

Studien zur Totalsynthese von  
(–)-Lytophilippin A

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt der Fakultät  
Chemie und Chemische Biologie  
der Technischen Universität Dortmund



Elisabeth Mischler

Unna, Juni 2014

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. habil. M. Hiersemann
2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. habil. N. Krause



## Versicherung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde auf Vorschlag und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. M. Hiersemann im Zeitraum von November 2010 bis Januar 2014 an der Fakultät für Chemie und Chemische Biologie am Lehrstuhl für Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund angefertigt.

Es haben bisher keine Promotionsverfahren stattgefunden.

Ich erkenne die Promotionsordnung der Technischen Universität Dortmund für die Fachbereiche Mathematik, Physik und Chemie vom 12. Februar 1985 sowie deren Änderungen vom 8. Juni 2007 an.

-----  
Elisabeth Mischler



ES IST GUT  
EIN ZIEL ZU HABEN,  
AUF DAS MAN SICH ZUBEWEGT;  
ABER AM ENDE  
IST ES DIE REISE SELBST  
DIE ZÄHLT.

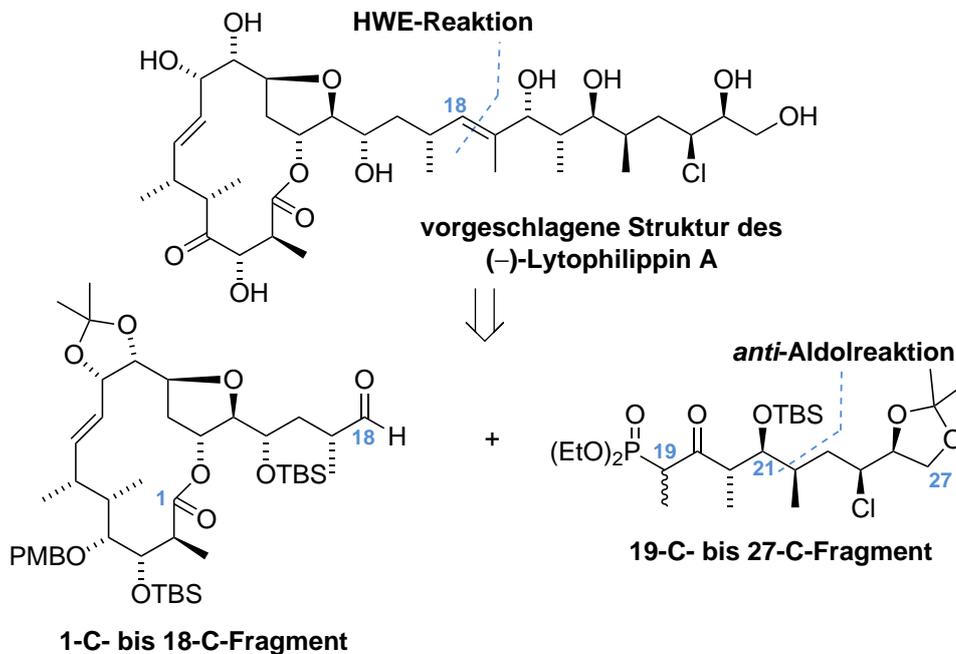
*Ursula K. Le Guin*  
(US-amerikanische Autorin)

## Kurzfassung

Das Lytophilippin A wurde aus dem marinen Organismus *Lytocarpus philippinus* isoliert. Dieser stechende Hydrid wird oft auch als „Feuergras“ bezeichnet. Mit seinen Federn sieht er harmlos aus, aber schon ein leichter Kontakt mit der menschlichen Haut führt zu Blasen. *Lytocarpus philippinus* kommt im Pazifischen Ozean, dem Atlantischen Ozean und dem Mittelmeer vor. Dort lebt er an geschützten Küstenabschnitten in Höhlen und unter Überhängen.

Lytophilippin A ist ein marines Polyketid mit einem 14-gliedrigen Makrolakton, das mit einer komplexen chlortragenden Seitenkette substituiert ist. In ersten biologischen Tests zeigt das Lytophilippin A eine biologische Aktivität gegen das Krebstierchen *Artemia salina* und die Bakterien *Escherichia coli* und *Agrobacterium tumefaciens*.

Eine zentrale Stufe in der Synthese des Lytophilippins A ist die Olefinierungsreaktion zwischen dem folgenden Aldehyd (1-C- bis 18-C-Fragment) und Phosphonat (19-C- bis 27-C-Fragment). In unserer Arbeitsgruppe ist bereits eine Synthese für den



Aldehyd ausgearbeitet worden, so dass sich diese Dissertation nun mit der Synthese des Phosphonats beschäftigt. Sie zeigt drei verschiedene Syntheseansätze auf, die als Schlüsselschritt alle eine *anti*-Aldol-Reaktion zum Aufbau der Aldoleinheit 21-C/22-C besitzen.

2010 veröffentlichten Lee *et al.* eine erste Naturstoffsynthese für das Lytophilippin A. Die NMR-Daten des isolierten und synthetisierten Lytophilippins A stimmen nicht überein. Eine weitere Naturstoffsynthese kann Material bereitstellen, um die vorgeschlagene Struktur des Lytophilippins A zu bestätigen beziehungsweise um die tatsächliche Struktur aufzudecken.

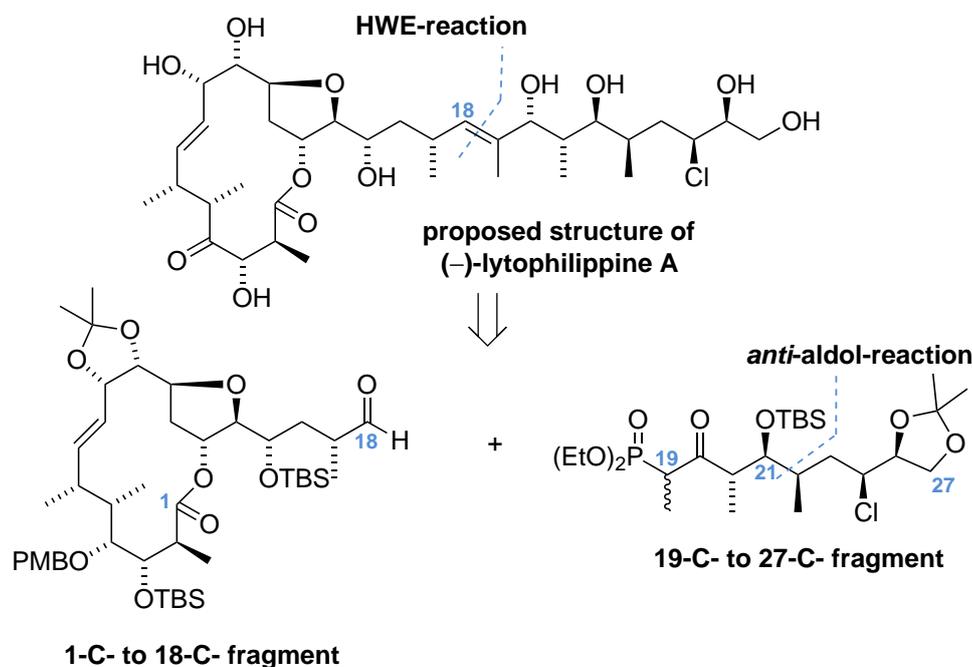
*Schlagwörter:* Polyketid, Naturstoffsynthese, *anti*-Aldol-Reaktion, Strukturaufklärung

## Abstract

Lytophilippine A was isolated from the marine organism *Lytocarpus philippinus*. This stinging hydroid is more commonly known as 'fire weed'. With its feather-like plumes it has a harmless looking, but even light contact with human skin causes weals and blisters. It is distributed throughout the tropical and subtropical Pacific Ocean, the Atlantic Ocean and the Mediterranean Sea. *Lytocarpus philippinus* is generally found in sheltered waters along the mainland coast, growing in caves and overhangs.

Lytophilippine A is a marine polyketide with a fourteen-membered macrolactone, that is substituted with a complex chloro-containing side chain. In first biological tests lytophilippine A shows a biological activity against the brine shrimps *Artemia salina* and the bacteria *Escherichia coli* and *Agrobacterium tumefaciens*.

One main step in the synthesis of lytophilippine A is the olefination reaction between the following aldehyde (1-C- to 18-C-fragment) and phosphonate (19-C- to 27-C-fragment). In our working group was already worked out a synthesis for the aldehyde.



Hence, this thesis deals with three different approaches to synthesize the side chain. As a key step all pathways contain an *anti*-aldol-reaction to build up the aldol-moiety 21-C/22-C.

In 2010, Lee *et al.* reported the first total synthesis of lytophilippine A. The NMR-data of the isolated and synthesized lytophilippine A do not correspond. An additional natural product synthesis can provide material to confirm the proposed structure of lytophilippine A or to elucidate the real structure.

*key words:* polyketide, natural product synthesis, *anti*-aldol-reaction, structure determination



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Lytophilippin A</b>	<b>13</b>
1.1	Isolierung . . . . .	15
1.2	Charakterisierung . . . . .	16
1.3	Biologische Aktivität . . . . .	23
<b>2</b>	<b>Stand der Forschung</b>	<b>25</b>
2.1	Synthese des 10-C- bis 19-C-Fragments nach Hodgson . . . . .	27
2.2	Synthese des 1-C- bis 18-C-Fragments nach Gille . . . . .	29
2.3	Studien zur Synthese des 19-C- bis 27-C-Fragments des Arbeitskreises Hiersemann . . . . .	34
2.4	Totalsynthese nach Lee . . . . .	37
<b>3</b>	<b>Eigene Ergebnisse</b>	<b>49</b>
3.1	Erste Synthesestrategie . . . . .	52
3.2	Zweite Synthesestrategie . . . . .	64
3.3	Dritte Synthesestrategie . . . . .	88
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>99</b>
<b>5</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>109</b>
5.1	Allgemeine experimentelle Angaben . . . . .	111
5.2	Übersicht aller synthetisierter Verbindungen und deren Charakterisie- rungsübersicht . . . . .	115
5.3	Prozeduren und Charakterisierungen . . . . .	119
5.3.1	Erste Synthesestrategie . . . . .	119
5.3.2	Zweite Synthesestrategie . . . . .	124
5.3.3	Dritte Synthesestrategie . . . . .	141
<b>6</b>	<b>Anhang</b>	<b>149</b>
6.1	NMR-Spektren . . . . .	151
6.2	Elementaranalysen und HRMS-Spektren . . . . .	235
6.3	IR-Spektren . . . . .	242



# Symbol- und Abkürzungsverzeichnis

$[\alpha]_D$	Optischer Drehwinkel	EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl	ee	enantiomeric excess
<i>J</i>	Kopplungskonstante	ESI	Electrospray Ionization
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	Et	Ethyl
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl	EtOAc	Ethylacetat
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl	FT	Fourier-Transformation
Äq	Äquivalent(e)	h	Stunde(n)
AVE	Allylvinylether	HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol
Bn	Benzyl	HPLC	High performance liquid chromatography
box	Bisoxazolin	HRFABMS	High Resolution Fast-Atom Bombardment Mass Spectrometry
br	breit	HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
<i>c</i>	Konzentration	HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
CBS	Corey–Bakshi–Shibata	HWE	Horner–Wadsworth–Emmons
CD	Circulardichroismus	IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
CH	Cyclohexan	IR	Infrarot
CSA	Camphersulfonsäure	KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
d	Dublett	LD	Letale Dosis
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	LDA	Lithiumdiisopropylamid
DC	Dünschichtchromatographie	LRMS	Low Resolution Mass Spectrometry
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	LTMP	2,2,6,6-Lithiumtetramethylpiperidid
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	M	Molare Masse
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester	<i>m</i>	mittel
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	M <sup>+</sup>	Molpeak
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin	Me	Methyl
DMF	Dimethylformamid	Mes	Mesitylen
DMP	Dess–Martin-Periodinan	MHz	Megahertz
DMS	Dimethylsulfid	min	Minute(n)
dr	diastereomeric ratio	mmol	millimol
EA	Elementaranalyse		
ED	Effektdosis		

MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid	R <sub>f</sub>	Ratio of fronts
MS	Molekularsieb	Rt	Raumtemperatur
Ms	Methansulfonyl	s	Singulett oder stark
MTPA	$\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluoromethylphenylessigsäure	SG	Schutzgruppe
n. b.	nicht bestimmt	t	Triplett
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid	TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
Ph	Phenyl	TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
Piv	Pivaloyl	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl	Tf	Triflat
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl	TFE	2,2,2-Trifluorethanol
ppm	parts per million	THF	Tetrahydrofuran
PPTS	Pyridinium-toluol-4-sulfonat	TMS	Trimethylsilyl
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure	Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonat
		Vit.	Vitamin
		w	schwach

# 1 Lytophilippin A



Marine sessile Organismen produzieren eine Vielzahl strukturell unterschiedlicher Sekundärmetaboliten mit diversen biologischen Aktivitäten, die sie vor feindlichen Umwelteinflüssen schützen.<sup>1</sup> Die strukturelle Diversität der Metaboliten macht sie zu einem exzellenten Zugang zu neuen bioaktiven Molekülen mit einem hohen pharmazeutischen Potential. In den letzten Jahren sind viele marine Polyketide aus Schwämmen, Algen oder Dinoflagellaten isoliert worden, die durch ihre anspruchsvolle Molekulararchitektur beeindruckend sind. Diese zeichnet sich unter anderem dadurch aus, dass die Naturstoffe hoch sauerstoffsubstituiert sind oder viele Chiralitätszentren aufweisen. Die Evaluation ihrer gesamten Bioaktivität, biologischen Wirkungsweise und weiterführende medizinische Anwendungen sowie die Sicherstellung ihrer vorgeschlagenen Struktur benötigen mehr Material als durch die Isolierung aus marinen Quellen gewonnen werden kann. Die chemische Naturstoffsynthese ist die Lösung hierfür, um genügend Material eventuell kostengünstiger als durch die Isolierung bereitzustellen sowie Struktur-Wirkbeziehungen -durch die Möglichkeit der Derivatsynthese- zu erforschen. Die Naturstoffsynthese, die sich aufgrund ihrer Komplexität als intellektuelle Herausforderung darstellt, kann dann einerseits bereits entwickelte Methoden zum Aufbau bestimmter Moleküleinheiten verwenden;<sup>2</sup> andererseits müssen für die Synthese bislang nicht bekannter Molekulararchitekturen sogar neue Syntheseverfahren mit neuen chemischen Mechanismen entwickelt werden, so dass die Naturstoffsynthese zur stetigen Weiterentwicklung der synthetischen Möglichkeiten beiträgt.

## 1.1 Isolierung

Im Juni 2003 sammeln Řezanka, Hanuš und Dembitsky im Roten Meer am Golf von Akaba, an der Küste der Stadt Eilat (Israel), mit der Hand Proben des Nesseltiers *Lytocarpus philippinus*.<sup>3</sup> Sie lagern die Probe in Ethanol bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  unter einer Stickstoffatmosphäre. Aus dieser Probe gelingt ihnen die Isolierung der marinen polyketiden Naturstoffe Lytophilippin A, B und C, deren Struktur sie 2004 in *Tetrahedron* veröffentlichen. So weit bekannt, sind die Lytophilippine die ersten und einzigen Naturstoffe, die je aus *Lytocarpus philippinus* isoliert worden sind. Zur Isolierung extrahieren sie das Nesseltier dreimal mit Butanol und chromatographieren die Extrakte zweifach (1. Sephadex LH-20, Chloroform/Methanol 7:3, 2. Umkehrphasen-HPLC, Discovery C18 Säule von Supelco, Partikelgröße  $5\text{ }\mu\text{m}$ ,  $250\text{ mm} \times 21.2\text{ mm}$ , linearer Gradient von 20%  $\text{H}_2\text{O}$  und 80% Acetonitril zu 1%  $\text{H}_2\text{O}$  und 99% Acetonitril über 25 min, Flussrate von  $9.9\text{ mL/min}$ , UV-Detektion bei  $208\text{ nm}$ ). Sie erhalten die Lytophilippine jeweils als farblose Pulver in unterschiedlichen Mengen: (–)-Lytophilippin A:  $28.9\text{ mg}$ , (–)-Lytophilippin B:  $4.1\text{ mg}$  und (–)-Lytophilippin C:  $3.5\text{ mg}$ . Wieviel Material von *Lytocarpus philippinus* sie benötigen, um diese Mengen zu isolieren, ist nicht bekannt.

<sup>1</sup>Lorente, A.; Lamariano-Merketegi, J.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4567–4610.

<sup>2</sup>Nicolaou, K. C. *PNAS* **2004**, *101*, 11928.

<sup>3</sup>Řezanka, T.; Hanuš, L. O.; Dembitsky, V. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 12191–12199.

Rezanka *et al.* finden das Nesseltier auf Felsen in 10 m bis 15 m Tiefe. Der gefederte Hydroid *Lytocarpus philippinus* kommt generell an geschützten Stellen in Höhlen und unter Überhängen im tropischen und subtropischen Pazifischen Ozean, dem Indischen und Atlantischen Ozean sowie Mittelmeer vor.<sup>4</sup> Er ist auch schon an den Küsten Australiens gefunden worden. Auch wenn der *Lytocarpus philippinus* aufgrund seiner farnähnlichen Gestalt oft als Pflanze verkannt wird, gehört er zum Reich der Tiere (**Tabelle 1**).<sup>5</sup>

**Tabelle 1:** Taxonomische Stellung der Spezies *Lytocarpus philippinus*<sup>5</sup>

Domäne	Eukaryonten
Reich	Tiere
Stamm	Cnidaria
Unterstamm	Medusozoa
Klasse	Hydrozoen
Unterklasse	Hydroidolina
Ordnung	Leptothecatae
Familie	Plumulariidae
Genus	Lytocarpus
Spezifischer Name	<i>Lytocarpus philippinus</i> (Kirschenpauer, 1872)

Schon leichte Berührungen der menschlichen Haut mit *Lytocarpus philippinus* führen zu roten Stellen und Blasen, die bis zu zehn Tage bleiben können. Dieses Brennen wird durch so genannte Nematocyten ausgelöst, die vom *Lytocarpus philippinus* abgesondert werden. Sie sind mit Gift bislang unbekannter chemischer Struktur gefüllt und lang genug, um die Epidermis bis zu einer Tiefe von 0.25 mm bis 2.0 mm zu penetrieren. Alle Hydroiden, Quallen, Korallen und Seeanemonen besitzen diese Nesselzellen, mit denen sie ihre Beute lähmen und anschließend fangen können. Sie gehören damit zum Stamm der Cnidaria (Nesseltiere).

*Lytocarpus philippinus* ist so aufgebaut, dass die verschiedenartigen aneinandergereihten Polypen von einem chitinen Exoskelett umgeben werden, das sie schützt. Jeder Polyp übernimmt eine bestimmte Aufgabe. So sind die so genannten Gastrozoiden verantwortlich für die Nahrungsaufnahme und die Dactylozoiden für die Verteidigung der sessilen Wasserorganismen. Sie sondern diese Nematocyten ab, die die Verletzungen der menschlichen Haut verursachen.

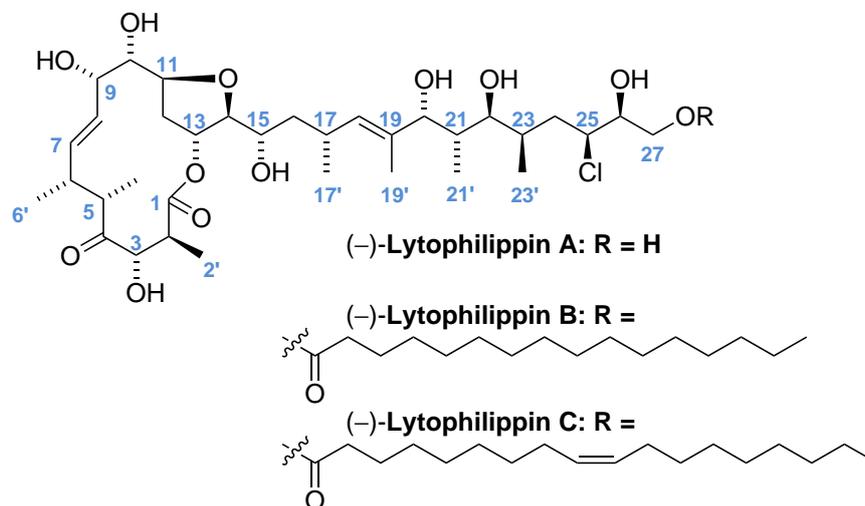
## 1.2 Charakterisierung

Das Lytophilippin A wurde aufgrund seiner komplexen Molekülarchitektur, die diverse Herausforderungen an die Naturstoffsynthese stellt, zum Bestandteil dieser Arbeit:

<sup>4</sup>Rifkin, J. F.; Fenner, P. J.; Williamson, J. A. H. *J. Wilderness Med.* **1993**, *4*, 252–260.

<sup>5</sup><http://zipcodezoo.com/Animals/L/Lytocarpusphilippinus/>**2014**.

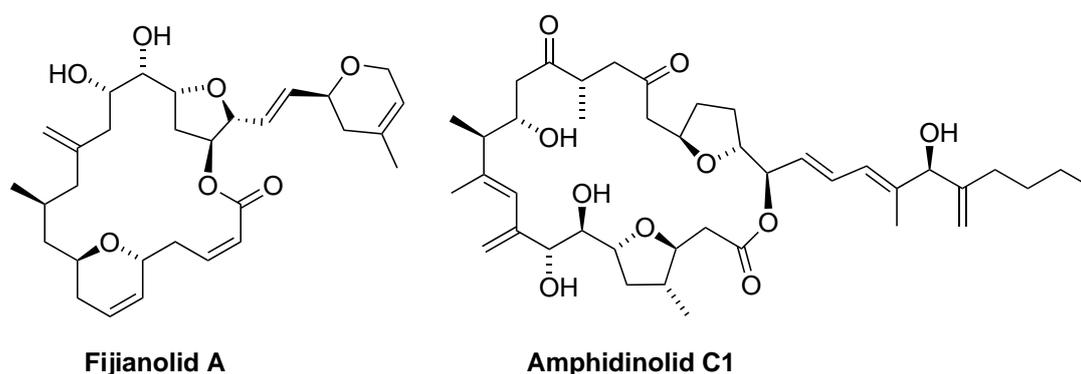
Die Lytophilippine A, B und C besitzen jeweils 17 Chiralitätszentren, von denen sieben hydroxylsubstituiert sind (**Abbildung 1**). Außerdem besitzen sie einen primären Alkohol. Alle diese Hydroxylfunktionen müssen im Laufe der Synthese differenziert werden. Die Struktur der Lytophilippine lässt sich in zwei wesentliche Einheiten unterteilen: ein 14-gliedriges Makrolakton und eine komplexe Seitenkette. Das Makrolak-



**Abbildung 1:** Struktur der Lytophilippine A, B und C

ton besitzt einen *cis*-konfigurierten THF-Ring, zwei methylsubstituierte benachbarte Chiralitätszentren, eine disubstituierte Doppelbindung, die *E*-konfiguriert ist, und ein  $\alpha$ -Hydroxy-Keton.

Über die letzten zwanzig Jahre wurden zahlreiche THF-Ring-enthaltende polyketide Makrolide beschrieben und ihr Potential als mögliche Arzneistoffe ist exponentiell gestiegen.<sup>1</sup> So besitzt das aus einem marinen Schwamm isolierte Fijianolid A einen *trans*-

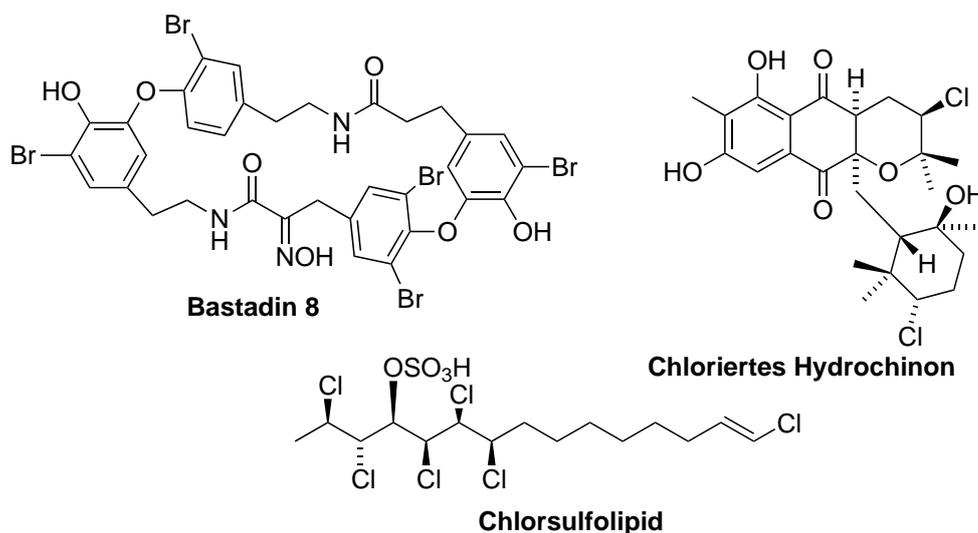


**Abbildung 2:** Zwei Beispiele für Makrolide, die einen THF-Ring enthalten

konfigurierten THF-Ring und ist zytotoxisch gegenüber zwei menschlichen Krebszelllinien bei einer mikromolaren Konzentration (**Abbildung 2**). Ein weiteres Beispiel für THF-Ringe-enthaltende Naturstoffe ist die Familie der Amphidinolide. Amphidinolide werden aus marinen Dinoflagellaten der Gattung *Amphidinium* isoliert, die

in Symbiose mit den Plattwürmern *Amphiscolops spp.* leben. Vierzig Mitglieder dieser Familie sind bis 2010 beschrieben worden, davon enthalten 15 einen THF-Ring. Bezüglich der biologischen Aktivität der THF-Ring-enthaltenden Amphidinolide besonders eindrucksvoll ist das Amphidinolid C1. Es besitzt gleich zwei *trans*-THF-Ringe und weist eine im Nanomolar-Bereich liegende hohe Zytotoxizität gegenüber menschlichen Lymphknotentumoren und Hautkrebszelllinien auf ( $IC_{50} = 5.8 \text{ ng/mL}$  beziehungsweise  $4.6 \text{ ng/mL}$ ).

Die dreizehnkettige Seitenkette des Lytophilippin A zeichnet sich durch insgesamt fünf Hydroxylfunktionen aus, von denen zwei, die ein 1,3-Diol bilden, mit den entsprechenden Methylgruppierungen eine Aldoleinheit bilden. Außerdem besitzt sie eine trisubstituierte Doppelbindung, die *E*-konfiguriert ist. Hervorzuheben ist außerdem das chlorsubstituierte Chiralitätszentrum 25-C. Halogenhaltige Naturstoffe können besondere Eigenschaften wie antibakterielle oder zytotoxische Wirkungen gegenüber Krebszelllinien besitzen. Als Beispiele halogenhaltiger Naturstoffe seien hier Bastadin <sup>6,7</sup>, ein chloriertes Dihydrochinon <sup>8</sup> und das Chlorsulfolipid <sup>9</sup> genannt (**Abbildung 3**).



**Abbildung 3:** Drei Beispiele halogenhaltiger Naturstoffe

8 wurde aus dem marinen Schwamm *Ianthella basta* isoliert, der vor den Küsten Guams und Papua-Neuguineas gesammelt worden ist. Der fünffach bromsubstituierte Naturstoff ist zytotoxisch gegenüber den Bakterien *Staphylococcus aureus* und *Enterococcus faecalis* und inhibiert das Wachstum der P-388- und L-1210- Mausekrebszelllinien ( $ED_{50}$  von  $2 \mu\text{g/mL}$  bis  $5 \mu\text{g/mL}$ ). Außerdem zeigt er entzündungshemmende Eigenschaften. Das dargestellte dichlorierte Hydrochinon wurde in der Nähe des Stadtteils San Die-

<sup>6</sup>Pettit, G. R.; Butler, M. S.; Bass, C. G.; Doubek, D. L.; Williams, M. D.; Schmidt, J. M.; Pettit, R. K.; Hooper, J. N. A.; Tackett, L. P.; Filiatrault, M. J. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 680–688.

<sup>7</sup>Keyzers, R. A.; Davies-Coleman, M. T. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 355–365.

<sup>8</sup>Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Hu, W.-P.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 31–86.

<sup>9</sup>Ciminiello, P.; Fattorusso, E.; Forino, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 578–582.

gos La Jolla vor der kalifornischen Küste in Tiefwassersedimenten gefunden. Es ist signifikant aktiv gegen das Haut- und Lungenbakterium *Staphylococcus aureus* und das Darmbakterium *Enterococcus faecium*. Darüber hinaus ist es zytotoxisch gegen menschliche Dickdarm-Krebszelllinien. Das Chlorsulfolipid wurde 1998 aus Muscheln der Art *Mytilus galloprovincialis*, die an der italienischen Adria-Küste gesammelt worden sind, isoliert. Aufgrund der Muschel-Eigenschaft literweise Wasser zu filtern, können sich Mikroalgen, die das schädliche Chlorsulfolipid vermutlich produzieren, innerhalb der Muschel aggregieren. Menschliche Vergiftungen durch Genuss von Meerestieren wie Muscheln stehen im Verdacht durch die Aufnahme von Toxinen, die von diesen aggregierten Mikroalgen produziert werden und über die Nahrungskette an den Menschen weitergegeben werden, ausgelöst zu werden. Diese Vergiftungen können sehr schwerwiegend sein und sogar zum Tode führen. Auch wenn die biologische Wirkung der Chlorsulfolipide bislang nicht bekannt ist, stehen sie im Verdacht zu diesen Toxinen zu gehören. Die Chlorlipide wurden antiproliferativen Tests unterzogen und zeigen eine Aktivität gegen J774- (mäusliche Makrophagen), WEHI 164- (mäusliche Fibrosarkome) und P388- (mäusliche Leukämie) Zelllinien ( $IC_{50}$  von  $12.1 \mu\text{g/mL}$ ,  $16.3 \mu\text{g/mL}$  beziehungsweise  $10.4 \mu\text{g/mL}$ ). 2009 veröffentlichten Carreira *et al.* die erste Naturstoffsynthese dieses polychlorierten Naturstoffs in *Nature*, so dass nun die Möglichkeit besteht, mit diesem so bereitgestellten Material weiterführende biologische Tests durchführen zu können.<sup>10</sup>

Die Lytophilippine A, B und C unterscheiden sich in der Substitution des Sauerstoffatoms an 27-C. Während sich beim Lytophilippin A dort eine Hydroxylfunktion befindet, ist Lytophilippin B mit der unpolaren Fettsäure Palmitinsäure verestert. Beim Lytophilippin C handelt es sich bei dieser Fettsäure um die 18-kettige Ölsäure. Sie ist mit einer *Z*-konfigurierten Doppelbindung ungesättigt.

Die Konstitution und Konfiguration der Lytophilippine A, B und C werden durch IR-Spektroskopie, Massenspektrometrie,  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten sowie chemischen Abbau bestimmt. Im Folgenden wird nur die Strukturaufklärung von Lytophilippin A nach Řezanka *et al.* beschrieben, sie wird jedoch nicht bezüglich ihrer Verlässlichkeit beurteilt.

Auf die molare Masse ( $[M+\text{Na}]^+$ : 715.3751) und die Summenformel ( $\text{C}_{34}\text{H}_{57}\text{ClO}_{12}$ ) kann mithilfe der HRFAB-Massenspektrometrie geschlossen werden. Die Banden der IR-Spektroskopie zeigen die Anwesenheit eines Laktons ( $1735 \text{ cm}^{-1}$ ) und von Alkoholfunktionen (breite Absorption bei  $3490 \text{ cm}^{-1}$ ). Durch die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten identifizieren Řezanka *et al.* ferner ein Keton, 20 CH-Funktionen (drei davon werden den beiden Doppelbindungen zugeordnet), vier  $\text{CH}_2$ -Funktionen und sieben Methylfunktionen (eine davon an eine Doppelbindung gebunden). Die Kreuzpeaks der  $^1\text{H}^1\text{H}$ -COSY-Spektren zeigen drei Protonennetzwerke auf von 2-H zu 3-H und 2'-H, von 5-H zu 17'-H (im Uhrzeigersinn) und von 20-H zu 27-H. Außerdem können Řezanka *et al.* die vicinale Kopplung der acht Hydroxylprotonen zu ihren CH-Funktionen beziehungsweise zu einer  $\text{CH}_2$ -Funktion erkennen. Heteronukleare long-range-Kopplungen werden

<sup>10</sup>Nilewski, C.; Geisser, R. W.; Carreira, E. M. *Nature* **2009**, *457*, 573–577.

zwischen 2-H ( $\delta_H = 2.53$  ppm) und 1-C ( $\delta_C = 174.5$  ppm), von 13-H ( $\delta_H = 5.10$  ppm) und 2'-H ( $\delta_H = 1.31$  ppm) zu 1-C sowie zwischen 2-H und 3-C ( $\delta_C = 84.0$  ppm) beobachtet. Diese Korrelationen und chemischen Verschiebungen lassen sie auf die Anwesenheit eines Makrolaktons schließen. HMBC-Korrelationen von 2-H, 3-H ( $\delta_H = 4.39$  ppm) und 5-H ( $\delta_H = 2.84$  ppm) zu dem Keto-Kohlenstoff 4-C ( $\delta_C = 211.3$  ppm, Řezanka benennt dieses Kohlenstoff als 5-C, meint aber das Ketokohlenstoffatom) legen die Vermutung nahe, dass 3-C und 5-C ( $\delta_C = 44.9$  ppm) über eine Ketofunktion miteinander verbunden sind. Auf die Position des Chlor-Substituenten wird durch einen Vergleich des Signals des chlortragenden Kohlenstoffatoms im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ( $\delta_C = 53.0$  ppm, 25-C) mit anderen hydroxylsubstituierten Kohlenstoffatomen ( $\delta_C = 66.3$  ppm–80.3 ppm) geschlossen, da das Signal von 25-C hochfeldverschoben ist. Außerdem wird die Korrelation (NMR-spektroskopische Methode nicht bekannt) eines vinyllischen Protons ( $\delta_H = 5.05$  ppm, 18-H) mit einem allyllischen CH-Proton ( $\delta_H = 2.81$  ppm, 17-H) und einer Methylgruppe ( $\delta_H = 1.60$  ppm, 19'-H) beobachtet.

Die Konfiguration der trisubstituierten Doppelbindung wird durch NOESY-Kreuzpeaks von 17-H ( $\delta_H = 2.81$  ppm) zu 19'-H ( $\delta_H = 1.60$  ppm) sowie von 18-H ( $\delta_H = 5.05$  ppm) zu 20-H ( $\delta_H = 4.45$  ppm) zu *E* bestimmt. Die Geometrie der disubstituierten Doppelbindung wird aufgrund der  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten  $^3J_{7,8}$  (Řezanka benennt die Positionen hier falsch als 9-C und 10-C) von 15.2 Hz auf *E* festgesetzt. Damit stehen die Konnektivitäten des Grundgerüsts von Lytophilippin A. Nach der Konstitutionsaufklärung erfolgt die der Konfiguration.

Die Aufklärung der absoluten Konfiguration erfolgt mit drei verschiedenen Methoden: der CD-Spektroskopie, der Mosher-Ester-Methode und durch chemischen Abbau (**Abbildung 4**). Um die Methode der CD-Spektroskopie anwenden zu können, wird der primäre Alkohol des Lytophilippins A zunächst in das entsprechende Pivaloat überführt. Aus den beiden 1,3-Diolen werden dann mit 2,2-Dimethoxypropan die Acetonide synthetisiert. Anschließend werden die verbleibenden Hydroxylfunktionen bei **1** permethyliert und das Sechsringacetal mit Essigsäure gespalten. Die beiden erhaltenen Alkohole werden dann mit 4-Chlorbenzoylchlorid zu **3** verestert. Das CD-Spektrum von **3** zeigt einen großen ersten positiven Cotton-Effekt bei 253 nm ( $\Delta_\epsilon = +8.6$ ) und einen zweiten negativen Cotton-Effekt bei 228 nm ( $\Delta_\epsilon = -7.1$ ). Hieraus schließen Řezanka *et al.* unter Berufung auf N. Harada und J. Gawronski<sup>11</sup> auf eine *anti*-Konfiguration von 20*R*, 22*S*.

Um die Konfigurationen mithilfe der Mosher-Ester-Methode aufklären zu können, wird **1** jeweils in den dreifachen (*S*)- oder (*R*)-Mosher-Ester überführt (**Abbildung 4**). Es werden jeweils circa 1 mg der Ester erhalten. Řezanka *et al.* geben an, umfangreiche 1D- und 2D-NMR-Studien mit den Estern durchgeführt zu haben. Schließlich bestimmen sie aus der Differenz  $\Delta_\delta = \delta_{(S)\text{-MTPA-Ester}} - \delta_{(R)\text{-MTPA-Ester}}$  für die Chiralitätszentren 3-C, 15-C und 26-C die absoluten Konfigurationen zu 3*S*, 15*S* und 26*S*.

Um **2** zu erhalten, wird das Lytophilippin A zunächst einer Ozonolyse unterzogen.

<sup>11</sup>Harada, N.; Saito, A.; Ono, H.; Gawronski, J.; Gawronska, K.; Sugioka, T.; Uda, H.; Kuriki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3842–3850.

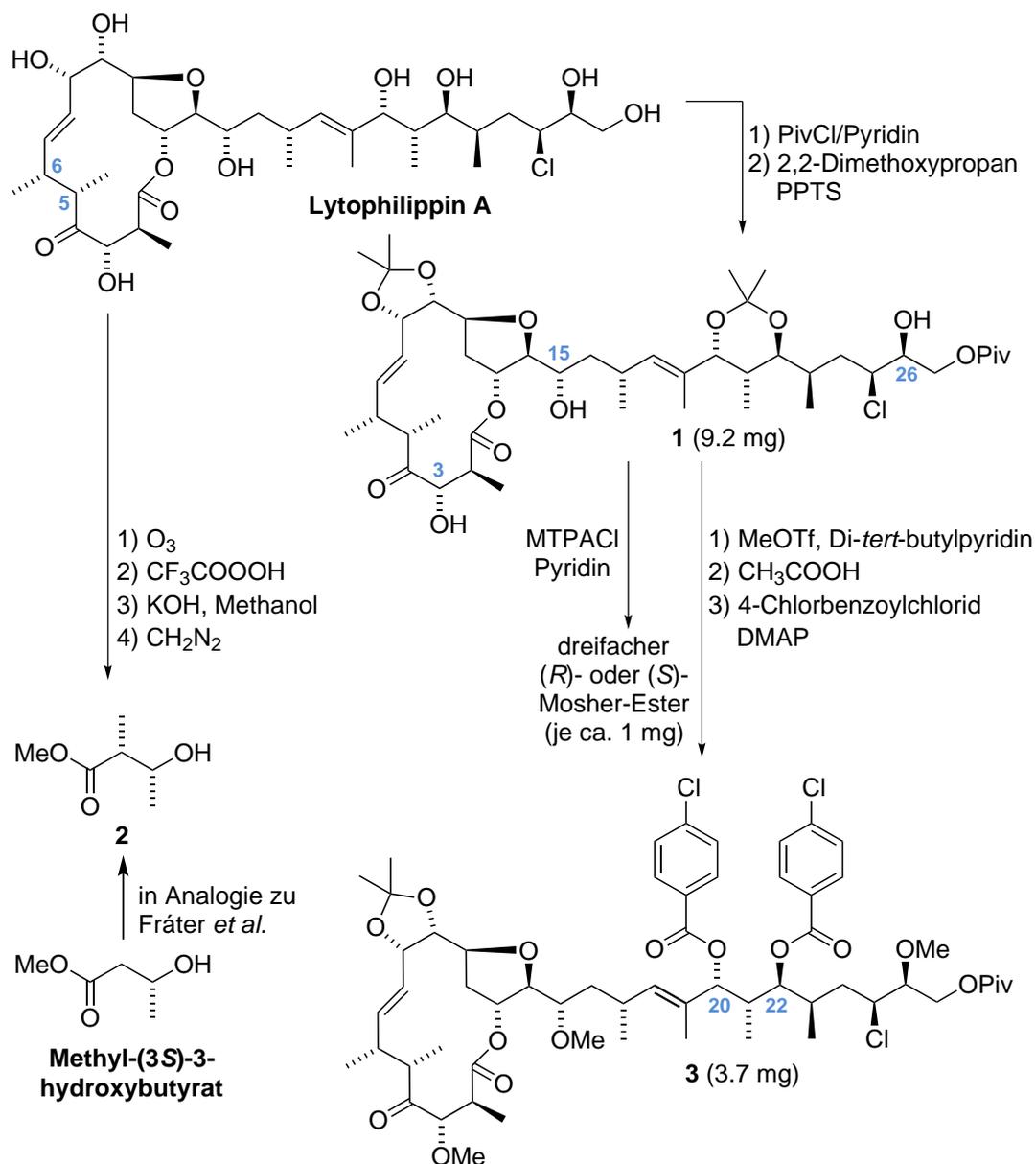


Abbildung 4: Zur Strukturaufklärung synthetisierte Derivate

Dann wird das erhaltene Produkt mit Trifluorperessigsäure in einer Bayer–Villiger-Oxidation umgesetzt. Nach der Hydrolyse des Esters, bei der ein sekundärer Alkohol erhalten wird, erfolgt abschließend die Veresterung der Carbonsäure mit Diazomethan. Um eine Vergleichsverbindung zu erhalten, synthetisieren Řezanka *et al.* **2** auch aus Methyl-(3*S*)-3-hydroxybutyrat nach einer Methode von Fráter<sup>12</sup>. Ein Vergleich der Verbindungen erfolgt über den Drehwert. Der Drehwert des Esters, der aus der Derivatisierung des Naturstoffs stammt, beträgt  $[\alpha]_D^{23} = +30.2$  (Lösungsmittel und Konzentration nicht angegeben). Der Drehwert des Esters, der ausgehend von Methyl-(3*S*)-3-hydroxybutyrat synthetisiert wurde, ist  $[\alpha]_D^{22} = +29.3$  (Methanol,

<sup>12</sup>Fráter, G.; Müller, U.; Günther, W. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269–1277.

$c = 0.54$ ). Nach Řezanka *et al.*<sup>13</sup> sind die bekannten Literaturwerte  $[\alpha]_D^{20} = +36.8$  (Methanol,  $c = 5$ )<sup>14</sup> und  $[\alpha]_D^{22} = +27.8$  (Methanol,  $c = 5$ )<sup>15</sup>. Darüber hinaus zeigen die Massenspektren des Derivats und des synthetisierten Esters beide den Molekülpeak bei einer Retentionszeit von 32.87 min. Hiermit werden die Konfigurationen auf  $5S$  und  $6R$  festgelegt. Die Konfigurationen der restlichen Chiralitätszentren werden über die relative Konfiguration ermittelt.

Die relative Konfiguration der Protonen von 2-C und 3-C wird zu *cis* (in der Zickzackformel) über ein NOESY-Spektrum bestimmt, da Kreuzpeaks zwischen 3-H und 2'-H beobachtet werden. Zusätzlich zum chemischen Abbau wird die relative Konfiguration der Protonen von 5-C und 6-C über die Kopplungskonstante von circa 8 Hz zu *cis* festgelegt. Die relative Konfiguration der Protonen von 9-C und 10-C wird über NOESY-Korrelationen und darüber hinaus über die vicinalen Kopplungskonstanten der entsprechenden Protonen bei **1** herausgefunden. Die Konfiguration des THF-Rings wird über ausgewählte NOE-Experimente bestimmt und es werden über den Raum Korrelationen zwischen 11-H und 14-H, 11-H und 12-H<sub>b</sub>, 12-H<sub>b</sub> und 13-H sowie zwischen 13-H und 14-H beobachtet. Diese Korrelationen, die bei Řezanka auch in einer Zeichnung wiedergegeben werden (bei Řezanka: „Figure 4. Key NOE correlations for protons on the tetrahydrofuran ring.“<sup>3</sup>), sprechen an den Positionen 13-C und 14-C gegen die für das Lytophilippin A vorgeschlagene Struktur, da im Strukturvorschlag 13-H und 14-H *trans* zueinander sind. Zur Verdeutlichung der beobachteten NOESY-Korrelationen geben Řezanka *et al.* des Weiteren eine Newmanprojektion entlang der Bindung von 14-C und 15-C an (bei Řezanka: „Figure 5. Rotation model for C-14–C-15 bond of lytophilippine A. NOESY correlations are illustrated by continuous curve.“<sup>3</sup>). In dieser Zeichnung sind die Protonen 14-H und 15-H *syn* angeordnet, im Strukturvorschlag sind sie jedoch *anti*.

Die Zuordnung der beiden Protonen von 16-H erfolgt -da ja die absolute Konfiguration von 15-C über die Mosher-Ester-Methode bereits bekannt ist- über die Kopplungskonstante zwischen 15-H und 16-H<sub>a</sub> (2.2 Hz) und 15-H und 16-H<sub>b</sub> (10.0 Hz). Mithilfe dieser Information erfolgt über NOESY-Spektren die Aufklärung der relativen Konfiguration von 14-H zu 16-H<sub>a</sub> beziehungsweise 16-H<sub>b</sub>. Die relative Konfiguration von 15-H und 17-H sei *syn*. Die *anti*-Konfiguration von 20-H und 22-H wird nach der Identifizierung mittels der CD-Spektroskopie auch nochmals mit der Methode von Rychnovsky aufgeklärt. Die Signale der drei Kohlenstoffatome des *O*-Isopropylidenacetals ( $\delta_C = 24.6$  ppm, 24.8 ppm und 100.3 ppm) sprechen für ein *trans*-Acetonid. Die vicinalen Kopplungskonstanten in **1**  $^3J_{20,21}$  (1.8 Hz) und  $^3J_{21,22}$  (9.6 Hz) signalisieren eine *syn*-Beziehung zwischen den Protonen von 20-C und 21-C und eine *anti*-Beziehung zwischen denen von 21-C und 22-C im Lytophilippin A. Außerdem zeige die Kopplungskonstante  $^3J_{22,23}$

---

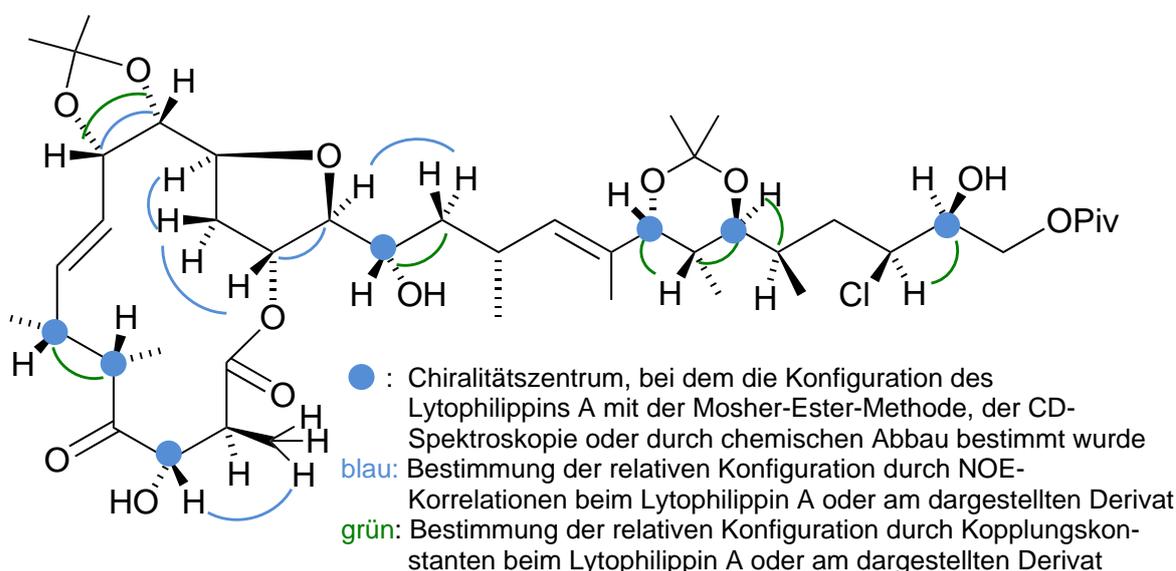
<sup>13</sup>Im Experimentellen Teil gibt Řezanka zusätzlich einen Drehwert von  $[\alpha]_D^{22} = +19.1^\circ$  an. Der Methyl ester ist in der angegebenen Literaturstelle (Fráter *et al.*) jedoch nicht vorhanden, sondern nur der Ethylester.

<sup>14</sup>Tai, A.; Imaida, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 1114–1117.

<sup>15</sup>Noda, N.; Ono, M.; Miyahara, K.; Kawasaki, T. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3889–3902.

(2.6 Hz) eine *syn*-Beziehung der Protonen von 22-C und 23-C. Die relative Konfiguration von 25-H und 26-H wird durch einer auf Kopplungskonstanten basierenden Methode von Murata<sup>16</sup> als *syn* identifiziert.

Die absoluten Konfigurationen des (–)-Lytophilippins A werden also auf 2*S*, 3*S*, 5*S*, 6*R*, 9*S*, 10*S*, 11*S*, 13*R*, 14*S*, 15*S*, 17*R*, 20*R*, 21*S*, 22*S*, 23*R*, 25*S* und 26*S* festgelegt. Bei der Zusammenfassung der absoluten Konfigurationen gibt Řezanka eine Konfiguration von 20*S* an, vorher wurde die Konfiguration mit der CD-Spektroskopie aber zu 20*R* bestimmt und auch in den Zeichnungen des Lytophilippins A ist sie 20*R*. Bei sieben der 17 Chiralitätszentren ist die absolute Konfiguration über die Mosher-Ester-Methode, die CD-Spektroskopie oder chemischen Abbau ermittelt worden (**Abbildung 5**). Bei den restlichen zehn Chiralitätszentren erfolgt die Identifizierung der absoluten Konfiguration über die relative Konfiguration im Wesentlichen mit verschiedenen 2D-NMR-spektroskopischen Experimenten und Kopplungskonstanten.



**Abbildung 5:** Übersicht über die Methoden der Konfigurationsbestimmung

### 1.3 Biologische Aktivität

Řezanka *et al.* untersuchen die Lytophilippine A, B und C hinsichtlich ihrer Aktivität gegenüber verschiedener Mikroorganismen (**Tabelle 2**). Sie finden heraus, dass sie inaktiv gegen die Bakterien *Staphylococcus aureus* und *Bacillus subtilis* sowie gegen *Saccharomyces cerevisiae* sind. Biologische Aktivitäten hingegen können sie für das Krebstierchen *Artemia salina*, das Darmbakterium *Escherichia coli* und *Agrobacterium tumefaciens* beobachten. *Agrobacterium tumefaciens* führt zu Tumoren an Pflanzen. Um die Aktivitäten von *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* und *Saccharomyces cerevisiae* zu untersuchen, bringen sie Proben der zu untersuchenden

<sup>16</sup>Murata, M.; Matsuoka, S.; Matsumori, N.; Paul, G. K.; Tachibana, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 870–871.

**Tabelle 2:** Übersicht über die biologischen Aktivitäten der Lytophilippine A, B und C, blau hervorgehoben jeweils die Einträge höchster biologischer Aktivität

Organismus/Lytophilippin	A	B	C
<i>Staphylococcus aureus</i> (mm Inhibierungszone)	0	0	0
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (mm Inhibierungszone)	0	0	0
<i>Bacillus subtilis</i> (mm Inhibierungszone)	0	0	0
<i>Escherichia coli</i> (mm Inhibierungszone)	26.3	20.4	19.5
<i>Artemia salina</i> (Minimum der letalen Dosis in nmol/mL)	3.2	6.4	4.8
<i>Agrobacterium tumefaciens</i> (eingesetzte Substanzmenge)	28% (0.2 $\mu$ mol)	68% (0.1 $\mu$ mol)	65% (0.1 $\mu$ mol)

Substanz auf 50.8 mm große Papierscheiben auf und messen die Durchmesser der Inhibierungszone in Millimeter. Die eingesetzte Substanzmenge ist nicht genau bekannt, da unterschiedliche Angaben von 10  $\mu$ g und 50  $\mu$ g gemacht werden. In diesem Test zeigt das Lytophilippin A die größte Inhibierungszone von 26.3 mm. Auch die Aktivität von Lytophilippin A gegen die Krebstierchen *Artemia salina* ist mit 3.2 nmol/mL letaler Dosis höher als die des Lytophilippins B und Lytophilippins C. Für diesen Test werden unterschiedliche Mengen der zu untersuchenden Substanz in DMSO gelöst (genaue Mengenangaben sind nicht bekannt) und anschließend wird diese Lösung in künstliches Meerwasser gegeben. Dann werden die Krebstierchen hinzugefügt. Von einem positiven Test wird nach dem Tod aller Tierchen nach 24 h gesprochen. Möglicherweise produziert der sessile Organismus *Lytocarpus philippinus*, der nur eine weiche Außenhülle besitzt, die Lytophilippine zur Abwehr gegen marine Feinde wie Tropenfische, Seeigel, Nacktschnecken und eben Krebstierchen.<sup>3</sup> Alle drei Lytophilippine sind im Kartoffel-Scheiben-Test signifikant aktiv gegen Tumore, die von *Agrobacterium tumefaciens* hervorgerufen werden (laut Řezanka wird von einer signifikanten Inhibition ab 20% Inhibition bei zwei unabhängig voneinander durchgeführten Tests gesprochen), doch die höchste Inhibierungsrate zeigt hier das Lytophilippin B mit einer Inhibition von 68% bei einer eingesetzten Substanzmenge von 0.1  $\mu$ mol. Für diesen Test werden sterilisierte Kartoffelscheiben mit *Agrobacterium tumefaciens* und einer Lösung der Testsubstanz in DMSO und Wasser versehen und anschließend auf einer Nährlösung für zwölf bis 21 Tage bei 27 °C verwahrt. Anschließend werden die Tumore durch spezielle Methoden sichtbar gemacht, so dass sie gezählt werden können. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf eine Kontrollscheibe, bei der sich die Tumore ohne inhibierende Substanz vermehren konnten, da auf die Kartoffelscheiben nur eine Lösung von *Agrobacterium tumefaciens* aufgebracht wurde.

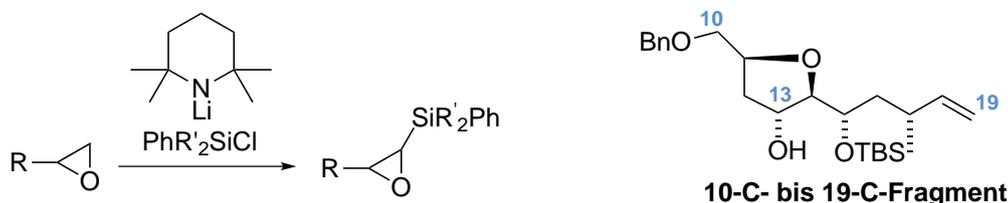
## 2 Stand der Forschung



Für das (–)-Lytophilippin A sind bereits die Synthesen zweier unterschiedlich großer Fragmente von M. Hiersemann/A. Gille<sup>17,18</sup> (2010: 1-C- bis 18-C-Fragment) und D. M. Hodgson<sup>19</sup> (2012: 10-C- bis 19-C-Fragment) sowie eine Totalsynthese von E. Lee<sup>20</sup> (2011) bekannt. Auch zur Synthese der Seitenkette (2008–2011: 19-C- bis 27-C-Fragment) sind im Arbeitskreis Hiersemann bereits Untersuchungen durchgeführt worden.<sup>21,22,23</sup> Diese Total- und Teilsynthesen werden im Folgenden vorgestellt.

## 2.1 Synthese des 10-C- bis 19-C-Fragments nach Hodgson

D. M. Hodgson, der an der University of Oxford lehrt und forscht, wendet bei der Fragmentsynthese 10-C bis 19-C eine von ihm mitentwickelte Synthesemethode zur Lithiierung, Silylierung und anschließender Alkenylierung terminaler Epoxide an.<sup>19</sup> Mithilfe dieser Synthesefrequenz gelingt ihm der Aufbau des hochsubstituierten THF-Ringes des Lytophilippins A mit der Hydroxylfunktion an 13-C (**Abbildung 6**).



**Abbildung 6:** Hodgsons Synthesemethode und sein Syntheseziel

Um diese Methode zur Synthese des genannten Teilfragments anwenden zu können, gehen Hodgson *et al.* von (*R*)-Citronellol aus (**Abbildung 7**). Dieses wird gemäß Chandrasekhar<sup>24</sup> in einer zweistufigen Synthesesequenz bestehend aus TBDPS-Schützung des primären Alkohols und anschließender Ozonolyse zum Aldehyd **4** umgesetzt. Aus diesem Aldehyd wird das terminale Epoxid **5** durch eine asymmetrische organokatalytische  $\alpha$ -Chlorierung mit nachfolgender Reduktion des Aldehyds durch Natriumborhydrid und  $\beta$ -Eliminierung des Chlorids erhalten. Mit dem terminalen Epoxid **5** kann die Anwendung der oben vorgestellten Synthesemethode erfolgen, indem es mit LTMP  $\alpha$ -deprotoniert wird und weiter mit  $\text{PhEt}_2\text{SiCl}$  in *t*-BuOMe mit einer Ausbeute von 63% zu **6** umgesetzt wird. Nach Entfernung der TBDP-Silylschutzgruppe,

<sup>17</sup>Gille, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5258–5261.

<sup>18</sup>Gille, A. *Synthese des C1–C18-Fragments von (–)-Lytophilippin A* **2011**, TU Dortmund.

<sup>19</sup>Hodgson, D. M.; Salik, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4402–4405.

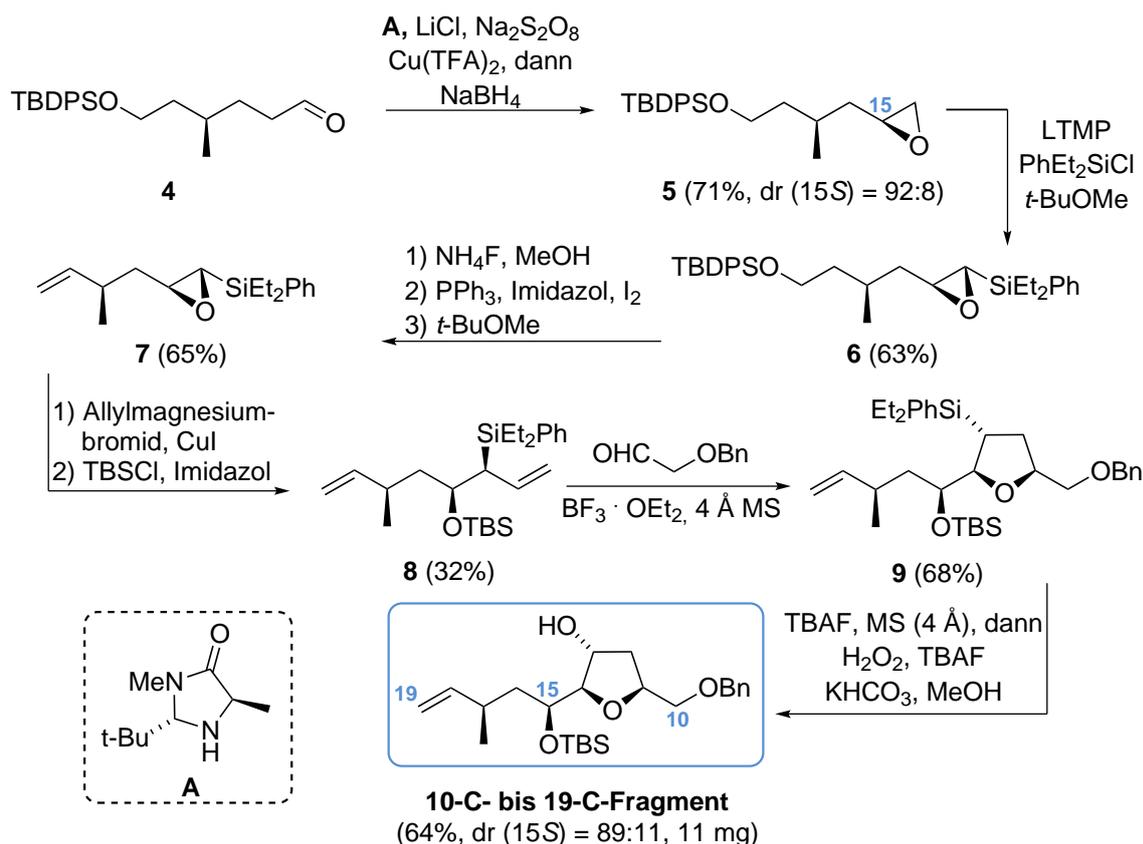
<sup>20</sup>Jang, K. P.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Lee, E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2476–2479.

<sup>21</sup>Stiasni, N. *Synthetic Studies toward the Total Synthesis of Berkelic Acid and Lytophilippine A* **2010**, Dissertation TU Dortmund.

<sup>22</sup>Börding, S. *Beiträge zur Synthese des C19–C27-Fragments des (–)-Lytophilippin A* **2011**, Masterarbeit TU Dortmund.

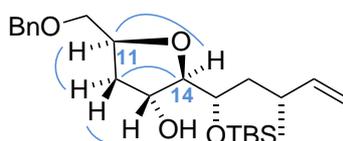
<sup>23</sup>Jaschinski, T. *Studien zur Synthese des C20–C27-Fragments von Lytophilippin A* **2008**, Diplomarbeit TU Dortmund.

<sup>24</sup>Chandrasekhar, S.; Yaragorla, S. R.; Sreelakshmi, L.; Reddy, C. R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5174–5183.



**Abbildung 7:** Synthese des 10-C- bis 19-C-Fragments nach Hodgson

Überführung des primären Alkohols in das entsprechende Iodid und  $\beta$ -Eliminierung erfolgen die Öffnung des Epoxids mit dem Grignard-Reagenz Allylmagnesiumbromid mit einer mäßigen Ausbeute von 38% und die TBS-Schützung des entstandenen sekundären Alkohols. Dann wird das *syn*- $\beta$ -Hydroxyallylsilan **8** mit dem dargestellten Aldehyd in Anwesenheit der Lewisäure  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  hoch diastereoselektiv zum 2,3,5-substituierten THF-Ring anelliert. Abschließend erfolgt die Oxidation der Silylfunktion zum sekundären Alkohol mit TBAF in Anwesenheit von Wasserstoffperoxid sowie Kaliumhydrogencarbonat. Laut Experimentellem Teil erhält Hodgson 11 mg der Zielverbindung. Der THF-Ring wird mit einem Diastereomerenüberschuss von 89:11 bezüglich des Chiralitätszentrums 15-C der Bildung des terminalen Epoxids **5** erhalten.



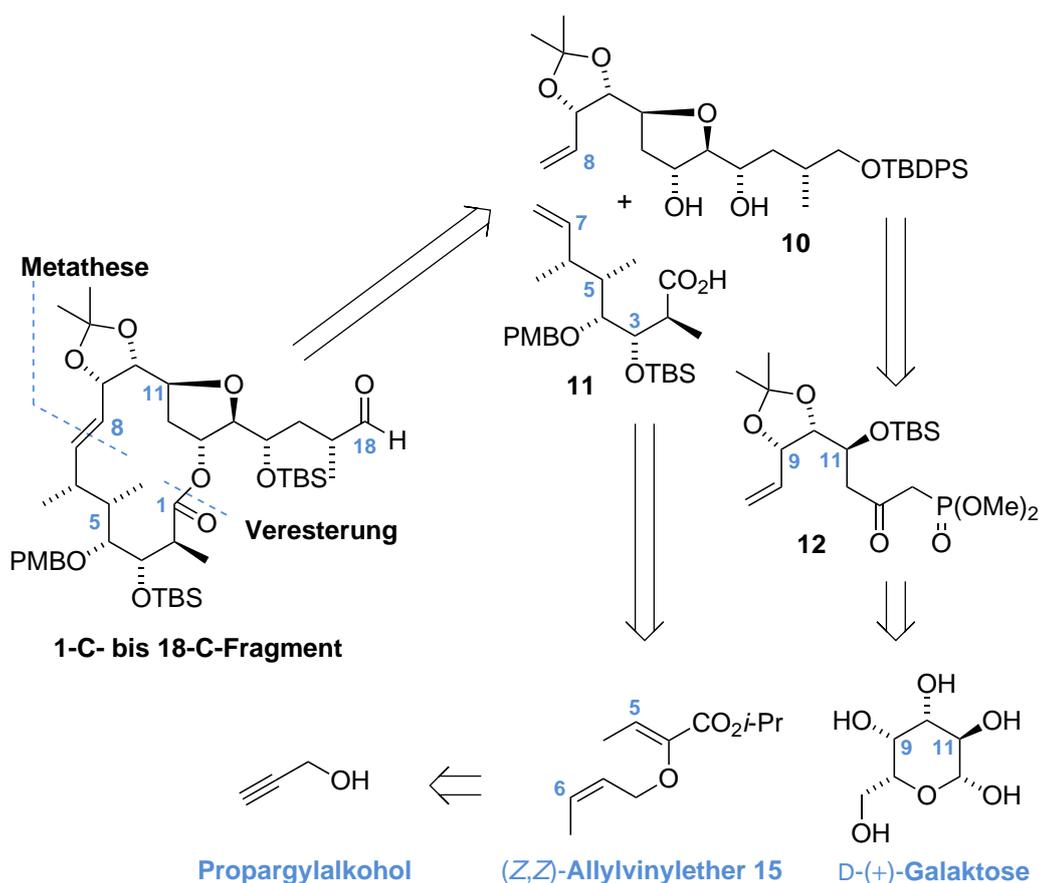
**Abbildung 8:** Hodgsons beobachtete NOE-Korrelationen für das 10-C- bis 19-C-Fragment

Im Experimentellen Teil zeigt Hodgson eine Zeichnung der Zielverbindung mit den beobachteten NOE-Korrelationen zwischen 13-H und 12-H, 12-H und 11-H, 11-H und 14-H sowie 14-H und 12-H (**Abbildung 8**). Er gibt im Gegensatz zu Řezanka *et al.* -wie

für die vorgeschlagene Struktur des Lytophilippins A erwartet- keinen NOE zwischen den Protonen von 13-C und 14-C an.

## 2.2 Synthese des 1-C- bis 18-C-Fragments nach Gille

Bereits 2010 veröffentlichten Gille und Hiersemann eine Synthese des 1-C- bis 18-C-Fragments von (-)-Lytophilippin A (**Abbildung 9**).<sup>17,18</sup> Diese Fragmentsynthese



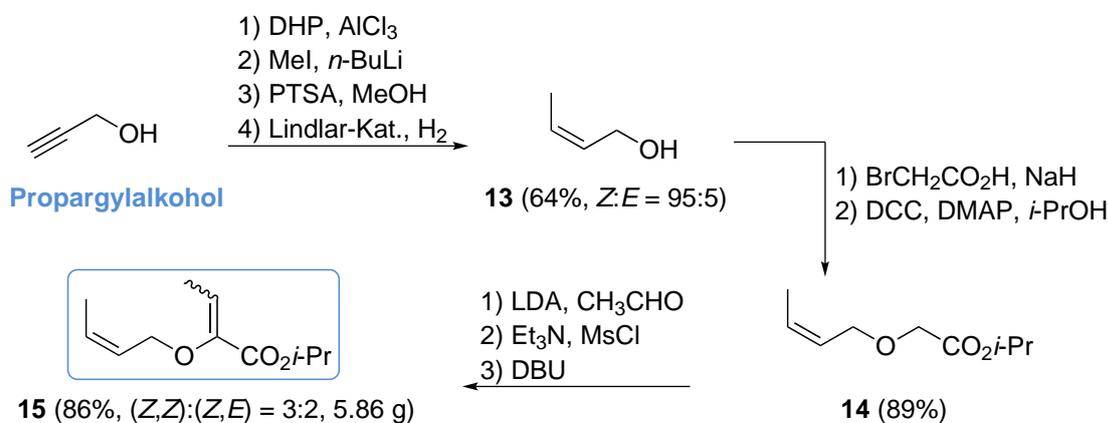
**Abbildung 9:** Retrosynthese für das 1-C- bis 18-C-Fragment nach Gille

umfasst das Makrolakton sowohl mit seinen zwei Methylgruppierungen und den vier Hydroxylsubstituenten, die geschützt sind, als auch den annelierten *cis*-konfigurierten THF-Ring. An 4-C kann das Keton durch die Oxidation der im Fragment PMB-geschützten Hydroxylfunktion erhalten werden. Die Seitenkette des Lytophilippins A ist mit dem Hydroxyl- und Methylsubstituenten bereits bis zu 18-C vorhanden. 18-C liegt in der Oxidationsstufe eines Aldehyds vor, da die abschließende Synthese zum Lytophilippin A eine Olefinierungsreaktion mit diesem Aldehyd und dem entsprechenden Phosphonat der restlichen Seitenkette 19-C bis 27-C zu der trisubstituierten Doppelbindung des Lytophilippins A vorsieht.

Das 1-C- bis 18-C- Fragment wird auf zwei kleinere Fragmente zurückgeführt: das Diol **10** und die Carbonsäure **11**. Die verknüpfenden Reaktionen sind eine regioselektive Veresterung der Carbonsäure **11** mit der entsprechenden Hydroxylfunktion des Diols

**10** und eine Ringschlussmetathese zur Bildung der disubstituierten Doppelbindung (7-C/8-C) des Laktons. Das Diol **10** wird durch eine Olefinierungsreaktion des Phosphonats **12** mit dem entsprechenden Aldehyd und einer sich anschließenden Epoxidierungsreaktion mit folgendem 5-*exo*-tet-Ringschluss synthetisiert. Das Phosphonat geht aus dem kommerziell erhältlichen ex-chiral-pool-Baustein D-(+)-Galaktose mit den Chiralitätszentren 9-C, 10-C und 11-C hervor.

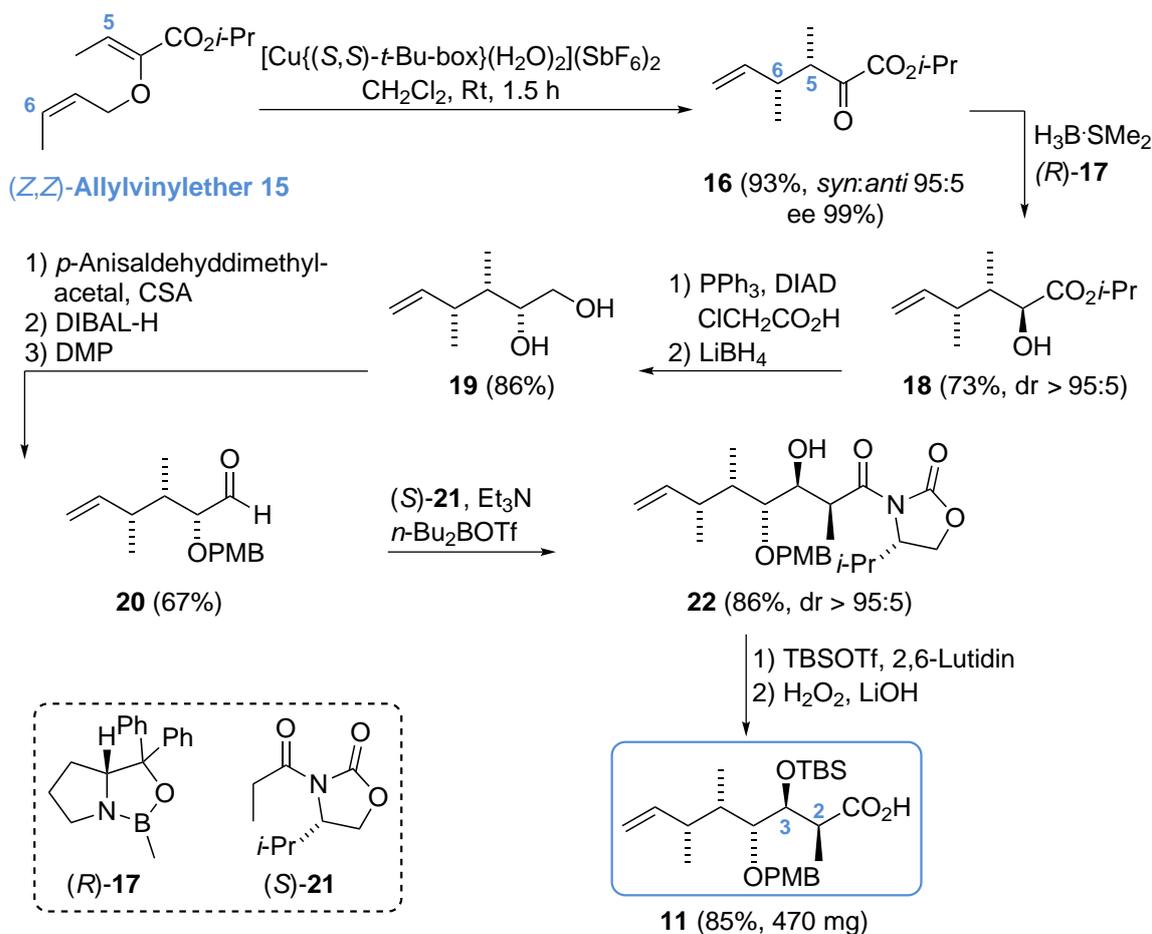
Bei der Carbonsäure **11** werden die Chiralitätszentren 2-C und 3-C durch eine Evans-Aldol-Reaktion aufgebaut. Der Aldehyd dieser *syn*-Aldol-Reaktion wird letztlich auf den dargestellten (*Z,Z*)-Allylvinylether zurückgeführt, der ausgehend von Propargylalkohol hergestellt wird. Aus dem AVE gelingt durch eine katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen-Umlagerung der Aufbau der Chiralitätszentren 5-C und 6-C.



**Abbildung 10:** Synthese des (*Z,Z*)-Allylvinylethers **15**

Die Synthese des (*Z,Z*)-AVEs beginnt mit Propargylalkohol, der THP-geschützt wird (**Abbildung 10**). Dann wird die terminale Dreifachbindung methyliert und mit dem Lindlar-Katalysator selektiv zur *Z*-konfigurierten Doppelbindung hydriert. Nach Veretherung des Alkohols mit Bromessigsäure und Veresterung der eingeführten Carbonsäure mit Isopropanol wird eine Aldol-Reaktion mit Acetaldehyd durchgeführt. Die geplante Aldolkondensationsstrategie wird durch Überführung des entsprechenden Alkohols in das Mesylat mit anschließender  $\beta$ -Eliminierung durch DBU verfolgt. Der Allylvinylether wird als Gemisch seiner Doppelbindungsisomere erhalten ((*Z,Z*):(*Z,E*) = 3:2). Die Trennung der Doppelbindungsisomere erfolgt mithilfe der präparativen HPLC, so dass der zielführende (*Z,Z*)-Allylvinylether letztlich in einer Ausbeute von 49% erhalten wird. Dieser (*Z,Z*)-Allylvinylether **15**, der im Multigrammmaßstab synthetisiert werden kann, ist das Startmolekül zur Synthese der Carbonsäure **11** (**Abbildung 11**). Er wird unter den Bedingungen der katalytisch asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung in Anwesenheit der chiralen Lewis-Säure [Cu{(S,S)-*t*-Bu-box}(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](SbF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> mit sehr guter Ausbeute und Diastereoselektivität zum (5*S*,6*R*)- $\alpha$ -Ketoester **16** umgesetzt. Die Methode der katalytisch asymmetrischen Gosteli–Claisen-Umlagerung ist bereits zuvor im Arbeitskreis Hiersemann untersucht worden und findet

ihre Anwendung in der Naturstoffsynthese.<sup>25,26,27,28</sup> Das Keton des  $\alpha$ -Ketoesters wird



**Abbildung 11:** Syntheseroute zur Carbonsäure **11** (1-C- bis 7-C-Fragment)

mit dem Me-CBS-Katalysator (*R*)-**17** mit einem Diastereomerenüberschuss > 95:5 zum  $\alpha$ -Hydroxyester **18** reduziert. An diesem neu gebildeten Chiralitätszentrum muss eine Inversion der Konfiguration unter Mitsunobu-Bedingungen erfolgen, um die Konfiguration dem Syntheseziel anzupassen. Der Diester wird dann mit Lithiumborhydrid zum Diol **19** reduziert. Aus dem Diol **19** wird das PMP-Acetal gebildet, welches anschließend sofort wieder mit DIBAL-H zum entsprechenden primären Alkohol und dem sekundären PMB-geschützten Alkohol geöffnet wird. Der primäre Alkohol wird mit DMP zum Aldehyd oxidiert. Dieser Reduktions-Oxidationssequenz schließt sich die *syn*-Evans-Aldol-Reaktion zum Aufbau der Chiralitätszentren 2-C und 3-C an. Sie macht das gewünschte Aldolprodukt **22** in einer Ausbeute von 86% mit einer hohen Diastereoselektivität > 95:5 zugänglich. Um das Fragment **11** zu erhalten, wird abschließend der sekundäre Alkohol TBS-geschützt und das Auxiliar zur Carbonsäure

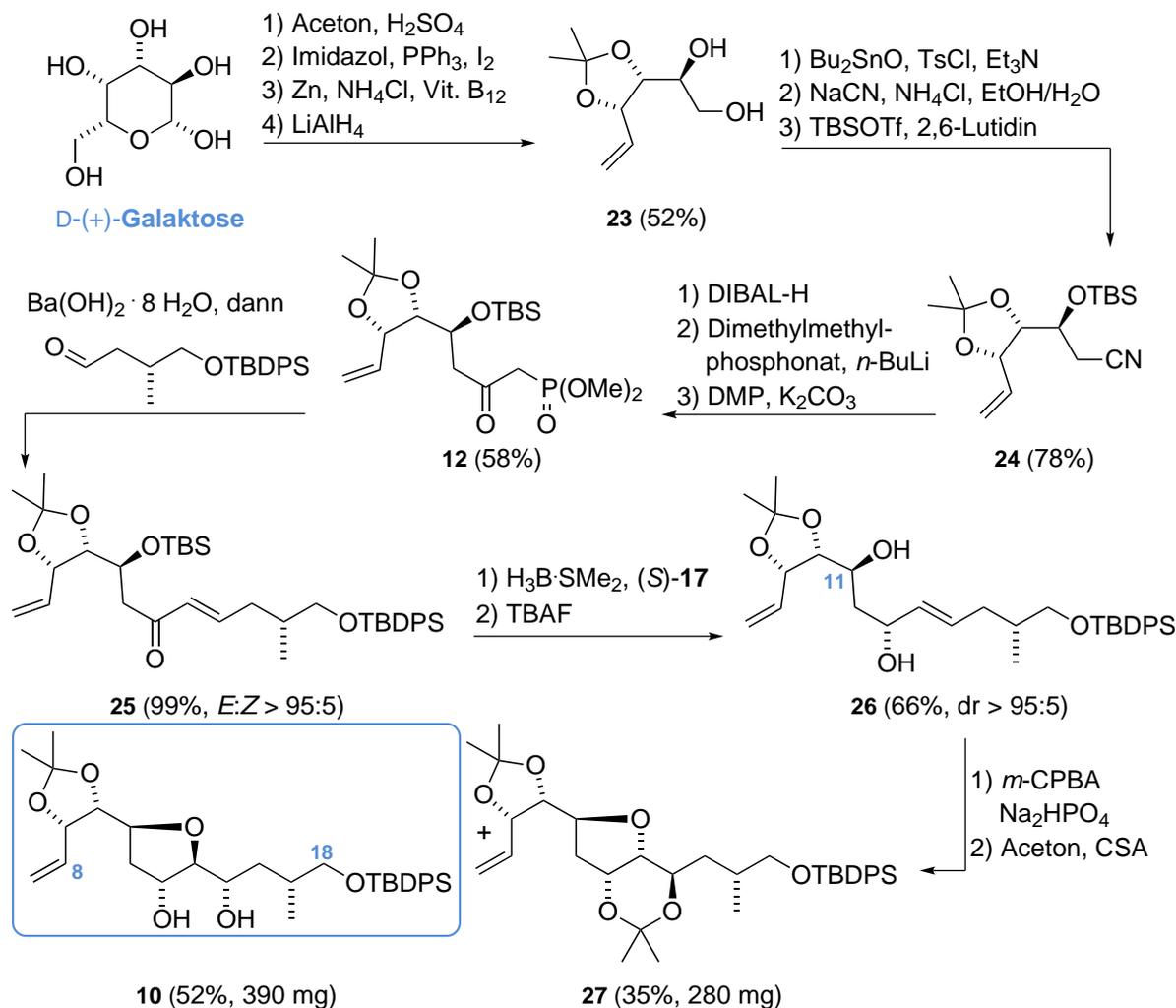
<sup>25</sup>Abraham, L.; Czerwonka, R.; Hiersemann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4700–4703.

<sup>26</sup>Pollex, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5705–5708.

<sup>27</sup>Körner, M.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4979–4982.

<sup>28</sup>Becker, J.; Butt, L.; Mischler, E.; Quentin, F.; Kiedrowski, V. von; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3040–3051.

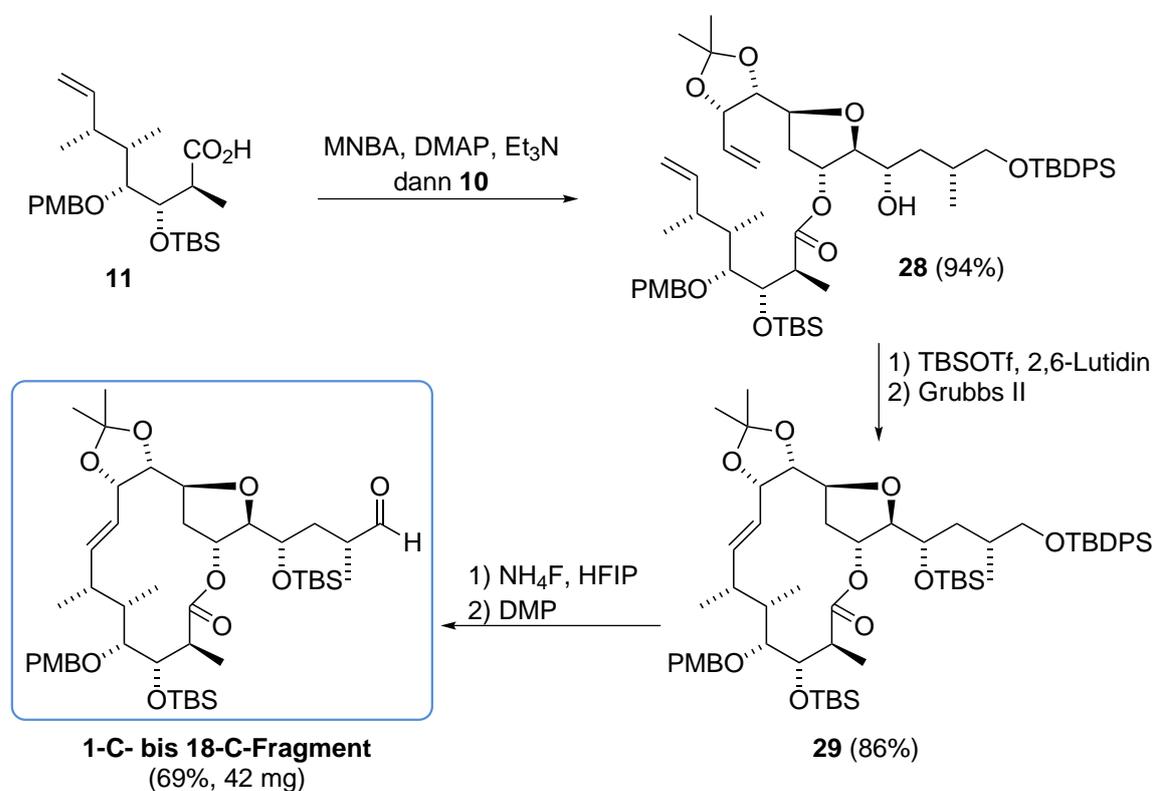
abgespalten.



**Abbildung 12:** Syntheseroute zum Diol **10** (8-C- bis 18-C-Fragment)

Wie bereits vorgestellt, beginnt die Synthese des Diols **10** mit D-(+)-Galaktose (**Abbildung 12**). Sie wird in das entsprechende Bisacetonid überführt und die verbleibende Hydroxylfunktion wird zum Iodid substituiert. Anschließend erfolgt mit Zinkstaub, Ammoniumchlorid und katalytischen Mengen Vitamin B<sub>12</sub> eine  $\beta$ -Eliminierung des Iodids. Dann wird das *trans*-konfigurierte Acetal mit LiAlH<sub>4</sub> zum Diol **23** reduziert. Die primäre Hydroxylfunktion des Diols **23** wird in Anwesenheit von Bu<sub>2</sub>SnO in das Tosylat überführt. Das Tosylat fungiert als Abgangsgruppe in der folgenden Epoxidierungsreaktion. Das Epoxid wird in einer Kolbe-Nitril-Synthese geöffnet und der entstehende sekundäre Alkohol zu **24** TBS-geschützt. Dann wird das Nitril zum Aldehyd reduziert, der mit deprotoniertem Dimethylmethylphosphonat und in einer sich anschließenden Oxidation in das  $\beta$ -Keto-Phosphonat **12** überführt wird. Die HWE-Reaktion von **12** mit dem zuvor synthetisierten Aldehyd wird über eine Deprotonierung des Phosphonats mit Ba(OH)<sub>2</sub> · 8 H<sub>2</sub>O eingeleitet und liefert das Olefinierungsprodukt **25** in einer Ausbeute von 99% (*E/Z* > 95:5). Die Synthese des benötigten Aldehyds erfolgt ausgehend von Allylbromid über eine Evans-Alkylierung (*dr* > 95:5), anschließender Abspaltung

des Auxiliars zum primären Alkohol, TBDPS-Schutzung und Ozonolyse. Der HWE-Reaktion schließen sich die Reduktion der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketofunktion mit dem CBS-Katalysator (*S*)-**17** (dr > 95:5) und die Entfernung der sekundären TBS-Schutzgruppe orthogonal zur primären TBDPS-Schutzgruppe mit TBAF an. Dann erfolgt die Epoxidierung der Doppelbindung des Allylalkohols (dr > 3:2). Das Epoxid wird daraufhin in einer 5-*exo*-tet-Cyclisierung mit der Hydroxylfunktion von 11-C unter Bildung des THF-Rings geöffnet. Die anschließende Acetalisierung mit Aceton in Anwesenheit von CSA verläuft diastereomerendifferenzierend. So wird eine säulenchromatographische Trennung des Mindermengendiastereomers aus der Epoxidierung -das jetzt als *O*-Isopropylidenacetal **27** vorliegt- von dem Hauptmengendiastereomer, das zielführend ist und noch immer als Diol **10** vorliegt, möglich. Es ist also ein diastereomerenreiner Zugang zu **10** -unabhängig von der Diastereoselektivität der vorausgehenden Epoxidierung- im Multimilligrammmaßstab realisierbar.



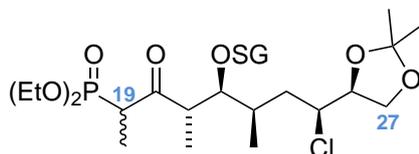
**Abbildung 13:** Verknüpfung der Carbonsäure **11** mit dem Diol **10** zum 1-C- bis 18-C-Fragment nach Gille

Die Verknüpfung der beiden Fragmente **11** und **10** erfolgt über eine regioselektive Veresterung des Diols **10** mit der Carbonsäure **11** unter Shiina-Bedingungen. Dann wird die verbleibende Alkoholfunktion von **28** TBS-geschützt. Anschließend erfolgt die ringschließende Metathese mit dem Katalysator Grubbs II. Zur Vollendung des angestrebten Syntheseziels wird die primäre TBDPS-Schutzgruppe mit Ammoniumfluorid in HFIP in Anwesenheit der sekundären TBS-Schutzgruppen abgespalten. Der entstehende primäre Alkohol wird mit DMP zum Aldehyd oxidiert. Es werden 42 mg des

Aldehyds erhalten.

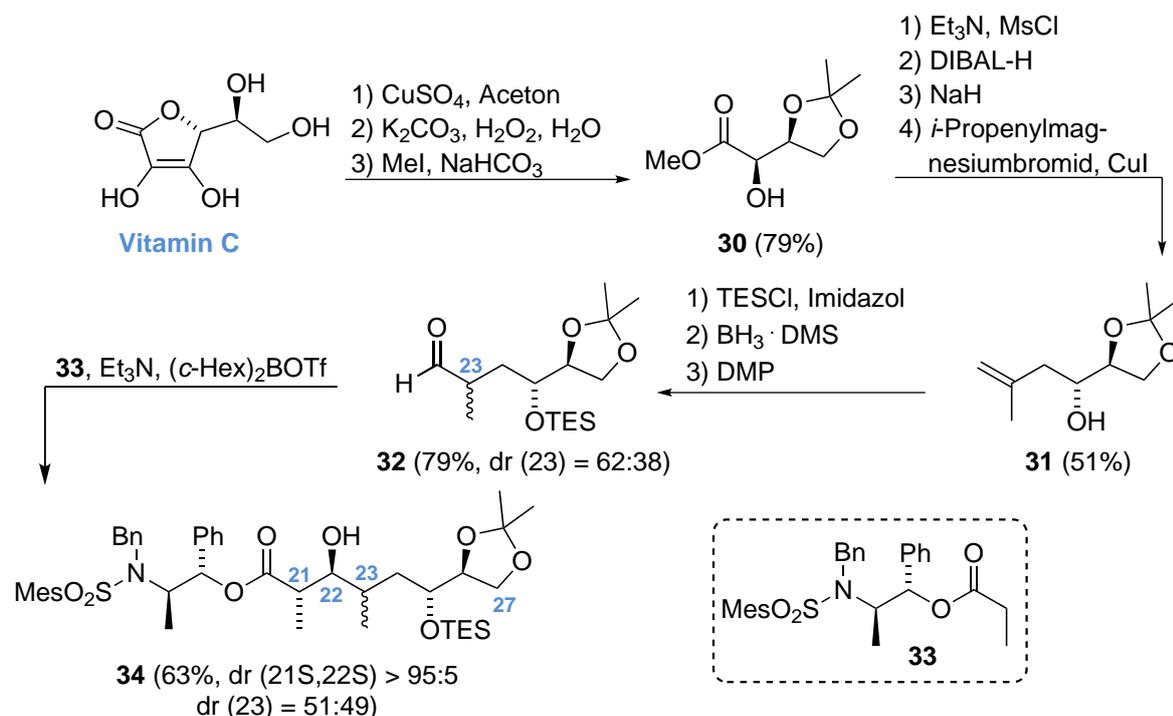
## 2.3 Studien zur Synthese des 19-C- bis 27-C-Fragments des Arbeitskreises Hiersemann

Innerhalb des Arbeitskreises Hiersemann sind bereits Untersuchungen durchgeführt worden, die Seitenkette (19-C- bis 27-C) zu synthetisieren (**Abbildung 14**). Als Schutzgruppe SG könnte beispielsweise eine TBS- oder PMB-Schutzgruppe gewählt werden. Das Phosphonat soll mit dem 1-C- bis 18-C-Fragment, das als Aldehyd vorliegt und dessen Synthese gerade beschrieben wurde<sup>17,18</sup>, in einer HWE-Reaktion zu der trisubstituierten Doppelbindung des Lytophilippins A umgesetzt werden. Nach erfolgter HWE-Reaktion stünde das Grundgerüst des Polyketids und es müssten nur noch Oxidationsstufen geändert und die Schutzgruppen entfernt werden.



**Abbildung 14:** Seitenkette 19-C- bis 27-C

Zuerst hat sich T. Jaschinski im Rahmen seiner Diplomarbeit mit dieser Synthese der Seitenkette beschäftigt.<sup>23</sup> Sein Syntheseplan sieht vor, die Seitenkette ausgehend von

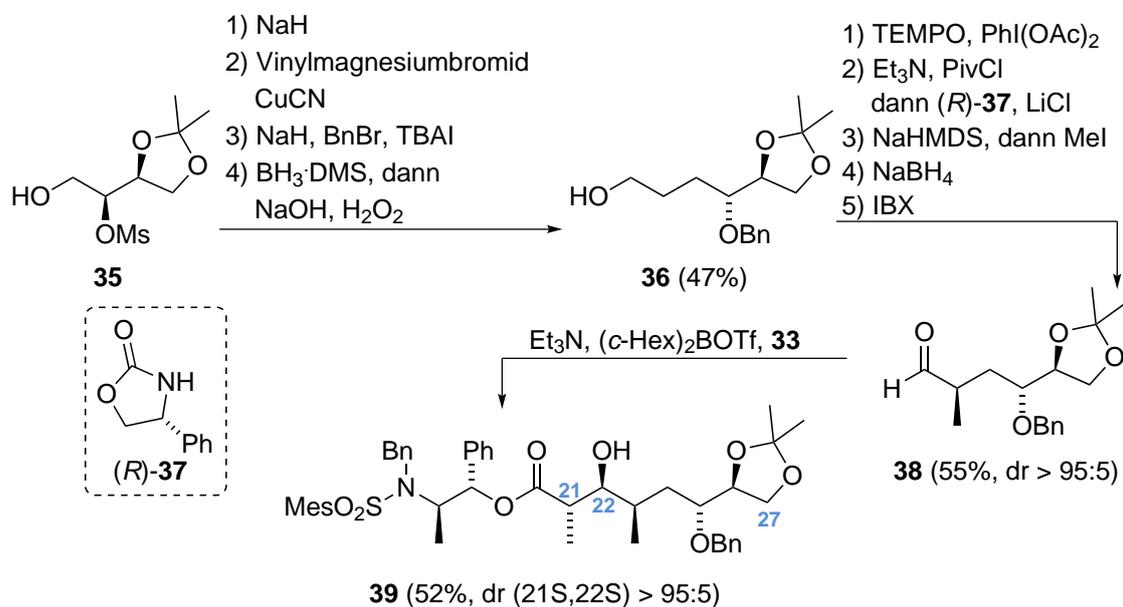


**Abbildung 15:** Jaschinskis Studien zur Synthese der Seitenkette 19-C- bis 27-C

L-Ascorbinsäure zu synthetisieren (**Abbildung 15**). Er setzt es in Analogie zu Cho<sup>29</sup> in drei Stufen zum Ester **30** um. Dann folgen eine Mesylierung des sekundären Alkohols, die Reduktion des Esters zum primären Alkohol und mit Natriumhydrid die Umsetzung zum Epoxid, das direkt folgend mit *i*-Propenylmagnesiumbromid in Anwesenheit von CuI geöffnet wird. Direkte Substitutionsversuche des Alkohols **31** unter Mukaiyama-Bedingungen zur Einführung des Chloratoms an 25-C scheitern, da es unter diesen Bedingungen als Hauptreaktion zur  $\beta$ -Eliminierung unter Bildung zweier konjugierter Doppelbindungen kommt. Deswegen wird die Synthese so weitergeführt, dass der Alkohol der Verbindung **31** TES-geschützt wird und die Doppelbindung hydroboriert. Trotz verschiedener getesteter Bedingungen kann bei der Hydroborierung höchstens ein Diastereomerenüberschuss von 63:37 bei einer Ausbeute von 94% erhalten werden. Nach der Oxidation zum Aldehyd **32** erfolgt eine *anti*-Aldol-Reaktion mit dem Abiko-Auxiliar **33**<sup>30</sup> mit einer Diastereoselektivität > 95:5 und einer Ausbeute von 63%.

Jaschinski ist also der Aufbau des Grundgerüsts des 19-C- bis 27-C-Fragments mit einer schlechten Diastereoselektivität am Chiralitätszentrum 23-C (bei **34** beträgt der Diastereomerenüberschuss 51:49) gelungen. Es fehlen der Chlorsubstituent an 25-C und die Überführung des Abiko-Auxiliars ins Phosphonat.

Um diesen Syntheseweg ausgehend von Vitamin C zur erfolgreichen Synthese des 19-C- bis 27-C-Fragments zu nutzen, führt N. Stiasni weiterführende Untersuchungen durch.<sup>21</sup> Er verwendet bis zum Epoxid denselben Reaktionsweg (**Abbildung 16**). Er



**Abbildung 16:** Stiasnis Studien zur Synthese der Seitenkette 19-C- bis 27-C

öffnet das Epoxid allerdings statt mit *i*-Propenylmagnesiumbromid mit Vinylmagnesiumbromid und nimmt anschließend eine Benzylschützung statt einer TES-Schützung

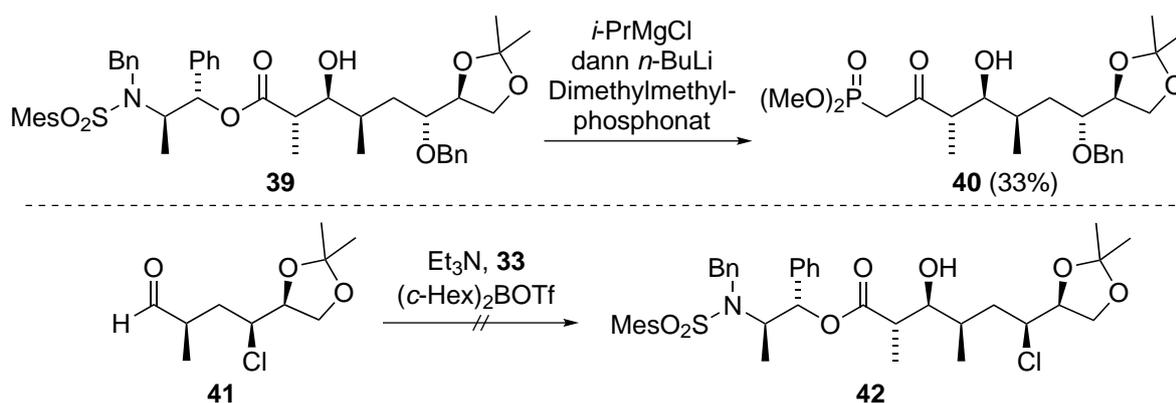
<sup>29</sup>Cho, B. H.; Kim, J. H.; Jeon, H. B.; Kim, K. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4341–4346.

<sup>30</sup>Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586–2587.

vor. Dem schließt sich eine Hydroborierung der Doppelbindung zu **36** an, bei der im Gegensatz zu Jaschinski kein Chiralitätszentrum aufgebaut wird. Der primäre Alkohol wird nachfolgend in die Carbonsäure überführt, die über den Aktivester zum Evans-Auxiliar substituiert wird, so dass dann die Methylierung mit einem Diastereomerenüberschuss > 95:5 durchgeführt werden kann. Nach Abspaltung des Auxiliars und Oxidation zum Aldehyd **38** wird auch bei dieser Synthese die *anti*-Aldol-Reaktion vorgenommen. Sie gelingt mit einem Diastereomerenüberschuss > 95:5 und einer Ausbeute von 52%.

Als eine Weiterentwicklung zu Jaschinskis Synthese gelingt hier der Aufbau aller Chiralitätszentren mit hoher Diastereoselektivität. Es fehlen jedoch auch hier neben der Schützung des sekundären Alkohols an 22-C die Überführung des Abiko-Auxiliars in das Phosphonat und der Chlorsubstituent an 25-C.

In ihrer Masterarbeit greift S. Börding<sup>22</sup> auf die bereits erzielten Ergebnisse zurück und setzt Stiasnis Aldolprodukt **39** zum Phosphonat **40** mit einer mäßigen Ausbeute von 33% um (**Abbildung 17**).<sup>31</sup>



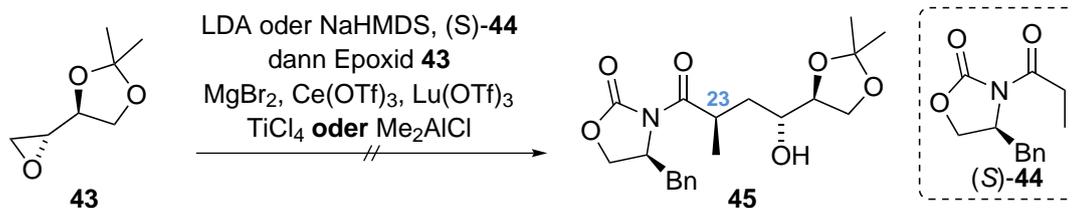
**Abbildung 17:** Bördings Synthese des Phosphonats **40** und ihr nicht gelungener Versuch der *anti*-Aldol-Reaktion mit dem chlorhaltigen Aldehyd **41**

Die direkte Substitution des Abiko-Auxiliars mit Diethylethylphosphonat zum  $\alpha$ -methylverzweigten Phosphonat gelingt ihr nicht. Die Ausbeute des Aldolproduktes **39** verbessert sie von 52% unter Erhöhung der Äquivalente des Aldehyds von 1 Äquivalent auf 1.2 Äquivalente auf 62% im Vergleich zu Stiasni (ebenfalls bei einem Diastereomerenüberschuss > 95:5). Nach der Methylierung des Phosphonats **40**, Schutzgruppenoperationen und der Substitution mit einem Chloridnukleophil an 25-C wäre die Synthese der Seitenkette komplettiert und sie könnte in der HWE-Reaktion mit dem von Gille synthetisierten Aldehyd eingesetzt werden.

Gemäß Lee<sup>20</sup> synthetisiert Börding den Aldehyd **41** (**Kapitel 2.4**), der an 25-C bereits chlorsubstituiert ist und damit an dieser Position keine Schutzgruppe benötigt. Leider ist ihr die *anti*-Abiko-Aldol-Reaktion mit diesem Aldehyd **41** unter den getesteten Bedingungen nicht möglich.

<sup>31</sup>Li, J.; Li, P.; Menche, D. *Synlett* **2009**, 2293–2315.

Versuche H. Tinnermanns, den von Jaschinski, Stiasni und Börding etablierten Syntheseweg zu verkürzen, scheitern (**Abbildung 18**).<sup>32</sup> Er versucht, das Epoxid **43**, das



**Abbildung 18:** Tinnermanns Versuche, den Syntheseweg zu verkürzen

gemäß Jaschinskis Route aus Vitamin C hervorgeht, direkt mit dem chiralen acylierten Evans-Auxiliar (*S*)-**44** zu öffnen, um das methylsubstituierte Chiralitätszentrum 23-C aufzubauen. Somit entfielen die mehrstufige Einführung des Evans-Auxiliars über einen Aktivester sowie die sich anschließende Methylierung. Hier wird das Evans-Auxiliar mit LDA oder NaHMDS deprotoniert und zusätzlich zu verschiedenen getesteten Lewisäuren zum Epoxid **43** gegeben. Leider kann unter keiner der getesteten Bedingungen der gewünschte sekundäre Alkohol **45** erhalten werden.

## 2.4 Totalsynthese nach Lee

2011 veröffentlichte die koreanische Arbeitsgruppe um Lee die erste Totalsynthese von (–)-Lytophilippin A in *Organic Letters*.<sup>20</sup> Die zentralen retrosynthetischen Schnitte ihrer Synthese liegen zwischen 15-C und 16-C und in Analogie zu Gille zwischen 7-C und 8-C sowie in der Spaltung des Laktons (**Abbildung 19**). Der Naturstoff wird also auf die Carbonsäure **47**, den Aldehyd **46** und das Iodid **48** zurückgeführt. Die Carbonsäure unterscheidet sich nur in der TES-Schutzgruppe von Gilles Fragment **11**, die dort eine TBS-Schutzgruppe nutzt (**Kapitel 2.2**). Zunächst versucht Lee auch, die Synthese dort mit einer TBS-Schutzgruppe zu vollenden, stellt jedoch fest, dass sie sich am gewünschten Zeitpunkt der Synthese nicht entfernen lässt und entscheidet sich dann für die Verwendung einer TES-Schutzgruppe.

Die Carbonsäure **47** wird auf den kommerziell erhältlichen Ester Monomethylitaconat zurückgeführt. Gille führt die Carbonsäure **11** hingegen auf Propargylalkohol zurück, aus dem der (*Z,Z*)-AVE **15** hervorgeht. Bei Lee erfolgt der Aufbau der fünf Chiralitätszentren der Carbonsäure über chirale Induktion durch ein Evans-Auxiliar in einer *syn*-Aldol-Reaktion oder ein chirales Phosphit oder ist im Falle von 4-C substratinduziert.

Die Synthese des Aldehyds **46** gelingt wie bei Gille aus einem Kohlenhydrat, jedoch verwendet Lee statt *D*-Galaktose *D*-Ribose, die bereits die Chiralitätszentren 9-C, 10-C und 11-C (bei diesem Chiralitätszentrum ist eine Inversion der Konfiguration notwendig) mitbringt. Der THF-Ring wird durch eine Samarium-induzierte 5-*exo*-trig-Cyclisierung

<sup>32</sup>Tinnermann, H. *Beiträge zur Totalsynthese von Lytophilippin A* **2012**, OC-Forschungspraktikum TU Dortmund.

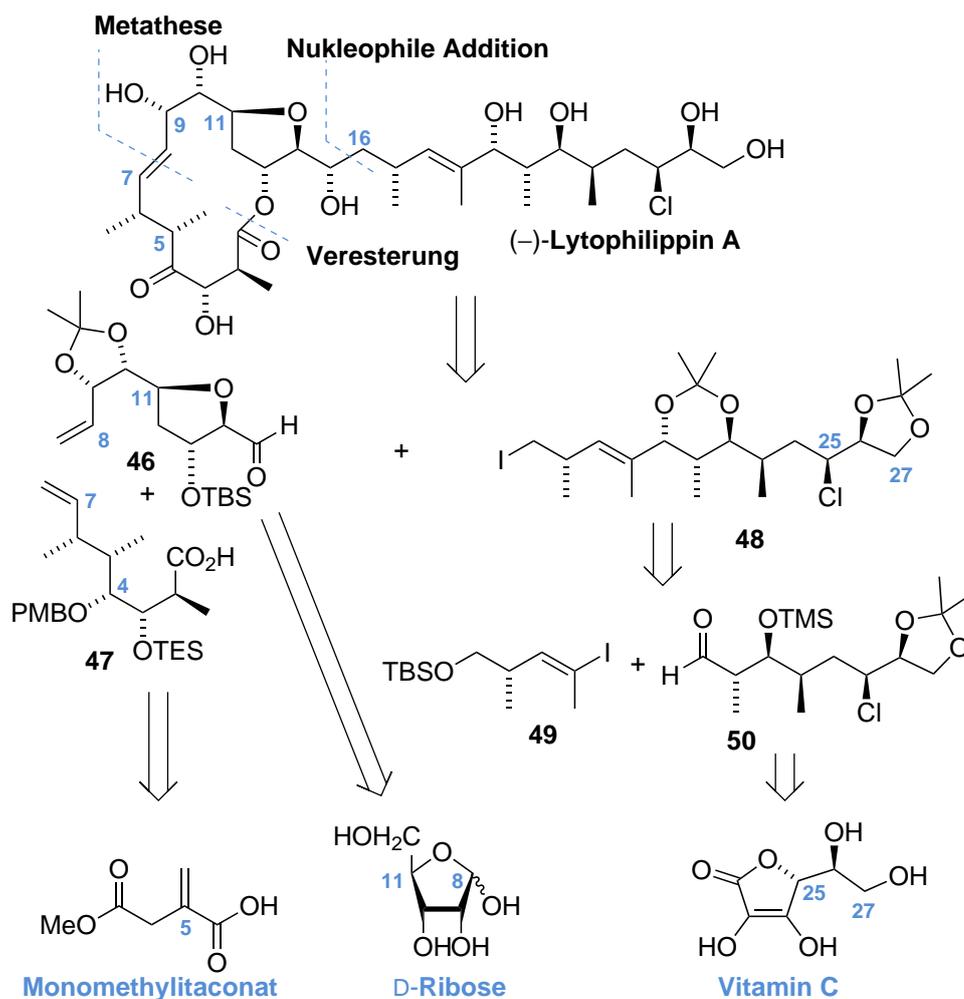


Abbildung 19: Retrosynthese nach Lee

aufgebaut, die Lee mitentwickelt hat.<sup>33</sup>

Auch die Seitenkette geht aus einem ex-chiral-pool-Baustein hervor. In Analogie zu Stiasnis Dissertation (2010) bringt das verwendete Vitamin C zwei Chiralitätszentren (25-C und 26-C) mit und ermöglicht die Synthese des Aldehyds **50**. Durch eine nukleophile Addition des Metallorganyls, das aus dem Iodid **49** hervorgeht, wird die Seitenkette **48** synthetisiert.

Die Synthese des Iodids **48** beginnt also mit L-Ascorbinsäure (Abbildung 20). Sie wird laut Lee in mehreren Stufen zum Epoxid **43** umgesetzt. Experimentelle Angaben gibt es hierzu von Lee nicht, er verweist auf die Literaturstelle nach Cho<sup>29</sup>. Diese Syntheseroute zum Aufbau der Seitenkette wurde bereits vom Arbeitskreis Hiersemann zum Aufbau der Seitenkette verwendet und als Dissertation 2010 veröffentlicht.<sup>21</sup> Das Epoxid **43** wird mit Allylmagnesiumbromid in Anwesenheit von CuI geöffnet und der entstehende Alkohol wird mit Triphenylphosphin und Tetrachlormethan in Anwesenheit von Imidazol mit einer Ausbeute von 84% in das entsprechende Chlorid **51** überführt. Dann

<sup>33</sup>Jung, J. H.; Kim, Y. W.; Kim, M. A.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Kim, T.-R.; Shin, S.; Lee, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3225–3228.

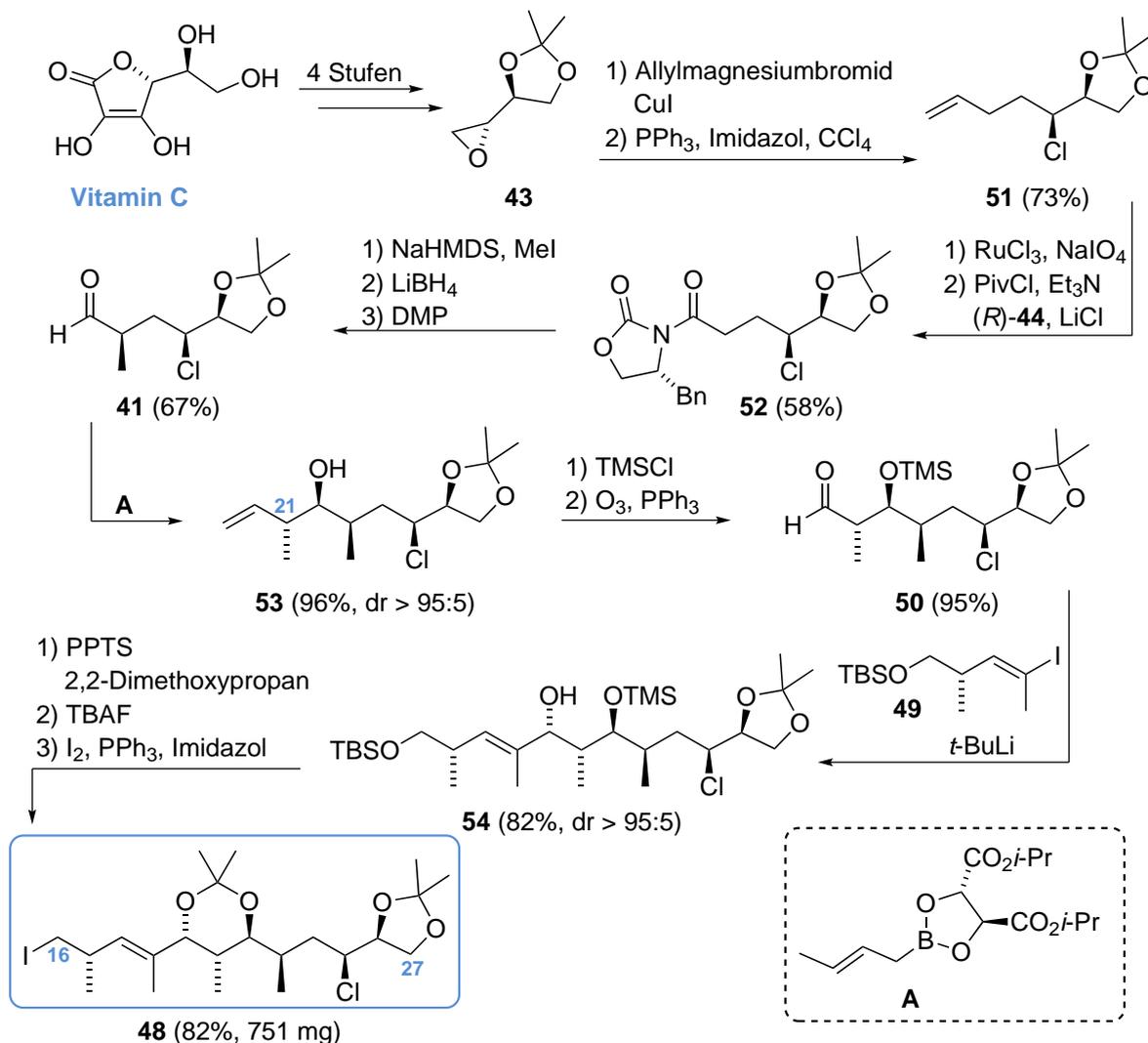


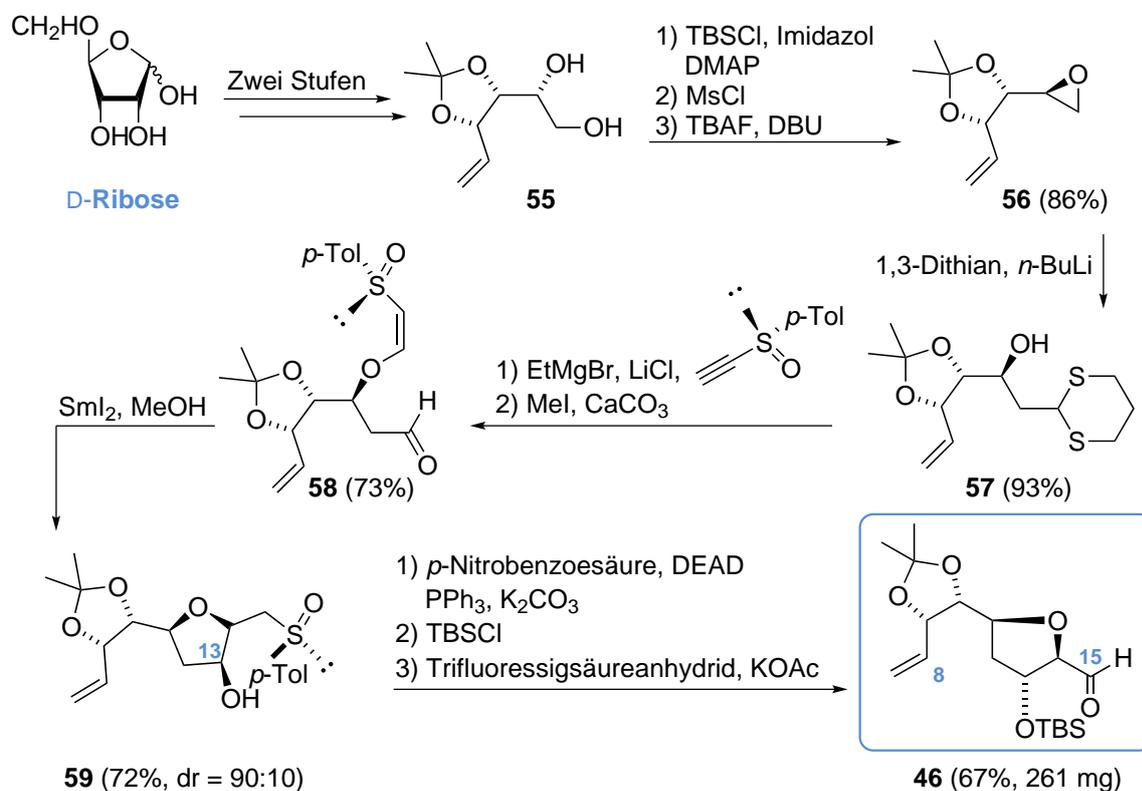
Abbildung 20: Syntheseroute zum Iodid **48** (16-C- bis 27-C-Fragment)

wird die terminale Doppelbindung zur Carbonsäure oxidiert. Diese wird über den Pivalylester mit dem Auxiliar (*R*)-**44** gekuppelt. Die anschließende Methylierung verläuft nach Lee „highly stereoselective“<sup>20</sup>, genaue Angaben zum Diastereomerenüberschuss macht er jedoch nicht. Nach einer Reduktions-Oxidationssequenz zur Abspaltung des Evans-Auxiliars zum Aldehyd **41** wird die Aldoleinheit 21-C/22-C in einer Roush-Crotylierung mit einer sehr guten Ausbeute von 96% aufgebaut. Dann wird **53** für die nukleophile Addition des Lithiumorganyls von **49** vorbereitet, indem der sekundäre Alkohol TMS-geschützt wird und die Doppelbindung in einer Ozonolyse-Reaktion zum Aldehyd oxidiert wird. Experimentelle Daten zur Synthese des Iodids **49** gibt Lee nicht an. Er verweist auf die Literaturstelle nach Kalesse<sup>34</sup>. Laut dieser Literaturstelle wird das Vinyljodid im Gemisch mit seinem Regioisomer bezüglich der Substitution der Doppelbindung erhalten. Nach der nukleophilen Addition werden verschiedene Schutzgruppenoperationen durchgeführt, so dass ein *trans*-Acetonid erhalten wird. Abschlie-

<sup>34</sup>Kalesse, M.; Chary, K. P.; Quitschalle, M.; Burzlaff, A.; Kasper, C.; Scheper, T. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1129–1136.

ßend wird der primäre Alkohol dieses Acetonids zum Iodid **48** substituiert, von dem 751 mg erhalten werden.

Die Synthese des 8-C- bis 15-C-Fragments beginnt mit D-Ribose, die in zwei Stufen laut Lee gemäß Jeong<sup>35</sup> in das Diol **55** überführt wird. Lees Ausbeuten sind nicht bekannt. Dann wird der primäre Alkohol TBS-geschützt, der sekundäre mesyliert, der



**Abbildung 21:** Syntheseroute zum Aldehyd **46** (8-C- bis 15-C-Fragment)

primäre wieder entschützt und schließlich mit DBU das Epoxid **56** gebildet. Dieses wird mit zuvor deprotoniertem 1,3-Dithian geöffnet. Die Reaktion von **57** mit dem abgebildeten Alkin-Sulfoxid in Anwesenheit von Lithiumchlorid und Ethylmagnesiumbromid führt nach der Hydrolyse des Dithians zum (*Z*)- $\beta$ -Alkoxyvinylsulfoxid **58**. Dieses reagiert unter Anwendung der von Lee mitentwickelten Methode mit Samariumdiodid in Anwesenheit von Methanol zum *cis*-THF-Ring **59**.<sup>33</sup> Es entsteht mit einem Diastereomenüberschuss von 90:10 auch das ungewünschte Diastereomer, über dessen Abtrennung keine Angaben gemacht werden. Dann wird zunächst der Hydroxylsubstituent an 13-C in seiner Konfiguration invertiert, bevor die Hydroxylgruppierung TBS-geschützt wird und 261 mg des Aldehyds **46** durch eine Pummerer-Umlagerung erhalten werden.

Die Synthese des 1-C- bis 7-C-Fragments geht von Monomethylitaconat aus. Zur dreistufigen Synthese des Diols **60** liegen keine experimentellen Daten von Lee und damit keine Ausbeuten und Diastereoselektivitäten vor. Lee verweist auf diverse Literatur-

<sup>35</sup>Moon, H. R.; Choi, W. J.; Kim, H. O.; Jeong, L. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1189–1193.

stellen. Aus einer Literaturstelle nach Fürstner<sup>36</sup> wird ersichtlich, dass die erste Stufe der Hydrierung mit einem chiralen Phosphit in Anwesenheit eines Rhodiumkatalysators möglich ist. Für die dann folgenden zwei Stufen gibt Lee ein Patent an, das gar keine genauen experimentellen Daten enthält. Das Diol **60** wird mono-TBS-geschützt

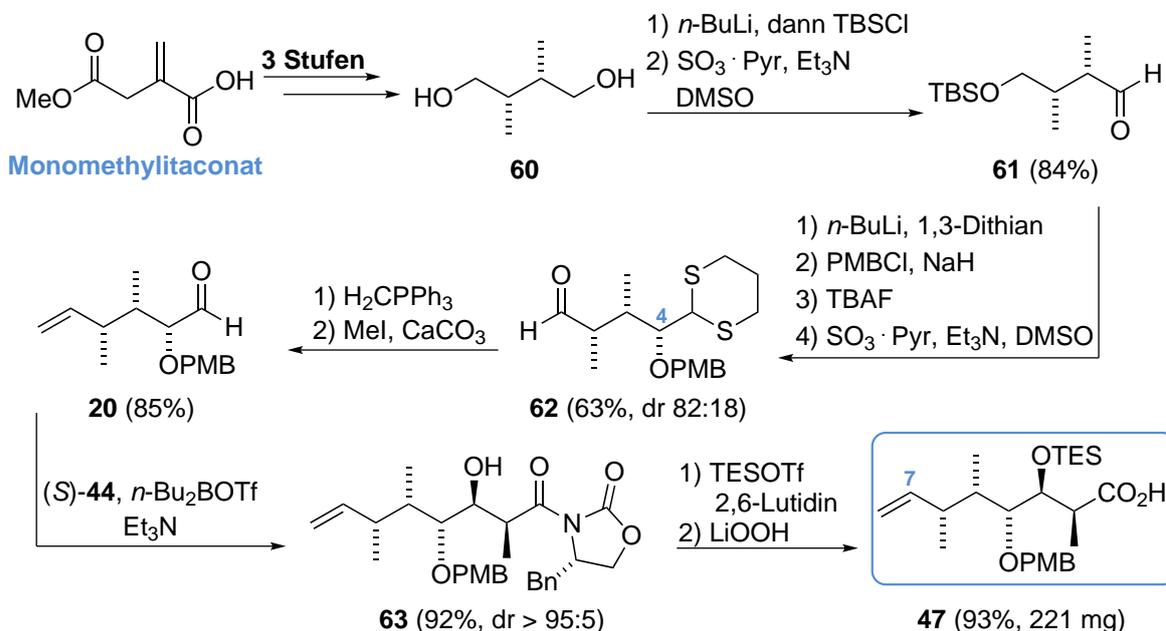


Abbildung 22: Syntheseroute zur Carbonsäure **47** (1-C- bis 7-C-Fragment)

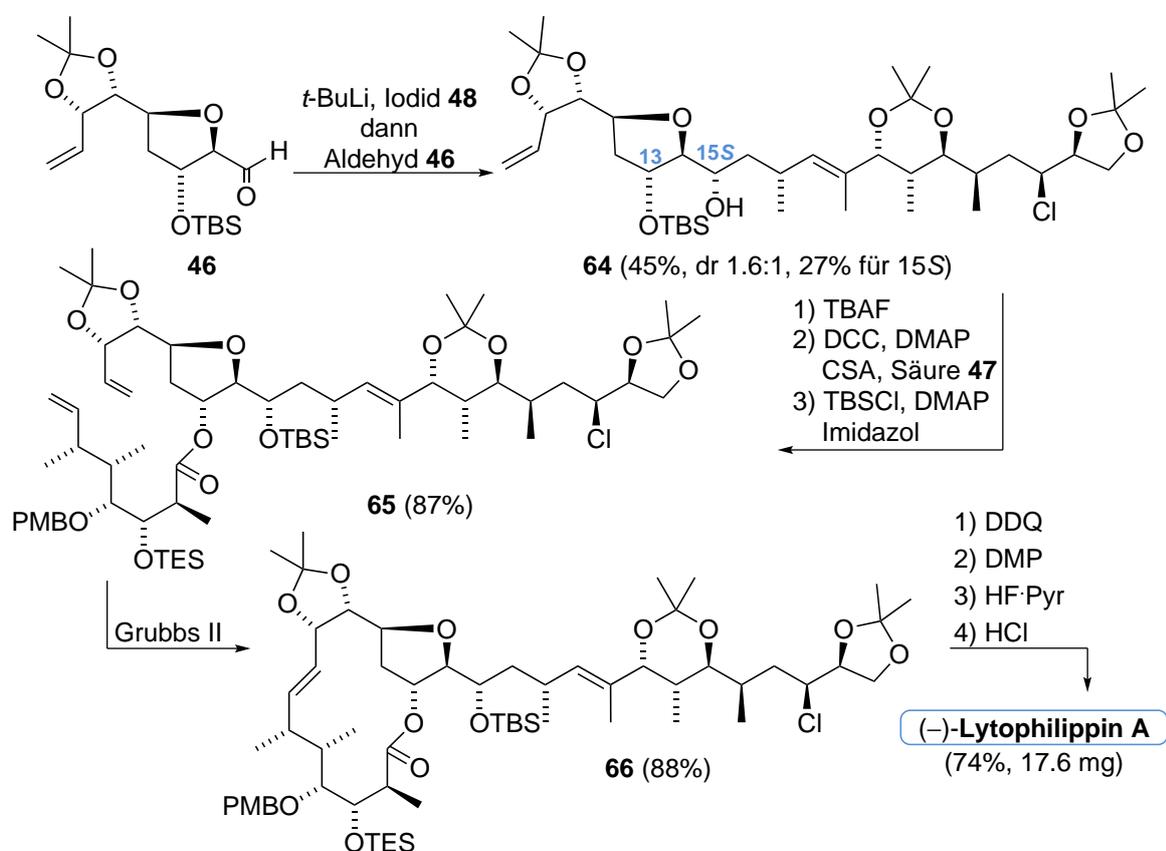
und der verbleibende Alkohol wird zum Aldehyd **61** oxidiert. Dieser wird unter Bildung des Chiralitätszentrums C-4 mit einem Diastereomerenüberschuss von 82:18 in das Dithian überführt und nach PMB-Schützung und TBS-Entschützung wird der primäre Alkohol zum Aldehyd oxidiert. Nach einer Wittig-Reaktion zur Verlängerung der Kette um ein Kohlenstoffatom wird das Dithian zum Aldehyd **20** hydrolysiert. Dieser Aldehyd ist auch ein zentraler Baustein in Gilles Synthese. Die NMR-Daten der beiden synthetisierten Aldehyde stimmen überein (Tabellen 5 und 6). Während bei Gille der Aufbau des Chiralitätszentrums 4-C durch die Reduktion des  $\alpha$ -Ketoesters **16** mit einem Diastereomerenüberschuss > 95:5 gelingt, beträgt er bei Lee nur 82:18. Es wird keine Aussage darüber gemacht, wie und ob die Diastereomere getrennt werden. Ein Vergleich der Drehwerte ist nicht möglich, da sie bei verschiedenen Temperaturen und bei unterschiedlichen Konzentrationen aufgenommen worden sind (Gille:  $[\alpha]_D^{20} = +50.7$  (c 1.18, CHCl<sub>3</sub>), Lee:  $[\alpha]_D^{25} = +23.0$  (c 0.26, CHCl<sub>3</sub>)).

In Analogie zu Gille wird mit dem Aldehyd **20** eine *syn*-Aldol-Reaktion zum Aufbau der Chiralitätszentren 2-C und 3-C durchgeführt. Es schließen sich eine TES-Schützung und die Abspaltung des Evans-Auxiliars an, die 221 mg der Säure **47** liefern. Anstatt wie Gille eine TBS-Schutzgruppe zu verwenden, greift Lee auf eine TES-Schutzgruppe zurück, da seine ersten Syntheseveruche zeigten, dass die TBS-Schutzgruppe am Ende

<sup>36</sup>Fürstner, A.; Bouchez, L. C.; Funel, J.-A.; Liepins, V.; Porée, F.-H.; Gilmour, R.; Beaufls, F.; Laurich, D.; Tamiya, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9265–9270.

der Synthese des Lytophilippins A nicht zu entfernen war.

Die Verknüpfung der einzelnen Fragmente beginnt mit einer nukleophilen Addition des Metallorganyls, das mit *t*-BuLi aus dem Iodid **48** synthetisiert wird, an den Aldehyd **46**. Der Diastereomerenüberschuss dieser Reaktion ist 1.6:1. Die beiden Diastereomere sind säulenchromatographisch trennbar. Die Ausbeute des zielführenden Alkohols beträgt 27%. Nach der Trennung der Epimere wird beim Minder- und Hauptmengendiastereomer jeweils die TBS-Schutzgruppe mit TBAF entfernt und mit Triphosgen das Carbonat des Diols gebildet. Während beim *cis*-Carbonat im NOESY-Spektrum Korrelationen zwischen 13-H und 15-H sichtbar sind, fehlen diese beim *trans*-Carbonat. Aufgrund dieser Korrelationen nimmt Lee eine Zuordnung von Haupt- und Mindermengenepimer bezüglich 15-C vor.



**Abbildung 23:** Finale Verknüpfungen zum (-)-Lytophilippin A nach Lee

Nach Abspaltung der TBS-Schutzgruppe von **64** wird die Synthese ihrem Ende entgegengeführt, indem der von Gille bereits festgestellte Reaktivitätsunterschied der beiden Hydroxylfunktionen des Diols ausgenutzt wird und die Veresterung des Diols mit der Carbonsäure **47** durchgeführt wird. Dann wird der verbleibende Alkohol TBS-geschützt und die Ringschlussmetathese zu **66** vollzogen. Hierzu benötigt Lee bei einer Molekülarchitektur, die zu Gilles vergleichbar ist, eine Katalysator-Beladung von 20 mol%; Gille benötigt nur 10 mol%. Dann wird die PMB-Schutzgruppe abgespalten, der entstandene Alkohol zum Keton oxidiert und abschließend werden die restlichen Schutzgruppen entfernt. Laut des Experimentellen Teils erhält Lee 17.6 mg der vorgeschlagenen Struktur

des polyketiden Naturstoffs (–)-Lytophilippin A.

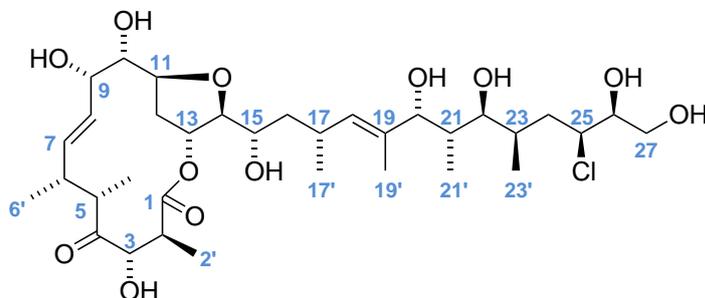
Lee gelingt die Totalsynthese in insgesamt 53 Stufen (ohne Berücksichtigung der Synthese des Vinyliodids **49**, des Sulfoxids oder der Auxiliare). Die längste lineare Sequenz ausgehend von Vitamin C beträgt 27 Stufen bei einer Ausbeute von 2%. Die Berechnung der Ausbeute erfolgt bei den ersten Stufen unter Zuhilfenahme der Literatur<sup>29</sup>, da Lee für diese keine eigenen Ausbeuten angibt. Laut Experimentellem Teil synthetisiert Lee 17.6 mg des Lytophilippins A. Gille verwirklicht die Synthese des 1-C- bis 18-C-Fragments mit 42 mg in 58 Stufen mit einer Ausbeute von 4% über die längste lineare Sequenz von 24 Stufen ausgehend von Propargylalkohol. Damit wird die mit diesem 1-C- bis 18-C-Fragment geplante Totalsynthese mehr Stufen benötigen als Lees. Ein Vorteil dieser Synthese ist jedoch, dass außer bei der Synthese des AVEs und bei der Bildung des THF-Rings keine Verbindungen unerwünschter Konfiguration abgetrennt werden müssen, da sonst alle Reaktionen hoch selektiv verlaufen.

Die NMR-Daten des von Řezanka isolierten und von Lee synthetisierten (–)-Lytophilippin A stimmen nicht überein (**Tabellen 3** und **4**). Ein Grund hierfür könnten unterschiedliche Lösungsmittel zur Aufnahme der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren sein. Während Lee die Spektren in deuteriertem Methanol aufnimmt, ist das Lösungsmittel, das Řezanka verwendet, nicht bekannt. Ein Vergleich der NMR-Daten gestaltet sich außerdem als schwierig, weil Lee keine -beispielsweise tabellarische- eindeutige Zuordnung der Protonen zu den jeweiligen chemischen Verschiebungen vornimmt. Die Zuordnungen der dargestellten Tabelle erfolgen durch einen Abgleich der im Experimentellen Teil angegebenen chemischen Verschiebungen mit dem Abbild des NOESY-Spektrums, in dem die Signale mit den Zahlen der jeweiligen Protonen versehen worden sind. Darüber hinaus wird ein Vergleich dadurch erschwert, dass Lee die Signale fast ausschließlich als Multipletts angibt, Řezanka hingegen die jeweiligen Aufspaltungen angibt.

In **Tabelle 3** sind die Daten, die ungeachtet der Signalaufspaltung innerhalb einer Toleranzgrenze von 0.10 ppm übereinstimmen, blau hervorgehoben. Der Vergleich zeigt, dass die <sup>1</sup>H-NMR-Daten der Protonen 7-H bis 15-H außer 10-H (sie schließen damit den THF-Ring des Lytophilippins mit ein) innerhalb der gesetzten Toleranzgrenze nicht übereinstimmen. Ebenso zeigen sich deutliche Abweichungen bei 21-H bis 22-H und am Ende der Seitenkette von 26-H und 27-H.

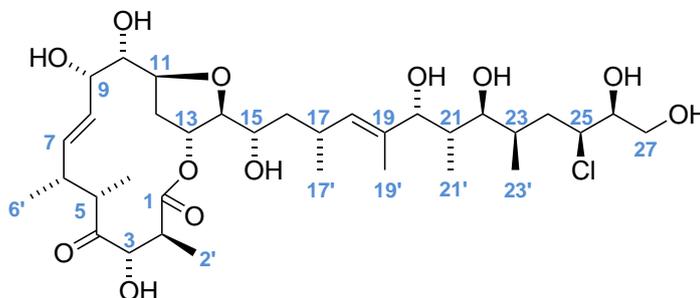
Auch bei den <sup>13</sup>C-NMR-Daten gibt es innerhalb der gesetzten Toleranzgrenze von 2 ppm viele Abweichungen. Nur zwölf von 34 Signalen stimmen überein (in **Tabelle 4** blau hervorgehoben). Beim Makrolakton stimmen die chemischen Verschiebungen von 3-C bis 16-C (außer 6'-C, 10-C und 14-C) nicht überein. Bei der Seitenkette stimmen ähnlich wie bei den <sup>1</sup>H-NMR-Daten wieder die Verschiebungen von 19'-C bis 22-C und die am Ende der Kette von 24-C bis 26-C nicht überein. Bei den <sup>13</sup>C-NMR-Daten werden von Lee gar keine Zuordnungen getroffen. Um den tabellarischen Vergleich dennoch vornehmen zu können, werden die von Lee angegebenen <sup>13</sup>C-NMR-Signale ihrer Größe nach geordnet und dann werden die Zuordnungen von der niedrigsten chemischen Verschiebung bis hin zu höchsten von Řezanka übernommen.

**Tabelle 3:** Tabellarische Übersicht der  $^1\text{H-NMR}$ -Daten (in ppm) des isolierten ( $\hat{\text{R}}\text{ezanka}$ ) und synthetisierten (Lee) Lytophilippins A. Blau hervorgehoben sind die chemischen Verschiebungen, die innerhalb einer Toleranzgrenze von 0.10 ppm übereinstimmen.



$\hat{\text{R}}\text{ezanka}$ (LSM nicht bekannt)		Lee ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )
2.53 (qd, $J = 7.0, 8.8$ Hz, 1H)	<b>2</b>	2.69–2.75 (m, 1H)
1.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)	<b>2'</b>	1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)
4.39 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1H)	<b>3</b>	4.31–4.24 (m, 2H)
2.84 (dq, $J = 7.8, 6.9, 1.7$ Hz, 1H)	<b>5</b>	2.94 (p, $J = 7.5$ Hz, 1H)
0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	<b>5'</b>	1.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H)
2.48 (dq, $J = 7.8, 6.0, 9.4, 3.0$ Hz, 1H)	<b>6</b>	2.25–2.33 (m, 1H)
1.07 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	<b>6'</b>	1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)
5.55 (ddd, $J = 9.4, 15.2, 2.0$ Hz, 1H)	<b>7</b>	6.07 (dd, $J = 16.1, 6.1$ Hz, 1H)
5.38 (ddd, $J = 15.2, 5.7, 3.0$ Hz, 1H)	<b>8</b>	5.59 (dd, $J = 16.2, 8.9$ Hz, 1H)
4.12 (ddd, $J = 5.7, 15.2, 2.0$ Hz, 1H)	<b>9</b>	3.79 (dd, $J = 11.9, 3.5$ Hz, 2H)
3.74 (dd, $J = 15.2, 4.5$ Hz, 1H)	<b>10</b>	3.63–3.68 (m, 3H)
3.95 (dtd, $J = 4.5, 8.0, 1.5$ Hz, 1H)	<b>11</b>	3.55–3.62 (m, 2H)
2.11 (dt, $J = 13.8, 8.0$ Hz, 1H)	<b>12a</b>	1.34–1.52 (m, 3H)
1.87 (dt, $J = 13.8, 8.0$ Hz, 1H)	<b>12b</b>	1.64 (dd, $J = 13.0, 3.6$ Hz, 1H)
5.10 (tdd, $J = 8.0, 6.6, 1.5$ Hz, 1H)	<b>13</b>	5.26 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H)
3.66 (dd, $J = 9.0, 6.6$ Hz, 1H)	<b>14</b>	3.79 (dd, $J = 11.9, 3.5$ Hz, 2H)
4.02 (ddd, $J = 9.0, 5.0, 10.0$ Hz, 1H)	<b>15</b>	3.43–3.48 (m, 1H)
1.39 (ddd, $J = 5.0, 4.9, 14.0$ Hz, 1H)	<b>16a</b>	1.34–1.52 (m, 3H)
1.22 (ddd, $J = 10.0, 8.9, 14.0$ Hz, 1H)	<b>16b</b>	1.34–1.52 (m, 3H)
2.81 (ddq, $J = 8.9, 4.9, 6.8, 9.6$ Hz, 1H)	<b>17</b>	2.75–2.83 (m, 1H)
0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)	<b>17'</b>	0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)
5.05 (br d, $J = 9.6$ Hz, 1H)	<b>18</b>	5.22 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H)
1.60 (s, 3H)	<b>19'</b>	1.61 (s, 3H)
4.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)	<b>20</b>	4.41 (s, 1H)
2.57 (dq, $J = 1.8, 6.8, 9.7$ Hz, 1H)	<b>21</b>	1.71–1.82 (m, 2H)
0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)	<b>21'</b>	0.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)
4.00 (dd, $J = 9.7, 2.6$ Hz, 1H)	<b>22</b>	3.63–3.68 (m, 3H)
1.84 (qddd, $J = 6.5, 2.6, 2.1, 10.6$ Hz, 1H)	<b>23</b>	1.92–2.04 (m, 2H)
1.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)	<b>23'</b>	0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)
1.88 (ddd, $J = 2.1, 4.7, 13.6$ Hz, 1H)	<b>24a</b>	1.71–1.82 (m, 2H)
1.92 (ddd, $J = 10.6, 8.8, 13.6$ Hz, 1H)	<b>24b</b>	1.92–2.04 (m, 2H)
4.24 (ddd, $J = 4.7, 8.8, 5.9$ Hz, 1H)	<b>25</b>	4.24–4.31 (m, 2H)
4.22 (ddd, $J = 5.9, 2.4, 7.1$ Hz, 1H)	<b>26</b>	3.70 (td, $J = 6.2, 2.3$ Hz, 1H)
4.01 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H)	<b>27a</b>	3.63–3.68 (m, 3H)
4.26 (dd, $J = 12.0, 7.1$ Hz, 1H)	<b>27b</b>	3.55–3.62 (m, 2H)

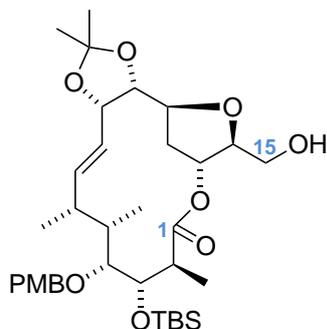
**Tabelle 4:** Tabellarische Übersicht der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten (in ppm) des isolierten (Řezanka) und synthetisierten (Lee) Lytophilippins A. Blau hervorgehoben sind die chemischen Verschiebungen, die innerhalb einer Toleranzgrenze von 2 ppm übereinstimmen



Řezanka (LSM nicht bekannt)		Lee ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )	Řezanka (LSM nicht bekannt)		Lee ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )
174.5	<b>1</b>	175.3	66.3	<b>15</b>	70.8
38.5	<b>2</b>	40.0	39.2	<b>16</b>	42.2
8.5	<b>2'</b>	9.4	27.9	<b>17</b>	29.8
84.0	<b>3</b>	88.1	20.7	<b>17'</b>	22.3
211.3	<b>4</b>	213.7	134.3	<b>18</b>	139.4
44.9	<b>5</b>	51.4	131.7	<b>19</b>	130.8
11.6	<b>5'</b>	14.8	11.5	<b>19'</b>	14.7
33.8	<b>6</b>	36.9	72.5	<b>20</b>	75.5
17.1	<b>6'</b>	17.3	41.6	<b>21</b>	44.2
133.4	<b>7</b>	137.3	10.4	<b>21'</b>	13.3
130.6	<b>8</b>	126.9	74.8	<b>22</b>	77.1
72.4	<b>9</b>	75.1	38.4	<b>23</b>	39.6
78.0	<b>10</b>	77.5	15.7	<b>23'</b>	16.9
69.8	<b>11</b>	75.1	32.6	<b>24</b>	36.0
29.8	<b>12</b>	33.0	53.0	<b>25</b>	63.0
69.6	<b>13</b>	73.4	80.3	<b>26</b>	77.6
81.1	<b>14</b>	80.9	65.5	<b>27</b>	64.6

Insgesamt zeigt sich, dass es aufgrund der vorliegenden NMR-Daten nicht möglich ist, sicher zu beurteilen, an welcher Stelle sich die Strukturen des synthetisierten und isolierten Lytophilippins A unterscheiden oder sie eventuell sogar übereinstimmen und die Abweichungen nur durch unterschiedliche NMR-Lösungsmittel hervorgerufen werden. Falls der letzte aufgeführte Punkt nicht der Fall ist, ist also entweder der von den Isolierern gemachte Strukturvorschlag fehlerhaft oder Lees Synthese weist Synthese- oder Charakterisierungsschwächen auf. So sind bei Řezanka für mich nicht alle Charakterisierungsmethoden mithilfe der angegebenen Fakten nachvollziehbar (**Kapitel 1.2:** zum Beispiel 17-C) und teilweise werden widersprüchliche Aussagen bezüglich absoluter Konfigurationen getroffen (beispielsweise bei der Zusammenfassung der Konfigurationen der Chiralitätszentren). Bei Lee sind nicht für alle Syntheseschritte experimentelle, nachvollziehbare Daten vorhanden und es fehlen wichtige Angaben über Diastereomerenverhältnisse (**Kapitel 2.4:** beispielsweise bei der Hydrierung des Mo-

nomethylitaconats) oder darüber, ob beziehungsweise wie zwei Diastereomere getrennt werden (zum Beispiel nach der nukleophilen Addition an den Aldehyd **61**). Eine Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums und der direkt an ein Kohlenstoff gebundenen Protonen ist gar nicht gegeben, da beispielsweise keine Aufnahme eines HSCQ-Spektrums erfolgt ist. Allerdings liegt eine Kristallstruktur des dargestellten Alkohols vor (**Abbildung 24**).



**Abbildung 24:** Von Lee synthetisiertes Fragment, für das eine Röntgenstrukturanalyse vorliegt

Der Alkohol stammt aus einer fehlgeschlagenen Syntheseroute des Lytophilippins. Die Chiralitätszentren werden jedoch über dieselben Methoden aufgebaut wie in der gelungenen Totalsynthese. Somit liegt die Vermutung nahe, dass die Konfigurationen und Konstitutionen von 1-C bis 15-C im synthetisierten Lytophilippin tatsächlich der von Řezanka angegebenen Struktur entsprechen.

Eine weitere Naturstoffsynthese könnte insgesamt Klarheit schaffen. Würden die experimentellen Daten des so synthetisierten Lytophilippins mit denen des isolierten oder bereits von Lee synthetisierten Lytophilippins übereinstimmen, könnte eine klare Fehleranalyse getroffen werden.

**Tabelle 5:** Tabellarische Übersicht der  $^1\text{H}$ -NMR-Daten (in ppm) des Aldehyds **20**

Lee ( $\text{CDCl}_3$ )	Gille ( $\text{CDCl}_3$ )
0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H)	0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)
1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H)	0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)
1.81 (dq, $J = 14.0, 7.0, 3.2$ Hz, 1 H)	1.81 (dq, $J = 8.3, 7.0, 3.2$ Hz, 1H)
2.33–2.22 (m, 1 H)	2.20–2.35 (m, 1H)
3.81 (s, 3 H)	3.81 (s, 3H)
3.88 (dd, $J = 3.2, 1.5$ Hz, 1 H)	3.87 (dd, $J = 3.2, 1.6$ Hz, 1H)
4.41 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H)	4.41 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H)
4.59 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H)	4.59 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H)
4.92 (dd, $J = 17.1, 1.0$ Hz, 1 H)	4.92 (ddd, $J(E) = 17.1$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H)
4.98 (dd, $J = 10.3, 1.8$ Hz, 1 H)	4.97 (ddd, $J(Z) = 10.3$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1H)
5.71–5.62 (m, 1H)	5.67 (ddd, $J(E) = 17.1$ Hz, $J(Z) = 10.3$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 1H)
6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H)	6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)
7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H)	7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)
9.67 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H)	9.66 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H)

So ein Vergleich ist bereits für ein Fragment des Lytophilippins A möglich, da die beiden Syntheserouten von Lee und Gille sich beim Aldehyd **20** überschneiden (**Abbildungen 11** und **22**, **Tabellen 5** und **6**). Auch wenn weder Gille noch Lee beim Aldehyd **20** Zuordnungen der Signale vornehmen, ist dennoch deutlich zu erkennen, dass die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten sehr gut übereinstimmen, so dass davon auszugehen ist, dass sie in ihrer Konfiguration und Konstitution übereinstimmen.<sup>37</sup> Wie bereits erwähnt, ist ein sinnvoller Vergleich der Drehwerte nicht möglich, da sie bei unterschiedlichen Konzentrationen gemessen wurden. Andere Fragmente der Synthesen von Gille und Lee sind sich zwar ähnlich, unterscheiden sich aber dennoch durch eine Schutzgruppe oder die Länge der Seitenkette, so dass ihr Vergleich nur schwierig möglich ist.

**Tabelle 6:** Tabellarische Übersicht der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten (in ppm) des Aldehyds **20**

Lee ( $\text{CDCl}_3$ )	Gille ( $\text{CDCl}_3$ )
11.6	11.6
17.7	17.6
40.2	40.2
40.5	40.4
55.5	55.4
72.7	72.7
85.3	85.3
114.0	114.0
114.9	114.8
129.9	129.8
130.0	129.9
143.4	143.4
159.6	159.5
206.0	206.0

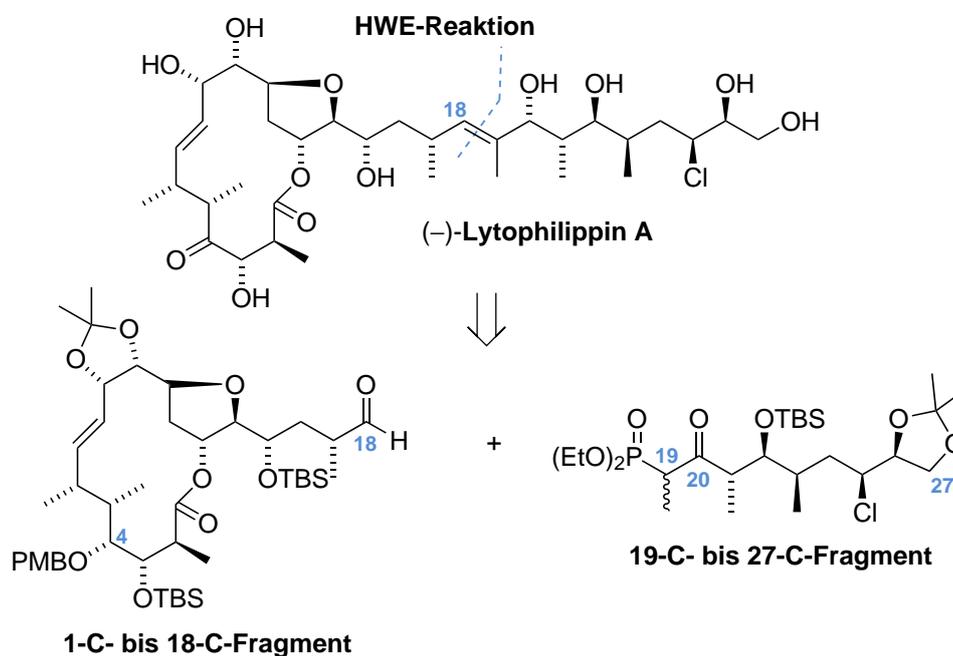
<sup>37</sup>Die Angabe der Kopplungskonstanten von *E* bezieht sich auf den AVE, bei dem (*E,Z*) nicht von (*Z,Z*) abgetrennt werden kann. Die *E*-konfigurierte Allyleinheit entsteht im Zuge der Lindlar-Hydrierung.



### 3 Eigene Ergebnisse



Dieses Kapitel beschäftigt sich mit der Synthese der Seitenkette 19-C bis 27-C. Wie bereits erklärt, soll der zentrale retrosynthetische Schnitt des Lytophilippins A zwischen 18-C und 19-C liegen (**Abbildung 25**). Damit ergeben sich der Aldehyd als



**Abbildung 25:** Retrosynthese unter Rückführung des Lytophilippins A auf den von Gille synthetisierten Aldehyd und das entsprechende Phosphonat

1-C- bis 18-C-Fragment, für das in unserem Arbeitskreis bereits eine Synthesestrategie ausgearbeitet worden ist, und das 19-C- bis 27-C-Fragment, das als Phosphonat vorliegt. Die beiden Fragmente sollen in einer HWE-Reaktion miteinander gekuppelt werden. Anschließend müssen dann -um die Totalsynthese von (-)-Lytophilippin A zu vervollständigen- neben der Abspaltung der Schutzgruppen mithilfe einer passenden Strategie noch die Hydroxyfunktion 4-C zum  $\alpha$ -Hydroxyketon oxidiert und das Keton 20-C zur Hydroxyfunktion reduziert werden. Da es für das Lytophilippin bereits eine Totalsynthese von E. Lee gibt, gibt es natürlich auch schon eine Synthese der Seitenkette.<sup>20</sup> Prinzipiell könnte diese Synthese genutzt werden, um das 19-C- bis 27-C-Fragment aufzubauen, doch Ziel dieser Arbeit ist es, eine weitere, kürzere und effektivere Synthese zu entwickeln.

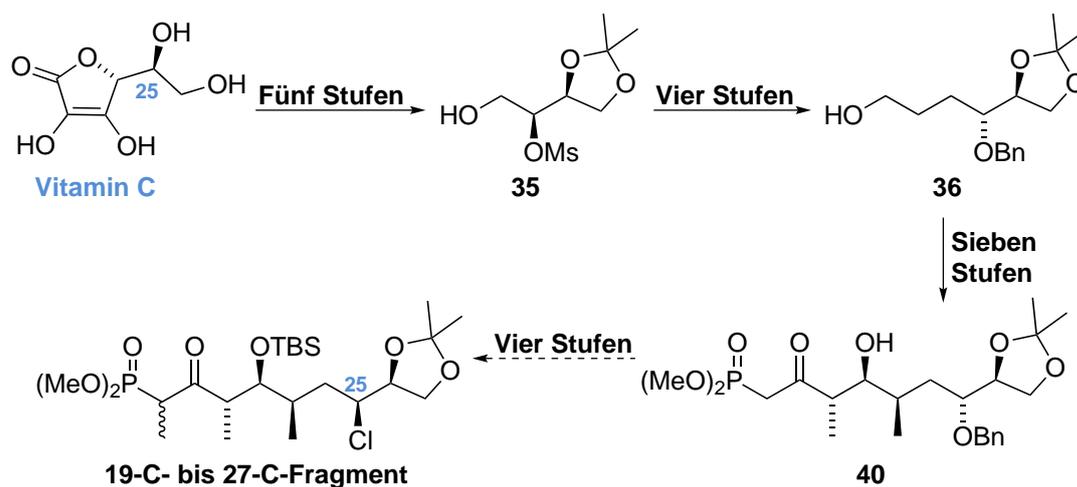
In unserem Arbeitskreis sind bereits Studien zur Synthese der Seitenkette durchgeführt worden, auf die zurückgegriffen werden könnte. Allerdings würde diese Synthese dann wie Lees auch auf Vitamin C als Startmolekül zurückgreifen und sich erst nach ein paar Stufen von seiner Synthesestrategie abheben. Eine andersartige Synthese der Seitenkette hingegen kann eventuelle Fehler im Aufbau der Chiralitätszentren vermeiden beziehungsweise auf anderem Weg zur gleichen von Lee synthetisierten Struktur kommen.

Die gesamte zweite Naturstoffsynthese kann dann durch einen Vergleich mit dem synthetisierten und isolierten Lytophilippin A dazu beitragen, die wahre Struktur des

Lytophilippins A zu finden.

### 3.1 Erste Synthesestrategie

Es wäre möglich, direkt auf die bereits in unserem Arbeitskreis erzielten Ergebnisse bezüglich der Synthese des 19-C- bis 27-C- Fragments zurückzugreifen (**Abbildungen 17** und **26**). Doch diese Synthese greift als Startmolekül auf Vitamin C zurück, mit



**Abbildung 26:** Mögliche Synthese des 19-C- bis 27-C-Fragments unter Berücksichtigung der bislang erzielten Forschungsergebnisse des Arbeitskreises Hiersemann

dem auch Lee seine Synthese begonnen hat. Damit wären sie wenig innovativ. Außerdem weist diese geplante und zum Teil durchgeführte Synthese den Nachteil auf (**Kapitel 2.3**), dass sie für den Aufbau einer Kette von neun Kohlenstoffatomen in der längsten linearen Sequenz 20 Stufen benötigt und damit relativ lang ist. Ein weiterer Nachteil ist, dass das Chiralitätszentrum 25-C, das aus dem ex-chiral-pool-Baustein Vitamin C stammt, im Laufe der Synthese zweimal invertiert wird, um letztlich die benötigte (*S*)-Konfiguration zu besitzen. Deswegen wird auf eine andere Synthesestrategie zurückgegriffen (**Abbildung 27**): Sie soll zum Aufbau der Chiralitätszentren 21-C und 22-C in Analogie zur oben vorgestellten Synthese ebenfalls eine *anti*-Aldol-Reaktion nutzen, die mit dem chlorhaltigen Aldehyd **41** durchgeführt werden soll.<sup>38</sup> Nach der Aldol-Reaktion muss dann noch die Überführung des mit der Aldol-Reaktion eingeführten Restes R in das Diethylphosphonat und die Schützung des sekundären Alkohols mit beispielsweise einer TBS-Schutzgruppe erfolgen. Der Aufbau des Chiralitätszentrums 23-C des Aldehyds **41** soll über eine Evans-Alkylierung erfolgen. Damit wird der Aldehyd **41** auf ein chlortragendes Triol zurückgeführt. Die Einführung des für die Seitenkette charakteristischen Chloratoms ist zu Beginn der Synthese geplant, so dass eine Schutzgruppe für die sonst an 25-C vorhandene Hydroxylfunktion überflüssig wird. Das Chloratom soll über die neuartige Öffnung des Epoxids, das aus der

<sup>38</sup>Als diese Synthese geplant wurde, war noch nicht bekannt, dass Börding die *anti*-Aldol-Reaktion nach dem Protokoll von Abiko und Masamune mit diesem Aldehyd nicht gelungen ist.

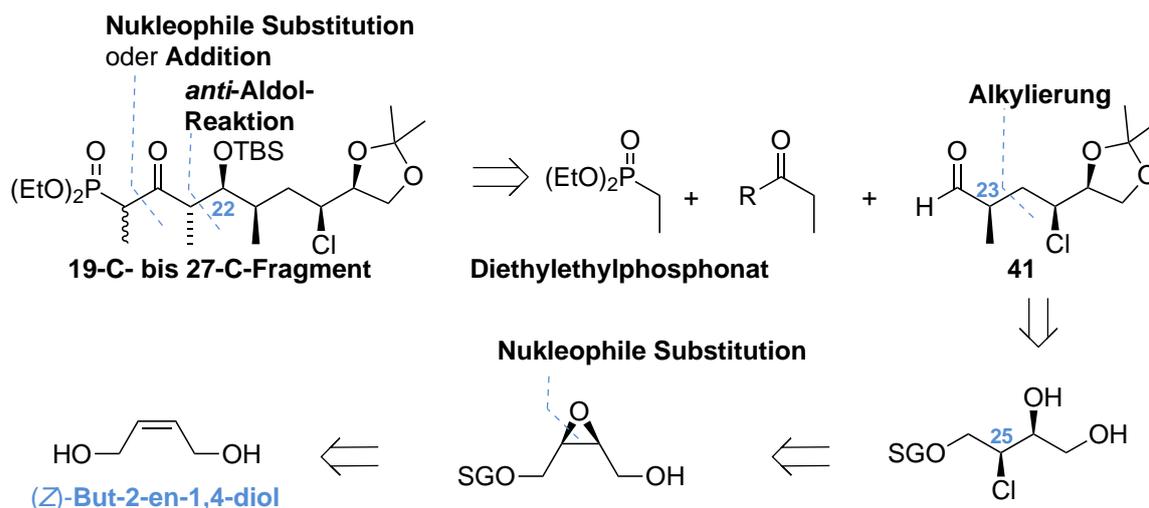


Abbildung 27: Retrosynthese zur ersten Synthesestrategie

Epoxidierung des achiralen Startmoleküls (*Z*)-But-2-en-1,4-diol hervorgeht, in die Seitenkette eingebracht werden.

Insgesamt ergibt sich für die Synthese, die aus dieser Retrosynthese hervorgeht, eine Stufenanzahl von zwölf in der längsten linearen Sequenz. Dies sind acht Stufen weniger als bei der oben vorgestellten Synthese, die von Vitamin C ausgeht.

Die Synthese beginnt also mit (*Z*)-But-2-en-1,4-diol. Dieses wird zuerst mono-PMB-geschützt<sup>39</sup> (Abbildung 28), dann erfolgt eine Epoxidierung der (*Z*)-konfigurierten

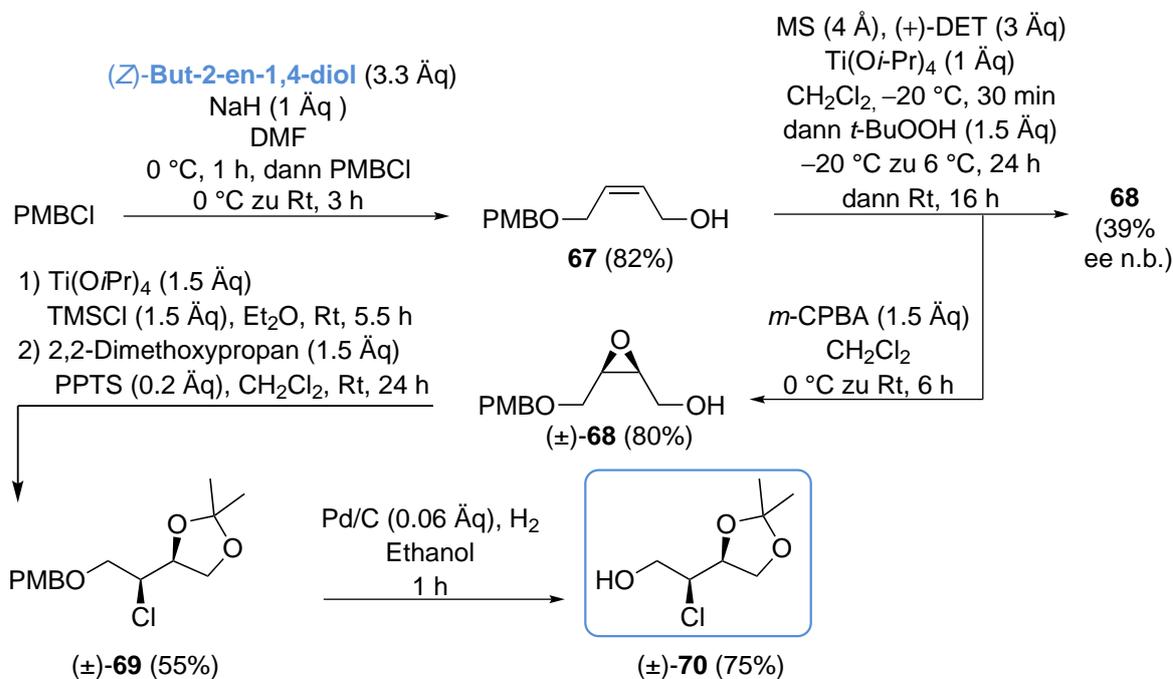


Abbildung 28: Synthese des Alkohols (±)-70 mithilfe einer PMB-Schutzgruppe

<sup>39</sup>Crimmins, M. T.; DeBaillie, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4936–4937.

Doppelbindung. Zunächst wird die Sharpless-Epoxidierung untersucht.<sup>40,41,42</sup> Um das Epoxid mit der gewünschten Konfiguration zu erhalten, wird Sharpless' mnemonisches Modell angewendet, das ergibt, dass als chirales Reagenz (+)-DET und nicht (–)-DET verwendet werden sollte. Leider kann die Ausbeute des Epoxids **68** mit dieser Epoxidierungsmethode nicht auf über 39% gesteigert werden (ee nicht bestimmt). Da die Literatur zwar Ausbeuten von 75%<sup>43</sup> beziehungsweise 71%<sup>42</sup> angibt, aber einen Enantiomerenüberschuss von lediglich 87% und 84%, der ohne Trennung der Enantiomere synthetisch nicht nutzbar ist, wird zunächst darauf verzichtet, die Epoxidierung nach Sharpless weiter zu optimieren. Stattdessen wird **67** mit *m*-CPBA zum Gemisch der Enantiomere epoxidiert.<sup>44</sup> Diese Epoxidierung gelingt ohne besondere präparative Anforderung in einer Ausbeute von 80% gut. Jetzt kann zunächst mit dem Racemat untersucht werden, inwiefern sich die geplante Synthese realisieren lässt.

Das Epoxid ( $\pm$ )-**68** wird mit einem Chloridnukleophil geöffnet. Bei dieser Öffnung können zwei Regioisomere entstehen (**Abbildung 30**); ein 1,2-Diol und ein 1,3-Diol. Regioselektive Öffnungen von  $\beta$ -Hydroxy-Epoxiden sind durchaus literaturbekannt, das Epoxid ist dann jedoch nicht wie im vorliegenden Fall  $\beta,\beta'$ -dihydroxysubstituiert (eine der Hydroxylfunktionen ist geschützt), sondern an der  $\beta'$ -Position befindet sich eine Alkylkette. Die literaturbekannten nukleophilen Substitutionen von  $\beta$ -Hydroxy-Epoxiden, die zu den hier erwünschten 1,2-Diolen führen, werden beispielsweise mit Et<sub>3</sub>NHCl in Anwesenheit von Ti(O*i*-Pr)<sub>4</sub><sup>45</sup>, mit Et<sub>2</sub>AlCl<sup>46</sup> oder Ti(O*i*-Pr)<sub>4</sub>Cl<sup>47</sup> sowie Zr<sub>4</sub>Cl<sup>48</sup> durchgeführt. Diese und weitere Reaktionsbedingungen werden getestet, um zufriedenstellende Ausbeuten der Öffnung des  $\beta,\beta'$ -dihydroxysubstituierten Epoxids ( $\pm$ )-**68** zu erzielen (**Tabelle 7**). Bei der präparativen Durchführung kann der Reaktionsverlauf nicht mit der DC kontrolliert werden, da die R<sub>f</sub>-Werte von Edukt und Produkt sich nicht unterscheiden. In Anlehnung an die Literatur<sup>46,47</sup> werden Reaktionszeiten von mindestens 5 h (außer bei **Eintrag 1**) eingehalten.

Da bei Umsetzung des Epoxids lediglich mit TMSCl oder ZrCl<sub>4</sub> (**Einträge 1 und 2**) ohne zusätzliche Lewisäure kein Umsatz verzeichnet werden kann, wird im Folgenden Ti(O*i*-Pr)<sub>4</sub> zugefügt (außer bei **Eintrag 8**). Dass sich Epoxide mit bestimmten Nukleophilen in der Regel nur in Anwesenheit einer Lewis-Säure wie Ti(O*i*-Pr)<sub>4</sub> öffnen

---

<sup>40</sup>Gao, Y.; Klunder, J. M.; Hanson, R. M.; Masamune, H.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765–5780.

<sup>41</sup>Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.

<sup>42</sup>Trost, B. M.; Wroblewski, S. T.; Chisholm, J. D.; Harrington, P. E.; Jung, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13589–13597.

<sup>43</sup>Rollins, S. B.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4033–4036.

<sup>44</sup>Prileschajew, N. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 4811–4815.

<sup>45</sup>Overman, L. E.; Thompson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2248–2256.

<sup>46</sup>Gao, L.; Saitoh, H.; Feng, F.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1991**, 1787–1790.

<sup>47</sup>Raifeld, Y. E.; Nikitenko, A. A.; Arshava, B. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1083–1084.

<sup>48</sup>Nilewski, C.; Geisser, R. W.; Ebert, M.-O.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15866–15876.

lassen, hat bereits Sharpless festgestellt.<sup>49</sup> Er postuliert eine bidentate Koordination der Titan-Spezies zum Sauerstoff des Epoxids und zum primären Alkohol, die den nukleophilen Angriff erleichtert.

**Tabelle 7:** Auswahl der getesteten Reaktionsbedingungen zur Öffnung des Epoxids ( $\pm$ )-**68**

$(\pm)$ -**68**  $\xrightarrow{\text{Bedingungen}}$  Gemisch der Chlorhydrine  $(\pm)$ -**72**

	Cl <sup>-</sup> -Quelle	Äq Ti(O <i>i</i> -Pr) <sub>4</sub>	LSM	t	T	Ausbeute
<b>1</b>	ZrCl <sub>4</sub> (1.2 Äq)	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4 h	0 °C	-
<b>2</b>	TMSCl (4 Äq)	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	5 h	0 °C	-
<b>3</b>	NH <sub>4</sub> Cl (2 Äq)	1.5	Et <sub>2</sub> O	5 h	Rt	-
<b>4</b>	NH <sub>4</sub> Cl (4 Äq)	1.5	DMSO	5 h	Rt	35%
<b>5</b>	LiCl (1.3 Äq)	1.5	THF	24 h	Rt	33%
<b>6</b>	TBACl (2 Äq)	1.5	THF	24 h	Rt	54%
<b>7</b>	Me <sub>2</sub> NH·HCl (3 Äq)	1.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16 h	Rt	38%
<b>8</b>	Me <sub>2</sub> AlCl (1.5 Äq)	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	5 h	55	73%
<b>9</b>	TMSCl <sup>a</sup> (1.5 Äq)	1.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	5 h	Rt	35%
<b>10</b>	TMSCl <sup>a</sup> (1.5 Äq)	1.5	DMSO	5 h	RT	60%
<b>11</b>	TMSCl <sup>a</sup> (1.5 Äq)	1.5	Toluol	5 h	Rt	60%
<b>12</b>	TMSCl <sup>a</sup> (1.5 Äq)	1.5	Et <sub>2</sub> O	5.5 h	Rt	90%

<sup>a</sup> Gemeinsame Zugabe von Ti(O*i*-Pr)<sub>4</sub> und TMSCl.

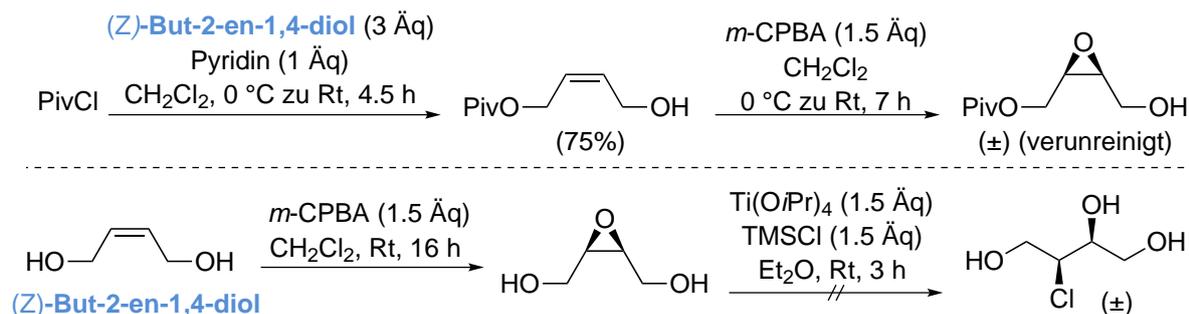
Mit Ammoniumchlorid als Clorid-Quelle in Anwesenheit von Ti(O*i*-Pr)<sub>4</sub> kann in Et<sub>2</sub>O kein Umsatz erhalten werden, in DMSO hingegen beträgt die Ausbeute 35% (**Einträge 3 und 4**). Auf die Bestimmung des Verhältnisses der Regioisomere wird bei dieser Ausbeutenoptimierung zunächst verzichtet. Mit LiCl und TBACl in THF können mäßige Ausbeuten von 33% beziehungsweise 54% erzielt werden (**Einträge 5 und 6**). Die Öffnung in Anlehnung an die Literatur mit Me<sub>2</sub>NH·HCl<sup>45</sup> liefert die Dirole ebenfalls nur in einer Ausbeute von 38% (**Eintrag 7**). Erste akzeptable Ausbeuten von 73% können mit Me<sub>2</sub>AlCl erhalten werden (**Eintrag 8**). Dieses Reagenz ist aufgrund seiner schlechten Lagerbarkeit und aus sicherheitstechnischen Aspekten, da es sich an der Luft spontan selbst entzünden kann, jedoch nicht das gewünschte Reagenz der Wahl.<sup>50</sup> Den Durchbruch liefert erst die Durchführung der Reaktion nach Raifeld.<sup>47</sup> Nach dieser Literaturstelle wird Ti(O*i*-Pr)<sub>3</sub>Cl zunächst aus Ti(O*i*-Pr)<sub>4</sub> hergestellt, das zu TMSCl gegeben wird, bevor es zur Lösung des Epoxids im jeweiligen Lösungsmittel gegeben wird. Auf diese Weise kann in Dichlormethan zwar nur eine Ausbeute von 35% erhalten

<sup>49</sup>Caron, M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557–1560.

<sup>50</sup>Sicherheitsdatenblatt Me<sub>2</sub>AlCl, Sigma Aldrich Version 5.1.

werden (**Eintrag 9**, bei einzelner Zugabe von  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  und  $\text{TMSCl}$  in Dichlormethan war gar kein Produkt isoliert worden), aber wird als Lösungsmittel Toluol oder DMSO verwendet, steigt die Ausbeute schon auf 60% (**Einträge 10 und 11**). Eine Optimierung dieser Ausbeute auf bis zu 90% kann erzielt werden, wenn die Reaktion in Diethyläther durchgeführt wird (**Eintrag 12**).

Es wird außer durch die Optimierung der Reaktionsbedingungen auch versucht die Ausbeuten zu steigern, indem von einem anderen Startmaterial ausgegangen wird (**Abbildung 29**).



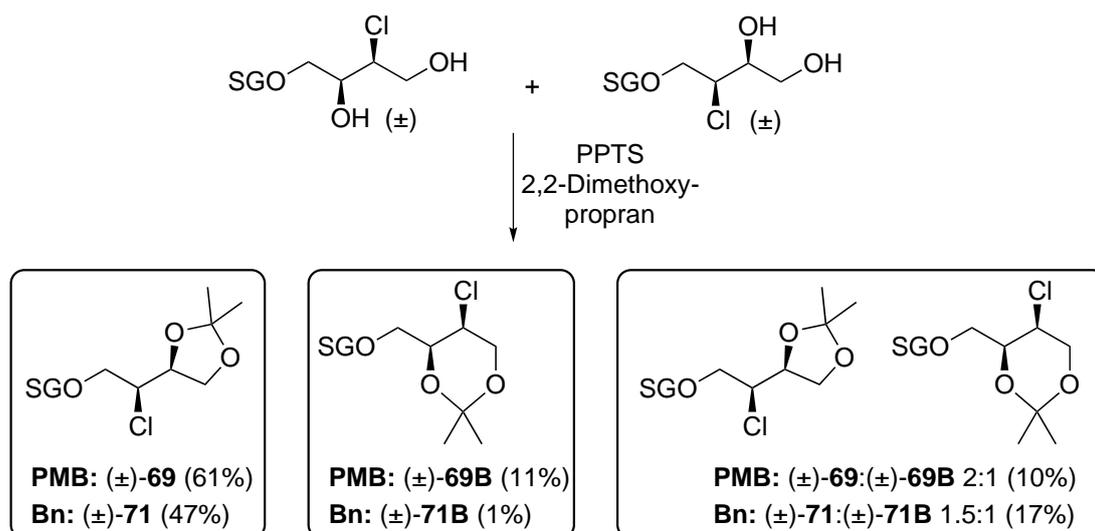
**Abbildung 29:** Piv- statt PMB-Schutzung zu Beginn der Synthese und Epoxidierung von  $(Z)$ -But-2-en-1,4-diol ohne vorherige Monoschutzung

Dazu wird  $(Z)$ -But-2-en-1,4-diol nicht mono-PMB sondern mono-Piv-geschützt. Es ist geplant, die Öffnung des Epoxids mit einem Chloridnukleophil durch die elektronenziehende Wirkung des Piv-Esters zu unterstützen. So kann  $(Z)$ -But-2-en-1,4-diol in einer Ausbeute von 75% mono-Piv-geschützt werden (Piv-Schutzung gemäß Koike<sup>51</sup>), doch die Epoxidierung liefert das gewünschte Produkt nur in einem Gemisch mit einer unbekanntenen Verunreinigung, so dass dieser Syntheseweg ohne vollständige Charakterisierung des Pivaloats wieder verworfen wird. Außerdem wird versucht,  $(Z)$ -But-2-en-1,4-diol ohne zuvorige Monoschutzung zu epoxidieren, um sich eine Schutzgruppenoperation zu sparen. Die Epoxidierung gelingt<sup>52</sup> und liefert das gewünschte Epoxid mit Lösungsmittelresten verunreinigt. Die Öffnung dieses Epoxids zum racemischen Diol unter den etablierten Bedingungen mit  $\text{TMSCl}$  und  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  hingegen ist nicht möglich.

Nach Optimierung der Ausbeute der Öffnung des Epoxids (±)-**68** auf bis zu 90% wird die Produktverteilung bezüglich der Regioisomere untersucht. Meines Wissens nach gibt es keine literaturbekannte Erklärung zur Regioselektivität der Ringöffnung. Da die Bestimmung des Verhältnisses der Regioisomere mithilfe des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums auf der Stufe des Diols nicht möglich ist, erfolgt sie beim Acetal (±)-**69** (**Abbildung 30**). Mit PMB als Schutzgruppe werden 61% des gewünschten Acetals (±)-**69**, 11% des nicht zielführenden Sechsringacetals (±)-**69B** und 10% eines Gemisches der beiden Acetale erhalten ((±)-**69** : (±)-**69B** 2:1, Bestimmung aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum). Es

<sup>51</sup>Li, W.; Dou, D.; Koike, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1047–1048.

<sup>52</sup>Covell, D. J.; Vermeulen, N. A.; Labenz, N. A.; White, M. C. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8397–8400.



**Abbildung 30:** Verhältnis von Fünfring- zu Sechsringacetal mit einer PMB- oder Benzylschutzgruppe

ist möglich, aus diesem Gemisch durch nochmalige säulenchromatographische Reinigung wieder **69** und ein Gemisch von **69** und **69B** zu isolieren, doch hier werden die Ausbeuten nach einmaliger Säulenchromatographie angegeben.

Auch wenn das Sechsringacetal (±)-**69B** nicht zielführend ist, kann es dennoch genutzt werden, um folgende Reaktionen zu testen. Die Unterscheidung von Fünfringacetal und Sechsringacetal erfolgt über die chemische Verschiebung des quartären Kohlenstoffsignals des *O*-Isopropylidenacetals, die typischerweise für das Fünfringacetal bei 109.7 ppm und für das Sechsringacetal bei 99.2 ppm liegt (Zuordnung des quartären Signals mithilfe eines DEPT-Spektrums, **Abbildung 31**). In der Literatur werden für ähnliche Fünfringacetale chemische Verschiebungen von 108.8 ppm und für vergleichbare Sechsringacetale von 98.4 ppm angegeben.<sup>53</sup>

Nach der Acetalisierung erfolgt in der Synthese die Abspaltung der PMB-Schutzgruppe. Sie führt zum bereits literaturbekannten Alkohol **70**.<sup>54</sup> Er ist bereits von G. M. Whitesides ausgehend von (–)-*threo*-Chloräpfelsäure synthetisiert worden. Es wird versucht, die PMB-Schutzgruppe mit DDQ<sup>55</sup> (28%–37% Ausbeute), Lithiumnaphthalid<sup>56</sup> (kein Umsatz) oder hydrogenolytisch mit Palladium auf Kohle<sup>57</sup> (75%) zu entfernen (**Abbildung 28**). Da zunächst keine akzeptablen Ausbeuten zur Entschützung erzielt wurden, wird die gesamte vorgestellte Synthese auch mit einer Benzyl- statt der PMB-Schutzgruppe durchgeführt (**Abbildung 32**).<sup>58</sup>

<sup>53</sup>Kociński, P. J. *Protecting Groups* **1994**, Georg Thieme Verlag.

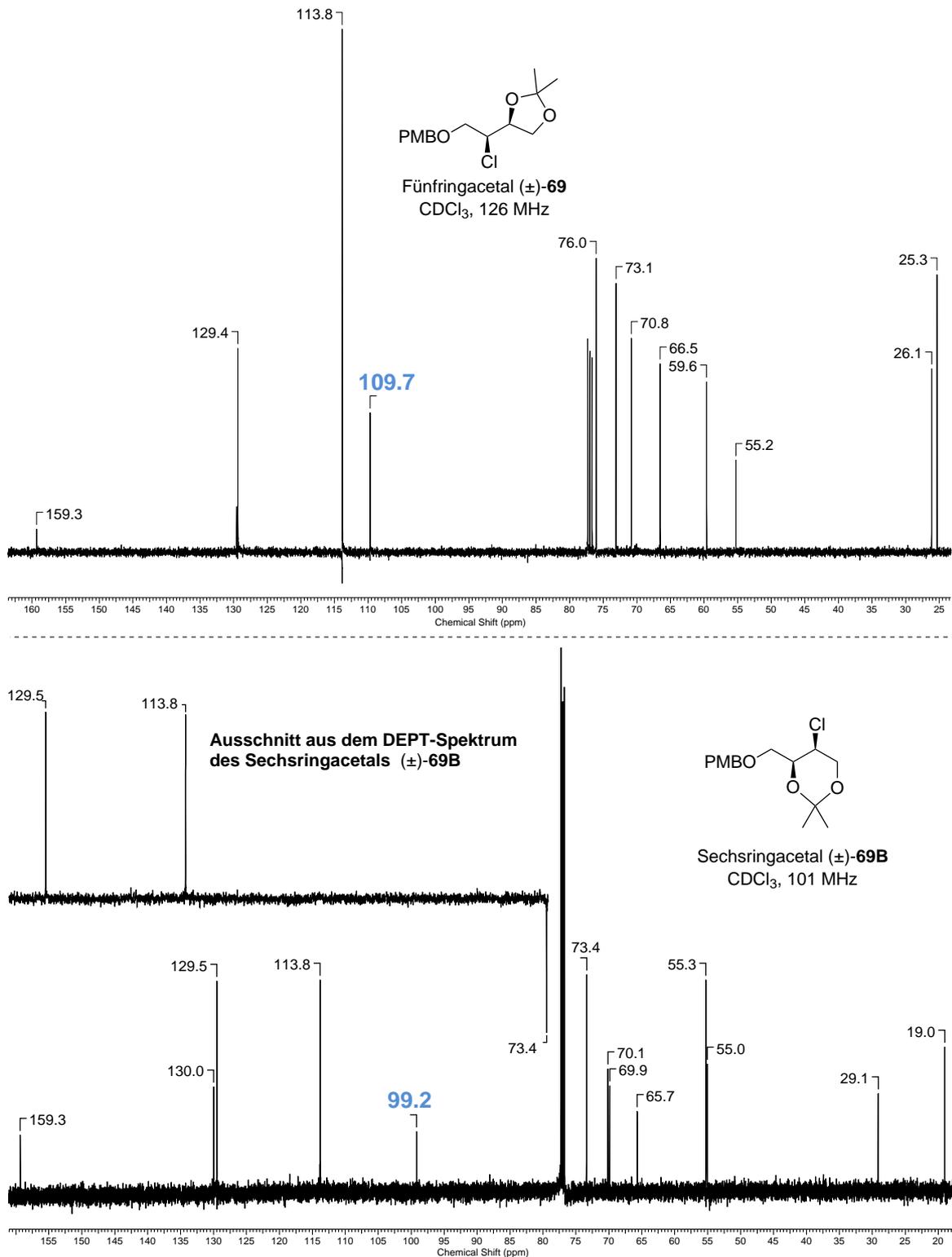
<sup>54</sup>Findeis, M. A.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2838–2854.

<sup>55</sup>Chan, C.; Heid, R.; Zheng, S.; Guo, J.; Zhou, B.; Furuuchi, T.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4596–4598.

<sup>56</sup>Liu, H.-J.; Yip, J.; Shia, K.-S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *69*, 2253–2256.

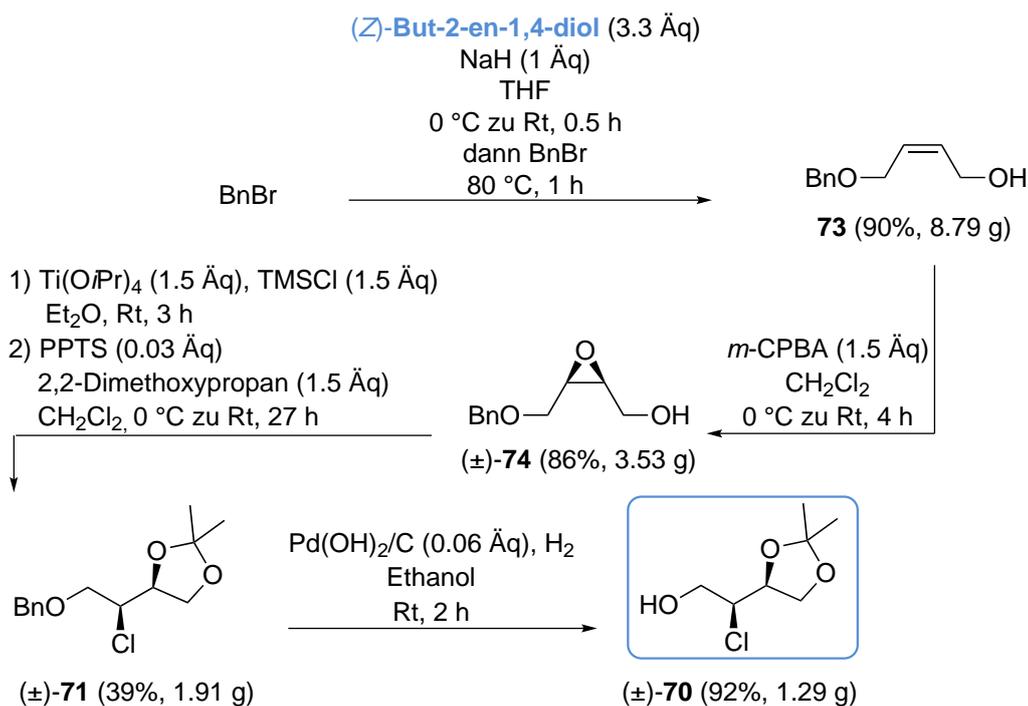
<sup>57</sup>Heathcock, C. H.; Ratcliffe, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1746–1757.

<sup>58</sup>Schmidt, B.; Pohler, M.; Costisella, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7951–7958.



**Abbildung 31:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der PMB-geschützten Fünf- und Sechsringacetale (±)-69 und (±)-69B

Diese kann hydrogenolytisch mit Palladiumhydroxid auf Kohle in einer guten Ausbeute von 92% entfernt werden. Bei der Nutzung der Benzylschutzgruppe werden bei den vorangehenden Synthesestufen der Monoschutzung des Diols, der Epoxidie-



**Abbildung 32:** Synthese des Alkohols ( $\pm$ )-**70** mithilfe einer Benzyl-Schutzgruppe

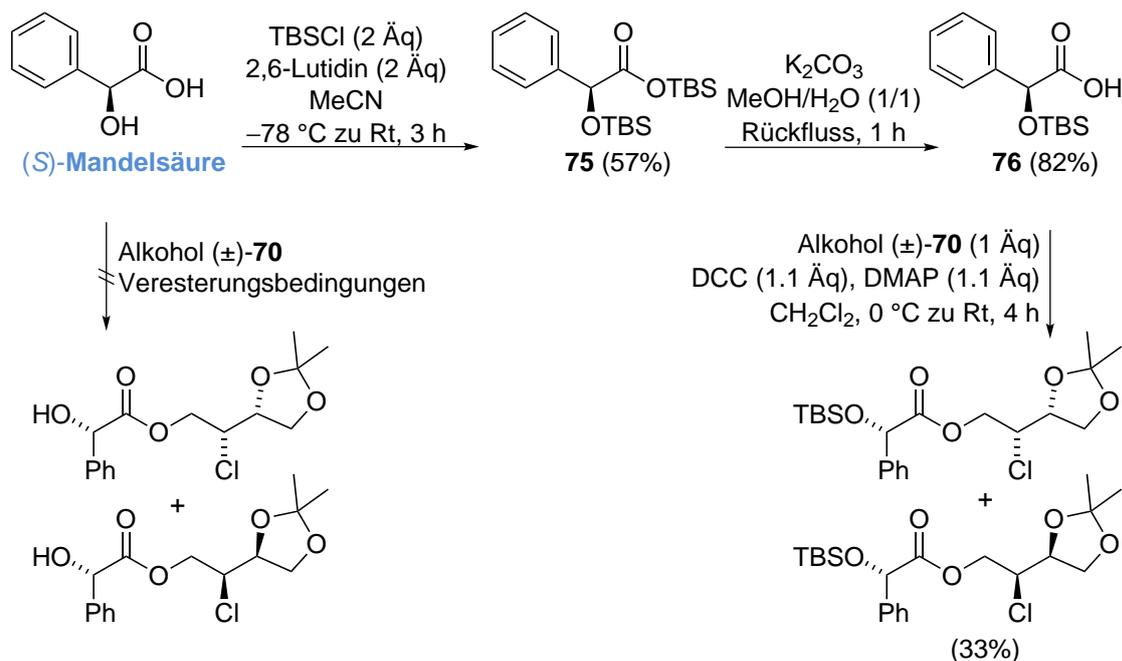
rung und der anschließenden Ringöffnung sowie Acetalisierung Ausbeuten erhalten (im Grammmaßstab), die vergleichbar zur Synthese mit der PMB-Schutzgruppe sind (**Abbildung 30**). Außerdem entfällt durch die Nutzung des kommerziell erhältlichen Benzylbromids die zusätzliche Synthese des nicht lagerbaren PMBCl<sup>59</sup>, so dass die Synthese im Folgenden mit der Benzylschutzgruppe durchgeführt wird und auch nur dieser Syntheseweg im Experimentellen Teil charakterisiert wird. Die Zuordnung von Fünf- und Sechsringacetal erfolgt in Analogie zur Synthese mit PMB als Schutzgruppe mithilfe der chemischen Verschiebung des Signals des quartären Kohlenstoffatoms des *O*-Isopropylidenacetals. Die chemischen Verschiebungen sind hier für das Fünfringacetal 109.9 ppm und 99.4 ppm für das Sechsringacetal. Zusätzlich erfolgt die Zuordnung der Signale des <sup>1</sup>H-NMR- und des <sup>13</sup>C-NMR-Spektrums über COSY- und HSQC-Korrelationen (**Kapitel 5.3.1**).

Da der Alkohol **70** als Racemat vorliegt, wird versucht, die Enantiomere voneinander zu trennen. Hierzu soll das Enantiomergemisch mit (*S*)-(+)-Mandelsäure verestert werden, um die so gebildeten Diastereomere anschließend säulenchromatographisch zu trennen (**Abbildung 33**). Es wird Mandelsäure gewählt, da sie relativ günstig ist und in hoher Reinheit erworben werden kann (Acros 2014: 100 g kosten 37.80 Euro, Reinheit 99+%). Die Veresterung des Alkohols mit der Mandelsäure ist jedoch unter Steglich<sup>60</sup>- oder Mitsunobu-Bedingungen<sup>61</sup> sowie mit EDC als Kupplungsreagenz nicht möglich. Deshalb wird die Alkoholfunktion der Mandelsäure in einer zweistufigen Sequenz TBS-

<sup>59</sup>Ogura, T.; Usuki, T. *Tetrahedron* **2013**, *56*, 2807–2815.

<sup>60</sup>Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–524.

<sup>61</sup>Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382.



**Abbildung 33:** Veresterung des Alkohols (±)-70 mit Mandelsäure

geschützt. Mit **76** gelingt die Veresterung unter Steglich-Bedingungen, doch werden die Diastereomere lediglich in einer synthetisch nicht nutzbaren Ausbeute von 33% erhalten. Die Trennung der Enantiomere auf diesem Weg ist also nicht möglich, so dass das Gemisch der diastereomeren Ester nicht charakterisiert und die Synthese zunächst mit dem Enantiomerengemisch fortgeführt wird.

Als nächste Stufe der Synthese soll die Methylgruppe an 23-C eingeführt werden. Um die Alkylierung durchführen zu können, muss der primäre Alkohol von (±)-**70** in eine gute Abgangsgruppe überführt werden. Er wird mit Triphenylphosphin, Iod und Imidazol mit einer Ausbeute von 65% zum Iodid (±)-**77** substituiert (**Abbildung 34**).<sup>62</sup> Mit diesem Iodid wird die Alkylierung sowohl mit unterschiedlichen acylierten Evans-Auxiliaren<sup>63,64</sup> als auch mit dem Myers-Auxiliar<sup>65,66</sup> getestet. Leider liefern die unterschiedlich mit *iso*-propyl-, phenyl- oder benzylsubstituierten Evans-Auxiliare unter allen untersuchten Bedingungen kein Produkt. Entweder werden die Auxiliare aus Arbeitskreisbeständen entnommen oder selbst synthetisiert (**Kapitel 5.3.1**). Wird das Auxiliar **79** oder **80** eingesetzt, müsste in einer zweiten folgenden Stufe die Methylierung mit beispielsweise Methyljodid durchgeführt werden (in Analogie zu (±)-**85**, **Abbildung 35**). Um die Alkylierungsreaktion zu ermöglichen, wird die Base variiert, mit der das Evans-Auxiliar deprotoniert wird. Typischerweise werden die Deproto-

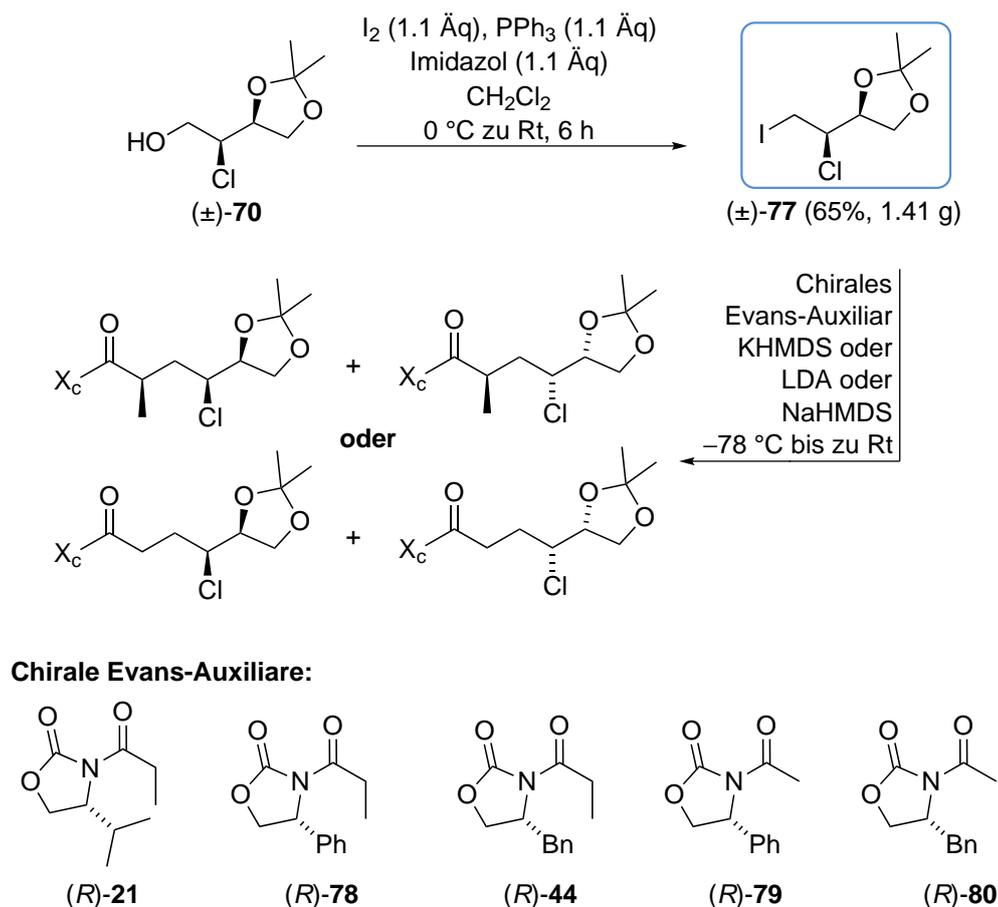
<sup>62</sup>Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.

<sup>63</sup>Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.

<sup>64</sup>Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757–6761.

<sup>65</sup>Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9361–9362.

<sup>66</sup>Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinsty, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511.

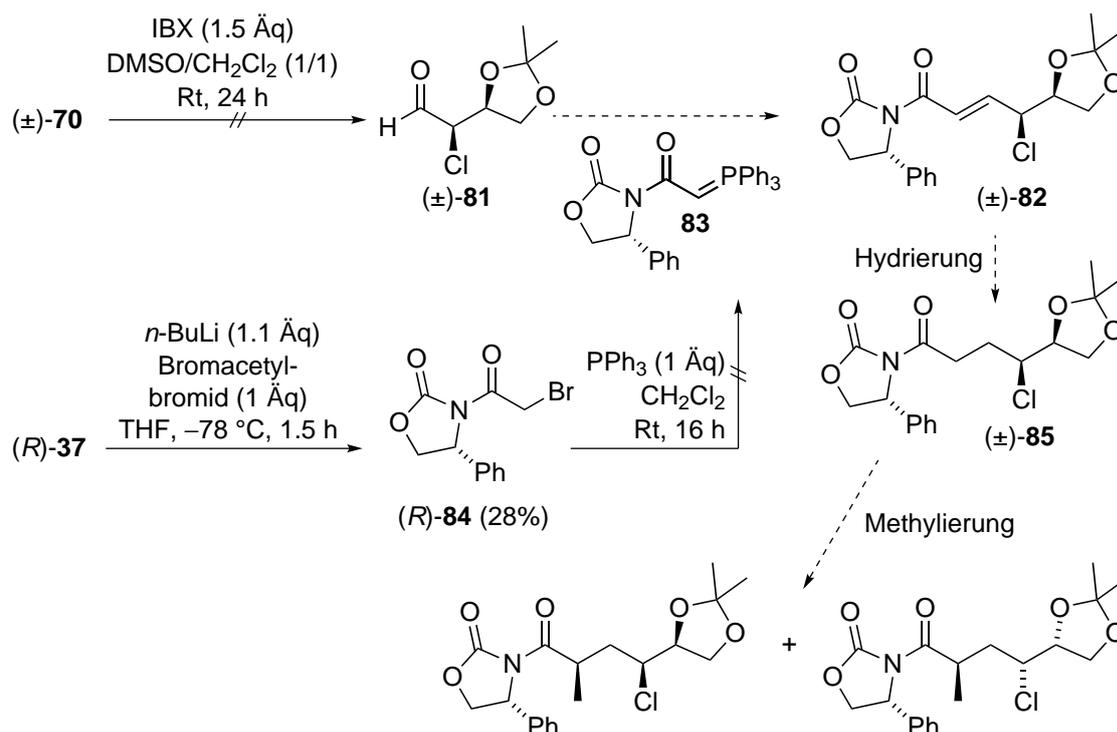


**Abbildung 34:** Alkylierungsversuche des Iodids  $(\pm)\text{-77}$  mit verschiedenen Evans-Auxiliaren

nierungen mit KHMDS, mit *in situ* synthetisierter LDA oder NaHMDS bei  $-78^\circ\text{C}$  durchgeführt. Ist nach Zugabe des Iodids bei  $-78^\circ\text{C}$  laut DC-Kontrolle kein Umsatz sichtbar, wird die Temperatur in Etappen auf Raumtemperatur erhöht. Außerdem werden bei der Reaktionsdurchführung die Äquivalente des Iodids  $(\pm)\text{-77}$  von 1.4 Äq bis 1.9 Äq variiert.

Da mit dem Iodid als Abgangsgruppe kein Umsatz erkennbar ist, wird auch das Mesylat, das mit einer Ausbeute von lediglich 42% mit Triethylamin und Mesylchlorid synthetisiert werden kann, als Abgangsgruppe verwendet. Auch hiermit wird mit dem acylierten Evans-Auxiliar  $(R)\text{-44}$  nach Deprotonierung mit LDA kein Umsatz erzielt. Darum wird eine andere Synthesestrategie untersucht, die den Zugang zum Alkylierungsprodukt möglich machen soll. Das Alkylierungsprodukt soll durch eine Hydrierung des Wittig-Produktes  $(\pm)\text{-82}$ , das aus der Umsetzung des Aldehyds  $(\pm)\text{-81}$  mit dem Ylen **83** stammt, synthetisiert werden. Um das Ylen zu erhalten, muss das Bromid  $(R)\text{-84}$  synthetisiert werden.<sup>67</sup> Während dies noch mit einer Ausbeute von 28% möglich ist, gelingt die Synthese des ebenfalls benötigten Aldehyds  $(\pm)\text{-81}$  aus  $(\pm)\text{-70}$

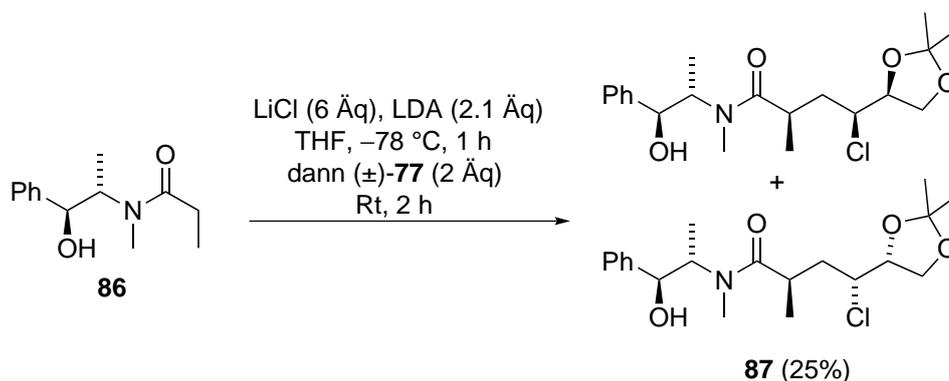
<sup>67</sup>Dias, L. C.; Melgar, G. Z.; Jardim, L. S. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4427–4431.



**Abbildung 35:** Synthese der Alkylierungsprodukte über eine vorangehende Wittig-Reaktion

mit IBX<sup>68</sup> nicht. Auch die Umsetzung des Bromids (*R*)-**84** zum Ylen **83** gelingt nicht. Damit wird dieser Reaktionsweg nicht weiter verfolgt und es erfolgt keine Charakterisierung des Bromids (*R*)-**84**.

Ein anderes Auxiliär, das zur Alkylierung von Iodiden eingesetzt werden kann, ist ein *N*-acyliertes Pseudoephedrin, das Myers-Auxiliär **86**.<sup>65,66</sup> Auch mit diesem Auxiliär werden verschiedene Bedingungen getestet. (**Abbildung 36**).



**Abbildung 36:** Alkylierung des Iodids ( $\pm$ )-**77** mit dem Myers-Auxiliär

Die allgemeine Vorschrift sieht vor, dass das Myers-Auxiliär **86** bei  $-78^\circ\text{C}$  mit LDA deprotoniert wird und anschließend das Iodid ( $\pm$ )-**77** hinzugefügt wird. Das beigefügte

<sup>68</sup>Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7278.

LiCl dient der Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit. Nach Zugabe des Iodids wird die Temperatur auf bis zu Raumtemperatur erhöht. Die Reaktionszeit beträgt bei den Testversuchen in der Regel wenige Stunden (2 h bis 6 h), wird jedoch einmalig auch bis auf 16 h erhöht, um sicherzustellen, dass bei längerer Reaktionszeit kein zusätzlicher Umsatz stattfindet. Als Variation wird außerdem beispielsweise entweder das Myers-Auxiliar (2 Äq bis 2.3 Äq) im Überschuss eingesetzt oder das Iodid (1.5 Äq bis 3 Äq). Die beste Ausbeute von 25% wird erreicht, wenn das Reaktionsgemisch -wie in **Abbildung 36** dargestellt- nach Zugabe des Iodids ( $\pm$ )-**77** sofort auf Raumtemperatur erwärmt wird. Doch diese Ausbeute ist nicht ausreichend, um die Reaktion zu dieser frühen Stufe einer Naturstoffsynthese anwenden zu können und es erfolgt keine vollständige Charakterisierung von **87**. Außerdem gelingt in einem ersten Versuch die Abspaltung des Myers-Auxiliars von **87** zum Aldehyd mit Lithiumaluminiumhydrid in Ethylacetat nicht.<sup>69</sup>

Die Alkylierungsreaktion anstelle des Iodids ( $\pm$ )-**77** mit dem entsprechenden Mesylat durchzuführen, führt zu keiner Produktbildung.

Es wird ein Kontrollversuch durchgeführt, indem das Myers-Auxiliar **86** unter literaturbekannt<sup>66</sup> Bedingungen mit *n*-Butyliodid umgesetzt wird. Das Produkt wird in einer Ausbeute von circa 60% (laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nicht frei von Lösungsmittel) erhalten. Auch wenn die literaturbekannte Ausbeute 80% beträgt, bestätigt dieser Versuch doch, dass die Reaktion unter den gegebenen Bedingungen durchgeführt werden kann und die schlechten Ausbeuten der Alkylierung des Iodids **77** auf die mäßige Reaktivität des Substrats zurückzuführen sind.

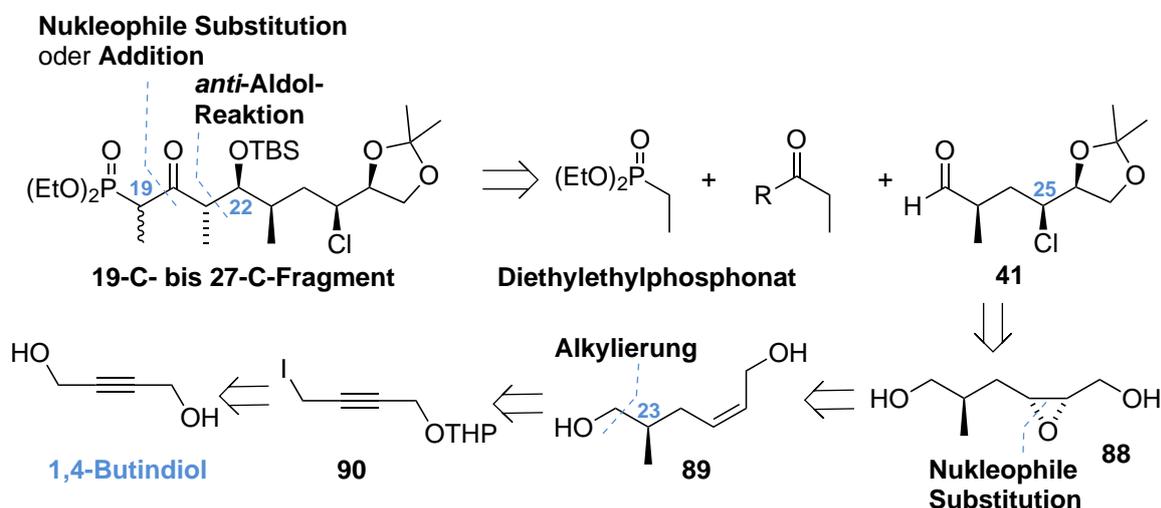
Somit wird diese erste Synthesestrategie der Epoxidierung von **73** und folgender Ringöffnung mit einem Chloridnukleophil nicht weiter verfolgt, da die sich anschließende Alkylierung zur Synthese des 19-C- bis 27-C-Fragments nicht erfolgreich realisiert werden kann.

---

<sup>69</sup>Smith, A. B.; Fox, R. J.; Vanecko, J. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3099–3102.

### 3.2 Zweite Synthesestrategie

In Analogie zur ersten Synthesestrategie des 19-C- bis 27-C-Fragments sollen auch bei der zweiten Synthesestrategie die zentralen retrosynthetischen Schnitte zwischen 19-C und 20-C sowie zwischen 21-C und 22-C vorgenommen werden (**Abbildung 37**). Das

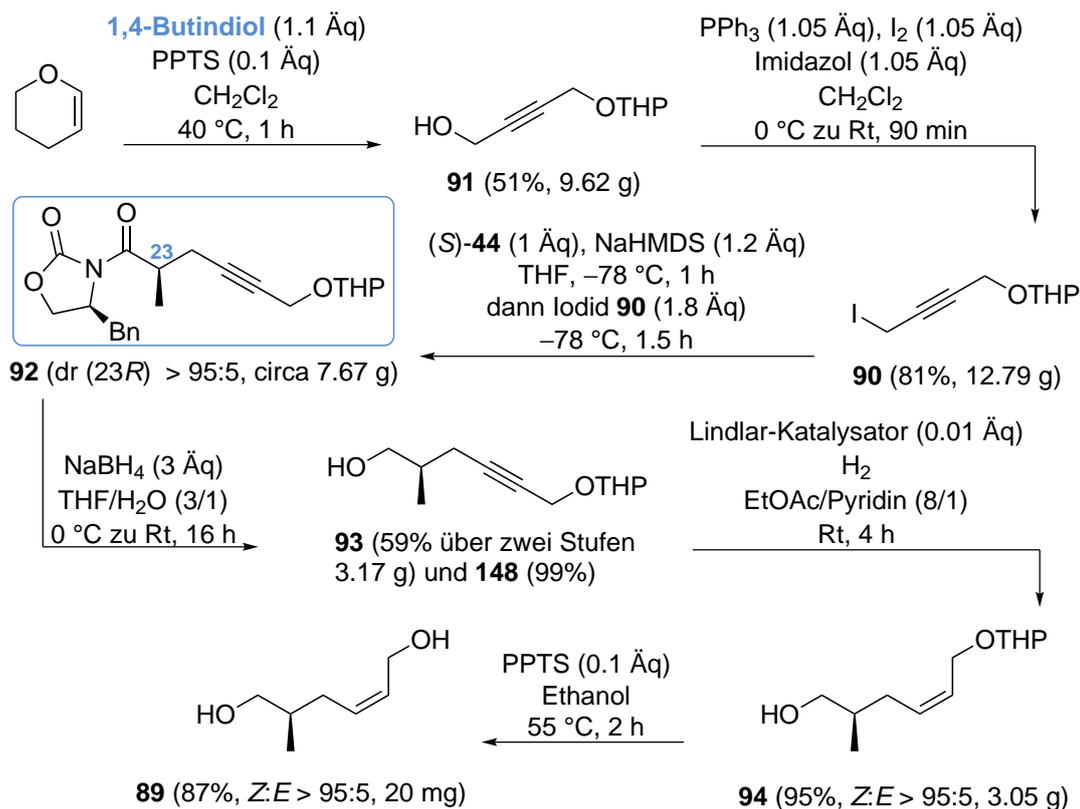


**Abbildung 37:** Retrosynthese der zweiten Synthesestrategie

bedeutet, dass das 19-C- bis 27-C-Fragment ebenfalls durch eine *anti*-Aldol-Reaktion zwischen einer enolisierbaren Komponente und dem chlortragenden Aldehyd **41** aufgebaut werden soll.<sup>38</sup> Nach der Aldol-Reaktion muss dann auch hier noch die Überführung des mit der Aldol-Reaktion eingeführten Restes R in das Diethylphosphonat erfolgen. Die Einführung des Chloratoms an 25-C soll wieder durch eine nukleophile Öffnung eines Epoxids, hier Epoxid **88** geschehen. Das Epoxid wird bei dieser Synthesestrategie jedoch nicht auf (*Z*)-But-2-en-1,4-diol sondern auf 1,4-Butindiol zurückgeführt. Dies bietet den Vorteil, dass die Alkylierungsreaktion zur Einführung der Methylgruppierung an 23-C nicht mit einem Alkyljodid, sondern mit dem Propargyljodid **90** durchgeführt wird, das reaktiver als das Alkyljodid **77** sein sollte und im Gegensatz zur ersten Synthesestrategie die Alkylierung ermöglichen sollte. Bei diesem Syntheseansatz muss nach der Alkylierungsreaktion die Dreifachbindung zur *Z*-konfigurierten Doppelbindung hydriert werden, um so die Positionen 25-C und 26-C für eine Oxidation zum Epoxid vorzubereiten. Insgesamt ergäbe sich so eine Stufenanzahl von zwölf in der längsten linearen Sequenz zum Aufbau der Kette von neun Kohlenstoffatomen und der Synthese von fünf Chiralitätszentren definierter Konfiguration.

Die Synthese beginnt also mit 1,4-Butindiol (**Abbildung 38**). Teile der nun vorzustellenden Synthese bis zum Alkohol **94** sind literaturbekannt.<sup>70</sup> Sie wurde bereits von Fürstner als Teil einer Naturstoffsynthese genutzt und 2009 in *Chemistry, A European Journal* mit folgendem Titel veröffentlicht: *Preparation, Modification, and Evaluation of Cruentaren A and Analogues*. Doch nicht alle Reaktionsvorschriften werden die-

<sup>70</sup>Bindl, M.; Jean, L.; Herrmann, J.; Müller, R.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12310–12319.



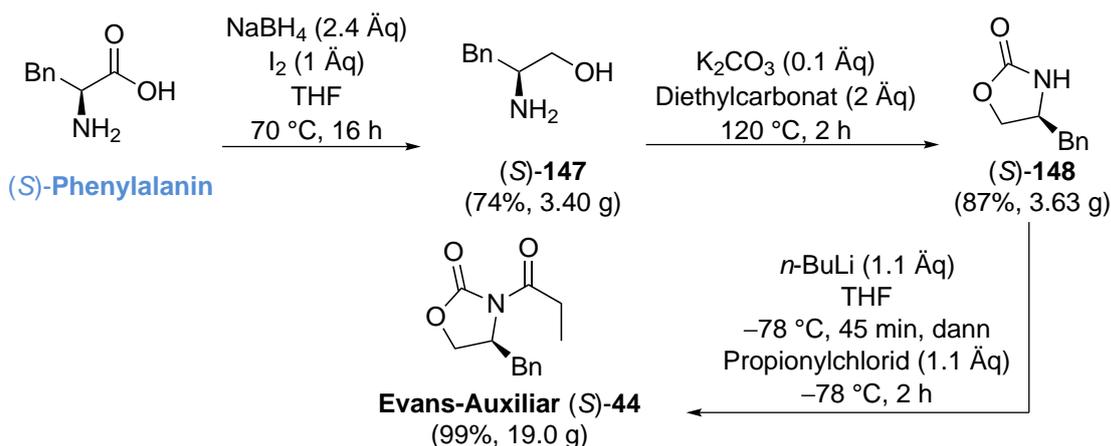
**Abbildung 38:** Synthesestrategie für das Alkylierungsprodukt **92** bis zum Diol **89**

ser Literaturstelle entnommen. So wird als erste Stufe 1,4-Butindiol zwar mono-THP-geschützt, jedoch gemäß Khan.<sup>71</sup> Die Ausbeute des Alkohols **91** von 51% ist der von Fürstner mit 57% zwar ähnlich, jedoch bietet diese Durchführung den zeitsparenden Vorteil, dass die Reaktion bei leicht erhöhter Temperatur von  $40^\circ\text{C}$  bereits nach 1 h vollständig ist und keine 24 h bei Raumtemperatur benötigt.

Nach der Monoschutzung erfolgt die Substitution des primären Alkohols **91** zum Iodid **90**, das bereits 1985 von Wyler<sup>72</sup> synthetisiert worden ist. Im Gegensatz zu Fürstner werden statt 1.3 Äq der Reagenzien Triphenylphosphin, Iod und Imidazol jeweils nur 1.05 Äq verwendet. Dies erleichtert die Chromatographie von **90** und liefert das Iodid in einer höheren Ausbeute von 81% (Fürstner: 73%). Nun folgt mit dem acylierten Evans-Auxiliar (*S*)-**44** die Alkylierung des Iodids **90**.<sup>63,64</sup> Das Evans-Auxiliar (*S*)-**44** wird in einer dreistufigen Sequenz bestehend aus Reduktion der Aminosäure (*S*)-Phenylalanin zu Phenylalaninol (*S*)-**146**, Zyklisierung und anschließender Acylierung in einer Gesamtausbeute von 64% ausgehend von (*S*)-Phenylalanin synthetisiert (**Abbildung 39**). Bei der präparativen Durchführung der Alkylierung ist darauf zu achten, alle Edukte sauber einzusetzen (Iodid nicht länger lagern, sondern innerhalb von 24 h umsetzen) und besonders bei der Deprotonierung die Inertgasatmosphäre und die Temperatur von  $-78^\circ\text{C}$  sorgfältig einzuhalten. Im Gegensatz zu Fürstner werden

<sup>71</sup>Khan, A. T.; Ghosh, S.; Choudhury, L. H. *Eur. J. Org. Chem* **2005**, 4891–4896.

<sup>72</sup>Roduit, J.-P.; Wyler, H. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 403–414.



**Abbildung 39:** Synthese des acylierten Evans-Auxiliars (*S*)-44

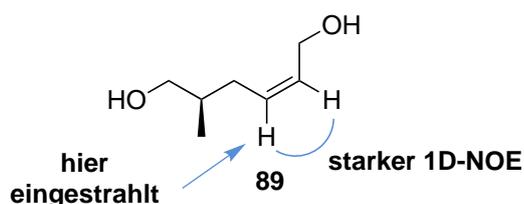
1.8 Äq des Iodids **90** anstatt 1.2 Äq eingesetzt (Fürstners Ausbeute: 93%). Mit weniger Äquivalenten kann kein Produkt isoliert werden. Eine weitere Erhöhung der Äquivalente auf 2.0 Äq hingegen führt nicht zu einer Erhöhung der Ausbeute von circa 78%. Eine genaue Angabe der Ausbeute ist nicht möglich, da es nicht gelingt, sämtliche Lösungsmittel aus dem sehr viskosen Produkt zu entfernen (siehe Spektrenanhang). Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses trotz der Diastereomere des Chiralitätszentrums der THP-Schutzgruppe (dieser Diastereomerenüberschuss ist aus dem <sup>1</sup>H-Spektrum nicht zu bestimmen) erfolgt in Übereinstimmung der Signale der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren mit der Literatur. Außerdem wird die Annahme nur eines vorliegenden Diastereomers bezüglich 23-C im Laufe der Synthese nach Abspaltung der THP-Schutzgruppe erhärtet. Nach säulenchromatographischer Abtrennung des Produktes **92** vom Iodid kann dieses in einer folgenden Alkylierungsreaktion nochmals eingesetzt werden und liefert das Alkylierungsprodukt nochmals in einer Ausbeute von 81%. Die Ansatzgröße sollte nicht auf über 2 g des Oxazolidinons steigen, da dann die Ausbeute schlechter wird (bei 3.63 g Evans-Auxiliar (*S*)-44 56%). Darum werden im Experimentellen Teil drei Parallelansätze zu jeweils 1.97 g des acylierten Evans-Auxiliars (*S*)-44 beschrieben, die dann zur Aufarbeitung und Isolierung des Produktes vereinigt werden.

Der Alkylierung schließt sich die Abspaltung des Evans-Auxiliars an. Fürstner verwendet hierzu 1.3 Äq Lithiumborhydrid, doch werden damit schwankende Ausbeuten von 68% bis 91% erhalten. Mit 3 Äquivalenten Natriumborhydrid jedoch können der Alkohol in einer konstanten Ausbeute von 75% und das Auxiliar in einer Ausbeute von 99% erhalten werden. Werden 4 Äq Natriumborhydrid eingesetzt, wird der Alkohol nur mit 48% erhalten, mit 2 Äq ist die Reaktion nach 16 h laut DC-Kontrolle noch nicht vollständig.

Dann erfolgt die Hydrierung der Dreifachbindung zur *Z*-konfigurierten Doppelbindung mithilfe des dafür entwickelten Lindlar-Katalysators<sup>73</sup> mit einer Ausbeute von 95%. Da

<sup>73</sup>Erworben bei Fluka, ~5% Palladium auf CaCO<sub>3</sub>, mit Blei vergiftet.

auch bei dieser Stufe aufgrund der THP-Schutzgruppe zwei Diastereomere vorliegen, deren Diastereomerenüberschuss wie beim Alkohol **93** ebenfalls nicht bestimmt werden kann, erfolgt die Bestimmung des *E/Z*-Verhältnisses auf der nächsten Stufe nach Abspaltung der Schutzgruppe. Sie wird mit 0.1 Äq PPTS in Ethanol bei 55 °C mit einer Ausbeute von 87% des Diols **89** entfernt (**Abbildung 38**). Aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist ersichtlich, dass eine einzige Verbindung vorliegt und keine Doppelbindungsisomere (siehe Experimenteller Teil). Die Bestimmung der Doppelbindungskonfiguration mithilfe der entsprechenden Kopplungskonstanten der Doppelbindungsprotonen ist nicht möglich, da die jeweiligen Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum als Multipletts erscheinen. Deswegen wird zu Bestätigung der Konfiguration zusätzlich ein 1D-NOE-

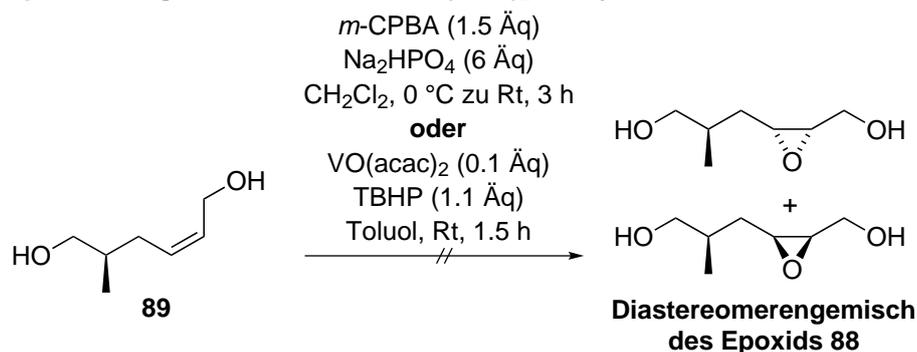


**Abbildung 40:** Beobachtete 1D-NOEs beim Diol **89**

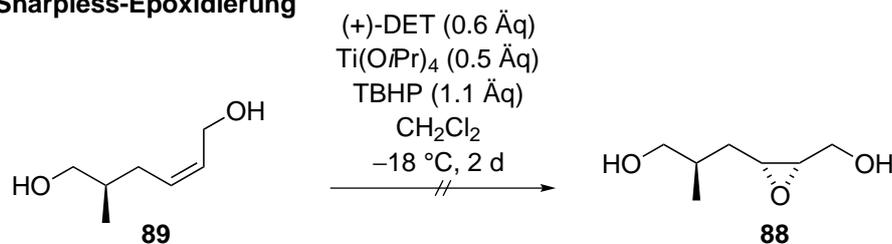
NMR-Experiment durchgeführt (siehe Spektrenanhang), das eine starke Korrelation zwischen den beiden Doppelbindungsprotonen zeigt (**Abbildung 40**). Dies bestätigt zusätzlich die Annahme nach Nutzung des Lindlar-Katalysators, dass die Doppelbindung eine *Z*-Konfiguration aufweist.

Bis hierhin stellt sich die Synthese als sehr effektiv dar, da sie zuverlässig gelingt und auch im Grammmaßstab durchführbar ist. Der geplanten Synthese folgend muss als

#### Epoxidierung mit *m*-CPBA oder VO(acac)<sub>2</sub>-katalysiert



#### Sharpless-Epoxidierung

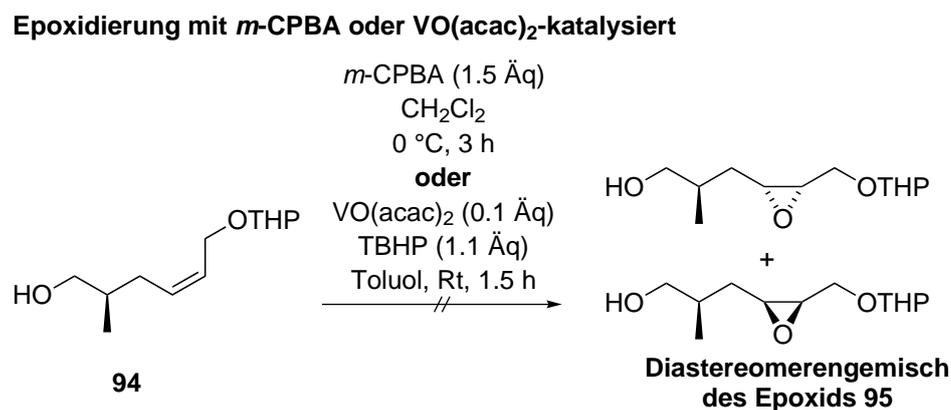


**Abbildung 41:** Versuche zur Epoxidierung des Diols **89**

nächster Schritt die Epoxidierung der Doppelbindung des Diols **89** realisiert werden

(**Abbildung 41**). Leider gelingt die Epoxidierung weder nach Prileschajew<sup>44</sup> mit *m*-CPBA<sup>44</sup> noch VO(acac)<sub>2</sub>-katalysiert<sup>74</sup> in Anwesenheit von TBHP. Zur Variation der Reaktionsbedingungen wird die Prileschajew-Reaktion wie dargestellt mit dem Puffer Dinatriumhydrogenphosphat oder auch ohne durchgeführt. Außerdem wird die Reaktionszeit auf bis zu 16 h erhöht, doch es kann kein Umsatz verzeichnet werden. Die VO(acac)<sub>2</sub>-katalysierte Epoxidierung wird immer in Toluol durchgeführt, doch werden die Äquivalente des Katalysators auf 0.2 Äq erhöht und die Reaktionszeit auf 24 h. Da diese Reaktionsbedingungen, die zum Gemisch der Epoxiddiastereomere **88** führen würden, nicht erfolgreich angewendet werden können, wird wie bei der ersten Synthesestrategie auch hier die Sharpless-Epoxidierung versucht.<sup>40,41,42</sup> Doch leider kann in einem ersten Versuch auch hier nur das Edukt reisoliert werden. Die Angabe der erwarteten Konfigurationen der neu gebildeten Chiralitätszentren der Epoxidierung erfolgt nach Sharpless' mnemonischem Modell.

Ähnliche Reaktionsbedingungen finden auch Anwendung beim Alkohol **94**, bei dem die THP-Schutzgruppe noch nicht entfernt worden ist (**Abbildung 42**). Doch auch



**Abbildung 42:** Versuche zur Epoxidierung des Alkohols **94**

beim Alkohol **94** ist die Oxidation der Doppelbindung mit *m*-CPBA<sup>44</sup> oder VO(acac)<sub>2</sub>-katalysiert<sup>74</sup> mit TBHP nicht möglich und es wird wieder nur das Edukt reisoliert. Deshalb wird die Epoxidierung eines weiteren Allylalkohols untersucht. Und zwar wird das Evans-Auxiliar nicht entfernt, sondern die Epoxidierung soll in Anwesenheit des Oxazolidons stattfinden (**Abbildung 44**). Es muss also der Allylalkohol **97** synthetisiert werden. Hierzu wird beim Alkylierungsprodukt **92** als erste Stufe nicht wie in der oben vorgestellten Synthese (**Abbildung 38**) das Evans-Auxiliar entfernt, sondern zunächst wird die THP-Schutzgruppe mit PPTS in Ethanol abgespalten, so dass der Propargylalkohol **96** mit Lösungsmittelresten erhalten wird. Anschließend wird die Dreifachbindung zur *Z*-konfigurierten Doppelbindung mit dem Lindlar-Katalysator hydriert. Anders als geplant, können jedoch nicht die bereits bei der vorigen Synthese etablierten Reaktionsbedingungen der Hydrierung auf das nun vorliegende Substrat übertragen werden (**Tabelle 8**). Werden die bereits verwendeten Reaktionsbedingungen (**Eintrag**

<sup>74</sup>Sheng, M. N.; Zajacek, J. G. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1839–1843.

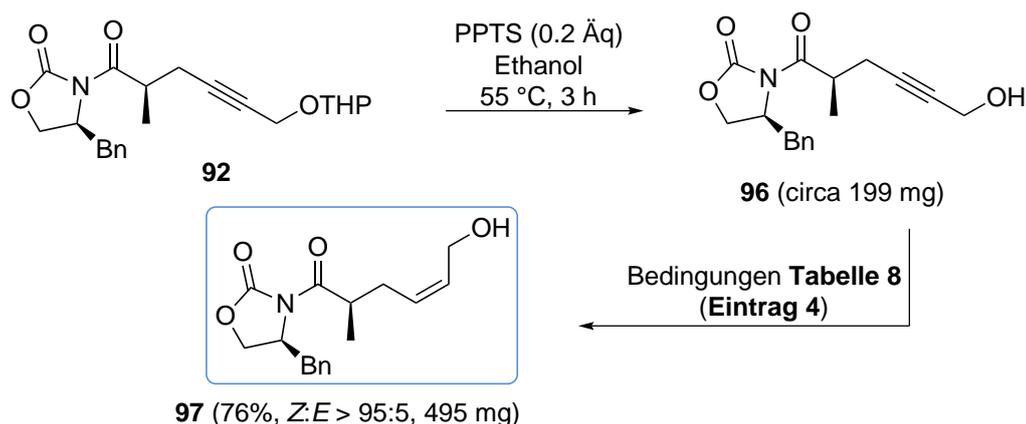


Abbildung 43: Synthese des Allylalkohols **97**

Tabelle 8: Auswahl der getesteten Reaktionsbedingungen zur Hydrierung des Propargylalkohols **96**

	Lindlar-Katalysator	LSM	Z/E	Ausbeute
1	0.05 Äq	EtOAc/Pyridin (20/1)	-	-
2	0.05 Äq	MeOH	-	-
3	0.05 Äq	MeOH/Pyridin (130/1)	> 95:5	59%
4	0.01 Äq	MeOH/Pyridin (17/1)	> 95:5	76%

1) bezüglich des Lösungsmittelgemisches verwendet (allerdings 0.05 Äq statt 0.01 Äq des Lindlar-Katalysators) kann kein Produkt isoliert werden, da kein Umsatz stattfindet. Auch wenn statt Ethylacetat und Pyridin als Lösungsmittel Methanol eingesetzt wird (**Eintrag 2**), kann nur das Edukt reisoliert werden. Anders verhält sich die Reaktion, wenn zusätzlich zum Methanol Pyridin eingesetzt wird (**Eintrag 3**). Dann wird der Allylalkohol in einer Ausbeute von 59% und einem Z/E-Verhältnis > 95:5 erhalten. Eine Steigerung der Ausbeute auf 76% -entspricht bei der gewählten Ansatzgröße 495 mg- bei gleichbleibendem Z/E-Verhältnis kann beobachtet werden, wenn die Äquivalente des Lindlar-Katalysators auf 0.01 Äq hinabgesetzt werden (**Eintrag 4**). Die Bestimmung der Doppelbindungskonfiguration erfolgt einmal durch die Nutzung des Lindlars-Katalysators, der gewöhnlich die Z-konfigurierte Doppelbindung liefert, und durch vorsichtige Interpretation eines Doppelbindungssignals im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. Es kann zu einem dt interpretiert werden mit den Kopplungskonstanten von 7.0 Hz und 11.0 Hz. 11.0 Hz sprechen laut der Karplus-Kurve<sup>75</sup> für eine Z-konfigurierte Doppelbindung. Nachdem nun der gewünschte Z-konfigurierte Allylalkohol **97** vorliegt, werden zur Epoxidierung dieses Allylalkohols wieder ähnliche Bedingungen wie bei der Epoxidierung des Diols **89** verwendet. Doch auch hier gelingt die Epoxidierung weder VO(acac)<sub>2</sub>-katalysiert<sup>74</sup> noch mit *m*-CPBA<sup>44</sup> zum Gemisch der Diastereomere oder nach Sharpless<sup>40</sup> (**Abbildung 44**).

<sup>75</sup>Karplus, M. J. Am. Chem. Soc. **1963**, *85*, 2870–2871.

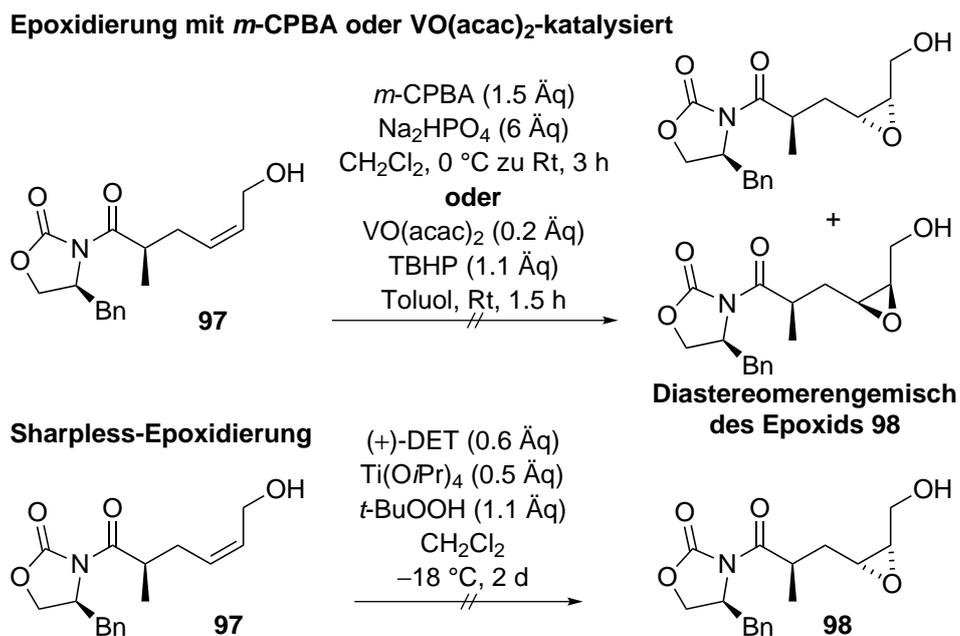


Abbildung 44: Versuche zur Epidierung des Allylalkohols 97

Mit den dargestellten Reaktionen sind alle Möglichkeiten ausgeschöpft, die Syntheseidee der Öffnung eines Epoxids mit einem Chloridnukleophil zu realisieren, da die Epidierung nicht gelingt. Deshalb wird die Synthesestrategie geändert.

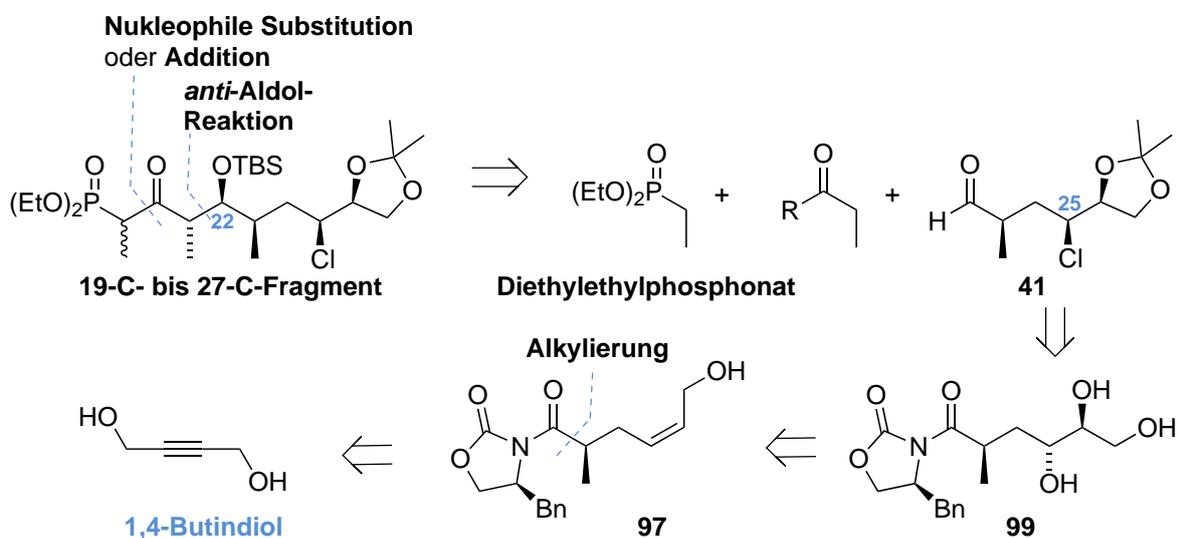
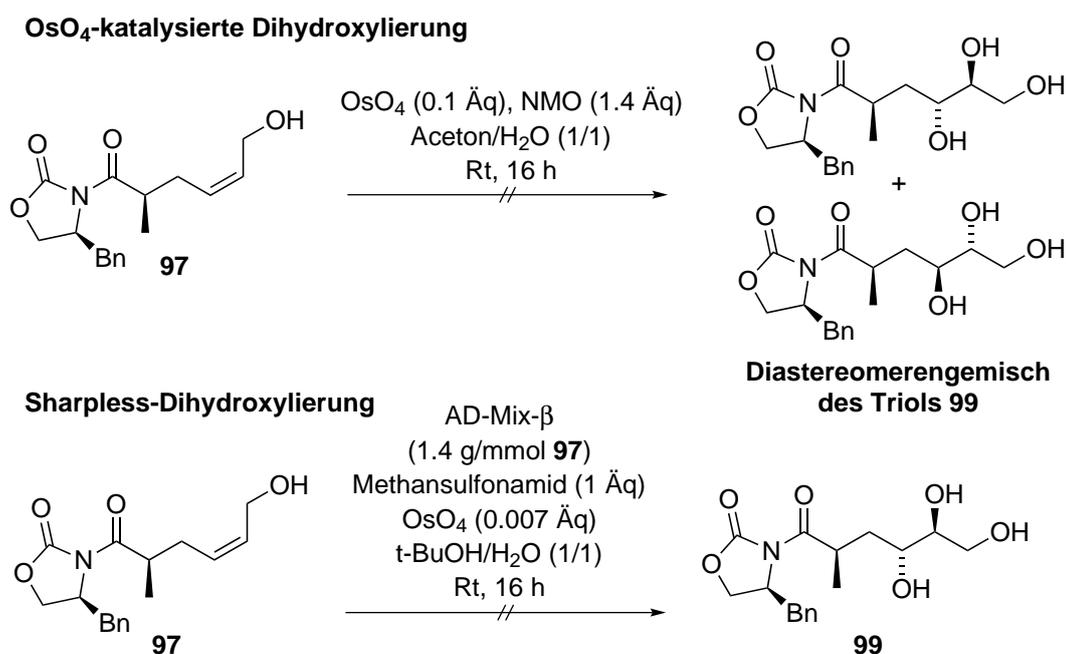


Abbildung 45: Modifizierte Retrosynthese der zweiten Synthesestrategie

In der Retrosynthese stellt sich das so dar, dass die zentralen retrosynthetischen Schritte noch immer zwischen 19-C und 20-C sowie 21-C und 22-C liegen sollen und die Seitenkette noch immer auf 1,4-Butindiol zurückgeführt wird. Der wesentliche Unterschied liegt in der Oxidation der Doppelbindung, die -wie gerade oben beschrieben- aus der Hydrierung der Dreifachbindung des Alkylierungsproduktes hervorgeht. Die Doppelbindung von 97 soll nicht mehr epoxidiert sondern dihydroxyliert werden, so dass das Triol 99 erhalten wird (Abbildung 45). Die Einführung des Chloratoms soll

dann über eine nukleophile Substitution der Hydroxylfunktion an 25-C erfolgen. Die Dihydroxylierung des Allylalkohols **97** wird OsO<sub>4</sub>-katalysiert und Sharpless' Protokoll folgend durchgeführt. Bei der OsO<sub>4</sub>-katalysierten Variante werden die Reaktionsbedingungen von Evans übernommen, dem es gelingt, eine *Z*-konfigurierte Doppelbindung, die Teil eines Sechsrings ist, in Anwesenheit eines Evans-Auxiliars zu oxidieren.<sup>76</sup> Doch leider kann unter diesen Bedingungen mit NMO in Wasser und Aceton die Doppelbindung von **97** nicht dihydroxyliert werden (**Abbildung 46**). Als zweite



**Abbildung 46:** Versuche der Dihydroxylierung des Allylalkohols **97**

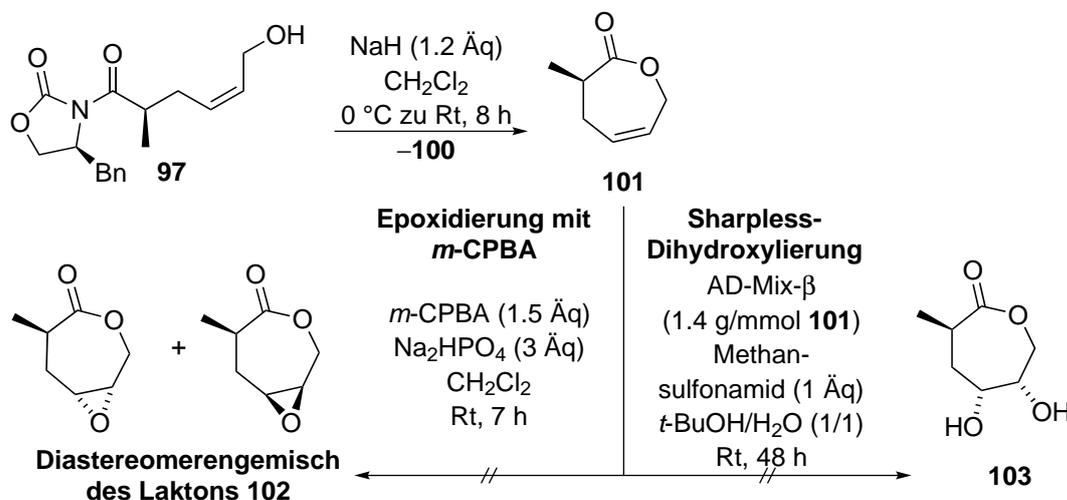
Möglichkeit wird die Sharpless-Dihydroxylierung untersucht.<sup>77</sup> Sie wird mit AD-Mix  $\beta$  durchgeführt. Er wird bei Sigma Aldrich erworben und enthält den chiralen Liganden (DHQD)<sub>2</sub>PHAL (0.0016 mol), den Puffer K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.4988 mol), das stöchiometrische Oxidationsmittel K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (0.4988 mol) und das katalytische Oxidationsmittel K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (0.0007 mol). Die beim Produkt angegebenen Konfigurationen der neu gebildeten Chiralitätszentren werden aus Sharpless' mnemonischen Modell ermittelt (**Abbildung 63**). Da in einem vorangehenden, nicht abgebildeten Versuch ohne Methansulfonamid kein Produkt erhalten wird, wird es der Reaktion hinzugefügt, da es die Hydrolyse des Osmatesters im Laufe der Reaktion beschleunigt.<sup>78</sup> Weil die Erhöhung der Stoffmenge des katalytisch eingesetzten Oxidationsmittels empfohlen ist bei Doppelbindungen, die sich eher unreaktiv zeigen, werden der Reaktion neben dem im AD-Mix  $\beta$  vorhandenen Oxidationsmittel zusätzliche 0.007 Äq Osmiumtetroxid hinzugefügt.<sup>77</sup> Doch trotz dieser Maßnahmen kann keine Produktbildung festgestellt werden. Deswegen wird eine weitere Möglichkeit untersucht, die Oxidation der Doppelbindung

<sup>76</sup>Evans, D. A.; Adams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1048–1049.

<sup>77</sup>Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.

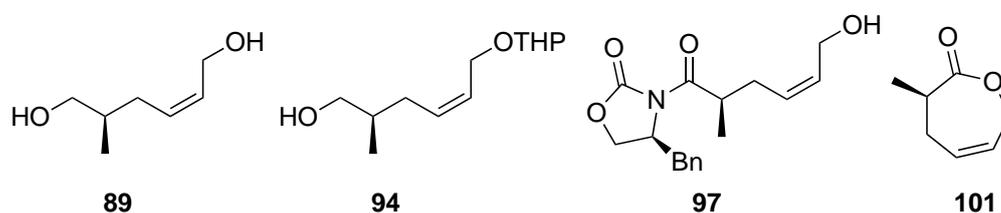
<sup>78</sup>Junttila, M. H.; Hormi, O. O. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3038–3047.

zu realisieren. Hierzu wird der Allylalkohol mit Natriumhydrid deprotoniert, so dass sich unter Abspaltung des Evans-Auxiliars **100** das Laktone **101** bilden kann. Die Aus-



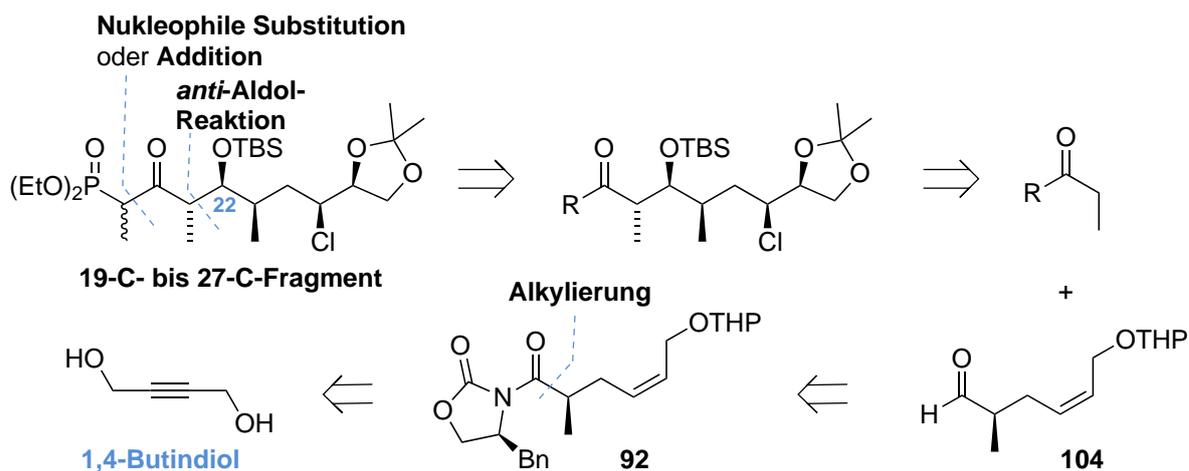
**Abbildung 47:** Synthese des Laktone **101** und anschließende Versuche zur Oxidation der Doppelbindung

beute der Laktonisierung kann nicht angegeben werden, weil das Produkt nicht frei von Lösungsmitteln erhalten wird. Nun wird wieder versucht, die Doppelbindung zu oxidieren. Zuerst soll sie nach Sharpless<sup>77</sup> dihydroxyliert werden. Da es bei dieser Dihydroxylierung jedoch zu keiner Produktbildung kommt, wird anschließend die Epoxidierung mit *m*-CPBA<sup>44</sup> durchgeführt. Leider kann auch so nur das Laktone **101** reisoliert werden, so dass dieser Syntheseweg ohne Charakterisierung des Laktone verworfen wird. Mit der dargestellten Synthesemethode, die von 1,4-Butindiol ausgeht, gelingt im Gegensatz zur ersten Synthesestrategie die Alkylierung zur Einführung der Methylgruppe 23-C, doch leider ist es hier nicht möglich, die Doppelbindung zu epoxidieren oder zu dihydroxylieren (**Abbildung 48**). Um die bislang erreichten Ergebnisse dennoch



**Abbildung 48:** Substrate, bei denen die Oxidation der Doppelbindung nicht gelingt

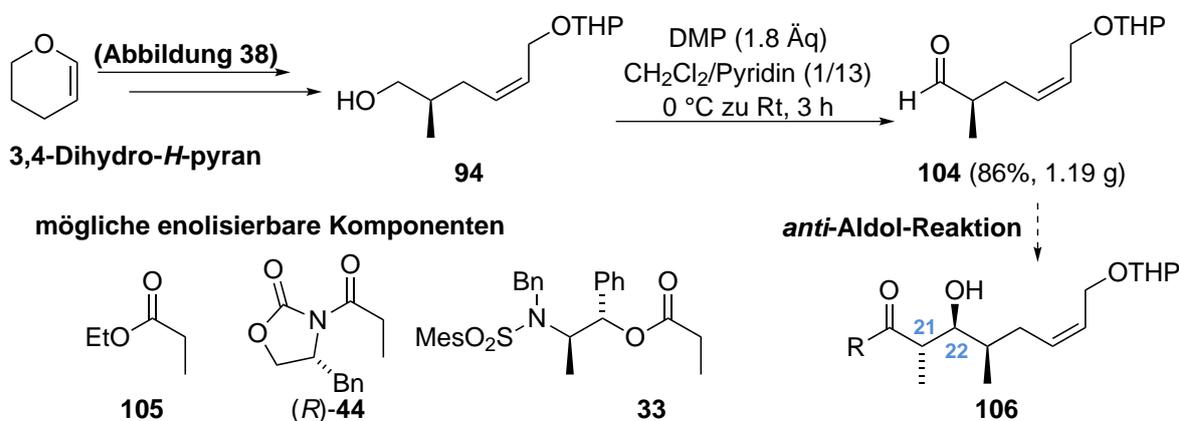
nutzen zu können, wird die Oxidation der Doppelbindung auf eine spätere Stufe der Synthese verschoben und die Synthese zunächst an der Position 22-C fortgeführt. Hier ist eine *anti*-Aldol-Reaktion zum Aufbau der Chiralitätszentren 21-C und 22-C geplant (**Abbildung 49**). Die Retrosynthese wird damit nochmals modifiziert, indem die *anti*-Aldol-Reaktion nicht mit dem chlortragenden Aldehyd **41**, sondern mit dem Aldehyd **104** durchgeführt wird. Nach erfolgter Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsbildung



**Abbildung 49:** Nochmals modifizierte Retrosynthese der zweiten Synthesestrategie

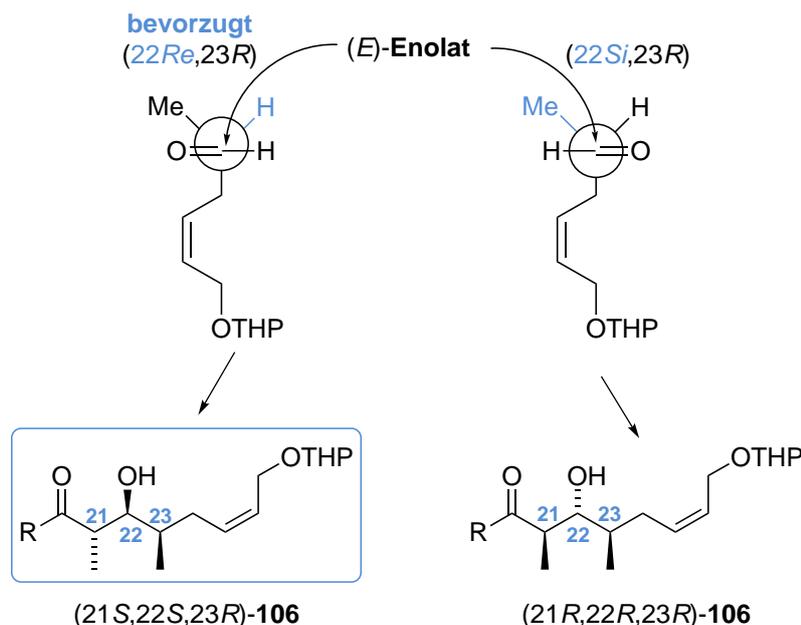
müssen neben der Substitution zum Phosphonat noch die Oxidation der Doppelbindung und die Einführung des Chloratoms erfolgen.

Für die Synthese bedeutet dies, dass die bereits etablierte Synthese verwendet werden kann (**Abbildung 50**). Doch nach der Hydrierung der Dreifachbindung des Alkohols



**Abbildung 50:** Weiterführung der Synthese zum Aufbau der Aldol-Einheit 21C/22C

**93** zum (*Z*)-Allylalkohol **94** wird nicht die THP-Schutzgruppe zum Diol **89** entfernt (**Abbildung 38**), sondern der primäre Alkohol zum Aldehyd **104** oxidiert. In Analogie zur Literatur<sup>70</sup> wird die Oxidation mit Dess–Martin-Periodinan in einer Mischung aus Dichlormethan und Pyridin durchgeführt und liefert den Aldehyd **104** in 86% chemischer Ausbeute. Da der Aldehyd **104** durch den Methylsubstituenten  $\alpha$ -chiral ist, liegt bei der geplanten *anti*-Aldol-Reaktion eine Substratinduktion bezüglich der Diastereoselektivität des bei dieser Reaktion neu gebildeten Chiralitätszentrums 22-C vor (**Abbildung 51**). Diese wird durch das Cram–Felkin–Anh-Modell beschrie-



**Abbildung 51:** Substratinduktion des Aldehyds **104** nach dem Cram–Felkin–Anh-Modell

ben.<sup>79,80,81</sup> Demnach findet der Angriff des Enolats auf den  $\alpha$ -chiralen Aldehyd im Bürgi–Dunitz-Winkel ( $103^\circ$  zu  $C=O$ )<sup>82,83</sup> über das kleinere H-Atom und nicht über die größere Methylgruppierung statt. Es wird also bevorzugt das  $(21S, 22S, 23R)$ -Produkt, das aus dem *Re*-Seiten-Angriff auf den Aldehyd resultiert, gebildet. Erfreulicherweise ist die Konfiguration dieses Produktes an 22-C stimmig zu der des Lytophilippins an dieser Position. Somit wird zunächst versucht, die *anti*-Aldol-Reaktion ohne chirales Auxiliar mit Ethylpropionat durchzuführen, bei der die absolute Konfiguration des Chiralitätszentrums 22-C im Wesentlichen durch den Substrateinfluss des  $\alpha$ -chiralen Aldehyds bestimmt wird. Die relative Konfiguration zwischen 22-C und dem ebenfalls bei der Aldol-Reaktion erzeugten zweiten Chiralitätszentrum 21-C hingegen ergibt sich durch die Kontrolle der einfachen Diastereoselektivität aus dem Zimmermann–Traxler-Modell<sup>84</sup> und ist abhängig von der Doppelbindungskonfiguration des Enolats. Um eine *anti*-Konfiguration der entsprechenden Chiralitätszentren im Produkt zu erhalten (wie sie auch im Lytophilippin A vorliegt), muss ein *E*-konfiguriertes Enolat erzeugt werden. Wird mit diesem *E*-konfigurierten Enolat während der Aldol-Reaktion der sechsgliedrige, cyclische sesselartige Zimmermann–Traxler-Übergangszustand durchlaufen, kommt es nicht zu 1,3-diaxialen Wechselwirkungen zwischen dem Rest R der enolisier-

<sup>79</sup>Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828–5835.

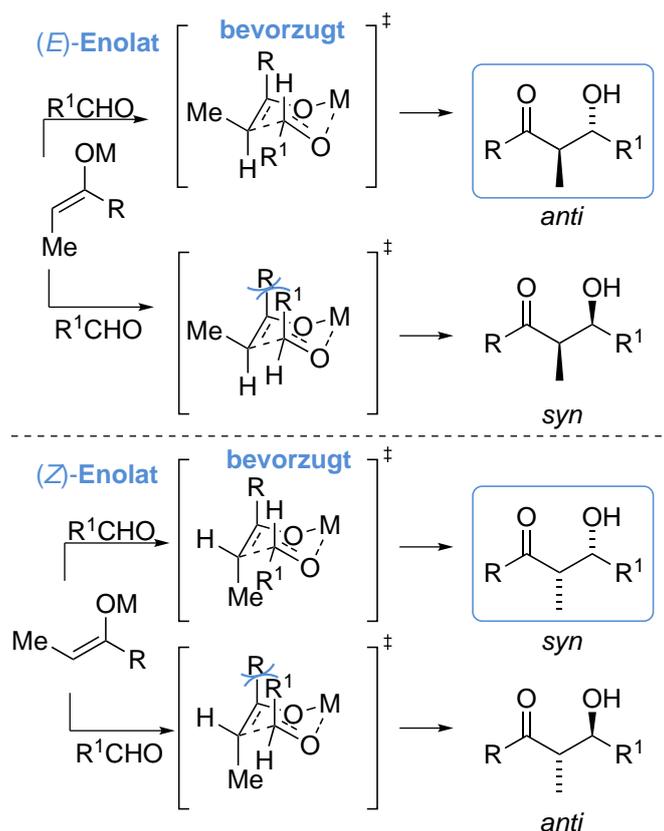
<sup>80</sup>Anh, N. T.; Eisenstein, O.; Lefour, J.-M.; Dâu, M.-E. T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6146–6147.

<sup>81</sup>Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199–2204.

<sup>82</sup>Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065–5067.

<sup>83</sup>Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563–1572.

<sup>84</sup>Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.



**Abbildung 52:** Durch den Zimmerman–Traxler–Übergangszustand erklärte einfache Diastereoselektivität eines Aldolproduktes

ten Komponente und dem Rest  $R^1$  des Aldehyds, wenn ein *anti*-Produkt gebildet wird (**Abbildung 52**).<sup>85</sup>

Hier soll ein *E*-konfiguriertes Enolat mit LDA oder  $(c\text{-Hex})_2\text{BOTf}$  erzeugt werden. Wie in **Abbildung 53** dargestellt, kommt es bei der Enolisierung des Ethylpropionats mit LDA nicht zur Bildung des *Z*-konfigurierten Enolats, da es bei dem zugehörigen Übergangszustand zu abstoßenden destabilisierenden Wechselwirkungen zwischen den Resten der Aminbase und einer Methylgruppierung des Esters kommt.<sup>86</sup> Zur Bildung des *E*-Enolates mit  $(c\text{-Hex})_2\text{BOTf}$  haben Evans und Abiko *et al.* diverse Untersuchungen vorgenommen.<sup>87,88,89</sup> Sie stellen fest, dass es bei der Enolisierung bei Einsatz eines Borreagenzes mit einem kleineren Rest  $(c\text{-Bu})_2\text{BOTf}$  und einer Aminbase mit größeren Substituenten ( $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ ) zur Bildung des *Z*-konfigurierten Enolats kommt. Bei Anwendung eines sterisch anspruchsvolleren Borreagenzes  $(c\text{-Hex})_2\text{BOTf}$  und einer kleinen Base ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) hingegen ist die Bildung eines *E*-Enolats bevorzugt.

<sup>85</sup>Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* **2005**, Elsevier Academic Press.

<sup>86</sup>Brückner, R. *Reaktionsmechanismen* **2004**, Spektrum Akademischer Verlag.

<sup>87</sup>Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2590–2591.

<sup>88</sup>Inoue, T.; Liu, J.-F.; Buske, D. C.; Abiko, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5250–5256.

<sup>89</sup>Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099–3111.

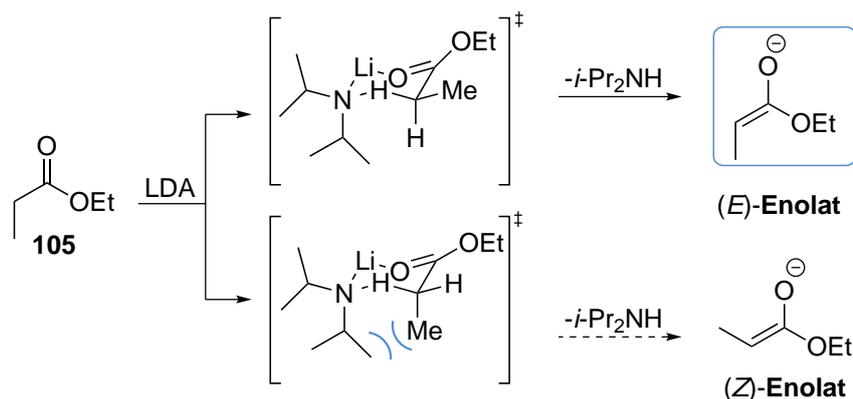
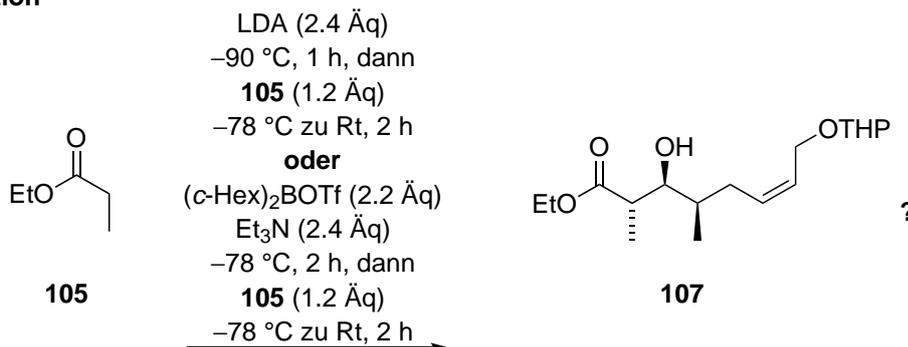


Abbildung 53: Bildung des (*E*)-Ester-Enolats mit LDA

In der Aldol-Reaktion des *E*-konfigurierten Lithium-Ethylpropionat-Enolats mit dem Aldehyd **104** kommt es zur Bildung eines neuen Produktes. Auch bei der Enolisierung mit (*c*-Hex)<sub>2</sub>BOTf und Triethylamin wird ein neues Produkt gebildet (Abbildung 54). In beiden Fällen könnte es sich um das gewünschte Aldolprodukt handeln, da alle

#### Aldolreaktion



#### Anschließende Abspaltung der THP-Schutzgruppe

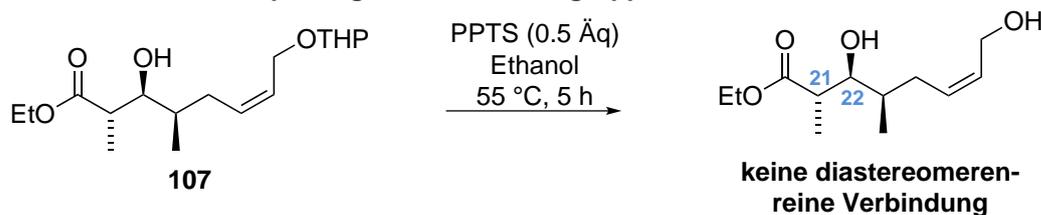
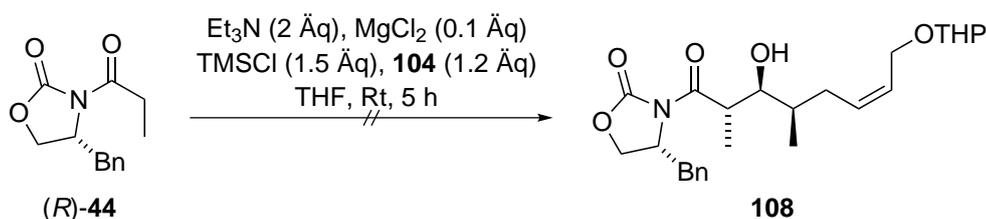


Abbildung 54: *anti*-Aldol-Reaktion ohne chirales Auxiliär

hierfür erwarteten Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum vorhanden sind. Da das Spektrum jedoch keine verlässliche Integration der entsprechenden Signale zulässt, wird jeweils die THP-Schutzgruppe entfernt, um das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der resultierenden Verbindung übersichtlicher zu gestalten, da dann keine Diastereomere bezüglich der THP-Schutzgruppe mehr vorliegen. Da das Spektrum so interpretiert werden kann, dass trotz Entfernung der THP-Schutzgruppe noch immer Diastereomere - also bezüglich 21-C und 22-C- vorliegen, wird davon abgesehen, weitere Versuche zur *anti*-Aldol-Reaktion

ohne chirales Auxiliär durchzuführen. Offenbar reicht die Substratinduktion des  $\alpha$ -chiralen Aldehyds nicht aus, um ein diastereomerenreines Aldolprodukt zu generieren. Darum wird die *anti*-Aldol-Reaktion im Folgenden dem Prinzip der doppelten Stereodifferenzierung folgend mit einem chiralen Reagenz durchgeführt, das neben dem Substrat ebenfalls die Bildung der gewünschten *S*-Konfiguration an 22-C kontrollieren soll. Um diesen matched-Fall einer Aldol-Reaktion zu untersuchen, wird als chirales Auxiliär zunächst das acylierte Evans-Auxiliär (*R*)-**44** untersucht, das mit dem Aldehyd **104** MgCl<sub>2</sub>-katalysiert in Anwesenheit von Triethylamin und Trimethylsilylchlorid bevorzugt zum gewünschten *anti*-Diastereomer reagieren sollte (**Abbildung 55**).<sup>90</sup> Leider können diese Reaktionsbedingungen nicht erfolgreich zur Bildung des



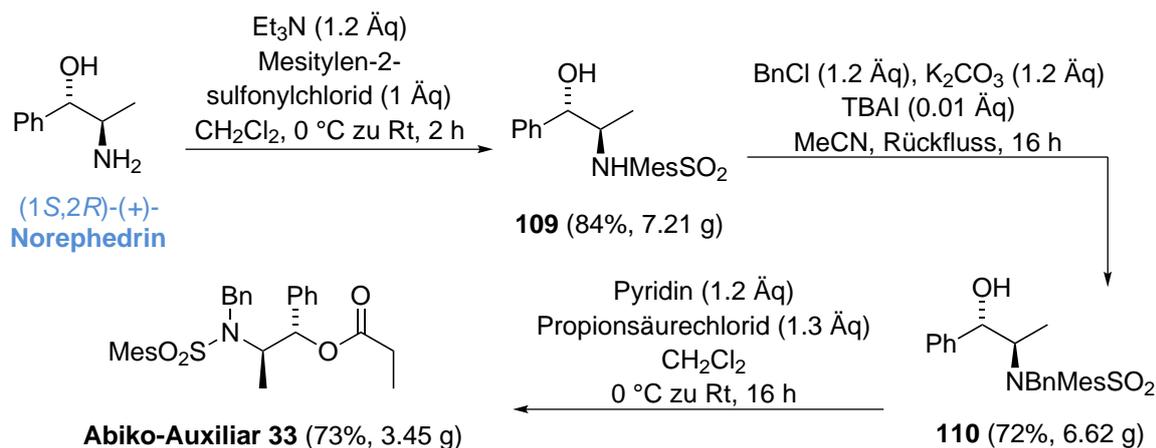
**Abbildung 55:** *anti*-Aldol-Reaktion nach Evans

*anti*-Aldolproduktes **108** eingesetzt werden.

Da also weder die Aldol-Reaktion unter Substratkontrolle mit Ethylpropionat noch die Evans-*anti*-Aldol-Reaktion erfolgreich durchgeführt werden können, wird eine weitere Methode zur Bildung von *anti*-Aldolprodukten untersucht; nämlich die *anti*-Aldol-Reaktion nach Abiko und Masamune.<sup>30,87,88</sup> Hier wird das *E*-konfigurierte Enolat mithilfe von Triethylamin und (*c*-Hex)<sub>2</sub>BOTf gebildet. Als zu enolisierende Komponente werden Carbonsäureester, die in einer dreistufigen Sequenz aus (+)-Norephedrin (Bildung des *N*-Mesitylens, *N*-Benzilylierung und Veresterung mit Propionsäurechlorid) synthetisiert werden, eingesetzt. In **Abbildung 56** ist der Syntheseweg zum sogenannten Abiko-Auxiliär mit den von mir erzielten Ausbeuten und erhaltenen Massen dargestellt.

Nachdem die Durchführbarkeit der *anti*-Abiko-Aldol-Reaktion unter den gegebenen Bedingungen mit Isobutyraldehyd getestet wurde und sie das gewünschte Produkt lieferte (diese Reaktion ist literaturbekannt<sup>88</sup>), wird sie auch mit dem Aldehyd **104** untersucht. Zunächst kann kein Aldolprodukt isoliert werden, da vermutlich die Synthese des (*c*-Hex)<sub>2</sub>BOTf nicht mit ausreichend hoher Qualität gelingt. Nur wenn dessen Auskristallisation farblose -keine weißen- Kristalle liefert, können diese in der Reaktion eingesetzt werden. Die Synthese des Triflats muss unter höchster präparativer Sorgfalt durchgeführt werden. Es ist darauf zu achten, möglichst sauerstofffrei und wasserfrei zu arbeiten (**Kapitel 5.3.2**). Ist das Triflat jedoch erfolgreich synthetisiert, können bei der anschließenden Aldol-Reaktion gute Ausbeuten von circa 87% bis 95% erzielt werden (**Tabelle 9**). Leider gelingt es nicht, aus dem sehr zähflüssigen Öl des Produktes das

<sup>90</sup>Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127–1130.



**Abbildung 56:** Dreistufige Synthese des Abiko-Auxiliars **33** ausgehend von (1*S*,2*R*)-(+)-Norephedrin

Lösungsmittel vollständig zu entfernen, so dass die angegebenen Ausbeuten nur einen Eindruck der ansonsten guten Handhabbarkeit der Reaktion widerspiegeln können. Erst wenn die in **Eintrag 3** angegebenen Äquivalente eingesetzt werden, können diese

**Tabelle 9:** Auswahl der getesteten Bedingungen zur Abiko-*anti*-Aldol-Reaktion

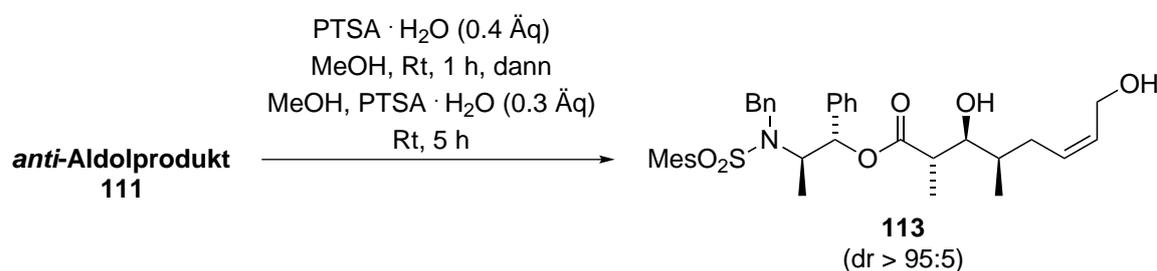


	Äq $\text{Et}_3\text{N}$	Äq $(c\text{-Hex})_2\text{BOTf}$	Äq Aldehyd <b>104</b>	Ausbeute <b>111</b>
<b>1</b>	2.4	2.2	1.2	circa 24%
<b>2</b>	2.4	2.2	1.4	circa 77%
<b>3</b>	3.6	3.4	1.4	circa 87%–95%

guten Ausbeuten von 87% bis 95% erreicht werden (zur Genauigkeit der Äquivalente des Triflats siehe Experimenteller Teil). Werden weniger Äquivalente des Triflats und der Aminbase eingesetzt (**Eintrag 2**) verringert sich die Ausbeute auf 77%. Werden außerdem die Äquivalente des Aldehyds **104** gesenkt, verringert sich die Ausbeute sogar auf 24% (**Eintrag 1**). Es muss mit 1.4 Äquivalenten ein relativ hoher Überschuss des Aldehyds **104** eingesetzt werden, der nach der Reaktion nicht wieder vollständig reisoliert werden kann. Dennoch rechtfertigt sich die Anwendung dieser *anti*-Aldol-Reaktion, da sich mit ihr der diastereoselektive Aufbau zweier Chiralitätszentren realisieren lässt und somit einen großen Beitrag zur Synthese der Seitenkette, die fünf Chiralitätszentren mit definierter Konfiguration trägt, leistet. Außerdem stellt sich die Reaktion nach erfolgreicher Synthese des  $(c\text{-Hex})_2\text{BOTf}$  als sehr robust dar und kann

im Grammaßstab durchgeführt werden (es werden circa 1.55 g des Aldolproduktes **111** erhalten).

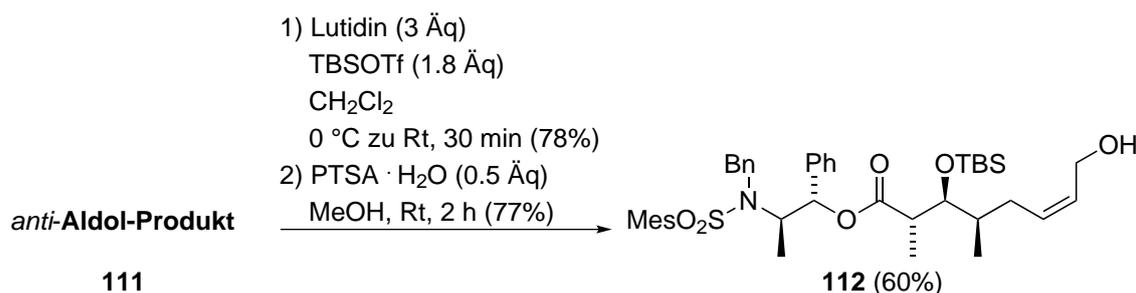
Nach der *anti*-Aldol-Reaktion den Diastereomerenüberschuss der neu gebildeten Chiralitätszentren zu bestimmen, gestaltet sich als schwierig, da aufgrund des Chiralitätszentrums der THP-Schutzgruppe ohnehin ein Diastereomeregemisch vorliegt. Dennoch ist bei vorsichtiger Interpretation des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums die Schlussfolgerung zu ziehen, dass nur zwei Diastereomere vorliegen, die zum Chiralitätszentrum der THP-Schutzgruppe gehören. Um die Vermutung zu erhärten, dass in der *anti*-Aldol-Reaktion nur ein Diastereomer gebildet wurde, wird die THP-Schutzgruppe mit PTSA in Methanol abgespalten. Das Roh- $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der resultierenden Verbindung zeigt nur ein Diastereomer (Spektrenanhang). Auch wenn im Laufe der Synthese bei anderen



**Abbildung 57:** Abspaltung der THP-Schutzgruppe vom *anti*-Aldolprodukt **111**

Stufen die THP-Schutzgruppe entfernt wird, liegt nur ein Diastereomer vor.

Zur Weiterführung der Synthese wird der aus der Aldol-Reaktion resultierende sekundäre Alkohol mit TBSOTf TBS-geschützt (die Schützung mit TBSCl, Imidazol und katalytischen Mengen DMAP gelingt nicht) und die THP-Schutzgruppe entfernt (**Abbildung 58**). Die Abspaltung der THP-Schutzgruppe orthogonal zur TBS-Schutz-

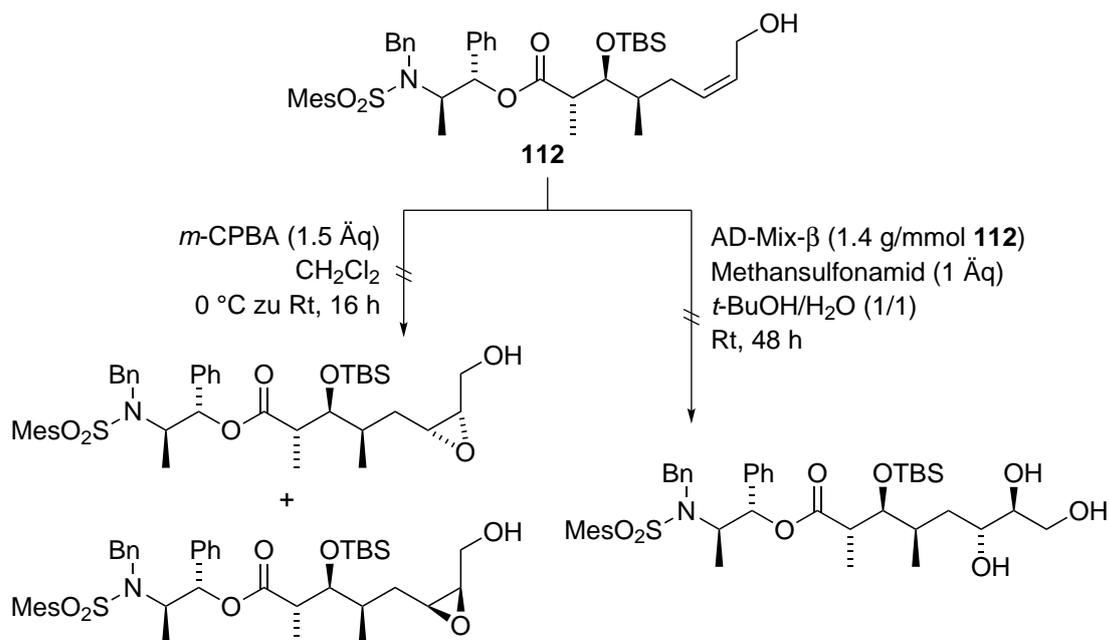


**Abbildung 58:** Schutzgruppenoperationen nach der *anti*-Aldol-Reaktion

gruppe gestaltet sich als herausfordernd, da die Ergebnisse nicht reproduzierbar sind. So kann zwar mit PTSA in Methanol eine Ausbeute von 77% erzielt werden, doch kann unter den vermeintlich gleichen Reaktionsbedingungen bei vergleichbarer Ansatzgröße die Ausbeute auch auf 13% sinken.<sup>91</sup> Ähnlich verhält es sich bei der Anwendung von PPTS. Wird PPTS in Ethanol bei 55 °C bei einer Reaktionszeit von 3.5 h verwendet,

<sup>91</sup>Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org.Chem.* **1977**, *42*, 3772–3774.

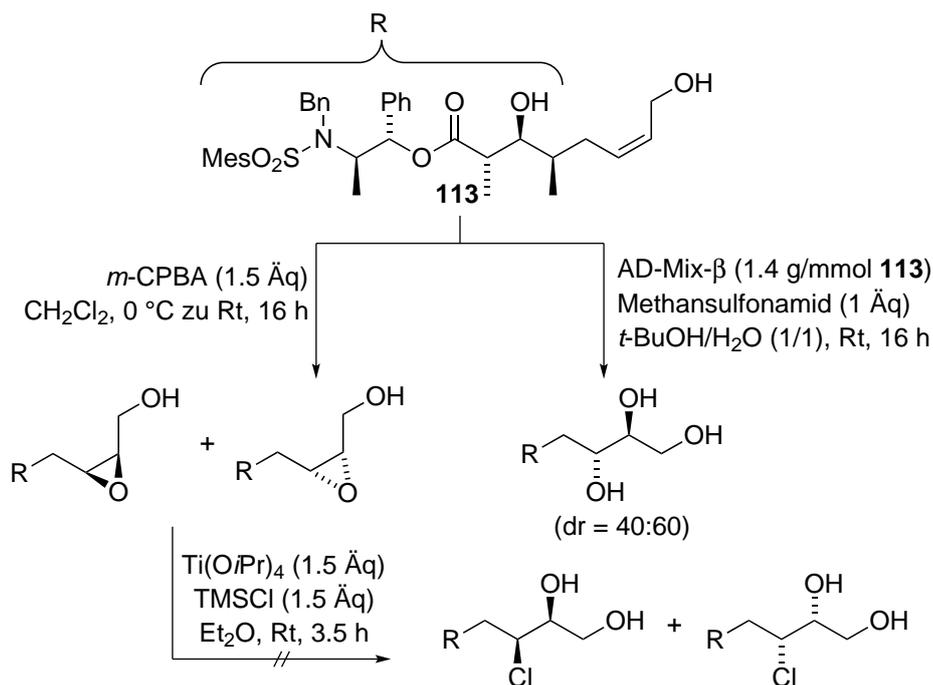
kann bei einer Ansatzgröße von 15 mg das gewünschte Produkt in 87% Ausbeute erhalten werden. Wird die Ansatzgröße jedoch verdoppelt, kommt es laut DC-Kontrolle zur Zersetzung und es kann kein Produkt isoliert werden. Andere Bedingungen wie LiCl in einem Lösungsmittelgemisch aus DMSO und Wasser bei 90 °C oder Magnesiumumbromid in Ether<sup>53,70</sup> liefern ebenfalls nur das Edukt zurück oder lediglich 9% Ausbeute des Allylalkohols **112**. Nichtsdestotrotz wird die Synthese fortgeführt, indem versucht wird, die Doppelbindung des primären Alkohols **112** zu oxidieren. Wie be-



**Abbildung 59:** Versuche zur Oxidation der Doppelbindung des Allylalkohols **112**

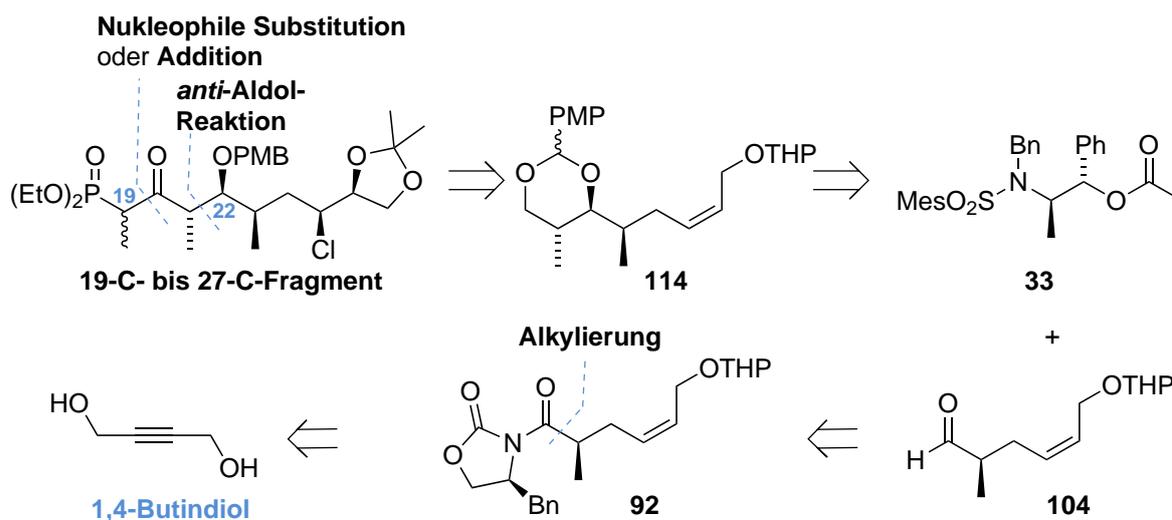
reits auf vorherigen Stufen geplant, soll die Oxidation auch hier entweder zum Epoxid oder Triol führen (**Abbildung 59**). Doch leider gelingt weder die Epoxidierung mit *m*-CPBA<sup>44</sup> zum Gemisch der Diastereomere noch die Sharpless-Dihydroxylierung<sup>77</sup>. Somit wird das Produkt **112** nicht vollständig charakterisiert und es wird ein weiteres Substrat den oxidativen Reaktionsbedingungen unterzogen: Das Diol **113**, dessen Synthese oben beschrieben wurde, wird versucht mit *m*-CPBA zu epoxidieren (**Abbildung 60**). Tatsächlich sind im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum keine Doppelbindungsprotonen mehr vorhanden, so dass die Vermutung nahe liegt, dass die Epoxidierung stattgefunden hat. Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses mithilfe des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums ist nicht möglich. Das Rohprodukt wird in der nächsten Stufe weiter umgesetzt. Es wird den bereits in der ersten Synthesestrategie etablierten Reaktionsbedingungen zur Öffnung eines Epoxids mit einem Chloridnukleophil ausgesetzt. Ein Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von Edukt und Produkt zeigt, dass keine Reaktion stattgefunden hat. Bei dem Versuch der Sharpless-Dihydroxylierung des Diols **113** zeigt das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (mit Lösungsmitteln und unbekannter Verunreinigung) zwar, dass keine Doppelbindungssignale mehr vorliegen, doch ist auch ersichtlich, dass sich bei der Dihydroxylierungsreaktion Diastereomere gebildet haben (dr = 40:60). Außerdem liegt hier

ein Tetraol vor, das aufgrund seiner Polarität nur schwierig zu isolieren ist.



**Abbildung 60:** Versuche zur Oxidation der Doppelbindung des Diol **113**

An dieser Stelle der Synthese ist die Oxidation der *Z*-konfigurierten Doppelbindung in Anwesenheit des Abiko-Auxiliars nicht möglich. Deshalb wird die Oxidation auf spätere Stufen verschoben und die Synthese zunächst an der Abiko-Auxiliar-Einheit weitergeführt. Weitere Umsetzungen sollen nicht mit dem im Molekül vorhandenen Auxiliar stattfinden, sondern dieses soll nach der *anti*-Aldol-Reaktion direkt abgespalten werden.

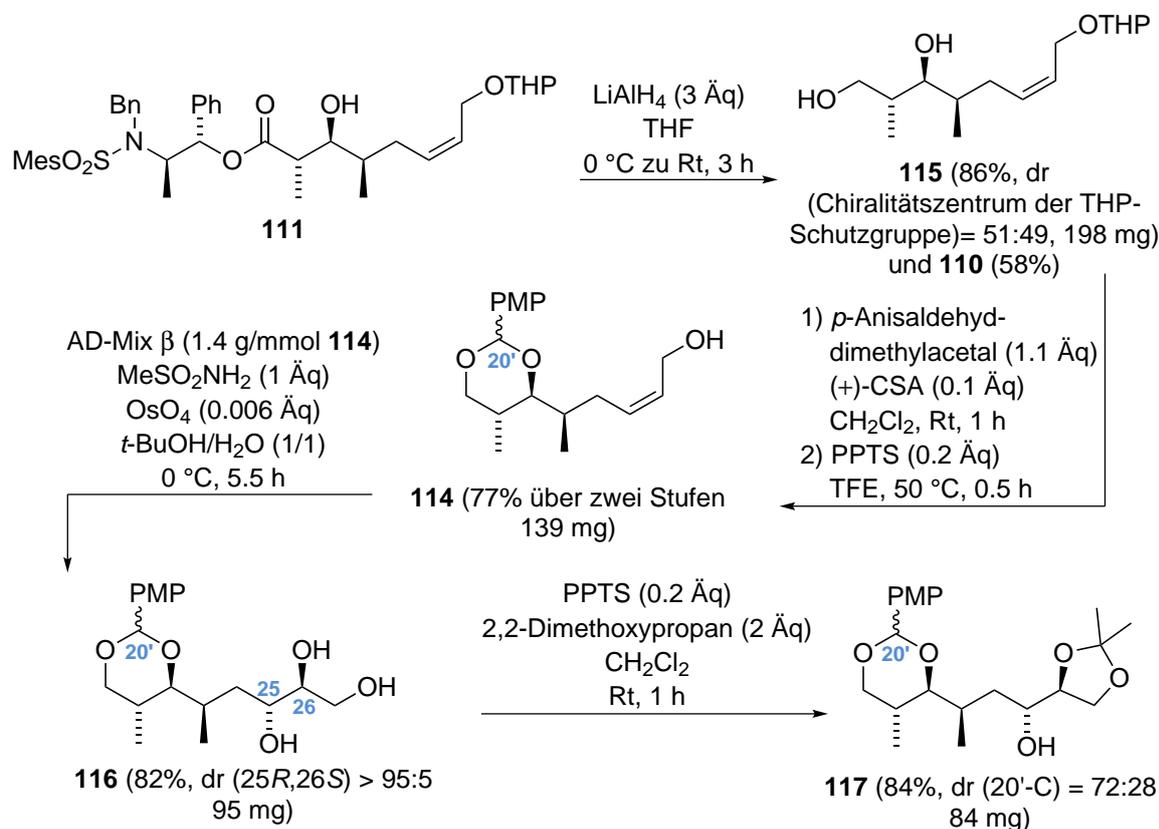


**Abbildung 61:** Nochmals modifizierte Retrosynthese der zweiten Synthesestrategie

Die den neuen Anforderungen entsprechend modifizierte Retrosynthese ist der vorherigen mit den Schnitten zwischen 19-C/20-C und 21-C/22-C ähnlich, zeigt aber nun

als Aldolpartner des Aldehyds **104** das Abiko-Auxiliar **33** (**Abbildung 61**), das sich in der Aldol-Reaktion bewährt hat. Außerdem macht sie deutlich, dass nach erfolgter *anti*-Aldol-Reaktion das Abiko-Auxiliar direkt zum Diol entfernt werden soll.

Die Abspaltung des Auxiliars von **111** zum Diol **115** gelingt auf Anhieb und kann in Ausbeuten von bis zu 86% durchgeführt werden (**Abbildung 62**).

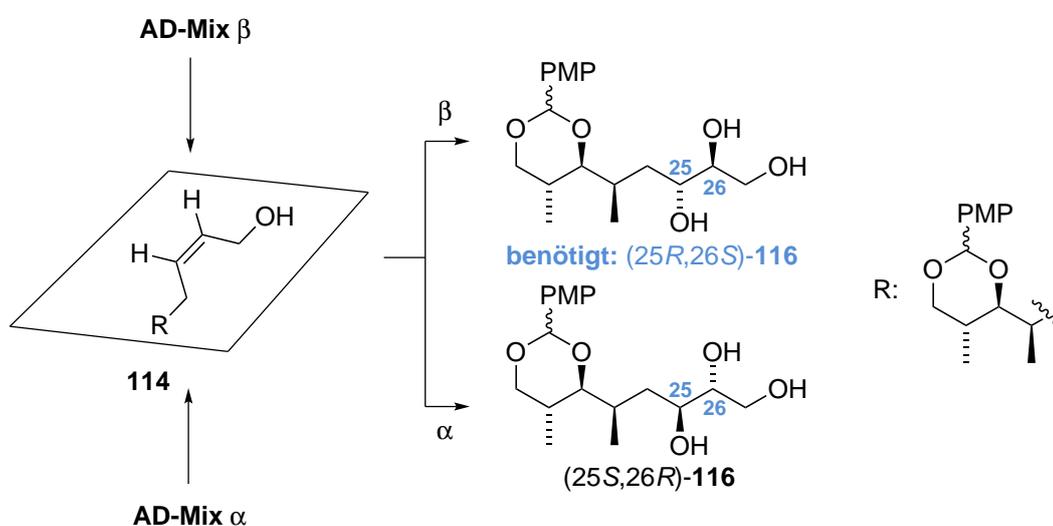


**Abbildung 62:** Weiterführung der Synthese nach der Bildung des *anti*-Aldolproduktes **111** unter Abspaltung des Auxiliars **110** zum Diol **115**

Das nicht-veresterte Auxiliar **110** kann in einer Ausbeute von 58% isoliert werden. Das Diol **115** wird CSA-katalysiert als PMP-Acetal geschützt. Bei dieser Reaktion wird teilweise auch schon die THP-Schutzgruppe entfernt, die in der nächsten Stufe ohnehin mit PPTS abgespalten werden soll. Darum wird nach der Acetalisierung der Alkohol **114** säulenchromatographisch isoliert und das THP-geschützte Acetal zur Abspaltung der THP-Schutzgruppe mit PPTS umgesetzt. Insgesamt wird der Allylalkohol **114** über die zwei Stufen ausgehend von **115** in einer chemischen Ausbeute von 77% erhalten. Das PMP-Acetal als Schutzgruppe bietet den Vorteil, dass es durch die Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen selektiv zum sekundären PMB-geschützten Alkohol und zum primären ungeschützten Alkohol geöffnet werden kann, der beispielsweise nach einer Oxidation weiter zum Aufbau des Phosphonats genutzt werden kann.<sup>53</sup> Durch die PMP-Acetal-Schutzung wird ein Chiralitätszentrum eingeführt. Die Angabe des Diastereomerenüberschusses dieses Chiralitätszentrums 20'-C ist, wie in **Abbildung 62** dargestellt, nicht auf jeder Stufe mithilfe des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums möglich (Expe-

rimenteller Teil und Spektrenanhang).

Erfreulicherweise gelingt im Gegensatz zu den bereits vorgestellten Synthesen bei dieser Synthesesequenz die Oxidation der *Z*-konfigurierten Doppelbindung. So wird das Triol **116** durch eine Sharpless-Dihydroxylierung<sup>77</sup> des Allylalkohols **114** in einer Ausbeute von 82% zugänglich. Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses erfolgt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum, bei dem nur ein Signalsatz zu erkennen ist. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sind jeweils nur zwei Signalsätze zu erkennen, die vom Chiralitätszentrum der PMP-Schutzgruppe stammen. Die Bestimmung der Konfigurationen der neu gebildeten Chiralitätszentren erfolgt nach Sharpless' mnemonischem Modell, bei dem der größte Substituent der Doppelbindung nach unten rechts gelegt wird (**Abbildung 63**). Das Olefin wird dann entweder von oben (AD-Mix- $\beta$ ) oder unten (AD-Mix- $\alpha$ )



**Abbildung 63:** Anwendung des mnemonischen Modells beim Allylalkohol **114** zur Vorhersage der absoluten Konfiguration der neu gebildeten Chiralitätszentren der Sharpless-Dihydroxylierung

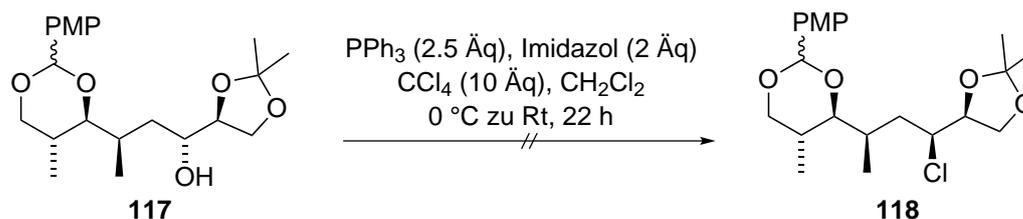
angegriffen, so dass sich entweder das (25*R*,26*S*)- oder (25*S*,26*R*)- konfigurierte Produkt **116** ergibt. Für das Lytophilippin A wird die (25*R*,26*S*)-Konfiguration bei **116** benötigt, die sich aus der Nutzung des AD-Mixes- $\beta$  ergibt, das als chirales Reagenz (DHQD)<sub>2</sub>PHAL enthält.

Nach der Dihydroxylierung wird zur Differenzierung der drei Hydroxylfunktionen des Triols **116** eine regioselektive Acetalisierung mit dem primären Alkohol zum Fünfring vorgenommen (**Abbildung 62**). Derartige Differenzierungen sind literaturbekannt und laufen prioritär mit dem primären Alkohol zum Fünfring ab.<sup>53</sup> Ein Indiz für das Vorliegen des gewünschten Fünfringes ist -wie bereits in der ersten Synthesestrategie (**Kapitel 3.1**) dargestellt- die chemische Verschiebung des quartären Kohlenstoffatoms des *O*-Isopropylidenacetals ( $\delta_C = 109.0$  ppm).

Nun soll der verbleibende sekundäre Alkohol zum Chloratom substituiert werden. Diese Substitution wird zunächst einstufig nach Mukaiyama<sup>92</sup> mit Triphenylphosphin, Imi-

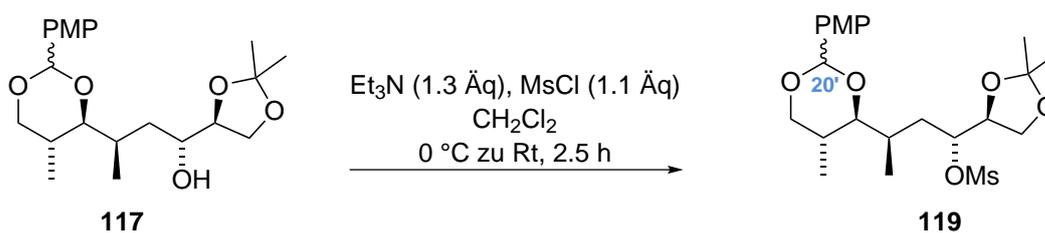
<sup>92</sup>Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 94–103.

dazol und Tetrachlormethan als Chloridquelle versucht (**Abbildung 64**). Leider kann

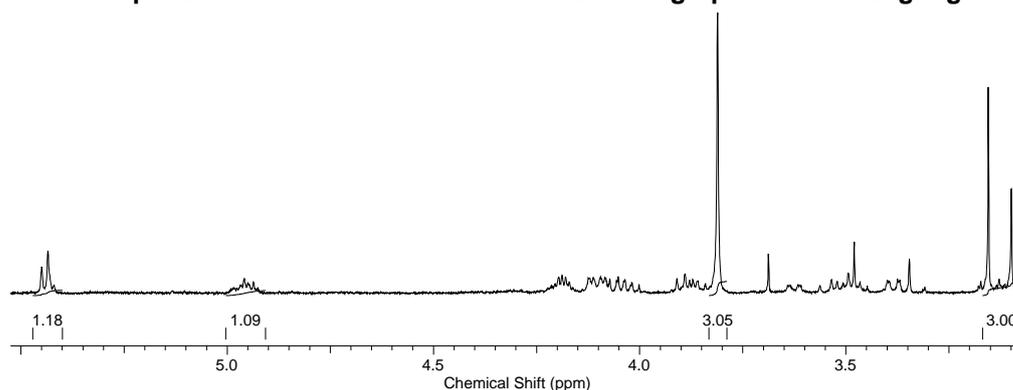


**Abbildung 64:** Substitution nach Mukaiyama

nach 22 h Reaktionszeit kein Produkt isoliert werden. Deswegen wird eine zweistufige Variante zur Substitution untersucht (**Tabelle 10**). Hierbei wird der sekundäre Al-

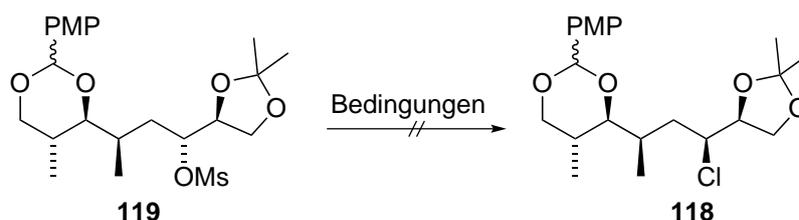


**<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 119 vor einer säulenchromatographischen Reinigung**



**Abbildung 65:** Synthese des Mesylats **119** und das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **119** vor einer säulenchromatographischen Reinigung (integriert die Methylfunktionen des Mesylats und der PMP-Schutzgruppe sowie die Protonen 20'-H und HOMs)

kohol nicht *in situ* in eine Abgangsgruppe überführt, sondern in einer vorangehenden Stufe. Das Mesylat **119** wird mit Triethylamin und Methansulfonylchlorid erzeugt und nicht charakterisiert, da geplant ist, die Ausbeute nach erfolgter Substitution über zwei Stufen anzugeben (**Abbildung 65**). Teilweise wird bei den folgenden beschriebenen Versuchen das Mesylat auch als Rohprodukt eingesetzt. Zunächst wird versucht, die Substitution mit  $\text{LiCl}$  in  $\text{DMF}$  bei  $90\text{ }^\circ\text{C}$  zu ermöglichen (**Eintrag 1**). Es werden zunächst 10 Äq Lithiumchlorid eingesetzt. Nach 9 h Reaktionszeit bei  $90\text{ }^\circ\text{C}$  werden nochmals 4 Äq Lithiumchlorid hinzugefügt und die Reaktionszeit wird um weitere 16 h auf insgesamt 25 h verlängert. Es kann eine neue Substanz isoliert werden, die laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum verunreinigt ist. Die Aufnahme eines nicht-hochaufgelösten Massenspektrums bestätigt die Bildung des Produktes **118** (LRMS (ESI) berechnet für

**Tabelle 10:** Auswahl der getesteten Bedingungen zur Substitution des Mesylats **119**

	Cl <sup>-</sup> -Quelle	Bedingungen	LSM
<b>1</b> <sup>a</sup>	LiCl (14 Äq)	90 °C, 25 h	DMF
<b>2</b>	LiCl (1.5 Äq)	120 °C, 3 h	Toluol
<b>3</b>	LiCl (10 Äq)	MnCl <sub>2</sub> (0.2 Äq), Rückfluss, 20 h	THF
<b>4</b>	TBACl (1.5 Äq)	80 °C, 24 h	DMF
<b>5</b>	TBACl (1.5 Äq)	60 °C, 18 h	Toluol
<b>6</b>	KCl (2 Äq)	18-Krone-6-Ether (2 Äq), Rückfluss, 24 h	MeCN
<b>7</b>	KCl (3 Äq)	18-Krone-6-Ether (3 Äq), 85 °C, 16 h	Toluol

<sup>a</sup> Nachweis des Produktes mit LRMS möglich.

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>ClO<sub>5</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 399.2, gefunden: 399.2). Nun wird versucht, die Bedingungen so anzupassen, dass eine gute Ausbeute erzielt werden kann und das gewünschte Produkt sauber isoliert werden kann. Als eine unerwünschte Nebenreaktion wird die Abspaltung des Acetals erkannt, da *p*-Anisaldehyd als Nebenprodukt isoliert wird.

Als nächstes wird die Reaktion in Toluol bei 120 °C durchgeführt (**Eintrag 2**).<sup>93</sup> Da keine Produktbildung stattfindet, wird dem Reaktionsgemisch in THF zusätzlich Manganchlorid hinzugefügt, so dass sich MnCl<sub>4</sub><sup>2-</sup> bildet, das reaktiver sei als LiCl (**Eintrag 3**).<sup>94</sup> Da dies nicht erfolgreich ist, wird als weitere Chloridquelle TBACl<sup>95</sup> verwendet, das allerdings auch keine Produktbildung weder in DMF noch in Toluol mit sich bringt (**Einträge 4 und 5**). Auch die Verwendung von Kaliumchlorid in Anwesenheit eines Kronenethers, so dass ein nacktes Nukleophil generiert wird, führt weder in Acetonitril noch in Toluol zur Isolierung des Produktes (**Einträge 6 und 7**).<sup>96,97</sup>

Leider ist die Substitution also auch zweistufig nicht möglich. Es kommt zwar auch bei höheren Temperaturen zu keiner Zersetzung (aber zur Abspaltung des PMP-Acetals), aber auch zu keiner Produktbildung.

Da also insgesamt der Eindruck entsteht, dass der sekundäre Alkohol sich auf dieser Stufe als relativ unreaktiv darstellt und eine Nebenreaktion die Abspaltung des PMP-

<sup>93</sup>Saibaba, R.; Sarma, M. S. P.; Abushanab, E. *Synth. Comm.* **1989**, *19*, 3077–3086.

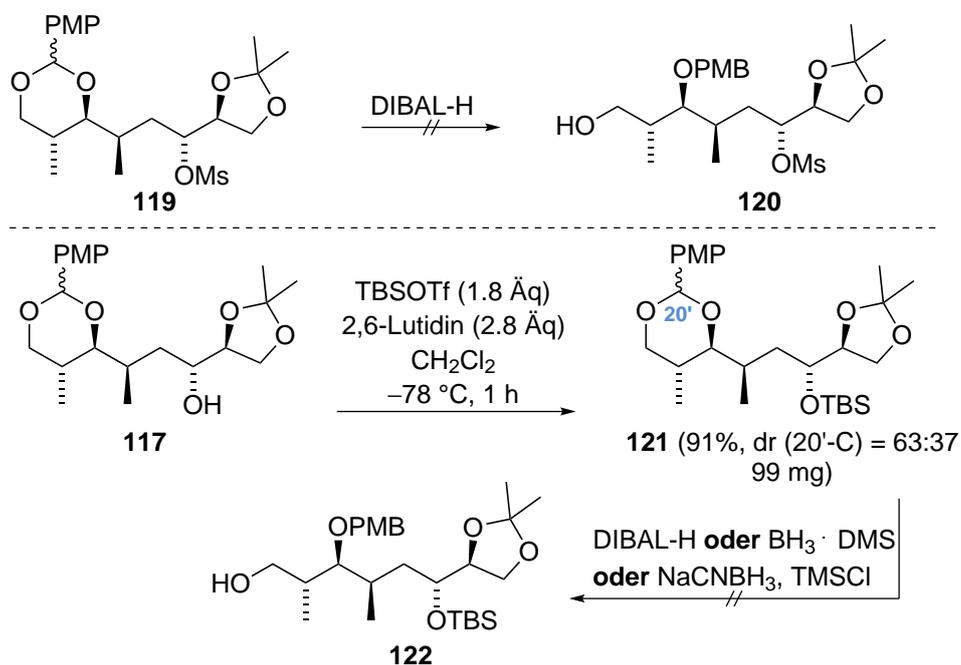
<sup>94</sup>Cahiez, G.; Gager, O.; Moyeux, A.; Delacroix, T. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1519–1528.

<sup>95</sup>Tani, K.; Naganawa, A.; Ishida, A.; Egashira, H.; Odagaki, Y.; Miyazaki, T.; Hasegawa, T.; Kawanaka, Y.; Sagawa, K.; Harada, H.; Ogawa, M.; Maruyama, T.; Nakai, H.; Ohuchida, S.; Kondo, K.; Toda, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1883–1894.

<sup>96</sup>Liotta, C. L.; Harris, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2250–2252.

<sup>97</sup>Izatt, R. M.; Lamb, J. D.; Maas, G. E.; Asay, R. E.; Bradshaw, J. S.; Christensen, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *96*, 2365–2366.

Acetals ist, erfolgt die Weiterführung der Synthese am PMP-Acetal, das zum primären Alkohol und zum PMB-geschützten sekundären Alkohol geöffnet werden soll (**Abbildung 66**). Zunächst wird versucht, die gewünschte Reaktion mit DIBAL-H als Reduk-



**Abbildung 66:** Reduktive Öffnung des PMP-Acetals von **119** oder **117**

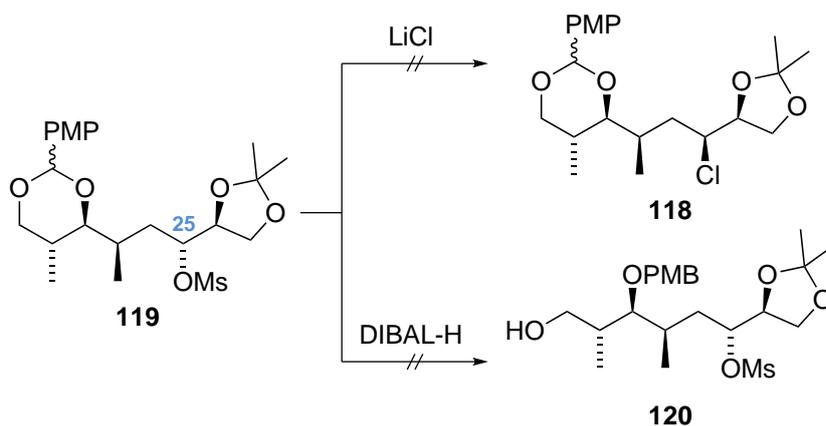
tionsmittel bei verschiedenen Temperaturintervallen von 0 °C bis -78 °C beim Substrat **119** zu verwirklichen.<sup>53</sup> Leider ist es bei keiner der getesteten Bedingungen möglich, das gewünschte Produkt **120** frei von Verunreinigungen unbekannter Struktur zu isolieren. Bei dieser Reaktion besteht die Herausforderung darin, selektiv das PMP-Acetal zu öffnen und das Acetonid unangetastet zu lassen. Darüber hinaus ist nicht klar, wie sich das Mesylat unter den gegebenen reduktiven Bedingungen verhält. Um diesen Faktor des Mesylats auszuschließen, wird die Öffnung des Acetals auch am Substrat **117** untersucht, bei dem sich an 25-C statt des Mesylats eine TBS-geschützte Hydroxylfunktion befindet. Die Einführung der TBS-Schutzgruppe zu **121** gelingt ausgehend von **117** mit 91%. Als Reduktionsreagenzien werden hier außer wieder DIBAL-H auch BH<sub>3</sub>·DMS<sup>98</sup> und Natriumcyanoborhydrid<sup>99</sup> verwendet. Die Reaktionen mit DIBAL-H werden in THF oder Dichlormethan durchgeführt und die Äquivalente werden von 1.8 Äq bis auf 8 Äq variiert. Doch auch wenn der sekundäre Alkohol nicht mesyliert, sondern TBS-geschützt ist, kann keine einheitliche Verbindung bei der Verwendung von DIBAL-H isoliert werden. Bei der Reaktion bleibt außerdem entweder der Umsatz unvollständig oder es kommt laut DC-Kontrolle zu Zersetzungsprodukten. Die gleichen unzureichenden Ergebnisse werden erzielt, wenn BH<sub>3</sub>·DMS als Reagenz in THF unter Rückfluss eingesetzt wird. Wird Natriumcyanoborhydrid in Anwesenheit von TMSCl in Acetonitril bei Raumtemperatur eingesetzt, kann gar kein Produkt **122** sondern nur

<sup>98</sup>Tsuri, T.; Kamata, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5195–5198.

<sup>99</sup>Johansson, R.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 2371–2374.

Edukt **121** isoliert werden.

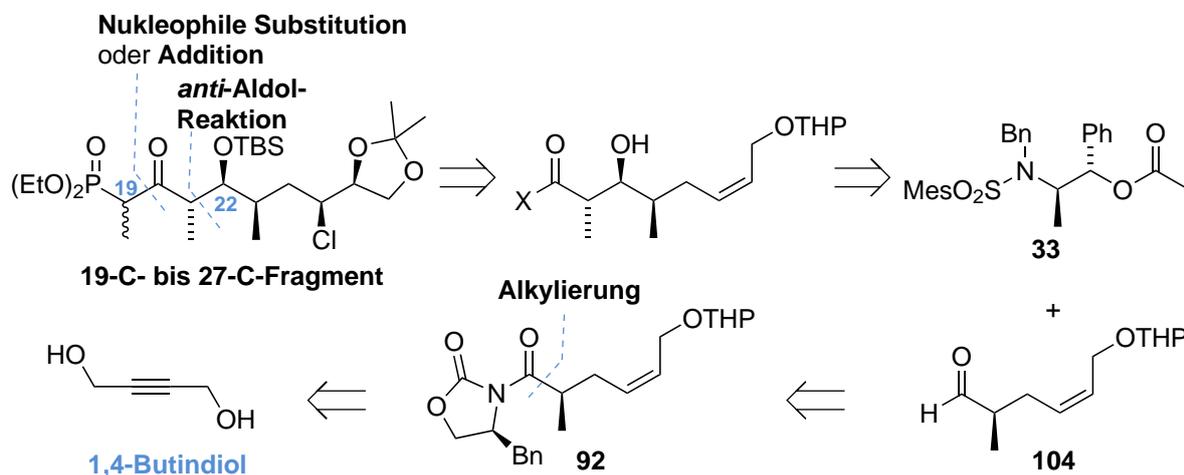
Damit kann diese zweite Synthesestrategie nicht weiter verfolgt werden, da die noch notwendigen Stufen zur Vollendung des 19-C- bis 27-C-Fragments nicht ermöglicht werden können (**Abbildung 67**). Es lässt sich weder das Chloratom einführen, noch gelingt die Verlängerung der Kette zum Phosphonat unter Entfernung des PMP-Acetals, unabhängig davon, ob sich an 25-C ein Mesylat befindet oder die Hydroxylfunktion TBS-geschützt ist.



**Abbildung 67:** Dead End der zweiten Synthesestrategie

### 3.3 Dritte Synthesestrategie

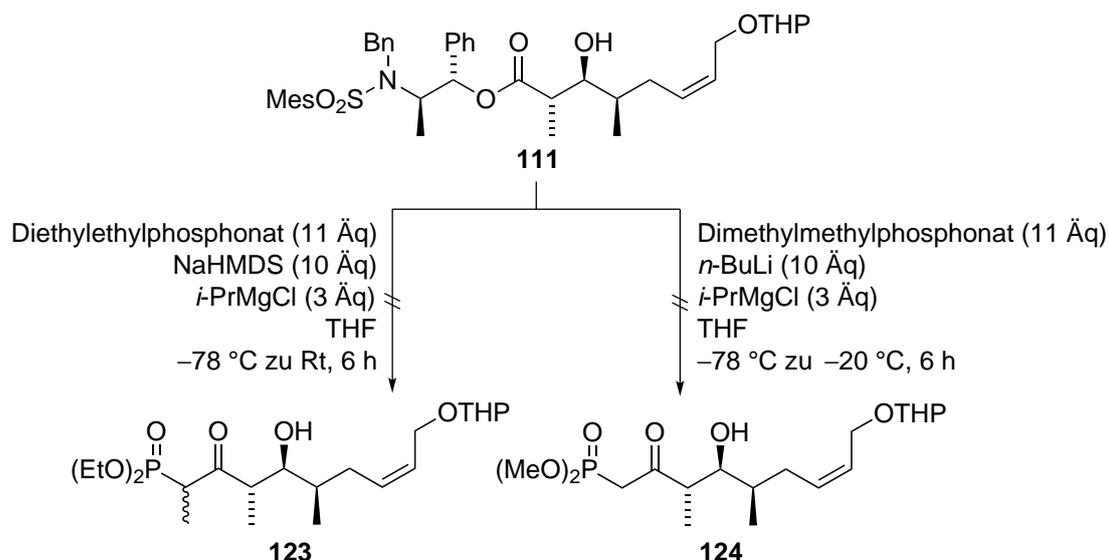
Wie in der zweiten Synthesestrategie gezeigt, ist es möglich, die zentrale Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsreaktion zwischen 21-C und 22-C, nämlich die robuste *anti*-Abiko-Aldol-Reaktion mit sehr guten Ausbeuten und hoher Diastereoselektivität durchzuführen. Als hauptsächlich limitierender Faktor der vorangehenden Synthesestrategie wird das PMP-Acetal als Schutzgruppe erkannt. Deshalb soll die dritte Strategie auf den bereits erzielten Ergebnissen aufbauen, aber eine andere Schutzgruppenstrategie verwenden. Die Retrosynthese zur Etablierung einer geeigneteren Schutzgruppenstrategie sieht als zentrale Schnitte noch immer sowohl den Schnitt zwischen 19-C und 20-C zur Einführung des Phosphonats durch eine Substitutions- oder Additionsreaktion vor, als auch den zwischen 21-C und 22-C. Diese Bindungsbildung findet durch die *anti*-Aldol-Reaktion des Aldehyds **104** statt, bei der sich das Protokoll nach Masamune und Abiko als die Methode der Wahl herausgestellt hat (**Abbildung 68**). Nach der Aldol-Reaktion soll das Abiko-Auxiliar direkt zu einem Rest X entfernt werden.



**Abbildung 68:** Retrosynthese der dritten Synthesestrategie

Wie das in der Retrosynthese dargestellte 19-C bis 27-C-Fragment zeigt, soll der bei der *anti*-Aldol-Reaktion entstandene Alkohol 22-C TBS geschützt werden. Anders als bei **Abbildung 58** der zweiten Synthesestrategie soll diese TBS-Schützung jedoch nicht im direkten Anschluss an die Aldol-Reaktion erfolgen, da mit dem daraus resultierenden Substrat keine zielführenden Reaktionen durchgeführt werden konnten. Stattdessen soll als erstes die Substitution des Abiko-Auxiliars nach Menche erfolgen.<sup>31</sup> Hierfür wird der ungeschützte sekundäre Alkohol an 22-C benötigt. Eine Möglichkeit dieses von Menche ausgearbeiteten Protokolls ist die direkte Substitution des Abiko-Auxiliars zu einem Phosphonat (**Abbildung 69**). Dieses Phosphonat soll dann genutzt werden, um die HWE-Reaktion mit dem entsprechenden Aldehyd zum Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung des Lytophilippins A realisieren zu können.

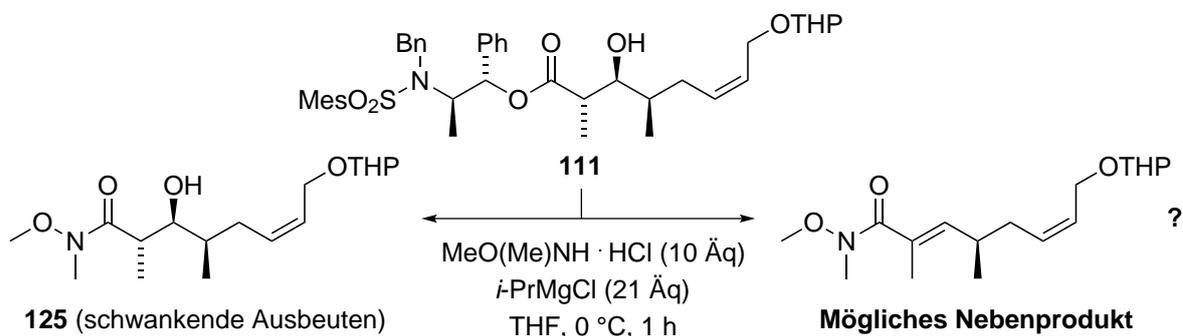
Zunächst wird das *anti*-Aldolprodukt mit dem mit NaHMDS deprotoniertem Diethylethylphosphonat in Anwesenheit von *i*-PrMgCl umgesetzt. Da mit diesem Phosphonat leider keine Reaktion ersichtlich ist, wird die Reaktion auch mit Dimethylmethylphos-



**Abbildung 69:** Direkte Substitution des Abiko-Auxiliars zu einem Phosphonat

phonat unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen durchgeführt. Mit diesem Phosphonat gelang Börding die Substitution beim Substrat **39** (**Abbildung 17**). Im vorliegenden Fall kann jedoch nur das Edukt reisoliert werden, unabhängig davon, ob als Base -wie dargestellt- *n*-Buthyllithium oder NaHMDS eingesetzt wird.

Nach Menche kann das Aldolprodukt nicht nur in ein Phosphonat überführt werden, sondern auch in das entsprechende Weinreb-Amid. Dieses könnte dann ebenfalls direkt oder über Zwischenstufen in das benötigte Phosphonat überführt werden. Gegenüber den Reaktionsbedingungen, die folgen werden, um die Seitenkette zu vervollständigen (eventuell Oxidation zum  $\alpha$ -Keto-Phosphonat, Substitution zum Chloratom), sollte es inert sein. Im Prinzip ist es möglich, diese Substitution des Abiko-Auxiliars zum Amid **125** durchzuführen, doch schwanken die Ausbeuten zwischen nicht nutzbaren Größen bis hin zu 70% (**Abbildung 70**). Trotz umfangreicher Optimierungsversuche unter

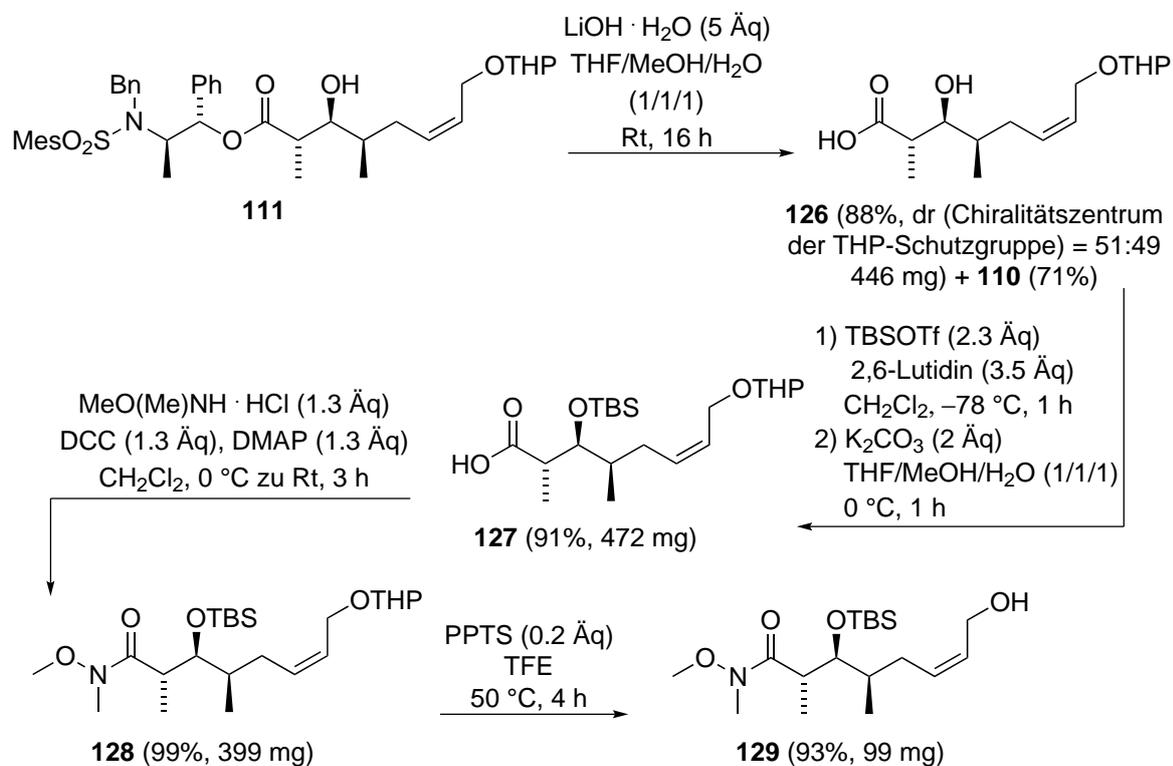


**Abbildung 70:** Direkte Substitution des Abiko-Auxiliars zum Weinreb-Amid

Anpassung der eingesetzten Äquivalente des Amin-Hydrochlorids und des Grignard-Reagenzes sowie der Variation der Temperatur (verschiedene Temperaturen der Zugabe und unterschiedliche Reaktionstemperaturen von -78 °C bis Raumtemperatur), gelingt es nicht, die Reaktion zuverlässig zu reproduzieren. Entweder bleibt sie unvollständig

oder es wird ein Nebenprodukt gebildet, bei dem es sich laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum vermutlich um ein Eliminierungsprodukt handelt.<sup>31</sup>

Unter Etablierung eines anderen Synthesewegs soll dennoch an der Idee festgehalten werden, das Abiko-Auxiliar -nun mehrstufig- in das Weinreb-Amid zu überführen (**Abbildung 71**). Dazu wird der Ester **111** mit Lithiumhydroxid verseift.<sup>100</sup> Eine



**Abbildung 71:** Mehrstufige Überführung des Abiko-Auxiliars ins Weinrebamid

säulenchromatographische Reinigung dieser Stufe ist nur für die Charakterisierung notwendig. Sonst kann die Säure **126** ausreichend sauber zur Umsetzung in der nächsten Stufe erhalten werden. Hierzu wird bei der wässrigen Aufarbeitung bei der Extraktion zunächst das nicht-acylierte Abiko-Auxiliar isoliert; nach Ansäuerung der wässrigen Phase dann die Hydroxylsäure **126**.

Bei der Carbonsäure **126** werden in einer Stufe der Silylether der Hydroxylfunktion 22-C und der Carbonsäuresilylester mit TBSOTf in Anwesenheit von 2,6-Lutidin gebildet.<sup>101</sup> Der Silylester wird dann wieder verseift, so dass die Carbonsäure **127** frei wird. Damit ist also die TBS-Schutzgruppe an 22-C -wie diese Synthesestrategie es vorsieht- angebracht. Auch bei dieser Stufe wird keine säulenchromatographische Reinigung vorgenommen, sondern das Rohprodukt direkt in der nächsten Stufe weiter umgesetzt, da die Säure **127** nach der wässrigen Aufarbeitung sehr sauber erhalten wird. Bei dieser nächsten Stufe handelt es sich um die Bildung des Weinreb-Amids **128**.

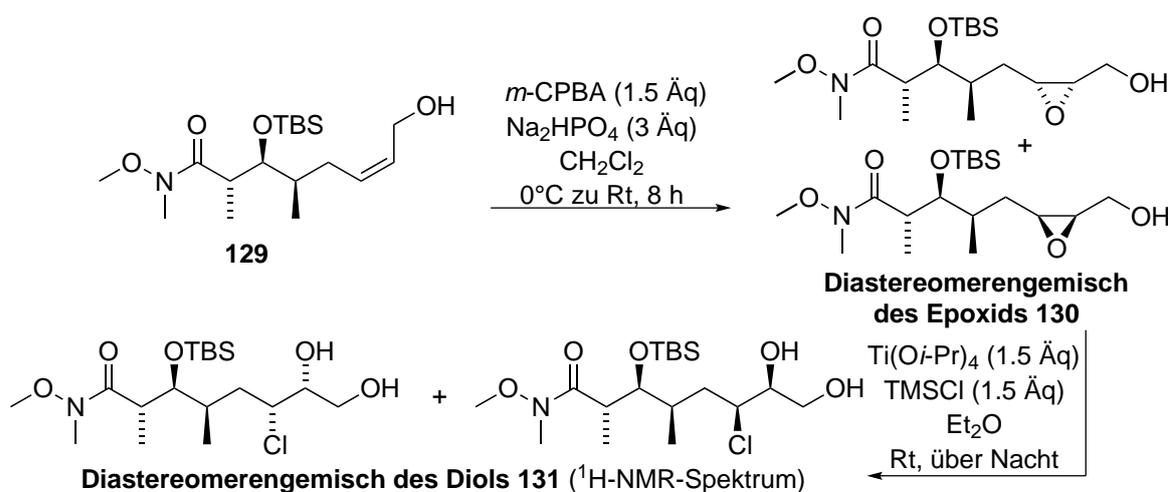
<sup>100</sup>Kogen, H.; Kiho, T.; Nakayama, M.; Furukawa, Y.; Kinoshita, T.; Inukai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10214–10215.

<sup>101</sup>Pandya, B. A.; Dandapani, S.; Duvall, J. R.; Rowley, A.; Mulrooney, C. A.; Ryba, T.; Dombrowski, M.; Harton, M.; Young, D. W.; Marcaurelle, L. A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6131–6137.

Zur Kupplung des Weinreb-Amin-Hydrochlorids mit der Carbonsäure **127** werden verschiedene Bedingungen getestet. Als erstes Kupplungsreagenz wird Cyanurchlorid in Anwesenheit von *N*-Methylmorpholin untersucht.<sup>102</sup> Da es damit zu keiner Produktbildung kommt, wird als nächstes EDC · HCl (1.3 Äq) als Kupplungsreagenz gewählt und die Reaktion laut Literatur durchgeführt.<sup>103</sup> Hiermit kann -ebenfalls in Anwesenheit von *N*-Methylmorpholin (1.3 Äq)- das Produkt in einer Ausbeute von 81% isoliert werden. Da EDC jedoch relativ teuer ist (1 g kostet 19.30 Euro bei Sigma Aldrich, 2014), wird als anderes Carbodiimid-Kupplungsreagenz *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (25 g kosten 18.10 Euro bei Sigma Aldrich, 2014) verwendet. Bei Übertragung der Literaturbedingungen der EDC-Kupplung auf DCC kann mit denen in **Abbildung 71** gezeigten Bedingungen das Weinreb-Amid **128** in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Die bei Steglich-Veresterungen<sup>60</sup> möglicherweise problematische Abtrennung der Nebenprodukte des Kupplungsreagenzes gelingt hier durch eine säulenchromatographische Reinigung mühelos.

Nun soll die THP-Schutzgruppe entfernt werden, um anschließend in Analogie zur zweiten Synthesestrategie die Doppelbindung zu oxidieren. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen kann die Ausbeute der Schutzgruppenoperation auf 93% gesteigert werden. Die Reaktionsbedingungen müssen vorsichtig so angepasst werden, dass einerseits ein möglichst hoher Umsatz der Entschützung erzielt wird, aber andererseits die ebenfalls säurelabile TBS-Schutzgruppe unangetastet bleibt. So muss die Temperatur leicht erhöht werden, da sonst kein Umsatz stattfindet, wird sie jedoch auf über 55 °C erhöht, kommt es zur ungewünschten Abspaltung der zweiten Schutzgruppe. Erst wenn als Lösungsmittel TFE statt Methanol verwendet wird, wird die Reaktion bei 50 °C vollständig.

Nach erfolgter THP-Schutzgruppenabspaltung soll die Oxidation der Doppelbindung erfolgen (**Abbildung 72**). Zunächst wird auch hier als Oxidationsmittel *m*-CPBA<sup>44</sup>

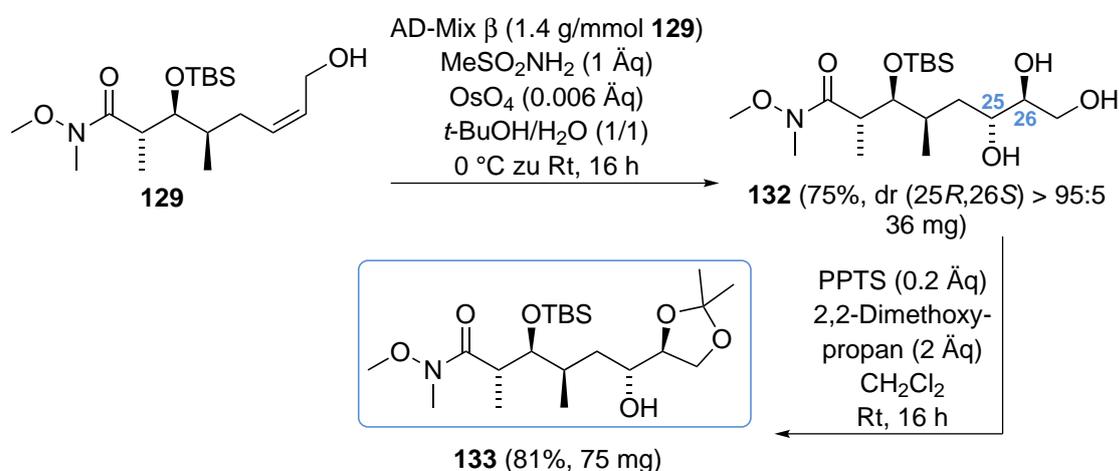


**Abbildung 72:** Epoxidierung von **129** mit anschließender Ringöffnung

<sup>102</sup>Francavilla, C.; Chen, W.; Kinder, F. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1233–1236.

<sup>103</sup>Ciampini, M.; Perlmutter, P.; Watson, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 243–250.

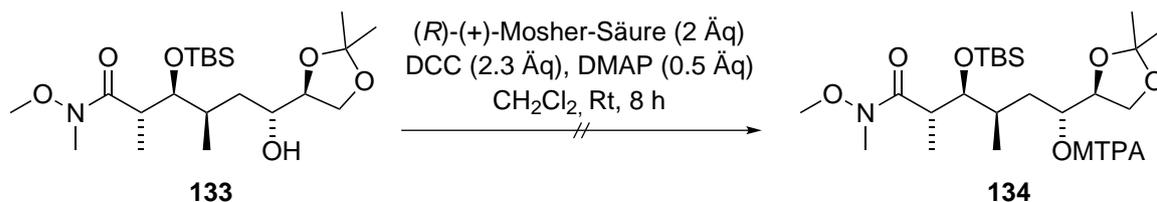
eingesetzt. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Rohspektrum dieser Umsetzung zeigt keine Protonen mehr im Bereich der chemischen Verschiebung von Doppelbindungsprotonen. Deshalb werden die Produkte, bei denen es sich vermutlich um die Epoxiddiastereomere handelt, nach säulenchromatographischer Reinigung den bereits in der ersten Synthesestrategie etablierten Reaktionsbedingungen zur Öffnung von Epoxiden mit einem Chloridnukleophil in Anwesenheit von  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  unterzogen. Laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kann ein neues Produkt isoliert werden, welches als Gemisch vorliegt. Nachdem also gezeigt wurde, dass die *Z*-konfigurierte Doppelbindung sich nicht unreaktiv gegenüber Oxidationsreagenzien zeigt, wird die Sharpless-Dihydroxylierung<sup>77</sup> getestet, die den Vorteil hat, dass bei ihr im Gegensatz zur *m*-CPBA-Epoxidierung durch Reagenzkontrolle selektiv nur ein Diastereomer gebildet werden kann. Unter denen in **Abbildung 73**



**Abbildung 73:** Dihydroxylierung von **129** und anschließende Schutzgruppenoperation

gezeigten Reaktionsbedingungen gelingt die Dihydroxylierung mit einer Ausbeute von 75%. Die Zugabe zusätzlichen Osmiumtetroxids ist notwendig<sup>77</sup>, da ohne dieses laut DC-Kontrolle keine Reaktion stattfindet. Der Diastereomerenüberschuss wird nach einer säulenchromatographischen Reinigung innerhalb der Fehlergrenze von  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zu > 95:5 bestimmt, da keine zwei Diastereomere sichtbar sind. Die absolute Konfiguration der neu gebildeten Chiralitätszentren wird -wie in **Abbildung 63** anhand von **114** dargestellt- wieder mithilfe Sharpless' mnemonischem Modell ermittelt. Die Bestätigung dieser Konfigurationsanalyse durch die Mosher-Ester-Methode<sup>104</sup> ist nicht möglich, weil die Bildung des Mosher-Esters der Hydroxylfunktion von **133** unter Steglich-Bedingungen nicht gelingt (**Abbildung 74**).<sup>60</sup> Die Synthese von **133** erfolgt wie in der zweiten Synthesestrategie über die Differenzierung der drei Hydroxylfunktionen von **132** mit Dimethoxypropan in Anwesenheit von PPTS über die Bildung des *O*-Isopropylidenacetals (**Abbildung 73**). In Analogie zu den vorigen Synthesen ist ein Indiz für die Bildung des Fünf- statt des Sechsringacetals die chemische Verschiebung des quartären Kohlenstoffatoms des Acetals im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum, die hier charakteristischerweise bei  $\delta_{\text{C}} = 109.4$  ppm liegt. Außerdem erfolgt bei dieser Verbindung, bei

<sup>104</sup>Mosher, H. S.; Dale, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519.



**Abbildung 74:** Versuch der Bildung des (*R*)-Mosher-Esters von **133**

der alle Chiralitätszentren des 19-C- bis 27-C-Fragments, die eine definierte Konfiguration besitzen, aufgebaut sind und keine Schutzgruppendiastereomere mehr vorliegen, die Zuordnung der Signale der NMR-Spektren mit 2D-NMR-spektroskopischen Methoden (**Kapitel 5.3.3**).

Neben der Substitution des Weinreb-Amids zum  $\beta$ -Ketophosphonat fehlt zur Vollendung des 19-C bis 27-C-Fragments des Lytophilippins A die Einführung des Chloratoms an 25-C. Hierzu werden zunächst verschiedene Bedingungen getestet, bei denen die Hydroxylfunktion *in situ* in eine bessere Abgangsgruppe überführt wird (**Tabelle 11**). Zuerst werden die Bedingungen untersucht, mit denen mit dem Testsubstrat Geraniol

**Tabelle 11:** Auswahl der getesteten Reaktionsbedingungen zur einstufigen Einführung des Chloratoms

	Reagenzien	LSM	Temperatur	Zeit
<b>1</b>	PPh <sub>3</sub> (3 Äq)	CCl <sub>4</sub>	Rt zu 80 °C	24 h
<b>2</b>	CCl <sub>4</sub> (10 Äq), PPh <sub>3</sub> (2 Äq), Imidazol (2 Äq)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C zu Rt	16 h
<b>3</b>	NCS (5 Äq), PPh <sub>3</sub> (4 Äq)	THF	0 °C zu Rt	24 h
<b>4</b>	Oxalylchlorid (1.2 Äq), P(O)Ph <sub>3</sub> (0.2 Äq)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Rt	16 h
<b>5</b>	LiCl (5 Äq), PPh <sub>3</sub> (2.5 Äq), DIAD (2.5 Äq)	THF	Rt	2 h
<b>6</b>	ZnCl <sub>2</sub> (5 Äq), PPh <sub>3</sub> (3 Äq), DIAD (3 Äq)	THF	Rt	24 h
<b>7</b>	CCl <sub>4</sub> (10 Äq), P( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> (2.5 Äq) Imidazol (2 Äq)	MeCN	0 °C zu Rt	8 h
<b>8</b>	NCS (1.5 Äq), P( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> (1.4 Äq)	THF	0 °C zu Rt	16 h

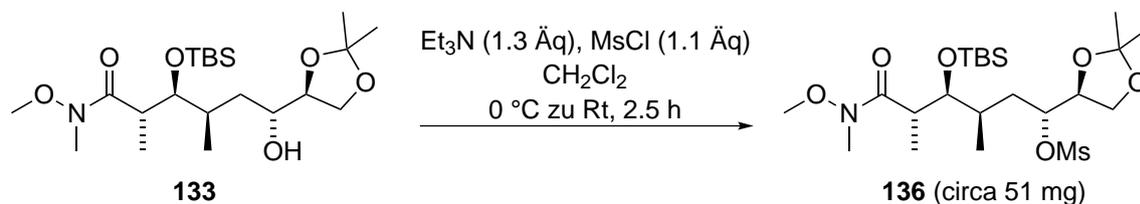
die Substitution einer primären allylischen Hydroxylfunktion nach der Methode von Appel<sup>62,105,106</sup> gelang: Als Chloridquelle und gleichzeitig als Lösungsmittel wird Tetrachlormethan verwendet (**Eintrag 1**). Da trotz Erwärmung auf bis zu 80 °C keine Reaktion beobachtet wird, wird der Reaktion zusätzlich Imidazol hinzugefügt (**Eintrag**

<sup>105</sup>Denmark, S. E.; Fu, J.; Lawler, M. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1523–1536.

<sup>106</sup>Mukaiyama, T.; Shintou, T.; Fukumoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10538–10539.

2). Doch auch so ist keine Umsetzung erkennbar und es wird eine andere Chlorquelle gewählt: *N*-Chlorsuccinimid<sup>107</sup>. Leider kann auch hiermit das gewünschte Produkt nicht isoliert werden (**Eintrag 3**). Deswegen wird eine andere Methode untersucht, bei der katalytische Mengen an Triphenylphosphinoxid in Anwesenheit von Oxalylchlorid eingesetzt werden (**Eintrag 4**).<sup>108</sup> Da nach 16 h Reaktionszeit laut DC-Kontrolle keine Reaktion stattgefunden hat, werden weitere Reaktionsbedingungen untersucht, um die Substitution zu ermöglichen. Die Reaktion wird nach der zur Einführung von Halogenen modifizierten Methode von Mitsunobu durchgeführt.<sup>61,109,110</sup> Der sekundäre Alkohol wird also mit Triphenylphosphin, dem Azodicarboxylat DIAD und einer Chloridquelle wie Lithiumchlorid oder Zinkchlorid<sup>111</sup> umgesetzt (**Einträge 5 und 6**). Leider kann auch so kein Produkt erhalten werden. Als möglicher Grund hierfür wird die Größe der Reste des Phosphins ausgemacht. Darum werden ähnliche wie bereits mit Triphenylphosphin getestete Reaktionsbedingungen auch mit Tributylphosphin untersucht (**Einträge 7 und 8**). Leider können weder NCS noch Tetrachlormethan erfolgreich eingesetzt werden. Es werden das Edukt sowie ein Nebenprodukt isoliert. Hierbei handelt es sich vermutlich um ein  $\beta$ -Eliminierungsprodukt, da im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum Signale im Bereich von Doppelbindungsprotonen vorhanden sind.

Da mithilfe einstufiger Methoden **135** nicht erhalten werden kann, werden nun zweistufige Methoden zur Einführung des Chloratoms untersucht. Hierzu wird der sekundäre Alkohol mit Methansulfonylchlorid in Anwesenheit von Triethylamin mesyliert (**Abbildung 75**) und er wird im Gemisch mit einer unbekanntenen Verunreinigung erhalten. Der Nachweis des Mesylats **136** gelingt mithilfe der HRMS (Experimenteller Teil). Teilweise werden bei den Substitutionsreaktionen, die im Folgenden beschrieben



**Abbildung 75:** Mesylierung von **133**

ben werden, die Rohprodukte der Mesylierung eingesetzt. Die Tosylierung dieses sekundären Alkohols mit Tosylchlorid, Triethylamin und katalytischen Mengen DMAP gelingt nicht.

Die Substitutionsreaktionen des Mesylats werden mit Lithiumchlorid mit unterschiedlichen Mengen der Chloridquelle und unter Erhöhung der Temperatur bis hin zur

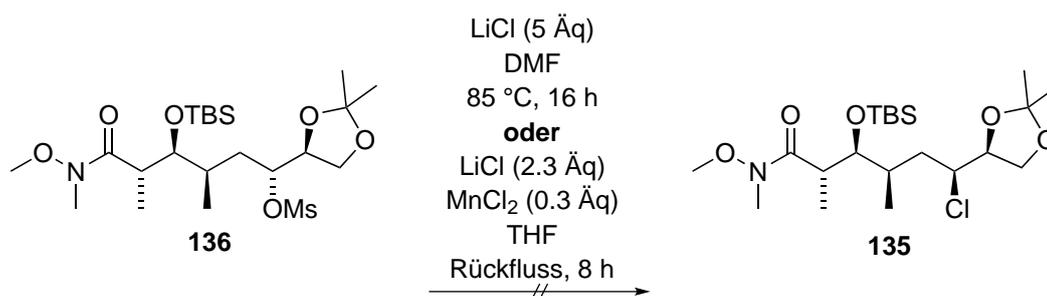
<sup>107</sup>Niggemann, M.; Jelonek, A.; Biber, N.; Wuchrer, M.; Plietker, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7028–7036.

<sup>108</sup>Denton, R. M.; An, J.; Adeniran, B.; Blake, A. J.; Lewis, W.; Poulton, A. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6749–6767.

<sup>109</sup>Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935–939.

<sup>110</sup>Manna, S.; Falck, J. R.; Mioskowski, C. *Synth. Comm.* **1985**, *15*, 663–668.

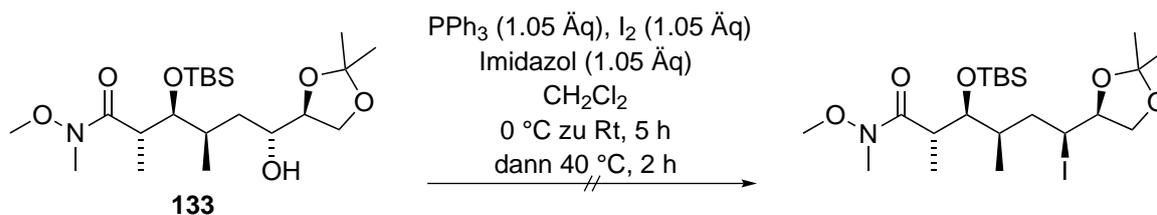
<sup>111</sup>Kang, S. B.; Ahn, E. J.; Kim, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9317–9320.



**Abbildung 76:** Zwei beispielhafte Versuche der Substitution des Mesylats mit Lithiumchlorid

Erw\u00e4rmung zum R\u00fcckfluss in DMF durchgef\u00fchrt (**Abbildung 76**). Auch wird der Reaktion Manganchlorid hinzugef\u00fcgt, um so das reaktive  $\text{MnCl}_4^{2-}$  zu bilden<sup>94</sup>, doch leider kann keine Umsetzung zum gew\u00fcnschten Produkt beobachtet werden.

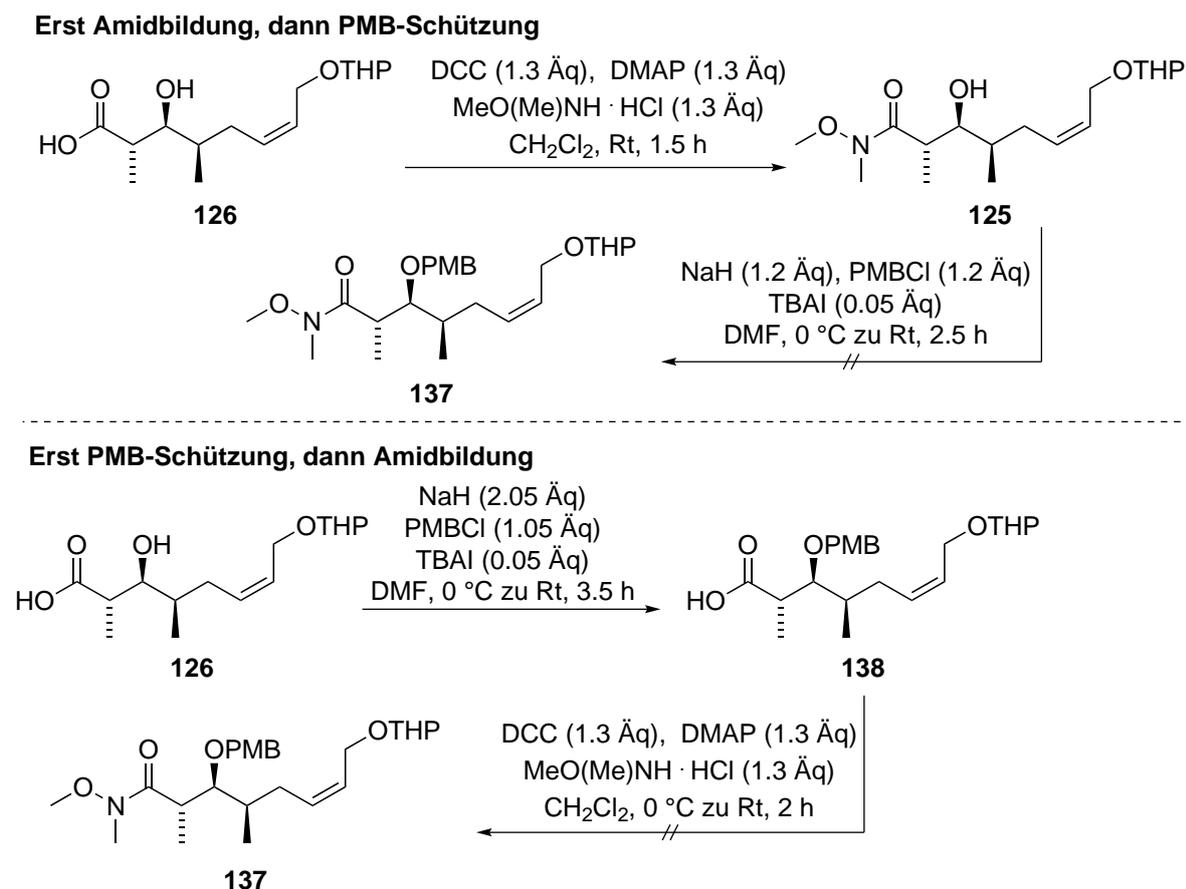
Um herauszufinden, ob die schlechte Reaktivit\u00e4t der Substitutionsreaktion am Substrat oder Nukleophil liegt, wird auch versucht, den sekund\u00e4ren Alkohol **133** zum Iodid zu substituieren (**Abbildung 77**).



**Abbildung 77:** Versuch der Substitution von **133** zum Iodid

Leider kann auch bei dieser Reaktion des Substrats **133** mit Triphenylphosphin, Imidazol und Iod trotz Erw\u00e4rmung der Reaktionsmischung auf  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  kein Produkt erhalten werden. Es gelingt also auch bei dem vermeintlich reaktiveren Iodidnukleophil die Substitution nicht.<sup>86</sup>

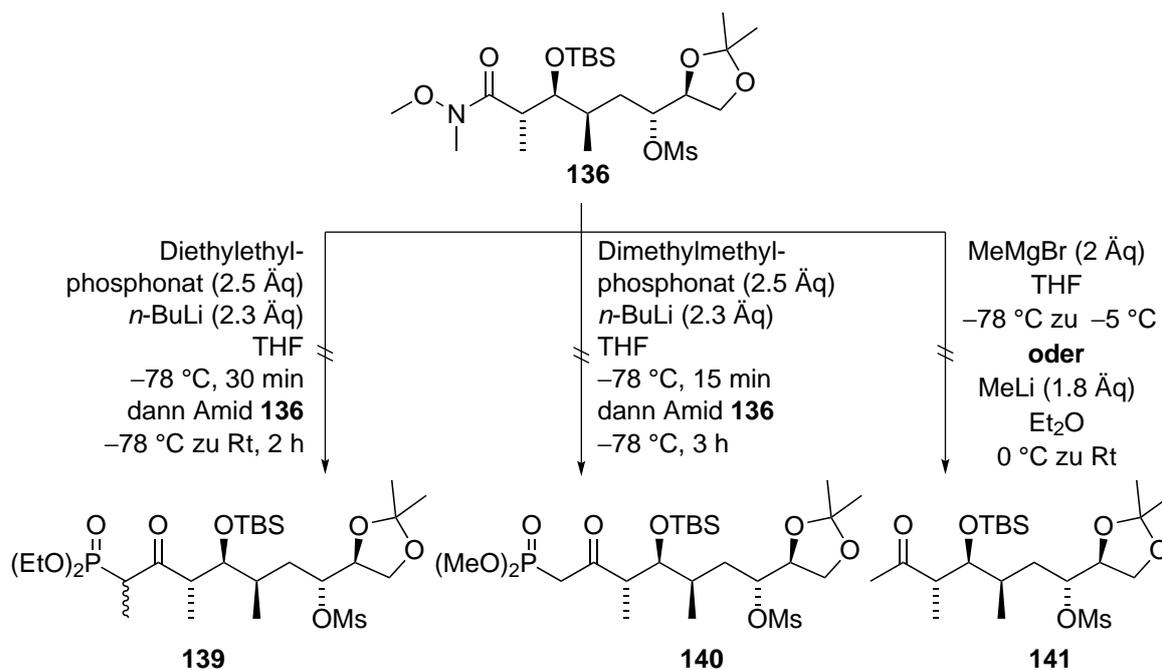
Deshalb wird nochmals versucht, das Substrat so zu modifizieren, dass eine Substitution gelingt. Da sich die schlechte Reaktivit\u00e4t m\u00f6glicherweise durch die sperrige TBS-Schutzgruppe an 22-C erkl\u00e4ren l\u00e4sst, soll entgegen der bei dieser Synthesestrategie zugrunde gelegten Retrosynthese der sekund\u00e4re Alkohol nicht TBS-, sondern PMB gesch\u00fczt werden. Bei der Substitutionsreaktion des PMP-Acetals **117** war die Reaktion grunds\u00e4tzlich m\u00f6glich (**Tabelle 10**), doch trat als Nebenprodukt die Abspaltung des Acetals auf. Da die selektive Reduktion des PMP-Acetals zum sekund\u00e4r PMB-gesch\u00fczten Alkohol nicht gelang, soll diese PMB-Schutzgruppe nun in Analogie zur gerade vorgestellten Synthesestrategie eingef\u00fchrt werden (**Abbildung 78**). Im Prinzip gibt es ausgehend von der S\u00e4ure **126** zwei M\u00f6glichkeiten der Synthese von **137**. Entweder wird zuerst PMB-gesch\u00fczt und dann das Amid gebildet oder es wird zuerst das Amid gebildet und dann PMB-gesch\u00fczt. Es kann jeweils die erste Stufe dieser beiden Synthesewege mit nicht-optimierten Ausbeuten realisiert werden, doch gelingt die



**Abbildung 78:** Versuche zur Bildung des Amids **137**

anschließende Stufe der Amidbildung beziehungsweise PMB-Schützung nicht. Damit kann diese Schutzgruppenstrategie nicht weiter verfolgt werden.

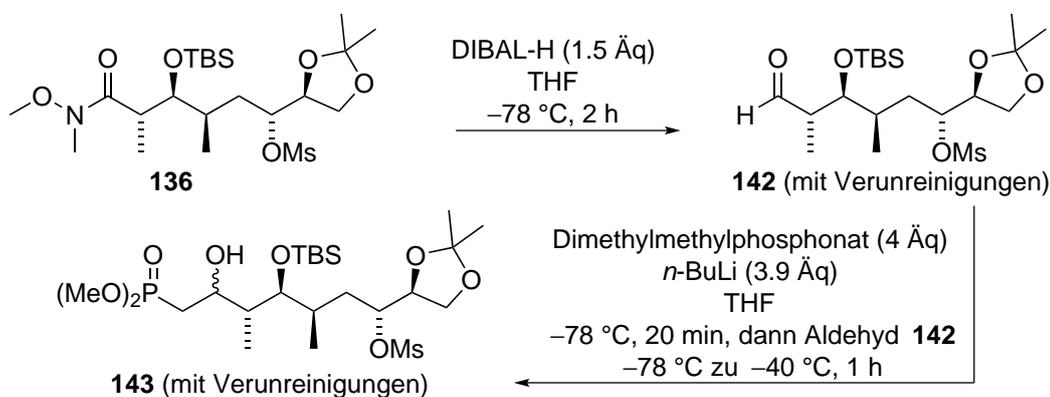
Insgesamt lassen sich sowohl das Substrat **133** als auch die entsprechende mesylierte Verbindung **136** nicht zum Chlorid **135** umsetzen. Auch die Etablierung einer weiteren Schutzgruppenstrategie, die den sekundären Alkohol an 22-C PMB schützt, gelingt nicht. Deshalb werden nach den Substitutionsversuchen andere zielführende Reaktionen des Mesylats **136** untersucht. Und zwar soll wie auch schon bei der zweiten Synthesestrategie untersucht werden, ob das Amid ins Phosponat überführt werden kann. Zuerst wird hierzu das Amid **136** mit mit *n*-BuLi deprotoniertem Diethylethylphosphonat umgesetzt (**Abbildung 79**). Da mit diesem Reagenz kein Umsatz erkennbar ist, erfolgt die gleiche Umsetzung auch mit Dimethylmethylphosphonat, die das Phosponat ergibt, bei dem in einer zweiten Stufe die Methylgruppierung eingeführt werden müsste. Doch auch hier kommt es zu keiner Produktbildung. Damit ist klar, dass die direkte Substitution zum Phosponat **139** oder **140** nicht gelingen wird und es müssen mehr Stufen für dessen Synthese eingeplant werden. Eine Möglichkeit wäre, das Weinreb-Amid in das Methylketon zu überführen. Dieses könnte dann als Enolat mit einem elektrophilen Phosponatreagenz wie Diethylchlorophosphonat reagieren oder das Methylketon könnte  $\alpha$ -halogeniert werden, so dass es dann mit einem entsprechenden Phosphorenolat reagieren könnte. Doch leider gelingt die Reaktion zum Methylketon



**Abbildung 79:** Versuche zur Bildung eines Phosphonats aus dem Weinreb-Amid **136**

mit Methyllithium oder Methylmagnesiumbromid<sup>112</sup> nicht.

Somit wird eine weitere Reaktion des Amids untersucht: Das Amid **136** wird zunächst zum Aldehyd reduziert, der dann in einer nukleophilen Addition zum Phosphonat reagieren soll (**Abbildung 80**). Die Reduktion des Amids **136** zum Aldehyd **142** ist



**Abbildung 80:** Synthese des Phosphonats **143** aus dem Aldehyd **142**

mit DIBAL-H möglich, doch wird der  $\alpha$ -chirale Aldehyd in ersten Versuchen im Gemisch mit einer unbekanntem Verunreinigung erhalten, so dass im Folgenden die Umsetzung dieses Aldehyds dann ohne Charakterisierung vollzogen wird. Aus der Reaktion des Aldehyds **142** mit Diethylethylphosphonat kann kein Produkt erhalten werden, doch aus der mit Dimethylmethylphosphonat wird das entsprechende relativ polare  $\beta$ -Hydroxyphosphonat **143** ( $R_f$  0.20 (CH/EtOAc 1:1)) im Gemisch mit Verunreinigungen

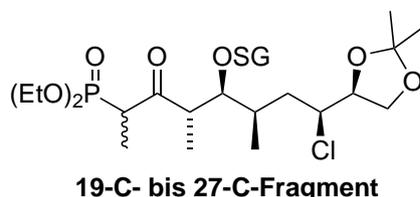
<sup>112</sup>Neuhaus, C. M.; Liniger, M.; Stieger, M.; Altmann, K.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5866–5870.

erhalten. Der Nachweis gelingt mithilfe der HRMS. Um eventuell auf der nächsten Stufe ein sauberes Produkt isolieren zu können, wird die Oxidation mit dem Dess–Martin-Periodinan<sup>68</sup> zum  $\beta$ -Ketophosphonat versucht, doch gelingt sie nicht.

## 4 Zusammenfassung und Ausblick



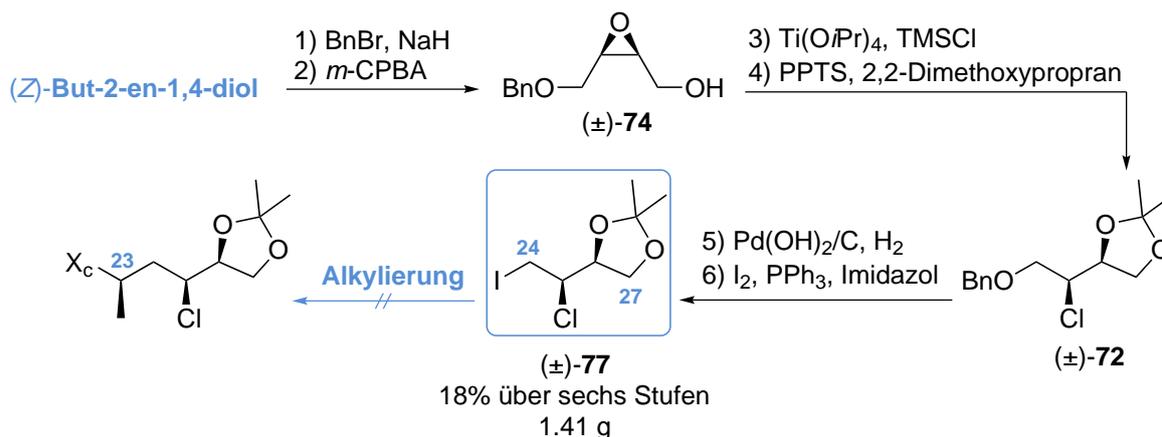
Ingesamt wurden drei verschiedene Synthesestrategien zum Aufbau des 19-C- bis 27-C-Fragments des marinen Naturstoffs Lytophilippin A untersucht. Als Schutzgruppe SG wurde entweder eine TBS- oder PMB-Schutzgruppe gewählt (**Abbildung 81**). Die Substituenten des Phosphonats können statt -wie dargestellt- Ethylgruppierungen auch Methylgruppierungen sein. Allen Synthesestrategien ist gemeinsam, dass sie sich



**Abbildung 81:** Zielfragment 19-C bis 27-C

von der bereits von Lee veröffentlichten Synthese der Seitenkette des Lytophilippins A abheben sollen.

Bei der ersten Synthesestrategie sollte das Fragment ausgehend von (*Z*)-But-2-en-1,4-diol synthetisiert werden (**Abbildung 82**). Mithilfe dieser Synthese gelang der Aufbau



**Abbildung 82:** Erste Synthesestrategie

eines 24-C- bis 27-Fragments bis hin zum Iodid ( $\pm$ )-**77** im Grammmaßstab in einer Ausbeute von 18% über sechs Stufen. Die problemlos zu reproduzierende Synthese nutzte als Schlüsselschritt die bislang unbekannte Öffnung des als Racemat vorliegenden Epoxids ( $\pm$ )-**74** mit Titanisopropoxid und Trimethylsilylchlorid, die als Hauptprodukt das zielführende 1,2-Diol lieferte. Leider gelang die sich anschließende Alkylierung des Alkyliodids ( $\pm$ )-**77** mit einem chiralen Reagenz zum Aufbau des methylsubstituierten Chiralitätszentrums 23-C nicht.

Dieses Syntheseproblem sollte in der zweiten Synthesestrategie behoben werden, indem die Alkylierungsreaktion nicht mit einem Alkyliodid sondern mit einem reaktiveren Propargyliodid durchgeführt wurde (**Abbildung 83**). So konnte das Propargyliodid **90**, das aus 1,4-Butindiol in zwei Stufen hergestellt wurde, wie geplant mit hoher Diastereoselektivität zu **92** alkyliert werden.

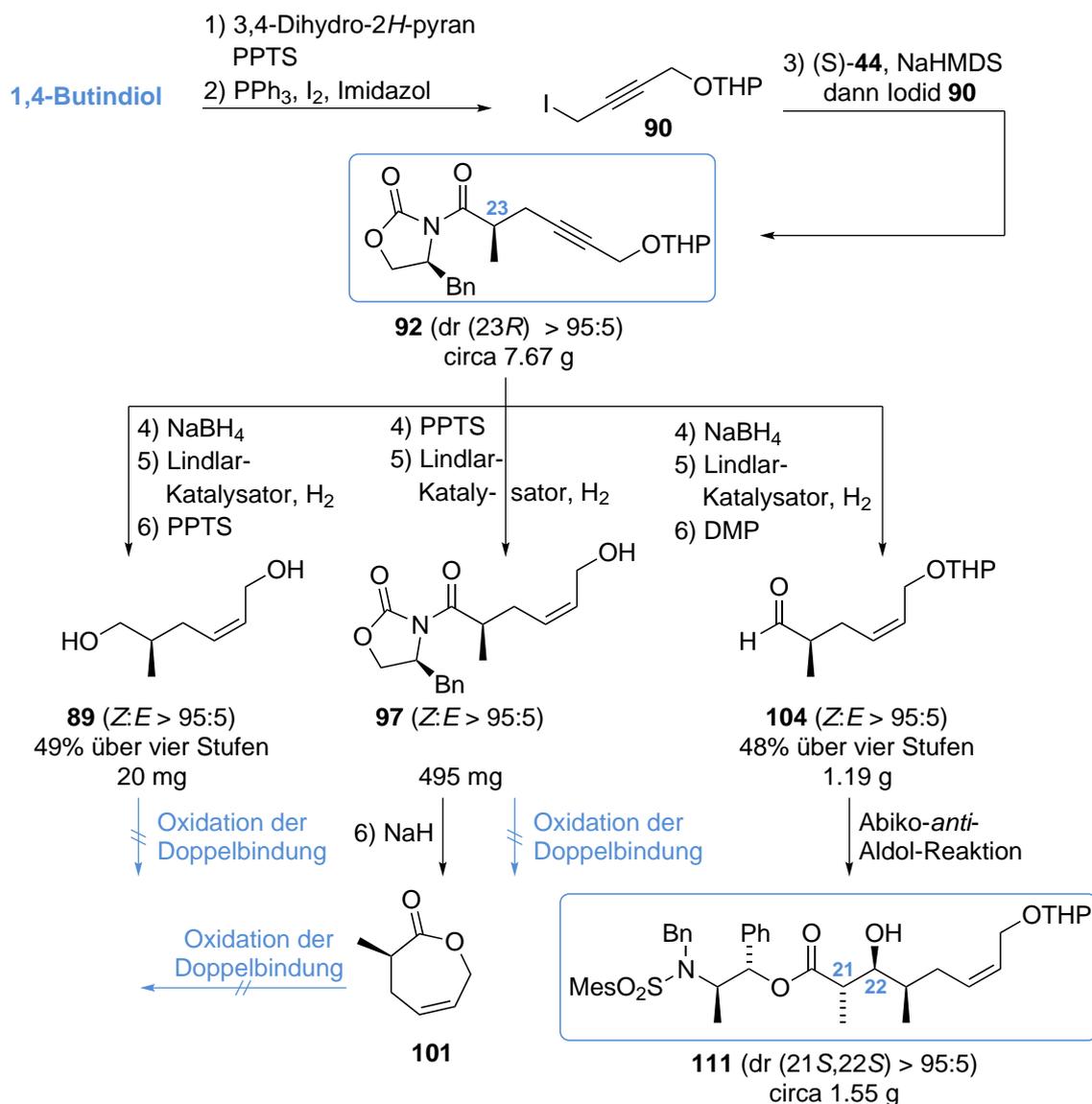
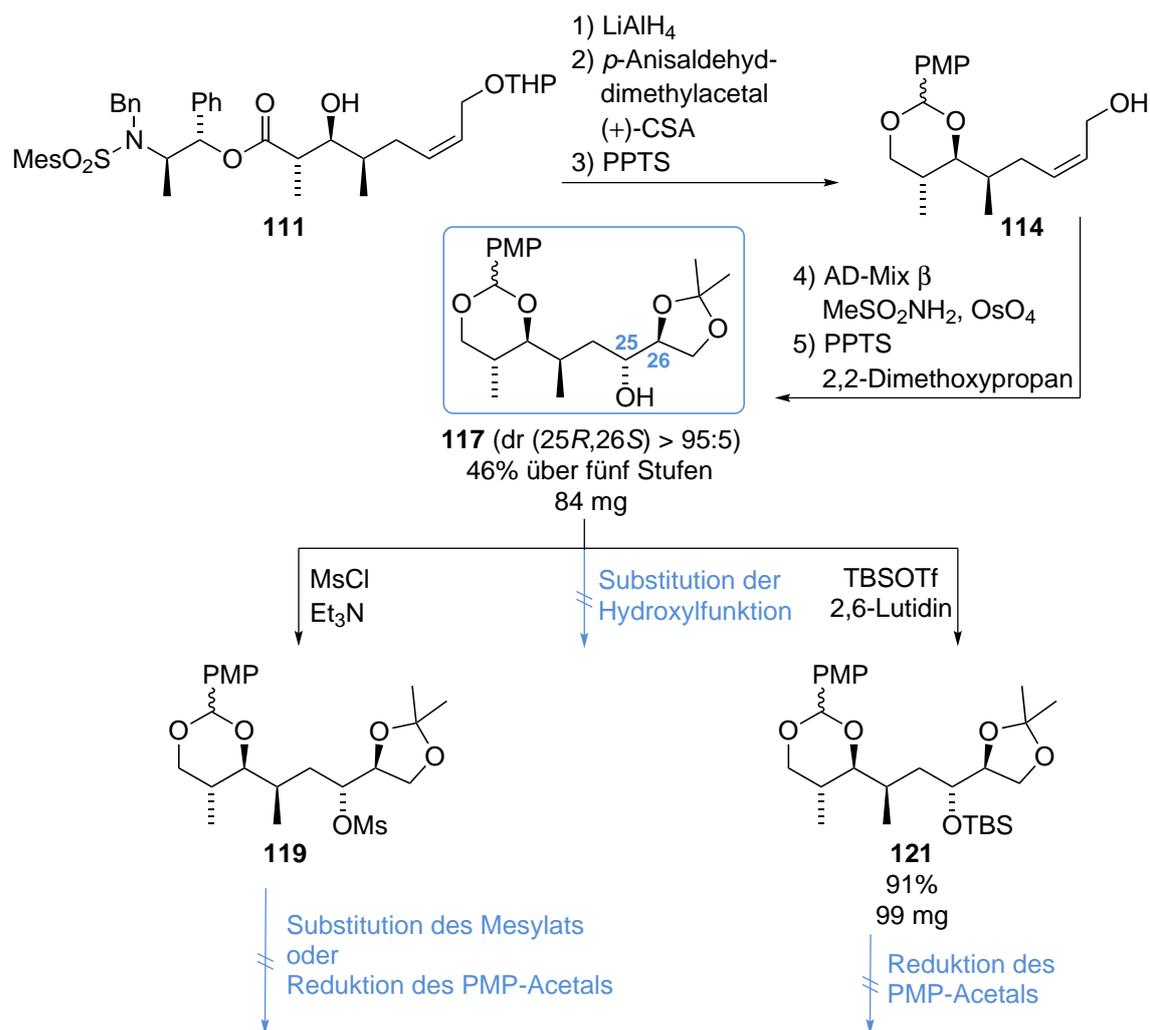


Abbildung 83: Synthese zur Bildung des Aldolproduktes **111**

Dieses Alkylierungsprodukt **92** für zielführende Umsetzungen zu nutzen, gestaltete sich zunächst als herausfordernd. Es musste ein Weg gefunden werden, die Propargyleinheit zur *Z*-konfigurierten Doppelbindung zu hydrieren und anschließend die Olefineinheit des Allylalkohols zu oxidieren, um sie so für die Einführung des Chloratoms an 25-C zugänglich zu machen. Sämtliche Epoxidierungs- oder Dihydroxylierungsversuche des Diols **89**, das in einer dreistufigen Sequenz aus dem Alkylierungsprodukt **92** erhalten wurden, scheiterten; ebenso die Oxidationsversuche des Allylalkohols **97**, für dessen Synthese zunächst die THP-Schutzgruppe entfernt wurde und anschließend die Hydrierung der Dreifachbindung stattfand. Auch die Oxidation des aus **97** synthetisierten Laktons **101** war nicht möglich. Der Durchbruch wurde erst dadurch erzielt, dass die Oxidation auf spätere Stufen der Synthese verschoben wurde und zunächst der Aufbau der Aldoleinheit 21-C/22-C stattfand. Der hierfür benötigte Aldehyd **104** wurde aus dem Alkylierungsprodukt **92** durch Abspaltung des Evans-Auxiliars, Hydrie-

nung zur *Z*-konfigurierten Doppelbindung und anschließender Oxidation erhalten. Der  $\alpha$ -chirale Aldehyd **104** reagierte dann in einem matched-Fall bezüglich der Substrat- und Reagenzinduktion des neu gebildeten Chiralitätszentrum 22-C in einer *anti*-Abiko-Aldol-Reaktion mit hoher Diastereoselektivität zum Aldolprodukt **111**.

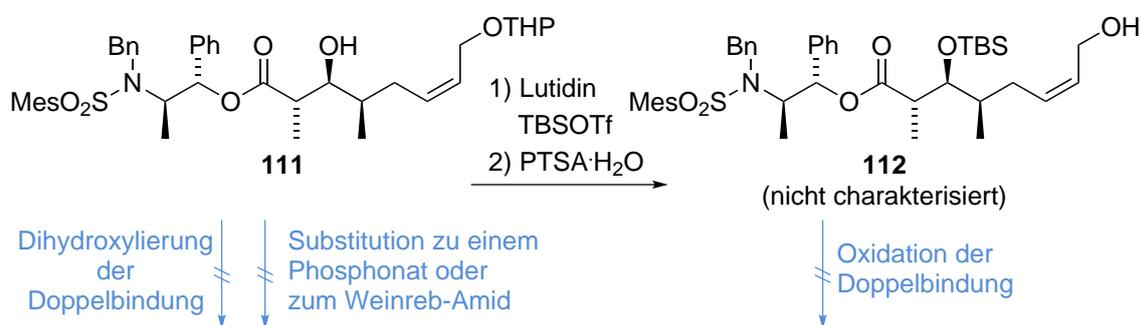
Da die Oxidation der Doppelbindung des Aldolproduktes **111** beziehungsweise die Folgereaktion der Öffnung des Epoxids nicht realisiert werden konnten (**Abbildung 85**), wurde das Abiko-Auxiliar vom Aldolprodukt reaktiv entfernt, so dass ein Diol erhalten wurde (**Abbildung 84**). Nach erfolgten Schutzgruppenoperationen konnte beim Allylalkohol **114** dann erfreulicherweise die Oxidation zum Triol durchgeführt werden. Nach der Differenzierung der drei Hydroxylfunktionen durch die selektive Bildung eines Fünfringacetals wurde der sekundäre Alkohol **117** in einer Ausbeute von 46% über fünf Stufen ausgehend von **111** erhalten. Leider konnte der sekundäre Alkohol des Substrats **117** weder direkt noch über die Zwischenstufe des Mesylats **119** in ein Chloratom überführt werden. Auch die Reduktion des PMP-Acetals beim Mesylat **119** oder beim Silylether **121** zum sekundären PMB-geschützten Alkohol, um anschließend das Phosphonat einführen zu können, konnte nicht realisiert werden.



**Abbildung 84:** Zweite Synthesestrategie

als ein limitierender Faktor dieser Synthesestrategie herausstellte, sollte in der dritten Synthesestrategie eine effektivere Schutzgruppenstrategie gewählt werden, bei der die sekundäre Hydroxylfunktion an 22-C TBS und nicht über ein PMP-Acetal geschützt wird.

Dieser Schutzgruppenstrategie folgend, scheiterten leider die Versuche, das Abiko-Auxiliar bei **111** zu einem Phosphonat oder zum Weinreb-Amid zu substituieren, um anschließend TBS zu schützen und die folgenden Reaktionen wie die Oxidation der Doppelbindung und die Einführung des Chloratoms zu ermöglichen (**Abbildung 85**). Auch nachdem zum Allylalkohol **112** TBS-geschützt und THP-entschützt wurde, gelang die Oxidation der Doppelbindung in Anwesenheit des Abiko-Auxiliars nicht. Deshalb wurde auch bei der dritten Synthesestrategie das Abiko-Auxiliar direkt nach



**Abbildung 85:** Umsetzungen mit Substraten, die das Abiko-Auxiliar tragen

der *anti*-Aldol-Reaktion entfernt, hier aber unter basischen Bedingungen zur Verseifung des Esters zur Carbonsäure (**Abbildung 86**). Anschließend wurde, wie bei dieser Synthesestrategie geplant, der sekundäre Alkohol an 22-C in Anwesenheit der Carbonsäure TBS-geschützt. Nach Überführung der Carbonsäure in das Weinreb-Amid wurde die THP-Schutzgruppe zum Allylalkohol **129** entfernt. Erfreulicherweise gelang in Analogie zum Allylalkohol **114** auch beim Amid **129** die Oxidation der *Z*-konfigurierten Doppelbindung unter Sharpless' Dihydroxylierungsbedingungen mit hoher Diastereoselektivität. Wie bei der zweiten Synthesestrategie erfolgte auch hier die Differenzierung der drei Hydroxylfunktionen durch die selektive Bildung eines Fünfringacetals. Beim Acetal **133** sollte dann die Überführung des sekundären Alkohols in das Chloratom erfolgen. Leider zeigte sich das Substrat **133** unreaktiv bezüglich verschiedener getesteter Substitutionsbedingungen. Auch das entsprechende Mesylat **136** des Alkohols **133** konnte nicht erfolgreich in einer Substitutionsreaktion eingesetzt werden. Auch konnte das Mesylat **136** nicht in einer Additions- Eliminierungsreaktion zu einem Phosphonat umgesetzt werden.

Es gelang jedoch in ersten Versuchen die Reduktion von **136** zum Aldehyd **142**, der direkt weiter zum Phosphonat **143** umgesetzt werden konnte. Das Phosphonat **143** wurde in einem Gemisch mit Verunreinigungen erhalten und per HRMS nachgewiesen. Unter der Voraussetzung, dass sich die letzten Reaktionen bezüglich ihrer Ausbeuten und der Reinheit der isolierten Produkte optimieren lassen, ist mit der Verbindung **143** die Seitenkette fast vollständig aufgebaut.

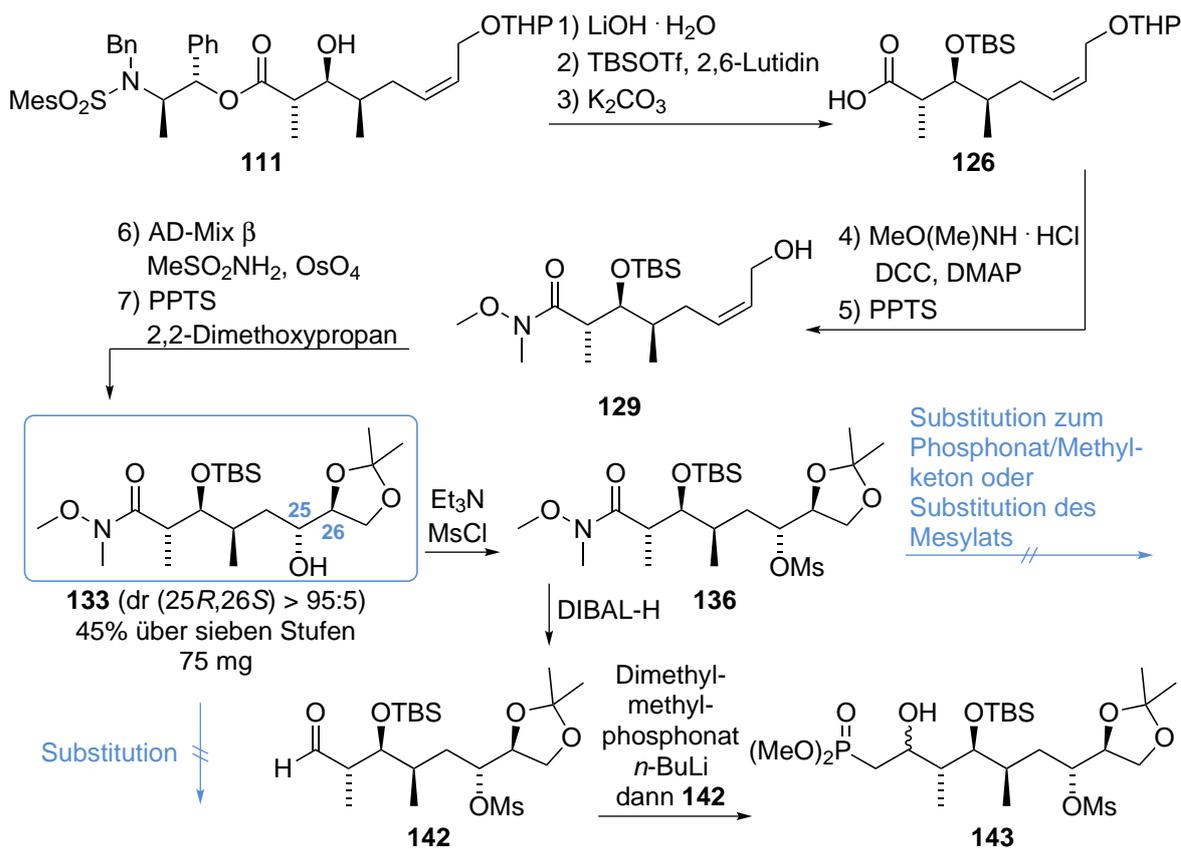
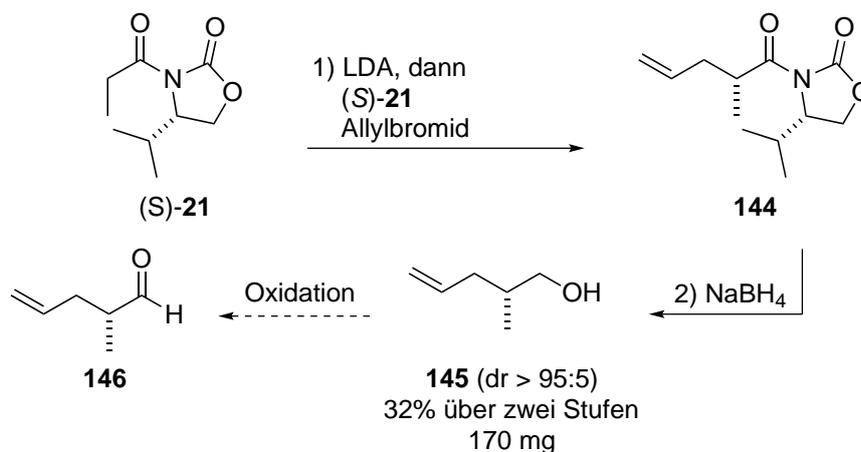


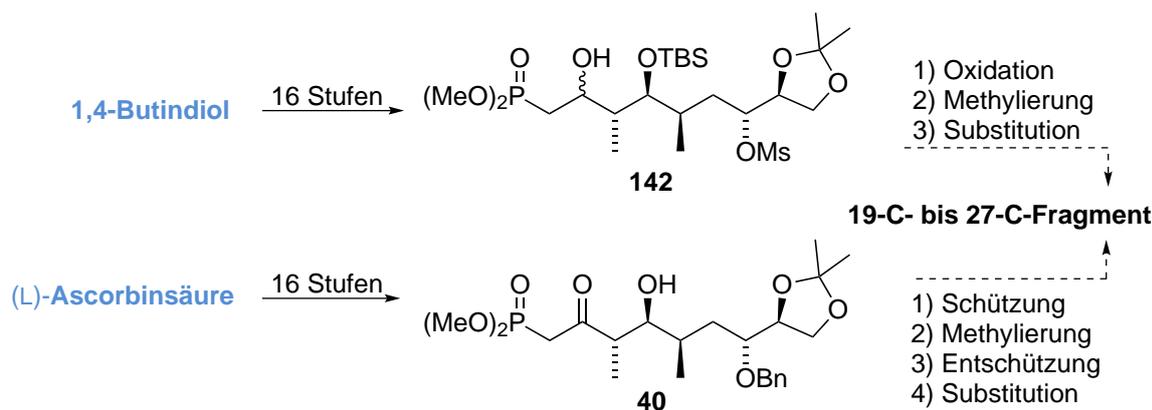
Abbildung 86: Dritte Synthesestrategie

Es fehlen neben der Oxidation zum  $\beta$ -Ketophosphonat die Methylierung der  $\alpha$ -Position des Phosphonats und die Substitution des Mesylats zum Chloratom, die auch nach erfolgter HWE-Reaktion des Phosphonats mit dem 1-C- bis 18-C-Fragment erfolgen kann.

Abbildung 87: Mögliche Synthese eines  $\alpha$ -chiralen Aldehyds zum Testen der HWE-Reaktion mit dem 19-C- bis 27-C-Fragment

Um in ersten Versuchen die Reaktivität des entsprechenden Phosphonats in einer

HWE-Reaktion zu testen, könnte es mit dem aus dem Alkohol **145** synthetisierten Aldehyd **146** umgesetzt werden (**Abbildung 87**). Der Alkohol **145** wurde ausgehend vom Evans-Auxiliar (*S*)-**21** in einer Ausbeute von 32% über zwei Stufen gewonnen. Nach Vervollständigung der von mir ausgearbeiteten Synthese des 19-C- bis 27-C-Fragments könnte diese zur Totalsynthese des Lytophilippins A eingesetzt werden. Es könnte allerdings auch -falls kein so großes Augenmerk auf Originalität gelegt wird- die von Stiasni, Jaschinski und Börding ausgearbeitete Synthese verwendet werden. Diese ginge dann wie Lees bereits veröffentlichte Synthese jedoch auch vom Startmaterial Vitamin C aus (**Abbildung 88**) und würde sich erst nach der vierten Stufe von ihr abheben. Diese Synthese benötigt bis zur Verbindung **40** eine Stufenanzahl von 16;

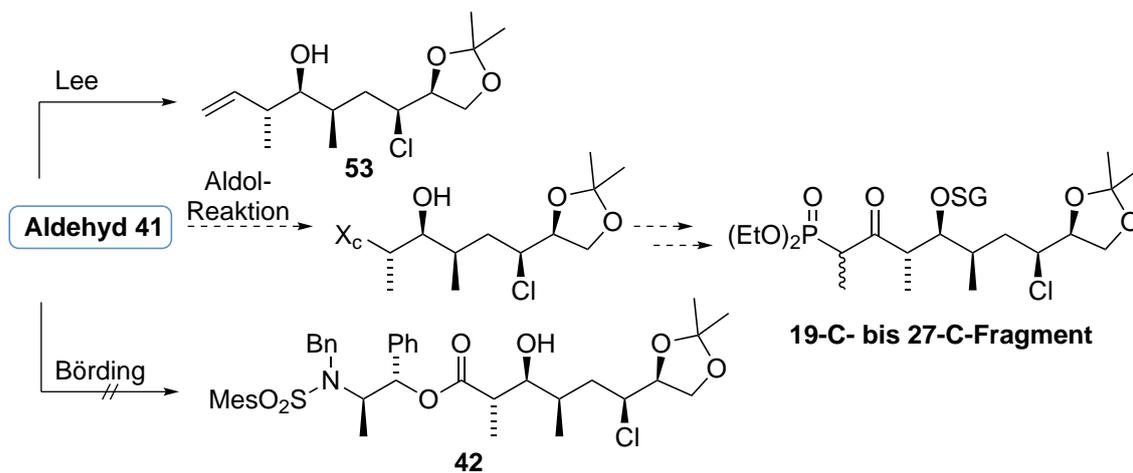


**Abbildung 88:** Ausblick zu denen im Arbeitskreis ausgearbeiteten Syntheserouten zum 19-C- bis 27-C-Fragment

ebenso wie meine Synthese bis zur Verbindung **142**. Eine Angabe der Ausbeute über die gesamte Stufenanzahl ist in beiden Fällen nicht möglich, da bislang nicht alle Ausbeuten optimiert worden sind. Zur Vollendung des 19-C- bis 27-C-Fragments wären ausgehend von Verbindung **40** anders als bei meiner Synthesestrategie vier statt drei Stufen notwendig.

Eine andere Möglichkeit der Synthese der Seitenkette kann sein, Lees Synthese bis zum zentralen Aldehyd **41** zu verfolgen und diesen dann in einer *anti*-Aldol-Reaktion einzusetzen (**Abbildung 89**). Da Börding die Abiko-Aldol-Reaktion mit diesem Aldehyd nicht gelang, müsste eine andere Methode für diese Reaktion gefunden werden, die sich von Lees verwendeter Roush-Crotylierung abheben sollte. Nach erfolgter Aldol-Reaktion müsste bei diesem Fragment dann die Einführung des Phosphonats erfolgen, um es für die geplante HWE-Reaktion nutzen zu können.

Mit einem auf dem einen oder anderen Syntheseweg gewonnenen 19-C- bis 27-C-Fragment, das als Phosphonat vorliegt, kann die Totalsynthese mit dem entsprechenden Aldehyd angestrebt werden. Dieses so synthetisierte Lytophilippin A sollte dann entweder mit den NMR-Daten des von Lee synthetisierten oder des von Řezanka isolierten Lytophilippins A übereinstimmen. Sollte Letzteres nicht der Fall sein, können bei der Synthese des Aldehyds die Konfigurationen verschiedener Chiralitätszentren rund um den THF-Ring, der als eine mögliche Fehlerquelle bei der Charakterisierung ausge-



**Abbildung 89:** Mögliche Syntheseroute über den Aldehyd **41**

macht wurde, unter grundsätzlicher Beibehaltung von Gilles Syntheseplan so geändert werden, dass sie mit den NMR-Daten des isolierten Naturstoffs übereinstimmen. Erst mit diesen weiteren Naturstoffsynthesen wird es gelingen, die Antwort auf die spannende Frage der tatsächlichen Struktur des Lytophilippins A zu finden.



## 5 Experimenteller Teil



## 5.1 Allgemeine experimentelle Angaben

### Methoden und Materialien

Soweit nicht anders angegeben, werden sämtliche Reaktionen in Normschliff-Glasapparaturen unter einer Inertgas-Atmosphäre (Argon) durchgeführt. Die Vorgehensweise beruht darauf, dass die Glasapparaturen mit Magnetrührkern im Argonstrom mit einem Heißluftfön bei 630 °C gründlich ausgeheizt, danach mit einem Septum verschlossen und unter Argon abgekühlt werden. Gelöste Reagenzien und Flüssigkeiten werden mit Einwegspritzen und -kanülen hinzugefügt, zuvor abgewogene Feststoffe werden im Argongegenstrom zugegeben.

### Chemikalien und Lösungsmittel

Alle kommerziell erhältlichen Chemikalien werden -wenn nicht anders angegeben- ohne weitere Reinigung eingesetzt. Bei der jeweils ersten Stufe einer Syntheseroute werden die Reinheit der Minder mengenchemikalie und deren Bezugsfirma angegeben. Ebenso werden bei Chemikalien, bei denen sich die Bezugsfirmen als wichtig herausgestellt haben, diese angegeben.

Folgende Lösungsmittel werden der Lösemittelrocknungsanlage MB SPS 800 der Firma M. Braun GmbH entnommen: Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Diethylether und Acetonitril. Methanol, Ethanol, *n*-Hexan, Pyridin und Triethylamin werden mit aktiviertem Molekularsieb <sup>113</sup> (4 Å) gerührt (16 h) und anschließend destilliert. Sie werden über aktiviertem Molekularsieb (4 Å, Ausnahme Triethylamin, dieses wird ohne Molekularsieb aufbewahrt) unter einer Argonatmosphäre gelagert.

### Ausbeuten und Äquivalente

Angaben über die Ausbeuten beziehen sich auf die als Minderkomponente eingesetzte Substanz. Äquivalente werden aus dem Verhältnis der angegebenen Stoffmengen berechnet und außer in Ausnahmefällen auf eine Nachkommastelle gerundet.

### Dünnschichtchromatographie

Die analytische Dünnschichtchromatographie erfolgt auf kommerziell erhältlichen mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> vorbeschichteten DC-Alufolien der Firma Merck (zugeschnitten auf 4 cm Länge). Als Laufmittel werden Gemische aus Cyclohexan und Ethylacetat verwendet. Die dafür benötigten Lösungsmittel werden vor ihrer Verwendung am Rotationsverdampfer destilliert. Zur Detektion der chromatographisch getrennten Substanzen werden die DC-Platten zuerst im UV-Licht (254 nm) analysiert und anschließend mit dem Kägi-Miescher-Reagenz (2.53 Vol% Anisaldehyd, 0.96 Vol% Essigsäure, 93.06 Vol% Ethanol, 3.45 Vol% konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) <sup>114,115</sup> oder einer Kaliumpermanganat-Lösung (3 g KMnO<sub>4</sub>, 20 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.25 g NaOH in 5 mL H<sub>2</sub>O, 300 mL destilliertes H<sub>2</sub>O) angefärbt und mit einem Heißluftfön (180 °C) entwickelt.

### Säulenchromatographie

Für die Reinigung durch Säulenchromatographie <sup>116</sup> wird als stationäre Phase kom-

<sup>113</sup>Aktivierung durch:  $5 \cdot 10^{-2}$  mbar, 1 h, 200 °C,

<sup>114</sup>Miescher, K. *Helv. Chim. Acta.* **1946**, *29*, 743–752.

<sup>115</sup>Stahl, E.; Kaltenbach., U. J. *J. Chromatog.* **1961**, *5*, 351–355.

<sup>116</sup>Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem* **1978**, *43*, 2923–2925.

merziell erhältliches Kieselgel 60 (Partikelgröße 0.040 mm–0.063 mm) verwendet. Als Eluent werden Gemische aus Cyclohexan und Ethylacetat beziehungsweise Pentan und Diethylether verwendet. Die Angaben ihrer Mischungsverhältnisse erfolgt jeweils als Volumenprozent. Die dafür benötigten Lösungsmittel werden vor ihrer Verwendung am Rotationsverdampfer destilliert (außer Et<sub>2</sub>O). Die Glassäulen richten sich nach der jeweiligen Ansatzgröße und variieren in der Länge (25 cm–70 cm) und im Durchmesser (1 cm–10 cm). Das Kieselgel wird vor dem Einfüllen in die Glassäule mit der mobilen Phase aufgeschlämmt.

### Entfernung Lösungsmittel

Lösungsmittel werden durch Rotationsverdampfer der Firma Büchi bei einem dem zu entfernenden Lösungsmittel angepassten Druck entfernt. Dann wird der Druck für circa 5 Minuten so weit wie möglich abgesenkt (circa 10 mbar). Anschließend werden die dargestellten Produkte 5 Minuten bis 60 Minuten im Feinvakuum ( $5 \cdot 10^{-2}$  mbar) mit einer Pumpe der Firma Pfeiffer (Modell: Duo 5M) getrocknet. Bei Bedarf wird der Kolben hierbei mit einem Heizofen der Firma Büchi auf 40 °C bis 60 °C erwärmt.

### NMR-Spektroskopie

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren werden mit den Geräten DPX-300, DRX-400, DRX-500 der Firma Bruker oder dem Inova 500 der Firma Varian bei 300 MHz, 400 MHz und 500 MHz aufgenommen. Als Lösungsmittel wird Deuteriochloroform (99.8%) eingesetzt, das über aktiviertem Molekularsieb<sup>113</sup> (4 Å) gelagert wird. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm relativ zu dem Restprotonengehalt von deuteriertem Chloroform (7.26 ppm) angegeben.<sup>117</sup> Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, sxt = Sextett, br s = breites Singulett, m = Multiplett. Die chemischen Verschiebungen werden mit zwei Nachkommastellen angegeben. Im Spektrenanhang wird der Bereich der chemischen Verschiebung von –0.5 ppm bis 8 ppm gezeigt (eine Ausnahme wird nur dann gemacht, falls damit Signale weggeschnitten würden). Die Zuordnung von Lösungsmittelsignalen von Lösungsmitteln, die sich nicht aus den Verbindungen entfernen lassen, erfolgt gemäß Gottlieb.<sup>117</sup>

<sup>13</sup>C NMR-Spektren werden bei 101 MHz oder 126 MHz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm relativ zum deuterioentkoppelten Triplett von Deuteriochloroform (77.16 ppm) angegeben<sup>117</sup> und werden mit einer Nachkommastelle angegeben. Die Anzahl der angegebenen <sup>13</sup>C-Signale kann unter Umständen nicht mit der erwarteten Anzahl übereinstimmen, wenn mehrere Signale die gleiche chemische Verschiebung aufweisen. Falls sich zwei Signale in ihrer chemischen Verschiebung bei der ersten Nachkommastelle nicht unterscheiden, werden sie wie folgt angegeben: „chemische Verschiebung“ (2x). Im Spektrenanhang wird jeweils der Bereich von –10 ppm bis 210 ppm angegeben. Die Zahl der direkt am Kohlenstoff gebundenen Protonen wird durch DEPT-Experimente ermittelt. Diese Zuordnungen sind im Spektrenanhang durch die Angabe von CH<sub>3</sub>-, CH<sub>2</sub>- und CH-Gruppen gekennzeichnet.

Um Zuordnungen der entsprechenden <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-Signale treffen zu können, wer-

<sup>117</sup>Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.

den HSQC- und COSY-Spektren aufgenommen. Im Spektrenanhang werden jeweils signifikante Ausschnitte der COSY- und HSQC-Spektren gezeigt. In HSQC-Spektren verweisen grüne Kreuzpeaks auf CH<sub>2</sub>-Gruppen, blaue dementsprechend auf CH- und CH<sub>3</sub>-Gruppen.

Die Auswertung der Spektren erfolgt mithilfe des Programms ACD/NMR-Prozessor (Academic Edition, Version 12.01).

### **Diastereomerenüberschüsse und *E/Z*-Selektivitäten**

Diastereomerenüberschüsse werden durch die Integration entsprechender Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestimmt. Die chemische Verschiebung dieser Signale wird im Experimentellen Teil angegeben. Darüber hinaus werden Ausschnitte aus den Spektren der jeweiligen Bereiche im Spektrenanhang nochmals vergrößert gezeigt. Die Zuordnung der Protonen erfolgt bei der Auswertung der <sup>1</sup>H-NMR-Daten -wenn möglich- durch H<sup>haupt</sup> für das Hauptmengendiastereomer oder H<sup>minder</sup> für das Mindermengendiastereomer. Diastereoselektivitäten oder *E/Z*-Verhältnisse werden als > 95:5 angegeben, wenn in den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-Spektren keine weiteren Signale außer denen des Hauptmenisomers detektiert werden können.

### **IR-Spektroskopie**

FT-IR-Spektren werden am Gerät Impact 400 D der Firma Nicolet aufgenommen. Dazu werden die Proben in CDCl<sub>3</sub> gelöst oder als Reinsubstanz zwischen zwei warmen KBr-Platten (Aufbewahrung im Trockenschrank bei 90 °C) aufgebracht. Die gemessenen Absorptionsbanden sind in reziproken Wellenlängen cm<sup>-1</sup> angegeben. Für die Intensität der Absorptionsbanden werden folgende Abkürzungen verwendet: s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breit.

### **Elementaranalysen und Massenspektroskopie**

Der Nachweis der elementaren Zusammensetzung der synthetisierten Verbindungen (C-, H-, N-Gehalt) erfolgt durch Verbrennungsanalytik (Elementaranalyse) an den Geräten LTQ Orbitrap und CHNS-932 der Firma Leco. Gemessene Elementaranalysen werden als passend angesehen, wenn sie nicht mehr als 0.4 von den theoretischen Gewichtsprozenten (Angabe einer Nachkommastellen) abweichen.

Hoch aufgelöste Massenspektren werden am LTQ Orbitrap Spektrometer der Firma Thermo Electron durch Elektronensprayionisation (ESI) gemessen. Dieses Spektrometer ist mit einem HPLC-Gerät ebenfalls von Thermo Electron gekoppelt. Als Eluent dienen isokratisch 50% A und 50% B (A: 0.1% Ameisensäure in Wasser, B: 0.1% Ameisensäure in Acetonitril). Die Flussrate beträgt 250 µL/min, das Injektionsvolumen 5 µL. Bei der Detektion werden Wellenlängen im Bereich von 200 nm bis 600 nm berücksichtigt. Die Ionisierung wird bei 3.8 kV Spannung durchgeführt. Die Kapillartemperatur beträgt 275 °C. Es werden *m/z*-Verhältnisse von 150 bis 2000 berücksichtigt. Bei den Kopien der HRMS-Spektren im Anhang werden nur die signifikanten Bereiche gezeigt. Zur Probenvorbereitung werden 1 mg der Substanz eingewogen und in 1 mL Acetonitril (Fisher-Scientific: HPLC Grade) gelöst. Die gefundenen Massen werden als passend angesehen, wenn sie nicht mehr als 5 ppm vom theoretischen Wert abweichen.

Die theoretischen Massen und C-, H-, N-Gehalte werden mithilfe des Programms Chem-

BioDraw Version 12.0.2.1076 bestimmt.

### **Optische Drehwerte**

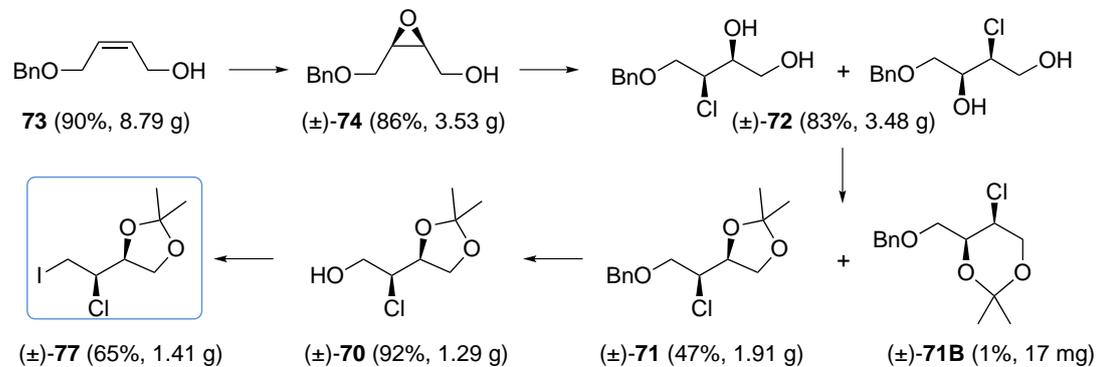
Die Drehwerte von chiralen Verbindungen, die keine Verunreinigungen durch Lösungsmittelreste aufweisen, werden mit einem Polarimeter der Firma A. Krüss Optronic (Natrium-D-Linie, 589 nm, Küvettenlänge 1 dm) gemessen und werden angegeben als der spezifische Drehwert  $[\alpha]_D^T = (\text{Konzentraion in g/100 mL, Lösungsmittel})$ . Als Lösungsmittel wird Chloroform (Acros, 99.8%, stabilisiert mit Ethanol) verwendet. Der spezifische Drehwert  $[\alpha]_D^T$  wird aus dem Drehwert  $\alpha$ , der Schichtdicke  $d$  der Küvette und der Konzentration  $c$  berechnet:

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot d}$$

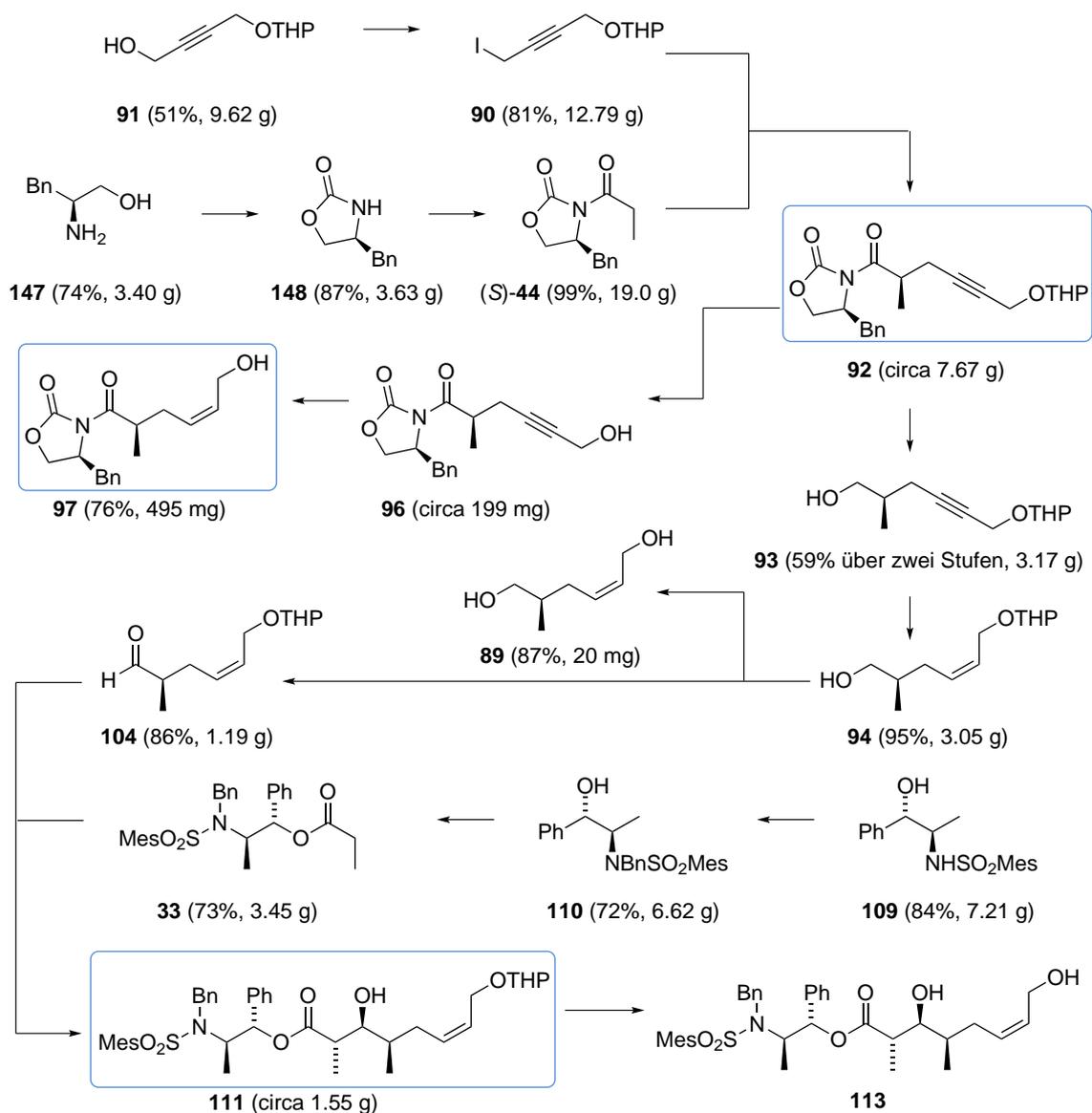
Drehwerte von Diastereomerengemischen werden nicht angegeben.

## 5.2 Übersicht aller synthetisierter Verbindungen und deren Charakterisierungsübersicht

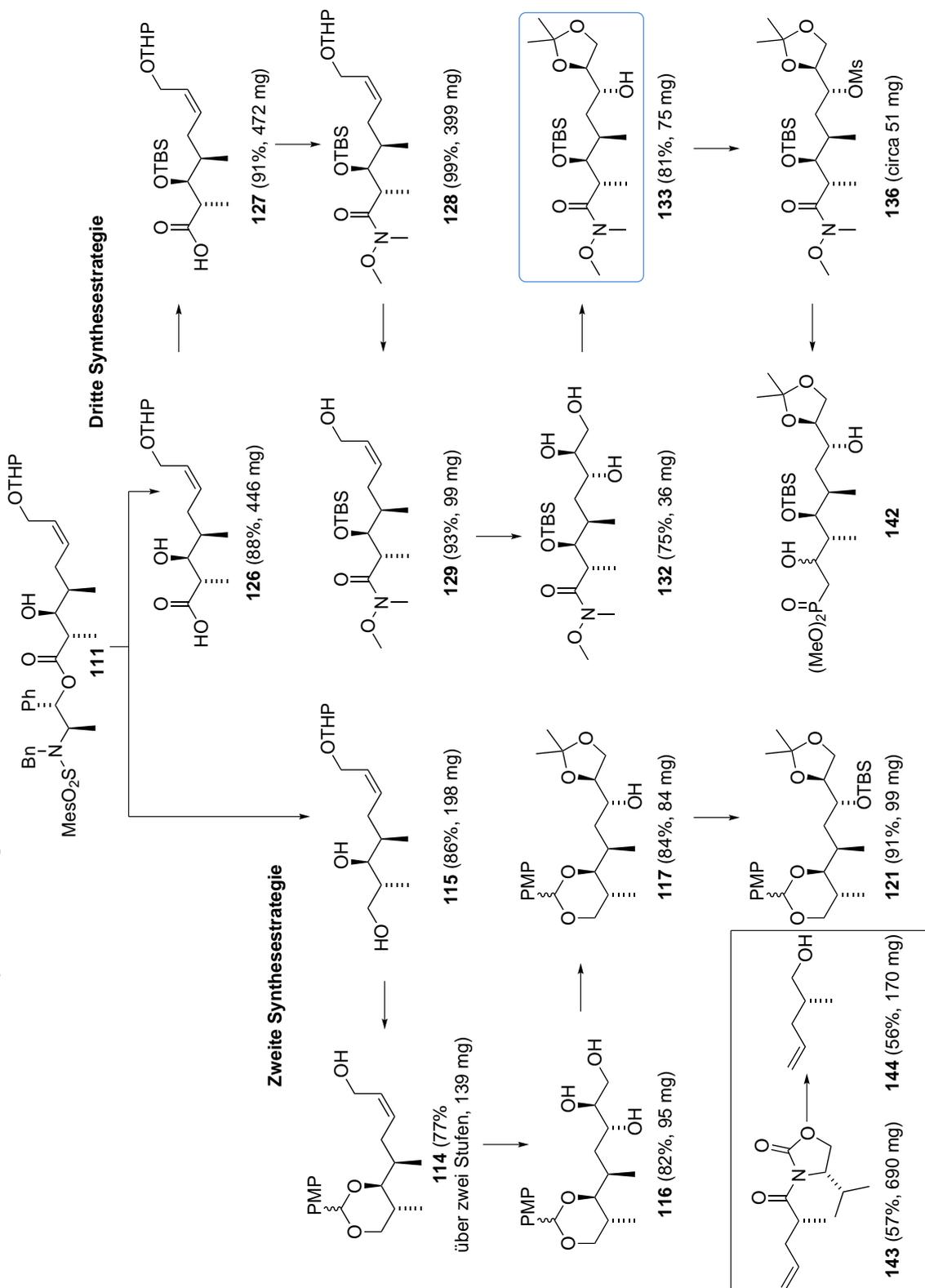
### Übersicht der ersten Synthesestrategie



### Übersicht der zweiten und dritten Synthesestrategie bis zur *anti*-Aldol-Reaktion



Übersicht der zweiten und dritten Synthesestrategie nach der *anti*-Aldol-Reaktion

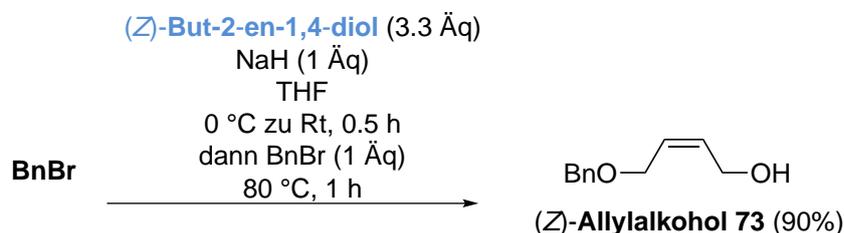


Verbindung	Bekannt		Neu	Nachweis							Reinheit	
	Bezeichnung			R <sub>f</sub>	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	DEPT	2D-NMR	IR	HRMS	[α] <sub>D</sub>	EA
( <i>Z</i> )-Allylalkohol 73	✓			✓	✓	✓						✓
Epoxid (±)-74	✓			✓	✓	✓						✓
Chlorhydrine (±)-72		✓		✓								✓
Fünfringacetal (±)-71		✓		✓	✓	✓		✓			✓	✓
Sechsringacetal (±)-71B		✓		✓	✓	✓		✓				✓
Chlorhydrin (±)-70	✓			✓	✓	✓			✓			✓
Iodid (±)-77			✓	✓	✓	✓						✓
Propargylalkohol 91	✓			✓	✓	✓						✓
Iodid 90	✓			✓	✓	✓						✓
( <i>S</i> )-Phenylalaninol 147	✓			✓	✓	✓						✓
Oxazolidinon 148	✓			✓	✓	✓						✓
Evans-Auxiliar ( <i>S</i> )-44	✓			✓	✓	✓		✓				✓
Alkylierungsprodukt 92	✓			✓	✓	✓						✓
Alkohol 93	✓			✓	✓	✓						✓
Alkohol 94	✓			✓	✓	✓						✓
Diol 89			✓	✓								✓
Propargylalkohol 96			✓	✓								✓
Allylalkohol 97			✓	✓	✓	✓			✓			✓
Aldehyd 104	✓			✓								✓
Mesitylen 109	✓			✓	✓	✓						✓
Benzylamin 110	✓			✓	✓	✓						✓

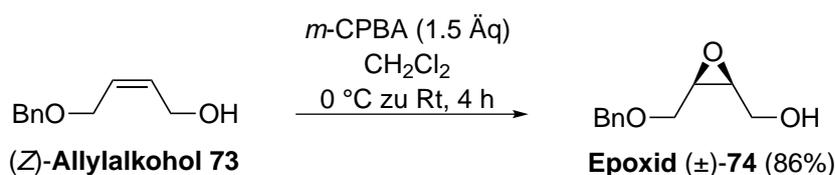


## 5.3 Prozeduren und Charakterisierungen

### 5.3.1 Erste Synthesestrategie

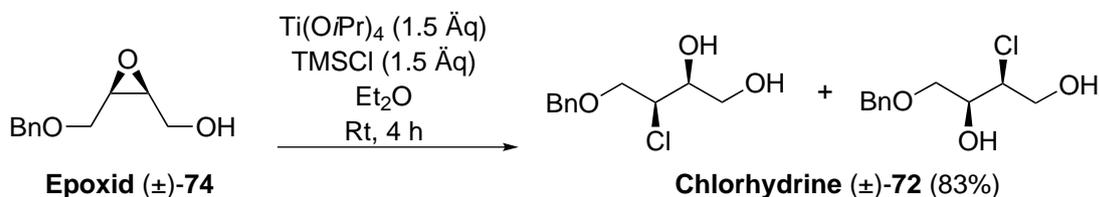


**Mono-Benzylschützung**<sup>40</sup> Zur Suspension von Natriumhydrid (NaH,  $M = 24.00$  g/mol, 2.19 g, 54.8 mmol, 1 Äq, 60% in Mineralöl, Acros) in THF (70 mL, 1.3 mL/mmol (*Z*)-But-2-en-1,4-diol) wird bei 0 °C (*Z*)-But-2-en-1,4-diol ( $C_4H_6O_2$ ,  $M = 88.11$  g/mol,  $\delta = 1.07$  g/mL, 15.0 mL, 182.2 mmol, 3.3 Äq, Aldrich, 97%) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Benzylbromid ( $C_7H_7Br$ ,  $M = 171.04$  g/mol,  $\delta = 1.44$  g/mL, 6.5 mL, 54.7 mmol, 1 Äq) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch für 1 h bei 80 °C refluxiert. Dann wird das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur mit gesättigter wässriger  $NH_4Cl$ -Lösung verdünnt und der entstandene Feststoff mit  $H_2O$  gelöst. Anschließend wird die wässrige Phase mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert (3x) und die gesammelten organischen Phasen werden getrocknet ( $MgSO_4$ ). Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Trennung des Rückstandes (CH/EtOAc 10:1→5:1) liefert den Allylalkohol **73** (8.79 g, 49.3 mmol, 90%) als farbloses Öl.  $R_f$  0.43 (CH/EtOAc 2:1);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta = 1.71$  (br s, 1H), 4.10–4.13 (m, 2H), 4.18–4.21 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.72–5.89 (m, 2H), 7.29–7.40 (m, 5H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 101 MHz):  $\delta = 58.7$ , 65.7, 72.6, 127.9, 128.0, 128.2, 128.5, 132.5, 137.9;  $C_{11}H_{14}O_2$ ;  $M = 178.23$  g/mol.



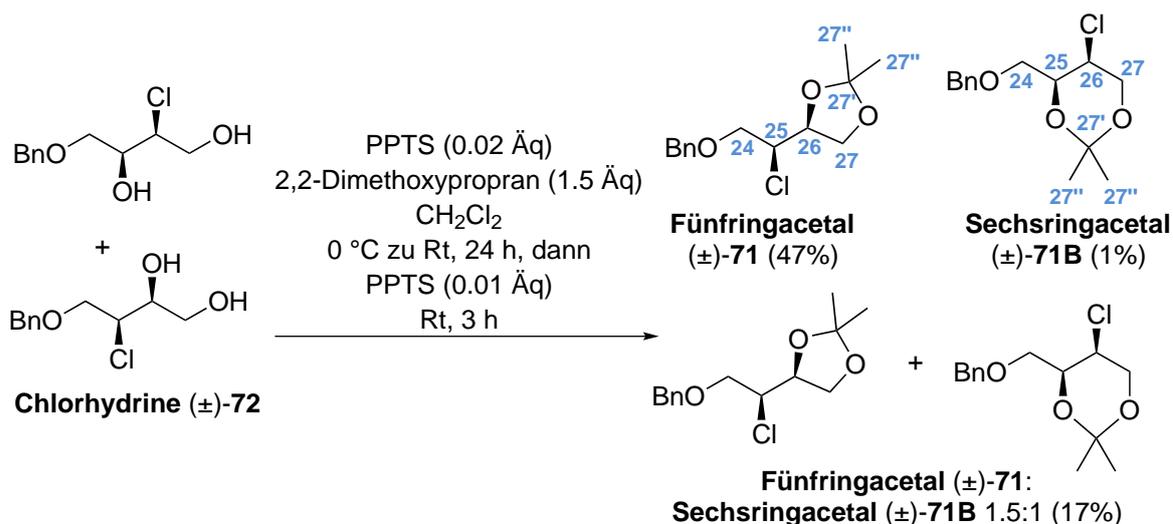
**Epoxidierung**<sup>58</sup> Zur Lösung von (*Z*)-Allylalkohol **73** ( $C_{11}H_{14}O_2$ ,  $M = 178.23$  g/mol, 3.76 g, 21.1 mmol, 1 Äq) in  $CH_2Cl_2$  (60 mL, 2.8 mL/mmol **73**) wird bei 0 °C *m*-Chlorperbenzoesäure ( $C_7H_5ClO_3$ ,  $M = 172.57$  g/mol, 7.79 g, 31.6 mmol, 1.5 Äq, 70%–75% Dispersion mit *m*-Chlorbenzoesäure und Wasser, benötigte Masse berechnet mit 70%) gegeben. Nachdem 4 h bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird gesättigte wässrige  $NaHCO_3$ -Lösung dazugegeben und die wässrige Phase mit  $Et_2O$  ( $Et_2O$  als Extraktionslösungsmittel vorteilhaft, da anders als mit beispielsweise  $CH_2Cl_2$  relativ viel der gebildeten *m*-Chlorbenzoesäure in der wässrigen Phase bleibt) extrahiert (2x). Nach Trocknen der gesammelten organischen Phasen ( $MgSO_4$ ) werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und eine säulenchromatographische Trennung (CH/EtOAc 10:1→5:1) liefert das Epoxid (±)-**74** (3.53 g, 18.2 mmol, 86%) als

Racemat. Das Epoxid ( $\pm$ )-**74** ist ein farbloses Öl.  $R_f$  0.20 (CH/EtOAc 2:1);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 3.22\text{--}3.26$  (m, 1H),  $3.29\text{--}3.38$  (m, 1H),  $3.65\text{--}3.69$  (m, 1H),  $3.72\text{--}3.73$  (m, 1H),  $3.74\text{--}3.77$  (m, 2H),  $4.55$  (A von ABq,  $J = 11.8$  Hz, 1H),  $4.64$  (B von ABq,  $J = 11.8$  Hz, 1H),  $7.30\text{--}7.39$  (m, 5H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta = 54.9$ ,  $55.8$ ,  $60.9$ ,  $68.2$ ,  $73.6$ ,  $128.0$ ,  $128.2$ ,  $128.7$ ,  $137.5$ ;  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ ;  $M = 194.23$  g/mol.



**Öffnung des Epoxids ( $\pm$ )-74** Frisch destilliertes Titanisopropoxid <sup>118</sup> ( $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Ti}$ ,  $M = 284.26$  g/mol,  $\delta = 0.94$  g/mL, 8.3 mL, 27.45 mmol, 1.5 Äq) wird zu TMSCl ( $\text{C}_3\text{H}_9\text{SiCl}$ ,  $M = 108.64$  g/mol,  $\delta = 0.85$  g/mL, 3.5 mL, 27.38 mmol, 1.5 Äq) gegeben. Hierbei kommt es zu einer leichten Erwärmung des Gemisches. Dieses Gemisch wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Epoxid ( $\pm$ )-**74** ( $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ ,  $M = 194.23$  g/mol, 3.53 g, 18.17 mmol, 1 Äq) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 mL, 11 mL/mmol **74**) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden  $\text{Et}_2\text{O}$  und wässrige 1 M HCl dazugegeben und es wird so lange gerührt bis sich zwei klare Phasen bilden. Dann wird die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert (3x) und die gesammelten organischen Phase werden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Trennung (CH/EtOAc 10:1  $\rightarrow$  5:1) die Chlorhydrine ( $\pm$ )-**72** (3.48 g, 15.09 mmol, 83%) als farbloses Öl. Die Regioisomere können durch die angewendete säulenchromatographische Reinigung nicht getrennt werden. Das Verhältnis der Regioisomere kann aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht bestimmt werden.  $R_f$  0.20 (CH/EtOAc 2:1);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta = 2.58$  (br s, 2H),  $3.57\text{--}3.82$  (m, 4H),  $3.91\text{--}4.22$  (m, 2H),  $4.54\text{--}4.60$  (m, 2H),  $7.31\text{--}7.42$  (m, 5H);  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$ ;  $M = 230.69$  g/mol.

<sup>118</sup>Direkt vor Gebrauch destilliert: 1 mbar, 80 °C, Siedepunkt: 232 °C.



**Acetalisierung** Die Chlorhydrine (±)-**72** (C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>3</sub>, M = 230.69 g/mol, 3.475 g, 15.06 mmol, 1 Äq) werden in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL, 1 mL/mmol (±)-**72**) gelöst. Dann werden bei 0 °C PPTS<sup>91</sup> (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S, M = 251.30 g/mol, 76 mg, 0.30 mmol, 0.02 Äq) und 2,2-Dimethoxypropan (C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>, M = 104.15 g/mol,  $\delta$  = 0.85 g/mL, 2.8 mL, 22.85 mmol, 1.5 Äq) dazugegeben. Es wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Um die Reaktion zu vervollständigen, wird nochmals PPTS (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S, M = 251.30 g/mol, 38 mg, 0.15 mmol, 0.01 Äq) bei Raumtemperatur hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verdünnt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (3x). Nach Trocknen der gesammelten organischen Phasen (MgSO<sub>4</sub>) wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und eine säulenchromatographische Trennung (CH/EtOAc 100:1→50:1) liefert drei verschiedene Produktfraktionen jeweils als farblose Öle: das Fünfringacetal (±)-**71** (1.91 g, 7.05 mmol, 47%), ein Gemisch aus Fünf- und Sechsringacetal (675 mg, 2.49 mmol, 17%, (±)-**71**:(±)-**71B** 1.5:1, Verhältnis bestimmt bei 4.40 ppm (Fünfringacetal) und 4.25–4.30 ppm (Sechsringacetal)) und das Sechsringacetal (±)-**71B** (17 mg, 0.06 mmol, 1%). Somit beträgt die Gesamtausbeute der Acetalisierung 64%.

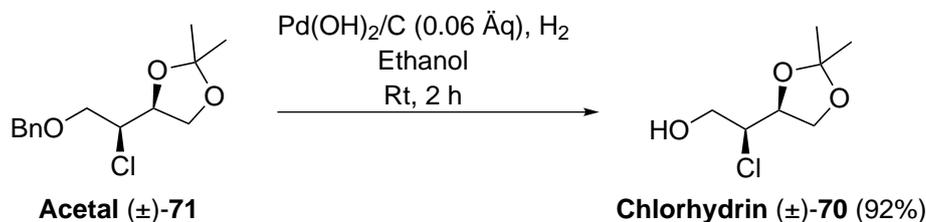
#### Fünfringacetal

**R<sub>f</sub>** 0.72 (CH/EtOAc 2:1); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.38 (s, 3H, 27''-CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 3H, 27''-CH<sub>3</sub>), 3.70–3.79 (m, 2H, 2 x 24-CH<sub>2</sub>), 3.92 (dd,  $J$  = 6.5, 8.6 Hz, 1H, 27-CH<sub>2</sub>), 4.02–4.04 (m, 1H, 25-CH), 4.07 (dd,  $J$  = 6.5, 8.6 Hz, 1H, 27-CH<sub>2</sub>), 4.40 (dt,  $J$  = 4.9, 6.5 Hz, 1H, 26-CH), 4.59 (br s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 7.29–7.39 (m, 5H, 5 x CH<sub>arom</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 25.5 (27''-CH<sub>3</sub>), 26.3 (27''-CH<sub>3</sub>), 59.7 (25-CH), 66.7 (27-CH<sub>2</sub>), 71.4 (24-CH<sub>2</sub>), 73.7 (PhCH<sub>2</sub>O), 76.2 (26-CH), 109.9 (27'-C), 127.9 (CH<sub>arom</sub>), 128.0 (CH<sub>arom</sub>), 128.6 (CH<sub>arom</sub>), 137.7 (PhC); **IR** (cm<sup>-1</sup>): 2986 (s), 2871 (s), 1496 (w), 1454 (s), 1371 (s), 1212 (m), 1067 (m), 856 (s), 738 (s), 698 (s); **EA** berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>3</sub>: C, 62.1; H, 7.1, gefunden: C, 62.3; H, 7.1; C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>3</sub>; M = 270.75 g/mol;

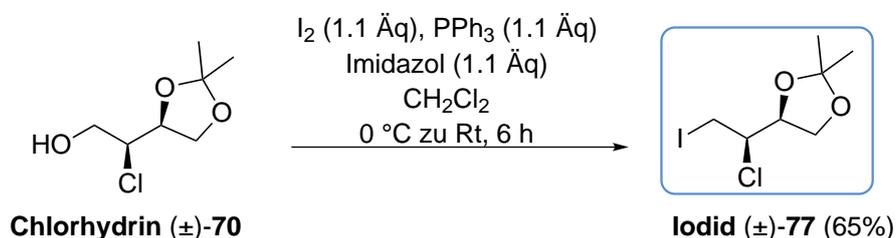
#### Sechsringacetal

**R<sub>f</sub>** 0.63 (CH/EtOAc 2:1); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.48 (s, 6H, 2 x 27''-CH<sub>3</sub>),

3.55–3.65 (m, 2H, 2 x 24-CH<sub>2</sub>), 3.97–4.03 (m, 2H, 26-CH, 27-CH<sub>2</sub>), 4.25–4.30 (m, 2H, 25-CH, 27-CH<sub>2</sub>), 4.54–4.61 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 7.30–7.39 (m, 5H, 5xCH<sub>arom</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ = 19.2 (27''-CH<sub>3</sub>), 29.3 (27''-CH<sub>3</sub>), 55.2 (26-CH), 65.9 (27-CH<sub>2</sub>), 70.0 (25-CH), 70.6 (24-CH<sub>2</sub>), 73.9 (PhCH<sub>2</sub>O), 99.4 (27'-C), 128.0 (2 x CH<sub>arom</sub>), 128.6 (CH<sub>arom</sub>), 138.0 (PhC); C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>3</sub>; M = 270.75 g/mol.



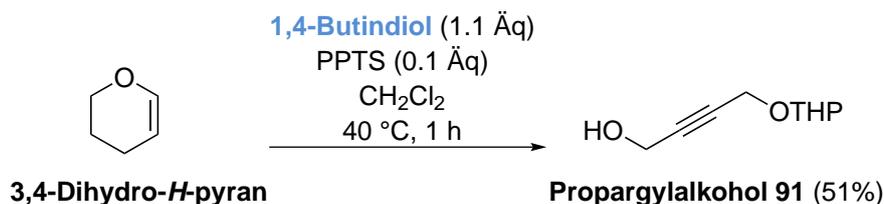
**Benzylentsch\u00fctzung** Zur L\u00f6sung von Acetal (±)-**71** (C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>3</sub>, M = 270.75 g/mol, 2.116 g, 7.82 mmol, 1 \u00c4q) in Ethanol (30 mL, 3.8 mL/mmol (±)-**71**) wird bei Raumtemperatur Palladiumhydroxid auf Aktivkohle (Pd(OH)<sub>2</sub>/C, M = 140.43 g/mol, 329 mg, 0.47 mmol, 0.06 \u00c4q, angefeuchtet, 20 Gew% auf Trockenbasis, enth\u00e4lt ≤ 50% Wasser, Fluka) gegeben. Der Reaktionskolben wird dreimal evakuiert und anschlie\u00dfend je zweimal mit Argon, abschlie\u00dfend mit Wasserstoff aus einem Ballon geflutet. Nach 2 h stetigen Wasserstoffstroms aus einem Ballon wird das Reaktionsgemisch \u00fcber Celit (Hyflo Super Cel, erworben bei Sigma Aldrich) filtriert und nach Entfernung des L\u00f6sungsmittels unter vermindertem Druck wird der R\u00fcckstand s\u00e4ulenchromatographisch gereinigt (CH/EtOAc 10:1 → 5:1). Das Chlorhydrin (±)-**70** (1.294 g, 7.16 mmol, 92%) wird als farbloses \u00d6l erhalten. *R<sub>f</sub>* 0.27 (CH/EtOAc 2:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)<sup>54</sup>: δ = 1.38 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.20 (dd, *J* = 5.7, 7.6 Hz, 1H), 3.85–3.93 (m, 2H), 4.00 (dd, *J* = 6.1, 8.7 Hz, 1H), 4.06 (dt, *J* = 4.7, 6.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 6.7, 8.7 Hz, 1H), 4.43 (dt, *J* = 4.6, 6.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ = 25.3, 26.3, 62.4, 64.3, 66.4, 76.3, 110.4; IR (cm<sup>-1</sup>): 3358 (br), 2950 (s), 1699 (m), 1414 (s), 1115 (s), 932 (w), 872 (m), 629 (m); C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>3</sub>; M = 180.63 g/mol.



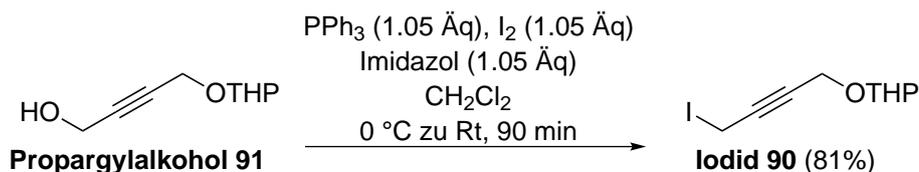
**Substitution zum Iodid** Chlorhydrin (±)-**70** (C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>3</sub>, M = 180.63 g/mol, 1.347 g, 7.46 mmol, 1 \u00c4q) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL, 10 mL/mmol (±)-**70**) gel\u00f6st. Dann werden bei 0 °C PPh<sub>3</sub> (C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>P, M = 262.28 g/mol, 2.15 g, 8.20 mmol, 1.1 \u00c4q), Iod (I<sub>2</sub>, M = 253.81 g/mol, 2.08 g, 8.20 mmol, 1.1 \u00c4q) und Imidazol (C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>, M = 68.08 g/mol, 558 mg, 8.20 mmol, 1.1 \u00c4q) dazugegeben. Die orangefarbene Suspension wird bei Raumtemperatur 6 h ger\u00fchrt und dann wird das Reaktionsgemisch mit w\u00e4ssriger ges\u00e4ttigter NH<sub>4</sub>Cl-L\u00f6sung verd\u00fcnt. Die w\u00e4ssrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (3x) und die

gesammelten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erfolgt eine säulenchromatographische Reinigung ( $\text{CH}/\text{EtOAc}$  50:1 $\rightarrow$ 20:1). Das Iodid ( $\pm$ )-**77** (1.41 g, 4.85 mmol, 65%) wird als gelbliches Öl erhalten.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1.38$  (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 3.45 (dd,  $J = 6.5, 10.3$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 8.0, 10.3$  Hz, 1H), 3.95 (dd,  $J = 5.5, 8.5$  Hz, 1H), 4.05 (ddd,  $J = 3.0, 6.3, 7.8$  Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J = 6.8, 8.5$  Hz, 1H), 4.62 (ddd,  $J = 3.0, 6.8, 6.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta = 5.7$  ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_3$ ), 61.2 (CH), 66.6 ( $\text{CH}_2$ ), 75.9 (CH), 110.5 (C);  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{ClIO}_2$ ;  $M = 290.53$  g/mol.

## 5.3.2 Zweite Synthesestrategie



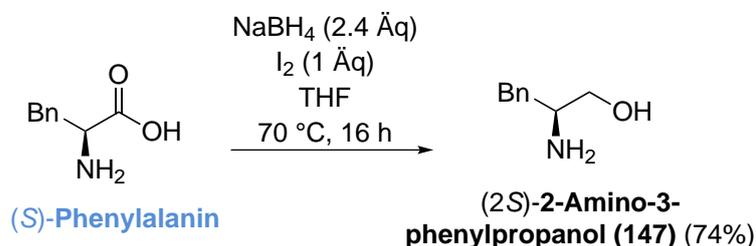
**Mono-THP-Sch\u00fctzung**<sup>71,72</sup> Zur L\u00f6sung von 1,4-Butindiol ( $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$ ,  $M = 86.09$  g/mol, 10.36 g, 120.3 mmol, 1.1 \u00c4q, Alfa Aesar, 98+%) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (109 mL, 1 mL/mmol 3,4-Dihydro-2H-pyran) werden 3,4-Dihydro-2H-pyran ( $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$ ,  $M = 84.12$  g/mol,  $\delta = 0.93$  g/mL, 10.0 mL, 110.6 mmol, 1 \u00c4q, ABCR, 99%) und PPTS<sup>91</sup> ( $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ ,  $M = 251.30$  g/mol, 2.74 g, 10.9 mmol, 0.1 \u00c4q) gegeben. Dann wird die Reaktionsmischung f\u00fcr 1 h auf 40 °C erhitzt. Erst bei Erw\u00e4rmung auf 40 °C l\u00f6sen sich die Feststoffe. Nach Beendigung der Reaktionszeit und Abk\u00fchlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wird sie mit ges\u00e4ttigter w\u00e4ssriger NaCl-L\u00f6sung verd\u00fcnt. Die w\u00e4ssrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (3x) und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges\u00e4ttigter w\u00e4ssriger  $\text{NaHCO}_3$ - und ges\u00e4ttigter w\u00e4ssriger NaCl-L\u00f6sung gewaschen und anschlie\u00dfend getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Nach Entfernung des L\u00f6sungsmittels unter vermindertem Druck erfolgt eine s\u00e4ulenchromatographische Trennung ( $\text{CH}/\text{EtOAc}$  10:1  $\rightarrow$  2:1), die Propargylalkohol **91** (9.62 g, 56.5 mmol, 51%) als gelbliches \u00d6l liefert.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta = 1.53\text{--}1.65$  (m, 4H), 1.71–1.77 (m, 1H), 1.79–1.86 (m, 1H), 1.96 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.53–3.56 (m, 1H), 3.81–3.86 (m, 1H), 4.24–4.36 (m, 4H), 4.81 (t,  $J = 3.1$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta = 19.1, 25.5, 30.3, 51.3, 54.5, 62.1, 81.9, 84.4, 97.1$ ;  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ ;  $M = 170.21$  g/mol.



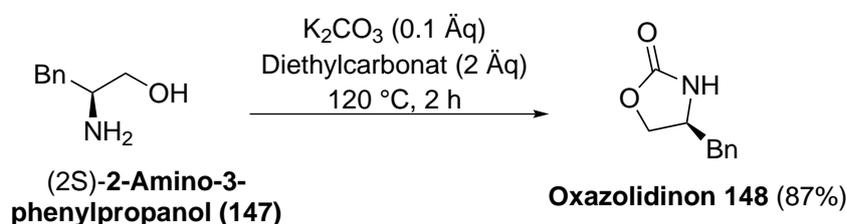
**Substitution zum Iodid**<sup>72</sup>  $\text{PPh}_3$  ( $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P}$ ,  $M = 262.28$  g/mol, 15.6 g, 59.5 mmol, 1.05 \u00c4q) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 mL, 1.2 mL/mmol **91**) gel\u00f6st. Dann werden Iod ( $\text{I}_2$ ,  $M = 253.81$  g/mol, 15.1 g, 59.5 mmol, 1.05 \u00c4q) und Imidazol ( $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$ ,  $M = 68.08$  g/mol, 4.04 g, 59.3 mmol, 1.05 \u00c4q) hinzugef\u00fcgt. In  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL, 0.2 mL/mmol **91**) gel\u00f6ster Propargylalkohol **91** ( $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ ,  $M = 170.21$  g/mol, 9.62 g, 56.5 mmol, 1 \u00c4q) wird unter W\u00e4rmeentwicklung bei 0 °C langsam hinzugetropft. Nach R\u00fchren f\u00fcr 90 Minuten bei Raumtemperatur wird das L\u00f6sungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der R\u00fcckstand s\u00e4ulenchromatographisch gereinigt ( $\text{CH}/\text{EtOAc}$  20:1). Das Iodid **90** (12.79 g, 45.66 mmol, 81%) wird als hellgelbes \u00d6l erhalten.<sup>119</sup>  $R_f$  0.73 ( $\text{CH}/\text{EtOAc}$  2:1);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta = 1.51\text{--}1.65$  (m, 4H), 1.71–1.77 (m, 1H), 1.78–1.88

<sup>119</sup>Das Iodid nicht l\u00e4nger als 24 h lagern und so sauber wie m\u00f6glich in der folgenden Alkylierungsreaktion einsetzen.

(m, 1H), 3.52–3.56 (m, 1H), 3.73 (t,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 3.83 (ddd,  $J = 3.1, 9.2, 11.5$  Hz, 1H), 4.22–4.32 (m, 2H), 4.78 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta = 19.2, 25.5, 30.4, 54.6, 62.1, 70.3, 81.5, 82.8, 97.1$ ;  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$ ;  $M = 280.10$  g/mol.



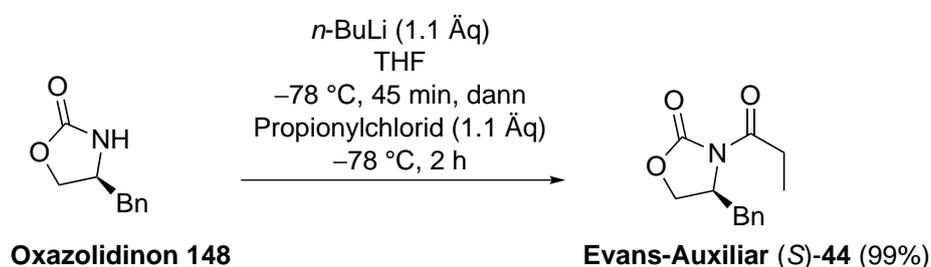
**Reduktion der Aminosäure**<sup>64,120</sup> Natriumborhydrid ( $\text{NaBH}_4$ ,  $M = 37.83$  g/mol, 2.75 g, 72.7 mmol, 2.4 Äq) wird bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  in THF (78 mL, 2.6 mL/mmol (*S*)-Phenylalanin) suspendiert. Dann erfolgt die Zugabe von (*S*)-Phenylalanin ( $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$ ,  $M = 165.19$  g/mol, 5.00 g, 30.27 mmol, 1 Äq, ABCR, 99%). Anschließend wird in THF (21 mL, 0.7 mL/mmol (*S*)-Phenylalanin) gelöstes Iod ( $\text{I}_2$ ,  $M = 253.81$  g/mol, 7.68 g, 30.26 mmol, 1 Äq) über einen Tropftrichter mit Druckausgleich unter Gasentwicklung langsam dazugetropfelt. Nach voll-ständiger Zugabe wird 16 h unter Rückfluss gerührt und nach Abkühlen der Suspension auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  so viel Methanol dazugetropfelt bis eine klare Lösung entsteht. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 20 Gew% wässriger KOH aufgenommen. Diese Mischung wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt und die wässrige Phase dann mit EtOAc extrahiert (10x). Nach Trocknen ( $\text{MgSO}_4$ ) und Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert und es wird **147** (3.40 g, 22.49 mmol, 74%) als leicht gelber Feststoff erhalten.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1.82$  (br s, 3H), 2.54 (dd,  $J = 8.7, 13.4$  Hz, 1H), 2.81 (dd,  $J = 5.1, 13.4$  Hz, 1H), 3.10–3.16 (m, 1H), 3.40 (dd,  $J = 7.2, 10.7$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 3.9, 10.7$  Hz, 1H), 7.19–7.21 (m, 2H), 7.24–7.26 (m, 1H), 7.30–7.34 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta = 41.1$  ( $\text{CH}_2$ ), 54.3 (CH), 66.5 ( $\text{CH}_2$ ), 126.6 (CH), 128.7 (CH), 129.3 (CH), 138.8 (C);  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$ ;  $M = 151.21$  g/mol.



**Cyclisierung**<sup>64</sup> Zu (*S*)-Phenylalaninol **147** ( $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$ ,  $M = 151.21$  g/mol, 3.56 g, 23.5 mmol, 1 Äq) werden bei Raumtemperatur Kaliumcarbonat ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $M = 138.21$  g/mol, 326 mg, 2.36 mmol, 0.1 Äq) und Diethylcarbonat ( $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_3$ ,  $M = 118.13$  g/mol,  $\delta = 0.98$  g/mL, 5.7 mL, 47.3 mmol, 2 Äq) gegeben. Die Mischung wird auf

<sup>120</sup>Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5964–5965.

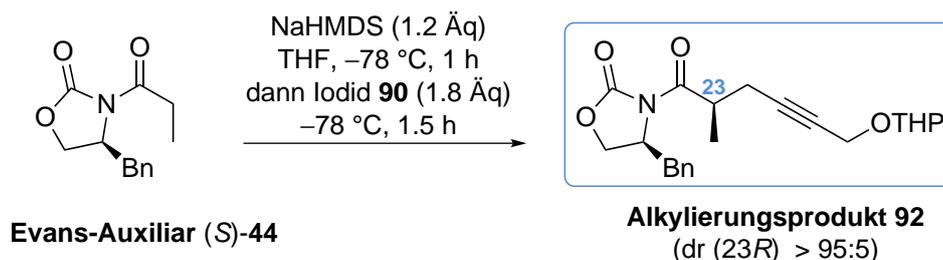
120 °C erhitzt. Hierbei schmilzt das (*S*)-Phenylalaninol **147**. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h bei 120 °C gerührt. Dabei wird das entstehende Ethanol mithilfe einer Destillationsapparatur, die direkt auf den Reaktionskolben gesetzt wird, bei Normaldruck abdestilliert. Das Reaktionsgemisch wird nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt und filtriert. Das Filtrat wird mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erfolgt eine Umkristallisation aus Ethylacetat unter Zugabe einiger Tropfen Cyclohexans. **148** (3.63 g, 20.5 mmol, 87%) wird als farbloser Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 2.84–2.93 (m, 2H), 4.06–4.13 (m, 1H), 4.15–4.19 (m, 1H), 4.49 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.18–7.20 (m, 2H), 7.29–7.31 (m, 1H), 7.34–7.38 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz): δ = 41.6, 53.9, 69.8, 127.4, 129.1, 129.2, 136.1, 159.3; C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>; M = 177.20 g/mol.



**Acetylierung**<sup>121</sup> Oxazolidinon **148** (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>, M = 177.20 g/mol, 14.6 g, 82.4 mmol, 1 Äq) wird in THF (150 mL, 1.8 mL/mmol **148**) gelöst. Zu dieser Lösung wird bei -78 °C *n*-BuLi (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>Li, M = 64.05 g/mol, 36 mL, 90.0 mmol, 1.1 Äq, 2.5 M in *n*-Hexan) getropft. Nachdem 45 Minuten bei -78 °C gerührt wurde, wird frisch destilliertes Propionylchlorid<sup>122</sup> (C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>ClO, M = 92.53 g/mol, δ = 1.06 g/mL, 7.9 mL, 90.5 mmol, 1.1 Äq) zu der jetzt gelben Lösung dazugetropft. Es wird weitere 2 h bei -78 °C gerührt. Dann wird mit gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung verdünnt und nach Aufwärmen auf Raumtemperatur werden die organischen Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt und die organische Phase mit 1 M wässriger NaOH-Lösung gewaschen. Die gesammelten wässrigen Phasen werden mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (3x) und die organischen Phasen anschließend mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Evans-Auxiliar (*S*)-**44** (19.0 g, 81.5 mmol, 99%) wird als gelber Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 1.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.78 (dd, *J* = 9.7, 13.3 Hz, 1H), 2.90–3.04 (m, 2H), 3.32 (dd, *J* = 3.3, 13.3 Hz, 1H), 4.17–4.23 (m, 2H), 4.66–4.71 (m, 1H), 7.21–7.23 (m, 2H), 7.29–7.30 (m, 1H), 7.33–7.36 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz): δ = 8.4, 29.3, 38.0, 55.3, 66.3, 127.4, 129.1, 129.5, 135.4, 153.6, 174.2; C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>; M = 233.26 g/mol.

<sup>121</sup>Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83–91.

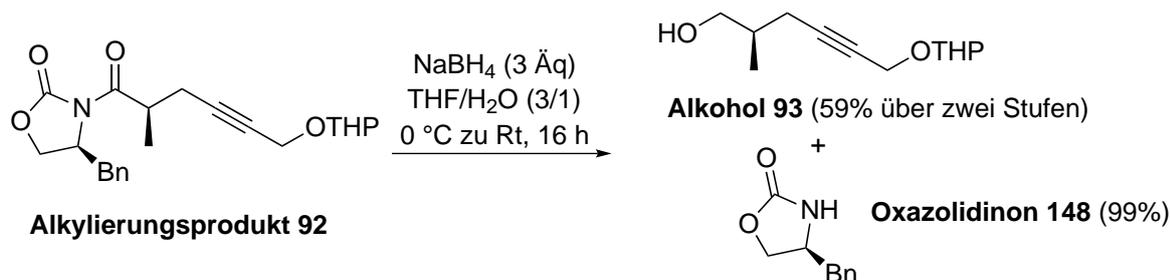
<sup>122</sup>Direkt vor Gebrauch destilliert: Normaldruck, Siedepunkt: 80 °C.



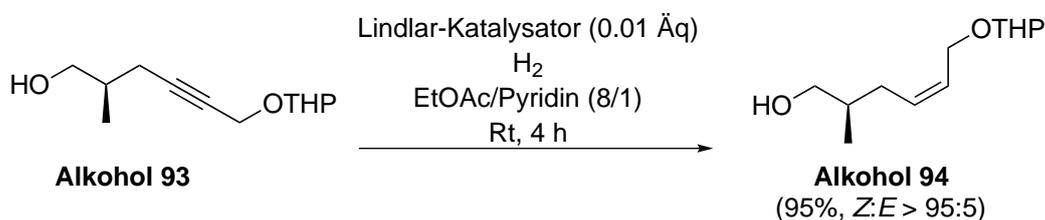
**Alkylierung**<sup>70</sup> Folgende Durchführung erfolgt in drei Parallelansätzen: NaHMDS ( $\text{C}_6\text{H}_{18}\text{NNaSi}_2$ ,  $M = 183.37$ ,  $3 \times 1.91\text{ g}$ ,  $3 \times 10.42\text{ mmol}$ ,  $3 \times 1.2\text{ Äq}$ , 95+%, Acros, verwendetet Masse berechnet mit 100%) wird in THF ( $3 \times 17\text{ mL}$ ,  $3 \times 2\text{ mL/mmol (S)-44}$ ) gelöst. Dann wird in THF ( $3 \times 5\text{ mL}$ ,  $3 \times 0.6\text{ mL/mmol (S)-44}$ ) gelöstes Oxazolidinon ( $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ ,  $M = 233.26\text{ g/mol}$ ,  $3 \times 1.97\text{ g}$ ,  $3 \times 8.45\text{ mmol}$ ,  $3 \times 1\text{ Äq}$ ) bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  zu der leicht gelben Lösung hinzugetropft. Hierbei nimmt die Lösung eine dunklere Tönung an. Nachdem 1 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt wurde (sorgfältige Temperaturkontrolle!), erfolgt die Zugabe des Iodids **90** ( $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{IO}_2$ ,  $M = 280.10\text{ g/mol}$ ,  $3 \times 4.26\text{ g}$ ,  $3 \times 15.2\text{ mmol}$ ,  $3 \times 1.8\text{ Äq}$ ), das zuvor in THF gelöst wurde ( $3 \times 2\text{ mL}$ ,  $3 \times 0.2\text{ mL/mmol (S)-44}$ ), langsam und tropfenweise. Das nun dunkelbraune Reaktionsgemisch wird weitere 1.5 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Dann wird bei den drei Parallelansätzen jeweils gesättigte wässrige  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung hinzugegeben. Nach Auftauen auf Raumtemperatur werden die drei Parallelansätze vereinigt und die wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert ( $3 \times$ ). Nach Trocknen der organischen Phase ( $\text{MgSO}_4$ ) und Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck erfolgt eine säulenchromatographische Trennung ( $\text{CH}/\text{EtOAc}$  50:1→5:1). Das Alkylierungsprodukt **92** (7.67 g, circa 19.90 mmol, dr (23*R*) > 95:5 (**Kapitel 3.2**) wird als hellgelbes Öl hoher Viskosität erhalten, das es nicht ermöglicht, sämtliche Lösungsmittelreste zu entfernen. Außerdem wird Iodid **90** reisoliert (4.99 g, 17.82 mmol)<sup>123</sup>. Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses des Chiralitätszentrums der THP-Schutzgruppe ist mithilfe des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums nicht möglich, da sich die zwei Signale der Diastereomere jeweils überlappen. Somit ist bei den  $^1\text{H-NMR}$ -Daten auch die Zuordnung der Signale von Minder- und Hauptdiastereomer nicht möglich. Die NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>70</sup>  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)<sup>124</sup>:  $\delta = 1.28$  (d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , 3H), 1.46–1.54 (m, 2H), 1.55–1.63 (m, 2H), 1.65–1.73 (m, 1H), 1.75–1.84 (m, 1H), 2.51–2.56 (m, 1H), 2.62–2.67 (m, 1H), 2.79 (dd,  $J = 9.6, 13.4\text{ Hz}$ , 1H), 3.31 (dt,  $J = 2.5, 13.4\text{ Hz}$ , 1H), 3.46–3.52 (m, 1H), 3.77–3.83 (m, 1H), 3.92–4.00 (m, 1H), 4.16–4.23 (m, 3H), 4.26–4.29 (m, 1H), 4.68–4.73 (m, 1H), 4.79 (dd,  $J = 3.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.22–7.24 (m, 2H), 7.26–7.29 (m, 1H), 7.32–7.35 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz)<sup>124</sup>:  $\delta = 16.8, 19.2$  (2x), 23.2 (2x), 25.5 (2x), 27.0, 30.4 (2x), 37.5, 38.1, 54.5, 54.6, 55.4, 62.1 (2x), 66.3, 77.9 (2x), 83.4, 96.8 (2x), 127.5, 129.1, 129.6, 135.4, 153.1 (2x), 175.4 (2x);  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ ;  $M = 385.45\text{ g/mol}$ .

<sup>123</sup>Die 4.99 g des reisolierten Iodids werden nochmals in einer Alkylierungsreaktion eingesetzt und liefern 3.08 g Alkylierungsprodukt in einer Ausbeute von 81%.

<sup>124</sup>Zwei Diastereomere bezüglich des Chiralitätszentrums der THP-Schutzgruppe.

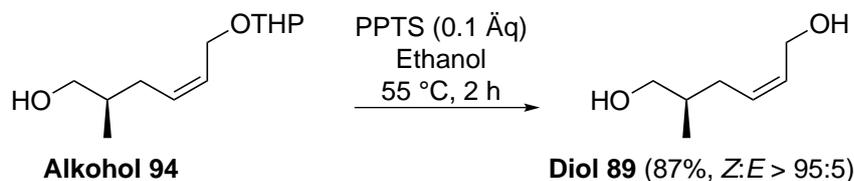


**Reduktion zum primären Alkohols<sup>70</sup>** Alkylierungsprodukt **92** ( $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ ,  $M = 385.45\text{ g/mol}$ , 7.67 g, circa 19.9 mmol, 1 Äq) wird in THF (45 mL, 2.3 mL/mmol **92**) und  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL, 0.8 mL/mmol **92**) gelöst. Bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  wird zu dieser Lösung Natriumborhydrid ( $\text{NaBH}_4$ ,  $M = 37.83\text{ g/mol}$ , 2.26 g, 59.7 mmol, 3 Äq) gegeben. Dann wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Hierbei ist während der ersten Stunden der Reaktionszeit eine schwache, aber stetige Gasentwicklung sichtbar. Nach Beendigung der Reaktionszeit erfolgt bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  die Zugabe gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und die wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (3x). Die organische Phase wird getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{CH}/\text{EtOAc}$  20:1  $\rightarrow$  5:1) werden der Alkohols **93** (3.17 g, 14.9 mmol, 59% über zwei Stufen) als farbloses Öl und das Evans-Auxiliar **148** (3.6 g, 19.7 mmol, 99%) erhalten. Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses des Chiralitätszentrums der THP-Schutzgruppe ist mithilfe des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums nicht möglich, da sich jeweils die zwei Signale der Diastereomere überlappen. Somit ist bei den  $^1\text{H-NMR}$ -Daten auch die Zuordnung der Signale von Minder- und Hauptdiastereomer nicht möglich. Die NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>70</sup>  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)<sup>124</sup>:  $\delta = 1.01$  (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 3H), 1.50–1.67 (m, 5H), 1.70–1.93 (m, 3H), 2.22–2.36 (m, 2H), 3.51–3.56 (m, 1H), 3.58 (d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ , 2H), 3.85 (ddd,  $J = 3.1, 8.7, 11.3\text{ Hz}$ , 1H), 4.20–4.23 (m, 2H), 4.82 (t,  $J = 3.4\text{ Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)<sup>124</sup>:  $\delta = 16.4, 19.3, 22.8, 25.5, 30.4, 35.2, 54.7, 62.2, 67.2, 77.4, 84.7, 96.8$ ;  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ ;  $M = 212.29\text{ g/mol}$ .

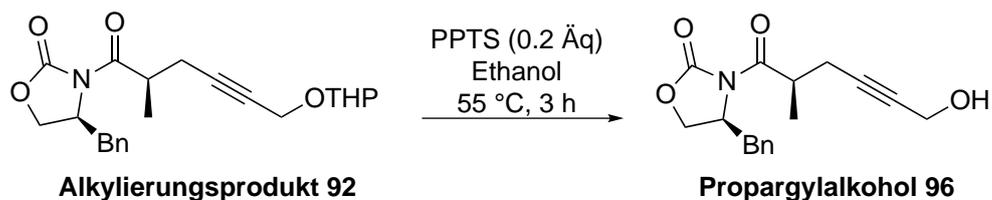


**Lindlar-Hydrierung<sup>70</sup>** Zur Lösung des Alkohols **93** ( $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ ,  $M = 212.29\text{ g/mol}$ , 3.17 g, 14.9 mmol, 1 Äq) in EtOAc (75 mL, 5 mL/mmol **93**) werden Pyridin (9.0 mL, 0.6 mL/mmol **93**) und der Lindlar-Katalysator (Pd,  $M = 106.42\text{ g/mol}$ , 373 mg, 0.175 mmol, 0.01 Äq,  $\sim 5\%$  Palladium auf  $\text{CaCO}_3$ , mit Blei vergiftet, Fluka) gegeben. Der Reaktionskolben wird evakuiert und danach mit Argon geflutet. Dies wird insgesamt dreimal durchgeführt. Nach dem letzten Evakuieren wird der Reaktionskolben anstatt mit Argon mit Wasserstoff aus einem Ballon geflutet. Nach 4 h stetigen Wasserstoffstroms aus einem Ballon ist die Reaktion vollständig (Überprüfung

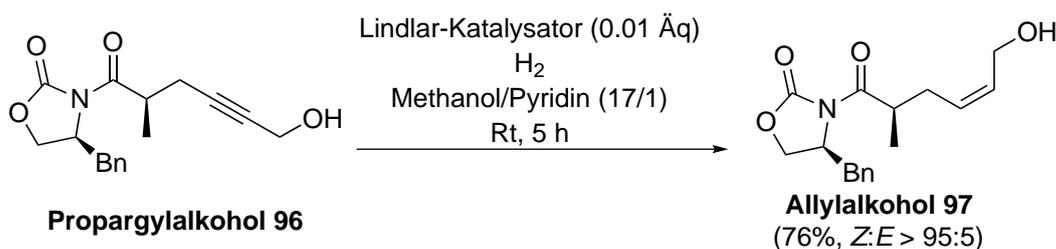
des Fortschritts der Reaktion per DC: bei Anfärben mit Anisaldehyd-Anfärbereagenz ist der Spot des Edukts grün, der des Produktes blau, die  $R_f$ -Werte von Edukt und Produkt sind gleich). Dann wird das Reaktionsgemisch über Celit (Hyflo Super Cel, Sigma Aldrich) filtriert und nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (CH/EtOAc 10:1→2:1). Der Alkohol **94** (3.05 g, 14.2 mmol, 95%,  $Z:E > 95:5$ , zur Bestätigung des Doppelbindungsverhältnisses siehe auch folgende Versuchsvorschrift mitsamt Charakterisierung) wird als farbloses Öl erhalten. Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses des Chiralitätszentrums der THP-Schutzgruppe ist mithilfe des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums nicht möglich, da sich jeweils die zwei Signale der Diastereomere überlappen. Somit ist bei den  $^1\text{H-NMR}$ -Daten auch die Zuordnung der Signale von Minder- und Hauptdiastereomer nicht möglich. Die NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>70</sup>  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)<sup>124</sup>:  $\delta = 0.95$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.51–1.64 (m, 4H), 1.69–1.78 (m, 2H), 1.79–1.87 (m, 1H), 2.00–2.12 (m, 1H), 2.19–2.30 (m, 2H), 3.41–3.56 (m, 3H), 3.85–3.92 (m, 1H), 4.05–4.15 (m, 1H), 4.22–4.32 (m, 1H), 4.65–4.69 (m, 1H), 5.62–5.72 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)<sup>124</sup>:  $\delta = 16.7$ , 16.8, 19.4, 19.6, 25.5, 30.6, 30.7, 30.9 (2x), 35.9, 36.0, 62.3 (2x), 62.5, 62.6, 66.7, 66.8, 97.6, 98.2, 126.8, 127.0, 132.5, 132.9;  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ ;  $M = 214.30$  g/mol.



**THP-Entschützung** Zur Lösung des Alkohols **94** ( $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ ,  $M = 214.30$  g/mol, 38 mg, 0.177 mmol, 1 Åq) in Ethanol (1.5 mL, 8.5 mL/mmol **94**) wird bei 55 °C PPTS<sup>91</sup> ( $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ ,  $M = 251.30$  g/mol, 5 mg, 0.02 mmol, 0.1 Åq) gegeben. Dann wird für 2 h bei 55 °C gerührt und nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Trennung (CH/EtOAc 20:1→10:1) liefert das Diol **89** (20 mg, 0.154 mmol, 87%,  $Z:E > 95:5$ ) als farbloses Öl. Die Bestimmung der Doppelbindungskonfiguration über die entsprechenden Kopplungskonstanten ist nicht möglich. Die Konfiguration wird über ein 1D-NOE-Experiment bestätigt (siehe Spektrenanhang und **Kapitel 3.2**).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0.95$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.70 (m, 1H), 2.04–2.11 (m, 1H), 2.20–2.28 (m, 1H), 2.74 (br s, 2H), 3.40–3.45 (m, 1H), 3.51–3.55 (m, 1H), 4.09–4.14 (m, 1H), 4.17–4.22 (m, 1H), 5.60 (dt,  $J = 8.0, 10.9$  Hz, 1H), 5.72–5.79 (m, 1H);  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$ ;  $M = 130.18$  g/mol.

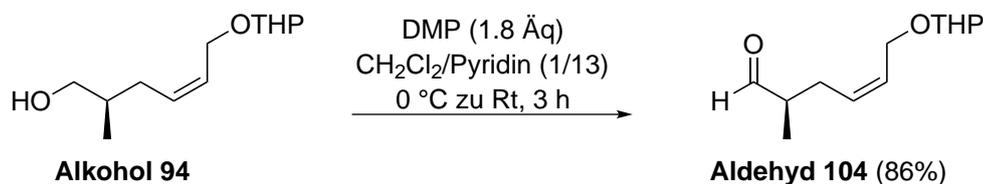


**THP-Entschützung** Zur Lösung von Alkylierungsprodukt **92** (300 mg, circa 0.78 mmol, 1 Äq) in Ethanol (9 mL, 12 mL/mmol **92**) wird bei Raumtemperatur PPTS<sup>91</sup> (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S, M = 251.30 g/mol, 39 mg, 0.16 mmol, 0.2 Äq) gegeben. Dann wird für 3 h bei 55 °C gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (CH/EtOAc 10:1→5:1) Alkohol **96** (199 mg, circa 0.66 mmol) als farbloses Öl. Laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum liegt nur ein Diastereomer vor. Es können laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nicht alle Lösungsmittel vollständig entfernt werden. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.52 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.51–2.57 (m, 1H), 2.63–2.69 (m, 1H), 2.83 (dd, *J* = 9.6, 13.4 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 3.3, 13.5 Hz, 1H), 3.98 (sxt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.19–4.24 (m, 2H), 4.25–4.27 (m, 2H), 4.70–4.75 (m, 1H), 7.24–7.25 (m, 2H), 7.30–7.31 (m, 1H), 7.34–7.37 (m, 2H); C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>8</sub>; M = 301.34 g/mol.

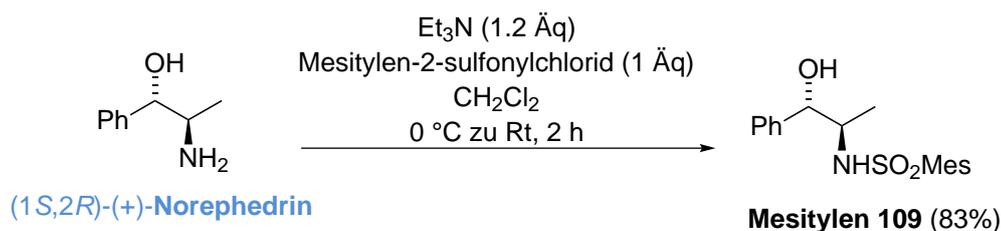


**Lindlar-Hydrierung** Zur Lösung des Alkohols **96** (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>8</sub>, M = 301.34 g/mol, 647 mg, circa 2.15 mmol, 1 Äq) in Methanol (20 mL, 9.3 mL/mmol **96**) werden Pyridin (1.2 mL, 0.6 mL/mmol **96**) und der Lindlar-Katalysator (Pd, M = 106.42 g/mol, 65 mg, 0.031 mmol, 0.01 Äq, ~5% Palladium auf CaCO<sub>3</sub>, mit Blei vergiftet, Fluka) gegeben. Der Reaktionskolben wird evakuiert und anschließend mit Argon geflutet. Dies wird insgesamt dreimal durchgeführt, nach dem letzten Mal Evakuieren wird der Kolben jedoch nicht mit Argon sondern mit Wasserstoff aus einem Ballon geflutet. Nach 5 h stetigen Wasserstoffstroms aus einem Ballon wird das Reaktionsgemisch über Celit (Hyflo Super Cel, Sigma Aldrich) filtriert und nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (CH/EtOAc 10:1→2:1). Der Allylalkohol **97** (495 mg, 1.63 mmol, 76%, *Z*:*E* > 95:5, Bildung der *Z*-konfigurierten Doppelbindung aufgrund der Nutzung des Lindlar-Katalysators und in Analogie zur bestätigten Bildung der *Z*-konfigurierten Doppelbindung bei **94**, siehe außerdem **Kapitel 3.2**) wird als farbloses Öl erhalten. *R<sub>f</sub>* 0.20 (CH/EtOAc 2:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.21 (dt, *J* = 7.2, 13.8 Hz, 1H), 2.67 (dt, *J* = 8.0, 13.9 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 9.5, 13.3 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 3.1, 13.4 Hz, 1H), 3.86 (sxt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.11–4.25 (m, 4H), 4.31 (dd, *J* = 7.2, 12.4 Hz, 1H), 4.69 (ddt, *J* = 3.2, 6.7, 9.8 Hz, 1H), 5.55–5.61 (m, 1H), 5.77

(dt,  $J = 7.0, 11.0$  Hz, 1H), 7.20–7.22 (m, 2H), 7.29–7.36 (m, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta = 17.1, 31.6, 37.9, 38.1, 55.5, 58.4, 66.2, 127.5, 129.1, 129.4, 129.5, 130.9, 135.2, 153.2, 176.8$ ; **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3479 (br), 2918 (w), 1779 (s), 1695 (m), 1455 (w), 1386 (m), 1212 (m), 1013 (w), 973 (w), 763 (w), 703 (m); **HRMS** (ESI) berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 304.1543, gefunden: 304.1547;  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ ;  $M = 303.35$  g/mol;  $[\alpha]_D^{25} = +0.3$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).



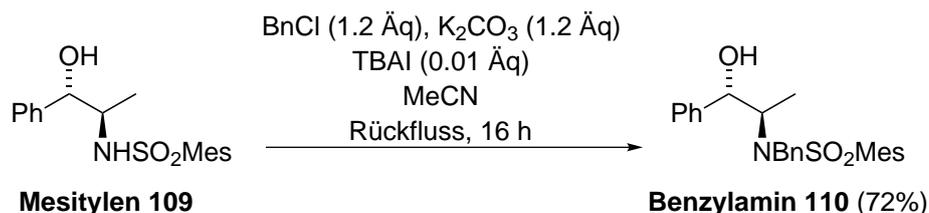
**Oxidation zum Aldehyd<sup>70</sup>** Alkohol **94** ( $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ ,  $M = 214.30$  g/mol, 1.40 g, 6.53 mmol, 1 Äq) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL, 7.7 mL/mmol **94**) gelöst. Bei 0 °C wird Dess–Martin-Periodinan<sup>125</sup> ( $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{IO}_8$ ,  $M = 424.14$  g/mol, 5.00 g, 11.8 mmol, 1.8 Äq) gefolgt von Pyridin (3.6 mL, 0.6 mL/mmol) dazugegeben. Nach Rühren für 3 h bei Raumtemperatur werden bei 0 °C gesättigte wässrige  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - und gesättigte wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung dazugegeben. Es wird so lange gerührt, bis sich zwei klare Phasen gebildet haben. Anschließend wird die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (3x) und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung ( $\text{CH}/\text{EtOAc}$  20:1) den Aldehyd **104** (1.19 g, 5.61 mmol, 86%) als farbloses Öl. Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses des Chiralitätszentrums der THP-Schutzgruppe ist mithilfe des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums nicht möglich, da sich die zwei Signale der Diastereomere jeweils überlappen. Somit ist bei den  $^1\text{H-NMR}$ -Daten auch die Zuordnung der Signale von Minder- und Hauptdiastereomer nicht möglich. Die NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>70</sup>  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)<sup>124</sup>:  $\delta = 1.13$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.47–1.64 (m, 5H), 1.66–1.75 (m, 1H), 1.76–1.89 (m, 1H), 2.20–2.28 (m, 1H), 2.41–2.55 (m, 1H), 3.49–3.56 (m, 1H), 3.84–3.92 (m, 1H), 4.05–4.12 (m, 1H), 4.25–4.31 (m, 1H), 4.64 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 5.52–5.60 (m, 1H), 5.66–5.74 (m, 1H), 9.67 (2xs, aber keine Basislinientrennung, so dass die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses nicht möglich ist, siehe Spektrenanhang, 1H);  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ ;  $M = 212.29$  g/mol.



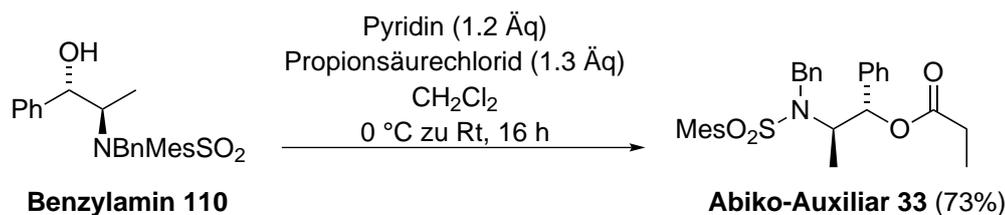
**Bildung des *N*-Mesitylens<sup>30</sup>** Zur Lösung von (1*S*,2*R*)-(+)-Norephedrin ( $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$ ,

<sup>125</sup>Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.

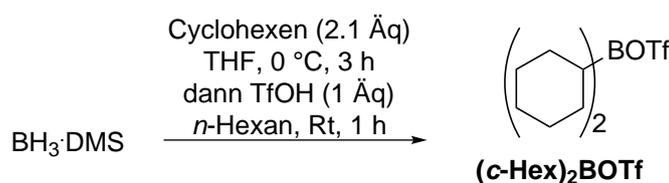
M = 151.21 g/mol, 3.95 g, 25.6 mmol, 1 Äq, 98%, Sigma Aldrich) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (52 mL, 2 mL/mmol (1*S*,2*R*)-(+)-Norephedrin) wird Triethylamin (C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N, M = 101.19 g/mol,  $\delta$  = 0.73 g/mL, 4.3 mL, 31.0 mmol, 1.2 Äq) gegeben. Dann wird bei 0 °C Mesitylen-2-sulfonylchlorid (C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>2</sub>S, M = 218.70 g/mol, 5.69 g, 26.0 mmol, 1 Äq) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch unter langsamen Auftauen auf Raumtemperatur 2 h gerührt. Nach Zugabe von Et<sub>2</sub>O wird die organische Phase mit H<sub>2</sub>O, 1 M wässriger HCl, wieder H<sub>2</sub>O, gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase (MgSO<sub>4</sub>) werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. Zur Auskristallisation des Mesitylens bei 0 °C werden einige Tropfen Cyclohexan hinzugefügt. Das Mesitylen **109** (7.21 g, 21.6 mmol, 84%) wird als farbloser Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 0.77 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.47–2.52 (m, 1H), 2.56 (s, 6H), 3.39–3.45 (m, 1H), 4.67 (t,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 4.78–4.84 (m, 1H), 6.86 (s, 2H), 7.12–7.14 (m, 2H), 7.16–7.17 (m, 1H), 7.20–7.23 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 14.8, 21.1, 23.1, 54.7, 75.8, 126.1, 127.8, 128.5, 132.2, 134.6, 139.1, 140.5, 142.4; C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S; M = 333.45 g/mol.



**Bildung des *N*-Benzylamins**<sup>30</sup> Zur Lösung von Mesitylen **109** (C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S, M = 333.45 g/mol, 7.21 g, 21.6 mmol, 1 Äq) in Acetonitril (40 mL, 1.9 mL/mmol **109**) werden Benzylchlorid (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>Cl, M = 126.58 g/mol,  $\delta$  = 1.10 g/mL, 3.0 mL, 26.1 mmol, 1.2 Äq), gemörseretes Kaliumcarbonat (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, M = 138.21 g/mol, 3.57 g, 25.8 mmol, 1.2 Äq) und TBAI (C<sub>16</sub>H<sub>36</sub>IN, M = 369.37 g/mol, 80 mg, 0.22 mmol, 0.01 Äq) gegeben. Dann wird das Reaktionsgemisch für 16 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend filtriert. Der Filterkuchen wird mit Et<sub>2</sub>O gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand aus Ethylacetat mit einigen Tropfen Cyclohexan umkristallisiert. Zur Auskristallisation wird hierbei auf 0 °C abgekühlt. Das Benzylamin **110** (6.62 g, 15.6 mmol, 72%) wird als farbloser Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.07 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 2.20 (br s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.68 (s, 6H), 3.86–3.89 (m, 1H), 4.60 (A von ABq,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 4.81 (B von ABq,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 5.03 (br s, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.12 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.21–7.28 (m, 4H), 7.31–7.34 (m, 2H), 7.37–7.39 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 10.0, 21.1, 23.2, 49.3, 59.9, 76.8, 125.7, 127.4, 127.5, 127.8, 128.3, 128.8, 132.3, 133.6, 138.7, 140.3, 142.3, 142.8; C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S; M = 423.57 g/mol.

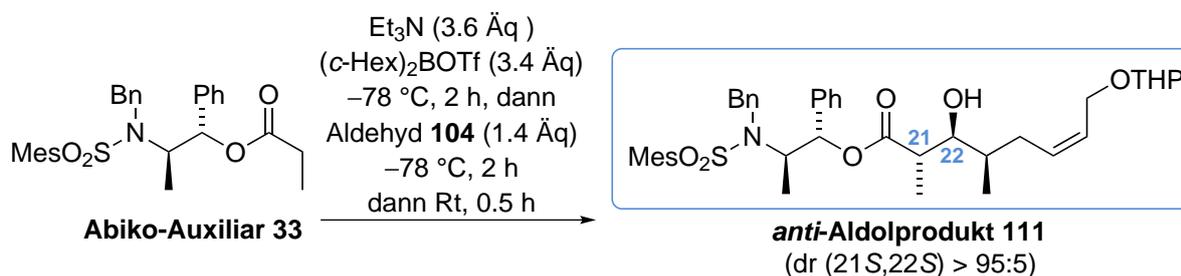


**Veresterung zum Abiko-Auxiliar**<sup>30</sup> Benzylamin **110** ( $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$ ,  $M = 423.57 \text{ g/mol}$ , 4.16 g, 9.82 mmol, 1 Äq) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (55 mL, 5.6 mL/mmol **110**) gelöst. Dann werden Pyridin ( $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ,  $M = 79.10 \text{ g/mol}$ ,  $\delta = 0.98 \text{ g/mL}$ , 1.0 mL, 12.4 mmol, 1.3 Äq) und Propionylchlorid ( $\text{C}_3\text{H}_5\text{ClO}$ ,  $M = 92.53 \text{ g/mol}$ ,  $\delta = 1.06 \text{ g/mL}$ , 1.0 mL, 11.5 mmol, 1.2 Äq) bei 0 °C dazugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung verdünnt. Die wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (3x) und die gesammelten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und unter Zugabe einiger Tropfen Cyclohexans das Abiko-Auxiliar **33** auskristallisiert. **33** (3.45 g, 7.19 mmol, 73%) wird als farblose Kristalle erhalten.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1.03$  (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 3H), 1.13 (d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 3H), 2.07–2.25 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.53 (s, 6H), 4.02–4.09 (m, 1H), 4.63 (A von ABq,  $J = 16.6 \text{ Hz}$ , 1H), 4.73 (B von ABq,  $J = 16.5 \text{ Hz}$ , 1H), 5.86 (d,  $J = 3.8 \text{ Hz}$ , 1H), 6.89 (br s, 2H), 6.92–6.94 (m, 2H), 7.17–7.23 (m, 4H), 7.25–7.29 (m, 2H), 7.34–7.36 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta = 8.9$ , 12.8, 21.0, 23.1, 27.6, 48.2, 56.8, 78.1, 126.0, 127.2, 127.4, 127.9, 128.5, 132.3, 133.4, 138.7, 138.8, 140.3, 142.6, 172.7;  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}$ ;  $M = 479.63 \text{ g/mol}$ .



**Bildung des (c-Hex)<sub>2</sub>BOTf**<sup>88</sup> Ein 100-mL-Einhals-Schlenk-Kolben mit Rührkern wird am Schliff mit einem Septum verschlossen und an der zweiten Öffnung mit einem Schlauch an eine Schlenk-Linie angeschlossen, mit der evakuiert und mit Argon geflutet werden kann. Unter stetigem Argon-Strom werden über das Septum mit einer Spritze Cyclohexen ( $\text{C}_6\text{H}_{10}$ ,  $M = 82.15 \text{ g/mol}$ ,  $\delta = 0.81 \text{ g/mL}$ , 3.1 mL, 30.6 mmol, 2.1 Äq) und THF (9 mL, 0.6 mL/mmol  $\text{BH}_3\text{:DMS}$ ) gegeben. Dann wird die Lösung von außen so weit mit flüssigem Stickstoff gekühlt, dass sie einfriert. Der Schlenk-Kolben wird anschließend für 10 min evakuiert. Der Hahn des Schlenk-Kolbens wird geschlossen und die eingefrorene Lösung mithilfe eines lauwarmen Wasserbades wieder auf Raumtemperatur erwärmt. Hierbei taut die Lösung wieder auf und aus der Lösung aufsteigendes Gas wird sichtbar. Diese Pump-Freeze-Thaw-Methode wird insgesamt dreimal durchgeführt. Abschließend wird der Schlenk-Kolben über den Hahn mit Argon geflutet. Dann wird bei 0 °C langsam  $\text{BH}_3\text{:DMS}$  ( $(\text{CH}_3)_2\text{S}\cdot\text{BH}_3$ ,  $M = 75.97 \text{ g/mol}$ ,  $\delta = 0.80 \text{ g/mL}$ ,

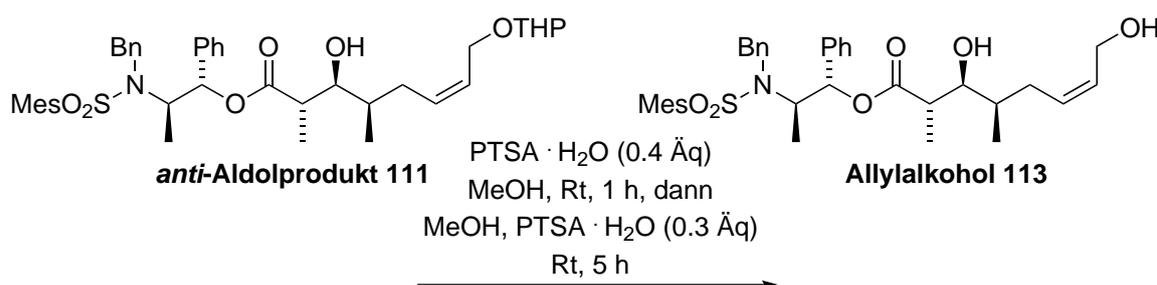
1.4 mL, 14.7 mmol, 1 Äq, 94%, Acros) über das Septum dazugetropft und die entstehende Suspension 3 h bei 0 °C gerührt. Danach wird der Schlenk-Kolben bei Raumtemperatur über den Hahn evakuiert und das entfernte Lösungsmittel in einer Kühlfalle aufgefangen. Nach Schließen des Hahns wird der Schlenk-Kolben von der Kühlfalle abgetrennt und über das Septum mit einer Kanüle, die zu der Schlenk-Linie führt, mit Argon belüftet. Der im Schlenk-Kolben zurückgebliebene farblose Feststoff wird in *n*-Hexan (9 mL, 0.6 mL/mmol BH<sub>3</sub>·DMS) suspendiert. Unter starkem Rühren wird bei Raumtemperatur langsam TfOH (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, M = 150.08 g/mol,  $\delta$  = 1.70 g/mL, 1.3 mL, 14.7 mmol, 1 Äq, 99%, Acros) mithilfe einer Glasspritze dazugetropft. Hierbei löst sich unter starker Gasentwicklung der Feststoff. Dann wird für eine 1 h gerührt und anschließend die klare zweiphasige Lösung für 1 h stehen gelassen. Die obere Phase wird mit einer Spritze abgenommen und in einen Kolben (mit benötigtem Parafilm, Rührkern und Septum gewogen) überführt. Das Dicyclohexylbortriflat wird über Nacht im Tiefkühler bei –18 °C auskristallisiert. Die überstehende Flüssigkeit wird sofort nach Entnahme des Kolbens aus dem Tiefkühler mit einer Spritze entfernt. Der Kolben wird gewogen und die farblosen Kristalle (C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>BF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, M = 326.18 g/mol, 4.12 g, 12.6 mmol) werden mit *n*-Hexan (12.6 mL) in eine 1 M Lösung überführt. Das Triflat wird ohne Charakterisierung in der folgenden *anti*-Aldol-Reaktion eingesetzt.



***anti*-Aldol-Reaktion** Zur Lösung des Abiko-Auxiliars **33** (C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>S, M = 479.63 g/mol, 1.16 g, 2.41 mmol, 1 Äq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL, 5.1 mL/mmol **33**) wird bei Raumtemperatur Et<sub>3</sub>N<sup>126</sup> (C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N, M = 101.19 g/mol,  $\delta$  = 0.73 g/mL, 1.2 mL, 8.66 mmol, 3.6 Äq) gegeben. Dann wird die Lösung auf –78 °C abgekühlt und 1 M (*c*-Hex)<sub>2</sub>BOTf-Lösung (C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>BF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, M = 326.18 g/mol, 8.3 mL, 8.3 mmol, 3.4 Äq) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h bei –78 °C gerührt. Es erfolgt anschließend die tropfenweise Zugabe des Aldehyds **104** (C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>, M = 212.29 g/mol, 703 mg, 3.31 mmol, 1.4 Äq), der zuvor in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.4 mL, 1 mL/mmol **33**) gelöst wurde. Das Reaktionsgemisch wird für weitere 2 h bei –78 °C gerührt und anschließend 30 min bei Raumtemperatur. Dann wird wieder auf –78 °C abgekühlt und es werden pH7-Puffer (9.6 mL, 4.1 mL/mmol **33**, Herstellung nach Sørensen: 1.42 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> und 0.671 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> werden in 143 mL dest. H<sub>2</sub>O gelöst), MeOH (48 mL, 20 mL/mmol **33**) und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (4.8 mL, 2 mL/mmol **33**, 30 Gew% in H<sub>2</sub>O) hinzugefügt. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (3x) und

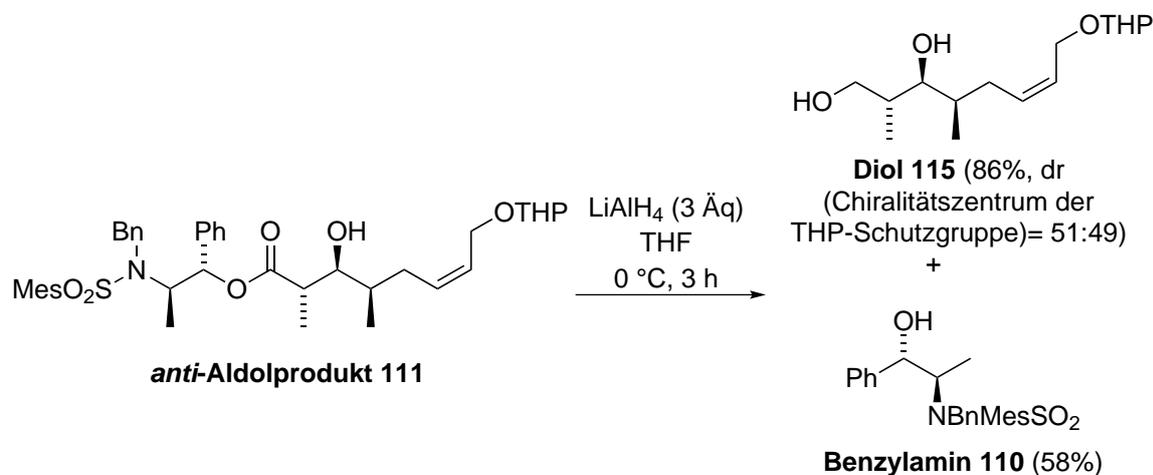
<sup>126</sup>Das Triethylamin wird über Nacht über aktiviertem Molsieb (4Å) gelagert. Aktivierung durch: 5·10<sup>–2</sup> mbar, 200 °C, 1 h.

die gesammelten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung ( $\text{CH}/\text{EtOAc}$  50:1  $\rightarrow$  10:1) des Rückstandes *anti*-Aldolprodukt **111** (1.55 g, 2.24 mmol, dr (22*S*,21*S*) > 95:5, siehe hierzu auch die folgende Reaktionsvorschrift) als farbloses Öl hoher Viskosität, die es nicht ermöglicht, sämtliche Lösungsmittelreste vollständig zu entfernen. Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses des Chiralitätszentrums der THP-Schutzgruppe ist mithilfe des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums nicht zuverlässig möglich. Somit ist bei den  $^1\text{H-NMR}$ -Daten auch die Zuordnung der Signale von Minder- und Hauptdiastereomer nicht möglich.  $R_f$  0.73 ( $\text{CH}/\text{EtOAc}$  2:1);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)<sup>124</sup>:  $\delta$  = 0.93 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 6H), 1.00 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 6H), 1.11 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 6H), 1.45–1.63 (m, 8H), 1.66–1.72 (m, 4H), 1.76–1.85 (m, 2H), 1.95–2.06 (m, 2H), 2.32 (2 x s, 2 x 3H), 2.36–2.44 (m, 2H), 2.51 (s, 6H), 2.53 (s, 6H), 2.60–2.69 (m, 2H), 3.19 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 3.37 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 3.48–3.56 (m, 2H), 3.69–3.78 (m, 2H), 3.78–3.90 (m, 2H), 3.96–4.05 (m, 3H), 4.11–4.15 (m, 1H), 4.20–4.25 (m, 1H), 4.32–4.37 (m, 1H), 4.56–4.65 (A von ABq, 2H, überlagert von 1H), 4.73 (t,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 4.88 (B von ABq,  $J$  = 16.4 Hz, 2H), 5.52–5.66 (m, 4H), 5.76 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 5.77 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 4H), 6.93 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 4H), 7.14–7.29 (m, 12H), 7.40–7.44 (m, 4H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)<sup>124</sup>:  $\delta$  = 12.5, 13.7, 14.0, 18.9, 19.6, 21.1, 23.1 (2x), 25.4, 25.5, 30.3, 30.6, 32.0, 32.2, 34.3, 34.4, 43.8, 43.9, 48.3 (2x), 57.0, 61.7 (2x), 62.6, 62.9, 73.3 (2x), 77.9, 78.0, 96.4, 98.7, 125.9 (2x), 127.0, 127.1, 127.2 (2x), 127.9 (2x), 128.0, 128.4 (3x), 132.2 (2x), 132.8, 133.5, 133.6, 138.6, 139.1, 139.3, 140.4, 140.5, 142.6 (2x), 175.2, 175.3; **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3459 (w), 2941 (m), 1743 (m), 1604 (w), 1496 (w), 1455 (m), 1380 (w), 1323 (m), 1153 (s), 1014 (s), 931 (w), 731 (s), 566 (m); **HRMS** (ESI) berechnet für  $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{NO}_7\text{S}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 692.3616, gefunden: 692.3599;  $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{NO}_7\text{S}$ ;  $M = 691.92$  g/mol.



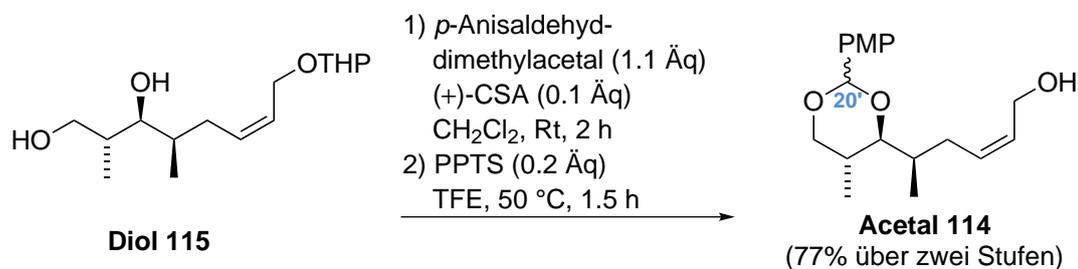
**THP-Entschützung** *anti*-Aldolprodukt **111** ( $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{NO}_7\text{S}$ ,  $M = 691.92$  g/mol, 250 mg, circa 0.36 mmol, 1 Äq) wird in MeOH (3 mL, 10 mL/mmol **111**) gelöst. Dann erfolgt bei Raumtemperatur die Zugabe von PTSA·H<sub>2</sub>O ( $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ,  $M = 190.22$  g/mol, 29 mg, 0.15 mmol, 0.4 Äq). Da nach 1 h laut DC-Kontrolle die Reaktion nicht beendet ist, werden bei Raumtemperatur nochmals MeOH (2 mL, 6.5 mL/mmol **111**) und PTSA·H<sub>2</sub>O ( $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ,  $M = 190.22$  g/mol, 20 mg, 0.11 mmol, 0.3 Äq) zum Reaktionsgemisch gegeben. Es wird weitere 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird H<sub>2</sub>O zum Reaktionsgemisch gegeben und die wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (3x). Die gesammelten organischen Phasen werden getrock-

net ( $\text{MgSO}_4$ ). Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wird ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes von **113** aufgenommen, das zeigt, dass nur ein Diastereomer vorliegt. Die Bestimmung der Ausbeute erfolgt nicht, da die Verbindung laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht lösungsmittelfrei ist.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0.92$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.05 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.18 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.67–1.72 (m, 1H), 1.97–2.05 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.36–2.44 (m, 1H), 2.52 (s, 6H), 2.54–2.59 (m, 1H), 3.17 (br d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 3.69 (br d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.03–4.15 (m, 2H), 4.22–4.29 (m, 1H), 4.61 (A von ABq,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.79 (B von ABq,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 5.53–5.60 (m, 1H), 5.73–5.79 (m, 1H), 5.82 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 6.86–6.88 (m, 2H), 6.91 (s, 2H), 7.18–7.26 (m, 6H), 7.32–7.35 (m, 2H);  $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{NO}_6\text{S}$ ;  $M = 607.80$  g/mol.



**Reduktion zum Diol anti-Aldolprodukt 111** ( $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{NO}_7\text{S}$ ,  $M = 691.92$  g/mol, 591 mg, circa 0.85 mmol, 1 \u00c4q) wird in THF (15 mL, 18 mL/mmol **111**) gel\u00f6st. Bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  wird Lithiumaluminiumhydrid ( $\text{LiAlH}_4$ ,  $M = 37.95$  g/mol, 97 mg, 2.56 mmol, 3 \u00c4q) unter Gasentwicklung hinzugegeben und das graufarbene Reaktionsgemisch wird 3 h bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  ger\u00fchrt. Dann wird das Reaktionsgemisch bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  mit ges\u00e4ttigter w\u00e4ssriger Na-/K-Tartrat-L\u00f6sung verd\u00fcnnt und die w\u00e4ssrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (3x). Die gesammelten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und die L\u00f6sungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. S\u00e4ulenchromatographische Reinigung (CH/EtOAc 10:1  $\rightarrow$  2:1) liefert das Diol **115** (198 mg, 0.73 mmol, 86%, dr (Chiralit\u00e4tzentrum der THP-Schutzgruppe) = 51:49, Bestimmung durch Integration der Signale bei 4.63 ppm und 4.75 ppm) als farbloses \u00d6l und das Benzylamin **110** (208 mg, 0.49 mmol, 58%) als farblosen Feststoff.  $R_f$  0.20 (CH/EtOAc 1:1);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)<sup>124</sup>:  $\delta = 0.76$  und  $0.77$  (2 x d,  $J = 6.8$  Hz und  $J = 7.0$  Hz,  $3\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $3\text{H}^{\text{minder}}$ ),  $0.92$  und  $0.92$  (2 x d,  $J = 6.8$  Hz und  $J = 6.8$  Hz,  $3\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $3\text{H}^{\text{minder}}$ ), 1.49–1.67 (m,  $5\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $5\text{H}^{\text{minder}}$ ), 1.71–1.97 (m,  $4\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $4\text{H}^{\text{minder}}$ ), 2.36–2.48 (m,  $1\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $1\text{H}^{\text{minder}}$ ), 3.47–3.58 (m,  $2\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $2\text{H}^{\text{minder}}$ ), 3.62–3.63 (m,  $3\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $3\text{H}^{\text{minder}}$ ), 3.76 und 3.79 (2 x br s,  $1\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $1\text{H}^{\text{minder}}$ ), 3.83–3.95 (m,  $2\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $1\text{H}^{\text{minder}}$ ), 4.09–4.14 (m,  $1\text{H}^{\text{minder}}$ ), 4.21–4.26 (m,  $1\text{H}^{\text{haupt}}$ ), 4.45 (dd,  $J = 8.3, 11.3$  Hz,  $1\text{H}^{\text{minder}}$ ), 4.63 (dd,  $J = 2.3, 5.0$  Hz,  $1\text{H}^{\text{haupt}}$ ), 4.75 (t,  $J = 3.0$  Hz,  $1\text{H}^{\text{minder}}$ ), 5.61–5.80 (m,  $2\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $2\text{H}^{\text{minder}}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)<sup>124</sup>:  $\delta = 12.8$  (2x), 13.7, 19.0, 20.0, 25.4

(2x), 30.3, 30.8, 32.0 (2x), 35.1, 35.2, 37.3 (2x), 61.7, 61.9, 62.7, 63.4, 69.5 (2x), 77.5, 77.7, 96.9, 99.3, 126.2 (2x), 134.4, 134.9; **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3437 (s), 2939 (s), 2359 (w), 1441 (s), 1384 (m), 1201 (m), 1117 (s), 1077 (m), 1025 (s), 976 (m), 904 (w), 868 (w); **EA** berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4$ : C, 66.1; H, 10.4, gefunden: C, 65.9; H, 10.0;  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4$ ;  $M = 272.38 \text{ g/mol}$ .

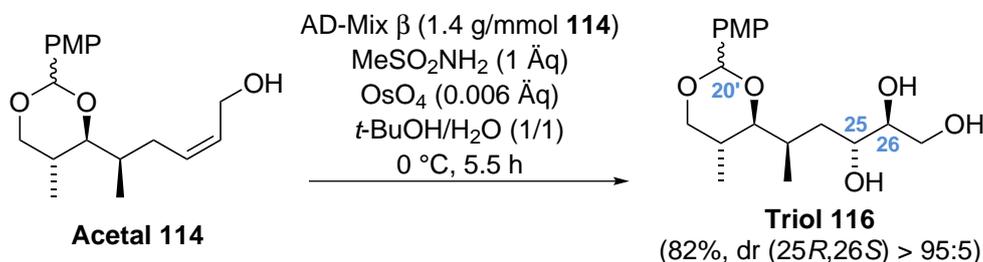


**Acetalisierung** Diol **115** ( $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4$ ,  $M = 272.38 \text{ g/mol}$ , 160 mg, 0.587 mmol, 1 Äq) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL, 6.8 mL/mmol **115**) gelöst. Dann erfolgt bei Raumtemperatur die Zugabe von *p*-Anisaldehyddimethylacetal ( $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ ,  $M = 182.22 \text{ g/mol}$ ,  $\delta = 1.07 \text{ g/mL}$ , 0.11 mL, 0.646 mmol, 1.1 Äq) gefolgt von (+)-CSA ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ ,  $M = 232.30 \text{ g/mol}$ , 14 mg, 0.060 mmol, 0.1 Äq). Das Reaktionsgemisch wird 2 h gerührt und anschließend wird  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.04 mL, 0.07 mL/mmol **115**) dazugegeben. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (CH/EtOAc 50:1→20:1). Es werden das THP-geschützte Acetal ( $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$ ,  $M = 390.51 \text{ g/mol}$ , 113 mg, 0.289 mmol, 49%) und das Acetal **114** (85 mg, 0.277 mmol, 47%) erhalten. Ohne weitere Charakterisierung wird das THP-geschützte Acetal in der nächsten Stufen umgesetzt.

Zu einer Lösung des THP-geschützten Acetals (113 mg, 0.289 mmol, 1 Äq) in TFE (1 mL, 3.4 mL/mmol THP-geschütztem Acetal) wird ohne Ausheizen des Reaktionskolbens und ohne Inertgasatmosphäre bei Raumtemperatur PPTS<sup>91</sup> ( $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ ,  $M = 251.30 \text{ g/mol}$ , 15 mg, 0.060 mmol, 0.2 Äq) gegeben. Es wird für 1.5 h bei 50 °C gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erfolgt eine säulenchromatographische Trennung des Rückstandes (CH/EtOAc 20:1→5:1), die Acetal **114** (54 mg, 0.176 mmol, 30% ausgehend von Diol **115**) als farbloses Öl liefert. Somit beträgt die Gesamtausbeute von Acetal **114** über zwei Stufen ausgehend von Diol **115** 77% (139 mg, 0.454 mmol). Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses des Chiralitätszentrums des PMP-Acetals (20'-C) ist mithilfe des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums nicht möglich, da sich die zwei Signale der Diastereomere jeweils überlappen. Somit ist bei den  $^1\text{H-NMR}$ -Daten auch die Zuordnung der Signale von Minder- und Hauptdiastereomer nicht möglich.  $R_f$  0.50 (CH/EtOAc 1:1);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)<sup>127</sup>:  $\delta = 0.75$  (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 3H), 1.00 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 3H), 1.81–1.88 (m, 1H), 2.01–2.13 (m, 2H), 2.29–2.39 (m, 1H), 3.40 (dd,  $J = 2.0, 9.8 \text{ Hz}$ , 1H), 3.48 (t,  $J = 11.0 \text{ Hz}$ , 1H), 3.82 (s, 3H), 4.09 (dd,  $J = 4.5, 11.0 \text{ Hz}$ , 1H), 4.15 (dd,  $J = 3.0, 6.5 \text{ Hz}$ , 3H), 5.41–5.43 (m, 1H), 5.53–5.61 (m, 1H), 5.67–5.73 (m, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 2H), 7.42 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)<sup>127</sup>:  $\delta = 12.1, 13.4, 30.7, 31.8, 33.9, 55.4$ ,

<sup>127</sup>Zwei Diastereomere bezüglich des Chiralitätszentrums des PMP-Acetals.

58.6, 73.2, 84.0, 101.2, 113.7, 127.4, 130.0, 131.3, 131.4, 159.9; **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3441 (m), 2962 (m), 2838 (m), 2339 (w), 1615 (s), 1518 (s), 1462 (m), 1393 (m), 1250 (s), 1090 (m), 1033 (s), 829 (m); **EA** berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}$ : C, 71.2; H, 8.8, gefunden: C, 70.7; H, 8.8;  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$ ;  $M = 306.40 \text{ g/mol}$ .



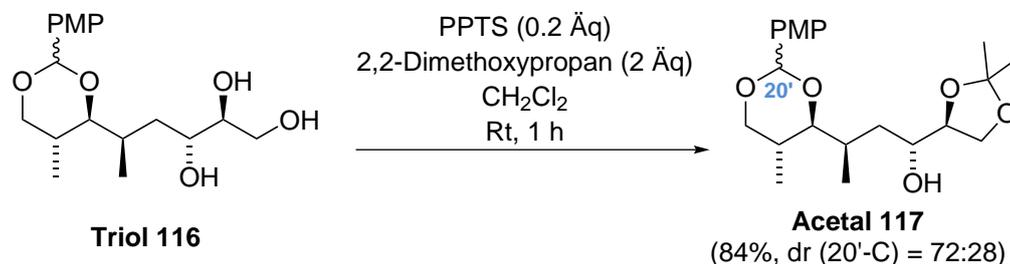
**Sharpless-Dihydroxylierung** Acetal **114** ( $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$ ,  $M = 306.40 \text{ g/mol}$ , 104 mg, 0.34 mmol, 1 Äq) wird in einem Reaktionskolben ohne Inertgasatmosphäre bei Raumtemperatur in *t*-BuOH (1.7 mL, 5 mL/mmol **114**) und  $\text{H}_2\text{O}$  (1.7 mL, 5 mL/mmol **114**) gelöst. Dann werden bei 0 °C Methansulfonamid ( $\text{CH}_5\text{NO}_2\text{S}$ ,  $M = 95.12 \text{ g/mol}$ , 32 mg, 0.34 mmol, 1 Äq), AD-Mix  $\beta$ <sup>128</sup> (475 mg, 1.4 g/mmol **114**) und Osmiumtetroxid ( $\text{OsO}_4$ ,  $M = 254.23 \text{ g/mol}$ , 27  $\mu\text{L}$ <sup>129</sup>, 0.002 mmol, 0.006 Äq, 2.5 Gew% in *t*-BuOH) hinzugefügt. Die orangefarbene Suspension wird 5.5 h bei 0 °C stark gerührt. Anschließend wird bei 0 °C Natriumsulfit dazugegeben und das Gemisch für 15 min bei 0 °C gerührt. Hierbei kommt es zur Schwarzfärbung des Gemisches. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (8x) und anschließend  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CH/EtOAc 1:1  $\rightarrow$  EtOAc) liefert das Triol **116** als klares Öl hoher Viskosität (95 mg, 0.28 mmol, 82%, dr (25*R*,26*S*) > 95:5). Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses des Chiralitätszentrums des PMP-Acetals (20'-C) ist mithilfe des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums nicht möglich, da sich die zwei Signale der Diastereomere jeweils überlappen (siehe Spektrenanhang). Somit ist bei den  $^1\text{H-NMR}$ -Daten auch die Zuordnung der Signale von Minder- und Hauptdiastereomer nicht möglich (Ausnahme: die Dubletts bei 0.98 ppm und 1.02 ppm<sup>130</sup>).  $R_f$  0.19 (EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)<sup>127</sup>:  $\delta = 0.76$  (d,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 3H), 0.98 und 1.02 (2 x d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$  und  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 3H<sup>haupt</sup> und 3H<sup>minder</sup>), 1.42–1.53 (m, 1H), 1.57–1.78 (m, 1H), 2.01–2.16 (m, 2H), 3.20–3.34 (m, 2H), 3.40–3.45 (m, 1H), 3.48–3.50 (m, 2H), 3.62–3.86 (m, 4H) überlagert von 3.78 (s, 3H), 4.06–4.12 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.36–7.40 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)<sup>127</sup>:  $\delta = 12.2$  (2 x  $\text{CH}_3$ ), 12.7 ( $\text{CH}_3$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ), 30.4 (CH), 30.7 (CH), 30.9 (CH), 36.9 ( $\text{CH}_2$ ), 37.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 63.3 ( $\text{CH}_2$ ), 63.4 ( $\text{CH}_2$ ), 70.7 (CH), 72.0 (CH), 73.2 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 74.3 (CH), 74.4 (CH), 84.6 (CH), 86.8 (CH), 101.2 (CH), 101.3 (CH), 113.7 (2 x CH), 127.5

<sup>128</sup>AD-Mix  $\beta$  enthält:  $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ : 0.0016 mol,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ : 0.4988 mol,  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ : 0.4988 mol,  $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : 0.0007 mol, Sigma Aldrich.

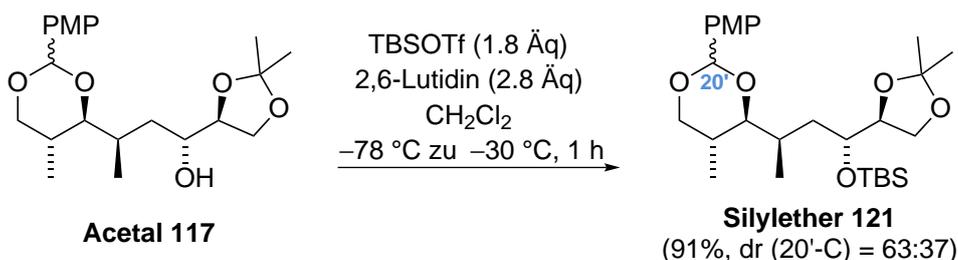
<sup>129</sup>Berechnung des Volumens erfolgt über die Dichte von *t*-BuOH,  $\delta = 0.79 \text{ g/mL}$ .

<sup>130</sup>Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses mithilfe dieser Dubletts ist nicht möglich, da sie keine Basislinientrennung aufweisen.

(2 x CH), 131.0 (C), 131.4 (C), 160.0 (2 x C); **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3441 (s), 2962 (s), 2838 (s), 1615 (s), 1518 (s), 1462 (m), 1394 (w), 1249 (m), 1172 (w), 1079 (s), 830 (m), 635 (w); **HRMS** (ESI) berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_6$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 341.1959, gefunden: 341.1963;  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_6$ ;  $M = 340.41$  g/mol.



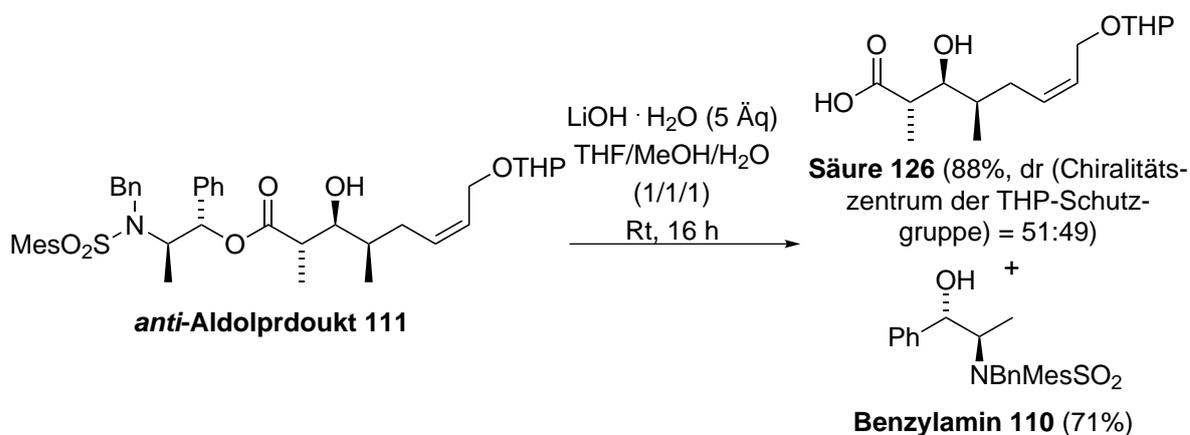
**Acetalisierung** Zur Lösung von Triol **116** ( $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_6$ ,  $M = 340.41$  g/mol, 86 mg, 0.25 mmol, 1 Äq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL, 12 mL/mmol **116**) werden bei Raumtemperatur PPTS<sup>91</sup> ( $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ ,  $M = 251.30$  g/mol, 13 mg, 0.05 mmol, 0.2 Äq) und 2,2-Dimethoxypropan ( $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_2$ ,  $M = 104.15$  g/mol,  $\delta = 0.85$  g/mL, 0.06 mL, 0.49 mmol, 2 Äq) gegeben. Danach wird die Reaktionslösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit  $\text{H}_2\text{O}$  verdünnt. Die wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (2x) und dann werden die gesammelten organischen Phasen getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Trennung ( $\text{CH}/\text{EtOAc}$  10:1  $\rightarrow$  5:1) das Acetal **117** (84 mg, 0.21 mmol, 84%, dr (20'-C) = 72:28, Bestimmung durch Integration der Signale bei 1.64 ppm und 1.81 ppm) als farbloses Öl.  $R_f$  0.57 ( $\text{CH}/\text{EtOAc}$  1:1);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)<sup>127</sup>:  $\delta = 0.79$  (d,  $J = 6.8$  Hz,  $3\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $3\text{H}^{\text{minder}}$ ), 1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $3\text{H}^{\text{haupt}}$ ), 1.03 (d,  $J = 7.0$  Hz,  $3\text{H}^{\text{minder}}$ ), 1.26–1.34 (m,  $1\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $1\text{H}^{\text{minder}}$ ), 1.36 (s,  $3\text{H}^{\text{minder}}$ ), 1.37 (s,  $3\text{H}^{\text{haupt}}$ ), 1.41 (s,  $3\text{H}^{\text{minder}}$ ), 1.44 (s,  $3\text{H}^{\text{haupt}}$ ), 1.64 (ddd,  $J = 2.1, 9.7, 14.1$  Hz,  $1\text{H}^{\text{haupt}}$ ), 1.81 (ddd,  $J = 2.8, 9.5, 14.1$  Hz,  $1\text{H}^{\text{minder}}$ ), 2.03–2.18 (m,  $2\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $2\text{H}^{\text{minder}}$ ), 2.20 (br s,  $1\text{H}^{\text{haupt}}$ ), 2.47 (br s,  $1\text{H}^{\text{minder}}$ ), 3.38–3.52 (m,  $2\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $2\text{H}^{\text{minder}}$ ), 3.81 (s,  $3\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $3\text{H}^{\text{minder}}$ ), 3.86–4.03 (m,  $4\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $4\text{H}^{\text{minder}}$ ), 4.08–4.13 (m,  $1\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $1\text{H}^{\text{minder}}$ ), 5.43 (s,  $1\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $1\text{H}^{\text{minder}}$ ), 6.89 (d,  $J = 8.5$  Hz,  $2\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $2\text{H}^{\text{minder}}$ ), 7.38–7.41 (m,  $2\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $2\text{H}^{\text{minder}}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)<sup>127</sup>:  $\delta = 12.2$  ( $\text{CH}_3$ ), 12.4 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 26.6 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 30.1 (CH), 30.6 (CH), 30.7 (CH), 30.9 (CH), 36.5 ( $\text{CH}_2$ ), 37.1 ( $\text{CH}_2$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 64.6 ( $\text{CH}_2$ ), 64.9 ( $\text{CH}_2$ ), 68.0 (CH), 68.9 (CH), 73.3 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 79.1 (CH), 79.2 (CH), 84.0 (CH), 86.6 (CH), 101.2 (CH), 101.3 (CH), 109.0 (2 x C), 113.7 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 131.3 (C), 131.5 (C), 159.9 (2 x C); **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3466 (s), 2961 (m), 1616 (s), 1518 (s), 1460 (m), 1382 (s), 1250 (s), 1217 (w), 1071 (s), 830 (m), 636 (w); **HRMS** (ESI) berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_6$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 381.2272, gefunden: 381.2277;  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_6$ ;  $M = 380.48$  g/mol.



**TBS-Schützung** Acetal **117** ( $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_6$ ,  $M = 380.48$  g/mol, 84 mg, 0.22 mmol, 1 Äq) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.4 mL, 6.4 mL/mmol **117**) gelöst. Dann werden bei  $-78$  °C 2,6-Lutidin ( $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$ ,  $M = 107.15$  g/mol,  $\delta = 0.93$  g/mL, 0.07 mL, 0.61 mmol, 2.8 Äq) und TBSOTf<sup>131</sup> ( $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3\text{SSi}$ ,  $M = 264.34$  g/mol,  $\delta = 1.15$  g/mL, 0.09 mL, 0.39 mmol, 1.8 Äq) dazugetropft. Es wird für 1 h gerührt. Hierbei wird die Lösung auf  $-30$  °C erwärmt. Dann wird mit gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung verdünnt und die wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (3x). Anschließend werden die gesammelten organischen Phasen getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt und es wird der Silylether **121** (99 mg, 0.20 mmol, 91%, dr (20'-C) = 63:37, Bestimmung durch Integration der Signale bei 0.97 ppm und 1.01 ppm) als farbloses Öl erhalten.  $R_f$  0.72 (CH/EtOAc 1:1);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)<sup>127</sup>:  $\delta = 0.04$  (s,  $3\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $3\text{H}^{\text{minder}}$ ), 0.08–0.10 (m,  $3\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $3\text{H}^{\text{minder}}$ ), 0.75–0.81 (m,  $3\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $3\text{H}^{\text{minder}}$ ), 0.88 (s,  $9\text{H}^{\text{haupt}}$ ), 0.90 (s,  $9\text{H}^{\text{minder}}$ ), 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $3\text{H}^{\text{haupt}}$ ), 1.01 (d,  $J = 7.0$  Hz,  $3\text{H}^{\text{minder}}$ ), 1.27 (s,  $3\text{H}^{\text{minder}}$ ), 1.34 (s,  $3\text{H}^{\text{haupt}}$ ), 1.38 (s,  $3\text{H}^{\text{minder}}$ ), 1.42 (s,  $3\text{H}^{\text{haupt}}$ ), 1.49–1.58 (m,  $2\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $2\text{H}^{\text{minder}}$ ), 1.77–1.84 (m,  $1\text{H}^{\text{minder}}$ ), 2.01–2.13 (m,  $2\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $1\text{H}^{\text{minder}}$ ), 3.36–3.42 (m,  $1\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $1\text{H}^{\text{minder}}$ ), 3.45 (t,  $J = 11.0$  Hz,  $1\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $1\text{H}^{\text{minder}}$ ), 3.81 (s,  $3\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $3\text{H}^{\text{minder}}$ ), 3.84–3.92 (m,  $2\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $2\text{H}^{\text{minder}}$ ), 3.95–4.03 (m,  $2\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $2\text{H}^{\text{minder}}$ ), 4.07–4.13 (m,  $1\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $1\text{H}^{\text{minder}}$ ), 5.43 (s,  $1\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $1\text{H}^{\text{minder}}$ ), 6.89 (d,  $J = 8.8$  Hz,  $2\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $2\text{H}^{\text{minder}}$ ), 7.41 (d,  $J = 8.5$  Hz,  $2\text{H}^{\text{haupt}}$  und  $2\text{H}^{\text{minder}}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)<sup>127</sup>:  $\delta = -4.1$  ( $\text{CH}_3$ ),  $-3.9$  ( $\text{CH}_3$ ),  $-3.8$  ( $\text{CH}_3$ ),  $-3.7$  ( $\text{CH}_3$ ), 12.1 ( $\text{CH}_3$ ), 12.2 ( $\text{CH}_3$ ), 12.9 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 18.3 (C), 25.6 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 26.0 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 26.7 (CH), 26.8 (CH), 29.4 (CH), 29.7 (CH), 30.9 (CH), 31.1 (CH), 39.2 ( $\text{CH}_2$ ), 40.0 ( $\text{CH}_2$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 66.0 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 70.1 (CH), 71.2 (CH), 73.3 ( $\text{CH}_2$ ), 79.1 (CH), 79.7 (CH), 85.3 (CH), 86.4 (CH), 101.3 (CH), 109.0 (C), 113.6 (2 x CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 131.7 (2 x C), 159.9 (C);  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Si}$ ;  $M = 494.74$  g/mol.

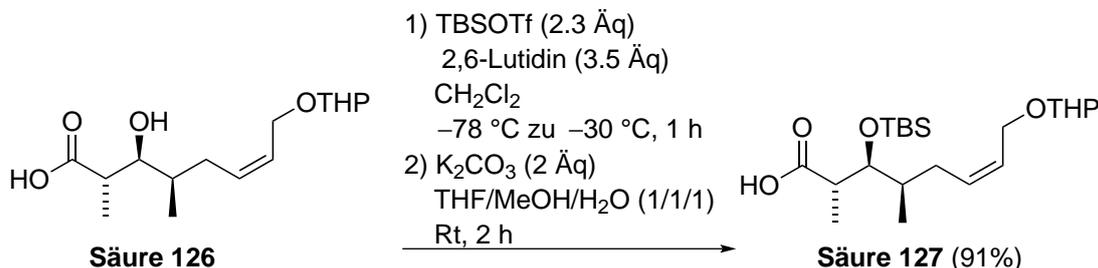
<sup>131</sup>Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455–3458.

## 5.3.3 Dritte Synthesestrategie



**Verseifung des *anti*-Aldolproduktes** Zur Lösung von *anti*-Aldolprodukt **111** (C<sub>40</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>7</sub>S, M = 691.92 g/mol, 1.23 g, circa 1.78 mmol, 1 Äq) in THF (9 mL, 5.1 mL/mmol **111**), MeOH (9 mL, 5.1 mL/mmol **111**) und H<sub>2</sub>O (9 mL, 5.1 mL/mmol **111**) wird bei Raumtemperatur Lithiumhydroxid-Monohydrat (LiOH·H<sub>2</sub>O, M = 41.96 g/mol, 373 mg, 8.89 mmol, 5 Äq) gegeben. Hierbei kommt es zu einer leichten Erwärmung. Das Reaktionsgemisch wird für 16 h gerührt. Dann wird es mit H<sub>2</sub>O verdünnt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (3x). Die wässrige Phase wird mit wässriger 1 M HCl auf einen pH-Wert von 2 bis 3 angesäuert (Überprüfung mit pH-Papier) und die wässrige Phase wird nochmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (3x). Anschließend werden die gesammelten organischen Phasen getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Trennung (CH/EtOAc 1:1) liefert die Säure **126** (446 mg, 1.56 mmol, 88%, dr (Chiralitätszentrum der THP-Schutzgruppe) = 51:49, Bestimmung durch Integration der Signale bei 4.63 ppm und 4.75 ppm) als farbloses Öl und Benzylamin **110** (534 mg, 1.26 mmol, 71%) als farblosen Feststoff. Eine säulenchromatographische Trennung ist nur für die Charakterisierung notwendig. Ohne säulenchromatographische Reinigung wird nach den ersten drei Malen Extrahieren der wässrigen Phase ausschließlich das Auxiliar erhalten. Nach dem Ansäuern der wässrigen Phase und nochmaligem Extrahieren wird die Säure **126** erhalten, die direkt in der nächsten Stufe eingesetzt werden kann.  $R_f$  0.46 (EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)<sup>124</sup>:  $\delta$  = 0.92 überlagert von 0.93 (2 x d,  $J$  = 6.8 Hz und  $J$  = 6.8 Hz, 3H<sup>haupt</sup> und 3H<sup>minder</sup>), 1.15 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H<sup>haupt</sup> und 3H<sup>minder</sup>), 1.48–1.64 (m, 4H<sup>haupt</sup> und 4H<sup>minder</sup>), 1.69–1.85 (m, 3H<sup>haupt</sup> und 3H<sup>minder</sup>), 1.93–2.02 (m, 1H<sup>haupt</sup> und 1H<sup>minder</sup>), 2.42 (ddt,  $J$  = 9.7, 13.6 Hz, 1H<sup>haupt</sup> und 1H<sup>minder</sup>), 2.56–2.63 (m, 1H<sup>haupt</sup> und 1H<sup>minder</sup>), 3.50–3.58 (m, 1H<sup>haupt</sup> und 1H<sup>minder</sup>), 3.70 und 3.73 (2 x t,  $J$  = 2.6 Hz und  $J$  = 2.5 Hz, 1H<sup>haupt</sup> und 1H<sup>minder</sup>), 3.82–3.97 (m, 2H<sup>haupt</sup> und 1H<sup>minder</sup>), 4.10–4.14 (m, 1H<sup>haupt</sup>), 4.20–4.25 (m, 1H<sup>minder</sup>), 4.41 (dd,  $J$  = 8.4, 11.4, Hz, 1H<sup>minder</sup>), 4.63 (dd,  $J$  = 2.8, 4.8 Hz, 1H<sup>haupt</sup>), 4.75 (t,  $J$  = 3.0 Hz, 1H<sup>minder</sup>), 5.58–5.79 (m, 2H<sup>haupt</sup> und 2H<sup>minder</sup>);  $^{13}\text{C NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)<sup>124</sup>  $\delta$  = 12.6, 12.7, 14.0, 14.1, 18.8, 20.0, 25.4 (2x), 30.3, 30.7, 31.9, 32.0, 34.9, 35.0, 42.9 (2x), 61.7, 61.8, 62.8, 63.3, 72.9, 73.2, 96.8, 99.3, 126.8, 126.9, 133.5, 134.0, 179.9; **IR** (cm<sup>-1</sup>): 3459 (m), 2942 (s),

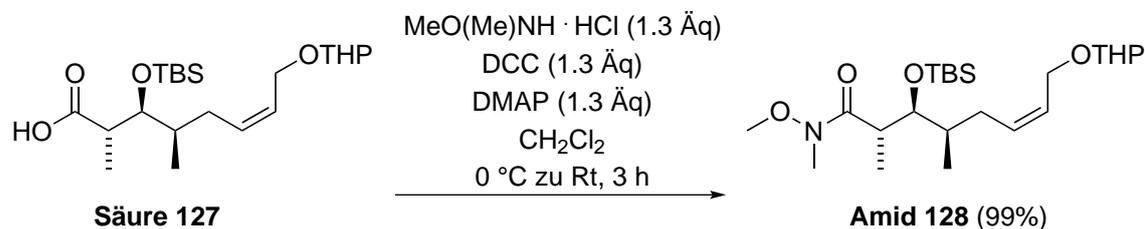
1712 (s), 1457 (m), 1384 (w), 1201 (w), 116 (m), 1024 (s); **EA** berechnet für  $C_{15}H_{26}O_5$ : C, 62.9; H, 9.2, gefunden: C, 63.0; H, 9.5;  $C_{15}H_{26}O_5$ ;  $M = 286.36$  g/mol.



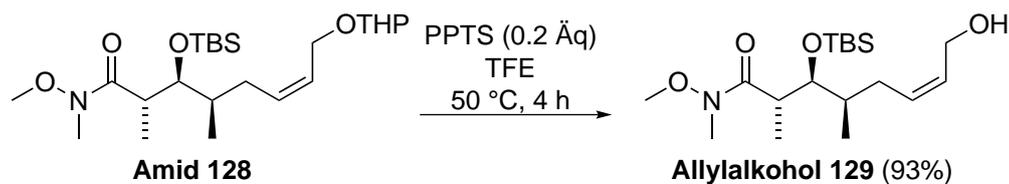
**TBS-Schützung** Zur Lösung von Säure **126** ( $C_{15}H_{26}O_5$ ,  $M = 286.36$  g/mol, 373 mg, 1.30 mmol, 1 Äq) in  $CH_2Cl_2$  (1.3 mL, 1.0 mL/mmol **126**) wird bei Raumtemperatur 2,6-Lutidin ( $C_7H_9N$ ,  $M = 107.15$  g/mol,  $\delta = 0.93$  g/mL, 0.53 mL, 4.60 mmol, 3.5 Äq) gegeben. Dann wird bei  $-78$  °C TBSOTf<sup>131</sup> ( $C_7H_{15}F_3O_3SSi$ ,  $M = 264.34$  g/mol,  $\delta = 1.15$  g/mL, 0.68 mL, 2.96 mmol, 2.3 Äq) langsam dazugetropft. Die Reaktionsmischung wird unter langsamer Erwärmung des Kühlbades auf  $-30$  °C für 1 h gerührt. Danach wird bei  $-30$  °C gesättigte wässrige  $NaHCO_3$ -Lösung dazugegeben und die wässrige Phase wird mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert (3x) und anschließend werden die gesammelten organischen Phasen erst mit gesättigter wässriger  $NH_4Cl$ -Lösung und dann mit gesättigter wässriger  $NaCl$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet ( $MgSO_4$ ) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der Rückstand wird ohne Inertgasatmosphäre und ohne Ausheizen des Reaktionskolbens in MeOH (1.3 mL, 1.0 mL/mmol **126**), THF (1.3 mL, 1.0 mL/mmol **126**) und  $H_2O$  (1.3 mL, 1.0 mL/mmol **126**) aufgenommen. Zu dieser Lösung wird bei Raumtemperatur  $K_2CO_3$  ( $K_2CO_3$ ,  $M = 138.21$  g/mol, 360 mg, 2.60 mmol, 2 Äq) gegeben und das Gemisch wird für 2 h gerührt. Dann werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert (3x). Die wässrige Phase wird mit wässriger 1 M HCl auf einen pH-Wert von 2 bis 3 angesäuert (Überprüfung mit pH-Papier) und nochmals mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert (3x). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird die Säure **127** (472 mg, 1.18 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten. Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses des Chiralitätszentrums der THP-Schutzgruppe ist mithilfe des  $^1H$ -NMR-Spektrums nicht möglich, da sich die zwei Signale der Diastereomere jeweils überlappen. Somit ist bei den  $^1H$ -NMR-Daten auch die Zuordnung der Signale von Minder- und Hauptdiastereomer nicht möglich.  $R_f$  0.72 (CH/EtOAc 1:1);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)<sup>124</sup>:  $\delta = 0.08$  (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.87–0.91 (m, 9H überlagert von 3H), 1.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.50–1.63 (m, 4H), 1.66–1.77 (m, 2H), 1.79–1.87 (m, 1H), 2.00–2.08 (m, 1H), 2.11–2.17 (m, 1H), 2.64–2.71 (m, 1H), 3.50–3.55 (m, 1H), 3.84–3.91 (m, 2H), 4.03–4.09 (m, 1H), 4.22–4.27 (m, 1H), 4.64 (t,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 5.51–5.57 (m, 1H), 5.61–5.67 (m, 1H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 101 MHz)<sup>124</sup>  $\delta = -4.3$  ( $CH_3$ ),  $-4.0$  ( $CH_3$ ), 14.1 (2 x  $CH_3$ ), 14.8 ( $CH_3$ ), 18.4 (C), 19.6 (2 x  $CH_2$ ), 25.6 (2 x  $CH_2$ ), 26.1 ( $CH_3$ ), 30.8 (2 x  $CH_2$ ), 31.3 ( $CH_2$ ), 31.4 ( $CH_2$ ), 37.3 (CH), 37.4 (CH), 44.2 (2 x CH), 62.3 ( $CH_2$ ), 62.4 ( $CH_2$ ), 63.0 ( $CH_2$ ), 63.1 ( $CH_2$ ), 77.8 (2 x CH), 98.0 (CH), 98.1 (CH), 127.6 (2 x CH), 131.6 (2 x CH), 179.7 (2 x C); **IR** ( $cm^{-1}$ ): 2927 (s), 1713 (s), 1471 (m),

1382 (w), 1256 (w), 1117 (w), 834 (m), 775 (s), 673 (m), 567 (w); **EA** berechnet für  $C_{21}H_{40}O_5Si$ : C, 63.0; H, 10.1, gefunden: C, 63.0; H, 10.0;  $C_{21}H_{40}O_5Si$ ; M = 400.62 g/mol.

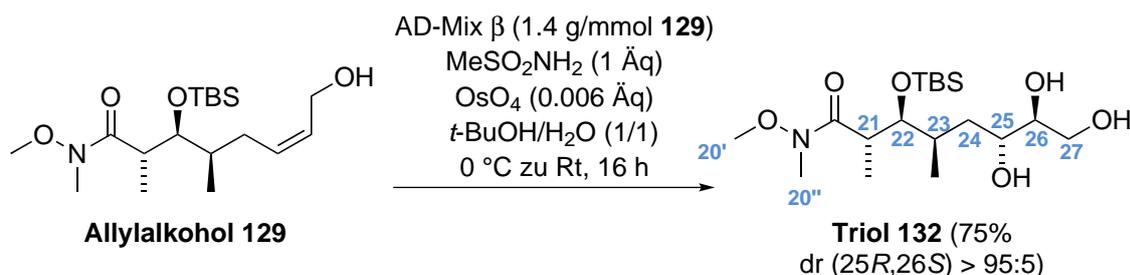


**Bildung des Weinreb-Amids** Die Säure **127** ( $C_{21}H_{40}O_5Si$ , M = 400.62 g/mol, 363 mg, 0.91 mmol, 1 Äq) wird in  $CH_2Cl_2$  (9 mL, 9.9 mL/mmol **127**) gelöst. Dann werden bei 0 °C nacheinander  $MeO(Me)NH \cdot HCl$  ( $C_2H_8ClNO$ , M = 97.54 g/mol, 115 mg, 1.18 mmol, 1.3 Äq), DCC ( $C_{13}H_{22}N_2$ , M = 206.33 g/mol, 243 mg, 1.18 mmol, 1.3 Äq) und DMAP ( $C_7H_{10}N_2$ , M = 122.17 g/mol, 144 mg, 1.18 mmol, 1.3 Äq) dazugegeben. Die resultierende Suspension wird bei Raumtemperatur für 3 h gerührt und anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Trennung des Rückstandes (CH/EtOAc 10:1) liefert das Weinreb-Amid **128** (399 mg, 0.90 mmol, 99%) als farbloses Öl. Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses des Chiralitätszentrums der THP-Schutzgruppe ist mithilfe des  $^1H$ -NMR-Spektrums nicht möglich, da sich die zwei Signale der Diastereomere jeweils überlappen. Somit ist bei den  $^1H$ -NMR-Daten auch die Zuordnung der Signale von Minder- und Hauptdiastereomer nicht möglich.  $R_f$  0.80 (CH/EtOAc 1:1);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)<sup>124</sup>:  $\delta$  = -0.04 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.86–0.88 (3H überlagert von 9H), 0.99 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.49–1.54 (m, 2H), 1.55–1.60 (m, 2H), 1.63–1.72 (m, 2H), 1.79–1.87 (m, 1H), 2.03–2.08 (m, 1H), 2.12–2.18 (m, 1H), 3.08–3.10 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.47–3.50 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.83–3.87 (m, 1H), 3.99 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J$  = 6.5, 12.2 Hz, 1H), 4.21–4.25 (m, 1H), 4.61 (t,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 5.55–5.64 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 126 MHz)<sup>124</sup>  $\delta$  = -4.7, -3.9, 12.1, 12.2, 14.7, 18.7, 19.6, 25.6, 26.4, 29.8, 30.8 (2x), 32.8, 32.9, 36.0, 36.1, 40.0, 61.4, 62.3, 63.0, 77.0, 98.0, 127.2 (2x), 132.4 (2x), 176.5 (2x); **IR** ( $cm^{-1}$ ): 2927 (s), 1667 (s), 1462 (s), 1386 (m), 1253 (m), 1201 (w), 1117 (m), 1023 (m), 832 (m), 776 (m), 671 (m); **EA** berechnet für  $C_{23}H_{45}NO_5Si$ : C, 62.3; H, 10.2; N, 3.2, gefunden: C, 62.2; H, 10.1; N, 3.2;  $C_{23}H_{45}NO_5Si$ ; M = 443.69 g/mol.



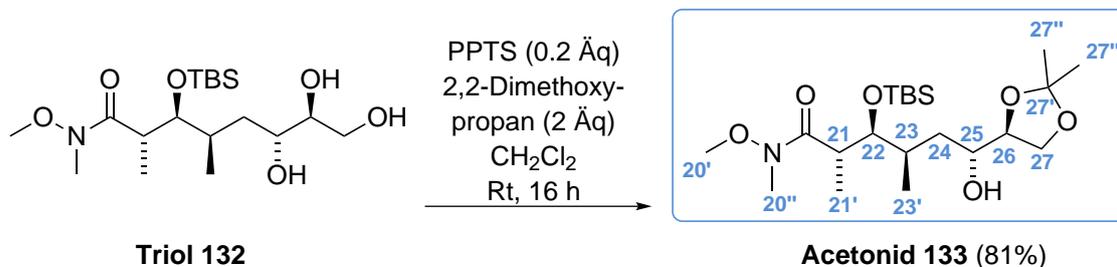
**THP-Entschützung** Zur Lösung des Weinreb-Amids **128** ( $C_{23}H_{45}NO_5Si$ , M = 443.69 g/mol, 135 mg, 0.30 mmol, 1 Äq) in TFE (3 mL, 10 mL/mmol **128**) wird bei Raumtemperatur ohne Ausheizen des Reaktionskolbens und ohne Inertgasatmosphäre PPTS<sup>91</sup> ( $C_{12}H_{13}NO_3S$ , M = 251.30 g/mol, 15 mg, 0.06 mmol, 0.2 Äq) gegeben. Dann

wird das Reaktionsgemisch für 4 h auf 50 °C erhitzt und anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Trennung des Rückstandes (CH/EtOAc 10:1→2:1) liefert den Allylkohol **129** (99 mg, 0.28 mmol, 93%) als farbloses Öl. Laut der NMR-Spektren liegt nur ein Diastereomer vor (siehe Spektrenanhang).  $R_f$  0.45 (CH/EtOAc 1:1);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = -0.02$  (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.88–0.89 (m, 3H überlagert von 9H), 1.01 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.53 (br s, 1H), 1.64–1.73 (m, 1H), 2.02–2.08 (m, 1H), 2.10–2.19 (m, 1H), 3.07–3.1.4 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.00 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.19 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 5.51–5.57 (m, 1H), 5.63–5.69 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta = -4.7$  ( $\text{CH}_3$ ),  $-3.9$  ( $\text{CH}_3$ ), 12.3 ( $\text{CH}_3$ ), 14.5 ( $\text{CH}_3$ ), 18.7 (C), 26.4 ( $\text{CH}_3$ ), 32.1 ( $\text{CH}_3$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 35.9 (CH), 40.1 (CH), 59.0 ( $\text{CH}_2$ ), 61.5 ( $\text{CH}_3$ ), 76.7 (CH), 129.7 (CH), 131.8 (CH), 176.4 (C);  $\text{IR}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3439 (s), 2928 (s), 1651 (s), 1471 (m), 1252 (m), 1181 (w), 1112 (w), 1005 (m), 840 (m), 755 (w), 669 (w); **EA** berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$ : C, 60.1; H, 10.4; N, 3.9, gefunden: C, 60.1; H, 10.2; N, 3.9;  $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$ ;  $M = 359.58$  g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = +21.0$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).



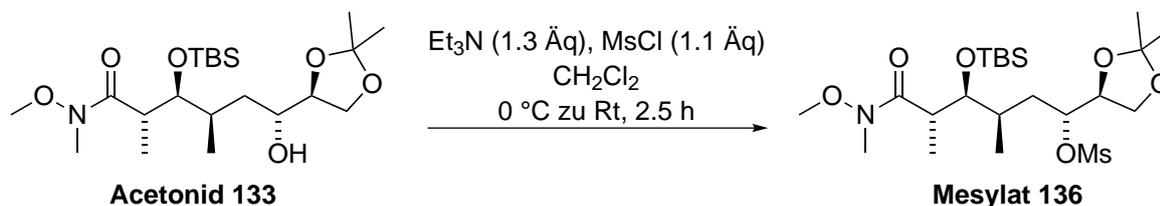
**Sharpless-Dihydroxylierung** Allylkohol **129** ( $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$ ,  $M = 359.58$  g/mol, 42 mg, 0.12 mmol, 1 Äq) wird in einem Reaktionskolben ohne Inertgasatmosphäre in *t*-BuOH (0.6 mL, 5.1 mL/mmol **129**) und H<sub>2</sub>O (0.6 mL, 5.1 mL/mmol **129**) gelöst. Dann werden bei 0 °C Methansulfonamid ( $\text{CH}_5\text{NO}_2\text{S}$ ,  $M = 95.12$  g/mol, 11 mg, 0.12 mmol, 1 Äq), AD-Mix  $\beta$ <sup>128</sup> (164 mg, 1.4 g/mmol **129**) und Osmiumtetroxid ( $\text{OsO}_4$ ,  $M = 254.23$  g/mol, 9  $\mu\text{L}$ <sup>129</sup>, 0.0007 mmol, 0.006 Äq, 2.5 Gew% in *t*-BuOH) hinzugefügt. Das orangefarbene Reaktionsgemisch wird 16 h unter Erwärmung auf Raumtemperatur stark gerührt. Anschließend wird bei 0 °C Natriumsulfit dazugegeben und das Gemisch für 15 min bei 0 °C gerührt. Hierbei kommt es zu einer Schwarzfärbung des Reaktionsgemisches. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (8x) und anschließend  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CH/EtOAc 1:1→1:2) liefert das Triol **132** (36 mg, 0.09 mmol, 75%, dr (25*R*,26*S*) > 95:5) als klares Öl hoher Viskosität. Laut der NMR-Spektren liegt nur ein Diastereomer vor (siehe Spektrenanhang).  $R_f$  0.17 (EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = -0.01$  (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ), 0.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ), 0.87 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ), 0.97 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, 23'- $\text{CH}_3$ ), 1.03 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, 21'- $\text{CH}_3$ ), 1.26 (br s, 1H, OH), 1.56–1.66 (br s, 1H, OH), 1.84–1.92 (m, 2H, 23- $\text{CH}$ , OH), 2.17–2.29 (m, 2H, 2x 24- $\text{CH}_2$ ), 3.10 (dt,  $J = 7.1$  Hz, 1H, 21- $\text{CH}$ ), 3.18 (s, 3H, 20''- $\text{CH}_3$ ), 3.59–3.75 (m, 2H, 25- $\text{CH}$ , 26- $\text{CH}$ ) überlagert

von 3.72 (s, 3H, 20'-CH<sub>3</sub>), 4.13–4.15 (m, 1H, 22-CH), 4.26–4.33 (m, 2H, 2 x 27-CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz): δ = -4.8, -3.8, 12.6, 14.6, 18.8, 24.4, 26.4, 32.1, 35.4, 40.0, 51.5, 61.5, 75.1, 79.8, 85.7, 176.4; IR (cm<sup>-1</sup>): 3435 (br), 2930 (s), 1634 (s), 1463 (m), 1251 (w), 1064 (s), 838 (s), 776 (m); HRMS (ESI) berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>NSi ([M+H]<sup>+</sup>): 394.2619, gefunden: 394.2609; C<sub>18</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>6</sub>Si; M = 393.59 g/mol; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +21.1 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

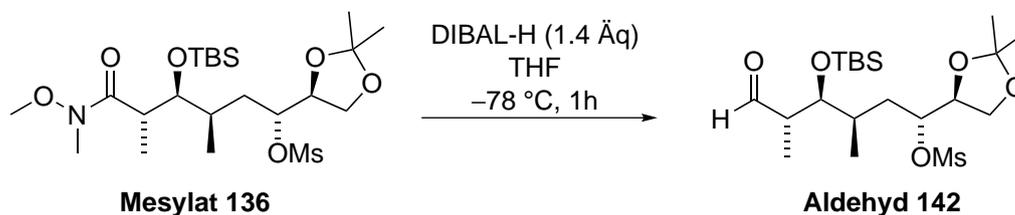


**Acetalisierung** Das Triol **132** (C<sub>18</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>6</sub>Si, M = 393.59 g/mol, 81 mg, 0.21 mmol, 1 Åq) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL, 9.7 mL/mmol **132**) gelöst. Anschließend werden bei Raumtemperatur 2,2-Dimethoxypropan (C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>, M = 104.15 g/mol, δ = 0.85 g/mL, 0.05 mL, 0.41 mmol, 2 Åq) und PPTS<sup>91</sup> (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S, M = 251.30 g/mol, 10 mg, 0.04 mmol, 0.2 Åq) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird für 16 h gerührt und dann mit H<sub>2</sub>O verdünnt. Die wässrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (3x) und die gesammelten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erfolgt eine säulenchromatographische Trennung (CH/EtOAc 10:1). Das Acetal **133** wird als farbloses Öl erhalten (75 mg, 0.17 mmol, 81%). *R<sub>f</sub>* 0.36 (CH/EtOAc 1:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = -0.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Si), 0.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Si), 0.86–0.87 (2 x s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si), 0.94–0.99 (m, 3H, 23'-CH<sub>3</sub>), 1.02–1.06 (m, 3H, 21'-CH<sub>3</sub>), 1.20–1.34 (m, 2H, 2 x 24-CH<sub>2</sub>), 1.38 (s, 3H, 27''-CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 3H, 27'''-CH<sub>3</sub>), 1.98–2.07 (m, 1H, 23-CH), 3.09–3.22 (m, 1H, 21-CH) überlagert von 3.17 (s, 3H, 20''-CH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, 20'-CH<sub>3</sub>), 3.78–3.90 (m, 1H, 25-CH), 3.92–4.01 (m, 4H, 22-CH, 26-CH, 2 x 27-CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz): δ = -4.3 (CH<sub>3</sub>Si), -3.7 (CH<sub>3</sub>Si), 14.9 (21'-CH<sub>3</sub>, 23'-CH<sub>3</sub>), 19.0 (CSi, 23-CH), 25.7 (2 x 27''-CH<sub>3</sub>), 26.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si), 26.9 (20''-CH<sub>3</sub>), 26.9 (21-CH), 26.9 (24-CH<sub>2</sub>), 65.1 (20'-CH<sub>3</sub>), 65.4 (27-CH<sub>2</sub>), 69.2, 79.2, 79.6 (22-CH, 25-CH, 26-CH), 109.4 (27'-C); IR (cm<sup>-1</sup>): 3444 (br), 2959 (s), 1660 (s), 1640 (s), 1463 (m), 1380 (m), 1252 (m), 1064 (m), 840 (s), 776 (m); HRMS (ESI) berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub>NSi ([M+H]<sup>+</sup>): 434.2932, gefunden: 434.2933; C<sub>21</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>6</sub>Si; M = 433.65 g/mol; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +35.3 (c 0.92, CHCl<sub>3</sub>).

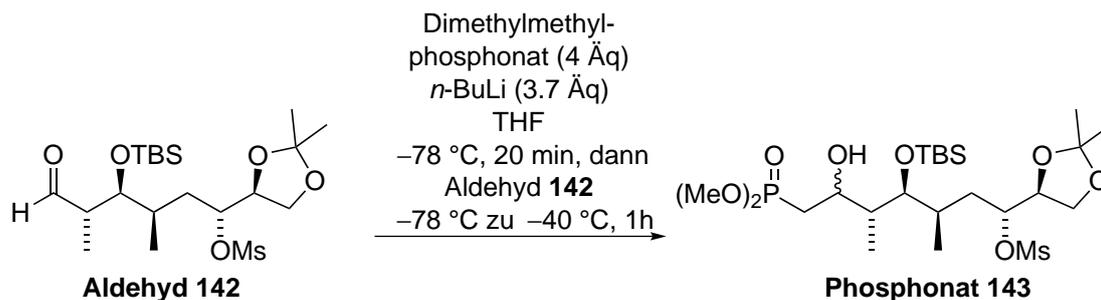
## Die letzten Verbindungen der Synthese ohne vollständige Charakterisierung



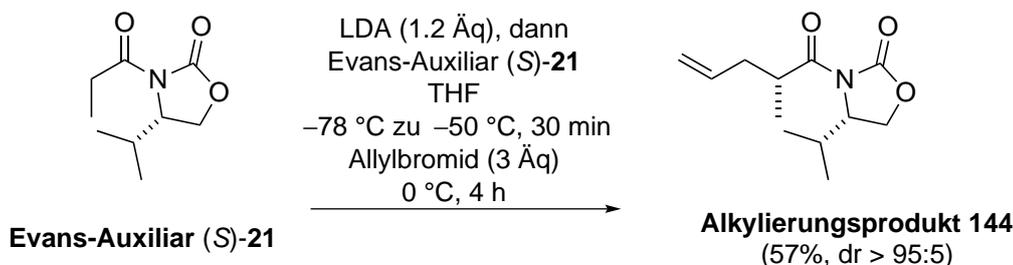
**Bildung des Mesylats** Acetal **133** ( $\text{C}_{21}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{Si}$ ,  $M = 433.65\text{ g/mol}$ , 50 mg, 0.12 mmol, 1 Äq) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 mL 10 mL/mmol **133**) gelöst. Danach erfolgt bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  zuerst die Zugabe von Triethylamin ( $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$ ,  $M = 101.19\text{ g/mol}$ ,  $\delta = 0.73\text{ g/mL}$ , 0.02 mL, 0.14 mmol, 1.2 Äq), dann die von Methansulfonylchlorid ( $\text{CH}_3\text{ClO}_2\text{S}$ ,  $M = 114.56\text{ g/mol}$ ,  $\delta = 1.48\text{ g/mL}$ , 0.01 mL, 0.13 mmol, 1.1 Äq). Unter langsamer Erwärmung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch 2.5 h gerührt. Dann wird es mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verdünnt und die wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (3x). Die gesammelten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es erfolgt eine säulenchromatographische Reinigung ( $\text{CH}/\text{EtOAc}$  20:1  $\rightarrow$  2:1). Es werden 51 mg des Mesylats **136** als farbloses Öl mit einer unbekanntenen Verunreinigung erhalten.  $R_f$  0.60 ( $\text{CH}/\text{EtOAc}$  1:1); **HRMS** (ESI) berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{O}_8\text{NSSi}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 512.2708, gefunden: 512.2709;  $\text{C}_{22}\text{H}_{45}\text{NO}_8\text{SSi}$ ;  $M = 511.75\text{ g/mol}$ .



**Reduktion zum Aldehyd** Das Mesylat **136** ( $\text{C}_{22}\text{H}_{45}\text{NO}_8\text{SSi}$ ,  $M = 511.75\text{ g/mol}$ , 25 mg, circa 0.05 mmol, 1 Äq) wird in  $\text{THF}$  (0.5 mL, 10 mL/mmol **136**) gelöst. Zu dieser Lösung wird bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$   $\text{DIBAL-H}$  ( $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{Al}$ ,  $M = 142.22\text{ g/mol}$ , 0.07 mL, 0.07 mmol, 1.4 Äq, 1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) getropft. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Dann werden bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  3 Tropfen gesättigte wässrige Na-/K-Tartrat-Lösung gefolgt von  $\text{MgSO}_4$  dazugegeben und anschließend wird das Reaktionsgemisch filtriert. Hierbei wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen. Es erfolgt eine säulenchromatographische Trennung ( $\text{CH}/\text{EtOAc}$  10:1), die 11 mg des Aldehyds **142** im Gemisch mit Verunreinigungen liefert. Der Aldehyd **142** wird ohne vollständige Charakterisierung direkt in der nächsten Stufe weiter umgesetzt.  $R_f$  0.73 ( $\text{CH}/\text{EtOAc}$  1:1);  $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{SSi}$ ;  $M = 452.68\text{ g/mol}$ .



**Bildung des Phosphonats** Dimethylmethylphosphonat ( $C_3H_9O_3P$ ,  $M = 124.08$  g/mol,  $\delta = 1.15$  g/mL, 0.01 mL, 0.093 mmol, 3.7 Äq) wird in THF (0.2 mL, 10 mL/mmol **142**) gelöst. Dann erfolgt bei  $-78$  °C die tropfenweise Zugabe von *n*-BuLi ( $C_4H_9Li$ ,  $M = 64.05$  g/mol, 0.04 mL, 0.100 mmol, 4 Äq, 2.5 M in *n*-Hexan). Es wird 20 min bei  $-78$  °C gerührt. Anschließend wird in THF (0.2 mL, 10 mL/mmol **142**) gelöster Aldehyd **142** ( $C_{20}H_{40}O_7SSi$ ,  $M = 452.68$  g/mol, 11 mg, 0.025 mmol, 1 Äq) zum Reaktionsgemisch getropft. Es wird 1 h gerührt. Währenddessen erwärmt sich die Lösung langsam auf  $-40$  °C. Nach 1 h ist laut DC-Kontrolle kein Edukt mehr vorhanden und das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter wässriger  $NH_4Cl$ -Lösung verdünnt. Die wässrige Phase wird extrahiert (erst 3 x  $CH_2Cl_2$ , dann 3 x EtOAc). Anschließend werden die gesammelten organischen Phasen getrocknet ( $MgSO_4$ ) und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Trennung (CH/EtOAc 5:1  $\rightarrow$  EtOAc) liefert das Phosphonat **143** mit Verunreinigungen.  $R_f$  0.20 (CH/EtOAc 1:1); **HRMS** (ESI) berechnet für  $C_{23}H_{50}O_{10}PSSi$  ( $[M+H]^+$ ): 577.2626, gefunden: 577.2632;  $C_{23}H_{49}O_{10}PSSi$ ;  $M = 576.75$  g/mol.

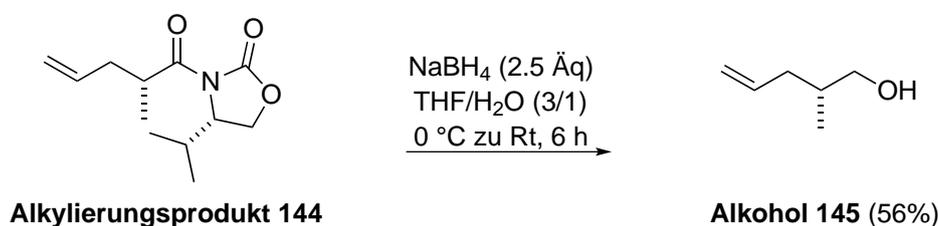


**Alkylierung**<sup>17</sup> Zur Synthese des Lithiumdiisopropylamids wird *n*-BuLi ( $C_4H_9Li$ ,  $M = 64.05$  g/mol, 2.60 mL, 6.50 mmol, 1.2 Äq, 2.5 M in *n*-Hexan) in THF (20 mL, 3.7 mL/mmol (*S*)-**21**) gelöst. Dann erfolgt bei  $0$  °C die Zugabe von DIPA ( $C_6H_{15}N$ ,  $M = 101.19$  g/mol,  $\delta = 0.72$  g/mol, 0.99 mL, 7.04 mmol, 1.3 Äq). Die Lösung wird für 15 min bei  $0$  °C gerührt. Anschließend wird das zuvor in THF (10 mL, 1.9 mL/mmol (*S*)-**21**) gelöste Evans-Auxiliar (*S*)-**21**<sup>132</sup> ( $C_9H_{15}NO_3$ ,  $M = 185.22$  g/mol, 1.00 g, 5.4 mmol, 1 Äq) bei  $-78$  °C langsam dazugetropft. Die Reaktionsmischung wird über einen Zeitraum von 30 min auf  $-50$  °C erwärmt. Dann wird bei dieser Temperatur das Allylbromid<sup>133</sup> ( $C_3H_5Br$ ,  $M = 120.99$  g/mol,  $\delta = 1.40$  g/mL, 1.40 mL, 16.2 mmol, 3 Äq)

<sup>132</sup>Das Evans-Auxiliar wird nicht selbst synthetisiert, sondern aus Beständen des Arbeitskreises entnommen.

<sup>133</sup>Das Allylbromid wird direkt vor Gebrauch destilliert: Normaldruck, Siedepunkt:  $71$  °C.

hinzugetropft. Die Reaktionsmischung wird für 4 h bei 0 °C gerührt. Es erfolgt bei 0 °C die Zugabe gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und die wässrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (3x). Die gesammelten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und nach Entfernung der Lösungsmittel wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (CH/EtOAc 50:1→20:1). Das Alkylierungsprodukt **144** wird als farbloses Öl erhalten (690 mg, 3.06 mmol, 57%, dr >95:5). Die NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 0.81 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.11–2.17 (m, 1H), 2.23–2.29 (m, 1H), 2.41–2.47 (m, 1H), 3.79–3.86 (m, 1H), 4.15 (dd, *J* = 3.5, 8.8 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.41 (dt, *J* = 3.3, 8.6 Hz, 1H), 4.97 (dt, *J* = 1.0, 10.0 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 1.5, 17.1 Hz, 1H), ddt (*J* = 7.0, 10.2, 17.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz): δ = 14.6, 16.2, 17.9, 28.4, 37.1, 38.2, 58.4, 63.1, 117.0, 135.2, 153.7, 176.3; C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>; M = 225.28 g/mol.

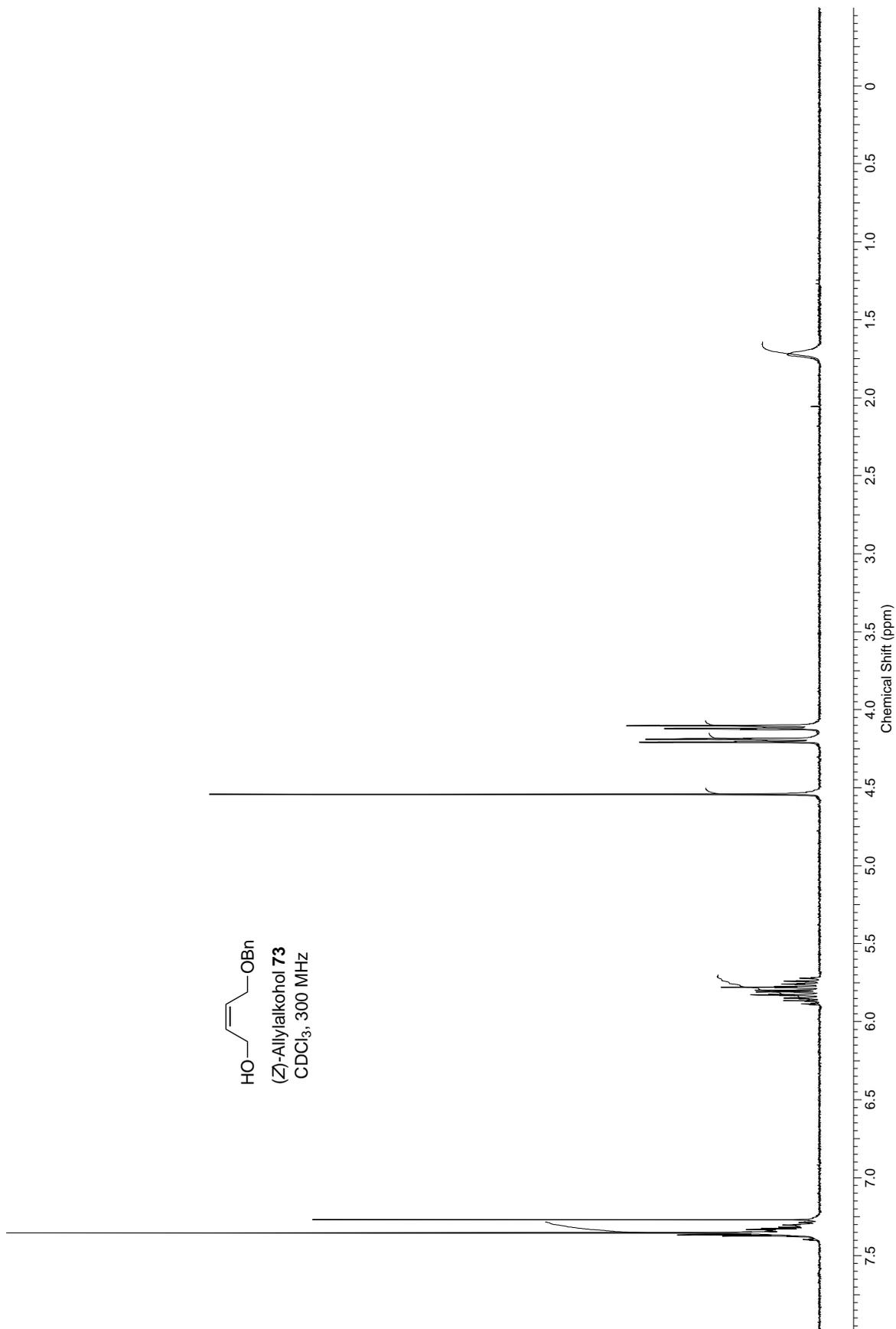


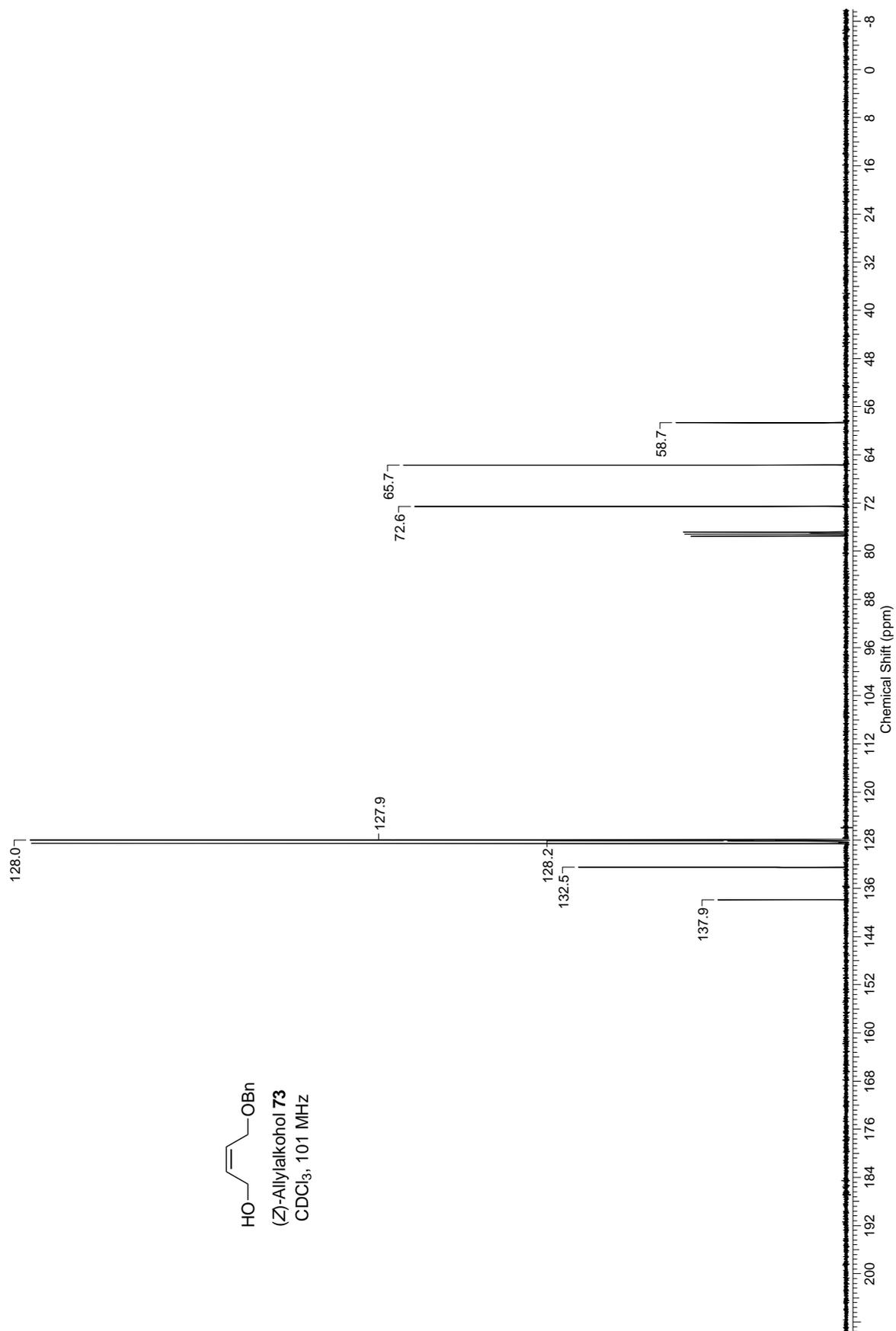
**Reduktion zum primären Alkohol**<sup>17</sup> Das Alkylierungsprodukt **144** (C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, M = 225.28 g/mol, 690 mg, 3.06 mmol, 1 Äq) wird in THF (6.9 mL, 2.3 mL/mmol **144**) und H<sub>2</sub>O (2.3 mL, 0.7 mL/mmol **144**) gelöst. Dann erfolgt unter Gasentwicklung die Zugabe von Natriumborhydrid (NaBH<sub>4</sub>, M = 37.83 g/mol, 116 mg, 3.07 mmol, 2.5 Äq). Das Reaktionsgemisch wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird es mit H<sub>2</sub>O verdünnt. Die wässrige Phase wird mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (3x) und die gesammelten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan/Et<sub>2</sub>O 100:1) wird der Alkohol **145** (170 mg, 1.70 mmol, 56%) als farbloses Öl erhalten. Das Evans-Auxiliar kann unter diesen Bedingungen leider nicht sauber isoliert werden. Die <sup>1</sup>H-NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.37 (br s, 1H), 1.72–1.78 (m, 1H), 1.934–1.99 (m, 1H), 2.16–2.21 (m, 1H), 3.46–3.55 (m, 2H), 5.01–5.05 (m, 2H), 5.82 (ddt *J* = 7.1, 10.0, 17.2 Hz, 1H); C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O; M = 100.16 g/mol.

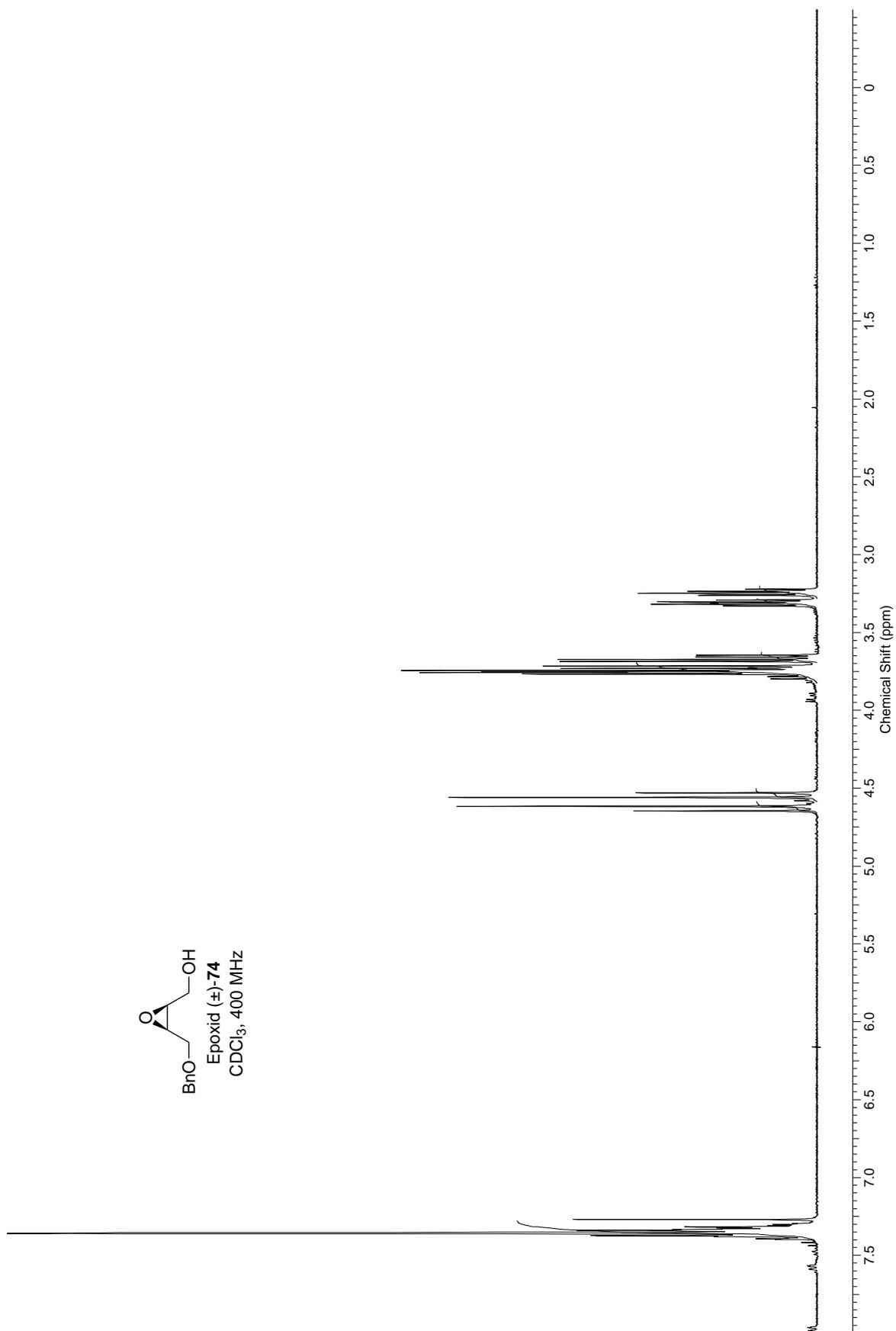
## 6 Anhang

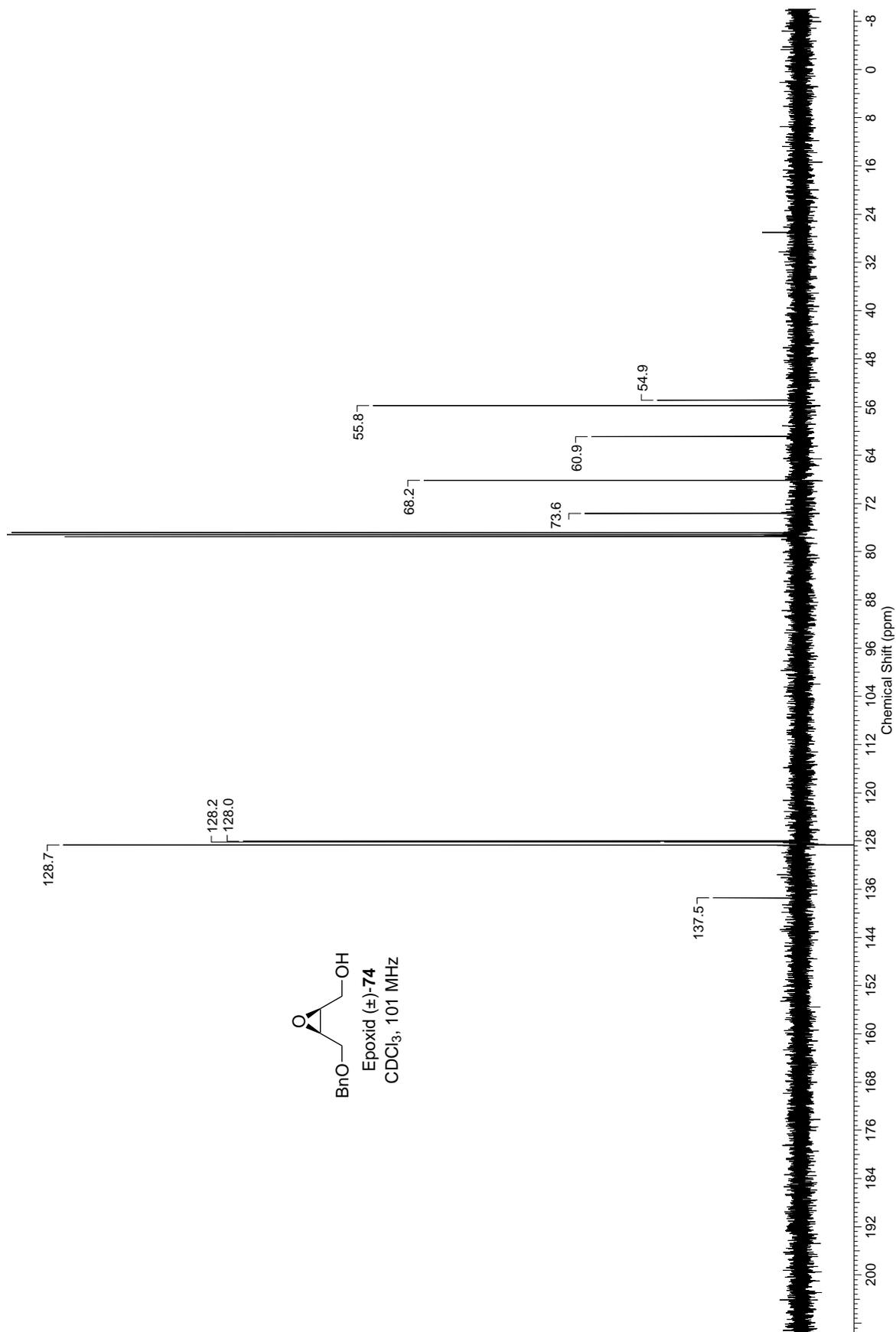


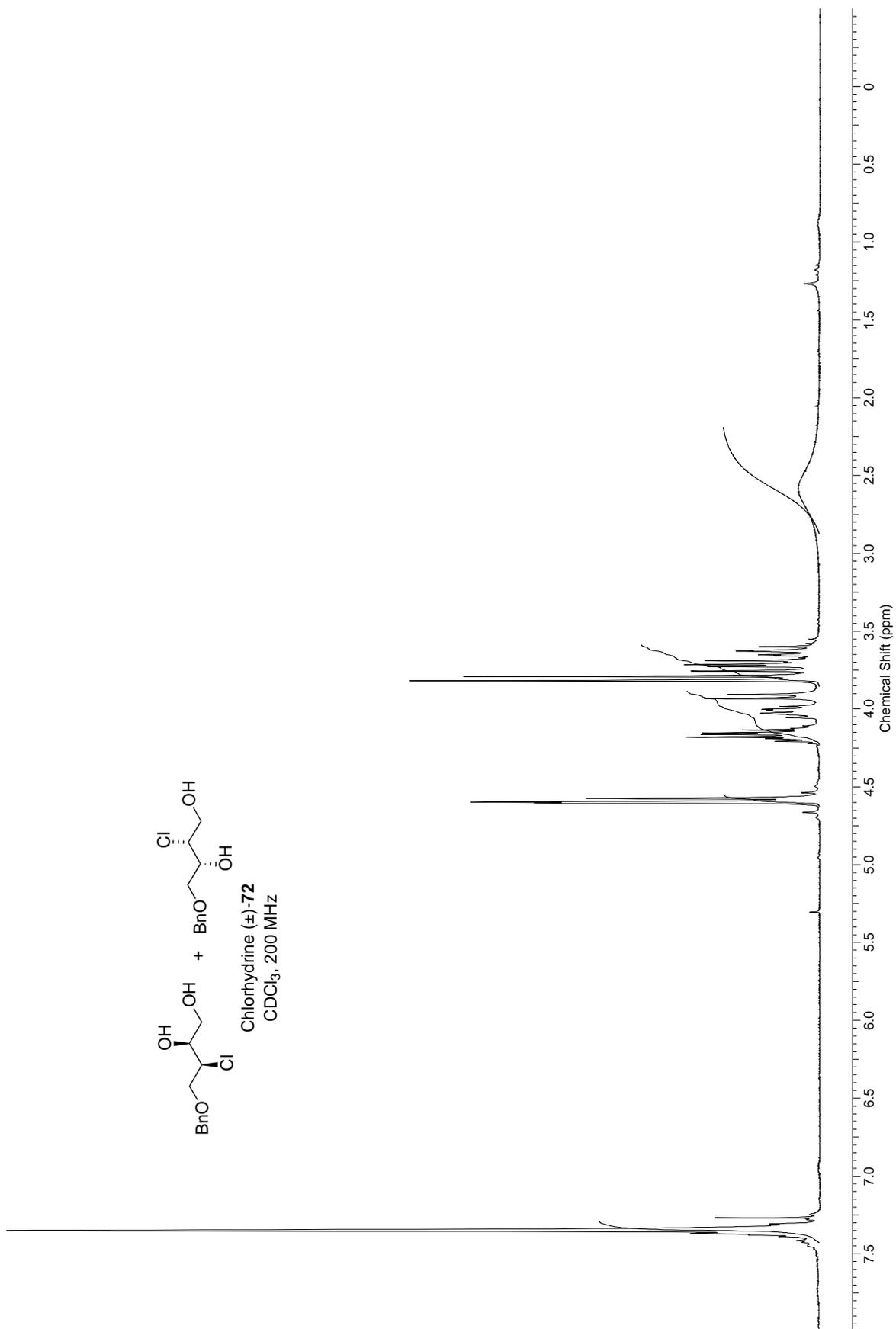
## 6.1 NMR-Spektren



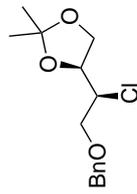
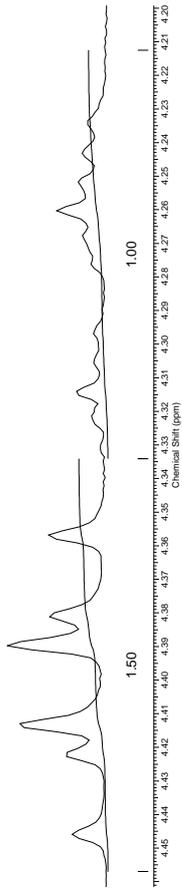




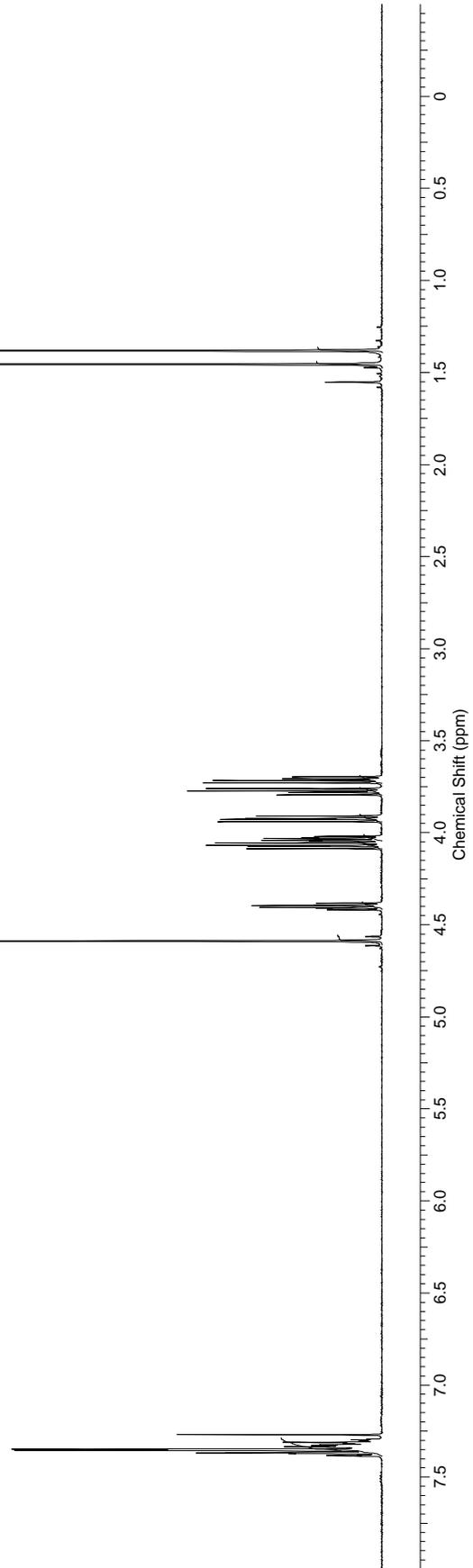


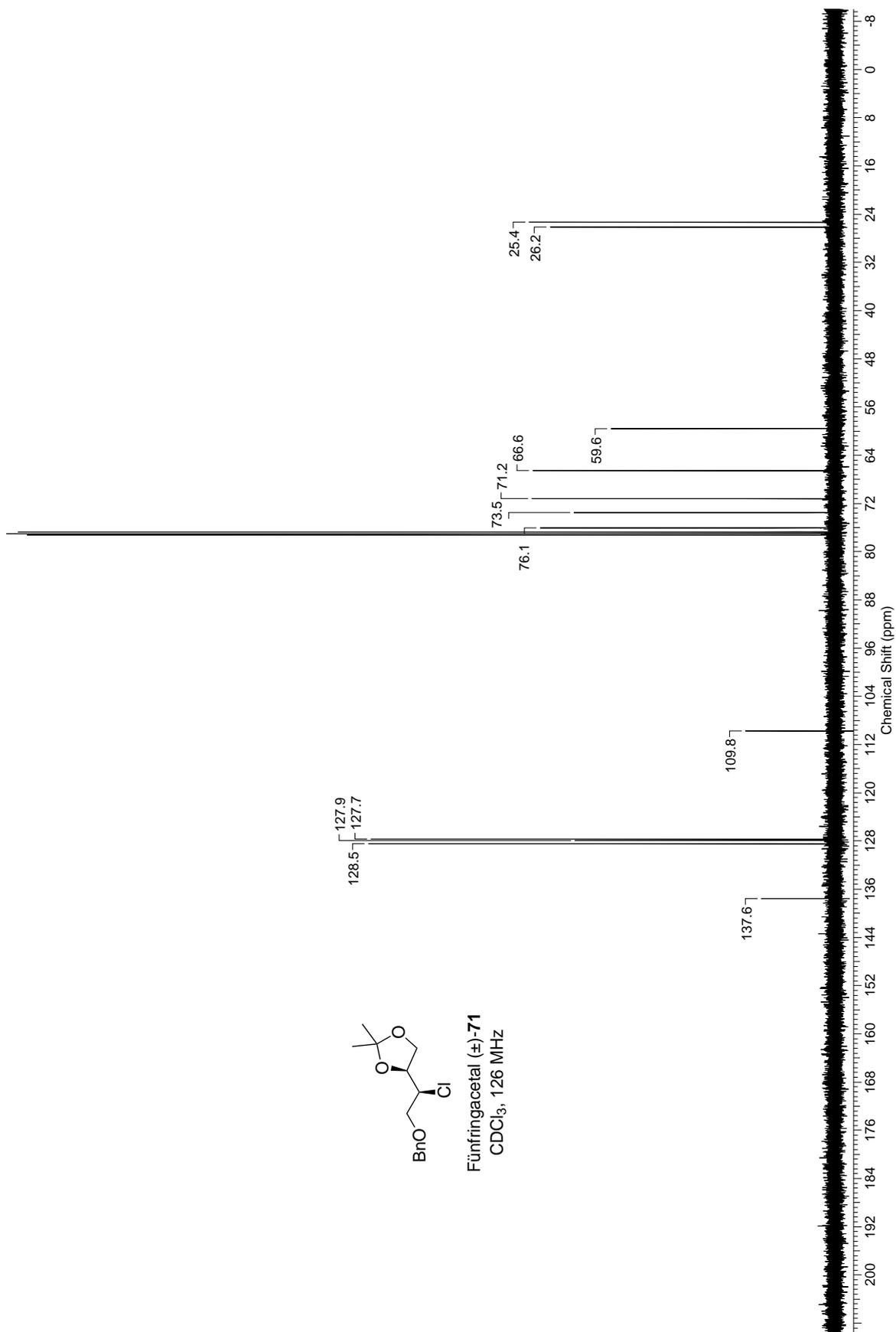


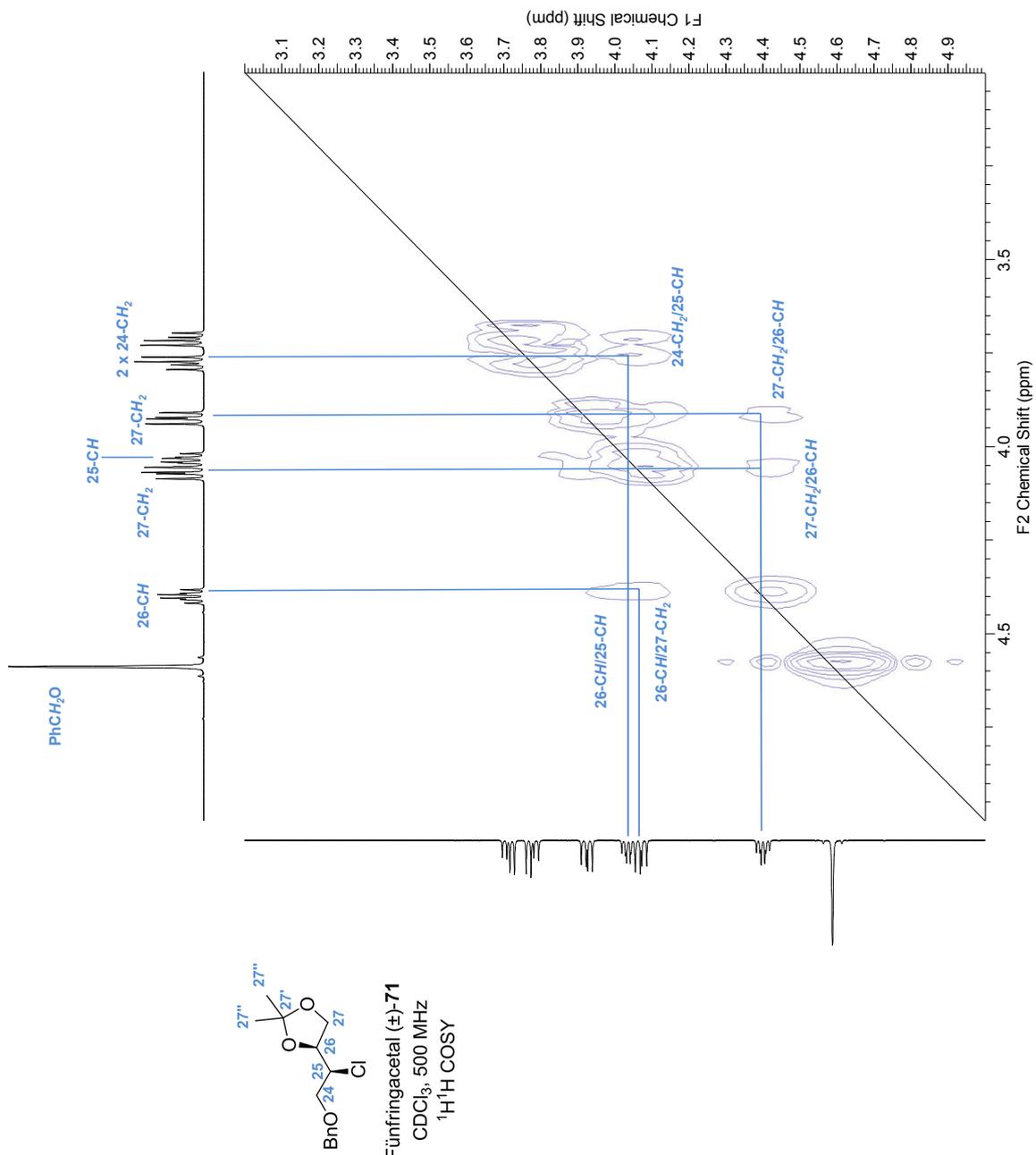
**Ausschnitt aus dem Spektrum mit Fünf- und Sechsringacetal ( $\pm$ )-71 und ( $\pm$ )-71B  
zur Bestimmung des Verhältnisses**

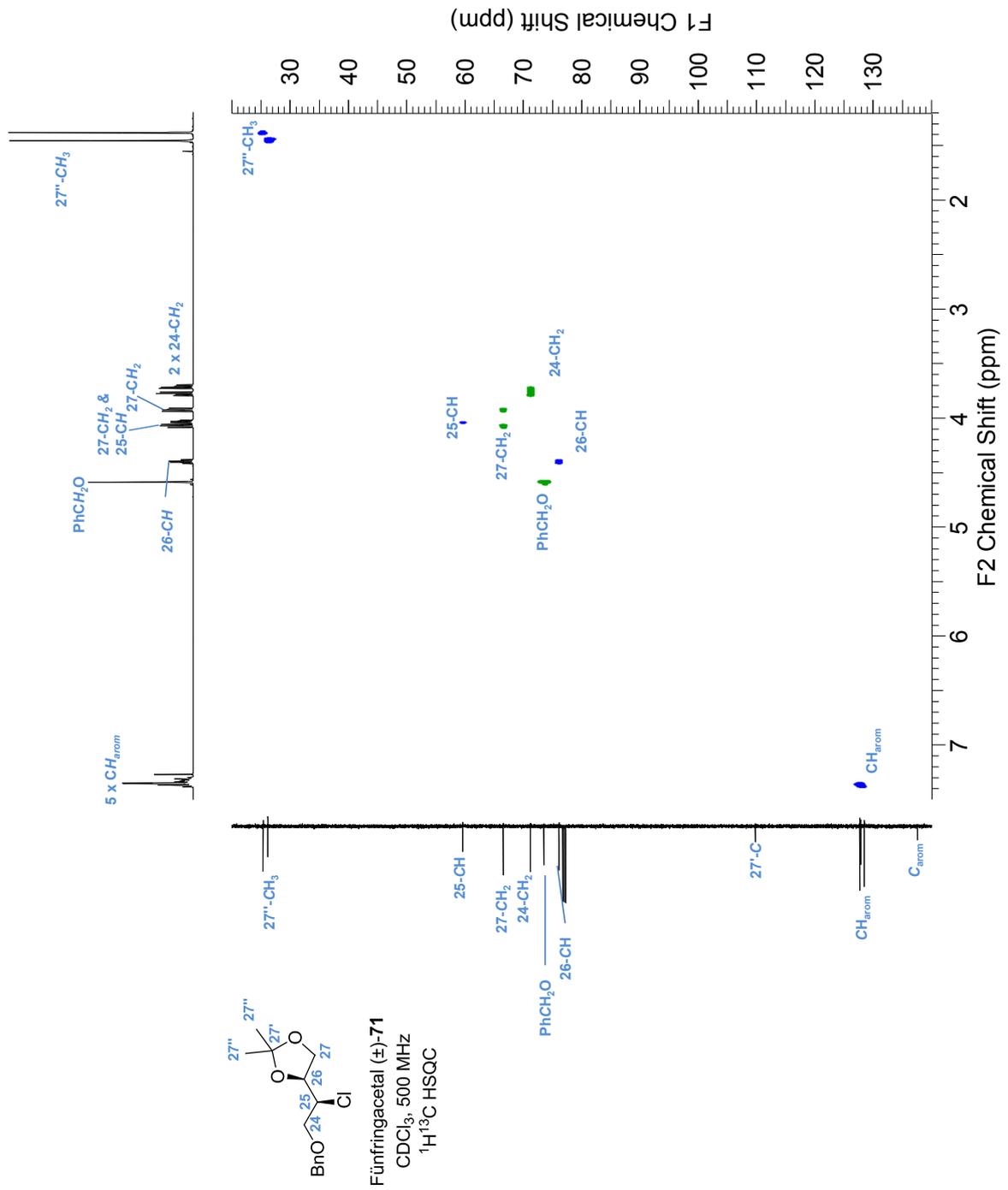


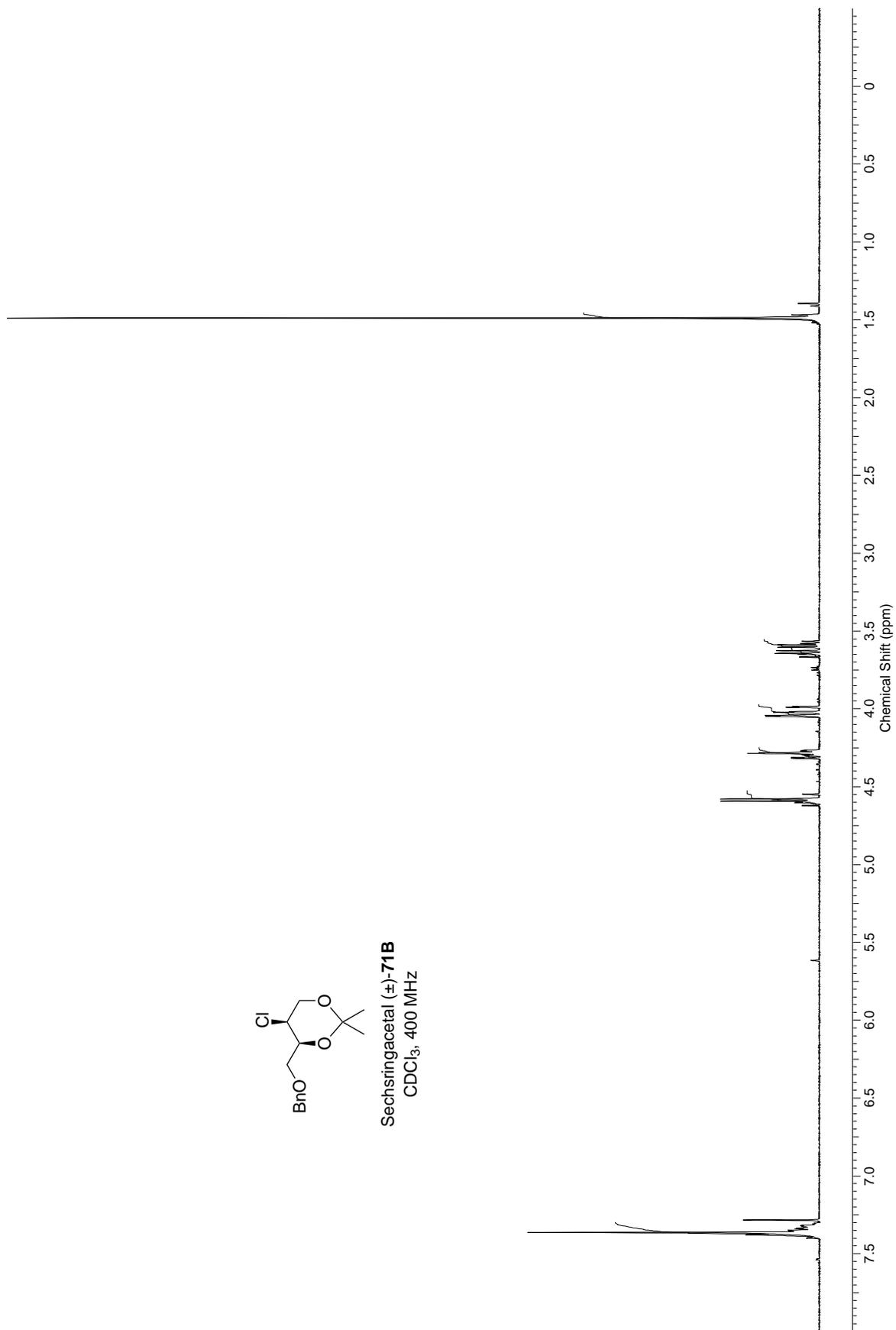
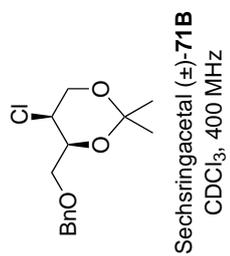
Fünfringacetal ( $\pm$ )-71  
CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz

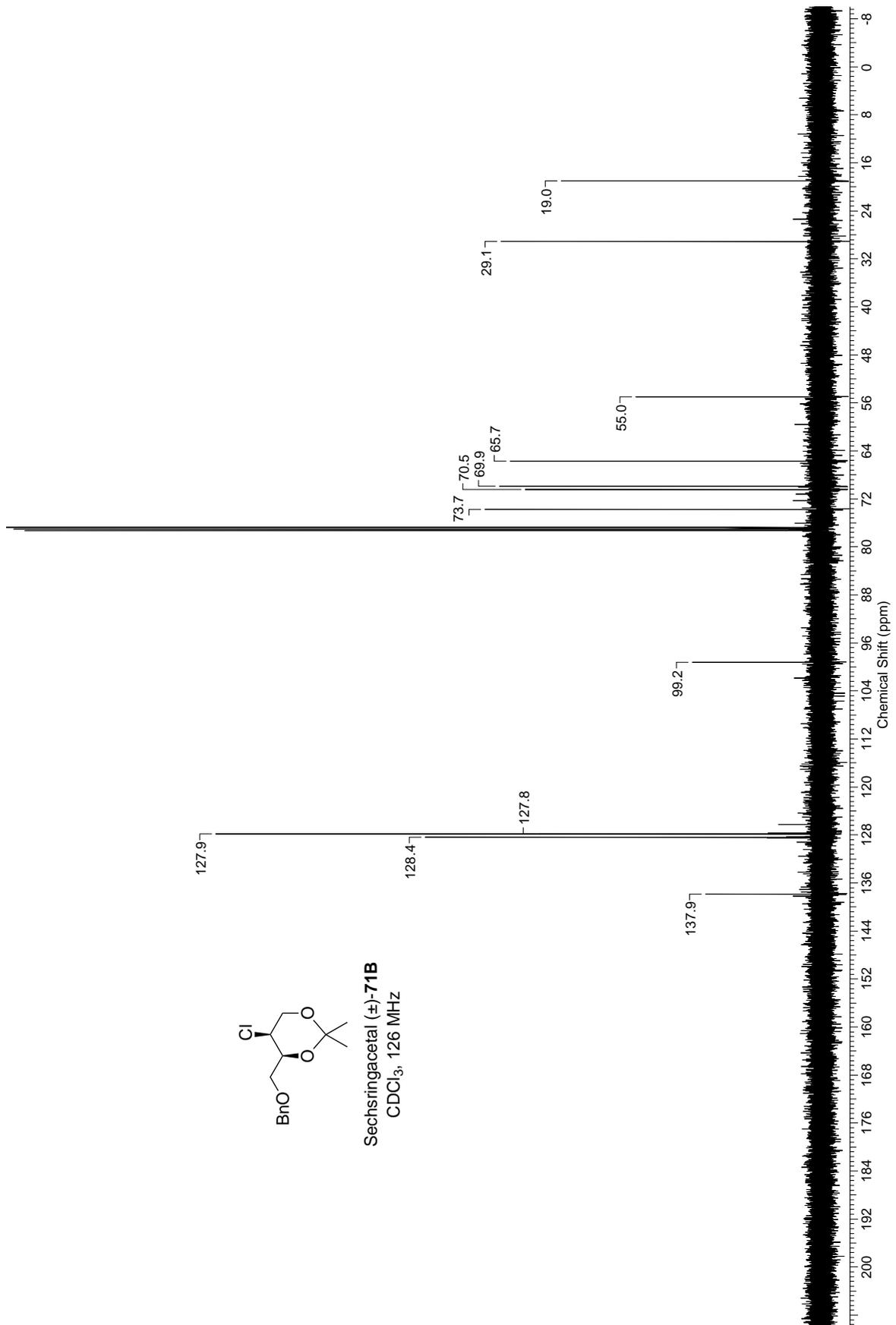


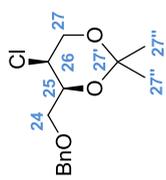
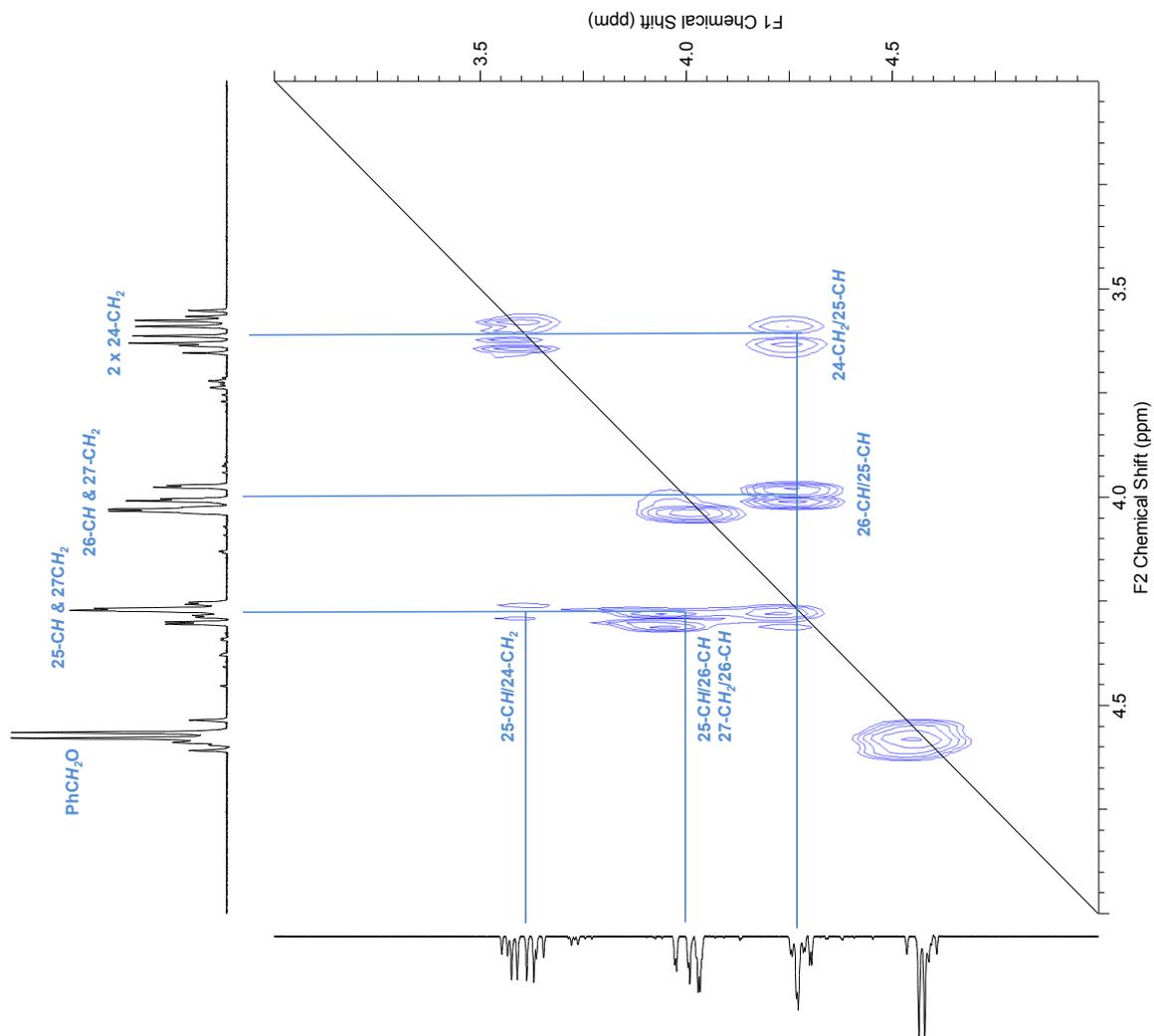




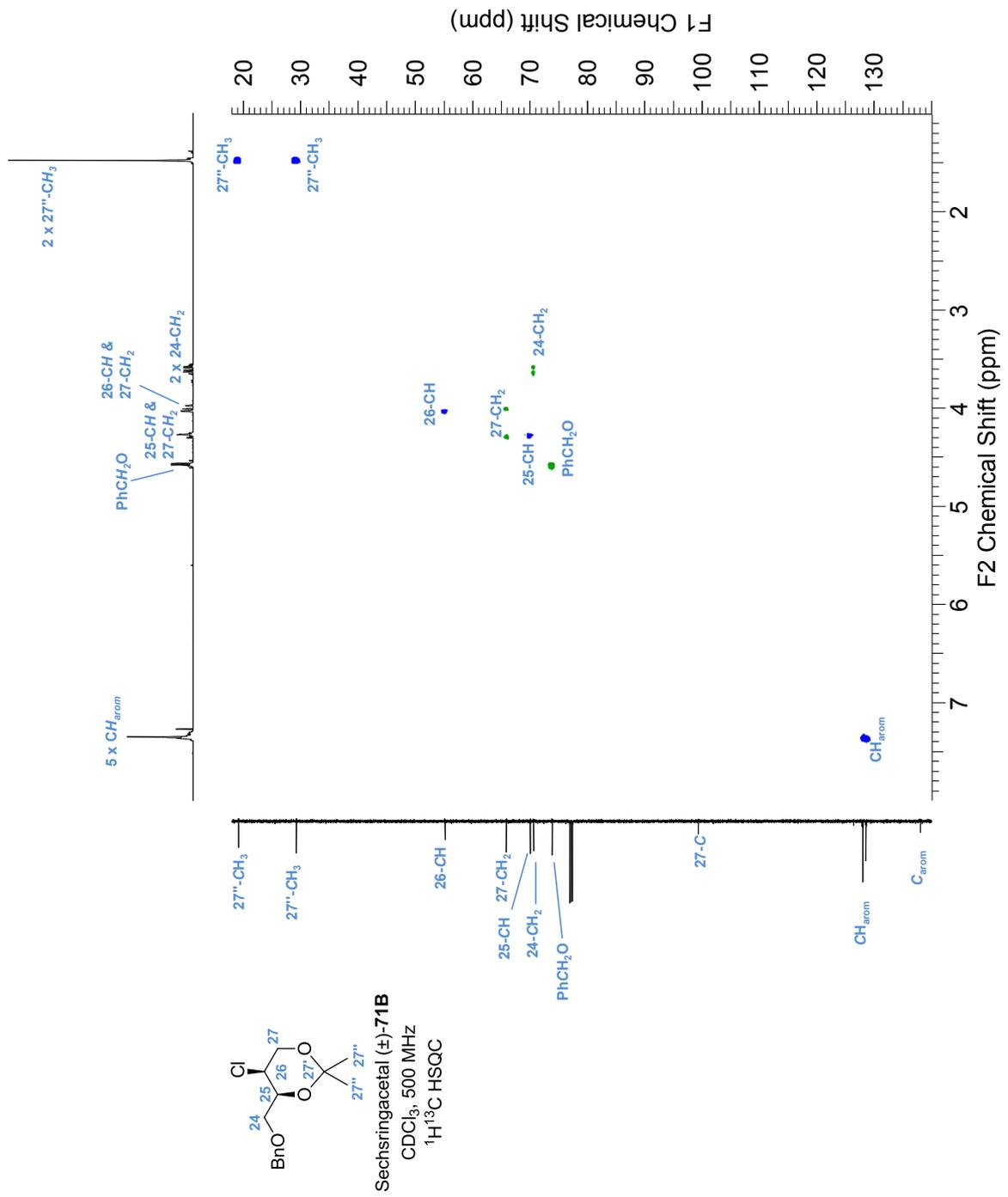




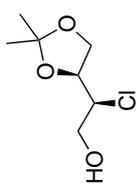




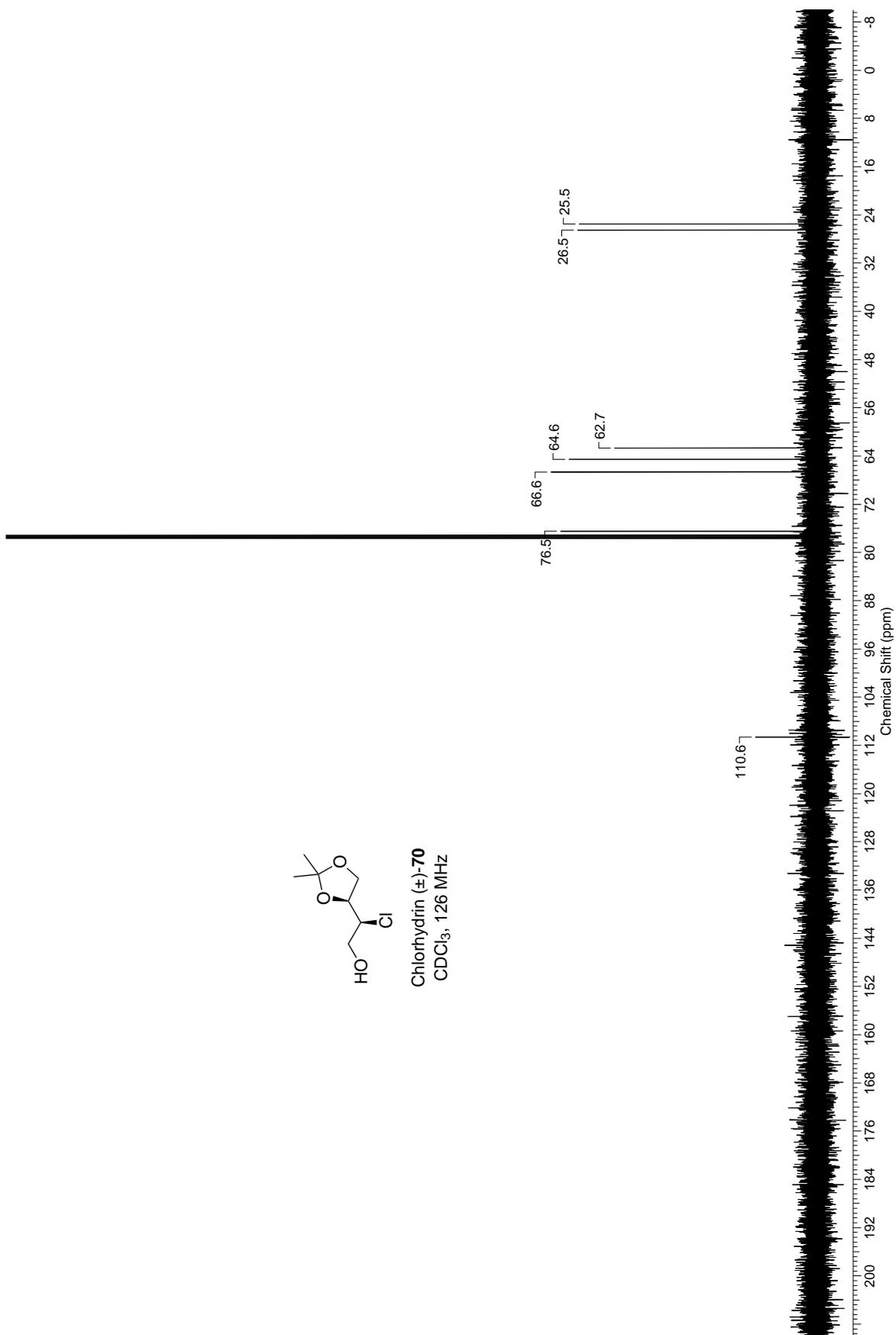
Sechsringacetal (±)-71B  
 CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz  
<sup>1</sup>H COSY

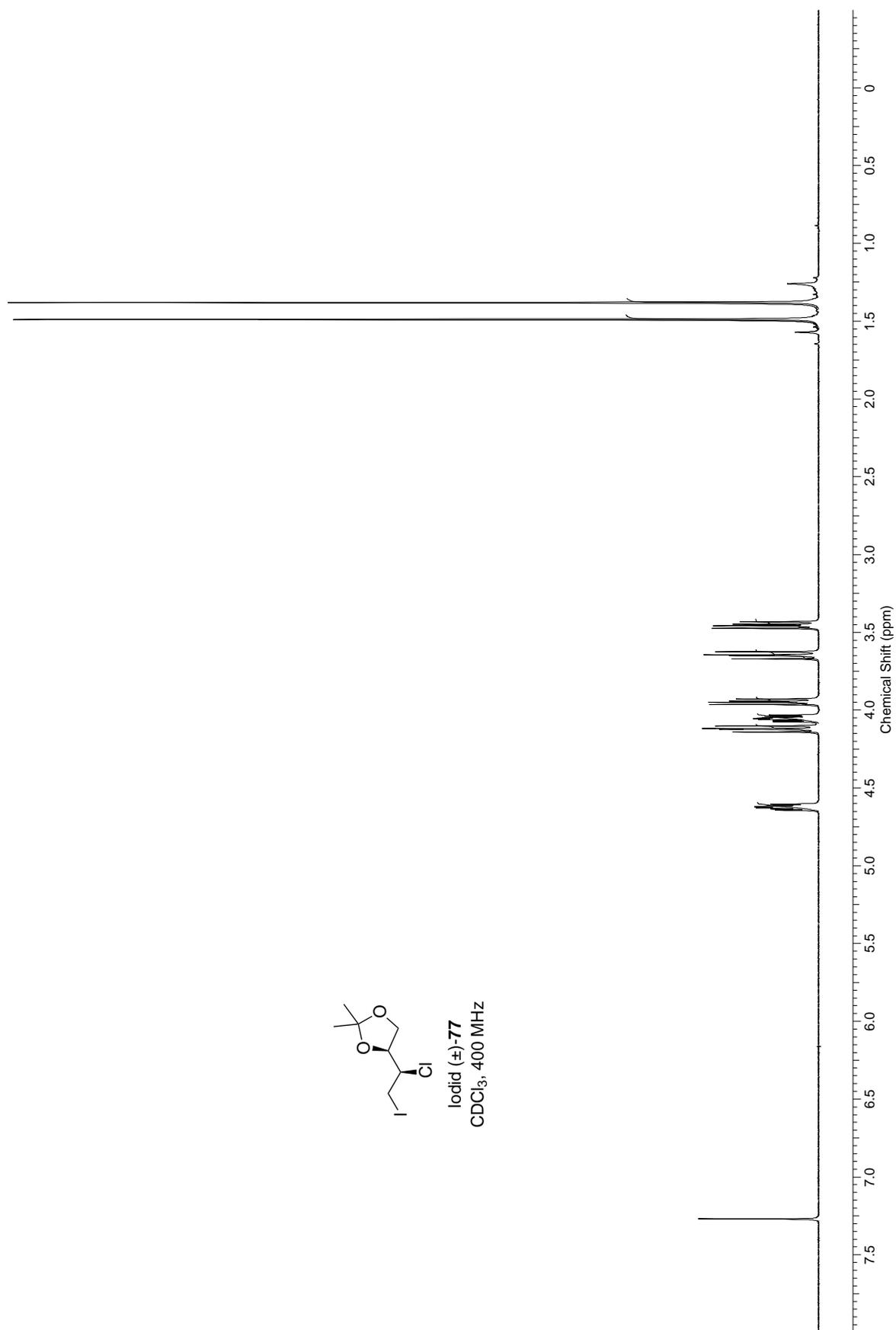


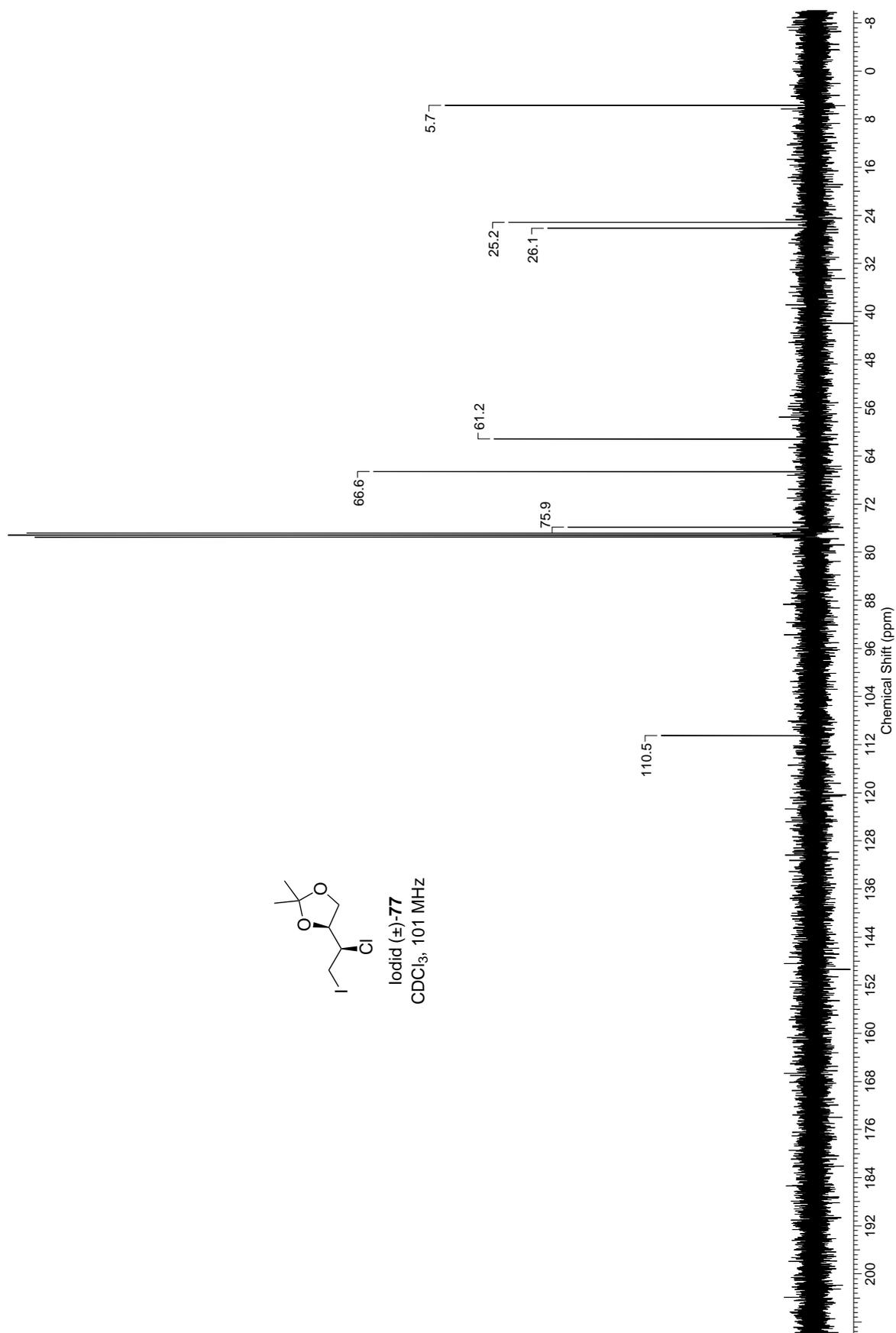


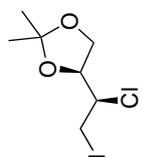


Chlorhydrin (±)-**70**  
CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz

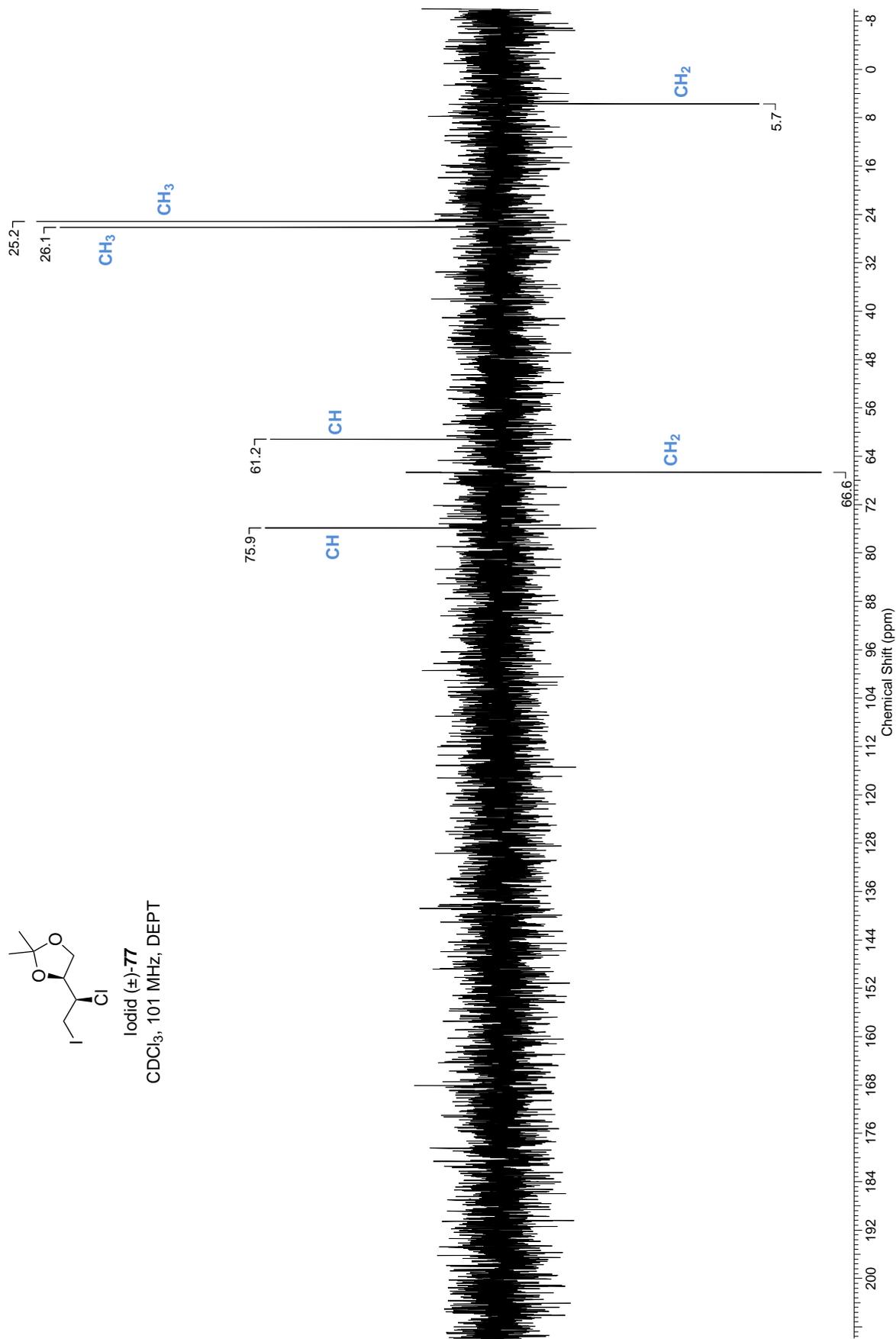


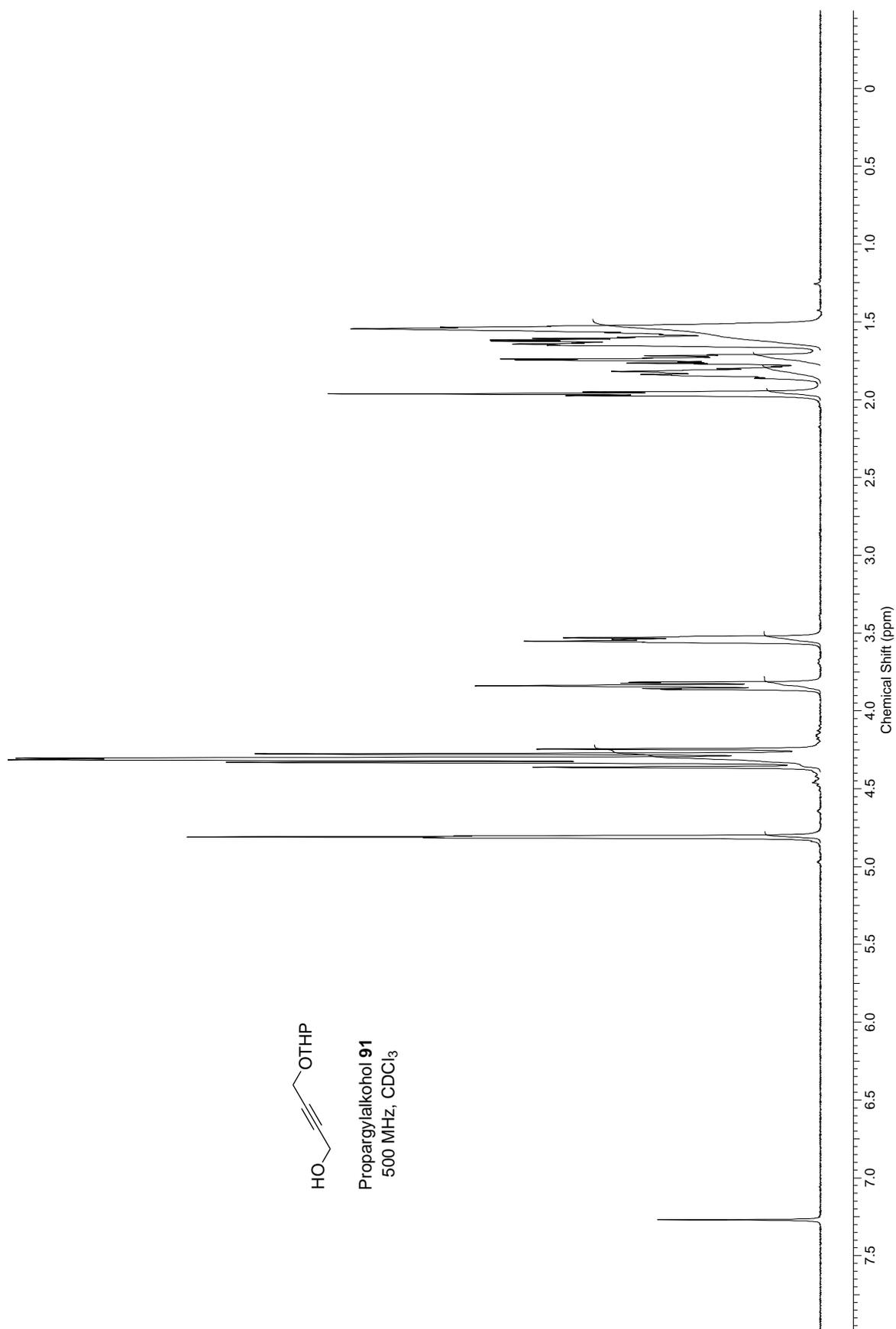


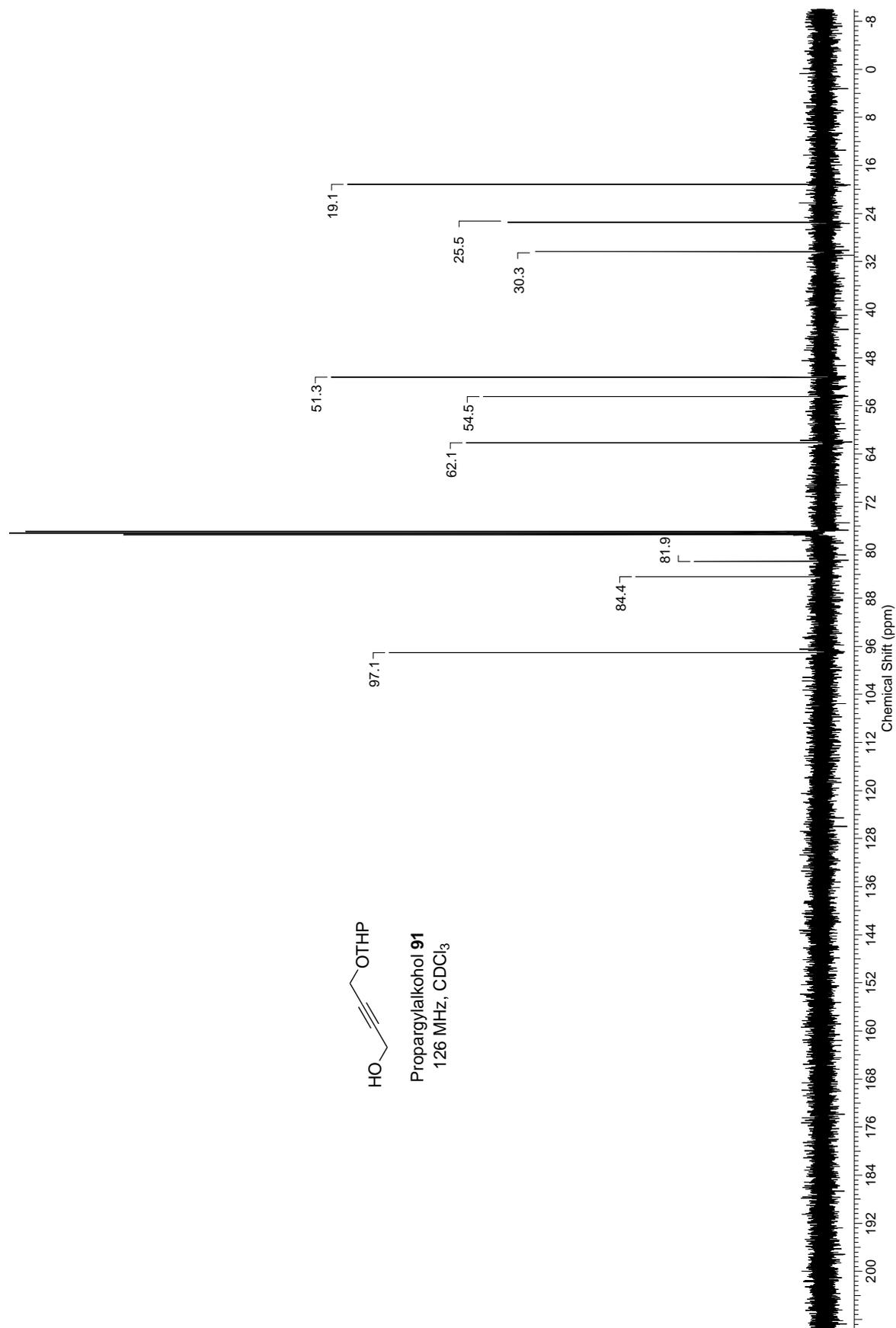




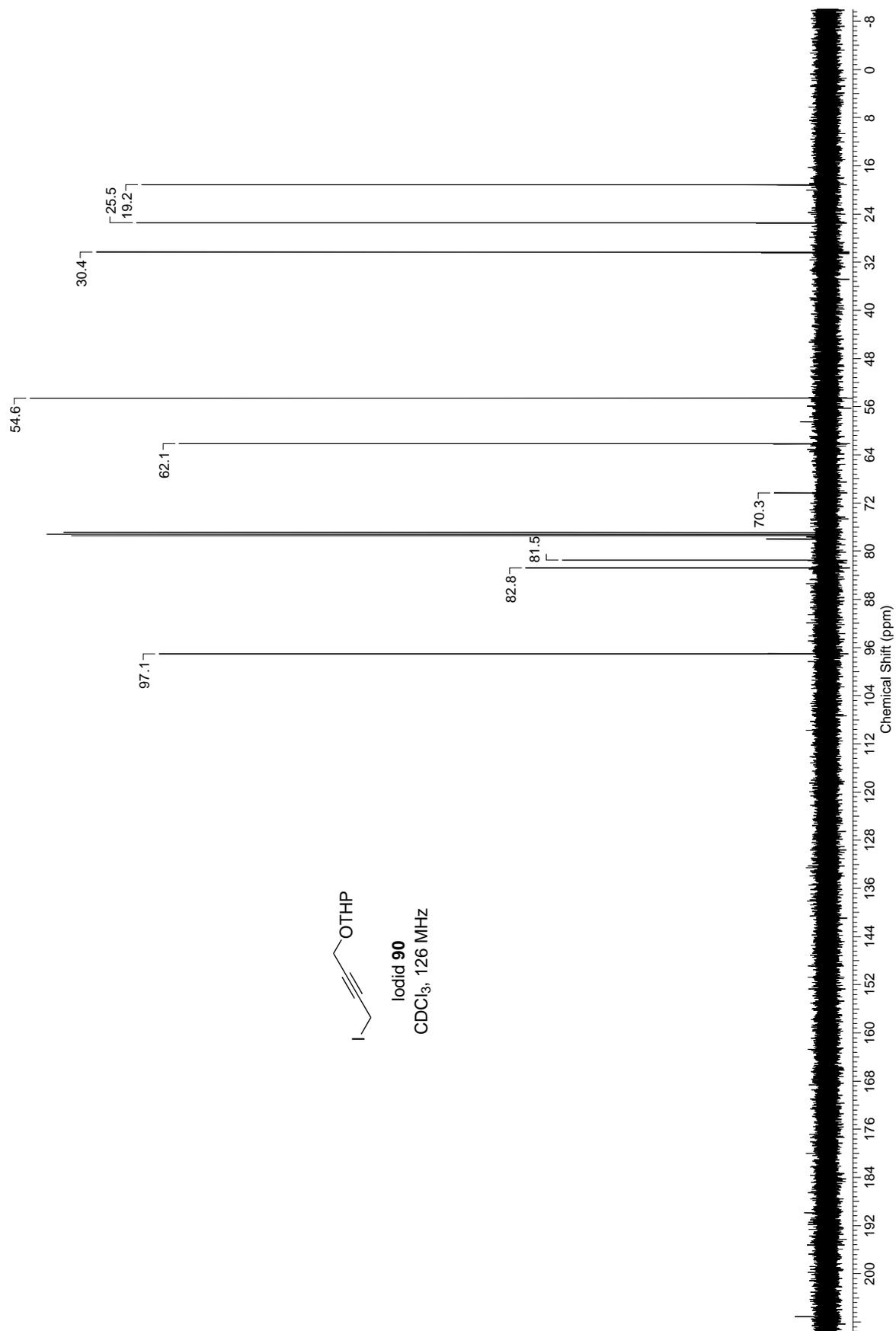
Iodid (±)-77  
CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz, DEPT

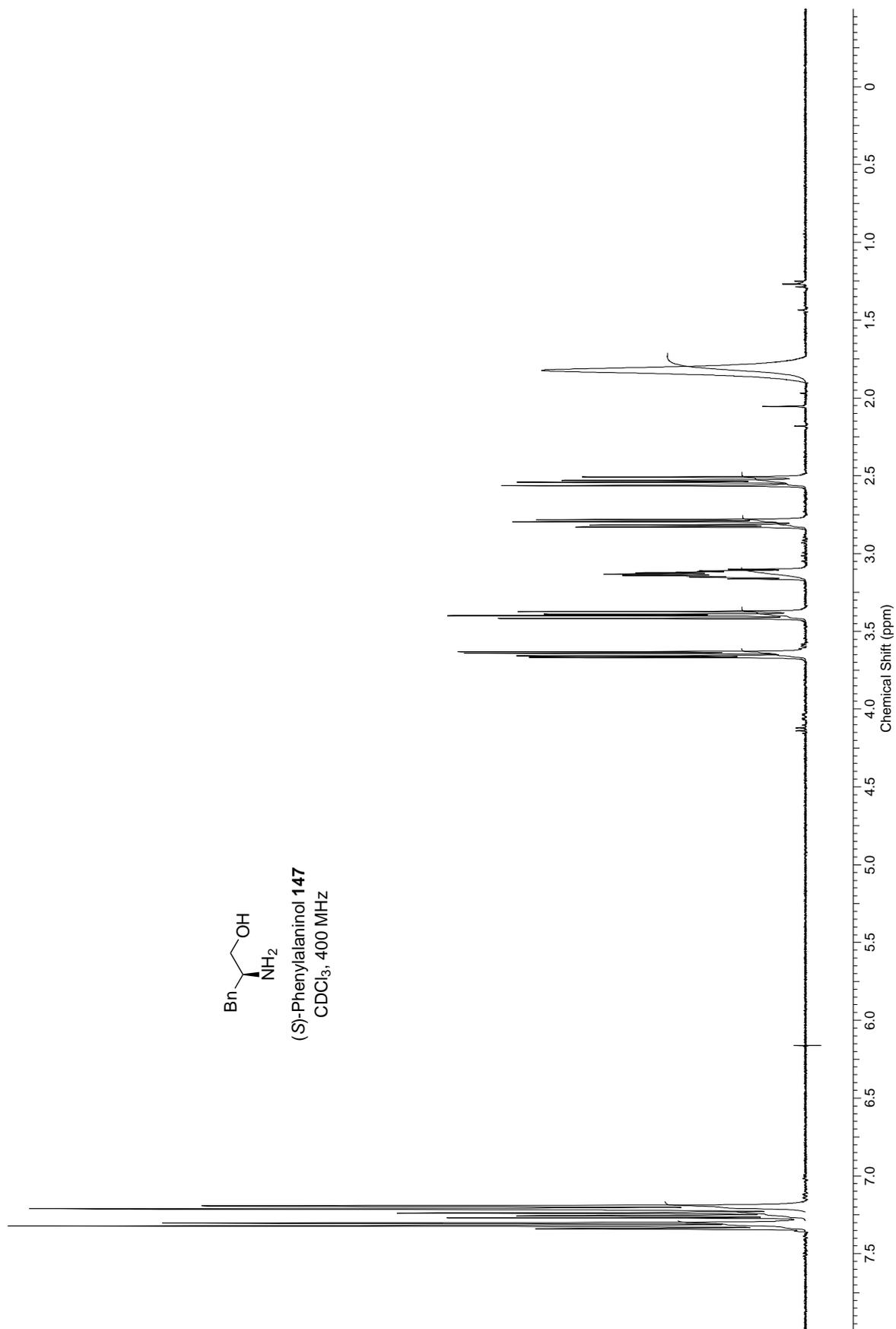


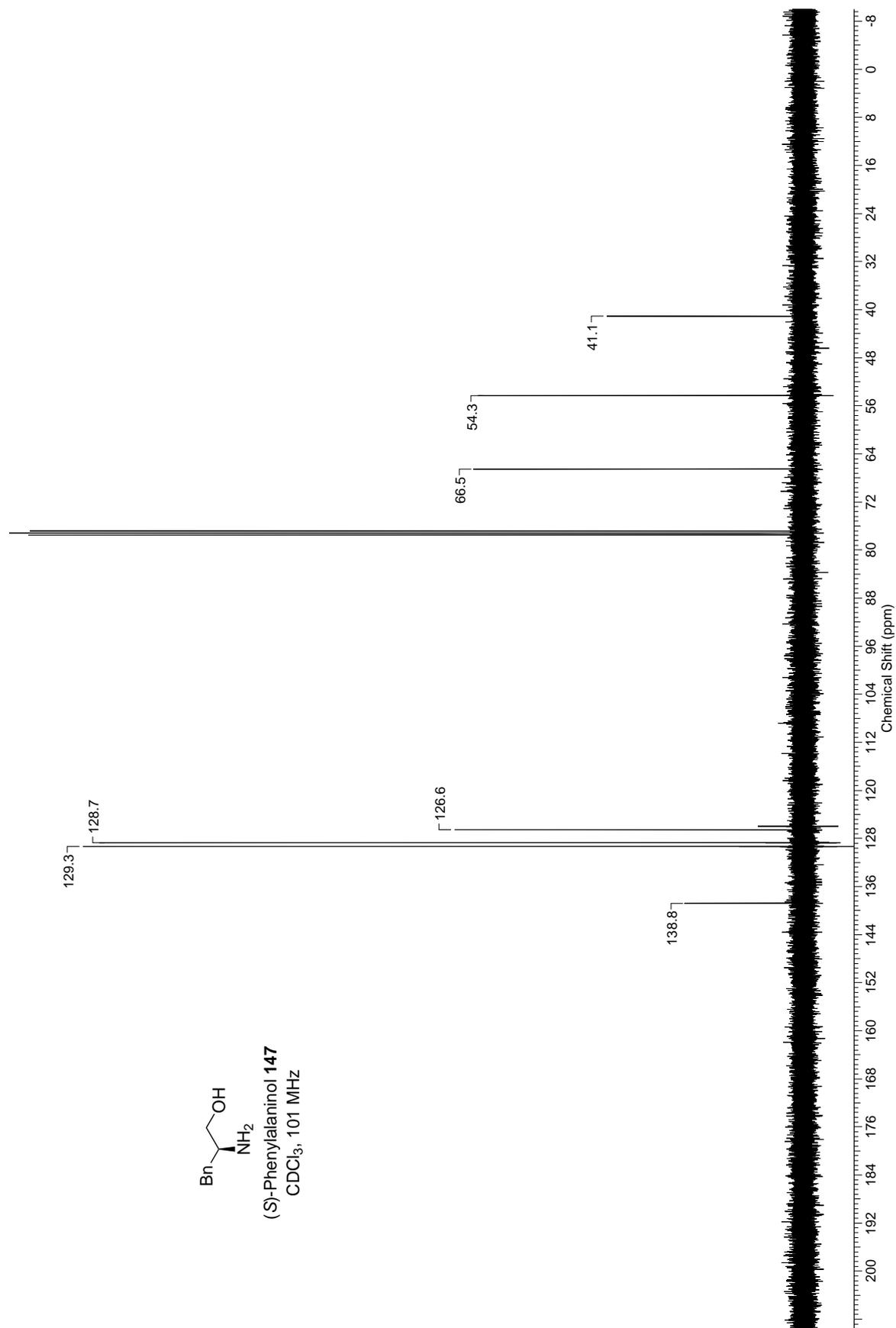


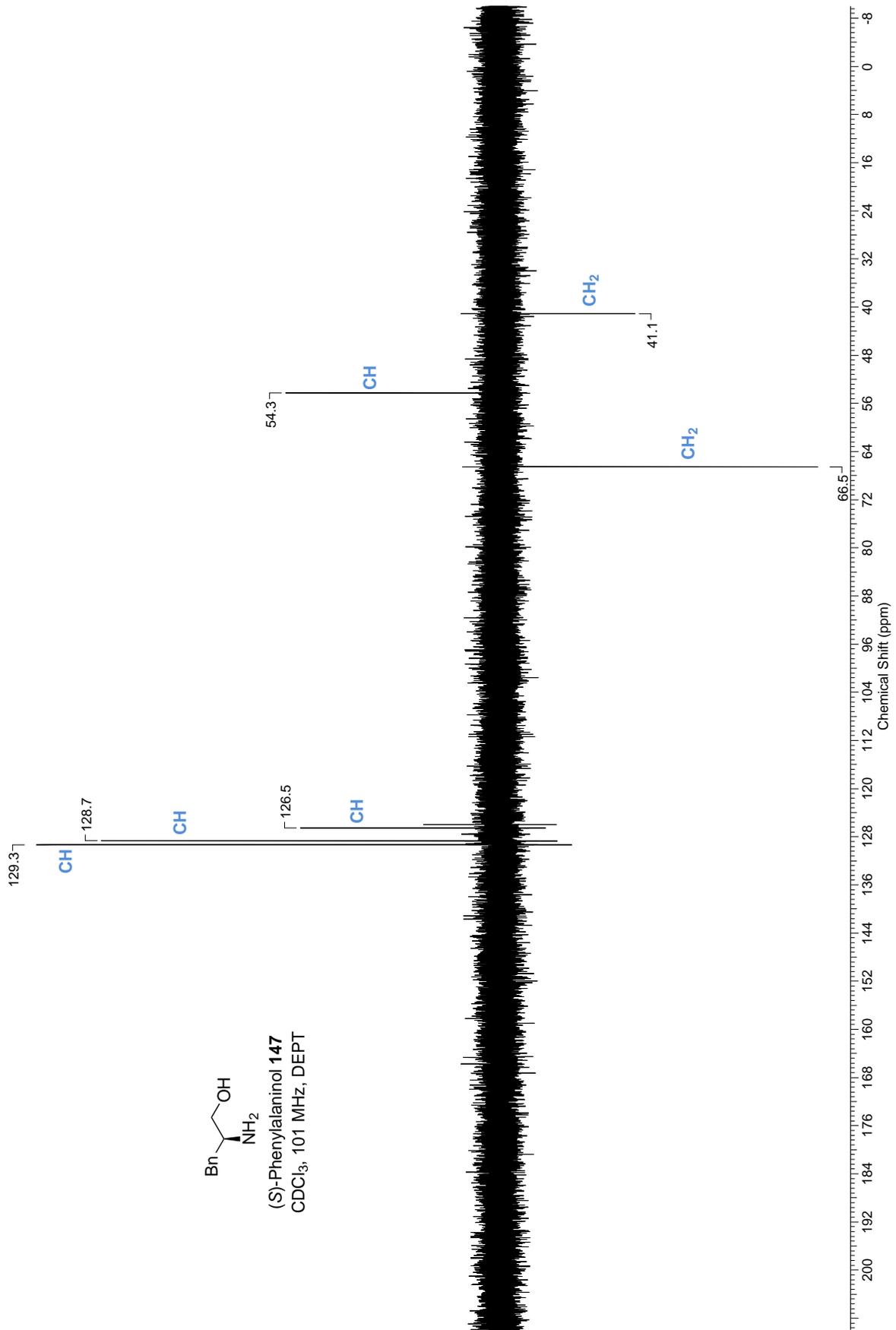


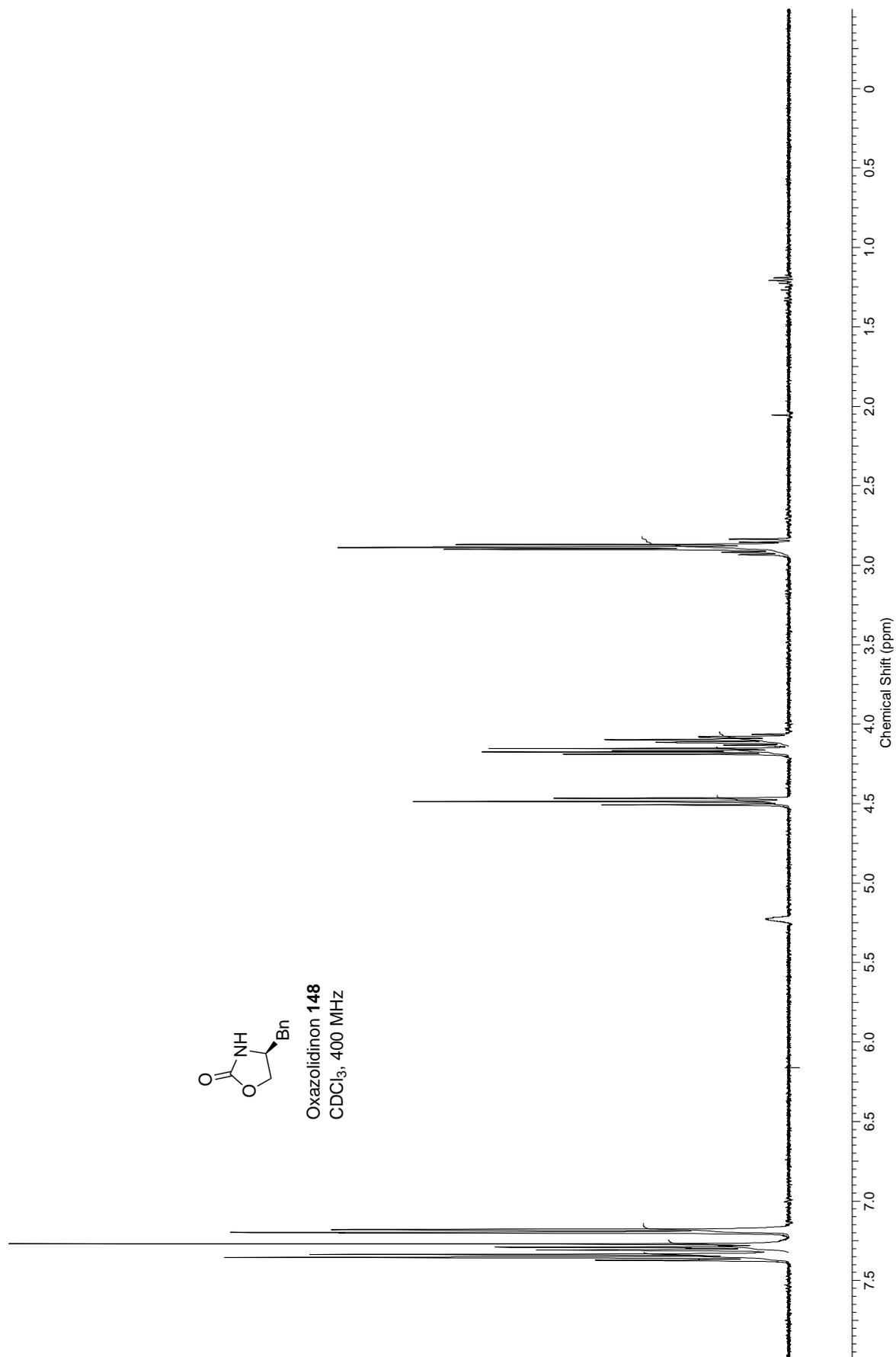


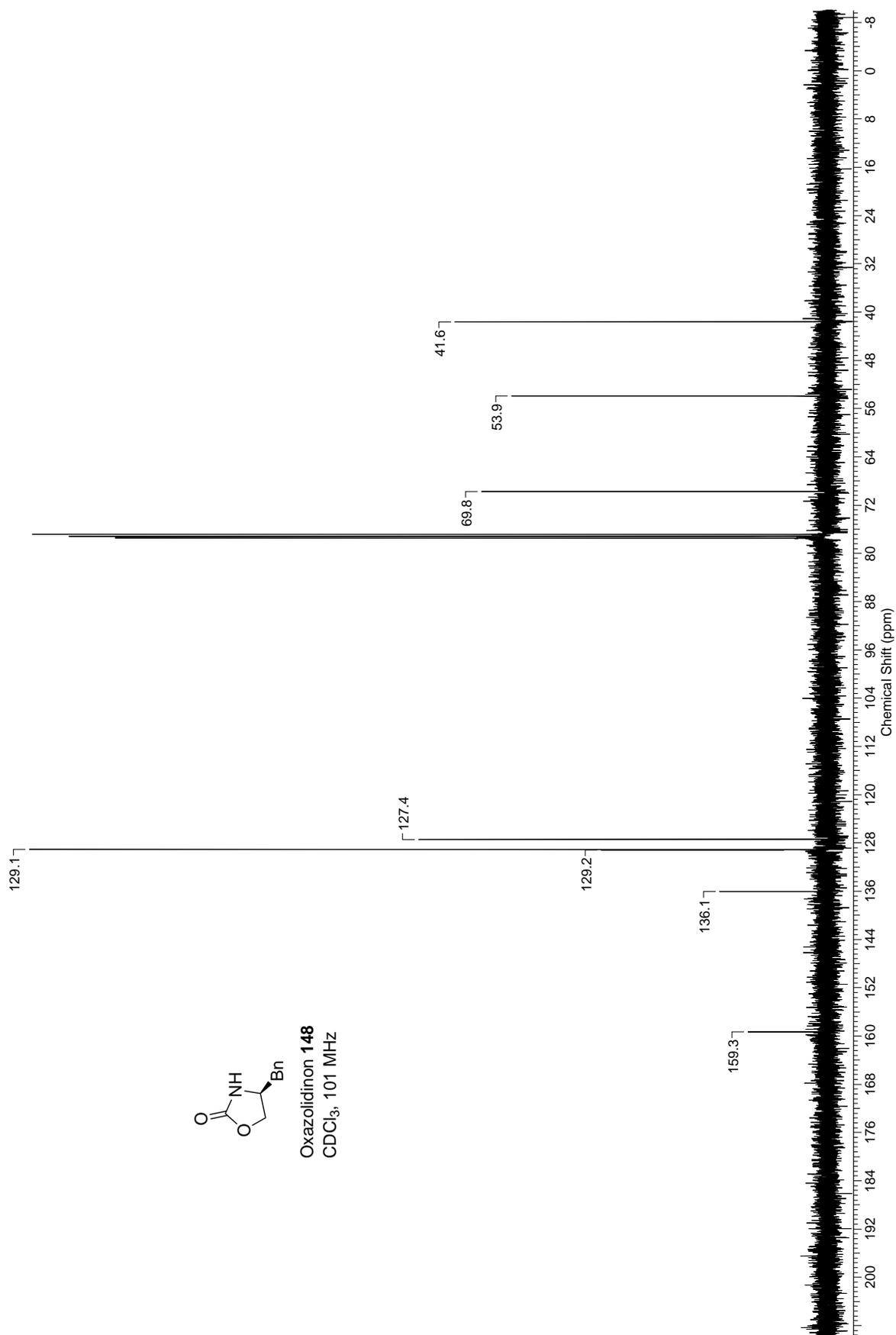


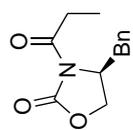




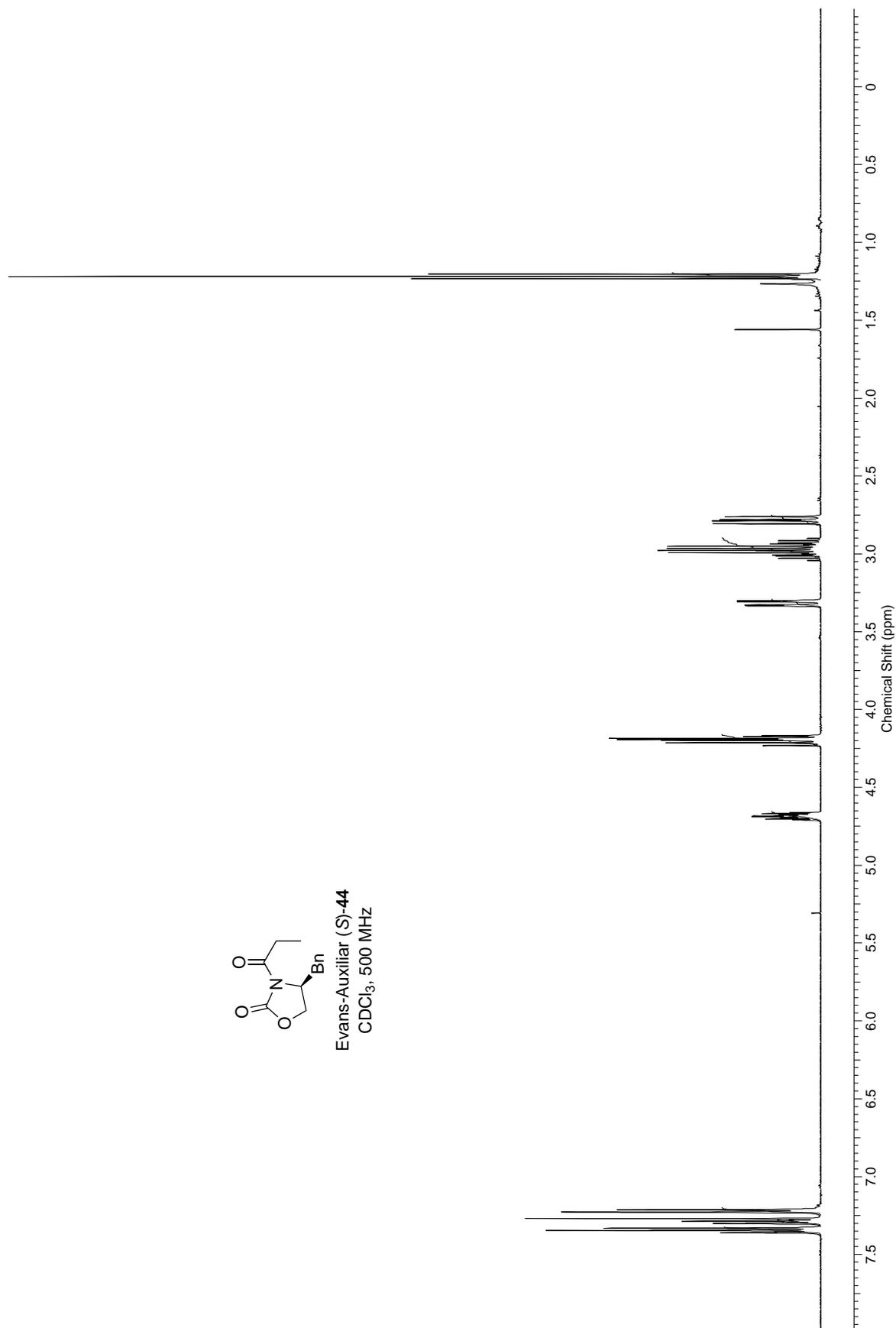


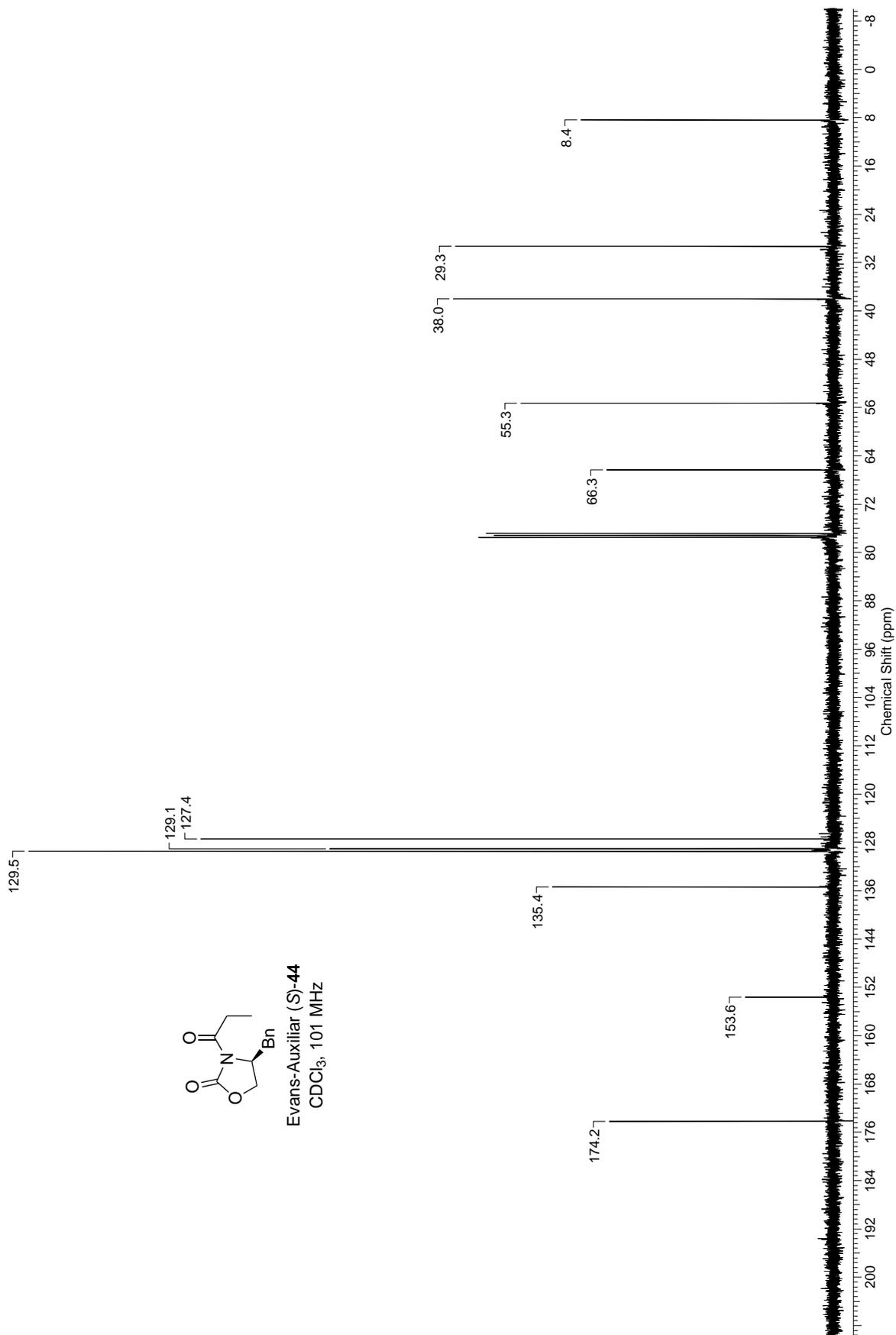




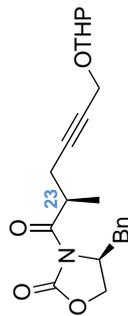
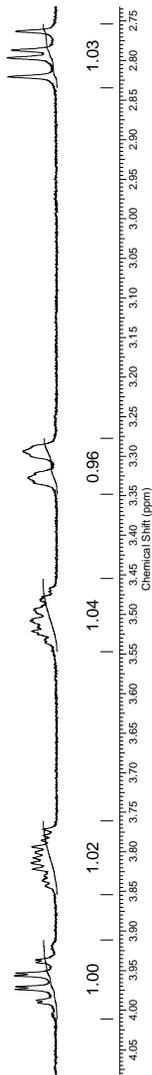


Evans-Auxiliar (S)-44  
CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz

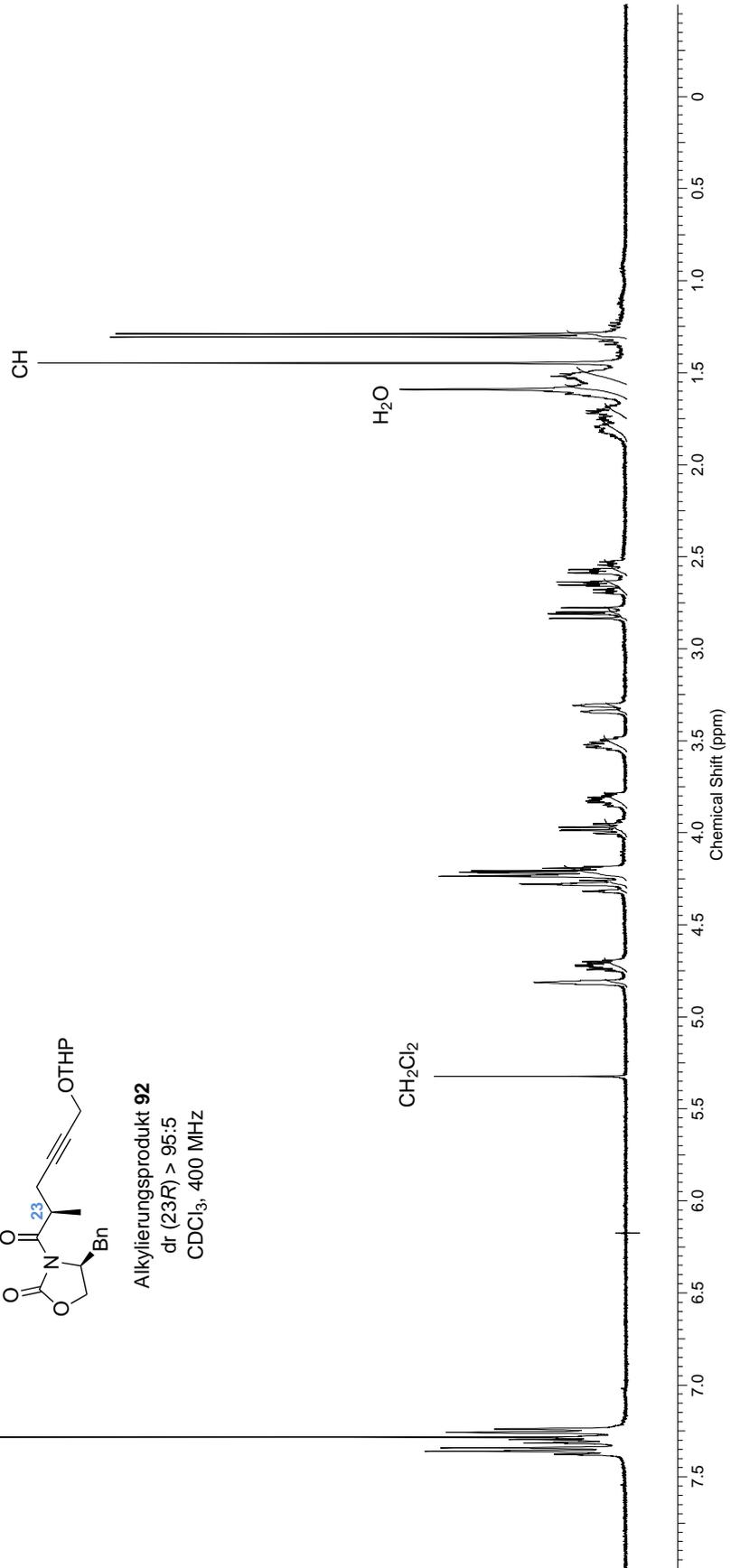


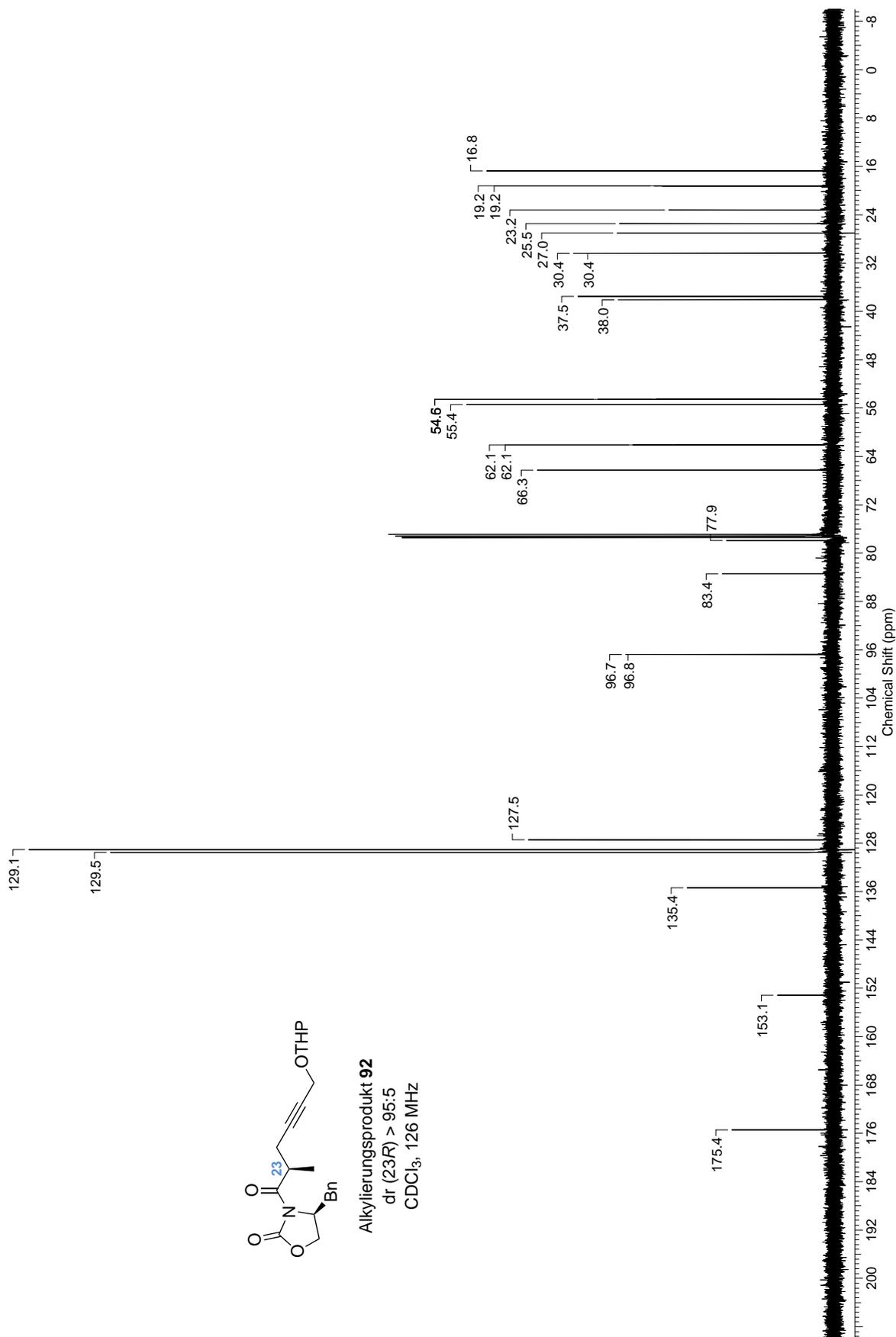


Ausschnitt, der verdeutlicht, dass die Bestimmung des Diastereomenüberschusses des Chiralitätszentrums der THP-Schutzgruppe nicht möglich ist

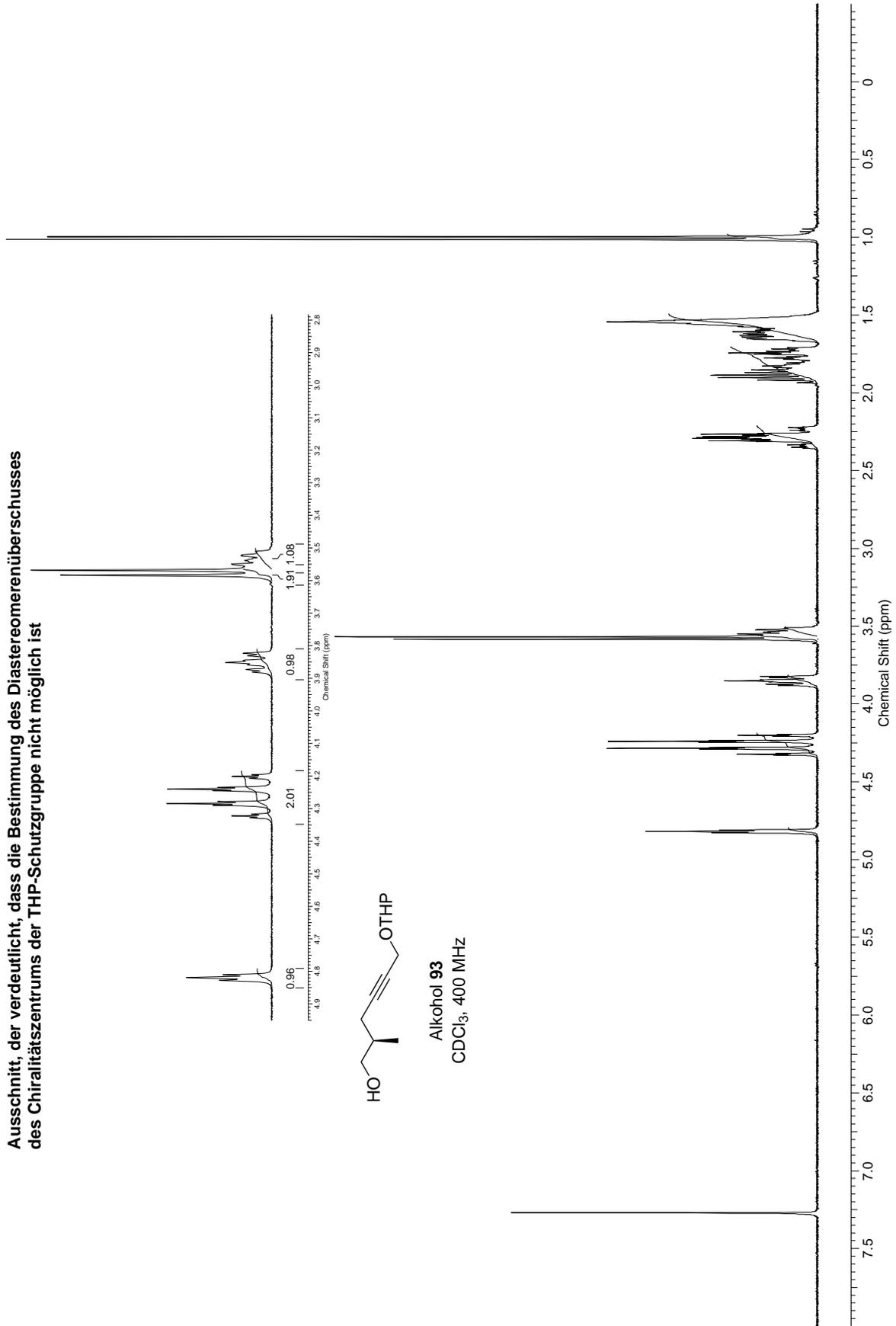


Alkylierungsprodukt **92**  
 dr (23R) > 95:5  
 CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz



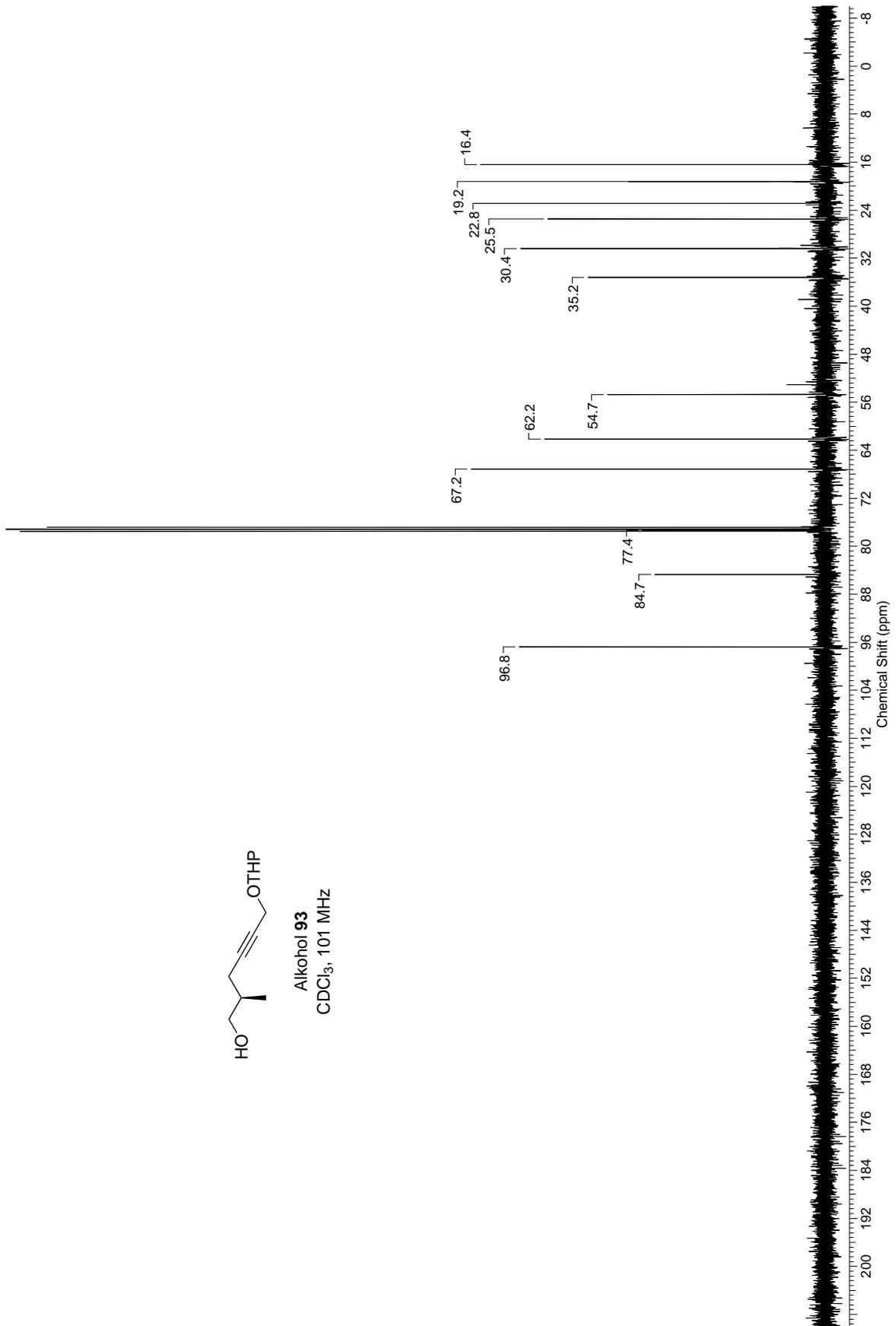


Ausschnitt, der verdeutlicht, dass die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses des Chiralitätszentrums der THP-Schutzgruppe nicht möglich ist

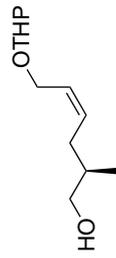
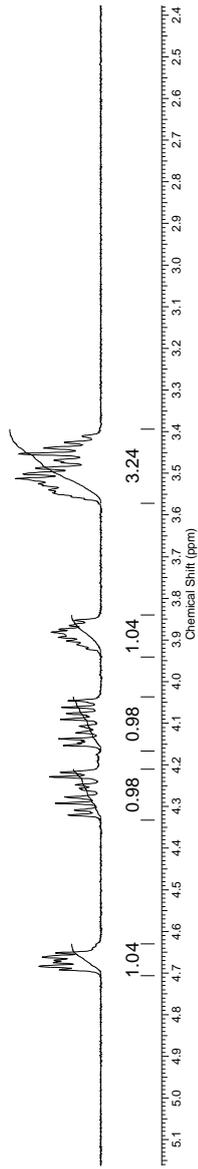




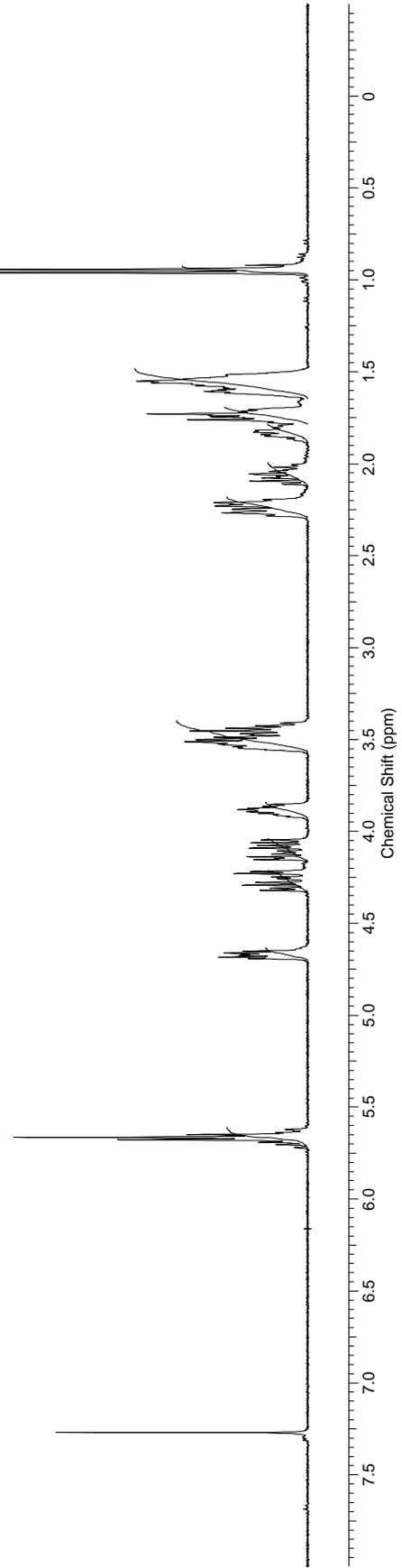
Alkohol **93**  
CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz

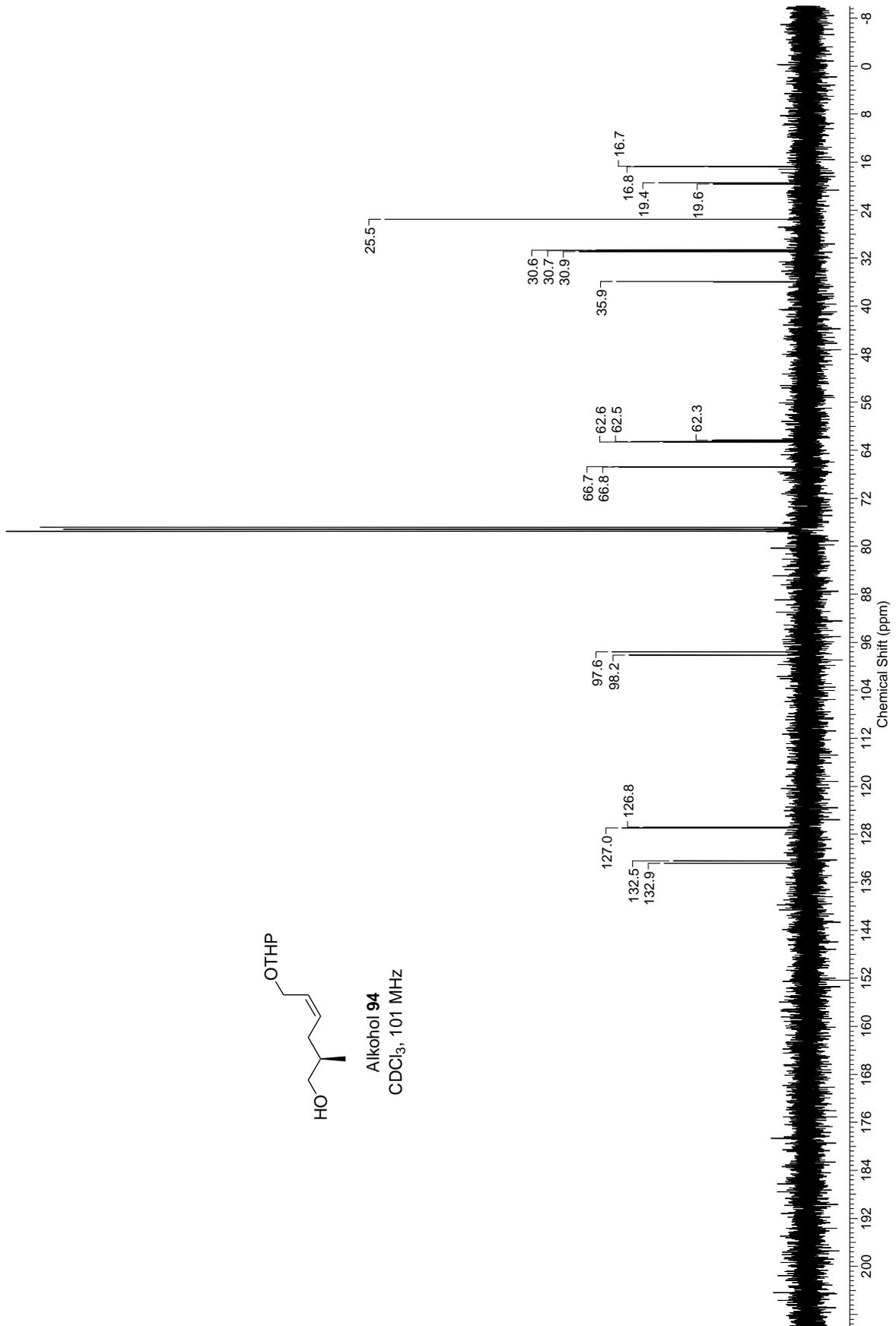


Ausschnitt, der verdeutlicht, dass die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses des Chiralitätszentrums der THP-Schutzgruppe nicht möglich ist

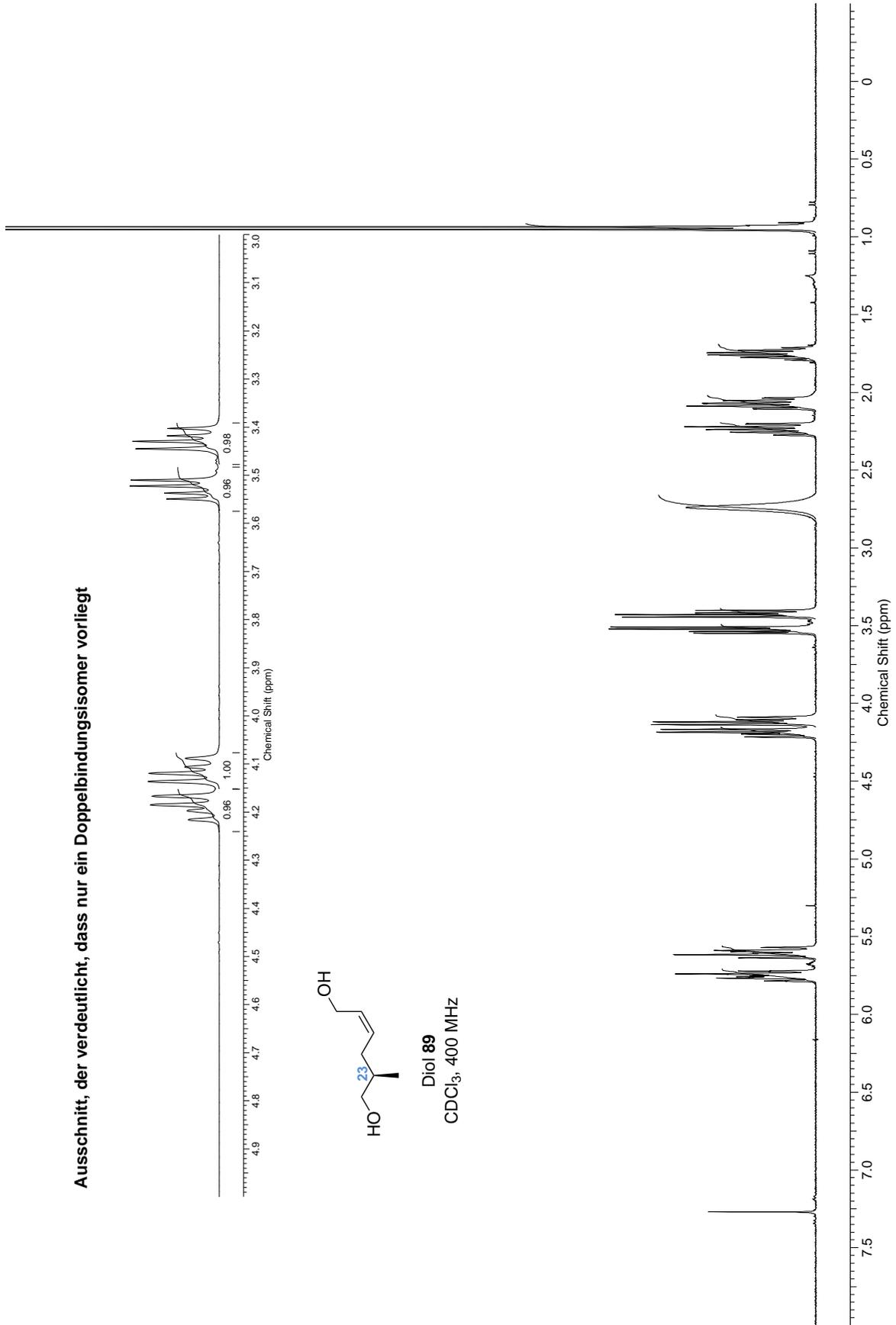


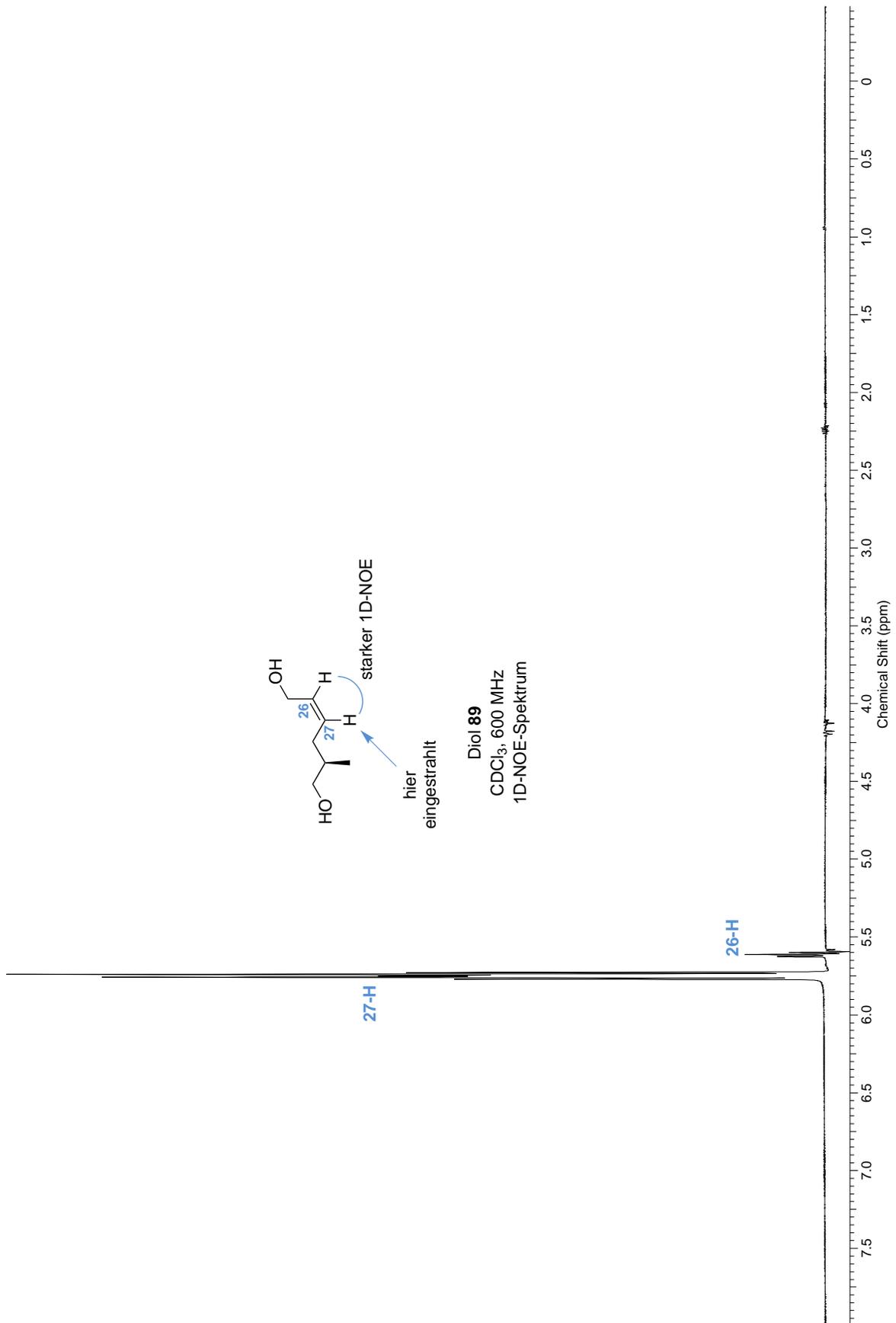
Alkohol 94  
CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz



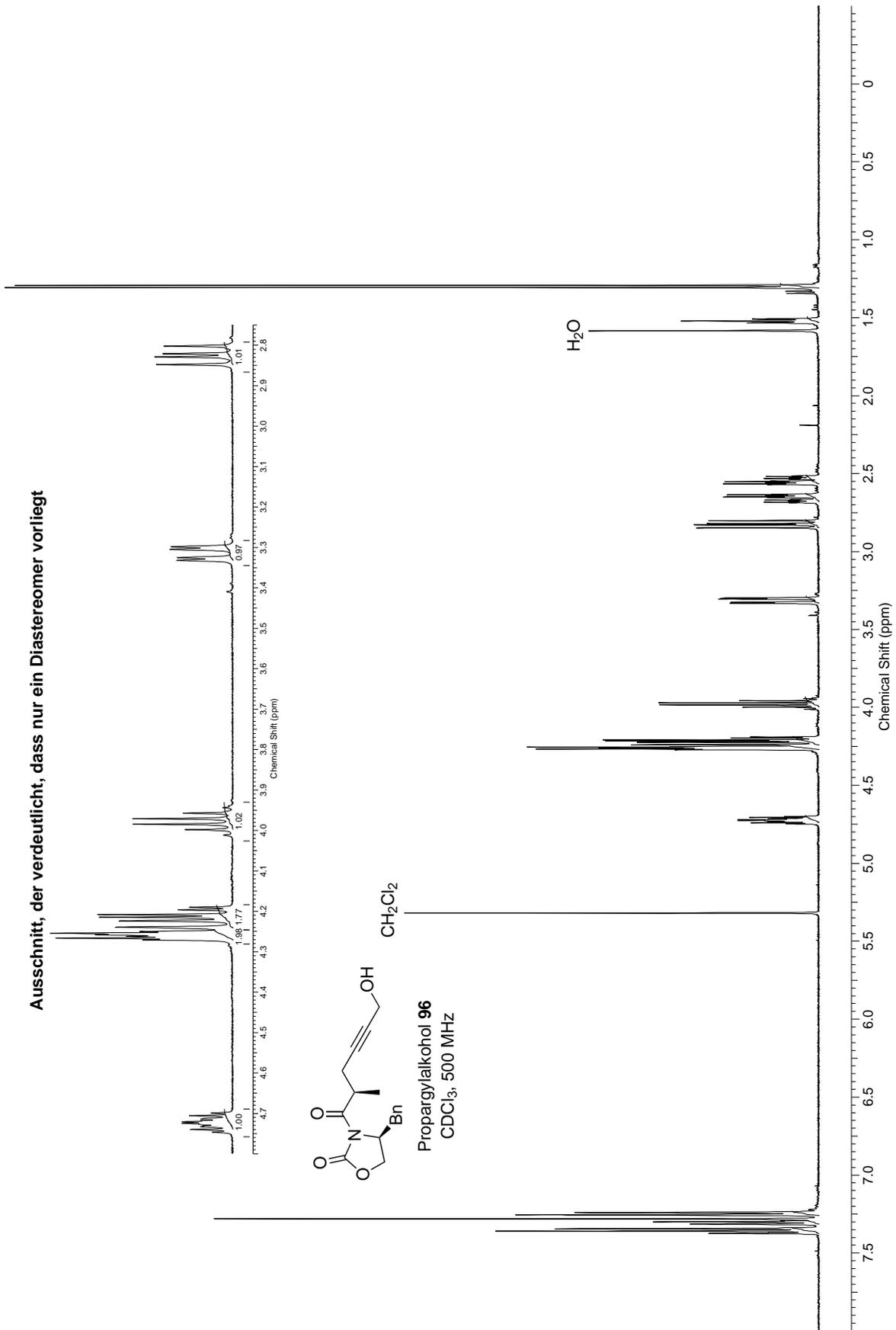


Ausschnitt, der verdeutlicht, dass nur ein Doppelbindungsisomer vorliegt

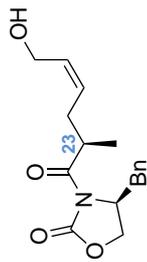
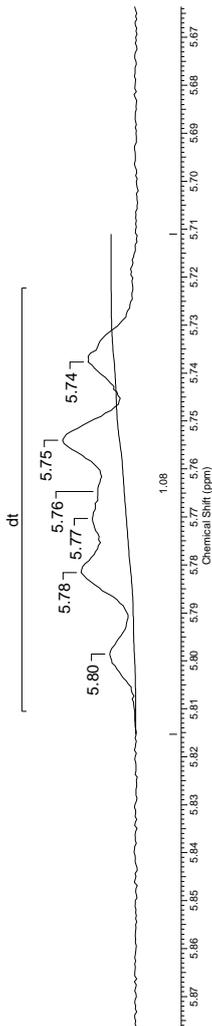




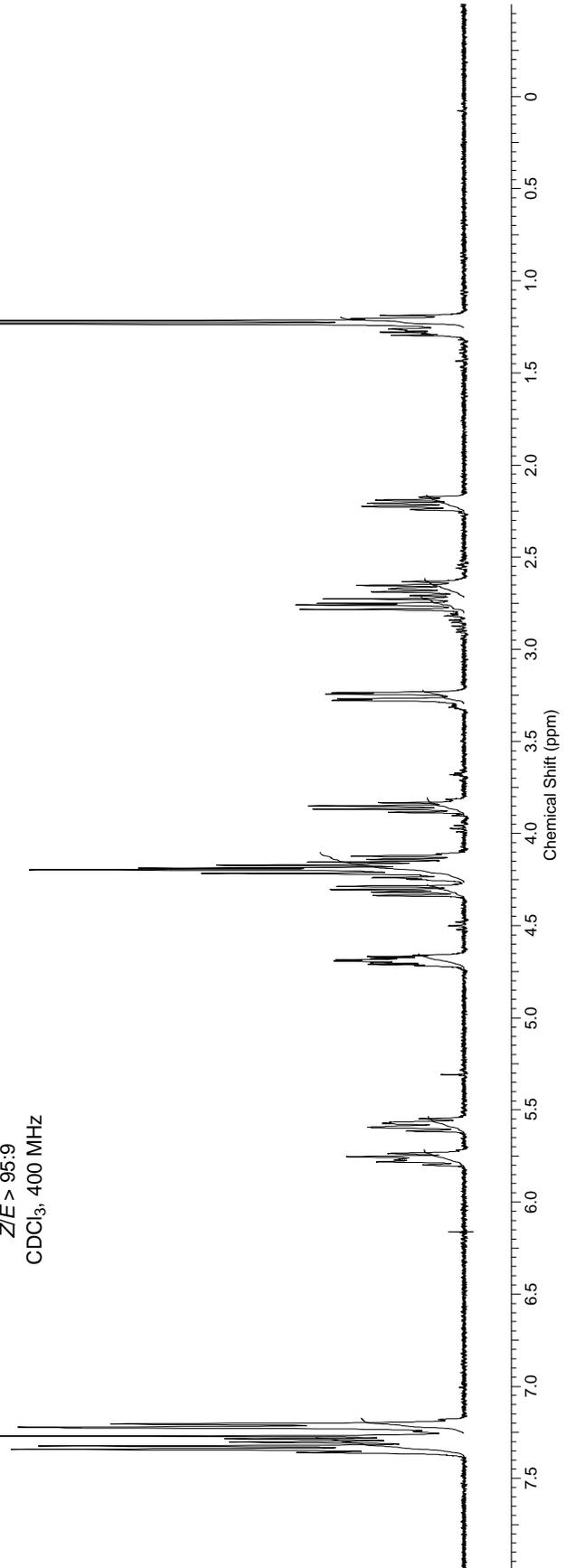
Ausschnitt, der verdeutlicht, dass nur ein Diastereomer vorliegt

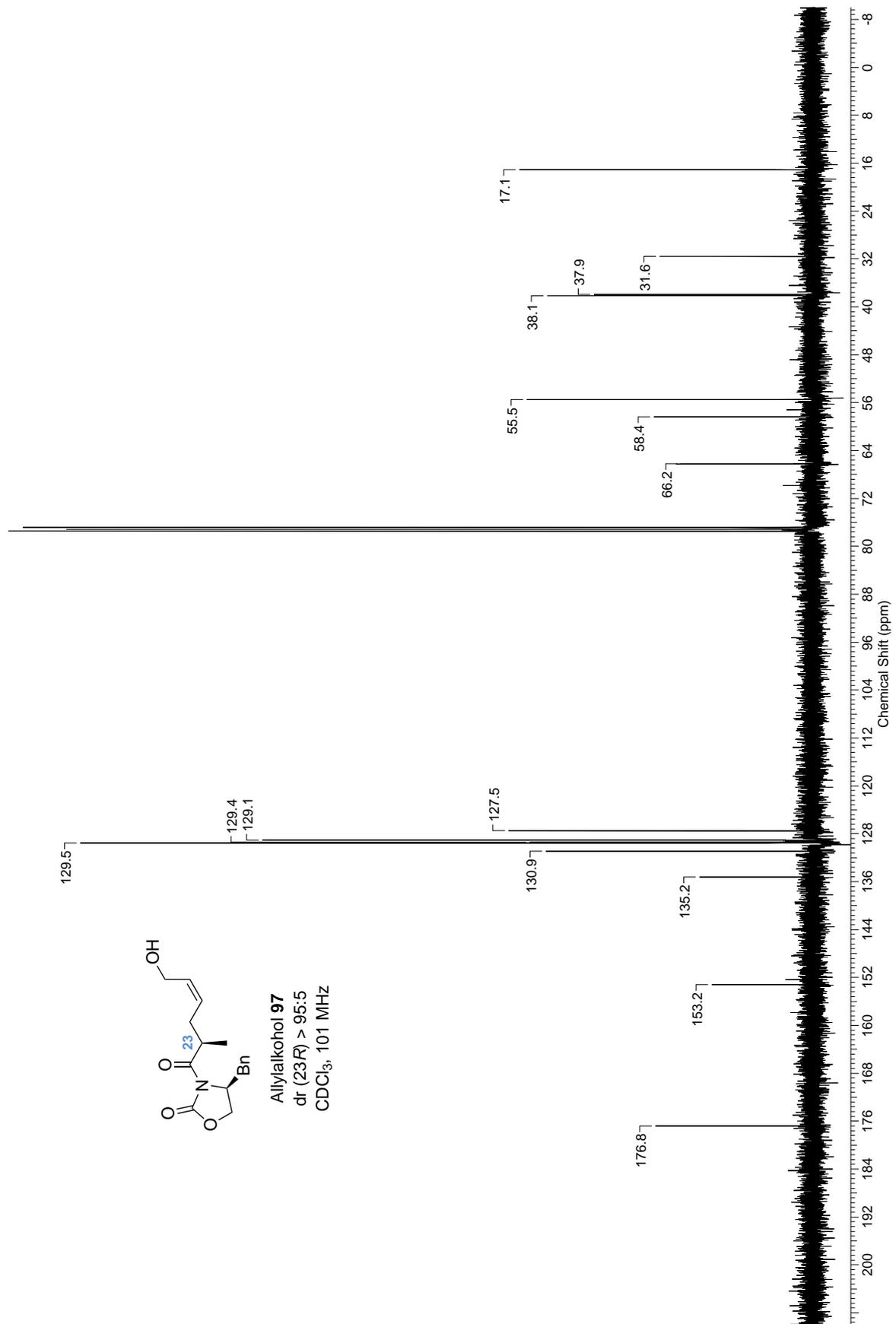


## Vergrößerung eines Doppelbindungsprotonensignals

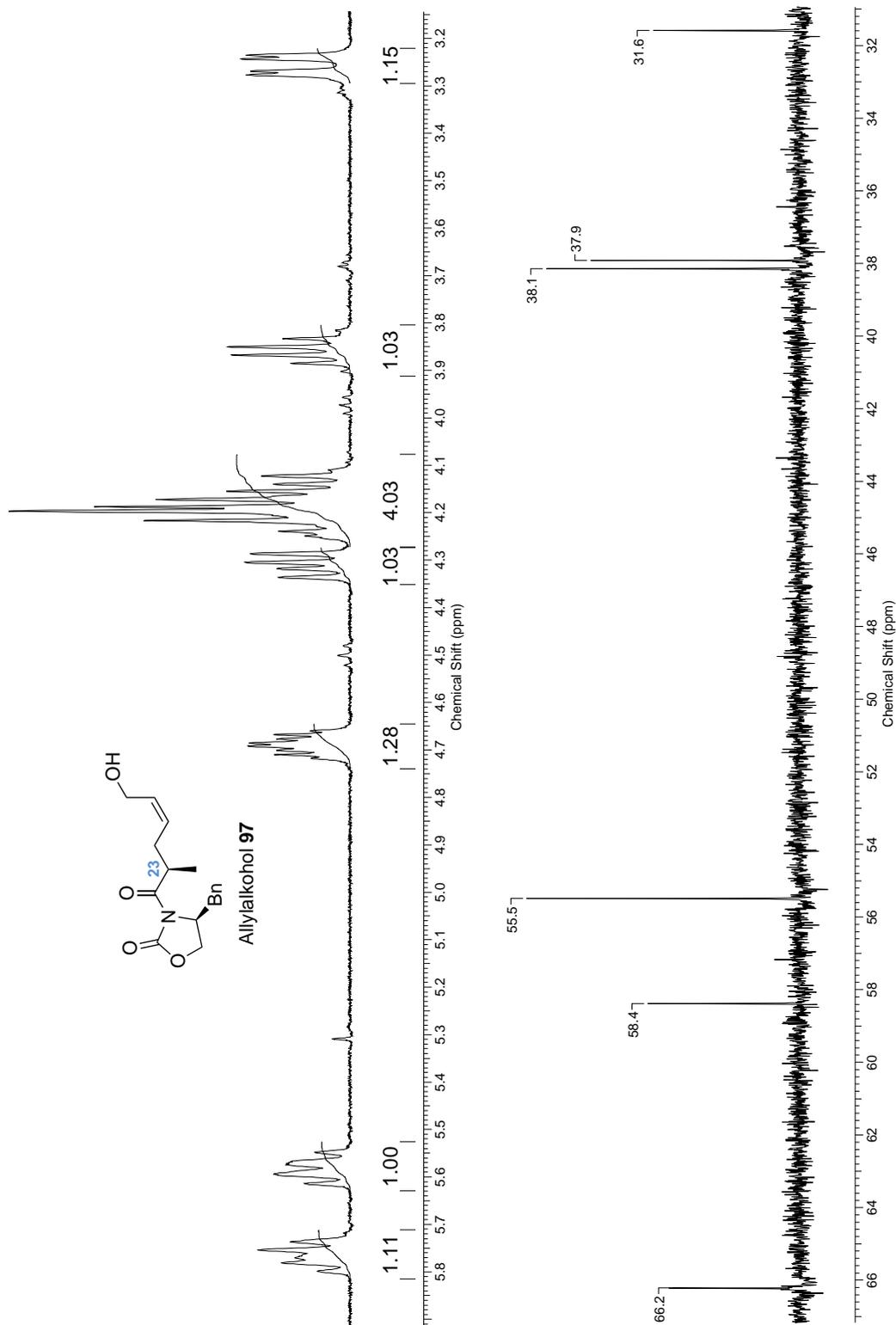


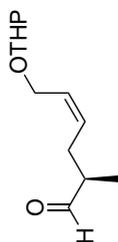
Allylalkohol **97**  
dr (23*R*) > 95:5  
Z/E > 95:9  
CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz



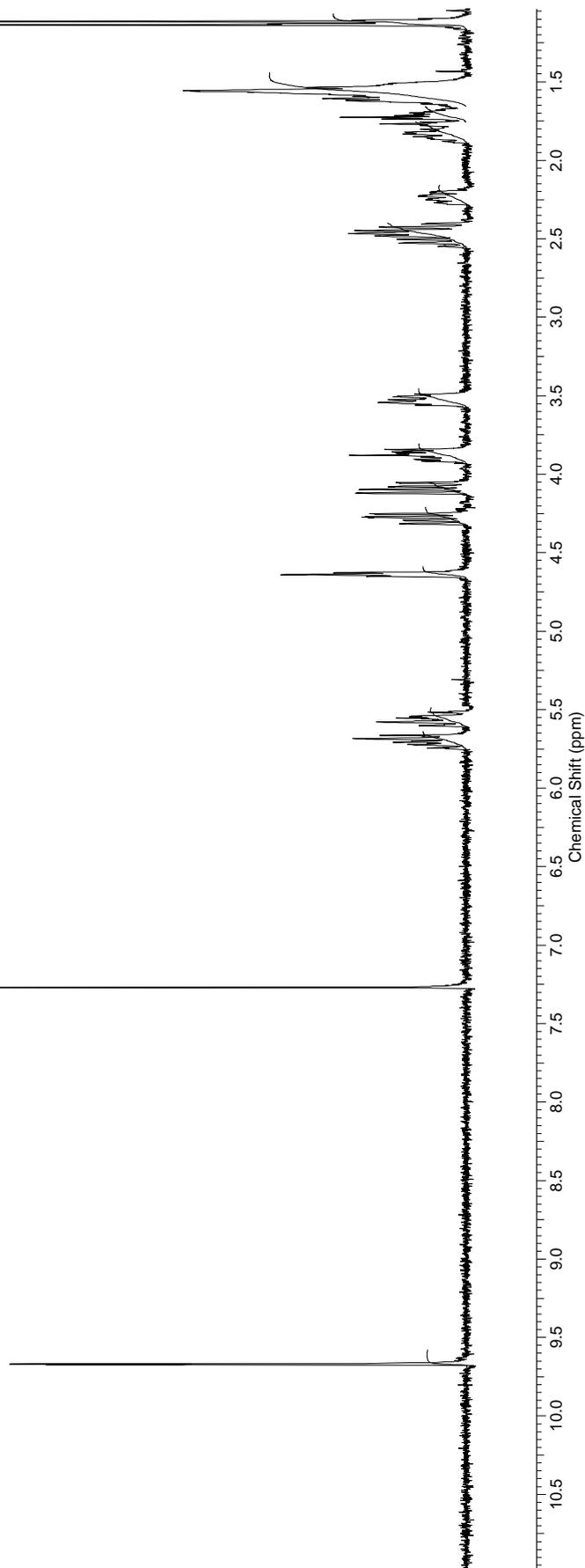
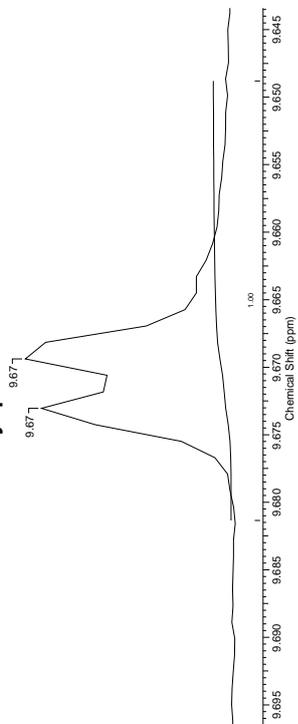


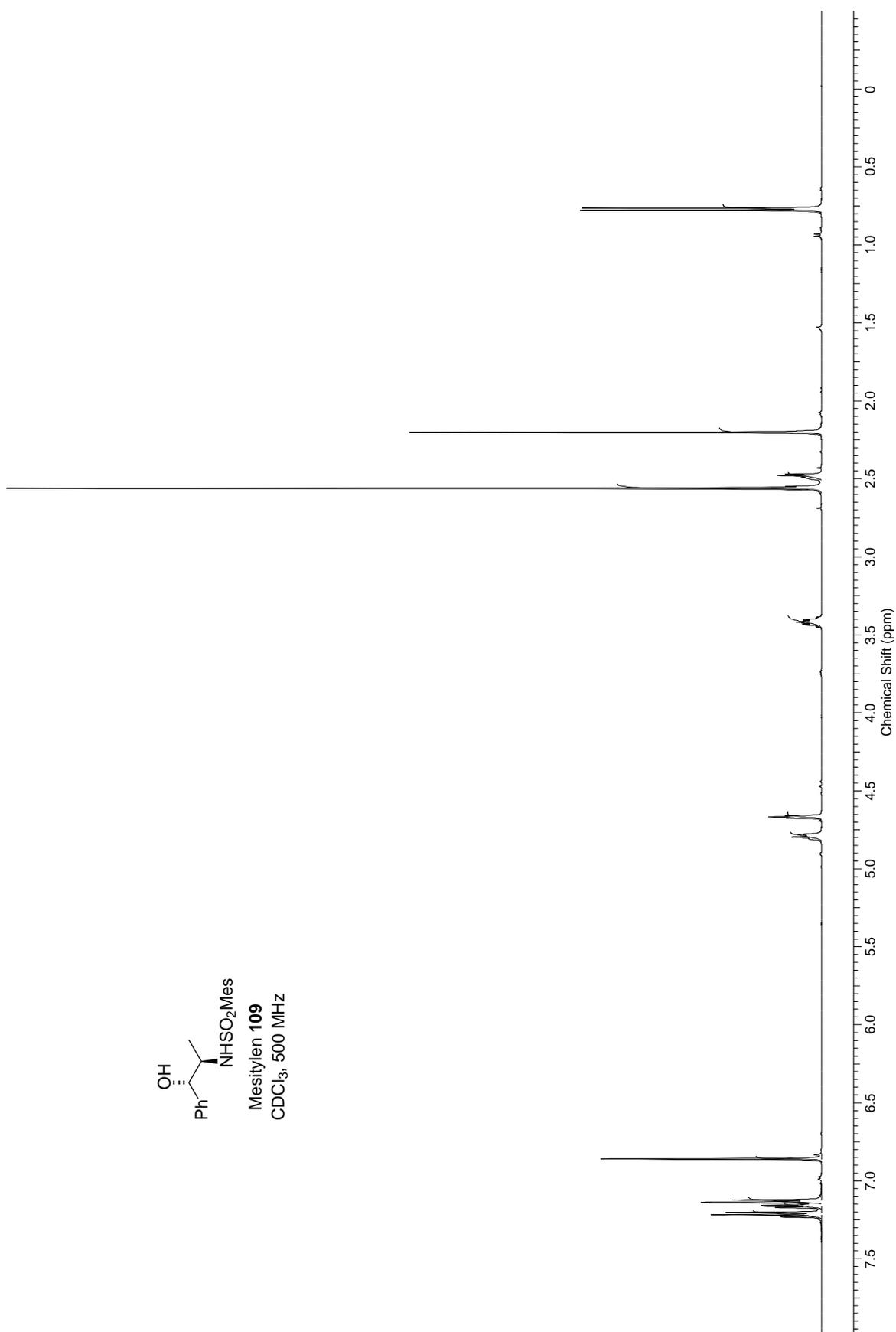
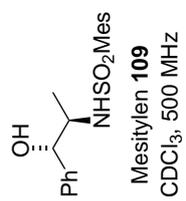
Ausschnitte aus den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren, die verdeutlichen, dass nur ein Doppelbindungsisomer und ein Diastereomer (bezüglich 23R) vorliegen

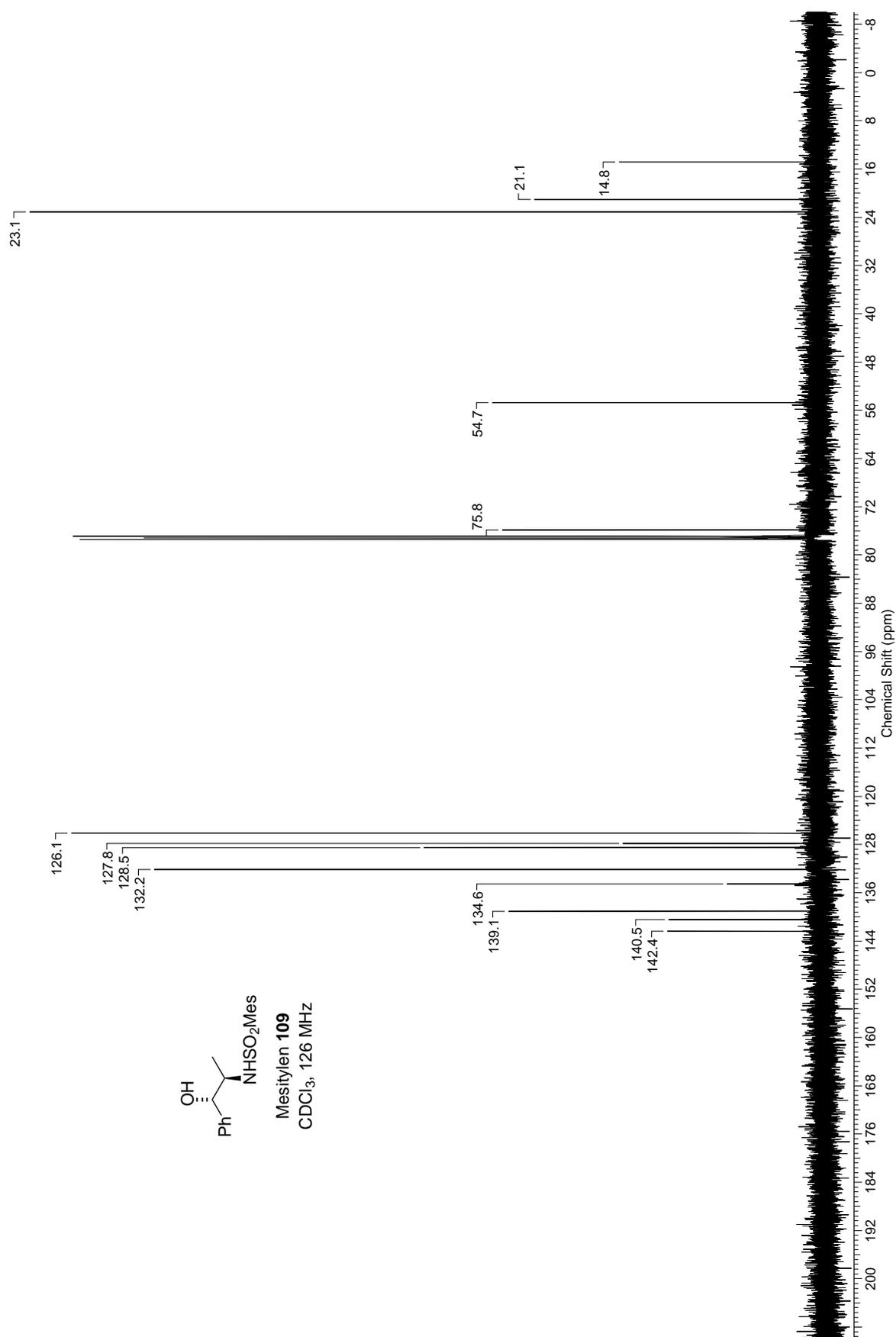


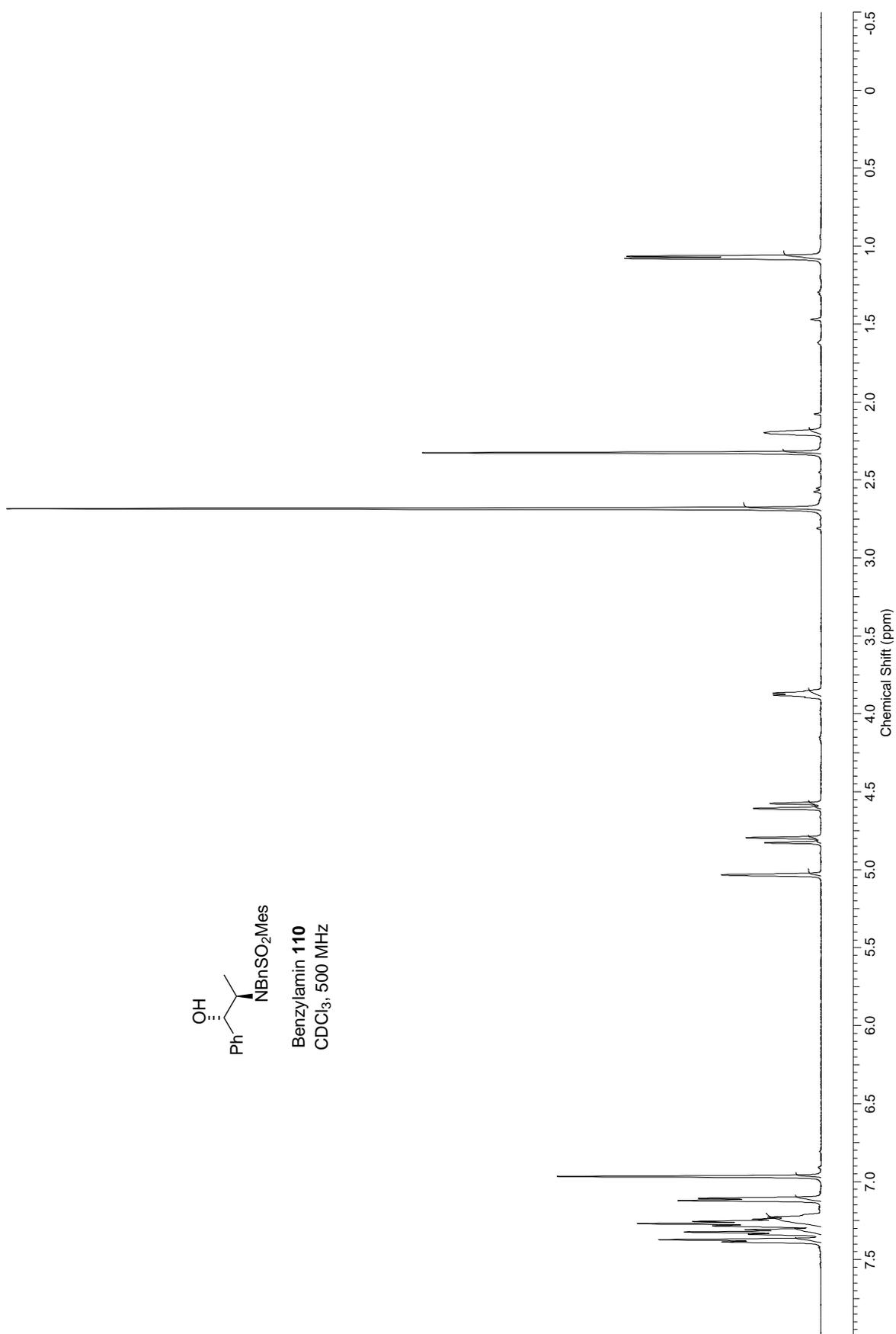
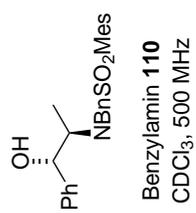
Aldehyd **104**CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz

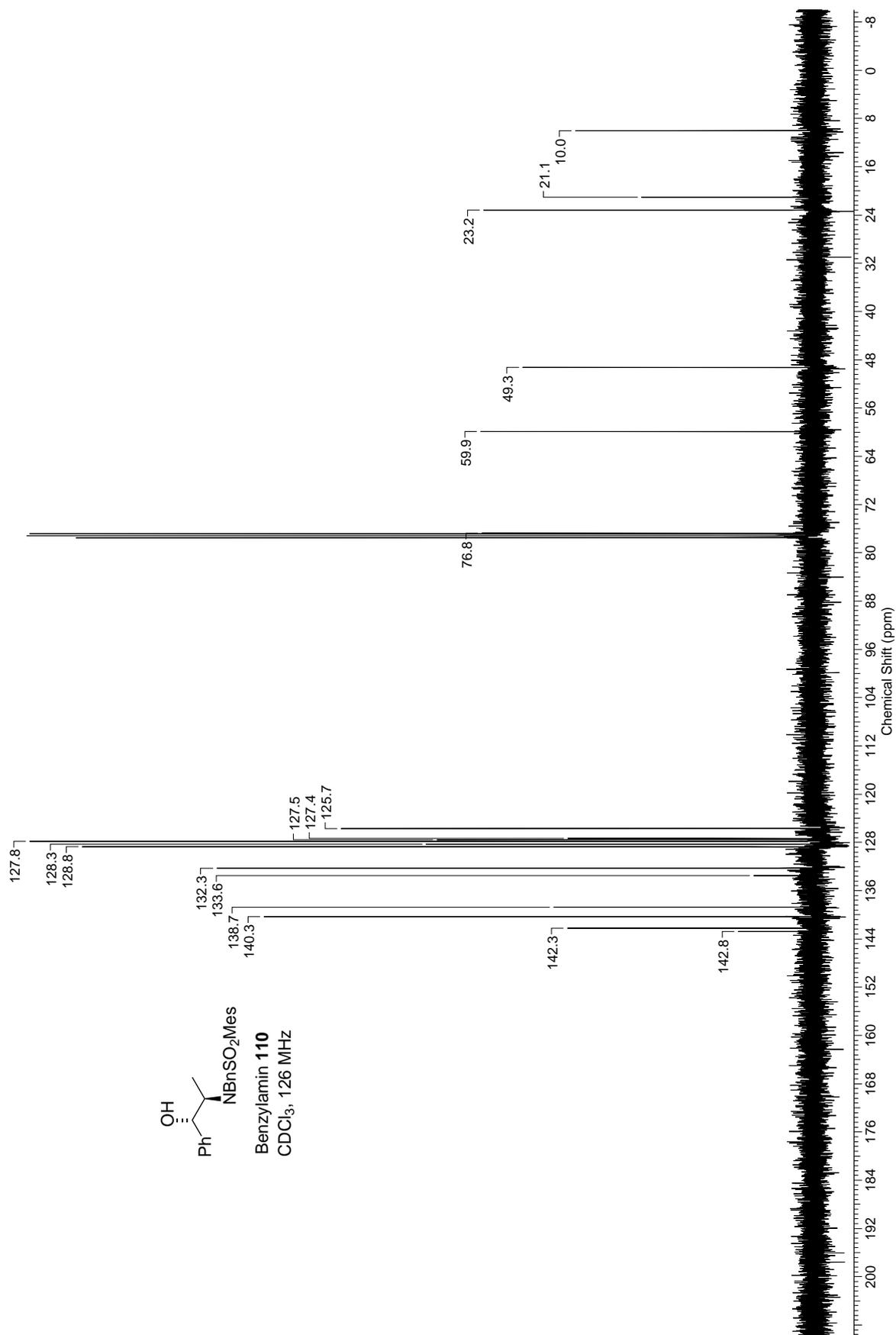
Ausschnitt, der verdeutlicht, dass die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses des Chiralitätszentrums der THP-Schutzgruppe nicht möglich ist, da keine Basislinientrennung beim Aldehydproton vorhanden ist

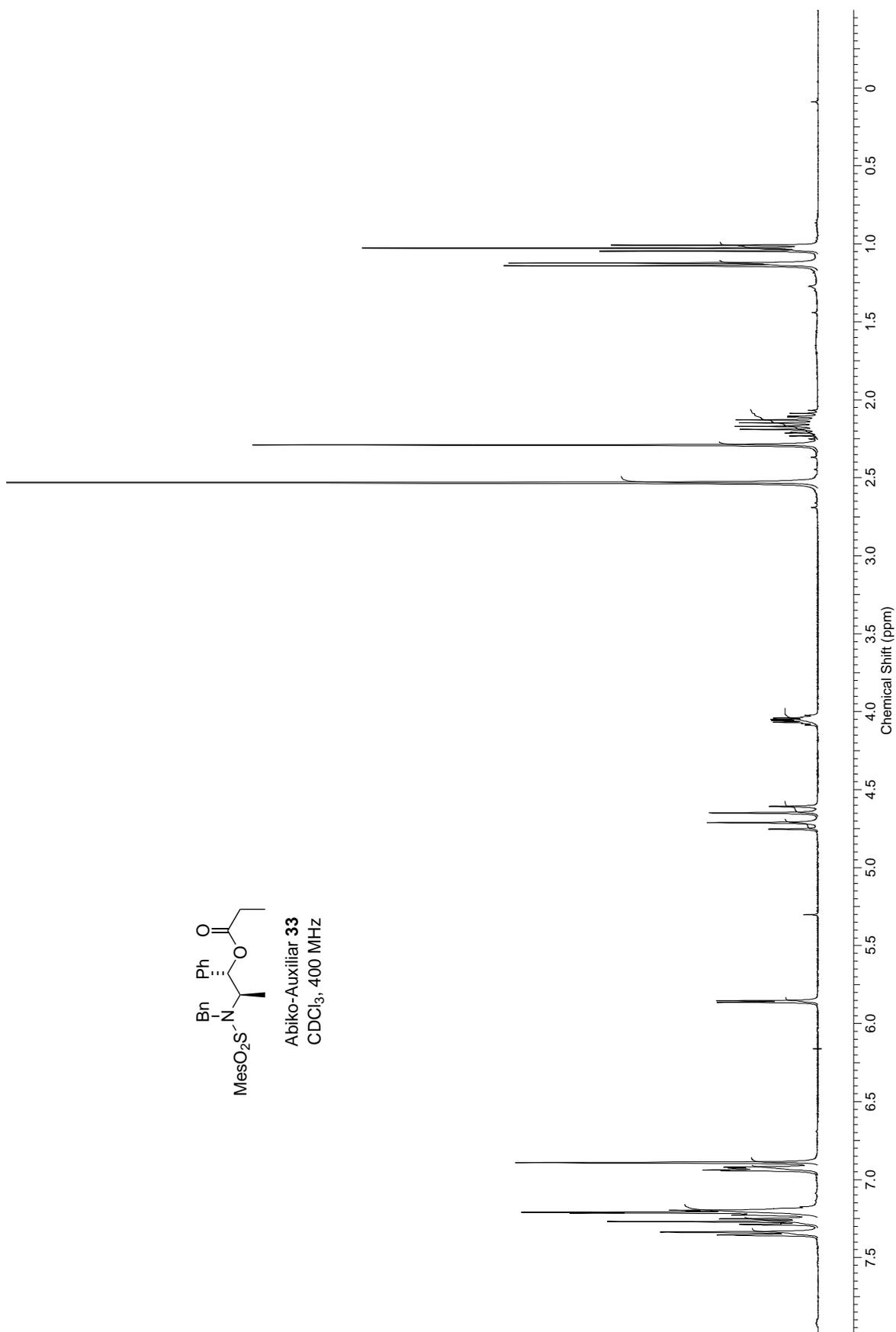
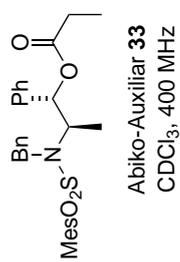


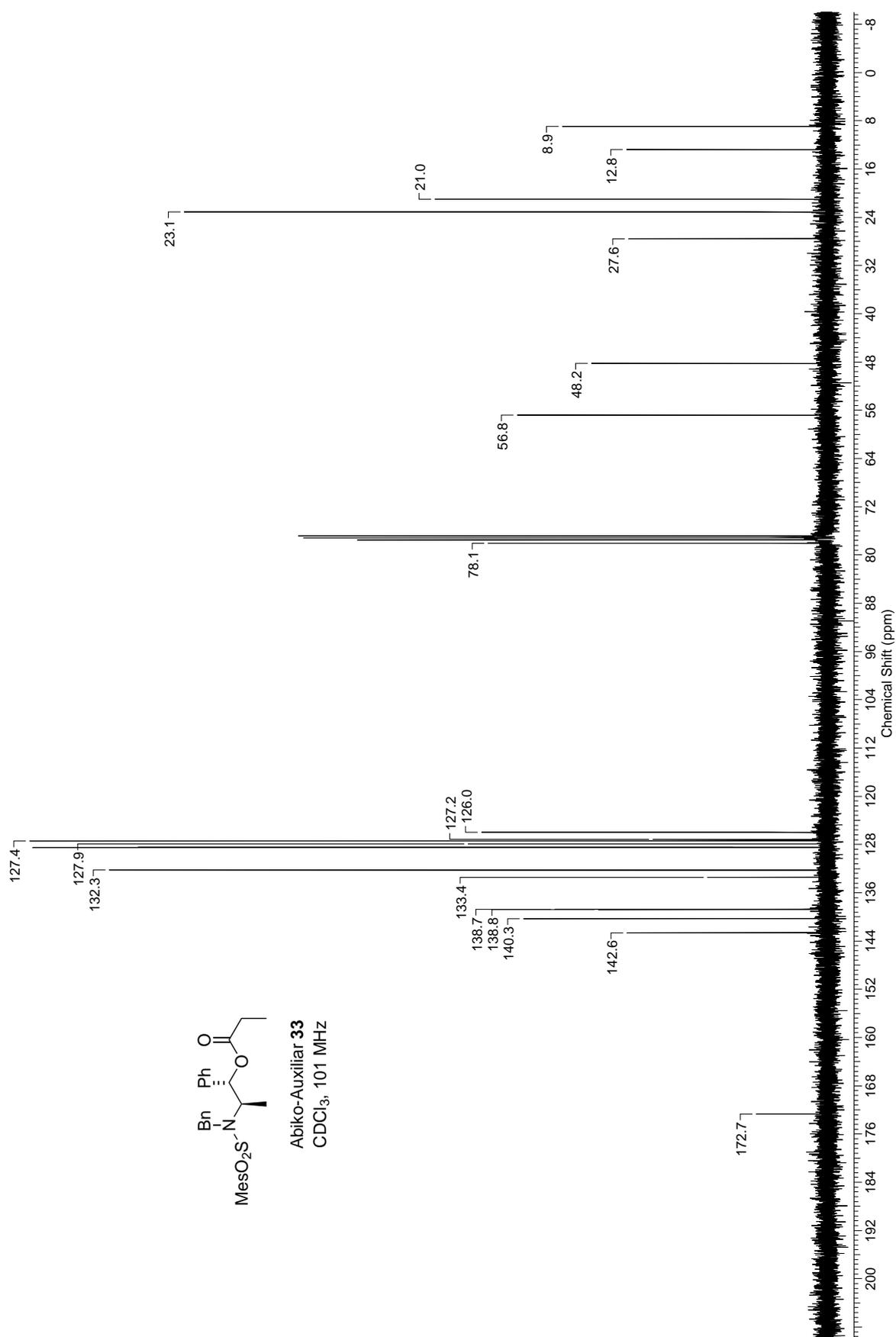


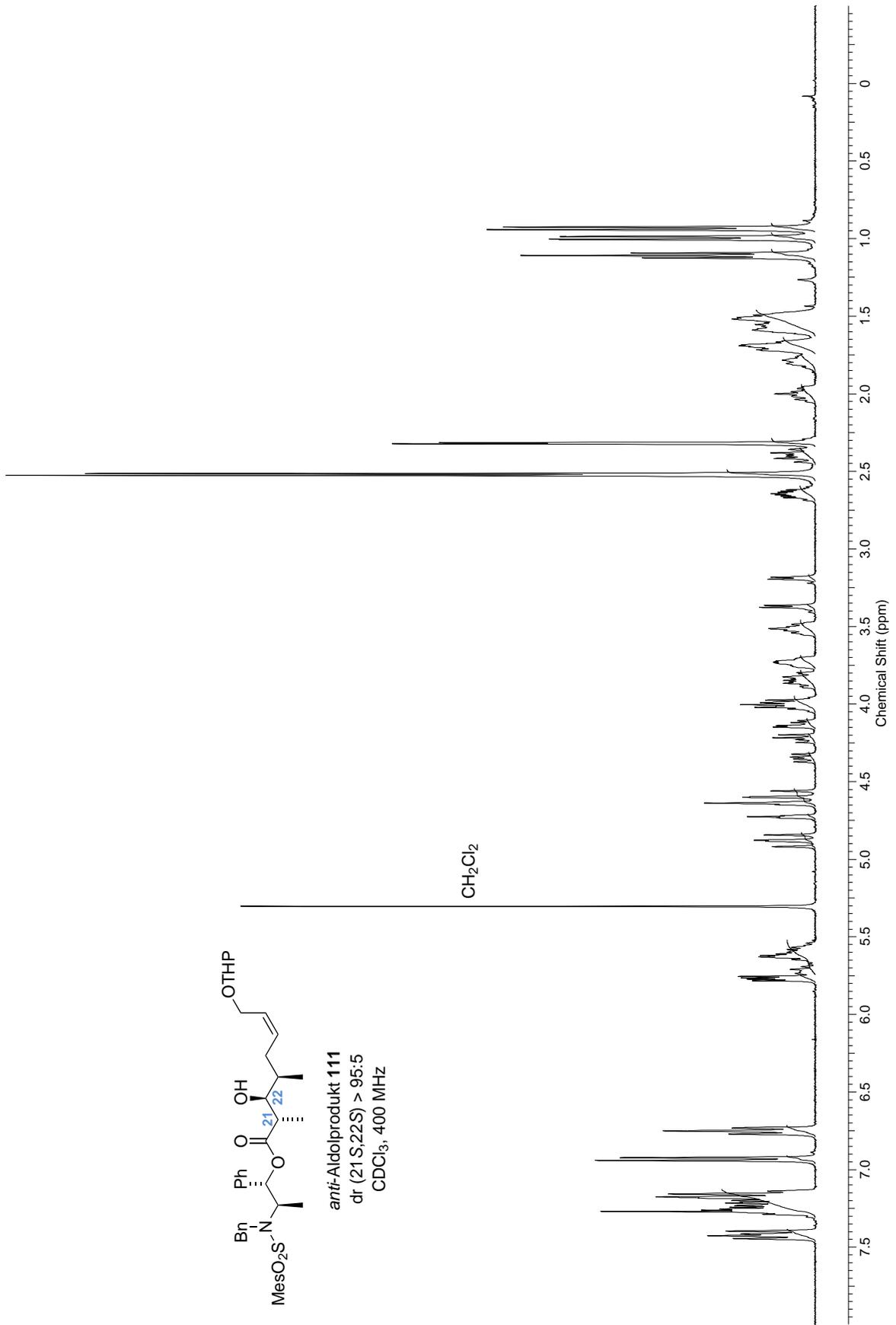


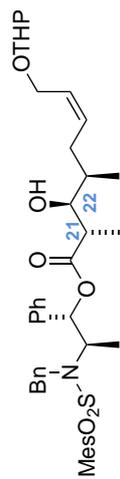




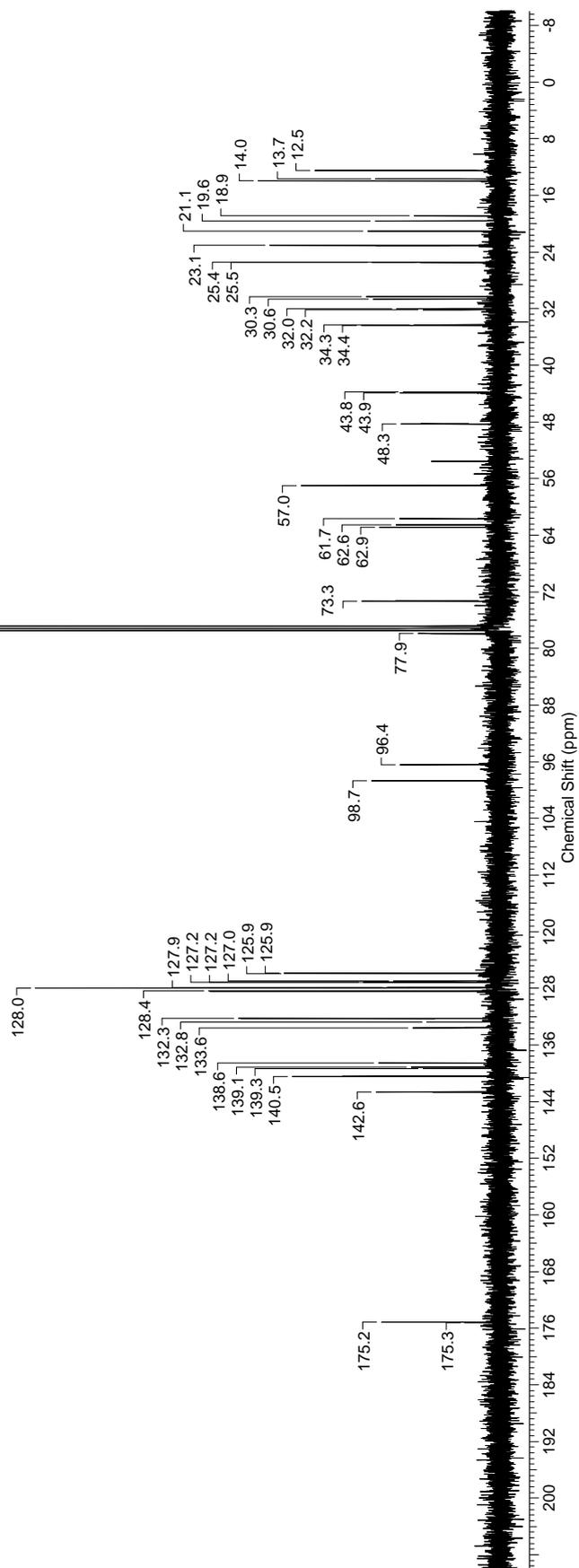


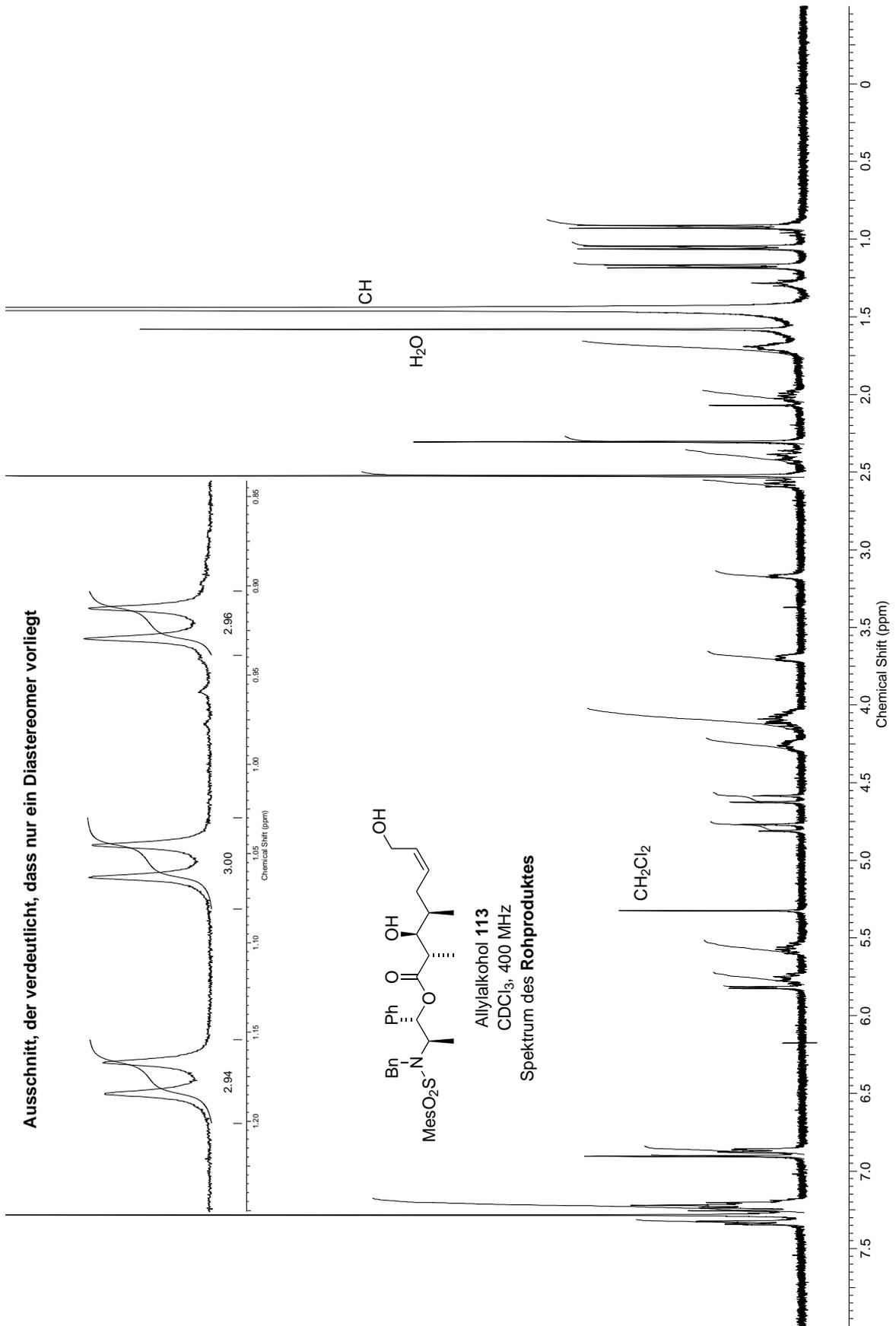


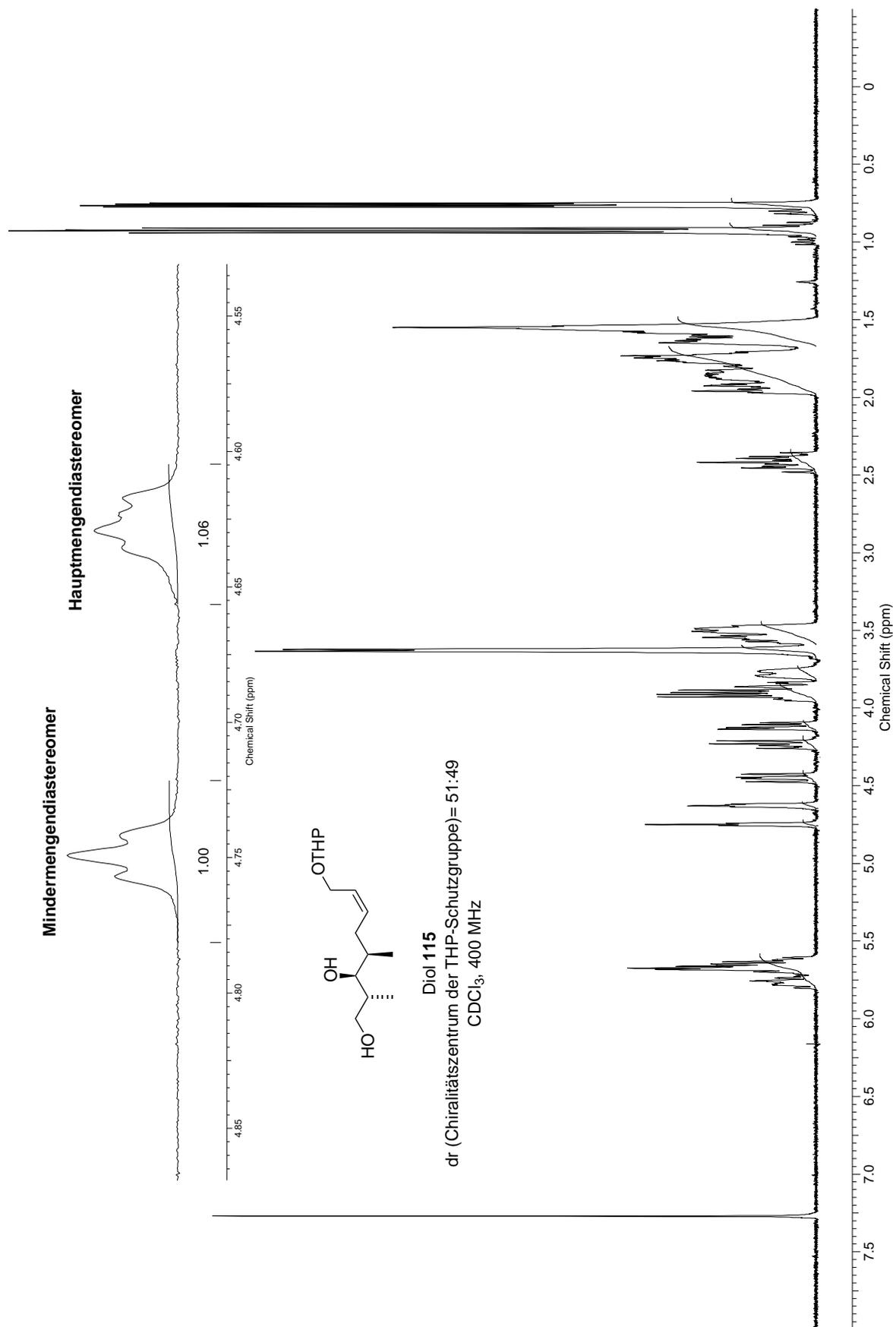


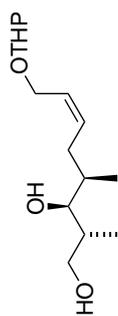


*anti*-Aldolprodukt **111**  
 dr (21S,22S) > 95:5  
 CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz



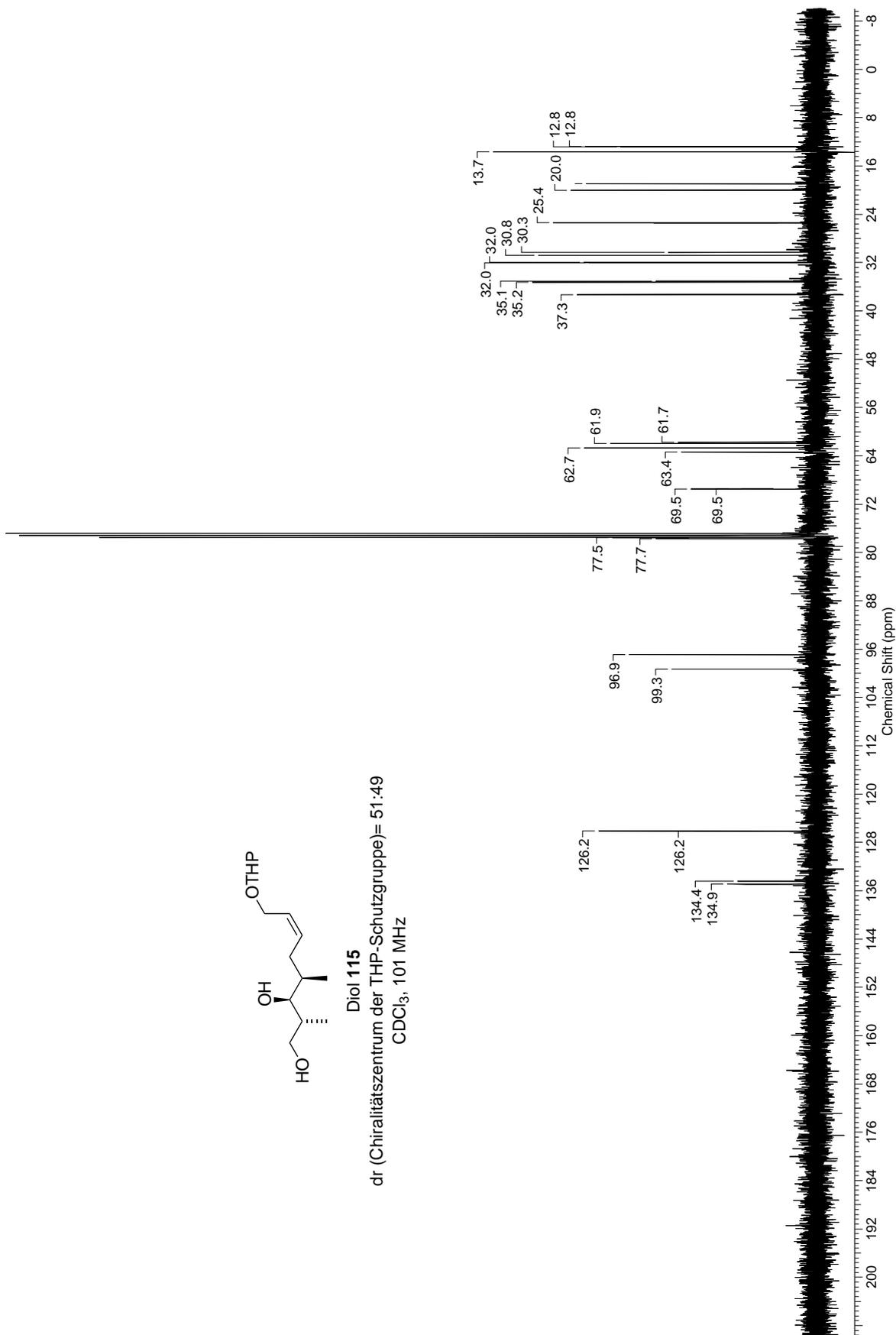




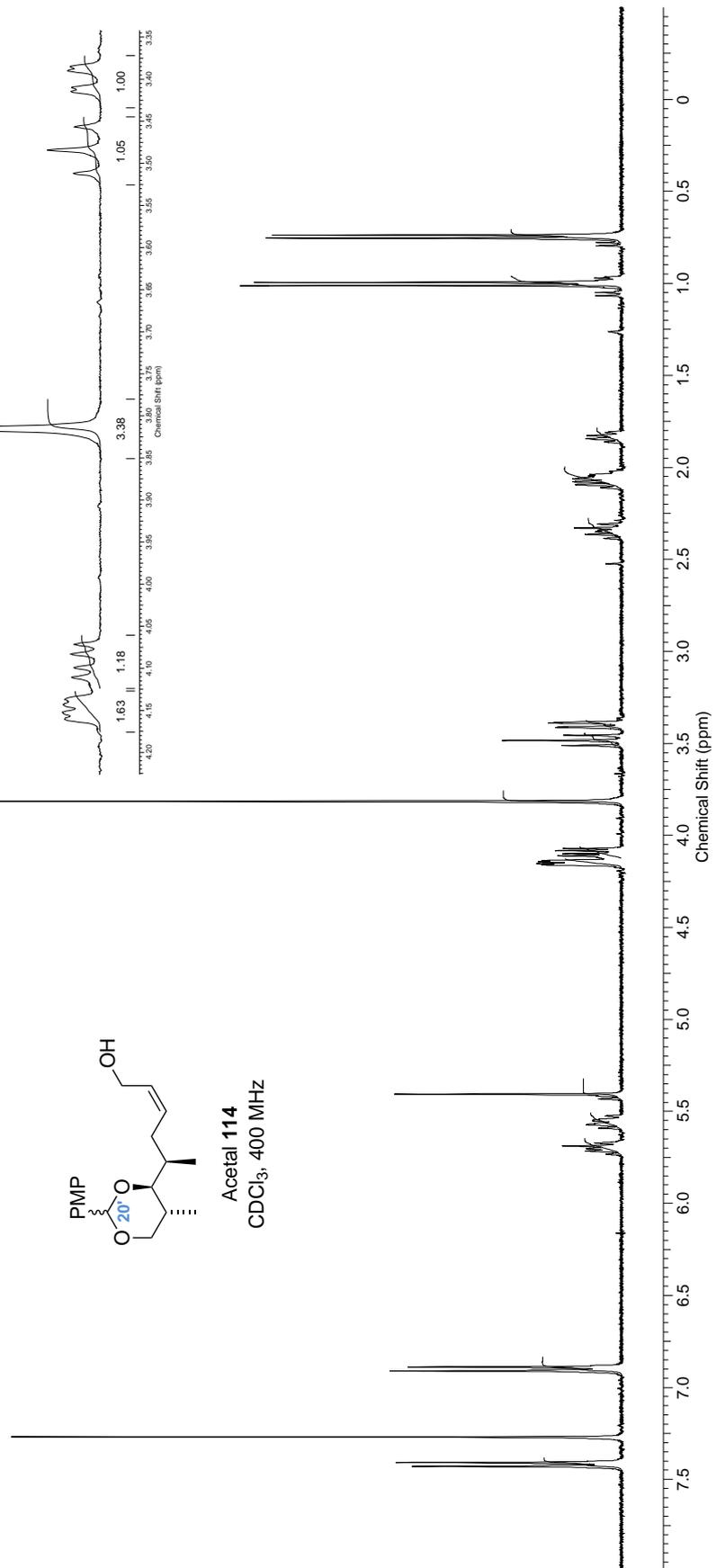


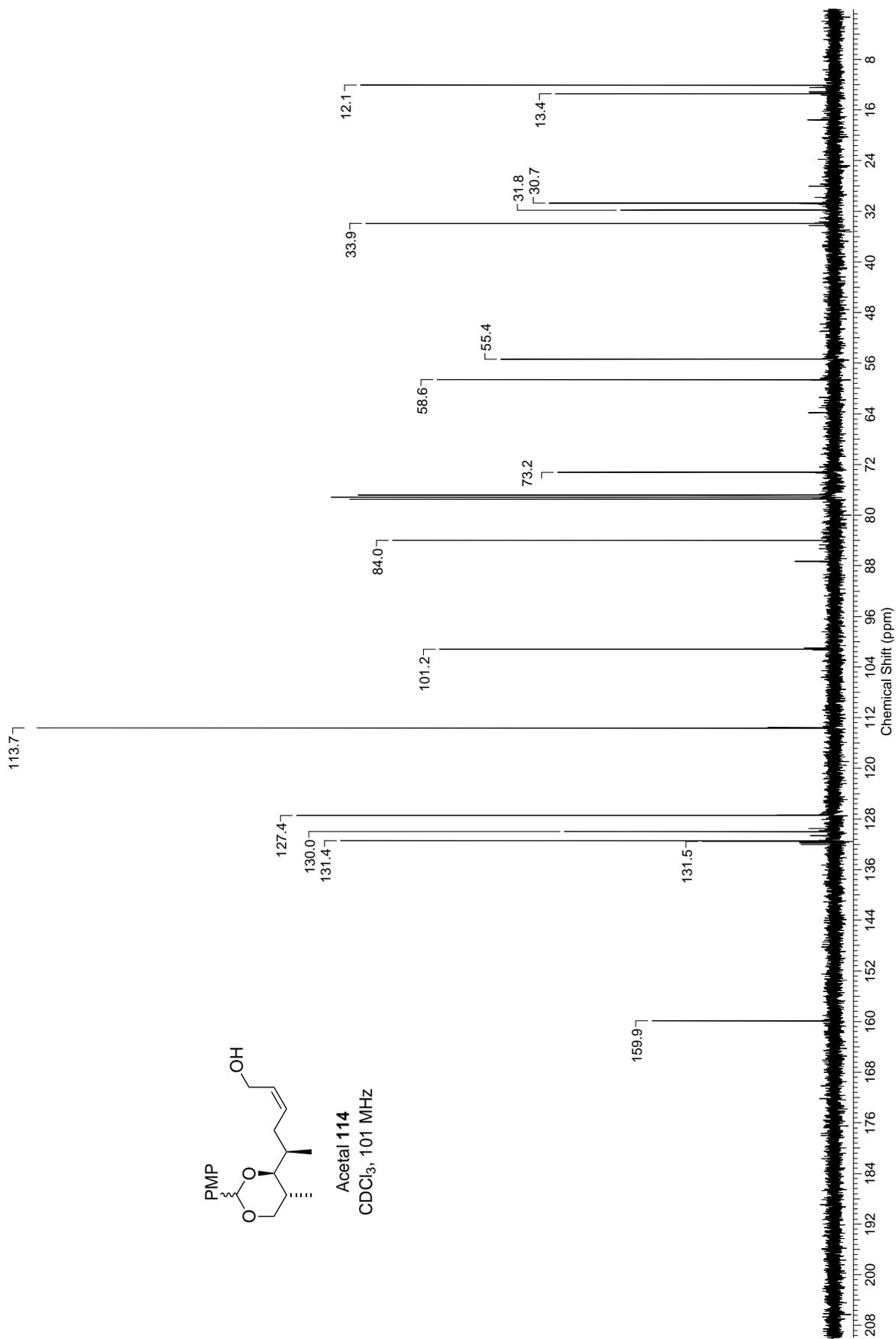
Diol 115

dr (Chiralitätszentrum der THP-Schutzgruppe)= 51:49  
CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz

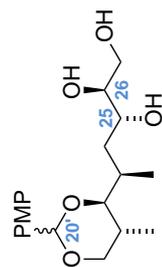
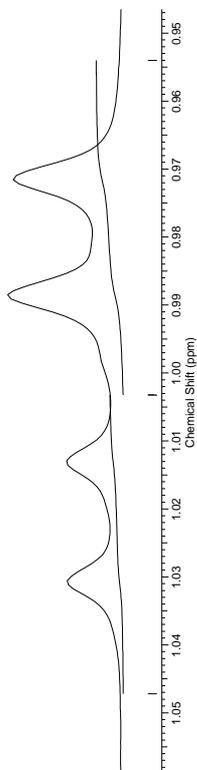


Ausschnitt, der verdeutlicht,  
dass die Bestimmung des  
Diastereomerüberschusses  
(20'-C) nicht möglich ist



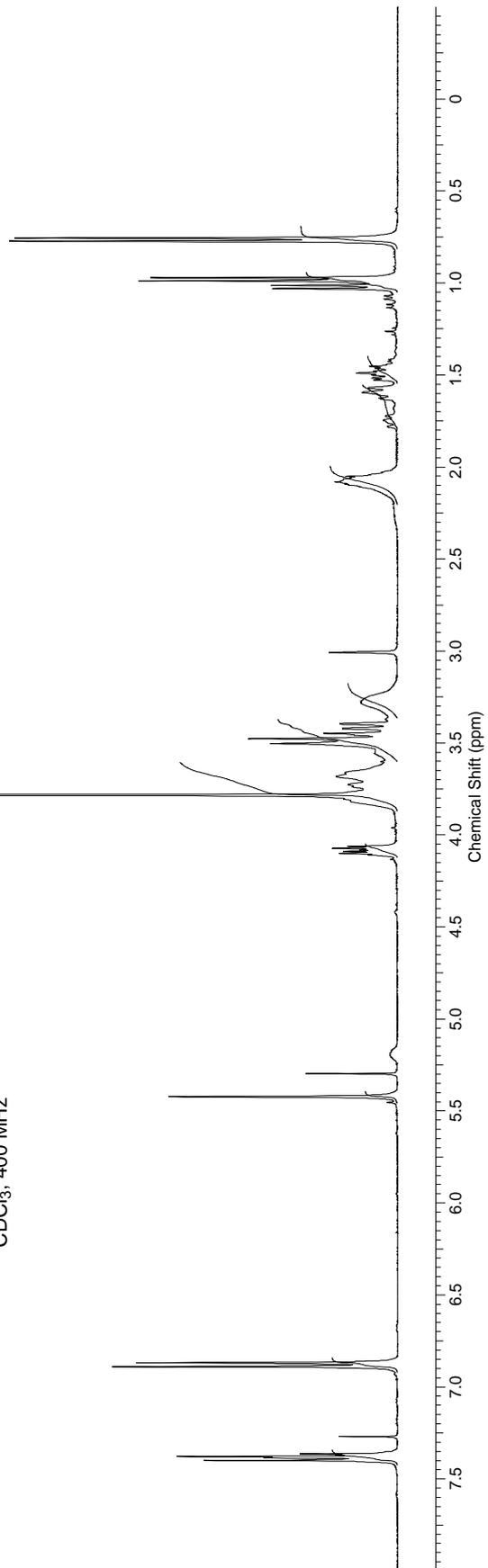


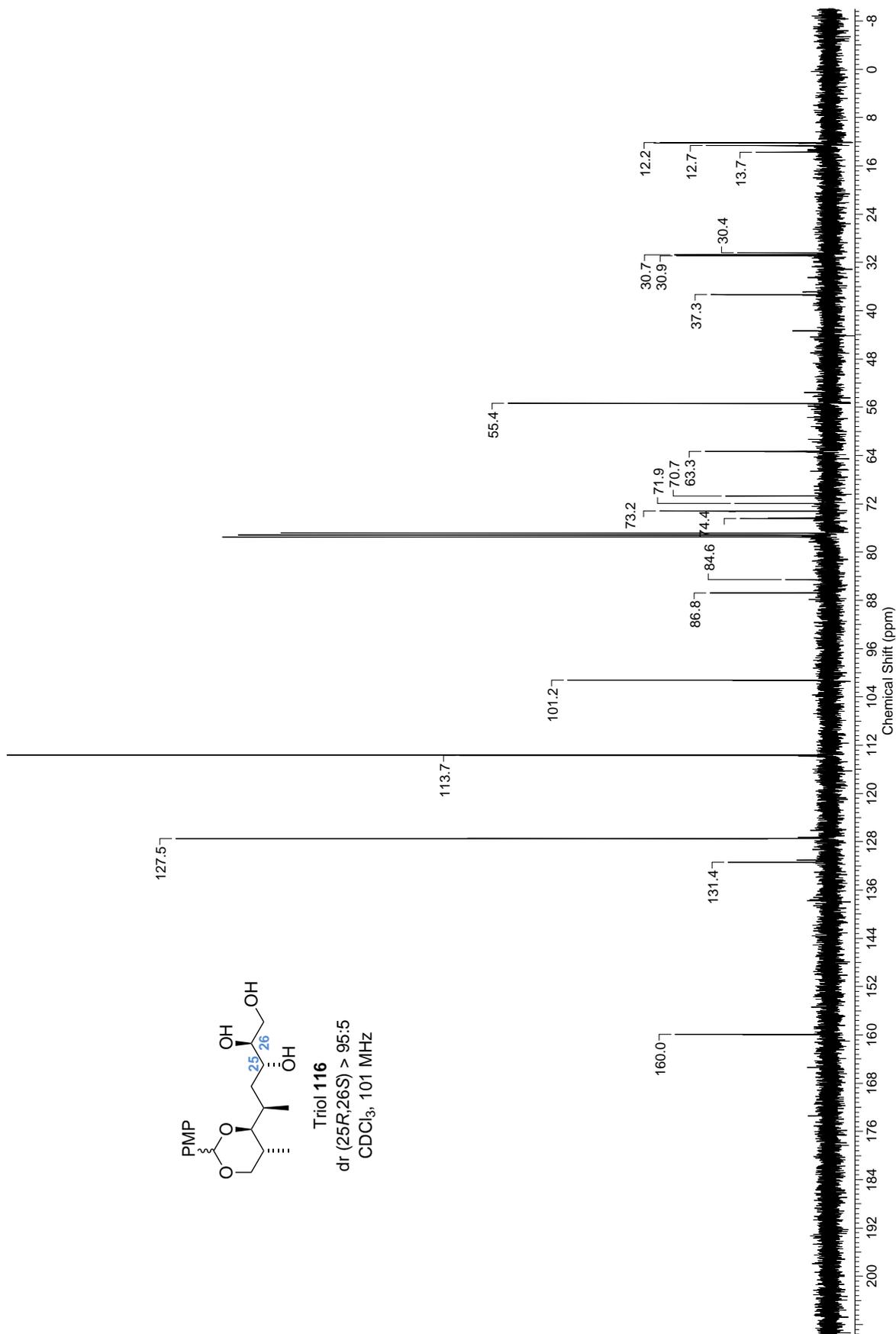
Bestimmung des Diastereomerenüberschusses (20'-C) nicht möglich,  
da keine Basislinienrennung der beiden Dubletts

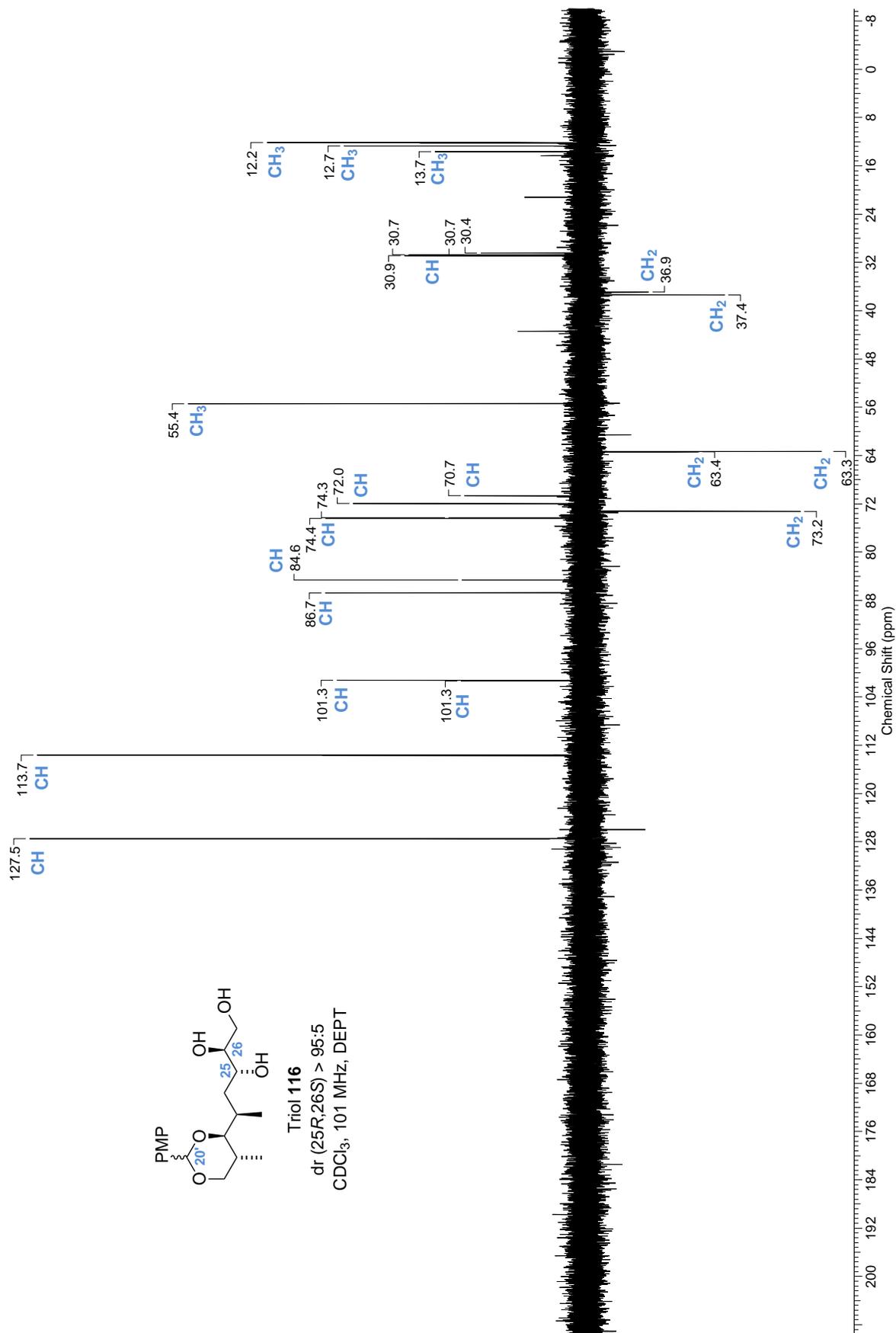


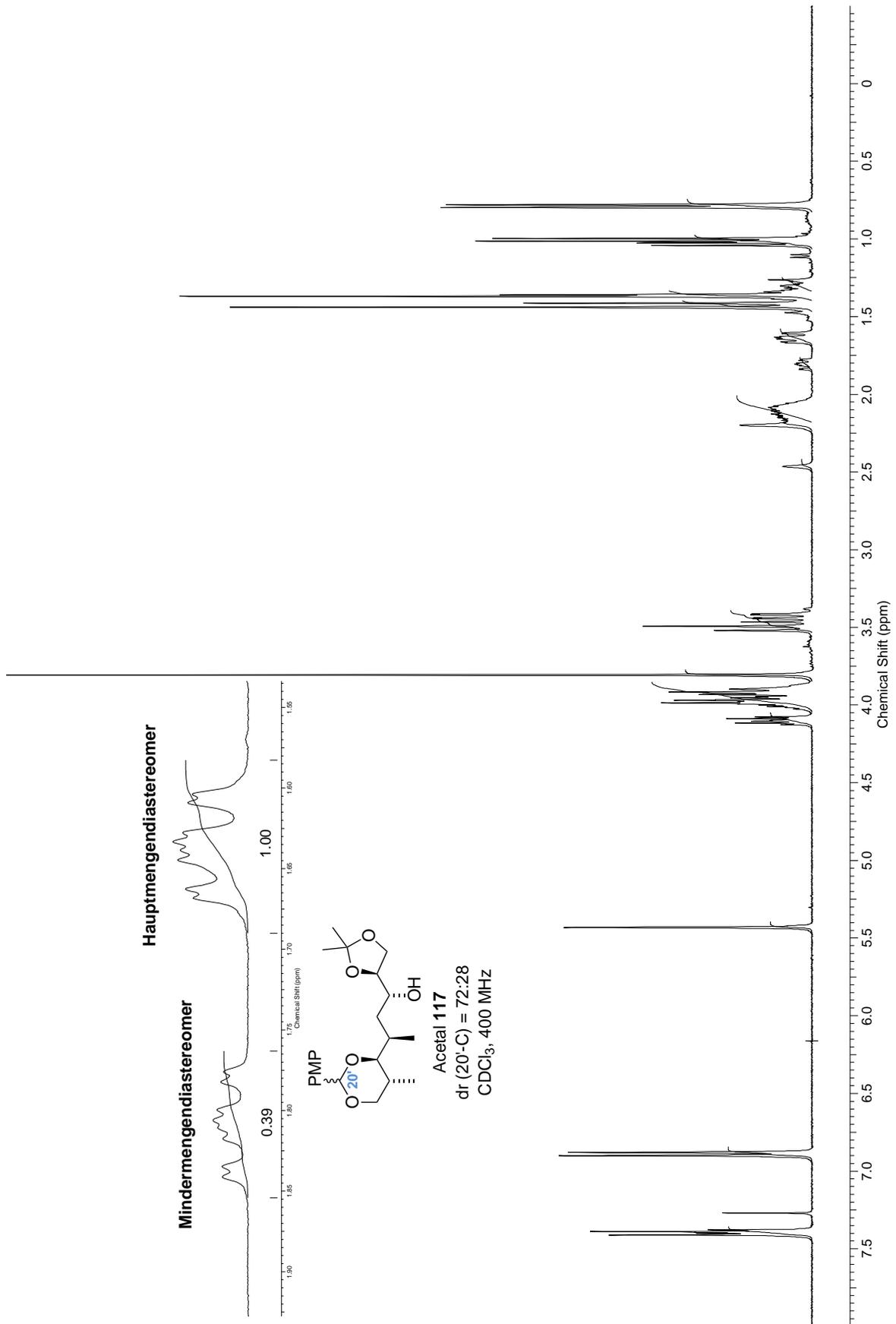
Triol 116

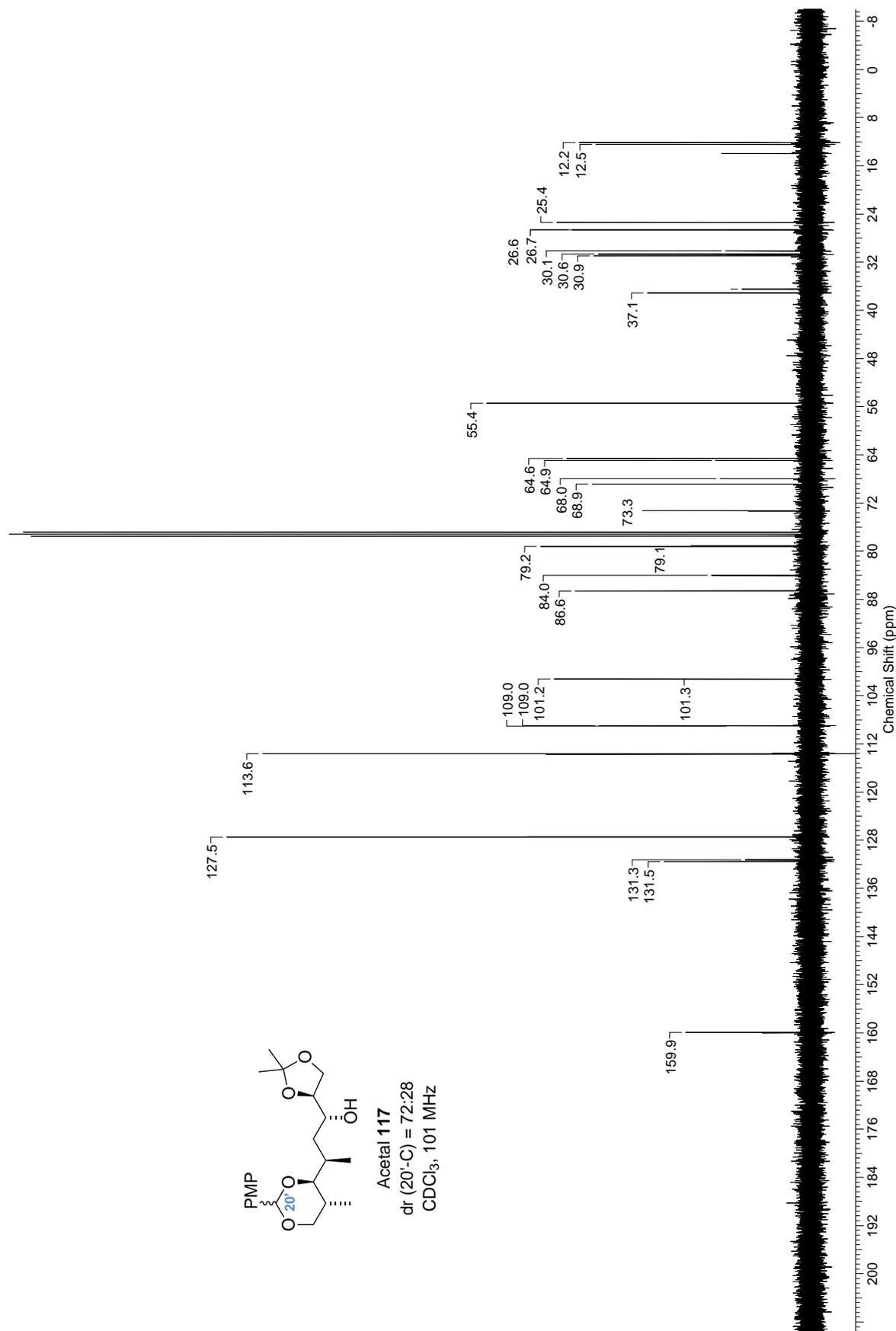
dr (25*R*,26*S*) > 95:5  
CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz

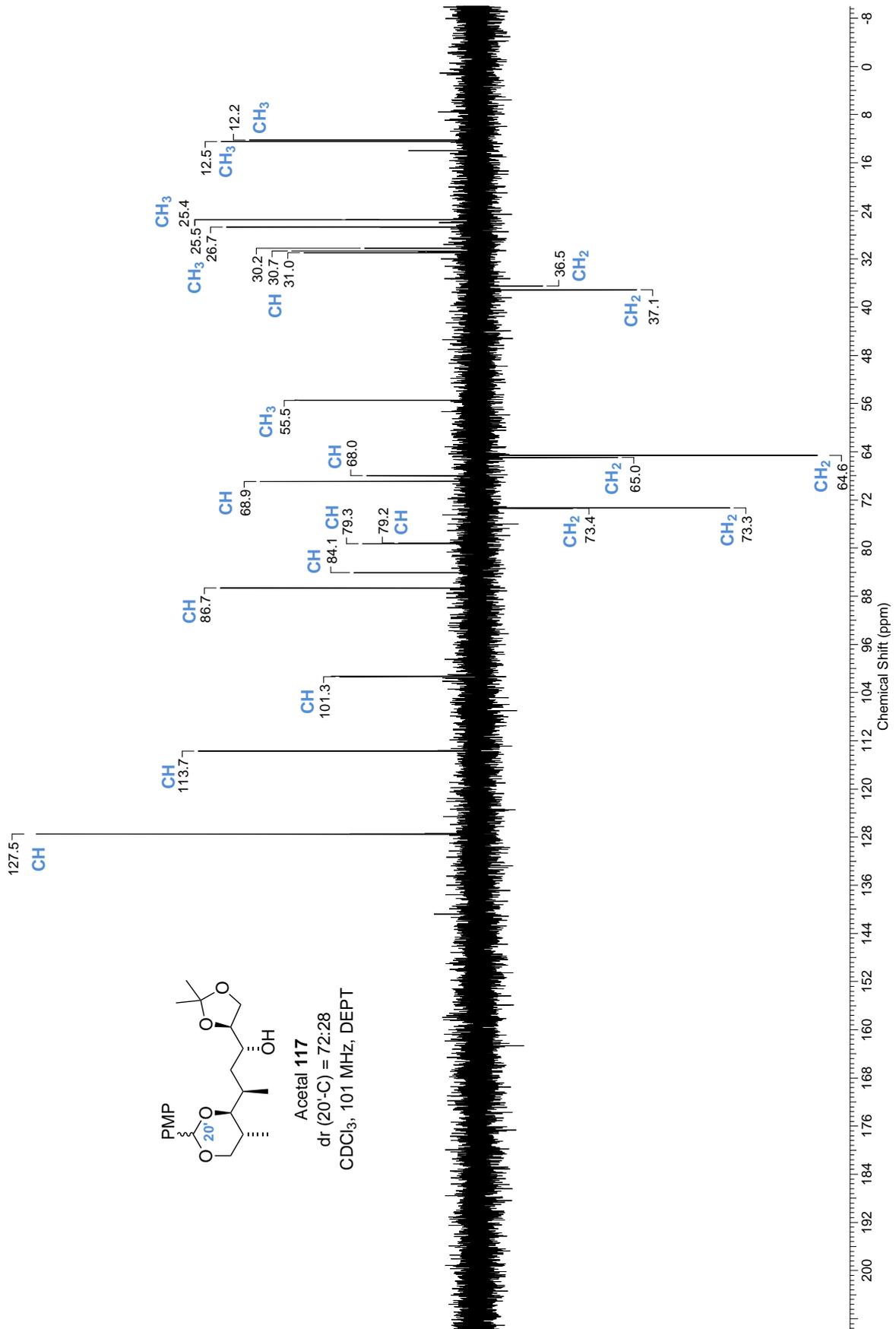


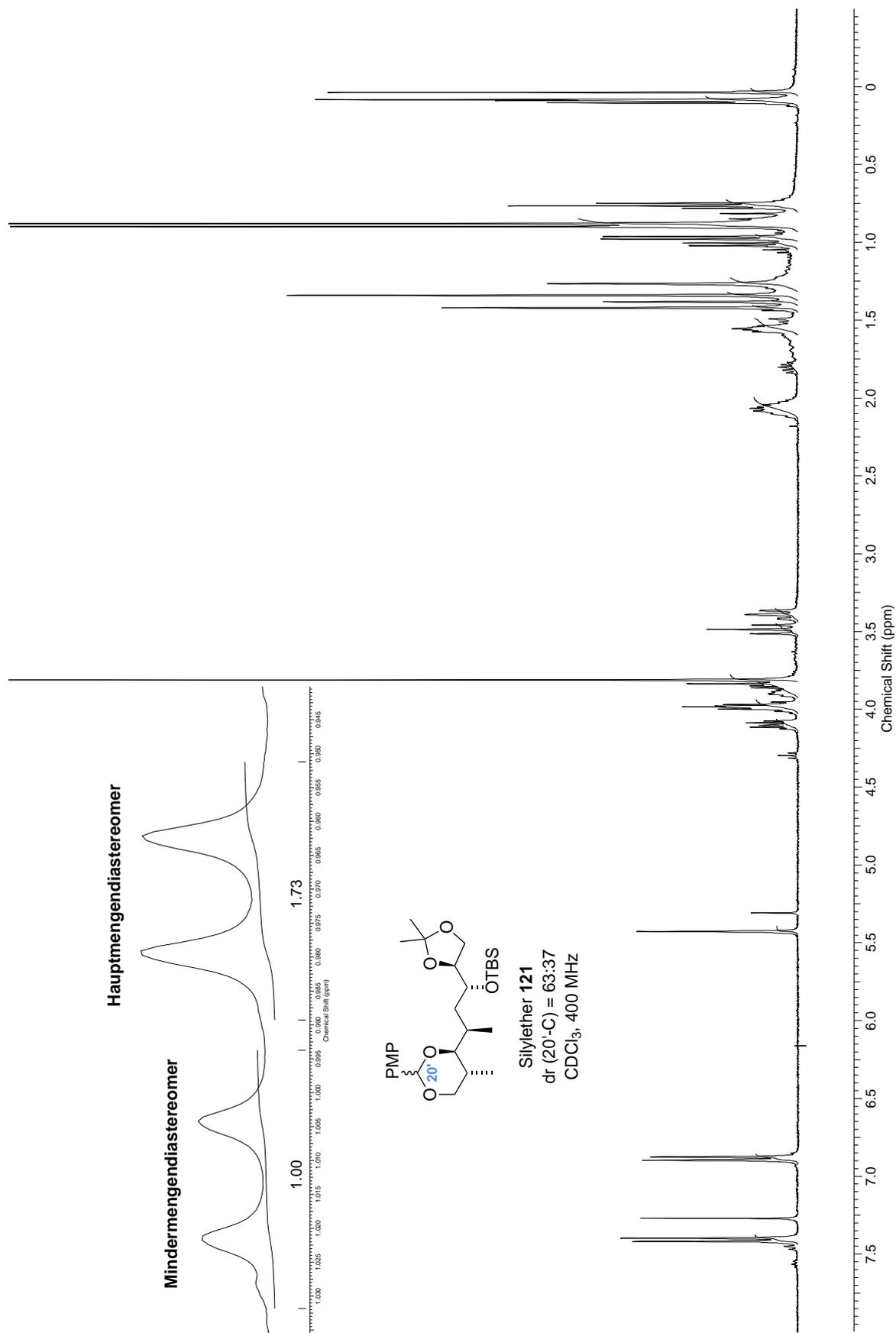


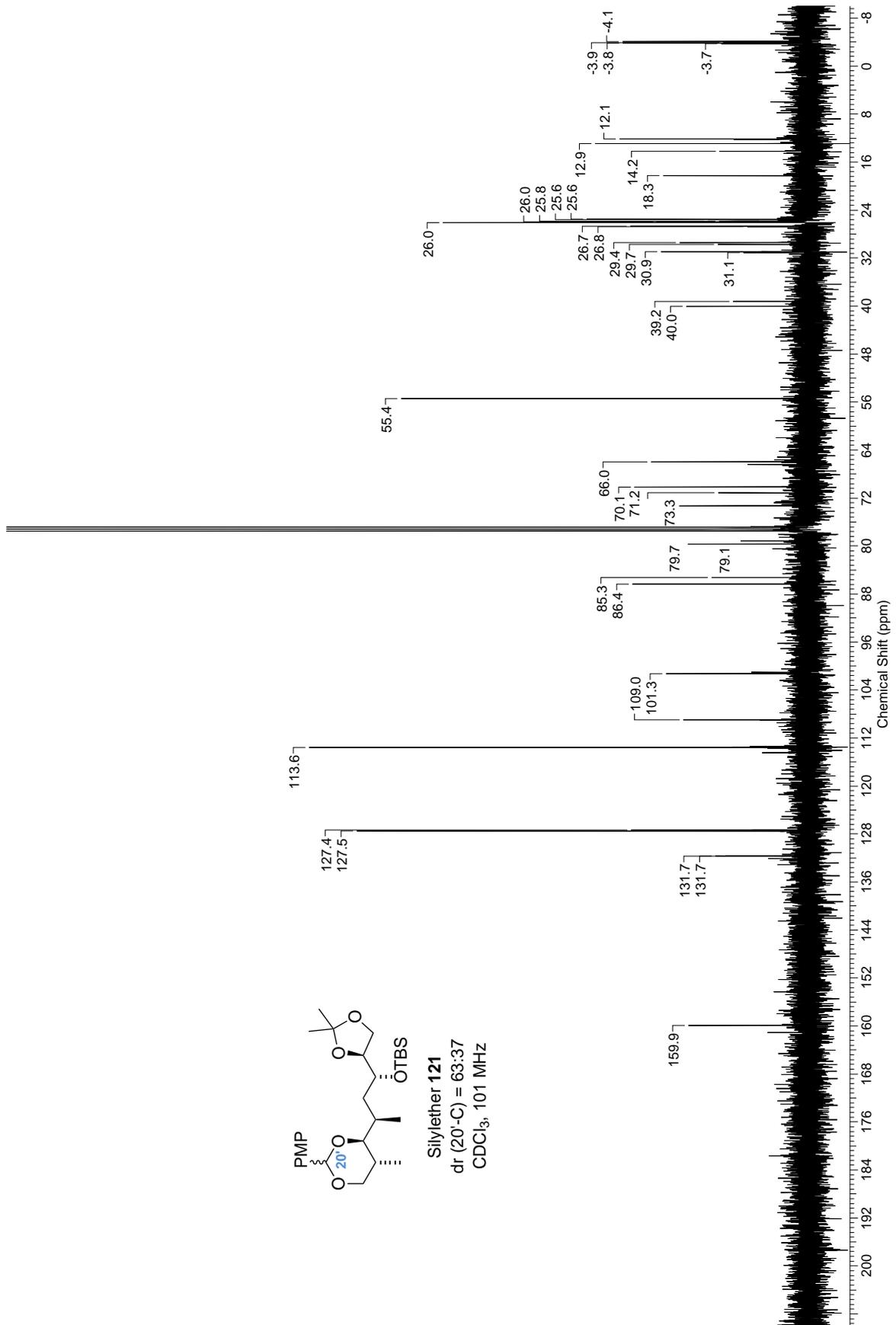


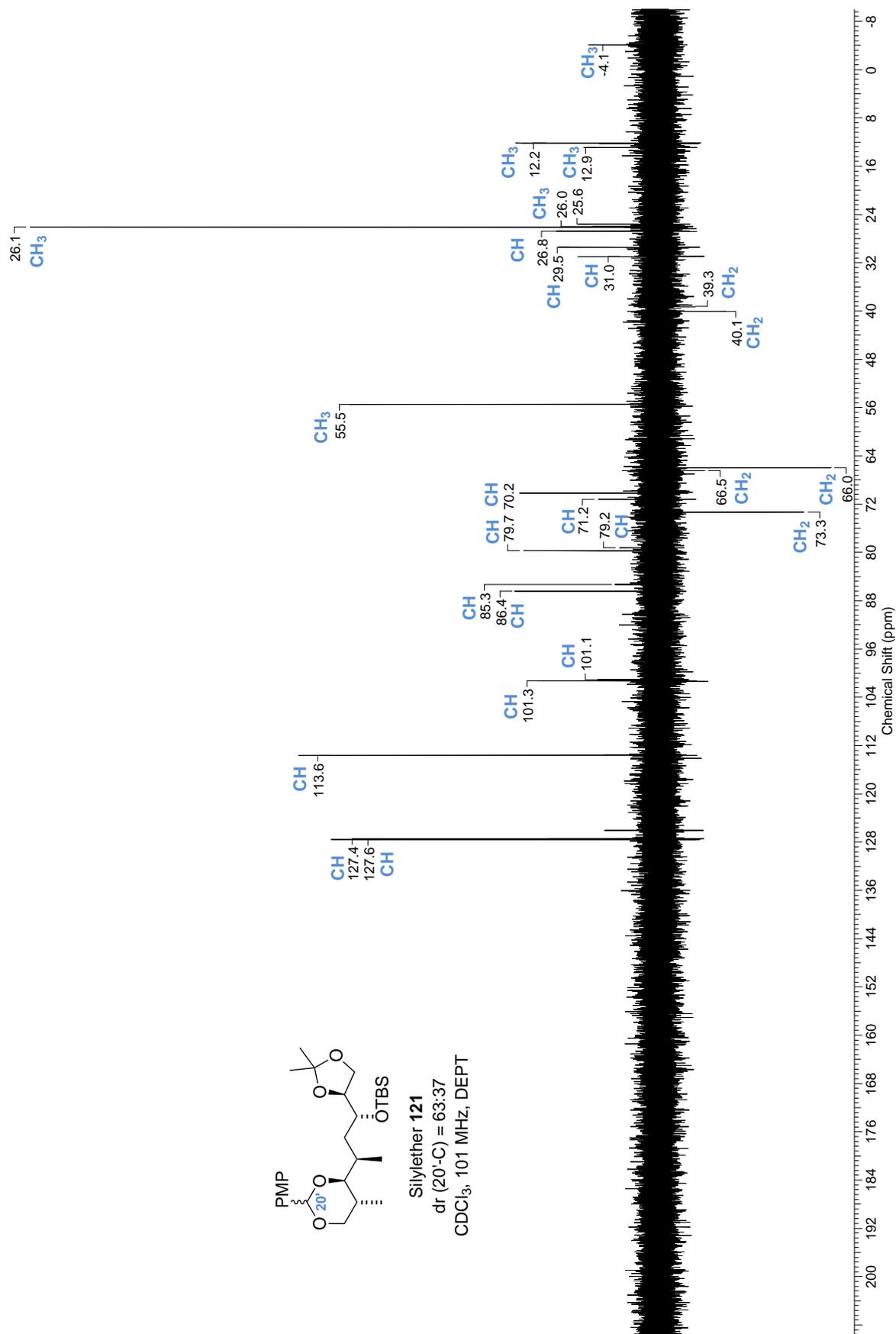




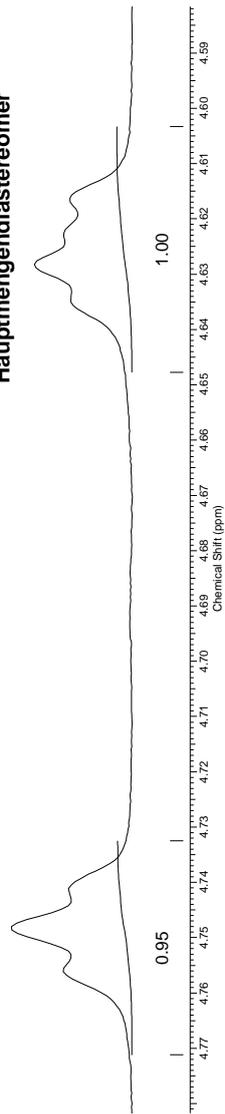




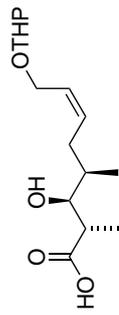
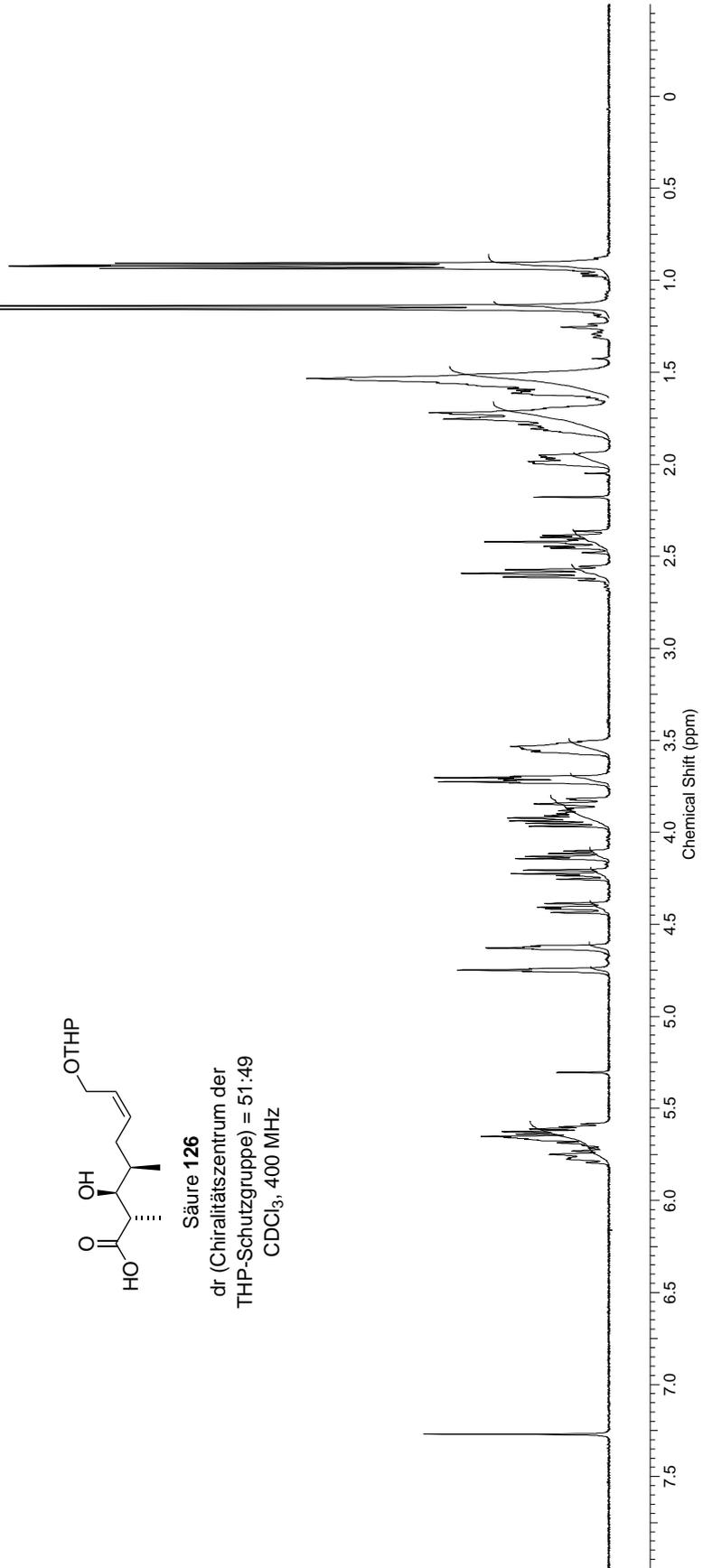




Mindermengendiastereomer

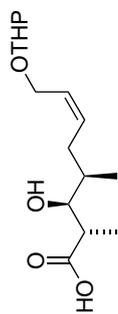


Hauptmengendiastereomer

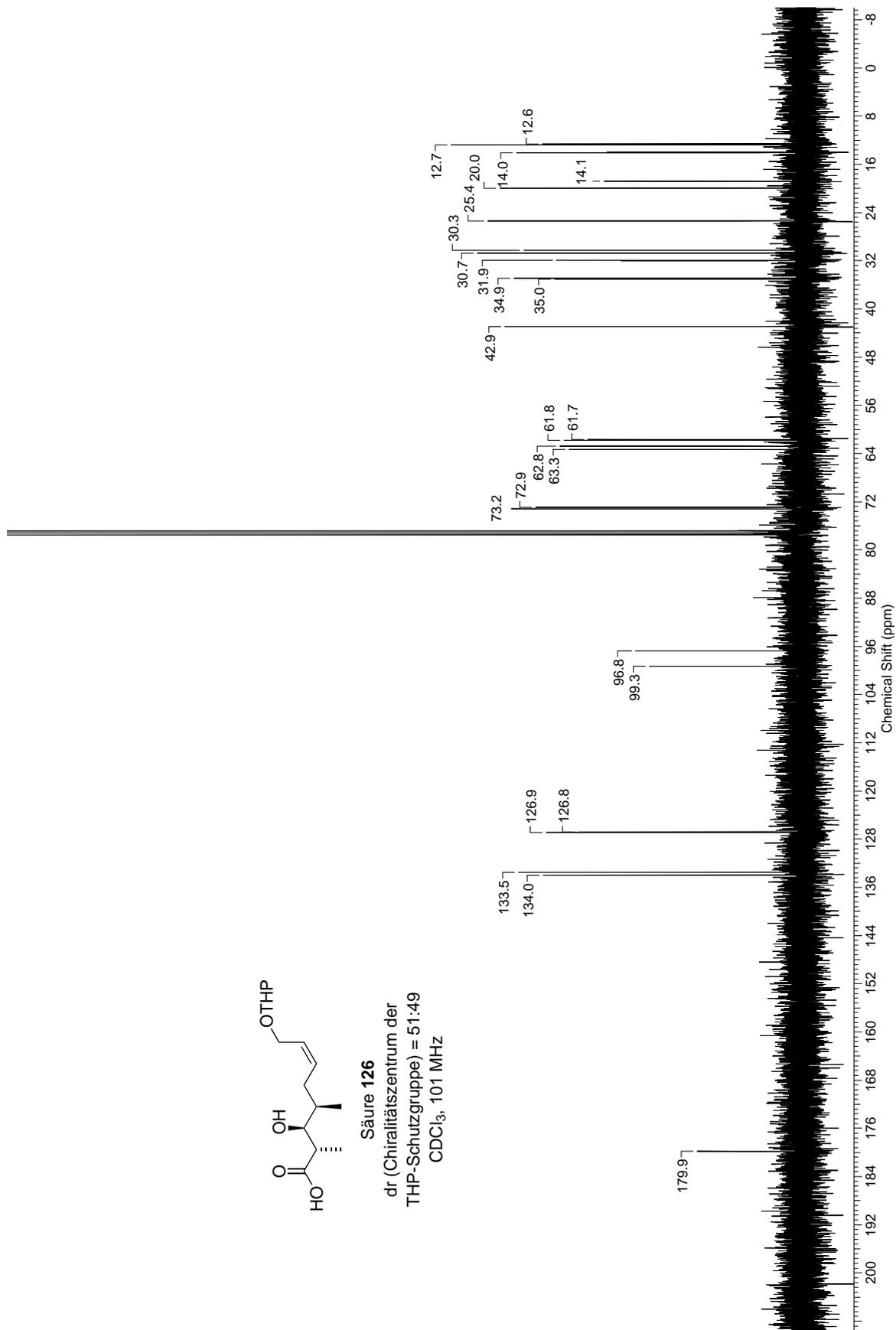


Säure 126

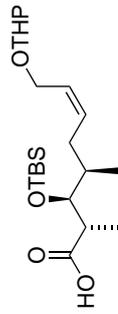
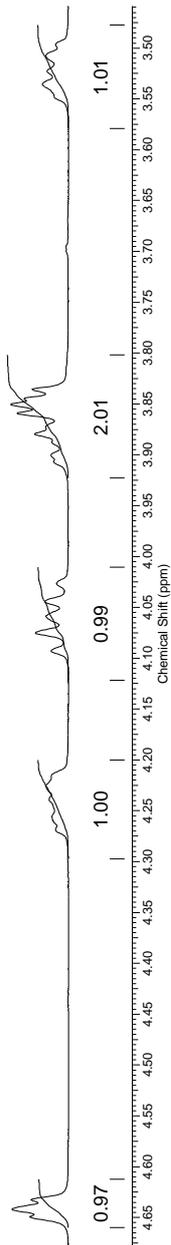
dr (Chiralitätszentrum der  
THP-Schutzgruppe) = 51:49  
CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz



Säure 126  
dr (Chiralitätszentrum der  
THP-Schutzgruppe) = 51:49  
CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz

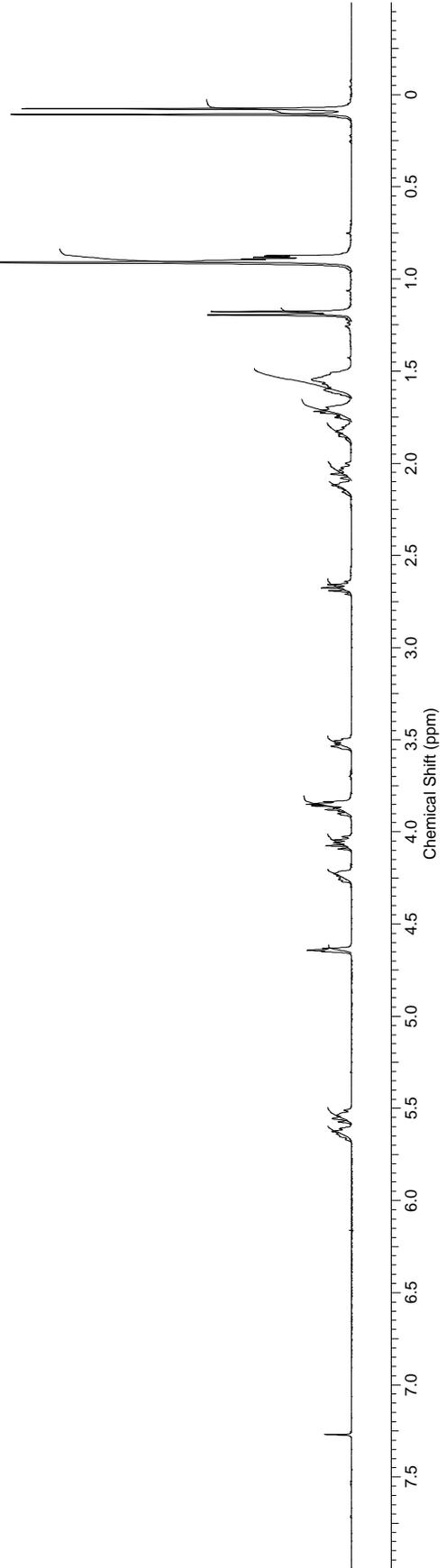


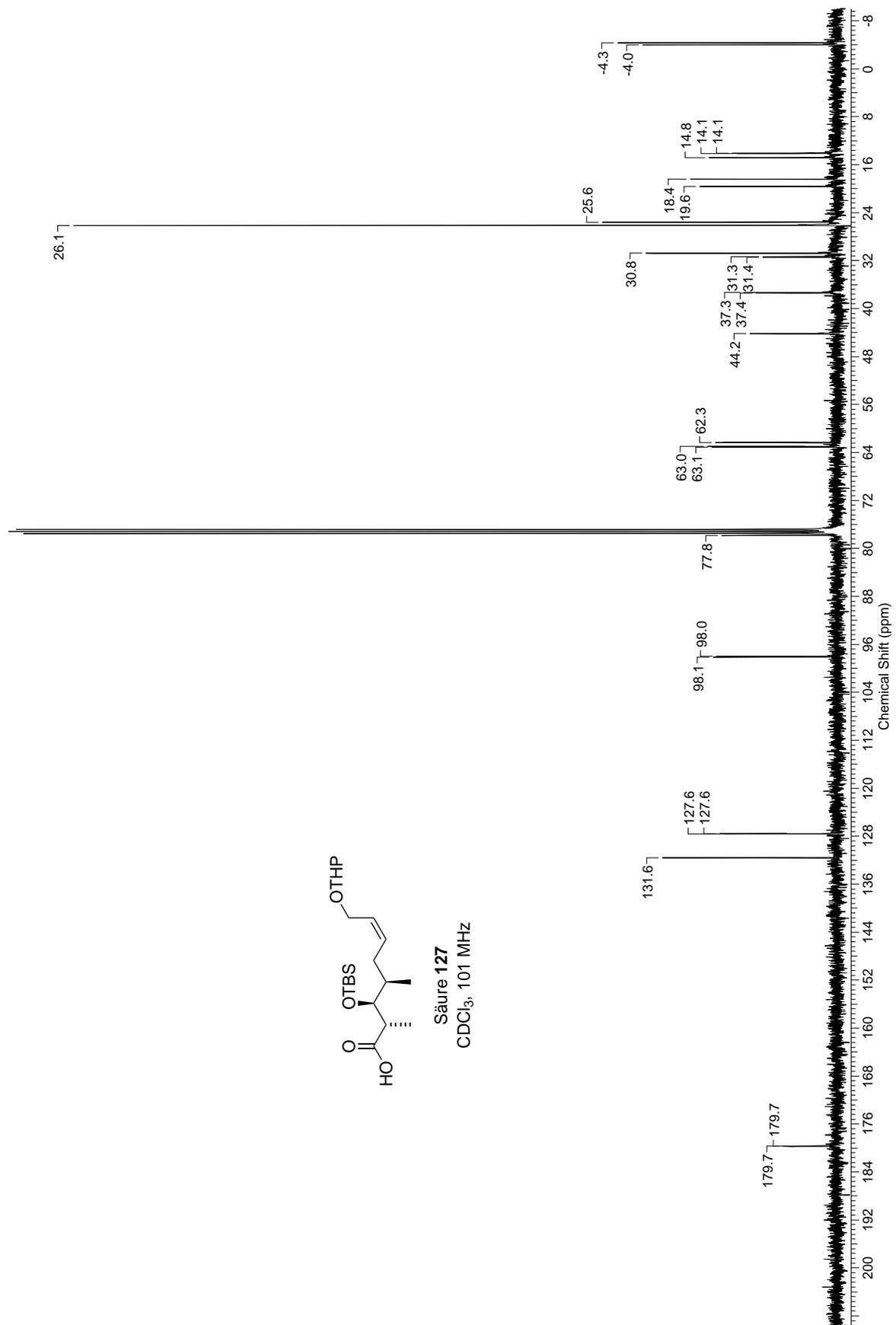
Ausschnitt, der verdeutlicht, dass die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses des Chiralitätszentrums der THP-Schutzgruppe nicht möglich ist

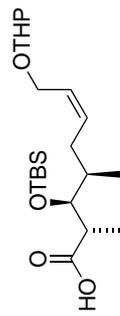


Säure 127

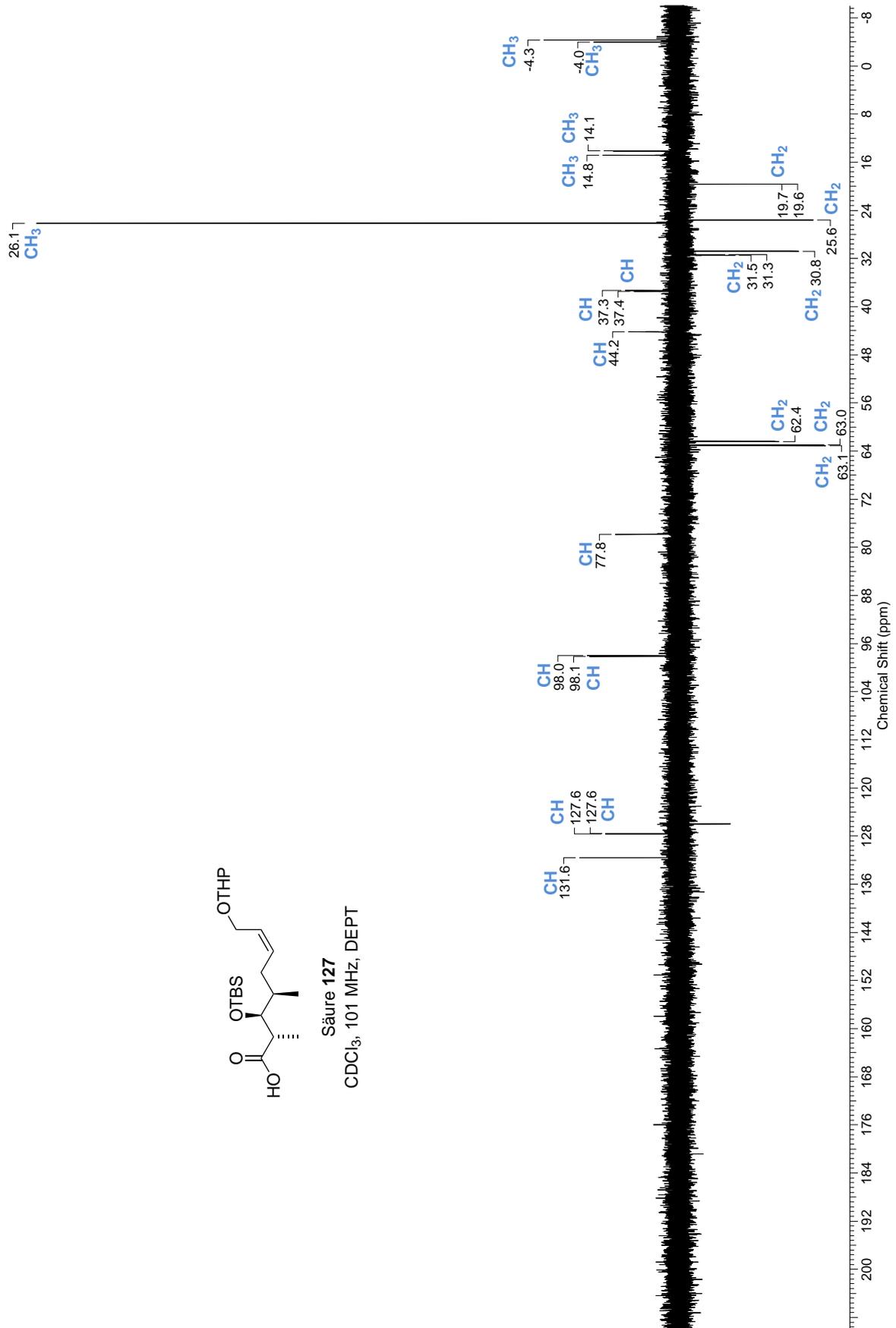
$\text{CDCl}_3$ , 400 MHz



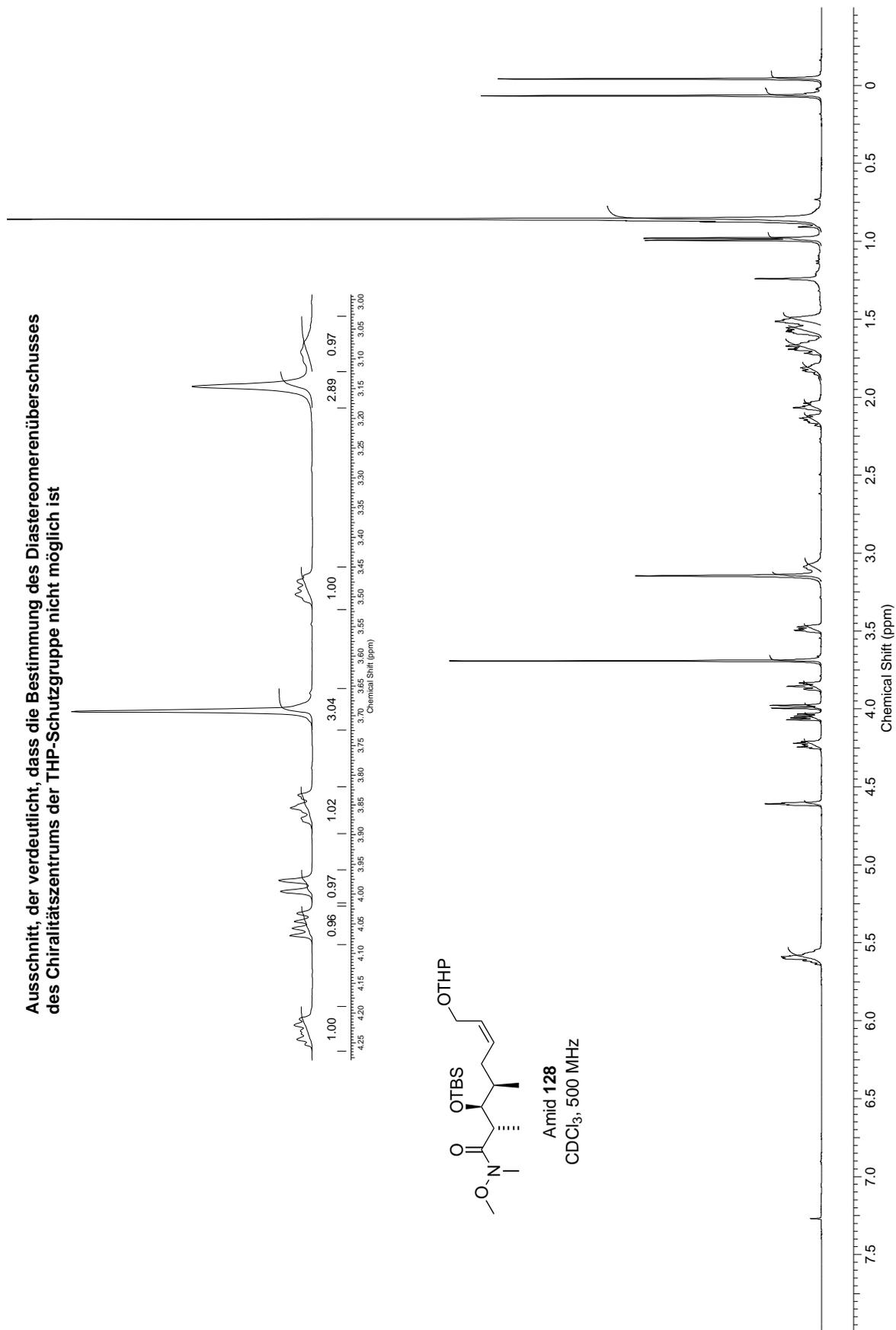


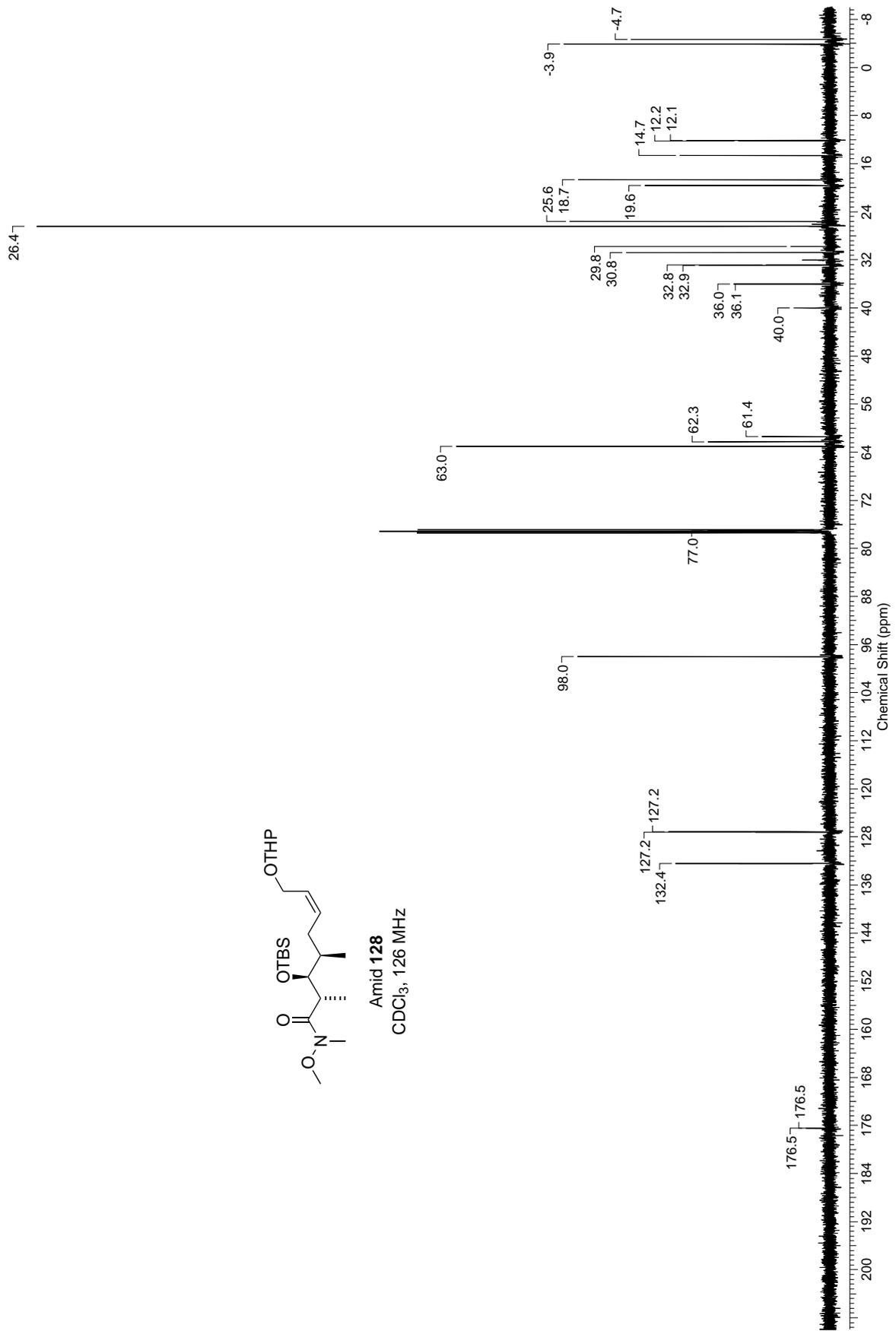


Säure 127

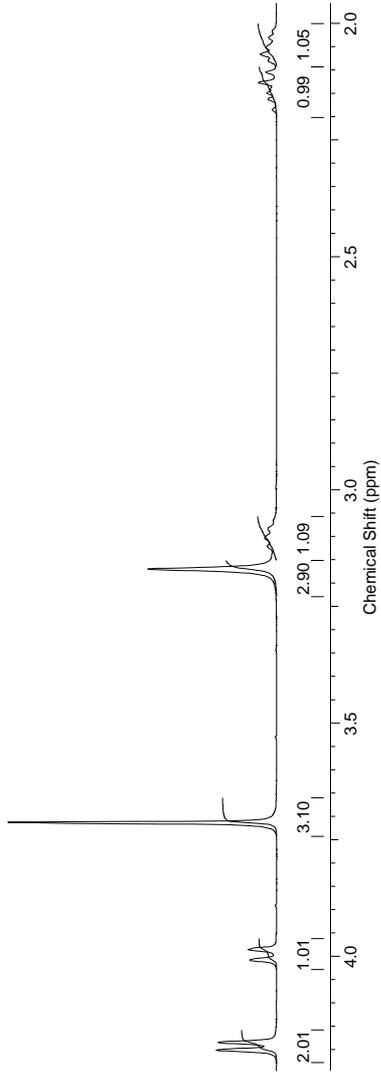
CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz, DEPT

Ausschnitt, der verdeutlicht, dass die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses des Chiralitätszentrums der THP-Schutzgruppe nicht möglich ist

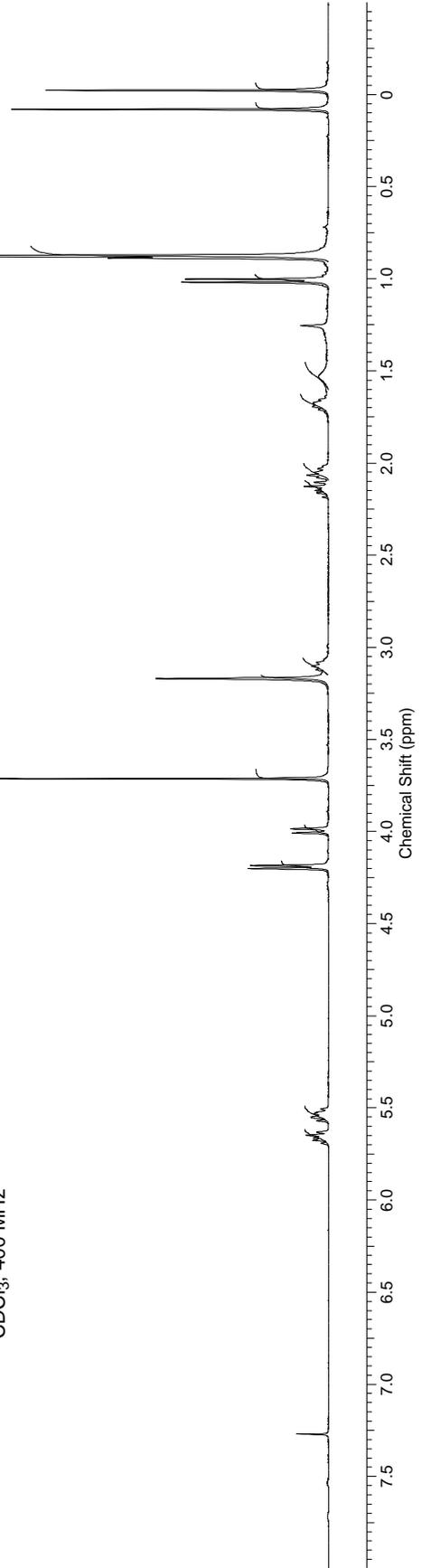




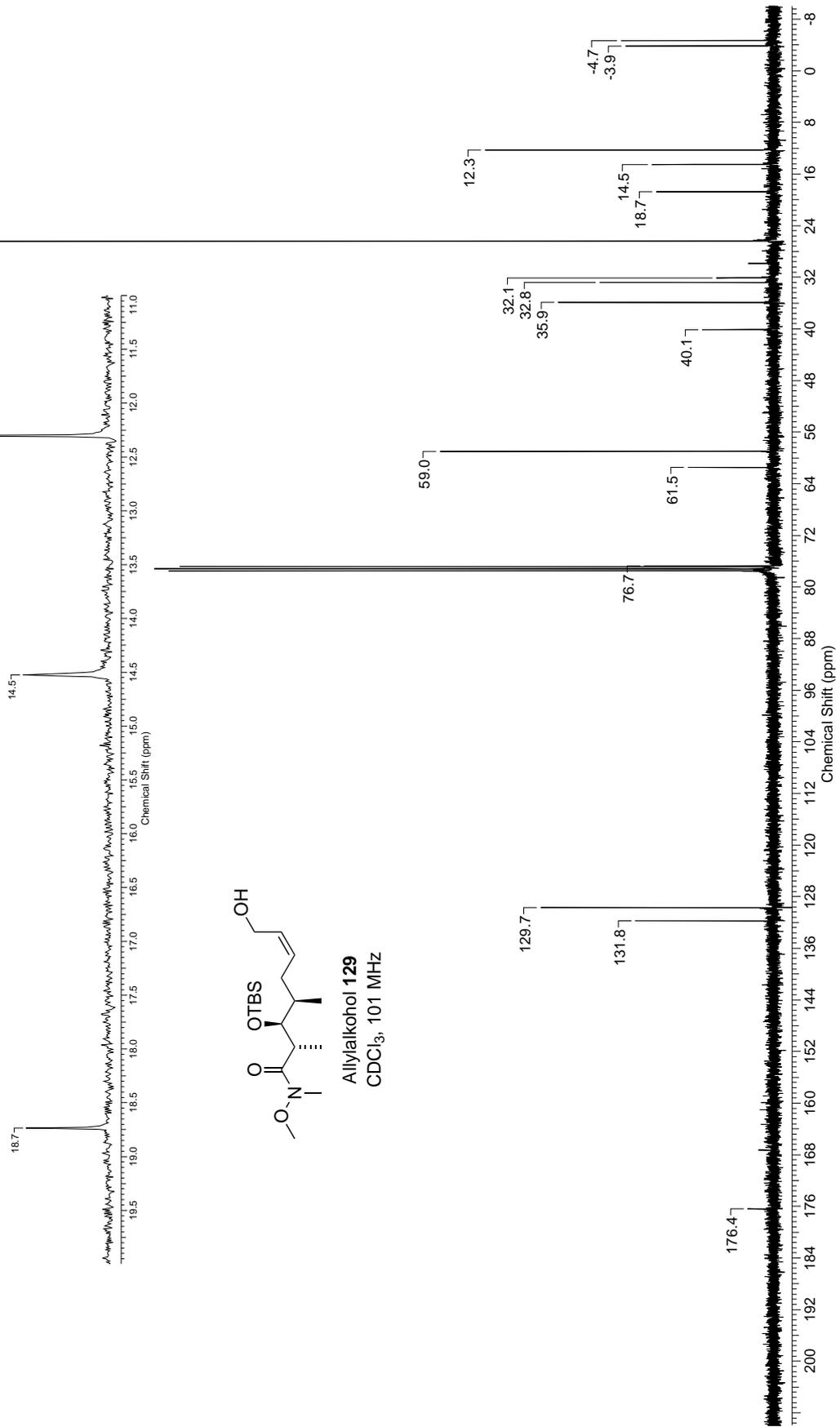
Ausschnitt, der verdeutlicht, dass nur ein Diastereomer vorliegt

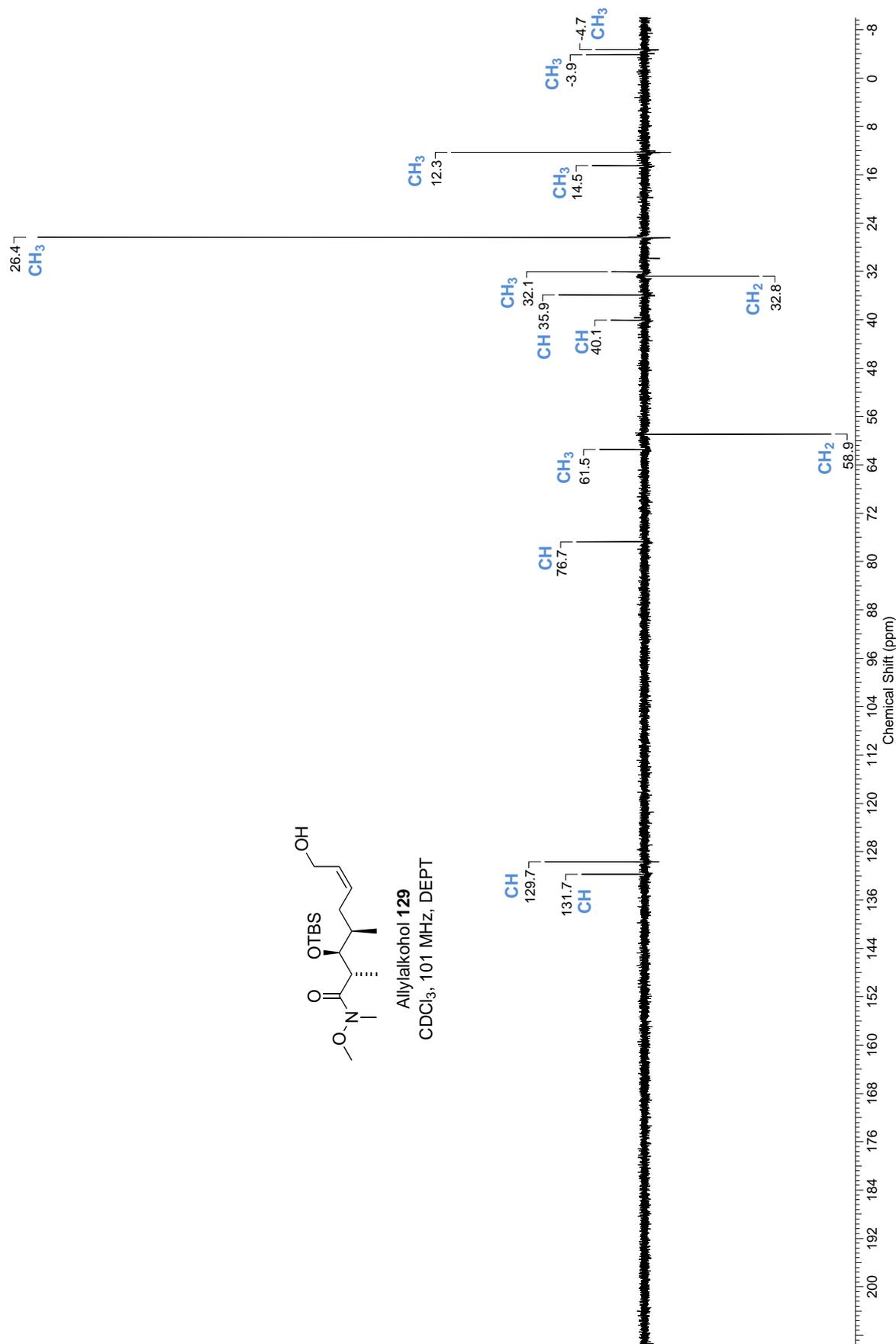


Allylalkohol 129  
CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz

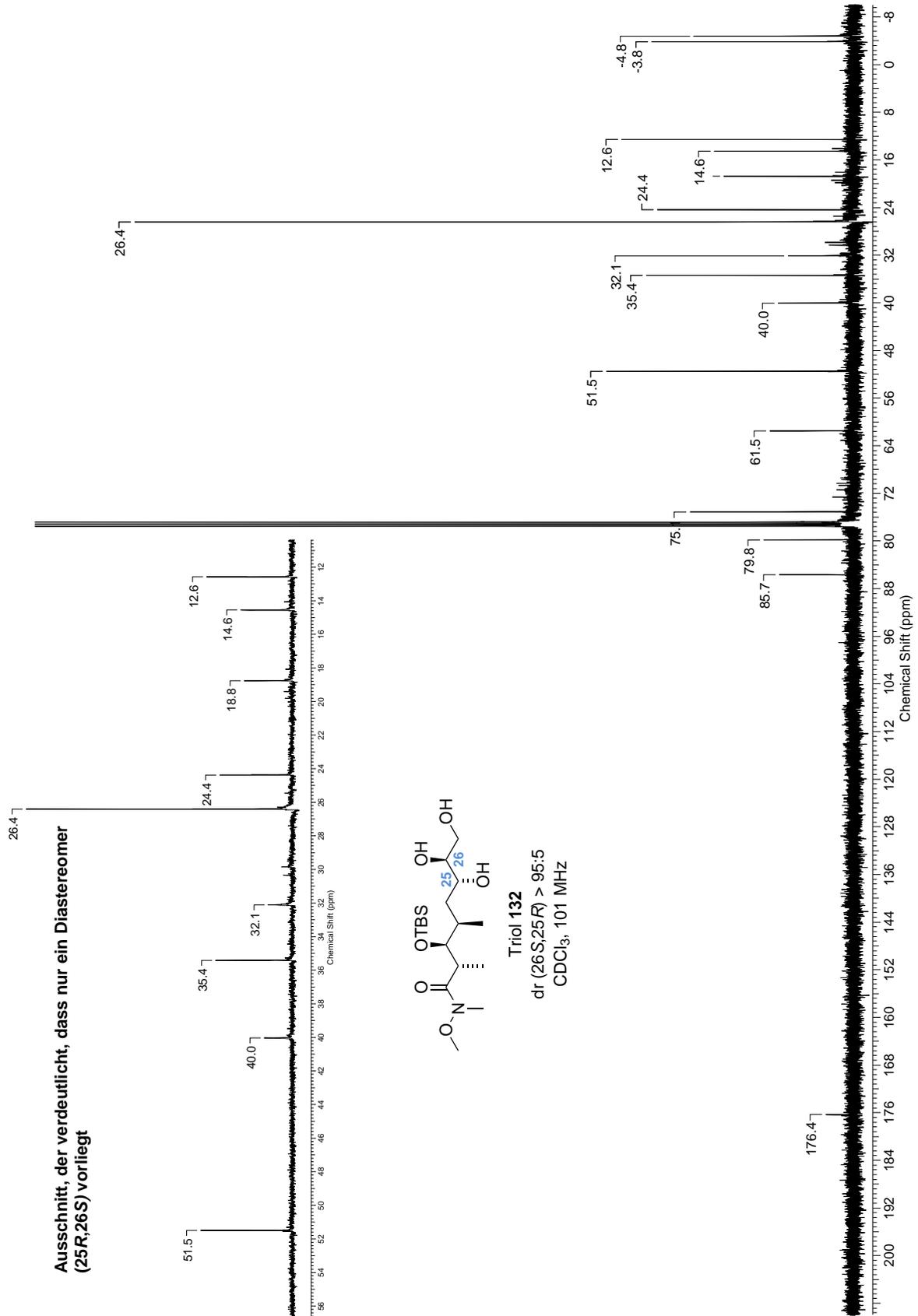


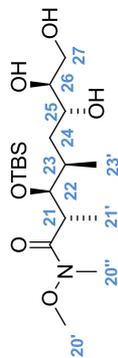
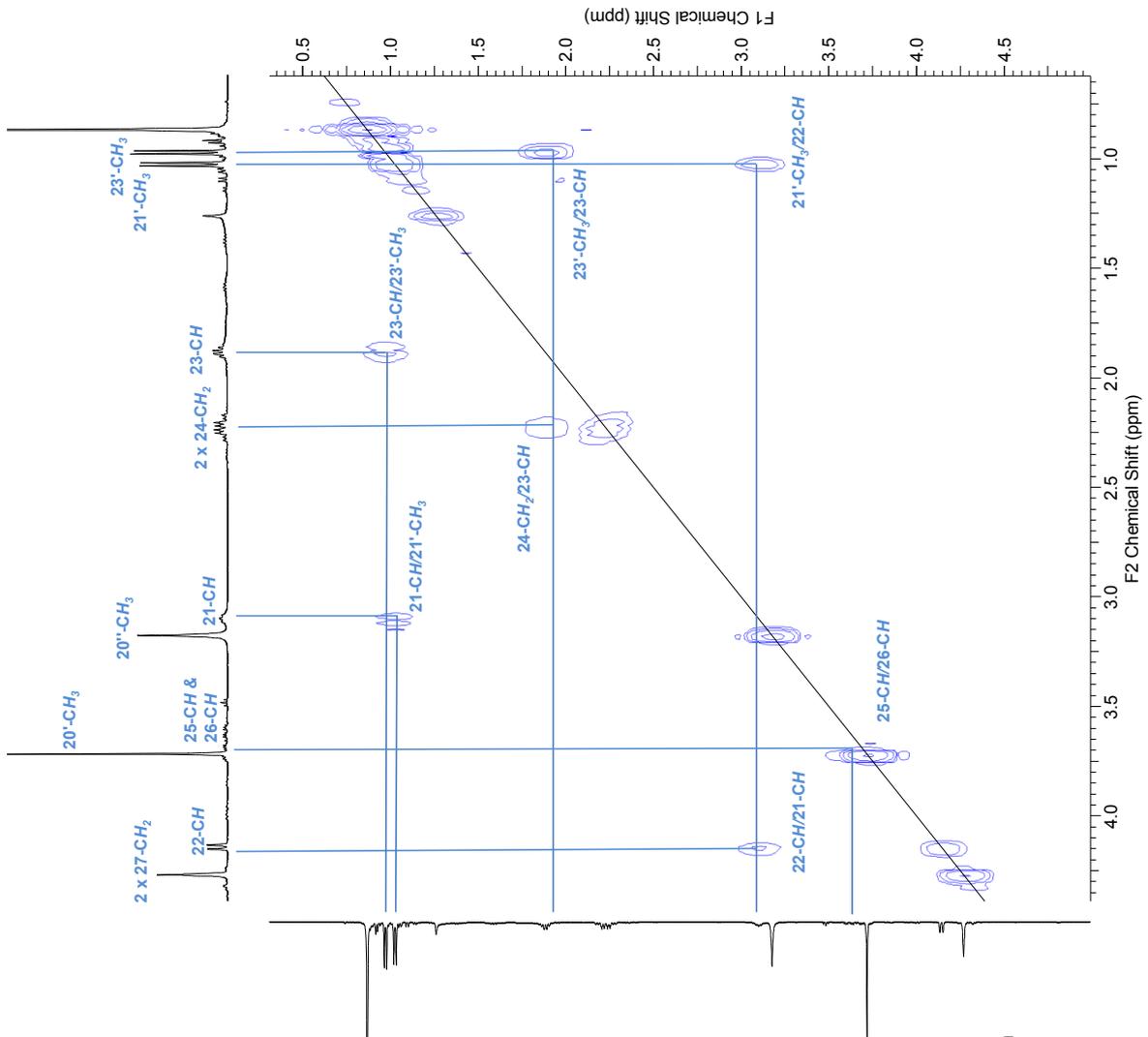
Ausschnitt, der verdeutlicht, dass nur ein Diastereomer vorliegt







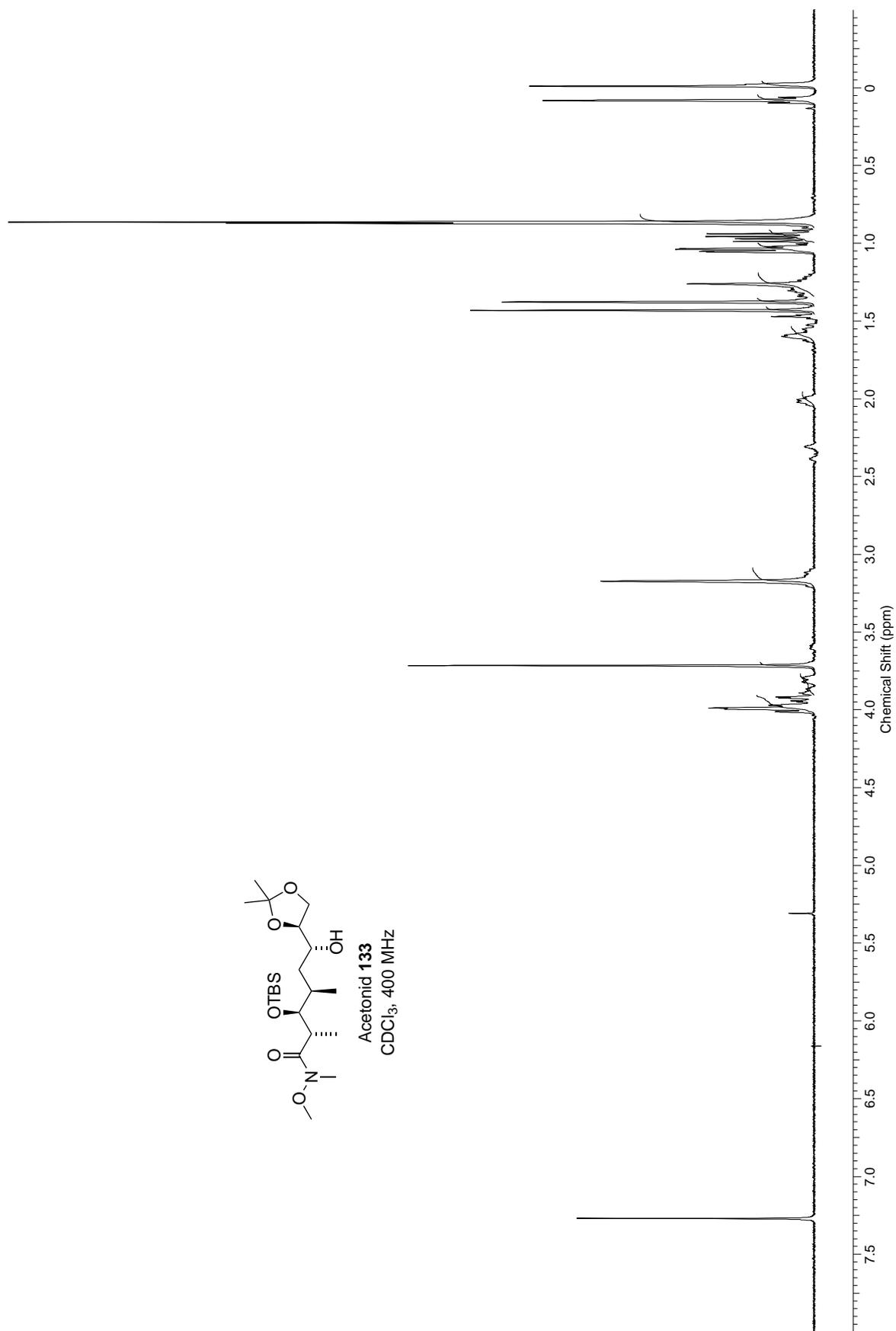


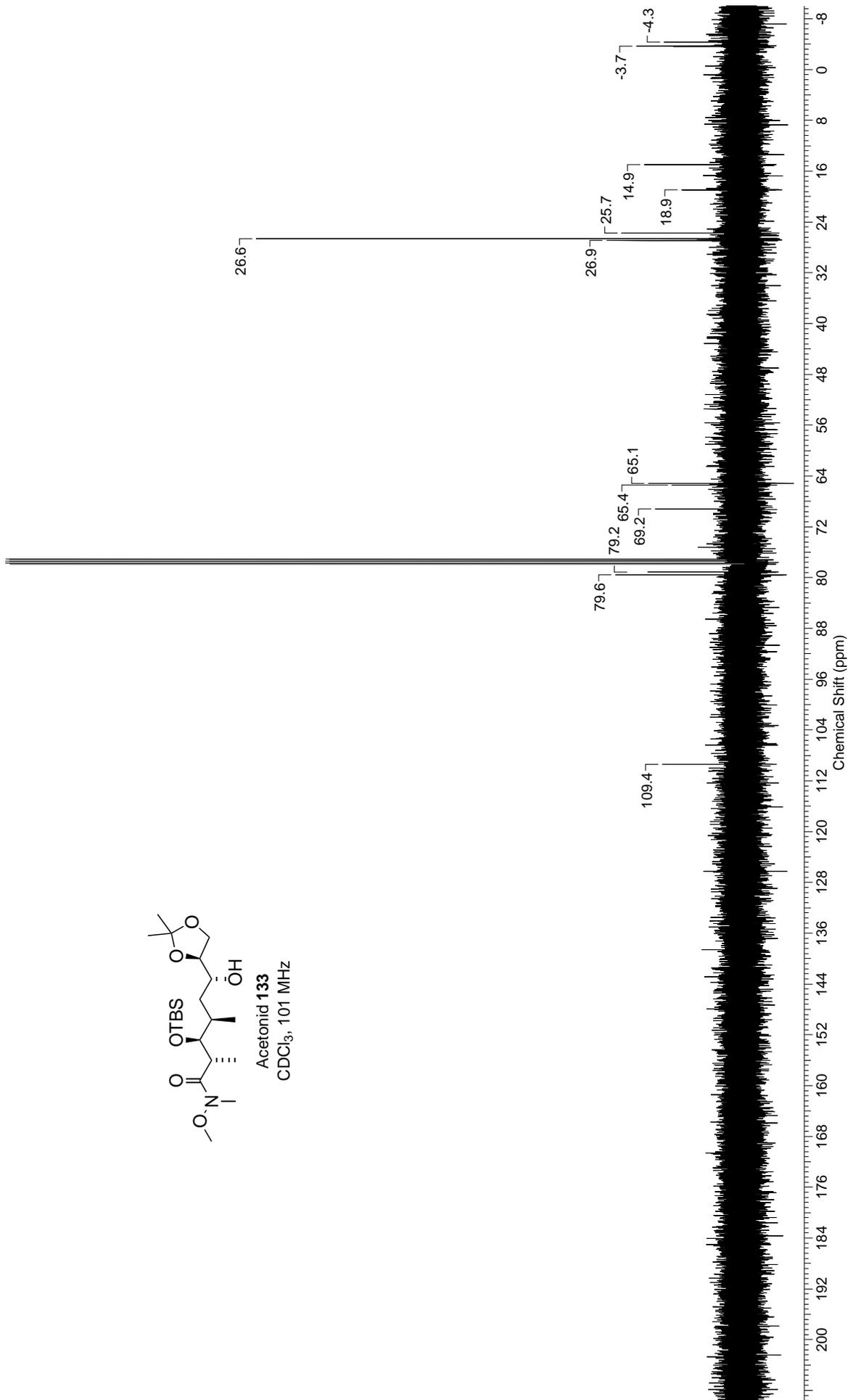


Triol 132

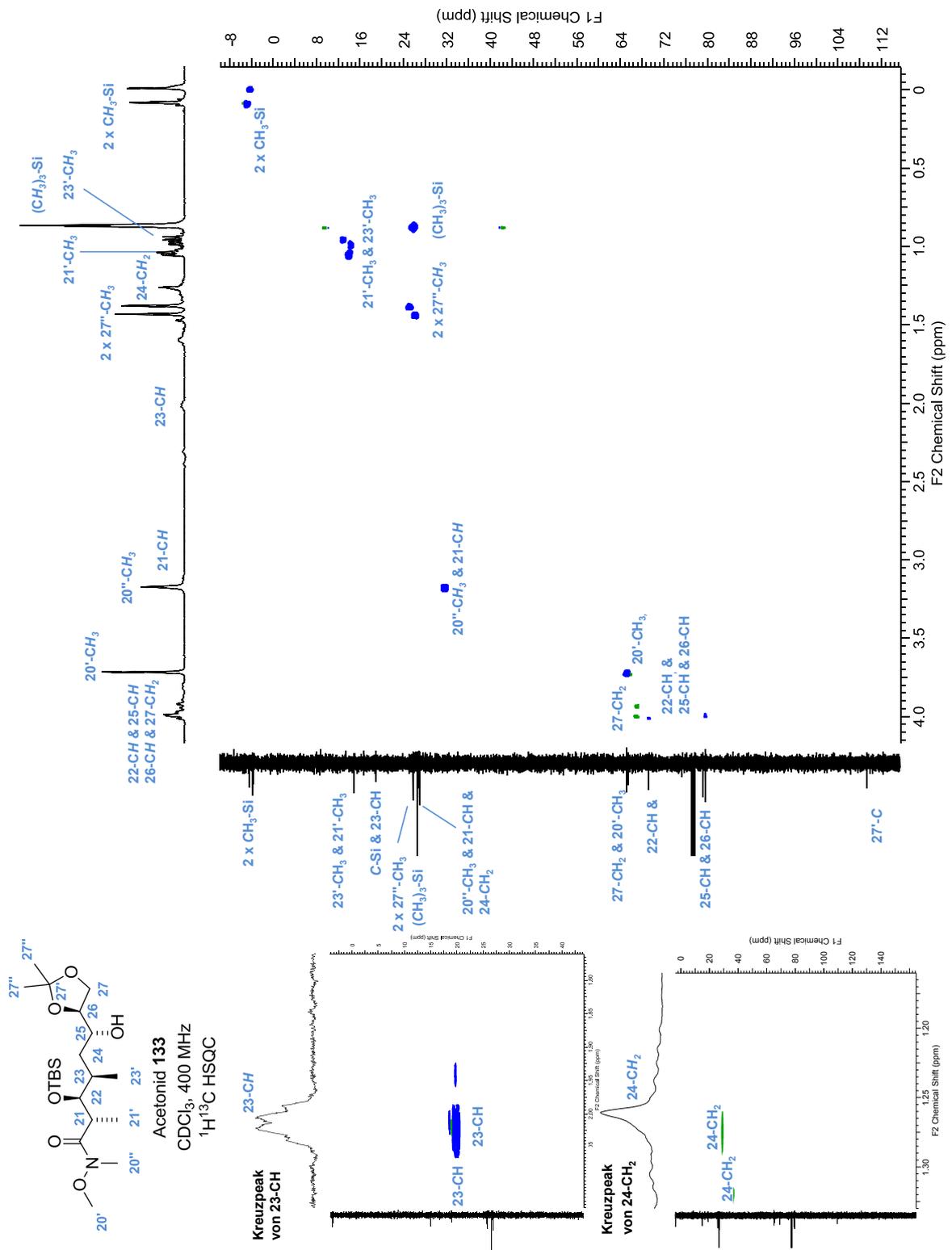
CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz<sup>1</sup>H COSY

Die Kreuzpeaks 24-CH<sub>2</sub>/25-CH und 26-CH/27-CH<sub>2</sub> sind nur sehr schwach und werden aus Gründen der Übersichtlichkeit hier nicht gezeigt.

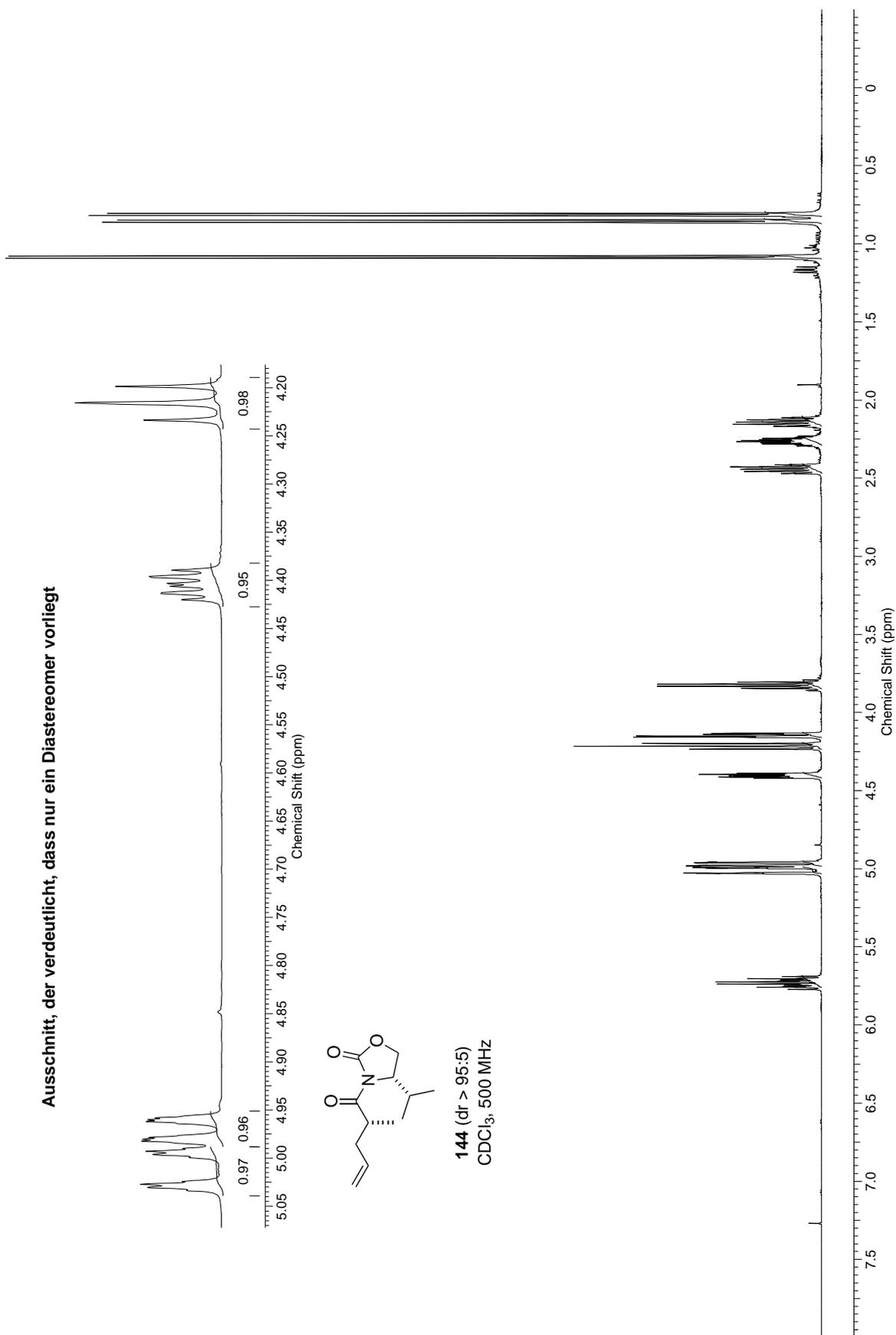


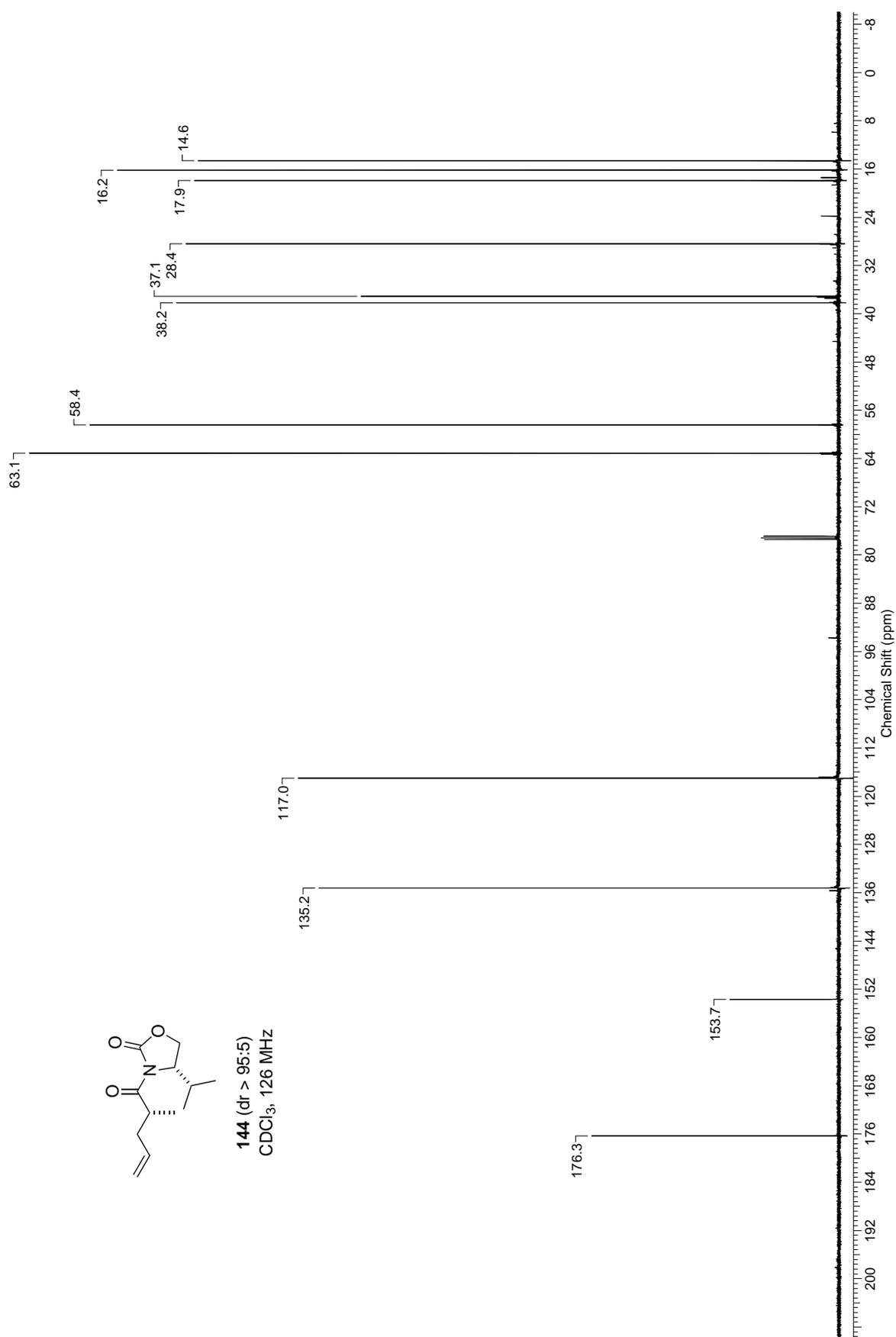






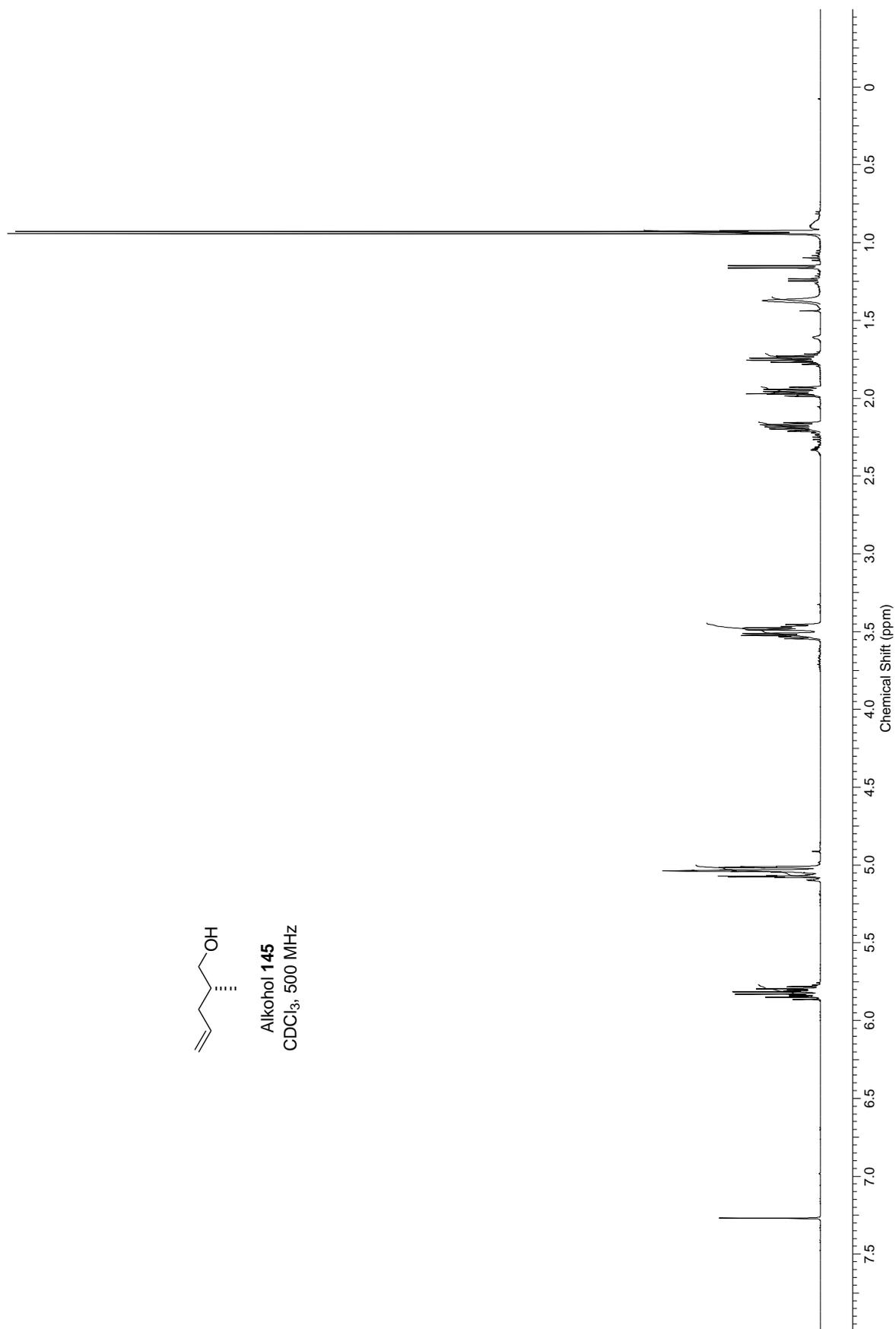
Ausschnitt, der verdeutlicht, dass nur ein Diastereomer vorliegt







Alkohol 145  
CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz



## 6.2 Elementaranalysen und HRMS-Spektren

## Elementaranalysenauftrag

MISCHLER 3899

Auftraggeber

Tel.

14.12.2014

Datum

ETR5

Probenbezeichnung  
(max. 7 Stellen)Die Substanz enthält: BnO-CH(OH)-CH2-CH2-CH2-OH Acetal ( $\pm$ )-71M  
Smp.: \_\_\_\_\_

auf Abruf? \_\_\_\_\_

Luftempfindlich: 

Sdp.: \_\_\_\_\_

Hygroskopisch: 

Bemerkungen: \_\_\_\_\_

Einwaage:

theor.

REAL

a) 2,287

a

b

b) 1,787

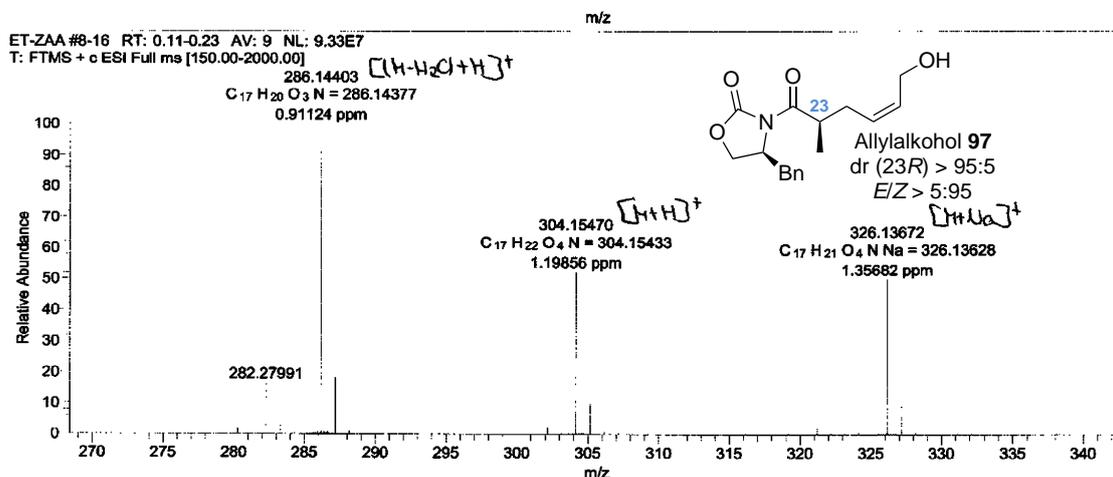
% C: 62.162.362.3% H: 7.17.17.1

% N: \_\_\_\_\_

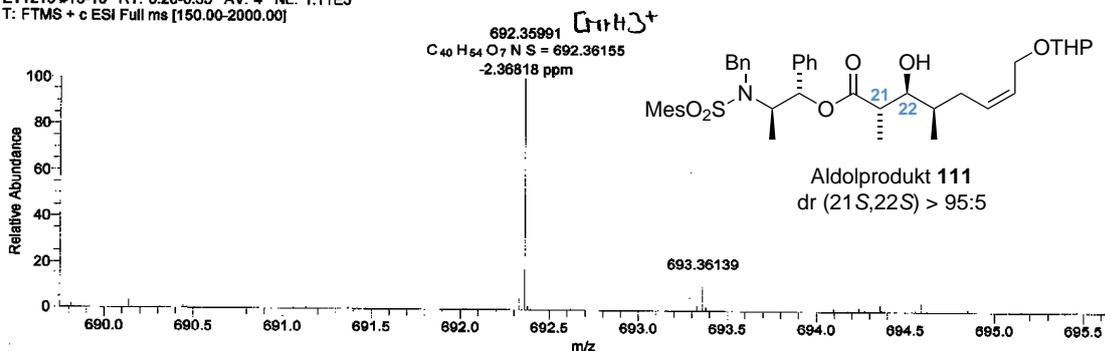
/

/

Arbeitskreisleiter

20.1.14 M. Lüpfen  
Datum der Ausführung

ET1213 #13-16 RT: 0.28-0.35 AV: 4 NL: 1.11E5  
T: FTMS + c ESI Full ms [150.00-2000.00]



**Elementaranalysenauftrag**

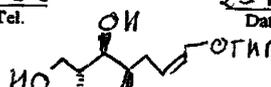
MISCHLER 3899  
Auftraggeber Tel.

23.4.13  
Datum

Diol 115

ET1094  
Probenbezeichnung  
(max. 7 Stellen)

Die Substanz enthält:



dr (Chiralitätszentrum der  
THP-Schutzgruppe)= 51:49

M  
Smp.: \_\_\_\_\_

auf Abruf ? \_\_\_\_\_

Luftempfindlich :

Sdp.: \_\_\_\_\_

Hygroskopisch :

B  
Bemerkungen : \_\_\_\_\_

Einwaage :

theor.

prax.

a) 1.966

a

b

b) 2.284

% C : 66.14

65.9

65.8

% H : 10.36

10.0

10.0

% N : /

/

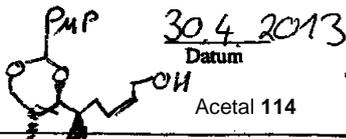
/

Arbeitskreisleiter

29.4.13 M. Küpper  
Datum der Ausführung

**Elementaranalysenauftrag**

MISCHLER 3899  
 Auftraggeber Tel.



ET115EA  
 Probenbezeichnung  
 (max. 7 Stellen)

Die Substanz enthält :

M Smp.: \_\_\_\_\_

auf Abruf ? \_\_\_\_\_

Luftempfindlich :

Sdp.: \_\_\_\_\_

Hygroskopisch :

Bemerkungen : \_\_\_\_\_

Einwaage :

theor.

prax.

a) 1.481

a

b

b) 1.038

% C : 71.22

70.6

70.7

% H : 8.81

8.6

8.8

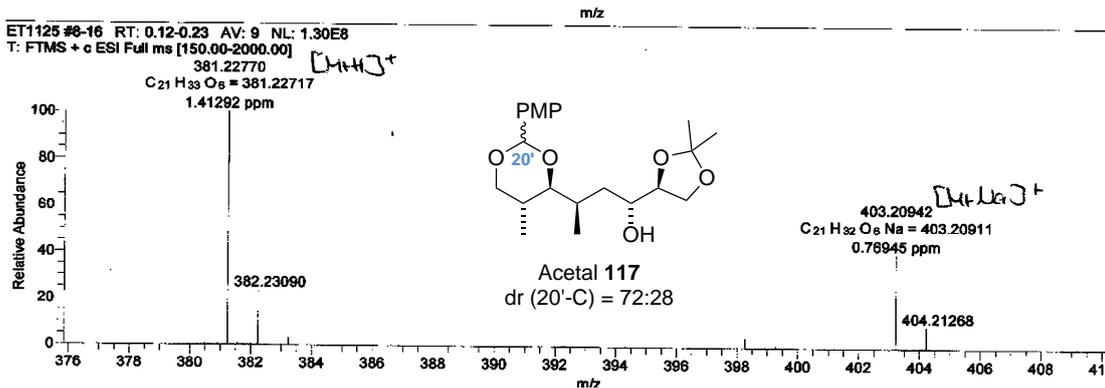
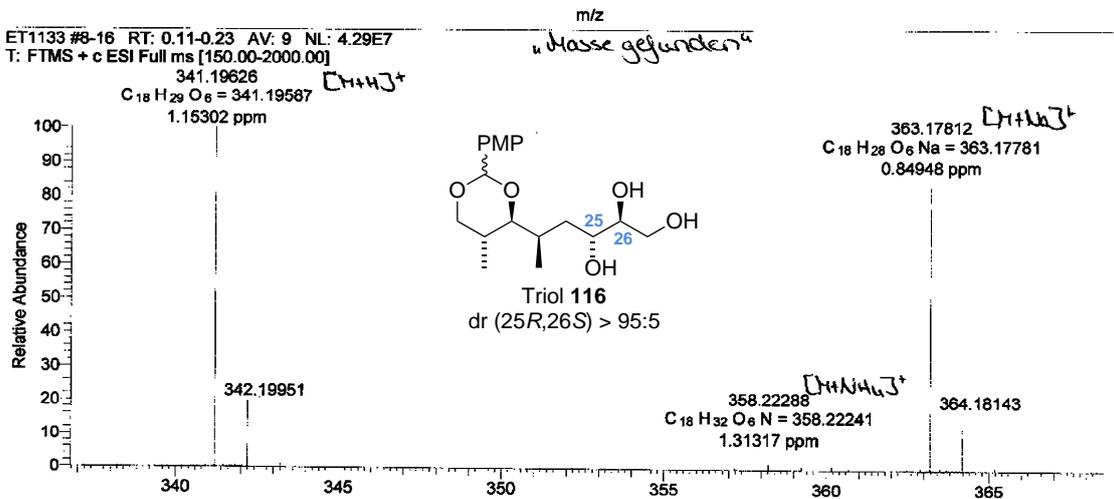
% N : /

/

/

NIERSELMANN  
 Arbeitskreisleiter

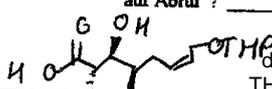
25.13 M. Biffen  
 Datum der Ausführung



## Elementaranalysenauftrag

MISCHLER 3833  
Auftraggeber Tel.2.10.12  
DatumET883EA  
Probenbezeichnung  
(max. 7 Stellen)Die Substanz enthält : C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>M  
Smp.: \_\_\_\_\_ auf Abruf ? \_\_\_\_\_Luftempfindlich : 

Sdp.: \_\_\_\_\_ Säure 126

Hygroskopisch : Bemerkungen :  dr (Chiralitätszentrum der THP-Schutzgruppe) = 51:49

Einwaage :

theor.

prax.

		a	b
a) 2,684	% C : <u>62,91</u>	<u>61,9</u>	<u>61,9</u>
b) 1,664	% H : <u>9,15</u>	<u>9,5</u>	<u>9,0</u>
	% N : <u>/</u>	<u>/</u>	<u>/</u>

Arbeitskreisleiter

5.10.12 M. Küpper  
Datum der Ausführung

## Elementaranalysenauftrag

MISCHLER 3833  
Auftraggeber Tel.18.10.2013  
DatumET1303EA  
Probenbezeichnung  
(max. 7 Stellen)Die Substanz enthält :  Säure 127M  
Smp.: \_\_\_\_\_ auf Abruf ? \_\_\_\_\_Luftempfindlich : 

Sdp.: \_\_\_\_\_

Hygroskopisch : 

Bemerkungen : \_\_\_\_\_

Einwaage :

theor.

prax.

		a	b
a) 1,228	% C : <u>62,96</u>	<u>63,0</u>	<u>62,8</u>
b) 1,120	% H : <u>10,06</u>	<u>10,0</u>	<u>10,0</u>
	% N : <u>/</u>	<u>/</u>	<u>/</u>

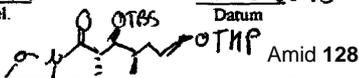
NIERSEMANN  
Arbeitskreisleiter24.10.13 M. Küpper  
Datum der Ausführung

## Elementaranalysenauftrag

MISCHLER 3899  
Auftraggeber Tel.21.10.2013  
DatumET1305EA  
Probenbezeichnung

(max. 7 Stellen)

Die Substanz enthält :

M  
Smp.: \_\_\_\_\_

auf Abruf ? \_\_\_\_\_

Luftempfindlich : 

Sdp.: \_\_\_\_\_

Hygroskopisch : 

Bemerkungen : \_\_\_\_\_

Einwaage :

theor.

prax.

a) 1,494

a

b

b) 1,499

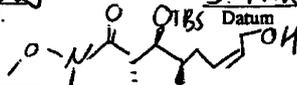
% C : 62,2662,262,3% H : 10,2210,110,1% N : 3,163,23,3HIERSEMANN  
Arbeitskreisleiter21.10. 24.10.13 M. Kuffner  
Datum der Ausführung

## Elementaranalysenauftrag

MISCHLER 3899  
Auftraggeber Tel.5.11.2013  
DatumET1329EA  
Probenbezeichnung

(max. 7 Stellen)

Die Substanz enthält :

M  
Smp.: \_\_\_\_\_

auf Abruf ? \_\_\_\_\_

Luftempfindlich : 

Sdp.: \_\_\_\_\_

Hygroskopisch : 

Bemerkungen : \_\_\_\_\_

Einwaage :

theor.

prax.

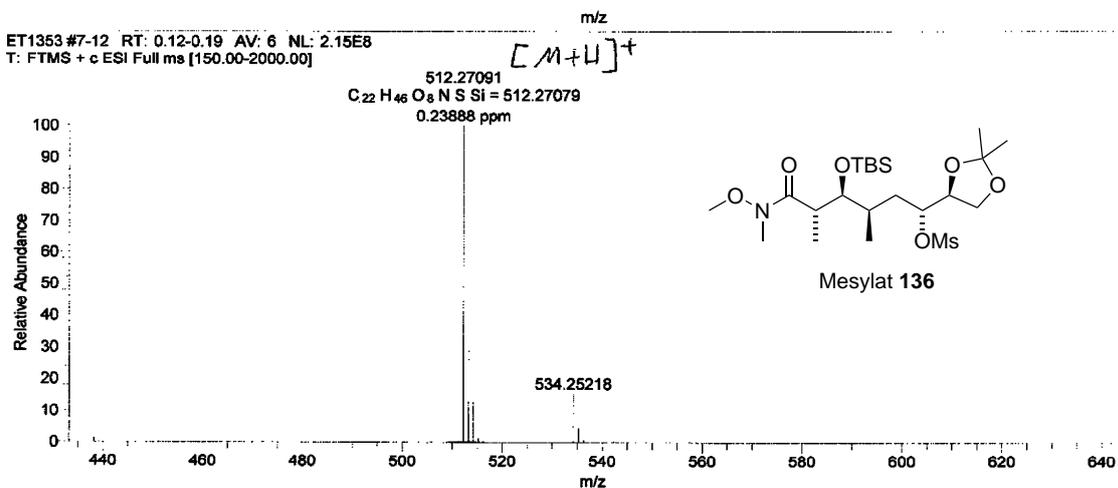
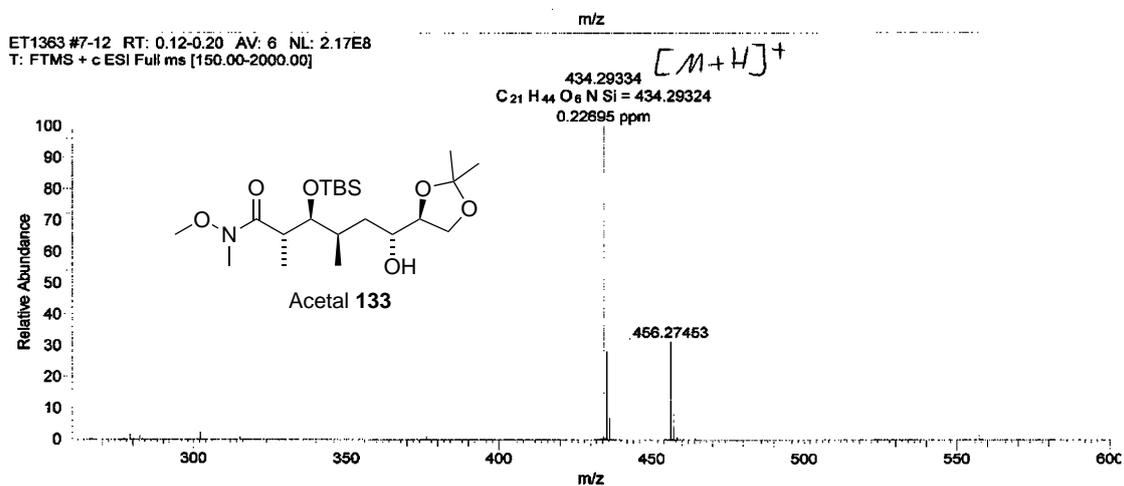
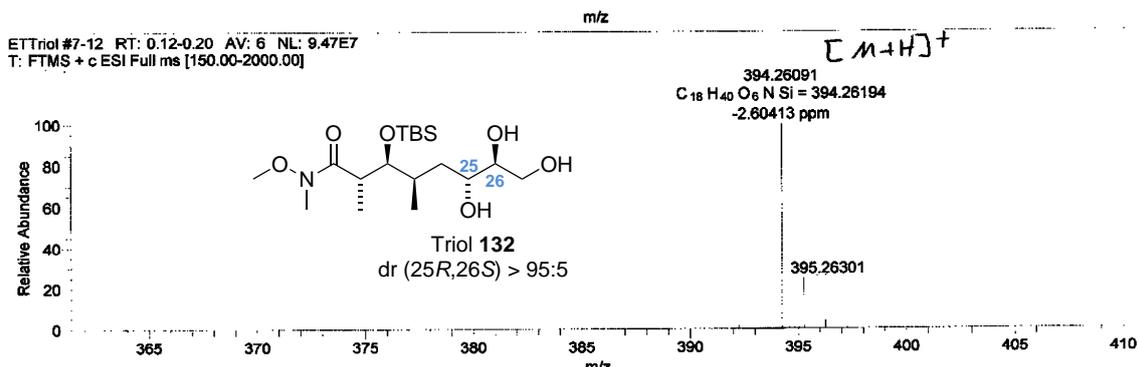
a) 1,263

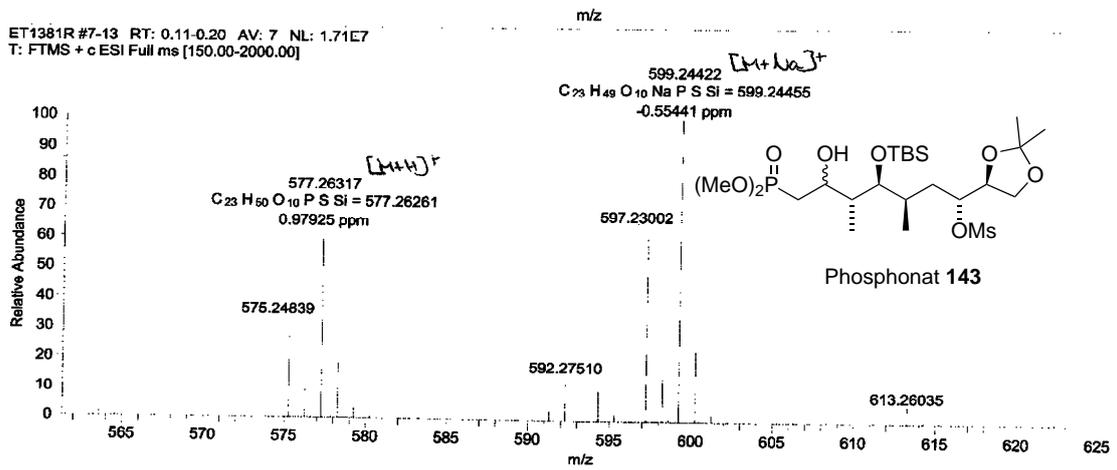
a

b

b) 1,247

% C : 60,160,160,0% H : 10,410,210,2% N : 3,93,93,9HIERSEMANN  
Arbeitskreisleiter7.11.13 M. Kuffner  
Datum der Ausführung





## 6.3 IR-Spektren

