

# **Beiträge zur Totalsynthese von Epothilon A und Derivaten**

## **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades

**doctor rerum naturalium**

**(Dr. rer. nat.)**

von Dipl.-Chem. Oliver Böhm

geb. am 12.02.1970 in Seesen

genehmigt durch die Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Gutachter: Prof. Dr. Dieter Schinzer

Prof. Dr. Martin E. Maier

Promotionskolloquium am 21.01.2005



## Zusammenfassung

Der vorliegenden Arbeit ist eine umfassende Übersicht der Fachliteratur vorangestellt, welche sich mit der chemischen Synthese der Epothilone befaßt. Die Synthesestrategie der Gruppe, aus der diese Arbeit hervorgegangen ist, wird dargelegt und dort eingeordnet: Die Synthese der Epothilone wird hier modular durch Verknüpfung dreier kleinerer Fragmente, dem Keton-, Aldehyd- bzw. Thiazolfragment durchgeführt.

Der erste Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese des Thiazolfragmentes, welches zur Synthese der Epothilone A und C benutzt werden konnte. Ausgehend von einfachen, früher beschriebenen Verbindungen wird das Fragment unter Nutzung von Schutzgruppen in mehreren Stufen mit einer Wadsworth-Horner-Emmons-Reaktion als Schlüsselschritt aufgebaut.

Der zweite Teil stellt die Synthese verschiedener 6-Desmethyl-Epothilon-C-Derivate vor. Das erste dafür nötige Fragment wird diastereoselektiv durch Aldolreaktion eines chiralen Essigsäureester-Enolates synthetisiert. Ein neuer Epothilon-C1-C5-Baustein, der sowohl in der Synthese der Naturstoffe als auch bei C6-Derivaten verwendet werden kann, wird ebenfalls auf diese Weise hergestellt. Es folgt eine kurze Untersuchung verschiedener Möglichkeiten der Etablierung der Stereoinformation dieses Fragmentes und eine neue Synthese des zweiten Fragmentes unter Verwendung eines 5,5-Dimethyl-oxazolidinones als chirales Auxiliar. Die sukzessive Verknüpfung der drei Fragmente durch Aldolreaktion und Veresterung wird beschrieben, die in einer Ringschluß-Olefinmetathese mündet, in welcher als Schlüsselschritt das Epothilon-Gerüst aufgebaut wird.

Im dritten Teil wird ausgeführt, wie durch die Variation des Aldehydfragmentes unter Beibehaltung der anderen Bausteine aus der Naturstoffsynthese auf ähnliche Weise ein Epothilon-Derivat mit einem inkorporierten Furanring aufgebaut werden kann. Das Furan-Aldehydfragment kann dabei in nur zwei Stufen erhalten werden. Zur Synthese des Keton-Fragmentes wurde eine neue Syntheseroute über die schon im zweiten Teil beschriebene selektive Aldolreaktion beschrritten. Die sukzessive Verknüpfung der Fragmente verläuft analog dem Desmethylderivat.

In beiden Derivatsynthesen wird die Produktverteilung der Verknüpfungsreaktionen quantitativ und qualitativ aufgeklärt. Die Nebenprodukte, die mit nicht im Naturstoff vorkommenden Konfigurationen versehen sind, werden ebenfalls bis zum Ringschluß gebracht. Die biologische Wirksamkeit der beiden Derivate wird schließlich mit der Wirksamkeit des Naturstoffes verglichen.



Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Experimente wurden unter der Leitung von Prof. Dr. D. Schinzer 1997 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig und von 1998 bis 2000 am Institut für Chemie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. D. Schinzer danke ich für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit zur selbständigen wissenschaftlichen Arbeit und die jederzeit freundliche Unterstützung bei deren Durchführung.

Für die Ermittlung der spektroskopischen und analytischen Daten an den Chemischen Instituten der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und der Technischen Universität Braunschweig möchte ich mich bei Herrn Dr. W. Brüser und Frau U. Gutknecht sowie Frau K. Kadhim und Frau K. Knust (UV/IR), Frau Dr. K. Ibrom und Frau A. Gädicke sowie Herrn Prof. Dr. L. Ernst, Frau P. Holba-Schulz und Frau I. Rübesam (NMR), Frau Dr. S. Busse und Frau S. Preiß sowie Frau D. Döring und Herrn Dr. H. M. Schiebel (MS), Frau C. Jäger sowie Frau G. Krafft (Elementaranalyse) und für die die Röntgenstrukturanalysen bei Herrn Dr. A. Fischer bedanken.

Außerdem danke ich den Mitarbeitern beider Universitäten, insbesondere Herrn G. Kröbel, Herrn J. Krüger sowie Herrn T. Kaschner und Herrn R. Gruß (Chemikalienlager), Herrn B. Köwel sowie Herrn W. Küstermann und Herrn W. Schröpfer (glastechnische Werkstatt) und Herrn J. Weißenborn (feinmechanische Werkstatt) für ihre freundliche Hilfsbereitschaft.

Allen meinen Arbeitskollegen danke ich für die stets herzliche Arbeitsatmosphäre und für viele interessante Diskussionen. Besonders den Mitstreitern aus dem „E-Team“, Armin Bauer, Anja Limberg und Martin Cordes, sei hier gedankt.

Meiner Familie, die mich mit langjähriger Geduld und Unterstützung getragen hat, bin ich zu größtem Dank verpflichtet.



## Abkürzungsverzeichnis

---

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
abs.	absolut
anhydr.	anhydrous, wasserfrei
BINAP	[1,1'-Binaphthyl]-2,2'-diyl-bis-(diphenylphosphin)
BINOL	2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl
BOC-	<i>tertiär</i> -Butoxycarbonyl-
CSA	(DL)-Campher-10-sulfonsäure
d	Tage
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexyl-carbodiimid
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuß
DET	Diethyltartrat
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuß
EI	Elektronenstoß-Ionisation
eq	stöchiometrisches Äquivalent
h	Stunden
HDPE	Polyethylen hoher Dichte
HMPA	Hexamethyl-phosphorsäuretriamid
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IR	Infrarot (-spektroskopie)
kat	katalytisch
KHMDS	Kalium-hexamethyldisilazid
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithium-diisopropylamid
Lut	2,6-Lutidin
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
min	Minuten
MS	Molekularsieb, Massenspektrum
MTBE	<i>tertiär</i> -Butyl-methylether

## Abkürzungsverzeichnis

---

MTPA-	Methoxy-trifluormethyl-phenylessigsäure-
NaHMDS	Natrium-hexamethyldisilazid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernmagnetische Resonanz
n. n.	nicht nachweisbar
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
PCI	positiv-chemische Ionisation
PDC	Pyridinium-dichromat
PMB-	<i>para</i> -Methoxybenzyl-
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
py	Pyridin
RT	Raumtemperatur
Schmp	Schmelzpunkt
sek	Sekunden
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS-	<i>tertiär</i> -Butyl-diphenylsilyl-
TBS-	<i>tertiär</i> -Butyl-dimethylsilyl-
TEA	Triethylamin
TES-	Triethylsilyl-
Tf	Trifluormethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propyl-ammoniumperruthenat
TPS	Triisopropylsilyl-
Troc-	2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-

Gebräuchliche Abkürzungen für Substituenten, Lokatoren und Präfixes werden als bekannt vorausgesetzt und sind nicht aufgenommen.

1.	Einleitung .....	1
1.1	Hintergrund .....	1
1.2	Epothilone: eine vielversprechende Substanzklasse .....	2
1.3	Mikrotubuli-Stabilisierung und Apoptose.....	4
1.3.1	Der Wirkmechanismus mikrotubuli-stabilisierender Substanzen.....	4
1.3.2	Die Stellung von Epothilon.....	8
1.4	Synthesewege zu Epothilonen.....	9
1.4.1	Literaturübersicht .....	9
1.4.2	Totalsynthesen von Danishefsky <i>et al.</i> .....	9
1.4.3	Totalsynthesen von Nicolaou <i>et al.</i> .....	15
1.4.4	Totalsynthesen von Schinzer <i>et al.</i> .....	21
1.4.5	Total- und Partialsynthesen weiterer Arbeitsgruppen.....	31
1.5	Derivatisierung / Analoga der Epothilone .....	36
2.	Thematik und Aufgabenstellung .....	38
2.1	Thematik.....	38
2.2	Aufgabenstellung .....	38
3.	Theoretischer Teil .....	40
3.1	Synthese des Thiazolfragmentes .....	40
3.2	Synthese von 6-Desmethylepothilon.....	44
3.2.1	Strategie.....	44
3.2.2	Verbesserte Synthese des Aldehyds <b>52</b> .....	45
3.2.3	Synthese des Methylketones <b>140</b> .....	47
3.2.4	Aldolreaktion.....	58
3.2.5	Aufbau der Makrolidstruktur .....	63
3.3	Synthese von Furanoepothilon.....	69
3.3.1	Strategie.....	69
3.3.2	Synthese des Aldehydfragmentes.....	70
3.3.3	Alternative Synthese des Ethylketones .....	71
3.3.4	Aldolreaktion.....	73
3.3.5	Aufbau der Makrolidstruktur .....	75
4.	Zusammenfassung, biologische Evaluierung und Ausblick .....	84
5.	Experimenteller Teil.....	86
5.1	Allgemeine Arbeitstechniken.....	86
5.2	Beschreibung der Versuche .....	90

## Inhaltsverzeichnis

---

5.1.1	Versuche zu Kapitel 3.1 .....	90
5.1.2	Versuche zu Kapitel 3.2 .....	99
5.1.3	Versuche zu Kapitel 3.3 .....	155
6.	Literatur .....	202

## Anhang

## 1. Einleitung

### 1.1 Hintergrund

In Deutschland sind bösartige Neubildungen nach den Krankheiten des Kreislaufsystems die zweithäufigste Todesursache: So stirbt zur Zeit jeder Dritte an einer Herz-/ Kreislaufkrankung und jeder Vierte an einer Krebserkrankung. Während die Sterblichkeit für erstere seit 1970 anhaltend stark abnimmt, ist die altersbereinigte Mortalitätsrate für Krebserkrankungen erst seit 1990 für beide Geschlechter rückläufig. Es kann daher prognostiziert werden, daß Krebs in 15 bis 20 Jahren zur häufigsten Todesursache aufsteigen wird<sup>1</sup>. Das Wissen um die Ursachen der Krebsentstehung und der begünstigenden Faktoren und Risiken wächst ständig, aber die Situation bei der Krebsbehandlung ist nach wie vor unbefriedigend angesichts der Zahl der Betroffenen und der niedrigen Überlebensraten ein und fünf Jahre nach Ausbruch der Krankheit.

Im Vordergrund der Behandlung stehen die klassischen Verfahren Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie. Man ist bemüht, alle diese Verfahren ständig zu verbessern, indem man Techniken anwendet, die das gesunde Gewebe weniger beeinträchtigen, neue Strahlenquellen für die Medizin erschließt und neue Ansätze der Chemotherapie, wie die Antihormontherapie oder Antiangiogenese, untersucht. Auch zur Immuntherapie oder Genterapie wurden umfangreiche Studien begonnen.

Die Art der Behandlung, die verwendeten Verfahren und Medikamente und deren Reihenfolge, Kombination und Dosierung hängen von präzisen Kriterien ab und sind von Patient zu Patient unterschiedlich. Für die Chemotherapie stehen zur Zeit mehr als 60 cytostatisch wirkende Medikamente<sup>2</sup> mit zumeist niedermolekularen organischen oder metallorganischen Wirkstoffen zur Verfügung. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Vertreter der herkömmlichen Chemotherapeutika wie Alkylantien, Antimetaboliten und Antibiotika<sup>3</sup>, aber auch um mehr als 20 Naturstoffe und Derivate.

Besonders Pflanzen und Mikroorganismen dienen dabei als Lieferanten von Wirkstoffen und Leitstrukturen, die die Grundlage zur Entwicklung neuartiger Medikamente darstellen.

Ein Beispiel für einen pflanzlichen Inhaltsstoff, der in den letzten Jahren das Arsenal der Krebsmedikamente bereichert hat, ist Taxol, das Anfang der sechziger Jahre erstmalig aus der Rinde der pazifischen Eibe *Taxus brevifolia* isoliert wurde. Ein hoher Bedarf, sehr gute

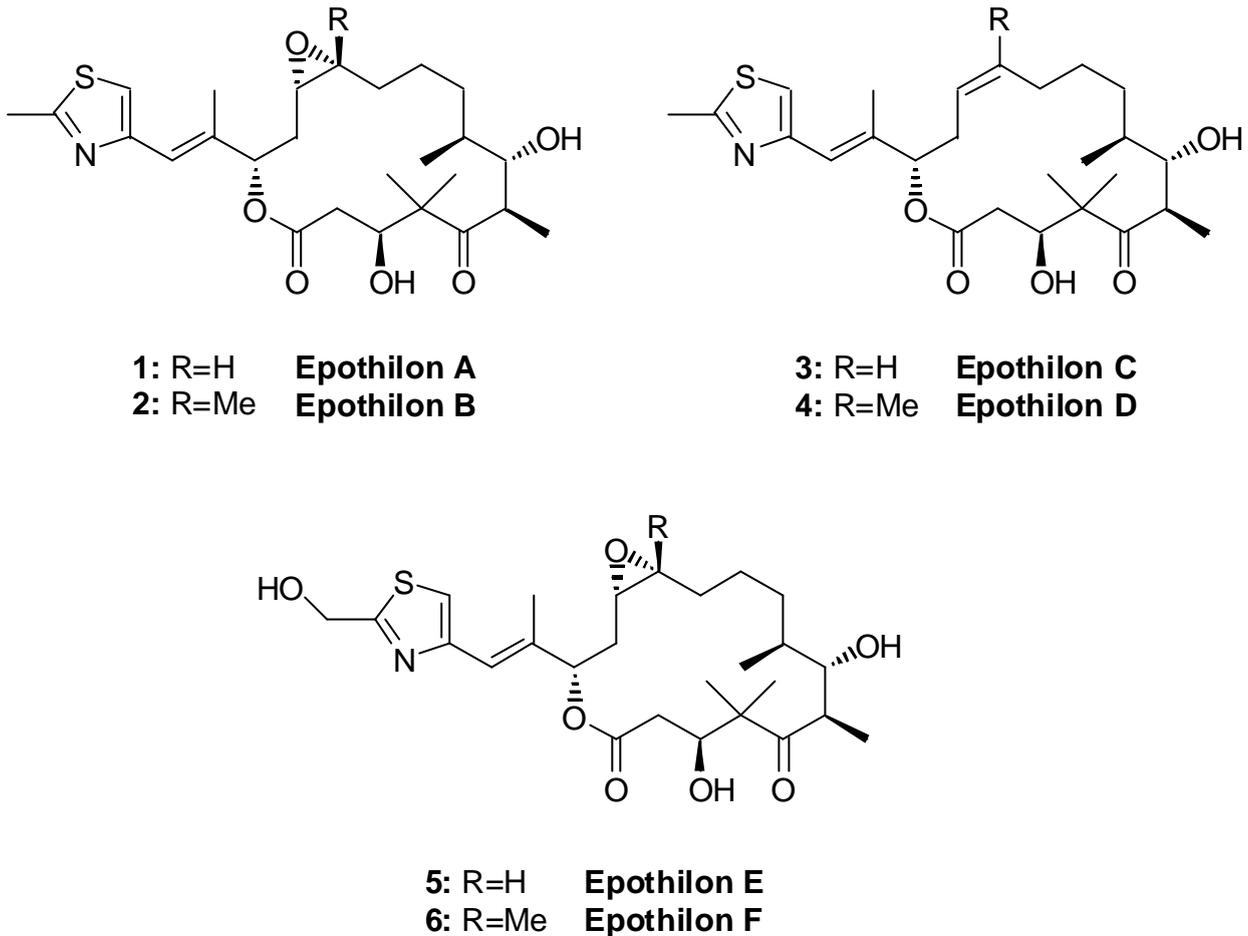
Wirksamkeit und eine schlechte Verfügbarkeit aus der natürlichen Quelle lösten ein 22 Jahre dauerndes Wettrennen um die Totalsynthese aus, das erst 1994 beendet wurde. Seit seiner Zulassung in den USA 1992 und in Deutschland 1995 hat es sich zu einem der umsatzstärksten Krebsmedikamente entwickelt. Man hat fast 20 Jahre nach neuen Substanzen gesucht, die den gleichen bis dahin einzigartigen Wirkmechanismus<sup>4</sup> aufwiesen, bis 1995 eben diese biologische Aktivität in einer weiteren Klasse an Verbindungen gefunden wurde<sup>5</sup>.

### **1.2 Epothilone: eine vielversprechende Substanzklasse**

Myxobakterien sind eine Gruppe von 40 Arten gleitender Bodenbakterien von differenzierter Morphologie und komplexem Lebenszyklus und Sozialverhalten. Unter ihnen gibt es eine praktisch unbegrenzte Anzahl von Stämmen, von denen jeder ein eigenes Spektrum von Sekundärmetaboliten produziert. Die Fülle an neuen Substanzen und sogar neuen Substanzklassen und das damit einhergehende Potential zur Entwicklung neuer biologisch aktiver Stoffe machen diese Mikroorganismen zu höchst attraktiven Rohstofflieferanten.

Im Rahmen eines Screeningprogramms, das seit 1975 an der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig durchgeführt wird, werden Detritus- und Bodenproben aus aller Welt gesammelt. Darin enthaltene Myxobakterienstämme werden separat kultiviert und vermehrt, und aus den Kulturen werden Metaboliten aus dem Stoffwechsel der Bakterien gewonnen, gereinigt und untersucht. So wurde von den Wissenschaftlern 1985 aus einer Bodenprobe vom Ufer des Sambesi ein neuer Stamm von *Sorangium cellulosum* isoliert, einer Sammelart, die mindestens 4-5 Arten cellulosezersetzender Myxobakterien umfaßt. Der Stamm erhielt die Kurzbezeichnung So ce90 und konnte erfolgreich kultiviert werden.

Zur Gewinnung werden die Sekundärmetaboliten im allgemeinen direkt aus der Kulturbrühe extrahiert, indem Adsorberharz hinzugegeben wird. Die beladenen Kügelchen werden dann ausgesiebt und die adsorbierten Stoffe selektiv eluiert. Aus den Eluaten kann man u. U. die erwünschten Metaboliten direkt durch Kristallisation gewinnen, so zum Beispiel beim Sorangicin oder Soraphen.



**Abbildung 1:** Natürlich vorkommende Epothilone

Die aus *So ce90* gewonnenen Substanzen (Abb. 1) waren zunächst durch antifungische Wirkung aufgefallen. Die Strukturaufklärung der isolierten Komponenten 1987 zeigte neuartige makrocyclische Polyketide mit den Strukturelementen Epoxid, Thiazol und Keton, aus welchen der Name „Epothilone“ abgeleitet wurde. Die Reinsubstanzen Epothilone A und B zeigten breite Wirkung gegen diverse eukaryotische Zellen, darunter landwirtschaftlich bedeutende Schadpilze. Durch die Patentierung haben die Forscher 1991 Substanzschutz für die Epothilone A und B erhalten. Die weitere Entwicklung der Stoffe als Fungizid wurde eingestellt, da die Phytotoxizität zur Anwendung an Kulturpflanzen zu hoch ist und Freilandversuche fehlschlagen.

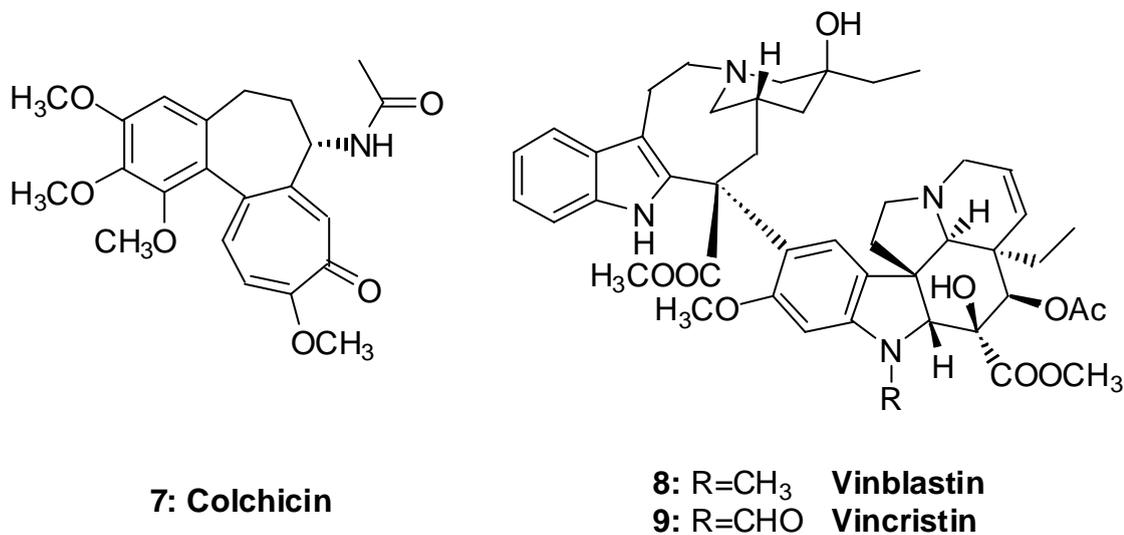
Das National Cancer Institute (NCI) in Bethesda, MD stellte 1995 bei einer Prüfung auf cytostatische Effekte eine außergewöhnlich starke und selektive Wirkung gegen Brust- und Dickdarm-Tumorzelllinien fest. Im gleichen Jahr schließlich stellte die Arbeitsgruppe um D. M. Bollag an den Merck-Forschungslaboratorien in Westpoint, PA in einem 7000

Verbindungen umfassenden Screening-Programm die Taxol-artige Aktivität bei unabhängig isoliertem und strukturell aufgeklärtem Epothilon fest.

### 1.3 Mikrotubuli-Stabilisierung und Apoptose

#### 1.3.1 Der Wirkmechanismus mikrotubuli-stabilisierender Substanzen

Die Besonderheit von Taxol und Epothilon besteht in ihrer Wirkung auf Mikrotubuli höherer Zellen. Schon länger bekannt ist die destabilisierende Wirkung bestimmter Substanzen (Abb. 2), die den Zelltod herbeiführen und teilweise Anwendung in der Krebstherapie finden, so z. B. das Vinblastin, ein monoterpenoides Indol-Alkaloid aus dem Madagaskar-Immergrün *Catharanthus roseus*, das gegen Lymphome, Hoden-, Brust- und Lungenkrebs eingesetzt wird.

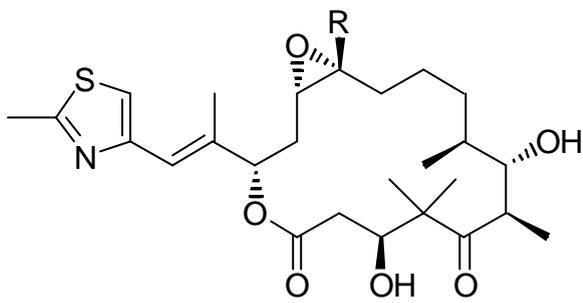


**Abbildung 2:** Ausgewählte mikrotubuli-destabilisierende Substanzen

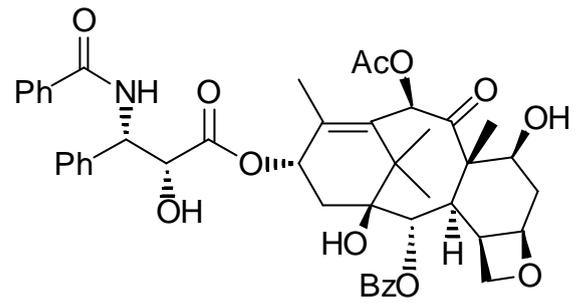
Im Gegensatz dazu werden Mikrotubuli von Taxol und Epothilon stabilisiert. Mikrotubuli entstehen in der Zelle durch Polymerisation von **a**- und **b**-Tubulin ausgehend von sogenannten MTOCs (Microtubule Organization Centers). Bei einer bestimmten Tubulin-Konzentration stellt sich schließlich ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Polymerisation und Depolymerisation ein, und das Tubuli-Wachstum kommt zum Stillstand. Durch den Einfluß von Taxol und Epothilon wird **erstens** die für die Polymerisation kritische Tubulin-Konzentration herabgesetzt und damit das Gleichgewicht zugunsten der Mikrotubuli verschoben. **Zweitens** kann die Polymerisation auch abseits der MTOCs anspringen, so daß in der Zelle eine Vielzahl kurzer freier Tubuli gefunden werden, die nicht mit den Organisationszentren verbunden sind. **Drittens** unterscheiden sich die so gebildeten Mikrotubuli in ihrer Morphologie von solchen, die ohne Wirkstoffeinfluß produziert werden, da sie kürzer, dünner und unter Bedingungen stabil sind, unter denen Mikrotubuli sonst depolymerisieren. So tolerieren sie Temperaturen von 4 °C und sind gegen Ca<sup>2+</sup>-Ionen unempfindlicher. **Viertens** findet man *in vitro* Polymerisation in Abwesenheit von GTP, das normalerweise dazu erforderlich ist.

Eine wichtige Aufgabe der Mikrotubuli besteht darin, sich zur Mitose zu den Spindelfasern anzuordnen, die die verdoppelten Chromosomen voneinander trennen. Mikrotubuli-stabilisierende Substanzen beeinträchtigen vom Übergang von der G<sub>2</sub>-Phase in die Mitose selektiv den Aufbau und die Funktion der Kernteilungsspindel und wirken daher besonders stark auf schnell proliferierende Zellen, zu denen Krebszellen gehören. Der Zellzyklus kommt zwischen der Metaphase und der Anaphase zum Stillstand, und das wahrscheinlich jeder Zelle eigene Selbstmordprogramm, die Apoptose, wird initiiert.

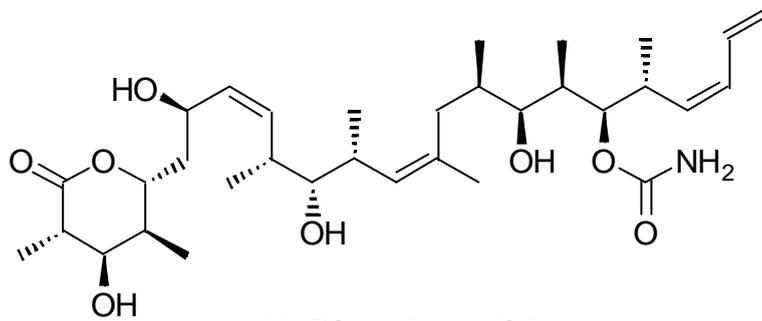
Die Apoptose ist im Unterschied zur Nekrose, bei der Zellen nach irreversiblen Beschädigungen wie Verletzung oder Sauerstoffmangel zugrunde gehen, ein erforderlicher, natürlicher Prozeß<sup>6</sup>, der in allen Vielzellern bei der Entwicklung abläuft. Der Schwanz der Kaulquappe bildet sich bei der Metamorphose durch apoptotischen Abbau zurück, die Gehirnreifung ist mit dem Absterben einer Vielzahl von Nervenzellen verbunden, die Linse des Auges besteht aus Zellen, die ein durchsichtiges Protein eingelagert haben, bevor die Apoptose ausgelöst wurde. Aber auch in kontinuierlich ablaufenden Prozessen wie der Erneuerung der Darmwand oder der Haut spielt die Apoptose eine entscheidende Rolle.



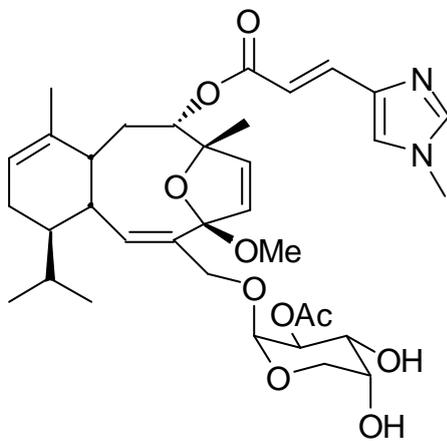
1: R=H    **Epothilon A**  
 2: R=Me   **Epothilon B**



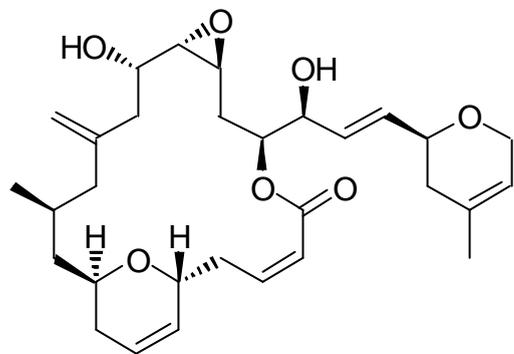
**10: Taxol**



**11: Discodermolid**



**12: Eleutherobin**



**13: Laulimalid**

**Abbildung 3:** Ausgewählte mikrotubuli-stabilisierende Substanzen

---

In den betroffenen Zellen werden eine Reihe von Enzymen, die sogenannten ICE-artigen Proteasen aktiviert, benannt nach dem zuerst entdeckten Vertreter (interleukin-1 converting enzyme). Dabei werden Proteine des Zell-Stützgerüsts und das Chromatin durch diese oder andere von ihnen aktivierte Enzyme zerteilt. Das Chromatin verbackt dabei mikroskopisch sichtbar zu kleinen Klümpchen, und bei der Gelelektrophorese erkennt man ein charakteristisches, regelmäßiges Fragmentierungsmuster der Bruchstücke. Die Zelle schrumpft und wird im allgemeinen vom Körper resorbiert (Demgegenüber ist die Nekrose ein entzündlicher Prozeß, bei dem die Zelle nach Zusammenbruch ihres Elektrolythaushaltes durch Einstrom von Wasser anschwillt und zerplatzt. Die Elektrophorese zeigt hier eine Schmierspura von unregelmäßig zerfallenen Bruchstücken).

Auch ionisierende Strahlung und erbgutschädigende Substanzen schließlich bewirken eine Neusynthese des Proteins p53, das seinerseits die Aktivierung des Apoptoseprogramms in den geschädigten Zellen aktivieren kann.

Fehlsteuerungen der Apoptose sind problematische Effekte vieler Erkrankungen, wie bei AIDS, rheumatoider Arthritis oder bei Autoimmunkrankheiten zur Zeit intensiv diskutiert wird. Bei viralen Infekten z. B. wird das p53 inaktiviert oder abgebaut oder die Proteasen werden inhibiert, so daß in den betroffenen Zellen die Apoptose nicht von allein ausgelöst werden kann. Ein Ansatz zur Behandlung dieser Infekte könnte darin bestehen, die apoptosehemmenden Moleküle zu inaktivieren und so die unterdrückte Apoptose in den infizierten Zellen anlaufen zu lassen.

Auch in Tumorzellen ist das Selbstmordprogramm unterdrückt. Charakteristisch ist neben ihrer Eigenschaft, sich übermäßig zu vermehren, daß sie verlernt haben zu sterben. Bleibt die Apoptose bei einer entarteten Zelle aus, können weitere genetische Defekte auftauchen, die ungezügelt Vermehrung und Metastasierung erlauben. Bekannt ist, daß in mehr als der Hälfte der soliden menschlichen Tumoren das Protein p53 fehlt oder nicht funktionstüchtig ist. Oft wird bei einer erfolgreichen Krebsbehandlung p53 aktiviert, und die Krebszellen sterben apoptotisch ab. Schlägt die Behandlung nicht an, ist eine mögliche Erklärung, daß das Protein fehlt.

### 1.3.2 Die Stellung von Epothilon

Da Epothilon aufgrund seines Wirkmechanismus nicht ausschließlich Krebszellen angreift, wirkt es nicht selektiver als andere Chemotherapeutika, die sich schnell teilende Zellen im allgemeinen schädigen. Auch die hohe Cyto- und allgemeine Toxizität hat Epothilon mit anderen Substanzen gemein. Dennoch übertrifft es das hochwirksame Taxol in wichtigen Punkten: Zum einen vermag Epothilon *in vitro* an Tubulin gebundenes Taxol zu verdrängen, zeigt also eine höhere Affinität zum Taxol-Rezeptor. Zum anderen ist es 30 mal besser wasserlöslich als Taxol, welches mit einem Lösungsvermittler (Cremaphor®) formuliert und über Stunden infundiert werden muß. In der Praxis treten dabei Hypersensitivität bzw. allergische Reaktionen und Herzrhythmusstörungen auf. Auch Taxol selbst wird als Auslöser von Allergien diskutiert sowie als Aktivator von Makrophagen und Auslöser entzündlicher Prozesse. Über die Pharmakokinetik von Epothilon ist noch nicht viel bekannt, aber die galenisch und pharmakologisch bedingten Probleme des Taxols sind hier nicht zu erwarten.

Der entscheidende Vorteil ist aber sicher die Wirksamkeit gegen Zytostatika-kreuzresistente Zelllinien (MDR, multi-drug resistance). Bei der Chemotherapie können nach einigen Therapiezyklen Resistenzen entstehen, indem z. B. Transportproteine überexprimiert werden. Die resistenten Zellen vermögen dann, lipophile Stoffe durch membrangebundenes P-Glykoprotein aus dem Zellinnern aktiv herauszupumpen und verhindern so eine ausreichende Akkumulation des Wirkstoffes. Diese Resistenz erstreckt sich auch auf andere Chemotherapeutika. Die Aktivität von Taxol sinkt dadurch auf ein zwanzigtausendstel, die von Epothilon A bzw. B dabei nur auf ein zwölftel bzw. ein viertel der Aktivität gegen nichtresistente Zellen.

Nachteile dieser Art an Naturstoffen sucht man oft durch Derivatisierung zu vermindern (siehe Kap. 1.5). Taxol hat jedoch eine sehr komplizierte Struktur, so daß Derivatsynthesen über viele Stufen geführt werden müssen, was die Kosten und die Zeit erhöht und die Ausbeute senkt. Geht man den Weg über semisynthetische Substanzen, bleibt das Problem der schlechten Verfügbarkeit aus natürlichen Quellen. Epothilon dagegen ist ein vergleichsweise kleines Molekül und kann bei konvergentem Aufbau industriell als naturidentischer Stoff oder als Derivat synthetisiert werden. Auch die anfangs schwierige Fermentation stellt inzwischen kein Problem mehr für die Biotechnologen dar.

Epothilon befindet sich bereits in der Phase der klinischen Prüfung, so daß in kurzer Zeit mit der Zulassung als Arzneimittel gerechnet werden kann.

## 1.4 Synthesewege zu Epothilonen

### 1.4.1 Literaturübersicht

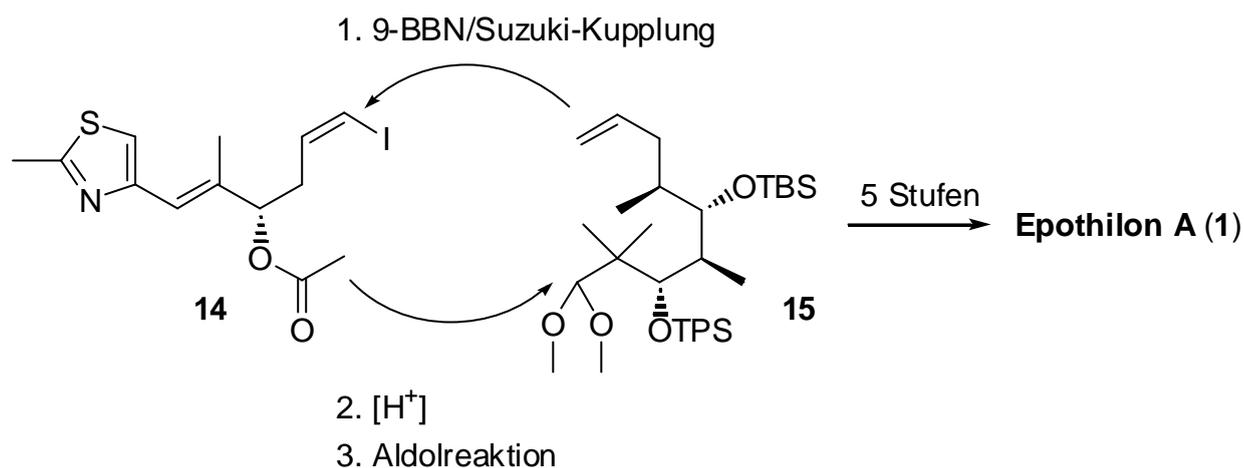
Die Veröffentlichung der außerordentlichen Eigenschaften der Epothilone A und B durch Höfle *et al.* 1996<sup>7</sup> beinhaltete neben deren Struktur auch die absolute Konfiguration, so daß ähnlich wie beim Taxol ein Wettrennen um die Totalsynthese ausbrach. Der Startpunkt der Forschungsarbeiten war durch die Bekanntgabe der Struktur für die beteiligten Gruppen etwa gleich, und der Zieleinlauf der Totalsynthesen nach kurzer Zeit mit geringem Abstand zeigt die Anstrengungen, die in den Gruppen unternommen worden sind. Dies hat sich in Modellstudien und eleganten sowie originellen Synthesekonzepten in der Fachliteratur niedergeschlagen, wovon in den nächsten Kapiteln berichtet werden soll.

Auch nachdem das Rennen entschieden war, erschienen zahlreiche weitere Total-, Formal- und Partialsynthesen, worauf abschließend eingegangen werden soll. Eine sehr umfangreiche Übersicht bis ins Jahr 1998 hinein ist von Nicolaou *et al.* veröffentlicht worden.<sup>8</sup>

Ungewöhnlich für ein Syntheseprojekt der organischen Chemie ist das Interesse, mit dem die Arbeiten nicht nur von der Fachpresse in Form von Aufsätzen und Übersichtsartikeln<sup>9</sup>, sondern auch von allgemein- und populärwissenschaftlichen Journalen<sup>10</sup> und sogar von den Massenmedien gewürdigt wurden<sup>11</sup>.

### 1.4.2 Totalsynthesen von Danishefsky *et al.*

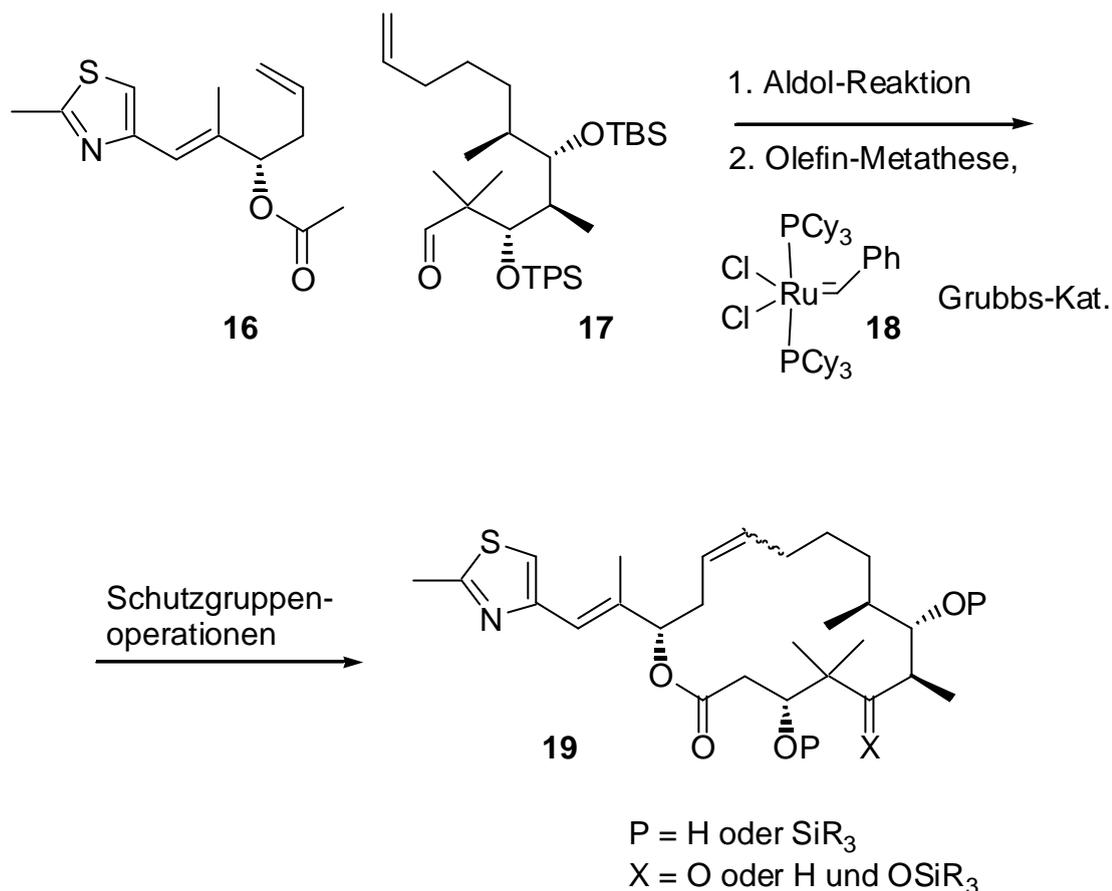
Nach einigen Modellstudien<sup>12</sup>, die sich mit der Synthese von Bausteinen und dem Ringschluß eines stark vereinfachten Epothilon-Derivates durch Olefinmetathese befaßten, veröffentlichten Danishefsky *et al.* zunächst eine Totalsynthese von Epothilon A<sup>13</sup>. Diese stützt sich auf die Verknüpfung zweier „Hälften“ des Moleküls durch eine B-Alkyl-Suzuki-Kupplung und den Ringschluß über eine intramolekulare Aldolreaktion (Abb. 4), letztere mit einer Selektivität von 6:1 zugunsten des Diastereomers mit der natürlichen Konfiguration.



**Abbildung 4:** Totalsynthese von Epothilon A nach der Makroaldol-Strategie durch Danishefsky *et al.*

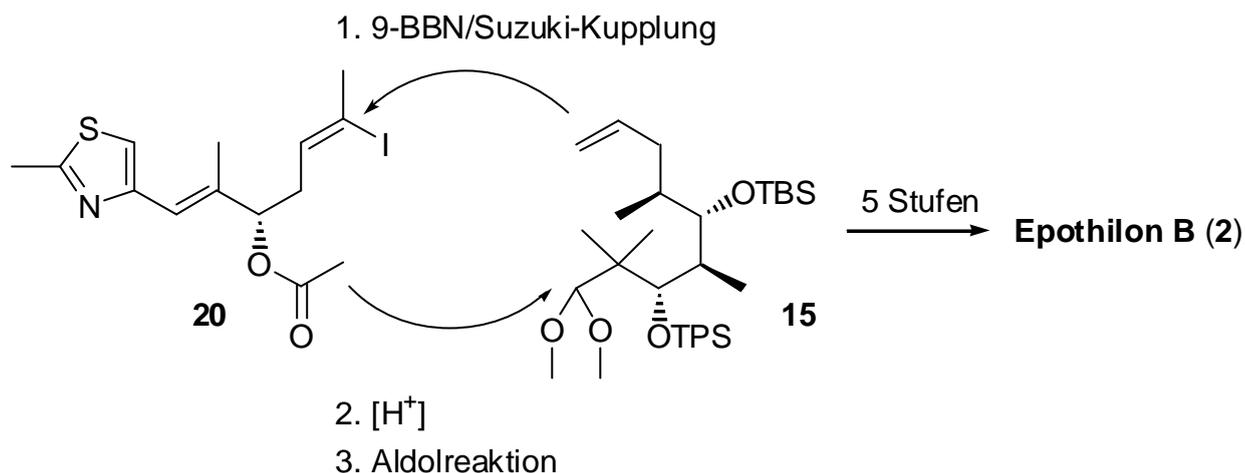
In einer kurze Zeit später erschienenen Publikation<sup>14</sup> wird die Möglichkeit des Ringschlusses durch Olefin-Metathese dargelegt. Die Aldolreaktion wird hier zur Verknüpfung der beiden Bausteine benutzt und zeigt keine Selektivität. Das Produkt mit der unnatürlichen Konfiguration an der Aldol-OH-Funktion kann jedoch über eine Oxidations-/Reduktionsfolge in sein Diastereomer überführt werden.

Die Olefin-Metathese wird mit dem Grubbs-Katalysator (**18**) an verschiedenen unterschiedlich funktionalisierten Substraten durchgeführt und liefert ringgeschlossene Verbindungen mit leichter *E*-Selektivität.



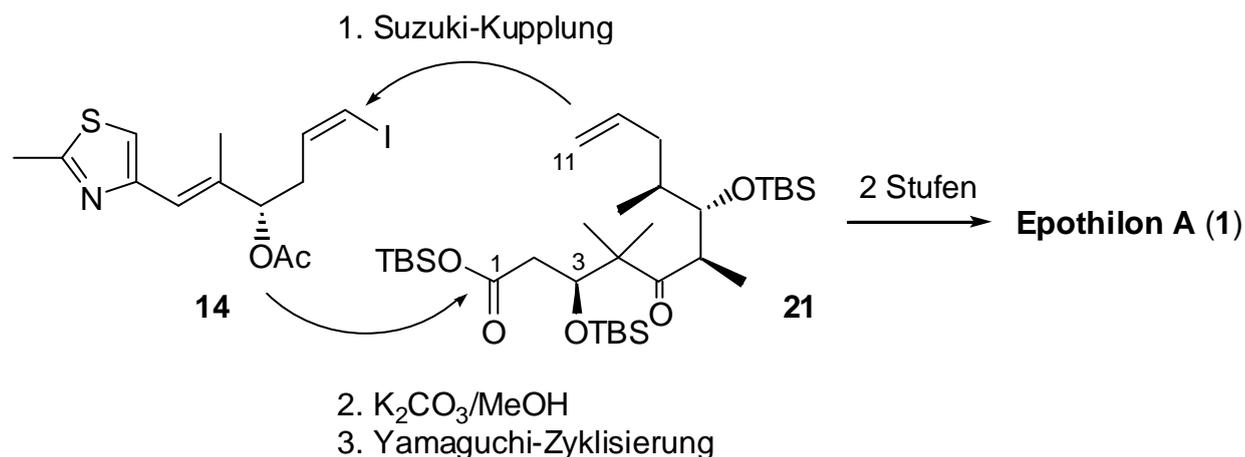
**Abbildung 5:** Studien zum Ringschluß durch Olefin-Metathese

Fast zeitgleich erschien die Synthese von Epothilon B<sup>15</sup> nach der schon beim Epothilon A erfolgreichen Variante der Suzuki-Kupplung mit anschließender Makroaldolisierung (Abb. 6; vgl. Abb. 4). Die Selektivität der Aldolreaktion betrug hier 1.5:1 zugunsten der im natürlichen Epothilon B auftretenden (3*S*)-Konfiguration, jedoch konnte das Diastereomer mit der (3*R*)-Konfiguration durch eine einfache Oxidation und Reduktion wiederum in das (3*S*)-Isomer überführt werden.



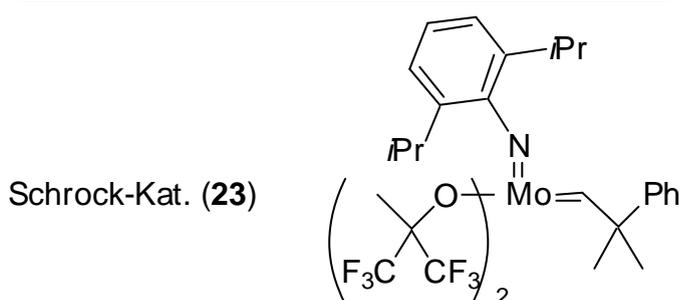
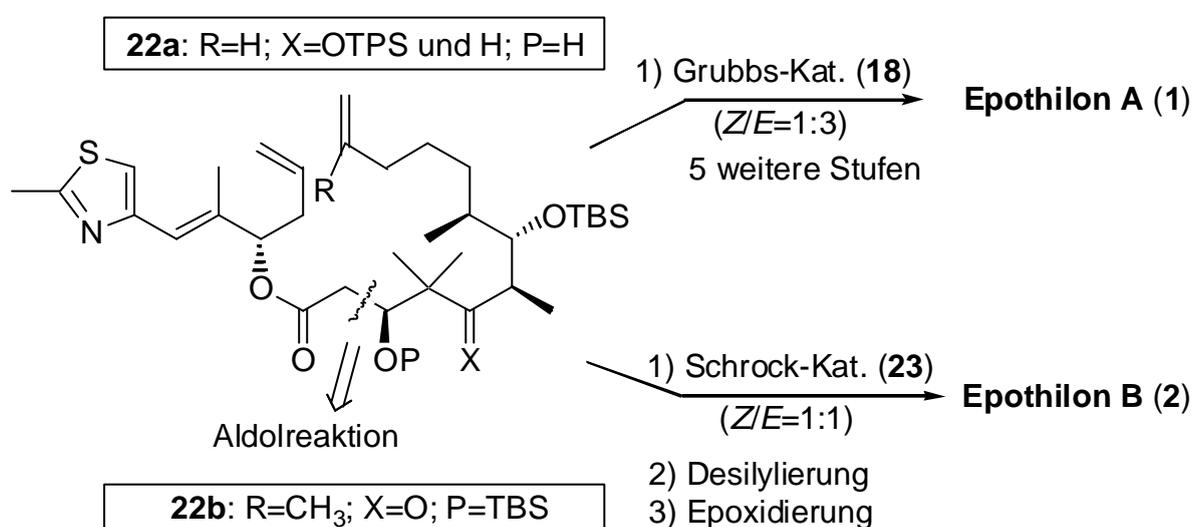
**Abbildung 6:** Totalsynthese von Epothilon B nach Danishefsky *et al.*

Ein umfangreicher Artikel schließlich faßt die Arbeiten von Danishefskys Gruppe zusammen<sup>16</sup>. Neben verschiedenen Modellstudien zum Ringschluß durch Olefinmetathese und einer verbesserten Makroaldolisierungs-Synthese für Epothilon A findet sich dort zunächst eine Epothilon-A-Synthese, die zum Ringschluß eine Yamaguchi-Veresterung nutzt (Abb. 7). Durch die Etablierung der Stereoinformation an C3 weiter vorn in der Synthese bleibt nach dem kritischen Ringschluß nur noch zu desilylieren und zu epoxidieren, um zum Ziel zu gelangen.



**Abbildung 7:** Totalsynthese von Epothilon A nach der Makrolactonisierungs-Strategie durch Danishefsky *et al.*

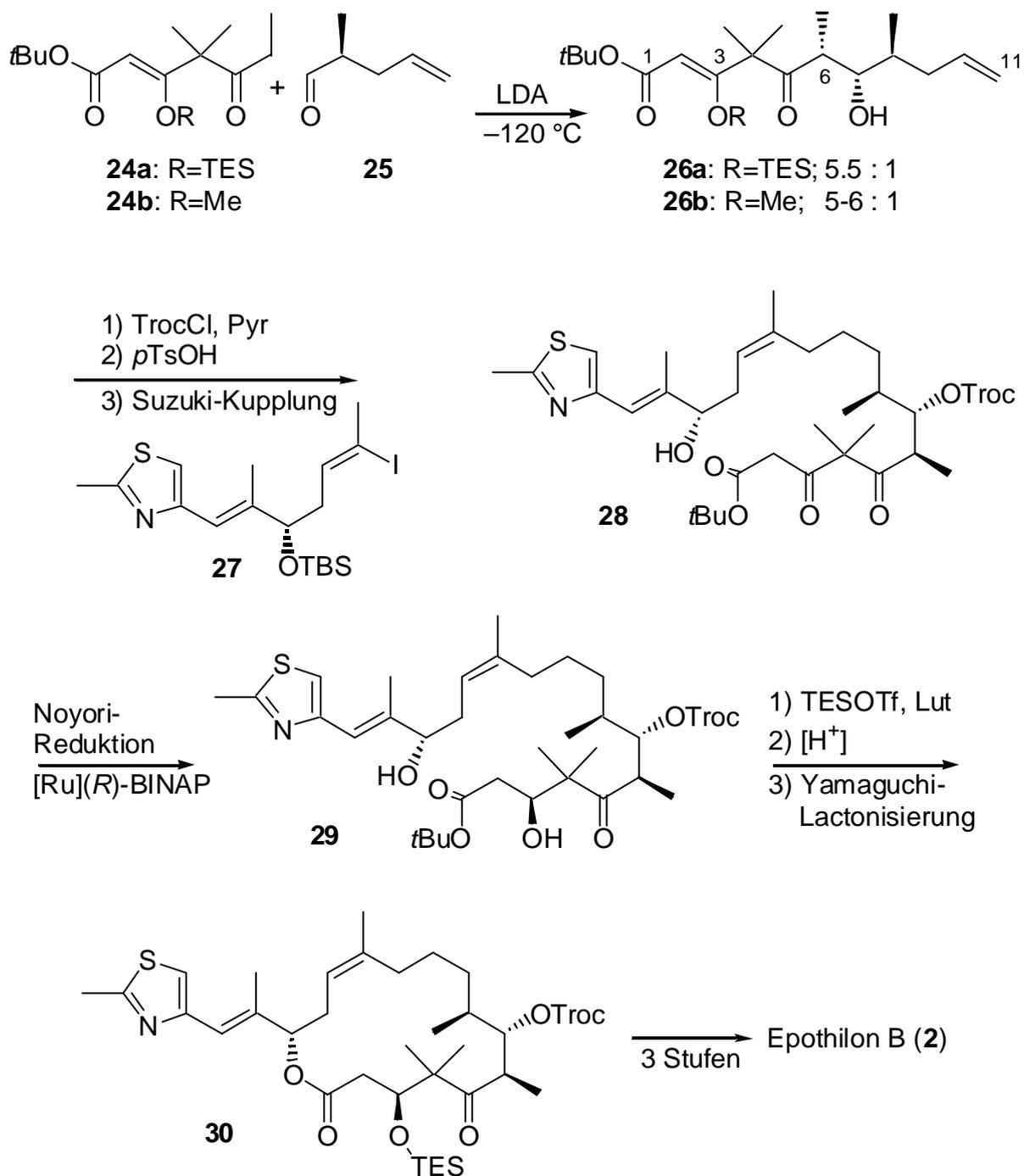
Nach den Modellstudien zur Olefinmetathese als ringschließenden Schritt werden Routen zur Synthese der Epothilone A und B auf diesem Weg vorgestellt (Abb. 8). Bemerkenswert ist dabei die Anwendung des Schrock-Katalysators **23** zum Ringschluß des Epothilon-B-Gerüsts. Versuche zur Metathese mit dem Grubbs-Katalysator unter den Bedingungen der Epothilon-A-Synthese schlagen fehl. Ebenso toleriert der reaktivere und empfindlichere Schrock-Katalysator nicht die ungeschützte C3-OH-Gruppe, wodurch eine Änderung der Reaktionsfolge nötig wird. Der Ringschluß zwischen dem mono- und dem bisubstituierten olefinischen Ende des 3,7-bisgeschützten Ketons **22b** gelingt schließlich mit 20 mol-% des Katalysators in 86%iger Ausbeute.



**Abbildung 8:** Totalsynthese von Epothilone A und B nach der Olefinmetathese-Strategie durch Danishefsky *et al.*

In zwei später erschienenen Artikeln<sup>17</sup> wurde eine verbesserte Synthese für Epothilone B vorgestellt, die aufgrund des gestiegenen Bedarfs an der Substanz für die klinische Forschung entwickelt worden ist. Danishefsky *et al.* sind durch die in Abb. 9 dargestellte Synthese in der

Lage, Gramm-Mengen an Epothilon B im Labor herzustellen. Die ursprünglich verfolgte Verwendung des Silylenolethers **24a** wurde zugunsten des Methylenolethers **24b** aufgegeben, da dieser ebenso leicht herzustellen ist, während der folgenden Aldolreaktion und der Aufarbeitung beständiger als der erstere ist und dennoch leicht wieder hydrolysiert werden kann. Die Selektivität der Aldolreaktionen von **24a** und **24b** mit **25** ist dabei vergleichbar.



**Abbildung 9:** Verbesserte Synthese von Epothilon B nach Danishefsky *et al.*

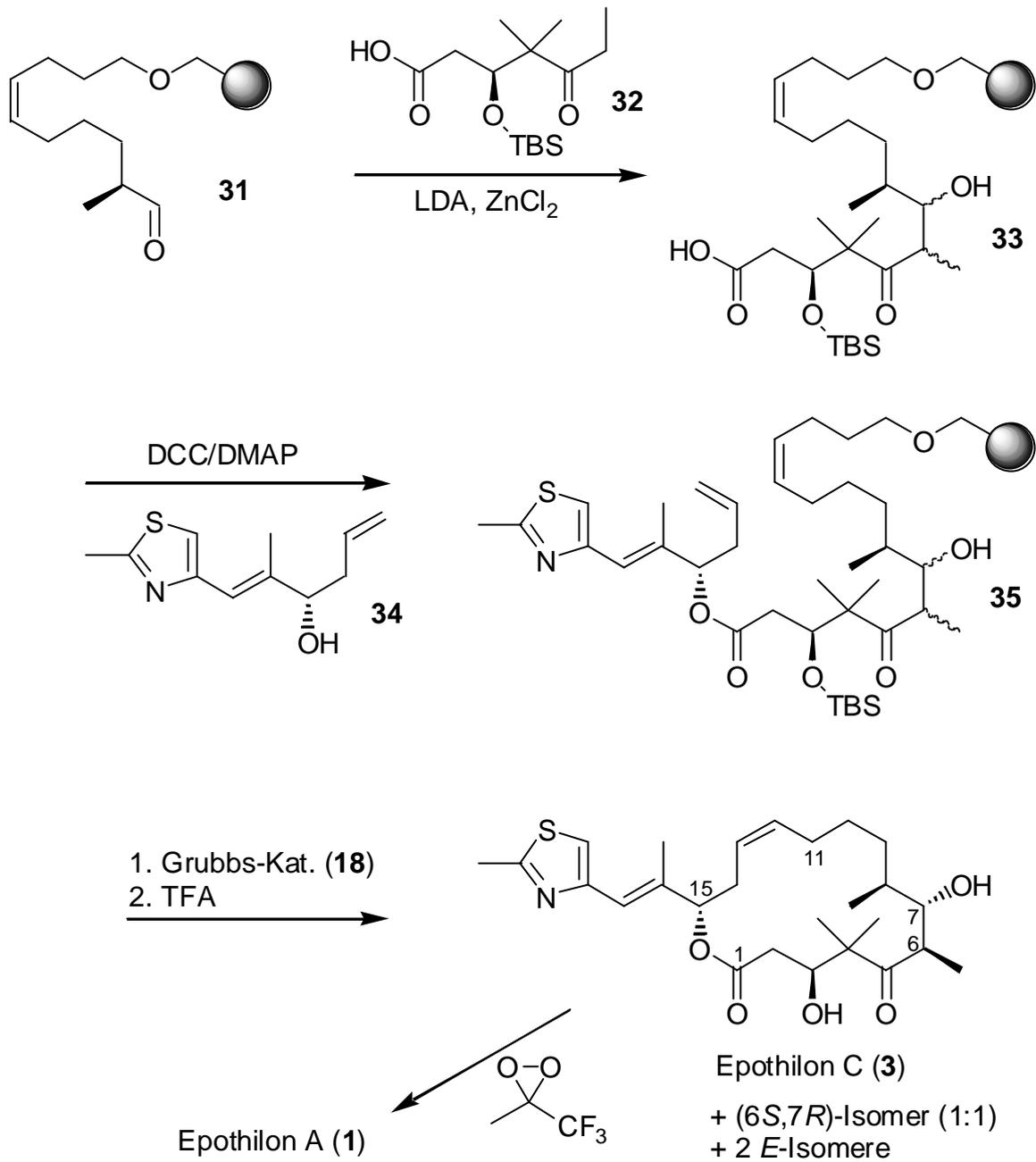
Ein Schlüsselschritt in der Synthese ist natürlich die modifizierte Noyori-Reduktion, die trotz ihrer aggressiven Bedingungen (83 bar H<sub>2</sub>, HCl/MeOH, 7 h) an **28** chemo- und regioselektiv geführt werden kann. Das Gelingen dieser Reaktion hat die Verwendung des einfachen achiralen Bausteins **24** ermöglicht, der die späteren Gerüstatome C1-C6 des Epothilons trägt.

Jüngere Arbeiten von Danishefsky *et al.* über die Synthese der Epothilone befassen sich mit Studien zur Synthese von Desoxyepothilon F<sup>18</sup> (vgl. Abb. 1) sowie mit Studien zur Aldolreaktion zwischen C6 und C7 des Epothilongerüsts<sup>19</sup>. Die Synthese von Desoxyepothilon F folgt dabei ganz dem Schema von Abb. 9 und nutzt den modularen Aufbau des Zielmoleküls. Ein Übersichtsartikel<sup>20</sup> behandelt schließlich nochmals die Synthesen der Epothilone sowie die biologischen Eigenschaften unter Berücksichtigung besonderer Strukturelemente.

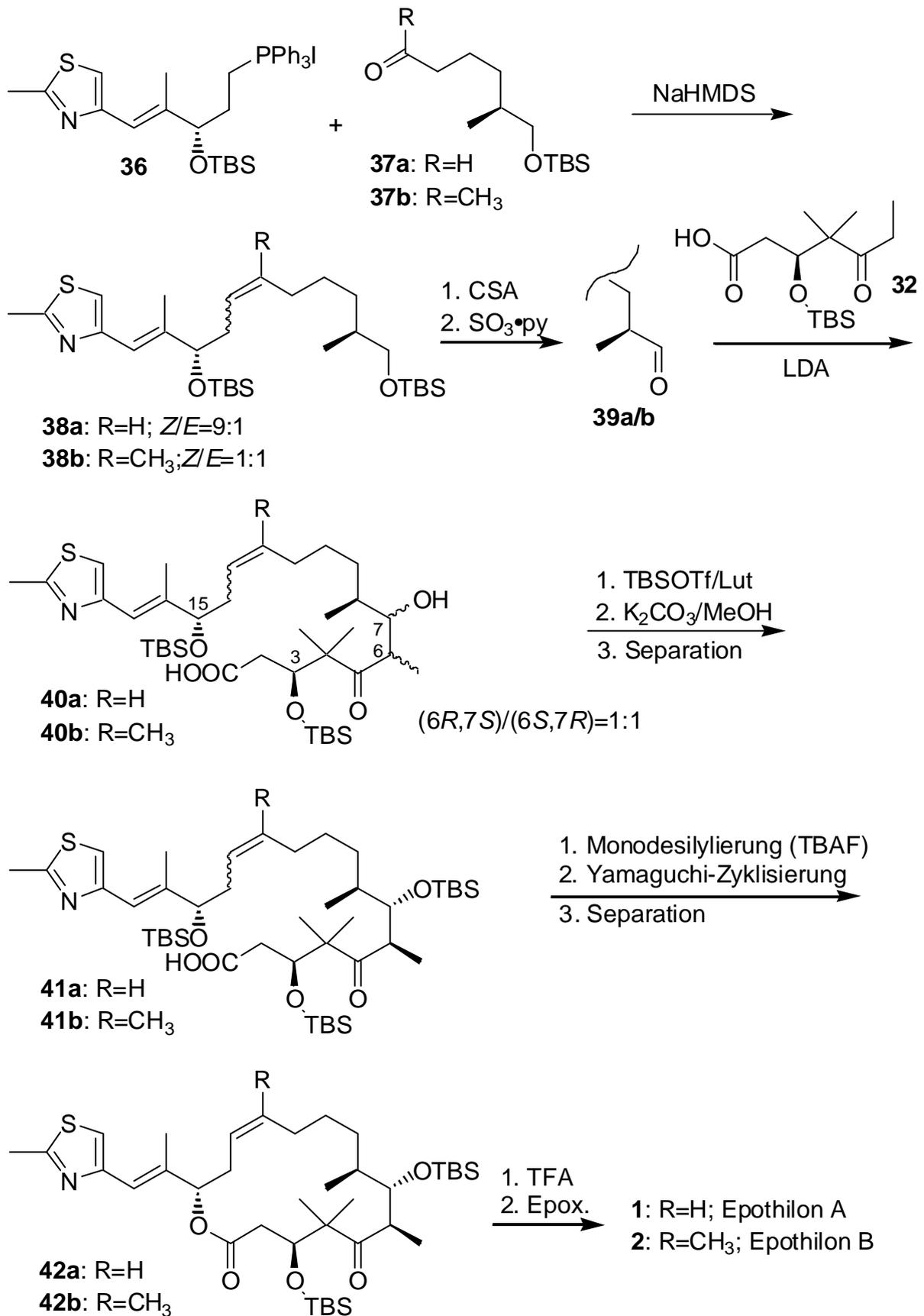
#### 1.4.3 Totalsynthesen von Nicolaou *et al.*

Die Arbeitsgruppe um Nicolaou publizierte zunächst ebenfalls eine Modellstudie<sup>21</sup>, in der gezeigt wurde, daß ein vereinfachter Epothilonring durch Olefinmetathese geschlossen werden kann. Im Mai 1997 schließlich erschienen Totalsynthesen von Epothilon A und B in der Zeitschrift *Nature*.<sup>22</sup> Bemerkenswert ist die Festphasensynthese, bei der das Zielmolekül sukzessive an einem an Merrifield-Harz gebundenen Fragment aufgebaut und dann in einer sogenannten zyklisierenden Ablösung<sup>23</sup> mit dem Metathese-Ringschluß gleichzeitig abgespalten wird (Abb. 10). Die Synthese verläuft zwar nicht stereoselektiv, aber der Weg über die Festphasensynthese eröffnet prinzipiell den Zugang zu reineren Produkten und Bibliotheken verschiedener Epothilone innerhalb eines Synthesedurchlaufs.

In der dort beschriebenen Epothilon-B-Synthese (Abb. 11; R=CH<sub>3</sub>) verlaufen die Reaktionen zur Verknüpfung der Fragmente, nämlich die Wittig-Reaktion und die Aldolreaktion (letztere liefert beide möglichen *syn*-Aldoladdukte), sterisch unselektiv. Auch ist die Trennung der isomeren Produkte nicht sofort möglich, weshalb das Gemisch zunächst weiter umgesetzt werden muß. Als zusätzliches Hindernis muß die Trennung der *E/Z*-Isomere bis nach dem Ringschluß aufgeschoben werden, was einen gewissen Preis für die Umgehung der problematischen Epothilon-B-Olefinmetathese darstellt.



**Abbildung 10:** Festphasen-Synthese von Epothilon A nach Nicolaou *et al.*

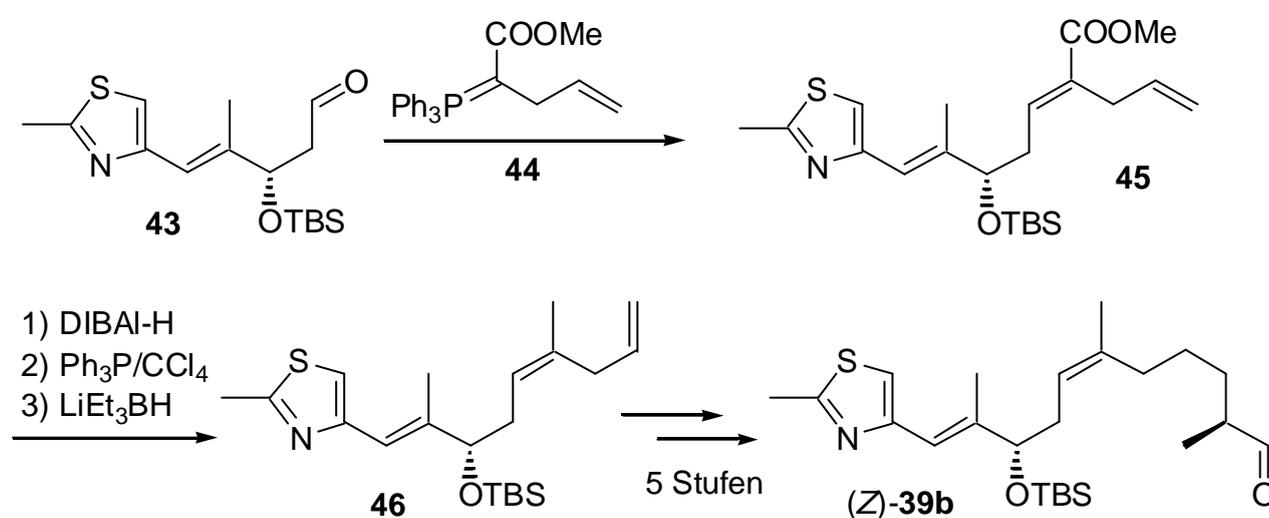


**Abbildung 11:** Synthese von Epothilon A und B nach der Lactonisierungs-Strategie durch Nicolaou *et al.*

In zwei weiteren direkt aufeinander folgenden Publikationen<sup>24</sup> wird zunächst eine Epothilon-A-Synthese vorgestellt (Abb. 11; R=H), die ganz analog der beschriebenen B-Synthese verläuft. Setzt man den Aldehyd **37a** statt des Methylketons **37b** in die Wittig-Reaktion ein, so erhält man das Z-Olefin mit einer Selektivität von 9:1 und erreicht eine Vereinfachung der Synthese.

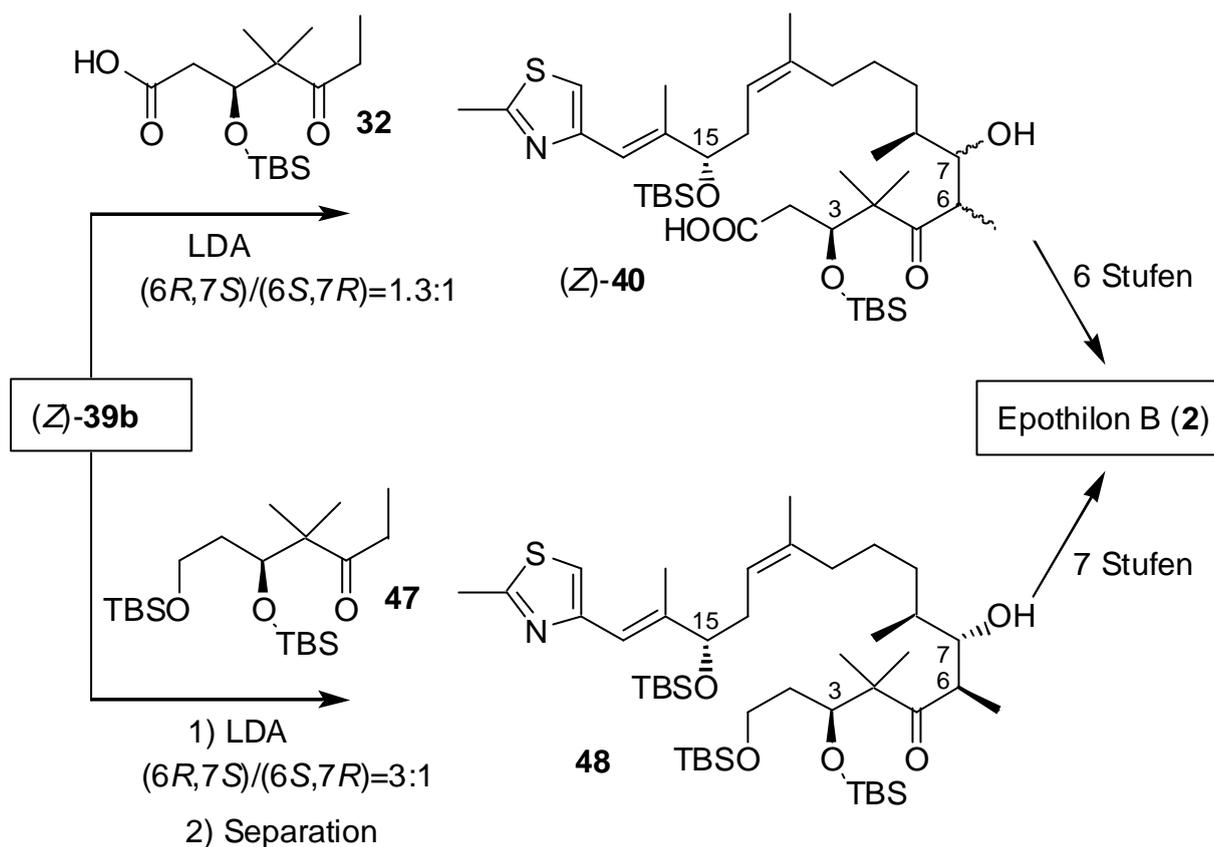
Im weiteren wird ein selektiver Zugang zum (Z)-Olefin-Aldehyd (Z)-**39b** gezeigt (Abb. 12), der seinerseits für selektivere Epothilon-B-Synthesen benutzt wird (Abb. 13).

Ein Zugang zum (Z)-Olefin (Z)-**39a** und seine Verwendung in der Epothilon-A-Synthese ganz wie nach Abb. 11 wird in einem gesonderten Artikel beschrieben<sup>25</sup>.



**Abbildung 12:** Synthese des Fragmentes (Z)-**39b**

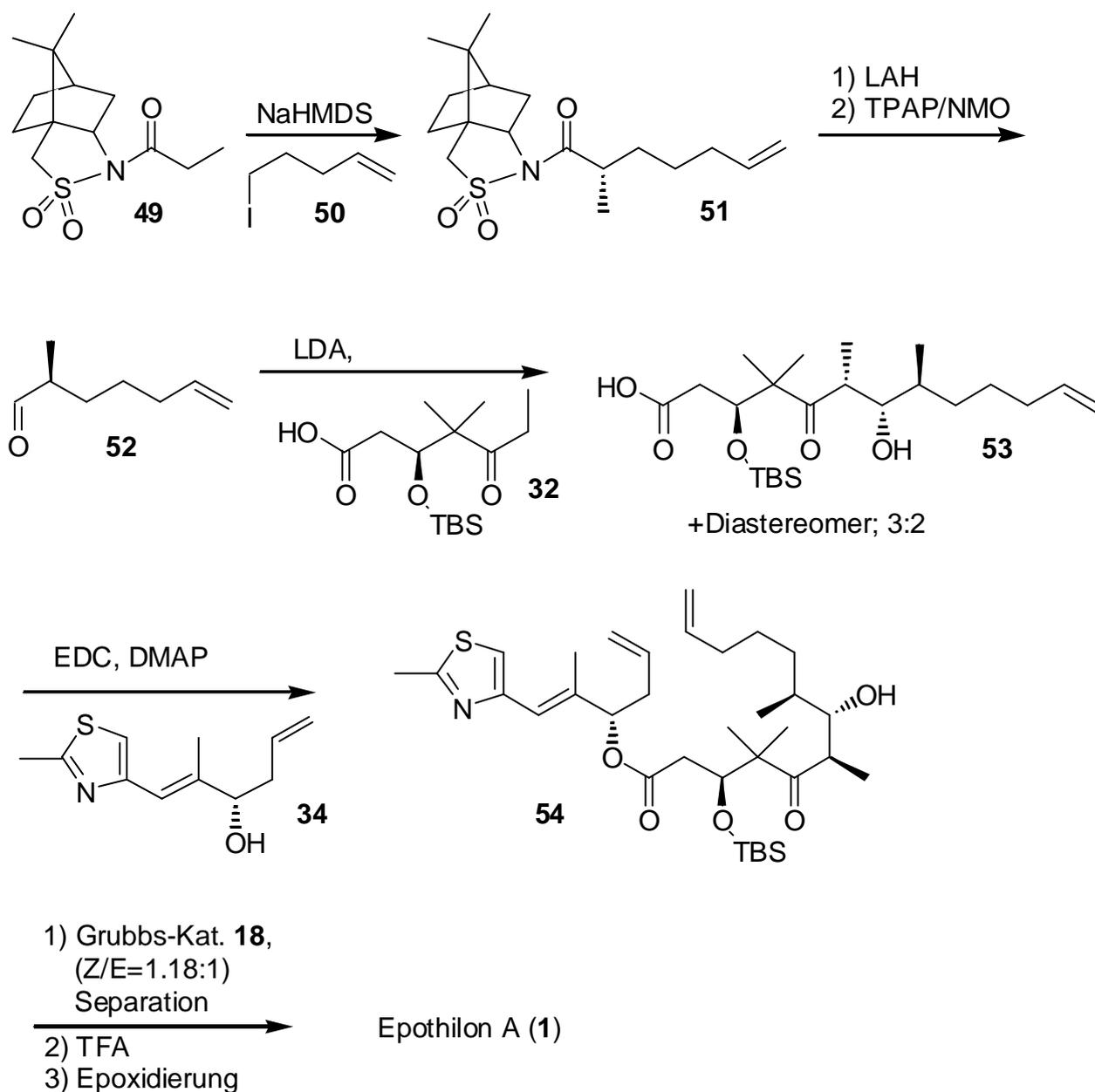
In dieser verbesserten Synthese wird die Selektivität der Aldolreaktion auf 3:1 gesteigert, indem das neue Fragment **47** in die Aldolreaktion eingesetzt wird. Durch die andersartigen funktionellen Gruppen ist das entstehende Diastereomergemisch darüber hinaus trennbar geworden (Abb.13).



**Abbildung 13:** Epothilon-B-Synthesen mit verbesserter Stereoselektivität

Weiterhin wird eine Synthese von Epothilon A über die Olefinmetathese als Ringschlußreaktion vorgestellt (Abb. 14). Das dazu notwendige Fragment **52** wird von Nicolaou *et al.* mit Hilfe eines chiralen Auxiliars nach Oppolzer dargestellt, dessen Propionat (**49**) selektiv alkyliert wird. Die Aldolreaktion des Dianions von Fragment **32** mit **52** verläuft mit einer Selektivität von 3:2, welche in einem späteren Artikel<sup>26</sup> auf 2:1 korrigiert wird. Veresterung und Olefinmetathese mit einer *Z/E*-Selektivität von 1.18:1 (später<sup>26</sup>: 1.43:1) führen schließlich zum Epothilongerüst, welches wie vorher in Epothilon A überführt wird.

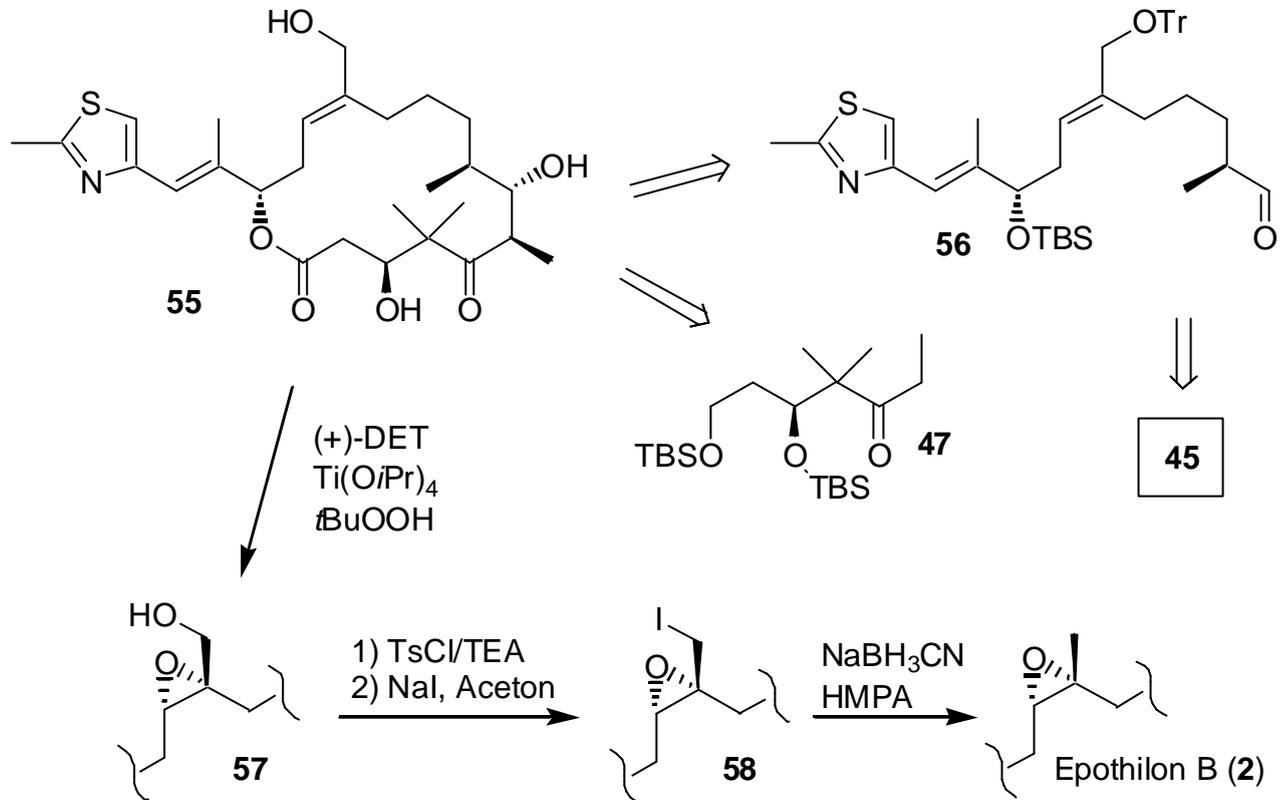
Die Qualität dieser Synthese liegt weniger in der nur leicht gesteigerten Selektivität der Verknüpfungsreaktionen als in der Kürze der Syntheseroute.



**Abbildung 14:** Synthese von Epothilon A nach der Olefinmetathese-Strategie durch Nicolaou *et al.*

Eine Methode zur diastereoselektiven Einführung der Epoxid-Funktion von Epothilon B wird im Zuge zweier Derivat-Synthesen beschrieben<sup>27</sup>. Die Epoxidierung stellt in den bislang beschriebenen Totalsynthesen den letzten Schritt dar, und so macht sich hier eine mäßige Ausbeute oder Selektivität besonders unangenehm bemerkbar. Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen steht dann die geringstmögliche Menge an Ausgangsstoff zur Verfügung, und mit der in der Reaktion verlorenen Substanz gehen alle vorher langwierig eingeführten Stereoinformationen verloren. Abbildung 15 zeigt stattdessen, wie eine Hydroxyfunktion als

„Anker“ für eine Sharpless-Epoxidierung benutzt und dann aus dem Molekül entfernt werden kann. Das benutzte Synthesefragment **56** ist über den *a,b*-ungesättigten Ester **45** zugänglich (vgl. Abb. 12).

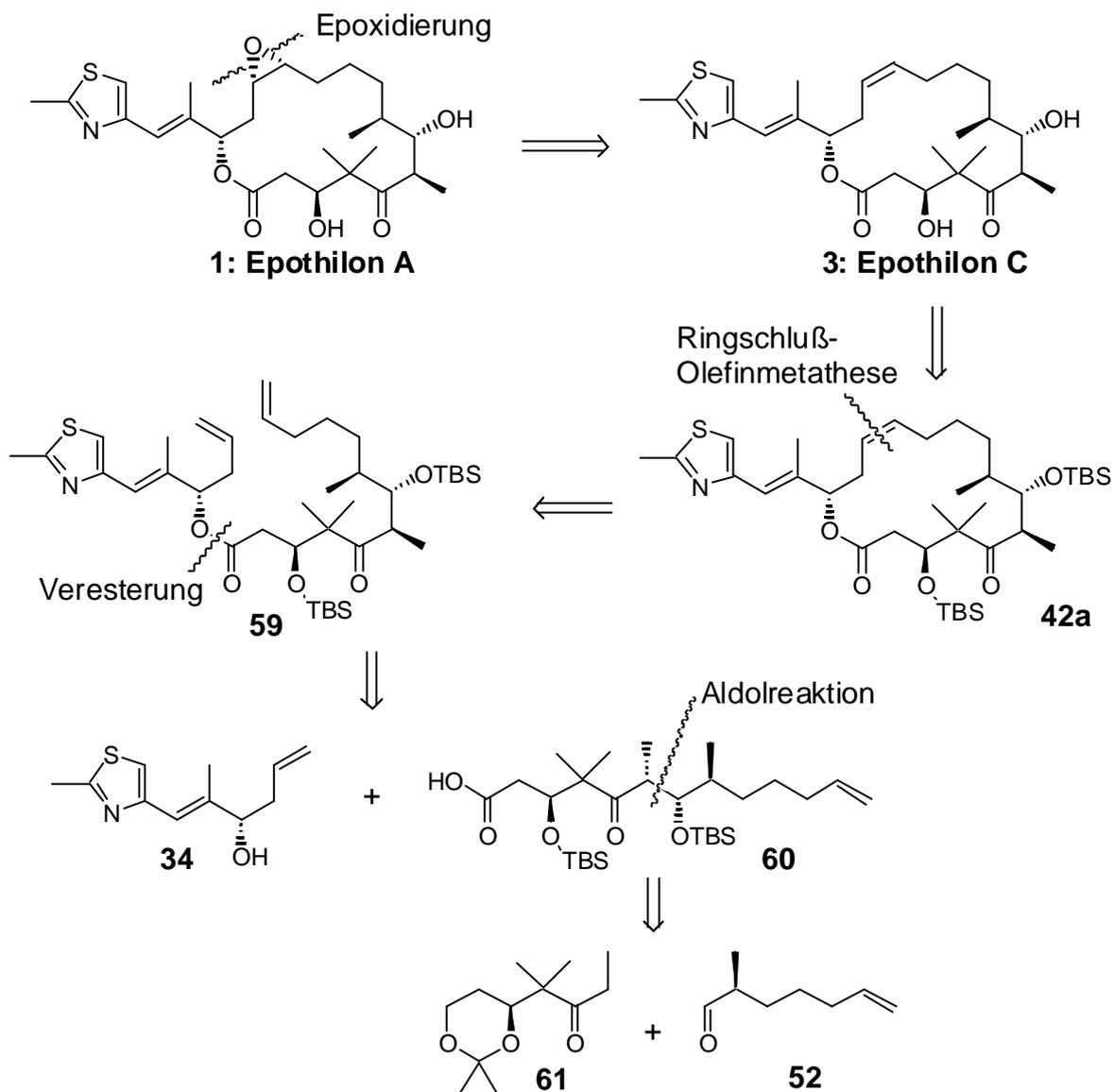


**Abbildung 15:** Diastereoselektive Epoxidierung in der Epothilon-B-Synthese

#### 1.4.4 Totalsynthesen von Schinzer *et al.*

##### Epothilon A

Da die Synthese von Epothilon A nach Schinzer *et al.* nicht nur Grundlage der vorliegenden Arbeit ist, sondern auch partiell deren Bestandteil, soll auf die bisher veröffentlichten Arbeiten ausführlicher eingegangen werden.

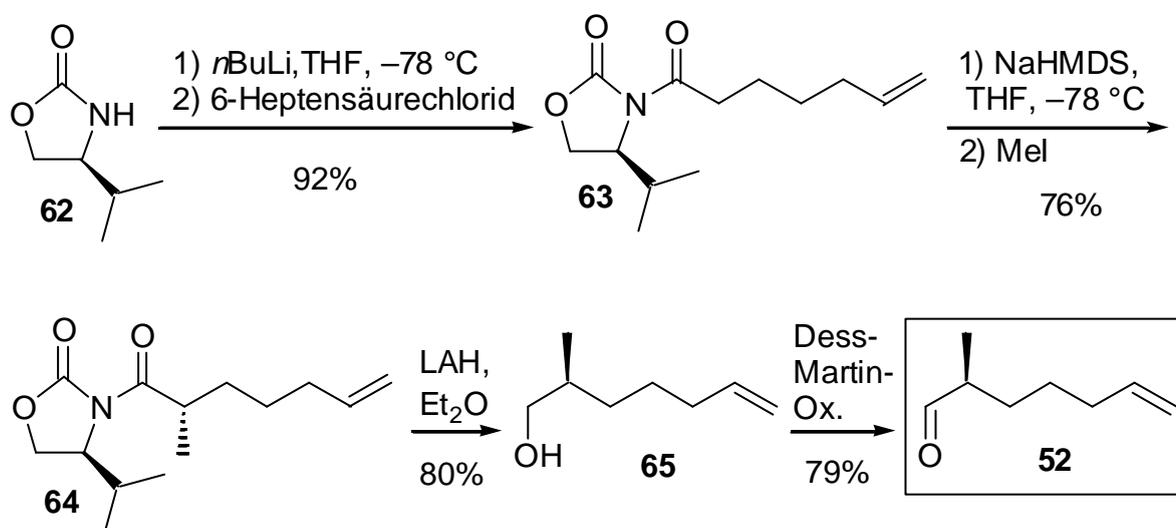


**Abbildung 16:** Retrosynthetische Analyse von Epothilon A nach Schinzer *et al.*

Wie in Abb. 16 gezeigt wird, beruht auch die erfolgreiche Epothilon-A-Synthese nach Schinzer *et al.*<sup>28</sup> auf einem konvergenten modularen Aufbau mehrerer Synthesefragmente (**34**, **52** und **61**), die jeweils nur ein Stereozentrum enthalten. Die strategischen Schnitte führen Epothilon A auf Epothilon C zurück, indem die Epoxidierung an die letzte Stelle der Sequenz gestellt wird, und dieses wiederum auf einen linearen Vorläufer **59**, an dem eine ringschließende Olefinmetathese durchgeführt wird. Zerlegt man den Ester **59**, so erhält man einen sekundären Alkohol (**34**) und eine Carbonsäure (**60**), deren Gerüst sich über eine Aldolreaktion aus den gezeigten Fragmenten aufbauen läßt.

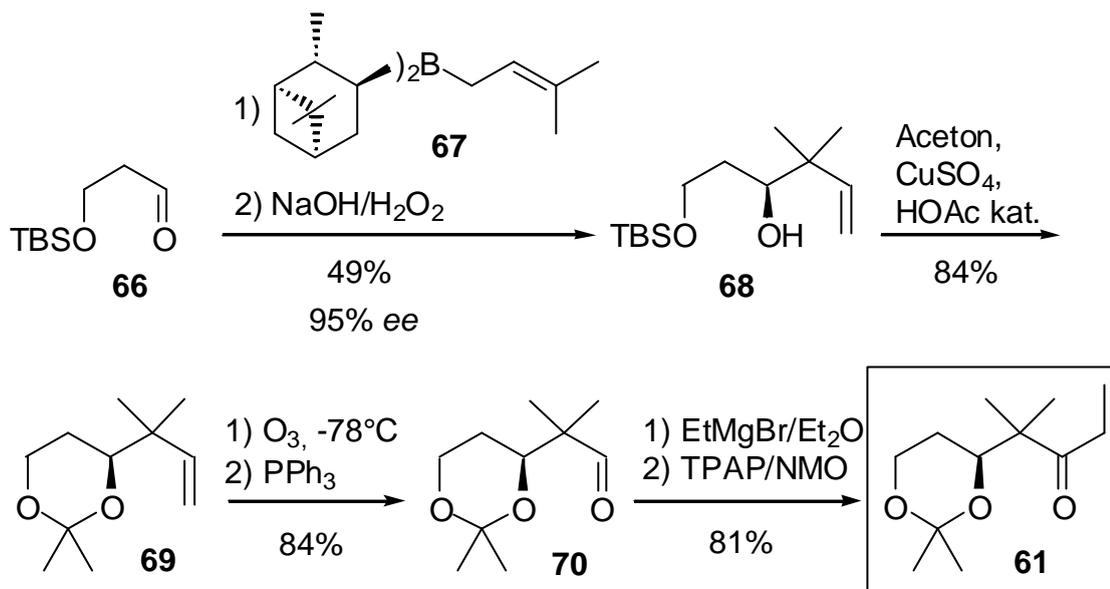
Für das Projekt der Totalsynthese wurden nun zunächst die Fragmente als Syntheseaufgabe an Mitglieder der Arbeitsgruppe verteilt.

*Martin Cordes* hat zur Etablierung der Stereoinformation im Aldehyd **52** eine diastereoselektive Alkylierung nach Evans<sup>29</sup> verwendet. Das Enolat des aus dem Evans-Auxiliar **62** und 6-Heptensäurechlorid zugänglichen Oxazolidinones **63** kann mit guter Selektivität (*dr*~10:1) methyliert werden. Nach flashchromatographischer Isolierung des Hauptproduktes führen eine reduktive Abspaltung und eine Oxidation mit TPAP/NMO oder Dess-Martin-Periodinan zum Synthesebaustein **52** (Abb 17).



**Abbildung 17:** Stereoselektive Synthese des Fragmentes **52**

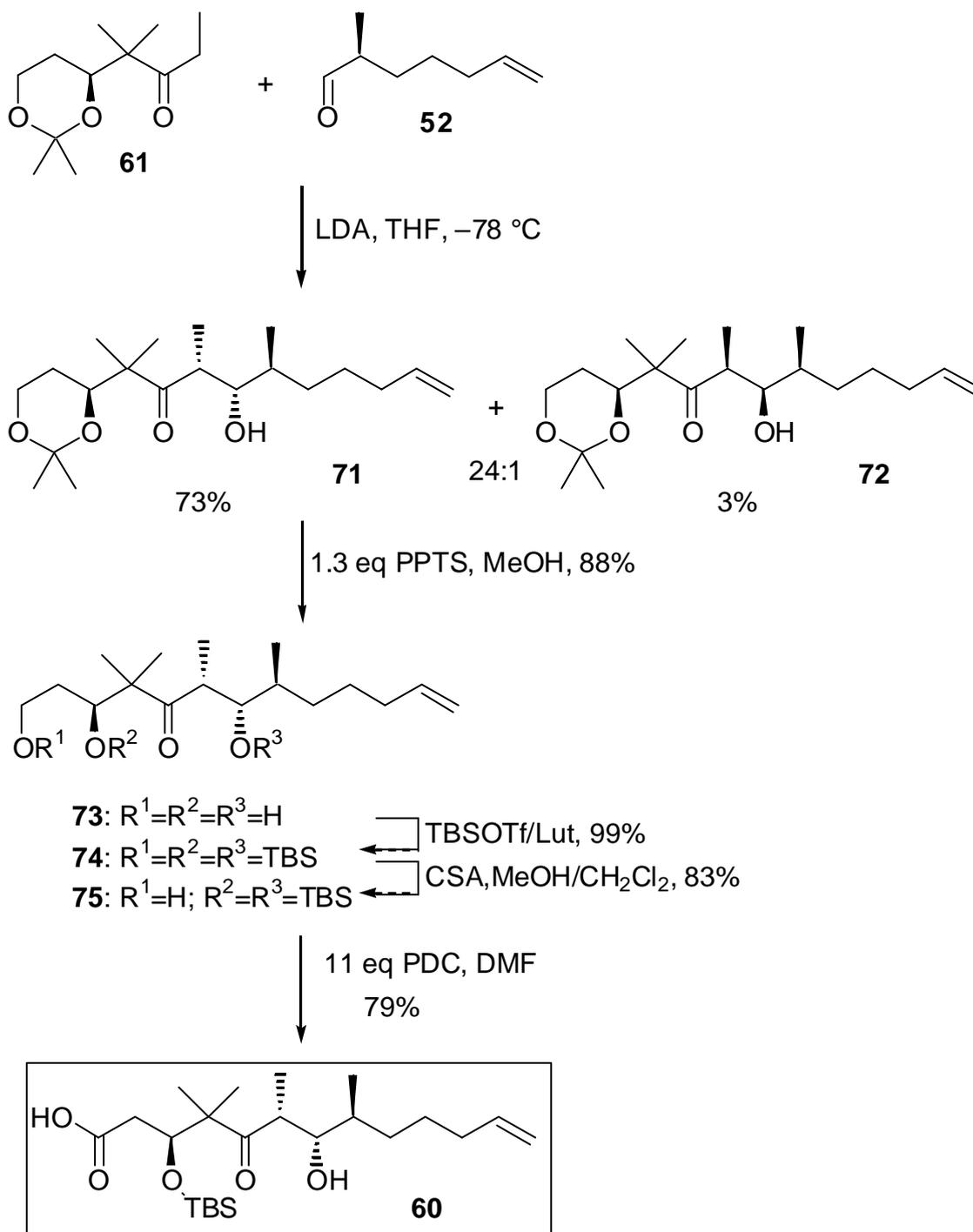
Die Synthese des Fragmentes **61** wurde erstmalig von *Anja Limberg*<sup>28</sup> durchgeführt. Ausgehend von dem aus 1,3-Propandiol zugänglichen Aldehyd **66**<sup>30</sup> wird das Stereozentrum über eine enantioselective Prenylboran-Addition nach Brown<sup>31</sup> aufgebaut. Das aus (-)-*a*-Pinen, BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> und 3-Methyl-1,2-butadien präparierte Reagens Prenyl-Diisopinocampheylboran (**67**) überträgt dabei gleichzeitig die spätere *gem*-Dimethylgruppe des Epothilons. Säurekatalysierte Desilylierung/Ketalisierung führt im Ein-Topf-Verfahren zum Acetonid **69**. Ozonolyse, Grignard-Reaktion und Oxidation der gebildeten diastereomeren sekundären Alkohole führen zum Synthesebaustein **61**.



**Abbildung 18:** Erste Synthese des Ethylketones **61**

Auch die Verknüpfung der Fragmente **61** und **52** in einer Aldolreaktion und der Umbau zur Carbonsäure **60** wurden von Anja Limberg durchgeführt<sup>28</sup>. Das mit LDA bei niedriger Temperatur gebildete (*Z*)-Enolat von **61** reagiert mit dem Aldehyd **52** hoch selektiv zum *anti*-Cram-*syn*-Produkt **71** mit der im Naturstoff auftretenden (*6R,7S*)-Konfiguration. Das in geringer Menge entstehende (*6S,7R*)-*syn*-Diastereomer **72** kann flashchromatographisch abgetrennt werden.

Nach einer Deketalisierung wird das erhaltene Triol **73** persilyliert. Die primäre Alkoholfunktion kann selektiv geschützt werden. Eine Oxidation führt zum Synthesefragment **60**.



**Abbildung 19:** Synthese des Fragmentes **60** nach Anja Limberg

Die Synthese des dritten Bausteins, des Thiazolfragmentes **34**, ist Bestandteil der vorliegenden Dissertation und wird im theoretischen Teil behandelt.

Zur Synthese der Vorstufe **81** sind dagegen Untersuchungen des Autors<sup>30</sup> und von *Armin Bauer*<sup>32</sup> an anderer Stelle veröffentlicht worden (Abb. 20). Der ältere Weg des Autors bedient sich des schon beschriebenen Aldehyds **66**, aus dem über eine Grignard-Reaktion der racemische Alkohol **77** zugänglich ist. Unterwirft man diesen einer kinetischen Racematspaltung nach Sharpless, erhält man bei substöchiometrischem Einsatz an Katalysator das Enantiomer **78** mit einem Enantiomerenüberschuß von 80%. Eine Silylierung, gefolgt von einer Ozonolyse, liefert das Methylketon **81**.

Die jüngere, von Armin Bauer beschriebene Route enthält die gleiche Anzahl an Synthesestufen und beruht auf der Verwendung des aus natürlicher (*S*)-(-)-Äpfelsäure zugänglichen Dioxolanons **79**. Boran-Reduktion und Lactonisierung liefern das literaturbekannte Lacton **80**. Silylierung, Methylierung und nochmalige Silylierung führen ebenfalls zum Zwischenprodukt **81**.

Durch die Nutzung des Chiral pool umgeht man das grundsätzliche Problem der Racematspaltung, nämlich die maximale theoretische chemische Ausbeute von 50%.

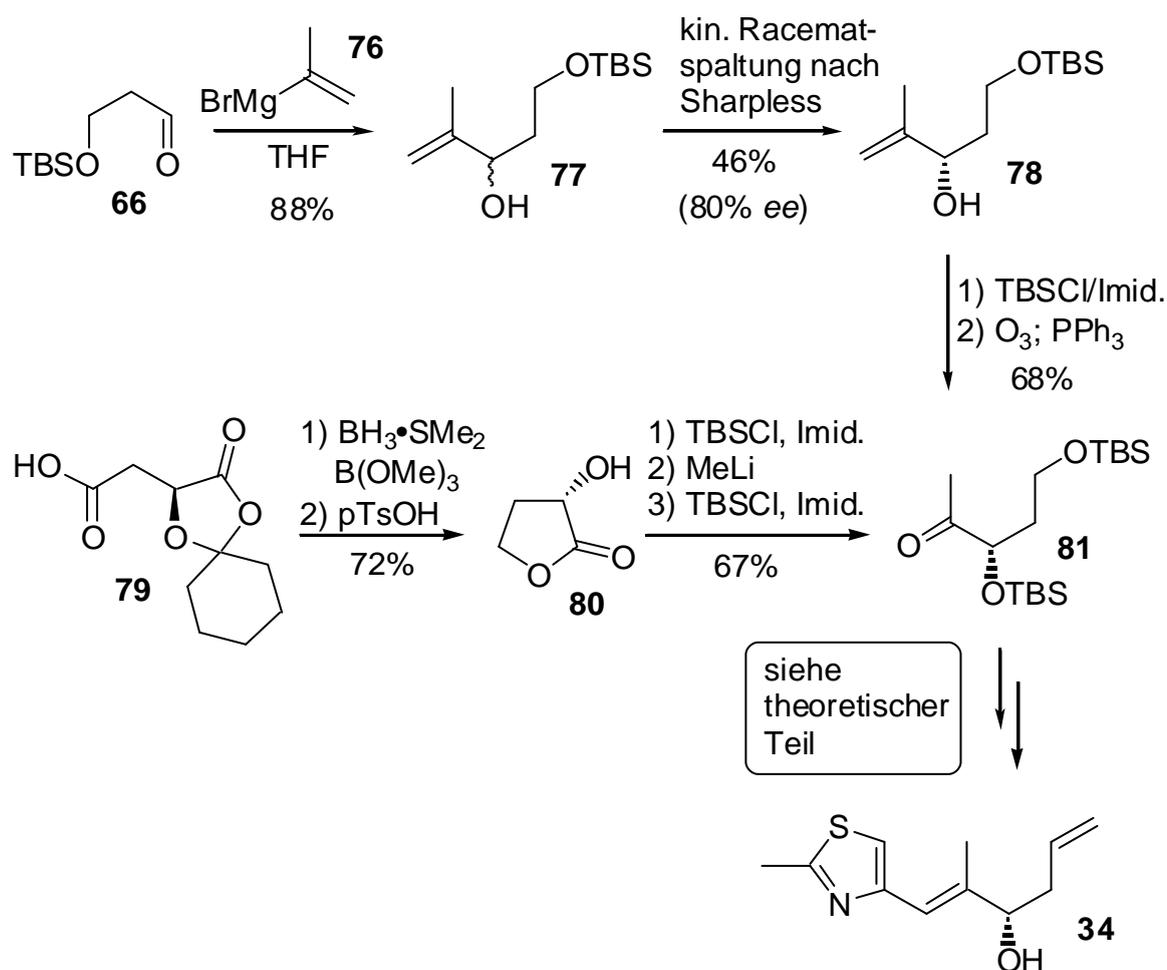


Abbildung 20: Synthese der Vorstufe **81**

Durch die Veresterung der Säure **60** mit dem Thiazolfragment **34** erhielt die Arbeitsgruppe ein zyklisierungsfähiges Produkt **59**, das bereits alle Kohlenstoffatome des Naturstoffes enthielt. Nach der Optimierung der folgenden Stufen durch Armin Bauer war die Gruppe in der Lage, die ringschließende Olefinmetathese mit leichter Selektivität und guten Ausbeuten durchzuführen sowie das entstehende flashchromatographisch untrennbare (E/Z)-Isomerengemisch in hinreichender Ausbeute mit Fluorwasserstoffsäure zu desilylieren. Durch die Behandlung des Gemisches von Epothilon C und seines Isomeren mit DMDO gelang es, reines Epothilon A zu erhalten (Abb. 21).

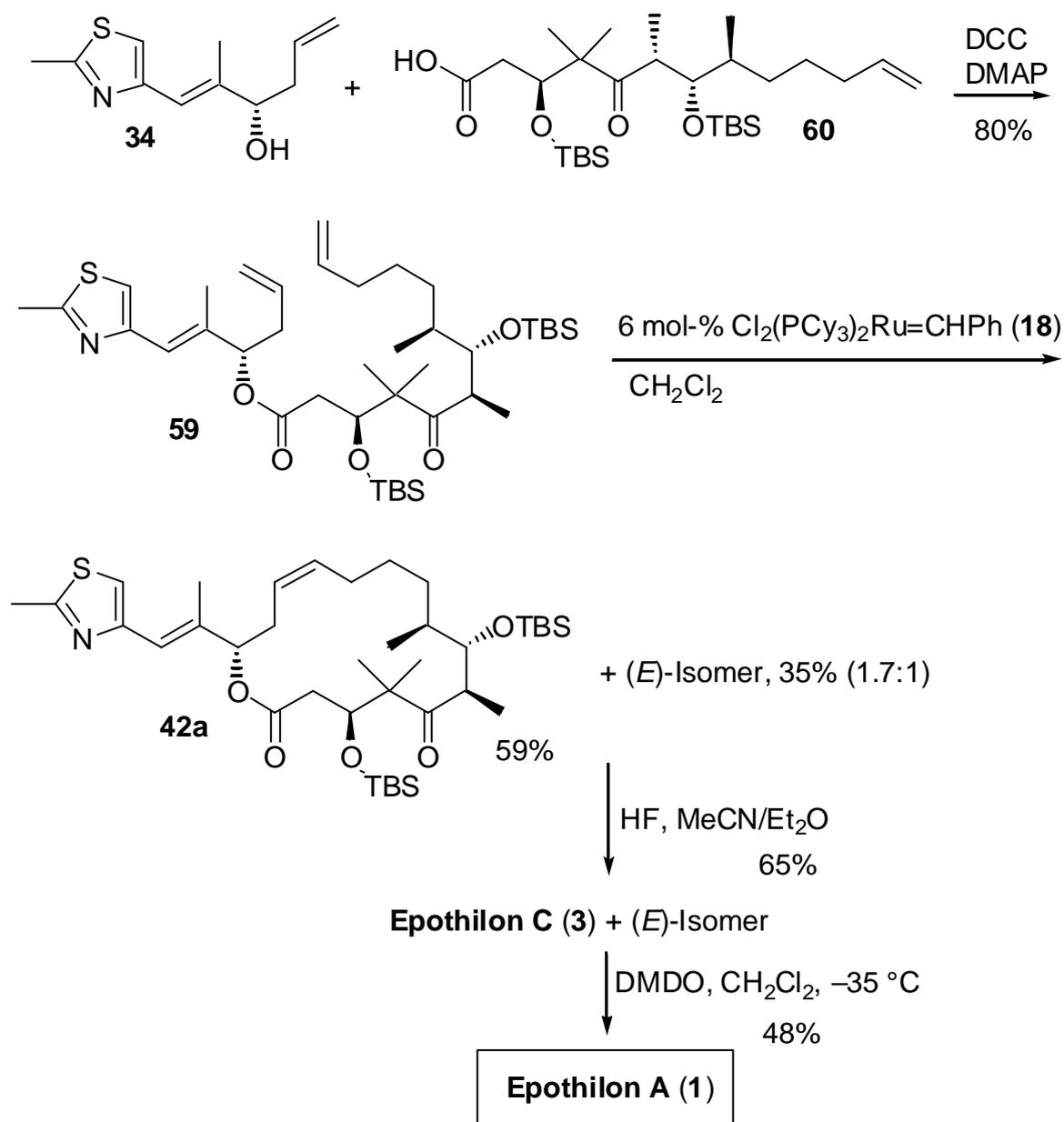
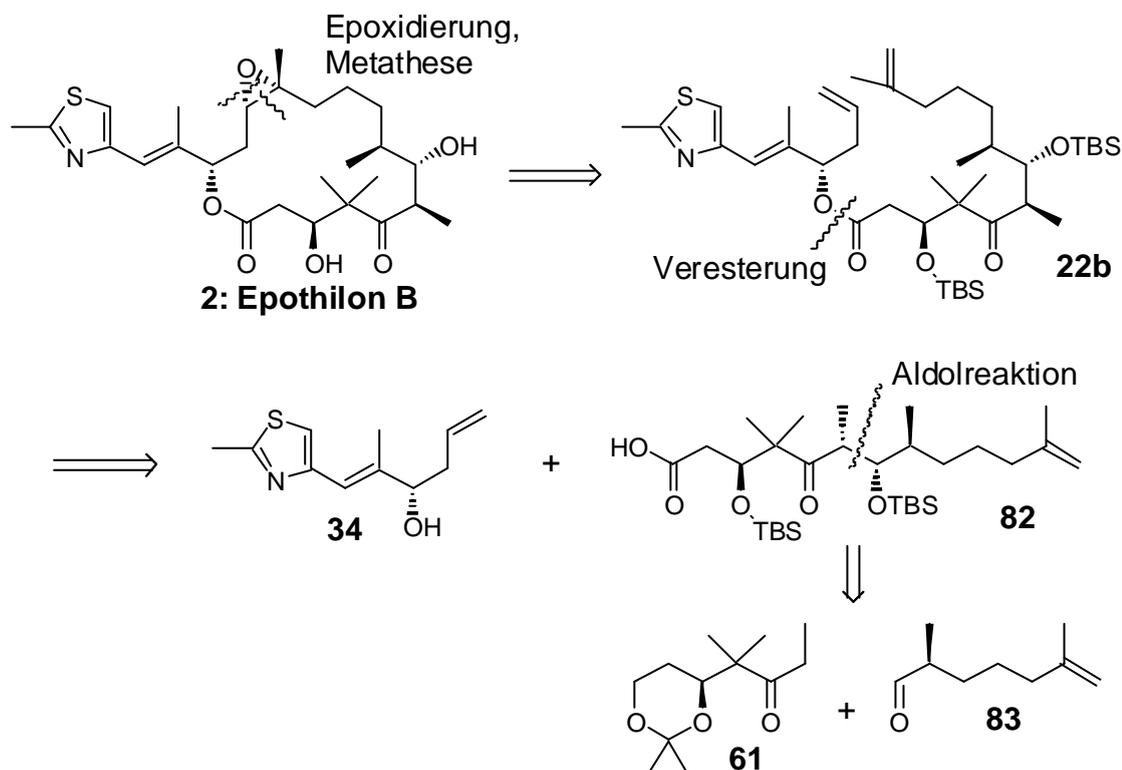


Abbildung 21: Abschluß der Epothilon-A-Synthese

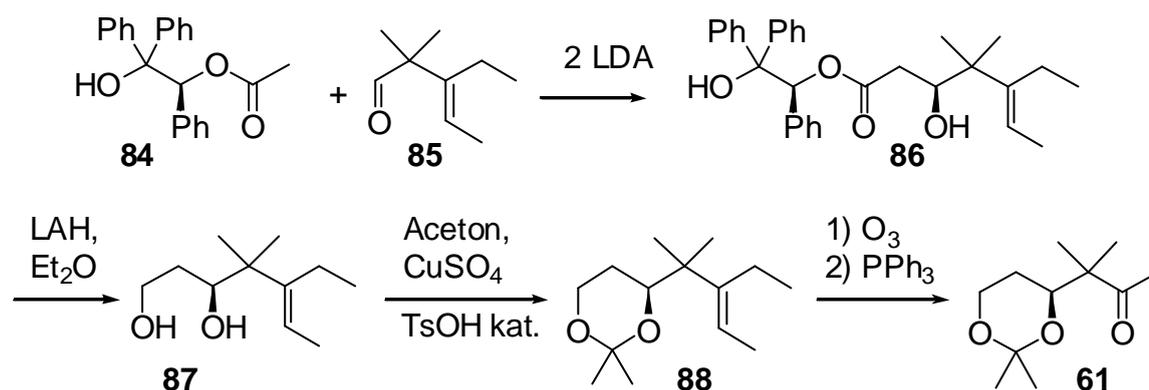
## Epothilon B

Die zwei von Schinzer *et al.* veröffentlichten Epothilon-B-Synthesen<sup>32</sup> sind Formalsynthesen, deren letzte Stufen denen früher publizierter Synthesen entsprechen. Die erste Synthese bedient sich, wie schon die Epothilon-A-Synthese (Abb. 16), der Olefinmetathese als ringschließendem Schritt. Die retrosynthetische Analyse geht vom Dien **22b** aus, das bereits von Danishefsky *et al.* zum Epothilon B umgesetzt wurde<sup>16</sup>. Zu diesem gelangt man durch Veresterung der Säure **82** mit dem schon in der Epothilon-A-Synthese verwendeten Alkohol **34**. Das Gerüst der Carbonsäure **82** läßt sich wiederum durch Aldolreaktion vom Ethylketon **61** mit einem geeigneten Aldehyd (**83**) aufbauen.



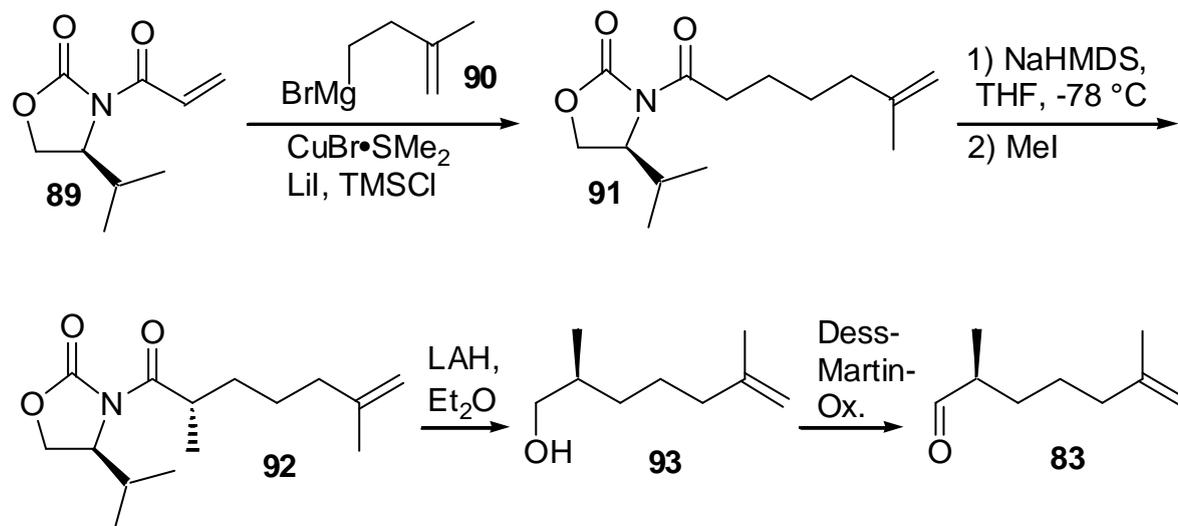
**Abbildung 22:** Erste retrosynthetische Analyse von Epothilon B

Zur Synthese des Ethylketones **61** hat Armin Bauer dabei das chirale Acetat nach Braun<sup>33</sup> (**84**) herangezogen und dessen Dianion mit dem in vier Stufen zugänglichen Aldehyd **85** umgesetzt. Das Aldoladdukt **86** entsteht dabei mit einem Diastereomerenüberschuß von 96%. Reduktive Spaltung, Ketalisierung und Ozonolyse liefern das Fragment **61**.



**Abbildung 23:** Zweite Synthese des Ethylketones **61**

Die Synthese des Aldehyds **83** beginnt mit einer Homoallylcuprat-1,4-Addition an das Acryloyl-Oxazolidinon **89**, um die Seitenkette aufzubauen. Der weitere Verlauf der Synthese ist analog dem des entsprechenden Fragmentes in der Epothilon-A-Synthese (Abb. 17).



**Abbildung 24:** Synthese des Aldehyds **83**

Die Synthese der Carbonsäure **82** (Abb. 25) kann erwartungsgemäß ebenfalls analog der Epothilon-A-Synthese (Abb. 19) durchgeführt werden. Zu bemerken ist lediglich die leicht gesenkte Selektivität (10:1) bei der Aldolreaktion.

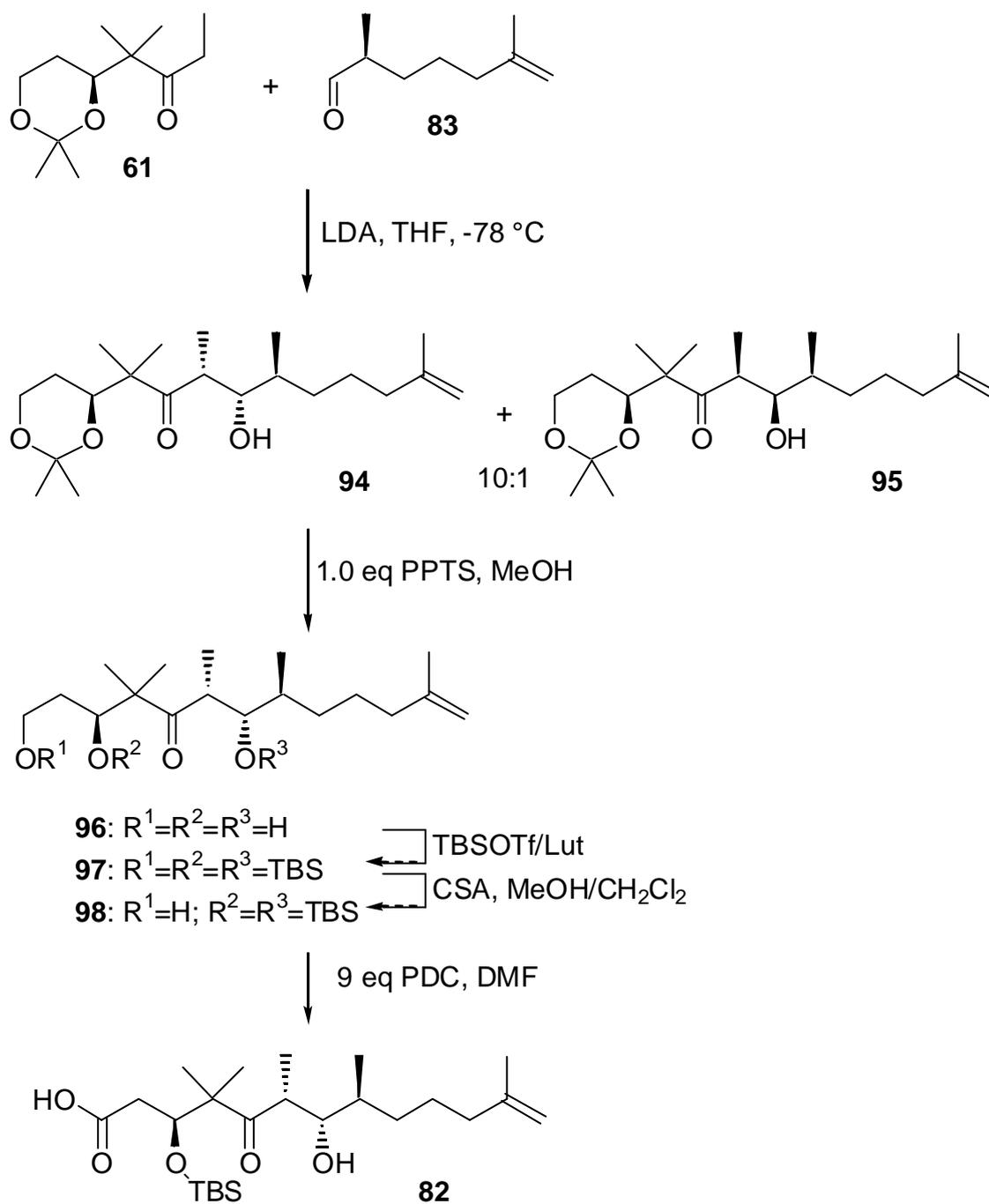


Abbildung 25: Synthese der Carbonsäure **82**

## 1.4.5 Total- und Partialsynthesen weiterer Arbeitsgruppen

1.4.5.1 Totalsynthese von Shibasaki *et al.*

Im Rahmen einer Publikation über asymmetrische Aldolreaktionen unter Verwendung eines neuen chiralen Katalysators, (*R*)-LLB [= (*R*)-LaLi<sub>3</sub>{*tris*-binaphtoxid}], beschrieben Shibasaki *et al.* zunächst die Möglichkeit, den zu dieser Zeit bekannten Synthesebaustein **70** enantioselectiv in einer Aldolreaktion herzustellen<sup>34</sup>. Es folgte eine Totalsynthese von Epothilon A, deren letzte vier Synthesestufen identisch mit dem Ende der Lactonisierungs-Route von Nicolaou sind<sup>35</sup>. Die beiden Fragmente **14** und **99** werden wie schon bei Danishefsky *et al.* durch eine Suzuki-Kupplung verknüpft, wobei hier jedoch Ultraschall eingesetzt werden muß. Durch die Kupplung mit dem analogen Fragment **20** haben Shibasaki *et al.* schließlich auch die Epothilon B-Synthese<sup>36</sup> durchgeführt.

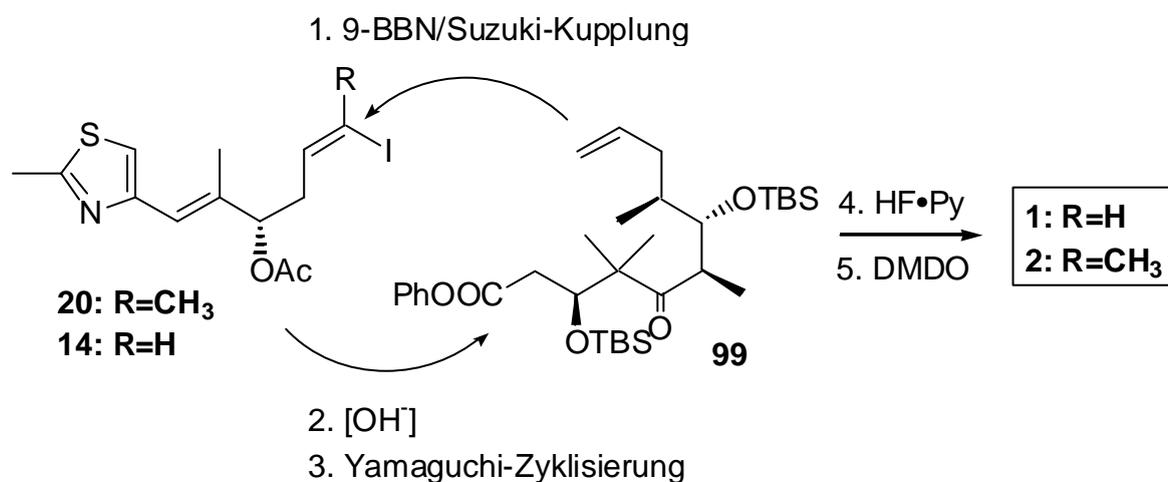
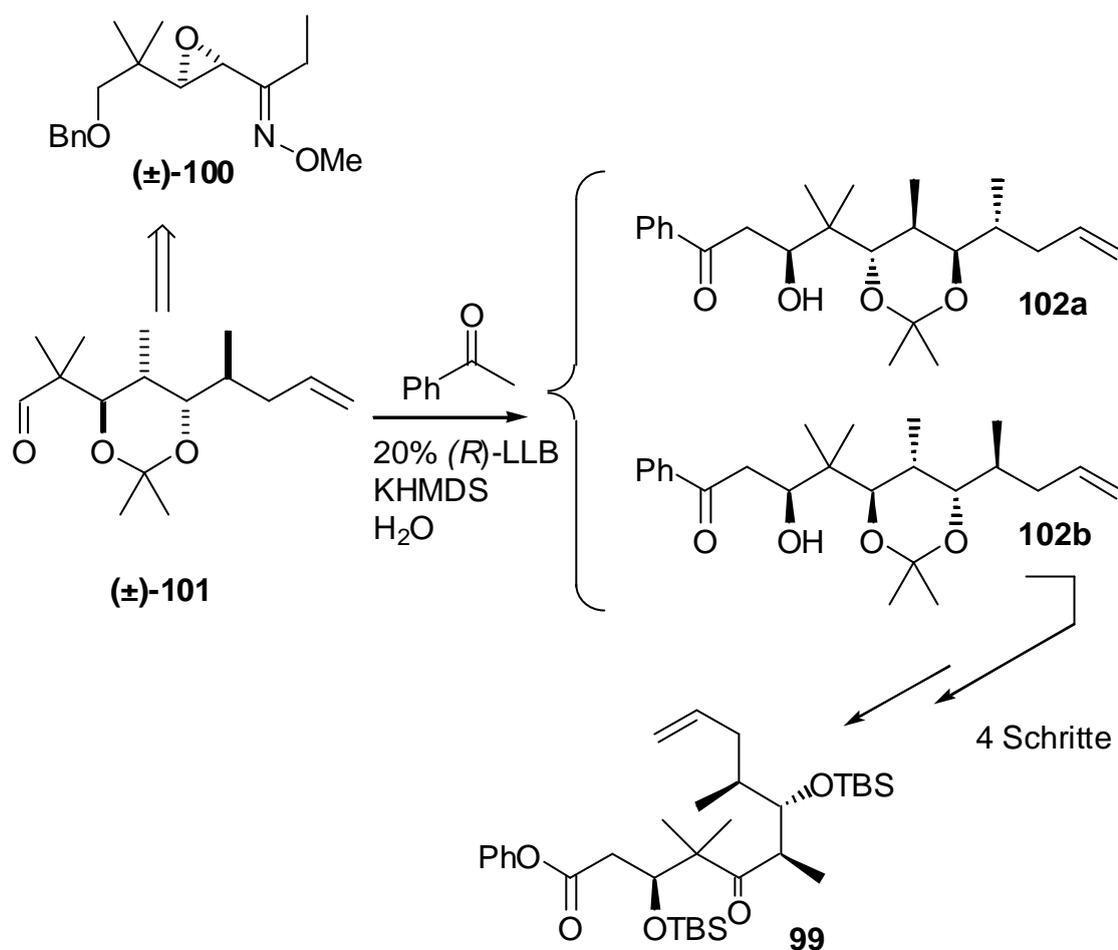


Abbildung 26: Totalsynthese der Epothilone A und B nach Shibasaki *et al.*



**Abbildung 27:** Synthese des Bausteins **99** nach Shibasaki *et al.*

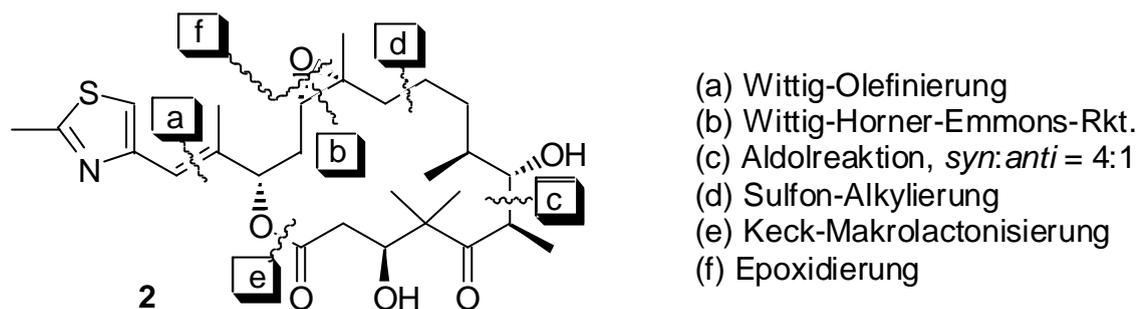
Das Fragment **99** wurde in einer durch LLB enantioselektiv katalysierten Aldolreaktion zwischen dem racemischen Aldehyd **(±)-101** und Acetophenon hergestellt.

Der Aldehyd wurde in sieben Schritten aus dem Epoxid **(±)-100** gewonnen. Nach der regioselektiven Öffnung des Epoxides durch ein Cuprat-Reagenz gelang es Shibasaki *et al.*, die weiteren Schritte unter der Stereokontrolle des *trans*-Alkoholes auszuführen. Erst die Aldolreaktion bewirkt dann schließlich die Racematspaltung.

Es sei noch erwähnt, daß die Fragmente **14** bzw. **20** ihre Stereoinformation ebenfalls durch eine enantioselektiv katalysierte Reaktion, nämlich eine Cyanosilylierung, erhalten. Die Synthese bedient sich somit ausschließlich substöchiometrischer Mengen an chiralen Stoffen, um die Stereozentren des Zielmoleküls aufzubauen.

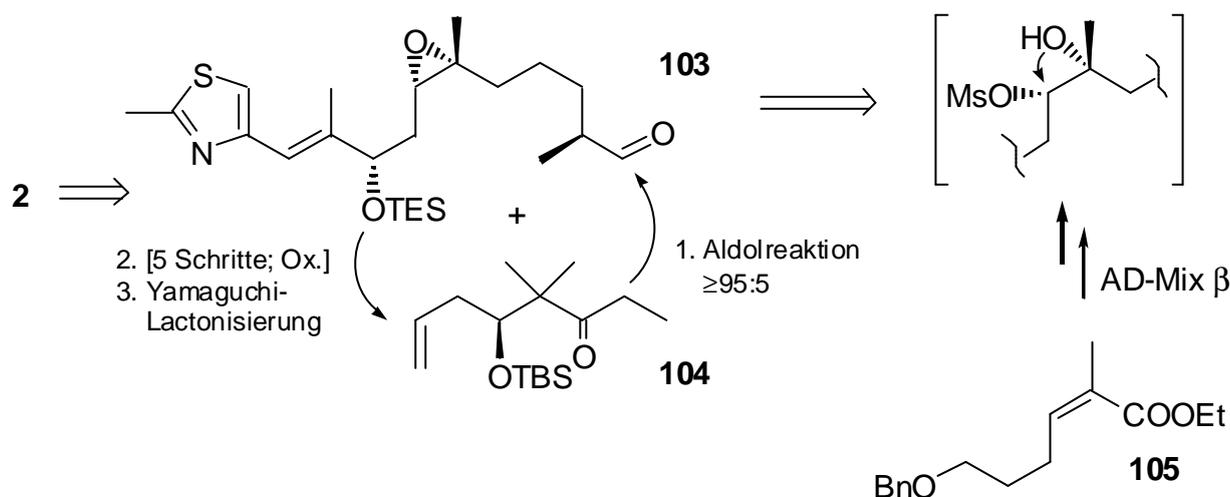
## 1.4.5.2 Synthesen von Epothilon B nach Mulzer et al.

Von Mulzer *et al.* sind neben verschiedenen Studien<sup>37</sup> zwei Routen zum Epothilon B publiziert worden. Die retrosynthetische Analyse der ersten Route<sup>38</sup> ist in Abb. 28 grob skizziert. Sie unterscheidet sich kaum wesentlich von den bislang an dieser Stelle zusammengetragenen Routen.



**Abbildung 28:** Retrosynthetische Analyse 1 von Epothilon B nach Mulzer *et al.*

An einer anderen Route<sup>39</sup> demonstrieren Mulzer *et al.* die Stabilität der Epoxidfunktion in **2**, indem die Epoxidierung nicht als letzter Schritt ausgeführt wird, sondern das Epoxid durch insgesamt zehn Syntheseschritte von Schutzgruppenoperationen, Oxidationen und C-C-Verknüpfungen geführt wird (Abb. 29).

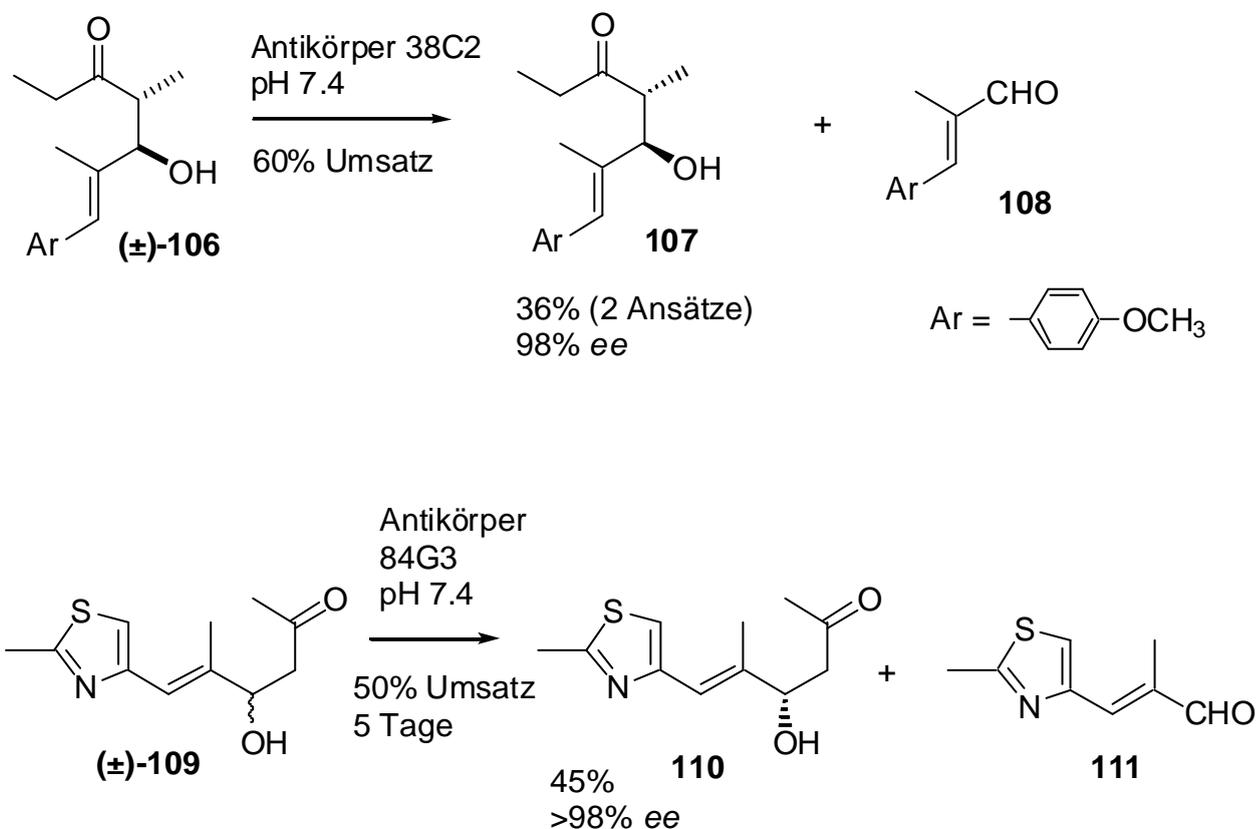


**Abbildung 29:** Retrosynthetische Analyse 2 von Epothilon B nach Mulzer *et al.*

## 1.4.5.3 Synthesen und Teillösungen anderer Arbeitsgruppen

Die Synthesen anderer Gruppen benutzen die gleichen konvergenten Synthesestrategien wie die vorgestellten Arbeiten von Danishefsky, Nicolaou und Schinzer oder bauen auf deren Konzepten auf. Sie sollen daher an dieser Stelle erwähnt, aber nicht ausführlich diskutiert werden.

Einen besonderen Weg zur Herstellung der Epothilon-Synthesebausteine gehen jedoch Lerner<sup>40</sup> *et al.* Die Intermediate **107** und **110** werden durch kinetische Racematspaltung gewonnen, wobei die Enantioselektion von monoklonalen Antikörpern geleistet wird. Es handelt sich um retro-Aldol-Reaktionen, die selektiv von den Antikörpern 38C2 bzw. 84G3 katalysiert werden (Abb. 30). Die Reaktionen werden verdünnt in Phosphatpuffer-Lösung durchgeführt. Die Antikörper werden nur in Äquivalenten von einigen hundertstel mol-% benötigt, aber ihre Molmassen von 140 bzw. 150 kDa erfordern Mengen, die bis zu einem Zwölftel der eingesetzten Substratmenge ausmachen.



**Abbildung 30:** Herstellung von Synthesebausteinen nach Lerner *et al.*

---

Die Synthesen von Epothilon A (**1**) und B (**2**) nach Lerner *et al.* werden im weiteren nach der Ringschlußmetathese-Strategie durchgeführt. Gleichmaßen konnten die Epothilone E (**5**) und F (**6**) hergestellt werden.

Unter den weiteren Gruppen zeichnen sich die Arbeitskreise von Taylor<sup>41</sup>, Carreira<sup>42</sup> und Avery<sup>43</sup> aus, indem sie sowohl **1** als auch **2** nach der Makrolactonisierungs-Strategie synthetisiert haben.

#### *Weitere Synthesen von Epothilon A (1):*

Von Panek<sup>44</sup> und Liu<sup>45</sup> *et al.* wurden Synthesen nach der Makrolactonisierungs-Strategie veröffentlicht. Aus der Gruppe von Fürstner<sup>46</sup> stammt eine Synthese, die eine Diin-Metathese als Ringschlußreaktion nutzt.

Von Kalesse<sup>47</sup> *et al.* stammt eine formale Synthese, die zur Makrolactonisierungs-Route nach Nicolaou führt.

#### *Weitere Synthesen von Epothilon B (2):*

Aus den Gruppen von White<sup>48</sup> und Thomas<sup>49</sup> stammen Synthesen nach der Makrolactonisierungs-Strategie. Die Synthese nach Grieco<sup>50</sup> *et al.* führt über die Olefinmetathese.

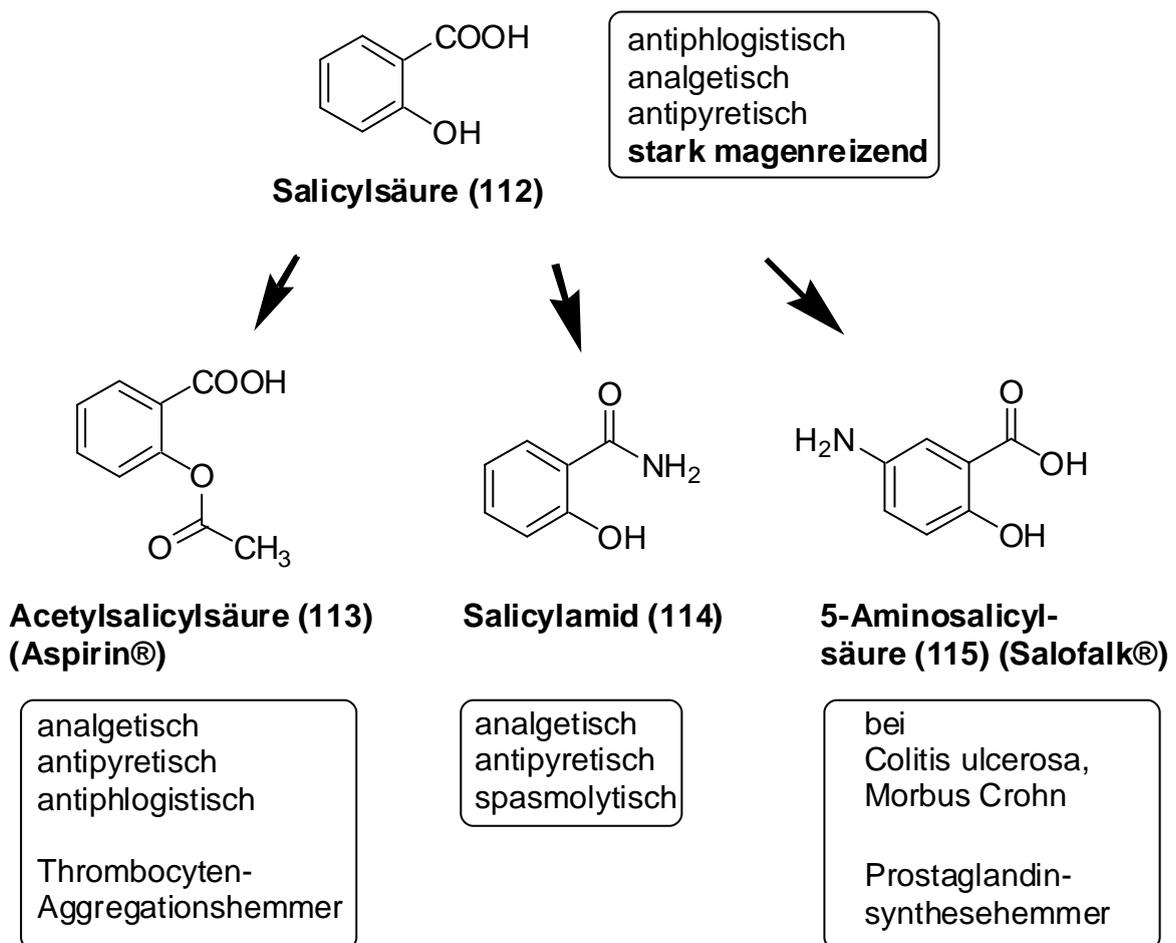
Die Synthese nach Sinha<sup>51</sup> enthält ebenfalls eine Olefinmetathese, jedoch wird hier der Ring zwischen den Gerüstatomen C9 und C10 geschlossen, während die Epoxidfunktionalität bereits etabliert ist. Die entstehende Olefinbindung kann chemoselektiv reduziert werden, was Danishefsky und White bereits zuvor gezeigt hatten.

#### *Teillösungen:*

Alternative Routen zu Epothilon-Bausteinen wurden von den Gruppen um Lee<sup>52</sup>, Wessjohann<sup>53</sup>, de Brabander<sup>54</sup>, Bornscheuer<sup>55</sup>, Chakraborty<sup>56</sup> und Tanimori<sup>57</sup> publiziert.

### 1.5 Derivatisierung / Analoga der Epophilone

Zwischen dem Auffinden einer Substanz in der Natur und der Zulassung eines aus dem Stoff entwickelten Arzneimittels liegt ein langer Prozeß, während dessen es sich oft als notwendig oder zumindest vorteilhaft erweist, die Substanz chemisch abzuwandeln. Das einfachste und älteste Beispiel hierzu ist wohl die Salicylsäure (**112**, Abbildung 31)



**Abbildung 31:** Derivatisierung von Salicylsäure zu pharmazeutischen Zwecken

Durch die Derivatisierung wird die wirksame, aber peroral unverträgliche Salicylsäure zum Medikament. Gleichzeitig verändert sich das Wirkungsspektrum vorteilhaft.

Auch beim Epophilon hofft man, durch Verwendung von Analoga des Naturstoffes zu verbesserten positiven Eigenschaften zu gelangen: Höhere Wasserlöslichkeit, eine größere

---

Wirksamkeit und damit eine niedrigere benötigte Menge, ein breiteres Wirkspektrum, verbesserte Pharmakodynamik und -kinetik.

Nicht zu unterschätzen ist aber auch die Verminderung der negativen Eigenschaften. Unabdingbar sind Ziele wie weniger Nebenwirkungen und bessere Verträglichkeit. Eine große Zahl an Todesfällen medikamentös behandelter Menschen läßt sich auf Nebenwirkungen zurückführen\*.

Auch die therapeutische Breite, die effektive Dosis zwischen therapeutischer Wirkung und letaler Wirkung in einer statistischen Patientengruppe, ist bei manchen Medikamenten gering.

Um nun Analoga der Epothilone herzustellen, kann man **veränderte Synthesebausteine** benutzen und mit diesen die chemische Synthese analog zur Totalsynthese des Naturstoffes durchführen. Man erhält dadurch Abkömmlinge, die anschließend auf ihre pharmakologischen Eigenschaften hin untersucht werden können. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, den **Naturstoff** direkt chemisch zu **derivatisieren**. Man kann funktionelle Gruppen umwandeln, das Gerüst teilweise ab- und wieder aufbauen und neue Strukturelemente einbauen. Der Vorteil der ersten Möglichkeit liegt in der weitaus größeren Variationsbreite an Veränderungen, die leicht an beliebiger Stelle im Molekül angebracht und miteinander kombiniert werden können.

Beides wird seit der Veröffentlichung der ersten Synthesen in der akademischen und industriellen Forschung in großem Umfang betrieben. Ein Überblick über die zahlreichen Derivate und Analoga allein aus der chemischen Fachliteratur würde den Rahmen der Einleitung sprengen und könnte auch prinzipiell keinen Anspruch auf Vollständigkeit haben: Die industrielle Forschung auf diesem Gebiet wird nur selten außerhalb der Patentliteratur veröffentlicht, und auch in dieser wird man kaum alle künstlich hergestellten Abkömmlinge finden können, besonders wenn sie sich im Screening als weniger geeignet erwiesen haben.

---

\* An Arzneimittelnebenwirkungen sterben in Deutschland bis zu 16 000 Menschen jährlich. Schätzung des Bremer Pharmakologen P. Schönhöfer: M. Schepp, K. Kupfer, *stern* **2001**, 54 (22), 110-116

## 2. Thematik und Aufgabenstellung

### 2.1 Thematik

Die Totalsynthese der Epothilone A (**1**) und B (**2**) wurde Anfang 1996 als Projekt in der Arbeitsgruppe Schinzer in Angriff genommen. Als Ziel sollten konvergente Synthesen erarbeitet werden, die schnell und selektiv einen Zugang zu den Naturstoffen liefern konnten. Durch den modularen Aufbau sollten die Synthesen flexibel sein und auch die Synthese von Analoga ermöglichen. Ebenso sollten die Substanzen in ausreichender Menge produziert werden, um auf biologische Aktivität getestet werden zu können.

Die Aufteilung der Zielmoleküle in Synthesefragmente hat dabei eine Aufgabenteilung der bearbeitenden Personen ermöglicht, die bereits in 1.4.4 dargelegt worden ist. Da die Arbeitsgruppe in einem Wettbewerb um die erste Totalsynthese stand, war es nötig, die Bearbeitungszeit kurz zu halten. Die Verteilung der Synthesebausteine an die Gruppenmitglieder hat dazu beigetragen. Gleichzeitig wurde eine gewisse Synergie induziert, unter der die Mitglieder enger zusammengearbeitet haben als im Rahmen von universitären Abschlußarbeiten üblich. Eine Vermischung der Themen konnte dabei aber vermieden werden.

Nach der Fertigstellung der Totalsynthesen sollten von der Arbeitsgruppe Analoga hergestellt werden, indem einzelne Synthesefragmente abgewandelt wurden und mit den übrigen Fragmenten verknüpft und bis zu den Epothilonen geführt wurden. Auch eine gezielte Isotopenmarkierung sollte sich so realisieren lassen<sup>58</sup>.

Nicht zuletzt sollten auch die Leistungsfähigkeit und die Grenzen der Aldolreaktion (**61** + **52** → **71** + **72**; Abb. 19) in einem eigenen Projekt untersucht werden<sup>59</sup>.

### 2.2 Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte zunächst ein selektiver und effizienter Zugang zum "Thiazol-Fragment" **34** erarbeitet werden. Dazu sollte untersucht werden, wie ein bereits bekannter chiraler Baustein<sup>30</sup> mit einem Thiazolbaustein selektiv verknüpft werden kann. Der Baustein **34** sollte den Mitgliedern der Gruppe in ausreichenden Mengen zur Synthese des Epothilon A zur Verfügung gestellt werden.

---

Im zweiten Teil sollte ein Epothilon-Analogon hergestellt werden, indem statt des Ethylketones **61** ein verkürztes Methylketon eingesetzt wird. Die Unterschiede in der Aldolreaktion bezüglich der Selektivität sollten festgestellt werden. Die Synthese sollte bis zum Naturstoff-Analogon **6-Desmethylepothilon** durchgeführt werden, wobei eine ausreichende Substanzmenge für Tests zur biologischen Aktivität zur Verfügung gestellt werden sollte. Dadurch könnte die Frage beantwortet werden, ob die Methylgruppe an C-6 für die biologische Aktivität des Naturstoffs wichtig ist.

Im dritten Teil sollte durch die Verwendung eines Aldehydfragmentes, in das ein Furan-Heterocyclus eingebaut ist, ein **Furanoepothilon** hergestellt werden. Auch dieses sollte bezüglich seiner Aldolreaktion untersucht werden und auf seine Aktivität getestet werden können. Durch den Einbau eines heteroaromatischen Ringes steigt die Rigidität des Moleküls und vermutlich auch seine Wasserlöslichkeit.

Zur Synthese der Analoga sollte die von Schinzer *et al.* ausgearbeitete Route zu Epothilon A genutzt und wo möglich verbessert oder wo nötig umfahren werden. Zeigen sich mehrere Isomere, sollte geprüft werden, ob eines zu Analoga mit höherer Aktivität führt.

### 3. Theoretischer Teil

#### 3.1 Synthese des Thiazolfragmentes

Zum Aufbau des Thiazolfragmentes **34** war eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zwischen einem Methylketon und einem Thiazolbaustein mit Phosphonat-Funktionalität geplant. Abb. 20 zeigt die Synthese des Methylketons **81** auf zwei verschiedenen Wegen, von denen einer zu Beginn der Arbeiten bereits begangen war. Auch das Thiazol-Phosphonat **120** war bereits vorhanden (Abb. 32).

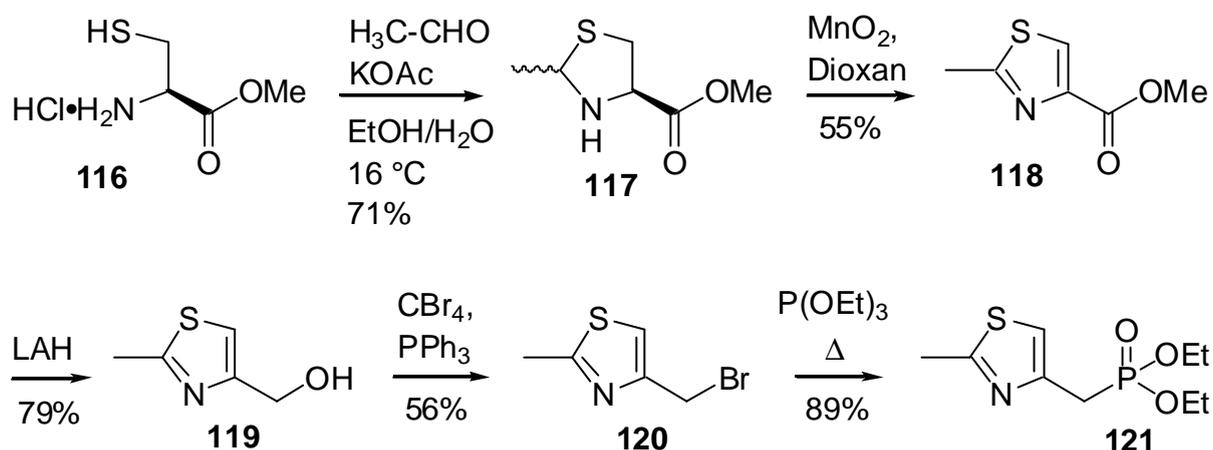
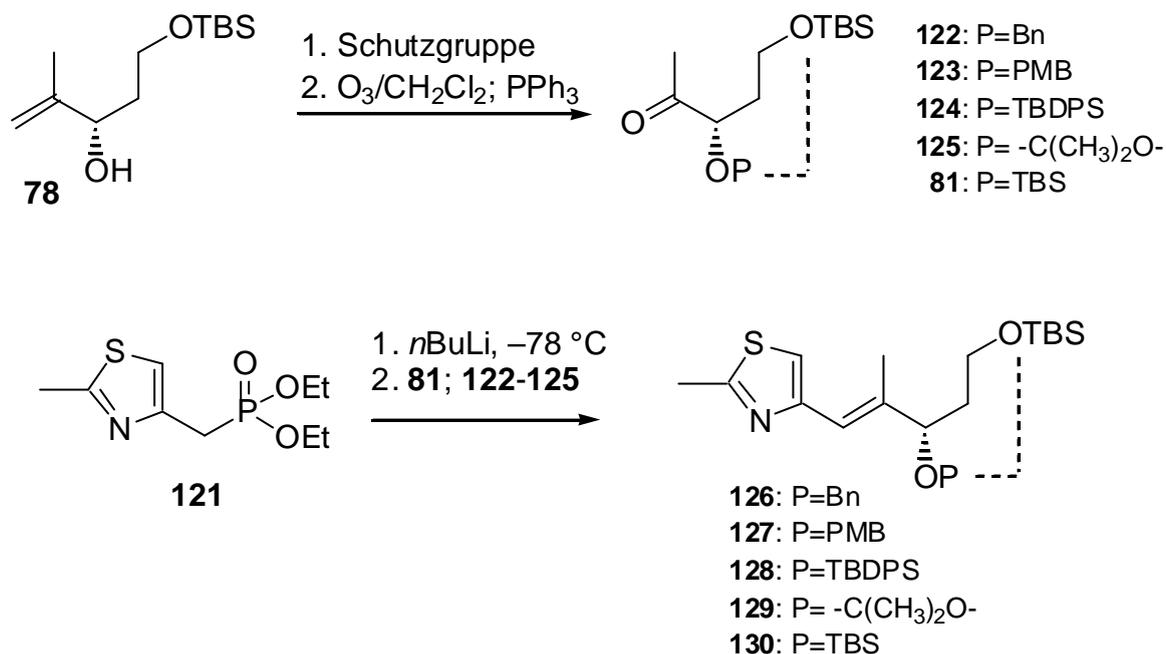


Abbildung 32: Herstellung des Phosphonatbausteines nach [30]

Erste Studien hatten gezeigt, daß mit einer (*E*)-selektiven Verknüpfung bezüglich der Olefinbildung gerechnet werden konnte. Zu überprüfen war jedoch die Art der Schutzgruppe, um die Reaktion zu optimieren. So wurden einige verschieden geschützte Methylketone (**81**; **122-125**) hergestellt und umgesetzt (Abb. 33). Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

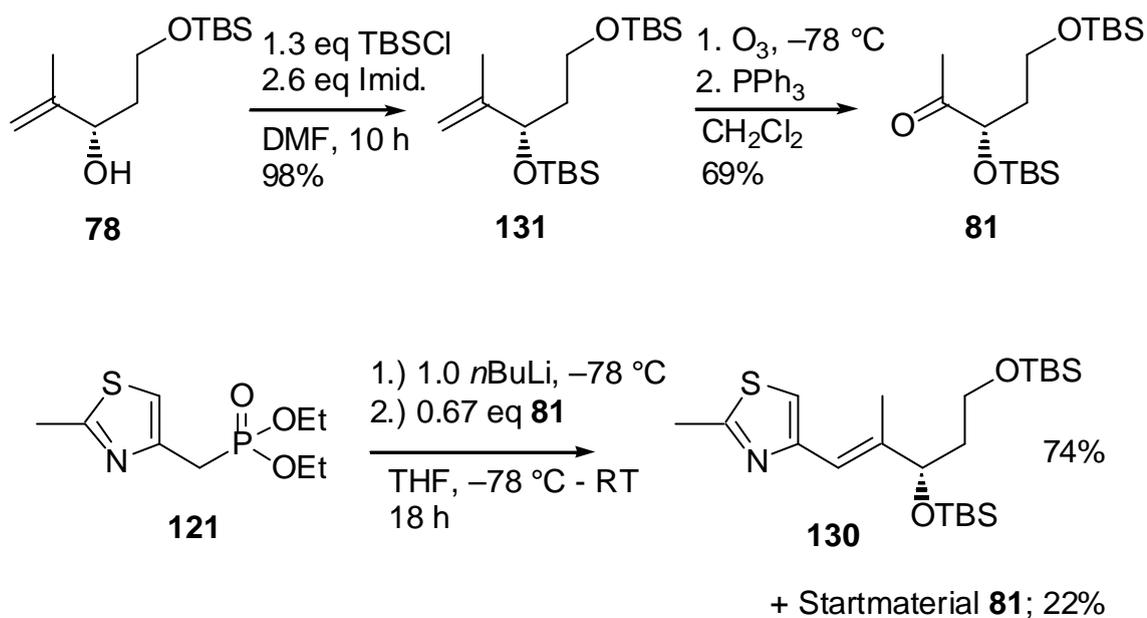


**Abbildung 33:** Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zwischen **121** und Methylketonen

Nr.	Produkt	Schutzgruppe	Ausbeute [%]
1	<b>126</b>	Bn	39
2	<b>127</b>	PMB	40
3	<b>128</b>	TBDPS	0
4	<b>129</b>	Acetonid	28
5	<b>130</b>	TBS	74

**Tabelle 1:** Ausbeuten der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

Der Vorzug wurde entsprechend den Ergebnissen aus Tab. 1 dem TBS-geschützten Methylketon **81** gegeben. Die Synthese wird nochmals ausführlich in Abb. 34 dargestellt.



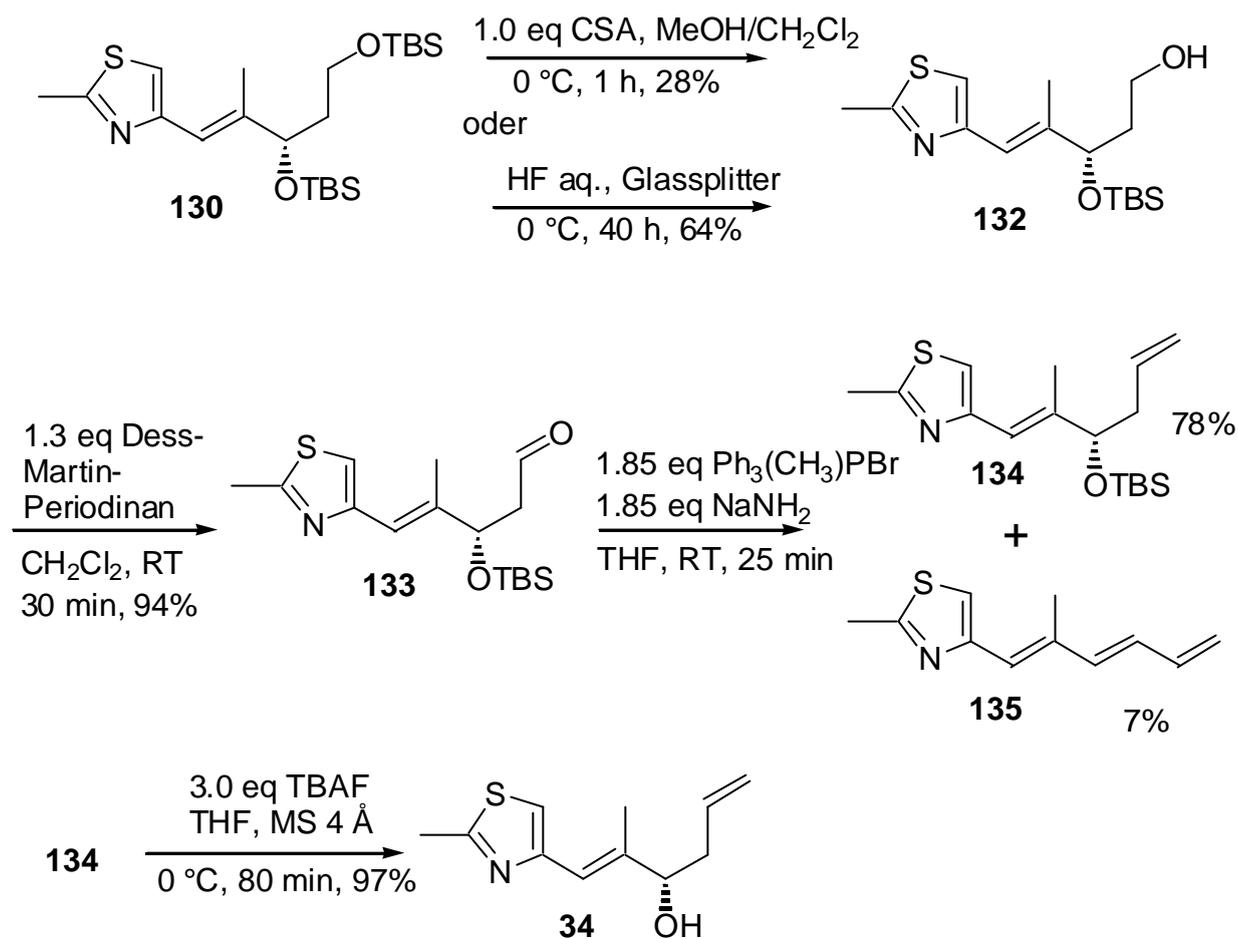
**Abbildung 34:** Synthese des (*E*)-Olefins **129** im Detail

Neben dem (*E*)-Olefin fand sich kein (*Z*)-Isomer. Die Wiederfindungsrate des Methylketons als unverändertes Edukt und im Produkt ist mit 96% d.Th. recht hoch. Racemisierung von **81** wurde nicht beobachtet.

Um nun eine endständige Olefinfunktion zu etablieren, muß zunächst zwischen dem primären und dem sekundären TBS-Ether differenziert werden. Während Camphersulfonsäure beide Silylether angreift, gelingt die Monodesilylierung mit Flußsäure in Acetonitril unter Zusatz einer katalytischen Menge an Glassplittern. Der entstehende primäre Alkohol kann mit Dess-Martin-Periodinan zum Aldehyd oxidiert werden.

Durch Verwendung eines kommerziell erhältlichen Gemisches der Feststoffe Natriumamid und Methyl-triphenylphosphoniumbromid läßt sich auf einfachem Weg eine Wittig-Reaktion mit dem Aldehyd durchführen. Man erhält das Olefin neben einer geringen Menge des Eliminierungsproduktes, welches sich unter Umgebungsbedingungen rasch zersetzt.

Die verbleibende Silyletherfunktion kann nun mit TBAF nahezu quantitativ in den Alkohol überführt werden, nämlich in das Thiazolfragment **34** (Abb. 35), welches überdies eine geeignete Lagerform darstellt.

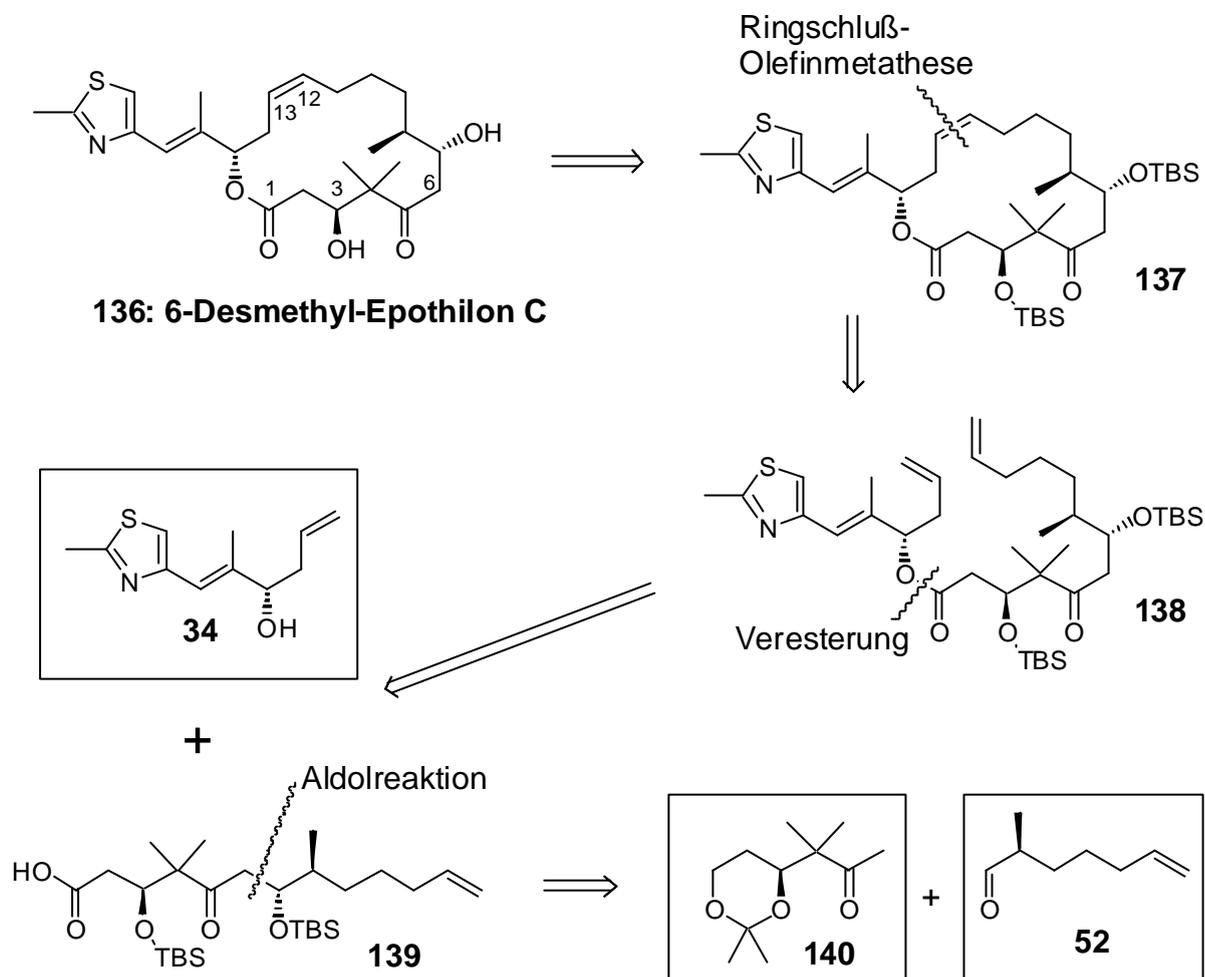


**Abbildung 35:** Umbau zum Thiazolfragment **34**

Der Weg vom Thiazolbaustein **34** zum Epothilon A (**1**) wurde bereits in Kapitel 1.4.4 (Abb. 21) dargelegt<sup>32c</sup>.

### 3.2 Synthese von 6-Desmethylepothilon

#### 3.2.1 Strategie



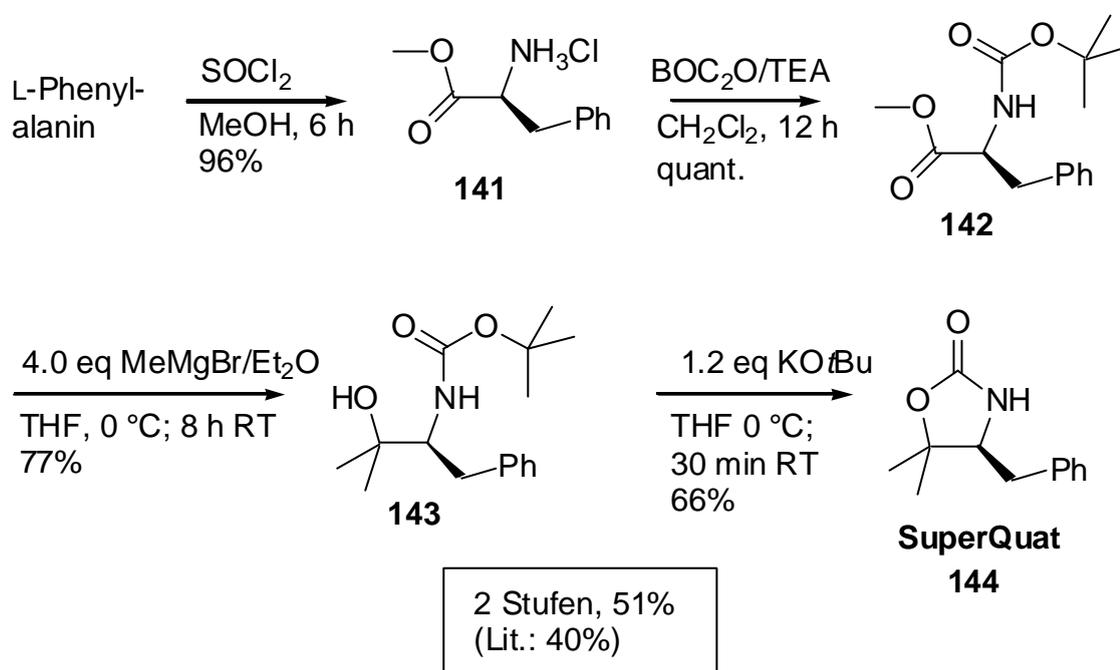
**Abbildung 36:** Syntheseplan für 6-Desmethylepothilon (vgl. Abb. 16)

Unter Ausnutzung des Konvergenzkonzeptes wird für die Synthese eines nur in einem Punkt verschiedenen Derivates hier auch lediglich ein neuer, leicht abgewandelter Synthesebaustein (**140**) benötigt, dessen Herstellung auf verschiedenen Wegen gelang.

Die Synthese des bekannten Aldehyds **52** konnte im Rahmen dieser Arbeit zudem verbessert werden.

3.2.2 Verbesserte Synthese des Aldehyds **52**

Während die Synthese des Aldehyds **52**, deren Schlüsselschritt in der asymmetrischen Methylierung unter Stereokontrolle durch ein Evans-Auxiliar besteht (Abb. 17), zufriedenstellend verläuft, zeigte sich doch, daß dabei die Verwendung eines neueren substituierten Oxazolidinon-Auxiliars nach Davies *et al.*<sup>60</sup> (sogenanntes "SuperQuat", **144**) gewisse Vorteile bietet. Dessen ausführliche Herstellung ist in Abb. 37 aufgezeigt und im Experimentellen Teil dieser Arbeit beschrieben, da einerseits die zitierte Literatur nur die letzteren zwei Stufen beschreibt und andererseits deren Ausbeute leicht verbessert werden konnte.

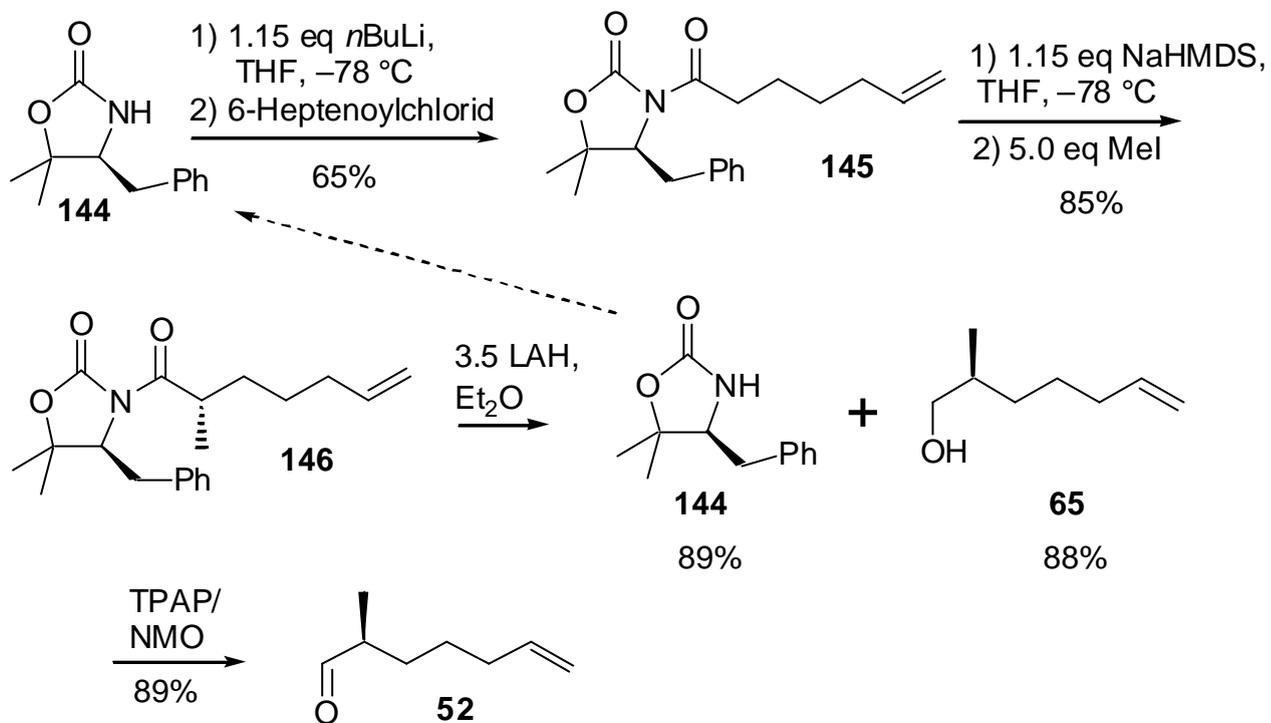


**Abbildung 37:** Synthese von SuperQuat **144**

Aus dem BOC-geschützten Methylester der natürlich vorkommenden Aminosäure wird durch Behandlung mit einem Überschuß an Grignard-Reagenz der tertiäre Alkohol **143** gewonnen, der unter Baseneinwirkung zum Auxiliar **144** cyclisiert werden kann.

Mit diesem Auxiliar kann die asymmetrische Alkylierung gleichermaßen durchgeführt werden. Durch die bessere sterische Abschirmung des Oxazolidinonringes durch die Methylgruppen erhält man aber eine höhere chemische Stabilität, was sich in weniger

Nebenreaktionen und damit auch leicht erhöhten Ausbeuten äußert sowie in der Möglichkeit, das SuperQuat wiederzugewinnen (Abb. 38).

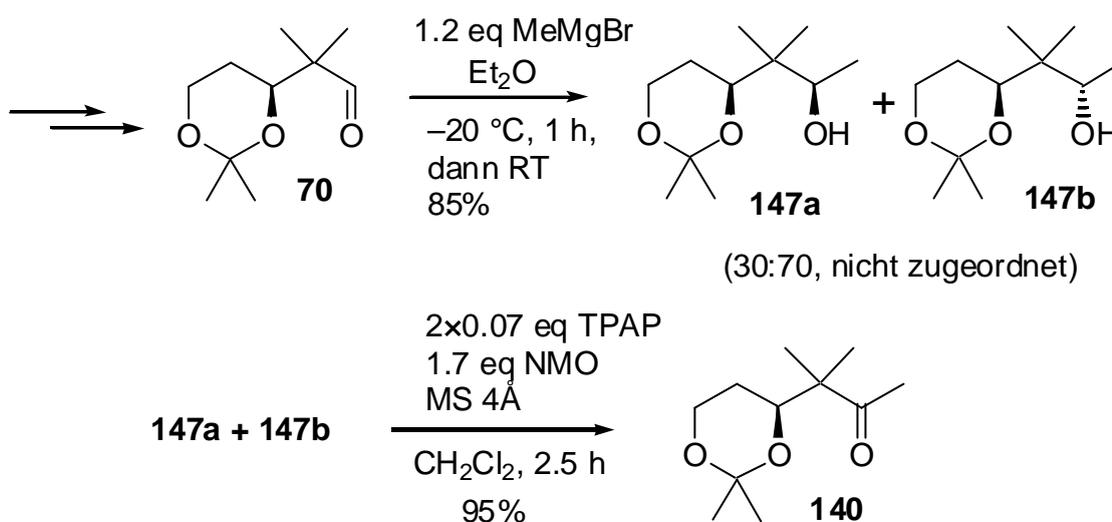


**Abbildung 38:** verbesserte Synthese des Aldehyds **52**

3.2.3 Synthese des Methylketones **140**

## 3.2.3.1 Verwendung vorhandenen Materials

Als naheliegende Quelle für das Methylketon **140** kann der Aldehyd **70** herangezogen werden (Siehe Abb. 18). Tatsächlich gelingt die Synthese des Methylketones einfach und in sehr guter Ausbeute (Abb. 39).

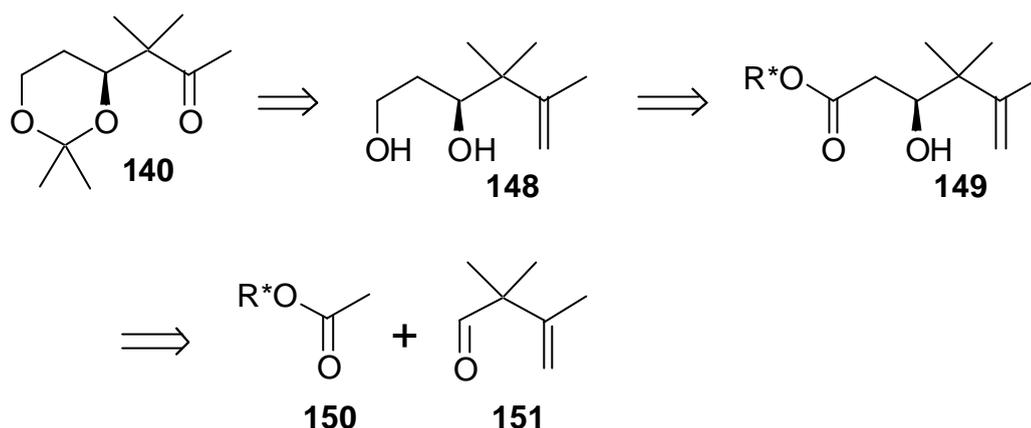


**Abbildung 39:** Synthese des Methylketones **139** aus Aldehyd **70**

Die Herstellung des Intermediates **70** ist allerdings langwierig und schwierig auf größere Mengen zu übertragen, weshalb nach geeigneteren Methoden gesucht wurde, zu **140** oder zu **70** zu gelangen.

## 3.2.3.2 Chirale Acetatquellen: HYTRA

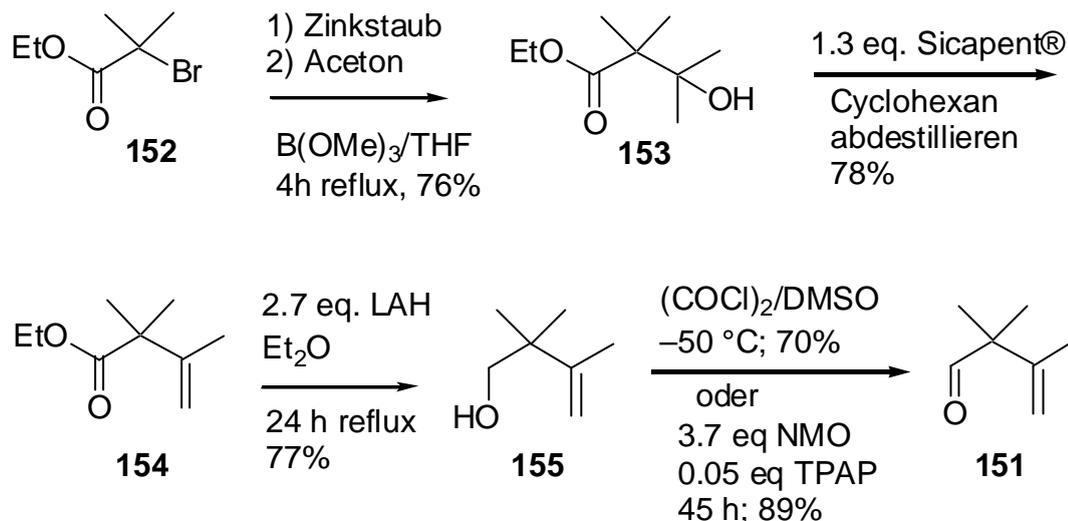
Als weitere Möglichkeit, das Methylketon **140** herzustellen, wurden chirale Acetate untersucht, die in einer gezielten Aldolreaktion Stereoinformation auf einen prochiralen Aldehyd übertragen und so das Stereozentrum aufbauen sollten. Abb. 40 zeigt die Retrosynthese des Methylketons auf diesem Weg.



**Abbildung 40:** Retrosynthese von Methylketon **140** durch chirale Acetate

Das Methylketon **140** läßt sich auf einen Olefin-Vorläufer zurückführen, der aus dem Diol **148** erhältlich ist. Dieses geht auf den Ester-Aldol **149** zurück, der in der Schlüsselreaktion aus dem Anion des chiralen Acetats **150** und dem Aldehyd **151** gebildet wird.

Um auf diese Methode zur Synthese von **140** zurückgreifen zu können, mußte daher zunächst der passende Aldehyd hergestellt werden. Nach Eilbracht *et al.* ist der Aldehyd **151** in vier Stufen erhältlich<sup>61</sup>. Zunächst erfolgt eine Reformatzki-Reaktion zwischen Bromisobuttersäureester **152** und Aceton, die hier in  $B(OMe)_3$  als Cosolvens geführt wird<sup>62</sup>. Der entstehende tertiäre Alkohol **153** eliminiert in Gegenwart von trägergebundenem  $P_2O_5$  beim Erhitzen Wasser, wobei das Olefin **154** abdestilliert werden kann. Es folgt die Reduktion bis zum Alkohol **155** durch LAH und die Reoxidation zum Aldehyd **151**, die in größeren Mengen zweckmäßig nach Swern durchgeführt wird (Abb. 41). Jedes Produkt kann dabei durch Destillation gereinigt werden, was die Vergrößerung der Ansätze erleichtert.

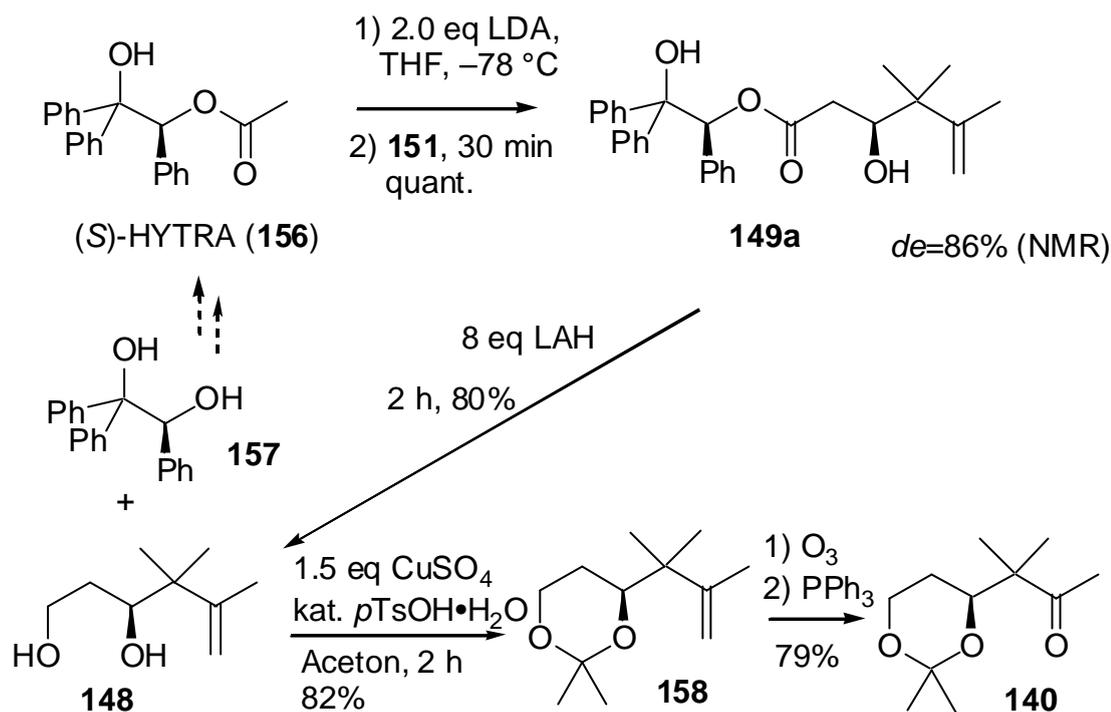


**Abbildung 41:** Synthese des Aldehyds **151**

Von Braun *et al.* ist eine Methode entwickelt worden, eine Aldolreaktion zwischen einem chiralen Essigsäureester-Enolat und einem Aldehyd stereoselektiv unter 1,5-Induktion auszuführen<sup>33</sup>. Das chirale Acetat ("HYTRA") ist einfach aus Mandelsäure herzustellen und auch kommerziell erhältlich.

Setzt man den Aldehyd **151** mit dem Dianion von (*S*)-(-)-HYTRA bei tiefer Temperatur um, so erhält man eine quantitative Menge des Aldolproduktes mit einem Diastereomerenüberschuß von  $de=86\%$  entsprechend einem Verhältnis von 93:7 zugunsten des gewünschten Isomers. Das Gemisch fällt dabei als amorpher Feststoff an und widersteht jedem Versuch, es zu kristallisieren.

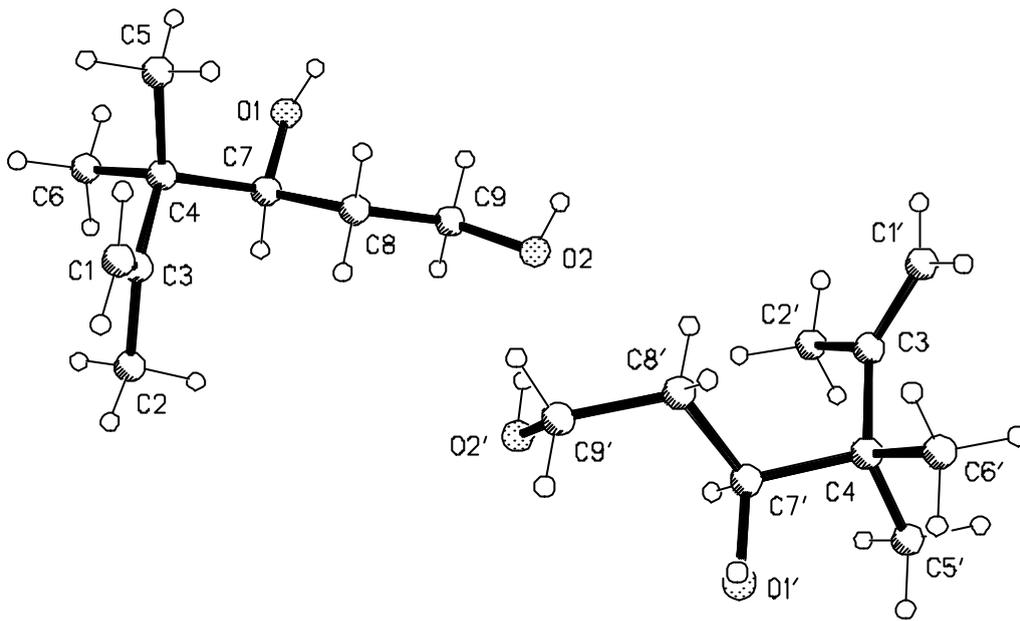
Die Reduktion des Produktes mit LAH ergibt das Diol **148**, welches sich in Gegenwart von wasserfreiem Kupfersulfat und einer katalytischen Menge *p*TsOH in Aceton zum flüchtigen Acetonid **158** umsetzen läßt. Dieses ergibt nach der Ozonolyse ein Methylketon, welches dem auf andere Weise hergestellten Stoff entspricht.



**Abbildung 42:** Synthese von Methylketon **140** unter Verwendung von HYTRA

Wie in Abb. 42 angedeutet ist es dabei prinzipiell möglich, das bei der Reduktion abgespaltene Auxiliar **157** zum HYTRA **156** zu acetylieren und somit im Kreislauf zu führen.

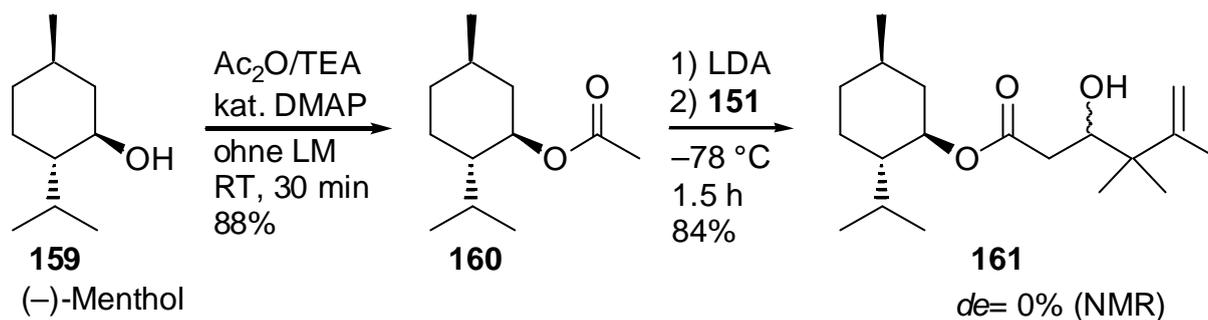
Beiläufig bemerkt sei, daß das Diol **148** bei der Isolierung zu derben Kristallen erstarrt, die knapp oberhalb der Raumtemperatur schmelzen und röntgenographisch untersucht werden konnten. Die Elementarzelle der so erhaltenen Kristalle enthält zwei Moleküle des Diols und gehört der relativ seltenen Raumgruppe  $P1$  an<sup>63</sup>. Zwar sind beide enthaltenen Moleküle enantiomerengleich, jedoch läßt sich aufgrund des von null deutlich abweichenden Absolutparameters keine Aussage über die absolute Konfiguration treffen. Deren Beweis mußte daher über den Vergleich mit auf anderem Wege hergestelltem Methylketon erfolgen.



**Abbildung 43:** Festkörperstruktur von Diol **148** aus dem Einkristall

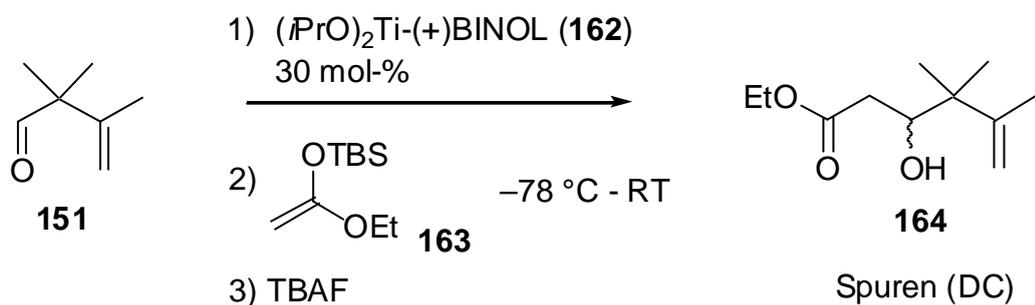
### 3.2.3.3 Weitere Versuche zur Etablierung der Stereoinformation

Für die Aldolreaktion wäre es zeit- und kostengünstig, den chiralen Teil des Acetates **150** direkt als Alkohol aus dem Chiral pool entnehmen zu können. Es wurde daher ein Versuch unternommen, das Acetat des (-)-Menthols zu deprotonieren und an den Aldehyd **151** zu addieren. Die Aldoladdition bei tiefer Temperatur verläuft dabei mit guter Ausbeute, aber ohne jede Selektivität (Abb. 44). Dieser Befund stützt die Annahme, daß ein weiteres Heteroatom im chiralen Auxiliar befähigt sein muß, in stabilisierende Wechselwirkung mit dem reagierenden Komplex zu treten, damit die chiralen Substituenten ihre dirigierende Funktion ausüben können.



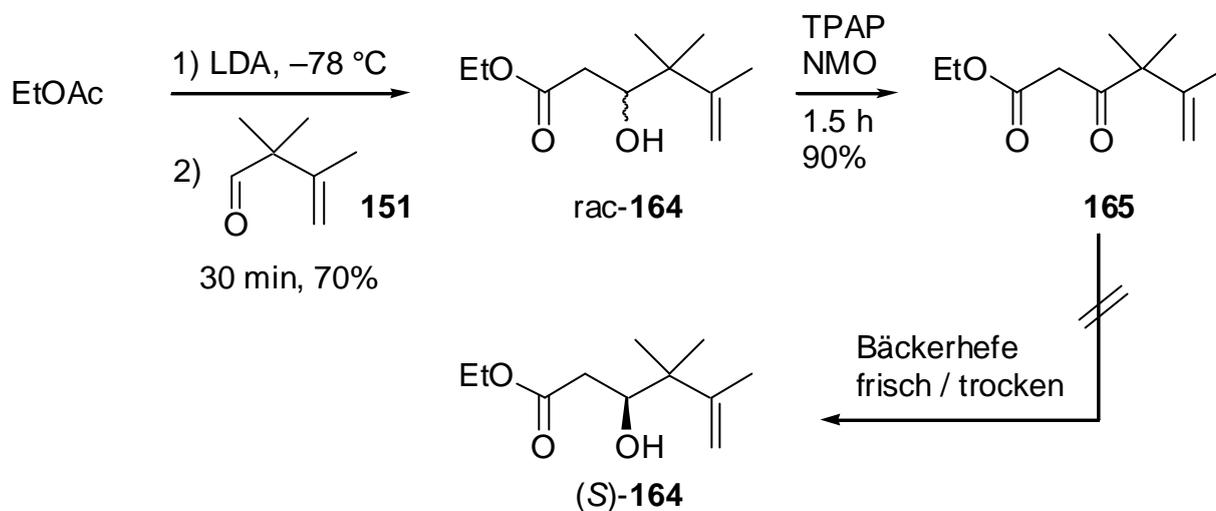
**Abbildung 44:** Menthol als chirales Auxiliar

Weiterhin wurde ein Versuch unternommen, das Silyl-Ketenacetal **163**<sup>64</sup> in einer Mukaiyama-artigen Aldolreaktion unter katalytischer Aktivierung mit der chiralen Lewis-Säure (+)-BINOL-Ti(O*i*Pr)<sub>2</sub> (**162**) an den Aldehyd zu addieren<sup>65</sup>. Das Aldoladdukt konnte nur in Spuren nachgewiesen werden.



**Abbildung 45:** Lewis-Säure-katalysierte Aldoladdition

Schließlich wurde versucht, die enzymatische Reduktion von *b*-Ketoestern zu optisch aktiven *b*-Hydroxysäuren zu nutzen, da sich der Ketoester einfach aus dem Aldehyd **151** herstellen läßt: Das Enolat des Essigsäureethylesters addiert unter Standardbedingungen leicht an den Aldehyd **151**. Das entstandene racemische Aldoladdukt **164** wird von TPAP/NMO glatt zum *b*-Ketoester **165** oxidiert. Läßt man frische Bäckerhefe<sup>66</sup> oder Trockenhefe<sup>67</sup> darauf einwirken, ist jedoch keine Reduktion zurück zum Alkohol erkennbar (Abb. 46). Die Vermutung liegt nahe, daß der sperrige Alkylrest den Zugang zum Enzym verhindert.

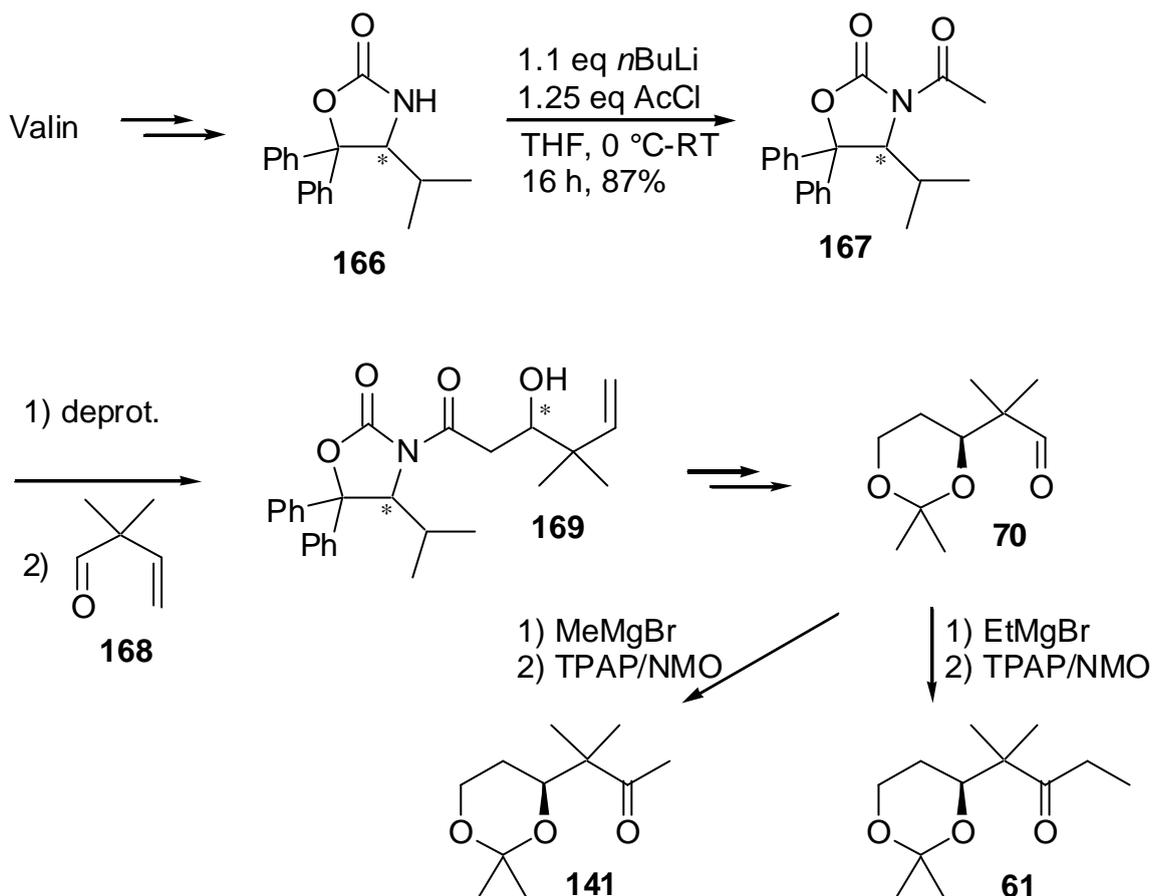


**Abbildung 46:** Versuche zur enzymatischen Reduktion

### 3.2.3.4 Chirale Acetatquellen: „Quat“ nach Seebach *et al.*

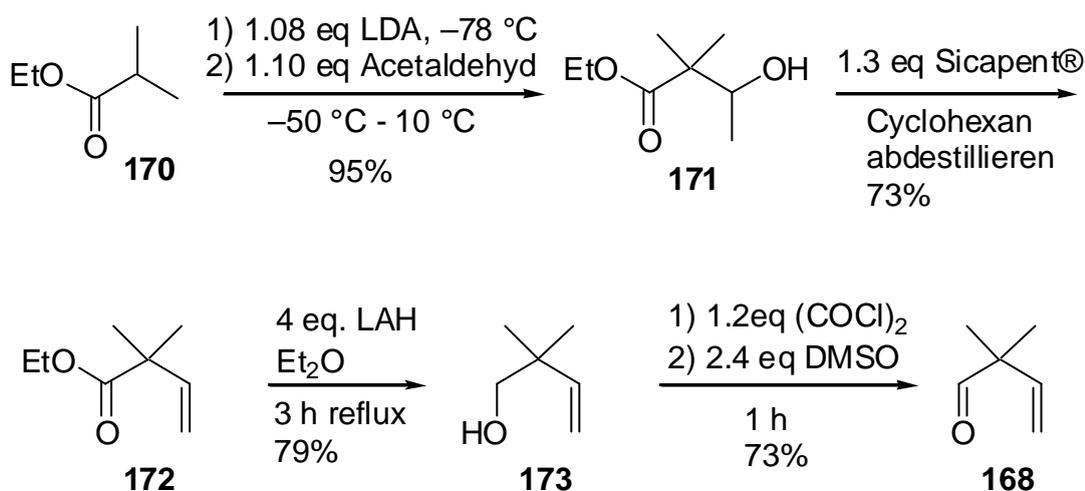
Eine weiterer Zugang zum Methylketon **139** eröffnet sich hingegen durch die Verwendung des von Seebach *et al.* beschriebenen chiralen Auxiliars **166**<sup>68</sup>. Als weiteres Derivat des Evans-Auxiliars ist es in Herstellung und Verwendung dem SuperQuat sehr ähnlich. Das Enolat seines N-Acylderivates kann wie im Fall von HYTRA stereoselektiv an einen Aldehyd addiert werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Möglichkeit untersucht, durch Verwendung eines universelleren Aldehyds als Substrat zum Aldehyd **70** zu gelangen, von dem ausgehend man beide Epothilon-C1-C6-Bausteine, **139** und **61**, erhalten kann (Abbildung 47):



**Abbildung 47:** geplante Synthese des universellen Intermediates **70** unter Verwendung des chiralen Auxiliars nach Seebach *et al.*

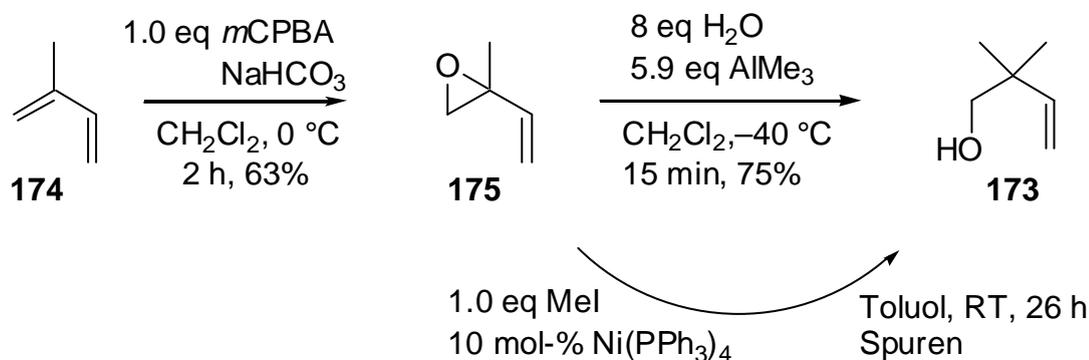
Zu diesem Zweck mußte zunächst der Aldehyd **168** verfügbar gemacht werden. Aus Ethylisobutyrat (**170**) und Acetaldehyd ist das Aldoladdukt **171** in ausgezeichneter Ausbeute zugänglich<sup>69</sup>. Die weiteren Stufen entsprechen den von Eilbracht<sup>61</sup> beschriebenen Schritten (Abb. 48; vgl. Abb.41): Eliminierung in Gegenwart von  $\text{P}_2\text{O}_5$  ergibt das Olefin **172**, Reduktion mit LAH führt zum Alkohol **173**, und eine anschließende Swern-Oxidation liefert den Aldehyd **168**. Auch hier können alle Reaktionsprodukte, soweit nötig, durch Destillation gereinigt werden.



**Abbildung 48:** Synthese des Aldehyds **168**

Alternativ kann der Alkohol **173** in zwei Schritten aus Isopren hergestellt werden: Zunächst wird Isopren (**174**) unter Standardbedingungen<sup>70</sup> bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit *m*CPBA epoxidiert, wobei man chemoselektiv das höher substituierte Oxiran **175** erhält, welches man unter Normaldruck bei einer Badtemperatur von unter  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  destillieren kann.

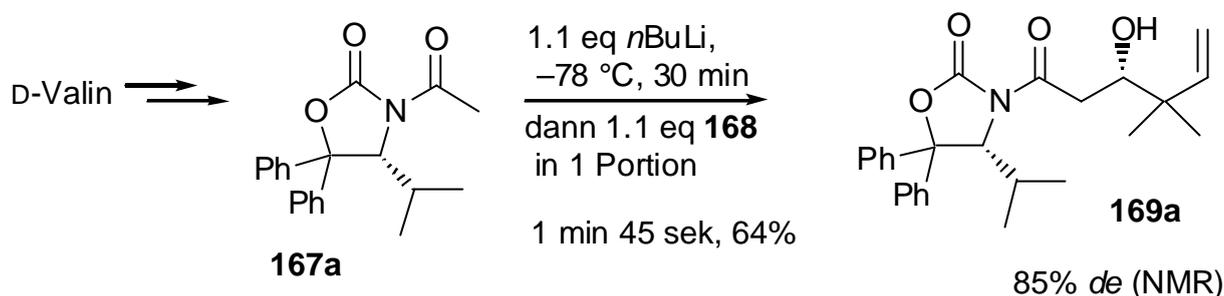
Durch die Einwirkung von Trimethylaluminium bei niedriger Temperatur auf das Oxiran<sup>71</sup> kann man wiederum chemoselektiv das Epoxid an der substituierten Stelle öffnen und das quartäre Zentrum aufbauen. Versuche, das Oxiran stattdessen unter Ni(0)-Katalyse zu methylieren<sup>72</sup>, um das äußerst reaktive Trimethylaluminium zu vermeiden, schlugen fehl.



**Abbildung 49:** Zweistufige Synthese des Alkohols **173**

Wie sich zeigte, benötigt man nun für die richtige Konfiguration des Aldehyds **70** nicht das aus der natürlich vorkommenden Aminosäure L-Valin hergestellte Seebach-Auxiliar, sondern das aus dem synthetischen D-Valin gewonnene.

Das chirale Acetat wird mit *n*BuLi deprotoniert und mit dem Aldehyd **168** zur Reaktion gebracht. Es resultieren 64% d. Th. des Aldoladduktes als Diastereomerenmisch im Verhältnis 12:1 (85% *de*) zugunsten des Diastereomers mit der erforderlichen (*S*)-Konfiguration am Hydroxy-C-Atom.



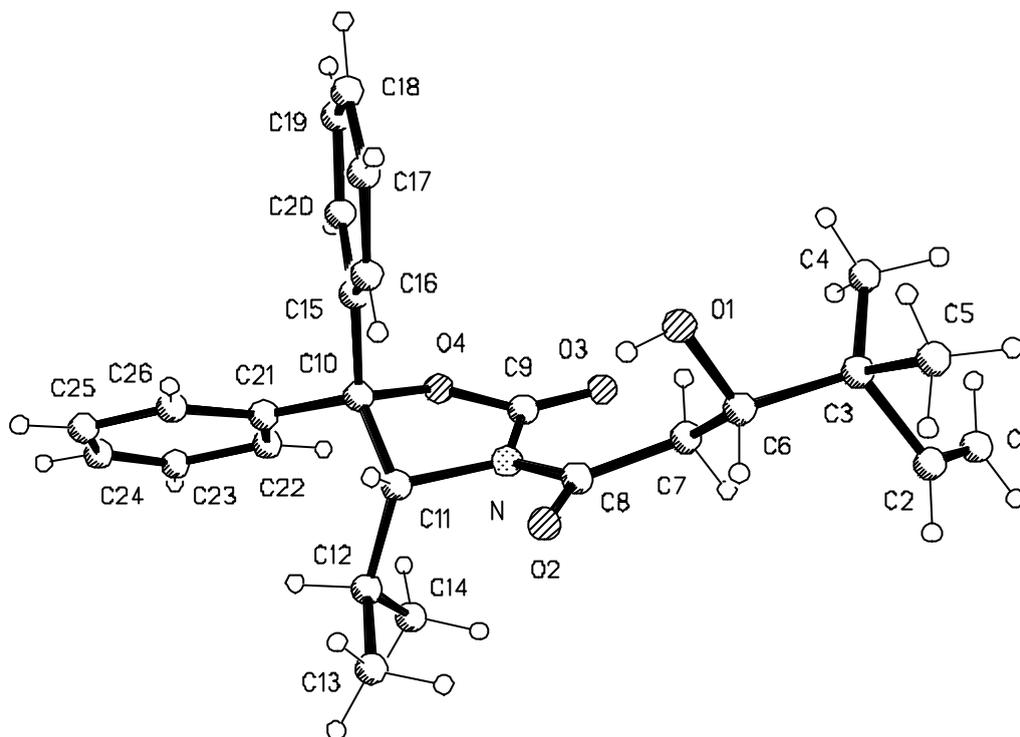
**Abbildung 50:** Aldolreaktion unter 1,5-Stereoinduktion

Durch Flashchromatographie und Umkristallisierung konnte das Produkt bis auf ein Diastereomerenverhältnis von 91:1 entsprechend 98% *de* gereinigt werden. Das Unterschußdiastereomer wurde nicht isoliert.

Die ungewöhnliche Größe des Auxiliars bewirkt in diesem Fall, daß von den 26 Kohlenstoffatomen von **169a** nur acht, weniger als ein Drittel, für die weitere Synthese verwendet werden können. Während der Arbeiten mit dem Auxiliar muß also ein gewisser Ballast durch die Präparate geschleust werden.

Einer der Vorteile bei der Verwendung des Seebach-Auxiliars ist aber dessen stets gute Kristallisierbarkeit, die eine einfache Reinigung und Diastereomerenentrennung erlaubt.

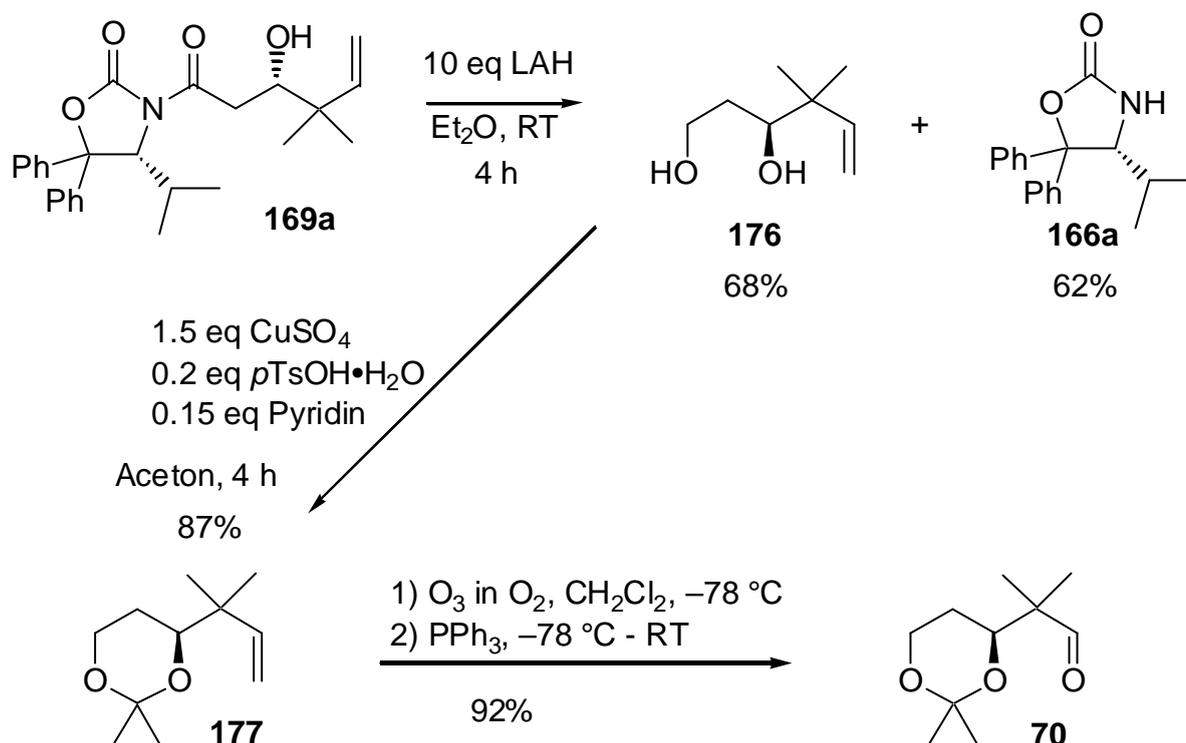
Darüber hinaus konnte eine Kristallstruktur von **169a** erstellt werden, aus der die (*S*)-Konfiguration am Reaktionszentrum ersichtlich ist. Zwar ist auch hier keine Bestimmung der absoluten Konfiguration möglich, aber die festgestellte relative Konfiguration von Reaktionszentrum und Valin-Chiralitätszentrum zueinander erlaubt den Schluß von der bekannten Konfiguration der eingesetzten Aminosäure auf die absolute Konfiguration des neu entstandenen Zentrums.



**Abbildung 51:** Festkörperstruktur von Aldoladdukt **169a** aus dem Einkristall

Bemerkenswert ist die relativ hohe Selektivität der Addition: Während die Addition von Auxiliar-Propionat-Enolaten bekanntermaßen mit guter Selektivität unter verschiedenen Bedingungen verläuft (Bor-Enolate<sup>73</sup>, sog. Evans-*syn*-Addition; Titan(IV)<sup>74</sup>; Sn(II)<sup>75</sup>), ist bei der Acetat-Enolat-Addition von **167a** an Benzaldehyd von Seebach *et al.* eine etwas geringere Selektivität von 9:1 (80% *de*) beobachtet worden.

Die Schritte bis zum Aldehyd **70** entsprechen denen der HYTRA-Route: Reduktion mit LAH setzt das Auxiliar und das Diol frei, das Diol kann unter gepufferten Bedingungen mit einem milden wasserentziehenden Mittel zum Acetonid umgesetzt und darauf ozonolysiert werden. Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der früher beschriebenen Substanz, die Umsetzung zum Methylketon **141** verläuft völlig analog Abbildung 39.



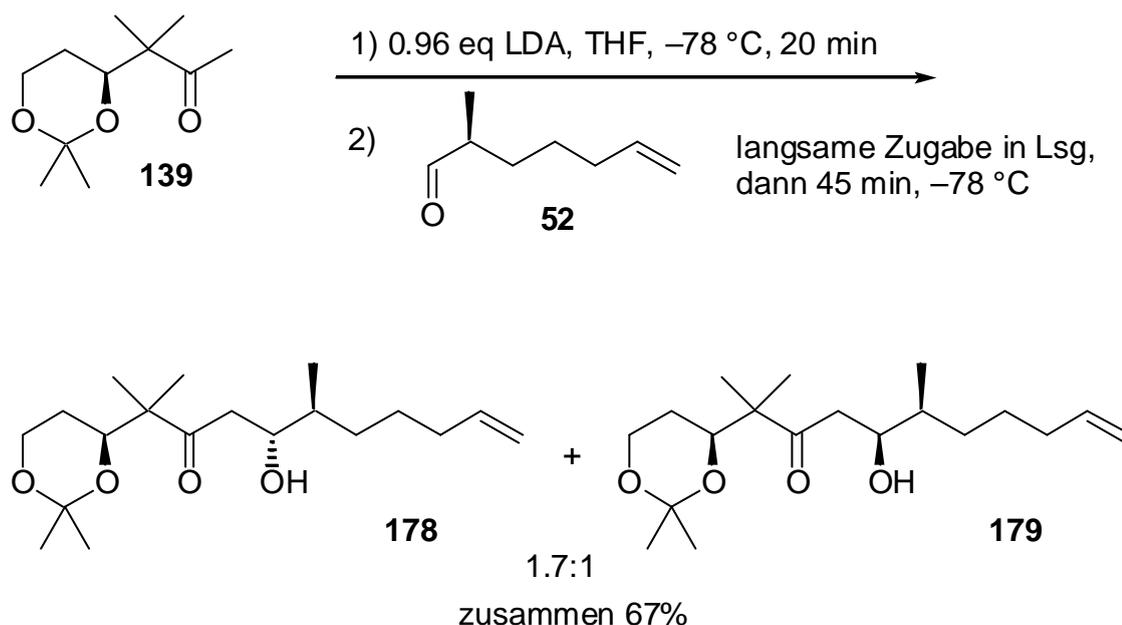
**Abbildung 52:** Synthese des in verschiedenen Syntheserouten verwendbaren Aldehyds **70**

### 3.2.4 Aldolreaktion

Die Aldolreaktion zwischen dem Ethylketon **61** und dem *a*-chiralen Aldehyd **52** ergibt hoch selektiv das *anti*-Cram-*syn*-Produkt (Abb.19). Aufgrund der (*Z*)-Enolatgeometrie entstehen ausschließlich die *syn*-Aldole, die Cram-Selektivität des *a*-chiralen Aldehyds wird übersteuert durch den Effekt der 1,3-Dioxanylgruppe. Die Selektivität der Aldolreaktion ist dagegen deutlich geringer bei nicht ringverbrückten 1,3-sauerstofftragenden Ethylketonen (siehe Einleitung).

Bei der in dieser Arbeit durchgeführten Reaktion des Methylketones **139** mit dem *a*-chiralen Aldehyd **52** entfällt nun die Frage der Enolatgeometrie. Es entsteht nur ein neues Stereozentrum, und es ist zu klären, ob der Einfluß der Dioxanylgruppe auch hier die Cram-Selektivität des *a*-chiralen Aldehyds übersteuern kann.

Führt man die Reaktion von **139** nun unter vergleichbaren kinetischen Bedingungen aus, so erhält man mit reproduzierbar mittlerer Ausbeute ein chromatographisch nicht trennbares Gemisch der diastereomeren Aldoladdukte im Verhältnis 1.7:1 zugunsten desjenigen Diastereomeres, dessen Konfiguration an der Hydroxygruppe der des natürlichen Epothilones entspricht. Die 1,3-Dioxanylgruppe übt somit auch hier einen übersteuernden Einfluß aus, dessen Wirkung aber bei weitem nicht so groß ist wie beim Ethylketon

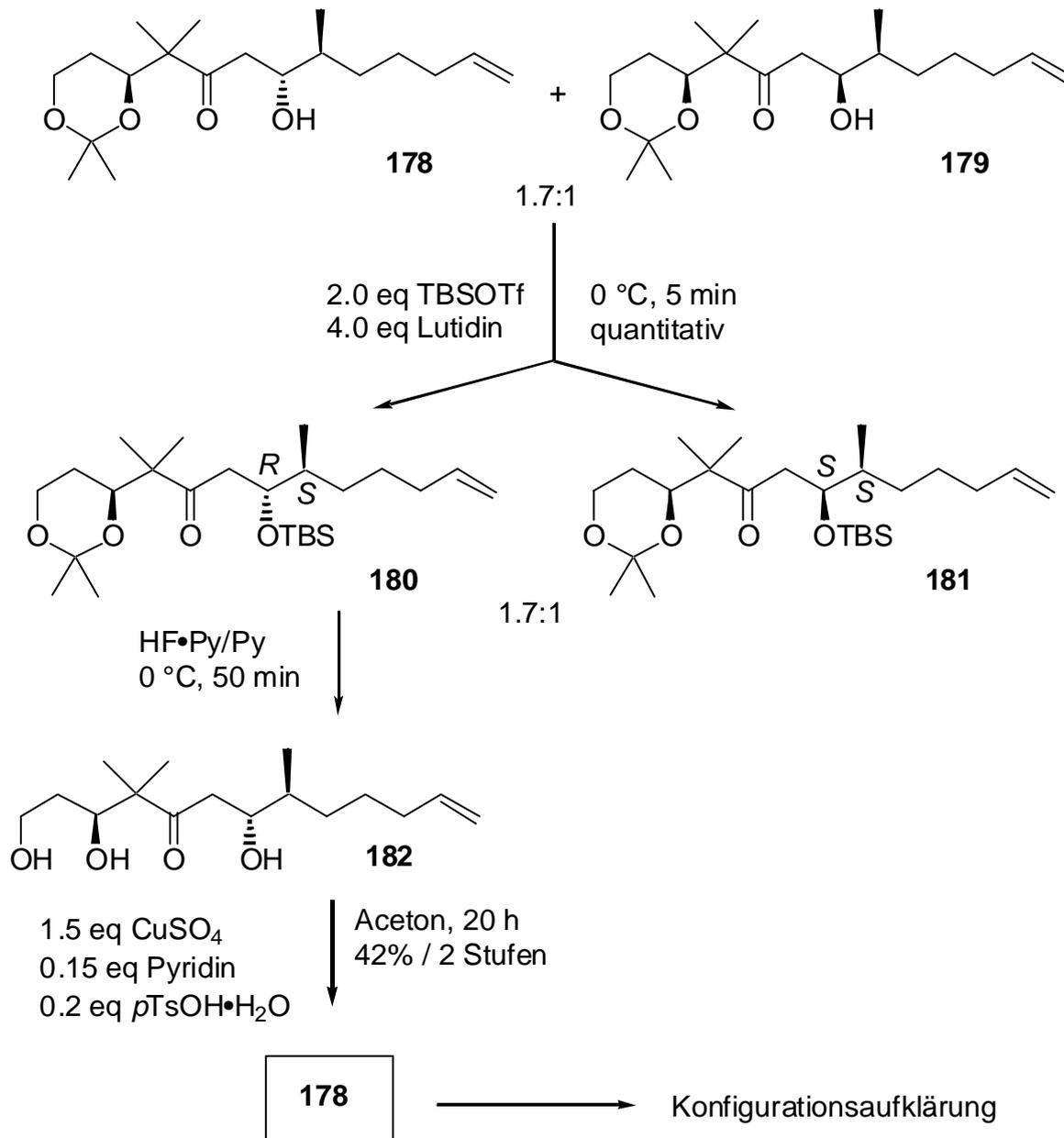


**Abbildung 53:** Aldolreaktion des Methylketons **139** mit dem  $\alpha$ -chiralen Aldehyd **52**

Die Zuordnung der Strukturen **178** und **179** zu der Überschuß- und Unterschußkomponente des Reaktionsproduktes gestaltete sich wegen der fehlenden Isolierbarkeit zunächst als schwierig. Für den weiteren Syntheseverlauf wurde daher das Gemisch weiterverwendet, wobei besonderes Augenmerk darauf gelegt wurde, das ursprüngliche Verhältnis nach jeder Stufe bis zur endgültigen Trennung eines geeigneten Diastereomerenpaares wiederzufinden, um diastereoselektive Reaktionen auszuschließen.

Im nächsten Schritt auf dem Weg zum Epothilon-Derivat wird die Hydroxyfunktion der Aldole **178** und **179** als TBS-Ether geschützt. Diese Schutzgruppe wird in der Epothilon-Synthese nach Schinzer erst am Ende der Synthese entfernt. Setzt man das Aldolgemisch mit TBS-Triflat und Lutidin um, so erhält man quantitativ die diastereomeren Silylether.

Durch fraktionierte Flashchromatographie kann man geringe Mengen von ihnen diastereomerenrein erhalten.



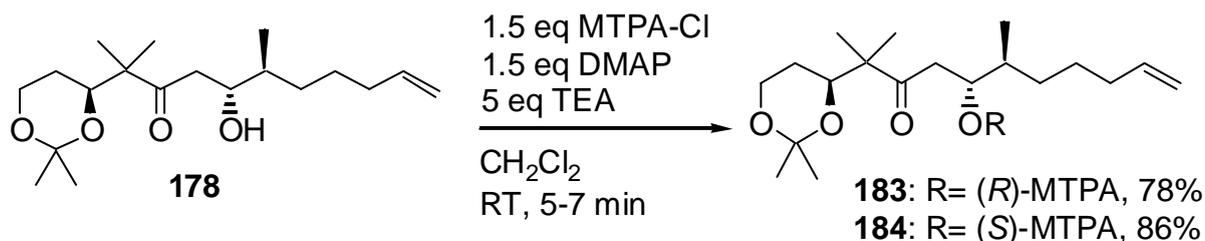
**Abbildung 54:** Isolierung des Überschuss-Diastereomers **178** der Aldolreaktion

Mit dem Überschußdiastereomer **180** wurden daraufhin Desilylierungsversuche unternommen (Tab. 2), um direkt zurück zum Aldol **178** zu gelangen. Mit der Ausnahme von Ammoniumfluorid<sup>76</sup>, das sehr langsam in gewünschter Weise reagiert, war entweder keine Reaktion oder Zersetzung zu anderen Produkten zu verzeichnen. Es wurde aber festgestellt, daß nach der Behandlung des Silylethers mit HF•Py-Komplex / Pyridin ein Gemisch entsteht, welches hauptsächlich Triol **182** enthält. Dieses kann direkt mit Aceton katalysiert werden und liefert das reine Überschuß-Diastereomer **178** (Abb. 53).

Nr.	Reagenz	Bedingungen	Dauer	Ausbeute [%]
1	NH <sub>4</sub> F	trockenes MeOH, reflux	4 h	keine Reaktion
2	NH <sub>4</sub> F	MeOH+Wasser, 50 °C	mehrere d	Spuren
3	NH <sub>4</sub> F	25% Wasser/MeOH, reflux	4 h	keine Reaktion
4	NH <sub>4</sub> F	MeOH, RT	4 Wochen	ca.40% (DC)
5	HF / Glassplitter	CH <sub>3</sub> CN, 0 °C - RT	3 d	Zersetzung
6	H <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub> / TEA	CH <sub>3</sub> CN, RT	2 min	Zersetzung
7	TBAF•3 H <sub>2</sub> O	THF, RT	30 min	Zersetzung
8	TBAF•3 H <sub>2</sub> O	THF, Puffer pH 7	1 d	keine Reaktion
9	TBAF anhydr.	THF, -78 °C – 0 °C	1 h	Spuren, Zers.
10	HF	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O, RT	1 d	Spuren, Zers.

**Tabelle 2:** Versuche zur Desilylierung

Die Methode von Mosher<sup>77</sup> ermöglicht, mit einigen Einschränkungen, die Bestimmung der absoluten Konfiguration des sekundären Alkohols in **178**. Dazu muß der Alkohol getrennt mit (+)-MTPA-Cl (Methoxy-trifluormethyl-phenyllessigsäurechlorid) zum (*R*)-MTPA-Ester bzw. mit (-)-MTPA-Cl zum (*S*)-MTPA-Ester umgesetzt werden. (Abb. 55)



**Abbildung 55:** Synthese der Mosher-Ester

Vergleicht man nun die beiden Ester, geht man davon aus, daß in Lösung die Konfiguration, in der das Carbinylproton, die Estercarbonylgruppe und die Trifluormethylgruppe in einer Ebene liegen, die stabilste und vorherrschende ist (Fig. 1).

Im einen Fall befindet sich dann die Phenylgruppe über der „linken“ Seite des Moleküls, im anderen über der „rechten“ Seite. Es ist zu erwarten, daß die Phenylgruppe aufgrund ihres diamagnetischen Effektes die  $^1\text{H-NMR}$ -Signale der Protonen in ihrer Nähe zu höherem Feld verschiebt.

Nach Kakisawa<sup>78</sup> soll man nun die Differenz der chemischen Verschiebungen einander entsprechender Protonen im *S*- und *R*-Ester nach  $\Delta d = d_S - d_R$  bilden und in Fig. 2 (Abb. 56) eintragen. Diese müssen selbstverständlich zweifelsfrei zugeordnet sein. Im Falle von Multipletts bildet man den Mittelwert der Signalgruppe.

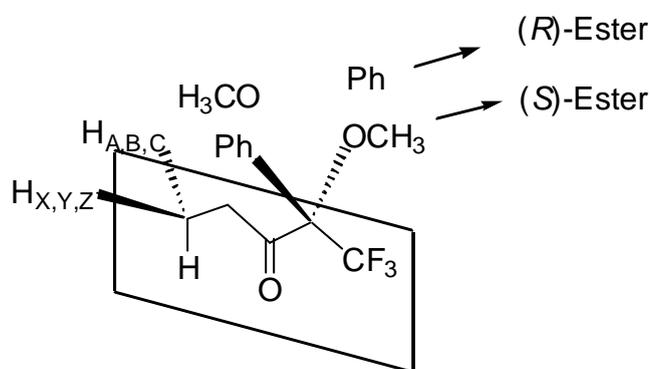


Fig. 1

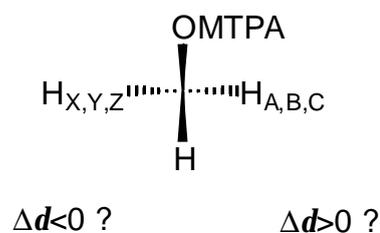
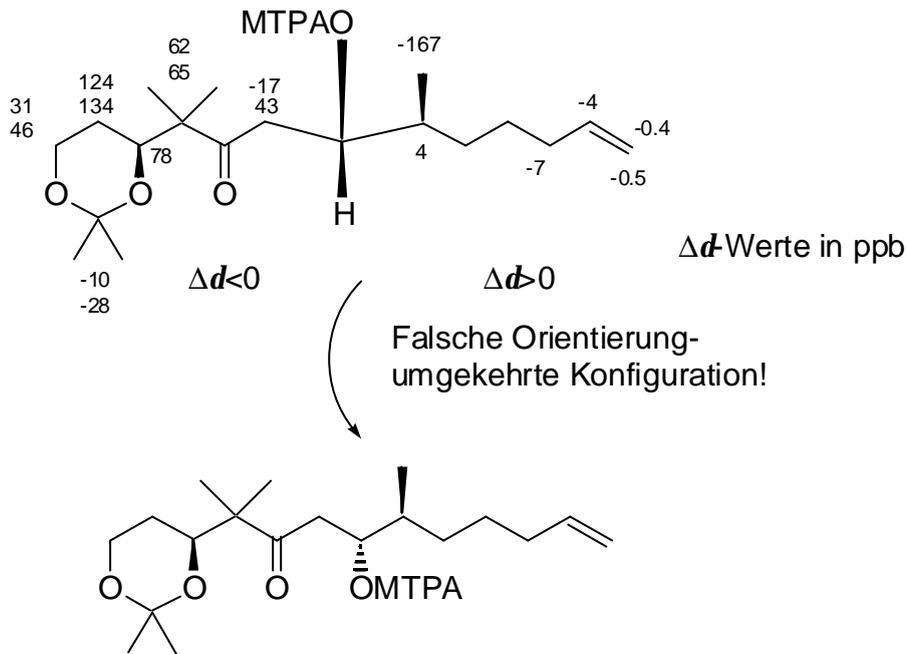


Fig. 2

### Abbildung 56: Konfigurationsbestimmung nach der Mosher-Methode

Zeichnet man nun das Molekül in der vermuteten Konfiguration auf wie in Fig. 2, und findet man für jedes einzelne Proton tatsächlich ausschließlich  $\Delta d$ -Werte mit dem angegebenen Vorzeichen, so kann man davon ausgehen, daß die aufgezeichnete Konfiguration die richtige ist.



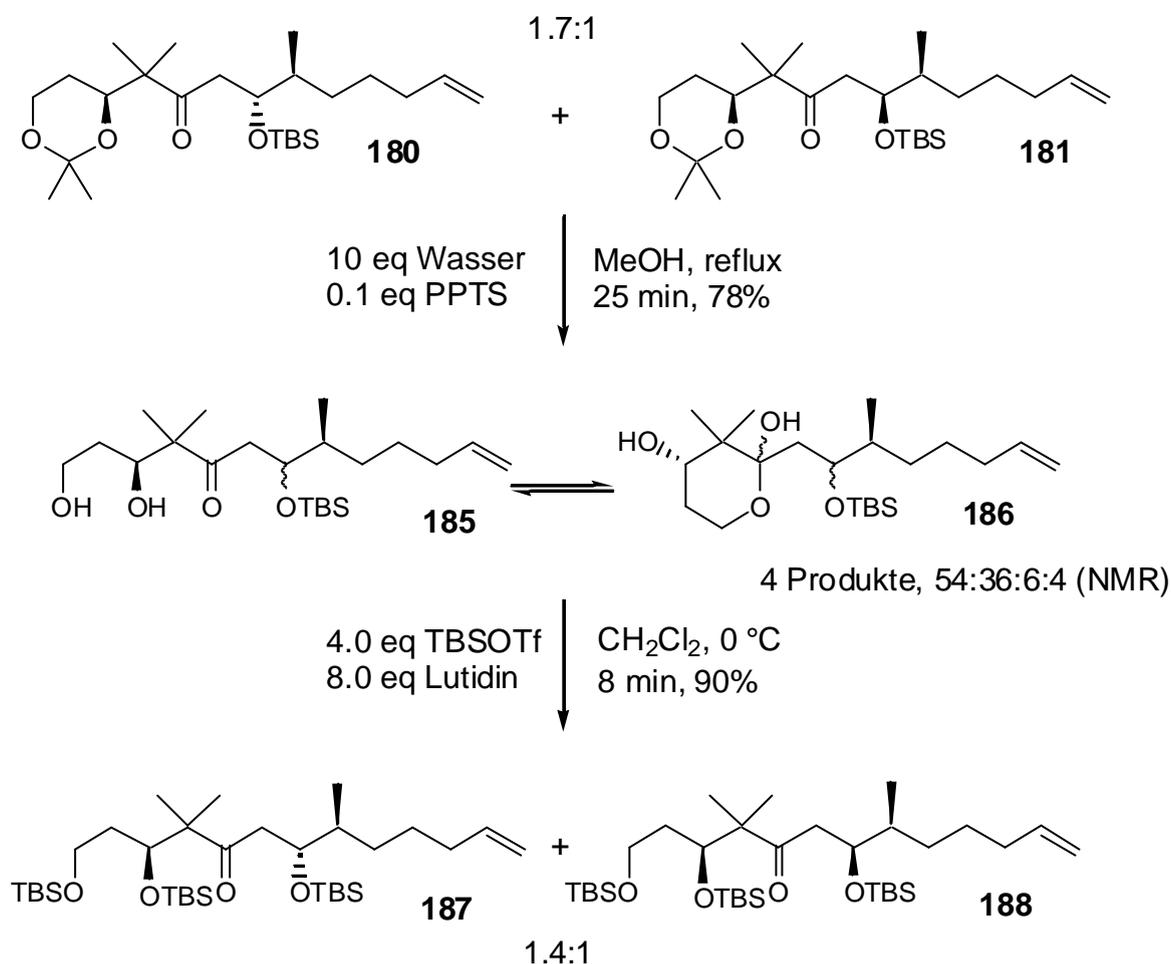
**Abbildung 57:** Auswertung der Konfigurationsbestimmung von **178**

Die Auswertung gibt nun ein eindeutiges, aber nicht zweifelsfreies Ergebnis. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist die Konfiguration des bevorzugt entstandenen Produktes tatsächlich die mit der Struktur **178** dargestellte. Es läßt sich diskutieren, ob die dem zu untersuchenden Zentrum direkt benachbarten Protonen vernachlässigt werden können, da ja schon die beiden linken Protonen mit -17 und 43 ppb entgegengesetzte  $\Delta d$ -Werte liefern, obwohl sie sich am gleichen Kohlenstoffatom befinden. Ebenso könnte man argumentieren, der Abstand der Acetonid-CH<sub>3</sub>-Gruppen zur MTPA-Ebene sei zu groß, als daß der Einfluß der MTPA-Gruppe auf diese noch signifikant sein könnte<sup>79b</sup>. Das Ergebnis wäre dann als konsistent anzusehen.

### 3.2.5 Aufbau der Makrolidstruktur

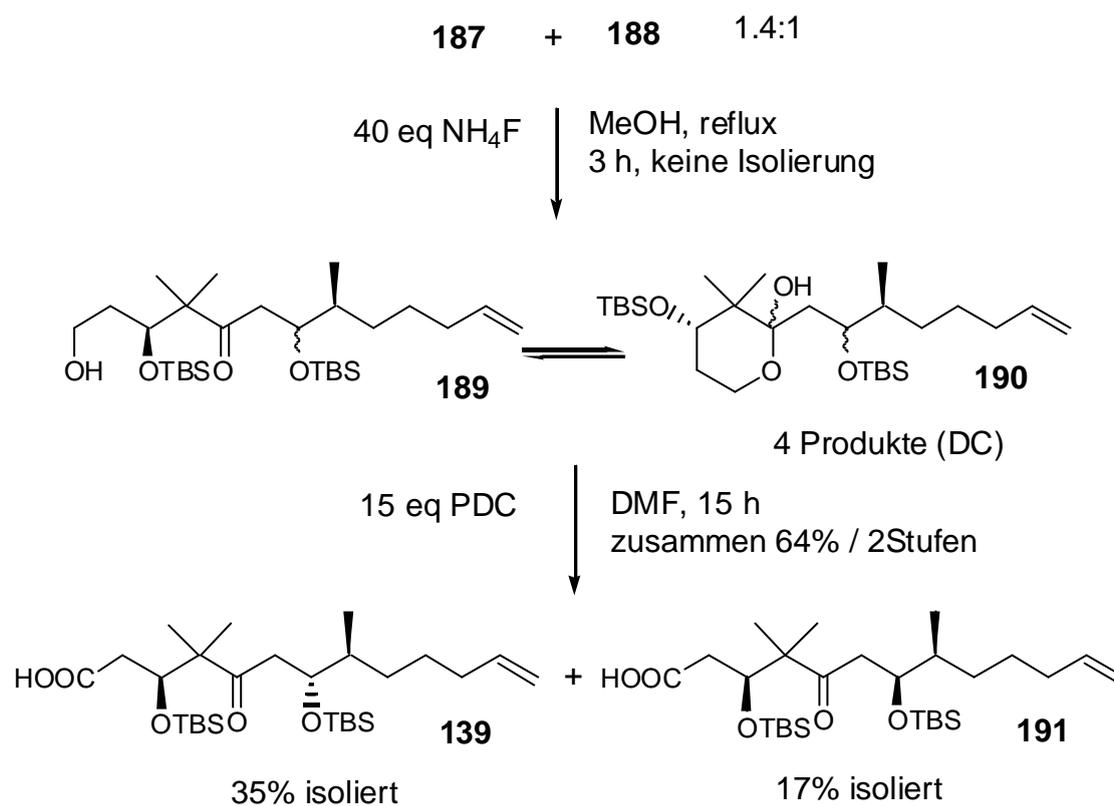
Das 1.7:1-Gemisch der Silylether **180** und **181** wurde nun mit PPTS deketalisiert, wobei eine Mischung verschiedener Dihydroxyverbindungen, darunter cyclische Halbketale, resultierte. Bei Versuchen, diese Verbindungen flashchromatographisch zu trennen, wurden stets Mischfraktionen erhalten, die auf den ersten Blick Substanzdurchbrüchen ähneln. Nachdem die Ursache des Phänomens als intramolekulare Ketalisierung erkannt wurde, ist der Versuch unternommen worden, die Mischung als ganzes zu persilylieren. Während der Reaktion

konvergieren die Verbindungen dabei tatsächlich wieder zu zwei diastereomeren Verbindungen, den Trisilylthern **187** und **188**.



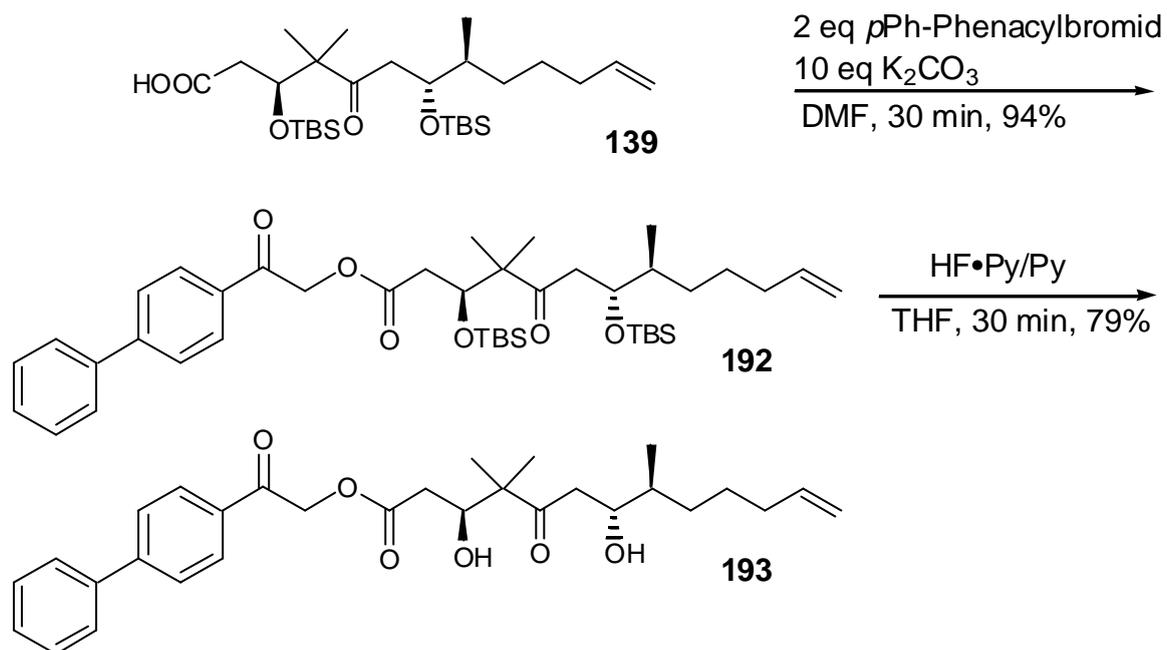
**Abbildung 58:** Schutzgruppenoperationen am C1-C12 – Baustein, Teil 1

Bei der Differenzierung des primären Silyl ethers gegen die beiden sekundären machen sich zwei Befunde erneut bemerkbar: Erstens erweisen sich eine Reihe von Desilylierungsmitteln, wie CSA, HF•Py und HF/Glas als zersetzend, während NH<sub>4</sub>F wiederum eine milde und langsame Desilylierung erlaubt, und zweitens entsteht wiederum eine Mischung von 4 verschiedenen Alkoholen und Halbketalen, die sich chromatographisch nicht trennen lassen. Aber auch diese Mischung kann ohne weiteres in der nächsten Stufe umgesetzt werden. Die Oxidation mit Chrom(VI) liefert die beiden chromatographisch trennbaren Säuren **191** und **192**. Es wurde nicht versucht, die Reaktionen auf geringeren Reagenzienüberschuß hin zu optimieren, da zu diesem Zeitpunkt nur noch wenige hundert mg der Substanzen vorlagen.

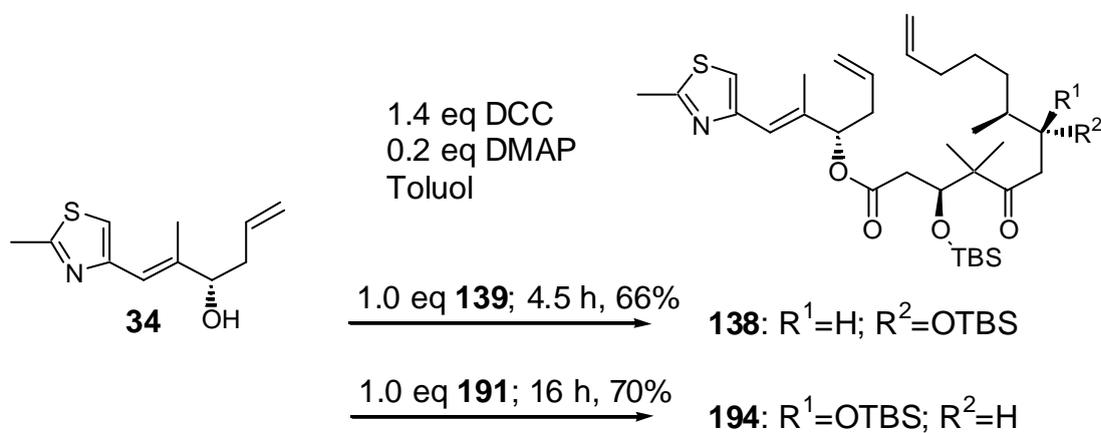


**Abbildung 59:** Synthese der C1-C12 – Säure, Diastereomerentrennung

Da eine Kristallstruktur auf dieser Stufe die Richtigkeit der Konfiguration belegen könnte, wurden zwei Derivate der Carbonsäure **139** hergestellt. Die Hoffnung, diese kristallisieren zu können, erfüllte sich nicht, jedoch stellt die Desilylierung einen erfolgreichen Vorversuch für die Desilylierung des Makrolids dar (Abb. 60)



**Abbildung 60:** Phenacylierung der Carbonsäure **139**



**Abbildung 61:** Veresterung mit dem Thiazol-Fragment **34**

Die Veresterung der Carbonsäuren mit dem Alkohol **34** nach Steglich<sup>80</sup> verläuft in beiden Fällen mit mittlerer Ausbeute.

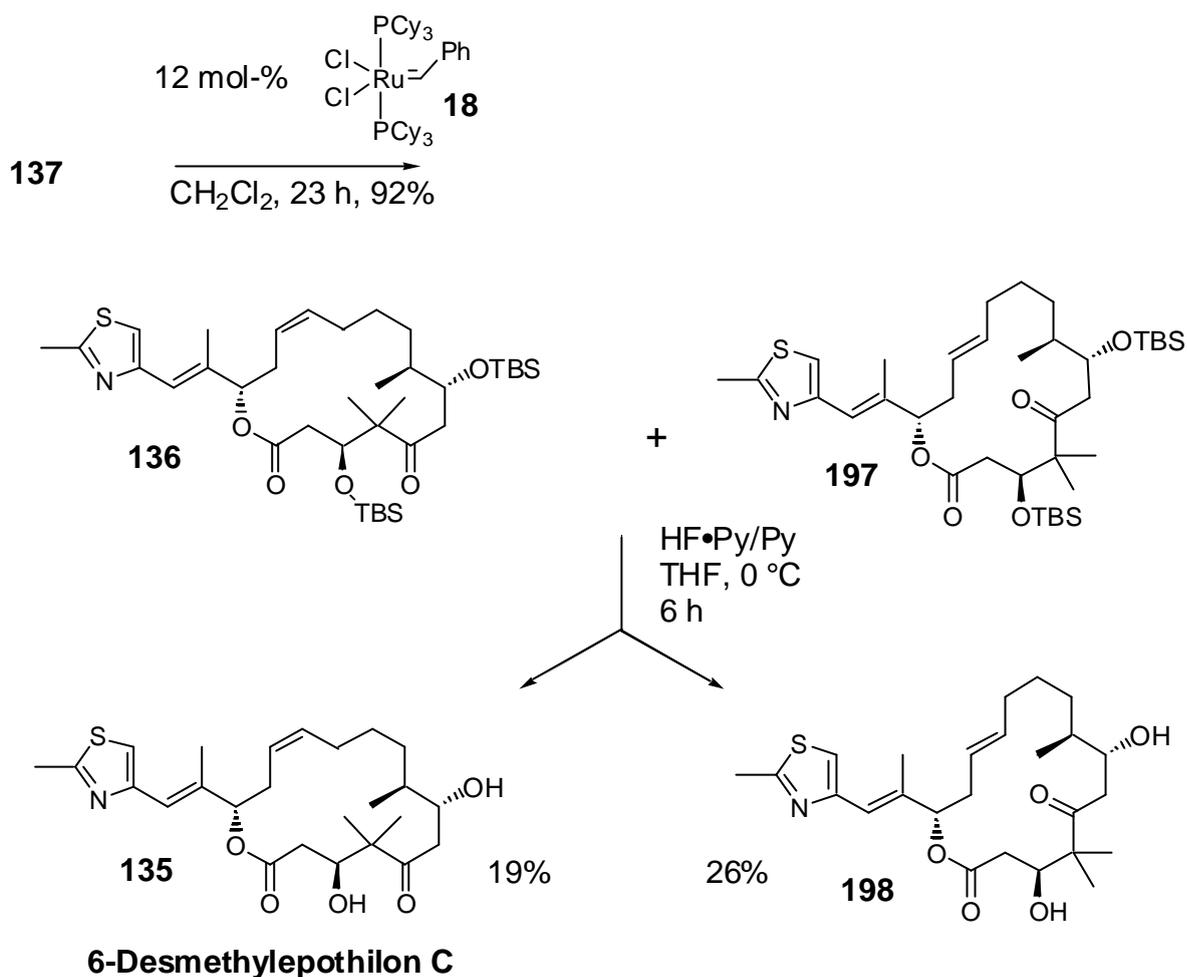


Abbildung 62: Ringschluß und Entschützung von Desmethylepothilon C

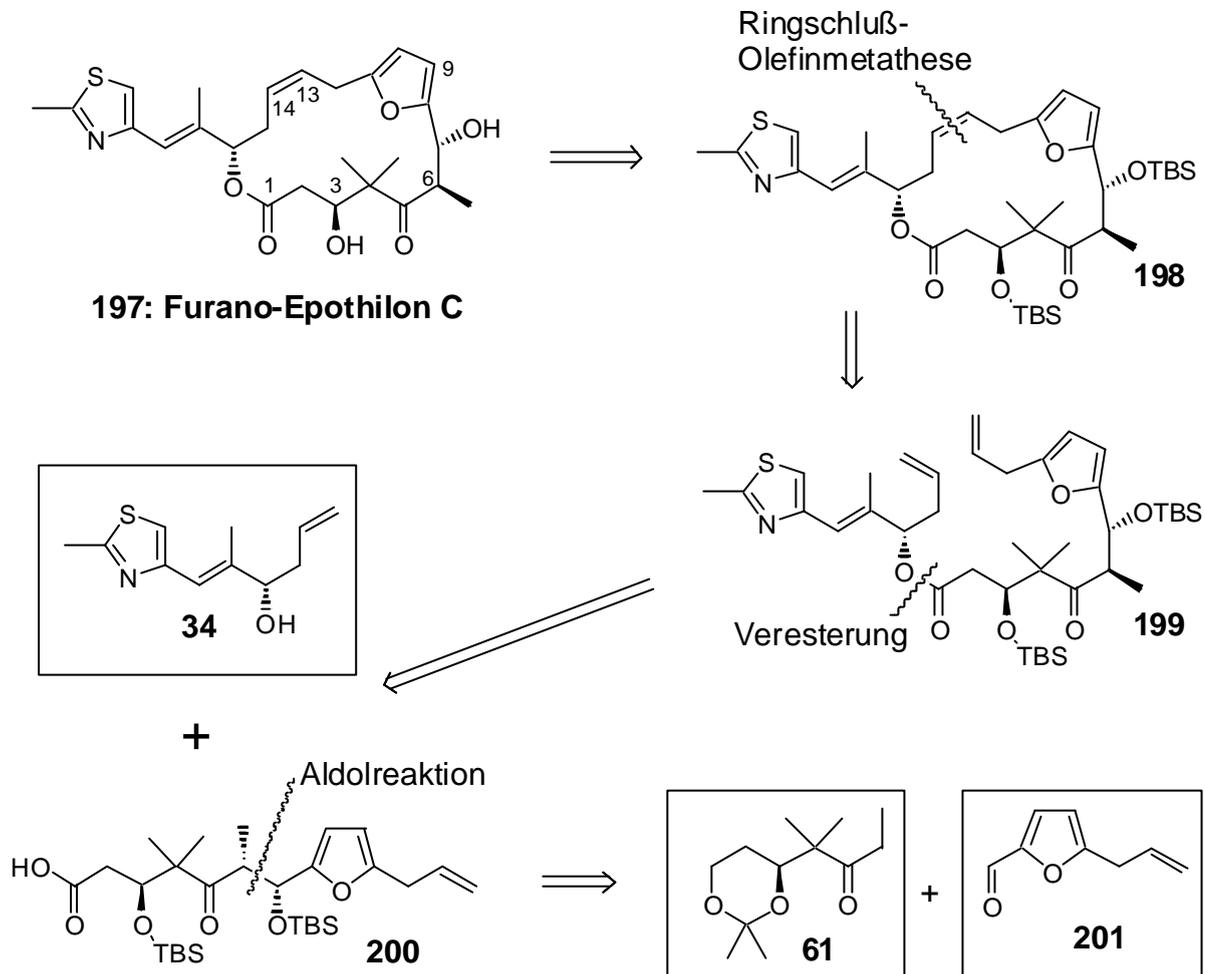
Ausgezeichnet gelingt die Olefinmetathese unter Verwendung des Grubbs-Katalysators **18** unter Argon-Atmosphäre. Man erhält ein wiederum untrennbares Gemisch der E- und Z-Isomere, wobei keine spürbare Bevorzugung einer Geometrie zu verzeichnen ist. Die Desilylierung mit HF·Py/Py unter Standardbedingungen liefert das 6-Desmethylepothilon C (**136**) und sein Isomer **196** nach mehrfacher präparativer Dünnschichtchromatographie.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß auch das Diastereomer mit der unnatürlichen Konfiguration am Aldol-OH (**194**) bis zum Naturstoffderivat geführt wurde, zeitlich sogar vor dem beschriebenen Derivat **136** und bis zum Epoxid. Dessen Verhalten während der Olefinmetathese und der Entschützung ist dabei dem beschriebenen Isomer vergleichbar. Die Epoxidierung gelang mit *in situ* hergestelltem Methyl-trifluormethyldioxiran<sup>81</sup> in einer Ausbeute von ca. 35% - aus 1.4 mg (*E*)-Epothilon C-Derivat wurden 0.4 mg Epothilon A Derivat von unbekannter Qualität gewonnen.

Da die Substanzen nur durch Routine-NMR-Messungen und sporadische CI-Massenspektren abgesichert sind, nur geringste Mengen hergestellt wurden und dann zum Bioaktivitätstest verschickt worden sind, wurde auf die Aufnahme in die vorliegende Arbeit verzichtet.

### 3.3 Synthese von Furanoepothilon

#### 3.3.1 Strategie

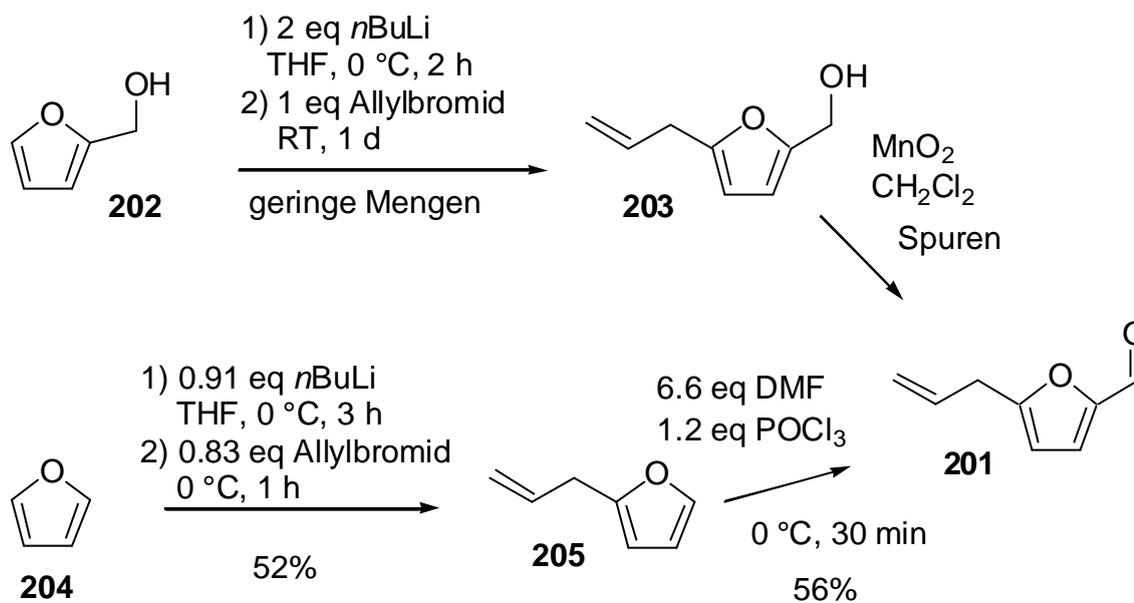


**Abbildung 63:** Syntheseplan für Furano-Epothilon

Die Strategie zur Synthese von Furano-Epothilon entspricht naturgemäß derjenigen zur Herstellung der anderen Epothilon A-/C-Derivate, da ja das Konvergenzkonzept genutzt werden soll. Hier können nun zwei der drei Fragmente (**34**, **61**) aus der Epothilon A-Synthese übernommen werden, während eine Änderung im Aldehydfragment (**203**) neuartige Eigenschaften auf das Derivat übertragen soll.

## 3.3.2 Synthese des Aldehydfragmentes

Das achirale Aldehydfragment **201** zeigt auf den ersten Blick seine Verwandtschaft zum Furfural und sollte überaus leicht herzustellen sein. Nach Versuchen mit Furfurylalkohol (**204**) stellte sich die zweistufige Synthese aus Furan als geeignet und ausreichend leistungsfähig heraus.



**Abbildung 64:** Synthese des Aldehydfragmentes **201**

Im Gegensatz zur unvollständig und unsauber verlaufenden Allylierung nach doppelter Deprotonierung<sup>82</sup> des Furfurylalkohols (**202**) funktioniert die Allylierung von Furan<sup>83</sup> (**204**) leicht, wenn auch mit mäßigen Ausbeuten. Das Allylfuran **205** kann bei Normaldruck destilliert werden. Unter Vilsmeier-Haack-Bedingungen reagiert es äußerst leicht zum Carbaldehyd **201**. Dieser kann durch Kugelrohr-Destillation gereinigt werden, ist unter Umgebungsbedingungen zersetzlich und sollte bei Bedarf frisch hergestellt oder gereinigt werden.

## 3.3.3 Alternative Synthese des Ethylketones

In 3.2.3.2 ist bereits eine Methode dargelegt worden, über ein universelles Intermediat (Aldehyd **70**) zum Ethylketon **61** zu gelangen (Abb. 47). Um nun die Leistungsfähigkeit der Seebach-Route für die direkte Synthese zu untersuchen, die bisher mit Hilfe von Isopinocampheylboran (Abb. 18) oder von (*S*)-HYTRA (Abb. 23) durchgeführt wurde, mußte zunächst der Aldehyd **85** hergestellt werden. Dessen Synthese konnte völlig analog zur Synthese von **149** nach Eilbracht<sup>61</sup> durchgeführt werden (vgl. Abb. 41).

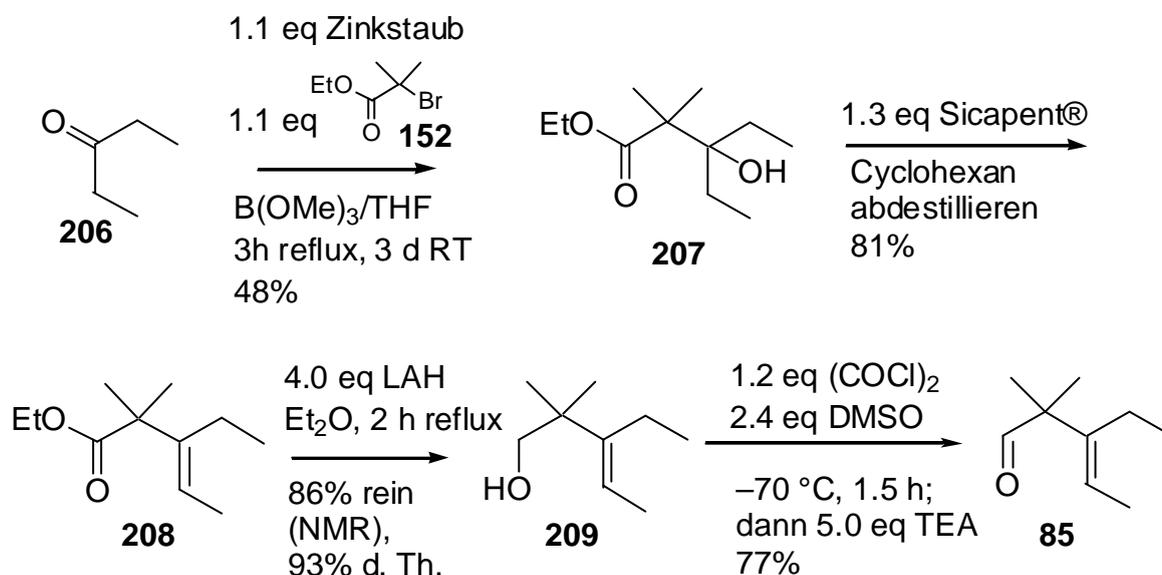
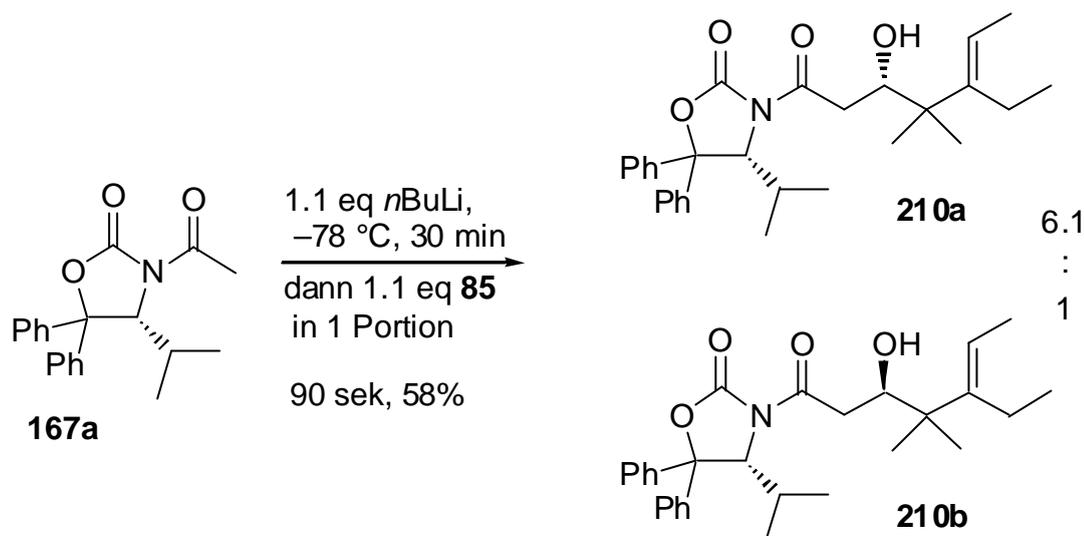


Abbildung 65: Synthese des Aldehyds **85**

Diethylketon (**206**) kann dabei in einer Reformatzki-Reaktion mit Bromisobuttersäureester **152** umgesetzt werden, sukzessive Eliminierung an trägergebundenem  $\text{P}_2\text{O}_5$  liefert das *E*-Olefin **208**. Dieses wird mit LAH glatt zum Alkohol **209** reduziert, wobei es für die Ausbeute vorteilhaft ist, den rohen Alkohol nicht weiter zu reinigen, sondern direkt in der folgenden Swern-Oxidation zum Aldehyd **85** einzusetzen. Die von Schinzer *et al.* bis hierher erzielten Ergebnisse<sup>32c</sup> bei der Synthese der Verbindungen **208**, **209** und **85** konnten dabei nur unwesentlich übertroffen werden.

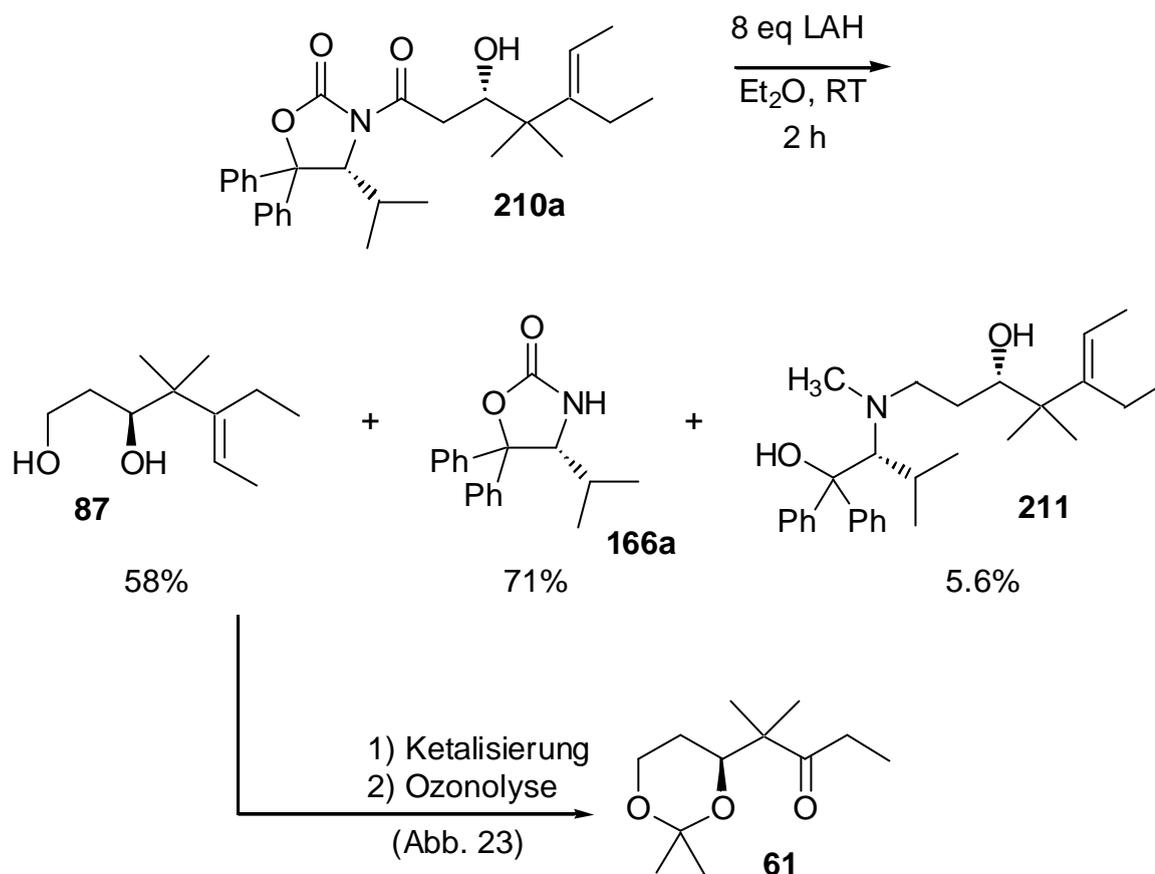
Setzt man diesen nun mit dem Enolat des aus D-Valin hergestellten Quat-Acetates **167a** um, so erhält man ein Gemisch der Diastereomeren **210a** und **210b** im Verhältnis 6.1:1 zugunsten des für die Synthese erforderlichen Diastereomers **210a**. Dies entspricht einem Diastereomerenüberschuß von  $de=72\%$ .



**Abbildung 66:** Diastereoselektion bei der Aldolreaktion von Quat-Acetat **167a** mit Aldehyd **85**

Die Diastereomeren lassen sich nur durch mehrmalige Chromatographie voneinander trennen; ihre Kristallisation gelang nicht. Zieht man dann noch die geringe chemische Ausbeute in Betracht, die nicht weiter erhöht werden konnte, so ist festzustellen, daß die in 3.2.3.4 beschriebene diastereoselektive Aldolreaktion des Quat-Acetates **167a** mit dem um drei Kohlenstoffatome kleineren Aldehyd in jeder Hinsicht überlegen ist.

Dennoch läßt sich das bis auf 97% *de* angereicherte **210a** selbstverständlich für die weiteren Syntheseschritte verwenden: Das Amid läßt sich mit LAH zum Diol **87** reduzieren, wobei mehr als zwei Drittel des Quat-Auxiliars zurückgewonnen werden können. Als Nebenprodukt ließ sich das ringgeöffnete Amin **211** nachweisen. Die Umwandlung des Diols **87** zum Ethylketon **61** verläuft wie beschrieben<sup>32</sup>.



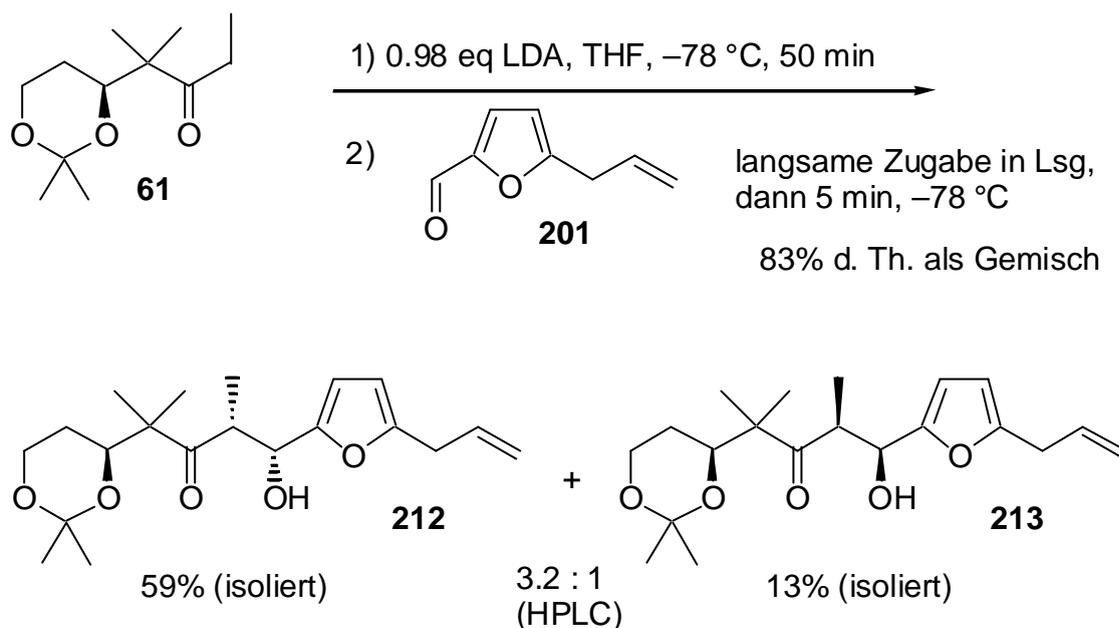
**Abbildung 67:** Reduktion von **212a** und Umbau zum Ethylketon **61**

### 3.3.4 Aldolreaktion

Führt man nun die Aldolreaktion von Ethylketon **61** mit dem Allylfurfural **201** unter den gleichen kinetischen Bedingungen wie im Falle der anderen beschriebenen Aldolreaktionen durch, so beobachtet man eine deutliche Selektivität zugunsten der Naturstoff-analogen Konfiguration in **212**. Bemerkenswert ist dabei auch die vergleichsweise hohe chemische Ausbeute. Die Diastereomere lassen sich zwar auch hier nur schwer trennen, aber im Gegensatz zum Desmethyl-Aldolgemisch ist es möglich, pro Chromatographie-Durchlauf einige reine Fraktionen zu erhalten. Vereinigt man die Mischfraktionen also beim nächsten Experiment mit dem neu erhaltenen Reaktionsprodukt, so läßt sich nach und nach annähernd das gesamte Gemisch auftrennen.

Die *syn*-Selektivität der Reaktion erklärt sich aus der hinlänglich beschriebenen *Z*-Enolatgeometrie. Die Diastereoselektivität ist mit 52% *de* geringer als bei der Reaktion des

Ethylketons mit dem *a*-chiralen Aldehyd **52** (Abb. 19). Da der achirale Aldehyd **201** keine Cram-Selektivität zeigen kann, die übersteuert werden müßte, muß dessen enantiofaciale Differenzierung in der Reaktion allein auf die chirale 1,4-Induktion des Enolates zurückgehen. Da die Gesamtselektivität jedoch geringer ist als erwartet, müssen hier andere Faktoren eine Rolle spielen wie Koordinationseffekte anderer Positionen im Aldehyd **201**.



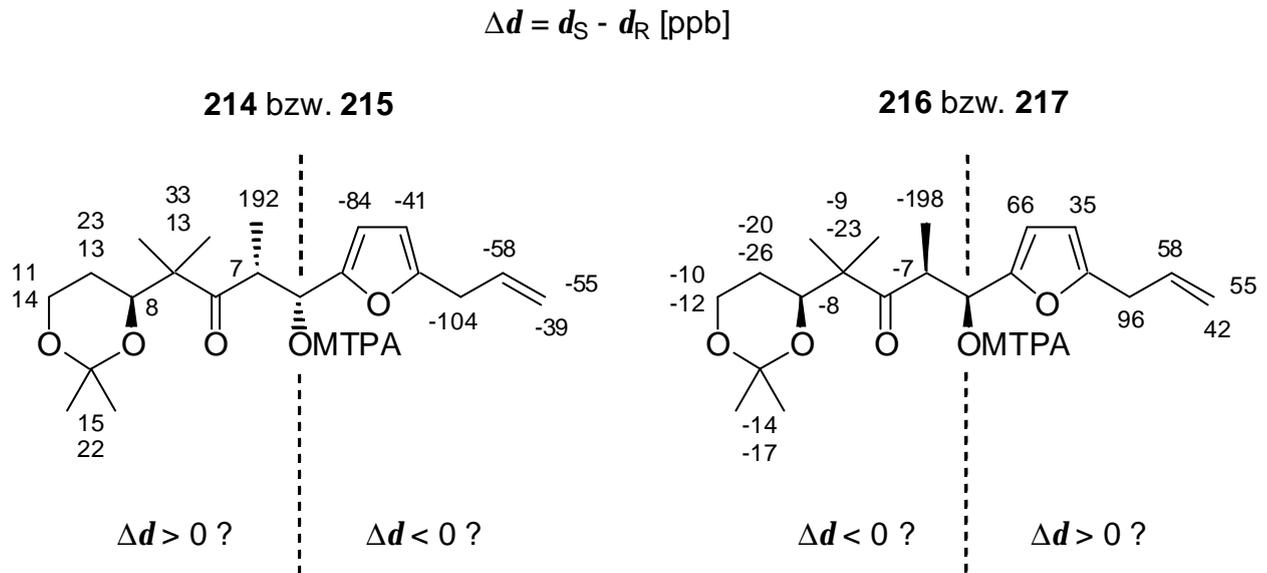
**Abbildung 68:** Aldolreaktion des Ethylketones **61** mit dem Allylfurfural **201**

Auch hier ist die Konfiguration am Hydroxy-Zentrum nach der Mosher-Methode untersucht worden. In Tab. 3 sind die Derivatisierungsreaktionen zusammengefaßt.

Aldol	Reaktion mit	Produkt	Ausbeute
<b>212</b>	<i>R</i> (-)-MTPA-Cl	( <i>S</i> )-Ester <b>214</b>	78%
<b>212</b>	<i>S</i> (+)MTPA-Cl	( <i>R</i> )-Ester <b>215</b>	81%
<b>213</b>	<i>R</i> (-)-MTPA-Cl	( <i>S</i> )-Ester <b>216</b>	93%
<b>213</b>	<i>S</i> (+)MTPA-Cl	( <i>R</i> )-Ester <b>217</b>	93%

**Tabelle 3:** Herstellung der MTPA-Ester der Furano-Aldole

Nach Aufnahme der NMR-Spektren und Bildung der  $\Delta d$ -Werte erscheint das Bild vollständig konsistent, so daß kein Umstand erkennbar ist, der der in Abb. 68 zugeordneten absoluten Konfiguration entgegensteht.



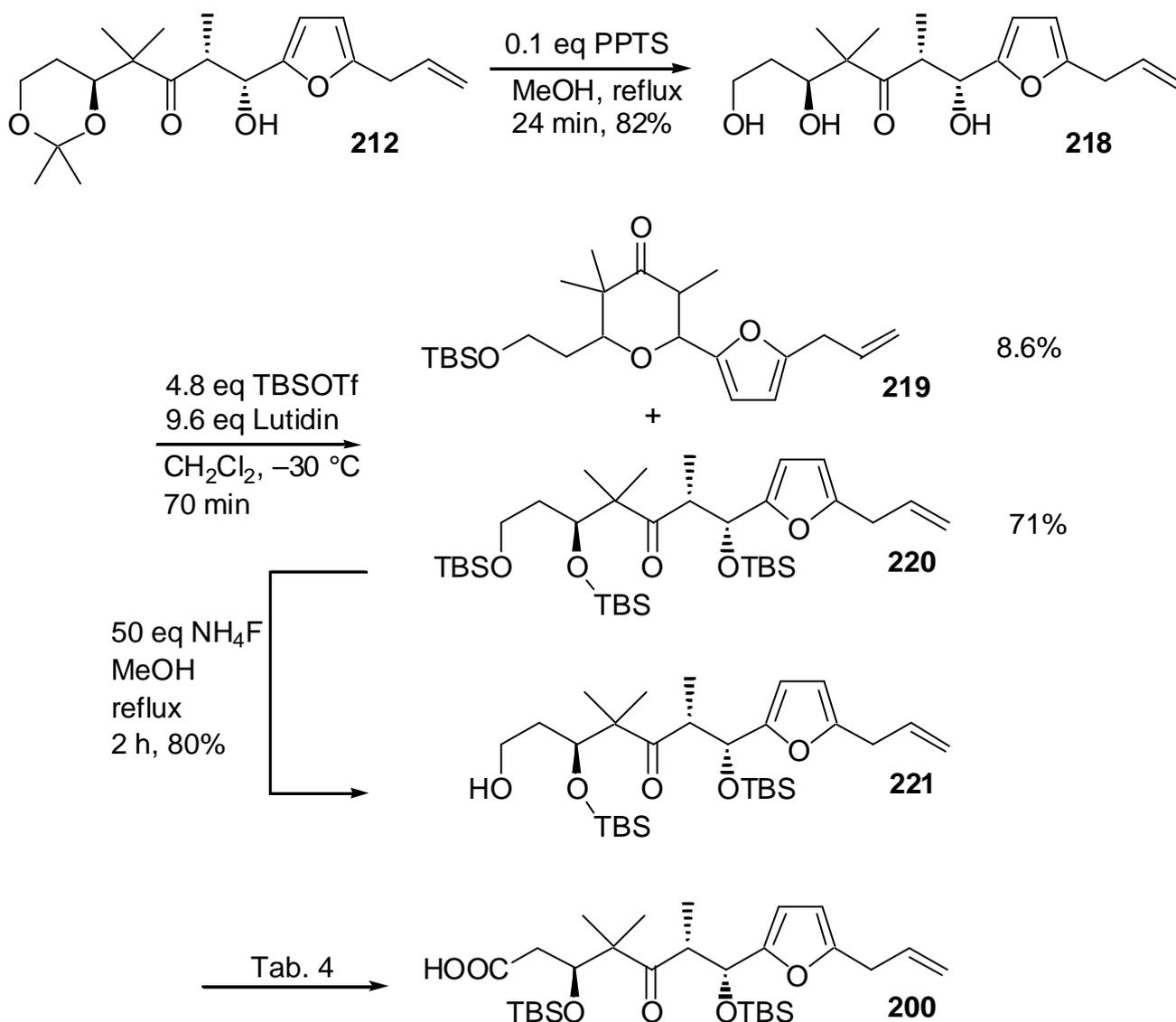
**Abbildung 69:** Bestimmung der absoluten Konfiguration nach der Mosher-Methode

### 3.3.5 Aufbau der Makrolidstruktur

#### 3.3.5.1 Hauptprodukt der Aldolreaktion

Da die Konfigurationsaufklärung direkt am Aldol durchgeführt werden konnte, entfällt eine gesonderte Silylierung. Auch aus chemischen Gründen kann auf eine weitere Schutzgruppe verzichtet werden: Die Deketalisierung von **212** verläuft in guter Ausbeute mit PPTS in siedendem Methanol. Kritisch ist die Dauer des Erhitzens, die 24 Minuten betragen sollte. Erhitzt man länger, überwiegt Zersetzung, wird kürzer erhitzt, ist die Ausbeute ungenügend. Bei der folgenden Persilylierung mit TBSOTf bei niedriger Temperatur entsteht neben dem tris-Silylether unter Dehydratisierung eine geringe Menge Pyranon (**219**).

Die Mono-Desilylierung läßt sich durchführen durch Erhitzen des Silylethers mit Ammoniumfluorid in einem PE-Gefäß. Eine Halbketalbildung wurde nicht beobachtet.



**Abbildung 70:** Schutzgruppenoperationen an Aldolprodukt **212** und Oxidation

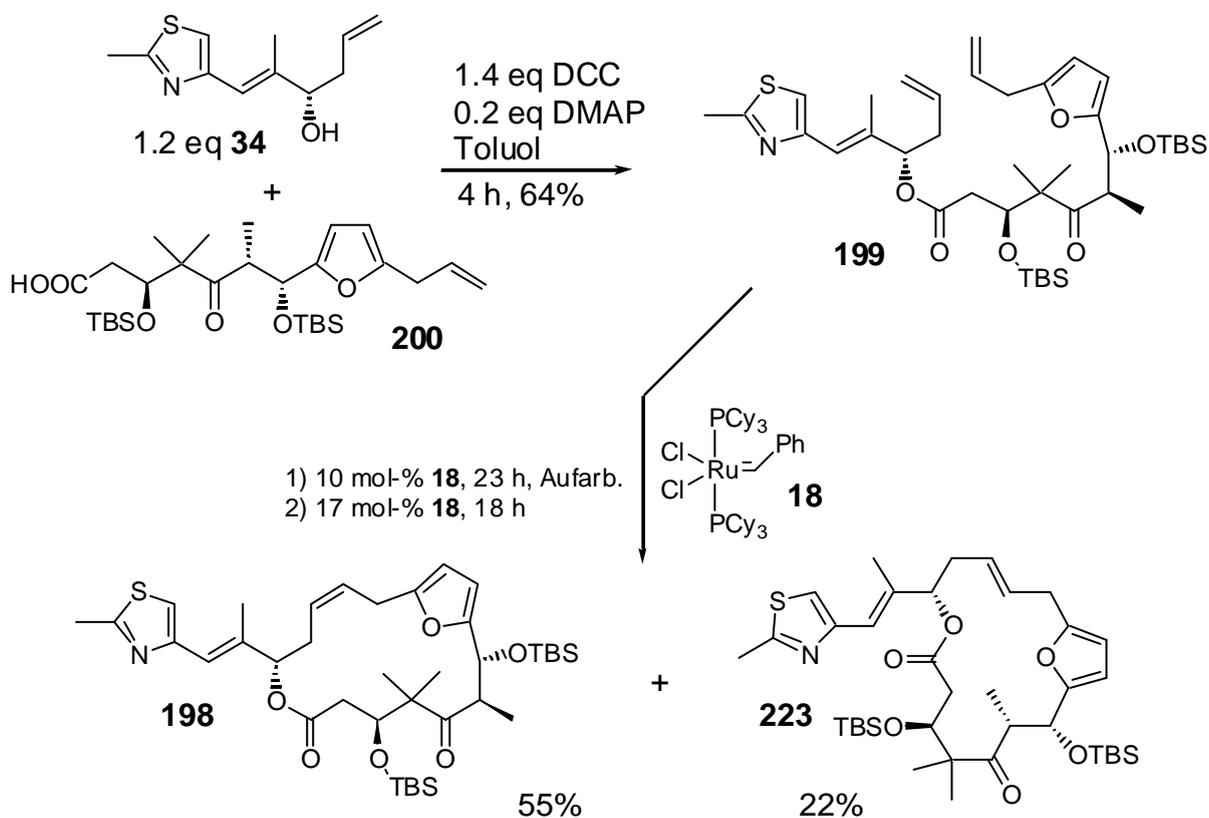
Die Oxidation des Alkohols **221** zur Carbonsäure verläuft nur mit mittleren Ausbeuten. Versuche haben gezeigt, daß für die vollständige Oxidation des Substrates ein großer Überschuß an PDC erforderlich ist (Tab. 4). Bei geringeren Mengen läßt sich die Zwischenstufe des Aldehydes (**222**) isolieren (s. experimenteller Teil). Versuche mit Ruthenium-katalysierter Oxidation<sup>84</sup> führten zur Zersetzung des Substrates

Nr.	Reagenz	Bedingungen	Zeit	Ausbeute
1	2 eq PDC	DMF, RT	23 h	0% <b>200</b> 43% Aldehyd ( <b>222</b> )
2	8 eq PDC	DMF, RT	22 h	32% <b>200</b>
3	10 eq PDC	DMF, RT	17 h	46% <b>200</b>
4	10 eq PDC, 0.4 eq Py•OTFA	DMF, RT	19 h	33% <b>200</b>
5	3.5 eq NaIO <sub>4</sub> , kat. RuCl <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN, CCl <sub>4</sub>	2 h	Zersetzung

**Tabelle 4:** Versuche zur Oxidation des Alkohols **221** zur Carbonsäure **200**

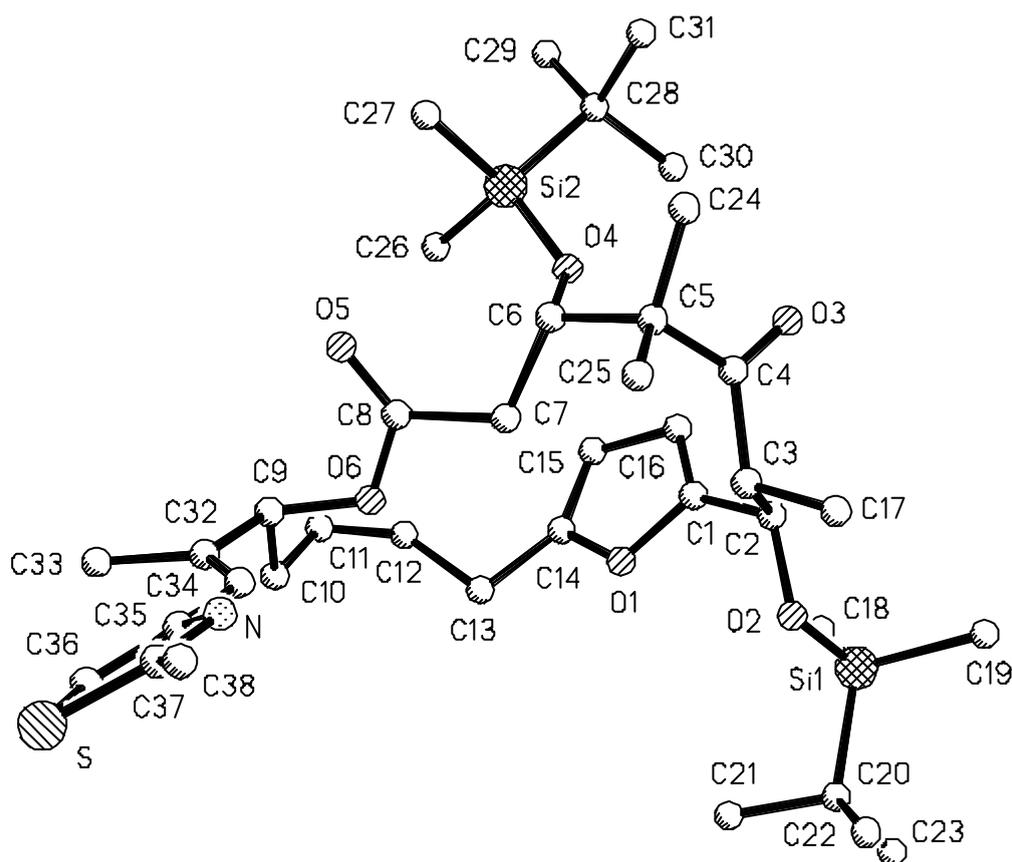
Die Steglich-Veresterung der Carbonsäure **200** mit dem Thiazolfragment **34** verläuft mit mittlerer Ausbeute.

Die Olefinmetathese des bis-Olefins **199** wurde in zwei Stufen durchgeführt. Nachdem die Reaktion mit 10 mol-% Grubbs-Katalysator **18** zum Stillstand gekommen war, wurde eines der Produkte chromatographisch abgetrennt und das Gemisch von zweitem Produkt und Ausgangsstoff nochmals eingesetzt. Es resultierten zusammen 77% der ringgeschlossenen Produkte mit einer Präferenz von 2.5:1 zugunsten des *cis*-Olefins **198**.



**Abbildung 71:** Verknüpfung der Fragmente und Ringschluß

Zur großen Freude des Autors bildeten sich beim Stehenlassen des silylgeschützten Epothilon C-Derivates **198** mit Hexan nach einigen Tagen Einkristalle von ausreichender Größe für eine Röntgenstrukturanalyse<sup>85</sup>. Aus der erhaltenen Strukturinformation lassen sich eine Reihe von wichtigen Bestätigungen erhalten: Die Aldoleinheit (in Abb. 72 mit C2 und C3 bezeichnet) weist *syn*-Geometrie auf, die absolute Konfiguration ist tatsächlich die durch die Mosher-Methode bestimmte. Die in der Olefinmetathese gebildete Doppelbindung weist *cis*-Geometrie auf. Und schließlich weist die Doppelbindung in der Seitenkette (C32-C34) wie im Naturstoff *E*-Geometrie auf, was zu Beginn des Projektes aus NOE-Experimenten abgeleitet wurde<sup>28c</sup>.



**Abbildung 72:** Festkörperstruktur von **198** aus dem Einkristall; ohne Wasserstoffatome

Die Desilylierung von **198** gestaltete sich äußerst schwierig, da die meisten untersuchten Methoden versagten (Tab. 5). Die klassischen sauren (HF) und basischen (TBAF) Fluoridquellen reagierten entweder nicht genügend oder unter Zersetzung, wobei es im letzteren Fall unmöglich war, einen geeigneten Zeitpunkt zum Abbruch der Reaktion zu bestimmen.

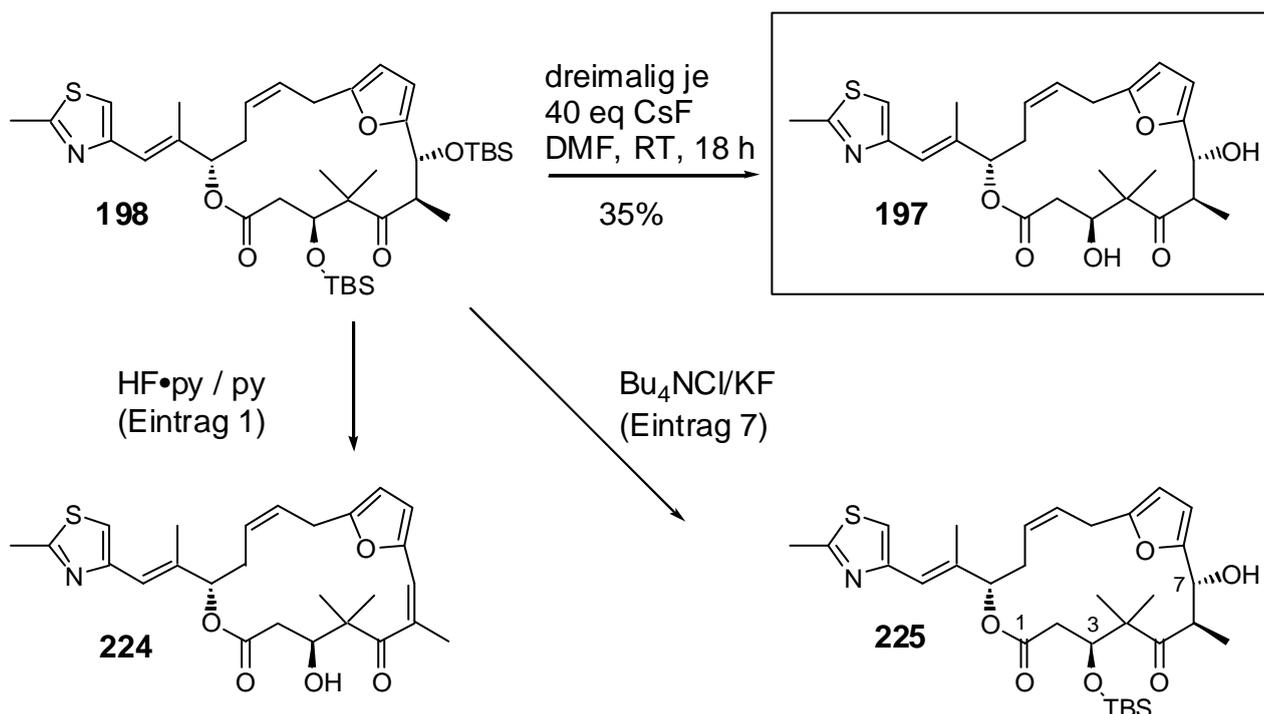
Unter den neutralen Fluoridquellen erwies sich lediglich CsF als ausreichend reaktiv und selektiv, zumindest wägbare Mengen an Diol zu liefern, wobei der Lösungsmiteleinfluß sehr groß war. Schließlich wurde das Epothilon C-Derivat **197** erzeugt durch unvollständige Reaktion des bis-Silylethers **198** mit CsF in DMF<sup>86</sup>, chromatographische Abtrennung des Produktes und Wiedereinsetzen des Ausgangsstoffes und der Intermediate in die Reaktion. Drei Iterationen dieses Verfahrens lieferten zusammen 35% des Diols (Eintrag 16).

Nr.	Reagenz	Bedingungen	1 h	1 d	Produkt
1	HF·py	py, THF, RT	Zersetzung	-	<b>197</b> , intermediär <b>224</b> , ~15%
2	HF / Glas	CH <sub>3</sub> CN/Et <sub>2</sub> O, RT	kaum Rkt.	Zersetzung	n. n.
3	TBAF	THF/MS/RT	Zersetzung	-	n. n.
4	TBAF	THF/MS/-78 °C	keine Rkt.	18 h, 0 °C: Zers.	n. n.
5	NaF	CH <sub>3</sub> CN/RT	keine Rkt.	keine Rkt.	n. n.
6	KF·2 H <sub>2</sub> O	18-K-6, CH <sub>3</sub> CN, RT	keine Rkt.	+MS: keine Rkt.	n. n.
7	Bu <sub>4</sub> NCl/ KF·2 H <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> CN, RT	keine Rkt.	keine Rkt.	<b>225</b> , ger.Mengen ( <b>197</b> n. n.)
8	CsF	CH <sub>3</sub> CN, RT	keine Rkt.	keine Rkt.	n. n.
9	CsF	EtOH, RT	keine Rkt.	+MS: keine Rkt.	n. n.
10	CsF	DMF, RT	schwach	deutlich; stockt	<b>197</b> , geringe Mengen
11	CsF	DMF, 50 °C	schwach	teilw. Zers.	<b>197</b> , geringe Mengen
12	CsF	DMSO, glove box, RT	schwach	Zersetzung	<b>197</b> , Spuren

13	CsF	DMF, glove box, RT	schwach	schwach	<b>197</b> , 10%
14	CsF	DMF, glove box, 40 °C	schwach	schwach	<b>197</b> , geringe Mengen
15	HF·py	doppelt py	Spuren	Spuren	<b>197</b> , intermediär
16	CsF	wie Nr. 13, 3×18 h	schwach	schwach	<b>197</b> , bis 35%

**Tabelle 5:** Versuche zur Desilylierung von bis-Silylether **198**

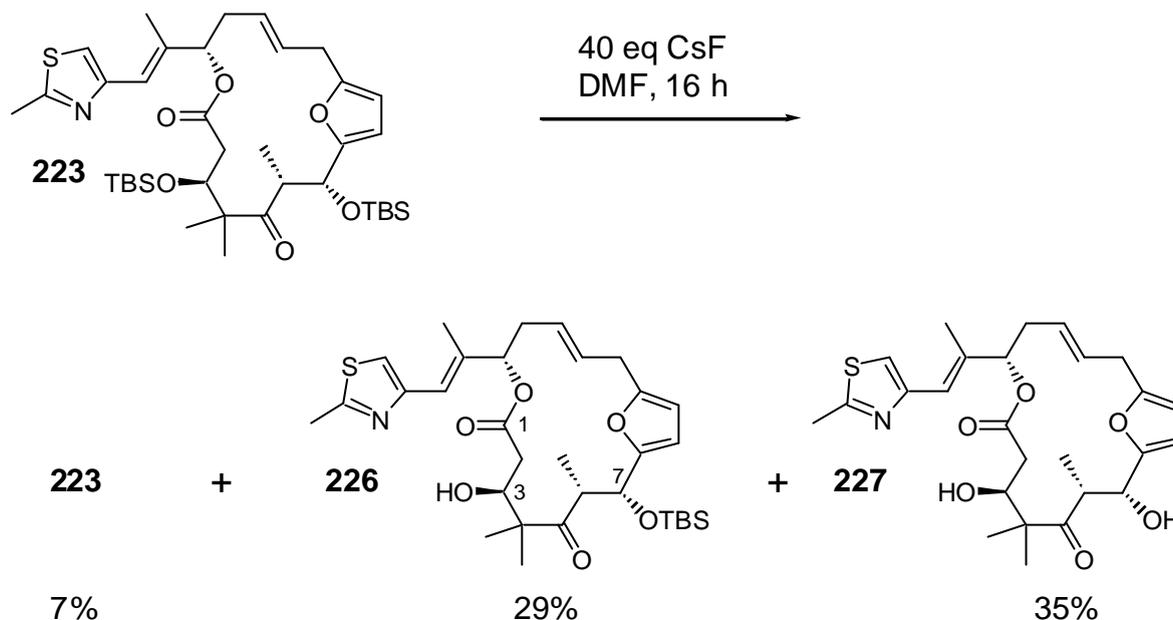
Von den Neben- und Zersetzungsprodukten konnten geringe Mengen isoliert werden. So konnte festgestellt werden, daß bei der Pyridin-gepufferten HF·Py-Desilylierung zunächst hauptsächlich Eliminierung zum konjugierten  $\pi$ -System von **224** stattfindet. Die Reaktion mit KF dagegen verläuft schwer und bleibt auf der Stufe des mono-Silylethers **225** stehen.



**Abbildung 73:** Desilylierung von **198** und Nebenprodukte unter verschiedenen Bedingungen

Die Desilylierung des *trans*-Isomers **223** dagegen liefert ein vergleichbares Resultat bereits nach einmaliger Umsetzung mit CsF. Man kann nach 16 h neben wenig nicht umgesetztem **223** vor allem mono-desilyliertes Produkt **226** sowie Diol **227** in etwa gleichen Mengen

isolieren (Abb. 74). Auffällig ist, daß in diesem Fall zuerst an C-3 entschützt wird, während KF beim *cis*-bis-Silylester **198** (Tab. 5, Eintrag 7) zunächst C-7 angreift. Dieser Umstand kann mit der unterschiedlichen sterischen Zugänglichkeit der OTBS-Gruppen im *cis*- bzw. im *trans*-Olefin erklärt werden: Ändert sich die Ringgeometrie, so kehrt sich hier die Chemoselektivität um.



**Abbildung 74:** Desilylierung des *trans*-bis-Silylethers **223**

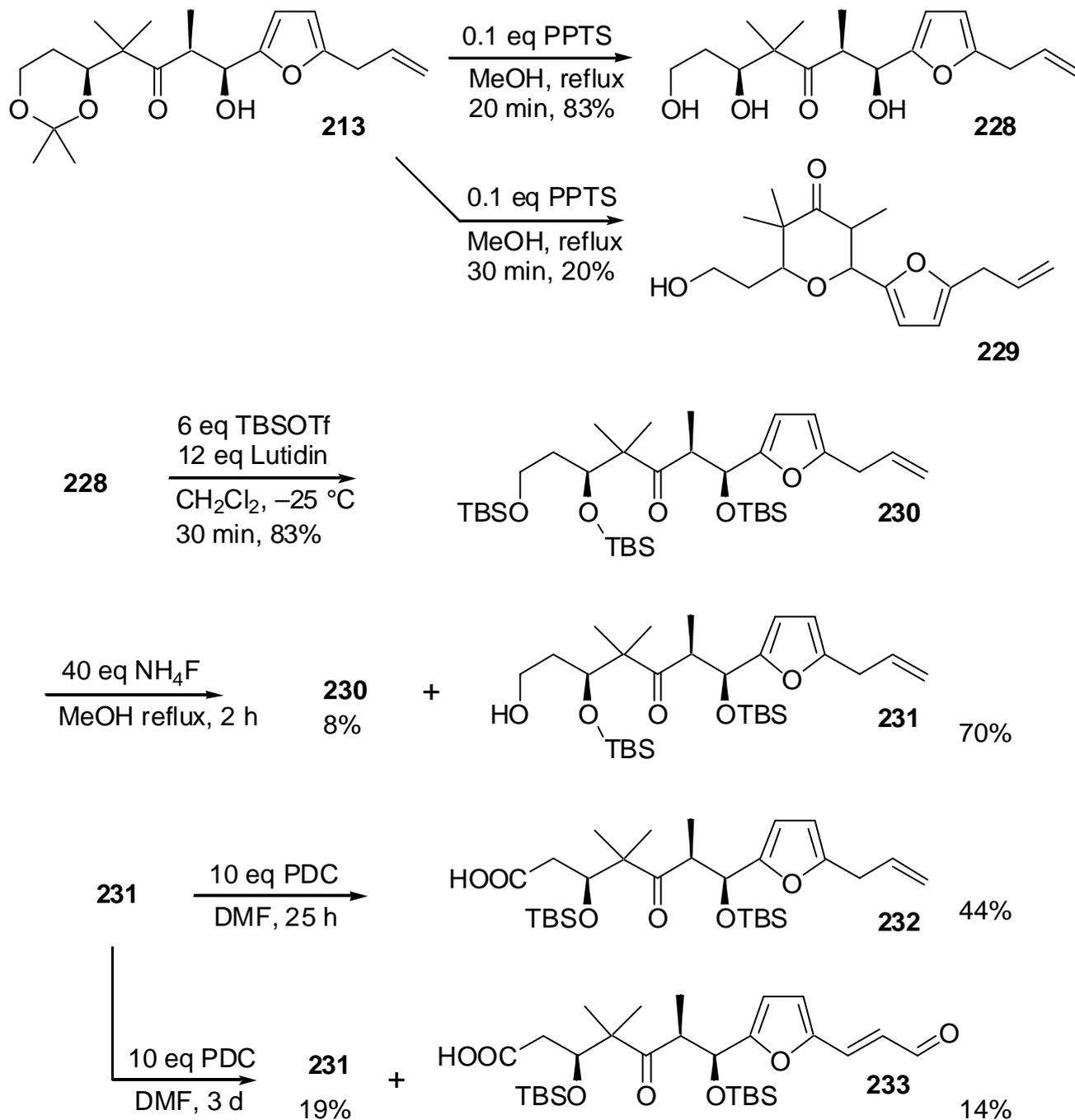
### 3.3.5.2 Nebenprodukt der Aldolreaktion

Der weitere Syntheseweg ausgehend vom als Nebenprodukt der Aldolreaktion entstandenen Aldol **213** verläuft nicht wesentlich abweichend vom unter 3.3.5.1 beschriebenen Weg.

Die Deketalisierung von **213** verläuft etwas leichter als bei seinem Diastereomer **212**. Wenn die Reaktionszeit dabei zu lang ist, findet man mehr von dem Nebenprodukt **229**, einem Pyranon, das analog dem oben beschriebenen Pyranon **219** unter Dehydratisierung entsteht. Bei einer reinen Siedezeit von 20 min kann man mit einer guten Ausbeute des Triols **228** von 83% d. Th. rechnen.

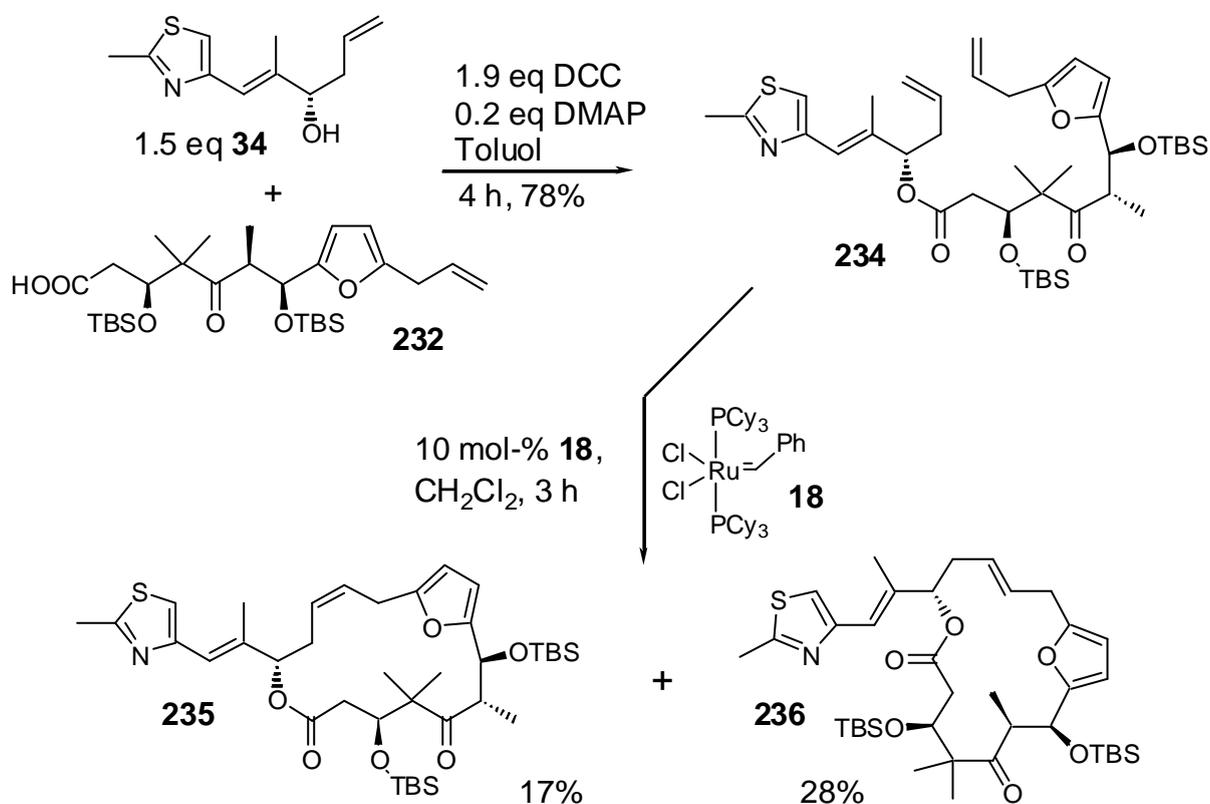
Die Persilylierung des Triols mit der doppelten theoretisch benötigten Menge an TBSOTf ergibt ebenfalls mit guten Ausbeuten den tris-Silylether **230**. Selektive  $\text{NH}_4\text{F}$ -Desilylierung liefert wiederum einen primären Alkohol (**231**) neben etwas nicht umgesetztem Silylether.

Bei der PDC-Oxidation des Alkohols sind ähnlich niedrige Ausbeuten wie im Falle des Diastereomers hinzunehmen. Läßt man das Reagenz länger einwirken, so sinkt die Ausbeute an Carbonsäure **232**, und man erhält daneben die überoxidierte Verbindung **233**.



**Abbildung 75:** Synthese der Carbonsäure **232** aus dem Aldol **213**

Die Veresterung der Carbonsäure **232** mit dem Thiazolfragment **34** verläuft mit guter Ausbeute, die anschließende Olefinmetathese von Dien **234** hingegen ergibt eine kombinierte Ausbeute von nur 45%. Dieser Wert ließ sich nicht durch Wiedereinsetzen der Ausgangsstoffe oder erneute Zugabe von Katalysator steigern, da im Gegensatz zur Olefinmetathese des Diastereomers **199** hier der Ausgangsstoff vollständig abreagiert.



**Abbildung 76:** Verknüpfung der Fragmente und Ringschluß

Es resultieren die beiden ringgeschlossenen Verbindungen **235** und **236**. Die Olefinmetathese in dieser Serie der unnatürlichen Konfiguration der Aldoleinheit zeigt eine deutliche Präferenz für das *trans*-verknüpfte Olefin.

## 4. Zusammenfassung, biologische Evaluierung und Ausblick

### Zusammenfassung

Die Synthese des **Thiazolfragmentes** der Epothilon A-Synthese ist beschrieben und in den Zusammenhang eingeordnet worden.

Sowohl das **6-Desmethylepothilon C** als auch das **Furanoepothilon C** sind synthetisiert worden und von Dritten auf biologische Wirksamkeit untersucht worden (s. u.).

Durch die in beiden Derivaten im Vergleich zur Naturstoffsynthese nach Schinzer *et al.* weniger selektiv verlaufende Aldolreaktion sind Substanzen mit (*syn*-) Aldol-OH – Konfigurationen erhalten worden, die dem Naturstoff entgegengesetzt sind. Im Falle des Furanoepothilones sind auch diese bis zum Ringschluß geführt worden.

In den Ringschlußreaktionen des 6-Desmethyl- und der beiden Furanoderivate sind durch geringe Selektivität noch einmal Gemische von (*E*)- und (*Z*)-Verbindungen entstanden, so daß insgesamt sechs ringgeschlossene Epothilon-Derivate beschrieben werden konnten.

Die Synthese des **Aldehydfragmentes** aus der Epothilon A-Synthese ist durch die Verwendung eines nach Davies abgewandelten Evans-Auxiliars in Bezug auf Einfachheit, Ausbeute und Ökonomie verbessert worden.

Die Synthese des sowohl in der Naturstoffsynthese als auch in der Synthese von C6-Derivaten verwendbaren **Intermediates** wurde unter Verwendung eines nach Seebach abgewandelten Evans-Auxiliars entwickelt. Das gleiche Auxiliar zeigte in einer **Aldolreaktion**, bei der das Enolat des N-Acyl-Derivates an einen Aldehyd addiert wurde, ungewöhnlich hohe Diastereoselektivität.

Die Schlüsselreaktion in der Epothilon A-Synthese nach Schinzer ist die Aldolreaktion zwischen dem Ethylketon- und dem Aldehydfragment. Anhand der geringeren Selektivität, die bei der Synthese der Desmethyl- und Furanoderivate an vergleichbarer Stelle gefunden wurde, wird deutlich, wie entscheidend das Zusammenspiel der Einflüsse der C6- und der C8-Methylgruppe das Ergebnis der Reaktionbeeinflusst.

### Biologische Evaluierung und Ausblick

Nach dem Ende des „Synthese-Wettrennens“ sind die klassischen retrosynthetischen Schnitte weitgehend erschöpft, die sich aus der partiellen Polyketid-Struktur des Epothilongerüsts ergeben. Jedoch bleibt abzuwarten, ob nicht neue originelle Ideen zur Synthese der Epothilone umgesetzt werden.

Die Derivat-Synthesen haben weltweit bereits eine Vielzahl mehr oder weniger aktiver Verbindungen geliefert, unter denen es einige in die Phase der klinischen Prüfung geschafft haben. Durch die vorliegenden Synthesen der Derivate ist dazu ein Beitrag geleistet worden. In Tab. 6 sind die Ergebnisse der Bioaktivitätsuntersuchung dargestellt. Die inhibitorische Konzentration der untersuchten Desmethylepothilone an diesem Testsystem ist zu groß, um den Einsatz der Verbindungen als Medikamente zu begründen. Auch die Wirksamkeit des Furanoepothilons reicht nicht an die Wirksamkeit der Naturstoffe heran.

Nr.	Verbindung	Zelllinie KB-31	Zelllinie KB-8511
		(hum. Epidermoid-Karzinom)	(mehrfachresistente Sublinie)
		IC50 [nM]	IC50 [nM]
1	6-Desmethylepothilon ( <b>135, 198</b> )	> 1000	>1000
2	Furanoepothilon C ( <b>197</b> )	594	415
3	Epothilon C ( <b>3</b> )	25	64
4	Epothilon D ( <b>4</b> )	2.70	1.44
5	Epothilon A ( <b>1</b> )	2.10	1.90
6	Epothilon B ( <b>2</b> )	0.19	0.19

**Tabelle 6:** Wachstumshemmung an humanen Krebszellen; Epothilonderivate im Vergleich mit den Naturstoffen [87]

Jedoch kann festgehalten werden, daß das Fehlen eines Substituenten an C6 zum Verlust der Aktivität führt (Tab. 6, Eintrag 1), während der Wegfall der chiralen Methylgruppe an C8 einen weit geringeren Einbruch der Aktivität bewirkt (Tab. 6, Eintrag 2). Dieses Wissen kann zur gezielten Entwicklung weiterer Kandidaten beitragen.

## 5. Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Arbeitstechniken

#### Arbeitsmethodik

Sämtliche **Reaktionen** mit feuchtigkeits- oder luftempfindlichen Substanzen wurden in Standard-Normschliffapparaturen unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt, die im Ölpumpenvakuum mit der nichtleuchtenden Brennerflamme bis zur leichten Gelbfärbung ausgeheizt wurden. Als Schutzgas diente hochreiner Stickstoff, der aus einem Flüssiggastank über einen Verdampfer mit Überdruck an den Arbeitsplatz geleitet und dort über einen Blaugel/Sicapent<sup>®</sup>-Trockenturm geleitet wurde. Reaktionen mit Grubbs-Katalysator, Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CsF und *n*Bu<sub>4</sub>NCl wurden in einer LABmaster 130 glove-box der Firma M. Braun GmbH unter Stickstoff 5.0 durchgeführt.

Zur **Säulenchromatographie** wurde ausschließlich Kieselgel 60 (Fluka 60752) mit der Korngröße 40-63 µm verwendet. Es wurde stets nach der Methode der Flash-Chromatographie bei einem Stickstoff-Überdruck von bis zu 0.6 bar mit den angegebenen Laufmittelgemischen (V/V) gearbeitet. Die Lösungsmittel sind zuvor destilliert worden.

#### Physikalische Messungen und Analytik

Für die **Gaschromatographie** wurde eine Lipodex-E-Kapillarsäule (Macherey&Nagel, 12.5 m × 0.25 mm) in einem Dani 3800-Gaschromatographen oder eine OV1-Kapillarsäule (Macherey&Nagel, 25 m × 0.25 mm) in einem Dani 86.10-Gaschromatographen eingesetzt. Als Trägergas wurde Wasserstoff verwendet. Die Detektion erfolgte mit einem Flammenionisationsdetektor.

Analytische **HPLC**-Trennungen erfolgten auf einer Si 60-Säule (220 mm × 4.6 mm) mit den angegebenen Laufmittelgemischen (V/V). Die Detektion erfolgte mit einem Shimadzu UV-Detektor.

Für die analytische **Dünnschichtchromatographie** wurden DC-Karten der Marke Polygram<sup>®</sup> SIL G/UV<sub>254</sub> von Macherey&Nagel verwendet. Die Detektion erfolgte durch Bestrahlung mit UV-Licht (254 nm) und/oder durch Eintauchen der entwickelten Karten in die angegebenen Reagenzlösungen und anschließendes Erhitzen im Heißluftstrom.

Angegeben sind der visuelle Grad der UV-Aktivität (–, 0+, +), das beste untersuchte Tauchreagenz sowie eventuell auftretende Färbungen und Farbänderungen.

Tauchreagenzien:

Vanillin:	Man löst 8.6 g Vanillin in 200 ml dest. Ethanol und versetzt tropfenweise unter kräftigem Rühren mit 2.5 ml konz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .
KMnO <sub>4</sub> :	Man löst 3 g KMnO <sub>4</sub> und 20 g K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> in 300 ml Wasser und versetzt mit 5 ml 5% NaOH.
Cer:	5 g Molybdatophosphorsäure und 16 ml konz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> werden in 200 ml Wasser gelöst. Man fügt unter Rühren 2 g Ce(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> hinzu.
Ninhydrin:	0.3 g Ninhydrin werden in 100 ml <i>n</i> Butanol gelöst und mit 3 ml Eisessig versetzt.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX 400, AM-200 und AM-400 der Firma Bruker bei Raumtemperatur in den angegebenen deuterierten Lösungsmitteln, zumeist jedoch in CDCl<sub>3</sub>, aufgenommen. Als interner Standard diente Tetramethylsilan (*d*=0.00 ppm). Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s=Singulett, d=Dublett, t=Triplett, q=Quartett, quint=Quintett, sept=Septett sowie Kombinationen wie dd, ddd, dddd, dq etc. und ?=pseudo sowie br=breites Signal,

<sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX 400, AM-200 und AM-400 der Firma Bruker mit 25% Senderfrequenzleistung (50.3 bzw. 100.6 MHz) in Form 1H-breitband-entkoppelter Spektren aufgenommen. Als interner Standard diente CDCl<sub>3</sub> (*d*=77.01 ppm). Zur Bestimmung der Signalmultiplizitäten wurde die DEPT-135-Technik angewendet. Dabei sind die Multiplizitäten wie folgt angegeben: s=quartäre C, d=CH-Gruppen, t=CH<sub>2</sub>-Gruppen, q=CH<sub>3</sub>-Gruppen

Signalzuordnungen wurden zum Teil anhand von Vergleichsdaten und unter Zuhilfenahme von NOE- und zweidimensionalen Experimenten (HSQC, HMBC, H,H-COSY, NOESY) vorgenommen.

**Massenspektren** wurden mit einem Finnigan SSQ 7000-Massenspektrometer (CI) und einem Finnigan MAT 95 Massenspektrometer (EI) aufgenommen. Die relativen Intensitäten sind in [%] bezogen auf den Basispeak (100%) angegeben. Als Ionisierungsmethoden kamen Elektronenstoßionisation (EI) mit einem Ionisierungspotential von 70 eV sowie chemische Ionisation, zumeist positive chemische Ionisation (PCI) mit dem angegebenen Reaktandgas ( $\text{CH}_4$ ,  $\text{NH}_3$ , Iobutan) zur Anwendung.

**MS-Hochauflösungen** (HRMS) wurden mit Finnigan MAT und 8430 und MAT 95-Massenspektrometern nach der 10%-Tal-Definition bzw. der escan-Methode ermittelt. Die Genauigkeit der letzteren Methode ist dabei überlegen, was sich in der Anzahl der angegebenen signifikanten Stellen ausdrückt.

**IR-Spektren** wurden mit einem Perkin-Elmer FT-IR 2000 Spektrometer aufgenommen. Die Proben wurden als dünner Film auf einer KBr-Scheibe oder als KBr-Preßling präpariert. Für die relativen Intensitäten der Banden werden folgende Abkürzungen verwendet: w=schwach, m=mittel, s=stark, vs=sehr stark, br=breites Signal, sh=Schulter

**UV/Vis-Spektren** wurden mit einem Perkin-Elmer Lambda 19-Spektrometer im angegebenen Lösungsmittel in hoher Verdünnung gemessen. Angegeben ist jeweils die Wellenlänge eines etwaigen Absorptionsmaximums ( $\lambda_{\text{max}}$ ) sowie der dekadische Logarithmus des korrespondierenden molaren Absorptionskoeffizienten  $\epsilon$ .

**Spezifische Drehwerte** wurden mit einem Perkin-Elmer 341-Polarimeter gemessen und sind angegeben in  $[10^2 \cdot \text{deg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}]$  bei der Meßtemperatur  $T$  [ $^{\circ}\text{C}$ ] und der Meßkonzentration  $c$   $[\text{g} \cdot (100 \text{ ml})^{-1}]$ .

**Elementaranalysen** wurden mit einem LECO CHNS 932 durchgeführt.

**Röntgenstrukturdaten** der Einkristalle wurden mit einem Bruker SMART CCD-Gerät mit monochromatischer Mo-Ka-Strahlung ( $\lambda = 71.073 \text{ pm}$ ) ermittelt (Details siehe Anhang).

**Schmelzpunkte** wurden mit einem Electrothermal 9100-Gerät in offenen Kapillaren gemessen und sind unkorrigiert.

### **Ausgangsverbindungen und Lösungsmittel**

Chemikalien wurden ohne weitere Reinigung als handelsübliche Produkte eingesetzt. Lösungsmittel für Reaktionen wurden nach den üblichen Methoden gereinigt bzw. absolutiert oder als getrocknete Lösungsmittel über Molekularsieb von der Firma Sigma-Aldrich bezogen ( $\text{H}_2\text{O}$ -Gehalt  $< 0.01\%$ ). Tetrahydrofuran und Diethylether wurden über Natrium/Benzophenon und Dichlormethan über Calciumhydrid unter Stickstoff absolutiert und direkt vor Gebrauch destilliert.

Folgende Verbindungen wurden nach Literaturvorschriften bzw. leicht modifizierten Literaturvorschriften hergestellt und durch  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektroskopie mit den Literaturangaben übereinstimmend charakterisiert:

(3*S*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-pent-1-en-3-ol (**78**)<sup>30</sup>

(2-Methyl-thiazol-4-yl)-methyl-phosphonsäurediethylester (**121**)<sup>30</sup>

6-Heptensäure<sup>41b</sup>

(4*R*)-3-Acetyl-4-isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on (**167a**)<sup>68</sup>

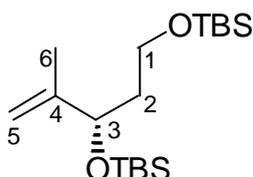
### **Nomenklatur**

Die nachfolgenden Verbindungen sind im wesentlichen nach IUPAC-Regeln benannt. Die nicht korrespondierende Numerierung der Kohlenstoffatome in den Abbildungen erfolgt dagegen nach praktischen Gesichtspunkten und dient der leichteren Zuordnung der spektroskopischen Daten. Die Bezeichnung der ringgeschlossenen Epothilone wurde an die von Höfle<sup>7</sup> vorgeschlagene Nomenklatur adaptiert.

## 5.2 Beschreibung der Versuche

### 5.1.1 Versuche zu Kapitel 3.1

#### (S)-3,5-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-pent-1-en (**131**):



Zu einer Lösung von Alkohol **78** (100 mg, 0.43 mmol) in DMF (1.5 ml) gibt man Imidazol (77 mg, 1.1 mmol; 2.6 eq) und TBSCl (85 mg, 0.56 mmol; 1.3 eq) und läßt 10 h lang bei RT rühren. Die Mischung wird direkt flashchromatographiert (E/P=1:20), und man erhält Bissilylether **131** (146 mg, 98%) als farbloses Öl.

**Allgemeine Daten:** C<sub>18</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>; FG: 344.68;  $[\alpha]_D^{20} = -10.0$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); DC:  $R_f = 0.83$  (P/E=1:9), UV(0+), Vanillin: schwarz

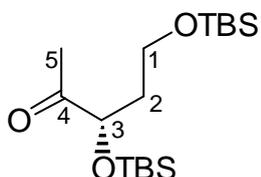
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.89-4.84 (m, 1 H; 5-H), 4.76-4.70 (m, 1 H; 5-H'), 4.21 (dd, 7.6 Hz, 5.0 Hz, 1 H; 3-H), 3.67-3.55 (m, 2 H; 1-H<sub>2</sub>), 1.76-1.58 (m, 2 H; 2-H<sub>2</sub>), 1.68 (s, 3 H; 6-H<sub>3</sub>), 0.89; 0.88 (je s, 9 H; Si*t*Bu), 0.01; 0.01; 0.01; 0.00 (je s, 3 H; SiCH<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 147.75 (s, C-4), 110.38 (t, C-5), 73.33 (d, C-3), 59.69 (t, C-1), 39.44 (t, C-2), 25.87; 25.78 (je q, Si*t*Bu), 18.18; 18.16 (je s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.05 (q, C-6), -4.83; -5.21; -5.36 (je q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

**MS** (PCI, Isobutan):  $m/z$  (%): 345 (100) [M<sup>+</sup>+H], 329 (4) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 287 (28) [M<sup>+</sup>-*t*Bu], 259 (8), 164 (12), 132 (7), 98 (15)

**HRMS** (ED): berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>: 344.2567; gefunden: 344.343

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2956 (vs), 2859 (s), 1472 (m), 1256 (s), 1091 (s), 836 (vs), 776 (s) cm<sup>-1</sup>

**(S)-3,5-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-pentan-2-on (81):**

Durch eine Lösung von Bissilylether **131** (146 mg, 0.424 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 ml) bei  $-78^\circ\text{C}$  wird bis zur beständigen Blaufärbung ein Strom von Ozon in Sauerstoff geleitet. Das überschüssige Ozon wird gestrippt durch Einleiten von Stickstoff bis zur Entfärbung. Man gibt  $\text{PPh}_3$  (333 mg, 1.27 mmol; 3.0 eq) hinzu und läßt auf RT erwärmen. Nach 4 h wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mit Kieselgel (ca. 4 g) und Pentan versetzt, zur Trockene eingedampft und an den Startpunkt einer vorbereiteten Flashchromatographie-Säule gegeben. Anschließende Chromatographie (E/P=1:19) ergibt Methylketon **81** (101 mg, 69%) als farbloses Öl.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}_2$ ; FG: 346.65;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.9$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); DC:  $R_f = 0.18$  (P/E=1:19), UV(-), Vanillin: orange, dann schwarz

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.15$  (dd, 6.8 Hz, 5.3 Hz, 1 H; 3-H), 3.75-3.58 (m, 2 H; 1-H<sub>2</sub>), 2.16 (s, 3 H; 5-H<sub>3</sub>), 1.88-1.70 (m, 2 H; 2-H<sub>2</sub>), 0.92; 0.88 (je s, 9 H; SiBu), 0.06; 0.06; 0.04; 0.03 (je s, 3 H; SiCH<sub>3</sub>) ppm

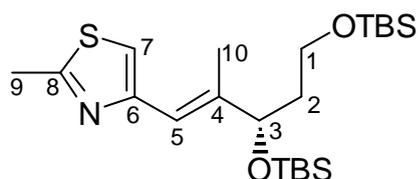
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 211.93$  (s, C-4), 75.70 (d, C-3), 58.34 (t, C-1), 37.74 (t, C-2), 25.85; 25.67 (je q, SiBu), 25.34 (q, C-5), 18.22; 18.06 (je s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.03; -5.18; -5.46 (je q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

**MS** (PCI,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z$  (%): 347 (100) [ $\text{M}^+\text{H}$ ], 324 (17), 279 (93), 231 (4), 215 (7), 157 (8), 94 (11)

**HRMS** (EI): berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}_2$ : 346.2360; gefunden: 346.235

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2957 (s), 2931 (s), 2859 (s), 1720 (m), 1473 (m), 1361 (w), 1256 (s), 1106 (s), 838 (vs), 778 (s)  $\text{cm}^{-1}$

**(2E,3S)-4-[3,5-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-pent-1-enyl]-2-methyl-thiazol (130):**



Man gibt bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$   $n\text{BuLi}$  (4.6 mL, 1.6 M in Hexan, 7.39 mmol; 1.5 eq) zu einer Lösung von Phosphonat **121** (1.841 g, 7.39 mmol; 1.5 eq) in THF (23 ml) und läßt 1 h rühren. Mit einem Perfusor wird über 40 min eine Lösung von Methylketon **81** (1.707 g, 4.92 mmol) in THF (15 ml) hinzugegeben. Nach 18 h läßt man langsam auf RT erwärmen. Man gibt ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (100 ml) hinzu und extrahiert mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 $\times$ ). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen (2 $\times$ ) und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, und der Rückstand wird flashchromatographisch ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dann  $\text{Et}_2\text{O}$ ) gereinigt. Man erhält neben (*E*)-Olefin **130** (1.605 g, 74%) nicht umgesetztes Methylketon **81** (382 mg, 22%) als farblose Öle.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{NO}_2\text{SSi}_2$ ; FG: 441.82;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.7$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); DC:  $R_f = 0.46$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), UV(+), Vanillin: türkis, dann grau

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.91 (s, 1 H; 7-H), 6.47 (s, 1 H; 5-H), 4.31 (dd, 8.0 Hz, 4.6 Hz, 1 H; 3-H), 3.71-3.58 (m, 2 H; 1- $\text{H}_2$ ), 2.70 (s, 3 H; 9- $\text{H}_3$ ), 1.99 (d, 1.1 Hz, 3 H; 10- $\text{H}_3$ ), 1.83-1.75 (m, 2 H; 2- $\text{H}_2$ ), 0.89; 0.88 (je s, 9 H;  $\text{Si}t\text{Bu}$ ), 0.06; 0.03; 0.03; 0.00 (je s, 3 H;  $\text{SiCH}_3$ ) ppm

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 164.25 (s, C-8), 153.20 (s, C-6), 142.55 (s, C-4), 118.53 (d, C-5), 114.89 (d, C-7), 75.05 (d, C-3), 59.60 (t, C-1), 39.80 (t, C-2), 25.88; 25.81 (je q,

Si*t*Bu), 19.16 (q, C-9), 18.17 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.77 (q, C-10), -4.66; -5.17; -5.32; -5.37 (je q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

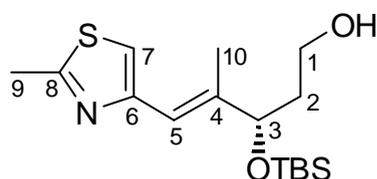
**MS** (ED): *m/z* (%): 441 (35) [M<sup>+</sup>], 384 (89) [M<sup>+</sup>-*t*Bu], 356 (80), 309 (49), 282 (65) [C3-C9<sup>+</sup>], 252 (70), 178 (38), 147 (71), 73 (100)

**HRMS** (ED): berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>2</sub>SSi<sub>2</sub>: 441.2553; gefunden: 441.255

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2956 (s), 2929 (s), 2858 (s), 1472 (w), 1256 (m), 1099 (s), 836 (vs), 776 (s) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (CH<sub>3</sub>CN): *I*<sub>max</sub> = 214 nm, log *e* = 4.2; *I*<sub>max</sub> = 250 nm, log *e* = 4.1

**(3*S*,4*E*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-methyl-5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol (132):**



Zu einer Lösung von Silylether **130** (1.605 g, 3.63 mmol) in Acetonitril (50 ml) in einem HDPE-Gefäß bei 0 °C gibt man zerstoßene Glassplitter und versetzt über einen Zeitraum von 40 h portionsweise mit Fluorwasserstoffsäure (je 0.4 ml, 40% in Wasser, insgesamt 3.5 ml). Man trägt die Mischung vorsichtig in ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (200 ml) ein und extrahiert mit Et<sub>2</sub>O (4×). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, und der Rückstand wird flashchromatographisch (E/P=2:3, dann Et<sub>2</sub>O) gereinigt. Man erhält den primären Alkohol **132** (761 mg, 64%) als farbloses Öl.

**Allgemeine Daten:** C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>SSi; FG: 327.56;  $[\alpha]_D^{20} = -25.7$  (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); DC: *R*<sub>f</sub> = 0.52 (Et<sub>2</sub>O), UV(+), Vanillin: türkis

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.92 (s, 1 H; 7-H), 6.52 (s, 1 H; 5-H), 4.38 (dd, 7.4 Hz, 4.5 Hz, 1 H; 3-H), 3.80-3.67 (m, 2 H; 1- $\text{H}_2$ ), 2.70 (s, 3 H; 9- $\text{H}_3$ ), 2.40 (s, 1 H; OH), 2.01 (d, 1.2 Hz, 3 H; 10- $\text{H}_3$ ), 1.93-1.76 (m, 2 H; 2- $\text{H}_2$ ), 0.91 (s, 9 H;  $\text{Si}t\text{Bu}$ ), 0.10; 0.03 (je s, 3 H;  $\text{SiCH}_3$ ) ppm

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 164.49 (s, C-8), 152.93 (s, C-6), 141.53 (s, C-4), 118.77 (d, C-5), 115.35 (d, C-7), 77.42 (d, C-3), 60.35 (t, C-1), 38.12 (t, C-2), 25.77 (q,  $\text{Si}t\text{Bu}$ ), 19.16 (q, C-9), 18.08 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 14.33 (q, C-10), -4.66; -5.26 (je q,  $\text{SiCH}_3$ ) ppm

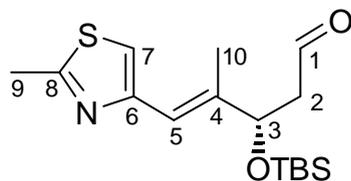
**MS** (EI):  $m/z$  (%): 327 (18) [ $\text{M}^+$ ], 282 (39), 270 (94) [ $\text{M}^+ - t\text{Bu}$ ], 268 (29), 252 (12), 240 (14), 178 (41), 168 (100), 164 (23), 105 (27), 75 (59), 73 (42)

**HRMS** (EI): berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{SSi}$ : 327.1688; gefunden: 327.168

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3357 (br s), 2955 (s), 2928 (s), 2857 (s), 1472 (w), 1252 (m), 1074 (s), 837 (vs), 777 (s)  $\text{cm}^{-1}$

**UV/Vis** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $I_{\text{max}}$  = 214 nm,  $\log \epsilon$  = 4.2;  $I_{\text{max}}$  = 250 nm,  $\log \epsilon$  = 4.1

**(3*S*,4*E*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-methyl-5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-pent-4-enal (133):**



Zu einer Lösung von Alkohol **132** (732 mg, 2.24 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) gibt man in einer Portion Dess-Martin-Periodinan (478 mg, 2.91 mmol; 1.3 eq) und läßt 30 min rühren. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bei RT abdestilliert. Flashchromatographie des Rückstandes (E/P=1:4) liefert Aldehyd **133** (614 mg, 84%) als bräunliches Öl.

**Allgemeine Daten:** C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>SSi; FG: 325.54; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -11.9 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); DC:

*R<sub>f</sub>* = 0.71 (Et<sub>2</sub>O), UV(+), Vanillin: oliv

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *d* = 9.79 (t, 2.7 Hz, 1 H, 1-H), 6.94 (s, 1 H; 7-H), 6.56 (s, 1 H; 5-H), 4.69 (dd, 8.0 Hz, 4.0 Hz, 1 H; 3-H), 2.75 (ddd, 15.5 Hz, 8.0 Hz, 2.9 Hz, 1 H, 2-H), 2.70 (s, 3 H; 9-H<sub>3</sub>), 2.51 (ddd, 15.5 Hz, 4.0 Hz, 2.1 Hz, 1 H, 2-H'), 2.04 (d, 1.2 Hz, 3 H; 10-H<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9 H; Si*t*Bu), 0.08; 0.03 (je s, 3 H; SiCH<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *d* = 201.50 (d, C-1), 164.71 (s, C-8), 152.55 (s, C-6), 140.44 (s, C-4), 119.24 (d, C-5), 115.85 (d, C-7), 73.90 (d, C-3), 50.07 (t, C-2), 25.66 (q, Si*t*Bu), 19.15 (q, C-9), 18.04 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.02 (q, C-10), -4.66; -5.27 (je q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

**MS** (EI): *m/z* (%): 325 (6) [M<sup>+</sup>], 282 (24), 268 (98) [M<sup>+</sup>-*t*Bu], 250 (17), 194 (13), 176 (100), 164 (19), 135 (15), 101 (20), 75 (32), 73 (31)

**HRMS** (EI): berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>SSi: 325.1532; gefunden: 325.153

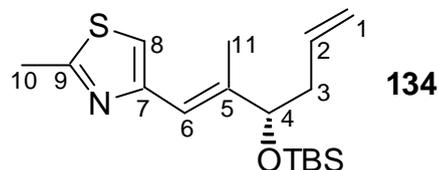
**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2956 (s), 2929 (s), 2858 (s), 1727 (s), 1472 (m), 1389 (w), 1254 (s), 1085 (s), 838 (vs), 778 (s) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (CH<sub>3</sub>CN): *I*<sub>max</sub> = 214 nm, log *e* = 4.1; *I*<sub>max</sub> = 250 nm, log *e* = 4.0

**(4*S*,6*E*)-4-[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-hexa-1,5-dienyl]-2-methyl-thiazol (134) und 2-Methyl-4-(2-methyl-hexa-1,3,5-trienyl)-thiazol (135):**

Man überschichtet eine Mischung aus Methyl-triphenylphosphoniumbromid und Natriumamid (1.395 g, 2.4 mmol Ph<sub>3</sub>RPBr/g, 3.35 mmol; 1.85 eq) mit THF (10 ml) und läßt 30 min rühren. Eine Lösung von Aldehyd **133** (589 mg, 1.81 mmol) in THF (5 ml) wird über 10 min dazugetropft. Nach weiteren 15 min wird die Mischung in ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (60 ml) gegossen und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl

Lsg. gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Flashchromatographie (E/P=1:19) liefert Olefin **134** (457 mg, 78%) als blaßgelbes Öl und Trien **135** (24 mg, 7%) als gelbes Harz.



**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NOSSi}$ ; FG: 323.57;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.3$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); DC:  $R_f = 0.34$  (E/tP=10:1), UV(+), Vanillin: blaugrün, dann blaugrau

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.92$  (s, 1 H; 8-H), 6.46 (s, 1 H; 6-H), 5.77 (ddt, 17.3 Hz, 9.9 Hz, 7.1 Hz, 1 H; 2-H), 5.08-4.97 (m, 2 H; 1-H<sub>2</sub>), 4.15 (dd, ~7 Hz, ~6.5 Hz, 1 H; 4-H), 2.70 (s, 3 H; 10-H<sub>3</sub>), 2.40-2.25 (m, 2 H; 3-H<sub>2</sub>), 2.00 (d, 1.0 Hz, 3 H; 11-H<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9 H; Si*t*Bu), 0.06; 0.01 (je s, 3 H; SiCH<sub>3</sub>) ppm

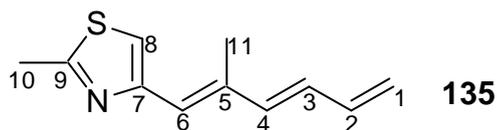
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 164.31$  (s, C-9), 153.09 (s, C-7), 142.00 (s, C-5), 135.28 (d, C-2), 118.80 (d, C-6), 116.49 (t, C-1), 115.04 (d, C-8), 78.41 (d, C-4), 41.37 (t, C-3), 25.79 (q, Si*t*Bu), 19.17 (q, C-10), 18.18 (s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.86 (q, C-11), -4.68; -5.01 (je q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

**MS** (PCI,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z$  (%): 324 (100) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 308 (1) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 282 (7), 266 (1) [ $\text{M}^+ - t\text{Bu}$ ], 192 (4), 94 (3)

**HRMS** (EI): berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NOSSi}$ : 323.17392; gefunden: 323.173

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 2929$  (s), 2857 (s), 1472 (m), 1255 (s), 1076 (s), 914 (s), 836 (vs), 776 (s)  $\text{cm}^{-1}$

**UV/Vis** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $I_{\text{max}} = 214$  nm,  $\log \epsilon = 4.2$ ;  $I_{\text{max}} = 250$  nm,  $\log \epsilon = 4.1$



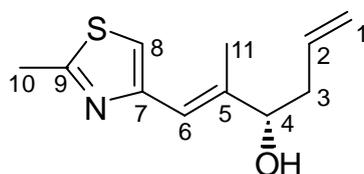
**Allgemeine Daten:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NS; FG: 191.29; DC:  $R_f = 0.26$  (E/tP=10:1), UV(+), Vanillin: blaugrau

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.98 (s, 1 H; 3-H), 6.51 (br s, 1 H; 5-H), 6.46 (ddd, 16.3 Hz, 9.5 Hz, 4.5 Hz, 1 H; 9-H), 6.40 (s, 1 H; 7-H), 6.40-6.38 (m, 1 H; 8-H), 5.28 (ddd, 16.3 Hz, ~3.5 Hz, 1.5 Hz, 1 H, 10-H<sub>Z</sub>), 5.12 (ddd, 9.5 Hz, ~3.5 Hz, 1.6 Hz, 1 H; 10-H<sub>E</sub>), 2.71 (s, 3 H; 1-H<sub>3</sub>), 2.23 (d, 0.9 Hz, 3 H; 11-H<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.66 (s, C-9), 153.46 (s, C-7), 138.30; 137.39 (je d, C-2; C-4), 136.74 (s, C-5), 129.76 (d, C-3), 124.79 (d, C-6), 117.13 (t, C-1), 116.42 (d, C-8), 19.28 (q, C-10), 14.09 (q, C-11) ppm

**MS** (PCI, CH<sub>4</sub>):  $m/z$  (%): 232 (4) [M<sup>+</sup>+40], 220 (16) [M<sup>+</sup>+C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>], 192 (100) [M<sup>+</sup>+H], 151 (7) [C1-C7<sup>+</sup>]

**(1E,2S)-2-Methyl-1-(2-methyl-thiazol-4-yl)-hexa-1,5-dien-3-ol (34):**



Zu frisch aktiviertem Molsieb 4 ? in THF (16 ml) gibt man bei 0 °C TBAF (4.0 ml, ~1.0 M in THF, 4 mmol; 3 eq) und läßt 45 min rühren. Man gibt eine Lösung von Silylether **134** (444 mg, 1.37 mmol) in THF (2 ml) hinzu und läßt noch 80 min rühren. Die Mischung wird in ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (35 ml) gegossen und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (4×). Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Flashfiltration über eine kurze Kieselgel-Säule liefert den sekundären Alkohol **34** (278 mg, 97%) als gelbliches Öl.

**Allgemeine Daten:** C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NOS; FG: 209.31;  $[\alpha]_D^{20} = -11.4$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); DC:  $R_f = 0.63$  (Et<sub>2</sub>O), UV(+), Vanillin: preußischblau

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.91 (s, 1 H; 8-H), 6.53 (s, 1 H; 6-H), 5.79 (ddt, 17.2 Hz, 10.1 Hz, 7.1 Hz, 1 H; 2-H), 5.18-5.06 (m, 2 H; 1-H<sub>2</sub>), 4.18 (dd, 7.4 Hz, 5.5 Hz, 1 H; 4-H), 2.68 (s, 3 H; 10-H<sub>3</sub>), 2.46-2.30 (m, 2 H; 3-H<sub>2</sub>), 2.01 (d, 1.1 Hz, 3 H; 11-H<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.57 (s, C-9), 152.72 (s, C-7), 141.47 (s, C-5), 134.60 (d, C-2), 118.95 (d, C-6), 117.72 (t, C-1), 115.41 (d, C-8), 76.40 (d, C-4), 39.95 (t, C-3), 19.06 (q, C-10), 14.03 (q, C-11) ppm

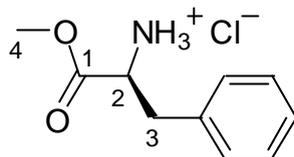
**MS** (EI):  $m/z$  (%): 209 (41) [M<sup>+</sup>], 190 (24), 168 (100), 142 (40), 100 (16), 75 (4)

**HRMS** (EI): berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NOS: 209.0874; gefunden: 209.087

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3358 (br vs), 3078 (s), 2931 (m), 1642 (m), 1507 (s), 1473 (m), 1361 (m), 1256 (m), 1076 (s), 914 (s), 836 (s), 777 (m), 728 (vs), 670 (m) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (CH<sub>3</sub>CN):  $I_{\max} = 214$  nm,  $\log \epsilon = 4.2$ ;  $I_{\max} = 250$  nm,  $\log \epsilon = 4.1$

## 5.1.2 Versuche zu Kapitel 3.2

**(S)-1-Methoxycarbonyl-2-phenyl-ethylammoniumchlorid (141):**

Thionylchlorid (12.3 ml, 168 mmol; 1.5 eq) wird bei 0 °C langsam zu einer Suspension von L-Phenylalanin (18.503 g, 112.0 mmol) in Methanol (100 ml, 2.47 mol, 22 eq) getropft. Man läßt noch 6 h bei RT rühren und destilliert dann das Lösungsmittel im Vakuum ab. Nach Zugabe von Diethylether (40 ml) fällt das Hydrochlorid als farbloser Feststoff aus. Man saugt vom Feststoff ab und wäscht zweimal mit Diethylether. Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man 23.096 g (107.1 mmol, 96%) Aminosäureester-hydrochlorid **141** als voluminösen farblosen Feststoff.

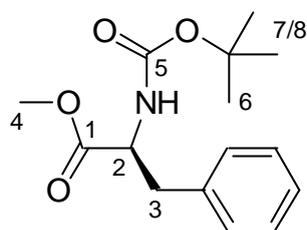
**Allgemeine Daten:** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub>; FG = 215.68; Schmp.: 160 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +47.6 (c = 1.3, DMSO); DC:  $R_f$  = 0.29 (MeOH/Et<sub>2</sub>O = 1:8), UV(+), KMnO<sub>4</sub>(+)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.0-8.6 (br s, 3 H; NH<sub>3</sub>), 7.35-7.24 (m, 5 H; Ar-H), 4.21 (dd, 7.7 Hz, 5.6 Hz, 1 H; 2-H), 3.64 (s, 3 H; 4-H<sub>3</sub>), 3.25 (dd, 13.9 Hz, 5.6 Hz, 1 H; 3-H), 3.12 (dd, 13.9 Hz, 7.7 Hz, 1 H; 3-H')

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 169.3 (s, C-1), 134.8 (s, *i*C<sub>Ar</sub>), 129.3, 128.5 (je d, *o*C<sub>Ar</sub>, *o*C<sub>Ar</sub>', *m*C<sub>Ar</sub>, *m*C<sub>Ar</sub>'), 127.2 (d, *p*C<sub>Ar</sub>), 53.2, 52.4 (q und d, C-2, C-4), 35.8 (t, C-3) ppm

**MS** (EI):  $m/z$  (%): 179 (1) [M<sup>+</sup>-HCl], 120 (86) [Bn-CH=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>], 103 (7), 91 (21) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 88 (100) [MeOOC-CH=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>], 77 (6) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 65 (7), 36/38 (30/11) [HCl<sup>+</sup>]

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2853 (vs), 2700 (m), 2622 (m), 1747 (vs), 1584 (m), 1497 (s), 1448 (m), 1243 (vs), 1084 (m), 934 (w), 810 (w), 742 (m), 702 (s) cm<sup>-1</sup>

**(S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-phenyl-propionsäure-methylester (142):**

Eine Lösung des Aminosäureester-hydrochlorids **141** (23.046 g, 106.9 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (560 ml) wird mit Triethylamin (35.8 ml, 257.0 mmol; 2.4 eq) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Man gibt portionsweise  $\text{BOC}_2\text{O}$  (30.380 g, 139.2 mmol; 1.3 eq) hinzu, läßt auf RT erwärmen und noch 12 h lang rühren. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, und der Rückstand wird in EtOAc (750 ml) aufgenommen. Man wäscht mit 5%iger wäßriger Zitronensäurelösung (500 ml), ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (500 ml) und Wasser (250 ml), trocknet über  $\text{MgSO}_4$  und destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Nach Flash-Filtration des Rohproduktes ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) erhält man 31.041 g des Carbamates **142** (quantitativ) als farbloses zähes Öl.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ ; FG: 279.33;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +49.1$  ( $c = 1.5$ ,  $\text{CDCl}_3$ ); DC:  $R_f = 0.84$  (MeOH/ $\text{Et}_2\text{O} = 1:8$ ), UV(+),  $\text{KMnO}_4(+)$ , Cer(+)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.33\text{--}7.10$  (m, 5 H; Ar-H), 5.04–4.89 (m, 1 H; NH), 4.64–4.52 (m, 1 H; 2-H), 3.71 (s, 3 H; 4- $\text{H}_3$ ), 3.15–2.98 (m, 2 H; 3- $\text{H}_2$ ), 1.41 (br s, 9 H; *t*Bu) ppm

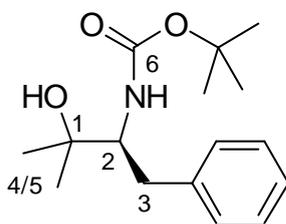
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.3$  (s, C-1), 155.1 (s, C-5), 136.0 (s,  $i\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.3, 128.5 (je d,  $o\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $o\text{C}_{\text{Ar}'}$ ,  $m\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $m\text{C}_{\text{Ar}'}$ ), 127.0 (d,  $p\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 79.9 (s,  $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 54.4 (s, C-2), 52.1 (q, C-4), 38.4 (t, C-3), 28.3 (t, C-7/C-8), 27.4 (t, C-6) ppm

**MS** (EI):  $m/z$  (%): 279 (1) [ $\text{M}^+$ ], 223 (31) [ $\text{M}+\text{H}^+-t\text{Bu}$ ], 206 (30), 178 (20), 164 (38), 162 (100) [ $\text{M}^+-\text{NHBOC}$ ], 146 (13), 131 (20), 120 (67) [ $\text{Bn-CH}=\text{NH}_2^+$ ], 91 (83) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 88 (70) [ $\text{MeOOC-CH}=\text{NH}_2^+$ ], 57 (98) [ $t\text{Bu}^+$ ]

**HRMS** (EI): berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : 279.14706; gefunden: 279.1470

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3374 (br m), 3031 (m), 2980 (s), 1810 (m), 1749 (vs), 1718 (vs), 1508 (s), 1498 (s), 1456 (m), 1367 (s), 1252 (s), 1214 (s), 1169 (vs), 1063 (s), 1020 (m), 847 (w), 753 (m), 701 (s)  $\text{cm}^{-1}$

**(S)-(1-Benzyl-2-hydroxy-2-methyl-propyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (143):**



Zu einer Lösung des Esters **142** (30.896 g, 106.3 mmol) in THF (700 ml) wird bei 0 °C vorsichtig eine Lösung von MeMgBr in Ether (142 ml, 3 M, 425.3 mmol, 4 eq) getropft. Nach 30 min entfernt man das Kühlbad und läßt noch 8 h bei RT rühren. Zur Aufarbeitung kühlt man wiederum auf 0 °C und gibt vorsichtig MeOH (300 ml) und dann Wasser (75 ml) hinzu. Man verdünnt mit EtOAc (300 ml) und zentrifugiert den Niederschlag ab. Vom Überstand wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird in Et<sub>2</sub>O (150 ml) aufgenommen. Man trennt die wäßrige Phase ab, trocknet über MgSO<sub>4</sub>, filtriert über Kieselgur und destilliert das Lösungsmittel erneut am Rotationsverdampfer ab. Nach Umkristallisieren des festen Rückstandes aus Pentan erhält man 22.727 g (81.351 mmol, 77%) des tertiären Alkohols **143** als farblose Kristalle.

**Allgemeine Daten:** C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>; FG = 279.37; Schmp.: 91-93 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30.6^{\circ}$  (c = 0.91, CHCl<sub>3</sub>); DC:  $R_f = 0.52$  (Et<sub>2</sub>O), UV(+), KMnO<sub>4</sub>(+)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.28-7.16 (m, 5 H; Ar-H), 4.59 (br d, 8.6 Hz, 1 H; NH), 3.74-3.63 (m, 1 H; 2-H), 3.08 (dd, 14.1 Hz, 3.0 Hz, 1 H; 2-H), 2.63-2.55 (m, 2 H; 2-H' und OH), 1.34-1.16 (m, 15 H; *t*Bu, 4-H<sub>3</sub>/5-H<sub>3</sub>) ppm

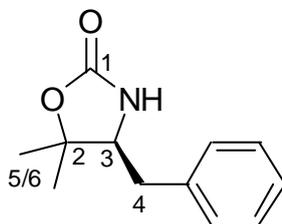
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 156.4 (s, C-6), 138.9 (s,  $i\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.2, 129.1, 128.4 (je d,  $o\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $o\text{C}_{\text{Ar}'}$ ,  $m\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $m\text{C}_{\text{Ar}'}$ ), 126.2 (d,  $p\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 79.3 (s,  $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 73.0 (s, C-1), 60.5 (d, C-2), 36.0 (t, C-3), 28.2 (q,  $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 27.6, 26.5 (je t, C-4/C-5) ppm

**MS** (ED):  $m/z$  (%): 279 (<1) [ $\text{M}^+$ ], 220 (14), 188 (6), 164 (53) [ $\text{M}^+ - \text{NHBOC} - \text{H}$ ], 146 (5), 132 (8), 120 (100) [ $\text{Bn-CH=NH}_2^+$ ], 104 (10), 91 (42) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 88 (20), 57 (100) [ $t\text{Bu}^+$ ]

**HRMS** (ED): berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ : 279.18344; gefunden: 279.1847

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3482 (br m), 3380 (vs), 2976 (s), 2936 (m), 1669 (vs), 1532 (vs), 1391 (m), 1367 (s), 1273 (s), 1252 (s), 1172 (vs), 1046 (m), 1026 (m), 700 (s)  $\text{cm}^{-1}$

**(S)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on (144):**



Zu einer Lösung des tertiären Alkohols **143** (22.727 g, 81.35 mmol) in THF (320 ml) wird bei 0 °C  $\text{KO}t\text{Bu}$  (10.955 g, 97.62 mmol; 1.2 eq) in einer Portion gegeben. Man läßt 30 min rühren und gibt anschließend ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (150 ml) und EtOAc (150 ml) hinzu. Die wäßrige Phase wird zweimal mit EtOAc extrahiert. Man wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg., destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und kristallisiert den Rückstand aus MTBE/Pentan um. Die Mutterlauge wird konzentriert und flashchromatographisch ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) gereinigt. Nach Vereinigung des Eluats mit der ersten Kristallfraktion wird erneut aus MTBE/Pentan umkristallisiert. Man erhält 10.964 g (53.42 mmol, 66%) SuperQuat **144** als derbe blaßgelbe Kristalle.

**Allgemeine Daten:** C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>; FG = 205.25; Schmp.: 64-65 °C, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -102.7 (c = 0.6, CHCl<sub>3</sub>); DC: R<sub>f</sub> = 0.36 (Et<sub>2</sub>O), UV(+), KMnO<sub>4</sub>(+)

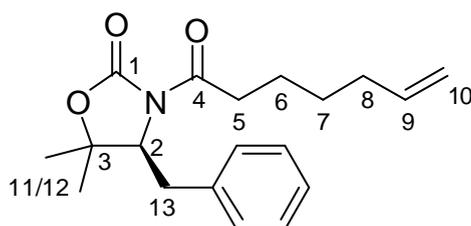
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **d** = 7.36-7.14 (m, 5 H; Ar-H), 5.21 (br s, 1 H; NH), 3.70 (ddd, 10.4 Hz, 4.1 Hz, 0.8 Hz, 1 H; 3-H), 2.83 (dd, 13.4 Hz, 4.1 Hz, 1 H; 4-H), 2.69 (dd, 13.4 Hz, 10.4 Hz, 1 H; 4-H'), 1.46, 1.45 (je s, 6 H; 5-H<sub>3</sub>/6-H<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **d** = 158.0 (s, C-1), 136.9 (s, iC<sub>Ar</sub>), 129.0, 128.8, (je d, oC<sub>Ar</sub>, oC<sub>Ar</sub>', mC<sub>Ar</sub>, mC<sub>Ar</sub>'), 127.1 (d, pC<sub>Ar</sub>), 83.1 (s, C-2), 63.0 (d, C-3), 37.0 (t, C-4), 27.4, 21.9 (je q, C-5/C-6) ppm

**MS** (PCI, CH<sub>4</sub>): m/z (%): 246 (5), 234 (14) [M<sup>+</sup>+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 206 (100) [M<sup>+</sup>+H], 162 (6) [M<sup>+</sup>+H-CO<sub>2</sub>], 145 (15)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3260 (br m), 3136 (w), 2976 (m), 2932 (w), 1734 (br vs), 1495 (m), 1455 (m), 1424 (m), 1375 (s), 1307 (s), 1270 (m), 1088 (m), 998 (s) cm<sup>-1</sup>

**(4S)-4-Benzyl-3-hept-6-enoyl-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on (145):**



Zu einer Lösung von 6-Heptensäure (604 mg, 4.71 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) gibt man tropfenweise Oxalylchlorid (822  $\mu$ l, 9.43 mmol; 2.0 eq) und läßt 3 h lang bei RT rühren. Man erhitzt 15 min unter Rückfluß und entfernt anschließend bei 40 mbar das Lösungsmittel. Der Rückstand von rohem 6-Heptenoylchlorid wird unverzüglich weiterverarbeitet.

Man löst SuperQuat **144** (774 mg, 3.77 mmol) in THF (40 ml) und kühlt auf -78 °C. Nach Zugabe von nBuLi (1.73 ml, 2.5 M in Hexan, 4.34 mmol; 1.15 eq) läßt man noch 30 min rühren und gibt dann langsam eine Lösung des zuvor hergestellten Säurechlorids in THF (10

ml) hinzu. Man läßt auf RT erwärmen und bricht die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (40 ml) ab. Die Mischung wird mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, und flashchromatographische Reinigung (E/P=1:4) liefert Amid **145** (969 mg, 65% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

**Allgemeine Daten:** C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>; FG: 315.41; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -31.5 (*c* = 1.68, CHCl<sub>3</sub>); DC: *R<sub>f</sub>* = 0.32 (E/P=1:4), UV(+), Vanillin: blaß lila-grau, KMnO<sub>4</sub> (+), Cer(+)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *d* = 7.33-7.20 (m, 5 H; Ar-H), 5.86-5.74 (m, 1 H; 9-H), 5.05-4.92 (m, 2 H; 10-H<sub>2</sub>), 4.51 (dd, 9.5 Hz, 4.0 Hz, 1 H; 2-H), 3.14 (dd, 14.3 Hz, 4.0 Hz, 1 H; 13-H), 2.98-2.86 (m, 2 H; 5-H<sub>2</sub>), 2.88 (dd, 14.3 Hz, 9.5 Hz, 1 H; 13-H'), 2.12-2.03 (m, 2 H, 8-H<sub>2</sub>), 1.69-1.58, 1.49-1.40 (je m, 2 H; 6-H<sub>2</sub> und 7-H<sub>2</sub>), 1.37, 1.35 (je s, 3 H; 11/12-H<sub>3</sub>) ppm

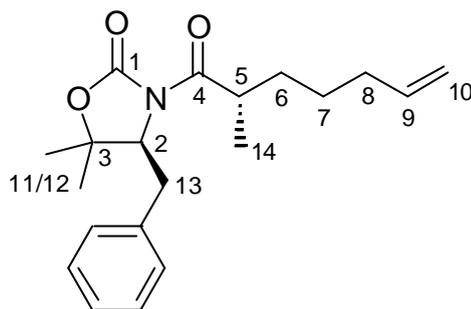
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *d* = 173.43 (s, C-4), 152.65 (s, C-1), 138.45 (d, C-9), 136.97 (s, *i*C<sub>Ar</sub>), 129.06, 128.64 (je d, *o/m*C<sub>Ar</sub>) 126.79 (d, *p*C<sub>Ar</sub>), 114.65 (t, C-10), 82.11 (s, C-3), 63.47 (d, C-2), 35.48, 35.40, 33.54, 28.29, 23.82 (je t, C-5, 6, 7, 8, 13), 28.54, 22.28 (q, C-11/12) ppm

**MS** (PCI, CH<sub>4</sub>): *m/z* (%): 344 (14) [M<sup>+</sup>+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 316 (100) [M<sup>+</sup>+H], 300 (7), 272 (19), 234 (3)

**HRMS** (EI): berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>: 315.1834; gefunden: 315.184

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2934 (m), 1779 (vs), 1699 (s), 1457 (m), 1357 (s), 1278 (s), 1209 (m), 1160 (m), 1100 (m), 914 (m), 734 (m), 700 (s) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (CH<sub>3</sub>OH): *I*<sub>max</sub> = 253 nm (sh), log *e* = 3.5

**(4S)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-3-[(2S)-2-methyl-hept-6-enoyl]-oxazolidin-2-on (146):**

Zu einer Lösung von NaHMDS (3.46 ml, 1 M in Et<sub>2</sub>O, 3.46 mmol; 1.15 eq) in THF (4 ml) gibt man bei -78 °C langsam eine Lösung von Amid **145** (949 mg, 3.01 mmol) in THF (10 ml) und läßt 1 h rühren. Man addiert Methyljodid (937 µl, 15.0 mmol; 5.0 eq) und läßt noch 30 min rühren. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. behandelt (30 ml), auf RT erwärmt und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, und flashchromatographische Reinigung (E/P=1:6) liefert Amid **146** (841 mg, 85%) als farbloses viskoses Öl.

**Allgemeine Daten:** C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>; FG: 329.43;  $[\alpha]_D^{20} = -5.7$  ( $c = 1.06$ , CHCl<sub>3</sub>); DC:  $R_f = 0.51$  (E/P=1:4), UV(+), Vanillin: blaß lila-grau, KMnO<sub>4</sub> (+), Cer(+)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.33-7.20 (m, 5 H; Ar-H), 5.84-5.72 (m, 1 H; 9-H), 5.03-4.91 (m, 2 H; 10-H<sub>2</sub>), 4.51 (dd, 9.3 Hz, 4.1 Hz, 1 H; 2-H), 3.79-3.68 (m, 1 H, 5-H), 3.08 (dd, 14.3 Hz, 4.0 Hz, 1 H; 13-H), 2.88 (dd, 14.3 Hz, 9.3 Hz, 1 H; 13-H'), 2.10-1.97 (m, 2 H, 8-H<sub>2</sub>), 1.76-1.64 (m, 1 H; 6-H), 1.45-1.35 (m, 3 H; 6-H' und 7-H<sub>2</sub>), 1.38, 1.35 (je s, 3 H; 11/12-H<sub>3</sub>), 1.13 (d, 6.8 Hz, 3 H, 14-H<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 177.35 (s, C-4), 152.34 (s, C-1), 138.44 (d, C-9), 136.93 (s, *i*C<sub>Ar</sub>), 129.13, 128.61 (je d, *o/m*C<sub>Ar</sub>), 126.78 (d, *p*C<sub>Ar</sub>), 114.66 (t, C-10), 81.91 (s, C-3), 63.58 (d, C-2), 37.59 (d, C-5), 35.46, 33.68, 32.96, 26.51 (je t, C-6, 7, 8, 13), 28.44, 22.20 (q, C-11/12), 17.44 (q, C-14) ppm

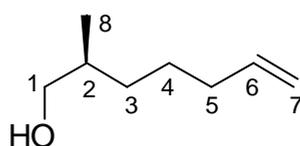
**MS** (PCI, CH<sub>4</sub>):  $m/z$  (%): 358 (12) [M<sup>+</sup>+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 330 (100) [M<sup>+</sup>+H], 314 (6) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 286 (14), 261 (1), 234 (3)

**HRMS** (EI): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>: 329.1991; gefunden: 329.199

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2976 (m), 2935 (m), 1774 (vs), 1698 (vs), 1457 (m), 1353 (s), 1277 (s), 1242 (s), 1099 (m), 991 (m), 915 (w), 734 (m), 700 (m) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (CH<sub>3</sub>OH):  $I_{\max}$  = 255 nm (sh), log  $\epsilon$  = 2.7

**(S)-2-Methyl-hept-6-en-1-ol (65):**



Eine Lösung von Amid **146** (827 mg, 2.51 mmol) in Et<sub>2</sub>O (12 ml) wird bei 0 °C portionsweise mit einer Suspension von LAH (zus. ca. 250 mg, 6.58 mmol; 3.5 eq) in wenig Et<sub>2</sub>O versetzt, bis sich dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisen läßt. Man gibt unter kräftigem Rühren vorsichtig Wasser (0.8 ml) in einzelnen Tropfen dazu. Nachdem die Mischung rein weiß erscheint, wird über Celite filtriert und der Rückstand mit Et<sub>2</sub>O (150 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wird vorsichtig am Rotationsverdampfer abdestilliert. Flashchromatographische Reinigung (E/P=1:3) liefert SuperQuat **144** (459 mg, 89%) als farblose Kristalle und Alkohol **65** (282 mg, 88%) als farblose Flüssigkeit.

**Allgemeine Daten:** C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O; FG: 128.21;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.5$  ( $c = 1.03$ , CDCl<sub>3</sub>); DC:  $R_f = 0.30$  (E/P=1:4), UV(-), Vanillin: blauschwarz

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.89-5.79 (m, 1 H; 6-H), 5.06-4.95 (m, 2 H; 7-H<sub>2</sub>), 3.55-3.42 (m, 2 H; 1-H<sub>2</sub>), 2.34 (s, 1 H; OH), 2.12-2.03 (m, 2 H; 5-H<sub>2</sub>), 1.70-1.33 (m, 5 H; 2-H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>), 0.94 (d, 6.8 Hz, 3 H; 8-H<sub>3</sub>) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 138.89 (d, C-6), 114.35 (t, C-7), 68.24 (t, C-1), 35.62 (d, C-2), 33.99 (t, C-5), 32.58 (t, C-3), 26.26 (t, C-4), 16.50 (q, C-8) ppm

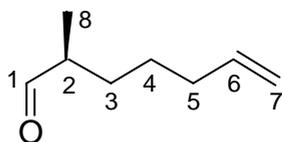
**MS** (EI):  $m/z$  (%): 130 (1) [ $\text{M}^+$ ], 128 (5), 110 (9), 97 (12), 95 (44), 81 (44), 71 (28), 69 (34), 68 (46), 67 (35), 56 (33), 55 (100), 54 (51), 43 (20)

**HRMS** (EI): berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}$ : 128.1201; gefunden: 128.108

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3347 (br s), 2929 (s), 2874 (m), 1642 (m), 1462 (m), 1379 (w), 1035 (m), 910 (m)  $\text{cm}^{-1}$

**UV/Vis** ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ): n. n.

**(S)-2-Methyl-hept-6-enal (52):**



Variante 1:

Man gibt frisch aktiviertes Molsieb 4 Å (500 mg) zu einer Lösung von Alkohol **65** (275 mg, 2.15 mmol) und NMO (377 mg, 3.22 mmol; 1.5 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) und läßt 10 min rühren. TPAP (38 mg, 0.107 mmol; 0.05 eq) wird hinzugegeben, und nach 10 min wird die Mischung über eine kurze Kieselgel-Säule flashfiltriert ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Vorsichtiges Abdestillieren des Lösungsmittels unter Normaldruck liefert Aldehyd **52** (239 mg, 89%) als farblose Flüssigkeit.

Variante 2:

Zu einer Lösung von Alkohol **65** (427 mg, 3.33 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 ml) gibt man Dess-Martin-Periodinan (1.836 g, 4.33 mmol; 1.3 eq) und läßt 25 min rühren. Die gesamte

Mischung wird flashchromatographisch gereinigt (E/P=1:10), und man erhält Aldehyd **52** (239 mg, 89%) als farblose Flüssigkeit.

**Allgemeine Daten:** C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O; FG: 126.20;  $[\alpha]_D^{20} = +25.7$  ( $c=1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); DC:  $R_f = 0.55$  (E/P=1:4), UV(-), Vanillin: blauschwarz

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.62 (d, 1.9 Hz, 1 H; 1-H), 5.84-5.74 (m, 1 H; 6-H), 5.04-4.95 (m, 2 H; 7-H<sub>2</sub>), 2.38-2.32 (m, 1 H; 2-H), 2.10-2.05 (m, 2 H; 5-H<sub>2</sub>), 1.77-1.33 (m, 4 H; 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>), 1.10 (d, 7.2 Hz, 3 H; 8-H<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 204.98 (d, C-1), 138.13 (d, C-6), 114.79 (t, C-7), 46.09 (d, C-2), 33.57 (t, C-5), 29.80 (t, C-3), 26.07 (t, C-4), 13.33 (C-8) ppm

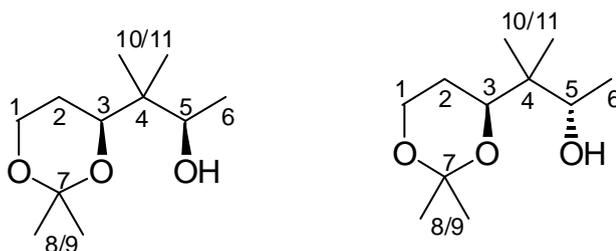
**MS** (EI):  $m/z$  (%): 126 (4) [M<sup>+</sup>], 125 (18) [M<sup>+</sup>-H], 111 (24), 97 (39) [M<sup>+</sup>-CHO], 95 (18), 82 (21), 74 (42), 71 (26), 69 (100), 67 (20), 55 (90), 43 (31), 41 (50)

**HRMS** (EI): berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O: 126.104; gefunden: 126.100

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2977 (m), 2935 (s), 2861 (m), 2711 (m), 1728 (s), 1642 (m), 1461 (m), 998 (w), 913 (s) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (CH<sub>3</sub>OH):  $I_{\max} = 223$  nm,  $\log \epsilon = 3.3$ ;  $I_{\max} = 275$  nm,  $\log \epsilon = 2.5$

**(2S)-3-((4S)-2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-3-methyl-butan-2-ol und (2R)-3-((4S)-2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-3-methyl-butan-2-ol (147a und 147b):**



Zu einer Lösung von Aldehyd **70** (344 mg, 1.85 mmol) in Et<sub>2</sub>O (10 ml) bei -20 °C tropft man langsam MeMgBr-Lsg. (0.74 ml, 3 M in Et<sub>2</sub>O, 2.22 mmol; 1.2 eq) und lässt 1 h rühren. Man versetzt mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (20 ml) und lässt auf RT erwärmen. Die Mischung wird mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Flashchromatographie (E/P=2:5) liefert je eine Fraktion der diastereomerenreinen Alkohole **147a** und **147b** (50 mg des zuerst eluierten und 58 mg des später eluierten) sowie eine Fraktion des Gemisches (210 mg; zusammen 318 mg, 85%) als farblose Flüssigkeiten. Eine GC-Analyse des Rohproduktes zeigt unter Annahme gleichen Verbrennungsverhaltens im FID ein Produktverhältnis von 30:70 zugunsten des später eluierten Produktes.

#### Fraktion 1:

**Allgemeine Daten:** C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>; FG: 202.29; DC:  $R_f = 0.46$  (P/E=1:1), UV(-), Vanillin: orange, dann dunkelgrau; GC:  $t_R = 7.55$  min (17 m Cyclodex B, 1 min 70 °C? 7 °C/min? 160 °C)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.97$  (ddd, 11.8 Hz, 11.8 Hz, 2.8 Hz, 1 H; 1-H), 3.92-3.86 (m, 2 H; 1-H', 3-H), 3.78-3.70 (m, 2 H; 5-H, OH), 1.85 (dddd, 13.1 Hz, 12.1 Hz, 11.8 Hz, 5.5 Hz, 1 H; 2-H), 1.47 (s, 3 H; 8-H<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3 H; 9-H<sub>3</sub>), 1.38-1.33 (m, 1 H; 2-H'), 1.11 (d, 6.2 Hz, 3 H; 6-H<sub>3</sub>), 0.88 (s, 6 H; 10-H<sub>3</sub>, 11-H<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 98.57$  (s, C-7), 76.70 (d, C-3), 72.98 (d, C-5), 60.19 (t, C-1), 39.51 (s, C-4), 29.81 (q, C-8), 25.12 (t, C-2), 21.04, 19.82, 18.82, 17.60 (q, C-6, C-9, C-10, C-11) ppm

**MS** (ED):  $m/z$  (%): 188 (2), 187 (17) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 143 (1), 127 (27), 115 (75) [C1-C3<sup>+</sup>], 103 (8), 89 (16), 83 (58), 70 (30), 59 (100) [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=OH<sup>+</sup>], 57 (33)

**MS** (CI, Isobutan):  $m/z$  (%): 203 (100) [M<sup>+</sup>+H]

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3493 (br m), 2971 (vs), 2940 (m), 2878 (m), 1472 (w), 1381 (s), 1273 (m), 1224 (m), 1199 (s), 1161 (m), 1101 (vs), 966 (m), 853 (m)  $\text{cm}^{-1}$

**UV/Vis (CH<sub>3</sub>CN):**  $I_{\text{max}}$  = 234 nm,  $\log \epsilon$  = 3.7

### Fraktion 2:

**Allgemeine Daten:** C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>; FG: 202.29; DC:  $R_f$  = 0.40 (P/E=1:1), UV(-), Vanillin: blau, dann schwarz; GC:  $t_R$  = 8.63 min (17 m Cyclodex B, 1 min 70 °C? 7 °C/min? 160 °C)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 3.97 (ddd, 11.8 Hz, 11.8 Hz, 2.9 Hz, 1 H; 1-H), 3.87 (ddd, 11.8 Hz, 5.4 Hz, 1.9 Hz, 1H; 1-H'), 3.83 (dd, 11.6 Hz, 2.4 Hz, 1 H; 3-H), 3.78-3.70 (m, 2 H; 5-H, OH), 1.76 (dddd, ~13 Hz, ~12 Hz, 12.0 Hz, 5.5 Hz, 1 H; 2-H), 1.49 (s, 3 H; 8-H<sub>3</sub>), 1.42-1.38 (m, 1 H; 2-H'), 1.38 (s, 3 H; 9-H<sub>3</sub>), 1.09 (d, 6.4 Hz, 3 H; 6-H<sub>3</sub>), 0.91 (s, 3 H; 10-H<sub>3</sub>), 0.71 (s, 3 H; 11-H<sub>3</sub>) ppm

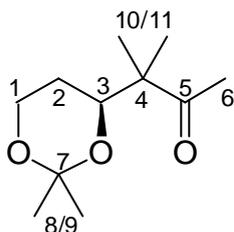
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 98.34 (s, C-7), 78.06 (d, C-3), 75.39 (d, C-5), 60.10 (t, C-1), 40.09 (s, C-4), 29.72 (q, C-8), 25.31 (t, C-2), 20.74, 20.60, 19.23, 17.49 (q, C-6, C-9, C-10, C-11) ppm

**MS (EI):**  $m/z$  (%): 188 (2), 187 (22) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 127 (27), 115 (95) [C1-C3<sup>+</sup>], 103 (10), 89 (15), 83 (67), 73 (31), 70 (33), 59 (100) [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=OH<sup>+</sup>], 57 (37)

**MS (CI, Isobutan):**  $m/z$  (%): 203 (100) [M<sup>+</sup>+H]

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3444 (br s), 2971 (vs), 2940 (s), 2878 (s), 1471 (m), 1380 (s), 1273 (m), 1223 (m), 1198 (vs), 1160 (s), 1110 (vs), 972 (m), 856 (m)  $\text{cm}^{-1}$

**UV/Vis (CH<sub>3</sub>CN):**  $I_{\text{max}}$  = 220 nm,  $\log \epsilon$  = 3.6

**3-((4S)-2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-3-methyl-butan-2-on (140):**

Zu einer Lösung der diastereomeren Alkohole **147a** und **147b** (210 mg, 1.04 mmol) und NMO (207 mg, 1.77 mmol; 1.7 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) gibt man aktiviertes Molsieb 4 Å und läßt 15 min rühren. Man versetzt mit TPAP (26 mg, 73  $\mu\text{mol}$ ; 0.07 eq) und läßt noch 2 h 15 min rühren. Die Mischung wird im Vakuum konzentriert und mit Kieselgel zur Trockene gebracht. Man gibt den Festkörper an den Start einer Flashchromatographie-Säule (E/P=1:5). Chromatographie, Einengen der konzentrierten Lösung im Stickstoffstrom und kurze Trocknung im HV liefern Methylketon **140** (198 mg, 95%) als feine farblose Nadeln.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ ; FG: 200.27; Schmp: 50 °C (Decan), 58-58.5 °C (Cyclohexan);  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = 6.4$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); DC:  $R_f = 0.54$  (P/E=1:1), UV(0+), Vanillin: orange, dann braunschwarz

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.04$  (dd, 11.8 Hz, 2.5 Hz, 1 H; 3-H), 3.96 (ddd, 11.8 Hz, 11.8 Hz, 2.7 Hz, 1H;1-H), 3.86 (ddd, 11.7 Hz, 5.4 Hz, 1.8 Hz, 1 H; 1-H'), 2.16 (s, 3 H; 6-H<sub>3</sub>), 1.63 (dddd, 12.2 Hz, ~12 Hz, ~12 Hz, 5.4 Hz, 1 H; 2-H), 1.43 (s, 3 H; 8-H<sub>3</sub>), 1.34 (dddd, ~12 Hz, 2.7 Hz, 2.5 Hz, 1.8 Hz, 1 H; 2-H'), 1.33 (s, 3 H; 9-H<sub>3</sub>), 1.12 (s, 3 H; 10-H<sub>3</sub>), 1.07 (s, 3 H; 11-H<sub>3</sub>) ppm

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 213.08$  (s, C-5), 98.33 (s, C-7), 73.73 (d, C-3), 59.90 (t, C-1), 50.78 (s, C-4), 29.66 (q, C-8), 26.76 (q, C-6), 25.22 (t, C-2), 21.00 (q, C-10), 18.91 (q, C-9 und C-11) ppm

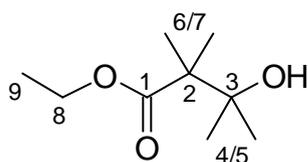
**MS (EI):**  $m/z$  (%): 200 (2) [ $\text{M}^+$ ], 185 (100) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 157 (<1) [ $\text{M}^+ - \text{C}_5/\text{C}_6$ ], 143 (90) [ $\text{M}^+ - (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{O}$ ], 125 (92), 115 (84) [ $\text{C}_1 - \text{C}_3^+$ ], 109 (20), 99 (30), 83 (80), 73 (25)

**MS (CI, Isobutan):**  $m/z$  (%): 201 (4) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 185 (15) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 171 (3), 143 (100) [ $\text{M}^+ - (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{O}$ ], 125 (19), 115 (69) [ $\text{C}_1 - \text{C}_3^+$ ], 83 (24)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3003 (m), 2979 (s), 2963 (m), 2877 (m), 1702 (vs), 1473 (m), 1381 (s), 1273 (m), 1239 (s), 1218 (m), 1103 (vs), 1089 (vs), 967 (s), 854 (m), 764 (w), 630 (w)  $\text{cm}^{-1}$

**UV/Vis** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $I_{\text{max}} = 279 \text{ nm}$

**3-Hydroxy-2,2,3-trimethyl-buttersäure-ethylester (153):**



Zinkstaub (8.500 g, 65.4 mmol; 1.1 eq) wird mit wenig Iod im Vakuum unter Rühren ausgeheizt und nach dem Abkühlen mit THF (32 ml) überschichtet. Man versetzt mit **a**-Bromisobuttersäure-ethylester (**152**; 2 ml) und erhitzt kurz unter Rückfluß. Nach Zugabe von Trimethylborat (32 ml) wird wieder unter Rückfluß erhitzt. In die siedende Mischung gibt man gleichzeitig den restlichen Bromester (zus. 19.1 ml, 130 mmol; 1.1 eq) und Aceton (8.7 ml, 118 mmol) und läßt 4 h sieden. Man gibt unter Eiskühlung konz.  $\text{NH}_3$ -Lsg. (32 ml) und Glycerin (33 ml) hinzu und filtriert über Sand. Der Rückstand wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  und Wasser gewaschen. Man trennt die Phasen des Filtrates, extrahiert die wäßrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  und vereinigt die organischen Phasen. Diese werden mit Wasser neutral gewaschen (4×), mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. behandelt und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Fraktionierte Destillation liefert **b**-Hydroxyester **153** (15.596 g, 76%) als farblose Flüssigkeit.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3$ ; FG: 174.24; Sdp. 80 °C (17 mbar)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.18 (q, 7.2 Hz, 2 H; 8- $\text{H}_2$ ), 3.76 (s, 1 H; OH), 1.29 (t, 7.2 Hz, 3 H; 9- $\text{H}_3$ ), 1.23, 1.19 (je s, 6 H; 4/5- $\text{H}_3$ , 6/7- $\text{H}_3$ ) ppm

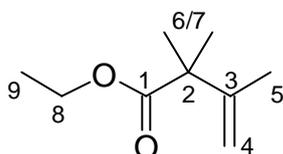
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 178.48 (s, C-1), 73.43 (s, C-3), 60.77 (t, C-8), 49.48 (s, C-2), 25.06 (q, C-4/5), 21.24 (q, C-6/7), 14.10 (q, C-9) ppm

**MS (EI):**  $m/z$  (%): 185 (3), 174 (<1) [ $M^+$ ], 159 (16) [ $M^+ - CH_3$ ], 141 (3), 129 (15) [ $M^+ - OEt$ ], 116 (100) [ $M^+ - C_3/4/5$ ], 113 (27), 101 (13) [ $M^+ - COOEt$ ], 88 (93), 70 (52), 59 (67)

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3505 (br s), 2983 (vs), 1721 (vs), 1699 (vs), 1468 (s), 1376 (s), 1276 (vs), 1114 (br s), 1025 (m), 954 (m), 863 (w)  $cm^{-1}$

**UV/Vis (Hexan):** n. n.

**2,2,3-Trimethyl-but-3-ensäure-ethylester (154):**



Eine Lösung von **b**-Hydroxyester **153** (15.476 g, 88.82 mmol) in Cyclohexan (75 ml) wird mit Sicapent<sup>®</sup> (22 g,  $P_2O_5$  ~75% auf Träger, 116 mmol; 1.31 eq) versetzt. Die Mischung wird erhitzt, und das Cyclohexan wird bei Normaldruck abdestilliert. Fraktionierte Destillation des Rückstandes liefert Olefin **154** (10.796 g, 78%) als farblose ölige Flüssigkeit.

**Allgemeine Daten:**  $C_9H_{16}O_2$ ; FG: 156.22; Sdp. 48 °C (15 mbar); DC:  $R_f = 0.72$  (E/P=1:1), UV(-),  $KMnO_4(+)$

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 4.88 (s, 1 H; 4- $H_E$ ), 4.86 (m, 1 H; 4- $H_Z$ ), 4.13 (q, 7.1 Hz, 2 H; 8- $H_2$ ), 1.47 (m, 3 H; 5- $H_3$ ), 1.32 (s, 6 H; 6- $H_3/7$ - $H_3$ ), 1.24 (t, 7.1 Hz, 3 H; 9- $H_3$ ) ppm

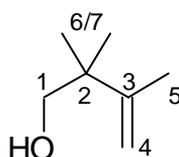
**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 176.09 (s, C-1), 147.50 (s, C-3), 109.95 (t, C-4), 60.18 (t, C-8), 47.29 (s, C-2), 24.19 (q, C-6, C-7), 19.57 (q, C-5), 13.74 (q, C-9) ppm

**MS (EI):**  $m/z$  (%): 156 (4) [ $M^+$ ], 149 (8), 141 (53) [ $M^+ - CH_3$ ], 133 (7), 123 (23), 113 (19), 97 (10), 88 (7), 83 (100) [ $C_2 - C_7^+$ ], 71 (24), 55 (61) [Isobuten<sup>+</sup>]

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3095 (w), 2980 (vs), 1734 (vs), 1645 (s), 1457 (s), 1381 (s), 1279 (s), 1252 (vs), 1173 (s), 1135 (vs), 1030 (s), 896 (s)  $\text{cm}^{-1}$

**UV/Vis (Hexan):** n. n.

**2,2,3-Trimethyl-but-3-en-1-ol (155):**



Zu einer Suspension von LAH (1.751 g, 46 mmol; 1.3 eq) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 ml) gibt man eine Lösung von Ester **154** (11.1 g, 71 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  und erhitzt 20 h unter Rückfluß. Nach GC-Kontrolle wird die Mischung mit weiterem LAH (ca. 2 g) versetzt und noch 4 h erhitzt. Man kühlt auf 0 °C und verdünnt mit  $\text{Et}_2\text{O}$ . Die Hydrolyse erfolgt durch tropfenweise Zugabe von Wasser (10 ml). Man filtriert von den reinweißen Niederschlägen über Celite ab und spült mit  $\text{Et}_2\text{O}$ . Fraktionierte Destillation liefert Alkohol **155** (6.274g, 77%) als farblose Flüssigkeit.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$ ; FG: 114.19; Sdp. 73 °C (46 mbar); DC:  $R_f = 0.56$  (+O-/PE=1:1), UV(-), Vanillin: blauschwarz; GC:  $t_R = 4.2$  min (**154**), 7.0 min (**155**), Lipodex<sup>®</sup> E (1 min 60 °C, 3 °C/min, 16 min 160 °C)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.91 (m, 1 H; 4-H), 4.82 (m, 1 H; 4-H'), 3.40 (s, 2 H; 1-H<sub>2</sub>), 1.86 (br s, 1 H; OH), 1.75 (m, 3 H; 5-H<sub>3</sub>), 1.06 (s, 6 H; 6-H<sub>3</sub>, 7-H<sub>3</sub>) ppm

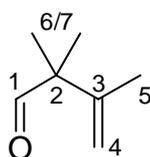
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 149.50 (s, C-3), 111.56 (t, C-4), 69.55 (t, C-1), 41.17 (s, C-2), 23.64 (q, C-6, C-7), 19.40 (q, C-5) ppm

**MS (EI):**  $m/z$  (%): 114 (1) [ $\text{M}^+$ ], 105 (<1), 96 (2), 83 (93) [ $\text{C}_2\text{-C}_4^+$ ], 81 (10), 69 (17), 67 (17), 59 (17), 55 (100) [Isobuten<sup>+</sup>]

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3370 (br s), 2968 (vs), 2877 (s), 1637 (m), 1456 (m), 1376 (m), 1155 (w), 1050 (vs), 893 (s)  $\text{cm}^{-1}$

**UV/Vis (Hexan):** n. n.

### 2,2,3-Trimethyl-but-3-enal (**151**):



#### Variante 1:

Eine Lösung von Alkohol **155** (1.0 g, 8.76 mmol) und NMO (1.744 g, 14.89 mmol; 1.7 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird mit MS  $4\text{\AA}$  versetzt und 10 min gerührt, bevor TPAP (154 mg, 0.438 mmol; 0.05 eq) hinzugegeben wird. Nach 17 und 41 h wird noch jeweils NMO addiert (je 1 eq), bis nach 45 h die gelösten Stoffe mit Kieselgel zur Trockene gebracht und flashfiltriert werden (E/P=1:4). Man erhält Aldehyd **151** (872 mg, 89%) als blaßrosa Flüssigkeit.

#### Variante 2:

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (5.7 ml, 66 mmol; 1.2 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (125 ml) bei  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  gibt man eine Lösung von DMSO (9.4 ml, 132 mmol; 2.4 eq) langsam hinzu. Man läßt 10 min rühren und tropft dann eine Lösung von Alkohol **155** (6.274 g, 54.9 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) hinzu. Nach 2 h gibt man Triethylamin (38.3 ml, 275 mmol; 5.0 eq) in einer Portion dazu und läßt auf RT erwärmen. Man gibt Wasser (225 ml) dazu und trennt die Phasen. Die wäßrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt (3×). Die vereinigten organischen Phasen werden mit 0.5 M HCl (3×), Wasser (2×) und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Die Lösung wird durch eine kurze Säule von neutralem Aluminiumoxid filtriert. Fraktionierte Destillation liefert Aldehyd **151** (4.334 g, 70%) als farblose Flüssigkeit.

**Allgemeine Daten:** C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O; FG: 112.17; Sdp. 65 °C (150 mbar); DC:  $R_f = 0.70$  (E/P=1:2), UV(-), Vanillin: rötlich grau, KMnO<sub>4</sub>(+)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.34$  (s, 1 H; 1-H), 5.03 (m, 1 H; 4-H), 4.87 (m, 1 H; 4-H'), 1.70 (dd, 1.4 Hz, 0.8 Hz, 3 H; 5-H<sub>3</sub>), 1.20 (s, 6 H; 6-H<sub>3</sub>, 7-H<sub>3</sub>) ppm

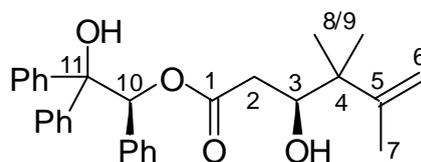
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 202.90$  (d, C-1), 145.05 (s, C-3), 113.37 (t, C-4), 51.75 (s, C-2), 20.56 (q, C-5, C-6), 19.89 (q, C-5) ppm

**MS** (EI):  $m/z$  (%): 141 (18) [M<sup>+</sup>+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 129 (5), 122 (6), 113 (10) [M<sup>+</sup>+H], 97 (17), 83 (98) [M<sup>+</sup>-CHO], 75 (11), 69 (12), 67 (17), 55 (100) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>]

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3095$  (w), 2978 (s), 2879 (m), 2802 (w), 2699 (w), 1728 (vs), 1645 (m), 1540 (m), 1456 (m), 1251 (s), 1137 (vs), 1029 (m) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (Hexan): n. n.

**(3S)-3-Hydroxy-4,4,5-trimethyl-hex-5-ensäure-(1S)-2-hydroxy-1,2,2-triphenyl-ethylester (149a):**



Zu einer Lösung von Diisopropylamin (1.83 ml, 12.93 mmol; 2.0 eq) in THF (15 ml) gibt man bei -78 °C *n*BuLi (5.17 ml, 2.5 M in Hexan, 12.93 mmol; 2.0 eq), tauscht das Kältebad gegen ein Eisbad und läßt 30 min bei 0 °C rühren.

Man überschichtet (*S*)-(-)-HYTRA (**156**) (2.148 g, 6.463 mmol) mit THF (40 ml), kühlt auf -78 °C und tropft über eine Doppelnadel langsam die präparierte LDA-Lösung hinzu. Man läßt zur Vervollständigung der Deprotonierung 1 h bei 0 °C rühren, kühlt dann wieder auf

-78 °C und gibt tropfenweise eine Lösung von Aldehyd **151** (870 mg, 7.76 mmol; 1.2 eq) in THF (8 ml) hinzu. Nach 30 min wird durch Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (50 ml) gequenchet. Die Mischung wird mit MTBE extrahiert (4×), und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Zweifache Flashchromatographie (MTBE/P=3:1? 2:1? MTBE) liefert **b**-Hydroxyester **149a** (2.896 g, quant.) als farbloses Pulver.

Der Diastereomerenüberschuß beträgt 86% *de* (NMR) zugunsten der gewünschten Verbindung.

**Allgemeine Daten:** C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>; FG: 444.56; Schmp. 111-112 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -165.9 (*c*=1.0, CHCl<sub>3</sub>); DC: *R*<sub>f</sub> = 0.23 (E/P=1:2), UV(+), Vanillin: braunschwarz

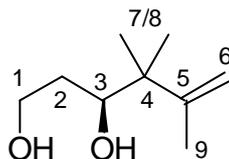
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *d* = 7.58-7.54 (m, 2 H; *p*H<sub>Ar</sub>), 7.39-7.04 (m, 13 H; H<sub>Ar</sub>), 6.72 (s, 1 H; 10-H), 4.81 (m, 1 H; 6-H), 4.75 (m, 1 H, 6-H'), 3.76 (dt, 9.5 Hz, ~3.0 Hz, 1 H; 3-H), 2.84 (s, 1 H; 11-OH), 2.29 (dd, 15.6 Hz, 2.8 Hz, 1 H; 2-H), 2.23 (dd, 15.6 Hz, 3.3 Hz, 1 H; 2-H'), 2.17 (d, 3.3 Hz, 1 H; 3-OH), 1.62 (br s, 3 H; 7-H<sub>3</sub>), 1.00, 0.93 (s, 3 H; 8-H<sub>3</sub>, 9-H<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *d* = 172.22 (s, C-1), 150.05 (s, C-5), 144.64, 142.54, 135.47 (s, *i*C<sub>Ar</sub>), 128.38, 128.28, 127.82, 127.52, 126.27, 126.21 (d, *o/m*C<sub>Ar</sub>), 127.99, 127.34, 127.10 (d, *p*C<sub>Ar</sub>), 111.82 (t, C-6), 80.31 (s, C-11), 78.97 (d, C-10), 72.29 (d, C-3), 42.99 (s, C-4), 37.13 (t, C-2), 23.01, 21.07, 19.62 (q, C-7, C-8, C-9) ppm

**MS** (EI): *m/z* (%): 444 (<1) [M<sup>+</sup>], 427 (4) [M<sup>+</sup>-H], 273 (26) [C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub><sup>+</sup>], 183 (100) [Ph<sub>2</sub>C=OH<sup>+</sup>], 167 (14), 105 (98), 83 (34), 77 (41) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>]

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3525 (s br), 3089 (w), 3061 (w), 3032 (w), 2971 (m), 2925 (m), 1718 (vs), 1636 (m), 1495 (s), 1448 (s), 1378 (m), 1258 (s), 1157 (vs), 1079 (s), 894 (m), 752 (m), 733 (s), 697 (vs) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (MeOH): *I*<sub>max</sub> = 221 nm (sh), log *e* = 2.7

**(S)-4,4,5-Trimethyl-hex-5-en-1,3-diol (148):**

Zu einer Lösung von Ester **149a** (2.387 g, 5.37 mmol) in Et<sub>2</sub>O (40 ml) gibt man LAH (1.222 g, 32.2 mmol; 8.0 eq) in einer Portion. Die Reaktionsmischung erhitzt sich nach einigen Minuten zum leichten Sieden und kühlt dann wieder ab. Man läßt 2 h rühren und quencht bei 0 °C durch tropfenweise Zugabe von Wasser (4.5 ml). Man saugt über Kieselgur vom rein weißen Festkörper ab und wäscht mit Et<sub>2</sub>O. Flashchromatographie (Et<sub>2</sub>O) liefert Diol **148** (758 mg, 80%) als farbloses zähes Öl, das unterhalb RT zu großen orthogonalen Kristallen erstarrt.

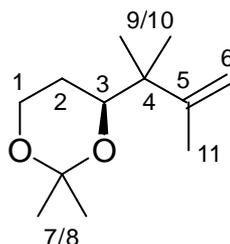
**Allgemeine Daten:** C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>; FG: 158.24; Schmp. 26-27 °C; DC:  $R_f = 0.30$  (Et<sub>2</sub>O), UV(-),  
Vanillin: mitternachtsblau

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.94 (m, 12 H; 6-H), 4.86 (m, 1 H, 6-H'), 3.88-3.80 (m, 2 H; 1-H), 3.74 (dt, 9.5 Hz, 2.7 Hz, 1 H; 3-H), 2.72, 2.22 (m, 1 H; 1-OH, 3-OH), 1.76 (s, 3 H; 9-H<sub>3</sub>), 1.70-1.57 (m, 2 H; 2-H<sub>2</sub>), 1.07, 1.02 (s, 3 H; 7-H<sub>3</sub>, 8-H<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 150.42 (s, C-5), 112.39 (t, C-6), 75.85 (d, C-3), 62.61 (t, C-1), 43.61 (s, C-4), 32.44 (t, C-2), 22.55, 21.30, 19.67 (q, C-7, C-8, C-9) ppm

**MS** (EI):  $m/z$  (%): 159 (70) [M<sup>+</sup>+H], 141 (6) [M<sup>+</sup>-OH], 123 (31), 113 (6) [C3-C6<sup>+</sup>], 97 (17), 85 (82), 84 (100) [M<sup>+</sup>-C1-C3], 75 (58) [C1-C3<sup>+</sup>], 69 (97), 55 (69)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3370 (vs br), 3092 (m), 2971 (vs), 2884 (s), 1637 (m), 1457 (s), 1378 (s), 1198 (w), 1142 (w), 1055 (vs), 965 (m), 894 (s), 856 (w) cm<sup>-1</sup>

**(S)-2,2-Dimethyl-4-(1,1,2-trimethyl-allyl)-[1,3]dioxan (158):**

Zu einer Lösung von Diol **148** (744 mg, 4.70 mmol) in dest. Aceton (32 ml) gibt man  $\text{CuSO}_4$  (1.125 g, 7.05 mmol; 1.5 eq) und  $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (18 mg, 95  $\mu\text{mol}$ ; 0.02 eq) und läßt 2 h rühren. Die Mischung wird direkt in ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. abgesaugt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert (4 $\times$ ). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Flashchromatographie (E/P=1:30) und vorsichtiges Abdestillieren des Lösungsmittels (800 mbar/40 °C) liefern das Acetonid **158** (763 mg, 82%) als farblose Flüssigkeit.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ ; FG: 198.30;  $R_f = 0.79$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), UV(-), Vanillin: blauschwarz

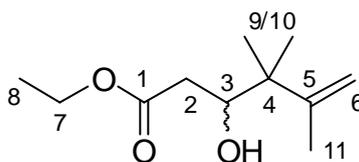
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.80 (m, 1 H; 6-H), 4.77-4.7 (m, 1 H; 6-H'), 3.91 (ddd, 11.7 Hz, ~11.7 Hz, 2.9 Hz, 1 H; 1-H), 3.83 (ddd, 11.6 Hz, 5.5 Hz, 2.0 Hz, 1 H; 1-H'), 3.75 (dd, 11.7 Hz, 2.5 Hz, 1 H; 3-H), 1.75 (m, 3 H, 11-H<sub>3</sub>), 1.59 (dddd, ~12.6 Hz, 11.7 Hz, ~11.7 Hz, 5.5 Hz, 1 H; 2-H), 1.42 (s, 3 H; 7-H<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3 H; 8-H<sub>3</sub>), 1.25 (dddd, 13.1 Hz, ~2.4 Hz, ~2.4 Hz, ~2.4 Hz, 1 H; 2-H'), 1.05 (s, 3 H; 9-H<sub>3</sub>), 1.02 (s, 3 H; 10-H<sub>3</sub>) ppm

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 150.56 (s, C-5); 110.83 (t, C-6), 98.29 (s, C-12), 73.78 (s, C-3), 60.31 (t, C-1), 42.11 (s, C-4), 29.87 (q, C-7), 25.75 (t, C-2), 23.57, 21.58, 20.38, 19.08 (q, C-8, C-9, C-10, C-11) ppm

Das flüchtige Acetonid **158** (763 mg; 3.85 mmol) wird sofort weiterverarbeitet, indem man es in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) löst und durch die -78 °C kalte Lösung einen Strom von Ozon in Sauerstoff bis zur beständigen Blaufärbung leitet. Das überschüssige Ozon wird mit Stickstoff bis zur Entfärbung der Lösung gestrippt. Man gibt  $\text{PPh}_3$  (3.027 g, 11.54 mmol; 3.0 eq) hinzu und läßt auftauen. Nach 3 h wird die Mischung mit Kieselgel zur Trockene gebracht und an

den Start einer Flashchromatographie-Säule (E/P=2:9) gegeben. Man erhält Methylketon **140** (611 mg, 79%) mit dem spezifischen Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = 6.6$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), dessen spektroskopische Daten im übrigen denen des auf andere Weise hergestellten Methylketones entsprechen.

### 3-Hydroxy-4,4,5-trimethyl-hex-5-ensäure-ethylester (rac-164):



Man tropft bei 0 °C langsam *n*BuLi (0.32 ml, 2.5 M in Hexan, 0.80 mmol; 0.95 eq) zu einer Lösung von Diisopropylamin (113  $\mu$ l, 0.80 mmol; 0.95 eq) in THF (2 ml) und läßt 10 min rühren. Bei -78 °C wird eine Lösung von Ethylacetat (82  $\mu$ l, 0.84 mmol) in THF (1 ml) langsam hinzugegeben. Man läßt 30 min deprotonieren und gibt anschließend eine Lösung von Butenal **151** (94 mg, 0.84 mmol; 1.0 eq) in THF (2 ml) hinzu. Nach 1 h wird mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (5 ml) gequenchet. Man extrahiert mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 $\times$ ), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. (1 $\times$ ) und trocknet über  $\text{MgSO}_4$ . Flashchromatographische Reinigung (E/P=1:6) liefert **b**-Hydroxyester rac-**164** (112 mg, 70%) als farbloses Öl.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ ; FG: 200.27; DC:  $R_f = 0.66$  (P/E=1:1), UV(-), Vanillin:

schwarzblau

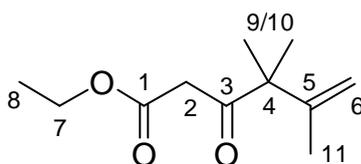
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.89-4.88 (m, 1 H; 6-H), 4.84 (m, 1 H; 6-H'), 4.17 (q, 7.2 Hz, 2 H; 7-H<sub>2</sub>), 4.04 (br d, 10.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.65 (br s, 1 H, OH), 2.43 (d, 16.1 Hz, 2.3 Hz, 1 H; 2-H), 2.32 (dd, 16.1 Hz, 10.1 Hz, 1 H; 2-H'), 1.77 (s, 3 H; 11-H<sub>3</sub>), 1.27 (t, 7.2 Hz, 3 H; 8-H<sub>3</sub>), 1.10 (s, 3 H; 9-H<sub>3</sub>), 1.04 (s, 3 H; 10-H<sub>3</sub>) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.50 (s, C-1), 150.18 (s, C-5), 111.76 (t, C-6), 72.16 (d, C-3), 60.59 (t, C-7), 42.90 (s, C-4), 36.69 (t, C-2), 22.92 (q, C-9), 21.35 (q, C-10), 19.76 (q, C-11), 14.08 (q, C-8) ppm

**MS** (EI):  $m/z$  (%): 199 (3) [ $\text{M}^+ - \text{H}$ ], 182 (22) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 167 (9), 155 (6) [C1-C6 $^+$ ], 149 (19), 141 (8), 117 (85) [C1-C3 $^+$ ], 89 (32), 84 (96), 69 (100), 55 (48)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3401 (br vs), 2902 (m), 1734 (w), 1639 (m), 1459 (s), 1376 (s), 1265 (s), 1171 (s), 1129 (vs), 1091 (s), 914 (m), 878 (w)  $\text{cm}^{-1}$

#### 4,4,5-Trimethyl-3-oxo-hex-5-ensäure-ethylester (**165**):



Zu einer Lösung des Hydroxyesters rac-**164** (68 mg, 0.339 mmol) und NMO (68 mg, 0.576 mmol; 1.7 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml) gibt man aktiviertes Molsieb 4 Å und läßt 10 min rühren. Man versetzt mit TPAP (8 mg, 23  $\mu\text{mol}$ ; 0.07 eq) und läßt noch 1 h 15 min rühren. Die Mischung wird im Vakuum konzentriert und mit Kieselgel zur Trockene gebracht. Man gibt den Festkörper an den Start einer Flashchromatographie-Säule (E/P=1:7) und erhält den Oxoester **165** (60 mg, 90%) als farbloses Öl.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ ; FG: 198.26; DC:  $R_f$  = 0.55 (E/P=1:3), UV(-), Vanillin:

blaßgrau

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.03-5.02 (m, 1 H; 6-H), 5.00 (s, 1 H; 6-H'), 4.17 (q, 7.1 Hz, 2 H; 7-H<sub>2</sub>), 3.47 (s, 2 H; 2-H<sub>2</sub>), 1.70 (d, 1.3 Hz, 3 H; 11-H<sub>3</sub>), 1.27 (s, 6 H; 9-H<sub>3</sub>, 10-H<sub>3</sub>), 1.26 (t, 7.1 Hz, 3 H; 8-H<sub>3</sub>) ppm

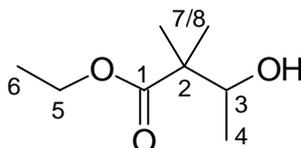
Die NMR-Probe enthält ca. 5% des EnoI-Tautomeren (nach Integration des OH-Signals bei  $\delta = 12.35$  ppm)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 205.75$  (s, C-3), 167.67 (s, C-1), 146.96 (s, C-5), 112.65 (t, C-6), 61.08 (t, C-7), 54.22 (s, C-4), 43.55 (t, C-2), 22.78 (q, C-9 und C-10), 19.94 (q, C-11), 14.01 (q, C-8) ppm

**MS** (EI):  $m/z$  (%): 198 (5) [ $\text{M}^+$ ], 183 (20) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 180 (17) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 153 (4) [ $\text{M}^+ - \text{OEt}$ ], 137 (8), 115 (26), 110 (60), 83 (100) [C4-C6 $^+$ ], 69 (17), 64 (55)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 2981$  (m), 2939 (w), 1748 (vs), 1713 (vs), 1641 (m), 1617 (w), 1465 (w), 1458 (w), 1448 (w), 1383 (w), 1367 (w), 1312 (s), 1257 (s), 1203 (w), 1139 (m), 1032 (m), 901 (w)  $\text{cm}^{-1}$

### 3-Hydroxy-2,2-dimethylbuttersäureethylester (**171**):



Zu einer Lösung von Diisopropylamin (56.5 ml, 400 mmol; 1.08 eq) in THF (380 ml) bei 0 °C tropft man über 1.5 h vorsichtig *n*BuLi (250 ml, 1.6 M in Hexan, 400 mmol; 1.08 eq). Man kühlt auf –78 °C und tropft über 1.5 h Isobuttersäureethylester (**170**; 49.6 ml, 370 mmol) hinzu. Zur Vervollständigung der Deprotonierung läßt man noch 30 min rühren. Acetaldehyd (23 ml, 407 mmol; 1.1 eq) wird in einer Portion dazugegeben, wodurch die Temperatur der Mischung auf –50 °C steigt. Man entfernt das Kühlbad und läßt auf 10 °C erwärmen. Die Mischung wird in ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. gegossen und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert (3×). Die vereinigten organischen Phasen werden gewaschen mit 1 N HCl, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. (pH-Kontrolle der wäßr. Phasen!) und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Fraktionierte Destillation liefert **b**-Hydroxyester **171** (56.561 g, 95%) als farblose Flüssigkeit.

**Allgemeine Daten:** C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>; FG: 160.21; Sdp. 60-61 °C (5 mbar); DC:  $R_f = 0.42$  (E/P=1:8), UV(-), Vanillin: orange, KMnO<sub>4</sub>(+)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.17 (q, 7.1 Hz, 2 H; 5-H<sub>2</sub>), 3.86 (quint, 6.4 Hz, 1 H; 3-H), 2.74 (br d, 6.2 Hz, 1 H; OH), 1.27 (t, 7.1 Hz, 3 H; 6-H<sub>3</sub>), 1.18, 1.17 (je s, 3 H; 7-H<sub>3</sub>, 8-H<sub>3</sub>), 1.14 (d, 6.4 Hz, 3 H; 4-H<sub>3</sub>) ppm

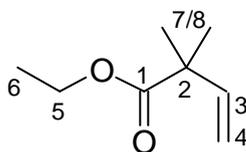
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 177.76 (s, C-1), 72.41 (d, C-3), 60.60 (t, C-5), 46.98 (s, C-2), 22.30 (q, C-4), 19.78, 17.67 (je q, C-7, C-8), 14.10 (q, C-6) ppm

**MS** (PCI, CH<sub>4</sub>):  $m/z$  (%): 189 (3) [M<sup>+</sup>+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 181 (24), 169 (25), 161 (34) [M<sup>+</sup>+H], 143 (100) [M<sup>+</sup>+H-H<sub>2</sub>O], 129 (48), 115 (55) [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>/C<sub>4</sub>], 111 (17), 97 (22), 87 (28) [M<sup>+</sup>-COOEt], 71 (37)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3475 (br s), 2981 (vs), 2941 (s), 1728 (vs), 1472 (s), 1387 (s), 1269 (vs), 1145 (s), 1100 (s), 1026 (m), 910 (m), 861 (w), 774 (w) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (Hexan):  $I_{\max}$  = 206 nm, log  $\epsilon$  = 3.2

### 2,2-Dimethyl-3-butensäure-ethylester (172):



Eine Lösung von **b**-Hydroxyester **171** (18.36 g, 115 mmol) in Cyclohexan (100 ml) wird mit Sicapent<sup>®</sup> (28 g, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ~75% auf Träger, 146 mmol; 1.27 eq) versetzt und 20 min unter Rückfluß erhitzt. Das Cyclohexan wird bei Normaldruck abdestilliert. Fraktionierte Destillation des Rückstandes liefert Olefin **172** (12.007 g, 73%) als farblose ölige Flüssigkeit.

**Allgemeine Daten:** C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>; FG: 142.20; Sdp. 48-50 °C (40 mbar)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.03 (dd, 17.5 Hz, 10.6 Hz, 1 H; 3-H), 5.09 (dd, 17.5 Hz, 0.9 Hz, 1 H; 4- $\text{H}_Z$ ), 5.05 (dd, 10.6 Hz, 0.9 Hz, 1 H; 4- $\text{H}_E$ ), 4.13 (q, 7.1 Hz, 2 H; 5- $\text{H}_2$ ), 1.29 (s, 6 H; 7- $\text{H}_3$ , 8- $\text{H}_3$ ), 1.25 (t, 7.1 Hz, 3 H; 6- $\text{H}_3$ ) ppm

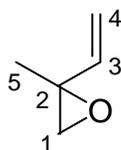
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 176.25 (s, C-1), 142.69 (d, C-3), 112.61 (t, C-4), 60.60 (t, C-5), 44.77 (s, C-2), 24.55 (q, C-7, C-8), 14.09 (q, C-6) ppm

**MS** (ED):  $m/z$  (%): 142 (16) [ $\text{M}^+$ ], 127 (10) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 114 (9), 97 (22) [ $\text{M}^+ - \text{OEt}$ ], 69 (100) [ $\text{M}^+ - \text{COOEt}$ ]

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2982 (s), 2936 (s), 1734 (vs), 1472 (m), 1381 (w), 1267 (s), 1143 (vs), 1099 (m), 1027 (m), 919 (m), 862 (w), 773 (w)  $\text{cm}^{-1}$

**UV/Vis** (Hexan): n. n.

### 2-Methyl-2-vinyloxiran (**175**):



Zu einer Suspension von *m*CPBA (8.514 g, 70% in *m*CBA, 34.5 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (160 ml) bei 0 °C wird  $\text{NaHCO}_3$  (6.72 g, 80 mmol; 2.0 eq bezogen auf gesamte Säure) und Isopren (**174**; 3.45 ml, 34.5 mmol) gegeben. Man läßt 2 h lang kräftig rühren. Die teigige Mischung wird mit 10%iger  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lsg. (50 ml) versetzt und 15 min gerührt, wobei sich die festen Anteile lösen und die Phasen trennen. Man läßt noch 15 min mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. rühren und wäscht dann die organische Phase mit Wasser (2×) und ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. und trocknet über  $\text{MgSO}_4$ . Destillation unter Normaldruck liefert Epoxid **175** (1.84 g, 63%) als leichtbewegliche Flüssigkeit.

**Allgemeine Daten:** C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O; FG: 84.12); DC:  $R_f = 0.64$  (E/P=1:1), UV(-), Vanillin (0+), KMnO<sub>4</sub>(+)

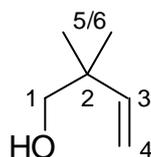
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.65 (dd, 17.5 Hz, 10.7 Hz, 1 H; 3-H), 5.36 (dd, 17.5 Hz, 1.0 Hz, 1 H; 4-H<sub>Z</sub>), 5.23 (dd, 10.7 Hz, 1.0 Hz, 1 H; 4-H<sub>E</sub>), 2.82 (d, 5.3 Hz, 1 H; 1-H), 2.73 (d, 5.3 Hz, 1 H; 1-H'), 1.46 (d, 0.6 Hz, 3 H; 5-H<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 139.39 (d, C-3), 116.84 (t, C-4), 55.66 (s, C-2), 55.55 (t, C-1), 12.44 (q, C-5) ppm

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3045 (m), 2990 (s), 2931 (m), 1726 (w), 1643 (m), 1420 (s), 1383 (s), 1281 (m), 1068 (s), 992 (s), 919 (vs), 889 (vs), 785 (s), 682 (m) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (Hexan): n. n.

### 2,2-Dimethyl-but-3-en-1-ol (**173**):



Variante 1:

Man versetzt CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (180 ml) mit Wasser (1.47 ml, 81.5 mmol; 8 eq) und 2-Methyl-2-vinyloxiran (**175**) (1.0 ml, 10.2 mmol) und kühlt auf -50 °C. Unter kräftigem Rühren gibt man äußerst vorsichtig Trimethylaluminium (30 ml, 2 M in Hexan, 60 mmol; 5.9 eq) dazu, wobei die Temperatur unter -40 °C gehalten wird. Nach 15 min gibt man tropfenweise 20 ml Wasser hinzu und läßt auf RT erwärmen. Man versetzt zum Auflösen der Niederschläge mit 1 N HCl (60 ml) und extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Man engt am Rotationsverdampfer bei Normaldruck vorsichtig ein. Flashchromatographische Reinigung des Rückstandes (P, dann E:P=1:10, 1:8, 1:6, 1:3) liefert Alkohol **173** (764 mg, 75%) als farblose Flüssigkeit.

Variante 2:

Zu einer Suspension von LAH (6.311 g, 166.3 mmol; 4 eq) in THF (43 ml) gibt man Ester **172** (11.824 g, 83.15 mmol) und erhitzt 3 h unter Rückfluß. Man kühlt auf 0 °C und verdünnt mit Et<sub>2</sub>O (200 ml). Die Hydrolyse erfolgt durch tropfenweise Zugabe von Wasser (14 ml). Man filtriert von den reinweißen Niederschlägen ab und spült mit Et<sub>2</sub>O (200 ml). Fraktionierte Destillation liefert Alkohol **173** (6.575 g, 79%) als farblose Flüssigkeit.

**Allgemeine Daten:** C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O; FG: 100.16; Sdp. 49 °C (30 mbar); DC:  $R_f = 0.36$  (E/P=1:1), UV(-), Vanillin: blaugrün, dann dunkelviolett

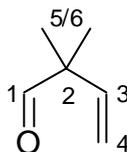
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.78 (dd, 17.5 Hz, 10.8 Hz, 1 H; 3-H), 5.10 (dd, 10.8 Hz, 1.3 Hz, 1 H; 4-H<sub>E</sub>), 5.06 (dd, 17.5 Hz, 1.3 Hz, 1 H; 4-H<sub>Z</sub>), 3.34 (br s, 2 H; 1-H<sub>2</sub>), 1.48 (br s, 1 H; OH), 1.02 (s, 6 H; 5-H<sub>3</sub>, 6-H<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 145.14 (d, C-3), 113.46 (t, C-4), 71.26 (t, C-1), 39.12 (s, C-2), 23.32 (q, C-5, C-6) ppm

**MS** (PCI, CH<sub>4</sub>):  $m/z$  (%): 101 (25) [M<sup>+</sup>+H], 97 (12), 95 (6), 85 (12) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 83 (100) [M<sup>+</sup>-OH], 73 (9) [M<sup>+</sup>-Vinyl], 69 (2) [Prenyl<sup>+</sup>], 57 (34), 55 (18) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>]

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3353 (br vs), 3085 (m), 2962 (vs), 2932 (vs), 2873 (vs), 1642 (m), 1459 (s), 1417 (m), 1380 (m), 1362 (m), 1162 (w), 1038 (vs), 913 (s) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (Hexan):  $I_{\max} = 252$  nm (sh),  $\log \epsilon = 2.5$

**2,2-Dimethyl-but-3-enal (168):**

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (6.8 ml, 78.0 mmol; 1.2 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (155 ml) bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gibt man eine Lösung von DMSO (11.1 ml, 155.9 mmol; 2.4 eq) langsam hinzu, so daß die Temperatur unter  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  bleibt. Man läßt 10 min rühren und tropft dann eine Lösung von Alkohol **173** (6.507 g, 65.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (55 ml) hinzu. Nach 1 h gibt man Triethylamin (45 ml, 324.8 mmol; 5.0 eq) in einer Portion dazu, wodurch die Temperatur auf  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  steigt. Man läßt auf RT kommen und gibt Wasser (270 ml) dazu. Nach 10 min werden die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt ( $3 \times 100$  ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit 0.5 M HCl, Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Fraktionierte Destillation liefert Aldehyd **168** (4.654 g, 73%) als farblose Flüssigkeit.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$ ; FG: 98.14; Sdp.  $70\text{--}72\text{ }^\circ\text{C}$  (500 mbar); DC:  $R_f = 0.76$  (E/P=1:1), UV(-),  $\text{KMnO}_4(+)$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.39 (s, 1 H; 1-H), 5.81 (dd, 17.5 Hz, 10.7 Hz, 1 H; 3-H), 5.23 (dd, 10.7 Hz, 0.7 Hz, 1 H; 4- $\text{H}_E$ ), 5.14 (dd, 17.5 Hz, 0.7 Hz, 1 H; 4- $\text{H}_Z$ ), 1.19 (s, 6 H; 5- $\text{H}_3$ , 6- $\text{H}_3$ ) ppm

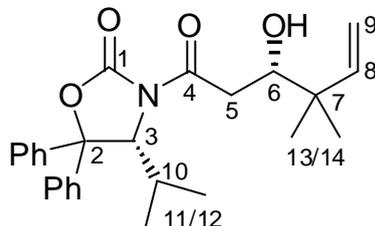
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 202.55 (d, C-1), 139.73 (d, C-3), 115.87 (t, C-4), 49.25 (s, C-2), 21.04 (q, C-5, C-6) ppm

**MS** (PCI,  $\text{CH}_4$ ):  $m/z$  (%): 99 (100) [ $\text{M}^+\text{+H}$ ], 83 (92) [ $\text{M}^+\text{-CH}_3$ ], 75 (19), 73 (9) [ $\text{M}^+\text{-Vinyl}$ ], 69 (6) [Prenyl $^+$ ], 57 (77), 55 (26) [ $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}^+$ ]

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2976 (s), 2803 (m), 2708 (m), 1727 (vs), 1639 (m), 1468 (s), 1417 (m), 1365 (m), 997 (m), 924 (s), 876 (s), 755 (m), 667 (m)  $\text{cm}^{-1}$

**UV/Vis** (Hexan):  $I_{\text{max}}$  = 205 nm (sh),  $\log \epsilon = 3.4$

**(4R)-3-[(3S)-3-Hydroxy-4,4-dimethyl-hex-5-enoyl]-4-isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on (169a):**



Zu einer Lösung von Amid **167a** (8.370 g, 25.88 mmol) in THF (130 ml) wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  langsam *n*BuLi (17.8 ml, 1.6 M in Hexan, 28.47 mmol; 1.1 eq) gegeben. Man läßt 30 min rühren und gibt dann Butenal **168** (2.794 g, 28.47 mmol; 1.1 eq) in einer Portion hinzu. Nach 105 sek bricht man die Reaktion durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (40 ml) ab und läßt auf RT erwärmen. Die Mischung wird mit MTBE extrahiert (3×). Die vereinigten organischen Phasen werden gewaschen mit 1 N HCl (1×), ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (1×) und ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. (2×) (jeweils pH-Wert der wäßrigen Phase prüfen!) und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Anreiben des Rückstandes mit Pentan erhält man zunächst 5.926 g des rohen Produktes als farbloses Pulver. Die Mutterlauge wird konzentriert und der Rückstand wird flashchromatographisch (MTBE/P=1:3) gereinigt. Das Produkt wird mit der ersten Kristallfraktion vereinigt. Es resultieren 7.011 g (64%) des Aldoladduktes **169a** als Gemisch der Diastereomeren im Verhältnis 12:1 (85% *de*) zugunsten des erwünschten Produktes.

Durch erneute Flashchromatographie und langsame Kristallisation aus MTBE/Pentan kann man weiter angereichertes Aldoladdukt (5.20 g, 48%; 91:1, 97.8% *de*) in feinen Nadeln erhalten.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ ; FG: 421.53;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 155$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); Schmp.  $116\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;

DC:  $R_f = 0.49$  (P/E=1:1), UV(+), Vanillin: dunkelbraun

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.49\text{--}7.25$  (m, 10 H; Ar-H), 5.84 (dd, 17.5 Hz, 10.8 Hz, 1 H, 8-H), 5.07 (dd, 10.8 Hz, 1.3 Hz, 1 H; 9- $\text{H}_E$ ), 5.03 (dd, 17.5 Hz, 1.3 Hz, 1 H, 9- $\text{H}_Z$ ), 3.86 (ddd, 10.4 Hz, 4.6 Hz, 2.2 Hz, 1 H; 6-H), 3.20 (dd, 16.2 Hz, 2.2 Hz, 1 H; 5-H), 2.67 (dd, 10.4

Hz, 16.2 Hz, 1 H, 5-H'), 2.46 (d, 4.6 Hz, 1 H; OH), 1.97 (dsept, 6.9 Hz, 3.2 Hz, 1 H; 10-H), 1.04 (s, 6 H; 13-H<sub>3</sub>,14-H<sub>3</sub>), 0.90 (d, 6.9 Hz, 3 H; 11-H<sub>3</sub>), 0.76 (d, 6.9 Hz, 3 H; 12-H<sub>3</sub>) ppm

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **d** = 173.04 (s, C-4), 152.90 (s, C-1), 144.33 (d, C-8), 142.17, 138.14 (s, *i*C<sub>Ar</sub>), 128.93, 128.66, 128.38, 127.96, 125.89, 125.57 (d, *o/m/p*C<sub>Ar</sub>), 113.52 (t, C-9), 89.44 (s, C-2), 74.56 (d, C-6), 64.47 (d, C-3), 41.10 (s, C-7), 38.04 (t, C-5), 30.00 (d, C-10), 23.03, 22.44, 21.76, 16.31 (t, C-11, C-12, C-13, C-14) ppm

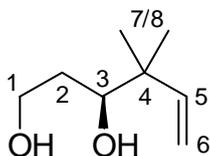
**MS** (EI): *m/z* (%): 421 (<1) [M<sup>+</sup>], 403 (1) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 352 (100) [M<sup>+</sup>-Prenyl], 308 (15) [M<sup>+</sup>-(C5-C9)], 290 (3), 238 (21), 221 (16), 194 (25), 183 (35) [Ph<sub>2</sub>C=OH<sup>+</sup>], 167 (41), 165 (18)

**HRMS** (EI): berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>: 421.22531; gefunden: 421.2256

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3550 (m), 3064 (w), 3032 (w), 2967 (m), 2933 (w), 1782 (vs), 1706 (vs), 1450 (m), 1371 (s), 1321 (m), 1214 (m), 1175 (s), 1048 (w), 761 (m), 703 (s) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (Hexan):  $I_{\max}$  = 220 nm (sh), log *e* = 4.1

**(S)-4,4-Dimethyl-hex-5-en-1,3-diol (176):**



Zu einer Lösung von Amid **169a** (11.095 g, 26.32 mmol) in Et<sub>2</sub>O (260 ml) gibt man bei 0 °C gegen einen leichten N<sub>2</sub>-Strom portionsweise festes LAH (7.991 g, 210.57 mmol; 10.7 eq) und läßt 4 h bei RT rühren. Wiederum bei 0 °C wird tropfenweise Wasser (10 ml) hinzugegeben, bis die Suspension rein weiß erscheint. Man saugt über Kieselgur ab und wäscht den Filterkuchen mit Et<sub>2</sub>O (750 ml). Das Filtrat wird eingeeengt und mit Pentan versetzt, wobei sich ein Niederschlag bildet. Dieser wird abfiltriert und zusammen mit dem

Filterkuchen einer mehrtägigen Soxhlet-Extraktion mit Et<sub>2</sub>O unterworfen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man das Auxiliar **166a** (3.018 g, 41%) als farblose feine Kristallnadeln. Durch Fortsetzung der Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewinnt man weiteres Auxiliar (789 mg, 21%; zus. 62%).

Der Rückstand des Filtrates der Reaktionsaufarbeitung wird flashchromatographisch gereinigt (P/E=1:1? Et<sub>2</sub>O), und man erhält das Diol **176** (2.596 g, 68%) als farbloses Öl.

**Allgemeine Daten:** C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>; FG: 144.21;  $[\alpha]_D^{20} = -7.7$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); DC:  $R_f = 0.25$

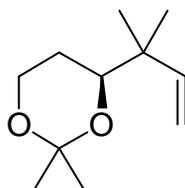
(Et<sub>2</sub>O), UV(-), Vanillin: dunkelviolett

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.82 (dd, 17.6 Hz, 10.9 Hz, 1 H; 5-H), 5.09 (dd, 10.9 Hz, 1.4 Hz, 1 H; 6-H<sub>E</sub>), 5.05 (dd, 17.6 Hz, 1.4 Hz, 1 H; 6-H<sub>Z</sub>), 3.80-3.75 (m, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3.52 (br d, 10.7 Hz, 1 H; 3-H), 3.19 (br, 1 H; 1-OH), 2.79 (br d, 3.5 Hz, 1 H; 3-OH), 1.70 (dddd, 14.5 Hz, 5.6 Hz, 4.0 Hz, 2.1 Hz, 1 H, 2-H), 1.57 (dddd, 14.5 Hz, 10.6 Hz, 8.0 Hz, 4.6 Hz, 1 H; 2-H'), 1.02 (s, 6 H; 7-H<sub>3</sub>, 8-H<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 143.80 (d, C-5), 112.08 (t, C-6), 77.01 (d, C-3), 60.85 (t, C-1), 40.15 (s, C-4), 31.46 (t, C-2), 21.51, 20.77 (q, C-7, C-8) ppm

**MS** (CI, CH<sub>4</sub>):  $m/z$  (%): 145 (3) [M<sup>+</sup>+H], 127 (39) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O+H], 109 (100), 99 (4) [C3-C6<sup>+</sup>], 83 (19), 75 (11), 71 (14)

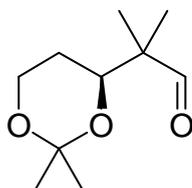
**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3357 (br s), 3083 (w), 2965 (s), 2877 (m), 1639 (w), 1470 (m), 1416 (m), 1380 (m), 1057 (s), 913 (m) cm<sup>-1</sup>

**(S)-4-(1,1-Dimethyl-allyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (177):**

Zu einer Lösung von Diol **176** (329 mg, 2.28 mmol) in frisch destilliertem Aceton (34 ml) gibt man gepulvertes wasserfreies  $\text{CuSO}_4$  (546 mg, 3.42 mmol; 1.5 eq),  $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (87 mg, 0.456 mmol; 0.2 eq) und Pyridin (28  $\mu\text{l}$ , 0.34 mmol; 0.15 eq) und läßt 4 h rühren. Man filtriert direkt in ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und extrahiert mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 $\times$ ). Flashchromatographische Reinigung (E/P=30:1) liefert Dioxan **177** (364 mg, 87%) als farblose Flüssigkeit.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ ; FG: 184.28;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.4$  ( $c = 1.07$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); DC:  $R_f = 0.42$  (E/P=1:10), UV(-), Vanillin: braunschwarz

Die spektroskopischen Daten sind identisch mit den in der Literatur <sup>79a</sup> beschriebenen.

**(S)-2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-propionaldehyd (70):**

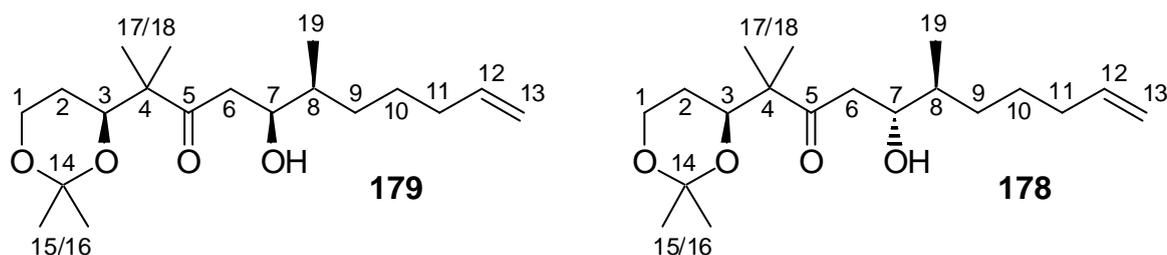
Durch eine Lösung von Olefin **177** (399 mg, 2.17 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (125 ml) bei  $-78^\circ\text{C}$  wird bis zur beständigen Blaufärbung ein Strom von Ozon in Sauerstoff geleitet. Das überschüssige Ozon wird gestrippt durch Einleiten von Stickstoff bis zur Entfärbung. Man gibt  $\text{PPh}_3$  (1.70 g, 6.50 mmol; 3.0 eq) hinzu und läßt auf RT erwärmen. Nach 5 h wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mit Kieselgel (ca. 3 g) und Pentan versetzt, zur Trockene eingedampft und an den Startpunkt einer vorbereiteten

Flashchromatographie-Säule gegeben. Anschließende Chromatographie (E/P=1:8) ergibt Aldehyd **70** (372 mg, 92%) als farblose Flüssigkeit.

**Allgemeine Daten:** C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>; FG: 186.25;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 10.5$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); DC:  $R_f = 0.55$  (P/E=1:7), UV(-), Vanillin: braunschwarz

Die spektroskopischen Daten sind identisch mit den in der Literatur<sup>79a</sup> beschriebenen.

**(5*R*,6*S*)-2-((4*S*)-2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,6-dimethyl-undec-10-en-3-on (179) und (5*S*,6*S*)-2-((4*S*)-2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,6-dimethyl-undec-10-en-3-on (178):**



Zu einer Lösung von Diisopropylamin (95 mg, 0.94 mmol; 0.96 eq) in THF (1.5 ml) gibt man bei 0 °C *n*BuLi (0.38 ml, 2.5 M in Hexan, 0.94 mmol; 0.96 eq) und läßt 20 min rühren. Man kühlt auf -78 °C und tropft eine Lösung von Methylketon **139** (197 mg, 0.98 mmol) in THF (1 ml) hinzu. Nach 1 h wird eine Lösung von Aldehyd **52** (124 mg, 0.98 mg; 1.0 eq) in THF (1 ml) hinzutropft. Man läßt 45 min rühren und quencht mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. Die Mischung wird mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (4×). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Flashchromatographie (MTBE:P=1:6? 2:9) liefert nicht umgesetztes Keton **139** (61 mg, 31%; Wiederfindungsrate 95%) als farblose Kristalle sowie eine nicht trennbare Mischung der diastereomeren Aldoladdukte **178** und **179** (206 mg, 67%) im Verhältnis **178:179** = 1.7 : 1 als farbloses Öl.

**Allgemeine Daten:** C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>; FG: 326.47; DC:  $R_f = 0.50$  (P/E=1:1), UV(-), Vanillin: graubraun

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3511 (br m), 2970 (vs), 2935 (vs), 2876 (s), 1699 (s), 1465 (m), 1382 (s), 1372 (s), 1273 (m), 1228 (m), 1106 (vs), 993 (s), 855 (m), 761 (w)  $\text{cm}^{-1}$

**MS** (ED):  $m/z$  (%): 326 (<1) [ $\text{M}^+$ ], 311 (15) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 308 (9) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 293 (8), 268 (8), 250 (28), 229 (7) [ $\text{C1-C7}^+$ ], 212 (8), 171 (55), 127 (30), 115 (68) [ $\text{C1-C3}^+$ ], 109 (53), 83 (91), 82 (100)

selektive Charakterisierung von **179**:

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.81 (ddt, 17.1 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 12-H), 5.00 (ddt, 17.1 Hz, 2.0 Hz, ~1.6 Hz, 1 H; 13-H<sub>Z</sub>), 4.94 (ddt, 10.2 Hz, 2.1 Hz, ~1.6 Hz, 1 H; 13-H<sub>E</sub>), 4.04-3.82 (m, 4 H; 1-H<sub>2</sub>, 3-H, 7-H), 3.08 (d, 2.9 Hz, 1 H; OH), 2.70 (dd, 17.8 Hz, 2.0 Hz, 1 H; 6-H), 2.56 (dd, 17.8 Hz, 9.7 Hz, 1 H; 6-H'), 2.09-2.01 (m, 2 H; 11-H<sub>2</sub>), 1.70-1.56 (m, 2 H; 2-H<sub>2</sub>), 1.54-1.34 (m, 5 H; 8-H, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 1.41 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 1.12 (s, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 1.10 (s, 3 H; 18-H<sub>3</sub>), 0.91 (d, 6.4 Hz, 3 H; 19-H<sub>3</sub>) ppm

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 216.95 (s, C-5), 138.87 (d, C-12), 114.30 (t, C-13), 98.42 (s, C-14), 74.25 (d, C-3), 70.66 (d, C-7), 59.83 (t, C-1), 51.02 (s, C-4), 42.63 (t, C-6), 37.86 (d, C-8), 33.95 (t, C-11), 32.23 (t, C-9), 29.65 (q, C-15), 26.64 (t, C-10), 25.25 (t, C-2), 21.21 (q, C-17), 18.92 (q, C-16), 18.76 (q, C-18), 14.43 (q, C-19) ppm

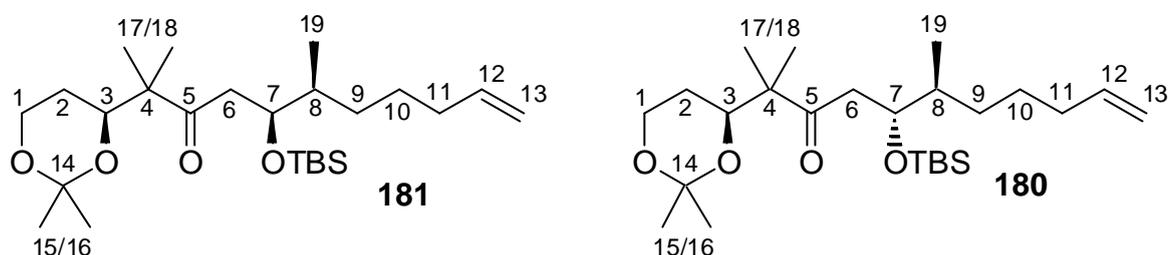
selektive Charakterisierung von **178**:

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.81 (ddt, 17.1 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 12-H), 5.00 (ddt, 17.1 Hz, 2.0 Hz, ~1.6 Hz, 1 H; 13-H<sub>Z</sub>), 4.94 (ddt, 10.2 Hz, 2.1 Hz, ~1.6 Hz, 1 H; 13-H<sub>E</sub>), 4.04-3.82 (m, 4 H; 1-H<sub>2</sub>, 3-H, 7-H), 3.20 (d, 2.8 Hz, 1 H; OH), 2.70 (dd, 17.8 Hz, 1.9 Hz, 1 H; 6-H), 2.51 (dd, 17.8 Hz, 9.8 Hz, 1 H; 6-H'), 2.09-2.01 (m, 2 H; 11-H<sub>2</sub>), 1.70-1.56 (m, 2 H; 2-H<sub>2</sub>), 1.54-1.34 (m, 5 H; 8-H, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 1.51 (s, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 1.41 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 1.32 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 1.06 (s, 3 H; 18-H<sub>3</sub>), 0.89 (d, 6.8 Hz, 3 H; 19-H<sub>3</sub>) ppm

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 217.43 (s, C-5), 138.84 (d, C-12), 114.32 (t, C-13), 98.42 (s, C-14), 74.14 (d, C-3), 71.24 (d, C-7), 59.83 (t, C-1), 50.98 (s, C-4), 41.66 (t, C-6), 37.72

(d, C-8), 33.95 (t, C-11), 31.80 (t, C-9), 29.62 (q, C-15), 26.48 (t, C-10), 25.02 (t, C-2), 21.11 (q, C-17), 18.92 (q, C-16), 18.37 (q, C-18), 14.93 (q, C-19) ppm

**(5*R*,6*S*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2-((4*S*)-2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2,6-dimethyl-undec-10-en-3-on (180) und (5*S*,6*S*)-2-((4*S*)-2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,6-dimethyl-undec-10-en-3-on (181):**



Man gibt bei 0 °C Lutidin (33 µl, 282 µmol; 4.0 eq) und TBSOTf (32 µl, 141 µmol; 2.0 eq) zu einer Lösung der Aldoladdukte **178** und **179** (23 mg, Verhältnis wie aus der Synthese, 70 µmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) und läßt 5 min kräftig rühren. Die Mischung wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. übergossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Man trocknet über MgSO<sub>4</sub> und reinigt das rohe Produkt durch Flashchromatographie (MTBE/PE=1:15). Die Mischung der diastereomeren Silylether (31 mg, quant.) wird als farbloses Öl erhalten (**180**: **181**= 1.7 : 1 nach NMR).

Durch weitere Flashchromatographie kann das Gemisch teilweise aufgetrennt werden. Man erhält so nach zweimaliger fraktionierter Chromatographie (MTBE/PE=1:47; 1:100) Silylether **180** (7 mg, 23%), Silylether **181** (13 mg; 42%) und eine Mischfraktion (7 mg, 23%).

### Charakterisierung von **180**:

**Allgemeine Daten:** C<sub>25</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub>Si; FG: 440.73; DC:  $R_f = 0.66$  (E/P=1:3), UV(-), Vanillin: dunkelbraun

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.80 (ddt, 17.0 Hz, 10.1 Hz, 6.8 Hz, 1 H; 12-H), 4.97 (ddt, 17.0 Hz, 2.0 Hz, ~1.5 Hz, 1 H; 13- $\text{H}_Z$ ), 4.92 (ddt, 10.1 Hz, 2.0 Hz, ~1.5 Hz, 1 H, 13- $\text{H}_E$ ), 4.20 (ddd, 7.5 Hz, 3.9 Hz, 3.6 Hz, 1 H; 7-H), 4.02 (dd, 11.8 Hz, 2.5 Hz, 1 H; 3-H), 3.93 (ddd, 11.8 Hz, 11.6 Hz, 2.7 Hz, 1 H; 1-H), 3.83 (ddd, 11.6 Hz, 5.4 Hz, 1.8 Hz, 1 H; 1- $\text{H}'$ ), 2.68 (dd, 18.0 Hz, 7.2 Hz, 1 H; 6-H), 2.41 (dd, 18.0 Hz, 4.1 Hz, 1 H, 6- $\text{H}'$ ), 2.06-2.00 (m, 2 H; 11- $\text{H}_2$ ), 1.63 (dddd, ~12 Hz, ~12 Hz, ~11 Hz, 5.4 Hz, 1 H; 2-H), 1.60-1.54 (m, 1 H; 2- $\text{H}'$ ), 1.39 (s, 3 H; 15- $\text{H}_3$ ), 1.31 (s, 3 H, 16- $\text{H}_3$ ), 1.36-1.21 (m, 5 H; 8-H, 9- $\text{H}_2$ , 10- $\text{H}_2$ ), 1.13 (s, 3 H; 17- $\text{H}_3$ ), 1.00 (s, 3 H; 18- $\text{H}_3$ ), 0.86 (d, 6.8 Hz, 3 H; 19- $\text{H}_3$ ), 0.83 (s, 9 H;  $\text{Si}^i\text{Bu}$ ), 0.06, -0.03 (je s, 3 H;  $\text{SiCH}_3$ ) ppm

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 213.08 (s, C-5), 138.81 (d, C-12), 114.33 (t, C-13), 98.29 (s, C-14), 73.57 (s, C-3), 70.72 (s, C-7), 59.91 (t, C-1), 50.65 (s, C-4), 42.03 (t, C-6); 38.80 (s, C-8), 33.97 (t, C-11), 31.95 (t, C-9), 29.67 (q, C-15), 26.81 (t, C-10), 25.84 (q,  $\text{Si}^i\text{Bu}$ ), 25.21 (t, C-2), 20.77 (q, C-17), 19.00, 18.84 (q, C-16, C-18), 17.97 (s,  $\text{Si}^c(\text{CH}_3)_3$ ), 14.45 (q, C-19), -4.50, -4.89 (q,  $\text{SiCH}_3$ ) ppm

**MS** (EI):  $m/z$  (%): 440 (<1) [ $\text{M}^+$ ], 425 (1) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 383 (2) [ $\text{M}^+ - t\text{Bu}$ ], 325 (2), 285 (8) [ $\text{C}_4\text{C}_{12}^+$ ], 199 (6), 115 (100) [ $\text{C}_1\text{-C}_3^+$ ], 109 (5), 73 (20)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2958 (vs), 2932 (vs), 2858 (s), 1707 (m), 1472 (m), 1463 (m), 1381 (s), 1253 (s), 1229 (m), 1198 (m), 1162 (w), 1107 (vs), 1076 (s), 971 (m), 940 (w), 836 (s), 776 (s)  $\text{cm}^{-1}$

### Charakterisierung von 181:

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}$ ; FG: 440.73; DC:  $R_f = 0.63$  (E/P=1:3), UV(-), Vanillin: braunschwarz

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.80 (ddt, 17.1 Hz, 10.3 Hz, ~6.7 Hz, 1 H; 12-H), 4.99 (ddt, 17.1 Hz, 2.0 Hz, ~1.5 Hz, 1 H; 13- $\text{H}_Z$ ), 4.92 (ddt, 10.3 Hz, 2.0 Hz, ~1.5 Hz, 1 H, 13- $\text{H}_E$ ), 4.19 (ddd, 7.5 Hz, 3.9 Hz, 3.6 Hz, 1 H; 7-H), 4.02 (dd, 11.7 Hz, 2.5 Hz, 1 H; 3-H), 3.93 (ddd, 11.9 Hz, 11.8 Hz, 2.7 Hz, 1 H; 1-H), 3.83 (ddd, 11.7 Hz, 5.3 Hz, 1.7 Hz, 1 H; 1- $\text{H}'$ ), 2.67 (dd,

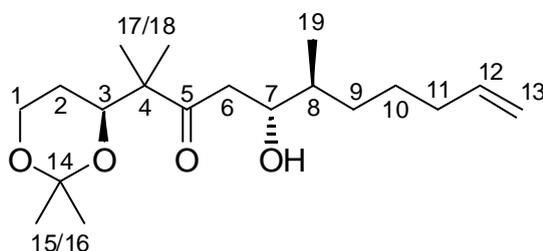
17.9 Hz, 6.9 Hz, 1 H; 6-H), 2.45 (dd, 17.9 Hz, 4.6 Hz, 1 H, 6-H'), 2.06-1.97 (m, 2 H; 11-H<sub>2</sub>), 1.71-1.45 (m, 2 H; 2-H<sub>2</sub>), 1.43 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 1.38-1.22 (m, 5 H; 8-H, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 1.09 (s, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 1.06 (s, 3 H; 18-H<sub>3</sub>), 0.87 (d, 7.4 Hz, 3 H; 19-H<sub>3</sub>), 0.84 (s, 9 H; Si<sup>*t*</sup>Bu), 0.06, -0.03 (je s, 3 H; SiCH<sub>3</sub>) ppm

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **d** = 212.44 (s, C-5), 139.02 (d, C-12), 114.17 (t, C-13), 98.33 (s, C-14), 73.39 (s, C-3), 70.90 (s, C-7), 59.92 (t, C-1), 50.77 (s, C-4), 42.39 (t, C-6), 38.73 (s, C-8), 34.08 (t, C-11), 31.59 (t, C-9), 29.69 (q, C-15), 27.09 (t, C-10), 25.86 (q, Si<sup>*t*</sup>Bu), 25.27 (t, C-2), 20.85 (q, C-17), 18.96, 18.89 (q, C-16, C-18), 17.99 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.63 (q, C-19), -4.44, -4.87 (q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

**MS** (ED): *m/z* (%): 440 (<1) [M<sup>+</sup>], 425 (1) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 383 (2) [M<sup>+</sup>-*t*Bu], 325 (2), 285 (8) [C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub><sup>+</sup>], 199 (7), 115 (100) [C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub><sup>+</sup>], 109 (5), 73 (21)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2958 (vs), 2932 (vs), 2858 (s), 1707 (m), 1472 (m), 1463 (m), 1381 (s), 1253 (s), 1229 (m), 1198 (m), 1162 (w), 1107 (vs), 1076 (s), 971 (m), 940 (w), 836 (s), 776 (s) cm<sup>-1</sup>

**(5*R*,6*S*)-2-((4*S*)-2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,6-dimethyl-undec-10-en-3-on (178):**

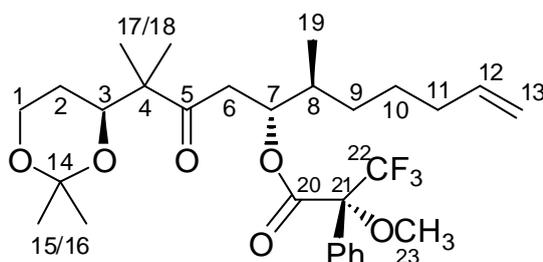


Silylether **180** (44.2 mg, 100 μmol) wird in ein PE-Gefäß eingewogen und bei 0 °C mit HF/Py-Stock-Lösung (0.7 ml; 1ml enthält THF: 0.29 ml, HF·Py: 0.55 ml, Py.: 0.16 ml) behandelt. Nach 50 min wird die Mischung vorsichtig in ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. eingetragen. Man extrahiert mit Ether (4×) und trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub>. Durch

Flashchromatographie (Et<sub>2</sub>O) erhält man ein Gemisch (17.2 mg), das das Triol **182** sowie Spuren von Aldoladdukt **178** enthält.

Dieses Gemisch wird in Aceton (0.6 ml) gelöst und unter Rühren mit CuSO<sub>4</sub> (14.7 mg, 90 μmol; ~1.5 eq), Pyridin (0.7 μl, 9 μmol; ~0.15 eq) und *p*TsOH·H<sub>2</sub>O (2.3 mg, 12 μmol; ~0.2 eq) versetzt. Nach 20 h wird eine Flashfiltration (Et<sub>2</sub>O) über eine kurze Kieselgel-Säule durchgeführt. Anschließende Flashchromatographie (E/P=1:10? ? 1:4) liefert Aldoladdukt **178** (13.7 mg; 42% über 2 Stufen) als farbloses Öl.

**(2*R*)-3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionsäure-(1*R*)-1-[(4*S*)-3-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-3-methyl-2-oxo-butyl]-2-methyl-hept-6-enyl ester (183):**



Man löst DMAP (3.9 mg, 32 μmol; 1.5 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.18 ml) und versetzt mit TEA (15 μl, 107 μmol, 5.0 eq) und einer Lösung von Aldoladdukt **178** (6.9 mg, 21 μmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 ml). Gleich anschließend wird *S*(+)-MTPA-Cl (6 μl, 32 μmol; 1.5 eq) hinzugegeben. Nach 7 min quencht man die Reaktion durch Zugabe von DMAPA (60 μl), engt die Mischung im Stickstoffstrom unter Umschwenken auf ein Drittel des Volumens ein und gibt den Rückstand auf eine vorbereitete Flashchromatographie-Säule (E/P=1:6). Man erhält den (*R*)-MTPA-Ester **183** (9.0 mg, 78%) als farbloses Öl.

**Allgemeine Daten:** C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>; FG: 542.63; DC:  $R_f = 0.52$  (E/P=1:1), UV(+), Vanillin:

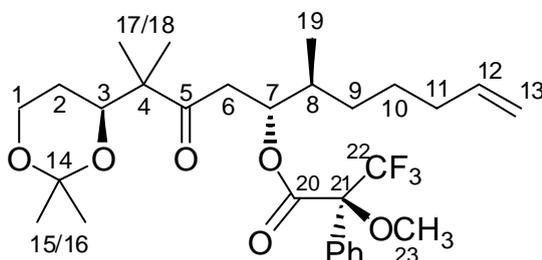
dunkelbraun

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.54-7.49 (m, 2 H; *o*H<sub>Ar</sub>), 7.39-7.35 (m, 3 H; *m/p*H<sub>Ar</sub>), 5.77 (ddt, 17.0 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 12-H), 5.58 (ddd, 8.8 Hz, 3.7 Hz, 3.4 Hz, 1 H; 7-H), 4.99 (ddt, 17.1 Hz, 1.9 Hz, 1.6 Hz, 1 H, 13-H<sub>E</sub>), 4.95 (ddt, 10.1 Hz, 2.0 Hz, 1.2 Hz, 1 H; 13-H<sub>E</sub>), 3.90 (dd, 11.7 Hz, 2.4 Hz, 1 H; 3-H), 3.88 (ddd, ~11.9 Hz, 11.7 Hz, 2.6 Hz, 1 H; 1-H), 3.76

(ddd, 11.7 Hz, 5.4 Hz, 1.8 Hz 1 H; 1-H'), 3.54 (br d, 1.1 Hz, 3 H; 23-H<sub>3</sub>), 2.94 (dd, 18.6 Hz, 8.9 Hz, 1 H; 6-H), 2.58 (dd, 18.6 Hz, 3.2 Hz, 1 H; 6-H'), 2.03 (m, 2 H; 11-H<sub>2</sub>), 1.93 (m, 1 H; 8-H), 1.45 (dddd, ~12 Hz, ~12 Hz, ~12 Hz, 5.4 Hz, 1 H; 2-H), 1.35 (m, 1 H; 2-H'), 1.37 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 1.30 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 1.19-1.07 (m, 4 H; 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 1.07 (s, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 0.94 (s, 3 H; 18-H<sub>3</sub>), 0.94 (d, 6.8 Hz, 3 H, 19-H<sub>3</sub>) ppm

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **d** = 210.95 (s, C-5), 165.68 (s, C-20), 138.44 (d, C-12), 132.39 (s, *i*C<sub>Ar</sub>), 129.33, 128.17, 127.61 (d, *o/m/p*C<sub>Ar</sub>), 114.73 (t, C-13), 98.35 (s, C-14), 75.55 (d, C-7), 74.02 (d, C-3), 59.87 (t, C-1), 55.43 (q, C-23), 50.56 (s, C-4), 38.61 (t, C-6), 35.75 (s, C-8), 33.77 (t, C-11), 31.84 (t, C-9), 29.66 (q, C-15); 26.40 (t, C-10), 24.98 (t, C-2), 21.04 (q, C-17), 19.01 (q, C-16), 18.77 (q, C-18), 14.75 (q, C-19) ppm

**(2*S*)-3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionsäure-(1*R*)-1-[(4*S*)-3-(2,2-dimethyl-1,3)dioxan-4-yl]-3-methyl-2-oxo-butyl]-2-methyl-hept-6-enyl ester (184):**



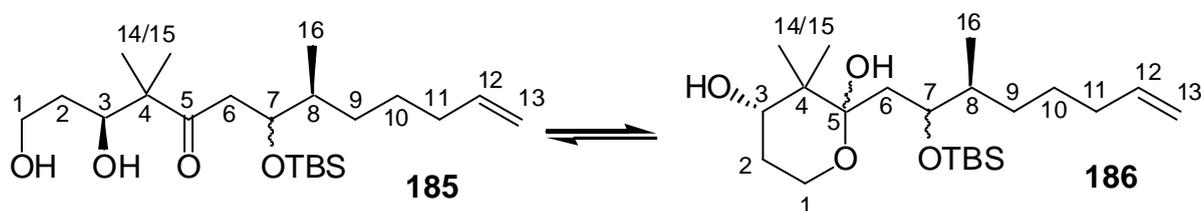
Man löst DMAP (3.9 mg, 32 µmol; 1.5 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.18 ml) und versetzt mit TEA (15 µl, 107 µmol, 5.0 eq) und einer Lösung von Aldoladdukt **178** (7.0 mg, 21 µmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 ml). Gleich anschließend wird *R*(-)-MTPA-Cl (6 µl, 32 µmol; 1.5 eq) hinzugegeben. Nach 5 min quencht man die Reaktion durch Zugabe von DMAPA (60 µl), engt die Mischung im Stickstoffstrom unter Umschwenken auf ein Drittel des Volumens ein und gibt den Rückstand auf eine vorbereitete Flashchromatographie-Säule (E/P=1:6). Man erhält den (*S*)-MTPA-Ester **184** (10.0 mg, 86%) als farbloses Öl.

**Allgemeine Daten:** C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>; FG: 542.63; DC: *R<sub>f</sub>* = 0.51 (E/P=1:1), UV(+), Vanillin: dunkelbraun

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.52-7.50 (m, 2 H;  $o\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.40-7.34 (m, 3 H;  $m/p\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.77 (ddt, 17.1 Hz, 10.3 Hz, 6.6 Hz, 1 H; 12-H), 5.55 (ddd, 9.2 Hz, 3.7 Hz, 2.8 Hz, 1 H; 7-H), 5.00 (ddt, 17.1 Hz, 2.0 Hz,  $\sim$ 1.6 Hz, 1 H, 13- $\text{H}_Z$ ), 4.95 (ddt, 10.2 Hz, 2.0 Hz,  $\sim$ 1.3 Hz, 1 H; 13- $\text{H}_E$ ), 3.97 (dd, 11.8 Hz, 2.5 Hz, 1 H; 3-H), 3.91 (ddd, 11.9 Hz, 11.7 Hz, 2.8 Hz, 1 H; 1-H), 3.81 (ddd, 11.7 Hz, 5.4 Hz, 1.8 Hz 1 H; 1-H'), 3.50 (br d, 1.1 Hz, 3 H; 23- $\text{H}_3$ ), 2.92 (dd, 18.7 Hz, 9.2 Hz, 1 H; 6-H), 2.62 (dd, 18.6 Hz, 3.2 Hz, 1 H; 6-H'), 2.03 (m, 2 H; 11- $\text{H}_2$ ), 1.94 (m, 1 H; 8-H), 1.58 (dddd,  $\sim$ 12 Hz,  $\sim$ 12 Hz,  $\sim$ 12 Hz, 5.4 Hz, 1 H; 2-H), 1.48 (m, 1 H; 2-H'), 1.38-1.26 (m, 4 H; 9- $\text{H}_2$ , 10- $\text{H}_2$ ), 1.36 (s, 3 H; 15- $\text{H}_3$ ), 1.27 (s, 3 H; 16- $\text{H}_3$ ), 1.13 (s, 3 H; 17- $\text{H}_3$ ), 1.01 (s, 3 H; 18- $\text{H}_3$ ), 0.77 (d, 6.8 Hz, 3 H, 19- $\text{H}_3$ ) ppm

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 211.51 (s, C-5), 165.85 (s, C-20), 138.45 (d, C-12), 132.40 (s,  $i\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.40, 128.23, 127.59 (d,  $o/m/p\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 114.72 (t, C-13), 98.41 (s, C-14), 75.31 (d, C-7), 74.21 (d, C-3), 59.86 (t, C-1), 55.42 (q, C-23), 50.67 (s, C-4), 38.03 (t, C-6), 35.32 (s, C-8), 33.74 (t, C-11), 31.95 (t, C-9), 29.58 (q, C-15); 26.40 (t, C-10), 25.00 (t, C-2), 21.32 (q, C-17), 18.95 (q, C-16), 18.45 (q, C-18), 14.19 (q, C-19) ppm

**(3*S*,8*S*)-7-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1,3-dihydroxy-4,4,8-trimethyl-tridec-12-en-5-on (185) und (4*S*)-2-[(3*S*)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methyl-oct-7-enyl]-3,3-dimethyl-tetrahydro-pyran-2,4-diol (186):**



Eine Lösung aus den Acetoniden **180** und **181** (702 mg, Verhältnis wie aus der Synthese, 1.59 mmol), PPTS (40 mg, 0.16 mmol; 0.1 eq) und Wasser (286  $\mu\text{l}$ , 15.9 mmol; 10 eq) in Methanol (25 ml) wird 25 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (1 ml) hinzu, destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und

trocknet schließlich den Rückstand im Hochvakuum. Der Rückstand wird mehrmals mit wenig Laufmittel (MTBE/P=1:3) im Ultraschallbad ausgelaut, und der Extrakt wird direkt flashchromatographiert. Das chromatographisch grob einheitliche Hauptprodukt wird isoliert (501 mg farbloses, zähes Öl; 78%). Die Mischung zeigt spektroskopische Eigenschaften sowohl der offenkettigen als auch der cyclischen Form. Näheres siehe im theoretischen Teil.

**Allgemeine Daten:**  $C_{22}H_{44}O_4$ ; FG: 400.67; DC:  $R_f = 0.47-0.53$  (MTBE), UV(-), Vanillin:  
dunkelbraun

**MS (EI):**  $m/z$  (%): 343 (1) [ $M^+ - tBu$ ], 325 (5) [ $C5-C13^+$ ], 269 (100) [ $M^+ - OTBS$ ], 171 (38), 159 (22), 143 (17), 109 (77), 75 (79) [ $C_3H_7O_2^+$ ]

**IR (Film):**  $\tilde{\nu} = 3425$  (br m), 2958 (s), 2927 (vs), 2886 (s), 2858 (s), 1702 (m), 1698 (m), 1473 (m), 1465 (m), 1411 (w), 1387 (m), 1381 (m), 1253 (m), 1076 (br s), 836 (m), 776 (m)  $cm^{-1}$

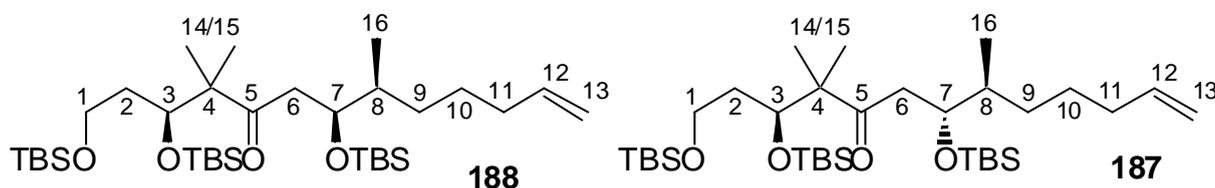
In  $CDCl_3$  liegt ein Gleichgewicht verschiedener Reaktionsprodukte vor. Von den sechs denkbaren Reaktionsprodukten (zwei offenkettige und vier cyclische) sind im NMR-Spektrum vier im Verhältnis 54:36:6:4 zu unterscheiden.

**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 5.83-5.73$  (m, 1 H; 12-H), 5.03-4.90 (m, 2 H; 13-H<sub>2</sub>), 4.27-4.18 (m, 1 H; 7-H), 4.04-3.93 (m, 2 H; 3-H, 1-H cyclisch), 3.86-3.82 (m, 2 H; 1-H<sub>2</sub> linear), 3.62-3.48 (m, 1 H; 1-H' cyclisch), 3.39-3.34 (m, 1 H; 3-OH), 2.85-2.57 (m, 2 H; 6-H, 1-OH), 2.40-2.15 (m, 1 H; 6-H'), 2.07-1.98 (m, 2 H; 11-H<sub>2</sub>), 1.67-1.58 (m, 2 H; 2-H<sub>2</sub>), 1.58-1-18 (m, 5 H; 8-H, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 1.15, 1.13, 1.07, 1.06 (s, 3 H; 14/15-H<sub>3</sub>), 0.90-0.79 (m, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 0.83, 0.82 (s, 9 H; Si*t*Bu), 0.12, 0.11, 0.06, 0.05, -0.03, -0.04 (s, 3 H; SiCH<sub>3</sub>) ppm

**$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 215.84$ , 215.50 (s, C-5 linear), 138.99, 138.7, 138.65 (d, C-12), 114.59, 114.57, 114.34 (t, C-13), 102.45, 101.65 (s, C-5 cyclisch), 76.63, 75.60, 73.34, 71.84, 71.44 (s, C-3, C-7), 62.34, 62.29, 55.53 (t, C-1), 52.07, 51.72 (s, C-4 linear), 39.77 (s, C-4 cyclisch), 41.27, 39.59 (t, C-6 linear), 38.85, 38.79 (s, C-8), 34.11, 33.94, 33.83, 33.26, 32.69, 32.50, 32.38, 31.16, 31.08, 29.48, 27.21, 26.87 (t, C-2, C-9, C-10, C-11), 25.89, 25.87,

25.85 (q, *Si*Bu), 23.53, 22.27, 21.43, 21.40, 18.36, 18.18 (q, C-14/15), 18.04, 17.98 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 14.94, 13.80, 12.52, (q, C-16), -3.75, -4.36, -4.44, -4.69, -4.78, -4.82 (q,  $\text{SiCH}_3$ ) ppm

**(3*S*,7*S*,8*S*)-(1,3,7-Tris-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4,8-trimethyl-tridec-12-en-5-on (188) und (3*S*,7*R*,8*S*)-(1,3,7-Tris-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4,8-trimethyl-tridec-12-en-5-on (187):**



Man gibt bei 0 °C Lutidin (1.17 ml, 10.0 mmol; 8.0 eq) und TBSOTf (1.15 ml, 5.0 mmol; 4.0 eq) zu einer Lösung der Alkohole **185** und **186** (501 mg, Verhältnis wie aus der Synthese, 1.25 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) und läßt 8 min kräftig rühren. Die Mischung wird mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (10 ml) übergossen und mit MTBE extrahiert (3×). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen (2×) und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Flashchromatographie (P? MTBE/P=1:15) liefert die diastereomeren *tris*-Silylether **187** und **188** (706 mg, 90%, **187** : **188** = 1.4 : 1 nach NMR) als farblosen Sirup.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{34}\text{H}_{72}\text{O}_4\text{Si}_3$ ; FG: 629.19; DC:  $R_f = 0.72$  (P/E=1:1), UV(-), Vanillin: dunkelbraun

**MS** (EI):  $m/z$  (%): 628 (<1) [ $\text{M}^+$ ], 571 (2) [ $\text{M}^+ - t\text{Bu}$ ], 531 (2) [C1-C7<sup>+</sup>], 439 (5), 399 (20), 303 (100) [C1-C3<sup>+</sup>], 241 (71) [C7-C13<sup>+</sup>], 171 (17), 145 (21)m 109 (58), 89 (44), 73 (44)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 2957$  (vs), 2931 (vs), 2887 (s), 2859 (s), 1707 (m), 1473 (s), 1464 (m), 1388 (m), 1362 (m), 1257 (s), 1099 (br s), 1006 (sh), 939 (m), 912 (w), 836 (vs), 812 (m), 776 (s), 667 (w)  $\text{cm}^{-1}$

Selektive Charakterisierung von **188**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **d** = 5.82 (ddt, 17.1 Hz, 10.5 Hz, ~6 Hz, 1 H; 12-H), 5.03-4.92 (m, 2 H; 13-H<sub>2</sub>), 4.20 (ddd, 7.0 Hz, ~2.5 Hz, ~2.4 Hz, 1 H, 7-H), 3.92 (dd, 7.8 Hz, 2.6 Hz, 1 H; 3-H), 3.67-3.56 (m, 2 H; 11-H<sub>2</sub>), 2.66 (dd, 17.8 Hz, 7.1 Hz, 1 H; 6-H), 2.49 (dd, 17.8 Hz, 4.8 Hz, 1 H, 6-H'), 2.05-1.99 (m, 2 H; 11-H<sub>2</sub>), 1.66-1.22 (m, 5 H; 8-H, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 1.11 (s, 3 H, 14-H<sub>3</sub>), 1.03 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 0.89, 0.89, 0.88 (s, 9 H, Si<sup>*i*</sup>Bu), 0.81 (d, ~3 Hz, 16-H<sub>3</sub>), 0.09, 0.07, 0.06, 0.03, 0.03, -0.03 (s, 3 H, SiMe) ppm

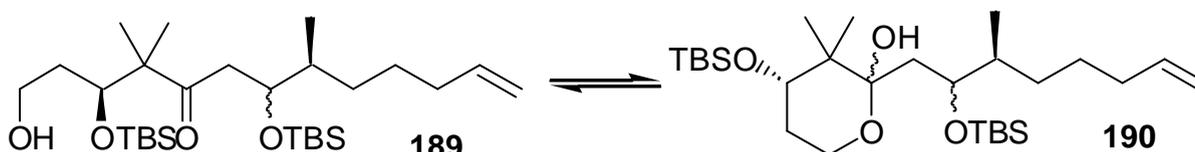
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **d** = 212.93 (s, C-5), 139.05 (s, C-12), 114.16 (t, C-13), 73.82 (d, C-3), 71.03 (d, C-7), 60.23 (t, C-1), 42.76 (t, C-6), 38.57 (d, C-8), 37.08 (t, C-2), 34.11 (t, C-11), 31.74 (t, C-9), 27.13 (t, C-10), 26.01, 25.89, 25.85 (q, Si<sup>*i*</sup>Bu), 21.77 (q, C-14), 20.88 (q, C-15), 18.30, 18.00, 17.95 (s, Si<sup>*c*</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.48 (q, C-16), -3.96, -4.08, -4.42, -4.89, -4.91, -5.35 (je q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

Selektive Charakterisierung von **187**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **d** = 5.79 (ddt, 17.1 Hz, 10.5 Hz, ~6 Hz, 1 H; 12-H), 5.03-4.92 (m, 2 H; 13-H<sub>2</sub>), 4.25 (ddd, 8.4 Hz, ~3.0 Hz, ~3.0 Hz, 1 H, 7-H), 4.00 (dd, 7.5 Hz, 3.3 Hz, 1 H; 3-H), 3.67-3.56 (m, 2 H; 11-H<sub>2</sub>), 2.78 (dd, 17.5 Hz, 8.5 Hz, 1 H; 6-H), 2.18 (dd, 17.5 Hz, 2.9 Hz, 1 H, 6-H'), 2.05-1.99 (m, 2 H; 11-H<sub>2</sub>), 1.66-1.22 (m, 5 H; 8-H, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 1.10 (s, 3 H, 14-H<sub>3</sub>), 1.03 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 0.89, 0.89, 0.88 (s, 9 H, Si<sup>*i*</sup>Bu), 0.81 (d, ~3 Hz, 16-H<sub>3</sub>), 0.10, 0.07, 0.05, 0.03, 0.03, -0.09 (s, 3 H, SiMe) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **d** = 212.90 (s, C-5), 138.78 (s, C-12), 114.36 (t, C-13), 73.06 (d, C-3), 70.80 (d, C-7), 60.05 (t, C-1), 41.07 (t, C-6), 38.91 (d, C-8), 37.08 (t, C-2), 33.96 (t, C-11), 32.36 (t, C-9), 26.89 (t, C-10), 26.06, 25.87, 25.85 (q, Si<sup>*i*</sup>Bu), 21.91 (q, C-14), 20.10 (q, C-15), 18.33, 18.17, 17.95 (s, Si<sup>*c*</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.09 (q, C-16), -3.96, -4.13, -4.48, -4.89, -4.91, -5.35 (je q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

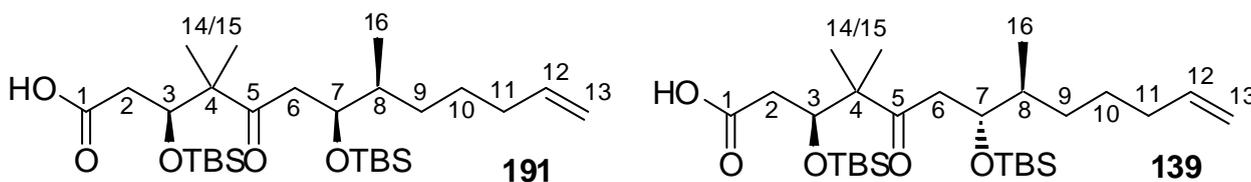
(3*S*,8*S*)-3,7-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-hydroxy-4,4,8-trimethyl-tridec-12-en-5-on (**189**) und (4*S*)-4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-[(3*S*)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methyl-oct-7-enyl]-3,3-dimethyl-tetrahydro-pyran-2-ol (**190**):



Man erhitzt in einem PE-Gefäß eine Lösung von *tris*-Silylether **187** und **188** (292 mg, 0.464 mmol, Verhältnis wie aus der Synthese) in abs. Methanol (10 ml) mit wasserfreiem Ammoniumfluorid (687 mg, 18.6 mmol; 40 eq) unter Rückfluß. Nach 3 h wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand im Ultraschallbad mehrfach mit MTBE ausgewaschen. Man trocknet den Extrakt über MgSO<sub>4</sub> und destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Es resultiert ein Gemisch der Produkte **189** und **190** (231 mg, farbloses Harz) mit vier dünn-schichtchromatographisch nachweisbaren Komponenten, welches ohne weitere Reinigung umgesetzt wird, da sich die polareren und unpolaren Verbindungen beider Chromatographie ineinander umwandeln.

**Allgemeine Daten:** C<sub>28</sub>H<sub>58</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>; FG: 514.93; DC:  $R_f = 0.57, 0.65$  (E/P=1:12), 0.27, 0.35 (E/P=1:3), alle: UV(-), Vanillin: graubraun

(3*S*,7*S*,8*S*)-3,7-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4,8-trimethyl-5-oxo-tridec-12-ensäure (**191**) und (3*S*,7*R*,8*S*)-3,7-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4,8-trimethyl-5-oxo-tridec-12-ensäure (**139**):





**MS (EI):**  $m/z$  (%): 529 (<1) [ $M^+H$ ], 471 (8) [ $M^+-tBu$ ], 431 (4) [C1-C7<sup>+</sup>], 397 (1) [ $M^+-OTBS$ ], 345 (7), 339 (18), 269 (20), 241 (12), 203 (100) [C1-C3<sup>+</sup>], 171 (13), 145 (18), 115 (66) [TBS<sup>+</sup>], 109 (33), 73 (77)

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3079 (w), 2958 (s), 2931 (vs), 2858 (s), 1713 (vs), 1643 (w), 1472 (m), 1464 (m), 1435 (w), 1409 (w), 1389 (m), 1362 (w), 1337 (w), 1304 (w), 1254 (s), 1215 (br w), 1082 (br s), 1006 (w), 938 (m), 911 (w), 836 (vs), 813 (s), 777 (s), 667 (w)  $cm^{-1}$

Charakterisierung von **139**:

**Allgemeine Daten:** C<sub>28</sub>H<sub>56</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>; FG: 528.91;  $[\alpha]_D^{20} = +14.9$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); DC:  $R_f = 0.64$  (E/P=1:2), UV(-), Vanillin: grünoliv

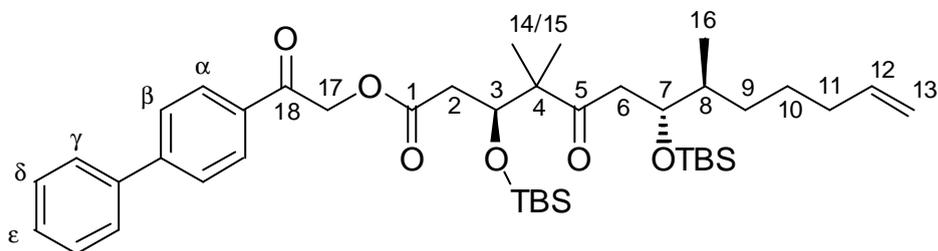
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 11.19 (br s, 1 H; COOH), 5.78 (ddt, 17.1 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 12-H), 4.98 (ddt, 17.1 Hz, 2.2 Hz, 1.6 Hz, 1 H; 13-H<sub>Z</sub>), 4.92 (ddt, 10.2 Hz, 2.1 Hz, 1.2 Hz, 1 H; 13-H<sub>E</sub>), 4.42 (dd, 7.2 Hz, 3.2 Hz, 1 H; 3-H), 4.23 (ddd, 8.4 Hz, 3.4 Hz, ~3.0 Hz, 1 H; 7-H), 2.76 (dd, 17.7 Hz, 8.4 Hz, 1 H; 6-H), 2.46 (dd, 16.4 Hz, 3.2 Hz, 1 H; 2-H), 2.34 (dd, 16.4 Hz, 7.2 Hz, 1 H; 2-H'), 2.23 (dd, 17.7 Hz, 2.8 Hz, 1 H; 6-H'), 2.01 (m, 2 H; 11-H<sub>2</sub>), 1.5-1.10 (m, 5 H; 8-H, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 1.12 (s, 3 H; 14-H<sub>3</sub>), 1.05 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 0.87 (d, 6.8 Hz, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 0.85, 0.83 (s, 9 H; Si $\bar{r}$ Bu), 0.06, 0.05, 0.04, -0.03 (s, 3 H; SiMe) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 212.51 (s, C-5), 177.62 (s, C-1), 138.81 (d, C-12), 114.47 (t, C-13), 73.31 (d, C-3), 70.61 (d, C-7), 52.90 (s, C-4), 41.25 (t, C-6), 39.32 (t, C-2), 38.91 (d, C-8), 34.01 (t, C-11), 32.51 (t, C-9), 26.91 (t, C-10), 25.98, 25.91 (q, Si $\bar{r}$ Bu), 21.32 (q, C-14), 20.17 (q, C-15), 18.19, 18.03 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.12 (q, C-16), -4.43, -4.74, -4.81 (q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

**MS (EI):**  $m/z$  (%): 529 (37) [ $M^+H$ ], 471 (12) [ $M^+-tBu$ ], 397 (22) [ $M^+-OTBS$ ], 385 (20), 339 (11), 269 (6), 228 (11), 203 (11) [C1-C3<sup>+</sup>], 156 (59), 115 (16) [TBS<sup>+</sup>], 95 (27), 83 (100)

**IR (Film):** identisch mit **191**;  $\pm 1$   $cm^{-1}$  nach overlay

**(3*S*,7*R*,8*S*)-3,7-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4,8-trimethyl-5-oxo-tridec-12-ensäure-2-biphenyl-4-yl-2-oxo-ethylester (192):**

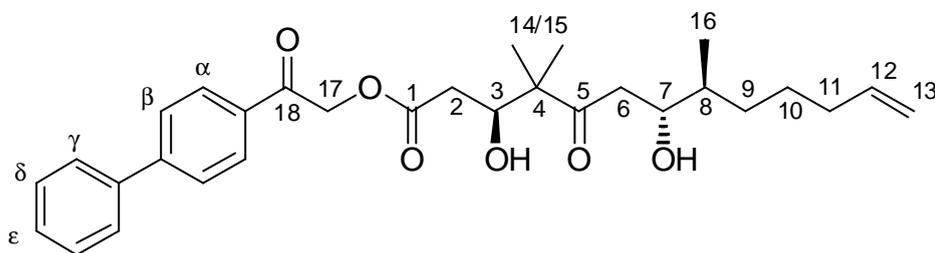


Eine Lösung von Carbonsäure **139** (14 mg, 27  $\mu\text{mol}$ ) in abs. DMF (1 ml) wird mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (37 mg, 265  $\mu\text{mol}$ ; 10 eq) und 4-Phenyl-phenacylbromid (15 mg, 53  $\mu\text{mol}$ ; 2 eq) versetzt und 30 min gerührt. Die Reaktionsmischung wird in ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. eingetragen und mit MTBE extrahiert (4 $\times$ ). Die etherischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Flashchromatographie (MTBE/P=1:4) liefert den Phenacylester **192** (18 mg, 94%) als farbloses Öl.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{42}\text{H}_{66}\text{O}_6\text{Si}_2$ ; FG: 723.14; DC:  $R_f = 0.73$  (MTBE/P=1:3), UV(+),  
Vanillin: oliv, dann braun

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **d** = 8.00-7.97 (m, 2 H; **a**-H), 7.72-7.68 (m, 2 H; **b**-H), 7.64-7.61 (m, 2 H; **g**-H), 7.50-7.45 (m, 2 H; **d**-H), 7.43-7.39 (m, 1 H; **e**-H), 5.78 (ddt, 17.0 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 12-H), 5.41 (d, 16.3 Hz, 1 H; 17-H), 5.28 (d, 16.3 Hz, 1 H; 17-H'), 4.97 (ddt, 17.0 Hz, 2.0 Hz, 1.7 Hz, 1 H; 13-H<sub>Z</sub>), 4.92 (ddt, 10.2 Hz, 2.0 Hz, 1.2 Hz, 1 H; 13-H<sub>E</sub>), 4.51 (dd, 6.8 Hz, 3.6 Hz, 1 H; 3-H), 4.25 (ddd, 8.3 Hz, ~3.3 Hz, ~3.1 Hz, 1 H; 7-H), 2.76 (dd, 17.7 Hz, 8.3 Hz, 1 H; 6-H), 2.46 (dd, 16.7 Hz, 3.6 Hz, 1 H; 2-H), 2.50 (dd, 16.7 Hz, 6.8 Hz, 1 H; 2-H'), 2.26 (dd, 17.7 Hz, 2.9 Hz, 1 H; 6-H'), 2.07-1.98 (m, 2 H; 11-H<sub>2</sub>), 1.64-1.55 (m, 1 H; 8-H), 1.50-1.21 (m, 4 H; 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 1.15 (s, 3 H; 14-H<sub>3</sub>), 1.08 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 0.89 (d, 6.9 Hz, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 0.87, 0.85 (s, 9 H; Si*t*Bu), 0.08, 0.08, 0.06, 0.00 (s, 3 H; SiMe) ppm

**(3*S*,7*R*,8*S*)-3,7-Dihydroxy-4,4,8-trimethyl-5-oxo-tridec-12-ensäure-2-biphenyl-4-yl-2-oxo-ethylester (193):**

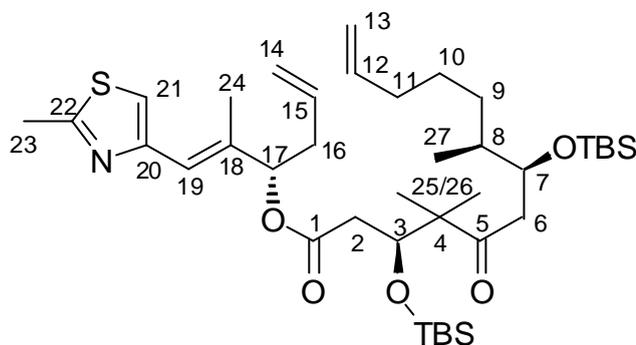


Phenacylester **192** (18 mg, 25  $\mu\text{mol}$ ) wird in ein PE-Gefäß eingewogen und mit HF/Py-Stocklösung (1ml, enthält THF: 0.29 ml, HF·Py: 0.16 ml, Py.: 0.16 ml) behandelt. Nach 30 min wird die Mischung vorsichtig in ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. eingetragen. Man extrahiert mit MTBE (4 $\times$ ) und trocknet die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$ . Flashchromatographie (MTBE/P=1:1) liefert Diol **193** (9.7 mg; 79%) als farbloses Öl.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_6$ ; FG: 494.62; DC:  $R_f = 0.06$  (MTBE/P=1:3), UV(+), Vanillin: braun

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **d** = 8.00-7.97 (m, 2 H; **a**-H), 7.74-7.70 (m, 2 H; **b**-H), 7.64-7.61 (m, 2 H; **g**-H), 7.52-7.46 (m, 2 H; **d**-H), 7.44-7.40 (m, 1 H; **e**-H), 5.82 (ddt, 17.1 Hz, 10.3 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 12-H), 5.52 (d, 16.5 Hz, 1 H; 17-H), 5.41 (d, 16.5 Hz, 1 H; 17-H'), 5.01 (ddt, 17.1 Hz, 2.2 Hz, 1.5 Hz, 1 H; 13-H<sub>Z</sub>), 4.94 (ddt, 10.2 Hz, 2.2 Hz, 1.2 Hz, 1 H; 13-H<sub>E</sub>), 4.41 (ddd, 10.2 Hz, 3.2 Hz, 3.0 Hz, 1 H; 3-H), 3.93 (dddd, 8.6 Hz, 5.7 Hz, 3.0 Hz, 2.8 Hz, 1 H; 7-H), 3.90 (d, 3.7 Hz, 1 H; OH), 3.08 (d, 3.0 Hz, 1 H; OH), 2.75-2.56 (m, 4 H; 2-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>), 2.13-1.99 (m, 2 H; 11-H<sub>2</sub>), 1.65-1.58 (m, 1 H), 1.56-1.44 (m, 2 H), 1.42-1.27 (m, 1 H), 1.22-1.13 (m, 1 H; 8-H, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 1.21 (s, 3 H; 14-H<sub>3</sub>), 1.18 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 0.92 (d, 6.8 Hz, 3 H; 16-H<sub>3</sub>) ppm

**(3*S*,7*S*,8*S*)-3,7-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-4,4,8-trimethyl-5-oxo-tridec-12-ensäure-(1*S*)-1-[(*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-but-3-enylester (**194**):**



Zu einer Lösung von Carbonsäure **191** (41 mg, 77.5  $\mu\text{mol}$ ) und Alkohol **34** (16.2 mg, 77  $\mu\text{mol}$ ; 1.0 eq) in abs. Toluol (1.5 ml) gibt man DCC (22.4 mg, 109  $\mu\text{mol}$ ; 1.4 eq) und DMAP (1.9 mg, 16  $\mu\text{mol}$ ; 0.2 eq) und läßt 16 h rühren. Die gesamte Mischung wird anschließend flashchromatographiert (MTBE:P=1:30), und man erhält Ester **194** (39 mg, 70%) als farbloses Öl.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{39}\text{H}_{69}\text{NO}_5\text{SSi}_2$ ; FG: 720.21;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43.0$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); DC:  $R_f = 0.63$  (MTBE/P=1:3), UV(+), Vanillin: braunoliv

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.93$  (s, 1 H; 21-H), 6.48 (m, 1 H; 19-H), 5.80 (ddt, 17.0 Hz, 10.3 Hz, 6.6 Hz, 1 H), 5.71 (ddt, 17.1 Hz, 10.1 Hz, 7.0 Hz, 1 H; 12-H, 15-H), 5.28 (dd, 6.8 Hz, 6.8 Hz, 1 H; 17-H), 5.10 (ddt, 17.1 Hz, 1.8 Hz,  $\sim 1.4$  Hz, 1 H), 5.04 (ddt, 10.2 Hz, 1.9 Hz,  $\sim 0.9$  Hz, 1 H), 4.99 (ddt, 17.1 Hz, 2.1 Hz,  $\sim 1.5$  Hz, 1 H), 4.92 (ddt, 10.2 Hz, 2.1 Hz,  $\sim 1.2$  Hz, 1 H; 13-H<sub>2</sub>, 14-H<sub>2</sub>), 4.37 (dd, 6.4 Hz, 3.6 Hz, 1 H; 3-H), 4.18 (ddd, 7.4 Hz, 4.5 Hz, 2.8 Hz, 1 H; 7-H), 2.69 (s, 3 H; 23-H<sub>3</sub>), 2.69 (dd, 17.6 Hz, 7.4 Hz, 1 H; 6-H), 2.55-2.43 (m, 2 H; 16-H<sub>2</sub>), 2.50 (dd, 17.0 Hz, 3.6 Hz, 1 H; 2-H), 2.41 (dd, 17.6 Hz, 4.5 Hz, 1 H; 6-H'), 2.28 (dd, 17.0 Hz, 6.5 Hz, 1 H; 2-H'), 2.06 d, 1.2 Hz, 3 H; 24-H<sub>3</sub>), 2.05-1.98 (m, 2 H, 11-H<sub>2</sub>), 1.54-1.42 (m, 2 H), 1.36-1.24 (m, 1 H), 1.09-1.05 (m, 1 H), 0.84-0.81 (m, 1 H; 8-H, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 1.10 (s, 3 H; 25-H<sub>3</sub>), 1.02 (s, 3 H; 26-H<sub>3</sub>), 0.85, 0.81 (s, 9 H; Si*t*Bu), 0.79 (d, 7.3 Hz, 3 H; 27-H<sub>3</sub>), 0.09, 0.03, 0.02,  $-0.07$  (s, 3 H; SiMe) ppm

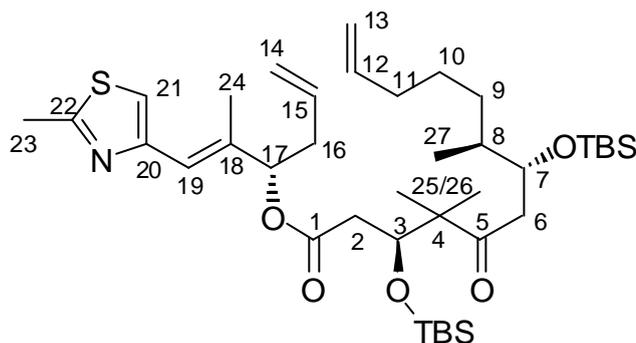
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 212.30$  (s, C-5), 171.13 (s, C-1), 164.58 (s, C-22), 152.52 (s, C-20), 139.10 (d, C-12), 136.72 (s, C-18), 133.34 (d, C-15), 121.24 (d, C-19), 117.85 (t, C-

14), 116.45 (d, C-21), 114.24 (t, C-13), 78.93 (d, C-17), 73.66 (d, C-3), 71.24 (d, C-7), 52.81 (s, C-4), 42.58 (t, C-6), 39.52 (t, C-2), 38.74 (d, C-8), 37.53 (t, C-16), 34.16 (t, C-11), 31.63 (t, C-9), 27.22 (t, C-10), 25.94, 25.91 (q, SiBu), 20.94, 20.87 (q, C-25, C-26), 19.24 (q, C-23), 18.18, 18.03 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.69 (q, C-24), 14.57 (q, C-27), -4.08, -4.39, -4.82, -4.95 (q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

**MS** (PCI, CH<sub>4</sub>): *m/z* (%): 748 (5) [M<sup>+</sup>+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 735 (2) [M<sup>+</sup>+CH<sub>4</sub>], 721 (42) [<sup>13</sup>C-M<sup>+</sup>+H], 720 (58) [M<sup>+</sup>+H], 677 (1), 662 (<1) [M<sup>+</sup>-*t*Bu], 638 (1), 622 (5) [M<sup>+</sup>-C8-C13], 594 (5), 552 (4), 529 (8) [C1-C19<sup>+</sup>+H], 513 (8), 478 (26), 471 (7), 397 (15), 385 (41), 339 (4), 282 (4) [C5-C13<sup>+</sup>], 241 (27) [C7-C13<sup>+</sup>], 192 (93) [C14-C23<sup>+</sup>], 126 (63), 83 (100)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2957 (vs), 2930 (vs), 2858 (s), 1738 (s), 1703 (s), 1643 (w), 1506 (w), 1472 (s), 1464 (s), 1388 (s), 1294 (m), 1253 (vs), 1179 (s), 1083 (vs), 1005 (s), 939 (m), 913 (m), 837 (vs), 813 (s), 776 (s), 740 (w), 669 (w) cm<sup>-1</sup>

**(3*S*,7*R*,8*S*)-3,7-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4,8-trimethyl-5-oxo-tridec-12-ensäure-(1*S*)-1-[(*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-but-3-enylester (138):**



Zu einer Lösung von Carbonsäure **139** (69 mg, 130  $\mu$ mol) und Alkohol **34** (27 mg, 130  $\mu$ mol; 1.0 eq) in abs. Toluol (1.5 ml) gibt man DCC (37.7 mg, 183  $\mu$ mol; 1.4 eq) und DMAP (3.2 mg, 26  $\mu$ mol; 0.2 eq) und läßt 4.5 h rühren. Die gesamte Mischung wird anschließend flashchromatographiert (MTBE:P=1:30), und man erhält Ester **138** (62 mg, 66%) als farbloses Öl.

**Allgemeine Daten:** C<sub>39</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>5</sub>SSi<sub>2</sub>; FG: 720.21;  $[\alpha]_D^{20} = +1.9$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); DC:  $R_f = 0.69$  (MTBE/P=1:3), UV(+), Vanillin: braunoliv

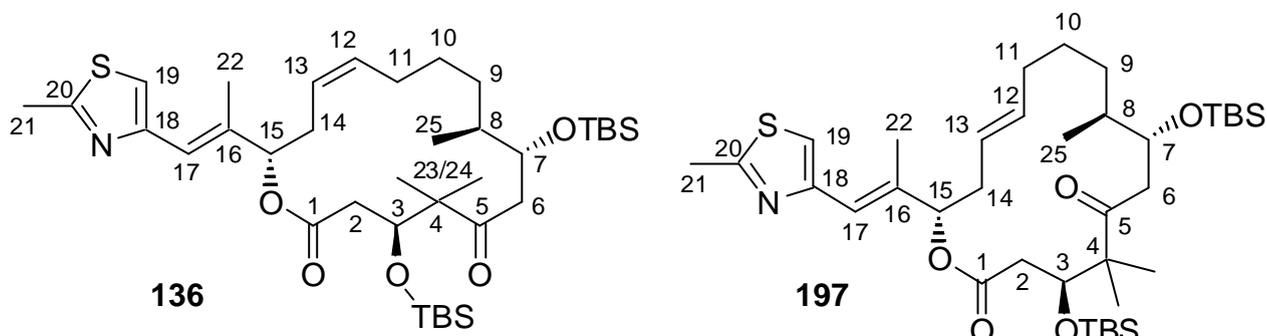
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.93 (s, 1 H; 21-H), 6.47 (m, 1 H; 19-H), 5.76 (ddt, 17.0 Hz, 10.3 Hz, 6.8 Hz, 1 H; 12-H), 5.70 (ddt, 17.1 Hz, 10.1 Hz, 7.0 Hz, 1 H; 15-H), 5.28 (dd, 6.8 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 17-H), 5.09 (ddt, 17.1 Hz, 1.8 Hz, ~1.4 Hz, 14-H<sub>Z</sub>), 5.03 (ddt, 10.1 Hz, 1.8 Hz, ~1.0 Hz, 1 H; 14-H<sub>E</sub>), 4.96 (ddt, 17.0 Hz, 2.1 Hz, ~1.6 Hz, 1 H; 13-H<sub>Z</sub>), 4.91 (ddt, 10.3 Hz, 2.1 Hz, ~1.2 Hz, 1 H; 13-H<sub>E</sub>), 4.40 (dd, 6.5 Hz, 3.5 Hz, 1 H; 3-H), 4.21 (ddd, 8.5 Hz, ~3.3 Hz, ~2.9 Hz, 1 H; 7-H), 2.79 (dd, 17.7 Hz, 3.5 Hz, 1 H; 6-H), 2.68 (s, 3 H; 23-H<sub>3</sub>), 2.53-2.45 (m, 2 H; 16-H<sub>2</sub>), 2.42 (dd, 16.9 Hz, 3.5 Hz, 1 H; 2-H), 2.33 (dd, 16.9 Hz, 6.5 Hz, 1 H; 2-H'), 2.23 (dd, 17.7 Hz, 2.9 Hz, 1 H; 6-H'), 2.02 d, 1.2 Hz, 3 H; 24-H<sub>3</sub>), 2.00-1.94 (m, 2 H, 11-H<sub>2</sub>), 1.59-1.53 (m, 1 H), 1.44-1.32 (m, 1 H), 1.28-1.05 (m, 2 H), 1.03-0.98 (m, 1 H; 8-H, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 1.07 (s, 3 H; 25-H<sub>3</sub>), 0.99 (s, 3 H; 26-H<sub>3</sub>), 0.86, 0.82 (s, 9 H; Si<sup>*t*</sup>Bu), 0.82 (d, 8.5 Hz, 3 H; 27-H<sub>3</sub>), 0.07, 0.05, 0.03, -0.03 (s, 3 H; SiMe) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 212.35 (s, C-5), 171.16 (s, C-1), 164.55 (s, C-22), 152.55 (s, C-20), 138.83 (d, C-12), 136.72 (s, C-18), 133.33 (d, C-15), 121.20 (d, C-19), 117.83 (t, C-14), 116.46 (d, C-21), 114.40 (t, C-13), 78.84 (d, C-17), 73.42 (d, C-3), 70.68 (d, C-7), 52.99 (s, C-4), 41.43 (t, C-6), 39.76 (t, C-2), 38.91 (d, C-8), 37.53 (t, C-16), 33.97 (t, C-11), 32.46 (t, C-9), 26.90 (t, C-10), 26.02, 25.92 (q, Si<sup>*t*</sup>Bu), 21.24, 20.68 (q, C-25, C-26), 19.23 (q, C-23), 18.18, 18.02 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.51 (q, C-24), 14.14 (q, C-27), -4.31, -4.36, -4.85, -4.87 (q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

**MS** (PCI, CH<sub>4</sub>):  $m/z$  (%): 748 (8) [M<sup>+</sup>+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 735 (17) [M<sup>+</sup>+CH<sub>4</sub>], 721 (39) [<sup>13</sup>C-M<sup>+</sup>+H], 720 (53) [M<sup>+</sup>+H], 677 (14), 662 (1) [M<sup>+</sup>-*t*Bu], 622 (6) [M<sup>+</sup>-C8-C13], 603 (21), 552 (6), 529 (9) [C1-C19<sup>+</sup>+H], 513 (15), 478 (35), 409 (16), 397 (25), 385 (64), 339 (8), 282 (31) [C5-C13<sup>+</sup>], 241 (32) [C7-C13<sup>+</sup>], 203 (46), 192 (91) [C14-C23<sup>+</sup>], 125 (67), 83 (100)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2957 (vs), 2931 (vs), 2858 (vs), 1737 (s), 1706 (s), 1647 (m), 1656 (s), 1529 (w), 1472 (s), 1464 (s), 1388 (s), 1296 (m), 1253 (vs), 1178 (s), 1075 (vs), 1006 (s), 939 (s), 913 (s), 837 (vs), 813 (s), 777 (s), 667 (w) cm<sup>-1</sup>

**(4*S*,8*R*,9*R*,16*S*)-4,8-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9-trimethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion, Gemisch der *Z/E*-Isomeren (136/197):**



Ester **138** (44 mg, 61  $\mu\text{mol}$ ) wird in mit Ar gesättigtem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (61 ml) gelöst, mit Grubbs-Katalysator **18** (2.6 mg, 3.7  $\mu\text{mol}$ ; 0.06 eq) versetzt und 16 h unter Ar-Atmosphäre gerührt. Es wird nochmals mit Katalysator **18** (2.6 mg) versetzt und zusammen 23 h gerührt. Die Mischung wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und zweimal flashchromatographisch (E/P=1:15) gereinigt. Man erhält die Olefine **136** und **197** (39 mg, 92%) als Gemisch im Verhältnis Isomer A:Isomer B=1:1.15 (farbloses zähes Öl).

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{37}\text{H}_{65}\text{NO}_5\text{SSi}_2$ ; FG: 692.15; DC:  $R_f = 0.48$  (E/P=1:3), UV(+), Vanillin: braunoliv

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Isomer A:  $\delta$  = 6.95 (s, 1 H; 19-H), 6.58 (m, 1 H; 17-H), 5.52-5.44 (m, 1 H), 5.39 (dd, 4.5 Hz, 4.5 Hz, 1 H; 15-H), 5.36-5.27 (m, 1 H; 12-H, 13-H), 4.56 (dd, 8.3 Hz, 0.6 Hz, 1 H; 3-H), 4.37 (ddd, 7.5 Hz, 3.8 Hz, 3.7 Hz, 1 H; 7-H), 2.88-2.79 (m, 2 H; 6-H, 14-H), 2.72 (s, 3 H; 21- $\text{H}_3$ ), 2.64 (dd, 19.1 Hz, 6.3 Hz, 1 H; 14-H'), 2.52-2.34 (m, 3 H), 2.33-2.27 (m, 1 H), 2.22 (dd, 14.7 Hz, 2.3 Hz, 1 H; 2- $\text{H}_2$ , 6-H', 11- $\text{H}_2$ ), 2.17 (m, 3 H; 22- $\text{H}_3$ ), 1.80-1.25 (m, 5 H; 8-H, 9- $\text{H}_2$ , 10- $\text{H}_2$ ), 1.14 (s, 3 H; 23- $\text{H}_3$ ), 0.99 (s, 3 H; 24- $\text{H}_3$ ), 0.88, 0.85 (s, 9 H; *S**t*Bu), 0.84 (m, 3 H; 25- $\text{H}_3$ ), 0.07, 0.04, 0.02, -0.08 (s, 3 H; SiMe) ppm; Isomer B:  $\delta$  = 6.93 (s, 1 H; 19-H), 6.55 (m, 1 H; 17-H), 5.52-5.44 (m, 1 H), 5.26 (dd, 7.0 Hz, 3.6 Hz, 1 H; 15-H), 5.36-5.27 (m, 1 H; 12-H, 13-H), 4.33 (dd, 8.5 Hz, 2.2 Hz, 1 H; 3-H), 4.16 (ddd, 7.0 Hz, 4.5 Hz, 1.9 Hz, 1 H; 7-H), 2.88-2.79 (m, 2 H; 6-H, 14-H), 2.72 (s, 3 H; 21- $\text{H}_3$ ), 2.62 (dd,

18.6 Hz, 4.9 Hz, 1 H; 14-H'), 2.52-2.34 (m, 3 H), 2.33-2.27 (m, 1 H), 2.09 (dd, 14.5 Hz, 1.3 Hz, 1 H; 2-H<sub>2</sub>, 6-H', 11-H<sub>2</sub>), 2.17 (m, 3 H; 22-H<sub>3</sub>), 1.80-1.25 (m, 5 H; 8-H, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 1.18 (s, 3 H; 23-H<sub>3</sub>), 1.00 (s, 3 H; 24-H<sub>3</sub>), 0.87, 0.85 (s, 9 H; Si<sup>*i*</sup>Bu), 0.94 (d, 6.8 Hz, 3 H; 25-H<sub>3</sub>), 0.07, 0.02, 0.01, -0.09 (s, 3 H; SiMe) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Isomer A:  $\delta$  = 211.50 (s, C-5), 170.47 (s, C-1), 164.62 (s, C-20), 152.48 (s, C-18), 137.25 (s, C-16), 133.07 (d, C-12), 124.71 (d, C-13), 121.35 (d, C-17), 116.17 (d, C-19), 79.42 (d, C-15), 73.82 (d, C-3), 69.28 (d, C-7), 54.08 (s, C-4), 41.23, 40.15 (t, C-6, C-2), 37.79 (d, C-8), 35.27, 34.01, 29.68 (t, C-14, C-11, C-9), 27.58 (t, C-10), 25.92, 25.89 (q, Si<sup>*i*</sup>Bu), 25.23, 23.83 (q, C-23, C-24), 19.84 (q, C-21), 18.26, 18.04 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 15.64, 15.46 (q, C-22, C-25), -3.86, -4.44, -4.68, -4.90 (q, SiCH<sub>3</sub>) ppm; Isomer B: 211.38 (s, C-5), 169.67 (s, C-1), 164.57 (s, C-20), 152.73 (s, C-18), 136.01 (s, C-16), 134.23 (d, C-12), 124.51 (d, C-13), 119.03 (d, C-17), 115.97 (d, C-19), 76.42 (d, C-15), 73.72 (d, C-3), 71.17 (d, C-7), 54.71 (s, C-4), 41.97, 41.80 (t, C-6, C-2), 38.04 (d, C-8), 32.30, 32.06, 31.21 (t, C-14, C-11, C-9), 27.76 (t, C-10), 25.92, 25.89 (q, Si<sup>*i*</sup>Bu), 24.47, 23.83 (q, C-23, C-24), 19.90 (q, C-21), 18.17, 18.04 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.48, 14.74 (q, C-22, C-25), -4.13, -4.60, -4.78, -4.80 (q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

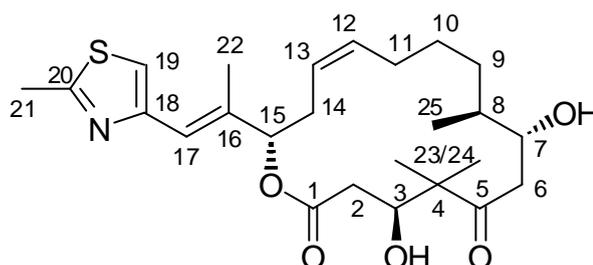
**MS** (PCI, CH<sub>4</sub>): Z/E-Gemisch;  $m/z$  (%): 721 (16) [M<sup>+</sup>+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 693 (100) [M<sup>+</sup>+H], 677 (1), 635 (45) [M<sup>+</sup>-*t*Bu], 604 (5), 561 (10), 478 (13), 391 (18), 371 (25), 313 (23), 279 (16), 205 (30), 12 (36), 83 (9)

**IR** (Film): Z/E-Gemisch;  $\tilde{\nu}$  = 2930 (vs), 2858 (s), 1741 (s), 1709 (s), 1660 (w), 1507 (w), 1472 (m), 1464 (m), 1386 (m), 1297 (m), 1254 (vs), 1183 (s), 1149 (w), 1084 (vs), 1041 (m), 1006 (m), 970 (m), 942 (m), 835 (vs), 813 (s), 777 (s), 729 (w), 669 (w) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (CH<sub>3</sub>CN):  $I_{\max}$  = 187 nm; 212 nm

**(Z)-6-Desmethylepothilon C (135) und (E)-6-Desmethylepothilon C (198):**

Man wiegt Bissilylether-Gemisch **136/197** (36 mg, 52  $\mu\text{mol}$ ) in ein PE-Gefäß ein und behandelt bei 0 °C mit HF/Py-Stock-Lösung (1.5 ml; 1 ml enthält THF: 0.29 ml, HF·Py: 0.16 ml, Py.: 0.16 ml). Nach 6 h wird die Mischung vorsichtig in ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. eingetragen. Man extrahiert mit MTBE (4 $\times$ ) und trocknet die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$ . Flashchromatographie (E/P=1:2) und anschließende mehrfache Plattenchromatographie (EE:P=1:1) liefert (Z)-Epothilon-C-Derivat **135** (4.5 mg, 19%) und (E)-Derivat **198** (6.3 mg, 26%) als farblose Harze.

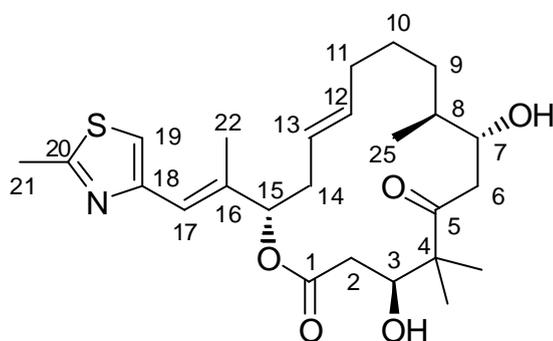
**(4S,8R,9R,16S)-4,8-Dihydroxy-5,5,9-trimethyl-16-[1-methyl-(Z)-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion (135):**

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{S}$ ; FG: 463.63; DC:  $R_f = 0.40$  (EE/P=1:1), UV(+), Vanillin: braunoliv

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 7.12 (s, 1 H; 19-H), 6.52 (m, 1 H; 17-H), 5.45 (ddd, ~10 Hz, 4.1 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 5.38 (dd, 10.6 Hz, 4.7 Hz, 1 H; 12-H, 13-H), 5.23 (dd, 10.3 Hz, 1.9 Hz, 1 H; 15-H), 4.36 (ddd, 11.4 Hz, 6.6 Hz, 2.6 Hz, 1 H; 3-H), 3.89 (dddd, 9.3 Hz, 3.4 Hz, 3.0 Hz, 2.6 Hz, 1 H; 7-H), 3.38 (dd, 6.6 Hz, 0.9 Hz, 1 H; 3-OH), 3.30 (d, 3.0 Hz, 1 H; 7-OH), 2.73 (dd, 18.1 Hz, 2.4 Hz, 1 H; 2-H), 2.66 (s, 3 H; 21- $\text{H}_3$ ), 2.42 (dd, 18.1 Hz, 9.3 Hz, 1 H, 2- $\text{H}'$ ), 2.32-2.20 (m, 2 H; 6- $\text{H}_2$ ), 2.12 (s, 3 H; 22- $\text{H}_3$ ), 2.20-2.05 (m, 4 H; 14- $\text{H}_2$ , 11- $\text{H}_2$ ), 1.66-1.47 (m, 2 H), 1.38-1.17 (m, 3 H; 8-H, 9- $\text{H}_2$ , 10- $\text{H}_2$ ), 1.21 (s, 3 H; 23- $\text{H}_3$ ), 0.93 (s, 3 H; 24- $\text{H}_3$ ), 0.90 (d, 6.8 Hz, 3 H; 25- $\text{H}_3$ ) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *d* = 216.03 (s, C-5), 172.60 (s, C-1), 164.81 (s, C-20), 152.29 (s, C-18), 137.22 (s, C-16), 133.83 (d, C-12), 126.04 (d, C-13), 120.25 (d, C-17), 116.47 (d, C-19), 78.46 (d, C-15), 72.86 (d, C-3), 71.46 (d, C-7), 53.05 (s, C-4), 39.29 (t, C-2), 37.82 (t, C-6), 37.51 (d, C-8), 37.17 (t, C-11), 33.49 (t, C-14), 27.98, 27.10 (t, C-9, C-10), 22.71 (q, C-23), 19.21 (q, C-24), 18.9 (q, C-21), 15.02 (q, C-22), 14.04 (q, C-25) ppm

**(4*S*,8*R*,9*R*,16*S*)-4,8-Dihydroxy-5,5,9-trimethyl-16-[1-methyl-(*E*)-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion (198):**

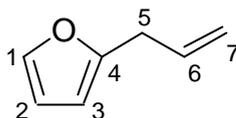


**Allgemeine Daten:** C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub>S; FG: 463.63; DC: *R*<sub>f</sub> = 0.34 (EE/P=1:1), UV(+), Vanillin:  
braunoliv

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): *d* = 7.11 (s, 1 H; 19-H), 6.52 (m, 1 H; 17-H), 5.46 (dt, 15.2 Hz, 7.1 Hz, 1 H), 5.32 (dt, 15.2 Hz, 7.0 Hz, 1 H; 12-H, 13-H), 5.25 (dd, 6.8 Hz, 3.3 Hz, 1 H; 15-H), 4.55 (ddd, 9.5 Hz, 5.6 Hz, 4.0 Hz, 1 H; 3-H), 4.02 (dddd, 9.0 Hz, 3.4 Hz, 2.5 Hz, ~0.5 Hz, 1 H; 7-H), 3.73 (d, 5.9 Hz, 1 H; 3-OH), 3.48 (m, 1 H; 7-OH), 2.83 (dd, 17.3 Hz, 9.1 Hz, 1 H; 2-H), 2.65 (s, 3 H; 21-H<sub>3</sub>), 2.48 (dd, 17.3 Hz, 3.8 Hz, 1 H, 2-H'), 2.50-2.38 m, 2 H; 6-H<sub>2</sub>), 2.13 (s, 3 H; 22-H<sub>3</sub>), 2.35-2.08 (m, 4 H; 14-H<sub>2</sub>, 11-H<sub>2</sub>), 1.58-1.20 (m, 5 H; 8-H, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 1.13 (s, 3 H; 23-H<sub>3</sub>), 0.97 (s, 3 H; 24-H<sub>3</sub>), 0.93 (d, 6.8 Hz, 3 H; 25-H<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *d* = 214.71 (s, C-5), 170.31 (s, C-1), 164.82 (s, C-20), 152.15 (s, C-18), 136.93 (s, C-16), 133.55 (d, C-12), 125.65 (d, C-13), 119.17 (d, C-17), 115.36 (d, C-19), 77.01 (d, C-15), 72.12 (d, C-3), 71.83 (d, C-7), 53.33 (s, C-4), 39.87 (t, C-2), 38.17 (t, C-6), 37.82 (d, C-8), 35.47 (t, C-11), 33.16 (t, C-14), 28.09, 27.30 (t, C-9, C-10), 19.68 (q, C-23), 18.93 (q, C-21, C-24), 16.23 (q, C-22), 14.05 (q, C-25) ppm

## 5.1.3 Versuche zu Kapitel 3.3

**2-Allyl-furan (205):**

Zu einer Lösung von Furan **204**; 4.0 ml, 55 mmol) in THF (20 ml) gibt man bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  *n*BuLi (20 ml, 2.5 M in Hexan, 50 mmol; 0.91 eq), läßt auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmen und rührt 3 h zur Vervollständigung der Deprotonierung. Bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  wird anschließend eine Lösung von Allylbromid (4.0 ml, 46 mmol; 0.83 eq) hinzugegeben, und man läßt erneut auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmen. Nach 1 h wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NaCl-Lsg. (20 ml) abgebrochen. Die orangefarbene Mischung wird mit Wasser verdünnt und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (3×). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2×) und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bei Normaldruck abdestilliert. Anschließende fraktionierte Destillation unter Stickstoffatmosphäre liefert Allylfuran **205** (2.588 g, 52%) als leichtbewegliche farblose Flüssigkeit.

**Allgemeine Daten:** C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O; FG: 108.13; Siedebereich: 80-90 °C (gemessene Kopftemperatur); DC:  $R_f = 0.77$  (P/E=1:3), UV(0+), Vanillin: blauschwarz

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.32 (dd, 1.8 Hz, 0.9 Hz, 1H; 1-H), 6.29 (dd, 3.1 Hz, 1.8 Hz, 1 H; 2-H), 6.02 (br dd, 3.1 Hz, 0.9 Hz, 1 H; 3-H), 5.94 (ddd, 17.0 Hz, 10.1 Hz, 6.6 Hz, 1 H; 6-H), 5.14 (ddd, 17.0 Hz, 1.7 Hz, 1.6 Hz, 1 H; 7-H<sub>Z</sub>), 5.11 (ddd, 10.1 Hz, 1.6 Hz, 1.4 Hz, 1 H; 7-H<sub>E</sub>), 3.40 (br dd, 6.6 Hz, ~1.1 Hz, 2 H; 5-H<sub>2</sub>) ppm

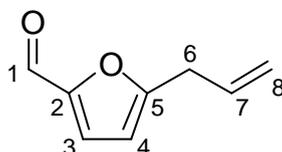
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 153.86 (s, C-4), 141.25 (d, C-1), 133.98 (d, C-6), 116.81 (t, C-7), 110.23 (d, C-2), 105.47 (d, C-3), 32.58 (t, C-5) ppm

**MS** (PCI, CH<sub>4</sub>): *m/z* (%): 125 (39), 123 (100) [M<sup>+</sup>+CH<sub>3</sub>], 109 (37) [M<sup>+</sup>+H], 107 (55) [M<sup>+</sup>-H], 99 (30), 95 (20), 83 (16), 81 (25) [M<sup>+</sup>-Vinyl], 57 (36) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>]

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3118 (w), 3084 (m), 3012 (w), 2984 (m), 2907 (m), 1643 (s), 1597 (s), 1507 (vs), 1424 (m), 1292 (m), 1256 (w), 1179 (m), 1147 (s), 1074 (m), 1010 (vs), 993 (vs), 919 (vs), 801 (s), 730 (vs)  $\text{cm}^{-1}$

**UV/Vis** (MeOH):  $I_{\text{max}}$  = 215 nm (sh),  $\log \epsilon$  = 3.8

### 5-Allyl-furan-2-carbaldehyd (**201**):



Zu einer Lösung von Allylfuran **205** (1.765 g, 16.3 mmol) in DMF (10 ml; 6.6eq) gibt man bei 0 °C vorsichtig  $\text{POCl}_3$  (1.8 ml, 19.6 mmol; 1.2 eq) und läßt 30 min rühren. Die Mischung wird sehr vorsichtig mit ges.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lsg. behandelt, bis sich ein pH-Wert > 10 eingestellt hat. Man verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Pentan (3×). Die organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Man führt eine Flashchromatographie (E/P=1:6) und eine Kugelrohrdestillation (10 mbar, bis 140 °C) durch und erhält Aldehyd **201** als schwach gelbliches Öl (1.2246 g, 56 %).

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$ ; FG: 136.15; DC:  $R_f$  = 0.35 (P/E=1:3), UV(+), Vanillin:

grauoliv

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.55 (s, 1 H; 1-H), 7.18 (d, 3.5 Hz, 1H; 3-H), 6.27 (dt, 3.5 Hz, 0.8 Hz, 1 H; 4-H), 5.94 (ddt, 17.0 Hz, 10.1 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 7-H), 5.21 (ddt, 17.0 Hz, 1.5 Hz, 1.5 Hz, 1 H; 8- $\text{H}_Z$ ), 5.20 (ddt, 10.1 Hz, 1.5 Hz, 1.3 Hz, 1 H; 7- $\text{H}_E$ ), 3.50 (br dd, 6.7 Hz, 0.5 Hz, 2 H; 6- $\text{H}_2$ ) ppm

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 177.07 (s, C-1), 161.27 (s, C-2), 152.12 (s, C-5), 131.84 (d, C-7), 118.44 (t, C-8), 109.14 (d, C-3, C-4), 32.81 (t, C-6) ppm

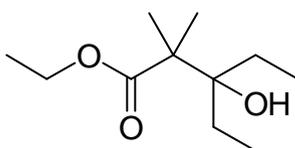
**MS** (PCI, CH<sub>4</sub>): *m/z* (%): 177 (5), 165 (16) [M<sup>+</sup>+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 137 (100) [M<sup>+</sup>+H], 109 (2) [M<sup>+</sup>+H-CO]

**HRMS** (EI): berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>: 136.05243; gefunden: 136.0526

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3121 (w), 3085 (w), 2829 (w), 1780 (m), 1676 (vs), 1583 (w), 1517 (vs), 1397 (m), 1282 (m), 1201 (m), 1024 (s), 970 (m), 924 (m), 805 (m), 767 (m) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (MeOH):  $I_{\max}$  = 221 nm, log *e* = 3.5;  $I_{\max}$  = 284 nm, log *e* = 4.2

### 3-Ethyl-3-hydroxy-2,2-dimethyl-pentansäure-ethylester (207):

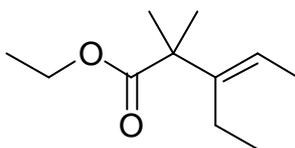


Zu einer Suspension von Zinkpulver (8.44 g, 1.29 mmol; 1.1 eq) in THF (32 ml) gibt man Diiodethan (333 mg, 2.3 mmol; 0.02 eq) und erhitzt kurz zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird 2-Bromisobuttersäureethylester (**152**; 2 ml) hinzugegeben. Man versetzt mit Trimethylborat (32 ml) und tropft nach weiterer Aktivierung mit Iod (163 mg, 1.3 mmol; 0.01 eq) und TMSCl (0.3 ml, 2.4 mmol; 0.02 eq) ein Gemisch aus Diethylketon (12.4 ml, 117 mmol; 1.0 eq) und dem restlichen 2-Bromisobuttersäureethylester (insgesamt 19.2 ml, 129 mmol; 1.1 eq) hinzu. Man erhitzt 3 h unter Rückfluß und läßt 3 d bei Raumtemperatur rühren. Die Mischung wird unter Eiskühlung mit konz. NH<sub>3</sub>-Lösung (32 ml) und Glycerin (32 ml) versetzt und 30 min kräftig gerührt. Anschließend wird über Kieselgur abfiltriert und der Rückstand mit Diethylether (400 ml) ausgewaschen. Man wäscht das Filtrat mit Wasser neutral (3×), wäscht mit NaCl (1×) und trocknet über MgSO<sub>4</sub>. Vakuumdestillation liefert das Aldoladdukt **207** (12.18 g, 48%) als farblose ölige Flüssigkeit.

**Allgemeine Daten:** C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>; FG: 202.29; Sdp: 95 °C (13 mbar); DC:  $R_f$  = 0.53 (P/E=1:1),

UV(-), Vanillin: rötlich violett

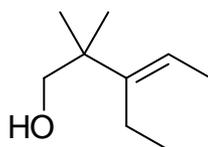
Die spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur<sup>32c</sup> angegebenen

**3-Ethyl-2,2-dimethyl-pent-3-ensäure-ethylester (208):**

Eine Mischung aus Sicapent<sup>®</sup> (14.7 g, 77.7 mmol; 1.3 eq), **b**-Hydroxyester **207** (12.084 g, 49.74 mmol) und Cyclohexan (70 ml) wird 30 min unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, und der Rückstand wird im Vakuum über eine kurze Vigreux-Kolonnen destilliert. Man erhält das Olefin **208** (8.98 g, 81%) als farblose Flüssigkeit.

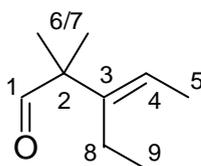
**Allgemeine Daten:** C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>; FG: 142.24; Sdp.: 60-61 °C (4 mbar)

Die spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur<sup>32c</sup> angegebenen.

**3-Ethyl-2,2-dimethyl-pent-3-en-1-ol (209):**

Eine Mischung aus Ester **208** (8.98 g, 48.72 mmol), THF (50 ml) und LAH (3.7 g, 97.5 mmol; 4.0 eq) wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man verdünnt nach dem Abkühlen auf RT mit Et<sub>2</sub>O (40 ml), quencht bei 0 °C durch tropfenweise Zugabe von Wasser (16 ml), rührt 30 min bei RT und saugt vom farblosen Feststoff ab. Der Rückstand wird mit Et<sub>2</sub>O (3×100 ml) gewaschen. Das Filtrat und die Extrakte werden vereinigt und unter vermindertem Druck vorsichtig eingengt. Man erhält den rohen Alkohol **209** (7.6 g, 86%ig nach NMR; 46 mmol; 93%) als farblose Flüssigkeit, die noch etwas Lösungsmittel enthält und ohne weitere Reinigung zur Synthese des Aldehyds **85** eingesetzt wird.

**Allgemeine Daten:** C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O; FG: 142.24; Sdp: 86 °C (30 mbar)

**3-Ethyl-2,2-dimethyl-pent-3-enal (85):**

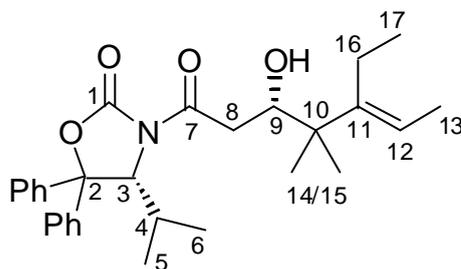
Zu einer auf  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung von Oxalylchlorid (5.1 ml, 59 mmol; 1.2 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (117 ml) gibt man tropfenweise innerhalb von 10 min eine Lösung von DMSO (8.3 ml, 117 mmol; 2.4 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (23 ml). Die Temperatur der Lösung wird dabei unter  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$  gehalten. Man läßt 10 min bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  rühren und tropft innerhalb von 10 min eine Lösung des rohen Alkohols **209** (7.6 g, 46 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (44 ml) hinzu. Man läßt 1.5 h bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  rühren und tropft innerhalb von 10 min langsam Triethylamin (34 ml, 244 mmol; 5.0 eq) hinzu und läßt innerhalb von 45 min auf RT erwärmen. Man versetzt mit Wasser (80 ml), rührt 10 min und trennt die Phasen. Die wäßrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 100$  ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Vakuumdestillation des Rückstandes über eine kurze Vigreux-Kolonnen erhält man den Aldehyd **85** (4.995 g, 77%) als farblose Flüssigkeit.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$ ; FG: 142.22; Sdp: 66-68  $^{\circ}\text{C}$  (28 mbar)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 203.40 (s, C-1), 141.42 (s, C-3), 122.57 (d, C-4), 52.62 (s, C-2), 20.90 (Isochronie von C-6/7 und C-8), 14.06, 13.72 (q, C-5, C-9) ppm

Das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **85** wurde abweichend von der Literatur<sup>32c,59</sup> interpretiert. Die übrigen spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur<sup>32c</sup> angegebenen.

**(4R)-3-((3S)-5-Ethyl-3-hydroxy-4,4-dimethyl-hept-5-enoyl)-4-isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on (210a):**



Man gibt zu einer Lösung von Quat-Acetat **167a** (1.00 g, 3.09 mmol; 1.1 eq) in THF (15 ml) bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  langsam *n*BuLi (2.1 ml, 1.6 M in Hexan, 3.4 mmol; 1.1 eq) und läßt 30 min rühren. Der Aldehyd **85** (477 mg, 3.4 mmol) wird in einer Portion dazugegeben. Man läßt 90 sek rühren und quencht mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (15 ml). Man extrahiert mit MTBE (3×80 ml) und wäscht die org. Phasen mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (50 ml), ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (50 ml), ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. (2×50 ml) und trocknet über  $\text{MgSO}_4$ . Flashchromatographie (E/P = 1:4) liefert die diastereomeren Aldoladdukte **201a** und **201b** (829 mg, 58%, 6.1:1 zugunsten des erwünschten Produktes **210a**) als farblosen festen Schaum.

Das Produktgemisch läßt sich flashchromatographisch (P/E=8:1) schwer auftrennen. Man erhält nach zweimaliger Chromatographie 534 mg (37%, 93% *de*) bzw. nach dreimaliger Chromatographie 400 mg (28%, 97% *de*) des erwünschten Produktes.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ ; FG: 463.61;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +141.2$  ( $c=1.12$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); DC:  $R_f = 0.42$  (E/P=1:4, 4×entwickelt), UV(+), Vanillin: dunkeloliv

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.49-7.24 (m, 10 H; Ar-H), 5.42 (d, 3.2 Hz, 1 H; 3-H), 5.39 (q, 6.8 Hz, 1 H; 12-H), 4.08 (ddd, 10.3 Hz, 3.6 Hz, 2.1 Hz, 1 H; 9-H), 3.12 (dd, 15.7 Hz, 1.7 Hz, 1 H; 8-H), 2.67 (dd, 15.7 Hz, 10.3 Hz, 1 H; 8-H'), 2.12 (d, 3.6 Hz, 1 H; OH), 2.10 (q, 7.5 Hz, 2 H; 16-H<sub>2</sub>), 1.96 (dsept, 6.9 Hz, 3.2 Hz, 1 H; 4-H), 1.64 (d, 6.8 Hz, 3 H; 13-H<sub>3</sub>), 1.05 (s, 3 H; 14-H<sub>3</sub>), 1.02 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 0.98 (t, 7.6 Hz, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 0.91 (d, 6.9 Hz, 3 H; 5-H<sub>3</sub>), 0.75 (d, 6.9 Hz, 3 H; 6-H<sub>3</sub>) ppm

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 172.92 (s, C-7), 152.85 (s, C-1), 145.95 (s, C-11), 142.18 (s, *iC*<sub>Ar</sub>), 138.19 (s, *iC*<sub>Ar</sub>), 128.81 (d, *o/mC*<sub>Ar</sub>), 128.52 (d, *pC*<sub>Ar</sub>), 128.28 (d, *o/mC*<sub>Ar</sub>), 127.84 (d,

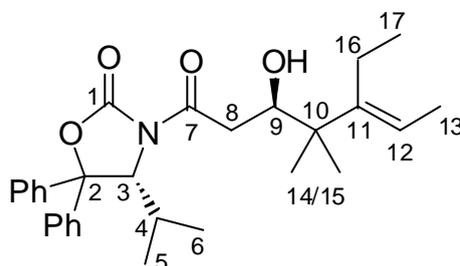
$pC_{Ar}$ , 125.83 (d,  $o/mC_{Ar}$ ), 125.57 (d,  $o/mC_{Ar}$ ), 120.58 (d, C-12), 89.27 (s, C-2), 72.17 (d, C-9), 64.81 (d, C-4), 44.18 (s, C-10), 38.03 (t, C-8), 29.98 (d, C-3), 22.41 (q, C-14), 21.92 (q, C-5), 21.69 (q, C-15), 20.28 (t, C-16), 16.14 (q, C-6), 14.25, 13.61 (q, C-13, C-17) ppm

**MS** (CI,  $CH_4$ ):  $m/z$  (%): 492 (12) [ $M^+ + C_2H_5$ ], 464 (65) [ $M^+ + H$ ], 446 (100) [ $M^+ + H - H_2O$ ], 402 (20), 352 (33) [ $M^+ - C_{10} - C_{17}$ ], 308 (13)

**HRMS** (ED): berechnet für  $C_{29}H_{37}NO_4$ : 463.2723; gefunden: 463.2684

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3543 (m br), 2970 (s), 2935 (m), 2879 (m), 1789 (vs), 1698 (s), 1450 (s), 1367 (s), 1320 (s), 1242 (m), 1211 (s), 1174 (s), 1052 (m), 1038 (m), 761 (s), 704 (s)  $cm^{-1}$

**(4R)-3-((3R)-5-Ethyl-3-hydroxy-4,4-dimethyl-hept-5-enoyl)-4-isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on (210b):**



Zur folgenden Charakterisierung wurde eine Fraktion von 94% *de* (nach NMR) herangezogen.

**Allgemeine Daten:**  $C_{29}H_{37}NO_4$ ; FG: 463.61;  $[\alpha]_D^{20} = +90.4$  ( $c=1.198$ ,  $CHCl_3$ ); DC:  $R_f = 0.51$  (E/P=1:4, 4×entwickelt), UV(+), Vanillin: dunkeloliv

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.48-7.25 (m, 10 H; Ar-H), 5.38 (d, 3.3 Hz, 1 H; 3-H), 5.36 (q, 6.8 Hz, 1 H; 12-H), 3.88 (ddd, 10.5 Hz, 4.7 Hz, 2.1 Hz, 1 H; 9-H), 3.04 (dd, 15.7 Hz, 10.5 Hz, 1 H; 8-H), 2.72 (dd, 15.7 Hz, 2.1 Hz, 1 H; 8-H'), 2.42 (d, 4.7 Hz, 1 H; OH), 2.01 (q, 7.6 Hz, 2 H; 16-H<sub>2</sub>), 1.97 (dsept, 6.9 Hz, 3.3 Hz, 1 H; 4-H), 1.60 (d, 6.8 Hz, 3 H; 13-H<sub>3</sub>), 1.06

(s, 3 H; 14-H<sub>3</sub>), 0.99 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 0.90 (d, 6.7 Hz, 3 H; 5-H<sub>3</sub>), 0.89 (t, 7.6 Hz, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 0.78 (d, 7.2 Hz, 3 H; 6-H<sub>3</sub>) ppm

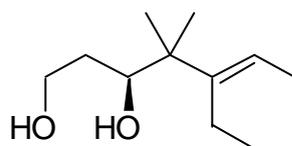
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **d** = 173.00 (s, C-7), 153.43 (s, C-1), 145.43 (s, C-11), 142.30 (s, *i*C<sub>Ar</sub>), 138.05 (s, *i*C<sub>Ar</sub>), 128.87 (d, *o/m*C<sub>Ar</sub>), 128.53 (d, *p*C<sub>Ar</sub>), 128.37 (d, *o/m*C<sub>Ar</sub>), 127.96 (d, *p*C<sub>Ar</sub>), 125.88 (d, *o/m*C<sub>Ar</sub>), 125.61 (d, *o/m*C<sub>Ar</sub>), 120.37 (d, C-12), 89.50 (s, C-2), 72.91 (d, C-9), 64.81 (d, C-4), 44.23 (s, C-10), 37.62 (t, C-8), 29.97 (d, C-3), 22.93 (q, C-14), 21.74 (q, C-5), 21.54 (q, C-15), 20.35 (t, C-16), 16.33 (q, C-6), 14.19, 13.60 (q, C-13, C-17) ppm

**MS** (CI, CH<sub>4</sub>): *m/z* (%): 492 (10) [M<sup>+</sup>+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 464 (66) [M<sup>+</sup>+H], 446 (100) [M<sup>+</sup>+H-H<sub>2</sub>O], 420 (4), 402 (19), 352 (25) [M<sup>+</sup>-C<sub>10</sub>-C<sub>17</sub>], 308 (22)

**HRMS** (EI): berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>-C<sub>10</sub>-C<sub>17</sub>): 352.1549; gefunden: 352.1552

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3543 (m br), 3062 (w), 2970 (s), 2919 (s), 2880 (m), 1789 (vs), 1702 (s), 1451 (s), 1367 (vs), 1321 (s), 1211 (s), 1175 (vs), 1053 (m), 1040 (m), 990 (m), 822 (w), 761 (s), 704 (s) cm<sup>-1</sup>

**(S)-5-Ethyl-4,4-dimethyl-hept-5-en-1,3-diol (87):**



Eine Lösung von Amid **210a** (389 mg, 0.839 mmol; 1.0 eq) in Et<sub>2</sub>O (8 ml) wird bei 0 °C mit LAH (255 mg, 6.7 mmol; 8.0 eq) versetzt. Nach 2 h bei RT wird mit Diethylether (12 ml) verdünnt und unter Eiskühlung tropfenweise mit Wasser (1.2 ml) versetzt. Der farblose Feststoff wird abfiltriert und mit Ether (100 ml) gewaschen.

Das Filtrat wird eingeeengt und mit Pentan angerieben. Der entstandene Niederschlag wird zusammen mit dem Filterkuchen einer Soxhlet-Extraktion mit Diethylether unterzogen, und man erhält farblose Kristalle des Quat-Auxiliars **166a** (168 mg, 71%). Aus dem Rückstand des Filtrates läßt sich flashchromatographisch (Et<sub>2</sub>O) das ölige Diol **87** (91 mg, 58%)

gewinnen sowie das weiter reduzierte Nebenprodukt **211** (20.6 mg, 5.6%) als farblose Kristalle

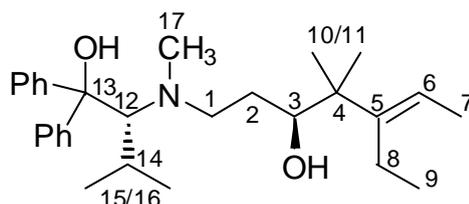
**Allgemeine Daten:** FG: 186.30;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20.9$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); DC:  $R_f = 0.30$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), UV(-),

Vanillin: blauschwarz

**HRMS** (ED): berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2$ : 186.16197; gefunden: 186.1620

Die übrigen spektroskopischen Daten entsprechen denen des auf anderem Weg hergestellten Diols<sup>32</sup>.

**(3S)-5-Ethyl-1-[[*(1R)*-1-(hydroxy-diphenyl-methyl)-2-methyl-propyl]-methyl-amino]-4,4-dimethyl-hept-5-en-3-ol (211):**



**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_2$ ; FG: 437.66; Schmp. 122-124 °C; DC:  $R_f = 0.59$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), UV(+), Vanillin: blaß graublau

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.61-7.14 (m, 10 H; Ar-H), 5.29 (q, 6.8 Hz, 1 H; 6-H) 3.32 (d, 7.9 Hz, 1 H; 12-H), 3.01 (dd, 10.7 Hz, 1.7 Hz, 1 H; 3-H), 2.93-2.86 (m, 1 H; 1-H), 2.78-2.72 (m, 1 H; 1-H'), 2.40 (s, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 2.13 (dsept, 7.9 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 14-H), 1.92-1.71 (m, 2 H; 2-H<sub>2</sub>), 1.62 (d, 6.8 Hz, 3 H; 7-H), 1.02 (d, 6.7 Hz, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 0.91 (t, 7.4 Hz, 3 H; 8-H), 0.91 (s, 3 H; 10-H<sub>3</sub>), 0.90 (s, 3 H; 11-H<sub>3</sub>), 0.74 (d, 6.8 Hz, 3 H; 16-H<sub>3</sub>) ppm

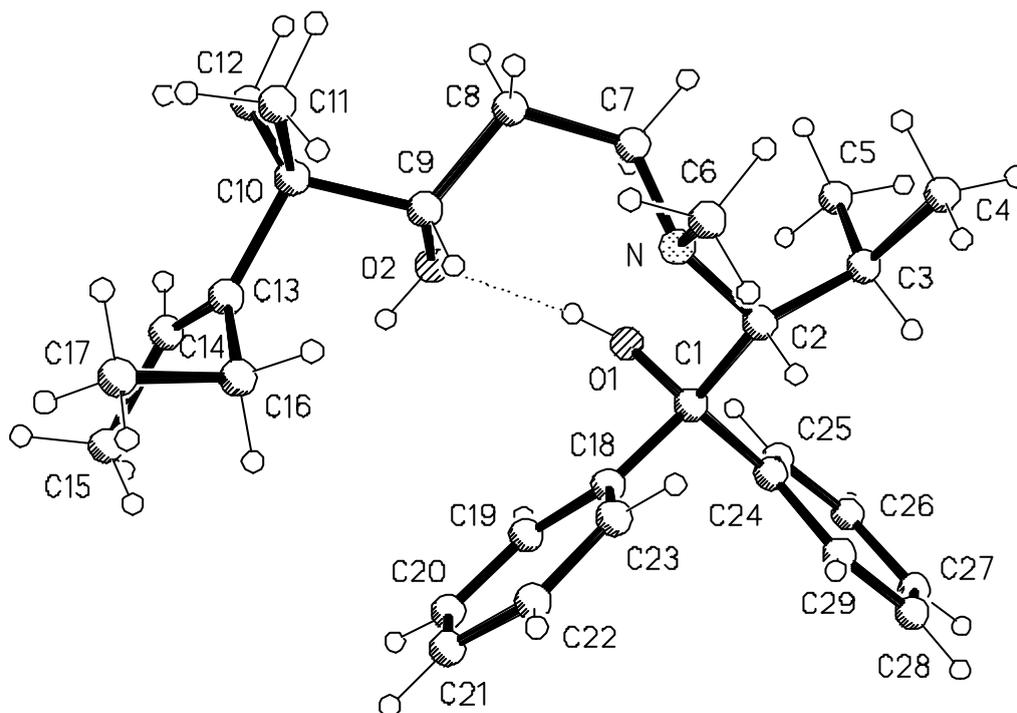
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 148.35, 146.64, 144.93 (s, C-5,  $i\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $i\text{C}_{\text{Ar}}'$ ), 127.67, 127.62, 127.11, 127.06 (d,  $o/m\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126.32, 126.15 (d,  $p\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 120.65 (d, C-6), 80.56 (s, C-13), 77.93 (d, C-12), 72.31 (d, C-3), 52.29 (t, C-1), 44.10 (s, C-4), 42.59 (q, C-17), 30.07 (q, C-

14), 29.05 (t, C-2), 23.37, 22.91, 22.53, 21.05 (q, C-10/11, C-15/16), 20.13 (t, C-8), 14.27, 13.59 (q, C-9, C-7) ppm

**MS (EI):**  $m/z$  (%): 437 (<1) [ $M^+$ ], 419 (2) [ $M^+ - H_2O$ ], 392 (2), 282 (3), 254 (66) [ $M^+ - Ph_2COH$ ], 222 (11); 210 (25), 182 (52), 105 (100) [ $PhC=O^+$ ], 77 (52) [ $C_6H_5^+$ ]

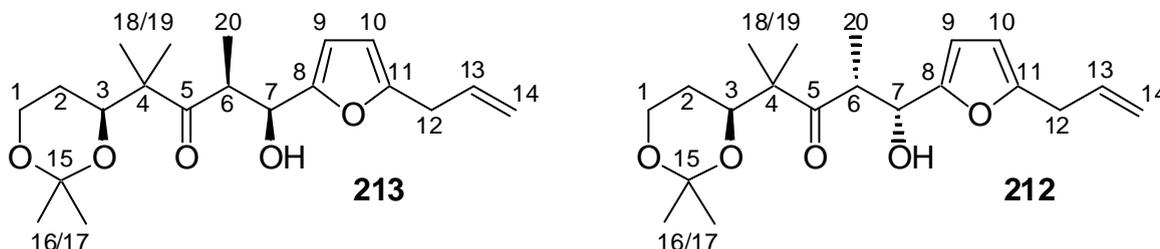
**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3350 (br s), 2967 (vs), 2927 (vs), 1600 (w), 1447 (s), 1384 (m), 1281 (m), 1176 (m), 1123 (s), 1098 (s), 1037 (s), 957 (m), 754 (s), 743 (s), 701 (vs)  $cm^{-1}$

Die Konstitution und Konfiguration von **211** ist durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt worden:



**Abbildung 77:** Kristallstruktur von **211** aus dem Einkristall

**(1*S*,2*S*)-1-(5-Allyl-furan-2-yl)-4-((4*S*)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-1-hydroxy-2,4-dimethyl-pentan-3-on (213) und (1*R*,2*R*)-1-(5-Allyl-furan-2-yl)-4-((4*S*)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-1-hydroxy-2,4-dimethyl-pentan-3-on (212):**



Man gibt *n*BuLi (1.7 ml, 2.5 M in Hexan, 2.74 mmol; 0.98 eq) bei 0 °C zu einer Lösung von Diisopropylamin (388 µl, 2.74 mmol; 0.98 eq) in THF (9 ml) und läßt 30 min rühren. Bei –78 °C wird eine Lösung von Ethylketon **61** (600 mg, 2.80 mmol) in THF (3 ml) langsam dazugetropft. Man läßt 50 min rühren und tropft langsam eine Lösung von Aldehyd **201** (381 mg, 2.80 mmol; 1.0 eq) dazu. Nach weiteren 5 min wird mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (15 ml) gequencht. Man extrahiert mit Et<sub>2</sub>O (3×) und wäscht die vereinigten etherischen Phasen mit Wasser, ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. und trocknet über MgSO<sub>4</sub>. Durch eine erste Flashchromatographie (E/P=1:4) erhält man die Aldoladdukte **212** und **213** als Gemisch (778 mg; 83%) vom Verhältnis **212** : **213**= 3.2 : 1 (analyt. HPLC, 230×4.6 mm, Si60 5 µm, Det. 215 nm; MTBE/Hexan=1:2, 1 ml/min).

Die Isolierung der Diastereomeren durch Flashchromatographie ist langwierig, da man bei jedem Lauf gewöhnlich mehr als die Hälfte der Substanz als Gemisch zurückerhält. Nicht alle Produktgemische sind deshalb restlos aufgetrennt worden. Eine exemplarische Trennung eines durch Reaktion entstandenen Gemisches (615 mg) an fünf Kieselgel-Säulen (E/P=14:1? 5:1) und zwei Kieselgel-Platten (20×20 cm, 0.25 mm, EE/P=1:3, 3×) lieferte jedoch die Aldoladdukte **213** (99.8 mg, 16.2% des Gemisches, formale Ausbeute 13%) und **212** (449.5 mg, 73.1% des Gemisches, formale Ausbeute 59%) als farblose Öle.

Charakterisierung von **213**:

**Allgemeine Daten:** C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>; FG: 350.45;  $[\alpha]_D^{20} = +53.3$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); DC:  $R_f = 0.65$  (EE/P=1:3, 2×), UV(+), Vanillin: anthrazit; HPLC:  $t_R = 11$  min

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.17 (dd, 3.4 Hz, 0.5 Hz, 1 H; 9-H), 5.95 (dt, 3.0 Hz, 1.0 Hz, 1 H; 10-H), 5.90 (ddt, 17.0 Hz, 10.1 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 13-H), 5.12 (ddt, 17.0 Hz, 1.7 Hz, 1.6 Hz, 1 H; 14-H<sub>Z</sub>), 5.09 (ddt, 9.9 Hz, 1.8 Hz, 1.3 Hz, 1 H; 14-H<sub>E</sub>), 4.89 (br dd, 1 H; 7-H), 4.10 (dd, 11.7 Hz, 2.5 Hz, 1 H; 3-H), 3.96 (ddd, 11.9 Hz, 11.9 Hz, 2.7 Hz, 1 H; 1-H), 3.85 (ddd, 11.9 Hz, 5.4 Hz, 1.8 Hz, 1 H; 1-H'), 3.53 (br s, 1 H; OH), 3.45 (dq, 7.0 Hz, 3.8 Hz, 1 H; 6-H), 3.35 (dd, 6.6 Hz, 1.0 Hz, 2 H; 12-H<sub>2</sub>), 1.62 (dddd, ~12.7 Hz, ~12.5 Hz, ~12.5 Hz, 5.3 Hz, 1 H; 2-H), 1.44 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 1.37-1.31 (m, 1 H; 2-H'), 1.34 (s, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 1.12 (d, 6.8 Hz, 3 H; 20-H<sub>3</sub>), 1.13 (s, 3 H; 18-H<sub>3</sub>), 1.03 (s, 3 H; 19-H<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 220.95 (s, C-5), 152.92 (s, C-8, C-11), 133.83 (d, C-13), 116.78 (t, C-14), 107.41, 106.13 (d, C-9, C-10), 98.56 (s, C-15), 74.19 (d, C-3), 68.65 (d, C-7), 59.85 (t, C-1), 51.72 (s, C-4), 44.27 (d, C-6), 32.57 (t, C-12), 29.69 (q, C-16), 25.28 (t, C-2), 21.19 (q, C-18), 18.89 (q, C-17), 18.40 (q, C-19), 12.09 (q, C-20) ppm

**MS** (EI):  $m/z$  (%): 350 (2) [M<sup>+</sup>+H], 335 (4) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 292 (16), 277 (36), 193 (37), 164 (41), 156 (84), 136 (100) [C7-C14<sup>+</sup>], 115 (48) [C1-C3<sup>+</sup>], 83 (26)

**HRMS** (EI): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>: 350.209; gefunden: 350.208

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3467 (s), 2991 (vs), 2940 (vs), 2877 (s), 1698 (vs), 1642 (m), 1560 (m), 1471 (s), 1427 (s), 1373 (vs), 1012 (vs), 987 (vs), 856 (s), 790 (s) cm<sup>-1</sup>

Charakterisierung von **212**:

**Allgemeine Daten:** C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>; FG: 350.45;  $[\alpha]_D^{20} = -34.2$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); DC:  $R_f = 0.58$  (EE/P=1:3, 2×), UV(+), Vanillin: anthrazit; HPLC:  $t_R = 10$  min

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.14 (dd, 2.9 Hz, 0.5 Hz, 1 H; 9-H), 5.94 (dt, 3.1 Hz, 0.9 Hz, 1 H; 10-H), 5.90 (ddt, 17.0 Hz, 10.0 Hz, 6.6 Hz, 1 H; 13-H), 5.12 (ddt, 17.1 Hz, 1.7 Hz,

1.6 Hz, 1 H; 14-H<sub>Z</sub>), 5.09 (ddt, 10.2 Hz, 1.7 Hz, 1.3 Hz, 1 H; 14-H<sub>E</sub>), 4.83 (dd, 3.3 Hz, 3.1 Hz, 1 H; 7-H), 4.02 (dd, 11.7 Hz, 2.5 Hz, 1 H; 3-H), 3.95 (ddd, 11.9 Hz, 11.7 Hz, 2.7 Hz, 1 H; 1-H), 3.84 (ddd, 11.7 Hz, 5.4 Hz, 1.8 Hz, 1 H; 1-H'), 3.45 (dq, 7.0 Hz, 3.3 Hz, 1 H; 6-H), 3.44 (br d, 2.9 Hz, 1 H; OH), 3.36 (dd, 6.6 Hz, 1.1 Hz, 2 H; 12-H<sub>2</sub>), 1.64 (dddd, ~12.5 Hz, ~12.0 Hz, 12.0 Hz, 5.4 Hz, 1 H; 2-H), 1.41 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 1.35 (s, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 1.32 (dddd, 12.8 Hz, ~12 Hz, 4.5 Hz, 2.7 Hz, 1 H; 2-H'), 1.14 s, 3 H; 18-H<sub>3</sub>), 1.12 (d, 7.0 Hz, 3 H; 20-H<sub>3</sub>), 1.01 (s, 3 H; 19-H<sub>3</sub>) ppm

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **d** = 221.24 (s, C-5), 152.94, 152.82 (s, C-8, C-11), 133.76 (d, C-13), 116.74 (t, C-14), 107.32, 106.06 (d, C-9, C-10), 98.41 (s, C-15), 74.37 (d, C-3), 68.71 (d, C-7), 59.77 (t, C-1), 51.44 (s, C-4), 45.22 (d, C-6), 32.51 (t, C-12), 29.57 (q, C-16), 25.05 (t, C-2), 20.57 (q, C-18), 18.99 (q, C-17), 18.46 (q, C-19), 11.91 (q, C-20) ppm

**MS** (EI): *m/z* (%): 350 (2) [M<sup>+</sup>+H], 292 (16), 277 (28), 193 (37), 164 (39), 156 (60), 137 (100) [C7-C14<sup>+</sup>], 115 (28) [C1-C3<sup>+</sup>], 99 (13), 82 (25), 57 (29)

**HRMS** (EI): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>: 350.209; gefunden: 350.208

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3447 (s), 2991 (vs), 2941 (s), 2871 (s), 1696 (vs), 1645 (m), 1563 (m), 1471 (s), 1373 (vs), 1273 (s), 1254 (s), 1197 (vs), 1105 (vs), 853 (m), 790 (m) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (CH<sub>3</sub>CN):  $I_{\max}$  = 224 nm, log *e* = 3.9;  $I_{\max}$  = 280 nm, log *e* = 3.6

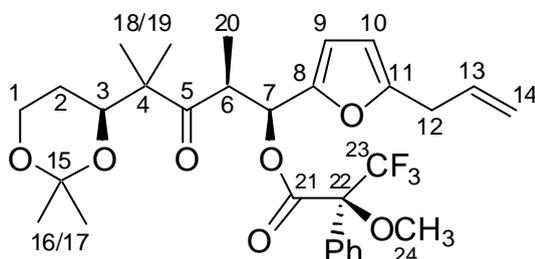
### Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von Mosher-Ester-Derivaten der Furano-Aldole 212 und 213

In ein Flachbodenröhrchen wird DMAP (5.2 mg, 43 μmol; 1.5 eq) eingewogen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 μl) und TEA (20 μl, 143 μmol; 5.0 eq) versetzt. Man gibt aus einer Pasteur-Pipette 10 mg des zu derivatisierenden Alkohols (29 μmol) hinzu, spült mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 μl) und gibt sofort danach MTPA-Cl (8 μl, 43 μmol; 1.5 eq) hinzu. Nach Beendigung der Reaktion nach 30 min-2 h wird DMAPA (60 μl) zugegeben. Die Mischung wird im

Stickstoffstrom auf die Hälfte des Volumens reduziert und direkt mit einer vorbereiteten Flash-Säule (E/P=1:5) möglichst rasch chromatographiert. Man erhält die Mosher-Ester **214-217** als farblose Öle.

Achtung: *S*(+)-MTPA-Cl liefert den (*R*)-Ester; *R*(-)-MTPA-Cl liefert den (*S*)-Ester.

**(2*S*)-3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionsäure-(1*S*,2*S*)-1-(5-allyl-furan-2-yl)-4-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2,4-dimethyl-3-oxo-pentylester (216):**



**Reaktion:** *R*(-)-MTPA-Cl + Aldol **213**, 2 h; 15 mg, 93%

**Allgemeine Daten:** C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>O<sub>7</sub>; FG: 566.61; DC: *R<sub>f</sub>* = 0.57 (E/P=1:1), UV(+), Vanillin:  
schwarz

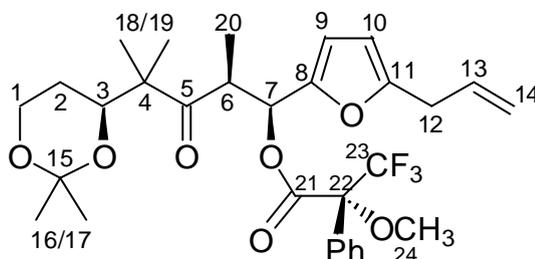
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *d* = 7.43-7.31 (m, 5 H; ArH), 6.30 (d, 3.2 Hz, 1 H; 9-H), 6.07 (d, 10.1 Hz, 1 H; 7-H), 5.95 (d, 3.2 Hz, 1 H; 10-H), 5.85 (ddt, 17.0 Hz, 10.1 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 13-H), 5.13 (ddt, 17.1 Hz, 1.6 Hz, 1.4 Hz, 1 H; 14-H<sub>Z</sub>), 5.10 (ddt, 10.1 Hz, 1.5 Hz, 1.4 Hz, 1 H; 14-H<sub>E</sub>), 4.06 (dd, 11.9 Hz, 2.5 Hz, 1 H; 3-H), 3.90 (ddd, 11.9 Hz, 11.9 Hz, 2.8 Hz, 1 H; 1-H), 3.82 (dq, 10.1 Hz, 6.8 Hz, 1 H; 6-H), 3.79 (ddd, 11.9 Hz, 5.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H; 1-H'), 3.43 (br d, 1.1 Hz, 3 H; 24-H<sub>3</sub>), 3.34 (br dd, 6.7 Hz, 1.0 Hz, 2 H; 12-H<sub>2</sub>), 1.49 (dddd, ~12.5 Hz, ~12.2 Hz, ~12.2 Hz, 5.4 Hz, 1 H; 2-H), 1.35 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 1.15 (s, 3 H; 18-H<sub>3</sub>), 1.11 (dddd, 12.5 Hz, ~2.5 Hz, ~2.5 Hz, ~2.5 Hz, 1 H; 2-H'), 0.99 (d, 6.8 Hz, 3 H; 20-H<sub>3</sub>), 0.64 (s, 3 H; 19-H<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *d* = 216.37 (s, C-5), 165.63 (s, C-21), 154.24 (s, C-11), 148.47 (s, C-8), 133.38 (d, C-13), 132.51 (s, *i*C<sub>Ar</sub>), 129.51 (d, *p*C<sub>Ar</sub>), 128.25, 127.23 (d, *o/m*C<sub>Ar</sub>),

117.28 (t, C-14), 111.96 (d, C-9), 106.66 (d, C-10), 98.38 (s, C-15), 73.40 (d, C-3), 72.73 (d, C-7), 59.98 (t, C-1), 55.41 (q, C-24), 51.29 (s, C-4), 43.68 (d, C-6), 32.60 (t, C-12), 29.67 (q, C-16), 24.90 (t, C-2), 20.61 (q, C-18), 19.00 (q, C-17), 18.45 (q, C-19), 14.32 (q, C-20) ppm

$^{19}\text{F-NMR}$  (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $d = -71.87$  (s, 23-F<sub>3</sub>) ppm

**(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionsäure-(1S,2S)-1-(5-allyl-furan-2-yl)-4-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2,4-dimethyl-3-oxo-pentylester (217):**



**Reaktion:** *S*(+)-MTPA-Cl + Aldol **213**, 30 min; 15 mg, 93%

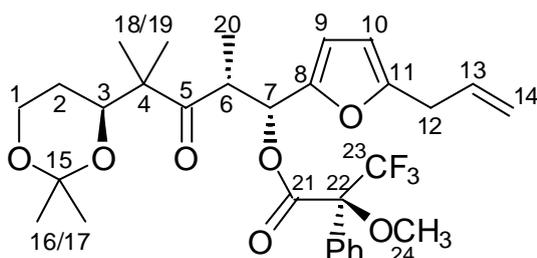
**Allgemeine Daten:** C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>O<sub>7</sub>; FG: 566.61; DC:  $R_f = 0.62$  (E/P=1:1), UV(+), Vanillin: schwarz

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $d = 7.38-7.27$  (m, 5 H; ArH), 6.23 (d, 3.2 Hz, 1 H; 9-H), 6.05 (d, 9.4 Hz, 1 H; 7-H), 5.91 (dt, 3.2 Hz, 0.9 Hz, 1 H; 10-H), 5.79 (ddt, 17.0 Hz, 10.1 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 13-H), 5.08 (ddt, 17.0 Hz, 1.6 Hz, 1.4 Hz, 1 H; 14-H<sub>Z</sub>), 5.06 (ddt, 10.1 Hz, 1.5 Hz, 1.4 Hz, 1 H; 14-H<sub>E</sub>), 4.07 (dd, 11.8 Hz, 2.5 Hz, 1 H; 3-H), 3.91 (ddd, 11.9 Hz, 11.9 Hz, 2.8 Hz, 1 H; 1-H), 3.83 (dq, 10.1 Hz, 6.8 Hz, 1 H; 6-H), 3.80 (ddd, 11.9 Hz, 5.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H; 1-H'), 3.54 (br d, 1.2 Hz, 3 H; 24-H<sub>3</sub>), 3.24 (br dd, 6.7 Hz, 1.0 Hz, 2 H; 12-H<sub>2</sub>), 1.51 (dddd, ~12.5 Hz, ~12.2 Hz, ~12.2 Hz, 5.4 Hz, 1 H; 2-H), 1.36 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 1.29 (s, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 1.18 (d, 6.8 Hz, 3 H; 20-H<sub>3</sub>), 1.16 (s, 3 H; 18-H<sub>3</sub>), 1.14 (dddd, ~12.5 Hz, ~2.5 Hz, ~2.5 Hz, ~2.5 Hz, 1 H; 2-H'), 0.67 (s, 3 H; 19-H<sub>3</sub>) ppm

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 216.36 (s, C-5), 165.6 (s, C-21), 154 (s, C-11), 148.32 (s, C-8), 133.35 (d, C-13), 132 (s,  $i\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.38 (d,  $p\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.17, 127.36 (d,  $o/m\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 117.17 (t, C-14), 111.66 (d, C-9), 106.36 (d, C-10), 98.40 (s, C-15), 73.57 (d, C-3), 72.96 (d, C-7), 59.98 (t, C-1), 55.72 (q, C-24), 51.34 (s, C-4), 43.52 (d, C-6), 32.53 (t, C-12), 29.70 (q, C-16), 24.91 (t, C-2), 20.68 (q, C-18), 19.03 (q, C-17), 18.43 (q, C-19), 14.48 (q, C-20) ppm

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -72.13 (s, 23-F<sub>3</sub>) ppm

**(2S)-3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionsäure-(1R,2R)-1-(5-allyl-furan-2-yl)-4-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2,4-dimethyl-3-oxo-pentylester (214):**



**Reaktion:** *R*(-)-MTPA-Cl + Aldol **212**, 30 min; 12.6 mg, 78%

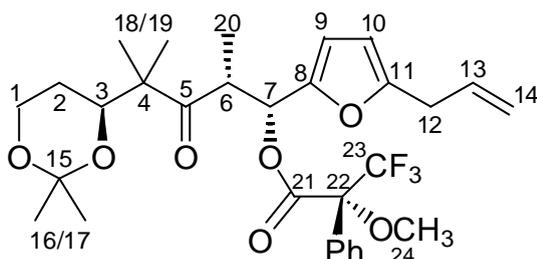
**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{O}_7$ ; FG: 566.61; DC:  $R_f$  = 0.53 (E/P=1:1), UV(+), Vanillin: schwarz

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.38-7.27 (m, 5 H; ArH), 6.18 (d, 3.2 Hz, 1 H; 9-H), 6.05 (d, 8.9 Hz, 1 H; 7-H), 5.90 (dt, 3.2 Hz, 0.9 Hz, 1 H; 10-H), 5.79 (ddt, 17.0 Hz, 10.0 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 13-H), 5.08 (ddt, 17.0 Hz, 1.6 Hz, 1.4 Hz, 1 H; 14-H<sub>Z</sub>), 5.06 (ddt, 10.0 Hz, 1.5 Hz, 1.4 Hz, 1 H; 14-H<sub>E</sub>), 3.96 (dd, 11.7 Hz, 2.5 Hz, 1 H; 3-H), 3.90 (ddd, 11.9 Hz, 11.9 Hz, 2.7 Hz, 1 H; 1-H), 3.80 (ddd, 11.7 Hz, 5.4 Hz, 1.8 Hz, 1 H; 1-H'), 3.79 (dq, 8.9 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 6-H), 3.55 (br d, 1.2 Hz, 3 H; 24-H<sub>3</sub>), 3.24 (br d, 6.7 Hz, 2 H; 12-H<sub>2</sub>), 1.56 (dddd, ~12 Hz, ~12 Hz, ~12 Hz, 5.5 Hz, 1 H; 2-H), 1.39 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 1.31 (s, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 1.24 (dddd,

12.9 Hz, ~2.6 Hz, ~2.5 Hz, ~2.5 Hz, 1 H; 2-H'), 1.21 (d, 6.8 Hz, 3 H; 20-H<sub>3</sub>), 0.91 (s, 3 H; 18-H<sub>3</sub>), 0.89 (s, 3 H; 19-H<sub>3</sub>) ppm

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *d* = 215.02 (s, C-5), 165.68 (s, C-21), 154.21 (s, C-11), 148.19 (s, C-8), 133.34 (d, C-13), 132.28 (s, *i*C<sub>Ar</sub>), 129.37 (d, *p*C<sub>Ar</sub>), 128.17, 127.37 (d, *o/m*C<sub>Ar</sub>), 117.14 (t, C-14), 111.34 (d, C-9), 106.31 (d, C-10), 98.51 (s, C-15), 73.43 (d, C-3), 72.91 (d, C-7), 59.87 (t, C-1), 55.73 (q, C-24), 51.73 (s, C-4), 43.67 (d, C-6), 32.53 (t, C-12), 29.66 (q, C-16), 25.48 (t, C-2), 19.96 (q, C-18), 19.54 (q, C-17), 19.01 (q, C-19), 14.77 (q, C-20) ppm

**(2*R*)-3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionsäure-(1*S*,2*S*)-1-(5-allyl-furan-2-yl)-4-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2,4-dimethyl-3-oxo-pentylester (215):**



**Reaktion:** *S*(+)-MTPA-Cl + Aldol **212**, 30 min; 13 mg, 81%

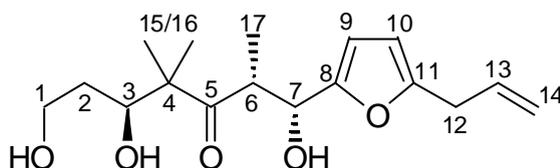
**Allgemeine Daten:** C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>O<sub>7</sub>; FG: 566.61; DC: *R*<sub>f</sub> = 0.52 (E/P=1:1), UV(+), Vanillin: schwarz

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *d* = 7.44-7.28 (m, 5 H; ArH), 6.26 (d, 3.2 Hz, 1 H; 9-H), 6.07 (d, 9.8 Hz, 1 H; 7-H), 5.94 (br d, 3.2 Hz, 1 H; 10-H), 5.85 (ddt, 17.0 Hz, 10.1 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 13-H), 5.14 (ddt, 17.0 Hz, 1.6 Hz, 1.4 Hz, 1 H; 14-H<sub>Z</sub>), 5.10 (ddt, 10.1 Hz, 1.5 Hz, 1.4 Hz, 1 H; 14-H<sub>E</sub>), 3.95 (dd, 11.7 Hz, 2.5 Hz, 1 H; 3-H), 3.89 (ddd, 11.9 Hz, 11.9 Hz, 2.7 Hz, 1 H; 1-H), 3.79 (ddd, 11.7 Hz, 5.2 Hz, 1.7 Hz, 1 H; 1-H'), 3.78 (dq, 9.7 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 6-H), 3.45 (d, 0.9 Hz, 3 H; 24-H<sub>3</sub>), 3.34 (br d, 6.0 Hz, 2 H; 12-H<sub>2</sub>), 1.54 (dddd, ~12.2 Hz, ~12.2 Hz, ~12.1 Hz, 5.5 Hz, 1 H; 2-H), 1.38 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 1.22 (dddd, ~12.2 Hz,

~2.5 Hz, ~2.0 Hz, ~2.0 Hz, 1 H; 2-H'), 1.02 (d, 6.7 Hz, 3 H; 20-H<sub>3</sub>), 0.88 (s, 6 H; 18-H<sub>3</sub>, 19-H<sub>3</sub>) ppm

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *d* = 214.84 (s, C-5), 165.55 (s, C-21), 154.26 (s, C-11), 148.27 (s, C-8), 133.38 (d, C-13), 132.50 (s, *i*C<sub>Ar</sub>), 129.49 (d, *p*C<sub>Ar</sub>), 128.23, 127.26 (d, *o/m*C<sub>Ar</sub>), 117.24 (t, C-14), 111.74 (d, C-9), 106.63 (d, C-10), 98.48 (s, C-15), 73.14 (d, C-3), 72.79 (d, C-7), 59.86 (t, C-1), 55.42 (q, C-24), 51.72 (s, C-4), 43.85 (d, C-6), 32.63 (t, C-12), 29.65 (q, C-16), 25.51 (t, C-2), 19.76 (q, C-18), 19.70 (q, C-17), 19.01 (q, C-19), 14.78 (q, C-20) ppm

**(1*R*,2*R*,5*S*)-1-(5-Allyl-furan-2-yl)-1,5,7-trihydroxy-2,4,4-trimethyl-heptan-3-on (218):**



Zu einer Lösung von Aldoladdukt **212** (982 mg, 2.80 mmol) in Methanol (44 ml) gibt man PPTS (70 mg, 0.28 mmol; 0.1 eq) und erhitzt genau 24 min zum schwachen Sieden. Man kühlt im Eisbad ab und gibt ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. dazu (0.6 ml). Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bei RT abdestilliert. Reste vom Lösungsmittel werden im HV abgezogen. Flashchromatographische Reinigung des Rückstandes (MTBE/P=1:1) liefert Triol **218** (710 mg, 82%) als farbloses Harz.

**Allgemeine Daten:** C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>; FG: 310.39; [*a*]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -49.7 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); DC: *R*<sub>f</sub> = 0.15 (E/P=1:1), UV(+), Vanillin: grauschwarz

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *d* = 6.12 (d, 3.2 Hz, 1 H; 9-H), 5.93 (dt, 3.2 Hz, 0.9 Hz, 1 H; 10-H), 5.19 (ddt, 17.0 Hz, 10.1 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 13-H), 5.14 (ddt, 17.0 Hz, 1.6 Hz, ~1.5 Hz, 1 H; 14-H<sub>Z</sub>), 5.10 (ddt, 10.1 Hz, ~1.5 Hz, 1.4 Hz, 1 H; 14-H<sub>E</sub>), 4.80 (dd, 6.1 Hz, 3.7 Hz, 1 H; 7-H), 4.00-3.96 (m, 1 H; 3-H), 3.86-3.81 (m, 2 H; 1-H<sub>2</sub>), 3.46 (dq, 6.9 Hz, 6.1 Hz, 1 H; 6-H), 3.36 (br dd, 6.6 Hz, ~1.5 Hz, 2 H; 12-H<sub>2</sub>), 3.29 (d, 4.1 Hz, 1 H; 3-OH), 2.94 (d, 3.8 Hz, 1 H;

7-OH), 2.67-2.65 (m, 1 H; 1-OH), 1.58-1.53 (m, 2 H; 2-H<sub>2</sub>), 1.22 (d, 6.9 Hz, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 1.09 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 1.00 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>) ppm

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **d** = 221.44 (s, C-5), 153.42 (s, C-11), 152.51 (s, C-8), 133.70 (d, C-13), 116.97 (t, C-14), 107.93 (d, C-9), 106.23 (d, C-10), 76.68 (d, C-3), 69.07 (d, C-7), 62.15 (t, C-1), 52.42 (s, C-4), 45.54 (d, C-6), 32.58 (t, C-12), 32.41 (t, C-2), 21.37 (q, C-15), 17.95 (q, C-16), 13.86 (q, C-17) ppm

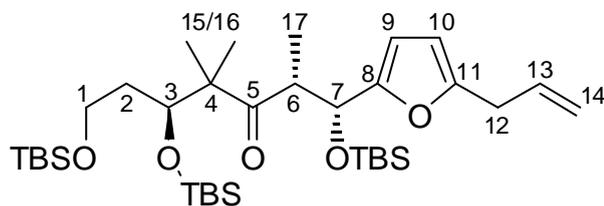
**MS** (ED): *m/z* (%): 310 (1) [M<sup>+</sup>], 292 (16) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 235 (4), 218 (4), 174 (17), 164 (20), 148 (62), 137 (100) [C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub><sup>+</sup>], 100 (47) [C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub><sup>+</sup>]

**HRMS** (ED): berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>: 310.1780; gefunden: 310.1794

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3388 (br vs), 2977 (s), 2940 (s), 2883 (m), 1694 (vs), 1643 (w), 1561 (w), 1471 (s), 1419 (m), 1390 (m), 1370 (m), 1324 (m), 1234 (m), 1179 (m), 1053 (s), 992 (vs), 792 (m), 756 (m) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (CH<sub>3</sub>OH): *I*<sub>max</sub> = 223 nm, log *e* = 3.8

**(1*R*,2*R*,5*S*)-1-(5-Allyl-furan-2-yl)-1,5,7-tris-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,4,4-trimethyl-heptan-3-on (220):**



Man gibt bei -30 °C zu einer Lösung von Triol **218** (667 mg, 2.15 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.5 ml) Lutidin (2.37 ml, 20.6 mmol; 9.6 eq) und TBSOTf (2.37 ml, 10.3 mmol; 4.8 eq) und läßt 70 min rühren. Direkte Flashchromatographie der Mischung (P? E/P=1:30) liefert tris-Silylether **220** (992 mg; 71%) als farbloses zähes Öl sowie ein zyklisches Nebenprodukt **219** (74.8 mg, 8.6%).

**Allgemeine Daten:** C<sub>35</sub>H<sub>68</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>3</sub>; FG: 653.17; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -26.4 (*c* = 1.14, CHCl<sub>3</sub>); DC:

*R<sub>f</sub>* = 0.74 (E/P=1:10), UV(+), Vanillin: grauschwarz

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ***d*** = 5.95 (d, 3.1 Hz, 1 H; 9-H), 5.91-5.82 (m, 1 H; 13-H), 5.85 (d, 3.1 Hz, 1 H; 10-H), 5.13 (ddt, 17.1 Hz, 1.6 Hz, ~1.5 Hz, 1 H; 14-H<sub>Z</sub>), 5.07 (ddt, 10.0 Hz, ~1.5 Hz, 1.4 Hz, 1 H; 14-H<sub>E</sub>), 4.66 (d, 9.5 Hz, 1 H; 7-H), 3.74 (dd, 7.4 Hz, 2.8 Hz, 1 H; 3-H), 3.64 (ddd, ~9.6 Hz, ~9.2 Hz, 5.0 Hz, 1 H; 1-H), 3.58-3.47 (m, 2 H; 1-H', 6-H), 3.33 (br dd, 6.0 Hz, ~1 Hz, 2 H; 12-H<sub>2</sub>), 1.59-1.40 (m, 2 H; 2-H<sub>2</sub>), 1.19 (d, 6.8 Hz, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 1.02 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 0.88, 0.87, 0.85 (s, 9 H; Si*t*Bu), 0.56 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 0.54, 0.03, 0.02, 0.01, 0.00, -0.17 (s, 3 H; SiCH<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ***d*** = 217.37 (s, C-5), 153.46 (s, C-11), 152.97 (s, C-8), 134.06 (d, C-13), 116.67 (t, C-14), 108.37 (d, C-9), 105.93 (d, C-10), 73.88 (d, C-3), 70.51 (d, C-7), 61.11 (t, C-1), 53.70 (s, C-4), 48.20 (d, C-6), 38.22 (t, C-2), 32.62 (t, C-12), 26.09, 25.96, 25.77 (q, Si*t*Bu), 23.06 (q, C-15), 18.32 (q, C-16), 18.29, 18.22 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 15.60 (q, C-17), -3.81, -3.89, -5.07, -5.16, -5.22, -5.25 (q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

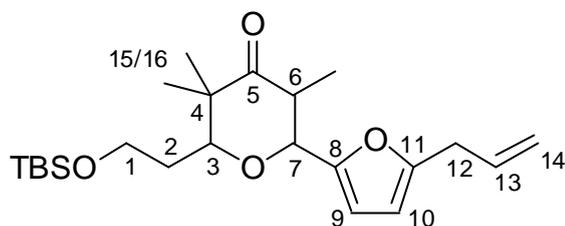
**MS** (PCI, CH<sub>4</sub>): *m/z* (%): 653 (<1) [M<sup>+</sup>], 595 (<1) [M<sup>+</sup>-*t*Bu], 520 (3) [M<sup>+</sup>-OTBS], 463 (11), 389 (7), 349 (12), 324 (6), 303 (53) [C1-C3<sup>+</sup>], 251 (100) [C7-C14<sup>+</sup>], 147 (15)

**HRMS** (EI): berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>68</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>3</sub>: 652.4375; gefunden: 652.4383

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2957 (vs), 2931 (vs), 2887 (s), 2859 (vs), 1697 (m), 1644 (w), 1558 (w), 1473 (s), 1464 (m), 1388 (m), 1362 (m), 1257 (s), 1097 (br vs), 991 (s), 837 (vs) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (Hexan): *I*<sub>max</sub> = 226 nm, log *e* = 4.3

Nebenprodukt **6-(5-Allyl-furan-2-yl)-2-[2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-3,3,5-trimethyl-tetrahydro-pyran-4-on (219):**

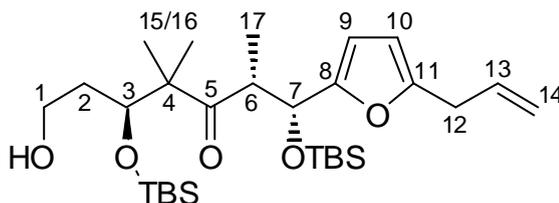


**Allgemeine Daten:** C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Si; FG: 406.63; DC:  $R_f = 0.33$  (E/P=1:10), UV(+), Vanillin: grauschwarz

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.22 (d, 3.1 Hz, 1 H; 9-H), 5.99 (dt, 3.1 Hz, ~0.9 Hz, 1 H; 10-H), 5.94 (ddt, 17.0 Hz, 10.1 Hz, 6.6 Hz, 1 H; 13-H), 5.14 (ddt, 17.0 Hz, 1.6 Hz, ~1.6 Hz, 1 H; 14-H<sub>Z</sub>), 5.12 (ddt, 10.1 Hz, 1.6 Hz, ~1.6 Hz, 1 H; 14-H<sub>E</sub>), 4.13 (d, 11.0 Hz, 1 H; 7-H), 3.77-3.68 (m, 2 H; 1-H<sub>2</sub>), 3.54 (dd, 8.4 Hz, 3.6 Hz, 1 H; 3-H), 3.40 (br dd, 6.6 Hz, 1.2 Hz, 2 H; 12-H<sub>2</sub>), 3.17 (dq, 11.0 Hz, 6.6 Hz, 1 H; 6-H), 1.74-1.68 (m, 2 H; 2-H<sub>2</sub>), 1.22 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 1.04 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9 H; Si<sup>*t*</sup>Bu), 0.85 (d, 6.6 Hz, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 0.04, 0.03 (s, 3 H; SiCH<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 212.60 (s, C-5), 154.17 (s, C-11), 151.06 (s, C-8), 133.63 (d, C-13), 116.97 (t, C-14), 109.61 (d, C-9), 106.18 (d, C-10), 80.37 (d, C-3), 78.70 (d, C-7), 59.44 (t, C-1), 48.94 (s, C-4), 44.04 (d, C-6), 32.62 (t, C-12), 32.41 (t, C-2), 25.94 (q, Si<sup>*t*</sup>Bu), 19.58 (q, C-15), 19.26 (q, C-16), 18.27 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 9.99 (q, C-17), -5.35, -5.41 (q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

**(1*R*,2*R*,5*S*)-1-(5-Allyl-furan-2-yl)-1,5-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-7-hydroxy-2,4,4-trimethyl-heptan-3-on (221):**



Man erhitzt in einem PE-Gefäß eine Lösung von tris-Silylether **220** (969 mg, 1.48 mmol) in abs. Methanol (15 ml) mit wasserfreiem Ammoniumfluorid (2.2 g, 59 mmol; 40 eq) unter Rückfluß. Nach 90 min wird nochmals eine Portion Ammoniumfluorid (500 mg, 13.5 mmol; 9 eq) hinzugegeben. Nach 2 h wird filtriert; der Filterkuchen wird gewaschen mit Methanol (10 ml), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) und Et<sub>2</sub>O (20 ml). Man bringt die Lösung am Rotationsverdampfer mit Kieselgur zur Trockene und entfernt Reste vom Lösungsmittel im HV. Flashchromatographie des Rückstandes (E/P=1:8? 1:5? 1:3) liefert den primären Alkohol **221** (613 mg, 80%) als farbloses Öl.

**Allgemeine Daten:** C<sub>29</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>; FG: 538.91;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.6$  ( $c = 1.21$ , CHCl<sub>3</sub>); DC:

$R_f = 0.50$  (E/P=1:1), UV(+), Vanillin: dunkelgrau

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.96 (d, 3.1 Hz, 1 H; 9-H), 5.86 (br d, 3.1 Hz, 1 H; 10-H), 5.86 (ddt, 16.9 Hz, 10.1 Hz, 6.6 Hz, 1 H; 13-H), 5.13 (ddt, 17.0 Hz, 1.6 Hz, ~1.3 Hz, 1 H; 14-H<sub>Z</sub>), 5.07 (ddt, 10.1 Hz, 1.5 Hz, ~1.3 Hz, 1 H; 14-H<sub>E</sub>), 4.70 (d, 9.7 Hz, 1 H; 7-H), 3.92 (br dd, 6.6 Hz, 3.7 Hz, 1 H; 3-H), 3.61 (br dt, 12.5 Hz, 5.7 Hz, 2 H; 1-H<sub>2</sub>), 3.49 (dq, 9.7 Hz, 6.9 Hz, 1 H; 6-H), 3.34 (br dd, 6.6 Hz, 0.8 Hz, 2 H; 12-H<sub>2</sub>), 1.87 (br t, 5.5 Hz, 1 H; OH), 1.68-1.47 (m, 2 H; 2-H<sub>2</sub>), 1.21 (d, 6.9 Hz, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 1.10 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 0.87, 0.84 (s, 9 H; Si*t*Bu), 0.55 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 0.07, 0.02, 0.00 – 0.17 (s, 3 H; SiCH<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 218.42 (s, C-5), 153.23 (s, C-11), 153.11 (s, C-8), 134.00 (d, C-13), 116.73 (t, C-14), 108.63 (d, C-9), 105.97 (d, C-10), 72.78 (d, C-3), 70.31 (d, C-7), 60.31 (t, C-1), 53.77 (s, C-4), 48.24 (d, C-6), 38.48 (t, C-2), 32.59 (t, C-12), 26.02, 25.77, (q, Si*t*Bu), 23.14 (q, C-15), 18.24, 18.23 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.85 (q, C-16), 15.94 (q, C-17), –3.90, –4.01, –5.09, –5.18 (q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

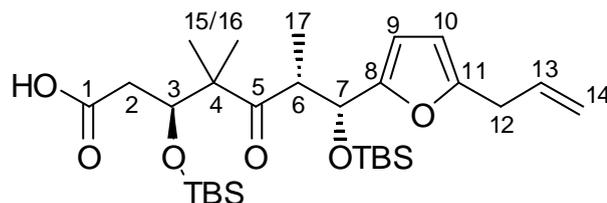
**MS (EI):**  $m/z$  (%): 538 (<1) [ $M^+$ ], 520 (10) [ $M^+ - H_2O$ ], 349 (13) [C4-C14<sup>+</sup>], 333 (3), 252 (52), 251 (100) [C7-C14<sup>+</sup>], 211 (18), 189 (24) [C1-C3], 173 (8), 148 (8), 131 (13)

**HRMS (EI):** berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>: 538.35098; gefunden: 538.3538

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3446 (br m), 2957 (vs), 2931 (vs), 2887 (s), 2858 (vs), 1695 (s), 1644 (w), 1558 (w), 1473 (s), 1389 (m), 1362 (m), 1257 (s), 1095 (vs), 991 (vs), 867 (vs) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis (Hexan):**  $I_{\max}$  = 225 nm, log  $\epsilon$  = 4.1

**(3*S*,6*R*,7*R*)-7-(5-Allyl-furan-2-yl)-3,7-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4,6-trimethyl-5-oxo-heptansäure (200):**



Der primäre Alkohol **221** (83.5mg, 155  $\mu$ mol) wird mit einer Lösung von PDC (583 mg, 1.55 mmol; 10 eq) in abs. DMF (2.2 ml) behandelt. Nach 17 h wird die Reaktionsmischung flashfiltriert (E/P=5:1? E? MeOH/E=1:6). Das rohe Produkt wird flashchromatographisch (MTBE/P=1:4? MTBE? MeOH/MTBE=1:6) gereinigt, und man erhält Carbonsäure **200** (39.3 mg, 46%) als farbloses Harz.

**Allgemeine Daten:** C<sub>29</sub>H<sub>52</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>; FG: 552.89;  $[\alpha]_D^{20} = -27.8$  ( $c = 1.31$ , CHCl<sub>3</sub>); DC:  $R_f = 0.4$  (E/P=1:1), UV(+), Vanillin: grün-grau

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 11.25 (br s, 1 H; COOH), 5.95 (d, 3.1 Hz, 1 H; 9-H), 5.86 (ddt, 17.0 Hz, 10.1 Hz, 6.6 Hz, 1 H; 13-H), 5.86 (dt, 3.1 Hz, 0.8 Hz, 1 H; 10-H), 5.13 (ddt, 17.0 Hz, 1.6 Hz, 1.5 Hz, 1 H; 14-H<sub>Z</sub>), 5.07 (ddt, 10.1 Hz, 1.5 Hz, 1.4 Hz, 1 H; 14-H<sub>E</sub>), 4.67 (d, 9.7 Hz, 1 H; 7-H), 4.23 (dd, 6.6 Hz, 3.2 Hz, 1 H; 3-H), 3.49 (dq, 9.7 Hz, 6.8 Hz, 1 H; 6-H), 3.33 (br dd, 6.6 Hz, ~1.0 Hz, 2 H; 12-H<sub>2</sub>), 2.43 (dd, 16.4 Hz, 3.2 Hz, 1 H; 2-H), 2.28 (dd, 16.4

Hz, 6.6 Hz, 1 H; 2-H'), 1.20 (d, 6.8 Hz, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 1.07 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 0.86, 0.84 (s, 9 H; Si*t*Bu), 0.59 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 0.03, 0.02, 0.02, -0.17 (s, 3 H; SiCH<sub>3</sub>) ppm

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *d* = 217.25 (s, C-5), 177.45 (s, C-1), 153.19, 153.13 (s, C-8, C-11), 134.02 (d, C-13), 116.72 (t, C-14), 108.55 (d, C-9), 105.97 (d, C-10), 73.26 (d, C-3), 70.43 (d, C-7), 53.50 (s, C-4), 48.27 (d, C-6), 40.18 (t, C-2), 32.59 (t, C-12), 25.99, 25.76 (q, Si*t*Bu), 22.19 (q, C-15), 18.23, 18.17 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.00 (q, C-16), 15.86 (q, C-17), -4.25, -4.70, -5.09, -5.19 (q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

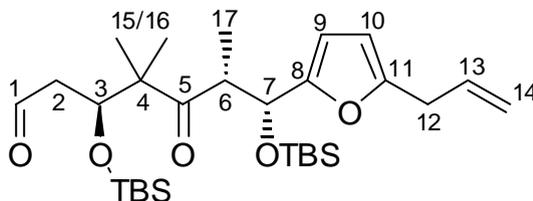
MS (EI): *m/z* (%): 552 (1) [M<sup>+</sup>], 525 (<1) [M<sup>+</sup>-Vinyl], 495 (2) [M<sup>+</sup>-*t*Bu], 477 (2), 420 [M<sup>+</sup>-TBS-H<sub>2</sub>O], 359 (37), 293 (571), 259 (70), 251 (100) [C7-C14<sup>+</sup>], 203 (57), 187 (60), 177 (59)

HRMS (EI): berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>: 552.3302; gefunden: 552.3295

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3084 (br m), 2957 (s), 2931 (s), 2897 (s), 2859 (s), 1713 (vs), 1698 (sh), 1558 (w), 1473 (m), 1390 (w), 1362 (w), 1304 (w), 1257 (s), 1095 (vs), 838 (vs), 778 (vs) cm<sup>-1</sup>

UV/Vis (Hexan): *I*<sub>max</sub> = 224 nm, log *e* = 4.1

Zwischenprodukt (3*S*,6*R*,7*R*)-7-(5-Allyl-furan-2-yl)-3,7-bis-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-4,4,6-trimethyl-5-oxo-heptanal (**222**):



Setzt man Alkohol **221** mit lediglich 2 eq PDC um, so erhält man nach 1 d keine Carbonsäure **200**, sondern hauptsächlich Aldehyd **222** (43%) sowie nicht umgesetzten Alkohol **221** (18%).

**Allgemeine Daten:** C<sub>29</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>; FG: 536.89;  $[\alpha]_D^{20} = -9.2$  ( $c = 1.04$ , CHCl<sub>3</sub>); DC:  $R_f = 0.79$   
(E/P=1:1), UV(+), Vanillin: blaugrau,

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.71 (dd, 2.7 Hz, 1.8 Hz, 1 H; 1-H), 5.95 (d, 3.1 Hz, 1 H; 9-H), 5.87 (br d, 3.1 Hz, 1 H; 10-H), 5.86 (ddt, 17.0 Hz, 10.0 Hz, 6.6 Hz, 1 H; 13-H), 5.13 (ddt, 17.0 Hz, 1.6 Hz, 1.5 Hz, 1 H; 14-H<sub>Z</sub>), 5.08 (ddt, 10.0 Hz, 1.5 Hz, 1.4 Hz, 1 H; 14-H<sub>E</sub>), 4.66 (d, 9.7 Hz, 1 H; 7-H), 4.30 (dd, 5.4 Hz, 4.6 Hz, 1 H; 3-H), 3.48 (dq, 9.7 Hz, 6.8 Hz, 1 H; 6-H), 3.33 (dd, 6.6 Hz, 0.9 Hz, 2 H; 12-H<sub>2</sub>), 2.41 (ddd, 16.8 Hz, 4.6 Hz, 1.8 Hz, 1 H; 2-H), 2.34 (ddd, 16.8 Hz, 5.4 Hz, 2.8 Hz, 1 H; 2-H'), 1.19 (d, 6.8 Hz, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 1.09 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 0.86, 0.84 (s, 9 H; Si*t*Bu), 0.60 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 0.03, 0.02, 0.00, -0.17 (s, 3 H; SiCH<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 217.40 (s, C-5), 201.12 (d, C-1), 153.20, 153.17 (s, C-8, C-11), 133.94 (d, C-13), 116.78 (t, C-14), 108.57 (d, C-9), 106.00 (d, C-10), 70.93 (d, C-3), 70.36 (d, C-7), 53.51 (s, C-4), 49.56 (t, C-2), 48.23 (d, C-6), 32.59 (t, C-12), 25.88, 25.75 (q, Si*t*Bu), 22.51 (q, C-15), 18.21, 18.08 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.66 (q, C-16), 15.85 (q, C-17), -4.06, -4.553, -5.11, -5.20 (q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

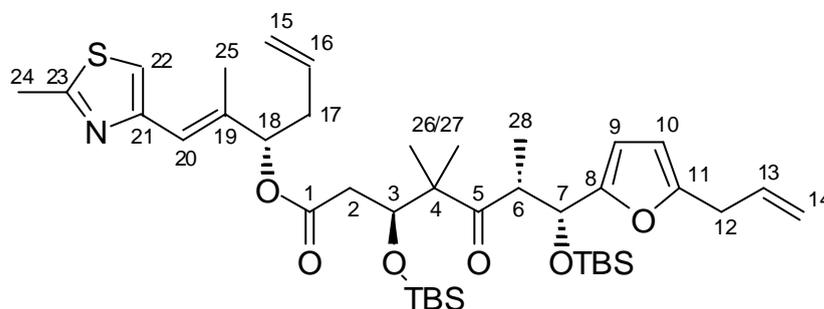
**MS** (EI):  $m/z$  (%): 536 (1) [M<sup>+</sup>], 479 (7) [M<sup>+</sup>-*t*Bu], 401 (6), 349 (17) [C4-C14<sup>+</sup>], 347 (43), 343 (50), 293 (47), 251 (100) [C7-C14<sup>+</sup>], 237 (24), 211 (26), 185 (98), 148 (57), 129 (92)

**HRMS** (EI): berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>: 536.3353; gefunden: 566.3342

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2957 (vs), 2931 (vs), 2897 (s), 2859 (s), 1731 (s), 1695 (s), 1558 (w), 1473 (s), 1389 (m), 1362 (m), 1257 (s), 1097 (vs), 993 (vs), 838 (vs) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (Hexan):  $I_{\max} = 224$  nm, log  $\epsilon = 4.0$

**(3*S*,6*R*,7*R*)-7-(5-Allyl-furan-2-yl)-3,7-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4,6-trimethyl-5-oxo-heptansäure-(1*S*)-1-[(*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-but-3-enylester (199):**



Zu einer Lösung von Carbonsäure **200** (34.6 mg, 62.6  $\mu\text{mol}$ ) und Alkohol **34** (16 mg, 75  $\mu\text{mol}$ ; 1.2 eq) in abs. Toluol (1.2 ml) gibt man DCC (18 mg, 88  $\mu\text{mol}$ ; 1.4 eq) und DMAP (1.5 mg; 13  $\mu\text{mol}$ ; 0.2 eq) und läßt 4 h rühren. Die gesamte Mischung wird flashchromatographiert (E/P=1:20), und man erhält Ester **199** (30.0 mg, 64%) als farblosen Lack.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{40}\text{H}_{65}\text{NO}_6\text{Si}_2$ ; FG: 744.18;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.6$  ( $c=0.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); DC:  $R_f = 0.74$  (E/P=1:1), UV(+), Vanillin: blau-grau

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.94 (s, 1 H; 22-H), 6.48 (s, 1 H; 20-H), 5.92 (d, 3.1 Hz, 1 H; 9-H), 5.85 (ddt, 17.0 Hz, 10.1 Hz, 6.6 Hz, 1 H; 13-H), 5.83 (dt, 3.1 Hz,  $\sim 0.9$  Hz, 1 H; 10-H), 5.71 (ddt, 17.1 Hz, 10.1 Hz, 7.1 Hz, 1 H; 16-H), 5.29 (t, 6.7 Hz, 1 H; 18-H), 5.11 (ddt, 17.1 Hz, 1.7 Hz,  $\sim 1.6$  Hz, 1 H; 14- $\text{H}_Z$ ), 5.09 (ddt, 17.2 Hz, 1.7 Hz,  $\sim 1.6$  Hz, 1 H; 15- $\text{H}_Z$ ), 5.05 (ddt, 10.0 Hz, 1.5 Hz,  $\sim 1.6$  Hz, 1 H; 14- $\text{H}_E$ ), 5.03 (ddt, 9.7 Hz, 1.6 Hz,  $\sim 1.6$  Hz, 1 H; 15- $\text{H}_E$ ), 4.64 (d, 9.5 Hz, 1 H; 7-H), 4.21 (dd, 6.0 Hz, 3.6 Hz, 1 H; 3-H), 3.50 (dq, 9.5 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 6-H), 3.31 (br dd, 6.6 Hz,  $\sim 1$  Hz, 2 H; 12- $\text{H}_2$ ), 2.70 (s, 3 H; 24- $\text{H}_3$ ), 2.54-2.43 (m, 3 H; 17- $\text{H}_2$ , 2-H), 2.27 (dd, 17.0 Hz, 6.0 Hz, 1 H; 2- $\text{H}'$ ), 2.06 (d, 1.3 Hz, 3 H; 25- $\text{H}_3$ ), 1.18 (d, 6.7 Hz, 3 H; 28- $\text{H}_3$ ), 1.01 (s, 3 H; 26- $\text{H}_3$ ), 0.86, 0.83 (s, 9 H; Si*t*Bu), 0.59 (s, 3 H; 27- $\text{H}_3$ ), 0.05, 0.02, 0.00,  $-0.18$  (s, 3 H; SiCH<sub>3</sub>) ppm

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 216.82 (s, C-5), 171.14 (s, C-1), 164.49 (s, C-23), 153.33 (s, C-8), 153.03 (s, C-11), 152.63 (s, C-21), 136.83 (s, C-19), 134.04 (d, C-13), 133.43 (d, C-16), 121.07 (d, C-20), 117.70 (t, C-15), 116.66 (t, C-14), 116.36 (d, C-22), 108.31 (d, C-9), 105.90 (d, C-10), 78.59 (d, C-18), 73.92 (d, C-3), 70.57 (d, C-7), 53.37 (s, C-4), 48.31 (d, C-6), 40.42 (t, C-2), 37.53 (t, C-17), 32.59 (t, C-12), 26.03, 25.75, (q, Si*t*Bu), 21.89 (q, C-26),

19.24 (C-24), 19.16 (q, C-27), 18.21, 18.19 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 15.70 (q, C-28), 14.58 (q, C-25), -4.19, -4.78, -5.10, -5.19 (q,  $\text{SiCH}_3$ ) ppm

**MS** (EI):  $m/z$  (%): 743 (11) [ $\text{M}^+$ ], 702 (1) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CN}$ ], 611 (3), 551 (16) [ $\text{C1-C14}^+$ ], 479 (3), 419 (4), 349 (5), 301 (27), 279 (30), 251 (93) [ $\text{C7-C14}^+$ ], 192 (100) [ $\text{C15-C24}^+$ ], 151 (47)

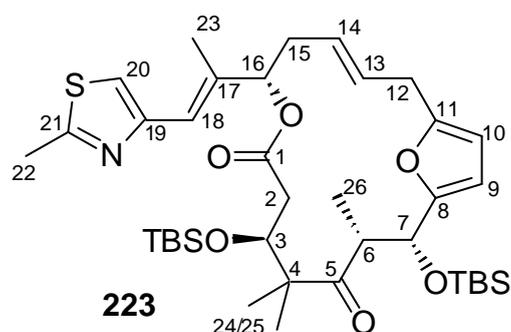
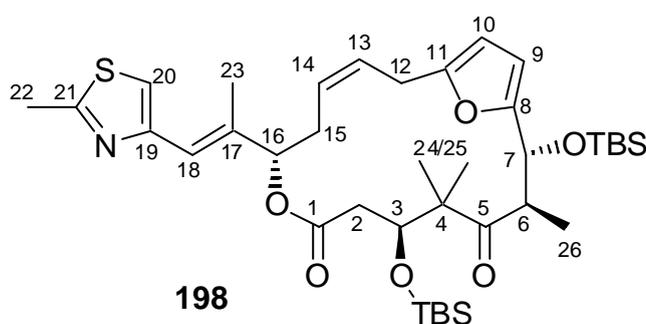
**HRMS** (EI): berechnet für  $\text{C}_{40}\text{H}_{65}\text{NO}_6\text{SSi}_2$ : 743.4071; gefunden: 743.4094

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3081 (w), 2956 (s), 2930 (vs), 2897 (s), 2858 (s), 1740 (s), 1697 (s), 1644 (w), 1506 (m), 1473 (s), 1388 (m), 1362 (m), 1338 (m), 1293 (s), 1255 (s), 1177 (s), 1091 (vs), 992 (vs), 837 (vs), 779 (vs)  $\text{cm}^{-1}$

**UV/Vis** (Hexan):  $I_{\text{max}}$  = 207 nm (sh),  $\log \epsilon$  = 4.0;  $I_{\text{max}}$  = 220 nm (sh),  $\log \epsilon$  = 3.8;  $I_{\text{max}}$  = 230 nm,  $\log \epsilon$  = 3.7;  $I_{\text{max}}$  = 250 nm,  $\log \epsilon$  = 3.6

**(3Z,6S,10S,13R,14R)-10,14-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-11,11,13-trimethyl-6-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7,18-dioxa-bicyclo[13.2.1]octadeca-1(17),3,15-trien-8,12-dion (198) und**

**(3E,6S,10S,13R,14R)-10,14-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-11,11,13-trimethyl-6-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7,18-dioxa-bicyclo[13.2.1]octadeca-1(17),3,15-trien-8,12-dion (223):**



Ester **199** (62 mg, 83  $\mu\text{mol}$ ) wird in der glove-box in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (83 ml) gelöst, mit Grubbs-Katalysator **18** (6.9 mg, 8.3  $\mu\text{mol}$ ; 0.1 eq) versetzt und 23 h gerührt. Die Mischung wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und flashchromatographisch (E/P=1:20? 1:15? 1:10) gereinigt. Nach der Abtrennung von *trans*-Olefin **223** (10.4 mg) wird das verbleibende Gemisch aus Ester **199** und *cis*-Olefin **198** nochmals 18 h mit Katalysator **18** (10 mg) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 ml) umgesetzt.

Man erhält *cis*-Olefin **198** (32.8 mg, 55%) und *trans*-Olefin **223** (zus. 12.9 mg, 22%) als farblosen festen Schaum.

Charakterisierung von *cis*-Olefin **198**:

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{38}\text{H}_{61}\text{NO}_6\text{SSi}_2$ ; FG: 716.13;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35.4$  ( $c = 0.656$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); DC:  $R_f = 0.51$  (E/P=1:2), UV(+), Vanillin: grauoliv

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.97 (s, 1 H; 20-H), 6.54 (br s, 1 H; 18-H), 6.01 (d, 3.1 Hz, 1 H; 9-H), 5.86 (br d, 3.1 Hz, 1 H; 10-H), 5.74 (ddd, 10.8 Hz, ~10 Hz, 4.6 Hz, 1 H; 13-H), 5.55 (ddd, 10.2 Hz, ~9 Hz, ~7 Hz, 1 H; 14-H), 5.09 (dd, 10.2 Hz, ~2 Hz, 1 H; 16-H), 4.89 (d, 9.3 Hz, 1 H; 7-H), 3.92 (dd, 8.6 Hz, 2.2 Hz, 1 H; 3-H), 3.75 (dd, 16.0 Hz, 10.8 Hz, 1 H; 12-H), 3.44 (dq, 9.3 Hz, 6.9 Hz, 1 H; 6-H), 3.17 (br dd, 16.0 Hz, 4.6 Hz, 1 H; 12-H'), 2.82 (ddd, 14.3 Hz, 10.2 Hz, ~9 Hz, 1 H; 15-H), 2.71 (s, 3 H; 22-H<sub>3</sub>), 2.31 (dd, 16.8 Hz, 2.2 Hz, 1 H; 2-H), 2.28 (br dd, 14.3 Hz, ~7 Hz, 1 H; 15-H'), 2.15 (d, 1.2 Hz, 3 H; 23-H<sub>3</sub>), 1.60 (dd, 16.8 Hz, 8.6 Hz, 1 H; 2-H'), 1.23 (d, 6.8 Hz, 3 H; 26-H<sub>3</sub>), 1.14 (s, 3 H; 24-H<sub>3</sub>), 1.00 (s, 3 H; 25-H<sub>3</sub>), 0.86, 0.84 (s, 9 H; Si $\bar{r}$ Bu), 0.04, -0.13 (s, je 6 H; SiCH<sub>3</sub>) ppm

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 214.10 (s, C-5), 171.16 (s, C-1), 164.63 (s, C-21), 153.38 (s, C-11), 152.62 (s, C-19), 152.27 (s, C-8), 137.99 (s, C-17), 128.70 (d, C-13), 125.49 (d, C-14), 119.80 (d, C-18), 116.31 (d, C-20), 109.46 (d, C-9), 105.47 (d, C-10), 78.61 (d, C-16), 75.20 (d, C-3), 69.76 (d, C-7), 52.95 (s, C-4), 49.73 (d, C-6), 38.43 (t, C-2), 31.84 (t, C-15), 26.40 (t, C-12), 26.17, 25.81, (q, Si $\bar{r}$ Bu), 23.17 (q, C-24), 23.12 (q, C-25), 19.24 (q, C-22), 18.47, 18.31 (s, Si $\bar{c}$ (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.62 (q, C-26), 15.01 (q, C-23), -3.91, -5.09, -5.13, -5.13 (q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

**MS (EI):**  $m/z$  (%): 715 (51) [ $M^+$ ], 700 (4) [ $M^+ - CH_3$ ], 658 (83) [ $M^+ - tBu$ ], 526 (10), 456 (41), 414 (100) [TBSO $^+ = C7-C22$ ], 300 (73) [HO $^+ = C7-C22$ ], 263 (48), 251 (23), 192 (20), 182 (93), 149 (33)

**HRMS (EI):** berechnet für  $C_{38}H_{61}NO_6SSi_2$ : 715.37581; gefunden: 715.3758

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2955 (s), 2930 (vs), 2886 (m), 2857 (s), 1743 (s), 1699 (s), 1559 (w), 1507 (m), 1473 (m), 1387 (m), 1255 (s), 1018 (s), 989 (s), 836 (vs), 778 (vs)  $cm^{-1}$

Charakterisierung von *trans*-Olefin **223**:

**Allgemeine Daten:**  $C_{38}H_{61}NO_6SSi_2$ ; FG: 716.13;  $[a]_D^{20} = -17.2$  ( $c = 0.645$ ,  $CHCl_3$ ); DC:  $R_f = 0.40$  (E/P=1:2), UV(+), Vanillin: grauoliv

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.96 (s, 1 H; 20-H), 6.54 (s, 1 H; 18-H), 6.00 (d, 3.1 Hz, 1 H; 9-H), 5.87 (d, 3.1 Hz, 1 H; 10-H), 5.57 (ddd, ~16 Hz, 10.2 Hz, 5.2 Hz, 1 H; 13-H), 5.54 (ddd, ~16 Hz, ~6 Hz, ~4 Hz, 1 H; 14-H), 5.27 (dd, 9.0 Hz, 2.4 Hz, 1 H; 16-H), 4.74 (d, 8.9 Hz, 1 H; 7-H), 4.35 (dd, 6.0 Hz, 4.1 Hz, 1 H; 3-H), 3.42 (dq, 8.8 Hz, 6.9 Hz, 1 H; 6-H), 3.24 (br d, 4.8 Hz, 2 H; 12- $H_2$ ), 2.71 (s, 3 H; 22- $H_3$ ), 2.55 (ddd, ~15 Hz, 9.0 Hz, 4.7 Hz, 1 H; 15-H), 2.45 (ddd, ~15 Hz, 6.3 Hz, 2.4 Hz, 1 H; 15- $H'$ ), 2.33 (dd, 15.9 Hz, 6.0 Hz, 1 H; 2-H), 2.28 (dd, 15.9 Hz, 4.1 Hz, 1 H; 2- $H'$ ), 2.15 (d, 1.2 Hz, 3 H; 23- $H_3$ ), 1.26 (d, 6.9 Hz, 3 H; 26- $H_3$ ), 0.99 (s, 3 H; 24- $H_3$ ), 0.86 (s, 9 H;  $SiR_{Bu}$ ), 0.85 (s, 12 H;  $SiR_{Bu}$ , 25- $H_3$ ), 0.08, 0.03, 0.02, -0.16 (s, 3 H;  $SiCH_3$ ) ppm

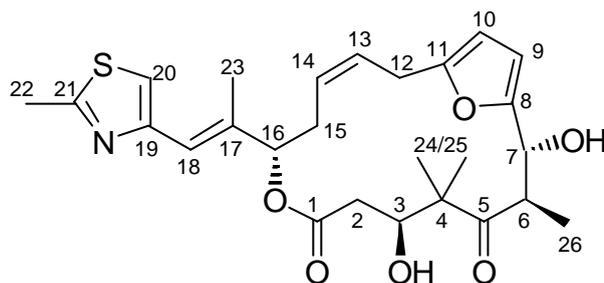
**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 215.31 (s, C-5), 170.36 (s, C-1), 164.66 (s, C-21), 154.69 (s, C-8), 152.86 (s, C-19), 151.95 (s, C-11), 137.88 (s, C-17), 129.82 (d, C-13), 127.41 (d, C-14), 119.62 (d, C-18), 116.46 (d, C-20), 107.67 (d, C-9), 106.29 (d, C-10), 78.63 (d, C-16), 73.39 (d, C-3), 70.81 (d, C-7), 54.05 (s, C-4), 48.56 (d, C-6), 42.26 (t, C-2), 37.09 (t, C-15), 31.06 (t, C-12), 26.02, 25.79 (q,  $SiR_{Bu}$ ), 21.52 (q, C-24), 19.30 (q, C-22), 19.13 (q, C-25), 18.21, 18.18 (s,  $SiC(CH_3)_3$ ), 16.97 (q, C-26), 15.25 (q, C-23), -3.50, -4.46, -5.00, -5.13 (q,  $SiCH_3$ ) ppm

**MS (EI):**  $m/z$  (%): 715 (67) [ $M^+$ ], 700 (5) [ $M^+ - CH_3$ ], 658 (97) [ $M^+ - tBu$ ], 526 (6), 498 (4), 456 (76), 442 (47), 414 (43) [ $TBSO^+ = C7-C22$ ], 300 (100) [ $HO^+ = C7-C22$ ], 263 (23), 182 (30), 149 (20)

**HRMS (EI):** berechnet für  $C_{38}H_{61}NO_6SSi_2$ : 715.37581; gefunden: 715.3759

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2956 (s), 2931 (s), 2896 (m), 2858 (s), 1735 (vs), 1699 (s), 1559 (m), 1542 (m), 1473 (s), 1362 (w), 1340 (w), 1256 (s), 1087 (vs), 994 (s), 837 (vs)  $cm^{-1}$

**(3Z,6S,10S,13R,14R)-10,14-Dihydroxy-11,11,13-trimethyl-6-[(E)-1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)-vinyl]-7,18-dioxa-bicyclo[13.2.1]octadeca-1(17),3,15-trien-8,12-dion (197):**



Man versetzt in der glove-box eine Lösung von bis-Silylether **198** (3.9 mg, 5.4  $\mu$ mol) in abs. DMF (0.5 ml) mit CsF (33 mg, 220  $\mu$ mol; 40 eq) und läßt über Nacht rühren. Die Mischung wird mit ges. NaCl-Lsg. versetzt und mit MTBE extrahiert (4 $\times$ ). Der Extrakt wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und im HV getrocknet. Durch präparative Dünnschichtchromatographie (40 $\times$ 80 $\times$ 0.25 mm SilGUV254, Et<sub>2</sub>O) wird das entstandene Epothilon-C-Derivat **197** isoliert. Alle UV-aktiven Substanzen mit höheren  $R_f$ -Werten werden ebenfalls isoliert und unter den gleichen Bedingungen nochmals mit CsF behandelt. Die Reaktion wird insgesamt dreimal durchgeführt. Man erhält das Epothilon-Derivat **197** (zus. 0.9 mg, ~35%) als farblosen festen Schaum.

**Allgemeine Daten:**  $C_{26}H_{33}NO_6S$ ; FG: 487.61; DC:  $R_f = 0.33$  (Et<sub>2</sub>O), UV(+), Vanillin: grauoliv

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): *d* = 6.78 (s, 1 H; 18-H), 6.54 (s, 1 H; 20-H), 6.17 (br d, 3.0 Hz, 1 H; 9-H), 5.77 (br d, 3.0 Hz, 1 H; 10-H), 5.57 (ddd, 10.7 Hz, 9.5 Hz, 6.0 Hz, 1 H; 13-H), 5.44-5.37 (m, 1 H; 14-H), 5.42 (dd, 8.9 Hz, 2.9 Hz, 1 H; 16-H), 4.93 (br d, 6.6 Hz, 1 H; 7-H), 4.07 (dd, 10.8 Hz, 2.6 Hz, 1 H; 3-H), 3.41 (br dd, 15.7 Hz, 9.5 Hz, 1 H; 12-H), 3.32 (? -quint, 6.8 Hz, 1 H; 6-H), 3.08 (br dd, 15.7 Hz, 6.0 Hz, 1 H; 12-H'), 2.56-2.48 (m, 1 H; 15-H), 2.28 (dd, 15.7 Hz, 10.8 Hz, 1 H; 2-H), 2.26 (s, 3 H; 22-H<sub>3</sub>), 2.15-2.07 (m, 1 H; 15-H'), 2.14 (d, 1.2 Hz, 3 H; 23-H<sub>3</sub>), 1.91 (dd, 15.7 Hz, 2.6 Hz, 1 H; 2-H'), 1.15 (d, 6.8 Hz, 3 H; 26-H<sub>3</sub>), 0.99 (s, 3 H; 24-H<sub>3</sub>), 0.91 (s, 3 H; 25-H<sub>3</sub>) ppm

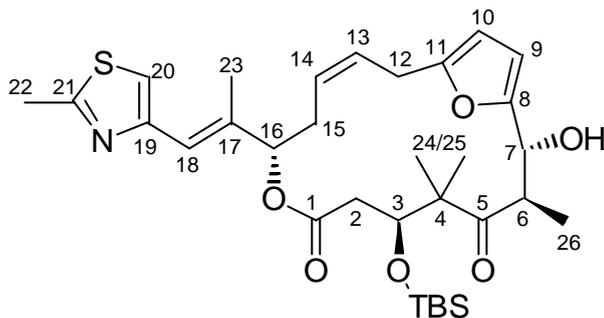
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): *d* = 217.48 (s, C-5), 170.51 (s, C-1), 164.70 (s, C-21), 154.07 (s, C-8), 153.37 (s, C-11), 153.36 (s, C-19), 137.62 (s, C-17), 128.35 (d, C-13), 126.45 (d, C-14), 120.26 (d, C-18), 116.45 (d, C-20), 108.20 (d, C-9), 106.70 (d, C-10), 78.02 (d, C-16), 72.95 (d, C-3), 69.44 (d, C-7), 52.75 (s, C-4), 47.60 (d, C-6), 38.95 (t, C-2), 31.05 (t, C-15), 27.10 (t, C-12), 22.61 (q, C-24), 19.73 (q, C-25), 18.74 (q, C-22), 15.69 (q, C-23), 14.92 (q, C-26) ppm

**MS** (ED): *m/z* (%): 487 (37) [M<sup>+</sup>], 469 (31) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 381 (5), 328 (18), 310 (37), 300 (100) [C7-C23<sup>+</sup>], 190 (42), 168 (51), 149 (75)

**HRMS** (ED): berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub>S: 487.20286; gefunden: 487.2027

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3423 (br m), 2976 (s), 2938 (s), 1733 (vs), 1698 (vs), 1561 (w), 1501 (s), 1388 (s), 1366 (s), 1251 (s), 1189 (vs), 1082 (s), 1010 (s), 989 (s), 885 (w), 849 (m), 791 (m) cm<sup>-1</sup>

**(3Z,6S,10S,13R,14R)-10-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-14-hydroxy-11,11,13-trimethyl-6-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7,18-dioxa-bicyclo[13.2.1]octadeca-1(17),3,15-trien-8,12-dion (225):**



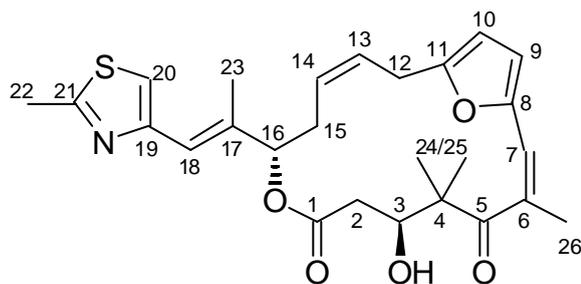
Der mono-Silylether **225** entsteht als einziges Produkt in geringen Mengen bei der Behandlung von bis-Silylether **198** (0.6 mg; ~0.8  $\mu\text{mol}$ ) in Acetonitril (~80  $\mu\text{l}$ ) mit einer Spatelspitze einer zuvor im HV getrockneten Mischung von  $\text{Bu}_4\text{NCl}/\text{KF}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (3:1 *m/m*; 1.07 eq:1.0 eq) nach mehreren d bei RT und 24 h bei 45 °C (wäßrige Aufarbeitung, präp. DC). Daneben läßt sich lediglich nicht umgesetzter Ausgangsstoff **198** nachweisen.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{NO}_6\text{SSi}$ ; FG: 601.87; DC:  $R_f = 0.73$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), UV(+), Vanillin: grauoliv

**MS (EI):**  $m/z$  (%): 601 (44) [ $\text{M}^+$ ], 560 (6), 544 (57) [ $\text{M}^+ - t\text{Bu}$ ], 526 (8), 328 (8), 300 (100) [ $\text{HO}^+ = \text{C7-C23}^+$ ], 190 (7), 151 (16)

**HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{NO}_6\text{SSi}$ : 601.28934; gefunden: 601.2893

**(3Z,6S,10S,14R)-10-hydroxy-11,11,13-trimethyl-6-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7,18-dioxa-bicyclo[13.2.1]octadeca-1(17),3,13,15-tetraen-8,12-dion (224):**



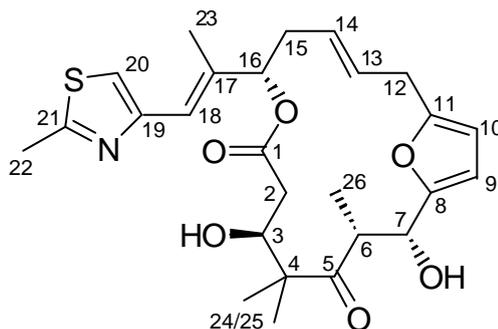
Das Enon **224** entsteht als Hauptprodukt in geringen Mengen (0.6 mg, ~15%) bei der Behandlung von bis-Silylether **198** (5.6 mg; 7.8  $\mu\text{mol}$ ) mit HF/Py-Stock-Lösung (0.5 ml; 1ml enthält THF: 0.29 ml, HF·Py: 0.55 ml, Pyridin: 0.16 ml) über 3 h (NaHCO<sub>3</sub>-wässrige Aufarbeitung, präp. DC). Intermediär auftretendes Epothilon-Derivat **197** kann nur innerhalb der ersten 45 min in geringen Mengen nachgewiesen werden und reagiert danach weiter.

**Allgemeine Daten:** C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>S; FG: 469.59; DC:  $R_f = 0.58$  (Et<sub>2</sub>O), UV(+), Vanillin: grauoliv

**MS (EI):**  $m/z$  (%): 469 (31) [M<sup>+</sup>], 441 (7) [M<sup>+</sup>-CO], 410 (3), 398 (3), 328 (20), 310 (33) [C<sub>26</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>23</sub><sup>+</sup>], 190 (30), 161 (100) [C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>], 151 (40)

**HRMS (EI):** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>S: 469.1923; gefunden: 469.1900

**(3E,6S,10S,13R,14R)-10,14-Dihydroxy-11,11,13-trimethyl-6-[(E)-1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)-vinyl]-7,18-dioxa-bicyclo[13.2.1]octadeca-1(17),3,15-trien-8,12-dion (**227**):**



Man versetzt in der glove-box eine Lösung von bis-Silylether **223** (5.8 mg, 8.1  $\mu\text{mol}$ ) in abs. DMF (0.8 ml) mit CsF (43 mg, 320  $\mu\text{mol}$ ; 40 eq) und läßt 16 h rühren. Die Mischung wird mit ges. NaCl-Lsg. (1 ml) und Wasser (1 ml) versetzt und mit MTBE extrahiert (5 $\times$ ). Der Extrakt wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und im HV getrocknet. Flashchromatographie (MTBE/P=1:10? ? 1:1) liefert nicht umgesetzten bis-Silylether **223**

(0.4 mg, 7%) und monodesilyliertes Produkt **226** (1.4 mg, 29%) als farblosen Lack sowie Diol **227** (1.4 mg, 35%) als farblosen festen Schaum.

**Allgemeine Daten:**  $C_{26}H_{33}NO_6S$ ; FG: 487.61; DC:  $R_f = 0.36$  ( $Et_2O$ ), UV(+), Vanillin: grauoliv

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$  = 6.78 (s, 1 H; 18-H), 6.54 (s, 1 H; 20-H), 6.14 (d, 3.0 Hz, 1 H; 9-H), 5.73 (d, 3.0 Hz, 1 H; 10-H), 5.46 (dd, 10.2 Hz, ~3 Hz, 1 H; 16-H), 5.42 (ddd, 15.6 Hz, 12.7 Hz, 7.1 Hz, 1 H; 13-H), 5.36 (ddd, 15.6 Hz, ~7.8 Hz, ~7.8 Hz, 1 H; 14-H), 5.04 (d, 6.8 Hz, 1 H; 7-H), 4.10 (dd, 9.9 Hz, 3.1 Hz, 1 H; 3-H), 3.56 (? -quint, 6.8 Hz, 1 H; 6-H), 3.08-3.01 (m, 2 H; 12- $H_2$ ), 2.37 (dd, 15.4 Hz, 9.9 Hz, 1 H; 2-H), 2.33-2.25 (m, 2 H; 15- $H_2$ ), 2.19 (dd, 15.4 Hz, 3.1 Hz, 1 H; 2-H'), 2.28 (s, 3 H; 22- $H_3$ ), 2.11 (d, 1.2 Hz, 3 H; 23- $H_3$ ), 1.35 (d, 6.8 Hz, 3 H; 26- $H_3$ ), 0.92 (s, 3 H; 24- $H_3$ ), 0.86 (s, 3 H; 25- $H_3$ ) ppm

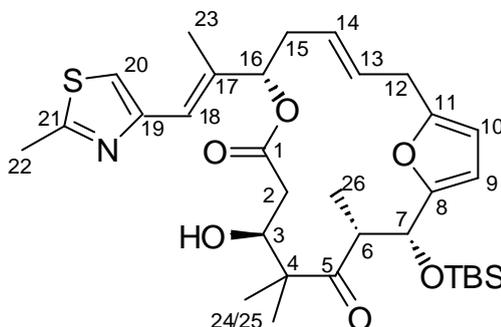
**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$  = 217.50 (s, C-5), 170.41 (s, C-1), 164.85 (s, C-21), 154.62 (s, C-8), 153.29 (s, C-19), 152.66 (s, C-11), 137.08 (s, C-17), 130.09 (d, C-13), 127.81 (d, C-14), 120.42 (d, C-18), 116.58 (d, C-20), 107.97 (d, C-9), 106.51 (d, C-10), 77.39 (d, C-16), 72.87 (d, C-3), 69.96 (d, C-7), 52.39 (s, C-4), 47.84 (d, C-6), 38.99 (t, C-2), 36.28 (t, C-15), 32.14 (t, C-12), 21.47 (q, C-24), 19.92 (q, C-25), 18.72 (q, C-22), 15.77 (q, C-23), 14.83 (q, C-23) ppm

**MS** (EI):  $m/z$  (%): 487 (30) [ $M^+$ ], 469 (11) [ $M^+ - H_2O$ ], 407 (4), 328 (16), 316 (25), 300 (100) [C7-C23 $^+$ ], 190 (43), 168 (90), 151 (78)

**HRMS** (EI): berechnet für  $C_{26}H_{33}NO_6S$ : 487.20286; gefunden: 487.2028

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3448 (br m), 2976 (s), 2930 (s), 1733 (vs), 1699 (vs), 1560 (w), 1507 (m), 1472 (m), 1366 (s), 1259 (s), 1189 (s), 1081 (s), 1012 (s), 971 (s), 884 (w), 849 (w), 794 (m)  $cm^{-1}$

Zwischenprodukt **(3E,6S,10S,13R,14R)-14-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-10-hydroxy-11,11,13-trimethyl-6-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7,18-dioxabicyclo[13.2.1]octadeca-1(17),3,15-trien-8,12-dion (226):**

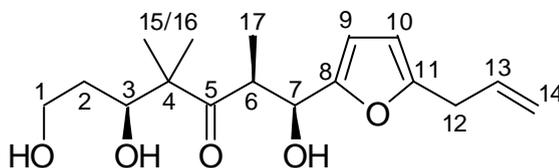


**Allgemeine Daten:** C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>6</sub>SSi; FG: 601.87; DC:  $R_f = 0.59$  (Et<sub>2</sub>O), UV(+), Vanillin: grauoliv

**MS (EI):**  $m/z$  (%): 601 (17) [M<sup>+</sup>], 586 (2) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 544 (23) [M<sup>+</sup>-*t*Bu], 469 (5), 456 (66), 442 (22), 414 (13) [TBSO<sup>+</sup>=C7-C22], 382 (3), 312 (7), 300 (100) [HO<sup>+</sup>=C7-C23<sup>+</sup>], 263 (23), 227 (6), 199 (9), 190 (17), 168 (22), 151 (24)

**HRMS (EI):** berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>6</sub>SSi: 601.28934; gefunden: 601.2891

**(1S,2S,5S)-1-(5-Allyl-furan-2-yl)-1,5,7-trihydroxy-2,4,4-trimethyl-heptan-3-on (228):**



Zu einer Lösung von Aldoladdukt **213** (84.1 mg, 240 μmol) in Methanol (3.8 ml) gibt man PPTS (6.0 mg, 24 μmol; 0.1 eq) und erhitzt genau 20 min zum schwachen Sieden. Man kühlt im Eisbad ab, destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei RT ab und zieht Reste vom Lösungsmittel im HV ab. Flashchromatographische Reinigung des Rückstandes (MTBE/

P=1:1) liefert Triol **228** (62.0 mg, 83%) als farbloses Harz sowie Spuren eines zyklischen Nebenproduktes (**229**).

**Allgemeine Daten:** C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>; FG: 310.39;  $[\alpha]_D^{20} = +37.1$  ( $c = 1.3$ , CHCl<sub>3</sub>); DC:  $R_f = 0.25$  (MTBE), UV(+), Vanillin: dunkelgrau

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.14 (d, 3.2 Hz, 1 H; 9-H), 5.94 (dt, 3.2 Hz, ~1.5 Hz, 1 H; 10-H), 5.89 (ddt, 17.0 Hz, 10.1 Hz, 6.6 Hz, 1 H; 13-H), 5.14 (ddt, 17.0 Hz, ~1.5 Hz, 1.5 Hz, 1 H; 14-H<sub>Z</sub>), 5.11 (ddt, 11.5 Hz, 10.1 Hz, ~1.3 Hz, 1 H; 14-H<sub>E</sub>), 4.83 (dd, 6.0 Hz, 3.6 Hz, 1 H; 7-H), 3.97-3.92 (m, 1 H; 3-H), 3.85-3.79 (m, 2 H; 1-H<sub>2</sub>), 3.47 (dq, 6.9 Hz, 6.4 Hz, 1 H; 6-H), 3.36 (br dd, 6.6 Hz, 1.0 Hz, 2 H; 12-H<sub>2</sub>), 3.17 (d, 4.4 Hz, 1 H; 3-OH), 2.90 (d, 3.7 Hz, 1 H; 7-OH), 2.58-2.53 (m, 1 H; 1-OH), 1.62-1.53 (m, 2 H; 2-H<sub>2</sub>), 1.21 (d, 6.9 Hz, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 1.17 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 0.92 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 221.05 (s, C-5), 153.45 (s, C-11), 152.59 (s, C-8), 133.70 (d, C-13), 117.01 (t, C-14), 108.05 (d, C-9), 106.23 (d, C-10), 75.99 (d, C-3), 69.17 (d, C-7), 62.19 (t, C-1), 52.66 (s, C-4), 45.35 (d, C-6), 32.59 (t, C-12), 32.39 (t, C-2), 20.91 (q, C-15), 18.38 (q, C-16), 13.80 (q, C-17) ppm

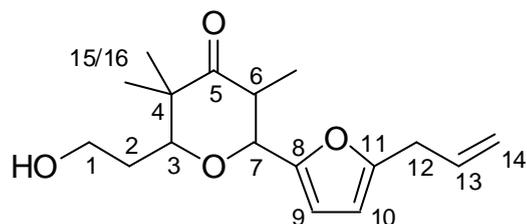
**MS** (EI):  $m/z$  (%): 310 (<1) [M<sup>+</sup>], 292 (3) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 218 (4), 177 (8), 148 (27), 136 (100) [C7-C14<sup>+</sup>], 121 (12), 107 (26), 100 (45), 77 (73)

**HRMS** (EI): berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>: 310.1780; gefunden: 310.1777

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3392 (br vs), 2976 (s), 2940 (s), 2884 (s), 1695 (vs), 1643 (m), 1562 (m), 1471 (s), 1423 (m), 1390 (m), 1234 (m), 1052 (s), 992 (vs), 921 (m), 792 (s) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (Hexan):  $I_{\max}$  = 223 nm, log  $\epsilon$  = 3.0

Nebenprodukt **6-(5-Allyl-furan-2-yl)-2-(2-hydroxy-ethyl)-3,3,5-trimethyl-tetrahydro-pyran-4-on (229)**:



Das Pyranon **229** wird als vorherrschendes Nebenprodukt gefunden, wenn zu lange erhitzt wird. So kann man bei sonst gleichen Bedingungen bereits nach 30 min Reaktionszeit rund 20% isolieren.

**Allgemeine Daten:** C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>; FG: 292.37; DC:  $R_f = 0.55$  (MTBE), UV(+), Vanillin: dunkelgrau

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.25 (d, 3.1 Hz, 1 H; 9-H), 6.00 (br d, 3.1 Hz, 1 H; 10-H), 5.94 (ddt, 17.0 Hz, 10.1 Hz, 6.5 Hz, 1 H; 13-H), 5.16 (ddt, 17.0 Hz, 1.6 Hz, ~1.6 Hz, 1 H; 14-H<sub>Z</sub>), 5.14 (ddt, 10.1 Hz, 1.6 Hz, ~1.6 Hz, 1 H; 14-H<sub>E</sub>), 4.54 (d, 9.5 Hz, 1 H; 7-H), 4.16 (dd, 10.8 Hz, 3.3 Hz, 1 H; 3-H), 3.78-3.68 (m, 2 H; 1-H<sub>2</sub>), 3.41 (br dd, 6.5 Hz, 1.0 Hz, 2 H; 12-H<sub>2</sub>), 3.22 (dq, 9.5 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 6-H), 1.78-1.62 (m, 2 H; 2-H<sub>2</sub>), 1.24 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 1.08 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 1.00 (d, 6.7 Hz, 3 H; 17-H<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 213.50 (s, C-5), 154.66 (s, C-11), 151.47 (s, C-8), 133.51 (d, C-13), 117.17 (t, C-14), 109.51 (d, C-9), 106.29 (d, C-10), 79.89 (d, C-3), 73.94 (d, C-7), 60.81 (t, C-1), 49.45 (s, C-4), 42.54 (d, C-6), 32.61 (t, C-12), 30.48 (t, C-2), 23.79 (q, C-15), 18.96 (q, C-16), 11.52 (q, C-17) ppm

**MS** (EI):  $m/z$  (%): 292 (66) [M<sup>+</sup>], 274 (5) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 259 (2), 251 (3), 193 (4), 164 (24), 156 (31), 148 (100) [C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub><sup>+</sup>], 137 (98), 121 (30), 107 (12) [Allylfuran<sup>+</sup>], 98 (27), 82 (51)

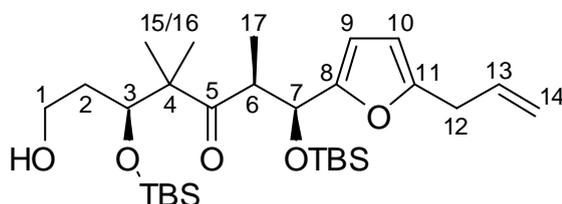
**HRMS** (EI): berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>: 292.16746; gefunden: 292.1675



**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2957 (s), 2931 (s), 2886 (m), 2859 (s), 1699 (m), 1473 (m), 1389 (w), 1362 (w), 1256 (s), 1092 (s), 991 (s), 837 (vs), 777 (vs)  $\text{cm}^{-1}$

**UV/Vis** (Hexan):  $I_{\text{max}}$  = 205 nm,  $\log \epsilon$  = 4.3;  $I_{\text{max}}$  = 225 nm,  $\log \epsilon$  = 4.0

**(1*S*,2*S*,5*S*)-1-(5-Allyl-furan-2-yl)-1,5-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-7-hydroxy-2,4,4-trimethyl-heptan-3-on (231):**



Man erhitzt in einem PE-Gefäß eine Lösung von tris-Silylether **230** (99 mg, 152  $\mu\text{mol}$ ) in abs. Methanol (4 ml) mit wasserfreiem Ammoniumfluorid (225 mg, 6.06 mmol; 40 eq) unter Rückfluß. Nach 2 h wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand im Ultraschallbad mehrfach mit MTBE ausgewaschen. Man filtriert den Extrakt über  $\text{MgSO}_4$  und destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Flashchromatographie des Rückstandes (E/P=1:8) liefert den primären Alkohol **231** (57.5 mg, 70%) als farbloses Öl sowie nicht umgesetzten tris-Silylether **230** (8.3 mg, 8%).

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}_2$ ; FG: 538.91;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.2$  ( $c = 2.47$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); DC:  $R_f = 0.52$  (E/P=1:1), UV(+), Vanillin: dunkelgrau

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.98 (d, 3.1 Hz, 1 H; 9-H), 5.87 (dt, 3.1 Hz, ~0.9 Hz, 1 H; 10-H), 5.86 (ddt, 17.0 Hz, 10.1 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 13-H), 5.14 (ddt, 17.0 Hz, 1.6 Hz, 1.5 Hz, 1 H; 14-H<sub>Z</sub>), 5.08 (ddt, 10.0 Hz, 1.6 Hz, 1.4 Hz, 1 H; 14-H<sub>E</sub>), 4.66 (d, 9.8 Hz, 1 H; 7-H), 4.00 (dd, 7.4 Hz, 2.5 Hz, 1 H; 3-H), 3.58-3.55 (m, 2 H; 1-H<sub>2</sub>), 3.51 (dq, 9.8 Hz, 6.8 Hz, 1 H; 6-H), 3.34 (br dd, 6.6 Hz, 0.9 Hz, 2 H; 12-H<sub>2</sub>), 1.64 (br t, ~5.4 Hz, 1 H; OH), 1.38-1.29 (m, 1 H; 2-

H), 1.24 (d, 6.8 Hz, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 1.21-1.12 (m, 1 H; 2-H'), 1.02 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 0.86, 0.84 (s, 9 H; Si<sup>*i*</sup>Bu), 0.73 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 0.08, 0.03, 0.02, -0.17 (s, 3 H; SiCH<sub>3</sub>) ppm

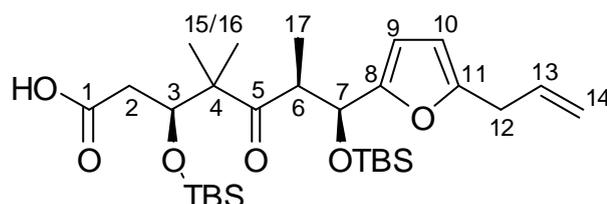
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **d** = 218.35 (s, C-5), 153.39 (s, C-11), 153.32 (s, C-8), 133.83 (d, C-13), 116.90 (t, C-14), 108.56 (d, C-9), 105.83 (d, C-10), 72.14 (d, C-3), 70.48 (d, C-7), 60.36 (t, C-1), 53.99 (s, C-4), 47.84 (d, C-6), 37.77 (t, C-2), 32.61 (t, C-12), 26.05, 25.76, (q, Si<sup>*i*</sup>Bu), 23.59 (q, C-15), 18.29, 18.23 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.90 (q, C-16), 16.50 (q, C-17), -3.88, -4.02, -5.10, -5.17 (q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

**MS** (EI): *m/z* (%): 538 (<1) [M<sup>+</sup>], 520 (4) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 462 (3), 349 (6) [C4-C14<sup>+</sup>], 251 (100) [C7-C14<sup>+</sup>], 213 (9), 189 (21) [C1-C3], 185 (12), 148 (16), 131 (24)

**HRMS** (EI): berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>: 538.35098; gefunden: 538.3505

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3448 (br w), 2957 (vs), 2931 (vs), 2887 (s), 2858 (vs), 1697 (m), 1645 (w), 1558 (w), 1473 (s), 1388 (m), 1362 (m), 1256 (s), 1095 (vs), 992 (vs), 867 (s), 837 (vs) cm<sup>-1</sup>

**(3*S*,6*S*,7*S*)-7-(5-Allyl-furan-2-yl)-3,7-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4,6-trimethyl-5-oxo-heptansäure (232):**



Der primäre Alkohol **231** (14.1mg, 26.2 μmol) wird mit einer Lösung von PDC (98.4 mg, 262 μmol; 10 eq) in abs. DMF (380 μl) behandelt. Nach 25 h wird die Reaktionsmischung flashfiltriert (E/P=5:1? E? MeOH/E=1:6). Das rohe Produkt wird flashchromatographisch (MTBE/P=1:4? MTBE? MeOH/MTBE=1:6) gereinigt, und man erhält Carbonsäure **232** (6.3 mg, 44%) als farbloses Harz sowie Spuren des Nebenproduktes **233**.

**Allgemeine Daten:**  $C_{29}H_{52}O_6Si_2$ ; FG: 552.89;  $[\alpha]_D^{20} = +10.9$  ( $c=0.61$ ,  $CDCl_3$ ); DC:  $R_f = 0.58$  (E/P=1:1), UV(+), Vanillin: grün-grau

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 10.45 (br s, 1 H; COOH), 5.93 (d, 3.1 Hz, 1 H; 9-H), 5.84 (dt, 3.1 Hz, ~0.9 Hz, 1 H; 10-H), 5.83 (ddt, 17.0 Hz, 10.0 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 13-H), 5.11 (ddt, 17.0 Hz, 1.7 Hz, 1.6 Hz, 1 H; 14- $H_Z$ ), 5.06 (ddt, 10.0 Hz, 1.6 Hz, 1.4 Hz, 1 H; 14- $H_E$ ), 4.63 (d, 9.8 Hz, 1 H; 7-H), 4.38 (dd, 4.8 Hz, 4.8 Hz, 1 H; 3-H), 3.47 (dq, 9.8 Hz, 6.8 Hz, 1 H; 6-H), 3.31 (br dd, 6.7 Hz, ~1.0 Hz, 2 H; 12- $H_2$ ), 2.09 (d, 4.8 Hz, 2 H; 2- $H_2$ ), 1.20 (d, 6.8 Hz, 3 H; 17- $H_3$ ), 1.01 (s, 3 H; 15- $H_3$ ), 0.83, 0.82 (s, 9 H;  $Si^iBu$ ), 0.61 (s, 3 H; 16- $H_3$ ), 0.02, 0.00, -0.02, -0.19 (s, 3 H;  $SiCH_3$ ) ppm

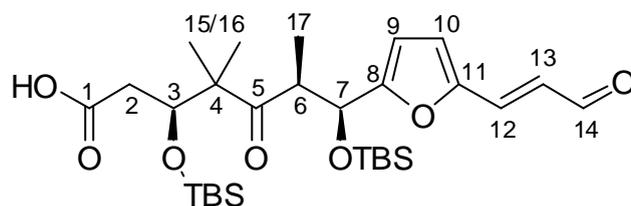
**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 217.33 (s, C-5), 176.29 (s, C-1), 153.37, 153.32 (s, C-8, C-11), 133.88 (d, C-13), 116.87 (t, C-14), 108.49 (d, C-9), 106.01 (d, C-10), 72.82 (d, C-3), 70.67 (d, C-7), 54.00 (s, C-4), 47.83 (d, C-6), 39.82 (t, C-2), 32.60 (t, C-12), 25.99, 25.76, (q,  $Si^iBu$ ), 22.25 (q, C-15), 18.24, 18.16 (s,  $SiC(CH_3)_3$ ), 16.77 (q, C-16), 16.59 (q, C-17), -4.33, -4.68, -5.09, -5.17 (q,  $SiCH_3$ ) ppm

**MS** (EI):  $m/z$  (%): 552 (<1) [ $M^+$ ], 530 (4), 515 (1), 495 (<1) [ $M^+ - tBu$ ], 420 (<1) [ $M^+ - TBS - H_2O$ ], 363 (3), 359 (6), 293 (11); 259 (14), 251 (100) [C7-C14 $^+$ ], 203 (16), 177 (15), 148 (17)

**HRMS** (EI): berechnet für  $C_{29}H_{54}O_5Si_2$ : 552.3302; gefunden: 552.3301

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3083 (br m), 2931 (vs), 2897 (vs), 2859 (vs), 2711 (m), 1713 (br vs), 1643 (m), 1557 (m), 1473 (s), 1389 (m), 1362 (m), 1303 (m), 1255 (s), 1094 (vs), 993 (s), 867 (vs), 773 (vs)  $cm^{-1}$

Nebenprodukt (3*S*,6*S*,7*S*)-3,7-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4,6-trimethyl-5-oxo-7-[5-(3-oxo-propenyl)-furan-2-yl]-heptansäure (**233**):



Der **a,b**-ungesättigte Aldehyd **233** wird bei zu langer Reaktionszeit als vorherrschendes Nebenprodukt gefunden. So kann man bei sonst gleichen Bedingungen nach 3 d Reaktionszeit 14% isolieren, während die Ausbeute an Carbonsäure **232** auf 19% sinkt.

**Allgemeine Daten:** C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub>; FG: 566.87; DC:  $R_f = 0.12$  (E/P=1:1), UV(+), Vanillin: grün-grau

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.60 (d, 7.8 Hz, 1 H; 14-H), 7.16 (d, 15.7 Hz, 1 H; 12-H), 6.64 (d, 3.4 Hz, 1 H, 10-H), 6.57 (dd, 15.7 Hz, 7.8 Hz, 1 H; 13-H), 6.25 (d, 3.4 Hz, 1 H; 9-H), 4.76 (d, 9.4 Hz, 1 H; 7-H), 4.41 (dd, 5.2 Hz, 4.5 Hz, 1 H; 3-H), 3.48 (dq, 9.5 Hz, 6.8 Hz, 1 H; 6-H), 2.14 (br d, ~4.3 Hz, 2 H; 2-H<sub>2</sub>), 1.25 (d, 6.8 Hz, 3 H; 17-H<sub>3</sub>), 1.06 (s, 3 H; 15-H<sub>3</sub>), 0.86, 0.84 (s, 9 H; Si*t*Bu), 0.64 (s, 3 H; 16-H<sub>3</sub>), 0.05, 0.04, 0.03, -0.16 (s, 3 H; SiCH<sub>3</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 216.45 (s, C-5), 192.78 (d, C-14), 175.83 (s, C-1), 159.07 (s, C-8), 149.73 (s, C-11), 137.42 (d, C-12), 125.73 (d, C-13), 117.29 (d, C-10), 110.92 (d, C-9), 71.68 (d, C-3), 70.54 (d, C-7), 53.89 (s, C-4), 48.06 (d, C-6), 39.51 (t, C-2), 25.95, 25.64, (q, Si*t*Bu), 21.79 (q, C-15), 18.12, 18.12 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.20 (q, C-16), 16.53 (q, C-17), -4.40, -4.70, -5.08, -5.16 (q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

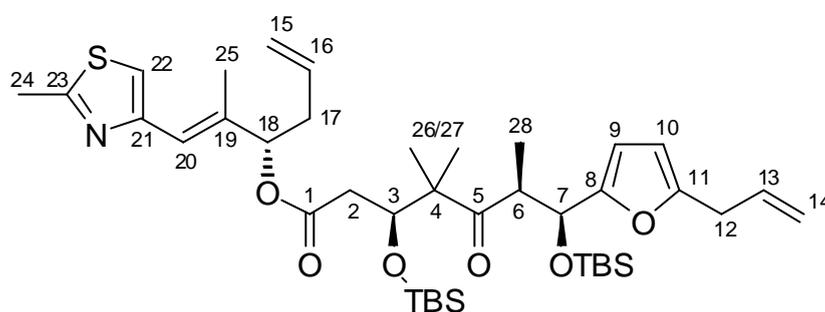
**MS** (EI):  $m/z$  (%): 566 (11) [M<sup>+</sup>], 509 (2) [M<sup>+</sup>-*t*Bu], 421 (19), 377 (36), 359 (4), 307 (67), 293 (10), 265 (100) [C7-C14<sup>+</sup>], 237 (6), 203 (9), 187 (12), 143 (10)

**HRMS** (EI): berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>: 566.3095; gefunden: 566.3072

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3118 (br m), 2956 (vs), 2931 (vs), 2887 (s), 2858 (s), 1713 (br s), 1683 (vs), 1623 (vs), 1513 (w), 1472 (s), 1389 (m), 1362 (m), 1254 (s), 1096 (vs), 993 (s) cm<sup>-1</sup>

UV/Vis (Hexan):  $I_{\max} = 204 \text{ nm}$ ,  $\log \epsilon = 4.4$ ;  $I_{\max} = 317 \text{ nm}$ ,  $\log \epsilon = 4.0$

**(3*S*,6*S*,7*S*)-7-(5-Allyl-furan-2-yl)-3,7-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4,6-trimethyl-5-oxo-heptansäure-(1*S*)-1-[(*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-but-3-enylester (234):**



Zu einer Lösung von Carbonsäure **232** (6.1 mg, 11  $\mu\text{mol}$ ) und Alkohol **34** (3.4 mg, 16  $\mu\text{mol}$ ; 1.5 eq) in abs. Toluol (220  $\mu\text{l}$ ) gibt man DCC (4.3 mg, 21  $\mu\text{mol}$ ; 1.9 eq) und DMAP (~0.3 mg; 2  $\mu\text{mol}$ ; 0.2 eq) und läßt 4 h rühren. Die gesamte Mischung wird flashchromatographiert (E/P=1:20), und man erhält Ester **234** (6.4 mg, 78%) als farblosen Lack.

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{40}\text{H}_{65}\text{NO}_6\text{SSi}_2$ ; FG: 744.18;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.7$  ( $c = 0.64$ ,  $\text{CDCl}_3$ ); DC:

$R_f = 0.72$  (E/P=1:1), UV(+), Vanillin: blau-grau

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.95 (s, 1 H; 22-H), 6.48 (m, 1 H; 20-H), 5.93 (d, 3.1 Hz, 1 H; 9-H), 5.88-5.80 (m, 2 H; 10-H; 13-H), 5.71 (ddt, 17.2 Hz, 10.2 Hz, 7.0 Hz, 1 H; 16-H), 5.29 (t, 6.6 Hz, 1 H; 18-H), 5.13 (ddt, 16.9 Hz, 1.6 Hz, ~1.6 Hz, 1 H; 14- $\text{H}_Z$ ), 5.12 (ddt, 17.1 Hz, 1.9 Hz, ~1.6 Hz, 1 H; 15- $\text{H}_Z$ ), 5.06 (ddt, 10.1 Hz, 1.6 Hz, ~1.6 Hz, 1 H; 14- $\text{H}_E$ ), 5.03 (ddt, 10.2 Hz, 1.9 Hz, ~1.6 Hz, 1 H; 15- $\text{H}_E$ ), 4.64 (d, 9.7 Hz, 1 H; 7-H), 4.60 (dd, 7.8 Hz, 2.2 Hz, 1 H; 3-H), 4.47 (dd, 5.5 Hz, 4.3 Hz, 1 H; 1-H), 3.47 (dq, 9.7 Hz, 6.8 Hz, 1 H; 6-H), 3.32 (ddd, 6.5 Hz, ~6.6 Hz, ~1 Hz, 2 H; 12- $\text{H}_2$ ), 2.70 (s, 3 H; 24- $\text{H}_3$ ), 2.53-2.41 (m, 2 H; 17- $\text{H}_2$ ), 2.31 (dd, 16.1 Hz, 7.8 Hz, 1 H; 2-H), 2.14 (dd, 16.1 Hz, 2.2 Hz, 1 H; 2- $\text{H}'$ ), 2.07 (d, 1.3 Hz, 3 H;

25-H<sub>3</sub>), 1.21 (d, 6.8 Hz, 3 H; 28-H<sub>3</sub>), 0.98 (s, 3 H; 26-H<sub>3</sub>), 0.84, 0.83 (s, 9 H; Si<sup>*r*</sup>Bu), 0.58 (s, 3 H; 27-H<sub>3</sub>), 0.04, 0.03, 0.00, -0.18 (s, 3 H; SiCH<sub>3</sub>) ppm

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **d** = 216.13 (s, C-5), 171.15 (s, C-1), 164.52 (s, C-23), 153.25, 153.16 (s, C-8, C-11), 152.65 (s, C-21), 136.83 (s, C-19), 134.00 (d, C-13), 133.40 (d, C-16), 121.02 (d, C-20), 117.75 (t, C-15), 116.74 (t, C-14), 116.36 (d, C-22), 108.47 (d, C-9), 105.97 (d, C-10), 78.54 (d, C-18), 71.54 (d, C-3), 70.71 (d, C-7), 54.06 (s, C-4), 47.73 (d, C-6), 40.17 (t, C-2), 37.53 (t, C-17), 32.60 (t, C-12), 26.05, 25.76, (q, Si<sup>*r*</sup>Bu), 22.21 (q, C-26), 21.20 (q, C-27), 19.26 (q, C-24), 18.23, 18.18 (s, Si<sup>*c*</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.45 (q, C-28), 16.45 (q, C-28), 14.63 (q, C-25), -4.25, -4.73, -5.10, -5.16 (q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

**MS** (EI): *m/z* (%): 743 (5) [M<sup>+</sup>], 701 (4), 626 (4), 576 (5), 551 (9) [C1-C14<sup>+</sup>], 501 (4), 479 (15), 409 (17), 354 (28), 284 (30), 251 (99) [C7-C-14<sup>+</sup>], 192 (100) [C15-C24<sup>+</sup>], 151 (40)

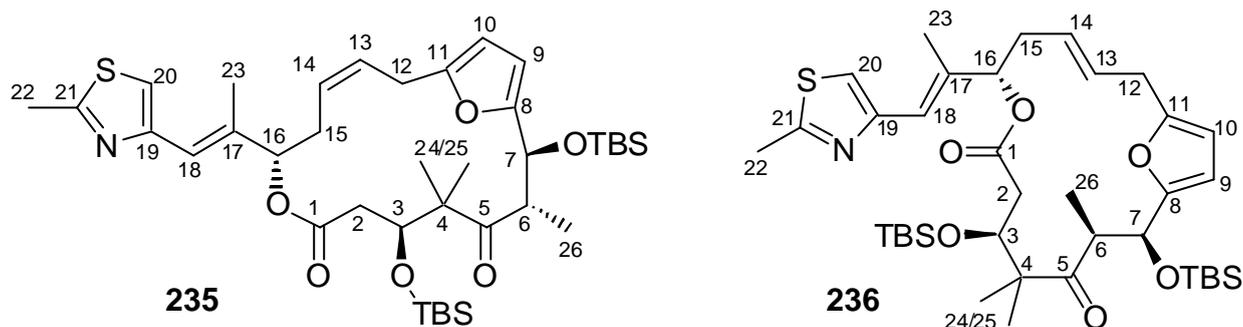
**HRMS** (EI): berechnet für C<sub>40</sub>H<sub>65</sub>NO<sub>6</sub>SSi<sub>2</sub>: 743.4071; gefunden: 743.4074

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3082 (w), 2931 (vs), 2857 (s), 1741 (s), 1702 (vs), 1661 (m), 1509 (m), 1472 (s), 1388 (m), 1362 (m), 1256 (s), 1178 (s), 1091 (vs), 992 (vs), 937 (m), 917 (m), 867 (s), 837 (vs), 779 (vs) cm<sup>-1</sup>

**UV/Vis** (Hexan): *I*<sub>max</sub> = 205 nm, log *e* = 4.5; *I*<sub>max</sub> = 251 nm (sh), log *e* = 3.9

**(3Z,6S,10S,13S,14S)-10,14-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-11,11,13-trimethyl-6-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7,18-dioxa-bicyclo[13.2.1]octadeca-1(17),3,15-trien-8,12-dion (235)            und**

**(3E,6S,10S,13S,14S)-10,14-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-11,11,13-trimethyl-6-[(E)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7,18-dioxa-bicyclo[13.2.1]octadeca-1(17),3,15-trien-8,12-dion (236):**



Ester **234** (12.8 mg, 17.2  $\mu\text{mol}$ ) wird in der glove-box in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18 ml) gelöst, mit Grubbs-Katalysator **18** (1.3 mg, 0.86  $\mu\text{mol}$ ; 0.1 eq) versetzt und 3 h gerührt. Die Mischung wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und flashchromatographisch (E/P=1:8) gereinigt. Präparative Dünnschichtchromatographie (E/P=1:2, 1 $\times$ ) liefert *cis*-Olefin **235** (2.1 mg, 17%) und *trans*-Olefin **236** (3.4 mg, 28%) als farblosen festen Schaum.

Charakterisierung von *cis*-Olefin **235**:

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{38}\text{H}_{61}\text{NO}_6\text{SSi}_2$ ; FG: 716.13;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -156$  ( $c = 0.21$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); DC:

$R_f = 0.50$  (E/P=1:2), UV(+), Vanillin: grauoliv

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.92 (s, 1 H; 20-H), 6.37 (s, 1 H; 18-H), 6.07 (d, 3.1 Hz, 1 H; 9-H), 5.88 (d, 3.1 Hz, 1 H; 10-H), 5.81 (ddd, ~11 Hz, ~8 Hz, ~8 Hz, 1 H; 13-H), 5.53 (ddd, ~11 Hz, ~8 Hz, ~8 Hz, 1 H; 14-H), 5.36 (dd, 6.0 Hz, 5.0 Hz, 1 H; 16-H), 4.76 (d, 9.6 Hz, 1 H; 7-H), 4.08 (dd, 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H; 3-H), 3.73 (dq, 9.6 Hz, 6.8 Hz, 1 H; 6-H), 3.43 (dd, 15.4 Hz, 8.8 Hz, 1 H; 12-H), 3.32 (dd, 15.4 Hz, 7.0 Hz, 1 H; 12-H'), 2.71 (s, 3 H; 22-H<sub>3</sub>), 2.54-2.46 (m, 2 H; 15-H<sub>2</sub>), 2.11 (d, 1.2 Hz, 3 H; 23-H<sub>3</sub>), 1.69 (dd, 16.0 Hz, 2.4 Hz, 1 H; 2-H), 1.26 (d, 6.8 Hz, 3 H; 26-H<sub>3</sub>), 1.24 (dd, 16.0 Hz, 8.0 Hz, 1 H; 2-H'), 1.17 (s, 3 H; 24-H<sub>3</sub>), 0.95 (s, 9 H; Si*t*Bu), 0.94 (s, 3 H; 25-H<sub>3</sub>), 0.86 (s, 9 H; Si*t*Bu), 0.08, 0.01, 0.01, -0.21 (s, 3 H; SiCH<sub>3</sub>) ppm

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 215.21 (s, C-5), 171.07 (s, C-1), 164.55 (s, C-21), 153.23 (s, C-11), 153.70 (s, C-8), 152.78 (s, C-19), 136.87 (s, C-17), 127.99 (d, C-13), 125.73 (d, C-14), 119.09 (d, C-18), 116.11 (d, C-20), 108.61 (d, C-9), 105.35 (d, C-10), 76.31 (d, C-16), 74.78 (d, C-3), 70.65 (d, C-7), 53.58 (s, C-4), 50.64 (d, C-6), 38.94 (t, C-2), 31.02 (t, C-15), 26.55 (t, C-12), 26.14, 25.70, (q, Si*t*Bu), 23.84 (q, C-24), 22.17 (q, C-25), 19.28 (q, C-22),

18.42, 18.13 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.66 (q, C-26), 15.85 (q, C-23), -3.84, -4.83, -5.13, -5.32 (q,  $\text{SiCH}_3$ ) ppm

**MS** (EI):  $m/z$  (%): 715 (53)  $[\text{M}^+]$ , 700 (5)  $[\text{M}^+-\text{CH}_3]$ , 658 (100)  $[\text{M}^+-t\text{Bu}]$ , 583 (3), 526 (10), 456 (25), 414 (69)  $[\text{TBSO}^+=\text{C7-C22}]$ , 349 (6), 310 (14), 300 (61)  $[\text{HO}^+=\text{C7-C22}]$ , 263 (45), 204 (6), 199 (10), 151 (18)

**HRMS** (EI): berechnet für  $\text{C}_{38}\text{H}_{61}\text{NO}_6\text{SSi}_2$ : 715.37581; gefunden: 715.3758

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2956 (s), 2930 (vs), 2887 (m), 2858 (s), 1737 (vs), 1695 (s), 1559 (w), 1542 (w), 1508 (m), 1473 (s), 1388 (m), 1256 (s), 1179 (s), 1091 (vs), 1014 (m), 989 (s), 869 (m), 838 (vs), 779 (vs)  $\text{cm}^{-1}$

Charakterisierung von *trans*-Olefin **236**:

**Allgemeine Daten:**  $\text{C}_{38}\text{H}_{61}\text{NO}_6\text{SSi}_2$ ; FG: 716.13;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.3$  ( $c = 0.34$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); DC:  $R_f = 0.43$  (E/P=1:2), UV(+), Vanillin: grauoliv

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.94 (s, 1 H; 20-H), 6.53 (s, 1 H; 18-H), 6.11 (d, 3.2 Hz, 1 H; 9-H), 5.86 (br d, ~3 Hz, 1 H; 10-H), 5.70 (ddd, 15.3 Hz, 8.8 Hz, 5.4 Hz, 1 H; 13-H), 5.46 (ddd, ~15 Hz, ~7 Hz, ~7 Hz, 1 H; 14-H), 5.29 (dd, 10.0 Hz, 1.8 Hz, 1 H; 16-H), 4.80 (dd, 7.2 Hz, 4.8 Hz, 1 H; 3-H), 4.76 (d, 9.5 Hz, 1 H; 7-H), 3.30 (dd, ~15 Hz, ~5 Hz, 1 H; 12-H), 3.19 (dq, 9.6 Hz, 6.7 Hz, 1 H; 6-H), 3.15 (dd, ~15 Hz, ~9 Hz, 1 H; 12-H'), 2.71 (s, 3 H; 22-H<sub>3</sub>), 2.54 (ddd, 14.7 Hz, 9.2 Hz, 8.9 Hz, 1 H; 15-H), 2.34 (br dd, ~13 Hz, ~6 Hz, 1 H; 15-H'), 2.13 (d, 1.2 Hz, 3 H; 23-H<sub>3</sub>), 2.09 (br dd, 15.2 Hz, 4.7 Hz, 1 H; 2-H), 1.91 (br dd, 15.2 Hz, 7.3 Hz, 1 H; 2-H'), 1.21 (d, 6.7 Hz, 3 H; 26-H<sub>3</sub>), 1.10 (s, 3 H; 24-H<sub>3</sub>), 0.87, 0.81 (s, 9 H;  $\text{Si}t\text{Bu}$ ), 0.56 (s, 3 H; 25-H<sub>3</sub>), 0.05, 0.05, 0.04, -0.12 (s, 3 H;  $\text{SiCH}_3$ ) ppm

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 215.06 (s, C-5), 170.59 (s, C-1), 164.66 (s, C-21), 156.40 (s, C-8), 152.63 (s, C-19), 151.76 (s, C-11), 137.83 (s, C-17), 129.62 (d, C-13), 127.04 (d, C-14), 120.38 (d, C-18), 116.45 (d, C-20), 106.41 (d, C-9), 105.90 (d, C-10), 77.96 (d, C-16), 71.17 (d, C-7), 70.52 (d, C-3), 53.56 (s, C-4), 50.12 (d, C-6), 41.33 (t, C-2), 37.44 (t, C-15),

---

25.93, 25.78 (q, SiBu), 20.01 (q, C-24), 19.26 (q, C-22), 18.14, 18.05 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.44 (q, C-25), 17.03 (q, C-26), 14.07 (q, C-23), -4.36, -4.76, -4.85, -5.28 (q, SiCH<sub>3</sub>) ppm

**MS (EI):** *m/z* (%): 715 (42) [M<sup>+</sup>], 700 (5) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 658 (80) [M<sup>+</sup>-*t*Bu], 526 (6), 498 (2), 456 (45), 442 (33), 414 (31) [TBSO<sup>+</sup>=C7-C22], 300 (100) [HO<sup>+</sup>=C7-C22], 264 (33), 259 (11), 227 (7), 185 (11), 151 (16), 143 (8)

**HRMS (EI):** berechnet für C<sub>38</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>6</sub>SSi<sub>2</sub>: 715.37581; gefunden: 715.3760

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2956 (vs), 2931 (s), 2885 (m), 2858 (s), 1734 (vs), 1706 (s), 1698 (s), 1542 (m), 1559 (m), 1542 (m), 1473 (s), 1458 (m), 1388 (w), 1363 (w), 1251 (s), 1184 (m), 1089 (vs), 989 (s), 867 (s), 837 (vs), 778 (vs) cm<sup>-1</sup>

## 6. Literatur

---

- <sup>1</sup> <http://www.dkfz-heidelberg.de>, *Krebsatlas Deutschland*, Version vom 06.03.2000
- <sup>2</sup> A. Glaus, A. Durrer, *Medikamentöse Tumortherapie (Chemotherapie)*, Schweizerische Krebsliga, Bern **1999**
- <sup>3</sup> W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke (Hrsg.), *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Kap. 31.1-31.2, 7. Aufl., Spektrum Verlag, Heidelberg **1996**
- <sup>4</sup> P. B. Schiff, J. Fant, S. B. Horwitz, *Nature* **1979**, 277, 665-667
- <sup>5</sup> D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, C. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, 55, 2325-2333
- <sup>6</sup> J. F. R. Kerr, A. H. Wyllie, A. R. Currie, *British Journal of Cancer* **1972**, 26, 239-257
- <sup>7</sup> a) G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1671-1673; b) D. Schinzer, *Eur. Chem. Chron.* **1996**, 1, 7-10
- <sup>8</sup> K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2121-2153
- <sup>9</sup> a) M. Kalesse, *Eur. Chem. Chron.* **1997**, 7-11; b) L. Wessjohann, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 739-742; c) M. R. V. Finlay, *Chem. Ind.* **1997**, 24, 991-996; d) G. Appendino, G. Casiraghi, *Chemtracts* **1998**, 11, 678-696
- <sup>10</sup> a) D. Schinzer, A. Limberg, *Spektrum der Wissenschaft* **1997** (8), 38-43; b) D. Schinzer, A. Bauer, *Science Spectra* **1999**, 18, 64; c) S. Borman, *Chem. Eng. News* **1998** (12), 15
- <sup>11</sup> Berichte über Synthese, Eigenschaften und Perspektiven erschienen in Tageszeitungen sowie in Rundfunksendungen der Sender ZDF, MDR, vox, RTL, N3 und Pro7
- <sup>12</sup> a) D. Meng, E. J. Sorensen, P. Bertinato, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7998-7999; b) P. Bertinato, E. J. Sorensen, D. Meng, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8000-8001
- <sup>13</sup> A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2976-2978
- <sup>14</sup> D. Meng, D.-S. Su, A. Balog, P. Bertinato, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2733-2734
- <sup>15</sup> D.-S. Su, D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, Y.-H.

- 
- Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 775-777
- 16 D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D.-S. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073-10092
- 17 a) A. Balog, C. Harris, K. Savin, X.-G. Zhang, T.-C. Chou, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2821-2824; b) C. R. Harris, S. D. Kuduk, A. Balog, K. Savin, P. W. Glunz, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7050-7062
- 18 C. B. Lee, T.-C. Chou, X.-G. Zhang, Z.-G. Wang, S. D. Kuduk, M. D. Chappell, S. J. Stachel, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6525-6533
- 19 Z. Wu, F. Zhang, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4679-4682
- 20 C. R. Harris, S. D. Kuduk, S. J. Danishefsky in: E. Keinan, I. Schechter (Hrsg.), *Chemistry for the 21<sup>st</sup> Century*, Kap. 2, 1. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim **2001**
- 21 K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2554-2556
- 22 K. C. Nicolaou, N. Winssiger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, *387*, 268-272
- 23 O. Seitz, *Nachr. Chem.* **2001**, *49*, 912-916
- 24 a) K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, F. Roschangar, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, J. I. Trujillo, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7960-7973; b) K. C. Nicolaou, S. Ninkovic, F. Sarabia, D. Vourloumis, Y. He, H. Vallberg, M. R. V. Finlay, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7974-7991
- 25 K. C. Nicolaou, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 539-540
- 26 Z. Yang, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 170-172
- 27 a) K. C. Nicolaou, D. Hepworth, M. Ray, V. Finlay, N. P. King, B. Werschkun, A. Bigot, *Chem. Commun.* **1999**, 519-520; b) K. C. Nicolaou, S. Ninkovic, M. Ray, V. Finlay, F. Sarabia, T. Li, *Chem. Commun.* **1997**, 2343-2344
- 28 a) D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm, M. Cordes, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 543-544; b) D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm, M. Cordes, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2483-2491; über Studien siehe auch: c) D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1477-1482
- 29 D. A. Evans, *Aldrichimica Acta*, **1982**, *15*, 23
- 30 O. Böhm, *Diplomarbeit*, TU Braunschweig **1996**
- 31 a) H. C. Brown, P. K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1215-1218; b) P. K. Jadhav,

- K. S. Bhat, P. T. Perumal, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432-439
- 32 a) D. Schinzer, A. Bauer, J. Schieber, *Synlett* **1998**, 861-864; b) D. Schinzer, A. Bauer, J. Schieber, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2492-2500, c) A. Bauer, Dissertation, TU Braunschweig **1999**
- 33 a) M. Braun, R. Devant, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *44*, 5031-5034; b) M. Braun, S. Gräf, S. Herzog, *Org. Synth.* **1993**, *72*, 32-37
- 34 N. Yoshikawa, Y. M. A. Yamada, J. Das, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168-4178
- 35 D. Sawada, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 215-219
- 36 D. Sawada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10521-10532
- 37 a) J. Mulzer, A. Mantoulidis, E. Öhler, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8633-8636; b) J. Mulzer, H. J. Martin, M. Berger, *J. Het. Chem.* **1999**, *36*, 1421-1436
- 38 J. Mulzer, A. Mantoulidis, E. Öhler, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7456-7467
- 39 a) H. J. Martin, P. Pojarliev, H. Kählig, J. Mulzer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2261-2271; b) H. J. Martin, M. Drescher, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 591-593; c) J. Mulzer, G. Karig, P. Pojarliev, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7635-7638
- 40 a) S. C. Sinha, J. Sun, G. P. Miller, M. Wartmann, R. A. Lerner, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1691-1702; b) S. C. Sinha, J. Sun, G. Miller, C. F. Barbas III, R. A. Lerner, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1623-1626; c) S. C. Sinha, C. F. Barbas III, R. A. Lerner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 14603-14608
- 41 a) R. E. Taylor, Y. Chen, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2221-2224; b) R. E. Taylor, G. M. Galvin, K. A. Hilfiker, Y. Chen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9580-9583; c) R. E. Taylor, J. D. Haley, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2061-2064
- 42 J. W. Bode, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3611-3612
- 43 a) R. M. Hindupur, B. Panicker, M. Valluri, M. A. Avery, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7341-7344; b) M. Valluri, R. M. Hindupur, B. Panicker, G. Labadie, J.-C. Jung, M. A. Avery, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3607-3609; c) B. Panicker, M. A. Avery, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 209-212
- 44 a) B. Zhu, J. S. Panek, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1701-1714; b) B. Zhu, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2575-2578; c) B. Zhu, J. S. Panek, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *48*, 1863-1866
- 45 Z.-Y. Liu, Z.-C. Chen, C.-Z. Yu, R.-F. Wang, R.-Z. Zhang, C.-S. Huang, Z. Yang, D.-R. Cao, J.-B. Sun, G. Li, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3747-3756

- 
- 46 A. Fürstner, C. Mathes, K. Grela, *Chem. Commun.* **2001**, 1057-1059
- 47 a) M. Kalesse, M. Quitschalle, E. Claus, K. Gerlach, A. Pahl, H. H. Meyer, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2817-2823; b) E. Claus, A. Pahl, P. G. Jones, H. M. Meyer, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1359-1362
- 48 a) J. D. White, R. G. Carter, K. F. Sundermann, M. Wartmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5407-5413; b) J. D. White, R. G. Carter, K. F. Sundermann, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 684-685
- 49 N. Martin, E. J. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8373-8377
- 50 S. A. May, P. A. Grieco, *Chem. Commun.* **1998**, 1597-1598
- 51 J. Sun, S. C. Sinha, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1439-1441
- 52 a) H. W. Lee, I.-Y. Lee, Y. D. Hong, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*, 1177-1178;  
b) H. W. Lee, Y. D. Hong, I.-Y. C. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, *20*, 403-404
- 53 T. Gabriel, L. Wessjohann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1363-1366
- 54 J. de Brabander, S. Rosset, G. Bernardinelli, *Synlett* **1997**, 824-826
- 55 U. T. Bornscheuer, J. Altenbuchner, H. H. Meyer, *Biotechnol. Bioeng.* **1998**, *5*, 554-559
- 56 T. K. Chakraborty, S. Dutta, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 101-104
- 57 S. Tanimori, K. Tanimoto, M. Kirihata, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1998**, *62*, 2428-2430
- 58 Petra Supperl, *Dissertation*, in Bearbeitung
- 59 Muharram, *Dissertation*, Universität Magdeburg **2004**
- 60 S. D. Bull, S. G. Davies, S. Jones, M. E. C. Polywka, R. S. Prasad, H. J. Sanganee, *Synlett* **1998**, 519-521
- 61 P. Eilbracht, M. Acker, B. Rosenstock, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 151-158
- 62 M. W. Rathke, A. Lindert, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3966-3967
- 63 Häufigkeit: 0,97% aller organischen/organometallischen Kristallstrukturen der Cambridge Crystallographic Database 1997; siehe <http://www.chem.tamu.edu/xray/allspg.html>
- 64 K. Mikami, S. Matsumoto, A. Ishida, S. Takamuku, T. Suenobu, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11134-11141
- 65 E. M. Carreira, R. A. Singer, W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837-8838
- 66 A. Wahhab, D. F. Taveres, A. Rauk, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1559
- 67 K. Mori, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1341-1342

- 68 T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093-2126
- 69 C. Fehr, J. Galindo, R. Perret, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1745-1752
- 70 R. E. Ireland, R. C. Anderson, R. Badoud, B. J. Fitzsimmons, G. J. McGarvey, S.  
Thaisrivongs, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1988-2006
- 71 M. Miyashita, M. Hoshino, A. Yoshikoshi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6483-6485
- 72 T. Hase, A. Miyashita, *Chem. Lett.* **1988**, 219-222
- 73 D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127
- 74 a) D. A. Evans, D. L. Rieger, M. T. Bilodeau, F. Urpi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*,  
1047-1049; b) T.-H. Yan, A.-W. Hung, H.-C. Lee, C.-S. Chang, W.-H. Liu, *J. Org.*  
*Chem.* **1995**, *60*, 3301-3306
- 75 a) Y. Nagao, Y. Hagiwara, T. Kumagai, M. Ochiai, T. Inoue, K. Hashimoto, E. Fujita,  
*J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391-2393; b) C. N. Hsiao, L. Liu, M. J. Miller, *J. Org.*  
*Chem.* **1987**, *52*, 2201-2206.
- 76 a) D. Crich, F. Hermann, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3385-3388; b) J. D. White, W. J.  
Porter, T. Tiller, *Synlett* **1993**, 535
- 77 J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519
- 78 I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-  
4096
- 79 a) A. Limberg, *Dissertation*, Technische Universität Braunschweig **1998**, b) ebenda,  
Fußnote Seite 35
- 80 G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569-583
- 81 D. Yang, M.-K. Wong, Y.-C. Yip, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3887
- 82 M. Tada, S. Akiyama, M. Suda, T. Hashizume, *Agric. Biol. Chem.* **1982**, *46*, 291-292
- 83 M. Lautens, S. Kumanovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1954-1964
- 84 L. A. Flippin, P. A. Brown, K. Jalali-Araghi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3588-3596
- 85 Summenformel  $C_{38}H_{61}NO_6SSi_2$ ; Molmasse 716.12; Temperatur 143(2) K; Wellenlänge 71.073 pm;  
Kristallsystem Monoklin; Raumgruppe C2; Zelldimensionen  $a=2260.7(2)$  pm,  $\alpha=90^\circ$ ,  $b=1427.7(2)$   
pm,  $\beta=108.894(3)^\circ$ ,  $c=1555.6(2)$  pm,  $\gamma=90^\circ$ ; Zellvolumen,  $Z$  4.7503(10) nm<sup>3</sup>, 4; Berechnete Dichte  
1.001 Mg/m<sup>3</sup>; Absorptionskoeffizient 0.155 mm<sup>-1</sup>; F(000) 1552; Kristallgröße 0.45 x 0.35 x 0.20 mm;  
Gemessener  $\theta$ -Bereich 1.38 bis 28.28°; Indexgrenzen  $-30 \leq h \leq 29$ ,  $-19 \leq k \leq 10$ ,  $-20 \leq l \leq 20$ ; Anzahl der  
gemessenen Reflexe 16635; Unabhängige Reflexe 8156 [ $R_{int}=0.0333$ ]; Strukturverfeinerung Kleinste  
Fehlerquadrate an  $F^2$  (Full-matrix); Daten / Restraints / Parameter 8156 / 1 / 460; Übereinstim-  
mungsgüte an  $F^2$  1.016; Endgültige R-Werte [ $I>2\sigma(I)$ ]  $R1=0.0565$ ,  $wR2=0.1589$ ; R-Werte (sämtliche  
Daten)  $R1=0.0655$ ,  $wR2=0.1679$ ; Absolutstrukturparameter 0.07(9); Größtes Maximum und  
Minimum 689 und -288 e nm<sup>-3</sup>.

Die übrigen kristallographischen Daten sind beim Cambridge Crystallographic Data  
Centre unter der Nummer CCDC 236809 hinterlegt.

- 
- <sup>86</sup> a) A. Marx, P. Erdmann, M. Senn, S. Körner, T. Jungo, M. Petretta, P. Imwinkelried, A. Dussy, K. J. Kulicke, L. Macko, M. Zehnder, B. Giese, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1988-1989; b) H. Romicu, D. Gasparutto, D. Molko, J.-L. Ravanat, J. Cadet, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 49-56
- <sup>87</sup> K.-H. Altmann, G. Bold, G. Caravatti, N. End, A. Florsheimer, V. Guagnano, T. O'Reilly, M. Wartmann, *Chimia* **2000**, *54*, 612-621



# Anhang

## A. Kristallographische Daten für 148

### 1. Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 148.

Strukturkennzeichen oli1; Summenformel C<sub>9</sub> H<sub>18</sub> O<sub>2</sub>; Molmasse 158.23; Temperatur 173(2) K; Wellenlänge 71.073 pm; Kristallsystem Triklin; Raumgruppe P1; Zelldimensionen a = 653.99(6) pm,  $\alpha$  = 80.870(3)°, b = 692.59(6) pm,  $\beta$  = 87.249(3)°, c = 1132.95(10) pm,  $\gamma$  = 77.988(3)°; Zellvolumen, Z 0.49551(8) nm<sup>3</sup>, 2; Berechnete Dichte 1.061 Mg/m<sup>3</sup>; Absorptionskoeffizient 0.073 mm<sup>-1</sup>; F(000) 176; Kristallgröße 0.80 x 0.50 x 0.30 mm; Gemessener  $\theta$ -Bereich 1.82 bis 28.23°; Indexgrenzen  $-8 \leq h \leq 8, -8 \leq k \leq 8, -14 \leq l \leq 14$ ; Anzahl der gemessenen Reflexe 5155; Unabhängige Reflexe 3994 [ $R_{\text{int.}} = 0.0226$ ]; Absorptionskorrektur SADABS; Max. und min. Transmission 1.00 und 0.68; Strukturverfeinerung Kleinste Fehlerquadrate an F<sup>2</sup> (Full-matrix); Daten / Restraints / Parameter 3994 / 3 / 221; Übereinstimmungsgüte an F<sup>2</sup> 0.994; Endgültige R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ] R1 = 0.0540, wR2 = 0.1402; R-Werte (sämtliche Daten) R1 = 0.0592, wR2 = 0.1451; Absolutstrukturparameter 0.7(10); Größtes Maximum und Minimum 320 und -195 e nm<sup>-3</sup>

### 2. Atomkoordinaten [ $\times 10^4$ ] und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter[ $\text{pm}^2 \times 10^{-1}$ ] für 148. U(eq) wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U<sub>ij</sub> Tensors.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	884(2)	5380(2)	9503.6(13)	34.8(3)
O(1')	-5934(3)	-5671(2)	11132.3(15)	39.5(4)
O(2)	-2729(3)	1172(2)	11093.6(15)	40.6(4)
O(2')	-2730(2)	-2170(2)	10130.0(15)	39.6(4)
C(1)	-1197(5)	2991(5)	6110(3)	58.4(7)
C(1')	-8639(4)	-1002(4)	13763(2)	50.9(6)
C(2')	-4817(4)	-2089(4)	13855(2)	48.3(6)
C(2)	2124(5)	1082(4)	6942(3)	58.6(7)
C(3')	-6940(3)	-2343(3)	13540.1(18)	34.2(4)
C(3)	415(4)	2892(3)	6811(2)	40.9(5)
C(4')	-7030(3)	-4159(3)	12944.0(19)	35.9(5)
C(4)	626(3)	4592(3)	7482.2(17)	33.4(4)
C(5)	-1158(4)	6427(3)	7174(2)	45.0(5)
C(5')	-9299(4)	-4250(5)	12711(3)	58.7(8)
C(6)	2704(4)	5260(4)	7141(2)	47.0(6)
C(6')	-6009(5)	-6084(4)	13734(2)	53.4(7)
C(7)	629(3)	3826(3)	8848.5(17)	32.4(4)
C(7')	-5777(3)	-4035(3)	11737.2(18)	32.2(4)
C(8)	-1222(3)	2922(3)	9325.1(18)	35.4(4)
C(8')	-6321(3)	-2071(3)	10888.4(19)	35.3(4)
C(9)	-1143(3)	2248(3)	10673.0(19)	34.4(4)
C(9')	-4853(4)	-1958(3)	9814.8(19)	38.3(5)

### 3. Bindungslängen [pm] und -winkel [°] für 148.

O(1)-C(7)	144.1(2)	C(1)-C(3)-C(4)	122.9(2)
O(1')-C(7')	143.8(2)	C(2)-C(3)-C(4)	117.5(2)
O(2)-C(9)	142.1(3)	C(6')-C(4')-C(3')	110.39(18)
O(2')-C(9')	142.3(3)	C(6')-C(4')-C(5')	109.0(2)
C(1)-C(3)	133.4(4)	C(3')-C(4')-C(5')	110.99(18)
C(1')-C(3')	133.4(3)	C(6')-C(4')-C(7')	107.46(18)
C(2')-C(3')	150.2(3)	C(3')-C(4')-C(7')	109.36(16)
C(2)-C(3)	148.9(4)	C(5')-C(4')-C(7')	109.51(18)
C(3')-C(4')	153.2(3)	C(3)-C(4)-C(6)	110.26(17)
C(3)-C(4)	153.1(3)	C(3)-C(4)-C(5)	111.44(18)
C(4')-C(6')	152.7(4)	C(6)-C(4)-C(5)	107.69(19)
C(4')-C(5')	153.5(3)	C(3)-C(4)-C(7)	108.97(16)
C(4')-C(7')	156.0(3)	C(6)-C(4)-C(7)	108.12(17)
C(4)-C(6)	153.8(3)	C(5)-C(4)-C(7)	110.31(17)
C(4)-C(5)	154.3(3)	O(1)-C(7)-C(8)	111.16(15)
C(4)-C(7)	155.5(3)	O(1)-C(7)-C(4)	110.23(16)
C(7)-C(8)	151.5(3)	C(8)-C(7)-C(4)	115.38(16)
C(7')-C(8')	152.2(3)	O(1')-C(7')-C(8')	110.03(16)
C(8)-C(9)	152.4(3)	O(1')-C(7')-C(4')	110.25(16)
C(8')-C(9')	151.5(3)	C(8')-C(7')-C(4')	116.09(16)
C(1')-C(3')-C(2')	120.1(2)	C(7)-C(8)-C(9)	112.55(16)
C(1')-C(3')-C(4')	122.9(2)	C(9')-C(8')-C(7')	113.04(17)
C(2')-C(3')-C(4')	117.05(18)	O(2)-C(9)-C(8)	112.35(17)
C(1)-C(3)-C(2)	119.6(2)	O(2')-C(9')-C(8')	113.18(17)

### 4. Anisotrope Auslenkungsparameter [pm<sup>2</sup>x 10<sup>-1</sup>] für 148.

Der Anisotrope Auslenkungsfaktor-Exponent hat die Form:

$$-2 \pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$$

	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
O(1)	35(1)	37(1)	36(1)	-19(1)	-1(1)	-6(1)
O(1')	42(1)	34(1)	43(1)	-18(1)	-10(1)	1(1)
O(2)	47(1)	29(1)	46(1)	-12(1)	8(1)	-6(1)
O(2')	38(1)	36(1)	47(1)	-19(1)	4(1)	-6(1)
C(1)	59(2)	69(2)	51(2)	-26(1)	-14(1)	-7(1)
C(1')	49(1)	53(1)	53(1)	-24(1)	10(1)	-4(1)
C(2')	49(1)	47(1)	54(1)	-16(1)	-18(1)	-10(1)
C(2)	79(2)	42(1)	53(1)	-23(1)	-16(1)	8(1)
C(3')	36(1)	38(1)	32(1)	-13(1)	-1(1)	-6(1)
C(3)	51(1)	43(1)	31(1)	-13(1)	0(1)	-10(1)
C(4')	32(1)	43(1)	38(1)	-17(1)	3(1)	-11(1)
C(4)	39(1)	33(1)	30(1)	-10(1)	-4(1)	-5(1)
C(5)	51(1)	38(1)	41(1)	-2(1)	-9(1)	1(1)
C(5')	38(1)	92(2)	60(2)	-40(2)	11(1)	-26(1)
C(6)	48(1)	50(1)	47(1)	-17(1)	9(1)	-14(1)
C(6')	80(2)	37(1)	44(1)	-8(1)	4(1)	-13(1)
C(7)	36(1)	32(1)	31(1)	-13(1)	-4(1)	-4(1)
C(7')	34(1)	31(1)	33(1)	-13(1)	-3(1)	-3(1)
C(8)	42(1)	34(1)	32(1)	-10(1)	-6(1)	-6(1)
C(8')	32(1)	36(1)	37(1)	-13(1)	-7(1)	2(1)
C(9)	35(1)	34(1)	34(1)	-9(1)	-2(1)	-2(1)
C(9')	40(1)	39(1)	33(1)	-8(1)	-7(1)	1(1)

## 5. H-Atomkoordinaten [ $\times 10^4$ ] und isotrope Auslenkungsparameter [ $\text{pm}^2 \times 10^{-1}$ ] für 148.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	-120(50)	6050(40)	9640(30)	42(8)
H(1')	-6730(50)	-5350(50)	10760(30)	38(8)
H(2)	-3710(60)	1860(60)	11160(30)	59(10)
H(2')	-2750(60)	-1130(50)	10470(30)	65(10)
H(1A)	-1249	1910	5697	70
H(1B)	-2292	4142	6022	70
H(1'1)	-8507	116	14121	61
H(1'2)	-9981	-1164	13563	61
H(2'1)	-3966	-1917	13125	58
H(2'2)	-4135	-3274	14394	58
H(2'3)	-4965	-908	14253	58
H(2A)	2192	438	7779	70
H(2B)	3460	1469	6701	70
H(2C)	1847	148	6434	70
H(5A)	-984	7483	7621	54
H(5B)	-2505	6048	7392	54
H(5C)	-1119	6917	6315	54
H(5'1)	-9947	-3041	12180	70
H(5'2)	-10081	-4343	13470	70
H(5'3)	-9316	-5426	12333	70
H(6A)	2811	6361	7566	56
H(6B)	2755	5708	6277	56
H(6C)	3872	4136	7362	56
H(6'1)	-4540	-6065	13854	64
H(6'2)	-6091	-7233	13346	64
H(6'3)	-6742	-6191	14510	64
H(7)	1901	2740	9003	39
H(7')	-4273	-4214	11944	39
H(8A)	-1255	1761	8922	42
H(8B)	-2528	3921	9130	42
H(8'1)	-7766	-1900	10607	42
H(8'2)	-6277	-956	11330	42
H(9A)	242	1391	10881	41
H(9B)	-1305	3435	11081	41
H(9'1)	-4962	-3023	9346	46
H(9'2)	-5300	-657	9297	46

## 6. Torsionswinkel [ $^\circ$ ] für 148.

C(1')-C(3')-C(4')-C(6')	-123.8(3)	C(3)-C(4)-C(7)-C(8)	-54.6(2)
C(2')-C(3')-C(4')-C(6')	57.3(3)	C(6)-C(4)-C(7)-C(8)	-174.49(17)
C(1')-C(3')-C(4')-C(5')	-2.8(3)	C(5)-C(4)-C(7)-C(8)	68.0(2)
C(2')-C(3')-C(4')-C(5')	178.3(2)	C(6')-C(4')-C(7')-O(1')	63.2(2)
C(1')-C(3')-C(4')-C(7')	118.1(2)	C(3')-C(4')-C(7')-O(1')	-176.95(17)
C(2')-C(3')-C(4')-C(7')	-60.7(2)	C(5')-C(4')-C(7')-O(1')	-55.1(2)
C(1)-C(3)-C(4)-C(6)	-123.2(3)	C(6')-C(4')-C(7')-C(8')	-170.84(18)
C(2)-C(3)-C(4)-C(6)	55.6(3)	C(3')-C(4')-C(7')-C(8')	-51.0(2)
C(1)-C(3)-C(4)-C(5)	-3.7(3)	C(5')-C(4')-C(7')-C(8')	70.8(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	175.1(2)	O(1)-C(7)-C(8)-C(9)	-52.2(2)
C(1)-C(3)-C(4)-C(7)	118.3(3)	C(4)-C(7)-C(8)-C(9)	-178.67(16)
C(2)-C(3)-C(4)-C(7)	-62.9(3)	O(1')-C(7')-C(8')-C(9')	-61.6(2)
C(3)-C(4)-C(7)-O(1)	178.44(17)	C(4')-C(7')-C(8')-C(9')	172.31(17)
C(6)-C(4)-C(7)-O(1)	58.6(2)	C(7)-C(8)-C(9)-O(2)	-172.40(17)
C(5)-C(4)-C(7)-O(1)	-58.9(2)	C(7')-C(8')-C(9')-O(2')	-59.2(2)

## B. Kristallographische Daten für 169a

### 1. Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 169a.

Strukturkennzeichen boelk; Summenformel C<sub>26</sub> H<sub>31</sub> N O<sub>4</sub>; Molmasse 421.52; Temperatur 293(2) K; Wellenlänge 71.073 pm; Kristallsystem Monoklin; Raumgruppe P2(1); Zelldimensionen a = 1249.18(3) pm,  $\alpha = 90^\circ$ , b = 644.57(3) pm,  $\beta = 99.499(3)^\circ$ , c = 1544.47(12) pm,  $\gamma = 90^\circ$ , Zellvolumen, Z 1.22653(11) nm<sup>3</sup>, 2, Berechnete Dichte 1.141 Mg/m<sup>3</sup>; Absorptionskoeffizient 0.076 mm<sup>-1</sup>; F(000) 452; Kristallgröße 0.50 x 0.40 x 0.30 mm; Gemessener  $\theta$ -Bereich 1.34 bis 25.67°; Indexgrenzen  $-15 \leq h \leq 15, -7 \leq k \leq 3, -18 \leq l \leq 18$ ; Anzahl der gemessenen Reflexe 6766; Unabhängige Reflexe 3251 [ $R_{\text{int.}} = 0.0161$ ]; Absorptionskorrektur SADABS; Max. und min. Transmission 1.00 und 0.79; Strukturverfeinerung Kleinste Fehlerquadrate an  $F^2$  (Full-matrix); Daten / Restraints / Parameter 3251 / 223 / 241; Übereinstimmungsgüte an  $F^2$  1.402; Endgültige R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ] R1 = 0.1102, wR2 = 0.3167; R-Werte (sämtliche Daten) R1 = 0.1293, wR2 = 0.3462; Absolutstrukturparameter 2(4); Größtes Maximum und Minimum 397 und -339 e nm<sup>-3</sup>

### 2. Atomkoordinaten [ $\times 10^4$ ] und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter [ $\text{pm}^2 \times 10^{-1}$ ] für 169a. U(eq) wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen $U_{ij}$ Tensors.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	4599(6)	3763(17)	7565(6)	237(6)
O(2)	6877(4)	4462(10)	8502(3)	127.4(17)
O(3)	5938(5)	10358(9)	7524(4)	130.5(16)
O(4)	7407(3)	9895(7)	6879(3)	98.8(11)
N	7060(4)	7487(9)	7816(3)	92.8(13)
C(1)	2960(20)	7770(70)	9430(20)	304(12)
C(2)	3442(12)	6300(30)	9396(9)	186(5)
C(3)	3474(6)	5214(18)	8481(5)	133(2)
C(4)	2859(10)	6500(30)	7770(8)	176(4)
C(5)	2802(17)	3130(50)	8686(14)	248(7)
C(6)	4627(5)	4784(14)	8346(4)	115.0(19)
C(7)	5320(7)	6655(14)	8329(5)	128(2)
C(8)	6456(6)	6099(13)	8246(4)	108.0(19)
C(9)	6725(5)	9314(10)	7414(4)	94.9(15)
C(10)	8025(3)	8049(9)	6710(3)	80.6(12)
C(11)	8135(4)	6906(11)	7602(3)	87.6(14)
C(12)	9107(6)	7544(17)	8288(4)	128(3)
C(13)	9343(12)	5810(40)	8944(10)	203(5)
C(14)	9119(14)	9610(30)	8643(10)	210(6)
C(15)	7322(3)	6906(9)	5952(3)	77.5(12)
C(16)	6936(4)	4897(11)	5991(4)	91.8(14)
C(17)	6291(4)	4015(14)	5287(4)	113(2)
C(18)	6024(4)	5150(20)	4514(5)	128(2)
C(19)	6388(5)	7171(19)	4468(4)	122(2)
C(20)	7031(4)	7981(13)	5183(3)	94.6(16)
C(21)	9089(4)	8698(12)	6448(4)	103.2(17)
C(22)	9476(6)	10717(16)	6595(7)	145(3)
C(23)	10551(11)	11120(30)	6359(8)	176(4)
C(24)	11036(10)	9680(20)	6029(7)	161(3)
C(25)	10707(5)	7610(20)	5892(5)	145(4)
C(26)	9707(5)	7223(19)	6106(4)	123(2)

### 3. Bindungslängen [pm] und -winkel [°] für 169a.

---

O(1)-C(6)	137.0(10)	C(4)-C(3)-C(5)	112.3(11)
O(2)-C(8)	121.6(10)	C(6)-C(3)-C(5)	113.9(12)
O(3)-C(9)	122.6(7)	C(2)-C(3)-C(5)	95.8(11)
O(4)-C(9)	133.5(8)	O(1)-C(6)-C(7)	107.7(8)
O(4)-C(10)	146.5(7)	O(1)-C(6)-C(3)	108.8(6)
N-C(9)	136.4(8)	C(7)-C(6)-C(3)	115.1(8)
N-C(8)	140.5(9)	C(6)-C(7)-C(8)	111.8(7)
N-C(11)	148.3(7)	O(2)-C(8)-N	118.0(7)
C(1)-C(2)	113(4)	O(2)-C(8)-C(7)	123.2(7)
C(2)-C(3)	158.5(18)	N-C(8)-C(7)	118.7(7)
C(3)-C(4)	148.4(16)	O(3)-C(9)-O(4)	122.7(6)
C(3)-C(6)	151.4(11)	O(3)-C(9)-N	127.1(6)
C(3)-C(5)	164(3)	O(4)-C(9)-N	110.2(5)
C(6)-C(7)	148.7(12)	O(4)-C(10)-C(21)	109.6(5)
C(7)-C(8)	149.0(11)	O(4)-C(10)-C(15)	105.9(3)
C(10)-C(21)	151.1(7)	C(21)-C(10)-C(15)	110.3(4)
C(10)-C(15)	153.1(7)	O(4)-C(10)-C(11)	101.5(4)
C(10)-C(11)	154.8(7)	C(21)-C(10)-C(11)	114.7(4)
C(11)-C(12)	153.0(9)	C(15)-C(10)-C(11)	114.0(4)
C(12)-C(14)	144(2)	N-C(11)-C(12)	115.0(5)
C(12)-C(13)	151(2)	N-C(11)-C(10)	97.4(4)
C(15)-C(20)	137.2(7)	C(12)-C(11)-C(10)	115.6(5)
C(15)-C(16)	138.6(9)	C(14)-C(12)-C(13)	116.4(10)
C(16)-C(17)	136.5(9)	C(14)-C(12)-C(11)	118.0(10)
C(17)-C(18)	139.2(13)	C(13)-C(12)-C(11)	108.1(10)
C(18)-C(19)	138.7(15)	C(20)-C(15)-C(16)	117.7(5)
C(19)-C(20)	135.8(10)	C(20)-C(15)-C(10)	117.1(5)
C(21)-C(26)	138.3(12)	C(16)-C(15)-C(10)	125.2(4)
C(21)-C(22)	139.3(13)	C(17)-C(16)-C(15)	121.2(6)
C(22)-C(23)	147.2(16)	C(16)-C(17)-C(18)	119.4(8)
C(23)-C(24)	125.6(19)	C(19)-C(18)-C(17)	120.1(6)
C(24)-C(25)	140(2)	C(20)-C(19)-C(18)	118.4(7)
C(25)-C(26)	136.7(9)	C(19)-C(20)-C(15)	123.1(8)
C(9)-O(4)-C(10)	106.9(4)	C(26)-C(21)-C(22)	120.2(7)
C(9)-N-C(8)	128.1(6)	C(26)-C(21)-C(10)	118.8(7)
C(9)-N-C(11)	109.7(5)	C(22)-C(21)-C(10)	120.8(8)
C(8)-N-C(11)	121.4(5)	C(21)-C(22)-C(23)	115.4(12)
C(1)-C(2)-C(3)	121(2)	C(24)-C(23)-C(22)	119.5(15)
C(4)-C(3)-C(6)	112.8(7)	C(23)-C(24)-C(25)	127.7(13)
C(4)-C(3)-C(2)	109.1(11)	C(26)-C(25)-C(24)	113.2(12)
C(6)-C(3)-C(2)	111.6(8)	C(25)-C(26)-C(21)	123.8(11)

---

#### 4. Anisotrope Auslenkungsparameter [ $\text{pm}^2 \times 10^{-1}$ ] für 169a.

Der Anisotrope Auslenkungsfaktor-Exponent hat die Form:

$$-2 \pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$$

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
O(1)	178(6)	280(11)	216(6)	-170(8)	-78(5)	121(7)
O(2)	143(4)	125(4)	118(3)	34(3)	32(2)	12(3)
O(3)	146(4)	100(3)	150(4)	-8(3)	35(3)	23(3)
O(4)	101(2)	78(2)	112(2)	6(2)	4(2)	2(2)
N	110(3)	94(3)	77(2)	-4(2)	22(2)	8(3)
C(3)	126(4)	137(7)	131(5)	-4(5)	4(4)	21(5)
C(6)	107(3)	118(5)	108(4)	-8(4)	-16(3)	13(4)
C(7)	159(5)	115(5)	124(4)	-16(4)	69(4)	7(4)
C(8)	140(5)	107(5)	81(3)	0(3)	31(3)	13(4)
C(9)	113(4)	78(3)	94(3)	-10(3)	18(3)	15(3)
C(10)	74(2)	81(3)	83(2)	13(2)	1(2)	-5(2)
C(11)	85(3)	99(4)	79(2)	5(2)	11(2)	6(3)
C(12)	133(5)	153(7)	86(3)	9(4)	-16(3)	-4(5)
C(15)	59(2)	95(3)	78(2)	7(2)	13(2)	6(2)
C(16)	68(2)	103(4)	102(3)	-1(3)	9(2)	-7(3)
C(17)	77(3)	140(6)	121(4)	-26(4)	14(3)	-17(3)
C(18)	68(3)	198(7)	110(4)	-39(5)	-4(2)	12(4)
C(19)	91(3)	190(7)	80(3)	9(4)	2(2)	32(4)
C(20)	77(2)	124(4)	82(3)	21(3)	9(2)	20(3)
C(21)	77(3)	116(4)	110(4)	40(3)	-6(2)	-10(3)
C(22)	102(4)	120(5)	204(8)	46(5)	-1(4)	-28(4)
C(25)	95(3)	213(11)	129(5)	44(7)	20(3)	-5(5)
C(26)	79(3)	177(7)	114(4)	21(5)	23(3)	0(4)

#### 5. H-Atomkoordinaten [ $\times 10^4$ ] und isotrope Auslenkungsparameter [ $\text{pm}^2 \times 10^{-1}$ ] für 169a.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	5141	3031	7591	285
H(1A)	2584	8357	8923	365
H(1B)	2950	8400	9972	365
H(2)	3821	5723	9908	224
H(4A)	2136	6722	7886	212
H(4B)	2827	5794	7218	212
H(4C)	3217	7810	7745	212
H(5A)	3229	2350	9147	298
H(5B)	2651	2296	8166	298
H(5C)	2131	3536	8865	298
H(6)	4970	3875	8821	138
H(7A)	5323	7443	8865	153
H(7B)	5014	7529	7839	153
H(11)	8156	5406	7504	105
H(12)	9722	7522	7968	153
H(13A)	9318	4504	8640	244
H(13B)	8810	5808	9326	244
H(13C)	10052	5997	9285	244
H(14A)	8958	10594	8171	252

**noch 5.**

H(14B)	9824	9904	8973	252
H(14C)	8583	9721	9020	252
H(16)	7119	4137	6506	110
H(17)	6033	2670	5323	136
H(18)	5600	4546	4027	153
H(19)	6196	7954	3961	146
H(20)	7287	9329	5149	114
H(22)	9081	11742	6826	174
H(23)	10870	12417	6453	211
H(24)	11690	10039	5855	193
H(25)	11127	6603	5677	175
H(26)	9425	5889	6017	147

---

**6. Torsionswinkel [°] für 169a.**

C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	3(3)	C(21)-C(10)-C(11)-C(12)	31.1(8)
C(1)-C(2)-C(3)-C(6)	128(2)	C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	159.6(6)
C(1)-C(2)-C(3)-C(5)	-113(3)	N-C(11)-C(12)-C(14)	-45.3(12)
C(4)-C(3)-C(6)-O(1)	-59.5(13)	C(10)-C(11)-C(12)-C(14)	67.1(11)
C(2)-C(3)-C(6)-O(1)	177.3(11)	N-C(11)-C(12)-C(13)	89.4(10)
C(5)-C(3)-C(6)-O(1)	70.2(13)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-158.3(8)
C(4)-C(3)-C(6)-C(7)	61.5(11)	O(4)-C(10)-C(15)-C(20)	58.0(5)
C(2)-C(3)-C(6)-C(7)	-61.8(12)	C(21)-C(10)-C(15)-C(20)	-60.5(6)
C(5)-C(3)-C(6)-C(7)	-168.8(10)	C(11)-C(10)-C(15)-C(20)	168.8(4)
O(1)-C(6)-C(7)-C(8)	-61.7(8)	O(4)-C(10)-C(15)-C(16)	-120.2(5)
C(3)-C(6)-C(7)-C(8)	176.7(6)	C(21)-C(10)-C(15)-C(16)	121.3(5)
C(9)-N-C(8)-O(2)	174.1(6)	C(11)-C(10)-C(15)-C(16)	-9.4(6)
C(11)-N-C(8)-O(2)	5.8(9)	C(20)-C(15)-C(16)-C(17)	0.3(7)
C(9)-N-C(8)-C(7)	-3.1(9)	C(10)-C(15)-C(16)-C(17)	178.4(5)
C(11)-N-C(8)-C(7)	-171.4(5)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	0.5(9)
C(6)-C(7)-C(8)-O(2)	-27.1(10)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-1.6(10)
C(6)-C(7)-C(8)-N	150.0(6)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	1.9(10)
C(10)-O(4)-C(9)-O(3)	-163.3(5)	C(18)-C(19)-C(20)-C(15)	-1.2(9)
C(10)-O(4)-C(9)-N	18.5(6)	C(16)-C(15)-C(20)-C(19)	0.1(7)
C(8)-N-C(9)-O(3)	19.2(10)	C(10)-C(15)-C(20)-C(19)	-178.2(5)
C(11)-N-C(9)-O(3)	-171.3(6)	O(4)-C(10)-C(21)-C(26)	-168.3(5)
C(8)-N-C(9)-O(4)	-162.6(5)	C(15)-C(10)-C(21)-C(26)	-52.1(6)
C(11)-N-C(9)-O(4)	6.8(6)	C(11)-C(10)-C(21)-C(26)	78.3(7)
C(9)-O(4)-C(10)-C(21)	-156.3(4)	O(4)-C(10)-C(21)-C(22)	15.4(7)
C(9)-O(4)-C(10)-C(15)	84.7(5)	C(15)-C(10)-C(21)-C(22)	131.7(6)
C(9)-O(4)-C(10)-C(11)	-34.6(5)	C(11)-C(10)-C(21)-C(22)	-98.0(7)
C(9)-N-C(11)-C(12)	96.0(6)	C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	0.3(11)
C(8)-N-C(11)-C(12)	-93.8(7)	C(10)-C(21)-C(22)-C(23)	176.4(7)
C(9)-N-C(11)-C(10)	-26.7(5)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	1.7(15)
C(8)-N-C(11)-C(10)	143.5(5)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-4.2(19)
O(4)-C(10)-C(11)-N	35.3(5)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	4.1(16)
C(21)-C(10)-C(11)-N	153.3(6)	C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	-1.8(10)
C(15)-C(10)-C(11)-N	-78.1(5)	C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	-0.1(10)
O(4)-C(10)-C(11)-C(12)	-87.0(6)	C(10)-C(21)-C(26)-C(25)	-176.3(5)

---

## C. Kristallographische Daten für 211

### 1. Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 211.

Strukturkennzeichen glas4; Summenformel C<sub>29</sub> H<sub>43</sub> N O<sub>2</sub>; Molmasse 437.64; Temperatur 173(2) K; Wellenlänge 71.073 pm; Kristallsystem Orthorhombisch; Raumgruppe P2(1)2(1)2(1); Zelldimensionen a = 633.30(10) pm,  $\alpha = 90^\circ$ , b = 1283.5(2) pm,  $\beta = 90^\circ$ , c = 3185.9(5) pm,  $\gamma = 90^\circ$ ; Zellvolumen, Z 2.5896(7) nm<sup>3</sup>, 4; Berechnete Dichte 1.123 Mg/m<sup>3</sup>; Absorptionskoeffizient 0.069 mm<sup>-1</sup>; F(000) 960; Kristallgröße 0.37 x 0.09 x 0.06 mm; Gemessener  $\theta$ -Bereich 1.71 bis 26.04°; Indexgrenzen  $-7 \leq h \leq 6, -13 \leq k \leq 15, -39 \leq l \leq 39$ ; Anzahl der gemessenen Reflexe 14060; Unabhängige Reflexe 4983 [ $R_{\text{int.}} = 0.1157$ ]; Absorptionskorrektur SADABS; Max. und min. Transmission 1.00 und 0.80; Strukturverfeinerung Kleinste Fehlerquadrate an F<sup>2</sup> (Full-matrix); Daten / Restraints / Parameter 4983 / 262 / 298; Übereinstimmungsgüte an F<sup>2</sup> 1.142; Endgültige R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ] R1 = 0.0965, wR2 = 0.1413; R-Werte (sämtliche Daten) R1 = 0.1806, wR2 = 0.1704; Absolutstrukturparameter -3(3); Größtes Maximum und Minimum 239 und -272 e nm<sup>-3</sup>

### 2. Atomkoordinaten [ $\times 10^4$ ] und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter [pm<sup>2</sup> $\times 10^{-1}$ ] für 211. U(eq) wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U<sub>ij</sub> Tensors.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	-68(5)	194(2)	901.3(9)	26.6(8)
O(2)	407(5)	1724(2)	1509.5(9)	26.0(8)
N	-3474(6)	129(3)	1515.9(10)	21.5(9)
C(1)	-2258(7)	179(3)	775.8(13)	26.4(11)
C(2)	-3635(8)	-403(3)	1109.4(13)	23.0(11)
C(3)	-3404(8)	-1610(3)	1101.3(14)	28.1(12)
C(4)	-4993(8)	-2136(3)	1393.8(14)	39.3(13)
C(5)	-1184(8)	-2068(3)	1186.6(14)	34.6(13)
C(6)	-5446(7)	213(4)	1752.4(14)	33.7(13)
C(7)	-1688(8)	-102(3)	1792.4(13)	26.5(11)
C(8)	-1148(9)	820(3)	2080.0(13)	29.9(12)
C(9)	-1058(8)	1851(3)	1854.8(12)	25.0(11)
C(10)	-395(8)	2810(3)	2121.5(13)	26.1(11)
C(11)	-1884(8)	2925(3)	2501.8(14)	34.1(13)
C(12)	1875(8)	2660(4)	2285.2(14)	32.3(12)
C(13)	-582(8)	3759(3)	1828.5(14)	30.3(12)
C(14)	1115(9)	4198(4)	1655.8(16)	39.9(14)
C(15)	1152(10)	5087(4)	1345.7(18)	61.6(18)
C(16)	-2764(8)	4154(4)	1724.4(16)	36.0(13)
C(17)	-3347(9)	5146(4)	1965.3(16)	49.0(15)
C(18)	-2951(8)	1317(3)	707.1(13)	26.5(12)
C(19)	-1539(10)	1991(3)	513.3(14)	38.7(13)
C(20)	-2062(11)	3013(4)	431.3(16)	50.0(16)
C(21)	-4042(11)	3395(4)	537.3(15)	48.5(16)
C(22)	-5459(10)	2735(4)	723.0(15)	44.3(14)
C(23)	-4935(9)	1714(3)	808.7(14)	35.8(13)
C(24)	-2343(8)	-386(3)	355.6(13)	25.2(11)
C(25)	-584(9)	-889(3)	188.4(14)	32.3(12)
C(26)	-733(10)	-1429(4)	-184.4(14)	37.5(13)
C(27)	-2624(10)	-1476(4)	-400.3(15)	43.2(15)
C(28)	-4364(10)	-963(4)	-242.7(15)	41.0(14)
C(29)	-4243(9)	-421(4)	134.2(14)	34.8(13)

### 3. Bindungslängen [pm] und -winkel [°] für 211.

O(1)-C(1)	144.4(5)	C(24)-C(1)-C(2)	110.5(3)
O(2)-C(9)	144.8(5)	C(18)-C(1)-C(2)	113.0(4)
N-C(6)	146.3(5)	N-C(2)-C(3)	118.1(3)
N-C(7)	146.4(5)	N-C(2)-C(1)	109.8(3)
N-C(2)	146.7(5)	C(3)-C(2)-C(1)	114.3(4)
C(1)-C(24)	152.4(6)	C(4)-C(3)-C(5)	108.9(4)
C(1)-C(18)	154.1(6)	C(4)-C(3)-C(2)	111.6(4)
C(1)-C(2)	156.5(6)	C(5)-C(3)-C(2)	117.4(4)
C(2)-C(3)	155.6(6)	N-C(7)-C(8)	112.0(4)
C(3)-C(4)	152.8(6)	C(9)-C(8)-C(7)	113.7(3)
C(3)-C(5)	154.8(7)	O(2)-C(9)-C(8)	106.7(4)
C(7)-C(8)	153.5(6)	O(2)-C(9)-C(10)	109.4(4)
C(8)-C(9)	150.7(6)	C(8)-C(9)-C(10)	116.5(3)
C(9)-C(10)	155.4(6)	C(13)-C(10)-C(12)	112.1(4)
C(10)-C(13)	153.9(6)	C(13)-C(10)-C(11)	110.7(4)
C(10)-C(12)	154.2(6)	C(12)-C(10)-C(11)	108.5(4)
C(10)-C(11)	154.2(6)	C(13)-C(10)-C(9)	105.9(3)
C(13)-C(14)	133.2(7)	C(12)-C(10)-C(9)	109.8(4)
C(13)-C(16)	150.9(7)	C(11)-C(10)-C(9)	109.9(4)
C(14)-C(15)	150.9(7)	C(14)-C(13)-C(16)	120.4(4)
C(16)-C(17)	153.1(6)	C(14)-C(13)-C(10)	121.6(5)
C(18)-C(19)	138.9(6)	C(16)-C(13)-C(10)	118.0(4)
C(18)-C(23)	139.4(7)	C(13)-C(14)-C(15)	127.1(5)
C(19)-C(20)	137.7(7)	C(13)-C(16)-C(17)	113.0(4)
C(20)-C(21)	138.8(8)	C(19)-C(18)-C(23)	117.1(4)
C(21)-C(22)	136.9(7)	C(19)-C(18)-C(1)	118.1(4)
C(22)-C(23)	137.9(6)	C(23)-C(18)-C(1)	124.8(4)
C(24)-C(25)	139.3(6)	C(20)-C(19)-C(18)	121.5(6)
C(24)-C(29)	139.5(7)	C(19)-C(20)-C(21)	120.5(5)
C(25)-C(26)	137.8(6)	C(22)-C(21)-C(20)	118.6(5)
C(26)-C(27)	138.2(7)	C(21)-C(22)-C(23)	121.1(6)
C(27)-C(28)	137.8(7)	C(22)-C(23)-C(18)	121.2(5)
C(28)-C(29)	139.0(6)	C(25)-C(24)-C(29)	118.8(4)
C(6)-N-C(7)	111.4(3)	C(25)-C(24)-C(1)	121.9(4)
C(6)-N-C(2)	115.4(4)	C(29)-C(24)-C(1)	119.3(4)
C(7)-N-C(2)	119.4(3)	C(26)-C(25)-C(24)	120.5(5)
O(1)-C(1)-C(24)	106.5(4)	C(25)-C(26)-C(27)	120.6(5)
O(1)-C(1)-C(18)	107.5(4)	C(28)-C(27)-C(26)	119.4(4)
C(24)-C(1)-C(18)	108.4(3)	C(27)-C(28)-C(29)	120.6(5)
O(1)-C(1)-C(2)	110.7(3)	C(28)-C(29)-C(24)	120.0(5)

### 4. Anisotrope Auslenkungsparameter [pm<sup>2</sup>x 10<sup>-1</sup>] für 169.

Der Anisotrope Auslenkungsfaktor-Exponent hat die Form:

$$-2 \pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$$

	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
O(1)	23(2)	29(2)	28(2)	-9(1)	-3(2)	-3(2)
O(2)	31(2)	21(2)	27(2)	-1(1)	6(2)	-3(2)
N	26(2)	16(2)	22(2)	3(2)	2(2)	4(2)
C(1)	24(3)	24(2)	31(2)	-2(2)	-7(2)	-3(2)
C(2)	30(3)	14(2)	25(2)	2(2)	-3(2)	0(2)
C(3)	36(3)	21(2)	27(2)	0(2)	-4(2)	1(2)
C(4)	48(4)	22(2)	47(3)	5(2)	-3(3)	-7(3)
C(5)	46(3)	16(2)	42(3)	2(2)	-3(3)	3(3)

**noch 4.**

C(6)	38(3)	34(3)	29(3)	3(2)	10(3)	4(3)
C(7)	36(3)	13(2)	30(2)	7(2)	0(2)	7(2)
C(8)	40(3)	26(2)	24(2)	1(2)	-3(3)	2(3)
C(9)	26(3)	26(2)	23(2)	-3(2)	1(2)	-2(2)
C(10)	27(3)	24(2)	28(2)	-8(2)	-5(2)	4(2)
C(11)	44(3)	25(3)	34(3)	-7(2)	0(3)	1(3)
C(12)	32(3)	25(3)	39(3)	-5(2)	-12(2)	3(3)
C(13)	36(3)	17(2)	38(3)	-8(2)	-5(3)	5(2)
C(14)	38(3)	24(3)	57(3)	3(2)	-5(3)	0(3)
C(15)	62(5)	45(4)	79(4)	22(3)	7(4)	-8(4)
C(16)	34(3)	22(3)	52(3)	-3(2)	-6(3)	9(3)
C(17)	42(4)	40(3)	65(3)	-6(3)	-10(3)	12(3)
C(18)	39(3)	17(2)	23(2)	-4(2)	-1(2)	-1(2)
C(19)	53(4)	27(3)	37(3)	2(2)	6(3)	-8(3)
C(20)	77(5)	31(3)	42(3)	10(3)	1(3)	-20(3)
C(21)	91(5)	10(2)	45(3)	5(2)	-15(4)	4(3)
C(22)	56(4)	23(3)	54(3)	5(2)	-1(3)	8(3)
C(23)	45(3)	22(2)	40(3)	4(2)	3(3)	4(3)
C(24)	39(3)	12(2)	24(2)	3(2)	2(2)	-5(2)
C(25)	39(3)	24(2)	35(3)	-2(2)	2(3)	-8(3)
C(26)	51(4)	28(3)	34(3)	-9(2)	5(3)	-5(3)
C(27)	72(4)	30(3)	28(3)	-13(2)	0(3)	-12(3)
C(28)	52(4)	37(3)	34(3)	0(2)	-7(3)	-8(3)
C(29)	43(3)	31(3)	30(3)	-3(2)	-4(3)	1(3)

**5. H-Atomkoordinaten [ $\times 10^4$ ] und isotrope Auslenkungsparameter [ $\text{pm}^2 \times 10^{-1}$ ] für 211.**

	x	y	z	U(eq)
H(1)	88	605	1104	32
H(2)	533	2292	1381	31
H(2A)	-5122	-275	1018	28
H(3)	-3792	-1833	811	34
H(4A)	-5047	-2883	1332	47
H(4B)	-6394	-1829	1351	47
H(4C)	-4558	-2031	1686	47
H(5A)	-133	-1687	1021	42
H(5B)	-1164	-2806	1107	42
H(5C)	-851	-2002	1486	42
H(6A)	-6629	293	1557	40
H(6B)	-5379	820	1938	40
H(6C)	-5650	-419	1920	40
H(7A)	-438	-277	1620	32
H(7B)	-2033	-718	1967	32
H(8A)	-2221	862	2305	36
H(8B)	236	687	2214	36
H(9)	-2487	1994	1734	30
H(11A)	-1582	3581	2647	41
H(11B)	-1664	2341	2695	41
H(11C)	-3353	2926	2405	41
H(12A)	2799	2458	2052	39
H(12B)	1888	2112	2500	39
H(12C)	2383	3314	2408	39
H(14)	2446	3922	1737	48
H(15A)	2183	4937	1124	74
H(15B)	1550	5731	1491	74
H(15C)	-252	5170	1221	74

**noch 5.**

H(16A)	-3808	3604	1790	43
H(16B)	-2845	4297	1419	43
H(17A)	-4753	5381	1878	59
H(17B)	-2309	5692	1904	59
H(17C)	-3352	5000	2267	59
H(19)	-182	1742	435	46
H(20)	-1060	3459	301	60
H(21)	-4406	4100	482	58
H(22)	-6825	2984	794	53
H(23)	-5945	1273	939	43
H(25)	728	-859	332	39
H(26)	476	-1773	-294	45
H(27)	-2723	-1857	-655	52
H(28)	-5659	-981	-393	49
H(29)	-5454	-74	241	42

---

**6. Torsionswinkel [°] für 211.**

C(6)-N-C(2)-C(3)	-87.1(5)	C(10)-C(13)-C(14)-C(15)	176.3(5)
C(7)-N-C(2)-C(3)	49.9(6)	C(14)-C(13)-C(16)-C(17)	-79.3(6)
C(6)-N-C(2)-C(1)	139.4(4)	C(10)-C(13)-C(16)-C(17)	103.5(5)
C(7)-N-C(2)-C(1)	-83.6(4)	O(1)-C(1)-C(18)-C(19)	40.0(5)
O(1)-C(1)-C(2)-N	60.2(4)	C(24)-C(1)-C(18)-C(19)	-74.8(5)
C(24)-C(1)-C(2)-N	177.9(4)	C(2)-C(1)-C(18)-C(19)	162.4(4)
C(18)-C(1)-C(2)-N	-60.4(5)	O(1)-C(1)-C(18)-C(23)	-143.0(4)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-75.1(5)	C(24)-C(1)-C(18)-C(23)	102.3(5)
C(24)-C(1)-C(2)-C(3)	42.5(5)	C(2)-C(1)-C(18)-C(23)	-20.5(6)
C(18)-C(1)-C(2)-C(3)	164.2(4)	C(23)-C(18)-C(19)-C(20)	1.1(7)
N-C(2)-C(3)-C(4)	55.9(6)	C(1)-C(18)-C(19)-C(20)	178.4(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-172.6(4)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-0.7(8)
N-C(2)-C(3)-C(5)	-70.7(6)	C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	-0.2(8)
C(1)-C(2)-C(3)-C(5)	60.7(5)	C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	0.8(8)
C(6)-N-C(7)-C(8)	-68.9(5)	C(21)-C(22)-C(23)-C(18)	-0.4(8)
C(2)-N-C(7)-C(8)	152.6(4)	C(19)-C(18)-C(23)-C(22)	-0.5(7)
N-C(7)-C(8)-C(9)	-46.4(6)	C(1)-C(18)-C(23)-C(22)	-177.6(4)
C(7)-C(8)-C(9)-O(2)	-54.2(6)	O(1)-C(1)-C(24)-C(25)	8.1(5)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-176.6(4)	C(18)-C(1)-C(24)-C(25)	123.6(5)
O(2)-C(9)-C(10)-C(13)	62.9(5)	C(2)-C(1)-C(24)-C(25)	-112.1(5)
C(8)-C(9)-C(10)-C(13)	-176.1(4)	O(1)-C(1)-C(24)-C(29)	-173.1(4)
O(2)-C(9)-C(10)-C(12)	-58.3(4)	C(18)-C(1)-C(24)-C(29)	-57.7(5)
C(8)-C(9)-C(10)-C(12)	62.7(6)	C(2)-C(1)-C(24)-C(29)	66.6(5)
O(2)-C(9)-C(10)-C(11)	-177.5(4)	C(29)-C(24)-C(25)-C(26)	-1.4(7)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-56.5(6)	C(1)-C(24)-C(25)-C(26)	177.4(4)
C(12)-C(10)-C(13)-C(14)	16.7(6)	C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	0.5(7)
C(11)-C(10)-C(13)-C(14)	138.0(5)	C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	0.9(7)
C(9)-C(10)-C(13)-C(14)	-103.0(5)	C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	-1.3(8)
C(12)-C(10)-C(13)-C(16)	-166.1(4)	C(27)-C(28)-C(29)-C(24)	0.4(7)
C(11)-C(10)-C(13)-C(16)	-44.8(5)	C(25)-C(24)-C(29)-C(28)	0.9(7)
C(9)-C(10)-C(13)-C(16)	74.3(5)	C(1)-C(24)-C(29)-C(28)	-177.8(4)
C(16)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.9(8)		

---



# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Oliver Martin Böhm  
Geburtsdatum: 12.02.1970  
Geburtsort: Seesen  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: verheiratet, 3 Kinder

## Ausbildungsdaten

1976 - 1989 Schulbesuch in Wolfshagen im Harz, Langelshem und Goslar  
09.05.1989 Abitur am Ratsgymnasium Goslar  
01.06.1989-31.08.1990 Grundwehrdienst in Northeim und Braunschweig  
Tätigkeit als Militärkraftfahrer und Transportsoldat (LKW)  
1990 - 1996 Studium der Chemie an der TU Braunschweig  
12.01.1993 Ablegen der Diplomvorprüfung, Gesamtnote „sehr gut“  
01.04.1996-23.9.1996 Diplomarbeit bei Prof. Schinzer: „Beiträge zur konvergenten asymmetrischen Totalsynthese von Epothilon“  
23.09.1996 Abschluß als Diplom-Chemiker, Gesamtnote „sehr gut“  
1996 - 1997 Beginn der Promotionsarbeit bei Prof. Schinzer am Institut für OC der TU Braunschweig: „Beiträge zur Synthese von Epothilon A und Derivaten“  
1998 - 2000 Fortsetzung und Beendigung der praktischen Arbeiten am Institut für Chemie der Universität Magdeburg

## Berufliche Daten

01.10.1996 - 31.12.1996 Tätigkeit am Institut für OC der TU Braunschweig als wissenschaftliche Hilfskraft  
01.12.1996-31.12.2000 Tätigkeit am Institut für Chemie der Universität Magdeburg als wissenschaftlicher Mitarbeiter  
01.08.2001-31.07.2003 Entwicklungschemiker bei der RCA KG, Freiburg, dabei Laborleiter in der Verfahrensentwicklung und Pilotierung und betrieblicher Ausbilder für den Lehrberuf des Chemielaboranten  
15.09.2003 - heute Chemiker F/E bei der MOLISA GmbH, Magdeburg, organische Synthese

## Veröffentlichungen

Studies Towards the Total Synthesis of Epothilones: Asymmetric Synthesis of the Key Fragments; D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2 (11), 1477-1482

Total Synthesis of (-)-Epothilone A; D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm and M. Cordes, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36 (5), 523-524

Method for Producing Epothilones and the Intermediate Products Obtained During the Process; D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, A. Bauer & M. Cordes, *Patent* WO 9808849, **1998** (Novartis AG)

Total Synthesis of (-)-Epothilone A; D. Schinzer, A. Bauer, O. M. Böhm, A. Limberg and M. Cordes, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5 (9), 2483-2491

Synthesis and Biological Evaluation of Furano-Epothilone C; D. Schinzer, O. M. Böhm, K.-H. Altmann, M. Wartmann, *Synlett* **2004** (8), 1375-1378