

Beiträge zur Totalsynthese
von
3-O-Me-Premonensin

Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften
Fachbereich Chemie, Institut für Organische Chemie
der Universität Hamburg

DISSERTATION

Zur Erlangung des akademischen Grades
DOCTOR RERUM NATURALIUM
(Dr. rer. Nat.)

Vorgelegt
von **Dipl. Chem. Johannes Emil Arp**
aus Itzehoe

Hamburg 2016

1. Gutachter: Prof. Dr. Christian B.W. Stark

2. Gutachter: Prof. Dr. Joachim Thiem

Tag der Disputation: 04.03.2016

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2011 bis Juni 2015 am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg unter der Leitung von Herrn Prof. Christian B.W. Stark angefertigt.

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Christian B. W. Stark für die interessante und fordernde Aufgabenstellung und dass er es mir ermöglicht hat, meine Promotion in seinem Arbeitskreis durchzuführen.

Vielen Dank an Herrn Prof. Dr. Thiem für die Übernahme des Zweitgutachtens dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Kirsten für ihre tatkräftige Unterstützung bei den synthetischen Arbeiten sowie dafür, dass sie mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Weiterer Dank gilt Jule und Gunnar für das Korrekturlesen dieser Promotion.

Weiterhin danke ich allen Mitgliedern des Arbeitskreises Stark, die mich auf dem Weg meiner Promotion begleitet haben und ohne die der Laboralltag nur halb so interessant gewesen wäre: Tobias, Jonas, David, Bernie, Gunnar, Jens & Jule, Lilia & Kirsten, André, Alex, Leona, Steffi, Dirk, Fabian, Karin, Lena, Mauricio, Phillip, Sophie, Andrea, Maik, Rene — Danke euch allen!

Darüber hinaus danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Abteilungen für die Aufnahmen zahlreicher NMR- und ESI-MS-Spektren sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern aller Lager, der Entsorgung und der Haustechnik.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die in jeder Lebenssituation für mich da ist und immer an mich glaubt.

Mein größter Dank gilt meiner Frau Nora, die mich durch alle Höhen und Tiefen dieser Arbeit begleitet und bedingungslos unterstützt hat!

Für

Nora & ‚Ponti‘.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Inhaltsverzeichnis..... | II |
| Abkürzungsverzeichnis..... | IV |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Polyether-Ionophore | 1 |
| 1.2 Biosynthese von Monensin A | 5 |
| 1.3 Bisherige Synthesen von Premonensin A (6) und verwandten Verbindungen | 9 |
| 2 Motivation und Aufgabenstellung | 17 |
| 3 Ergebnisse und Diskussion | 19 |
| 3.1 Retrosynthetische Analyse und Syntheseplanung | 19 |
| 3.2 Synthese des geschützten Monensin-Lactons 41..... | 22 |
| 3.3 Versuche zur selektiven Reduktion der Carbonsäure an C-1 | 25 |
| 3.4 Darstellung des Lactons 42 mittels selektiver Oxidation(-en) des Pentaols 45 | 31 |
| 3.5 Schützung der freien Hydroxygruppen..... | 37 |
| 3.6 Darstellung des <i>Weinreb</i> -Amid-Schlüsselintermediates 37 | 41 |
| 3.7 Überführung in das Mesylat 50 und Versuche der Bromidsubstitution | 43 |
| 3.8 Versuche der reduktiven Ringöffnung mit Einelektronen-Reduktionsmitteln..... | 46 |
| 3.9 Versuch des sequentiellen Aufbaus des Premonensin-Gerüsts | 54 |
| 3.10 Darstellung des Mesylates 58 und Öffnung des C-Ringes | 55 |
| 3.11 Mesylierung der Verbindung 59 und Versuche zur reduktiven Öffnung des D-Ringes | 58 |
| 3.12 Darstellung der Methylketone aus den Dimethylamiden | 64 |
| 3.13 Untersuchungen zur globalen TBS-Entschützung..... | 68 |
| 3.14 Oxidation der primären Hydroxyfunktion zur Carbonsäure..... | 74 |
| 3.15 Weitere Versuche zur Öffnung des D-Ringes | 80 |
| 3.16 Untersuchungen zur Funktionalisierung mit Halogeniden..... | 84 |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------|--|-----|
| 3.17 | Versuche zur reduktiven Öffnung des D-Ringes | 100 |
| 4 | Zusammenfassung | 118 |
| 5 | Summary | 122 |
| 6 | Experimenteller Teil | 126 |
| 6.1 | Allgemeine experimentelle Bedingungen | 126 |
| 6.2 | Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) | 128 |
| 6.3 | Synthesen | 131 |
| 7 | Anhang | 188 |
| 8 | Literaturverzeichnis | 193 |
| 9 | Verwendete Gefahrstoffe | 202 |
| 10 | Eidesstattliche Erklärung | 211 |

Abkürzungsverzeichnis

| | | | |
|--|---|--------------------|---|
| μl | Mikroliter | dm..... | Dezimeter |
| Å | Ångström | DMAP..... | 4-(Dimethylamino)-pyridin |
| AAV | Allgemeine Arbeitsvorschrift | DME | Dimethoxyethan |
| Abw..... | Abweichung | DMF | Dimethylformamid |
| Ac..... | Acyl | DMP | <i>Dess-Martin</i> Periodinan |
| APT..... | attached proton test | DMPU | Dimethylpropylenharnstoff |
| aq..... | wässrige Lösung | DPC | Diphenylphosphanchlorid |
| Äq..... | Äquivalent | dppe..... | 1,2-Bis(diphenylphospino)ethan |
| BAIB | Bis(acetoxy)iodbenzol | EA | Ethylacetat |
| ber..... | berechnet | ESI | Elektrosprayionisation |
| bmim..... | 1-Butyl-3-methylimidazolium | Et | Ethyl |
| brsm..... | basierend auf reisolierem Startmaterial | h | Stunden |
| bs | breites Signal | HMBC... | heteronuclear multiple bond correlation |
| c | Konzentration | HR | hochaufgelöst |
| COSY | correlated spectroscopy | HSQC.. | heteronuclear single quantum coherence |
| d | Dublett | <i>i</i> -Pr | <i>iso</i> -Propyl |
| DC | Dünnschichtchromatographie | IR | Infrarot |
| DCM..... | Dichlormethan | J | Kopplungskonstante |
| DEPT distortionless enhancement by polarisation transfer | | kg | Kilogramm |
| DIBAL-H..... | Diisobutylaluminiumhydrid | l | Küvettenlänge in dm |
| | | LAH | Lithiumaluminiumhydrid |

| | |
|---|---|
| LD ₅₀ mittlere lethale Dosis | PrPropyl |
| Li/dtbbp.....Lithium-di- <i>tert</i> -Butylbiphenylat | prim primär |
| Lsgsm..... Lösungsmittel | PyPyridin |
| mmittel (IR), Multiplett | q Quartett |
| M Molekülmasse (MS), mol pro Liter | quin..... Quintett |
| Me Methyl | |
| MeLi.....Methylithium | R _f Retentionsfaktor |
| mg..... Milligramm | RT Raumtemperatur |
| MHz Megahertz | |
| min..... Minuten | s stark (IR), Singulett |
| mmol Millimol | s.o..... siehe oben |
| Ms..... Mesyl | s.u..... siehe unten |
| MS..... Massenspektrometrie | se Sextett |
| | sept..... Septett |
| NBS <i>N</i> -Bromsuccinimid | Smp..... Schmelzpunkt |
| NMM <i>N</i> -Methylmorpholin | |
| NMR..... magnetische Kernresonanz | t Zeit, Triplet |
| NOE..... Nuclear <i>Overhauser</i> Effect | T Temperatur |
| NOESY..... Nuclear <i>Overhauser</i> Enhancement Spectroscopy | TBAF..... Tetrabutylammoniumfluorid |
| Np Naphthyl | TBAITetrabutylammoniumiodid |
| | TBDPS <i>tert</i> .-Butyldiphenylsilyl |
| OTf Triflat | TBS..... <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl |
| | <i>t</i> -Bu <i>tert</i> .-Butyl |
| PE Petrolether | TEA.....Triethylamin |
| Ph Phenyl | TEMPO..... 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl |
| PLEpig liver esterase | TESTriethylsilyl |
| ppm parts per million | TFE 2,2,2-Trifluorethanol |
| | THF Tetrahydrofuran |

| | |
|---|---------------------------------------|
| TMEDA..... <i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin | WWatt |
| TMS..... Trimethylsilyl | |
| Tos Tosyl | Zers. Zersetzung |
| UV Ultraviolett | α optischer Drehwert |
| w schwach (IR) | δ chemische Verschiebung |

1 Einleitung

1.1 Polyether-Ionophore

1951 wurden die ersten drei Polyether-Ionophore aus bis dato unbekanntem *Streptomyces*-Stämmen¹ isoliert. Hierbei handelte es sich um Lasalocid (**1**), X-206 (**2**) und Nigericin (**3**). Obgleich keinerlei strukturelle Informationen bekannt waren, konnten dennoch wichtige Erkenntnisse über diese neue Stoffklasse gewonnen werden. So zeigten alle drei Verbindungen optische Aktivität, Hinweise auf vorhandene Carboxylatgruppen (positive Eisen-(III)-Chloridtests) sowie ungewöhnliche Lösungsverhalten der Alkalisalze:

„The salt² was soluble in benzene and hot petroleum ether, and insoluble in water, which facilitated its separation from other products. Similar unusual properties were also observed for the alkali salts of X-206 and X-464³ antibiotics, possibly indicating the presence of some common structural feature in all three of them.“^[1]

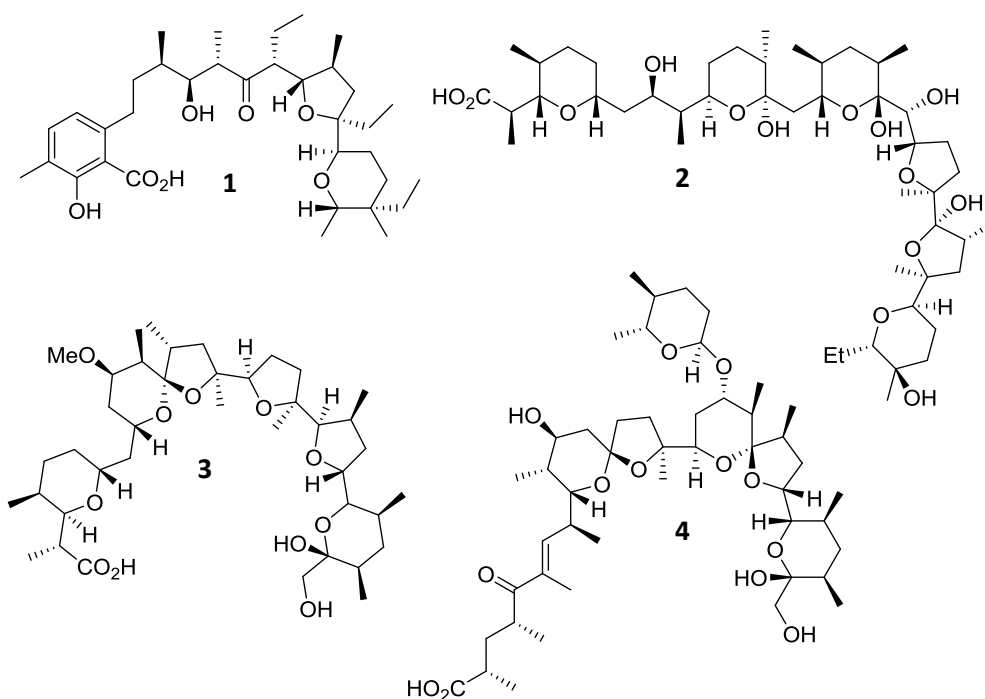


Abbildung 1.1.1: Strukturen repräsentativer Polyether-Ionophore: Lasalocid (**1**), X-206 (**2**), Nigericin (**3**) und Nachangmycin (**4**).

¹ Alle gewonnen aus verschiedenen Bodenproben.

² Lasalocid, ursprünglich als X-537A bezeichnet.

³ Ursprüngliche Bezeichnung von Nigericin.

Bereits damals wurde eine sehr hohe Bioaktivität dieser drei Verbindungen festgestellt. Es konnten antibiotische Eigenschaften *in vitro* nachgewiesen werden, *in vivo* zeigte sich allerdings, dass diese mit enormen toxischen Eigenschaften einhergingen ($LD_{50} = 2,5-40$ mg/kg in Mäusen). Nach ihrer Entdeckung fanden die Polyether-Ionophore daher zunächst keine größere Beachtung, bis 1967 die Struktur von Monensin A (**5**) durch *Agtarap et al.* veröffentlicht wurde.^[2] Monensin A (**5**) zeigte ähnliche Charakteristika wie die vorher isolierten Polyether, deren ungewöhnlichen Eigenschaften beschrieben *Agtarap et al.* wie folgt:

„The crystal structure can be described as the monensic acid ion being wrapped around the cation and held in this conformation by two very strong hydrogen bonds between the carboxyl group and the two alcohol groups of the terminal six-membered ring. Six oxygen atoms are within 2.7 Å of the silver⁴, but the carboxyl group is 3.8 Å away. The exterior is almost completely hydrocarbon like, which could account for the low solubility of monensic acid salts in water.“

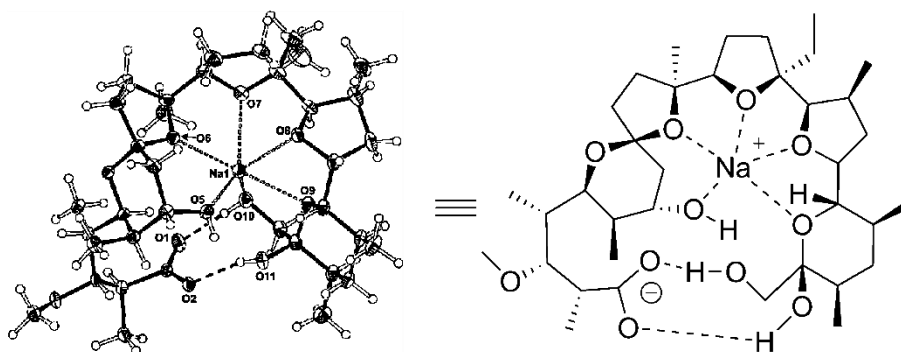


Abbildung 1.1.2: Kristallstruktur^[3] und vereinfachte Abbildung des Monensin A-Natrium Salzes (**5**).

Die überaus komplexe Struktur Monensins, die Möglichkeit selektiv Kationen zu komplexieren und somit lipophil zu ‚maskieren‘, sowie die vorher schon gefundene biologische Aktivität, weckten in den Jahren nach der Entdeckung starkes Interesse an der Stoffklasse der Polyether-Ionophore. So befassten sich viele Arbeitsgruppen mit der Isolierung neuer Verbindungen dieser Stoffklasse, ihren Totalsynthesen^[4] und der Aufklärung ihrer Biosynthese.

Heute sind über 120 isolierte Verbindungen bekannt, die der Klasse der Polyether-Ionophore zugeschrieben werden.^[5] Typischerweise verfügen diese an einem Terminus über eine Carbonsäure und am anderen über eine oder zwei Hydroxylgruppen. Sie alle verfügen über zahlreiche fünf- und sechsgliedrige cyclische Ether, die entweder als Spiroketal oder getrennt durch mindestens eine Einfachbindung verbunden sind. Hierbei werden weder größere Ringgrößen noch annelierte Ringsysteme beobachtet.^[6] Allesamt sind in der Lage über die freien Elektronen-

⁴ Die Kristallstruktur des Silberosalzes wurde veröffentlicht.

paare der Sauerstoffatome verschiedene Kationen selektiv zu binden und diese in dynamischen Prozessen durch lipophile Membranen zu transportieren, worin sich die starke Bioaktivität der Polyether-Ionophore begründet.^[7]

1.1.1 Wirkungsweise und therapeutische Anwendung von Polyether Antibiotika

Wie im vorherigen Abschnitt erklärt, sind Polyether-Ionophore dazu in der Lage Kationen selektiv zu binden und durch Doppellipidmembranen zu transportieren. Im Falle von Monensin A (5), welches Natrium selektiv binden kann^[8] ist dieser Prozess gut untersucht.^[9] Da die Natriumkonzentration in Zellen geringer ist als außerhalb, vermittelt Monensin mittels gerichteter Diffusion einen Natriumioneneinstrom in die Zelle. Hierfür werden in der Literatur zwei Modelle vorgeschlagen. Beim elektroneutralen Mechanismus findet ein Austausch von Natriumkationen gegen Protonen aus, dieser Prozess wird auch als Natrium/Protonen Antiporter-Mechanismus^[10] bezeichnet. Beim elektrogenen Modell werden Kationen vom Dimer des protonierten Monensins durch die Zellmembran transportiert. Hierbei findet nur ein Transport von Natriumkationen entlang des Konzentrationsgradienten der Membran statt^[11] (siehe Abbildung 1.1.3).

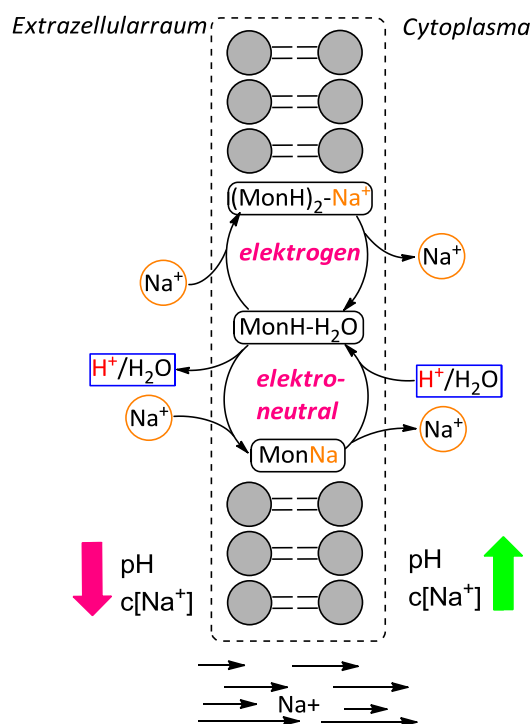


Abbildung 1.1.3 Monensin-vermittelter elektrogener (oben) und elektroneutraler (unten) Transport von Natriumionen durch Zellmembranen.

Hauptsächlich werden Natriumionen mittels des elektroneutralen Mechanismus durch Membranen transportiert, nur ein geringer Anteil des Ionenstroms verläuft über den elektrogenen Me-

chanismus. Das genaue Verhältnis zwischen elektroneutralem und elektrogenem Transport ist abhängig von der Beschaffenheit der jeweiligen Membran.^[12]

Die gerichtete Diffusion führt zum Zusammenbruch des elektrischen Membranpotentials, zum Wassereintritt in die Zelle und zum Anstieg des pH-Wertes im Cytosol.^[13] Die damit verbundene Druckerhöhung bewirkt eine Zerstörung der intrazellulären Strukturen und damit den Zelltod.^[14]

Anwendung finden Monensin A und weitere Polyether-Ionophore vor allem in der Veterinärmedizin. Kurze Zeit nach der Isolierung Monensins konnte gezeigt werden, dass mit diesem effektiv die Geflügelerkrankung Kokzidiose behandelt werden kann.^[15] Dabei wirkt Monensin gegen den Erreger *Eimeria tenella*, der sich im Verdauungstrakt der Tiere ansiedelt.^[16] Vor allem finden Monensin (Coban[®], Rumensin[®] und Coxidin[®]) und Salinomycin (Bio-cox[®], Sacox[®]) mit einem Anteil von 65-70 % Verwendung in der weltweiten Antibiotikanutzung zur Kontrolle der Kokzidiose. Aber auch die Polyetherantibiotika Lasalocid (Avatec[®], Bovatec[®]), Narasin (Monteban[®], Maxiban[®]) und Maduramicin (Cygro[®]) werden zur Behandlung dieser Erkrankung verwendet. Weiterhin werden Polyetherantibiotika in der Rindermast als Leistungspromotoren eingesetzt.^[17]

Die toxische Wirkung und somit der therapeutische Nutzen hängen stark von der jeweiligen Spezies ab. So liegt bei Hühnern der LD₅₀-Wert bei 200 mg/kg Körpergewicht,^[18] bei Rindern zwischen 50 und 80 mg/Kg Körpergewicht^[19] und bei Pferden nur bei 2-4 mg/kg Körpergewicht.^[20] Dies hängt mit der unterschiedlichen Pharmakokinetik zusammen - Rinder und Hühner sind in der Lage, Monensin A schneller abzubauen als andere Lebewesen. Auch für den Menschen sind Polyetherantibiotika in höheren Dosen toxisch.^[21]

Aufgrund positiver Ergebnisse im Bereich der Antimalaria-^[22] und Krebsforschung bleiben Polyetherantibiotika aber weiterhin Forschungsgegenstand in der humanmedizinischen Therapie. Es konnte gezeigt werden, dass Polyether-Ionophore bis zu 30.000 mal potenter gegen den Malariaparasit sind als herkömmliche Medikamente wie Chloroquin.^[23]

Viele Polyether-Ionophore werden zurzeit aufgrund ihrer vielversprechenden Antikrebswirkung untersucht.^[24] Für Monensin wurde bereits gezeigt, dass es eine hohe Aktivität gegen, Darm-^[25] und Prostatakrebszelllinien^[26] aufweist. Weiterhin kann es in der Therapie von Brustkrebs eingesetzt werden. Hier verstärkt es die Wirkung des Immunotoxins 260F9-rTA, indem es sich in die Zellmembran einlagert und so die Permeabilität der Doppellipidschicht für das Immunotoxin erhöht.^[27]

1.2 Biosynthese von Monensin A

Mit der Veröffentlichung der Kristallstruktur Monensins wurde auch das Interesse an der Biosynthese dieses komplexen Polyketides geweckt. 1973 wiesen *Day et al.* in Fütterungsexperimenten nach, dass das Monensin-Kohlenstoffgerüst aus fünf Acetat-, sieben Propionat- und einer Butyrateneinheit aufgebaut wird. Weiter zeigten sie, dass die 3-O-Methylgruppe durch Methionin übertragen wird.^[28] In den Jahren 1981–83 konnte die jeweilige Herkunft der Sauerstoffatome im Molekül bestimmt werden. Es zeigte sich, dass die Sauerstoffatome an den Positionen C-1, C-3, C-5, C-7, C-9 und C-25 direkt aus den Carboxylatvorläufern stammen. Die Ether verbrückenden Sauerstoffatome an C-13, C-17 und C-21 sowie die Hydroxygruppe an C-26 stammen hingegen aus molekularem Sauerstoff (siehe Abbildung 1.2.1).^[29]

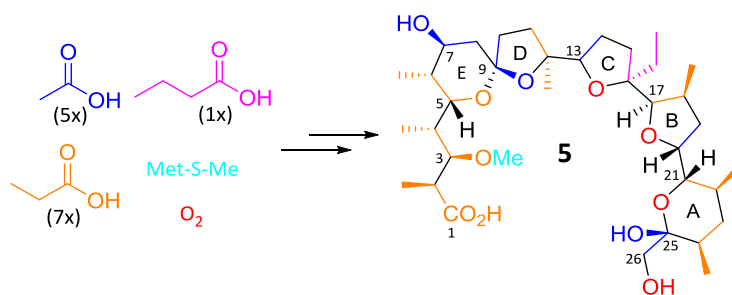


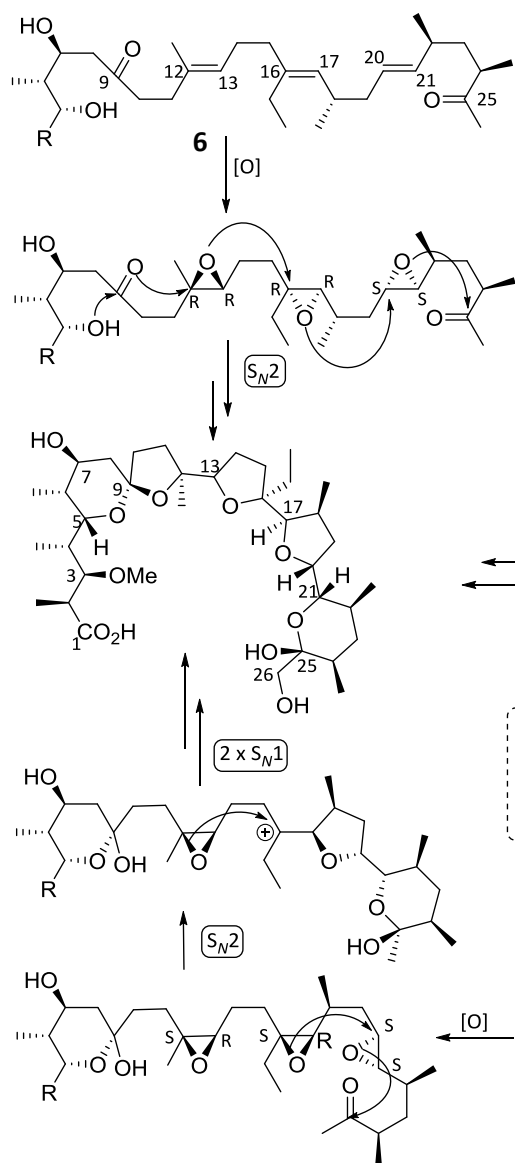
Abbildung 1.2.1: Biochemischer Aufbau von Monensin A (5).

Bereits im Jahre 1974 schlug *Westley* die Bildung des terminalen Ether-Ringes von Lasalocid (1) via Öffnung eines Epoxid Intermediates vor.^[30] Basierend auf dieser Annahme und den bisherigen Erkenntnissen über die Monensin-Biosynthese formulierten *Cane, Celmer* und *Westley* 1983 ein universell gültiges stereochemisches Modell für die Biogenese der Polyether-Ionophore: Im Fall von Monensin schlugen sie vor, dass die Biosynthese über ein *all-E*-Premonensin (6) Intermediat verläuft, das stereoselektiv epoxidiert wird. Im folgenden Schritt wird mittels nucleophilen Angriffs an das Epoxid an C-12 eine Epoxidöffnungskaskade ausgelöst, die aus drei konsekutiven S_N2 -artigen Schritten besteht, wodurch das komplette Polyethergerüst aufgebaut wird (siehe Abbildung 1.2.2).

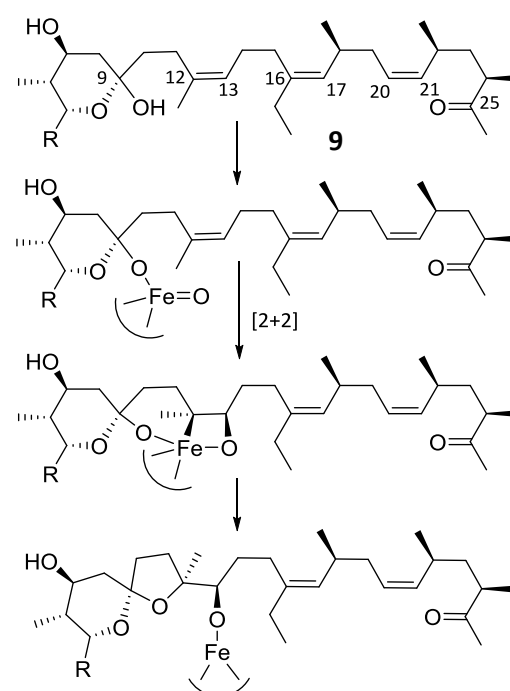
1991 stellten *Townsend und Basak*, nachdem Fütterungsexperimente mit synthetisch dargestelltem und radioaktiv markiertem *all-E*-Premonensin B (7) nicht zur Produktion von markiertem Monensin B (8) in *streptomyces cinnamonesis* führten,^[31] eine neue Hypothese auf. Diese ging von einem *all-Z*-Premonensin 9 aus, welches durch eine eisenhaltige Monooxygenase schrittweise oxidativ cyclisiert wird. Hierbei koordiniert das Eisen-Zentrum der Mono-Oxygenase an die jeweils freie Hydroxygruppe, das daraufhin mittels einer angenommenen [2+2]-Cycloaddition an

die nahe Doppelbindung addieren und in weiteren Schritten die THF-Ringe des Monensins aufbauen kann.

Cane, Celmer und Westley (1983):



Townsend und Basak (1991):



Leadley et al. (2001)

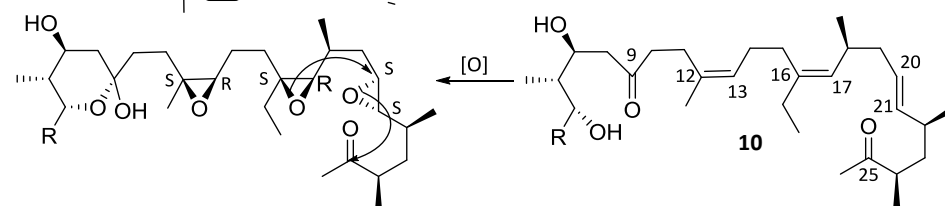


Abbildung 1.2.2: Vorschläge von *Cane, Celmer und Westley*, *Townsend und Basak*, sowie von *Leadley et al.* zum Aufbau des Polyethergerüsts von Monensin, ausgehend von jeweils verschiedenen konfigurierten Trienen.

Einen dritten Vorschlag machten *Leadley et al.*,^[32] nachdem sie zwei neue Gene, *monBI* und *monBII*, im Monensin-Biosynthese-Gencluster sequenzieren konnten. Sie vermuteten zunächst, gestützt durch Homologieuntersuchungen,^[33] dass diese Doppelbindungs-Isomerasen codieren, die in der Lage wären, *E*- zu *Z*- Doppelbindungen zu isomerisieren. Ihr Vorschlag basierte auf einem *Z,Z,E*-Premonensin **10**, das ähnlich wie im Vorschlag von *Cane, Celmer und Westley* epoxidiert wird. Der Unterschied besteht darin, dass in der folgenden Öffnungskaskade nicht ausschließlich S_N2 -artige Schritte durchlaufen werden, sondern an den tertiären Zentren an C-13 und C-17 nach Öffnung der Epoxide zunächst ein stabiles Carbokation entsteht, das S_N1 -artig an-

gegriffen wird. Somit umgeht diese Hypothese die Formulierung eines chemisch unwahrscheinlichen S_N2 -Angriffs an den sterisch gehinderten Positionen der Epoxide.

Dieser Vorschlag wurde allerdings 2005 von der Gruppe um *Leadlay* zurückgezogen, nachdem es ihnen gelang, aus einem Epoxidase-defizienten *S. cinnamonesis* Stamm ein *all-E* Trien-Monensin-vorläufer **11** zu isolieren. Dies schließt Biosynthesevorschläge aus, die von *Z*-konfigurierten Doppelbindungen ausgehen.

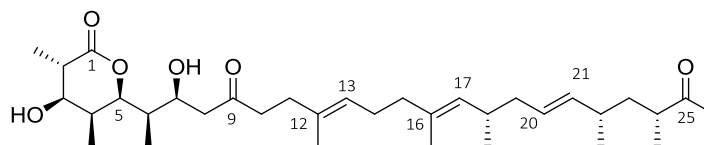


Abbildung 1.2.3: Das von *Leadlay et al.* isolierte Premonensin Lacton **11**.

Die Hypothese von *Cane*, *Celmer* und *Westley* wird hierdurch gestützt. Untermuert wurde sie weiterhin durch die Sequenzierungen der Gencluster der Polyetherantibiotika Nanchagmycin (*nan*),^[34] Nigericin (*nig*),^[35] Tetromycin (*tmn*)^[36] und Lasalocid (*las*, *lsd*).^[37] In allen Fällen wurden jeweils konservierte Gene für Flavin-abhängige Epoxidasen (*nanO*, *nigCl*, *tmnC*, *lasC*) sowie für eine bzw. zwei Epoxid-Hydrolasen (*nanE*, *nigBI/II*, *tmnB*, *lsd19*) gefunden. Im Gencluster von Monensin konnten ebenso Gene nachgewiesen werden, die eine solche Epoxidase codieren (*monCl*). Weiterhin wurde gezeigt, dass die Gene *monBI/II* nicht wie vorher angenommen für Isomerasen codieren, sondern für Epoxidhydrolasen. Folglich stellt die Hypothese von *Cane*, *Celmer* und *Westley* das heute akzeptierte Biosynthesemodell für den Aufbau des Polyether-Gerüsts von Monensin A dar.

Der Aufbau des Premonensin Polyengerüsts ist sehr gut untersucht. 2003 gelang es *Leadlay et al.*, den Biosynthesegencluster für Monensin aus *Streptomyces cinnamonesis* zu sequenzieren.^[33] Sie detektierten acht Gene, *monAI – monAVIII*, die modulare Typ-I-Polyketid Synthasen^[38] darstellen. Diese codieren für eine Ladedomäne und zwölf Verlängerungsmodule, was im Einklang mit dem Aufbau Monensins aus 13 Carboxylatbausteinen steht.

Weitere Enzyme, die eine entscheidende Rolle in der Biosynthese spielen, sind MonD, eine P450-Hydroxylase, MonE, eine *O*-Methyltransferase sowie MonCII, eine Thioesterase.^[39] Abbildung 1.2.4 fasst dies zusammen.

Einleitung

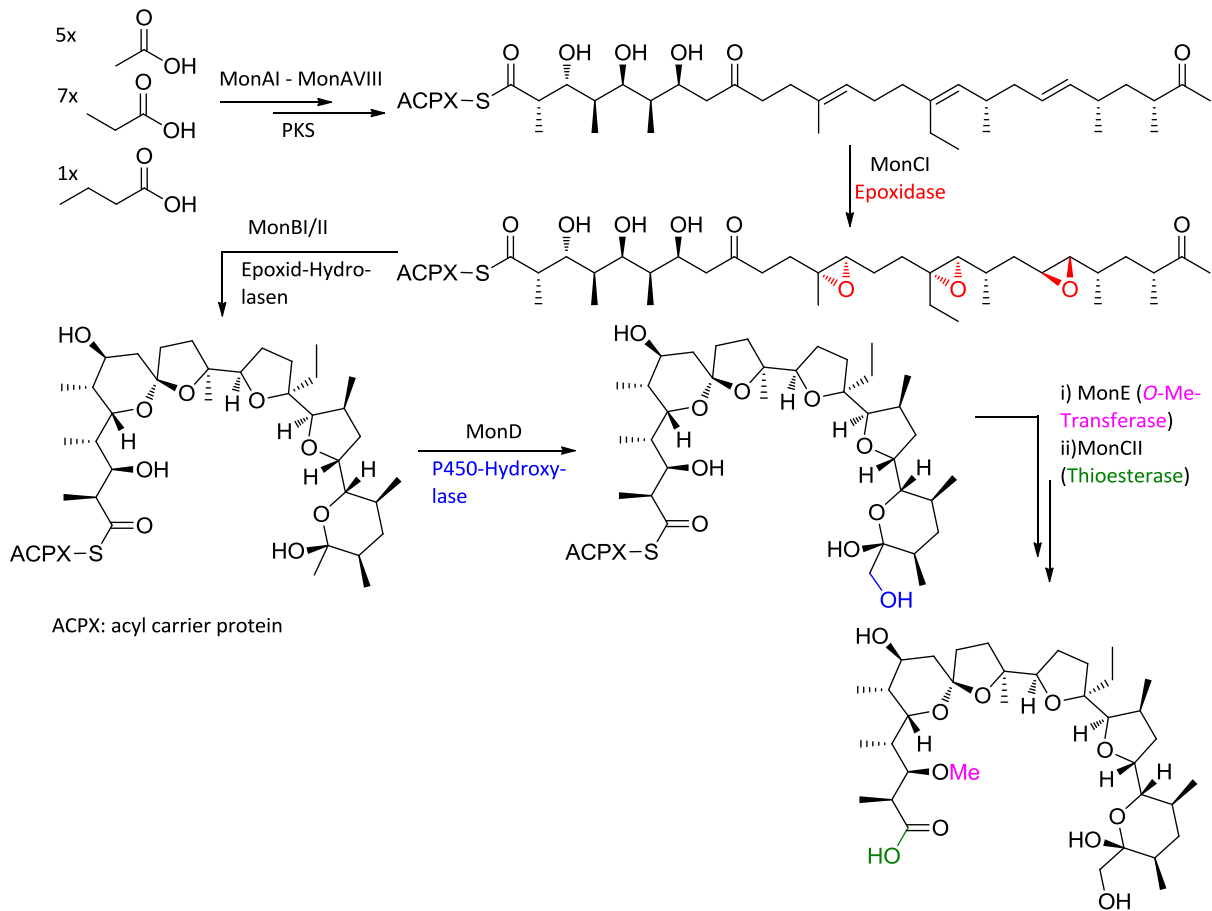


Abbildung 1.2.4: Der heute akzeptierte Ablauf der Biosynthese von Monensin A in *Streptomyces cinnamensis*.

1.3 Bisherige Synthesen von Premonensin A (6) und verwandten Verbindungen

Kurz nachdem *Cane, Celmer* und *Westley* ein *all-E*-Premonensin als wahrscheinliche Biosynthesestufe postulierten, begannen die Anstrengungen, eine geeignete Totalsynthese dieser Verbindung zu finden.

Bis heute sind eine Totalsynthese von (*E,E,E*)-Premonensin A (**6**) sowie die Synthesen von zwei eng verwandten Verbindungen bekannt. Bereits im Jahre 1985 publizierte die Gruppe um *Sih* die erste Synthese von 3-*O*-Methyl-Premonensin (**12**), mit der Möglichkeit eine ¹⁴C-Radiomarkierung in die Verbindung einzubringen.^[40] Ein Jahr später präsentierten *Evans* und *DiMare* die erste Synthese von Premonensin A (**6**).^[41] Und weitere vier Jahre später zeigten *Robinson et al.* die Synthese eines angenommenen Premonensin B (**7**),⁵ ausgestattet mit *N*-Octylcysteamin Thioester am C-1 Terminus sowie der Möglichkeit einer Tritiummarkierung der Substanz.^[31,42]

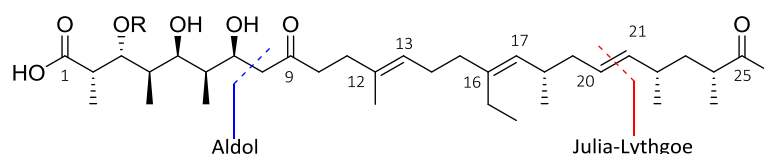


Abbildung 1.3.1: Struktur von Premonensin (**6**) (R=H) und **12** (R=Me), sowie die vorgeschlagenen retrosynthetischen Schnitte.

Das Premonensin-Gerüst birgt mehrere komplexe retrosynthetische Probleme: Zum einen müssen die sechs aufeinander folgenden Stereozentren zwischen C-2 und C-7 sowie die hiervon räumlich getrennten Stereozentren an C-18, C-22 und C-24 aufgebaut werden. Weiterhin müssen drei *E*-verknüpfte Doppelbindungen etabliert und drei verschiedene Sauerstoff-Oxidationsstufen eingestellt werden.

Alle drei hier gezeigten Synthesen gehen retrosynthetisch von drei Fragmenten aus: Das ‚westliche Fragment‘ von C-1 bis C-8, welches mit dem ‚mittleren Fragment‘ (von C-9 bis C-20) mittels Aldol-Reaktion^[43] verknüpft wurde und das ‚östliche Fragment‘ (von C-21 bis C-26), das in allen drei Fällen mittels *Julia-Lythgoe* Olefinierung^[44,45] verknüpft wurde.

Synthesen des westlichen Fragmentes

Um den für die spätere Aldol-Knüpfung erforderlichen Aldehyd darzustellen, wurden verschiedene Wege gewählt.

⁵ Dieses trägt an Position C-16 eine Methylgruppe anstatt der Ethylgruppe.

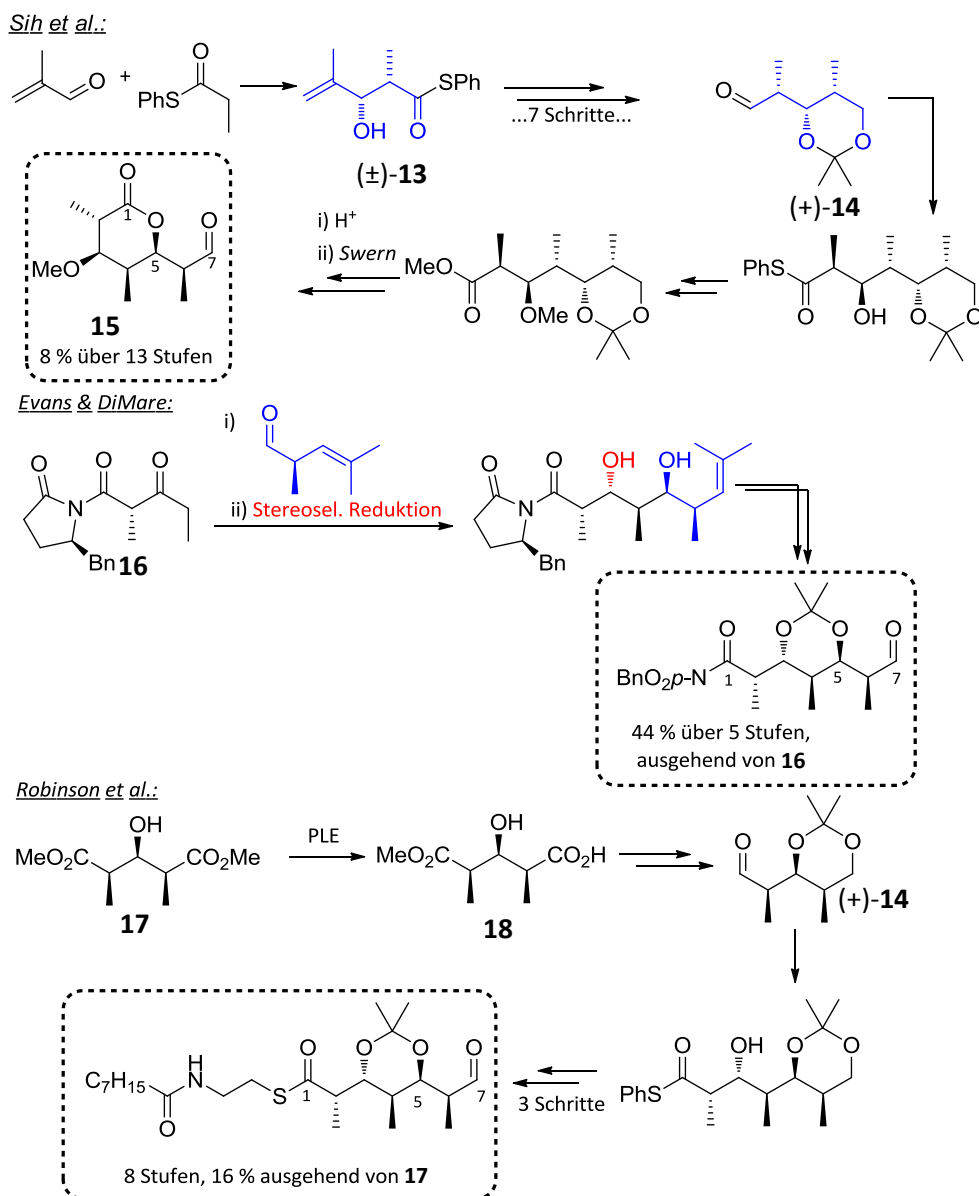


Abbildung 1.3.2: Synthesestrategien von *Sih et al.*, *Evans & DiMare* sowie *Robinson et al.* zum Aufbau des westlichen Fragmentes.

Sih et al. begannen die Synthese mit einer *syn*-selektiven Aldolreaktion zwischen Methylacrolein und *S*-Phenylthiopropionat, um die racemische Verbindung **13** zu erhalten. Hierauf folgte die Totalreduktion des Thioesters mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH), Acetonidschützung des 1,3-Diols, Hydroborierung der Doppelbindung und Acetylierung des erhaltenen Alkohols. Nach Abtrennung anderer Diastereomere konnte das *all-syn*-Racemat mittels enzymatischer Racematspaltung mit PLE (*p*ig *l*iver *e*sterase) getrennt werden. Es zeigte sich, dass das unerwünschte Enantiomer schneller zum Alkohol hydrolysiert wurde. Der Ester des erwünschten Enantiomeres konnte so in einem Enantiomerenüberschuss von über 95 % isoliert werden. Dieser wurde daraufhin gespalten und der entstandene Alkohol mittels *Swern*-Oxidation^[46] zum Aldehyd **14** oxidiert. Mittels einer weiteren *syn*-selektiven Aldol-Addition mit *S*-Phenylthiopropionat wurde das letzte Stereo-

zentrum an C-2 eingeführt. Folgende Umesterung des Thioesters zum Methylester, Methylierung der freien Hydroxygruppe, die säurevermittelte Entschützung des Acetonides, gefolgt von spontaner Lactonisierung und anschließender Oxidation der Hydroxygruppe an C-7 lieferten den (sehr empfindlichen) Synthesebaustein **15**. Über die 13 beschriebenen Synthesestufen konnten *Sih et al.* eine Komplettausbeute von 8 % erreichen.

Evans und *DiMare* fanden einen effektiveren Zugang zur Synthese des westlichen Fragmentes. Allerdings starteten sie mit dem Oxazolidinon-Substrat **16**, das zunächst über vier Stufen dargestellt werden muss.^[47] Ausgehend von dieser Verbindung wurden mittels einer diastereoselektiven Aldol-Reaktion mit einem weiteren chiralen Baustein⁶ die nächsten drei Stereozentren aufgebaut. Darauffolgend wurde durch stereoselektive Reduktion des Ketons mit Natriumtriaceoxyborhydrid das Stereozentrum an C-3 etabliert. Als letzte Schritte folgten die Acetonidschützung des 1,3-Diols, die Einführung eines photospaltbaren *para*-Nitrobenzylesters und Ozonolyse der Doppelbindung zum Aldehyd.

Robinson et al. orientierten sich stark an der Synthese von *Sih*, allerdings konnten sie einige Verbesserungen aufzeigen. So halbierten sie die Zahl der Syntheseschritte zum Aldehyd **14** von acht auf vier. Sie gingen von dem gut verfügbaren *meso*-Diester **17** aus, der im ersten Schritt mittels Enzymkatalyse enantioselectiv zur Mono-Carbonsäure **18** hydrolysiert wurde. Die Reduktion der freien Carbonsäure zum Alkohol, Acetonidschützung und Reduktion des Esters zum Aldehyd lieferten die entsprechende Zwischenstufe. Hierauf folgte die schon von *Sih* untersuchte *syn*-Aldol-Addition gefolgt von einer Umacetalisierung des Acetonids, Einführung des gewünschten Thioesters und Oxidation der verbleibenden Hydroxygruppe zum Aldehyd.

Synthesen des mittleren Fragmentes

Um das mittlere Fragment darzustellen, verfolgten alle Gruppen dieselbe Strategie. Alle gingen von einem (*R*)- β -Methylaldehyd **19**, **20** und **21** aus. Für die jeweilige Synthese des Aldehydes wurden verschiedene Strategien vorgeschlagen.

Sih et al. zeigten, dass dieser auf drei verschiedenen Routen zugänglich ist: durch enzymatische Racematspaltung eines leicht zugänglichen β -Methylesters **22** und folgender Manipulation der funktionellen Gruppen, durch selektive enzymatische Hydrolyse eines *meso*-Diesters **23** sowie ausgehend von (*R*)-(+)-Pulegon **24**. *Evans* und *DiMare* bauten das erforderliche Stereozentrum

⁶ Dieser wurde ausgehend vom entsprechenden Oxazolidinon Baustein, via diastereoselektiver Methylierung, Reduktion und Oxidation zum Aldehyd in 58 % Gesamtausbeute dargestellt.

ausgehend von einem Oxazolidinon-Derivat **25** auf und *Robinson et al.* starteten ihre Synthese ausgehend vom kommerziell erhältlichen Methyl-(*R*)-3-hydroxy-2-methylpropionat **26**.

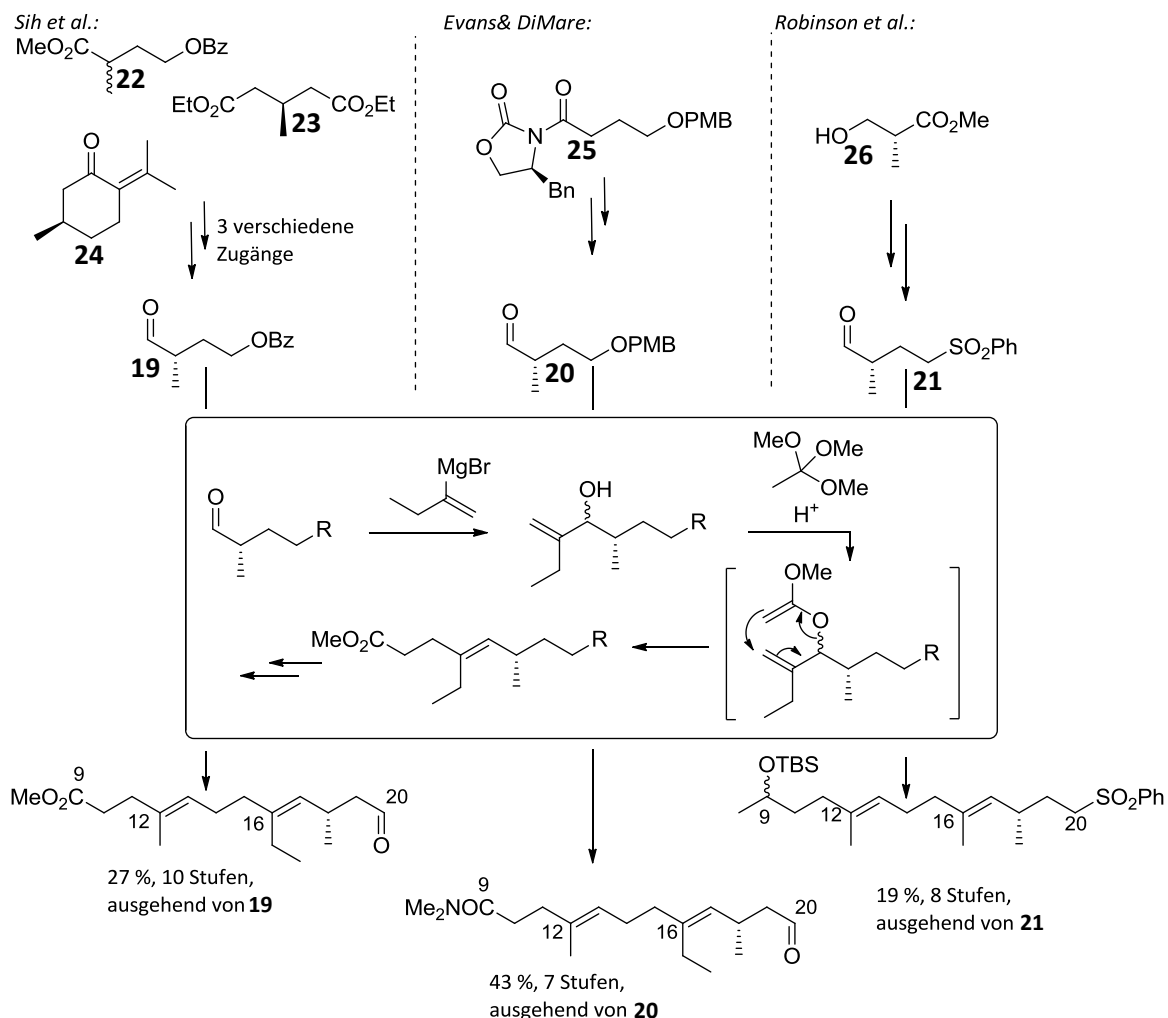


Abbildung 1.3.3: Strategien zum Aufbau des mittleren Fragmentes.

Darauf folgte in allen drei Fällen eine Synthesesequenz, bestehend aus nucleophiler Addition einer Organometallverbindung an den Aldehyd und säurekatalysierter Addition von Orthoessigsäuretrimethylester.⁷ Unter Erhitzen konnten so über eine *Johnson-Claisen* Umlagerung^[48] die gewünschten *E*-konfigurierten Doppelbindungen dargestellt werden. Die entstandenen Carboonylverbindungen wurden dann zum Aldehyd reduziert und über den oben beschriebenen Weg die zweite Doppelbindung ebenso in der gewünschten *E*-Konfiguration dargestellt. Am Ende wurde im Fall von *Sih et al.* und *Evans & DiMare* die Schutzgruppe entfernt und die erhaltene Hydroxygruppe zum Aldehyd oxidiert.

⁷ Im Falle von *Evans* und *DiMare* wurde *N,N*-Dimethylacetimid-dimethylacetal verwendet.

Problematisch war für *Sih et al.* die Wahl der Benzoyl-Schutzgruppe. Da diese reaktiv mit Natrium in Ammoniak entfernt werden sollte, musste vor der Entschützung der Methylester verseift und nach der Entschützung die Carbonsäure mit Diazomethan wieder in den Ester überführt werden.

Da die Synthesepaltung von *Robinson et al.* vorsah, das mittlere Fragment als Nucleophil in der folgenden *Julia-Lythgoe* Olefinierung einzusetzen, führten sie hier das Sulfon am C-20 Terminus ein und ‚maskierten‘ das Keton an C-9 als TBS-geschützten Alkohol.

Synthesen des östlichen Fragmentes

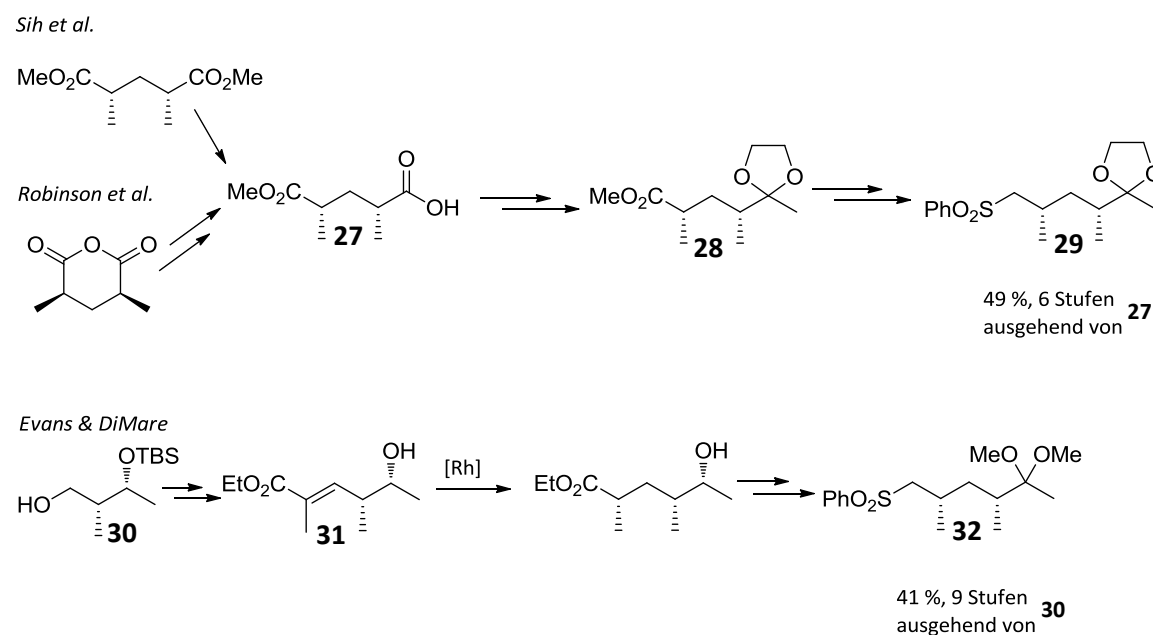


Abbildung 1.3.4: Synthesen des östlichen Fragmentes.

Bei der Synthese des östlichen Fragmentes verfolgten *Robinson et al.* dieselbe Strategie wie *Sih et al.*, beide gingen von der optisch reinen Carbonsäure **27** aus. *Sih et al.* stellten diese mittels enzymatischer enantiotoper Hydrolyse des *pro-R*-Esters in *meso*-2,4-Dimethylglutarat dar. *Robinson et al.* wählten den Weg der Methanolyse des *meso*-Anhydrides der 2,4-Dimethylglutarsäure, gefolgt von fraktionierter Umkristallisation mit (–)-1-Phenylethylamin. Daraufhin wurde in beiden Fällen das Carbonsäurechlorid dargestellt, Reaktion mit Me_2CuLi ergab das Methylketon, das schließlich mit Ethylenglycol zum 1,3- Dioxolan **28** umgesetzt wurde. Verbindung **28** stellte den gewünschten Synthesebaustein der Gruppe um Robinson dar. *Sih et al.* benötigten weitere

drei Schritte,⁸ um zum Sulfon **29** zu gelangen, das das Nucleophil für die folgende *Julia-Lythgoe* Olefinierung darstellte.

Evans und *DiMare* entschieden sich für einen anderen Weg. Sie gingen von dem nicht kommerziell erhältlichen Baustein **30** aus.⁹ Eine Oxidation zum Aldehyd, *Wittig*-Olefinierung^[49] und TBS-Entschützung ergaben den Hydroxyester **31**. Folgend konnte mittels Rhodium-vermittelter Hydrierung der Doppelbindung das zweite Stereozentrum des Bausteins etabliert werden. Daraufhin musste die freie OH-Gruppe wieder TBS geschützt werden, der Ester zum Alkohol reduziert und dieser mit Thiophenolat substituiert werden. Anschließende Umsetzung des Thioethers mit Oxon lieferte zum einen das Sulfon und entfernte zum anderen die TBS-Gruppe der verbliebenen Hydroxygruppe. Diese wurde anschließend mittels *Parikh-Doering* Oxidation^[50] zum Keton umgesetzt, folgende Acetalschützung ergab den Synthesebaustein **32**.

Vervollständigung der Premonensin-Synthesen

Die Vervollständigung der Synthesen erfolgte in allen drei Fällen zunächst durch die Kupplung des mittleren Fragmentes mit dem östlichen Fragment via *Julia-Lythgoe* Olefinierung. Die jeweils erhaltene Verbindung wurde in das Methylketon überführt, um folgend mit den entsprechenden westlichen Aldehydfragmenten via Aldol-Addition verknüpft zu werden.

Sih et al. konnten die Olefinierung mit einer Ausbeute von 57 % des *E*-Olefins durchführen. Um dieses weiter zum C-9 Methylketon umzusetzen, waren noch drei folgende Schritte nötig,¹⁰ sodass das Methylketon **33** mit einer Gesamtausbeute von 48 % erhalten wurde. Des Weiteren zeigten sie, dass es möglich war, eine ¹⁴C-Radiomarkierung an der C-8 Position zu diesem Zeitpunkt der Synthese einzuführen. *Evans* und *DiMare* konnten denselben Baustein in zwei Stufen via *Julia-Lythgoe* Olefinierung und Addition von Methyllithium an das Dimethylamid an C-9 in einer Ausbeute von 42 % darstellen.

Robinson et al. verwandten eine leicht abgewandelte Variante der *Julia-Lythgoe* Olefinierung: Das mittlere Fragment stellte dabei das Nucleophil dar, das an den Methylester des östlichen Fragmentes addiert wurde. Das so erhaltene Keton konnte entweder mit normalem oder Tritium-angereicherten Natriumborhydrid reduziert werden. Auf diesem Weg war es möglich, auf einer späten Synthesestufe eine Tritium-Markierung im Molekül zu installieren. Nach der Reduktion wurde analog zur *Julia-Lythgoe* Olefinierung der Alkohol in das Benzoat überführt, welches

⁸ Reduktion des Esters zum Alkohol, nucleophile Substitution der Hydroxygruppe mit Diphenyldisulfid, Oxidation des Sulfides.

⁹ Baustein **30** musste zuvor über 5 Stufen dargestellt werden.

¹⁰ Verseifung des Methylesters, Darstellung des Säurechlorides und Addition von Me₂CuLi.

mit Natrium-Amalgam eliminiert werden konnte. Um das C-9 Methylketon zu erhalten, musste weiterhin die TBS-Gruppe entfernt und der resultierende Alkohol oxidiert werden, sodass eine Gesamtausbeute von 33 % des Triens **33** über fünf Stufen erreicht werden konnte.

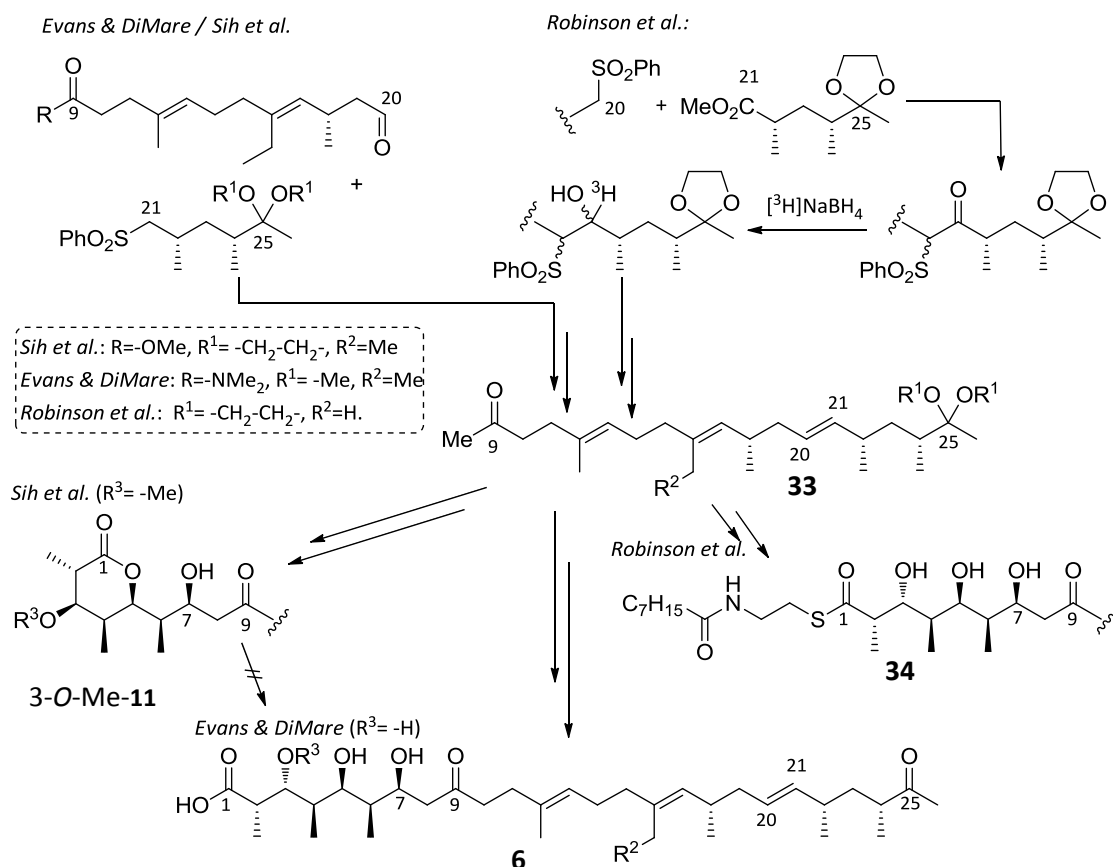


Abbildung 1.3.5: Vervollständigung der Synthesen von *Sih et al.*, *Evans* und *DiMare* sowie *Robinson et al.*

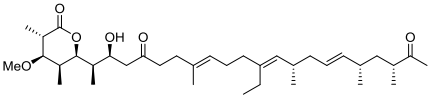
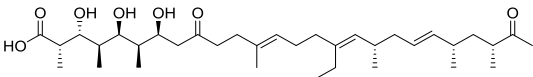
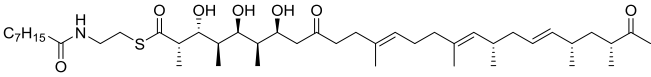
Die letzten Schritte der Synthesen waren jeweils die Aldoladdition des Lithium-Enolats des mittleren Fragmentes an den Aldehyd des westlichen Fragmentes und anschließende Entfernung der Acetalschutzgruppen (und des photolabilen Esters in Falle von *Evans* und *DiMare*). Dies gelang in allen Fällen mit annehmbaren Gesamtausbeuten (*Sih et al.*: 67 %, **3-O-Me-11**; *Evans* und *DiMare*: 33 %, **6**; *Robinson et al.*: 20 %, **34**).

Erstaunlich war im Falle der Synthese von *Sih et al.*, dass es nicht möglich war, das 3-O-Me-Premonensin A (**12**) aus dem Lacton 3-O-Me-(**11**) darzustellen. Es wurden verschiedene Versuche unternommen, dieses basisch zu öffnen. Zwar wurde mittels Dünnschichtchromatographie ein deutlich polares Produkt detektiert, allerdings bildete sich bei wässrig-saurer Aufarbeitung immer spontan das Lacton 3-O-Me-(**11**) zurück. Obwohl der letzte Syntheseschritt von *Evans* und *DiMare* die Acetonid-Entschützung unter sauren Bedingungen (mit 0.5M HCl_{aq}) darstellt, haben sie eine solche spontane Lactonisierung nicht beschrieben. Die relativ geringe Ausbeute von

58 % bei diesem Schritt sowie der Vermerk, dass die Zielverbindung sehr leicht Wasser abspaltet, legen die Vermutung nahe, dass dies hier ebenso passiert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in allen drei Fällen eine konvergente Synthesestrategie gewählt wurde, bei der das Zielmolekül retrosynthetisch in drei Fragmente zerlegt wurde. Zur Synthese dieser wurden in den einzelnen Totalsynthesen verschiedene Strategien genutzt. In allen Synthesen wurden zunächst ein oder zwei Stereozentren etabliert - entweder mittels enzymatischer Racematspaltung (*Sih et al.* und *Robinson et al.*) oder Auxiliar-vermittelt (*Evans* und *DiMare*). Alle weiteren Stereozentren wurden davon ausgehend über diastereoselektive Reaktionen aufgebaut. Dies hatte in allen Synthesen viele Einzelschritte sowie geringe Gesamtausbeuten zur Folge. Tabelle 1.3.1 fasst dies zusammen.

Tabelle 1.3.1: Ausbeutenvergleich der Synthesen.

| Synthese / Produkt | Gesamtstufen | Längste lineare Sequenz (Ausbeute) ^a |
|--|--------------|---|
| <p><i>Sih et al.</i></p>  | 39 | 20 (2,6 %) |
| <p><i>Evans und DiMare</i></p>  | 43 | 18 (1,8 %) |
| <p><i>Robinson et al.</i></p>  | 36 | 23 (1,1 % ^b) |

a) Ausgehend von sinnvollen, kommerziell erhältlichen Bausteinen. b) Ausbeuten für sieben Schritte wurden vom Autor nicht angegeben und fehlen somit in der Berechnung dieses Wertes.

2 Motivation und Aufgabenstellung

Auch wenn die Biosynthese des Monensins und der Gruppe der Polyether-Ionophore bereits gut aufgeklärt ist, gibt es noch offene Fragen. Bei genauerer Betrachtung der Hypothese zum Aufbau des Polyether-Gerüst mittels Epoxidcyclisierungskaskade (siehe Abbildung 1.2.2) fällt auf, dass im notwendigen Triepoxy-Intermediat die Konfigurationen der drei Epoxide verschieden sind (*R,R*; *R,R* und *S,S*). Hierbei stellt sich die Frage, wie genau diese verschiedenen Konfigurationen von nur einer Epoxidase (*MonCI*) aufgebaut werden. Hierzu kann man drei verschiedene Möglichkeiten postulieren:

1. Das Enzym verfügt über ein aktives Zentrum, das in Abhängigkeit der Substratkonformation die Doppelbindungen in stereochemisch eindeutiger Weise epoxidiert. Dieses würde den Schluss nahelegen, dass die Epoxide in einer bestimmten Reihenfolge¹¹ aufgebaut werden und die damit einhergehende Konformationsänderung einen direkten Einfluss auf den stereochemischen Verlauf des jeweils nächsten Epoxidierungsschritts hat.
2. Die Epoxidase ist unselektiv und epoxidiert die drei (*E*-)Doppelbindungen des Substrates nicht stereoselektiv.¹² Die Epoxidhydrolasen hydrolysieren in einem zweiten Schritt selektiv nur das richtig konfigurierte Triepoxid. Die restlichen gebildeten Epoxy-Intermediaten würden hierbei nicht umgesetzt werden.
3. Es findet eine iterative Reaktionskaskade statt, in der die stereochemische Information jeweils einer Hydroxygruppe von der Epoxidase abgelesen wird und daraufhin eine selektive Monooxidation stattfindet. Das so gebildete Monoepoxid wird anschließend (enzymvermittelt) geöffnet und die Stereoinformation der neu gebildeten Hydroxygruppe wird wiederum weiter übermittelt. Dieses Konzept ist in Abbildung 2.1 dargestellt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen neuen, effektiveren Zugang zu 3-*O*-Methyl-Premonensin (**12**) und den möglichen Biosynthesevorläufern **35** und **36** sowie deren Doppelbindungsisomeren zu finden (siehe Abbildung 2.2).

¹¹ Erst an der $\Delta^{12,13}$ -, dann der $\Delta^{16,17}$ - und als letztes an der $\Delta^{20,21}$ -Bindung.

¹² Dies würde theoretisch acht verschiedene Triepoxide ergeben, wenn ein konzertierter Mechanismus der Epoxidierung angenommen wird.^[51]

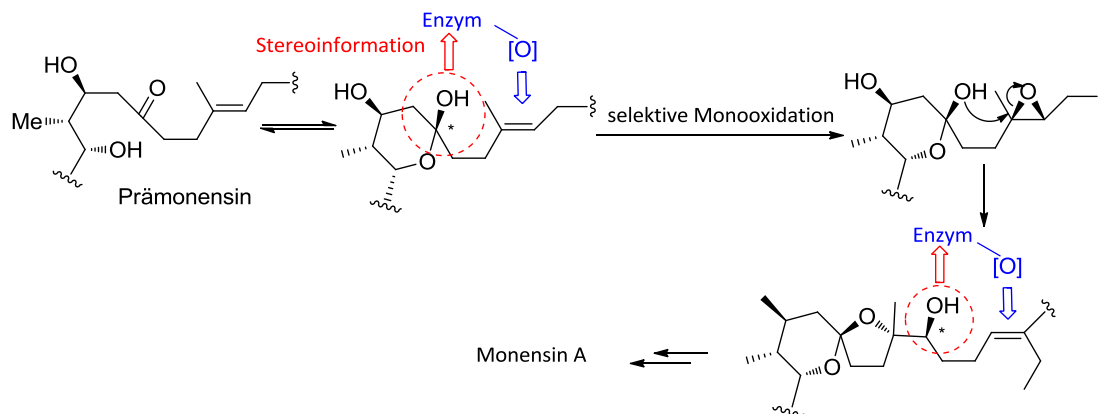


Abbildung 2.1: Postulierter Mechanismus einer iterativen Reaktionskaskade zum Aufbau des Polyethergerüsts von Monensin A.

Die Synthese sollte vom Monensin selber ausgehen und gegenläufig der Biosynthese verlaufen. Während das Trien biosynthetisch oxidativ zu Monensin cyclisiert wird, soll 3-O-Me-Premonensin (**12**) umgekehrt durch reduktive Ringöffnungen synthetisch erhalten werden (siehe Abbildung 2.2).

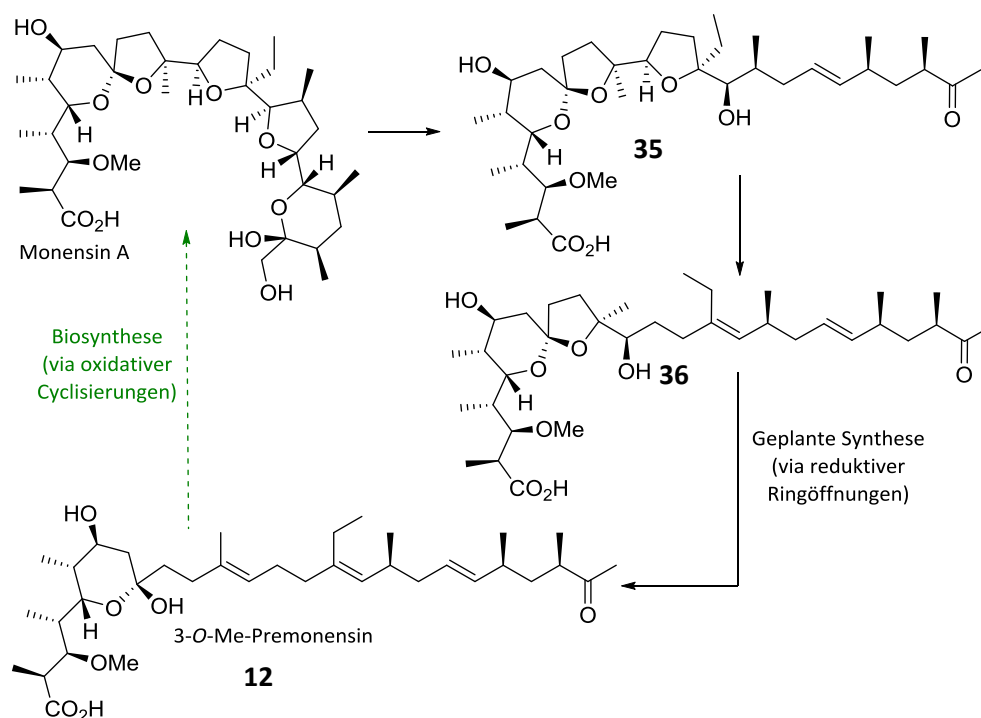


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung der geplanten Synthese von 3-O-Me-Premonensin (**12**).

Die auf diesem Weg dargestellten Verbindungen sollen zum einen als Substrate für Enzymassays dienen, in denen der genaue Ablauf der biochemischen Oxidation von Premonensin weiter untersucht werden soll. Zum anderen sind die Zwischenstufen selber, genau wie Derivate des Monensins, interessant, da diese ebenso potentielle Antibiotika darstellen, auch wenn diese nicht mehr über ionophore Eigenschaften verfügen.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Retrosynthetische Analyse und Synthesepaltung

Bei der Retrosynthese^[52] von 3-O-Me-Premonensin (**12**) wurde dieses zunächst auf das geschützte Weinreb-Amid **38** zurückgeführt. Das sollte durch sequentielle reduktive Ringöffnungen ausgehend von Zwischenstufe **37** zugänglich sein. Trien **37** konnte wiederum durch einfache synthetische Schritte auf Monensin A (**5**) zurückgeführt werden (siehe Abbildung 3.1.1).

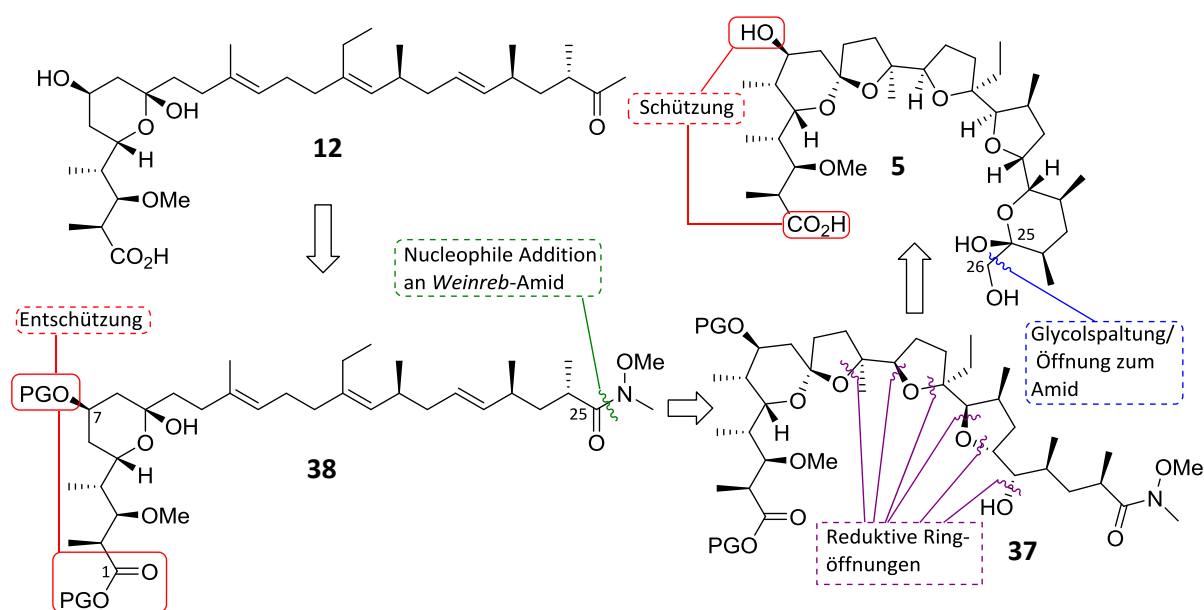


Abbildung 3.1.1: Retrosynthetische Analyse von 3-O-Me-Premonensin (**12**).

In der geplanten Vorwärtssynthese sollte zuerst das vicinale Diol zwischen C-25 und C-26 zum Lacton **39** gespalten werden. An diesem Substrat sollte dann die Carbonsäure an C-1 geschützt werden (z.B. als Ester), gefolgt von der Schützung des Alkohols an C-7. Als nächstes war die Öffnung des A-Ringes zum Weinreb-Amid^[53] **37** geplant. Dieses Schlüsselintermediat sollte nun entweder mittels Appel-Reaktion^[54] unter Stereo-inversion direkt an C-21 bromiert werden oder zunächst mittels Mitsunobu-Reaktion^[55] in das Tosylat überführt werden, das dann mittels S_N2-Reaktion mit Bromid substituiert werden sollte. Auf diesem Weg sollte es möglich sein, an C-21 ein Bromid unter Retention der Konfiguration einzuführen. Die folgende Überlegung war dann, die entstandenen β-Brom-Ether reaktiv zum Hydroxyalken zu eliminieren (z.B. unter Verwendung von Zink). Dieses sollte, je nachdem welche Stereochemie der eingeführte Bromsubstituent aufweist, eine E- oder Z-Doppelbindung bilden, davon ausgehend, dass die Eliminierung konzentriert über eine antiperiplanare Anordnung verläuft.

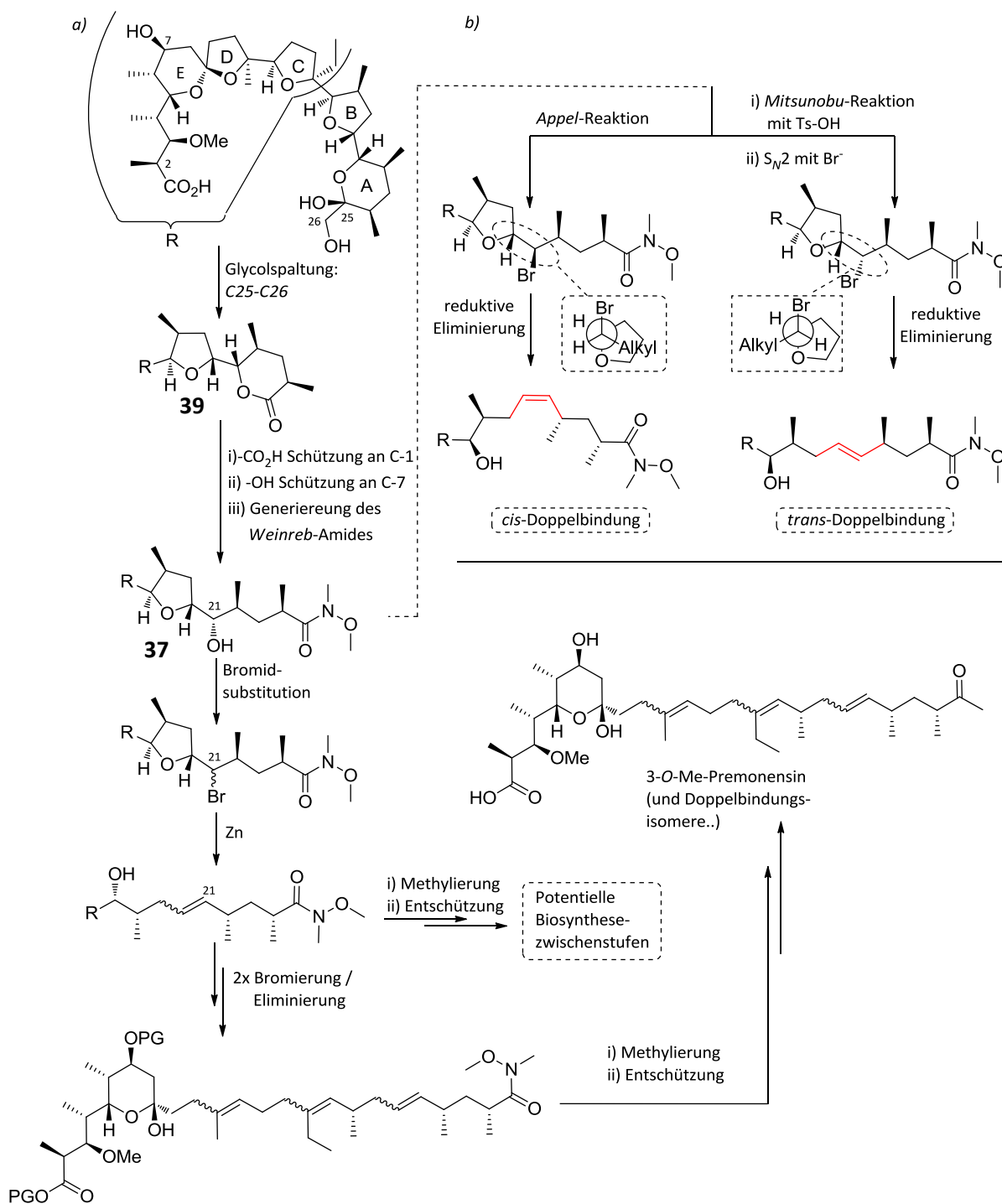


Abbildung 3.1.2: a) Geplante Synthese von 3-O-Me Premonensin A (**12**) und dessen Doppelbindungsisomeren sowie möglicher Biosyntheseintermediate des Monensins. b) Möglicher stereochemischer Verlauf der Eliminierungen verschieden konfigurierter β -Brom-ether.

Der neu gebildete freie Alkohol könnte wiederum bromiert werden, sodass eine reduktive Ringöffnung des nächsten THF-Ringes möglich wäre. Durchläuft man diese Bromierungs-Eliminierungs-Sequenz dreimal, wäre es möglich, das Triengerüst der Zielverbindung 3-O-Me-Premonensin (**12**) sowie alle möglichen Doppelbindungsisomere desselben darzustellen. Weiterhin be-

stände die Möglichkeit jeweils nach den reduktiven Öffnungen das *Weinreb*-Amid in das jeweilige Methylketon zu überführen. Die folgende Entschützung des Alkohols an C-7 und der Carbonsäure an C-1 sollte die gewünschten Biosynthesestufen liefern (siehe Abbildung 3.1.2).

3.2 Synthese des geschützten Monensin-Lactons 41

Das erste Schlüsselintermediat in der geplanten Synthese stellte das Lacton **39** dar (siehe Abbildung 3.1.2), das an den Positionen C-1 und -7 eine Schutzgruppe aufweist.

3.2.1 Synthese des Lactons 39

Den ersten Schritt der geplanten Synthese stellte die Spaltung des vicinalen Diols zwischen C-25 und C-26 dar. Es bot sich an, diese Glycolspaltung^[56] mit Periodat als Reagenz durchzuführen (*Malaprade-Reaktion*^[57]).

Es wurden verschiedene Bedingungen getestet: 1.2 - 2 Äquivalente Natriumperodat in Methanol/Wasser- oder THF/Methanol/Wasser-Mischungen zeigten auch nach zwei Tagen bei Raumtemperatur keine Reaktion. Periodsäure in THF/Methanol führte innerhalb von fünf Stunden zur Zersetzung des Substrates.

Schließlich wurde auf Silica immobilisiertes Natriumperodat^[58] eingesetzt; dieses verfügt über eine größere aktive Oberfläche als das freie Salz und sollte somit reaktiver unter den heterogenen Reaktionsbedingungen sein. Einen weiteren Vorteil stellte die leichte Abtrennung des überschüssigen Reagenzes sowie des anfallenden Natriumiodates mittels Filtration dar.

Tabelle 3.2.1: Optimierung der oxidativen Spaltung des vicinalen Diols zwischen C-25 und -26 zum Lacton **39**.

| Eintrag | Reagenz | T / [°C] | t / [h] | Lösungsmittel | Ausbeute | Kommentar |
|---------|---|----------|---------|------------------------------------|----------|-------------------|
| 1 | 1.2 Äq. NaIO ₄ | RT | 48 | MeOH/H ₂ O (7:1) | - | keine Reaktion |
| 2 | 2 Äq. NaIO ₄ | RT | 48 | THF/MeOH/H ₂ O (20:1:5) | - | keine Reaktion |
| 3 | 2.2 Äq. H ₅ IO ₆ | RT | 5 | THF/MeOH (4/1) | - | Zersetzung |
| 5 | 4 Äq. NaIO ₄ /SiO ₂ | RT | 24 | DCM | 72 % | Mit DCM gewaschen |
| 6 | 1.2 Äq. NaIO ₄ /SiO ₂ | 40 | 16 | DCM. | 93 % | Mit EA gewaschen |

Normalerweise läuft die Reaktion bei terminalen Diolen innerhalb von 15 Minuten zwischen null Grad und Raumtemperatur ab.^[58] Im Falle des Monensin-Natrium Salzes (**5**) wurde nach 24 Stunden bei Raumtemperatur ein vollständiger Umsatz beobachtet. Das gewünschte Produkt wurde mit einer Ausbeute von 72 % nach Filtration und Waschen des Filterkuchens mit DCM erhalten. Im weiteren Verlauf der Optimierung konnte die Periodatmenge auf 1,2 Äquivalente verringert werden. Unter Erhitzen zum Rückfluss konnte nach 16 Stunden vollständiger Umsatz verzeichnet werden. In der folgenden Aufarbeitung wurde der Filterkuchen anstatt mit DCM mit dem pola-

renen Ethylacetat gewaschen, was die Ausbeute von guten 73 auf sehr gute 93 % erhöhte (siehe Tabelle 3.2.1). Die vergleichsweise träge Reaktivität lässt sich mit der Struktur des Monensin A-Natrium-Salzes erklären, in dem das terminale Diol Wasserstoffbrückenbindungen mit dem gegenüberliegenden Carboxylat ausbildet – diese Struktur muss zunächst aufgebrochen werden, um den für die Glycolspaltung erforderlichen cyclischen Periodsäure-Diester auszubilden.

3.2.2 Untersuchungen zur Schutzgruppenstrategie an Substrat 39

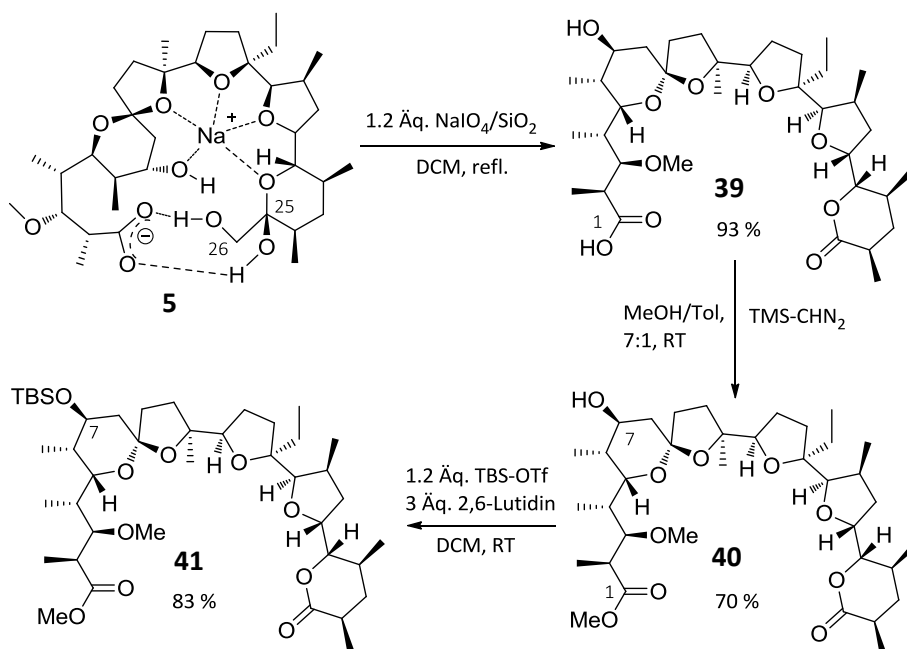


Abbildung 3.2.1: Synthese des geschützten Lactons 41.

Den nächsten Schritt der Synthese stellte die Schützung der Carbonsäure an C-1 dar. Hierzu wurde diese mit TMS-Diazomethan in den Methylester **40** überführt.^[59] Dies konnte mit einer guten Ausbeute von 70 % erreicht werden. Als eine Variation der Reaktionsfolge wurde auch versucht, diese Reaktion an Monensin (**5**) direkt durchzuführen.¹³ Dies war auch bei erhöhten Temperaturen (50 °C) nicht möglich. Es wurde jeweils nur das Startmaterial zurückgewonnen.

An Substrat **40** konnte die Schützung der freien Hydroxygruppe an C-7 erprobt werden.

Silylether als Schutzgruppen schienen sehr vielversprechend, da diese unter mannigfaltigen Reaktionsbedingungen stabil sind und sich unter milden Reaktionsbedingungen spezifisch mit Fluorid wieder abspalten lassen.^[60] Die erste Wahl fiel auf die *tert*-Butyldiphenylsilyl-Gruppe (TBDPS-) da diese neben ihrer außerordentlichen Stabilität zwei UV-aktive Phenylreste mitbringt.

¹³ Da im Monensin A - Methylester die Wasserstoffbrücken zwischen Carboxylat an C-1 und dem vicinalen Diol an C-25 und C-26 nicht mehr vorhanden sind, bestand die Hoffnung, dass die folgende Glycolspaltung deutlich schneller ablaufen würde.

Diese wären für die Detektion des ansonsten nicht UV-aktiven Moleküls in HPLC-Messungen und bei der Reaktionsverfolgung mittels DC nützlich gewesen. Neben der TBDPS-Gruppe wurden auch *tert*-Butyldimethylsilyl- (TBS-) und Triethylsilyl- (TES-) als mögliche Schutzgruppen untersucht.

Es zeigte sich, dass die Umsetzung des Substrates mit TBS- und TBDPS-Chlorid in Gegenwart eines Überschusses Imidazol^[61] in DCM oder DMF zu keinem Produkt an dem sterisch gehinderten, axial stehenden Alkohol an C-7 führte. Lediglich beim sterisch weniger anspruchsvollen TES-Chlorid konnte eine sehr langsame Produktbildung mittels Dünnschicht-chromatographie detektiert werden. Nach diesen nicht erfolgreichen Experimenten lieferte der Wechsel von TBS-Chlorid zum -Triflat^[62] (TBSOTf) die gewünschten Ergebnisse. So war es möglich, die freie Hydroxygruppe innerhalb von 20 Minuten in sehr guter Ausbeute zu schützen und somit Verbindung **41** zu erhalten. Tabelle 3.2.2 fasst die Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammen.

Tabelle 3.2.2: Untersuchungen zur Silyl-Schätzung des Alkohol an C-7, alle Reaktionen wurden in DCM als Lösungsmittel durchgeführt..

| Eintrag | Reagenz | T / [°C] | t / [h] | Ausbeute / [%] |
|---------|---------------------------------------|----------|---------|-----------------|
| 1 | TBDPSCI (1.2 Äq.), Imidazol (3 Äq.) | RT | 24 | keine Reaktion |
| 2 | TBDPSCI (1.2 Äq.), Imidazol (3 Äq.) | RT | 24 | keine Reaktion |
| 3 | TBSCI (1.2 Äq.), Imidazol (3 Äq.) | RT | 24 | keine Reaktion |
| 4 | TESCI (1.2 Äq.), Imidazol (3 Äq.) | RT | 24 | langsame Reakt. |
| 5 | TBSOTf (1.2 Äq.), 2,6-Lutidin (3 Äq.) | RT | 0.3 | 83 |

Die durchgeführten Experimente zeigten, dass es zum einen möglich war, selektiv das vicinale Diol in Monensin (**5**) zu spalten. Zum anderen wurde ein effektiver Zugang zur Schätzung des C-7 Alkohols gefunden.

Problematisch schien die als Methylester geschützte Carbonsäure zu sein, da in den folgenden Schritten das A-Ring-Lacton zum *Weinreb*-Amid geöffnet werden sollte. Abschätzungen der Reaktivität beider Gruppen gegenüber starken Nucleophilen ließen den Schluss zu, dass hier nur eine sehr geringe Chemoselektivität zu erwarten war. Diese Überlegung führte zu dem Entschluss, die Carbonsäure selektiv in Gegenwart des Lactons zum Alkohol zu reduzieren und diesen entweder orthogonal zum C-7 Alkohol oder mit diesem gemeinsam als TBS-Ether zu schützen. Am Ende der Synthese sollte der primäre Alkohol wieder selektiv zur Carbonsäure oxidiert werden.

3.3 Versuche zur selektiven Reduktion der Carbonsäure an C-1

3.3.1 Reduktion ausgehend vom Lacton **39**

Zunächst sollte versucht werden, ausgehend vom Lacton **39** die Carbonsäure an C-1 zu reduzieren. Dieses wurde zunächst als Substrat gewählt, da im Gegensatz zu Monensin A (**5**) hier die Carbonsäure nicht mehr durch Wasserstoffbrückenbindungen koordiniert ist. Somit war diese im Lacton besser zugänglich und die Reaktivität sollte somit höher sein.

Als erstes wurde versucht, die Carbonsäure mit Boran zu reduzieren, da bekannt ist, dass dieses selektiv Carbonsäuren in Gegenwart anderer Carbonylgruppen reduzieren kann.^[63] Ein erster Testansatz zeigte, dass mit zwei Äquivalenten Boran Dimethylsulfidkomplex in THF im Temperaturbereich von -80 °C bis Raumtemperatur keine Reaktion stattfindet und erst ab einer Temperatur von 40 °C ein rascher Umsatz zu einer unpolaren Verbindung¹⁴ zu verzeichnen ist. In einem weiteren Experiment bei Raumtemperatur mit 5 Äquivalenten Boran-Dimethylsulfid-Komplex konnte dasselbe Produkt erhalten werden. ESI-MS- und ¹H-NMR-Analysen zeigten jedoch, dass nicht das gewünschte Produkt **42** dargestellt worden war. Vielmehr legte die gefundenen Molekülmasse, sowie ein Signal im ¹H-NMR Spektrum bei 5.02 ppm (J=2.0 Hz) nahe, dass die Carbonsäure zwar reduziert wurde, allerdings ebenso das Lacton zum Lactol **43**.¹⁵

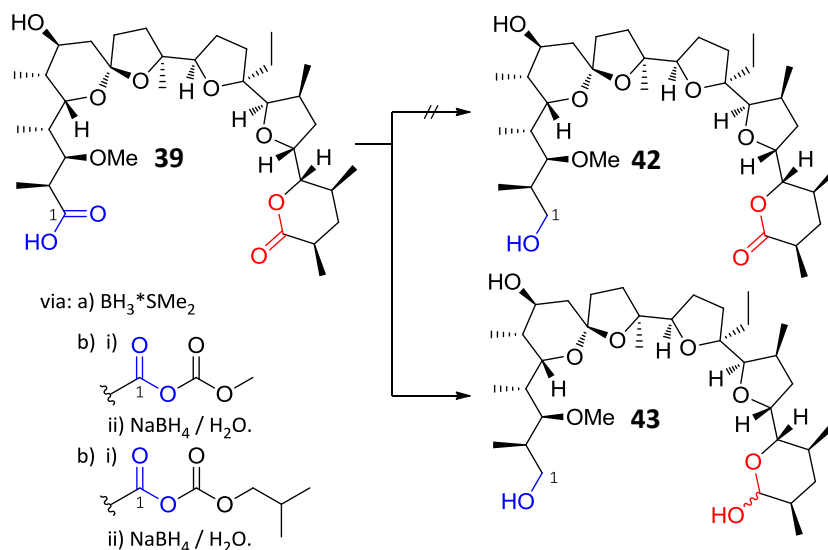


Abbildung 3.3.1: Versuche zur selektiven Reduktion der Carbonsäure an C-1.

¹⁴DC-Verfolgung der Reaktion: $R_f(\text{Edukt}) = 0.33$, $R_f(\text{Produkt}) = 0.41$, (5:1 EA/PE + 0.1 % AcOH).

¹⁵ Der Abgleich dieses Spektrums mit dem Spektrum des auf anderem Wege dargestellten Lactols **43** bestätigt diese Annahme (siehe Kap. 3.4, Seite 35).

Da die Reduktion mit Boran nicht zum gewünschten Erfolg führte, wurde versucht, die Carbonsäure mit Cyanurchlorid in den Aktivester zu überführen und diesen selektiv mit Natriumborhydrid zum Alkohol zu reduzieren.^[64] Hierbei war keine Bildung des Aktivesters zu beobachten, sodass dieser Weg nicht weiter verfolgt wurde.¹⁶ Eine weitere Idee war es, die Carbonsäure in gemischte Anhydride zu überführen und diese wiederum mit Natriumborhydrid selektiv zu reduzieren. Zunächst wurde eine von *Kokotos* entwickelte Methode ausprobiert:^[65] Hierzu wurde die Carbonsäure mit Methyl-Chloroformiat in das entsprechende gemischte Anhydrid überführt und dann durch Zugabe von Natriumborhydrid und tropfenweise Methanol innerhalb von fünf Minuten zum Alkohol reduziert.

Tabelle 3.3.1: Versuche zur selektiven Reduktion der Carbonsäure in Verbindung **39**.

| Eintrag | Reagenz | Lösungsmittel | Temperatur \ [°C] | t \ [h] | Ausbeute [%], Produkt |
|---------|---|---------------|-------------------|---------|-----------------------|
| 1 | BH ₃ ·SMe ₂ (5 Äq.) | THF | 0 → RT | 2,5 | 40, 43 |
| 2 | Cyanurchlorid (1 Äq.), NMM (1 Äq.) | NME | RT | 5 | Edukt reisoliert |
| 3 | i) Methylchloroformiat (1 Äq.), NMM (1 Äq.) ii) NaBH ₄ (3 Äq.) / MeOH | THF | -10 | 0.3 | 39, 43 |
| 4 | i) Methylchloroformiat (1 Äq.), NMM (1 Äq.) ii) NaBH ₄ (3 Äq.) / MeOH | THF | -80 → -50 | 3 | 33, 43 |
| 5 | i) <i>iso</i> -Butylchloroformiat (1 Äq.), TEA (1,5 Äq.) ii) NaBH ₄ (2 Äq.) | THF | -50 → RT | 1 | n.b., 43 |

Diese Methode lieferte bei Temperaturen zwischen -80 °C und -10 °C nicht das gewünschte Produkt **42**, sondern wiederum das Lactol **43**.¹⁷ Als nächstes wurde versucht, nach *Martinez et*

¹⁶ Reaktionsbedingungen: 1 Äq. Cyanurchlorid wurde mit 1 Äq. *N*-Methylmorpholin in DME vorgelegt. Nach zehn Minuten wurde 1 Äq. des Lactons **39** hinzugegeben. Es wurde weiter bei RT gerührt.

¹⁷ Reaktionsbedingungen: Es wurden 0.1 mmol. Lacton **39** zusammen mit 0.1 mmol *N*-Methylmorpholin in 3 ml THF vorgelegt, auf -30 °C gekühlt und 0.1 mmol Methyl-Chloroformiat hinzugegeben. Die Bildung des Anhydrides war nach 30 Minuten vollständig (R_f=0.80, 5:1 EA/PE + 0.1 % AcOH). Daraufhin wurden 0.3 mmol NaBH₄ hinzugegeben und über einen Zeitraum von 3 min 1 ml MeOH hinzugegropft.

al. zu reduzieren.^[66] Hier wurde mit *iso*-Butylchloroformiat das entsprechende gemischte Anhydrid dargestellt, das wiederum mit Natriumborhydrid bei -30 °C reduziert wurde. Auch hier wurde lediglich das Lactol **43** isoliert.¹⁸

Es schien unter den oben genannten Bedingungen nicht möglich, die Carbonsäure in Verbindung **39** selektiv zu reduzieren. Da das Lactol **43** in nicht befriedigenden Ausbeuten dargestellt wurde, kam es auch nicht in Frage, dieses zum Lacton **42** zu reoxidieren. Der nächste logische Schritt bestand daher darin, die Carbonsäure direkt ausgehend von Monensin (**5**) zu reduzieren.

3.3.2 Reduktion der Carbonsäure ausgehend von Monensin A (**5**)

Ausgehend von Monensin (**5**) wurden verschiedene Versuche unternommen, die Carbonsäure an C-1 selektiv zu reduzieren. Zunächst wurde die vorher schon beschriebene Methode nach *Martinez et al.* angewandt. Problematisch erschienen hier zum einen die drei freien Hydroxygruppen, die unter den Reaktionsbedingungen ebenso wie die Carbonsäure acetyliert werden könnten, zum anderen war durch die Struktur des Monensins eine starke Verringerung der Reaktivität zu verzeichnen. So gelang es erst unter Verwendung von 7 Äquivalenten *iso*-Butylchloroformiat bei 60 °C in THF ein definiertes Zwischenprodukt mittels DC nachzuweisen. Dieses konnte dann innerhalb von 10 Minuten bei 0 °C zum gewünschten Produkt **44** reduziert werden. Allerdings wurde nur eine unzureichende Ausbeute von 24 % erhalten.

Da bei der Reduktion mittels gemischtem Anhydrid das Problem der Reagenzselektivität (-COOH vs. -OH) bestand, wurde als nächstes die selektive Reduktion mit $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ untersucht. Ein erster Testansatz zeigte, dass höhere Temperaturen und mindestens 6 Äquivalente Boran nötig waren, damit eine Reaktion stattfinden konnte. Die Reaktion von 10 Äquivalenten $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ mit Monensin bei 60 °C lieferte das gewünschte Produkt in 28 % Ausbeute. Hier wurde der Ansatz nach vollständiger Reaktion mit 10%iger Essigsäure versetzt, um das überschüssige Boran zu zersetzen. Die DC-Kontrolle ließ vermuten, dass neben dem Produkt noch Boronsäureester des Produktes vorlagen.¹⁹ Um diese in das gewünschte Produkt umzuwandeln, wurde dieser in einem nächsten Ansatz nach Beendigung der Reaktion für 20 Stunden, zur Hydrolyse der mutmaßlichen Boronsäureester, mit 1 molarer wässriger Kaliumhydroxid-Lösung gerührt. Diese Variation der Aufarbeitung verbesserte die Ausbeute lediglich um 12 auf 40 %.

¹⁸ Reaktionsbedingungen: Es wurde 1 Äq. des Lactons **39** mit 1.5 Äq. NEt_3 in THF (0.05M) gelöst und auf -40 °C gekühlt und 1 Äq. *iso*-Butyl-Chloroformiat hinzugegeben. Nach 30 min konnte die vollständige Bildung des Anhydrides beobachtet werden ($R_f=0.85$, 5:1 EA/PE + 0.1 % AcOH). Anschließend wurden 1.5 Äq NaBH_4 (3M in Wasser) hinzugegeben und für 2 h gerührt.

¹⁹ Es wurden sehr polare Verbindungen mittels DC detektiert (Spot auf Grundlinie).

Identifizierung des Produktes 44

Was die Struktur des Produktes angeht, so konnte leider keine genaue Zuordnung der NMR-Spektren erfolgen; das aufgenommene Spektrum zeigte einen doppelten Signalsatz, der mittels 2D-Spektroskopie nicht weiter zugeordnet werden konnte.²⁰ Die gesammelten Daten lassen allerdings keine Zweifel an der Identität des Produktes: Die Masse, die mittels ESI-MS gemessen wurde, entspricht der des antizipierten Produktes (Summenformel: $C_{36}H_{64}O_{10}$).

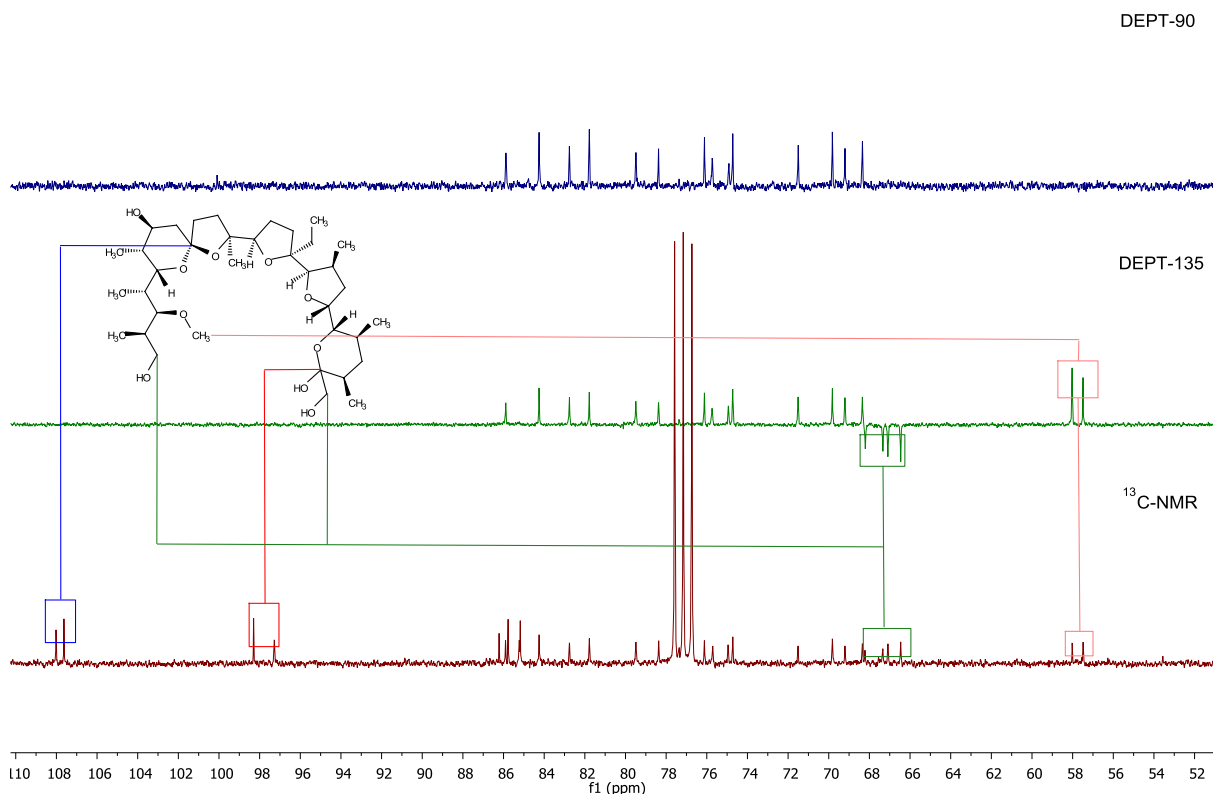


Abbildung 3.3.2: Ausschnitt aus der Analyse des Kohlenstoffgerüsts von **44** mittels Kombination aus ^{13}C -NMR, DEPT-90 und -135 Spektren, sowie Zuordnung charakteristischer Kohlenstoffsignale (doppelter Signalsatz).

Weiterhin wurde kein Carbonyl-Kohlenstoffsignal im ^{13}C -NMR-Spektrum²¹ detektiert, sodass davon auszugehen ist, dass die Carbonsäure reduziert wurde. Die Identität des Kohlenstoffgerüsts konnte mittels DEPT-90 und -135 NMR-Messungen weiter verifiziert werden. Es konnten jeweils die doppelte Anzahl an quaternären, tertiären, sekundären und primären Kohlenstoffatomen nachgewiesen werden,²² darüber hinaus wurden keine weiteren Signale verzeichnet. Weiterhin wurde in einem Folgeexperiment (s.u.) die Spaltung des Glycols durchgeführt, das ^{13}C -

²⁰ Spektren wurden auf 300 MHz-Gerät aufgenommen.

²¹ Auch im HMBC-Spektrum konnten keine Kreuzpeaks im besagten Bereich detektiert werden.

²² Kohlenstoffatome im Zielmolekül erwartet (im Spektrum gefunden): C_q : 4 (8), CH: 13 (26), CH_2 : 10 (20), CH_3 : 9 (18).

NMR des Produktes dieser Reaktion (Verbindung **42**) zeigte wiederum einen einfachen Signalsatz (siehe Abbildung 3.3.3) und konnte komplett dem richtigen Produkt zugeordnet werden. Diese Erkenntnisse zeigen, dass der doppelte Signalsatz durch ein 1:1 alpha/beta-Anomerengemisch an C-25 verursacht wurde. Abbildung 3.3.2 zeigt einen Ausschnitt aus den aufgenommenen Spektren und die Zuordnung einiger charakteristischer Signale.

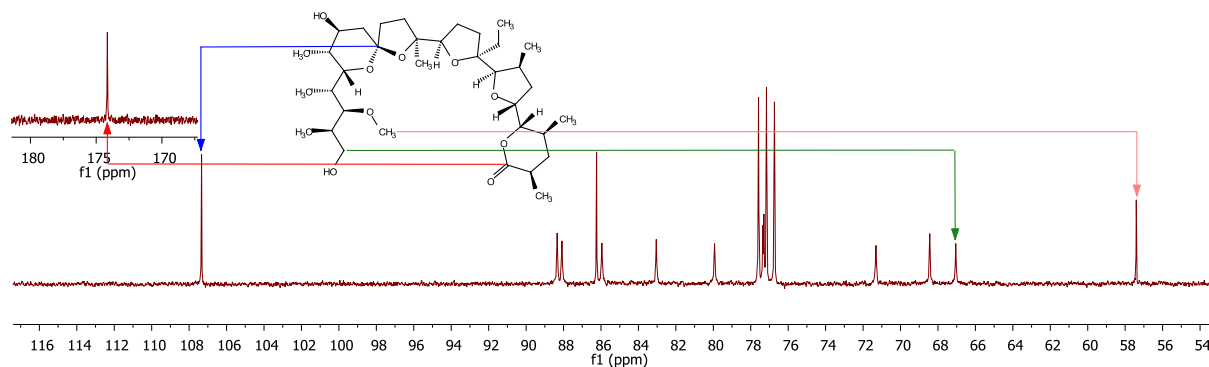


Abbildung 3.3.3: Ausschnitt aus dem ¹³C-NMR-Spektrum des Lactons **42**.

Weitere Versuche der selektiven Reduktion mit BH₃-THF

Da die Reduktion mit BH₃·SMe₂ keine zufriedenstellenden Ausbeuten lieferte, wurde zuletzt versucht die Reduktion mit dem reaktiveren Boran-THF-Komplex durchzuführen, der *in situ* durch Zutropfen von elementarem Iod²³ zu einer Suspension von NaBH₄ in THF dargestellt wurde.^[67] Das Rohprodukt dieser Reaktion wurde direkt der Glycolspaltung mittels Natriumperiodat auf Silica unterworfen. Auf diesem Wege konnten 54 % des Lactons **42** erhalten werden.

Auch wenn 54 % Ausbeute über zwei Stufen akzeptabel waren, so war doch der Einsatz von überstöchiometrischen Mengen an Natriumborhydrid sowie die aufwendige Reinigung mittels Säulenchromatographie am Anfang der Synthese nicht von Vorteil. Daher wurde über eine Änderung der Synthesestrategie nachgedacht: Da sich die selektive Reduktion der Carbonsäure als schwierig erwiesen hatte, bestand die Überlegung, zunächst Monensin unselektiv zu reduzieren, um in Folgeschritten mittels selektiver Oxidationen das erwünschte Lacton **42** darzustellen.

²³ In einem ausgeheizten Kolben wurden 1 Äq. Monensin und 15 Äq. NaBH₄ in THF (0.04M bezogen auf Monensin) vorgelegt. Mittels Kanüle wurden unter Rühren bei Raumtemperatur langsam 10 Äq. I₂ in THF (0.25M) hinzutropft. Es wurde für weitere 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert.

Totalreduktion von Monensin mittels Lithiumaluminiumhydrid (LAH)

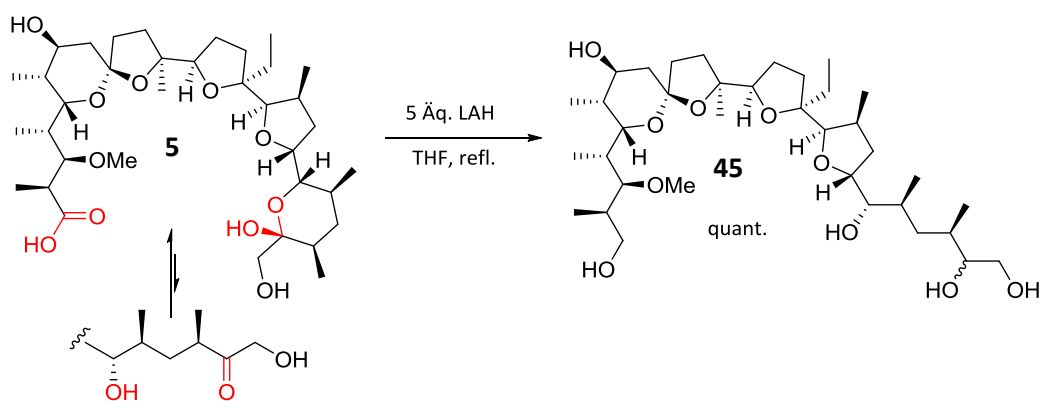


Abbildung 3.3.4: Reduktion von Monensin zum Pentaol **45**.

Die Reduktion von Monensin mit LAH zum Pentaol **45** konnte mittels eines Testansatzes optimiert werden.²⁴ Für eine vollständige Reduktion der Carbonsäure und des Halbacetals an C-25 waren 5 Äquivalente Lithiumaluminiumhydrid und Erhitzen unter Rückfluss für zwei Stunden notwendig. Die Aufarbeitung bestand lediglich aus der Hydrolyse des überschüssigen LAH,²⁵ Filtration der ausgefallenen Salze und Entfernen des Lösungsmittels aus dem Filtrat.

Nach dieser Aufarbeitung konnte das Pentaol **45** in einer quantitativen Ausbeute erhalten und direkt in Folgereaktionen eingesetzt werden. Diese Reduktionsmethode erwies sich als sehr effizient, auch im großen Maßstab. So lieferte diese auch in Ansätzen von 25-30 g quantitative Ausbeuten.

²⁴ Es wurde 1 Äq. Monensin in abs. THF vorgelegt zunächst mit 2 Äq. LAH bei 0 °C gerührt, dann auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 Äq. LAH dazugegeben. Nach Erhitzen unter Reflux war vollständiger Umsatz zu beobachten. Die ESI-MS Analyse des Rohproduktes zeigte noch Spuren von nicht reduziertem Lactol an C-25.

²⁵ Wenn x g LAH verwendet wurden, wurde wie folgt aufgearbeitet: Es wurde mit Diethylether verdünnt und auf 0 °C gekühlt, es wurden zunächst langsam x ml Wasser, danach x ml 5 N Natronlauge und nochmals 3x ml Wasser hinzugegeben. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 15 Minuten gerührt. Danach wurden einige Spatelspitzen Magnesiumsulfat hinzugegeben und nochmals für 15 Minuten gerührt. Daraufhin konnten die ausgefallenen Salze durch eine Glasfritte filtriert werden.^[68]

3.4 Darstellung des Lactons **42** mittels selektiver Oxidation(-en) des Pentaols **45**

Ausgehend von dem gut zugänglichen Pentaol **45** sollte nun das Lacton **42** mittels selektiver Oxidationen dargestellt werden. Es wurde eine Sequenz aus Periodatspaltung des vicinalen Diols zwischen C-25 und -26 und folgender selektiver Oxidation des entstandenen Halbacetals als Synthesestrategie gewählt.

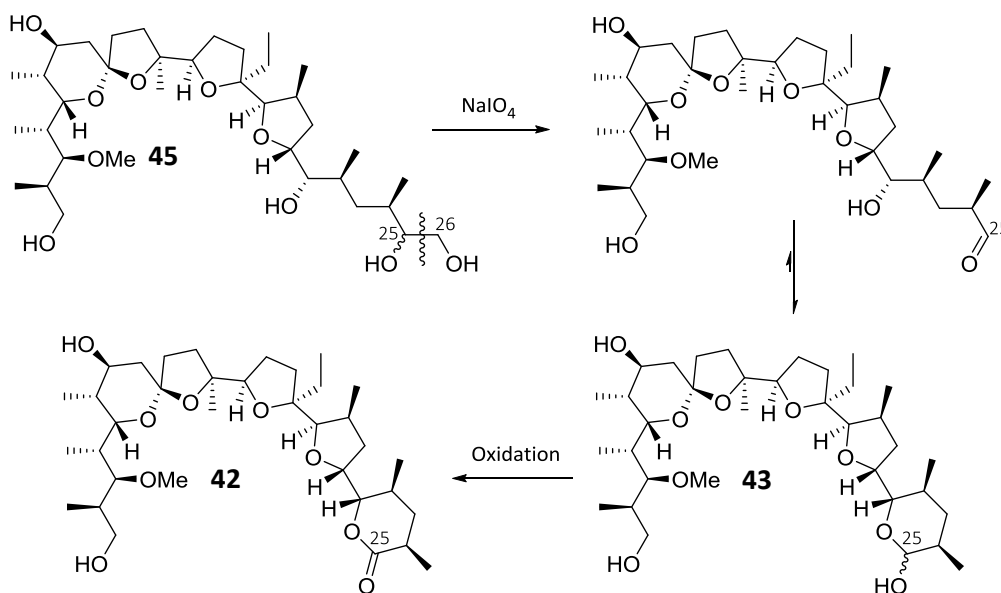


Abbildung 3.4.1: Synthesestrategie zum Lacton **42**.

3.4.1 Synthese des Lactols **43**

Zur Synthese des Lactols **43** konnte auf die vorher gewonnenen Erkenntnisse bei der Synthese des Lactons **42**, ausgehend von Monensin (**5**) (Kapitel 3.2, Seite 22) zurückgegriffen werden. Insofern wurde direkt Natriumperodat auf Silica als Reagenz gewählt. Zunächst wurde die Reaktion mit 4.5 Äquivalenten des Reagenzes durchgeführt, diese zeigte nach 15 Minuten vollständigen Umsatz. Weitere Untersuchungen zeigten, dass die Menge an Periodat auf 1.5 Äquivalente verringert werden konnte, ohne dass Umsatzeinbußen zu verzeichnen waren. Die Reaktion verlief bei Raumtemperatur innerhalb von 20 Minuten und lieferte eine Ausbeute von 97 %. Hier ist, ebenso wie bei der Reduktion von Monensin mittels LAH (Kapitel 3.3.2), die effektive Aufarbeitung mittels Filtration der Reaktionslösung durch eine Glasfritte zu erwähnen. Das erhaltene Rohprodukt konnte direkt ohne weitere Reinigung in Folgereaktionen eingesetzt werden. Hierdurch wurde nach zwei Synthesestufen eine Ausbeute von 97 % erreicht.

3.4.2 Oxidation des Halbacetals **43** zum Lacton **42**

Im Anschluss war es nötig, das Lactol an C-25 zum Lacton zu oxidieren. Die Herausforderung bestand darin, ein geeignetes Oxidationsmittel zu finden, das selektiv das Halbacetal und nicht die freien Hydroxygruppen an C-1 und C-7 oxidiert. Da dies eine häufige Problematik in der Kohlenhydratchemie darstellt, gab es bereits eine große Auswahl an Strategien, dieses Problem anzugehen.

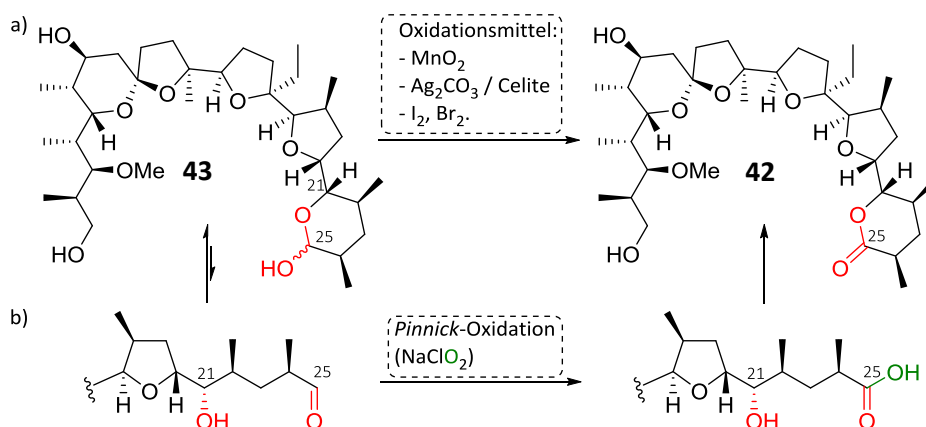


Abbildung 3.4.2: a) Durchgeführte Oxidationen. b) Pinnick-Oxidation des Aldehydes im Gleichgewicht.

Als erstes wurde versucht, die Reaktion mit Braunstein als Oxidationsmittel durchzuführen. Die Oxidation wurde wie in der Literatur^[69,70] beschrieben bei Raumtemperatur in Ethylacetat durchgeführt. Nach einem Tag war keinerlei Umsatz zu detektieren. Es ist wahrscheinlich, dass die Reaktion aufgrund der schlechten Löslichkeit des Eduktes in Ethylacetat nicht stattfand, daher wurde als nächstes DCM als relativ polares aprotisches Lösungsmittel eingesetzt. Hier zeigte sich ebenfalls kein Umsatz. Im Allgemeinen stellen bei dieser Reaktion die heterogene Reaktionsführung und die Aktivität des eingesetzten Mangandioxides die limitierenden Faktoren dar. Es wurde neben dem gekauften, aktivierten Mangandioxid auch Mangandioxid auf Silica eingesetzt, welches kurze Zeit vorher frisch dargestellt wurde²⁶ und somit zum einen aktiv und zum anderen eine größere aktive Oberfläche besitzen sollte. Auch diese Versuche schlugen fehl, es konnte lediglich das Startmaterial reisoliert werden. Es konnte nicht abschließend geklärt werden, warum diese Reaktion nicht funktionierte, obwohl in der Literatur ein sehr ähnliches System quantitativ oxidiert wurde^[69] – Casas *et al.* waren in der Lage, das Halbacetal **46** quantitativ zum Lactol **47** umzusetzen (siehe Abbildung 3.4.3).

²⁶ Siehe Dissertation Alexander Roth, Universität Hamburg 2014.^[71]

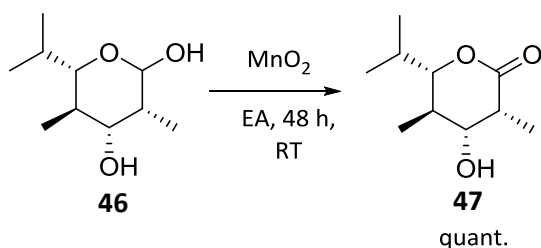


Abbildung 3.4.3: Oxidation mit Braunstein nach *Casas et al.*^[69]

Eine heterogene Oxidation schien weiterhin, aufgrund der einfachen Aufarbeitung mittels Filtration, vielversprechend. Daher wurde als nächstes die Oxidation mit *Fétizons*-Reagenz,^[72] Silbercarbonat auf Celite,²⁷ versucht. Dies wird zwar vor allem als mildes Oxidationsmittel für Alkohole eingesetzt, es wurde aber gezeigt, dass dieses in Gegenwart von Hydroxygruppen zunächst immer selektiv Lactole zu Lactonen oxidiert.^[74] Die Umsetzung in refluxierendem Toluol zeigte nach neun Stunden die saubere Bildung eines Produktes. Nach Aufarbeitung konnten 93 % des Lactons **42** isoliert werden. Aufgrund der langen Reaktionszeiten und der notwendigen Verwendung überstöchiometrischer Mengen (20 Äquivalente) des teuren Silberreagenzes wurde von einer weiteren Optimierung dieser Reaktion abgesehen und nach alternativen sowie praktikableren Methoden gesucht.

Eine weitere vielversprechende Methode stellte die Oxidation durch Halogene dar. Diese ist seit langem in der Literatur bekannt.^[75] Allerdings werden diese Reaktionen stets in wässrigen Lösungen durchgeführt, was für die geplante Synthese aufgrund der schlechten Löslichkeit des Eduktes in Wasser ein Problem darstellte. 2012 wurde eine Methode im Zuge der Synthese von 2,5-Dideoxy-2,5-iminohexitolen, in der *tert*-Butanol als Lösungsmittel eingesetzt wird, von *Ayers et al.* publiziert.^[76] Diese ist bis heute eines von sehr wenigen Beispielen, in denen wasserfrei mit Halogenen oxidiert wird.

Es wurden zunächst die in der oben erwähnten Publikation beschriebenen Bedingungen gewählt (Tabelle 3.4.1, Eintrag 4). Hier konnte nach 45 Minuten vollständiger Umsatz des Eduktes beobachtet werden. Neben dem Produkt, das in 60 % Ausbeute isoliert werden konnte, wurde ein sehr polares Nebenprodukt mittels DC²⁸ detektiert, das allerdings nicht für eine weitere Charak-

²⁷ Dieses wurde selber hergestellt.^[73] Zunächst wurde Celite® mit einer Mischung aus Methanol und 10 % konzentrierter Salzsäure, danach mit Wasser, bis zur Neutralität des Filtrates, gewaschen und bei 120 °C getrocknet. Darauf folgend wurden 3 g des gereinigten Celites zu einer gerührten Lösung von 3.4 g (20 mmol) Silbercarbonat in Wasser gegeben. Folgend wurde langsam eine Lösung von 3 g Natriumcarbonat in 30 ml Wasser zur Suspension gegeben und für weitere 10 Minuten gerührt. Der resultierende grün-gelbe Feststoff wurde filtriert und für 7 Stunden am Rotationsverdampfer (50 °C, 10–15 mbar) getrocknet. Das so erhaltene Reagenz verfügte über 1 mmol Silbercarbonat pro 570 mg.

²⁸ R_f=0, Eluent: 10:1 EA/PE.

terisierung isoliert werden konnte. Es lag die Vermutung nahe, dass das polare Nebenprodukt ein Zersetzungsprodukt darstellte, daher wurde als nächstes versucht, die Reaktion bei niedrigeren Temperaturen durchzuführen.

Da *tert*-Butanol bei Raumtemperatur in der Regel fest ist, wurde zwecks leichter Handhabung im Folgenden Methanol als Lösungsmittel verwendet. Nach Rühren für eine Stunde bei 40 °C konnte lediglich das schon vorher beobachtete Nebenprodukt detektiert und keine Produktbildung beobachtet werden. Weder eine erneute Erhöhung der Temperaturen noch Variationen der Äquivalente von Iod und der zugesetzten Base Kaliumcarbonat führten zu einer Verbesserung der Ausbeute. Zuletzt wurde eine sehr lange Reaktionszeit bei Raumtemperatur gewählt. Es zeigte sich nach 36 Stunden ein vollständiger Umsatz des Startmaterials, allerdings nicht zum gewünschten Produkt, sondern quantitativ zum besagten Nebenprodukt. Dieses Experiment legte nahe, dass Methanol ungeeignet als Lösungsmittel für diese Reaktion ist, da hier Nebenreaktionen bevorzugt ablaufen.

Insofern wurde wieder auf *tert*-Butanol als Lösungsmittel zurückgegriffen. Eine Verminderung der Reaktionstemperatur auf 65 °C und die Verwendung von 1.5 Äquivalenten Iod lieferte nach 5 Stunden Reaktionszeit eine Ausbeutesteigerung von 32 % im Gegensatz zu den vorher angewandten Bedingungen (Tabelle 3.4.1, Eintrag 4). Um festzustellen, ob die Menge an Iod oder hohe Temperaturen vermehrt zu Nebenprodukten führen, wurde die Reaktion nochmals bei 90 °C unter Verwendung von 1.05 Äquivalenten Iod durchgeführt, hier konnte nach einer Stunde ein vollständiger Umsatz beobachtet werden, allerdings nur 70 % Produkt isoliert werden. Insofern ist zu vermerken, dass vor allem hohe Temperaturen zu Nebenreaktionen und somit Ausbeuteverlusten führen.

Tabelle 3.4.1: Untersuchungen zur Oxidation des Lactols **43** zum Lacton **42**.

| Eintrag | Reagenz | Lsgsm. | T \ [°C] | t / [h] | Ausbeute | Kommentar |
|---------|--|----------------|----------|---------|----------|----------------------|
| 1 | MnO ₂ (Überschuss) | EA | RT | 24 | - | Kein Umsatz |
| 2 | MnO ₂ (Überschuss) | DCM | RT | 24 | | Kein Umsatz |
| 3 | AgCO ₃ /Celite (20 Äq.) | Toluol | refl. | 9 | 93 % | - |
| 4 | I ₂ (2Äq), K ₂ CO ₃ (2 Äq.) | <i>t</i> -BuOH | 100 | 0.75 | 60 % | Polare Nebenprodukte |
| 5 | I ₂ (2Äq), K ₂ CO ₃ (2,5 Äq.) | MeOH | 40 | 1 | - | Polare Nebenprodukte |
| 6 | I ₂ (1Äq), K ₂ CO ₃ (2 Äq.) | MeOH | 65 | 2 | 14 % | |

Ergebnisse und Diskussion

| Eintrag | Reagenz | Lsgsm. | T \ [°C] | t / [h] | Ausbeute | Kommentar |
|---------|--|--|--------------------|-------------------------|--|--|
| 7 | I ₂ (1Äq), K ₂ CO ₃ (3 Äq.) | MeOH | RT | 36 | | Umsatz vollständig, nur polare Nebenprodukte |
| 8 | I ₂ (1,5Äq), K ₂ CO ₃ (2 Äq.) | <i>t</i> -BuOH | 65 | 5 | 92 % | - |
| 9 | I ₂ (1,05Äq), K ₂ CO ₃ (2 Äq.) | <i>t</i> -BuOH | 90 | 1 | 70 % | - |
| 10 | Br ₂ (1,2Äq), BaCO ₃ (2,5 Äq.) | <i>t</i> -BuOH | RT | 0.5 | 72 % | - |
| 11 | Br ₂ (1 Äq), BaCO ₃ (2 Äq.) | <i>t</i> -BuOH | RT | 0.5 | 94 % | 1, 5 und 18.3 mmol-Ansätze |
| 12 | i) 10 Äq. NaClO ₂ , NaH ₂ PO ₄ -Puffer. ii) 4 Å Molsieb | i) <i>t</i> - BuOH / H ₂ O (5:1) ii) Toluol | i) RT ii) refl. | i) 5 ii) 0.15 min | 85 % (0.2 mmol Ansatz) 60 % (0.5 mmol Ansatz) 73 % (1.5 mmol Ansatz) | |

Diese Beobachtung führte zu dem Entschluss, das stärkere Oxidationsmittel Brom bei Raumtemperatur einzusetzen. Da dieses in der Kohlenhydratchemie oftmals zusammen mit Bariumcarbonat als Base verwendet wird, wurde dies auch hier als Base eingesetzt. Die Reaktion verlief bei Raumtemperatur innerhalb von einer halben Stunde. Es wurden 72 % Ausbeute bei der Verwendung von leicht überstöchiometrischen Mengen Brom (1.2 Äq.) erzielt. Nach Reduzierung der Brommenge auf 1 Äquivalent, konnte das gewünschte Produkt in einer sehr guten Ausbeute von 94 % isoliert werden. Das Auftreten von polaren Nebenprodukten konnte nicht nachgewiesen werden.

Ein präparativer Nachteil der Oxidation mit Brom bestand darin, dass sich das Lösungsmittel vor allem im größeren Maßstab – auch unter starkem Rühren – am Rand des Reaktionsgefäßes verfestigte.

Es wurde daher noch ein vierter Weg untersucht. Unter *Pinnick*-Oxidations-Bedingungen^[77] sollte es möglich sein, den Aldehyd, der sich im Gleichgewicht mit dem Halbacetal befindet, zur Carbonsäure zu oxidieren und diese mit der Hydroxyfunktion an C-21 zum Lacton zu kondensieren.

sieren (siehe Abbildung 3.4.2.) Die Reaktion unter Standard-Bedingungen²⁹ lieferte nach fünf Stunden einen kompletten Umsatz des Eduktes zum Produkt sowie zur offenkettigen Säure. Der Ansatz wurde aufgearbeitet³⁰ und das Rohprodukt in absolutiertem Toluol aufgenommen und für zehn Minuten unter Rückfluss über Molsieb gerührt, um die Kondensation zu vervollständigen. Zwar konnte auf diesem Wege ebenso das gewünschte Produkt sauber dargestellt und isoliert werden, allerdings schwankten die Ausbeuten unabhängig von der Ansatzgröße zwischen guten 85 % und zufriedenstellenden 60 %, was aller Wahrscheinlichkeit nach mit dem zwischenzeitlichen Aufarbeitungsschritt zusammenhing.

Auch wenn die Oxidation unter *Pinnick*-Bedingungen gut verlief, wurde für den weiteren Syntheseverlauf die Oxidation mit Brom angewendet. Hierfür ausschlaggebend waren vor allem die kurzen Reaktionszeiten, die einfache Reaktionsführung bei Raumtemperatur, ohne ‚Zwischenaufarbeitung‘ und die hohen Ausbeuten, die auch bei größeren Ansätzen stabil bei über 90 % lagen (max. 18.3 mmol, 11.5 g Edukt).

²⁹ 1 Äq. Lactol **43** wurde zusammen mit 30 Äq. 2-Methyl-2-Buten in einem Gemisch aus *tert*-Butanol und einer gesättigten wässrigen Natriumdihydrogenphosphat-Lösung (5:1) (etwa 0.1M) vorgelegt. Unter Rühren wurden 18 Äq. festes Natriumchlorit hinzugegeben. Es wurde bei Raumtemperatur gerührt und laufend der pH-Wert überprüft, sobald dieser größer 6 war, wurde mit 1M HCl-Lösung auf pH=5 angesäuert.

³⁰ Es wurde mit Wasser verdünnt, mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

3.5 Schützung der freien Hydroxygruppen

Da ein sehr effektiver Zugang zum Lacton **42** gefunden worden war, stellte die Schützung der beiden freien Hydroxygruppen an C-1 und C-7 den nächsten Schritt in der geplanten Synthesesequenz dar. Zunächst bestand die Idee darin, eine orthogonale Schutzgruppenstrategie anzuwenden. Es sollte an C-1 als PMB-Ether geschützt werden und an C-7 unter den vorher schon optimierten Bedingungen (siehe Kapitel 3.2) TBS-geschützt werden. So wäre es zum einen möglich gewesen, eine UV-aktive Gruppe in das Molekül einzuführen, die HPLC und DC-Analysen erleichtern würde. Zum anderen wäre es möglich, die PMB-Gruppe in Anwesenheit von Silylschutzgruppen selektiv zu entfernen. Dies würde die geplante späte Oxidation der Hydroxygruppe an C-1 zur Carbonsäure erleichtern.

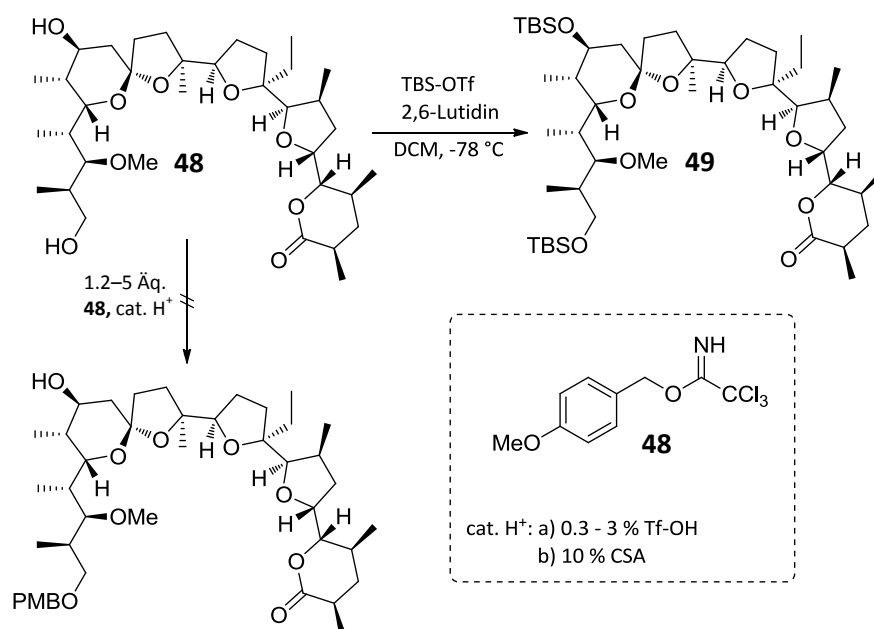


Abbildung 3.5.1: Schützung des Lactons **42**, mittels *para*-Methoxybenzyl-2,2,2-Trichloroacetimidat (**48**) und mit TBS-OTf zur Verbindung **49**.

Klassisch^[60] wird die PMB-Gruppe mittels *Williamson*-Ethersynthese^[78] eingeführt. Hierbei werden die freien Hydroxygruppen im Substrat zunächst vollständig deprotoniert, um dann mit einem entsprechenden Halogenid zum Ether umgesetzt zu werden. Aufgrund der Vermutung, dass im vorliegenden Substrat **42** unter diesen Bedingungen keine ausreichende Selektivität bezüglich der C-1 Position gegenüber der C-7 Position gewährleistet werden konnte, wurde dieser Ansatz jedoch nicht verfolgt. Stattdessen wurde versucht, die PMB-Gruppe säurekatalysiert als Trichloroacetimidat^[79] einzuführen. So sollte eine Differenzierung zwischen dem sterisch weniger gehinderten primären Alkohol an C-1 und dem α -verzweigten sekundären Alkohol an C-7 möglich sein.

Zunächst wurde nach einer Vorschrift von *Yonemitsu et al.*^[80] versucht, das Substrat mit *para*-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat **48**³¹ in Ether mit 0,1 % Trifluormethansulfonsäure zu schützen. Dies zeigte auch bei längeren Reaktionszeiten keine Reaktion. Während gradueller Erhöhung der Säurekonzentration auf schließlich 3 % konnte via DC keine Produktbildung detektiert werden, sondern lediglich die Zersetzung des Startmaterials. Unter Verwendung von 10 % der milderen Camphersulfonsäure (CSA) konnte über 36 Stunden bei Raumtemperatur ebenso keine Produktbildung verzeichnet werden,³² dafür entstand ein Produkt, das fast identische Laufeigenschaften wie das Startmaterial auf der DC zeigte. Dieses stellte vermutlich ein Isomer des Startmaterials dar. Unter den sauren Bedingungen ist es möglich, dass das Ketal isomerisiert. Diese Vermutung konnte leider nicht weiter untersucht werden, da sich das Startmaterial und das vermeintliche Isomer chromatographisch nicht trennen ließen.

Da sich die selektive Schützung des primären Alkohols als PMB-Ether als schwieriger herausstellte als angenommen, wurden die Vorteile einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie nochmal hinterfragt: Zwar existierten die oben beschriebenen Vorteile, auf der anderen Seite dagegen würde eine solche Strategie mindestens zwei zusätzliche Syntheseschritte bedeuten,³³ im Gegensatz zu einer nicht orthogonalen Schutzgruppenstrategie. Bei dieser werden beide freien Hydroxygruppen mit derselben Schutzgruppe ausgestattet. In Anbetracht der unterschiedlichen sterischen Umgebungen der Hydroxygruppen sollte es auch an komplett entschützten Substraten möglich sein, eine selektive Oxidation an C-1 zur Carbonsäure zu erzielen.

Entsprechend wurde als nächstes versucht, beide freien Hydroxygruppen mittels der vorher etablierten Methode (Kapitel 3.2.2, Seite 23) als TBS-Ether zu schützen. Es zeigte sich, dass es bei Anwendung der vorher beschriebenen Methode abhängig von der Ansatzgröße³⁴ zu Isomerisierung des Produktes kam.

Im Falle des doppelt geschützten Produktes **49** war es möglich, die Isomere zu trennen.

Abbildung 3.5.2 zeigt die ¹H-NMR-Spektren des gewünschten Produktes und des Isomers im Bereich 3.15-4.35 ppm. Es ist zu erkennen, dass die Protonen, die räumlich weit vom Ketal an C-9

³¹ Wurde frisch dargestellt: 2.48 ml *p*-Methoxybenzylalkohol (20 mmol, 1 Äq.) wurde in 20 ml abs. Diethylether gelöst und zu einer Suspension von 80 mg Natriumhydrid (0.2 mmol, 10 mol%, 60 % in Paraffin) in 30 ml Diethylether getropft. Die Lösung wurde für 30 min gerührt und dann auf 0 °C gekühlt. Danach wurden 2 ml Trichloracetonitril (20 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben und für 4 h gerührt, wobei langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Die Lösung wurde zu einem orangen Sirup eingeeengt, der in Petrolether aufgenommen wurde. Die entstandene Suspension wurde über Celite filtriert. Das Filtrat eingeeengt und der entstandene gelbe Sirup wurde in 20 ml abs. DCM aufgenommen. Die so erhaltene 1 M-Reagenzlösung wurde ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt.

³² Kein UV-aktiver Spot auf der DC (außer dem *p*-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloroacetimidat) zu detektieren.

³³ Diese bestehen aus Einführen und Entfernen der Schutzgruppe.

³⁴ Und damit einhergehenden unterschiedlichen Edukt- und Reagenzkonzentrationen.

entfernt sind (Protonen an C-1, C-20 und C-21), im Spektrum des Isomers kaum eine relative Signalverschiebung erfahren. Im Gegensatz dazu verschieben sich die Protonensignale der Protonen, die sich nah am Spiroketal befinden (Protonen an C-3, C-5, C-7 und C-13) sehr stark. Da vom Isomer nur ein ^1H -Spektrum aufgenommen wurde, konnten nicht alle Signale eindeutig zugeordnet werden. Zugeordnet werden konnten die Signale der Protonen an C-1, C-7, C-17, C-20 und C-21 aufgrund ihrer sehr ähnlichen chemischen Verschiebung,³⁵ Multiplizität und Kopplungskonstanten. Die mutmaßlich neuen Signale der Protonen an C-3, C-5 und C-13 sind in Abbildung 3.5.2 mit gestrichelten Pfeilen gekennzeichnet.

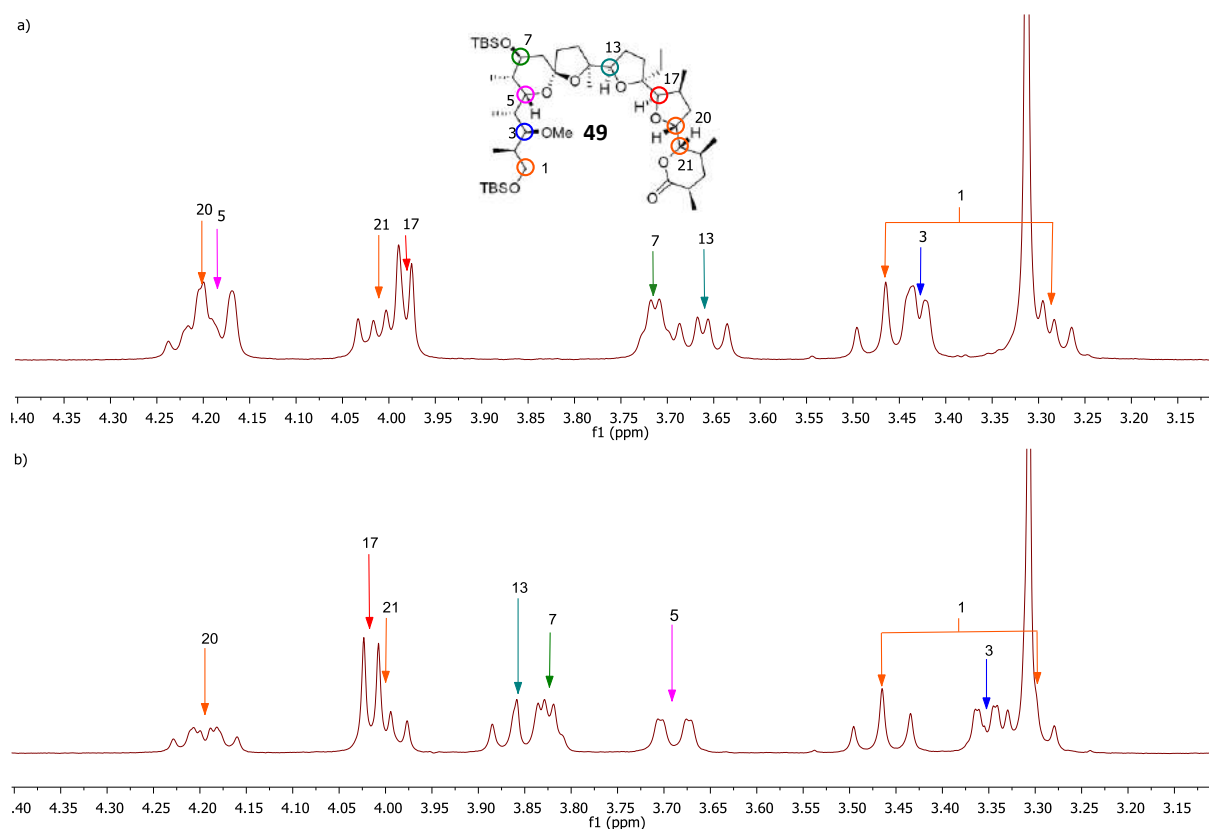


Abbildung 3.5.2: a) ^1H -NMR Spektrum des gewünschten Produktes **49**; b) ^1H -NMR Spektrum des Isomers (gestrichelte Pfeile zeigen angenommene Zuordnung, welche allerdings nicht durch 2D-Experimente oder ähnliches abgesichert ist)

Zunächst wurde vermutet, dass die Isomerisierung durch die Reaktionstemperatur von $0\text{ }^\circ\text{C}$ begünstigt wurde, somit wurde diese auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ vermindert. Im Laufe der Untersuchungen wurde gefunden, dass zu hohe Konzentrationen des stark *Lewis*-sauen TBS-Triflates zu einer Isomerisierung des Produktes führten.

Zunächst konnte dieses Problem durch eine höhere Verdünnung der Reaktionslösung gelöst werden. Dies führte allerdings bei größeren Ansätzen zu unerwünscht hohen Lösungsmittelmengen. Diese konnte durch langsame Zugabe einer verdünnten Lösung des

³⁵ Dies gilt nicht für die Protonen an C-7 und C-17, hier waren lediglich Multiplizität und Kopplungskonstanten gleich geblieben.

Reagenzes umgangen werden. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen war es möglich eine Ausbeute von 85 % des doppelt TBS-geschützten Produktes **49** innerhalb von einer halben Stunde zu erhalten. Tabelle 3.5.1 fasst die entscheidenden Experimente zusammen.

Tabelle 3.5.1: Untersuchungen zur doppelten TBS-Schätzung des Lactons **42**.

| Eintrag | TBS-OTf | T / [°C] | c / [mol/l] | T \ [min] | Ausbeute / Kommentar |
|---------|---------|----------|-------------|-----------|-------------------------------|
| 1 | 3 Äq. | 0 | 0.03 | 30 | 90 %, Isomere |
| 2 | 2.4 Äq. | -78 | 0.05 | 30 | n.b., Isomere |
| 3 | 2.4 Äq. | -78 | 0.03 | 30 | 81 %, keine isomere |
| 4 | 2.2 Äq. | -78 | 0.08 | 30 | 85 %, langsame TBS-OTf Zugabe |

3.6 Darstellung des *Weinreb*-Amid-Schlüsselintermediates **37**

Im nächsten Schritt sollte das *Weinreb*-Amid **37** dargestellt werden. Dieses stellt ein entscheidendes Schlüsselintermediat für die weitere Synthese dar. Problematisch schien zunächst die Einführung des Amides mittels nucleophiler Addition an das Lacton **42**. In der Literatur findet man als gängigste Synthese-Methode, die Addition von *N,O*-Dimethylhydroxylamin³⁶ an Lactone, Ester und Anhydride. Diese Reaktionen werden in der Regel mit überstöchiometrischen Mengen starker *Lewis*-Säuren wie Trimethylaluminium oder Dimethylaluminiumchlorid durchgeführt.^[81]

Während der Versuche, das Diol **42** zu schützen (Kapitel 3.5, Seite 37), wurde die Anfälligkeit des Substrates gegenüber Säuren beobachtet. Aus diesem Grund schienen die oben genannten *Lewis*-Säuren als Reagenzien nicht praktikabel.

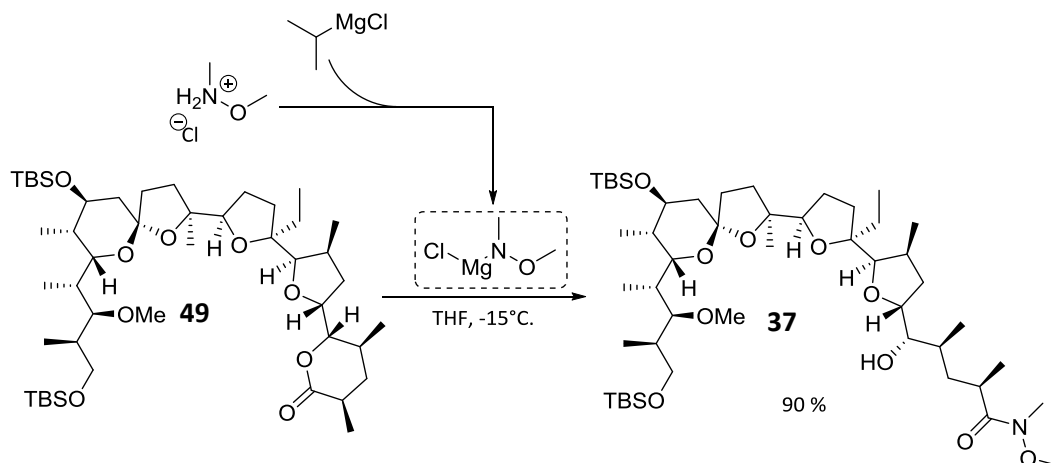


Abbildung 3.6.1: Darstellung des Schlüsselintermediats **37**.

Vielversprechend demgegenüber erschien eine sehr milde, von *Williams et al.*^[82] publizierte, Methode, bei der mit *iso*-Propylmagnesium-Chlorid und *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid das Magnesium-Amid gebildet wird, das bei niedrigen Temperaturen selektiv an Ester addiert. Diese Methode fand auch Anwendung in der Synthese des C-7 – C-16 Fragmentes von (+)-Neopeltolid. Hier konnte von *Hartmann und Oestreich* gezeigt werden, dass Lactone in Gegenwart von TBS-Schutzgruppen hoch effizient zum Amid geöffnet werden können.^[83]

Daher wurde versucht, diese Methode auch auf das vorliegende Substrat **42** zu übertragen. Die Umsetzung nach den von *Hartmann und Oestreich* beschriebenen Bedingungen³⁷ ergaben direkt

³⁶ Dieses wird meist als das Hydrochlorid eingesetzt und *in situ* mit Base gebildet.

³⁷ Substrat und 2 Äq. *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid wurden in THF vorgelegt und auf -15 °C gekühlt. Es wurden über 30 Minuten unter Rühren 3.9 Äq. *iso*-Propylmagnesiumchlorid hinzugegeben.

sehr gute Ausbeuten von 90 % (0.1 mmol-Ansatz). Diese Ausbeuten blieben auch bei größeren Ansätzen erhalten.³⁸

Damit konnte gezeigt werden, dass das Schlüsselintermediat **37** auf dem oben beschriebenen Weg sehr gut zugänglich war. In nur fünf Stufen und einer Gesamtausbeute von 70 % konnte diese Verbindung synthetisiert werden.

³⁸ 89 % Ausbeute bei 0.3 mmol - Ansatz, 87 % bei 0.9 mmol - Ansatz.

3.7 Überführung in das Mesylat 50 und Versuche der Bromidsubstitution

Mit dem *Weinreb*-Amid **37** in Händen sollte nun gemäß der geplanten Retrosynthese (Kapitel 3.1, Seite 19) die Hydroxygruppe an C-21 durch Bromid substituiert werden, um ein geeignetes Substrat zur reduktiven Ringöffnung des ersten THF Ringes (Ring B) zu erhalten.

Die Substitution sollte zunächst als zweistufiger Prozesse versucht werden: Zunächst sollte die Hydroxygruppe in das Mesylat überführt werden, um dieses danach zu substituieren.

3.7.1 Synthese des Mesylates 50

Um die Hydroxygruppe an C-21 in das Mesylat zu überführen, wurde zunächst versucht, das *Weinreb*-Amid **37** unter Standardbedingungen^[84] mit Mesylchlorid und Triethylamin als Base in DCM umzusetzen. Hierbei wurden jeweils die Reagenzien bei 0 °C zusammengegeben. In einem ersten Versuch wurde zunächst für 10 Stunden bei 0 °C gerührt. Es wurde hier ein sehr langsamer Umsatz zu einem definierten Produkt beobachtet. Um die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen, wurde folgend bei Raumtemperatur gerührt (72 Stunden). Hier konnte vollständiger Umsatz des Startmaterials beobachtet werden. Neben 33 % des gewünschten Produktes bildeten sich nicht weiter aufgeklärte Nebenprodukte.³⁹

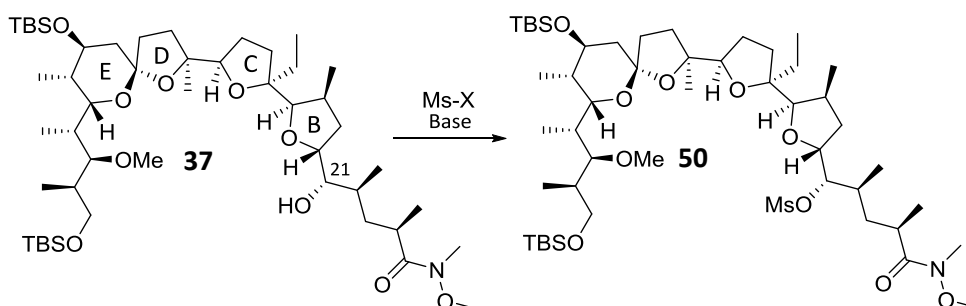


Abbildung 3.7.1: Versuche zur Mesylierung des C-21 Alkohols in Verbindung **37**.

Um die Bildung der Nebenprodukte zu unterdrücken, wurden die folgenden Reaktionen wieder bei 0 °C durchgeführt. Eine Erhöhung des Basenanteils auf 7.5 Äquivalente ergab eine Ausbeuteerhöhung um lediglich 12 % auf 45 %. Die relativ schlechten Ausbeuten und langen Reaktionszeiten wurden auf die sterische Hinderung des Alkohols zurückgeführt. Daher wurde als nächstes versucht, mittels des reaktiveren Methansulfonsäureanhydrids das Mesylat einzuführen, wobei Pyridin als Base verwendet wurde. Dieser Versuch führte innerhalb von einer Stunde zur kompletten Zersetzung des Startmaterials.

³⁹ Es wurden sieben weitere Spots auf der DC-Platte detektiert.

Tabelle 3.7.1: Untersuchungen zur Bildung des Mesylates **50**.

| Eintrag | Reagenz | Base | Lösungsmittel | T \ [°C] | t \ [h] | Ausbeute \ [%] |
|---------|-----------------------------|-----------------|---------------|----------|---------|-----------------|
| 1 | MsCl (4.8 Äq.) | TEA (5 Äq.) | DCM | 0 → RT | 72 | 33 |
| 2 | MsCl (5 Äq.) | TEA (7.5 Äq.) | DCM | 0 | 16 | 45 |
| 3 | (Ms) ₂ O (2 Äq.) | Pyridin (5 Äq.) | DCM | 0 | 1 | Zers. |
| 4 | MsCl (2 Äq.) 10 % DMAP | Pyridin (5 Äq.) | DCM | RT | 72 | <5 ^a |
| 5 | MsCl (5 Äq.) 10 % DMAP | - | Pyridin | RT | 3 | 91 |

a) Bestimmt mittels DC-Platten-Analyse.

Der Einsatz von 5 Äquivalenten Pyridin mit Mesylchlorid bei Raumtemperatur zeigte keinen Umsatz, auch die Zugabe von katalytischen Mengen DMAP (4-(Dimethylamino)-pyridin) zur Aktivierung des Mesylchlorides führte nach 72 Stunden lediglich zu einem sehr niedrigen Umsatz⁴⁰ zum gewünschten Produkt. Neben dem gebildeten Produkt war lediglich nicht umgesetztes Startmaterial zu erkennen. Dies zeigte, dass es unter den deutlich milderen Bedingungen, mit Pyridin als schwacher Base, zu keiner Bildung von Neben- und Zersetzungsprodukten kam.

Daher wurde als nächstes auf eine zusätzliche Base verzichtet und Pyridin als Lösungsmittel verwendet. Dies stellt eine weitere Standardmethode zur Einführung von Sulfonsäureestern dar.^[85] Zunächst wurde die Reaktion bei 0 °C durchgeführt. Hier wurde nach einer Stunde kein Umsatz festgestellt. Nach Zugabe von 10 % DMAP konnte eine langsame Produktbildung beobachtet werden. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur schritt die Reaktion zügig voran, sodass nach drei Stunden ein vollständiger Umsatz zu beobachten war. Die Reaktion verlief ohne die Bildung nennenswerter Mengen an Nebenprodukten. Es konnte nach Aufarbeitung das Produkt mit einer sehr guten Ausbeute von 91 % isoliert werden. Tabelle 3.7.1 fasst die erhaltenen Ergebnisse zusammen.

3.7.2 Versuche zur Bromsubstitution

Die nucleophile Substitution des Mesylates **50** wurde zunächst mit Bromid untersucht. Basierend auf Arbeiten von *Cahiez et al.*^[86] fiel die Wahl des Lösungsmittels hier auf THF, da in diesem Eli-

⁴⁰ Sehr ‚blasser‘ Spot auf DC-Platte, Ausbeute schätzungsweise unter 5 %.

minierungsreaktionen des eingeführten Halogenides, im Gegensatz zu den sonst gängigen stark polaren aprotischen Lösungsmitteln (Aceton, DMSO, DMF), unterdrückt werden.

Es wurde für mehrere Tage bei 65 °C mit 2-4 Äquivalenten Lithiumbromid gerührt. Hierbei wurde kein Umsatz zu einem definierten Produkt beobachtet, lediglich eine mit der Zeit fortschreitende thermische Zersetzung des Substrates. Der Versuch, der Reaktionslösung nur kurzzeitig mit Hilfe von Mikrowellenstrahlung thermische Energie zuzuführen, führte zur kompletten Zersetzung des Startmaterials.⁴¹

Während der Untersuchungen zur Substitution mit Bromid wurde eine weitere Methode zur Öffnung des THF-Ringes, die direkt von Mesylaten ausgeht,^[87] gefunden. Da die Bromidsubstitution zu diesem Zeitpunkt nicht erfolgsversprechend war, wurde an dieser Stelle der Synthese zunächst von weiteren Optimierungen abgesehen, in Kapitel 0 (Seite 83) wird sich mit der Problematik der Halogenfunktionalisierung des Monensin-Gerüsts eingehender befasst.

⁴¹ Bedingungen: 20 min, 85 °C, max. 300 W.

3.8 Versuche der reduktiven Ringöffnung mit Einelektronen-Reduktionsmitteln

Die bereits in Kapitel 3.7.2 erwähnte Publikation^[87] befasst sich mit der Synthese eines 1:1-Gemisches von 4Z- und 4E-Nonenol **52**. Bei dem Versuch, dieses ausgehend von einem 65:35 Diastereomergemisch des THF-Mesylyls **51** mittels Einelektronenreduktion darzustellen, fanden *Fernández und Henández*, dass dieses nicht wie vermutet gebildet wurde. Es wurde vielmehr ein 65:35 E/Z-Gemisch erhalten. Die Substitution des Mesylates gegen Thiophenolat unter S_N2 -Bedingungen (d.r.: 35:65) und folgende Einelektronenreduktion zeigte, dass genau das entgegengesetzte E/Z-Gemisch gebildet wurde.

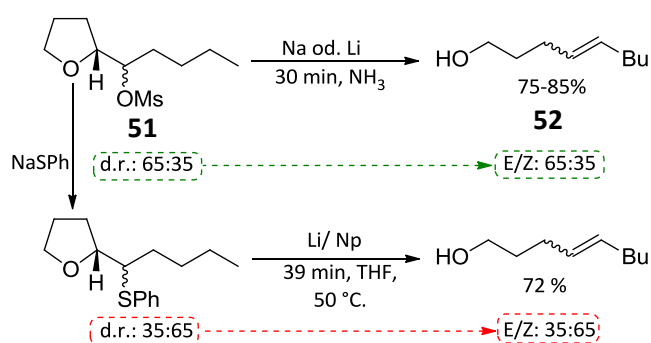


Abbildung 3.8.1: Ergebnisse der Arbeiten von *Fernández und Henández*.^[87]

Offensichtlich verläuft die Eliminierung, sobald sich das Carbanion gebildet hat, so schnell, dass dieses nicht die Möglichkeit hat zu isomerisieren und sich aus einem Diastereomer somit stereospezifisch die entsprechende Doppelbindung aus einer antiperiplanaren Konformation ergibt.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde das Mesylat **50** Einelektronen-Reduktionsbedingungen unterworfen. Als Reagenz wurde zunächst Lithium-di-*tert*-butylbiphenylat⁴² (Li/dtbbp) verwendet, da dieses leichter in der Handhabung und besser dosierbar ist als die in der Publikation verwendeten *Birch*-Bedingungen^[88] (Abbildung 3.8.1, oben).

Die Reaktion des Mesylates **50** mit 30 Äquivalenten Li/dtbbp bei -78 °C zeigte nach 30 Minuten vollständigen Umsatz des Startmaterials zu einem definierten Produkt. Die Analyse des ¹H-NMR Spektrums (siehe Abbildung 3.8.2) zeigte allerdings, dass nicht das gewünschte Produkt, sondern

⁴² Wurde frisch dargestellt: Es wurden 532.8 mg (2 mmol, 1 Äq.) 4,4'-Di-*tert*-butylbiphenyl in einem ausgeheizten Schlenk-Rohr in 10 ml absolutem und entgastem THF vorgelegt. Unter Stickstoffgegenstrom wurden 20.8 mg (3 mmol, 1.5 Äq.) Lithiumgranalien, welche vorher plattgewalzt, in Methanol getaucht und mit abs. THF abgespült wurden, hinzugegeben. Das Gefäß wurde verschlossen und für 30 Minuten in ein Ultraschallbad gehängt. Die entstandene tiefblaue 0.2M Lösung von Li/dtbbp wurde direkt eingesetzt.

das Monomethylamid **53** dargestellt wurde. Diese Vermutung wurde durch ^{13}C - und Korrelationspektren sowie durch ESI-MS Untersuchungen gestützt.

Es ist davon auszugehen, dass das *N*-Alkoxyamid durch das stark basische Reagenz zersetzt wurde. Eine solche Reaktivität des *Weinreb*-Amides wurde bereits von *Graham et al.* gefunden.^[89] *Graham* beschrieb, dass starke, sterisch gehinderte Basen in der Lage sind, ein Proton der Methoxygruppe zu abstrahieren, woraufhin Formaldehyd und das entsprechende Amid Ion gebildet werden (siehe Abbildung 3.8.3).

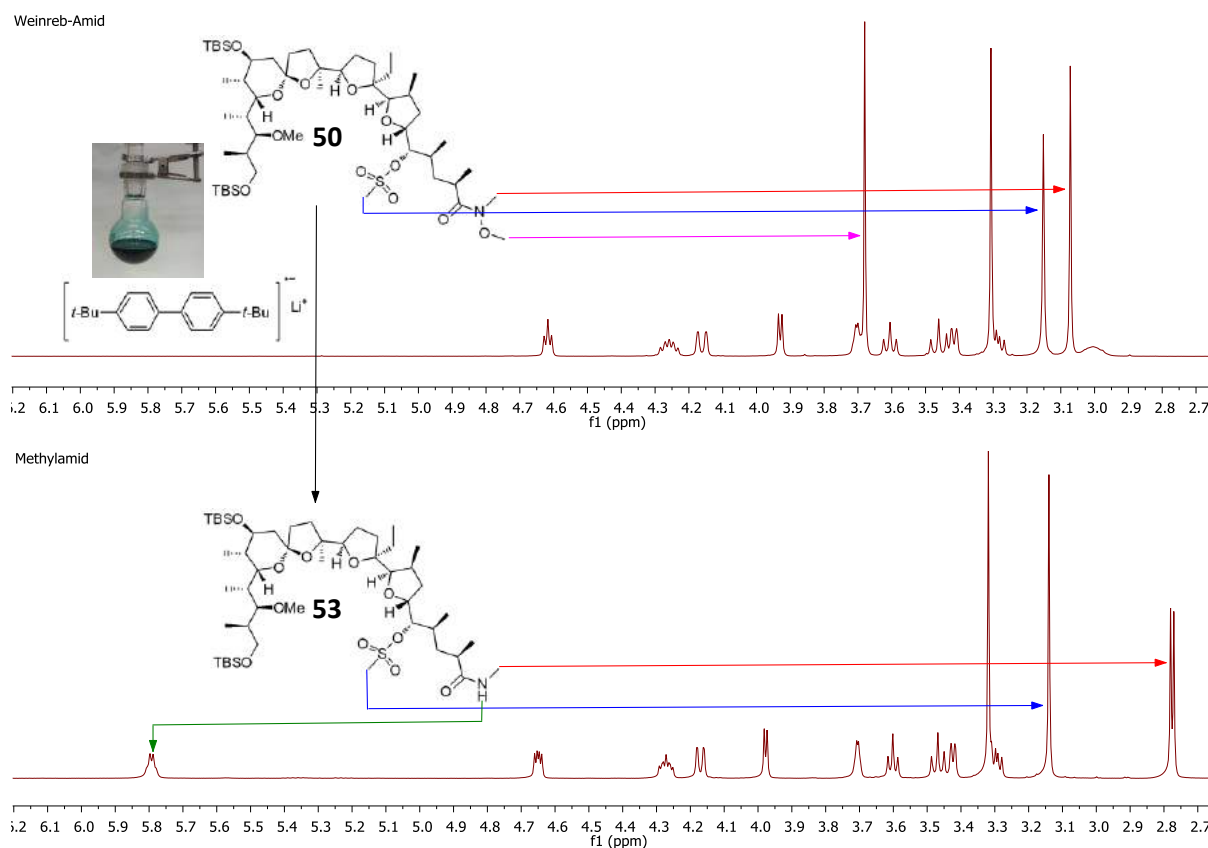


Abbildung 3.8.2: Reaktion des *Weinreb*-Amides **50** (oben) mit Li^+ /dtbbp zum Monomethylamid **53** (unten), mit Zuordnung der entscheidenden Signale im ^1H -NMR-Spektrum.

Da die Zersetzung des *Weinreb*-Amides deutlich bevorzugt vor der Reduktion des Mesylates war, schloss dies weitere Versuche der reduktiven Ringöffnung mit Einelektronen-Reagenzien an Substrat **50** aus.

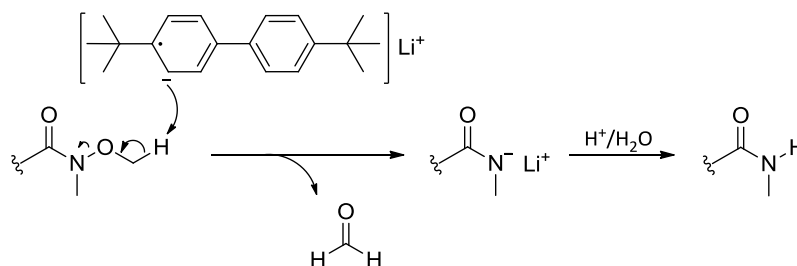


Abbildung 3.8.3: Mechanismus der Reduktion des *Weinreb*-Amides durch das basische Li/dtbbp.

Aufgrund der hohen Toleranz gegenüber den restlichen im Substrat befindlichen funktionellen Gruppen, der schnellen Reaktionszeiten und der sauberen Umsetzung während der Reaktion sollte diese Synthesestrategie aber dennoch weiterverfolgt werden. Es wurde beschlossen, das *Weinreb*-Amid an C-25 durch ein Dimethylamid zu ersetzen. Dieses sollte die beim *N*-Alkoxyamid beobachtete Nebenreaktion nicht eingehen. Weiterhin bestand hier ebenso die Möglichkeit dieses mit z. B. Methyllithium zum Methylketon umzusetzen,^[41] was für die Synthese von 3-*O*-Methyl-Premonensin und der anderen Zielmoleküle entscheidend war.

3.8.1 Synthese des 21-*O*-Mesyl-Dimethylamides 55

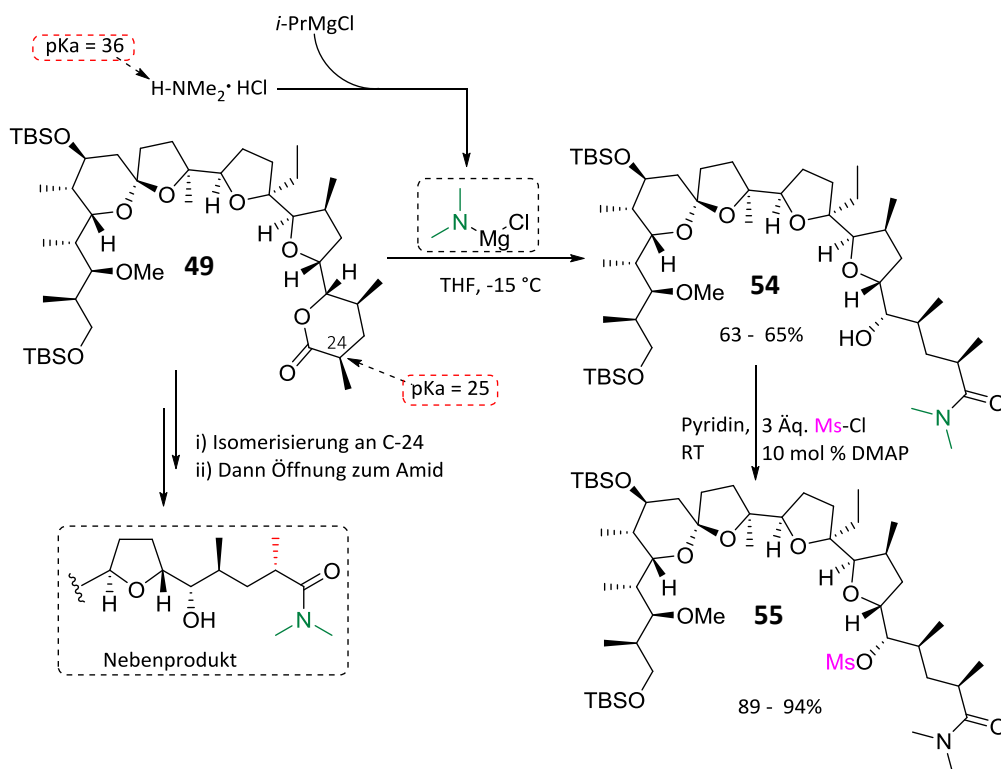


Abbildung 3.8.4: Darstellung des 21-*O*-Mesyl-Dimethylamides 55.

Zur Synthese des variierten Substrates 55 wurde auf die vorher optimierten Methoden zurückgegriffen. Ausgehend vom Lacton 49 konnte mit Dimethylammoniumchlorid und *iso*-Propylmag-

nesiumchlorid das Dimethylamid **54** in einer Ausbeute von 63 % (17.6 mmol – Ansatz) – 65 % (2.5 mmol – Ansatz) erhalten werden. Die geringere Ausbeute im Gegensatz zur Synthese des *Weinreb*-Amides **37** war vor allem darauf zurückzuführen, dass hier ein schwer abtrennbares Nebenprodukt entstand, das die säulenchromatographische Reinigung erschwerte, sodass es hier zu Verlusten durch Mischfraktionen kam.

Dieses Nebenprodukt wurde bei der Synthese des *Weinreb*-Amides **37** nicht beobachtet. Die Vermutung liegt nahe, dass es sich hierbei um das an C-24 epimerisierte Diastereomer des Produktes handelt. Dieses lässt sich durch die deutlich höhere Basizität des Magnesiumdimethylamides erklären ($pK_a(\text{H-NMe}_2) \approx 36^{[90]}$). Dieses ist in der Lage das Proton in α -Position zur Carbonylfunktion ($pK_a \approx 25^{[91]}$) zu abstrahieren und somit das Stereozentrum an C-24 zu isomerisieren. Das bei der Synthese des *Weinreb*-Amides gebildete Magnesium-*N,O*-Dimethylhydroxylamid ist deutlich weniger basisch ($pK_a(\text{H-NMe(OMe)}) \approx 28^{43}$), und somit ist eine Abstraktion des α -Protons an C-24 weniger wahrscheinlich.

Bei der folgenden Darstellung des Mesylates **55** traten keine unerwarteten Probleme auf. Das gewünschte Produkt wurde unter den optimierten Bedingungen mit Ausbeuten zwischen 94 % (1 mmol – Ansatz) und 89 % (11.5 mmol – Ansatz) erhalten. Es wurde weiterhin gezeigt, dass die Menge des eingesetzten Mesylchlorides von 5 auf 3 Äquivalente ohne Umsatzeinbußen verringert werden konnte.

3.8.2 Reduktive Eliminierung an Substrat **55**

Am Dimethylamid **55** konnte wiederum die Öffnung des B-Ringes mittels reduktiver Öffnung untersucht werden.

Als erstes Reagenz wurde Lithium in Ammoniak verwendet, da auch *Fernández und Hernández* dies mit ihren Mesylatsubstraten verwendet hatten (siehe Abbildung 3.8.1, Seite 46). In einem ersten Versuch wurde ein großer Überschuss Lithium (ca. 100 Äq.) in Ammoniak bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ vorgelegt und danach das Produkt, gelöst in THF, hinzugeben. Es zeigte sich nach 30 Minuten, dass das Edukt komplett umgesetzt worden war. Es wurden mehrere Produkte erhalten, wobei das Hauptprodukt **56** in geringen Mengen (6 mg, 20 %) isoliert werden konnte. Eine ^1NMR -Analyse gab eindeutige Hinweise darauf, dass es gelungen war, den B-Ring reduktiv zu öffnen.⁴⁴ Allerdings zeigte das Spektrum auch mehrere Signale im Bereich 9.55–9.60 ppm, die zusammen zu

⁴³ Der pK_a wurde mit Hilfe des Programmes Marvin Sketch 6.1.0 von *ChemAxon Ltd* berechnet.

⁴⁴ Signal der Mesylat-Methyl Gruppe verschwunden, zwei neue Signale bei 5.2 und 5.4 ppm (jeweils 1H).

einem Proton integriert werden konnten. Es wurde hier vermutet, dass das Amid zum Aldehyd reduziert wurde. Dies ist eine bekannte Reaktion,^[92] allerdings nur in Gegenwart einer Protonenquelle, die bei diesem Experiment nicht extra hinzugegeben wurden und erst während der Aufarbeitung zum Einsatz kam (Ammoniumchlorid). Es wurde vermutet, dass hier während der Reaktion Feuchtigkeit in die Reaktionsapparatur eingedrungen ist und somit die Reduktion ermöglicht wurde.

In einem nächsten Versuch wurde das Produkt zunächst in einem Gemisch aus THF und Ammoniak bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgelegt und danach 30 Äquivalente Lithium hinzugegeben. Nach einer Stunde hatte sich ein definiertes Produkt gebildet, das nach Aufarbeitung⁴⁵ und Reinigung mittels Säulenchromatographie mit einer Ausbeute von 72 % erhalten werden konnte. Ein Vergleich mit Referenz-NMR-Spektren zeigte, dass sich anstatt des gewünschten Produktes, der de-mesylierte Alkohol **54** zurückgebildet hatte.

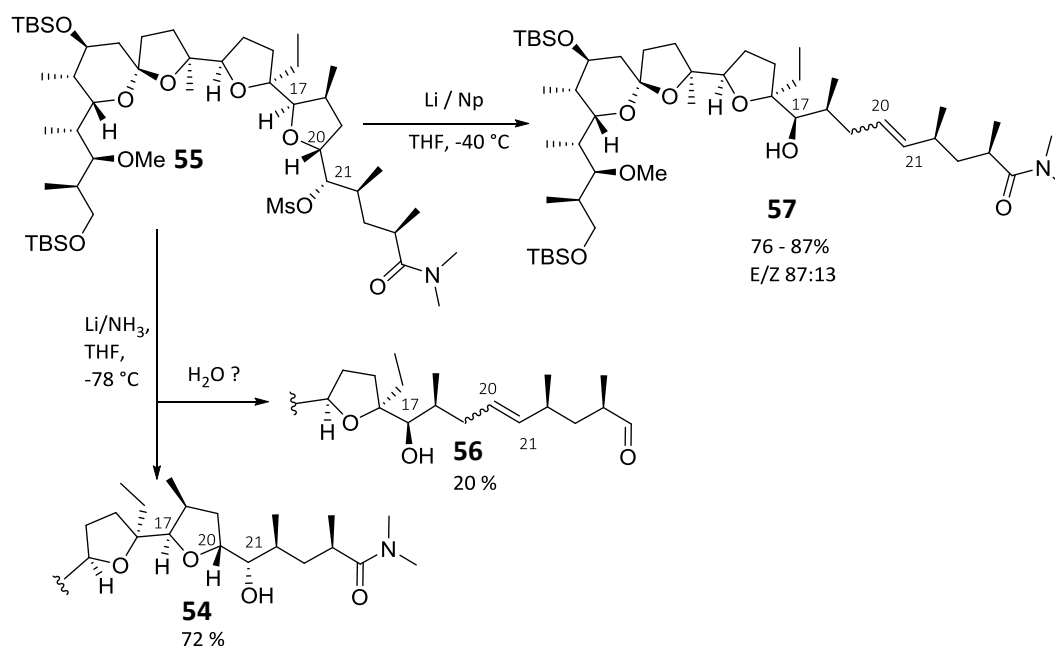


Abbildung 3.8.5: Untersuchungen zur reduktiven Öffnung des B-Ringes mittels Einelektronen-Reduktionsmitteln (Lithium in Ammoniak und Lithium-Naphthalenid).

Da es mit Lithium in Ammoniak nicht möglich schien, das gewünschte Produkt zu erhalten, wurde als nächstes Lithium-Naphthalenid (Li/Np) als Einelektronen-Reduktionsmittel verwendet. Dieses wurde ebenso von *Fernández und Hernández* für die weniger reaktiven Thiophenolat-Substrate (siehe Abbildung 3.8.1, Seite 46) bei höheren Temperaturen verwendet. Dieses Reagenz

⁴⁵ Es wurde mit Ammoniumchlorid versetzt, unter Erwärmen auf RT das Ammoniak verdampft, der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert.

hat gegenüber dem vorher verwendeten Li/dtbbp den Vorteil, dass es deutlich günstiger und leicht verfügbar ist.

Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen⁴⁶ konnte das gewünschte Produkt **57** in guten Ausbeuten von 76 % (2.9 mmol – Ansatz) – 87 % (0.025 mmol – Ansatz) erhalten werden. Als einziges Nebenprodukt konnten Spuren des demesylierten Eduktes **54** beobachtet werden.

Mittels ¹H-NMR Spektroskopie war es möglich, das Produkt als Doppelbindungsisomerenmisch zu identifizieren. So zeigte das Spektrum für das Proton an C-21 zwei isolierte Signale – ein Doppeldublett mit Kopplungen von 8.6 und 15.2 Hz, sowie ein Triplett⁴⁷ mit einer Kopplung von 10.4 Hz. Das Doppeldublett wurde der *E*-Doppelbindung zugeordnet, das Triplett mit der geringeren Kopplung der *Z*-Doppelbindung. Eine Analyse der Integrale ergab ein Isomerenverhältnis von 87:13 *E/Z* (siehe Abbildung 3.8.6).

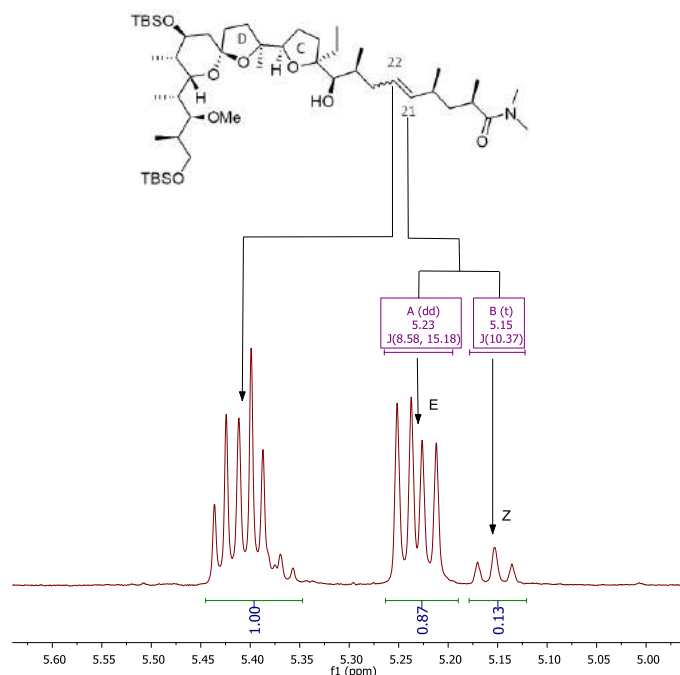


Abbildung 3.8.6: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR Spektrum von Verbindung **57** zur Bestimmung des Doppelbindungsisomerenverhältnisses.

Die Stereoselektivität der Reaktion entsprach dem vorher angenommenen Reaktionsmechanismus, der von einer schnellen Eliminierung ohne Isomerisierung des gebildeten Carbanions abläuft (siehe Abbildung 3.8.7). Die Eliminierung zur *Z*-Doppelbindung unter Inversion des

⁴⁶ Temperatur bei -40 °C, ab einer Temperatur von über -15 °C sind vermehrt Nebenreaktionen via DC zu beobachten. Optimierung der Bildung des Lithium-Naphthalenides (siehe Kapitel 6.3.14).

⁴⁷ Dieses Triplett ist aufgrund der chemischen Umgebung von H-21 nicht nicht erwartet worden. Offensichtlich sind im Fall der *cis* Δ^{20,21}-Bindung die vicinalen Kopplungen zu H-20 und H-22 gleich groß, sodass ein Triplett detektiert wird.

Anions über einen ungünstigeren Übergangszustand, wobei es hierbei zu einer Wechselwirkung der Methylgruppe an C-22 und dem THF-Ring kommt (siehe Abbildung 3.8.7). Prinzipiell wäre es auch möglich, dass hier eine *syn*-Eliminierung stattfindet. Diese benötigt allerdings eine hohe Aktivierungsenergie und verläuft über eine sterisch ungünstige ekliptische Konformation. Weiterhin konnten 1980 *Still* und *Streekumar* die vollständige Isomerisierung stabilisierter sekundärer α -Alkoxy-Organolithiumreagentien im Temperaturbereich von -30 – 0 °C beobachten,^[93] was ein weiteres Argument für die Annahme der Isomerisierung des Anions ist.

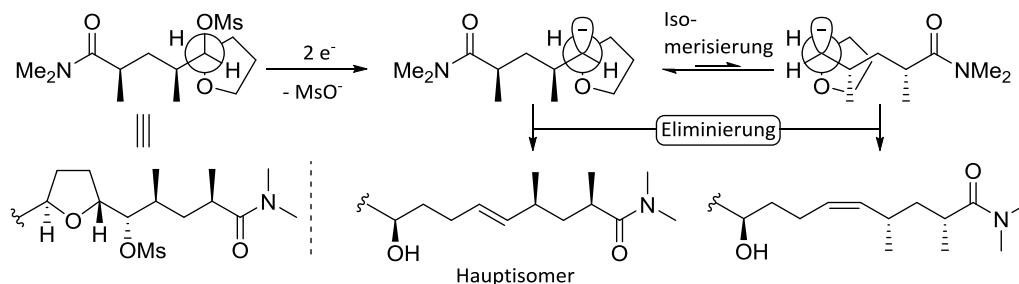


Abbildung 3.8.7: Betrachtung der Konformationen, aus denen durch Eliminierung das *E*- und *Z*-Isomer des Produktes 57 gebildet werden.

Untersuchungen zur Verbesserung des Isomerenverhältnisses

Mit dem Ziel, das Isomerenverhältnis weiter zu verbessern, wurden im weiteren Verlauf verschiedene Parameter dessen Beeinflussung untersucht.

Zunächst wurde die Temperatur auf -78 °C herabgesetzt, um die Bildung des thermodynamisch ungünstigeren *Z*-Produktes zu unterdrücken. Dies führte zu keinerlei Änderung der Ausbeuten und Produktverhältnisse.

Um den Lösungsmiteleinfluss zu untersuchen, wurde Diethylether als weniger koordinierendes Lösungsmittel gewählt. Hier verlangsamte sich die Reaktion, sodass nach 4 Stunden und kontinuierlichem Erwärmen von -78 auf -50 °C lediglich 31 % Ausbeute erhalten wurden. Das Isomerenverhältnis änderte sich auch hier nicht.

Weiterhin bestand die Vermutung, dass die gebildeten Metallkationen (Li^+) einen Einfluss, z.B. durch Koordination an Sauerstoffatome im Molekül, auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion hatten. Um diese Frage zu klären, wurde zum einen die Konzentration der Lithiumkationen durch überstöchiometrische Zugabe von trockenem Lithiumchlorid erhöht. Zum anderen wurden zwei Äquivalente, bezogen auf die zugesetzte Lithiummenge, *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (TMEDA), hinzugegeben, da bekannt ist, dass dieses starke Komplexe mit Lithium-

kationen eingeht^[94] und somit eine etwaige Interaktion der Kationen mit dem Substrat effektiv unterbinden sollte.

Beide Experimente lieferten ähnliche Ausbeuten wie zuvor und lediglich geringe Änderungen des Isomerenverhältnisses. Der leichte Anstieg des *E*-Doppelbindungsanteils bei überstöchiometrischen Mengen Lithiumchlorid könnte mit einer *Lewis*-sauren Aktivierung der Abgangsgruppe, dem THF-Ether, durch Lithiumkationen zusammenhängen. Diese würden unter Umständen den Eliminierungsschritt beschleunigen und so die Wahrscheinlichkeit einer Isomerisierung des angenommenen Carbanions verringern. Diese Annahme wird gestützt durch die Beobachtung, dass bei Zugabe von TMEDA nach zwei Stunden ein geringerer Reaktionsfortschritt zu verzeichnen war und 10 % weniger Produkt isoliert werden konnte – die Reaktion also langsamer verlief. Diese Ergebnisse liefern allerdings lediglich einen Hinweis, da die Isomerenverhältnisse mittels Standard-¹H-NMR-Methode bestimmt wurden, die selber eine Messungengenauigkeit von ungefähr 5 % hat. Die Ergebnisse liegen demnach innerhalb dieses Messfehlers.

Tabelle 3.8.1 fasst diese Ergebnisse zusammen und vergleicht sie mit den vorher gefundenen Bedingungen (Eintrag 1).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es nicht möglich war, die Bedingungen so zu optimieren, dass eine wesentliche Verbesserung hin zu einem reinen *E*-Produkt beobachtet werden konnte. Die zunächst gefundenen Bedingungen schienen weiterhin am praktikabelsten und wurden somit folgend in der Synthese angewandt. Da sich die Doppelbindungsisomere nicht zufriedenstellend mittels Säulenchromatographie trennen ließen, wurde Verbindung **57** als Isomeregemisch weiter eingesetzt, in der Hoffnung, dieses auf einer Folgestufe auftrennen zu können.

Tabelle 3.8.1: Untersuchungen zur Verbesserung des Doppelbindungs-Isomerenverhältnisses.

| Eintrag | Lösungsmittel | T \ [°C] | t \ [h] | Additiv | Ausbeute / Isomerenverhältnis (<i>E</i> : <i>Z</i>) |
|---------|-------------------|-----------|---------|--------------------|--|
| 1 | THF | - 40 | 2 | - | 80 % (86:14) |
| 2 | THF | -78 | 2 | - | 78 % (83:17) |
| 3 | THF | -78 | 2 | TMEDA ^a | 66 %, 81 % brsm (87:13) |
| 4 | THF | -78 | 2 | LiCl ^b | 76 % (89:11) |
| 5 | Et ₂ O | -78 → -50 | 4 | - | 31 % (84:16) |

a) 2 Äq. bezogen auf die eingesetzte Li/Np – Menge. b) Überschuss (48 Äq. auf das Substrat bezogen).

3.9 Versuch des sequentiellen Aufbaus des Premonensin-Gerüsts

Da eine verlässliche Methode zur reduktiven Öffnung der THF Ringe gefunden war, bestand die nächste Überlegung darin, alle Ringe in einer Eintopf-Prozedur zu öffnen. Die Idee war, das nach der Öffnung zunächst gebildete Alkoholat direkt mit Mesylchlorid abzufangen und mit Lithium-Naphthalenid einer weiteren reduktiven Ringöffnung zu unterwerfen.

Insofern wurde zunächst Mesylat **55** zum geöffneten Produkt **57** umgesetzt. Danach wurde unter Inertbedingungen ein Überschuss Mesylchlorid hinzugegeben. Es konnte lediglich ein Umsatz des zuvor als Nebenprodukt gebildeten Alkohols **54** zum Mesylat **55** beobachtet werden. Auch nach dreistündigem Erhitzen unter Rückfluss konnte keine Bildung eines neuen Produktes beobachtet werden. Dies lag wahrscheinlich an der hohen sterischen Hinderung des Hydroxylates an C-17.

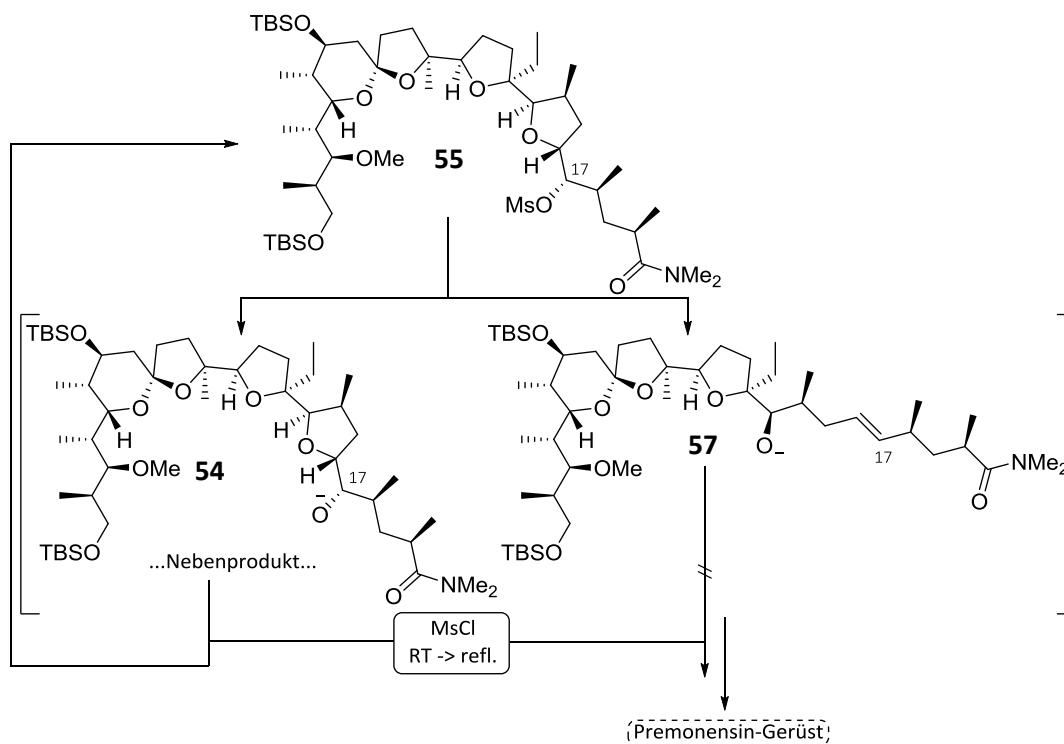


Abbildung 3.9.1: Versuch eines sequenziellen Aufbaus des Premonensin-Gerüsts: Öffnung zum Hauptprodukt **57** und anschließendes Abfangen des Alkoholats mit Mesylchlorid. Lediglich die Reaktion des Nebenproduktes **54** zurück zum Startmaterial **55** wurde beobachtet.

3.10 Darstellung des Mesylates **58** und Öffnung des C-Ringes

Da es auf dem in Kapitel 3.9 beschriebenen Weg nicht möglich war, das Polyengerüst des Premo-nensins (**6**) aufzubauen, musste dies schrittweise geschehen. Insofern bestanden die nächsten Schritte darin, den nach der Öffnung des B-Ringes erhaltenen Alkohol **57** in das entsprechende Mesylat **58** zu überführen und dies darauffolgend den vorher etablierten reduktiven Bedingungen zu unterwerfen.

Darstellung des Mesylates **58**

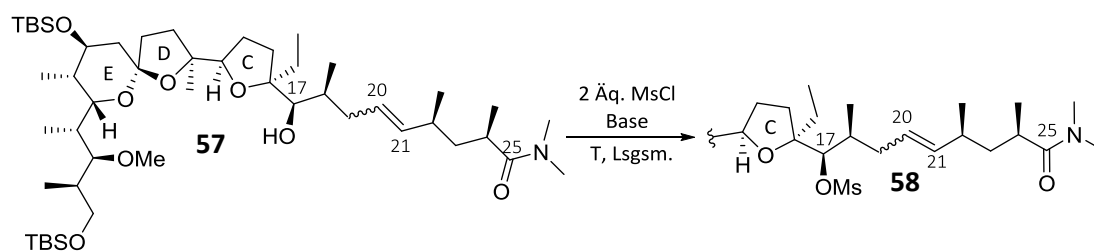


Abbildung 3.10.1: Synthese des Mesylates **58**.

An Substrat **57** wurde zunächst nochmal versucht das Mesylat mit Methylchlorid sowie zwei verschiedenen nicht nucleophilen Aminbasen (TEA, Hünig-Base^[95]) in DCM einzuführen. Wie zuvor schon am *Weinreb*-Amid **50** beobachtet, führten diese Versuche lediglich zu Zersetzung des Substrates. Es zeigte sich, dass auch in diesem Fall die zuvor gefundenen Bedingungen (siehe Kap. 3.7.1, Seite 43) zu den höchsten Ausbeuten führten.

Tabelle 3.10.1: Optimierung der Synthese des Mesylates **58**.

| Eintrag | Base / Katalysator | Lösungsmittel | t / [h] | T / [°C] | Ausbeute |
|---------|---------------------------------------|---------------|---------|----------|------------|
| 1 | TEA (4 Äq.) | DCM | 3 | RT | - |
| 2 | | | 72 | | Zersetzung |
| 3 | <i>i</i> -Pr ₂ NEt (4 Äq.) | DCM | 3 | RT | - |
| 4 | | | 72 | | Zersetzung |
| 5 | 5 % DMAP | Pyridin | 3 | RT | - |
| 6 | | | 72 | | 89 % |
| 7 | | | 24 | | 40 |

Die Reaktion lieferte nach 72 Stunden Rühren bei Raumtemperatur 89 % des gewünschten Produktes. Durch leichtes Erwärmen auf 40 °C konnte die Reaktionszeit auf 24 Stunden verringert werden, ohne dass es zu Ausbeuteverlusten kam. Tabelle 3.10.1 fasst die Ergebnisse zusammen.

Reduktive Öffnung des Mesylates **58**

Ausgehend vom Mesylat **58** wurde nun der nächste THF-Ring (Ring C) unter den vorher etablierten Bedingungen reaktiv geöffnet. Die DC-Analyse zeigte, dass sich zwei Produkte mit sehr ähnlicher Polarität bildeten.

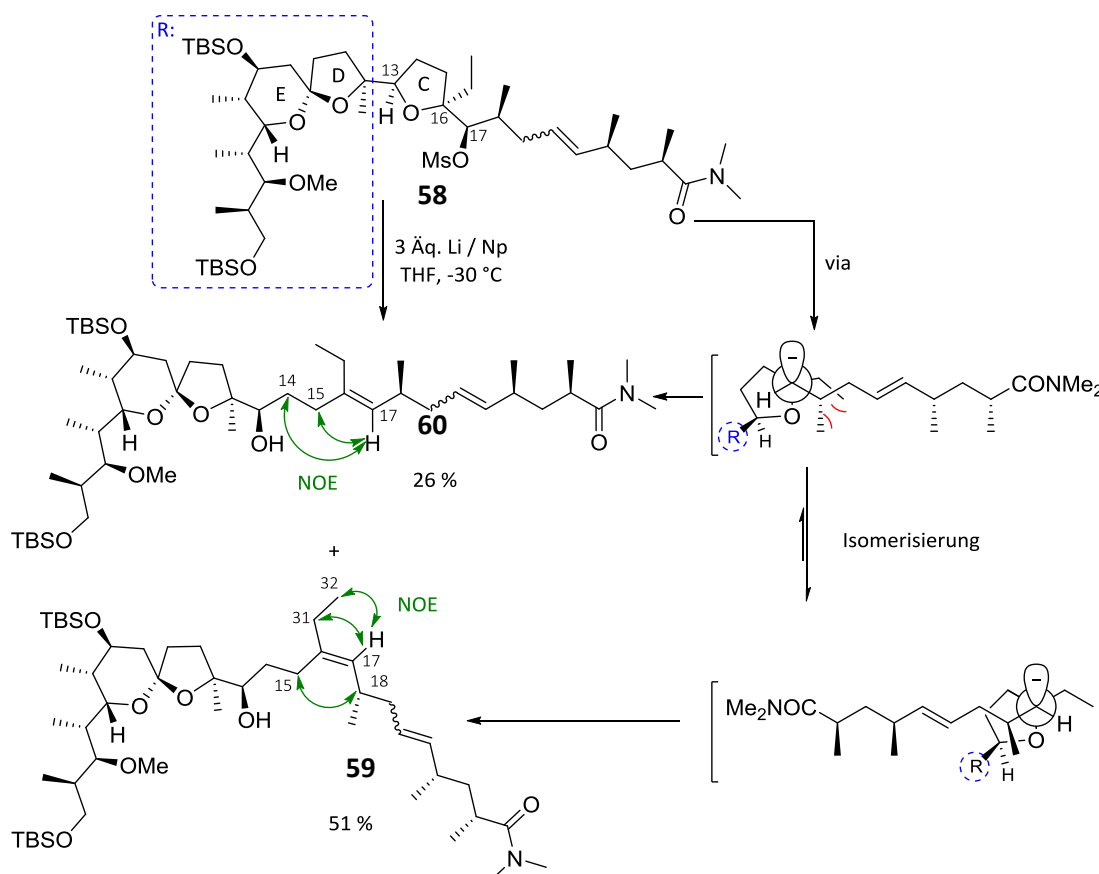


Abbildung 3.10.2: Öffnung des C-Ringes mittels reductiver Eliminierung.

Es war möglich, diese mittels sorgfältiger Säulenchromatographie relativ gut aufzutrennen. ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen sowie ESI-MS zeigten, dass es sich bei den beiden Verbindungen um die C-16/17 Doppelbindungsisomere des gewünschten Produktes handelte. Es konnte eine Gesamtausbeute von 80 % beider Isomere bestimmt werden. Durch Säulenchromatographie wurden 51 % des unpolaren Isomers und 26 % des polaren Isomers sowie weitere 3 % Mischfraktionen isoliert. Dies ergab ein isoliertes Isomenverhältnis von ungefähr 2:1. Es war nicht möglich, mittels ¹H-NMR-Spektroskopie ein genaueres Isomen-

Verhältnis aus dem Isomerengemisch zu bestimmen, da die H-16 Protonensignale der *trans*- und *cis*-Doppelbindung stark überlagern.⁴⁸

Mittels NOESY-NMR konnte das unpolarere Hauptprodukt klar dem *cis*-Isomer **59** zugeordnet werden. Es konnten hierfür NOE-Kontakte zwischen H-17 und H-31, H-17 und H-32 sowie zwischen H-15 und H-18 (siehe Abbildung 3.10.2) detektiert werden. Analog hierzu konnte das *trans*-Isomer **60** nachgewiesen werden. Hier konnten NOE-Kontakte zwischen H-17 und H-14 sowie H-15 detektiert werden

Die Bildung des hier bevorzugten *cis*-Isomers **59** stimmt nicht mit dem erwarteten Eliminierungsmechanismus überein. Wenn man davon ausgeht, dass sich aus dem Mesylat ohne Inversion des Stereozentrums an C-17 die Doppelbindung mittels Eliminierung bildet, hätte in diesem Fall die *trans*-Doppelbindung entstehen müssen. Da diese hier nur das Minderprodukt darstellte, musste das intermediäre Anion isomerisiert sein.

Dieses ist mit einer ungünstigen räumlichen Anordnung der Ethylgruppe an C-16 und der Methylgruppe an C-18 im Übergangszustand zur *trans*-Doppelbindung zu erklären (siehe Abbildung 3.10.2).

⁴⁸ δ (*trans*H) = 4.90 ppm, δ (*cis*H) = 4.92 ppm.

3.11 Mesylierung der Verbindung 59 und Versuche zur reduktiven Öffnung des D-Ringes

Da die Abfolge von Mesylierung der jeweiligen Hydroxygruppe mit folgender reduktiver Eliminierung bei den Ringen B und C erfolgreich verliefen, wurde dieser Ansatz auch verwendet, um den letzten Ring (Ring D) zu öffnen und so das gewünschte Polyengerüst aufzubauen.

Mesylierung des *cis*-Substrates 59

Bei der Öffnung des C-Ringes wurde doppelt so viel Produkt mit *cis*- $\Delta^{16,17}$ -Bindung dargestellt. Deshalb wurde mit Verbindung 59 zunächst die Ringöffnung untersucht. Die Mesylierung des Alkohols an C-13 verlief unter den vorher gefundenen Bedingungen⁴⁹ innerhalb von zweieinhalb Stunden erfolgreich. Das Produkt 61 konnte mit einer Ausbeute von 91 % isoliert werden. Im Zuge der Reinigung mittels Säulenchromatographie konnten weitere Teile des *cis*- $\Delta^{20,21}$ -Bindungsisomers entfernt werden, sodass im vorliegenden Produkt das Isomerenverhältnis auf 19:1 (*trans*:*cis*) der $\Delta^{20,21}$ -Bindung verbessert werden konnte.

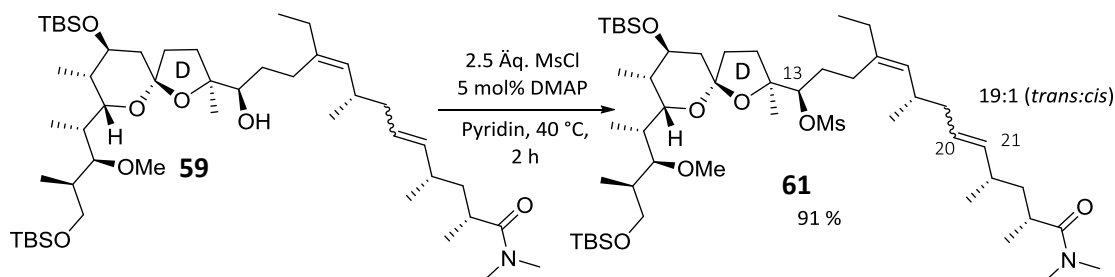


Abbildung 3.11.1: Darstellung des Mesylates 61.

Versuch der reduktiven Öffnung

Ausgehend von Substrat 61 wurden verschiedene Versuche unternommen, um Ring D reduktiv zu öffnen.

Als erstes wurden die etablierten Reaktionsbedingungen, Lithium-Naphthalenid in THF bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, eingesetzt. Dies führte nach zwei Stunden zu einer komplexen Produktmischung, die säulenchromatographisch nicht auftrennbar war. Es konnten allerdings Mischfraktionen abgetrennt werden,⁵⁰ die das Hauptprodukt enthielten. Eine Analyse dieser mittels ESI-MS zeigte, dass es sich nicht um das gewünschte Produkt handelte. Es konnten allerdings ein Molekülion mit $m/z = 1002.7376$ gefunden werden. Dies gab einen Hinweis darauf, dass die zunächst ge-

⁴⁹ 2.5 Äq. Mesylchlorid, 5 mol% DMAP in Pyridin, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

⁵⁰ Ca. 30 % Ausbeute bezogen auf die Masse.

wünschte Reaktion stattgefunden hatte. Allerdings schien die Reaktion nicht auf dieser Stufe stehengeblieben zu sein. Die gefundene Masse deutete darauf hin, dass darüber hinaus das gebildete Halbacetal reduziert und anschließend ein Dihydronaphthylrest addiert wurde.

Es ist möglich, dass zum einen das gebildete stabile Ketylradikal direkt von einem Naphthylradikal anion abgefangen wird. Genauso ist es möglich, dass Radikal-Cyclisierungen mit den räumlich nahen Doppelbindungen initiiert wurden. Das hieraus entstandene Radikal könnte wiederum von einem Naphthylradikal anion abgefangen werden oder eine weitere Cyclisierung eingehen.

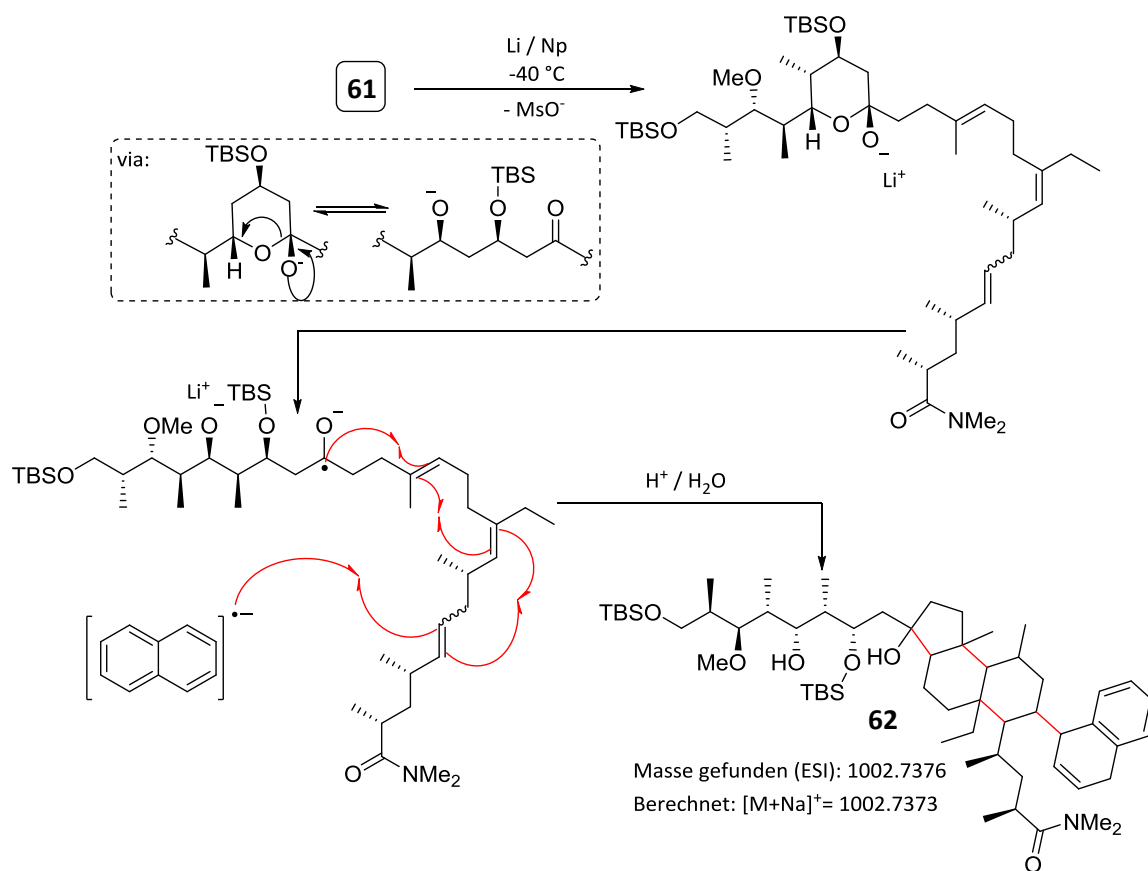


Abbildung 3.11.2: Reduktive Öffnung des Mesylates, sowie mögliche Folgereaktionen mittels Reduktion des Halbacetals zum Ketylradikal und anschließender Cyclisierung zu einem möglichen Produkt **62**.

In Abbildung 3.11.2 ist eines der vielen möglichen Produkte **62** abgebildet. Dieses würde sich aus konsekutiven 5-*endo*-trig und zwei 6-*endo*-trig Cyclisierungen aufbauen. Gemäß den *Baldwin*-Regeln^[96] sind die 6-*endo*-trig Cyclisierungen stereoelektronisch begünstigt und somit erlaubt. Dies gilt nicht für den 5-*endo*-trig Ringschluss,^[97] laut der *Baldwin*-Regeln müsste hier die 4-*exo*-trig Cyclisierung stattfinden. Da dieser aber reversibel ist und die Bildung des Fünfringes sowie des besser stabilisierten tertiären Radikals thermodynamisch stark begünstigt ist,^[98]

wurde bei diesem Vorschlag davon ausgegangen, dass zuerst zum Fünfring cyclisiert wird, gefolgt von zwei Sechsringschlüssen. Der Abbruch der radikalischen Cyclisierung würde das Abfangen des sekundären Radikals durch ein Naphthylradikalanion darstellen. Auf diese Weise könnte das stabile Gerüst aus annelierten Fünf- und Sechsringen entstehen.

Allerdings sind andere Cyclisierungsmuster genauso denkbar wie die Bildung verschiedener Diastereomere. Da die Cyclisierungen redox-neutral sind, haben alle möglichen Produkte dieselbe Masse. Diese Überlegungen würde die große Menge ähnlich polarer Produkte erklären, die mittels DC beobachtet wurden und im ESI-MS-Spektrum eine definierte Masse zeigten.

Da offensichtlich die Verwendung von Lithium-Naphthalenid zur ‚Überreduktion‘ des Substrates führte, wurde als nächstes Samariumdiodid⁵¹ als Reduktionsmittel eingesetzt. Dieses hat den Vorteil, dass es zum einen deutlich milder und zum anderen durch seine höhere Oxidationsstabilität (im Vergleich zu Lithium-Naphthalenid) besser zu dosieren ist. So war es möglich, exakt zwei Äquivalente einzusetzen, um eine mögliche Reduktion des Halbacetals zu unterdrücken. Eine Reaktion für drei Stunden bei -30 °C und danach für 12 Stunden bei Raumtemperatur zeigte keinen Umsatz. Beim Erhitzen auf 50 °C zeigte sich dann rascher Umsatz zu einem ähnlich komplexen Gemisch, wie vorher mit Lithium-Naphthalenid beschrieben.

Als letztes wurde Lithium-di-*tert*-butylbiphenylat als Reduktionsmittel verwendet. Da das dtbbp-Radikalanion mit seinen zwei *tert*-Butyl Gruppen sehr stark sterisch abgeschirmt ist, bestand die Hoffnung, dass dieses zwar Elektronen überträgt, aber nicht an das Substrat addiert.

Die Reaktion wurde bei -35 °C durchgeführt. Nach zwei Stunden wurde auch hier eine Zersetzung beobachtet und die Reaktion abgebrochen. Neben 28 % reisoliertem Startmaterial konnten zwei weitere deutlich unpolare Nebenprodukte **63** und **64** isoliert werden. Analyse der hochauflösenden Masse sowie der Vergleich der ¹³C- und HSQC-NMR-Spektren legten den Schluss nahe, dass hier nicht die gewünschte Reaktion abgelaufen war, sondern das Amid reduziert wurde und auf die nächstgelegene (C-20/21) Doppelbindung cyclisiert ist. Darüber hinaus war beim Produkt **63** der Alkohol an C-13 demesyliert; in Produkt **64** war das Mesylat noch vorhanden. Das hieraus entstandene Halbaminale eliminierte während der wässrig-sauren Aufarbeitung

⁵¹ Wurde frisch dargestellt: 82.5 mg (0.55 mmol, 1 Äq.) Samarium und 77.5 mg (0.275 mmol, 0.5 Äq.) frisch gereinigtes Diodethan wurden in einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. Danach wurden unter Rühren 2.75 ml abs. THF hinzugegeben und über Nacht gerührt. Es resultierte eine 0.2M Samariumdiodid-Lösung, die direkt eingesetzt werden konnte. (Diodethan wurde wie folgt gereinigt: 25 g Diodethan wurden in 450 ml Diethylether gelöst und mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung dreimal gewaschen, die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.).^[99]

unter Abspaltung von Dimethylamin zum Keton. Abbildung 3.11.3 stellt den postulierten Mechanismus dar.

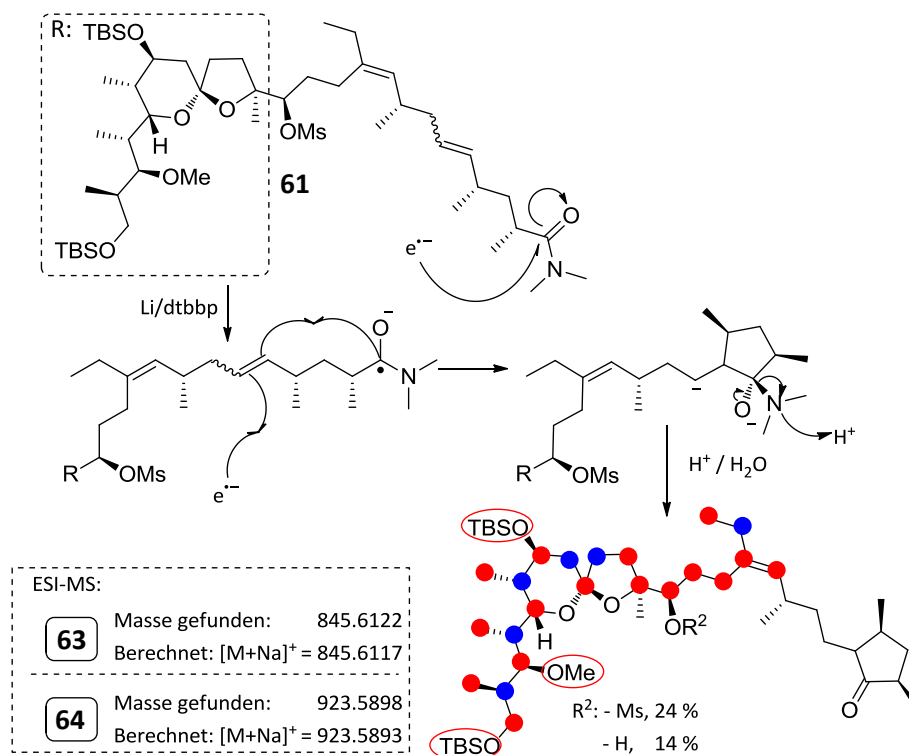


Abbildung 3.11.3: Vermuteter Mechanismus zur Bildung der Produkte **63** und **64**. Rote Punkte in der Struktur markieren Kohlenstoffatome, welche mittels direktem Vergleich der ¹³C-NMR-Spektren zugeordnet werden konnten, blaue Punkte markieren Kohlenstoffe welche, mittels Vergleich von HSQC-Spektren zugeordnet wurden (siehe Abbildung 3.11.4).

Die Zuordnung der NMR-Spektren⁵² zu den Strukturen von **63** und **64** erfolgte wie oben angedeutet über den Vergleich des ¹³C-NMR-Spektrums von Verbindung **63** sowohl mit dem des Eduktes **61** als auch der C-13 Hydroxy-Verbindung **59**. Im ¹³C-Abgleich konnte direkt gefunden werden, dass die $\Delta^{20,21}$ -Bindung im vorliegenden Molekül nicht mehr vorhanden war. Mittels weiterer Abgleiche der ¹³C-Spektren konnten die in Abbildung 3.11.3 mit roten Punkten markierte Positionen nachgewiesen werden. Die blau markierten C-Atome konnten aufgrund der vielen Signale im Bereich zwischen 32 und 42 ppm im Kohlenstoffspektrum nicht eindeutig über ihre charakteristische Verschiebung zugeordnet werden. Hier erfolgte die Zuordnung durch einen Vergleich der HSQC-Spektren. Diese Methode hat den Vorteil, dass man hier neben der Verschiebung im ¹³C-NMR Spektrum gleichzeitig die Verschiebungen im ¹H-Spektrum abgleichen kann. Dies ist vor allem hilfreich bei diastereotopen CH₂-Gruppen, da diese meist über eine

⁵² Die vollständigen ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sind in Anhang zu finden (Kap. 7.1.1, Seite 179).

charakteristische Signalaufspaltung verfügen. Abbildung 3.11.4 zeigt einen Ausschnitt der übereinandergelegten HSQC-Spektren der Verbindung **63** und dem Dimethylamid **59** als Referenzspektrum.

Insofern wurde nachgewiesen, dass das Gerüst des Startmaterials von C-1 bis einschließlich C-17 während der Reaktion erhalten geblieben ist.

Das Keton konnte aufgrund der geringen Substanzmenge nicht mittels NMR-Spektroskopie direkt nachgewiesen werden, allerdings wurden im ^{13}C -Spektrum zwei relativ stark Tieffeld-verschobene Signale detektiert: bei 44.9 und 56.3 ppm. Diese Verschiebungen sind charakteristisch für Kohlenstoffatome, die in α -Position zu Ketonen stehen.^[100] Zusammen mit der mittels ESI-MS bestimmten Masse und den vorher erhaltenen NMR-spektroskopischen Ergebnissen gibt es keine andere Möglichkeit der Strukturzuordnung als die eines cyclischen Ketons. Es konnte anhand der vorliegenden analytischen Daten allerdings abschließend weder geklärt werden, ob ein Fünf- oder Sechsring vorliegt, noch welche Konfiguration das Stereozentrum an C-21 hat. Die Struktur der Verbindungen **63** und **64** in Abbildung 3.11.3 ist demnach als ein analytisch gut abgesicherter Vorschlag zu sehen, nicht aber als komplett verifizierte Struktur.

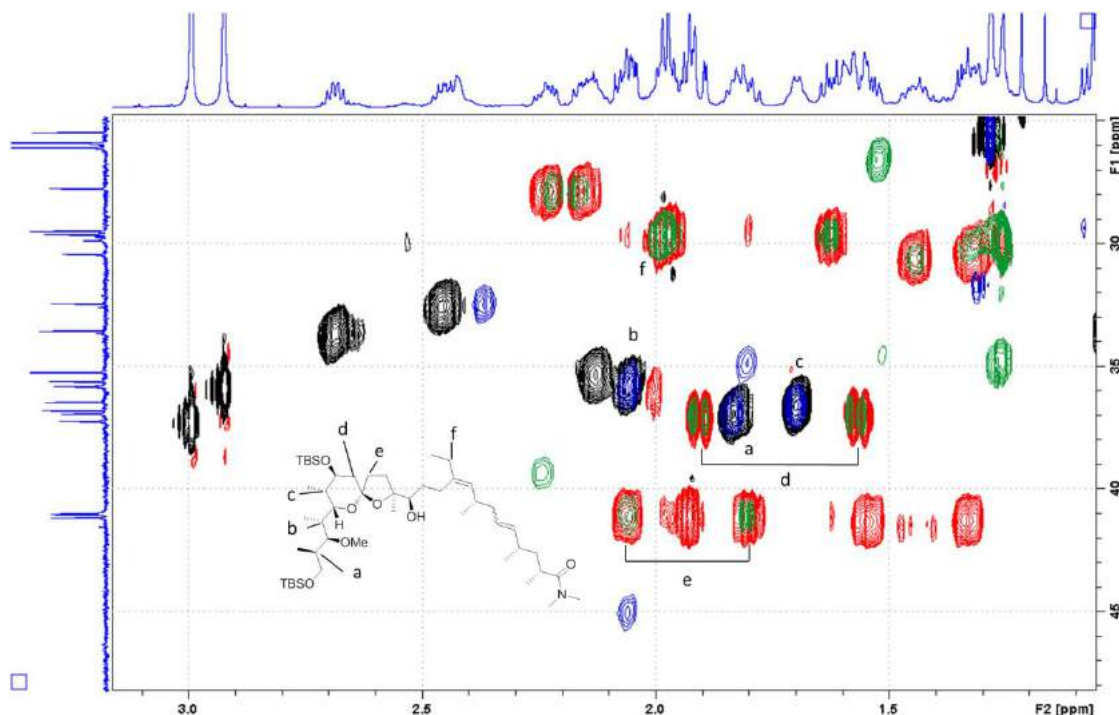


Abbildung 3.11.4: Verifizierung der Positionen C-2 (a), C-4 (b), C-6 (c), C-8 (d), C-10 (e) und C-31 (f) mittels Überlagerung der HSQC-Spektren vom Dimethylamid **59** (CH_2 -Gruppen: rote Kreuzpeaks; CH - und CH_3 -Gruppen: schwarze Kreuzpeaks) und der Verbindung **63** (CH_2 -Gruppen: grüne Kreuzpeaks; CH - und CH_3 -Gruppen: blaue Kreuzpeaks). Hier erkennt man die genauen Überlagerungen der entsprechenden Signale.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es nicht möglich war, den D-Ring mittels Einelektronen-Reduktionsmittel ausgehend vom entsprechenden Mesylat zu öffnen. Das Hauptproblem bestand hier in der Reduktion des durch Eliminierung entstehenden Halbacetals. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde auch die geplante Addition von Methyllithium an das Dimethylamid zum Schluss der angedachten Syntheseroute als problematisch eingeschätzt. Hier wäre es nötig gewesen das Halbacetal temporär zu schützen, um die Methyladdition an das sich im Gleichgewicht befindende Keton zu vermeiden. Der sich ansonsten hierbei bildende tertiäre Alkohol könnte nicht mehr in die gewünschte Zielverbindung 3-O-Methyl-Premonensin (**12**) überführt werden. Folgend wurde untersucht ob sich dieser unökonomische Extraschritt vermeiden ließe. Dies sollte durch mildere Reduktionsbedingungen erreicht werden, bei denen der D-Ring in Anwesenheit des Ketons reaktiv geöffnet werden sollte. Diese Untersuchungen werden ab Kapitel 3.15 (Seite 80) weiter beschrieben.

Zunächst wurde allerdings versucht, die Umsetzung des Amides zum Methylketon zu realisieren und wie geplant im Zuge dessen auch die ersten Zielmoleküle dieser Arbeit darzustellen.

3.12 Darstellung der Methylketone aus den Dimethylamiden

Die Methylketone sollten mittels Addition von Methyllithium (oder einer anderen Organometallspezies) an das jeweilige Dimethylamid dargestellt werden. Es ist bekannt, dass bei diesen Reaktionen, ähnlich wie es bei *Weinreb*-Amiden der Fall ist, die Addition auf der Stufe des Ketons stehen bleibt. Dies konnte bereits 1956 von *Evans*^[101] und drei Jahre später von *Izzo* und *Safir*^[102] an relativ einfachen Substraten gezeigt werden. Dass diese Methode auch anspruchsvolleren Substraten eingesetzt werden kann, zeigten *Evans* und *DiMare* während ihrer Synthese von Premonensin (**6**) (siehe Kapitel 1.3).^[41]

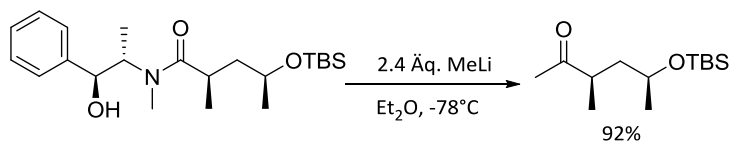


Abbildung 3.12.1: Entfernung des Pseudoephedrinauxiliars nach einer *Myers*-Alkylierung.^[103]

Ein weiteres Beispiel für die Substrattoleranz dieser Methode ist die *Myers*-Alkylierung.^[103] Hier kann das Pseudoephedrin-Auxiliar nach der Alkylierung mit Methyl-Lithium abgespalten werden, um die entsprechenden α -chiralen Ketone zu erhalten (siehe Abbildung 3.12.1).

Die Synthese des Methylketons wurde zunächst an Substrat **57** versucht, das durch die reduktive Öffnung des B-Ringes erhalten worden ist.

3.12.1 Darstellung der Methylketone **65** und **66**

Bereits der erste Versuch der Umsetzung des Dimethylamides **57**, das nach wie vor als Doppelbindungsisomerengemisch vorlag, mit 3 Äquivalenten⁵³ Methyllithium bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF lieferte eine gute Ausbeute von 74 %. Die Ausbeute konnte durch Verminderung der Methyllithium-Äquivalente auf 2.2 Äq. um 11 % auf 85 % verbessert werden (siehe Abbildung 3.12.2).

Da auf dieser Stufe die $\Delta^{20,21}$ -Isomere mittels DC zu unterscheiden waren,⁵⁴ wurde hier der Versuch unternommen, die beiden Doppelbindungsisomere voneinander zu trennen. Ein erster Versuch wurde an mit Silbernitrat imprägniertem Silicagel^[104] unternommen, da vorhergehende

⁵³ Es mussten mindesten 2 Äquivalente Methyllithium eingesetzt werden, da ein Äquivalent des Reagenzes den freien Alkohol an C-21 quantitativ deprotoniert.

⁵⁴ R_f (trans) = 0.31; R_f (cis) = 0.34, 10:1 PE/EA.

DC-Untersuchungen mit Silbernitrat imprägnierten DC-Platten⁵⁵ sehr vielversprechend waren (siehe Abbildung 3.12.2). Hier konnte eine sehr gute Auftrennung beobachtet werden. Während

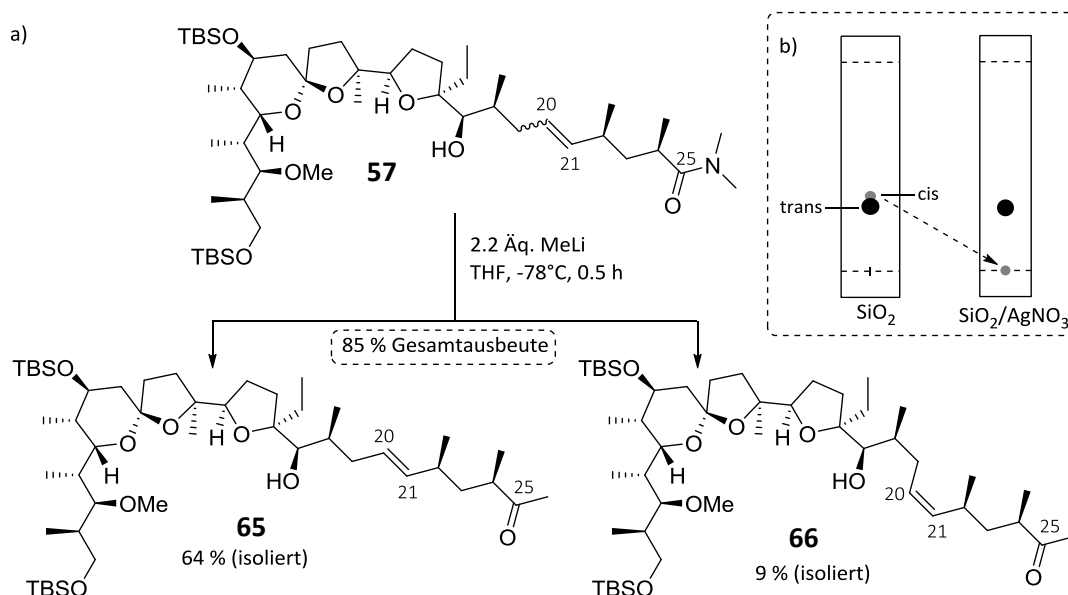


Abbildung 3.12.2: a) Darstellung der Methylketone **65** und **66**, ausgehend vom Dimethylamid **57**. b) Vergleich der DC Auswertung: Gemisch aus **65** und **66** getrennt an Silica (links) und Trennung des Gemisches an mit Silbernitrat imprägniertem Silica (rechts).

das *cis*-Isomer **66** auf der Grundlinie des Dünnschichtchromatogramms lag ($R_f = 0$), konnte für das *trans*-Isomer **65** ein R_f Wert von 0.3 bestimmt werden. Trotzdem war die Säulenchromatographie an AgNO₃ / SiO₂ nicht erfolgreich. Bei einem sehr unpolarem Eluenten (50:1 PE/EA) war es nicht möglich, die Produkte zu eluieren. Bei schrittweiser Erhöhung der Polarität des Eluenten (50:1 → 30:1 → 10:1 PE/EA) eluierten beide Produkte gleichzeitig von der Säule.

Es wurde anschließend herausgefunden, dass es an dieser Stelle praktikabler ist, die Säulenchromatographie an ‚normalem‘ Silicagel durchzuführen. Hier war es möglich, nach drei Chromatographiedurchläufen beide Isomere weitestgehend voneinander zu trennen. Es konnten insgesamt 64 % des *trans*-Produktes **65** und 9 % des *cis*-Produktes **66** erhalten werden. Es war somit ein Verlust von 12 % durch Mischfraktionen während der Chromatographie zu verzeichnen.

⁵⁵ DC wurde in eine wässrige Lösung von Silbernitrat (0.5 g / ml) getaucht und getrocknet.

Wie erwartet, konnten beide Isomere mittels $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie zugeordnet werden. So zeigte die *trans*-Verbindung **65** Kopplungskonstanten um die 15 Hz für die olefinischen Protonen, die *cis*-Verbindung **66** charakteristisch Kopplungskonstanten von um die 10 Hz.

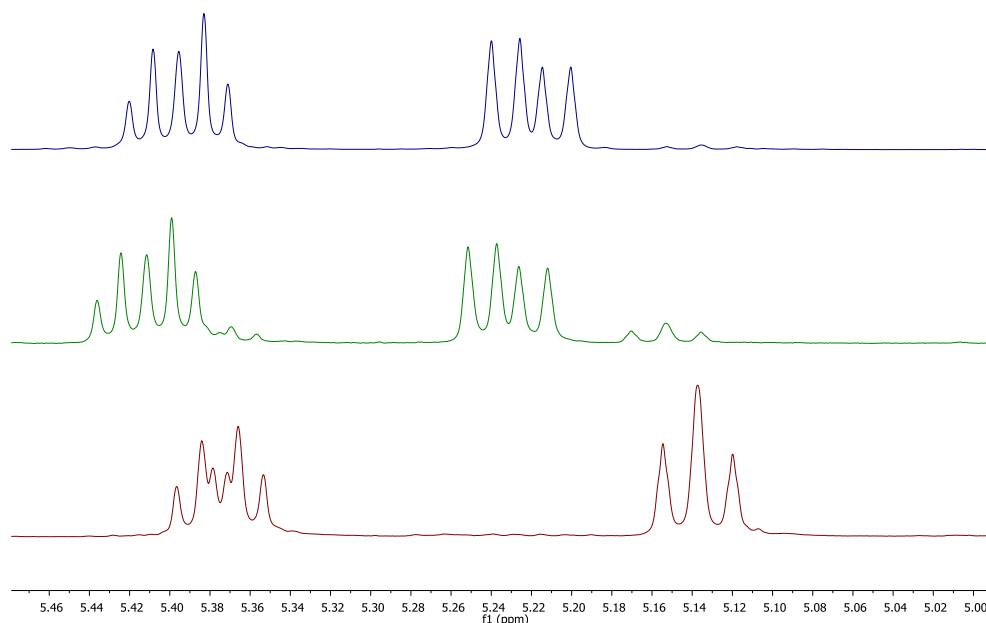


Abbildung 3.12.3: Vergleich von Ausschnitten der $^1\text{H-NMR}$ Spektren des Dimethylamides **57** (Mitte), des *trans*-Methylketons **65** (oben) und des *cis*-Methylketons **66** (unten).

Tabelle 3.12.1 gibt die exakten Werte für chemische Verschiebung und Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen der Verbindungen **65** und **66**. Abbildung 3.12.3 stellt zur Veranschaulichung deren $^1\text{H-NMR}$ Spektren dem des Eduktes **57** gegenüber.

Tabelle 3.12.1: Verschiebungen, sowie Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen in den Verbindungen **65** und **66**.

| Verbindung | H-20 | H-21 |
|------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 65 | 5.40 ppm (dt; $J=14.7, 7.3$ Hz) | 5.22 ppm (dd; $J=15.2, 8.6$ Hz) |
| 66 | 5.37 ppm (dt; $J=10.8, 7.5$ Hz) | 5.14 ppm (t; $J=10.4$ Hz) |

3.12.2 Darstellung der Methylketone **67** und **68**

Unter den in Kapitel 3.12.1 vorgestellten Bedingungen sollten nun auch die Substrate, bei denen der C-Ring geöffnet worden ist und zwei Doppelbindungen vorhanden waren, in die jeweiligen Methylketone überführt werden.

Dies gelang mit ebenso guten Ausbeuten für das Substrat **59**, das die *cis*-konfigurierte $\Delta^{16,17}$ -Bindung enthielt. Es konnte mit einer Ausbeute von 77 % zum Methylketon **67** umgesetzt werden. Beim analogen *trans*-Substrat **60** konnten zufriedenstellende 67 % des Methylketons **68** als Ausbeute isoliert werden. In beiden Fällen war es leider nicht möglich, die immer noch vorhandenen Isomere der $\Delta^{20,21}$ -Bindung säulenchromatographisch zu trennen. Allerdings war zu beobachten, dass durch die Abtrennung von Nebenprodukten Teile des leicht unpolaren *cis* $\Delta^{20,21}$ -Isomers abgetrennt wurden – sodass eine Anreicherung der *trans*-Komponente des Gemisches zu verzeichnen war. Die beobachteten Isomerenverhältnisse sind in Abbildung 3.12.4 gezeigt.

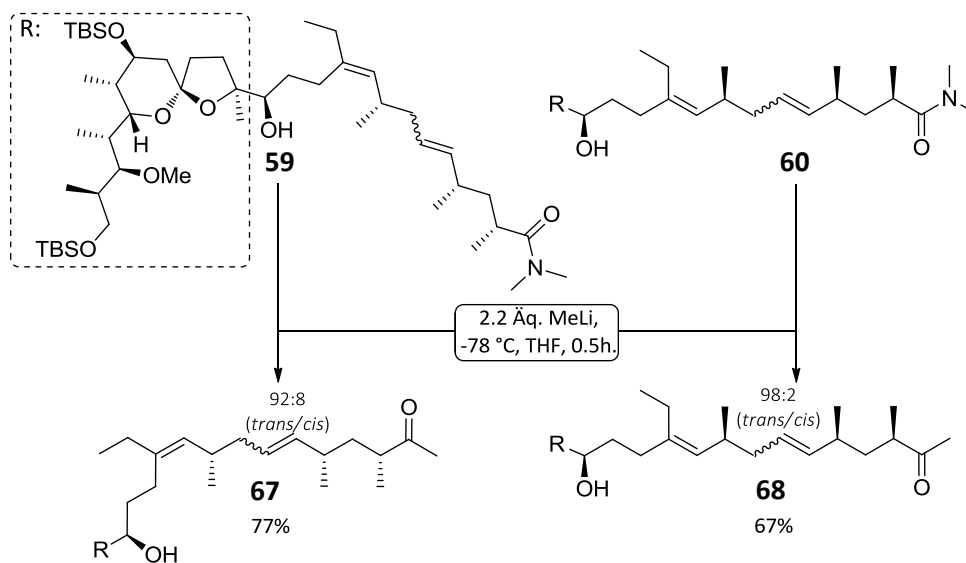


Abbildung 3.12.4: Darstellung der Methylketone **67** und **68** ausgehend von den Dimethylamiden.

3.13 Untersuchungen zur globalen TBS-Entschützung

Nachdem das Methylketon an C-25 etabliert worden ist, bestand der nächste Syntheseschritt in der Spaltung beider TBS-Ether (an C-1 und C-7). Für die Entschützung sind viele Reaktionsbedingungen bekannt.^[60] Dies wird meist mit Fluorid oder unter sauren Bedingungen durchgeführt. Eine der am weitesten verbreiteten Methoden ist die Silyletherspaltung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF.^[61] Dies wurde daher als erstes am Substrat **65** versucht.

3.13.1 Optimierung der Entschützung von Verbindung **65**

Es wurden mehrere Testansätze unter ähnlichen Bedingungen durchgeführt, hierbei wurde jeweils das Substrat in THF vorgelegt, insgesamt 5 Äquivalente TBAF hinzugegeben und für 24 oder 48 Stunden gerührt. Per DC konnte sehr gut beobachtet werden, wie zunächst der primäre Silylether und nach längerer Zeit auch der sekundäre Silylether an C-7 gespalten wurden,⁵⁶ sodass sich ein deutlich polareres Produkt bildete. Erste Analysen mittels ¹H-NMR zeigten klar, dass beide TBS-Gruppen entfernt werden konnten. Allerdings schienen die Ausbeuten stark von der Qualität des eingesetzten TBAF-Trihydrates abzuhängen. Es wurden verschiedene im Arbeitskreis vorrätige Gebinde getestet, wobei die Ausbeuten zwischen 36 und 78 % variierten.

Weitere Auswertungen mittels ¹³C-NMR zeigten, dass das vermeintliche Produkt einen doppelten Signalsatz aufwies. Da mögliche Rotamere auszuschließen waren und in ESI-MS Untersuchungen die erwartete Produktmasse detektiert wurde, musste das Produkt isomerisiert sein.

Das Zielmolekül **69** enthält drei labile Zentren, von denen unter nur eins unter basischen Bedingungen isomerisieren kann: das Ketal an C-9 und die $\Delta^{20,21}$ -Bindung sind prinzipiell empfindlich gegenüber Säuren. Die Position C-24, die sich in α -Position des Ketons befindet hingegen ist basenempfindlich. Wo genau diese Isomerisierung stattgefunden hatte, konnte zu diesem Zeitpunkt nicht abschließend gesagt werden. Allerdings wurde aufgrund der hohen Basizität der Fluorid-Ionen^[105] vermutet, dass eine basenvermittelte Isomerisierung des Stereozentrums an C-24 am wahrscheinlichsten war. Dass dies der Fall war, konnte später mittels NMR-Untersuchungen bestätigt werden (siehe Abbildung 3.13.2., Seite 71). Daher wurden folgend nicht-basische Reagenzien eingesetzt.

Als nächstes wurde versucht, mittels trockenem HCl in Methanol die TBS-Gruppen abzuspalten. Da Chlorwasserstoff eine starke Säure ist, wurden lediglich 2 mol% HCl, bezogen auf das Sub-

⁵⁶ R_F-Werte der verschiedenen Spezies (2:1, EA/PE): 0.92 (Edukt), 0.81 (- *prim*-TBS), 0.31 (- 2xTBS).

strat, eingesetzt.⁵⁷ DC-Kontrolle nach zehn Minuten zeigte die Bildung von sieben verschiedenen Produkten. Eines davon zeigte auf der DC ein sehr ähnliches Laufverhalten wie das Edukt (leicht unpolarer). Es wurde hier davon ausgegangen, dass das Edukt isomerisiert war und die polareren Produkte Folgeprodukte dieses Isomers und des Eduktes **65** waren.

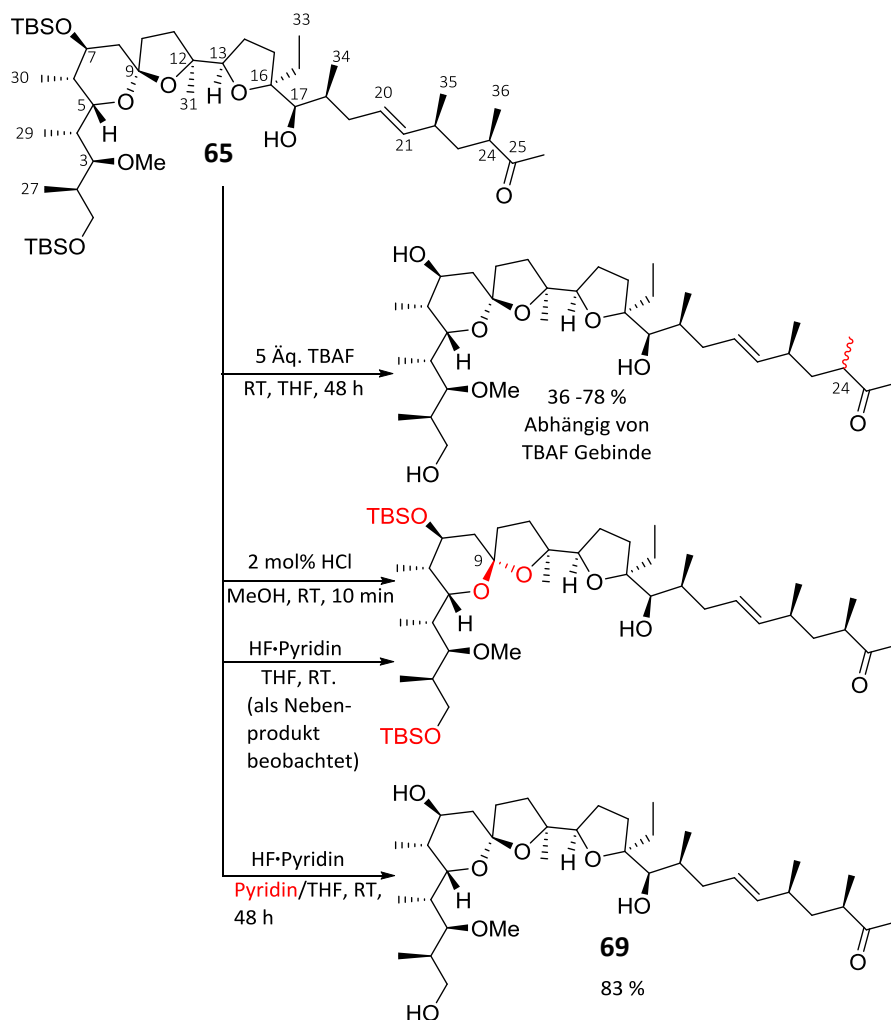


Abbildung 3.13.1: Versuche zur globalen TBS-Entschützung des Substrates **65**.

Höchstwahrscheinlich war die Acetalfunktion an C-9 unter diesen Bedingungen nicht stabil. Es wurde das entsprechende Produkt isoliert und versucht, mittels NMR-Spektroskopie diese Hypothese zu verifizieren. Das ^1H -Spektrum zeigte zunächst, dass nach wie vor die *trans*-substituierte Doppelbindung vorlag, sodass deren Isomerisierung ausgeschlossen werden konnte. Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigte zum einen die richtige Anzahl an C-Atomen sowie das Vorhandensein

⁵⁷ Darstellung von HCl in Methanol und Durchführung der Reaktion: Zunächst wurden 7,1 μl Acetylchlorid (0.1 mmol) in 1 ml trockenes Methanol gegeben und für 20 Minuten unter Eiskühlung gerührt, sodass eine 0.1M Lösung von trockenem HCl in Methanol entstand. Es wurden 10 μl (0.001 mmol, 2 mol%) dieser Lösung zu 42.6 mg (0,05 mmol, 1 Äq.) des Substrates **65**, gelöst in 1 ml trockenem Methanol, gegeben.

charakteristischer Signale, welche auch im Edukt **65** zu finden waren,⁵⁸ sodass davon ausgegangen werden konnte, dass die Konstitution des Eduktes erhalten geblieben war. Es wurde gefunden, dass die Signale der C-Atome, welche sich räumlich nah am Acetal befanden, relativ stark im Vergleich zu denen des Substrates verschoben waren. Was dafür spricht, dass in diesem Fall das Acetal isomerisiert wurde.

Da es unter sauren Bedingungen zur Isomerisierung des Acetals kam und unter zu stark basischen vermutlich zur Isomerisierung des Stereozentrums an C-24, wurde als nächstes der deutlich mildere HF-Pyridin-Komplex zur Entschützung verwandt. In einem ersten Testansatz wurde das Substrat in THF (0.03 M) vorgelegt, auf -30 °C gekühlt und zwei Volumenprozent HF-Pyridin hinzugegeben. Es konnte im Temperaturbereich zwischen -30 °C und 0 °C keine Reaktion beobachtet werden. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur und Zugabe von weiteren acht Volumenprozent⁵⁹ HF-Pyridin konnte nach 4 Tagen ein Produkt in 64 % Ausbeute erhalten werden. Offensichtlich lief die Reaktion bei Raumtemperatur ab, daher wurde als nächstes der Volumenanteil an HF-Pyridin auf 23 % erhöht (300 µl HF-Pyridin : 1 ml THF) und die Reaktion direkt bei Raumtemperatur durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass sich dasselbe Isomer wie im Entschützungsversuch mit HCl (s.o.) bildete, was sich mit einer zu hohen ‚freien‘ HF-Konzentration erklären ließ. Um dies zu vermeiden, wurde die Reaktion folgend in einem 1:1 Gemisch aus THF und Pyridin durchgeführt. Es konnte hierbei beobachtet werden, dass dies die Bildung des ungewünschten Isomers effektiv unterdrückte, sodass nach 48 Stunden 83 % des gewünschten Produktes **69** isoliert und charakterisiert werden konnten.

3.13.2 Entschützung der Verbindungen **66**, **67** und **68**

Mit den vorher gefundenen Reaktionsbedingungen konnten nun auch die anderen zuvor dargestellten Methylketone entschützt werden.

Entschützung von Verbindung **66 und Nachweis der C-24 Isomerisierung, während der TBAF-vermittelten Entschützung von Verbindung **65****

Es wurde Verbindung **66** mittel HF-Pyridin entschützt. Leider gelang dies nur mit einer mäßigen Ausbeute, sodass lediglich 52 % der Zielverbindung **70** isoliert werden konnten, trotz eines mittels DC beobachteten quantitativen Umsatzes. Aufgrund der geringen vorrätigen Substanz-

⁵⁸ TBS-Gruppen (-6 – -4 ppm; 18.0 – 18,5 ppm; 25.8 – 26.2 ppm), 8 Methylgruppen (10 – 25 ppm), -OMe (58.8 ppm), charakteristische Signale zwischen 66 und 90 ppm (C-1, C-5, C-7, 12, C-13, C-14, C-16 und C-17), C-9 Ketal (107.0 ppm), Doppelbindungen (128 – 138 ppm), C-25 Keton (213 ppm).

⁵⁹ Bezogen auf das Startvolumen, ergibt dies einen Endvolumenanteil von 9 %.

menge konnte dieser Versuch nicht noch einmal durchgeführt werden. Vermutlich kam es zu Ausbeuteverlusten während der wässrigen Aufarbeitung und folgender Reinigung der Substanz mittels Säulenchromatographie.

Mit Hilfe des ^{13}C -NMR-Spektrums⁶⁰ dieser Verbindung und dem Spektrum der vorher dargestellten *trans*-Verbindung **69** konnte das bei der TBAF-vermittelten Entschützung entstandene Isomergemisch weiter analysiert werden.

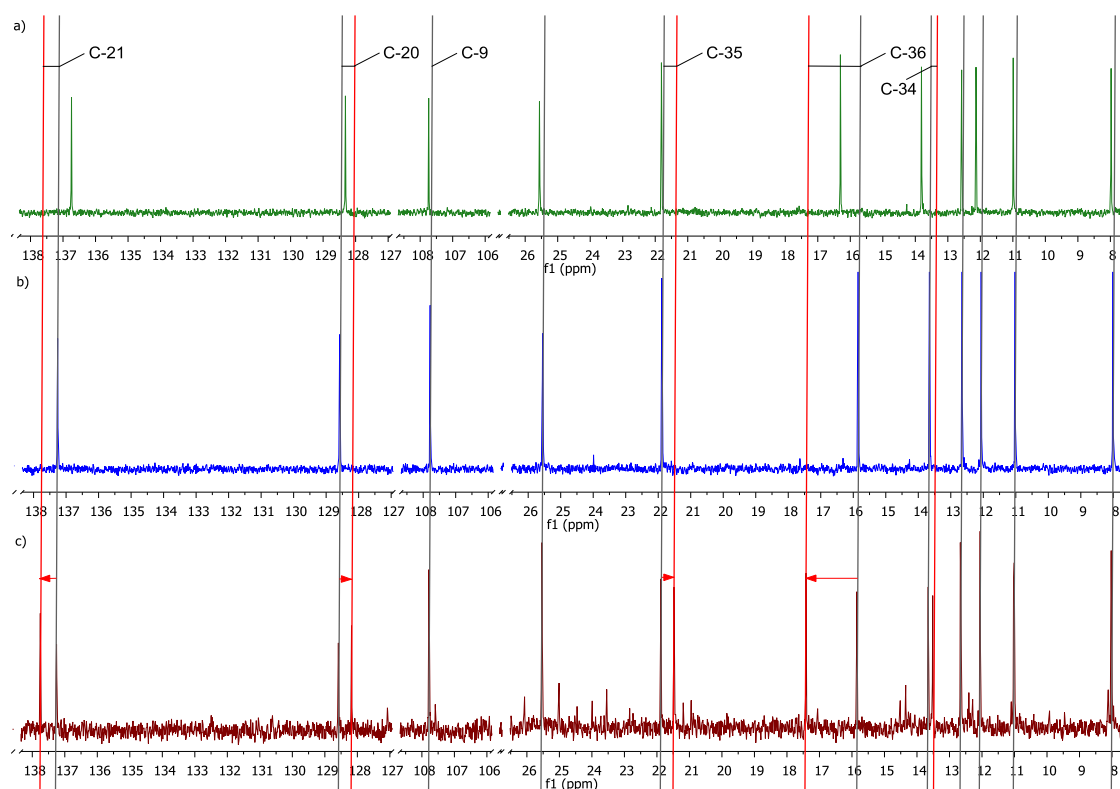
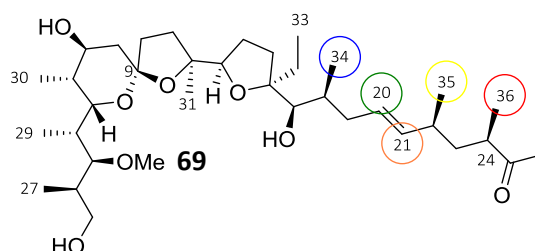


Abbildung 3.13.2: Vergleich von Ausschnitten der ^{13}C -NMR-Spektren des doppelten Signalsatzes des Produktes der TBAF-Entschützung (Spektrum c) mit der entschützten *trans*-Verbindung **69** (Spektrum b) sowie des entsprechenden *cis*-Doppelbindungsisomers **70** (Spektrum a). Schwarze Linien zeigen übereinstimmende Signale an, rote Linien verschobene Signale des zweiten Signalsatzes in Spektrum c).

Ein Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren dieser Verbindungen und dem des isomerisierten Produktes der TBAF-Entschützung zeigten klar, dass es sich um eine Isomerisierung an C-24 handeln muss-

⁶⁰ Das vollständige ^{13}C -NMR-Spektrum ist im Anhang zu finden (Kap. 7.1.2, Seite 182).

te: Zunächst konnte eine Isomerisierung an C-9 ausgeschlossen werden, da sich die Verschiebung des Signals im Vergleich zu den Referenzspektren nicht veränderte. Weiterhin konnte keine *trans*-/*cis*-Isomerisierung der Doppelbindung stattgefunden haben, da neben den Signalen für die *trans*-Doppelbindung die Signale des zweiten Signalsatzes nicht denen der *cis*-Verbindung entsprachen. Bei Betrachtung der Methylsignale im Bereich von 8 – 26 ppm war zunächst zu erkennen, dass ein großer Verschiebungsunterschied zwischen dem Signal für das C-36-Kohlenstoffatom in Verbindung **69** und dem entsprechenden C-36-Signal des zweiten Signalsatzes zu erkennen war. Weiterhin wurde dieser Unterschied kleiner, je weiter die Kohlenstoffatome von Position C-24 räumlich entfernt waren.⁶¹ Dies deutete klar auf eine Isomerisierung an dieser Stelle hin (siehe Abbildung 3.13.2.).

Dieses Ergebnis untermauerte die Vermutung, dass unter diesen Bedingungen das Fluorid basisch genug war, um von der C-H-Bindung mit dem geringsten pK_a-Wert im Molekül⁶² das Proton zu abstrahieren und somit die das Stereozentrum an C-24 zu isomerisieren.

Entschützung der Substrate **67** und **68**

Zuletzt sollten auch die Verbindungen **67** und **68** TBS-entschützt werden. Im Laufe dieser Versuche konnte ergänzend gezeigt werden, dass es möglich war, ausschließlich Pyridin als Lösungsmittel zu verwenden.

Die Entschützung verlief in beiden Fällen mit sehr guten Ausbeuten. Die *cis* $\Delta^{16,17}$ -Verbindung **71** wurde nach zwei Tagen Reaktionszeit mit einer Ausbeute von 87 % erhalten. Hier lag weiterhin ein $\Delta^{20,21}$ -Bindungsisomerenverhältnis von 92:8 (*trans* : *cis*) vor.

Die *trans* $\Delta^{16,17}$ -Verbindung **68** konnte mit einer Ausbeute von 78 % zu Verbindung **72** entschützt werden. Hier gelang es, das *cis* $\Delta^{20,21}$ -Minderisomer mittels Säulenchromatographie abzutrennen (in Mischfraktion mit dem Produkt **72**), sodass Verbindung **72** nun isomerenrein vorlag. Aufgrund der geringen Substanzmengen war es nicht möglich, die Verbindung mit der *cis* $\Delta^{20,21}$ -Bindung zu isolieren und weiter umzusetzen.

⁶¹ Relative Verschiebungen der Signale zueinander ($\Delta\delta$): C-36= 1.57 ppm, C-21= 0.50 ppm, C-35= 0.41 ppm, C-20= 0.40 ppm, C-34= 0.14 ppm.

⁶² Der pK_a sollte im, für α -Protonen typischen, Bereich zwischen 24 und 28 liegen.^[106]

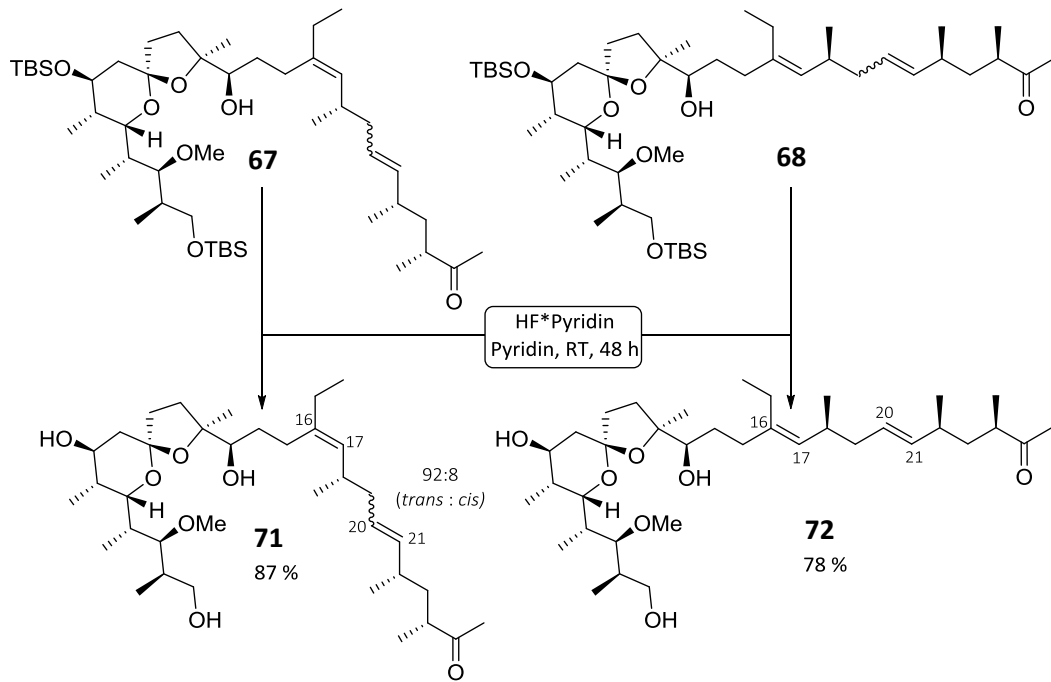


Abbildung 3.13.3: Darstellung der Verbindungen **71** und **72** mittels TBS-Entschützung.

3.14 Oxidation der primären Hydroxyfunktion zur Carbonsäure

Als letzter Schritt zu den gewünschten Biosyntheseintermediaten musste eine Methode gefunden werden, mit der sich die primäre Hydroxygruppe an C-1 in die Carbonsäure überführen lässt. Problematisch war hierbei die Anwesenheit von zwei sekundären Hydroxygruppen in den jeweiligen Substraten, weswegen Bedingungen gefunden werden mussten, unter denen lediglich der primäre Alkohol oxidiert wird.

Für die direkte Transformation vom Hydroxid zur Carbonsäure sind verschiedene Methoden bekannt, diese sind 2007 von *Tojo und Fernández* zusammengefasst worden.^[107] Hierfür werden oft Übergangsmetalle in hohen Oxidationsstufen verwendet (Cr^{+VI} , Mn^{+VII} , Ru^{+VIII}). Aufgrund ihres hohen Oxidationspotentials sind diese meist ebenso in der Lage, sekundäre Alkohole zu Ketonen zu oxidieren und stellten somit keine Option für die geplante Umsetzung dar.

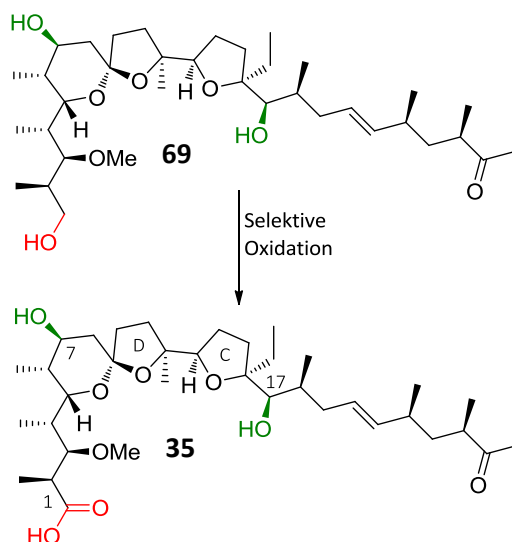


Abbildung 3.14.1: Geplante Oxidation, beispielhaft dargestellt an Substrat 69.

Umsetzung mittels *Heyns*-Oxidation

Eine erfolgsversprechende Methode stellte die *Heyns*-Oxidation dar.^[108] Diese ist für ihre exzellente Selektivität zwischen primären und sekundären Hydroxygruppen bekannt.

So wurde diese z.B. von *Liu und Jacobsen* als letzter Schritt in der Synthese von (+)-Ambruticin eingesetzt,^[109] wobei das hochfunktionalisierte Zielmolekül mit einer Ausbeute von 87 % erhalten wurde (siehe Abbildung 3.14.2).

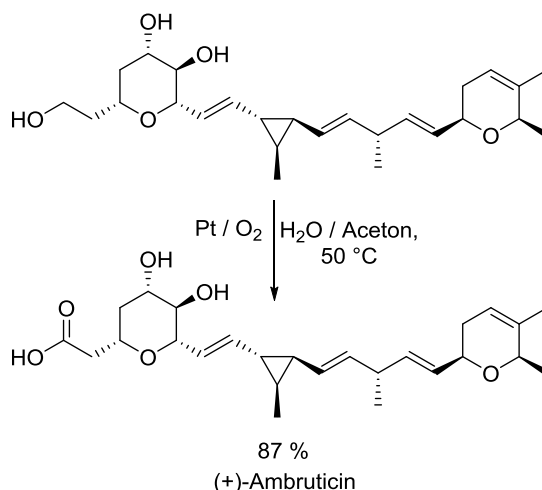


Abbildung 3.14.2: Heyns-Oxidation als letzter Schritt in der Ambruticin Synthese von *Liu* und *Jacobsen*.

Motiviert durch diese Ergebnisse, wurde versucht, das Triol **69** unter den von *Liu* und *Jacobsen* publizierten Bedingungen umzusetzen.⁶³ Leider war kein Umsatz des Eduktes zu detektieren. Nach zwölf Stunden Reaktionszeit konnte lediglich das Startmaterial quantitativ reisoliert werden.

TEMPO-vermittelte Oxidation zur Carbonsäure

Nachdem die Oxidation unter *Heyns*-Bedingungen nicht erfolgreich war, wurde als nächstes die Oxidation nach *Epp* und *Widlanski* versucht.^[110] Bei dieser wird TEMPO (2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl) in katalytischen Mengen und BAIB (Bis(acetoxy)iodbenzol) als stöchiometrisches Oxidationsmittel eingesetzt. Das durch Bismutation des TEMPOs gebildete Oxammonium-Salz **73** oxidiert selektiv primäre Alkohole zunächst zum Aldehyd.^[111]

Wird die Reaktion in Anwesenheit von Wasser durchgeführt, kann das im Gleichgewicht gebildete Hydrat **74** weiter zur Carbonsäure oxidiert werden (Reaktionsmechanismus siehe Abbildung 3.14.3).

⁶³ Es wurden 2 Äq. frisch reduziertes Platin zusammen mit 10 Äq. Natriumhydrogencarbonat in Wasser vorgelegt. Es wurde 1 Äq. Substrat, gelöst in Aceton, hinzugegeben. Unter starkem Rühren wurde reiner Sauerstoff durch die Lösung geleitet. Da nach zwei Stunden kein Umsatz zu verzeichnen war, wurden nochmals 2 Äq. Platin auf Aktivkohle hinzugegeben und auf 50 °C erhitzt.

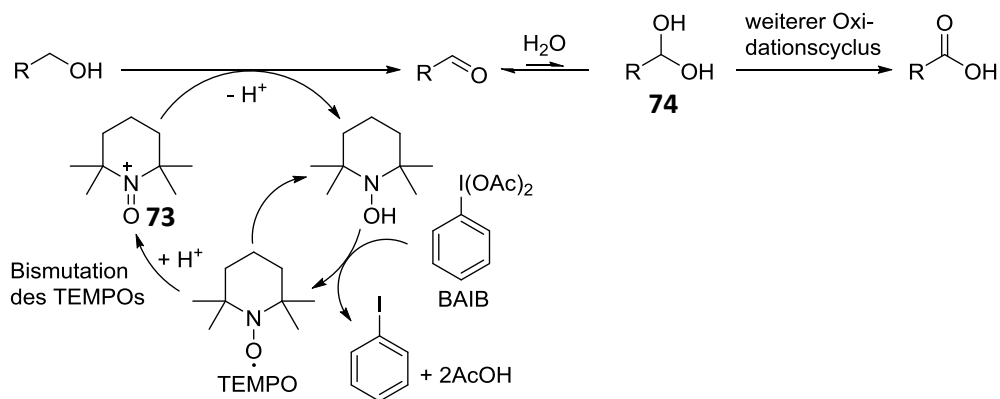


Abbildung 3.14.3: Mechanismus der TEMPO-vermittelten Oxidation von primären Alkoholen zu Carbonsäuren.

Da das vorliegende Substrat **69** sich nicht in Wasser/Acetonitril lösen ließ, wurde die Reaktion in einem 1:1 Gemisch aus DCM und Wasser durchgeführt.⁶⁴ Während der Umsetzung mit 2,5 Äquivalenten BAIB und 20 mol% TEMPO bei Raumtemperatur konnte mittels DC die schnelle Bildung eines unpolaren Produktes detektiert werden. Dies wurde dem zunächst gebildeten Aldehyd zugeordnet. Allerdings wurde auch nach Zugabe von weiteren 5 Äquivalenten BAIB sowie eines Phasentransferkatalysators (Aliquat® 336) kein weiterer Umsatz zur Carbonsäure beobachtet.

3.14.1 Oxidation zur Carbonsäure mittels Kombination aus TEMPO-vermittelter Oxidation und *Pinnick*-Oxidation

Da die Reaktion mit TEMPO / BAIB auf der Stufe des Aldehydes zu stagnieren schien, die Bildung des Aldehydes allerdings relativ schnell verlief, wurde die Synthesestrategie in einen zweistufigen Prozess abgeändert. So sollte zunächst der primäre Alkohol selektiv TEMPO-vermittelt zum Aldehyd oxidiert werden, der direkt im Anschluss selektiv durch eine *Pinnick*-Oxidation^[77] zur Carbonsäure umgesetzt werden sollte.

Da lediglich bis zum Aldehyd und nicht bis zur Carbonsäure oxidiert werden sollte, konnte die TEMPO-vermittelte Reaktion im Folgenden ohne Zugabe von Wasser durchgeführt werden. Hierzu publizierten 1997 *Mico et al.* eine Arbeit.^[113]

⁶⁴ 2004 zeigten *van den Bos et al.*, dass es möglich ist, dieses Lösungsmittelsystem zu benutzen.^[112]

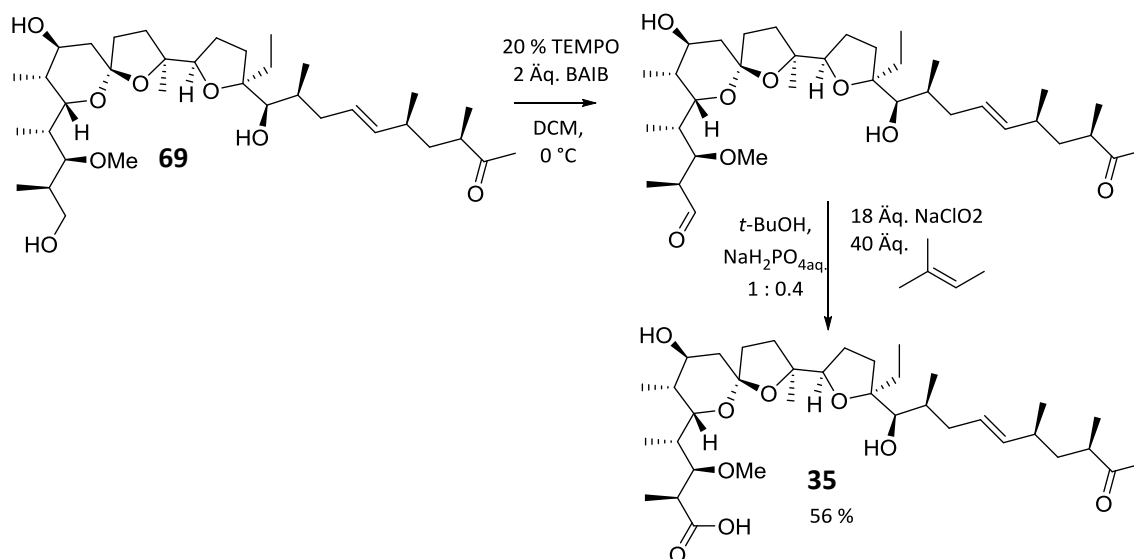


Abbildung 3.14.4: Oxidation des Triols **69** zur Carbonsäure **35** mittels eines zweistufigen Prozesses.

Zunächst wurde die Reaktionssequenz wieder an Substrat **69** versucht. Es zeigte sich, dass die Reaktion zum Aldehyd mit 20 % TEMPO und 2 Äquivalenten BAIB bei 0 °C innerhalb von fünf Stunden vollständig war. Nach einer kurzen Aufarbeitung, um das überschüssige Oxidationsmittel und TEMPO zu entfernen, wurde das Rohprodukt direkt den *Pinnick*-Bedingungen unterworfen.⁶⁵ DC Kontrolle nach 30 Minuten zeigte einen kompletten Umsatz des Aldehydes zur Carbonsäure. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie konnten 59 % des gewünschten Produktes **35** erhalten werden.

Diese Reaktionsbedingungen konnten ebenso auf die weiteren Substrate übertragen werden. Die Oxidation der Verbindung **70**, die die *cis* $\Delta^{20,21}$ -Bindung aufwies, verlief ebenso erfolgreich. Die gewünschte Carbonsäure **75** wurde in einer Ausbeute von 82 % isoliert.

Die Verbindung **76**, die eine *cis*-konfigurierte $\Delta^{17,16}$ -Bindung aufwies, konnte, ausgehend von Verbindung **71**, unter den Standard-Bedingungen mit einer Ausbeute von 92 % erhalten werden. Hier lag weiterhin ein *trans/cis*-Verhältnis der $\Delta^{20,21}$ -Bindung von 92:8 vor. Dieses konnte auch auf dieser Stufe weder mittels herkömmlicher Säulenchromatographie noch durch präparative HPLC getrennt werden.

⁶⁵ Das Rohprodukt wurde lediglich massenspektrometrisch untersucht, es wurde nur die gewünschte Produktmasse gefunden (es war keine Überoxidation oder Zersetzung zu erkennen).

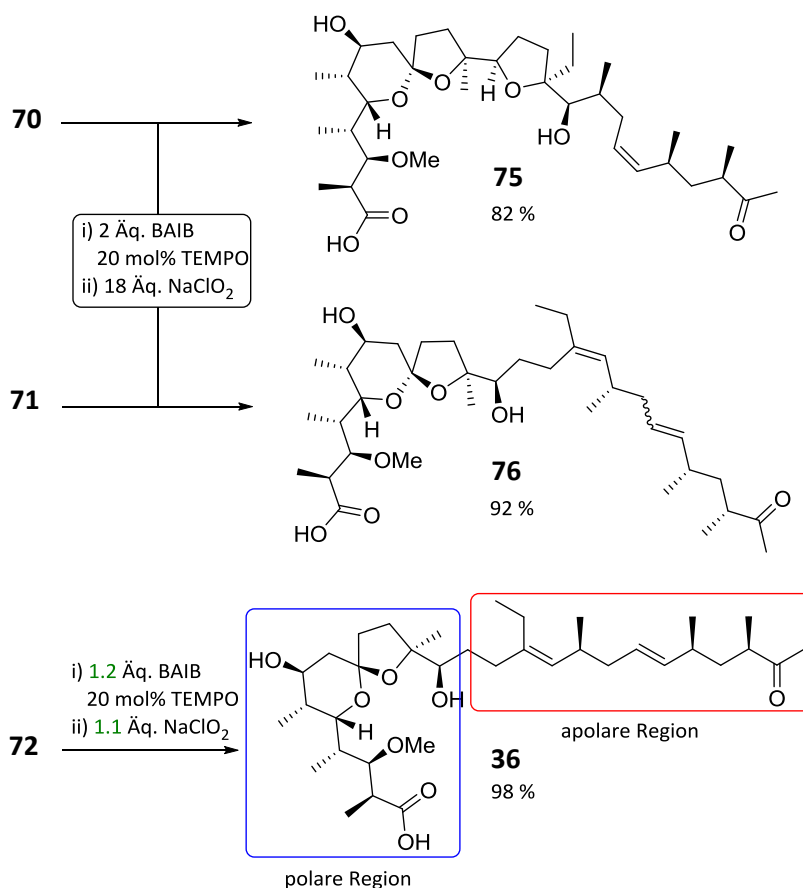


Abbildung 3.14.5: Oxidation weiterer Substrate zu den Carbonsäure-Zielverbindungen **75**, **76**, und **36**.

Ebenso erfolgreich konnte Verbindung **72** zur Carbonsäure **36** oxidiert werden, wobei diese mit einer Ausbeute von 98 % isoliert wurde. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass für eine effektive Oxidation in beiden Einzelschritten die Menge der Oxidationsmittel deutlich verringert werden konnte. So wurde die TEMPO-vermittelte Oxidation zum Aldehyd-Intermediat mit 1.2 Äq. BAIB durchgeführt. In der folgenden *Pinnick*-Oxidation reichten bereits 1.1 Äq. Natriumchlorit, um innerhalb von zehn Minuten einen vollständigen Umsatz zum Produkt zu erzielen.

Es lässt sich zusammenfassend sagen, dass es möglich war, die potentiellen Biosynthesevorläufer **75**, **76** und **36** effektiv mittels dieses zweistufigen Oxidationsprozesses darzustellen.

Ein interessanter Effekt konnte im NMR-Spektrum von Verbindung **36** beobachtet werden: Hier kam es zu starken Signalverbreiterungen bei Messung in deuteriertem Chloroform. Dieser Effekt konnte nicht bei Verbindung **76**, die über eine *cis* $\Delta^{16,17}$ -Bindung verfügt, beobachtet werden. Bei Messung in deuteriertem DMSO zeigte sich diese Signalverbreiterung nicht. Eine Erklärung hierfür könnte sein, das Substrat **36** in Chloroform Mizellen bildet, da es über eine polare und eine stark unpolare Region verfügt (siehe Abbildung 3.14.5). Im stark koordinierenden und sehr polaren DMSO können sich diese Mizellen nicht bilden. Offensichtlich findet die Mizellenbildung

erst ab einer bestimmten ‚Länge‘ der apolaren Region (C-Ring offen) und nur bei *trans*-Konfiguration der $\Delta^{16,17}$ -Bindung statt, da wahrscheinlich in den anderen Fällen eine geeignete Anordnung der Moleküle nicht möglich ist.

3.15 Weitere Versuche zur Öffnung des D-Ringes

Nachdem es, wie in Kapitel 3.11 beschrieben, nicht möglich war, den D-Ring ausgehend vom Mesylat **61** mit Lithium-Naphthalenid reduktiv zu öffnen, wurden nun weitere Methoden zur Ringöffnung und Etablierung der Doppelbindung untersucht.

3.15.1 Etablierung der Doppelbindung mittels *Corey-Winter-Eliminierung*

Es wurde als nächstes versucht, die Doppelbindung mittels *Corey-Winter-Eliminierung* einzuführen.^[114] Hierzu sollte das Edukt **59**, das über eine freie Hydroxygruppe an C-13 verfügt, unter sauren Bedingungen⁶⁶ mit Thiocarbonyldiimidazol umgesetzt werden. Die Hoffnung bestand darin, dass sich zunächst das Thiocarbamat **77** mit der Hydroxygruppe an C-13 bilden würde. Dieses sollte dann die sich mit dem Ketal im Gleichgewicht befindende Hydroxygruppe an C-12 als stabiles, cyclisches Thiocarbonat abfangen. Das Thiocarbonat kann dann unter den von *Corey* und *Winter* beschriebenen Bedingungen mit Trimethylphosphit zur Doppelbindung eliminiert werden (siehe Abbildung 3.15.1).

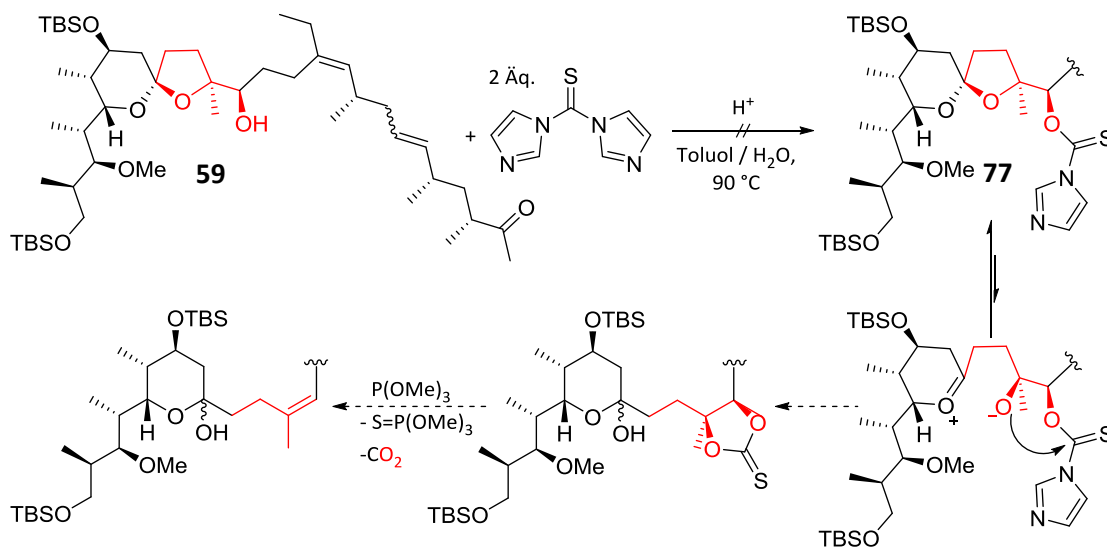


Abbildung 3.15.1: Versuch der Ringöffnung und Etablierung der Doppelbindung mittels *Corey-Winter-Olefinierung*.

Der Versuch, das Substrat **59** zum Thiocarbonat umzusetzen, scheiterte. Die Umsetzung des Substrates mit zwei Äquivalenten Thiocarbonyldiimidazol in ein einem 10:1 Gemisch aus

⁶⁶ Die sauren Bedingungen waren nötig um das Ketal zu öffnen.

Toluol/Wasser unter sauren Bedingungen⁶⁷ bei 90 °C zeigte keinerlei Umsatz des Eduktes. Nach 12 Stunden Reaktionszeit wurde lediglich beginnende Zersetzung des Eduktes beobachtet.

Da bei den durchgeführten Experimenten keine Reaktion zu beobachten und das Substrat **59** nur in kleinen Mengen vorhanden war, schien eine weitere Optimierung dieser Strategie nicht sinnvoll. Insofern wurde dieser Syntheseansatz nicht weiter verfolgt.

Darstellung der Doppelbindung mittels *Julia-Lythgoe* analogen Bedingungen

Die nächste Idee bestand darin, den Ring mittels einer *Julia-Lythgoe*-analogen Reaktion zu öffnen. In der zweistufigen *Julia-Lythgoe*-Olefinierung wird zunächst ein β -Acyloxysulfon **78** dargestellt, das in einem zweiten Schritt selektiv mit Hilfe eines Reduktionsmittels zur Doppelbindung eliminiert wird (siehe Abbildung 3.15.2).^[44,45]

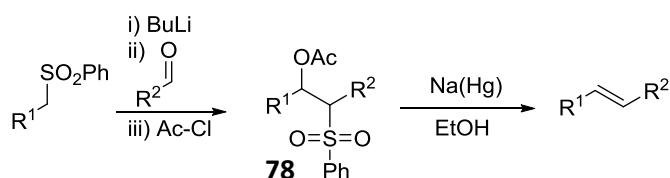


Abbildung 3.15.2: Reaktionsabfolge einer *Julia-Lythgoe*-Olefinierung: Generierung eines α -lithiierten Alkylphenylsulfons, Addition von diesem an einen Aldehyd oder Keton und Acetylierung der freien Hydroxygruppe zum β -Acyloxysulfon **78**. Im nächsten Schritt wird reductiv zur Doppelbindung eliminiert.

Der Unterschied zur *Julia-Lythgoe*-Methode in der geplanten Synthese bestand darin, dass anstatt des Acetats als Abgangsgruppe hier die Etherfunktion des entsprechenden THF-Ringes als solche dienen sollte.

Diese Reaktion wurde zunächst an Substrat **55** erprobt, da dieses in größeren Mengen verfügbar war als Substrat **61**, welches zur Zielverbindung führen würde. Hierfür wurde mittels nucleophiler Substitution des Mesylat zunächst der Thiophenylether dargestellt. Dies gelang nach kurzer Optimierung der Reaktionsbedingungen⁶⁸ mit einer Ausbeute von 61 %. Da das Produkt **79** nur einen einfachen Signalsatz im ¹³C-NMR Spektrum zeigte, ist davon auszugehen, dass die Reaktion unter den gewählten Bedingungen unter Inversion der Konfiguration an C-21 verlief.

⁶⁷ 1.1 Äquivalente wässrige HCl oder 10 % Camphersulfonsäure.

⁶⁸ Variation der Temperatur (von Raumtemperatur bis 140 °C), des Lösungsmittels (DMF, THF, Aceton, DMSO) sowie des Nucleophils (Thiophenol und Kaliumcarbonat, Natriumthiophenolat).

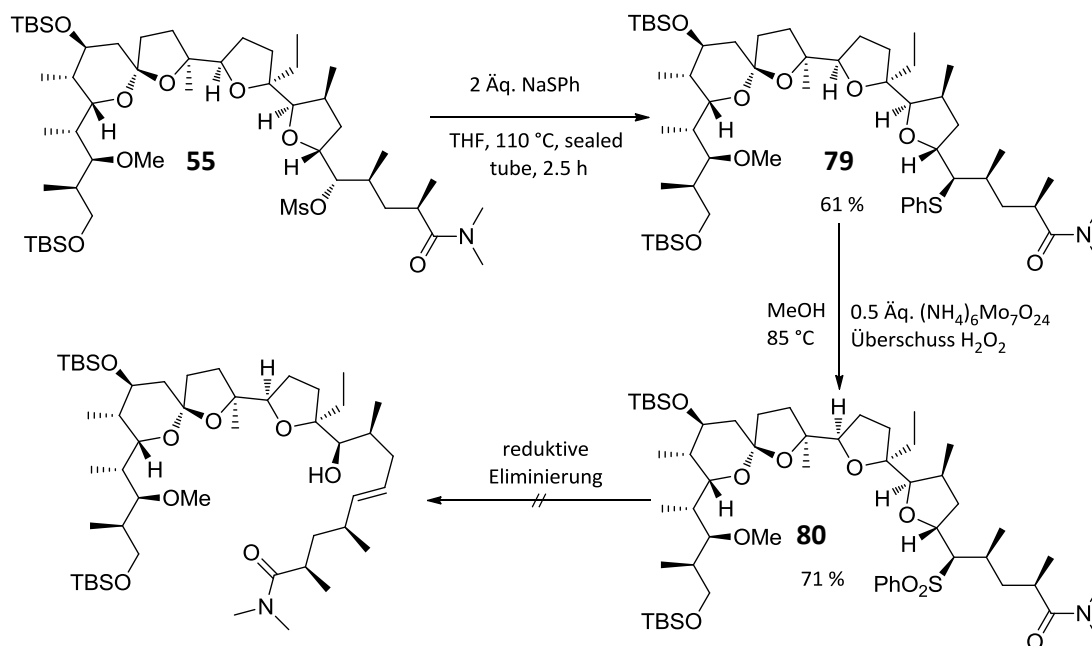


Abbildung 3.15.3: Darstellung des Thiphenolethers **79** und Oxidation dieses zum Sulfon **80** sowie die geplante reduktive Eliminierung.

Den nächsten Schritt stellte die selektive Oxidation des Thioethers zum Sulfon dar. Dies konnte durch die Reaktion mit 0.5 Äquivalenten Ammoniumheptamolybdat und einem Überschuss Wasserstoffperoxid erreicht werden.^[115] Das gewünschte Produkt **80** wurde in 71 % Ausbeute erhalten.

Tabelle 3.15.1: Bedingungen zur reduktiven Eliminierung des Substrates **80**.

| Eintrag | Reduktionsmittel | Lösungsmittel | T / [°C] | t \ [h] | Ausbeute |
|---------|-----------------------------------|---------------|-----------|---------|----------|
| 1 | 5 Äq. Na(Hg) | EtOH | RT | 12 | - |
| 2 | 10 Äq. Na(Hg) | EtOH | 50 | 12 | - |
| 3 | 3 Äq. SmI_2 | THF | - 78 → RT | 12 | - |
| 4 | 3 Äq. SmI_2 , 10 Äq DMPU | THF | - 78 | 24 | - |
| 5 | 3 Äq SmI_2 | THF/DMPU 1:1 | RT | 3 | - |
| 6 | 10 Äq. Mg, 10 % HgCl_2 | EtOH | RT → 50 | 3 | - |

Daraufhin folgten verschiedene Versuche der reduktiven Eliminierung. Dies wurde zum einen klassisch mit Natriumamalgam, aber auch mit Samariumdiiodid^[116] sowie mit *in-situ* gebildetem Magnesiumamalgam^[117] versucht. Alle diese Experimente scheiterten und führten zu keinem Umsatz. Es konnte jeweils nur das Startmaterial reisoliert werden. In Tabelle 3.15.1 sind alle durchgeführten Experimente zusammengefasst.

3.16 Untersuchungen zur Funktionalisierung mit Halogeniden

Da die vorherigen Versuche, eine effektive Methode zur Öffnung des D-Ringes zu finden, gescheitert waren, sollte im Folgenden die zunächst angedachte, reduktive Zink-vermittelte Ringöffnung (siehe Kapitel 3.1, Seite 19) nochmals näher untersucht werden. Hierzu musste zunächst ein Weg gefunden werden, um effektiv Halogenide an β -Positionen der THF-Ringe einzuführen.

3.16.1 Funktionalisierung mittels nucleophiler Substitution

Als erstes wurde versucht, Halogenide mittels nucleophiler Substitution der vorher aufgebauten Mesylate einzuführen. Dies war bereits mit Lithiumbromid am Mesylat **55** ohne Erfolg versucht worden (siehe Kapitel 3.7.2, Seite 44). Die weitergehenden Untersuchungen wurden ebenso zunächst an Substrat **55** durchgeführt. Dieses wurde als Testsystem verwendet, da dieses dieselben funktionellen Gruppen⁶⁹ sowie eine sehr ähnliche sterische Abschirmung um das Mesylat herum aufweist. Darüber hinaus war dieses in größeren Mengen verfügbar, was das Arbeiten mit Substanzmengen um 20 mg pro Ansatz ermöglichte.

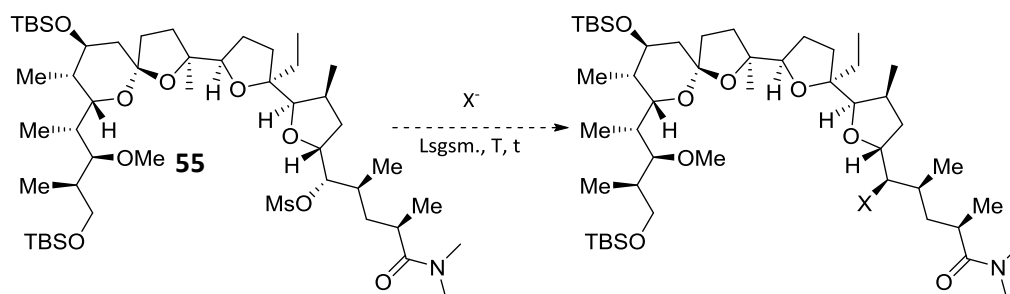


Abbildung 3.16.1: Versuche der Halogenideinführung durch nucleophile Substitution. Es wurden das Lösungsmittel, die Temperatur (T) und die Halogenidquelle (X) variiert.

Anorganische Salze als Halogenidquelle

Als Halogenidquellen wurden zunächst anorganische Salze eingesetzt (Tabelle 3.16.1). Hier wurden Iodide, Bromide und Chloride mit verschiedenen großen Gegenionen ($\text{Li}^+ < \text{Na}^+ < \text{K}^+$) eingesetzt. Da die eingesetzten Salze schlecht in unpolaren Lösungsmitteln löslich sind, wurden die Reaktionen lediglich in verschiedenen polaren Lösungsmitteln durchgeführt. Polare Lösungsmittel begünstigen prinzipiell eine Substitution nach einem (in diesem Fall ungewünschten) $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus, sorgen auf der anderen Seite allerdings auch für eine stärkere Trennung von Anionen

⁶⁹ Bis auf das Keton an C-25, welches hier noch als Dimethylamid ‚maskiert‘ vorlag.

und Kationen und verstärken somit auch potentiell die Reaktivität der als Nucleophile eingesetzten Anionen.

In zwei Ansätzen (Eintrag 9 und 10) wurde zusätzlich DMPU (Dimethylpropylenharnstoff) hinzugegeben, um selektiv die Lithiumkationen zusätzlich zu solvatisieren.

Die Reaktionen wurden bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 120 °C durchgeführt. Es zeigte sich, dass bei Raumtemperatur keine Reaktion zu beobachten war. Bei Erhöhung der Temperaturen und Reaktionszeiten von einem bis drei Tagen war lediglich Zersetzung des Substrates zu erkennen. In keinem Fall wurde die Bildung eines definierten Produktes beobachtet. Es wurde in einem Versuch der Reaktionsansatz mittels Mikrowellenstrahlung erhitzt, in der Hoffnung, dass eine Verringerung der Reaktionszeit von drei Tagen auf 18 Minuten eventuell die Zersetzung unterdrücken würde. Das Gegenteil war hier der Fall, sodass nur die komplette Zersetzung des Substrates detektiert werden konnte.

Neben anorganischen Salzen wurden ebenso Salze mit organischen Kationen als mögliche Halogenidquellen untersucht – diese haben den großen Vorteil der deutlich höheren Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln.

Tabelle 3.16.1: Durchgeführte Experimente zur Halogenidsubstitution an Mesylat **55** mit anorganischen Salzen als Halogenidquelle.

| Eintrag | Halogenidquelle | Lösungsmittel | T \ [°C] | t \ [h] | Kommentar |
|---------|-----------------|---------------------|----------|---------|-------------------|
| 1 | NaI (10 Äq.) | THF | Reflux | 72 | keine Reaktion |
| 2 | | Aceton | Reflux | 24 | keine Reaktion |
| 3 | KI (10 Äq.) | Aceton | 55 | 24 | keine Reaktion |
| 4 | | MeOH | 55 | 24 | keine Reaktion |
| 5 | LiBr (5 Äq.) | THF | reflux | 72 | eintretende Zers. |
| 6 | | | 100 (µW) | 0.3 | Zersetzung |
| 7 | LiBr (10 Äq.) | THF | Reflux | 72 | eintretende Zers. |
| 8 | | DMF | 120 | 72 | Zersetzung |
| 9 | | THF / DMPU (1:1) | RT | 16 | keine Reaktion |
| 10 | | | 65 | 12 | Zersetzung |

Halogenidquellen mit organischen Kationen

Als erstes wurde die Umsetzung nach einer Vorschrift von *Liu et al.*^[118] versucht. Dafür wurde das Substrat bei 90 °C in einer ionischen Flüssigkeit, [bmim][Br] (1-Butyl-3-methylimidazolium Bromid), gelöst und für 24 Stunden gerührt. Es konnte keine Reaktion detektiert werden.

2012 zeigten *Cahiez et al.*,^[119] dass das gut lösliche Benzyltributylammoniumchlorid eine geeignete Chloridquelle zur Substitution an sterisch gehinderten, sekundären Mesylverbindungen darstellt.

Tabelle 3.16.2: Durchgeführte Experimente zur Halogenidsubstitution an Mesylat **55** mit organischen Salzen als Halogenidquelle.

| Eintrag | Halogenidquelle | Lösungsmittel | T \ [°C] | t \ [h] | Kommentar |
|---------|--|-------------------|----------|---------|----------------------------|
| 1 | [bmim] ⁺ Br ⁻ | - | 90 | 24 | keine Reaktion |
| 2 | | Aceton | | | kompl. Zers. |
| 3 | Bn(<i>n</i> Bu) ₃ N ⁺ Cl ⁻ (2 Äq.) | DMF | 100 (μW) | 0.2 | eintretende Zers. |
| 4 | | THF | | | eintretende Zers. |
| 5 | Bn(<i>n</i> Bu) ₃ N ⁺ Cl ⁻ (5 Äq.) | Toluol | RT→120 | 12 | (isom.) Prod., Zers. |
| 6 | | | RT | 18 | keine Reaktion |
| 7 | | MeOH | 75 | 18 | Zersetzung |
| 8 | TBAI (2 Äq.) | | 100 (μW) | 0.2 | Zersetzung |
| 9 | | TFE | RT | 18 | Zersetzung |
| 10 | | 0,1M NaOAc / AcOH | RT | 18 | Isomerisierung des Eduktes |

Dieses wurde daher folgend in verschiedenen Lösungsmitteln eingesetzt. Die Untersuchungen wurden unter Mikrowelleneinstrahlung in Aceton, DMF und THF durchgeführt (Tabelle 3.16.2, Einträge 2–4). In Aceton war nach 12 Minuten eine komplette Zersetzung zu beobachten. In THF und DMF hingegen zeigte sich neben nicht umgesetztem Edukt lediglich eine eintretende Zersetzung. Da jedoch auch hier kein definiertes Produkt gebildet wurde, war ein Umsatz zum gewünschten Produkt bei längeren Reaktionszeiten nicht zu erwarten. Die Umsetzung wurde folgend in unpolarem Toluol versucht. Aufgrund des geringen Dipolmomentes^[120] des Lösungsmittels konnte diese Reaktion nicht in einem Mikrowellenreaktor durchgeführt werden.

Hier wurde die Temperatur schrittweise erhöht. Es wurde beobachtet, dass ab einer Temperatur von 100 °C nach fünf Stunden die Bildung eines definierten Produktes einsetzte. Nach 12 Stunden Reaktion bei 120 °C konnte neben vielen Zersetzungsprodukten ebenso ein definiertes Produkt in Minder Mengen detektiert werden. Nach Aufarbeitung und Analyse mittels ESI-MS konnte die Bildung des gewünschten Substitutionsproduktes allerdings nicht nachgewiesen werden.

Als letztes Reagenz wurden Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) eingesetzt. Auch hier konnte keine Umsetzung zu einem definierten Produkt beobachtet werden. Inspiriert durch die Arbeiten von *Xiong und Corey* zur Synthese von Glabrescol (**81**) wurden hier nochmals besonders polare Lösungsmittel wie 2,2,2-Trifluorethanol (TFE) und mit Natriumacetat gepufferte Essigsäure eingesetzt. *Xiong und Corey* beschrieben, dass durch die Wahl eines Lösungsmittels, das besonders gute Ionen-stabilisierende Eigenschaften aufweist (hier gepufferte Essigsäure), ein Oxoniumintermediat **82** stabilisiert wird, das die Substitution eines Mesylates in Neopentyl-Stellung ermöglicht (siehe Abbildung 3.16.2). Da das Monensin-A-Gerüst eine ähnliche Substruktur aufweist, bestand die Möglichkeit, dass auch hier ein ähnlicher Effekt auftreten könnte.

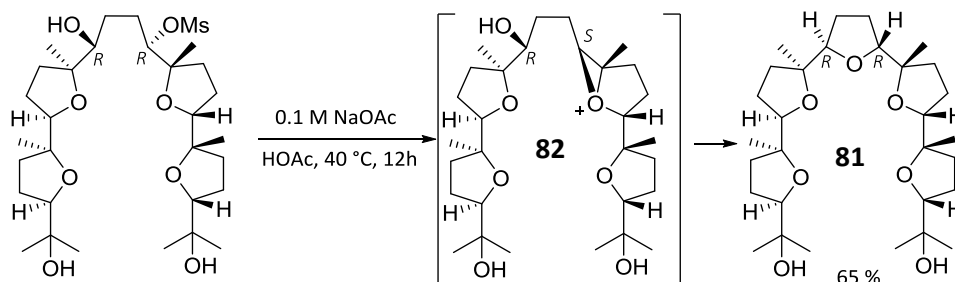


Abbildung 3.16.2: Letzter Schritt in *Xiong und Coreys* Glabrescol-Synthese: Nucleophile Substitution eines Mesylates über ein durch das Lösungsmittel stabilisiertes Oxoniumion **82**.

Die Umsetzung des Substrates **55** in Methanol, TFE und Essigsäure waren nicht erfolgreich. So wurde in TFE nach 12 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur die komplette Zersetzung des Substrates beobachtet. In Essigsäure waren ebenso Zersetzung sowie die Isomerisierung des Eduktes zu erkennen. In Methanol fand bei Raumtemperatur keine Reaktion statt, und nach Rühren für 18 Stunden bei 75 °C konnte lediglich die komplette Zersetzung beobachtet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es nicht möglich war, mittels nucleophiler Substitution des Mesylates Halogenide mit annehmbaren Ausbeuten einzuführen. Insofern wurden keine weiteren Untersuchungen in diese Richtung unternommen.

3.16.2 Funktionalisierung, ausgehend von den Hydroxyverbindungen

Da eine Funktionalisierung des Substrates mittels nucleophiler Substitution der Mesylate nicht möglich war, wurde als nächstes versucht, die gewünschten Halogenide ausgehend von den Hydroxyverbindungen einzuführen.

Halogenidsubstitution mittels *Appel*-Reaktion

Die *Appel*-Reaktion^[54] sowie Varianten dieser stellen eine vielfach verwendete Methode dar, um aus primären und sekundären Alkoholen die entsprechenden Halogenide darzustellen. Bei sekundären Alkoholen geschieht dies selektiv unter Stereoinversion. Die *Appel*-Reaktion ist eine Multikomponentenreaktion. Zunächst wird Triphenylphosphin durch Tetrabrommethan aktiviert. Danach addiert dieses unter Abspaltung des Bromides an die freie Hydroxygruppe des Substrates und aktiviert diese als Abgangsgruppe. Im nächsten Schritt greift das Bromid S_N2 -artig von der gegenüberliegenden Seite an und Triphenylphosphinoxid wird eliminiert (siehe Abbildung 3.16.3).

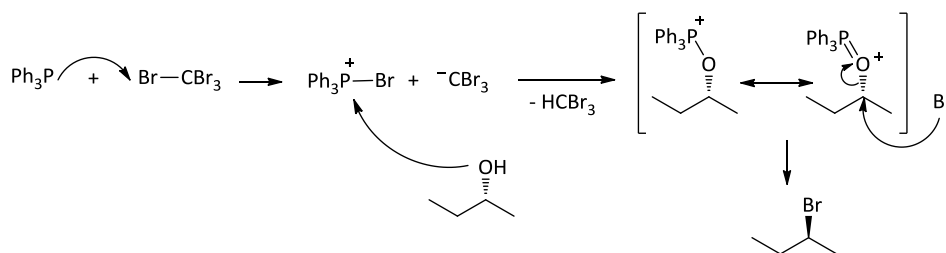


Abbildung 3.16.3: Schematische Darstellung der *Appel*-Reaktion an 2-(*R*)-Butanol.

Die *Appel*-Reaktion wurde zunächst am besser verfügbaren Alkohol **54** durchgeführt und nicht an Verbindung **67**, welche nur in geringen Mengen vorhanden war. Es wurde unter Standard-Bedingungen mit Tetrabrommethan und Tetrachlormethan versucht, das Bromid oder Chlorid einzuführen. Dies führte mit Tetrabrommethan nach zwei Stunden bei Raumtemperatur zu Zersetzung und Bildung von 15 % eines unpolaren Nebenproduktes, das zunächst nicht weiter untersucht wurde. Es bestand hier die Vermutung, dass sich im Laufe der Reaktion Bromwasserstoff gebildet haben könnte, was zur beobachteten Zersetzung führte. Mit Tetrachlormethan war keine Reaktion zu beobachten.

Der Wechsel zu NBS (*N*-Bromsuccinimid) als Br^+ -Quelle^[121] brachte keine Verbesserung – auch hier wurde nach 12 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur nur Zersetzung des Eduktes beobachtet.

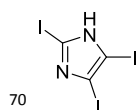
Für die Einführung des Iodides wurde die Methode nach *Lange und Gottardo*^[122] eingesetzt, die der *Appel*-Reaktion sehr ähnlich ist. Hier wurde der Alkohol direkt mit Iod in Gegenwart von Triphenylphosphin und Imidazol umgesetzt.

Entgegen der publizierten Vorschrift wurde hier ein Überschuss Imidazol verwendet, um eventuell auftretende Spuren von Iodwasserstoff abzufangen. Es war zu erkennen, dass hier die Reaktionszeiten in verschiedenen Lösungsmitteln deutlich länger waren und höhere Temperaturen notwendig waren, als unter den *Appel*-Bedingungen. Nach zwei Tagen Rühren unter Rückfluss fand in THF keine Reaktion statt, in Acetonitril konnte lediglich die Isomerisierung des Eduktes beobachtet werden und in DCM bildete sich in kleinen Mengen das vorher schon beobachtete, unpolare Nebenprodukt. In Toluol konnte mit dem deutlich besser löslichen 2,4,5-Triiodimidazol^[123] kaum ein Umsatz neben Spuren des unpolaren Nebenproduktes erhalten werden.⁷⁰ Die Verwendung von Iod in Toluol lieferte 47 % des Nebenproduktes, das nun isoliert und charakterisiert werden konnte.

Es zeigte sich, dass es sich bei dem unpolaren Nebenprodukt um das Lacton **49** handelte. Für dessen Bildungen können zwei verschiedene Mechanismen angenommen werden. Zum einen könnte sich das gewünschte Oxo-Phosphoniumsalz mit dem Substrat **54** gebildet haben, dieses aber nicht wie gewünscht durch Iodid, sondern intramolekular vom Sauerstoff des Dimethylamides substituiert werden. Es würde sich das Iminiumsalz bilden, das bei wässriger Aufarbeitung zum Lacton hydrolysiert (siehe Abbildung 3.16.4). Laut angenommenem Reaktionsmechanismus sollte die Addition unter Inversion des Stereozentrums stattfinden und es somit zur *R*-Konfiguration an C-21 kommen.

Die andere Möglichkeit wäre, dass das Amid direkt vom Phosphorreagenz aktiviert wird und es zum nucleophilen Angriff der Hydroxyfunktion an C-21 kommt. Dies würde ebenso ein intermediäres Iminiumsalz bilden, das bei der Aufarbeitung zum 21-*S*-konfigurierten Lacton hydrolysiert werden würde.

Ein Vergleich der ¹H-NMR Spektren des isolierten Nebenproduktes mit dem des Lactons **49**, das an C-21 *S*-konfiguriert ist, zeigte, dass die Verschiebung für das Proton an dieser Stelle in beiden Verbindungen exakt gleich ist, was auf eine Substitution unter Retention der Konfiguration und somit eine Aktivierung des Dimethylamids hinweist. Aufgrund der geringen Substanzmenge



2,4,5-Triiodimidazol wurde frisch dargestellt, siehe Kap. 6.3.38, Seite 151.

konnte kein ^{13}C -NMR-Spektrum aufgenommen werden, das zur weiteren Klärung der Stereochemie hätte beitragen können.

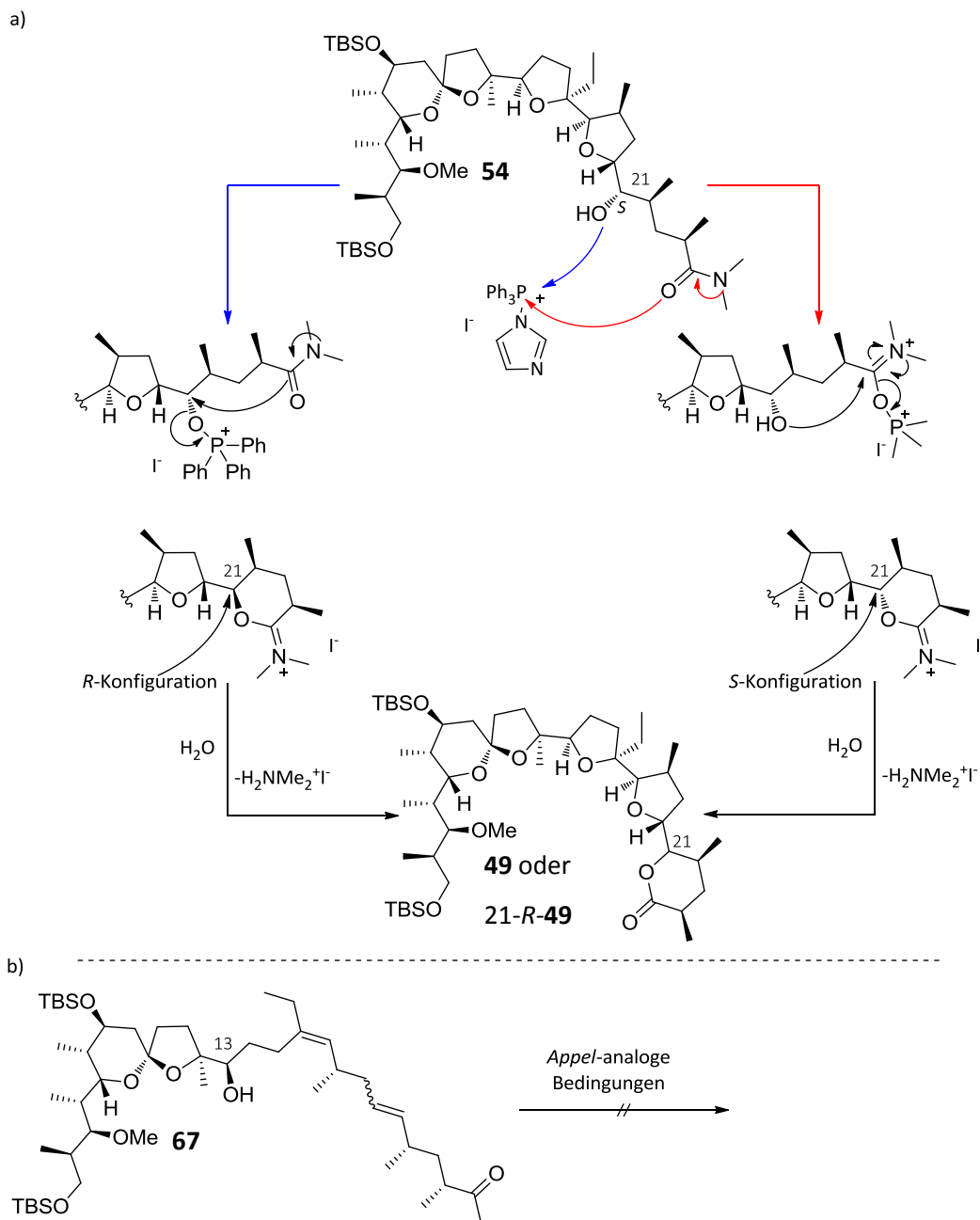


Abbildung 3.16.4: a) Angenommener Reaktionsweg vom Alkohol **54** zum Lacton **49** oder **21-R-49** via Aktivierung der Hydroxyfunktion an C-21 (links) oder des Dimethylamides (rechts). b) Der Versuch einer Halogenidsubstitution an Substrat **67** unter Appel-analogen Bedingungen scheiterte ebenfalls.

Weitere Versuche der Halogenierung wurden zur Verhinderung dieser Nebenreaktion folgend an Substrat **67** durchgeführt.

An Substrat **67** wurde ebenso mit Triphenylphosphin, Imidazol und Iod versucht, das Iodid einzuführen.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 3.16.3: Durchgeführte Untersuchungen zur Halogenideinführung mittels *Appel*-(analoger) Reaktionen.

| Eintrag | Substrat | Reagenzien | Lösungsmittel | T \ [°C] | t \ [h] | Kommentar / Ausbeute |
|---------|-----------|---|---------------|----------|---------|----------------------------|
| 1 | | 1.1 Äq. PPh ₃ , 1.2 Äq. CBr ₄ | DCM | RT | 2 | Zersetzung / Lacton 15 % |
| 2 | | 1.1 Äq. PPh ₃ , 1.2 Äq. CCl ₄ | DCM | 0 → RT | 4 | Keine Reaktion |
| | | 1.1 Äq. PPh ₃ , 1.1 Äq. NBS | DCM | 0 → RT | 12 | Zersetzung |
| 3 | 54 | 2 Äq. PPh ₃ , 2 Äq. I ₂ , 5 Äq. Imidazol | MeCN | RT → 80 | 48 | Isomerisierung des Eduktes |
| 4 | | | THF | RT → 65 | 48 | Keine Reaktion |
| 5 | | | DCM | 0→40 | 48 | Bildung des. Lactons |
| 6 | | | Toluol | RT→120 | 72 | Lacton 47 % |
| 7 | | 3 Äq. PPh ₃ , 1,5 Äq. Triiodimidazol, 4 Äq. Imidazol, | Toluol | 120 | 72 | Bildung des Lactons |
| 8 | | 2 Äq. PPh ₃ Cl ₂ , 2 Äq. Imidazol | | 45 | 48 | Keine Reaktion |
| 9 | | 2 Äq. PPh ₃ , 2 Äq. I ₂ , 4 Äq. Imidazol | DCM / MeCN | 45 | 48 | Keine Reaktion |
| 10 | | | | 70 (μW) | 2 | Isomerisierung (56 %) |
| 11 | 67 | 3 Äq. PPh ₃ , 1.5 Äq. Triiodimidazol, 4 Äq. Imidazol | Toluol | 160 | 96 | Isomerisierung |
| 12 | | 2 Äq. PhOPPh ₂ , 2 Äq. I ₂ , 5 Äq. Imidazol | Toluol | 60 | 24 | Keine Reaktion |

Hier wurde die Reaktion in einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril und DCM durchgeführt, da dieses in der Vergangenheit positive Eigenschaften bei ähnlichen Reaktionen gezeigt hat.^[124]

Diese Versuche zeigten keine Reaktion. Bei Erhitzen für zwei Stunden mittels Mikrowellenstrahlung konnte lediglich die Isomerisierung des Eduktes festgestellt werden. Auch die Verwendung von Dichlortriphenylphosphoran zeigte keine Reaktion.

Ein Wechsel von Triphenylphosphin zum sterisch nicht ganz so anspruchsvollen Phenoxydiphenylphosphin⁷¹ zeigte ebenso keine Reaktion.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unter den angewendeten *Appel*-Bedingungen an Substrat **54** zwar nicht die gewünschte Reaktion ablief, dafür aber die Nebenreaktion, die zur Bildung des Lactons **49** führte – ob dies über eine Aktivierung der Hydroxygruppe oder des Dimethylamides verlief wurde nicht aufgeklärt, jedoch gibt es Hinweise darauf, dass die Aktivierung am Amid stattgefunden hat.

An Substrat **67** hingegen konnte keine Reaktion bzw. mit fortschreitender Reaktionszeit die Isomerisierung des Eduktes beobachtet werden. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass es aufgrund der starken sterischen Abschirmung der Hydroxygruppe an C-13 nicht möglich war, das Oxo-Phosphoniumsalz zu bilden, das essentiell für den weiteren Verlauf der Reaktion ist.

Insofern wurde in folgenden Versuchen die Aktivierung der Hydroxygruppe mit sterisch nicht so anspruchsvollen Reagenzien versucht.

Funktionalisierung mit Hilfe von weniger sterisch anspruchsvollen Reagenzien

Auch bei diesen Versuchen wurde als Testsubstrat zunächst das Dimethylamid **54** eingesetzt. Abbildung 3.16.5 fasst die verschiedenen Versuche zusammen.

Es wurden ausschließlich Chlorierungen versucht, was vor allem an den leicht verfügbaren Reagenzien lag. Es wurden fünf verschiedene Methoden getestet. Ausschlaggebend für deren Wahl waren die jeweils milden Reaktionsbedingungen sowie mindestens ein Literaturbeispiel dieser Methode, bei dem es gelungen war, α -verzweigte sekundäre Alkohole in befriedigender Ausbeute zu substituieren.

Die Aktivierung der Alkohole fand auf verschiedene Arten statt: Zum einen wurde nach einer Vorschrift von *Yasuda et al.*^[125] versucht das Chlorid Indium-(III)-vermittelt aus dem Chlordimethylether einzuführen, der zuvor mit Hilfe von Benzil auf das Substrat übertragen wurde. Dieser Versuch zeigte nach wenigen Stunden die komplette Zersetzung des Eduktes. Dies lag höchstwahrscheinlich an der relativ hohen *Lewis*-Acidität des verwendeten Indium-(III)-chlorides.

⁷¹ Wurde frisch dargestellt: Siehe Kap. 6.3.38, Seite 151.

Weiterhin wurde drei Bedingungen getestet, bei denen ein intermediär gebildetes Iminiumion die aktive Spezies darstellt: Mittels Ghosez's-Reagenz^[126] konnte keine Reaktion beobachtet werden. Die Reaktionen mit Triphosgen,^[127] das in Anwesenheit von Pyridin mit dem Substrat ein *N*-Acylpyridiniumion bildet, sowie die Verwendung des Reagenzsystems Cyanurchlorid / DMF zeigten jeweils die komplette Zersetzung des Eduktes.

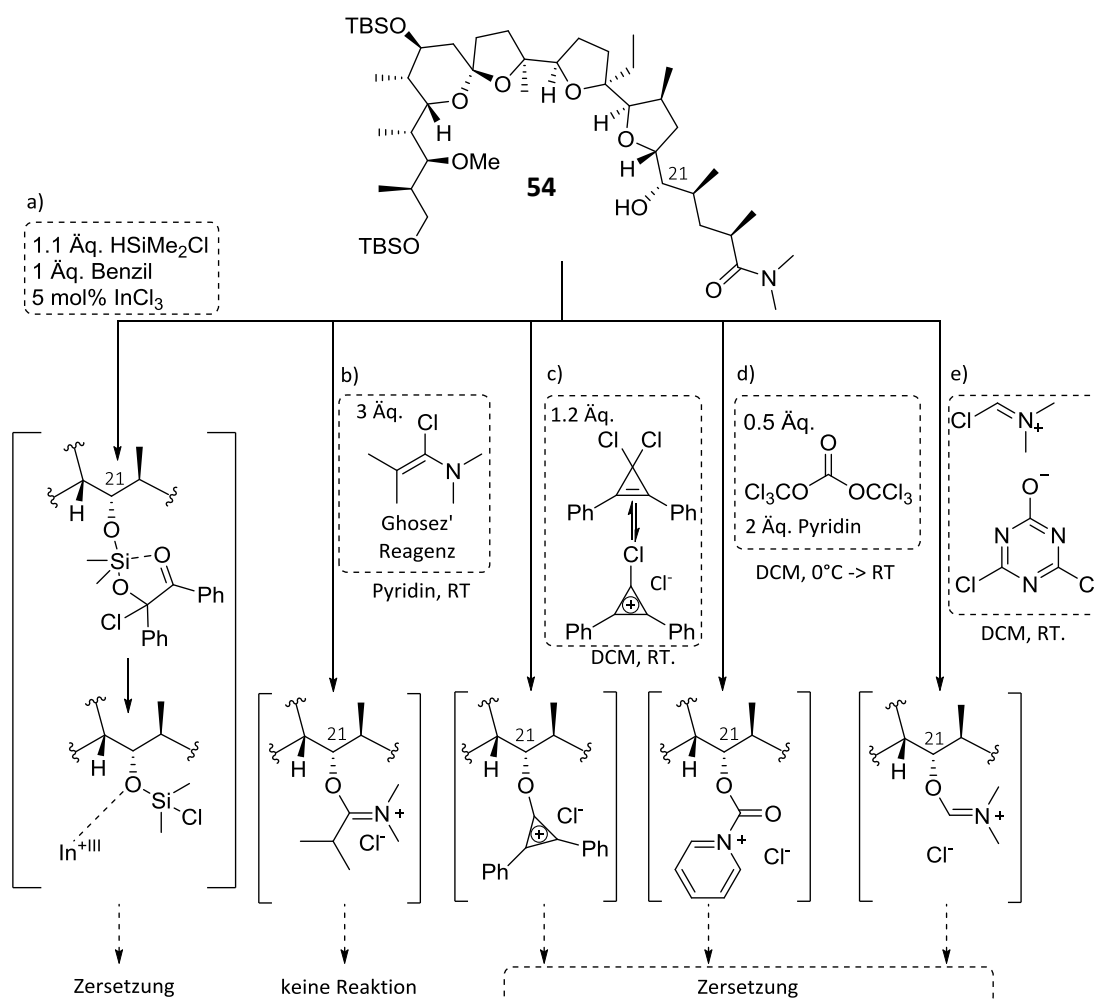


Abbildung 3.16.5: Verschiedenen Versuche der Chloridsubstitution mittels verschieden „großer“ Aktivierungsreagenzien: a) Indium-vermittelt, mit Dimethylchlorsilan und Benzil, b) mittels Ghosez' Reagenz, c) Aktivierung mittels eines aromatischen Cyclopropeniumkations, d) Chlorierung mit Triphosgen in Anwesenheit von Pyridin, e) Mittels der Reagenzkombination Cyanurchlorid / DMF.

Auch der Versuch, die Hydroxyfunktion als Cyclopropenylether zu aktivieren^[128] und folgend mit Chlorid zu substituieren, schlug fehl und zeigte lediglich Zersetzung.

Versuch der reduktiven Halogenierung

Da die bisherigen Versuche alle gescheitert waren, sollte als nächstes ausgehend vom Keton an C-21 nach einer Vorschrift von *Onishi et al.* mittels einer reduktiven Halogenierung das gewünschte Produkt erhalten werden.^[129] Diese Reaktion ist eng verwandt mit der vorher beschriebenen Indium-(III)-vermittelten Halogenierung. Intermediär wird hier derselbe Chlordimethylsilyl-ether gebildet, der in diesem Fall in Gegenwart von katalytischen Mengen Indium-(III)-hydroxid in das Chlorid umgewandelt wird.

Um diese Reaktion durchführen zu können, musste zunächst das Keton **83** dargestellt werden. Dies stellte kein Problem dar. Die Umsetzung mit *Dess-Martin* Periodinan (DMP)^[130] in DCM lieferte nach 20 Minuten das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 95 % (siehe Abbildung 3.16.6).

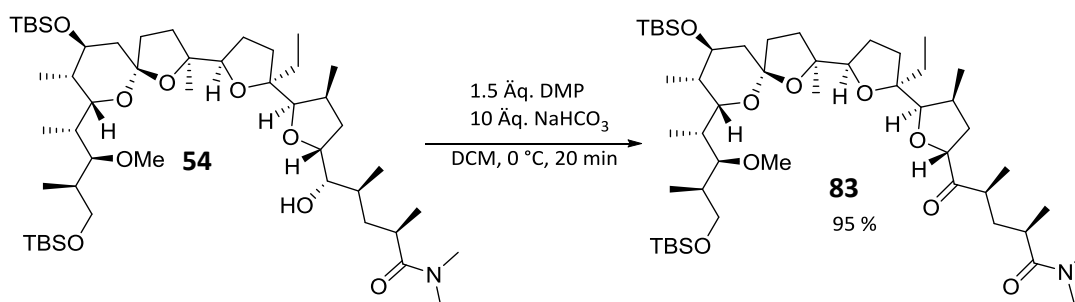


Abbildung 3.16.6: Oxidation der Hydroxyfunktion an C-21 mit DMP zum Keton **83**.

Die folgende Umsetzung des Ketons **83** mit 1.2 Äquivalenten Chlordimethylsilan und katalytischen Mengen Indium-(III)-hydroxid in Chloroform lieferten nicht das gewünschte Produkt, dafür aber mit einer Ausbeute von 37 % das fünfgliedrige Lacton **84**, das mittels ESI-MS und NMR-Spektroskopie eindeutig nachgewiesen werden konnte.#

Die Bildung dieses unerwünschten Produktes könnte wie in Abbildung 3.16.7 gezeigt erklärt werden. Durch *Lewis*-saure Aktivierung der Carbonylgruppe könnte mittels eines 1,2-Hydridshifts das Oxoniumion **85** gebildet werden. Dieses könnte durch Hydroxid-Addition das Halbaceetal **86** bilden, das schließlich durch C-C-Spaltung das Lacton **84** ausbilden könnte. In Anwesenheit von Wasser⁷² würde als weiteres Spaltungsprodukt der primäre Alkohol entstehen sowie der Katalysator Indiumhydroxid wieder ausgebildet werden.

⁷² Die Reaktion wurde nicht unter Wasserausschluss durchgeführt, es wurde allerdings auch kein Wasser hinzugegeben.

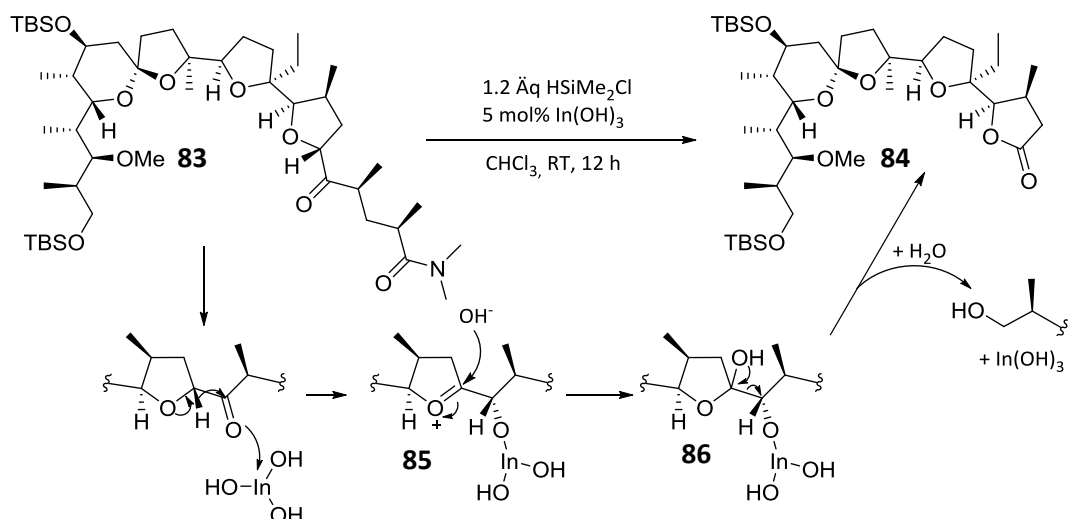


Abbildung 3.16.7: Mechanistischer Vorschlag zur Bildung des Lactons **84**.

Der hier vorgeschlagene Mechanismus schließt eine Beteiligung des stöchiometrisch zugesetzten Reduktionsmittels Chlordimethylsilan komplett aus. Dies scheint nur möglich, wenn der intramolekulare 1,2-Hydridshift deutlich schneller ist als die Reduktion des Ketons durch das Reagenz. Da Produkt **84** nicht das gewünschte Produkt darstellte, wurde davon abgesehen, den genauen Mechanismus der vorliegenden Nebenreaktion aufzuklären.

Halogenierung mittels *Michaelis-Arbusov* Reaktion

In den bisher durchgeführten Experimente zur Halogenierung des Substrates **67** bzw. des Testsubstrates **54** konnte gezeigt werden, dass es mit Triphenylphosphin und davon abgeleiteten Reagenzien nicht möglich war die Hydroxygruppen in den vorliegenden Substraten zu aktivieren. Wahrscheinlich war dies aufgrund der sterischen Hinderungen (Neopentyl-Stellung der Hydroxygruppe in Substrat **67**) nicht möglich.

Die nächste Idee bestand daher darin, ein sterisch weniger gehindertes Phosporreagenz zu verwenden. Zunächst sollte nun das Alkyldiarylphosphinit mit dem Substrat und Diphenylphosphanchlorid (DPC) gebildet werden. Dieses sollte folgend mit Methyljodid umgesetzt werden und mittels *Michaelis-Arbusov*-Reaktion^[131] das gewünschte Iodid liefern.

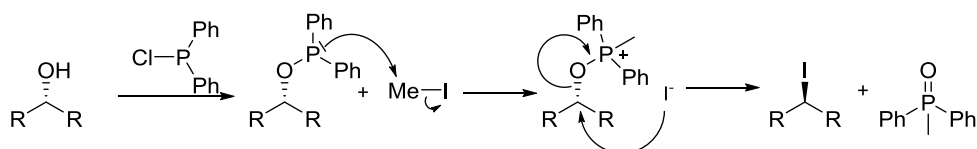


Abbildung 3.16.8: Iodierung eines sekundären Alkohols mittels *Michaelis-Arbusov* Reaktion.

Die Addition von Methyljodid an Diphenylphosphinite wurde bereits von *Hudson et al.*^[132] veröffentlicht. Da aber bisher nicht bekannt war, ob diese auch wie gewünscht zum Halogenid umge-

setzt würde, wurde zunächst die Reaktion an Menthol **87** getestet. Die Hydroxygruppe in Menthol besitzt in etwa die selbe sterische Umgebung wie die Hydroxygruppe im Substrat **67**, darüber hinaus bestand bei diesem Test die Möglichkeit der Reaktionskontrolle mittels GC-MS.

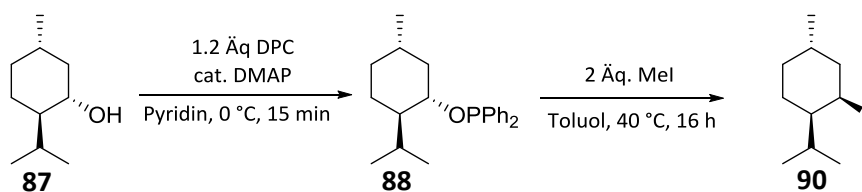


Abbildung 3.16.9: Durchgeführte Testreaktion an Menthol **87**.

Für die Testreaktion mit Menthol wurden Bedingungen gewählt, unter denen sich mit hoher Wahrscheinlichkeit auch das Substrat **67** nicht zersetzen würde. Die Darstellung des Diphenylphosphinites **88** wurde analog zur Darstellung der Mesylate unter Einsatz von katalytischen Mengen DMAP in Pyridin durchgeführt. Hierbei zeigte die DC-Kontrolle bereits nach 15 Minuten kompletten Umsatz des Eduktes zu einem unpolaren UV-aktiven Produkt.

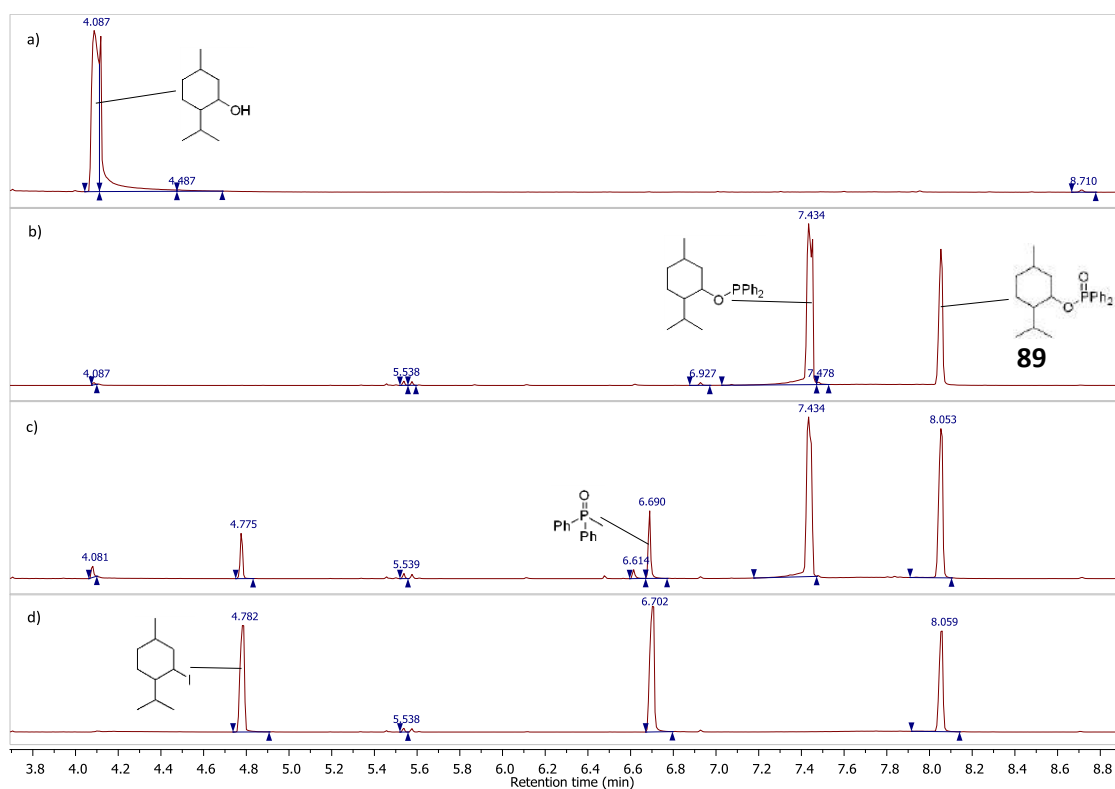


Abbildung 3.16.10: Reaktionsverfolgung der Iodierung von Menthol mittels GC-MS. a) Chromatogramm des Eduktes (Diastereomerenmischung); b) 15 min nach Zugabe von DPC. c) Nach 4.5 h Reaktion mit Methyljodid bei 40 °C. d) nach 16 Stunden Reaktionszeit.

Da der zweite Teil der Reaktion in Toluol durchgeführt werden sollte,⁷³ wurde der Reaktionsansatz mit Toluol versetzt, wobei das gebildete Pyridinhydrochlorid ausfiel. Es wurde filtriert und mehrfach mit Toluol coevaporiert. GC-MS Analyse des Rohproduktes zeigte, dass sich das gewünschte Diphenylphosphinit gebildet hatte, allerdings auch größere Mengen des Phosphinites **89**, das nicht mehr in der Lage war, an der Folgereaktion teilzunehmen (siehe Abbildung 3.16.10).

Daraufhin wurden zwei Äquivalente Methyljodid hinzugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Da hierbei nach einer Stunde keine Reaktion zu beobachten war, wurde nachfolgend auf 40 °C erwärmt,⁷⁴ woraufhin eine langsame Reaktion beobachtet werden konnte. Innerhalb von 16 Stunden wurde kompletter Umsatz des Phosphinites **88** zum Iodmenthol **90** per DC festgestellt. Die GC-MS Analyse zeigte, dass sich neben dem gewünschten Produkt **90** das erwartete Nebenprodukt Methylidiphenylphosphinoxid bildete. Andere Nebenprodukte konnten sowohl mittels GC-MS als auch via DC nicht nachgewiesen werden.

Da die Reaktion an Menthol gut funktionierte, wurde diese nun auf die Verbindung **67** übertragen.

Aufgrund der vorher beobachteten Oxidationsanfälligkeit des intermediären Phosphinites wurden die Reaktionen in sorgfältig entgasten, trockenen Lösungsmitteln durchgeführt. Der erste Teil der Reaktion, die Bildung des Phosphinites, verlief laut DC quantitativ⁷⁵ innerhalb von einer halben Stunde bei 0 °C ab. Analog zum Testansatz mit Menthol wurde die Reaktionslösung daraufhin in einem ersten Versuch mit Toluol versetzt und unter Inertgasatmosphäre filtriert sowie mehrmals mit Toluol coevaporiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde in Toluol aufgenommen, vier Äquivalente Methyljodid hinzugegeben und bei 40 °C gerührt. Nach einer Stunde konnte keine Reaktion beobachtet werden. Folgend wurden insgesamt weitere 16 Äquivalente Methyljodid hinzugegeben und für 24 Stunden gerührt. Es konnte die Bildung eines definierten Produktes beobachtet werden, allerdings war der Anteil an nicht umgesetzten Diarylphosphinit deutlich größer.

Die unvollständige Reaktion ließ sich mit dem niedrigen Siedepunkt (42 °C^[133]) sowie dem hohen Dampfdruck von Methyljodid erklären. Die Reaktion wurde in einer sehr kleinen Ansatzgröße durchgeführt, weshalb hier lediglich maximal 30 µl MeI eingesetzt wurden. Vermutlich befand

⁷³ Da bei der Evaluierung der Substitution mittels *Appel*-Reaktion, die Reaktionen in Toluol, neben dem Lacton **49** als Produkt, wenig Zersetzung zeigte (siehe Tabelle 3.16.3, Seite 86).

⁷⁴ Da der Siedepunkt von Iodmethan bei 42 °C liegt, wurde der Reaktionsansatz nicht höher geheizt.

⁷⁵ R_f(Edukt)= 0,43; R_f(Phosphinit)= 0,80 (UV-aktiv); DCs jeweils mit 10:1 PE/EA als Eluent.

sich dieses bei 40 °C zu einem großen Teil in der Gasphase über der Reaktionslösung und war somit der Reaktion entzogen. Eine Lösung wäre hier sicherlich gewesen, den Anteil an Methyljodid deutlich zu erhöhen, hiervon wurde aber zunächst aufgrund der hohen Toxizität der Verbindung abgesehen.

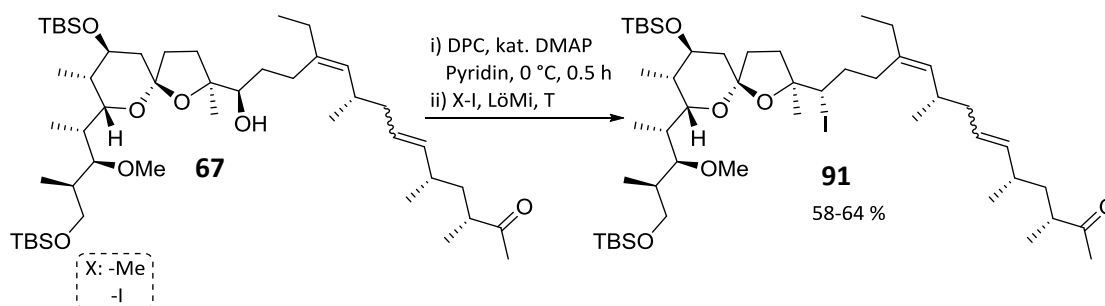


Abbildung 3.16.11: Substitution der Hydroxyfunktion an C-13, in Verbindung **67**, mit Iodid liefert Verbindung **91**.

Die nächste Überlegung bestand darin, Methyljodid durch elementares Iod zu ersetzen sowie im selben Schritt zu untersuchen, ob die zwischenzeitliche Filtration und der Lösungsmittelwechsel nötig waren. Nach Beendigung der Phosphinitbildung in Pyridin wurde unter Rühren und Eiskühlung langsam Iod, gelöst in Pyridin, zur Reaktionslösung hinzugegeben. Es zeigte sich, dass sich die Iod-Lösung unmittelbar entfärbte. Es wurde so lange Iod hinzugegeben, bis sich die Reaktionslösung nicht mehr entfärbte.⁷⁶ Eine DC-Kontrolle zeigte bereits nach 15 Minuten den kompletten Umsatz zu Produkt **91**.

Nach Aufarbeitung konnten zwischen 58 und 64 % des Produktes isoliert werden. Dies schien verwunderlich, da die Reaktion ‚sauber‘ ablief und nur Spuren von Nebenprodukten beobachtet werden konnten. Es bestand die Vermutung, dass es zu Ausbeuteverlusten während der Aufarbeitung kam. Hier musste das Produkt mittels Filtration vom Ioddiphenylphosphanoxid bzw. Diphenylphosphinsäure abgetrennt werden, die als feste Nebenprodukte entstehen. Hier könnten Teile des Produktes anhaften geblieben sein. Die Ausbeute konnte auch durch gründliches Spülen des Filterkuchens mit Ethylacetat nicht verbessert werden.

Neben der oben beschriebenen Methode wurde darüber hinaus eine sehr ähnliche Methode, die von *Classon, Liu und Samuelsson* entwickelt wurde, angewendet.^[134] Hier wurde das Edukt zusammen mit DPC und Imidazol in Toluol vorgelegt und direkt Iod hinzugegeben. Es zeigte sich, dass dieses System ähnliche Ausbeuten lieferte. Allerdings mussten hier 3 Äquivalente DPC und Iod eingesetzt werden sowie 7 Äquivalente Imidazol. Neben längeren Reaktionszeiten (eine

⁷⁶ Hierfür waren in der Regel 1.1 Äquivalente Iod nötig.

Stunde) zeigte sich, dass das Produkt isomerisiert war. Dies konnte durch Trennung der beiden Isomere mittels Säulenchromatographie und folgender Bestätigung deren Konstitution durch ESI-MS und $^1\text{H-NMR}$ bestätigt werden. Weitere Untersuchungen, das isomerisierte Zentrum zu lokalisieren, wurden aufgrund der geringen Stoffmengen nicht durchgeführt.

Folgend wurde für Halogenierungen an Substrat **67** immer der zunächst beschriebene zwei-stufige Prozess verwendet.

3.17 Versuche zur reduktiven Öffnung des D-Ringes

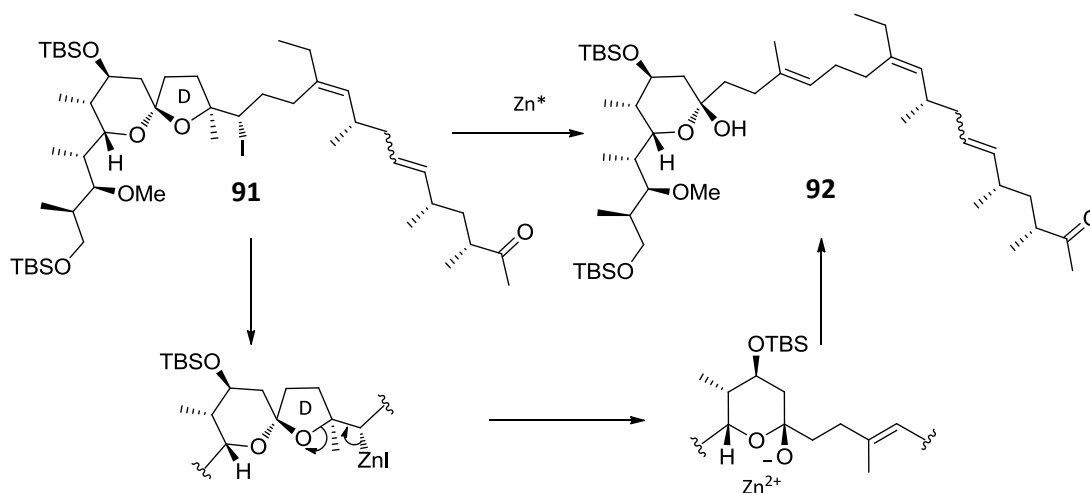


Abbildung 3.17.1: Geplante Zink-vermittelte reduktive Öffnung des D-Ringes.

Da das Iodid **91** mit guten Ausbeuten verfügbar war, sollte anschließend die reduktive Öffnung des D-Ringes zur Synthese des gewünschten Produktes **92** untersucht werden. Es wurden hier Bedingungen gewählt unter denen es in der Regel nicht zur Addition an das elektrophile Keton kommt. Das Keton wurde hier eingesetzt um, wie in Kapitel 3.11 (Seite 63) bereits angedeutet, eine ansonsten unvermeidliche Schützung⁷⁷ des entstehenden Halbacetals zu umgehen. Hierzu wurde der Fokus vor allem auf aktiviertes Zink als Reagenz gelegt, da bereits mehrere Arbeiten bekannt sind, die Zink-vermittelt diese Reaktion an Zuckerderivaten beschreiben.^[135] Darüber hinaus ist Zink ein sehr mildes Reduktionsmittel, das aller Wahrscheinlichkeit nach von den anderen funktionellen Gruppen im Molekül toleriert werden würde.

3.17.1 Versuch der reduktiven Öffnung mit Zink-Pulver

Als erstes wurde versucht, den D-Ring in Verbindung **91** mit handelsüblichem Zink-Pulver zu öffnen. Da dieses meist durch eine Oxidschicht deaktiviert ist, wurde versucht, dieses durch zum einen ein leicht saures Reaktionsmedium und zum anderen durch Zusatz von zwei verschiedenen Kupfersalzen, die zusammen mit Zink *in situ* das sehr reaktive Zink-Kupfer Paar bilden sollten, zu aktivieren.

⁷⁷ Diese wäre nötig, wenn vor der D-Ringöffnung noch das Dimethylamid sich im Substrat befinden würde, um dieses folgend zum Methylketon umzusetzen.

Tabelle 3.17.1: Durchgeführte Versuche zur reduktiven Öffnung mit nicht aktiviertem Zinkpulver und Zugabe von Additiven.

| Nr. | Lösungsmittel | Additiv | T \ [°C] | Kommentar |
|-----|---------------|---------------------------------|----------|----------------|
| 1 | 2:1 AcOH/MeOH | - | RT → 65 | Zersetzung |
| 2 | 1:1 THF/MeOH | CuSO ₄ | RT → 65 | Keine Reaktion |
| 3 | | CuSO ₄ / 30 Äq. AcOH | 65 | Zersetzung |
| 4 | EtOH | Cu(acac) ₂ | RT → 65 | Zersetzung |

Diese Versuche waren nicht erfolgreich, das Rühren in einer Mischung aus Essigsäure und Methanol^[136] unter Rückfluss führte zur Zersetzung des Substrates. Der Wechsel des Lösungsmittels zu einer Mischung aus Methanol und THF sowie der Zusatz von Kupfersulfat führten zu keiner Reaktion, was mit der schweren Löslichkeit des Kupfersalzes in diesem Lösungsmittelgemisch zusammenhängen könnte. Bereits die Zugabe von 30 Äquivalenten Essigsäure führte zur Zersetzung des Produktes, ebenso wie der Zusatz des gut löslichen Kupferacetylacetonats und der Verwendung von Ethanol als Lösungsmittel (siehe Tabelle 3.17.1)

3.17.2 Ringöffnungsversuche mittels aktiviertem Zink

Als nächstes wurde die Öffnung mittels aktiviertem Zinks versucht. Zur Darstellung des aktivierten Zinks^[137] wurden zwei verschiedene Methoden verwendet.

Aktivierung durch Waschen mit Salzsäure

Die erste Methode bestand darin, Zink-Pulver für eine Stunde in 1 N HCl zu rühren, nach Waschen mit Wasser und Diethylether wurde die erhaltene Paste zunächst am Hochvakuum getrocknet und anschließend zu einem Pulver verrieben. Darauffolgend wurde es mit Heißluft für eine halbe Stunde erhitzt und über Nacht am Hochvakuum belassen.^[138]

Darstellung von *Rieke*-Zink: klassisch und mittels einer neuen flussbasierten Methode

Die zweite Methode bestand aus der Reduktion von Zinkchlorid mit Lithium-Naphthalenid.⁷⁸ Auf diese Weise hergestellte, hochaktive Metalle werden auch *Rieke*-Metalle^[139] genannt.

⁷⁸ Zu einer 0.2M Lösung von ZnCl₂ in absolutem THF in einem Schlenkrohr wurde unter Rühren das gleiche Volumen einer 0.4M Lösung Lithium-Naphthalenid hinzugegeben. Es bildete sich sofort eine schwarze Suspension von fein verteiltem Zink.

Neben der klassischen Methode, *Rieke-Zink* durch Zusammengeben von Zinkchlorid und Lithium-Naphthalenid in einem Kolben darzustellen, wurde gezeigt, dass dieses ebenso mittels eines einfachen, fließchemischen Aufbaus dargestellt werden konnte. Der Aufbau bestand aus zwei Spritzen, die in eine Spritzenpumpe eingespannt wurden. Die eine Spritze enthielt eine 0.4M Lithium-Naphthalenid-Lösung (in THF), die andere eine 0.2M Zinkchlorid-Lösung, ebenfalls in THF. Mittels Schläuchen und einem Y-Verbindungsstück war es möglich, die beiden Lösungen zu mischen und es bildete sich unmittelbar eine *Rieke-Zink* Suspension, die dieselbe Aktivität zeigte wie das auf klassischem Wege dargestellte Metall. Der Vorteil dieser Methode lag darin, dass es so möglich war, kleine Mengen Zink zur Reaktionslösung zu geben und bei Bedarf zur laufenden Reaktion noch einmal aktives Zink zu geben. Abbildung 3.17.2 zeigt schematisch den Versuchsaufbau zur flussbasierten Generierung von *Rieke-Zink*.

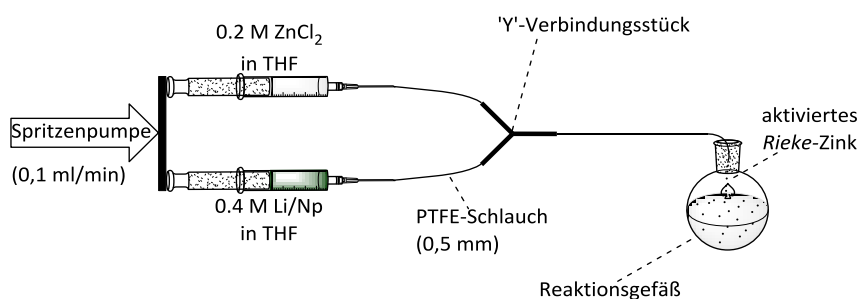


Abbildung 3.17.2: Schematischer Aufbau zur flussbasierten Generierung von *Rieke-Zink*.

Sowohl das durch Waschen mit HCl dargestellte als auch das *Rieke-Zink* reagierten mit dem Iodid **91**. Es zeigte sich allerdings, dass die ‚HCl-Methode‘ nicht verlässlich ausreichend aktiviertes Zink lieferte. So war zu beobachten, dass eine Charge des Zinks mit dem Substrat reagierte, eine andere wiederum keine Aktivität zeigte. Das war beim frisch hergestellten *Rieke-Zink* nicht der Fall, weshalb dies das bevorzugte Reagenz für die Zink-vermittelte reduktive Ringöffnung darstellte.

Die Reaktion wurde unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. So wurden Temperatur, Zink-Äquivalente und Lösungsmittel variiert (siehe Tabelle 3.17.2). Es zeigte sich in fast allen Fällen ein ähnlicher Reaktionsverlauf: Es bildeten sich zwei Produkte – Produkt A mit exakt demselben R_f -Wert wie das Iodid **91** und Produkt B, das etwas polarer war.⁷⁹ Aufgrund der ähnlichen R_f -Werte von Produkt A und dem Edukt wurde dieses in den ersten Reaktionen fälschlicherweise als Edukt angenommen. Diese konnten allerdings im weiteren Verlauf durch ihre Fluoreszenzlöschung auf der DC unterschieden werden. Im Gegensatz zum Iodid **91** zeigte Produkt A keine Fluoreszenzlöschung.

⁷⁹ R_f -Werte: Produkt A: 0.80; Produkt B: 0.59 (10:1, PE/EA).

Es zeigte sich, dass es mit aktiviertem Zink, das aus Zinkpulver durch Waschen mit HCl dargestellt wurde, einen quantitativen Umsatz zu Produkt A gab, Produkt B hingegen wurde nicht gebildet. Bei den Versuchen mit *Rieke*-Zink wurden die beste Ausbeute an Produkt B in EtOH/THF bei 75 °C mit 20 Äquivalenten Zink erhalten. Neben Ethanol und THF wurden noch Diethylether, Dioxan und Dimethoxyethan als Lösungsmittel untersucht. Es zeigte sich hier qualitativ (DC Auswertung) dieselbe Reaktivität wie in THF.

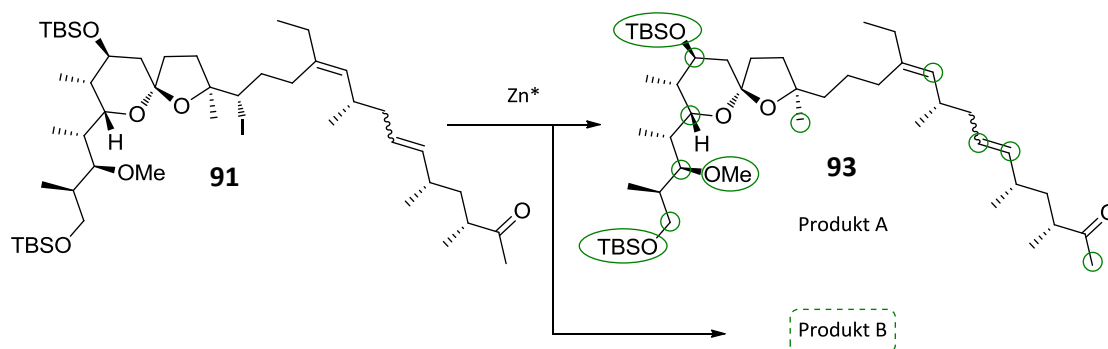


Abbildung 3.17.3: Die Umsetzung des Iodides **91** mit aktiviertem Zink bildet das ungewünschte deiodierte Produkt **93** sowie ein nicht geklärtes Produkt B (grün eingekreist in Verbindung **93** sind Protonen, die auch im ^1H -NMR-Spektrum des Produktes B zu finden sind).

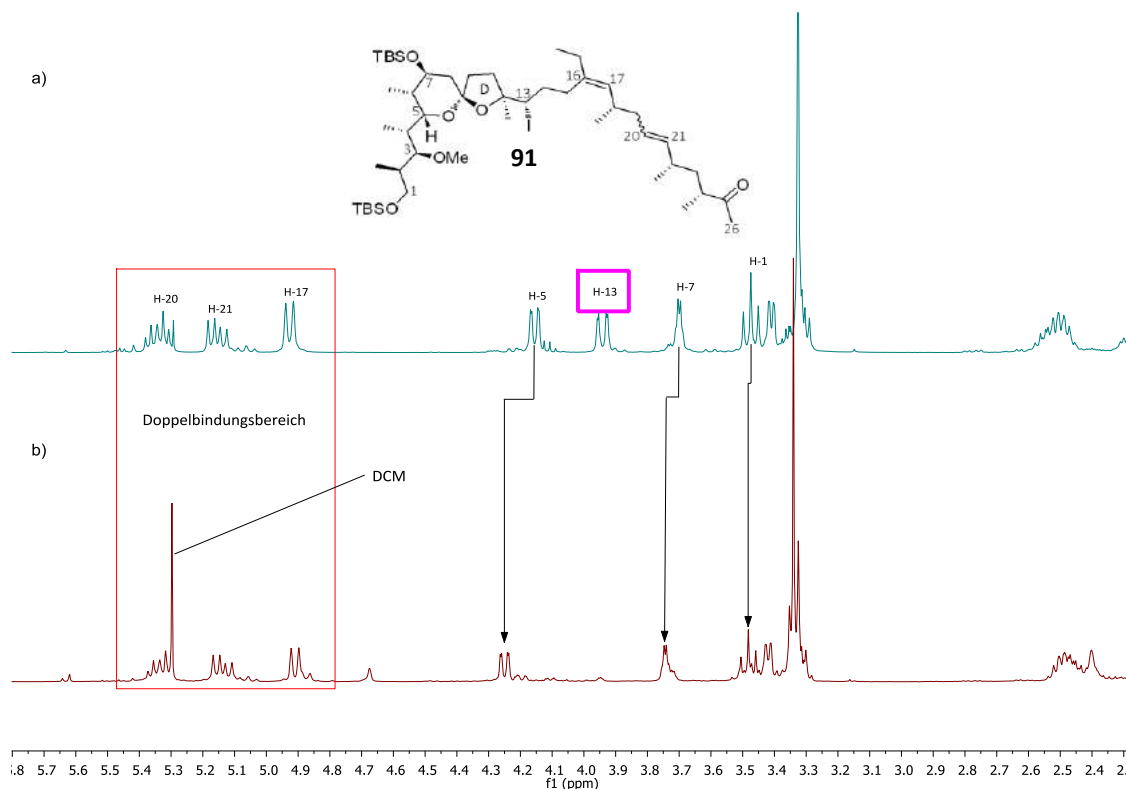


Abbildung 3.17.4: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des Iodides **91** (a) und von Produkt **93** (b).

Es konnten beide Produkte in kleinen Mengen isoliert werden. Eine ESI-MS Analyse zeigte, dass beide Produkte die Molmasse des gewünschten Produktes aufwiesen. Die Analyse der $^1\text{H-NMR}$ Spektren (siehe Abbildung 3.17.4) legte nahe, dass es sich bei Produkt A um die deiodierte Verbindung **93** handelte. Ein Vergleich des $^1\text{H-NMR}$ Spektrum mit dem des Eduktes **91** zeigte eine große Übereinstimmung, bis auf das Fehlen des charakteristischen Signals für H-13 (geminal zum Iodid). Da keine weiteren Doppelbindungsprotonen im Spektrum des Produktes **93** detektiert werden konnten, wurde davon ausgegangen, dass es hier zu reduktiven Dehalogenierung gekommen sein musste.

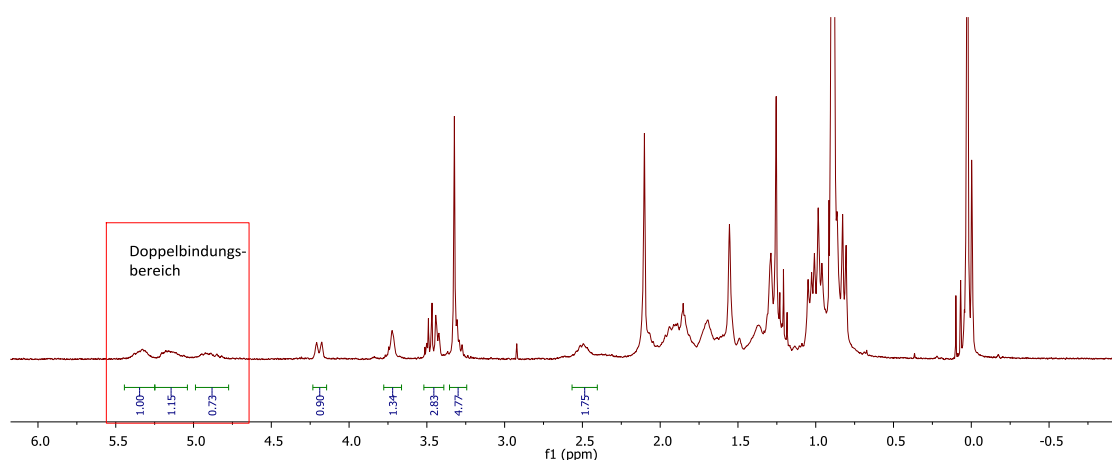


Abbildung 3.17.5: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum des Produktes B.

Die Identität von Verbindung B konnte nicht abschließend aufgeklärt werden. Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung zeigt eine starke Verbreiterung der Signale. Worin diese begründet ist, konnte nicht geklärt werden. Es wurden lediglich charakteristische Protonen des Eduktes durch Vergleich zugeordnet (H-1, 3, 5, 7, 17, 20, 21, 26, 31 sowie die TBS-Gruppen). Diese Protonen sind in Abbildung 3.17.3 kenntlich gemacht. Es ist deutlich zu erkennen, dass in dieser Verbindung kein weiteres Doppelbindungsproton zu finden ist, sodass davon ausgegangen werden kann, dass es sich hierbei nicht um die Zielverbindung gehandelt hat, sondern um ein oder mehrere Isomere der Verbindung **93**.

Tabelle 3.17.2: Durchgeführte Versuche der Ringöffnung an Substrat **91** mit aktiviertem Zink.

| Eintrag | Zn*-Quelle | Additiv | Lösungsm. | T \ [°C] | Kommentar |
|---------|--------------------------------------|---------------------------|-------------------|----------|--|
| 1 | 50 Äq. (Zn-Pulver mit HCl gewaschen) | 25 Äq. NH ₄ Cl | EtOH / THF 2:1 | 55 | Quantitativ 93 |
| 2 | 20 Äq. <i>Rieke</i> -Zink | - | EtOH / THF 1:1 | 75 | 68 % Produkt B |
| 3 | 20 Äq. <i>Rieke</i> -Zink | - | | 40 | 38 % Produkt B |
| 4 | 50 Äq. <i>Rieke</i> -Zink | - | | RT | 37 % Produkt B |
| 5 | 1 Äq. <i>Rieke</i> -Zink | - | THF | | 11 % Produkt B |
| 6 | 3 Äq. <i>Rieke</i> -Zink | DMPU | | 65 | 38 % Produkt B |
| 7 | 4 Äq. <i>Rieke</i> -Zink | - | Dioxan | 75 | Testansätze, jeweils ähnliches Reaktionsverhalten wie Reaktion in THF. |
| 8 | 4 Äq. <i>Rieke</i> -Zink | - | Et ₂ O | RT | |
| 9 | 4 Äq. <i>Rieke</i> -Zink | - | DME | 75 | |

3.17.3 Versuche der Ringöffnung an Substrat **91** mit anderen Metallen

Da eine Zink-vermittelte reduktive Öffnung an Substrat **91** nicht zum gewünschten Produkt führte wurde als nächstes versucht, dieses mittels anderer Metalle darzustellen.

Als erstes wurde, inspiriert durch eine Arbeit von *Coutable* und *Saluzzo*, versucht, den Ring mittels Dilithiumcyanodimethylcuprat zu öffnen.^[140] Die Reaktion zeigte nach 15 Minuten bei -78 °C einen quantitativen Umsatz. Im IR-Spektrum des Produktes war die Carbonylbande (bei 1715.64 cm⁻¹) des Ketons nicht mehr vorhanden, sodass von einer Methyladdition an das Keton ausgegangen wurde. Dies wurde durch die ESI-MS-Analyse bestätigt. Hier zeigte sich auch, dass das Iodid reduktiv aus dem Molekül entfernt worden war.

Die Auswertung des ¹³C-NMR-Spektrums zeigte dann schließlich, dass das vermeintlich einheitliche (laut DC) Produkt aus zwei Verbindungen in verschiedenen Anteilen⁸⁰ bestand.

⁸⁰ Festgestellt anhand der verschieden großen relativen Signalintensitäten im ¹³C-NMR Spektrum.

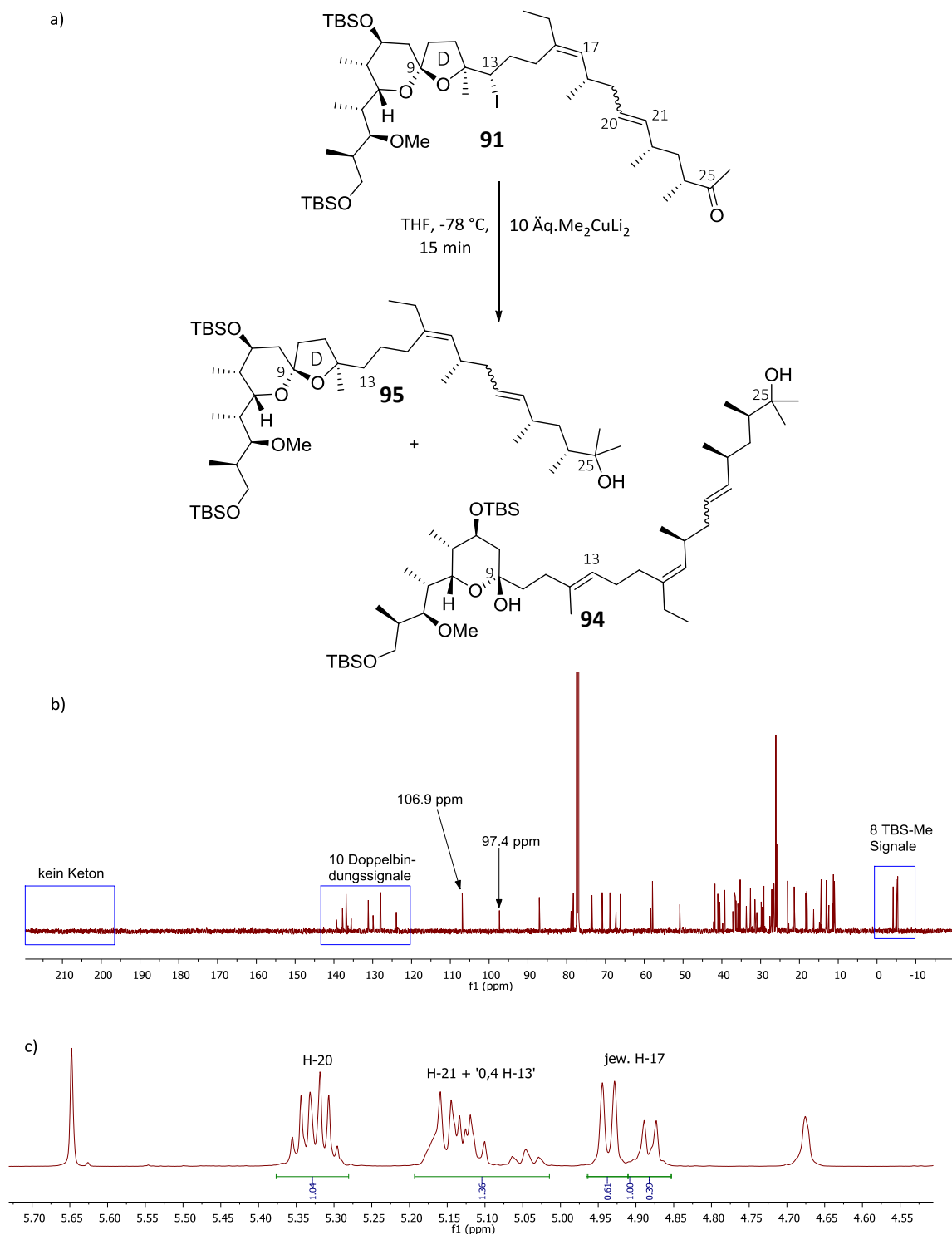


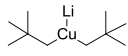
Abbildung 3.17.6: a) Edukt **91** reagiert mit Me₂CuLi₂ zu den Verbindungen **94** und **95**. b) ¹³C-NMR-Spektrum des Produktgemisches. c) Ausschnitt der olefinischen Protonensignale.

Dies ließ darauf schließen, dass es im Falle der Minderkomponente **94** geglückt sein könnte, den D-Ring zu öffnen (sechs olefinische Kohlenstoffatome sowie Signal für Halbacetal an C-9). Bei der zweiten Verbindung war vermutlich das Acetal noch vorhanden und lediglich reduktiv dehalogen-

niert worden (4 olefinische Kohlenstoffatome, Signal für Ketal an C-9). Die beiden Verbindungen konnten nicht säulenchromatographisch getrennt werden. Somit war es auch nicht möglich, dieses vollständig mittels 2D-NMR-Spektroskopie zu charakterisieren und die Identität der Verbindungen **94** und **95** weiter zu verifizieren. Aus dem ^1H -NMR-Spektrum ließ sich mit Hilfe der Signale für H-17 ein Verhältnis von 39:61 zwischen den Verbindungen **94** und **95** feststellen. Dies gab, anhand der Doppelbindungssignale, einen weiteren Hinweis, dass die trisubstituierte $\Delta^{12,13}$ -Bindung ausgebildet wurde. Bei genauerer Integration in diesem Bereich zeigte sich, dass die Signale zwischen 5.00 und 5.20 ppm zu einem relativen Integral von 1.4 integrieren ließen. Dies ließ darauf schließen, dass sich hier zum einen die Signale für H-21 als auch (zu 40 %) für H-13 befanden.⁸¹

Es wurden hier 10 olefinische Signale detektiert sowie ein Signal der Minderkomponente **94** bei 97.4 ppm, was der charakteristischen Verschiebung eines Halbacetals entspricht. Die Hauptkomponente **95** zeigte ein Signal 106.9 ppm, was der Verschiebung des Ketals im Edukt entspricht.

Tabelle 3.17.3: Versuche zur reduktiven Ringöffnung an Substrat **91** mit anderen Metallen.

| Eintrag | Metallspezies | Lösungsm. | T \ [°C] | Ausbeute / Kommentar |
|---------|---|-------------------------------------|----------|--|
| 1 | 10 Äq. $\text{Me}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ | THF | -78 | Quant. Reaktion, 94 und 95 , 60:40 |
| 2 | 5 Äq. $n\text{-Bu}_2\text{CuLi}$ | THF | -78 | Zersetzung |
| 3 | 5 Äq.  | THF | -40 | Zersetzung |
| 4 | Überschuss <i>Rieke</i> -Mg | THF | RT | Reisol. Edukt, Zersetzung |
| 5 | 2 Äq. $t\text{-BuLi}$ | THF | -78 | Kompl. Zersetzung nach 20 min |
| 6 | Überschuss Li, (((| THF | RT | Keine Reaktion |
| | Überschuss Mn / HgCl_2 | THF | RT | Zersetzung |
| | 5 Äq. $\text{Na}(\text{Hg})$ | THF | 60 | Keine Reaktion |
| | 10 Äq. SmI_2 | THF | -40 | 10 % Produkt B, |
| | $\text{Al}(\text{Hg})$ | THF, $\text{NaHCO}_3, \text{aq}$ | 45 | Keine Reaktion |

⁸¹ Die vollständigen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sind im Anhang zu finden (Kap. 7.1.3, Seite 183).

Da es bei beiden Produkten zur Addition an den Carbonylkohlenstoff gekommen war, wurde in der Folge versucht, die Reaktion mit sterisch anspruchsvolleren Cupraten durchzuführen. So wurde als nächstes die Reaktion mit Lithiumdi-*n*-butylcuprat versucht, hierbei kam es allerdings lediglich zu Zersetzung des Eduktes. Dasselbe passierte beim Einsatz des sterisch sehr anspruchsvollen Lithiumdineopentylcuprates.^[141]

Weder bei der Umsetzung mit elementarem Lithium,⁸² noch bei den Umsetzungen mit *Rieke*-Magnesium, Natrium- oder Aluminiumamalgam,^[142] wurde ein Umsatz beobachtet.

Es wurde weiterhin das Substrat mit zwei Äquivalenten *tert*-BuLi^[143] umgesetzt. Hier war eine Addition an das Keton nicht auszuschließen. Für den Fall dass diese Reaktion allerdings erfolgreich verlaufen wäre, wäre die nächste Überlegung gewesen diese Reaktion ausgehend vom iodierten Dimethylamid durchzuführen was zur gewünschten Zielverbindung geführt hätte. Die Reaktion mit *tert*-Butyllithium lieferte allerdings eine sofortige Zersetzung des Eduktes. Bei der Umsetzung mit aktiviertem Mangan^[144] verlief die Reaktion langsamer, führte aber letztlich auch zur Zersetzung des Eduktes.

Nach der Reaktion mit insgesamt zehn Äquivalenten Samariumdiiodid konnten nach 12 Stunden bei -40 °C lediglich 10 % des ungewünschten, nicht charakterisierbaren Produktes B isoliert werden.

3.17.4 Versuch der Ringöffnung am geschützten Substrat 96

Da die Versuche zur reduktiven Ringöffnung am Substrat **91** allesamt gescheitert waren, sollte in nächsten Versuchen die Öffnung am ungeschützten Substrat **96** durchgeführt werden. Dadurch wäre es möglich, das Substrat mit einer *Lewis*-Säure (z.B. der bei der Synthese des *Rieke*-Zinks verbleibende Überschuss Zinkchlorid) zwischen den Sauerstoff an C-7 und dem THF Sauerstoff zu verbrücken. Dies könnte den THF-Ether als Abgangsgruppe zusätzlich aktivieren (siehe Abbildung 3.17.7).

⁸² Zur Aktivierung der Oberfläche wurde die Reaktion in einem Ultraschallbad durchgeführt.

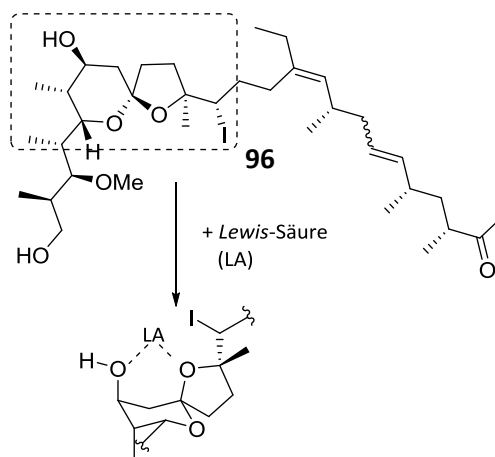


Abbildung 3.17.7: Entschützte Verbindung **96** sowie angenommene Aktivierung mittels Lewis-Säuren.

Darstellung des Substrates **96**

Die Entschützung des Substrates **91** mittels HF-Pyridin zeigte nach vier Tagen einen kompletten Umsatz. Es konnten 79 % der Dihydroxyverbindung **96** erhalten werden. Allerdings war diese noch leicht mit einer nicht abtrennbaren Verbindung verunreinigt. Im Laufe der Untersuchungen zur Entschützung von Substrat **91** wurde ebenfalls versucht, mit TBAF-Trihydrat zu entschütten, in der Hoffnung, Verbindung **96** bzw. das Gemisch der beiden C-24 Isomere (siehe Kapitel 3.13.2, Seite 70) in einer kürzeren Zeit zu Testzwecken zur Verfügung zu haben. Es zeigte sich nach 3 Stunden bei leichtem Erwärmen auf 45 °C ein kompletter Umsatz zu einem Produkt mit gleichem R_f -Wert wie die Dihydroxyverbindung **96**. Allerdings zeigte das mittels TBAF-Trihydrat dargestellte Produkt keine Fluoreszenzlöschung auf der DC-Platte.⁸³ ESI-MS und NMR-Analysen zeigten, dass es sich bei dem dargestellten Produkt um das durch basenvermittelte HI-Eliminierung entstandene Produkt **97** handelte. Weiterhin konnte, wie erwartet, die Isomerisierung des Stereozentrums an C-24 beobachtet werden. Dieses Produkt wurde mit 78 % Ausbeute erhalten. Ein Vergleich der NMR Spektren zeigte, dass es sich bei der bis dato uncharakterisierten Verunreinigung aus der HF-Pyridin-vermittelten Entschützung um dieselbe Verbindung handelte. Diese hatte einen Anteil von 9 % der isolierten Ausbeute, sodass die Ausbeute der Dihydroxyverbindung auf 73 % herunterkorrigiert werden musste.

⁸³ Im Gegensatz zum Iodid.

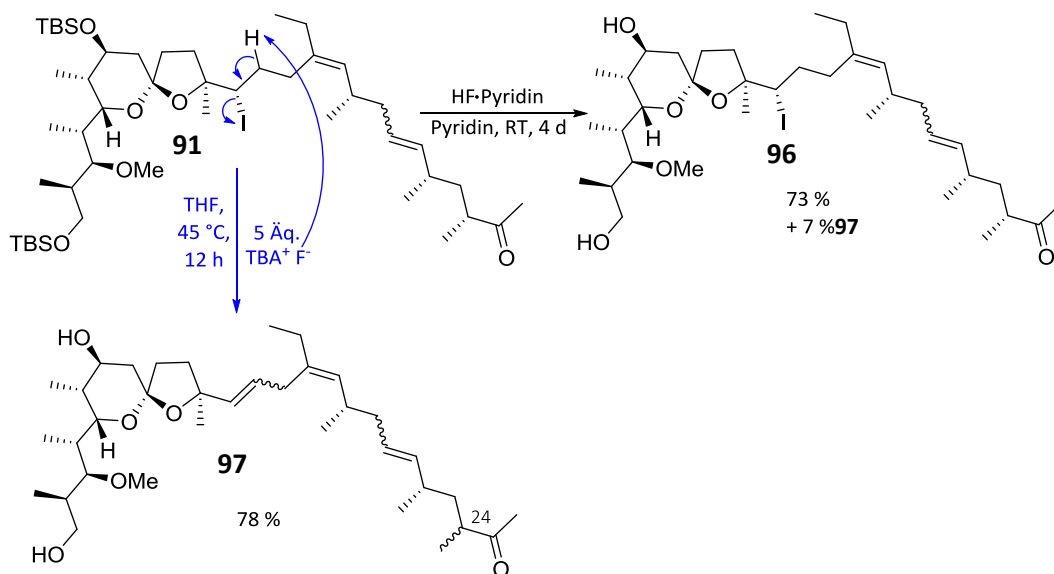


Abbildung 3.17.8: Versuche der Entschützung von Verbindung **91** mit HF-Pyridin und TBAF·3H₂O. Mit TBAF·3H₂O bildet sich ausschließlich das HI-Eliminierungsprodukt **97**. Bei der Reaktion mit HF-Pyridin entsteht es als 7 %ige Verunreinigung.

Versuche der Ringöffnung am entschützten Substrat **96**

An Verbindung **96** wurde nun versucht, den D-Ring zu öffnen. Dies wurde wiederum Zink-vermittelt versucht. Da nur eine kleine Menge des Substrates **96** vorhanden war, wurden die hier beschriebenen Testreaktionen meist nur in einem 3 mg-Maßstab durchgeführt. Daher war es nicht möglich, beim Auftreten mehrerer Produkte quantitative Aussagen zu treffen, weswegen die folgenden Beobachtungen qualitativer Natur sind.

Zunächst wurde die Reaktion wiederum in THF mit *Riecke*-Zink sowie mit aktiviertem Zink-Pulver durchgeführt. Das Zink-Pulver wurde diesmal nach einer Methode von *Baran et al.*^[145] aktiviert⁸⁴ und zeigte die gleichen Eigenschaften wie das *in situ* dargestellte *Riecke*-Zink. Der Vorteil des so aktivierten Zink-Pulvers war, dass dieses in anderen Lösungsmitteln, frei von THF, eingesetzt werden konnte. Bei der Darstellung der beiden aktivierten Zink-Variationen entstanden jeweils in katalytischen Mengen (trockene) Zinksalze, die in den folgenden Reaktionen als aktivierende Lewis-Säure zugegen waren.

Die in THF durchgeführten Reaktionen zeigten nach vier Stunden bei Raumtemperatur neben der bereits im Edukt befindlichen Verbindung **97** die Bildung von zwei nahe beieinander liegen-

⁸⁴ Zunächst wurde das Zink-Pulver wie in Kapitel 3.17.2 (Seite 100) beschrieben mit HCl gewaschen und getrocknet. Dieses Pulver wurde im jeweiligen Lösungsmittel suspendiert und mit 5 mol% 1,2-Dibromethan (bezogen auf Zn-Menge) versetzt und für 30 min auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurden 2 mol% (bezogen auf Zn-Menge) TMS-Cl hinzugegeben und für eine weitere halbe Stunde gerührt.

den, polareren Spots.⁸⁵ Es wurde vermutet, dass es sich hierbei um das Anomerengemisch des gewünschten Produktes handelte.

Die Reaktion wurde ebenso in Ethanol in einem 6 mg Maßstab durchgeführt, wobei sich zunächst qualitativ dasselbe Bild wie bei den Reaktionen in THF zeigte. Die vermeintlichen Anomere sollten im Anschluss isoliert werden: Nachdem das Rohprodukt⁸⁶ isoliert wurde, wurde zunächst für 12 Stunden am Hochvakuum getrocknet. Eine DC-Kontrolle nach dieser Zeit zeigte, dass sich (mindestens) zehn Produkte gebildet hatten. Es bestand die Vermutung, dass es sich bei diesem Produktgemisch sowohl um Konfigurationsisomere als auch um Ring-Ketten-Tautomere des antizipierten Produktes handelte. Weiterhin wären Doppelbindungsisomere der neu gebildeten $\Delta^{12,13}$ -Bindung sowie Nebenprodukte denkbar. Um die C-9-Anomere und die offenkettige Form in die thermodynamisch stabilste Form zu überführen, wurde das vorliegende Produktgemisch in THF aufgenommen und mit wenigen Tropfen 5M wässriger HCl versetzt. Nach Rühren über Nacht bildete sich neben wenigen Nebenprodukten ein definiertes Produkt. Die ¹H-NMR Analyse dieses aufgereinigten Produktes zeigte allerdings, dass dieses nicht dem gewünschten Produkt entsprach. Es waren ebenso keine Ähnlichkeiten zum Spektrum des Eduktes zu erkennen, sodass keine Aussage getroffen werden konnte, welche Verbindung vorlag.

Aus den vorherigen Beobachtungen wurde geschlossen, dass, sofern die entstandenen Produkte das gewünschte Halbacetal enthielten, dieses zu labil war, um es zu isolieren. Daher sollte nachfolgend versucht werden, dieses als Methylacetal abzufangen, in der Hoffnung dieses besser isolieren zu können.

Hierzu wurde zunächst die Reaktion in Methanol durchgeführt. Diese war bereits nach 15 Minuten bei Raumtemperatur beendet, was eine deutliche Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zu den Reaktionen darstellte, die in THF und Ethanol durchgeführt wurden. Diese Reaktion lieferte laut DC dieselben Produkte wie zuvor beobachtet. Nach einer kurzen Filtration der Reaktionslösung, wurden 10 mol% trockene HCl in Methanol hinzugegeben, um die Bildung des Methoxyacetals zu katalysieren. Es konnte hier mittels ESI-MS ein Produkt nachgewiesen werden, das dem zweimal dehydratisierten Produkt entsprechen würde. Dies könnte ein Indiz für die erfolgreiche Öffnung des D-Ringes sein.

⁸⁵ $R_f(\text{Edukt}) = 0.54$, $R_f(\text{Produkte}) = 0.33$, jeweils mit 1:1 PE/EA als Eluent.

⁸⁶ Die Reaktion wurde mit wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt und fünfmal mit Diethylether extrahiert. Danach wurden die organischen Phasen vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt; es konnten 97 % (bezogen auf deiodierte Produkte) erhalten werden.

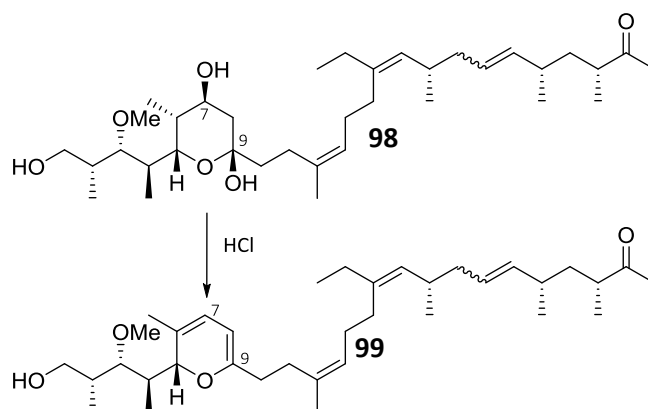


Abbildung 3.17.9: Vermutete doppelte Dehydratisierung zu Verbindung **99**, ausgehend vom Lactol **98**.

Ausgehend vom angenommenen Produkt **98** könnte durch Wasserabspaltung am Halbacetal und darauffolgender weitere Dehydratisierung des entstandenen Glycols die ungesättigte Verbindung **99** entstanden sein (siehe Abbildung 3.17.9), deren exakte Massen gefunden wurden.⁸⁷

Um die ungewünschte Dehydratisierung zu vermeiden, wurde folgend zunächst anstatt HCl die deutlich mildere Camphersulfonsäure eingesetzt. Ebenso wurde versucht, das Halbacetal mit Natriumhydrogencarbonat zu deprotonieren und mit Dimethylsulfat zu methylieren. Beide Versuche zeigten nach 24 Stunden keinen Umsatz. Ein weiterer Versuch, die vermeintliche Verbindung **98** zu isolieren und charakterisieren führte auch hier wie vorher schon beobachtet zur Zersetzung des Produktes.

Um den Einfluss weiterer *Lewis*-Säuren zu untersuchen, wurde der Reaktion als nächstes zusätzlich Magnesiumbromid-Etherat in stöchiometrischen Mengen zugesetzt. Die Reaktion verlief ähnlich wie in den vorherigen Ansätzen. Allerdings bildete sich ein leicht unpolareres Produkt (53 %, bezogen auf das erwartete Produkt), das nur noch schlecht löslich in diversen Lösungsmitteln (DCM, CHCl₃, Petrolether, Ethylacetat) war. Es war mäßig gut löslich in Methanol. Die ESI-MS Untersuchung sowie ¹H-NMR Analyse⁸⁸ zeigten, dass es sich bei der dargestellten Verbindung um das Homokupplungs-Dimer **100** oder um ein Konstitutionsisomer von diesem handeln könnte. Eine mögliche Struktur dieses Dimers ist in Abbildung 3.17.10 abgebildet. Gut zu erkennen

⁸⁷ Gefundene Massen: [Molekülion]: gefundene Masse (berechnete Masse, Abweichung)

[M+H]⁺: 557.4565 (557.4564, 0.2 ppm); [M+NH₄]⁺: 574.4830 (574.4830, 0 ppm); [M+Na]⁺: 574.4385 (579.4384, 0.2 ppm); [M+K]⁺: 595.4144 (595.4123, 3.5 ppm).

⁸⁸ ESI-MS: [M+Na]⁺ (berechnet): 1205.9142, gefunden: 1205.9144, Abw. = 0.2 ppm; NMR: Signal für >C(l)-H (bei 3.91 ppm) nicht mehr vorhanden.

ist hier eine mögliche Wasserstoffbrücke zwischen dem Keton an C-25 und der Hydroxyfunktion an C-1⁸⁹ der jeweiligen Monomere.

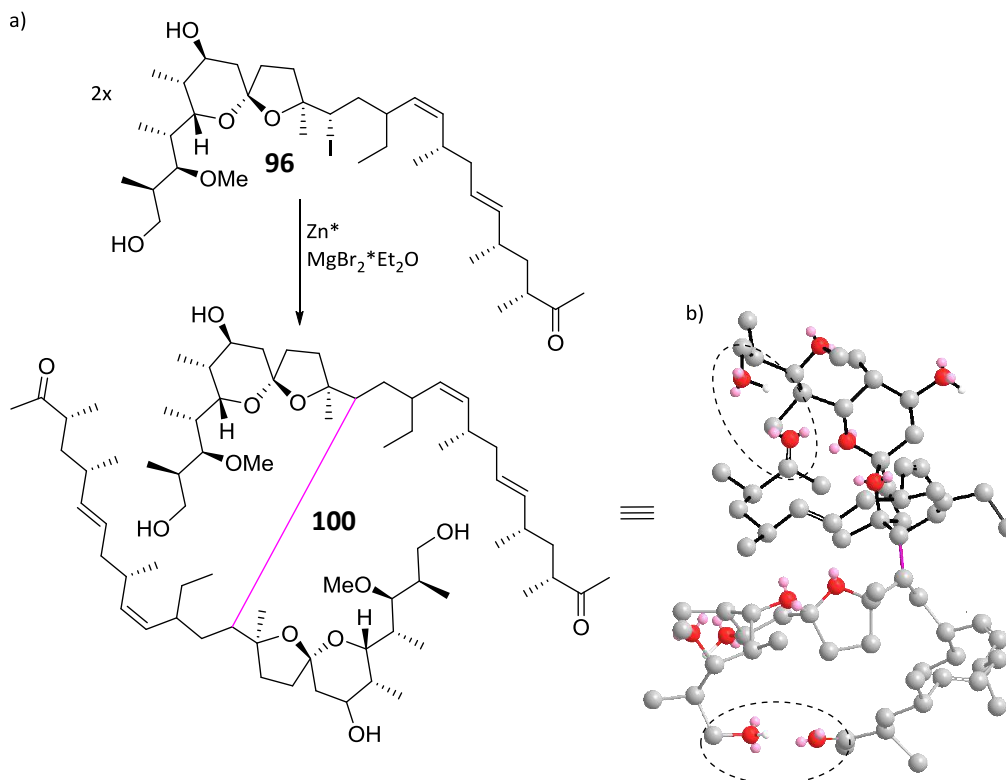


Abbildung 3.17.10: a) Beim Einsatz von stöchiometrischen Mengen Magnesiumdibromid-Etherat als *Lewis*-Säure bildet sich (möglicherweise) das Homokupplungs-Dimer **100**. b) Angenommene 3D-Struktur.⁹⁰ Die beiden Monomere sind mit verschiedenfarbigen Bindungen (schwarz/grau) sowie in magenta die neu geknüpfte Bindung, dargestellt. Die mögliche Wasserstoffbrücke zwischen dem Keton an C-25 und der Hydroxygruppe an C-1 ist jeweils eingekreist.

Diese Wasserstoffbrücken könnten zu einer Stabilisierung der Verbindung führen. Es muss hier allerdings darauf hingewiesen werden, dass dieser Vorschlag ausschließlich auf den gefundenen Massen und der stark verminderten Löslichkeit der Verbindung basiert. Rein theoretisch betrachtet scheint eine Homokupplung der zwei C-13 Positionen sehr unwahrscheinlich, aufgrund der hohen sterischen Abschirmung dieser Position.

Neben den Zink-vermittelten Reaktionen wurden ebenso Reaktionen mit in Graphit interkalierendem Kalium (KC_8) sowie mit dem von *Fürstner et al.* beschriebenen Zink/Silber Graphit-Reagenz versucht.^[146] Die Reaktion mit KC_8 in THF bei Raumtemperatur zeigte nach 10 Minuten vollständige Zersetzung des Substrates. Die Umsetzung mit dem Zink/Silber Reagenz in THF zeigte eine ähnliche Reaktivität wie auf anderem Wege aktiviertes Zink, allerdings mit einer größeren Ten-

⁸⁹ Abstand Wasserstoff-zu Sauerstoffatom beträgt in Simulation 2 Å.

⁹⁰ Optimiert und dargestellt mit dem Program ChemBio3D Ultra, der Firma *CambridgeSoft*.

denz der Bildung des reaktiv dehalogenierten Produktes **97**. Insofern wurden diese Reagenzien nicht weiter eingesetzt.

3.17.5 Versuch der Ringöffnung an der Säure **101**

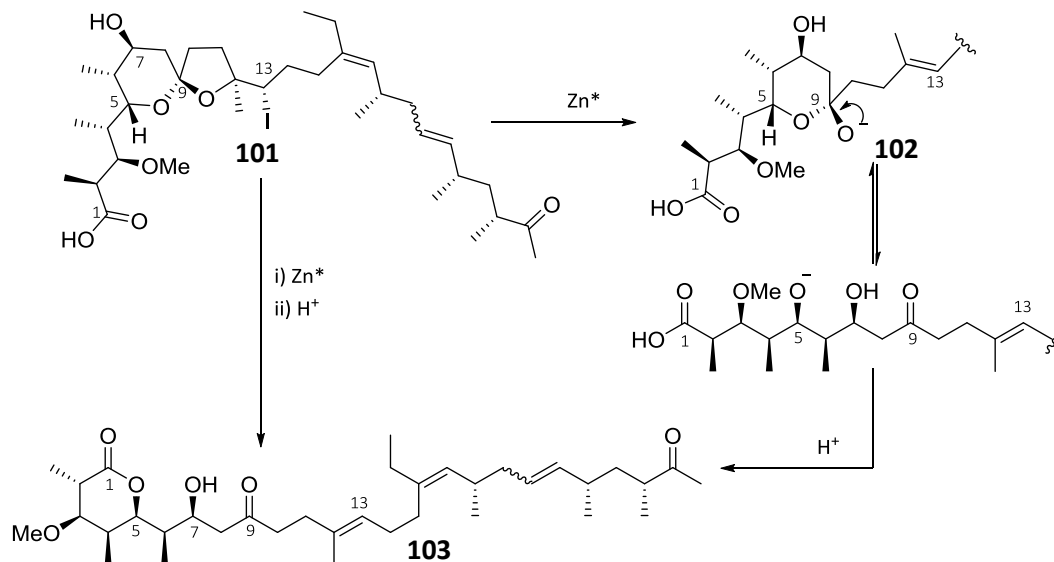


Abbildung 3.17.11: Geplante Synthese der Zielverbindung **103**, ausgehend von der Säure **101**.

Da die bisherigen Versuche einer Ringöffnung, bzw. die Isolierung des gewünschten Produktes nicht gelungen waren, sollte die Carbonsäurefunktion an C-1 vor der versuchten Ringöffnung eingeführt werden. Es wurde vermutet, dass das gebildete Halbacetal **102** sobald der Ring geöffnet ist, nach Ansäuern weiter zum Lacton **103** reagieren würde, was gleichzeitig die Zielverbindung der Synthese darstellt. Dieses sollte stabiler sein als das Halbacetal, sodass hier eine Isolierung deutlich leichter wäre.

Darstellung der Säure **101**

Um die oben beschriebene Reaktion durchzuführen, musste zunächst die Säure **101**, ausgehend von Iodid **96**, mittels der vorher etablierten Oxidationsstrategie dargestellt werden.

Die Oxidation an Substrat **96** war erfolgreich, sodass das Produkt **101**⁹¹ mit einer Ausbeute von 94 % isoliert werden konnte.

⁹¹ Diese war weiterhin leicht verunreinigt mit der analogen Säure des bei der Entschützung entstandenen HI-Eliminierungsproduktes (siehe Kapitel 3.17.4, Seite 102).

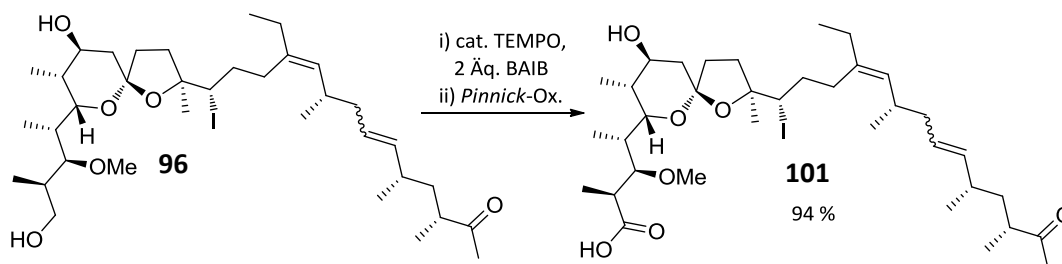


Abbildung 3.17.12: Oxidation des Diols **96** zur Carbonsäure **101**.

Versuch der Ringöffnung an der Säure **101**

Aufgrund der geringen Substanzmenge von Verbindung **101** konnten lediglich drei Testreaktionen zur Öffnung des D-Ringes durchgeführt werden. In allen drei Fällen wurde zunächst das Edukt mit 10 Äquivalenten *Riecke*-Zink in THF umgesetzt – es zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei der Umsetzung des Diols **96** (Bildung von zwei dicht beieinanderliegenden polareren Spots). Nach einer kurzen Aufarbeitung⁹² wurden die erhaltenen Rohprodukte mit verschiedenen starken Säuren versetzt.

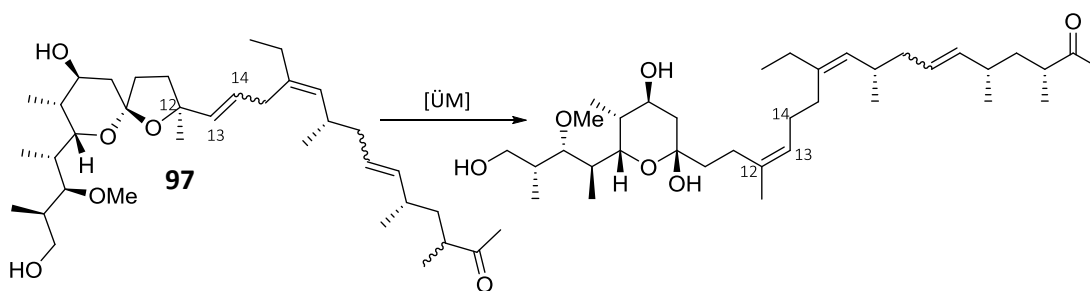
Es wurden drei verschiedene Säuren eingesetzt: wässrige HCl (2 Äq., 0.0125 M) und katalytische Mengen Pyridinium-*para*-toluolsulfonat jeweils in THF sowie katalytische Mengen Camphersulfonsäure in Toluol. In allen drei Fällen bildeten sich langsam deutlich unpolare Produkte, die sich allerdings innerhalb von 12 Stunden zu zersetzen schienen. Aufgrund der sehr geringen Substanzmengen war es an dieser Stelle nicht mehr möglich, ein definiertes Produkt zu isolieren. Es bestand auch hier die Möglichkeit, dass, wie in Kapitel 3.17.4 (Seite 112) bereits beschrieben, Dehydratisierung auftritt.

3.17.6 Versuch der reduktiven Ringöffnung an der ungesättigten Verbindung **97**

Weitere Versuche, den D-Ring zu öffnen, wurden an Substrat **97** durchgeführt, das bei der Entschützung des Iodides **91** (siehe Kapitel 3.17.4, Seite 110) mit TBAF-Trihydrat entstanden war. Es sollte untersucht werden, ob es möglich ist den Allylether mittels bekannter Methoden zu spalten.

⁹² Der Reaktionsansatz wurde mit Ethylacetat versetzt, woraufhin das fein verteilte *Riecke*-Zink koagulierte, das daraufhin über Celite® filtriert werden konnte.

Übergangsmetall-vermittelte Versuche

Abbildung 3.17.13: Geplante Synthese des Halbacetals ausgehend von Verbindung **97**.

Als erstes wurde versucht, den Allylether Übergangmetall-vermittelt zu spalten.^[147] Es wurde zunächst das System $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ / DIBAL-H verwendet. Im Jahr 1998 wurde gezeigt, dass mit katalytischen Mengen Nickel(0) unter Zutropfen von DIBAL-H sowohl selektiv Allylether-Schutzgruppen abgespalten^[148] als auch gespannte Ringsysteme mit diesem Motiv geöffnet werden konnten.^[149]

Da das im Substrat **97** vorhandene Keton an C-25 mit DIBAL-H reagieren würde, wurden die Reagenzien stöchiometrisch eingesetzt und die aktive Spezies^[148] $(\text{PPh}_3)_2\text{NiH}(\text{Al}(i\text{-Bu})_2)$ vorher *in situ* dargestellt. Es wurden bis zu fünf Äquivalente des Reagenzes eingesetzt. Auch nach drei Stunden bei 45 °C konnte keine Produktbildung beobachtet werden. Danach wurde für eine Stunde auf 100 °C erhitzt, wobei sich das Substrat zersetzte.

Tabelle 3.17.4: Versuche, den D-Ring in Verbindung **97** Übergangsmetall-vermittelt zu öffnen.

| Eintrag | Metallspezies | Reduktionsmittel | Lösungsm. | T \ [°C] | t \ [h] | Kommentar |
|---------|--|--|-----------|----------|---------|---------------------------|
| 1 | | | | 0-45 | 3 | Kein Umsatz |
| 2 | 1-5 Äq. $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2^{\text{a}}$ | 2-10 Äq. DIBAL-H | THF | 100 | 1 | Zersetzung des Eduktes |
| 3 | | 20 Äq. | THF | RT -> 65 | 16 | |
| 4 | 1 Äq. $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ | $\text{Na}(\text{HCO}_2)$ / 15- Krone-5 | DMF | 160 | 2 | Kein Umsatz |
| 5 | 30 mol% $\text{Pd}(\text{dppe})_2$ | 20 Äq. $\text{Na}(\text{HCO}_2)$ | MeOH | 65 | 24 | Kein Umsatz |

a) Aktive Spezies aus Nickelsalz und DIBAL-H jeweils präformiert.

Als nächstes wurde versucht, mit Palladium-(0) unter Öffnung des D-Ringes ein stabiles Allylkation zu erzeugen, das folgend durch das milde Reduktionsmittel Natriumformiat (in Gegenwart

von 15-Krone-5 Kronenether) zur Zielverbindung reduziert werden sollte.^[150] Diese Reagenzien zeigten allerdings auch bei höheren Temperaturen keine Reaktivität (siehe Tabelle 3.17.4). Als letztes wurde die Palladiumquelle gewechselt und Methanol als Lösungsmittel verwendet, da berichtet wurde, dass dies bei allylischen Additionen an Allyl-Alkyethern einen aktivierenden Effekt mittels Wasserstoffbrückenbindungen zeigt.^[151] Im vorliegenden System konnte keine Verbesserung beobachtet werden, sodass nach einem Tag Reaktionszeit bei 65 °C lediglich das Edukt reisoliert wurde.

Versuche zur reduktiven Eliminierung mit Triethylsilan und *Lewis*-Säuren

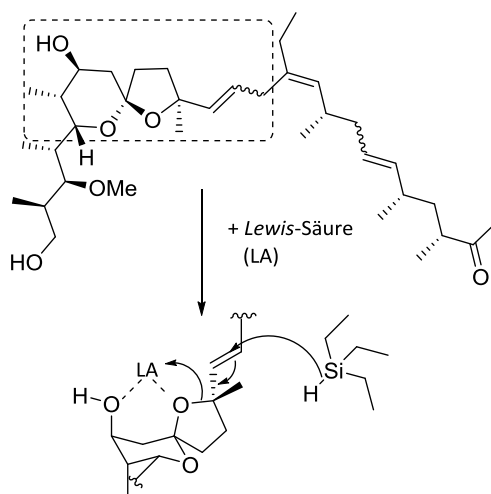


Abbildung 3.17.14: Versuch der reduktiven Eliminierung mit Triethylsilan unter Zuhilfenahme einer *Lewis*-Säure.

Da die Versuche Übergangsmetall-vermittelter Ringöffnungen allesamt nicht vielversprechend waren, wurde abschließend versucht, den Allylether mit starken *Lewis*-Säuren⁹³ zu aktivieren und den Ring mit Triethylsilan reaktiv zu öffnen. Als *Lewis*-Säuren wurden Lithiumperchlorat^{94, [152]} und Magnesiumdibrometherat⁹⁵ eingesetzt. Die Reaktionen wurden jeweils in Diethylether zunächst bei Raumtemperatur und später für 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Neben der langsamen Zersetzung des Eduktes konnte auch in diesem Fall keine Produktbildung beobachtet werden.

⁹³ Ein ähnlicher Ansatz wurde auch in Falle der Zink-vermittelten reduktiven Ringöffnung der Iodo-Verbindung **96** (Kapitel 3.17.4, Seite104) verfolgt.

⁹⁴ Es wurden 25 Äq. LiClO₄ zusammen mit 5 Äq. Triethylsilan eingesetzt.

⁹⁵ Es wurden 50 Äq. MgBr₂·Et₂O zusammen mit 10 Äq. Triethylsilan eingesetzt.

4 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat sich mit der Totalsynthese von 3-*O*-Me-Premonensin (**12**) sowie weiteren möglichen Biosynthesevorläufern von Monensin A (**5**) befasst. Diese stellen zum einen potentielle Antibiotika dar. Zum anderen sind sie wertvolle Substrate, um die bis heute nicht vollständig verstandene Biosynthese von Monensin A sowie die der über 120 weiteren Verbindungen der Polyether-Ionophor-Naturstoffklasse aufzuklären.

Bis zum Beginn dieser Arbeit waren drei Totalsynthesen von Premonensin A (**6**) oder eng verwandten Verbindungen (z.B. 3-*O*-Me-Premonensin (**12**)) bekannt. Diese bestanden aus 36-43 Einzelschritten bzw. 18-23 Schritten in der jeweils längsten linearen Synthesesequenz, mit Ausbeuten zwischen 1.1 und 2.6 %. Insofern sind diese nicht geeignet, um größere Mengen dieser Verbindungen für biochemische und pharmakologische Untersuchungen bereitzustellen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine neue Synthesestrategie untersucht, die die besagten Verbindungen auf einem kürzeren Weg zugänglich machen sollte. Diese Strategie verlief gegenläufig zur Monensin-Biosynthese: In der Biosynthese wird Monensin A ausgehend von Premonensin (**6**) durch oxidative Cyclisierungen aufgebaut. In dieser Arbeit wurde Monensin A als Startmaterial gewählt, wovon ausgehend durch reduktive Ringöffnungen der Oxacyclen sowohl 3-*O*-Me-Premonensin (**12**) als auch weitere Derivate und Biosynthesevorläufer dargestellt werden sollten.

Diesem Konzept folgend wurde ein sehr effizienter Zugang gefunden. Zunächst konnte die Schlüsselverbindung **55** über sechs Schritte mit einer Gesamtausbeute von 47 % dargestellt werden. An dieser konnte der B-Ring reduktiv geöffnet werden. Das erhaltene $\Delta^{20,21}$ -*cis/trans*-Gemisch konnte zum einen weiter zu den möglichen Biosynthesevorläufern **35** und **75** umgesetzt werden. Zum anderen wurde der C-Ring über zwei weitere Schritte geöffnet und ausgehend von diesem Substrat die Zielverbindungen **36** und **76** dargestellt (siehe Abbildung 4.1)

Auf diesem Wege wurden die Zielverbindungen, welche mögliche Biosynthesevorläufer Monensins darstellen, in Gesamtausbeuten von 15.0 und 15.6 %⁹⁶ über 10 bzw. 12 Stufen erhalten.

Da die reduktive Öffnung des D-Ringes nicht über die vorher etablierte Methode⁹⁷ durchgeführt werden konnte, wurde als nächstes die Öffnung ausgehend von den entsprechenden Halogeniden untersucht.

⁹⁶ Diese Werte wurden für alle dargestellten Doppelbindungsisomere zusammen, gewichtet berechnet.

⁹⁷ Ausgehend von Mesylaten in β -Position der THF-Ringe.

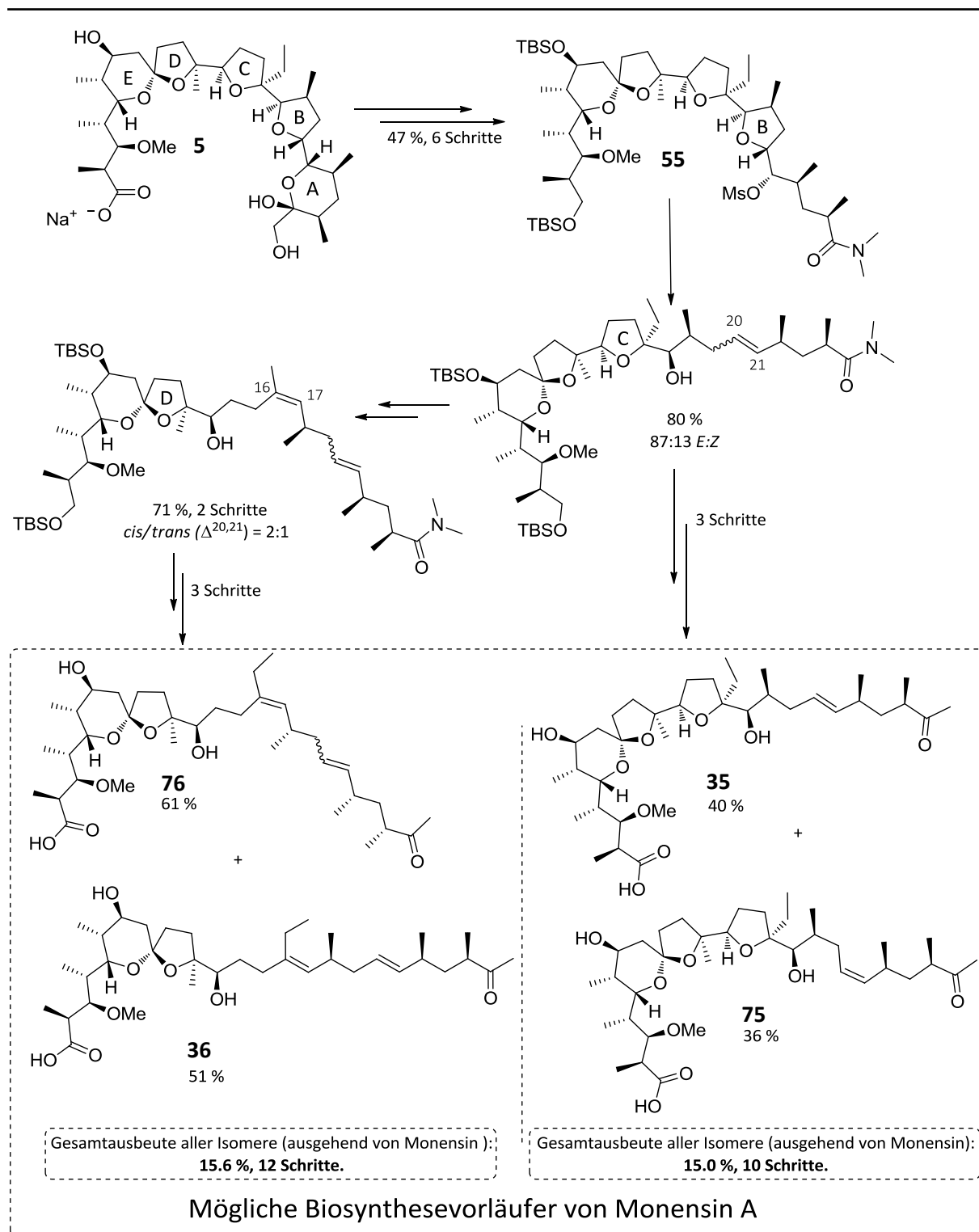


Abbildung 4.1: Synthesen möglicher Biosynthesevorläufer von Monensin A, ausgehend von Monensin A.

Hierzu musste zunächst ein Zugang zum C-13 Halogenid **91** gefunden werden. Dies erwies sich aufgrund der Neopentyl-Stellung dieser Position als besonders schwierig. Nach dem ausführlichen Screening verschiedener Methoden, die alle nicht zum gewünschten Ziel führten, gelang es

schließlich mittels einer abgewandelten *Michaelis-Arbusov*-Reaktion in guten Ausbeuten das Iodid an dieser sterisch anspruchsvollen Position einzuführen.

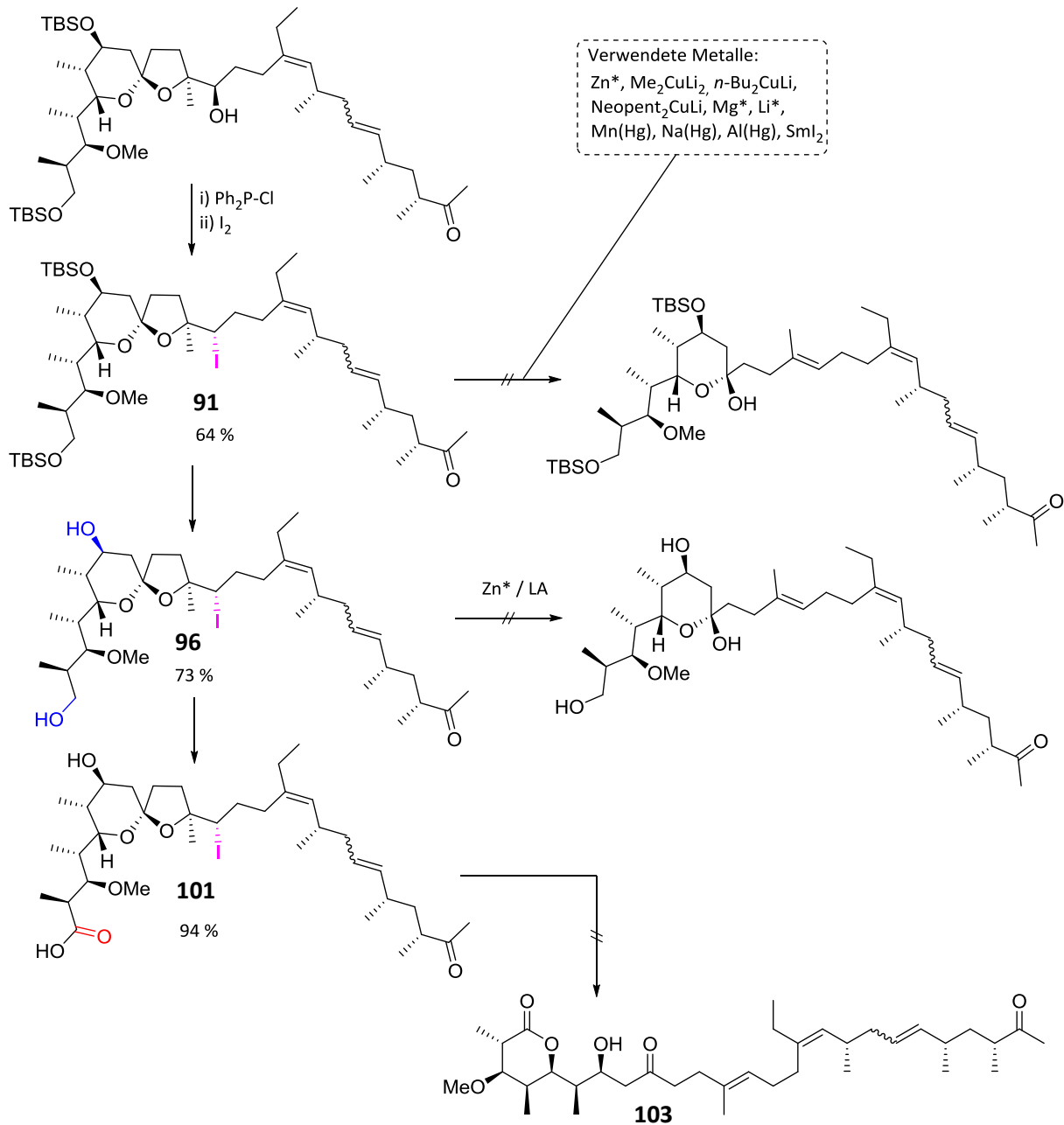


Abbildung 4.2: Synthese der Iod-Carbonsäure **101** sowie Versuche zur Vervollständigung der Synthese von 3-O-Me-Premonensin A.

Am Substrat **91** wurde daraufhin vor allem mit Zink, aber auch mit anderen Metallen, versucht, Reaktionsbedingungen zur reduktiven Ringöffnung zu finden. Hier konnten wertvolle Erkenntnisse im Bezug auf das Reaktivitätsverhalten des vorliegenden Systems gesammelt werden. Im

Laufe dieser Untersuchungen gelang es weiterhin eine neuartige, flussbasierte Methode zur Synthese von *Riecke*-Zink zu entwickeln. Die Öffnung des D-Ringes zum gewünschten Produkt konnte an diesem System allerdings nicht beobachtet werden. Auch der Wechsel zum TBS-entschützten Substrat **96** zeigte nicht den gewünschten Erfolg in Zink-vermittelten Reaktionen. Obwohl Produkte mit der erwarteten Polarität und Masse beobachtet wurden, konnten diese nicht isoliert und weiter charakterisiert werden. Es wird vermutet, dass das jeweils entstehende Halbacetal sehr instabil und dessen Isolierung somit äußerst problematisch ist. In einem letzten Schritt gelang die Oxidation des Alkohols **96** zur Carbonsäure **101** – hier bestand die Hoffnung, dass diese nach der Öffnung des D-Ringes die entstandene Verbindung als Lacton **103** abfangen könnte, um diese zu isolieren, allerdings blieben auch diese Versuche bis dato erfolglos.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine effiziente Synthese der angenommenen Monensin-Biosynthesevorläufer **35**, **36**, **75** und **76** entwickelt werden konnte. Weiterhin konnte die Syntheseroute in Richtung 3-*O*-Me-Premonensin bis zur Iod-Carbonsäure **101** erfolgreich optimiert werden (14 %, über 13 Syntheseschritte, ausgehend von Monensin A), die einen vielversprechenden Ausgangspunkt zur Vollendung der Totalsynthese von 3-*O*-Me-Premonensin darstellt.

5 Summary

This work deals with the total synthesis of 3-O-Me-Premonensin (**12**) as well as the syntheses of possible precursors in the biosynthesis of Monensin A (**5**). These are on one hand all possible antibiotic compounds. On the other hand they are valuable substrates for the elucidation of the biosynthesis of Monensin A which is not fully understood yet. Monensin A is one representative of the big natural product family of polyether ionophores (over 120 compounds) this could help to understand the biosynthesis of all these compounds in general.

At the outset of this work there were three total syntheses of Premonensin A (**6**) or closely related compounds (as is 3-O-Me-Premonensin) known. All syntheses consisted of 36-43 single synthetic steps, and respectively 18-23 steps in the longest linear sequence with overall yields ranging between 1.1 and 2.6 %. In general these syntheses were not practical to supply larger amounts of these compounds for biochemical and pharmaceutical testings.

This work presents a new synthetic strategy to yield the desired compounds on a substantially shorter route. The synthetic strategy was envisaged to proceed in the opposed direction of the biosynthesis of Monensin A: Monensin A is biosynthetically build up from Premonensin (**6**) via oxidative cyclisations. In this work Monensin A itself was chosen as starting material from which 3-O-Me-Premonensin and other biosynthetic precursors should be synthesized using reductive ring cleavages as key synthetic steps.

Following this concept a very efficient access to these compounds was found. First the key intermediate **55** was synthesized from Monensin A within six steps and an overall yield of 47 %. At this point it was possible to reductively open the B-Ring. From the obtained $\Delta^{20,21}$ -*cis/trans* mixture the biosynthetic precursors **35** and **75** could be synthesized. It was also possible to cleave the C-Ring within two more synthetic steps and prepare the target molecules **36** and **76**.

Over this new path it was possible to synthesize the target compounds with an overall yield of 15.0 and 15.6 %⁹⁸ over 10 and 12 synthetic steps, respectively.

Since it was not possible to cleave the D-ring following the established procedure,⁹⁹ the next ring opening step was studied starting from the corresponding halides.

⁹⁸ These values were calculated for all Isomers.

⁹⁹ Starting from the mesylates in β position of the THF-rings

Summary

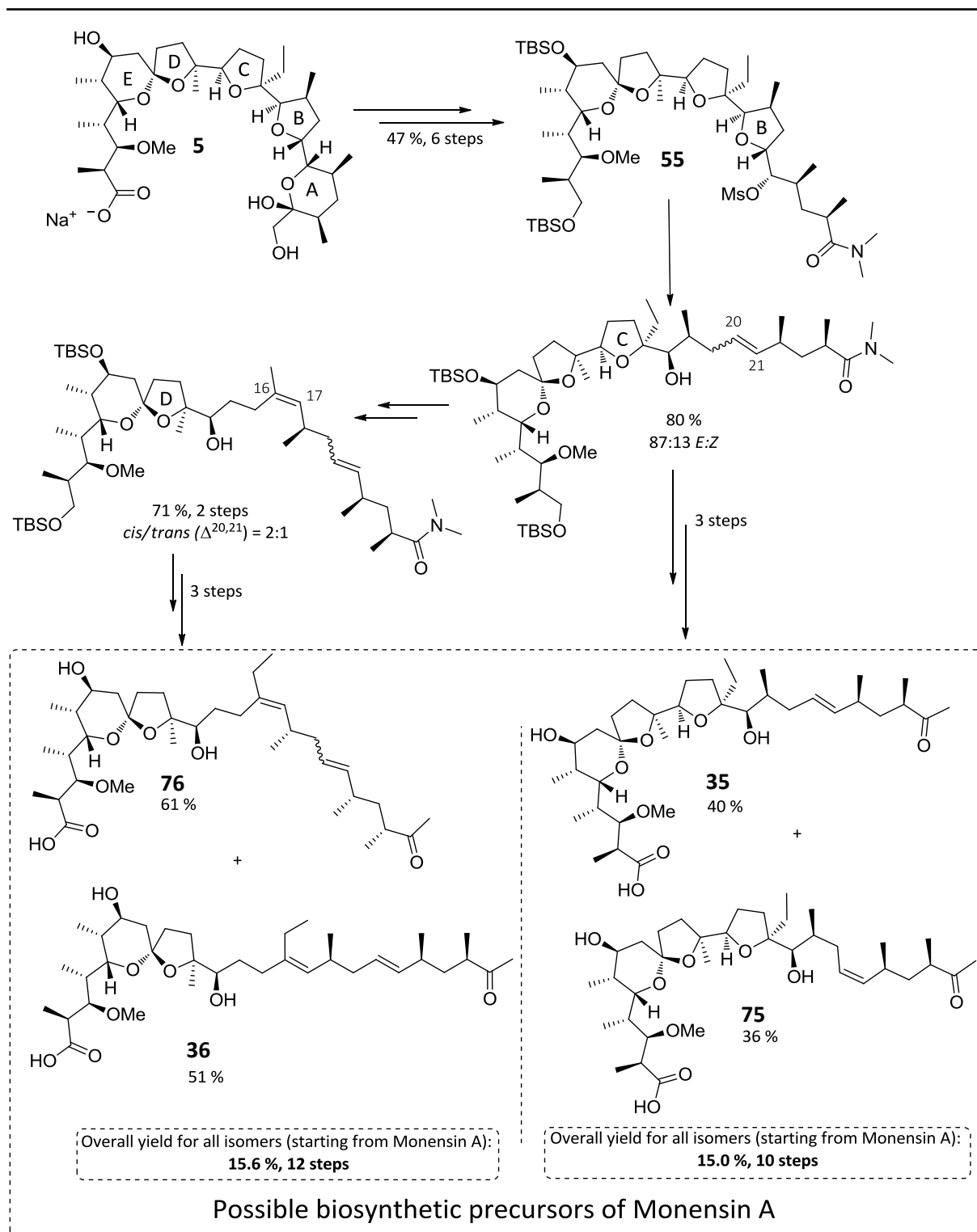


Abbildung 5.1: Syntheses of possible biosynthetic precursors of Monensin A, starting from Moensin A.

Therefore a method to introduce a halide at the C-13 position was needed. Because of the neopentyllic-position where the transformation should have taken place, this turned out to be very difficult. After the extensively screening of different methods which did not lead to the desired

Summary

compound, modified *Michaelis-Arbusov* conditions were found to lead to the iodide in good yields at this sterically demanding position.

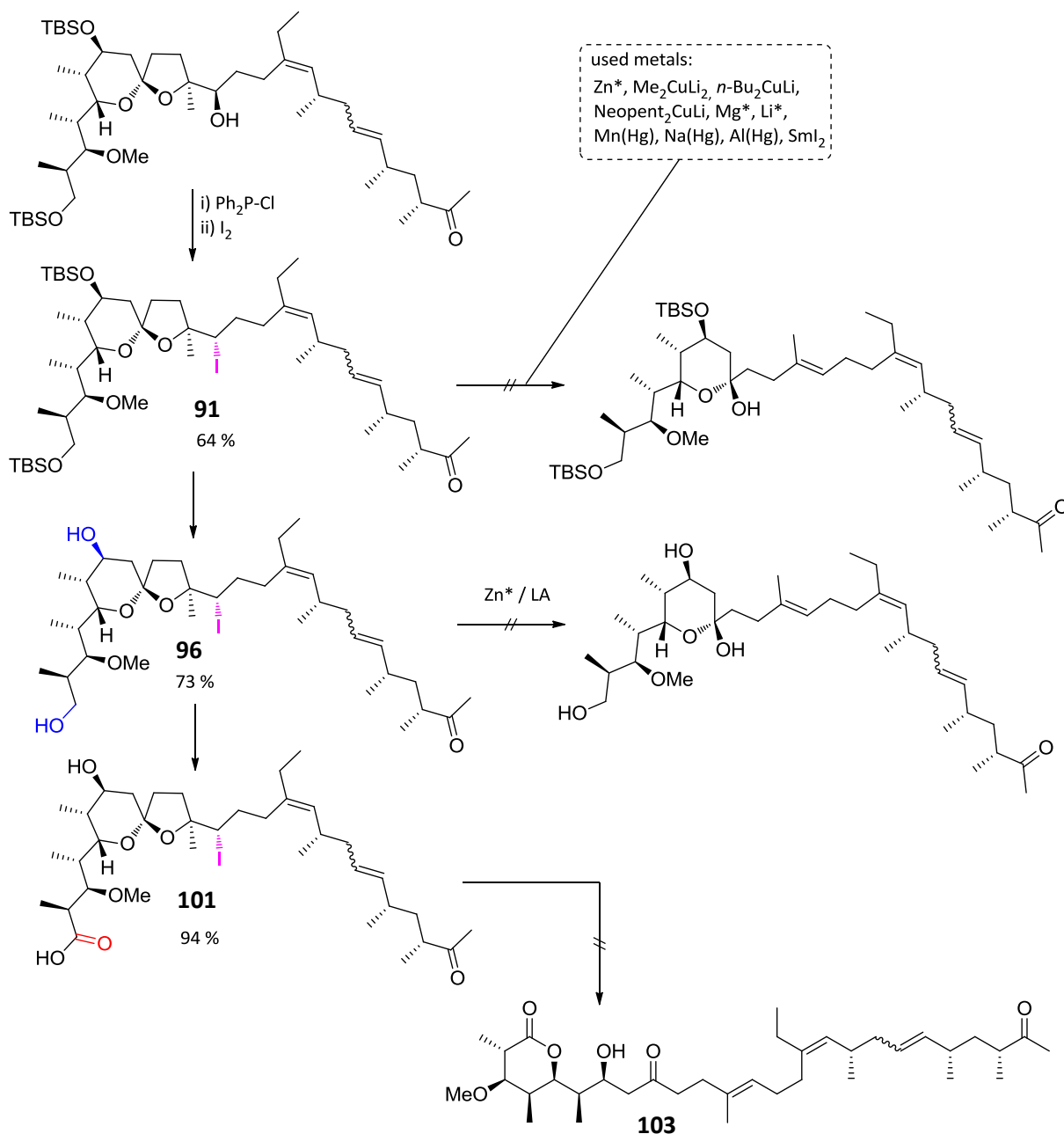


Abbildung 5.2: Synthesis of the iodo carboxylic acid **101** as well as attempts to finalize the synthesis of 3-*O*-Me-Premonensin A.

Starting from substrate **91** it was tried to find reaction conditions which lead to the opening of the remaining ring structure. These were mainly Zink-mediated, but also different other metals were tested. Valuable insights concerning the reactivity of the present structure were acquired. Furthermore, a new flow based method was developed for the generation of highly reactive

Rieke-Zinc. The opening of the ring to the desired product was not observed. Also after changing to the TBS-deprotected substrate **96** the ring opening was not successful. Even though products with the anticipated polarity and mass were found, the isolation and characterization of these was not possible. It is assumed that the generated hemi-acetal is very unstable and therefore its isolation turns out to be difficult. As a last step it was possible to oxidize the primary alcohol in compound **96** to the corresponding carboxylic acid **101** — it was envisaged to trap the labile hemi-acetal after the reaction as the lactone **101**, which should be distinctly easier to isolate. These attempts stayed unsuccessful until today.

In conclusion efficient syntheses to the anticipated Monensin A biosynthetic precursors **35**, **36**, **75** and **76** were found. Furthermore the synthesis towards the iodo carboxylic acid **101** was successfully optimized (14 % yield over 13 synthetic steps). This compound represents a promising starting point for the completion of the total synthesis of 3-*O*-Me-Premonensin in the near future.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

Reagenzien und Lösungsmittel

Die eingesetzten Chemikalien wurden von den Firmen *ABCR*, *Acros Organics*, *Alfa Aesar*, *Sigma-Aldrich*, *TCl*, *Grüsing*, *Merck* und *Chemos* bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Absolutierte Lösungsmittel wurden mittels einer Lösungsmitteltrocknungsanlage (Fa. *M Braun*, SPS-800; DCM, THF, Acetonitril, Toluol Diethylether) getrocknet, sowie in Flaschen von den Firmen *Acros* und *Sigma-Aldrich* (reinst, über Molsieb, < 0,005 % H₂O) bezogen. Nicht absolutierte Lösungsmittel wurden in technischer Qualität bezogen und vor Gebrauch mittels Rotationsverdampfer destilliert.

Dünnschichtchromatographie

Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 mit Fluoreszenz-Indikator UV₂₅₄ auf Aluminiumfolie der Firma *Macherey-Nagel* verwendet. Die Detektion erfolgte entweder mittels UV-Licht (254 nm) oder durch Anfärben mit Tauchreagenzien (Vanillin, Cersulfat/Phosphormolybdänsäure). Die in den Versuchsbeschreibungen angegebenen Eluentengemische sind in Volumeneinheiten angegeben.

Säulenchromatographie

Als stationäre Phase diente Kieselgel der Firma *Fluka* (high-purity grade, pore size 60 Å, 230-400 mesh particle size). Die Detektion erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie.

Kernresonanzspektroskopie

Die aufgeführten ¹H- und ¹³C- NMR-Spektren mit Hilfe der Geräte *FT-300* (300 bzw. 75 MHz), *Avance II-400* (400 bzw. 101 MHz), *DRX-500* (500 bzw. 125 MHz) und *Avance III-600* (600 bzw. 150 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen. Die deuterierten Lösungsmittel wurden von der Firma *Euriso-top* bezogen. Die chemische Verschiebung δ wurde in ppm und die Kopplungskonstante J in Hz angegeben. Als interner Standard wurde das Restprotonensignal des jeweiligen Lösungsmittels verwendet (CDCl₃: δ = 7.26 ppm bzw. δ = 77.16 ppm; MeOH-*d*₄: δ = 3.31 ppm bzw. δ = 49.00 ppm).^[153] Die Beschreibung der Signalfineinstruktur erfolgte durch die Abkürzungen s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), quin (Quintett), se (Sextett), sept (septett), m (Multiplett), bs (breites Signal) sowie den jeweiligen Kombinationen aus diesen. Die

Multiplizität der Kohlenstoffatome wurde durch APT, DEPT oder HSQC-Experimente bestimmt und mit den Abkürzungen q (-CH₃), t (>CH₂), d (>CH-) und s (>C<) angegeben.

Die Auswertung der Spektren erfolgte mit dem Programm *Topspin* der Firma *Bruker*. Die Zuordnung der Signale erfolgte unter Zuhilfenahme von 2D-NMR-Experimenten (HSQC, HMBC, *H,H-COSY*).

Hochauflösende Massenspektrometrie

Hochaufgelöste ESI-Massenspektren wurden mit Hilfe des Massenspektrometers *6224 ESI-TOF* der Firma *Agilent* aufgenommen.

Infrarotspektroskopie

IR-Spektren wurden mit dem FT-IR Spektrometer ALPHA Platinum ATR der Firma Bruker aufgenommen. Die Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ wurden in cm⁻¹ angegeben und die relativen Intensitäten der Absorptionsbanden mit den Abkürzungen s (stark), m (mittel) und w (schwach) näher beschrieben.

Drehwertbestimmung

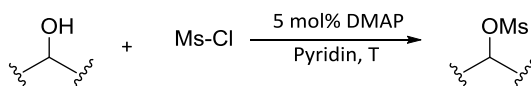
Optische Drehwerte wurden mit dem *P8000* Polarimeter der Firma *A. Krüss GmbH* bestimmt und mittels der Formel $[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot l}$ in spezifische Drehwerte umgerechnet. Wobei α der optische Drehwert, c die Konzentration in g/100 ml und l die Küvettenlänge in dm ist.

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillarröhrchen in einer *Melting Point M-565* Schmelzpunktapparatur der Firma *Büchi* bestimmt und sind unkorrigiert.

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

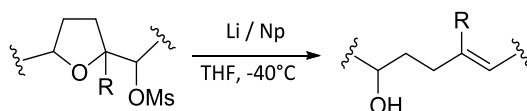
6.2.1 AAV 1: Synthese von Methylsulfonsäureethern



Der jeweilige Alkohol (1 Äq.) wurde zusammen mit 5 mol% DMAP in absolutem Pyridin gelöst (0.1 M). Es wurde unter Rühren auf 0 °C gekühlt. Danach wurden im Falle von neopentylständigen Hydroxygruppen 2 Äq. Methansulfonsäurechlorid über zehn Minuten hinzuge tropft, dann auf 40 °C erwärmt und für 12 Stunden gerührt. Im Falle der restlichen Alkohole wurden 5 Äq. über zehn Minuten hinzugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und für zwei Stunden gerührt.

Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle via DC) wurde die Reaktion mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das im Rohprodukt enthaltene Pyridin wurde dreimal als azeotropes Gemisch mit Toluol am Rotationsverdampfer entfernt. Die jeweiligen analysenreinen Produkte wurden nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel) erhalten.

6.2.2 AAV 2: Reduktive Ringöffnung mit Lithiumnaphthalenid



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben wurde 1 Äq. des entsprechenden Methansulfonsäureesters in abs. THF gelöst (0.05 M) und unter Rühren auf -40 °C gekühlt. Danach wurde mittels Transferkanüle portionsweise eine 0.4M Lithiumnaphthalenid-Lösung hinzuge tropft, bis die tiefe Grünfärbung der Lösung für mindestens eine halbe Stunde anhielt. Sobald der vollständige Umsatz der Reaktion per DC beobachtet werden konnte, wurde die Lösung mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel) gereinigt.

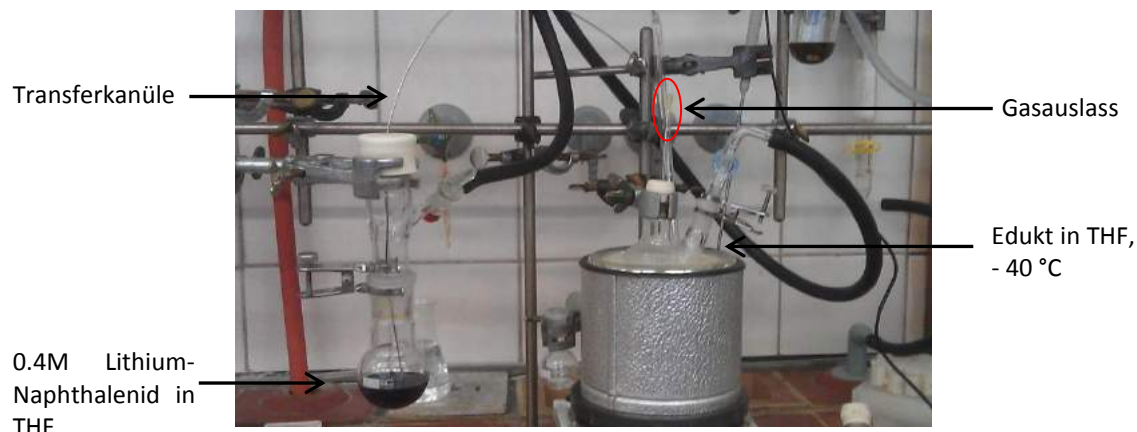
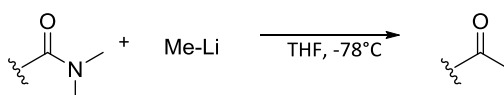


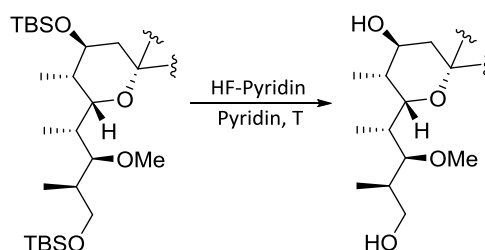
Abbildung 6.2.1: Reaktionsaufbau zur reduktiven Ringöffnung. Relativ hoher, gleicher N_2 -Überdruck auf Reaktionsgefäß und Li/Np Reservoir. Zutropfen des Reagenzes kann über N_2 -Hahn an Reaktionsgefäß reguliert werden (halb schließen → moderates Zutropfen startet).

6.2.3 AAV 3: Synthese von Methylketonen aus Dimethylamiden



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben wurde 1 Äq. des jeweiligen Amids in THF (0.05 M) vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Danach wurden 2.5 Äq. einer 1.2M Lösung Methyllithium (in *n*-Hexan) zügig hinzugegropft. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC verfolgt. In der Regel war die Reaktion nach einer halben Stunde beendet. Es wurde mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die weitere Reinigung der Verbindungen erfolgte mittels Säulenchromatographie (Kieselgel).

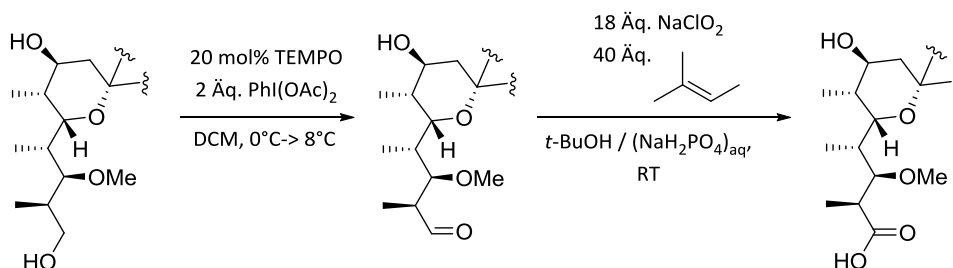
6.2.4 AAV 4: TBS-Entschützungen mit HF in Pyridin



Der jeweilige Di-Silylether wurde in Pyridin gelöst (0.1 M) und in ein Nalgene® Gefäß überführt. Es wurde unter Rühren auf 0°C gekühlt. Danach wurde HF-Pyridin-Komplex (25 % des Volumens des eingesetzten Lösungsmittels) langsam hinzugegropft. Nach einer halben Stunde wurde die Kühlung entfernt und es wurde weiter bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsfortschritt

wurde via DC verfolgt. Nach vollständigem Umsatz (in der Regel nach 4 Tagen) wurde die Reaktionslösung unter starkem Rühren in gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen. Nach einer halben Stunde Rühren (bis Beendigung der Gasentwicklung) wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung der Produkte erfolgte mittels Säulenchromatographie (Kieselgel).

6.2.5 AAV 5: Oxidation primärer Alkohole zu Carbonsäuren

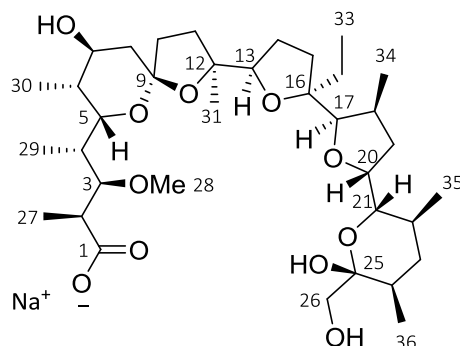


Es wurde 1 Äq. des jeweiligen Alkohols zusammen mit 20 mol% TEMPO in DCM (0.05 M) vorgelegt. Es wurde auf 0 °C gekühlt und unter Rühren wurden 2 Äq. (Diacetoxiodo)benzol hinzugegeben. Es wurde für fünf Stunden bei 0 °C gerührt. Falls kein vollständiger Umsatz zu beobachten war, wurde das Reaktionsgefäß über Nacht (14 h) in den Kühlschrank gestellt (8 °C). Nachdem der vollständige Umsatz zum Aldehyd via DC festgestellt werden konnte, wurde die Reaktionslösung mit wässriger Na₂S₂O₃-Lösung versetzt und für 15 Minuten weiter Rühren gelassen. Danach wurde mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurde mittels einer kurzen Säulenfiltration das TEMPO-Reagenz (10:1 PE/EA → 100 % EA) entfernt.

Das erhaltene Rohprodukt wurde in *tert*-Butanol (0.05 M) aufgenommen. Es wurde die Hälfte des Lösungsvolumens an gesättigter Natriumdihydrogenphosphat-Lösung sowie 40 Äq. 2-Methyl-2-Buten hinzugegeben. Danach wurden unter Rühren 18 Äq. Natriumchlorit hinzugegeben. Nachdem via DC ein vollständiger Umsatz zu verzeichnen war (nach 15-30 Minuten) wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel) gereinigt.

6.3 Synthesen

6.3.1 Reinigung von Monensin A (5) (Natrium Salz)



Das von FA. CHEMOS GmbH bezogene Monensin A (5) musste zunächst aufgereinigt werden. Hierzu wurde zunächst aus Ethanol umkristallisiert (100ml pro 30g Rohmonensin A). Der ausgefallene farblose Feststoff wurde filtriert und dreimal mit Diethylether gewaschen (jew. 50 ml pro 30 g Monensin A). Es wurde am Vakuum getrocknet. Falls mittels DC mehr als eine Verbindung detektiert wurde, wurde das Kristallisationsprodukt nochmal in Ethylacetat aufgenommen und mit Natriumcarbonat gewaschen, um quantitativ das Natriumsalz zu erhalten.

R_f: 0.54 (5:1 EA/PE + 0,5 volvol% AcOH).

HR-ESI-MS: 693.4207 ([M+Na]⁺, ber.: 693.4184; Abw: 3.3 ppm).

¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ = 4.37 (ddd; *J*=10.4, 7.0, 3.9; 1H; H-20), 4.01 (dd; *J*=11.1, 1.8; 1H; H-5), 3.96 (d; *J*=11.8; 1H; H-26), 3.92 (d; *J*=3.5; 1H; H-17), 3.88-3.85 (m; 1H; H-7), 3.80 (dd; *J*=10.0, 3.8; 1H; H-21), 3.54-3.49 (m; 1H; H-13), 3.36 (s; 3H; H-28), 3.27 (d; *J*=11.8; 1H; H-26), 3.17 (dd; *J*=10.3, 1.5; 1H; H-3), 2.51 (dq; *J*=10.2, 6.6; 1H; H-2), 2.31-2.12 (m; 4H; H-6, 11a, 15, 18), 2.07-1.92 (m; 3H; H-4, 10a, 11b), 1.91-1.86 (m; 1H; H-8a), 1.78-1.72 (m; 1H; H-14a), 1.71-1.63 (m; 3H; H-8b, 10b, 19a), 1.59-1.38 (m; 8H; H-14b, 15, 19b, 23a, 24, 32), 1.48 (s; 3H; H-31), 1.38-1.32 (m; 1H; H-22), 1.31-1.28 (m; 1H; H-23b), 1.22 (d; *J*=6.7; 3H; H-27), 1.16 (d; *J*=6.8; 3H; H-29), 0.92 (t; *J*=7.1; 3H; H-33); 0.91 (d; *J*=7.0; 3H; H-30), 0.87 (d; *J*=6.9; 3H; H-34), 0.83 (d; *J*=6.2; 3H; H-36), 0.78 (d; *J*=6.2, 3H; H-35).

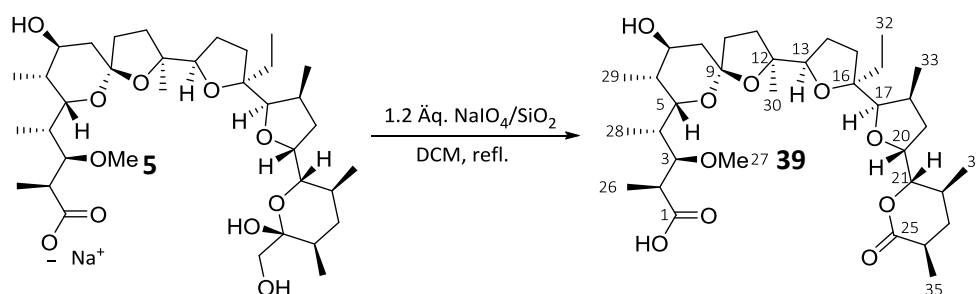
¹³C-NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ = 181.31 (s, C-1), 107.07 (s, C-9), 98.38 (s, C-25), 85.93 (s, C-16), 85.31 (s, C-12), 85.07 (d, C-17), 83.10 (d, C-3), 82.62 (d, C-13), 76.51 (d, C-20), 74.57 (d, C-21), 70.55 (d, C-7), 68.44 (d, C-5), 64.97 (t, C-26), 58.01 (q, C-28), 45.12 (d, C-2), 39.34 (t, C-10), 37.57 (d, C-4), 36.63 (d, C-24), 35.76 (t, C-23), 34.95 (d, C-6), 34.44 (d, C-18), 33.63 (t, C-8), 33.37 (t, C-

19), 33.30 (t, C-11), 31.95 (d, C-22), 30.75 (t, C-32), 29.93 (t, C-15), 27.55 (q, C-31), 27.38 (t, C-14), 16.92 (q, C-35), 16.81 (q, C-27), 16.17 (q, C-36), 14.67 (q, C-34), 11.15 (q, C-29), 10.61 (q, C-30), 8.32 (q, C-33).

Smp.: 263-265 °C.

IR: 2965.95 (m), 2931.55 (m), 2878.54 (m), 1561.74 (s), 1457.87 (m), 1405.29 (s), 1108.59 (s), 1095.44 (s), 1050.33 (s), 1023.74 (m), 944.11 (s), 696.76 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{21} = +66.9^\circ$ (c= 1.1, CHCl₃).

6.3.2 Synthese des Lactons **39**

In einem Rundkolben mit magnetischem Rührkern wurden 3,12 g (4.5 mmol, 1 Äq.) Monensin Natriumsalz (**5**) in 100 ml DCM gelöst. Es wurden unter Rühren 8,4 g (0.64 mmol/g; 5.4 mmol, 1.2 Äq.) NaIO₄ auf Silica hinzugegeben. Danach wurde der Kolben mit einem Rückflusskühler ausgestattet und es wurde für 16 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nachdem ein kompletter Umsatz via DC festgestellt wurde, wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, 100 ml Ethylacetat hinzugegeben und durch eine Glasfritte filtriert. Der Filterkuchen wurde gründlich mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt. Das erhaltene Rohprodukt konnte ohne weitere Reinigung in nachfolgenden Reaktionen eingesetzt werden.

Ausbeute: 2.68 g (4.2 mmol, 93 %);

Habitus: Farbloser Feststoff.

R_f: 0.39 (EA/PE 3:1 + 1 vol% AcOH).

HR-ESI-MS: 661.3924 ([M+Na]⁺, ber.: 661.3922; Abw.: 0.3 ppm).

¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ = 4.27-4.21 (m; 1H; H-20), 4.19 (dd; J=9.7, 3.9; 1H; H-21), 4.04-4.00 (m; 2H; H-5, 17), 3.77-3.74 (m; 1H; H-7), 3.66 (dd; J=9.2, 6.3; 1H; H-13), 3.50 (t; J=4.9; 1H; H-3), 3.35 (s; 3H; H-27), 2.62 (dq; J=6.7, 6.5; 1H; H-2), 2.43 (ddq; J = 13.1, 6.6, 6.5; 1H; H-24), 2.27 (dq; J=13.2, 6.1; 1H; H-4), 2.12-2.01 (m; 4H; H-4, 19a, 15), 1.98-1.83 (m; 5H; H-6, 8a, 10, 23a), 1.81-1.66 (m; 5H; H-8b, 11, 14a, 22), 1.65 – 1.59 (m; 2H; H-14b, 19b), 1.54-1.46 (m; 2H; H-31), 1.41 (q; J=12.5; 1H; H-23b), 1.28 (s; 3H; H-30), 1.24 (d; J=7.0, 3H; H-35), 1.20 (d; J=6.9, 3H; H-26), 1.05 (d; J=6.6; 3H, H-34), 1.02 (d; J=6.9; 3H; H-28), 0.93 (d; J=7.0; 3H; H-33), 0.90 (t; J=7.2; 3H; H-32), 0.89 (d; J=6.8; 3H; H-29).

¹³C-NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ = 178.35 (s, C-1), 174.61 (s, C-25), 107.60 (s, C-9), 88.36 (s, C-12), 88.08 (d, C-21), 86.55 (s, C-16), 85.82 (d, C-17), 83.20 (d, C-13), 81.38 (d, C-3), 77.40 (d, C-20), 71.62 (d, C-7), 67.87 (d, C-5), 58.15 (q, C-27), 40.84 (d, C-2), 39.51 (t, C-10), 37.45 (t, C-23), 36.98 (d, C-4), 36.15 (d, C-24), 35.70 (d, C-6), 35.05 (d, C-18; t, C-19), 34.64 (t, C-8), 31.67 (d, C-22),

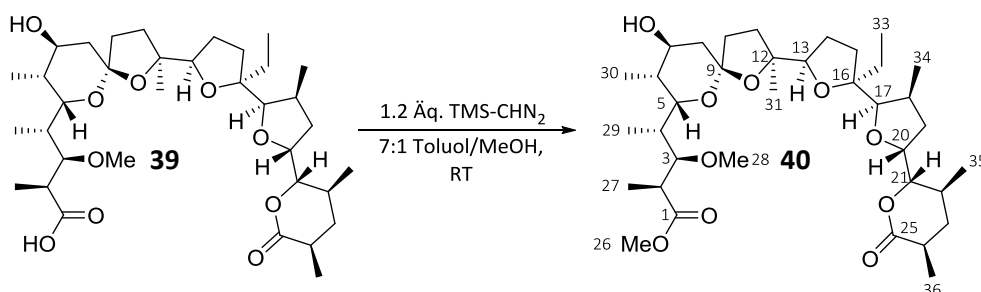
31.51 (t, C-11), 30.89 (t, C-15), 29.75 (t, C-31), 28.63 (t, C-14), 25.01 (q, C-30), 18.30 (q, C-34), 17.23 (q, C-35), 15.91 (q, C-33), 13.06 (q, C-26), 11.84 (q, C-28), 11.06 (q, C-29), 8.20 (q, C-32).

Smp.: 90.0 °C.

IR: 3506.91 (w), 2967.18 (m), 2934.80 (m), 2879.62 (m), 1733.86 (s), 1569.09 (w), 1460.80 (m), 1376.37 (m), 1183.92 (m), 1086.67 (s), 974.95 (m), 945.46 (m), 869.68 (m).

Drehwert: $\alpha_{589}^{26} = +38.9^\circ$ ($c=1.9$, CHCl_3).

6.3.3 Synthese des Methylesters **40**



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben wurden 156.0 mg (0.24 mmol, 1 Äq.) des Lactons **39** in 8 ml eines 7:1 Gemisches aus abs. Toluol und abs. MeOH gelöst. Unter Rühren wurden 120 μl (0.24 mmol, 1 Äq.) einer 2M Lösung von Trimethylsilyldiazomethan in *n*-Hexan hinzuge tropft. Nach einer halben Stunde war die Lösung (vorher stark gelb) entfärbt und es konnte via DC ein vollständiger Umsatz festgestellt werden. Daraufhin wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, 2:1 -> 1:2 PE/EA).

Ausbeute: 109.7 mg (0.168 mmol, 70 %);

Habitus: Farbloses Öl.

R_f: 0.48 (PE/EA 3:1).

HR-ESI-MS: 675.4083 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber.: 675.1079; Abw.: 0.6 ppm).

¹H-NMR: (600 MHz, CDCl_3) δ = 4.23 (ddd; $J=9.2, 6.6, 4.5$; 1H; H-20), 4.06 (dd; $J=9.6, 4.4$; 1H; H-21), 4.04 (d; $J=9.2$; 1H; -OH), 3.99 (d; $J=4.3$; 1H; H-17), 3.92 (dd; $J=9.6, 2.2$; 1H; H-5), 3.74-3.71 (m; 1H; H-7), 3.70 (s; 3H; H-26), 3.66 (dd; $J=9.5, 6.1$; 1H; H-13), 3.50 (t; $J=5.0$; 1H; H-3), 3.33 (s; 3H; H-28), 2.64 (qd; $J=6.8, 5.6$; 1H; H-2), 2.44 (ddq; $J=13.0, 6.7, 6.5$; 1H; H-24), 2.28 (ddq; $J=12.3, 6.3, 3.9$; 1H; H-18), 2.18-2.12 (m; 1H; H-15a), 2.10-2.00 (m; 4H; H-4, 11a, 15a, 19a), 2.00-1.95 (m; 2H; H-8a, 10a), 1.92 (dd; $J=7.9, 1.7$; 1H; H-10b), 1.91-1.86 (m; 1H; H-23a), 1.85-1.81 (m; 1H; H-6), 1.81-1.75 (m; 2H; H-14a, 22), 1.74-1.59 (m; 4H; H-8b, 11b, 14b, 19b), 1.56-1.49 (m; 3H; H-15b,

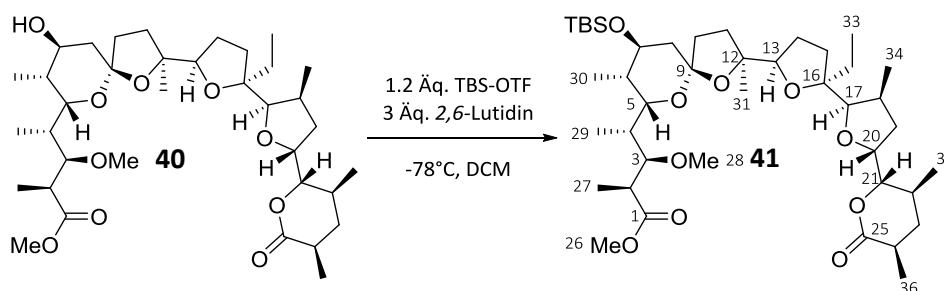
32), 1.37 (q; $J=12.4$; 1H; H-23b), 1.25 (d; $J=6.8$; 3H; H-36), 1.25 (s; 3H; H-31), 1.20 (d; $J=7.0$; 3H; H-27), 1.07 (d; $J=6.6$; 3H; H-35), 0.99 (d; $J=6.9$; 3H; H-29), 0.94 (d; $J=7.0$; 3H; H-34), 0.90 (t; $J=7.0$; 3H; H-33), 0.89 (d; $J=7.0$; 3H; H-30).

$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, CDCl_3) δ = 175.97 (s, C-1), 174.37 (s, C-25), 107.61 (s, C-9), 88.43 (s, C-12), 88.33 (d, C-21), 86.53 (s, C-16), 86.08 (d, C-17), 83.18 (d, C-13), 81.72 (d, C-3), 77.67 (d, C-20), 71.57 (d, C-7), 67.97 (d, C-5), 58.32 (q, C-28), 52.03 (q, C-26), 41.15 (d, C-2), 39.59 (t, C-10), 37.49 (t, C-23), 37.14 (d, C-4), 36.17 (d, C-6), 36.09 (d, C-24), 35.53 (t, C-19), 35.08 (d, C-18), 34.77 (t, C-8), 31.80 (d, C-22), 31.31 (t, C-11), 31.09 (t, C-15), 29.76 (t, C-32), 28.82 (t, C-14), 24.53 (q, C-31), 18.56 (q, C-35), 17.30 (q, C-36), 15.91 (q, C-34), 12.70 (q, C-27), 12.16 (q, C-29), 11.18 (q, C-30), 8.20 (q, C-33).

IR: 3516.90 (w), 2965.82 (m), 2934.06 (m), 2879.17 (m), 1732.10 (s), 1485.69 (m), 1375.48 (m), 1201.50 (m), 1183.73 (m), 1166.35 (m), 1085.46 (s), 1045.76 (s), 943.73 (s), 731.03 (s).

Drehwert: $\alpha_{589}^{25} = +30.8^\circ$ ($c=4.2$, CHCl_3)

6.3.4 Synthese des Silylethers 41



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben wurden 457 mg (0.7 mmol, 1 Äq.) des Methylesters **40** und 252 μl (2.1 mmol, 3 Äq.) 2,6-Lutidin in 14 ml abs. DCM vorgelegt. Es wurde auf -78°C gekühlt. Danach wurden unter Rühren 196 μl (0.84 mmol, 1.2 Äq.) TBS-OTf hinzugegeben. Nach 30 Minuten konnte via DC ein vollständiger Umsatz festgestellt werden. Der Reaktionsansatz wurde mit 10 ml Wasser versetzt und unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Hiernach wurde dreimal mit 20 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde dreimal mit Toluol azeotrop coevaporiert und weiter mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, 5:1 PE/EA).

Ausbeute: 447.7 mg (0.58 mmol, 83 %);

Habitus: Farbloses Öl.

R_f: 0.33 (PE/EA 5:1).

HR-ESI-MS: 784.5399 ($[M+NH_4]^+$, ber.: 784.5390; Abw.: 1.1 ppm).

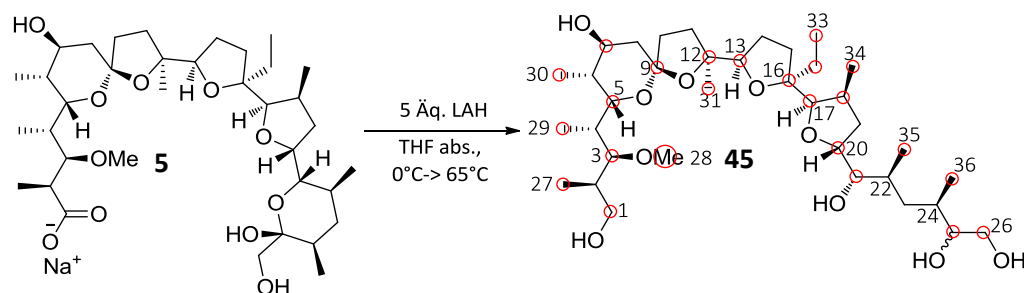
1H -NMR: (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.25-4.18 (m; 1H; H-20), 4.14 (dd; $J=9.1, 1.6$; 1H; H-5), 4.02 (dd; $J=9.2, 4.9$; 1H; H-21), 3.99 (d; $J=4.3$; 1H; H-17), 3.74-3.71 (m; 1H; H-7), 3.68 (s; 3H; H-26), 3.65 (dd; $J=10.1, 6.4$; 1H; H-13), 3.64 (dd; $J=5.8, 2.7$; 1H; H-3), 3.31 (s; 3H; H-28), 2.61 (qd; $J=7.0, 2.8$; 1H; H-2), 2.46 (ddq; $J=12.8, 6.8, 6.5$; 1H; H-24), 2.28 (tq; $J=6.3, 6.0$; 1H; H-18), 2.12 (dd; $J=11.5, 8.5$; 1H; H-11a), 2.07-1.79 (m; 8H; H-4, 8a, 10, 11b, 19a, 22, 23a), 1.79-1.73 (m; 1H; H-14a), 1.72 - 1.56 (m; 5H; H-6, 8b, 14b, 15a, 19b), 1.56-1.46 (m; 3H; H-15b, 32), 1.36 (q, $J=12.3$; 1H; H-23b), 1.25 (d; $J=6.9$; 3H; H-36), 1.19 (s; 3H; H-31), 1.18 (d; $J=6.8$; 3H; H-27), 1.09 (d; $J=6.5$; 3H; H-35), 0.98 (d; $J=7.0$; 3H; H-29), 0.95 (d; $J=7.0$; 3H; H-34), 0.90 (t; $J=7.4$; 3H; H-33), 0.89 (d; $J=7.2$; 3H; H-30); 0.88 (s; 9H; H-TBS), 0.03 (s; 3H; H-TBS), -0.01 (s; 3H; H-TBS).

^{13}C -NMR: (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 176.34 (s, C-1), 174.50 (s, C-25), 106.18 (s, C-9), 88.46 (d, C-21), 87.21 (s, C-12), 86.19 (s, C-16), 86.15 (d, C-17), 83.48 (d, C-13), 81.50 (d, C-3), 78.03 (d, C-20), 71.33 (d, C-7), 67.78 (d, C-5), 58.24 (q, C-28), 51.90 (q, C-26), 40.88 (t, C-10), 40.72 (d, C-2), 37.49 (t, C-23), 37.33 (d, C-6), 36.85 (d, C-4), 36.26 (t, C-8), 36.17 (t, C-19), 36.03 (d, C-24), 35.09 (d, C-18), 31.97 (d, C-22), 31.39 (t, C-15), 31.16 (t, C-11), 29.82 (t, C-32), 29.19 (t, C-14), 25.93 (q, TBS), 24.88 (q, C-31), 18.83 (q, C-35), 18.18 (s, TBS), 17.34 (q, C-36), 15.97 (q, C-34), 12.70 (q, C-29), 11.24 (q, C-27), 10.98 (q, C-30), 8.33 (q, C-33), -4.53 (q, TBS), -4.97 (q, TBS).

IR: 2958.65 (m), 2927.79 (m), 2879.99 (m), 2855.51 (m); 1736.37 (s), 1460.46 (m), 1245.42 (m), 1201.63 (m), 1183.83 (m), 1082.96 (s), 978.12 (s), 954.81 (m), 939.00 (m), 834.59 (s), 773.40 (s), 729.53 (s), 639.14 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{20} = 38.3^\circ$ ($c=0.7$, $CHCl_3$).

6.3.5 Synthese des Pentaols 45



*Farbig hervorgehoben: Atome die NMR Signalen zugeordnet werden konnten.

In einem ausgeheizten Rundkolben wurden 6.89 g (181.5 mmol, 5 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid in 360 ml abs. THF vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Danach wurden 25.18 g (36,3 mmol, 1 Äq.) des Eduktes **5**, gelöst in 100 ml abs. THF, langsam hinzugegropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Kühlung entfernt, der Kolben mit einem Rückflusskühler ausgestattet und für 2 h auf 65 °C erhitzt. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und mit 200 ml Et₂O versetzt. Nun wurden unter starkem Rühren nacheinander vorsichtig 6.9 ml Wasser, 6.9 ml 5 N NaOH_{aq.} und nochmals 20.7 ml Wasser hinzugegeben. Es wurde für 20 min weitergerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmt, wobei sich ein farbloser flockiger Niederschlag bildete. Die Suspension wurde mit einigen Spatelspitzen Magnesiumsulfat versetzt und anschließend mit vermindertem Druck filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt und der ausgefallene Feststoff weiter am Hochvakuum getrocknet. Das erhaltene Produkt wurde ohne weitere Reinigung in nachfolgenden Reaktionen eingesetzt.

Ausbeute: quantitativ;

Habitus: Farbloser Feststoff.

R_f: 0.2 (EA + 4 vol% AcOH).

HR-ESI-MS: 681.4572 ([M+Na]⁺, ber.: 681.4548; Abw.: 3.5 ppm).

NMR: Die Auswertung der NMR-Daten zeigte, dass es sich um einen doppelten Signalsatz beider C-25 Isomere handelte. Es war mit Hilfe von 2D-Methoden möglich für eine Großzahl der Molekülpositionen sowohl im ¹³C als auch im ¹H-Spektrum die Signale beider Isomere der Struktur zuzuordnen. Hier konnte allerdings keine Aussage getroffen werden, welches der Signale zu welchem Diastereomer gehörte. Daher wird folgend das jeweils weiter Hochfeld-verschobene Signal für das gleiche Proton oder Kohlenstoffatom mit dem Zusatz „*dia*“ gekennzeichnet. Dies bedeutet aber nicht, dass alle Signale mit dieser Kennzeichnung zum selben Diastereomer gehören.

Darüber hinaus konnte einige Signale gar nicht zugeordnet werden, hier konnte lediglich die Multiplizität der Kohlenstoffsignale mittels DEPT-90 und DEPT-135-Experimenten bestimmt werden.

Alle Kohlenstoffatome, die eindeutig Signalen im Spektrum zugeordnet werden konnten, sind in der Abbildung oben rot eingekreist.

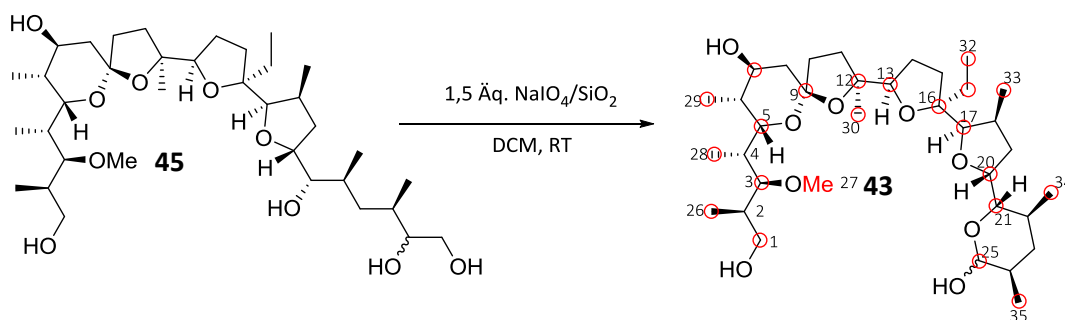
¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ = 4.26 (ddd; J=9.4, 6.0, 2.8; 0.5H; H-20), 4.21 (ddd; J=9.4, 5.7, 3.2; 0.5H; *dia*H-20), 4.07-4.01 (m; 1H; H-5), 3.97 (t; J=4.2; 1H; H-17), 3.77 (m; 1H; H-7), 3.74 -3.63 (m; 2H; H-13, 26), 3.63-3.56 (m; 2H; H-25, *dia*H-13), 3.56-3.38 (m; 5H; H-1, 3, *dia*H-20, 25, 26), 3.35 (s; 3H; H-28), 2.34-1.43 (m; 20H; H-2, 4, 6, 8, 10, 11, 14, 15, 18, 19, 23, 32), 1.42 (s; 1.7H; H-31), .1.39 (s; 1.3H; *dia*H-31), 1.02 (dd; J=6.9, 1.9; 3H; H-29); 0.97-0.90 (m; 13.5H; H-3, 27, 33, 34, 36), 0.90-0.85 (m; 4.5H; H-35, *dia*36).

¹³C-NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ = 107.96 (s, C-9), 107.78 (s, *dia*C-9), 87.47 (s, C-12), 87.19 (s, C-16), 87.02 (s, *dia*C-12), 86.88 (s, *dia*C-16), 86.26 (d, C-17), 86.02 (d, *dia*C-17), 83.52 (d, C-13), 83.36 (d, *dia*C-13), 80.12 (d, C-3), 79.59 (d, *dia*C-3), 78.70 (d, C-20), 78.27 (d, *dia*C-20), 77.50 (d, C-22), 77.38 (d, *dia*C-21, via HSQC), 77.20 (d, C-25), 72.93 (d, *dia*C-25), 71.59 (d, C-7), 69.02 (d, C-5), 68.76 (d, *dia*C-5), 67.55 (t, C-1), 67.47 (t, *dia*C-1), 65.45 (t, C-26), 64.79 (t, *dia*C-26), 57.63 (q, C-28), 39.27 (t), 39.00 (t), 38.97 (t), 37.90 (t), 36.82 (d), 35.76 (d), 35.71 (d), 35.52 (d), 35.45 (d), 35.27 (d), 35.20 (d, C-18), 35.16 (d, *dia*C-18), 34.64 (d), 34.56 (t), 33.79 (d), 33.71 (t), 33.17 (t), 33.00 (t), 32.91 (t), 32.48 (d), 31.00 (t), 30.94 (t), 30.34 (t, C-32), 30.13 (t, *dia*C-32), 28.52 (t), 28.25 (t), 25.96 (q, C-31), 25.87 (q, *dia*C-31), 18.22 (q, C-35), 18.08 (q, *dia*C-35), 17.87 (q, C-36), 16.05 (q, C-34), 15.99 (q, *dia*C-34), 15.65 (q, *dia*C-36), 12.40 (q, C-27), 12.36 (q, *dia*C-27), 12.23 (q, C-29), 12.09 (q, *dia*C-29), 10.95 (q, C-30), 8.32 (q, C-33), 8.30 (q, *dia*C-33).

Smp.: 62,9 °C.

IR: 3410.71 (s), 2965.98 (s), 2931.52 (s), 2877.77 (m), 1596.57 (w), 1462.19 (m), 1377.38 (m), 1241.69 (w), 1086.84 (s), 1046.71 (s), 1003.41 (m), 976.03 (m), 942.50 (s), 735.69 (m).

Drehwert: α_{D²⁶₅₈₉} = +14.5° (c= 1.9, CHCl₃).

6.3.6 Synthese des Halbacetals **43**

In einen Rundkolben wurden 22.76 g (36.3 mmol, 1 Äq.) des Pentaols **45** in 250 ml DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Danach wurden 84 g (54.6 mmol, 1.5 Äq.) Natriumperiodat auf Silica (0,65 mmol/g) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 15 Minuten zeigte die DC-Kontrolle einen kompletten Umsatz. Die Reaktionssuspension wurde durch eine Glasfritte filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der ausgefallene Feststoff weiter am Hochvakuum getrocknet. Das erhaltene Produkt wurde ohne weitere Reinigung in nachfolgenden Reaktionen eingesetzt.

Ausbeute: 2207 g (35.2 mmol 97%);

Habitus: Farbloser Feststoff.

R_f: 0.67 (EA + 2 % MeOH).

HR-ESI-MS: 644.4756 ([M+NH₄]⁺, ber.: 644.4732; Abw.: 3.7 ppm).

NMR: Die Auswertung der NMR-Daten zeigte, dass es sich um einen doppelten Signalsatz beider C-25 Isomere handelte. Es war mit Hilfe von 2D-Methoden möglich für eine Großzahl der Molekülpositionen sowohl im ¹³C als auch im ¹H-Spektrum die Signale beider Isomere der Struktur zuzuordnen. Hier konnte allerdings keine Aussage getroffen werden, welches der Signale zu welchem Diastereomer gehörte. Daher wird folgend das jeweils weiter Hochfeld-verschobene Signal für das gleiche Proton oder Kohlenstoffatom mit dem Zusatz „*dia*“ gekennzeichnet. Dies bedeutet aber nicht, dass alle Signale mit dieser Kennzeichnung zum selben Diastereomer gehören.

Darüber hinaus konnte einige Signale gar nicht zugeordnet werden, hier konnte lediglich die Multiplizität der Kohlenstoffsignale mittels DEPT-90 und DEPT-135-Experimenten bestimmt werden.

Alle Kohlenstoffatome, die eindeutig Signalen im Spektrum zugeordnet werden konnten, sind in der Abbildung oben rot eingekreist.

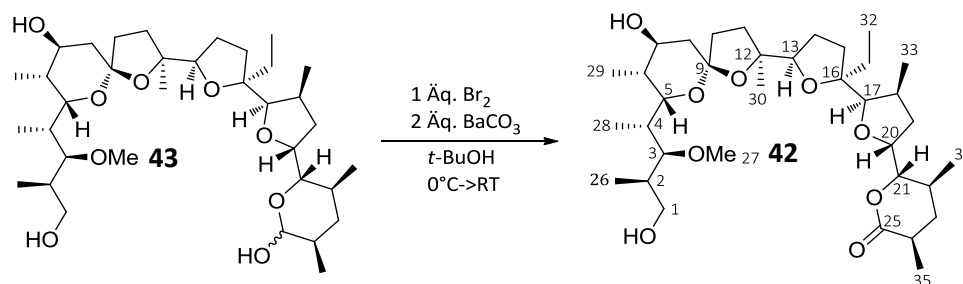
¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ = 5.27 (bs; 0.5H; -OH), 5.02 (d; *J*=2.7; 0.5H; H-25), 4.94 (bs; 0.5H; -OH), 4.78 (s; 0.5H; -OH), 4.32-4.25 (m; 1H; H-20, *dia*H-25), 4.20 (td; *J*=7.3, 2.9; 0.5H; *dia*H-20), 4.13 (dd; *J*=10.4, 1.7; 0.5H; H-5), 4.01 (dd; *J*=10.1, 1.7; 0.5H; *dia*H-5), 3.99 (d; *J*=4.0; 0.5H; H-17), 3.96 (dd; *J*=9.7, 3.1; 0.5H, H-21), 3.92 (d; *J*=5.4; 0.5H; *dia*H-17), 3.77 (bs; 0.5H; H-7), 3.75-3.70 (m; 1H; *dia*H-7, H-13), 3.51 (dd; *J*=10.2, 5.3; 1H; *dia*H-13), 3.46 (ddd; *J*=15.0, 10.8, 4.4; 1H, H-1), 3.43-3.35 (m; 2H; H-3, *dia*H-1), 3.32 (s; 1.5H; H-27), 3.32 (s; 1.5H; *dia*H -27), 3.28 (dd; *J*=10.1, 2.9; 0.5H; *dia*H-21), 2.40-2.35 (m; 0.5H; -CH Gruppe, nicht zugeordnet), 2.24-1.29 (m; 20H; H-2, 4, 6, 8, 10, 11, 14, 15, 18, 19, 22, 23, 24), 1.44 (s; 1.5H; H-30), 1.34 (s; 1.5H; *dia*H-30), 0.99 (m; 4.5H; H-28, H, 33), 0.92-0.85 (m; 13.5H; H-26, 29, 32, 34, 35, *dia*H-33), 0.82 (d; *J*=6.0; 1.5H; *dia*H-34), 0.80 (d; *J*=6.6; 1.5H; *dia*H-35).

¹³C-NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ = 108.02 (s, C-9), 107.97 (s, *dia*C-9), 101.03 (d, C-25), 94.67 (d, *dia*C-25), 88.00 (s, C-12), 87.01 (s, C-16), 86.34 (s, *dia*C-16), 86.18 (s, *dia*C-12), 85.90 (d, C-17), 85.16 (d, *dia*C-17), 84.10 (d, C-13), 83.26 (d, C-21), 83.05 (d, *dia*C-13), 79.45 (d, C-3), 79.42 (d, *dia*C-3), 76.82 (d, C-20), 76.64 (d, *dia*C-20), 73.12 (d, *dia*C-21), 71.53 (d, C-7), 71.25 (d, *dia*C-7), 68.95 (d, C-5), 68.70 (d, *dia*C-5), 67.18 (t, C-1), 67.01 (t, *dia*C-1), 57.64 (q, C-27), 57.61 (q, *dia*C-27), 40.91 (t), 39.11 (t), 38.88 (t), 37.35 (d), 36.94 (d), 36.90 (d), 35.67 (d), 35.53 (d), 35.44 (d), 35.35 (d), 35.21 (d), 35.15 (d), 34.91 (t), 34.75 (t), 34.70 (t), 34.60 (t), 34.20 (t), 33.22 (t), 33.15 (t), 32.65 (d), 32.31 (t), 32.28 (t), 31.07 (t), 30.59 (t, C-31), 29.03 (t, *dia*C-21), 27.80 (t), 27.53 (t), 26.72 (q, C-30), 25.14 (q, *dia*C-30), 17.66 (q, C-34), 17.05 (q, C-35), 16.66 (q, *dia*C-34, 35), 16.11 (q, C-33), 15.47 (q, *dia*C-33), 12.56 (q, C-26), 12.21 (q, *dia*C-26), 12.07 (q, C-28), 12.00 (q, *dia*C-28), 10.91 (q, C-29), 10.80 (q, *dia*C-29), 8.47 (q, C-32), 8.07 (q, *dia*C-32).

Smp.: 91,4 °C.

IR: 3446.06 (m), 2966.37 (s), 2929.07 (s), 2877.97 (m), 1460.95 (m), 1377.58 (m), 1091.33 (s), 1065.21 (s), 1045.43 (s), 1021.88 (s), 978.65 (m), 942.98 (m), 702.43 (w).

Drehwert: α_D²⁶₅₈₉ = + 30.1° (*c*= 1.4, CHCl₃).

6.3.7 Synthese des Lactons **42**

Es wurden 626.9 mg (1 mmol, 1 Äq.) des Halbacetals **43** und 394.6 mg (2 mmol, 2 Äq.) Bariumcarbonat in 10 ml *tert*-Butanol vorgelegt. Unter kräftigem Rühren und Wasserbadkühlung (5-10 °C) wurden 51 µl (1 mmol, 1 Äq.) Brom, gelöst in 0.5 ml *ter.*-Butanol, hinzugetropt. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Wasserbad entfernt und bei Raumtemperatur weiter gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC verfolgt (5:1 EA/PE). Nach einer Stunde wurde die Reaktion mit wässriger Natriumthiosulfat-Lösung versetzt und für fünf Minuten gerührt. Danach wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, 3:1->5:1 EA/PE) gereinigt.

Ausbeute: 588.4 mg (0.941 mmol, 94 %);

Habitus: Farbloser Feststoff.

R_f : 0.34 (PE/EA 5:1).

HR-ESI-MS: 647.4122 ($[M+Na]^+$, ber.: 647.4130; Abw.: 1.2 ppm).

1H -NMR: (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.26-4.20 (m; 1H; H-20), 4.12 (bs; 1H; -OH), 4.06 (dd; $J=9.6, 4.1$; 1H; H-21), 4.03 (d; $J=10.0$; 1H; H-5), 4.00 (d; $J=4.2$; 1H; H-17), 3.69 (bs; 1H; H-7) 3.67 (dd; $J=9.5, 6.3$; 1H; H-13), 3.59-3.54 (m; 1H; H-1a), 3.53-3.47 (m; 1H; H-1b), 3.41 (d; $J=4.2$; 1H; H-3), 3.35 (s; 3H; H-27), 2.45 (ddq; $J=13.1, 6.7, 6.5$; 1H; H-24), 2.33-2.26 (m; 1H; H-18), 2.20-2.12 (m; 2H; H-4, -15a), 2.10–1.85 (m; 6H; H-8a, 10, 15b, 19a, 23a), 1.84-1.75 (m; 4H; H-2, 6, 14a, 22), 1.74-1.59 (m; 7H; H-4, 8b, 11, 14, 19b), 1.54-1.45 (m; 2H; H-31), 1.36 (q; $J=12.5$; 1H; H-23b), 1.26 (s; 3H; H-30), 1.25 (d; $J=7.0$; 4H; H-35), 1.07 (d; $J=6.5$; 3H; H-34), 1.01 (d; $J=6.9$; 3H; H-28), 0.97 (d; $J=6.9$; 3H; H-26), 0.95 (d; $J=7.0$; 3H; H-33), 0.90 (t; $J=7.4$; 3H; H-32), 0.87 (d; $J=7.0$; 3H; H-29).

^{13}C -NMR: (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 174.25 (s, C-25), 107.52(s, C-9), 88.39 (s, C-12), 88.19 (d, C-21), 86.42 (s, C-16), 85.99 (d, C-17), 83.11 (d, C-13), 81.14 (d, C-3), 77.48 (d, C-20), 71.42 (d, C-7), 68.49 (d, C-5), 68.19 (t, C-1), 57.32 (q, C-27), 39.43 (t, C-10), 37.37 (t, C-23), 36.68 (d, C-22), 35.96 (d, C-24), 35.51 (d, C-6), 35.34 (d, C-4 oder t, C-19), 35.33 (d, C-4 oder t, C-19), 34.95 (d, C-18),

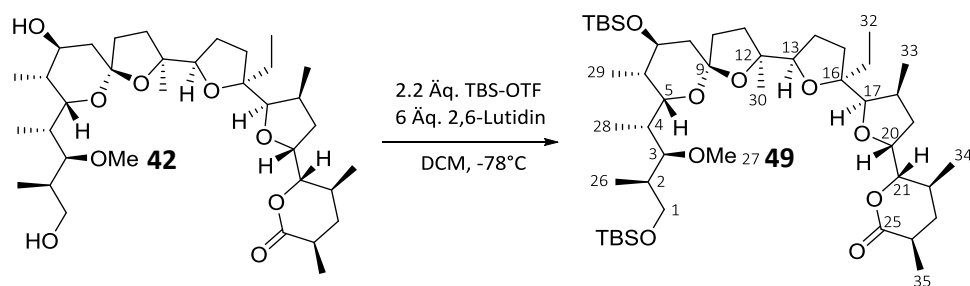
34.62 (t, C-8), 31.63 (d, C-2), 31.08 (t, C-11), 30.96 (t, C-15), 29.64 (t, C-31), 28.72 (t, C-14), 24.52 (q, C-30), 18.38 (q, C-34), 17.17 (q, C-35), 15.75 (q, C-33), 12.14 (q, C-26), 12.06 (q, C-28), 10.82 (q, C-29), 8.06 (q, C-32).

Smp.: 64 °C.

IR: 3478.44 (m), 2967.25 (s), 2932.96 (s), 2878.46 (m), 1732.81 (s), 1460.81 (m), 1376.96 (m), 1241.08 (m), 1208.84 (m), 1183.81 (m), 1168.06 (m), 1085.65 (s), 1045.29 (s), 943.22 (s), 734.36 (m).

Drehwert: $\alpha_{589}^{23} = +21.4^\circ$ ($c = 1.1$, CHCl_3).

6.3.8 Synthese des Disilylethers **49**



2.42 g (3.9 mmol, 1 Äq.) des Lactons **42** und 2.7 ml (23.4 mmol, 6 Äq.) 2,6-Lutidin wurden in 40 ml abs. DCM gelöst und auf -78 °C gekühlt. Danach wurden 1.97 ml (8.58 mmol, 2.2 Äq.) TBS-OTf, gelöst in 10 ml abs. DCM, unter Rühren über einen Zeitraum von 30 min hinzuge tropft. Nach Beendigung des Zutropfens konnte mittels DC ein vollständiger Umsatz festgestellt werden. Es wurden 50 ml Wasser hinzugegeben und unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde dreimal mit 30 ml DCM extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde dreimal mit jeweils 10 ml Toluol am Rotationsverdampfer azeotrop coevaporiert. Eine weitere Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EA 5:1).

Ausbeute: 2.82 g (3.3 mmol, 85 %);

Habitus: Farbloser Feststoff.

R_f: 0.5 (PE/EA 5:1).

HR-ESI-MS: 870.6303 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, ber.: 870.6305; Abw.: 0.2 ppm).

¹H-NMR: (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.23\text{-}4.17$ (m; 2H; H-5, 20), 4.01 (dd; $J=9.2, 5.0$; 1H; H-21), 3.98 (d; $J=4.3$; 1H; H-17), 3.71 (q; $J=2.7$; 1H; H-7), 3.66 (dd; $J=9.7, 6.0$; 1H; H-13), 3.46 (t; $J=9.3$; 1H; H-1a),

3.43 (d; $J=5.7$; 1H; H-3), 3.31 (s; 3H; H-27), 3.29 (dd; $J=9.3, 5.6$; 1H; H-1b), 2.45 (ddq; $J=13.1, 6.5, 6.5$; 1H; H-24), 2.28 (tq; $J=6.4, 6.0$; 1H; H-18), 2.16-2.00 (m; 5H; H-4, 11, 15a, 19a), 1.98-1.78 (m; 6H; H-2, 8a, 10, 22, 23a), 1.79-1.72 (m; 1H; H-14a), 1.72-1.44 (m; 9H; H-6, 8b, 11, 14b, 15b, 19b, 31), 1.35 (q; $J=12.3$; 1H; H-23b), 1.25 (d; $J=7.0$; 3H; H-35), 1.19 (s; 3H; H-30), 1.08 (d; $J=6.5$; 3H; H-13), 1.00 (d; $J=7.0$; 3H; H-28), 0.94 (d; $J=7.0$; 3H; H-33), 0.90 (t; $J=7.3$; 3H; H-32), 0.89 (s; 9H; TBS), 0.87 (s; 9H; TBS), 0.86 (d; $J=7.5$; 3H; H-29), 0.82 (d; $J=6.9$; 3H; H-26), 0.03 (s; 3H; TBS), 0.02 (s; 3H; TBS), 0.01 (s; 3H; TBS), -0.01 (s; 3H; TBS).

$^{13}\text{C-NMR}$: (101 MHz, CDCl_3) δ = 174.45 (s, C-25), 106.09 (s; C-9), 88.46 (d, C-21), 87.15 (s, C-12), 86.16 (d, C-17), 83.57 (d, C-13), 78.09 (d, C-3), 78.05 (d, C-20), 71.10 (d, C-7), 68.55 (d, C-5), 66.22 (t, C-1), 57.58 (q, C-27), 40.97 (t, C-10), 37.48 (t, C-23), 36.59 (d, C-2), 36.26 (t, C-19), 36.20 (d, C-6), 36.18 (t, C-8), 36.00 (d, C-24), 35.21 (d, C-4), 35.08 (d, C-18), 31.98 (d, C-22), 31.41 (t, C-15), 31.04 (t, C-11), 29.83 (t, C-31), 29.26 (t, C-14), 26.04 (q, TBS), 25.93 (q, TBS), 24.93 (q, C-30), 18.83 (q, C-34), 18.31 (s, TBS), 18.07 (s, TBS), 17.33 (q, C-35), 15.97 (q, C-33), 12.95 (q, C-28), 11.42 (q, C-26), 10.76 (q, C-29), 8.33 (q, C-32), -4.29 (q, TBS), -4.92 (q, TBS), -5.39 (q, TBS), -5.42 (q, TBS).

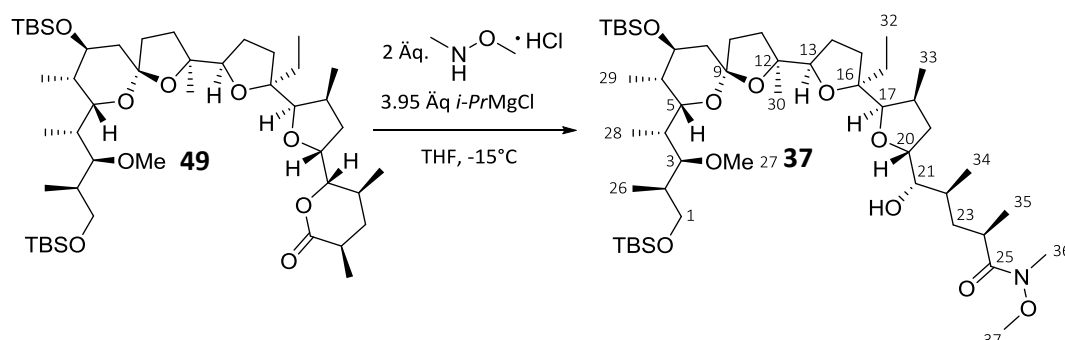
Für C-16 konnte kein Signal gefunden werden, es wird vermutet, dass esunter dem Signal für C-17 liegt (da dieses Signal eine deutlich höhere Intensität aufweist).

Smp.: 139,1 °C.

IR: 2957,07 (m), 2927,31 (s), 2880,61 (m), 2856,06 (m), 1738,38 (m), 1461,88 (m), 1377,79 (w), 1085,51 (s), 1006,39 (m), 836,11 (s), 774,68 (m).

Drehwert: $\alpha_{589}^{21} = +27.5^\circ$ ($c= 4.4$, CHCl_3).

6.3.9 Synthese des Weinreb-Amides 37



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben wurden 282.6 mg (0.331 mmol, 1 Äq.) des Eduktes **49** und 64.6 mg (0.662 mmol, 2 Äq.) *N,O* – Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid in 15 ml abs. THF suspendiert. Es wurde auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Danach wurden 1,518 ml (1.29 mmol, 3.9 Äq.) einer 0,85M Isopropylmagnesiumchlorid-Lösung in THF mittels Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 10 min (0.15 ml/min) hinzugegeben. Die Reaktion wurde nach 1 h durch Zugabe von 15 ml wässriger Ammoniumchloridlösung beendet. Es wurde dreimal mit jeweils 20 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenfiltration gereinigt (Kieselgel, 5:1PE/EA \rightarrow 100 % EA).

Ausbeute: 267,6 mg (0,29 mmol, 89 %);

Habitus: Farbloser Feststoff.

R_f : 0.7 (EA/PE 2:1).

HR-ESI-MS: 931.6828 ($[M+NH_4]^+$, ber.: 931.6833; Abw.: 0.5 ppm).

$^1\text{H-NMR}$: (600 MHz, CDCl_3) δ = 4.19 (d; $J=4.1$; 1H; H-5), 4.16 (dt; $J=10.1, 5.4$; 1H; H-20), 3.90 (d; $J=4.1$; 1H; H-17), 3.72 (m; 1H; H-7), 3,69 (s, 3H, H-36), 3.67 (dd; $J=10.6, 6.2$; 1H, H-13), 3.52 (dd, $J=7.5, 4.4$; 1H; H-21), 3.47 (t; $J=9.3$; 1H; H-1a), 3.43 (d; $J=5.8$; 1H; H-3), 3.32 (s; 3H; H-27), 3.30 (dd; $J=5.7, 9.3$; H-1b), 3.18 (s; 3H; H-37), 3.11 (bs; 1H; H-24), 2.25 (tq; $J=6.0, 5.7$; 1H; H-18), 2.18-2.04 (m; 6H; H-4, 11, 14a,19a, 23a), 1.93-1.79 (m; 4H; H-2, 8a, 10), 1.79-1.73 (m; 1H; H-15a), 1.73-1.61 (m; 4H; H-6, 14b, 15b), 1.61-1.56 (m; 1H; H-8b), 1.53-1.43 (m; 4H;H-19b, 22, 31), 1.27-1.23 (m; 1H; H-15b), 1.20 (s; 3H; H-30), 1.14 (d; $J=6.7$; 3H; H-35), 1.00(d; $J=7.0$; 3H; H-28), 0.94 (d; $J=7.0$; 3H; H-33), 0.91-0.85 (m, 24H, H-32, 34, 2xTBS), 0.87 (d; $J=7.3$; 3H; H-29), 0.82 (d ; $J=6.82$; H-26), 0.04 (s; 3H; TBS), 0.03 (s; 3H; TBS), 0.02 (s; 3H; TBS), -0.01 (s; 3H; TBS).

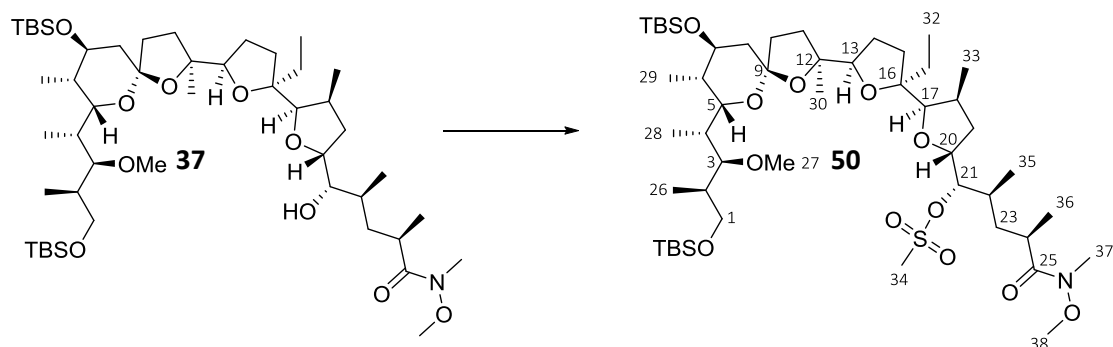
¹³C-NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ = 178.27 (s, C-25, bestimmt mittels HMBC), 106.09 (s, C-9), 87.42 (s, C-12), 86.55 (d, C-17), 86.41 (s, C-16), 83.61 (d, C-13), 78.12 (d, C-3), 77.79 (d, C-20), 77.22 (d, C-21, unter Lösungsmittelsignal, via HSQC), 71.10 (d, C-7), 68.57 (d, C-5), 66.22 (t, C-1), 61.61 (q, C-36), 57.64 (q, pC-27), 41.04 (t, C-8), 37.62 (t, C-23), 36.60 (d, C-2), 36.20 (d, C-6), 36.13 (t, C-10), 35.30 (d, C-4), 35.23 (d, C-18), 34.04 (t, C-19), 33.67 (d, C-22), 33.09 (d, C-24), 32.47 (q, C-37, via HSQC), 31.19 (t, C-14), 30.85 (t, C-15), 30.28 (t, C-31), 29.68 (t, C-15), 26.05 (q, TBS), 25.94 (q, TBS), 25.10 (q, C-30), 18.71 (q, C-35), 18.33 (s, TBS), 18.09 (s, TBS), 16.80 (q, C-34), 15.85 (q, C-33), 12.96 (q, C-28), 11.43 (q, C-26), 10.77 (q, C-29), 8.37 (q, C-32), -4.28 (q, TBS), -4.90 (q, TBS), -5.37 (q, TBS), -5.41 (q, TBS).

Smp.: 52.5 °C.

IR: 2957.07 (m), 2927.31 (s), 2880.61 (m), 2856.06 (m), 1738.38 (m), 1461.88 (m), 1377.79 (w), 1085.51 (s), 1006.39 (m), 836.11 (s), 774.68 (m).

Drehwert: $\alpha_{589}^{23} = +18.8^\circ$ (c= 1.4, CHCl₃).

6.3.10 Synthese des Mesylates 50



Die Synthese erfolgte nach AAV 1.

Ansatzgröße: 257.1 mg (0.28 mmol);

Säulenchromatographie: 2:1 PE/EA.

Ausbeute: 251.5 mg (0.25 mmol, 91 %);
Feststoff.

Habitus: Wachsartiger, farbloser

R_f : 0.58 (PE/EA 2:1).

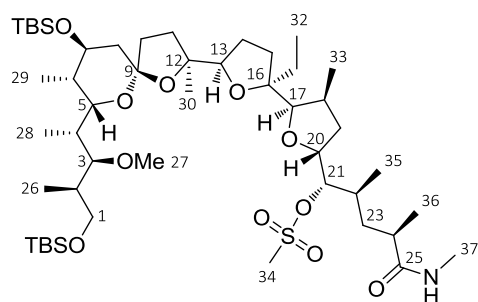
HR-ESI-MS: 1014.6158 ($[M+Na]^+$, ber.: 1014.6162; Abw.: 0.4 ppm).

1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.62 (t; $J=4.4$; 1H; H-21), 4.26 (dt; $J=10.3$; 5.7; 1H; H-20), 4.16 (d; $J=9.9$; 1H; H-5), 3.93 (d; $J=4.2$; 1H; H-17), 3.70-3.70 (m; 1H; H-7), 3.68 (s; 3H; H-38), 3.60 (t; $J=7.4$; 1H; H-13), 3.46 (t; $J=9.3$; 1H; H-1a), 3.42 (d; $J=6.0$; 1H; H-3), 3.31 (s; 3H; H-27), 3.28 (dd; $J=9.3$, 5.6; 1H; H-1b), 3.15 (s; 3H; H-37), 3.07 (s; 3H; H-34), 3.00 (bs; 1H; H-24), 2.28 (qt; $J=7.6$, 3.1; 1H; H-18), 2.21-1.92 (m; 5H; H-10/11, 15a, 19), 1.94-1.60 (m, 7H; H-2, 6, 8, 14, 22), 1.58-1.35 (m; 5H; H-10/11, 15b, 31), 1.21 (s; 3H; H-30), 1.13 (d; $J=6.8$; 3H; H-36), 1.00 (d; $J=6.9$; 6H; H-28, 35), 0.93 (d; $J=7.0$; 3H; H-33), 0.81 (d; $J=6.8$; 3H; H-26), 0.90-0.83 (m; 24H; H-29, 32, TBS), 0.04-0.00 (m; 9H; TBS), -0.01 (s; 1H; TBS).

^{13}C -NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 177.56 (s, C-25), 105.88 (s, C-9), 88.93 (d, C-21), 86.77 (s, C-12), 86.36 (s, C-16), 84.37 (d, C-17), 81.69 (d, C-13), 77.79 (d, C-3), 75.71 (d, C-20), 71.01 (d, C-7), 68.64 (d, C-5), 66.17 (t, C-1), 61.64 (q, C-38), 57.54 (q, C-27), 40.55 (t, C-8), 38.65 (q, C-34), 36.58 (d, C-2), 36.35 (t, C-10, 11), 36.09 (d, C-6), 35.70 (t, C-23), 35.33 (d, C-18), 35.11 (d, C-4), 33.68 (d, C-22), 32.93 (d, C-24), 32.51 (q, C-37), 32.02 (t, C-19), 30.84 (t, C-15), 29.35 (t, C-31), 28.37 (t, C-14), 26.03 (q, TBS), 25.91 (q, TBS), 23.80 (q, C-30), 18.70 (q, C-36), 18.30 (s, TBS), 17.03 (s, TBS), 17.06 (q, C-35), 15.88 (q, C-33), 13.01 (q, C-28), 11.39 (q, C-26), 10.73 (q, C-29), 8.27 (q, C-32), -4.31 (q, TBS), -4.96 (q, TBS), -5.40 (q, TBS), -5.44 (q, TBS).

IR: 2957.46 (m), 2929.39 (m), 2881.63 (m), 2856.71 (m), 1661.18 (m), 1462.85 (m), 1357.77 (m), 1250.24 (m), 1175.15 (m), 1118.28 (m), 910.05 (s), 834.83 (s), 772.92 (s), 730.53 (s), 525.57 (w).

6.3.11 Nebenprodukt Methylamid 53



Habitus: Farbloses Öl.

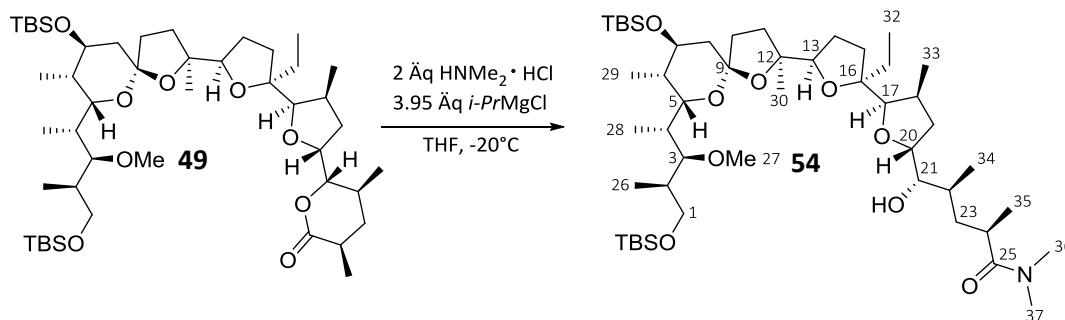
HR-ESI-MS: 984.6066 ($[M+Na]^+$, ber.: 984.6057; Abw.: 0.9 ppm).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3) δ = 5.79 (q; $J=4.8$; 1H; -NH), 4.65 (dd; $J=6.9$, 3.5; 1H; H-21), 4.27 (ddd; $J=9.7$, 5.6, 4.5; 1H; H-20), 4.17 (d; $J=9.7$; 1H; H-5), 3.98 (d; $J=4.2$; 1H; H-17), 3.69-3.73 (m; 1H; H-7), 3.60 (t; $J=7.2$; 1H; H-13), 3.47 (t; $J=9.3$; 1H; H-1a), 3.42 (d; $J=5.8$; 1H; H-3), 3.32 (s; 3H; H-27), 3.30 (dd; $J=10.2$, 6.8; 1H; H-1b), 3.14 (s; 3H; H-34), 2.78 (d; $J=4.7$; 3H; H-37), 2.40 (qt; $J=7.3$, 7.1; 1H; H-24), 2.35-2.26 (m; 1H; H-18), 2.18-1.99 (m; 3H; H-15a, 19a, 4), 1.99-1.91 (m; 2H; H-11a, 23a), 1.90-1.79 (m; 5H; H-2, 8a, 10a, 14), 1.78-1.71 (m; 3H; H-10b, 22, 23b), 1.71-1.61 (m; 2H; H-6, 19b), 1.57 (dd; $J=14.4$, 7.5; 1H; H-31a), 1.50 (d; $J=12.2$; 1H; H-8b), 1.47-1.34 (m; 2H; H-15b, 31b), 1.24 (m; 4H; H-11b, 30), 1.14 (d; $J=6.9$; 3H; H-36), 1.00 (d; $J=7.3$; 3H; H-26), 0.98 (d; $J=6.9$; 3H; H-35), 0.94 (d; $J=7.2$; 3H; H-33), 0.93-0.84 (m; 24H; H-28, 29, 2x TBS), 0.81 (d; $J=6.8$; 3H; H-28), 0.03 (s; 3H; TBS), 0.02 (s; 3H; TBS), 0.01 (s; 3H; TBS), 0.00 (s; 3H; TBS).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 176.75 (s, C-25), 105.80 (s, C-9), 89.42 (d, C-21), 86.56 (s, C-12), 86.53 (s, C-16), 84.09 (d, C-17), 80.95 (d, C-13), 78.05 (d, C-3), 76.10 (d, C-20), 71.01 (d, C-7), 68.64 (d, C-5), 66.16 (t, C-1), 57.64 (q, C-27), 40.33 (t, C-10), 39.47 (d, C-24), 38.85 (q, C-34), 37.79 (t, C-11), 36.61 (d, C-2), 36.46 (t, C-8), 36.20 (d, C-6), 35.19 (d, C-4; t, C-19), 35.05 (d, C-18), 33.38 (d, C-22), 32.64 (t, C-23), 30.63 (t, C-15), 28.94 (t, C-31), 27.86 (t, C-14), 26.39 (q, C-37), 26.05 (q, TBS), 25.93 (q, TBS), 23.23 (q, C-30), 18.52 (q, C-36), 18.32 (s, TBS), 18.05 (s, TBS), 17.63 (q, C-35), 15.89 (q, C-33), 13.03 (q, C-26), 11.35 (q, C-28), 10.78 (q, C-29), 8.21 (q, C-32), -4.29 (q, TBS), -4.94 (q, TBS), -5.38 (q, TBS), -5.41 (q, TBS).

IR: 3306.04 (w), 2957.21 (s), 2928.49 (s), 2881.67 (m), 2856.67 (s), 1649.58 (m), 1549.24 (w), 1463.09 (m), 1385.21 (m), 1359.17 (m), 1251.43 (m), 1175.16 (m), 1085.08 (s), 925.60 (m), 836.46 (s), 773.87 (s).

6.3.12 Synthese des Dimethylamides 54



Reinigung/Trocknung des eingesetzten Dimethylamin-Hydrochlorids: Ca. 20 g des Dimethylamin-Hydrochlorids wurden in einen 100 ml Kolben überführt und mit 30 ml abs. Toluol versetzt. Danach wurden ca. 4 ml abs. Methanol hinzugegeben (bis das Salz vollständig gelöst war). Die klare Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt. Diese Prozedur wurde dreimal wiederholt. Das erhaltene farblose Pulver wurde über Nacht am Hochvakuum getrocknet. Das so erhaltene, trockene Salz wurde direkt in der folgenden Reaktion verwendet.

In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben wurden 2.12 g (2.47 mmol, 1 Äq.) des Lactons **49** und 503.3 mg (6.18 mmol, 2.5 Äq) frisch gefälltes Dimethylamin-Hydrochlorid in 25 ml abs. THF vorgelegt. Es wurde auf -20 °C gekühlt. Danach wurden unter Rühren 17.6 ml einer 0.7M Lösung (12-35 mmol, 5 Äq.) *iso*-Propylmagnesiumchlorid in THF, über einen Zeitraum von 30 Minuten, zur Reaktionslösung getropft. Die Temperatur wurde für eine Stunde bei -20 °C gehalten. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 20 ml wässriger Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Es wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde anschließend mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, 2:1 EA/PE) gereinigt.

Ausbeute: 1.48 g (1.6 mmol, 65 %);

Habitus: Farbloser Feststoff.

R_f: 0.54 (EA/PE 3:1).

HR-ESI-MS: 915.6886 ([M+NH₄]⁺, ber.: 915.6884; Abw.: 0.2 ppm).

¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ = 4.18 (dd; *J*=9.8, 1.4; 1H; H-5), 4.13 (ddd; *J*=9.9, 5.5, 4.9; 1H; H-20), 3.89 (d; *J*=4.2; 1H; H-17), 3.71 (q; *J*=2.8; 1H; H-7), 3.67 (dd; *J*=9.8, 6.1; 1H; H-13), 3.49 (dd; *J*=7.6, 4.5; 1H; H-21), 3.46 (t; *J*=9.4; 1H; H-1a), 3.42 (dd; *J*=5.8, 1.0; 1H; H-3), 3.31 (s; 3H; H-27), 3.29 (dd; *J*=9.3, 5.7; 1H; H-1b), 3.06 (s; 3H; H-37), 2.99-2.92 (m; 4H; H-24, 36), 2.29 (bs; 1H; -OH), 2.27-2.21

(m; 1H; H-18), 2.16-2.00 (m; 5H; H-4, 11a, 15a, 19a, 23a), 1.93-1.79 (m; 4H; H-2, 8a, 10), 1.79-1.72 (m; 1H; H-14a), 1.71-1.61 (m; 3H; H-6, 14b, 11b), 1.58 (dd; $J=1.9, 14.1$; 1H; H-8b), 1.54-1.43 (m; 6H; H-15b, 19b, 22, 24, 31), 1.19 (s; 3H; H-30), 1.18-1.12 (m; 1H; H-23b), 1.10 (d; $J=6.8$; 3H; H-35), 1.00 (d; $J=7.0$; 3H; H-28), 0.93 (d; $J=7.0$, 3H; H-33), 0.91-0.84 (m, 27H; H-29, 32, 34, 2xTBS), 0.81 (d; $J=6.9$; 3H; H-26), 0.03 (s; 3H; TBS), 0.02 (s; 3H; TBS), 0.01 (s; 3H; TBS), -0.02 (s; 3H; TBS).

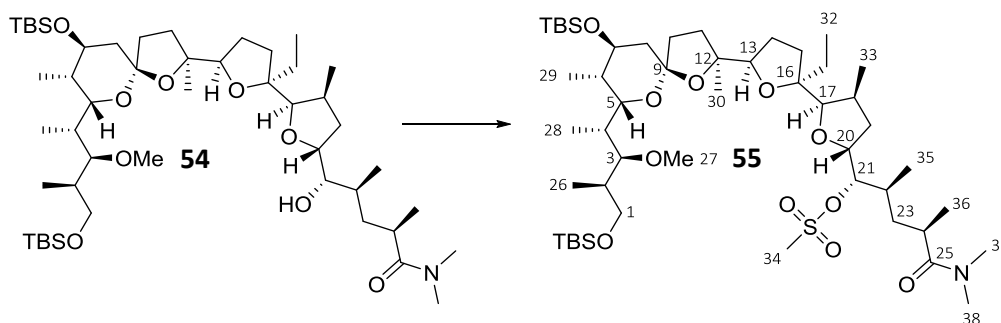
¹³C-NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ = 176.91 (s, C-25), 106.08 (s, C-9), 87.39 (s, C-12), 86.57 (d, C-17), 86.38 (s, C-16), 83.60 (d, C-13), 78.07 (d, C-3), 77.93 (d, C-21), 77.90 (d, C-20), 71.07 (d, C-7), 68.56 (d, C-5), 66.19 (t, C-1), 57.60 (q, C-27), 41.00 (t, C-10), 38.43 (t, C-23), 37.23 (q, C-37), 36.57 (d, C-2), 36.16 (d, C-6), 36.11 (t, C-8), 35.81 (q, C-36), 35.26 (d, C-4/18), 35.20 (d, C4/18), 34.16 (t, C-19), 33.93 (d, C-24), 33.67 (d, C-22), 31.20 (t, C-15), 30.83 (t, C-11), 30.26 (t, C-31), 29.66 (t, C-14), 26.03 (q, TBS), 25.92 (q, TBS), 25.07 (q, C-30), 18.30 (s, TBS), 18.14 (q, C-35), 18.06 (s, TBS), 17.44 (q, C-34), 15.84 (q, C-33), 12.94 (q, C-28), 11.41 (q, C-26), 10.74 (q, C-29), 8.35 (q, C-32), -4.30 (q, TBS), -4.93 (q, TBS), -5.40 (q, TBS), -5.43 (q, TBS).

Smp.: 132.9 °C.

IR: 2958.13 (s), 2928.60 (s), 2881.23 (m), 2856.72 (m), 1633.07 (m), 1463.50 (m), 1385.77 (w), 1251.33 (m), 1082.47 (s), 978.64 (m), 836.19 (s), 773.98 (m), 666.52 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{22} = +15.7^\circ$ ($c=0.4$, CHCl₃).

6.3.13 Synthese des Mesylats 55



Die Synthese erfolgte nach AAV 1.

Ansatzgröße: 9.93 g (11.5 mmol).

Säulenchromatographie: 1:1 PE/EA.

Ausbeute: 9.57 g (9.8 mmol, 89 %);

Habitus: Farbloser Feststoff.

R_f : 0.72 (PE/EA 2:1).

HR-ESI-MS: 998.6219 ($[M+Na]^+$, ber.: 998.6213; Abw.: 0.6 ppm).

1H -NMR: (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.60 (t; $J=4.4$; 1H; H-21), 4.26 (ddd; $J=10.0, 5.4, 5.1$; 1H; H-20), 4.17 (d; $J=9.8$; 1H; H-5), 3.93 (d; $J=4.2$; 1H; H-17), 3.71 (q; $J=2.7$; 1H; H-7), 3.61 (t; $J=7.5$; 1H; H-13), 3.46 (t; $J=9.3$; 1H; H-1a), 3.42 (d; $J=5.6$; 1H; H-3), 3.31 (s; 3H; H-27), 3.29 (dd; $J=9.3, 5.6$; 1H; H-1b), 3.08 (s; 3H; H-34), 3.04 (s; 3H; H-38), 2.92 (s; 3H; H-37), 2.88-2.79 (m; 1H; H-24), 2.32-2.25 (m; 1H; H-18), 2.19-2.12 (m; 1H; H-19a), 2.12-2.01 (m; 3H; H-4, 15a, 23a), 1.98 (dd; $J=11.3, 7.7$; 1H; H-11a), 1.92-1.73 (m; 6H; H-2, 10, 14, 22), 1.72-1.64 (m; 2H; H-6, 11b), 1.59-1.47 (m; 2H; H-31a, 19b), 1.45-1.35 (m; 2H; H-15b, 31b), 1.21 (s; 3H; H-30), 1.20-1.17 (m; 1H; H-23b), 1.10 (d; $J=6.9$; 3H; H-36), 1.00 (d; $J=7.0$; 3H; H-28), 0.97 (d; $J=7.0$; 3H; H-35), 0.94 (d; $J=7.0$; 3H; H-33), 0.90-0.84 (m; 24H; H-29, 32, 2xTBS), 0.81 (d; $J=6.9$; 3H; H-26), 0.02 (s; 3H; TBS), 0.01 (s; 6H; TBS), -0.01 (s; 3H; TBS).

^{13}C -NMR: (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 175.98 (s, C-25), 105.89 (s, C-9), 89.19 (d, C-21), 86.79 (s, C-12), 86.38 (s, C-16), 84.34 (d, C-17), 81.67 (d, C-13), 77.97 (d, C-3), 75.87 (d, C-20), 71.01 (d, C-7), 68.66 (d, C-5), 66.18 (t, C-1), 57.55 (q, C-27), 40.56 (t, C-10), 38.68 (q, C-34), 37.24 (q, C-38), 36.58 (d, C-2), 36.42 (t, C-19), 36.36 (t, C-8), 36.09 (d, C-6), 35.90 (t, C-23), 35.85 (q, C-37), 35.33 (d, C-18), 35.12 (d, C-4), 33.65 (d, C-22), 33.35 (d, C-24), 32.03 (t, C-11), 30.83 (t, C-15), 29.35 (t, C-31), 28.38 (t, C-14), 26.04 (q, TBS), 25.92 (q, TBS), 23.83 (q, C-30), 18.63 (q, C-36), 18.31 (s,

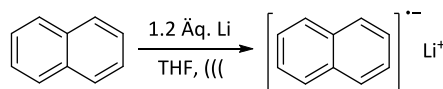
TBS), 18.04 (s, TBS), 17.34 (q, C-35), 15.90 (q, C-33), 13.03 (q, C-28), 11.41 (q, C-26), 10.74 (q, C-29), 8.28 (q, C-32), -4.30 (q, TBS), -4.95 (q, TBS), -5.39 (q, TBS), -5.43 (q, TBS).

Smp.: 63.5 °C.

IR: 2957.23 (m), 2928.89 (m), 2881.42 (m), 2856.71 (m), 2233.50 (w), 1639.54 (m), 1463.54 (m), 1348.26 (m), 1174.63 (m), 1118.04 (w), 1081.06 (s), 976.13 (m), 910.63 (s), 834.79 (s), 772.82 (s), 730.40 (s), 520.21 (w).

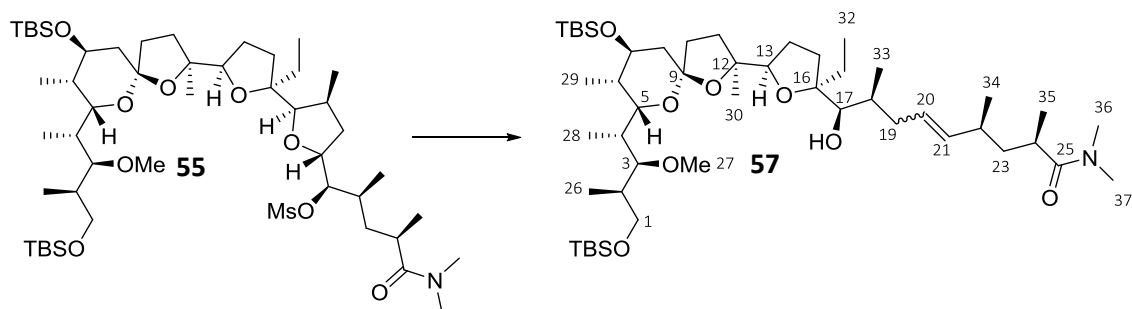
Drehwert: $\alpha_{589}^{21} = +18.2^\circ$ ($c = 5.6$, CHCl_3).

6.3.14 Darstellung von Lithium-Naphthalenid



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Rohr wurden 1.03 g (8 mmol, 1 Äq.) Naphthalin vorgelegt und in 20 ml abs. THF gelöst. Es wurden 66.2 mg (9.6 mmol, 1.2 Äq.) Lithium Granalien zwischen zwei Spateln flach gedrückt, kurz in Methanol getaucht, mit abs. THF gewaschen und im Stickstoffstrom in das Reaktionsgefäß überführt. Dieses wurde verschlossen und ausgestattet mit einem Stickstoffballon, für eine Stunde in ein Ultraschallbad getaucht. Die resultierende tiefgrüne Lösung (0.4 M) konnte direkt weiter verwendet werden oder unter Stickstoffatmosphäre für zwei Wochen gelagert werden. Wichtig bei der Lagerung war es, das *Schlenk*-Gefäß stets unter hohem Stickstoffdruck zu halten, da sich das Reagenz sonst schnell zersetzte.

6.3.15 Synthese des Hydroxy-Alkens 57



Die Synthese erfolgte nach AAV 2.

Ansatzgröße: 244.1 mg (0.25 mmol);

Säulenchromatographie: 3:1 PE/EA.

Ausbeute: 177.2 mg (0.20 mmol, 80 %);

Habitus: Farbloses Öl.

R_f : 0.26 (PE/EA 2:1).

NMR (Anmerkung): Es lag ein nicht trennbares C-20/21 Doppelbindungsisomereengemisch vor. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum lagen die Signale der Isomere in der Regel exakt übereinander. In den Fällen, wo zwischen den Isomeren unterschieden werden konnte, sind diese Signale einzeln aufgeführt und mit „*cis*“ bzw. „*trans*“ gekennzeichnet. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum waren nur die Signale des *trans*-Isomers zu sehen, daher wird dort diese Unterscheidung nicht vorgenommen.

HR-ESI-MS: 899.6966 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, ber.: 899.6934; Abw.: 3.6 ppm).

$^1\text{H-NMR}$: (600 MHz, CDCl_3) δ = 5.41 (dt; $J=14.6, 7.1$; 0.87H; *trans*H-20, Signal für *cis*H-20 liegt unter dem Signal für *trans*H-20), 5.23 (dd; $J=15.2, 8.6$; 0.87H, *trans*H-21), 5.15 (t; $J=10.4$; 0.13H; *cis*H-21), 4.17 (dd; $J=9.5, 1.6$; 1H; H-5), 3.73 (s; 1H; H-17), 3.72-3.70 (m; 1H; H-7), 3.66 (t; $J=7.8$; 1H; H-13), 3.47 (t; $J=9.3$; 1H; H-1a), 3.42 (dd; $J=6.1, 0.9$; 1H; H-3), 3.33 (s; 3H; H-27), 3.31 (dd; $J=9.5, 5.9$; 1H; H-1b), 2.99 (s; 3H; H-37), 2.92 (s; 3H; H-36), 2.76-2.66 (m; 1H; H-24), 2.21-1.95 (m; 5H; H-4, 15a, 19, 22), 1.94-1.80 (m; 6H; H-2, 8a, 10a, 11, 14a), 1.80-1.72 (m; 1H; H-10b), 1.74-1.66 (m; 2H; H-6, 14b), 1.65-1.49 (m; 4H; H-8b, 18, 23a, 31a), 1.42 (ddd; $J=12.2, 9.2, 6.1$; 1H; H-15b), 1.38-1.31 (m; 2H; H-23b, 31b), 1.26 (s; 3H; H-30), 1.08 (d; $J=6.5$; 0.39H; *cis*H-35), 1.06 (d; $J=6.6$; 3H; *trans*H-35), 1.00 (d; $J=6.8$; 3H; H-28), 0.97 (d; $J=6.7$; 2.61H; *trans*H-34), 0.94 (d; $J=6.6$; 0.39H; *cis*H-34), 0.90-0.87 (m; 21H; H-29, 2xTBS), 0.86 (d; $J=7.2$; 3H; H-33), 0.84 (t; $J=7.0$; 3H; H-32), 0.82 (d; $J=7.0$; 3H; H-26), 0.03 (s; 6H; TBS), 0.02 (s; 3H; TBS), 0.01 (s; 3H; TBS).

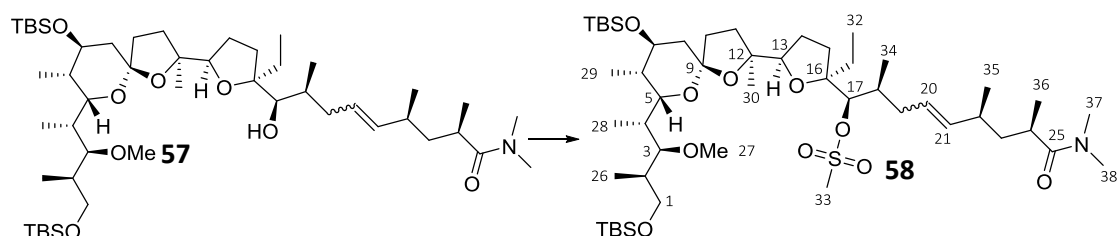
$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, CDCl_3) δ = 177.07 (s, C-25), 137.36 (d, C-21), 128.57 (d, C-20), 106.07 (s, C-9), 88.61 (s, C-16), 86.14 (s, C-12), 81.39 (d, C-13), 78.20 (d, C-3), 74.47 (d, C-17), 70.98 (d, C-7), 68.70 (d, C-5), 66.19 (t, C-1), 57.77 (q, C-27), 41.11 (t, C-23), 40.49 (t, C-10), 39.22 (t, C-19), 37.22

(q, C-37), 36.71 (d, C-2), 36.42 (d, C-6), 36.35 (t, C-8), 35.79 (q, C-36), 35.37 (d, C-4), 35.17 (d, C-22), 34.09 (d, C-18), 33.53 (d, C-24), 32.52 (t, C-11), 30.50 (t, C-15), 28.41 (t, C-31), 28.34 (t, C-14), 26.07 (q, TBS), 26.00 (q, TBS), 24.37 (q, C-30), 21.91 (q, C-34), 18.34 (s, TBS), 18.11 (s, TBS), 16.61 (q, C-35), 13.76 (q, C-33), 13.00 (q, C-28), 11.34 (q, C-26), 10.91 (q, C-29), 7.94 (q, C-32), -4.34 (q, TBS), -4.89 (q, TBS), -5.35 (q, TBS), -5.39 (q, TBS).

IR: 2955.94 (m), 2827.67 (m), 2856.75 (m), 1635.66 (m), 1462.02 (m), 1249.52 (m), 1249.52 (m), 1188.42 (m), 1083.42 (s), 954.94 (m), 834.66 (s), 773.04 (s), 753.72 (m), 665.15 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{20} = +12.3^\circ$ ($c = 0.7$, CHCl_3).

6.3.16 Synthese des Mesylates 58



Die Synthese erfolgte nach AAV 1.

Ansatzgröße: 445 mg (0.504 mmol);

Säulenchromatographie: 1:1 PE/EA.

Ausbeute: 429 mg (0.46 mmol, 91 %);

Habitus: Farbloser wachsartiger Feststoff.

R_f : 0.34 (PE/EA 2:1).

HR-ESI-MS: 982.6274 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber.: 982.6264; Abw.: 1.0 ppm).

NMR (Anmerkung): Es lag ein nicht trennbares C-20/21 Doppelbindungsisomerengemisch vor. Im ^1H -NMR-Spektrum lagen die Signale der Isomere in der Regel exakt übereinander. In den Fällen, wo zwischen den Isomeren unterschieden werden konnte, sind diese Signale einzeln aufgeführt und mit „*cis*“ bzw. „*trans*“ gekennzeichnet. Im ^{13}C -NMR-Spektrum waren nur die Signale des *trans*-Isomers zu sehen, daher wird dort diese Unterscheidung nicht vorgenommen.

^1H -NMR: (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.40$ - 5.33 (m; 1H; H-20), 5.30 (dd; $J=15.5, 8.3$; 0.85H; *trans*H-45), 5.18 (t; $J=10.5$; 0.15H; *cis*H-20), 4.63 (s; 0.85H; *trans*H-17), 4.58 (s; 0.15H; *cis*H-17), 4.13 (d, $J=9.6$; 1H; H-5), 3.75-3.62 (m; 2H; H-7, 13), 3.47 (t; $J=9.4$; 1H; H-1a), 3.42 (d, $J=5.8$; 1H; H-3), 3.32 (s; 3H; H-27), 3.31 (dd; $J=5.7, 9.3$; 1H; H-1b), 3.08 (s; 0.45H; *cis*H-33), 3.07 (s; 2.55H; *trans*H-33), 3.00 (s; 2.55H; *trans*H-38), 2.99 (s; 0.45H; *cis*H-38), 2.92 (m; 3H; H-37), 2.71 (tq; $J=6.6, 4.4$; 0.85H; *trans*H-

Experimenteller Teil

24), 2.63 (tq; $J=6.2, 4.3$; 0.15H; *cis*H-21), 2.25-2.13 (m; 2H; H-19a, 22), 2.12-2.06 (m; 1H; H-4), 2.02 (dt; $J=14.5, 7.3$; 1H; H-19b), 1.98-1.90 (m; 4H; H-11a, 15a, 18, 10a), 1.88 (dd; $J=14.3, 3.3$; 1H; H-8a), 1.85-1.76 (m; 4H; H-2, 11b, 14a, 10b), 1.74-1.65 (m; 4H; H-6, 14b, 15b, 31a), 1.64-1.54 (m; 2H; H-8b, 23a), 1.50 (dt; $J=14.4, 7.4$; 1H, H-31b), 1.35 (ddt; $J=13.4, 8.2, 5.0$; 1H; H-23b), 1.27 (s; 3H; H-30), 1.08 (d; $J=6.7$; 0.45H; *cis*H-36), 1.06 (d; $J=6.7$; 2.55H; *trans*H-36), 1.00 (d; $J=6.8$; 3H; H-28), 0.96 (d, $J=6.7$; 6H; H-34, 35), 0.92-0.85 (m; 24H; H-29, 32, 2x TBS), 0.82 (d; $J=6.8$; 3H; H-26), 0.03 (m; 9H; 3x TBS), 0.01 (s; 3H; TBS).

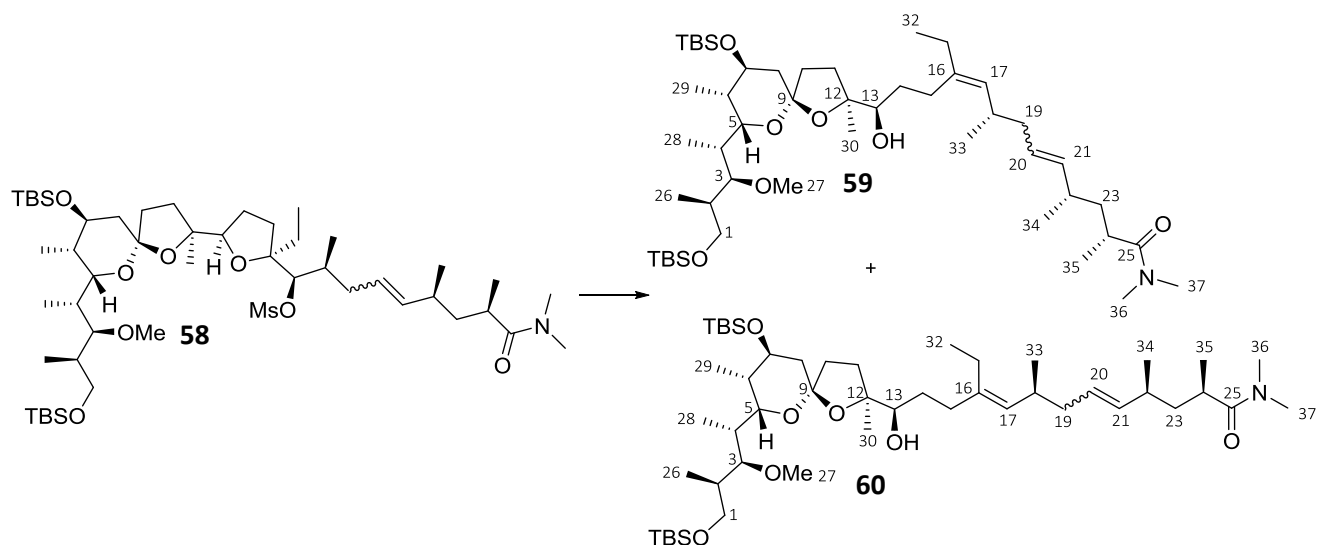
$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, CDCl_3) δ = 177.02 (s, C-25), 138.47 (d, C-21), 127.18 (d, C-20), 106.16 (s, C-9), 87.60 (d, C-17), 86.41 (s, C-16), 85.95 (s, C-12), 83.58 (d, C-13), 78.06 (d, C-3), 71.10 (d, C-7), 68.90 (d, C-5), 66.18 (t, C-1), 57.69 (q, C-27), 40.96 (t, C-10), 40.45 (t, C-23), 39.20 (t, C-19), 39.17 (q, C-33), 37.30 (q, C-38), 36.69 (d, C-2), 36.55 (t, C-8), 36.28 (d, C-6), 35.80 (q, C-37), 35.24 (d, C-4), 35.17 (d, C-22), 33.97 (d, C-18), 33.49 (d, C-24), 32.45 (t, C-11), 32.13 (t, C-15), 27.75 (t, C-31), 26.98 (t, C-14), 26.07 (q, TBS), 25.96 (q, TBS), 24.41 (q, C-30), 21.88 (q, C-35), 18.35 (s, TBS), 18.15 (s, TBS), 16.94 (q, C-36), 15.02 (q, C-34), 13.05 (q, C-28), 11.38 (q, C-26), 10.89 (q, C-29), 8.07 (q, C-32), -4.36 (q, TBS), -4.80 (q, TBS), -5.35 (q, TBS), -5.39 (q, TBS).

Smp.: <40 °C.

IR: 2955.75 (m), 2928.62 (m), 2856.81 (m), 1638.31 (m), 1462.56 (m), 1343.77 (m), 1250.96 (m), 1216.07 (m), 1173.41 (m), 1117.56 (m), 834.96 (s), 751.20 (s), 665.39 (m), 534.94 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{21} = +15.0^\circ$ ($c=0.2$, CHCl_3).

6.3.17 Synthese der Hydroxydiene 59 und 60



Die Synthese erfolgte nach AAV 2.

Ansatzgröße: 636.3 mg (0.66 mmol);

Säulenchromatographie: 3:1 PE/EA.

Ausbeute: 473.5 mg (0.545 mmol, 83 %, beide Isomere).

Trennung der *E/Z*-Isomere via mehrfacher Säulenchromatographie (Kieselgel, 3:1 PE/EA).

Ausbeuten: **59**: 292.2 mg (0.34 mmol, 51 %),

Habitus: Farbloses Öl.

60: 152.4 mg (0.17 mmol, 26 %),

Habitus: Farbloses Öl.

Analytik des Hydroxydiens 59

R_f : 0.49 (PE/EA 2:1).

HR-ESI-MS: 888.6546 ($[M+Na]^+$, ber.: 888.6539; Abw.: 0.8 ppm).

1H -NMR: (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.39-5.31 (m; 1H; H-20), 5.17 (dd, $J=15.3, 8.5$; 0.85H; *trans*H-21), 5.07 (t; $J=10.4$; 0.15H; *cis*H-21), 4.92 (d; $J=9.6$; 1H; H-17), 4.24 (dd, $J=(8.9, 1.5)$; 1H; H-5), 3.75-3.73 (m; 1H; H-7), 3.48 (t; $J=9.4$; 1H; H-1a), 3.42 (dd; $J=6.2, 1.4$; 1H; H-3), 3.34 (s; 3H; H-27), 3.33-3.30 (m; 2H; H-1b, 13), 2.99 (s; 3H; H-37), 2.92 (s; 3H; H-36), 2.68 (dq; $J=7.7, 6.8, 6.3$; 1H; H-24), 2.49-2.42 (m; 1H; H-18), 2.28-2.18 (m; 1H; H-15a), 2.18-2.10 (m; 2H; H-15b, 22), 2.09-2.03 (m; 2H; H-4, 10a), 2.01-1.88 (m; 6H; H-8a, 10b, 11a, 19a, 31), 1.86-1.77 (m; 2H; H-2, 19b), 1.73-1.68 (m; 1H; H-6), 1.65-1.50 (m; 3H; H-8b, 11b, 23a), 1.49-1.39 (m; 1H; H-14a), 1.36-1.28 (m; 2H; H-

14b, 23b), 1.28 (s; 3H; H-30), 1.06 (d; $J=6.7$; 3H; H-35), 1.00-0.96 (m; 6H; H-28, 32), 0.95 (d; $J=6.7$; 3H; H-34), 0.91-0.87 (m; 24H; H-29, 33, 2xTBS), 0.81 (d; $J=6.9$; 3H; H-26), 0.03 (s; 3H; TBS), 0.03 (s; 3H; TBS), 0.03 (s; 3H; TBS), 0.02 (s; 3H; TBS).

$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, CDCl_3) δ = 177.13 (s, C-25), 139.33 (s, C-16), 136.61 (d, C-21), 130.32 (d, C-17), 128.09 (d, C-20), 106.55 (s, C-9), 88.13 (s, C-12), 78.33 (d, C-3), 76.77 (d, C-13), 71.07 (d, C-7), 69.34 (d, C-5), 66.16 (t, C-1), 57.98 (q, C-27), 41.15 (t, C-23), 41.01 (t, C-10), 40.96 (t, C-19), 37.20 (q, C-37), 36.92 (t, C-8), 36.78 (d, C-2), 36.44 (d, C-6), 35.80 (q, C-36), 35.60 (d, C-4), 35.22 (d, C-22), 33.54 (d, C-24), 32.43 (d, C-18), 30.40 (t, C-14), 29.61 (t, C-31), 29.48 (t, C-11), 27.74 (t, C-15), 26.07 (q, TBS), 25.88 (q, TBS), 25.44 (q, C-30), 21.86 (q, C-34), 21.24 (q, C-33), 18.35 (s, TBS), 18.00 (s, TBS), 16.88 (q, C-35), 13.17 (q, C-32), 12.87 (q, C-28), 11.17 (q, C-26), 11.06 (q, C-29), -4.28 (q, TBS), -4.96 (q, TBS), -5.34 (q, TBS), -5.38 (q, TBS).

IR: 2955.73 (s), 2928.18 (s), 2857.45 (m), 1652.28 (m), 1636.17 (m), 1462.05 (m), 1375.40 (m), 1252.62 (m), 1091.66 (s), 975.91 (m), 836.01 (s), 773.83 (s), 666.08 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{22} = +7.9^\circ$ ($c=2.9$, CHCl_3).

Analytik des Hydroxydiens 60

R_f: 0.42 (PE/EA 3:1).

HR-ESI-MS: 888.6539 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber.: 888.6539; Abw: 0 ppm).

$^1\text{H-NMR}$: (600 MHz, CDCl_3) δ = 5.37 (dt; $J=14.6, 7.0$; 1H; H-20), 5.18 (dd; $J=15.2, 8.4$; 0.95H; *trans*H-21), 5.07 (t; $J=10.3$; 0.05H; *cis*H-21), 4.90 (d; $J=9.5$; 1H; H-17), 4.25 (d, $J=8.0$; 1H; H-5), 3.76-3.72 (m; 1H; H-7), 3.48 (t; $J=9.3$; 1H; H-1a), 3.42 (d; $J=6.2$; 1H; H-3), 3.36 (d; $J=10.5$; 1H; H-13), 3.34 (s; 3H; H-27), 3.32 (dd; $J=9.4, 5.7$; 1H; H-1b), 2.99 (s; 3H; H-37), 2.92 (s; 3H; H-36), 2.68 (qt; $J=6.7, 6.6$; 1H; H-24), 2.42-2.34 (m; 1H; H-18), 2.29 (ddd; $J=14.6, 10.2, 4.6$; 1H; H-15a), 2.17-2.09 (m; 1H; H-22), 2.09-1.94 (m; 6H; H-4, 10a, 11a, 15b, 31), 1.94-1.87 (m; 3H; H-8a, 10b, 19a), 1.85-1.77 (m; 2H; H-2, 19b), 1.72-1.67 (m; 1H; H-6), 1.64 (dt; $J=12.1, 8.1$; 1H; H-11b), 1.58-1.48 (m; 3H; H-8b, 14a, 23a), 1.36-1.30 (m; 2H; H-14b, 23b), 1.28 (s; 3H; H-30), 1.06 (d; $J=6.7$; 3H; H-35), 0.99 (d; $J=7.0$; 3H; H-28), 0.98-0.94 (m; 6H; H-32, 33), 0.92-0.87 (m; 24H; H-29, 33, 2xTBS), 0.81 (d; $J=6.8$; 3H; H-26), 0.04-0.02 (m; 9H; 3xTBS), 0.02 (s; 3H; TBS).

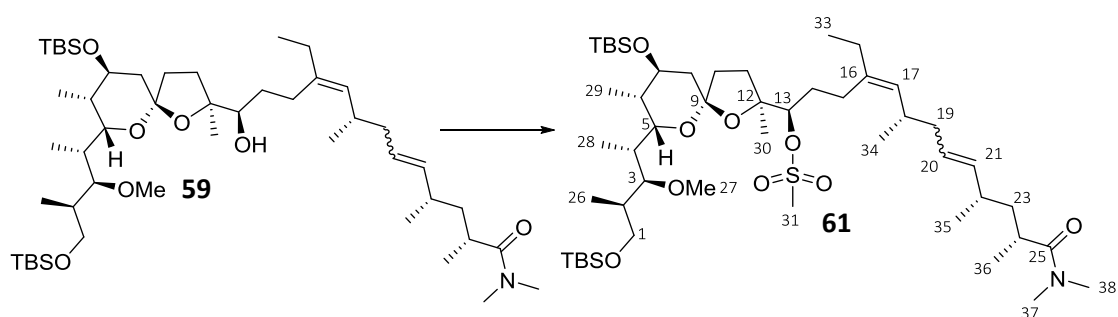
$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, CDCl_3) δ = 177.10 (s, C-25), 139.55 (s, C-16), 136.62 (d, C-21), 130.56 (d, C-17), 128.19 (d, C-20), 106.53 (s, C-9), 88.11 (s, C-12), 78.32 (d, C-3), 76.66 (d, C-13), 71.10 (d, C-7), 69.36 (d, C-5), 66.16 (t, C-1), 57.97 (q, C-27), 41.15 (t, C-23), 40.95 (t, C-10), 40.90 (t, C-19), 37.18 (q, C-37), 36.88 (t, C-8), 36.78 (d, C-2), 36.43 (d, C-6), 35.78 (q, C-36), 35.60 (d, C-4), 35.17

(d, C-22), 33.57 (t, C-15), 33.52 (d, C-24), 32.79 (d, C-18), 30.18 (t, C-14), 29.78 (t, C-11), 26.07 (q, TBS), 25.87 (q, TBS), 25.27 (q, C-30), 23.67 (t, C-31), 21.83 (q, C-34), 21.10 (q, C-33), 18.35 (s, TBS), 18.00 (s, TBS), 16.88 (q, C-35), 13.74 (q, C-32), 12.86 (q, C-28), 11.18 (q, C-26), 11.07 (q, C-29), -4.29 (q, TBS), -4.97 (q, TBS), -5.34 (q, TBS), -5.38 (q, TBS).

IR: 3454.11 (w), 2955.09 (m), 2927.09 (m), 2857.11 (m), 1634.83 (m), 1462.23 (m), 1251.86 (m), 1082.21 (s), 1003.90 (m), 835.52 (s), 773.48 (s), 666.12 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{21} = +25.1^\circ$ ($c = 1.6$, CHCl_3).

6.3.18 Synthese des Mesylates 61



Die Synthese erfolgte nach AAV 1.

Ansatzgröße: 286.4 mg (0.33 mmol).

Säulenchromatographie: 2:1 PE/EA.

Ausbeute: 283.6 mg (0.30 mmol, 91 %);

Habitus: Farbloses Öl.

R_f: 0.34 (PE/EA 2:1).

HR-ESI-MS: 966.6326 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber.: 966.6315; Abw.: 1.1 ppm).

NMR Anmerkung: Verbindung lag als C-20/21 *cis-trans*-Gemisch vor (siehe Anmerkung in Kapitel 6.3.15, Seite 152).

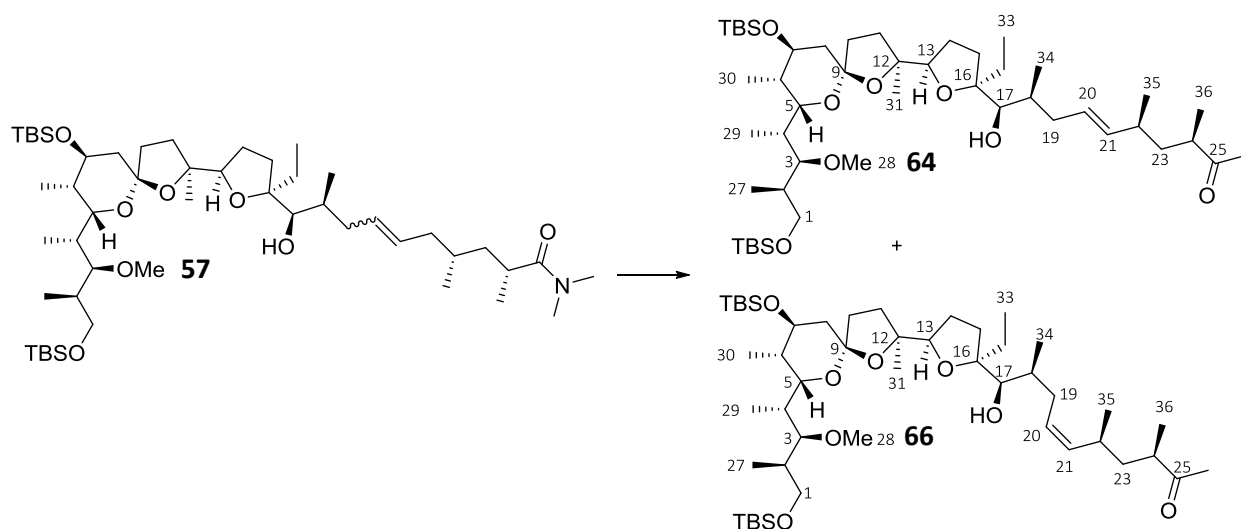
¹H-NMR: (600 MHz, CDCl_3) $\delta =$ 5.35 (dt; $J=14.6, 7.0$; 1H; H-20), 5.18 (dd; $J=15.2, 8.4$; 0.95H; *trans*H-21), 5.08 (t; $J=10.4$; 0.05H; *cis*H-21), 4.91 (d; $J=9.5$; 1H; H-17), 4.49 (dd; $J=8.8, 2.9$; 1H, H-13), 4.15 (dd; $J=9.2, 1.7$; 1H, H-5), 3.70 (q; $J=3.0$; 1H; H-7), 3.47 (t; $J=9.4$; 1H; H-1a), 3.41 (dd; $J = 6.1, 1.3$; 1H; H-3), 3.33 (s; 3H; H-27), 3.32 (dd; $J=9.5, 5.7$; 1H; H-1b), 3.05 (s; 3H; H-31), 2.99 (s; 3H; H-38), 2.92 (s; 3H; H-37), 2.69 (dq; $J = 7.8, 6.8, 6.1$; 1H; H-24), 2.38 (dq; $J=16.1, 6.7, 6.6$; 1H; H-18), 2.23 (td; $J=12.8, 4.8$; 1H; H-15a), 2.18-2.09 (m; 1H, H-22), 2.10-2.03 (m; 3H; H-4, 11a, 15b), 2.01-1.87 (m; 7H; H-8a, 10a, 11b, 19, 32), 1.86-1.73 (m; 3H; H-2, 10b, 14a), 1.72-1.64 (m; 2H; H-6, 14b), 1.60-1.49 (m; 2H; H-8b, 23a), 1.37 (s; 3H; H-30), 1.33 (ddd; $J = 13.6, 8.4, 5.1$; 1H; H-23b), 1.06 (d; $J=6.7$; 3H; H-36), 0.99 (d; $J=4.8$; 3H; H-28), 0.97 (t; $J=5.7$; 3H; H-33), 0.96 (d; $J=6.4$;

3H; H-35), 0.91-0.85 (m; 24H; H-29, 34, 2xTBS), 0.80 (d; $J=6.9$; 3H; H-26), 0.03 (s; 3H; TBS), 0.02 (s; 3H; TBS), 0.01 (s; 3H; TBS), 0.00 (s; 3H; TBS).

^{13}C NMR: (151 MHz, CDCl_3) δ = 177.10 (s, C-25), 138.57 (s, C-16), 136.92 (d, C-21), 130.34 (d, C-17), 127.74 (d, C-20), 106.61 (s, C-9), 88.10 (d, C-13), 85.71 (s, C-12), 78.23 (d, C-3), 70.76 (d, C-7), 68.82 (d, C-5), 66.13 (t, C-1), 57.90 (q, C-27), 41.14 (t, C-23), 40.88 (t, C-19), 40.19 (t, C-10), 39.22 (q, C-31), 37.20 (q, C-38), 36.81 (d, C-2), 36.51 (d, C-6), 36.00 (t, C-8), 35.80 (q, C-37), 35.51 (d, C-4), 35.18 (d, C-22), 33.53 (d, C-24), 32.74 (t, C-11), 32.40 (d, C-18), 29.93 (t, C-14), 29.42 (t, C-32), 27.47 (t, C-15), 26.08 (q, TBS), 26.02 (q, TBS), 25.17 (q, C-30), 21.81 (q, C-35), 21.05 (q, C-34), 18.36 (s, TBS), 18.04 (s, TBS), 16.94 (d, C-36), 13.02 (q, C-28, 33), 11.23 (q, C-26), 11.00 (q, C-29), -4.32 (q, TBS), -4.95 (q, TBS), -5.33 (q, TBS), -5.38 (q, TBS).

IR: 2956.50 (s), 2929.40 (s), 2857.57 (m), 1650.01 (s), 1462.47 (m), 1412.34 (m), 1347.80 (m), 1253.37 (m), 1174.46 (m), 1092.97 (s), 1004.31 (w), 906.33 (m), 876.20 (m), 729.76 (m).

Drehwert: $\alpha_{589}^{22} = +9.7^\circ$ ($c=2.8$, CHCl_3).

6.3.19 Synthese der Hydroxymethylketone **64** und **66**

Die Synthese erfolgte nach AAV 3.

Ansatzgröße: 123.8 mg (0.14 mmol);

Säulenchromatographie: 10:1 PE/EA

Ausbeute: 101 mg (0.12 mmol, 85 %, beide Isomere).

Trennung der E/Z-Isomere möglich via mehrfacher Säulenchromatographie (Kieselgel, 10:1 P/EA):

Ausbeuten: **64** : 76.3 mg (0.089 mmol, 64 %)

Habitus: Farbloser Feststoff.

66 : 10.2 mg (0.012 mmol, 9 %)

Habitus: Farbloses Öl.

Analytik des **21,22-E-Hydroxymethylketons 64**

R_f : 0.31 (PE/EA 10:1).

HR-ESI-MS: 870.6657 ($[M+NH_4]^+$, ber.: 870.6669; Abw.64: 1.4 ppm).

1H -NMR: (600 MHz, $CDCl_3$) δ =5.40 (dt; J =14.6, 7.1; 1H; H-20), 5.22 (dd; J =15.2, 8.5; 1H; H-21), 4.17 (dd; J =9.4, 1.6; 1H; H-5), 3.72 (d; J =2.2; 1H; H-17), 3.70 (q; J =3.4; 1H; H-7), 3.66 (dd, J =7.3, 8.3; 1H; H-13), 3.47 (t; J =9.3; 1H; H-1a), 3.42 (dd; J =6.1, 1.0; 1H; H-3), 3.32 (s; 3H; H-28), 3.31 (dd; J =9.3, 5.8; 1H; H-1b), 2.55-2.48 (tq; J =7.2, 6.8; 1H; H-24), 2.22-2.11 (m; 3H; H-15a, 19a, 22), 2.11 (s; 3H; H-26), 2.09-1.95 (m; 2H; H-4, 19b), 1.95-1.73 (m; 7H; H-2, 8a, 10, 11, 14a), 1.72-1.64 (m; 2H; H-6, 14b), 1.64-1.53 (m; 4H; H-8b, 23a, 18, 32a), 1.45-1.34 (m; 2H; H-15b, 32b), 1.26 (s; 3H; H-31), 1.26-1.19 (m; 1H; H-23b), 1.04 (d; J =6.9; 3H; H-36), 0.99 (d; J =7.0; 3H; H-29), 0.98 (d;

$J=6.6$; 3H; H-35), 0.89 (s; 9H; TBS), 0.89-0.83 (m; 15H; H-30, 34, TBS), 0.85 (t; $J=7.3$; H-33), 0.82 (d; $J=6.9$; 3H; H-27), 0.03 (s; 6H; TBS), 0.02 (s; 3H; TBS), 0.01 (s; 3H; TBS).

$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, CDCl_3) δ = 212.96 (s, C-25), 137.20 (d, C-21), 128.65 (d, C-20), 106.07 (s, C-9), 88.61 (s, C-16), 86.19 (s, C-12), 81.51 (d, C-13), 78.25 (d, C-3), 74.55 (d, C-17), 71.03 (d, C-7), 68.68 (d, C-5), 66.21 (t, C-1), 57.79 (q, C-28), 45.28 (d, C-24), 40.52 (t, C-10), 40.04 (t, C-23), 39.14 (t, C-19), 36.73 (d, C-2), 36.47 (d, C-6), 36.39 (t, C-8), 35.40 (d, C-4), 35.29 (d, C-22), 34.10 (d, C-18), 32.47 (t, C-11), 30.55 (t, C-15), 28.51 (t, C-32), 28.42 (t, C-14), 28.19 (q, C-26), 26.07 (q, TBS), 26.00 (q, TBS), 24.40 (q, C-31), 21.86 (q, C-35), 18.35 (s, TBS), 18.11 (s, TBS), 15.91 (q, C-36), 13.80 (q, C-34), 12.97 (q, C-29), 11.33 (q, C-27), 10.93 (q, C-30), 7.98 (q, C-33), -4.33 (q, TBS), -4.88 (q, TBS), -5.35 (q, TBS), -5.38 (q, TBS).

Smp.: 79.9 °C.

IR: 2957.53 (s), 2927.70 (s), 2856.32 (s), 1714.30 (m), 1461.68 (m), 1377.71 (m), 1361.53 (m), 1189.33 (w), 1117.37 (m), 1087.93 (s), 836.33 (s), 774.28 (s), 666.70 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{22} = +17.4^\circ$ ($c=0.8$, CHCl_3).

Analytik des **21,22-Z-Hydroxymethylketons 66**

R_f: 0.34 (PE/EA 10:1).

HR-ESI-MS: 870.6657 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, ber.: 870.6669; Abw.: 1.4 ppm).

$^1\text{H-NMR}$: (600 MHz, CDCl_3) δ = 5.38 (dt; $J=10.8$, 7.5; 1H; H-20), 5.14 (t; $J=10.4$; 1H; H-21), 4.18 (dd; $J=9.4$, 1.6; 1H; H-5), 3.72 (bs; 1H; H-17), 3.71-3.69 (m; 1H; H-7), 3.67 (dd; $J=8.5$, 7.3; 1H; H-13), 3.48 (t; $J=9.3$; 1H; H-1a), 3.42 (dd; $J=1.0$, 6.1; 1H; H-3), 3.33 (s; 3H; H-28), 3.31 (dd; $J=9.5$, 6.0; 1H; H-1b), 2.62-2.51 (m; 1H; H-22), 2.49-2.41 (m; 1H; H-24), 2.32-2.25 (m; 1H; H-19a), 2.18-2.12 (m; 1H; H-15a), 2.11 (s; 3H; H-26), 2.09-1.97 (m; 2H; H-4, 19b), 1.94-1.75 (m; 7H; H-2, 8a, 10, 11, 14a), 1.72-1.54 (m; 7H; H-6, 8b, 17, 18, 23a, 32), 1.47-1.34 (m; 2H; H-14b, 15b), 1.30-1.22 (m; 4H; H-23b, 31), 1.05 (d; $J=6.9$; 3H; H-36), 0.99 (d; $J=7.0$; 3H; H-29), 0.95 (d; $J=6.6$; 3H; H-35), 0.91-0.87 (m; 24H; H-30, 34, 2xTBS), 0.86 (t; $J=7.4$; 3H; H-33), 0.82 (d; $J=6.9$; 3H; H-27), 0.03 (s; 3H; TBS), 0.03 (s; 3H; TBS), 0.02 (s; 3H; TBS), 0.01 (s; 3H; TBS).

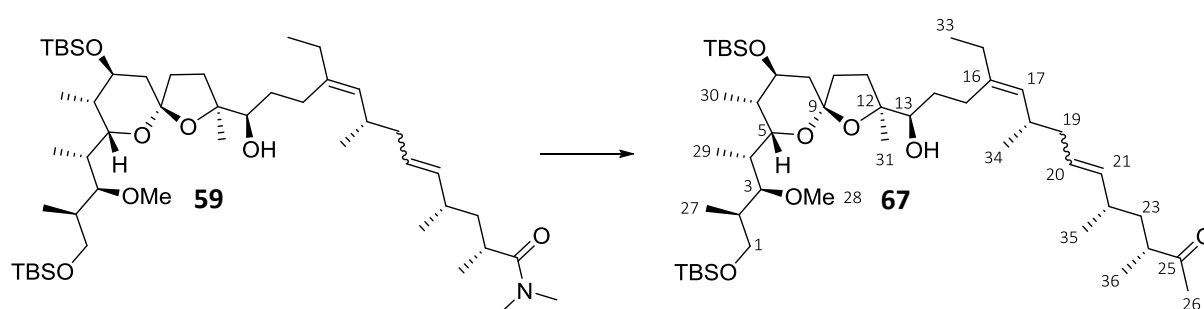
$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, CDCl_3) δ = 212.97 (s, C-25), 136.70 (d, C-21), 128.44 (d, C-20), 106.11 (s, C-9), 88.56 (s, C-16), 86.31 (s, C-12), 81.71 (s, C-13), 78.28 (d, C-3), 74.63 (d, C-17), 71.05 (d, C-7), 68.67 (d, C-5), 66.21 (t, C-1), 57.81 (q, C-28), 45.48 (d, C-24), 40.60 (t, C-10), 40.32 (t, C-23), 36.74 (d, C-2), 36.50 (d, C-6), 36.33 (t, C-8), 35.42 (d, C-4), 34.19 (d, C-18), 34.05 (t, C-19), 32.20 (t, C-11), 30.47 (t, C-15), 29.86 (d, C-22), 28.61 (t, C-14, 17), 28.14 (q, C-26), 26.08 (q, TBS), 26.00 (q,

TBS), 24.73 (q, C-31), 21.93 (q, c-35), 18.36 (s, TBS), 18.12 (s, TBS), 16.23 (q, C-36), 13.92 (q, C-34), 12.97 (q, C-29), 11.32 (q, C-27), 10.94 (q, C-30), 7.96 (q, C-33), -4.34 (q, TBS), -4.87 (q, TBS), -5.34 (q, TBS), -5.38 (q, TBS).

IR: 2959.38 (m), 2926.89 (m), 2855.99 (m), 1711.45 (m), 1461.83 (m), 1376.71 (w), 1361.50 (w), 1250.54 (m), 1186.82 (m), 1083.41 (s), 834.84 (s), 773.56 (s), 731.70 (s), 665.88 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{21} = +3.3^\circ$ ($c=0.5$, CHCl_3).

6.3.20 Synthese des Methylketons 67



Die Synthese erfolgte nach AAV 3.

Ansatzgröße: 319.3 mg (0.37 mmol).

Säulenchromatographie: 10:1 PE/EA.

Ausbeute: 194.4 mg (0.233 mmol, 63 %, 70 % brsm.); Habitus: Farbloses Öl.

R_f : 0.68 (PE/EA 5:1).

HR-ESI-MS: 859.6266 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber.: 859.6274; Abw.: 0.9 ppm).

NMR Anmerkung: Verbindung lag als C-20/21 *cis-trans*-Gemisch vor (siehe Anmerkung in Kapitel 6.3.15, Seite 152).

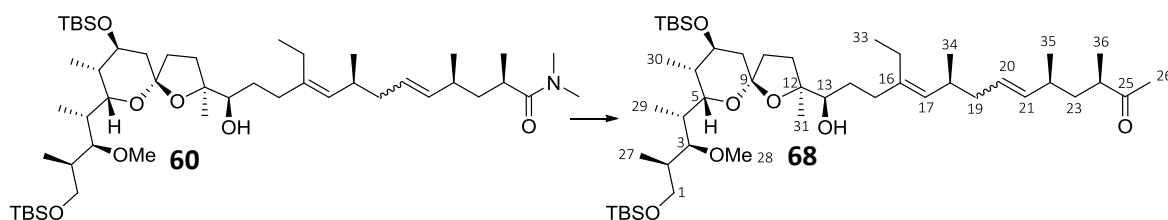
$^1\text{H-NMR}$: (600 MHz, CDCl_3) δ = 5.33 (dt; $J=14.6, 7.0$; 1H; H-20), 5.13 (dd; $J=15.2, 8.5$; 0.92H; *trans*H-21), 5.05 (t, $J=10.4$, 0.08H; *cis*H-21), 4.90 (d; $J=9.6$; 1H; H-17), 4.24 (d; $J=8.9$; 1H; H-5), 3.76-3.71 (m; 1H; H-7), 3.47 (t; $J=9.3$; 1H; H-1a), 3.42 (d; $J=6.2$; 1H; H-3), 3.34 (s; 3H; H-28), 3.33-3.29 (m; 2H; H-1b, 13), 2.56-2.43 (m; 2H; H-18, 24), 2.41 (s; 1H; -OH), 2.26-2.19 (m; 1H; H-15a), 2.18-2.21 (m; 1H; H-15b), 2.10 (s; 3H; H-26), 2.12-2.02 (m; 3H; H-4, 10a, 22), 2.00-1.87 (m; 6H; H-8a, 10b, 11a, 19a, 32), 1.85-1.76 (m; 2H; H-2, 19b), 1.72-1.66 (m; 1H; H-6), 1.66-1.53 (m; 3H; H-8b, 11b, 23a), 1.47-1.40 (m; 1H; H-14a), 1.36-1.29 (m; 1H; H-14b), 1.28 (s; 3H; H-31), 1.21 (ddd; $J=13.9, 8.6, 5.0$; 1H; H-23b), 1.02 (d; $J=6.9$, 3H; H-36), 1.00-0.95 (m; 9H; H-29, 33, 35), 0.92-0.86 (m; 24H; H-30, 34, 2xTBS), 0.81 (d; $J=6.8$; 3H; H-27), 0.02 (s; 9H; 3xTBS), 0.02 (s; 3H; TBS).

¹³C-NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ = 213.12 (s, C-25), 139.29 (s, C-16), 136.31 (d, C-21), 130.31 (d, C-17), 128.41 (d, C-20), 106.55 (s, C-9), 88.14 (s, C-12), 78.35 (d, C-3), 76.77 (d, C-13), 71.07 (d, C-7), 69.33 (d, C-5), 66.15 (t, C-1), 57.99 (q, C-28), 45.29 (d, C-24), 41.02 (t, C-10), 40.98 (t, C-19), 40.04 (t, C-23), 36.91 (t, C-8), 36.78 (d, C-2), 36.45 (d, C-6), 35.61 (d, C-4), 35.25 (d, C-22), 32.39 (d, C-18), 30.42 (t, C-14), 29.59 (t, C-32), 29.45 (t, C-11), 28.14 (q, C-26), 27.80 (t, C-15), 26.07 (q, TBS), 25.87 (q, TBS), 25.46 (q, C-31), 21.89 (q, C-35), 21.37 (q, C-34), 18.35 (s, TBS), 18.00 (s, TBS), 15.95 (q, C-36), 13.16 (q, C-33), 12.86 (q, C-29), 11.16 (q, C-27), 11.06 (q, C-30), -4.29 (q, TBS), -4.96 (q, TBS), -5.34 (q, TBS), -5.38 (q, TBS).

IR: 2955.73 (m), 2927.34 (m), 2856.94 (m), 1714.09 (m), 1461.10 (m), 1374.94 (m), 1361.21 (m), 1251.53 (m), 1080.99 (s), 1005.21 (m), 952.18 (m), 835.30 (s), 773.41 (s), 728.79 (w), 666.28 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{21} = +11.6^\circ$ (c=4.8, CHCl₃).

6.3.21 Synthese des Methylketons 68



Die Synthese erfolgte nach AAV 3.

Ansatzgröße: 173.6 mg (0.200 mmol).

Säulenchromatographie: 12.5:1 PE/EA.

Ausbeute: 111.8 mg (0.134 mmol, 67 %).

Habitus: Orange-gelblicher Feststoff.

R_f: 0.45 (PE/EA 10:1).

HR-ESI-MS: 859.6266 ([M+Na]⁺, ber.: 859.6274; Abw.: 0.9 ppm).

NMR Anmerkung: Verbindung lag als C-20/21 *cis-trans*-Gemisch vor (siehe Anmerkung in Kapitel 6.3.15, Seite 152).

¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ = 5.32 (dt; *J*=14.7, 7.1; 1H; H-20), 5.12 (dd; *J*=15.3, 8.4; 0.98H; *trans*H-21), 5.04 (t; *J*=10.5; 0.02H; *cis*H-21), 4.88 (d; *J*=9.6; 1H; H-17), 4.23 (dd; *J*=9.0, 1.1; 1H; H-5), 3.74-3.71 (m; 1H; H-7), 3.46 (t; *J*=9.3; 1H, H-1a), 3.40 (d; *J*=6.2; 1H; H-3), 3.34 (d; *J*=10.4; 1H; H-13), 3.32 (s; 3H; H-28), 3.31-3.28 (m; 1H; H-1b), 2.47 (tq, *J*=6.9, 7.0; 1H; H-24), 2.41-2.32 (m; 1H; H-18), 2.27 (ddd; *J*=14.4, 10.1, 4.5; 1H; H-15a), 2.08 (s; 3H; H-26), 2.07-2.01 (m; 4H; H-4, 10a,

22, 32a), 2.01-1.94 (m; 3H; H-11a, 15b, 32b), 1.92-1.85 (m; 3H; H-8a, 10b, 19a), 1.85-1.74 (m; 2H; H-2, 19b), 1.72-1.65 (m; 1H; H-6), 1.65-1.48 (m; 4H, H-8b, 11b, 14a, 23a), 1.34-1.28 (m; 1H; H-14b), 1.27 (s, 3H; H-31), 1.22-1.17 (m; 1H; H-23b), 1.01 (d; $J=6.9$; 3H; H-36), 0.97 (d; $J=7.0$; 3H; H-29), 0.96-0.92 (m; 6H; H-33, 35), 0.90-0.85 (m; 24H; H-30, 34, 2xTBS), 0.79 (d; $J=6.8$; 3H; H-27), 0.01 (s; 6H; 2xTBS), 0.01 (s; 3H; TBS), -0.00 (s; 3H; TBS).

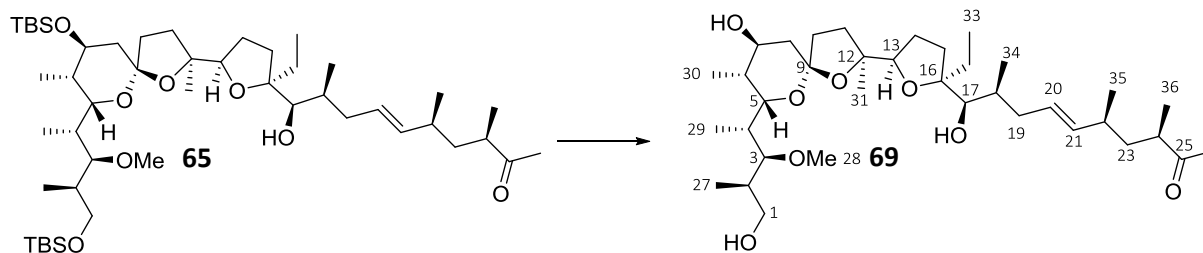
¹³C-NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ = 212.97 (s, C-25), 139.48 (s, C-16), 136.27 (d, C-21), 130.50 (d, C-17), 128.45 (d, C-20), 106.48 (s, C-9), 88.06 (q, C-12), 78.26 (d, C-3), 76.57 (d, C-13), 71.07 (d, C-7), 69.28 (d, C-5), 66.12 (t, C-1), 57.92 (q, C-28), 45.24 (d, C-24), 40.92 (t, C-19), 40.85 (t, C-10), 40.01 (t, C-23), 36.83 (t, C-8), 36.74 (d, C-2), 36.40 (d, C-6), 35.56 (d, C-4), 35.22 (d, C-22), 33.48 (t, C-15), 32.65 (d, C-18), 30.09 (t, C-14), 29.80 (t, C-11), 28.09 (q, C-26), 26.04 (q, TBS), 25.84 (q, TBS), 25.18 (q, C-31), 23.67 (t, C-32), 21.84 (q, C-35), 21.21 (q, C-34), 18.30 (s, TBS), 17.96 (s, TBS), 15.97 (q, C-36), 13.70 (q, C-33), 12.82 (q, C-29), 11.14 (q, C-27), 11.03 (q, C-30), -4.33 (q, TBS), -5.01 (q, TBS), -5.38 (q, TBS), -5.41 (q, TBS).

Smp.: 61.3 °C.

IR: 2955.79 (m), 2927.60 (m), 2857.23 (m), 1712.44 (m), 1461.40 (m), 1376.14 (m), 1361.14 (m), 1299.58 (m), 1079.74 (s), 1032.31 (m), 973.95 (m), 834.70 (s), 772.64 (s), 756.53 (s), 573.36 (m).

Drehwert: $\alpha_{589}^{20} = +31.3^\circ$ ($c=5.6$, CHCl₃).

6.3.22 Synthese des Triols 69



Die Synthese erfolgte nach AAV 4.

Ansatzgröße: 21.3 mg (0.025 mmol);

Säulenchromatographie: 2:1 EA/PE.

Ausbeute: 13 mg (0.02 mmol, 83 %);

Habitus: Farbloses Öl.

R_f : 0.61 (EA/PE 2:1).

HR-ESI-MS: 647.4510 ($[M+Na]^+$, ber.: 647.4493; Abw.: 2.6 ppm).

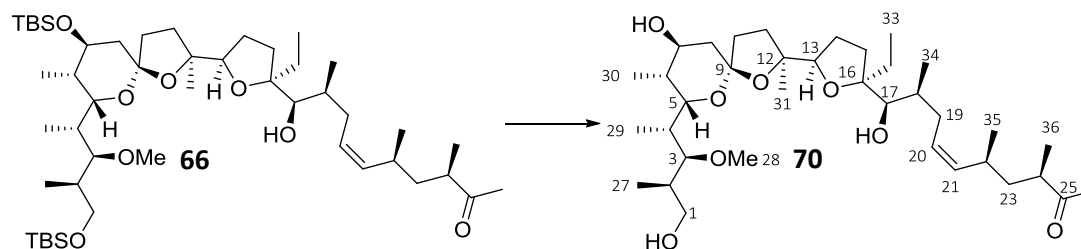
1H -NMR: (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.37 (dt; $J=14.5$, 7.1; 1H; H-20), 5.21 (dd; $J=15.2$, 8.5; 1H; H-21), 4.00 (d; $J=10.1$, 1H; H-5), 3.87 (bs; 1H; -OH), 3.78-3.72 (m; 3H; H-7, 13, 17), 3.61 (dd; $J=10.6$, 4.1; 1H; H-1a), 3.53-3.47 (m; 1H; H-1b), 3.38 (t; $J=3.3$; 1H; H-3), 3.36 (s; 3H; H-28), 3.02 (s; 1H; -OH), 2.61 (s; 1H; -OH), 2.52 (tq; $J=6.8$, 6.8; 1H; H-24), 2.28-2.07 (m; 5H; H-4, 6, 10a, 15a, 19a), 2.12 (s; 3H; H-26), 2.04-1.75 (m; 9H; H-2, 8a, 10b, 11, 14, 19b, 22), 1.74-1.67 (m; 1H; H-8b), 1.63-1.43 (m; 5H; H-15b, 18, 23a, 32), 1.41 (s, 3H; H-31), 1.24-1.19 (m; 1H; H-23b), 1.04 (d; $J=6.9$; 3H; H-36), 1.02 (d; $J=6.9$; 3H; H-29), 0.99 (d; $J=7.2$; 3H; H-27), 0.98 (d; $J=7.26$; 3H; H-35), 0.93 (d; $J=7.1$; 3H; H-30), 0.89 (t; $J=7.3$; 3H; H-33), 0.85 (d; $J=6.8$; 3H; H-34).

^{13}C -NMR: (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 213.22 (s, C-25), 137.26 (d, C-21), 128.58 (d, C-20), 107.79 (s, C-9), 89.68 (s, C-16), 88.21 (s, C-12), 82.86 (d, C-13), 80.97 (d, C-3), 75.99 (d, C-17), 71.06 (d, C-7), 68.87 (d, C-5), 67.69 (t, C-1), 57.67 (q, C-28), 45.30 (d, C-24), 39.98 (t, C-23), 39.42 (t, C-10), 38.99 (t, C-19), 36.93 (d, C-2), 35.73 (d, C-4), 35.54 (t, C-8), 35.31 (d, C-22), 35.29 (d, C-6), 34.18 (d, C-18), 32.92 (t, C-11), 30.24 (t, C-15), 29.86 (t, C-32), 28.19 (q, C-26), 28.11 (t, C-14), 25.56 (q, C-31), 21.89 (q, C-35), 15.85 (q, C-36), 13.66 (q, C-34), 12.66 (q, C-27), 12.07 (q, C-29), 11.03 (q, C-30), 8.02 (q, C-33).

IR: 3450.24 (m), 2965.14 (m), 2924.22 (m), 2877.90 (m), 1710.91 (m), 1459.27 (m), 1376.53 (m), 1193.15 (w), 1092.24 (s), 1041.39 (s), 972.61 (s), 942.31 (s), 893.99 (w), 868.54 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{22} = +14.1^\circ$ ($c=0.6$, CHCl_3).

6.3.23 Synthese des Triols 70



Die Synthese erfolgte nach AAV 4

Ansatzgröße: 28.3 mg (0.049 mmol);

Säulenchromatographie: 2:1 EA/PE.

Ausbeute: 15.6 mg (0.025 mmol, 52 %);

Habitus: Farbloses Öl.

R_f : 0,76 (EA/PE 2:1).

HR-ESI-MS: 647.4511 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber.: 647.4493; Abw.: 2.8 ppm).

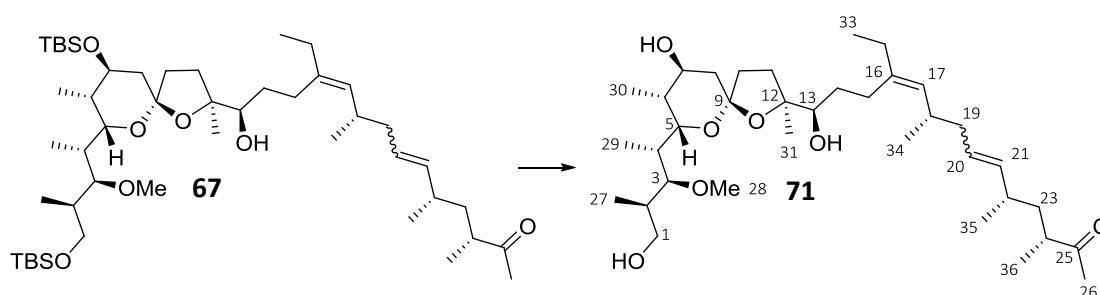
$^1\text{H-NMR}$: (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.36$ (dt; $J=10.6, 7.5$; 1H; H-20), 5.13 (t; $J=10.4$; 1H; H-21), 4.01 (d; $J=10.1$; 1H; H-5), 3.83 (s; 1H; -OH), 3.78-3.73 (m; 3H; H-7, 13, 17), 3.60 (dd; $J=10.7, 4.1$; 1H; H-1a), 3.50 (dd; $J=10.5, 7.0$; 1H; H-1b), 3.38 (t; $J=3.2$; 1H; H-3), 3.36 (s; 3H; H-28), 2.94 (s; 1H; -OH), 2.60-2.49 (m; 1H; H-22), 2.45 (tq; $J=7.0, 6.8$; 1H; H-24), 2.30-2.13 (m; 3H; H-4, 15a, 19a), 2.11 (m; 4H; H-26, 10a), 2.03-1.69 (m; 9H; H-2, 6, 8, 10b, 11, 14, 19b), 1.64-1.41 (m; 4H; H-15b, 18, 23a, 32a), 1.40 (s; 3H; H-31), 1.29-1.23 (m; 2H; H-23b, 32b), 1.05 (d; $J=6.9$; 3H; H-36), 1.01 (d; $J=6.9$; 3H; H-29), 0.98 (d; $J=6.9$; 3H; H-27), 0.95 (d; $J=6.6$; 3H; H-35), 0.92 (d; $J=7.1$; 3H; H-30), 0.91-0.85 (m; 6H; H-33, 34).

$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 213.17$ (s, C-25), 136.74 (d, C-21), 128.31 (d, C-20), 107.74 (s, C-9), 89.60 (s, C-16), 88.28 (s, C-12), 82.83 (d, C-13), 80.98 (d, C-3), 75.94 (d, C-17), 71.01 (d, C-7), 68.88 (d, C-5), 67.69 (t, C-1), 57.64 (q, C-28), 45.48 (d, C-24), 40.33 (t, C-23), 39.50 (t, C-10), 36.90 (d, C-2), 35.65 (d, C-4), 35.47 (t, C-8), 35.30 (d, C-6), 34.37 (d, C-18), 33.91 (t, C-19), 32.72 (t, C-11), 30.11 (t, C-15), 29.84 (t, C-32), 29.77 (d, C-22), 28.19 (t, C-14), 28.08 (q, C-26), 25.56 (q, C-31), 21.81 (q, C-35), 16.31 (q, C-36), 13.81 (q, C-34), 12.58 (q, C-27), 12.13 (q, C-29), 10.99 (q, C-30), 7.98 (q, C-33).

IR: 3451.21 (m), 2965.00 (m), 2925.90 (m), 2877.91 (m), 1709.72 (m), 1459.52 (m), 1459.52 (m), 1376.44 (m), 1126.68 (s), 1041.11 (s), 974.60 (s), 942.34 (s), 868.32 (w), 733.77 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{25} = -6.4^\circ$ ($c=0.8$, CHCl_3).

6.3.24 Synthese des Triols 71



Die Synthese erfolgte nach AAV 4.

Ansatzgröße: 76.8 mg (0.092 mmol);

Säulenchromatographie: 3:1 EA/PE.

Ausbeute: 50.6 mg (0.080 mmol, 87 %).

Habitus: Farbloses Öl.

R_f : 0.29 (5:1 EA/PE).

HR-ESI-MS: 631.4550 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), ber.: 631.4544 Abw.: 1.0 ppm).

NMR Anmerkung: Verbindung lag als C-20/21 *cis-trans*-Gemisch vor (siehe Anmerkung in Kapitel 6.3.15, Seite 152).

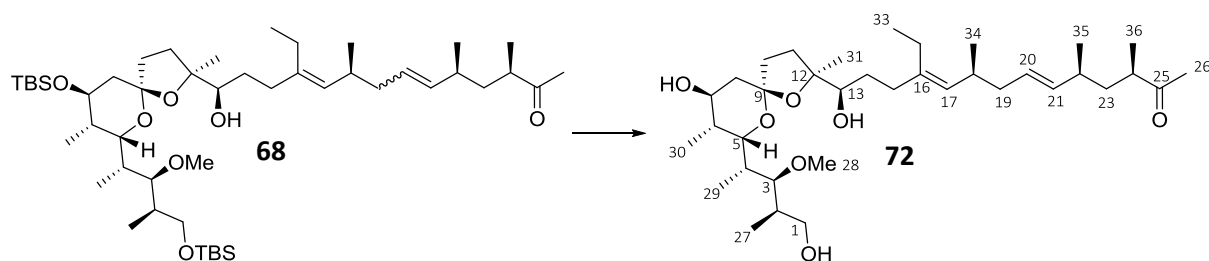
$^1\text{H-NMR}$: (600 MHz, CDCl_3) δ = 5.32 (dt; J = 14.7, 7.1; 1H; H-20), 5.14 (dd; J = 15.2, 8.5; 0.92H; *trans*H-21), 5.06 (t; J = 10.4; 0.08H; *cis*H-21), 4.92 (d; J = 9.6; 1H; H-17), 4.00 (dd; J = 10.0, 1.7; 1H; H-5), 3.77 (bs; 1H; H-7), 3.54 (dd; J = 10.8, 4.4; 1H; H-1a), 3.48 (dd; J = 10.5, 7.6; 1H; H-1b), 3.45-3.41 (m; 1H; H-3), 3.36 (s; 3H; H-28), 3.35-3.32 (m; 1H; H-13), 2.72 (bs; 1H; -OH), 2.59 (bs; 1H; -OH), 2.48 (qdd; J = 7.0, 6.9, 6.9; 1H; H-24), 2.45-2.37 (m; 1H; H-18), 2.26-2.11 (m; 3H; H-4, 15), 2.10 (s; 3H; H-26), 2.09-2.00 (m; 4H; H-8a, 10a, 11a, 22), 1.97 (q; J = 7.3; 2H; H-32), 1.92 (t; J = 6.9; 2H; H-19), 1.90-1.80 (m; 2H; H-6, 10b), 1.80-1.71 (m; 2H; H-2, 11b), 1.66 (dd; J = 14.1, 2.0; 1H; H-8b), 1.60 (ddd; J = 13.6, 9.6, 5.6; 1H; H-23a), 1.52-1.43 (m; 1H; H-14a), 1.39-1.32 (m; 1H; H-14b), 1.33 (s; 3H; H-31), 1.21 (ddd; J = 13.5, 8.3, 5.0; 1H; H-23b), 1.03 (d; J = 7.3; 3H; H-36), 1.02 (d; J = 6.8; 3H; H-29), 0.98 (t; J = 7.2; 3H; H-33), 0.96 (d; J = 6.4; 3H; H-35), 0.95 (d; J = 7.0; 3H; H-27), 0.93 (d; J = 7.2; 3H; H-30), 0.91 (d; J = 6.8; 3H; H-34).

$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, CDCl_3) δ = 213.22 (s, C-25), 139.06 (s, C-16), 136.51 (d, C-21), 130.50 (d, C-17), 128.17 (d, C-20), 107.67 (s, C-9), 89.64 (s, C-12), 80.20 (d, C-3), 76.99 (d, C-13), 71.41 (d, C-7), 68.88 (d, C-5), 67.69 (t, C-1), 57.63 (q, C-28), 45.37 (d, C-24), 40.93 (t, C-19), 40.05 (t, C-23), 39.91 (t, C-10), 36.86 (d, C-2), 35.51 (d, C-4), 35.37 (d, C-22), 35.34 (d, C-6), 34.93 (t, C-8), 32.54 (d, C-18), 30.65 (t, C-14), 30.57 (t, C-11), 29.48 (t, C-32), 28.16 (q, C-26), 27.75 (t, C-15), 24.93 (q, C-31), 21.89 (q, C-35), 21.26 (q, C-34), 16.12 (q, C-36), 13.12 (q, C-33), 12.39 (q, C-29), 12.17 (q, C-27), 11.05 (q, C-30).

IR: 3410.43 (m), 2962.73 (s), 2926.87 (s), 2875.67 (m), 1711.85 (m), 1456.97 (m), 1375.37 (m), 1319.62 (w), 1240.70 (w), 1094.39 (m), 1044.93 (s), 973.38 (m), 942.52 (w), 860.76 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{21} = +3.6^\circ$ ($c=1.1$, CHCl_3).

6.3.25 Synthese des Triols 72



Die Synthese erfolgte nach AAV 4.

Ansatzgröße: 42.4 mg (0.051 mmol); Säulenchromatographie: 5:1 -> 3:1 Toluol/Aceton.

Ausbeute: 24.3 mg (0.040 mmol, 78 %); Habitus: farbloses Öl.

R_f: 0.49 (1:1 Toluol/Aceton).

HR-ESI-MS: 631.4551 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber.: 631.4544; Abw.: 1.1 ppm).

$^1\text{H-NMR}$: (600 MHz, CDCl_3) δ = 5.33 (dt; $J=14.6$, 7.0; 1H; H-20), 5.15 (dd; $J=15.2$, 8.5; 1H; H-21), 4.91 (d; $J=9.5$; 1H; H-17), 4.02 (dd; $J=10.0$, 1.9; 1H; H-5), 3.96 (s; 1H; -OH), 3.78 (bs; 1H; H-7), 3.58 (dd; $J=10.7$, 4.4; 1H; H-1a), 3.52 (dd; $J=10.6$, 7.1; 1H; H-1b), 3.42 (dd; $J=4.8$, 1.8; 1H; H-3), 3.38 (d; $J=11.2$; 1H; H-13), 3.37 (s; 3H; H-28), 2.49 (qt; $J=7.0$, 6.9; 1H; H-24), 2.42-2.36 (m; 1H; H-18), 2.32-2.23 (m; 1H; H-15a), 2.22-2.16 (m; 1H; H-4), 2.15-1.95 (m; 8H; H-8a, 10a, 11a, 15b, 22, 31), 2.12 (s; 3H; H-26), 1.93 (t; $J=6.8$; 2H; H-19), 1.90-1.85 (m; 1H; H-6), 1.84 (dd; $J=12.4$, 8.9; 1H; H-10b), 1.82-1.74 (m; 2H; H-2, 11b), 1.67 (dd; $J=14.3$, 2.4; 1H; H-8b), 1.63-1.53 (m; 2H; H-14a, 23a), 1.40-1.34 (m; 1H; H-14b), 1.34 (s; 3H; H-31), 1.24-1.19 (m; 1H; H-23b), 1.03(4) (d; $J=7.0$; 3H; H-36),

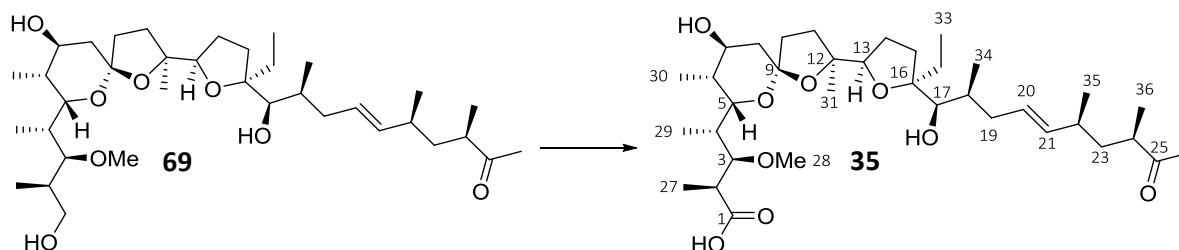
1.03(2) (d; $J=7.2$; 3H; H-29), 0.99-0.95 (m; 9H; H-27, 33, 35), 0.94 (d; $J=7.1$; 3H; H-30), 0.91 (d; $J=6.7$; 3H; H-34).

$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, CDCl_3) δ = 213.15 (s, C-25), 139.21 (s, C-16), 136.27 (d, C-21), 130.73 (d, C-17), 128.22 (d, C-20), 107.54 (s, C-9), 89.50 (s, C-12), 80.54 (d, C-3), 76.60 (d, C-13), 71.24 (d, C-7), 68.67 (d, C-5), 67.78 (t, C-1), 57.47 (q, C-28), 45.23 (d, C-24), 40.76 (t, C-19), 39.91 (t, C-23), 39.70 (t, C-10), 36.67 (d, C-2), 35.42 (d, C-4, 6), 35.11 (d, C-22), 34.83 (t, C-8), 33.24 (t, C-15), 32.51 (d, C-18), 30.62 (t, C-11), 29.85 (t, C-14), 27.90 (q, C-26), 24.54 (q, C-31), 23.47 (t, C-32), 21.71 (q, C-35), 21.10 (q, C-34), 15.90 (q, C-36), 13.55 (q, C-33), 12.19 (q, C-29), 12.04 (q, C-27), 10.95 (q, C-30).

IR: 3380.30 (m), 2962.46 (s), 2925.89 (s), 2874.76 (m), 1712.55 (m), 1455.62 (m), 1376.09 (m), 1321.72 (m), 1094.01 (m), 1044.91 (s), 1021.86 (s), 973.02 (m), 943.52 (w), 859.36 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{20} = +21.9^\circ$ ($c=0.8$, CHCl_3).

6.3.26 Synthese der Carbonsäure 35



Die Synthese erfolgte nach AAV 5.

Ansatzgröße: 21.5 mg (0.034 mmol); Säulenchromatographie: 3:2 EA/PE + 0.5 %AcOH.

Ausbeute: 12.9 mg (0.02 mmol, 59 %); Habitus: Farbloses Öl.

R_f: 0.59 (EA/PE 3:2 + 0.5 vol% AcOH).

HR-ESI-MS: Aldehyd-Intermediat: 645.4344 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber.: 645.4337; Abw.: 1.1 ppm).

Produkt: 661.4286 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber.: 661.4286; Abw.: 0 ppm).

$^1\text{H-NMR}$: (600 MHz, CDCl_3) δ = 5.36 (dt; $J=14.6$, 7.1; 1H; H-20), 5.22 (dd; $J=15.2$, 8.6; 1H; H-21), 3.89 (s; 1H; H-17), 3.88 (d; $J=11.6$; 1H; H-5), 3.83-3.78 (m, 1H; 13), 3.76 (bs; 1H; H-7), 3.37 (s; 3H; H-28), 3.21 (d; $J=8.9$; 1H; H-3), 2.60 (dq; $J=18.2$, 6.0; 1H; H-2), 2.53 (qt; $J=6.9$, 6.8; 1H; H-24), 2.29 (td; $J=11.3$, 10.4; 1H; H-15a), 2.22-2.14 (m, 4H; H-4, 10a, 19a, 22), 2.14 (s; 3H; H-10), 2.07-1.96

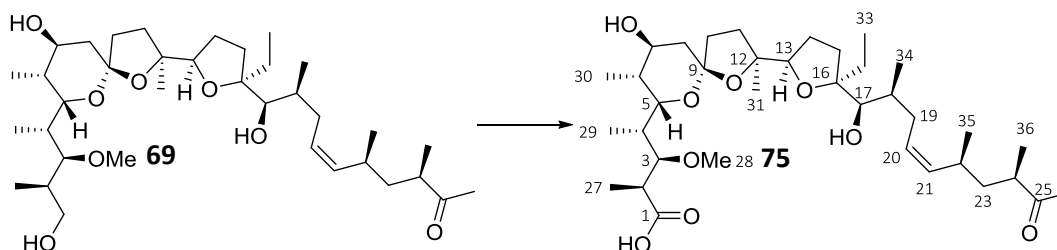
(m; 3H; H-6, 14a, 19b), 1.92-1.86 (m; 2H; H-8a, 10b), 1.84–1.77 (m; 1H; H-14b), 1.78-1.69(m; 2H; H-8b, 11a), 1.69-1.49 (m; 4H; H- 18, 11b, 23a, 32a), 1.48-1.35 (m; 2H; H-15b, 32b), 1.41 (s; 3H; H-31), 1.25 (d; $J=7.0$; 3H; H-27), 1.23-1.18 (m; 1H; H-15b, 23b), 1.07 (d; $J=6.8$; 3H; H-29), 1.02 (d; $J=6.9$; 3H; H-36), 0.97 (d; $J=6.6$; 3H; 35), 0.92 (d; $J=7.0$; 3H; H-30), 0.88 (t; 3H; H-33), 0.86 (d; $J=7.0$; 3H; H-34).

$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, CDCl_3) δ = 213.48 (s, C-25), 177.67 (s, C-1, bestimmt via HMBC), 137.54 (d, C-21), 128.33 (d, C-20), 108.45 (s, C-9), 89.74 (s, C-16), 88.95 (s, C-12), 83.26 (d, C-13), 82.24 (d, C-3), 75.64 (d, C-17), 71.05 (d, C-7), 68.36 (d, C-5), 58.13 (q, C-28), 45.15 (d, C-24), 41.25 (d, C-2), 39.85 (t, C-23), 39.22 (t, C-10), 38.87 (t, C-19), 36.55 (d, C-4), 36.14 (t, C-8), 35.29 (d, C-22), 34.72 (d, C-6), 34.33 (d, C-18), 33.14 (t, C-11), 30.38 (t, C-32), 30.03 (t, C-15), 28.27 (q, C-26), 27.80 (t, C-14), 25.29 (q, C-31), 21.95 (q, C-35), 15.56 (q, C-36), 15.35 (q, C-27), 13.58 (q, C-34), 10.78 (q, C-30), 10.67 (q, C-29), 7.96 (q, C-33).

IR: 3450.28 (m), 2965.11 (m), 2924.19 (m), 2877.88 (m), 1710.93 (m), 1459.18 (m), 1376.53 (m), 1092.20 (s), 1041.37 (s), 942.30 (s), 894.00 (s), 799.98 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{25} = 27.5^\circ$..(c=0.5, CHCl_3).

6.3.27 Synthese der Premonensin-Carbonsäure 75



Die Synthese erfolgte nach AAV 5.

Ansatzgröße: 14.5 mg (0.022 mmol);Säulenchromatographie: 1:1 EA/PE + 0.5 vol% AcOH.

Ausbeute: 11.1 mg (0.017 mmol, 82 %)......Habitus: Farbloses Öl.

R_f: 0.77 (EA/PE 1:1 + 0.5 vol% AcOH).

HR-ESI-MS: Aldehyd-Intermediat: 645.4342 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber.: 645.4337; Abw.: 0.8 ppm).

Produkt: 661.4293 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber.: 661.4286 Abw: 1.1 ppm).

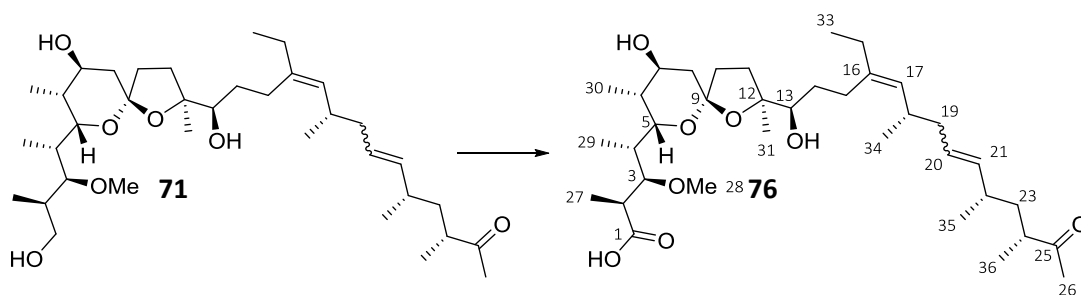
Experimenteller Teil

¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ = 5.37 (dt; $J=10.8, 7.3$; 1H; H-20), 5.13 (t; $J=10.4$; 1H; H-21), 3.89 (d; $J=10.8$, 1H; H-5; Kopplung bestimmt via HSQC), 3.89 (s; 1H; H-17), 3.84 (dd; $J=8.7, 3.1$; 1H; H-13), 3.77-3.74 (m; 1H; H-7), 3.37 (s; 3H; H-28), 3.21 (dd; $J=9.2, 2.0$; 1H; H-3), 2.61(dq; $J= 8.7, 6.8$; 1H; H-2), 2.55-2.48 (m; 1H; H-22), 2.44 (tq, $J=6.9, 6.7$; 1H; H-24), 2.36-2.26 (m; 1H; H-15a), 2.26-2.13 (m; 3H; H-6, 10a, 19a), 2.11 (s; 3H; H-26), 2.10-1.95 (m; 3H; H-14a, 18, 19b), 1.93-1.85 (m; 2H; H-8a, 10b), 1.85-1.77 (m; 1H; H-14b), 1.77–1.70 (m; 2H; H-8b, 11a), 1.69-1.50 (m; 4H; H-11b, 18, 23a, 32a), 1.48-1.37 (m; 2H; H-15b, 32b), 1.42 (s; 3H; H-31), 1.27-1.21 (m; 4H; H-13b, 27), 1.08 (d; $J=6.9$; 3H; H-29), 1.04 (d; $J=6.9$; 3H; H-36), 0.94 (d; $J=6.2$; 3H; H-35), 0.92 (d; $J=8.2$; 3H; H-30), 0.90 (d; $J= 8.7$; 3H; H-33), 0.89 (d; $J=7.0$; 3H; H-34).

¹³C-NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ = 213.17 (s, C-25), 177.51 (s, C-1), 136.93 (d, C-21), 128.09 (d, C-20), 108.54 (s, C-9), 89.81 (s, C-16), 89.12 (s, C-12), 83.47 (d, C-13), 82.24 (d, C-3), 76.51 (d, C-17), 71.03 (d, C-7), 68.40 (d, C-5), 58.13 (q, C-28), 45.40 (d, C-22), 41.12 (d, C-2), 40.35 (t, C-23), 39.24 (t, C-10), 36.51 (d, C-4), 36.23 (t, C-8), 34.76 (d, C-6), 34.75 (d, C-18), 33.82 (t, C-19), 33.11 (t, C-11), 30.51 (t, C-32), 29.88 (d, C-22), 29.79 (t, C-15), 28.16 (q, C-26), 27.94 (t, C-14), 25.17 (q, C-31), 21.84 (q, C-35), 16.18 (q, C-36), 15.16 (q, C-27), 13.51 (q, C-34), 10.77 (q, C-30), 10.62 (q, C-29), 8.00 (q, C-33).

IR: 3526.69 (w), 2959.40 (m), 2921.53 (s), 2851.55 (m), 1711.34 (s), 1458.65 (m), 1375.92 (m), 1263.12 (m), 1098.55 (s), 1041.54 (s), 974.70 (m), 944.72 (m), 869.02 (w), 728.36 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{25} = 9.8^\circ$ ($c=0.4$, CHCl₃).

6.3.28 Synthese der Carbonsäure **76**

Die Synthese erfolgte nach AAV 5.

Ansatzgröße: 24.5 mg (0.039 mmol). Säulenchromatographie: 2:1 EA/PE + 0.5 vol% AcOH.

Ausbeute: 22.3 mg (0.036 mmol, 92 %). Habitus: Farbloses Öl.

Präparative HPLC: Es wurde versucht die $\Delta^{20,21}$ -*cis/trans*-Isomere mittels präparativer HPLC zu trennen. Es wurden 10 mg Substanz in 1 ml des Eluenten (7:3 EA / Hexan + 0.5 % HCO₂H) gelöst. Die Trennung erfolgte mit einem *Agilent* 1260 Infinity HPLC-Anlage. Als Detektor diente ein *Agilent* 6120 Quadrupol Massendetektor. Als stationäre Phase diente eine *Hibar* Lichrospher 60 (250x25 mm) Normalphasensäule. Die Verbindung **76** eluierte nach 9.6021 min bei einem isokratischen Eluenten (7:3 EA / Hexan + 0.5 % HCO₂H) und einer Flussrate von 20 ml/min. Es war nicht möglich die $\Delta^{20,21}$ -Isomere zu trennen.

R_f: 0.45 (EA/PE 2:1 + 0.5 vol% AcOH).

HR-ESI-MS: Aldehyd-Intermediat: 629.411 ([M+Na]⁺, ber.: 629.4388; Abw.: 3.7 ppm).

Produkt: 645.4341 ([M+Na]⁺, ber.: 645.4337; Abw.: 0.6 ppm).

NMR Anmerkung: Verbindung lag als C-20/21 *cis-trans*-Gemisch vor (siehe Anmerkung in Kapitel 6.3.15, Seite 152).

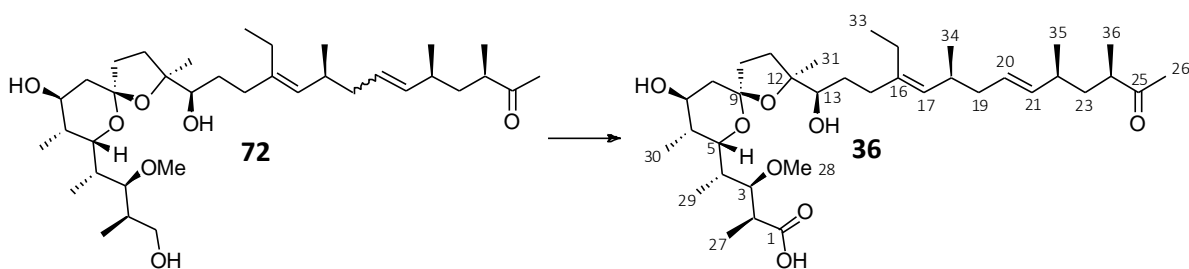
¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ = 5.32 (dt; *J*=14.4, 7.0; 1H; H-20), 5.14 (dd; *J*=15.2, 8.5; 0.92H; *trans*H-21), 5.06 (t; *J*=10.4; 0.08H; *cis*H-21), 4.91 (d; *J*=9.6; 1H; H-17), 4.75-4.05 (bs; 3H; -OH), 4.02 (dd; *J*=11.0, 0.6; 1H; H-5), 3.84-3.77 (m; 1H; H-7), 3.37 (s; 3H; H-28), 3.37-3.32 (m; 2H; H-3, 13), 2.64 (qd; *J*=7.3, 7.0; 1H; H-2), 2.49 (ddq; *J*=7.2, 7.2, 6.8; 1H; H-24), 2.41 (dqdd; *J*=9.8, 6.6, 6.4, 6.4; 1H; H-18), 2.27-2.20 (m; 1H; H-15a), 2.16-2.07 (m; 3H; H-4, 15b, 22), 2.11 (s; 3H; H-26), 2.03 (ddd; *J*=12.2, 8.5, 2.9; 1H; H-10a), 2.00-1.90 (m; 7H; H-6, 8a, 11a, 19, 32), 1.82 (dt; *J*=12.1, 9.6; 1H; H-10b), 1.74 (dt; *J*=11.2, 9.3; 1H; H-11b), 1.67 (d; *J*=14.1; 1H; H-8b), 1.60 (ddd; *J*=13.7, 9.7, 5.6; 1H; H-23a), 1.46-1.39 (m; 1H; H-14a), 1.38-1.31 (m; 4H; H-14b, 31), 1.24 (d; *J*=6.8; 3H; H-27), 1.21 (ddd; *J*=13.6, 8.4, 4.7; H-23b), 1.06 (d; *J*=6.8, 3H; H-29), 1.03 (d; *J*=6.8; 3H; H-36), 0.98 (t; *J*=7.4; 3H; H-33), 0.97 (d; *J*=6.8; 3H; H-35), 0.91 (d; *J*=7.2; 3H; H-30), 0.91 (d; *J*=6.8; 3H; H-34).

$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, CDCl_3) δ = 213.31 (s, C-25), 179.03 (s, C-1; bestimmt via HMBC), 139.26 (s, C-16), 136.46 (d, C-21), 130.32 (d, C-17), 128.25 (d, C-20), 107.29 (s, C-9), 89.49 (s, C-12), 81.62 (d, C-3), 77.25 (d, C-13, unter Lösungsmittelsignal, bestimmt via HSQC), 71.33 (d, C-7), 67.71 (d, C-5), 58.19 (q, C-28), 45.36 (d, C-24), 41.42 (d, C-2), 40.95 (t, C-19), 40.13 (t, C-10), 40.05 (t, C-23), 37.03 (d, C-4), 35.32 (d, C-22), 35.17 (d, C-6), 34.72 (t, C-8), 32.49 (d, C-18), 30.60 (t, C-11, 14), 29.55 (t, C-32), 28.14 (q, C-26), 27.86 (t, C-15), 25.58 (q, C-31), 21.91 (q, C-35), 21.31 (q, C-34), 16.03 (q, C-36), 14.69 (q, C-27), 13.15 (q, C-33), 11.50 (q, C-29), 10.84 (q, C-30).

IR: 3493.23 (m), 2961.39 (s), 2928.00 (s), 2876.35 (m), 1711.91 (s), 1550.67 (w), 1456.21 (m), 1373.89 (w), 1240.6 (w), 1213.92 (w), 1187.44 (w), 1099.70 (s), 1046.30 (s), 972.68 (m), 865.14 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{22} = +19.5^\circ$ ($c=0.4$, CHCl_3).

6.3.29 Synthese der Carbonsäure 36



Die Synthese erfolgte nach AAV 5. Hier wurden abweichend lediglich 1.2 Äq. BAIB in der TEMPO vermittelten Oxidation zum Aldehyd und 1.1 Äq. NaClO_2 in der folgenden *Pinnick*-Oxidation eingesetzt.

Ansatzgröße: 16.2 mg (0.027 mmol); Säulenchromatographie: 2:1 EA/PE + 0.5 vol% AcOH.

Ausbeute: 16.9 mg (0.026 mmol, 98 %); Habitus: farbloses Öl.

R_f: Aldehyd-Intermediat: 0.55 (2:1 EA/PE),
Produkt: 0.25 (2:1 PE/EA + 0.5 vol% AcOH).

HR-ESI-MS: Aldehyd-Intermediat: 629.4340 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber.: 629.4388; Abw.: 7.6 ppm),
Produkt: 645.4274 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber.: 645.4337; Abw.: 9.8 ppm),

$^1\text{H-NMR}$: (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 5.32 (dt; $J=14.7$, 7.3; 1H; H-20), 5.17 (dd; $J=15.3$, 8.3; 1H; H-21), 4.9 (d; $J=9.5$; 1H; H-17), 4.53 (bs; 1H; -OH an C-13), 3.97 (dd; $J=9.0$, 1.7; 1H; H-5), 3.69-3.57

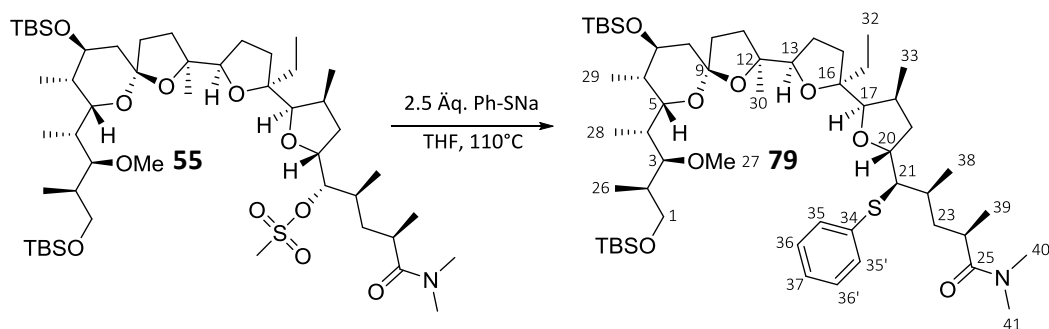
(m; 2H; H-3, 7), 3.24 (s; 3H; H-28), 3.12 (dd; $J=9.6, 1.9$; 1H; H-13), 2.19 (bs; 1H; -OH an C-7), 2.42 (tq; $J=7.7, 7.3$; 1H; H-24), 2.40-2.33 (m; 2H; H-2, 18), 2.18 (ddd; $J=14.1, 9.5, 4.2$; 1H; H-15a), 2.06 (s; 3H; H-26), 2.08-1.83 (m; 10H; H-4, 8a, 10a, 11a, 15b, 19, 22, 32), 1.75-1.67 (m; 2H; H-6, 10b), 1.60 (td; $J=11.6, 8.0$; 1H; H-11b), 1.58-1.51 (m; 3H; H-8b, 14a, 23a); 1.18 (s; 3H; H-31), 1.12 (ddd; $J=13.5, 8.2, 5.4$; 1H; H-23b), 1.05 (d; $J=6.8$; 3H; H-27), 0.94 (d; $J=7.0$; H-36), 0.94-0.90 (m; 9H; H-29, 33, 35), 0.88 (d; $J=6.6$; 3H; H-34), 0.84 (d; $J=7.0$; 3H; H-30).

$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, DMSO) $\delta = 211.72$ (s, C-25), 177.27 (s, C-1, bestimmt mittels HMBC) 139.03 (s, C-16), 136.24 (d, C-21), 129.67 (d, C-17), 127.51 (d, C-20), 106.37 (s, C-9), 87.95 (s, C-12), 80.63 (d, C-3), 73.71 (d, C-13), 69.76 (d, C-7), 67.64 (d, C-5), 57.50 (q, C-28), 44.24 (d, C-24), 40.33 (t, C-19), 40.06 (d, C-2), 39.31 (t, C-23), 38.67 (t, C-10), 36.32 (d, C-4), 35.72 (d, C-6), 34.95 (t, C-8), 34.48 (d, C-22), 32.71 (t, C-15), 32.07 (d, C-18), 31.73 (t, C-11), 29.30 (t, C-14), 27.88 (q, C-26), 23.03 (t, C-32), 22.89 (q, C-31), 21.41 (q, C-35), 21.19 (q, C-34), 15.63 (q, C-36), 13.40 (q, C-33), 12.49 (q, C-29), 11.52 (q, C-27), 10.83 (q, C-30).

IR: 3469.62 (w), 2961.82 (m), 2924.02 (m), 2851.37 (m), 1711.32 (m), 1454.27 (m), 1375.45 (s), 1128.83 (s), 1101.30 (s), 1046.74 (s), 973.19 (m), 619.08 (m).

Drehwert: $\alpha_{589}^{20} = +13.8^\circ$ ($c=0.2$, CHCl_3).

6.3.30 Synthese des Phenylthioethers 79



Darstellung des Natriumthiophenolats: Es wurden 120 mg (3 mmol, 1 Äq. Natriumhydroxid in 5 ml Ethanol suspendiert. Unter Rühren wurden 306 μ l (3 mmol, 1 Äq.) Thiophenol hinzugegeben. Es wurde für eine halbe Stunde gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene farblose Salz wurde direkt in der unten beschriebenen Reaktion eingesetzt.

Es wurden 335.7 mg (0.34 mmol, 1 Äq.) des Mesylats **55** und 113.6 mg (0.86 mmol, 2.5 Äq.) frisch dargestelltes Natriumthiophenolat, in einem Schraubgefäß, in 10 ml THF gelöst. Das Gefäß wurde verschlossen und es wurde für 3 Stunden bei 110 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktionslösung mit 10 ml Wasser versetzt. Es wurde dreimal mit 10 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, 2.5:1 PE/EA).

Ausbeute: 204.8 mg (0.21 mmol, 61 %);

Habitus: Farbloses Öl.

R_f: 0.64 (EA/PE 1:1).

HR-ESI-MS: 1012.6526 ($[M+Na]^+$, ber.: 1012.6522; Abw.: 0,4 ppm).

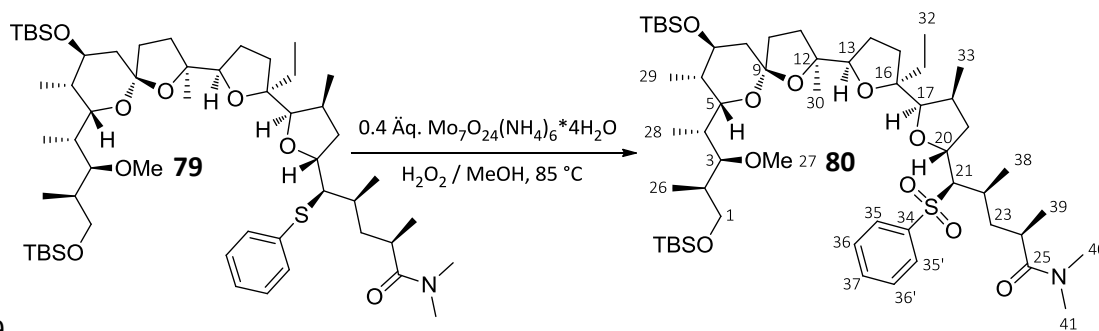
¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ = 7.40 (d; $J=7.7$; 2H; H-35), 7.21 (t; $J=7.4$; 2H; H-36), 7.11 (t; $J=7.2$; 1H; H-37), 4.34-4.30 (m; 1H; H-20), 4.18 (d; $J=9.9$; 1H; H-5), 4.05 (d; $J=4.1$; 1H; H-17), 3.74-3.69 (m; 1H; H-7), 3.65 (dd; $J=9.8, 5.8$; 1H; H-13), 3.47 (t; $J=9.3$; 1H; H-1a), 3.43 (d; $J=5.7$; 1H; H-3), 3.32 (s; 3H; H-27), 3.31-3.27 (m; 1H; H-1b), 3.12 (bs; 1H; H-21), 2.89 (s; 3H; H-40), 2.84 (s; 3H; H-41), 2.66 (qdd; $J=6.5, 6.2, 6.2$; 1H; H-24), 2.29-2.22 (m; 1H; H-18), 2.21-2.13 (m; 2H; H-11a, 19a), 2.12-1.96 (m; 3H; H-4, 15a, 10a), 1.91-1.81 (m; 4H; H-2, 8a, 10b, 22, 23a), 1.76-1.68 (m; 3H; H-6, 14a, 19b), 1.65-1.42 (m; 6H; H-8b, 11b, 14b, 15b, 31), 1.40-1.32 (m; 1H; H-23b), 1.16 (s, 3H; H-

30), 1.03 (d; $J=6.2$; 3H; H-38), 1.01 (d; $J=4.5$; 3H; H-39), 0.99 (d; $J=5.0$; 3H; H-28), 0.95 (d, $J=6.9$, 3H; H-33), 0.91 (t; 3H; $J=7.3$; H-32), 0.89 (s; 9H; TBS), 0.89-0.85 (m; 12H; H-29, TBS), 0.82 (d; $J=6.8$; 3H; H-26), 0.04 (s; 3H; TBS), 0.03 (s; 3H; TBS), 0.02 (s; 3H; TBS), -0.01 (s; 3H; TBS).

$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, CDCl_3) δ = 176.49 (s, C-25), 139.35 (s, C-34), 130.20 (d, C-35), 128.84 (d, C-36), 125.64 (d, C-37), 106.09 (s, C-9), 87.30 (s, C-12), 86.91 (d, C-17), 86.18 (s, C-16), 83.88 (d, C-13), 79.72 (d, C-20), 78.08 (d, C-3), 71.16 (d, C-7), 68.54 (d, C-5), 66.25 (t, C-1), 61.80 (d, C-21), 57.55 (q, C-27), 41.48 (t, C-10), 40.00 (t, C-19), 39.63 (t, C-23), 37.06 (q, C-41), 36.58 (d, C-2/22), 36.52 (d, C-2/22), 36.16 (d, C-6; t, C-8), 35.75 (q, C-40), 35.18 (d, C-4; t, C-18), 32.96 (d, C-24), 31.65 (t, C-15), 30.93 (t, C-11), 30.03 (t, C-31), 29.60 (t, C-14), 26.05 (q, TBS), 25.95 (q, TBS), 25.16 (q, C-30), 18.33 (s, TBS), 18.09 (s, TBS), 17.99 (q, C-39), 16.28 (q, C-38), 16.17 (q, C-33), 12.97 (q, C-28), 11.47 (q, C-26), 10.78 (q, C-29), 8.43 (q, C-32), -4.25 (q, TBS), -4.91 (q, TBS), -5.38 (q, TBS), -5.41 (q, TBS).

IR: 2957.73 (s), 2928.67 (s), 2881.12 (m), 2856.43 (s), 1650.31 (m), 1584.91 (m), 1385.10 (m), 1250.85 (m), 1118.31 (m), 1088.22 (s), 1006.26 (m), 836.55 (s), 773.92 (s), 735.31 (m), 690.47 (w), 666.55 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{22} = +16.5^\circ$ ($c=1.9$, CHCl_3).

6.3.31 Synthese des Sulfons **80**


79

Es wurden 12.4 mg (0.01 mmol, 0.4 Äq.) Ammoniumheptamolybdat-Tetrahydrat in 150 μ l 30 %iger wässriger Wasserstoffperoxid-Lösung gelöst. Diese Lösung wurde unter Rühren bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 24.8 mg (0.025 mmol, 1 Äq.) des Thioethers **79**, gelöst in 1 ml Methanol, gegeben. Anschließend wurde auf 85 °C erhitzt und für 2 Stunden gerührt. Nachdem mittels DC vollständiger Umsatz beobachtet werden konnte, wurde die Reaktionslösung mit 2 ml wässriger Natriumthiosulfatlösung versetzt und unter Rühren auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Folgend wurde dreimal mit 3 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde weiter mittel Säulenchromatographie (Kieselgel, 2:1 PE/EA) gereinigt.

Ausbeute: 18.1 mg (0,018 mmol, 81 %);

Habitus: Farbloses Öl.

R_f : 0.21 (PE/EA 2:1).

HR-ESI-MS: 1044.6434 ($[M+Na]^+$, ber.: 1044.6420; Abw.: 1.3 ppm).

1H -NMR: (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.87 (d; $J=7.2$; 2H; H-35), 7.52 (t; $J=7.5$; 1H; H-37), 7.29 (t; $J=7.6$; 2H; H-36), 4.51 (td; $J=8.2$, 6.9; 1H; H-20), 4.15 (dd; $J=9.7$, 1.5; 1H; H-5), 3.71-3.68 (m; 1H; H-7), 3.59 (dd; $J=10.7$, 5.0; 1H; H-13), 3.46 (t; $J=9.4$; 1H; H-1a), 3.42 (dd; $J=5.9$, 1.2; 1H; H-3), 3.31 (s; 3H; H-27), 3.29 (dd; $J=9.4$, 5.4; 1H; H-1b), 3.25 (dd; $J=9.1$, 1.4; 1H; H-21), 3.11 (d; $J=5.7$; 1H; H-17), 3.10 (s; 3H; H-41), 2.95 (s; 3H; H-40), 2.90-2.85 (m; 1H; H-24), 2.26-2.16 (m; 2H; H-10a, 18), 2.12-2.04 (m; 1H; H-4), 2.01-1.94 (m; 1H; H-10b), 1.88-1.63 (m; 10H; H-2, 6, 8a, 11, 19, 22, 23), 1.60-1.35 (m; 4H; H-8b, 14a, 15a, 31), 1.28 (d; $J=7.2$; 3H; H-38), 1.16-1.12 (m; 4H; H-14b, 39), 1.10 (s; 3H; H-30), 1.01 (d; $J=7.2$; H-33), 0.99 (d; $J=7.2$; 3H; H-28), 0.89 (s; 9H; TBS), 0.88 (s; 9H; TBS), 0.86 (d; $J=7.0$; 3H; H-29), 0.82 (d; $J=6.6$; 3H; H-26); 0.80 (t; $J=7.2$; H-32).

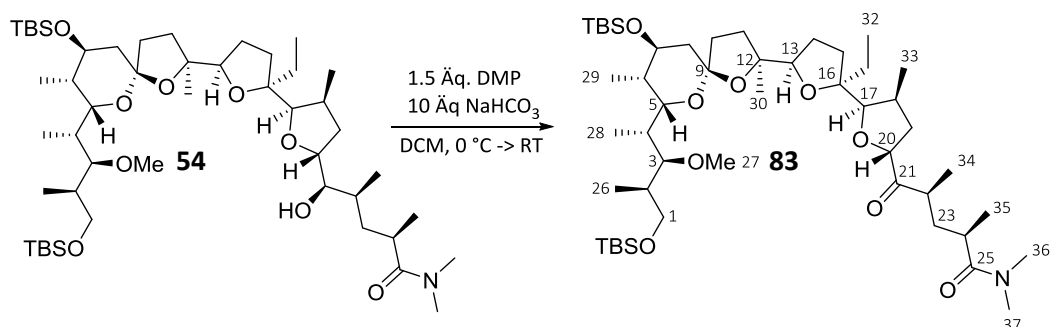
^{13}C -NMR: (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 176.07 (s, C-49), 143.90 (s, C-34), 132.47 (d, C-37), 128.54 (d, C-36), 128.22 (d, C-35), 105.90 (s, C-9), 86.61 (s, C-12), 85.92 (d, C-13/17), 85.88 (d, C-13/17),

85.72 (s, C-16), 77.98 (t, C-3), 76.00 (d, C-20), 74.39 (d, C-21), 70.94 (d, C-7), 68.62 (d, C-5), 66.17 (t, C-1), 57.60 (q, C-27), 41.03 (t, C-10), 40.64 (t, C-23), 39.33 (t, C-19), 37.32 (q, C-41), 36.59 (d, C-2), 36.12 (d, C-6; t, C-8), 35.88 (q, C-40), 35.74 (d, C-18), 35.18 (d, C-4), 34.31 (d, C-24), 34.02 (t, C-15), 32.26 (d, C-22), 31.25 (t, C-11), 27.64 (t, C-14, -21), 26.05 (q, TBS), 25.94 (q, TBS), 24.83 (q, C-30), 18.32 (s, TBS), 18.17 (q, C-39), 18.04 (q, TBS), 15.99 (q, C-33), 15.79 (q, C-38), 12.97 (q, C-28), 11.40 (q, C-26), 10.76 (q, C-29), 7.74 (q, C-32), -4.21 (q, TBS), -4.95 (q, TBS), -5.38 (q, TBS), -5.42 (q, TBS).

IR: 2956.19 (s), 2926.85 (s), 2855.50 (m), 1727.33 (m), 1643.34 (m), 1463.10 (m), 1251.74 (m), 1144.32 (m), 1083.21 (s), 836.81 (s), 774.55 (m), 725.92 (m).

Drehwert: $\alpha_{589}^{20} = +6.6^\circ$ ($c = 0.8$, CHCl_3).

6.3.32 Synthese des Ketons **83**



Es wurden 44.9 mg (0.05 mmol, 1 Äq.) des Amides **54** zusammen mit 42 mg (0.5 mmol, 10 Äq.) NaHCO_3 in 1 ml DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Danach wurden 31.8 mg (0.075 mmol, 1.5 Äq.) *Dess-Martin-Periodinan* hinzugegeben. Es wurde für 20 min bei 0°C gerührt, dann wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 40 min gerührt. Nachdem mittels DC ein kompletter Umsatz festgestellt wurde, wurde die Reaktionslösung mit 2 ml wässriger Natriumthiosulfat-Lösung versetzt und dreimal mit 3 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, 1:1 PE/EA) gereinigt.

Ausbeute: 42.6 mg (0.048 mmol, 95 %);

Habitus: Farbloses Öl.

R_f : 0.76 (EA/PE 2:1).

HR-ESI-MS: 918.6308 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber.: 918.6281; Abw.: 2.9 ppm).

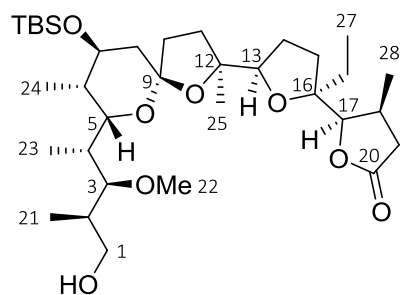
¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ = 4.50 (t, *J*=8.4; 1H; H-20), 4.18 (d; *J*=9.8; 1H; H-5), 3.95 (d; *J*=4.0; 1H; H-17), 3.71 (s; 1H; H-7), 3.68 (dd; *J*=9.4, 6.1; 1H; H-13), 3.46 (t; *J*=9.3; 1H; H-1a), 3.42 (d; *J*=5.6; 1H; H-3), 3.31 (s; 3H; H-27), 3.28 (dd; *J*=9.6, 5.6; 1H; H-1b), 3.13 (qt, *J*=6.9, 6.8; 1H; H-22), 3.05 (s; 3H; H37), 2.93 (s; 3H; H-36), 2.64 (qt; *J*=6.8, 6.7; 1H; H-24), 2.34-2.25 (m; 1H; H-18), 2.16-2.00 (m; 5H; H-4, 11a, 15a, 19a, 23a), 1.96-1.74 (m; 5H; H-2, 10, 14a, 19b), 1.72-1.47 (m; 7H; H-8, 11b, 15b, 14b, 31), 1.34 (dt; *J*=13.6, 6.8; 1H; H-23b), 1.21 (s; 3H; H-30), 1.06 (d; *J*=6.7; 3H; H-35), 1.04 (d; *J*=7.0; 3H; H-34), 1.00 (d; *J*=6.9; 3H; H-28), 0.96 (d; *J*=6.9; 3H; H-33), 0.91 (t; *J*=7.8; 3H; H-32), 0.88 (s; 9H; TBS), 0.88-0.84 (m; 12H; H-29, TBS), 0.81 (d; *J*=6.7; 3H; H-26), 0.03 (s; 3H, TBS), 0.02 (s; 3H; TBS), 0.01 (s; 3H; TBS), -0.01 (s; 3H; TBS).

¹³C-NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ = 217.26 (s, C-21), 176.13 (s, C-25), 106.02 (s, C-9), 87.11 (s, C-12), 87.01 (d, C-17), 85.99 (s, C-16), 83.58 (d, C-13), 81.07 (d, C-20), 78.06 (d, C-3), 71.07 (d, C-7), 68.60 (d, C-5), 66.20 (t, C-1), 57.59 (q, C-27), 41.12 (t, C-10), 39.53 (d, C-22), 37.84 (t, C-19), 37.21 (q, C-37), 36.60 (t, C-23), 36.53 (d, C-2), 36.20 (d, C-6), 36.15 (t, C-8), 35.82 (q, C-36), 35.19 (d, C-4/18), 35.16 (d, C-4/18), 33.13 (d, C-24), 31.55 (t, C-15), 30.97 (t, C-11), 30.07 (t, C-31), 29.37 (t, C-14), 26.04 (q, TBS), 25.92 (q, TBS), 24.98 (q, C-30), 18.31 (s, TBS), 18.07 (s, TBS), 17.34 (q, C-34), 17.24 (q, C-35), 15.72 (q, C-33), 12.99 (q, C-28), 11.42 (q, C-26), 10.76 (q, C-29), 8.37 (q, C-32), -4.31 (q, TBS), -4.91 (q, TBS), -5.39 (q, TBS), -5.43 (q, TBS).

IR: 2957.79 (s), 2927.98 (s), 2882.02 (w), 2856.43 (s), 1708.84 (w), 1650.99 (m), 1463.46 (m), 1251.21 (m), 1091.04 (s), 978.72 (m), 836.62 (s), 774.22 (s), 666.60 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{24} = +23.8^\circ$ (*c*=2.1, CHCl₃).

6.3.33 Nebenprodukt Lacton 84



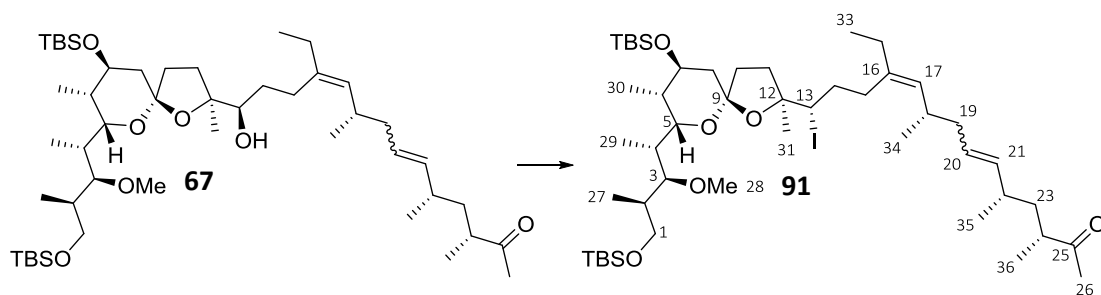
Habitus: Farbloses Öl.

HR-ESI-MS: 649.4109 ($[M+Na]^+$, ber.: 649.4106 Abw.: 0.5 ppm).

$^1\text{H-NMR}$: (600 MHz, CDCl_3) δ = 4.42 (d; $J=5.2$; 1H; H-17), 4.09-4.00 (m; 2H; H-5, -OH), 3.74-3.69 (m; 2H; H-7, 13), 3.47 (t; $J=9.3$; 1H; H-1a), 3.44 (dd, $J=5.3, 1.3$; 1H; H-3), 3.36-3.33 (m; 4H; H-1b, 22), 2.74 (dd; $J=16.8, 7.5$; 1H; H-19a), 2.63-2.56 (m; 1H; H-18), 2.20 (dd; $J=16.8, 1.9$; 1H; H-19b), 2.15-2.02 (m; 3H; H-4, 11), 2.02-1.93 (m; 3H; H-6, 8a, 10a), 1.93-1.87 (m; 1H; H-10b), 1.85 (dt; $J=8.8, 5.6$; 1H; H-14a), 1.83-1.65 (m; 5H; H-2, 8b, 14b, 15), 1.63-1.55 (m; 2H; H-26), 1.30 (s; 3H; H-25), 1.06 (d; $J=7.1$; 3H; H-28), 1.01 (d; $J=6.9$; 3H; H-23), 0.96 (t; $J=7.4$; 3H; H-27), 0.91-0.88 (m; 12H; H-24, TBS), 0.85 (d; $J=6.9$; 3H; H-21), 0.05 (s; 6H; TBS).

$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, CDCl_3) δ = 176.83 (s, C-20), 107.66 (s, C-9), 87.96 (s, C-12), 86.62 (d, C-17), 85.41 (s, C-16), 83.65 (d, C-13), 78.49 (d, C-3), 71.53 (d, C-7), 69.10 (d, C-5), 66.48 (t, C-1), 58.00 (q, C-22), 39.67 (t, C-10), 39.13 (t, C-19), 36.92 (d, C-2), 35.77 (d, C-4), 35.42 (d, C-6), 34.97 (t, C-8), 32.74 (d, C-18), 31.33 (t, C-11), 31.21 (t, C-15), 28.86 (t, C-26), 28.45 (t, C-14), 26.06 (q, TBS), 24.84 (q, C-25), 18.37 (s, TBS), 15.51 (q, C-28), 12.82 (q, C-23), 11.59 (q, C-21), 11.15 (q, C-24), 7.95 (q, C-27), -5.30 (q, TBS), -5.38 (q, TBS).

6.3.34 Synthese des Iodides 91



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben wurden 125.6 mg (0.15 mmol, 1 Äq.) des Alkohols **67** in 3 ml absolutem Pyridin (0.05 M) gelöst. Es wurde für fünf Minuten trockener Stickstoff durch die Lösung geleitet, bevor auf 0 °C gekühlt wurde und 55 µl (0.3 mmol, 2 Äq.) Diphenylphosphanchlorid hinzugegeben wurden. Nach 30 min wurde mittels DC der komplette Umsatz des Eduktes zum Diphenylphosphinit festgestellt. Es wurde auf -20 °C gekühlt und danach eine 0.5M Lösung von Iod in abs. Pyridin hinzugefroren, bis keine Entfärbung der Lösung mehr zu beobachten war (ca. 300 µl, 0.15 mmol, 1 Äq.). Es wurde für weitere fünf Minuten gerührt und dann die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, sowie einigen Tropfen Natriumthiosulfat Lösung versetzt. Der entstandene farblose Feststoff wurde abdekantiert und dieser zweimal mit Ethylacetat gewaschen. Danach wurde die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, 15:1 PE/EA) gereinigt.

Ausbeute: 93 mg (0.0098 mmol, 65 %).

Habitus: Gelbes Öl.

R_f: 0.58, Diphenylphosphinit;
0.74, Produkt (jeweils 10:1 PE/EA).

HR-ESI-MS: 969.5261 ([M+Na]⁺, ber.: 969.5291; Abw.: 3.1 ppm).

NMR Anmerkung: Verbindung lag als C-20/21 *cis-trans*-Gemisch vor (siehe Anmerkung in Kapitel 6.3.15, Seite 152).

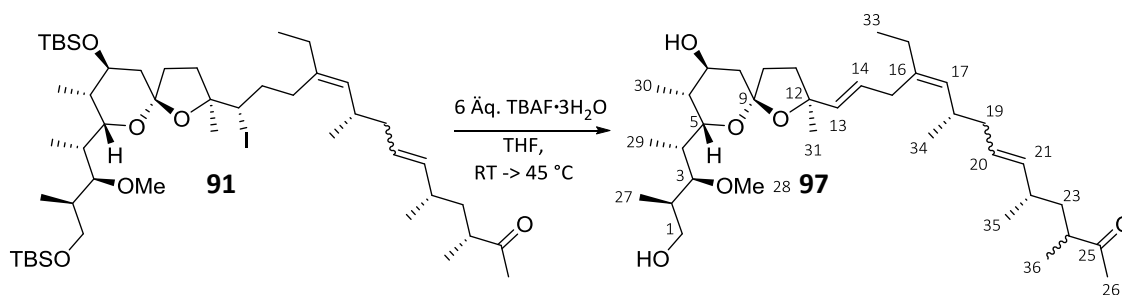
¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ = 5.34 (dt; *J*=14.7, 7.0, 1H; H-20), 5.15 (dd; *J*=15.2, 8.4; 0.92H; *trans*H-21), 5.06 (t; *J*=10.4; 0.08H; *cis*H-21), 4.93 (d; *J*=9.7; 1H; H-17), 4.15 (dd; *J*=9.2, 1.6; 1H; H-5), 3.94 (dd; *J*=11.3, 1.7; 1H; H-13), 3.71-3.68 (m; 1H; H-7), 3.47 (t; *J*=9.3, 1H; H-1a), 3.41 (dd; *J*=6.1, 1.1; 1H; H-3), 3.33 (s; 3H; H-28), 3.32-3.29 (m; 1H; H-1b), 2.58-2.52 (m; 1H; H-18), 2.52-2.46 (m; 1H; H-24), 2.27 (ddd; *J*=13.4, 9.5, 3.9; 1H; H-15a), 2.18-2.11 (m; 3H; H-11a, 15b, 22), 2.10 (s; 3H; H-26), 2.09-2.03 (m; 1H; H-4), 1.99-1.79 (m; 10H; H-2, 8a, 10, 11b, 14a, 19, 32), 1.74-

1.65 (m; 3H; H-6, 8b, 14b), 1.64-1.55 (m; 1H; H-23a), 1.55 (s, 3H; H-31), 1.22 (ddd; $J=13.6$, 8.6, 5.1; 1H; H-23b), 1.03 (d; $J=6.9$; 3H; H-36), 0.99-0.96 (m; 9H; H-29, 33, 35), 0.92 (d; $J=6.6$; 3H; H-34), 0.90-0.86 (m; 21H; H-30, 2xTBS), 0.80 (d; $J=6.8$; 3H; H-27), 0.04 (s; 3H; TBS), 0.03 (s; 3H; TBS), 0.02 (s; 3H; TBS), 0.01 (s; 3H; TBS).

$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, CDCl_3) δ = 213.06 (s, C-25), 137.91 (s, C-16), 136.38 (d, C-21), 131.07 (d, C-17), 128.31 (d, C-20), 106.92 (s, C-9), 87.03 (s, C-12), 78.26 (d, C-3), 70.83 (d, C-7), 68.85 (d, C-5), 66.14 (t, C-1), 57.87 (q, C-28), 50.77 (d, C-13), 45.29 (d, C-24), 40.99 (t, C-19), 40.53 (t, C-10), 40.04 (t, C-23), 36.77 (d, C-2), 36.50 (d, C-6), 36.36 (t, C-8), 35.89 (t, C-11), 35.52 (d, C-4), 35.21 (d, C-22), 33.65 (t, C-14), 32.56 (d, C-18), 31.45 (t, C-15), 29.14 (t, C-32), 28.18 (q, C-26), 26.08 (q, TBS), 26.04 (q, TBS), 25.92 (q, C-31), 21.89 (q, C-35), 21.37 (q, C-34), 18.35 (s, TBS), 18.07 (s, TBS), 15.97 (q, C-36), 13.09 (q, C-33), 13.00 (q, C-29), 11.24 (q, C-27), 10.97 (q, C-30), -4.17 (q, TBS), -4.93 (q, TBS), -5.34 (q, TBS), -5.38 (q, TBS).

IR: 2956.35 (m), 2927.39 (m), 2856.79 (m), 1714.93 (m), 1460.88 (m), 1375.73 (w), 1361.50 (w), 1251.45 (m), 1251.45 (m), 1090.46 (s), 974.24 (m), 835.76 (s), 773.95 (s).

Drehwert: $\alpha_{589}^{21} = +7.9^\circ$ ($c=3.0$, CHCl_3)

6.3.35 Synthese des Triens **97**

Es wurden 39.3 mg (0.041 mmol, 1 Äq.) des Iodides **91** in 4 ml abs. THF vorgelegt. Unter Rühren bei Raumtemperatur wurden 77.6 mg (0.246 mmol, 6 Äq.) TBAF·3H₂O zur Lösung hinzugegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgefäß verschlossen und auf 45 °C erhitzt. Nach drei Stunden konnte mittels DC ein kompletter Umsatz des Eduktes beobachtet werden. Die Reaktionslösung wurde mit 5 ml wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und dreimal mit 5 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, 1:1 PE/EA) gereinigt.

Ausbeute: 19.7 mg (0.033 mmol, 80 %);

Habitus: Farbloses Öl.

R_f: 0.56 (PE/EA 1:1).

HR-ESI-MS: 613.4450 ([M+Na]⁺, ber.: 613.4439; Abw.: 1.8 ppm).

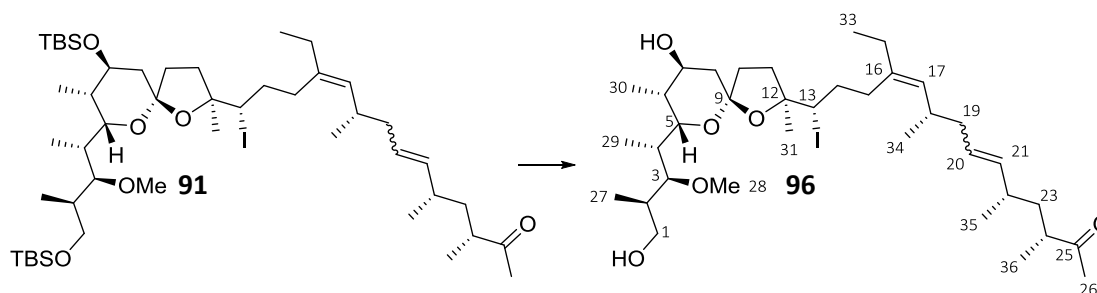
NMR-Anmerkung: Es lag ein Gemisch beider C-24-Isomere vor. Es war mit Hilfe von 2D-Methoden möglich für alle Molekülpositionen sowohl im ¹³C als auch im ¹H-Spektrum die Signale beider Isomere der Struktur zuzuordnen. Hier konnte allerdings keine Aussage getroffen werden, welches der Signale zu welchem Diastereomer gehörte. Daher wird folgend das jeweils weiter Hochfeld-verschobene Signal für das gleiche Proton oder Kohlenstoffatom mit dem Zusatz „*dia*“ gekennzeichnet. Dies bedeutet aber nicht, dass alle Signale mit dieser Kennzeichnung zum selben Diastereomer gehören.

¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ = 5.50-5.39 (m; 2H; H-13, 14), 5.36-5.25 (m; 1H; H-20), 5.21-5.05 (m; 1H; H-21), 4.97 (d; *J*=9.5; 0.5H; H-17), 4.95 (d; *J*=9.5; 0.5H; *dia*H-17), 4.12 (d; *J*=9.4; 1H; -OH an C-7), 4.06 (dd; *J*=10.0, 1.7; 1H; H-5), 3.81-3.75 (m; 1H; H-7), 3.61 (dd; *J*=10.7, 4.5; 1H; H-1a), 3.53 (dd; *J*=10.5, 6.7; 1H; H-1b), 3.40 (dd; *J*=4.9, 2.1; 1H; H-3), 3.36 (s; 3H; H-28), 2.82-2.76 (m; 1H; H-15a), 2.64 (dd; *J*=14.9, 6.2; 1H; H-15b), 2.61-2.55 (m; 0.5H; H-24), 2.52-2.46 (m; 0.5H; *dia*H-24), 2.43-2.33 (m; 1H; H-18), 2.21-2.14 (m; 1.5H; H-4, 22), 2.13-2.09 (m; 3.5H; H-26, *dia*H-22), 2.04 (dd; *J*=14.0, 3.4; 1H; H-8a), 2.02-1.90 (m; 6H; H-10a, 11a, 19, 32), 1.88-1.82 (m; 1H; H-6), 1.82-

1.71 (m; 3H; H-2, 10b, 11b), 1.70-1.63 (m; 1.5H; H-8b, 23a), 1.60 (ddd; $J=13.6, 9.7, 5.4$; 0.5H; *dia*H-23a), 1.40 (s; 3H; H-31), 1.25-1.13 (m; 1H; H-23b, *dia*H-23b), 1.05 (d; $J=7.5$; 1.5H; H-36), 1.03 (d; $J=7.0$; 1.5H; *dia*H-36), 1.01 (d; $J=6.8$; 3H; H-29), 0.99 (d; $J=6.8$; 3H; H-27), 0.98-0.93 (m; 6H; H-33, 35), 0.92 (d; $J=7.2$; 3H; H-30). 0.90 (d; $J=6.8$; 3H; H-34).

$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 213.26$ (s, C-25), 213.14 (s, *dia*C-25), 137.27 (s, C-16), 137.26 (s, *dia*C-16), 137.12 (d, C-21), 136.53 (d, *dia*C-21), 136.01 (d, C-13), 130.84 (d, C-17), 130.79 (d, C-20), 128.17 (d, *dia*C-20), 127.79 (d, C-4), 125.48 (d, C-14), 125.47 (d, *dia*C-14), 107.29 (s, C-9), 85.91 (s, C-12), 81.18 (d, C-3), 71.52 (d, C-7), 68.58 (d, C-5), 68.15 (d, C-1), 57.49 (q, C-28), 45.32 (d, C-24), 45.00 (d, *dia*C-24), 40.80 (t, C-19), 40.77 (t, *dia*C-19), 40.46 (t, C-23), 40.02 (t, *dia*C-23), 39.82 (t; .32), 38.29 (t, C-10), 36.73 (d, C-2), 35.91 (d, C-6), 35.84 (t, C-11), 35.42 (d, C-4), 35.29 (d, C-22), 35.27 (d, *dia*C-22), 35.01 (t, C-8), 33.51 (t, C-15), 32.59 (d, C-18), 32.57 (d, *dia*C-18), 28.73 (q, C-26), 28.60 (q, C-31), 28.15 (q, *dia*C-26), 21.89 (q, C-35), 21.47 (q, *dia*C-35), 21.04 (q, C-34), 21.02 (q, *dia*C-34), 17.38 (q, C-36), 15.98 (q, *dia*C-36), 13.02 (q, C-33), 12.25 (q, C-27), 12.20 (q, C-29), 11.03 (q, C-30).

6.3.36 Synthese des Diols 96



Die Synthese erfolgte nach AAV 4.

Ansatzgröße: 246.6 mg (0.256 mmol);

Säulenchromatographie: 1:1 EA/PE.

Ausbeute: 143.9 mg (0.200 mmol, 78 %);

Habitus: Farbloses Öl.

R_f : 0.44 (2:1 PE/EA).

HR-ESI-MS: 741.3579 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber.: 741.3562; Abw: 2.3 ppm).

NMR Anmerkung: Verbindung lag als C-20/21 *cis-trans*-Gemisch vor (siehe Anmerkung in Kapitel 6.3.15, Seite 152).

$^1\text{H-NMR}$: (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.33$ (dt; $J=14.2, 7.0$; 1H; H-20), 5.16 (dd; $J=15.2, 8.2$; 0.92H; *trans*H-34), 5.06 (t; $J=10.4$; 0.08H; *cis*H-34), 4.96 (d; $J=9.8$; 1H; H-17), 4.00 (d; $J=9.8$; 1H; H-5), 3.91 (dd; $J=11.2, 1.1$; H-13), 3.78-3.72 (m; 1H; H-7), 3.69 (bs, 1H; -OH), 3.61-3.49 (m; 2H; H-1), 3.41-3.37 (m; 1H; H-3), 3.36 (s; 3H; H-28), 2.54-2.45 (m; 2H; H-18, 24), 2.30-2.23 (m; 2H; H-11a,

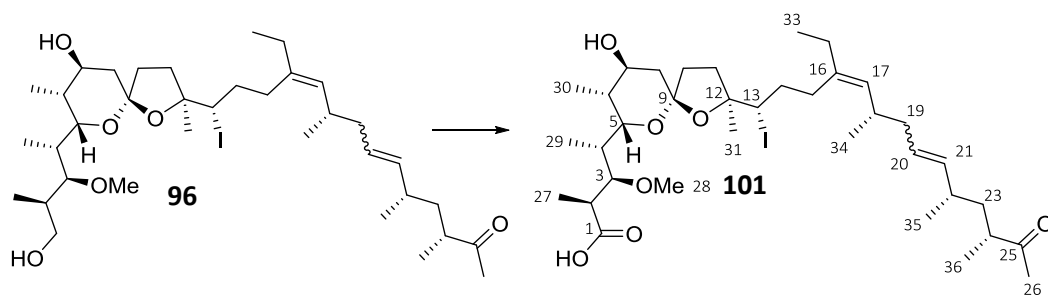
15a), 2.19-2.09 (m, 3H; H-4, 15b, 22), 2.10 (s; 3H; H-26), 2.08-1.88 (m; 8H; H-8, a 10, 11b, 19, 32), 1.88-1.81 (m; 2H; H-6, 14a), 1.81-1.74 (m; 2H; H-2, 14b), 1.71 (dd; $J=1.8, 14.3$; 1H; H-8b), 1.62-1.58 (m; 1H; H-23a), 1.57 (s; 3H; H-31), 1.26-1.18 (m; 1H; H-23b), 1.03 (d; $J=6.9$; 3H; H-36), 1.00 (d; $J=7.0$; 3H; H-29), 1.00-0.95 (m; 9H; H-27, 35, 36), 0.93 (d, $J=6.6$, 3H; H-34), 0.91 (d; $J=6.9$; 3H; H-30).

$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, CDCl_3) δ = 213.10 (s, C-25), 137.53 (s, C-16), 136.46 (d, C-21), 131.63 (d, C-17), 128.20 (d, C-20), 108.31 (s, C-9), 88.30 (s, C-12), 80.97 (d, C-3), 71.21 (d, C-7), 69.07 (d, C-5), 67.95 (t, C-1), 57.65 (q, C-28), 47.17 (d, C-13), 45.29 (d, C-24), 40.92 (t, C-19), 40.03 (d, C-23), 39.07 (t, C-10), 36.79 (d, C-2), 35.91 (d, C-6), 35.69 (t, C-11), 35.57 (d, C-4), 35.35 (t, C-8), 35.20 (d, C-22), 34.04 (t, C-14), 32.71 (d, C-18), 30.88 (t, C-15), 29.32 (t, C-32), 28.17 (q, C-26), 24.93 (q, C-31), 21.87 (q, C-35), 21.45 (q, C-34), 15.98 (q, C-36), 13.07 (q, C-33), 12.32 (q, C-29), 12.16 (q, C-27), 11.02 (q, C-30).

IR: 3461.02 (w), 2960.99 (m), 2924.52 (m), 2874.58 (w), 1709.97 (m), 1454.88 (m), 1376.29 (m), 1320.60 (m), 1236.27 (w), 1126.58 (s), 1092.61 (s), 969.63 (s), 943.87 (m), 859.61 (m), 754.99 (w).

Drehwert: $\alpha_{589}^{23} = +2.5^\circ$ ($c=4.1$, CHCl_3).

6.3.37 Synthese der Carbonsäure 101



Die Synthese erfolgte nach AAV 5.

Ansatzgröße: 22.3 mg (0.031 mmol); Säulenchromatographie: 3:1 PE/EA + 0.5 vol% AcOH.

Ausbeute: 20.9 mg (0.029 mmol, 94 %); Habitus: Farbloses Öl.

R_f: 0.40 (PE/EA 2:1 + 0.5 vol% AcOH).

HR-ESI-MS: Aldehyd-Intermediat: 739.3403 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber.: 739.3405; Abw.: 0.3 ppm).

Produkt: 755.3360 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber.: 755.3354; Abw.: 0.8 ppm).

NMR Anmerkung: Verbindung lag als C-20/21 *cis-trans*-Gemisch vor (siehe Anmerkung in Kapitel 6.3.15, Seite 152).

¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ = 5.33 (dt; *J*=14.6, 7.0; 1H; H-20), 5.15 (dd; *J*=15.2, 8.5; 0.86H; *trans*H-33), 5.07 (t; *J*=10.4; 0.14H; *cis*H-33), 4.95 (d; *J*=9.7; 1H; H-17), 3.99 (dd; *J*=9.8, 1.9; 1H; H-5), 3.94 (d; *J*=10.1; 1H; H-13), 3.79-3.75 (m; 1H; H-7), 3.50-3.45 (m; 1H; H-3), 3.37 (s; 3H; H-28), 2.63 (dq; *J*=6.8, 6.7; 1H; H-2), 2.54-2.45 (m; 2H; H-18, 24), 2.32-2.20 (m; 2H; H-11a, 15a), 2.16-1.88 (m; 12H; H-4, 6, 8a, 10, 11b, 15b, 19, 22, 32), 2.11 (s; 3H; H-26), 1.86-1.78 (m; 1H; H-14a), 1.77-1.69 (m; 2H; H-8b, 14b), 1.60 (ddd; *J*=13.7, 9.8, 5.5; 1H; H-23a), 1.56 (s; 3H; H-31), 1.24-1.18 (m; 1H; H-23b), 1.23 (d; *J*=7.2; 3H; H-27), 1.03 (d; *J*=7.2; 3H; H-36), 1.02 (d; *J*=6.8; 3H; H-29), 0.98 (t; *J*=7.5; 3H; H-33), 0.97 (d; *J*=6.8; 3H; H-35), 0.93 (d; *J*=6.8; 3H; H-34), 0.91 (d; *J*=7.0; 3H; H-30).

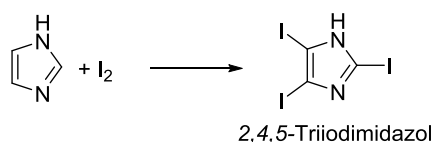
¹³C-NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ = 213.45 (s, C-25), 178.55 (s, C-1, bestimmt via HMBC) 137.63 (s, C-16), 136.44 (d, C-21), 131.58 (d, C-17), 128.28 (d, C-20), 108.15 (s, C-9), 88.33 (s, C-12), 81.50 (d, C-3), 71.42 (d, C-7), 68.31 (d, C-5), 58.31 (q, C-28), 47.67 (d, C-13), 45.34 (d, C-24), 41.16 (d, C-2), 40.95 (t, C-19), 40.05 (t, C-23), 39.16 (t, C-10), 37.14 (d, C-4), 35.68 (d, C-6; t, C-11), 35.21 (d, C-22), 35.03 (t, C-8), 34.09 (t, C-14), 32.69 (d, C-18), 30.94 (t, C-15), 29.34 (t, C-32), 28.15 (q, C-26), 24.99 (q, C-31), 21.88 (q, C-35), 21.47 (q, C-34), 15.95 (q, C-36), 13.28 (q, C-27), 13.08 (q, C-33), 11.94 (q, C-29), 11.00 (q, C-30).

IR: 3541.55 (w), 2959.14 (s), 2925.40 (s), 1711.69 (s), 1544.21 (w), 1455.86 (m), 1375.22 (m), 1236.26 (m), 1178.49 (m), 1099.27 (s), 1045.91 (s), 971.03 (m), 864.68 (m).

Drehwert: α₅₈₉²⁷ = +24.2° (c=0.8, CHCl₃).

6.3.38 Darstellung verschiedener Reagenzien

2,4,5-Triiodimidazol^[154]



Es wurden 1.52 g (6 mmol, 3 Äq.) Iod unter Rühren in 30 ml Hexan gelöst. Danach wurden 136.2 mg (2 mmol, 1 Äq.) Imidazol und 30 ml Wasser hinzugegeben. Folgend wurden langsam 640 mg (16 mmol, 8 Äq.) NaOH, gelöst in 8 ml Wasser, hinzugegeben. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die organische Phase abdekantiert und die wässrige Phase mit 5M HCl auf pH=5 angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde filtriert, in Ethylacetat aufgenommen

und mit wässriger Natriumthiosulfatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Produkt wurde ohne weitere Reinigung in folgenden Reaktionen eingesetzt.

Ausbeute: 748 mg (1.68 mmol, 84 %);

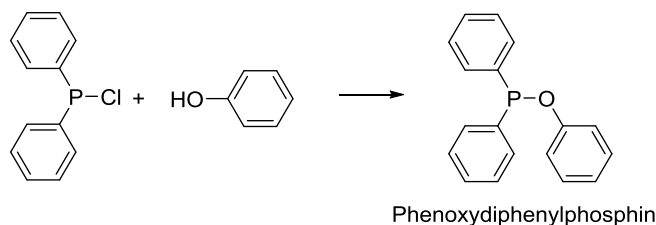
Habitus: Beiger Feststoff.

HR-ESI-MS: 446.7347 ($[M+H]^+$ ber.: 446.7347; Abw.: 0 ppm).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 7.78$ (s; 1H).

Die gefundenen Werte stimmen mit den Literaturwerten überein.

Phenoxydiphenylphosphin^[155]



Zu einer Lösung von 1.88 g (20 mmol, 1 Äq.) Phenol und 500 mg (4 mmol, 20 mol%) DMAP in abs. THF wurden zunächst 3.33 ml (24 mmol, 1.2 Äq.) Triethylamin und danach langsam 4 ml (22 mmol, 1.1 Äq.) Diphenylchlorphosphin hinzugegeben. Es wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene farblose Suspension am Rotationsverdampfer eingengt und in 160 ml eines Gemisches aus Petrolether und Ethylacetat (9:1) wieder aufgenommen. Es wurde über aktiviertem Alox filtriert, das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt und am Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung in nachfolgenden Reaktionen eingesetzt.

Ausbeute: 2 g (9.7 mmol, 49 %).

Habitus: Farbloses Öl.

R_f: 0.74 (PE/EA 20:1).

HR-ESI-MS: 279.1055 ($[M+H]^+$ ber.: 279.0933 Abw.: 42 ppm).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.66$ -7.56 (m; 4H), 7.39-7.11 (m; 11H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 157.37$ (d; $J=9.7$), 140.95 (d; $J=17.9$), 130.35 (d; $J=22.4$), 129.82, 129.58, 128.55 (d; $J=6.7$), 122.60, 118.90 (d; $J=10.4$).

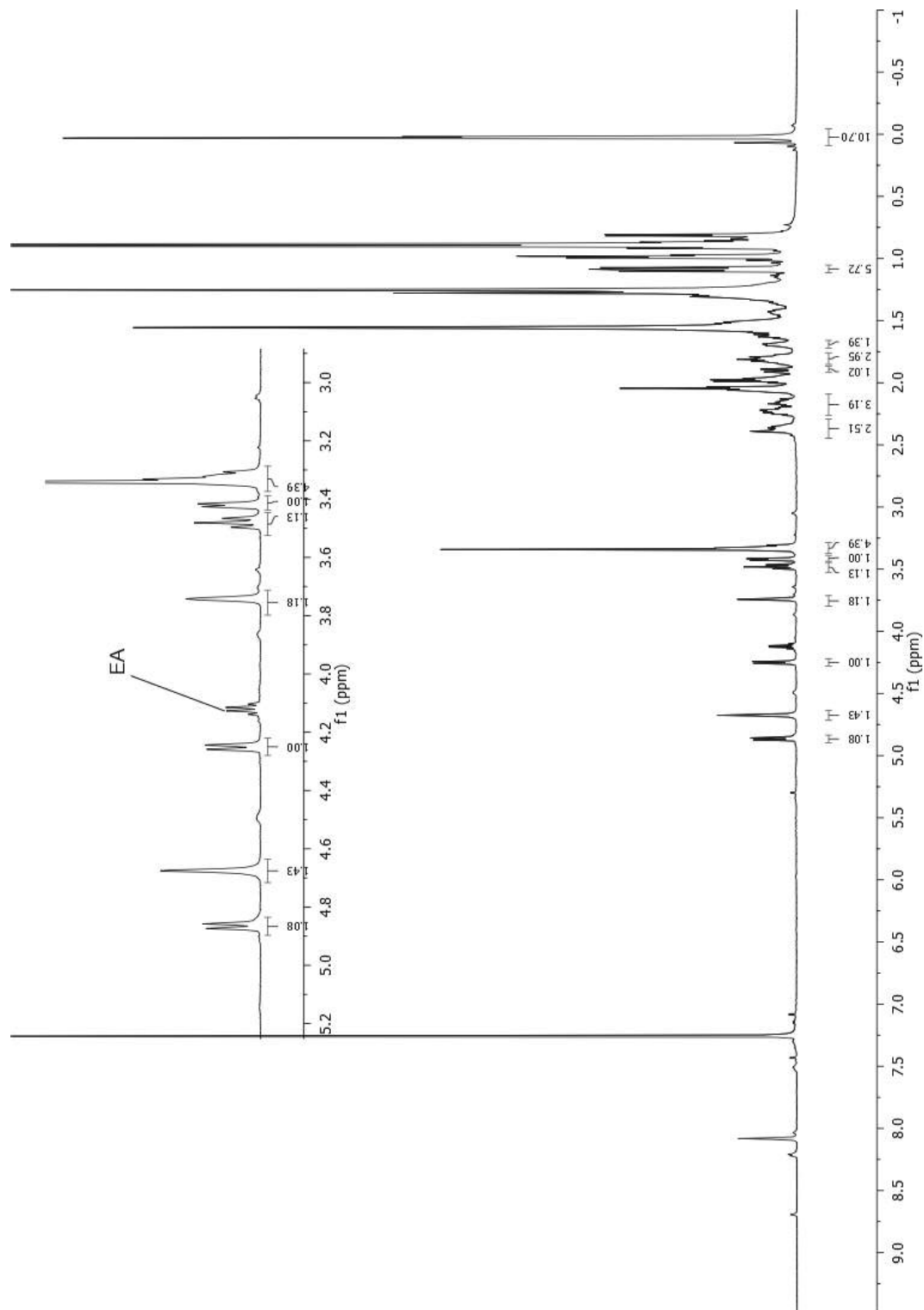
IR: 1592.92 (m), 1489.52 (s), 1211.72 (s), 863.82 (s), 725.52 (s), 687.53 (s), 569.96 (m).

Dichte: $\rho = 1.16 \text{ g/ml}$.

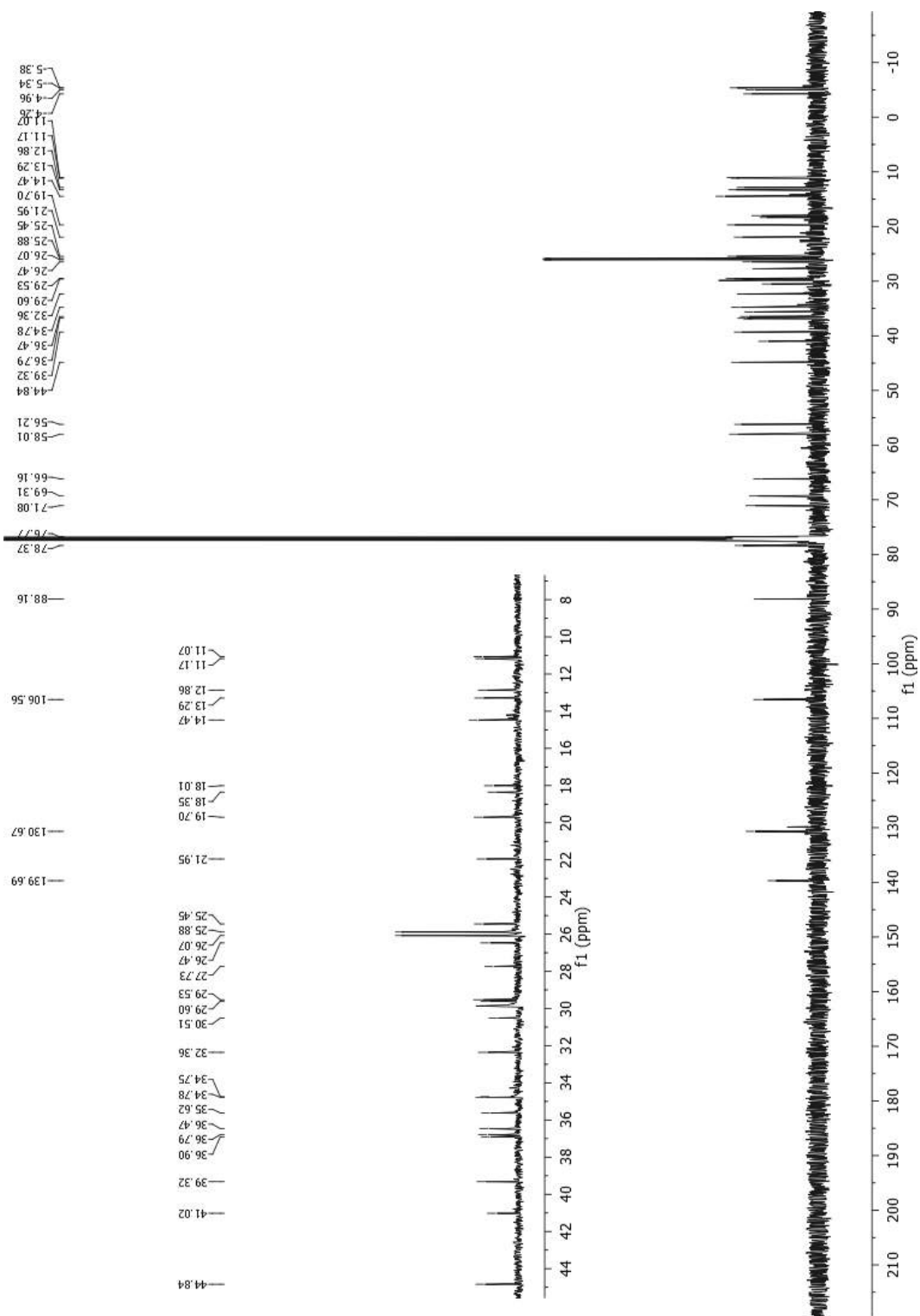
Die gefundenen Werte stimmen mit den Literaturwerten überein.

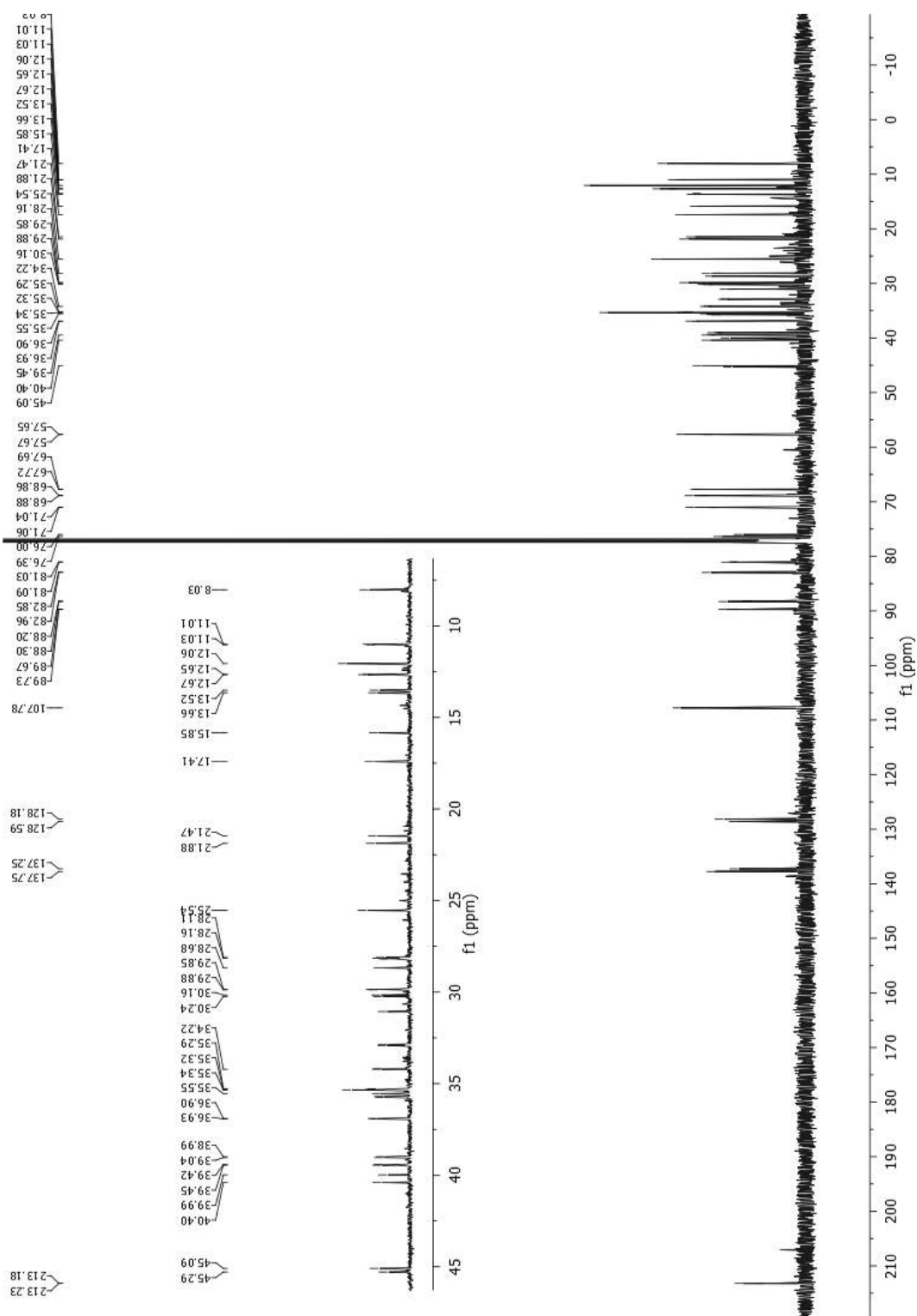
7 Anhang

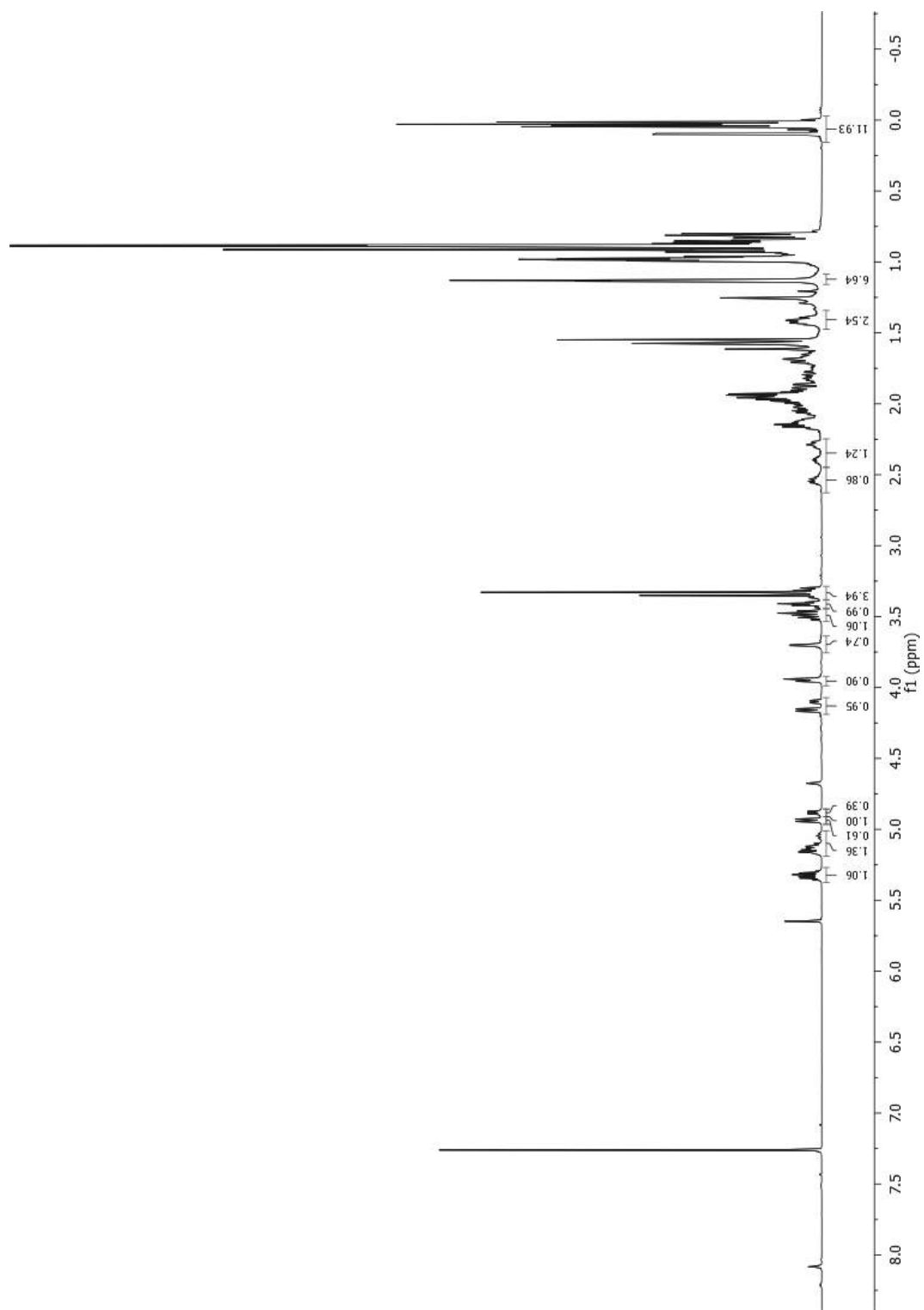
7.1.1 ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren des Ketons 63



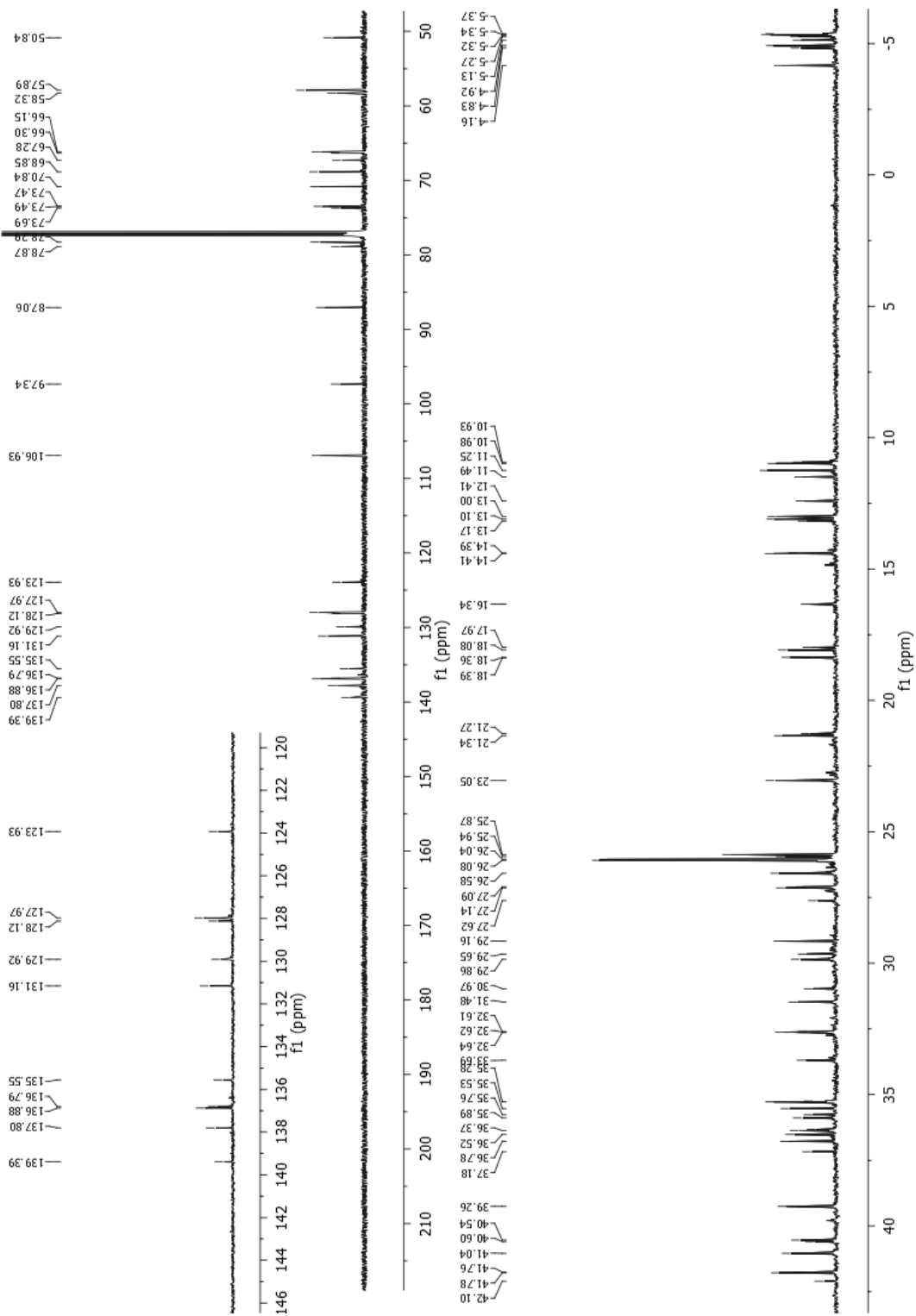
Anhang



7.1.2 ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung 69 und dem C-24-Isomer

7.1.3 ^1H - und ^{13}C -NMR-Mischspektren von Verbindung 94 und 95

Anhang



8 Literaturverzeichnis

- [1] J. Berger, A. I. Rachlin, W. E. Scott, L. H. Sternbach, M. W. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5295–5298.
- [2] A. Agtarap, J. W. Chamberlin, M. Pinkerton, L. K. Steinrauf, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5737–5739.
- [3] F. A. Almeida Paz, P. J. Gates, S. Fowler, A. Gallimore, B. Harvey, N. P. Lopes, C. B. W. Stark, J. Staunton, J. Klinowski, J. B. Spencer, *Acta Crystallogr. E* **2003**, *59*, m1050-m1052.
- [4] M. M. Faul, B. E. Huff, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2407–2474.
- [5] C. J. Dutton, B. J. Banks, C. B. Cooper, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 165–181.
- [6] A. R. Gallimore, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 266–280.
- [7] a) B. C. Pressman, *Annu. Rev. Biochem.* **1976**, *45*, 501–530; b) B. C. Pressman, E. J. Harris, W. S. Jagger, J. H. Johnson, *PNAS* **1967**, *58*, 1949–1956.
- [8] J. G. Hoogerheide, A. I. Popov, *J. Solution Chem.* **1978**, *7*, 357–372.
- [9] A. Huczyński, J. Janczak, D. Łowicki, B. Brzezinski, *BBA-Biomembranes* **2012**, *1818*, 2108–2119.
- [10] H. H. Mollenhauer, D. James Morr e, L. D. Rowe, *BBA-Rev. Biomembranes* **1990**, *1031*, 225–246.
- [11] K. Nakazato, Y. Hatano, *BBA-Biomembranes* **1991**, *1064*, 103–110.
- [12] a) M. Inabayashi, S. Miyauchi, N. Kamo, T. Jin, *Biochemistry* **1995**, *34*, 3455–3460; b) Y. N. Antonenko, T. I. Rokitskaya, A. Huczyński, *BBA-Biomembranes* **2015**, *1848*, 995–1004.
- [13] Z. Wang, X. Suo, X. Xia, J. Shen, *J. Parasitol.* **2006**, *92*, 1092–1096.
- [14] J. B. Russell, A. J. Houlihan, *FEMS Microbiol Rev* **2003**, *27*, 65–74.
- [15] M. C. R.F. Shumard, *Acta Crystallogr. E* **1968**, 369–407.
- [16] H. D. Chapman, T. K. Jeffers, R. B. Williams, *Poultry Sci.* **2010**, *89*, 1788–1801.
- [17] A. P. Raun, C. O. Cooley, E. L. Potter, R. P. Rathmacher, L. F. Richardson, *J. Anim. Sci.* **1976**, *43*, 670–677.
- [18] G. A. Chalmers, *Canadian Vet. J.* **1981**, *22*, 21–22.
- [19] E. L. Potter, R. L. VanDuyn, C. O. Cooley, *J. Anim. Sci.* **1984**, *58*, 1499–1511.

-
- [20] T. Matsuoka, M. N. Novilla, T. D. Thomson, A. L. Donoho, *J. Equine Vet. Sci.* **1996**, *16*, 8–15.
- [21] C. Caldeira, W. S. Neves, P. M. Cury, P. Serrano, M. A. Baptista, E. A. Burdmann, *Am. J. Kidney Dis.* **2001**, *38*, 1108–1112.
- [22] C. Gumila, M. L. Ancelin, A. M. Delort, G. Jeminet, H. J. Vial, *Antimicrob. Agents Ch.* **1997**, *41*, 523–529.
- [23] J. Adovelande, J. Schrével, *Life Sci.* **1996**, *59*, PL309-PL315.
- [24] A. Huczynski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7002–7010.
- [25] L. Tumova, A. R. Pombinho, M. Vojtechova, J. Stancikova, D. Gradl, M. Krausova, E. Sloncova, M. Horazna, V. Kriz, O. Machonova et al., *Mol. Cancer Ther.* **2014**, *13*, 812–822.
- [26] K. Ketola, P. Vainio, V. Fey, O. Kallioniemi, K. Iljin, *Mol. Cancer Ther.* **2010**, *9*, 3175–3185.
- [27] Griffin T.W., Pagnini P.G., Houston L.L., *J. Biol. Resp. Mod.* **1987**, *6*, 537–545.
- [28] L. E. Day, J. W. Chamberlin, E. Z. Gordee, S. Chen, M. Gorman, R. L. Hamill, T. Ness, R. E. Weeks, R. Stroshane, *Antimicrob. Agents Ch.* **1973**, *4*, 410–414.
- [29] a) D. E. Cane, T. C. Liang, H. Hasler, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7274–7281; b) D. E. Cane, T.-C. Liang, H. Hasler, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5962–5965; c) A. A. Ajaz, J. A. Robinson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 679–680.
- [30] J. W. Westley, J. F. Blount, R. H. Evans, Jr., A. Stempel, J. Berger, *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 597–603.
- [31] D. S. Holmes, J. A. Sherringham, U. C. Dyer, S. T. Russell, J. A. Robinson, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 239–259.
- [32] P. F. Leadlay, J. Staunton, M. Oliynyk, C. Bisang, J. Cortés, E. Frost, Z. A. Hughes-Thomas, M. A. Jones, S. G. Kendrew, J. B. Lester et al., *J. Ind. Microbiol. Biot.* **2001**, *27*, 360–367.
- [33] M. Oliynyk, C. B. W. Stark, A. Bhatt, M. A. Jones, Z. A. Hughes-Thomas, C. Wilkinson, Z. Oliynyk, Y. Demydchuk, J. Staunton, P. F. Leadlay, *Mol. Microbiol.* **2003**, *49*, 1179–1190.
- [34] Y. Sun, X. Zhou, H. Dong, G. Tu, M. Wang, B. Wang, Z. Deng, *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 431–441.
- [35] B. M. Harvey, T. Mironenko, Y. Sun, H. Hong, Z. Deng, P. F. Leadlay, K. J. Weissman, S. F. Haydock, *Chem. Biol.* **2007**, *14*, 703–714.
- [36] Y. Demydchuk, Y. Sun, H. Hong, J. Staunton, J. B. Spencer, P. F. Leadlay, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1136–1145.

-
- [37] a) A. Migita, M. Watanabe, Y. Hirose, K. Watanabe, T. Tokiwano, H. Kinashi, H. Oikawa, *Biosci. Biotech. Bioch.* **2014**, *73*, 169–176; b) L. Smith, H. Hong, J. B. Spencer, P. F. Leadlay, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 2967–2975.
- [38] a) J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380–416; b) J. Cortes, S. F. Haydock, G. A. Roberts, D. J. Bevitt, P. F. Leadlay, *Nature* **1990**, *348*, 176–178.
- [39] W. Hüttel, J. B. Spencer, P. F. Leadlay, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 361–368.
- [40] a) D. V. Patel, F. VanMiddlesworth, J. Donaubaue, P. Gannett, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4603–4614; b) F. VanMiddlesworth, D. V. Patel, J. Donaubaue, P. Gannett, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2996–2997.
- [41] D. A. Evans, M. DiMare, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2476–2478.
- [42] U. C. Dyer, J. A. Robinson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 53–60.
- [43] C. H. Heathcock, *Science* **1981**, *214*, 395–400.
- [44] M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833–4836.
- [45] P. J. Kocienski, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 829–834.
- [46] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
- [47] D. A. Evans, M. D. Ennis, T. Le, N. Mandel, G. Mandel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1154–1156.
- [48] W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741–743.
- [49] a) G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330; b) G. Wittig, W. Haag, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654–1666.
- [50] J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.
- [51] C. J. Thibodeaux, W.-C. Chang, H.-W. Liu, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1681–1709.
- [52] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *Logic of chemical synthesis*, Wiley, New York, **1995**.
- [53] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
- [54] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.
- [55] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1–28.
- [56] A.-K. Schmidt, C. Stark, *Synthesis* **2014**, *46*, 3283–3308.

- [57] a) L. Malaprade, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1928**, *186*, 382–384; b) L. Malaprade, *Bull. Chim. Soc. Fr.* **1928**, *43*, 683–696.
- [58] Y.-L. Zhong, T. K. M. Shing, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622–2624.
- [59] a) N. Hashimoto, T. Aoyama, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1475–1478; b) E. Kühnel, D. D. P. Laffan, G. C. Lloyd-Jones, T. Martínez Del Campo, I. R. Shepperson, J. L. Slaughter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7075–7078.
- [60] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis*, 4. Aufl., Wiley-Interscience, Hoboken, N.J, **2007**.
- [61] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.
- [62] E. J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D. H. Hua, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455–3458.
- [63] N. M. Yoon, C. S. Pak, H. C. Brown, S. Krishnamurthy, T. P. Stocky, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2786–2792.
- [64] M. Falorni, A. Porcheddu, M. Taddei, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4395–4396.
- [65] G. Kokotos, *Synthesis* **1990**, 299–301.
- [66] M. Rodriguez, M. Llinares, S. Doulut, A. Heitz, J. Martinez, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 923–926.
- [67] J. V. B. Kanth, M. Periasamy, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5964–5965.
- [68] "Workup: Workup for Aluminum Hydride Reduction", zu finden unter http://chem.chem.rochester.edu/~nvd/pages/workup.php?page=aluminum_hydride_reduction.
- [69] J. Casas, M. Engqvist, I. Ibrahim, B. Kaynak, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1343–1345.
- [70] Y. Mori, M. Suzuki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1809–1812.
- [71] A. J. K. Roth, *Dissertation*, Universität Hamburg, Hamburg, **2014**.
- [72] M. G. M. Fétizon, *C. R. Seances Acad. Sci., Ser. C* **1968**, *297*, 900.
- [73] M. Fétizon, V. Balogh, M. Golfier, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1339–1341.
- [74] a) R. E. Zelle, M. P. DeNinno, H. G. Selnick, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5032–5036; b) S. D. Burke, K. Shankaran, M. J. Helber, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4655–4658; c) Y. Ryu, G. Kim, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 103–108.

- [75] a) H. Kiliani, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A/B* **1929**, *62*, 588–592; b) I. M. Morrison, M.B. Perry, *Can. J. Biochem.* **1966**, *44*, 1115–1126; c) J. W. Green in *Advances in Carbohydrate Chemistry*, Elsevier, **1948**; d) S. J. Mantell, G. W. J. Fleet, D. Brown, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 3023–3027; e) H. J. M. Gijzen, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8422–8423.
- [76] B. J. Ayers, N. Ngo, S. F. Jenkinson, R. F. Martínez, Y. Shimada, I. Adachi, A. C. Weymouth-Wilson, A. Kato, G. W. J. Fleet, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7777–7792.
- [77] B. S. Bal, Childers Jr., Wayne E., H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- [78] A. Williamson, *Ann. Chem. Pharm.* **1851**, *77*, 37–49.
- [79] H.-P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2247–2250.
- [80] N. Nakajima, K. Horita, R. Abe, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139–4142.
- [81] M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 517–524.
- [82] J. Williams, R. B. Jobson, N. Yasuda, G. Marchesini, U.-H. Dolling, E. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461–5464.
- [83] E. Hartmann, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6195–6198.
- [84] a) *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2001**; b) R. K. Crossland, K. L. Servis, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3195–3196.
- [85] R. S. Tipson, *J. Org. Chem.* **1944**, *09*, 235–241.
- [86] G. Cahiez, O. Gager, A. Moyeux, T. Delacroix, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1519–1528.
- [87] S. Fernández, E. Hernández, *Synth. Comm.* **1982**, *12*, 915–920.
- [88] A. J. Birch, *J. Chem. Soc.* **1944**, 430–436.
- [89] S. L. Graham, T. H. Scholz, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6269–6272.
- [90] D. A. Evans, "Evans' pKa table", zu finden unter http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf.
- [91] E. M. Arnett, J. A. Harrelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 809–812.
- [92] A. J. Birch, J. Cymerman-Craig, M. Slaytor, *Aust. J. Chem.* **1955**, *8*, 512–518.
- [93] C. W. Still, C. Sreekumar, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1201–1202.
- [94] D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448–454.

-
- [95] S. Hünig, M. Kiessel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 380–392.
- [96] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
- [97] J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman, R. C. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 736–738.
- [98] a) C. Chatgililoglu, C. Ferreri, M. Guerra, V. Timokhin, G. Froudakis, T. Gimisis, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10765–10772; b) H. Ishibashi, T. Sato, M. Ikeda, *Synthesis* **2002**, 695–713.
- [99] M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3049–3059.
- [100] a) H.-O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, *¹³C-NMR-Spektroskopie. 200 Tabellen*, Thieme, Stuttgart, **1984**; b) G. E. Hawkes, K. Herwig, J. D. Roberts, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1017–1028.
- [101] E. A. Evans, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4691–4692.
- [102] P. Izzo, S. Safir, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 701–703.
- [103] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511.
- [104] A. Cert, W. Moreda, *J. Chromatogr. A* **1998**, *823*, 291–297.
- [105] J. H. Clark, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429–452.
- [106] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463.
- [107] G. Tojo, M. I. Fernandez, *Oxidation of primary alcohols to carboxylic acids. A guide to current common practice*, Springer, New York, NY, **2010**.
- [108] K. Heyns, *Liebigs Ann. Chem.* **1947**, *558*, 177–187.
- [109] P. Liu, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10772–10773.
- [110] J. B. Epp, T. S. Widlanski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293–295.
- [111] A. E. J. de Nooy, A. C. Besemer, H. van Bekkum, *Synthesis* **1996**, 1153–1174.
- [112] L. J. van den Bos, J. D. C. Codée, J. C. van der Toorn, T. J. Boltje, J. H. van Boom, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2165–2168.
- [113] A. de Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974–6977.
- [114] E. J. Corey, R. A. E. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2677–2678.

-
- [115] D. A. Evans, L. Kvaernø, T. B. Dunn, A. Beauchemin, B. Raymer, J. A. Mulder, E. J. Olhava, M. Juhl, K. Kagechika, D. A. Favor, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16295–16309.
- [116] G. E. Keck, K. A. Savin, M. A. Weglarz, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3194–3204.
- [117] G. Hyeong Lee, E. Bok Choi, E. Lee, C. Siek Pak, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4541–4542.
- [118] Y. Liu, Y. Xu, S. Jung, J. Chae, *Synlett* **2012**, *23*, 2692–2698.
- [119] G. Cahiez, N. Lefèvre, M. Poizat, A. Moyeux, *Synthesis* **2013**, *45*, 231–236.
- [120] Kaye & Laby Online. Version 1 (Hrsg.) *Tables of Physical & Chemical Constants (16th edition 1995)*. 2.1.4 Hygrometry., **2005**.
- [121] S. Hanessian, M. M. Ponpipom, P. Lavallee, *Carbohydr. Res.* **1972**, *24*, 45–56.
- [122] G. L. Lange, C. Gottardo, *Synthetic Commun.* **1990**, *20*, 1473–1479.
- [123] a) B. C. Wilcock, B. E. Uno, G. L. Bromann, M. J. Clark, T. M. Anderson, M. D. Burke, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 996–1003; b) P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2866–2869.
- [124] J. Schmidt, *Masterarbeit*, Universität Leipzig, Leipzig, **2009**.
- [125] M. Yasuda, S. Yamasaki, Y. Onishi, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7186–7187.
- [126] F. Munyemana, A.-M. Frisque-Hesbain, A. Devos, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3077–3080.
- [127] A. Villalpando, C. E. Ayala, C. B. Watson, R. Kartika, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3989–3996.
- [128] a) C. M. Vanos, T. H. Lambert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12222–12226; b) B. D. Kelly, T. H. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13930–13931; c) J. An, R. M. Denton, T. H. Lambert, E. D. Nacsa, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2993–3003.
- [129] Y. Onishi, D. Ogawa, M. Yasuda, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13690–13691.
- [130] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [131] a) A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048–1055; b) A. E. Arbuzov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, *38*, 687; c) A. K. Bhattacharya, G. Thyagarajan, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415–430.
- [132] H. R. Hudson, A. Kow, J. C. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 1363–1368.
- [133] H. S. King, *Org. Synth.* **1933**, *13*, 60.
- [134] B. Classon, Z. Liu, B. Samuelsson, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6126–6130.

-
- [135] a) M. Nakane, C. Hutchinson, H. Gollman, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1213–1216; b) L. Hyldtoft, R. Madsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8444–8452; c) B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2400–2410.
- [136] T. Suzuki, K. Ghazati, T. Katoh, H. Sasai, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4286–4288.
- [137] E. Erdik, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *43*, 2203–2212.
- [138] P. A. Wender, N. Buschmann, N. B. Cardin, L. R. Jones, C. Kan, J.-M. Kee, J. A. Kowalski, K. E. Longcore, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 615–619.
- [139] a) R. D. Rieke, S. J. Uhm, P. M. Hudnall, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 269b; b) R. D. Rieke, S. J. Uhm, *Synthesis* **1975**, *1975*, 452–453.
- [140] L. Coutable, C. Saluzzo, *Synthesis* **2008**, *2008*, 3389–3396.
- [141] a) C. Piazza, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3263–3265; b) X. Yang, T. Rotter, C. Piazza, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1229–1231.
- [142] H. Renata, Q. Zhou, G. Dünstl, J. Felding, R. R. Merchant, C.-H. Yeh, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1330–1340.
- [143] a) V. Cerè, C. Paolucci, S. Pollicino, E. Sandri, A. Fava, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6737–6740; b) V. Cerè, C. Paolucci, S. Pollicino, E. Sandri, A. Fava, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1907–1910.
- [144] a) K. Takai, T. Ueda, T. Hayashi, T. Moriwake, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7049–7052; b) K. Tanaka, S. Yamano, O. Mitsunobu, *Synlett* **2001**, *2001*, 1620–1622.
- [145] T. Newhouse, C. A. Lewis, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6360–6361.
- [146] A. Fuerstner, D. Jumbam, J. Teslic, H. Weidmann, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2213–2217.
- [147] M. Lautens, K. Fagnou, S. Hiebert, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 48–58.
- [148] T. Taniguchi, K. Ogasawara, *Angew. Chem Int. Ed.* **1998**, *37*, 1136–1137.
- [149] M. Lautens, T. Rovis, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1107–1116.
- [150] a) J. Ollivier, J. Salaün, *Synlett* **1994**, *1994*, 949–951; b) C.-L. Chen, S. F. Martin, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4810–4817.
- [151] X. Huo, M. Quan, G. Yang, X. Zhao, D. Liu, Y. Liu, W. Zhang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1570–1573.
- [152] D. J. Wustrow, W. J. Smith, L. D. Wise, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 61–64.
- [153] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.

- [154] P. J. Garegg, B. Samuelsson, *Synthesis* **1979**, 1979, 813–814.
- [155] K. Kuroda, Y. Maruyama, Y. Hayashi, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, 82, 381–392.

9 Verwendete Gefahrstoffe

| Substanz | CAS | GHS-Kodierung | H/P-Sätze |
|------------------------------------|------------|--------------------|---|
| (Trimethylsilyl)diazomethan Lösung | 18107-18-1 | GHS 02, 06, 08, 09 | H-225-304-315-330-336-350-361f-370-411; P-201-210-260-273-281-284 |
| 1,2-Diiodethan | 624-73-7 | GHS 07 | H-315-319-335; P-261-305+351+338 |
| 1,3-Dithiopropan | 109-80-8 | GHS 07 | H-315-319-335; P-261-305+351+338 |
| 1-Brombutan | 109-65-9 | GHS 02, 08, 09 | H-225-315-319-335-411; P-210-233-273-302+352-304+340-305+351+338-403+235 |
| 2,6-Lutidin | 108-48-5 | GHS 02, 07 | H-226-302-315-319-335; P-210-260+302+352-305+351+338 |
| 2-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd | 673-22-3 | GHS 07 | H-315-319-335; P-261-305+351+338 |
| 2-Methoxypropen | 116-11-0 | GHS 02, 07 | H-224-302; P-210 |
| 2-Methyl-2-Buten | 513-35-9 | GHS 02, 07, 08, 09 | H-225-302-304-315-336-341-351-411; P-301-210-273-301+310-304+340+312-331 |
| 2-Propanol | 67-63-0 | GHS 02, 07 | H-225-319-336; P-210-233-305+351+338 |
| Aceton | 67-64-1 | GHS 02, 08 | H-225-319-336; P-210-233-305+351+338 |
| Acetonitril | 75-05-8 | GHS 02, 07 | H-225-332-302-312-319; H-210-305+351+338-403+235 |
| Acetylchlorid | 75-36-5 | GHS 02, 05 | H-225-314; P-210-280-305+351+338-310 |
| Ammoniak | 7664-41-7 | GHS 04, 05, 06, 09 | H-221-331-314-40; P-210-260-280-273-304+340-303+361+353-305+351+338-315-377-381-405-403 |
| Ammoniumchlorid | 12125-02-9 | GHS 07 | H302-319; P305+351+338 |
| Ammoniumheptamolybdat | 12054-85-2 | GHS 07 | H-315-319-335; P-261-305+351+338 |
| Bariumcarbonat | 513-77-9 | GHS 07 | H-302; P-301+312 |
| Benzaldehyd | 100-52-7 | GHS 07 | H-302; P-262 |
| Benzil | 134-81-6 | GHS 07 | H315-319; P-302+352-305+351+338 |

Verwendete Gefahrstoffe

| Substanz | CAS | GHS-Kodierung | H/P-Sätze |
|------------------------------|------------|--------------------|--|
| Benzol | 71-43-2 | GHS 02, 07, 08 | H-225-350-340-372-304-319-315; P-201-210-308+313-301+310-331-305+351+338-302+352 |
| Benzoylchlorid | 98-88-4 | GHS 05, 07 | H-332-312-302-314-317; P-280-305+351+338-310 |
| Benzylbromid | 100-39-0 | GHS 07 | H-319-335-315; P-305+351+338-302+352 |
| Benzylchlorid | 100-44-7 | GHS 05, 06, 08 | H-350-331--302-373-335-315-318; P-260-284-305+351+338-320-405-501 |
| Boran-Dimethylsulfid Komplex | 13292-87-0 | GHS 02, 05, 06 | H-225-260-301+311-315-318-335; P-210-231+232-280-301+310+330-305+351+338+310-370+378 |
| Bortrifluoriddiethyletherat | 109-63-7 | GHS 02, 05, 06, 08 | H-226-330-302-372-314-290; P-210-280-301+330+331-304+340-305+351+338-309+310 |
| Brom | 7726-95-6 | GHS 05, 06, 09 | H-330-314-400; P-210-273-304+340-305+351+338-309-310-403+233 |
| Camphersulfonsäure | 5872-08-2_ | GHS 05 | H-314; P-280-305+351+338-310 |
| Chlorameisensäuremethylester | 79-22-1 | GHS 02, 05, 06 | H-225-330-312-302-314; P-210-280-305+351+338-310 |
| Chlorodiphenylphosphan | 1079-66-9 | GHS 05, 07 | H-302-314; p-280-303+361+353-305+351+338-310-402 |
| Chloroform | 67-66-3 | GHS 06, 08 | H-351-361d-331-302-372-319-315; P-302+352-314 |
| Cyanurchlorid | 108-77-0 | GHS 05, 06 | H-330-302-314-317; P-271-280-304+340-305+351+338-302+352-309-310 |
| Cyclohexanon | 108-94-1 | GHS 02, 07 | H226-332 |
| DABCO | 280-57-9 | GHS 02, 07 | H-228-302-315-319-335-412; P-210-261-273-305+351+338 |
| DBU | 6675-22-2 | GHS 05, 06 | H-290-301-314-412; P-273-280-301+330+331-305+351+338 |
| Dess-Martin Periodinan | 87413-09-0 | GHS 07 | H-302-312-315-319-332-335; P-261-280-305+351+338 |
| Dibromethan | 106-93-4 | GHS 06, 08, 09 | H-301-311-315-319-335-411; P-201-273-309-310 |
| Dichlormethan | 75-09-2 | GHS 07, 08 | H315-319-335-336-351-373; P-261-281-305+P351+338 |
| Diethylether | 60-29-7 | GHS 02, 07 | H224-302-336; P210-261 |

Verwendete Gefahrstoffe

| Substanz | CAS | GHS-Kodierung | H/P-Sätze |
|---|------------|----------------|--|
| Diisopropylethylamin | 7087-68-5 | GHS 02, 05, 06 | H-225-301-314-412; P-210-273-280-301+330+331-305+351+338-309-310 |
| Dimethyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonate | 90965-06-3 | GHS 02, 07 | H-225-302; P-332-319 |
| Dimethylamin·HCl | 506-59-2 | GHS 07 | H-302-315-319-335; P-261-305+351+338 |
| Dimethylchlorsilan | 1066-35-9 | GHS 02, 05 | H-224-314; P-210-280-305+351+338-403 |
| Dimethylsulfat | 77-78-1 | GHS 05, 06, 08 | H-350-341-330-301-314-317; P-201-260-280-284-301+310-305+351+338 |
| Diphenylcyclopropenon | 886-38-4 | GHS 07 | H-315-317; P-280 |
| DMAP | 1122-58-3 | GHS 06 | H-310-301-315-319; P-302+352-305+351+338 |
| DMF | 68-12-2 | GHS 02, 07, 08 | H-360D-226-332-312-319; P201-302+352-305+351+338-308+313 |
| DMPU | 7226-23-5 | GHS 05, 07, 08 | H361f-302-318; P-280-281-305+351+338-310-405-501 |
| Eisen(III)chlorid | 7705-08-0 | GHS 05, 07 | H-302-315-318-317; P-280-301+312-302+352-305+351+338-310-501 |
| Eisensulfat | 7782-63-0 | GHS 08 | H-302-319-315; P-305+351+338-302+352 |
| Essigsäure | 64-19-7 | GHS 02, 05 | H-226-314; P-280-301+330+331-307+310-305+351+338 |
| Essigsäureanhydrid | 108-24-7 | GHS 02, 05, 07 | H-226-332-302-314; P-280-301+330+331-305+351+338-309+310 |
| Ethylacetat | 141-78-6 | GHS 02, 07 | H225-319-336; P210-261-305+351+338 |
| Geraniol | 106-24-1 | GHS 07 | H-315-319-335; P-261-305+351+338 |
| Geranylacetat | 105-87-3 | GHS 07 | H315-319-335; P-261-305+351+338 |
| Ghosez's Reagenz | 26189-59-3 | GHS 02, 05 | H-226-314; P-280-305+351+338-310 |
| Hexamethyldisilazan | 999-97-3 | GHS 02, 05, 06 | H-225-311+331-302-314; P-210-280-301+330+331-302+352-304+340-305+351+338-309-310-403+235 |

Verwendete Gefahrstoffe

| Substanz | CAS | GHS-Kodierung | H/P-Sätze |
|---------------------------|------------|----------------|--|
| HF·Pyridin | 62778-11-4 | GHS 05, 06 | H-300+310+330-314; P-260-280-301+330+331+310-303+361+353-304+340+310-305+351+338 |
| Imidazol | 288-32-4 | GHS 05, 07, 08 | H302-314-360D; P-201-280-305+351+338-310 |
| Indium(III)bromid | 13465-09-3 | GHS 07 | H-315-319-335; P-261-305+351+338 |
| Indium(III)chlorid | 10025-82-8 | GHS 05, 07 | H-302-314; P-260-302-301+330+331-303+361+353-305+351+338-405-501 |
| Indium(III)hydroxid | 20661-21-6 | GHS 07 | H-315-319-335; P-261-305+351+338 |
| Iod | 7553-56-2 | GHS 07, 09 | H-332-312-400; P-273-302+352 |
| Iodmethan | 74-88-4 | GHS 06, 08 | H-351-312-331-301-335-315; P-261-280-301+310-311 |
| iso-Butylchlorformiat | 543-27-1 | GHS 02, 05, 06 | H-226-302-314-331; P-261-280-305+351+338-310 |
| iso-Propylchlorid | 75-29-6 | GHS 02, 05, 07 | H-224-290-302+312+332; P-210-261-301+312+330-302+352+312-304+340+312-403+235 |
| Kaliumcarbonat | 584-08-7 | GHS 07 | H302-315-319-335; P280-301+312+330-305+351+338-337+313 |
| Kaliumosmat | 10022-66-9 | GHS 03, 05 | H-272-314; P-260-280-301+330+331-308+310 |
| Kupfer(II)-acetylacetonat | 13395-16-9 | GHS 07 | H-315-319-335; P-261-305+351+338 |
| Kupferacetylacetonat | 13395-16-9 | GHS 07 | H-315-319-335; P-261-305+351+338 |
| Kupfercyanid | 544-92-3 | GHS 06, 09 | H-300-310-330-410; P-260-264-273-280-284-301+310 |
| Kupfersulfat | 7758-98-7 | GHS 08, 09 | H-302-319-315-410; P-273-305+351+338-302+352 |
| Lithium | 7439-93-2 | GHS 02, 05 | H-260-314; p-223-231+232-280-305+351+338-370+378-422 |
| Lithiumaluminiumhydrid | 16853-85-3 | GHS 02, 05 | H-260-314; p-223-231+232-280-305+351+338-370+378-422 |
| Lithiumbromid | 7550-35-8 | GHS 07 | H-302-315-319; P-280-302+352-305+351+338-321-362-501 |
| Lithiumchlorid | 7447-41-8 | GHS 07 | H-302-315-319; P-302+352-305+351+338 |

Verwendete Gefahrstoffe

| Substanz | CAS | GHS-Kodierung | H/P-Sätze |
|----------------------------------|------------|------------------------|--|
| Lithiumperchlorat | 09.03.7791 | GHS 03, 07 | H-272-315-319-335; P-220-261-305+351+338 |
| Magnesium | 7439-95-4 | GHS 02 | H-228-251-261; P-210-231+232-241-280-420-501 |
| Mangan | 7439-96-5 | GHS 02 | H-228; P-210-240-241-280-370+378 |
| Mangandioxid | 1313-13-9 | GHS 03, 07 | H-272-302+332; P-221 |
| meta-Chlorperbezoessäure | 937-14-4 | GHS 02, 05, 08 | H-242-302-314; P-301+330+331-280-305+351+338-301+312 |
| Methanol | 67-56-1 | GHS 02, 06, 08 | H225-301+311+331-370; P210-260-280-301+310-311 |
| Methansulfonamid | 3144-09-0 | GHS 07 | H-315-319; P-260-302+352-305+351+338 |
| Methansulfonsäureanhydrid | 7143-01-3_ | GHS 05 | H-314; P-280-301+330+331-305+351+338-309-310 |
| Methansulfonylchlorid | 124-63-0 | GHS 05, 06 | H-300+310+330-314-335; P-260-264-280-284-302+350-303+361+353-305+351+338-320-405-501 |
| Methylithium Lösung | 917-54-4 | GHS 02, 05, 07 | H-225-250-260-302-314-336; P-210-223-231+232-370+378-422 |
| Methyltriphenylphosphoniumbromid | 1779-49-3 | GHS 07 | H-302+312+332; P-280 |
| N,O-Dimethylhydroxylamin*HCl | 6638-79-5 | GHS 07 | H-315-319; P-305+351+338 |
| Naphthalin | 91-20-3 | GHS 07, 08, 09 | H-351-302-410; P-273-281-308+313 |
| Natrium | 7440-23-5 | GHS 02, 05 | H-260-2314; P-280-301+330+331-305+351+338-309-310-370+378-422 |
| Natriumamalgam | 11110-52-4 | GHS 02, 05, 06, 08, 09 | H-260-331-360D-372-410; P-201-231+232-280-308+313-370+378-402+404 |
| Natriumborhydrid | 16940-66-2 | GHS 02, 05, 06 | H-260-301-311-314; P-280-301+330+331-302+352-305+351+338-402+404 |
| Natriumchlorit | 7758-19-2 | GHS 03, 05, 06, 09 | H-272-301-310-314-330-400; P-220-260-273-280-284-301+310 |
| Natriumethanolat | 141-52-6 | GHS 02, 05 | H251-H314; P280-260-301+330+331-305+351+338-309-310-370+378 |

Verwendete Gefahrstoffe

| Substanz | CAS | GHS-Kodierung | H/P-Sätze |
|--|-------------|------------------------|---|
| Natriumhydrid | 7646-69-7 | GHS 02 | H-260; P-223-231+232-370+378 |
| Natriumhypochlorid | 7681-52-9 | GHS 05, 09 | H-314-400; P-260-301+330+331-303+361+353-305+351+338-405-501 |
| Natriummethanolat | 124-41-4 | GHS 02, 05 | H-251-314; P-210-241-303+361+353-305+351+338-405-501 |
| Natriumperodat | 7790-28-5 | GHS 03, 06 | H-272-301-315-319-335; P-220-261-301+310-305+351+338 |
| Natriumwolframat | 10213-10-2 | GHS 07 | H-315-319; P-305+351+338 |
| N-Bromsuccinimid | 128-08-5 | GHS 05, 07 | H-302-314; P-280-305+351+338-310 |
| NBS | 128-08-5 | GHS 05, 07 | H-302-314; P-280-305+351+338-310 |
| <i>n</i> -Butyllithium | 109-72-8 | GHS 02, 05, 07, 08, 09 | H-225-250-304-314-336-361-373-411; P-210-222-231-261-273-422 |
| Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂ | 14264-16-5 | GHS 07, 08 | H317-350-412; P-201-273-280-308+313 |
| Nitromethan | 75-52-5 | GHS 02, 07 | H-226-302; P-210 |
| <i>N</i> -Methylmorpholin | 7529-22-8 | GHS 07 | H-315-319-335; P-261-305+351+338 |
| <i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid | 70187-32-5 | GHS 07 | H-315-319-335; p-261-305+351+338 |
| NMO | 70187-32-5 | GHS 07 | H315-319-335; P-261-305+351+338 |
| Periodsäure | 10450-60-9 | GHS 03, 05 | H-271-314; P-210-221-301+330+331-305+351+338-309+310 |
| Petrolether 50-70 | 101316-46-5 | GHS 02, 07, 08, 09 | H225-304-315-336-361f-373-411; P201-210-301+310-331-370+378-501 |
| Phosphortribromid | 7789-60-8 | GHS 05, 07 | H-314-335; P-280-301+330+331-305+351+338-309+310 |
| <i>p</i> -Toluolsulfonsäure | 104-15-4 | GHS 07 | H-319-335-315; P-305+351+338-302+352 |
| Pyridin | 110-86-1 | GHS 02, 07 | H-225-332-332-312-302; P-210-233-302+352 |
| Pyridinium <i>p</i> -toluolsulfonat | 24057-28-1 | GHS 07 | H-315-319-335; P-261-305+351+338 |
| Pyridinium-chlorochromat | 26299-14-9 | GHS 03, 07, 08, 09 | H271-317-350i-410; P-201-220-273-280-308+313 |

Verwendete Gefahrstoffe

| Substanz | CAS | GHS-Kodierung | H/P-Sätze |
|-------------------------|-------------|------------------------|--|
| Quecksilberchlorid | 7487-94-7 | GHS 05, 06, 08, 09 | H-341-361f-300-372-314-410; P-301+351+338-361-405-501 |
| Ruthenium(III)chlorid | 14898-67-0 | GHS 05 | H-314; P-280-305+351+338-310 |
| Salzsäure | 7647-01-0 | GHS 05, 07 | H-290-314-335; P234-260-304+340-303+361+353-305+351+338-309+311-501 |
| Samarium | 7440-19-9 | GHS 02 | H-260; P-402+404 |
| Scandiumtriflat | 144026-79-9 | GHS 07 | H-315-319-335; P-261-305+351+338 |
| Schwefelsäure | 7664-93-9 | GHS 05 | H-314-290; P-280-301+330+331-309+310-305+351+338 |
| Silbercarbonat | 534-16-7 | GHS 05 | H-318; P-260-305+351+338-313 |
| TBAF | 87749-50-6 | GHS 05 | H-314; P-280-305+351+338-310 |
| TDBBSCI | 58479-61-1 | GHS 05 | H314; P280-305+351+338-310 |
| TBSCI | 18162-48-6 | GHS 02, 05 | H-228-314; P-210-280-305+351+338-310 |
| t-Butanol | 75-65-0 | GHS 02, 07 | H-225-332-319-335; P-210-305+351+338-403+233 |
| TEMPO | 2564-83-2 | GHS 05 | H-314; P-280-305+351+338-310 |
| tert-Butylhydroperoxid | 75-91-2 | GHS 02, 05, 06, 08, 09 | H-226-242-302-311-330-314-317-341-411; P-210-280-301+312-302+352-304+340-305+351+338 |
| TESCI | 994-30-9 | GHS 02, 05, 06 | H-226-301-314; P-280-301+310 |
| Tetrabrommethan | 558-13-4 | GHS 05, 07 | H302-315-318-335; P261-280-305+351+338 |
| Tetrabutylammoniumiodid | 311-28-4 | GHS 07 | H-302-335-319-315; P-261- |
| Tetrachlormethan | 56-23-5 | GHS 06, 08 | H-351-331-311-301-372-412-420; P-273-281-314-501 |
| Tetrahydrofuran | 109-99-9 | GHS 02, 07, 08, 09 | H-225-302-319-335-351; P-210-233-280-370+378-510 |
| Thiophenol | 108-98-5 | GHS 02, 06 | H-226-300+310+330-315-319; P-210-280-302+352-303+361+353-305+351+338-309+310 |
| TMEDA | 110-18-9 | GHS 02, 05, 07 | H-225-332-302-314; P-210-233-280-301+330+331-305+351+338-309+310 |

Verwendete Gefahrstoffe

| Substanz | CAS | GHS-Kodierung | H/P-Sätze |
|-----------------------------|-------------|----------------|---|
| TMSCI | 75-77-4 | GHS 02, 05, 06 | H-225-312-314-331-335; P-210-261-280-305+351+338-310 |
| TMSOTf | 27607-77-8 | GHS 02, 05 | H-226-314; P-280-305+351+338-310 |
| Toluol | 108-88-3 | GHS 02, 07, 08 | H-225-361d-304-373-315-336; P-201-301+310-331-302+352 |
| TPAP | 114615-82-6 | GHS 03, 07 | H-272-315-319-335; P-220-261-305+351+338 |
| Trichloracetonitril | 545-06-2 | GHS 06, 09 | H-301-311-331-411; P-261-273-280-301+310-311 |
| Triethylamin | 121-44-8 | GHS 02, 05, 06 | H225-331-311-302-314; P-210-280-303+361+353-305+351+338+310-312 |
| Triethylsilan | 617-86-7 | GHS 02 | H-225-412; P-210-273 |
| Trifluormethansulfonsäure | 1493-13-6 | GHS 05, 07 | H-290-302-314-335; P-280-301+330+331-304+340-305+351+338 |
| Trifluorsulfonsäureanhydrid | 358-23-6 | GHS 05, 07 | H-302-314; P-280-305+351+338-310 |
| Triphenylphosphin | 603-35-0 | GHS 07, 08 | H-302-317-373; P-280 |
| Triphenylphosphin-dibromid | 1034-39-5 | GHS 05 | H-314; P280-305+351+338-310 |
| Vanadylacetylacetonat | 3153-26-2 | GHS 07 | H-302-315-319-335; P-261-305+351+338 |
| Wasserstoffperoxid | 7722-84-1 | GHS 03, 05, 07 | H271-332-302-314; P-220-261-280-305+351+338-310 |
| Zink | 7440-66-6 | GHS 02, 09 | H-260-250-410; P-222-223-231+323-273-370+378-422 |
| Zinkchlorid | 7646-85-7 | GHS 05, 07, 09 | H-302-314-410; P-273-280-301+330+331-305+351+338-309+310 |

GHS-Piktogramme



GHS 01



GHS 02



GHS 03



GHS 04



GHS 05



GHS 06



GHS 07



GHS 08



GHS 09

10 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig angefertigt und nur die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Ich erkläre zusätzlich, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in abgeänderter Form bereits einem Prüfungsverfahren vorgelegt wurde. Es handelt sich hierbei um meinen ersten Promotionsversuch.

Hamburg, den

Johannes E. Arp.