

**Enantioselektive Totalsynthese und
biologische Evaluierung
des Protein-Phosphatase 2A Inhibitors Cytostatin und Analoga**

Zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

von der Fakultät für Chemie

der Universität Dortmund

angenommene

DISSERTATION

von

Diplom-Chemiker

Laurent Bialy

aus Karlsruhe

1. Gutachter: Prof. Dr. H. Waldmann

2. Gutachter: Prof. Dr. P. Eilbracht

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 11. 2002

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom 1. Oktober 1998 bis zum 31. Oktober 1999 unter Betreuung von Professor Dr. H. Waldmann am Institut für Organische Chemie der Universität Fridericiana (TH) zu Karlsruhe und in der Zeit vom 1. November 1999 bis zum 25. November 2002 im Fachbereich Chemie der Universität Dortmund und am Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie in Dortmund angefertigt.

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	7
2. Allgemeiner Teil.....	8
2.1. Phosphorylierung von Proteinen.....	8
2.2. Phosphatasen.....	11
2.2.1. Protein-Tyrosin-Phosphatasen.....	11
2.2.2. Protein-Serin-Threonin Phosphatasen.....	12
2.3. Die Protein Serin-Threonin Phosphatase 2A (PP2A).....	14
2.3.1. Struktur.....	14
2.3.2. Biologische Funktion(en) der PP2A.....	15
2.3.2.1. Die Rolle der PP2A in der MAP-Kinase-Kaskade.....	15
2.3.2.2. Die Rolle der PP2A in der Insulin-abhängigen Signaltransduktion.....	17
2.3.2.3. Die Rolle der PP2A im Zellzyklus.....	18
2.3.2.4. Interaktionen mit weiteren Kinasen.....	20
2.3.2.5. PP2A und Alzheimer.....	20
2.3.2.6. PP2A als Oncogen.....	21
2.4. Inhibitoren der PP2A.....	23
2.4.1. Endogene Inhibitoren.....	23
2.4.2. Virale Proteine.....	23
2.4.3. Naturstoffe.....	23
2.4.3.1. Naturstoffe der Okadasäure-Klasse.....	24
2.4.3.1.1. Cyclopeptide.....	24
2.4.3.1.2. Terpenoide.....	24
2.4.3.1.3. Polyketide.....	24
2.4.3.2. Naturstoffe der Fostriecin-Klasse.....	27
2.5. Synthetische Möglichkeiten für die Naturstoffe der Fostriecin-Klasse.....	31
2.5.1. Das α - β -ungesättigtes δ -Lacton.....	31
2.5.2. Das Phosphat.....	33
2.5.3. (Z,Z)-Diene bzw. (Z,Z,E) Triene.....	34
3. Ziel der Arbeit.....	35

4. Spezieller Teil.....	37
4.1. Synthese von all-(<i>S</i>)-Cytostatin.....	37
4.1.1. Retrosynthetische Analyse.....	37
4.1.2. Modellreaktionen zum Aufbau der (<i>Z,Z,E</i>)-Trien-Einheit.....	39
4.1.3. Synthese des C3-C11-Gerüsts 87 mit allen Stereozentren.....	50
4.1.4. Synthese des Lactons 113	57
4.1.5. Abschluss der Synthese.....	65
4.1.5.1. Iodierung des Alkins, Phosphorylierung der C-9-OH-Gruppe, Enzschützung der C-11-OTBDPS-Gruppe.....	66
4.1.5.2. Diimin-Reduktion.....	70
4.1.5.3. Stille-Kupplung.....	74
4.1.5.4. Versuche zur Entschützung des β -Cyanoethylgeschützten Phosphats 131a	75
4.1.5.5. Herstellung des (all- <i>S</i>)-Cytostatins 20a unter Verwendung der 9-Fluorenylmethylphosphatschutzgruppe.....	79
4.2. Konfigurationsbestimmung von Cytostatin.....	83
4.2.1. Vergleich der NMR-Spektren zwischen (all- <i>S</i>)-Cytostatin 20a und den Literaturdaten von Cytostatin 20	83
4.2.2. Synthese einer C1-C-9-Cytostatin-Teilstruktur 145 zur Klärung der relativen Konfiguration von C-4, C-5 und C-6.....	83
4.2.3. Direkter Vergleich von synthetisiertem (all- <i>S</i>)-Cytostatin 20a und natürlichem Cytostatin 20	90
4.3. Synthese und biologische Evaluierung von Cytostatin-Derivaten.....	92
4.3.1. Synthese der Derivate.....	93
4.3.2. Biologische Evaluierung der Derivate.....	95
5. Zusammenfassung und Ausblick.....	101
5.1. Zusammenfassung.....	101
5.2. Ausblick.....	105
6. Experimenteller Teil.....	108
6.1. Messgeräte und Hilfsmittel.....	108
6.2. Versuche zu Kapitel 4.1.2.....	109
6.3. Versuche zu Kapitel 4.1.3.....	120
6.4. Versuche zu Kapitel 4.1.4.....	151
6.5. Versuche zu Kapitel 4.2.2.....	178
6.6. Versuche zu Kapitel 4.3.1.....	194

6.7. Versuche zu Kapitel 4.3.2.....	201
7. Literaturverzeichnis.....	211
8. Anhang.....	221

1. Einleitung

Einer der erstaunlichsten und zugleich fundamentalsten Merkmale des Lebens ist ohne Zweifel dessen ausgeprägte Anpassungsfähigkeit an die äußere Umgebung. Zellen entwickeln sich in jedem Gewebetyp völlig anders, stellen ihren Stoffwechsel in Abhängigkeit von vorhandenen Nährstoffen um und können auf äußere Reize innerhalb von Millisekunden reagieren. Wenn diese Anpassung der Zellen an ihre Umwelt nicht mehr funktioniert, sind die Folgen oft fatal: Stoffwechselerkrankungen, Nervenerkrankungen und vor allem Krebs, eine der häufigsten Todesursachen in den Industrienationen.¹ Das detaillierte Verständnis der entsprechenden Mechanismen ist daher nicht nur für die Grundlagenforschung, sondern auch im Hinblick auf eine mögliche therapeutische Anwendung von immensem Interesse.

In den letzten Jahrzehnten ist es gelungen, diese Vorgänge in ihren Grundzügen aufzuklären: es existieren molekularbiologische Schalter, die eine enzymatische Aktivität an- oder abschalten können. Einer der wichtigsten und zugleich einfachsten Mechanismen hierfür ist die kovalente Modifikation von Serin-, Threonin- oder Tyrosinseitenketten von Proteinen durch Phosphorylierung. Die „schaltenden“ Enzyme sind die Kinasen, die die Phosphorylierung von Proteinen katalysieren, und die Phosphatasen, die für die Dephosphorylierung zuständig sind.

Die Aufklärung der Rolle der einzelnen Kinasen und Phosphatasen wird allerdings dadurch erschwert, dass nicht immer selektive Inhibitoren für ein Enzym zur Verfügung stehen. Dies liegt oft daran, dass verschiedene Enzyme strukturverwandt sind und somit durch einen Inhibitor gemeinsam beeinträchtigt werden können.²

Viele Naturstoffe sind durch Evolution optimierte Enzym-Inhibitoren und bilden daher einen einmaligen Fundus an molekularbiologischen Werkzeugen.³ Ihre Synthese und chemische Variation zur Generierung von neuen Inhibitoren mit besseren Eigenschaften ist bis heute eines der aktivsten Gebiete an der Grenzfläche zwischen der Biologie und der Chemie. Ausgerechnet für eine der wichtigsten Phosphatasen, die Phosphoprotein-Phosphatase 2A (PP2A), die an vielen molekularbiologischen Vorgängen der Zelle beteiligt ist, sind bis heute keine wirklich selektiven niedermolekularen Inhibitoren vorhanden. Die Okadasäure, ihr prominentester Vertreter und ein berüchtigtes Algengift, inhibiert auch andere Phosphatasen, wie die Protein-Phosphatase 1.⁴ Das anti-metastatisch wirkende Cytostatin, aus *Streptomyces* isoliert,⁵ ist allerdings wesentlich selektiver und gehört zu einer Naturstoffklasse mit einem neuen, unbekanntem PP2A-Inhibitionsmechanismus. Hier soll unter anderem die erste Totalsynthese des Cytostatins vorgestellt werden.

2. Allgemeiner Teil

2.1. Phosphorylierung von Proteinen

Nach der ribosomalen Synthese unterlaufen viele Proteine eine weitere Prozessierung. Erst nach diesen sogenannten posttranslationalen Modifikationen erhalten sie ihre volle Funktionalität. Die posttranslationalen Modifikationen können in zwei Kategorien eingeteilt werden: Abspaltung von Aminosäuren und kovalente Modifikation von Aminosäuren. Eine der wichtigsten und zugleich einfachsten kovalenten Modifikationen ist die Phosphorylierung von Proteinen, die im Folgenden erläutert werden soll.

Erstmals wurde die Rolle der Phosphorylierung für die Regulierung von Proteinfunktionen am Beispiel der Glykogenphosphorylase durch Fischer und Krebs 1959 entdeckt.⁶ Diese ist für den ersten Schritt des Glykogenabbaus (Glykolyse) zuständig, indem sie aus Glykogen am nichtreduzierenden Ende eine Glucose-Einheit unter Ausbildung von Glucose-1-Phosphat **1** (G1P) abspaltet (Abbildung 1). Die Glykogen-Phosphorylase ist ein Homodimer und kann in zwei Formen vorliegen. In der Phosphorylase a ist die Hydroxy-Gruppe des Serin 14 mit einer Phosphatgruppe verestert, wogegen in der Phosphorylase b die OH-Gruppe frei ist. Die Phosphorylase b wird allosterisch reguliert. So wirkt Adenosinmonophosphat (AMP) aktivierend, während Adenosintriphosphat (ATP), Glucose und G6P desaktivierend wirken. Durch Phosphorylierung entsteht die allosterisch weniger empfindliche, aktive Form, die Phosphorylase a. Vermutlich bindet die Phosphatgruppe an der AMP-Bindungsstelle als „intramolekularer allosterischer Aktivator“ an das Enzym.⁷ Inzwischen wird deutlich, dass die reversible Phosphorylierung eine der häufigsten kovalenten Modifikationen überhaupt ist. Es wird geschätzt, dass in der eukaryontischen Zelle etwa 30 % der Proteine phosphoryliert werden.⁸ Hierbei können Threonin- **2a**, Serin- **3a** und Tyrosin-Reste **4a** phosphoryliert werden (**b**) (Abbildung 2). Auch die Phosphorylierung von Histidin- und Arginin-Resten, insbesondere in Prokaryonten, ist mittlerweile bekannt.⁹

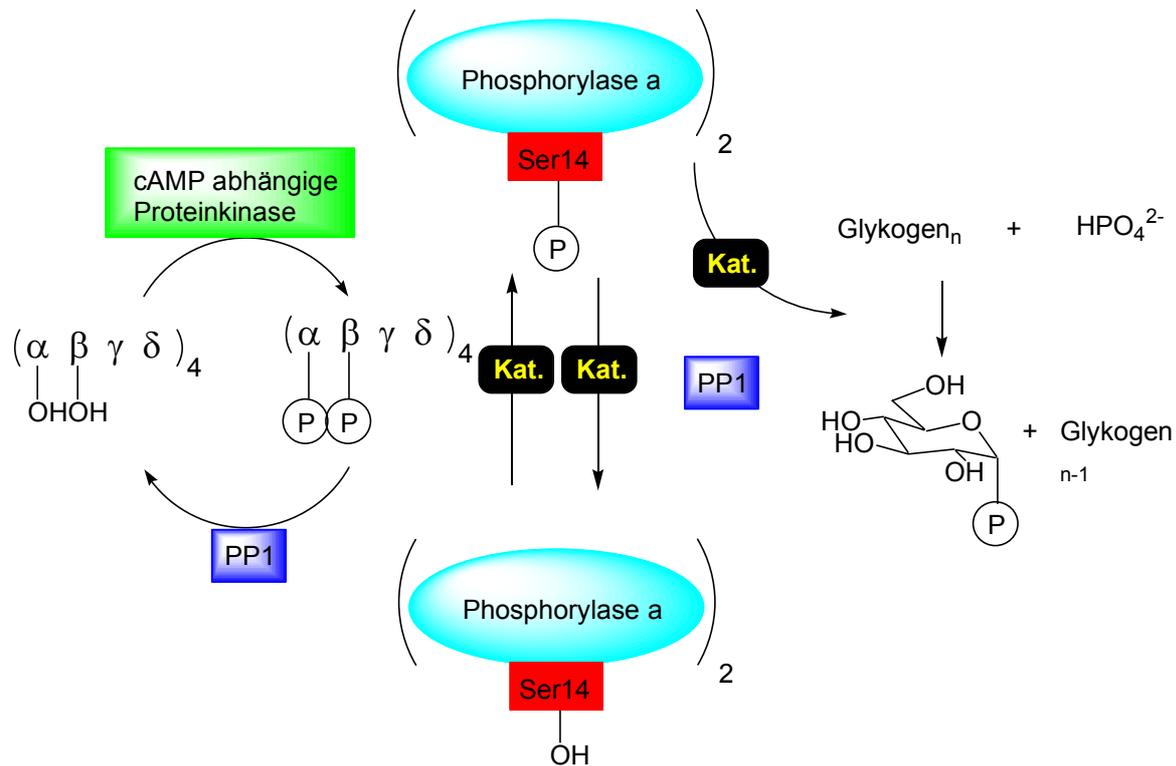


Abbildung 1 Phosphorylierung von Proteinen am Beispiel der Glykogen-Phosphorylase

Die reversible Phosphorylierung von Threonin- 2, Serin- 3 und Tyrosinresten 4 erfolgt enzymatisch. Die sogenannten Kinasen übertragen den γ -Phosphat-Rest von 5'-Adenosintriphosphat (ATP) 5 auf die entsprechende OH-Gruppe des Zielproteins unter Ausbildung von 5'-Adenosindiphosphat (ADP) 6. Die Phosphatasen hydrolysieren den Phosphatmonoester des Zielproteins (Abbildung 2). Im Fall der Glykogen-Phosphorylase sind dies die Phosphorylase-Kinase und die Phosphoprotein-Phosphatase 1 (PP-1).

Wie am Beispiel der Glykogenphosphorylase deutlich wird, ist die Phosphorylierung eine effiziente Strategie zur schnellen Regulation einer enzymatischen Aktivität. Jedoch können auch andere Prozesse, wie Protein-Protein oder Protein-Ligand-Wechselwirkung oder die Stabilität von Proteinen gegenüber proteolytischem Abbau durch Phosphorylierung gesteuert werden. Insbesondere zeigte sich, dass die Kinasen und Phosphatasen selbst wiederum oft Substratproteine für weitere Phosphorylierungen sind, wodurch ganze Kaskaden von Kinasen und Phosphatasen in einem sehr komplexen Zusammenspiel an der Regulation von Proteinfunktionen beteiligt sind. Im Fall der Glykogenphosphorylase wird die Phosphorylase-Kinase durch die cAMP-abhängige Proteinkinase phosphoryliert und aktiviert, während sie durch die PP-1 wiederum dephosphoryliert (und somit deaktiviert) wird (Abbildung 1). Solche Kaskaden sind im allgemeinen viel komplexer und ermöglichen eine sehr empfindliche und zeitlich sehr präzise Regulation. Sie spielen vor allem bei der

Signaltransduktion eine große Rolle (Kapitel 2.3.2). Die korrekte Phosphorylierung gewährleistet das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung. Aus diesem Grund ist die fehlerhafte Funktion von Kinasen oder Phosphatasen an vielen Pathologien beteiligt: Krebs, Nervenkrankheiten wie Alzheimer, Auto-Immun-Erkrankungen, Gewebeabstoßung bei Organtransplantationen oder Stoffwechselkrankheiten wie der Typ II-Diabetes, um nur einige zu nennen.²

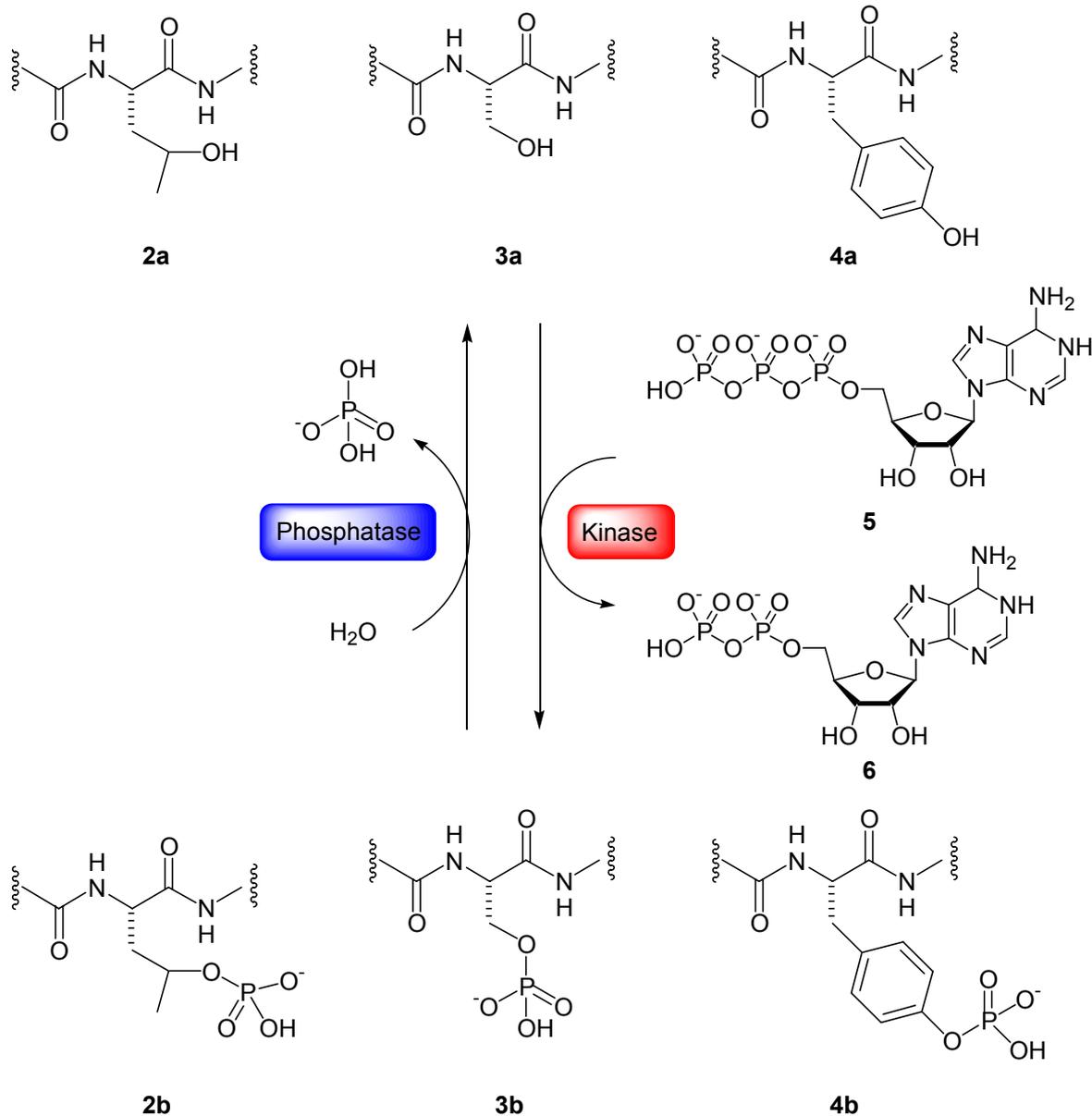


Abbildung 2 Proteine werden durch Kinasen phosphoryliert und von Phosphatasen dephosphoryliert

2.2. Phosphatasen

Die Proteinphosphatasen werden aufgrund ihrer Substratspezifizität in 2 Gruppen eingeordnet: die Protein-Tyrosin-Phosphatasen und die Protein-Serin/Threonin-Phosphatasen.

2.2.1. Protein-Tyrosin-Phosphatasen

Die sogenannten Protein-Tyrosin-Phosphatasen (PTP) sind spezifisch für Tyrosin-phosphorylierte Enzyme (Einschränkung siehe unten). Ein Vergleich der Primärstrukturen zeigt eine hochkonservierte Sequenz um das katalytische Zentrum: (H/V)C(X)₅R(S/T).¹⁰ Eine Analyse des kompletten Human-Genoms ergibt, dass 112 PTPs kodiert werden.¹¹ Alle PTPs haben einen gemeinsamen Katalysemechanismus. Das hochkonservierte Cystein **7** dient als Nukleophil, wobei zunächst ein Phosphorylcystein-Intermediat **8** gebildet wird (Abbildung 3). Ein konservierter Asparaginsäurerest **9a** katalysiert als Säure den nukleophilen Angriff, und der invariante Arginin-Rest **10** bindet das geladene Phosphat durch elektrostatische Wechselwirkung. In einem zweiten Schritt fungiert Wasser als Nukleophil, das durch den schon erwähnten Aspartat-Rest **9b**, der nun als Base fungiert, deprotoniert wird. PTPs werden weiter unterteilt in tyrosin-spezifische, dual-spezifische (DSP) und niedermolekulare Phosphatasen. Die DSPs hydrolysieren hierbei neben Tyrosin-Phosphaten auch Serin/Threoninphosphate und andere Substrate als Phosphoproteine.¹²

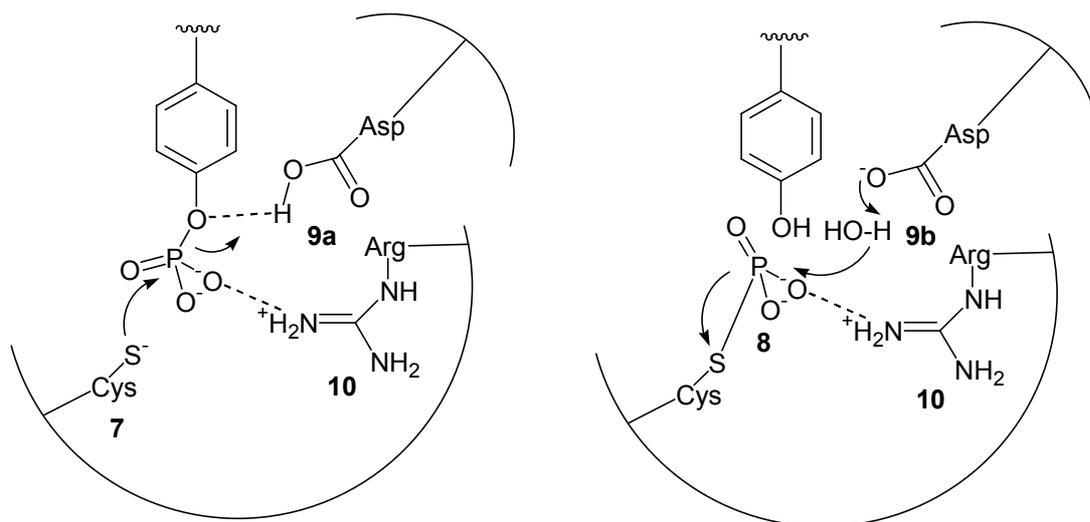


Abbildung 3 Katalysemechanismus der Protein-Tyrosin-Phosphatasen

Ein wichtiges Mitglied dieser Enzymklasse ist die Cdc25, die eine positive Rolle im Zellzyklus ausübt und als potentielles Target für die Krebstherapie untersucht wird.¹³

Es sind sowohl rezeptorähnliche PTPs, wie die CD45, die als positiver Regulator der T-Zell-Aktivierung fungiert und deshalb ein mögliches Target zur Bekämpfung von

Autoimmunerkrankungen oder Abstoßungsreaktionen bei Gewebetransplantationen darstellt,¹⁴ als auch intrazelluläre PTPs, wie die PTP1B, die eine wichtige Rolle bei der Insulin-abhängigen Signaltransduktion spielt, bekannt. Inhibitoren der PTP1B werden als potentielle Kandidaten zur Behandlung des TypII-Diabetes (Insulin-Resistenz) intensiv untersucht.¹⁵

2.2.2. Protein Serin/Threonin Phosphatasen

Die Struktur der Serin/Threonin-Phosphatasen weist keine Ähnlichkeit zu derjenigen der PTPs auf. Diese können durch die Sequenzhomologie ihrer katalytischen Untereinheiten in zwei Familien eingeteilt werden. Die wichtigsten Enzyme der sogenannten Phosphoprotein-Phosphatase (PPP) Familie sind die PP1 (Kapitel 2.1), die Protein Serin/Threonin Phosphatase 2A (PP2A) und die Protein Serin/Threonin Phosphatase 2B (PP2B), auch als Calcineurin bekannt. Die Aktivität der PP2B hängt als einzige von der Anwesenheit von Ca^{2+} -Calmodulin ab. Außerdem können die sonst sehr ähnlichen PP1 und PP2A durch die Empfindlichkeit gegenüber physiologischen Inhibitoren (Inhibitor-1 I-1 und Inhibitor I-2, die nur PP1 inhibieren) unterschieden werden. Die katalytische Einheit der drei Enzyme ist sehr homolog (z. B. PP1-PP2A, 50 % Aminosäureidentität); das katalytische Zentrum besteht aus einem konservierten Phosphoesterase-Motiv: DXH(X)nGDXXD(X)nGNHD/E (n=25).¹⁶ Auch die Röntgenstruktur der katalytischen Einheit der PP1 (PP1_C) und der PP2B (PP2B_C) sind im katalytischen Zentrum sehr ähnlich. Von der entsprechenden PP2A_C existiert zwar keine Röntgenstruktur, jedoch ein Homologiemodell basierend auf der Struktur der PP1.¹⁷ Der vorgeschlagene katalytische Mechanismus¹⁸ unterscheidet sich grundlegend von demjenigen der PTPs (Abbildung 4). Durch zwei Metallionen (im Falle der PP1 Fe^{2+} und Mn^{2+}) im katalytischen Zentrum wird zunächst der Phosphatmonoester gebunden. Anschließend greift ein überbrückendes, vermutlich deprotoniertes Wassermolekül den Phosphatmonoester direkt an. Der nukleophile Angriff wird hierbei von einem protonierten Histidin-Rest 125, der durch ein benachbartes Aspartat 95 stabilisiert wird, durch Protonierung des austretenden Alkoholats erleichtert. Interessanterweise werden durch diese katalytischen Untereinheiten *in vitro* eine Vielzahl unterschiedlicher Substrate (inklusive Tyrosinphosphaten) toleriert.

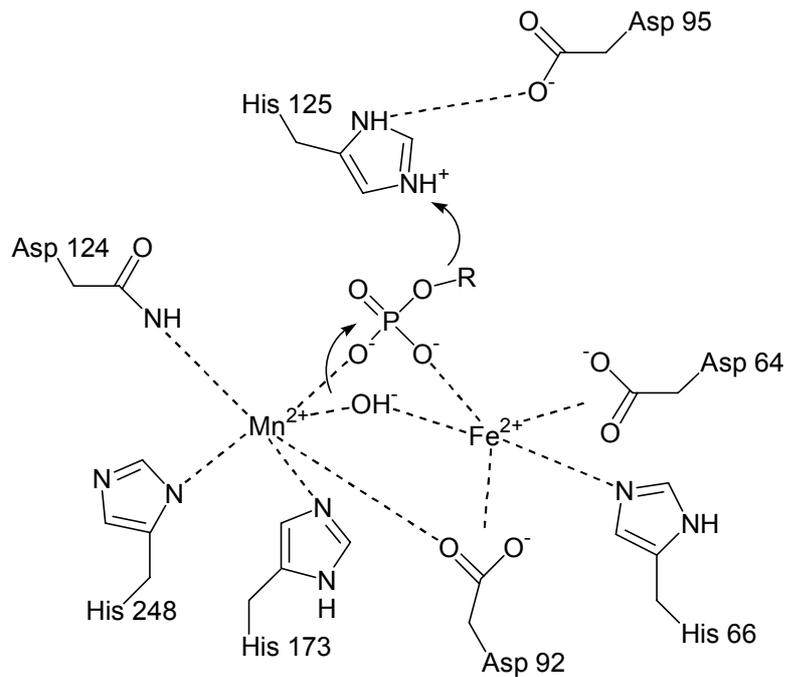


Abbildung 4 *Vorgeschlagener Katalysemechanismus der PP1*

Die Mechanismen der PP2A und der PP2B sind vermutlich ähnlich.

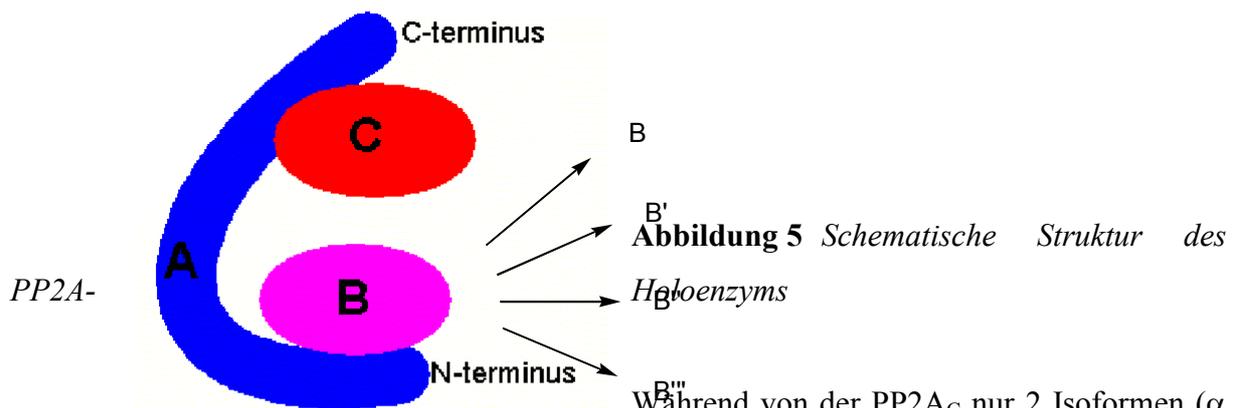
Die zweite Familie ist die der metallabhängigen Phosphoproteinphosphatasen (PPM), deren prominentester Vertreter die PP2C ist. Diese zeigen keine Sequenzhomologie zu den PPP und zeichnen sich durch eine absolute Abhängigkeit von Metallkationen (insb. Mg^{2+}) aus.

Während die katalytischen Untereinheiten der PPP große Ähnlichkeit aufweisen und hochkonserviert sind, assoziieren sie *in vivo* mit einer Vielzahl diverser Untereinheiten und bilden so sehr unterschiedliche Holoenzyme. So kann die PP1 mit einer Vielzahl von regulatorischen Einheiten assoziieren.⁸ Es wird vermutet, dass regulatorische Untereinheiten die subzelluläre Lokalisierung und die Substratspezifität steuern. Ganz ähnlich ist dies im Fall der PP2A, auf welche im folgenden etwas näher eingegangen wird.

2.3. Die Protein Serin/Threonin Phosphatase 2A (PP2A)

2.3.1. Struktur

In vivo kommt die PP2A hauptsächlich als Heterotrimer vor. Eine sogenannte scaffold-Untereinheit (PR65/A-Einheit) bildet hierbei das Grundgerüst und besteht aus 15, je 39 Aminosäure langen Tandem-HEAT repeats, die auch in anderen Proteinen vorkommen (so z.B. in der TOR-Kinase, dem Huntingtin-Protein, oder dem Transportprotein Importin- β). Das PR65/A kommt in 2 Isoformen α und β vor, die 86 % Sequenzidentität aufweisen, wobei die α -Form häufiger ist. Die Kristallstruktur der PR65/A zeigt ein bananenförmiges Gebilde, wobei der C-Terminus (Repeats 11 bis 15) die Bindungsstelle für die PP2A_C ist, während der N-Terminus (Repeats 1-10) eine weitere, regulatorische Einheit (B) bindet.¹⁹



Während von der PP2A_C nur 2 Isoformen (α und β) bekannt sind, wurden 4 nichtverwandte Familien von B-Untereinheiten B/PR55, B'/PR61, B''/PR72 und B''' identifiziert. Die Häufigkeit der jeweiligen B-Isoformen ist stark abhängig von Gewebe, Entwicklungsstadium und subzellulärer Lokalisation. Deshalb wird vermutet, dass die vielzähligen, unterschiedlichen und nicht selten gegenläufigen Aktivitäten der PP2A (s.u.) über die Rekrutierung von unterschiedlichen B-Einheiten gesteuert werden.^{20a} Z. B. werden die PR55/B β und die PR55/B γ vermehrt in Hirngewebe gefunden. PR61/B' Einheiten finden sich besonders bei nuklearer PP2A, und in der Tat wurden auf zahlreichen B-Untereinheiten dieses Typs nukleare Lokalisierungssequenzen (NLS) gefunden.^{20a} Auch können unterschiedliche B-Untereinheiten verschiedene Substratspezifitäten vermitteln. So dephosphorylieren B''/PR72-enthaltende Holoenzyme das Serin-120 und das Ser-123 des großen SV40 T-Antigen, während B/PR55 Trimere das Thr-124 dephosphorylieren.^{20b} Theoretisch sind mit

den bisher identifizierten Komponenten über 75 PP2A-Holoenzyme denkbar. Über die genaue physiologische Relevanz dieser Kombinationen ist jedoch nur wenig bekannt.

2.3.2. Biologische Funktion(en) der PP2A

Das klassische Bild der PP2A als rein negativer Regulator von Signaltransduktionswegen ist heute nicht mehr gültig. Vielmehr veranlasste die Komplexität und bisher noch nicht völlig verstandene Vielschichtigkeit dieses Enzyms, einige Autoren die PP2A als „Panoplie von Enzymen“ zu beschreiben.²¹ Hier kann deshalb nur ein exemplarisches, im besten Fall repräsentatives Bild dieser Enzymfamilie gegeben werden.

Die Aktivierung des Zellwachstums oder der Zelldifferenzierung erfolgt meist über die Anbindung eines extrazellulären Signalmoleküls, z. B. eines Wachstumshormons, an einen membranständigen Rezeptor, wobei intrazelluläre Kinasen aktiviert werden. Im Zuge dieser Signaltransduktion wird über eine Kaskade von weiteren Kinasen schließlich die Transkription der entsprechenden Proteine im Zellkern aktiviert.²² In diesem klassischen Bild sind die Kinasen v. a. für die Aktivierung, die Phosphatasen v. a. für die Deaktivierung von Signalkaskaden zuständig. Inzwischen zeichnet sich ab, dass die PP2A an (fast) allen Signalkaskaden direkt oder indirekt beteiligt ist. Interessanterweise übt sie sowohl positive (aktivierende) als auch negative (desaktivierende) Effekte aus. Welche dominieren, hängt letztendlich vom PP2A-Holoenzymenspektrum ab. Im folgenden wird die Rolle der PP2A anhand weniger Beispiele skizziert. Viele der Modelle sind aufgrund von Untersuchungen mit niedermolekularen Inhibitoren wie der Okada-Säure aufgestellt worden. Aufgrund der geringen Selektivität dieser Inhibitoren müssen sie allerdings mit einer gewissen Vorsicht betrachtet werden.

2.3.2.1. Die Rolle der PP2A in der MAP-Kinase-Kaskade

Zu den wichtigsten Signalkaskaden zählt sicherlich der MAP (Mitogen activated Protein)-Kinase-Weg (Abbildung 6).²³ Stark vereinfacht läuft er folgendermaßen ab: durch Anbindung eines extrazellulären Wachstumsfaktors (Growth factor) an zwei Rezeptor-Tyrosin-Kinasen (auch andere Rezeptoren, wie die G-gekoppelten-Rezeptoren, können den Ras-Weg aktivieren), phosphorylieren diese gegenseitig ihre cytoplasmatischen Domänen. Nach Anbindung eines eine SH-2-Domäne enthaltenden Adaptor (z. B. Grb2-SOS, „growthbinding

factor 2“ und „son of sevenless“), wird am membrangebundenen Ras ein GDP- durch ein GTP-Molekül ausgetauscht, wobei Ras aktiviert wird. Daraufhin wird eine MAP-Kinase-Kinase-Kinase (z. B. Raf) an der Membran rekrutiert, phosphoryliert und somit aktiviert. Raf wiederum phosphoryliert eine MAP-Kinase-Kinase (z. B. MEK), die wiederum eine MAP-Kinase (z. B. ERK) phosphoryliert. Letzendlich werden (unter anderem) Transkriptionsfaktoren im Zellkern aktiviert, wodurch die m-RNA für die Synthese von Proteinen transkribiert wird. Interessanterweise muss das Raf nach Anbindung an Ras am Ser-259 dephosphoryliert werden, um eine Aktivierung zu ermöglichen (Abbildung 6).

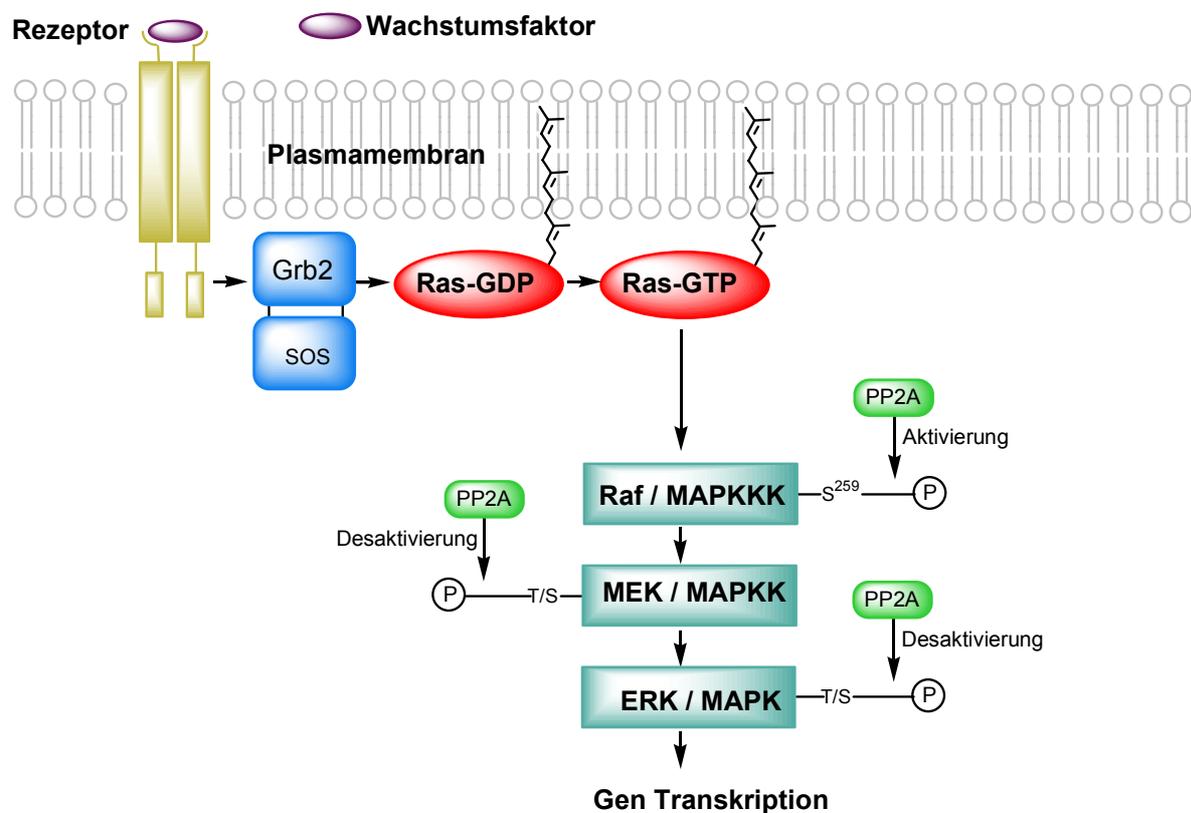


Abbildung 6 Rolle der PP2A in dem MAP-Kinase-Weg

Nur die von der PP2A durchgeführten Dephosphorylierungen sind dargestellt.

Offenbar ist das erforderliche Enzym die PP2A, die an der Zellmembran mit Raf assoziiert.²⁴ Durch Zugabe von Okadasäure wird die Aktivierung von Raf-1 verhindert. Dagegen hat die PP2A weiter unten (downstream) in der Kaskade einen negativen Effekt. *In vitro* dephosphoryliert und deaktiviert sie sowohl MEK als auch ERK,^{25, 26} während die Behandlung mit Okada-Säure zu einer Aktivierung der entsprechenden Kinasen führt.^{27, 28} Allerdings sind auch andere Phosphatasen, insbesondere die DSPs an diesen Prozessen beteiligt,²⁹ so dass die Bedeutung der PP2A für diese Prozesse nicht völlig klar ist.³⁰

2.3.2.2. Die Rolle der PP2A in der Insulin-abhängigen Signaltransduktion

Die Anbindung des Hormons Insulin an den Insulin-Rezeptor führt zu einer Aktivierung der Phosphoinositid-3-Kinase (PI-3K), die Phosphatidylinositol 3,4-bisphosphat und Phosphatidylinositol 3,4,5-Trisphosphat an der Plasmamembran generiert (Abbildung 7). Daraufhin bindet die Protein Kinase B (PKB) an die generierten Phospholipide und wird dort von 2 Kinasen, einer „Serin 473 Kinase“ und der PDK-1 am Thr-308 phosphoryliert und aktiviert.³¹ Der Gegenspieler zur PDK-1 ist die PP2A, die somit zum Abschalten des Signals führt.^{32, 33} Auch andere Funktionen der PDK-1, wie die Aktivierung der p70 S6 Kinase, die bei der Kontrolle der Translation eine wichtige Rolle spielt, werden offensichtlich durch die PP2A antagonisiert.³⁴ Somit ist die PP2A in der Lage, mitogene und anti-apoptotische Signale durch Insulin und ähnliche Faktoren zu unterdrücken.

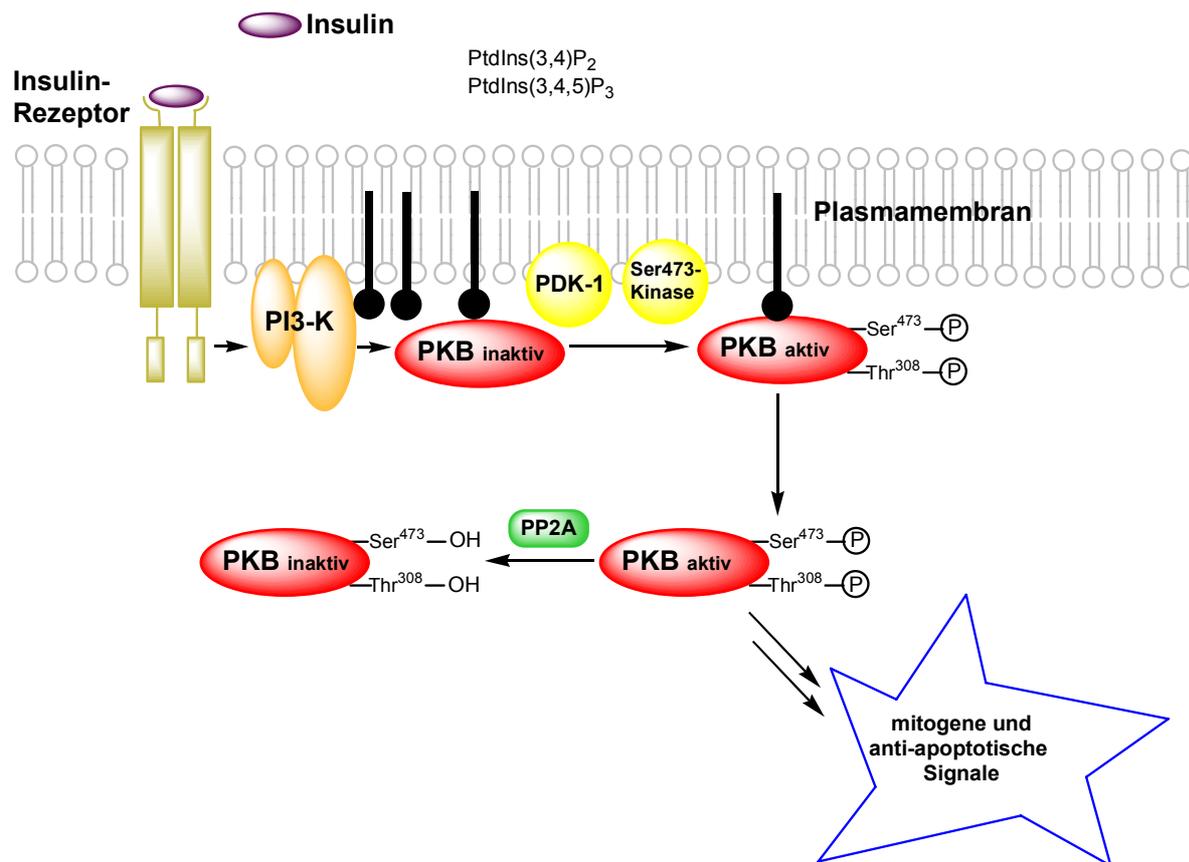


Abbildung 7 PP2A in der Insulin-abhängigen Signaltransduktion

2.3.2.3. Die Rolle der PP2A im Zellzyklus

Der Zellzyklus kann im wesentlichen in 4 Phasen unterteilt werden: die G1-Phase („first gap phase“), die S-Phase („synthesis phase“ = DNA Replikation), die G2-Phase („second gap phase“), die M-Phase (Mitose-Phase), nach der sofort die Zellteilung (Cytokinese) erfolgt (Abbildung 8). Das Voranschreiten im Zellzyklus wird durch Komplexe aus Cyclinen und den Cyclin-abhängigen Kinasen (CDKs) gesteuert. Die Aktivierung der Kinasen muss im richtigen Moment erfolgen, um das korrekte Durchlaufen der einzelnen Phasen des Zellzyklus zu garantieren.³⁵ Es stellte sich heraus, dass die PP2A bei diesen Prozessen eine entscheidende Rolle spielt. So hat die PP2A auf die G1-spezifischen CDKs eine aktivierende Wirkung. Die Inhibition der PP2A führt zu einer Erniedrigung der Konzentration der Cycline A, D2 und E und zu einer Induzierung der Transkription der CDK-Inhibitoren p21 und p27. Die G1-CDKs CDK2, CDK4 und CDK6 werden durch die PP2A außerdem vermutlich nach zusätzlichen Mechanismen aktiviert. Die Rolle der PP2A in der Veränderung des Phosphorylierungszustands der CDK4 wird noch diskutiert.³⁶ Die PP2A hält letztendlich das Retinoblastoma-Protein (pRB), das eine zentrale Rolle im Zellzyklus spielt, in einem phosphorylierten Zustand, indem es die entsprechenden CDKs (indirekt) aktiviert. Das dephosphorylierte pRB inhibiert den G1-S-Übergang durch Deaktivierung von Transkriptionsfaktoren. Als Konsequenz führt die Inhibition der PP2A (z. B. durch Okadasäure) zur Hypophosphorylierung des pRB und zum Verharren der Zellen in der G1-Phase. Die PP1 wirkt hier interessanterweise als PP2A-Antagonist, indem sie das pRB direkt dephosphoryliert.^{36, 37} Eine essentielle Rolle spielt die PP2A außerdem bei der Initiierung der DNA-Transkription, die vermutlich durch die Dephosphorylierung der Cdc6 zustandekommt.³⁸

Im Gegensatz zu diesen positiven Effekten in der frühen Phase des Zellzyklus übt die PP2A in dem G2-M Übergang, also im späten Verlauf des Zellzyklus, negative Effekte aus. Der verantwortliche Cyclin B / Cdc2 Komplex wird durch Dephosphorylierung an Thr-14/Tyr-15 und Phosphorylierung an Thr-161 (in diesem Zustand auch als MPF, „mitosis promoting factor“ bezeichnet) aktiviert. MPF phosphoryliert etliche Substrate, wie das Histon H1, Lamine, Vimentin, Cycline und Mikrotubuli-assoziierte Proteine, wobei mitotische Prozesse wie Chromosomen-Kondensation, Zellkernauflösung und Bildung der mitotischen Spindel initiiert werden.³⁹ Die PP2A kann MPF über 3 Mechanismen deaktivieren. Zum einen werden inhibitorische Phosphorylierungsstellen der Cdc2 (Thr-14/Tyr-15) durch die PP2A in phosphoryliertem Zustand gehalten. Die dafür verantwortliche Kinase, WEE-1, wird durch die PP2A dephosphoryliert.⁴⁰ Der Gegenspieler von WEE-1 ist die Cdc25, eine DSP. Diese wird vermutlich wiederum durch PP2A dephosphoryliert (an der Plx1 (Polo-like Kinase 1)-

Phosphorylierungsstelle) und somit inaktiviert.^{41, 42} Ein dritter Angriffspunkt für die PP2A ist die Cdc2 selbst, die am Thr-161 dephosphoryliert und somit deaktiviert werden kann. Allerdings ist eine andere Phosphatase, nämlich KAP (CDK-associated protein kinase) vermutlich hauptsächlich *in vivo* für diese letzte Dephosphorylierung von Bedeutung.^{43, 44} Die PP2A wird außerdem für die Zerstörung des Cyclins B gegen Ende der M-Phase verantwortlich gemacht. Interessanterweise scheinen die positiven Effekte der PP2A (G1/S-Phase) v.a. durch Holoenzyme mit B''-Untereinheiten vermittelt zu werden, während die negativen Effekte (G2/M-Phase) durch Holoenzyme mit B-Untereinheiten zustande kommen.²⁰ Anhand des Zellzyklus wird ganz besonders deutlich, dass unterschiedliche Holoenzyme der PP2A kontradiktorische Effekte haben können.

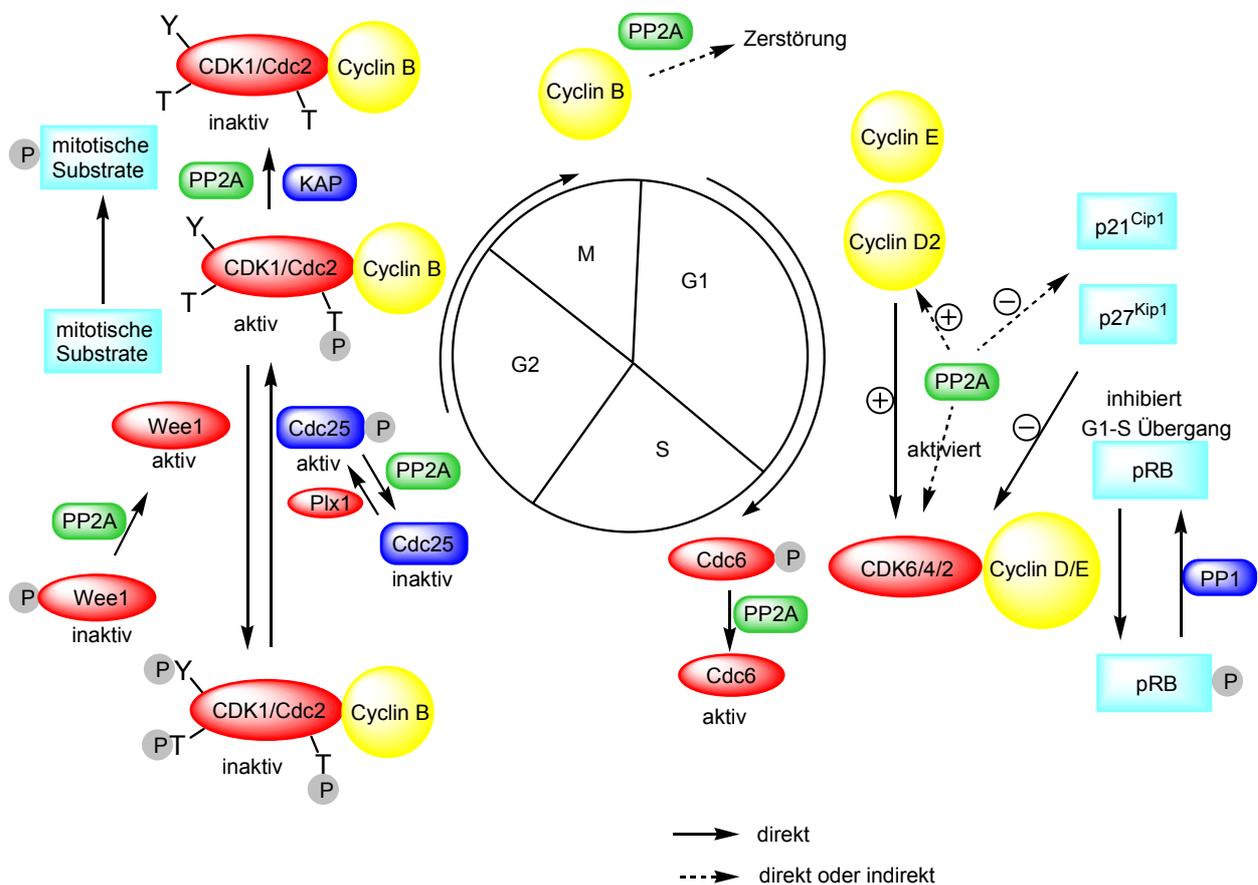


Abbildung 8 *PP2A im Zellzyklus*

Oft werden mehrere Stellen in den Substraten dephosphoryliert, auch wenn es in dieser Abbildung der Übersichtlichkeit halber nicht aufgezeigt wird.

2.3.2.4. Interaktionen mit weiteren Kinasen

Neben den oben beschriebenen Wirkungen sind zahlreiche Wechselwirkungen der PP2A mit weiteren Protein Kinase Kaskaden nachgewiesen worden.³⁰ So können diverse Ca^{2+} /Calmodulin abhängigen Kinasen (CaM-Kinasen) durch PP2A dephosphoryliert und somit die Ca^{2+} -abhängigen Signalkaskaden deaktiviert werden. Eine andere wichtige Proteinkinase, die Protein-Kinase C (PKC), das Target für die als Tumorpromotoren bekannten Phorbolster,⁴⁵ kann durch eine PR55 enthaltende PP2A dephosphoryliert und somit deaktiviert werden.⁴⁶ Eine weitere, bei Entzündungsreaktionen entscheidende Signaltransduktionskaskade, die durch Cytokine wie den Tumor Necrosis Factor α oder Interleukin-1 in Gang gesetzt wird, wobei letztendlich der Transkriptionsfaktor NF- κ B aktiviert wird, wird durch die PP2A „abgeschaltet“. Dies läuft vermutlich über die Dephosphorylierung (Deaktivierung) der Kinase IKK, die im aktiven Zustand den Inhibitor I κ B phosphoryliert, wodurch dieser proteolytisch gespalten wird und den gebundenen NF- κ B freisetzt.⁴⁷ Interaktionen der PP2A wurden auch in der Wnt-Signalkaskade, bei der der heterodimere Transkriptionsfaktor β -Catenin/TCF aktiviert wird,⁴⁸ in der TOR („target of rapamycin“)-Signalkaskade, die z.B. bei im Verlaufe von Organtransplantationen auftretenden Gewebeabstoßungsreaktionen eine Rolle spielt,⁴⁹ oder mit der Caspase-3⁵⁰ und Bcl-2,⁵¹ zwei bei der Apoptose-(dem programmierten Zelltod)-induktion wichtigen Proteinen, nachgewiesen.

2.3.2.5. PP2A und Alzheimer

PP2A dephosphoryliert die Neurofilamente NF-M und NF-L. Vermutlich wird dadurch sowohl die Stabilität von Neurofilamenten als auch die Interaktion mit anderen Komponenten des Cytoskeletts beeinflusst. Auch Mikrotubuli assoziierte Proteine wie tau werden durch PP2A dephosphoryliert.⁵² Dies ist besonders im Hinblick auf die Alzheimer-Erkrankung von Interesse, da die Hyperphosphorylierung von tau als ein entscheidender Mechanismus des Krankheitsverlaufs vorgeschlagen wurde.⁵³ Auch hier sind spezielle Isoformen der PP2A beteiligt, v. a. die B/PR55 α und die B/PR55 β .

2.3.2.6. PP2A als Oncogen

Die Okadasäure wurde als Tumor-Promotor beschrieben. Deshalb wurde lange Zeit PP2A als Tumorsuppressor angesehen.⁵⁴ Allerdings zeigte sich, dass eine entsprechende Aktivität bei anderen PP2A Inhibitoren, wie dem Cantharidin oder dem Tautomycin, nicht auftritt.⁸ Auch die positiven Wirkungen der PP2A im Zellzyklus passen nicht zur Rolle eines Tumorsuppressors (Kapitel 2.3.2.2). Desweiteren sind Knock-Out-Mäuse mit einem defekten PP2A_C-Gen nicht lebensfähig.⁵⁵ Tatsächlich sind aber Mutationen in A- und B-Untereinheiten der PP2A mit einigen Krebsarten in Verbindung gebracht worden, so dass zumindest diese Untereinheiten als Oncogene betrachtet werden können.

So wurden Mutationen in PR65 α (A-Untereinheit) vermehrt in Melanomen, Lungen- und Dickdarmkrebs gefunden, während Mutationen in PR65 β in 15 % von primären Lungen- und Dickdarmkarzinomen gefunden wurden.^{56, 57} Allerdings werden diese Befunde von anderen kritisch betrachtet.⁵⁸ Eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Metastasen wird der PR61 γ 1 (einer B-Einheit) zugeschrieben. Diese greift bei der Integrin-vermittelten Signaltransduktion, einem wichtigen Mechanismus der Adhäsion von Zellen an die extrazelluläre Matrix, ein. Die Adhäsion von Zellen an die extrazelluläre Matrix wird als zentraler Mechanismus der Zellmotilität und der Metastasierung angesehen.⁵⁹ Durch Anbindung der Integrin-Rezeptoren an Komponenten der extrazellulären Matrix (z. B. Kollagen oder Laminin) werden intrazellulär sogenannte Fokale Adhäsionskomplexe (FA) gebildet. Diese bestehen aus einer Ansammlung diverser Proteine, die als Adaptormoleküle (α -Actinin, Talin, Vinculin, Tensin, Paxillin), Cytoskelettkomponenten (Actin) oder Kinasen (z. B. FAK („focal Adhäsion kinase“) oder Src) fungieren (Abbildung 9). Über weitere Adaptor-Moleküle wie z. B. Grb2 können FAs andere Signalkaskaden aktivieren, wie z.B. die Ras-Kaskade. Sie steuern so Wachstums- und Differenzierungsprozesse in Abhängigkeit des Umfelds einer Zelle.

Typisch für die Bildung von FAs ist eine starke Zunahme der Tyrosinphosphorylierung der beteiligten Proteine, die vermutlich durch die räumliche Nähe der stark quervernetzten Proteine mit den involvierten Kinasen zustande kommt. Eine zentrale Rolle hierbei spielt die FAK, die durch die Integrin-Anbindung sowohl eine Autophosphorylierung erfährt als auch von Src phosphoryliert wird. Eines ihrer Substrate ist das Paxillin, ein essentieller, durch Tyrosinphosphorylierung regulierter Adaptor in den FAs.^{59, 60} Ausserdem scheint die Serin/Threonin-Phosphorylierung des Paxillins eine notwendige Voraussetzung für die Lokalisierung von Paxillin in FAs zu sein.⁶¹ Veränderungen der Phosphorylierungszustände von Paxillin und Vimentin wurden durch Zugabe von PP2A-Inhibitoren beobachtet (Kapitel 2.4.3.2). Auch eine *N*-terminal verkürzte, mutierte Form der PR61 γ 1 wurde in metastasierenden Melanomen nachgewiesen. Ein Modell geht davon aus, dass PR61 γ 1 die

Wechselwirkung zwischen der PP2A und Paxillin vermittelt. In den FAs fördert die PP2A (eventuell über einen indirekten Mechanismus) die Serin-Dephosphorylierung des Paxillins.⁶² Interessanterweise führt eine Inhibition der PP2A in einigen Fällen (mit Okadasäure) zu einer verstärkten Zellmotilität,⁶³ während in anderen Fällen (mit Cytostatin) anti-metastatische Eigenschaften beschrieben wurden (Kapitel 2.4.3.2). Auch sind die Effekte der mutierten PR61 γ 1 nicht identisch mit denen, die bei einer Okadasäure-Inhibition erhalten werden.⁶²

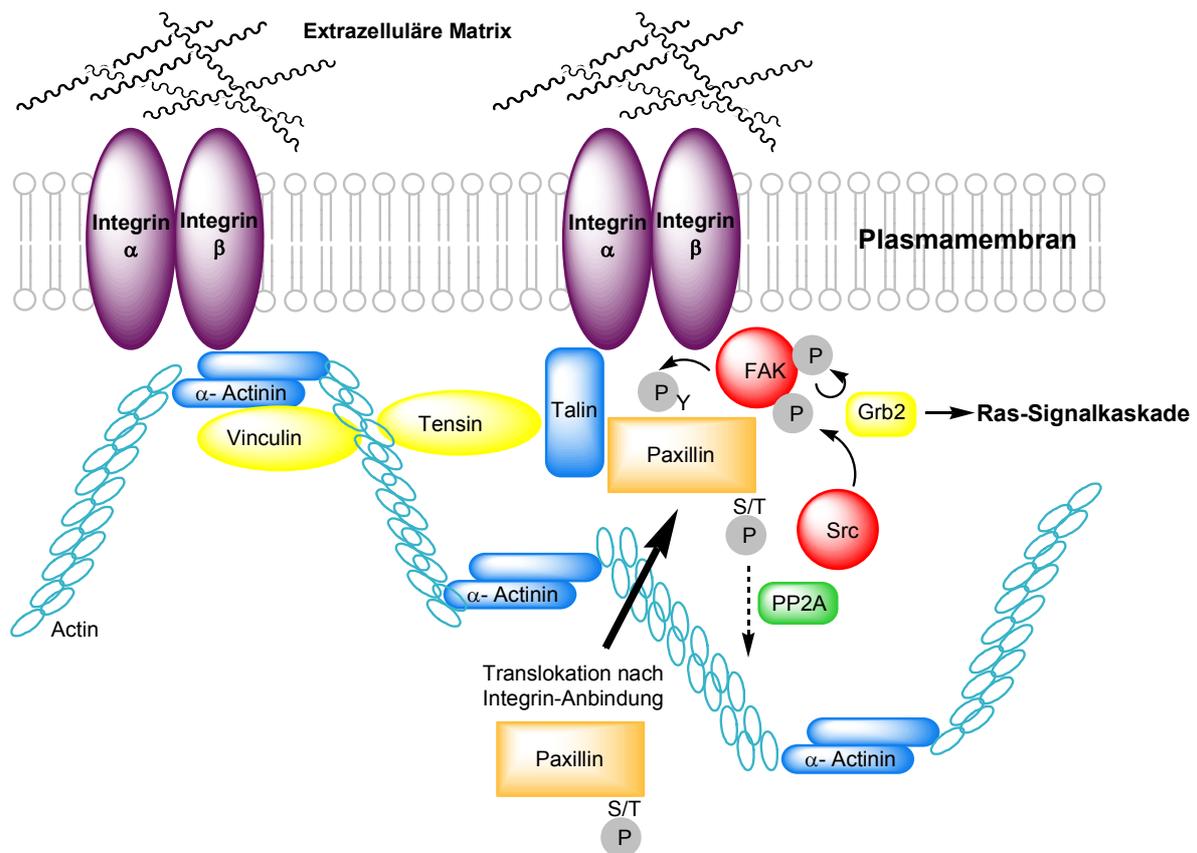


Abbildung 9 Die PP2A in der Integrinvermittelten Zelladhäsion

Eine Inhibition der PP2A führt zur Veränderung des Phosphorylierungszustandes der Komponenten von Fokalen Adhäsionskomplexen, insbesondere von Paxillin, und beeinflusst so die Stabilität der Zell-Adhäsion an der extrazellulären Matrix. Viele der Effekte sind vermutlich indirekter Natur und noch kaum verstanden.

2.4. Inhibitoren der PP2A⁴

2.4.1. Endogene Inhibitoren

Bis heute wurden 2 endogene, hochselektive peptidische Inhibitoren der PP2A entdeckt. Es handelt sich hierbei um die Proteine I-1^{PP2A} (auch PHAP-I, „putative histocompatibility leukocyte antigens class II associated protein I) und I-2^{PP2A} (auch SET, PHAP-II oder TAF).⁶⁴ Diese sind in nanomolekularer Konzentration wirksam und inhibieren nicht die anderen Serin/Threonin-Phosphatasen, insb. nicht die PP1. Leider bringen sie für biomolekulare Untersuchungen als Proteine alle Nachteile von Peptiden mit sich, wie ein Mangel an Zellmembrandurchgängigkeit und eine hohe Protease-Empfindlichkeit.

2.4.2. Virale Proteine

Bei der zentralen Rolle der PP2A in zellulären Prozessen ist es nicht erstaunlich, dass mehrere Viren die PP2A als ideales Target anvisiert haben. Sehr oft wird dabei die Aktivität und Substratspezifität der PP2A zugunsten des Virus moduliert. So kann das kleine T Antigen des Affenvirus SV40, einem Oncovirus, gewisse B-Untereinheiten aus dem trimeren PP2A-Holoenzym verdrängen und somit die entsprechenden PP2A-Holoenzyme deaktivieren.⁶⁵ Das kleine und das mittlere Antigen des Polyoma-Virus können an PP2A_C binden und ihr eine Tyrosin-Phosphatase-Aktivität verleihen.⁶⁶ Auch HIV-Proteine sind als Binder und Aktivatoren von PR-61-enthaltenden PP2A-Holoenzymen identifiziert worden, die ein Verharren der Zellen in der G1-Phase erzwingen.⁶⁷

2.4.3. Naturstoffe^{4, 8}

Auch Mikroorganismen haben eine große Breite an niedermolekularen, teilweise sehr potenten Inhibitoren der PP2A als Schutz vor natürlichen Feinden hervorgebracht. Die am längsten bekannten, am katalytischen Zentrum bindende Naturstoffe werden der „Okadasäure-Klasse“ zugerechnet. Eine neue Klasse von Inhibitoren mit einem anderen Inhibitionsmechanismus bilden dagegen die Naturstoffe des „Fostriecin-Typs“.

2.4.3.1 *Naturstoffe der Okadasäure-Klasse*

2.4.3.1.1. *Cyclopeptide*

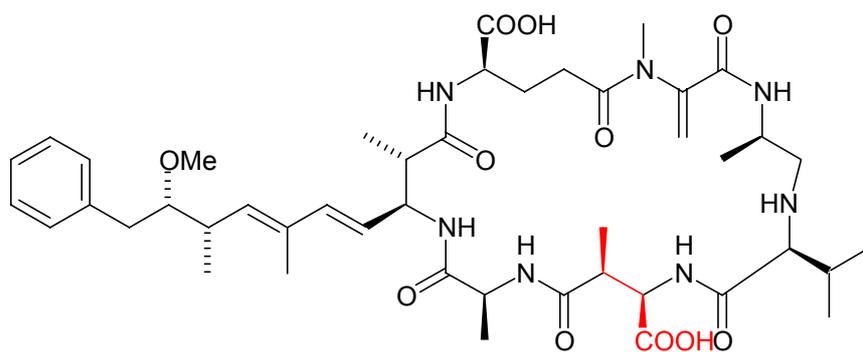
Die Mikrocystine **11** und die verwandten Nodularine sind hochtoxische Cyclohepta- bzw. Cyclopentapeptide und verursachen immer wieder tödliche Vergiftungen (besonders ausgeprägt ist die Lebertoxizität) bei Tier und Mensch durch Verseuchung der Gewässer durch Cyanobakterien.⁶⁸ Sie inhibieren sowohl die PP2A als auch die PP1 im subnanomolaren Bereich (Abbildung 10). Für die Inhibition stellten sich die Carboxyfunktion des Glutamats⁶⁹ und die charakteristische, lipophile Seitenkette der ungewöhnlichen Aminosäure „Adda“⁷⁰ als essentiell heraus.

2.4.3.1.2. *Terpenoide*

Neben dem mikromolekularen Inhibitor Thyrsiferylacetat **12** (dieser gehört allerdings nicht zur Okadasäureklasse), der von Rotalgen produziert wird, ist aus der Terpenoid-Klasse insbesondere der bisher einfachste PP2A-inhibierende Naturstoff, das Cantharidin **13**, erwähnenswert. Dieses wurde im 19. Jahrhundert zur Bekämpfung von Warzen eingesetzt und ist die wirksame Komponente des als „spanische Fliege“ bekannten Aphrodisiakums. Es wird vermutet, dass die durch Hydrolyse entstehende Disäure **14** den eigentlichen Inhibitor darstellt.¹⁷ Cantharidin **13** ist ein nanomolekularer Inhibitor der PP2A und ein nur äußerst schwacher Inhibitor der PP1. Aufgrund seiner ausgesprochenen Toxizität ist Cantharidin jedoch nur von begrenztem Nutzen für eine therapeutische Anwendung.⁷¹

2.4.3.1.3. *Polyketide*

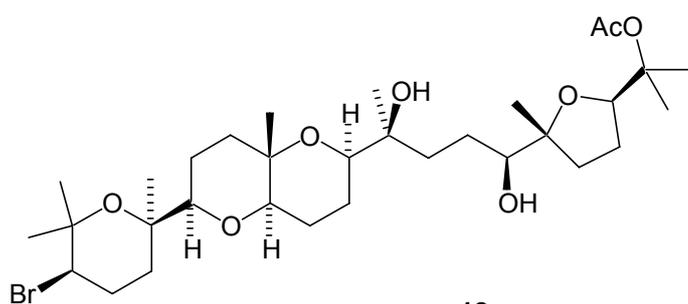
Der vielleicht wichtigste Inhibitor der PP2A ist die Okadasäure **15**.⁷² Der Name rührt von der Isolierung aus dem Schwamm *Halichondria okadaei*, jedoch wird dieser Naturstoff in Wirklichkeit von Plankton (Dinoflagellaten) produziert.

IC₅₀ PP2A (PP1)

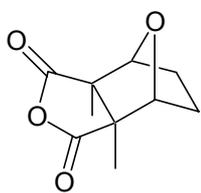
11

Microcystin LA

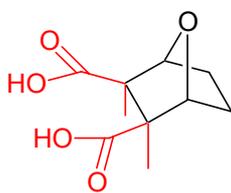
0.1 nM (0.1-1nM)



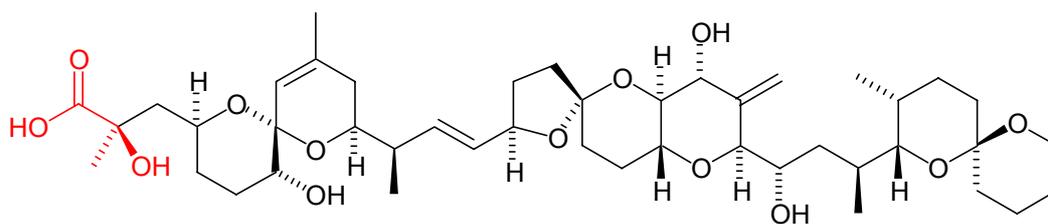
12

Thysiferyl-23-acetat4-16 μ M (>1 mM)

13



14

Cantharidin40-200 nM (0.5-2 μ M)

15

Okadasäure

0.2-1 nM (3-20 nM)

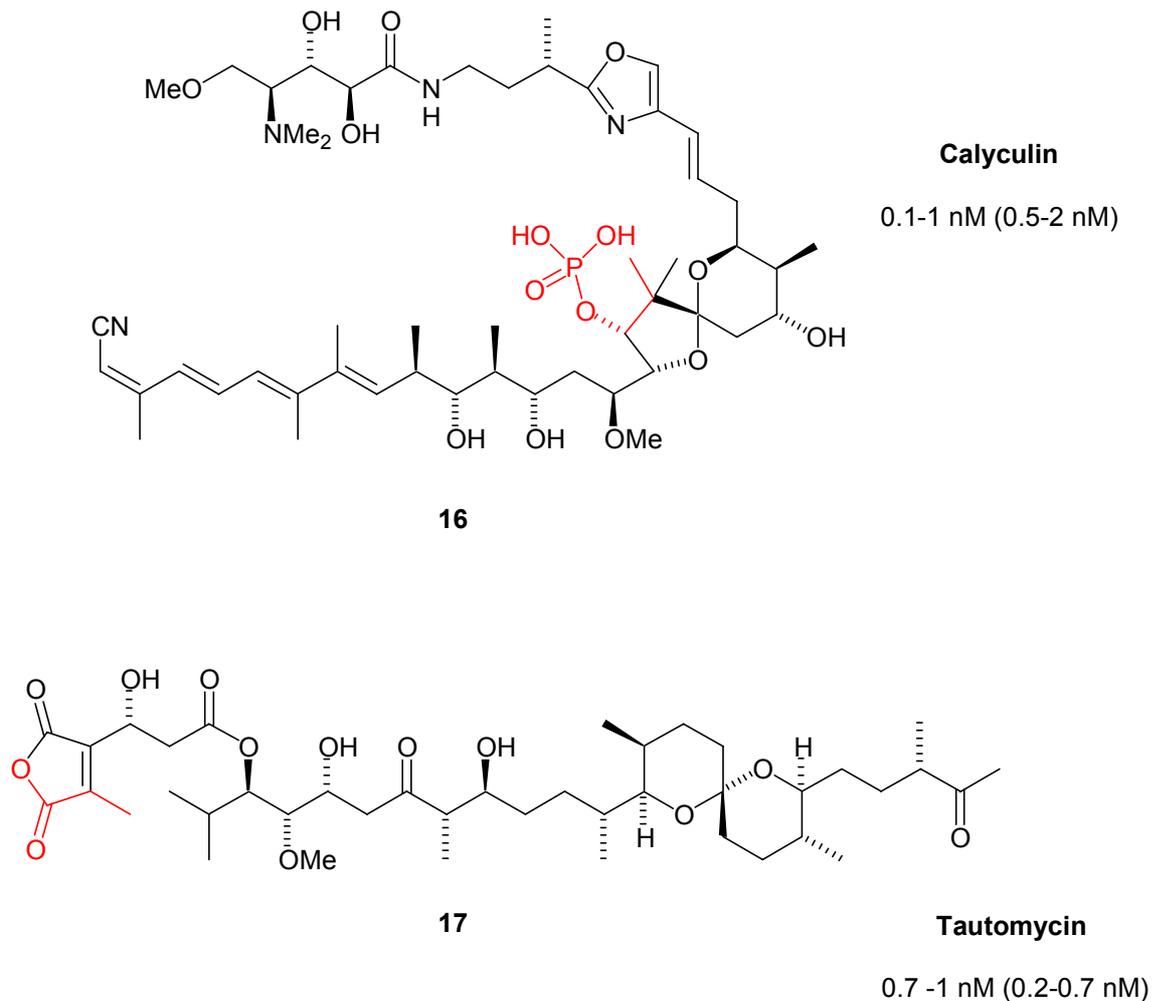


Abbildung 10 *Naturstoffe der Okadasäureklasse und IC_{50} -Werte gegen PP2A/PP1*

Der Naturstoff fällt v.a. durch seine charakteristischen Spiroketal-Strukturelemente und seine freie, in α - Stellung hydroxy- und methylsubstituierte Carboxyfunktion auf. Okadasäure hat als DSP-Toxin („diarrhetic shellfish poisoning“) große Bedeutung und verursacht Vergiftungen beim Menschen durch Verzehr von kontaminierten Muscheln. Symptome sind Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.⁷³ Genauso wichtig wurde die Okadasäure als subnanomolarer PP2A-Inhibitor als *das* molekularbiologische Standardwerkzeug der Serin/Threonin-Phosphataseforscher.⁷⁴ Die PP1 wird ca. 100 mal schwächer inhibiert als die PP2A, während die PP2B und die PP2C nicht (oder nur schwach) inhibiert werden.⁷⁵ Nahezu alle Aussagen hinsichtlich der Rolle der PP2A in molekularbiologischen Vorgängen sind durch Einstellung einer niedrigen, „PP2A-selektiven Konzentration“ der Okadasäure getroffen worden.³⁶ Selektivere Inhibitoren sind erwünscht, um die Sicherheit der getroffenen Aussagen weiter zu erhöhen. Ein weiteres Problem stellen die „neuen“ Phosphatasen PPX dar, die große Homologie zur PP2A aufweisen und ebenfalls durch die Okadasäure inhibiert

werden.⁴ Eine der zukünftigen Herausforderungen wird es sein, zwischen diesen Phosphatasen differenzieren zu können.

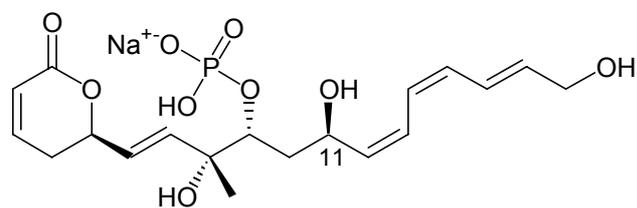
Ein weiterer, wichtiger Vertreter aus der Klasse der Polyketide ist das aus Schwämmen (*Discodermia calyx*) isolierte Calyculin **16**.⁷⁶ Dieses zeichnet sich durch eine amidische und Oxazol enthaltende Nordhälfte, einem mittleren, spiroketalischen Anker mit einer angeknüpften Phosphatgruppe, und einem mehrfach ungesättigten, lipophilen Rest als Südhälfte aus. Calyculin ist ein potenter, subnanomolarer Inhibitor sowohl der PP1 als auch der PP2A.

Auch das Tautomycin **17**, das vermutlich wie das Cantharidin als Dicarbonsäure die PP2A deaktiviert, und aus einem *Streptomyces* Bakterium isoliert wurde,⁷⁷ ist ein subnanomolarer Inhibitor sowohl der PP1 als auch der PP2A.⁷⁸

Die bisher besprochenen Naturstoffe (Microcystin **11**, Cantharidin **13**, Okadasäure **15**, Calyculin **16**) inhibieren die PP2A nach einem ähnlichen Mechanismus, indem sie ein Phosphothreonin imitieren.¹⁷ Die polare Gruppe (COOH, Phosphat) bindet an die Metallzentren, während die in Nachbarschaft vorhandene Methylgruppe eine hydrophobe Wechselwirkung (vermutlich mit dem His 237) eingeht (hervorgehobene Strukturen in Abbildung 10). Eine wichtige Komponente des Enzyms ist der flexible β 12- β 13 Loop, der für die unterschiedliche Wechselwirkung mit der PP1 und der PP2A v. a. im Falle der Okadasäure verantwortlich gemacht wird.¹⁷

2.4.3.2 Naturstoffe der Fostriecin-Klasse

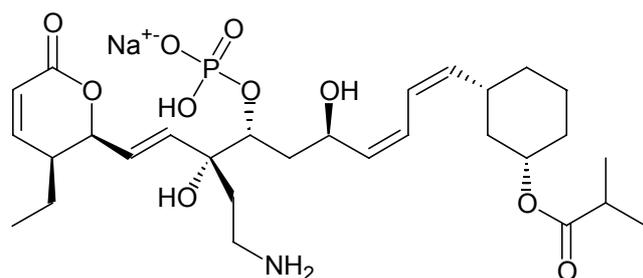
Zu einer anderen Klasse von PP2A-Inhibitoren gehört ihr prominentester Vertreter, das Fostriecin **17**. Dieses wurde 1983 aus *Streptomyces pulveraceus* (Subspezies *fostreus*) isoliert.⁷⁹ Weitere Vertreter sind die Phoslactomycine, z. B. **18**, die aus *Streptomyces*-Stämmen isoliert wurden.⁸⁰ Charakteristische Struktur motive sind das α - β -ungesättigte δ -Lacton, die vorhandene Phosphatgruppe und das konjugierte Di- oder Trien am lipophilen Ende (Abbildung 11). Auch ein sulfatiertes Analogon, das Sultriacin **19**, ist bekannt.⁸¹ Cytostatin **20** wurde 1994 durch Ishizuka et al. aus einem bis dato unbekanntem *Streptomyces*-Stamm isoliert.⁵ Als strukturelle Besonderheiten dieses Naturstoffs sind das Fehlen der Doppelbindung in Nachbarschaft zum Lacton-Ring und der tertiären Hydroxy-Gruppe in Nachbarschaft zum Phosphat hervorzuheben. Im Gegensatz hierzu tauchen drei zusätzliche Methylgruppen (an C-4, C-6 und C-10) auf.

IC₅₀ PP2A (PP1)

17

Fostriecin

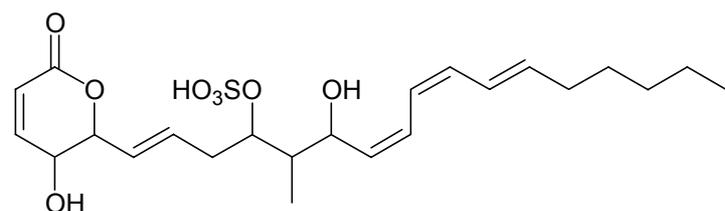
3.4-40 nM (131 μM)



18

Phoslactomycin A

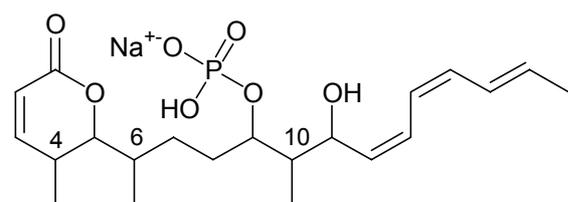
3.7 μM (> 1mM)



19

Sultriecin

nicht bekannt



20

Cytostatin

0.21 μM (>250 μM)

Abbildung 11 *Naturstoffe der Fostriecin-Klasse und IC₅₀-Werte gegen PP2A/PP1*

Im Gegensatz zum Fostriecin **17** und den Phoslactomycinen **18**, deren absolute Konfigurationen mittels NMR-spektroskopischer Methoden aufgeklärt wurden,⁸² wurde im Fall des Cytostatins **20** die relative und absolute Konfiguration nicht bestimmt.⁸³

Für diese Naturstoffklasse sind eine ganze Reihe von interessanten biologischen Aktivitäten beschrieben worden, die hier nur kurz aufgezählt werden sollen: antifungale Aktivität für Sultriecin (*in vitro*),⁸¹ antimycotische Aktivität für Fostriecin,⁸⁴ Antitumoraktivität für Sultriecin (*in vitro* und *in vivo* gegen P388, L1210 Leukämie-Zelllinien, B16 Melanomen),⁸¹

für Fostriecin (*in vitro* gegen L1210, HCT-8- und weiteren Zelllinien und *in vivo* gegen P388 und L121 Leukämien, nicht jedoch gegen solide Tumore wie B16-Melanomen⁸⁵), und Induktion von Cytokinen (z. B. die Interleukine IL-6 und IL-11) für die Phoslactomycine (*in vitro*, Knochenmarkzellen),⁸⁶ thrombopoietische Aktivität für die Phoslactomycine (*in vivo*),⁸⁷ Insbesondere das Fostriecin wurde intensiv untersucht und ging als Antitumor-Antibiotikum in die klinische Phase I.⁸⁸ Cytostatin zeigte eine ausgeprägte *in vitro* Cytotoxizität (IC₅₀ 0.042-0.572 µg/ml) gegen verschiedene Tumorzelllinien (L1210, P388, EL-4, B-16, IMC, Meth A Fibrosarcoma, A431)⁵ und anti-metastatische Aktivität (1.25 mg/kg, 19 Tage) gegen B16-Melanoma *in vivo* (Mäuse).⁸⁹ Die anti-metastatische Aktivität steht vermutlich mit der *in vitro* beobachteten Inhibition der Adhäsion von B-16 Tumorzellen an Komponenten der extrazellulären Matrix (Laminin, Collagen IV) in direktem Zusammenhang.⁵ Hier ist von Interesse, dass Cytostatin die Tyrosinphosphorylierung von FAK und Paxillin inhibiert, während die Serin/Threonin-Phosphorylierung von Paxillin verstärkt wird. Vermutlich ist also die PP2A-Inhibition mit einer Störung des korrekten Aufbaus von FAs (Kapitel 2.3.2.5) verknüpft, wodurch die Adhäsion an die extrazelluläre Matrix (EM) unterbunden wird. Auch andere Mitglieder dieser Naturstoffklasse, die Phoslactomycine **18**, induzieren eine Hyperphosphorylierung von Vimentin, einer weiteren Komponente von FAs.⁹⁰ Gleichzeitig wurde eine Depolymerisierung von Actinfilamenten, die für die Vernetzung der FAs wichtig sind, beobachtet.

Cytostatin **20** induzierte die Apoptose in einer hematopoietischen Krebs-Zelllinie (EL-4), während eine solide Tumorzelllinie (B-16) nur wenig beeinflusst wurde. Eine genauere Betrachtung zeigte, dass die Cycline D1, E, A, und B1 durch Cytostatin-Behandlung in EL-4-Zellen abnahmen. Um die Befunde zu erklären, gehen die Autoren von einer Regulation der Apoptose durch die erwähnten Cykline aus.⁹¹ Fostriecin scheint gegen solide Tumorzelllinien eine geringe Aktivität zu besitzen. Es wurde postuliert, dass hier der Importmechanismus in die Zelle, der im Fall des Fostriecins vermutlich über den reduzierten Folat-Carrier verläuft, im Fall von soliden Tumoren nicht wirksam sein könnte.⁹² Im Gegensatz dazu zeigen Sultricin **19** und Cytostatin **20** jedoch gegen B16-Zelllinien Aktivität. Darüber, ob dafür vielleicht unterschiedliche Wechselwirkungen mit dem reduzierten Folat-Carrier verantwortlich sind, oder andere Ursachen eine Rolle spielen, kann im Moment nur spekuliert werden. Für alle Mitglieder dieser Naturstoffklasse, außer Sultricin **19**, wurde eine hochselektive Inhibition der PP2A_C, nicht jedoch der PP1 nachgewiesen. Interessanterweise sind sowohl Fostriecin **17** als auch Cytostatin **20** nicht kompetitiv zu Inhibitoren der Okadasäureklasse. Auch zeigte eine Lineweaver-Burke-Auftragung der kinetischen Daten für

Cytostatin eine nicht-kompetitive Inhibition gegen PNPP als Substrat.⁹³ Die genaue Bindungsstelle dieser Naturstoffe an der PP2A_C ist nicht bekannt. Jedoch scheint eine Beteiligung des β 12- β 13 Loops (wie bei der Okadasäure) oder der C-terminalen Domäne ausgeschlossen, wie Chimär-Konstrukte zwischen der PP1 und der PP2A beweisen.⁹⁴ Somit verläuft die Inhibition der PP2A durch diese Naturstoffklasse nach einem neuen, bis *dato* unbekanntem Mechanismus. Diese Inhibitoren sind zwar um ein bis drei Größenordnungen weniger potent als die Okadasäure, sie zeigen jedoch eine bisher unerreichte Selektivität, was sie zu einmaligen molekularbiologischen Werkzeugen macht.

Struktur-Aktivitätsbeziehungen sind nur spärlich vorhanden und durch Derivatisierung der isolierten Naturstoffe durchgeführt worden. Während dephosphorylierte Verbindungen keine Phosphatase-Inhibition oder Cytotoxizität mehr aufweisen,⁹³ ist für desulfatiertes Sultricin in einem Fall eine cytotoxische Aktivität in einer Krebs-Zelllinie beschrieben worden.⁸¹ Die Entfernung der terminalen Hydroxy-Gruppe des Fostriecins führte zu keiner wesentlichen Veränderung der *in vitro* Cytotoxizität, während eine Acetylierung der C-11-Hydroxygruppe (Numerierung) oder eine Ringöffnung des Lactons zu einem Einbruch in der Cytotoxizität führen.⁸⁵ Eine Veränderung des Cyclohexanring-Substituenten oder N-Acetylierung führt zu keiner wesentlichen Veränderung der thrombopoietischen Aktivität der Phoslactomycine.⁸⁷ Allerdings darf spekuliert werden, ob diese an ganzen Zellen beobachteten SAR-Daten durch einen veränderten Transport in die Zelle (s. o.) oder eine Veränderung der Phosphatase-Inhibition verursacht werden.

An dieser Stelle sei noch erwähnt, dass möglicherweise nicht alle biologischen Aktivitäten der Mitglieder dieser Klasse durch die Inhibition von Phosphatasen zustandekommen. In der Tat wurde Fostriecin zunächst als (wenn auch schwacher, $IC_{50} = 40 \mu\text{M}$) Inhibitor der Topoisomerase-II (Topo II) identifiziert.⁹⁵ Die hiermit verknüpfte Störung der DNA-Synthese war die ursprüngliche Motivation für klinische Untersuchungen des Naturstoffs als Anti-Krebsmittel. Erst später wurde die PP2A-inhibitorische Aktivität entdeckt,⁹⁶ und einige Autoren sind immer noch der Ansicht, dass hauptsächlich die TopoII-Inhibition für die Aktivität von Fostriecin gegen Krebszellen verantwortlich ist.⁹²

2.5. Möglichkeiten für die Synthese der Naturstoffe der Fostriecin-Klasse

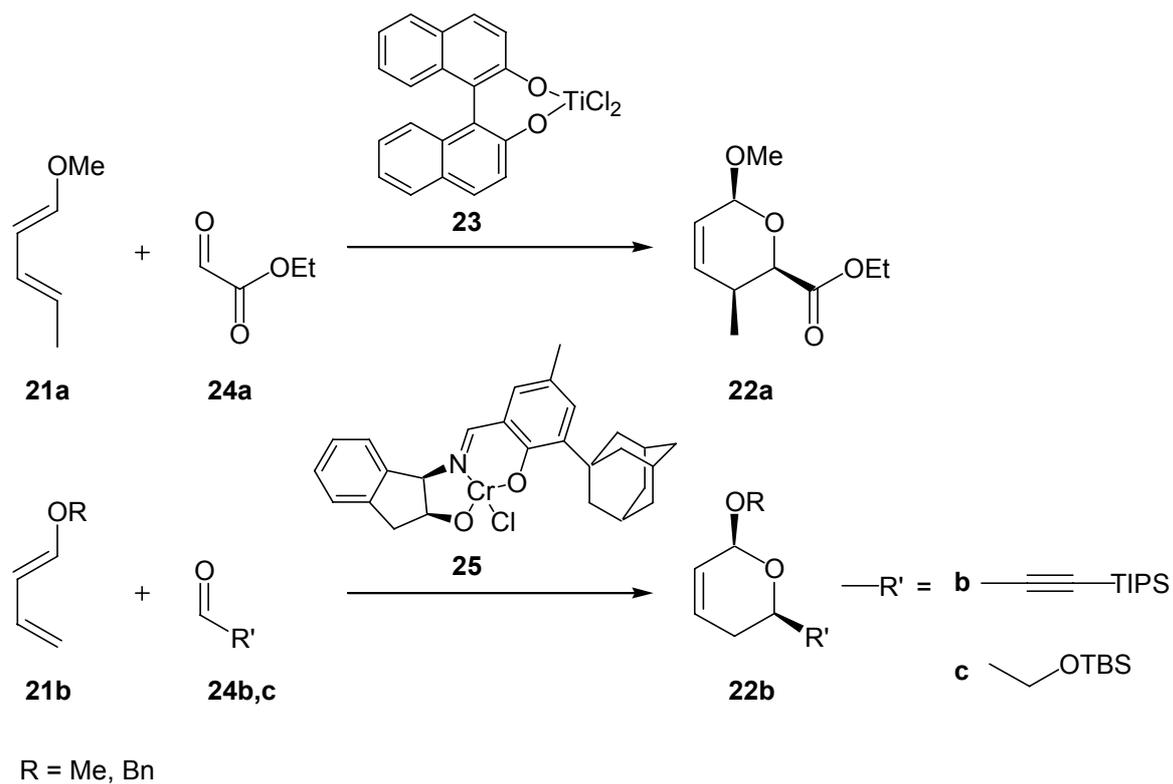
Die außergewöhnlichen biologischen Eigenschaften der Naturstoffe der „Fostriecin-Klasse“ werden um ihre einmalige chemische Struktur bereichert. Die drei wesentlichen Merkmale, die α,β -ungesättigte δ -Lacton-Einheit, die Phosphatgruppe und das (*Z, Z*)-Dien bzw. das (*Z, Z, E*)-Trien kommen für sich auch in anderen Naturstoffen vor. Im folgenden werden synthetische Möglichkeiten für diese Strukturelemente diskutiert.

2.5.1. Das α,β -ungesättigte δ -Lacton

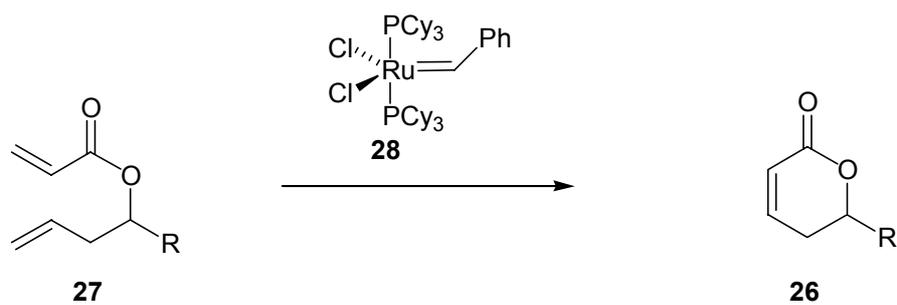
Da dieses Strukturelement in zahlreichen Naturstoffen vorkommt,⁹⁷ sind in den letzten Jahren mehrere entsprechende synthetische Methoden entwickelt worden. Den vermutlich schnellsten Zugang aus einem Dien **21** und einem Aldehyd ermöglicht die Hetero-Diels-Alder-Addition, die in enantioselektiver Weise v.a. von Mikami und Jacobsen entwickelt wurden und die entsprechenden Lactolether **22** liefert (Schema 1). Diese können einfach durch Entschützung und Oxidation in die Lactone überführt werden (nicht gezeigt). Während die Mikami-Variante unter Verwendung des BINOL-Titankatalysators **23** nur mit Aldehyden des Glyoxylat-Typs **24a** funktioniert,⁹⁸ ist die Jacobsen-Variante mit einem Salen-basierten Chrom-Komplex **25** als Katalysator nur für in γ -Position unsubstituierte Lactone beschrieben worden.⁹⁹ Die Anwendungsbreite dieser Reaktion scheint also recht limitiert zu sein.

Die zweite Möglichkeit besteht in der Ringschlussmetathese (RCM) mit dem Grubbs-Katalysator **28**, die von mehreren Arbeitskreisen für den Aufbau dieses Lactons **26** angewandt wurde (Schema 2).¹⁰⁰

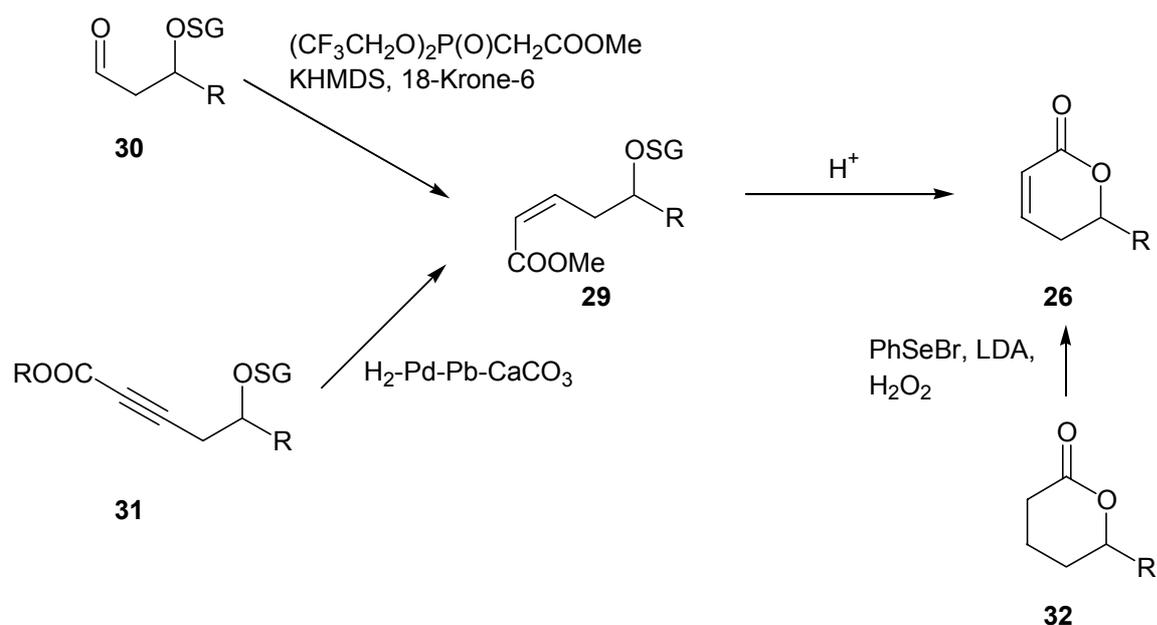
Die dritte wichtige Möglichkeit besteht darin, das Lacton **26** aus einem *Z*-konfigurierten α,β -ungesättigten Ester **29** durch saure Lactonisierung zu generieren (Schema 3).¹⁰¹ Der benötigte Ester **29** kann durch *Z*-selektive Still-Gennari-Olefinierung eines Aldehyds **30**¹⁰² oder durch partielle Hydrierung eines Alkynylcarbonsäureesters **31** erhalten werden.¹⁰³ Eine weiterer Zugang zu dem ungesättigten Lacton besteht aus dem entsprechenden gesättigten Lacton **32**, z. B. durch Selenierung mit anschließender oxidativer Eliminierung.¹⁰⁴



Scheme 1 *Aufbau des Lactons als Lactolether durch enantioselektive Hetero-Diels-Alder-Reaktion*

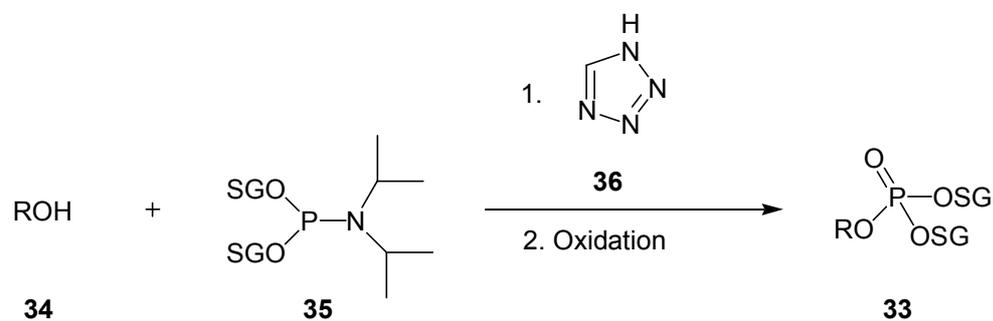


Scheme 2 *Aufbau des Lactons durch Ringschlussmetathese*



Schema 3 Weitere Synthesemethoden zur Herstellung des Lactons **26**

2.5.2. Das Phosphat

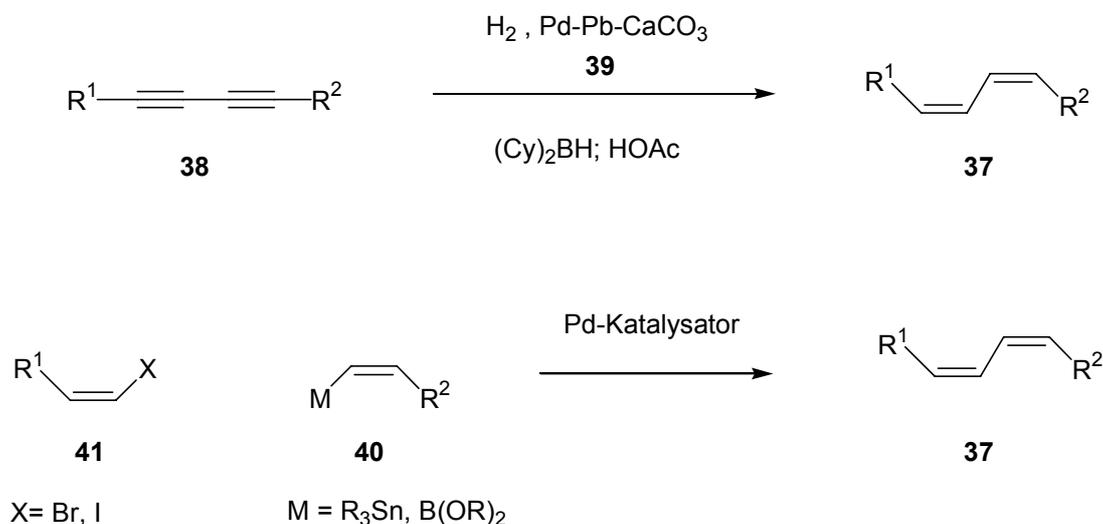


Schema 4 Synthese von Phosphorsäuretriestern mit der Phosphoramidit-Methode

Phosphate **33** können durch Reaktion des zu phosphorylierenden Alkohols **34** entweder mit Phosphor(V)-Elektrophilen oder mit Phosphor(III)-Elektrophilen mit anschließender Oxidation gewonnen werden. Durchgesetzt haben sich v.a. in der DNA-Synthese die Phosphor(III)amidite **35** als Elektrophile.¹⁰⁵ Diese reagieren unter Säurekatalyse, (mit Tetrazol **36**, Schema 4) glatt mit einer Reihe von Alkoholen **34**, sind aber gegenüber den Phosphorsäurechloriden weniger feuchtigkeitsempfindlich und somit leichter zu handhaben.

2.5.3. (Z,Z)-Diene bzw. (Z,Z,E) Triene

(*Z,Z*)-Konfigurierte Diene **37** können durch partielle Hydrierung ausgehend von den entsprechenden Diinen **38** hergestellt (Schema 5) werden.¹⁰⁶ Hierfür eignen sich insbesondere partiell vergiftete Palladium-Katalysatoren, wie der Lindlar-Katalysator **39** (Palladium auf Calciumcarbonat mit Blei vergiftet)¹⁰⁷ oder der Rosenmund-Katalysator (Palladium auf Bariumsulfat).¹⁰⁸ Eine Alternative bietet die Hydroborierung mit anschließender Protolyse.¹⁰⁹ Eine neuere Methode stellt die Palladium-katalysierte sp^2 - sp^2 Kreuzkupplung, wie z. B. die Suzuki-Kupplung (Alkenylbor-Verbindung **40a** und Alkenylhalogenidverbindung **41**)¹¹⁰ oder die Stille-Kupplung (Alkenylstannan **40b** und Alkenylhalogenidverbindung **41**), dar.¹¹¹ Die wesentlichen Vorteile dieser letzteren Methode sind zum einen die milden Reaktionsbedingungen mit der verbundenen Toleranz einer breiten Gruppe von Funktionalitäten, zum anderen die hohe Stereoselektivität der Reaktion, da die Olefinegeometrie der Edukte beibehalten wird. Allerdings bleibt zu erwähnen, dass diese Kreuzkupplungen bisher v.a. für andere (als *Z,Z*-) Olefin-Konfigurationen erfolgreich angewandt wurden.



Schema 5 *Synthesemöglichkeiten für (Z,Z)-Diene*

3. Ziel der Arbeit

Neben ihren reizvollen und einmaligen Strukturmotiven weisen die Naturstoffe der Fostriecin-Klasse auch einzigartige inhibitorische Eigenschaften gegenüber Phosphatasen (höchste PP2A vs. PP1 Selektivität, anderer Inhibitionsmechanismus als die Naturstoffe der Okadasäureklasse) auf. Darüber hinaus verleihen ihnen ihre biologische Aktivität insbesondere gegen Krebszellen ein vielversprechendes molekularbiologisches und klinisches Potential. Sowohl die Aufklärung der genauen Rolle der Protein-Phosphatasen der Zelle als auch die therapeutische Anwendung, insbesondere für die Behandlung von Krebs, sind ungelöste Probleme der biologischen und medizinischen Forschung.

Die vorzeitige Einstellung der klinischen Phase I-Untersuchung des Fostriecins durch das NCI (National Cancer Institute) steht im Zusammenhang mit der Tatsache, dass der Naturstoff nicht analysenrein hergestellt werden konnte.⁸⁸ Vermutlich ist dafür die intrinsische Instabilität des Triens verantwortlich. Der Zugang zu stabileren Analoga des Naturstoffs erscheint deshalb besonders wünschenswert, zumal zu Beginn der Promotion für keines der Mitglieder der Fostriecin-Klasse eine Totalsynthese publiziert war.¹¹² Hier kann also die organische Chemie möglicherweise einen wichtigen Beitrag zu einer konkreten medizinischen Anwendung liefern.

Ziel dieser Arbeit war es deshalb, zunächst eine enantioselektive Totalsynthese des Cytostatins **20** als exemplarischen Vertreter dieser Naturstoffklasse zu entwickeln. Gleichzeitig würde diese Synthese die relative und absolute Konfiguration des Naturstoffs aufklären, da diese von Ishizuka et al. nicht ermittelt wurde.

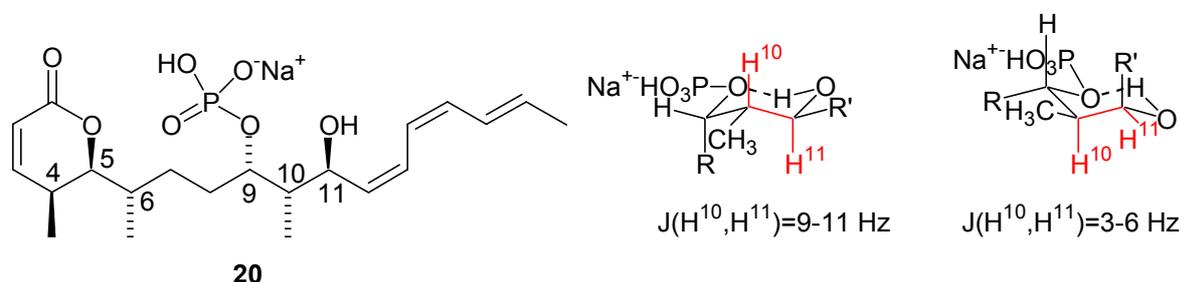


Abbildung 12 *Vorgeschlagene Konfiguration des Cytostatins*

Lediglich Stereozentrum C-6 wurde willkürlich festgelegt, alle anderen Voraussagen basieren auf Analogieschlüssen (C-4, C-5, C-9, C-11) bzw. NMR-Daten (C-10).

Wegen der unbekanntenen Konfiguration wurden bei der Syntheseplanung Rückschlüsse aus den strukturverwandten Naturstoffen Fostriecin **17** und den Phoslactomycinen **18** (Abbildung 9) gezogen. Die Konfiguration der Stereozentren 4, 5, 9 und 11 wurde analog gewählt, da die Biosynthesen der Naturstoffe möglicherweise ähnlich sind und gleiche Edukte bzw. Biokatalysatoren bei ihnen zum Einsatz kommen. Ohne einen plausiblen Ansatzpunkt wurde das Stereozentrum 6 willkürlich festgelegt. Die Konfiguration des Stereozentrums 10 wurde aus der ^1H - ^1H -NMR-Kopplungskonstante zwischen H-10 und H-11 (9.4 Hz) der von Ishizuka publizierten Daten⁸³ abgeleitet (Abbildung 12). Unter Annahme einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zwischen der OH- und der Phosphat-Gruppe¹¹³ ergibt sich unter Verwendung der Karplus-Beziehung daraus eine anti-Anordnung zwischen H-10 und H-11 (**20a**).¹¹⁴

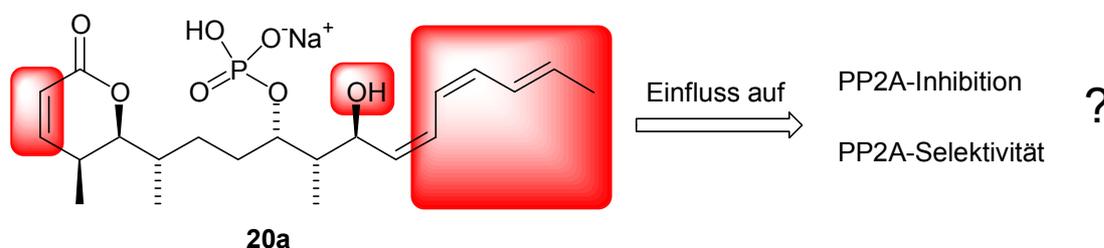


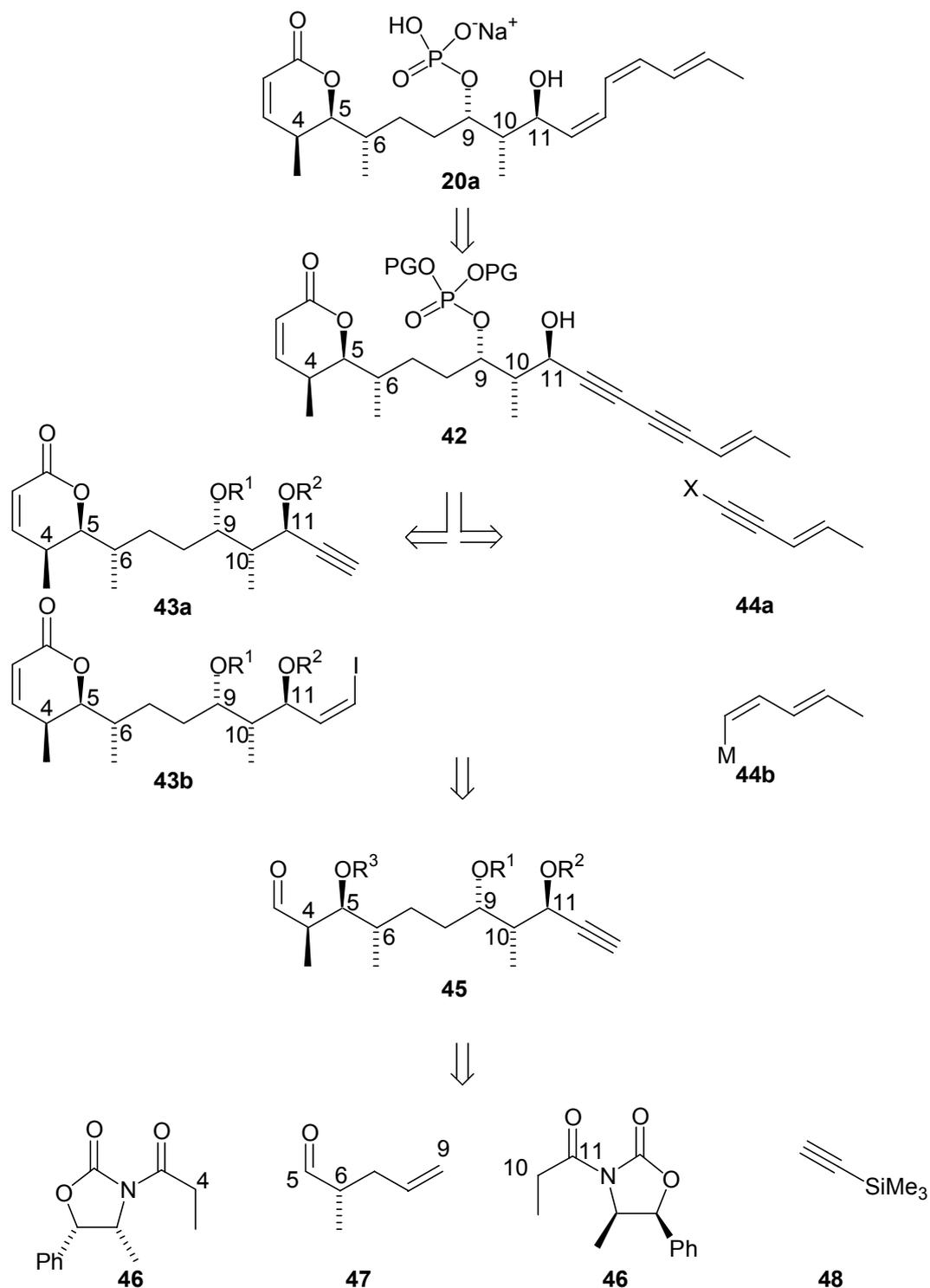
Abbildung 13 *Mögliche Strukturvariationen für SAR*

In einem zweiten Schritt sollten dann einige einfache Analoga des Naturstoffs in Lösung synthetisiert werden (Abbildung 13). Dabei sollte überprüft werden, ob das ungesättigte Lacton, die Hydroxy-Gruppe und insbesondere die labile Trien-Einheit für die PP2A-Inhibition benötigt werden. Desweiteren sollte die Selektivität der hergestellten Analoga gegenüber weiteren Phosphatasen (insb. PP2A vs. PP1) untersucht werden. Diese Arbeit sollte zu einem besseren Verständnis der PP2A-Inhibition durch das Cytostatin führen und den Weg für weitergehende Modifikationen des Naturstoffs ebnen.

4. Spezieller Teil

4.1. Synthese von all-(S)-Cytostatin

4.1.1. Retrosynthetische Analyse



Schema 6 Retrosynthese von Cytostatin

Wegen der unbekanntenen Konfiguration des Naturstoffs wurde bei der Planung der Synthese besonderer Wert auf größtmögliche Flexibilität hinsichtlich der Stereochemie gelegt, so dass (wenn nötig) die Konfiguration schnell und zuverlässig variiert werden kann. Dies wurde durch die Verwendung der Evans Aldoladdition (die den Zugang zu *syn*- und *anti*-Aldolprodukten in beiden enantiomeren Formen gestattet),^{115, 116} der asymmetrischen Evans-Alkylierung¹¹⁷ sowie der stereoselektiven Reduktion eines Alkinons (wofür effiziente, zu beiden Isomeren führende, reagenskontrollierte Methoden bekannt sind¹¹⁸), sichergestellt.

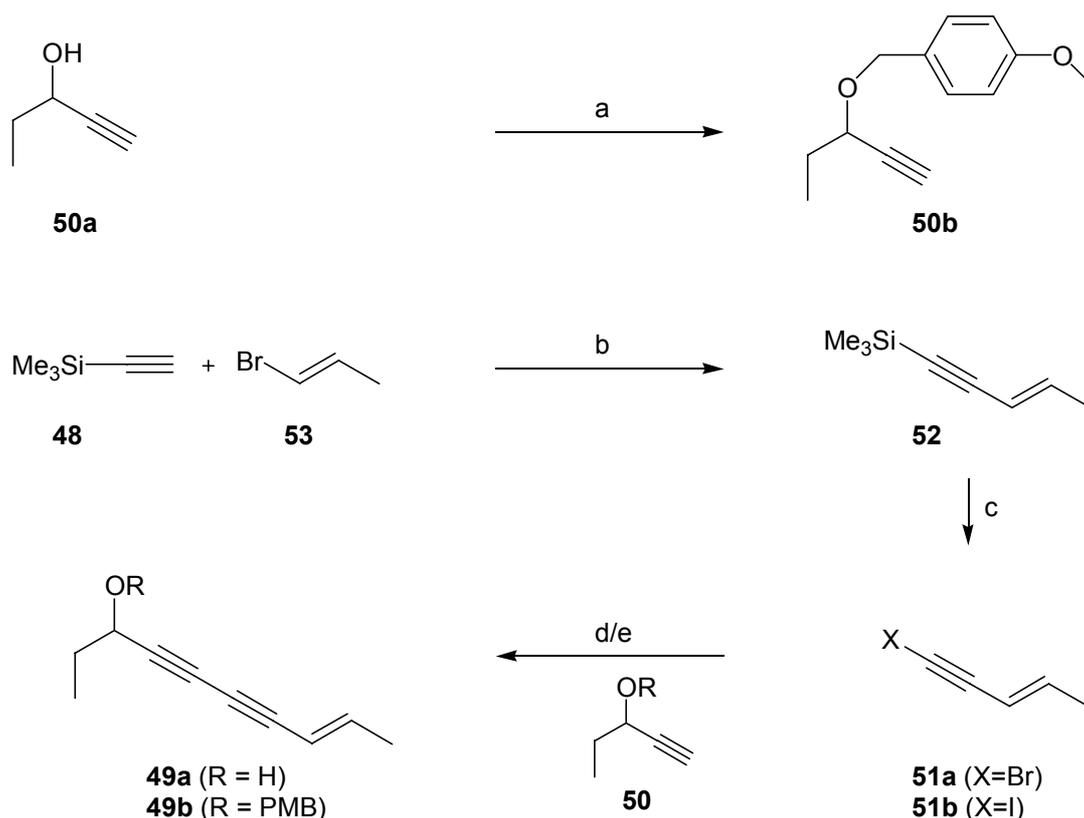
Wegen der potentiellen Labilität der Trien-Einheit sollte diese in einem möglichst späten Syntheseschritt eingeführt werden. Diese Strategie besitzt darüber hinaus den Vorteil, einen schnellen Zugang zu stabileren Analoga mit unterschiedlichen terminalen Ketten zu ermöglichen. Das Trien **20a** könnte z.B. durch partielle Retro-Hydrierung auf das Endiin **42** zurückgeführt werden (Kapitel 2.5.3). Es schien daher verlockend, diese milde Methode für den Aufbau des Triens in möglichst wenigen Schritten ausgehend vom Alkin **43a** und dem Alkynylhalogenid **44a** einzusetzen, zumal das ungesättigte Lacton den Reduktionsbedingungen standhalten sollte.¹¹⁹ Alternativ könnte das Trien durch eine Stille-Kupplung ausgehend von **43b** und **44b** aufgebaut werden (Kapitel 2.5.3). Die nächstempfindlichste Einheit, das α,β -Lacton (siehe Kapitel 2.5.1) wurde auf den geschützten β -Hydroxyaldehyd **45** zurückgeführt, der durch eine Still-Gennari Olefinierung¹⁰² und anschließende Lactonisierung erhältlich sein sollte. Die Ringschlussmetathese wäre eine denkbare Alternative, während die Hetero-Diels-Alder-Reaktion wegen der eingeschränkten Anwendungsbreite hinsichtlich Stereochemie und Subtrattoleranz (Kapitel 2.5.1) nicht verwendet wurde. Es war vorgesehen, die *syn*-Diole an C5/C6 und C9/C10 durch eine asymmetrische Aldoladdition mit dem *N*-Propionyloxazolidinon **46** als Nukleophil aufzubauen.¹¹⁵ In der ersten Aldoladdition sollte der durch asymmetrische Alkylierung¹¹⁷ des selben Oxazolidinons **46** erhältliche, chirale Aldehyd **47** als Elektrophil fungieren. Die zweite Aldoladdition war nach Überführung der Doppelbindung in eine Aldehydgruppe geplant. Durch Überführung der *N*-Acylgruppe in ein Alkynylketon mit TMS-Acetylen **48** als Nukleophil und anschließende Reduktion sollte das Alkin **43** erhalten werden.

4.1.2. Modellreaktionen zum Aufbau der (Z,Z,E)-Trien-Einheit

Zunächst wurde anhand eines einfachen Modellsystems untersucht, wie das (Z,Z,E)-Trien am günstigsten aufzubauen sei. Dafür wurde das Endiin **49a** konzipiert, das eine Teilstruktur des Cytostatins **20** darstellt (Schema 7). Als alternative Modellverbindung wurde die paramethoxybenzylgeschützte Verbindung **49b** anvisiert. Die *para*-Methoxybenzylgruppe wäre außerdem eine potentielle Schutzgruppe für die letzten Schritte in der Synthese von Cytostatin (Kapitel 4.1.4.4).

Als einfachste Synthese bietet sich die palladiumkatalysierte In-In-Kupplung ausgehend vom terminalen Alkin **50a** (bzw. **50b**) und dem Brom-enin **51a** (oder Iod-enin **51b**) an. Dieses wiederum könnte aus dem entsprechenden terminalen Enin durch Halogenierung hergestellt werden. Aufgrund dessen sehr hoher Flüchtigkeit und potentieller Toxizität wurde jedoch auf die entsprechende trimethylsilylgeschützte Verbindung **52** zurückgegriffen, die sich in einem Schritt durch Sonogashira-Kupplung aus den käuflichen Trimethylsilylacetylen **48** und dem (*E*)-1-Brompropen **53** herstellen lassen sollte.

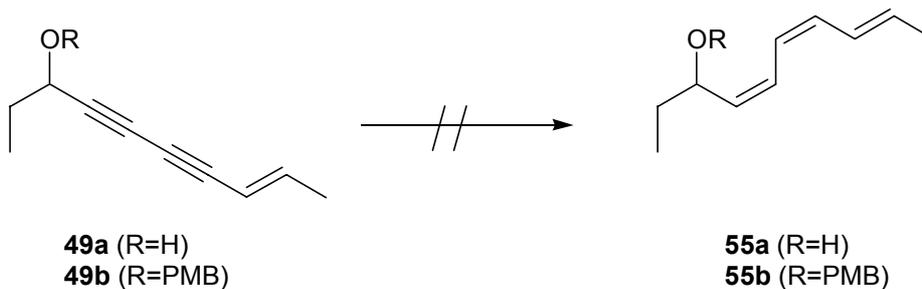
Die Ergebnisse der Endiin-Synthese sind in Schema 7 zusammengefasst. Nach Standardbedingungen der Sonogashira-Kupplung mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und Kupferiodid als Katalysator erhält man das erwünschte Enin **52** in zufriedenstellender Ausbeute, wobei eine destillative Reinigung des Produktes unerlässlich ist. Die anschließende Halogenierung des trimethylsilylgeschützten Acetylen **52** nach den Bedingungen von Isobe¹²⁰ musste optimiert werden. Das reaktivere und schwerflüchtige Iodid **51b** wäre für die nachfolgende Sonogashira-Reaktion einfacher zu handhaben, jedoch konnte es nicht stereoselektiv hergestellt werden. Eine deutliche Bildung des unerwünschten, nicht abzutrennenden (*Z*)-Isomers **54b** konnte durch Variation der Reaktionsbedingungen nicht unterdrückt werden. Das leichtflüchtige Bromid dagegen konnte als Lösung in Pentan (30-50 % Gewichtsprozent, Gehaltsbestimmung über ¹H-NMR) in mäßiger Ausbeute nach Optimierung in hoher Stereoselektivität hergestellt werden (bis zu 28:1 *E*:*Z* **51a**:**54a**, Bestimmung über ¹H-NMR und GC-MS). Die variable und mäßige Ausbeute (ca. 50 %) lässt sich durch die hohen Verluste beim destillativen Abtrennen des Pentans erklären. Die anstehende In-In-Kupplung wurde unter von Vasella¹²¹ entwickelten Bedingungen ohne weitere Optimierung durchgeführt, wobei die Diene **49a** und **49b** in zufriedenstellender Ausbeute erhalten wurde (Schema 7).



Schema 7 *Synthese der Endiine 49a und 49b*

a) 1.1 eq. NaHMDS, THF, DMF, 0 °C, 30 min; 1.2 eq. PMBCl, 0.05 eq. Bu₄N⁺T, RT, 16 h, 67 %; b) 0.05 eq. Pd(PPh₃)₄, 2 eq. NEt₃, 0.1 eq. CuI, THF, rt, 18 h, 69 %; c) X= Br; 1.25 eq. NBS, 0.25 eq. AgNO₃, DMF, 0 °C bis RT, 4 h; ca. 50 %; d) 0.03 eq Pd₂dba₃, 0.25 eq CuI, 0.2 eq LiI, 4.2 eq PMP, DMSO, RT, 0.66 eq **50a**, 19 h, 50 % (bezogen auf **50a**); e) 0.03 eq Pd₂dba₃, 0.25 eq CuI, 0.2 eq LiI, 4.2 eq PMP, DMSO, RT, 0.66 eq. **50b**, 18 h, 56 % (bezogen auf **50b**).

Mit den Endiinen **49a** und **49b** in der Hand wurden dann Reaktionsbedingungen für die partielle Reduktion zu den Trienen **55a** und **55b** gesucht (Tabelle 1). Mit dem Lindlar-Katalysator konnte die Reduktion nicht selektiv durchgeführt werden. Dabei wurde wie folgt vorgegangen. Nach Vorlegen aller Reagentien und dem Lösungsmittel wurde die Mischung mit Argon gespült. Danach erfolgte Evakuieren und Belüften mit Wasserstoff. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt. Als Wasserstoffreservoir diente ein normaler Luftballon. In regelmäßigen Abständen wurde eine Probe entnommen und mittels Massenspektrometrie (GC-MS) analysiert.



Nr	R	Reagensien	Lösungs- mittel	Zeit	Ergebnis
1	PMB	H ₂ , Lindlar Katalysator, Chinolin (1.9 eq)	Ethylacetat	30 min	völlig unselektive Reaktion Komplexe Mischung (>14 GC peaks)
2	H	H ₂ , Lindlar Katalysator, Chinolin (2 eq)	Ethylacetat	2 h	Überhydrierung (+ 3 H ₂ , + 4 H ₂) Isomerisierung (>10 GC peaks) Spuren Produkt
3	H	H ₂ , Lindlar Katalysator, Chinolin (10.5 eq)	CH ₂ Cl ₂	20 min	Überhydrierung (+ 3 H ₂) Produkt in geringem Ausmass detektierbar
4	H	H ₂ , Pd/BaSO ₄	Pyridin	5 min	Edukt nicht verbraucht keine Selektivität
5	H	H ₂ , Pd/BaSO ₄	Pyridin	20 min	Edukt + 4 H ₂ 6 GC peaks
6	H	Zn/Cu/Ag	MeOH	14 h, rt	2 Produkte (Edukt + H ₂)
7	H	Zn/Cu/Ag	MeOH	24 h, 55°C	Isomerisierung (Edukt + 2 H ₂)
8	H	Zn, KCN	Propanol	24 h, rt	unsaubere Reaktion

Tabelle 1 Versuche zur Synthese der Triene durch partielle Reduktion der Endiine

Bei kurzen Reaktionszeiten war noch deutlich Edukt **49** detektierbar neben einer beträchtlichen Menge an überreduzierten Verbindungen. Die ersten beiden Reduktionsschritte zum Trien (Edukt + 2 H₂) waren folglich nicht schneller als die nachfolgende Reduktion zum

Dien oder zum Alken. In allen Fällen überstieg ausserdem laut GC die Anzahl der Peaks die mögliche Anzahl der Diene (3 bei *cis*-selektiver Hydrierung für Edukt + 3 H₂) und Monoene (ebenfalls 3 bei *cis*-selektiver Hydrierung für Edukt + 4 H₂). Das kann mit einer Isomerisierung der Doppelbindungen erklärt werden. Die sehr grosse Anzahl an entstehenden Verbindungen konnte auch mittels ¹H-NMR-Spektroskopie des Rohproduktes nach wässriger Aufarbeitung bestätigt werden. Durch Weglassen des Chinolins oder Veränderung des Lösungsmittels konnte keine selektivere Reaktion erreicht werden (Einträge 1-3). Auch der Einsatz des Rosenmund-Katalysators (Palladium auf BaSO₄)¹⁰⁸ führte zu ähnlichen Ergebnissen (Einträge 4-5). Als Alternative wurde die Reduktion mit aktiviertem Zink untersucht, die insbesondere für die Reduktion von propargylischen Alkoholen zu den *Z*-Allylalkoholen in der Literatur zum Einsatz kam.¹²² In einem Fall führte die Reduktion mit der Legierung Zn-Cu-Ag (1: 0.03 : 0.04), die unter Sauerstoffausschluss nach einem literaturbekannten Verfahren in Methanol hergestellt wurde,¹²² nach 14 h zu einem Gemisch aus 2 Produkten mit der Masse (Edukt+H₂) (Eintrag 6). Auf dieser Stufe blieb die Reaktion dann stehen, was mit einem Altern der Legierung erklärt werden kann.

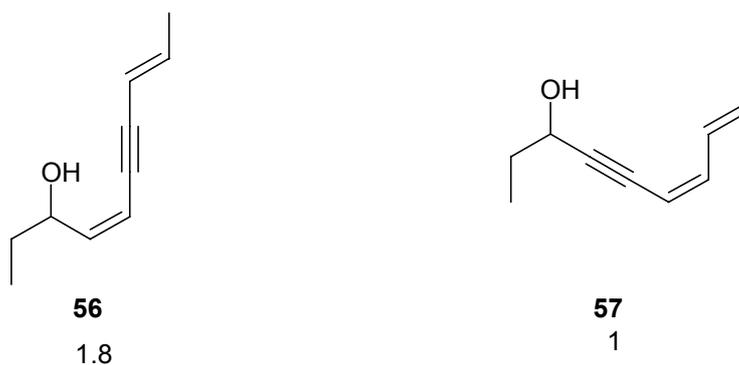
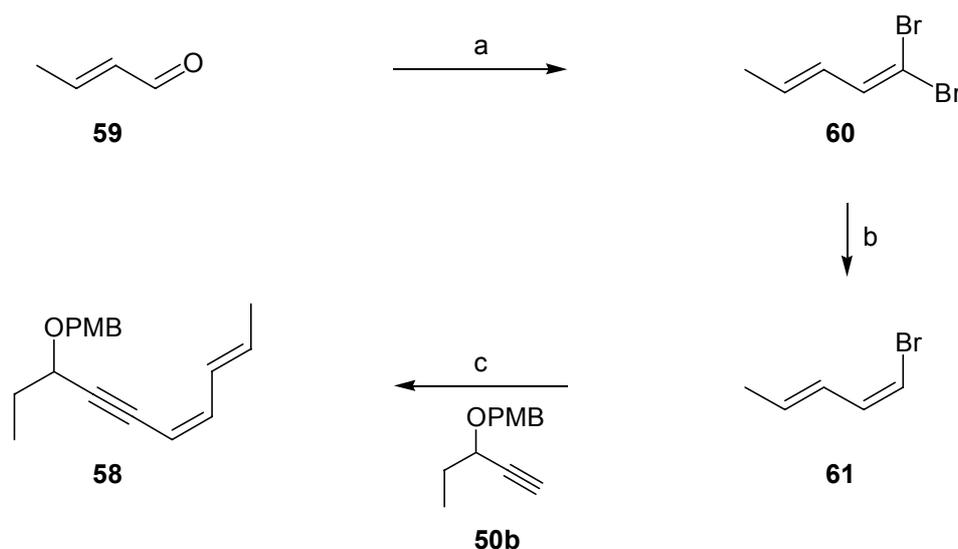


Abbildung 14 *Produkte, die bei Eintrag 6 (Tabelle 1) entstehen*

Das ¹H-NMR und GC-MS-Spektrum des Gemisches sind vereinbar mit den in Abbildung 14 gezeigten Verbindungen **56** und **57**, die laut ¹H-NMR und GC-MS im Verhältnis von 1.8 : 1 entstanden. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die Dreifachbindung in Nachbarschaft zum Alkohol, trotz ihrer größeren sterischen Hinderung, schneller reduziert wird. Offenbar wirkt die Hydroxygruppe an dieser Position tatsächlich aktivierend. Daraufhin wurde das erhaltene Gemisch einer nochmaligen Reduktion unter identischen Bedingungen unterzogen. Leider wurde wieder eine Überreduktion wie in den Fällen zuvor beobachtet (Eintrag 7). Auch mit durch KCN aktiviertes Zink¹²³ war keine selektive Reduktion zum

erwünschten Trien möglich (Eintrag 8). Zu diesem Zeitpunkt wurde auf weitere Versuche ausgehend vom Endiin verzichtet.

Stattdessen wurde überlegt, vom partiell reduzierten Dienin **58** auszugehen. Diese Strategie bietet den Vorteil, dass nur ein Reduktionsschritt zum erwünschten Trien notwendig ist, so dass im frühen Reaktionsverlauf eine bessere Kontrolle der Selektivität möglich sein sollte. Dessen Synthese (Schema 8) ist wie beim Endiin sehr einfach und bietet zudem den Vorteil, dass keine flüchtigen Zwischenstufen isoliert werden müssen.

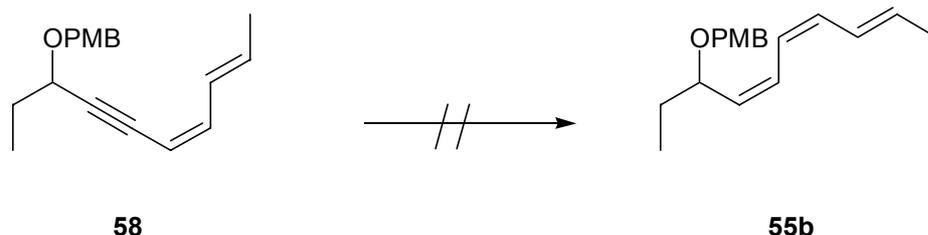


Schema 8 Synthese des Dienins **58**

a) 2 eq. CBr₄, 4 eq. PPh₃, DCM, 0°C, 8 min, 87 %; b) 0.04 eq. Pd(PPh₃)₄, 1.07 eq. Bu₃SnH, THF, 2 h; c) 0.2 eq. **50b**, 0.11 eq. CuI, DIPEA, THF, 16 h, 36 % (bezogen auf **50b**).

Ausgehend von (*E*)-Crotonaldehyd **59** wurde das Dibromalken **60** nach dem mit der Wittig-Reaktion verwandten Corey-Fuchs-Verfahren¹²⁴ hergestellt. Der in der Originalvorschrift beschriebene Zusatz von Zink erwies sich als ungünstig, da deutliche Mengen an Nebenprodukten im GC-MS detektiert wurden (v.a. Tetrabrommethen). Stattdessen führten der Einsatz von Triphenylphosphin und Tetrabrommethan bei 0°C und präzises Einhalten der kurzen Reaktionszeit zu einer saubereren Reaktion. Das Produkt konnte durch Chromatographie an neutralem Aluminiumoxid in hoher Ausbeute und Reinheit erhalten werden, ist jedoch nur bei -30 °C unter Argon begrenzt haltbar. Die selektive, palladiumkatalysierte Hydrierung des sterisch weniger gehinderten *trans*-ständigen Bromatoms mit Tributylzinnhydrid als Hydridonor führte zum (*Z*)-Bromalken **61**, das nicht isoliert wurde und *in situ* weiter umgesetzt wurde. Die Überreduktion kann bei dieser Reaktion nur durch sorgfältige Reaktionskontrolle mittels GC-MS verhindert werden. Die anschließende Sonogashira-

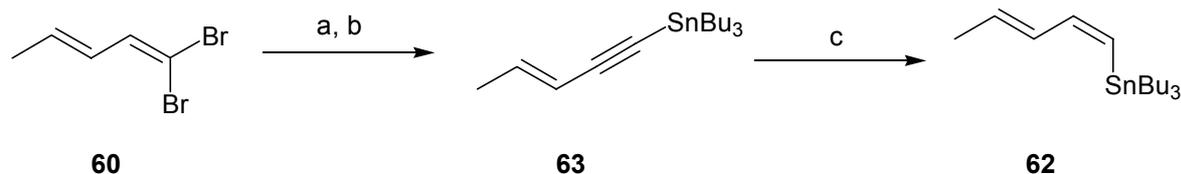
Kupplung mit dem Alkin **50b** führte zum erwünschten Produkt **58** in mäßiger Ausbeute (Schema 8). Leider führten Reduktionsversuche unter ähnlichen Bedingungen wie oben für das Enddiin **58** beschrieben nicht zum Erfolg (Tabelle 2). Es tauchten dieselben Selektivitätsprobleme auf wie zuvor beim Endiin **49** (Einträge 1-3). Interessanterweise schien die geschützte Verbindung **58** gegenüber aktiviertem Zn deutlich reaktionsträger als das ungeschützte Endiin **57**, wobei die Reaktion keinerlei Selektivität aufzeigte (Eintrag 4).



Nr	Reagensien	Lösungsmittel	Zeit	Ergebnisse
1	H ₂ , Lindlar Katalysator	Ethylacetat	30 min	Edukt nicht verbraucht Komplexe Mischung
2	H ₂ , Lindlar Katalysator	Ethylacetat	4 h	Mischung an überreduzierten Verbindungen (+ 3 H ₂)
3	H ₂ , Lindlar Katalysator	MeOH	einige Stunden	keine Selektivität Edukt + 3 H ₂
4	Zn/Cu/Ag	MeOH	RT, 16 h, Ultraschall	Langsame Reaktion komplexe Mischung

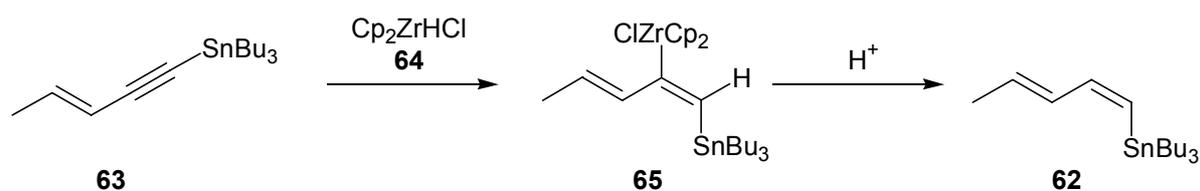
Tabelle 2 Versuche zur Synthese des Triens **55b** durch partielle Reduktion des Endiins **58**

Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurde deutlich, dass eine palladiumkatalysierte sp²-sp²-Verknüpfung vermutlich die bessere Alternative zum Aufbau des Triens wäre. Die Überführung eines Alkins in ein (Z)-Alkenyliodid ist in zwei Schritten durch Iodierung gefolgt von einer Diimin-Reduktion möglich.¹²⁵ Wegen der Basenlabilität des α,β -ungesättigten Lactons wurde die Suzuki-Kupplung nicht gewählt. Die Stille-Kupplung dagegen läuft auch unter milden neutralen Bedingungen ab und kam schon sehr oft für die Synthese von hochkomplexen Molekülen zum Einsatz.¹²⁶ Die Synthese des für die Stille-Kupplung benötigten, im Vergleich zur trimethylstannylierten Verbindung weniger toxischen und weniger flüchtigen Tributylstannans **62** ist in Schema 9 gezeigt.

**Schema 9** *Synthese des (Z)-Alkenylstannans 62*

a) 2 eq. *n*-BuLi, THF, -78 °C, 1 h, RT, 70 min; b) 1.05 eq. Bu₃SnCl, THF, -78°C bis RT, 15 h, 50 %; c) 2.25 eq. Cp₂ZrHCl, THF, 30 min, SiO₂, 99 %.

Das Dibromalken **60** wird nach dem Corey-Fuchs-Verfahren durch Eliminierung und Lithiierung des entstandenen Bromalkins durch 2 Äquivalente *n*-Butyllithium in die Alkynyllithiumverbindung überführt, die mit Tributylzinnchlorid als Elektrophil zum Alkynylstannan **63** abgefangen wird. Die Aufreinigung dieses Stannans, insbesondere die Abtrennung von anderen tributylzinnhaltigen Produkten erforderte aufgrund seines vollständig unpolaren Charakters einige Optimierung. Bei Chromatographie an neutralem Aluminiumoxid erfolgte irreversible Adsorption des Produkts, das nicht mehr eluiert werden konnte. Bei Chromatographie an Kieselgel mit Pentan als Laufmittel erfolgte vollständige Zersetzung, während mit stärker polaren Laufmitteln, wie Pentan/Diethylether-Gemischen keine Aufreinigung zu beobachten war. Schließlich konnte das Produkt nach Chromatographie an mit zuvor mit Aceton/Pyridin deaktiviertem Kieselgel mit Cyclohexan als Laufmittel in zufriedenstellender Ausbeute und hoher Reinheit isoliert werden. Dieses Stannan **63** sollte nun durch stereoselektive Reduktion in das (*Z*)-Alkenylstannan **62** überführt werden. Dies konnte mittels Hydrozirkonierung mit dem Schwartz Reagens **64**, die *syn*-selektiv verläuft, erreicht werden, da Dreifachbindungen hierbei wesentlich reaktiver sind als Doppelbindungen.¹²⁷ Die Versuche zur Hydrozirkonierung sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Mit einem Äquivalent des Schwartz Reagens konnte zunächst kein vollständiger Umsatz erreicht werden (Eintrag 1). Ausserdem ließen sich schon im Edukt vorhandene, nicht abgetrennte tributylzinnhaltige Verbindungen auch auf dieser Stufe nicht abtrennen. Eine Verlängerung der Reaktionszeit und der Hydrolyse der Alkenylzirkoniumverbindung **65** mit gesättigter Ammoniumchloridlösung als Protonenquelle führte unerwartet zu einer deutlichen Bildung des unerwünschten *E*-Isomers. Auch hier war das erhaltene Material stark verunreinigt. Interessanterweise konnte im GC-MS Tributylzinnhydrid nachgewiesen werden, das sich vermutlich durch Reduktion aus tributylzinnhaltigen Verunreinigungen (z.B. Tributylzinnbromid) im Edukt gebildet haben könnte (Eintrag 2).



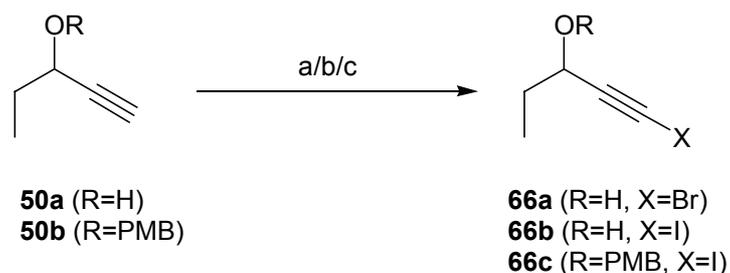
Nr	Equivalent Cp ₂ ZrHCl	Bedingungen	Protolyse	Ergebnisse
1	1 ^[a]	THF, 30 min	ges. NH ₄ Cl-Lösung, 15 min	Edukt:Produkt ca 1:1, Produkt verunreinigt mit tributylzinnhaltigen Verbindungen
2	1 ^[a]	THF, 2 h	ges. NH ₄ Cl-Lösung, 1 h	Isomerisierung, Produkt verunreinigt mit tributylzinnhaltigen Verbindungen, Bu ₃ SnH-Bildung
3	1.5	THF, 1.5 h	SiO ₂ -Filtration	Produkt:Edukt 2:1 (¹ H-NMR)
4	2.25	THF, 30 min	SiO ₂ -Filtration	99 % Ausbeute

[a] Edukt noch verunreinigt durch tributylzinnhaltige Produkte

Tabelle 3 Optimierung der Reduktion des Alkynylstannans **63** zum Z-Alkenylstannan **62**

Die Verunreinigungen im Edukt wirken sich damit in vielerlei Hinsicht nachteilig aus. Erstens verbrauchen sie das Schwartz-Reagens, zweitens führen sie zur Bildung von Tributylzinnhydrid, das selbst an Dreifachbindungen addieren und somit zu Nebenreaktionen führen kann. Drittens können diese Verunreinigungen auch im Produkt nicht abgetrennt werden. Auch die wässrigen Hydrolyse-Bedingungen waren für diese Umsetzung nicht optimal, da eine deutliche Isomerisierung dabei stattfand (Eintrag 2). Deshalb wurde nach sorgfältiger Aufreinigung des Eduktes (siehe oben) die Reduktion wiederholt, nur dass die Protolyse durch Filtration über Kieselgel stattfand. Während die Verwendung eines geringen Überschusses des Schwartz-Reagens **64** zu einem unvollständigen Umsatz führte (Eintrag 3), gelang es schließlich, mit einem deutlichen Überschuss an Reagens und kurzer Reaktionszeit, eine nahezu quantitative Ausbeute an erwünschtem Z-Alkenylstannan **62** in hoher Reinheit zu erreichen (Eintrag 4).

Die Alkine **50a** und **50b** konnten durch silberkatalysierte Halogenierung in die entsprechenden Halogenalkine **66a**,¹²⁸ **66b** und **66c** in hoher Ausbeute überführt werden (Schema 10).

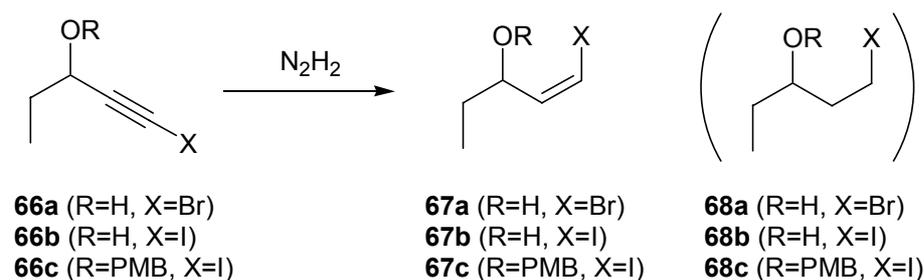


Schema 10 *Synthese der Alkenylhalogenide 66a-c*

a) 0.20 eq. AgNO₃, 1.3 eq. NBS, Aceton, 105 min, 98 %; b) 0.20 eq. AgNO₃, 1.25 eq. NIS, Aceton, 165 min; c) 0.20 eq. AgNO₃, 1.25 eq. NIS, Aceton, 4 h; 71 %.

Die Diimin-Reduktion zu den *Z*-Alkenylhalogeniden **67a**, **67b** und **67c** musste optimiert werden (Tabelle 4). Während die Generierung des Diimins durch kupferkatalysierte Luftoxidation von Hydrazin zu schlechten Ausbeuten führte (Einträge 1 und 2), waren die Ergebnisse ausgehend von Dikaliumdiazodicarboxylat als Diimin-Vorläufer vielversprechend.¹²⁹ Bei diesem Verfahren entsteht bei Säurezusatz die Diazodicarbonsäure, die *in situ* zum Diimin zerfällt. Es zeigte sich jedoch, dass bei Verwendung von überschüssigen Reagentien eine deutliche Überreduktion zu den vollständig gesättigten Brom- bzw. Iodalkanen **68a**, **68b** oder **68c** stattfindet (Einträge 3-5) und dass die Zugabe der Reagentien am besten in 2 Portionen erfolgen sollte (Eintrag 5). Optimale Ergebnisse werden erzielt, wenn der Reaktionsverlauf sorgfältig kontrolliert (mit GC-MS) und die Reaktion dann abgebrochen wird, wenn die Menge an Edukt der Menge an überreduziertem Material entspricht (Einträge 6 und 7).

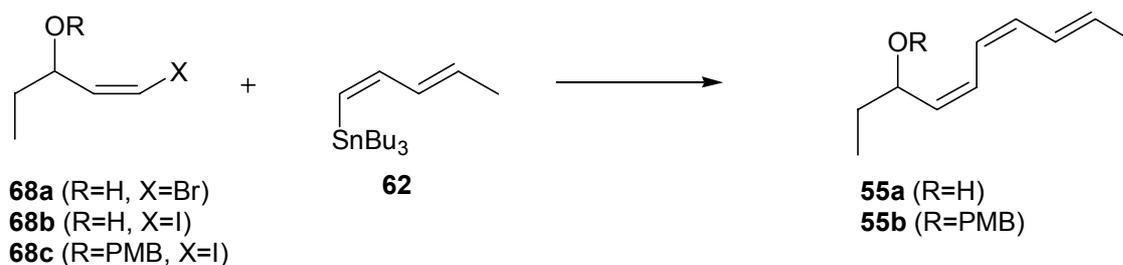
Mit den Kupplungspartnern in der Hand konnte die Stille-Kupplung untersucht werden (Tabelle 5). Dabei wurden als Reaktionsbedingungen die ligandfreien Bedingungen mit PdCl₂(CH₃CN)₂ als Katalysator und DMF als Lösungsmittel ausgewählt, die an (*Z,Z*)-Dienen schon früher mit Erfolg eingesetzt wurden.¹¹¹ Als einzige Modifikation wurde THF in möglichst geringen Mengen zugesetzt, um das in DMF unlösliche Stannan **62** in Lösung zu bringen. Das Bromid **68a** reagierte dabei nicht. Auch ein Zusatz von Liganden wie Triphenylarsin und einem anderen Katalysator wie Pd₂dba₃ führten zu keinem Umsatz (Eintrag 1). Ein Erhitzen auf bis zu 90°C führte ebenfalls nicht zum Erfolg bei vollständiger Zersetzung des Stannans **62** (Eintrag 2). Dagegen reagierten die reaktiveren Alkenyliodide **68b** und **68c** unter den Standardbedingungen in guter Ausbeute zu den erwünschten Trienen **55a** und **55b**, deren ¹H-NMR-Signale mit den veröffentlichten Daten des Cytostatins⁸³ übereinstimmen (Einträge 3, 4).



Nr	X=, R=	Reagentien	Lösungs- mittel	Zeit	Ergebnisse
1	Br, H	N ₂ H ₄ ·H ₂ O (10 eq), CuSO ₄ ·5H ₂ O (0.2 eq), Luft, 2 Portionen	EtOH	20 h	36 %
2	I, H	N ₂ H ₄ ·H ₂ O (5 eq), CuSO ₄ ·5H ₂ O (0.1 eq), Luft	EtOH	16 h	45 %
3	Br, H	K ⁺ (⁻ OOCN=NCOO ⁻) ⁺ K (6 eq), Pyridin (14 eq), HOAc (12 eq) in 2 Portionen	MeOH	20 h	59 % (Verhältnis ^[a] 67a:68a 6:1)
4	I, H	K ⁺ (⁻ OOCN=NCOO ⁻) ⁺ K (5 eq), Pyridin (11.5 eq), HOAc (10 eq)	MeOH	16 h	Verhältnis ^[a] 67b:68b 2.5:1
5	I, H	K ⁺ (⁻ OOCN=NCOO ⁻) ⁺ K (2.5 eq), Pyridin (5.75 eq), HOAc (5 eq)	MeOH	4 h	Verhältnis ^[a] 67b:68b 3.4:1
6	I, H	K ⁺ (⁻ OOCN=NCOO ⁻) ⁺ K (1.88 eq), Pyridin (4.32 eq), HOAc (3.75 eq) in 2 Portionen	MeOH	20 h	81 % (Verhältnis ^[a] 67b:68b 15:1)
7	I, PMB	K ⁺ (⁻ OOCN=NCOO ⁻) ⁺ K (1.88 eq), Pyridin (4.32 eq), HOAc (3.75 eq) in 2 Portionen	MeOH	20 h	92 % (Verhältnis ^[a] 66c:67c:68c 1:20:0.6)

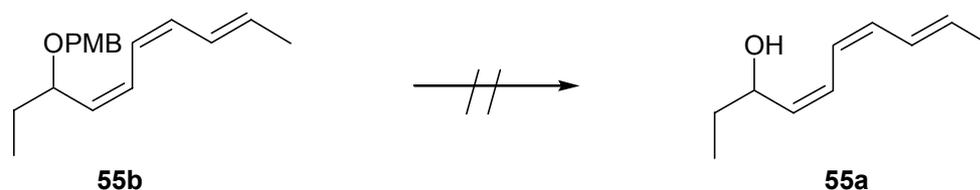
[a] Bestimmung über GC-MS

Tabelle 4 Optimierung der Diimin-Reduktion der Halogenalkyne **66a-66c** zu den Z-Alkenylhalogeniden **68a-68c**



Nr	X=, R=	Katalysator	Lösungs- mittel	Bedingungen	Ergebnisse
1	Br, H	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂ (0.05eq)	DMF/THF 17/1	RT, 18 h	Keine Reaktion, Zusatz von AsPh ₃ and Pd ₂ dba ₃ haben keinen Einfluss
2	Br, H	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂ (0.05eq)	DMF/THF 17/1	90°C, 2h	Zersetzung
3	I, H	Pd ₂ dba ₃ (0.05 eq)	DMF/THF 16/1	RT, 5h	ca. 50 %
4	I, PMB	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂ (0.05eq)	DMF/THF 28/1	RT, 16 h	74 %

Tabelle 5 Optimierung der Stille-Kupplung



Nr	Bedingungen
1	2.4 eq. DDQ, CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O 20/1, RT, 30 min
2	2 eq. CAN, CH ₃ CN/H ₂ O 9/1 0°C, 45 min
3	2 eq. Ph ₃ C ⁺ BF ₄ ⁻ , DCM/H ₂ O 5/1, 0°C, 5 min
4	DCM/TFA/Thioanisol 43/1/1, -15°C, 30 min

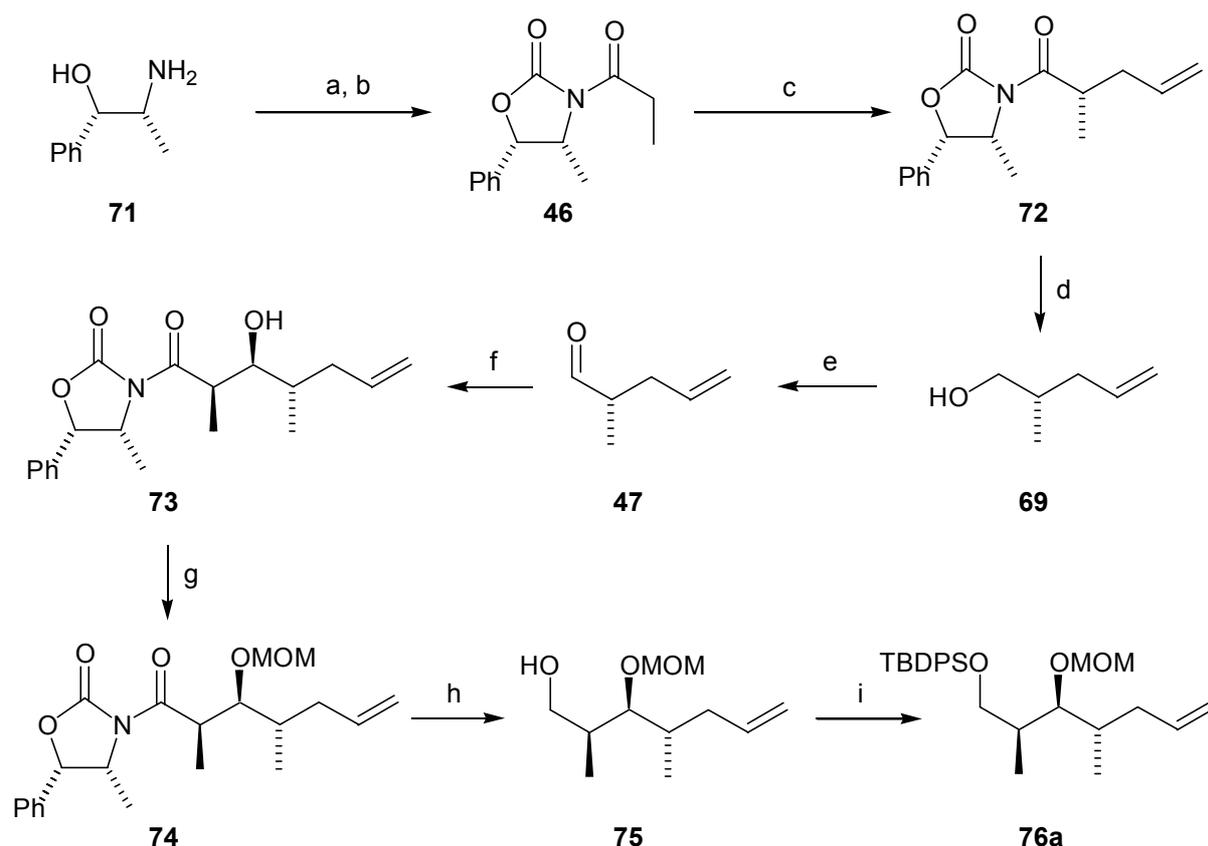
Tabelle 6 Versuche zur Entschützung des Triens **55b**

Als letztes sollte noch überprüft werden, ob die para-Methoxy-Benzyl-gruppe sich in Gegenwart des Triens abspalten lässt (Tabelle 6). Diese Fragestellung könnte im Verlauf der Synthese von Bedeutung sein, da die para-Methoxy-Benzylschutzgruppe als mögliche Phosphat-Schutzgruppe in Betracht kommt (für eine weitergehende Diskussion siehe Kapitel

4.1.4.4). Leider war dies weder unter oxidativen (Einträge 1, 2) noch unter sauren Bedingungen (Einträge 3, 4) möglich.¹³⁰ In allen Fällen wurde eine Zersetzung des Triens (vermutlich durch Polymerisation) beobachtet. Diese Modellstudien suggerieren, dass die Stille-Kupplung am besten ohne Alkohol-Schutzgruppe in einem möglichst späten Schritt durchgeführt werden sollte.

4.1.3. Synthese des C3-C11-Gerüsts (87) mit allen Stereozentren

Ausgangspunkt der Synthese war der chirale Alkohol **69**, dessen Synthese schon von Evans et al. beschrieben wurde¹¹⁷ (Schema 11). Das Evans-Oxazolidinon **70** wurde in guter Ausbeute aus dem *D*-Norephedrin **71** durch Umsetzung mit gewonnen, mit Propionylchlorid zu **46** acyliert und schließlich einer asymmetrischen Allylierung zu **72** unterworfen. Dieser Schritt gelang am besten mit Natriumhexamethyldisilazid als Base und Allyliodid als Elektrophil. Die Umsetzung mit LDA und Allylbromid ergab deutlich schlechtere Ausbeuten an erwünschtem Produkt. Die Reduktion zum Alkohol **69** schließlich konnte in hoher Ausbeute mit Lithiumboranat und einem Equivalent Wasser in Ether durchgeführt werden.¹³¹ Bei dieser Methode entsteht *in situ* vermutlich das reaktivere „LiBH₃OH“, das wesentlich bessere Resultate liefert als bisherige Reduktionsverfahren zur Auxiliar-Abspaltung. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang auch die gute Ausbeute an rezykliertem Oxazolidinon **70**. Die Oxidation zum Aldehyd **47** erwies sich aufgrund dessen hoher Flüchtigkeit als relativ problematisch. Es wurden Reaktionsbedingungen gewählt, die ausschließlich das leichtflüchtige Dichlormethan als Lösungsmittel benötigen. Erste Versuche wurden mit der durch Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) katalysierten Oxidation nach Ley mit *N*-Methylmorpholinoxid (NMO) als stöchiometrischem Oxidans durchgeführt.¹³² Problematisch war jedoch die Abtrennung des Katalysators, da hier normalerweise eine Filtration über Kieselgel notwendig ist. Dies war jedoch mit wenig Eluens und kleinen Mengen Kieselgel nicht zu bewerkstelligen. Alle Versuche, die Lösungsmittel vorsichtig abzudestillieren, scheiterten, da das Produkt stets in beachtlichen Mengen mit abdestilliert wurde. Schliesslich gelang es jedoch, durch die Swern-Oxidation das Problem zu lösen. Die Reaktion wurde in einem Minimum an Dichlormethan durchgeführt. Nach wässriger Aufarbeitung mit möglichst wenig Dichlormethan als Extraktionsmittel wurde eine konzentrierte Lösung des Aldehyds **47** erhalten, die als wesentliche Verunreinigung Dimethylsulfid enthielt, das jedoch bei der nachfolgenden Aldol-Addition nicht stören sollte.



Schema 11 *Synthese des C3-C9 Gerüsts 74 mit der ersten Stereotriade*

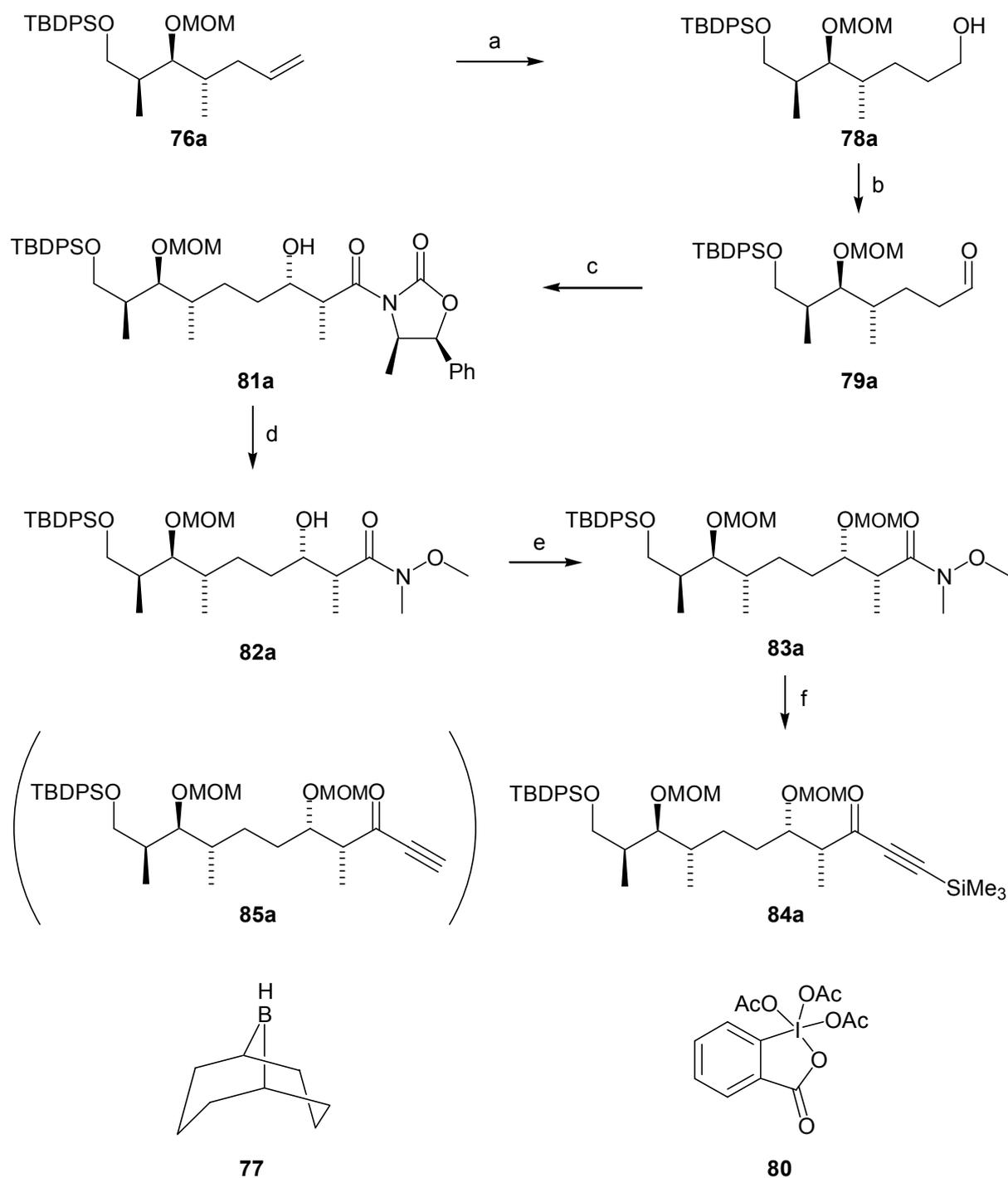
a) 2.4 eq. COCl_2 , 10%ige NaOH, Et_2O , Toluol, 0°C bis RT, 6 h, 85 %; b) 1 eq. BuLi, THF, -78°C , 30 min, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, -78°C , 35 min, RT, 135 min, 98; c) 1.1 eq. BuLi, THF, -78°C , 30 min, 3 eq. Allyliodid, -78°C , 18 h, 80 %; d) 1.1 eq. LiBH_4 , 1.1 eq. H_2O , Et_2O , RT, 75 min, 94 %; e) 1.5 eq. $(\text{COCl})_2$, 2 eq. DMSO, CH_2Cl_2 , -78°C , 100 min, 5 eq. NEt_3 , -78°C bis RT; f) 1.2 eq. Bu_2BOTf , 1.35 eq. $(i\text{Pr})_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 0°C , 45 min, -78°C , 46, RT, 90 min, H_2O_2 , pH7, 68 %; g) 10 eq. MOMCl, 13 eq. $(i\text{Pr})_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h, RT, 15 h, 95 %; h) 1.1 eq. LiBH_4 , 1.1 eq. H_2O , Et_2O , RT, 80 min, 78 %; i) 1.2 eq. TBDPSCl, 2 eq. Imidazol, DMF, 17 h, 97 %.

Um letzte Reste Wasser aus der Lösung zu entfernen, wurde die Lösung nach Trocknen über Natriumsulfat mit frisch aktiviertem, grobkörnigen Molsieb (4 \AA) 5 min unter Argon behandelt. Mit einer Kanüle konnte dann die Aldehyd-Lösung ohne destillative Verluste transferiert werden. Die nachfolgende Evans-Aldol-Addition erwies sich zunächst ebenfalls als problematisch. Versuche mit kommerziellem Dibutylboryltriflat, das für die *syn*-Selektivität benötigt wird,¹¹⁵ waren nicht reproduzierbar. Dies kann mit der hohen Labilität des Reagenzes und der damit einhergehenden variablen Qualität des kommerziellen Produkts erklärt werden. Deshalb wurde das Dibutylboryltriflat vor der Reaktion frisch synthetisiert und im Hochvakuum destilliert.¹³³ Alle Versuche mit diesem so hergestellten Reagenz

lieferten reproduzierbare Ergebnisse mit hoher Ausbeute und Stereoselektivität für das Aldolprodukt **73** (68 % über 2 Stufen). Auftretende Nebenprodukte (andere Diastereomere) konnten hierbei durch einfaches Umkristallisieren aus Ethylacetat und Cyclohexan entfernt werden.

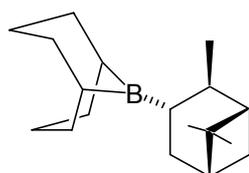
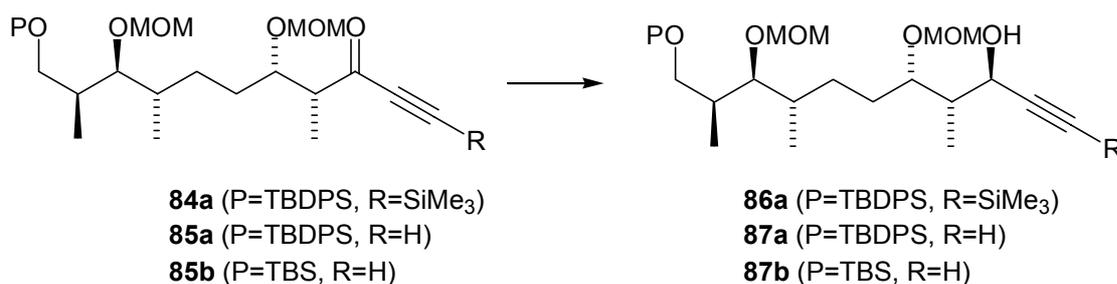
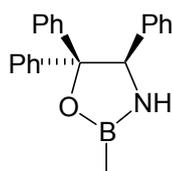
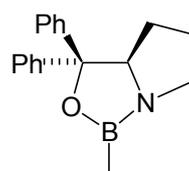
An dieser Stelle erfolgte die Einführung der bei der sauren Lactonisierung abzuspaltenden Schutzgruppe. Der Alkohol konnte in hoher Ausbeute als Methoxymethyl- (MOM-)ether **74** unter Standardbedingungen geschützt werden.¹³⁴ Nach Reduktion zum Alkohol **75** mit dem oben beschriebenen „LiBH₃OH“ erfolgte Maskierung des primären Alkohols als *tert*-Butyldiphenylsilyl(TBDPS-)ether **76a**.

Die weiteren Schritte der Synthese sind in Schema 12 zusammengefasst. Hydroborierung des Alkens **76a** mit 9-Borabicyclononan **77** (9-BBN)¹³⁵ ergab quantitativ den Alkohol **78a** (Schema 12). Durch Oxidation wurde der Aldehyd **79a** erhalten. Als günstigstes Reagens erwies sich hier das Dess-Martin-Periodinan **80**,¹³⁶ während die TPAP Oxidation nach Ley¹³² deutlich niedrigere Ausbeuten ergab. Der Aldehyd war nach reduktiver wässriger Aufarbeitung (NaHCO₃, Na₂S₂O₃) laut Dünnschichtchromatographie rein und wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt. Eine zweite Aldoladdition unter identischen Bedingungen wie oben beschrieben lieferte das gewünschte Produkt **81a** in einer Ausbeute von 91 % über 2 Stufen. An dieser Stelle erfolgte die Umwandlung in das Weinreb-Amid **82a** mit dem *in situ* hergestelltem Me₂AlN(OMe)Me.^{117,137} Das Produkt **82a** wurde nach wässriger Aufarbeitung roh weiter umgesetzt, da als einziges Nebenprodukt das Evans-Oxazolidinon **46** auftrat. Die Schützung als MOM-Ether unter den Standardbedingungen ergab das erwünschte Produkt **83a**. Das für die Reduktion benötigte Alkynylketon konnte nicht durch nukleophile Substitution mit dem kommerziellen Grignard-Reagens Brommagnesiumacetylid durchgeführt werden. Dagegen konnte mit dem *in situ* hergestellten Lithiumacetylid das geschützte Trimethylsilylalkynylketon **84a** in guter Ausbeute erhalten werden. Allerdings wurden bei dieser Reaktion auch variable Mengen an entschütztem Alkinon **85a** gebildet. Diese Nebenreaktion wurde insbesondere mit älteren Chargen der für die Deprotonierung verwendeten *n*-Butyllithiumlösung beobachtet. Vermutlich sind hierfür LiOH-Verunreinigungen verantwortlich, da Hydroxide TMS-Acetylide entschützen können.¹³⁸


Schema 12 *Synthese des C3-C13 Gerüsts*

a) 1.1 eq. 9-BBN, THF, 0°C, RT, 19.5 h, 3.5 eq. NaOH, H₂O₂, 24 h, 100 %; b) 1.5 eq. DMP, 11.5 eq. NaHCO₃, CH₂Cl₂, 1 h; c) 1.2 eq. Bu₂BOTf, 1.35 eq. (*i*Pr)₂NEt, CH₂Cl₂, 0°C, 45 min, -78°C, **46**, RT, 90 min, H₂O₂, pH 7, 91 % über 2 Stufen; d) 5 eq. Me₃Al, 5 eq. Cl⁺H₂N(Me)OMe, THF, -10 °C bis 0 °C, 15 h; e) 10 eq. MOMCl, 13 eq. (*i*Pr)₂NEt, CH₂Cl₂, 0°C, 1 h, RT, 19 h, 86 % über 2 Stufen; f) 3 eq. BuLi, 6 eq. Me₃SiC≡CH, THF, -78°C bis -10 °C, 45 min, 84 %.

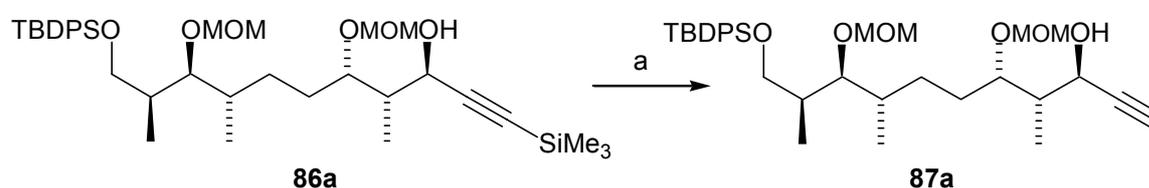
Die stereoselektive Reduktion zum Alkinol **86a** bzw. **87a** und **87b** (Herstellung von **85b** Kapitel 4.1.4) wurde mit unterschiedlichen Reagentien untersucht (Tabelle 7). Das für Alkinone geeignete, von Midland entwickelte Alpin-Boran® **88**,^{118a} *in situ* aus 9-BBN und (+)- α -Pinen hergestellt, führte auch nach mehreren Tagen zu keinem erkennbaren Umsatz (Eintrag 1). Dies kann mit der sterischen Hinderung des Ketons erklärt werden. In der Literatur sind vor allem Beispiele mit sehr einfachen Ketonen bekannt.¹³⁹ Das von (*R*)-Phenylglycin abgeleitete Oxazaborolidin **89** wurde als nächstes untersucht, da dieses schon an trimethylsilyl-substituierten Alkinonen erfolgreich angewandt wurde.^{118e} Zwar konnte in einem Fall eine gute Ausbeute von 71 % an erwünschtem Produkt **86a** erzielt werden, doch war dies leider nicht reproduzierbar (Eintrag 2). In weiteren Versuchen wurden deutlich schlechtere Ausbeuten erreicht. Als ein gravierendes Problem bei diesen Reduktionen erwies sich auch die Abtrennung des chiralen Liganden vom Hauptprodukt. Durch gewöhnliche Flash-Chromatographie war dies nicht zu bewerkstelligen. Aus diesen Gründen wurde das von Corey et al. entwickelte CBS-Oxazolidinon **90** untersucht, welches für terminale Alkinone geeignet ist (Eintrag 3, zur Variation der Silylschutzgruppe P siehe Kapitel 4.1.4).^{118c,d} In der Tat konnte in diesem Fall eine hohe Ausbeute an erwünschtem Produkt erreicht werden. Auch traten die Reinigungsprobleme, wie mit dem Liganden **89**, nicht auf, was vermutlich an der fehlenden NH-Bindung im CBS-Liganden liegt. Im ¹H-NMR des Produkts **87b** konnte das andere Epimer nicht detektiert werden.

**88****89****90**

Nr	P=, R=	Bedingungen	Ergebnisse
1	TBDPS, H	3 eq. 88 , THF, 65 h	Kein Umsatz
2	TBDPS, SiMe ₃	1 eq. 89 , 1.2 eq. BH ₃ .Me ₂ S, THF, 0 °C, 40 min	71 %, variable Ergebnisse, Reinigung schwierig
3	TBS, H	2 eq. 90 , 5 eq. BH ₃ .Me ₂ S, THF, -30 °C, 1 h	84 %

Tabelle 7 Versuche zur stereoselektiven Reduktion der Alkinone **84a**, **85a** und **85b**

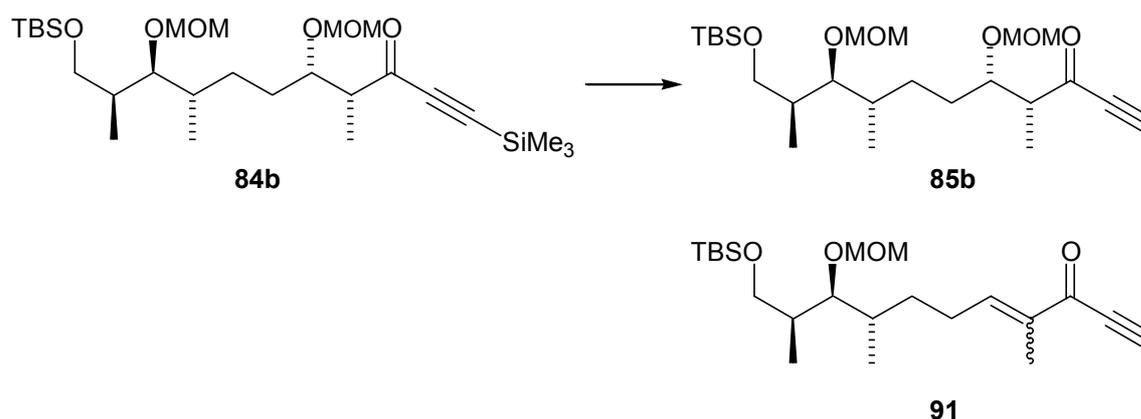
Als nächstes wurde die Synthese des Alkinons **85** (bisher ein Nebenprodukt bei der Herstellung von **84**) untersucht.



Schema 13 Entschützung des TMS-Alkinols

a) 1.1 eq. K₂CO₃, MeOH, 22 h, 84 %.

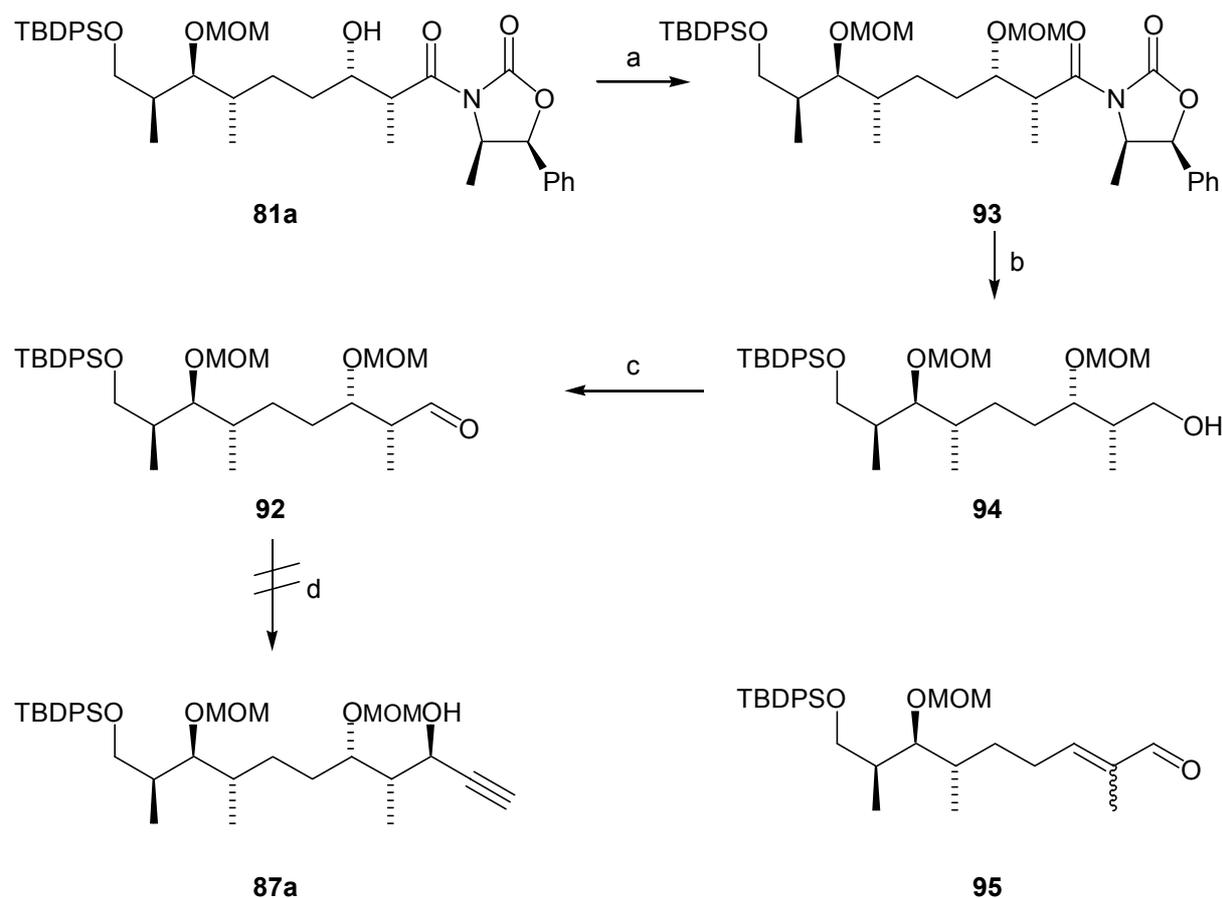
Während die Entschützung des Alkinols **86a** mit Kaliumcarbonat in Methanol problemlos verlief (Schema 13), führte die entsprechende Behandlung des Alkinons **84b** zu einer extensiven Zersetzung (Tabelle 8, Eintrag 1, zur Verwendung der TBS-Schutzgruppe siehe Kapitel 4.1.4). Die Gründe hierfür sind nicht ganz klar, doch scheint der Michael-Akzeptor-Charakter des Alkinons **84b** kombiniert mit der Azidität des α -Protons nicht mit Basen oder Nukleophilen kompatibel zu sein. Durch Behandlung mit 0.1 % Borax als Base in einem Methanol-Wasser-Gemisch bei Raumtemperatur wurde neben dem erwünschten entschützten Alkinon **85b** in ähnlichen Mengen das β -Eliminierungsprodukt **91** beobachtet (Eintrag 2).¹⁴⁰ Dies war so nicht zu erwarten, da die MOM-Gruppe eigentlich keine gute Abgangsgruppe ist. Dennoch konnte die Umsetzung mit diesem Reagens schließlich erfolgreich durchgeführt werden, indem das Borax als wässrige Lösung langsam zum TMS-geschützten Alkinon in Methanol bei -10 °C zugegeben wurde. Anschließendes Auftauen auf RT ergab das Alkinon **85b** in hoher Ausbeute (Eintrag 3).



Nr	Reagens	Bedingungen	Ergebnisse
1	1.1 eq. K_2CO_3	MeOH, RT, 5 min	extensive Zersetzung
2	0.01 eq. $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$	MeOH/ H_2O , 100/15, RT, 2 h	85b : 91 \approx 1:1
3	0.01 eq. $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$	MeOH/ H_2O , 100/15, -10 °C bis RT, 1 h, langsame Zugabe von Borax/ H_2O	94 %

Tabelle 8 Optimierung der Entschützung des Alkinons **84b**

Als Alternative zur stereoselektiven Reduktion wurde auch der stereoselektive nukleophile Angriff auf den Aldehyd **92** untersucht (Schema 14). Das Aldol-Addukt **81a** wurde nach MOM-Schützung zu **93** zum Alkohol **94** reduziert und mit dem Dess-Martin-Periodinan zum Aldehyd **92** oxidiert. Mit den Carreira-Bedingungen, d.h. mit Trimethylsilylacetylen als Nucleophil, Zink-Triflat als aktivierender Lewis-Säure und (+)-*N*-Methylephedrin als chiraalem Liganden, konnte leider nur ein sehr langsamer Reaktionsverlauf beobachtet werden.¹⁴¹ Das einzig identifizierbare Produkt war der durch β -Eliminierung entstandene Aldehyd **95**, neben beträchtlichen Mengen an Edukt. Auch hier scheint also die Anwesenheit einer potentiellen Abgangsgruppe in β -Position zum Keton den Reaktionsverlauf ungünstig zu beeinflussen. Diese Route wurde deshalb nicht weiter verfolgt.



Schema 14 Versuch, über nukleophile Substitution das Alkinol **87a** herzustellen

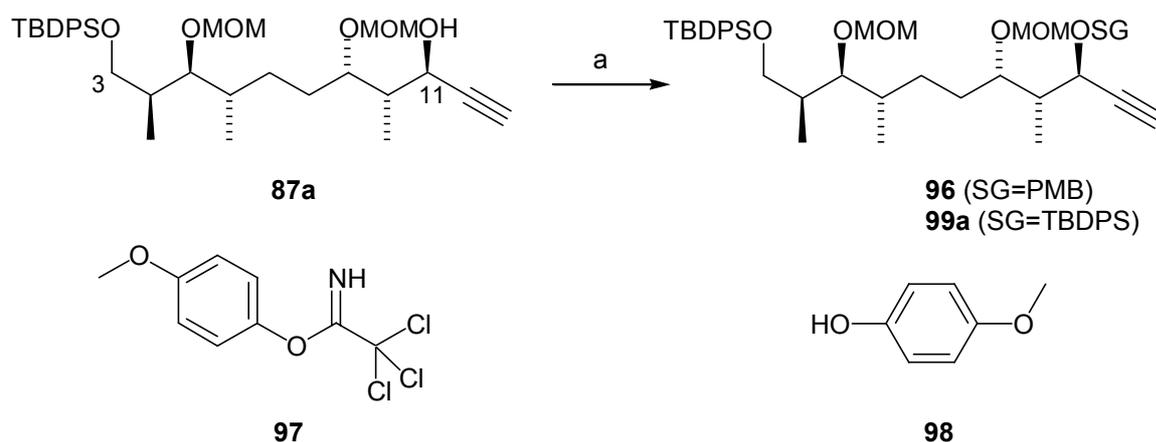
a) 10 eq. MOMCl, 13 eq. (*i*Pr)₂NEt, CH₂Cl₂, 0°C, 24 h, RT, 19 h, 83 %; b) 1.5 eq. LiBH₄, 1.5 eq. H₂O, Et₂O, RT, 90 min, 81 %; c) 1.5 eq. DMP, 11.5 eq. NaHCO₃, CH₂Cl₂, 1 h; d) 1.1 eq. Zn(OTf)₂, 1.2 eq. (+)-*N*-Methylephedrin, 1.5 eq. Me₃SiC≡CH, Toluol, 24 h.

4.1.4. Synthese des Lactons (113)

Die Verbindung **87a**, die alle Stereozentren des Naturstoffs enthält, musste nun an der C-11-Hydroxygruppe geschützt werden. Die Schutzgruppe sollte orthogonal sowohl zur TBDPS-Schutzgruppe an C-3 (Numerierung wie im Cytostatin) als auch zu den MOM-Schutzgruppen sein.

Als erstes wurde die *para*-Methoxybenzyl (PMB)-Schutzgruppe untersucht (Tabelle 9). Diese Schutzgruppe sollte zum einen eine Fluorid-Abspaltung der TBDPS-Gruppe aushalten, zum anderen sollte sie die geplante Abspaltung der MOM-Gruppen für die Lactonisierung überstehen.¹⁴² Die Deprotonierung des Alkohols **87a** mit einer starken Base wie Natriumhexamethyldisilazid gefolgt von einem Abfangen des Alkoholats mit *para*-Methoxybenzyljodid (*in situ* aus *para*-Methoxybenzylchlorid und katalytischen Mengen

Tetrabutylammoniumiodid generiert)¹³⁰ führte nur zu einer geringen Ausbeute (33%) an geschütztem Produkt **96**. Interessanterweise konnte trotz Verwendung von überschüssigen Reagentien noch Edukt reisoliert werden (11 %), wobei der größte Teil der eingesetzten Substanz sich jedoch zersetzte (Eintrag 1). Vermutlich wurde die Silylschutzgruppe partiell durch das intermediäre Alkoholat abgespalten. Deshalb wurde versucht, die PMB-Gruppe mit dem Trichloracetimidat **97** einzuführen.¹³⁰ Jedoch konnte dies mit verschiedenen Säuren und Lösungsmitteln nicht bewerkstelligt werden (Einträge 2-5). In den meisten Fällen konnte gar kein Umsatz beobachtet werden (Einträge 2, 4, 5). Dies spricht für eine ausgeprägte sterische Hinderung an der C-11-Hydroxygruppe. Andererseits zersetzte sich das Produkt unter forcierten Bedingungen (2 mol% Trifluormethansulfonsäure, Raumtemperatur, Eintrag 3), vermutlich unter Abspaltung der MOM-Schutzgruppen. Als alternative Schutzgruppe wurde als nächstes die para-Methoxyphenyl-Schutzgruppe (PMP-) untersucht (Eintrag 6), die sich ähnlich wie PMB- unter oxidativen Bedingungen (z. B. mit Cerammoniumnitrat) abspalten lassen und ebenfalls weniger säureempfindlich als die MOM-Schutzgruppe sein sollte.¹⁴³ Diese Schutzgruppe lässt sich aufgrund ihres phenolischen Charakters unter Mitsunobu-Bedingungen mit dem entsprechenden Phenol **98** einführen.¹⁴³ In diesem Fall konnte jedoch selbst nach 24-stündigem Erhitzen auf 90°C kein Umsatz beobachtet werden, was wiederum für den sterisch gehinderten Charakter der Hydroxygruppe spricht. Als nächstes wurden Silyschutzgruppen untersucht, die schwerer abspaltbar als die TBDPS-Gruppe sein sollten. Als erste wurde die Triisopropylsilyl-Schutzgruppe (TIPS) untersucht, die eine Abspaltung von TBDPS unter basischen Bedingungen überstehen sollte¹⁴⁴ und gegenüber Säuren eine ausreichende Stabilität aufweist. Leider konnte auch durch 24-Stündiges Erhitzen auf 90 °C mit TIPSCl und Imidazol in DMF kein Umsatz beobachtet werden (Eintrag 7). Schließlich gelang es jedoch trotz der offensichtlichen sterischen Hinderung an der C-11-OH-Position die TBDPS-Schutzgruppe in einer überraschend guten Ausbeute einzuführen (Eintrag 8). Aufgrund der sterischen Hinderung an der sekundären Position wurde hier darauf spekuliert, dass die primäre TBDPS-Gruppe des bis-Silylethers **99a** sich deutlich leichter abspalten lassen sollte, womit die oben erwähnten Orthogonalitätskriterien erfüllt wären.



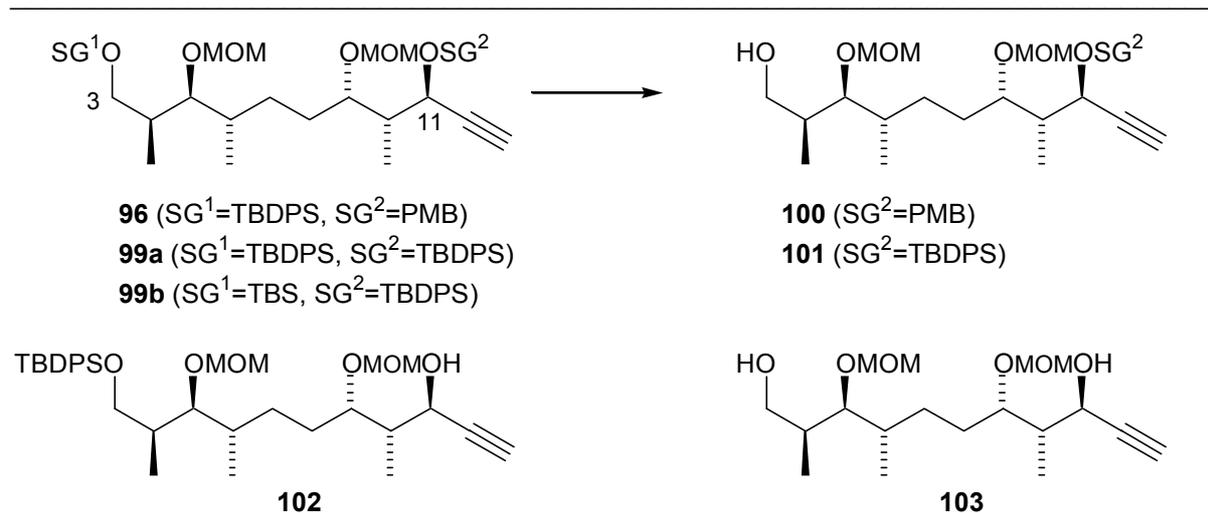
Nr	SG	Bedingungen	Ergebnisse
1	PMB	1.1 eq. NaHMDS, DMF, 0 °C, 30 min, 1.2 eq. PMBCl, 0.05 eq. Bu ₄ N ⁺ I, RT, 24 h	30 % Produkt 11 % Edukt
2	PMB	3 eq. 97 , 0.02 eq. TfOH, Et ₂ O, 0 °C, 30 min	kein Umsatz
3	PMB	3 eq. 97 , 0.02 eq. TfOH, Et ₂ O, RT °C, 15 min	komplette Zersetzung
4	PMB	2 eq. 97 , 0.1 eq. CSA, CH ₂ Cl ₂ , RT, 40 h	kein Umsatz
5	PMB	2 eq. 97 , 0.05 eq. BF ₃ .Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C bis RT, 18 h	kein Umsatz
6 ^[a]	PMP	3.2 eq. DEAD, 3 eq. PPh ₃ , 6.8 eq. 98 , THF, RT bis 90 °C, 24 h	kein Umsatz
7	TIPS	1.5 eq. TIPSCl, 2.5 eq. Imidazol, DMF, RT bis 90 °C, 24 h	kein Umsatz
8	TBDPS	1.5 eq. TBDPSCl, 2.5 eq. Imidazol, DMF, 21 h	86 %

[a] bei Mitsunobu-Bedingungen ist Konfigurationsumkehr an C-11 zu erwarten.

Tabelle 9 *Versuche zur Schützung der C-11-OH-Gruppe*

Um dies zu überprüfen, wurde als nächstes eine Reihe von Entschützungsverfahren untersucht (Tabelle 10). Bei der PMB-geschützten Verbindung **96** verlief die Entschützung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) zu **100** wie erwartet problemlos (Eintrag 1). Bei der TBDPS-geschützten Verbindung **99a** konnten die Selektivitätsprobleme jedoch nicht überwunden werden (Einträge 2-6). Mit TBAF wurde bei tiefer Temperatur überhaupt keine Entschützung beobachtet (Eintrag 2), während bei Raumtemperatur eine langsame, jedoch völlig unselektive Entschützung beider Schutzgruppen (sowohl an C-3 zu **101** wie auch an C-11 zu **102**) stattfand (Eintrag 3). In der Tat war das Diol **103** das Hauptprodukt. Mit dem Wasserstofffluorid-Pyridin-Komplex in THF konnte zwar eine bessere Selektivität erzielt werden, jedoch traten deutliche Mengen des Diols **103** auf, bevor das Edukt **99a** verbraucht wurde, was für präparative Zwecke unbrauchbar ist (Eintrag 4). Überraschenderweise wurde mit Ammoniumfluorid in Methanol, einem milden Desilylierungs-Reagenz,¹⁴⁵ die sekundäre TBDPS-Gruppe *schneller* abgespalten als die primäre. Zwar war die Selektivität mit einem Verhältnis von ca. 3:1 gering, doch völlig unerwartet. Hier muss die propargylische Position der Hydroxy-Gruppe eine entscheidende Rolle spielen, da die C-11-Hydroxy-Gruppe sterisch gut abgeschirmt ist (siehe oben). Um dies zu überprüfen, wurde eine einfache Modellverbindung **104**, die 2 primäre, mit TBDPS geschützte Hydroxygruppen trägt, synthetisiert (Schema 16). Dafür wurde Hex-5-in-1-ol **105** in den TBDPS-Ether **106** überführt¹⁴⁶ und nach Deprotonierung mit Butyllithium mit Paraformaldehyd hydroxymethyliert. Der Alkohol **107**¹⁴⁷ wurde zum erwünschten bis(TBDPS)-geschützten Ether **104** umgesetzt. Durch Behandlung mit Ammoniumfluorid gelang wie erwartet die selektive Entschützung der propargylischen Silylschutzgruppe in einer guten, nicht-optimierten Ausbeute von 82 %. Diese Beobachtung ist in Einklang mit ähnlichen Befunden für allylische Alkohole.¹⁴⁸ Allerdings erscheint zweifelhaft, ob hier rein sterische Gründe vorliegen.¹⁴⁸ Viel eher scheint die elektronische Situation am Sauerstoff in propargylischer Position eine wichtige Rolle zu spielen.

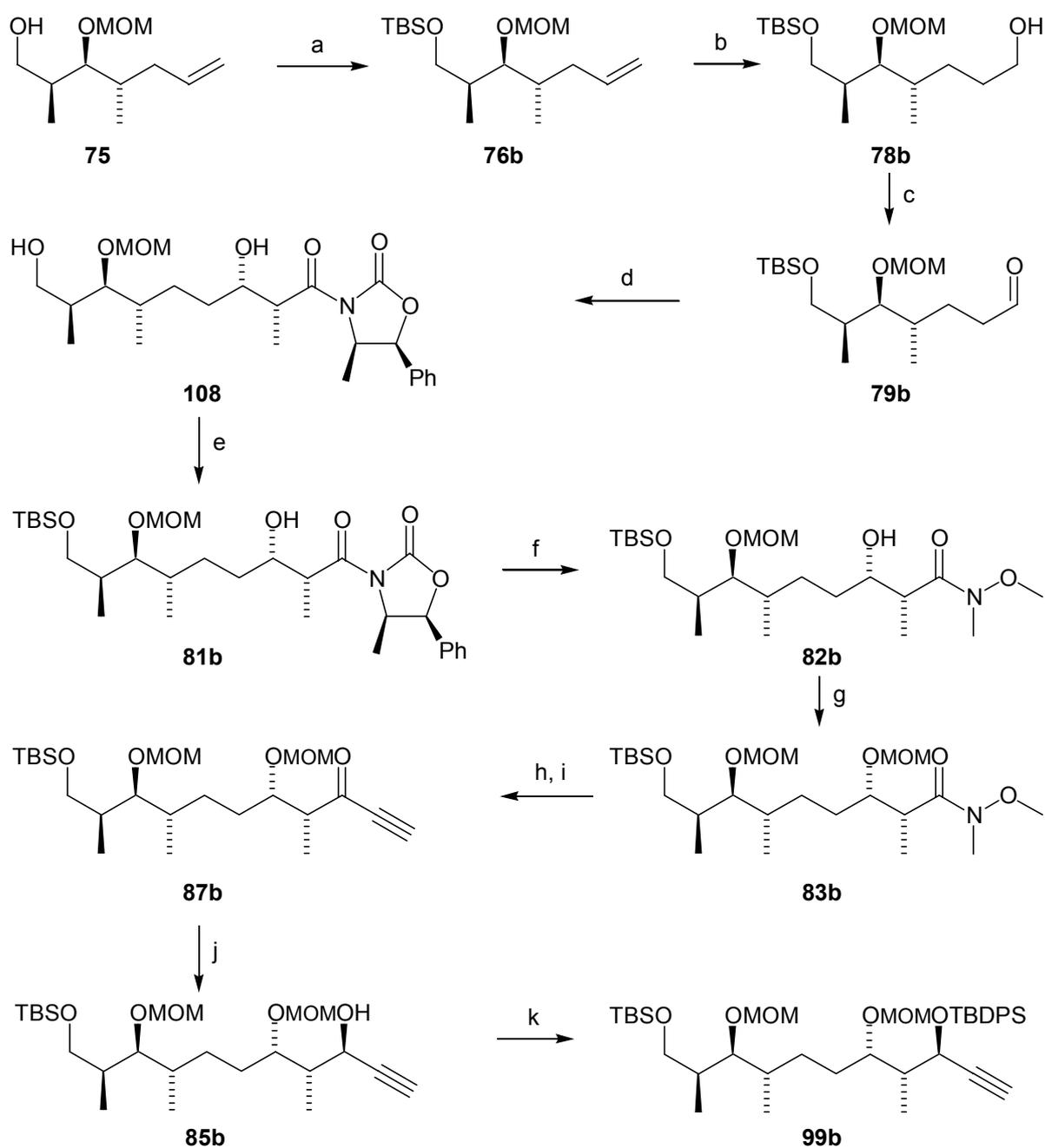
Als letztes wurde die Desilylierung des bis-Silylethers **99a** mit neutralem Aluminiumoxid, das partiell mit 1.5 % Wasser deaktiviert wurde, in Hexan erprobt (Eintrag 6).¹⁴⁹ Allerdings konnte hier selbst nach mehrstündiger Behandlung mit Ultraschall kein Umsatz beobachtet werden.



Nr	Edukt	SG^1	SG^2	Bedingungen	Ergebnisse
1	96	TBDPS	PMB	1.2 eq. TBAF, THF, 0 °C, 20 h	93 % (A)
2	99a	TBDPS	TBDPS	1.1 eq. TBAF, THF, -20°C bis 0°C, 5 h	kein wesentlicher Umsatz
3	99a	TBDPS	TBDPS	1.1 eq. TBAF, THF, RT, 9 h	103>101>102
4	99a	TBDPS	TBDPS	70 %ige HF.Pyridin/THF 1/10, RT, 11 h	101>102,103
5	99a	TBDPS	TBDPS	10 eq. NH_4F , MeOH, RT, 3 d	101:102:103 = 1:3:3
6	99a	TBDPS	TBDPS	Alox/1.5 % H_2O , Hexan, RT, 24 h, dann Ultraschall, 4 h	sehr langsame Reaktion
7	99b	TBS	TBDPS	70 %ige HF.Pyridin/THF 1/10, RT, 40 min	> 88 %

Tabelle 10 Versuche zur Entschützung der C-3-OH-Gruppe

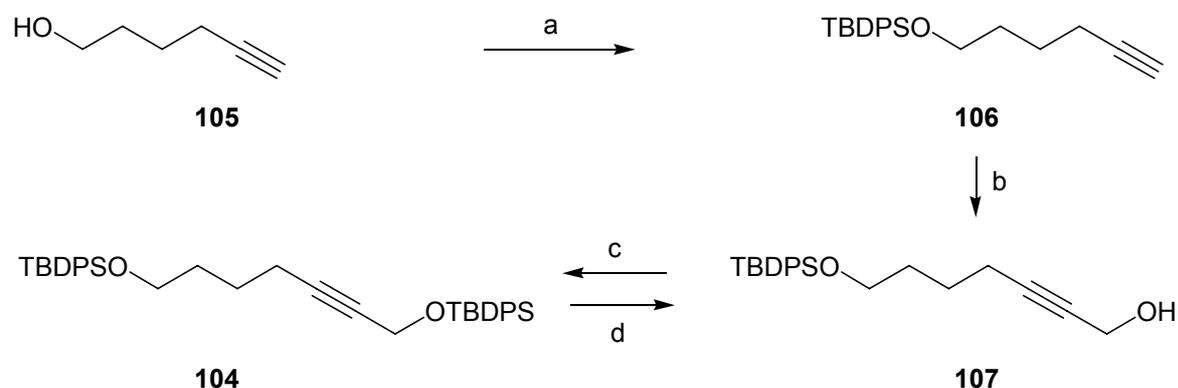
Zu diesem Zeitpunkt erschien es sinnvoll, die Methode mit der besten Selektivität, nämlich die Behandlung mit HF.Pyridin zu verwenden. Allerdings wurde entschieden, die primäre TBDPS-Schutzgruppe durch die labilere *tert*-Butyl-dimethylsilyl(TBS)-Gruppe zu ersetzen. Das sollte dann zu einer in präparativer Hinsicht sinnvollen Selektivität führen. In der Tat konnte die Synthese der TBDPS-Verbindung **87a** auf die Synthese der analogen TBS-Verbindung **87b** ohne weiteres übertragen werden, wie in Schema 15 gezeigt. Als einzige Abweichung wurde bei der Oxidation des Alkohols **78b** die Swern-Oxidation statt der Dess-Martin-Oxidation verwendet (Schritt c). Außerdem wurde die TBS-Gruppe bei der Evans-Aldol-Addition unerwartet abgespalten (Schritt d). Die Gründe hierfür sind unklar, zumal diese Reaktion nur einmal durchgeführt wurde.



Scheme 15 *Synthese des TBS-Ethers 99b*

a) 1.3 eq. TBSCl, 3 eq. Imidazol, DMF, 15 h, 100 %; b) 1.1 eq. 9-BBN, THF, 0°C, RT, 15 h, 3.5 eq. NaOH, H₂O₂, 24 h, 83 %; c) 2.6 eq. (COCl)₂, 6 eq. DMSO, CH₂Cl₂, -78°C, 150 min, 7.5 eq. NEt₃, -78°C bis 0 °C; d) 1.18 eq. Bu₂BOTf, 1.36 eq. (*i*Pr)₂NEt, CH₂Cl₂, 0°C, 1 h, -78°C, **46**, 50 min, RT, 130 min, pH 7, H₂O, 0°C, MeOH, H₂O₂, H₂O, RT, 90 min, 89 % über 2 Stufen; e) 2 eq. TBSCl, 4 eq. NEt₃, 0.1 eq. DMAP, DCM, 0 °C, 30 min, RT, 15 h, 97 %; f) 4.6 eq. Me₃Al, 5 eq. Cl⁺H₂N(Me)OMe, THF, -20 °C bis 0 °C, 15 h, 84 %; g) 10 eq. MOMCl, 13 eq. (*i*Pr)₂NEt, CH₂Cl₂, 0°C, 1 h, RT, 18 h, 94 %; h) 3 eq. BuLi, 6 eq. Me₃SiC≡CH, THF, -78°C bis -10 °C, 75 min; i) 0.01 eq. Na₂B₄O₇, MeOH/H₂O, 5/1, -10 °C bis RT, 70 min, 95 % über 2 Stufen; j) 2 eq. **90**, 5 eq. BH₃.Me₂S, THF, -30 °C, 1 h, 84 %; k) 1.35 eq. TBDPSCl, 2.5 eq. Imidazol, DMF, 15 h, RT.

Die selektive Schützung der primären Hydroxy-Gruppe in **108** mit TBSCl und NEt_3 mit katalytischen Mengen *N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) war jedoch unproblematisch (Schritt e). Mit der neuen Verbindung **99b** gelang dann die selektive Entschützung der primären Hydroxy-Funktion in ausgezeichneter Weise (Tabelle 10, Eintrag 7).

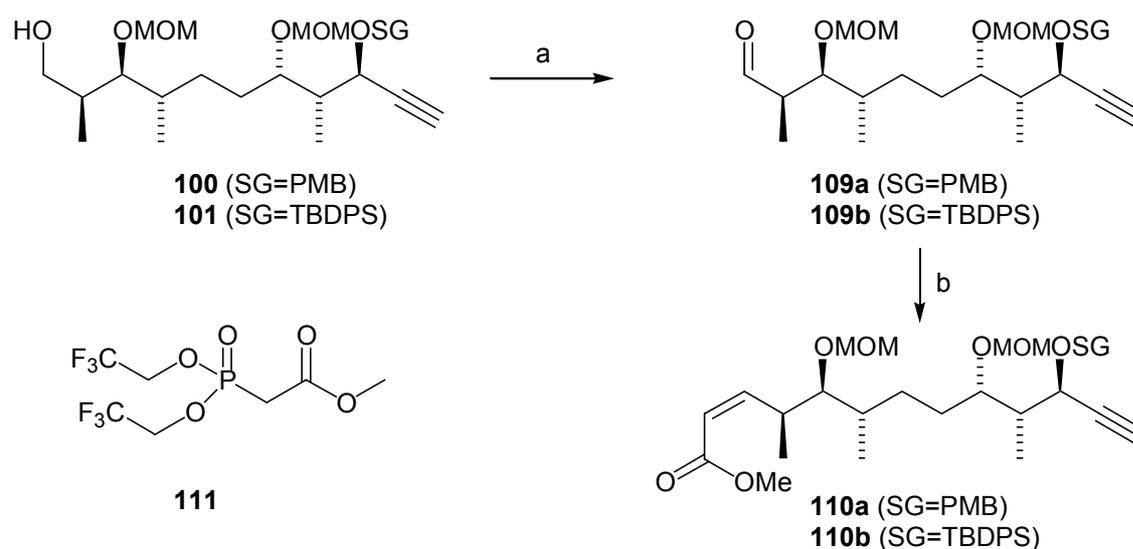


Schema 16 Modellreaktion zur selektiven Entschützung von propargylischen TBDPS-Ethern

a) 1.2 eq. TBDPSCl, 3 eq. Imidazol, DMF, 48 h, 95 %; b) 1.2 eq. BuLi, THF, -40°C, 1 h, 3 eq. $1/x(\text{HCHO})_x$, -78 °C bis RT, 5 h, 70 %; c) 1.2 eq. TBDPSCl, 3 eq. Imidazol, DMF, 15 h, 90 %; d) 10 eq. NH_4F , MeOH, 82 %.

Die nächsten Schritte in der Synthese sind in Schema 17 beschrieben. Die Oxidation mit dem Dess-Martin-Periodinan führte zu den Aldehyden **109a** und **109b**. Diese wiederum ließen sich in zufriedenstellender bis guter Ausbeute in die *Z*-konfigurierten, α,β -ungesättigten Ester **110a** und **110b** überführen. Hierfür wurde die Still-Gennari-Olefinierung mit dem Phosphonat **111** verwendet.¹⁰²

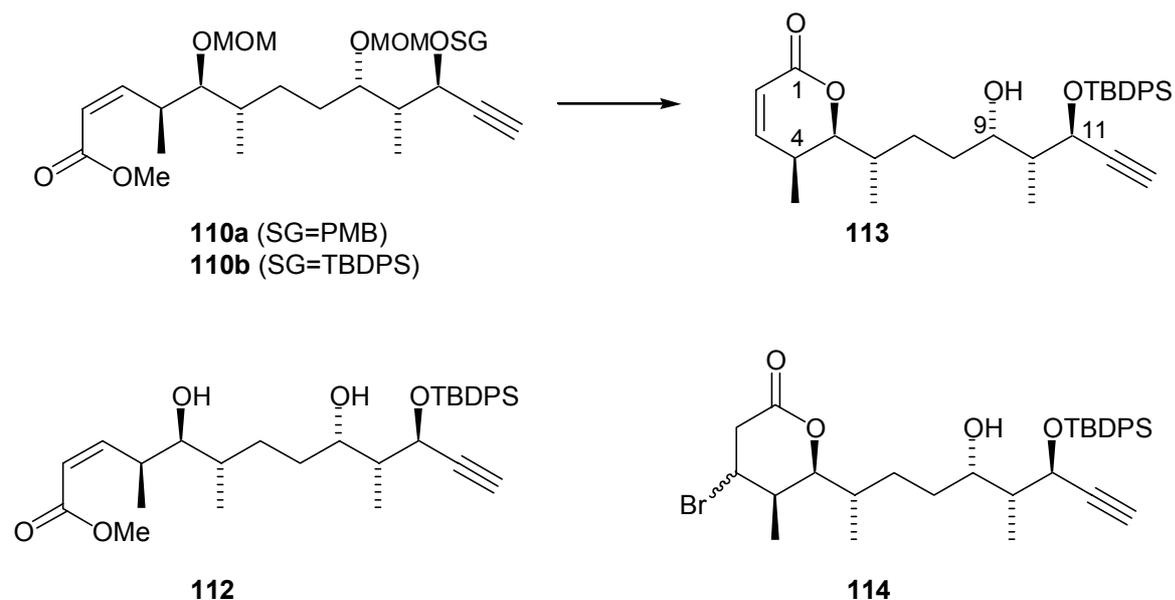
Bei der nun anstehenden Lactonisierung ging es darum, die MOM-Schutzgruppen selektiv abzuspalten, wobei die sauren Bedingungen zu einer gleichzeitigen Lactonisierung führen sollten (Tabelle 11). Dies gelang mit dem PMB-geschützten Vorläufer **110a** nicht (Eintrag 1). Durch Erhitzen der Verbindung mit 1N HCl in THF gelang zwar eine Abspaltung der MOM-Schutzgruppen, doch gleichzeitig wurde die PMB-Gruppe abgepalten, was zu einer sehr komplexen, nicht weiter analysierbaren Mischung führte.



Schema 17 *Synthese der Lactonisierungsvorläufer 110a und 110b*

a) 1.5 eq. DMP, 11.5 eq. NaHCO₃, CH₂Cl₂, 85 min; b) 2 eq. **111**, 4 eq. 18-Krone-6, 1.5 eq. KHMDS, THF, -78 °C, 35 min, **109a/b**, -78 °C, 260 min, 47 % über 2 Stufen (**110a**) bzw. 86 % über 2 Stufen (**110b**).

Zu diesem Zeitpunkt wurde die PMB-Schutzgruppe aufgrund der mit ihr verbundenen Schwierigkeiten (schwierige Einführung, keine Orthogonalität zu den MOM-Schutzgruppen) aufgegeben. Der TBDPS-geschützten Vorläufer **110b** wurde zunächst mit Trimethylsilylbromid (TMSBr) in Dichlormethan bei tiefer Temperatur behandelt (Eintrag 2).¹⁵⁰ Unter diesen Bedingungen gelang zwar eine vollständige Abspaltung der MOM-Schutzgruppen, jedoch konnte das nicht lactonisierte Intermediat **112** in beträchtlichen Mengen isoliert werden. Dies mag daran liegen, dass unter aprotischen Bedingungen die TMS-Ether gebildet werden, die weit weniger zur Lactonisierung neigen als die entsprechenden Alkohole. Dieses Intermediat wurde dann einer weiteren Behandlung mit TMSBr bei höherer Temperatur (0 °C) unterworfen, wobei jedoch neben dem erwünschten α,β -ungesättigten Lacton **113** das Michael-Additions-Produkt **114** als Epimerengemisch generiert wurde (Eintrag 3). Mit Pyridinium para-Toluolsulfonat als Säure in siedendem 2-Propanol entstand das erwünschte Lacton **113** als Hauptprodukt (Eintrag 4). Auch durch Erhitzen mit Tetrabrommethan in 2-Propanol¹⁵¹ konnte das Hauptprodukt in hoher Ausbeute isoliert werden (Eintrag 5). Bei dieser Methode entsteht vermutlich HBr *in situ*, das dann als Säure das eigentliche Reagens darstellt. Die Verwendung des sekundären Alkohols Isopropanol als Lösungsmittel dient dazu, eine mögliche Abspaltung der TBDPS-Gruppe als Nebenreaktion zu unterdrücken.¹⁵¹



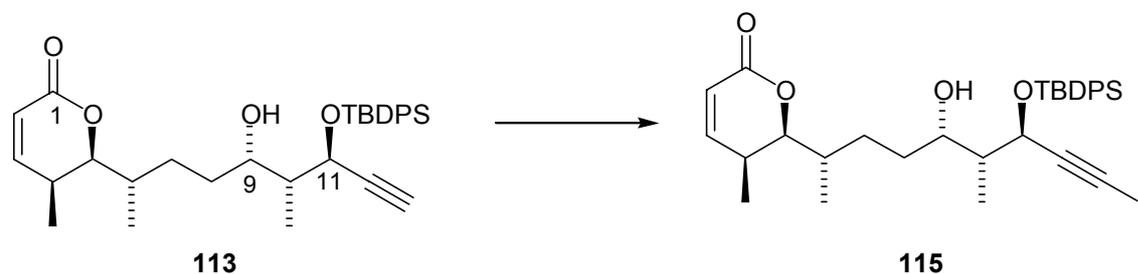
Nr	SG	Bedingungen	Ergebnisse
1	PMB	1N HCl, THF, 60 °C, mehrere Stunden	komplexe Mischung
2	TBDPS	10 eq. TMSBr, -30 °C, 8 h, CH ₂ Cl ₂	113:112 2:1
3	TBDPS	10 eq. TMSBr, 0 °C, 40 min, CH ₂ Cl ₂	113:114 40:60
4	TBDPS	0.5 eq. PPTS, 2-Propanol, 82°C, 18 h	113 (Hauptprodukt)
5	TBDPS	0.5 eq. CBr ₄ , 2-Propanol, 82°C, 14 h	83 % (113)

Tabelle 11 Optimierung der Lactonisierung

4.1.5. Abschluss der Synthese

Zur Überführung des Lactons in den Naturstoff blieb folgendes zu bewerkstelligen: die Phosphorylierung der C-9-Hydroxy-Gruppe, die Entschützung der C-11-Hydroxygruppe, die Überführung des Alkins in ein Alkenyliodid und die Stille-Kupplung zum Trien. Die Trien-Einheit als empfindlichste Gruppe im Naturstoff sollte als letzte in Analogie zur Modellverbindung **50a/b** aufgebaut werden (siehe Kapitel 4.2.1). Die Phosphat-Gruppe sollte möglichst als Triester eingeführt werden, um eine Reinigung mittels Chromatographie zu erleichtern. Wegen der Säurelabilität der Trien-Einheit (siehe Kapitel 4.2.1) verbietet sich die Verwendung einer säurelabilen Phosphatschutzgruppe. Auch die Allylschutzgruppe, die unter Palladiumkatalyse abgespalten werden kann,¹⁵² war aufgrund der geplanten Stille-Kupplung keine Option. Als vielversprechendste Alternative wurde eine unter basischen Bedingungen abpaltbare Schutzgruppe gewählt, zunächst die wohletablierte β -Cyanoethyl(CE)-estergruppe.¹⁵³

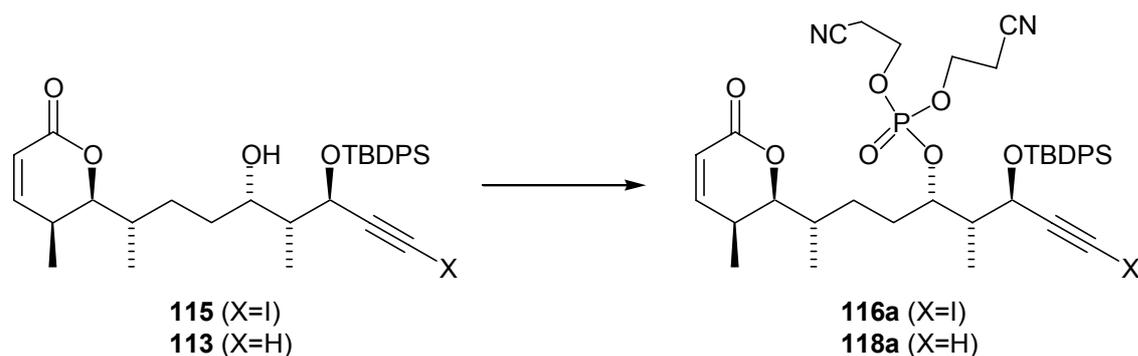
4.1.5.1. Iodierung des Alkins, Phosphorylierung der C-9-OH-Gruppe, Enzschützung der C-11-OTBDPS-Gruppe



Nr	Bedingungen	Ergebnisse
1	1.1 eq. NIS, 0.05 eq. AgNO ₃ , 0 °C bis RT, 18 h	sehr schleppende Reaktion
2	5 eq. I ₂ , 20 eq. Morpholin, Toluol, RT, 18 h bis 50 °C, 2.5 h	60 %
3	5 eq. I ₂ , 15 eq. DMAP, Toluol, 50 °C, 3 h	76 %
4	5 eq. I ₂ , 15 eq. DBU, Toluol, 50 °C, 3 h	keine Reaktion

Tabelle 12 Optimierung der Iodierung des Alkins **113**

Als erster Schritt wurde die Iodierung des Alkins **113** untersucht (Tabelle 12). Überraschenderweise führte die silberkatalysierte Iodierung mit *N*-Iodsucinimid (NIS) in Dimethylformamid zu keinem nennenswerten Umsatz (Eintrag 1). Dies liegt wohl an der sterischen Hinderung durch die benachbarte TBDPS-Gruppe. Als Alternative wurde die Iodierung mit Iod-Lewis-Basen-Komplexen untersucht. Die Basen dienen zum Einen dazu, den bei der Iodierung entstehenden Iodwasserstoff abzufangen, zum Anderen dazu, Additionsprodukte des Iods an die Dreifachbindung zu vermeiden.¹⁵⁴ Mit dem Iod-Morpholin-Komplex¹⁵⁴ in Toluol wurde eine zufriedenstellende Ausbeute an erwünschtem Iodid **115** erreicht (Eintrag 2). Eine weitere Verbesserung der Ausbeute (76 %) konnte mit dem Iod-(*N,N*)-Dimethylaminopyridin (DMAP) Komplex¹⁵⁵ erzielt werden (Eintrag 3). Mit Iod und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU)¹⁵⁶ konnte dagegen in Toluol kein Umsatz beobachtet werden (Eintrag 4).

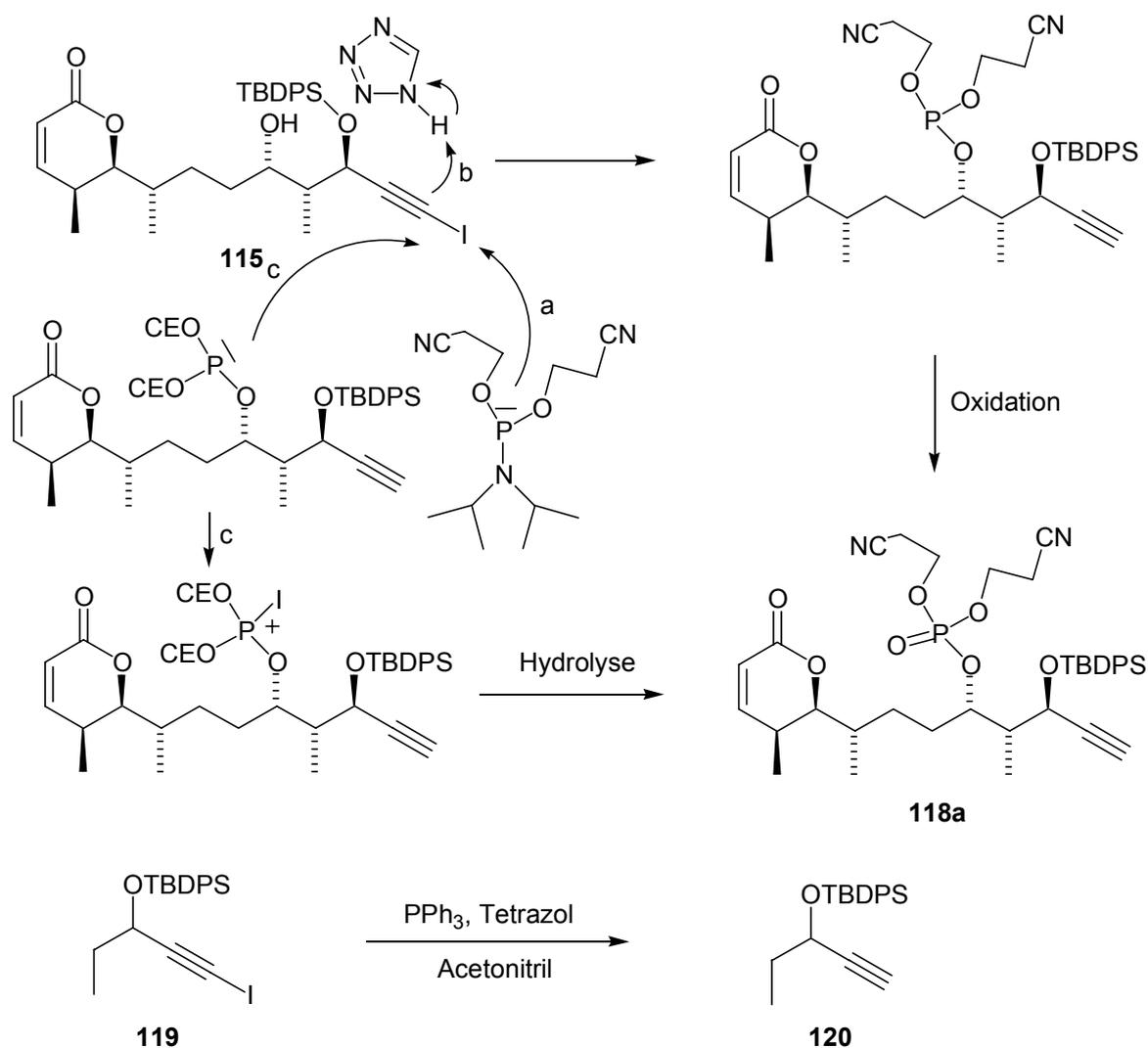


Nr	X	Bedingungen	Ergebnisse
1	I	7.6 eq. (CE) ₂ PNiPr ₂ (117), 5.5 eq. Tetrazol, CH ₃ CN, 0 °C bis RT, 5 h; H ₂ O ₂ , H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ .	Deiodierung (X=H)
2	I	7.6 eq. (CE) ₂ PNiPr ₂ , 5.5 eq. Tetrazol, CH ₃ CN, 0 °C bis RT, 1.5 h ; 10 eq. I ₂ , THF / Pyridin / H ₂ O 7/2/1, 5 min.	Deiodierung (X=H) 71 %
3	H	6.1 eq. (CE) ₂ PNiPr ₂ , 4.45 eq. Tetrazol, CH ₃ CN, 0 °C bis RT, 105 min; 6.1 eq. I ₂ , THF / Pyridin / H ₂ O 7/2/1, 5 min.	quantitativ

Tabelle 13 Versuche zur Phosphorylierung des Alkinyliodids **115** und des Alkins **113**

Als nächstes wurde versucht, das Alkinyliodid **115** zum entsprechenden Phosphotriester **116a** zu phosphorylieren (Tabelle 13). Hierfür wurde die in der DNA-Synthese wohletablierte Phosphoramidit-Methode ausgewählt (Kapitel 2.5.2). Überraschenderweise wurde ausgehend vom Alkinyliodid **115** durch Behandlung mit dem bis(β -Cyanoethyl)phosphoramidit **117**¹⁵⁷ und Tetrazol in Acetonitril mit anschließender Oxidation durch 30%ige Wasserstoffperoxid-Lösung eine Phosphorylierung unter vollständiger Reduktion des Alkinyliodids zum terminalen Alkin **118a** beobachtet (Eintrag 1). Auch die Verwendung von Iod-Lösung in einem Pyridin-THF-Wasser-Gemisch als Oxidationsmittel ergab das selbe Produkt **118a** in einer Ausbeute von 71 %. Offensichtlich ist das Phosphoramidit (Phosphor der Oxidationsstufe III) unter den Reaktionsbedingungen ein geeignetes Reduktionsmittel, um Iodalkine in terminale Alkine zu überführen. Dies konnte an einem einfachen Alkinyliodid **119** (Herstellung Schema 20), das unter vergleichbaren Bedingungen auch mit einem anderen Phosphor(III)-Reagens, Triphenylphosphin, zum Alkin **120** reduziert wurde, demonstriert werden (Schema 18). Interessanterweise ist ein Zusatz einer Säure (z. B. Tetrazol) für diese Reaktion unerlässlich (b). Es wurde versucht, statt einer Säure andere Elektrophile (Acetanhydrid, Aldehyde, Alkyljodide) einzusetzen; jedoch konnte kein entsprechend

funktionalisiertes Alkin gefunden werden (nicht gezeigt). Andere Iodverbindungen (Alkenyliodide, Aryliodide) konnten unter diesen Bedingungen nicht reduziert werden (nicht gezeigt). Diese Umwandlung ist zwar in diesem Falle präparativ nutzlos, stellt jedoch den ersten Bericht über die Reduktion eines Alkinyliodids durch Triphenylphosphin dar.



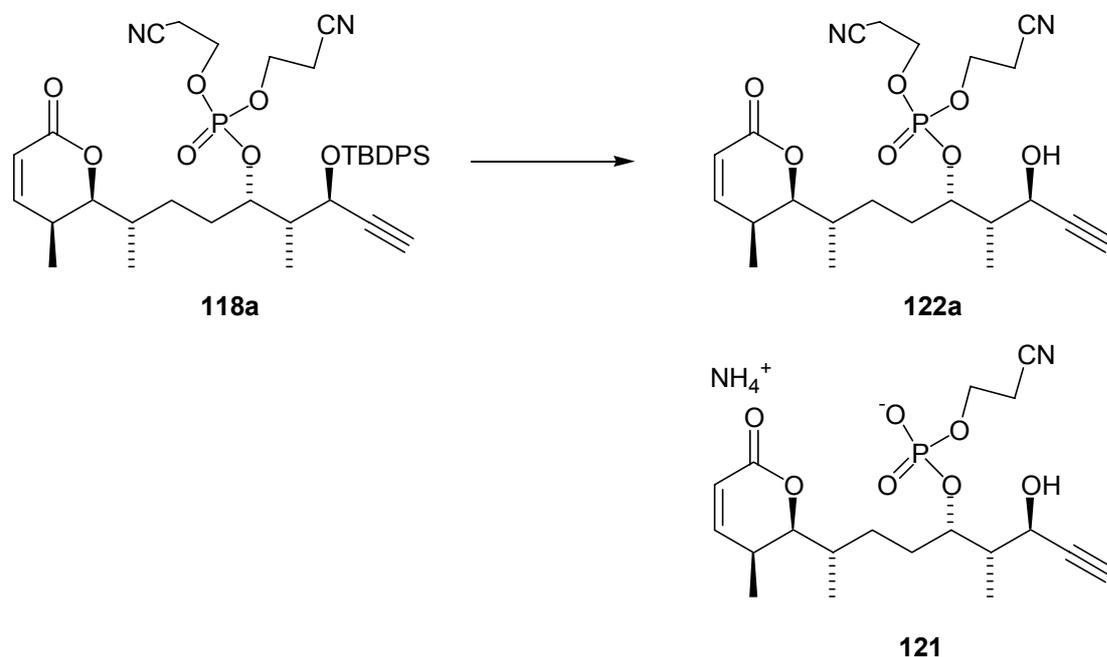
Schema 18 Reduktion von Alkinyliodiden mit Phosphor(III)-Reagensien

a) Phosphoramidit als Reduktionsmittel ?; b) Tetrazol als Säure notwendig; c) Phospit als Reduktionsmittel ?

Zur Lösung dieser Schwierigkeiten wurde die Reihenfolge der Schritte in der Synthese umgekehrt. Ausgehend vom terminalen Alkin **113** konnte der Phosphotriester **118a** mit der Phosphoramidit-Methode in quantitativer Ausbeute hergestellt werden (Eintrag 3).

Die Iodierung mit Iod in Gegenwart von Basen (siehe Tabelle 12) wäre zu diesem Zeitpunkt ungünstig, da diese basischen Bedingungen sicherlich nicht mit der β -Cyanoethyl-

Schutzgruppe kompatibel wären. Deshalb wurde entschieden, zu diesem Zeitpunkt die TBDPS-Gruppe abzuspalten (Tabelle 14).

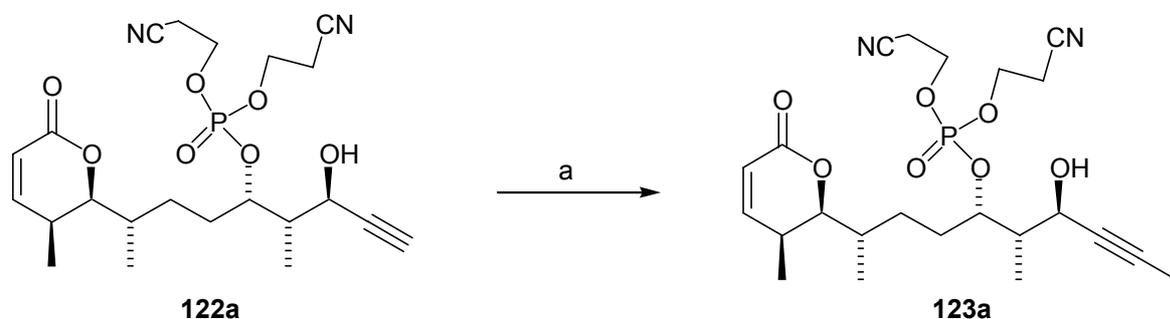


Nr	Bedingungen	Ergebnisse
1	46 eq. NH_4F , MeOH, 18 h	121 ist Hauptprodukt
2	10-20 eq. TBAF, 400 eq. HOAc, THF, RT bis 70 °C, 18 h	Schleppende Reaktion
3	HF.Pyridin (70% HF)/THF, 17/83, 24 h	84 %

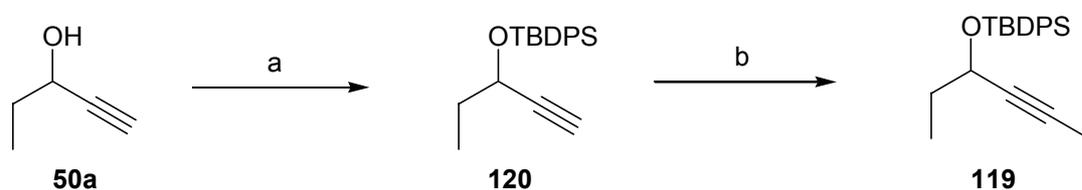
Tabelle 14 Optimierung der Entschützung des TBDPS-Ethers **118a**

Allerdings verbieten sich hier aus den selben Gründen basische Bedingungen, wie z. B. TBAF in THF. Selbst mit dem nur wenig basischen Ammoniumfluorid im protischen Methanol wurde parallel zur TBDPS-Entschützung eine unerwünschte Entschützung des Phosphats beobachtet (Eintrag 1). Das Hauptprodukt war der Phosphorsäurediester **121**, der massenspektrometrisch (durch MALDI-TOF) nachgewiesen wurde. Unter sauren Bedingungen hingegen, z. B. mit TBAF in Gegenwart eines großen Überschusses Essigsäure konnte selbst nach mehrstündigem Erhitzen auf 70 °C keine TBDPS-Entschützung beobachtet werden (Eintrag 2). Schließlich gelang es jedoch, mit dem HF-Pyridin-Komplex den erwünschten Alkohol **122a** in guter Ausbeute herzustellen (Eintrag 3). Das kommerzielle Reagens (Fluka) enthält 70 % HF und ist somit leicht sauer, wodurch eine unerwünschte β -Cyanoethylabspaltung zurückgedrängt wird. In konzentrierter Lösung findet eine genügend schnelle TBDPS-Abspaltung statt.

Erfreulicherweise war die nachfolgende Iodierung des entschützten, weniger sperrigen Alkins **122a** im Gegensatz zu **113** durch silberkatalysierte Reaktion mit *N*-Iodsuccinimid (NIS) unter nicht-basischen Bedingungen ohne weiteres möglich (Schema 19).



Schema 19 Iodierung des Alkins **122a**



Schema 20 Herstellung des Modell-Iodalkins **119**

a) 1.2 eq. TBDPSCl, 2 eq. Imidazol, DMF, 77 % ; b) 1.25 eq. NIS, 0.2 eq. AgNO₃, Aceton, RT, 4.5 h; 96 %.

4.1.5.2. Diimin-Reduktion

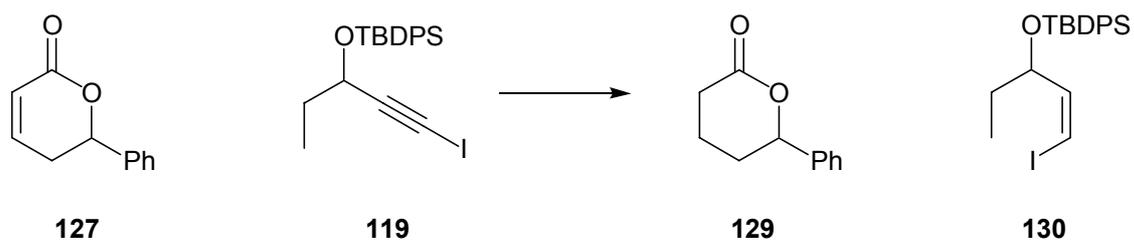
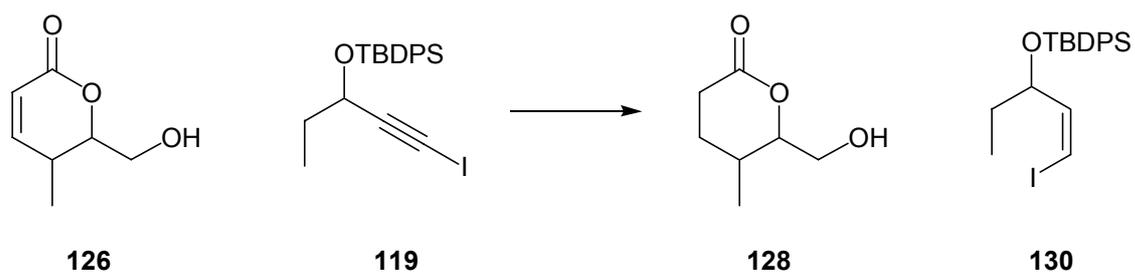
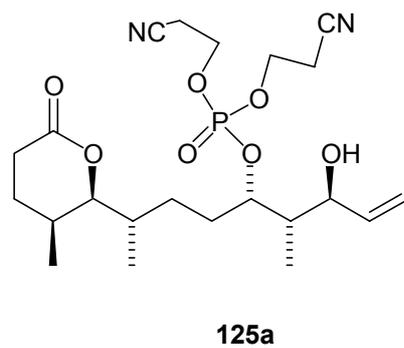
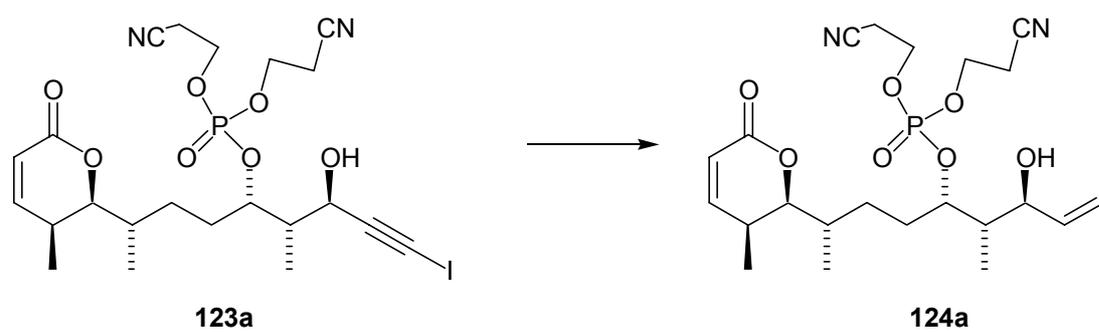
Als nächstes wurde die Diimin-Reduktion des Alkinyliodids **123a** untersucht. Grundsätzlich sind dabei folgende Nebenreaktionen zu erwarten: die Weiterreduktion des entstehenden *Z*-Alkenyliodids **124a** zum vollständig gesättigten Alkyliodid, die Reduktion der Doppelbindung im ungesättigten Lacton zu **125a**, die Ringöffnung des Lactons durch Hydrazin und der Michael-Angriff des Hydrazins an das ungesättigte Lacton. Die erste Reaktion sollte kein Problem darstellen, wenn man den Reaktionsverlauf sorgfältig kontrolliert (siehe Kapitel 4.1.2). Die zweite Nebenreaktion sollte dadurch, dass konjugierte, elektronenarme Doppelbindungen gegenüber Diimin weniger reaktiv sind,¹⁵⁸ ebenfalls kein größeres Problem darstellen. Am gravierendsten sind wohl die Nebenreaktionen durch Hydrazin, das durch Disproportionierung von Diimin als Nebenprodukt entstehen kann.¹⁵⁸ In der Tat wurden in ersten Versuchen durch Verwendung der an den Modellverbindungen **66a-c** optimierten Bedingungen (Kapitel 4.1.2), d.h. durch Behandlung mit

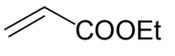
Dikaliumazodicarboxylat, Essigsäure und Pyridin in Methanol, nur sehr geringen Ausbeuten an Produkt **124a** erzielt (nicht gezeigt). Außerdem zeigte sich eine deutliche Kontamination des isolierten Produkts mit dem reduzierten Lacton **125a**, das sich durch gewöhnliche Flash-Chromatographie nicht abtrennen ließ. Deshalb wurde entschieden, anhand eines einfachen Modellsystems die geeignetsten Bedingungen für eine effiziente Reaktion zu ermitteln (Tabelle 15). Als Modell für das α,β -ungesättigte Lacton wurden die Lactone **126**¹⁵⁹ und **127**¹⁶⁰ ausgewählt. Als Modellverbindung für das Alkenyliodid wurde die TBDPS-geschützte Verbindung **119** (Schema 20) ausgewählt. Das Modelllacton und das Modellalkenyliodid wurden im Verhältnis 1:1 gemischt und unterschiedlichen Reaktionsbedingungen unterworfen. Nach wässriger Aufarbeitung wurden die Rohprodukte durch ¹H-NMR-Spektroskopie untersucht. Die angegebenen Ausbeuten wurden aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt. Im Idealfall sollte das Lacton möglichst nicht zu **128** (bzw. **129**) reduziert werden (möglichst hohe Ausbeute an Edukt **126** bzw. **127**), während das Iodalkin **119** in das Z-Alkenyliodid **130** überführt werden sollte (möglichst hohe Ausbeute an Produkt **130**). Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Durch Behandlung mit Essigsäure und Kaliumazodicarboxylat in Methanol (Eintrag 1) war eine deutliche Zersetzung des Eduktes **126** zu beobachten (35 % übrig), obwohl der Umsatz zum Alkenyliodid **130** noch unvollständig war (33 % Edukt **119**). In einem zweiten Versuch wurde versucht, durch Zugabe eines Konkurrenzsubstrats für das α,β -ungesättigte Lacton (Ethylacrylat) in einem fünffachen Überschuss, die Zerstörung des ungesättigten Lactons **126** zurückzudrängen (Eintrag 2). Leider führte dies zu einer vollständigen Inhibition der Reaktion. In weiteren Versuchen wurde der Einfluss des Lösungsmittels auf den Reaktionsverlauf näher untersucht. Im weniger polaren Acetonitril musste ein größerer Überschuss an Kaliumazodicarboxylat verwendet werden (Eintrag 3), da die Reaktion dort wesentlich langsamer verlief. Dies kann mit der nur geringen Löslichkeit des Reagens in diesem Lösungsmittel erklärt werden. Interessanterweise konnten nach fortgeschrittenem Umsatz (85 % Alkenyliodid **130**) noch 53 % des ungesättigten Lactons **127** nachgewiesen werden. Nur 16 % wurden zum gesättigten Lacton **129** reduziert, während der Rest bei der Aufarbeitung in der wässrigen Phase verblieb (Erklärung siehe unten). In diesem Fall war also die Selektivität geringfügig höher als in Methanol. In Dimethylsulfoxid (DMSO) hingegen fand bei fortgeschrittenem Umsatz (83 % Alkenyliodid **130**) eine nahezu vollständige Zersetzung des ungesättigten Lactons **127** statt (Eintrag 4, 12 % ungesättigtes Lacton **127**), wobei der größte Teil wiederum in der wässrigen Phase verblieb (nur 16 % gesättigtes Lacton **129**). In DMSO war die Selektivität also deutlich schlechter als in Methanol. Als nächstes

wurde Dioxan, ein aprotisches, vergleichsweise unpolares Lösungsmittel erprobt (Eintrag 5). Zum einen musste ein sehr großer Überschuss an Kaliumazodicarboxylat verwendet werden, zum anderen war der Reaktionsverlauf äußerst schleppend. Selbst nach 40 h waren noch 28 % Alkinyliodid **119** vorhanden. Auch die Nebenreaktionen waren langsamer (69 % ungesättigtes Lacton **127**), allerdings wurde aufgrund des unvollständigen Umsatzes nach weiteren Alternativen gesucht. In 2-Propanol wurden am Modellsystem die besten Resultate erzielt (Eintrag 6). Bei fortgeschrittenem Umsatz (85 % Alkenyliodid **130**) waren noch 68 % des ungesättigten Lactons **127** vorhanden. Auch hier war das Hauptnebenprodukt kein gesättigtes Lacton (nur 6 % **129**) (siehe unten). Die Übertragung dieser optimalen Bedingungen auf das reale Alkinyliodid **123a** ergab eine Ausbeute von 44 % an **124a** (Eintrag 7). Als einziges Nebenprodukt wurde das gesättigte Lacton **125a** (9%) detektiert. Durch Reduzierung des Reagenzüberschusses (1.6 Äquivalente), größere Verdünnung und Verkürzung der Reaktionszeit konnte das Produkt **124a** in einer Ausbeute von 49 % hergestellt werden (Eintrag 8). Allerdings war dies aufgrund der großen Menge an noch nicht umgesetzten Edukt **123a** (19 %), das durch konventionelle Chromatographie nicht abgetrennt werden konnte, nicht so günstig.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Nebenreaktionen bei der Diimin-Reduktion durch Wahl des richtigen Lösungsmittels zu einem großen Teil zurückdrängen lassen. Von den untersuchten Lösungsmitteln war das protische, weniger polare 2-Propanol am günstigsten. Die Hauptnebenreaktion ist nicht die Reduktion der konjugierten Doppelbindung im Lacton, sondern scheint der Angriff des durch Disproportionierung entstehenden Hydrazins, z.B. durch Michael-Addition an das Lacton oder Ringöffnung des Lactons unter Ausbildung von Hydraziden, zu sein. In beiden Fällen entstanden bei der Aufarbeitung in der wässrigen Phase verbleibende Produkte.



Nr	$\text{K}^+ \text{OOC-N=N-COO}^- \text{K} / \text{HOAc}$	Lösungs- mittel	Reaktions- bedingungen	Ausbeuten ^[a]
1	2 eq. / 4 eq.	MeOH	2 h	126 : 35 %, 119 : 33 %, 130 : 50 %
2	2 eq. / 4 eq.	MeOH	5 eq.  18 h	kein Umsatz
3	3 eq. / 6 eq. ^[b]	CH ₃ CN	40 h	127 : 53 %, 119 : 10 %, 129 : 16 %, 130 : 85 %
4	4 eq. / 8 eq. ^[b]	DMSO	40 h	127 : 12 %, 119 : 6 %, 129 : 12 %, 130 : 83 %
5	6 eq. / 12 eq. ^[b]	Dioxan	40 h	127 : 69 %, 119 : 28 %, 129 : 9 %, 130 : 69 %
6	2 eq. / 4 eq.	2- Propanol	21 h	127 : 68 %, 119 : 9 %, 129 : 6 %, 130 : 85 %
7	2 eq. / 4 eq.	2- Propanol	24 h, 0.14 M ^[c]	123a : Spuren, 124a : 44 %, 125a : 9 %.
8	1.6 eq. / 3.2 eq.	2- Propanol	15.5 h, 0.11 M ^[c]	123a : 19 %, 124a : 49 %, 125a : 6 %.

[a] bestimmt durch Integration aus ¹H-NMR des Rohproduktes nach wässriger Aufarbeitung.

[b] 2 Portionen

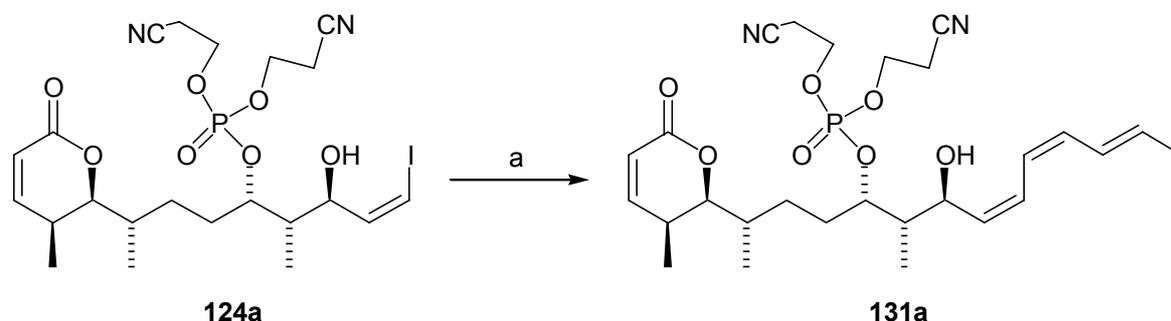
[c] Konzentration des Edukts in Gesamtlösungsmittelvolumen

Tabelle 15 Modellreaktionen zur Diimin-Reduktion des Alkinyliodids **123a**

4.1.5.3. Stille-Kupplung

Das Z-Alkenyliodid **124a** wurde ohne weitere Aufreinigung in einer Stille-Kupplung unter ähnlichen Bedingungen wie bei den Modellreaktionen (Kapitel 4.1.2) eingesetzt (Schema 21). Das Trien **131a** wurde nach HPLC-Aufreinigung in einer Ausbeute von 40 % isoliert. Als Haupt-Nebenprodukt konnte das nicht umgesetzte Z-Alkenyliodid **124a** nachgewiesen werden. Offenbar fand unter den Reaktionsbedingungen eine langsame Zersetzung des Stannans statt, so dass 1.3 Äquivalente davon nicht ausreichend waren. Auf eine Optimierung

wurde jedoch verzichtet, da zunächst die Abspaltung der Phosphatschutzgruppe untersucht werden sollte.

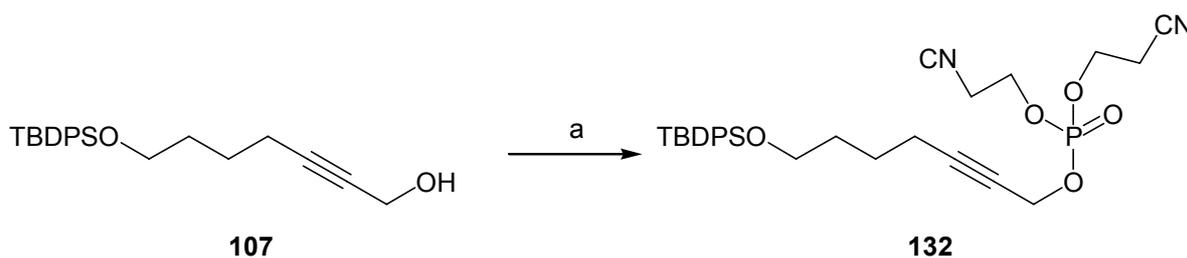


Schema 21 Stille-Kupplung zur β -Cyanoethyl-geschützten Verbindung **131a**

a) 1.3 eq. **62**, 0.05 eq. $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$, DMF/THF 20/1, 14 h, 40 %.

4.1.5.4. Versuche zur Entschützung des β -cyanoethylgeschützten Phosphats (**131a**)

Zu diesem Zeitpunkt stand nur noch sehr wenig Substanz zur Verfügung. Aus diesem Grund wurde erneut ein Modellsystem **132** aufgebaut, um die optimalen Abspaltungsbedingungen herauszufinden. Der schon synthetisierte Alkohol **107** (Schema 16) wurde hierfür mit dem entsprechenden Phosphoramidit **117** unter Standardbedingungen phosphoryliert (Schema 22). Diese Verbindung hat den Vorteil, im DC gut detektierbar zu sein, und die aromatischen Signale der TBDPS-Gruppe können als Standard zur Integration im $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts dienen, was die Interpretation der Resultate deutlich erleichtert.



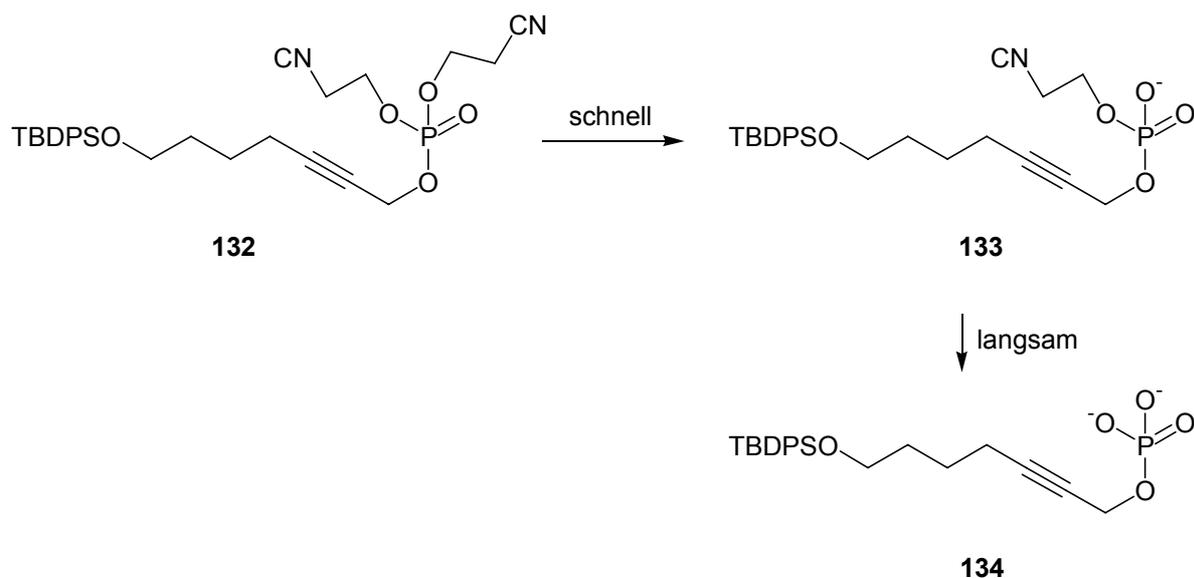
Schema 22 Herstellung des Modellphosphorsäuretriesters **132**

a) 2 Eq. Tetrazol, 2 Eq. **117**, CH_3CN , 3 h, RT; 2 Eq. I_2 , Pyridin/Wasser/THF, 5 min, RT, 74 %.

Ein charakteristisches Merkmal der basischen Entschützung von Phosphorsäuretriestern wie **132** ist, dass die zweite Gruppe aus elektronischen Gründen wesentlich langsamer abgespalten wird als die erste, so dass oft nur der Diester **133** erhalten wird.¹⁶¹ Zur vollständigen Entschützung zum Monoester **134** wurden in der Literatur bisher nur wenige Methoden beschrieben, z.B. die Behandlung mit ammoniakalischem Methanol¹⁶² oder mit Alkoxiden.¹⁶³

Diese Methoden sind jedoch inkompatibel mit dem α,β -ungesättigten Lacton, das unter solchen Bedingungen nukleophil geöffnet bzw. eine Michael-Addition eingehen würde. Deshalb wurde versucht, unter basischen, jedoch nicht-nukleophilen Bedingungen eine Abspaltung beider β -Cyanoethylestergruppen zu erreichen (Tabelle 16). Durch Variation des Lösungsmittels sollte sowohl die Reaktivität der Base als auch die Solvatation des Phosphodiesters **133** (eines Monoanions) verändert werden können, um den Reaktionsverlauf günstig zu beeinflussen.

Durch Behandlung mit Methanol in Gegenwart des tertiären, sterisch weniger anspruchsvollen, Dimethylethylamins wurde nur eine Cyanoethylestergruppe abgespalten, wie die Analyse des ^1H -, ^{31}P - und des Massenspektrums beweist (Eintrag 1). Auch in 2-Propanol ergab sich dasselbe Bild (Eintrag 2). Offenbar reicht die Basizität des tertiärenamins in Alkoholen nicht aus, um die zweite Eliminierung zu induzieren. Durch Verwendung eines polaren, aprotischen Lösungsmittels, wie DMF, konnte ebenfalls nur eine einfache Entschützung bewerkstelligt werden (Eintrag 3). Weitere Behandlung des Phosphodiesters mit reinem Dimethylethylamin führte zu keinerlei Umsatz (Eintrag 4), vermutlich wegen der geringen Koordinationsfähigkeit von Aminen gegenüber Anionen. Wasser als kleines, protisches Lösungsmittel sollte dazu am ehesten in der Lage sein. In der Tat konnte nach mehrtägigem Behandeln des Phosphodiesters mit Dimethylethylamin in Wasser auch die zweite Cyanoethylestergruppe abgespalten werden (Eintrag 5). Allerdings erscheint nicht ausgeschlossen, dass hier das Hydroxid-Ion, das in geringen Mengen durch Deprotonierung entsteht, das eigentliche Reagens ist. Deshalb wurde nach weiteren Bedingungen gesucht. Durch Verwendung des sperrigen, wenig nukleophilen *tert*-Butylamins konnte sowohl in Pyridin als auch in Acetonitril nur eine einfache Entschützung beobachtet werden (Einträge 6 und 7). Eine weitere Behandlung des entstandenen Phosphodiesters mit *tert*-Butylamin und Methanol führte zu keiner weiteren Entschützung (Eintrag 8). Es scheint also nicht möglich, unter nicht-nukleophilen Bedingungen eine vollständige Entschützung zu erreichen. Anstatt das nach der ersten Eliminierung entstehende Anion **133** durch Solvatation zu stabilisieren, wäre auch eine *in situ* Maskierung denkbar, wie sie von Evans bei der Synthese von Calyculin erstmals beschrieben wurde.¹⁶¹ Dabei wird durch Zusatz von Trimethylsilylchlorid (TMSCl) das Anion *in situ* als Trimethylsilylester abgefangen, der dann als „Pseudotriester“ sehr viel schneller als der entsprechende Diester die zweite Cyanoethylestergruppe eliminieren sollte. Bei der wässrigen Aufarbeitung werden die TMS-Gruppen abgespalten, wobei das erwünschte Phosphat generiert wird.



Nr	Reaktionsbedingungen	Ergebnisse
1	Me ₂ NEt / Methanol 1:1, 24 h	133 : 70 %, 134 : 0% ^[a]
2	Me ₂ NEt / 2-Propanol 1:1, 24 h	133 : 70 %, 134 : 0% ^[a]
3	Me ₂ NEt / DMF 1:2, 24 h	133 : 85 %, 134 : 0% ^[a]
4	Me ₂ NEt, 18 h	134 : 0% ^{[a], [c]}
5	Me ₂ NEt / H ₂ O 1:1, 5 d	134 : 100 % ^{[a], [c]}
6	tBuNH ₂ / Pyridin 1:10, 26 h	133 : 100 %, 134 : 0% ^[a]
7	tBuNH ₂ / Acetonitril 1:10, 26 h	133 : 100 %, 134 : 0% ^[a]
8	tBuNH ₂ / Methanol 1:1, 20 h	134 : 0 % (kein Umsatz) ^{[a], [c]}
9	NEt ₃ (Überschuss), TMSCl (5 eq.), THF, 2 d	Mono-Entschützung (133) ^[a]
10	DBU (5 eq), TMSCl (2.5 eq), CH ₂ Cl ₂ , 21 h	Zweifache Entschützung (134) Nebenprodukte ^[b]

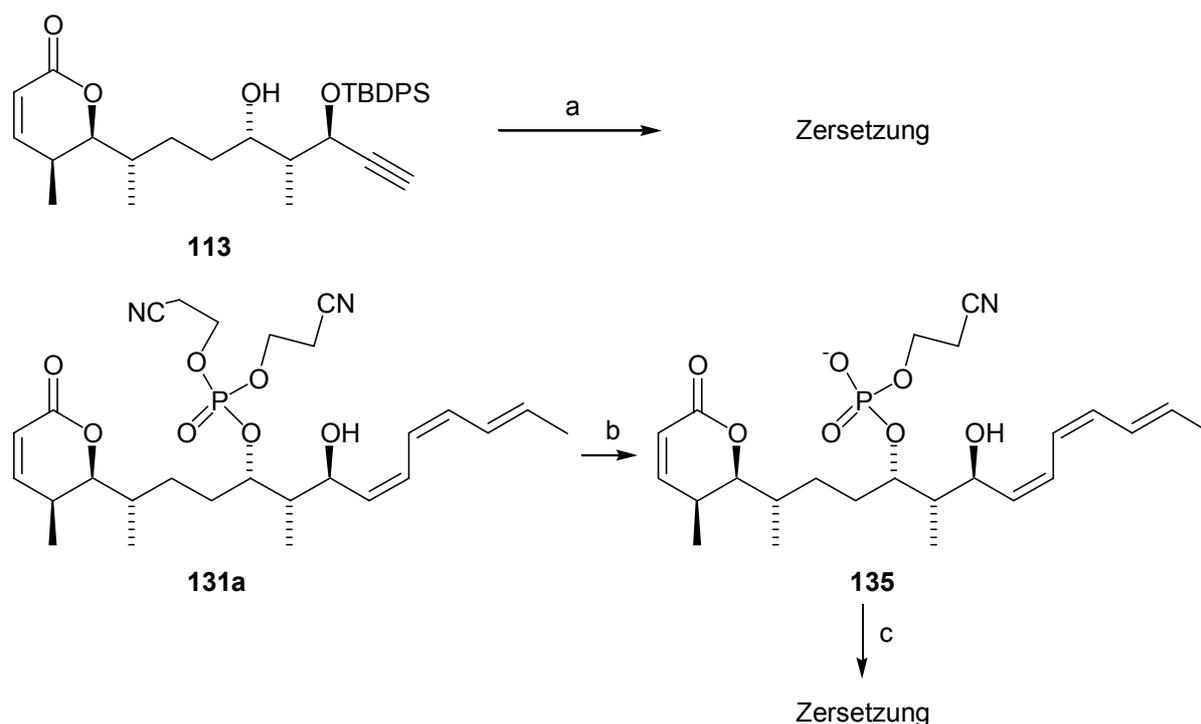
[a] bestimmt durch Integration aus ¹H-NMR des Rohproduktes nach Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum. Integration des TBDPS-Signals im aromatischen Bereich wurde als Referenz genommen (100 %). Vom Rohprodukt wurde zusätzlich ein LC-MS und ein ³¹P-NMR gemacht.

[b] Nach Trockeneis (CO₂)-Zugabe wurde mit CO₂ gesättigtes Wasser zugegeben; dann Lyophilisierung und Analyse des Rohprodukts mit ¹H, ³¹P und LC-MS.

[c] Edukt ist **133**

Tabelle 16 Modellreaktionen zur Entschützung des CE-geschützten Phosphorsäuretriesters **132**

Mit Triethylamin als Base konnte leider auch hier nur eine Cyanoethylestergruppe abgespalten werden (Eintrag 9). Im Gegensatz hierzu konnte durch Verwendung des wesentlich basischeren DBU eine vollständige Entschützung zum Phosphorsäuremonoester **134** erreicht werden (Eintrag 10).¹⁶¹ Allerdings waren in diesem Fall im ¹H-NMR zahlreiche Nebenprodukte detektierbar.



Schema 23 Übertragung der Entschützungsbedingungen auf reales System

a) Me₂NEt/H₂O 1/1 (v/v), 3 d, <40 % Edukt; b) 8 eq. DBU, 4 eq. TMSCl, CH₂Cl₂, 8 h; c) BSA, CH₂Cl₂, HV, 12 eq. DBU, CH₂Cl₂.

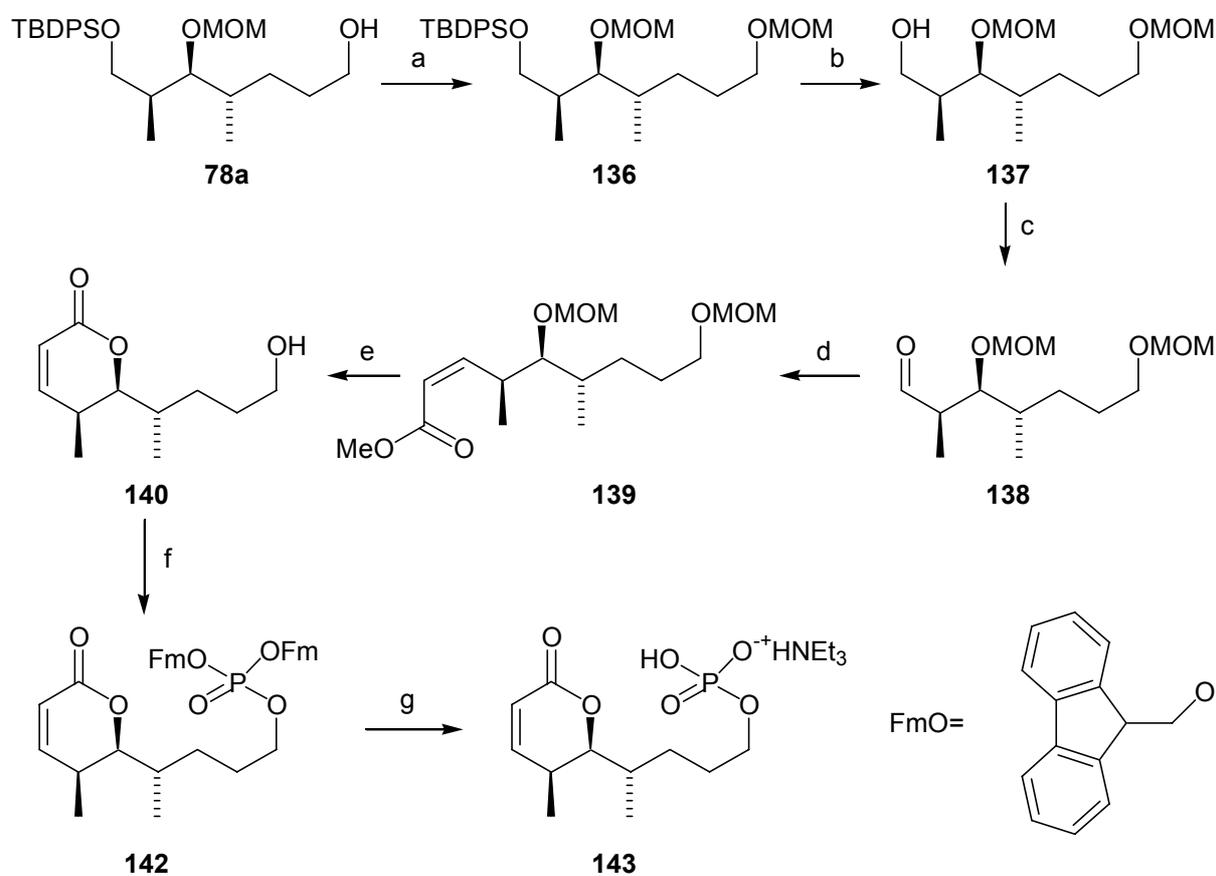
Als nächstes wurden die erfolgreichen Reaktionsbedingungen (Einträge 5 und 10) auf das für die Totalsynthese relevante Substrat **131a** übertragen (Schema 23). Durch Behandlung des fortgeschrittenen Vorläufers **113** mit Dimethylethylamin in Wasser war nach drei Tagen eine deutliche Zersetzung des Lactons zu beobachten (Schritt a). Nach Lyophilisierung wurde das Rohprodukt ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht. Es zeigte sich, dass sowohl das Lacton geöffnet als auch die Doppelbindung durch Michael-Addition angegriffen wurden, wobei das Edukt **113** zu mindestens 60 % zersetzt war. Wahrscheinlich ist die Hydroxid-Ionen-Konzentration in diesem Fall hoch genug, um die beschriebenen Zersetzungsreaktionen hervorzurufen. Das geschützte Trien **131a** wurde in einem nächsten Versuch mit DBU und anschließend TMSCl behandelt (Schritt b). Nach 8 h wurde das überschüssige DBU mit

Trockeneis neutralisiert, und nach Zusatz von Wasser die Mischung lyophilisiert. Laut ^1H -NMR-Spektroskopie und LC-MS des Rohproduktes findet hierbei jedoch lediglich eine einfache Entschützung zum Diester **135** statt. Interessanterweise wurde die freie OH-Gruppe unter den beschriebenen Bedingungen nicht silyliert. In einem letzten Versuch wurde der Diester zunächst mit einem großen Überschuss (*N,O*)-Bisdimethylsilylacetamid (BSA) behandelt (Schritt c). Nach Abdestillieren des BSA im Vakuum wurde die Substanz mit einem Überschuss DBU behandelt. Unter diesen verschärften Bedingungen wurde jedoch eine vollständige Zersetzung des Produktes, insbesondere des ungesättigten Lactons, beobachtet.

4.1.5.5. Herstellung des (4*S*,5*S*,6*S*,9*S*,10*S*,11*S*)-Cytostatins (20a) unter Verwendung der 9-Fluorenylmethylphosphatschutzgruppe

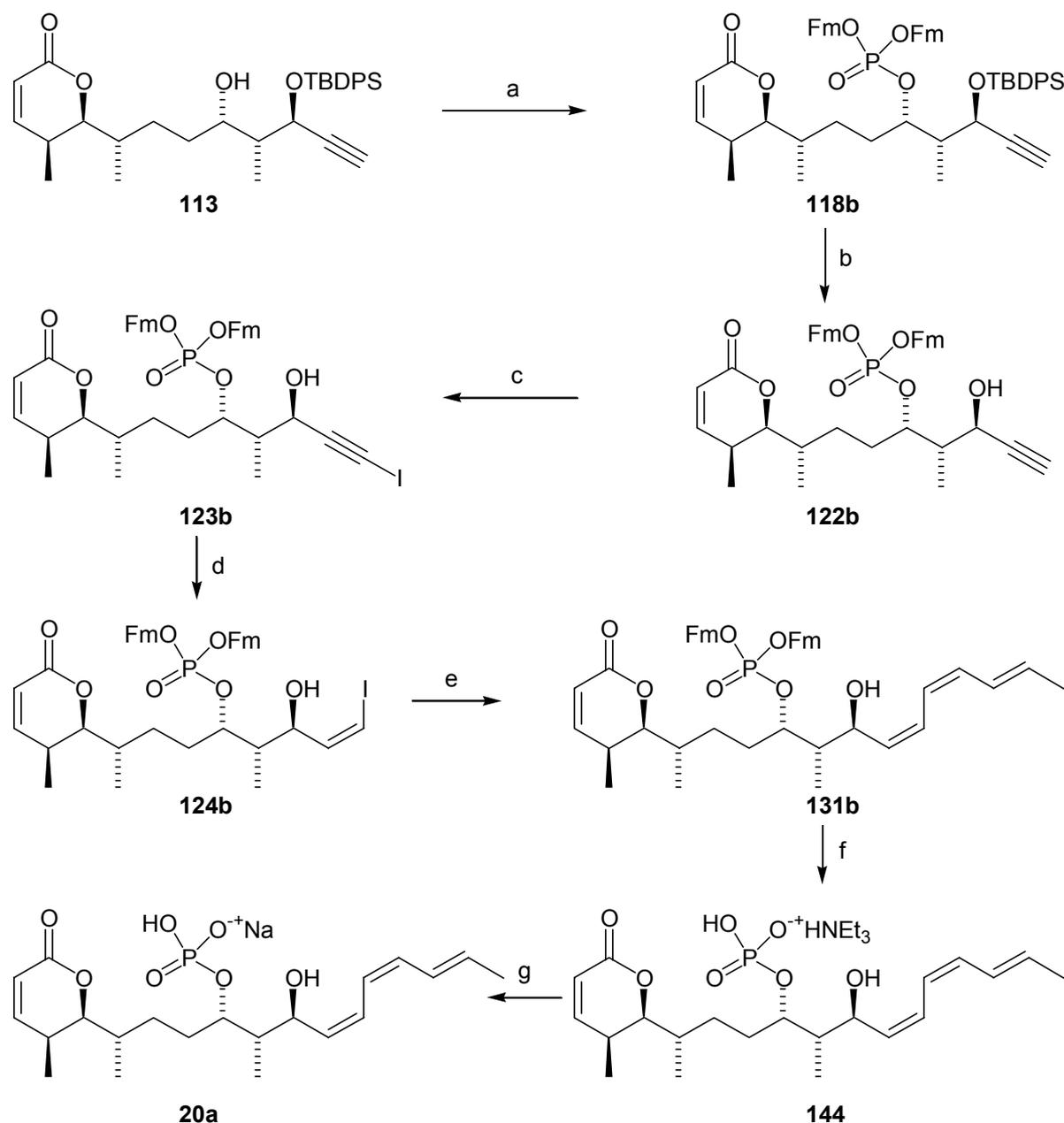
Zu diesem Zeitpunkt erschien es sinnvoller, eine andere Phosphatschutzgruppe zu prüfen, zudem keine Substanz für weitere Experimente mehr zur Verfügung stand. Deswegen wurde nach einer basenlabileren Phosphatschutzgruppe als dem β -Cyanoethylester gesucht, die unter milderen, nicht nukleophilen Bedingungen vollständig abspaltbar sein sollte. 1997 wurde von Watanabe und anderen erstmals die 9-Fluorenylmethylschutzgruppe als Phosphatschutzgruppe vorgestellt.¹⁶⁴ Diese lässt sich mit einem Überschuss Triethylamin abspalten. An einem verkürzten Fragment des Naturstoffs wurde diese Schutzgruppe getestet (Schema 24). Der schon synthetisierte Alkohol **78a** wurde hierzu als MOM-Ether **136** geschützt, die TBDPS-Gruppe abgespalten, der Alkohol **137** zum Aldehyd **138** oxidiert und unter Still-Gennari-Bedingungen olefiniert. Der Ester **139** wurde mit wässriger Salzsäure unter Abspaltung der MOM-Schutzgruppen lactonisiert und das Produkt **140** mit dem fluorenylmethylgeschützten Phosphoramidit **141** umgesetzt. Nach Oxidation mit meta-Chlorperbenzoesäure (m-CPBA) wurde der Phosphotriester **142** in hoher Ausbeute erhalten. Mit einem Überschuss Triethylamin in trockenem Acetonitril gelang eine Entschützung beider Fluorenylmethylgruppen zum Phosphat **143** in einer ansprechenden Ausbeute von 75 %. Folgende Vorteile sind bei dieser Entschützung hervorzuheben: ein Abfangen des durch Eliminierung entstehenden Dibenzofulvens ist nicht nötig. Nach einer einfachen Extraktion erhält man das analysenreine Produkt **143**, das nach Lyophilisierung der wässrigen Phase als Monotriethylammoniumsalz anfällt.

Aufgrund dieser positiven Ergebnisse wurde das 9-fluorenylmethylgeschützte Phosphat **131b** ausgehend vom fortgeschrittenen Intermediat **113** in Analogie zum β -cyanoethylgeschützten Phosphat **131a** synthetisiert (Schema 25).



Schema 24 Die 9-Fluorenylmethylschutzgruppe als geeignete Schutzgruppe an einer verkürzten Modellsubstanz

a) 10 eq. MOMCl, 13 eq. (*i*Pr)₂NEt, CH₂Cl₂, 0°C, 1 h, RT, 13 h; b) 1.2 eq. TBAF, THF, 15 h, 90 % über 2 Stufen; c) 1.5 eq. DMP, 11.5 eq. NaHCO₃, CH₂Cl₂, 90 min; d) 2 eq. (CF₃CH₂O)₂P(O)CH₂C(O)Me, 4 eq. 18-Krone-6, 1.5 eq. KHMDS, THF, -78 °C, 35 min, **111**, -78 °C, 3 h, 80 % über 2 Stufen; e) 1N HCl, H₂O, THF, 15 h, 60 °C, 88 %; f) 4 eq. (*i*Pr)₂NP(O)(OFm)₂ (**141**), 3 eq. Tetrazol, CH₂Cl₂, 270 min, 10 eq. *m*-CPBA, -78°C, 0°C, 90 min; 88 %; g) NEt₃/CH₃CN 1/4.8 (v/v), 18 h, 75 %.



Scheme 25 Abschluss der Synthese mit der Fluorenylmethylphosphatschutzgruppe

a) 3 eq. $(iPr)_2NP(O)OFm$, 2.7 eq. Tetrazol, CH_3CN/CH_2Cl_2 5/4 (v/v), 330 min, 3 eq. I_2 , THF/Pyridin/Wasser 7/2/1 (v/v), 5 min, 95 %; b) HF.Pyridin/THF 1/4.75 (v/v), 24 h, dann 1/2.4, 8 h, 82 %; c) 1.5 eq. NIS, 0.15 eq. $AgNO_3$, DMF, 90 min, 100 %; d) 1.73 eq. $K^+(\text{OOCN}=\text{NCOO})^-\text{K}$, 3.47 eq. HOAc, 2-Propanol/Dioxan 11/1 (v/v), 870 min, 63 %, neben 21 % Edukt; e) 4.3 eq. **62**, 0.24 eq. $PdCl_2(CH_3CN)_2$, DMF/THF 17/1 (v/v), 20.5 h, 62 %; f) NEt_3/CH_3CN 2/9 (v/v), 20 h, 100 %; g) Na^+ -Dowex, MeOH/ H_2O 1/1 (v/v), 85%.

Die Phosphorylierung wurde mit dem Fluorenylmethylphosphoramidit **141**¹⁶⁴ zunächst in Acetonitril durchgeführt. Allerdings war aufgrund der schlechten Löslichkeit des Phosphoramidits in diesem Lösungsmittel kein Umsatz zu beobachten. Auch in Dichlormethan wurde trotz Verwendung eines großen Überschusses an Reagens kein Umsatz

beobachtet. Schließlich gelang es jedoch, in einer Mischung aus Acetonitril und Dichlormethan die Phosphorylierung trotz der offensichtlich ausgeprägten sterischen Hinderung in einer hohen Ausbeute durchzuführen (Schritt a). Die Entschützung des TBDPS-Ethers **118b** wurde unter ähnlichen Reaktionsbedingungen wie bei der β -Cyanoethylstergeschützten Verbindung **118a** durchgeführt, allerdings waren hierzu (vermutlich wegen der größeren sterischen Hinderung) sowohl eine längere Reaktionszeit als auch eine höhere Konzentration an HF.Pyridin nötig (Schritt b). Die silberkatalysierte Iodierung des Alkins **122b** verlief quantitativ (Schritt c). Die anschließende Diimin-Reduktion musste wegen der Unlöslichkeit des Eduktes **123b** in 2-Propanol durch Zusatz eines Cosolvens modifiziert werden. Es wurde Dioxan ausgewählt, da dieses Lösungsmittel bei den Modellreaktionen recht gute Ergebnisse geliefert hatte (Kapitel 4.1.5.2). Ein Zusatz im Verhältnis Dioxan/2-Propanol 1:11 (v/v) war ausreichend. Erfreulicherweise war im Gegensatz zur β -cyanoethylgeschützten Verbindung das entstehende Alkenyliodid **124b** durch konventionelle Flash-Chromatographie vom Edukt abtrennbar. Bei rechtzeitigem Abbruch der Reaktion konnte so die Ausbildung des nicht abtrennbaren, reduzierten Lactons minimiert werden, wobei neben 63 % des *Z*-Alkenyliodid **124b** 21 % des Edukts **116b** reisoliert werden konnten. Die anschließende Stille-Kupplung wurde unter ligandfreien Bedingungen in Anlehnung an die Synthese des β -cyanoethylgeschützten Cytostatins **131a** durchgeführt. Sie verlief jedoch mit einem geringen Überschuss an Stannan **62** nicht vollständig ab. Auch eine stöchiometrische Menge an Palladiumkatalysator brachte keinen Fortschritt. Die günstigste Ausbeute wurde durch Verwendung eines großen Überschusses (4.3 Äquivalente) des Tributylstannans **62** und 0.24 Äquivalenten des Katalysators erzielt. Das geschützte Trien **131b** konnte durch präparative HPLC von unerwünschten Nebenprodukten, insbesondere dem überreduzierten Lacton **125b** (aus der Diimin-Reduktion, vgl. Tabelle 15) und Spuren an nicht umgesetzten Alkenyliodid **124b**, abgetrennt und in einer zufriedenstellenden Ausbeute von 62 % isoliert werden. Durch diese sorgfältige Aufreinigung konnten außerdem jegliche Stannane entfernt werden.

Als letztes musste der Phosphotriester **131b** entschützt werden. Das Monotriethylammoniumsalz des (4*S*,5*S*,6*S*,9*S*,10*S*,11*S*)-Cytostatins **144** wurde durch Behandlung mit einem Überschuss Triethylamin in Acetonitril in quantitativer Ausbeute isoliert (Schritt f). Wie beim verkürzten Analogon **143** war keine weitere Reinigung nötig; das Produkt war nach wässriger Extraktion analysenrein. Das Mononatriumsalz **20a**, das für den Vergleich mit der isolierten Probe benötigt wurde, konnte in guter Ausbeute durch

Ionenaustauschchromatographie an zuvor mit Na⁺-Ionen beladenen Kationentauscherharz (Dowex) hergestellt werden (Schritt g).

Zusammenfassend gelang die stereoselektive Synthese des (4*S*,5*S*,6*S*,9*S*,10*S*,11*S*)-Cytostatins (**20a**) in einer Gesamtausbeute von 4.1 % ausgehend vom chiralen Alkohol **69**. Die Verwendung von reagenzkontrollierten asymmetrischen Verfahren sollte den Zugang zu jedem erwünschten Stereoisomer mit der hier vorgestellten Synthesestrategie erlauben. Die relativ frühe Einführung der Phosphatgruppe sollte den bequemen Zugang zu weiteren phosphorylierten Analoga des Naturstoffs ermöglichen. Die Verwendung der Fluorenylmethylphosphatschutzgruppe erlaubt eine einfache, sehr saubere und zugleich milde Entschützung zum erwünschten Naturstoff.

4.2. Konfigurationsbestimmung von Cytostatin

4.2.1. Vergleich der NMR-Spektren zwischen (4*S*,5*S*,6*S*,9*S*,10*S*,11*S*)-Cytostatin (**20a**) und den Literaturdaten von Cytostatin (**20**)⁸³

Die NMR-spektroskopischen Daten des synthetisierten (4*S*,5*S*,6*S*,9*S*,10*S*,11*S*)-Cytostatins **20a** wurden mit den in der Literatur für Cytostatin beschriebenen Daten verglichen (Tabelle 17).⁸³ Hier zeigte sich eine weitgehende Übereinstimmung (eine systematische Verschiebung durch unterschiedliche Kalibrierung war offensichtlich im ¹H-NMR vorhanden). Allerdings waren zwei größere Abweichungen zu beobachten. Zum einen wurden bei der isolierten Probe für das CH-5 zwei Kopplungskonstanten von 10 Hz beschrieben, während in der synthetisierten Substanz eine Kopplungskonstante von 3 Hz (zu CH-4) und eine von 10 Hz (zu CH-6) beobachtet wurden. Eine größere Abweichung wurde außerdem im ¹³C-Signal von C-9 beobachtet. Darüberhinaus war das ³¹P-Signal mit 3.96 ppm gegenüber dem Literaturwert (2.59 ppm) verschoben. Während die beiden letzten Befunde für eine unterschiedliche Ionisierung des freien Phosphats (Monoanion, Bisanion oder Gemisch von beiden) sprechen, wurde wegen der Abweichung im Aufspaltungsmuster des CH-5 Signals davon ausgegangen, dass die Konfiguration des natürlichen Cytostatins eine andere sein muss, als die der synthetisierten Verbindung **20a**. Insbesondere sprach eine Kopplungskonstante von 10 Hz für eine *trans*-Anordnung der Substituenten im Lacton. Allerdings ergab eine Literaturrecherche, dass solche *trans*-konfigurierten Lactone bereits vereinzelt synthetisiert wurden. Auch bei

diesen Strukturen wurde stets ein Kopplungskonstantenpaar von 10 Hz und 3 Hz beschrieben.¹⁶⁵

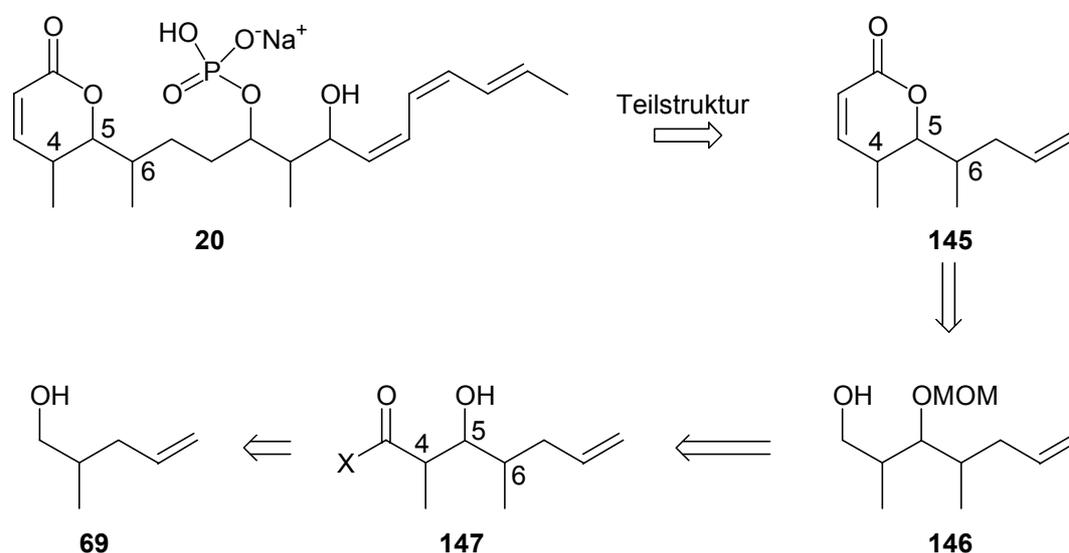
4.2.2. Synthese einer C1-C-9-Cytostatin-Teilstruktur (145) zur Klärung der relativen Konfiguration von C-4, C-5 und C-6¹⁶⁶

Aufgrund dieser Widersprüche wurde entschieden, 4 Diastereomere einer signifikanten Teilstruktur **145** des Cytostatins mit allen möglichen relativen Konfigurationen der besagten Stereotriade (C-4 bis C-6) zu synthetisieren. Durch einen sorgfältigen NMR-spektroskopischen Vergleich sollte eine Aussage über die richtige relative Konfiguration getroffen werden. Da der Alkylarm (C-6-9) zu einer nur geringen Interaktion zwischen beiden Stereotriaden des Naturstoffs führen sollte, wurde erwartet, daß **145** eine relativ gute Übereinstimmung mit der Teilstruktur des Naturstoffs realen Struktur aufweist (Schema 26).

C-	¹³ C-20a	¹³ C-20	¹ H (ppm)-20a	J (Hz)-20a	¹ H (ppm)-20	J (Hz)-20
1	167.1	167.5				
2	119.9	120.1	5.96	d (9.5)	5.93	d (9.6)
3	154.9	155.0	7.19	dd (6.5; 9.5)	7.14	dd (6.4; 9.6)
4	31.4	31.7	2.62	dq (2.6; 6.7)	2.58	m
5	85.4	85.6	4.14	dd (2,8; 10.3)	4.11	dd (10.4; 10.4)
6	35.2	35.6	1.79-1.90	m	1.81	m
7	29.2	29.3	1.25-1.35;1.79-1.90	m; m	1.22;1.80	m; m
8	31.5	31.6	1.97-2.07; 1.50-1.60	m; m	2.06; 1.50	m; m
9	75.2	74.0	4.55 (4.50-4.58)	m	4.47	m
10	43.9	43.8	1.50-1.60	m	1.52	m
11	68.7	68.9	4.61	t (9.8)	4.61	dd (9.4; 9.4)
12	133.7	134.5	5.44	t (10.4)	5.41	dd (9.4; 10.0)
13	126.3	126.1	6.63	t (11.3)	6.63	dd (10.0; 11.4)
14	123.3	123.9	6.28	t (11.5)	6.28	dd (10.8; 11.4)
15	131.5	131.4	6.02	t (11.2)	5.97	dd (10.8; 10.8)
16	127.9	128.2	6.61 (6.57-6.65)	m	6.56	dd (10.8; 14.8)

17	132.0	131.9	5.8	dq (14.4; 7.1)	5.75	m
18	18.4	18.5	1.84	d (6.8)	1.8	d (6.8)
19	10.9	10.9	1.04	d (7.0)	1	d (6.9)
20	14.7	14.9	1.00	d (6.5)	0.98	d (6.9)
21	9.1	9.1	0.83	d (6.8)	0.78	d (6.8)

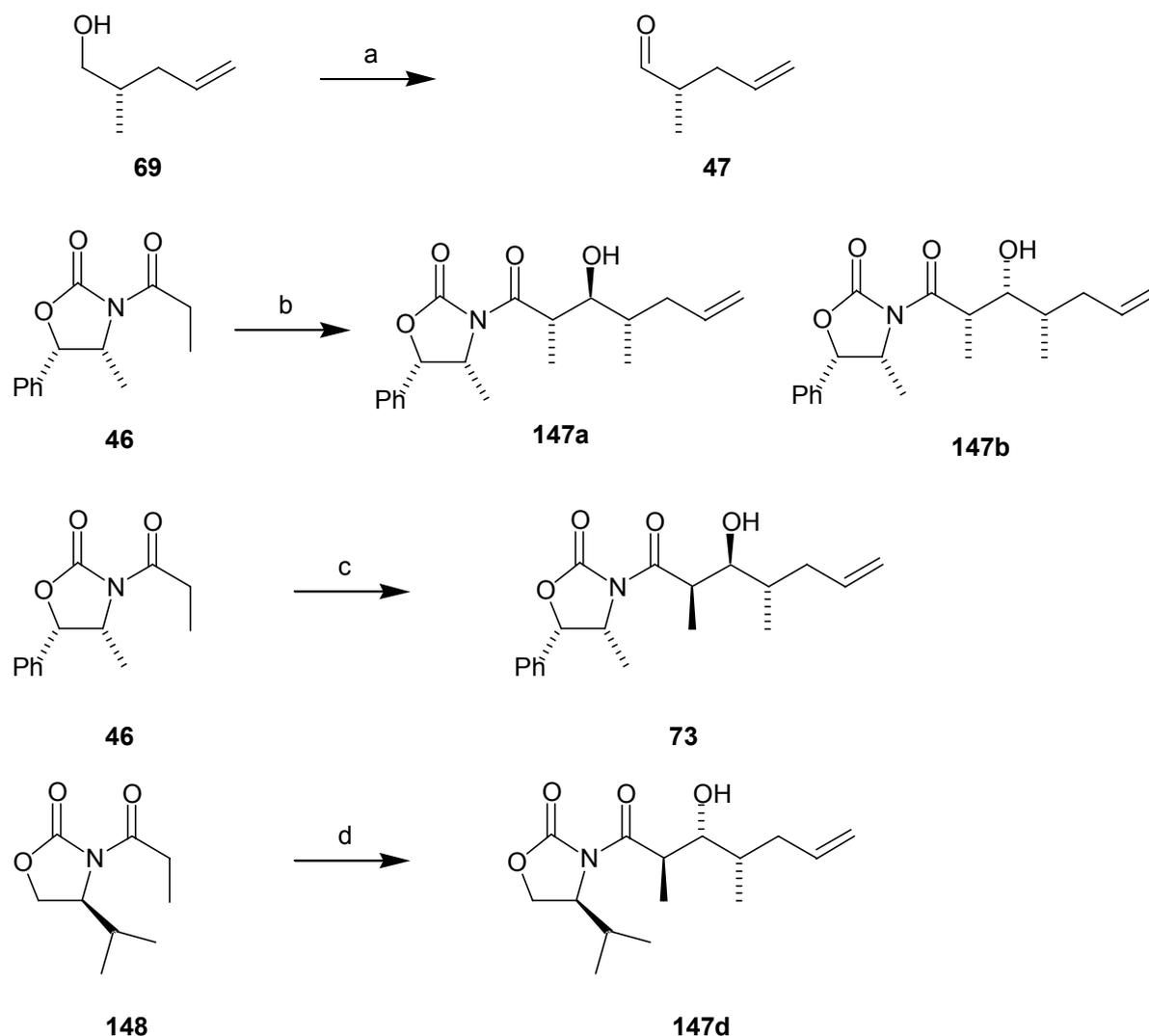
Tabelle 17 $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ -Vergleich zwischen (4*S*,5*S*,6*S*,9*S*,10*S*,11*S*)-Cytostatin **20a** und isoliertem Cytostatin **20**



Schema 26 Konzipierung und Retrosynthese einer Teilstruktur **145** als stereochemische Sonde für die C4-C6 Stereotriade des Cytostatins **20**

Durch die Still-Gennari-Olefinierung¹⁰² und eine saure Lactonisierung sollte **145** aus dem Alkohol **146** zugänglich sein. Dieser wiederum wäre durch Reduktion aus dem Aldol-Addukt **147** herzustellen. Durch Variation des Auxiliars und der Reaktionsbedingungen wären alle möglichen relativen Konfigurationen realisierbar. Für die *syn*-Diastereomeren sollte wie bei der Totalsynthese die Evans-*syn*-Aldol-Addition genutzt werden,¹¹⁵ während für die *anti*-Diastereomeren die Heathcock-Variante, bei der durch Zusatz von Lewis-Säuren ein offenkettiger Übergangszustand erzwungen wird,¹¹⁶ zum Zuge käme. Diese Strategie bietet den Vorteil, unter Verwendung von gemeinsamen Vorstufen einen schnellen Zugang zu den unterschiedlichen Isomeren zu gewährleisten. Die Ergebnisse der Aldol-Additionen ausgehend vom chiralen Alkohol **69** sind in Schema 27 gezeigt.

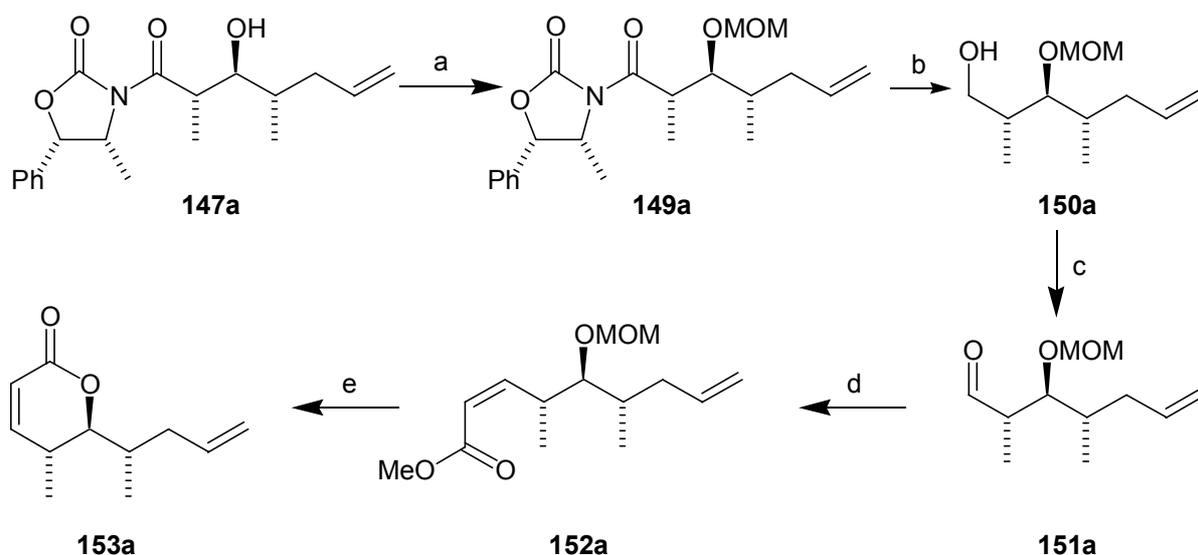
Der flüchtige Aldehyd **47** wurde *in situ* generiert (Kapitel 4.1.3). Für die *anti*-Aldol-Addition wurde als Lewis-Säure das Diethylaluminiumchlorid ausgewählt. Nach einer 5-minütigen Vorkomplexierung des Rohaldehyds mit 2 Äquivalenten der Lewis-Säure bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Addition wie beschrieben durchgeführt. Während die Gesamtausbeute mit 55 % zufriedenstellend war, wurde nur eine geringe Selektivität zugunsten des erwünschten *anti*-Aldols **147a** beobachtet. Dies mag an der Verwendung der aus der Swern-Oxidation ohne weitere Aufreinigung erhaltenen Lösung liegen, da hier z.B. das nukleophile Dimethylsulfid als Verunreinigung vorliegt. Dieses könnte mit der Lewis-Säure interagieren und somit zu einer Beeinträchtigung der *anti*-Selektivität führen.



Schema 27 *Synthese der vier Diastereomeren durch die Aldol Addition*

a) $(\text{COCl})_2$, DMSO, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2.5 h; NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to rt; b) 1.2 eq. Bu_2BOTf , 1.15 $(i\text{Pr})_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 45 min; 1.5 eq. **47**, 3 eq. Et_2AlCl , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2.6 h; H_2O_2 , MeOH, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min, 34% **147a** and 21% **147b**; c) 1.2 eq. Bu_2BOTf , 1.35 eq. $(i\text{Pr})_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 45 min, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, **47**, RT, 90 min, H_2O_2 , pH 7, 68 %; (bezogen auf **5**); d) 1.2 eq. Bu_2BOTf , 1.15 eq. $(i\text{Pr})_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 45 min; **47**, Et_2AlCl , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2.6 h; H_2O_2 , MeOH, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min.

Allerdings ist das Haupt-Nebenprodukt **147b** nicht das Evans-*syn*-Aldol-Additionsprodukt, das ohne Lewis-Säure-Zusatz entstehen würde. Es ist das „nicht-Evans“-*syn*-Aldoladdukt, das stets als Nebenprodukt bei der Heathcock-Variante auftritt.¹⁶⁷ Somit erscheint fraglich, ob die oben aufgeführte Erklärung für die geringe Selektivität verantwortlich gemacht werden kann. Vielmehr scheint die intrinsisch geringe Selektivität der Heathcock-Methode, wie schon in anderen Fällen beschrieben,¹⁶⁷ zu greifen. Die erhaltenen Diastereomere **147a** und **147b** konnten durch Flash-Chromatographie getrennt werden. Die Synthese des *syn*, *anti*-Diastereomers **73** ist in Kapitel 4.1.3 beschrieben (Schritt c). Das *anti*, *syn*-Diastereomer **147d** schließlich wurde ausgehend vom *L*-Valin-abgeleiteten Oxazolidinon **148** in Analogie zu **147a** hergestellt.

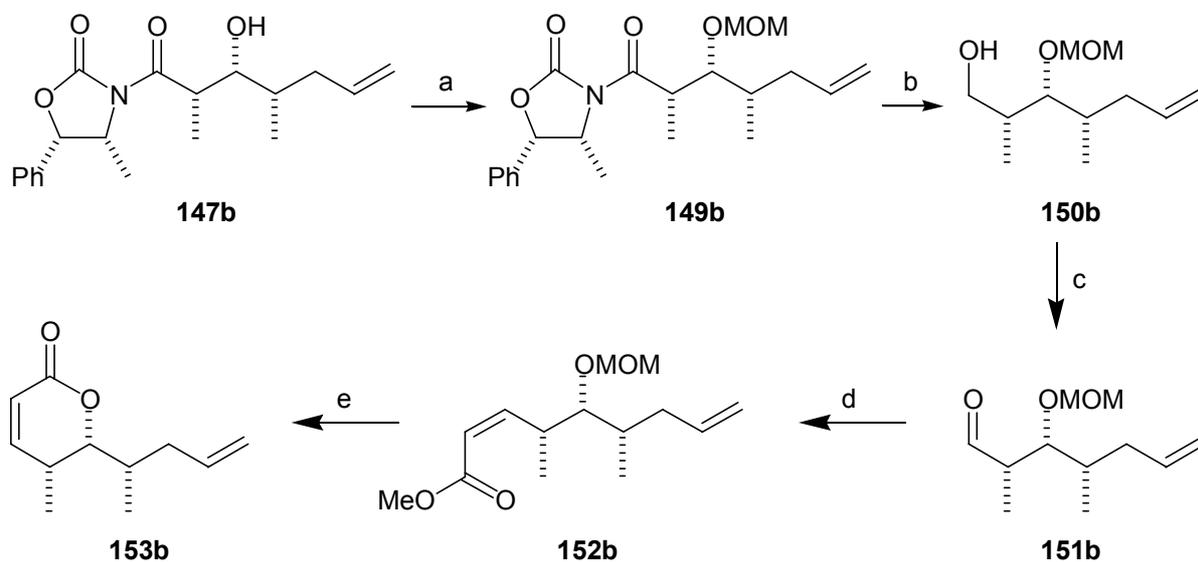


Schema 28 Synthese des *anti,anti*-Lactons **153a**

a) 10 eq. MOMCl, 13 eq. $(iPr)_2NEt$, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$, 1 h, RT, 18 h, 91% ; b) 1.1 eq. $LiBH_4$, 1.1 eq. H_2O , Et_2O , $0^\circ C$ bis RT, 110 min, 63%; c) 1.5 eq. DMP, 11.5 eq. $NaHCO_3$, CH_2Cl_2 , 1 h; d) 2.3 eq. $(CF_3CH_2O)_2P(O)CH_2C(O)OMe$, 4.7 eq. 18-Krone-6, 1.7 eq. KHMDS, THF, $-78^\circ C$, 2.75 h, 77% (2 Stufen); e) 0.5 eq. CBr_4 , 2-Propanol, $82^\circ C$, 15 h, 97%.

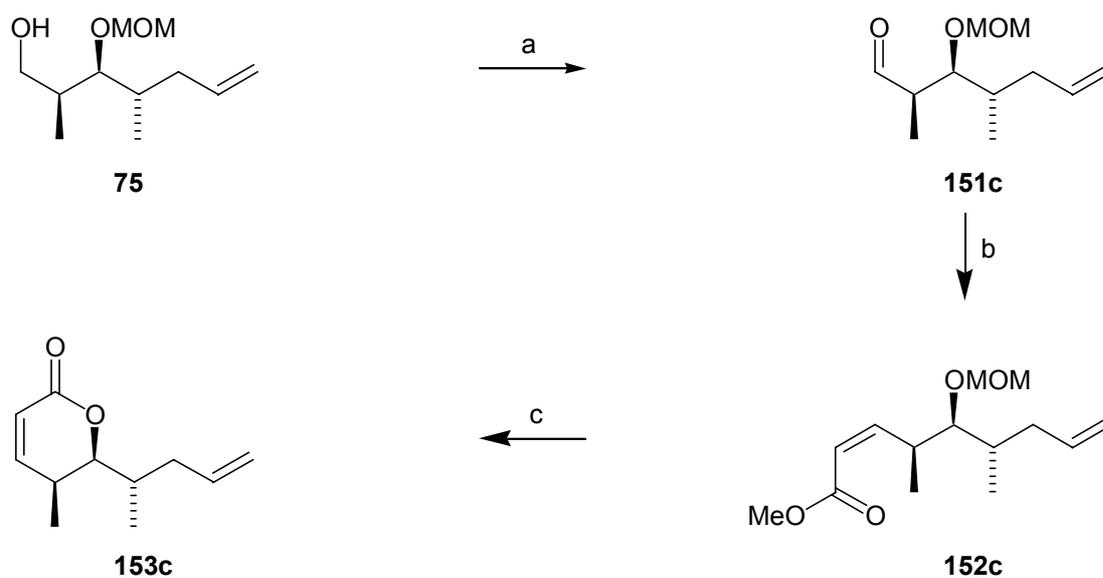
Die zu dem erwünschten Lacton führende, nicht weiter optimierte Reaktionssequenz soll anhand des *anti,anti*-Diastereomeren **147a** exemplarisch erläutert werden (Schema 28). Durch MOM-Schutzung zu **149a** und Reduktion mit „ $LiBH_3OH$ “ wurde der Alkohol **150a** in Analogie zu **75** synthetisiert. Nach Oxidation mit dem Dess-Martin-Periodinan wurde der entstandene Aldehyd **151a** nach Still und Gennari olefiniert und der *Z*-konfigurierte Ester

152a mit Tetrabrommethan in 2-Propanol zu **153a** lactonisiert. Die anderen Lactone **153b-d** wurden in völlig analoger Weise synthetisiert (Schemata 29-31).



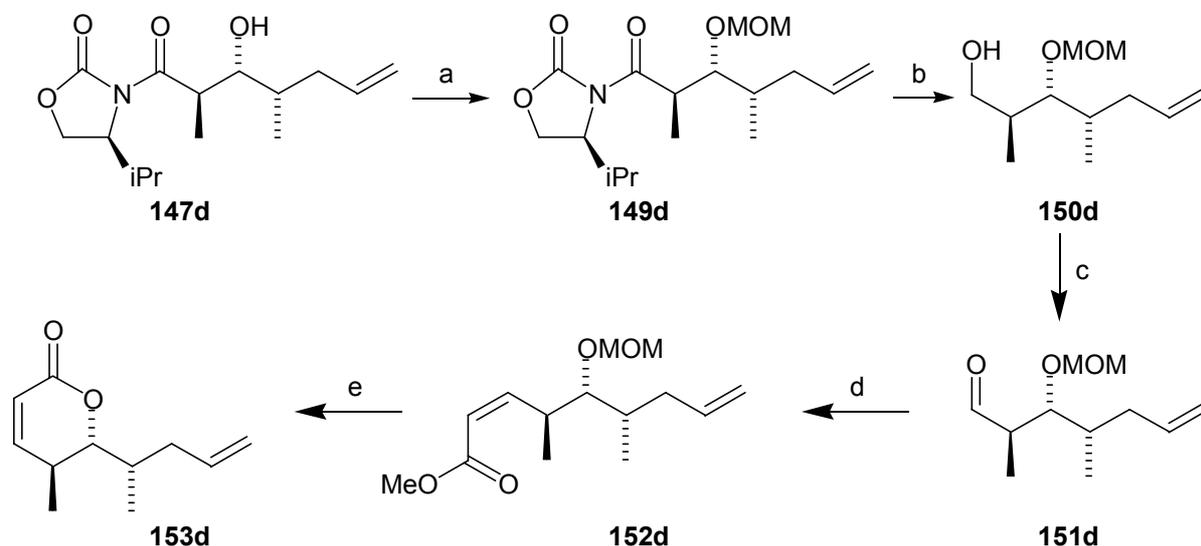
Schema 29 *Synthese des syn,syn-Lactons 153b*

a) 10 eq. MOMCl, 13 eq. $(iPr)_2NEt$, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$, 1 h, RT, 13 h, 88 % ; b) 1.1 eq. $LiBH_4$, 1.1 eq. H_2O , Et_2O , $0^\circ C$ bis RT, 90 min, 72 % ; c) 1.5 eq. DMP, 11.5 eq. $NaHCO_3$, CH_2Cl_2 , 70 min; d) 2.3 eq. $(CF_3CH_2O)_2P(O)CH_2C(O)OMe$, 4.7 eq. 18-Krone-6, 1.7 eq. KHMDS, THF, $-78^\circ C$, 3 h, 65 % (2 Stufen); e) 0.5 eq. CBr_4 , 2-Propanol, $82^\circ C$, 15 h, 87%.



Schema 30 *Synthese des syn,anti-Lactons 153c*

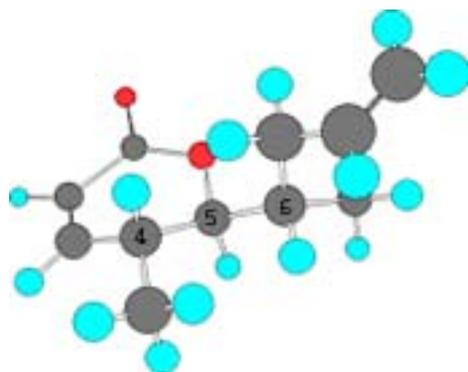
a) 1.5 eq. DMP, 11.5 eq. NaHCO₃, CH₂Cl₂, 60 min; b) 2.3 eq. (CF₃CH₂O)₂P(O)CH₂C(O)OMe, 4.7 eq. 18-Krone-6, 1.7 eq. KHMDS, THF, -78°C, 3 h, 44 % (2 Stufen); c) 0.5 eq. CBr₄, 2-Propanol, 82°C, 15 h, 71 %.



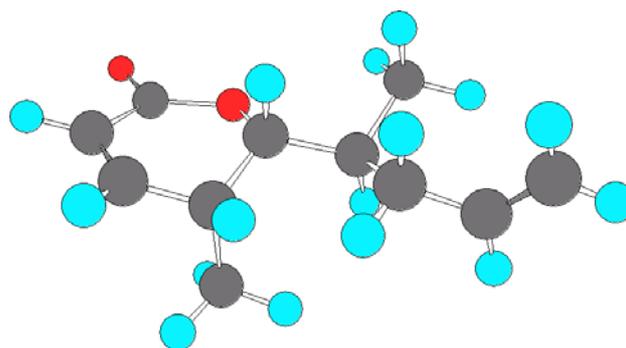
Schema 31 Synthese des anti,syn-Lactons **153d**

a) 10 eq. MOMCl, 13 eq. (*i*Pr)₂NEt, CH₂Cl₂, 0°C, 1 h, RT, 15 h, 36 % (bezogen auf **148**); b) 1.1 eq. LiBH₄, 1.1 eq. H₂O, Et₂O, 0°C bis RT, 105 min, 46 %; c) 1.5 eq. DMP, 11.5 eq. NaHCO₃, CH₂Cl₂, 70 min; d) 2.3 eq. (CF₃CH₂O)₂P(O)CH₂C(O)OMe, 4.7 eq. 18-Krone-6, 1.7 eq. KHMDS, THF, -78°C, 160 min, 61 % (2 Stufen); e) 0.5 eq. CBr₄, 2-Propanol, 82°C, 15 h, 71 %.

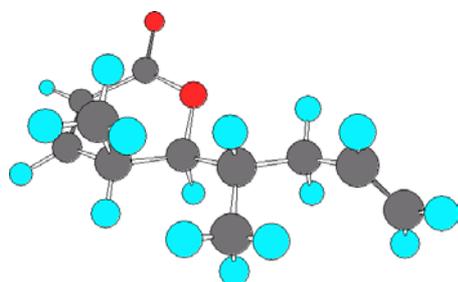
Die NMR-spektroskopische Daten zeigen, dass keines der synthetisierten Lactone **153a-153d** ein Kopplungskonstantenmuster wie für Cytostatin beschrieben aufzeigt. Während die *syn*-konfigurierten Lactone **153b** und **153c** eine kleine Kopplungskonstante (ca. 3 Hz) zwischen CH-4 und CH-5 und eine große (ca. 10 Hz) zwischen CH-5 und CH-6 aufweisen, ist dies für die *anti*-konfigurierten Lactone **153a** und **153d** genau umgekehrt. Dies kann anhand der bevorzugten Konformationen der Lactone **153a-d** rationalisiert werden (Abbildung 14).¹¹⁴ Die gezeigten Modelle wurden durch MM2-Rechnung mit dem Programm Chem3D energieminiert. In allen Fällen befindet sich der kleinste Substituent an der exozyklischen Bindung, nämlich H-6, in nahezu ekliptischer Orientierung zu der 4-CH₃-Gruppe. Dadurch wird die sterische Wechselwirkung zu den beiden anderen Substituenten minimiert. Als Konsequenz betragen die Diederwinkel $\theta(\text{CH-4, CH-5})$ und $\theta(\text{CH-5, CH-6})$ der *syn*-konfigurierten Lactone **153b** und **153c** ca. 50° und 180°, für die *anti*-konfigurierten Lactone **153a** und **153d** dagegen ca. 180° und 60°.

*(anti, anti)*-**153a**

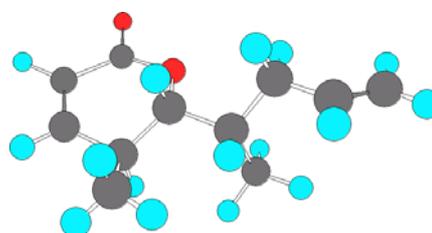
$$\theta(\text{CH-4, CH-5}) = 178^\circ; \theta(\text{CH-5, CH-6}) = -63^\circ$$

*(syn, syn)*-**153b**

$$\theta(\text{CH-4, CH-5}) = 52^\circ; \theta(\text{CH-5, CH-6}) = 176^\circ$$

*(syn, anti)*-**153c**

$$\theta(\text{CH-4, CH-5}) = 52^\circ; \theta(\text{CH-5, CH-6}) = 178^\circ$$

*(anti, syn)*-**153d**

$$\theta(\text{CH-4, CH-5}) = -178^\circ; \theta(\text{CH-5, CH-6}) = 61^\circ$$

Abbildung 14 Berechnete Konformationen der Lactone **153a-d**

4.2.3. Direkter Vergleich von synthetisiertem (4*S*,5*S*,6*S*,9*S*,10*S*,11*S*)-Cytostatin (**20a**) und natürlichem Cytostatin (**20**)

Angesichts der vorstehend geschilderten Daten kamen Zweifel an der Richtigkeit der von Ishizuka et al. publizierten Daten auf.⁸³ Eine von den Autoren freundlicherweise zur Verfügung gestellte Probe des isolierten Naturstoffs wurde deshalb nochmals NMR-spektroskopisch vermessen. Die Ergebnisse sind im experimentellen Teil angegeben. In der Tat wurden für CH-5 Kopplungskonstanten von 10.2 Hz und 2.7 Hz gemessen. Ein sorgfältiger Vergleich der ¹H und ¹³C-Verschiebungen zeigt für das *syn,anti*-konfigurierte Lacton **153c** die beste Übereinstimmung bei den charakteristischen Signalen (C-1-6) (Tabellen 18 und 19). Die ¹H-NMR-Verschiebungen von CH-3, CH-4 und CH₃-4 und die ¹³C-NMR-Verschiebungen von CH-5 und CH₃-4 für die Lactone **153a** (*anti,anti*) und **153d** (*anti,syn*) stimmen nicht mit den Daten des isolierten Naturstoffs überein, was eine *anti*-Konfiguration im Lacton-Ring des Naturstoffs ausschließt. Eine genauere Betrachtung erlaubt

darüber hinaus eine Bestimmung der (CH-5, CH-6) Konfiguration. Während die ^{13}C -NMR Verschiebung für CH₃-6 und die ^1H -NMR-Verschiebung für CH-4 und CH₃-6 bei **153b** deutlich von den entsprechenden Signalen im Naturstoff abweichen, ist dies für das *syn, anti*-Lacton **153c**, bei dem die maximalen Abweichungen 0.8 ppm im ^{13}C (C-5) und 0.11 ppm im ^1H -Spektrum (CH-6) betragen, nicht der Fall.

Atom	Cytostatin ^[a]	<i>anti,anti</i> - 153a	<i>syn,syn</i> - 153b	<i>syn,anti</i> - 153c	<i>anti,syn</i> - 153d
=CH-2	5.92 dd (9.6, 0.6)	5.92 dd (9.8, 2.3)	5.94 dd (9.6, 0.8)	5.94 dd (9.6, 0.8)	5.92 dd (9.8, 2.7)
=CH-3	7.15 dd (9.6, 6.5)	6.86 dd (9.8, 2.9)	7.15 dd (9.6, 6.5)	7.17 dd (9.6, 6.5)	6.84 dd (9.8, 2.2)
CH-4	2.58 m	2.76 m	2.66 ddquint (0.8, 3.1, 7.0)	2.58 m	2.70 m
CH ₃ -4	1.00 d (7.0)	1.15 d (7.2)	1.03 d (7.0)	1.02 d (7.2)	1.11 d (7.2)
CH-5	4.11 dd (10.2, 2.7)	4.07 dd (9.0, 3.3)	4.09 dd (9.8, 3.1)	4.09 dd (10.6, 3.1)	4.11 dd (10.8, 2.4)
CH-6	1.81 m	1.92-2.00 m	1.89-1.98 m	1.92 m	1.92 dsxt (2.4, 7.0)
CH ₃ -6	0.98 d (6.8)	1.05 d (6.7)	1.10 d (6.3)	0.93 d (6.6)	0.98 d (7.0)

^[a] Alle Spektren wurden in d⁴-Methanol mit dem selben Spektrometer (siehe Experimenteller Teil) aufgenommen

Tabelle 18 ^1H -NMR Vergleich zwischen isoliertem Cytostatin **20** und den verkürzten Lacton-Diastereomeren **153a-d**

Aufgrund dieser Übereinstimmung hinsichtlich der ersten Stereotriade und der gleichen Kopplungskonstanten in der zweiten Stereotriade wurde davon ausgegangen, dass die stereochemische Anordnung der synthetisierten Verbindung **20a** richtig gewählt wurde. Es wurde vermutet, dass die verbliebenen Abweichungen um die Phosphatgruppe allein aufgrund der unterschiedlichen Ionisation am Phosphat zustande kämen.

Aus diesem Grund wurde ein direkter NMR-Vergleich der isolierten und der synthetisierten Probe durchgeführt. Dazu wurden beide Substanzen im Verhältnis 1:1 vermischt und in d⁴-Methanol vermessen. Leider war die von Ishizuka zur Verfügung gestellte Probe nicht analysenrein und konnte auch durch präparative HPLC nicht weiter aufgereinigt werden. Dennoch ist klar ersichtlich, dass die Peaks, die der Substanz zuzuordnen sind, mit denen der synthetischen Substanz im ^1H -NMR zusammenfallen (Anhang). Auch im ^{31}P -NMR fallen

beide Peaks zusammen (Anhang). Ein ^{13}C -Spektrum konnte aufgrund der geringen Substanzmenge nicht aufgenommen werden, jedoch zeigte ein HSQC-Experiment völlige Übereinstimmung der Signale (Anhang). Als letztes wurde der spezifische Drehwert der von Ishizuka zur Verfügung stehenden Probe gemessen. Dieser war wie für die synthetische Verbindung **20a** positiv (+46). Der mit +20 gemessene, niedrigere Wert der natürlichen Probe **20** kann mit den starken Verunreinigungen der Probe erklärt werden (siehe oben). Diese Befunde belegen die Identität der synthetischen Verbindung **20a** mit dem isolierten Naturstoff **20a** und ermöglichen die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Cytostatin: 4*S*, 5*S*, 6*S*, 9*S*, 10*S*, 11*S*.

Atom	Cytostatin ^[a]	<i>anti,anti-</i> 153a	<i>syn,syn-</i> 153b	<i>syn,anti-</i> 153c	<i>anti,syn-</i> 153d
C=O	167.5	166.5	167.3	167.2	166.9
=CH-2	120.1	120.1	120.0	120.0	120.1
=CH-3	155.0	154.6	154.8	155.0	155.2
CH-4	31.6	31.9	31.5	31.5	32.1
CH ₃ -4	11.0	16.8	11.2	10.9	16.0
CH-5	85.6	89.2	85.6	84.8	87.0
CH-6	35.6	35.3	34.9	34.8	34.9
CH ₃ -6	14.9	17.0	16.0	14.4	13.3

^[a] Alle Spektren wurden in d⁴-Methanol mit dem selben Spektrometer (siehe Experimenteller Teil) aufgenommen

Tabelle 19 ^{13}C -NMR Vergleich zwischen isoliertem Cytostatin **20** und den verkürzten Lacton-Diastereomeren **153a-d**

4.3. Synthese und biologische Evaluierung von Cytostatin-Derivaten

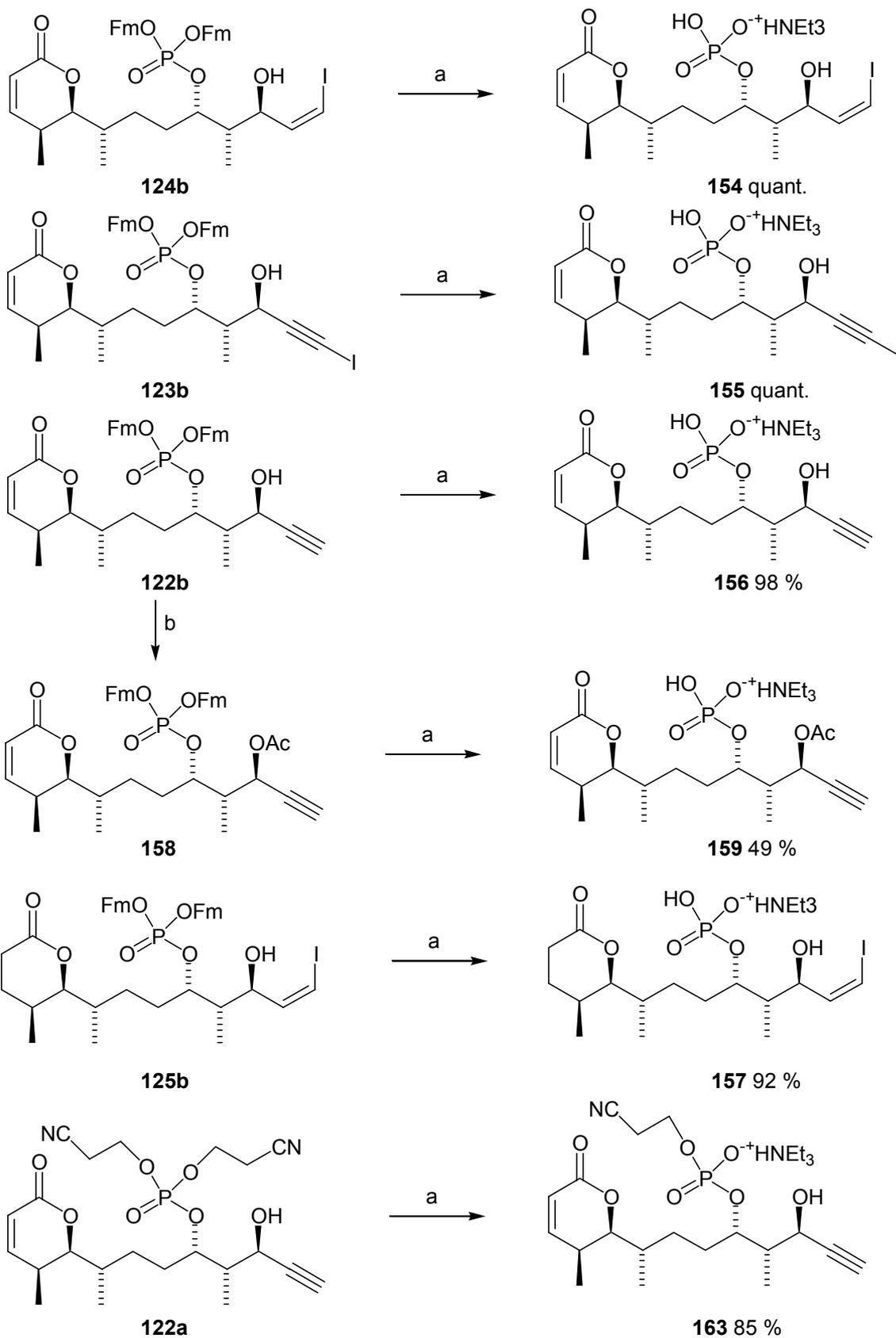
Die entwickelte Synthese sollte weiterhin dazu genutzt werden, einige signifikante Analoga für eine erste Struktur-Aktivitätsbeziehung bereitzustellen. Diese Ergebnisse könnten eine orientierende Funktion für die Generierung einer Bibliothek von biologisch aktiven

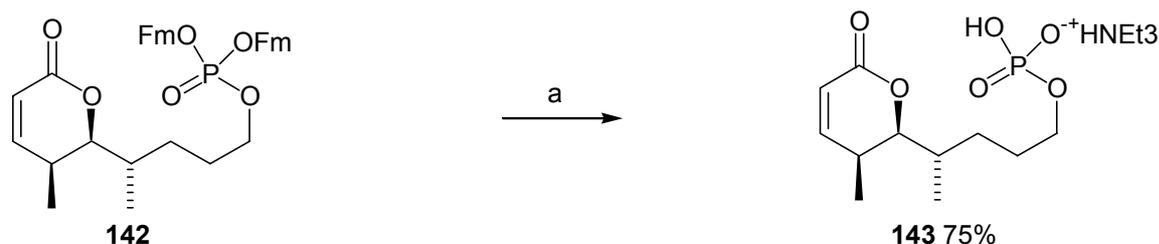
Substanzen übernehmen. Bisher bekannt war die Tatsache, dass das dephosphorylierte Cytostatin keine Phosphatase-inhibierende Aktivität besitzt.⁹¹ Deshalb wurden alle Analoga als Phosphate konzipiert.

4.3.1. Synthese der Derivate

Zunächst wurden die phosphorylierten Intermediate **124b**, **123b** und **122b** mit einem Überschuss Triethylamin in hohen Ausbeuten in Acetonitril entschützt (Schema 32). Alle Phosphate (**154**, **155** und **156**) wurden als Monotriethylammoniumsalze isoliert und waren ohne weitere Aufreinigung analysenrein. Das als Nebenprodukt bei der Diimin-Reduktion auftretende, reduzierte Lacton **125b** konnte nach zweifacher präparativer HPLC vom ungesättigten Hauptprodukt abgetrennt werden und wurde ebenfalls durch Triethylamin in hoher Ausbeute zum Phosphat **157** entschützt. Um die Rolle der Hydroxy-Gruppe zu ergründen, wurde der Alkohol **122b** mit Acetanhydrid in Pyridin in zufriedenstellender Ausbeute acetyliert. Das acetylierte Produkt **158** konnte dann wie gewohnt mit Triethylamin unter wasserfreien Bedingungen ohne Weiteres zum Phosphat **159** entschützt werden.

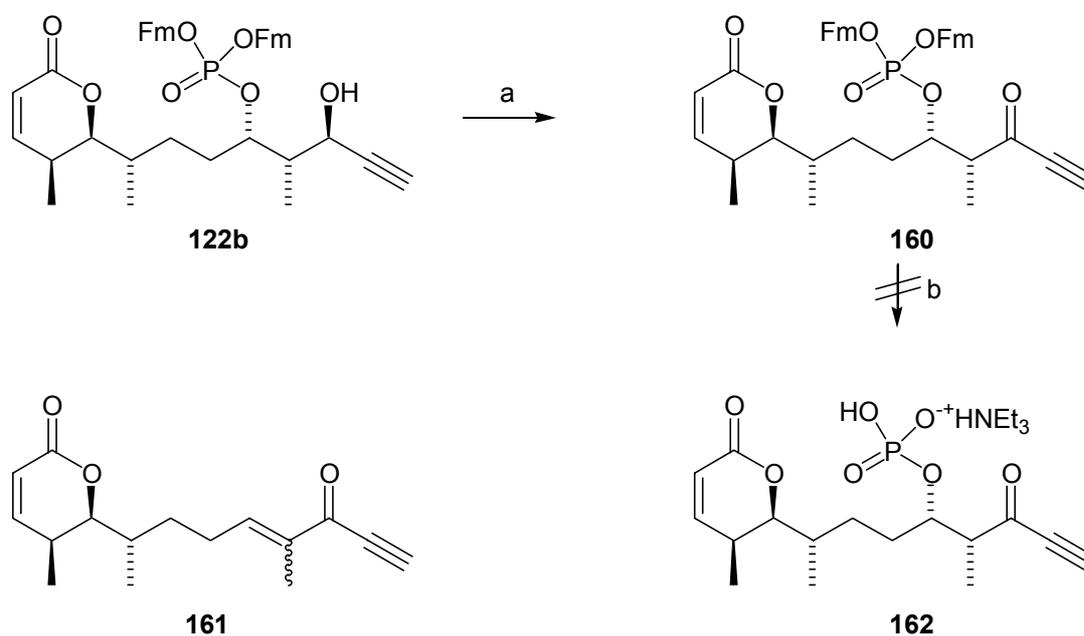
Alternativ zur Schützung wurde die Oxidation der C-11-OH-Gruppe untersucht. Das erwünschte Keton **160** konnte allerdings durch Dess-Martin-Oxidation aus **122b** nicht rein hergestellt werden (Schema 33). Es neigt sehr stark zur Eliminierung der Phosphatgruppe unter Ausbildung des Alkenons **161**. Auch eine Behandlung mit Triethylamin führte nicht zum erwünschten, entschützten Phosphat **162**, sondern zu einer Zersetzung des Produkts. Das unterschiedliche Reaktionsverhalten dieser Verbindung lässt sich mit der relativ hohen Acidität des in α -Stellung zur Phosphatgruppe befindlichen Protons begründen, was eine Herstellung des Ketons **162** über diesen Weg verhindert. Als letztes Analogon wurde eine Substanz **163** hergestellt, in der das Phosphat als Diester vorliegt. Dies ist durch partielle Entschützung des Triesters **122a** mit Triethylamin einfach zu bewerkstelligen (Kapitel 4.1.5.4.).





Schema 32 *Synthese der Cytostatin-Analoga (143 wurde schon in Kapitel 4.1.4.5 beschrieben)*

a) $\text{NEt}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ 1/4.6 (v/v), 15 h; b) Ac_2O , Pyridin, kat. DMAP, 1 h, 60 %.



Schema 33 *Unerwarteter Reaktionsverlauf bei versuchter Synthese des Ketons 162*

a) 1.5 eq. DMP, 11.5 eq. NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , 1 h, ca. 60 % **160** und ca. 40 % **161**; b) $\text{NEt}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ 1/4.6 (v/v), 23 h.

4.3.2. Biologische Evaluierung der Derivate

Das synthetische Cytostatin **20a** und die synthetisierten Analoga **143**, **154**, **155**, **156**, **159**, **157** und **163** wurden auf ihre PP2A-inhibitorische Aktivität untersucht.

Die Protein-Phosphatase 2A ist zwar eine Serin-Threonin-Phosphatase, jedoch hydrolysiert sie *in vitro* das synthetische *para*-Nitrophenylphosphat **164**, das vor allem als *in vitro* Substrat für Tyrosinphosphatasen weit verbreitet ist. Durch enzymatische Hydrolyse des Phosphorsäureesters entsteht unter basischen Bedingungen das gelbe *para*-Nitrophenolat **165**,

das bei 405 nm im UV-VIS-Spektrometer detektiert werden kann (Abbildung 15). Die Absorption ist proportional zur Konzentration an *p*-Nitrophenolat und somit ein direktes Maß für die enzymatische Aktivität. Die PP2A wurde als Holoenzym (PP2A₁, Rinderniere) von Calbiochem bezogen. Unter den von Ishizuka et al. beschriebenen Bedingungen⁹¹ konnte jedoch nur eine geringe enzymatische Aktivität detektiert werden, weshalb nach alternativen Bedingungen gesucht wurde. Durch Veränderung des Puffers und Erhöhung des pH-Wertes auf 8.1¹⁶⁸ stieg die Aktivität der PP2A gegenüber *p*-Nitrophenylphosphat stark an. Der höhere pH-Wert führt auch zu einer höheren Empfindlichkeit der UV-Detektion (Säure-Base-Gleichgewicht zugunsten des gelben *p*-Nitrophenolats verschoben).

Zunächst wurde überprüft, ob die enzymatische Hydrolyse im gemessenen Zeitfenster (ca. 15 min) nach einer konstanten Geschwindigkeit verläuft, also die Absorptionskurven einen linearen Zeitverlauf aufzeigen. Die Absorptionen wurden bei t=0 willkürlich auf 0 gesetzt. In Abbildung 16 ist ersichtlich, dass diese Voraussetzung sowohl für das nicht-inhibierte Enzym als auch bei unterschiedlichen Konzentrationen der Substanz **163** (als exemplarischen Vertreter) erfüllt ist. Damit ist sichergestellt, dass in diesem Zeitfenster die Anfangsgeschwindigkeit der enzymatischen Hydrolyse gemessen wird. Die weiteren Details der Durchführung sind dem experimentellen Teil zu entnehmen. Die Inhibitionskurven der Verbindungen **20a**, **154**, **155**, **156** und **163** sind in Abbildung 17 gezeigt und wurden mit dem Programm MicroCal™ Origin® gefittet. Die IC₅₀-Werte aller untersuchten Verbindungen sind in Tabelle 20 aufgelistet.

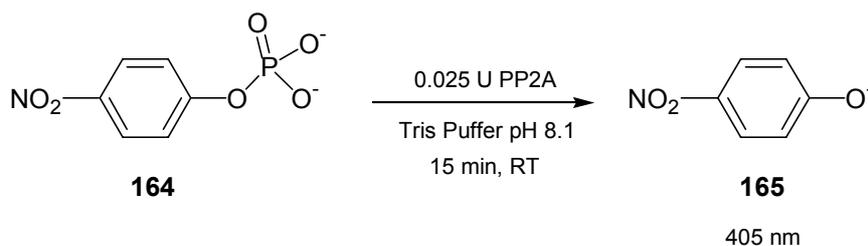


Abbildung 15 *In vitro* PP2A-assay

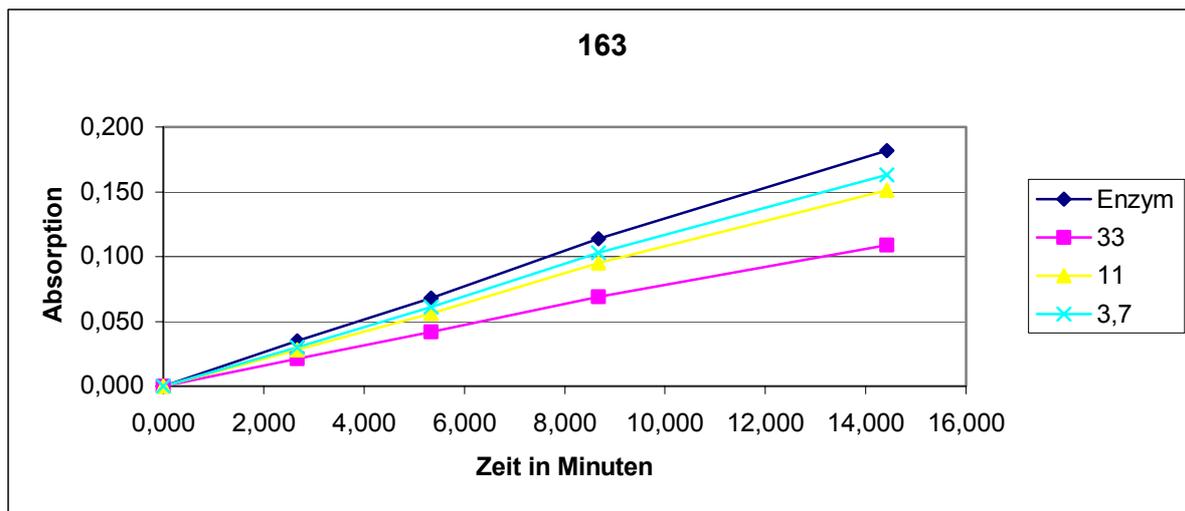
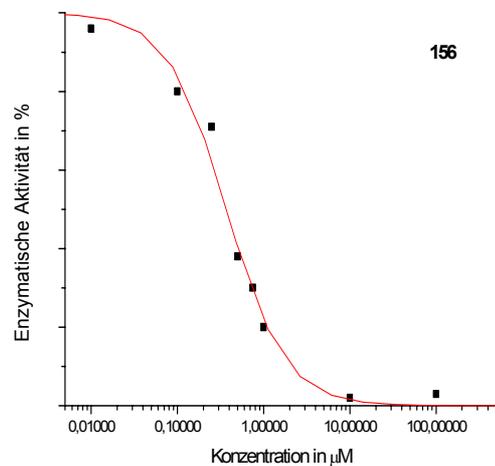
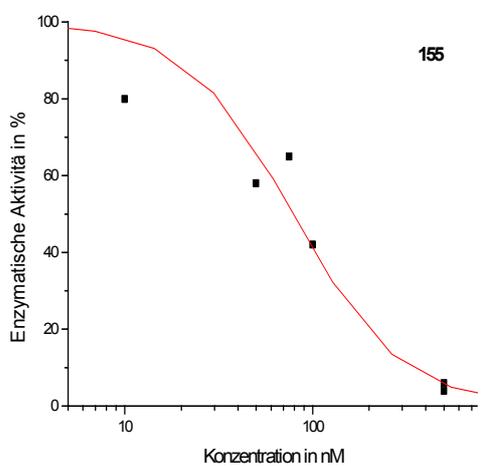
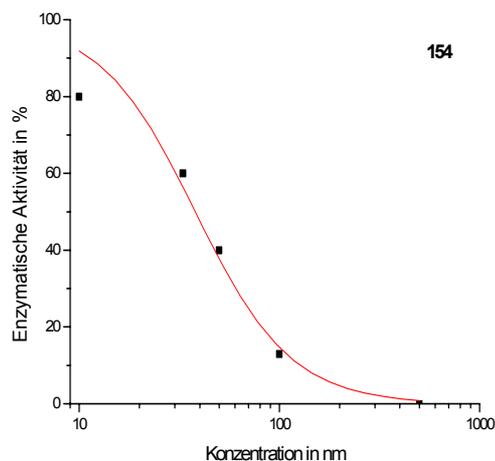
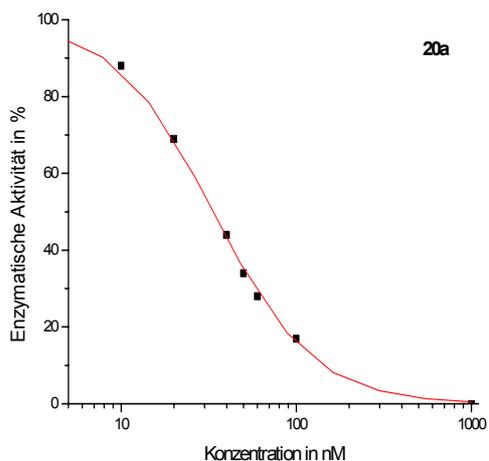


Abbildung 16 Nachweis der Linearität über einen Zeitraum von 14 min für das nicht-inhibierte Enzym und bei unterschiedlichen Konzentrationen des Inhibitors 163 (Konzentrationsangabe in μM , Absorptionen bei $t=0$ auf 0 gesetzt)



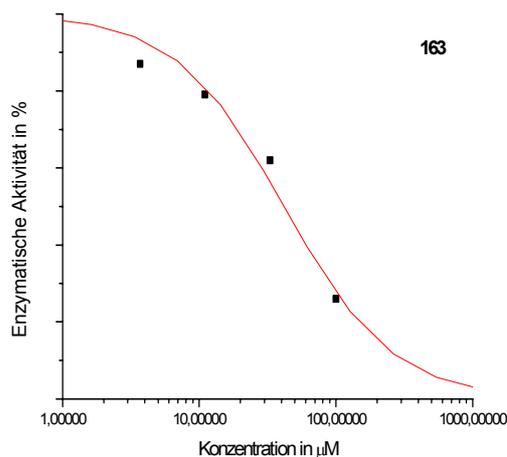


Abbildung 17 *Inhibitionskurven der Substanzen 20a, 154, 155, 156 und 163 gegen PP2A₁*

Das synthetische Cytostatin **20a** zeigt einen IC_{50} -Wert von 33 nM gegenüber der PP2A₁. Dieser Wert ist ca. 7 mal niedriger als der von Ishizuka publizierte. Dies kann zum einen daran liegen, dass hier nicht wie bei Ishizuka die katalytische Einheit der PP2A (PP2A_C) untersucht wurde, sondern das Holoenzym (PP2A₁). Eine weitere Abweichung ist die Verwendung eines anderen Puffers. Unterschiedliche Assays können zu unterschiedlichen IC_{50} -Werten führen (vgl. die Streuungen bei den anderen PP2A-Inhibitoren, Abbildung 8).

Die gemessenen IC_{50} -Werte der verkürzten Analoga **154**, **155** und **156** beleuchten den Einfluss der Trien-Einheit (Einträge 3, 4 und 5). Das terminale Alkin **156** inhibiert die PP2A₁ im submikromolaren Bereich (Eintrag 5). Eine weitere Substitution mit einem Iod-Atom (bei **155**) führt zu einem 4-fach niedrigeren Wert (Eintrag 4). Das Alkenyliodid **154** ist mit 39 nM doppelt so potent und damit fast so aktiv wie der Naturstoff selbst (Eintrag 5). Hydrophobe Wechselwirkungen der Trien-Einheit mit dem Protein scheinen also einen wichtigen Beitrag für die Inhibition der PP2A durch Cytostatin zu spielen. Jedoch kann diese Trien-Einheit durchaus durch weniger labile, hydrophobe Gruppen ersetzt werden, ohne dass es zu einem Einbruch in der inhibitorischen Potenz gibt.

Andere Gruppen im Molekül sind dagegen essentiell für die biologische Aktivität. Eine weitere Verkürzung des Naturstoffs bis auf die Phosphatgruppe (in **143**, Eintrag 2) führt zu einer Aufhebung der Inhibition. Die freie Hydroxygruppe des Naturstoffs scheint also eine wichtige Rolle zu spielen. Dies konnte auch dadurch unterstrichen werden, dass die acetylierte Verbindung **159** (Eintrag 7) gegenüber der entsprechenden ungeschützten Verbindung **156** (Eintrag 5) völlig inaktiv ist. Der Phosphodiester **163** zeigt mit 42 μM

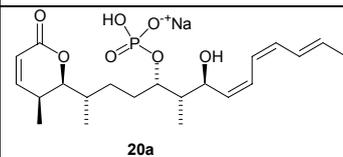
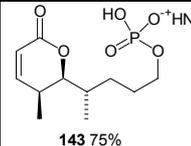
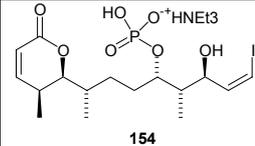
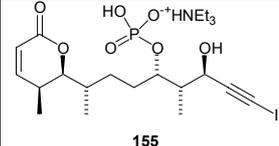
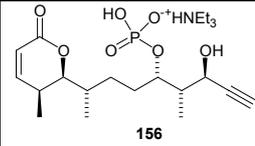
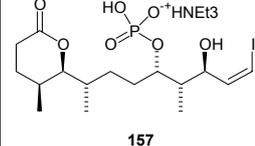
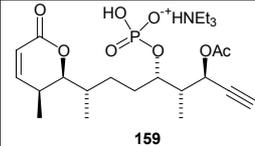
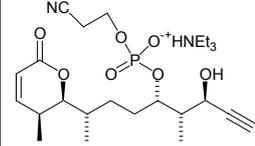
(Eintrag 8) einen 130-fachen höheren IC_{50} Wert im Vergleich zur vollständig entschützten Verbindung **156** (Eintrag 5). Dieser Wert zeigt, dass eine sehr enge Wechselwirkung zwischen Protein und der Phosphatgruppe des Cytostatins existieren muss. Das gesättigte Lacton **157** zeigt praktisch keine Aktivität (Eintrag 6) mit einem ungefähren IC_{50} -Wert von 100 μ M, einem 2500-fach höheren Wert im Vergleich zur entsprechenden ungesättigten Verbindung **154** (Eintrag 5). Die Doppelbindung des ungesättigten Lactons ist also essentiell für die biologische Aktivität des Cytostatins und suggeriert, dass das Lacton als Michael-Akzeptor das Protein kovalent modifiziert. Alternativ (wenn auch weniger wahrscheinlich) könnte die gesättigte Verbindung aus sterischen Gründen in eine enge Bindungstasche nicht mehr hineinpassen.

Als nächstes wurde untersucht, ob auch andere Phosphatasen durch die hergestellten Verbindungen inhibiert werden (Tabelle 20).

Die Serin-Threonin-Phosphatase PP1 (Kapitel 2.2.2) wurde in einem identischen Assay von keinem der Analoga inhibiert (bis 100 μ M). Zum einen ist dieses Resultat kompatibel mit den literaturbekannten Ergebnissen für das Fostriecin¹⁶⁹ und das Cytostatin.⁹¹ Zum anderen zeigt es aber deutlich, dass die Selektivität bei Variation der Trien-Seitenkette erhalten bleibt. Die Trienkette ist demnach nicht für die ungewöhnliche Selektivität für die PP2A verantwortlich. Viel eher scheint diese durch einen alternativen Inhibitionsmechanismus der Naturstoffe der Fostriecin-Klasse zustande zu kommen.

Auch die inhibitorische Wirkung gegenüber einigen PTPs wurde untersucht. VHR (eine DSP, die ERK dephosphoryliert)¹⁷⁰ und die PTP1B (eine PTP, Kapitel 2.2.1) wurden gegenüber para-Nitrophenylphosphat als Substrat durch keines der Analoga inhibiert (Tabelle 20).¹⁷¹ Die PTP CD45 (Kapitel 2.2.1) wurde gegenüber einem kommerziell erhältlichen Peptid als Substrat und einem Phosphat-sensitiven Farbstoff getestet (Firma Biomol). Auch hier zeigte sich für **20a**, **143** und **156** keine inhibitorische Wirkung bis 100 μ M.

Diese Versuche unterstreichen also die hohe Selektivität aller hergestellten PP2A-Inhibitoren gegenüber der PP2A. Diese beruht vermutlich auf dem einzigartigen Inhibitionsmechanismus der Naturstoffe der Fostriecin-Klasse (Kapitel 2.4.3.1).

	Produkt	PP2A ₁	PP1	VHR	PTP1B	CD45
1	 20a	0.033 ± 0.003	> 20 ^[a]	> 20 ^[a]	> 20 ^[a]	> 20 ^[a]
2	 143 75%	> 100 ^[a]				
3	 154	0.039 ± 0.004	> 100 ^[a]	> 100 ^[a]	> 100 ^[a]	n. u.
4	 155	0.079 ± 0.009	> 100 ^[a]	> 100 ^[a]	> 100 ^[a]	n. u.
5	 156	0.37 ± 0.05	> 100 ^[a]	> 100 ^[a]	> 100 ^[a]	> 100 ^[a]
6	 157	ca. 100	> 100 ^[a]	> 100 ^[a]	> 100 ^[a]	n. u.
7	 159	> 100 ^[a]	> 100 ^[a]	> 100 ^[a]	> 100 ^[a]	n. u.
8	 163	42 ± 7	> 100 ^[a]	> 100 ^[a]	> 100 ^[a]	n. u.

[a] höchste untersuchte Konzentration

Tabelle 20 *IC₅₀-Werte (in μM) der Analoga gegenüber unterschiedlichen Phosphatasen*

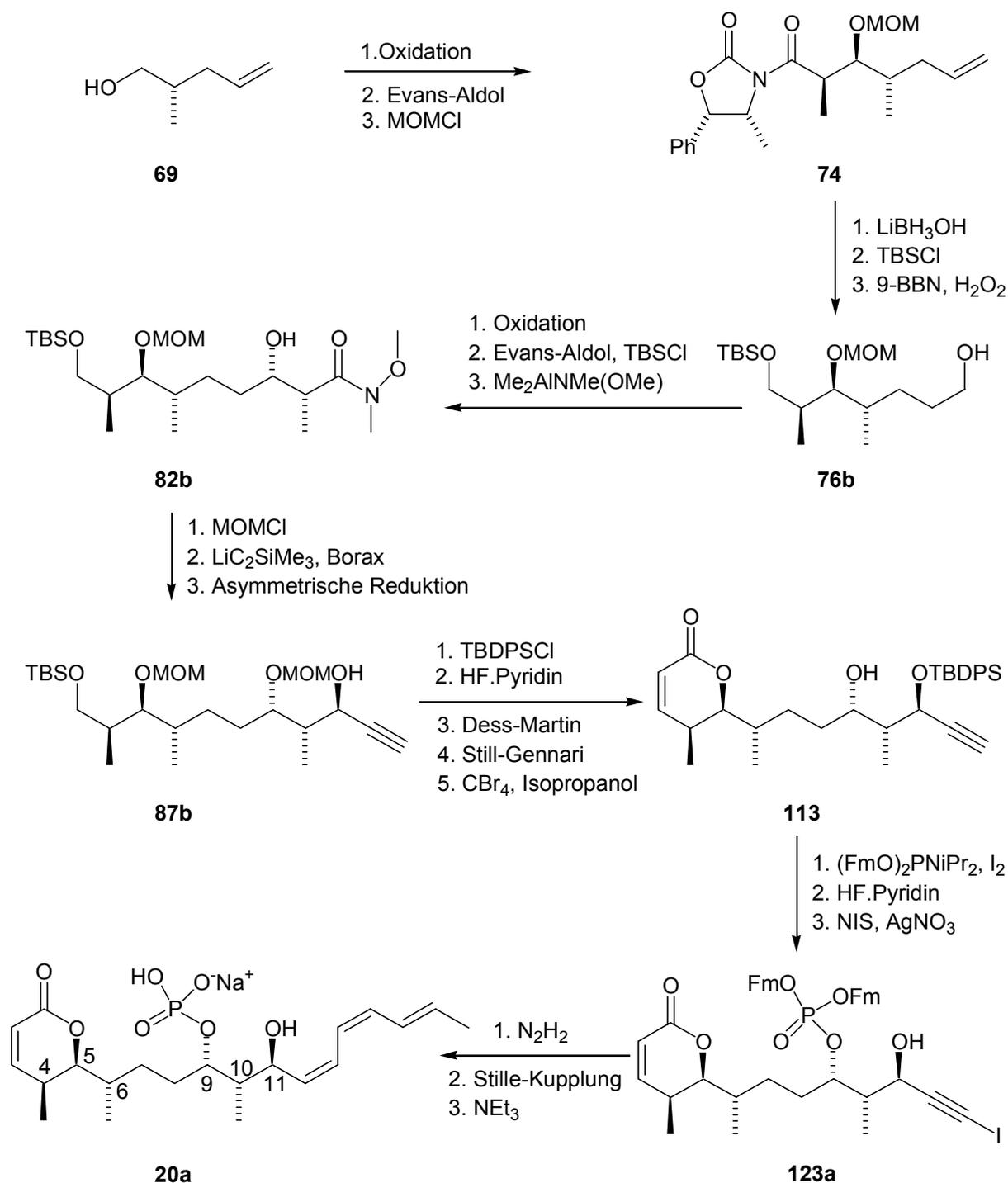
5. Zusammenfassung und Ausblick

5.1. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation sollte die erste Totalsynthese des hochselektiven PP2A-Inhibitors Cytostatin **20**, einem Mitglied der Fostriecin-Klasse von Naturstoffen, ausgearbeitet werden. Cytostatin besitzt hochinteressante biologische Aktivitäten und zeigt unter anderem anti-metastatische Wirkung in Tierversuchen.⁵ In einem zweiten Schritt sollte diese Synthese die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs ermöglichen und falls erforderlich weitere Diastereomere des Naturstoffs synthetisiert werden. Schließlich sollten in Lösung einige signifikante Analoga hergestellt und auf ihre inhibitorische Aktivität gegenüber PP2A und weiteren Phosphatasen untersucht werden.

Die Synthese wurde im Hinblick auf eine maximale stereochemische Flexibilität geplant. Für alle stereoselektiven Schritte wurden daher ausschließlich reagenskontrollierte Methoden benutzt, die bei Bedarf jedes erwünschte Diastereomer liefern. Dies waren die Evans-Aldol-Addition (Stereozentren C-4, C-5, C-9 und C-10),¹¹⁵ die Evans-Alkylierung¹¹⁷ (C-6) und die enantioselektive Reduktion eines Alkinons (C-11).^{118a} Die Stereochemie wurde durch Vergleich mit bereits bekannten Daten für verwandte Naturstoffe⁸² und ¹H-NMR-Daten des Cytostatins⁸³ festgelegt.

Das C-Gerüst mit der gesamten stereochemischen Information wurde zunächst als TBDPS-Ether **87a** ausgehend vom bekannten Alkohol **69**¹¹⁷ hergestellt. Schlüsselschritte der Synthese waren zwei syn-Aldol-Additionen und eine stereoselektive Reduktion.



Schema 35 *Totalsynthese von Cytostatin*

Die Synthese des Lactons **113** in 18 Schritten ausgehend von **69** in einer Gesamtausbeute von 15.7 % gelang allerdings erst nach einer Umstellung der C-3-OTBDPS auf die labilere OTBS-Schutzgruppe (Schema 35). Die Schlüsselschritte zum Aufbau des Lactons waren die Still-Gennari-Olefinierung und eine saure Lactonisierung.

Wegen der Säure- und Oxidationsempfindlichkeit des Triens wurde für das Phosphat eine basenlabile Schutzgruppe ausgesucht. Die Synthese des β -Cyanoethylgeschützten (all-S)-

Cytostatins gelang nach Veränderung der Reihenfolge der Reaktionsschritte in 5 Stufen ausgehend von **113** (Abbildung 19). Das Trien wurde durch eine Stille-Kupplung aufgebaut. Die Abspaltung der β -Cyanoethylsterschutzgruppe unter basischen, nicht-nukleophilen Bedingungen gelang zwar an einem einfachen Modellsystem; jedoch konnte dies auf den Phosphotriester **131a** nicht übertragen werden.

Die Verwendung der basenlabileren 9-Fluorenylmethylphosphatschutzgruppe¹⁶⁴ ermöglichte schließlich die erfolgreiche Synthese des all-(S)-Cytostatins **20a** in 6 Schritten ausgehend vom Lacton **113** in einer Ausbeute von 25.9 %.

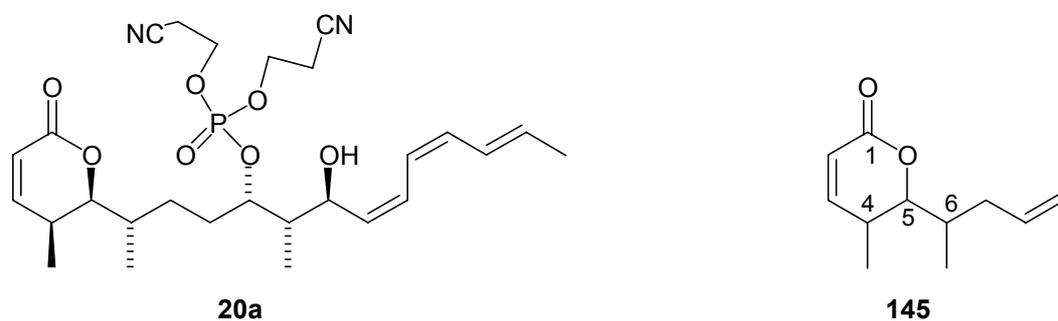


Abbildung 19

Ein erster NMR-Vergleich (^1H , ^{13}C , ^{31}P) zwischen all-(S)-Cytostatin **20a** und den Literaturangaben von Ishizuka et al. für den isolierten Naturstoff⁸³ zeigte eine weitgehende Übereinstimmung, aber auch einzelne Abweichungen, vor allem für die Kopplungskonstanten an CH-5. Es wurde deshalb davon ausgegangen, dass die Konfiguration des Naturstoffs eine andere sei.

Zur Klärung der relativen Konfiguration der CH-4 bis CH-6 Stereotriade wurden 4 Diastereomere einer Teilstruktur **145** des Cytostatins (C-1 bis C-9) synthetisiert (Abbildung 19). Durch einen detaillierten ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopischen Vergleich mit dem Naturstoff wurde zum einen die wahrscheinlichste Konfiguration als (4*S*, 5*S*, 6*S*) oder (4*R*, 5*R*, 6*R*) bestimmt, zum anderen gezeigt, dass die veröffentlichten Daten von Ishizuka fehlerhaft waren.

Ein erneuter, direkter NMR-spektroskopischer Vergleich mit einer von Ishizuka zur Verfügung gestellten Probe zeigte eine völlige Übereinstimmung des synthetisierten all-(S)-Cytostatins **20a** mit dem isolierten Naturstoff **20a**. Wegen der starken Verunreinigungen der isolierten Probe konnte deren Drehwert leider nicht zum Vergleich mit synthetischem **20a**

herangezogen werden. Beide Drehwerte sind jedoch positiv, so dass die Konfiguration des Naturstoffs mit größter Wahrscheinlichkeit all-(S) ist.

Im dritten Teil der Arbeit wurden 7 weitere, phosphorylierte Strukturderivate hergestellt und erbrachten die ersten SAR-Daten des Naturstoffs. Die Untersuchung ihrer inhibitorischen Wirkung auf die PP2A beweist, dass die Trien-Einheit nicht für die Aktivität notwendig ist, sondern auch durch andere, lipophile Reste ersetzt werden kann. Dagegen ist die Anwesenheit sowohl der C-11-Hydroxy-Gruppe als auch der Doppelbindung im ungesättigten Lacton absolut erforderlich für die Aktivität. Die Phosphatgruppe muss außerdem völlig entschützt sein. Ein Phosphodiester zeigte eine nur äußerst geringe Aktivität (Abbildung 20).

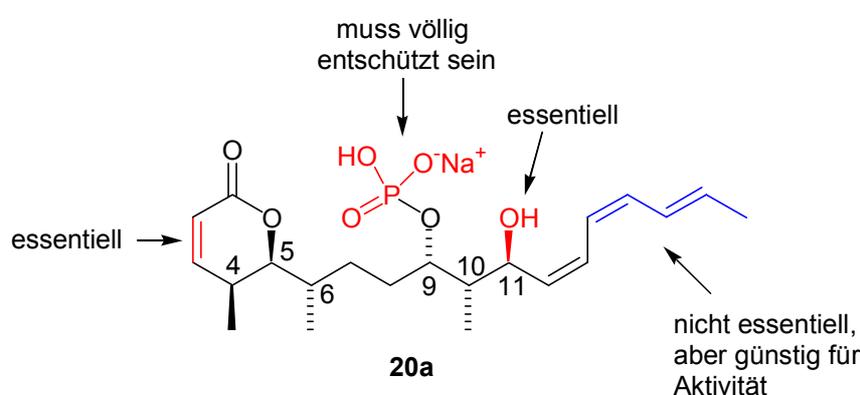
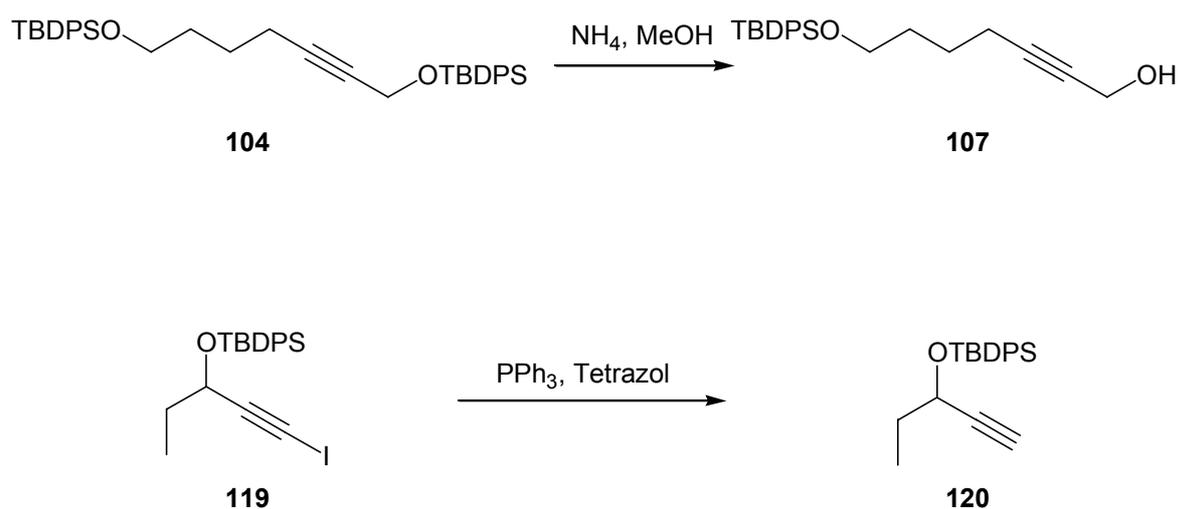


Abbildung 20 *Struktur-Aktivitätsbeziehung (PP2A-Inhibition) von Cytostatin*

Andere Phosphatasen, wie die PPP PP1, die DSP VHR oder die PTPs CD45 und PTP1B wurden durch keines der synthetisierten Analoga inhibiert (CD45 nur gegen **20a**, **143** und **156** getestet), was die außergewöhnliche Selektivität der hergestellten PP2A-Inhibitoren unterstreicht.

Neben dem biologischen Hintergrund erbrachte die Totalsynthese auch Beiträge zu grundlegenden Methoden der Chemie. So wurde das Potential der Fluorenylmethylphosphat-Schutzgruppe, die bisher kaum verbreitet war, erstmals in einer Totalsynthese ausgeschöpft. Die äußerst milde und saubere Abspaltung verknüpft mit einer unerwartet hohen Robustheit sollten in Zukunft Anlass zu einer verstärkten Verwendung geben.

Unerwartete Nebenreaktionen im Verlauf der Synthese zeigten erstmals, dass eine propargylische Silylschutzgruppe selektiv in Gegenwart einer vergleichbaren alkyliischen Silylschutzgruppe abspaltbar ist. Desweiteren wurde eine neue Methode entdeckt, um Alkinyliode mit Triphenylphosphin zu den terminalen Alkinen zu reduzieren (Schema 36).



Schema 36 *Unerwartete Reaktionen im Verlauf der Totalsynthese*

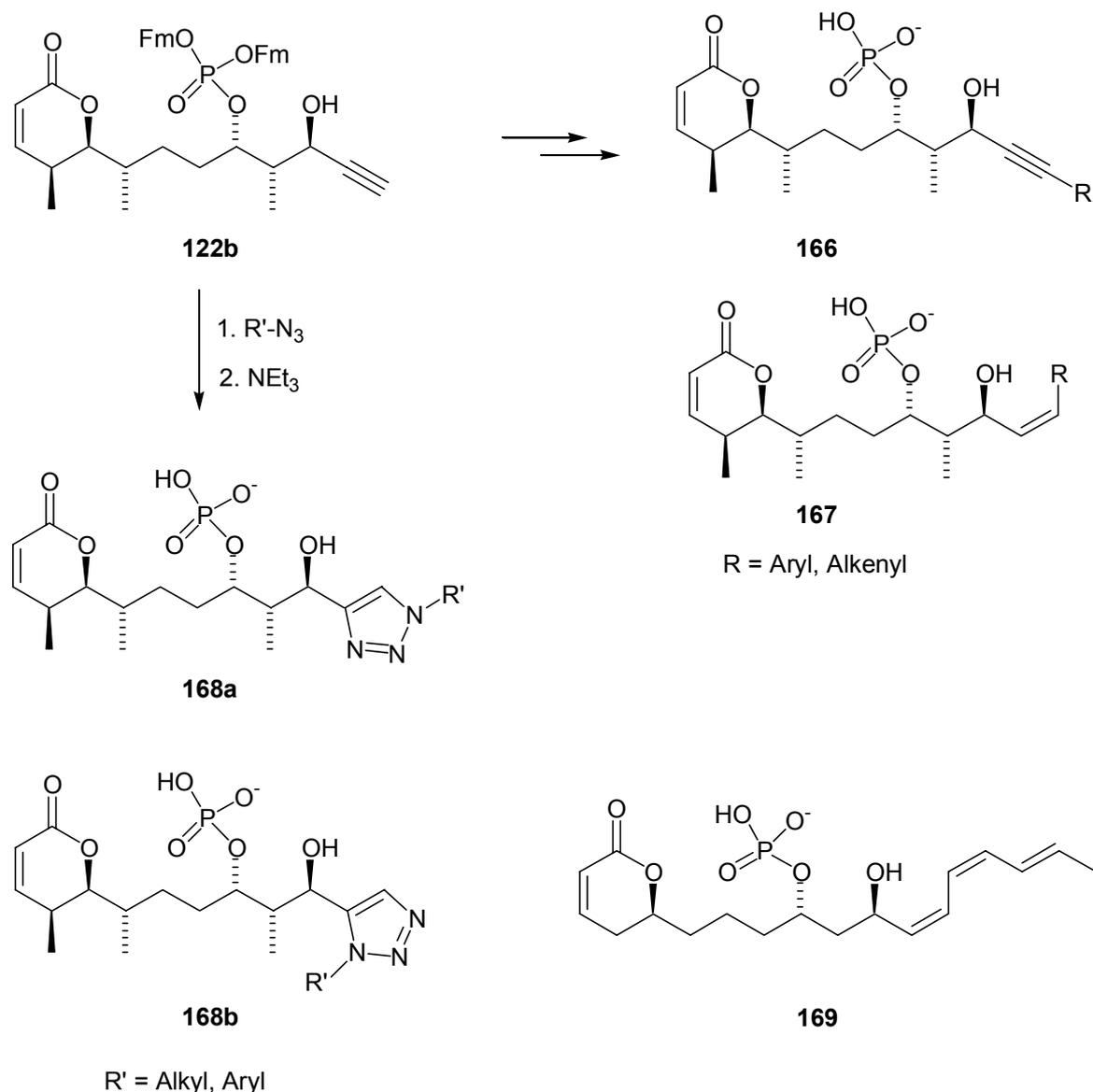
5.2. Ausblick

Die hier vorgestellten Ergebnisse bieten eine gute Basis, um weitergehende Modifikationen des Naturstoffs durchzuführen. Insbesondere das phosphorylierte Intermediat **122b** kann sehr schnell in Derivate wie **166** und **167** mit anderen terminalen Ketten überführt werden. Neben weiteren Palladium-katalysierten Kupplungen mit anderen Nukleophilen könnte man sich auch eine (2+3)-Cycloaddition des Alkins mit einem Azid vorstellen,¹⁷² wobei ein Triazol **168** mit den unterschiedlichsten Resten zugänglich wäre.

Die exakte Rolle der Methylgruppen in der biologischen Aktivität von Cytostatin (diese fehlen beim Fostriecin) bleibt unklar. Denkbar wäre z.B. die Synthese und biologische Evaluierung eines völlig unsubstituierten Derivats **169** (Schema 37).

Die Aktivität des Cytostatins gegenüber weiteren Serin-Threonin-Phosphatasen neueren Typs (PP3-9)⁸ ist ebenfalls nicht bekannt. Auch hier wäre ein Vergleich mit den klassischen PP2A-Inhibitoren, wie die Okadasäure, von Interesse.

Es ist auch nicht bekannt, ob gewisse Holoenzyme der PP2A stärker inhibiert werden als andere. Dies ist insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Funktionen und intrazellulären Verteilung der verschiedenen Holoenzyme der PP2A von Interesse. Die Synthese und mikroskopische Evaluierung eines fluoreszierenden Cytostatin-Analogons¹⁷³ (z. B. **170**, Abbildung 21) könnte z.B. klären, ob sich der Naturstoff in bestimmten Zellorganellen bevorzugt aufhält oder sich gleichmäßig in der Zelle verteilt.



Schema 37 Weitere vielversprechend erscheinende Analoga des Cytostatins

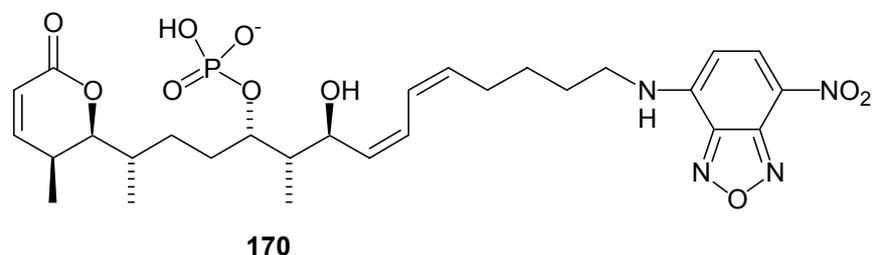


Abbildung 21 Mit einem Fluoreszenzmarker (NBD) versehenes Cytostatin-Analagon

Die Anwesenheit und Notwendigkeit des α,β -ungesättigten Lactons für die inhibitorische Wirkung des Cytostatins suggeriert, dass dieses als Michael-Akzeptor die PP2A kovalent modifiziert. Ein partieller Verdau eines solchen Addukts gekoppelt mit einer massenspektrometrischen Analyse könnte die unbekannte Bindungsstelle des Cytostatins und

somit vermutlich der ganzen Fostriecin-Klasse entlarven. Solche Hinweise könnten zum einen helfen, die ungewöhnliche Selektivität des Cytostatins zu erklären, zum anderen die Entwicklung von potenteren Derivaten unterstützen.

6. Experimenteller Teil

6.1 Messgeräte und Hilfsmittel

Die ^1H -, ^{13}C - und ^{31}P -NMR Spektren wurden auf folgenden Geräten aufgenommen:

Varian Mercury 400 400 MHz ^1H -NMR, 100.6 MHz ^{13}C -NMR, 162.0 MHz ^{31}P -NMR

Bruker AM 400 400 MHz ^1H -NMR, 100.6 MHz ^{13}C -NMR

Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und beziehen sich auf Tetramethylsilan (TMS, $\delta = 0$) als internen Standard. Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, sext = Sextett, sept = Septett, m = Multiplett, brs = verbreitertes Signal.

Die EI- und FAB-Massenspektren wurden mit einem Finnigan MAT MS 70 oder einem Jeol SX 102A Spektrometer gemessen. Angegeben sind die m/z Werte und die relativen Intensitäten. Die FAB-Spektren wurden in einer 3-NBA-Matrix gemessen.

Die MALDI-TOF-Massenspektren wurden auf einer Voyager-DE Pro BioSpectrometry™ Workstation der Firma PerSeptive Biosystems aufgenommen mit 2,5-Dihydrobenzoesäure als Matrix.

Die spezifischen Drehwerte $[\alpha]_D^{20}$ wurden mit einem Perkin-Elmer Polarimeter 341 bestimmt und beziehen sich auf die Na-D-Linie. Die Lösungsmittel und Konzentrationen (in g/100 ml) sind bei den jeweiligen Substanzen angegeben.

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktmessapparatur B-540 der Firma Büchi ermittelt und sind nicht korrigiert.

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden aluminiumbeschichtete Kieselgel 60 F₂₅₄ Platten der Firma Merck verwendet. Zur Detektion wurde UV-Licht der Wellenlänge 254 nm und zur Anfärbung nachfolgende Reagenzien eingesetzt:

Reagenz A: 12 g Phosphormolybdänsäure in 250 ml Ethanol

Reagenz B: 0.5 g Kaliumpermanganat in 100 ml Wasser

Reagenz C: I₂-Dämpfe

Reagenz D: 1.5 g Phosphormolybdänsäure, 1 g Cer-(IV)-sulfat, 6 ml konzentrierte Schwefelsäure und 94 ml Wasser

Die präparative Säulenchromatographie erfolgte mit Flash-Kieselgel (Korngröße 40-64 μM) der Firma Merck, Aluminiumoxid Typ 506C (neutral) mit einem Überdruck von 0.3-0.5 bar.

Für die gaschromatographische Analyse wurde ein HP 5890-Series II Gaschromatograph mit HP 5972-Series Mass Selective Detector der Firma Hewlett-Packard und einer Kapillarsäule Optima-1 (0.2 mm x 25 m) der Firma Macherey-Nagel mit Helium als Trägergas verwendet. HPLC-Trennungen wurden mit einer Varian Pro Star mit einem Varian Detektor Model 340 durchgeführt. Das verwendete Acetonitril wurde in HPLC-Qualität von der Firma Biosolve erworben, das Wasser wurde in MILLIPORE-Qualität verwendet. Die verwendeten Säulen und Elutionsprogramme sind den einzelnen Vorschriften zu entnehmen.

Die UV-Messungen wurden an einem Dynatech MR 5000 Photometer gemessen. Es wurden Rotilabo®-Mikrotest-Platten aus Polystyrol (F-Profil) der Firma Roth verwendet.

Die Enzyme wurden von folgenden Firmen erworben: Calbiochem (PP2A₁ (Rinderniere), PP1 (α -Isoform, Kaninchenmuskel, rekombinant)), Biomol (CD45 (human, rekombinant) Tyrosine Phosphatase Assay Kit, PTP1B (human, rekombinant), VHR (human, rekombinant)). Das para-Nitrophenylphosphat und die BSA-Lösung wurden von Calbiochem erworben.

Alle anderen Chemikalien wurden bei den Firmen Fluka, Aldrich oder Acros erworben. Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert (Ausnahmen siehe unten). Die Lösungsmittel wurden wie folgt absolutiert: Dichlormethan, Triethylamin, Acetonitril und Diisopropylethylamin wurden über Calciumhydrid; Diethylether über eine geschmolzene Natrium-Kalium-Legierung; THF über geschmolzenes Kalium, Toluol über geschmolzenes Natrium destilliert. Methanol, Aceton und 2-Propanol wurden in p.a. Qualität erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Absolutes DMF wurde von der Firma Aldrich bezogen und ohne weitere Behandlung eingesetzt.

Alle Reaktionen wurden unter einer Argonatmosphäre durchgeführt.

6.2. Versuche zu Kapitel 4.1.2.

1-(1-Ethylprop-2-inyloxymethyl)-4-methoxybenzol (50b)

Zu einer Lösung von 100 mg (1.19 mmol) des Alkohols **50a** in 2 ml trockenem DMF werden bei 0 °C 1.31 ml (1.31 mmol) einer 1 M Natriumhexamethyldisilazid-Lösung in THF zugetropft. Nach 30 min Rühren bei 0 °C werden nacheinander 0.194 ml (1.43 mmol) *p*-Methoxybenzylchlorid zugetropft und 22 mg (60 μ mol) Tetrabutylammoniumiodid zugegeben. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur werden 10 ml einer 1 M wässrigen

Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung zugegeben. Die Mischung wird mit dreimal je 20 ml Diethylether extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 10 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum bei mindestens 100 mbar vorsichtig abdestilliert.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan/Diethylether 40:1 → 25:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 163 mg (0.800 mmol, 67 %), farbloses Öl.

R_f: 0.86 (Pentan/Et₂O)= 5:1 (v/v)).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 (d, ³J=8.6 Hz, 2H; ar-CH-2), 6.89 (d, ³J=8.6 Hz, 2H; ar-CH-3), 4.74 (d, ³J=11.4 Hz, 1H; CH₂O(1)), 4.46 (d, ³J=11.4 Hz, 1H; CH₂O(1)), 4.00 (dt, ⁴J=2.0 Hz, ³J=6.5 Hz, 1H; CHO), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.47 (d, ⁴J=2.0 Hz, 1H; ≡CH), 1.72-1.81 (m, 2H; CH₂CH₃), 1.02 (t, ³J=7.4 Hz, 3H; CH₂CH₃).

¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.4 (ar-C-4), 130.1 (ar-C-1), 129.8 (ar-CH-2), 113.9 (ar-CH-3), 83.0 (≡CH), 73.9 (≡C-2'), 70.2 (CH₂O), 69.5 (CHO), 55.4 (CH₃O), 28.9 (CH₂CH₃), 9.7 (CH₂CH₃).

C₁₃H₁₆O₂ (204.26)

MS (EI, 70 meV): 204 ([M]⁺, 30), 175 ([M-CH₂CH₃]⁺, 8), 174 ([M-H-CH₂CH₃]⁺, 8), 136 ([C₈H₈O₂]⁺, 32), 121 ([C₈H₉O]⁺, 100).

HR-MS (EI, 70 meV) für C₁₃H₁₆O₂ [M⁺]: ber.: 204.1150

gef.: 204.1134.

(E)-Trimethylpent-3-en-1-inylsilan (52)

Zu 100 ml trockenem, entgastem THF werden nacheinander 0.86 ml (10 mmol) (E)-2-Brompropen, 2.78 ml (20 mmol) Triethylamin, 2.08 ml (15 mmol) Trimethylsilylacetylen, 578 mg (0.5 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und 190 mg (1 mmol) Kupferiodid bei 0 °C zugegeben, wobei eine sofortige Braunfärbung zu beobachten ist. Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur wird nach Zugabe von 50 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung die Mischung mit zweimal je 50 ml Diethylether extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 40 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat

getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum bei mindestens 500 mbar abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan gereinigt. Das erhaltene gelbe Öl wird im Vakuum destilliert (30 mbar, 80°C).

Ausbeute: 960 mg (6.94 mmol, 69 %), farbloses Öl.

R_f: 0.72 (Pentan).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.22 (dq, ³J=16.1 Hz, ³J=7.0 Hz, 1H; =CHCH₃), 5.51 (dq, ³J=16.1 Hz, ⁴J=2.0 Hz, 1H; =CH-3), 1.78 (dd, ³J= 7.0 Hz, ⁴J=2.0 Hz, 3H; =CHCH₃), 0.17 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

C₈H₁₄Si (138.28).

MS (EI, 70 meV): 138 ([M]⁺, 18), 123 ([M-CH₃]⁺, 100).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁷⁵

(E)-1-Brompent-3-en-1-in (51a)

Das verwendete *N*-Bromsuccinimid wird aus heißem Wasser umkristallisiert und ist völlig farblos.

Zu einer Lösung von 50 mg (0.36 mmol) des Trimethylsilylalkins **52** in 2.5 ml trockenem DMF werden bei 0 °C 70 mg (0.39 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 6 mg (35 μmol) Silbernitrat zugegeben. Nach 2 h Rühren bei 0 °C und 1 h Rühren bei Raumtemperatur ist laut GC-MS immer noch Edukt vorhanden. Deshalb erfolgt eine weitere Zugabe von Silbernitrat (ca. 10 mg) und *N*-Bromsuccinimid (10 mg). Nach 2 h ist der Umsatz laut GC-MS vollständig. Nach Zugabe von 10 ml eiskaltem Wasser wird das Gemisch mit zweimal je 10 ml Pentan extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 5 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum bei mindestens 500 mbar vorsichtig abdestilliert. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung eingesetzt. Laut GC-MS und ¹H-NMR besteht es aus einem Gemisch aus 2 Isomeren im Verhältnis *E*:*Z* 28:1.

Ausbeute: 26 mg (0.18 mmol; 50 %); leicht gelbliches, leichtbewegliches Öl.

(E)-Isomer 51a

^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.21$ (dq, $^3J=16.1$ Hz, $^3J=7.0$ Hz, 1H; =CHCH₃), 5.46 (dq, $^3J=16.1$ Hz, $^4J=2.0$ Hz, 1H; =CH-3), 1.77 (dd, $^3J=7.0$ Hz, $^4J=2.0$ Hz, 3H; =CHCH₃).

(Z)-Isomer 54a

^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.04$ (dq, $^3J=10.5$ Hz, $^3J=6.8$ Hz, 1H; =CHCH₃), 5.43-5.48 (m, 1H), 1.88 (dd, $^3J=6.8$ Hz, $^4J=1.5$ Hz, 3H; =CHCH₃).

$\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{IO}_4\text{Si}$ (145.00).

MS (EI, 70 meV): 146, 144 ($[\text{M}]^+$, 100), 65 ($[\text{M}-\text{Br}]^+$, 89).

1-(1-Ethyl-6-en-2,4-diänyloxymethyl)-4-methoxybenzol (49b)

Zu einer Mischung von 14 mg (0.07 mmol) CuI, 8 mg (0.06 mmol) Lithiumiodid und 9 mg (9 μmol) Di-palladium-tris-(dibenzylidenacetone)-Chloroform-Komplex wird eine Lösung von 56 mg (0.28 mmol) des Alkins **50b** und 60 mg (0.41 mmol) des Bromalkins **51a** in 3 ml trockenem, entgastem DMSO (und zweimal 0.5 ml zum Nachspülen) zugegeben. Nach Zugabe von 0.21 ml (1.18 mmol) 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin wird die Reaktionsmischung 17 h unter Lichtausschluss gerührt. Die Mischung wird nacheinander mit 5 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung, 20 ml Diethylether, 10 ml einer gesättigten NaCl-Lösung und 5 ml Wasser versetzt. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit zweimal 10 ml Diethylether, die versammelten organischen Phasen mit zweimal 5 ml Wasser, zweimal 5 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt (80 mg, braunes Öl) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 50:1 gereinigt.

Ausbeute: 40 mg (0.157 mmol, 56 %), gelbes, viskoses Öl.

R_f: 0.26 (CH/EE)= 40:1 (v/v).

^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.28$ (d, $^3J=8.8$ Hz, 2H; ar-CH-2), 6.88 (d, $^3J=8.8$ Hz, 2H; ar-CH-3), 6.35 (dq, $^3J=15.8$ Hz, $^3J=7.0$ Hz, 1H; =CH-7'), 5.55 (dq, $^3J=15.8$ Hz, $^4J=1.8$ Hz, $^7J=0.8$ Hz, 1H; =CH-6'), 4.72 (d, $^3J=11.3$ Hz, 1H; CH₂O(1)), 4.43 (d, $^3J=11.3$ Hz, 1H; CH₂O(1)),

4.08 (t, $^3J=6.5$ Hz, 1H; CHO), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 1.83 (dd, $^3J=6.8$ Hz, $^4J=2.0$ Hz, 3H; CH₃-8'), 1.70-1.82 (m, 2H; CH₂CH₃), 1.00 (t, $^3J=7.4$ Hz, 3H; CH₂CH₃).

¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.4 (ar-C-4), 144.1 (=CH-7'), 130.0 (ar-C-1), 129.8 (ar-CH-2), 113.9 (ar-CH-3), 109.8 (=CH-6'), 81.1 (C-2'), 72.0 (C-4'), 71.2 (C-5'), 70.7 (C-3'), 70.5 (CH₂O), 70.2 (CHO), 55.4 (CH₃O), 29.0 (CH₂CH₃), 19.1 (CH₃-8'), 9.9 (CH₂CH₃).

C₁₈H₂₀O₂ (268.15)

MS (EI, 70 meV): 267 ([M-H]⁺, 1), 238 ([M-H-CH₂CH₃]⁺, 45), 223 ([M-H-CH₂CH₃-CH₃]⁺, 20), 121 ([C₈H₉O]⁺, 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₈H₂₀O₂ [M]⁺: ber.: 268.1463
gef.: 268.1473

(E)-Dec-8-en-4,6-diin-3-ol (49a)

Das Endiin **49a** wurde in völliger Analogie zu **49b**, ausgehend von 49 μ l (0.57 mmol) Pent-1-in-3-ol **50 a** hergestellt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan/Diethylether 50:1 \rightarrow 5:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 42 mg (0.28 mmol, 50 %), braunes, leichtbewegliches Öl.

R_f: 0.4 (P/Et₂O)= 5:1 (v/v)).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.33 (dq, $^3J=15.8$ Hz, $^3J=7.0$ Hz, 1H ; =CH-7), 5.53 (dq, $^3J=15.8$ Hz, $^4J=1.8$ Hz, $^7J=0.8$ Hz, 1H; =CH-6), 4.41 (t, $^3J=6.3$ Hz, 1H; CHO), 1.82 (dd, $^3J=6.8$ Hz, $^4J=1.8$ Hz, 3H; CH₃-8), 1.70-1.79 (m, 2H; CH₂CH₃), 1.01 (t, $^3J=7.4$ Hz, 3H; CH₂CH₃).

¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 144.3 (=CH-7), 109.7 (=CH-6), 82.2 (C-2), 77.9 (C-4), 71.7 (C-5), 69.9 (C-3), 64.4 (CHO), 30.9 (CH₂CH₃), 19.0 (CH₃-8), 9.5 (CH₂CH₃).

C₁₀H₁₂O (148.20).

MS (EI, 70 meV): 148 ([M]⁺, 27), 119 ([M-CH₂CH₃]⁺, 100).

HR-MS (EI, 70 meV) für C₁₀H₁₂O [M+H⁺]: ber.: 148.0888
gef.: 148.0880.

(E)-1,1-Dibrompenta-1,3-dien (60)

Alle Operationen werden möglichst unter Lichtausschluss durchgeführt. Für die NMR-Spektroskopie wird das CDCl₃ vor Gebrauch über eine kurze Säule aus basischem Aluminiumoxid filtriert. Zu einer Lösung von 0.41 ml (5 mmol) *E*-Crotonaldehyd, 3.32 g (10 mmol) Tetrabrommethan in 30 ml trockenem Dichlormethan werden im Argon-Gegenstrom bei 0 °C in 5 Portionen 5.24 g (20 mmol) Triphenylphosphin zugegeben (ca. 3 min). Nach 8 min Rühren bei 0 °C wird die orangefarbene Mischung mit 100 ml Pentan verdünnt und über eine 7 cm kurze Säule aus neutralem Aluminiumoxid filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum bei maximal 30 °C und mindestens 100 mbar vorsichtig abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an neutralem Aluminiumoxid mit Pentan gereinigt.

Ausbeute: 980 mg (4.33 mmol, 87 %), gelbes, leichtbewegliches Öl. Aufgrund der Labilität wird das Produkt sofort weiterverwendet.

R_f: 0.9 (Pentan).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.89 (d, ³J=10.0 Hz, 1H; =CH-2), 6.07-6.14 (m, 1H; =CH-3), 5.92 (dq, ³J=15.1 Hz, ³J=6.7 Hz, 1H; =CH-4), 1.77 (dd, ³J=1.5 Hz, ³J=6.7 Hz, 3H; CH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁷⁵

1-((4Z,6E)1-Ethyl-octa-4,6-dien-2-yl)oxy-methyl)-4-methoxybenzol (58)

Zu einer Lösung von 1.65 g (7.3 mmol) des Dibromalkens **60** und 337 mg (0.29 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium in 70 ml trockenem, entgastem THF werden 2.0 ml (7.7 mmol) Tributylzinnhydrid zugetropft. Nach einer Stunde Rühren wird nochmal 0.1 ml Tributylzinnhydrid zugetropft. Nach einer weiteren Stunde Rühren ist laut Gaschromatographie kein Edukt mehr vorhanden. Zu der Lösung werden nacheinander eine Lösung von 298 mg (1.46 mmol) des Alkins **50b** in 2 ml trockenem, entgastem THF, 7.5 ml entgastem (*N,N*)-Diisopropylethylamin, und 150 mg (0.79 mmol) Kupferiodid zugegeben. Nach 16 h Rühren wird die Reaktionsmischung mit 250 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung versetzt, mit 300 ml Diethylether extrahiert, die versammelten

organischen Phasen mit zweimal 50 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum vorsichtig abdestilliert.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan/Diethylether 10:0 → 10:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 142 mg (0.525 mmol, 36 % über 2 Stufen), gelbes, viskoses Öl.

R_f: 0.30 (Pentan).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 (d, ³J=8.8 Hz, 2H; ar-CH-2), 6.89 (d, ³J=8.8 Hz, 2H; ar-CH-3), 6.58-6.66 (m, 1H; =CH-6'), 6.37 (t, ³J=10.6 Hz, 1H; =CH-5'), 5.92 (dq, ³J=15.1 Hz, ³J=7.0 Hz, 1H; =CH-7'), 5.38 (d, ³J=10.8 Hz, 1H; =CH-4'), 4.77 (d, ³J=11.4 Hz, 1H; CH₂O(1)), 4.49 (d, ³J=11.4 Hz, 1H; CH₂O(1)), 4.20 (dt, ⁷J=1.8 Hz, ³J=6.5 Hz, 1H; CHO), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 1.78-1.86 (m, 5H; CH₂CH₃, CH₃-8'), 1.04 (t, ³J=7.4 Hz, 3H; CH₂CH₃).

¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.3 (ar-C-4), 140.5 (=CH-7'), 133.6 (=CH-5'), 130.4 (ar-C-1), 129.7 (ar-CH-2), 129.2 (=CH-6'), 113.9 (ar-CH-3), 106.3 (=CH-4'), 94.0 (≡C-3'), 83.2 (≡C-2'), 70.4 (CHO), 70.2 (CH₂O), 55.4 (CH₃O), 29.2 (CH₂CH₃), 18.6 (CH₃-8'), 10.0 (CH₂CH₃).

C₁₈H₂₂O₂ (270.37).

MS (FAB, 3-NBA): 241.0 ([M-C₂H₅]⁺, 4), 121.1 ([CH₃OC₆H₄CH₂]⁺, 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₆H₁₇O₂ ([M-C₂H₅]⁺), ber.: 241.1229
gef.: 241.1268.

(*E*)-Tributyl-pent-3-en-1-inyl-stannan (63)

Für die NMR-Spektroskopie wird das CDCl₃ vor Gebrauch über eine kurze Säule aus basischem Aluminiumoxid filtriert. Das Kieselgel wird vor Gebrauch mit einer Lösung Aceton/Pyridin 100:1 (v/v) deaktiviert und danach im Luftstrom getrocknet. Zu einer Lösung von 936 mg (4.14 mmol) des Dibromalkens **60** in 20 ml trockenem THF werden bei -78°C 3.31 ml (8.28 mmol) einer 2.5 M Butyllithium-Lösung in Hexan während 45 min zugetropft. Nach 1 h Rühren bei -78°C und 70 min Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung erneut auf -78 °C abgekühlt. Bei -78 °C werden 1.18 ml (4.35 mmol) Chlortributylstannan zugetropft. Nach 15 h bei Raumtemperatur wird nach Zugabe von 50 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung die Mischung mit dreimal 50 ml Pentan extrahiert, die

versammelten organischen Phasen mit 50 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum bei maximal 30 °C vorsichtig abdestilliert.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan gereinigt.

Ausbeute: 729 mg (2.05 mmol, 50 %), farbloses, leichtbewegliches Öl.

R_f : 0.95 (Pentan/Diethylether= 10:1 (v/v)).

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.15 (dq, $^3J=15.8$ Hz, $^3J=6.8$ Hz, 1H; =CH-4), 5.53 (dq, $^3J=15.8$ Hz, $^4J=2.0$ Hz, 1H; =CH-3), 1.76 (dd, $^3J=6.8$ Hz, $^4J=2.0$ Hz, 3H; CH_3 -5), 1.52-1.60 (m, 6H, CH_2 -2'), 1.33 (sext, $^3J=7.8$ Hz, 6H; CH_2CH_3), 0.97-1.01 (m, 6H; SnCH_2), 0.90 (t, $^3J=7.4$ Hz, 9H; CH_2CH_3).

^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 139.6 (=CH- CH_3), 111.6 (=CH-3), 109.0 ($\equiv\text{C}$ -2), 91.3 ($\equiv\text{C}$ -1), 29.0 (CH_2 -2'), 27.1 (CH_2 - CH_3), 18.6 (CH_3 -5), 13.8 (CH_2CH_3), 11.2 (SnCH_2).

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{Sn}$ (355.15)

MS (EI, 70 meV): 355.0 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 28), 299 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$, 100), 243 ($[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{17}]^+$, 31), 185 ($[\text{M}-\text{C}_{12}\text{H}_{27}]$, 46).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{Sn}$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$: ber.: 299.0822

gef.: 299.0808.

(1Z,3E)-Tributyl-penta-1,3-dienyl-stannan (62)

Alle Operationen werden möglichst unter Lichtausschluss durchgeführt. Für die NMR-Spektroskopie wird das CDCl_3 vor Gebrauch über eine kurze Säule aus basischem Aluminiumoxid filtriert.

Zu einer Suspension von 65 mg (0.254 mmol) von Zirconocenhydrochlorid in 0.75 ml trockenem THF wird eine Lösung von 40 mg (0.113 mol) des Alkynylstannans **63** in 0.5 ml trockenem THF (und 0.5 ml zum Nachspülen) gegeben. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur werden 5 ml Pentan zugegeben. Nach weiteren 35 min Rühren bei Raumtemperatur wird die orangegelbe Mischung über eine 13 cm hohe (Durchmesser 1 cm) Kieselgelsäule filtriert und mit 100 ml Pentan/Diethylether 30:1 (v/v) eluiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum bei maximal 30 °C abdestilliert.

Ausbeute: 40 mg (0.111 mmol, 99 %), leicht gelbliches Öl. Das Produkt wird aufgrund seiner Labilität sofort weiter eingesetzt.

R_f: 0.95 (Pentan/Diethylether= 10:1 (v/v)).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.02 (dd, ³J=12.8 Hz, ³J=10.4 Hz, 1H; =CH-2), 5.93-6.01 (m, 1H; =CH-3), 5.90 (dd, ³J=12.8 Hz, ³J=0.6 Hz, 1H; =CH-1), 5.72 (dq, ³J=14.9 Hz, ³J=6.6 Hz, 1H; =CH-CH₃), 1.78 (dd, ³J=6.6 Hz, ⁴J=1.6 Hz, 3H; CH₃-5), 1.47-1.55 (m, 6H, CH₂-2'), 1.32 (sext, ³J=7.4 Hz, 6H; CH₂CH₃), 0.92-0.96 (m, 6H; SnCH₂), 0.89 (t, ³J=7.2 Hz, 9H; CH₂CH₃).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 146.7 (=CH-2), 134.7 (=CH-3), 131.2 (=CH-CH₃), 130.8 (=CH-Sn), 29.3 (CH₂-2'), 27.4 (CH₂-CH₃), 18.4 (CH₃-5), 13.8 (CH₂CH₃), 10.6 (SnCH₂).

MS (EI, 70 meV): 357.0 ([M-H]⁺, 73), 301 ([M-C(CH₃)₃]⁺, 100), 245 ([M-C₈H₁₇]⁺, 27), 187 ([M-C₁₂H₂₇]⁺, 26).

1-(1-Ethyl-3-iodo-prop-2-inyloxymethyl)-4-methoxy-benzol (66c)

Zu einer Lösung von 1.00 g (4.90 mmol) des Alkins **50b** und 1.38 g (6.12 mmol) *N*-Iodsuccinimid in 40 ml Aceton werden unter Lichtausschluss 166 mg (0.98 mmol) Silbernitrat zugegeben. Nach 4 h Rühren wird nach Zugabe von 100 ml eiskaltem Wasser die Mischung mit dreimal je 150 ml Ethylacetat extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 100 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 100:1 → 30:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 1.43 g (4.33 mmol, 71 %), gelbes Öl.

R_f: 0.77 (CH/EE)= 30:1 (v/v)).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 (d, ³J=8.6 Hz, 2H; ar-CH-2), 6.88 (d, ³J=8.6 Hz, 2H; ar-CH-3), 4.72 (d, ³J=11.3 Hz, 1H; CH₂O(1)), 4.43 (d, ³J=11.3 Hz, 1H; CH₂O(1)), 4.12 (dt, ³J=6.5 Hz, 1H; CHO), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 1.71-1.78 (m, 2H; CH₂CH₃), 0.99 (t, ³J=7.4 Hz, 3H; CH₂CH₃).

^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.2 (ar-C-4), 129.8 (ar-C-1), 129.6 (ar-CH-2), 113.8 (ar-CH-3), 94.1 ($\equiv\text{C}-2'$), 71.0 (CHO), 70.3 (CH_2O), 55.3 (CH_3O), 28.9 (CH_2CH_3), 9.7 (CH_2CH_3), 1.4 ($\equiv\text{C}-\text{I}$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{IO}_2$ (330.16)

MS (FAB, 3-NBA): 352.9 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, 4), 329.9 ($[\text{M}]^+$, 17), 328.9 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 9), 121 ($[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{INaO}_2$ ($[\text{M}+\text{Na}^+]$): ber.: 353.0014
gef.: 352.9987.

1-[(Z)-1-Ethyl-3-iodo-allyloxymethyl]-4-methoxy-benzol (67c)

Die Reaktion wird unter Lichtausschluss durchgeführt. Zu einer Lösung von 624 mg (1.89 mmol) des Alkinyliodids **66c**, 459 mg (2.36 mmol) Kaliumazodicarboxylat und 0.45 ml (5.44 mmol) Pyridin in 7.9 ml Methanol werden 0.27 ml Essigsäure (4.73 mmol) über 1 h zugegeben. Nach 5 h Rühren werden nochmals 230 mg (1.8 mmol) Kaliumazodicarboxylat und 0.14 ml (2.36 mmol) Essigsäure zugegeben. Nach 15 h Rühren wird die Mischung mit einer 1 M Salzsäurelösung auf pH 3 angesäuert, mit dreimal je 30 ml Diethylether extrahiert, die versammelten organischen Phasen nacheinander mit 30 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 30 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt (600 mg, gelbes Öl) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 30:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 576 mg (1.73 mmol, 92 %), gelbliches Öl.

R_f : 0.30 (CH/EE)= 30:1 (v/v).

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.28 (d, $^3J=8.7$ Hz, 2H; ar-CH-2), 6.87 (d, $^3J=8.7$ Hz, 2H; ar-CH-3), 6.47 (dd, $^3J=7.8$ Hz, $^4J=1.0$ Hz, 1H; =CH-I), 6.19 (t, $^3J=7.8$ Hz, 1H; =CH-I), 4.51 (d, $^3J=11.3$ Hz, 1H; $\text{CH}_2\text{O}(1)$), 4.34 (d, $^3J=11.3$ Hz, 1H; $\text{CH}_2\text{O}(1)$), 4.05 (ddt, $^3J=7.2$ Hz, $^4J=1.0$ Hz, $^3J=7.0$ Hz, 1H; CHO), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 1.53-1.75 (m, 2H; CH_2CH_3), 0.95 (t, $^3J=7.4$ Hz, 3H; CH_2CH_3).

^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.1 (ar-C-4), 142.1 (=CH-2'), 130.6 (ar-C-1), 129.5 (ar-CH-2), 113.8 (ar-CH-3), 84.0 (=CH-I), 82.0 (CHO), 70.5 (CH_2O), 55.5 (CH_3O), 27.8 (CH_2CH_3), 9.9 (CH_2CH_3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{IO}_2$ (332.18)

MS (FAB, 3-NBA): 332.0 ($[\text{M}^+]$), 121.1 ($[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$), 100.

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{IO}_2$ $[\text{M}^+]$: ber.: 332.0273
gef.: 332.0285.

1-[(2Z,4Z,6E)-1-Ethyl-octa-2,4,6-trienyloxymethyl]-4-methoxybenzol (55b)

Alle Operationen werden möglichst unter Lichtausschluss durchgeführt. Für die NMR-Spektroskopie wird das CDCl_3 vor Gebrauch über eine kurze Säule aus basischem Aluminiumoxid filtriert.

Zu einer Lösung von 137 mg (0.412 mmol) des Iodids **68c** und 294 mg (0.824 mmol) des Stannans **62** in 7 ml entgastem DMF und 0.25 ml entgastem THF werden ca. 10 mg Bis-(acetonitril)-palladium(II)-chlorid zugegeben. Nach 16 h Rühren wird die Reaktionsmischung mit 5 ml einer wässrigen 10 %igen Ammoniaklösung und 25 ml Wasser versetzt, mit dreimal je 30 ml Diethylether extrahiert, die versammelten organischen Phasen nacheinander mit 20 ml einer 1 M Kaliumdihydrogenphosphatlösung, 20 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum vorsichtig abdestilliert.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan/Diethylether 50:1 → 10:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 83 mg (0.304 mmol, 74 %), gelbes, leichtbewegliches Öl.

R_f : 0.28 (CH/EE= 30:1 (v/v)).

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.25 (d, $^3J=8.6$ Hz, 2H; ar-CH-2), 6.86 (d, $^3J=8.6$ Hz, 2H; ar-CH-3), 6.67 (t, $^3J=10.6$ Hz, 1H, =CH-3'), 6.52-6.60 (m, 1H; =CH-6'), 5.97-6.08 (m, 2H; =CH-4', =CH-5'), 5.80 (dq, $^3J=14.7$ Hz, $^2J=6.8$ Hz, 1H; =CH-7'), 5.38 (t, $^3J=9.6$ Hz, 1H; =CH-2'), 4.51 (d, $^3J=11.5$ Hz, 1H; $\text{CH}_2\text{O}(1)$), 4.27 (d, $^3J=11.5$ Hz, 1H; $\text{CH}_2\text{O}(1)$), 4.18 (q, $^3J=6.8$ Hz,

^1H ; CHO), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 1.83 (dd, $^3J=6.8$ Hz, $^3J=1.4$ Hz, 3H, CH₃-8'), 1.43-1.78 (m, 2H; CH₂CH₃), 0.89 (t, $^3J=7.2$ Hz, 3H; CH₂CH₃).

^{13}C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 159.2 (ar-CH-4), 132.7 (=CH-2'), 132.0 (=CH-7'), 131.1 (ar-C-1), 131.1 (=CH-5'), 129.5 (ar-CH-2), 126.8 (=CH-6'), 126.7 (=CH-3'), 121.8 (=CH-4'), 113.8 (ar-CH-3), 75.1 (CHO), 69.8 (CH₂O), 55.4 (CH₃O), 28.8 (CH₂CH₃), 18.6 (CH₃-8'), 10.0 (CH₂CH₃).

C₁₈H₂₄O₂ (272.38).

MS (EI, 70 meV): 272 ([M⁺], 2), 121 ([C₈H₉O]⁺, 100).

6.3. Versuche zu Kapitel 4.1.3.

(4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (70)

Zu einer Lösung von 10.2 g (67.45 mmol) *D*-Norephedrin in 180 ml Diethylether und 145 ml einer 10%igen NaOH-Lösung werden bei 0 °C 86 ml (162 mmol) einer 20 %igen Phosgen-Lösung in Toluol unter intensivem Rühren zugetropft. Nach 6 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Mischung mit dreimal je 200 ml Diethylether extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 150 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt (11.74 g) wird aus Cyclohexan/Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 10.16 g (57.3 mmol, 85 %), weißer Feststoff.

R_f: 0.24 (Cyclohexan/Ethylacetat= 1:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +167.8$ (c=1 in CHCl₃).

^1H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28-7.42 (m, 5H; Ph), 5.91 (brs, 1H; NH), 5.72 (d, $^3J= 8.0$ Hz, 1H; CHO), 4.21 (dq, $^3J= 8.0$ Hz, $^3J= 6.5$ Hz, 1H; CHN), 0.81 (d, $^3J= 6.5$ Hz, 3H; CH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁷⁶

(4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (46)

Zu einer Lösung von 8.77 g (49.5 mmol) des Oxazolidinons **70** in 85 ml trockenem THF werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 19.8 ml (49.5 mmol) einer 2.5 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan zugetropft. Nach 30 min Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 4.32 ml (49.5 mmol) Propionylchlorid bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft. Nach 35 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 135 min Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung auf 100 g eines Eis-Wasser-Gemischs gegossen und mit dreimal je 200 ml Diethylether extrahiert, die versammelten organischen Phasen nacheinander mit 75 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 75 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt (12.4 g, gelbes Öl) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan / Ethylacetat 7:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 11.32 g (48.5 mmol, 98 %), farbloses Öl.

R_f: 0.26 (Cyclohexan/Ethylacetat= 7:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +47.7$ (c=0.56 in CHCl₃).

¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.35\text{-}7.44$ (m, 3H; Ph-CH), $7.29\text{-}7.32$ (m, 2H; Ph-CH), 5.67 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 1H; CHO), 4.77 (quint, $^3J = 7.0$ Hz, 1H; CHN), 2.87-3.05 (m, 2H, CH₂), 1.19 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H; CH₃-2'), 0.90 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H; CH₃-5).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁷⁷

(4*R*,5*S*)-4-Methyl-3-[(2*S*)-2-methyl-pent-4-enoyl]-5-phenyloxazolidin-2-on (72)

Zu einer Lösung von 26 ml (52 mmol) einer 2 M Lösung Natriumhexamethyldisilazid und 50 ml trockenem THF werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ kalte Lösung von 11.0 g (47.3 mmol) des Oxazolidinons in 25 ml trockenem THF über 30 min zugetropft (nachspülen mit zweimal 5 ml trockenem THF). Nach 45 min Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 13 ml (142 mmol) Allyliodid bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ über 30 min zugetropft. Nach 18 h Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 60 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben, die Reaktionsmischung nach Auftauen auf Raumtemperatur mit dreimal je 300 ml Diethylether extrahiert, die versammelten organischen Phasen nacheinander mit 50 ml einer gesättigten

Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 50 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt (15.1 g, rotbraunes Öl) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan / Ethylacetat 20:1 (v/v) gereinigt. Die auftretenden Mischfraktionen werden in einem Minimum an heißem Ethylacetat aufgelöst und mit einem Überschuss Cyclohexan auskristallisiert.

Ausbeute: 10.4 g (38.0 mmol, 80 %), farblose Kristalle.

R_f: 0.18 (Cyclohexan/Ethylacetat= 20:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +48.8$ (c=0.41 in CH₂Cl₂).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.45 (m, 3H; Ph-CH), 7.29-7.32 (m, 2H; Ph-CH), 5.75-5.86 (m, 1H; =CH-4'), 5.66 (d, ³J= 7.4 Hz, 1H; CHO), 5.01-5.09 (m, 2H; =CH₂), 4.79 (quint, ³J= 6.6 Hz, 1H; CHN), 3.89 (sext, ³J= 6.8 Hz, 1H; CH-2'), 2.46-2.51 (m, 1H; CH₂-3'(1)), 2.18-2.26 (m, 1H; CH₂-3'(1)), 1.20 (d, ³J= 6.8 Hz, 3H; CH₃-2'), 0.87 (d, ³J= 6.6 Hz, 3H; CH₃-5).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁷

(2S)-2-Methylpent-4-en-1-ol (69)

Zu einer Lösung von 9.82 g (35.9 mmol) des Oxazolidinons **72** in 350 ml trockenem Diethylether und 0.7 ml (39.5 mmol) deionisiertem Wasser werden bei 0 °C 19.8 ml (39.5 mmol) einer 2M Lösung von Lithiumborhydrid in THF getropft. Nach 75 min Rühren bei Raumtemperatur werden nacheinander 50 ml einer 1 M wässrigen NaOH-Lösung und 50 ml deionisiertem Wasser vorsichtig zugegeben. Nach 15 min bei Raumtemperatur wird die Lösung mit zweimal je 50 ml Diethylether extrahiert. Die versammelten organischen Phasen werden mit 75 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum bei mindestens 200 mbar langsam abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan/Diethylether 2:1 → Cyclohexan/Ethylacetat 1:2 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 3.38 g (33.8 mmol, 94 %), farbloses, leichtbewegliches Öl.

Es werden 5.60 g (31.6 mmol, 80 %) des Oxazolidinons **70** zurückgewonnen.

R_f: 0.41 (Cyclohexan/Ethylacetat= 2:1 (v/v)).

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.81 (ddt, $^3J= 17.2$ Hz, $^3J= 10.2$ Hz, $^3J= 7.2$ Hz, 1H; =CH-4'), 5.00-5.08 (m, 2H ; =CH₂), 3.52 (dd, $^2J= 10.7$ Hz, $^3J= 6.1$ Hz, 1H; CH₂OH(1)), 3.46 (dd, $^2J= 10.7$ Hz, $^3J= 6.1$ Hz, 1H; CH₂OH(1)), 2.14-2.22 (m, 1H; CH₂-3(1)), 1.91-1.99 (m, 1H; CH₂-3(1)), 1.74 (sext, $^3J= 6.6$ Hz, 1H; CH-2), 0.93 (d, $^3J= 6.6$ Hz, 3H; CH₃-2).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁷⁸

(4R,5S)-3-[(2R,3S,4S)-3-Hydroxy-2,4-dimethylhept-6-enoyl]-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on (73)

Zu einer Lösung von 7.0 ml (80.3 mmol) Oxalylchlorid in 100 ml trockenem Dichlormethan wird eine Lösung von 7.5 ml (107 mmol) trockenem DMSO bei -78 °C getropft. Nach 1 h Rühren bei -78 °C wird eine Lösung von 5.35 g (53.5 mmol) des Alkohols **69** in 20 ml trockenem Dichlormethan bei -78 °C getropft. Nach 2.5 h Rühren bei -78 °C werden 37 ml (268 mmol) trockenes Triethylamin bei -78 °C zugetropft. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit 270 ml einer 1.0 M wässrigen KH_2PO_4 -Lösung versetzt und nach Abtrennen der organischen Phase einmal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die versammelten organischen Phasen werden mit 50 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über möglichst wenig Natriumsulfat getrocknet, und dann mit frisch aktiviertem Molsieb (4Å, grobkörnig) versetzt.

Zu einer Lösung von 12.5 g (53.5 mmol) des *N*-Propionyloxazolidinons **46** und 12.3 ml (72.2 mmol) $(i\text{Pr})_2\text{NEt}$ in 180 ml CH_2Cl_2 werden bei 0 °C 64.2 ml (64.2 mmol) einer 1 M Lösung von Bu_2BOTf in CH_2Cl_2 zugetropft. Die Lösung wird 45 min bei 0°C gerührt und dann auf -78 °C abgekühlt. Die oben hergestellte Aldehyd-Lösung wird bei -78 °C zugetropft. Nach 90 min Rühren bei -78 °C und 90 min Rühren bei Raumtemperatur werden 450 ml einer 1 M KH_2PO_4 -Lösung zugegeben. Die Mischung wird mit zweimal je 500 ml CH_2Cl_2 extrahiert, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt in 100 ml Methanol wieder aufgenommen. Bei 0°C werden 150 ml einer 30 %igen wässrigen H_2O_2 -Lösung zugetropft. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Mischung mit 300 ml einer gesättigten NaCl-Lösung versetzt, mit dreimal je 300 ml CH_2Cl_2 extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 100 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan/Diethylether 2:1 →

Cyclohexan/Ethylacetat 1:2 (v/v) gereinigt. Das Produkt (15.41 g) wird in einem Minimum an heißem Essigester (4-5 ml) aufgelöst, mit einem Überschuss Cyclohexan (60 ml) zur Kristallisation gebracht und die gebildeten Kristalle nach 24 h abfiltriert. Die Mutterlauge enthielt für eine weitere Umkristallisation geeignetes Material.

Ausbeute: 12.0 g (36.5 mmol, 68 %), farblose, nadelförmige Kristalle.

R_f: 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat= 3:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +40$ (c=0.25, CHCl₃).

Smp.: 115 °C (EtOAc/Cyclohexan)

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36-7.45 (m, 3H, Ph-CH), 7.29-7.32 (m, 2H, Ph-CH), 5.83 (dddd, ³J=16.8 Hz, ³J=10.0 Hz, ³J=8.0 Hz, ³J=6.3 Hz, 1H; =CH), 5.68 (d, ³J=7.2 Hz, 1H; PhCHO), 5.02-5.10 (m, 2H, =CH₂), 4.79 (quint, ³J=6.6 Hz, 1H; NCH), 3.97 (dq, ³J=2.2 Hz, ³J=7.0 Hz, 1H; CH-2'), 3.66 (ddd, ³J=9.0 Hz, ³J=3.0 Hz, ³J=2.2 Hz, 1H; CHOH), 3.03 (d, ³J=3.0 Hz, 1H; OH), 2.50-2.57 (m, 1H, CH₂-5'(1)), 1.94-2.02 (m, 1H, CH₂-5'(1)), 1.64-1.74 (m, 1H, CH-4'), 1.23 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-2'), 0.90 (d, 3H, ³J=6.5 Hz, 3H; CH₃-4'), 0.90 (d, ³J=6.6 Hz, 3H; CH₃-4).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 177.9 (O=C-1), 152.6 (O=C-1'), 137.2 (=CH), 133.2 (Ph-C), 129.0 (Ph-CH), 128.9 (Ph-CH), 125.7 (Ph-CH), 116.6 (=CH₂), 79.1 (CHOPh), 75.0 (CHOPh), 54.9 (CHN), 39.6 (CH-2'), 37.5 (CH₂-5'), 35.6 (CH-4'), 15.3 (CH₃-4), 14.5 (CH₃-4'), 9.6 (CH₃-2').

C₁₉H₂₅NO₄ (331.41).

MS (FAB, 3-NBA): 332.2 ([M+H⁺]).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₉H₂₆NO₄ [M+H⁺]: ber.: 332.1862

gef.: 332.1872.

(4R,5S)-3-[(2R,3S,4S)-3-(Methoxymethoxy)-2,4-dimethylhept-6-enoyl]-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on (74)

Zu einer Lösung von 9.35 g (28.2 mmol) des Aldols **73** in 68 ml trockenem Dichlormethan und 62.8 ml (366 mmol) (*N,N*)-Diisopropylethylamin werden bei 0 °C 21.4 ml (282 mmol) (Chlormethyl)methylether getropft. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wird die Lösung bei

Raumtemperatur 18 h gerührt. Die orangegelbe Lösung wird mit 340 ml einer 1 M Kaliumdihydrogenphosphatlösung versetzt und mit dreimal je 300 ml Diethylether extrahiert. Die versammelten organischen Phasen werden mit 100 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt (11.2 g) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 7:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 10.1 g (26.9 mmol, 95 %), viskoses, farbloses Öl.

R_f: 0.71 (CH/EE= 2:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +16.4$ (c=0.44, CHCl₃)

¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.34-7.44$ (m, 3H, Ph-CH), $7.29-7.33$ (m, 2H, Ph-CH), 5.79 (dddd, $^3J=16.8$ Hz, $^3J=10.2$ Hz, $^3J=7.8$ Hz, $^3J=6.1$ Hz, 1H; =CH), 5.65 (d, $^3J=6.8$ Hz, 1H; PhCHO), $5.00-5.07$ (m, 2H; =CH₂), 4.66 (quint, $^3J=6.8$, 1H; NCH), 4.64 (d, $^2J=7.1$ Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 4.63 (d, $^2J=7.1$ Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 4.00 (dq, $^3J=4.1$ Hz, $^3J=6.8$ Hz, 1H; CH-2'), 3.68 (dd, $^3J=7.2$ Hz, $^3J=4.1$ Hz, 1H; CHOMOM), 3.36 (s, 3H, MOM-CH₃), $2.35-2.42$ (m, 1H, CH₂-5'(1)), $1.82-1.90$ (m, 1H, CH₂-5'(1)), $1.70-1.80$ (m, 1H, CH-4'), 1.21 (d, $^3J=6.8$ Hz, 3H; CH₃-2'), 0.99 (d, $^3J=6.8$ Hz, 3H; CH₃-4'), 0.92 (d, $^3J=6.6$ Hz, 3H; CH₃-4).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 175.1$ (O=C-1), 153.1 (O=C-1'), 137.4 (=CH), 133.4 (Ph-C), 128.8 (Ph-CH), 128.8 (Ph-CH), 125.8 (Ph-CH), 116.4 (=CH₂), 99.0 (CH₂OMOM), 85.2 (CHOMOM), 79.3 (CHOPh), 56.8 (CH₃OMOM), 55.8 (CHN), 41.2 (CH-2'), 37.1 (CH₂-5'), 36.9 (CH-4'), 15.6 (CH₃-4'), 14.4 (CH₃-4), 10.6 (CH₃-2').

C₂₁H₂₉NO₅ (375.46).

MS (FAB, 3-NBA): 376.3 ([M+H⁺], 100), 344.3 ([M-CH₃O]⁺, 98).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₂₁H₃₀NO₅ ([M+H⁺]): ber.: 376.2124
gef.: 376.2113.

(2*S*,3*S*,4*S*)-3-(Methoxymethoxy)-2,4-dimethylhept-6-en-1-ol (75)

Zu einer Lösung von 10.0 g (26.6 mmol) des Oxazolidinons **74** in 540 ml trockenem Diethylether und 0.53 ml (29.3 mmol) Wasser werden bei 0 °C 14.6 ml (29.3 mmol) einer 2M Lösung von Lithiumborhydrid in THF während 10 min getropft. Nach 80 min Rühren bei

Raumtemperatur werden nacheinander 54 ml einer 1 M NaOH-Lösung und 90 ml Wasser vorsichtig zugegeben. Nach 15 min bei Raumtemperatur wird die Lösung mit dreimal je 200 ml Diethylether extrahiert. Die versammelten organischen Phasen werden mit 200 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum langsam abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan/Diethylether 1:1 → 1:2 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 4.19 g (20.7 mmol, 78 %), farbloses, leichtbewegliches Öl

R_f: 0.22 (CH/EE=3:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +113$ (c=0.356, CHCl₃)

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.77 (dddd, ³J=17.2 Hz, ³J=10.5 Hz, ³J=7.9 Hz, ³J=5.9 Hz, 1H; =CH), 5.05-5.08 (m, 2H; =CH₂), 4.68 (s, 2H; MOM-CH₂), 3.51-3.47 (m, 2H; CH₂OH), 3.43 (s, 3H; MOM-CH₃), 3.41 (dd, ³J=8.6 Hz, ³J=2.5 Hz, 1H; CHOMOM), 2.79 (brs, 1H, OH), 2.37-2.41 (m, 1H; CH₂-5(1)), 1.92-1.99 (m, 1H; CH-2), 1.74-1.86 (m, 2H; CH₂-5(1)), CH-4), 0.84 (d, ³J=6.5 Hz, 3H; CH₃-4), 0.79 (d, ³J=6.9 Hz, 3H; CH₃-2).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 137.3 (=CH), 116.3 (=CH₂), 99.2 (CH₂OMOM), 83.9 (CHOMOM), 65.1 (CH₂OH), 56.3 (CH₃OMOM), 37.7 (CH₂-5), 36.8 (CH-4), 36.0 (CH-2), 15.7 (CH₃-4), 9.8 (CH₃-2).

C₁₁H₂₂O₃ (202.29).

MS (FAB, 3-NBA): 203.1 ([M+H⁺], 16), 171.1 ([M-OCH₃]⁺, 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₁H₂₃O₃ [M+H⁺]: ber.: 203.1647
gef.: 203.1660.

**(2S,3S,4S)-tert-Butyl-(3-methoxymethoxy-2,4-dimethyl-hept-6-enyloxy)-dimethylsilan
(76b)**

Zu einer Lösung von 4.09 g (20.2 mmol) des Alkohols **75** und 4.13 g (60.6 mmol) Imidazol in 25 ml trockenem DMF werden 4.26 g (28.3 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zugegeben. Nach 15 h Rühren wird nach Zugabe von 150 ml einer gesättigten NaCl-Lösung die Mischung mit dreimal je 300 ml Diethylether extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 100 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet

und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan/Diethylether 50:1 → 10:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 6.46 g (20.2 mmol, 100 %), farbloses, leichtbewegliches Öl.

R_f: 0.50 (Pentan/Diethylether=50:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 7.65$ (c=1.15 in CHCl₃)

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.79 (dddd, ³J=17.2 Hz, ³J=10.2 Hz, ³J=8.0 Hz, ³J=6.1 Hz, 1H; =CH), 4.98-5.05 (m, 2H; =CH₂), 4.68 (d, ³J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 4.62 (d, ³J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 3.50 (dd, ²J=9.9 Hz, ³J=6.3 Hz, 1H; CH₂OSi(1)), 3.45 (dd, ²J=9.9 Hz, ³J=7.8 Hz, 1H; CH₂OSi(1)), 3.40 (dd, ³J=7.4 Hz, ³J=2.7 Hz, 1H; CHOMOM), 3.39 (s, 3H; MOM-CH₃), 2.36-2.43 (m, 1H; CH₂-5(1)), 1.80-1.90 (m, 2H; CH₂-5(1), CH-2), 1.70-1.80 (m, 1H; CH-4), 0.89 (s, 9H; C(CH₃)₃), 0.86 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-2), 0.86 (d, ³J=6.6 Hz, 3H; CH₃-4), 0.04 (s, 6H; SiCH₃).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 137.9 (=CH), 115.9 (=CH₂), 98.6 (CH₂OMOM), 83.2 (CHOMOM), 66.0 (CH₂OSi), 56.1 (CH₃OMOM), 37.8 (CH-2), 37.6 (CH₂-5), 36.0 (CH-4), 26.1 (C(CH₃)₃), 18.4 (C(CH₃)₃), 16.1 (CH₃-4), 10.9 (CH₃-2), -5.2 (SiCH₃), -5.3 (SiCH₃).

C₁₇H₃₆O₃Si (316.55)

MS (FAB, 3-NBA): 339.1 ([M+Na⁺], 100), 317.1 ([M+H⁺], 33).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₇H₃₇O₃Si ([M+H⁺]): ber.: 317.2512
gef.: 317.2521.

(2*S*,3*S*,4*S*)-tert-Butyl-(3-methoxymethoxy-2,4-diphenyl-hept-6-enyloxy)-diphenyl-silane (76a)

Der TBDPS-Ether **76a** wird in völliger Analogie zu **76b** ausgehend von 1.06 g (5.54 mmol) des Alkohols **75** hergestellt.

Ausbeute: 2.02 g (4.96 mmol, 90 %), farbloses Öl.

R_f: 0.28 (CH/EE=40:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 10.0$ (c=0.5 in CHCl₃)

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.66-7.71 (m, 4H; Ph-CH), 7.36-7.46 (m, 6H; Ph-CH), 5.79 (dddd, $^3J=16.6$ Hz, $^3J=10.0$ Hz, $^3J=8.0$ Hz, $^3J=6.0$ Hz, 1H; =CH), 5.00-5.06 (m, 2H; =CH₂), 4.71 (d, $^3J=6.5$ Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 4.63 (d, $^3J=6.5$ Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 3.61 (dd, $^2J=10.0$ Hz, $^3J=8.0$ Hz, 1H; CH₂OSi(1)), 3.49-3.54 (m, 2H; CH₂OSi(1), CHOMOM), 3.34 (s, 3H; MOM-CH₃), 2.37-2.44 (m, 1H; CH₂-5(1)), 1.82-1.96 (m, 2H; CH₂-5(1), CH-2), 1.71-1.82 (m, 1H; CH-4), 1.08 (s, 9H; C(CH₃)₃), 0.88 (d, $^3J=6.5$ Hz, 3H; CH₃-2), 0.86 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-4).

^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 137.7 (=CH), 135.6 (Ph-CH), 133.9 (Ph-C), 129.6 (Ph-CH), 127.6 (Ph-CH), 115.9 (=CH₂), 98.5 (CH₂OMOM), 83.2 (CHOMOM), 66.8 (CH₂OSi), 56.1 (CH₃OMOM), 37.7 (CH-2), 37.7 (CH₂-5), 36.0 (CH-4), 27.1 (C(CH₃)₃), 19.6 (C(CH₃)₃), 16.3 (CH₃-4), 11.0 (CH₃-2).

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$ (440.69)

MS (FAB, 3-NBA): 463.3 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 31), 441.3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 12), 409.2 ($\text{M}-\text{OCH}_3$)⁺, 383.2 ($\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)⁺, 38), 379.2 ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2$)⁺, 50).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NaO}_3\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: ber.: 463.2644
gef.: 463.2623.

(2S,3S,4S)-7-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-methoxymethoxy-4,6-dimethylheptan-1-ol (78b)

Zu einer Lösung von 6.46 g (20.4 mmol) des Alkens **76b** in 67 ml trockenem THF werden bei 0 °C 44.9 ml (22.5 mmol) einer 0.5 M Lösung von 9-BBN in THF getropft.

Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung erneut auf 0 °C gekühlt, tropfenweise mit 24 ml (72 mmol) einer 3 M NaOH-Lösung versetzt und erneut bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 h wird nach Zugabe von 100 ml Wasser die Mischung mit dreimal 160 ml Ethylacetat extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 100 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum langsam abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 5:2 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 5.67 g (16.9 mmol, 83 %), farbloses Öl.

R_f: 0.45 (CH/EE=2:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -4.9$ (c=0.59 in CHCl₃)

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.67 (d, ³J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 4.62 (d, ³J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 3.60-3.66 (m, 2H, CH₂OH), 3.39-3.50 (m, 3H; CH₂OSi, CHOMOM), 3.38 (s, 3H; MOM-CH₃), 1.79-1.88 (m, 1H; CH-6), 1.57-1.73 (m, 4H ; CH₂-2(1), CH₂-3(1), CH-4), OH), 1.45-1.55 (m, 1H, CH₂-2(1)), 1.14-1.23 (m, 1H, CH₂-3(1)), 0.88 (s, 9H; C(CH₃)₃), 0.88 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-4), 0.84 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-6), 0.03 (s, 6H; SiCH₃).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 98.6 (CH₂OMOM), 83.3 (CHOMOM), 66.1 (CH₂OSi), 63.4 (CH₂OH), 56.1 (CH₃OMOM), 37.6 (CH-6), 35.8 (CH-4), 30.5 (CH₂-2), 28.9 (CH₂-3), 26.0 (C(CH₃)₃), 18.4 (C(CH₃)₃), 16.4 (CH₃-4), 11.0 (CH₃-6), -5.2 (SiCH₃), -5.3 (SiCH₃).

C₁₇H₃₈O₄Si (334.57)

MS (FAB, 3-NBA): 357 (M+Na⁺, 34), 335 ([M+H]⁺, 3), 303 ([M-OCH₃]⁺, 100), 273 ([M-C₂H₅O₂]⁺, 45).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₇H₃₈NaO₄Si [M+Na⁺]: ber.: 357.2437
gef.: 357.2435.

(2*S*,3*S*,4*S*)-7-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-5-methoxymethoxy-4,6-dimethylheptan-1-ol (78a)

Der Alkohol **78a** wird in völliger Analogie zu **78b** ausgehend von 1.87 g (4.25 mmol) des Alkens **76a** hergestellt.

Ausbeute: 1.67 g (3.64 mmol, 86 %), farbloses Öl.

R_f: 0.33 (CH/EE=2:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -1.6$ (c=0.32 in CHCl₃).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64-7.69 (m, 4H; Ph-CH), 7.36-7.45 (m, 6H; Ph-CH), 4.69 (d, ³J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 4.62 (d, ³J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 3.47-3.65 (m, 5H; CH₂OH, CH₂OSi, CHOMOM), 3.33 (s, 3H; MOM-CH₃), 1.90 (dsext, ³J=6.5 Hz, ³J=2.5 Hz, 1H; CH-6), 1.55-1.73 (m, 4H ; CH₂-2(1), CH₂-3(1), CH-4), OH), 1.43-1.52 (m, 1H, CH₂-

2(1)), 1.14-1.22 (m, 1H, CH₂-3(1)), 1.06 (s, 9H; C(CH₃)₃), 0.89 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-4), 0.84 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-6).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 135.7 (Ph-CH), 133.9 (Ph-C), 129.7 (Ph-CH), 127.7 (Ph-CH), 98.5 (CH₂OMOM), 83.3 (CHOMOM), 66.7 (CH₂OSi), 63.4 (CH₂OH), 56.0 (CH₃OMOM), 37.5 (CH-6), 35.7 (CH-4), 30.4 (CH₂-2), 28.8 (CH₂-3), 27.0 (C(CH₃)₃), 19.4 (C(CH₃)₃), 16.4 (CH₃-4), 11.0 (CH₃-6).

C₂₇H₄₂O₄Si (458.71)

MS (FAB, 3-NBA): 481.2 ([M+Na⁺], 92), 427.2 ([M-OCH₃]⁺, 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₂₇H₄₂NaO₄Si [M+Na⁺]: ber.: 481.2750
gef.: 481.2722.

(4*R*,5*S*)-3-[(2*R*,3*S*,6*S*,7*S*,8*S*)-3,9-Dihydroxy-7-methoxymethoxy-2,6,8-trimethyl-nonanoyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (108)

Zu einer Lösung von 3.64 ml (42.4 mmol) Oxalylchlorid in 250 ml trockenem Dichlormethan wird eine Lösung von 7.1 ml (99.4 mmol) trockenem DMSO in 38 ml trockenem Dichlormethan bei -78 °C getropft. Nach 1 h Rühren bei -78 °C wird eine Lösung von 5.57 g (16.6 mmol) des Alkohols **78b** in 49 ml trockenem Dichlormethan bei -78 °C zugetropft. Nach 2.5 h Rühren bei -78 °C werden 17.3 ml (124 mmol) trockenes Triethylamin bei -78 °C zugetropft. Nach Auftauen auf 0 °C wird die Reaktionsmischung mit 200 ml einer 1.0 M wässrigen KH₂PO₄-Lösung versetzt und nach Abtrennen der organischen Phase dreimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die versammelten organischen Phasen werden nacheinander mit 100 ml einer gesättigten NaCl-Lösung und zweimal je 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Aldehyd wird ohne weitere Aufreinigung sofort weiter eingesetzt.

Ausbeute: 6.35 g Rohprodukt, leichtbewegliches, gelbes Öl.

R_f: 0.77 (CH/EE=2:1 (v/v)).

Zu einer Lösung von 4.26 g (18.3 mmol) des *N*-Propionyloxazolidinons **46** in 75 ml trockenem Dichlormethan werden bei 0 °C nacheinander 4.3 ml (24.9 mmol) trockenes (*N,N*)-Diisopropylethylamin und 5.5 ml (21.6 mmol) frisch destilliertes Dibutylboryltriflat¹³³

zugetropft. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wird die Lösung auf -78 °C abgekühlt. Zu der Reaktionslösung wird eine Lösung des Aldehyds in 20 ml Dichlormethan zugetropft. Nach 50 min Rühren bei -78 °C wird die Lösung auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach weiteren 130 min wird die Reaktionslösung auf 0 °C abgekühlt und nach Zugabe von 200 ml eines 0.1 M Phosphat-Puffers (pH 7) mit dreimal je 300 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden versammelt und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 40 ml Methanol aufgenommen, bei 0 °C mit 47 ml einer 30%igen, wässrigen H₂O₂-Lösung tropfenweise versetzt. Nach 90 min Rühren bei Raumtemperatur wird nach Zugabe von 400 ml einer gesättigten NaCl-Lösung die Mischung mit dreimal je 800 ml Dichlormethan extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 400 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt (12 g, gelbes Öl) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 → 2:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 6.64 g (14.7 mmol, 89 % über 2 Stufen), farbloses Öl.

R_f: 0.32 (CH/EE=3:1 (v/v)).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.44 (m, 3H; Ph-CH), 7.28-7.31 (m, 2H; Ph-CH), 5.68 (d, ³J=7.2 Hz, 1H; CHOPh), 4.79 (dq, ³J=7.2 Hz, ³J=6.6 Hz, 1H; CHN), 4.72 (d, ³J=6.8 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 4.70 (d, ³J=6.8 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 3.91-3.96 (m, 1H; CHOH), 3.80 (dq, ³J=2.7 Hz, ³J=6.8 Hz, 1H; CH-2'), 3.43-3.53 (m, 3H; CHOMOM, CH₂OSi), 3.43 (s, 3H; MOM-CH₃), 2.96 (t, ³J=6.6 Hz, 1H; CH₂OH), 2.88 (d, ³J=3.1 Hz, 1H; CHOH), 1.92-2.01 (m, 1H; CH-8'), 1.60-1.78 (m, 3H; CH-6', CH₂-4'(1), CH₂-5'(1)), 1.25-1.40 (m, 2H; CH₂-4'(1), CH₂-5'(1)), 1.24 (d, ³J=7.2 Hz, 3H; CH₃-2'), 0.89 (d, ³J=6.6 Hz, 3H; CH₃-5), 0.87 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-6'), 0.80 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-8').

Der Alkohol wird ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.

(4*R*,5*S*)-3-[(2*R*,3*S*,6*S*,7*S*,8*S*)-9-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-7-methoxymethoxy-2,6,8-trimethyl-nonanoyl]-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on (81b)

Zu einer Lösung von 6.17 g (13.7 mmol) des Alkohols **108**, 167 mg (1.37 mmol) *N,N*-Dimethylaminopyridin und 7.6 ml (54.6 mmol) Triethylamin in 70 ml trockenem Dichlormethan wird bei 0 °C eine Lösung von 4.12 g (27.3 mmol) *tert*-

Butyldimethylsilylchlorid in 30 ml Dichlormethan zugetropft. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wird die Mischung weiter bei Raumtemperatur gerührt. Nach 15 h wird nach Zugabe von 200 ml einer 1 M wässrigen Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung die Mischung mit dreimal je 200 ml Ethylacetat extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 100 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 5:2 → 3:2 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 7.46 g (13.2 mmol, 97 %), leicht gelbliches, viskoses Öl.

R_f: 0.20 (CH/EE=4:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +8.7$ (c=0.515 in CHCl₃).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.44 (m, 3H; Ph-CH), 7.29-7.31 (m, 2H; Ph-CH), 5.68 (d, ³J=7.1 Hz, 1H; CHOPh), 4.79 (quint, ³J=7.1 Hz, 1H; CHN), 4.69 (d, ³J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 4.64 (d, ³J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 3.91-3.96 (m, 1H; CHOH), 3.78 (dq, ³J=2.9 Hz, ³J=7.0 Hz, 1H; CH-2'), 3.36-3.51 (m, 3H; CHOMOM, CH₂OSi), 3.40 (s, 3H; MOM-CH₃), 2.92 (d, ³J=3.3 Hz, 1H; OH), 1.80-1.90 (m, 1H; CH-8'), 1.61-1.74 (m, 3H; CH-6', CH₂-4'(1), CH₂-5'(1)), 1.34-1.41 (m, 2H; CH₂-4'(1), CH₂-5'(1)), 1.24 (d, ²J=7.0 Hz, 3H; CH₃-2'), 0.89 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-5), 0.89 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-6'), 0.89 (s, 9H; C(CH₃)₃), 0.85 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-8'), 0.04 (s, 6H; SiCH₃).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 177.3 (O=C-1'), 152.7 (O=C-1), 133.3 (Ph-C), 128.9 (Ph-CH), 128.8(Ph-CH), 125.8 (Ph-CH), 98.7 (CH₂OMOM), 83.3 (CHOMOM), 79.0 (CHOPh), 72.0 (CHOH), 66.1 (CH₂OSi), 56.1 (MOM-CH₃), 54.9 (CHN), 42.7 (CH-2'), 37.7 (CH-8'), 35.8 (CH-6'), 31.6 (CH₂-4'), 29.2 (CH₂-5'), 26.1 (C(CH₃)₃), 18.4 (C(CH₃)₃), 16.3 (CH₃-6'), 14.5 (CH₃-5), 10.8 (CH₃-8'), 10.5 (CH₃-2'), -5.2 (SiCH₃), -5.3 (SiCH₃).

C₃₀H₅₁NO₇Si (565.81).

MS (FAB, 3-NBA): 588.1 ([M+Na⁺], 90), 534.1 ([M-OCH₃]⁺, 100), 504.1 ([M-C₂H₅O₂]⁺, 53).

HR-MS (FAB, 3-NBA) C₃₀H₅₁NNaO₇Si [M+Na⁺]: ber.: 588.3332
gef.: 588.3325

(4*R*,5*S*)-3-[(2*R*,3*S*,6*S*,7*S*,8*S*)-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-7-methoxymethoxy-2,6,8-trimethyl-nonanoyl]-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on (81a)

Der TBDPS-Ether **81a** wird in völliger Analogie zu **81b** ausgehend von 753 mg (1.64 mmol) des Alkohols **78a** hergestellt, nur dass hier keine Abspaltung der Silylschutzgruppe beobachtet wird.

Ausbeute: 486 mg (0.704 mmol, 43 %), farbloses, viskoses Öl.

R_f: 0.33 (CH/EE=2:1 (v/v)).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64-7.68 (m, 4H; SiPh-CH), 7.35-7.45 (m, 9H; Ph-CH(3), SiPh-CH(6)), 7.29-7.32 (m, 2H; Ph-CH), 5.67 (d, ³J=7.2 Hz, 1H; CHOPh), 4.79 (quint, ³J=7.0 Hz, 1H; CHN), 4.69 (d, ³J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 4.62 (d, ³J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 3.90-3.95 (m, 1H; CHOH), 3.78 (dq, ³J=2.9 Hz, ³J=7.0 Hz, 1H; CH-2'), 3.59 (dd, ³J=10.0 Hz, ³J=8.0 Hz, 1H; CH₂OSi(1)), 3.48-3.53 (m, 2H; CHOMOM, CH₂OSi(1)), 3.33 (s, 3H; MOM-CH₃), 1.88-1.94 (m, 1H; CH-8'), 1.61-1.73 (m, 3H; CH-6', CH₂-4'(1), CH₂-5'(1)), 1.34-1.39 (m, 2H; CH₂-4'(1), CH₂-5'(1)), 1.24 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-2'), 1.06 (s, 9H; C(CH₃)₃), 0.89 (d, ³J=6.6 Hz, 3H; CH₃-5), 0.89 (d, ³J=6.6 Hz, 3H; CH₃-6'), 0.83 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-8').

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 177.3 (O=C-1'), 152.8 (O=C-1), 135.8 (Si-Ph-CH), 134.0 (Si-Ph-C), 133.3 (Ph-C), 129.7 (Si-Ph-CH), 128.9 (Ph-CH), 128.8 (Ph-CH), 127.8 (Si-Ph-CH), 125.8 (Ph-CH), 98.7 (CH₂OMOM), 83.4 (CHOMOM), 79.0 (CHOPh), 72.0 (CHOH), 66.8 (CH₂OSi), 56.1 (MOM-CH₃), 54.9 (CHN), 42.8 (CH-2'), 37.6 (CH-8'), 35.7 (CH-6'), 31.5 (CH₂-4'), 29.2 (CH₂-5'), 27.0 (C(CH₃)₃), 19.4 (C(CH₃)₃), 16.4 (CH₃-6'), 14.3 (CH₃-5), 10.9 (CH₃-8'), 10.6 (CH₃-2').

C₄₀H₅₅NO₇Si (689.95).

(2*R*,3*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-9-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-N-methoxy-7-methoxymethoxy-N,2,6,8-tetramethyl-nonanamid (82b)

Zu einer Suspension von 6.34 g (65.0 mmol) (*N,O*)-Dimethylammoniumhydrochlorid in 50 ml THF werden bei 0 °C 30 ml (60 mmol) einer 2 M Lösung von Trimethylaluminium in Toluol zugetropft. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird die inzwischen klare

Lösung auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Es wird eine Lösung von 7.36 g (13.0 mmol) des Oxazolidinons **81b** in 25 ml THF zugetropft. Anschließend wird die Lösung innerhalb von 30 min auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und weitere 15h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Mischung wird unter intensivem Rühren in eine Mischung von 430 ml einer 0.1 M wässrigen Salzsäure-Lösung und 500 ml Chloroform bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gegeben, wobei der pH der wässrigen Phase 4-5 betragen sollte. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die Mischung mit dreimal je 400 ml Chloroform extrahiert, die versammelten organischen Phasen nacheinander mit 200 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 200 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt (7.94 g, gelbes Öl) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan/Diethylether 1:3 \rightarrow 1:8 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 4.89 g (10.9 mmol, 84 %), leicht gelbliches, mittelviskoses Öl.

R_f: 0.50 (Pentan/Diethylether=1:4 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -6.4$ (c=0.5 in CHCl_3).

¹H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.67$ (d, $^3J=6.5$ Hz, 1H; MOM- $\text{CH}_2(1)$), 4.63 (d, $^3J=6.5$ Hz, 1H; MOM- $\text{CH}_2(1)$), 3.80-3.85 (m, 1H; CHOH), 3.71 (brs, 1H, OH), 3.69 (s, 3H; CH_3ON), 3.38-3.51 (m, 3H; CHOMOM , CH_2OSi), 3.38 (s, 3H; MOM- CH_3), 3.19 (s, 3H; CH_3N), 2.80-2.85 (m, 1H; CH-2), 1.80-1.89 (m, 1H; CH-8), 1.60-1.70 (m, 3H; CH-6, CH_2 -4(1), CH_2 -5(1)), 1.27-1.32 (m, 2H; CH_2 -4'(1), CH_2 -5'(1)), 1.17 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; CH_3 -2), 0.89 (d, $^3J=6.5$ Hz, 3H; CH_3 -6), 0.88 (s, 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.84 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; CH_3 -8), 0.03 (s, 6H; SiCH_3).

¹³C (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 178.5$ (C=O), 98.6 (CH_2OMOM), 83.3 (CHOMOM), 72.0 (CHOH), 66.1 (CH_2OSi), 61.7 (CH_3ON), 56.1 (MOM- CH_3), 39.0 (CH-2), 37.6 (CH-8), 36.1 (CH-6), 32.1 (CH_3N), 31.8 (CH_2 -4), 29.3 (CH_2 -5), 26.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 16.3 (CH_3 -6), 10.9 (CH_3 -8), 10.4 (CH_3 -2), -5.2 (SiCH_3), -5.3 (SiCH_3).

$\text{C}_{22}\text{H}_{47}\text{NO}_6\text{Si}$ (449.70).

MS (FAB, 3-NBA): 472.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100), 418.2 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 86), 388.2 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2]^+$, 18).

HR-MS (FAB, 3-NBA) $\text{C}_{22}\text{H}_{48}\text{NO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: ber.: 450.3251
gef.: 450.3241.

(2*R*,3*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-9-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-*N*-methoxy-7-methoxymethoxy-*N*,2,6,8-tetramethyl-nonanamid (82a)

Das Weinreb-Amid **82a** wurde in völliger Analogie zu **82b** ausgehend von 221 mg (0.320 mmol) des Aldols **81a** hergestellt; das Produkt wird roh weiter eingesetzt.

Ausbeute: 241 mg (Rohprodukt), farbloses, viskoses Öl.

Eine analytische Probe kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 → 1:1 (v/v) gewonnen werden.

R_f: 0.40 (CH/EE=2:1 (v/v)).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.63-7.68 (m, 4H; Ph-CH), 7.34-7.43 (m, 6H; Ph-CH), 4.68 (d, ³J=6.4 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 4.62 (d, ³J=6.4 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 3.79-3.84 (m, 1H; CHOH), 3.66 (s, 3H; CH₃ON), 3.59 (dd, ²J=10.0 Hz, ³J=8.0 Hz, 1H; CH₂OSi(1)), 3.47-3.52 (m, 2H; CHOMOM, CH₂OSi(1)), 3.31 (s, 3H; MOM-CH₃), 3.19 (s, 3H; CH₃N), 2.81-2.93 (brs, 1H; CH-2), 1.87-1.96 (m, 1H; CH-8), 1.55-1.72 (m, 3H; CH-6, CH₂-4(1), CH₂-5(1)), 1.25-1.33 (m, 2H; CH₂-4'(1), CH₂-5'(1)), 1.17 (d, ³J=7.2 Hz, 3H; CH₃-2), 1.05 (s, 9H; C(CH₃)₃), 0.89 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-6), 0.83 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-8).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 178.4 (C=O), 135.7 (Ph-CH), 134.0 (Si-Ph-C), 129.7 (Si-Ph-CH), 127.7 (Si-Ph-CH), 98.5 (CH₂OMOM), 83.2 (CHOMOM), 72.0 (CHOH), 66.8 (CH₂OSi), 61.6 (CH₃ON), 56.0 (MOM-CH₃), 39.0 (CH-2), 37.5 (CH-8), 36.1 (CH-6), 32.1 (CH₃-N), 31.8 (CH₂-4), 29.3 (CH₂-5), 27.0 (C(CH₃)₃), 19.4 (C(CH₃)₃), 16.3 (CH₃-6), 10.9 (CH₃-8), 10.4 (CH₃-2).

C₃₂H₅₁NO₆Si (573.84).

(2*R*,3*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-9-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-*N*-methoxy-3,7-bis-methoxymethoxy-*N*,2,6,8-tetramethyl-nonanamid (83b)

Zu einer Lösung von 4.79 g (10.7 mmol) des Alkohols **82b** in 120 ml trockenem Dichlormethan und 23.7 ml (138.5 mmol) (*N,N*)-Diisopropylethylamin werden bei 0 °C 8.1 ml (107 mmol) (Chlormethyl)methylether getropft. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wird die Lösung bei Raumtemperatur 18 h gerührt. Die orangegelbe Lösung wird mit 170 ml einer

1 M wässrigen Kaliumdihydrogenphosphatlösung versetzt und mit dreimal je 500 ml Dichlormethan extrahiert. Die versammelten organischen Phasen werden nacheinander mit 100 ml Wasser und zweimal je 100 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan/Diethylether 1:2 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 4.97 g (10.1 mmol, 94 %), leicht gelbliches, viskoses Öl.

R_f: 0.40 (Pentan/Diethylether=1:2 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -7.0$ (c=0.63 in CHCl₃).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.59-4.68 (m, 4H; MOM-CH₂), 3.78 (q, ³J=5.6 Hz, 1H; CHOMOM-3), 3.69 (s, 3H; CH₃ON), 3.50 (dd, ³J=9.6 Hz, ³J=7.6 Hz, 1H; CH₂OSi(1)), 3.43 (dd, ³J=9.6 Hz, ³J=6.3 Hz, 1H; CH₂OSi(1)), 3.38 (s, 6H; MOM-CH₃), 3.35 (dd, ³J=6.8 Hz, ³J=2.0 Hz, 1H; CHOMOM-7), 3.18 (s, 3H; CH₃N), 3.02-3.10 (m, 1H; CH-2), 1.79-1.88 (m, 1H; CH-8), 1.59-1.69 (m, 3H; CH-6, CH₂-4(1), CH₂-5(1)), 1.44-1.50 (m, 1H; CH₂-4 (1)), 1.14-1.21 (m, 1H; CH₂-4 (1)), 1.19 (d, ²J=7.0 Hz, 3H; CH₃-2), 0.88 (s, 9H; C(CH₃)₃), 0.86 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-6), 0.84 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-8), 0.03 (s, 6H; SiCH₃).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 176.0 (C=O), 98.4 (CH₂OMOM-7), 96.7 (CH₂OMOM-3), 83.5 (CHOMOM-7), 79.7 (CHOMOM-3), 66.2 (CH₂OSi), 61.5 (CH₃ON), 56.1 (2 x MOM-CH₃), 39.6 (CH-2), 37.7 (CH-8), 36.3 (CH-6), 32.4 (CH₃N), 30.9 (CH₂-4), 28.4 (CH₂-5), 26.1 (C(CH₃)₃), 18.4 (C(CH₃)₃), 16.2 (CH₃-6), 13.7 (CH₃-2), 11.1 (CH₃-8), -5.2 (SiCH₃), -5.3 (SiCH₃).

C₂₄H₅₁NO₇Si (493.75).

MS (FAB, 3-NBA): 516.2 ([M+Na⁺], 30), 494.4 ([M+H⁺], 5), 462.2 ([M-OCH₃]⁺, 100), 436.1 ([M-C(CH₃)₃]⁺, 8), 400.1 ([M-O₃C₉H₉]⁺, 27).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₂₄H₅₂NO₇Si [M+H⁺]:
ber.: 494.3513
gef.: 494.3521.

(2R,3S,7S,8S,9S)-9-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-N-methoxy-3,7-bis-methoxymethoxy-N,2,6,8-tetramethyl-nonanamid (83a)

Der Methoxymethylether **83a** wurde in völliger Analogie zu **83b** ausgehend von **82a** hergestellt.

Ausbeute: 171 mg (0.277 mmol, 86 % über 2 Stufen), farbloses, viskoses Öl.

R_f : 0.40 (CH/EE=2:1 (v/v)).

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.63-7.68 (m, 4H; Ph-CH), 7.35-7.44 (m, 6H; Ph-CH), 4.52-4.67 (m, 3H; MOM- $\text{CH}_2(3)$), 4.60 (d, $^2J=6.4$ Hz, 1H; MOM- $\text{CH}_2(1)$), 3.76-3.80 (m, 1H; CHOMOM-3), 3.67 (s, 3H; CH_3ON), 3.59 (dd, $^3J=10.1$ Hz, $^3J=7.9$ Hz, 1H; $\text{CH}_2\text{OSi}(1)$), 3.45-3.50 (m, 2H; $\text{CH}_2\text{OSi}(1)$, CHOMOM-7), 3.37 (s, 3H; 7-MOM- CH_3), 3.30 (s, 3H; 3-MOM- CH_3), 3.18 (s, 3H; CH_3N), 3.02-3.12 (m, 1H; CH-2), 1.90 (dsext, $^3J=7.5$ Hz, $^3J=2.6$ Hz, 1H; CH-8), 1.60-1.70 (m, 3H; CH-6, $\text{CH}_2-4(1)$, $\text{CH}_2-5(1)$), 1.41-1.49 (m, 1H; $\text{CH}_2-4(1)$), 1.19 (d, $^3J=7.1$ Hz, 3H; CH_3-2), 1.12-1.22 (m, 1H; $\text{CH}_2-4(1)$), 1.05 (s, 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.85 (d, $^3J=6.7$ Hz, 3H; CH_3-6), 0.84 (d, $^3J=6.7$ Hz, 3H; CH_3-8).

^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 176.2 (C=O), 135.7 (Ph-CH), 134.0 (Si-Ph-C), 129.7 (Si-Ph-CH), 127.7 (Si-Ph-CH), 98.5 ($\text{CH}_2\text{OMOM}-7$), 96.7 ($\text{CH}_2\text{OMOM}-3$), 83.5 (CHOMOM-7), 79.6 (CHOMOM-3), 66.9 (CH_2OSi), 61.5 (CH_3ON), 56.0 (2 x MOM- CH_3), 39.6 (CH-2), 37.7 (CH-8), 36.2 (CH-6), 32.4 (CH_3N), 30.8 (CH_2-4), 28.3 (CH_2-5), 27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 16.3 (CH_3-6), 13.7 (CH_3-2), 11.0 (CH_3-8).

$\text{C}_{34}\text{H}_{55}\text{NO}_7\text{Si}$ (617.89).

MS (ESI-MS): 640.6 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

(3*R*,4*S*,5*S*,8*S*,9*S*,10*S*)-11-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-5,9-bis-methoxymethoxy-4,8,10-trimethyl-undec-1-in-3-on (85b)

Zu einer Lösung von 5.16 ml (36.5 mmol) Trimethylsilylacetylen in 30 ml trockenem THF werden bei -78 °C 7.3 ml (18.3 mmol) einer 2.5 M Butyllithium-Lösung in Hexan zugetropft. Nach 1 h Rühren bei -78 °C wird die Lösung 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die so hergestellte Lithium-trimethylsilylacetylid-Lösung wird zu einer auf -78 °C abgekühlten Lösung von 3.00 g (6.08 mmol) des Weinreb-Amids **83b** in 120 ml trockenem THF getropft. Die Reaktionsmischung wird innerhalb von 20 min langsam auf -10 °C erwärmt. Nach 75 min Rühren bei -10 °C wird die Lösung erneut auf -78 °C abgekühlt, mit je 200 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung und 200 ml Diethylether versetzt und auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach Zugabe von 200 ml Wasser wird die Mischung mit dreimal

je 300 ml Diethylether extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 100 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 7:1 → 5:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 3.28 g, Gemisch aus TMS-Alkinon **84b** und freiem Alkinon **85b**. Das Gemisch wird ohne Auftrennung weiter umgesetzt.

R_f: 0.78 (CH/EE=2:1 (v/v)) (TMS-Alkinon **85b**).

Zu einer Lösung des Gemisches aus freiem und TMS-geschützten Alkin in 600 ml Methanol wird bei -10 °C eine Lösung von 12.6 mg Di-Natriumtetraborat (Borax) (63 µmol) in 120 ml Wasser zugetropft. Nach 10 min Rühren bei -10 °C wird die Lösung bei Raumtemperatur gerührt, wobei der Reaktionsverlauf mit Dünnschichtchromatographie sorgfältig verfolgt wird. Nach 70 min wird nach Zugabe von 100 ml einer 1 M wässrigen Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung und 400 ml einer gesättigten NaCl-Lösung die Mischung mit dreimal je 500 ml Diethylether extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 300 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 2.64 g (5.78 mmol, 95 % über 2 Stufen), farbloses, viskoses Öl.

R_f: 0.68 (CH/EE=2:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -11.2$ (c=1.09 in CHCl₃)

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.68 (d, ³J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-9), 4.66 (d, ³J=6.8 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-5), 4.62 (d, ³J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-9), 4.61 (d, ³J=6.8 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-5), 4.15 (dt, ³J=3.7 Hz, ³J=6.6 Hz, 1H; CHOMOM-5), 3.49 (dd, ³J=9.8 Hz, ³J=7.8 Hz, 1H; CH₂OSi(1)), 3.44 (dd, ³J=9.8 Hz, ³J=6.1 Hz, 1H; CH₂OSi(1)), 3.41 (dd, ³J=7.2 Hz, ³J=2.5 Hz, 1H; CHOMOM-9), 3.39 (s, 3H; MOM-CH₃-9), 3.33 (s, 3H; MOM-CH₃-5), 3.25 (s, 1H; ≡CH), 2.74 (dq, ³J=3.7 Hz, ³J=6.8 Hz, 1H; CH-4), 1.75-1.89 (m, 2H; CH-10, CH₂-6(1)), 1.64-1.71 (m, 1H; CH-8), 1.55-1.63 (m, 1H; CH₂-7(1)), 1.39-1.50 (m, 1H; CH₂-6(1)), 1.15-1.26 (m, 1H; CH₂-7(1)), 1.19 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-4), 0.90 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-8), 0.89 (s, 9H; C(CH₃)₃), 0.85 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-10), 0.04 (s, 6H; SiCH₃).

^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 189.2 (C=O), 98.5 ($\text{CH}_2\text{OMOM-9}$), 96.4 ($\text{CH}_2\text{OMOM-5}$), 83.1 (CHOMOM-9), 81.2 ($\equiv\text{C-H}$), 79.3 ($\equiv\text{C-2}$), 78.3 (CHOMOM-5), 66.0 (CH_2OSi), 56.1 ($\text{MOM-CH}_3\text{-9}$), 56.0 ($\text{MOM-CH}_3\text{-5}$), 52.1 (CH-4), 37.7 (CH-10), 36.2 (CH-8), 30.5 ($\text{CH}_2\text{-6}$), 28.9 ($\text{CH}_2\text{-7}$), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 16.4 ($\text{CH}_3\text{-8}$), 11.0 ($\text{CH}_3\text{-10}$), 9.3 ($\text{CH}_3\text{-4}$), -5.2 (SiCH_3), -5.3 (SiCH_3).

$\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Si}$ (458.70).

MS (FAB, 3-NBA): 481.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100), 427.1 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 56).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{NaO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: ber.: 481.2961
gef.: 481.2979.

(3*R*,4*S*,5*S*,8*S*,9*S*,10*S*)-11-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)-5,9-bis-methoxymethoxy-4,8,10-trimethyl-1-trimethylsilyl-undec-1-in-3-on (84a)

Das TMS-Alkinon **84a** wurde in völliger Analogie zum TMS-Alkinon **84b** ausgehend von 18 mg (0.029 mmol) **83a** hergestellt. Aufgrund der hohen Labilität wird das Produkt sofort weiter umgesetzt.

Ausbeute: 16 mg (0.0244 mmol, 84 %), farbloses, viskoses Öl.

R_f: 0.46 (CH/EE=10:1 (v/v)).

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.63-7.68 (m, 4H; Ph-CH), 7.35-7.44 (m, 6H; Ph-CH), 4.68 (d, $^3J=6.5$ Hz, 1H; MOM- $\text{CH}_2(1)\text{-9}$), 4.60-4.64 (m, 3H; MOM- $\text{CH}_2\text{-5}$, MOM- $\text{CH}_2(1)\text{-9}$), 4.08-4.15 (m, 1H; CHOMOM-5), 3.58 (dd, $^2J=10.1$ Hz, $^3J=7.9$ Hz, 1H; $\text{CH}_2\text{OSi}(1)$), 3.47-3.52 (m, 2H; $\text{CH}_2\text{OSi}(1)$, CHOMOM-9), 3.33 (s, 3H; MOM- $\text{CH}_3\text{-9}$), 3.32 (s, 3H; MOM- $\text{CH}_3\text{-5}$), 3.25 (dq, $^3J=3.7$ Hz, $^3J=6.7$ Hz, 1H; CH-4), 1.90 (dsext, $^3J=2.7$ Hz, $^3J=6.7$ Hz, 1H; CH-10), 1.74-1.82 (m, 1H; $\text{CH}_2\text{-6}(1)$), 1.62-1.70 (m, 1H; CH-8), 1.53-1.61 (m, 1H; $\text{CH}_2\text{-7}(1)$), 1.37-1.44 (m, 1H; $\text{CH}_2\text{-6}(1)$), 1.15-1.23 (m, 1H; $\text{CH}_2\text{-7}(1)$), 1.17 (d, $^3J=6.7$ Hz, 3H; $\text{CH}_3\text{-4}$), 1.05 (s, 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (d, $^3J=6.7$ Hz, 3H; $\text{CH}_3\text{-8}$), 0.83 (d, $^3J=7.1$ Hz, 3H; $\text{CH}_3\text{-10}$), 0.25 (s, 9H; $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 189.7 (C=O), 135.8 (Ph-CH), 134.0 (Si-Ph-C), 129.8 (Si-Ph-CH), 127.8 (Si-Ph-CH), 101.9 ($\equiv\text{C-H}$), 99.0 ($\equiv\text{C-2}$), 98.5 ($\text{CH}_2\text{OMOM-9}$), 96.4 ($\text{CH}_2\text{OMOM-5}$), 83.3 (CHOMOM-9), 78.4 (CHOMOM-5), 66.8 (CH_2OSi), 56.1 ($\text{MOM-CH}_3\text{-9}$), 55.9

(MOM-CH₃-5), 51.8 (CH-4), 37.6 (CH-10), 36.2 (CH-8), 30.4 (CH₂-6), 28.7 (CH₂-7), 27.0 (C(CH₃)₃), 19.4 (C(CH₃)₃), 16.4 (CH₃-8), 11.0 (CH₃-10), 9.7 (CH₃-4), -0.6 (Si(CH₃)₃).

C₃₇H₅₈O₆Si₂ (655.02).

(3R,4S,5S,8S,9S,10S)-11-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5,9-bis-methoxymethoxy-4,8,10-trimethyl-undec-1-in-3-ol (87b)

11.2 ml (11.2 mmol) einer 1 M Lösung des (*R*)-2-Methyl-CBS-Oxazaborolidins in Toluol wird bis zur Trockne evakuiert, mit Argon belüftet, mit einer Lösung von 2.56 g (5.58 mmol) des Alkinons **85b** in 70 ml trockenem THF versetzt und auf -30 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 14.0 ml (28 mmol) einer 2 M Lösung von Boran-Dimethylsulfid in THF zugetropft. Nach 1 h Rühren bei -30 °C werden 22.5 ml MeOH vorsichtig zugegeben, wobei eine Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach Zugabe von 100 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung wird die Mischung mit dreimal je 170 ml Ethylacetat extrahiert, die versammelten organischen Phasen nacheinander mit 50 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 50 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt (5.89 g, gelbliches Öl) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 2.30 g (4.99 mmol, 89 %), farbloses, viskoses Öl.

R_f: 0.35 (CH/EE=3:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +29.1$ (c=0.23 in CHCl₃)

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.70 (d, ³J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-9), 4.67 (d, ³J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-5), 4.67 (d, ³J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-9), 4.62 (d, ³J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-5), 4.31 (ddd, ³J=8.0 Hz, ³J=5.8 Hz, ⁴J=2.2 Hz, 1H; CHOH), 3.90 (dt, ³J=2.7 Hz, ³J=7.0 Hz, 1H; CHOMOM-5), 3.70 (d, ³J=5.8 Hz, 1H; OH), 3.40-3.50 (m, 3H; CH₂OSi, CHOMOM-9), 3.41 (s, 3H; MOM-CH₃-5), 3.38 (s, 3H; MOM-CH₃-9), 2.45 (d, ⁴J=2.2 Hz, 1H; ≡CH), 1.86-1.94 (m, 1H, CH-4), 1.63-1.86 (m, 3H; CH-8, CH-10, CH₂-6(1)), 1.50-1.59 (m, 1H; CH₂-7(1)), 1.34-1.43 (m, 1H; CH₂-6(1)), 1.09-1.20 (m, 1H; CH₂-7 (1)), 1.02 (d,

$^3J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-4), 0.89 (d, $^3J=6.8$ Hz, 3H; CH₃-8), 0.89 (s, 9H; C(CH₃)₃), 0.84 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-10), 0.04 (s, 6H; SiCH₃).

^{13}C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 98.5 (CH₂OMOM-9), 97.0 (CH₂OMOM-5), 84.8 ($\equiv\text{C-H}$), 83.0 (CHOMOM-9), 79.4 (CHOMOM-5), 73.1 ($\equiv\text{C-2}$), 66.0 (CH₂OSi), 65.2 (CHOH), 56.1 (MOM-CH₃-9), 56.1 (MOM-CH₃-5), 42.5 (CH-4), 37.6 (CH-10), 36.2 (CH-8), 29.5 (CH₂-6), 29.1 (CH₂-7), 26.1 (C(CH₃)₃), 18.4 (C(CH₃)₃), 16.4 (CH₃-8), 10.9 (CH₃-10), 10.7 (CH₃-4), -5.2 (SiCH₃), -5.3 (SiCH₃).

C₂₄H₄₈O₆Si (460.72).

MS (FAB, 3-NBA): 483.3 ([M+Na]⁺), 100), 429.1 ([M-OCH₃]⁺, 65).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₂₄H₄₈NaO₆Si [M+Na⁺]:
ber.: 483.3118
gef.: 483.3128.

(3R,4S,5S,8S,9S,10S)-11-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-5,9-bis-methoxymethoxy-4,8,10-trimethyl-1-trimethylsilyl-undec-1-in-3-ol (86a)

Zu einer Lösung von 0.28 ml (0.133 mmol) der 0.4 M Lösung des Liganden **89** in Toluol^{118e} und 67 μl (0.134 mmol) einer 2 M Boran-Dimethylsulfid-Lösung in THF in 0.2 ml trockenem THF wird bei 0 °C eine Lösung von 73 mg (0.111 mmol) des TMS-Alkinons **84a** in 0.2 ml trockenem THF zugetropft. Nach 40 min Rühren bei 0 °C wird bei 0 °C 0.25 ml Methanol vorsichtig zugetropft, wobei eine heftige Gasentwicklung zu beobachten ist. Nach 20 min Rühren bei R.T. wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 (v/v) \rightarrow 5:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 52 mg (0.079 mmol, 71 %), farbloses, viskoses Öl.

R_f: 0.24 (CH/EE=6:1 (v/v)).

^1H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.63-7.67 (m, 4H; Ph-CH), 7.36-7.44 (m, 6H; Ph-CH), 4.65-4.69 (m, 3H; MOM-CH₂-9, MOM-CH₂(1)-5), 4.60 (d, $^3J=6.5$ Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-5), 4.30 (d, $^3J=8.5$ Hz, 1H; CHOH), 3.88 (dt, $^3J=2.5$ Hz, $^3J=7.0$ Hz, 1H; CHOMOM-5), 3.57 (dd, $^3J=10.0$ Hz, $^3J=8.0$ Hz, 1H; CH₂OSi(1)), 3.46-3.52 (m, 2H; CH₂OSi(1), CHOMOM-9), 3.40 (s, 3H; MOM-CH₃-5), 3.32 (s, 3H; MOM-CH₃-9), 1.84-1.92 (m, 2H, CH-4, CH-10), 1.62-1.78 (m,

2H ; CH-8, CH₂-6(1)), 1.49-1.57 (m, 1H; CH₂-7(1)), 1.31-1.42 (m, 1H ; CH₂-6(1)), 1.09-1.18 (m, 1H; CH₂-7 (1)), 1.05 (s, 9H; C(CH₃)₃), 0.99 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-4), 0.88 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-8), 0.83 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-10), 0.17 (s, 9H; Si(CH₃)₃).

C₃₇H₆₀O₆Si₂ (657.04).

MS (MALDI-TOF): 679.6 ([M+Na]⁺).

(3*R*,4*S*,5*S*,8*S*,9*S*,10*S*)-11-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-5,9-bis-methoxymethoxy-4,8,10-trimethylundec-1-in-3-ol (87a)

Zu einer Lösung von 92 mg (0.140 mmol) des TMS-Alkins **86a** in 5 ml MeOH werden 22 mg Kaliumcarbonat (0.159 mmol) zugegeben. Nach 15 h Rühren bei R.T. wird die Mischung mit 20 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung und 100 ml einer gesättigten NaCl-Lösung versetzt, mit dreimal je 200 ml Diethylether extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt (84 mg) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 (v/v) → 3:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 67 mg (0.115 mmol, 82 %), farbloses, viskoses Öl.

R_f: 0.15 (CH/EE=5:1 (v/v)).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.63-7.68 (m, 4H; Ph-CH), 7.35-7.45 (m, 6H; Ph-CH), 4.65-4.70 (m, 3H; MOM-CH₂-9, MOM-CH₂(1)-5), 4.60 (d, ³J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-5), 4.31 (dd, ³J=8.2 Hz, ⁴J=2.0 Hz, 1H; CHOH), 3.90 (dt, ³J=2.7 Hz, ³J=7.0 Hz, 1H; CHOMOM-5), 3.58 (dd, ³J=10.0 Hz, ³J=8.0 Hz, 1H; CH₂OSi(1)), 3.46-3.52 (m, 2H; CH₂OSi(1), CHOMOM-9), 3.41 (s, 3H; MOM-CH₃-5), 3.32 (s, 3H; MOM-CH₃-9), 2.45 (d, ⁴J=2.0 Hz, 1H; ≡CH), 1.85-1.93 (m, 2H, CH-4, CH-10), 1.63-1.80 (m, 2H ; CH-8, CH₂-6(1)), 1.48-1.58 (m, 1H; CH₂-7(1)), 1.30-1.40 (m, 1H ; CH₂-6(1)), 1.09-1.22 (m, 1H; CH₂-7 (1)), 1.06 (s, 9H; C(CH₃)₃), 1.00 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-4), 0.89 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-8), 0.83 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-10).

C₃₄H₅₂O₆Si (584.86).

MS (MALDI-TOF): 607.7 ([M+Na]⁺).

(3*R*,4*R*,5*S*,8*S*,9*S*,10*S*)-11-(*tert*-Butyldimethyl-silanyloxy)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)-5,9-bis-methoxymethoxy-4,8,10-trimethylundec-1-in (99b)

Zu einer Lösung von 2.23 g (4.84 mmol) des Alkohols **85b** und 824 mg (12.1 mmol) Imidazol in 10 ml trockenem DMF werden 1.70 ml (6.53 mmol) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid zugetropft. Nach 15 h Rühren wird nach Zugabe von 100 ml einer gesättigten NaCl-Lösung die Mischung mit dreimal je 100 ml Diethylether extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 50 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt (4.25 g) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 10:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 3.61 g, farbloses, leichtbewegliches Öl. Das Produkt ist laut ¹H-NMR nicht ganz sauber und lässt sich auch durch wiederholte Chromatographie nicht weiter aufreinigen. Eine analytische Probe (90 mg) kann jedoch gewonnen werden. Die Ausbeutebestimmung erfolgt auf der nächsten Stufe.

R_f: 0.34 (CH/EE=15:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +17.2$ (c=0.5 in CHCl₃)

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.70-7.76 (m, 4H, Ph-CH), 7.34-7.45 (m, 6H, Ph-CH), 4.64 (d, ²J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-9), 4.58 (d, ²J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-9), 4.51 (d, ²J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-5), 4.49 (d, ²J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-5), 4.40 (dd, ³J=5.9 Hz, ⁴J=2.2 Hz, 1H; CHOSi), 3.59 (q, ³J=5.5 Hz, 1H; CHOMOM-5), 3.51 (dd, ³J=9.9 Hz, ³J=7.8 Hz, 1H; CH₂OSi(1)), 3.43 (dd, ³J=9.9 Hz, ³J=6.4 Hz, 1H; CH₂OSi(1)), 3.36 (s, 3H; MOM-CH₃-9), 3.31 (dd, ³J=7.2 Hz, ³J=2.3 Hz, 1H; CHOMOM-9), 3.30 (s, 3H; MOM-CH₃-5), 2.26 (d, ⁴J=2.2 Hz, 1H; ≡CH), 1.86-1.95 (m, 1H, CH-4), 1.77-1.85 (m, 1H; CH-8), 1.48-1.59 (m, 3H; CH-10, CH₂-6(1), CH₂-7(1)), 1.26-1.37 (m, 1H; CH₂-6(1)), 1.12 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-4), 1.07-1.11 (m, 1H; CH₂-7(1)), 1.08 (s, 9H; TBDPS-C(CH₃)₃), 0.91 (s, 9H; TBS-C(CH₃)₃), 0.84 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-8), 0.75 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-10), 0.06 (s, 6H; SiCH₃).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 136.2 (Ph-CH), 136.0 (Ph-CH), 133.8 (Ph-C), 133.6 (Ph-C), 129.9 (Ph-CH), 129.7 (Ph-CH), 127.8 (Ph-CH), 127.4 (Ph-CH), 98.4 (CH₂OMOM-9), 96.6 (CH₂OMOM-5), 83.5 (≡C-H), 83.3 (CHOMOM-9), 79.2 (CHOMOM-5), 74.8 (≡C-2), 66.2 (CH₂OSi), 65.2 (CHOTBDPS), 56.0 (MOM-CH₃-9), 55.8 (MOM-CH₃-5), 43.6 (CH-4), 37.6

(CH-10), 36.5 (CH-8), 30.2 (CH₂-6), 28.3 (CH₂-7), 27.1 (TBDPS-C(CH₃)₃), 26.1 (TBS-C(CH₃)₃), 19.5 (TBDPS-C(CH₃)₃), 18.4 (C(CH₃)₃), 16.1 (CH₃-8), 10.9 (CH₃-10), 10.5 (CH₃-4), -5.2 (SiCH₃), -5.2 (SiCH₃).

C₄₀H₆₆O₆Si₂ (699.12).

MS (FAB, 3-NBA): 721.4 ([M+Na]⁺).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₄₀H₆₆NaO₆Si₂ [M+Na⁺]: ber.: 721.4296
gef.: 721.4294.

(3*R*,4*R*,5*S*,8*S*,9*S*,10*S*)-Bis-3,11-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-5,9-bis-methoxymethoxy-4,8,10-trimethyl-undec-1-in (99a)

Der Silylether **99a** wird in völliger Analogie zum Silylether **99b** ausgehend von 39 mg (0.067 mmol) **85a** hergestellt.

Ausbeute: 47 mg (0.057 mmol, 85 %), farbloses, viskoses Öl.

R_f: 0.22 (CH/EE=20:1 (v/v)).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64-7.75 (m, 8H, Ph-CH), 7.33-7.44 (m, 12H, Ph-CH), 4.62 (d, ²J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-9), 4.55 (d, ²J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-9), 4.49 (d, ²J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-5), 4.46 (d, ²J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-5), 4.40 (dd, ³J=5.7 Hz, ⁴J=2.2 Hz, 1H; CHOSi), 3.55-3.61 (m, 2H; CHOMOM-5, CH₂OSi(1)), 3.47 (dd, ³J=10.0 Hz, ³J=6.3 Hz, 1H; CH₂OSi(1)), 3.38 (dd, ³J=7.4 Hz, ³J=2.5 Hz, 1H; CHOMOM-9), 3.28 (s, 3H; MOM-CH₃-9), 3.27 (s, 3H; MOM-CH₃-5), 2.25 (d, ⁴J=2.2 Hz, 1H; ≡CH), 1.84-1.92 (m, 2H, CH-4, CH-8), 1.50-1.56 (m, 3H; CH-10, CH₂-6(1), CH₂-7(1)), 1.21-1.35 (m, 1H; CH₂-6(1)), 1.11 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-4), 1.05-1.08 (m, 1H; CH₂-7 (1)), 1.07 (s, 9H; TBDPS-C(CH₃)₃), 1.06 (s, 9H; TBDPS-C(CH₃)₃), 0.82 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-10), 0.74 (d, ³J=6.7 Hz, 3H; CH₃-8).

C₅₀H₇₀O₆Si₂ (823.26).

MS (MALDI-TOF): 845.7 ([M+Na]⁺).

(2*S*,3*S*,4*S*,7*S*,8*S*,9*R*)-tert-Butyl-[9-(4-methoxybenzyloxy)-3,7-bis-methoxymethoxy-2,4,8-trimethyl-undec-10-inyloxy]-diphenyl-silan (96)

Zu einer Lösung von 36 mg (62 μmol) des Alkohols **87a** in 0.85 ml trockenem DMF werden bei 0 °C 68 μl (68 μmol) einer 1 M Natriumhexamethyldisilazid-Lösung in THF zugetropft. Nach 30 min Rühren bei 0 °C werden nacheinander 15 μl (111 μmol) p-Methoxybenzylchlorid zugetropft und 1 mg (3 μmol) Tetrabutylammoniumiodid zugegeben. Nach 24 h Rühren bei R.T. werden 5 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben. Die Mischung wird mit dreimal je 10 ml Diethylether extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 5 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt (57 mg, gelbbraunes Öl) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 50:1 \rightarrow 1:1 (v/v) gereinigt, wobei 4 mg (7 μmol , 11 %) Edukt wiedergewonnen werden können.

Ausbeute: 13 mg (18 μmol , 30 %), farbloses, viskoses Öl.

R_f: 0.42 (CH/EE=5:1 (v/v)).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.63-7.68 (m, 4H, SiPh-CH), 7.34-7.44 (m, 6H, SiPh-CH), 7.29 (d, ³J=8.8 Hz, 2H; PMB-ar-CH), 6.87 (d, ³J=8.8 Hz, 2H; PMB-ar-CH), 4.74 (d, ²J=10.9 Hz, 1H; PMB-CH₂O(1)), 4.65 (d, ²J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-3), 4.59 (d, ²J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-3), 4.56 (d, ²J=6.6 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-7), 4.54 (d, ²J=6.6 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-7), 4.41 (d, ²J=10.9 Hz, 1H; PMB-CH₂O(1)), 4.07 (dd, ³J=8.4 Hz, ⁴J=2.2 Hz, 1H; CHOSi), 3.79 (s, 3H; PMB-CH₃O), 3.75-3.81 (m, 1H; CHOMOM-7), 3.58 (dd, ³J=10.0 Hz, ³J=8.0 Hz, 1H; CH₂OSi(1)), 3.44-3.50 (m, 2H; CHOMOM-3, CH₂OSi(1)), 3.32 (s, 3H; MOM-CH₃-3), 3.29 (s, 3H; MOM-CH₃-7), 2.48 (d, ⁴J=2.0 Hz, 1H; $\equiv\text{CH}$), 1.84-1.98 (m, 2H, CH-4, CH-8), 1.45-1.75 (m, 3H; CH-2, CH₂-6(1), CH₂-5(1)), 1.30-1.40 (m, 1H; CH₂-6(1)), 1.03-1.15 (m, 4H; CH₂-7 (1), CH₃-8), 1.05 (s, 9H; C(CH₃)₃), 0.85 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-2), 0.83 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-4).

C₄₂H₆₀O₇Si (705.01).

(2*S*,3*S*,4*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-9-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3,7-bis-methoxymethoxy-2,4,8-trimethyl-undec-10-in-1-ol (101)

Die Reaktion wird in einem Teflonkolben durchgeführt. Zu einer Lösung von 3.47 g des TBS-Ethers **99b** in 110 ml THF werden 11 ml HF-Pyridin zugegeben, wobei der Reaktionsverlauf sorgfältig kontrolliert wird. Nach 40 min wird die Lösung in 150 ml Ethylacetat gegeben und solange vorsichtig mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, bis keine Gasentwicklung mehr eintritt (pH-Wert >7). Die Mischung wird mit dreimal je 300 ml Ethylacetat extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 100 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Zugabe von einigen ml Toluol das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 → 1:1 (v/v) gereinigt. Ausbeute: 2.43 g (4.15 mmol, 88 % über 2 Stufen), farbloses, viskoses Öl.

R_f: 0.32 (CH/EE=2:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +77.1$ (c=0.55 in CHCl₃)

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68-7.75 (m, 4H, Ph-CH), 7.35-7.46 (m, 6H, Ph-CH), 4.61 (d, ²J=6.6 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-3), 4.59 (d, ²J=6.6 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-3), 4.51 (d, ²J=6.8 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-7), 4.49 (d, ²J=6.8 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-7), 4.38 (dd, ³J=5.7 Hz, ⁴J=2.2 Hz, 1H; CHOSi), 3.54 (q, ³J=5.9 Hz, 1H; CHOMOM-7), 3.45-3.51 (m, 2H; CH₂OH), 3.41 (s, 3H; MOM-CH₃-3), 3.30 (s, 3H; MOM-CH₃-7), 3.28-3.32 (m, 1H; CHOMOM-3), 3.06 (t, ³J=6.5 Hz, 1H; OH), 2.30 (d, ⁴J=2.2 Hz, 1H; ≡CH), 1.82-1.95 (m, 2H, CH-2, CH-8), 1.44-1.58 (m, 3H; CH-4, CH₂-6(1), CH₂-5(1)), 1.25-1.37 (m, 1H; CH₂-6(1)), 1.14 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-8), 1.07-1.09 (m, 1H; CH₂-5 (1)), 1.08 (s, 9H; C(CH₃)₃), 0.75 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-2), 0.68 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-4).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 136.2 (Ph-CH), 136.0 (Ph-CH), 133.7 (Ph-C), 133.6 (Ph-C), 130.0 (Ph-CH), 129.8 (Ph-CH), 127.8 (Ph-CH), 127.5 (Ph-CH), 99.2 (CH₂OMOM-3), 96.5 (CH₂OMOM-7), 83.9 (CHOMOM-3), 83.3 (≡C-H), 79.3 (CHOMOM-7), 74.8 (≡C-2), 65.2 (CH₂OH), 65.0 (CHOTBDPS), 56.3 (MOM-CH₃-3), 55.8 (MOM-CH₃-7), 43.5 (CH-8), 36.7 (CH-2), 36.5 (CH-4), 29.8 (CH₂-6), 27.9 (CH₂-5), 27.1 (C(CH₃)₃), 19.5 (C(CH₃)₃), 15.5 (CH₃-4), 10.6 (CH₃-8), 9.8 (CH₃-2).

$C_{34}H_{52}O_6Si$ (584.86).

MS (FAB, 3-NBA): 607.1 ($[M+Na]^+$, 100), 553 ($[M-OCH_3]^+$, 18), 522 ($[M-C_2H_6O_2]^+$, 26).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $C_{34}H_{52}NaO_6Si$ $[M+Na]^+$: ber.: 607.3431
gef.: 607.3405

(2*S*,3*S*,4*S*,7*S*,8*S*,9*R*)-9-(4-Methoxy-benzyloxy)-3,7-bis-methoxymethoxy-2,4,8-trimethyl-undec-10-in-1-ol (100)

Zu einer Lösung von 13 mg (18 μ mol) des TBDPS-Ethers **96** in 0.15 ml werden bei 0 °C 22 μ l (22 μ mol) einer 1 M Lösung Tetrabutylammoniumfluorid in THF zugetropft. Nach 20 h wird die Lösung mit je 2 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung und Wasser versetzt, mit zweimal je 5 ml Ethylacetat extrahiert, mit 5 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt (13 mg) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 8 mg (17 μ mol, 93 %), farbloses, viskoses Öl.

R_f: 0.5 (CH/EE=1:1 (v/v)).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29 (d, ³*J*=8.5 Hz, 2H, Ph-CH), 6.87 (d, ³*J*=8.5 Hz, 2H, Ph-CH), 4.74 (d, ²*J*=11.0 Hz, 1H; PMB-CH₂O(1)), 4.65 (s, 2H, MOM-CH₂-3), 4.56 (d, ²*J*=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-7), 4.53 (d, ²*J*=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-7), 4.41 (d, ²*J*=11.0 Hz, 1H; PMB-CH₂O(1)), 4.05 (dd, ³*J*=8.0 Hz, ⁴*J*=2.0 Hz, 1H; CHOSi), 3.80 (3H, s, CH₃O), 3.73-3.78 (m, 1H; CHOMOM-7), 3.47-3.51 (m, 2H; CH₂OH), 3.42 (s, 3H; MOM-CH₃-3), 3.37-3.44 (m, 1H; CHOMOM-3), 3.33 (s, 3H; MOM-CH₃-7), 2.55 (d, ⁴*J*=2.0 Hz, 1H; \equiv CH), 1.88-1.98 (m, 2H, CH-4, CH-8), 1.49-1.78 (m, 3H; CH-2, CH₂-6(1), CH₂-5(1)), 1.32-1.43 (m, 1H; CH₂-6(1)), 1.05 (d, ³*J*=7.0 Hz, 3H; CH₃-8), 1.02-1.10 (m, 1H; CH₂-5 (1)), 0.82 (d, ³*J*=7.0 Hz, 3H; CH₃-4), 0.78 (d, ³*J*=7.0 Hz, 3H; CH₃-2).

$C_{26}H_{42}O_7$ (466.61).

1,7-Bis(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-hept-2-in (104)

Zu einer Lösung von 100 mg (0.272 mmol) des Alkohols **103**¹⁷⁴ und 56 mg (0.816 mmol) Imidazol in 0.4 ml trockenem *N,N*-Dimethylformamid werden 86 μ l (0.326 mmol) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid zugetropft. Nach 15h Rühren wird nach Zugabe von 10 ml einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung die Mischung mit dreimal je 20 ml Diethylether extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 10 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt (213 mg, farbloses, zähes Öl) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 150:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 149 mg (246 μ mol, 91 %), farbloses Öl.

R_f: 0.83 (CH/EE= 2:1 (v/v)).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64-7.72 (m, 8H; Ph-CH), 7.34-7.43 (m, 12H; Ph-CH), 4.30 (t, ⁴J=2.0 Hz, 2H; OCH₂-1), 3.65 (t, ²J=6.1 Hz, 2H; OCH₂-7), 2.15 (dt, ²J=6.6 Hz, ⁴J=2.0 Hz, 2H; CH₂-4), 1.52-1.65 (m, 4H; CH₂-5, CH₂-6), 1.60-1.67 (m, 4H; CH₂-5, CH₂-6), 1.05 (s, 9H; C(CH₃)₃-7), 1.04 (s, 9H; C(CH₃)₃-1).

¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 135.8 (Ph-CH), 135.7 (Ph-CH), 134.1 (Ph-C), 133.5 (Ph-C), 129.8 (Ph-CH), 129.7 (Ph-CH), 127.8 (2 x Ph-CH), 85.8 (\equiv C-3), 78.7 (\equiv C-2), 63.5 (CH₂O-7), 53.1 (CH₂O-1), 31.8 (CH₂-6), 27.0 (C(CH₃)₃-7), 26.9 (C(CH₃)₃-1), 25.1 (CH₂-5), 19.4 (C(CH₃)₃-7), 19.3 (C(CH₃)₃-1), 18.7 (\equiv C-CH₂).

C₃₉H₄₈O₂Si₂ (604.96)

MS (FAB, 3-NBA): 627.3 (M+Na⁺, 100), 605.4 (M+H⁺, 37), 547.3 (M-C(CH₃)₃⁺, 94).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₃₂H₄₃NaO₄Si [M+Na⁺]: ber.: 627.3091
gef.: 627.3110

7-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-hept-2-in-1-ol (103)

Zu einer Lösung von 50 mg (83 μ mol) des Bis-(TBDPS).ethers **104** in 5 ml MeOH wurden 30 mg (0.83 mmol) Ammoniumfluorid gegeben. Nach 8 h Rühren wird die Mischung nach Zugabe von 10 ml eines 1M Phosphat-Puffers (pH 7) und 10 ml einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung mit dreimal je 50 ml Ethylacetat extrahiert, die versammelten

organischen Phasen mit 10 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 25 mg (68 μmol , 82 %), farbloses Öl.

R_f : 0.28 (CH/EE= 4:1 (v/v)).

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.65-7.68 (m, 4H; Ph-CH), 7.36-7.45 (m, 6H; Ph-CH), 4.23 (t, $^3J=2.2$ Hz, 2H; CH_2OH), 3.68 (t, $^2J=5.9$ Hz, 2H; CH_2OSi), 2.22 (tt, $^2J=6.6$ Hz, $^3J=2.2$ Hz, 2H; $\equiv\text{C}-\text{CH}_2-4$), 1.57-1.70 (m, 4H; CH_2-5 , CH_2-6), 1.05 (s, 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 135.7 (Ph-CH), 134.1 (Ph-C), 129.7 (Ph-CH), 127.8 (Ph-CH), 86.6 ($\equiv\text{C}-3$), 78.6 ($\equiv\text{C}-2$), 63.5 (CH_2OSi), 51.6 (CH_2OH), 31.8 (CH_2-6), 27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.2 (CH_2-5), 19.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.7 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.¹⁷⁴

(2R,3S,4S,7S,8S,9R)-9-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-3,7-bis-methoxymethoxy-2,4,8-trimethyl-undec-10-inal (109b)

Zu einer Suspension von 43 mg (74 μmol) des Alkohols **101** und 71 mg (0.85 mmol) NaHCO_3 in 1.7 ml trockenem Dichlormethan wird 0.24 ml (0.11 mmol) einer 15%igen Lösung des Dess-Martin Periodinan in Dichlormethan zugetropft. Nach 1 h 25min Rühren bei Raumtemperatur wird die Mischung zu einer Mischung aus 5 ml einer gesättigten Natriumthiosulfatlösung, 5 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 10 ml Diethylether gegeben. Nach 1 h intensivem Rühren wird das Gemisch nach Zugabe von 10 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung mit dreimal 30 ml Diethylether extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit zweimal je 20 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei maximal 30 °C im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan/Diethylether 1:1 \rightarrow 0:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 40 mg (69 μmol , 93%), farbloses, leichtbewegliches Öl. Das Produkt wird aufgrund seiner Labilität sofort ohne weitere Analytik eingesetzt.

R_f: 0.50 (CH/EE=3:1 (v/v)).

Methyl (4*S*,5*S*,6*S*,9*S*,10*S*,11*R*) - 11 - (*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy) - 5,9 - bis - methoxymethoxy-4,6,10-trimethyl-tridec-2-en-12-inoat (110b)

Zu einer Lösung von 3.65 g (13.8 mmol) 18-Krone-6 und 1.46 ml (6.90 mmol) [Bis-(2,2,2-trifluorethoxy)-phosphoryl]-essigsäuremethylester in 65 ml trockenem THF werden bei -78 °C 10.4 ml (5.2 mmol) einer 0.5 M Lösung Kaliumhexamethyldisilazid in Toluol während 15 min zugetropft. Nach 35 min Rühren bei -78 °C wird eine Lösung von 2.01 g (3.45 mmol) des Aldehyds **109b** in 12 ml trockenem THF während 45 min zugetropft. Nach 260 min Rühren bei -78 °C werden bei -78 °C 100 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung und 50 ml Diethylether zugegeben. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird die Mischung mit 100 ml Wasser verdünnt und mit dreimal je 500 ml Diethylether extrahiert. Die versammelten organischen Phasen werden mit 100 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 → 2:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 2.05 g (3.20 mmol, 92 %), farbloses, leichtbewegliches Öl.

R_f: 0.71 (CH/EE=2:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +53.2$ (c=0.52 in CHCl₃)

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69-7.75 (m, 4H, Ph-CH), 7.34-7.44 (m, 6H, Ph-CH), 6.18 (dd, ³J=11.5 Hz, ³J=10.2 Hz, 1H; =CH-3), 5.73 (dd, ³J=11.5 Hz, ⁴J=0.8 Hz, 1H; =CH-2), 4.60 (d, ³J=6.8 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-5), 4.57 (d, ³J=6.8 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-5), 4.49 (d, ³J=6.8 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-9), 4.46 (d, ³J=6.8 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)-9), 4.38 (dd, ³J=5.9 Hz, ⁴J=2.2 Hz, 1H; CHOSi), 3.75-3.85 (m, 1H; CH-4), 3.69 (s, 3H; C(O)OCH₃), 3.56 (q, ³J=5.3 Hz, 1H; CHOMOM-9), 3.37 (s, 3H; MOM-CH₃-5), 3.28 (s, 3H; MOM-CH₃-9), 3.12 (dd, ³J=6.1 Hz, ³J=5.1 Hz, 1H; CHOMOM-5), 2.26 (d, ⁴J=2.2 Hz, 1H; ≡CH), 1.84-1.92 (m, 1H, CH-10), 1.42-1.60 (m, 3H; CH-6, CH₂-7(1), CH₂-8(1)), 1.22-1.31 (m, 1H; CH₂-8(1)), 1.10 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-10), 1.06-1.09 (m, 1H; CH₂-7 (1)), 1.07 (s, 9H; C(CH₃)₃), 1.02 (d, ³J=6.6 Hz, 3H; CH₃-4), 0.83 (d, ³J=6.6 Hz, 3H; CH₃-6).

^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 166.6 (C=O), 154.1 (=C-3), 136.2 (Ph-CH), 136.0 (Ph-CH), 133.8 (Ph-C), 133.6 (Ph-C), 129.9 (Ph-CH), 129.7 (Ph-CH), 127.8 (Ph-CH), 127.4 (Ph-CH), 118.0 (=C-2), 98.5 (CH_2OMOM -5), 96.5 (CH_2OMOM -7), 87.4 (CHOMOM-3), 83.5 ($\equiv\text{C}$ -H), 79.1 (CHOMOM-9), 74.8 ($\equiv\text{C}$ -2), 65.2 (CHOSi), 56.2 (MOM- CH_3 -5), 55.8 (MOM- CH_3 -9), 51.2 (C(O)OCH₃), 43.6 (CH-10), 36.8 (CH-6), 34.9 (CH-4), 30.3 (CH_2 -8), 27.7 (CH_2 -7), 27.1 (C(CH₃)₃), 19.5 (C(CH₃)₃), 16.3 (CH₃-6), 14.9 (CH₃-4), 10.4 (CH₃-10).

$\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{O}_7\text{Si}$ (638.91).

MS (FAB, 3-NBA): 661.0 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100), 607.1 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 61), 577 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2]^+$, 33).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{NaO}_7\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: ber.: 661.3536
gef.: 661.3549.

Methyl (4*S*,5*S*,6*S*,9*S*,10*S*,11*R*) - 11 - (4-Methoxy-benzyloxy) - 5,9 - bis -methoxymethoxy-4,6,10-trimethyl-tridec-2-en-12-inoat (110a)

Der Ester **110a** wird in völliger Analogie zum Ester **110b** ausgehend von 8.0 mg (17 μmol) **100** hergestellt.

Ausbeute: 4.2 mg (8.1 μmol , 48 % über 2 Stufen), farbloses, viskoses Öl.

R_f : 0.12 (CH/EE=7:1 (v/v)).

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.29 (d, $^3J=8.7$ Hz, 2H, Ph-CH), 6.87 (d, $^3J=8.7$ Hz, 2H, Ph-CH), 6.14 (dd, $^3J=11.5$ Hz, $^3J=10.0$ Hz, 1H; =CH-3), 5.72 (dd, $^3J=11.5$ Hz, $^4J=1.0$ Hz, 1H; =CH-2), 4.73 (d, $^2J=11.0$ Hz, 1H; PMB- CH_2O (1)), 4.62 (d, $^2J=6.7$ Hz, 1H; MOM- CH_2 (1)-5), 4.60 (d, $^2J=6.7$ Hz, 1H; MOM- CH_2 (1)-5), 4.55 (d, $^2J=6.7$ Hz, 1H; MOM- CH_2 (1)-9), 4.53 (d, $^2J=6.7$ Hz, 1H; MOM- CH_2 (1)-9), 4.40 (d, $^2J=11.0$ Hz, 1H; PMB- CH_2O (1)), 4.05 (dd, $^3J=8.5$ Hz, $^3J=2.0$ Hz, 1H; CHOSi), 3.78-3.86 (m, 1H; CH-4), 3.80 (s, 3H; C(O)OCH₃), 3.76 (dt, $^3J=3.0$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, 1H; CHOMOM-9), 3.68 (s, 3H; PMB-OCH₃), 3.38 (s, 3H; MOM- CH_3 -5), 3.32 (s, 3H; MOM- CH_3 -9), 3.18 (t, $^3J=5.5$ Hz, 1H; CHOMOM-5), 2.48 (d, $^4J=2.0$ Hz, 1H; $\equiv\text{CH}$), 1.93 (ddq, $^3J=8.6$ Hz, $^3J=3.0$ Hz, $^3J=7.0$ Hz, 1H; CH-10), 1.46-1.73 (m, 3H; CH-6, CH_2 -7(1), CH_2 -8(1)), 1.26-1.37 (m, 1H; CH_2 -8(1)), 1.04-1.14 (m, 1H; CH_2 -7 (1)), 1.03 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-10), 1.03 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-4), 0.93 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-6).

C₂₉H₄₄O₈ (520.65).

**(5*S*,6*S*)-6-[(1*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4-hydroxy-1,5-dimethyl-oct-7-
inyl]-5-methyl-5,6-dihydro-pyran-2-on (113)**

1.97 g (3.08 mmol) des Esters **113** werden mit einer Lösung von 510 mg (1.54 mmol) Tetrabrommethan in 136 ml 2-Propanol versetzt und auf 82°C erhitzt. Nach 15 h wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird sofort säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 → 3:2 (v/v) gereinigt. Ausbeute: 1.33 g (2.56 mmol, 83%), viskoses, farbloses Öl.

R_f: 0.6 (CH/EE= 1:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +115$ (c=0.56 in CHCl₃).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69-7.76 (m, 4H; arom.CH), 7.36-7.47 (m, 6H; arom.CH), 6.98 (dd, ³J=9.6 Hz, ³J=6.5 Hz, 1H; =CH-4), 5.97 (d, ³J=9.6 Hz, 1H; =CH-3), 4.35 (dd, ³J=4.1 Hz, ⁴J=2.2 Hz, 1H; CHOSi), 4.13-4.18 (m, 1H; CHOH), 3.98 (dd, ³J=10.4 Hz, ³J=2.9 Hz, 1H; H-6), 2.62 (brs, 1H, OH), 2.46 (dq, ³J=3.1 Hz, ³J=7.0 Hz, 1H; CH-5), 2.33 (d, ³J=2.2 Hz, 1H; ≡CH), 1.90-1.98 (m, 1H; CH₂-2'(1)), 1.56-1.80 (m, 3H; CH-1', CH₂-3'(1), CH-5'), 1.20-1.26 (m, 2H; CH₂-2'(1), CH₂-3'(1)), 1.09 (s, 9H; C(CH₃)₃), 1.03 (d, ³J=6.5 Hz, 3H; CH₃-5'), 1.01 (d, ³J=6.6 Hz, 3H; CH₃-5), 0.89 (d, ³J=6.6 Hz, 3H; CH₃-1').

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 165.0 (C=O), 152.0 (=CH-4), 136.4 (Ph-CH), 136.2 (Ph-CH), 132.9 (Ph-C), 132.5 (Ph-C), 130.2 (Ph-CH), 130.0 (Ph-CH), 127.9 (Ph-CH), 127.5 (Ph-CH), 120.2 (=CH-3), 84.2 (CH-6), 83.6 (≡C-7'), 75.2 (≡CH), 71.8 (CHOH), 68.6 (CHOSi), 44.1 (CH-5'), 34.3 (CH-1'), 32.2 (CH₂-3'), 30.6 (CH-5), 29.2 (CH₂-2'), 27.1 (C(CH₃)₃), 19.5 (C(CH₃)₃), 14.7 (CH₃-1'), 10.9 (CH₃-5), 10.0 (CH₃-5').

C₃₂H₄₂O₄Si (518.76).

MS (FAB, 3-NBA): 541.0 ([M+Na⁺], 100), 519.1 ([M+H⁺], 84), 461.0 ([M-tBu]⁺, 13).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₃₂H₄₃O₄Si [M+H⁺]: ber.: 519.2930

gef.: 519.2888

6.4. Versuche zu Kapitel 4.1.4.

(5*S*,6*S*)-6-[(1*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4-hydroxy-8-iod-1,5-dimethyloct-7-ynyl]-5-methyl-5,6-dihydro-pyran-2-on (115)

49 mg (193 μmol) Iod und 71 mg (58 μmol) *N,N*-Dimethylaminopyridin werden in 1.5 ml trockenem Toluol unter Lichtausschluss eine Stunde gerührt. Zu der dunkelbraunen Mischung werden 20 mg (39 μmol) des Alkins **113**, gelöst in 3 ml trockenem Toluol, zugegeben. Die Mischung wird 3 h auf 50 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 8 ml einer 0.4 M Natriumthiosulfatlösung und 16 ml einer 1 M Kaliumdihydrogenphosphatlösung zugegeben. Nach Zugabe von 30 ml einer gesättigten NaCl-Lösung wird das Gemisch mit dreimal je 40 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 \rightarrow 3:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 19 mg (29 μmol , 76 %), viskoses, farbloses Öl.

R_f: 0.37(CH/EE)= 2:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +131$ (c=0.3 in CHCl_3).

¹H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.68\text{-}7.73$ (m, 4H; Ph-CH), 7.38-7.46 (m, 6H; Ph-CH), 6.98 (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, 1H; =CH-4), 5.97 (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^4J=0.6$ Hz 1H; =CH-3), 4.45 (d, $^3J=4.5$ Hz, 1H; CHOSi), 4.12-4.17 (m, 1H; CHOH), 3.99 (dd, $^3J=10.4$ Hz, $^3J=2.9$ Hz, 1H; CH-6), 2.46 (dq, $^3J=3.1$ Hz, $^3J=7.2$ Hz, 1H; CH-5), 1.92-2.00 (m, 1H; $\text{CH}_2\text{-}2'(1)$), 1.57-1.83 (m, 3H; H-1', $\text{CH}_2\text{-}3'(1)$, CH-5'), 1.22-1.29 (m, 2H; $\text{CH}_2\text{-}2'(1)$, $\text{CH}_2\text{-}3'(1)$), 1.08 (s, 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.02 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; $\text{CH}_3\text{-}5'$), 1.01 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; $\text{CH}_3\text{-}5$), 0.90 (d, $^3J=6.6$ Hz, 3H; $\text{CH}_3\text{-}1'$).

¹³C (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.0$ (C=O), 152.0 (=CH-4), 136.3 (Ph-CH), 136.2 (Ph-CH), 132.8 (Ph-C), 132.4 (Ph-C), 130.3 (Ph-CH), 129.9 (Ph-CH), 127.9 (Ph-CH), 127.6 (Ph-CH), 120.2 (=CH-3), 94.5 ($\equiv\text{C-}7'$), 84.2 (CH-6), 71.7 (CHOH), 70.2 (CHOSi), 44.2 (CH-5'), 34.3 (CH-1'), 32.1 ($\text{CH}_2\text{-}3'$), 30.6 (CH-5), 29.1 ($\text{CH}_2\text{-}2'$), 27.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.7 ($\text{CH}_3\text{-}1'$), 10.9 ($\text{CH}_3\text{-}5$), 10.0 ($\text{CH}_3\text{-}5'$), 4.7 ($\equiv\text{C-I}$).

$C_{32}H_{41}IO_4Si$ (644.66).

MS (FAB, 3-NBA): 667.0 ($[M+Na]^+$, 100), 645.1 ($[M+H]^+$, 47), 519.2 ($[M-I+2H]^+$, 48), 587.0 ($[M-tBu]^+$, 16).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $C_{32}H_{42}O_4SiI$ $[M+H]^+$: ber.: 645.1897
gef.: 645.1880.

{(1*S*,2*S*,3*R*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)-2-methyl-1-[(3*S*,4*S*)-3-((3*S*)-3-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-butyl]-pent-4-ynyl}-bis(9*H*-fluoren-9-ylmethyl)-phosphat (118b)

Zu einer Lösung von 300 mg (0.58 mmol) des Alkohols **113** und 109 mg (1.56 mmol) Tetrazol in 9 ml trockenem Acetonitril wird eine Lösung von 905 mg (1.73 mmol) des Phosphoramidits **141** in 7.2 ml Dichlormethan bei 0 °C zugetropft, wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Nach 5.5 h Rühren bei Raumtemperatur wird eine 0.1 M Iod-Lösung in Pyridin/THF/Wasser 2:7:1 (v/v) (17.4 ml, 1.74 mmol) zugetropft. Nach 5 min Rühren bei Raumtemperatur wird die tiefrote Lösung unter intensivem Rühren in eine Mischung von 30 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 30 ml einer 0.1 M Natriumthiosulfatlösung und 150 ml Ethylacetat gegeben. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die farblose Lösung mit zweimal je 150 ml Ethylacetat extrahiert, die versammelten organischen Phasen nacheinander mit 60 ml einer 1 M Kaliumdihydrogenphosphatlösung und 60 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel nach Zusatz von einigen ml Toluol bei maximal 30 °C im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 → 3:2 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 52 mg (0.55 mmol, 95 %), weißer, klebriger Feststoff.

R_f: 0.49 (CH/EE = 1:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +55.9$ (c=0.415 in $CHCl_3$).

¹H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.61-7.79$ (m, 8H; Fm-CH(4), Ph-CH(4)), 7.16-7.56 (m, 18 H; Fm-CH(12), Ph-CH(6)), 6.95 (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, 1H; =CH-4''), 5.97 (d, $^3J=9.6$ Hz, 1H; =CH-5''), 4.03-4.38 (m, 8H; CHOP, Fm-CH₂(4), Fm-CH(2), CHOSi), 3.73 (dd, $^3J=10.4$

Hz, $^3J=3.1$ Hz, 1H; CHO-2''), 2.35 (dq, $^3J=3.1$ Hz, $^3J=6.8$ Hz, 1H; CH-3''), 2.25 (d, $^4J=2.2$ Hz, 1H; $\equiv\text{CH}$), 1.93-2.00 (m, 1H; CH-2), 1.79-1.89 (m, 1H; CH₂-2'(1)), 1.39-1.60 (m, 3H; CH₂-1', CH-3'), 1.15 (d, $^3J=6.6$ Hz, 3H; CH₃-2), 1.05-1.10 (m, 1H; CH₂-2'(1)), 1.06 (s, 9H; C(CH₃)₃), 0.90 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-3''), 0.60 (d, $^3J=6.8$ Hz, 3H; CH₃-3').

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 164.6 (C=O), 151.7 (=CH-4''), 143.5 (Fm-C), 143.4 (Fm-C), 143.3 (Fm-C), 143.3 (Fm-C), 141.5 (Fm-C), 141.5 (Fm-C), 141.4 (Fm-C), 136.2 (Ph-CH), 136.0 (Ph-CH), 133.5 (Ph-C), 133.4 (Ph-C), 129.9 (Ph-CH), 129.8 (Ph-CH), 127.9 (Fm-CH), 127.8 (Fm-CH), 127.8 (Ph-CH), 127.6 (Ph-CH), 127.2 (Fm-CH), 127.2 (Fm-CH), 127.2 (Fm-CH), 125.4 (Fm-CH), 125.4 (Fm-CH), 125.3 (Fm-CH), 120.3 (=CH-5''), 120.0 (Fm-CH), 120.0 (Fm-CH), 120.0 (Fm-CH), 83.7 (CHO-2''), 82.2 ($\equiv\text{CH}$), 81.2 (d, $^1J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=6.2$ Hz, CHOP), 75.3 ($\equiv\text{C}$ -4), 69.2 (d, $^1J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=6.2$ Hz; FmCH₂), 69.0 (d, $^1J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=5.8$ Hz, FmCH₂), 64.4 (CHOSi), 48.1 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=8.5$ Hz; Fm-CH), 48.1 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=8.1$ Hz; Fm-CH), 43.2 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=6.5$ Hz; CH-2), 34.2 (CH-3'), 30.4 (CH-3''), 29.8 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=2.3$ Hz, CH₂-1'), 27.0 (C(CH₃)₃), 26.3 (CH₂-2'), 19.5 (C(CH₃)₃), 14.3 (CH₃-3'), 10.9 (CH₃-3''), 10.6 (CH₃-2).

³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = -1.15.

C₆₀H₆₃O₇PSi (955.20).

MS (FAB, 3-NBA): 977.0 ([M+Na⁺], 100), 955.0 ([M+H⁺], 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₆₀H₆₄O₇PSi [M+H⁺]: ber.: 955.4159
gef.: 955.4144.

{{(1*S*,2*S*,3*R*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)-2-methyl-1-[(3*S*,4*S*)-3-((3*S*)-3-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-butyl]-pent-4-ynyl}-bis(2-cyano-ethyl)-phosphat (118a)}

Zu einer Lösung von 36 mg (69 μmol) des Alkohols **113** und 22 mg (0.31 mmol) Tetrazol in 2.2 ml trockenem Acetonitril wird eine Lösung von 115 mg (0.42 mmol) des Phosphoramidits **117**¹⁵⁷ in 0.75 ml Acetonitril bei 0 °C zugetropft. Nach 105 min Rühren bei Raumtemperatur wird eine 0.1 M Iod-Lösung in Pyridin/THF/Wasser 2:7:1 (v/v) (4.2 ml, 0.42 mmol) innerhalb einer Minute zugetropft. Nach 5 min Rühren bei Raumtemperatur wird die tiefrote Lösung unter intensivem Rühren in eine Mischung von 5.3 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 5.3 ml einer 0.1 M Natriumthiosulfatlösung und 30 ml Ethylacetat gegeben. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die farblose Lösung mit

zweimal je 30 ml Ethylacetat extrahiert, die versammelten organischen Phasen nacheinander mit 25 ml einer 1 M Kaliumdihydrogenphosphatlösung und 20 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt (74 mg, gelbbraunes Öl) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Ethanol 30:1 gereinigt.

Ausbeute: 49 mg (0.69 μmol , 100 %), farbloses, hochviskoses Öl.

R_f: 0.31 (CH₂Cl₂/Ethanol)= 30:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +76.6$ (c=0.27 in CHCl₃).

¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.68\text{-}7.75$ (m, 4H; Ph-CH), $7.35\text{-}7.45$ (m, 6H; Fm-CH), 6.99 (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, 1H; =CH-4''), 5.95 (d, $^3J=9.6$ Hz, 1H; =CH-5''), 4.43-4.50 (m, 1H; CHOP), 4.15-4.34 (m, 5H; β -CE-OCH₂(4), CHOSi), 3.85 (dd, $^3J=10.4$ Hz, $^3J=2.9$ Hz, 1H; CHO-2''), 2.78 (t, $^3J=6.1$ Hz, 2H, CH₂CN), 2.70 (t, $^3J=6.1$ Hz, 2H, CH₂CN), 2.41 (dq, $^3J=2.9$ Hz, $^3J=7.0$ Hz, 1H; CH-3''), 2.36 (d, $^4J=2.2$ Hz, 1H; $\equiv\text{CH}$), 1.54-2.04 (m, 6H; CH-3', CH-2, CH₂-1', CH₂-2'), 1.23 (d, $^3J=6.8$ Hz, 3H; CH₃-2), 1.08 (s, 9H; tBu-CH₃), 0.98 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-3''), 0.66 (d, $^3J=6.6$ Hz, 3H; CH₃-3').

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 164.8$ (C=O), 152.2 (=CH-4''), 136.2 (Ph-CH), 136.0 (Ph-CH), 133.3 (Ph-C), 133.2 (Ph-C), 130.0 (Ph-CH), 129.9 (Ph-CH), 127.9 (Ph-CH), 127.6 (Ph-CH), 120.0 (=CH-5''), 117.1 (CN), 116.7 (CN), 83.5 (CHO-2''), 82.3 (d, $^1J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=6.9$ Hz, CHOP), 81.9 ($\equiv\text{CH}$), 75.5 ($\equiv\text{C}$ -4), 64.1 (CHOSi), 62.5 (d, $^1J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=5.4$ Hz; β -CE-OCH₂), 62.3 (d, $^1J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=5.4$ Hz; β -CE-OCH₂), 43.4 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=6.2$ Hz; CH-2), 33.9 (CH-3'), 30.4 (CH-3''), 29.6 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=2.3$ Hz, CH₂-1'), 26.9 (tBu-CH₃), 26.2 (CH₂-2'), 19.8 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=8.5$ Hz; CH₂CN), 19.7 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=7.7$ Hz; CH₂CN), 19.5 (C(CH₃)₃), 14.3 (CH₃-3'), 10.9 (CH₃-3''), 10.9 (CH₃-2).

³¹P (162 MHz, CDCl₃): $\delta = -2.07$.

C₃₈H₄₉N₂O₇PSi (704.86)

MS (FAB, 3-NBA): 727.1 ([M+Na⁺], 100), 705.2 ([M+H⁺], 12).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₃₈H₄₉N₂NaO₇PSi [M+Na⁺]: ber.: 727.2944

gef.: 727.2914

***tert*-Butyl-(1-ethyl-prop-2-ynyloxy)-diphenylsilan (120)**

Zu einer Lösung von 500 mg (5.94 mmol) Pent-1-in-3-ol und 809 mg (11.9 mmol) Imidazol in 5 ml trockenem DMF werden 1.86 ml (7.12 mmol) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid zugetropft. Nach 19.5 h Rühren wird nach Zugabe von 50 ml einer gesättigten NaCl-Lösung die Mischung mit dreimal je 50 ml Diethylether extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 50 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt (2.32 g) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 100:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 1.48 g (4.59 mmol, 77 %), farbloses Öl.

R_f: 0.7 (CH/EE)= 50:1 (v/v)).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68-7.77 (m, 4H; Ph-CH), 7.35-7.46 (m, 6H; Ph-CH), 4.31 (ddd, ³J=6.8 Hz, ³J=5.5 Hz, ⁴J=2.2 Hz, 1H; CHO), 2.31 (d, ⁴J=2.2 Hz, 1H; ≡CH), 1.62-1.74 (m, 2H; CH₂CH₃), 1.09 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.96 (t, ³J=7.2 Hz, 3H; CH₂CH₃).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 136.0 (Ph-CH), 135.8 (Ph-CH), 133.7 (Ph-C), 133.6 (Ph-C), 129.7 (Ph-CH), 129.6 (Ph-CH), 127.6 (Ph-CH), 127.4 (Ph-CH), 85.0 (≡CH), 72.7 (≡C-2'), 65.0 (CHO), 31.6 (CH₂CH₃), 27.2 (C(CH₃)₃), 19.6 (C(CH₃)₃), 9.4 (CH₂CH₃).

C₂₁H₂₆OSi (322.52)

MS (FAB, 3-NBA): 345.1 ([M+Na]⁺, 9), 323.1 ([M+H]⁺, 18), 265.0 ([M-C(CH₃)₃]⁺, 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₂₁H₂₇OSi [M+H]⁺: ber.: 323.1831

gef.: 323.1863.

***tert*-Butyl-(1-ethyl-3-iodo-prop-2-ynyloxy)-diphenylsilan (119)**

Das Alkynyliodid **119** wurde in völliger Analogie zu **66c** ausgehend von 750 mg (2.3 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 990 mg (2.21 mmol, 96 %), farbloses Öl.

R_f: 0.36 (CH/EE)= 100:1 (v/v)).

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.66-7.75 (m, 4H; Ph-CH), 7.36-7.46 (m, 6H; Ph-CH), 4.41 (dd, $^3J=6.5$ Hz, $^3J=5.7$ Hz, 1H; CHO), 1.63-1.74 (m, 2H; CH_2CH_3), 1.08 (s, 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0.95 (t, $^3J=7.4$ Hz, 3H; CH_2CH_3).

^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 136.0 (Ph-CH), 135.8 (Ph-CH), 133.5 (Ph-C), 133.5 (Ph-C), 129.7 (Ph-CH), 129.6 (Ph-CH), 127.6 (Ph-CH), 127.4 (Ph-CH), 95.9 ($\equiv\text{C}-2'$), 66.7 (CHO), 31.8 (CH_2CH_3), 27.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 9.5 (CH_2CH_3), 1.4 ($\equiv\text{C}-\text{I}$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{IOSi}$ (448.41)

MS (FAB, 3-NBA): 471.0 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100), 448 ($[\text{M}]^+$, 2), 447 ($[[\text{M}-\text{H}]^+$, 5), 391 ($[[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$, 39), 333 ($[\text{M}-\text{I}+2\text{H}]^+$, 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{IOSi}$ $[\text{M}]^+$: ber.: 448.0719
gef.: 448.0742.

Bis(9*H*-fluoren-9-ylmethyl){(1*S*,2*S*,3*R*)-3-Hydroxy-2-methyl-1-[(3*S*,4*S*)-3-((3*S*)-3-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-butyl]-pent-4-ynyl}phosphat (122b)

Die Reaktion wird in einem Teflon-Kolben durchgeführt. Zu einer Lösung von 145 mg (0.152 mmol) des TBDPS-Ethers **118b** in 5.7 ml trockenem THF werden 1.2 ml HF.Pyridin zugegeben. Nach 24 h Rühren erfolgt eine weitere Zugabe von 1.2 ml HF.Pyridin. Nach 8h wird die Lösung vorsichtig unter Rühren in eine Mischung aus 100 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 100 ml Ethylacetat gegeben, wobei eine heftige Gasentwicklung stattfindet. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase dreimal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 75 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 → 1:2 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 89 mg (0.124 mmol, 82 %), weißer Feststoff.

R_f: 0.16 (CH/EE)= 1:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +54.6$ (c=0.46 in CHCl_3).

Smp. : 79°C

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.68-7.74 (m, 4H; Fm-CH), 7.44-7.57 (m, 4H; Fm-CH), 7.22-7.41 (m, 8H; Fm-CH), 6.95 (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, 1H; =CH-4''), 5.93 (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^4J=0.4$ Hz, 1H; =CH-5''), 4.67-4.74 (m, 1H; CHOP), 4.35 (dt, $^2J=9.8$ Hz, $^3J(\text{H,H})=^4J(\text{H,P})=6.3$ Hz, 1H; Fm-CH₂(1)), 4.08-4.27 (m, 6H; Fm-CH₂(3), Fm-CH(2), CHOH), 3.86 (dd, $^3J=10.4$ Hz, $^3J=2.9$ Hz, 1H; CHO-2''), 2.43 (d, $^4J=2.2$ Hz, 1H; $\equiv\text{CH}$), 2.40 (dq, $^3J=2.8$ Hz, $^3J=6.9$ Hz, 1H; CH-3''), 1.65-1.85 (m, 4H; CH₂-1'(1), CH₂-2'(1), CH-2, CH-3'), 1.45-1.55 (m, 1H; CH₂-1'(1)), 1.08-1.16 (m, 1H; CH₂-2'(1)), 0.98 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-3''), 0.93 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-2), 0.79 (d, $^3J=6.6$ Hz, 3H; CH₃-3').

^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 164.5 (C=O), 151.7 (=CH-4''), 143.3 (Fm-C), 143.0 (Fm-C), 143.0 (Fm-C), 141.5 (Fm-C), 141.5 (Fm-C), 141.4 (Fm-C), 141.4 (Fm-C), 128.0 (Fm-CH), 128.0 (Fm-CH), 128.0 (Fm-CH), 127.3 (Fm-CH), 127.2 (Fm-CH), 127.2 (Fm-CH), 125.2 (Fm-CH), 125.1 (Fm-CH), 120.2 (=CH-5''), 120.1 (Fm-CH), 120.1 (Fm-CH), 84.3 ($\equiv\text{C-H}$), 83.7 (CHO-2''), 78.6 (d, $^1J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=6.2$ Hz, CHOP), 73.1 ($\equiv\text{C-4}$), 69.5 (d, $^1J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=6.9$ Hz; FmCH₂), 69.4 (d, $^1J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=6.2$ Hz, FmCH₂), 63.6 (CHOH), 48.0 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=9.2$ Hz; Fm-CH), 47.9 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=8.5$ Hz; Fm-CH), 43.8 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=3.8$ Hz; CH-2), 33.9 (CH-3'), 30.7 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=4.6$ Hz, CH₂-1'), 30.4 (CH-3''), 28.6 (CH₂-2'), 14.8 (CH₃-3'), 10.8 (CH₃-3''), 9.2 (CH₃-2).

^{31}P (162 MHz, CDCl_3): δ = 0.96.

$\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{O}_7\text{P}$ (716.80)

MS (FAB, 3-NBA): 739.0 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, 73), 717.0 ($[\text{M}+\text{H}^+]$, 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: ber.: 717.2981

gef.: 717.2996

Bis(cyanoethyl){(1*S*,2*S*,3*R*)-3-hydroxy-2-methyl-1-[(3*S*,4*S*)-3-((3*S*)-3-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-butyl]-pent-4-ynyl}phosphat (122a)

Die Reaktion wird in einem Teflon-Kolben durchgeführt. Zu einer Lösung von 49 mg (69 μmol) des TBDPS-Ethers **118a** in 2.6 ml trockenem THF werden 540 μl HF.Pyridin zugegeben. Nach 24 h Rühren wird die Lösung vorsichtig in eine Mischung aus 10 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 30 ml Ethylacetat gegeben, wobei eine heftige Gasentwicklung stattfindet. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige

Phase zweimal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert, die versammelten organischen Phasen nacheinander mit 6 ml einer 1 M Kaliumdihydrogenphosphatlösung und 6 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Zusatz von 5 ml Toluol das Lösungsmittel bei maximal 30 °C im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt (50 mg) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:8 → 0:1 (v/v), dann CH₂Cl₂/Ethanol 10:1 gereinigt.

Ausbeute: 27 mg (58 μmol, 84 %), farbloses, hochviskoses Öl.

R_f: 0.16 (CH/EE)= 1:8 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +88.0$ (c=0.565 in CHCl₃).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.99 (dd, ³J=9.6 Hz, ³J=6.5 Hz, 1H; =CH-4''), 5.95 (d, ³J=9.8 Hz, 1H; =CH-5''), 4.85-4.91 (m, 1H; CHOP), 4.26-4.40 (m, 4H; β-CE-OCH₂(4)), 4.25 (dd, ³J=9.2 Hz, ⁴J=2.2 Hz, 1H; CHO-3), 4.08 (dd, ³J=10.6 Hz, ³J=3.1 Hz, 1H; CHO-2''), 2.75-2.92 (m, 4H, CH₂CN), 2.48 (dq, ³J=2.9 Hz, ³J=7.0 Hz, 1H; CH-3''), 2.48 (d, ⁴J=2.2 Hz, 1H; ≡CH), 1.85-1.95 (m, 4H; CH-3', CH-2, CH₂-1'(1), CH₂-2'(1)), 1.41-1.56 (m, 2H; CH₂-1'(1), CH₂-2'(1)), 1.07 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-2), 1.03 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-3''), 0.91 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-3').

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 164.9 (C=O), 152.1 (=CH-4''), 120.0 (=CH-5''), 117.0 (CN), 116.7 (CN), 84.0 (CHO-2''), 83.4 (≡CH), 79.9 (d, ¹J(¹³C,³¹P)=6.2 Hz, CHOP), 73.6 (≡C-4), 63.6 (CHOH), 62.9 (d, ¹J(¹³C,³¹P)=4.6 Hz; β-CE-OCH₂), 62.8 (d, ¹J(¹³C,³¹P)=6.2 Hz; β-CE-OCH₂), 44.5 (d, ²J(¹³C,³¹P)=3.8 Hz; CH-2), 33.4 (CH-3'), 30.4 (CH-3''), 30.1 (d, ²J(¹³C,³¹P)=3.8 Hz, CH₂-1'), 28.4 (CH₂-2'), 19.9 (d, ²J(¹³C,³¹P)=8.5 Hz; CH₂CN), 19.8 (d, ²J(¹³C,³¹P)=7.7 Hz; CH₂CN), 14.5 (CH₃-3'), 10.9 (CH₃-3''), 9.6 (CH₃-2).

³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = -0.29.

C₂₂H₃₁N₂O₇P (466.46)

MS (FAB, 3-NBA): 489.1 ([M+Na⁺], 100), 467.1 ([M+H⁺], 89).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₂₂H₃₂N₂O₇P [M+H⁺]: ber.: 466.1869
gef.: 467.1943.

Bis(9*H*-fluoren-9-ylmethyl){(1*S*,2*S*,3*R*)-3-Hydroxy-5-iod-2-methyl-1-[(3*S*,4*S*)-3-((3*S*)-3-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-butyl]-pent-4-ynyl} phosphat (123b)

Zu einer Lösung von 210 mg (0.293 mmol) des Alkins **122b** und 99 mg (0.440 mmol) *N*-Iodsuccinimid in 3.3 ml trockenem DMF wird eine Lösung von 7.5 mg (44 μ mol) Silbernitrat in 0.23 ml DMF gegeben. Nach 90 min Rühren wird nach Zugabe von 50 ml eiskaltem Wasser die Mischung mit dreimal je 100 ml Ethylacetat extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 50 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 \rightarrow 2:3 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 247 mg (0.293 mmol, 100 %), beigefarbener Feststoff.

R_f: 0.30 (CH/EE)= 2:3 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +41.4$ (c=0.5 in CHCl₃).

Schmelzpunkt: m.p. = 117 °C

¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.68$ -7.74 (m, 4H; Fm-CH), 7.43-7.56 (m, 4H; Fm-CH), 7.21-7.41 (m, 8H; Fm-CH), 6.95 (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, 1H; =CH-4''), 5.93 (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^4J=0.6$ Hz, 1H; =CH-5''), 4.62-4.68 (m, 1H; CHOP), 4.07-4.36 (m, 7H; Fm-CH₂(4), Fm-CH(2), CHOH), 3.86 (dd, $^3J=10.4$ Hz, $^3J=3.1$ Hz, 1H; CHO-2''), 2.40 (d ψ quint, $^3J=3.1$ Hz, $^3J=7.0$ Hz, 1H; CH-3''), 1.67-1.85 (m, 4H; CH₂-1'(1), CH₂-2'(1), CH-2, CH-3'), 1.43-1.52 (m, 1H; CH₂-1'(1)), 1.06-1.15 (m, 1H; CH₂-2'(1)), 0.98 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-3''), 0.90 (d, $^3J=6.8$ Hz, 3H; CH₃-2), 0.78 (d, $^3J=6.8$ Hz, 3H; CH₃-3').

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 164.5$ (C=O), 151.7 (=CH-4''), 143.3 (Fm-C), 143.1 (Fm-C), 143.0 (Fm-C), 141.5 (Fm-C), 141.5 (Fm-C), 141.4 (Fm-C), 128.1 (Fm-CH), 128.0 (Fm-CH), 128.0 (Fm-CH), 127.3 (Fm-CH), 127.3 (Fm-CH), 127.3 (Fm-CH), 125.2 (Fm-CH), 125.2 (Fm-CH), 125.1 (Fm-CH), 120.2 (=CH-5''), 120.2 (Fm-CH), 120.1 (Fm-CH), 120.1 (Fm-CH), 95.0 (\equiv C-4), 83.7 (CHO-2''), 78.6 (d, $^1J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=6.2$ Hz, CHOP), 69.5 (FmCH₂), 69.4 (FmCH₂), 65.3 (CHOH), 48.0 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=8.3$ Hz; Fm-CH), 48.0 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=8.2$ Hz; Fm-CH), 44.1 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=3.8$ Hz; CH-2), 34.0 (CH-3'), 30.8 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=4.6$ Hz, CH₂-1'), 30.5 (CH-3''), 28.6 (CH₂-2'), 14.9 (CH₃-3'), 10.9 (CH₃-3''), 9.3 (CH₃-2), 1.3 (\equiv C-I).

³¹P (162 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.80$.

C₄₄H₄₄IO₇P (842.69).

MS (FAB, 3-NBA): 864.8 ([M+Na⁺], 94), 842.9 ([M+H⁺], 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₄₄H₄₅IO₇P [M+H⁺]: ber.: 843.1948
gef.: 843.1944.

Bis(cyanoethyl){(1*S*,2*S*,3*R*)-3-hydroxy-5-iod-2-methyl-1-[(3*S*,4*S*)-3-((3*S*)-3-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-butyl]-pent-4-ynyl}phosphat (123a)

Das Iodid **123a** wird in völliger Analogie zu **123b** ausgehend von 11.0 mg (23.6 µmol) des Alkins **122a** hergestellt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:15 → 0:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 15.6 mg (26.3 µmol, 88 %), farbloses, hochviskoses Öl.

R_f: 0.38 (CH/EE)= 1:16 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +65$ (c=0.135 in CHCl₃).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.98 (dd, ³J=9.6 Hz, ³J=6.5 Hz, 1H; =CH-4''), 5.94 (dd, ³J=9.6 Hz, ⁴J=0.6 Hz, 1H; =CH-5''), 4.80-4.86 (m, 1H; CHOP), 4.27-4.40 (m, 5H; β-CE-OCH₂(4), CHO-3), 4.07 (dd, ³J=10.6 Hz, ³J=3.1 Hz, 1H; CHO-2''), 2.75-2.91 (m, 4H, CH₂CN), 2.45 (dq, ³J=3.1 Hz, ³J=7.0 Hz, 1H; CH-3''), 1.84-1.95 (m, 4H; CH-3', CH-2, CH₂-1'(1), CH₂-2'(1)), 1.40-1.56 (m, 2H; CH₂-1'(1), CH₂-2'(1)), 1.05 (d, ²J=6.8 Hz, 3H; CH₃-2), 1.02 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-3''), 0.91 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-3').

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 164.9 (C=O), 152.1 (=CH-4''), 120.0 (=CH-5''), 117.0 (CN), 116.7 (CN), 94.7 (≡C-4), 83.4 (CHO-2''), 79.9 (d, ¹J(¹³C, ³¹P)=6.2 Hz, CHOP), 65.3 (CHOH), 62.9 (d, ¹J(¹³C, ³¹P)=5.4 Hz; β-CE-OCH₂), 62.8 (d, ¹J(¹³C, ³¹P)=5.4 Hz; β-CE-OCH₂), 44.7 (d, ²J(¹³C, ³¹P)=3.8 Hz; CH-2), 33.4 (CH-3'), 30.4 (CH-3''), 30.0 (d, ²J(¹³C, ³¹P)=4.6 Hz, CH₂-1'), 28.4 (CH₂-2'), 19.9 (d, ²J(¹³C, ³¹P)=7.7 Hz; CH₂CN), 19.8 (d, ²J(¹³C, ³¹P)=7.7 Hz; CH₂CN), 14.5 (CH₃-3'), 10.9 (CH₃-3''), 9.7 (CH₃-2), 2.0 (≡C-I).

³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = -0.35.

$C_{22}H_{30}IN_2O_7P$ (592.36).

MS (FAB, 3-NBA): 614.9 ($[M+Na^+]$, 100), 593.0 ($[M+H^+]$, 36).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $C_{22}H_{31}IN_2O_7P$ $[M+H^+]$: ber.: 593.0914
gef.: 593.0931.

Bis(9*H*-fluoren-9-ylmethyl){(1*S*,2*S*,3*R*,4*Z*)-3-hydroxy-5-iod-2-methyl-1-[(3*S*,4*S*)-3-((3*S*)-3-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-butyl]-pent-4-enyl} phosphat (124b)

Die Reaktion wird unter Lichtausschluss durchgeführt. Zu einer Lösung von 210 mg (0.249 mmol) des Alkinyliodids **123b** und 84 mg (0.432 mmol) Kaliumazodicarboxylat in 1.56 ml 2-Propanol und 0.21 ml Dioxan wird 0.76 ml (0.97 mmol) einer Lösung von 0.36 ml Essigsäure und 4.6 ml 2-Propanol tropfenweise über 1 h zugegeben. Nach 14.5 h Rühren bei Raumtemperatur wird nach Zugabe von 50 ml eines 0.1 M Phosphatpuffers (pH 7) die Mischung mit dreimal 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die versammelten organischen Phasen werden mit 30 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt (196 mg) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 2:3 → 1:3 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 139 mg kontaminiert mit 7 mg des Nebenprodukts **125b** laut 1H -NMR (0.156 mmol, 63 %), weißer Feststoff. Es werden 45 mg Edukt (53 μ mol, 21 %) isoliert.

R_f: 0.15 (CH/EE)= 2:3 (v/v).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +49$ (c=0.235 in $CHCl_3$).

Schmelzpunkt: m.p. = 77°C

1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.67-7.75 (m, 4H; Fm-CH), 7.50-7.61 (m, 4H; Fm-CH), 7.20-7.41 (m, 8H; Fm-CH), 6.95 (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, 1H; =CH-4''), 6.39 (d, $^3J=7.6$ Hz, 1H; =CHI), 6.16 (dd, $^3J=8.4$ Hz, $^3J=7.6$ Hz, 1H; =CH-4), 5.94 (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^4J=0.6$ Hz, 1H; =CH-5''), 4.76-4.82 (m, 1H; CHOP), 4.23-4.45 (m, 4H; Fm-CH₂(4)), 4.13-4.21 (m, 3H; Fm-CH(2), CHOH), 3.87 (dd, $^3J=10.4$ Hz, $^3J=2.9$ Hz, 1H; CHO-2''), 2.41 (dq, $^3J=2.9$ Hz, $^3J=6.8$ Hz, 1H; CH-3''), 1.64-1.85 (m, 4H; CH₂-1'(1), CH₂-2'(1), CH-2, CH-3'), 1.47-1.56

(m, 1H; CH₂-1'(1)), 1.10-1.18 (m, 1H; CH₂-2'(1)), 0.99 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-3''), 0.81 (d, ³J=6.7 Hz, 3H; CH₃-3'), 0.78 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-2).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 164.6 (C=O), 151.7 (=CH-4''), 143.5 (Fm-C), 143.2 (Fm-C), 143.1 (Fm-C), 142.0 (=CH-4), 141.5 (Fm-C), 141.5 (Fm-C), 128.1 (Fm-CH), 128.0 (Fm-CH), 127.3 (Fm-CH), 125.5 (Fm-CH), 125.4 (Fm-CH), 125.3 (Fm-CH), 120.2 (=CH-5''), 120.2 (Fm-CH), 120.2 (Fm-CH), 120.1 (Fm-CH), 84.6 (=CHI), 83.8 (CHO-2''), 78.9 (CHOP), 74.2 (CHOH), 70.0 (FmCH₂), 69.8 (FmCH₂), 48.1 (Fm-CH), 42.7 (CH-2), 34.1 (CH-3'), 30.7 (CH₂-1'), 30.5 (CH-3''), 28.7 (CH₂-2'), 14.9 (CH₃-3'), 10.9 (CH₃-3''), 8.4 (CH₃-2).

³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 1.29.

C₄₄H₄₆IO₇P (844.71).

MS (FAB, 3-NBA): 866.8 ([M+Na⁺], 89), 844.9 ([M+H⁺], 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₄₄H₄₇IO₇P [M+H⁺]: ber.: 845.2104
gef.: 845.2109.

Bis(9*H*-fluoren-9-ylmethyl){(1*S*,2*S*,3*R*,4*Z*)-3-hydroxy-5-iod-2-methyl-1-[(3*S*,4*S*)-3-((3*S*)-3-methyl-6-oxo-tetrahydropyran-2-yl)-butyl]-pent-4-enyl} phosphat (125b)

Das reduzierte Lacton wurde als Nebenprodukt bei der Herstellung von **124b** nach HPLC isoliert.

Ausbeute: 2.2 mg (ausgehend von 3.0 mg Rohprodukt)

R_f: 0.3(CH/EE)= 1:2 (v/v)).

t_R: 31.1 min (VP 250/10 NUCLEOSIL 100-5 C18 HD, Fluss 2.5 ml/min, Methode A, UV-Detektion 300 nm).

Methode A: t=0 min, 50% CH₃CN, 50% H₂O → t=20 min, 90% CH₃CN, 10% H₂O → t=45 min, 90% CH₃CN, 10% H₂O → t=50 min, 99% CH₃CN, 1% H₂O.

Drehwert: [α]_D²⁰ = -10.2 (c=0.205 in CHCl₃).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.67-7.77 (m, 4H; Fm), 7.50-7.62 (m, 4H; Fm), 7.15-7.42 (m, 8H; Fm), 6.39 (d, ³J=7.6 Hz, 1H; CHI), 6.16 (t, ³J=8.2 Hz, 1H; H-4), 4.76-4.83 (m, 1H; H-1), 4.40-4.47 (m, 1H; Fm-CH₂(1)), 4.29-4.37 (m, 2H; Fm-CH₂(2)), 4.14-4.27 (m, 4H; Fm-

$\text{CH}_2(1)$, Fm- $\text{CH}(2)$, H-3), 4.73-4.77 (dd, $^3J=10.0$ Hz, $^3J=2.2$ Hz, 1H; H-2''), 2.41-2.48 (m, 2H; $\text{CH}_2\text{-}5''$), 2.08-2.14 (m, 1H; H-3''), 1.95-2.04 (m, 1H; $\text{CH}_2\text{-}4''(1)$), 1.72-1.88 (m, 2H; $\text{CH}_2\text{-}1'(1)$, $\text{CH}_2\text{-}2'(1)$), 1.58-1.71 (m, 3H; H-2, H-3', $\text{CH}_2\text{-}4''(1)$), 1.45-1.54 (m, 1H; $\text{CH}_2\text{-}2'(1)$), 1.10-1.18 (m, 1H; $\text{CH}_2\text{-}1'(1)$), 0.90 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; $\text{CH}_3\text{-}3''$), 0.80 (d, $^3J=6.8$ Hz, 3H; $\text{CH}_3\text{-}3'$), 0.78 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; $\text{CH}_3\text{-}2$).

^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.0$ (C=O), 143.4 (Fm-C), 143.2 (Fm-C), 143.1 (Fm-C), 142.0 (C-4), 141.5 (Fm-C), 141.5 (Fm-C), 128.1 (Fm-CH), 128.1 (Fm-CH), 127.3 (Fm-CH), 127.3 (Fm-CH), 125.5 (Fm-CH), 125.4 (Fm-CH), 120.3 (Fm-CH), 120.2 (Fm-CH), 120.1 (Fm-CH), 86.5 ($\text{CHO}\text{-}2''$), 84.6 (CH-I), 79.1 (d, $^2J(^{13}\text{C},^{31}\text{P})=6.3$ Hz, CHOP), 74.3 (CHO-3), 70.0 (d, $^2J(^{13}\text{C},^{31}\text{P})=5.7$ Hz; Fm CH_2), 69.9 (d, $^2J(^{13}\text{C},^{31}\text{P})=6.3$ Hz, Fm CH_2), 48.1 ($^3J(^{13}\text{C},^{31}\text{P})=8.6$ Hz; Fm-CH), 48.0 ($^3J(^{13}\text{C},^{31}\text{P})=5.7$ Hz; Fm-CH), 42.6 (C-2), 34.9 (C-3'), 30.8 ($\text{CH}_2\text{-}2'$), 29.1 ($\text{CH}_2\text{-}1'$), 27.0 (C-3''), 26.7 ($\text{CH}_2\text{-}4''$), 26.3 ($\text{CH}_2\text{-}5''$), 14.9 ($\text{CH}_3\text{-}3''$), 11.5 ($\text{CH}_3\text{-}3''$), 8.4 ($\text{CH}_3\text{-}2$).

^{31}P (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$.

$\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{O}_7\text{PI}$ (846.73)

MS (FAB, 3-NBA): 869.0 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, 100), 847.0 ($[\text{M}+\text{H}^+]$, 37).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{44}\text{H}_{49}\text{O}_7\text{PI}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: ber.: 847.2261
gef.: 847.2256.

Bis(cyanoethyl){(1*S*,2*S*,3*R*,4*Z*)-3-hydroxy-5-iod-2-methyl-1-[(3*S*,4*S*)-3-((3*S*)-3-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-butyl]-pent-4-enyl}phosphat (124a)

Die Reaktion wird unter Lichtausschluss durchgeführt. Zu einer Lösung von 7.1 mg (12.0 μmol) des Alkinyliodids **123a** und 4.7 mg (24 μmol) Kaliumazodicarboxylat in 1.56 ml 2-Propanol und 0.21 ml Dioxan wird 0.76 ml (0.97 mmol) einer Lösung von 2.8 μl Essigsäure und 38 μl 2-Propanol tropfenweise über 45 min zugegeben. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wird nach Zugabe von 1.5 ml eines 0.1 M Phosphatpuffers (pH 7) die Mischung mit dreimal 5 ml Ethylacetat extrahiert. Die versammelten organischen Phasen mit 1 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt (5 mg) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 2:3 \rightarrow 1:3 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 3.9 mg kontaminiert mit 0.8 mg des Nebenprodukts **125a** laut $^1\text{H-NMR}$ (3.1 mg, 5.2 μmol , 44 %), farbloses Öl. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

R_f : 0.31 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$)= 20:1 (v/v)).

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.99 (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, 1H; =CH-4''), 6.47 (dd, $^3J=7.4$ Hz, $^4J=0.6$ Hz, 1H; =CHI), 6.23 (dd, $^3J=8.2$ Hz, $^3J=7.6$ Hz, 1H; =CH-4), 5.96 (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^4J=0.6$ Hz, 1H; =CH-5''), 4.90-4.98 (m, 1H; CHOP), 4.24-4.44 (m, 4H; OCH_2), 4.06-4.11 (m, 2H; CHOH, CHO-2''), 2.76-2.88 (m, 4H; CH_2CN), 2.44-2.52 (m, 1H; CH-3''), 1.74-1.98 (m, 4H; CH_2 -1'(1), CH_2 -2'(1), CH-2, CH-3'), 1.37-1.57 (m, 2H; CH_2 -1'(1), CH_2 -2'(1)), 1.03 (d, $^3J=7.2$ Hz, 3H; CH_3 -3''), 0.92 (d, $^3J=7.0$ Hz, 6H; CH_3 -3', CH_3 -2).

^{31}P (162 MHz, CDCl_3): δ = 0.30.

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{IN}_2\text{O}_7\text{P}$ (594.38).

***tert*-Butyl-(1-ethyl-3-iod-allyloxy)-diphenylsilan (130)**

Das *Z*-Alkenyliodid **130** wird in völliger Analogie zu **67c** ausgehend von 848 mg (1.88 mmol) **119** hergestellt.

Ausbeute: 785 mg (1.74 mmol, 93 %), farbloses Öl.

R_f : 0.35 (CH/EE)= 150:1 (v/v)).

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.64-7.70 (m, 4H; Ph-CH), 7.33-7.45 (m, 6H; Ph-CH), 6.26 (t, $^3J=7.6$ Hz, 1H; =CH-I), 6.09 (dd, $^3J=7.6$ Hz, $^4J=1.0$ Hz, 1H; =CH-I), 4.37-4.42 (m, 1H; CHO), 1.50-1.64 (m, 2H; CH_2CH_3), 1.07 (s, 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (t, $^3J=7.6$ Hz, 3H; CH_2CH_3).

^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 143.6 (=CH-2'), 135.9 (Ph-CH), 135.9 (Ph-CH), 134.1 (Ph-C), 134.1 (Ph-C), 129.6 (Ph-CH), 129.5 (Ph-CH), 127.6 (Ph-CH), 127.5 (Ph-CH), 80.4 (=CH-I), 77.2 (CHO), 30.2 (CH_2CH_3), 27.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 9.3 (CH_2CH_3).

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{IOSi}$ (450.43)

MS (FAB, 3-NBA): 449.0 ($[\text{M-H}]^+$, 5), 392.9 ($[\text{M-C}(\text{CH}_3)_3]^+$, 100), 372.9 ($[\text{M-C}_6\text{H}_5]^+$, 50).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{IOSi}$ $[\text{M-C}(\text{CH}_3)_3]^+$: ber.: 393.0172

gef.: 393.0187.

Bis(9*H*-fluoren-9-ylmethyl){(1*S*,2*S*,3*R*,4*Z*,6*Z*,8*Z*)-3-hydroxy-2-methyl-1-[(3*S*,4*S*)-3-((3*S*)-3-methyl-3,6-dihydro-2*H*-hydropyran-2-yl)-butyl]-deca-4,6,8-trienyl}phosphat (131b)

Alle Operationen werden möglichst unter Lichtausschluss durchgeführt. Zu 7.0 mg (8.3 μmol) des *Z*-Alkenyliodids **124b** wird eine Lösung von 12.7 mg (35.6 μmol) des frisch hergestellten Alkenylstannans **62** in 100 μl trockenem, entgastem DMF und 7 μl trockenem, entgastem THF und dann bei 0 °C 20 μl einer 0.1 M Lösung von $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ in trockenem, entgastem DMF gegeben. Für die Kontrolle des Reaktionsverlaufs mittels Dünnschichtchromatographie werden insgesamt 10 μl der Reaktionslösung (8%) entnommen. Nach 20h 30min Rühren bei Raumtemperatur werden gleichzeitig 5 ml einer 1 M Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 5 ml Ethylacetat zugegeben. Die Mischung wird mit dreimal je 10 ml Ethylacetat extrahiert, die versammelten organischen Phasen nacheinander mit 3 ml eines 0.1 M Phosphat-Puffers (pH 7), mit 3 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum bei maximal 30 °C abdestilliert.

Das Rohprodukt (15 mg, dunkelbraunes Öl) wird an einer SEPAK-Kartusche (C-4-RP-Material) (Wasser, dann Methanol) vorgereinigt. Die endgültige Aufreinigung erfolgt an einer semi-preparativen Reversed-Phase-HPLC-Säule (VP 250/10 NUCLEOSIL 100-5 C18 HD, Fluss 2.5 ml/min, Methode A, UV-Detektion 300 nm).

Ausbeute: 3.7 mg (4.7 μmol , 57 %, korrigiert mit Analytikentnahme 62 %), farbloses, viskoses Öl.

R_f: 0.30 (Acetonitril/Wasser)= 3:1 (v/v) an RP-C8 Material.

t_R: 34.7 min (VP 250/10 NUCLEOSIL 100-5 C18 HD, Fluss 2.5 ml/min, Methode A, UV-Detektion 300 nm).

Methode A: t=0 min, 50% CH₃CN, 50% H₂O → t=20 min, 90% CH₃CN, 10% H₂O → t=45 min, 90% CH₃CN, 10% H₂O → t=50 min, 99% CH₃CN, 1% H₂O.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +49$ (c=0.235 in CHCl₃).

¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.68\text{-}7.75$ (m, 4H; Fm-CH), $7.51\text{-}7.59$ (m, 3H; Fm-CH), $7.45\text{-}7.48$ (m, 1H; Fm-CH), $7.19\text{-}7.41$ (m, 8H; Fm-CH), 6.95 (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^3J=6.6$ Hz, 1H; =CH-4''),

6.54 (t, $^3J=11.4$ Hz, 1H; =CH-5), 6.46-6.54 (m, 1H; =CH-8), 5.94 (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^4J=0.6$ Hz, 1H; =CH-5''), 5.91 (t, $^3J=11.3$ Hz, 1H; =CH-7), 5.83 (t, $^3J=11.0$ Hz, 1H; =CH-6), 5.75 (dq, $^3J=14.9$ Hz, $^3J=6.8$ Hz, 1H; =CH-9), 5.37 (t, $^3J=10.6$ Hz, 1H; =CH-4), 4.78-4.85 (m, 1H; CHOP), 4.21-4.35 (m, 5H; Fm-CH₂(4), CHOH), 4.11-4.17 (m, 2H; Fm-CH (2)), 3.88 (dd, $^3J=10.4$ Hz, $^3J=2.9$ Hz, 1H; CHO-2''), 2.67-2.80 (brs, 1H, OH), 2.41 (dq, $^3J=2.9$ Hz, $^3J=7.0$ Hz, 1H; CH-3''), 1.81 (dd, $^3J=6.8$ Hz, $^4J=1.0$ Hz, 3H; CH₃-10), 1.67-1.80 (m, 3H; CH₂-1'(1), CH₂-2'(1), CH-3'), 1.47-1.62 (m, 2H; CH₂-1'(1), CH-2), 1.09-1.19 (m, 1H; CH₂-2'(1)), 0.99 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-3''), 0.80 (d, $^3J=6.8$ Hz, 3H; CH₃-3'), 0.72 (d, $^3J=6.8$ Hz, 3H; CH₃-2).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 164.6 (C=O), 151.8 (=CH-4''), 143.2 (Fm-C), 143.1 (Fm-C), 143.1 (Fm-C), 141.5 (Fm-C), 141.5 (Fm-C), 141.5 (Fm-C), 141.5 (Fm-C), 132.3 (=CH-4), 132.0 (=CH-9), 131.3 (=CH-7), 128.0 (Fm-CH), 128.0 (Fm-CH), 128.0 (Fm-CH), 127.3 (Fm-CH), 127.3 (Fm-CH), 126.9 (=CH-8), 125.7 (=CH-5), 125.3 (Fm-CH), 125.2 (Fm-CH), 125.2 (Fm-CH), 121.9 (=CH-6), 120.2 (=CH-5''), 120.1 (Fm-CH), 120.1 (Fm-CH), 120.1 (Fm-CH), 83.8 (CHO-2''), 79.5 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=6.2$ Hz, CHOP), 69.6 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=6.2$ Hz; FmCH₂), 69.5 (d, $^3J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=6.2$ Hz; FmCH₂), 67.4 (CHOH), 48.1 (d, $^3J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=5.4$ Hz; Fm-CH), 48.0 (d, $^3J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=5.4$ Hz; Fm-CH), 43.1 (d, $^3J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=3.8$ Hz; CH-2), 34.0 (CH-3'), 30.8 (d, $^3J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=3.8$ Hz, CH₂-1'), 30.5 (CH-3''), 28.7 (CH₂-2'), 18.6 (CH₃-10), 14.8 (CH₃-3'), 10.9 (CH₃-3''), 8.8 (CH₃-2).

³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 0.74.

C₄₉H₅₃O₇P (784.91).

MS (FAB, 3-NBA): 807.0 ([M+Na⁺], 35), 785.0 ([M+H⁺], 5), 313.0 ([C₂₁H₂₉O₂]⁺, 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₄₉H₅₄O₇P [M+H⁺]: ber.: 785.3607

gef.: 785.3621.

Bis(2-cyanoethyl){(1S,2S,3R,4Z,6Z,8Z)-3-hydroxy-2-methyl-1-[(3S,4S)-3-((3S)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-hydropyran-2-yl)-butyl]-deca-4,6,8-trienyl}phosphat (131a)

Alle Operationen werden möglichst unter Lichtausschluss durchgeführt. Zu 3.3 mg (5.55 μmol) des Vinyliodids **124a** wird eine Lösung von 2.6 mg (7.2 μmol) des frisch hergestellten Alkenylstannans **62** in 100 μl trockenem, entgastem DMF und 6 μl trockenem, entgastem THF und dann bei 0 °C 20 μl einer Lösung von 0.3 mg Pd₂dba₃.CHCl₃ in 20 μl in trockenem,

entgastem DMF gegeben. Nach 14 h Rühren bei Raumtemperatur werden gleichzeitig 1 ml einer 1 M Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 1 ml Ethylacetat zugegeben. Die Mischung wird mit dreimal je 5 ml Ethylacetat extrahiert, die versammelten organischen Phasen nacheinander mit 1 ml eines 0.1 M Phosphat-Puffers (pH 7), mit 1 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum bei maximal 30 °C abdestilliert.

Das Rohprodukt (5 mg, dunkelbraunes Öl) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Ethanol/Pyridin 100:5:1 → 90:9:1 (v/v) gereinigt, wobei 1.8 mg erhalten werden. Die endgültige Aufreinigung erfolgt an einer semi-preparativen Reversed-Phase-HPLC-Säule (VP 250/10 NUCLEOSIL 100-5 C18 HD, Fluss 2.5 ml/min, Methode B, UV-Detektion 210 nm).

Ausbeute: 1.2 mg (2.2 μmol, 40 %), farbloses, viskoses Öl.

R_f: 0.31 (CH₂Cl₂/EtOH)= 20:1 (v/v).

t_R: 21.5 min (VP 250/10 NUCLEOSIL 100-5 C18 HD, Fluss 2.5 ml/min, Methode B, UV-Detektion 300 nm)

Methode B: t=0 min, 30% CH₃CN, 70% H₂O → t=19 min, 80% CH₃CN, 20% H₂O → t=34 min, 80% CH₃CN, 20% H₂O → t=35 min, 99% CH₃CN, 1% H₂O.

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.99 (dd, ³J=9.6 Hz, ³J=6.1 Hz, 1H; =CH-4''), 6.60 (t, ³J=11.3 Hz, 1H; =CH-5), 6.49-6.57 (m, 1H; =CH-8), 6.12 (t, ³J=11.3 Hz, 1H; =CH-7), 6.05 (t, ³J=10.8 Hz, 1H; =CH-6), 5.96 (d, ³J=9.6 Hz, 1H; =CH-5''), 5.80 (dq, ³J=14.9 Hz, ³J=6.8 Hz, 1H; =CH-9), 5.42 (t, ³J=9.8 Hz, 1H; =CH-4), 4.92-5.00 (m, 1H; CHOP), 4.47 (t, ³J=9.8 Hz, 1H; CHOH), 4.31-4.41 (m, 4H; OCH₂), 4.08 (dd, ³J=10.4 Hz, ³J=2.9 Hz, 1H; CHO-2''), 2.77-2.92 (m, 4H; CH₂CN), 2.44-2.50 (m, 1H; CH-3''), 1.82 (dd, ³J=6.8 Hz, ⁴J=1.4 Hz, 3H; CH₃-10), 1.75-1.98 (m, 3H; CH₂-1'(1), CH₂-2'(1), CH-3'), 1.45-1.68 (m, 2H; CH₂-1'(1), CH-2), 1.22-1.30 (m, 1H; CH₂-2'(1)), 1.03 (d, ³J=7.2 Hz, 3H; CH₃-3''), 0.92 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-3'), 0.85 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-2).

³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = -0.33.

C₂₇H₃₉N₂O₇P (534.58).

MS (ESI): 557.1 ([M+Na⁺], 19), 313.2 ([C₂₁H₂₉O₂]⁺, 100).

[7-(*tert*-Butyl-diphenylsilanyloxy)-hept-2-ynyl]bis(2-cyano-ethyl)phosphat (132)

Zu einer Lösung von 64 mg (175 μmol) des Alkohols **107** und 25 mg (350 μmol) Tetrazol in 0.75 ml trockenem Acetonitril wird eine Lösung von 95 mg (350 μmol) des Phosphoramidits **117** in 1 ml Acetonitril bei 0 °C zugetropft. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur werden 3.5 ml (0.35mmol) einer 0.1 M Iod-Lösung in Pyridin/THF/Wasser 2:7:1 (v/v) innerhalb von einer Minute zugetropft. Nach 5 min Rühren bei Raumtemperatur wird die tiefrote Lösung unter intensivem Rühren in eine Mischung von 4.4 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 4.4 ml einer 0.1 M Natriumthiosulfatlösung und 30 ml Ethylacetat gegeben. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die farblose Lösung mit zweimal je 30 ml Ethylacetat extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit 30 ml einer 1 M Kaliumdihydrogenphosphatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel nach Zusatz von einigen ml Toluol bei maximal 30 °C im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:3 \rightarrow 1:8 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 72 mg (130 μmol , 74 %), farbloses Öl.

R_f: 0.30 (CH/EE= 1:3 (v/v)).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64-7.67 (m, 4H; Ph-CH), 7.36-7.45 (m, 6H; Ph-CH), 4.73 (dt, ³*J*(¹³C, ³¹P) = 10.6 Hz, ⁴*J* = 2.2 Hz, 2H; CH₂OP-1), 4.24-4.35 (m, 4H; NCCH₂CH₂OP), 3.66-3.70 (m, 2H; CH₂OSi), 2.76 (t, ³*J* = 6.3 Hz, 4H; CH₂CN), 2.23-2.28 (m, 2H; \equiv C-CH₂-4), 1.60-1.67 (m, 4H; CH₂-5, CH₂-6), 1.05 (s, 9H; C(CH₃)₃).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 135.7 (Ph-CH), 134.0 (Ph-C), 129.7 (Ph-CH), 127.8 (Ph-CH), 116.3 (CN), 89.9 (\equiv C-3), 73.7 (d, ³*J*(¹³C, ³¹P) = 6.9 Hz; \equiv C-2), 64.0 (CH₂OSi), 62.4 (d, ²*J*(¹³C, ³¹P) = 4.6 Hz; NCCH₂CH₂O), 57.1 (d, ²*J*(¹³C, ³¹P) = 5.4 Hz; CH₂OP-1), 31.8 (CH₂-6), 27.0 (C(CH₃)₃), 24.9 (CH₂-5), 19.8 (³*J*(¹³C, ³¹P) = 6.9 Hz; CH₂CN), 19.4 (C(CH₃)₃), 18.7 (\equiv C-CH₂).

³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = -1.07.

C₂₉H₃₇N₂O₅PSi (552.67).

MS (FAB, 3-NBA): 575.1 ([M+Na⁺]⁺, 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₂₉H₃₇N₂NaO₅PSi [M+Na⁺]: ber.: 575.2107

gef.: 575.2091.

(2S,3S,4S)-7-Bis-methoxymethoxy-2,4-dimethyl-heptan-1-ol (137)

Der Methoxymethylether **137** wird in völliger Analogie zu **74** ausgehend von 208 mg (0.453 mmol) des Alkohols **78a** hergestellt. Das Produkt **136** wird nach wässriger Aufarbeitung ohne weitere Reinigung roh eingesetzt.

Zu einer Lösung des TBDPS-Ethers **136** werden bei 0 °C 540 µl einer 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in THF (0.54 mmol) zugetropft. Nach 15 h Rühren über Nacht wird nach Zugabe von 10 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung und 10 ml Wasser die Mischung mit dreimal 25 ml Ethylacetat extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit zweimal je 10 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt (245 mg) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 108 mg (0.409 mmol, 90 %), farbloses Öl.

R_f: 0.28 (CH/EE=2:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +73.8$ (c=0.5 in CHCl₃).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.66 (s, 2H; 3-MOM-CH₂), 4.60 (s, 2H; 7-MOM-CH₂), 3.47-3.54 (m, 4H; CH₂OH, CH₂OMOM), 3.41 (s, 3H; 7-MOM-CH₃), 3.37-3.41 (m, 1H; CHOMOM), 3.34 (s, 3H; 3-MOM-CH₃), 2.72-2.83 (brs, 1H; OH), 1.90-1.99 (m, 1H; CH-2), 1.60-1.78 (m, 3H; CH₂-5(1), CH₂-6(1), CH-4), 1.45-1.55 (m, 1H, CH₂-6(1)), 1.08-1.17 (m, 1H, CH₂-5(1)), 0.85 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-4), 0.78 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-2).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 99.1 (CH₂OMOM-7), 96.5 (CH₂OMOM-3), 84.0 (CHOMOM), 68.2 (CH₂OMOM), 65.2 (CH₂OH), 56.3 (CH₃OMOM-3), 55.2 (CH₃OMOM-7), 36.8 (CH-2), 36.0 (CH-4), 29.5 (CH₂-6), 27.5 (CH₂-5), 15.8 (CH₃-4), 10.0 (CH₃-2).

C₁₃H₂₈O₅ (264.36).

MS (FAB, 3-NBA): 287.1 ([M+Na⁺], 86), 265.1 ([M+H⁺], 43), 233.1 ([M-OCH₃]⁺, 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₃H₂₉O₅ [M+H⁺]: ber.: 265.2015

gef.: 265.2026.

Methyl (2Z,4S,5S,6S)-5,9-Bis-methoxymethoxy-4,6-dimethyl-non-2-enoat (139)

Zu einer Suspension von 157 mg (0.594 mmol) des Alkohols **137** und 574 mg (6.83 mmol) NaHCO₃ in 13.5 ml trockenem Dichlormethan werden 1.9 ml (0.891 mmol) einer 15%igen Lösung des Dess-Martin Periodinans in Dichlormethan zugetropft. Nach 90 min Rühren bei Raumtemperatur wird die Mischung zu einer Mischung aus 15 ml einer gesättigten Natriumthiosulfatlösung, 15 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 30 ml Diethylether gegeben. Nach 1 h intensivem Rühren wird das Gemisch mit zweimal 50 ml Diethylether extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum langsam abdestilliert. Das Rohprodukt **138** wird ohne Aufreinigung sofort weiter eingesetzt.

Zu einer Lösung von 630 mg (2.38 mmol) 18-Krone-6 und 0.25 ml (1.19 mmol) [Bis-(2,2,2-trifluorethoxy)-phosphoryl]-essigsäuremethylester in 13 ml trockenem THF werden bei -78 °C 1.78 ml (0.89 mmol) einer 0.5 M Lösung Kaliumhexamethyldisilazid in Toluol während 15 min zugetropft. Nach 35 min Rühren bei -78 °C wird eine Lösung von 56 mg des Aldehyds **138** in 1 ml trockenem THF (und zweimal 0.5 ml zum Nachspülen) während 45 min zugetropft. Nach 3h Rühren bei -78 °C werden bei -78 °C 15 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung langsam zugegeben. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird die Mischung mit 15 ml Wasser verdünnt und mit dreimal je 100 ml Diethylether extrahiert. Die versammelten organischen Phasen werden mit 40 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt (381 mg, bräunliches Öl) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 gereinigt.

Ausbeute: 151 mg (0.475 mmol, 80 % über 2 Stufen), farbloses, leichtbewegliches Öl.

R_f: 0.37 (CH/EE=3:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +64$ (c=0.16 in CHCl₃)

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.16 (dd, ³J=11.7 Hz, ³J=10.4 Hz, 1H; =CH-3), 5.73 (dd, ³J=11.5 Hz, ⁴J=1.0 Hz, 1H; =CH-2), 4.61-4.65 (m, 2H; 5-MOM-CH₂), 4.60 (s, 2H, 9-MOM-CH₂), 3.78-3.86 (m, 1H; CH-4), 3.70 (s, 3H; OCH₃-1), 3.47-3.51 (m, 2H; CH₂OMOM), 3.39 (s, 3H; 5-MOM-CH₃), 3.35 (s, 3H; 9-MOM-CH₃), 3.21 (t, ³J=5.5 Hz, 1H; CHOMOM), 1.57-1.75

(m, 4H ; CH-4, CH-6, CH₂-7(1), CH₂-8(1)), 1.42-1.52 (m, 1H ; CH₂-8(1)), 1.10-1.21 (m, 1H ; CH₂-7(1)), 1.04 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-4), 0.97 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-6).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 166.7 (C=O), 153.8 (=CH-3), 118.2 (=CH-2), 98.5 (5-MOM-CH₂), 96.5 (9-MOM-CH₂), 87.4 (CHOMOM), 68.3 (CH₂OMOM), 56.2 (5-MOM-CH₃), 55.2 (9-MOM-CH₃), 51.2 (OCH₃-1), 36.5 (CH-6), 35.1 (CH-4), 28.6 (CH₂-7), 27.8 (CH₂-8), 16.5 (CH₃-4), 15.3 (CH₃-6).

C₁₆H₃₀O₆ (318.20).

MS (FAB, 3-NBA): 341.1 ([M+Na⁺], 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₆H₃₁O₆ [M+Na⁺]: ber.: 341.1940
gef.: 341.1957.

(5*S*,6*S*)-6-((1*S*)-4-Hydroxy-1-methylbutyl)-5-methyl-5,6-dihydro-pyran-2-on (140)

151 mg (0.475 mmol) des Esters **139** werden mit in einer Lösung von 7.5 ml einer 1 M wässrigen Salzsäure und 15 ml THF 15 h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 30 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben, das Gemisch mit dreimal je 30 ml Diethylether extrahiert. Die versammelten organischen Phasen werden mit 20 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt (94 mg, bräunliches Öl) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 2:5 gereinigt.

Ausbeute: 83 mg (0.418 mmol, 88 %), farbloses, hochviskoses Öl.

R_f: 0.25 (CH/EE= 2:1 (v/v)).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.98 (dd, ³J=9.6 Hz, ³J=6.5 Hz, 1H; =CH-4), 5.94 (dd, ³J=9.6 Hz, ⁴J=0.5 Hz, 1H; =CH-3), 3.99 (dd, ³J=10.4 Hz, ³J=3.1 Hz, 1H; CH-O), 3.60-3.69 (m, 2H, CH₂OH), 2.46 (dq, ³J=3.1 Hz, ³J=6.6 Hz, 1H; CH-5), 1.79-1.96 (m, 2H; CH-1', CH₂-3'(1)), 1.64-1.75 (m, 1H, CH₂-2'(1)), 1.47-1.58 (m, 1H, CH₂-3'(1)), 1.16-1.27 (m, 1H, CH₂-2'(1)), 1.01 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-5), 0.90 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-1').

^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 165.0 (C=O), 152.1 (=CH-4), 120.0 (=CH-3), 84.0 (CHO-6), 63.1 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 33.8 (CH-1'), 30.5 (C-5), 29.7 ($\text{CH}_2\text{-3'}$), 28.6 ($\text{CH}_2\text{-2'}$), 14.7 ($\text{CH}_3\text{-5}$), 10.9 ($\text{CH}_3\text{-1'}$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (198.26)

MS (FAB, 3-NBA): 221.0 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, 60), 199.1 ($[\text{M}+\text{H}^+]$, 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: ber.: 199.1334
gef.: 199.1322.

Bis-(9H-fluoren-9-ylmethyl)diisopropylamidophosphit (141)¹⁶⁴

Für die NMR-Spektroskopie wird das CDCl_3 vor Gebrauch über eine kurze Säule aus basischem Aluminiumoxid filtriert. Das Kieselgel wird vor Gebrauch solange mit dem Laufmittel konditioniert, bis ein deutlicher Dimethylethylamingeruch im Eluat wahrnehmbar ist.

Zu einer Lösung von 4.44 g (22.6 mmol) 9-Fluorenylmethanol und 5.88 ml (41.6 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin in 25 ml trockenem THF werden bei 0 °C 2.28 g (11.3 mmol) Diisopropylaminophosphodichloridit¹⁷⁹ zugetropft. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Mischung filtriert, mit 200 ml Ethylacetat und mit soviel 1 M Phosphatpuffer (pH 7) versetzt, dass der pH-Wert der wässrigen Phase ca. 7 beträgt, mit dreimal je 150 ml Ethylacetat extrahiert, die versammelten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum bei maximal 30 °C abdestilliert.

Das Rohprodukt (5.9 g) wird bei Bedarf wie folgt aufgereinigt: 1 g des Rohproduktes wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan / Ethylacetat / Dimethylethylamin 20:1:0.2 (v/v) gereinigt.

Ausbeute:¹⁸¹ 551 mg (1.06 mmol; 53 %); leicht gelbliches, viskoses Öl.

R_f: 0.6 (CH/EE/EtMe₂N) = 20:1:0.2 (v/v)).

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.74 (t, $^3J=6.8$ Hz, 4H; Fm-ar-CH), 7.62-7.66 (m, 4H; Fm-ar-CH), 7.34-7.40 (m, 4H; Fm-ar-CH), 7.28 (dq, $^3J=7.6$ Hz, $^4J=1.2$ Hz, 4H; Fm-ar-CH), 4.17 (t, $^3J=7.0$ Hz, 2H; Fm-CH), 4.00 (dt, $^2J=10.0$ Hz, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H})=^3J(^1\text{H}, ^{31}\text{P})=6.6$ Hz, 2H; Fm-CH₂),

3.80 (dt, $^2J=10.0$ Hz, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H})=^3J(^1\text{H}, ^{31}\text{P})=7.2$ Hz, 2H; Fm-CH₂), 3.60-3.70 (m, 2H, CHN), 1.15 (d, $^3J=6.8$ Hz, 12H; CH₃).

^{13}C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 144.8 (Fm-C), 144.5 (Fm-C), 141.3 (Fm-C), 141.1 (Fm-C), 127.3 (Fm-CH), 127.3 (Fm-CH), 126.8 (Fm-CH), 126.7 (Fm-CH), 125.4 (Fm-CH), 125.1 (Fm-CH), 119.8 (Fm-CH), 119.7 (Fm-CH), 66.0 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=16.9$ Hz; FmCH₂), 49.3 (d, $^3J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=7.7$ Hz; Fm-CH), 43.2 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=12.3$ Hz; CH(CH₃)₂), 24.8 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=6.9$ Hz; CH(CH₃)₂).

^{31}P (162 MHz, CDCl₃): δ = 147.3.

C₃₄H₃₆NO₂P (521.63).

Bis-(9H-fluoren-9-ylmethyl){(4S)-4-[(2S,3S)-3-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]-pentyl}phosphat (142)

Zu einer Lösung von 20 mg (0.1 mmol) des Alkohols **140** und 21 mg (0.3 mmol) Tetrazol in 2 ml trockenem Dichlormethan wird bei 0 °C eine Lösung von 209 mg (0.4 mmol) des Phosphoramidits **141** in 2 ml trockenem Dichlormethan zugetropft. Nach 4.5 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Mischung auf -78 °C abgekühlt und mit 247 mg meta-Chlorperbenzoesäure (Reinheit 70%, 1 mmol) versetzt. Nach 90 min Rühren bei 0 °C wird die Lösung mit zweimal je 15 ml einer 10%igen Natriumhydrogensulfit-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mit dreimal je 50 ml Dichlormethan reextrahiert, die versammelten organischen Phasen nacheinander mit 8 ml einer 1 M Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung, 20 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal je 10 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt (243 mg, gelbes Öl) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 → 2:3 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 56 mg (88 µmol, 88 %), leicht gelbliches, hochviskoses Öl.

R_f: 0.19 (CH/EE)= 2:3 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +44.8$ (c=0.25 in CHCl₃)

^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.72$ (t, $^3J=7.6$ Hz, 4H; Fm-CH), 7.56 (d, $^3J=7.6$ Hz, 2H; Fm-CH), 7.50 (d, $^3J=7.6$ Hz, 2H; Fm-CH), 7.23-7.41 (m, 8H; Fm-CH), 6.97 (dd, $^3J=9.4$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, 1H; =CH-4'), 5.96 (d, $^3J=9.4$ Hz, 1H; =CH-5'), 4.22-4.31 (m, 4H; Fm-CH₂(4)), 4.13-4.17 (m, 2H; Fm-CH(2)), 3.94 (dd, $^3J=10.6$ Hz, $^3J=3.2$ Hz, 1H; CHO-2'), 3.84-3.93 (m, 2H; CH₂OP), 2.43 (dq, $^3J=2.9$ Hz, $^3J=6.7$ Hz, 1H; CH-3'), 1.65-1.90 (m, 3H; CH₂-2(1), CH₂-3(1), CH-4), 1.49-1.60 (m, 1H; CH₂-2(1)), 1.09-1.21 (m, 1H, CH₂-3(1)), 1.00 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-3'), 0.83 (d, $^3J=6.7$ Hz, 3H; CH₃-4).

^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.7$ (C=O), 151.9 (=CH-4'), 143.3 (Fm-C), 143.2 (Fm-C), 143.2 (Fm-C), 141.5 (Fm-C), 128.0 (Fm-CH), 128.0 (Fm-CH), 127.2 (Fm-CH), 127.2 (Fm-CH), 125.2 (Fm-CH), 120.1 (CH-5'), 120.1 (Fm-CH), 120.1 (Fm-CH), 83.7 (CHO-2'), 69.2 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=6.2$ Hz; FmCH₂), 68.2 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=6.2$ Hz; CH₂OP), 48.1 (d, $^3J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=8.0$ Hz; Fm-CH), 33.7 (CH-4), 30.5 (CH-3'), 28.6 (CH₂-3), 27.4 (d, $^3J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=6.9$ Hz; CH₂-2), 14.6 (CH₃-4), 10.9 (CH₃-3').

^{31}P (162 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.50$.

$\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{P}$ (634.25).

MS (FAB, 3-NBA): 657.1 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, 100), 635.1 ($[\text{M}+\text{H}^+]$, 77).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{NaO}_6\text{P}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: ber.: 657.2382
gef.: 657.2393.

(Triethylammonium)monohydrogen{(4*S*)-4-[(2*S*,3*S*)-3-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]-pentyl}phosphat (143)

Zu einer Lösung von 96 mg (0.151 mmol) des Phosphotriesters **142** in 4 ml trockenem Acetonitril wird bei 0 °C 0.84 ml (6.04 mmol) trockenes Triethylamin getropft. Nach 5 min wird bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach 18 h wird nach Zugabe von 2 ml Toluol das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur entfernt. Das Rohprodukt wird in 10 ml Millipore-Wasser und 5 ml Diethylether aufgenommen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und noch mal mit 5 ml Diethylether gewaschen. Eventuell muß dieser Vorgang wiederholt werden, bis laut Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel Ethylacetat) kein fluorenylmethylhaltiges Material in der wässrigen Phase mehr nachgewiesen werden kann. Die wässrige Phase wird lyophilisiert.

Ausbeute: 43 mg (0.113 mmol, 75 %), farbloses, zähes Öl.

R_f: 0 (EE).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +104$ (c=0.45 in MeOH)

¹H (400 MHz, d⁴-Methanol): $\delta = 7.16$ (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, 1H; =CH-4'), 5.93 (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^4J=0.8$ Hz, 1H; =CH-5'), 4.08 (dd, $^3J=10.4$ Hz, $^3J=2.9$ Hz, 1H; CH-O), 3.90 (q, $^3J(\text{H,H})=^4J(\text{H,P})=6.5$ Hz, 2H; CH₂-O), 3.18 (q, $^3J=7.2$ Hz, 6H; CH₂-N), 2.59 (dq, $^3J=3.1$ Hz, $^3J=6.8$ Hz, 1H; CH-3'), 1.75-2.00 (m, 3H, CH-4; CH₂-2(1), CH₂-3(1)), 1.57-1.69 (m, 1H; CH₂-2(1)), 1.23-1.32 (m, 1H; CH₂-3(1)), 1.31 (t, $^3J=7.4$ Hz, 9H; CH₃(CH₂-N)), 1.01 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-3'), 0.95 (d, $^3J=6.8$ Hz, 3H; CH₃-4).

¹³C (100.6 MHz, d⁴-Methanol): $\delta = 167.2$ (C=O), 155.0 (=CH-4'), 120.0 (=CH-5'), 85.5 (CH-2'), 66.6 (d, $^2J(^{13}\text{C,P})=5.4$ Hz; CH₂O), 47.5 (CH₂N), 34.9 (CH-4), 31.6 (CH-2'), 29.8 (CH₂-3), 28.9 (d, $^3J(^{13}\text{C,P})=7.7$ Hz; CH₂-2), 14.8 (CH₃-4), 10.9 (CH₃-3'), 9.1 (CH₃CH₂-N).

³¹P (162 MHz, d⁴-Methanol): $\delta = 1.86$.

C₁₁H₁₉O₆P (278.24).

MS (FAB, 3-NBA): 380.1 ([M+HNEt₃⁺], 100), 301.0 ([M+Na⁺], 82), 279.0 ([M+H⁺], 64).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₁H₂₀O₆P [M+H⁺]: ber.: 279.0998
gef.: 279.1009.

(4*S*,5*S*,6*S*,9*S*,10*S*,11*S*)-Cytostatin (20a)

Zu einer Lösung von 11.7 mg (15 μmol) des Phosphotriesters **131b** in 2.5 ml trockenem Acetonitril wird bei 0 °C 0.55 ml trockenes Triethylamin getropft. Nach 5 min wird bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach 20 h wird nach Zugabe von 1 ml Toluol das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur entfernt. Das Rohprodukt wird in 10 ml Millipore-Wasser und 5 ml Diethylether aufgenommen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und nochmal mit 5 ml Diethylether gewaschen. Eventuell muß dieser Vorgang wiederholt werden, bis laut Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel Ethylacetat) kein fluorenylmethylhaltiges Material in der wässrigen Phase mehr nachgewiesen werden kann. Die wässrige Phase wird lyophilisiert.

Ausbeute: 8 mg (15 μmol , quant.), hellgelbes, amorphes Pulver, laut ¹H-NMR das Monotriethylammoniumsalz.

Das Natriumsalz **20a** wird durch Ionenaustausch aus dem Triethylammoniumsalz **144** wie folgt hergestellt. Eine Säule aus Ionentauscherharz (Dowex 50W2, 50-100 mesh, stark sauer, Durchmesser 0.8 cm, Höhe 10 cm) wird mit folgenden Lösungen nacheinander gespült: Methanol/Wasser 1:1 (v/v), 1 M NaHCO₃-Lösung (CO₂-Entwicklung !), Wasser (Millipore-Qualität), Methanol/Wasser 1:1 (v/v). Das Triethylammoniumsalz wird in wenig Methanol gelöst, auf die Säule aufgetragen und mit Methanol/Wasser 1:1 (v/v) eluiert (Schwerkraft).

Ausbeute: 5.7 mg (12.7 µmol, 85 %), hellgelbes, amorphes Pulver.

R_f: 0 (Ethylacetat).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +46$ (c=0.285 in Methanol).

¹H (400 MHz, d⁴-Methanol): ¹⁸⁰ δ = 7.15 (dd, ³J=9.6 Hz, ³J=6.6 Hz, 1H; =CH-3), 6.59 (t, ³J=11.5 Hz, 1H; =CH-2), 6.54-6.62 (m, 1H; =CH-16), 6.26 (t, ³J=11.1 Hz, 1H; =CH-14), 5.99 (t, ³J=11.5 Hz, 1H; =CH-15), 5.93 (dd, ³J=9.6 Hz, ⁴J=0.6 Hz, 1H; =CH-2), 5.76 (dq, ³J=14.9 Hz, ³J=6.8 Hz, 1H; =CH-17), 5.41 (t, ³J=10.2 Hz, 1H; =CH-12), 4.59 (t, ³J=10.0 Hz, 1H; CHOH), 4.48-4.55 (m, 1H; CHOP), 4.11 (dd, ³J=10.2 Hz, ³J=2.9 Hz, 1H; CHO-5), 2.58 (dq, ³J=3.1 Hz, ³J=7.0 Hz, 1H; CH-4), 1.96-2.05 (m, 1H; CH₂-8(1)), 1.75-1.86 (m, 2H; CH-6; CH₂-7(1)), 1.80 (dd, ³J=6.8 Hz, ⁴J=1.0 Hz, 3H; CH₃-18), 1.46-1.58 (m, 2H; CH-10, CH₂-8(1)), 1.24-1.30 (m, 1H; CH₂-7(1)), 1.01 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-19), 0.97 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-20), 0.80 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-21).

¹³C (100.6 MHz, d⁴-Methanol): δ = 167.1 (C=O), 154.9 (=CH-3), 133.7 (=CH-12), 132.0 (=CH-17), 131.5 (=CH-15), 127.9 (=CH-16), 126.3 (=CH-13), 123.3 (=CH-14), 119.9 (=CH-2), 85.4 (CHO-5), 75.2 (d, CHOP), 68.7 (CHOH), 43.9 (CH-2), 35.2 (CH-6), 31.5 (CH₂-8), 31.4 (CH-4), 29.2 (CH₂-7), 18.4 (CH₃-18), 14.7 (CH₃-20), 10.9 (CH₃-19), 9.1 (CH₃-21).

³¹P (162 MHz, d⁴-Methanol): δ = 3.96.

C₂₁H₃₃O₇P (428.46).

MS (FAB, 3-NBA): 473.0 ([M-H⁺+2Na⁺], 100), 451.0 ([M+Na⁺], 96).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₂₁H₃₃NaO₇P [M+Na⁺]:
ber.: 451.1862
gef.: 451.1873.

Isoliertes Cytostatin 20

Die Probe wurde freundlicherweise von Prof. M. Ishizuka zur Verfügung gestellt und war leider stark verunreinigt. Deshalb werden in den NMR-Spektren die Verunreinigungspeaks nicht berücksichtigt. Die Zuordnung geschieht in Anlehnung an die publizierten Daten.⁸³ Der gemessene Drehwert bezieht sich auf die verunreinigte Probe.

R_f: 0 (Ethylacetat).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +20$ (c=0.285 in Methanol).

¹H (400 MHz, d⁴-Methanol): ¹⁸⁰ δ = 7.15 (dd, ³J=9.6 Hz, ³J=6.5 Hz, 1H; =CH-3), 6.53-6.61 (m, 2H; =CH-2, =CH-16), 6.30 (t, ³J=11.1 Hz, 1H; =CH-14), 5.96 (t, ³J=11.3 Hz, 1H; =CH-15), 5.92 (dd, ³J=9.6 Hz, ⁴J=0.6 Hz, 1H; =CH-2), 5.75 (dq, ³J=14.7 Hz, ³J=6.8 Hz, 1H; =CH-17), 5.42 (t, ³J=10.8 Hz, 1H; =CH-12), 4.64 (t, ³J=9.6 Hz, 1H; CHOH), 4.43-4.51 (m, 1H; CHOP), 4.11 (dd, ³J=10.2 Hz, ³J=2.7 Hz, 1H; CHO-5), 2.55-2.60 (m, 1H; CH-4), 2.06-2.16 (m, 1H; CH₂-8(1)), 1.74-1.82 (m, 2H; CH-6; CH₂-7(1)), 1.80 (dd, ³J=6.5 Hz, ⁴J=1.0 Hz, 3H; CH₃-18), 1.28-1.55 (m, 3H; CH-10, CH₂-7(1), CH₂-8(1)), 1.00 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-19), 0.98 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-20), 0.77 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-21).

¹³C (100.6 MHz, d⁴-Methanol): δ = 167.5 (C=O), 155.0 (=CH-3), 134.8 (=CH-12), 131.8 (=CH-17), 131.2 (=CH-15), 128.2 (=CH-16), 126.0 (=CH-13), 124.0 (=CH-14), 120.1 (=CH-2), 85.6 (CHO-5), 73.4 (d, CHOP), 68.9 (CHOH), 43.7 (CH-2), 35.6 (CH-6), 31.6 (CH₂-8), 31.6 (CH-4), 29.1 (CH₂-7), 18.5 (CH₃-18), 14.9 (CH₃-20), 11.0 (CH₃-19), 9.1 (CH₃-21).

³¹P (162 MHz, d⁴-Methanol): δ = 6.9.

6.5. Versuche zu Kapitel 4.2.2

(4*R*,5*S*)-3-[(2*S*,3*S*,4*S*)-3-Hydroxy-2,4-dimethylhept-6-enoyl]-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on (147a)

Zu einer Lösung von 2.0 ml (23.3 mmol) Oxalylchlorid in 25 ml trockenem Dichlormethan wird eine Lösung von 2.1 ml (29.3 mmol) trockenem DMSO in 5 ml trockenem Dichlormethan bei -78 °C getropft. Nach 1 h Rühren bei -78 °C wird eine Lösung von 1.83 g (18.3 mmol) des Alkohols **69** in 5 ml trockenem Dichlormethan bei -78 °C getropft. Nach 2.5

h Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 12.7 ml (91.5 mmol) trockenes Triethylamin bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit 100 ml einer 1.0 M wässrigen KH_2PO_4 -Lösung versetzt und nach Abtrennen der organischen Phase einmal mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die versammelten organischen Phasen werden mit 5 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über möglichst wenig Natriumsulfat getrocknet, und dann mit frisch aktiviertem Molsieb (4Å , grobkörnig) versetzt. Nach 5 min Rühren wird die Suspension unter Argon auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt.

Zu einer Lösung von 2.84 g (12.2 mmol) des *N*-Propionyloxazolidinons **46** in 24 ml trockenem Dichlormethan werden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ nacheinander 3.71 ml (14.6 mmol) frisch destilliertes Dibutylboryltriflat und 2.4 ml (14.0 mmol) trockenes (*N,N*)-Diisopropylethylamin zugetropft. Nach 45 min Rühren bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. In 36.6 ml (36.6 mmol) einer ebenfalls auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten 1.0 M Lösung von Diethylaluminiumchlorid in Hexan wird mittels einer Überführungskanüle die obige Aldehyd-Lösung gegeben. Die gelbe Lösung wird nach 5 min Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mittels einer Überführungskanüle in die kalte Enolat-Lösung gegeben. Nach 2h 40min Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird eine Lösung von 9 ml 30%ige H_2O_2 und 45 ml Methanol langsam zugegeben. Nach weiteren 10 min wird die Mischung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgetaut und bei dieser Temperatur weitere 30 min gerührt.

Die Mischung wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit Diethylether extrahiert. Nach Waschen der versammelten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung wird die Waschphase nochmal mit verdünnter HCl angesäuert, mit Diethylether extrahiert, und die organische Phase nochmal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die versammelten organischen Phasen werden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt (5 g) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 \rightarrow 2:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 1.37 g (4.13 mmol, 34 %), weißer Feststoff.

R_f: 0.45 (CH/EE= 2:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +47.6$ (c=0.25 in CHCl_3)

Smp. $75.2\text{ }^{\circ}\text{C}$

^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36\text{--}7.45$ (m, 3H; Ph-CH), $7.29\text{--}7.32$ (m, 2H; Ph-CH), 5.80 (dddd, $^3J=16.8\text{ Hz}$, $^3J=10.2\text{ Hz}$, $^3J=8.0\text{ Hz}$, $^3J=6.3\text{ Hz}$, 1H; =CH), 5.68 (d, $^3J=7.2\text{ Hz}$, 1H;

PhCHO), 5.00-5.10 (m, 2H; =CH₂), 4.78 (quint, ³J=6.6 Hz, 1H; NCH), 4.16 (quint, ³J=6.5 Hz, 1H; CH-2'), 3.47 (t, ³J=5.9 Hz, 1H; CHOH), 2.41-2.48 (m, 1H ; CH₂-5'(1)), 1.91-2.00 (m, 1H ; CH₂-5'(1)), 1.65-1.75 (m, 1H; CH-4'), 1.29 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-2'), 0.95 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-4'), 0.92 (d, ³J=6.5 Hz, 3H; CH₃-4).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 177.5 (O=C-1), 153.1 (O=C-1'), 137.2 (=CH), 133.1 (Ph-C), 129.0 (Ph-CH), 128.9 (Ph-CH), 125.8 (Ph-CH), 116.4 (=CH₂), 79.2 (CHOH), 79.0 (CHOPh), 55.1 (CHN), 39.8 (CH-2'), 36.6 (CH-4'), 35.6 (CH₂-5'), 16.5 (CH₃-4'), 15.6 (CH₃-2'), 14.6 (CH₃-4).

C₁₉H₂₅NO₄ (331.41).

MS (FAB, 3-NBA): 354.1 ([M+Na⁺], 53), 332.1 ([M+H⁺], 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₉H₂₆NO₄ [M+H⁺]: ber.: 332.1862
gef.: 332.1848.

(4R,5S)-3-[(2S,3R,4S)-3-Hydroxy-2,4-dimethylhept-6-enoyl]-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on (147b)

Als Nebenprodukt bei der Herstellung von **147a** wird das non-Evans syn-Aldol-Addukt **147b** isoliert.

Ausbeute: 0.86 g (2.60 mmol, 21 %), weißer, wachsartiger Feststoff.

R_f: 0.37 (CH/EE= 2:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 39$ (c=0.52 in CHCl₃)

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37-7.44 (m, 3H; Ph-CH), 7.28-7.32 (m, 2H; Ph-CH), 5.78 (dddd, ³J=16.8 Hz, ³J=10.0 Hz, ³J=7.4 Hz, ³J=6.5 Hz, 1H; =CH), 5.68 (d, ³J=7.2 Hz, 1H; PhCHO), 5.00-5.10 (m, 2H; =CH₂), 4.78 (quint, ³J=6.6 Hz, 1H; NCH), 4.10 (dq, ³J=4.3 Hz, ³J=6.8 Hz 1H; CH-2'), 3.74 (dd, ³J=6.8 Hz, ³J=4.3 Hz 1H; CHOH), 2.19-2.26 (m, 1H ; CH₂-5'(1)), 1.91-2.00 (m, 1H ; CH₂-5'(1)), 1.63-1.78 (m, 1H; CH-4'), 1.25 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-2'), 1.00 (d, ³J=6.6 Hz, 3H; CH₃-4'), 0.90 (d, ³J=6.6 Hz, 3H; CH₃-4).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 177.2 (O=C-1), 152.7 (O=C-1'), 136.7 (=CH), 133.3 (Ph-C), 129.0 (Ph-CH), 128.9 (Ph-CH), 125.8 (Ph-CH), 116.5 (=CH₂), 79.0 (CHOPh), 75.0 (CHOH),

55.0 (CHN), 40.1 (CH-2'), 37.9 (CH₂-5'), 35.6 (CH-4'), 15.1 (CH₃-4'), 14.7 (CH₃-4), 11.7 (CH₃-2').

C₁₉H₂₅NO₄ (331.41).

MS (FAB, 3-NBA): 354.1 ([M+Na⁺], 100), 332.1 ([M+H⁺], 86).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₉H₂₆NO₄ [M+H⁺]: ber.: 332.1862

gef.: 332.1857.

(4S)-3-[(2R,3R,4S)-3-Hydroxy-2,4-dimethylhept-6-enoyl]-4-Isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (147d)

Das Aldoladdukt **147d** wird in völliger Analogie zu **147a** ausgehend von 436 mg (4.35 mmol) des Alkohols **69** und 537 mg (2.9 mmol) des *N*-Propionyloxazolidinon **148** hergestellt.

Ausbeute: 317 mg. Das Produkt ist mit dem durch Säulenchromatographie nicht abtrennbaren *N*-Propionyloxazolidinon **148** verunreinigt und wird deshalb erst auf der nächsten Stufe vollständig charakterisiert.

R_f: 0.59 (CH/EE= 2:1 (v/v)).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.73-5.88 (m, 1H; =CH), 4.99-5.07 (m, 2H; =CH₂), 4.40-4.45 (m, 1H; NCH), 4.20-4.29 (m, 2H, CH₂O), 4.04 (dq, ³J=8.6 Hz, ³J=6.8 Hz 1H; CH-2'), 3.63 (dd, ³J=8.6 Hz, ³J=3.3 Hz, 1H; CHOH), 2.41 (dsept, ³J=3.9 Hz, ³J=7.0 Hz, 1H, iPr-CH), 2.16-2.23 (m, 1H ; CH₂-5'(1)), 1.99-2.07 (m, 1H ; CH₂-5'(1)), 1.73 (dsext, ³J=3.3 Hz, ³J=6.8 Hz, 1H; CH-4'), 1.11 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-2'), 0.93 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-4'), 0.91 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; iPr-CH₃(3)), 0.89 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; iPr-CH₃(3)).

C₁₅H₂₅NO₄ (283.36).

MS (FAB, 3-NBA): 307.0 ([M+Na⁺], 100), 284.1 ([M+H⁺], 33).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₅H₂₆NO₄ [M+H⁺]: ber.: 284.1862

gef.: 284.1841.

(4*R*,5*S*)-3-[(2*S*,3*S*,4*S*)-3-(Methoxymethoxy)-2,4-dimethylhept-6-enoyl]-4-methyl-5-phenyl 1,3-oxazolidin-2-on (149a)

Zu einer Lösung von 1.30 g (3.92 mmol) des Aldols **147a** in 9.4 ml trockenem Dichlormethan und 8.7 ml (51 mmol) (*N,N*)-Diisopropylethylamin werden bei 0 °C 3.0 ml (39 mmol) (Chlormethyl)methylether getropft. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wird die Lösung bei Raumtemperatur 18 h gerührt. Die orangegelbe Lösung wird mit 50 ml einer 1 M Kaliumdihydrogenphosphatlösung versetzt und mit dreimal je 100 ml Diethylether extrahiert. Die versammelten organischen Phasen werden mit 50 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 1.34 g (3.57 mmol, 91 %), viskoses, farbloses Öl.

R_f: 0.47 (CH/EE= 3:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +52$ (c=0.505, CHCl₃)

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.43 (m, 3H; Ph-CH), 7.28-7.31 (m, 2H; Ph-CH), 5.80 (dddd, ³J=17.0 Hz, ³J=10.2 Hz, ³J=7.6 Hz, ³J=6.5 Hz, 1H; =CH), 5.65 (d, ³J=7.4 Hz, 1H; PhCHO), 4.98-5.08 (m, 2H; =CH₂), 4.78 (quint, ³J=7.0 Hz, 1H; NCH), 4.65 (d, ²J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 4.52 (d, ²J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 4.33 (dq, ³J=8.9 Hz, ³J=7.0 Hz, 1H; CH-2'), 3.76 (dd, ³J=8.8 Hz, ³J=2.5 Hz, 1H; CHOMOM), 3.33 (s, 3H; MOM-CH₃), 2.34-2.42 (m, 1H ; CH₂-5'(1)), 1.90-1.99 (m, 1H ; CH₂-5'(1)), 1.82 (dsxt, ³J=3.7 Hz, ³J=6.6 Hz 1H; CH-4'), 1.16 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-2'), 1.02 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-4'), 0.88 (d, ³J=6.5 Hz, 3H; CH₃-4).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 176.0 (O=C-1), 152.8 (O=C-1'), 137.8 (=CH), 133.6 (Ph-C), 128.9 (Ph-CH), 128.8 (Ph-CH), 125.8 (Ph-CH), 116.0 (=CH₂), 98.5 (CH₂OMOM), 85.7 (CHOMOM), 78.7 (CHOPh), 56.2 (CH₃OMOM), 54.9 (CHN), 40.9 (CH-2'), 35.5 (CH₂-5'), 34.8 (CH-4'), 17.1 (CH₃-4'), 15.0 (CH₃-2'), 14.7 (CH₃-4).

C₂₁H₂₉NO₅ (375.46).

MS (FAB, 3-NBA): 398.1 ([M+Na⁺], 20), 376.1 ([M+H⁺], 27), 344.1 ([M-CH₃O]⁺, 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₂₁H₃₀NO₅ [M+H⁺]: ber.: 376.2124

gef.: 376.2115.

(4*R*,5*S*)-3-[(2*S*,3*R*,4*S*)-3-(Methoxymethoxy)-2,4-dimethylhept-6-enoyl]-4-methyl-5-phenyl 1,3-oxazolidin-2-on (149b)

Die Verbindung wird in völliger Analogie zu **149a** ausgehend von 331 mg (1.00 mmol) des Aldoladdukts **147b** hergestellt. Das Rohprodukt (gelbes Öl, 361 mg) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 → 2:1 (v/v) gereinigt. Ausbeute: 332 mg (0.88 mmol, 88 %), viskoses, farbloses Öl.

R_f: 0.4 (CH/EE= 4:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +57.6$ (c=0.205 in CHCl₃)

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36-7.44 (m, 3H; Ph-CH), 7.28-7.32 (m, 2H; Ph-CH), 5.70-5.80 (m), 5.66 (d, ²J=7.4 Hz, 1H; PhCHO), 4.98-5.06 (m, 2H; =CH₂), 4.79 (dq, ²J=7.4 Hz, ²J=6.6 Hz, 1H; NCH), 4.66 (s, 2H; MOM-CH₂), 4.11 (quint, ²J=7.0 Hz, 1H; CH-2'), 3.83 (dd, ²J=7.0 Hz, ²J=3.7 Hz, 1H; CHOMOM), 3.39 (s, 3H; MOM-CH₃), 2.24-2.32 (m, 1H; CH₂-5'(1)), 1.94-2.03 (m, 1H; CH₂-5'(1)), 1.60-1.70 (m, 1H; CH-4'), 1.27 (d, ²J=6.8 Hz, 3H; CH₃-2'), 0.95 (d, ²J=6.8 Hz, 3H; CH₃-4'), 0.88 (d, ²J=6.6 Hz, 3H; CH₃-4).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 175.7 (O=C-1), 152.8 (O=C-1'), 137.6 (=CH), 133.5 (Ph-C), 128.9 (Ph-CH), 128.8 (Ph-CH), 125.8 (Ph-CH), 116.2 (=CH₂), 98.6 (CH₂OMOM), 83.4 (CHOMOM), 79.0 (CHOPh), 56.2 (CH₃OMOM), 54.9 (CHN), 41.0 (CH-2'), 38.4 (CH₂-5'), 37.1 (CH-4'), 14.7 (CH₃-4), 14.6 (CH₃-4'), 14.1 (CH₃-2').

C₂₁H₂₉NO₅ (375.46).

MS (FAB, 3-NBA): 398.1 ([M+Na⁺], 92), 376.1 ([MH⁺], 13), 344.1 ([M-CH₃O]⁺, 86), 314.1 ([M-C₂H₅O₂]⁺, 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₂₁H₃₀NO₅ [M+H⁺]: ber.: 376.2124
gef.: 376.2140.

(4*S*)-4-Isopropyl-3-[(2*R*,3*R*,4*S*)-3-(methoxymethoxy)-2,4-dimethylhept-6-enoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (149d)

Die Verbindung wird in völliger Analogie zu **149a** ausgehend von 294 mg des Aldoladdukts **147d** hergestellt. Das Rohprodukt (gelbes Öl, 330 mg) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 → 4:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 313 mg (0.96 mmol, 36 % über 2 Stufen), weißer, wachsartiger Feststoff.

R_f: 0.48 (CH/EE= 3:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +65$ (c=0.3 in CHCl₃)

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.73-5.84 (m, 1H; =CH), 5.00-5.08 (m, 2H; =CH₂), 4.63 (d, ²J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 4.49 (d, ²J=6.5 Hz, 1H; MOM-CH₂(1)) 4.40-4.47 (m, 1H; NCH), 4.17-4.27 (m, 3H; CH-2', CH₂-5), 3.81 (dd, ³J=9.4 Hz, ³J=1.8 Hz, 1H; CHOMOM), 3.33 (s, 3H, MOM-CH₃), 2.23-2.40 (m, 2H; iPr-CH, CH₂-5'(1)), 2.00-2.09 (m, 1H ; CH₂-5'(1)), 1.67-1.77 (m, 1H ;CH-4'), 1.08 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-2'), 0.95 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-4'), 0.91 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; iPr-CH₃(3)), 0.88 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; iPr-CH₃(3)).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 176.3 (O=C-1), 153.8 (O=C-1'), 137.7 (=CH), 116.3 (=CH₂), 98.6 (CH₂OMOM), 84.0 (CHOMOM), 62.8 (CH₂-5), 58.7 (CHN), 56.0 (CH₃OMOM), 41.1 (CH-2'), 38.8 (CH₂-5'), 34.6 (CH-4'), 28.2 (iPr-CH), 18.2 (iPr-CH₃), 15.0 (CH₃-2'), 14.4 (iPr-CH₃), 13.6 (CH₃-4').

C₁₇H₂₉NO₅ (327.42).

MS (FAB, 3-NBA): 350.1 ([M+Na⁺], 30), 328.1 ([MH⁺], 42), 296.1 ([M-OCH₃]⁺, 100), 266.1 ([M-C₂H₅O₂]⁺, 66).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₇H₃₀NO₅ [M+H⁺]: ber.: 328.2124
gef.: 328.2146.

(2*R*,3*S*,4*S*)-3-(Methoxymethoxy)-2,4-dimethylhept-6-en-1-ol (**150a**)

Zu einer Lösung von 1.30 g (3.45 mmol) des Oxazolidinons **149a** in 70 ml trockenem Diethylether und 68 µl (3.8 mmol) Wasser werden bei 0 °C 1.9 ml (3.8 mmol) einer 2 M Lösung von Lithiumborhydrid in THF während 10 min getropft. Nach 1 h 50 min Rühren bei Raumtemperatur werden nacheinander 7 ml einer 1 M wässrigen NaOH-Lösung und 12 ml deionisiertem Wasser vorsichtig zugegeben. Nach 15 min bei Raumtemperatur wird die Lösung mit dreimal je 50 ml Diethylether extrahiert. Die versammelten organischen Phasen

werden mit 50 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum langsam abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan/Diethylether 1:1 → 1:2 (v/v) gereinigt. Ausbeute: 439 mg (2.17 mmol, 63 %), farbloses, leichtbewegliches Öl.

R_f: 0.36 (CH/EE=2:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 51.6$ (c=0.5 in CHCl₃)

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.77 (dddd, ³J=16.8 Hz, ³J=10.2 Hz, ³J=7.4 Hz, ³J=6.1 Hz, 1H; =CH), 4.98-5.05 (m, 2H; =CH₂), 4.68 (s, 2H; MOM-CH₂), 3.83 (dd, ²J=11.3 Hz, ³J=3.5 Hz, 1H; CH₂OH(1)), 3.53 (dd, ²J=11.3 Hz, ³J=4.3 Hz, 1H; CH₂OH(1)), 3.43 (s, 3H; MOM-CH₃), 3.33 (dd, ³J=7.4 Hz, ³J=3.7 Hz, 1H; CHOMOM), 2.5-3.0 (brs, 1H, OH), 2.24-2.32 (m, 1H ; CH₂-5(1)), 1.76-1.91 (m, 3H ; CH₂-5(1), CH-2, CH-4), 1.01 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-2), 0.95 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-4).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 137.7 (=CH), 116.1 (=CH₂), 99.1 (CH₂OMOM), 87.7 (CHOMOM), 65.4 (CH₂OH), 56.4 (CH₃OMOM), 37.1 (CH-2), 35.8 (CH₂-5), 35.7 (CH-4), 17.0 (CH₃-4), 15.6 (CH₃-2).

C₁₁H₂₂O₃ (202.29).

MS (FAB, 3-NBA): 225.1 ([M+Na⁺], 31), 203.2 ([MH⁺], 69), 171.1 ([M-OCH₃]⁺, 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₁H₂₂NaO₃ [M+Na⁺]: ber.: 225.1467
gef.: 225.1469.

(2*R*,3*R*,4*S*)-3-(Methoxymethoxy)-2,4-dimethylhept-6-en-1-ol (**150b**)

Der Alkohol **150b** wird in völliger Analogie zu **150a** ausgehend von 305 mg (0.812 mmol) des Oxazolidinons **149b** hergestellt.

Ausbeute: 118 mg (0.583 mmol, 72 %), farbloses, leichtbewegliches Öl.

R_f: 0.19 (CH/EE=2:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = - 74$ (c=0.535 in CHCl₃)

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.70-5.80 (m, 1H; =CH), 4.99-5.05 (m, 2H; =CH₂), 4.67 (s, 2H; MOM-CH₂), 3.42-3.56 (m, 3H; CH₂OH, CHOMOM), 3.42 (s, 3H; MOM-CH₃), 2.6-2.8 (brs, 1H, OH), 2.15-2.22 (m, 1H; CH₂-5(1)), 1.94-2.03 (m, 1H; CH-2), 1.75-1.91 (m, 2H; CH₂-5(1), CH-4), 0.96 (d, $^2J=6.6$ Hz, 3H; CH₃-4), 0.82 (d, $^2J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-2).

^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 136.7 (=CH), 116.5 (=CH₂), 98.8 (CH₂OMOM), 87.5 (CHOMOM), 65.3 (CH₂OH), 56.3 (CH₃OMOM), 37.9 (CH₂-5), 37.1 (CH-2), 33.7 (CH-4), 16.1 (CH₃-4), 10.6 (CH₃-2).

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (202.29).

MS (FAB, 3-NBA): 225.1 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, 21), 171.1 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$:
ber.: 203.1647
gef.: 203.1627.

(2*S*,3*R*,4*S*)-3-(Methoxymethoxy)-2,4-dimethylhept-6-en-1-ol (**150d**)

Der Alkohol **150d** wird in völliger Analogie zu **150a** ausgehend von 293 mg (0.895 mmol) des Oxazolidinons **149d** hergestellt.

Ausbeute: 84 mg (0.415 mmol, 46 %), farbloses, leichtbewegliches Öl.

R_f: 0.2 (CH/EE=2:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -66$ (c=0.485 in CHCl_3)

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.71-5.81 (m, 1H; =CH), 5.00-5.06 (m, 2H; =CH₂), 4.66-4.70 (m, 2H; MOM-CH₂), 3.81 (ddd, $^2J=11.1$ Hz, $^3J=6.1$ Hz, $^3J=3.5$ Hz, 1H; CH₂OH(1)), 3.51 (ddd, $^2J=11.1$ Hz, $^3J=6.1$ Hz, $^3J=3.5$ Hz, 1H; CH₂OH(1)), 3.42 (s, 3H; MOM-CH₃), 3.38 (dd, $^3J=8.8$ Hz, $^3J=2.5$ Hz, 1H; CHOMOM), 2.90 (t, $^3J=6.5$ Hz, 1H, OH), 2.12-2.20 (m, 1H; CH₂-5(1)), 1.96-2.05 (m, 1H; CH₂-5(1)), 1.71-1.86 (m, 2H; CH-2, CH-4), 0.95 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-4), 0.88 (d, $^3J=6.8$ Hz, 3H; CH₃-2).

^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 137.5 (=CH), 116.4 (=CH₂), 99.1 (CH₂OMOM), 87.6 (CHOMOM), 65.5 (CH₂OH), 56.4 (CH₃OMOM), 39.0 (CH₂-5), 37.7 (CH-2), 35.6 (CH-4), 15.2 (CH₃-4), 13.4 (CH₃-2).

$C_{11}H_{22}O_3$ (202.16)

MS (FAB, 3-NBA): 225.1 ($[M+Na]^+$, 32), 171.1 ($[M-OCH_3]^+$, 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $C_{11}H_{23}O_3$ $[M+H]^+$: ber.: 203.1647
gef.: 203.1654.

Methyl (2Z,4R,5R,6S)-5-(methoxymethyl)-4,6-dimethylnona-2,8-dienoat (152a)

Zu einer Suspension von 58 mg (0.287 mmol) des Alkohols **150a** und 277 mg (3.30 mmol) $NaHCO_3$ in 5.6 ml trockenem Dichlormethan wird 0.92 ml (0.43 mmol) einer 15%igen Lösung des Dess-Martin Periodinan in Dichlormethan zugetropft. Nach 70 min Rühren bei Raumtemperatur wird die Mischung zu einer Mischung aus 20 ml einer gesättigten Natriumthiosulfatlösung, 20 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 50 ml Diethylether gegeben. Nach 1 h intensivem Rühren wird das Gemisch mit zweimal 50 ml Diethylether extrahiert, die versammelten organischen Phasen mit einer gesättigten $NaCl$ -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum langsam abdestilliert. Das Rohprodukt ist laut Dünnschichtchromatographie sauber und wird ohne Aufreinigung sofort weiter eingesetzt.

Ausbeute: 56 mg, farbloses, leichtbewegliches Öl.

R_f: 0.63 (CH/EE=2:1 (v/v)).

Zu einer Lösung von 357 mg (1.35 mmol) 18-Krone-6 und 0.14 ml (0.66 mmol) [Bis-(2,2,2-trifluorethoxy)-phosphoryl]-essigsäuremethylester in 8 ml trockenem THF wird bei -78 °C 1.0 ml (0.5 mmol) einer 0.5 M Lösung Kaliumhexamethyldisilazid in Toluol während 15 min zugetropft. Nach 35 min Rühren bei -78 °C wird eine Lösung von 56 mg des Aldehyds **151a** in 0.5 ml trockenem THF (und zweimal 0.25 ml zum Nachspülen) während 45 min zugetropft. Nach 2h 45min Rühren bei -78 °C werden bei -78 °C 12 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung langsam zugegeben. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird die Mischung mit 10 ml Wasser verdünnt und mit dreimal je 40 ml Diethylether extrahiert. Die versammelten organischen Phasen werden mit 20 ml einer gesättigten $NaCl$ -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum langsam abdestilliert.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan/Diethylether 20:1 → 10:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 57 mg (0.222 mmol, 77 % über 2 Stufen), farbloses, leichtbewegliches Öl.

R_f: 0.54 (CH/EE=5:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -25.3$ (c=0.265 in CHCl₃)

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.41 (dd, ³J=11.5 Hz, ³J=10.2 Hz, 1H; =CH-3), 5.77 (d, ³J=11.5 Hz, 1H; =CH-2), 5.69-5.80 (m, 1H; =CH-8), 4.97-5.05 (m, 2H; =CH₂), 4.68 (s, 2H; MOM-CH₂), 3.89 (qdd, ³J=6.8 Hz, ³J=3.1 Hz, ³J=10.2 Hz, 1H; CH-4), 3.70 (s, 3H; OCH₃-1), 3.40 (s, 3H; MOM-CH₃), 3.26 (dd, ³J=6.6 Hz, ³J=3.3 Hz, 1H; CHOMOM), 2.28-2.36 (m, 1H; CH₂-7(1)), 1.82-1.91 (m, 1H; CH₂-7(1)), 1.63-1.74 (m, 1H; CH-6), 1.09 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-4), 0.85 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-6).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 166.8 (C=O), 152.8 (=CH-3), 137.5 (=CH-8), 118.4 (=CH-2), 116.1 (=CH₂), 98.2 (MOM-CH₂), 86.9 (CHOMOM), 56.2 (MOM-CH₃), 51.2 (OCH₃-1), 37.3 (CH₂-7), 36.9 (CH-6), 34.8 (CH-4), 18.6 (CH₃-4), 15.8 (CH₃-6).

C₁₄H₂₄O₄ (256.34).

MS (FAB, Glycerin): 279.1 ([M+Na⁺], 43), 257.1 ([M+H⁺], 37), 225.1 ([M-CH₃O]⁺, 100), 195.1 ([M-C₂H₅O₂]⁺, 62).

HR-MS (FAB, Glycerin) für C₁₄H₂₄NaO₄ [M+Na⁺]: ber.: 279.1572
gef.: 279.1588.

Methyl (2Z,4R,5S,6S)-5-(methoxymethyl)-4,6-dimethylnona-2,8-dienoate (152b)

Der Ester **152b** wird in völliger Analogie zu **152a** ausgehend von 58 mg (0.287 mmol) des Alkohols **150b** hergestellt.

Ausbeute: 48 mg (0.188 mmol, 65 % über 2 Stufen), farbloses, leichtbewegliches Öl.

R_f: 0.56 (CH/EE=5:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -48$ (c=0.12, CHCl₃)

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.05 (dd, $^3J=11.5$ Hz, $^3J=10.4$ Hz, 1H; =CH-3), 5.70-5.80 (m, 2H; =CH-2, =CH-8), 4.98-5.06 (m, 2H; =CH₂), 4.65 (s, 2H; MOM-CH₂), 3.77-3.87 (m, 1H; CH-4), 3.70 (s, 3H; OCH₃-1), 3.40 (s, 3H; MOM-CH₃), 3.24 (dd, $^2J=7.0$ Hz, $^3J=3.5$ Hz, 1H; CHOMOM), 2.17-2.25 (m, 1H; CH₂-7(1)), 1.92-2.00 (m, 1H; CH₂-7(1)), 1.61-1.68 (m, 1H; CH-6), 1.06 (d, $^3J=6.6$ Hz, 3H; CH₃-4), 0.91 (d, $^3J=6.8$ Hz, 3H; CH₃-6).

^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 166.8 (C=O), 152.9 (=CH-3), 137.6 (=CH-8), 118.5 (=CH-2), 116.3 (=CH₂), 98.6 (MOM-CH₂), 86.9 (CHOMOM), 56.2 (MOM-CH₃), 51.3 (OCH₃-1), 38.7 (CH₂-7), 36.6 (CH-6), 36.0 (CH-4), 16.4 (CH₃-4), 14.4 (CH₃-6).

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (256.34).

MS (FAB, 3-NBA): 279.1 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, 17), 257.1 ($[\text{M}+\text{H}^+]$, 24), 225.1 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 70), 195.1 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2]^+$, 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: ber.: 279.1572
gef.: 279.1567.

Methyl (2Z,4S,5R,6S)-5-(methoxymethyl)-4,6-dimethylnona-2,8-dienoat (152c)

Der Ester **152c** wird in völliger Analogie zu **152a** ausgehend von 108 mg (0.535 mmol) des Alkohols **150c** hergestellt.

Ausbeute: 60 mg (0.234 mmol, 44 % über 2 Stufen), farbloses, leichtbewegliches Öl.

R_f: 0.38 (CH/EE=10:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +72.6$ (c=1.15 in CHCl_3)

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.17 (dd, $^3J=11.5$ Hz, $^3J=10.4$ Hz, 1H; =CH-3), 5.75 (dd, $^3J=11.5$ Hz, $^4J=1.0$ Hz, 1H; =CH-2), 5.70-5.80 (m, 1H; =CH-8), 4.96-5.03 (m, 2H; =CH₂), 4.65 (d, $^2J=6.6$ Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 4.62 (d, $^2J=6.6$ Hz, 1H; MOM-CH₂(1)), 3.78-3.88 (m, 1H; CH-4), 3.70 (s, 3H; OCH₃-1), 3.40 (s, 3H; MOM-CH₃), 3.22 (t, $^3J=5.7$ Hz, 1H; CHOMOM), 2.31-2.40 (m, 1H; CH₂-7(1)), 1.80-1.88 (m, 1H; CH₂-7(1)), 1.66-1.76 (m, 1H; CH-6), 1.05 (d, $^3J=6.8$ Hz, 3H; CH₃-4), 0.94 (d, $^3J=6.8$ Hz, 3H; CH₃-6).

^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 166.7 (C=O), 153.8 (=CH-3), 137.8 (=CH-8), 118.2 (=CH-2), 116.0 (=CH₂), 98.6 (MOM-CH₂), 87.2 (CHOMOM), 56.2 (MOM-CH₃), 51.3 (OCH₃-1), 36.8 (CH₂-7), 36.4 (CH-6), 35.1 (CH-4), 16.3 (CH₃-4), 15.1 (CH₃-6).

(5*R*,6*S*)-5-Methyl-6-[(1*S*)-1-methylbut-3-enyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (153a)

Das Lacton **153a** wird in völliger Analogie zu **113** ausgehend von 37 mg (144 μmol) des Esters **152a** hergestellt.

Ausbeute: 25 mg (139 μmol , 97 %), farblose, nadelförmige Kristalle.

R_f: 0.33 (CH/EE= 5:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -66.7$ (c=0.54 in CHCl_3)

Smp.: 44.1 °C

¹H (400 MHz, d^4 -Methanol): $\delta = 6.86$ (dd, $^3J=9.8$ Hz, $^3J=2.9$ Hz, 1H; =CH-4), 5.92 (dd, $^3J=9.8$ Hz, $^4J=2.3$ Hz, 1H; =CH-3), 5.78-5.88 (m, 1H; =CH-3'), 5.01-5.10 (m, 2H; =CH₂), 4.07 (dd, $^3J=9.0$ Hz, $^3J=3.3$ Hz, 1H; CH-O), 2.72-2.80 (m, 1H; CH-5), 2.32-2.39 (m, 1H; CH₂-2'(1)), 1.92-2.00 (m, 2H; CH-1', CH₂-2'(1)), 1.15 (d, $^3J=7.2$ Hz, 3H; CH₃-5), 1.05 (d, $^3J=6.7$ Hz, 3H; CH₃-1').

¹³C (100.6 MHz, d^4 -Methanol): $\delta = 166.5$ (C=O), 154.6 (=CH-4), 138.0 (=CH-3'), 120.1 (=CH-3), 119.9 (=CH₂), 89.2 (CHO), 35.9 (CH₂-2'), 35.3 (CH-1'), 31.9 (CH-5), 17.0 (CH₃-1'), 16.8 (CH₃-5).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (180.24).

MS (FAB, 3-NBA): 203.0 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, 25), 181.1 ($[\text{M}+\text{H}^+]$, 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}^+]$): ber.: 181.1229
gef.: 181.1230.

(5*R*,6*R*)-5-Methyl-6-[(1*S*)-1-methylbut-3-enyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (153b)

Das Lacton **153b** wird in völliger Analogie zu **153a** ausgehend von 31 mg (121 μmol) des Esters **152b** hergestellt.

Ausbeute: 19 mg (105 μmol , 87 %), farbloses, leicht bewegliches Öl.

R_f: 0.5 (CH/EE= 2:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -168$ (c=0.415 in CHCl_3)

^1H (400 MHz, d^4 -Methanol): $\delta = 7.15$ (dd, $^2J=9.6$ Hz, $^2J=6.5$ Hz, 1H; =CH-4), 5.94 (dd, $^2J=9.6$ Hz, $^3J=0.8$ Hz, 1H; =CH-3), 5.78-5.89 (m, 1H; =CH-3'), 5.04-5.12 (m, 2H; =CH₂), 4.09 (dd, $^2J=9.8$ Hz, $^2J=3.1$ Hz, 1H; CH-O), 2.66 (ddquint, $^3J=0.8$ Hz, $^2J=3.1$ Hz, $^2J=7.0$ Hz, 1H; CH-5), 2.22-2.29 (m, 1H; CH₂-2'(1)), 1.89-1.98 (m, 2H; CH-1', CH₂-2'(1)), 1.10 (d, $^2J=6.3$ Hz, 3H; CH₃-1'), 1.03 (d, $^2J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-5).

^{13}C (100.6 MHz, d^4 -Methanol): $\delta = 167.3$ (C=O), 154.8 (=CH-4), 136.6 (=CH-3'), 120.0 (=CH-3), 117.6 (=CH₂), 85.6 (CHO), 37.2 (CH₂-2'), 34.9 (CH-1'), 31.5 (CH-5), 16.0 (CH₃-1'), 11.2 (CH₃-5).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (180.24).

MS (FAB, 3-NBA): 203.1 ([M+Na⁺], 12), 181.1 ([M+H⁺], 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2$ ([M+H⁺]): ber.: 181.1229
gef.: 181.1237.

(5*S*,6*S*)-5-Methyl-6-[(1*S*)-1-methylbut-3-enyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (153c)

Das Lacton **153c** wird in völliger Analogie zu **153a** ausgehend von 32 mg (125 μmol) des Esters **152c** hergestellt.

Ausbeute: 16 mg (89 μmol , 71 %), farbloses, leicht bewegliches Öl.

R_f: 0.25 (CH/EE= 10:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +139.3$ (c=0.4 in CHCl_3)

^1H (400 MHz, d^4 -Methanol): $\delta = 7.17$ (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, 1H; CH-4), 5.94 (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^4J=0.8$ Hz, 1H; =CH-3), 5.83 (dddd, $^3J=16.8$ Hz, $^3J=10.4$ Hz, $^3J=8.2$ Hz, $^3J=6.1$ Hz, 1H; =CH-3'), 5.04-5.11 (m, 2H; =CH₂), 4.09 (dd, $^3J=10.6$ Hz, $^3J=3.1$ Hz, 1H; CH-O), 2.54-2.62 (m, 2H; H-5, CH₂-2'(1)), 1.86-2.06 (m, 2H; H-1', CH₂-2'(1)), 1.02 (d, $^3J=7.2$ Hz, 3H; CH₃-5), 0.93 (d, $^3J=6.6$ Hz, 3H; CH₃-1').

^{13}C (100.6 MHz, d^4 -Methanol): $\delta = 167.2$ (C=O), 155.0 (=CH-4), 137.0 (=CH-3'), 120.0 (=CH-3), 117.5 (=CH₂), 84.8 (CHO), 37.6 (CH₂-2'), 34.8 (CH-1'), 31.5 (CH-5), 14.4 (CH₃-1'), 10.9 (CH₃-5).

C₁₁H₁₆O₂ (180.24).

MS (FAB, 3-NBA): 181.1 ([M+H⁺]).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₁H₁₇O₂ ([M+H⁺): ber.: 181.1229
gef.: 181.1220.

(5*S*,6*R*)-5-Methyl-6-[(1*S*)-1-methylbut-3-enyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (153d)

Das Lacton **153d** wird in völliger Analogie zu **153a** ausgehend von 30 mg (117 µmol) des Esters **152d** hergestellt.

Ausbeute: 15 mg (83 µmol, 71 %), farbloses, leicht bewegliches, aromatisch riechendes Öl.

R_f: 0.5 (CH/EE= 2:1 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +75.3$ (c=0.275 in CHCl₃)

¹H (400 MHz, d⁴-Methanol): δ = 6.84 (dd, ³J=9.8 Hz, ³J=2.2 Hz, 1H; =CH-4), 5.92 (dd, ³J=9.8 Hz, ⁴J=2.7 Hz, 1H; =CH-3), 5.81 (ddt, ³J=7.2 Hz, ³J=14.2 Hz, ³J=10.2 Hz, 1H; =CH-3'), 5.03-5.10 (m, 2H; =CH₂), 4.11 (dd, ³J=10.8 Hz, ³J=2.5 Hz, 1H; CH-O), 2.65-2.75 (m, 1H; CH-5), 2.23-2.32 (m, 1H; CH₂-2'(1)), 2.12-2.20 (m, 1H; CH₂-2'(1)), 1.92 (dsext, ³J=2.3 Hz, ³J=7.0 Hz, 1H; CH-1'), 1.11 (d, ³J=7.2 Hz, 3H; CH₃-5), 0.98 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-1').

¹³C (100.6 MHz, d⁴-Methanol): δ = 166.9 (C=O), 155.2 (=CH-4), 137.9 (=CH-3'), 120.1 (=CH-3), 117.2 (=CH₂), 87.0 (CHO), 39.1 (CH₂-2'), 34.9 (CH-1'), 32.1 (CH-5), 16.0 (CH₃-5), 13.3 (CH₃-1').

C₁₁H₁₆O₂ (180.24).

MS (FAB, 3-NBA): 181.1 ([M+H⁺]).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₁H₁₇O₂ ([M+H⁺): ber.: 181.1229
gef.: 181.1261.

6.6. Versuche zu Kapitel 4.3.1

(Triethylammonium)hydrogen{(1*S*,2*S*,3*R*,4*Z*)-3-hydroxy-5-iod-2-methyl-1-{(3*S*)-3-[(2*S*,3*S*)-3-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]-butyl}-pent-4-enyl}phosphat (154)

Das Phosphat **154** wird in völliger Analogie zu **20a** ausgehend von 5 mg (5.9 μ mol) des Phosphotriesters **124b** hergestellt.

Ausbeute: 3.5 mg (5.9 μ mol, 100 %), weißes, amorphes Pulver.

R_f: 0 (EE).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +76.0$ (c=0.175 in MeOH).

¹H (400 MHz, d⁴-Methanol): $\delta = 7.16$ (dd, ³*J*=9.6 Hz, ³*J*=6.5 Hz, 1H; =CH-4''), 6.51 (dd, ³*J*=7.7 Hz, ⁴*J*=0.8 Hz, 1H; =CHI), 6.25 (dd, ³*J*=8.4 Hz, ³*J*=7.7 Hz, 1H; =CH-4), 5.93 (dd, ³*J*=9.6 Hz, ⁴*J*=0.8 Hz, 1H; =CH-5''), 4.49 (dddd, ³*J*(¹H, ³¹P)=10.4 Hz, ³*J*=8.2 Hz, ³*J*=5.9 Hz, ³*J*=2.2 Hz, 1H; CHOP), 4.37 (t, ³*J*=9.2 Hz, 1H; CHOH), 4.10 (dd, ³*J*=10.2 Hz, ³*J*=2.9 Hz, 1H; CHO-2''), 3.20 (q, ³*J*=7.2 Hz, 6H; CH₂N), 2.54-2.62 (m, 1H; CH-3''), 1.94-2.05 (m, 1H; CH₂-1'(1)), 1.67-1.87 (m, 3H; CH₂-2'(1), CH-2, CH-3'), 1.53 (ddt, ²*J*=17.2 Hz, ³*J*=4.5 Hz, ³*J*=8.2 Hz, 1H; CH₂-1'(1)), 1.32 (t, ³*J*=7.2 Hz, 9H; CH₃CH₂N), 1.24-1.34 (m, 1H; CH₂-2'(1)), 1.01 (d, ³*J*=7.0 Hz, 3H; CH₃-3''), 0.97 (d, ³*J*=6.8 Hz, 3H; CH₃-3'), 0.91 (d, ³*J*=6.8 Hz, 3H; CH₃-2),

¹³C (100.6 MHz, d⁴-Methanol): $\delta = 167.4$ (C=O), 155.0 (=CH-4''), 143.9 (=CH-4), 120.0 (=CH-5''), 85.5 (CHO-2''), 83.7 (=CH-I), 75.8 (CHOH), 75.2 (d, ²*J*(¹³C, ³¹P)=5.4 Hz, CHOP), 47.8 (CH₂N), 43.3 (d, ³*J*(¹³C, ³¹P)=4.6 Hz; CH-2), 35.4 (CH-3'), 31.6 (CH-3''), 31.6 (³*J*(¹³C, ³¹P)=3.1 Hz; CH₂-1'), 29.4 (CH₂-2'), 14.9 (CH₃-3'), 10.9 (CH₃-3''), 9.2 (CH₃CH₂N), 9.1 (CH₃-2).

³¹P (162 MHz, d⁴-Methanol): $\delta = 3.05$.

C₁₆H₂₆IO₇P (488.25)

MS (FAB, 3-NBA): 510.9 ([M+Na⁺], 100), 490.0 ([M+H⁺], 67).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₆H₂₆INaO₇P [M+Na⁺]: ber.: 511.0359
gef.: 511.0351.

(Triethylammonium)hydrogen{(1*S*,2*S*,3*R*,4*Z*)-3-hydroxy-5-iod-2-methyl-1-{(3*S*)-3-[(2*S*,3*S*)-3-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]-butyl}-pent-4-inyl}phosphat (155)

Das Phosphat **155** wird in völliger Analogie zu **20a** ausgehend von 5 mg (5.9 μ mol) des Phosphotriesters **123b** hergestellt.

Ausbeute: 3.5 mg (5.9 μ mol, 100 %), weißes, amorphes Pulver.

R_f: 0 (EE).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +52.6$ (c=0.175 in MeOH).

¹H (400 MHz, d⁴-Methanol): $\delta = 7.16$ (dd, ³J=9.6 Hz, ³J=6.6 Hz, 1H; =CH-4''), 5.93 (dd, ³J=9.6 Hz, ⁴J=0.6 Hz, 1H; =CH-5''), 4.44 (d, ³J=9.6 Hz, 1H; CHOH), 4.37-4.46 (m, 1H; CHOP), 4.11 (dd, ³J=10.2 Hz, ³J=2.9 Hz, 1H; CHO-2''), 3.20 (q, ³J=7.4 Hz, 6H; CH₂N), 2.54-2.63 (m, 1H; CH-3''), 1.90-2.00 (m, 1H; CH₂-1'(1)), 1.73-1.88 (m, 3H; CH₂-2'(1), CH-2, CH-3'), 1.47-1.57 (m, 1H; CH₂-1'(1)), 1.32 (t, ³J=7.2 Hz, 9H; CH₃CH₂N), 1.24-1.34 (m, 1H; CH₂-2'(1)), 1.01 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-3''), 1.00 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-2), 0.96 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-3').

¹³C (100.6 MHz, d⁴-Methanol): $\delta = 167.4$ (C=O), 155.1 (=CH-4''), 120.0 (=CH-5''), 95.9 (\equiv C-4), 85.6 (CHO-2''), 74.9 (d, ²J(¹³C,³¹P)=6.2 Hz, CHOP), 65.0 (CHOH), 47.8 (CH₂N), 45.2 (d, ³J(¹³C,³¹P)=4.6 Hz; CH-2), 35.4 (CH-3'), 31.6 (CH-3''), 31.5 (CH₂-1'), 29.4 (CH₂-2'), 14.9 (CH₃-3'), 11.0 (CH₃-3''), 9.7 (CH₃-2), 9.2 (CH₃CH₂N), 4.5 (\equiv C-I).

³¹P (162 MHz, d⁴-Methanol): $\delta = 2.87$.

C₁₆H₂₄IO₇P (486.24).

MS (FAB, 3-NBA): 508.9 ([M+Na⁺], 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₆H₂₄NaIO₇P [M+Na⁺]: ber.: 509.0202
gef.: 509.0211.

(Triethylammonium)hydrogen{(1*S*,2*S*,3*R*,4*Z*)-3-hydroxy-2-methyl-1-{(3*S*)-3-[(2*S*,3*S*)-3-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]-butyl}-pent-4-inyl}phosphat (156)

Das Phosphat **156** wird in völliger Analogie zu **20a** ausgehend von 5 mg (7.0 μ mol) des Phosphotriesters **122b** hergestellt.

Ausbeute: 3.2 mg (6.9 μmol , 98 %), weißes, amorphes Pulver.

R_f: 0 (EE).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +75.6$ (c=0.16 in MeOH).

¹H (400 MHz, d⁴-Methanol): $\delta = 7.16$ (dd, ³J=9.6 Hz, ³J=6.5 Hz, 1H; =CH-4''), 5.93 (dd, ³J=9.6 Hz, ⁴J=0.6 Hz, 1H; =CH-5''), 4.44 (dddd, ³J(¹H, ³¹P)=10.2 Hz, ³J=8.0 Hz, ³J=6.3 Hz, ³J=2.3 Hz, 1H; CHOP), 4.32 (dd, ³J=9.8 Hz, ⁴J=2.2 Hz, 1H; CHOH), 4.11 (dd, ³J=10.2 Hz, ³J=2.9 Hz, 1H; CHO-2''), 3.20 (q, ³J=7.4 Hz, 6H; CH₂N), 2.73 (d, ⁴J=2.2 Hz, 1H; $\equiv\text{C-H}$), 2.59 (dq, ³J=3.1 Hz, ³J=7.0 Hz, 1H; CH-3''), 1.91-2.01 (m, 1H; CH₂-1'(1)), 1.74-1.88 (m, 3H; CH₂-2'(1), CH-2, CH-3'), 1.53 (ddt, ²J=16.8 Hz, ³J=4.5 Hz, ³J=8.0 Hz, 1H; CH₂-1'(1)), 1.31 (t, ³J=7.2 Hz, 9H; CH₃CH₂N), 1.24-1.34 (m, 1H; CH₂-2'(1)), 1.02 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-3''), 1.01 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-2), 0.97 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-3').

¹³C (100.6 MHz, d⁴-Methanol): $\delta = 167.4$ (C=O), 155.1 (=CH-4''), 120.0 (=CH-5''), 85.9 ($\equiv\text{C-H}$), 85.6 (CHO-2''), 74.9 (d, ²J(¹³C, ³¹P)=5.4 Hz, CHOP), 73.8 ($\equiv\text{C-4}$), 64.8 (CHOH), 47.8 (CH₂N), 44.9 (d, ³J(¹³C, ³¹P)=3.8 Hz; CH-2), 35.4 (CH-3'), 31.6 (CH-3''), 31.6 (d, ³J(¹³C, ³¹P)=3.1 Hz; CH₂-1'), 29.4 (CH₂-2'), 14.9 (CH₃-3'), 10.9 (CH₃-3''), 9.6 (CH₃-2), 9.2 (CH₃CH₂N).

³¹P (162 MHz, d⁴-Methanol): $\delta = 2.96$.

C₁₆H₂₅O₇P (360.34)

MS (FAB, 3-NBA): 383.0 ([M+Na⁺], 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₆H₂₅NaO₇P [M+Na⁺]: ber.: 383.1236
gef.: 383.1223.

(Triethylammonium)hydrogen{(1*S*,2*S*,3*R*,4*Z*)-3-hydroxy-5-iod-2-methyl-1-{(3*S*)-3-[(2*S*,3*S*)-3-methyl-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl]-butyl}-pent-4-enyl}phosphat (157)

Das Phosphat **157** wird in völliger Analogie zu **20a** ausgehend von 2.2 mg (2.6 μmol) des Phosphotriesters **125b** hergestellt.

Ausbeute: 1.4 mg (2.4 μmol , 92 %), weißes amorphes Pulver.

R_f: 0.3(CH/EE)= 1:2 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 32.9$ (c=0.07 in MeOH).

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.51 (dd, ³J=7.6 Hz, ⁴J=0.6 Hz, 1H; CHI), 6.24 (dd, ³J=8.4 Hz, ³J=7.8 Hz, 1H; =CH-4), 4.48 (dddd, ³J(31P,1H)=10.6 Hz, ³J=8.2 Hz, ³J=5.9 Hz, ³J=2.3 Hz, 1H; CHOP), 4.36 (t, ³J=8.8 Hz, 1H; CHOH), 4.06 (dd, ³J=10.0 Hz, ³J=2.2 Hz, 1H; CH-2''), 3.20 (q, ³J=7.2 Hz, 6H, CH₂N), 2.58 (ddd, ²J=17.9 Hz, ³J=8.6 Hz, ³J=5.1 Hz, 1H; CH₂-5''(1)), 2.47 (dt, ²J=17.9 Hz, ³J=8.0 Hz, 1H; CH₂-5''(1)), 2.18-2.26 (m, 1H; CH-3''), 2.08-2.18 (m, 1H; CH₂-4''(1)), 1.94-2.03 (m, 1H; CH₂-4''(1)), 1.60-1.80 (m, 4H; CH₂-1'(1), CH₂-2'(1)), CH-2, CH-3'), 1.45-1.57 (m, 1H; CH₂-2'(1)), 1.32 (t, ¹J=17.9 Hz, 9H; CH₃CH₂N), 1.20-1.32 (m, 1H; CH₂-1'(1)), 0.95 (d, ³J=6.6 Hz, 3H; CH₃-3''), 0.93 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-3'), 0.89 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-2).

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 175.1 (C=O), 143.8 (=CH-4), 87.9 (CHO-2''), 83.6 (CH-I), 75.8 (d, ²J(¹³C, ³¹P)=10.0 Hz, CHOP), 75.1 (CHO-3), 47.8 (CH₂N), 43.2 (CH-2), 36.2 (CH-3'), 31.6 (CH₂-2''), 29.8 (CH₂-1'), 28.2 (CH-3''), 27.5 (CH₂-4''), 27.0 (CH₂-5''), 15.1 (CH₃-3'), 11.9 (CH₃-3''), 9.3 (CH₃CH₂N), 9.2 (CH₃-2).

³¹P (162 MHz, d⁴-Methanol): δ = 3.07.

C₁₆H₂₈IO₇P (490.28)

MS (FAB, 3-NBA): 512.9 ([M+Na⁺]).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₆H₂₈INaO₇P [M+Na⁺]: ber.: 513.0515
gef.: 513.0502.

{1-{(1*S*,2*S*,5*S*)-2-{bis-(9*H*-fluoren-9-ylmethoxy)-phosphoryloxy}-1-methyl-5-[(2*S*,3*S*)-3-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]-hexyl}-prop-2-ynyl}ethanoat (158)

Zu einer Lösung von 10 mg (14 μmol) des Alkohols **122b** in 100 μl trockenem Pyridin werden nacheinander ca. 0.2 mg *N,N*-Dimethylaminopyridin und ca. 5 μl Acetanhydrid zugegeben. Nach 1 h Rühren wird die Lösung mit 10 ml einer 1 M Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung versetzt und mit dreimal je 15 ml Ethylacetat extrahiert. Die versammelten organischen Phasen werden mit 15 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Zugabe von 5 ml Toluol wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 → 1:2 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 6.4 mg (8.4 μ mol, 60 %), farbloses, hochviskoses Öl.

R_f: 0.65 (CH/EE)= 1:3 (v/v)).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +70.3$ (c=0.32 in CHCl₃).

¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.66$ -7.73 (m, 4H; Fm-CH), 7.59 (d, ³J=7.5 Hz, 1H; Fm-CH), 7.49-7.53 (m, 2H; Fm-CH), 7.44 (d, ³J=7.5 Hz, 1H; Fm-CH), 7.19-7.40 (m, 8H; Fm-CH), 6.96 (dd, ³J=9.6 Hz, ³J=6.6 Hz, 1H; =CH-4''), 5.94 (d, ³J=9.6 Hz, 1H; =CH-5''), 5.26 (dd, ³J=8.4 Hz, ⁴J=2.2 Hz, 1H; CHOAc), 4.49-4.56 (m, 1H; CHOP), 4.04-4.30 (m, 6H; Fm-CH₂(4), Fm-CH(2)), 3.89 (dd, ³J=10.4 Hz, ³J=2.9 Hz, 1H; CHO-2''), 2.44 (d, ⁴J=2.2 Hz, 1H; \equiv CH), 2.38-2.44 (m, 1H; CH-3''), 2.08-2.16 (m, 1H; CH-1'), 2.09 (s, 3H; CH₃-Ac), 1.52-1.94 (m, 4H; CH₂-4'(1), CH₂-3', CH-5'), 1.07-1.17 (m, 1H; CH₂-4'(1)), 1.05 (d, ³J=6.8 Hz, 3H; CH₃-1'), 0.98 (d, ³J=7.0 Hz, 3H; CH₃-3''), 0.79 (d, ³J=6.6 Hz, 3H; CH₃-5').

¹³C (HSQC, CDCl₃): $\delta = 169.9$ (CH₃-C=O), 164.6 (O=C-6''), 151.8 (=CH-4''), 143.4 (Fm-C), 143.3 (Fm-C), 143.2 (Fm-C), 141.4 (Fm-C), 128.1 (Fm-CH), 128.0 (Fm-CH), (Fm-CH), 127.1 (Fm-CH), 127.0 (Fm-CH), 125.3 (Fm-CH), 125.1 (Fm-CH), 120.2 (=CH-5''), 120.0 (Fm-CH), 83.7 (CHO-2''), 80.1 (\equiv C-H), 79.0 (CHOP), 74.8 (\equiv C-2), 69.3 (FmCH₂), 69.2 (FmCH₂), 64.6 (CHOAc), 48.0 (Fm-CH), 47.9 (Fm-CH), 40.3 (CH-1'), 34.1 (CH-5'), 30.3 (CH-3''), 29.9 (CH₂-3'), 27.8 (CH₂-4'), 20.9 (CH₃C=O), 14.5 (CH₃-5'), 10.4 (CH₃-3''), 9.6 (CH₃-1').

³¹P (162 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.77$.

C₄₆H₄₇O₈P (758.30).

MS (MALDI-TOF, DHB): 781.5 ([M+Na⁺], 100), 797.4 ([M+K⁺], 12).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₄₆H₄₈O₈P [M+H⁺]: ber.: 759.3087

gef.: 759.3119.

Monotriethylammoniumsalz des {1-[(1*S*,2*S*,5*S*)-1-methyl-5-[(2*S*,3*S*)-3-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl]-2-phosphonooxy-hexyl]-prop-2-ynyl}ethanoats (159)

Das Phosphat **159** wird in völliger Analogie zu **20a** ausgehend von 6.4 mg (8.4 μmol) des Phosphotriesters **158** hergestellt.

Ausbeute: 2.1 mg (4.2 μmol , 49 %), weißes, amorphes Pulver.

R_f: 0 (EE).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +118$ (c=0.10 in MeOH).

¹H (400 MHz, d⁴-Methanol): $\delta = 7.16$ (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, 1H; =CH-4''), 5.93 (d, $^3J=9.6$ Hz, $^4J=0.6$ Hz, 1H; =CH-5''), 5.28 (dd, $^3J=8.2$ Hz, $^4J=2.2$ Hz, 1H; CHOAc), 4.31 (dddd, $^3J(^1\text{H}, ^{31}\text{P})=10.6$ Hz, $^3J=7.0$ Hz, $^3J=5.5$ Hz, $^3J=3.7$ Hz, 1H; CHOP), 4.11 (dd, $^3J=10.2$ Hz, $^3J=2.9$ Hz, 1H; CHO-2''), 3.20 (q, $^3J=7.2$ Hz, 6H; CH₂N), 2.88 (d, $^4J=2.2$ Hz, 1H; $\equiv\text{CH}$), 2.59 (dq, $^3J=7.0$ Hz, $^3J=3.1$ Hz, 1H; CH-3''), 2.10-2.17 (m, 1H; CH-1'), 2.07 (s, 3H; CH₃-Ac), 1.95-2.03 (m, 1H; CH₂-3'(1)), 1.78-1.93 (m, 2H; CH₂-4'(1), CH-5'), 1.63 (ddt, $^2J=16.8$ Hz, $^3J=4.3$ Hz, $^3J=7.2$ Hz, 1H; CH₂-3'(1)), 1.31 (t, $^3J=7.2$ Hz, 9H; CH₃CH₂N), 1.24-1.33 (m, 1H; CH₂-4'(1)), 1.13 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-1'), 1.01 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-3''), 0.97 (d, $^3J=6.8$ Hz, 3H; CH₃-5').

¹³C (100.6 MHz, d⁴-Methanol): $\delta = 171.7$ (C=O-6''), 167.3 (Ac-C=O), 155.0 (=CH-4''), 120.0 (=CH-5''), 85.6 (CHO-2''), 81.8 ($\equiv\text{C-H}$), 76.0 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=6.2$ Hz, CHOP), 75.9 ($\equiv\text{C-2}$), 66.6 (CHOH), 47.7 (CH₂N), 41.4 (d, $^3J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=6.2$ Hz; CH-1'), 35.5 (CH-5'), 31.6 (CH-3''), 30.9 (CH₂-3'), 28.9 (CH₂-4'), 21.0 (Ac-CH₃), 14.8 (CH₃-5'), 11.0 (CH₃-3''), 10.3 (CH₃-1'), 9.2 (CH₃CH₂N).

³¹P (162 MHz, d⁴-Methanol): $\delta = 1.33$.

C₁₈H₂₇O₈P (402.36)

MS (FAB, 3-NBA): 447.0 ([M-H⁺+2Na⁺], 89), 425.0 ([M+Na⁺], 100).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₄₆H₄₈NaO₈P [M+Na⁺]:
ber.: 425.1341
gef.: 425.1328.

(Triethylammonium)(2-cyanoethyl){(1*S*,2*S*,3*R*,4*Z*)-3-hydroxy-2-methyl-1-{(3*S*)-3-[(2*S*,3*S*)-3-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]-butyl}-pent-4-inyl}phosphat (163)

Das Phosphat **163** wird in völliger Analogie zu **20a** ausgehend von 11.3 mg (24.2 μmol) des Phosphotriesters **122a** hergestellt.

Ausbeute: 10.6 mg (20.6 μmol , 85 %), farbloses Öl

R_f: 0 (EE).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +76.8$ (c=0.525 in MeOH).

¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.15$ (dd, $^3J=9.6$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, 1H; =CH-4''), 5.93 (d, $^3J=9.6$ Hz, 1H; =CH-5''), 4.44-4.52 (m, 1H; CHOP), 4.30 (dd, $^3J=9.2$ Hz, $^4J=2.0$ Hz, 1H; CHO-3), 4.14 (dd, $^3J=10.2$ Hz, $^3J=2.9$ Hz, 1H; CHO-2''), 4.07 (q, $^3J(^{31}\text{P}, ^1\text{H})=^3J(^1\text{H}, ^1\text{H})=6.6$ Hz, 2H; OCH₂CH₂CN), 3.20 (q, $^3J=7.2$ Hz, 6H; CH₂N), 2.76-2.81 (m, 3H, CH₂CN, $\equiv\text{CH}$), 2.58 (dq, $^3J=2.9$ Hz, $^3J=6.6$ Hz, 1H; CH-3''), 1.76-1.9 (m, 4H; CH-3', CH-2, CH₂-1'(1), CH₂-2'(1)), 1.51-1.61 (m, 1H; CH₂-1'(1)), 1.30-1.39 (m, 1H; CH₂-2'(1)), 1.32 (t, $^3J=7.2$ Hz, 9H; CH₃CH₂N), 1.04 (d, $^3J=6.8$ Hz, 3H; CH₃-2), 1.01 (d, $^3J=7.0$ Hz, 3H; CH₃-3''), 0.97 (d, $^3J=6.6$ Hz, 3H; CH₃-3').

¹³C (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.2$ (C=O), 154.9 (=CH-4''), 120.1 (=CH-5''), 119.4 (CN), 85.6 ($\equiv\text{CH}$), 85.4 (CHO-2''), 76.3 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=6.2$ Hz, CHOP), 74.1 ($\equiv\text{C}$ -4), 64.6 (CHOH), 61.7 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=5.4$ Hz; β -CE-OCH₂), 47.8 (CH₂N), 45.1 (d, $^3J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=4.6$ Hz; CH-2), 35.2 (CH-3'), 31.6 (CH-3''), 31.4 (d, $^3J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=3.1$ Hz, CH₂-1'), 29.4 (CH₂-2'), 20.4 (d, $^3J(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})=8.5$ Hz; CH₂CN), 14.9 (CH₃-3'), 11.0 (CH₃-3''), 9.8 (CH₃-2), 9.2 (CH₃CH₂N).

³¹P (162 MHz, d⁴-Methanol): $\delta = 1.55$.

C₁₉H₂₈NO₇P (413.40)

MS (FAB, 3-NBA): 436.0 ([M+Na⁺]), 414.2 ([M+H⁺], 12).

HR-MS (FAB, 3-NBA) für C₁₉H₂₉NO₇P [M+H⁺]: ber.: 414.1682

gef.: 414.1720

6.7. Versuche zu Kapitel 4.3.2.

Inhibition des Enzyms PP2A_I

Für eine Testreihe wurden folgende Lösungen bereitgestellt:¹⁶⁸

Puffer A: Tris (40 mM), KCl (20 mM), MgCl₂·6H₂O (30 mM), DTT (2 mM), pH 8.1 (mit HCl eingestellt).

Enzymlösung: 0.025 U /80 µl Puffer A. Zusatz von 30 %iger BSA-Lösung im Enzym/Puffer : BSA 300:1 (v/v).

Inhibitorlösung: 10-fache Konzentration der erwünschten Endkonzentration in Wasser.

Substratlösung: 50 mM Lösung von para-Nitrophenylphosphat-Dinatriumsalz (PNPP) in Wasser (entspricht einer Endkonzentration von 5 mM).

In einer Mikrotiterplatte werden die unten angegebenen Volumina an Inhibitorlösung bzw. Wasser pipettiert. Dann werden die angegebenen Volumina an Enzymlösung bzw. Puffer A zupipettiert. Nach 10 min Vorinkubation bei Raumtemperatur werden die angegebenen Volumina an Substratlösung in einem möglichst geringen Zeitabstand zupipettiert, wodurch die enzymatische Hydrolyse gestartet wird. Nach ca.15 min wird die UV-Absorption in einem ELISA-Spektrometer bei 405 nm abgelesen. Durch Subtraktion des abgelesenen Werts der Hintergrundprobe erhält man die Werte der UV-Absorption durch enzymatisch freigesetztes para-Nitrophenolat. Nach Division durch die UV-Absorption der Probe ohne Inhibitorzusatz erhält man die relative enzymatische Aktivität, die zur Bestimmung des IC₅₀-Wertes herangezogen wird. Alternativ werden die relativen enzymatischen Aktivitäten durch den Anstieg der UV-Absorption pro Zeit geteilt durch den entsprechenden Wert ohne Inhibitor bestimmt. Die Ergebnisse der Messungen sind im folgenden aufgelistet (jede Tabelle entspricht einer Messreihe):

Zugabe in µl / Inhibitor-End- konzentration	Inhibitor- lösung	Wasser	Enzym- lösung	Puffer A	Substrat- lösung	Absorption	Rel. enz. Aktivität
Hintergrund	0	10	0	80	10	0.109	-
Ohne Inhibitor	0	10	80	0	10	0.774	100 %
1 µM 20a	10 (10 µM)	0	80	0	10	0.111	0 %
0.1 µM 20a	10 (1 µM)	0	80	0	10	0.222	17 %
0.01 µM 20a	10 (0.1 µM)	0	80	0	10	0.691	88 %

Zugabe in μl / Inhibitor-End- konzentration	Inhibitor- lösung	Wasser	Enzym- lösung	Puffer A	Substrat- lösung	Absorption	Rel. enz. Aktivität
Hintergrund	0	10	0	80	10	0.097	-
Ohne Inhibitor	0	10	80	0	10	0.742	100 %
20 nM 20a	10 (0.2 μM)	0	80	0	10	0.543	69 %
40 nM 20a	10 (0.4 μM)	0	80	0	10	0.376	44 %
60 nM 20a	10 (0.6 μM)	0	80	0	10	0.272	28 %

Zugabe in μl / Inhibitor-End- konzentration	Inhibitor- lösung	Wasser	Enzym- lösung	Puffer A	Substrat- lösung	Absorption	Rel. enz. Aktivität
Hintergrund	0	10	0	80	10	0.122	-
Ohne Inhibitor	0	10	80	0	10	0.775	100 %
50 nM 20a	10 (0.5 μM)	0	80	0	10	0.345	34 %
100 μM 156	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.144	3 %
100 μM 143	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.532	63 %

Zugabe in μl / Inhibitor-End- konzentration	Inhibitor- lösung	Wasser	Enzym- lösung	Puffer A	Substrat- lösung	Absorption	Rel. enz. Aktivität
Hintergrund	0	10	0	80	10	0.121	-
Ohne Inhibitor	0	10	80	0	10	0.685	100 %
10 μM 156	10 (0.1 μM)	0	80	0	10	0.122	2 %
1 μM 156	10 (10 μM)	0	80	0	10	0.232	20 %
0.1 μM 156	10 (1 μM)	0	80	0	10	0.568	80 %
10 nM 156	10 (0.1 μM)	0	80	0	10	0.659	96 %

Zugabe in μl / Inhibitor-End- konzentration	Inhibitor- lösung	Wasser	Enzym- lösung	Puffer A	Substrat- lösung	Absorption	Rel. enz. Aktivität
Hintergrund	0	10	0	80	10	0.097	-
Ohne Inhibitor	0	10	80	0	10	0.646	100 %
0.25 μM 156	10 (2.5 μM)	0	80	0	10	0.486	71 %
0.5 μM 156	10 (5 μM)	0	80	0	10	0.307	38 %
0.75 μM 156	10 (7.5 μM)	0	80	0	10	0.261	30 %
0.5 μM 155	10 (5 μM)	0	80	0	10	0.130	6 %

Zugabe in μl / Inhibitor-End- konzentration	Inhibitor- lösung	Wasser	Enzym- lösung	Puffer A	Substrat- lösung	Anstieg Absorption /30 s	Rel. enz. Aktivität
Ohne Inhibitor	0	10	80	0	10	0.024	100 %
0.5 μM 155	10 (5 μM)	0	80	0	10	0.001	4 %
0.1 μM 155	10 (1 μM)	0	80	0	10	0.01	42 %
50 nM 155	10 (0.5 μM)	0	80	0	10	0.014	58 %
0.5 μM 154	10 (5 μM)	0	80	0	10	0.000	0 %
0.1 μM 154	10 (1 μM)	0	80	0	10	0.003	13 %

Zugabe in μl / Inhibitor-End- konzentration	Inhibitor- lösung	Wasser	Enzym- lösung	Puffer A	Substrat- lösung	Anstieg Absorption /30 s	Rel. enz. Aktivität
Ohne Inhibitor	0	10	80	0	10	0.020	100 %
75 nM 155	10 (0.75 μM)	0	80	0	10	0.013	65 %
50 nM 154	10 (0.5 μM)	0	80	0	10	0.008	40 %
33 nM 154	10 (0.33 μM)	0	80	0	10	0.012	60 %
10 nM 154	10 (0.1 μM)	0	80	0	10	0.016	80 %
10 nM 155	10 (0.1 μM)	0	80	0	10	0.016	80 %

Zugabe in μl / Inhibitor-End- konzentration	Inhibitor- lösung	Wasser	Enzym- lösung	Puffer A	Substrat- lösung	Absorption	Rel. enz. Aktivität
Hintergrund	0	10	0	80	10	0.103	-
Ohne Inhibitor	0	10	80	0	10	0.350	100 %
100 μM 159	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.308	83 %
100 μM 157	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.233	53 %
100 μM 163	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.167	26 %

Zugabe in μl / Inhibitor-End- konzentration	Inhibitor- lösung	Wasser	Enzym- lösung	Puffer A	Substrat- lösung	Absorption	Rel. enz. Aktivität
Hintergrund	0	10	0	80	10	0.110	-
Ohne Inhibitor	0	10	80	0	10	0.323	100 %
33 μM 163	10 (0.33 mM)	0	80	0	10	0.242	62 %
11 μM 163	10 (0.11 mM)	0	80	0	10	0.279	79 %
3.7 μM 163	10 (0.037 mM)	0	80	0	10	0.296	87 %

Inhibition des Enzyms PP1

Für eine Testreihe wurden folgende Lösungen bereitgestellt:

Puffer A: Tris (40 mM), KCl (20 mM), $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (30 mM), DTT (2 mM), pH 8.1 (mit HCl eingestellt).

Enzymlösung: 0.025 U /80 µl Puffer A. Zusatz von 30 %iger BSA-Lösung im Enzym/Puffer : BSA 300:1 (v/v).

Inhibitorlösung: 10-fache Konzentration der erwünschten Endkonzentration in Wasser.

Substratlösung: 50 mM Lösung von para-Nitrophenylphosphat-Dinatriumsalz (PNPP) in Wasser.

Zugabe in µl / Inhibitor-Endkonzentration	Inhibitor-lösung	Wasser	Enzym-lösung	Puffer A	Substrat-lösung	Absorption	Rel. enz. Aktivität
Hintergrund	0	10	0	80	10	0.113	-
Ohne Inhibitor	0	10	80	0	10	0.311	100 %
20 µM 20a	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.303	96 %
100 µM 154	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.258	73 %
100 µM 155	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.307	98 %
100 µM 156	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.273	81 %
100 µM 159	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.299	94 %
100 µM 163	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.303	96 %
100 µM 157	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.291	90 %
100 µM 143	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.289	89 %

Inhibition des Enzyms VHR¹⁷¹

Puffer B: MOPS (25 mM), EDTA (5 mM), NaCl (125 mM), DTT (2 mM), pH 6.5 (mit 2 M NaOH eingestellt).

Enzymlösung: 0.01 U /80 µl Puffer B. Zusatz von 30 %iger BSA-Lösung im Enzym/Puffer : BSA300:1 (v/v).

Inhibitorlösung: 10-fache Konzentration der erwünschten Endkonzentration in Wasser.

Substratlösung: 10 mM Lösung von para-Nitrophenylphosphat-Dinatriumsalz (PNPP) in Wasser.

Vorinkubationszeit mit Inhibitorlösung 10 min bei Raumtemperatur, Messung der Absorption nach ca. 1 h enzymatischer Hydrolyse bei 37 °C.

Zugabe in μ l	Inhibitor- lösung	Wasser	Enzym- lösung	Puffer A	Substrat- lösung	Absorption	Rel. enz. Aktivität
Hintergrund	0	10	0	80	10	0.225	-
Ohne Inhibitor	0	10	80	0	10	0.658	100 %
20 μ M 20a	10 (0.2 mM)	0	80	0	10	0.628	93 %
100 μ M 156	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.649	98 %
100 μ M 143	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.673	103 %

Zugabe in μ l	Inhibitor- lösung	Wasser	Enzym- lösung	Puffer A	Substrat- lösung	Absorption	Relative enzyma- tische Aktivität
Hintergrund	0	10	0	80	10	0.109	-
Ohne Inhibitor	0	10	80	0	10	0.342	100 %
100 μ M 155	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.337	98 %
100 μ M 154	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.336	97 %

Zugabe in μ l	Inhibitor- lösung	Wasser	Enzym- lösung	Puffer A	Substrat- lösung	Absorption	Relative enzyma- tische Aktivität
Hintergrund	0	10	0	80	10	0.108	-
Ohne Inhibitor	0	10	80	0	10	0.316	100 %
100 μ M 159	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.324	104 %
100 μ M 163	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.318	101 %
100 μ M 157	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.326	105 %

Inhibition des Enzyms PTP1B

Puffer siehe VHR. Vorinkubation mit Inhibitoren 10 min bei RT. Enzymatische Hydrolyse bei RT.

Zugabe in μl / Inhibitor-End- konzentration	Inhibitor- lösung	Wasser	Enzym- lösung	Puffer A	Substrat- lösung	Anstieg Absorption /1 min	Rel. enz. Aktivität
Ohne Inhibitor	0	10	80	0	10	0.030	100 %
100 μM 159	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.029	97 %
100 μM 163	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.029	97 %
100 μM 157	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.029	97 %
20 μM 20a	10 (0.2 mM)	0	80	0	10	0.028	93 %
100 μM 155	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.029	97 %
100 μM 154	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.029	97 %
100 μM 156	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.028	97 %
100 μM 143	10 (1 mM)	0	80	0	10	0.028	97 %

Inhibition des Enzyms CDC45

Der Assay wird mit dem kommerziell erhältlichen Biomol GreenTM CD45 Tyrosine Phosphatase Assay Kit durchgeführt.

Puffer C (KI-131-assay Puffer): HEPES (50 mM), EDTA (1 mM), DTT (1 mM), 0.05 % NP-40, pH 7.2.

Enzymlösung: 1500 U /100 μl Puffer C.

Inhibitorlösung: 10-fache Konzentration der erwünschten Endkonzentration in Wasser.

Substratlösung: 1 mM Lösung pp60^{c-src} Peptid (M=1543.7) in Puffer C.

Folgende Reagenzien werden vorgelegt: Inhibitorlösung oder Wasser, Puffer, Enzymlösung. Die Reaktion wird schließlich durch Zugabe der Substratlösung gestartet und 1 h bei 30 °C inkubiert. Nach der Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von 100 μl BIOMOL GREENTM Reagens gestoppt und die Mikrotiterplatte bei 690 nm vermessen.

Zugabe in μl	Inhibitor- lösung	Wasser	Enzym- lösung	Puffer C	Substrat- lösung	Absorption	Rel. enz. Aktivität
Hintergrund	0	4.5	0	32	8	0.140	-
Ohne Inhibitor	0	4.5	5	27	8	0.429	100 %
20 μM 20a	4.5 (0.2 mM)	0	5	27	8	0.396	89 %
100 μM 156	4.5 (1 mM)	0	5	27	8	0.368	79 %
100 μM 143	4.5 (1 mM)	0	5	27	8	0.383	85 %

7. Literaturverzeichnis

- [1] B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Robert, J. D. Watson, *Molekularbiologie der Zelle*, 3. Auflage, VCH, Weinheim, **1995**.
- [2] Für Übersichtsartikel siehe z. B.: a) A. F. Bridges, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2541-2571; b) Z.-Y. Zhang, *Curr. Opin. in Chem. Biol.* **2001**, *5*, 416-423.
- [3] R.P. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angewandte Chemie* **2002**, *114*, 3002-3015; *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878-2890.
- [4] Für einen Übersichtsartikel siehe: J. E. Shepcock, II, C.-M. Gauss, A. R. Chamberlin, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 1739-1750.
- [5] M. Amemiya, M. Ueno, M. Osono, T. Masuda, N. Kinoshita, C. Nishida, M. Hamada, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 536-540.
- [6] E. H. Fischer, D. J. Graves, E. R. S. Crittenden, E. G. Krebs, *J. Biol. Chem.* **1959**, *234*, 1698-1704.
- [7] D. Voet, J. G. Voet, *Biochemie*, 1. Auflage, VCH, Weinheim, **1992**.
- [8] Für einen Übersichtsartikel siehe: A. McCluskey, A. T. R. Sim, J. A. Sakoff, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1-25.
- [9] Für einen Übersichtsartikel siehe z. B.: S. Klumpp, J. Krieglstein, *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 1067-1071.
- [10] Z.-Y. Zhang, *CRC Crit. Rev. Biochem. Mol.* **1998**, *33*, 1-52.
- [11] International Human Genome Sequencing Consortium, *Nature* **2001**, *409*, 860-921.
- [12] T. Maehama, J. E. Dixon, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 13375-13378.
- [13] J. W. Eckstein, *Invest. New Drugs* **2000**, *18*, 149-156.
- [14] A. I. Lazarovitz, S. Poppema, Z. Zhang, M. Khandaker, C. E. Le Feuvre, S. K. Singhal, B. M. Garcia, N. Ogasa, A. M. Jevnikar, M. H. White, *Nature* **1996**, *380*, 717-720.
- [15] A. Cheng, N. Dubé, F. Gu, M. L. Tremblay, *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 1050-1059.
- [16] S. Zhou, J. C. Clemens, R. L. Stone, J. E. Dixon, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 26234-26238.
- [17] C.-M. Gauss, J. E. Shepcock, II, A. C. Nairn, R. Chamberlin, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 1751-1773.
- [18] M.-P. Egloff, P. T. W. Cohen, P. Reinemer, D. Barford, *J. Mol. Biol.* **1995**, *254*, 942-959.

-
- [19] M. R. Groves, N. Hanlon, P. Torowski, B. A. Hemmings, D. Barford, *Cell* **1999**, *96*, 99-110.
- [20] a) S. Zolnierowicz, *Biochemical Pharmacology* **2000**, *60*, 1225-1235 und darin zitierte Referenzen; b) A. Cegielska, S. Schaffer, R. Derua, J. Goris, D. M. Virshup, *Mol. Cell Biol.* **1994**, *14*, 4616-4623.
- [21] D. M. Virshup, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *12*, 180-185.
- [22] G. Krauss, *Biochemie der Regulation und Signaltransduktion*, Wiley-VCH. New York, **1997**.
- [23] Für einen Übersichtsartikel siehe z. B.: a) W. Kolch, *Biochem. J.* **2000**, *351*, 289-305, b) A. Wittinghofer, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4192-4214.
- [24] D. Abraham, K. Podar, M. Pacher, M. Kubicek, N. Welzel, H. Mischak, B. A. Hemmings, W. Kolch, M. Baccarini, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 22300-22304.
- [25] N. Gomez, P. Cohen, *Nature* **1991**, *353*, 170-173.
- [26] N. G. Anderson, J. L. Maller, N. K. Tonks, T. W. Sturgill, *Nature* **1990**, *343*, 651-653.
- [27] K. C. Gause, M. K. Homma, K. A. Licciardi, R. Seger, N. G. Ahn, M. J. Peterson, E. Krebs, K. E. MEIER, *J. Biol. Chem.* 1993, *268*, 16124-16129.
- [28] Y. Sonoda, T. Kasahara, Y. Yamaguchi, K. Kuno, K. Matsushima, N. Mukaida, *J. Biol. Chem.* 1997, *272*, 15366-15372.
- [29] M. Camps, A. Nichols, S. Arkininstall, *FASEB* **2000**, *14*, 6-16.
- [30] T. A. Millward, S. Zolnierowicz, B. A. Hemmings, *Trends Biochem. Sci.* 1999, *24*, 186-191 und darin zitierte Referenzen.
- [31] Für einen Übersichtsartikel siehe: J. M. Lizcano, D. R. Alessi, *Curr. Biol.* **2002**, *12*, R236-R238.
- [32] M. Andjelkovic, T. Jakubowicz, P. Cron, X. F. Ming, J. W. Han, B. A. Hemmings, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1996**, *93*, 5699-5704.
- [33] S. Resjö, O. Göransson, L. Härndahl, S. Zolnierowicz, V. Manganiello, E. Degerman, *Cellular Signalling* **2002**, *14*, 231-238.
- [34] R. S. Westphal, R. L. Coffee, A. Marotta, S. L. Pelech, B. E. Wadzinski, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 687-692.
- [35] Für einen Übersichtsartikel siehe: A. Luch, *ChemBioChem* **2002**, *3*, 506-516.
- [36] Y. Yan, M. C. Mumby, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 31917-31924.
- [37] A. Schönthal, J. R. Feramisco, *Oncogene* **1993**, *8*, 433-441.
- [38] X. H. Lin, J. Walter, K. Scheidtmann, K. Ohst, J. Newport, G. Walter, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 14693-14698.

-
- [39] Übersichtsartikel: V. Janssens, J. Goris, *Biochem. J.* **2001**, 353, 417-439.
- [40] P. R. Mueller, T. R. Coleman, W. G. Dunphy, *Mol. Biol. Cell.* 1995, 6, 119-134.
- [41] P. R. Clarke, I. Hoffmann, G. Draetta, E. Karsenti, *Mol. Biol. Cell.* **1993**, 4, 397-411.
- [42] A. Karaiskou, C. Jessus, T. Brassac, R. Ozon, *J. Cell Science* **1999**, 112, 3747-3756.
- [43] R. Y. Poon, T. Hunter, *Science* 1995, 270, 90-93.
- [44] T. H. Lee, M. J. Solomon, M. C. Mumby, M. W. Kirschner, *Cell* **1991**, 64, 415-423.
- [45] Übersichtsartikel: J. Hofmann, *FASEB J.* **1997**, 11, 649-669.
- [46] G. Hansra, F. Bornancin, R. Whelan, B. A. Hemmings, P. J. Parker, *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 32785-32788.
- [47] J. A. DiDonato, M. Hayakawa, D. M. Rothwarf, E. Zandi, M. Karin, *Nature* **1997**, 388, 548-554.
- [48] J. M. Seeling, J. R. Miller, R. Gil, R. T. Moon, R. White, D. M. Virshup, *Science* **1999**, 283, 2089-2091.
- [49] Y. Jiang, J. R. Broach, *EMBO J.* 1999, 18, 2782-2792.
- [50] M. F. Santoro, R. R. Annand, M. M. Robertson, Y. W. Peng, M. J. Brady, J. A. Mankovich, M. C. Hackett, T. Ghayur, G. Walter, W. W. Wong, D. A. Giegel, *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 13119-13128.
- [51] X. Deng, T. Ito, B. Carr, M. Mumby, W. S. May, *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 34157-34163.
- [52] siehe z. B. M. Goedert, E. S. Cohen, R. Jakes, P. Cohen, *FEBS Lett.* **1992**, 312, 95-99.
- [53] M. L. Billingsley, R. L. Kincaid, *Biochem. J.* **1997**, 323, 577-591.
- [54] P. Cohen, P. T. W. Cohen, *J. Biol. Chem.* **1989**, 264, 21435-21438.
- [55] J. Götz, A. Probst, E. Ehler, B. Hemmings, W. Kues, *Proc. Acad. Sci. USA*, **1998**, 95, 12370-12375.
- [56] G. A. Calin, M. G. de Iasio, E. Caprini, I. Vorechovsky, P. G. Natali, G. Sozzi, C. M. Croce, G. Barbanti-Brodano, G. Russo, M. Negrini, *Oncogene* **2000**, 19, 1191-1195.
- [57] S. S. Wang, E. D. Esplin, J. L. Li, L. Huang, A. Gazdar, J. Minna, G. A. Evans, *Science* **1998**, 282, 284-287.
- [58] I. G. Campbell, T. Manolitsas, *Oncogene* **1999**, 18, 6367-6369.
- [59] Übersichtsartikel: E. Ruoslahti, B. Öbrink, *Exp. Cell Res.* **1996**, 227, 1-11.
- [60] K. Burridge, C. E. Turner, L. H. Romer, *J. Cell. Biol.* **192**, 119, 893-903.
- [61] M. C. Brown, J. A. Perrotta, C. E. Turner, *Mol. Biol. Cell* **1998**, 8, 1803-1816.
- [62] A. Ito, T. R. Kataoka, M. Watanabe, K. Nishiyama, Y. Mazaki, H. Sabe, Y. Kitamura, H. Nojima, *EMBO J.* **2000**, 19, 562-571.

-
- [63] M. R. I. Young, Y. Lozano, A. Djorjevic, G. D. Maier, *Int. J. Cancer* **1993**, *55*, 1036-1041.
- [64] M. Li, H. Guo, *Biochemistry* **1995**, *34*, 1988-1996; M. Li, A. Makkinje, Z. Damuni, *Biochemistry* **1996**, *35*, 6998-7002; M. Li, A. Makkinje, Z. Damuni, *Mol. Biol.* **1996**, *271*, 11059-11062.
- [65] C. Kamibayashi, M. C. Mumby, *Adv. Prot. Phosphatases* **1995**, *9*, 195-210.
- [66] X. Cayla, K. Ballmer-Hofer, W. Merlevede, J. Goris, *Eur. J. Biochem.* **1993**, *214*, 281-286.
- [67] H. Y. L. Tung, H. DeRocquigny, L. J. Zhao, X. Cayla, B. P. Rogues, R. Ozon, *FEBS Letters* **1997**, *401*, 197-201.
- [68] G. Francis, *Nature* **1878**, *18*, 11.
- [69] R. R. Stotts, M. H. Namikoshi, W. M. Haschek, K. L. Rinehart, W.W. Carmichael, V. R. Beasley, *Toxicol* **1993**, *31*, 783-789.
- [70] M. N. Namikoshi, K. L. Rinehart, R. Sakai, R. R. Stotts, A. M. Dahlem, V. R. Beasley, W. W. Carmichael, W. R. Evans, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 866.
- [71] M. T. Goldfarb, A. K. Gupta, M. A. Gupta, W. S. Sawchuk, *Dermatologic Clinics* **1991**, *9*, 287.
- [72] a) K. Tachibana, P. J. Scheuer, Y. Tsukitani, H. Kikuchi, D. Van Engen, J. Clardy, Y. Gopichand, F. J. Schmitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2469-2471; b) F. J. Schmitz, R. S. Prasad, Y. Gopichand, M. B. Hossain, D. van der Helm, P. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2467-2468.
- [73] M. Kumagai, T. Yanagi, M. Murata, T. Yasumoto, M. Kat, P. Lassus, J. A. Rodriguez-Vazquez, *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 2853-2857.
- [74] J. J. Fernandez, M. L. Candenias, M. L. Souto, M. M. Trujillo, M. Norte, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 229-262.
- [75] A. Takai, M. Murata, K. Torigoe, M. Isobe, G. Mieskes, T. Yasumoto, *Biochem. J.* **1992**, *284*, 539-544.
- [76] Y. Kato, N. Fusetani, S. Matsunaga, K. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2780-2781.
- [77] X.-C. Cheng, T. Kihara, H. Kusakabe, J. Magae, Y. Kobayashi, R.-P. Fang, Z.-F. Ni, Y. C. Shen, K. Ko, I. Yamaguchi, K. Isono, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 907.
- [78] C. MacKintosh, S. Klumpp, *FEBS Lett.* **1990**, *277*, 187-192; M. Hori, J. Magai, Y.-G. Han, D. J. Hartshorne, H. Karaki, *FEBS* **1991**, *285*, 145-148.

-
- [79] S. S. Stampwala, R. H. Bunge, T. R. Hurley, N. E. Willmer, A. J. Braniewicz, C. E. Steinman, T. A. Smitka, J. C. French, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1601-1605; J. B. Tunac, B. D. Gaham, W. E. Dobson, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1595-1600; G. C. Hokanson, J. C. French, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 462-466.
- [80] S. Fushimi, S. Nishikawa, H. Seto, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1026-1036.
- [81] H. Ohkuma, N. Nobuaki, Y. Nishiyama, T. Tsuno, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1239-1249.
- [82] a) D. L. Boger, M. Hikota, B. M. Lewis, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1748-1753; b) T. Shibata, S. Kurihara, Y. Keiko, H. Hideyuki, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11999-12012.
- [83] M. Amemiya, T. Someno, R. Sawa, H. Naganawa, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 541-544.
- [84] D. W. Fry, J. A. Besserer, T. J. Boritzki, *Cancer Res.* **1984**, *44*, 3366-3370.
- [85] a) W. R. Leopold, J. L. Shillis A. E. Mertus, J. N. Nelson, B. J. Roberts, R. C. Jackson, *Cancer Res.* **1984**, *44*, 1928-1932; b) R. C. Jackson, D. W. Fry, T. J. Boritzki, B. J. Roberts, K. E. Hook, W. R. Leopold, *Adv. Enzyme Regul.* **1985**, *23*, 193-215; c) W. Scheithauer, D. D. von Hoff, G. M. Clark, J. L. Shillis, E. F. Elslager, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **1986**, *22*, 921-926.
- [86] T. Kohama, R. Enokita, T. Okazaki, H. Miyaoka, M. Torikata, M. Inukai, I. Kaneko, T. Kagasaki, Y. Sakaida, A. Satoh, A. Shiraishi, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1503-1511.
- [87] T. Shibata, S. Kurihara, T. Oikawa, N. Ohkawa, N. Shimazaki, K. Sasagawa, T. Kobayashi, T. Kohama, F. Asai, A. Shiraishi, Y. Sugimura, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1518-1520.
- [88] R. S. de Jong, N. H. Mulder, D. R. A. Uges, D.Th. Sleijfer, F. J. P. Höppener, H. J. M. Groen, P. H. B. Willemse, W. T. A. van der Graaf, E. G. E. de Vries, *Brit. J. Canc.* **1999**, *79*, 882-887.
- [89] T. Masuda, S.-I. Watanabe, M. Amemiya, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 528-529.
- [90] T. Usui, G. Marriott, M. Inagaki, G. Swarup, H. Osada, *J. Biochem.* **1999**, *125*, 960-965.
- [91] M. Kawada, M. Amemiya, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *Jpn. J. Cancer Res.* **1999**, *90*, 219-225.
- [92] R. S. de Jong, E. G. E. de Vries, N. H. Mulder, *Anti-Cancer Drugs* **1997**, *8*, 413-418.
- [93] M. Kawada, M. Amemiya, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, *1452*, 209-217.

-
- [94] J. H. Connor, T. Kleeman, S. Barik, R. E. Konkanen, S. Shenolikar, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 22366-22372.
- [95] T. J. Boritzki, T. S. Wolfard, J. A. Besserer, R. C. Jackson, D. W. Fry, *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 4063-4068.
- [96] M. Roberge, C. Tudan, S. M. Hung, K. W. Harder, F. R. Jirik, H. Anderson, *Cancer Res.* **1994**, *54*, 6115-6121.
- [97] Für einen Übersichtsartikel siehe: M.T. Davies-Coleman, J. Galambos, L. Hough, C. E. James, R. Khan, K. Krohn, M. Lonasma, D.E.A. Rivett in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Vol. 55; W. Herz, H. Grisebach, G. W. Kirby, Ch. Tamm, Ed.; Springer-Verlag: Wien New York, 1989, 1-35.
- [98] K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812-2820.
- [99] A. G. Dossetter, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2398.
- [100] a) J. Cossy, F. Pradaux, S. BouzBouz, *Org. Lett.* **2001**, *14*, 2233-2236; b) K. C. Nicolaou, P. M. Pihko, N. Diedrichs, N. Zou, F. Bernal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1262-1265.
- [101] a) M. K. Gurjar, J. T. Henri, D. S. Bose, A. V. R. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *53*, 6615-6618; b) R. W. Friesen, S. Bissada, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5615-5618.
- [102] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *41*, 4405-4408.
- [103] J. A. Marshall, R. C. Andrews, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *43*, 5197-5200.
- [104] P. Somfai, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11315-11320.
- [105] Für einen Übersichtsartikel siehe z.B. S. L. Beaucage, R. P. Iyer, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2223-2311.
- [106] Siehe z. B. H. Bosshardt, M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2393-2403.
- [107] Für eine Übersicht siehe: A. O. King in *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Oxidizing and Reducing Agents* (Hrsg.: S. D. Burke, R. L. Danheiser), John Wiley & Sons: Chichester New York Weinheim Brisbane Toronto Singapore, **1999**, S. 279-280.
- [108] Für eine Übersicht siehe: A. O. King in *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Oxidizing and Reducing Agents*; S. D. Burke, R. L. Danheiser, Ed.; John Wiley & Sons: Chichester New York Weinheim Brisbane Toronto Singapore, **1999**, 276-279.
- [109] Siehe z. B. C. R. Unelius, I. Liblikast, R. Mozuraitis, *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 930-934.
- [110] A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 1995-1998
- [111] J. K. Stille, B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813-817.

- [112] a) D. L. Boger, S. Ichikawa, W. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4161-4167; b) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3667-3670.
- [113] G. C. Hokanson, J. C. French, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 462-466.
- [114] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh in *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. überarbeitete Auflage, Georg-Thieme Verlag: Stuttgart New York, 1995, 108.
- [115] **D. A. Evans, J. A. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, *103*, 2127-2129.**
- [116] M. Walker, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747-5750.
- [117] D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506-2526.
- [118] a) M. M. Midland, D. C. McDowell, R. L. Hatch, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 867-869; b) P. V. Ramachandran, A.V. Teodorovic, M. V. Rangaishenvi, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2379-2386; c) K. A. Parker, M. W. Ledebner, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3214-3217; d) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553 ; e) J. Bach, R. Berenguer, J. Garcia, T. Loscertales, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9021-9025; f) K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738-8739 .
- [119] A. A. Jakubowski, F. S. Guziec Jr., M. Sugiura, C. C. Tam, M. Tishler, S. Omura, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1221-1228.
- [120] T. Nishikawa, S. Satoshi, S. Hosokawa, M. Isobe, *Synlett* **1994**, 485-486.
- [121] C. Cai, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 2053-2064.
- [122] G. Solladié, F. Somny, F. Colobert, *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, *8*, 801-810.
- [123] F. Tellier, C. Descoins, R. Sauvetre, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7767-7774.
- [124] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769-3772.
- [125] Siehe z. B. M. Tsubuki, H. Takada, T. Katoh, S. Miki, T. Honda, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14515-14532.
- [126] A. B. Smith III, G. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3935-3948.
- [127] B. H. Lipshutz, R. Keil, J. C. Barton, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5861-5864.
- [128] W. N. Setzer, G. Xuyuan, E. B. Wells, M. C. Setzer, D. M. Moriarity, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1776-1777.
- [129] Übersichtsartikel: D. J. Pasto, R. T. Taylor in *Organic Reactions* **1991**, *40*, 91-155.
- [130] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective groups in Organic Chemistry*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York, **1999**, S. 86-91.
- [131] T. D. Penning, S. D. Djuric, R. A. Haack, V. J. Kalish, J. M. Myashiro, B. W. Rowell, S. S. Yu, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 307-312.

-
- [132] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639-666.
- [133] T. Mukaiyama, T. Inoue, *Chem. Lett.* **1976**, 6, 559-562.
- [134] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective groups in Organic Chemistry*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York, **1999**, S. 27-33.
- [135] H. C. Brown, S. Krishnamurthy, S. N. M. Yoon, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1778-1791.
- [136] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277-7287.
- [137] a) A. Basha, M. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 4171-4174; b) J. L. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synth. Commun.* **1982**, 12, 989-993.
- [138] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective groups in Organic Chemistry*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York, **1999**, S. 654-656.
- [139] z. B. a) A. V. Muehldorf, A. Guzman-Perez, F. A. Kluge, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8755-8758; b) F. Babudri, V. Fiandanese, O. Hassan, A. Punzi, F. Naso, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4327-4336.
- [140] M. Karpf, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 852-865.
- [141] D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1806-1807.
- [142] K. Hanada, N. Miyazawa, H. Nagata, K. Ogasawara, *Syn. Lett.* **2002**, 125-127.
- [143] T. Fukuyama, A. A. Laird, L. M. Hotchkiss, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6291-6292.
- [144] R. F. Cunico, L. Bedell, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4797-4798.
- [145] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective groups in Organic Chemistry*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York, **1999**, S. 141-144.
- [146] J. E. Baldwin, S. P. Romeril, V. Lee, T. D. W. Claridge, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1145-1148.
- [147] P. Mosset, R. Gree, J. R. Falck, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 645-658.
- [148] K. C. Nicolaou, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 539-540; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 109, 525-526.
- [149] a) J. Feixas, A. Capdevila, F. Camps, A. Guerrero, *Chem. Commun.* **1992**, 19, 1451-1453; b) J. Feixas, A. Capdevila, A. Guerrero, *Tetrahedron* **1994**, 50, 8539-8550.
- [150] S. Hanessian, D. Delorme, Y. Dufresne, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2515-2518.
- [151] A. S.-Y. Lee, Y.-J. Hu, S.-F. Chu, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2121-2126.
- [152] Y. Hayakawa, S. Wakabayashi, H. Kato, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1691-1696.
- [153] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective groups in Organic Chemistry*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York, **1999**, S. 674-675.
- [154] L. Banfi, A. Basso, G. Guanti, *Tetrahedron* **1997**, 53, 3249-3268.

-
- [155] M. F. Semmelhack, Y. Gu, M. Douglas, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *32*, 5583-5586.
- [156] G. Rodriguez, D. Rodriguez, M. Lopez, L. Castedo, D. Dominguez, C. Saa, *Syn. Lett.* **1998**, 1282-1284.
- [157] E. Uhlmann, J. Engels, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1023-1026.
- [158] D. J. Pasto in *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Oxidizing and Reducing Agents* (Hrsg.: S. D. Burke, R. L. Danheiser), John Wiley & Sons: Chichester New York Weinheim Brisbane Toronto Singapore, **1999**, S. 141-143.
- [159] L. Bialy, Diplomarbeit, Universität (TH) Karlsruhe, **1998**.
- [160] A. K. Ghosh, J. Cappiello, D. Shin, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4651-4654.
- [161] D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1964-1966.
- [162] z. B. K. J. Kennedy, J. C. Bressi, M. H. Gelb, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 95-98.
- [163] z. B. X.-Y. Ye, M.-C. Lo, L. Brunner, D. Walker, D. Kahne, S. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3155-3156.
- [164] Y. Watanabe, T. Nakamura, H. Mitsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7407-7410.
- [165] a) J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5201-5204; b) G. Bluet, B. Bazan-Tejeda, J.-M. Campagne, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3807-3810.
- [166] L. Bialy, M. Lopez-Canet, H. Waldmann, *Synthesis* **2002**, im Druck.
- [167] a) B. C. Raimundo, C. H. Heathcock, *Synlett* **1995**, *12*, 1213-1214; b) I. Paterson, A. N. Hulme, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3288-3320.
- [168] a) A. Takai, G. Mieskies, *Biochem. J.* **1991**, *275*, 233-239; b) X. Huang, M. R. Swingle, R. E. Honkanen in *Methods in Enzymology, Vol. 315* (Hrsg.: K. Palczewski), Academic Press, San Diego, S. 589-590.
- [169] A. H. Walsh, A. Cheng, R. E. Honkanen, *FEBS Lett.* **1997**, *416*, 230-234.
- [170] T. Ishibashi, D. P. Bottaro, A. Chan, T. Miki, S. A. Aaronson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 12170-12174.
- [171] T. Hamaguchi, A. Masuda, T. Morino, H. Osada, *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 279-286.
- [172] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 329-337; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 321-328.
- [173] H. Schroeder, R. Leventis, S. Rex, M. Scheelhaas, E. Nägele, H. Waldmann, J. R. Silvius, *Biochemistry* **1997**, *36*, 13102-13109.
- [174] P. Mosset, R. Gree, J. R. Falck, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 645-658.
- [175] J. E. Wrobel, B. Ganem, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3761-3764.
- [176] D. C. Braddock, J. M. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3591-3608.

-
- [177] G. R. Pettit, D. D. Burkett, J. Barkoczy, G. L. Breneman, W. E. Pettit, *Synthesis* **1996**, 719-725.
- [178] D. Schinzer, A. Bauer, J. Schieber, *Chem. Europ. J.* **1999**, 5, 2492-2500.
- [179] T. Shimidzu, K. Yamana, S. Maikuma, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4237-4238.
- [180] siehe Anhang
- [181] bezogen auf 1/ 5.9 des Edukts.

8. Anhang

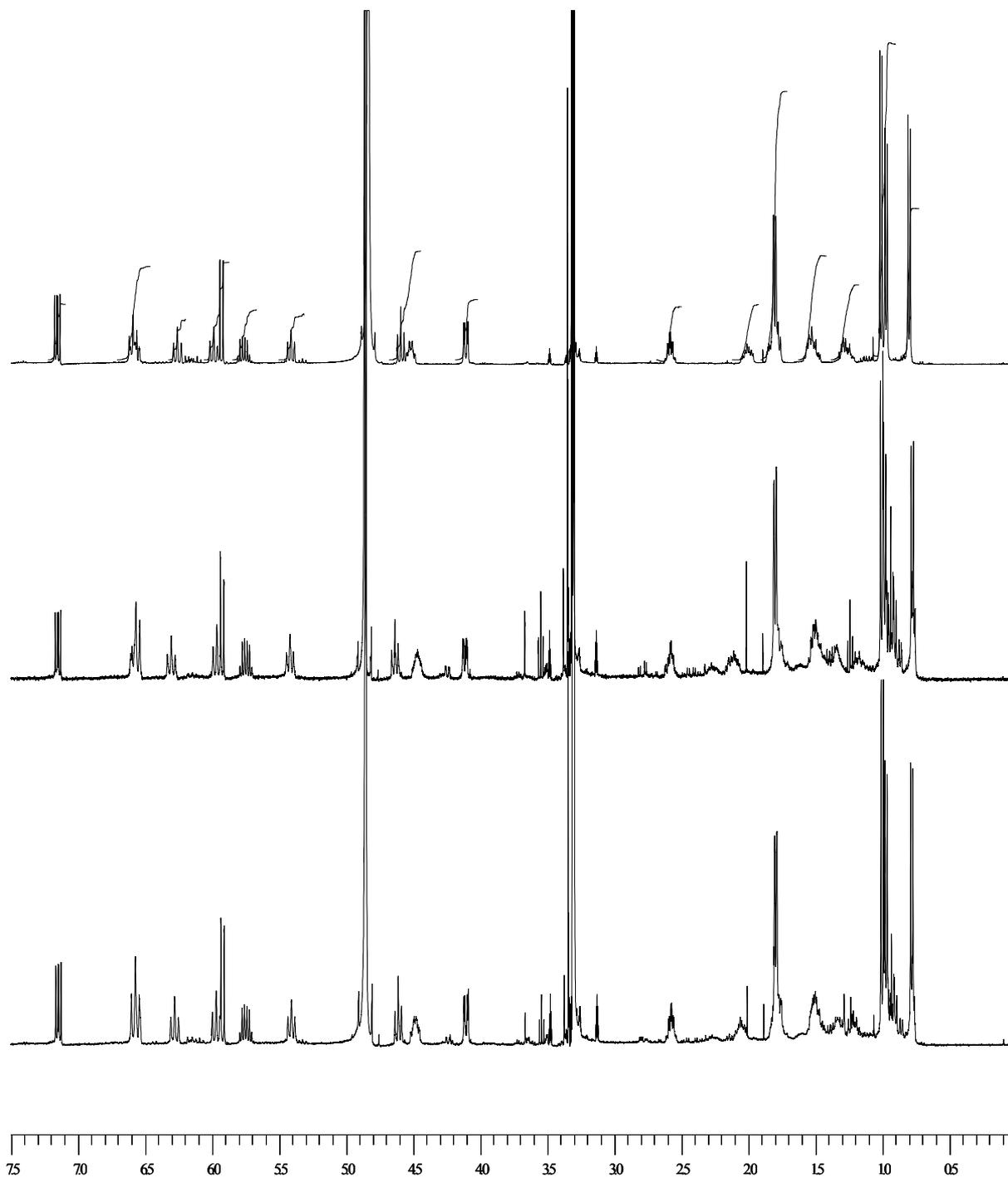


Abbildung 16 $^1\text{H-NMR}$ Vergleich zwischen synthetischem und isoliertem Cytostatin in d^4 -Methanol

oben: synthetisches Cytostatin **20a**, Mitte: isoliertes Cytostatin **20**, unten: isolierte Probe und synthetisierte Verbindung im Verhältnis **20a:20** 1:1.

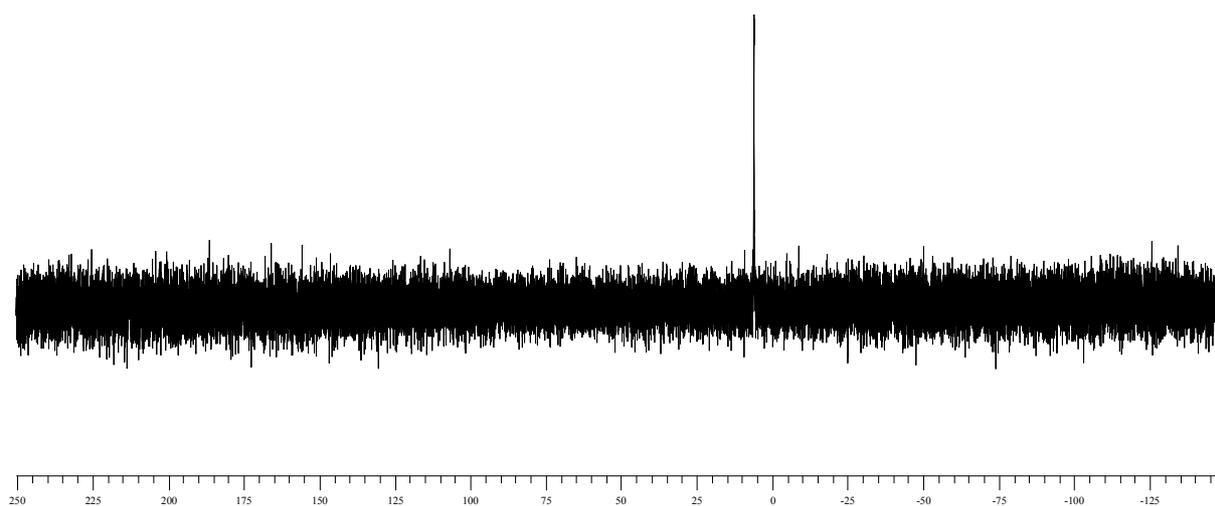
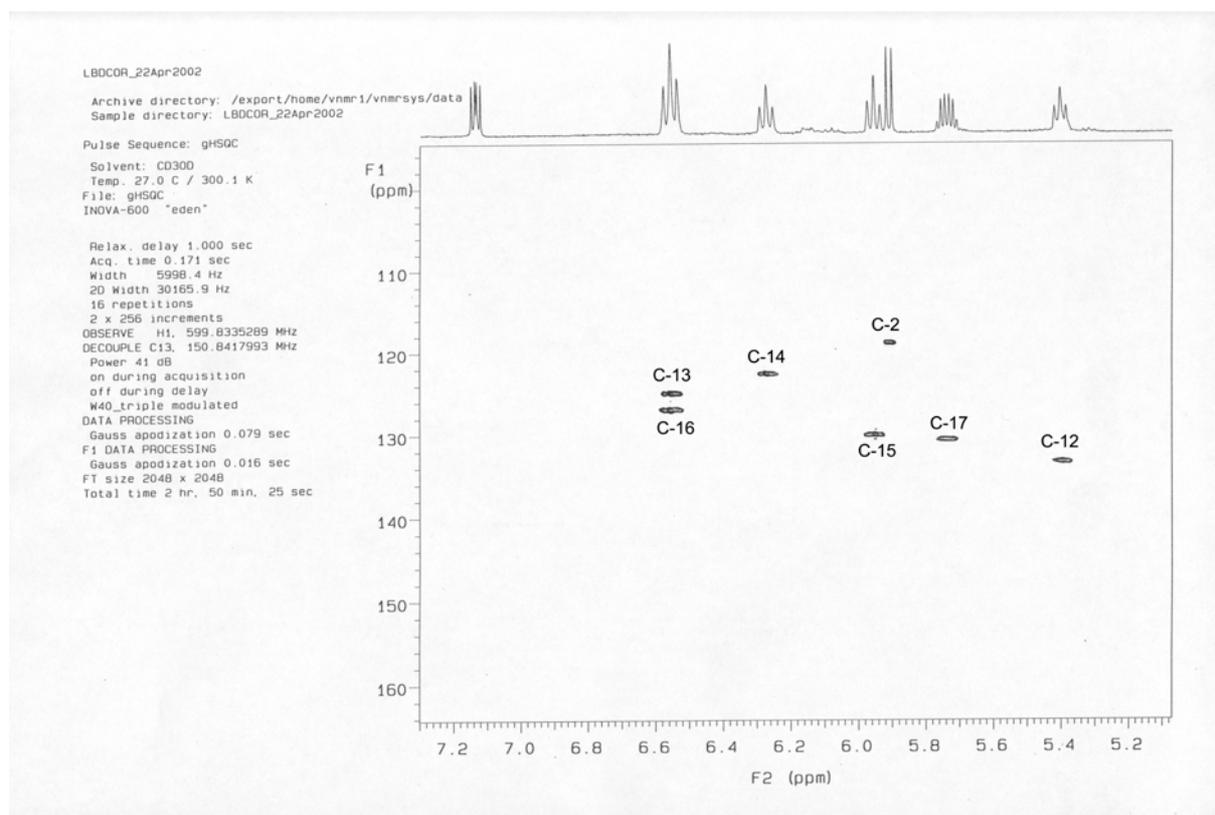


Abbildung 17 ^{31}P -NMR Spektrum von isolierter Probe **20** und synthetischer Verbindung **20a** (1:1) in d^4 -Methanol



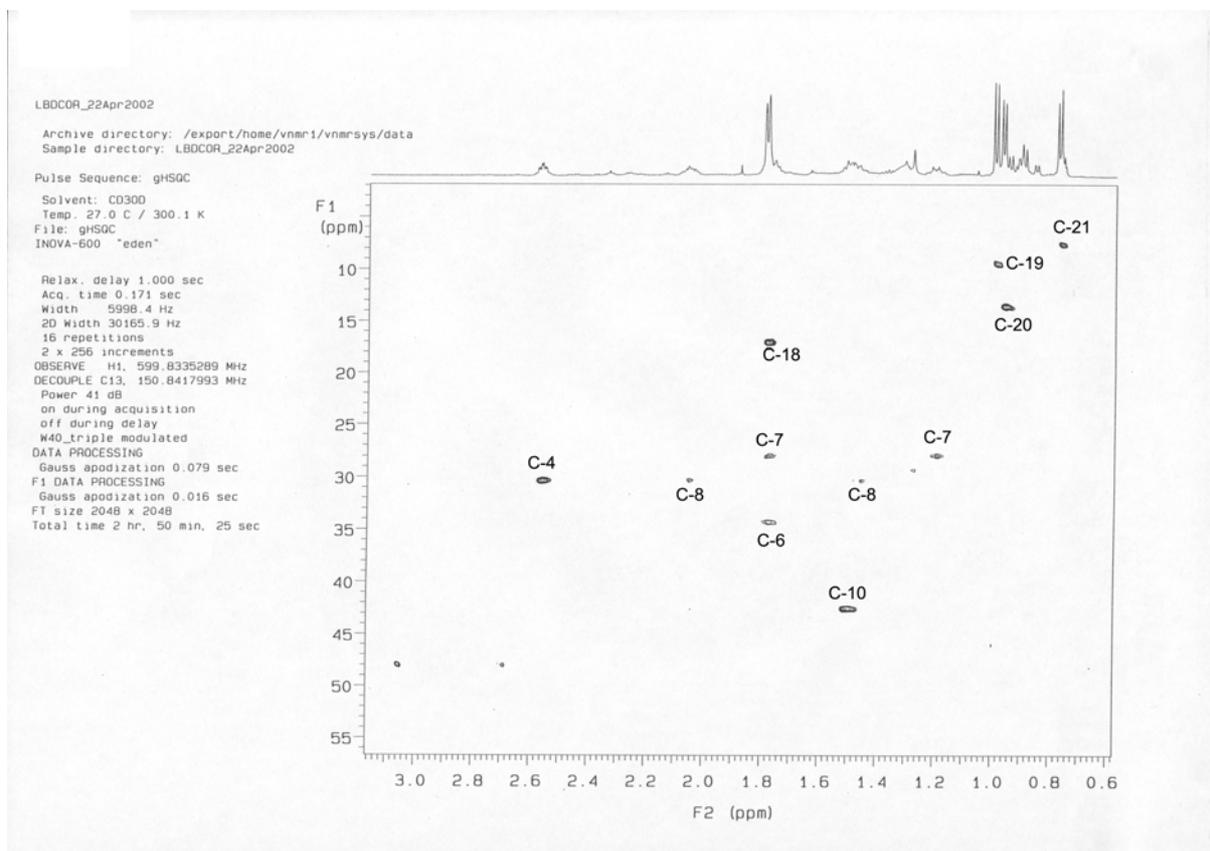
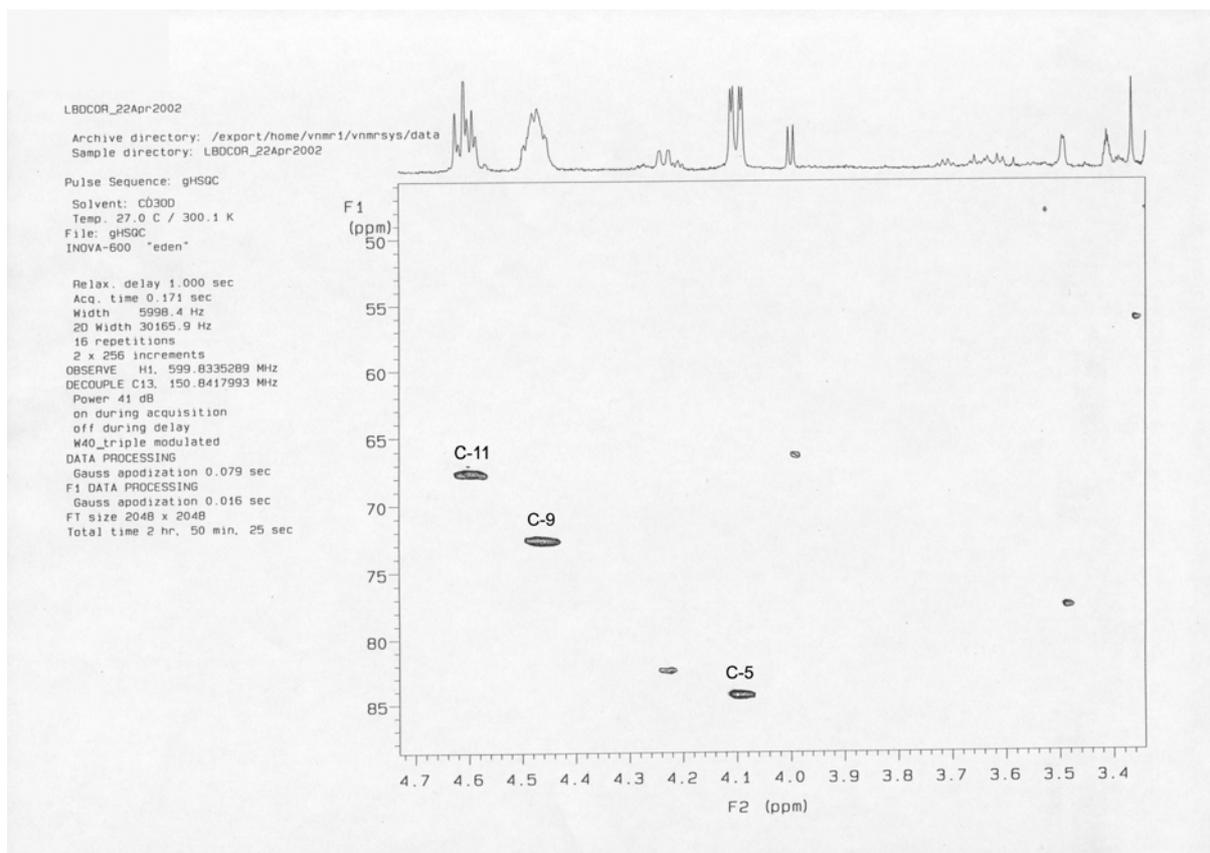


Abbildung 18 HSQC-Spektren von isolierter Probe **20** und synthetischer Verbindung **20a** (1:1) in d^4 -Methanol

Nicht-markierte Punkte stammen aus Verunreinigungen der natürlichen Probe.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Waldmann für die interessante Themenstellung und für die Betreuung und Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Bei der gesamten Arbeitsgruppe möchte ich mich für die sehr gute Arbeitsatmosphäre, die anregenden Kaffeerunden und die sehr unterhaltsamen Exkurse ins Dortmunder Nachtleben bedanken.

Bei meiner Praktikantin Meike Niggemann möchte ich mich für ihre engagierte Mitarbeit bedanken.

Bei allen Mitarbeitern der analytischen Abteilungen in Karlsruhe und in Dortmund möchte ich mich für die hilfreiche Unterstützung bedanken.

Dem Fonds der Chemischen Industrie möchte ich für die großzügige finanzielle Unterstützung während meiner Promotion danken.

Lebenslauf

Name: Laurent Bialy
Geboren: am 25. Januar 1974 in Karlsruhe
Staatsangehörigkeiten: deutsch, französisch
Familienstand: ledig

Schulbildung

1980 – 1992 Europäische Schule Karlsruhe
8. Juli 1992: Abitur

Zivildienst

08/1993 – 10/1994 Städtisches Klinikum Karlsruhe

Studium

10/1992 – 07/1993; Studium der Chemie an der Universität (TH) Karlsruhe
10/1994 – 08/1998
16.08.1998 Diplom

Dissertation

Beginn 10/1998 Doktorarbeit unter der Betreuung von Prof. Dr. H. Waldmann an der
Universität Karlsruhe
Seit 11/1999 Fortsetzung der Doktorarbeit an der Universität und am Max-
Planck-Institut für Molekulare Physiologie in Dortmund:
„Enantioselektive Totalsynthese und biologische Evaluierung
des Protein-Phosphatase 2A Inhibitors Cytostatin und Analoga“

