 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.90–4.96 (m, 1H, CHNHCO), 6.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, NHCHO), 7.02–7.06 (m, 1H, arom. H), 7.2–7.2 (m, 2H, arom. H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, arom. H), 8.1 (s, 1H, NHCHO) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9$ (CH_3), 38.0 ($\text{CH}_2\text{-Ar}$), 51.0 (CHNHCHO), 61.8 (OCH_2CH_3), 124.9 (arom. C), 127.5 (arom. C), 128.8 (arom. C), 131.2 (arom. C), 132.9 (arom. C), 135.6 (arom. C), 160.8 (NHCO), 171.2 (CO_2Et) ppm;

HRMS: berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$,

$[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{ber.}} = 300.02298$, $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{exp.}} = 300.02307$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.51$ ppm.

2-Brom-*N*-formylphenylalanin (**9-5**)



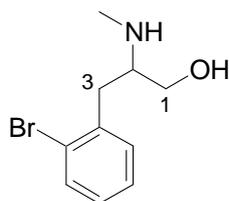
Das Formamid **9-4** (886 mg, 2.95 mmol) wird in THF (8 mL) aufgenommen und eine Lösung von LiOH (310 mg, 7.38 mmol) in H_2O (36 mL) bei RT langsam zutropft. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei RT gerührt und das THF am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird mit HCl-Lösung (4M in H_2O , ca. 8 mL) auf $\text{pH} < 2$ gebracht, wobei ein weißer Feststoff ausfällt, der mit EtOAc (3×50 mL) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält die Säure **9-5** (806 mg, quant.) als weißen Feststoff.

^1H NMR (400 MHz, DMSO): $\delta = 2.91$ (dd, $J = 13.86, 10.30$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 3.25 (dd, $J = 13.99, 4.83$ Hz, 1H, CH_2Ar), 4.59–4.65 (m, 1H, CHNHCHO), 7.15–7.19 (m, 1H, arom. H), 7.27–7.32 (m, 2H, arom. H), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, arom. H), 7.94 (s, 1H, CHO), 8.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, NH), 12.86 (br. s, 1H, CO_2H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): $\delta = 37.2$ (CH_2Ar), 50.0 (CHNHCHO), 124.1 (arom. C), 127.5 (arom. C), 128.8 (arom. C), 131.8 (arom. C), 132.6 (arom. C), 136.5 (arom. C), 160.9 (CHO), 172.4 (CO_2H) ppm;

HRMS: berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$,

$[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{ber.}} = 271.99168$, $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{exp.}} = 271.99157$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.4$ ppm.

3-(2-Bromphenyl)-2-(methylamino)propan-1-ol (9-6)^{199,129}

Zu einer Lösung des Formamids **9-5** (811 mg, 2.98 mmol) und NaBH₄ (339 mg, 8.94 mmol) in THF (25 mL) wird bei 0 °C langsam eine I₂-Lösung (908 mg, 3.58 mmol in 15 mL THF) zugetropft (Lösung entfärbt sich langsam unter Gasentwicklung). Das Reaktionsgemisch wird 30 h bei 80 °C gerührt (weißer Feststoff entsteht). Nun wird MeOH (10 mL) bei RT langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch 30 min bei RT gerührt (weißer Feststoff löst sich). Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand in KOH-Lösung (20% in H₂O, 20 mL) 1 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält den Aminoalkohol **9-6** (719 mg, 99%) als weißen Feststoff, der ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

R_f = 0.05–0.1 (CH₂Cl₂/MeOH, 2:1);

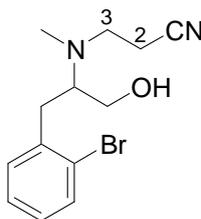
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.26 (br. s, 2H, OH, NH), 2.43 (s, 3H, NCH₃), 2.77 (dd, *J* = 13.0, 7.4 Hz, 1H, 3-H), 2.88–2.93 (m, 1H, 2-H), 2.99 (dd, *J* = 13.2, 6.4 Hz, 1H, 3-H), 3.33 (dd, *J* = 10.9, 5.3 Hz, 1H, 1-H), 3.62 (dd, *J* = 10.9, 3.6 Hz, 1H, 1-H), 7.05–7.09 (m, 1H, arom. H), 7.20–7.23 (m, 2H, arom. H), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, arom. H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 33.7, 37.8, 60.3, 61.8, 124.8, 127.5, 128.1, 131.5, 133.0, 138.2 ppm;

HRMS: berechnet für C₁₀H₁₄BrNO,

[M+H]⁺_{ber.} = 244.03315, [M+H]⁺_{exp.} = 244.03310, Δm_{rel} = 0.20 ppm.

3-[[1-(2-Brombenzyl)-2-hydroxyethyl](methyl)amino]propannitril (**9-7**)²⁰¹



Zu einer Lösung des Aminoalkohols **9-6** (31 mg, 0.13 mmol) und Acrylnitril (0.76 mL, 11.4 mmol) in EtOH (2 mL) wird AcOH (9 μ L, 0.15 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei 75 °C gerührt. Nun wird EtOAc (10 mL) zugegeben und mit H₂O (2 \times 10 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält den Aminoalkohol **9-7** (31 mg, 82%) als gelbliches Öl, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

R_f = 0.18–0.4 (Et₂O);

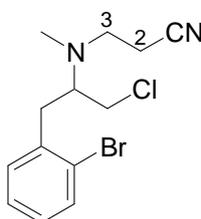
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.41 (s, 3H, NCH₃), 2.50–2.56 (m, 3H, 2-H, CH₂-Ar), 2.87–2.93 (m, 2H, 3-H), 3.02 (dd, J = 13.4, 4.5 Hz, 1H, CH₂Ar), 3.09–3.16 (m, 1H, CH), 3.37–3.49 (m, 2H, CH₂OH), 7.06–7.10 (m, 1H, arom. H) 7.11–7.13 (m, 1H, arom. H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H, arom. H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H, arom. H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.8 (C-2), 32.4 (CH₂Ar), 35.6 (NCH₃), 49.7 (C-3), 60.4 (CH₂OH), 64.3 (CHN), 118.5 (CN), 124.3, 127.6, 128.4, 131.4, 133.2, 137.8 (arom. C) ppm;

HRMS: berechnet für C₁₃H₁₇BrN₂O,

[M+H]⁺_{ber.} = 297.35970, [M+H]⁺_{exp.} = 297.05964, Δ m_{rel} = 0.20 ppm.

3-[[1-(2-Brombenzyl)-2-chloroethyl](methyl)amino]propannitril (**9-8a**)²⁰¹



Zu einer Lösung des Aminoalkohols **9-7** (219 mg, 0.74 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) wird SOCl₂ (0.54 mL, 7.4 mmol) und DMF (4 Tropfen) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei RT gerührt. Nun wird ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) vorsichtig zugetropft, mit H₂O (20 mL) und Et₂O (20 mL) verdünnt und mit Et₂O (2 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Hochvakuum zu einem gelben Öl

eingengt. Das so erhaltene Chlorid **9-8a** (224 mg, 96%, ca. 10:1, **9-8a:9-8b**) wird ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

$R_f = 0.87$ (Et₂O);

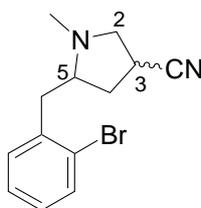
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.22\text{--}2.27$ (m, 2H, CH₂-Ar), 2.40 (s, 3H, NCH₃), 2.84–2.91 (m, 4H, 2-H, 3-H), 3.14–3.21 (m, 1H, CHN), 3.43–3.56 (m, 2H, CH₂Cl), 7.01–7.08 (m, 1H, arom. H), 7.16–7.23 (m, 2H, arom. H), 7.46–7.49 (m, 1H, arom. H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.8, 35.9, 36.2, 44.6, 51.1, 64.4, 118.7, 124.5, 127.5, 128.3, 131.7, 133.0, 138.0$ ppm;

HRMS: berechnet für C₁₃H₁₆BrClN₂,

$[M+H]^+_{\text{ber.}} = 315.02582, [M+H]^+_{\text{exp.}} = 315.02577, \Delta m_{\text{rel}} = 0.16$ ppm.

5-(2-Brombenzyl)-1-methylpyrrolidin-3-carbonitril (**9-10**)



Zu einer Lösung des Chlorids **9-8a** (182 mg, 0.57 mmol) in THF (10 mL) wird NaHMDS (2M in THF, 0.86 mL, 1.7 mmol) zugetropft und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Nun wird die Reaktionslösung mit EtOAc (10 mL) und ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) und H₂O (2 × 10 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zu einem gelblichen Öl eingengt. Die beiden erhaltenen Diastereomere **9-10a** und **9-10b** (165 mg) werden zusammen ohne weitere Aufarbeitung roh umgesetzt. Eine säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc/NEt₃, 2:1:0.01) der beiden Diastereomere erfolgte nur für analytische Zwecke.

9-10a:

$R_f = 0.65$ (Et₂O);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.94$ (ddd, $J = 13.2, 7.1, 5.6$ Hz, 1H, 4-H), 2.11 (ddd, $J = 16.0, 9.2, 7.1$ Hz, 1H, 4-H), 2.44 (s, 3H, NCH₃), 2.52 (dd, $J = 9.7, 8.1$ Hz, 1H, 2-H), 2.58–2.66 (m, 2H, 5-H, CH₂-Ar), 2.85–2.82 (m, 1H, 3-H), 3.26–3.25 (m, 2H, 2-H, CH₂-Ar),

7.07–7.11 (m, 1H, arom. H), 7.22–7.26 (m, 2H, arom. H), 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, arom. H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.2$ (C-3), 35.7 (C-4), 39.7 (NCH₃), 40.0 (CH₂-Ar), 59.7 (C-2), 64.4 (C-5), 122.8 (CN), 124.5, 127.5, 128.2, 131.5, 132.9, 138.1 (arom. C) ppm.

HRMS: berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$,

$[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{ber.}} = 279.04914$, $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{exp.}} = 279.04919$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.18$ ppm.

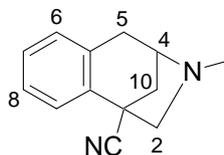
9-10b:

$R_f = 0.25$ (Et_2O);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.00$ – 2.03 (m, 2H, 4-H), 2.44 (s, 3H, NCH₃), 2.45– 2.57 (m, 2H, 2-H, CH₂Ar), 2.67– 2.74 (m, 1H, 5-H), 2.99– 3.02 (m, 1H, 3-H), 3.22 (dd, $J = 13.2$, 3.8 Hz, 1H, CH₂Ar), 3.40 (dd, 1H, $J = 9.1$, 7.9 Hz, 2-H), 7.07– 7.12 (m, 1H, arom. H), 7.16– 7.23 (m, 2H, arom. H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, arom. H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.5$ (C-3), 35.3 (C-4), 39.7 (2 C, NCH₃, CH₂Ar), 60.0 (C-2), 64.4 (C-5), 121.5 (CN), 124.6, 127.5, 128.3, 131.2, 133.0, 137.9 (arom. C) ppm;

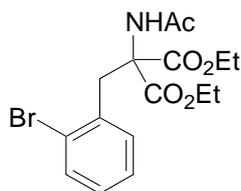
3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-methano-3-benzazepin-1-carbonitril (9-11)¹⁹⁶



Zu einer Lösung des Pyrrolidins **9-10** (220 mg, 0.70 mmol) und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (32 mg, 0.14 mmol) in Toluol (10 mL) wird der Verkade Ligand in THF (0.1M, 558 μL , 0.28 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung 10 min bei RT gerührt. Anschließend wird eine NaHMDS-Lösung (2M in THF, 420 μL , 0.84 mmol) zugetropft und das Reaktionsgemisch 72 h bei 100 °C gerührt, wobei ein schwarzer Feststoff ausfällt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT abgekühlt, NaHCO_3 -Lösung (10 mL) zugegeben und mit EtOAc (20 mL) extrahiert. Der Rückstand wird über eine präparative DC (20×20 cm, 500 μm Schichtdicke) gereinigt (EtOAc/*n*-Hexan, 1:4). Das Alkaloid **9-11** konnte in geringen Mengen durch HPLC-MS und HRMS nachgewiesen werden, aber es konnte nur in geringsten Mengen isoliert werden.

HRMS: berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$,

$[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{ber.}} = 199.12297$, $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{exp.}} = 199.12316$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.95$ ppm.

Diethyl-(acetylamino)(2-brombenzyl)malonat (9-14)²⁰²

Zu einer Lösung des Diethylacetaminomalonats (500 mg, 2.30 mmol) in THF (20 mL) wird bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ KHMDS (618 mg, 3.10 mmol) zugegeben und langsam auf RT aufgewärmt. Nun wird eine Lösung des Brombenzylbromids (775 mg, 3.10 mmol) in THF (10 mL) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft und 24 h bei $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingengt, mit H_2O (20 mL) verdünnt und mit EtOAc ($2 \times 20\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/Et₂O, 2:3). Man erhält das Produkt **9-14** (840 mg, 94%) als weißen Feststoff.

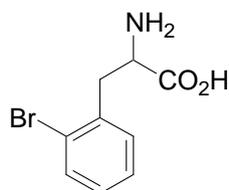
$R_f = 0.18$ (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.28$ (t, $J = 7.3$ Hz, 6H, CH₂CH₃), 2.00 (s, 3H, COCH₃), 3.83 (s, 2H, CH₂Ar), 4.21–4.32 (m, 4H, CH₂CH₃), 6.50 (s, 1H, NH), 7.05–7.10 (m, 2H, arom. H), 7.17–7.21 (m, 1H, arom. H), 7.51 (dd, $J = 7.9, 1.02$ Hz, 1H, arom. H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.9$ (2C, CH₂CH₃), 23.1 (COCH₃), 37.4 (CH₂Ar), 62.7 (2C, CH₂CH₃), 66.3 (quart. C), 125.5 (arom. C), 127.1 (arom. C), 128.8 (arom. C), 132.1 (arom. C), 133.2 (arom. C), 135.2 (arom. C), 167.6 (CO), 169.3 (CO) ppm;

HRMS: berechnet für C₁₆H₂₀BrNO₅,

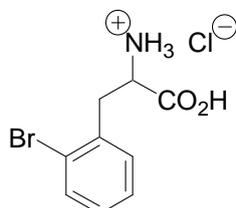
$[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{ber.}} = 408.04171$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 408.04168$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.07$ ppm.

2-Bromphenylalanin (9-15a)²⁰³

Eine Suspension des Malonats **9-14** (6.88 g, 17.8 mmol) in konz. HCl (53 mL) und Essigsäure (18 mL) wird 20 h bei $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Man lässt das Reaktionsgemisch abkühlen und bringt den pH-Wert mit 50%iger NaOH-Lösung auf 6, wobei ein weißer Feststoff ausfällt, der

abfiltriert und mit kaltem H₂O und Et₂O gewaschen wird. Der Feststoff wird am Hochvakuum getrocknet und man erhält die Aminosäure **9-15a** (4.34 g, 100%) als gräulichen Feststoff.

2-Bromphenylalanin-Hydrochlorid (**9-15b**)²⁰²

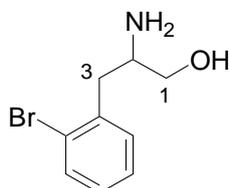


Eine Suspension des Malonats **9-14** (3.02 g, 7.82 mmol) in HCl (6M in H₂O, 50 mL) wird 24 h unter Rückfluss bei 120 °C gerührt. Man lässt man das Reaktionsgemisch abkühlen und filtriert den entstandenen Feststoff ab und wäscht mit Et₂O. Man erhält das Hydrochlorid **1-95b** (1.73 g, 79%) als gräulichen Feststoff, der ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

HRMS: berechnet für C₉H₁₀BrNO₂,

[M+Na]⁺_{ber.} = 243.99677, [M+Na]⁺_{exp.} = 243.99672, Δm_{rel} = 0.02 ppm.

2-Amino-3-(2-bromphenyl)propan-1-ol (**9-16**)¹⁹⁹



Zu einer Suspension der Aminosäure **9-15a** (4.43 g, 17.8 mmol) und NaBH₄ (1.34 g, 35.5 mmol) in THF (50 mL) wird bei 0 °C langsam I₂ (5.41 g, 21.3 mol) in THF (100 mL) zugegeben, (Lösung entfärbt sich langsam unter Gasentwicklung). Das Reaktionsgemisch wird 48 h bei 80 °C gerührt (weißer Feststoff fällt aus). Nun wird MeOH (50 mL) bei RT langsam zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei RT gerührt (weißer Feststoff löst sich). Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingedunstet und der Rückstand in KOH-Lösung (20% in H₂O, 100 mL) 1 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH₂Cl₂ (3 × 150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH, 3:1, 0.1% NH₃) gereinigt. Man erhält den Alkohol **9-16** (2.27 g, 56%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.6$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 2:1);

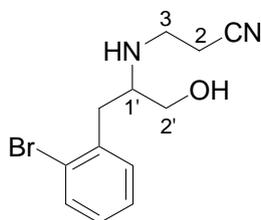
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.90$ (s, 3H, NH_2 , OH), 2.68 (dd, $J = 13.5$, 8.4 Hz, 1H, 3-H), 2.92 (dd, $J = 13.5$, 5.6 Hz, 1H, 3-H), 3.16–3.24 (m, 1H, 2-H), 3.40 (dd, $J = 10.7$, 7.1 Hz, 1H, 1-H), 3.64 (dd, $J = 10.7$, 3.8 Hz, 1H, 1-H), 7.06–7.10 (m, 1H, arom. H), 7.20–7.26 (m, 2H, arom. H), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, arom. H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 41.0$ (C-3), 52.7 (C-2), 66.1 (C-1), 124.9 (arom. C), 127.5 (arom. C), 128.2 (arom. C), 131.4 (arom. C), 133.0 (arom. C), 138.2 (arom. C) ppm;

HRMS: berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}$,

$[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{ber.}} = 230.01750$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 230.01731$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.8$ ppm.

3- $\{[1-(2\text{-Brombenzyl})-2\text{-hydroxyethyl}]\text{amino}\}$ propannitril (**9-17**)²⁰¹



Zu einer Lösung des Alkohols **9-16** (1.44 g, 6.26 mmol) in MeOH (40 mL) wird bei RT langsam Acrylnitril (0.63 mL, 9.39 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung 24 h bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält das Nitril **9-17** (1.71 g, 96%) als weißen Feststoff, der ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

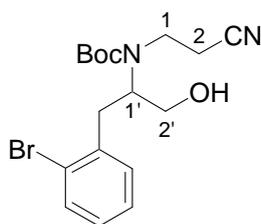
$R_f = 0.15$ (Et_2O);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.09$ (br. s, 2H, OH; NH), 2.43–2.47 (m, 2H, 2-H) 2.79 (dd, $J = 13.2$, 7.4 Hz, 1H, CH_2Ar), 2.85–2.90 (m, 1H, 3-H), 2.93–2.99 (m, 2H, CH_2Ar , 3-H), 3.00–3.06 (m, 1H, 1'-H), 3.34 (dd, $J = 10.9$, 6.1 Hz, 1H, 2'-H), 3.60 (dd, $J = 10.9$, 3.6 Hz, 1H, 2'-H), 7.08–7.12 (m, 1H, arom. H), 7.20–7.27 (m, 2H, arom. H), 7.54 (dd, $J = 7.9$, 0.8 Hz, 1H, arom. H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.4$ (C-2), 38.5 (CH_2Ar), 42.8 (C-3), 58.5 (C-1'), 62.9 (C-2'), 118.5 (CN), 124.6 (arom. C), 127.7 (arom. C), 128.5 (arom. C), 131.6 (arom. C), 133.1 (arom. C), 137.7 (arom. C) ppm;

HRMS: berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$,

$[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{ber.}} = 283.04405$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 283.04405$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.0$ ppm.

***tert*-Butyl [1-(2-brombenzyl)-2-hydroxyethyl](2-cyanoethyl)carbamate (**9-18**)²⁰⁴**

Zu einer Lösung des Alkohols **9-17** (1.71 g, 6.04 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) wird bei 0 °C NEt_3 (1.0 mL, 7.3 mmol) und anschließend eine Lösung von Boc_2O (1.50 g, 6.64 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei RT und 3 h bei 50 °C gerührt. Zur Reaktionsmischung wird ges. NaHCO_3 -Lösung gegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/ Et_2O , 1:1). Man erhält den Alkohol **9-18** (1.70 g, 73%) als weißen Feststoff.

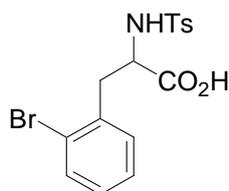
$R_f = 0.68$ (Et_2O);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 100 °C): $\delta = 1.31$ (*t*-Bu), 2.57 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, 2-H), 2.89–3.03 (m, 2H, CH_2Ar), 3.30–3.43 (m, 2H, 1-H), 3.55 (dd, $J = 11.2, 5.3$ Hz, 1H, 2'-H), 3.66 (dd, $J = 11.2, 7.6$ Hz, 1H, 2'-H), 4.05–4.11 (m, 1H, 1'-H), 7.12–7.16 (m, 1H, arom. H), 7.23–7.30 (m, 2H, arom. H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, arom. H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6 , 100 °C): $\delta = 16.5, 27.4, 34.9, 58.9, 61.5, 78.9, 118.1, 123.7, 127.0, 127.8, 131.0, 132.0, 137.8, 154.0$ ppm;

HRMS: berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_3$,

$[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{ber.}} = 405.07843$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{exp.}} = 405.07870$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.67$ ppm.

2-Brom-*N*-[(4-methylphenyl)sulfonyl]phenylalanin (9-21**)**

Zu einer Lösung der Aminosäure **9-15b** (500 mg, 1.78 mmol) in NaOH -Lösung (2M in H_2O , 2 mL) wird eine Lösung aus TsCl (407 mg, 2.14 mmol) in Et_2O (2 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei RT gerührt, wobei sich ein weißer, zäher Niederschlag bildet. Nun wird konz. HCl (5 mL) zugetropft, das Reaktionsgemisch mit H_2O (20 mL) und Et_2O

(20 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/*n*-Hexan, 1:1). Man erhält die Säure **9-21** (338 mg, 48%) als weißen Feststoff.

R_f = 0.13–0.33 (Et₂O);

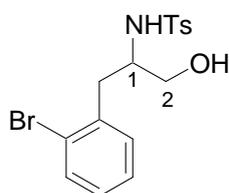
¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 2.36 (s, 3H, CH₃), 2.95 (dd, *J* = 13.7, 9.7 Hz, 1H, CH₂Ar), 3.24 (dd, *J* = 13.7, 5.6 Hz, 1H, CH₂Ar), 4.22–4.31 (m, 1H, CHN), 6.93 (br. s, 1H, NH), 7.11–7.15 (m, 1H, arom. H), 7.19–7.23 (m, 3H, arom. H), 7.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, arom. H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, arom. H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, arom. H) ppm;

¹³C NMR (100 MHz, Aceton-d₆): δ = 21.3, 39.8, 56.1, 127.6, 128.3, 129.6, 130.2, 133.2, 133.5, 136.8 ppm;

HRMS: berechnet für C₁₆H₁₆BrNO₄S,

[M+H]⁺_{ber.} = 398.00562, [M+H]⁺_{exp.} = 398.00583, Δ*m*_{rel} = 0.53 ppm.

***N*-[1-(2-Brombenzyl)-2-hydroxyethyl]-4-methylbenzolsulfonamid (9-22)**



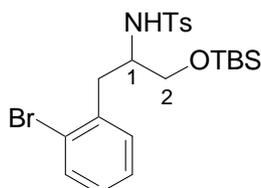
Das Tosylat **9-21** (338 mg, 0.85 mmol) wird in THF (5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nun wird BH₃·SMe₂ (0.45 mL, 1.87 mmol) bei 0 °C zugetropft und die Reaktionslösung 96 h bei RT gerührt. Zur Reaktionsmischung wird langsam H₂O (20 mL), ges. NaCl-Lösung (20 mL) und Et₂O (20 mL) zugetropft und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Et₂O, 1:2). Man erhält den Alkohol **9-22** (267 mg, 82%) als weißen Feststoff.

R_f = 0.58 (Et₂O);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.18 (s, 1H, OH), 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.83 (dd, *J* = 13.7, 8.1 Hz, 1H, CH₂Ar), 2.92 (m, 1H, CH₂Ar), 3.53–3.62 (m, 2H, 2-H), 3.65–3.73 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 1-H), 4.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, NH), 6.99–7.06 (m, 2H, arom. H), 7.10–7.13 (m, 3H, arom. H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, arom. H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, arom. H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.5$ (CH_3), 37.9 (CH_2Ar), 55.3 (1-H), 64.4 (2-H), 124.6 (arom. C), 127.0 (arom. C), 127.6 (arom. C), 128.4 (arom. C), 129.6 (arom. C), 131.6 (arom. C), 132.9 (arom. C), 136.5 (arom. C), 136.6 (arom. C), 143.2 (arom. C) ppm.

***N*-(1-(2-Brombenzyl)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-4-methylbenzolsulfonamid
(9-23)**



Zu einer Lösung des Tosylats **9-22** (159 mg, 0.41 mmol) in DMF (3 mL) wird Imidazol (57 mg, 0.83 mmol) und TBSCl (175 mg, 1.16 mmol) nacheinander zugegeben und die Reaktionslösung 24 h bei RT gerührt. Zur Reaktionsmischung wird H_2O (10 mL) und Et_2O (10 mL) gegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit H_2O (2×20 mL) und ges. NaCl-Lösung (2×20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/ Et_2O , 5:1). Man erhält den Silylether **9-23** (199 mg, 96%) als farbloses Öl.

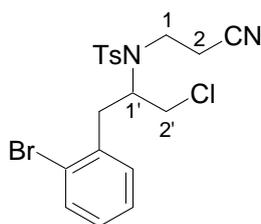
$R_f = 0.40$ (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.01$ (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.03 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.36 (s, 3H, ArCH_3), 2.84 (dd, $J = 13.7$, 8.14 Hz, 1H, CH_2Ar), 2.94 (dd, $J = 13.7$, 6.6 Hz, 1H, CH_2Ar), 3.48–3.56 (m, 2H, 2-H), 3.57–3.62 (m, 1H, 1-H), 4.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 6.96–7.00 (m, 1H, arom. H) 7.06–7.12 (m, 4H, arom. H), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, arom. H), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, arom. H) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.6$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.4 (ArCH_3), 38.2 (CH_2Ar), 54.6 (C-1), 64.2 (C-2), 124.6 (arom. C), 126.8 (arom. C), 127.2 (arom. C), 128.1 (arom. C), 129.4 (arom. C), 131.7 (arom. C), 132.7 (arom. C), 137.1 (arom. C), 137.3 (arom. C), 142. (arom. C) ppm;

HRMS: berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4\text{S}$,

$[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{ber.}} = 498.11283$, $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{exp.}} = 498.11321$, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.76$ ppm.

***N*-[1-(2-Brombenzyl)-2-chloroethyl]-*N*-(2-cyanoethyl)-4-methylbenzolsulfonamid (9-25)**

Zu einer Lösung des Alkohols **9-17** (27 mg, 0.10 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) wird TsCl (182 mg, 0.95 mmol), NEt₃ (133 µL, 0.95 mmol) und DMAP (12 mg, 0.10 mmol) nacheinander zugegeben und die Reaktionslösung 24 h bei 70 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt und mit H₂O (2 × 2 mL) und ges. NaCl-Lösung (2 × 2 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/Et₂O, 3:1). Man erhält das Chlorid **9-25** (28 mg, 65%, davon ca. 20% umgelagertes Chlorid **9-25**) als farbloses Öl.

R_f = 0.63 (Et₂O);

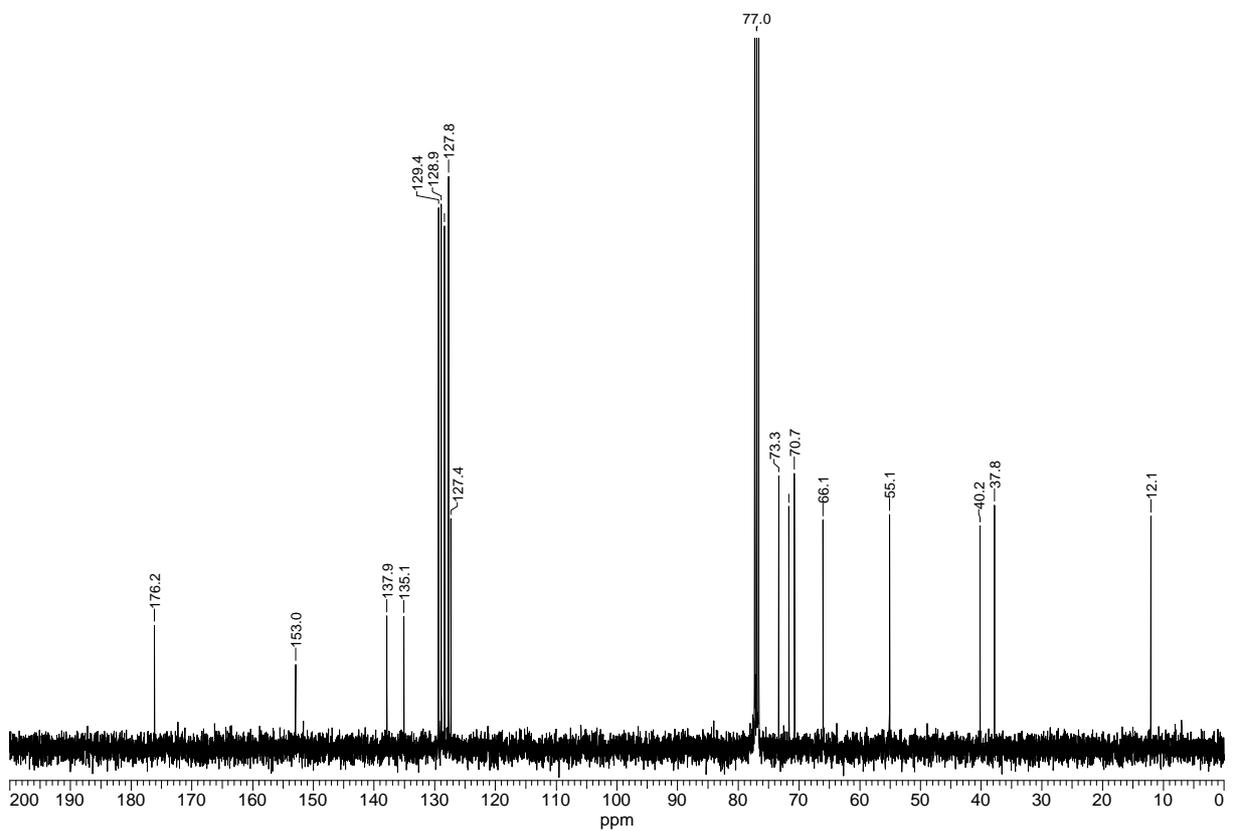
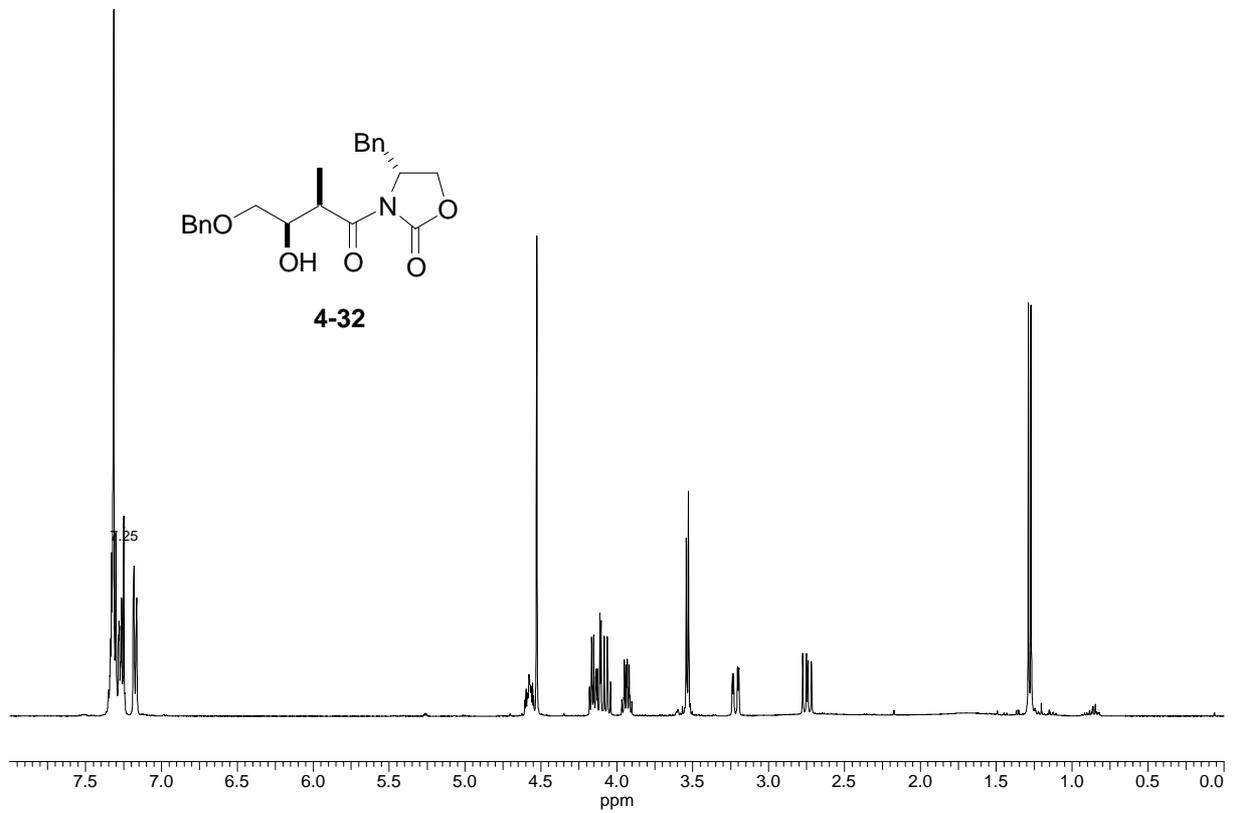
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.41 (s, 3 H), 2.64–2.75 (m, 1H), 2.76–2.84 (m, 2H), 3.02–3.09 (m, 1H), 3.13–3.18 (m, 1H), 3.53–3.71 (m, 3H), 4.21–4.27 (m, 1H), 7.08–7.12 (m, 1H), 7.20–7.31 (m, 4H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H) ppm;

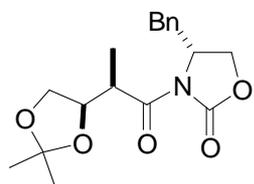
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.3, 21.5, 37.7, 41.9, 45.6, 60.4, 117.4, 124.6, 127.5, 127.9, 129.0, 129.8, 131.6, 133.2, 135.8, 136.2, 144.2 ppm;

HRMS: berechnet für C₁₉H₂₀BrClN₂O₂S,

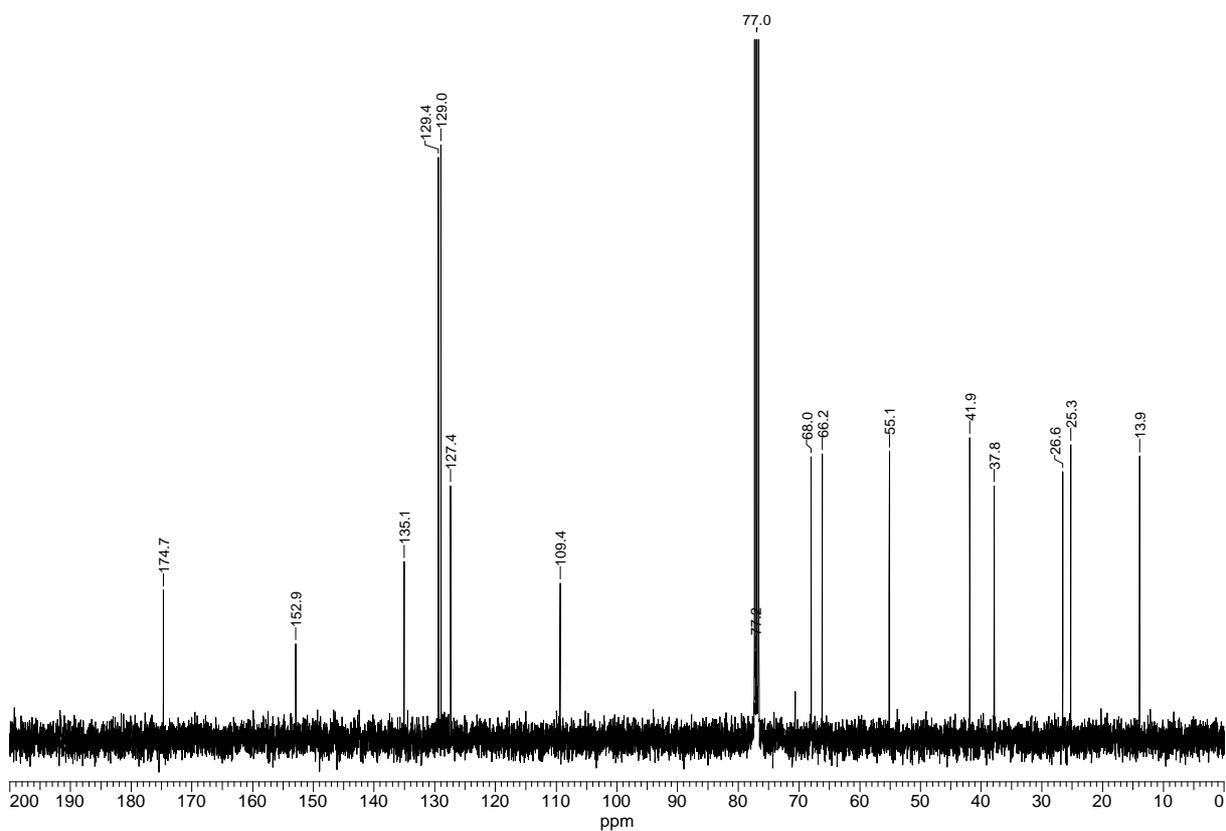
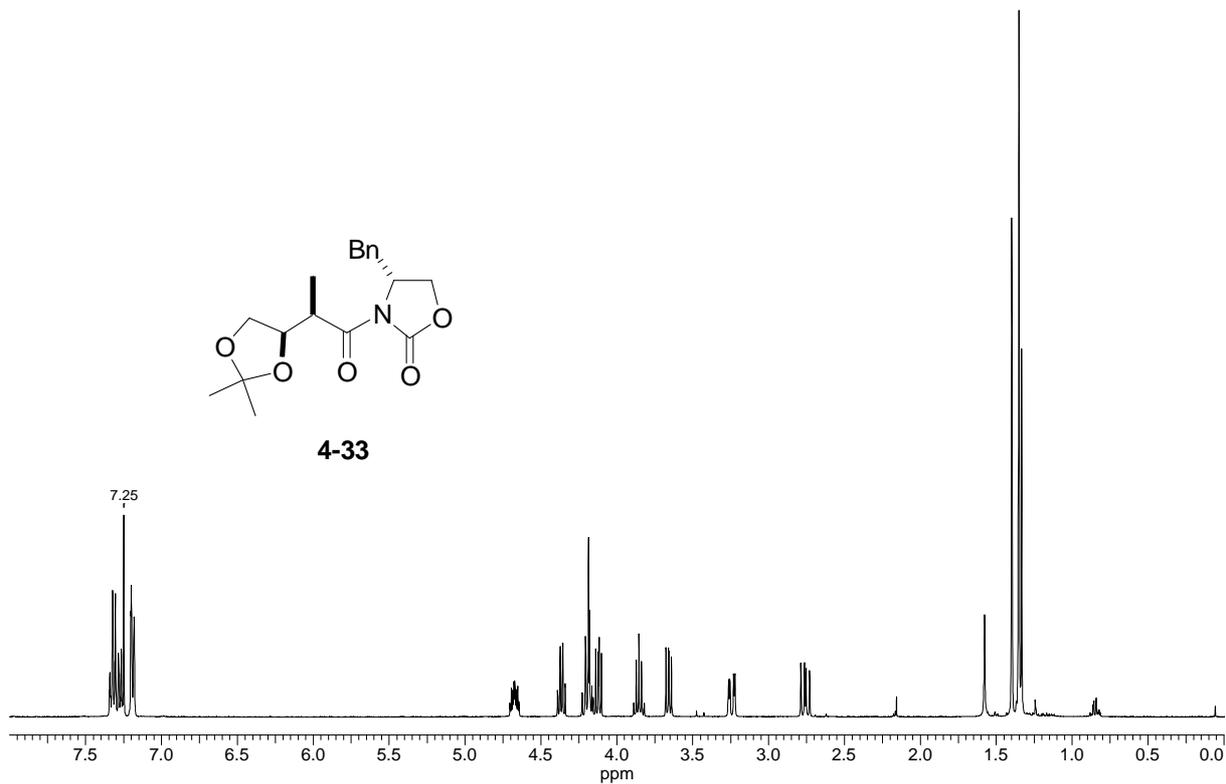
[M+Na]⁺_{ber.} = 477.00096, [M+Na]⁺_{exp.} = 477.00100, Δm_{rel} = 0.08 ppm.

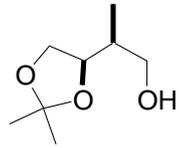
12 NMR-Spektren wichtiger Verbindungen



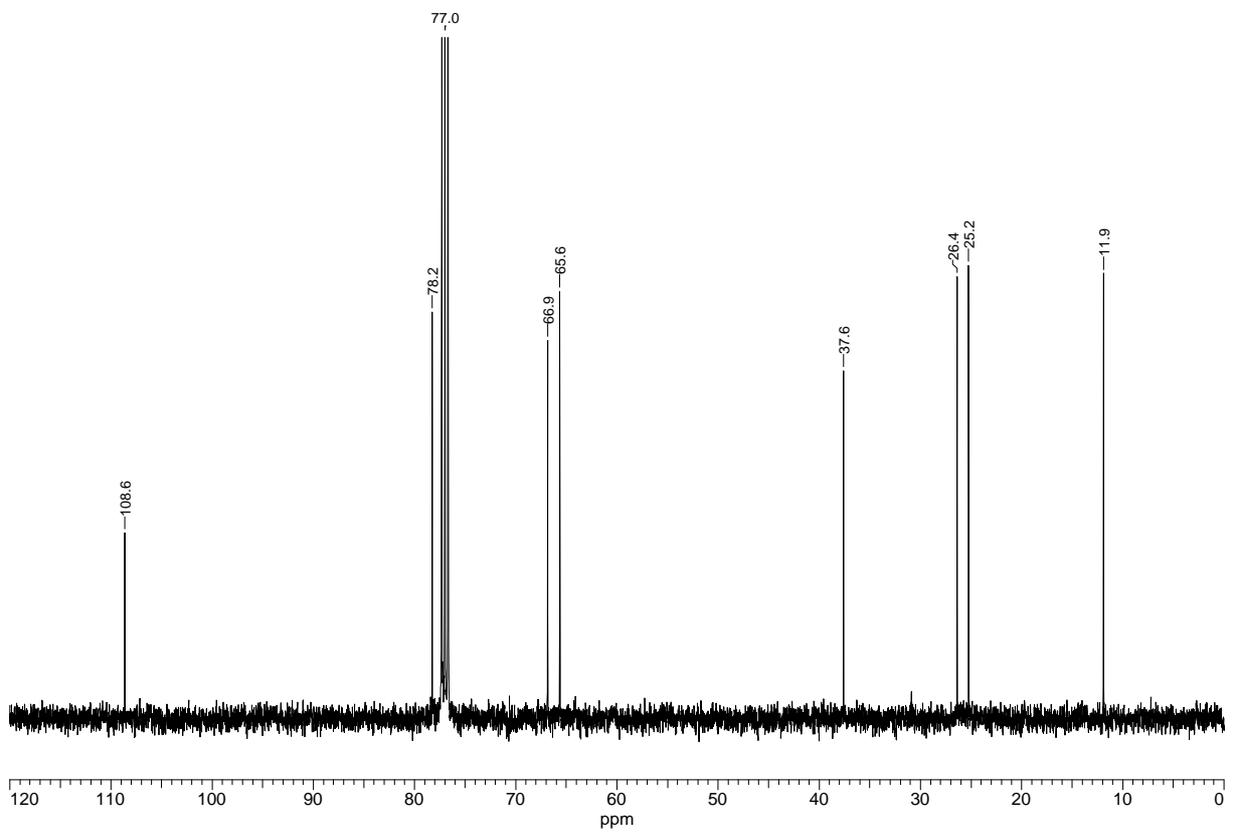
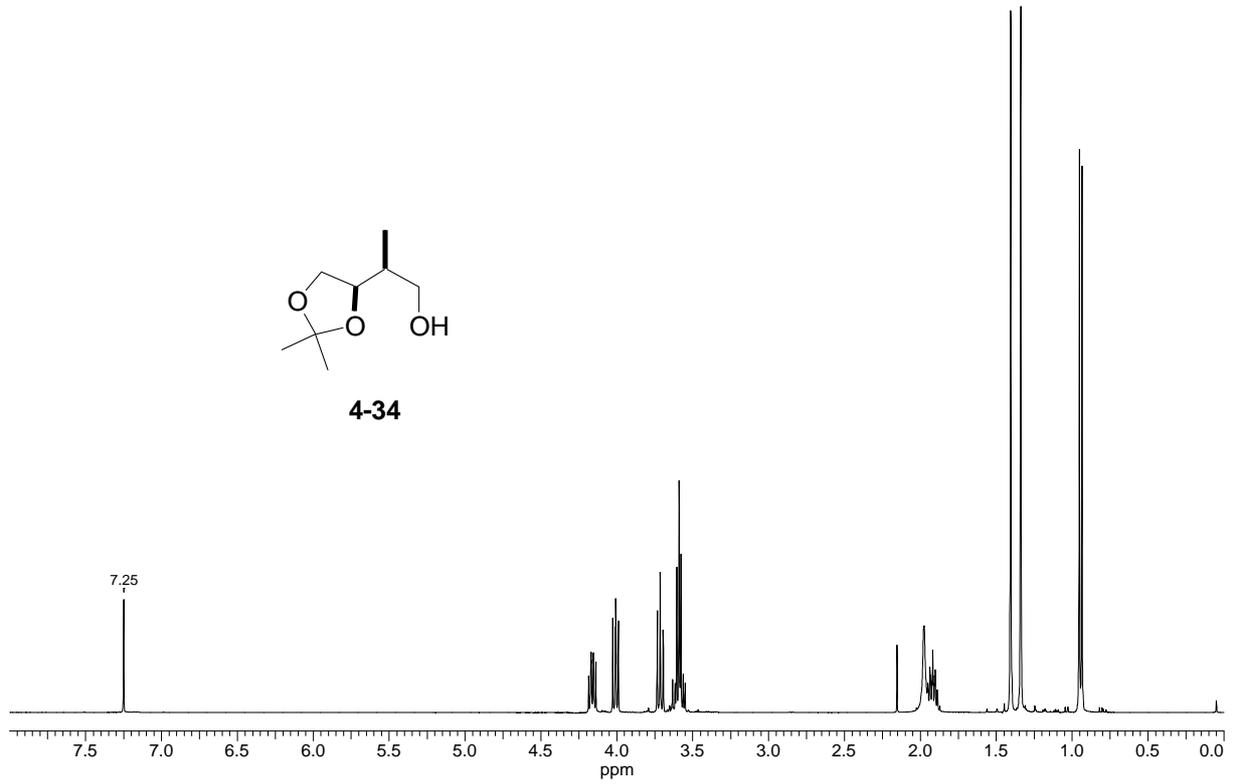


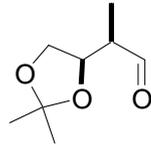
4-33



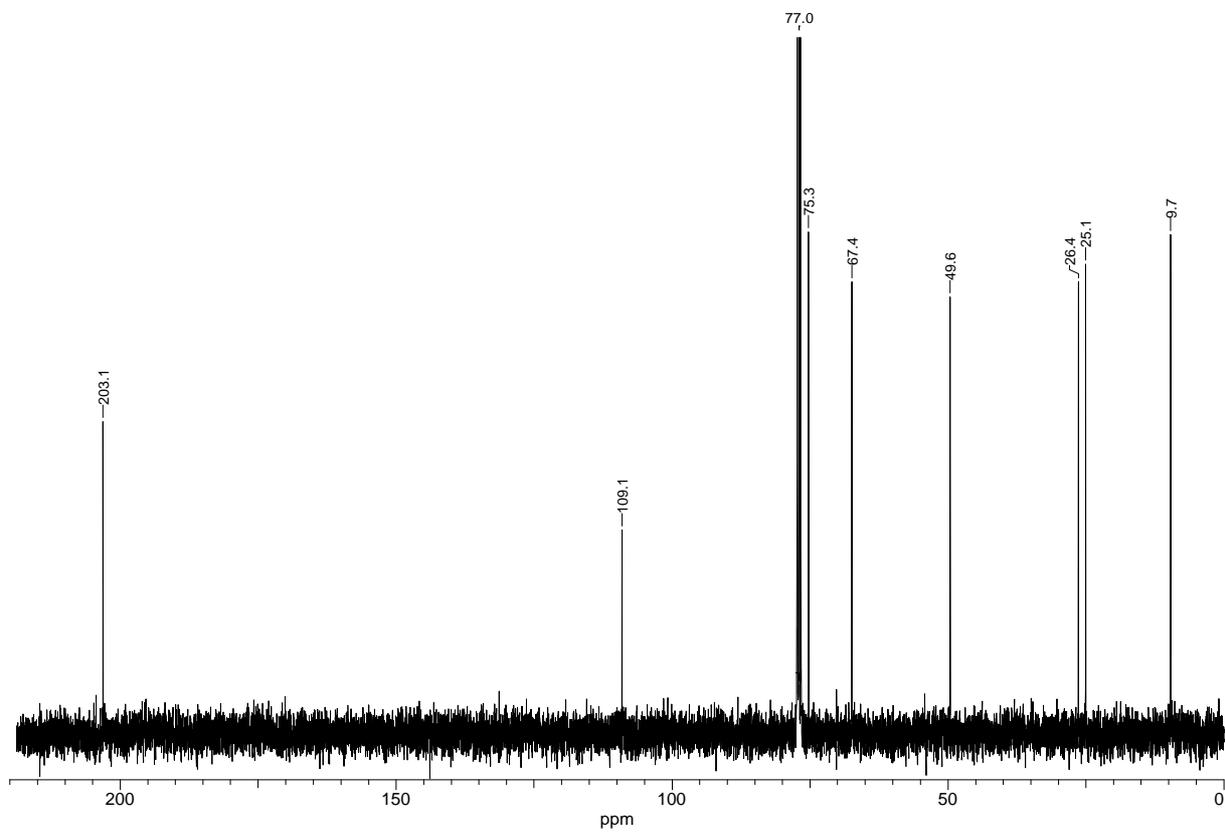
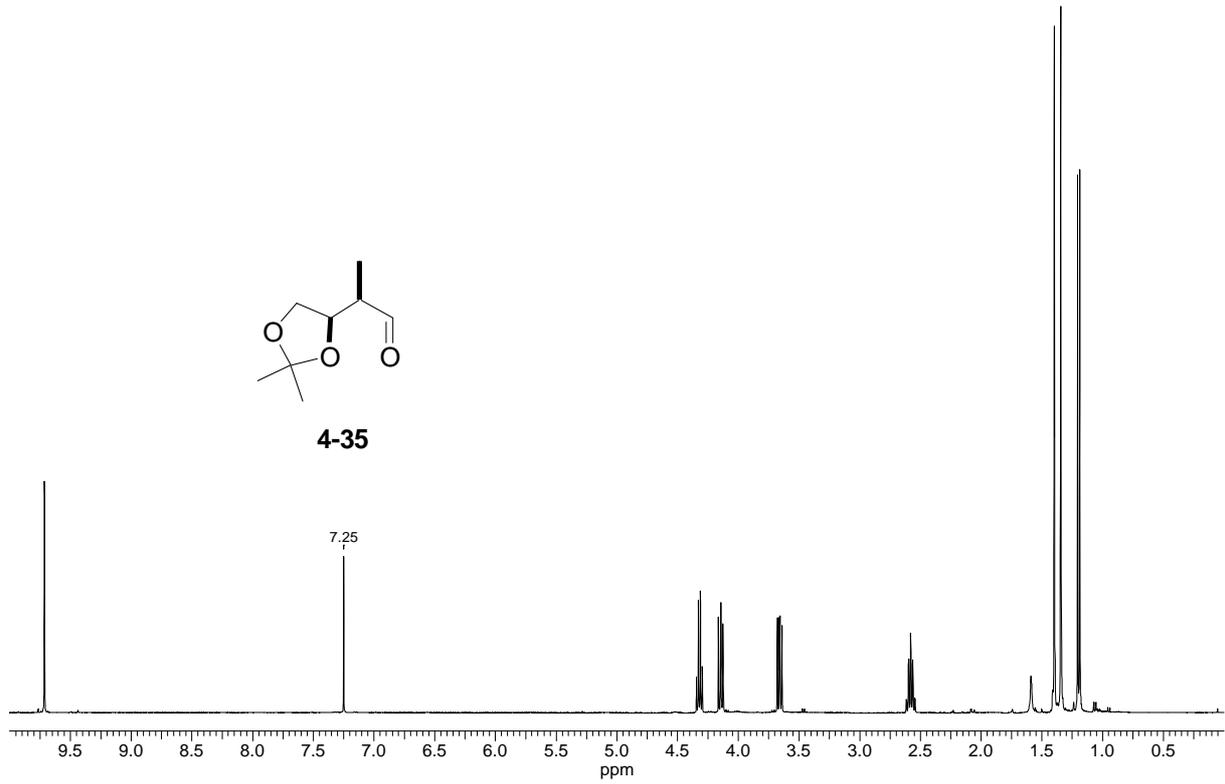


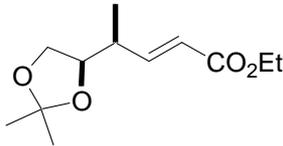
4-34



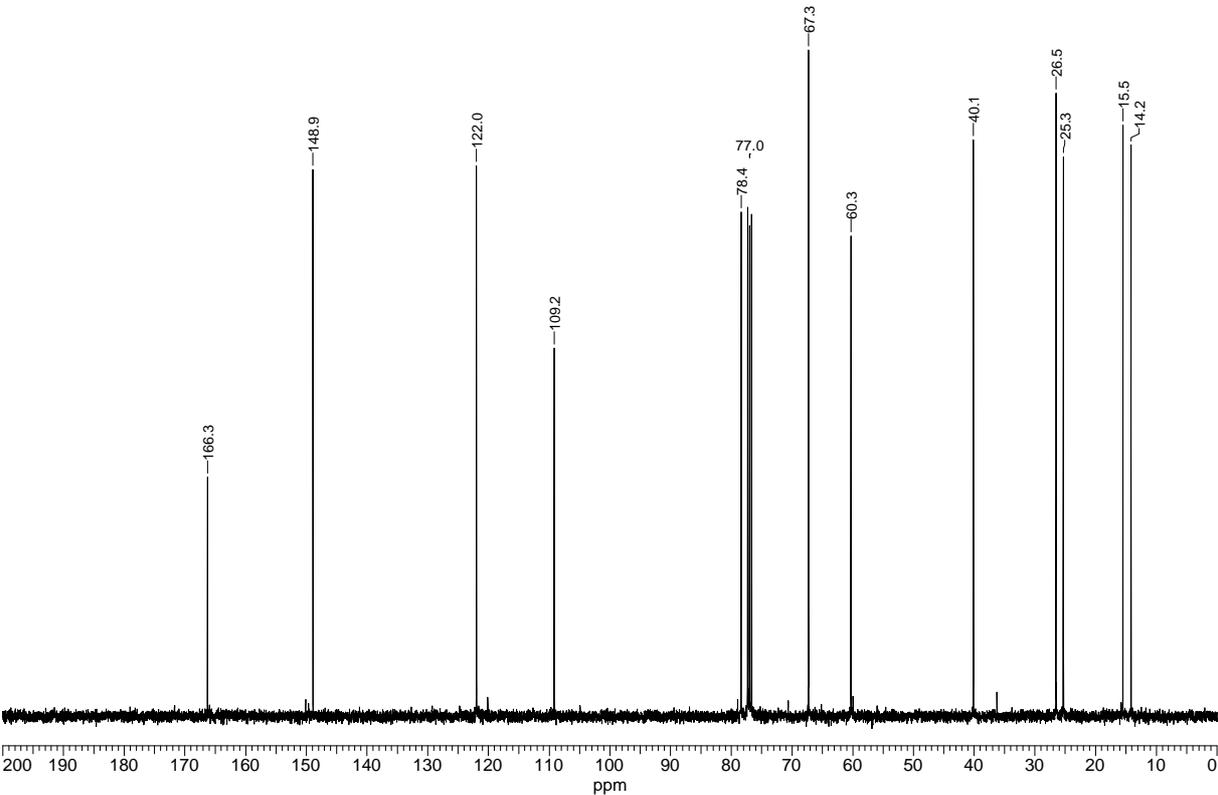
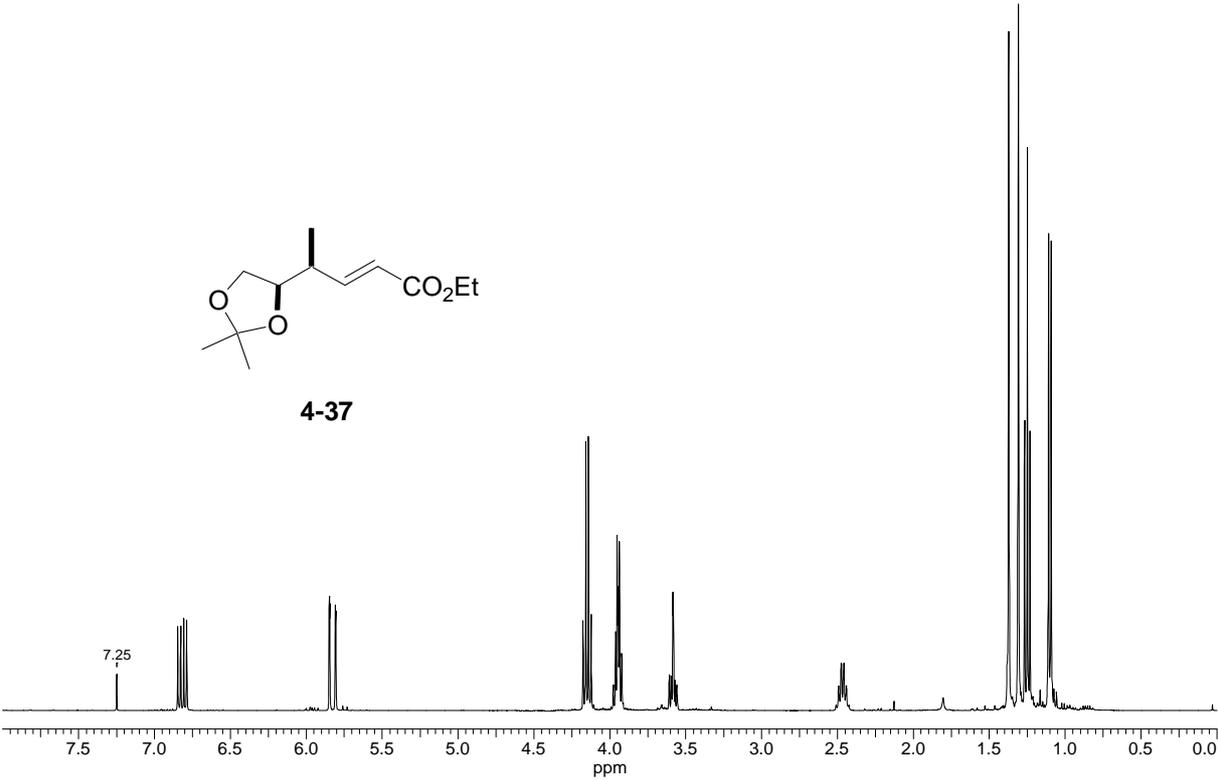


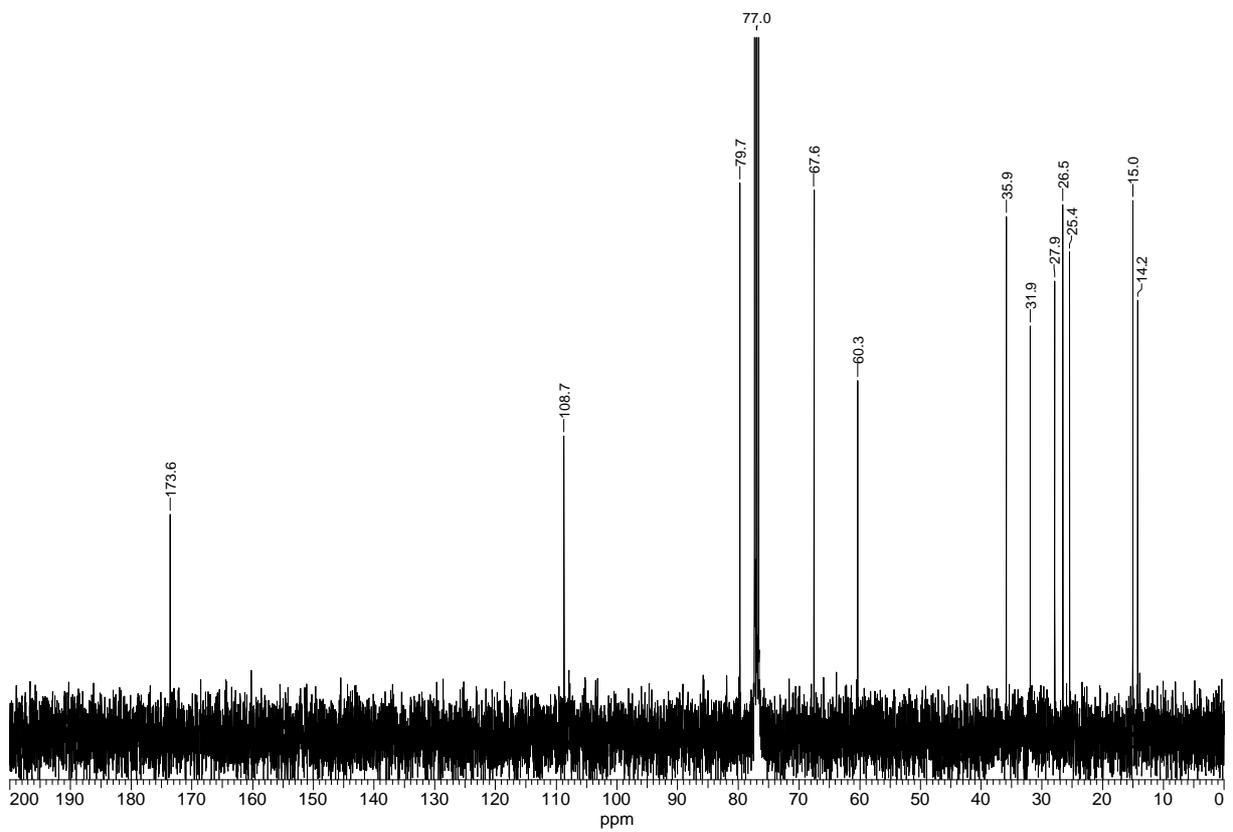
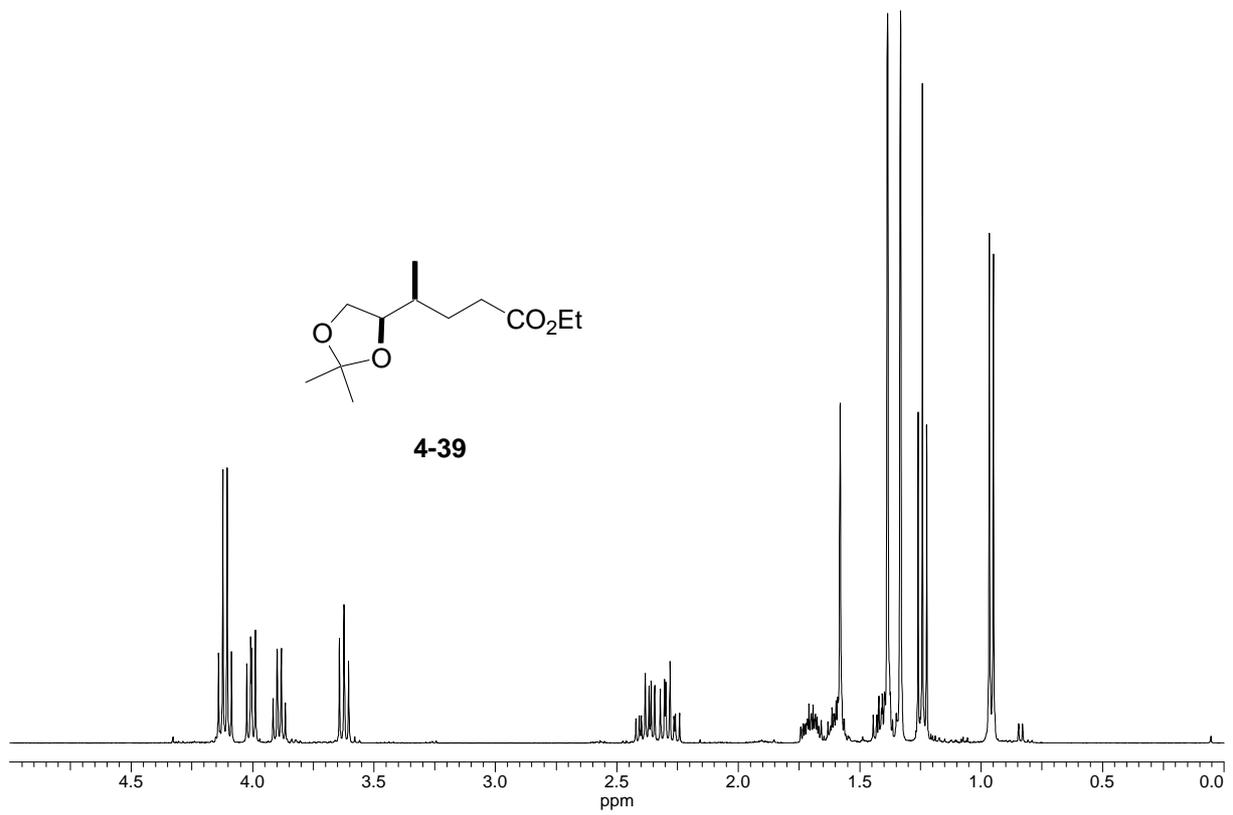
4-35

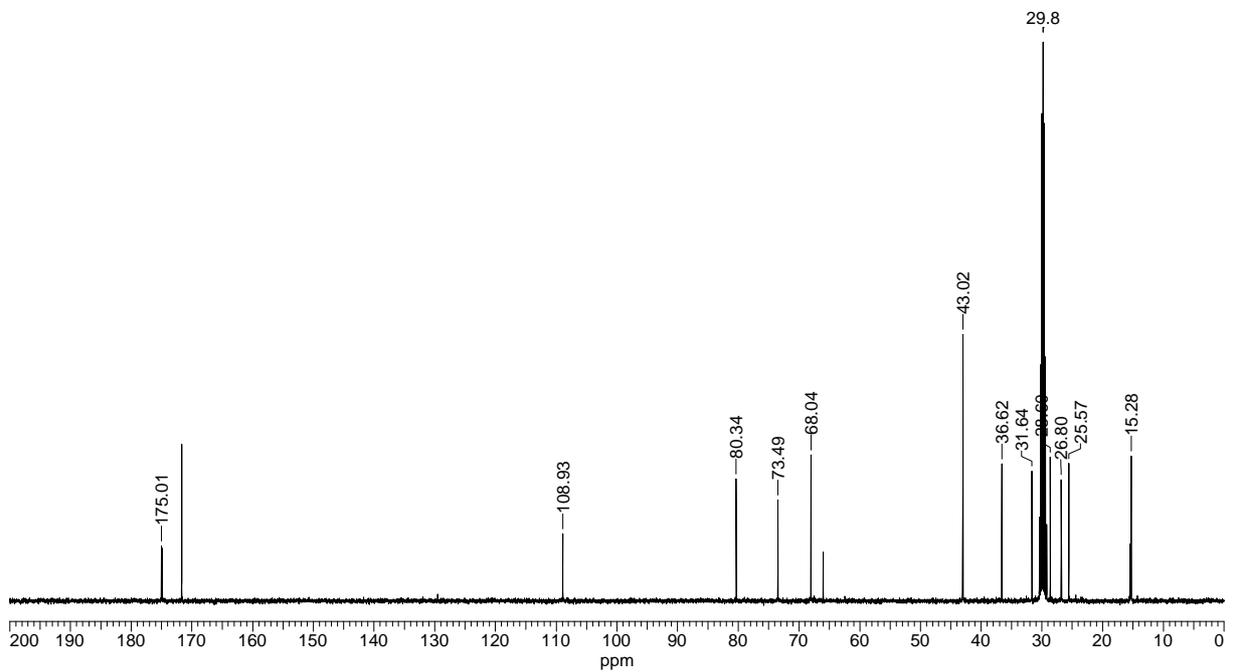
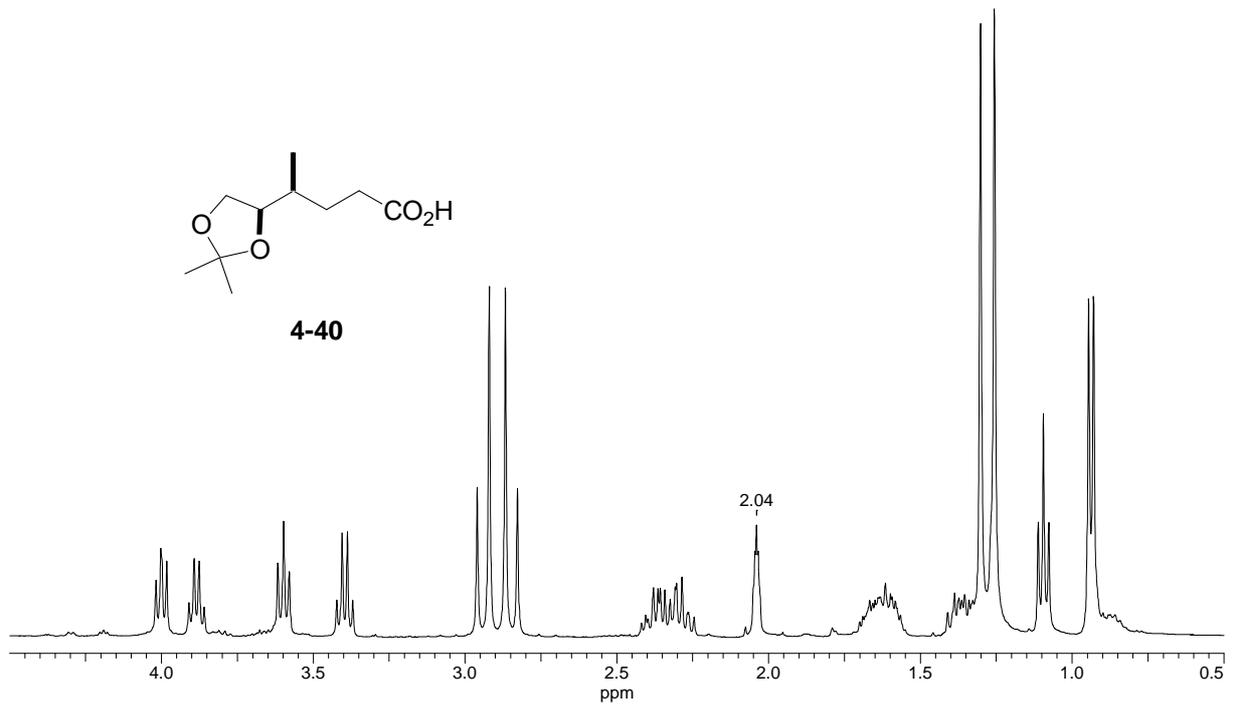


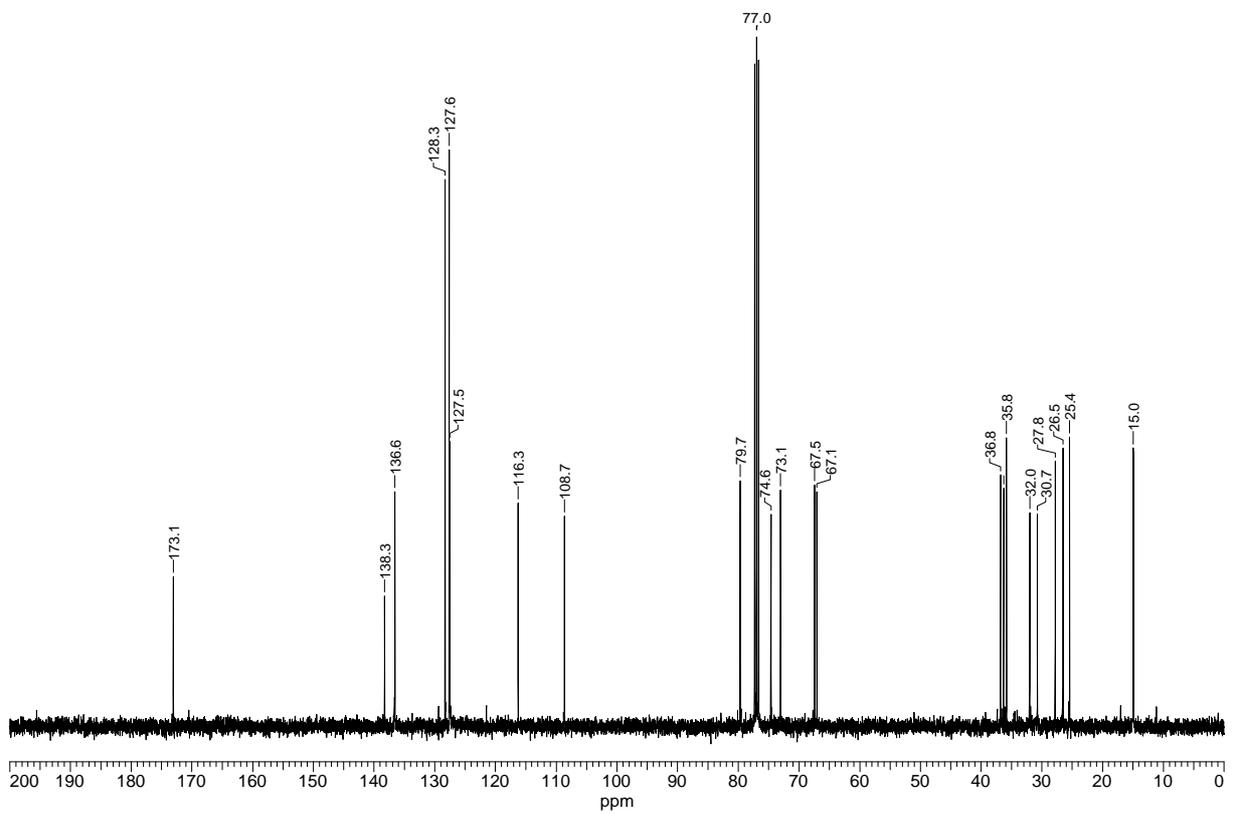
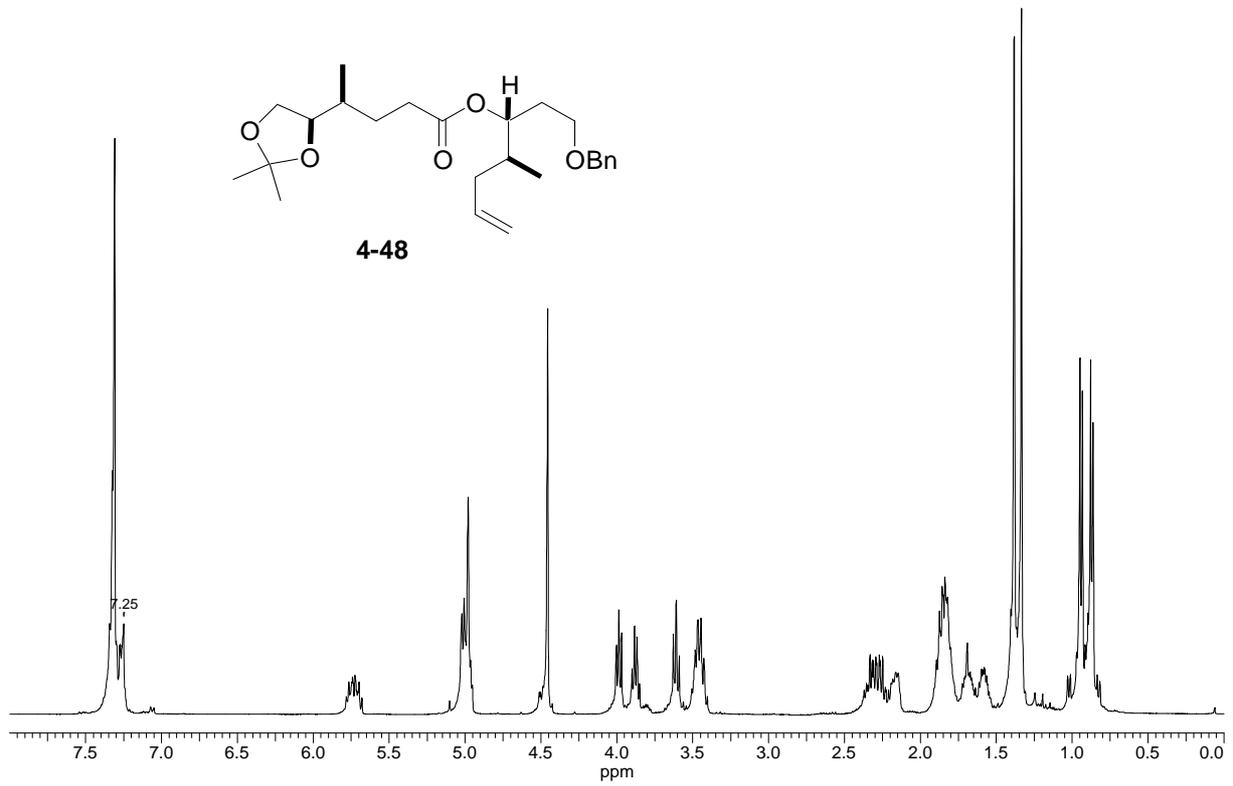


4-37



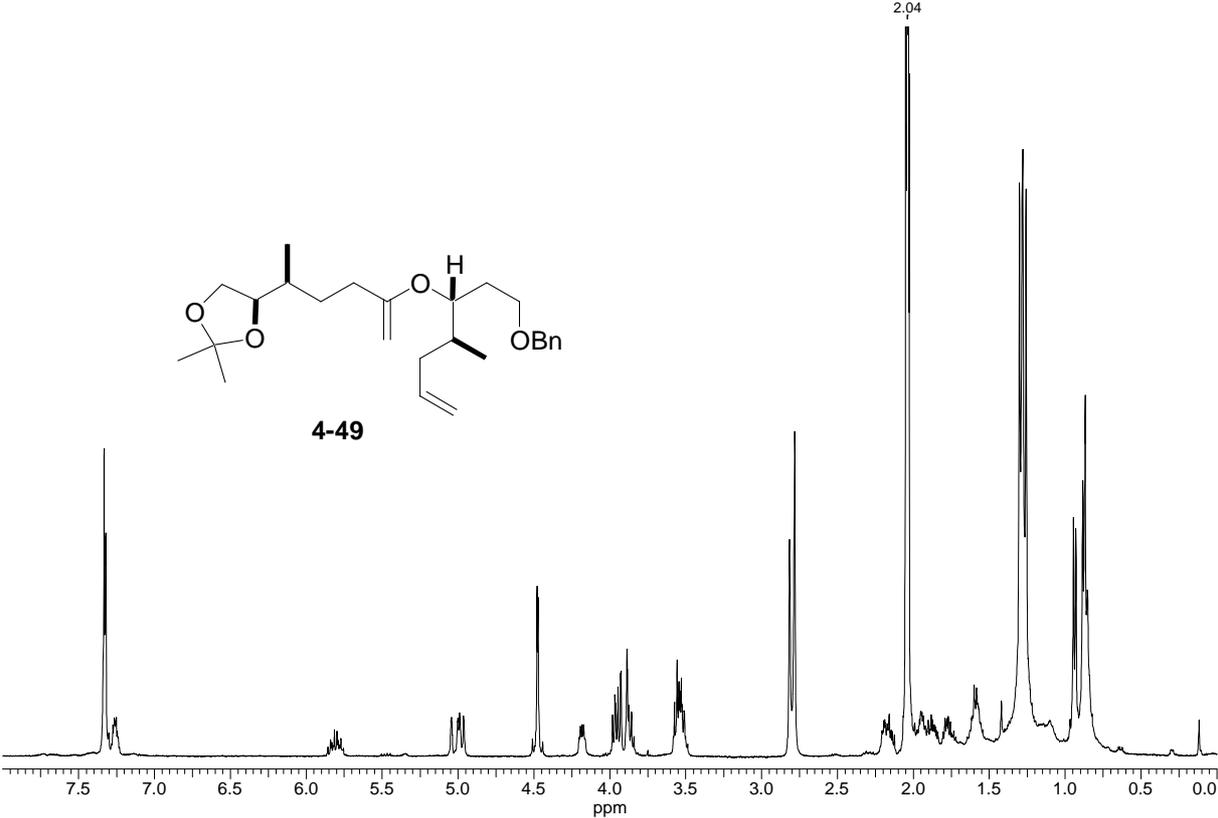


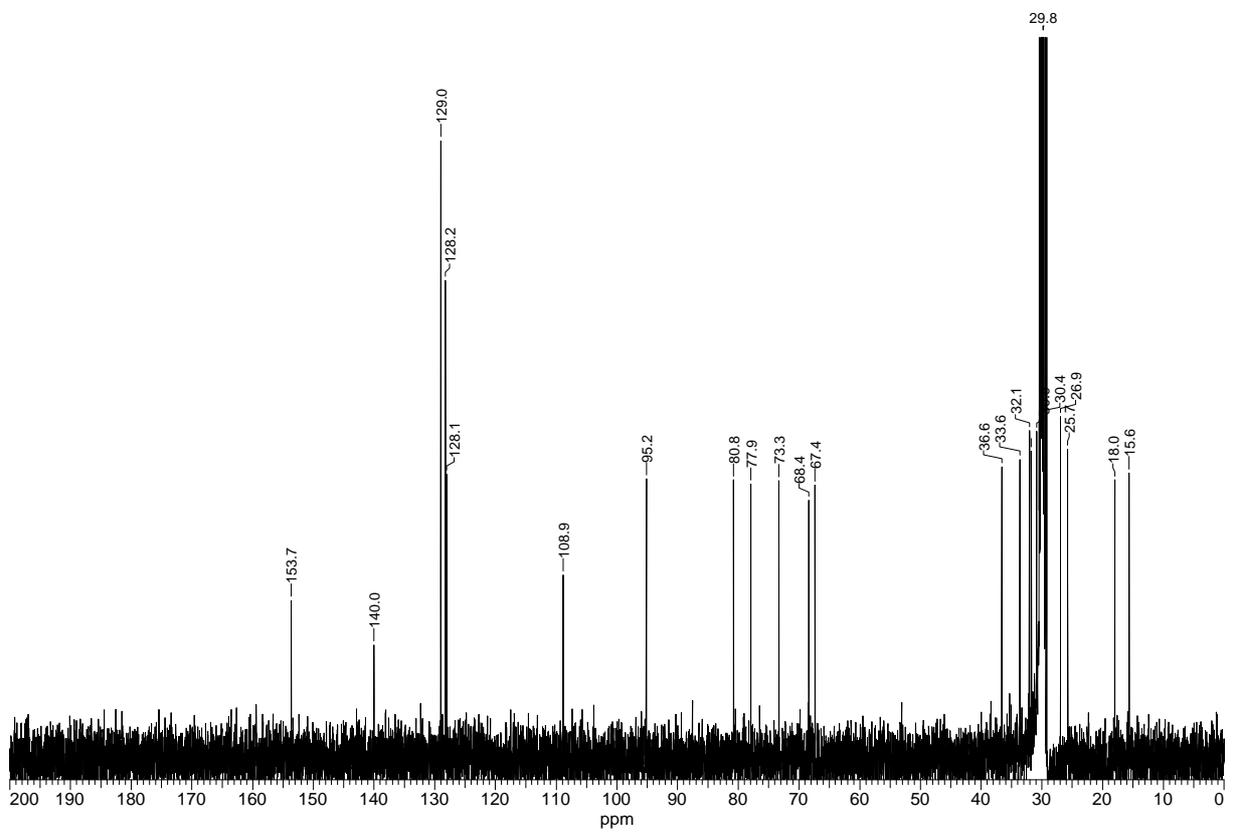
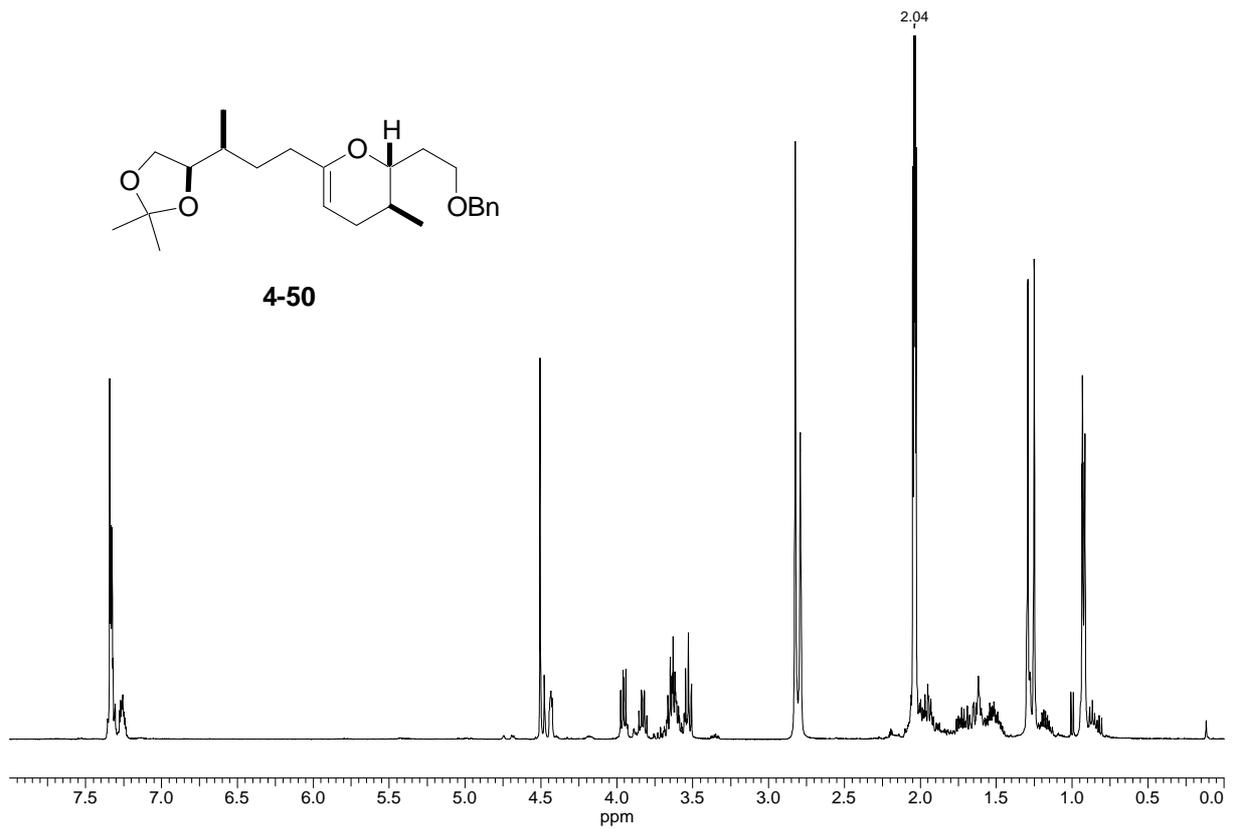


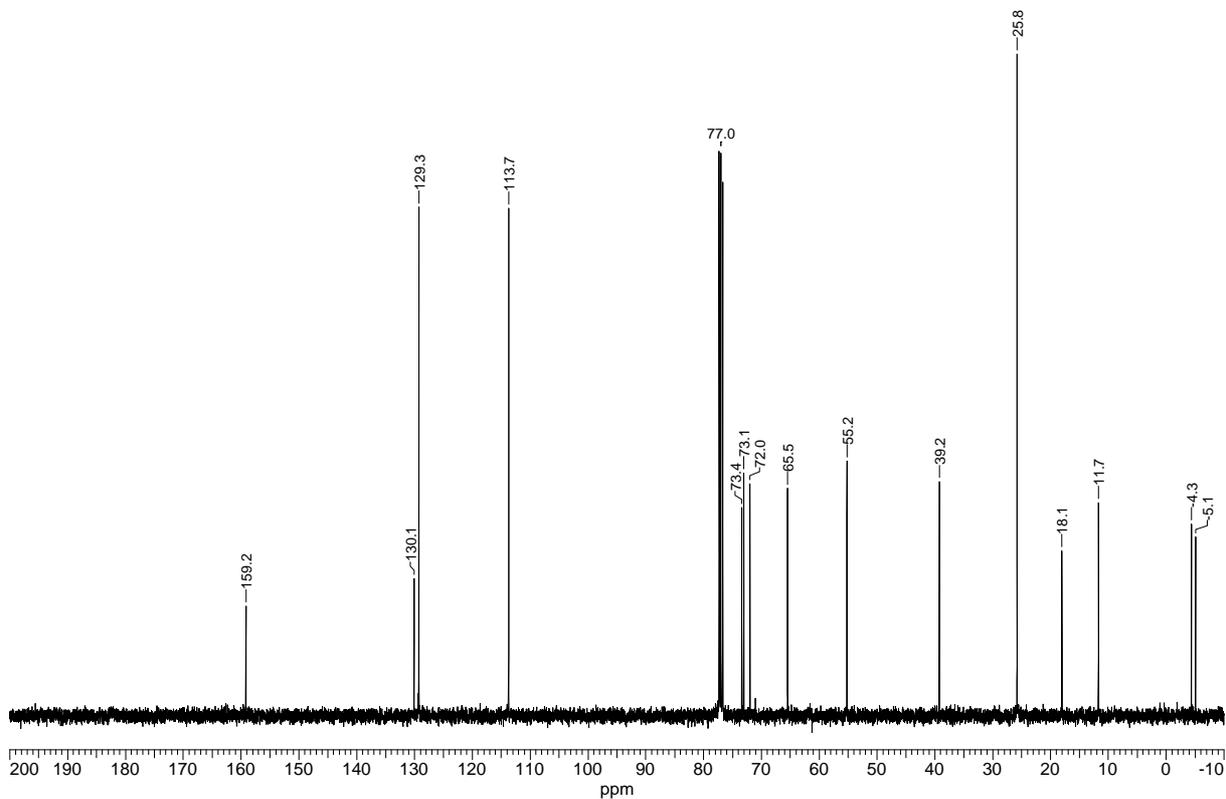
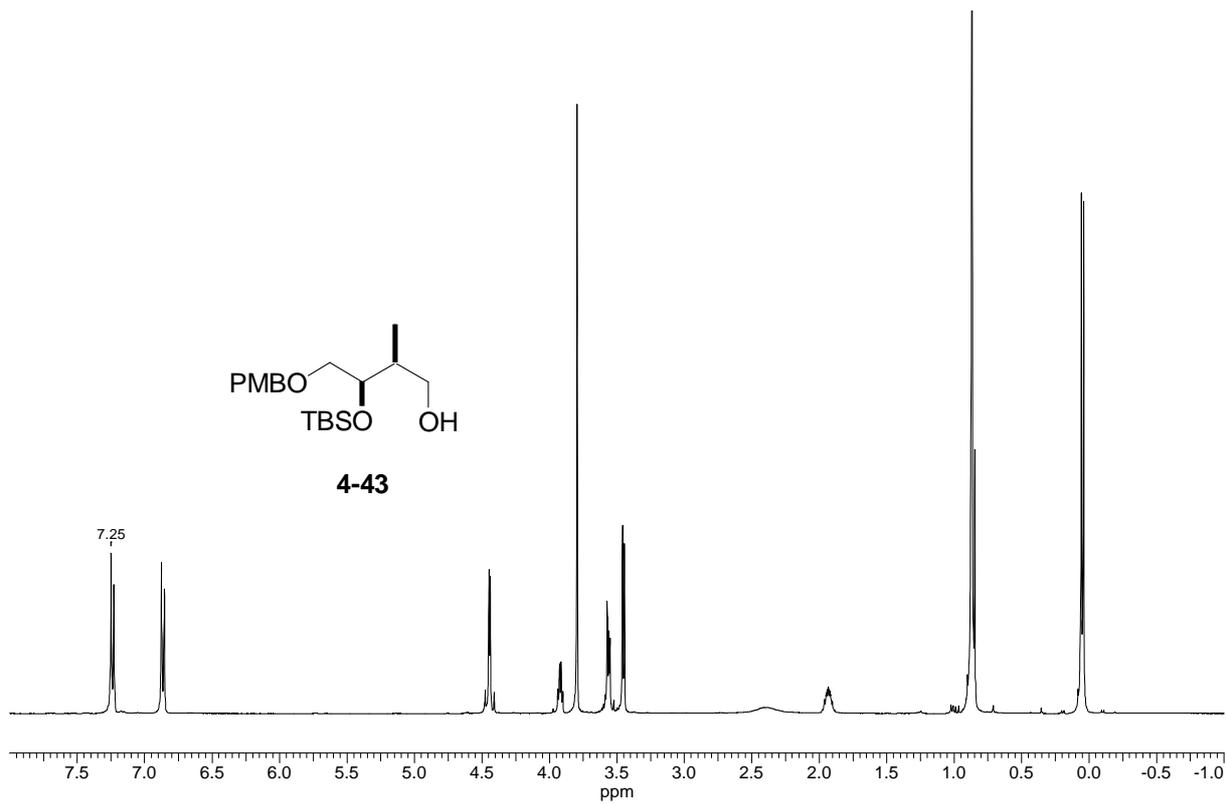


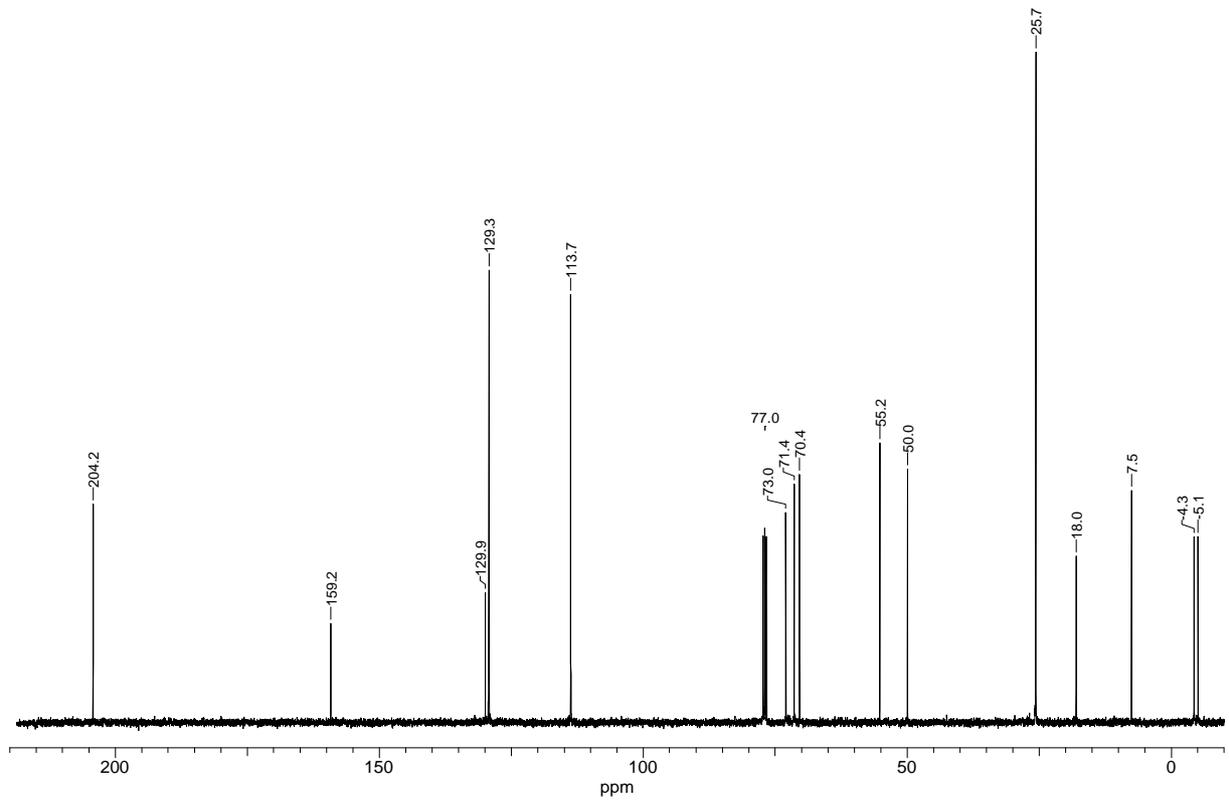
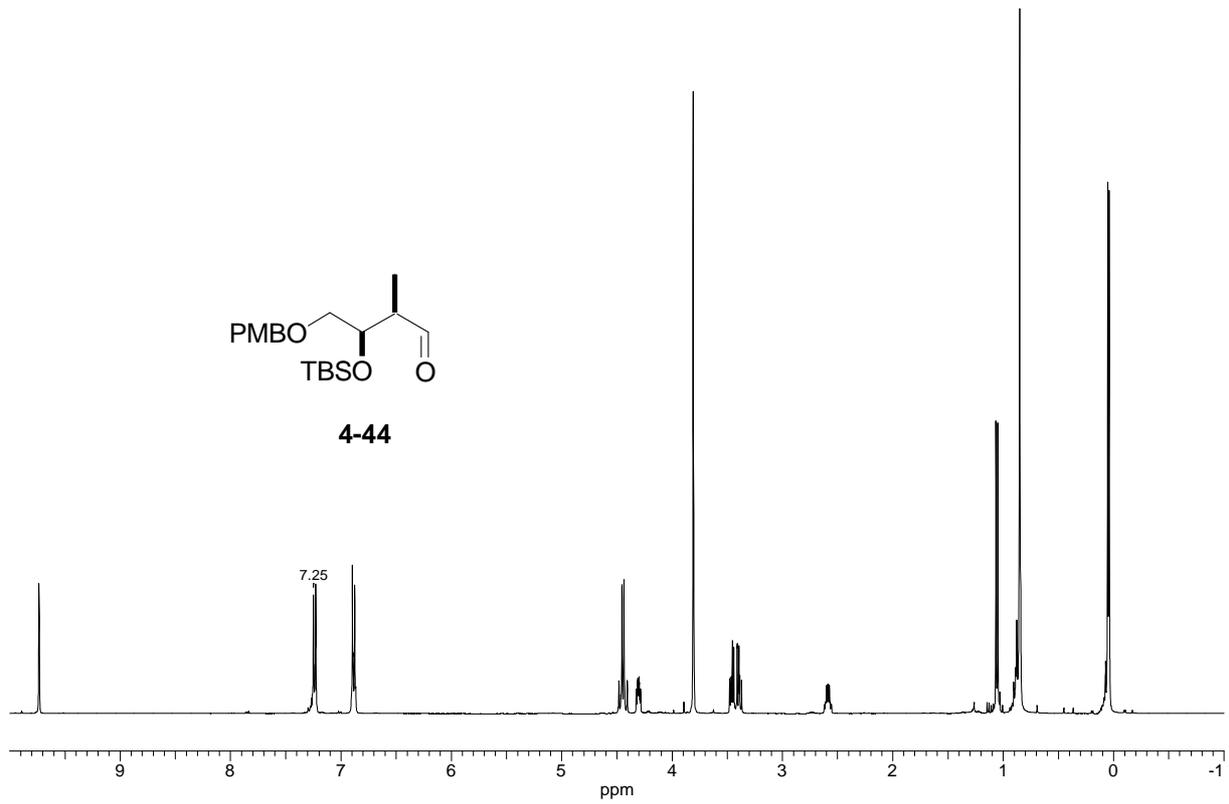


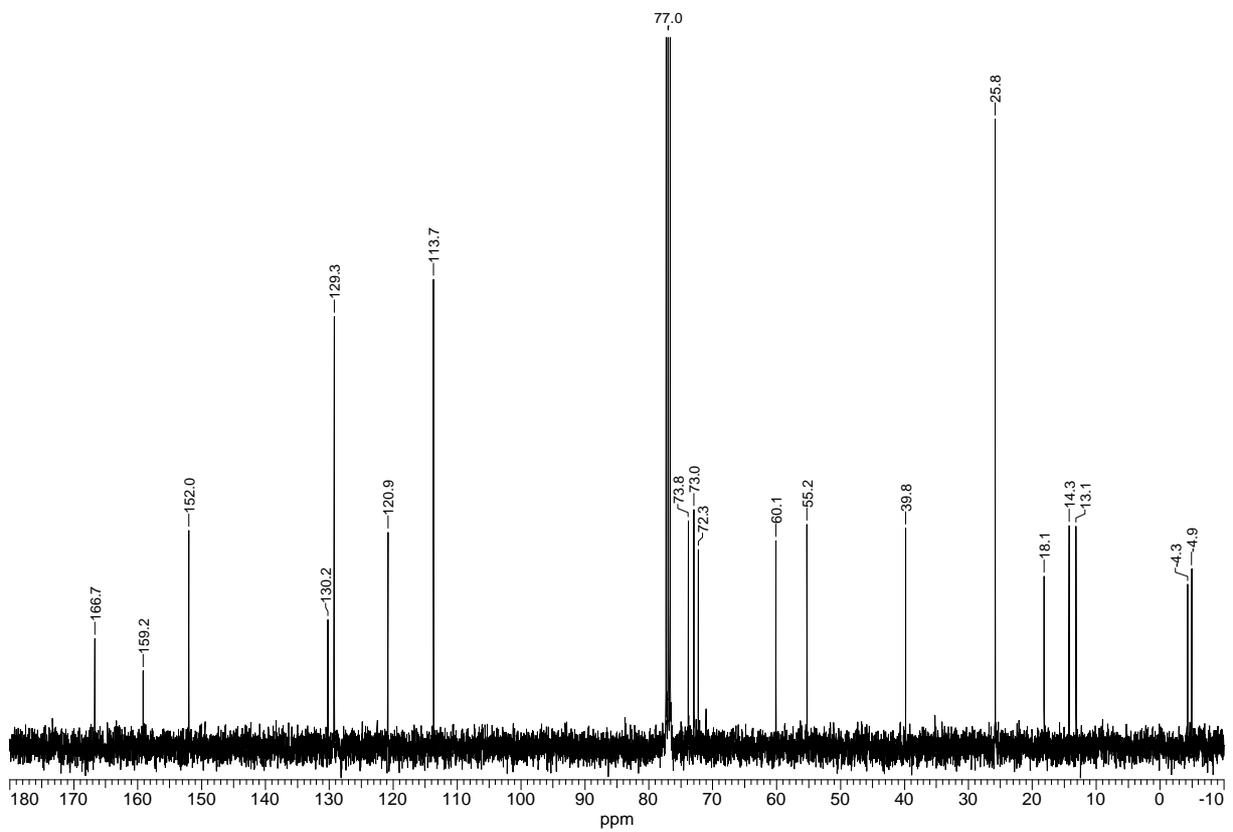
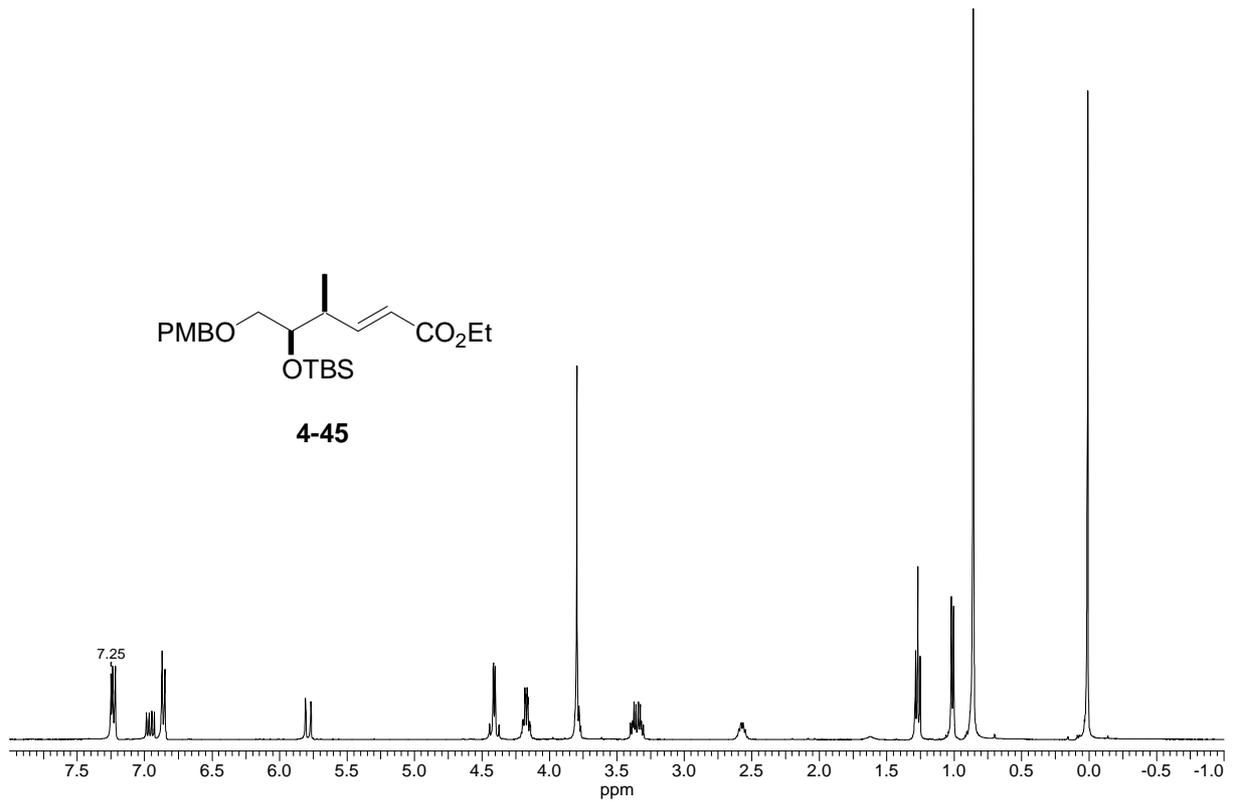
4-49

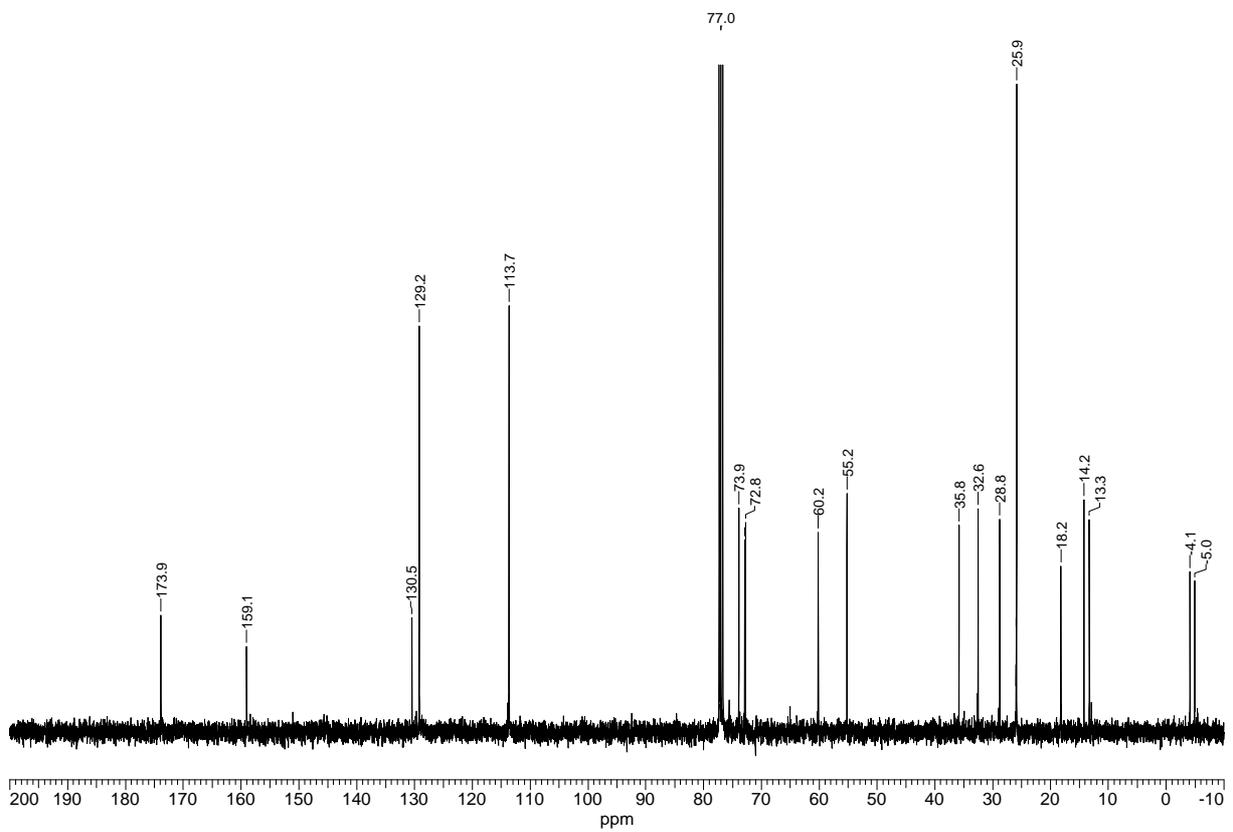
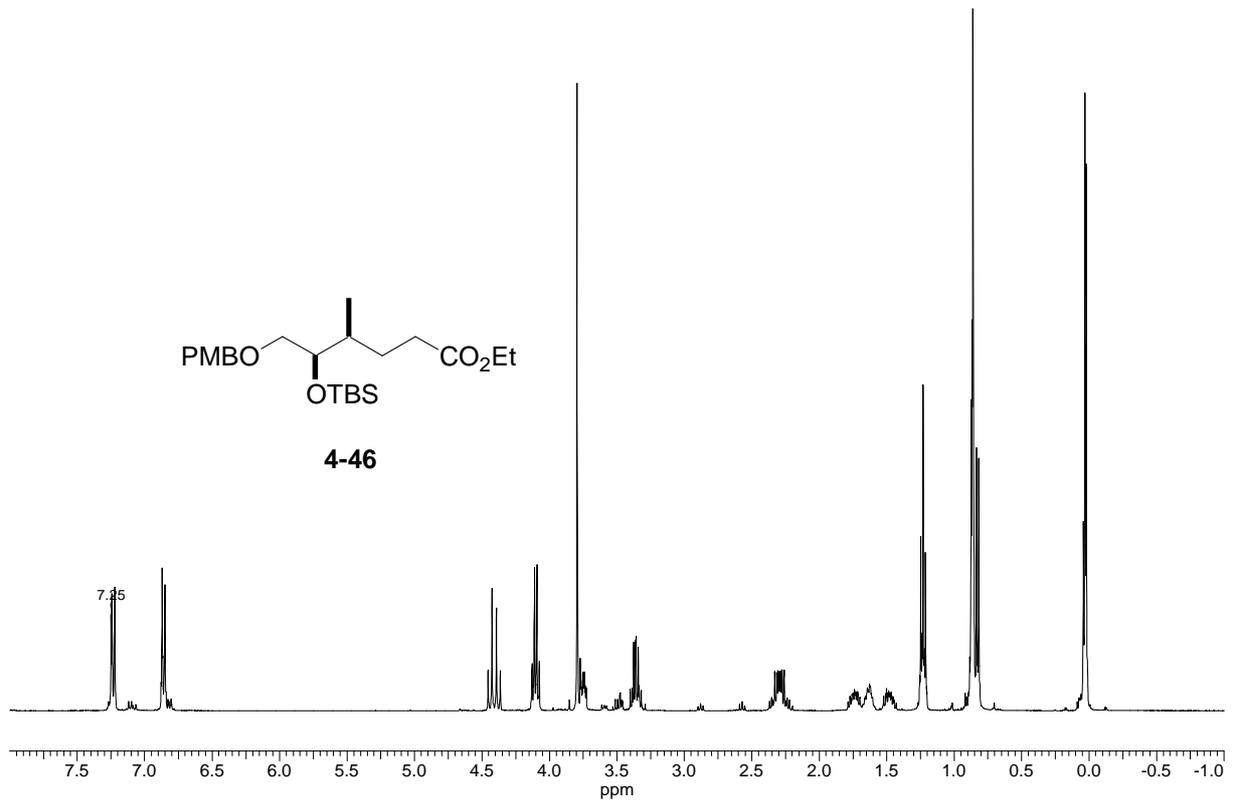


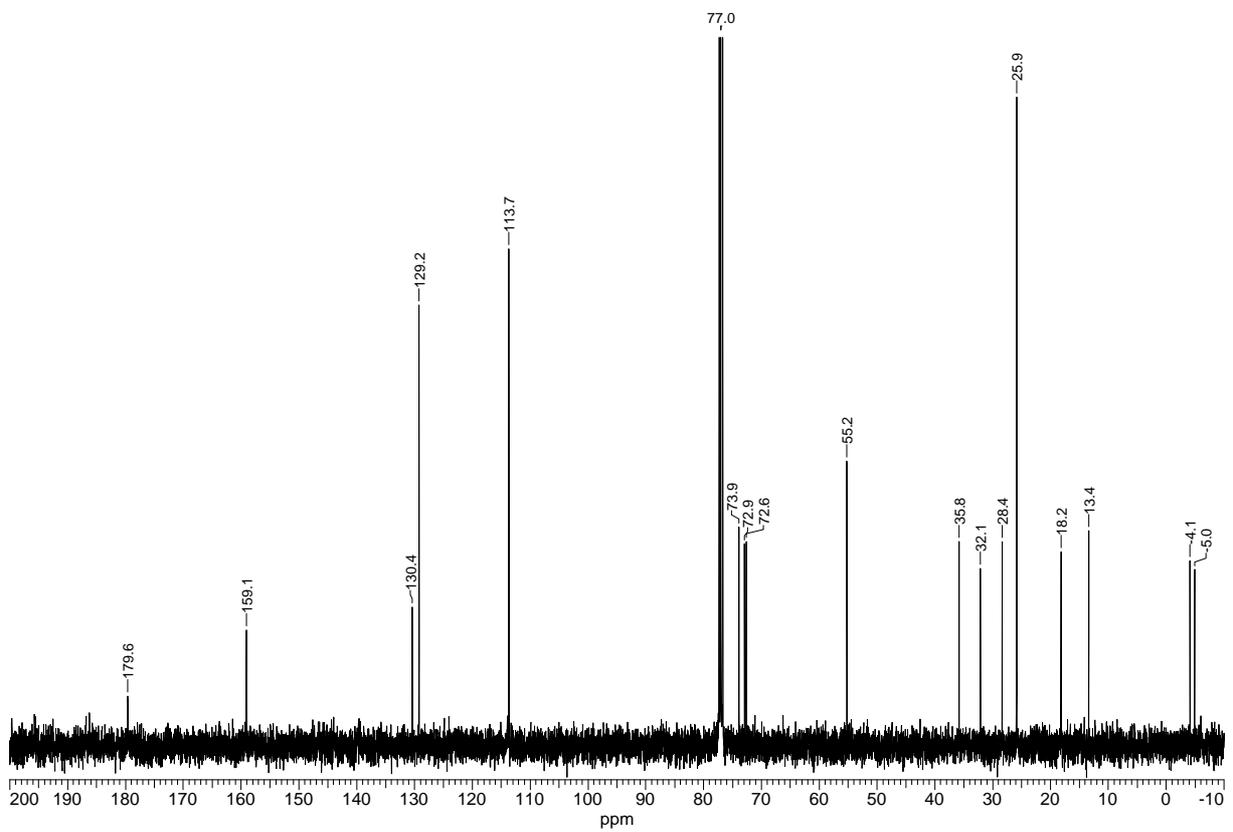
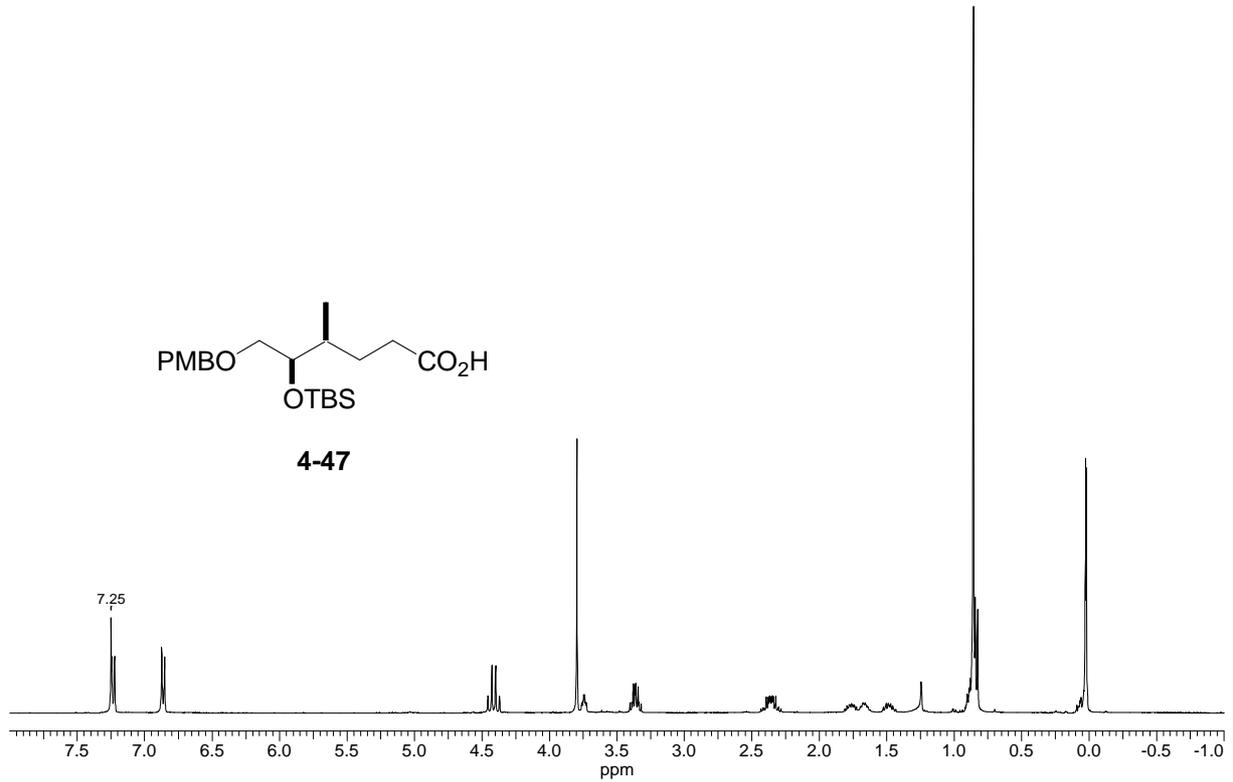


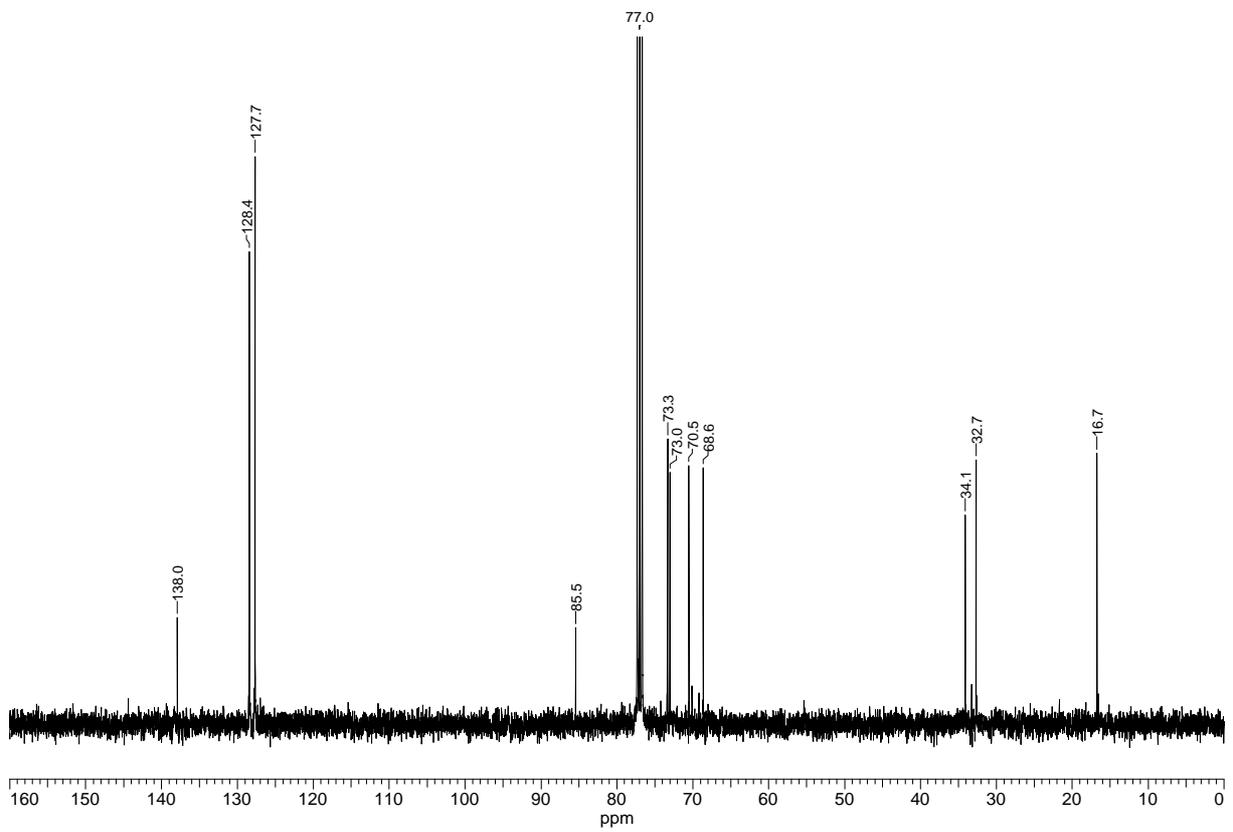
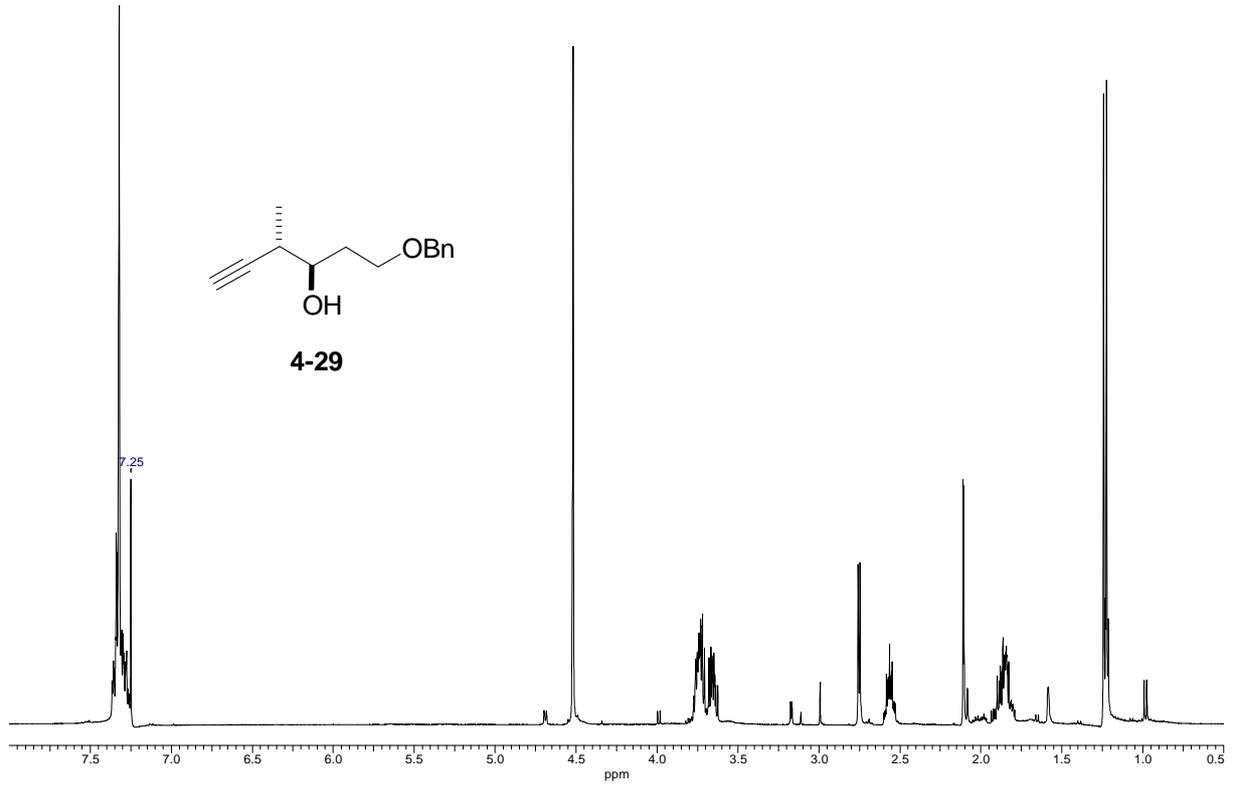


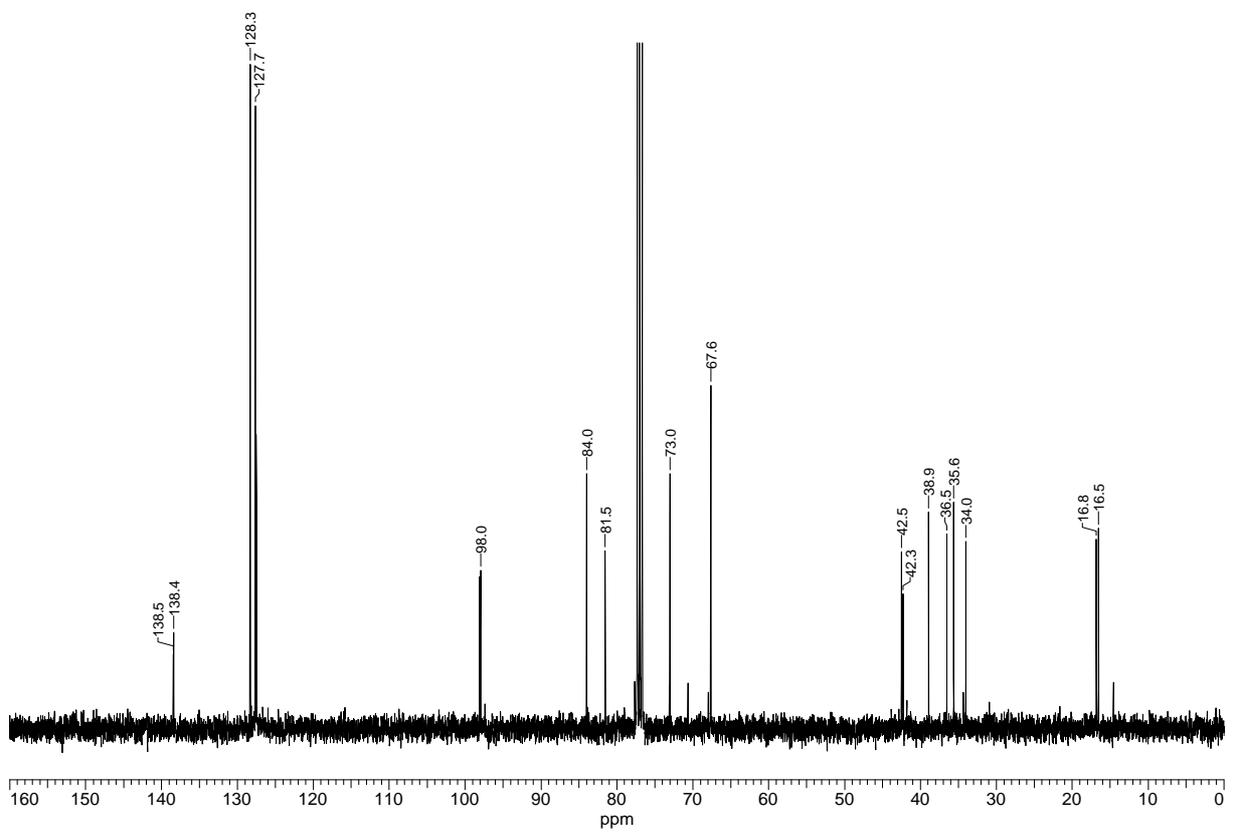
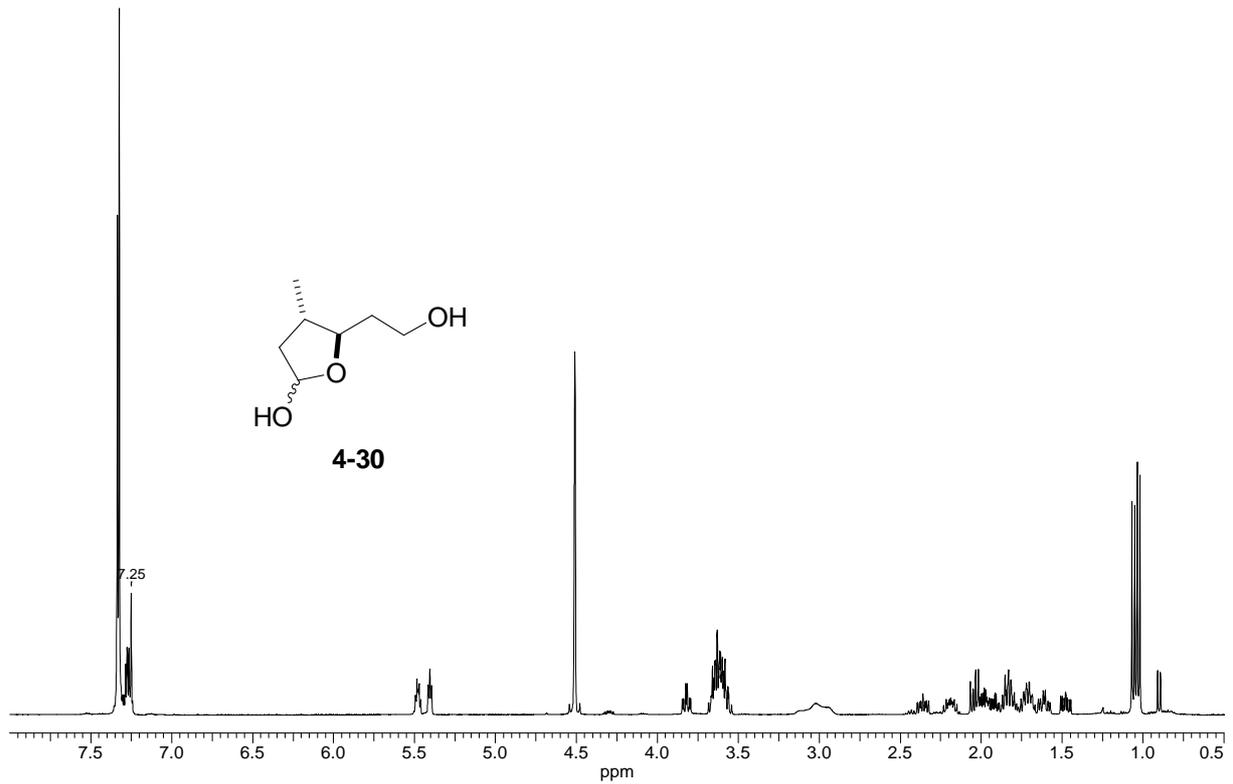


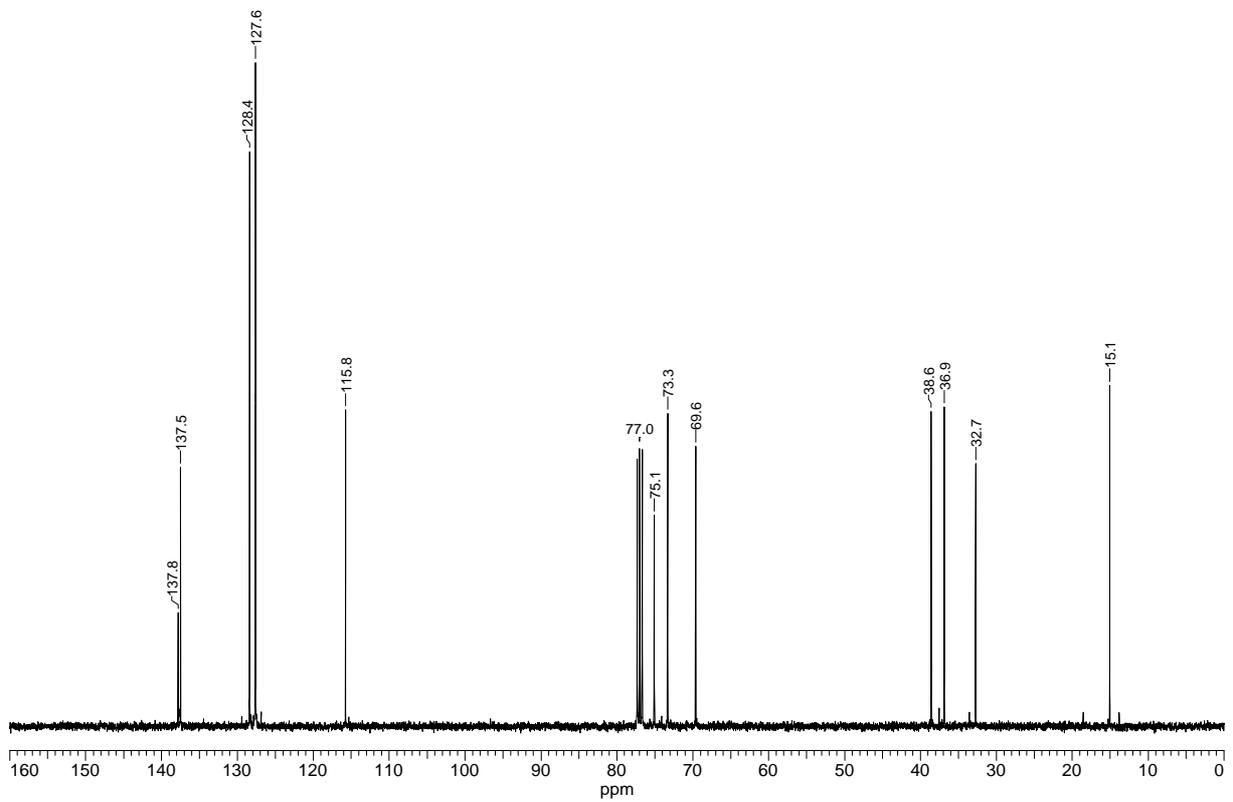
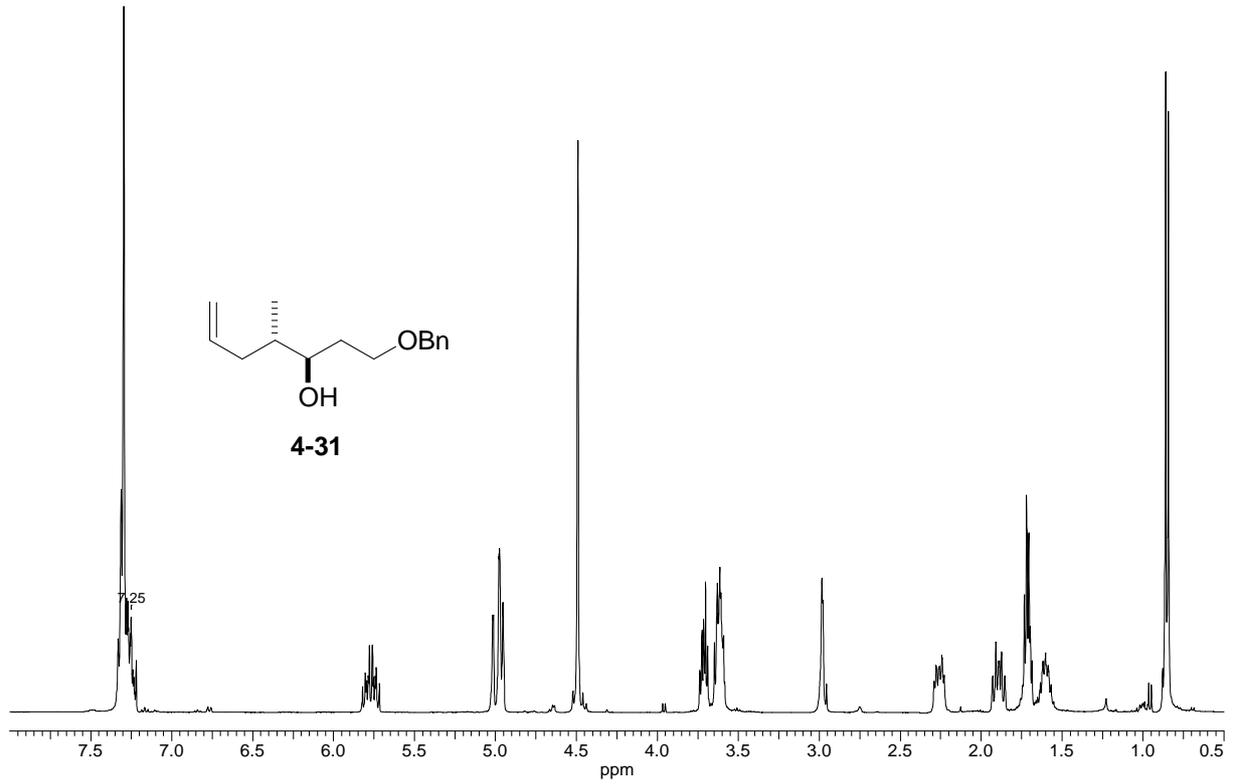


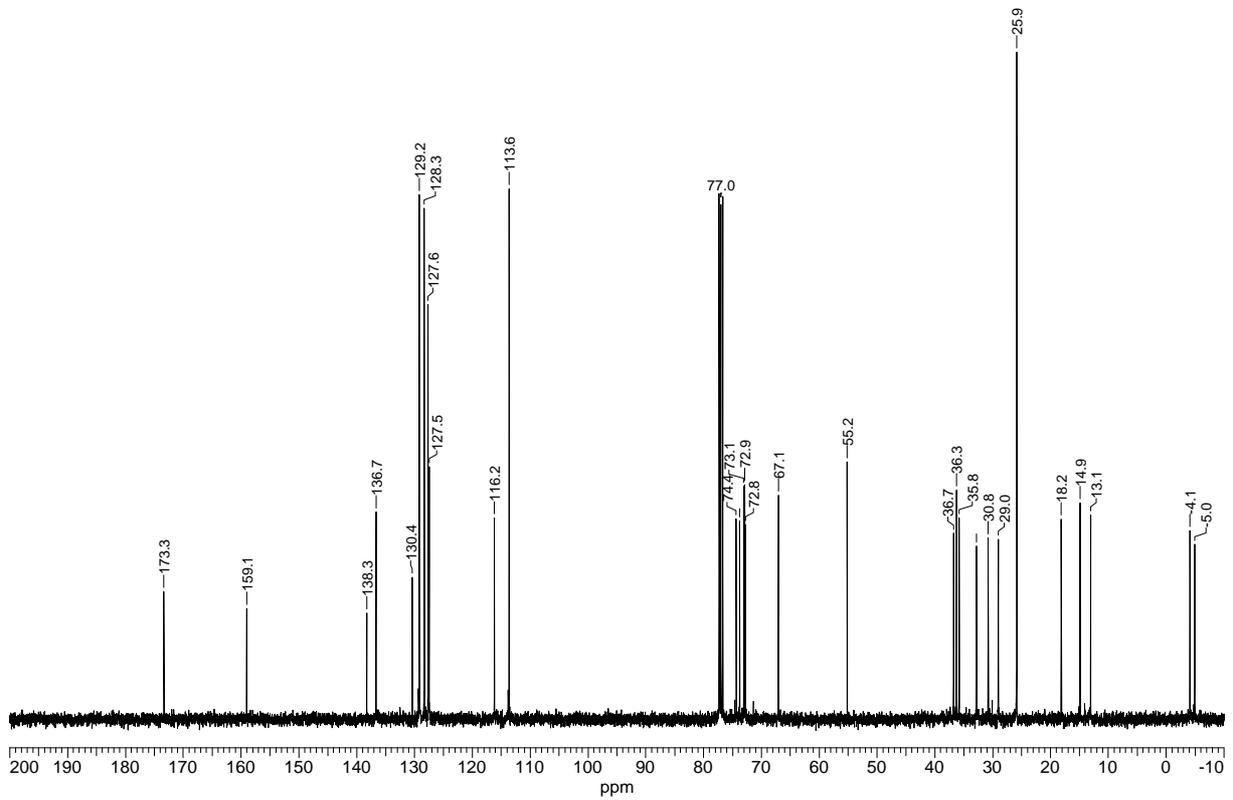
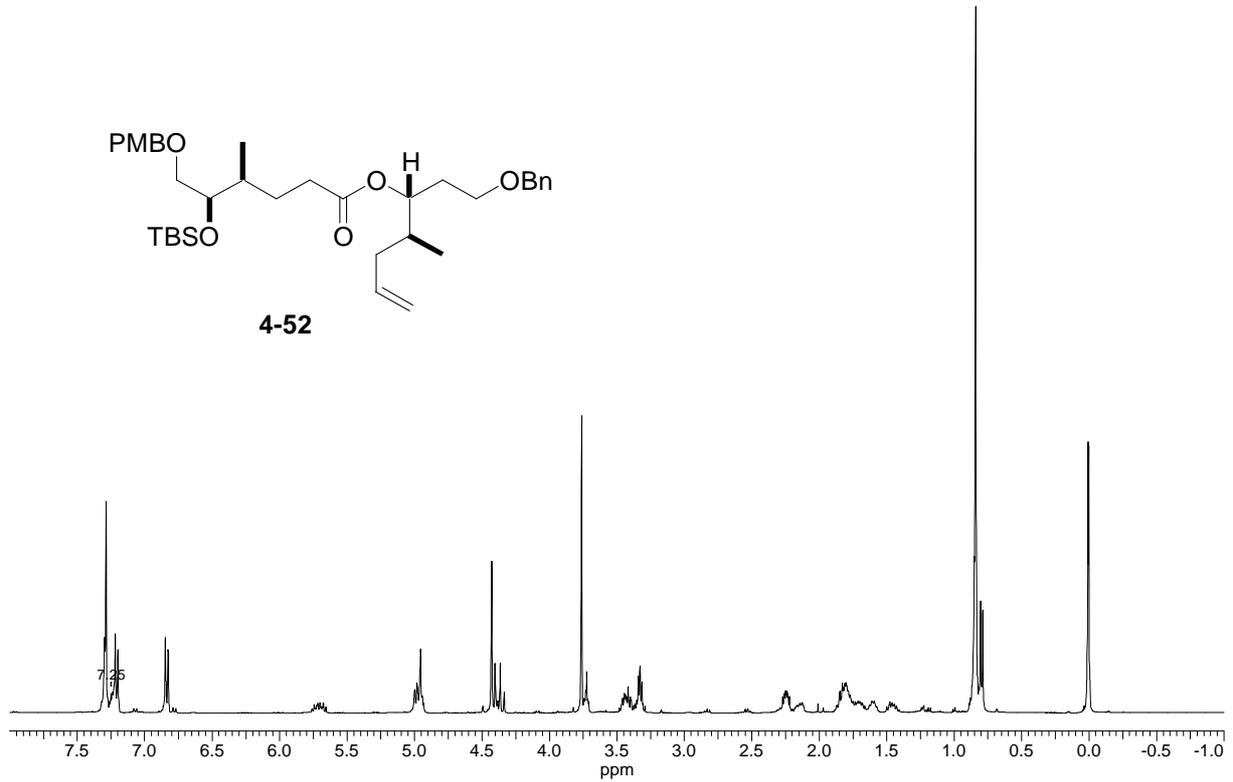


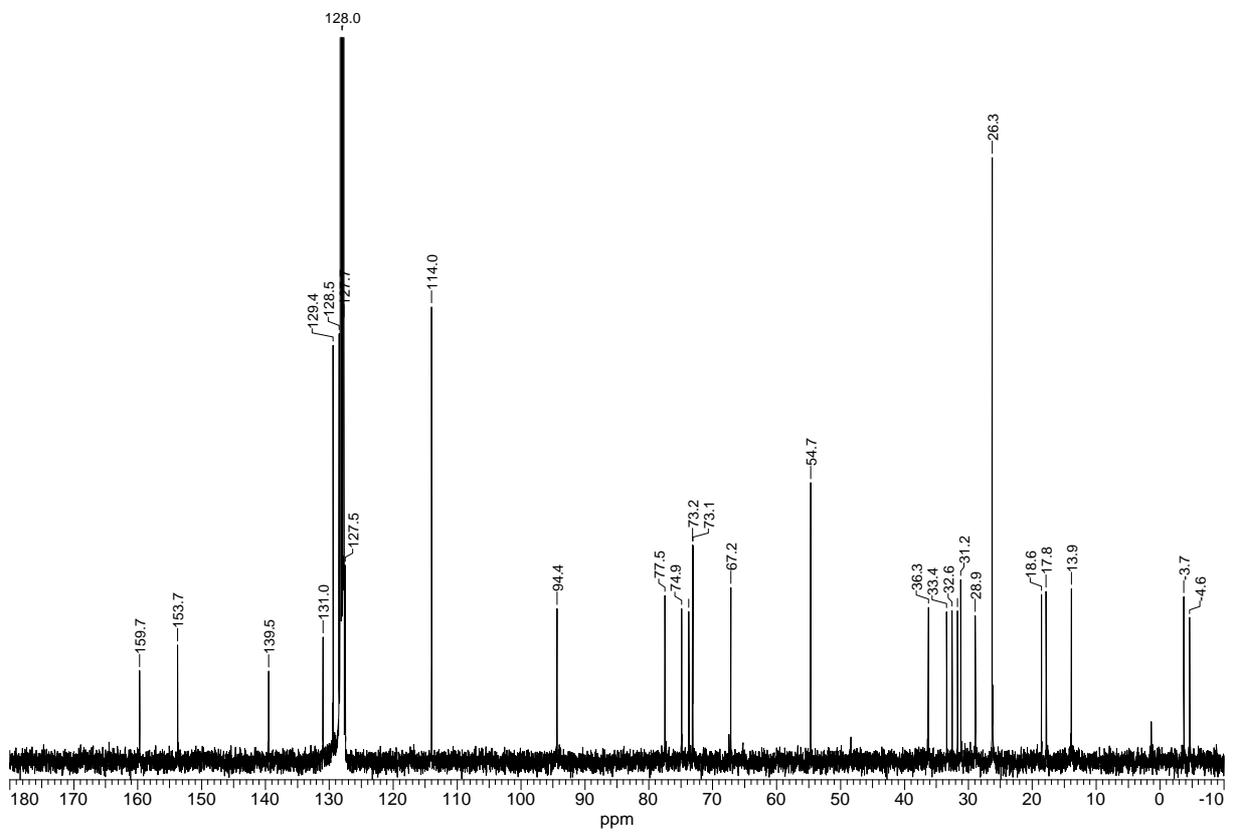
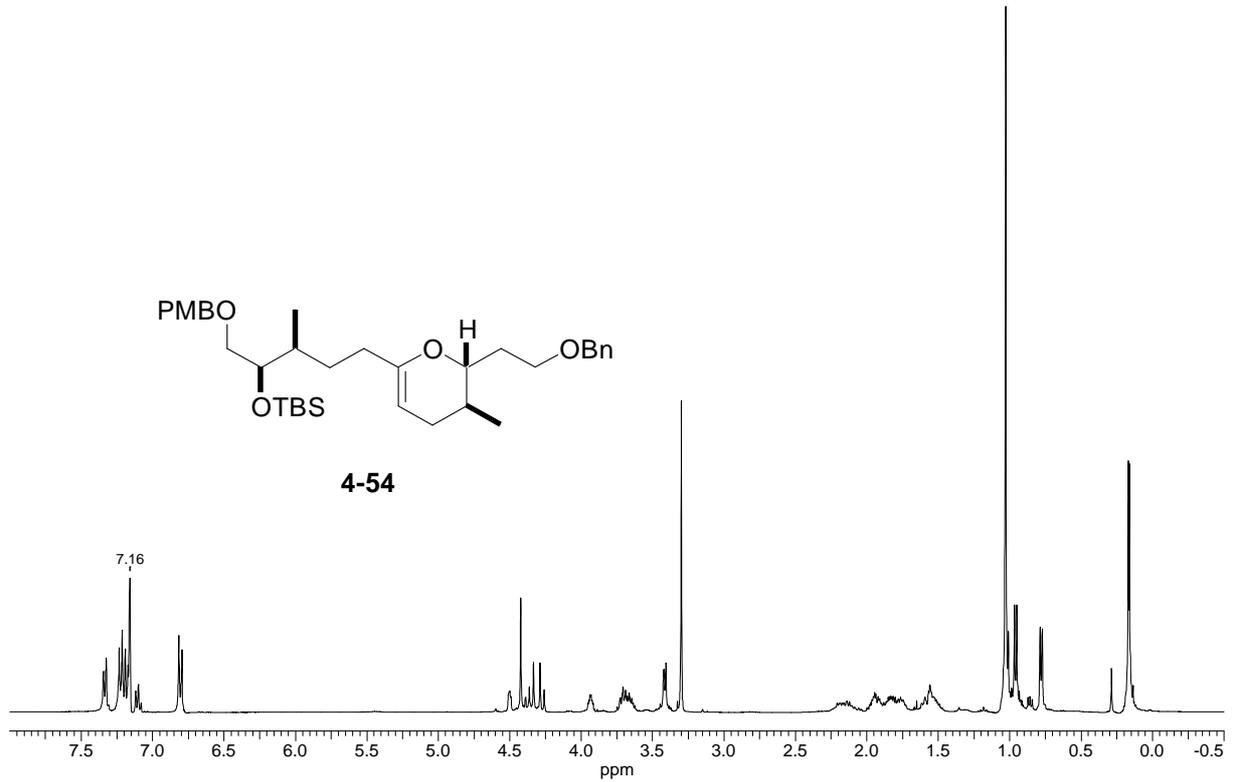


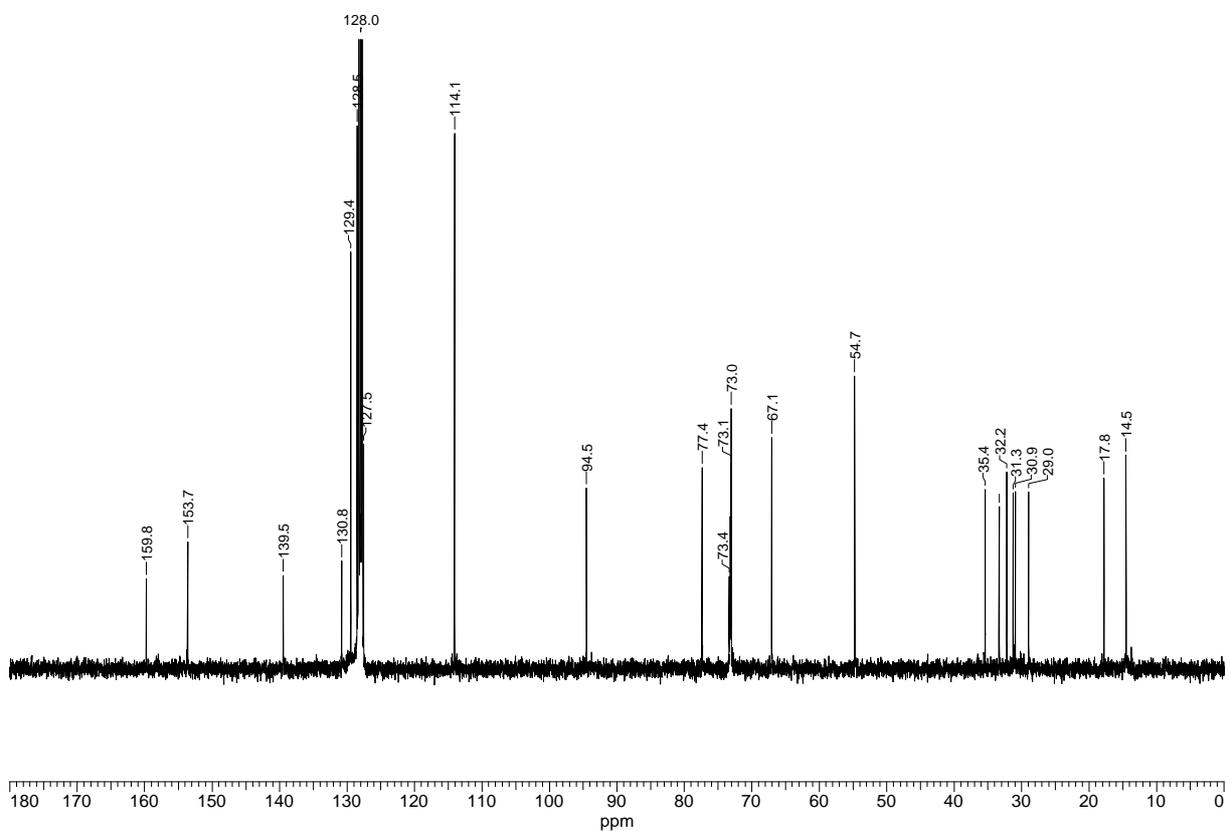
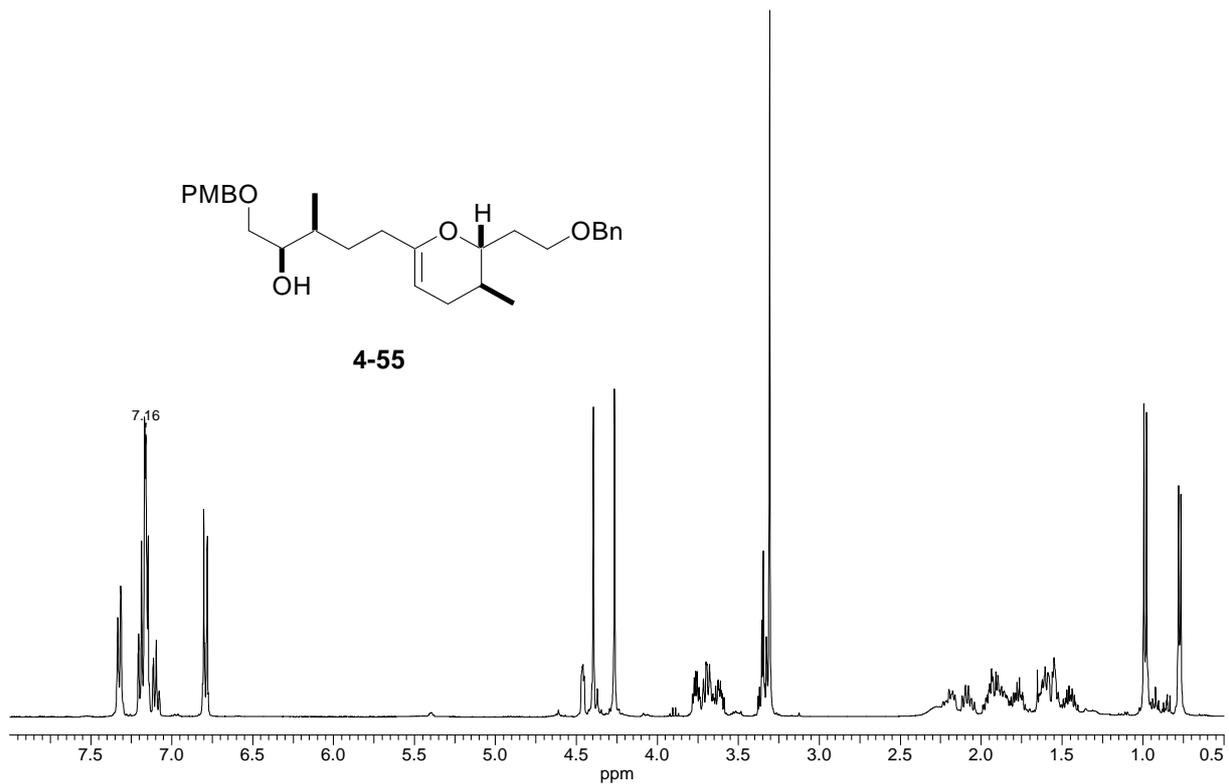


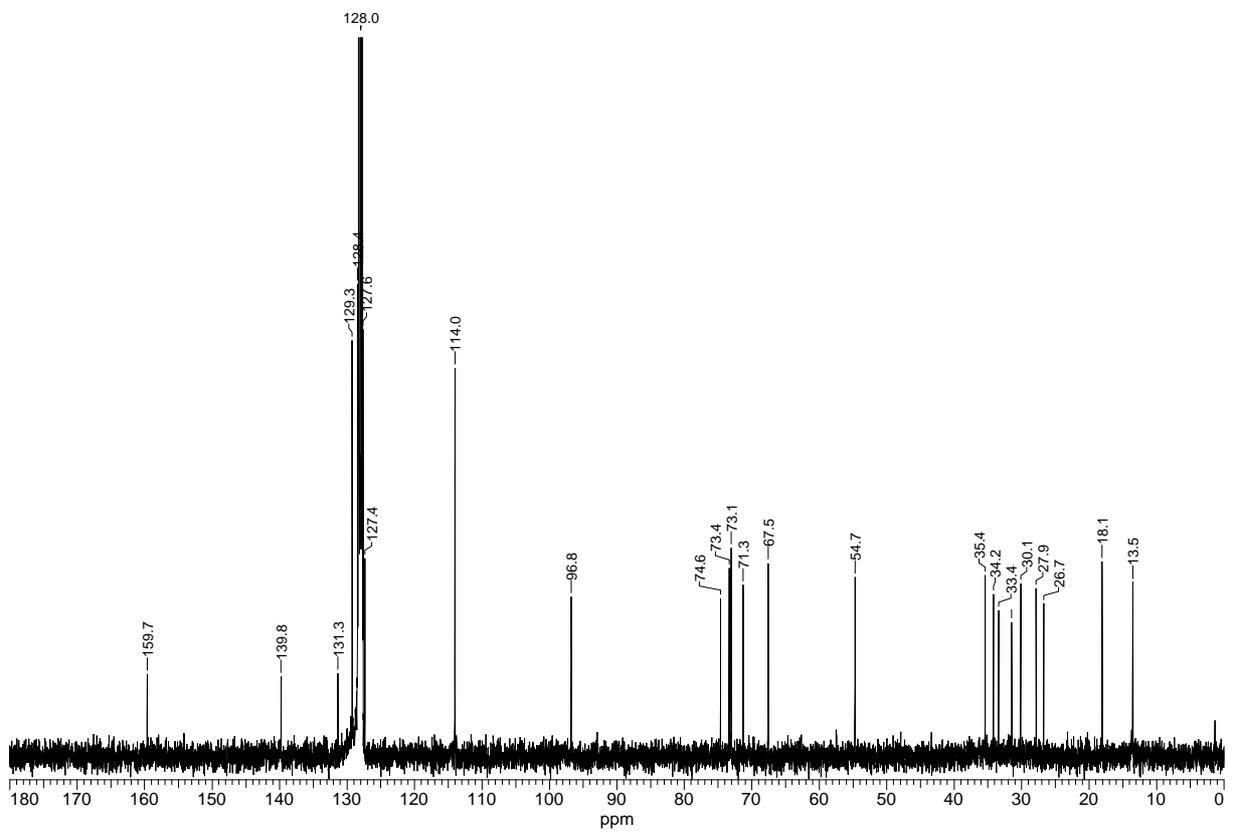
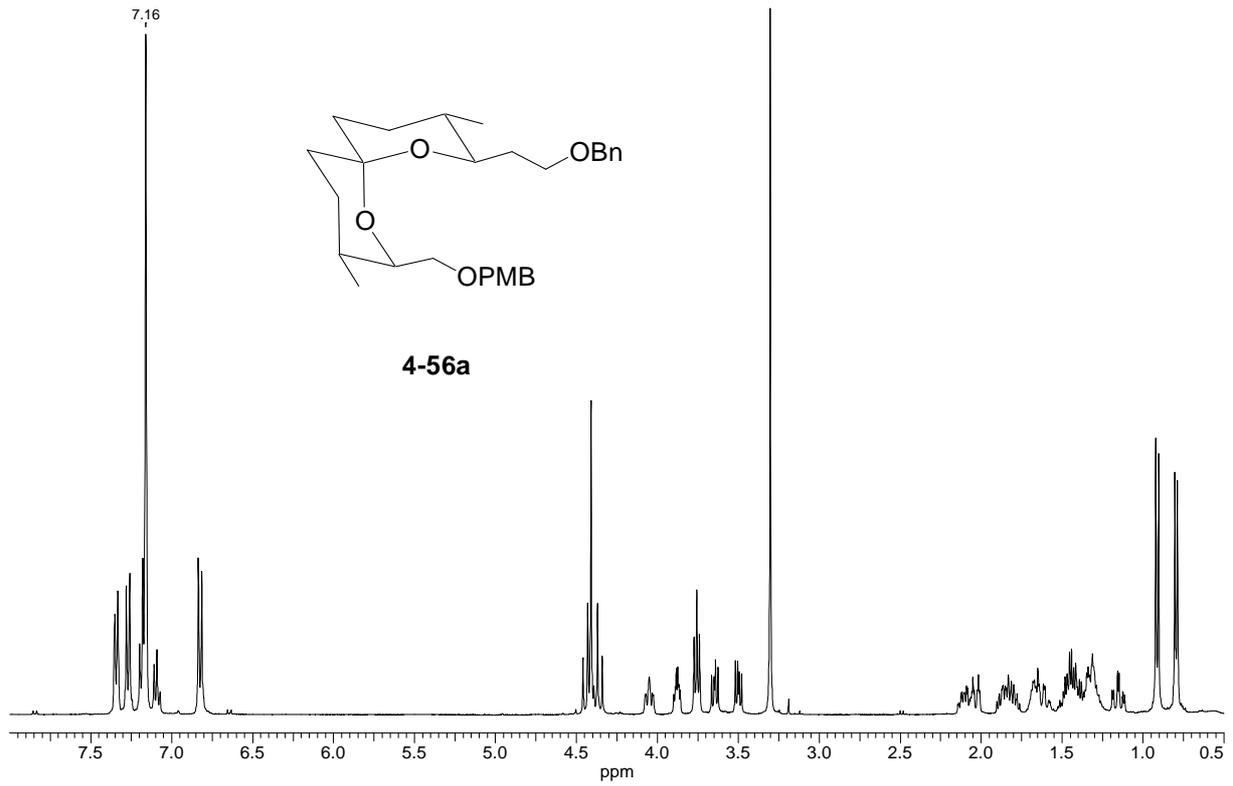


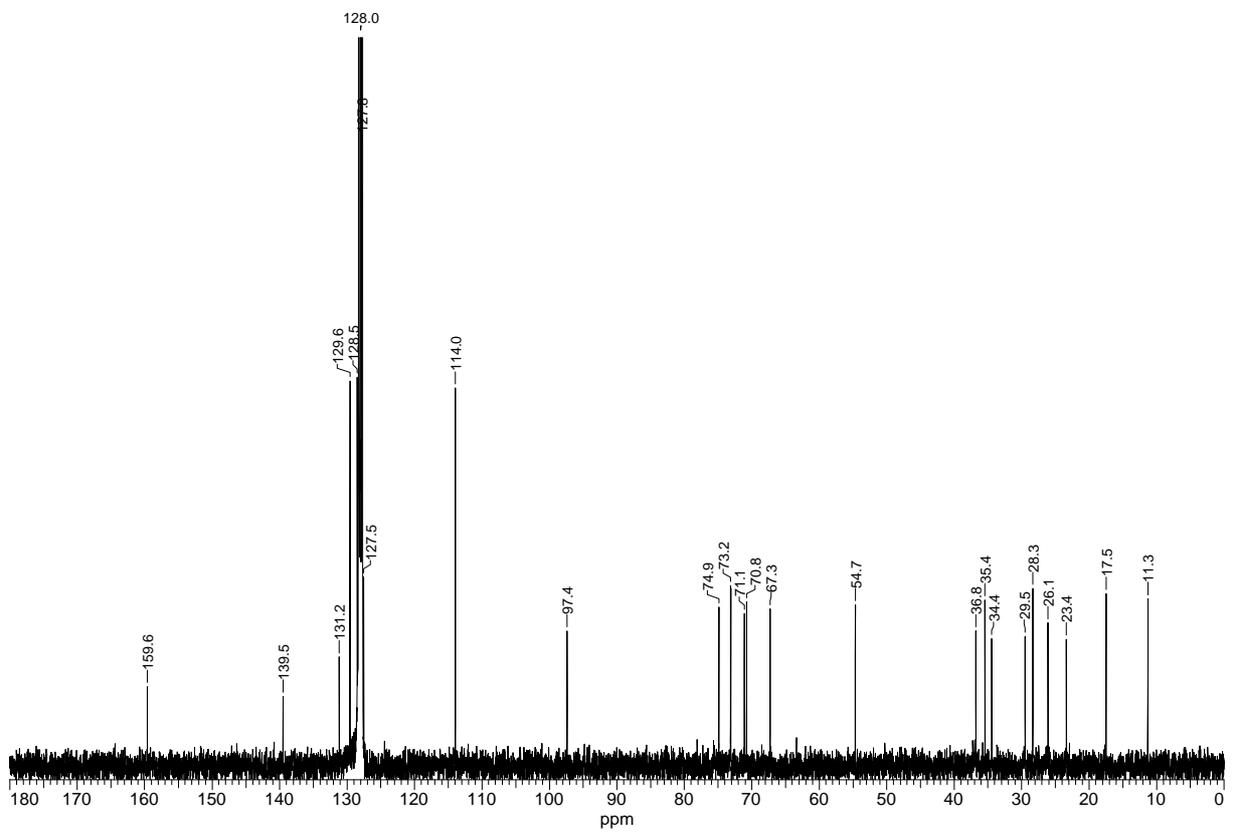
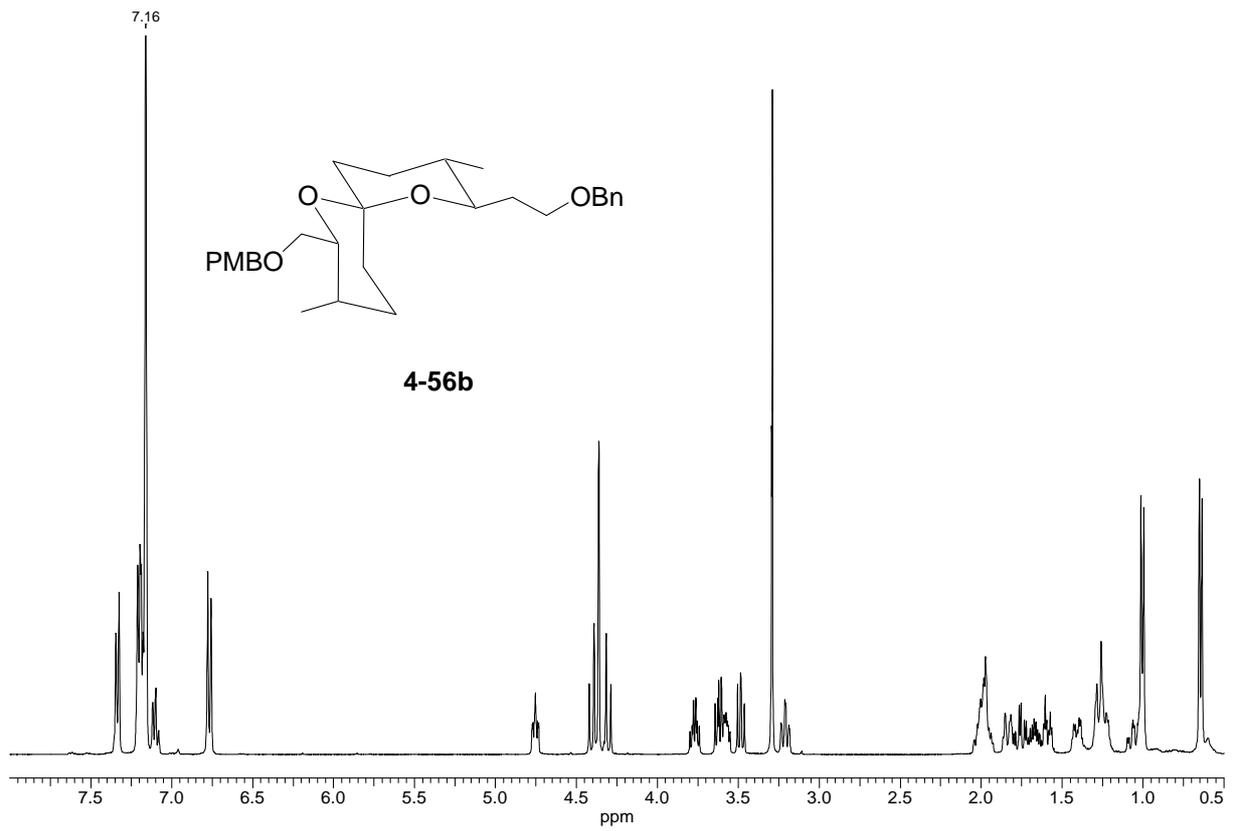


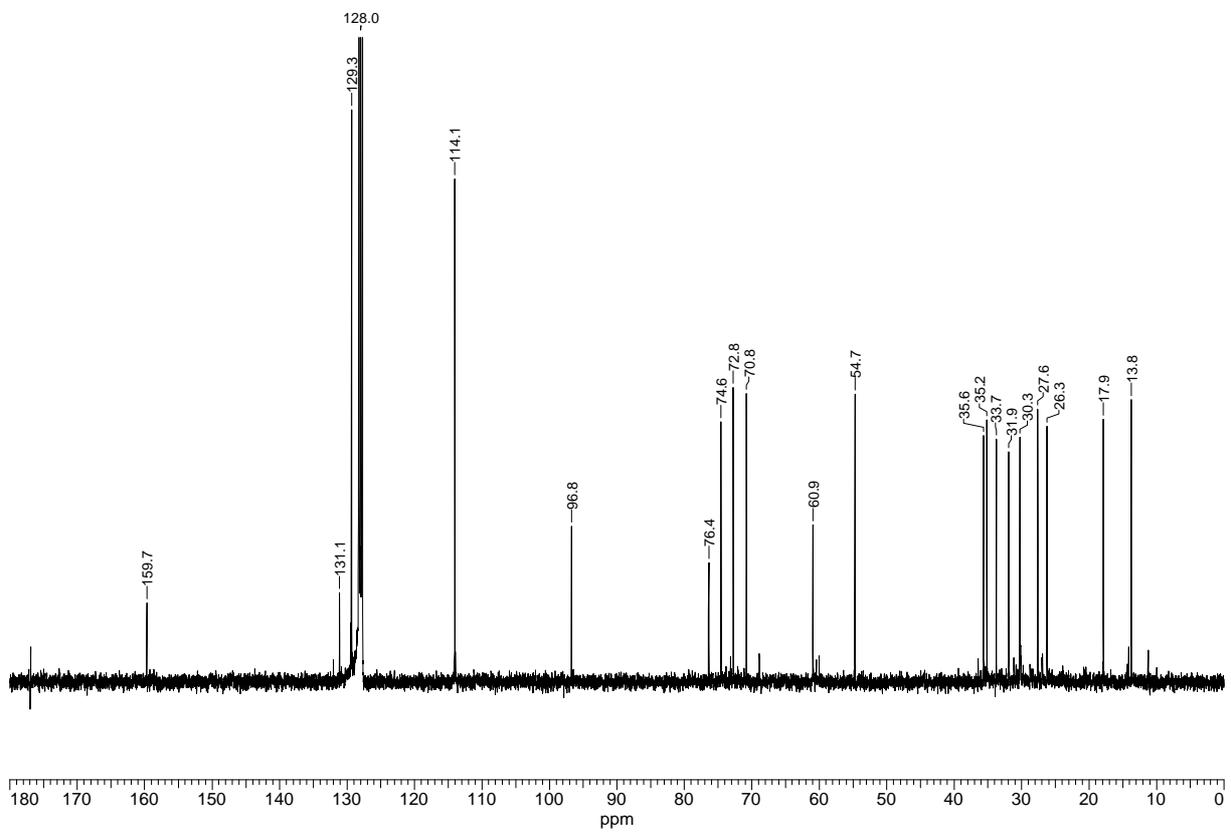
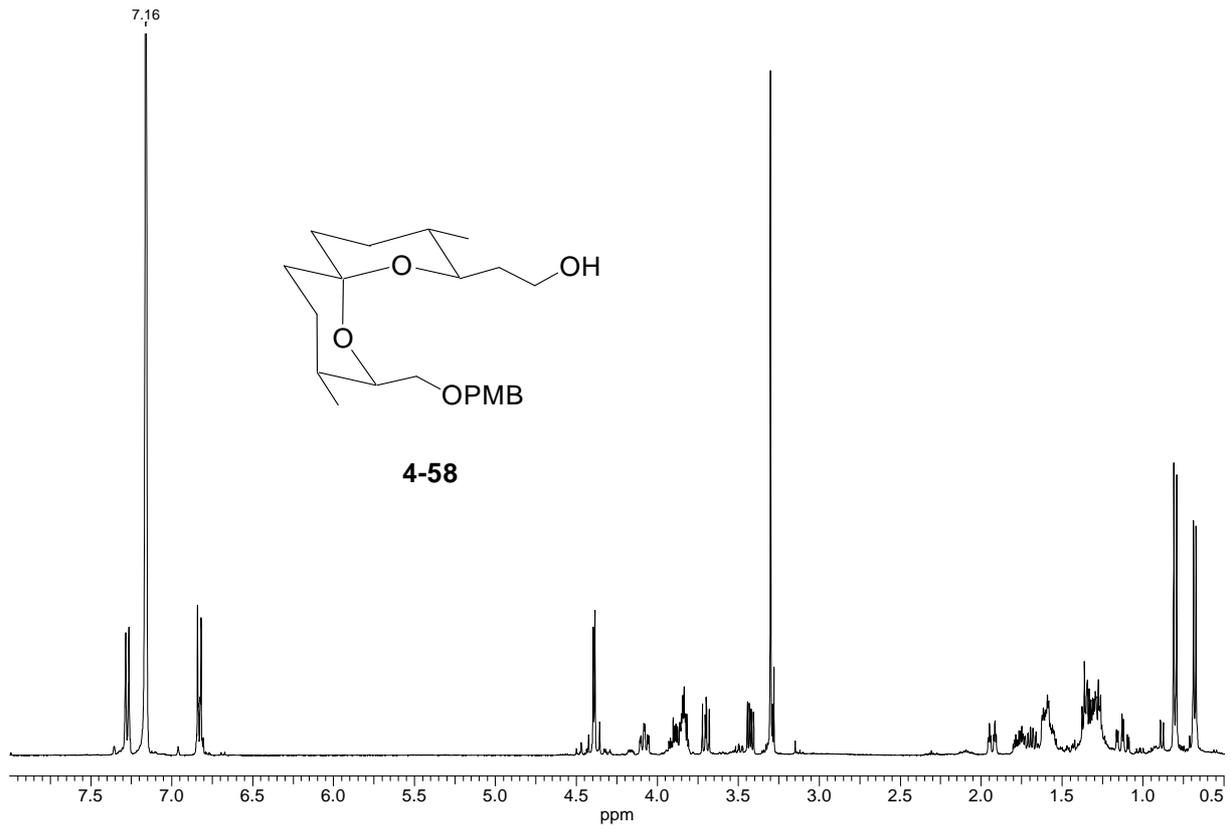


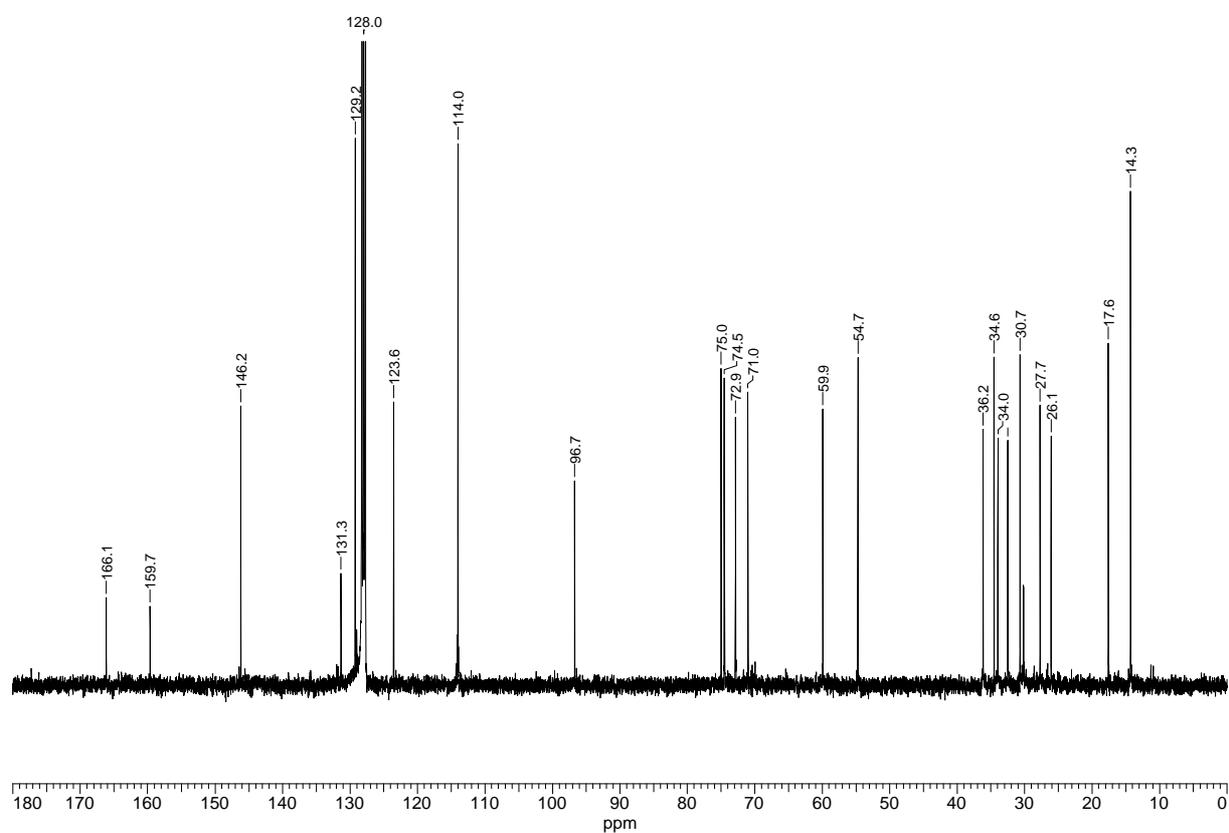
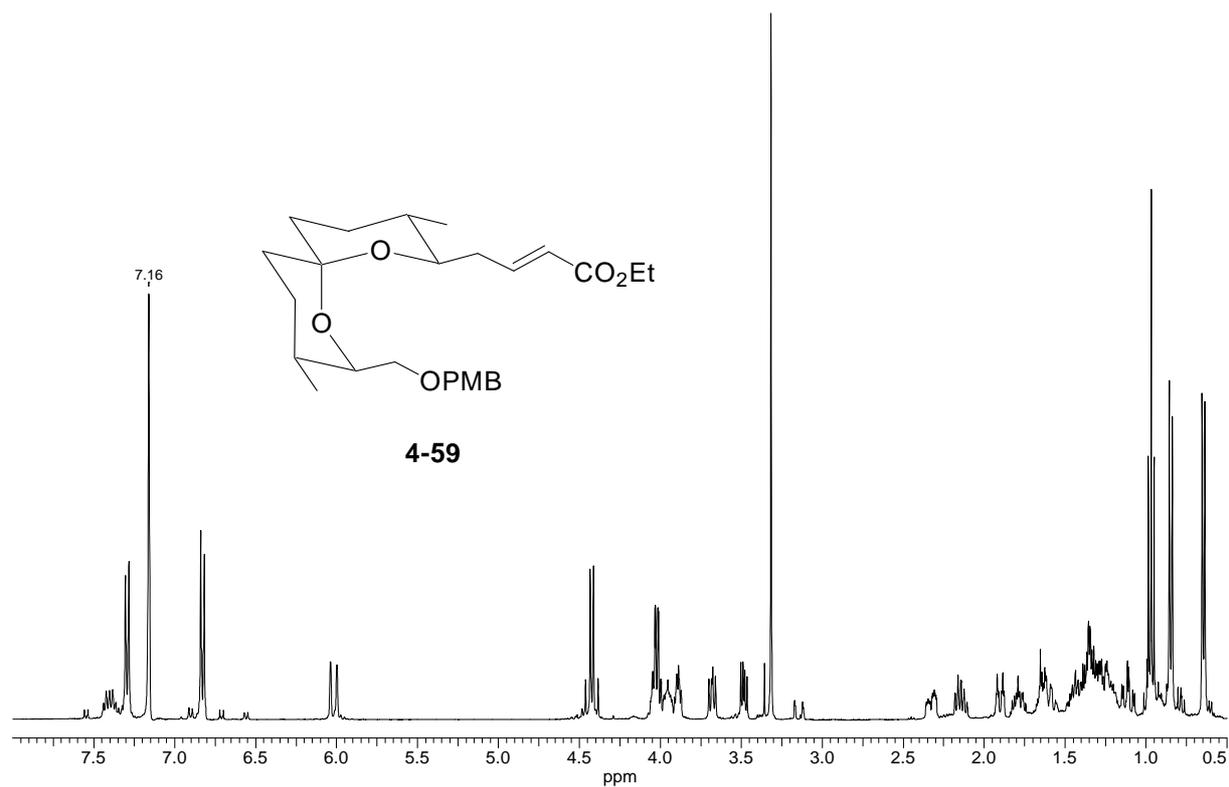


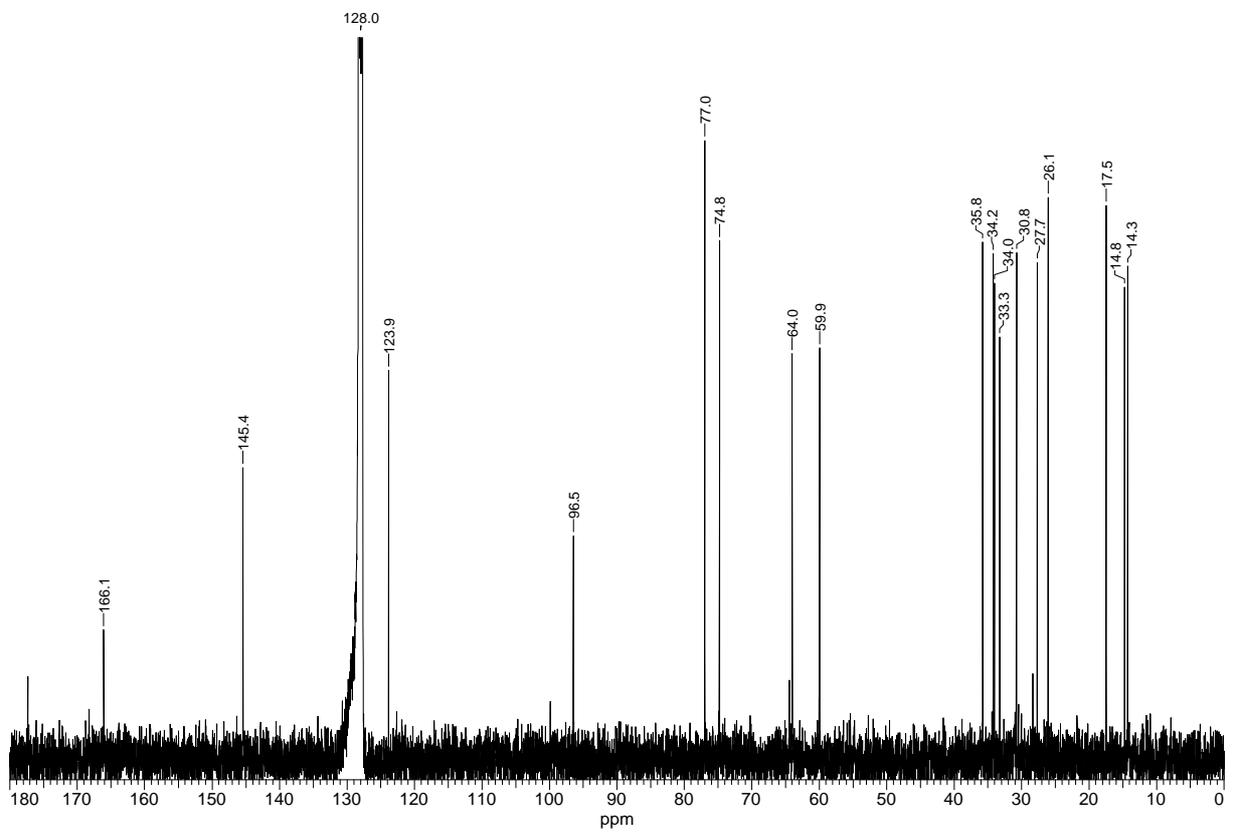
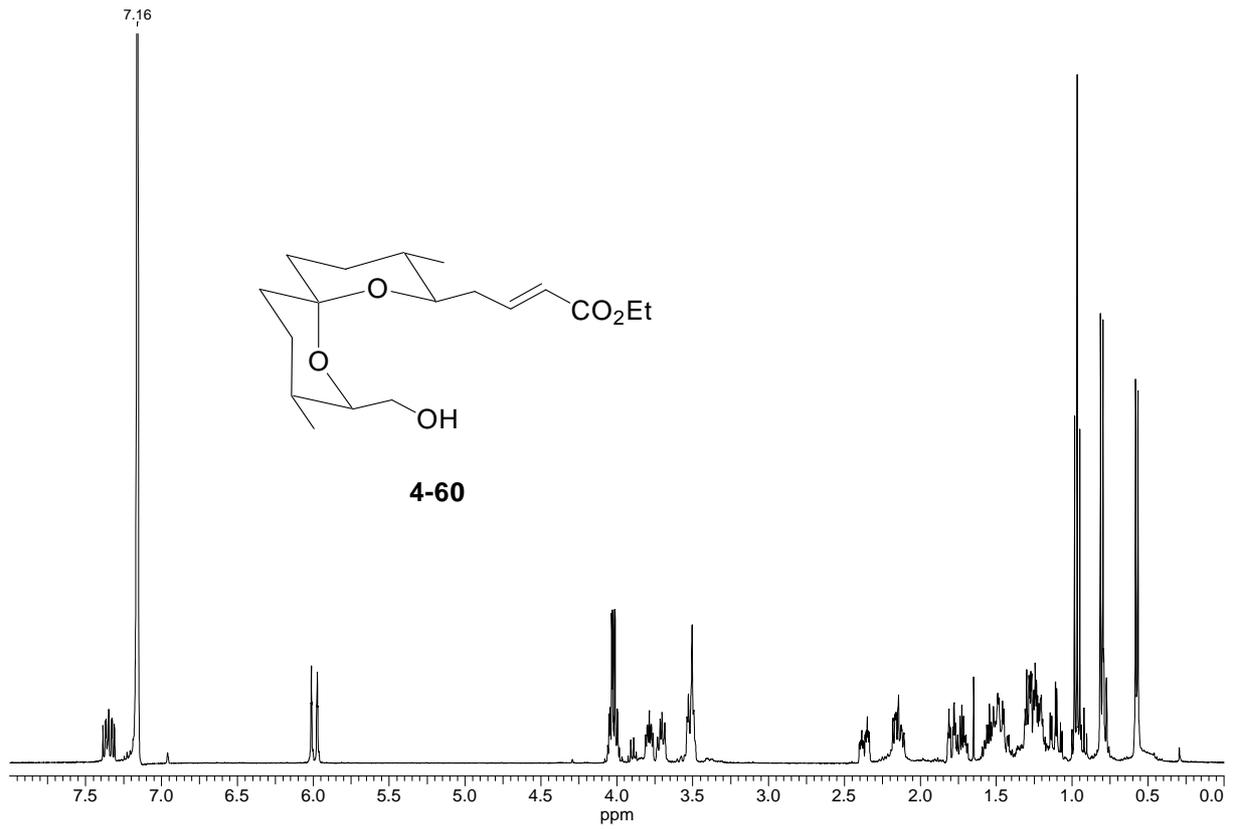


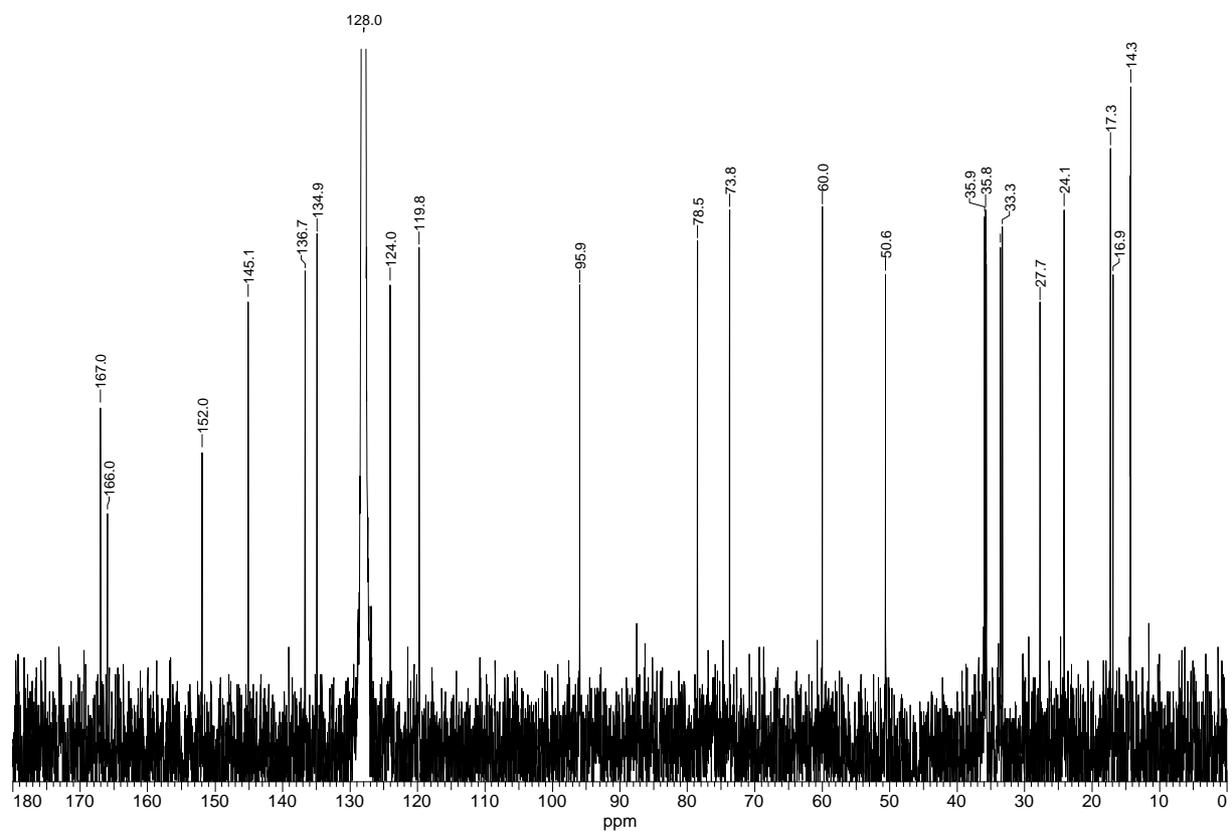
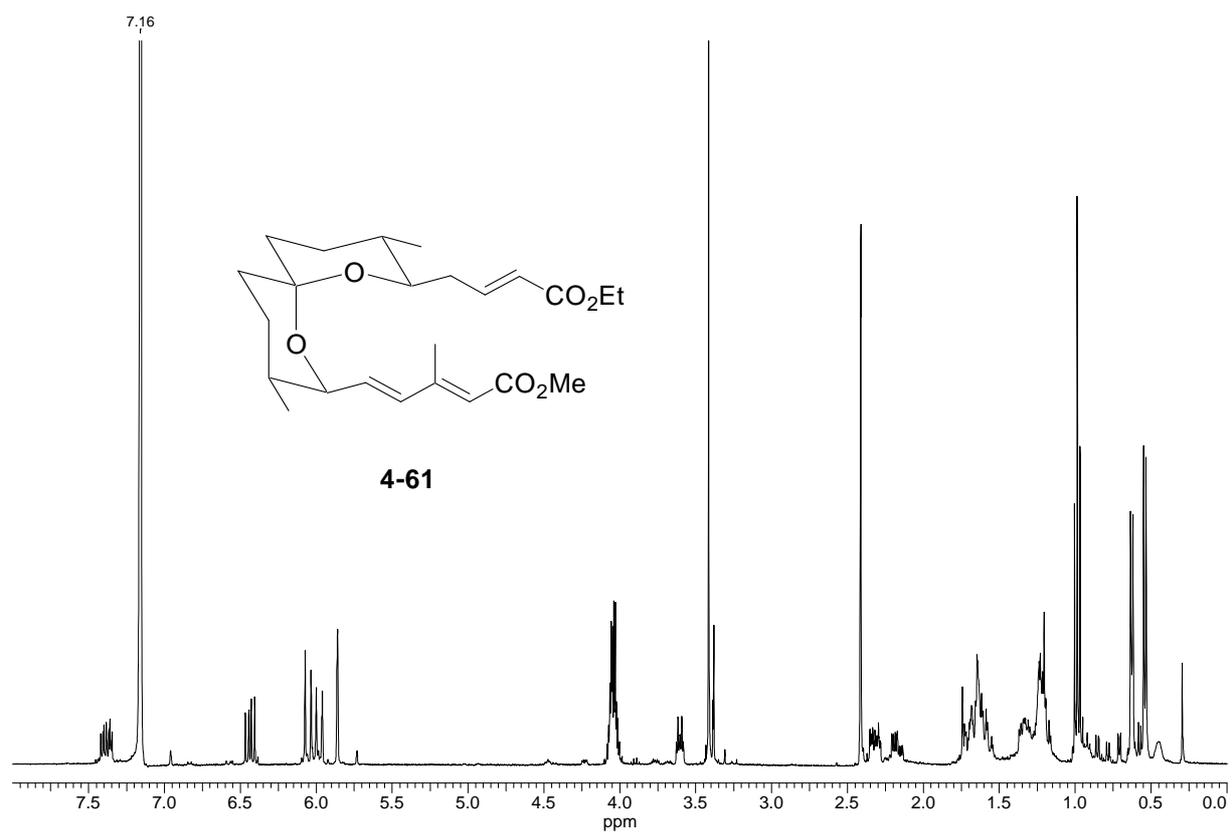


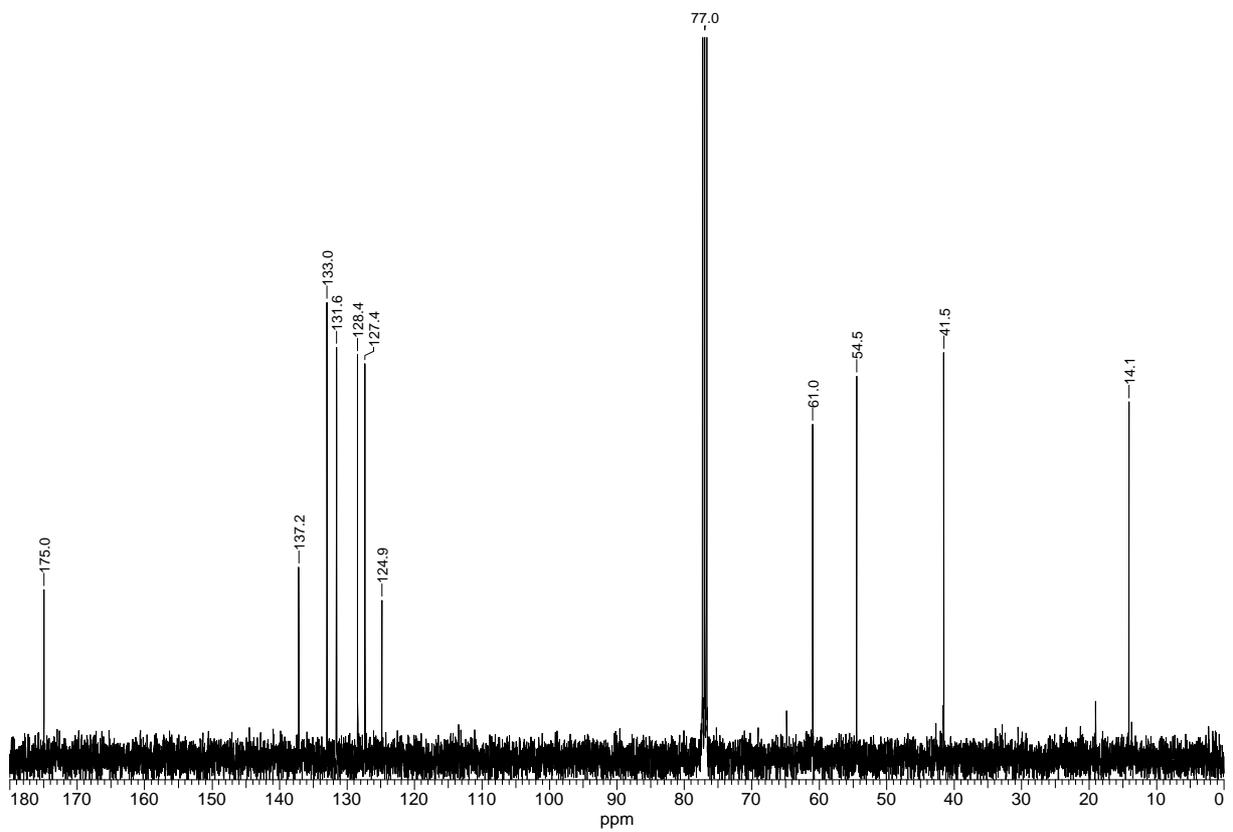
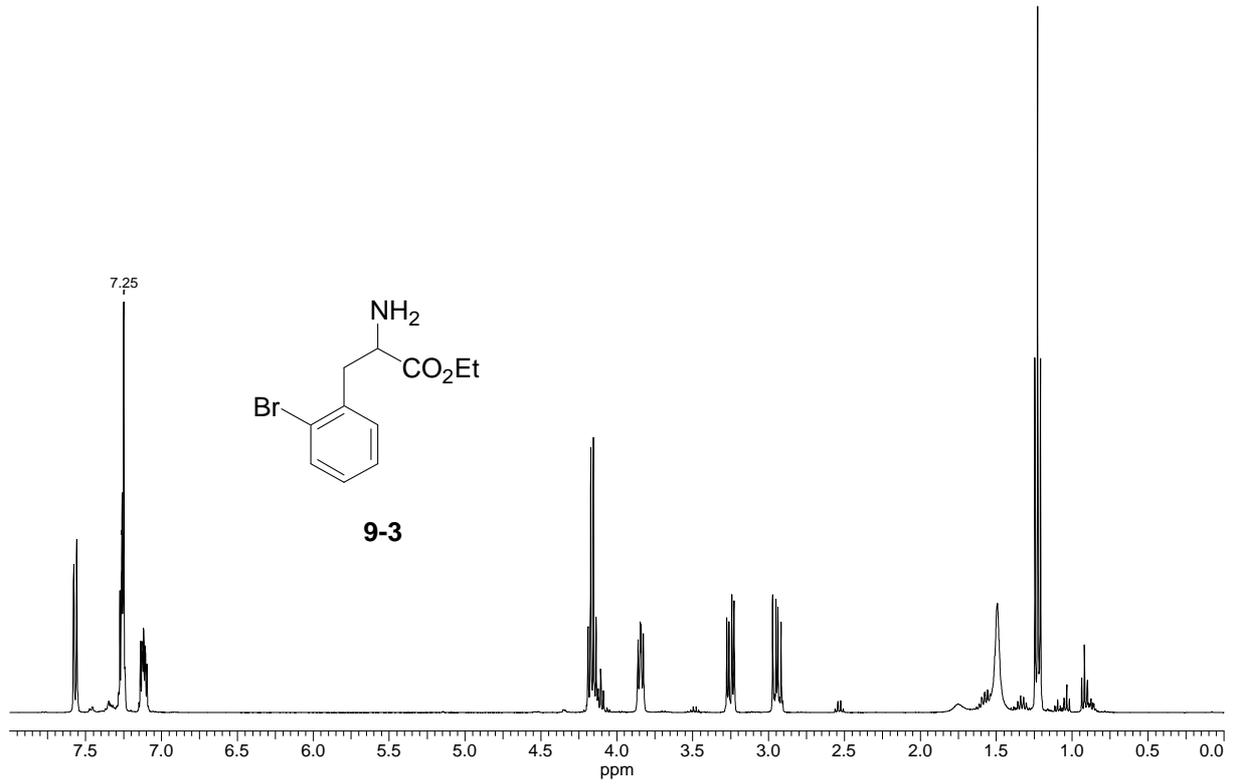


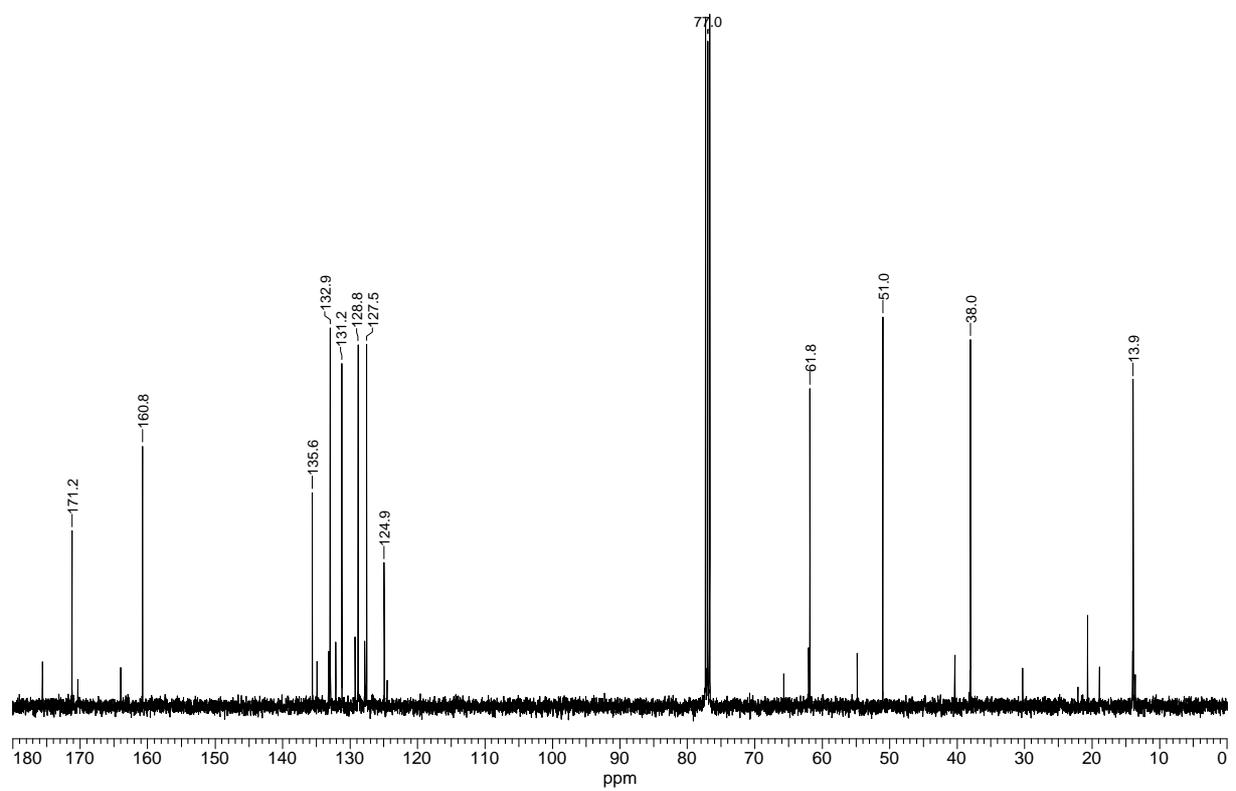
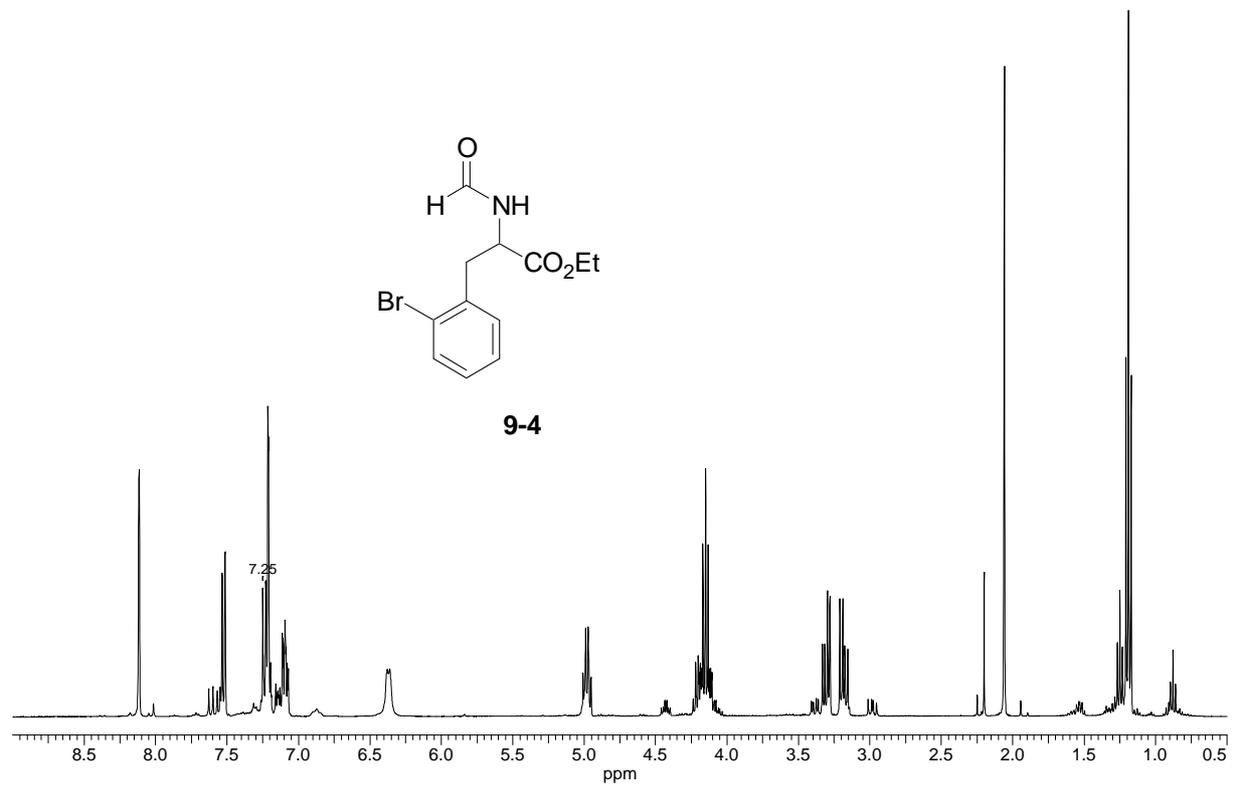


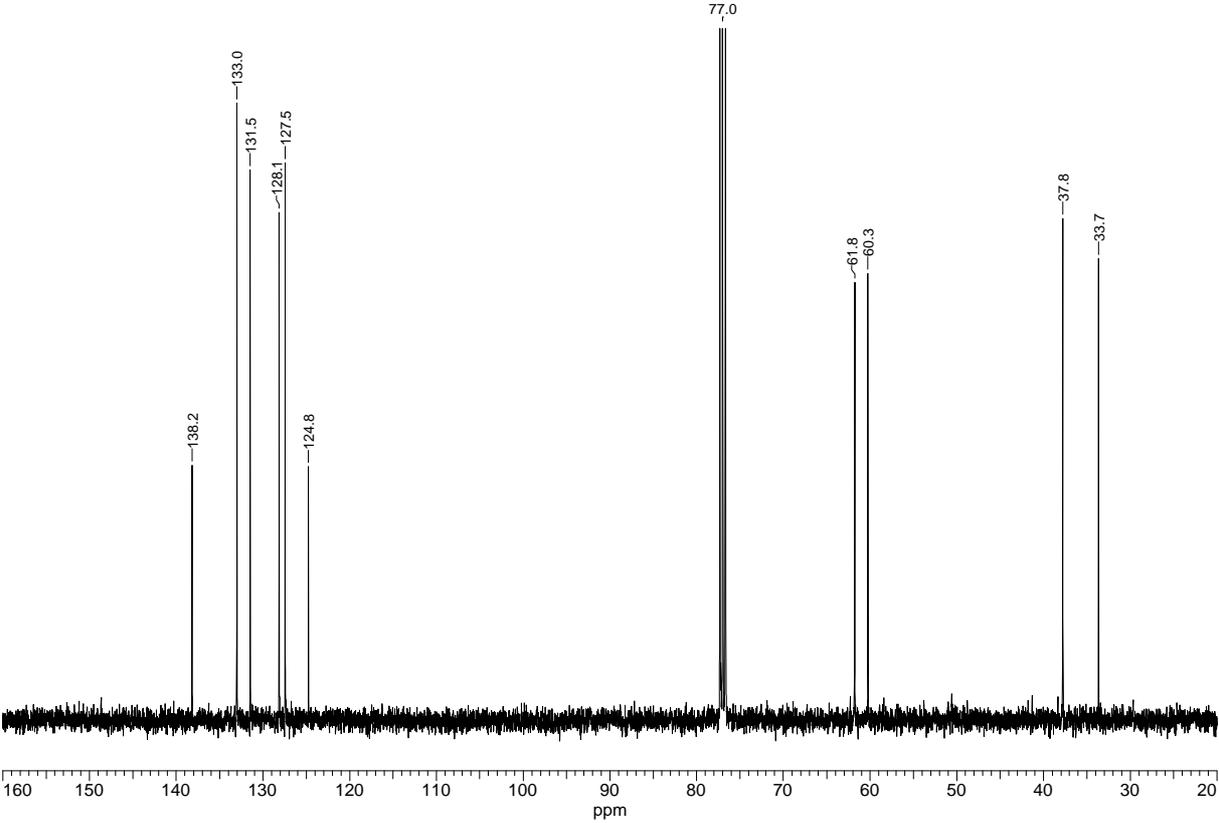
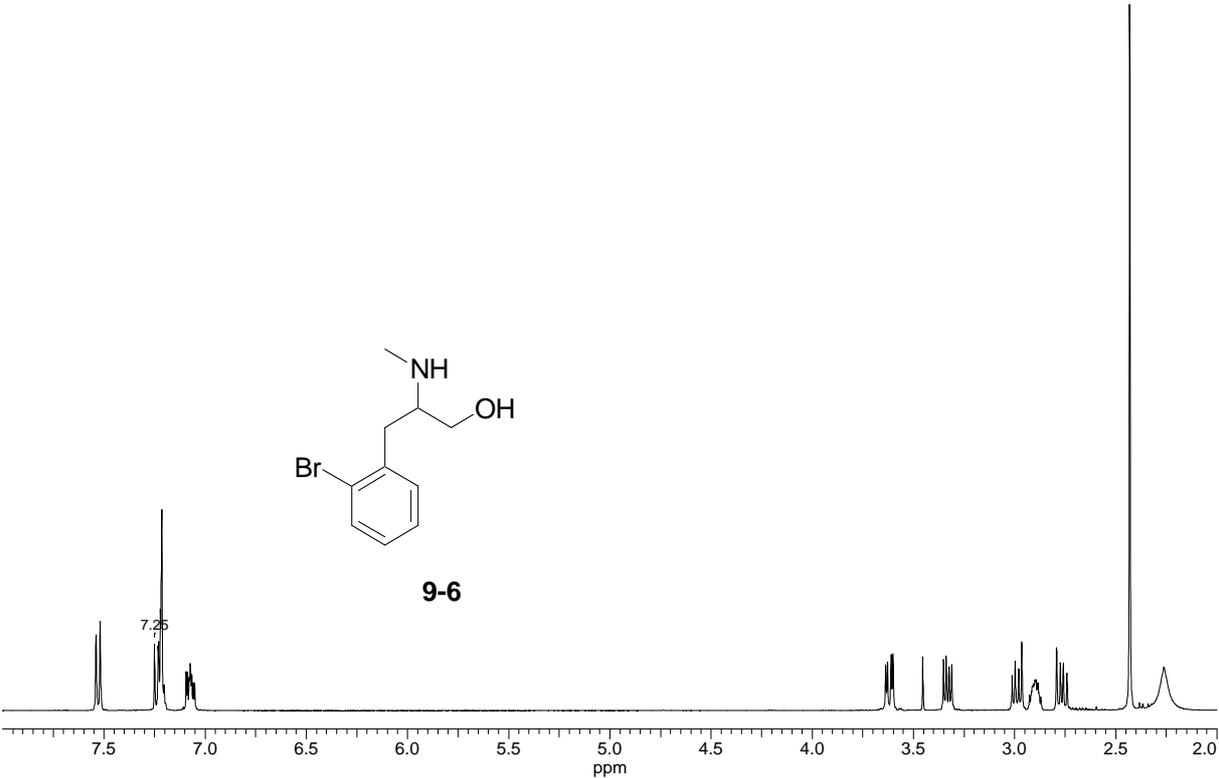


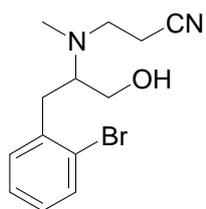




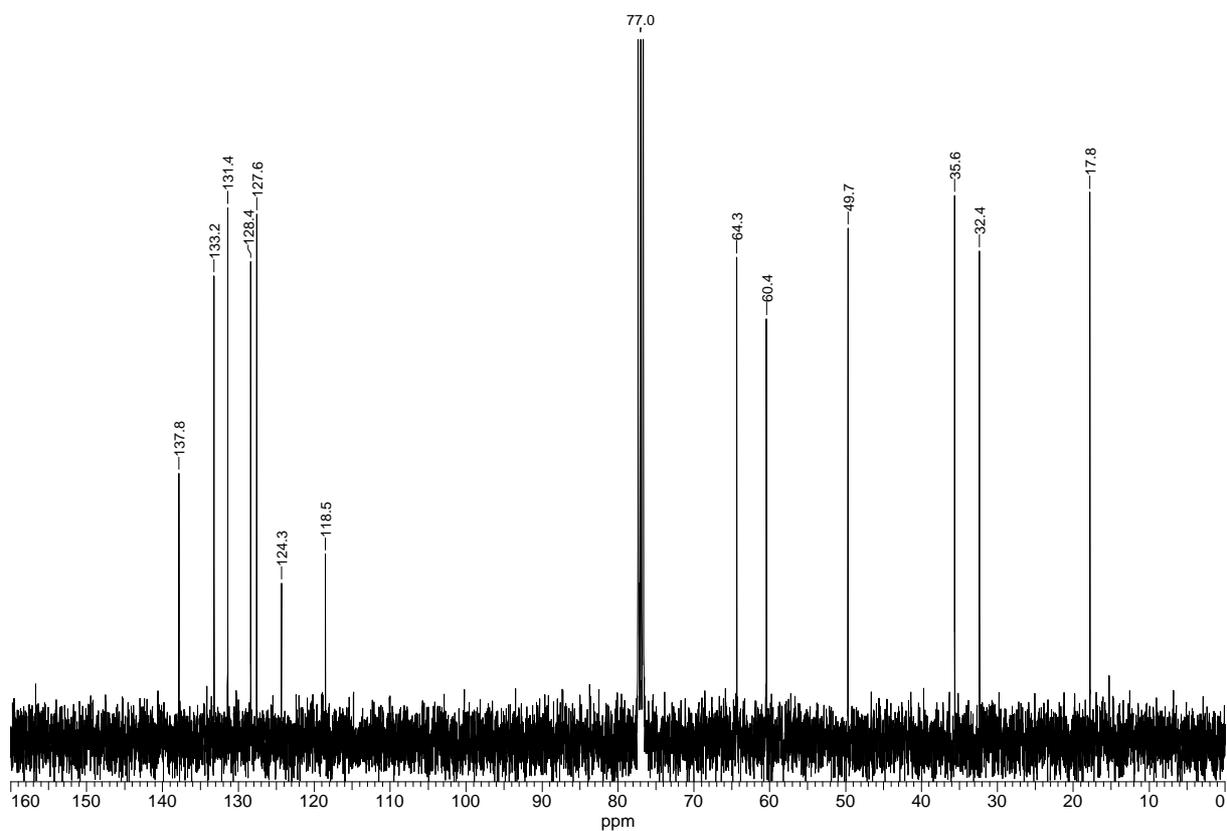
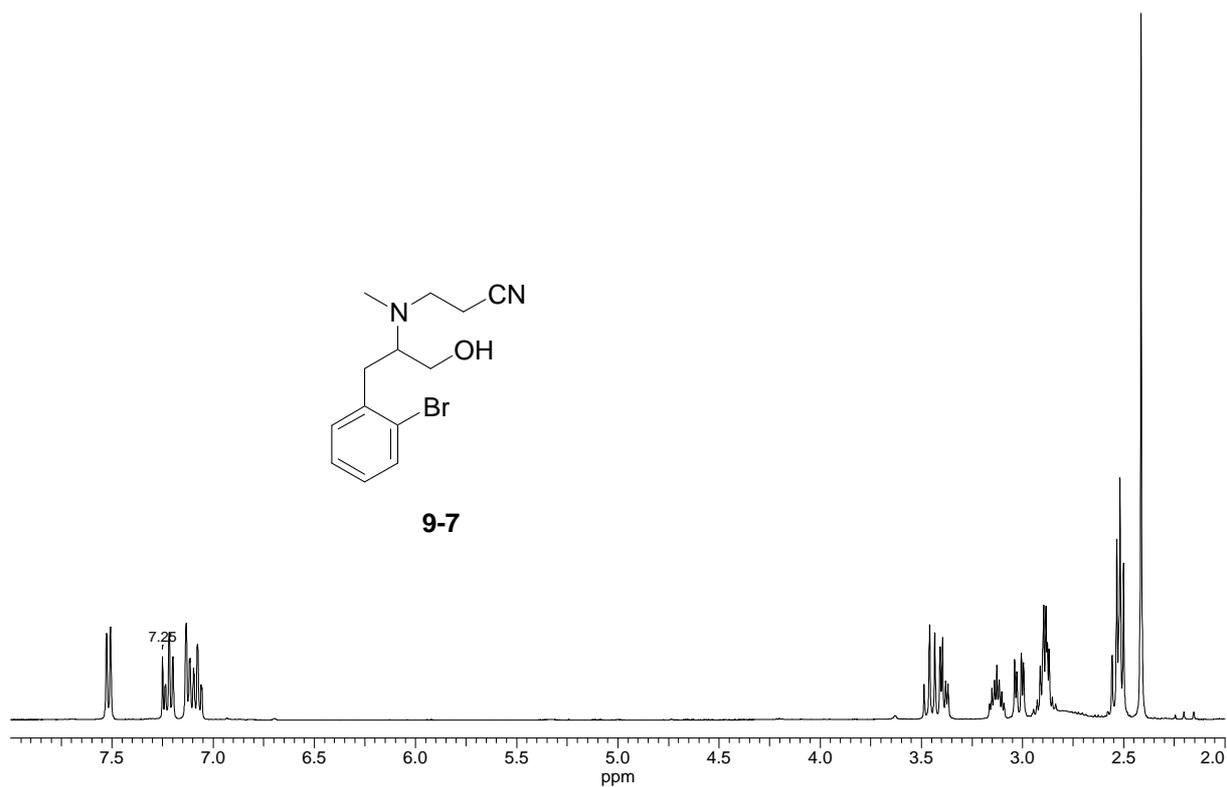


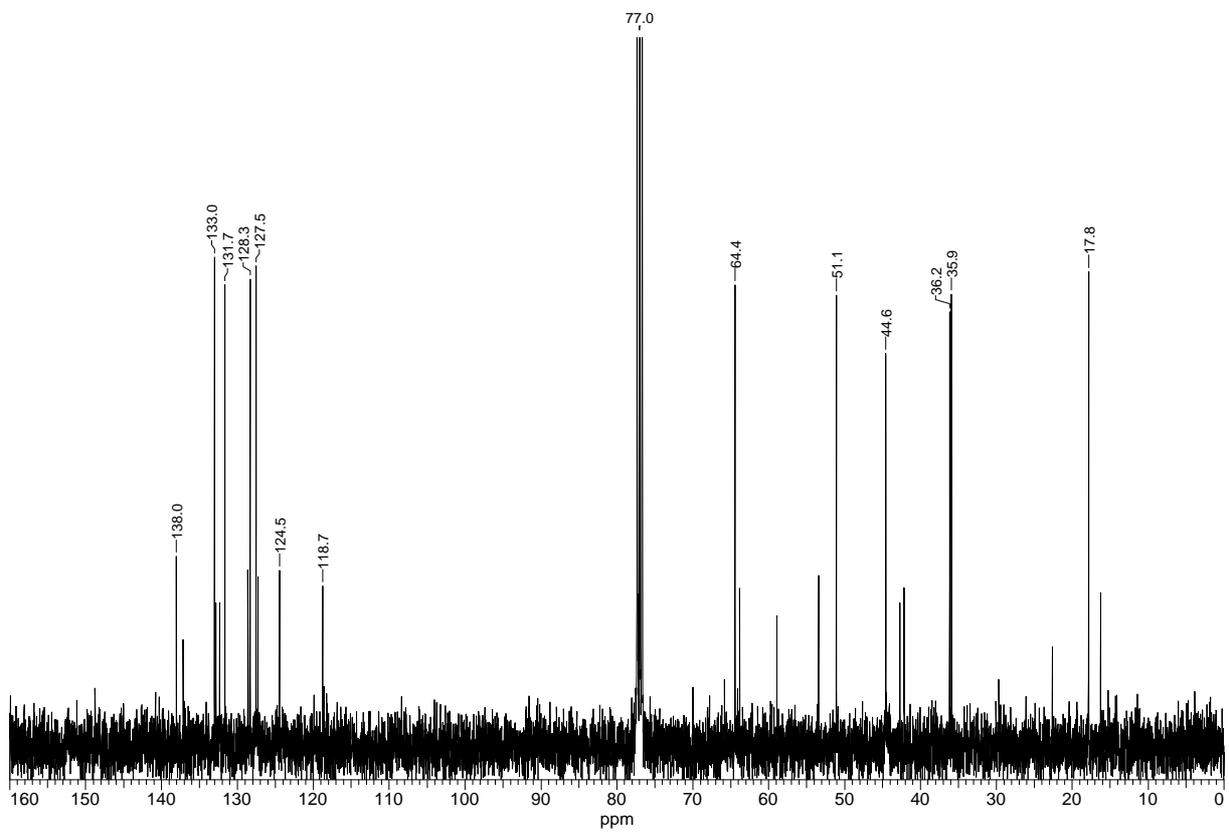
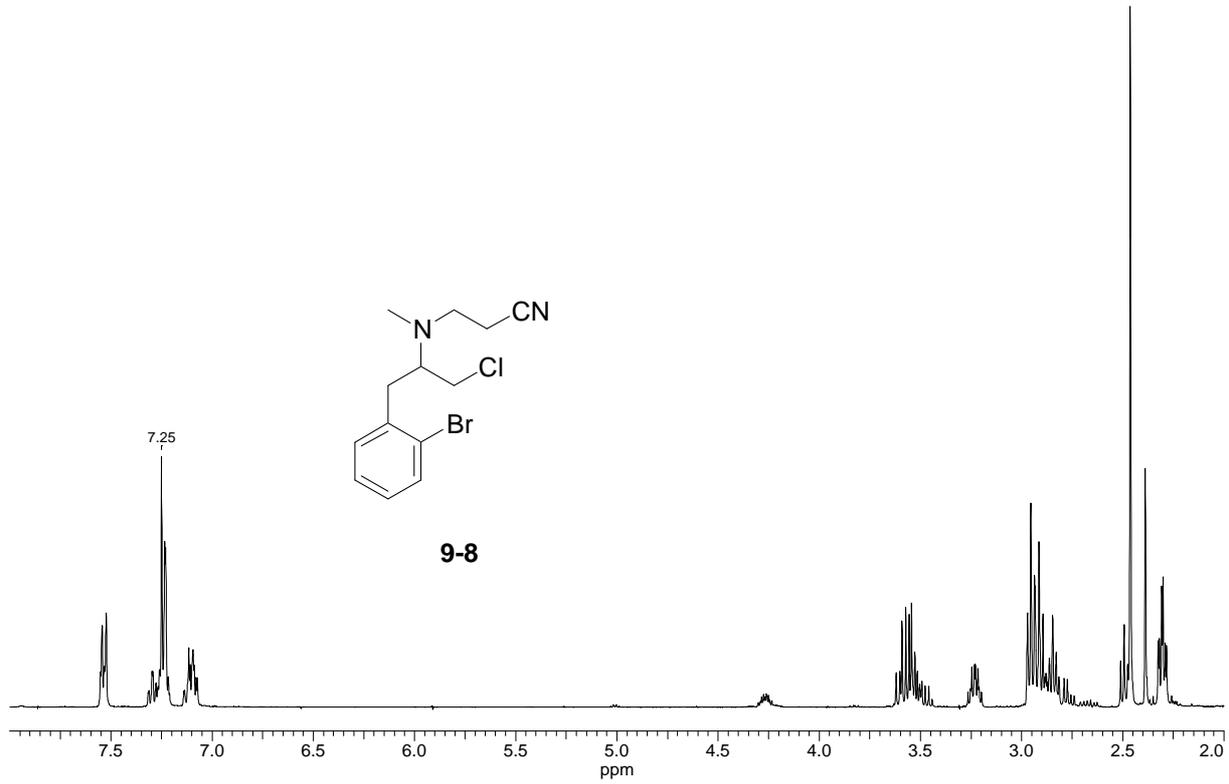


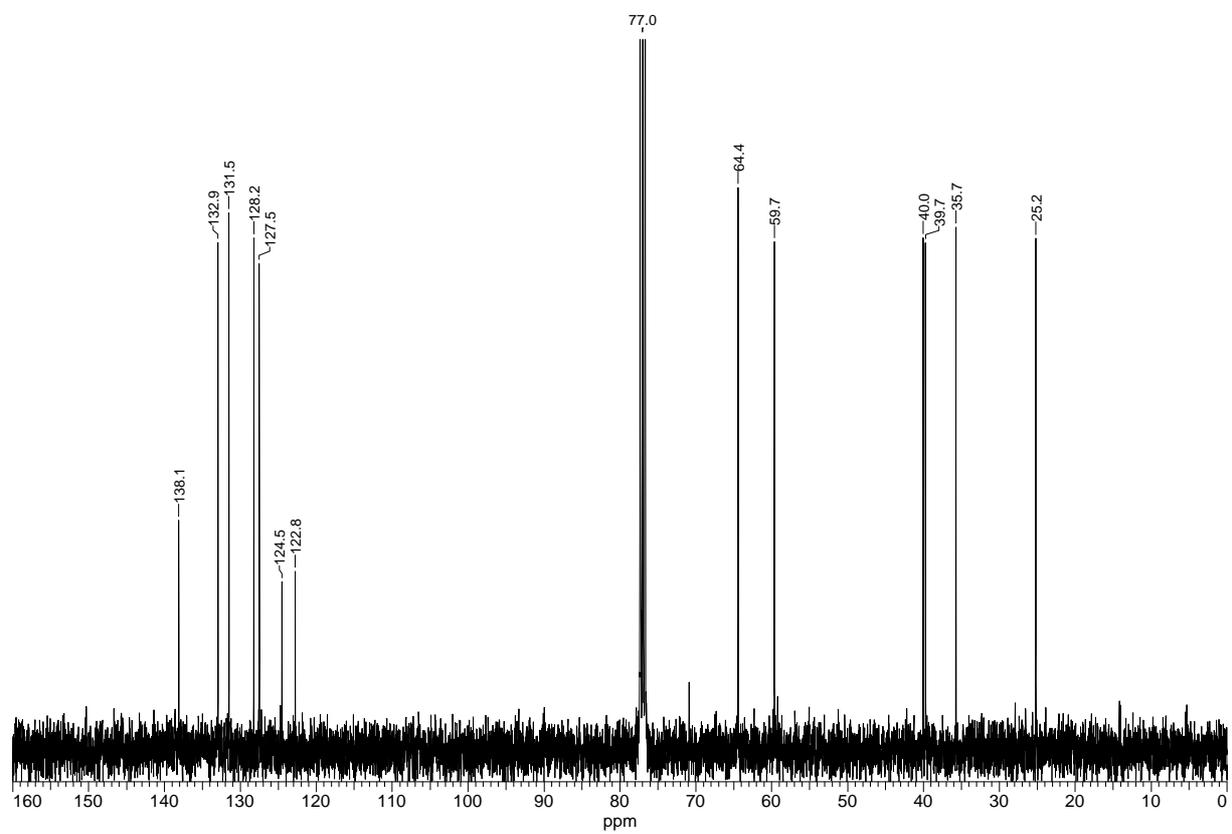
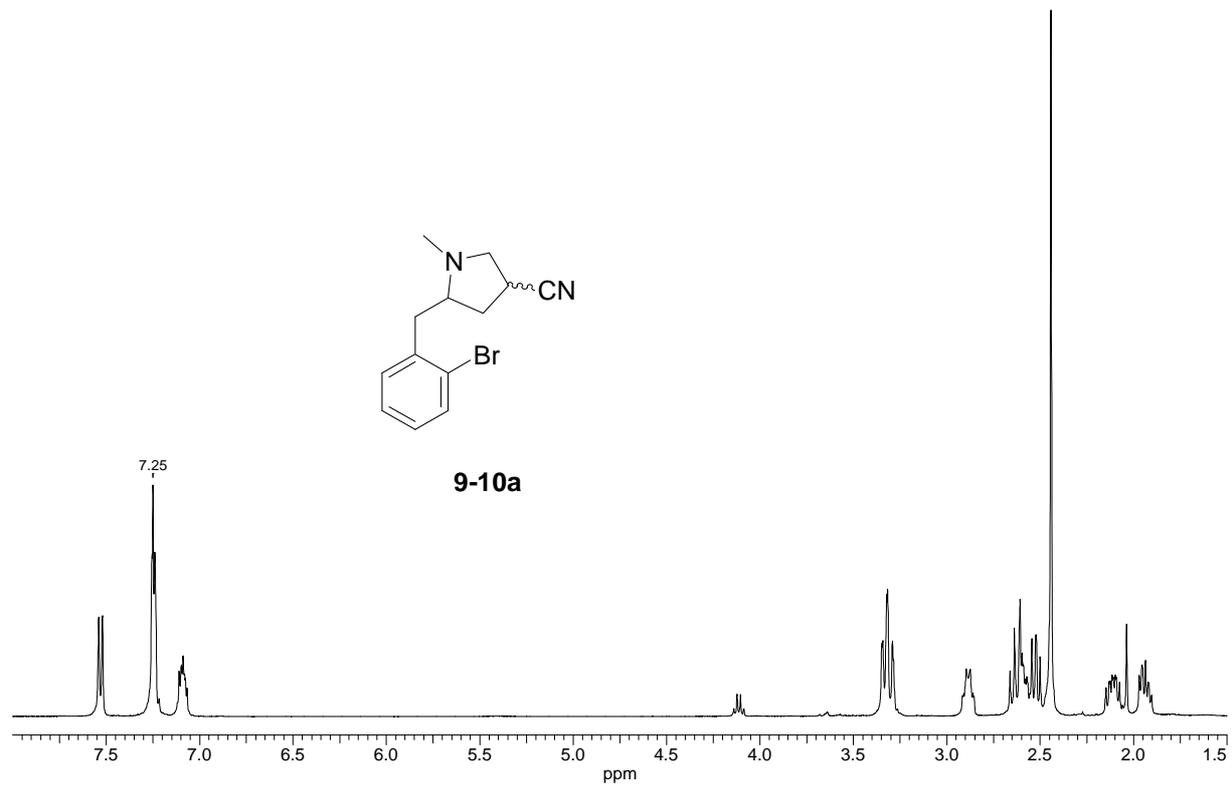


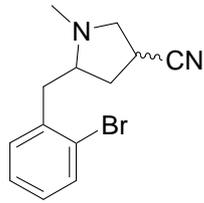
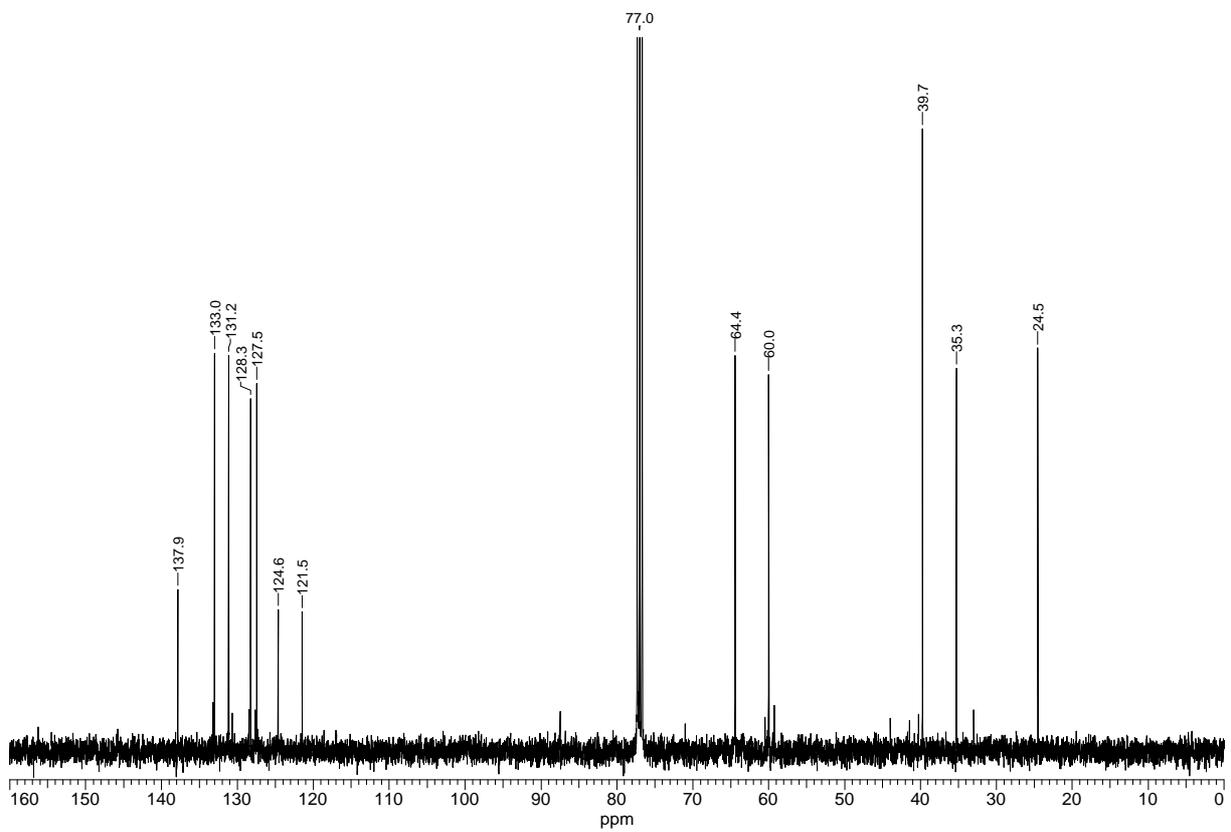
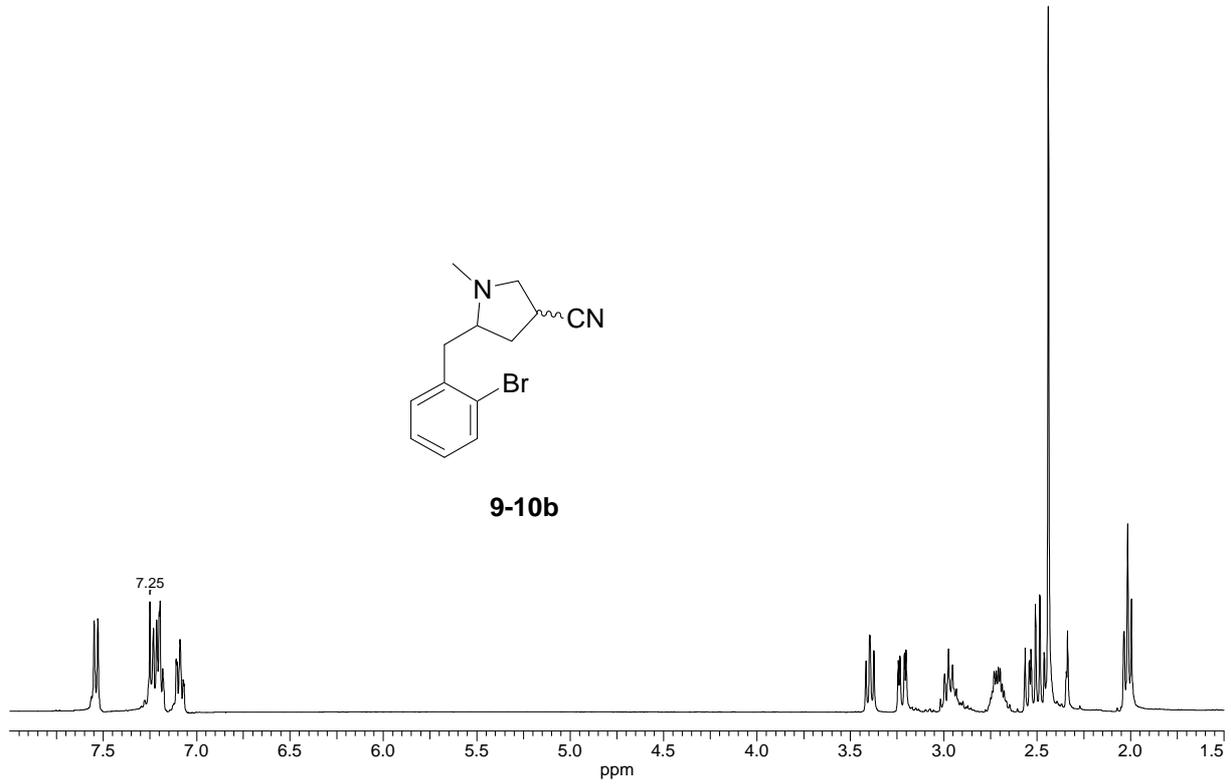


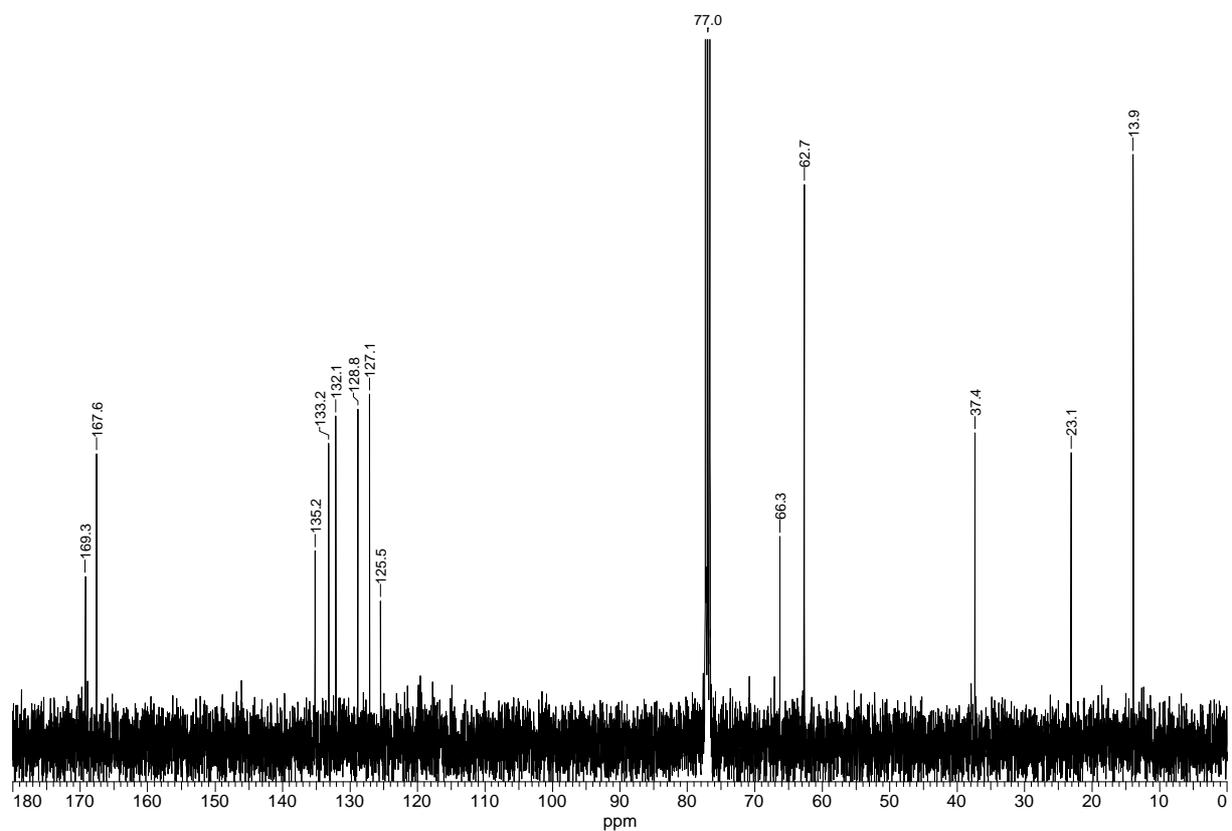
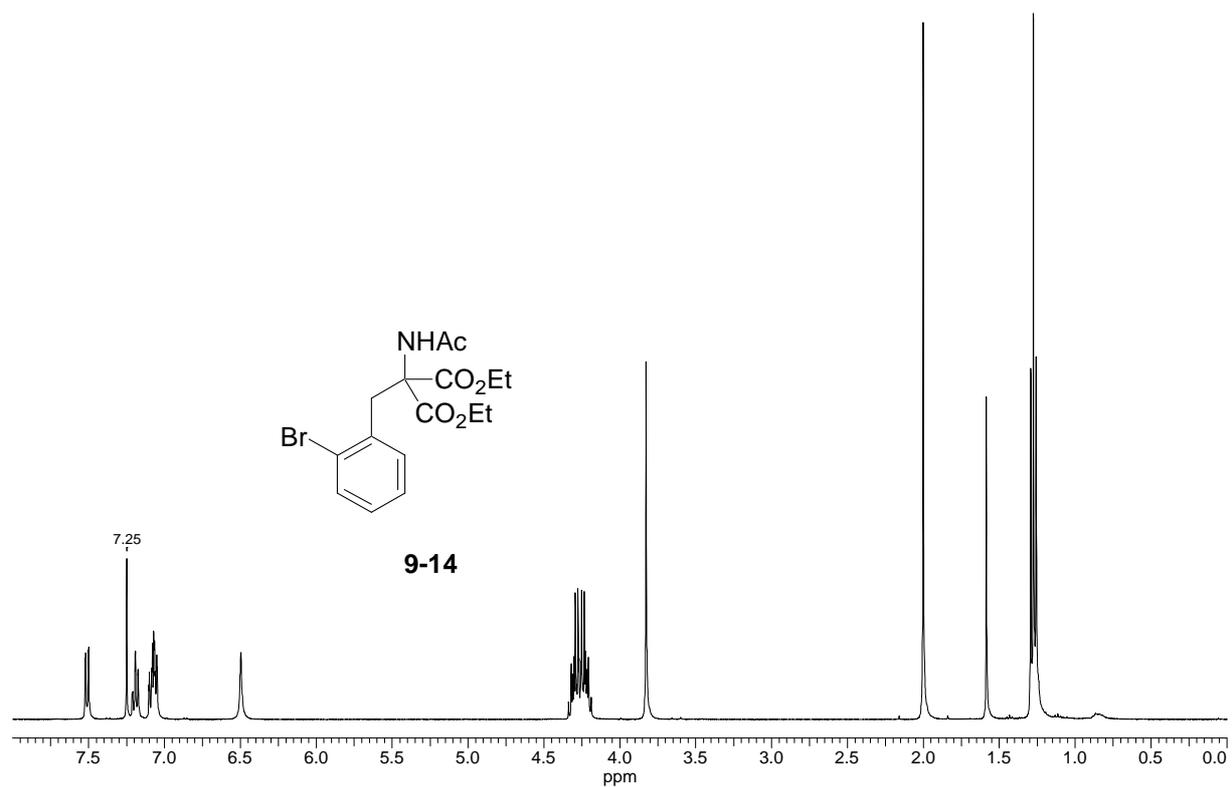
9-7

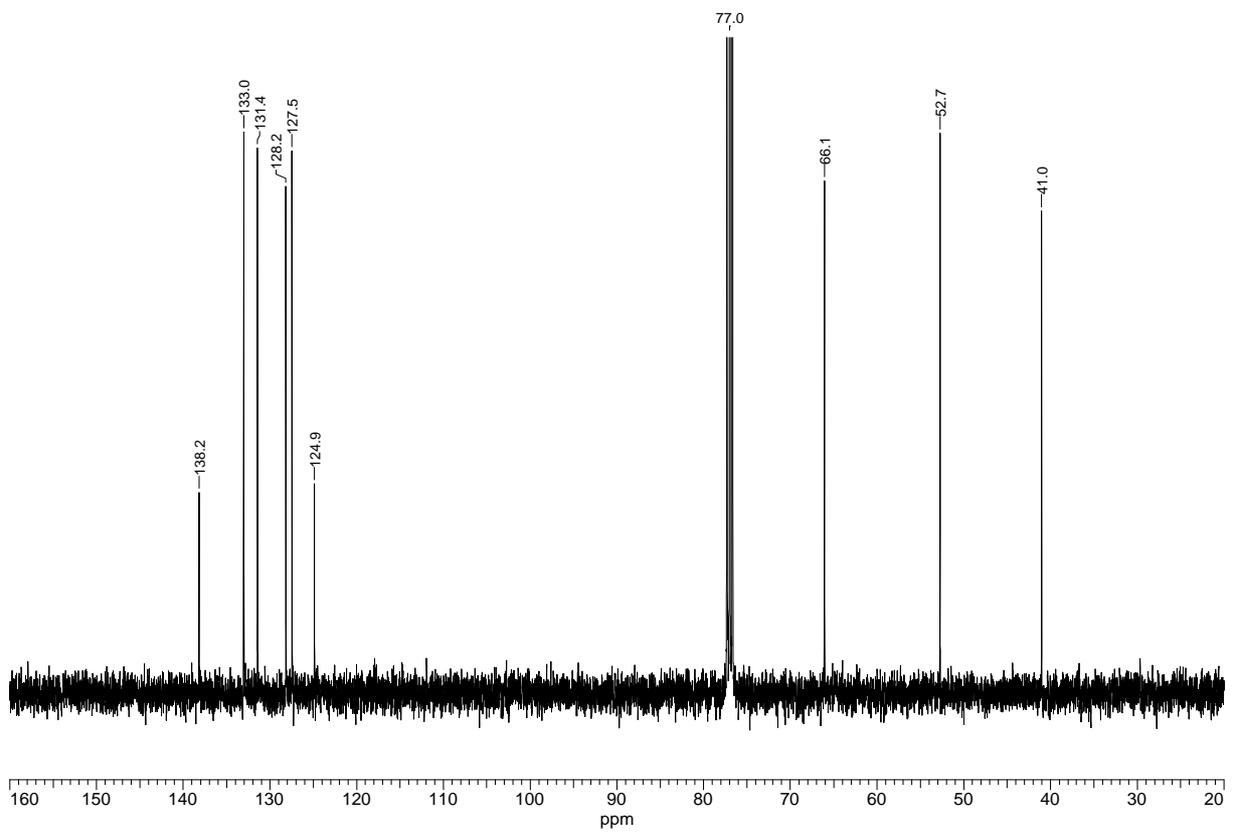
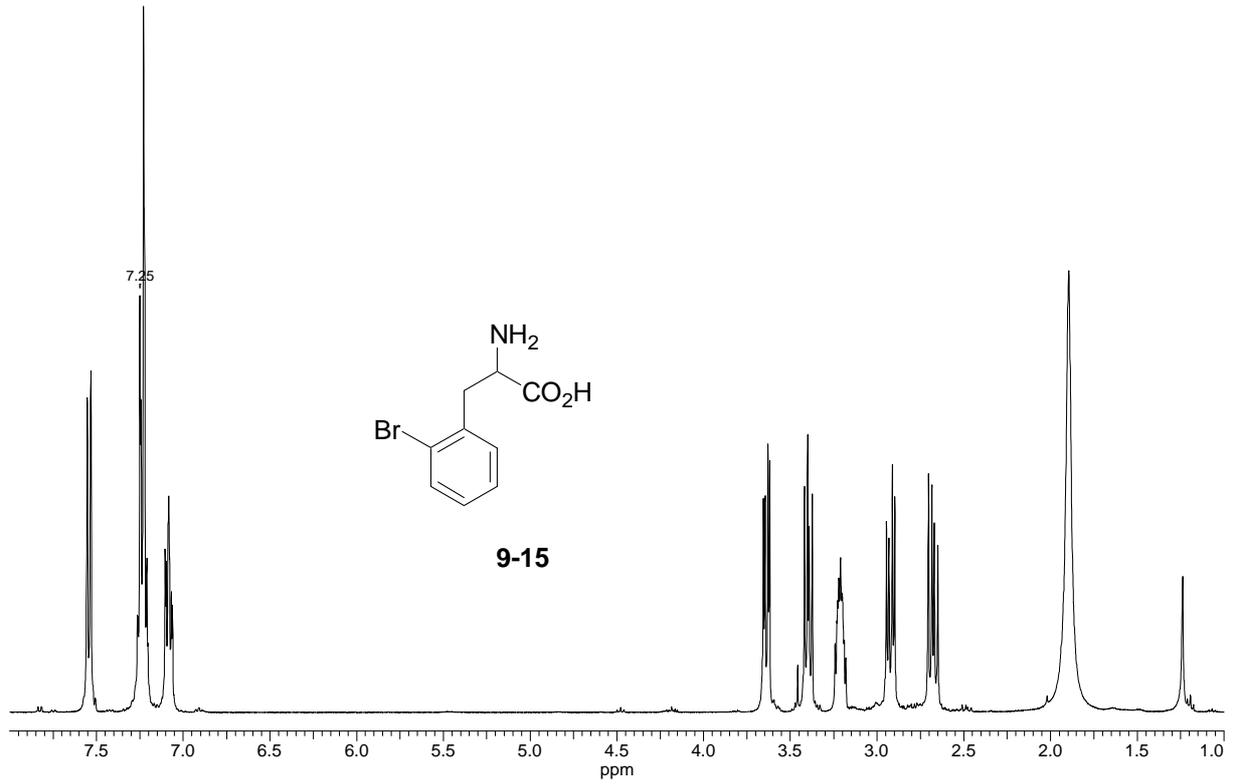


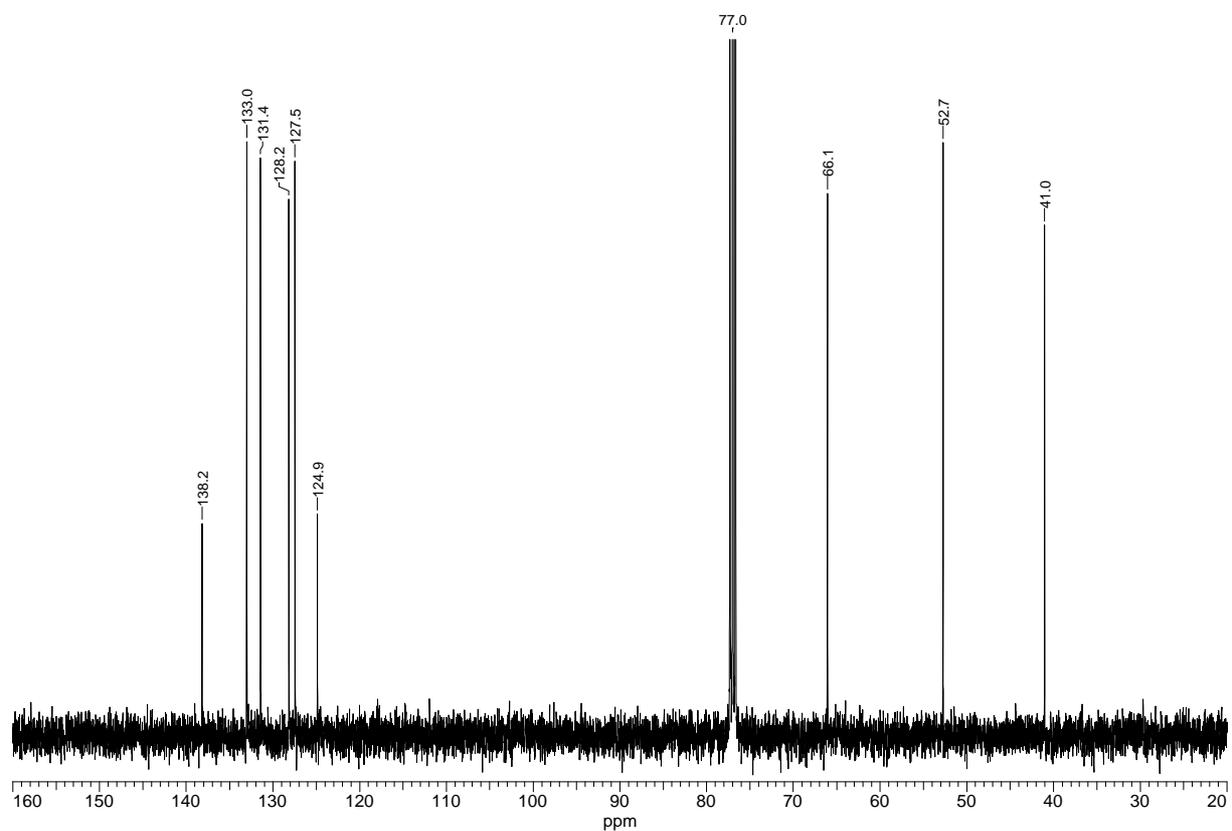
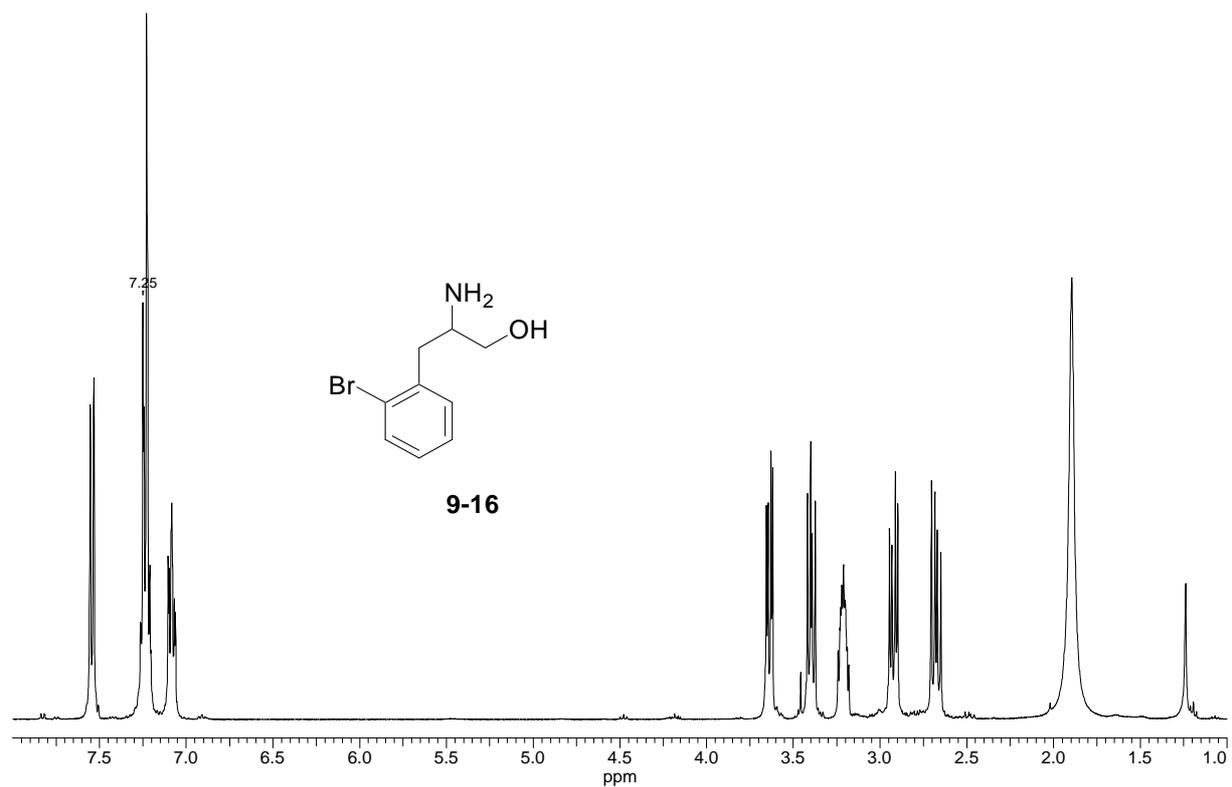


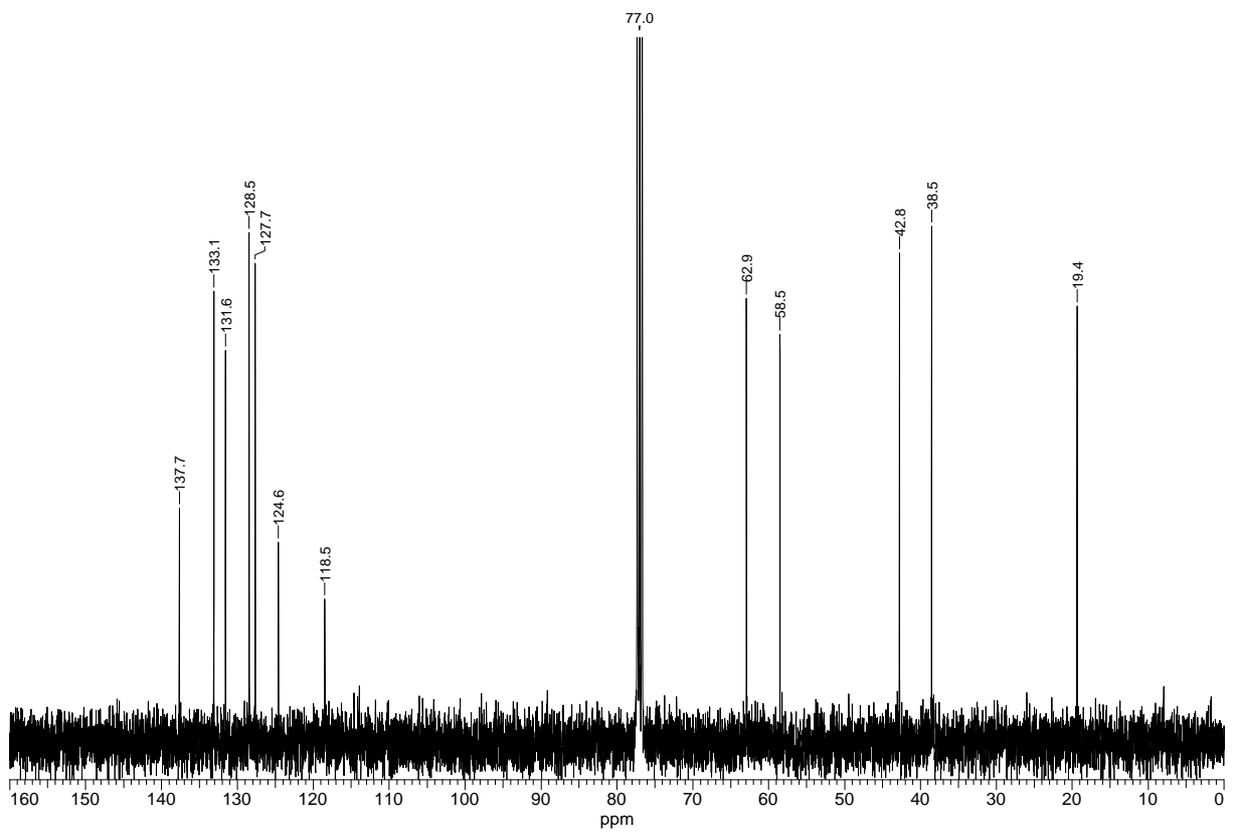
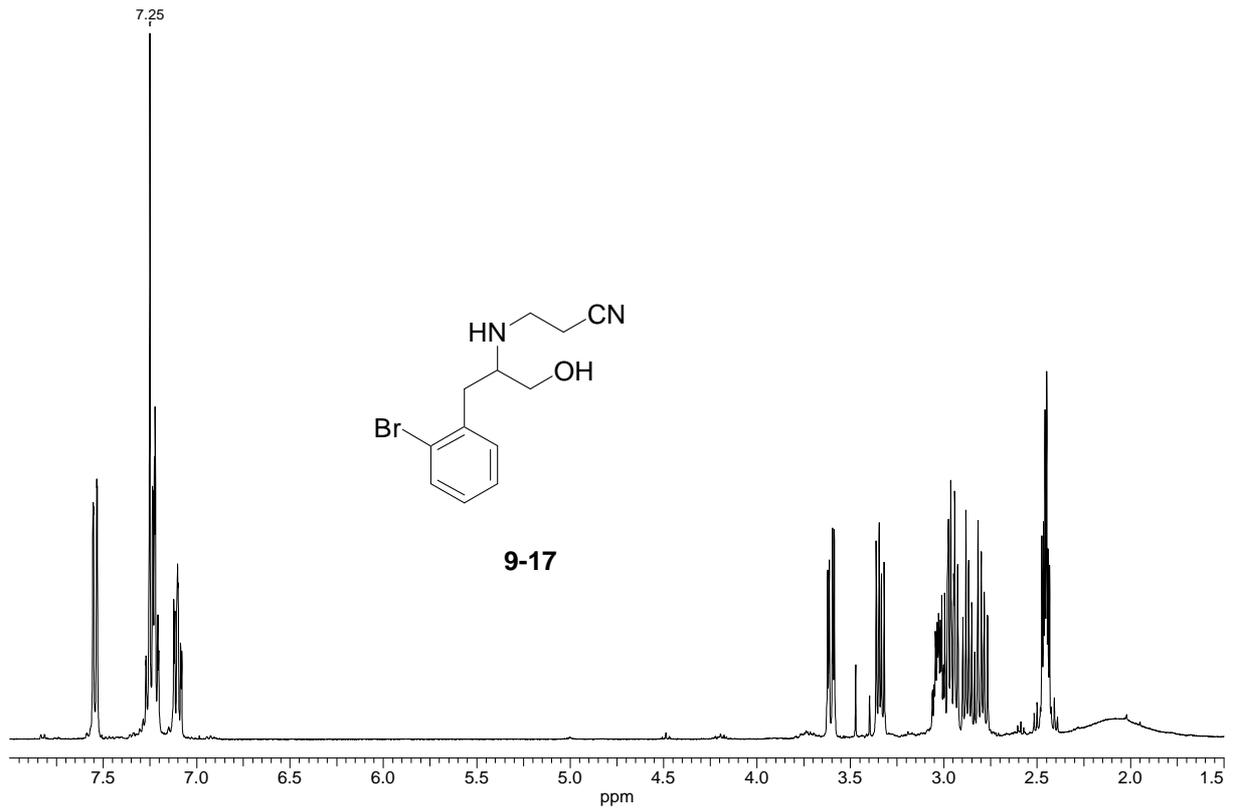


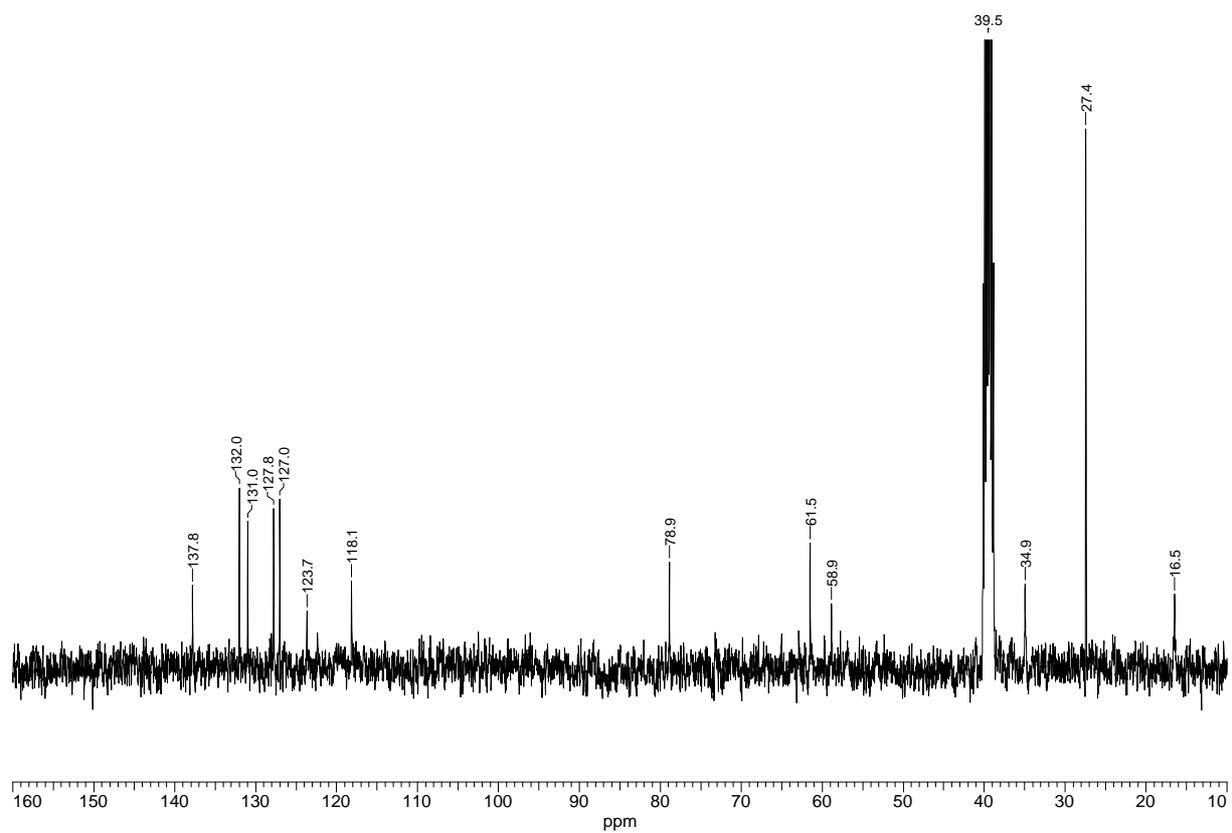
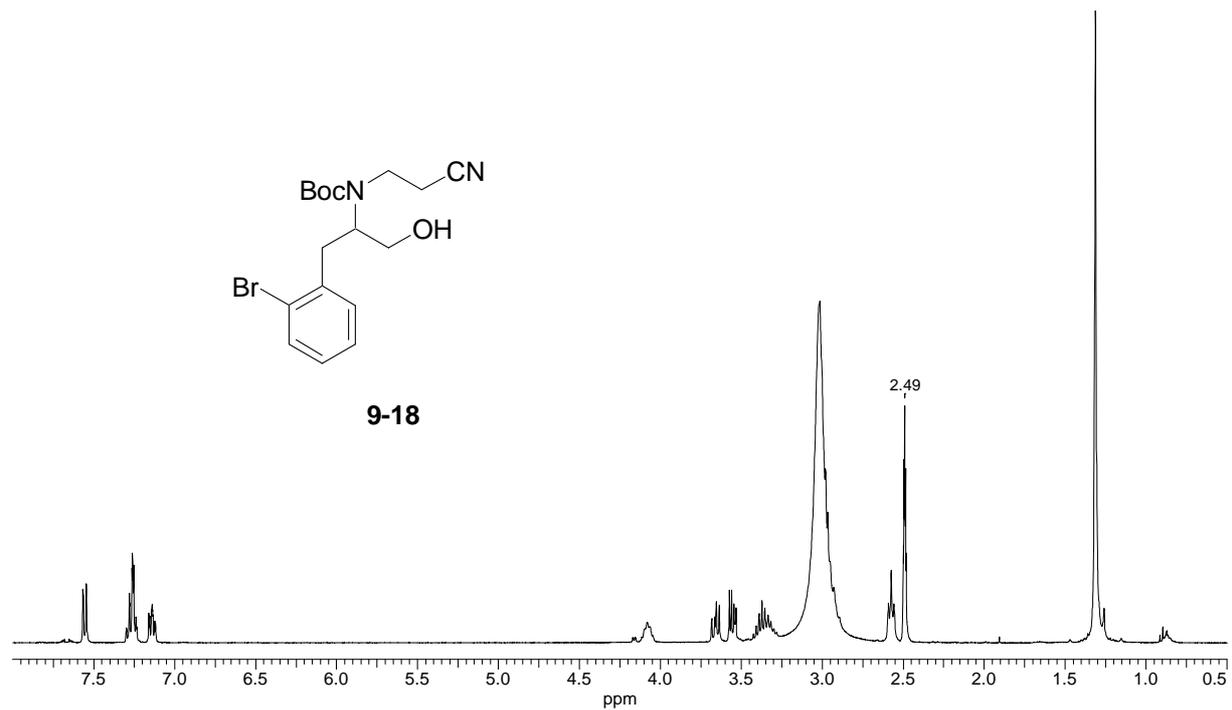
**9-10b**

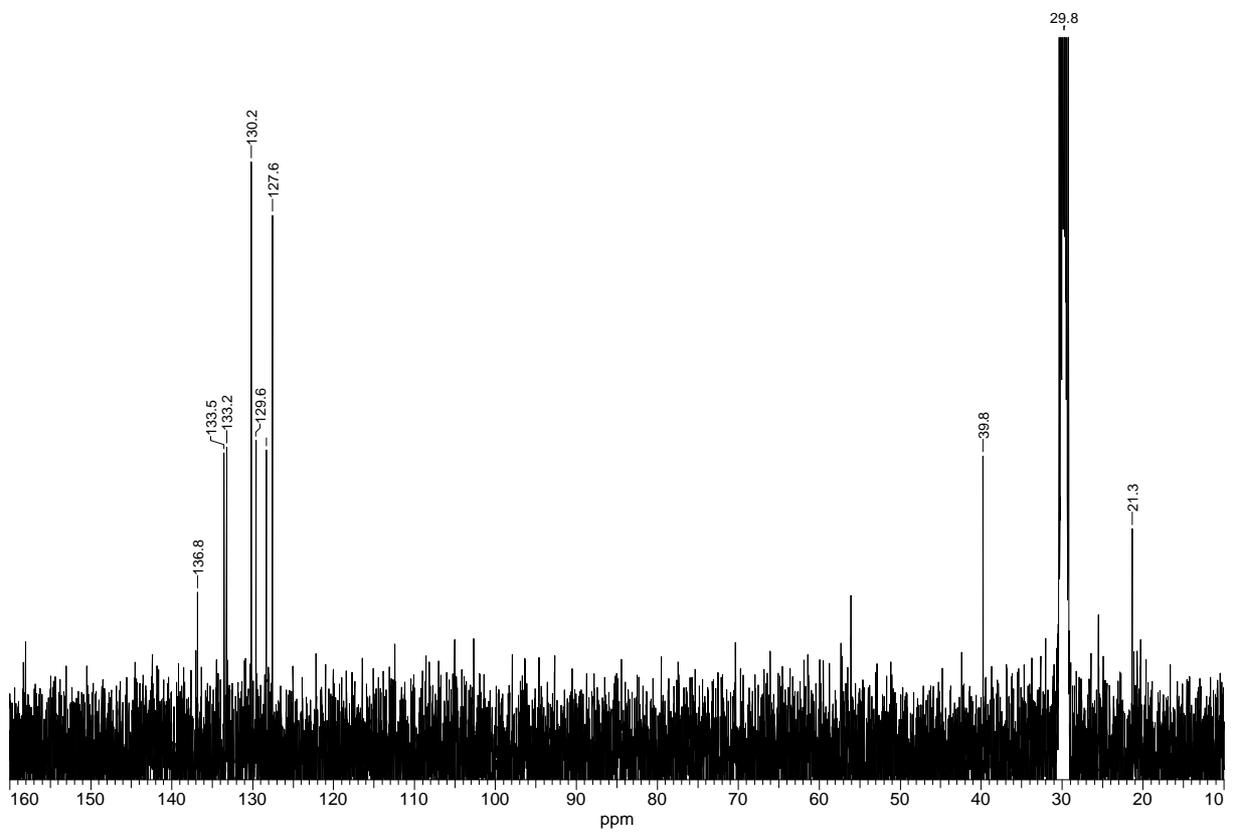
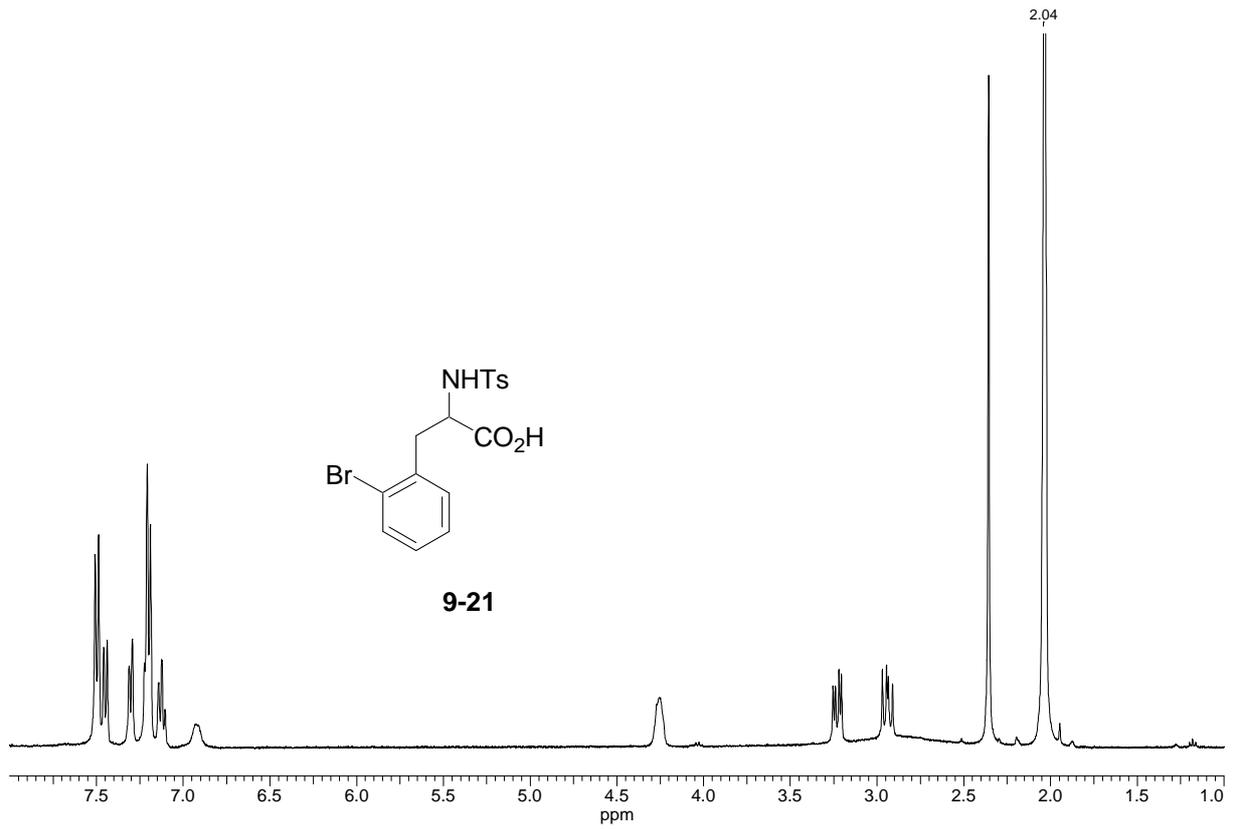


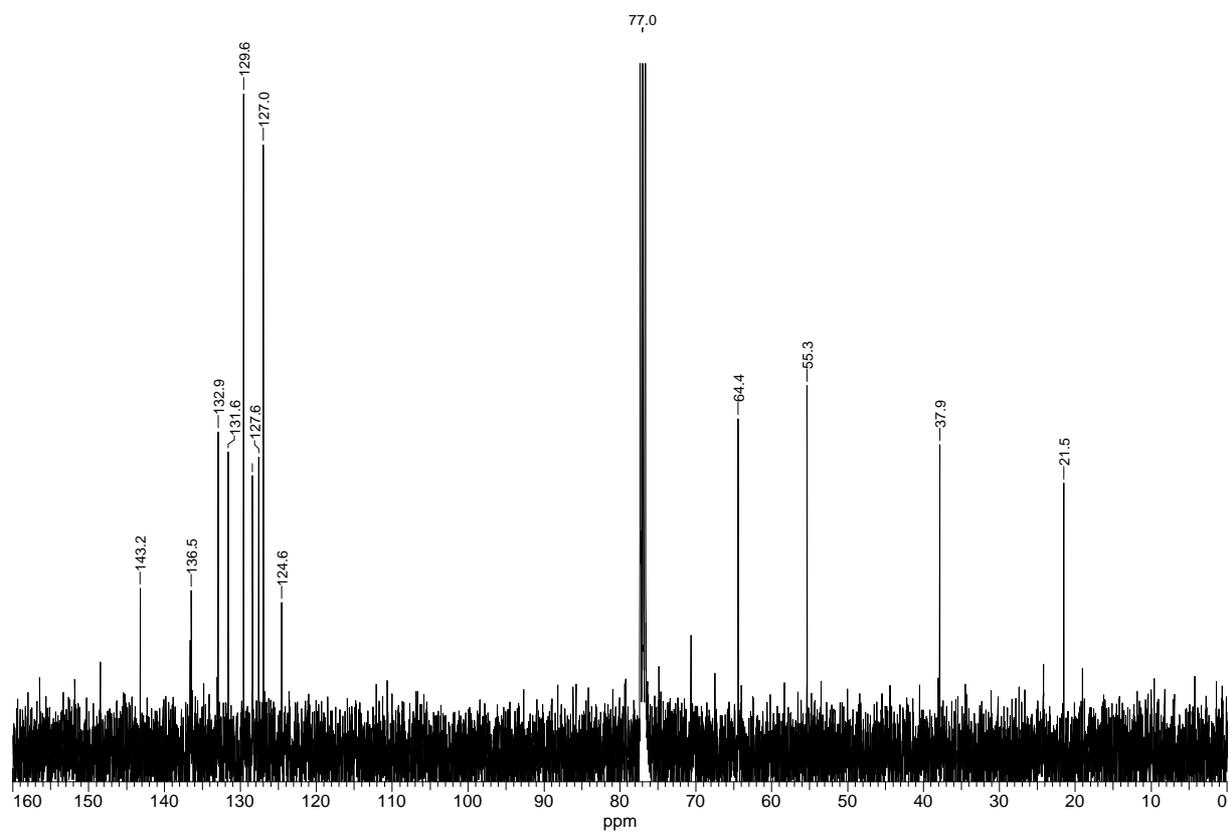
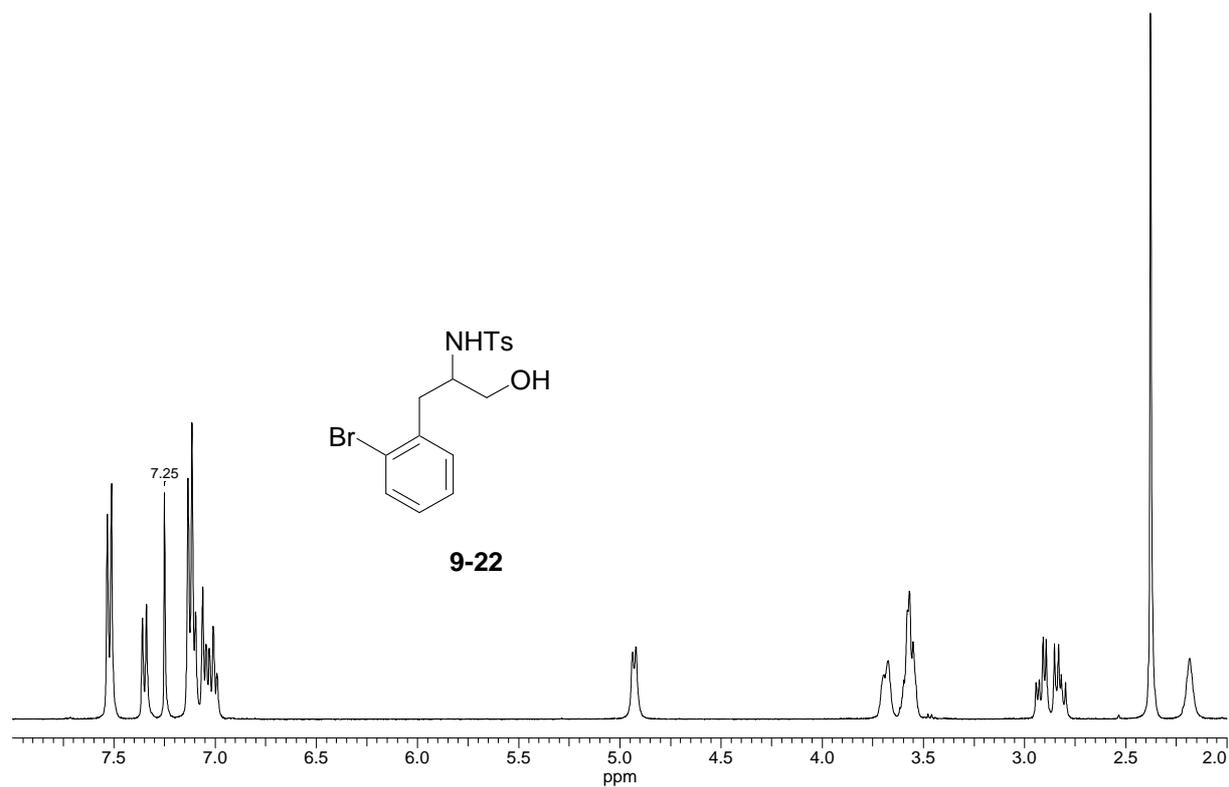


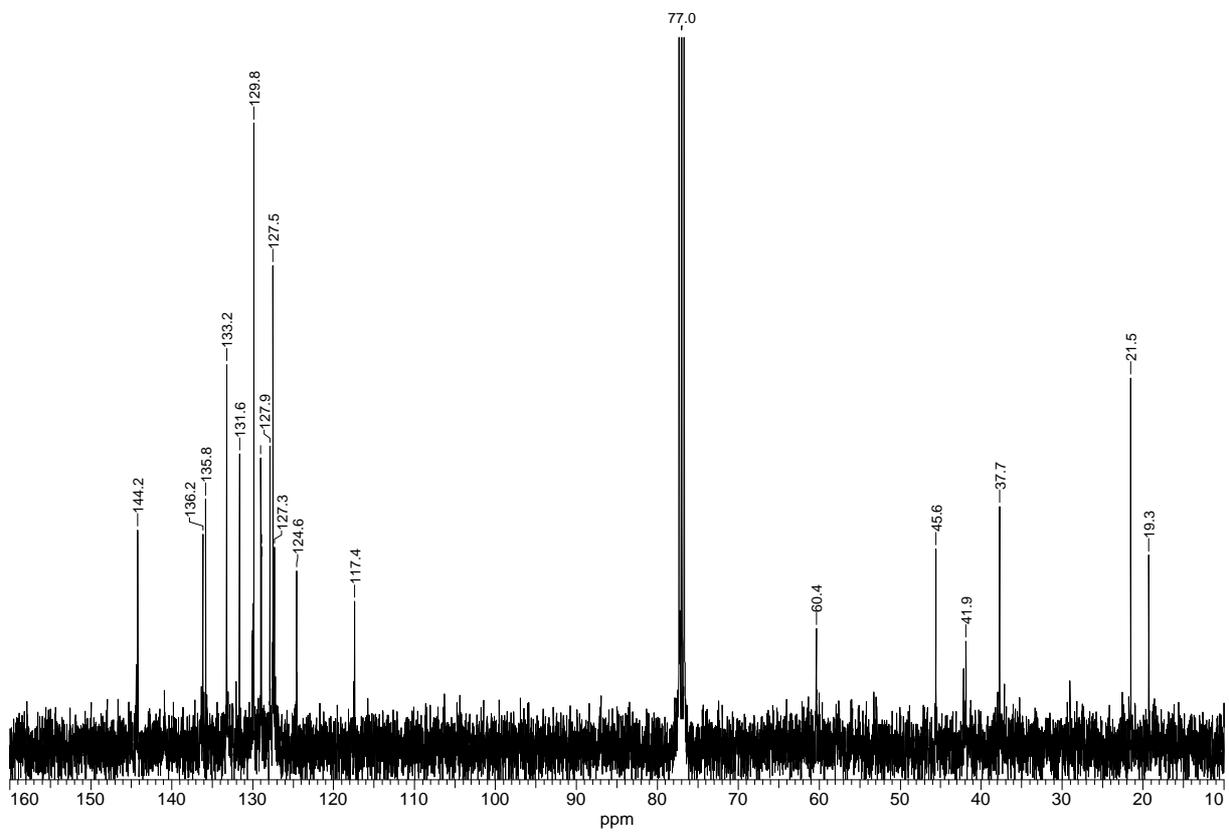
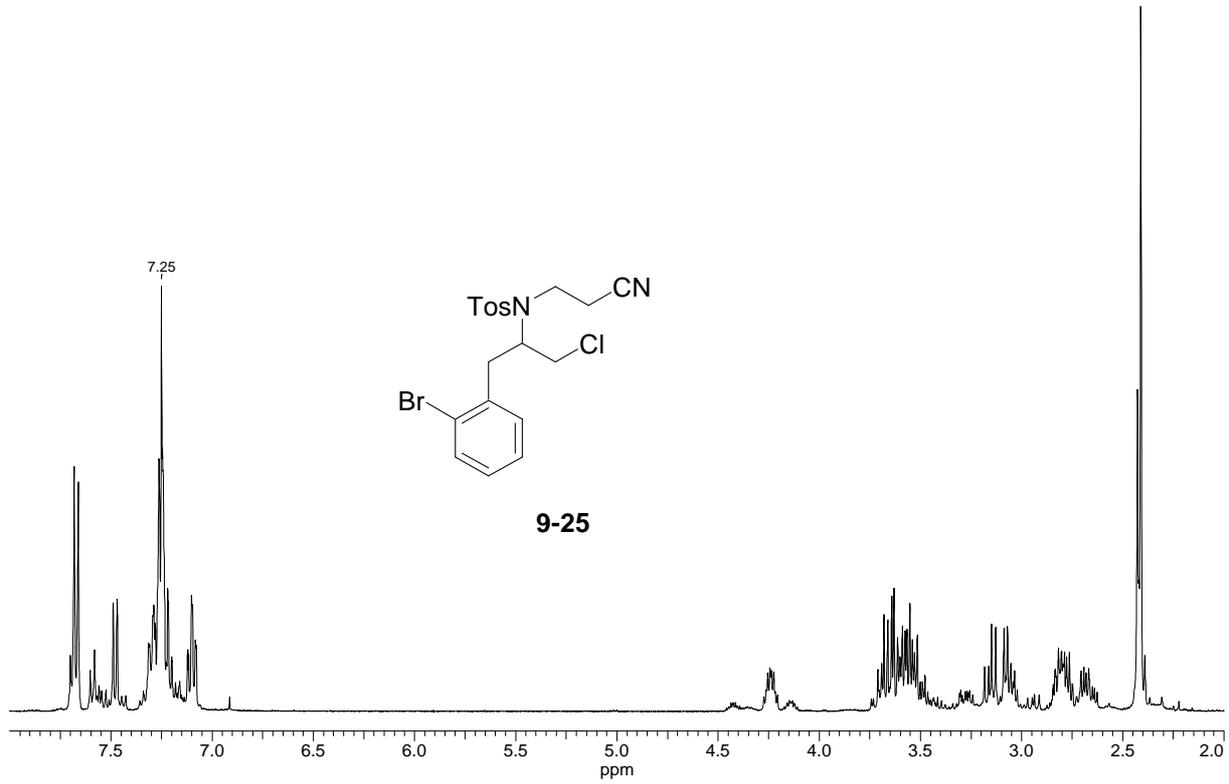












13 Literatur

- ¹ D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215–234.
- ² H. Coenen, *Arch. Pharmaz.* **1954**, *287*, 165–180.
- ³ S. Grabley, R. Thiericke, *Adv. Biochem. Eng./Biotech.* **1999**, *64*, 101–154.
- ⁴ A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226–236.
- ⁵ A. L. Demain, R. P. Elander, *Antonie Van Leeuwenhoek* **1999**, *75*, 5–19.
- ⁶ F. Wöhler, *Ann. d. Phys.* **1828**, *88*, 253–256.
- ⁷ E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 799–805.
- ⁸ K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46–126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122.
- ⁹ (a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, J. S. Chen, *Classics in total synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**. (b) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, S. A. Snyder, J. S. Chen, *Targets, strategies, methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**.
- ¹⁰ G. R. Pettit, Z. A. Chicacz, F. Gao, C. L. Herald, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, J. N. A. Hooper, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1302–1304.
- ¹¹ T. Yasumoto, M. Murata, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1897–1909.
- ¹² J. E. Aho, P. M. Pihko, T. K. Rissa, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406–4440.
- ¹³ (a) Y. K. Booth, W. Kitching, J. J. D. Voss, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 490–525. (b) G. Haniotakis, W. Francke, K. Mori, H. Redlich, V. Schurig, *J. Chem. Ecol.* **1986**, *12*, 1559–1568.
- ¹⁴ A. Holtzel, C. Kempter, J. W. Metzger, G. Jung, I. Groth, T. Fritz, H.-P. Fiedler, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 699–707.
- ¹⁵ H.-P. Fiedler, W. Wörner, H. Zähler, H. P. Kaiser, W. Keller-Schierlein, A. Müller, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1107–1118.
- ¹⁶ H. Osada, H. Koshino, K. Isono, H. Takahashi, G. Kawanishi, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 259–261.
- ¹⁷ H. Takahashi, H. Osada, H. Koshino, M. Sasaki, R. Onose, M. Nakakoshi, M. Yoshihama, K. Isono, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1414–1419.
- ¹⁸ J. Marjanovic, S. A. Kozmin, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9010–9013; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8854–8857.

- ¹⁹ M. Ubukata, H. Koshino, H. Osada, K. Isono, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1877–1878.
- ²⁰ S. D. Zanatta, J. M. White, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1041–1044.
- ²¹ D. J. Voet, J. G. Voet, C. W. Pratt, *Lehrbuch der Biochemie*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- ²² Quelle: National Human Genome Research Institute, www.genome.gov
- ²³ D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Biochemie*, 4. Auflage, Springer, Berlin, **2009**.
- ²⁴ H. Takahashi, H. Osada, H. Koshino, T. Kudo, S. Amano, S. Shimizu, M. Yoshihama, K. Isono, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1409–1413.
- ²⁵ H. Koshino, H. Takahashi, H. Osada, K. Isono, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1420–1427.
- ²⁶ M. Ubukata, H. Koshino, H. Osada, K. Isono, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1877–1878.
- ²⁷ J.-T. Woo, M. Kawatani, M. Kato, T. Shinki, T. Yonezawa, N. Kanoh, H. Nakagawa, M. Takami, K. H. Lee, P. H. Stern, K. Nagai, H. Osada, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, *103*, 4729–4734.
- ²⁸ Y. Miyamoto, K. Machida, M. Mizunuma, Y. Emoto, N. Sato, K. Miyahara, D. Hirata, T. Usui, H. Takahashi, H. Osada, T. Miyakawa, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 28810–28814.
- ²⁹ T. Shimizu, T. Usui, M. Fujikura, M. Kawatani, T. Satoh, K. Machida, N. Kanoh, J.-T. Woo, H. Osada, M. Sodeoka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3756–3760.
- ³⁰ T. Shimizu, T. Usui, K. Machida, K. Furuya, H. Osada, T. Nakata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3363–3366.
- ³¹ E. Juaristi, G. Cuevas, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019–5087.
- ³² P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, **1983**.
- ³³ P. Deslongchamps, D. D. Rowan, N. Pothier, G. Sauvé, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1105–1121.
- ³⁴ N. Pothier, S. Goldstein, P. Deslongchamps, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 604–620.
- ³⁵ P. W. Atkins, J. de Paula, *Kurzlehrbuch der physikalischen Chemie*, 4. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2008**. (Berechnung für $K = 4$, $T = 298 \text{ K}$)
- ³⁶ (a) L. C. Dias, L. G. de Oliveira, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2587–2590. (b) L. G. de Oliveira, L. C. Dias, H. Sakauchi, H. Kiyota, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2413–2418. (c) M. T.

- Crimmins, E. A. O'Bryan, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4416–4419. (d) J. E. Lynch, S. D. Zanatta, J. M. White, M. A. Rizzacasa, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 297–304.
- ³⁷ (a) Y. Shimizu, H. Kiyota, T. Oritani, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3141–3144. (b) T. Shimizu, J. Kusaka, H. Ishiyama, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4965–4968. (c) T. Shimizu, T. Satoh, K. Murakoshi, M. Sodeoka, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5573–5576.
- ³⁸ T. E. La Cruz, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1873–1875.
- ³⁹ M. El Sous, D. Ganame, P. A. Tregloan, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3001–3004.
- ⁴⁰ R. L. Dorta, A. Martin, J. A. Salazar, E. Suarez, T. Prange, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2251–2261.
- ⁴¹ (a) J. Hao, C. J. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1–2. (b) C. Wang, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2997–3000.
- ⁴² (a) B. Liu, J. K. De Brabander, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4907–4910. (b) Y. Li, F. Zhou, C. J. Forsyth, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 283–286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 279–282. (c) B. M. Trost, B. M. O'Boyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16190–16192. (d) A. Aponick, C.-Y. Li, J. A. Palmes, *Org. Lett.* **2008**, *11*, 121–124.
- ⁴³ K. E. Drouet, T. Ling, H. V. Tran, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **1999**, *2*, 207–210.
- ⁴⁴ R. E. Ireland, J. P. Daub, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1303–1312.
- ⁴⁵ A. N. Cuzzupe, C. A. Hutton, M. J. Lilly, R. K. Mann, K. J. McRae, S. C. Zammit, M. A. Rizzacasa, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2382–2393.
- ⁴⁶ M. B. Andrus, A. B. Argade, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5049–5052.
- ⁴⁷ H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293–294.
- ⁴⁸ G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44–57.
- ⁴⁹ K. C. Nicolaou, A. P. Patron, K. Ajito, P. K. Richter, H. Khatuya, P. Bertinato, R. A. Miller, M. J. Tomaszewski, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 847–868.
- ⁵⁰ E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769–3772.
- ⁵¹ D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.
- ⁵² S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521–522.
- ⁵³ Y. Nagao, Y. Hagiwara, T. Kumagai, M. Ochiai, T. Inoue, K. Hashimoto, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391–2393.
- ⁵⁴ H. X. Zhang, F. Guibe, G. Balavoine, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857–1867.
- ⁵⁵ V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585–9595.
- ⁵⁶ P. Garner, J. M. Park, V. Rotello, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3299–3302.

- ⁵⁷ T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
- ⁵⁸ A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480–2482.
- ⁵⁹ M. Oshima, H. Yamazaki, I. Shimizu, M. Nisar, J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6280–6287.
- ⁶⁰ T. Shimizu, K. Osako, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2685–2688.
- ⁶¹ M. Yamaguchi, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 391–394.
- ⁶² D. W. Hart, T. F. Blackburn, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 679–680.
- ⁶³ (a) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738. (b) E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, S. A. Roman, N. W. Gilman, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 1821–1824.
- ⁶⁴ (a) N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440. (b) J. Takagi, K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaoura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8001–8006.
- ⁶⁵ M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- ⁶⁶ P. Van de Weghe, D. Aoun, J.-G. Boiteau, J. Eustache, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4105–4108.
- ⁶⁷ D. R. Williams, C. M. Rojas, S. L. Bogen, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 736–746.
- ⁶⁸ H. X. Zhang, F. Guibe, G. Balavoine, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857–1867.
- ⁶⁹ W. Shen, L. Wang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8873–8879.
- ⁷⁰ X. Zeng, M. Qian, Q. Hu, E. Negishi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2309–2313; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2259–2263.
- ⁷¹ A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783–3784.
- ⁷² H. Zhang, K. A. Lerro, S. Takekuma, D.-J. Baek, C. Moquin-Patthey, M. F. Boehm, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6823–6831.
- ⁷³ M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, K. Chaudhary, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894–902.
- ⁷⁴ T. Tsuda, T. Hayashi, H. Satomi, T. Kawamoto, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 537–540.
- ⁷⁵ I. Delamarche, P. Mosset, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5453–5457.
- ⁷⁶ M. T. Crimmins, M. Shamszad, *Org. Lett.* **2006**, *9*, 149–152.
- ⁷⁷ (a) D. Seebach, D. Wasmuth, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 197–200. (b) G. Fráter, U. Müller, W. Günther, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269–1277.

- ⁷⁸ E. J. Corey, N. W. Gilman, B. E. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5616–5617.
- ⁷⁹ T. Paul, R. B. Andrade, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5367–5370.
- ⁸⁰ A. Wurtz, *J. Prakt. Chem.* **1872**, *5*, 457–464.
- ⁸¹ P. Arya, H. Qin, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 917–947.
- ⁸² (a) D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099–3111. (b) D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.
- ⁸³ J. M. Goodman, I. Paterson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7223–7226.
- ⁸⁴ H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.
- ⁸⁵ (a) J. Jägel, A. Schmauder, M. Binanzer, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 13006–13017. (b) J. Jägel, M. E. Maier, *Synthesis* **2009**, *2009*, 2881,2892.
- ⁸⁶ G.-B. Ren, Y.-X. Huang, Y.-P. Sun, Z.-H. Li, Y. Wu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5048–5064.
- ⁸⁷ D. A. Evans, J. S. Clark, R. Metternich, V. J. Novack, G. S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866–868.
- ⁸⁸ (a) J. Li, D. Menche, *Synthesis* **2009**, 2293–2315. (b) A. M. P. Koskinen, K. Karisalmi, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 677–690.
- ⁸⁹ D. A. Evans, A. M. Ratz, B. E. Huff, G. S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448–3467.
- ⁹⁰ (a) Y. Nagao, S. Yamada, T. Kumagai, M. Ochiai, E. Fujita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1418–1419. (b) Y. Nagao, Y. Hagiwara, T. Kumagai, M. Ochiai, T. Inoue, K. Hashimoto, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391–2393.
- ⁹¹ (a) M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883–7884. (b) M. T. Crimmins, K. Chaudhary, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 775–777.
- ⁹² J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5201–5204.
- ⁹³ Y. Tamaru, A. Tanaka, K. Yasui, S. Goto, S. Tanaka, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 862–864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 787–789.
- ⁹⁴ J. A. Marshall, M. P. Bourbeau, *J. Org. Chem.* **2001**, *67*, 2751–2754.
- ⁹⁵ J. A. Marshall, B. A. Johns, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885–7892.
- ⁹⁶ J. A. Marshall, Z.-H. Lu, B. A. Johns, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 817–823.
- ⁹⁷ J. A. Marshall, G. M. Schaaf, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7825–7831.
- ⁹⁸ J. A. Marshall, K. C. Ellis, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1729–1732.

- ⁹⁹ (a) S. Monfette, D. E. Fogg, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3783–3816. (b) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29. (c) S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371–388. (d) R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446–452.
- ¹⁰⁰ A. W. Anderson, N.G. Merckling, *Chem. Abstr.* **1956**, *50*, 3008
- ¹⁰¹ N. Calderon, H. Y. Chen, K. W. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3327–3329.
- ¹⁰² P. J.-L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161–176.
- ¹⁰³ (a) R. Schrock, S. Rocklage, J. Wengrovius, G. Rupprecht, J. Fellmann, *J. Mol. Catal.* **1980**, *8*, 73–83. (b) R. R. Schrock, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8141–8153.
- ¹⁰⁴ S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974–3975.
- ¹⁰⁵ R. R. Schrock, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3832–3844; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748–3759
- ¹⁰⁶ R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3845–3850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760–3765
- ¹⁰⁷ S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179.
- ¹⁰⁸ G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3800–3801.
- ¹⁰⁹ O. Fujimura, G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4029–4031.
- ¹¹⁰ F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611–3613.
- ¹¹¹ (a) T. Okazoe, K. Takai, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4410–4412. (b) K. Takai, T. Kakiuchi, Y. Kataoka, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668–2670.
- ¹¹² S. H. Pine, R. Zahler, D. A. Evans, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3270–3272.
- ¹¹³ T. R. Howard, J. B. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6876–6878.
- ¹¹⁴ N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392–6394.
- ¹¹⁵ K. C. Nicolaou, M. H. D. Postema, C. F. Claiborne, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1565–1566.
- ¹¹⁶ (a) U. Majumder, J. D. Rainier, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7209–7211. (b) K. Iyer, J. D. Rainier, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12604–12605. (c) S. P. Allwein, J. M. Cox, B. E. Howard, H. W. B. Johnson, J. D. Rainier, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1997–2009.
- ¹¹⁷ R. C. Hartley, J. Li, C. A. Main, G. J. McKiernan, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4825–4864.

- ¹¹⁸ E. B. Holson, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3719–3722.
- ¹¹⁹ J. Neumaier, M. E. Maier, *Synlett* **2011**, 187–190.
- ¹²⁰ H. Fuwa, M. Sasaki, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2549–2552.
- ¹²¹ (a) S. J. Danishefsky, W. H. Pearson, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3865–3866. (b) S. V. Ley, B. Lygo, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 113–116. (c) R. K. Boeckman, A. B. Charette, T. Asberom, B. H. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7553–7555. (d) R. W. Friesen, C. F. Sturino, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5808–5810.
- ¹²² (a) J. S. Potuzak, S. B. Moilanen, D. S. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13796–13797. (b) S. B. Moilanen, J. S. Potuzak, D. S. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1792–1793.
- ¹²³ (a) K. C. Nicolaou, M. H. D. Postema, C. F. Claiborne, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1565–1566. (b) U. Majumder, J. D. Rainier, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7209–7211. (c) K. Iyer, J. D. Rainier, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12604–12605.
- ¹²⁴ J. A. Marshall, P. Eidam, H. S. Eidam, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4840–4844.
- ¹²⁵ (a) K. Burgess, L. D. Jennings, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129–6139. (b) J. A. Marshall, H. R. Chobanian, M. M. Yanik, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3369–3372. (c) J. A. Marshall, H. Chobanian, *Org. Synth.* **2005**, *82*, 43–54.
- ¹²⁶ (a) P. G. McDougal, J. G. Rico, Y. I. Oh, B. D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388–3390. (b) J. A. Marshall, J. D. Trometer, B. E. Blough, T. D. Crute, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4274–4282.
- ¹²⁷ (a) N. Langlois, J.-C. Legeay, P. Retailleau, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 5810–5814. (b) M.-J. Shiao, C.-Y. Yang, S.-H. Lee, T.-C. Wu, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 359–366.
- ¹²⁸ (a) J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77–82. (b) J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83–91.
- ¹²⁹ (a) M. J. McKennon, A. I. Meyers, K. Drauz, M. Schwarm, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571. (b) H. C. Brown, B. C. S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 681–686.
- ¹³⁰ H. C. Brown, U. S. Racherla, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 427–432.
- ¹³¹ T. Inoue, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 174–178.
- ¹³² (a) W. W. Epstein, A. C. Sonntag, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3390–3394. (b) S. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 1210–1211.
- ¹³³ R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863–874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.

- ¹³⁴ (a) E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, S. A. Roman, N. W. Gilman, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 1821–1824. (b) A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048–1055. (c) B. A. Arbusov, *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 307–335.
- ¹³⁵ (a) J. Jägel, M. E. Maier, *Synlett* **2006**, 693–696. (b) V. V. Vintonyak, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 655–658. (c) V. Navickas, C. Rink, M. E. Maier, *Synlett* **2011**, 191–194.
- ¹³⁶ (a) H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3834–3840. (b) H. Brown, B. C. Rao, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1137–1138.
- ¹³⁷ (a) A. B. Reitz, S. O. Nortey, B. E. Maryanoff, D. Liotta, R. Monahan, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4191–4202. (b) M. Morita, T. Haketa, H. Koshino, T. Nakata, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1679–1682.
- ¹³⁸ N. Arai, N. Chikaraishi, S. Omura, I. Kuwajima, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2845–2848.
- ¹³⁹ I. Kwon Youn, G. Hwan Yon, C. Siek Pak, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2409–2410.
- ¹⁴⁰ M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essensfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.
- ¹⁴¹ J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- ¹⁴² C. Gilon, Y. Klausner, A. Hassner, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3811–3814.
- ¹⁴³ L. F. Cannizzo, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2386–2387.
- ¹⁴⁴ P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, New Jersey, **2007**.
- ¹⁴⁵ K. Miura, Y. Ichinose, K. Nozaki, K. Fugami, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 143–147.
- ¹⁴⁶ (a) K. Tatsuta, K. Fujimoto, M. Kinoshita, S. Umezawa, *Carbohydr. Res.* **1977**, *54*, 85–104. (b) J. Thiem, H. Karl, J. Schwentner, *Synthesis* **1978**, 696–698.
- ¹⁴⁷ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford Univ. Press, **2008**.
- ¹⁴⁸ A. Fürst, P. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 275–283.
- ¹⁴⁹ K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021–3028.
- ¹⁵⁰ S. Hanessian, T. J. Liak, B. Vanasse, *Synthesis* **1981**, 396–397.
- ¹⁵¹ Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885–888.
- ¹⁵² T. R. Hoye, P. R. Hanson, J. R. Vyvyan, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4096–4103.

- ¹⁵³ (a) O. Werz, *Med. Chem. Rev. Online* **2004**, *1*, 201–223. (b) O. Rådmark, O. Werz, D. Steinhilber, B. Samuelsson, *Trends Biochem. Sci.* **2007**, *32*, 332–341. (c) C. Pergola, O. Werz, *Expert Opin. Ther. Patents* **2010**, *20*, 355–375.
- ¹⁵⁴ M. Peters-Golden, W. R. Henderson, *N. Engl. J. Med.* **2007**, *357*, 1841–1854.
- ¹⁵⁵ E. Breitmaier, *Alkaloide*, 3. Auflage, Vieweg+Teubner, Wiesbaden, **2008**.
- ¹⁵⁶ M. Hesse, *Alkaloide, Fluch oder Segen der Natur*, VHCA, Zürich und Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- ¹⁵⁷ M. H. Zenk, *Pharmazeutische Zeitung* **1994**, *139*, 4185
- ¹⁵⁸ D. Ginsburg, *The opium alkaloids*, Interscience, New York, **1962**.
- ¹⁵⁹ W. Schmidbauer, J. Vom Scheidt, *Handbuch der Rauschdrogen*, 11. Neuauflage, Nymphenburger, München, **2003**.
- ¹⁶⁰ J. M. Gulland, R. Robinson, *Mem. Proc. Manchester Lit. Phil. Soc.* **1925**, *69*, 79.
- ¹⁶¹ G. Seitz, *Pharmazeutische Zeitung* **1992**, *137*, 87
- ¹⁶² E. Friderichs, W. Straßburger, *Pharm. unserer Zeit* **2002**, *31*, 32–39.
- ¹⁶³ H. Buschmann, B. Sundermann, C. Maul, *Pharm. unserer Zeit* **2002**, *31*, 44–50.
- ¹⁶⁴ E. J. Neer, *Protein Sci.* **1994**, *3*, 3–14.
- ¹⁶⁵ D. C. Palmer, M. J. Strauss, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 1–36.
- ¹⁶⁶ N. Gulavita, A. Hori, Y. Shimizu, P. Laszlo, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4381–4384.
- ¹⁶⁷ J. Neumaier, Diplomarbeit, *Universität Tübingen*, **2007**
- ¹⁶⁸ S. Takano, K. Inomata, T. Sato, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1591–1592.
- ¹⁶⁹ M. Li, P. Zhou, H. F. Roth, *Synthesis* **2007**, *2007*, 55,60.
- ¹⁷⁰ M. Katoh, H. Inoue, A. Suzuki, T. Honda, *Synlett* **2005**, 2820–2822.
- ¹⁷¹ (a) J. F. Bower, P. Szeto, T. Gallagher, *Chem. Commun.* **2005**, 5793–5795. (b) J. F. Bower, P. Szeto, T. Gallagher, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 143–150.
- ¹⁷² D. N. Mai, B. R. Rosen, J. P. Wolfe, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2932–2935.
- ¹⁷³ B. L. Shapiro, M. J. Shapiro, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1522–1529.
- ¹⁷⁴ (a) H. Zhai, S. Luo, C. Ye, Y. Ma, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8268–8271. (b) Z. Ma, H. Hu, W. Xiong, H. Zhai, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7523–7531.
- ¹⁷⁵ D. N. Mai, J. P. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12157–12159.

- ¹⁷⁶ (a) W. Eschweiler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38, 880–882. (b) H. T. Clarke, H. B. Gillespie, S. Z. Weisshaus, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 4571–4587.
- ¹⁷⁷ M. Medjahdi, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 2230–2234.
- ¹⁷⁸ F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3823–3825.
- ¹⁷⁹ M. Medjahdi, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, M. Yus, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7859–7865.
- ¹⁸⁰ P. A. Donets, J. L. Goeman, J. Van der Eycken, K. Robeyns, L. Van Meervelt, E. V. Van der Eycken, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 793–796.
- ¹⁸¹ Y. Lear, T. Durst, *Can. J. Chem.* **1997**, 75, 817–824.
- ¹⁸² U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder, D. Hoppe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 766, 116–129.
- ¹⁸³ L. Panella, A. M. Aleixandre, G. J. Kruidhof, J. Robertus, B. L. Feringa, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2026–2036.
- ¹⁸⁴ G. W. Anderson, J. E. Zimmerman, F. M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3039–3039.
- ¹⁸⁵ W. A. Herrmann, C. Brossmer, C.-P. Reisinger, T. H. Riermeier, K. Öfele, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1357–1364.
- ¹⁸⁶ R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320–2322.
- ¹⁸⁷ H. Togo, *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*, 1. Edition, Elsevier, Boston, **2004**.
- ¹⁸⁸ J. R. Fuchs, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3923–3925.
- ¹⁸⁹ B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369–396.
- ¹⁹⁰ R. A. Abramovitch, D. H. R. Barton, J.-P. Finet, *Tetrahedron* **1988**, 44, 3039–3071.
- ¹⁹¹ (a) B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12382–12383. (b) M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11108–11109. (c) D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 234–245. (d) C. C. C. Johansson, T. J. Colacot, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 686–718; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 676–707.
- ¹⁹² (a) A. S. Khartulyari, M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 317–324. (b) G. Satyanarayana, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2008**, 64, 356–363.
- ¹⁹³ N. A. Powell, T. J. Hagen, F. L. Ciske, C. Cai, J. E. Duran, D. D. Holsworth, D. Leonard, R. M. Kennedy, J. J. Edmunds, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4441–4444.

- ¹⁹⁴ T. Satoh, J.-I. Inoh, Y. Kawamura, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2239–2246.
- ¹⁹⁵ (a) D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9330–9331. (b) L. Wu, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15824–15832.
- ¹⁹⁶ (a) J. You, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8003–8007. (b) J. You, J. G. Verkade, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5205–5207; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5051–5053. (c) A. Klapars, J. H. Waldman, K. R. Campos, M. S. Jensen, M. McLaughlin, J. Y. L. Chung, R. J. Cvetovich, C.-Y. Chen, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10186–10189.
- ¹⁹⁷ S.-H. Wu, W.-Q. Sun, D.-W. Zhang, L.-H. Shu, H.-M. Wu, J.-F. Xu, X.-F. Lao, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1733–1738.
- ¹⁹⁸ M. R. Paleo, L. Castedo, D. Dominguez, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2763–2767.
- ¹⁹⁹ A. Rodrigues, P. R. Olivato, R. Rittner, *Synthesis* **2005**, *2005*, 2578–2582.
- ²⁰⁰ H. C. Brown, S. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3918–3923.
- ²⁰¹ R. Achini, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2203–2218.
- ²⁰² D. F. Ortwine, T. C. Malone, C. F. Bigge, J. T. Drummond, C. Humblet, G. Johnson, G. W. Pinter, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1345–1370.
- ²⁰³ E. Specker, J. Böttcher, A. Heine, C. A. Sotriffer, H. Lilie, A. Schoop, G. Müller, N. Griebenow, G. Klebe, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6607–6619.
- ²⁰⁴ M. Ikeda, Y. Kugo, T. Sato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1819–1824.
- ²⁰⁵ S. Kano, Y. Yuasa, T. Yokomatsu, S. Shibuya, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3865–3868.
- ²⁰⁶ (a) D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Aufl., Pergamon Press, London **1980**. (b) K. Schwetlick, *Organikum*, 23. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim **2009**.
- ²⁰⁷ W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
- ²⁰⁸ E. J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D. H. Hua, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455–3458.
- ²⁰⁹ O. Werz, E. Burkert, B. Samuelsson, O. Radmark, D. Steinhilber, *Blood* **2002**, *99*, 1044–1052.