



Universität Bielefeld

Synthese von Cryptophycinen für SAR-Studien

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

der Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld

vorgelegt von

Stefan Eißler

aus Pforzheim

Bielefeld, April 2008

1. Gutachter: Prof. Dr. Norbert Sewald
 2. Gutachter: Prof. Dr. Jochen Mattay
- Tag der mündlichen Prüfung: 8. Mai 2008.

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von
Herrn Prof. Dr. Norbert Sewald
in der Zeit von August 2004 bis April 2008 an der Fakultät für Chemie der
Universität Bielefeld

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Norbert Sewald für die interessante Aufgabenstellung und die freundliche Betreuung, seine ständige Diskussionsbereitschaft und sein Interesse am Fortgang meiner Arbeit. Herrn Prof. Dr. Jochen Mattay danke ich für die Übernahme des Koreferates. Bei allen derzeitigen und ehemaligen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe OC III möchte ich mich für die freundliche Aufnahme, die kollegiale Zusammenarbeit und das gute Arbeitsklima bedanken. Insbesondere möchte ich mich bei Dr. Christian-Alexander Mast und Dr. Arvydas Stončius für die Initiation in das Thema und zahlreiche Hilfestellungen, sowie bei Markus Nahrwold für die enge und gute Zusammenarbeit, zahlreiche fruchtbare Diskussionen sowie für das sorgfältige Korrekturlesen des Manuskripts bedanken. Tobias Bogner danke ich für die Durchführung der Cytotoxizitätsbestimmungen.

Bei Janina Lenger und Alexander Moreth bedanke ich mich für die während ihrer sechswöchigen Blockpraktika geleistete Arbeit. Bei der Auszubildenden Tatjana Heidebrecht bedanke ich mich für ihre außergewöhnlich engagierte Mitarbeit, bei der Auszubildenden Kerstin Fischer für die Mitarbeit insbesondere bei der Chemikalienverwaltung.

Gerd Lipinski, Peter Mester, Carolin Heggemann und Katharina Gaus danke ich für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren, Dr. Matthias Letzel, Eckhard Westermeier und Sandra Heitkamp danke ich für die Aufnahme der CI-, EI-, ESI- und FT-ICR-Massenspektren. Bei Beate Neumann und Dr. Hans-Georg Stammeler bedanke ich mich für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen, bei Brigitte Michel für die Durchführung der Elementaranalysen.

Bei Anna bedanke ich mich für die mir entgegengebrachte Zuneigung, die hilfreiche Unterstützung und das Korrekturlesen des Manuskripts. Meinen Eltern und meiner Familie danke ich für die bisherige und zukünftige Unterstützung meiner Vorhaben.

Gedruckt auf alterungsbeständigem Papier °°ISO 9706

Veröffentlichungen im Rahmen dieser Dissertation:

Stefan Eißler, Arvydas Stončius, Markus Nahrwold, Norbert Sewald, *The Synthesis of Cryptophycins*, *Synthesis* **2006**, 3747-3789. (Übersichtsartikel)

Stefan Eißler, Markus Nahrwold, Beate Neumann, Hans-Geog Stammler, Norbert Sewald, *Short and Efficient Synthesis of Cryptophycin Unit A*, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 817-819.

Stefan Eißler, Beate Neumann, Hans-Geog Stammler, Norbert Sewald, *Synthetic Routes towards Cryptophycin Unit A Diastereomers*, *Synlett* **2008**, 273-277.

Abkürzungen

[α]_D²⁴ spezifischer Drehwert bei 24 °C und einer Wellenlänge von 589 nm (Monochromator)	DIBAL-H Diisobutylaluminiumhydrid
abs. absolut (wasserfrei)	DIPEA Diisopropylethylamin (Hünigs Base)
Ac Acetyl	DMAP 4-Dimethylaminopyridin
AD asymmetrische Dihydroxylierung	DMDO Dimethyldioxiran
All Allyl	DME 1,2-Dimethoxyethan
aq. wässrig (<i>aqueous</i>)	DMF Dimethylformamid
ber. berechnet	DMP Dess-Martin-Periodinan
Bn Benzyl	DMPU 1,3-Dimethyltetrahydropyrimidin-2-on
Boc <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	DMSO Dimethylsulfoxid
Boc₂O Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat	DNA Desoxyribonucleinsäure
bp Basenpaare (DNA)	dr Diastereomerenverhältnis (<i>diastereomeric ratio</i>)
br breit (NMR, IR)	<i>E. coli</i> Escherichia coli
Bu Butyl	EDC·HCl 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimidhydrochlorid
C_{ar} aromatisches Kohlenstoffatom (NMR)	<i>ee</i> Enantiomerenüberschuß (<i>enantiomeric excess</i>)
C_{ar, quart} quartäres aromatisches Kohlenstoffatom (NMR)	Et Ethyl
CI Chemische Ionisation	<i>et al.</i> und andere
Cp Cyclopentadienyl	ESI Elektrospray-Ionisation
CPBA <i>meta</i> -Chlorperoxybenzoesäure	Fmoc 9-Fluorenylmethoxycarbonyl
d Dublett (NMR)	FT Fourier-Transformation
δ chemische Verschiebung in ppm (NMR)	GC Gaschromatographie
DABCO 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan	GDP Guanosin-5'-diphosphat
DBU 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en	ges. gesättigt
DC Dünnschichtchromatographie	ggf. gegebenenfalls
DCC Dicyclohexylcarbodiimid	GTP Guanosin-5'-triphosphat
DCM Dichlormethan	HATU <i>N</i> -[Dimethylamino](1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridin-1-yl)methylen]- <i>N</i> -methylmethanaminium- <i>N</i> -oxid-hexafluorophosphat
DDQ 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	hept. Heptett (NMR)
de Diastereomerenüberschuß (<i>diastereomeric excess</i>)	HMQC <i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
d. h. das heißt	HOAt 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
(DHQ)₂-PHAL Dihydrochininphthalazin-1,4-diyldiether	
(DHQD)₂-PHAL Dihydrochinidinphthalazin-1,4-diyldiether	

HPLC Hochdruckflüssigkeitschromatographie (*High Pressure Liquid Chromatography*)

HV Hochvakuum (i. A. 0,01 mbar)

HWE Horner-Wadsworth-Emmons (-Reaktion)

i. A. im Allgemeinen

IC₅₀ Konzentration, bei welcher eine halbmaximale Inhibition beobachtet wird

Int. Intensität

IR Infrarot (-Spektroskopie)

i. V. im Vakuum (am Rotationsverdampfer unter Anlegen eines adäquaten Vakuums)

LDA Lithiumdiisopropylamid

LiHMDS Lithiumhexamethyldisilazid

Lsg. Lösung

M Molekül der charakterisierten Verbindung (MS), mol L⁻¹ (Einheit)

m Multipllett (NMR), mittel (IR)

MDR *multi-drug resistance*

Me Methyl

μM Mikromol bzw. Mikromolar

MOM Methoxymethyl

MoOPH Hexamethylphosphorsäuretriamid-oxo-diperoxopyridin-molybdän(VI)

MS Massenspektrometrie

NaHMDS Natriumhexamethyldisilazid

n. b. nicht bestimmt

nM Nanomol bzw. Nanomolar

NMO *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid

NMR magnetische Kernresonanz (*Nuclear Magnetic Resonance*)

NOE Kern-Overhauser-Effekt (*Nuclear Overhauser Effect*)

NOESY Kern-Overhauser-Effekt-Spektroskope (*Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy*)

PCC Pyridiniumchlorochromat

p. A. *pro analysi* Reinheitsgrad

PE_{x/y} Petrol-ether^{Siedebereich von/bis}

P-gp P-Glykoprotein

Ph Phenyl

PMB *para*-Methoxybenzyl

ppm 1 000 000⁻¹; *parts per million*

PPTS Pyridinium-*para*-toluolsulfonat

Pr Propyl

PvCl Pivaloylchlorid

q Quartett (NMR)

racem. racemisch

RCM Ringschlußmetathese

Red-Al[®] Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminumhydrid

Ref. Referenz

R_f Retentionsfaktor

RT Raumtemperatur

s Singulett (NMR), stark (IR)

Sdp. Siedepunkt

Smp. Schmelzpunkt

S_N nukleophile Substitution

t Triplett (NMR)

TBAF Tetra-*n*-butylammoniumfluorid

TBDPS *tert*-Butyldiphenylsilyl

TBSCl *tert*-Butyldimethylsilylchlorid

TBSOTf *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat

***t*-Bu** *tert*-Butyl

Temp. Temperatur

Tf Trifluormethansulfonyl

TfOH Trifluormethansulfonsäure

TFA Trifluoressigsäure (*Trifluoroacetic Acid*)

THF Tetrahydrofuran

TIPS Triisopropylsilyl

TIPSCl Triisopropylsilylchlorid

TIPSOTf Triisopropylsilyltrifluormethansulfonat

TMG Tetramethylguanidin

t_r Retentionszeit (GC/HPLC)

Tris Tris(hydroxymethyl)-amino-
methan

Ts *para*-Toluolsulfonyl

TsOH *para*-Toluolsulfonsäure

u. und

u. a. unter anderem

uA Fragment A

uB Fragment B

uC Fragment C

uD Fragment D

vs sehr stark (*very strong*; IR)

vw sehr schwach (*very weak*; IR)

w schwach (*weak*; IR)

X soweit nicht anders vermerkt Cl,
Br oder I

z. T. zum Teil

INHALTSVERZEICHNIS

1 Allgemeiner Teil	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Chemische Cryptophycin-Synthese	3
1.3 Cryptophycin-Biosynthese	14
1.4 Biologische Aktivität und Cytotoxizität der Cryptophycine	18
1.5 Struktur-Aktivitäts-Beziehung der Cryptophycine	22
1.5.1 Fragment A	22
1.5.2 Fragment B	27
1.5.3 Fragment C	28
1.5.4 Fragment D	29
1.5.5 Isostere	30
2 Aufgabenstellung	33
2.1 Diastereomere A-Fragmentvorstufen für die Synthese nach MAST <i>et al.</i>	33
2.2 Cryptophycin-52-Analoga	33
3 Spezieller Teil	35
3.1 Diastereomere A-Fragmentvorstufen für die Synthese nach MAST <i>et al.</i>	35
3.1.1 1,4-Addition	36
3.1.2 Übergangszustandsmodelle zur Erklärung der Diastereoselektivität	38
3.1.3 Einführung der α -Hydroxylgruppe	41
3.1.4 Aufklärung der Konfiguration	48
3.2 A-Fragment-Analoga über die Synthese von MAST <i>et al.</i>	51
3.3 Synthese des A-Fragment-Bausteins nach einem neuen retrosynthetischen Ansatz	53
3.3.1 Retrosynthetische Analyse	53
3.3.2 Übersicht	55
3.3.3 Darstellung des (<i>E</i>)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylesters	56
3.3.4 Asymmetrische Dihydroxylierung	62
3.3.5 Methylierung des β -Hydroxylactons	63
3.3.6 Öffnung des Lactons zum Methylester	66
3.3.7 Reduktion zum Aldehyd	67

3.3.8	Vinyloge Mukaiyama-Aldol-Addition	67
3.3.9	Allylierung/Metathese	72
3.4	A-Fragmentanaloga nach dem neuen retrosynthetischen Ansatz	75
3.5	Synthese der Fragmente B, C und D	80
3.6	Kupplungsreaktionen der Fragmente A-D und Diol-Epoxid-Transformation	84
4	Zusammenfassung	93
5	Summary	101
6	Experimenteller Teil	107
6.1	Allgemeine Arbeitstechniken	107
6.1.1	Lösungsmittel und Reagenzien	107
6.1.2	Lithiumorganyle und LDA	108
6.1.3	Analytik	108
6.2	Synthesen	112
6.2.1	Vorstufen diastereomerer A-Fragmente	112
6.2.2	Vorstufen für eine Fragment-A-Analoga-Synthese nach Mast	122
6.2.3	Synthese des nativen Fragment-A-Bausteins	127
6.2.4	uA-C ^{4'} -Alkoxyethyl-A-Fragmentanaloga	141
6.2.5	B-Fragment	156
6.2.6	C-Fragment	157
6.2.7	D-Fragment	161
6.2.8	Depsipeptidsynthesen, Ringschlußmetathese und Diol-Epoxid- Transformation	163
A	NMR-Spektren	185
B	Röntgenstrukturanalyse	193
B.1	A-Fragment-Baustein 55	193
B.2	Diastereomer 80	199
B.3	Diastereomer 103	204
	Literatur	211

ALLGEMEINER TEIL

1.1 Einleitung

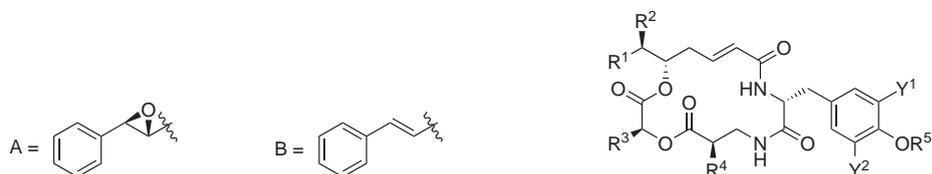
Die Cryptophycine sind eine Klasse sechzehngliedriger makrocyclischer Depsipeptide. Der Name leitet sich von ihrer toxischen Wirkung auf Hefen der Gattung *Cryptococcus* ab, welchen als opportunistischen Pathogenen auch eine medizinische Bedeutung zukommt. Der wichtigste natürliche Vertreter, Cryptophycin-1, wurde das erste Mal 1990 von SCHWARTZ *et al.* aus einer Kultur des Cyanobakteriums *Nostoc sp.* ATCC 53789 gewonnen^[1] und später von MOORE *et al.* auch aus einer Kultur von *Nostoc sp.* GSV 224 isoliert.^[2] MOORE *et al.* beschrieben darüber hinaus noch die Cryptophycine 2, 3 und 4 sowie die partialsynthetischen Analoga Cryptophycin-8 bis Cryptophycin-14 und stellten einen Strukturvorschlag vor. Die ebenfalls in die Literatur eingegangenen acyclischen Cryptophycine 5, 6 und 7 stellten sich nachträglich als Artefakte heraus, welche während der Extraktion entstanden waren.^[3]

Davon unabhängig wurde durch KOBAYASHI *et al.* im selben Zeitraum aus dem Meeresschwamm *Dysidea arenaria* das mit Cryptophycin-1 eng verwandte Arenastatin A (später als Cryptophycin-24 eingegliedert) isoliert. Sie bestimmten die Konfiguration aller stereogenen Zentren der bislang unbekanntten Verbindung und legten die erste Synthese eines Vertreters dieser Verbindungsklasse vor.^[4, 5] Seither wurden aus natürlichen Quellen 28 verschiedene Cryptophycine isoliert (Tabelle 1), sowie einige hundert Analoga für die Aufklärung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen synthetisch hergestellt. Eine Übersicht über die wichtigsten Cryptophycine sowie einen Einblick in deren Synthese gewähren eine Reihe von Publikationen, welche den bisherigen Stand der Forschung zusammenfassen.^[6-9]

Einige Vertreter dieser Verbindungsklasse sind stark cytotoxisch (Tabelle 2), und das sowohl bei Versuchen mit Zellkulturen *in vitro*, als auch *in vivo* bei Versuchen mit in Mäuse implantierten Tumoren.^[2, 3] Die höchste Cytotoxizität weisen ausnahmslos Cryptophycine mit benzyli-cher Epoxidfunktion bzw. die daraus abgeleiteten Halohydrine auf. Die Aktivität der Halohydrine beruht wahrscheinlich auf deren Umwandlung in die entsprechenden Epoxide. Diese verläuft bei Cryptophycin-8 in physiologischer Phosphatpufferlösung (pH = 7,4) vollständig innerhalb von elf Stunden (zu Cryptophycin-1)^[10] und ist analog auch *in vivo* zu beobachten.^[11]

Pharmakologisch bedeutsam sind vor allem Cryptophycin-1 sowie dessen Analogon Cryptophycin-52 (LY355703). Cryptophycin-52 war der erste klinische Kandidat der Firma ELI LILLY, welche ausgehend von der Cryptophycin-Leitstruktur an der Entwicklung eines antitumoralen Chemotherapeutikums arbeitet. In klinischen Phase I- und Phase II-Studien überzeugte Cryptophycin-52 allerdings nicht.^[12-14] Die ho-

Tabelle 1 Biogene Cryptophycine.



	Epoxid	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y ¹	Y ²	uA-C ^α -C ^β	uB-C ^α
Cryptophycin-1	β	A	Me	<i>i</i> -Bu	Me	Me	Cl	H	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-2	β	A	Me	<i>i</i> -Bu	Me	Me	H	H	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-16	β	A	Me	<i>i</i> -Bu	Me	H	Cl	H	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-21	β	A	Me	<i>i</i> -Bu	H	Me	Cl	H	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-23	β	A	Me	<i>i</i> -Bu	Me	H	Cl	Cl	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-24	β	A	Me	<i>i</i> -Bu	H	Me	H	H	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-28	β	A	H	<i>i</i> -Bu	Me	Me	Cl	H	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-31	β	A	Me	<i>i</i> -Bu	Me	Me	Cl	Cl	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-38	α	A	Me	<i>i</i> -Bu	Me	Me	Cl	H	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-50	β	A	Me	<i>n</i> -Bu	Me	Me	Cl	H	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-54	β	A	Me	<i>s</i> -Bu	Me	Me	Cl	H	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-176	β	A	Me	<i>i</i> -Bu	H	H	Cl	H	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-326	β	A	Me	<i>i</i> -Bu	H	Me	Cl	Cl	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-327	β	A	Me	<i>i</i> -Bu	Me	Me	Cl	H	<i>cis</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-3	-	B	Me	<i>i</i> -Bu	Me	Me	Cl	H	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-4	-	B	Me	<i>i</i> -Bu	Me	Me	H	H	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-17	-	B	Me	<i>i</i> -Bu	Me	H	Cl	H	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-18	-	B	Me	<i>s</i> -Bu	Me	Me	Cl	H	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-19	-	B	Me	<i>i</i> -Pr	Me	Me	Cl	H	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-29	-	B	Me	<i>i</i> -Bu	H	Me	Cl	H	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-40	-	B	H	<i>i</i> -Bu	Me	Me	Cl	H	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-43	-	B	Me	<i>i</i> -Bu	Me	H	H	H	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-45	-	B	Me	<i>i</i> -Bu	Me	H	Cl	Cl	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-46	-	B	Me	<i>i</i> -Bu	Me	Me	Cl	H	<i>trans</i>	<i>S</i>
Cryptophycin-49	-	B	Me	<i>n</i> -Pr	Me	Me	Cl	H	<i>trans</i>	<i>R</i>
Cryptophycin-175	-	B	Me	<i>i</i> -Bu	Me	Me	Cl	Cl	<i>trans</i>	<i>R</i>

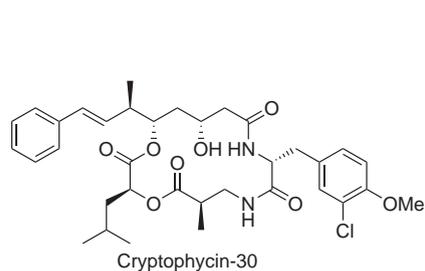
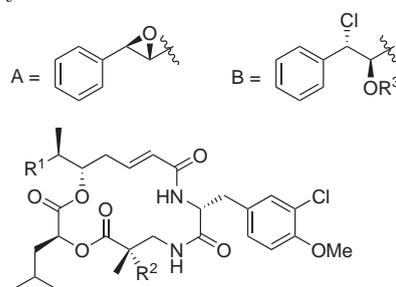


Tabelle 2 Die pharmakologisch bedeutendsten Cryptophycine.

	R ¹	R ²	R ³
Cryptophycin-1	A	H	-
Cryptophycin-52	A	Me	-
Cryptophycin-8	B	H	H
Cryptophycin-55	B	Me	H
Cryptophycin-249	B	Me	C(O)CH ₂ NH ₂



Die Neurotoxizität beschränkte die anwendbare Dosis. Innerhalb des therapeutischen Fensters konnte keine nennenswerte Verbesserung der Tumorentwicklung beobachtet werden. Als ein weiterer Nachteil erwies sich die schlechte Wasserlöslichkeit der Verbindung, welche den Zusatz von Hilfsstoffen zur Formulierung notwendig machte, welche die Verträglichkeit mindern.

ELI LILLY setzte die Erforschung der Cryptophycine fort, wobei mit Cryptophycin-249 (Tabelle 2) ein möglicher zweiter klinischer Kandidat gefunden wurde.^[15] Dieser leitet sich von Cryptophycin-55 ab und besitzt ein interessantes pharmakologisches Profil, verbesserte Wasserlöslichkeit und höhere Stabilität in wässriger Lösung. Bislang wurden aber noch keine mit dieser Verbindung durchgeführten klinischen Studien veröffentlicht.

1.2 Chemische Cryptophycin-Synthese

Cryptophycine sind Depsipeptide. Sie werden retrosynthetisch meist auf die entsprechenden Amino- und Hydroxysäuren zurückgeführt, wobei vier Bausteine A bis D erhalten werden, welche mit Ausnahme einiger C-Fragment-Bausteine chiral sind (Abbildung 1 und Abbildung 2). Bei Fragment A handelt es sich um eine strukturell eigenständige δ -Hydroxysäure. Abhängig davon, ob die benzyliche Epoxidfunktion durch Oxidation einer benzylichen Doppelbindung oder eine Diol-Epoxid-Transformation eingeführt wird, enthält die entsprechende Vorstufe zwei oder vier stereogene Zentren. Bei vielen Veröffentlichungen über Cryptophycine steht die Synthese des A-Fragments im Vordergrund. Fragment B ist eine D-konfigurierte α -Aminosäure und kann ausgehend von D-Tyrosin dargestellt werden.^[16] Auch eine enantioselektive Synthese ausgehend von 2-Chlor-1-methoxy-4-methylbenzol ist bekannt.^[17] Fragment C ist eine α -mono- oder eine α,α -dialkylierte β -Aminosäure. Sie kann in racemischer Synthese ausgehend von Cyanessigsäureestern^[18] oder Isopropensäureestern^[19] und ggf. enzymatischer Racematspaltung oder mit Hilfe etablierter Methoden der β^2 -Aminosäuresynthese enantioselektiv dargestellt werden. Fragment D ist kommerziell erhältliche L-Leucinsäure oder eine homologe Verbindung.

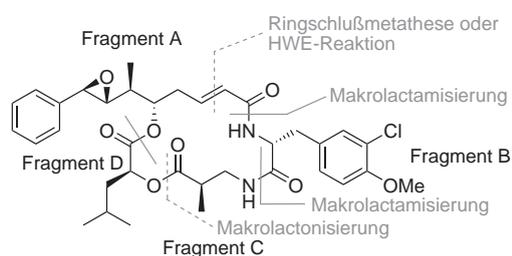


Abbildung 1 Cyclisierungsstrategien und Fragmente am Beispiel von Cryptophycin-1.

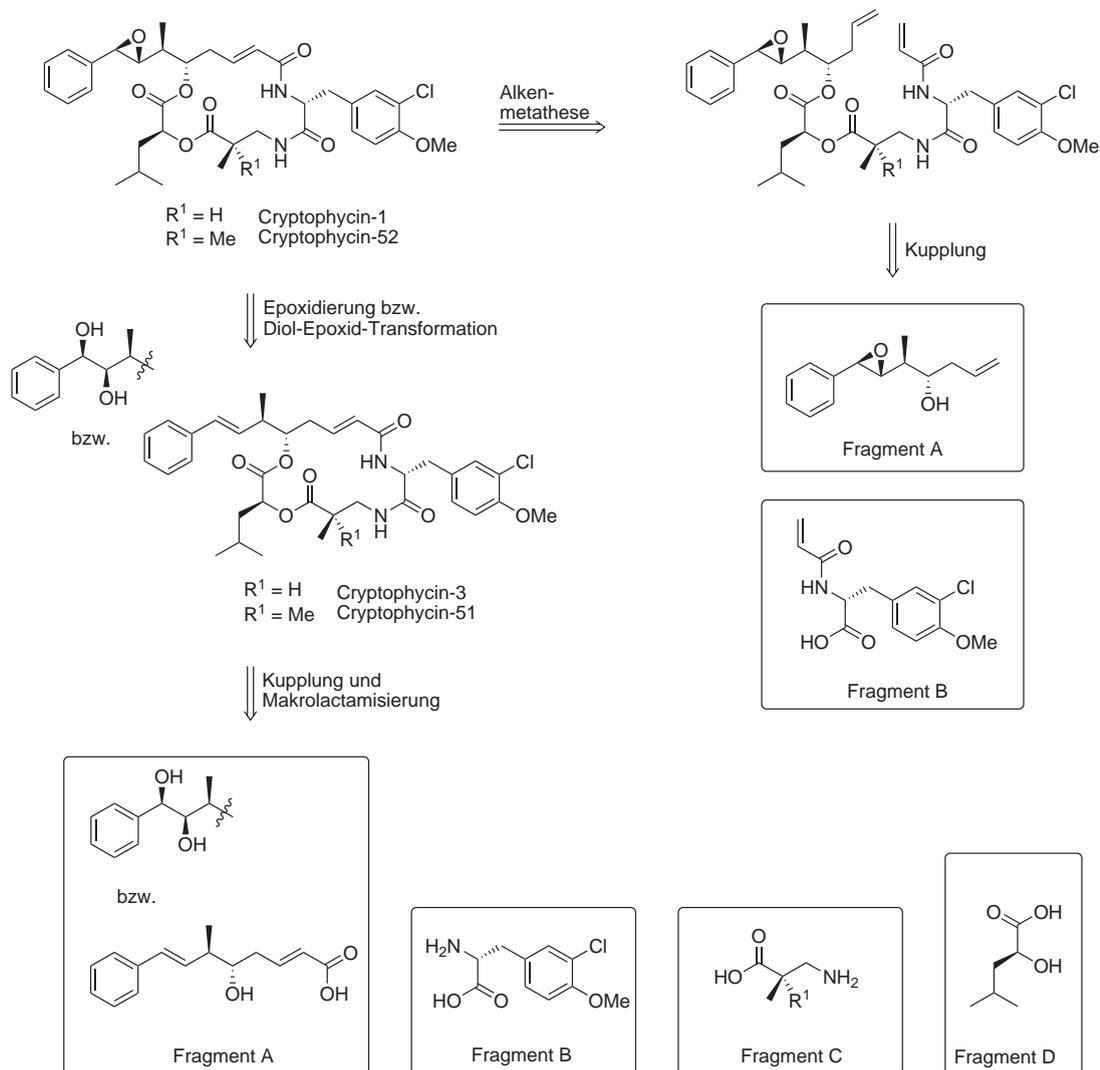


Abbildung 2 Ableitung retrosynthetischer Fragmente von Cryptophycin-1 und Cryptophycin-52.

Die einzelnen Bausteine werden in geschützter Form synthetisiert und über Standardmethoden der Peptidchemie in Lösung kondensiert. Das erhaltene acyclische Dipeptid wird cyclisiert. Dies geschieht meist über eine Makrolactamisierung. Dafür kommen die Amidbindungen zwischen Fragment A und B^[17, 19–30] sowie zwischen Fragment B und C^[16, 21, 31–46] infrage. Aber auch für die Makrocyclisierung über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE-Reaktion)^[47] oder Ringschlußmetathese (RCM)^[48] (Bildung des α,β -ungesättigten Amids) sowie eine Makrolactonisierung^[30] zwischen Fragment D und C finden sich Beispiele. Wenn das Epoxid nicht schon vor der Cyclisierung in den Fragment-A-Baustein eingeführt wurde, kann es im Anschluß durch Transformation eines zuvor eingeführten Diols oder durch die Oxidation einer benzylichen Doppelbindung erhalten werden.

Die Einführung der in Fragment A enthaltenen Epoxidfunktion ist ein Schlüsselschritt der Cryptophycinsynthese. Bei den ersten Synthesen wurde der A-Fragment-Baustein mit zwei stereogenen Zentren und einer benzylicchen Doppelbindung aufgebaut. Die Doppelbindung wurde zu einem späteren Zeitpunkt zum Epoxid oxidiert.^[16, 17, 19, 20, 24, 26, 31, 38–41, 49–55] Die effizienteste Synthese eines A-Fragment-Bausteins für diese Strategie stammt von GHOSH und BISCHOFF und liefert diesen in einer Gesamtausbeute von 59%.^[39, 52]

Die direkte chemische Oxidation der benzylicchen Doppelbindung von Cryptophycin-3 (Desepoxycryptophycin-1) zum Epoxid (d. h. zu Cryptophycin-1) führt allerdings zu einem Gemisch aus α - und β -Epoxid (Abbildung 3). Die Diastereomere müssen durch präparative Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) oder nach Öffnung der Epoxide zu den entsprechenden Chlorhydrinen säulenchromatographisch^[33, 56] getrennt werden.

Die Diastereoselektivität hängt vom Oxidationsmittel und den Reaktionsbedingungen ab. Mit *meta*-Chlorperoxybenzoesäure (CPBA) kann Cryptophycin-3 mit einer Diastereoselektivität α/β von 1:2 in das α -Diastereomer und Cryptophycin-1 überführt werden.^[19] Dieses Verfahren wurde trotz der mäßigen Selektivität bei einer Reihe von Cryptophycinsynthesen angewendet, wobei Diastereomerenverhältnisse α/β von 1:1 bis 1:2,5 erzielt werden konnten.^[21, 32, 33, 38, 41] Durch Oxidation mit Dimethyldioxiran (DMDO) kann die Ausbeute^[31, 35] leicht und die Diastereoselektivität bis auf $\alpha/\beta = 1:3$ gesteigert werden.^[29] Auch dieses Verfahren fand breite Anwendung.^[22–24, 30, 34, 36, 37, 39, 57] Die Shi-Epoxidierung von Cryptophycin-51 zu Cryptophycin-52 ergibt mit $\alpha/\beta = 1:3,5$ die beste Diastereoselektivität auf dieser Stufe, allerdings bei einem Umsatz von nur 17%.^[42] Auf Stufe des Amids von Fragment A und dem 2,2,2-Trichlorethylester von Fragment B (partiell geschütztes AB-Fragment) gelingt die Shi-Epoxidierung mit einer deutlich besseren Diastereoselektivität von $\alpha/\beta = 1:6,5$ in guter Ausbeute. Das Epoxid wird hier zu einem vergleichsweise frühen Zeitpunkt eingeführt, doch auch über diese Strategie kann Cryptophycin-52 effizient dargestellt werden.^[42]

Vor kurzem konnten SHERMAN *et al.* den Biosyntheseweg der Cryptophycine im wesentlichen aufklären.^[58] Darin katalysiert die Cryptophycin-Epoxidase (Crp-Epoxidase) die diastereoselektive Epoxidierung von Desepoxycryptophycinen. Das Enzym kann in *E. coli* rekombinant hergestellt und für die chemoenzymatische Epoxidierung *in vitro* genutzt werden, wie anhand der Umsetzung von Cryptophycin-4 zu Cryptophycin-2 (über 75% Umsatz) gezeigt wurde. Darüber hinaus fand das Verfahren auch für die Synthese einiger Cryptophycin-Analoga Verwendung. Die für diese Strategie benötigten A-Fragmentbausteine sind effizient zugänglich. Daher wäre bei einer Optimierung dieses Ansatzes zugleich auch ein äußerst effizienter Zugang zu Cryptophycinen an sich gefunden. Allerdings wurde bisher noch keine exakte Ausbeute für diesen Schritt veröffentlicht.

Eine Alternative ist die Synthese von A-Fragment-Bausteinen mit vier stereogenen Zentren. Darunter werden zwei als benzylicches *syn*-Diol eingeführt. Dieses wird spä-

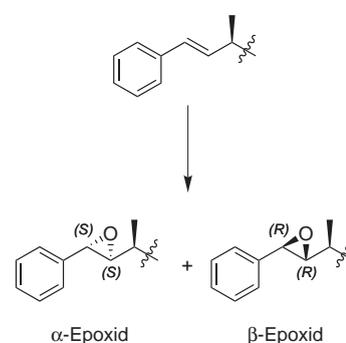


Abbildung 3 Oxidation der benzylicchen Doppelbindung.

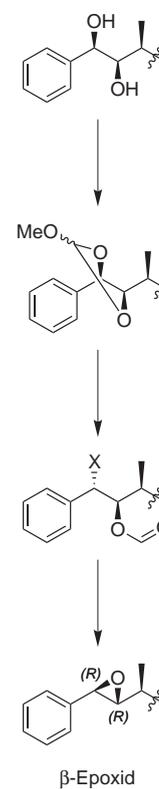
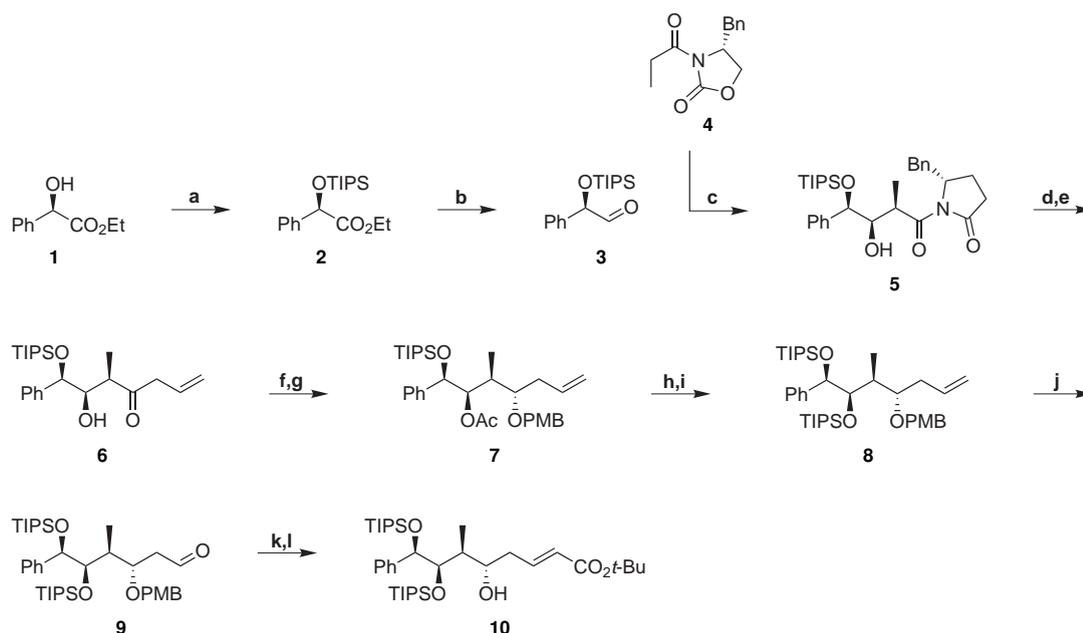


Abbildung 4 Diol-Epoxid-Konversion
X = Cl, Br, I

ter in drei Schritten unter Retention der Konfiguration in das entsprechende Epoxid überführt (Abbildung 4).^[43] HOARD *et al.* gelang es, das ursprüngliche Verfahren nach SHARPLESS^[59] an basensensitive Substrate anzupassen. Dabei wird unter milder Pyridinium-*para*-toluolsulfonat-Katalyse (PPTS-Katalyse) mit Trimethylorthoformiat der cyclische Orthoester erzeugt. Dieser wird anschließend durch Behandlung mit einem Acylhalogenid regioselektiv zum Halohydrinformiat geöffnet. Zuletzt wird der Ameisensäureester mit einer milden Base gespalten, worauf über eine interne S_N-Reaktion das Epoxid erhalten wird. Auf diese Weise wurden u. a. Cryptophycin-52^[43] und Cryptophycin-1^[28, 44] synthetisiert. Auf einem ähnlichen Wege wurde auch Arenastatin A dargestellt. In diesem Fall erfolgte die Diol-Epoxid-Konversion aber bereits während der Synthese des A-Fragment-Bausteins.^[48]

Die erste Synthese eines A-Fragment-Bausteins mit vier stereogenen Zentren stammt von LEAHY and GARDINIER aus dem Jahre 1997. Sie geht von (*R*)-Mandelsäureethylester **1** aus (Schema 1).^[27] Die Hydroxylgruppe wird als Silylether **2** geschützt, bevor der Ester mit Diisobutylaluminiumhydrid selektiv zum Aldehyd **3** reduziert wird. An diesen wird ein aus **4** erhaltenes, chirales Alkenyloxyboran addiert. Nach einer Säulenchromatographie wird **5** als einziges Diastereomer erhalten. Dieses wird zum Weinreb-Amid transamidiert und im Anschluß mit Allylmagnesiumbromid zum Allylketon **6** umgesetzt. Über eine intramolekulare Tischtschenko-Reaktion mit Acetaldehyd und Samarium(II)iodid wird die Carbonylgruppe diastereoselektiv zum sekundären Alko-

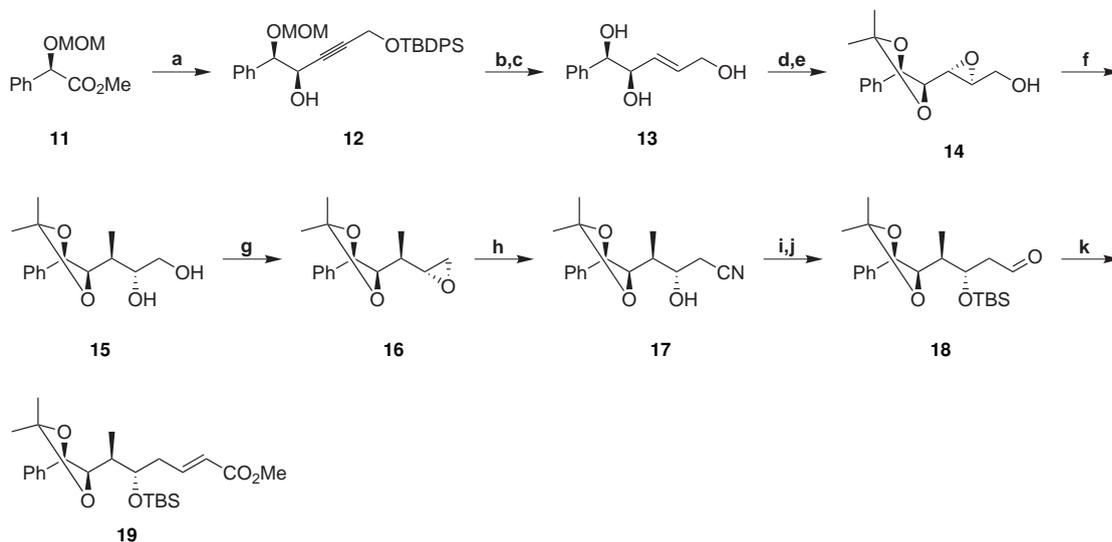


Schema 1 A-Fragmentsynthese von LEAHY und GARDINIER: Aldol-Addition mit chiraalem Auxiliar und Tischtschenko-Reaktion.

a. TIPSCl, Imidazol (92%) **b.** DIBAL-H, -78 °C (94%) **c.** Bu₂BOTf, DIPEA (84%) **d.** Me₃Al, MeONHMe·HCl (93%) **e.** AllMgBr (92%) **f.** MeCHO, SmI₂ (96%) **g.** PMBOC(NH)CCl₃, kat. TfOH (70%) **h.** DIBAL-H (90%) **i.** TIPSOTf, DIPEA (93%) **j.** OsO₄, NMO, NaIO₄ (91%) **k.** (EtO)₂P(O)CH₂CO₂*t*-Bu, DBU, LiCl (90%) **l.** DDQ (95%).

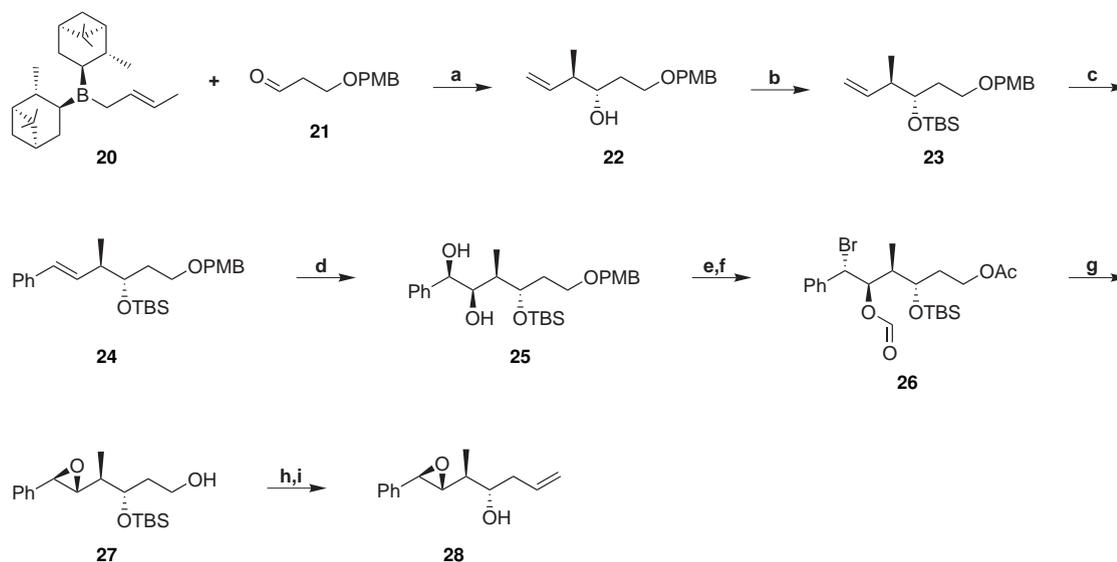
hol reduziert. Die neugebildete Hydroxylgruppe wird als *para*-Methoxybenzylether **7** geschützt. Der Acetylrest wird mit Diisobutylaluminiumhydrid reduziert, um die Hydroxylgruppe zu entschützen, welche darauf als Silylether **8** wieder geschützt wird. Die terminale Doppelbindung wird über die Dihydroxylierung und Glykolspaltung mit Osmiumtetroxid, *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid und Natriumperiodat als Cooxidans in den Aldehyd **9** überführt. Dieser kann mit *tert*-Butyldiethylphosphonoacetat in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zum α,β -ungesättigten Ester umgesetzt werden, dessen *para*-Methoxybenzylether-geschützte δ -Hydroxylgruppe mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) zum A-Fragment-Baustein **10** entschützt wird.

POUSSET und LARCHEVÊQUE veröffentlichten 2001 ebenfalls eine von einem Derivat der Mandelsäure ausgehende Synthese (Schema 2).^[60] Der Methoxymethylgeschützte (*R*)-Mandelsäureester **11** wird mit Diisobutylaluminiumhydrid selektiv zum Aldehyd reduziert. An diesen wird diastereoselektiv ein *O*-silylgeschütztes Magnesiumacetylid addiert, wobei **12** erhalten wird. Die Dreifachbindung wird mit RED-Al[®] selektiv zum *trans*-Olefin reduziert, dann der Allylkohol mit verdünnter Salzsäure zu **13** entschützt. Das *syn*-Diol wird als Acetonid geschützt. Dann folgt eine Sharpless-Epoxidierung und die Trennung des Diastereomergemisches (*dr* 95:5), welche Epoxid **14** liefert. Dessen Öffnung mit Trimethylaluminium ergibt **15** in mäßiger Ausbeute als einziges Diastereomer nach der chromatographischen Aufreinigung. Eine Diol-Epoxid-Transformation liefert Epoxid **16** unter Retention der Konfiguration. Das Epoxid wird mit Kaliumcyanid regioselektiv zu Nitril **17** geöffnet. Nach-



Schema 2 A-Fragmentsynthese von POUSSET und LARCHEVÊQUE: Addition an Methylmandelat und Epoxidöffnung.

a. DIBAL-H, Hexan, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann $\text{MgC}\equiv\text{CCH}_2\text{OTBDPS}$ (87 %) **b.** RED-Al[®], Et_2O , $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (72 %) **c.** 2 M HCl, MeOH, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (97 %) **d.** Aceton, CuSO_4 , kat. TsOH (91 %) **e.** *t*-BuOOH, *L*-(+)-Diisopropyltartrat, $\text{Ti}(\textit{o}-Pr)₄, DCM (76 %) **f.** Me_3Al , Hexan, RT (36 %) **g.** $\text{MeC}(\text{OMe})_3$, TMSCl, DCM, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann K_2CO_3 , MeOH, RT (65 %) **h.** KCN, LiClO_4 , MeCN, $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ (70 %) **i.** TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM (92 %) **j.** DIBAL-H, Toluol, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (58 %) **k.** $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, TMG, THF (78 %).$

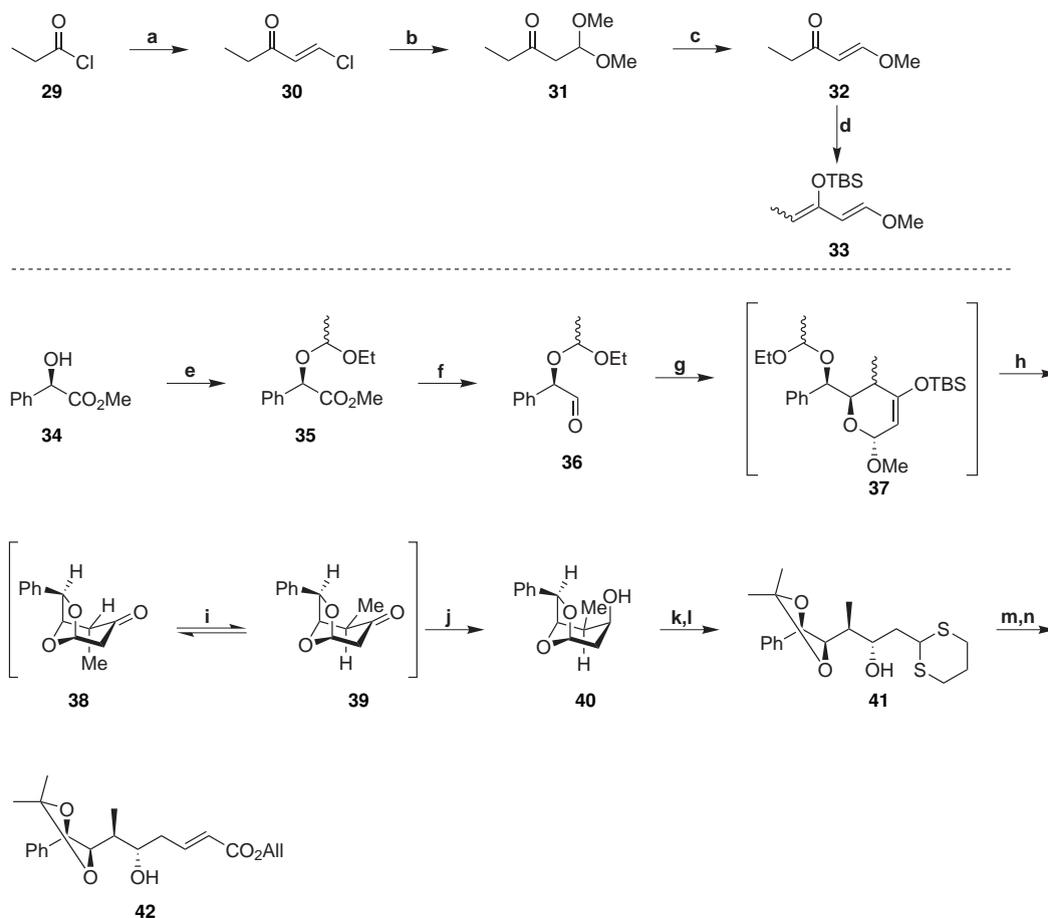


Schema 3 A-Fragmentsynthese von GEORG und TRIPATHY: Ein Epoxy-A-Fragment für den Ringschluß durch RCM.

a. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, THF / Et_2O , 3 h, -78°C dann $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (76 %; 91 % *ee*) **b.** TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, -78°C , 10 min (92 %) **c.** $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PhI, NEt_3 , MeCN, Rückfluß, 12 h (65 %) **d.** K_2OsO_4 , $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$, RT, 24 h (60 %, *de* > 95 %) **e.** $\text{HC}(\text{OMe})_3$, kat. PPTS, DCM, RT, 3 h **f.** AcBr, DCM, RT, 6 h (60 % e.-f.) **g.** K_2CO_3 , THF/MeOH, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 8 h (95 %) **h.** DMP, DCM, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3 h (90 %) **i.** 1. $\text{Cp}_2\text{TiCH}_2\text{ClAlMe}_2$, THF, 0°C , 2 h 2. TBAF, RT, 6 h (60 %).

dem die Hydroxylgruppe als *tert*-Butyldimethylsilylether geschützt ist, wird das Nitril selektiv zum Aldehyd **18** reduziert. Zuletzt folgt eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit Trimethylphosphonoacetat zu A-Fragment-Baustein **19**.

Im selben Jahr stellten GEORG und TRIPATHY die Synthese eines A-Fragment-Bausteins mit Epoxid für die Ringschlußmetathese-Strategie vor (Schema 3).^[48] Die ersten beiden stereogenen Zentren werden über die Crotylborylierung von Aldehyd **21** mit (+)-Diisopinocrotylboran **20** zu Homoallylalkohol **22** (91 % *ee*) eingeführt.^[24] Im Anschluß wird die erhaltene sekundäre Hydroxylgruppe mit *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat als Silylether **23** geschützt. Eine nachfolgende Heck-Reaktion mit Iodobenzol ergibt das *trans*-konfigurierte benzyliche Olefin **24**. Die katalytische, asymmetrische Dihydroxylierung der Doppelbindung mit Kaliumosmat und Dihydrochinidinphthalazin-1,4-diyl-diether ((DHQD)₂-PHAL) als chiraalem Liganden ergibt *syn*-Diol **25** (> 95 % *de*). Es folgt eine Diol-Epoxid-Transformation. Das stereogene Diol wird mit Trimethylorthoformiat in den cyclischen Orthoester überführt, welcher mit Acetylbromid zum Bromhydrinformiat **26** geöffnet wird. Während dieser Reaktionsfolge wird der *para*-Methoxybenzylether gespalten, so daß die primäre Hydroxylgruppe am Ende mit Essigsäure verestert vorliegt. Durch Behandlung mit Kaliumcarbonat werden Acetat und Ameisensäureester gespalten. Über eine intramolekulare Substitutionsreaktion wird dabei Epoxid **27** erhalten. Der primäre Alkohol wird mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) selektiv zum Aldehyd oxidiert, dessen Tebbe-Olefinierung Homoallylalkohol **28** mit terminaler Doppelbindung ergibt.



Schema 4 A-Fragmentsynthese von LI und TIUS: Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit Mandelaldehyd.^[44]

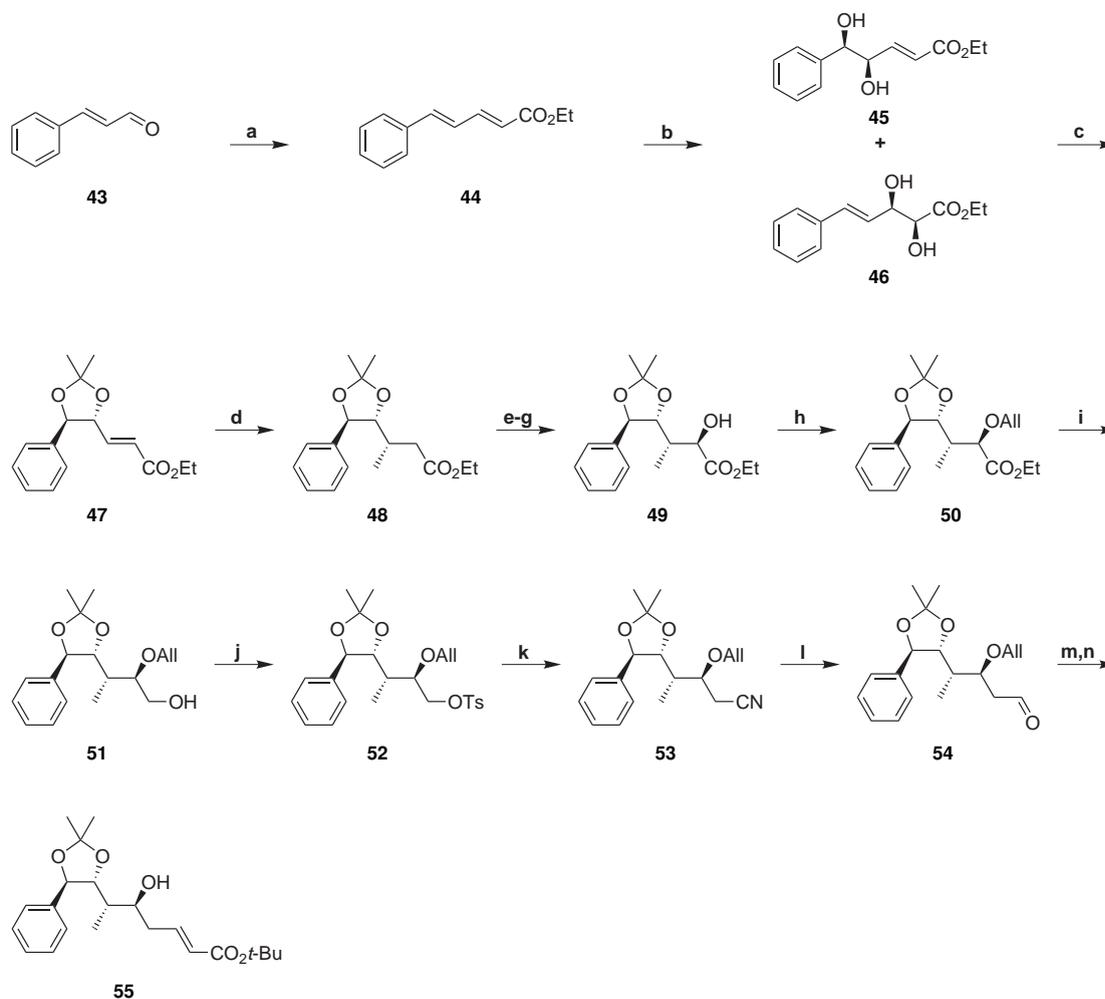
a. Acetylen, CCl_4 , AlCl_3 , RT (81 %) **b.** K_2CO_3 , MeOH, RT (89 %) **c.** Toluol, kat. NaOMe, 160°C Badtemperatur u. azeotrope Destillation von MeOH (85 %) **d.** Et_3N , TBSOTf, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$ (78 %; $E,Z/E,E = 9:1$) **e.** $\text{EtOCH}=\text{CH}_2$, PPTS **f.** DIBAL-H, Et_2O , -78°C **g.** MgBr_2 , **33**, THF, $36-42^\circ\text{C}$ **h.** TFA, THF, **38/39** = 10:1 **i.** KF, Al_2O_3 , MeCN, **38/39** = 1:4 (48 % e.-i.) **j.** L-Selectride[®], THF, -78°C (93 %) **k.** $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM, $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$, 0°C (85 %) **l.** $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, TsOH, Aceton (93 %) **m.** MeI, CaCO_3 , MeCN, H_2O , 70°C **n.** LiClO_4 , DIPEA, MeCN, $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{All}$ (68 % m.-n.).

LI und TIUS veröffentlichten 2002 eine Arbeit, welche die Synthese des A-Fragment-Bausteins mit Hilfe einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion beschreibt (Schema 4).^[44] Diese Synthese ist konvergent, da zunächst Dien und Dienophil synthetisiert und miteinander verknüpft werden, woran sich weitere Schritte anschließen. Die Synthese des Dienophils geht von Propionylchlorid **29** aus, welches mit Acetylen in einer Friedel-Crafts-artigen Reaktion unter Zusatz von Aluminium(III)chlorid zu Chlorolefin **30** umgesetzt wird. Aus diesem wird durch Behandlung mit Methanol in Gegenwart von Kaliumcarbonat das Dimethylacetal **31** erhalten. In siedendem Toluol und in Anwesenheit einer katalytischen Menge Natriummethanolat wird Methanol eliminiert und

Enolether **32** gebildet. Mit Triethylamin und *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat wird dessen Carbonylgruppe zu Silylether **33** enolisiert. Er wird als Gemisch aus *E*- und *Z*-Isomer in einem Verhältnis von 9:1 erhalten.

Die Ausgangsverbindung für die Synthese des Diens ist (*R*)-Mandelsäuremethylester **34**. Dessen freie Hydroxylgruppe wird als Acetal **35** geschützt, wobei das stereogene Zentrum ohne Diastereoselektivität erhalten wird. Der Ester wird mit Diisobutylaluminiumhydrid selektiv zum Aldehyd **36** reduziert. Der Aldehyd wird in einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit Dien **33** Magnesiumbromid-vermittelt zum Cyclisierungsprodukt **37** umgesetzt. Das Produkt wird nicht isoliert, sondern in Gegenwart von Trifluoressigsäure unter Spaltung des *tert*-Butyldimethylsilylenolethers zu einer 10:1-Mischung der diastereomorphen, bicyclischen Acetale **38** und **39** umacetalisiert. Die Diastereoselektivität der Diels-Alder-Reaktion ist auf einen chelatkontrollierten *exo*-Übergangszustand zurückzuführen, in welchem ein Mg^{2+} -Ion sowohl von der aldehydischen Carbonylgruppe als auch deren benachbarten Alkoxygruppe komplexiert wird. Das 10:1-Verhältnis der bicyclischen Acetale hat seine Ursache darin, daß Dien **33** als Isomergemisch (*E/Z* = 9:1) zum Einsatz kommt. Da das benötigte Epimer im Unterschuß vorliegt, wird durch Behandlung mit Kaliumfluorid und Aluminium(III)oxid in Acetonitril isomerisiert, wonach **38** und **39** mit axial und äquatorial ausgerichteten Methylsubstituenten im Verhältnis 1:4 erhalten werden. Das Epimerenpaar kann getrennt und das Diastereomer mit axialem Methylsubstituenten weiter isomerisiert werden. Die Carbonylgruppe von **39** wird mit L-Selectride[®] diastereoselektiv zu **40** mit axialer Hydroxylgruppe reduziert. Im Anschluß wird die acetalmaskierte aldehydische Carbonylgruppe zum Thioketal umacetalisiert. Das Diol wird als Acetonid **41** geschützt. Die Spaltung des Thioacetals mittels Iodmethan und Calciumcarbonat und die nachfolgende, Lithiumperchlorat/Diisopropylethylamin-vermittelte Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit Allyldiethylphosphonoacetat zum α,β -ungesättigten Allylester **42** erfolgt in Anwesenheit einer freien, sekundären Hydroxylgruppe.

Im Jahre 2005 stellten SEWALD *et al.* eine Synthese des A-Fragment-Bausteins vor, welche die ersten beiden stereogenen Zentren über eine katalytische, asymmetrische Dihydroxylierung und die beiden weiteren mit Hilfe diastereoselektiver Reaktionen einführt (Schema 5).^[28] Sie geht von Zimtaldehyd **43** aus, der mit Triethylphosphonoacetat in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zu Dienoat **44** umgesetzt wird. Die asymmetrische Dihydroxylierung mit Dihydrochinidinphthalazin-1,4-diydiether ((DHQD)₂-PHAL) als chiraalem Liganden liefert ein untrennbares Gemisch der regioisomeren Diole **45** und **46**, welches nach Überführung in die entsprechenden regioisomeren Acetonide getrennt werden kann, worauf der α,β -ungesättigte Ester **47** erhalten wird. Die konjugate Addition von Methyllithium liefert mit sehr guter *syn*-Selektivität (*dr* = 99:1) den β -Methylester **48**. Dieser wird quantitativ in das Silylketenacetal überführt, welches mit Blei(IV)acetat hoch diastereoselektiv (*dr* = 92:8) in die α -Acetoxyverbindung überführt wird. Das Acetat wird verseift, wodurch α -Hydroxyester **49** erhalten wird. Die Hydroxylgruppe wird als Allylether **50** geschützt, dann wird der Ester mit Lithiumalanat zum primären Alkohol **51** reduziert. Dieser wird mit *para*-Toluolsulfonylchlorid in das Tosylat **52** überführt, welches mit Natriumcyanid zu Nitril **53** substituiert wird. Dessen selektiver Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid zu Aldehyd **54** folgt eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit *tert*-Butyldiethylphosphonoacetat zum α,β -ungesättigten Ester. Der Allylether wird



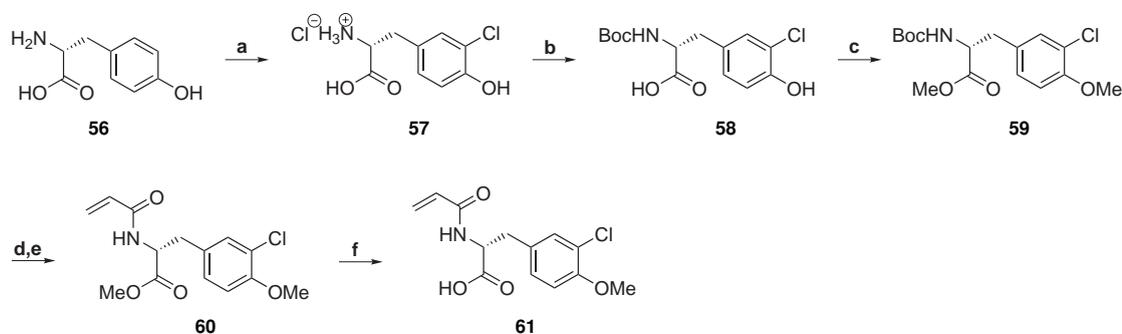
Schema 5 A-Fragmentsynthese von SEWALD *et al.*: Asymmetrisch katalysierte Dihydroxylierung, diastereoselektive konjugate Addition von MeLi und diastereoselektive Acetoxylierung.

a. $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, (93%) **b.** $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, MeSO_2NH_2 , $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$, 0°C (86%) **c.** $(\text{MeO})_2\text{C}(\text{Me})_2/\text{Aceton}$, TsOH, RT (79%) **d.** MeLi, Hexan/ Et_2O , TMSCl, $-93^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ (72%) **e.** LDA, TMSCl, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ **f.** $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, DCM, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ (*dr* 92:8) **g.** EtOH, NaOEt, RT; Epimerentrennung (59% e.-g.) **h.** LDA, THF, -78°C ; dann AllBr, DMF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ (85%) **i.** LiAlH_4 , THF, $5^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ (99%) **j.** TsCl, DABCO, DCM, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ (94%) **k.** NaCN, NaHCO_3 , DMSO, 60°C (99%) **l.** DIBAL-H, Toluol, -78°C (92%) **m.** $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$, NaH, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ (85%) **n.** *para*-Toluolsulfinsäure, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, DCM, RT (97%).

mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und *para*-Toluolsulfinsäure entschützt und A-Fragment-Baustein **55** erhalten.

Nahezu alle B-Fragmentsynthesen gehen von D-Tyrosin **56** aus. Ein typisches Beispiel ist die Synthese von LAUTENS *et al.* aus dem Jahre 2006 (Schema 6).^[61] Der Baustein wird als Acrylamidderivat **61** für eine spätere RCM-Cyclisierung des *seco*-Depsipeptids dargestellt. Zunächst wird die Arylgruppe von **56** mit Sulfurylchlorid in

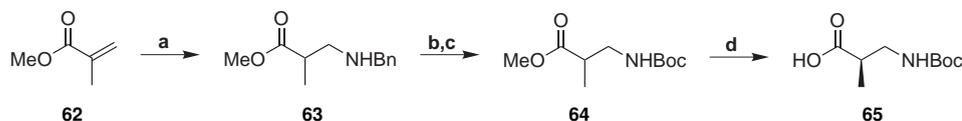
ortho-Position zur Hydroxylgruppe chloriert und Hydrochlorid **57** erhalten. Im Anschluß wird die Verbindung als *tert*-Butyloxycarbonyl-Derivat **58** geschützt, woran sich die Veretherung und Veresterung mit Dimethylsulfat zu **59** anschließt. Die Boc-Schutzgruppe wird mit Trifluoressigsäure abgespalten. Die entschützte Verbindung wird mit Acrylsäurechlorid in Acrylamid **60** überführt. Zuletzt wird der Methylester mit Lithiumhydroxid verseift und der B-Fragment-Baustein **61** erhalten. Die meisten Synthese des B-Fragment-Bausteins folgen einer ähnlichen Strategie. MAIER *et al.* haben allerdings auch eine enantioselektive Synthese entwickelt.^[17]



Scheme 6 B-Fragmentsynthese ausgehend von D-Tyrosin (RCM-Cyclisierungsstrategie).^[61]

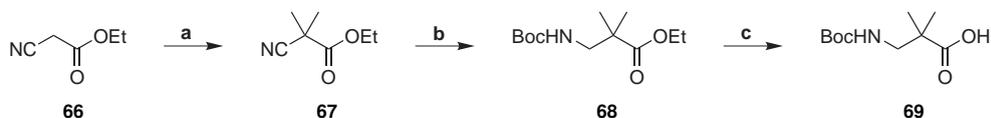
a. SO_2Cl_2 , AcOH, RT (94 %) **b.** 1 N NaOH/*t*-BuOH 1:1, Boc_2O , RT, 16 h (99 %) **c.** Me_2SO_4 , K_2CO_3 , CH_3CN , 4 h Rückfluß (96 %) **d.** TFA/DCM 1:1, RT, 3 h (84 %) **e.** $\text{CH}_2=\text{CHC}(\text{O})\text{Cl}$, DIPEA, DCM, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 4 h (96 %) **f.** THF/MeOH/ H_2O 1:1:1, 1,1 eq. LiOH, 4 h, RT (99 %).

Das strukturell einfachste C-Fragment ist das achirale, kommerziell erhältliche β -Alanin, welches z. B. in Cryptophycin-24 enthalten ist. Bei den meisten biogenen Cryptophycinen ist Fragment C jedoch die chirale Aminosäure (*R*)-3-Amino-2-methylpropanensäure. Die Synthese dieser Verbindung beschrieben SIH *et al.* im Jahre 1996 (Schema 7).^[19] Der 1-Methylacrylsäuremethylester **62** ist die Ausgangsverbindung. Die Michael-Addition von Benzylamin führt zur racemischen, benzylgeschützten β -Aminosäure **63**. Diese wird über eine Pd/C-katalysierte Hydrogenolyse und nachfolgender Behandlung mit Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc_2O) zu **64** umgeschützt. Zuletzt wird der C-Fragment-Baustein **65** über eine Folge aus enzymkatalysierter Esterhydrolyse zur freien Säure (48 % *ee*), enzymkatalysierter Veresterung (89 % *ee*) und nochmaliger enzymkatalysierter Esterhydrolyse jeweils mit der nur moderat enantioselektiven *Candida antarctica*-Lipase mit hohem Enantiomerenüberschuß erhalten (97 % *ee*).



Scheme 7 C-Fragmentsynthese von SIH *et al.*^[19]

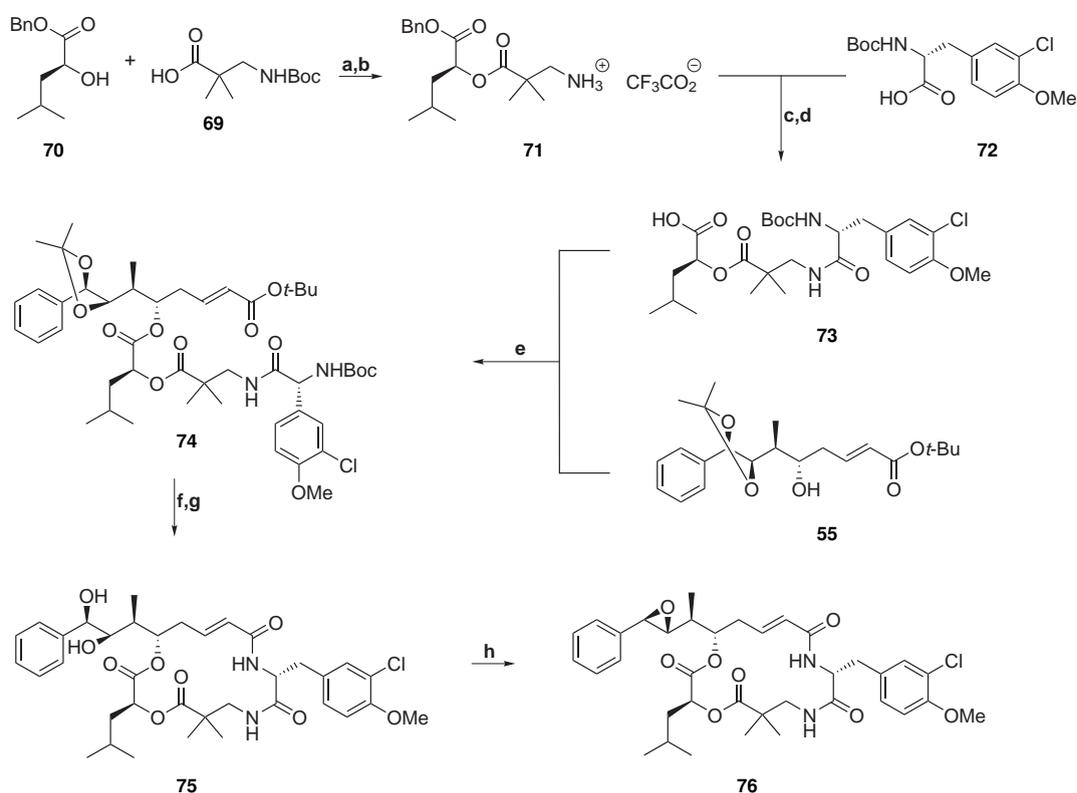
a. BnNH_2 , MeOH, 70°C , 4 d (90 %) **b.** H_2 , Pd/C, AcOH, MeOH **c.** Boc_2O , Dioxan/ H_2O (90 % b.-c.) **d.** immobilisierte *Candida antarctica*-Lipase (31 %; 97 % *ee*).



Schema 8 C-Fragmentsynthese von TIUS *et al.* [18]

a. MeI, Cs₂CO₃, DMF, -10 °C → RT (94 %) **b.** 5 % Rh auf Al, Boc₂O, THF, H₂ (4,14 bar), 70 °C (99 %) **c.** 5 N NaOH.

Das C-Fragment des ersten klinischen Kandidaten Cryptophycin-52 ist 3-Amino-2,2-dimethylpropansäure. Die Synthese dieser Verbindung wurde von TIUS *et al.* in einem Patent beschrieben (Schema 8). [18] Die Ausgangsverbindung ist der Cyansigsäureethylester **66**, welcher mit Iodmethan und Cäsiumcarbonat α, α -dimethyliert wird. Es folgt eine selektive, katalytische Hydrierung des Nitrils in Gegenwart von Di-*tert*-butyldicarbonat, so daß die neu gebildete Aminogruppe bereits als Boc-Derivat



Schema 9 Cryptophycin-52-Synthese von SEWALD *et al.* [28]

a. DCM, NEt₃, DMAP, EDC·HCl, 0 °C → RT (95 %) **b.** DCM, TFA, 0 °C **c.** DCM, NEt₃, HOAt, EDC·HCl (87 % b.-c.) **d.** H₂, Pd/C, EtOAc (100 %) **e.** DCM, NEt₃, DMAP, EDC·HCl, 0 °C → RT (97 %) **f.** DCM, TFA, H₂O, 0 °C → RT **g.** DMF, DIPEA, HATU, 0 °C, pseudo-Hochverdünnung (70 % f.-g.) **h.** 1. DCM, (MeO)₃CH, PPTS, RT, 2 h 2. DCM, AcBr, RT, 6 h, 3. DME/EtOH 3:2, KHCO₃, *n*-Bu₄NBr, 40 °C, 24 h (89 %).

erhalten wird. Zuletzt wird der Methylester mit 5 N NaOH-Lösung zum C-Fragment-Baustein **69** verseift.

Die Cryptophycin-52-Synthese von SEWALD *et al.* zeigt beispielhaft die schrittweise Verknüpfung der Fragmente zum *seco*-Depsipeptid, das Entschützen von Amino- und Carboxyterminus und die anschließende Makrolactamisierung zwischen Fragment A und Fragment B.^[28] Darauf folgt das Entschützen und die dreistufige Diol-Epoxid-Transformation des benzyllischen *syn*-Diols zu Cryptophycin-52. (Schema 9). Zuerst wird der D-Fragment-Baustein **70** Carbodiimid-vermittelt mit dem C-Fragment-Baustein **69** (Synthese siehe Schema 8) verestert. Es folgt die selektive Abspaltung der aminoterminalen Schutzgruppe zum partiell geschützten DC-Fragment **71**. Dieses wird mit dem B-Fragment-Baustein **72**, welcher aus dem Methylester **59** (Synthese siehe Schema 6) durch Verseifen mit Lithiumhydroxid zugänglich ist, 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol-(HOAt-) und Carbodiimid-vermittelt zum Depsipeptid kondensiert. Daran schließt sich die hydrogenolytische Spaltung des Benzylesters zum partiell geschützten DCB-Fragment **73** an. Dieses wird Carbodiimid-vermittelt mit dem A-Fragment-Baustein **55** (Synthese siehe Schema 5) zum *seco*-ADCB-Fragment **74** verestert. Dessen Cyclisierung erfolgt nach Abspaltung der Schutzgruppen mit Trifluoressigsäure unter pseudo-Hochverdünnungsbedingungen mit HATU zu **75**. Dann wird das benzylständige *syn*-Diol über eine Folge von drei Reaktionen unter Retention der Konfiguration in das Epoxid überführt, wobei zunächst das cyclische Orthoformiat und daraus das Bromhydrinformiat gebildet wird, bevor letzteres basenvermittelt über eine interne S_N-Reaktion zu Cryptophycin-52 **76** umgesetzt wird.

1.3 Cryptophycin-Biosynthese

Die Cryptophycin-Biosynthese wurde von SHERMAN *et al.* umfangreich untersucht.^[58] Über Inkorporationsstudien mit ¹³C-markierten Vorstufen wurde die Quelle der einzelnen Cryptophycinbausteine aufgedeckt (Abbildung 5). Auch der Cryptophycin-Gencluster wurde identifiziert (Tabelle 3). Einzelne Enzyme wurden kloniert, in *E. coli* exprimiert und für die Cyclisierung von *seco*-Cryptophycinthioestern und die Epoxidierung von Desepoxycryptophycinen *in vitro* herangezogen. Die Ergebnisse beider Ansätze erlauben Rückschlüsse auf die schrittweise Cryptophycin-Biosynthese (Abbildung 6), wenngleich noch Lücken bleiben.

Der Cryptophycin-Gencluster hat eine Größe von 40 304 bp und wird von Transposasen und *inverted repeats* flankiert. Die entsprechenden DNA-Sequenzen sind bei *Nostoc sp.* GSV 224 und *Nostoc sp.* ATCC 53789 zu über 99,9% identisch und beinhalten *crpE*-*crpH* in derselben Reihenfolgen. Die flankierenden DNA-Bereiche mit Ausnahme der Transposaseregion differieren allerdings erheblich und legen nahe, daß der Gencluster an unterschiedlichen *loci* in das Genom integriert ist. Der erste offene Leserahmen (8823 bp) codiert für die Typ 1-Polyketidsynthase *CrpA*. Diesem folgt das Gen einer weiteren, modularen Polyketidsynthase *CrpB* (10 407 bp) sowie die Gene für zwei modulare nichtribosomale Proteinsynthetasen *CrpC* und *CrpD* (5829 bp und 10 029 bp; Tabelle 3). Inkorporationsstudien mit am quartären aromatischen Kohlenstoffatom ¹³C-markiertem L-Phenylalanin zeigen, daß die Arylgruppe von Fragment A ausgehend von L-Phenylalanin gebildet wird. Als eigentliche Ausgangsverbindung wird Phenylacetyl-CoA angenommen (Abbildung 6, in Klammern), wobei allerdings

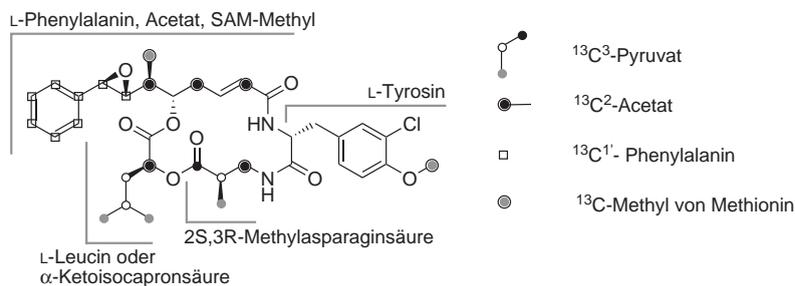


Abbildung 5 Aufnahme ^{13}C -markierter Intermediate in Cryptophycin-1 bei Inkorporationsstudien mit *Nostoc* ATCC 53789.^[58]

Inkorporationsstudien mit markierter Phenyllessigsäure und dem entsprechenden *N*-Acetylcysteaminthioester nicht zu einer Aufnahme ^{13}C -markierter Kohlenstoffatome in Fragment A führten. Daher kann eine andere, von L-Phenylalanin aus zugängliche Ausgangsverbindung wie etwa *trans*-Zimtsäure nicht ausgeschlossen werden. Inkorporationsstudien mit an C^α ^{13}C -markiertem Natriumacetat führen zu alternierenden ^{13}C -Markierungen an uA-C^α , uA-C^γ und uA-C^ϵ , was insgesamt drei intakten Acetateinheiten entspricht, während der Ursprung des Methylsubstituenten an uA-C^ϵ im bakteriellen C_1 -Pool zu suchen ist, wie Inkorporationsstudien mit S - $^{13}\text{CH}_3$ -markiertem L-Methionin zeigen.¹ Aus diesen Markierungsexperimenten geht hervor, daß die ursprüngliche, von L-Phenylalanin abgeleitete Ausgangsverbindung für Fragment A zunächst um ein Kohlenstoffatom verkürzt wird; eine Transformation, deren mechanistische Grundlage unbekannt ist. Der *O*-Methylsubstituent von Fragment B entstammt wie $\text{uA-C}^\epsilon\text{CH}_3$ dem bakteriellen C_1 -Pool, während der Rest des Kohlenstoffgerüsts von Fragment B auf L-Tyrosin zurückgeführt werden kann.

Aufgrund dieser und weiterer Markierungsexperimente wird für die Cryptophycin-Biosynthese der im folgenden beschriebene schrittweise Aufbau vermutet, wobei die ersten drei, das Fragment A aufbauenden Schritte analog zur Fettsäurebiosynthese^[62, 63] verlaufen. Der zentrale Baustein der Fettsäurebiosynthese ist Malonyl-Coenzym-A (Malonyl-CoA). Im Stoffwechsel wird es über eine biotinabhängig Carboxylierung aus Acetyl-CoA gebildet. Die zu Acetyl-CoA hinzugefügte Carboxylgruppe dient der Aktivierung von C^αH und wird nach der Addition an die Carbonylgruppe eines Thioesters abgespalten, so daß in Übereinstimmung mit dem Ergebnis der Markierungsexperimente jeweils nur der Acetatrest addiert wird (Abbildung 6). Hierbei entsteht unter Übertragung des jeweiligen Malonylrests und Decarboxylierung zunächst ein β -Ketothioester. Dieser wird zum entsprechenden β -Hydroxyester reduziert, woran sich bei der ersten (Tabelle 3: Modul 1, CrpA) und der dritten Addition (Modul 3, CrpB) eine Dehydratisierung unter Bildung der benzylichen und der α -ständigen Doppelbindung anschließt, während eine Wasserabspaltung bei der zweiten Addition unterbleibt, wodurch die δ -ständige Hydroxylgruppe eingeführt wird (Modul 2, CrpB). Durch Modul 1 erfolgt ferner über die C-Methyltransferasedomäne die Methylierung des Thioesters in α -Position, wodurch der ϵ -Methylsubstituent einge-

¹Die Übertragung erfolgt durch die *S*-Adenosyl-Methionin-(SAM)-abhängige Methyltransferase.

führt wird. In nichtribosomaler Peptidsynthese wird das Depsipeptid auf die Aminofunktion des Fragment-B-Thioesters übertragen (Modul 4, CrpC), wobei am gleichen Modul die *O*-Methylierung des Bausteins erfolgt. Unklar ist, zu welchem Zeitpunkt die *ortho*-Chlorierung durch die Cryptophycin-Halogenase erfolgt, da diese nicht in Modul 4 enthalten ist. Der Thioester wird in der weiteren Cryptophycin-Biosynthese

Tabelle 3 Der Cryptophycin-Gencluster.

	Modul	Domäne		
CrpA	Beladung	A ₁	Adenylierungsdomäne	
		ACP ₁	Acylträgerdomäne	
	Modul 1	KS ₁	Ketosynthase-Domäne	
		AT ₁	Acyltransferase-Domäne	
		DH ₁	Dehydratase-Domäne	
		CM	C-Methyltransferase-Domäne	
		KR ₁	Ketoreductase-Domäne	
		ACP ₂	Acylträgerdomäne	
CrpB	Modul 2	KS ₁	Ketosynthase-Domäne	
		AT ₂	Acyltransferase-Domäne	
		KR ₂	Ketoreductase-Domäne	
		ACP ₃	Acylträgerdomäne	
	Modul 3	KS ₃	Ketosynthase-Domäne	
		AT ₃	Acyltransferase-Domäne	
		DH ₂	Dehydratase-Domäne	
		KR ₃	Ketoreductase-Domäne	
		ACP ₄	Acylträgerdomäne	
		CrpC	Modul 4	C ₁
A ₂	Adenylierungsdomäne			
OM	<i>O</i> -Methyltransferase-Domäne			
PCP ₁	Peptidylträger-Domäne			
E	Epimerase-Domäne			
CrpD	Modul 5			C ₂
		A ₃	Adenylierungsdomäne	
		PCP ₂	Peptidylträger-Domäne	
	Modul 6	C ₃	Kondensations-Domäne	
		A ₄	Adenylierungsdomäne	
		KR ₄	Ketoreductase-Domäne	
		PCP ₃	Peptidylträger-Domäne	
		TE	Thioesterase-Domäne	
	CrpE	-	-	Cryptophycin-Epoxidase (P450)
	CrpF	-	-	
CrpG	-	-	β -Methylaspartat- α -decarboxylase	
CrpH	-	-	Cryptophycin-Halogenase	

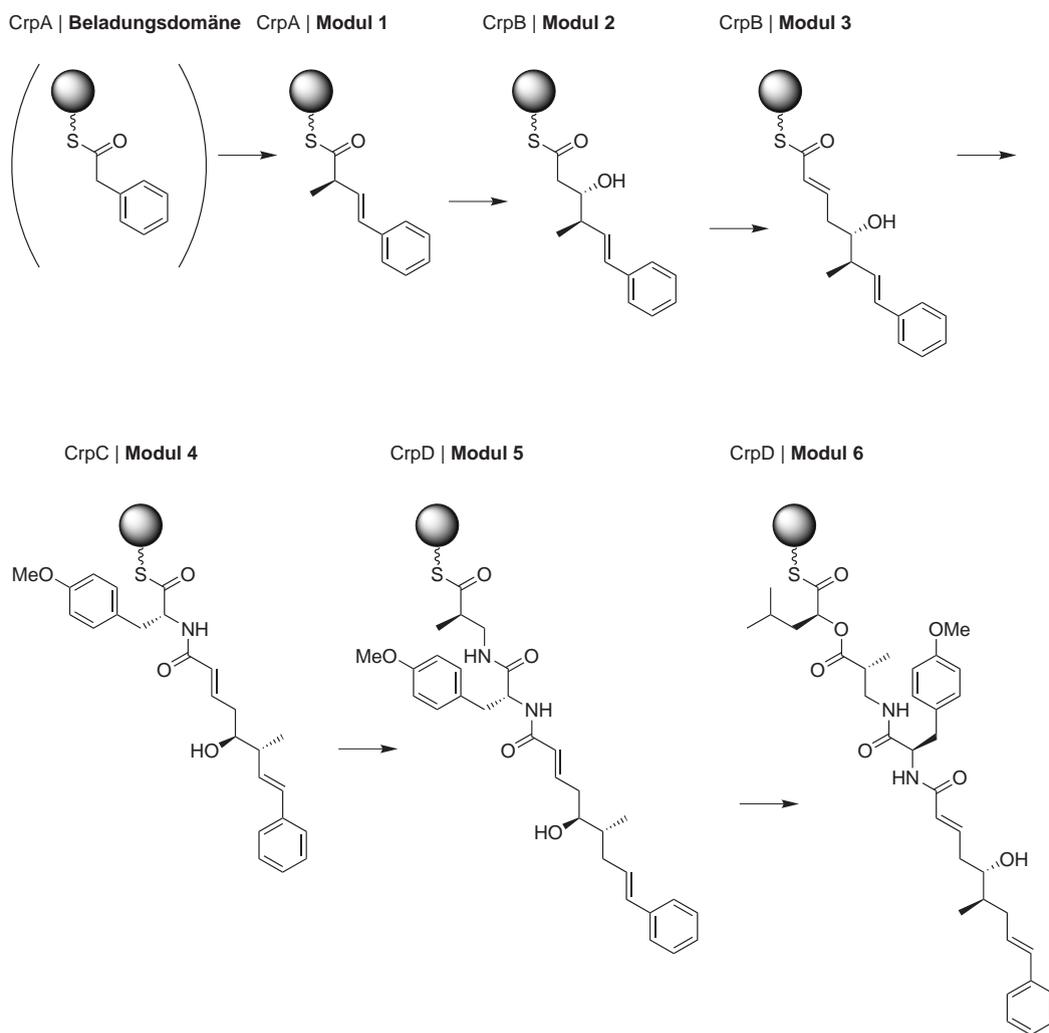


Abbildung 6 Cryptophycinbiosynthese nach SHERMAN *et al.*^[58]

auf die Aminofunktion des Fragment-C-Thioesters (Modul 5, CrpD) und im letzten Kupplungsschritt auf die Hydroxylgruppe des Fragment-D-Thioesters (Modul 6) übertragen (Abbildung 6). Es folgt die Cyclisierung an der Cryptophycin-Thioesterase (CrpD), sowie zuletzt die Oxidation der benzylichen Doppelbindung durch die P450-abhängige Cryptophycin-Epoxidase (CrpE).

Ein Mechanismus für die enzymkatalysierte Chlorierung durch ein der Cryptophycin-Halogenase (CrpH) ähnliches Enzym, welches wie diese Riboflavinadenosindiphosphat als prosthetische Gruppe enthält, wurde vor kurzem beschrieben^[64] und basiert auf der Bildung hypochloriger Säure als chlorierendem Agens.

Die Decarboxylierung von β -Methylaspartat zum Fragment-C-Baustein (*R*)-3-Amino-2-methylpropionat wird durch die β -Methylaspartat- α -decarboxylase katalysiert (CrpG).^[65] Bei diesem Enzym ist die Aminofunktion eines aminoterminalen Isoleucins mit Brenztraubensäure kondensiert. Es wird angenommen, daß der Decarboxylier-

rung die Bildung einer Schiff'schen Base aus der Aminofunktion von β -Methylaspartat und der Carbonylfunktion des Brenztraubensäureamids vorausgeht, dann die nächstgelegene Carboxylatgruppe unter Bildung einer resonanzstabilisierten negativen Ladung am benachbarten Kohlenstoffatom decarboxyliert und schließlich nach Reprotonierung des Carbanions und Hydrolyse (*R*)-3-Amino-2-methylpropionat freigesetzt wird.

1.4 Biologische Aktivität und Cytotoxizität der Cryptophycine

Mikrotubuli sind neben den Mikrofilamenten und den Intermediärfilamenten ein wesentlicher Bestandteil des Cytoskeletts eukaryontischer Zellen und unverzichtbar für den Aufbau und den Erhalt der zellulären Integrität, den intrazellulären Transport von Vesikeln, Mitochondrien und anderen Zellbestandteilen, die Zellkommunikation sowie die Mitose.^[66] Auch Cilien, Flagellen, Axone und Dendriten sind zu einem großen Teil aus Mikrotubuli aufgebaut.^[62]

Mikrotubuli entstehen über die Assoziation globulärer α -/ β -Tubulin-Heterodimere zu zylindrisch-röhrenförmigen, polaren, filamentösen Polymeren von 24 nm Durchmesser und bis zu mehreren Mikrometern Länge. Ein einzelner Mikrotubulus besteht aus dreizehn linearen, kreisförmig angeordneten Protofilamenten, welche lateral miteinander verbunden und ihrerseits aus linear angeordneten α / β -Tubulin-Heterodimereinheiten aufgebaut sind. Es wird angenommen, daß die einzelnen Protofilamente in gerichteter Weise leicht gegeneinander verschoben vorliegen, so daß das röhrenförmige Polymer eine polare Struktur mit voneinander unterscheidbaren Enden erhält.^[62] Zum Teil liegen auch zwei, drei oder mehrere Mikrotubuli lateral miteinan-

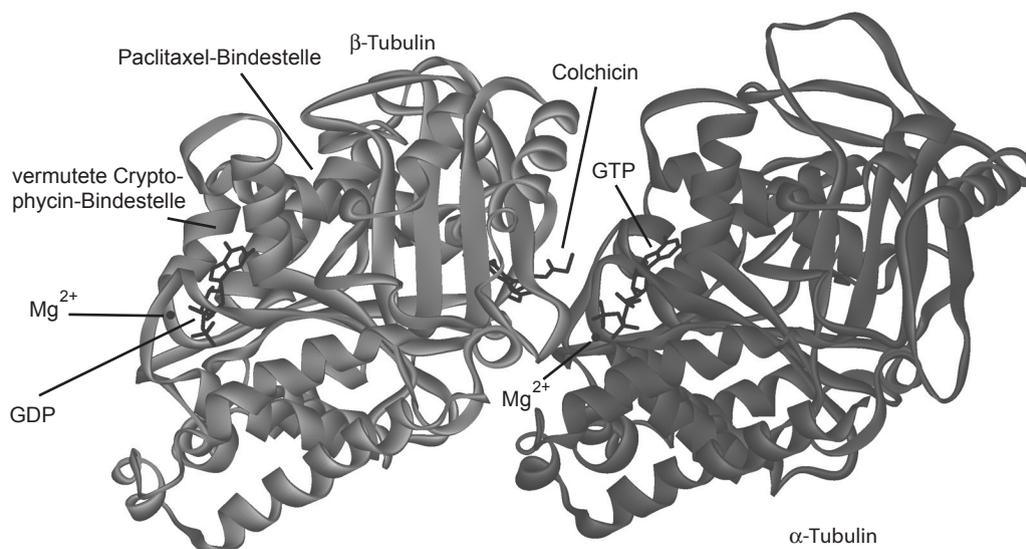


Abbildung 7 Kristallstruktur des Heterodimers aus α - und β -Tubulin im Komplex mit Colchicin. Ausschnitt aus 1SA0.pdb^[67]

der fusioniert vor.^[62] Das α -/ β -Tubulin-Heterodimer (Abbildung 7) hat Bindestellen für zwei GTP-Moleküle (Guanosin-5'-triphosphat-Moleküle). Eine der Bindestellen befindet sich in der α -Tubulineinheit und bindet GTP irreversibel ohne Hydrolyse einer der Phosphorsäureanhydridbindungen. Die andere ist in der β -Tubulineinheit lokalisiert, bindet das Nucleosidtriphosphat reversibel und katalysiert die Hydrolyse zu GDP (Guanosin-5'-diphosphat) im Zuge der Tubulinpolymerisation. In menschlichen Zellen finden sich insgesamt sechs α -Tubulin- und sieben β -Tubulin-Isotypen, welche in verschiedenen Geweben unterschiedlich stark exprimiert werden und sich bis auf einen β -Tubulin-Isotyp von den jeweils anderen Isotypen nur wenig unterscheiden.

Mikrotubuli sind keine statischen sondern hoch dynamische zelluläre Strukturen, welche über Mikrotubuli-assoziierte Proteine, Expression verschiedener Tubulin-Isotypen und posttranslationale Modifikationen (z. B. Polyglutaminierung, Polyglycinierung, Phosphorylierung, Acetylierung, Detyrosinierung/Tyrosinierung, Entfernung des endständigen Glutaminsäurerests von α -Tubulin) reguliert werden.^[66] Im Vorfeld der Zellteilung findet ein weitgehender Umbau der Mikrotubuli statt, wobei cytoskelettale Mikrotubuli abgebaut werden und der Spindelapparat aufgebaut wird. Der korrekte Aufbau des Spindelapparates und die geordnete Chromosomensegregation sind essentiell für den vollständigen und erfolgreichen Ablauf der Mitose. Substanzen, welche in die Mikrotubulidynamik eingreifen, blockieren häufig die Mitose, wobei die Zellen in einem Prometaphase/Metaphase-artigen Zustand verharren. Oft folgt darauf die Apoptose der Zelle. Krebszellen haben häufig eine höhere Teilungsrate als andere Zellpopulationen und damit verbunden eine vier- bis hundertfach höhere Mikrotubulidynamik. Das macht sie besonders anfällig für tubulindynamikverändernde Substanzen.^[66]

Tubulin-bindende, cytotoxische und antitumorale Substanzen sind strukturell heterogen und binden meist an einer von drei Bindestellen an das Heterodimer. Die Colchicin-Bindestelle an der β -Tubulinuntereinheit ist anhand der Röntgenstrukturanalyse eines Colchicin-Tubulin-Komplexes charakterisiert worden (Abbildung 7).^[67] Weitere Liganden der Colchicinbindestelle sind die Combretastatine, 2-Methoxyestradiol und Methoxybenzolsulfonamid.^[66] Bei hoher Konzentration bewirkt Colchicin eine Depolymerisation der Mikrotubuli, während bei niedriger aber therapeutisch effektiver Dosis nur eine Verringerung der Mikrotubulidynamik eintritt. Bereits substöchiometrische Colchicinemengen inhibieren die Tubulin-Polymerisation.^[66] Die Paclitaxelbindestelle befindet sich ebenfalls an der β -Tubulinuntereinheit und konnte durch die Röntgenstrukturanalyse eines Paclitaxel-Tubulin-Komplexes aufgeklärt werden.^[68] An derselben Stelle binden auch andere Taxane sowie Epothilone und Discodermolid. Im Unterschied zu hohen Colchicinkonzentrationen stimulieren hohe Paclitaxelkonzentrationen die Mikrotubulipolymerisation,^[69] wobei Paclitaxel nur an der Innenseite bereits ausgebildeter Mikrotubuli hochaffin bindet.^[66] An eine dritte Stelle binden die Vinca-Alkaloide Vinblastin und Vincristin, sowie deren semisynthetische Analoga und weitere cytotoxische Verbindungen,^[66] darunter auch Cryptophycine.^[70-78] Bislang wurde noch keine Röntgenstruktur eines entsprechenden Komplexes mit Tubulin publiziert. Bei hoher Konzentration depolymerisieren Vinca-Alkaloide Mikrotubuli und zerstören den Spindelapparat. Diese Effekte werden bei therapeutischer Dosierung nicht beobachtet. Dennoch wird die Mitose effektiv blockiert, was letztlich zur Apoptose der Zellen führt.^[66] Auch für die Vinca-Alkaloide

ist vor allem der Eingriff in die Mikrotubulidynamik die Ursache ihrer Cytotoxizität bei geringen Konzentrationen.

Um die Bindestelle der Cryptophycine aufzuklären, wurden eine Reihe kinetischer Untersuchungen durchgeführt. Dabei wurde herausgefunden, daß sich Cryptophycin und Paclitaxel nicht gegenseitig in ihrer Fähigkeit, an Tubulin zu binden, beeinflussen.^[70] Auch die Bindung von Colchicin an Tubulin wird von Cryptophycin nicht behindert.^[71, 72] Cryptophycin inhibiert nichtkompetitiv die Bindung von Vinblastin an Tubulin und die entsprechenden Komplexe zeigen dasselbe Spaltmuster bei tryptischem und chymotryptischem Verdau, nur daß der Effekt für Cryptophycine schon bei geringerer Konzentrationen beobachtet werden kann.^[73] Diese Befunde legen nahe, daß die Cryptophycin-Bindestelle mit jener der Vinca-Alkaloide identisch ist oder mit dieser überlappt. In derselben Region scheinen auch die antimittotischen (Depsi)Peptide Dolastatin-10, Hemiasterlin und Phomopsin A zu binden, da sie sich sowohl gegenseitig, als auch die Bindung von Cryptophycin kompetitiv hemmen.^[74] Diese Bindungsregion wurde von HAMEL als „*peptide site*“ bezeichnet.^[76, 78] Alle diese Peptide sind hydrophob, so daß der Entropieterm die freie Bindungsenthalpie überwiegt und der enthalpische Beitrag gering ausfällt.^[77, 79]

Die Bindungsaffinität der Cryptophycine übersteigt jene anderer Mitoseinhibitoren; tatsächlich ist die Bindung nahezu irreversibel.^[79, 80] Diese Tatsache läßt vermuten, daß durch nukleophilen Angriff auf die benzyliche Epoxidfunktion der bioaktiven Cryptophycine eine kovalente Bindung zum Protein gebildet wird. Dieser Vermutung widerspricht allerdings der Befund, daß die Konzentration einer Cryptophycin-1-Lösung nach Behandlung mit Tubulin und anschließender Fällung des Proteins mit Ethanol nicht abnimmt^[80] und tritiummarkiertes Cryptophycin-52 aus seiner Bindung an Tubulin durch Denaturieren mit Harnstoff oder Erhitzen herausgelöst werden kann.^[80] Ferner hat die Zugabe von Nukleophilen wie Dithiothreitol (Clelandsches Reagens), α -Mercaptoethanol, Histidin, Lysin und Glutaminsäure keinen Einfluß auf die Bindung von Cryptophycin an Tubulin.^[79, 80] Eine systematische Untersuchung über die Addition von Methylthioglycolat an Cryptophycin-52 ergab, daß bei Raumtemperatur erst bei längeren Reaktionszeiten überhaupt Additionsprodukte gebildet werden, wobei die Michael-Addition an die α,β -ungesättigte Amidfunktion von Fragment A bevorzugt erfolgt,^[81] so daß unter physiologischen Bedingungen wahrscheinlich nur die Hydrolyse der Epoxidfunktion in Betracht zu ziehen ist, welche zu einer inaktiven Verbindung führt.^[3] Eine endgültige Klärung der Bindungsverhältnisse im Komplex mit Tubulin steht allerdings noch aus. Unter der Prämisse einer nichtkovalenten Bindung von Cryptophycin-1 an Tubulin wurden zwei kombinierte Moleküldynamik-Docking-Studien durchgeführt, welche zu jeweils ähnlichen aber nicht identischen Ergebnissen führten.^[75, 77] Eine endgültige Validierung der Bindungsstelle, der Bindungsverhältnisse und der nichtkovalenten Bindungswechselwirkungen ist wohl nur durch eine Röntgenstrukturanalyse des Komplexes möglich.

Die Bindung von Cryptophycin an Tubulin führt zu einer Änderung der Konformation,^[75, 79] so daß die GTP-induzierte Polymerisation von Tubulin bereits durch substöchiometrische Cryptophycinmengen inhibiert wird ($IC_{50} = 1-2 \mu M$ bei $15-20 \mu M$ Tubulin).^[71] Bei höheren Konzentrationen cyclisieren Tubulin-Protofilamente zu Ringstrukturen. Cryptophycine binden auch an die Oberfläche der Enden von Mikrotubuli^[82] wodurch eine Konformationsänderung in den Protofilamenten hervor-

gerufen wird, so daß sie vom Mikrotubulus abdissoziieren und schließlich cyclische Oligomere aus acht bis neun α/β -Tubulin-Heterodimeren bilden.^[75, 83]

Bereits bei niedrigen Konzentrationen wird eine starke Verringerung der Mikrotubulidynamik beobachtet. Hierbei liegt der IC_{50} -Wert für Cryptophycin-52 bei 20 nM, für Cryptophycin-1 bei 25 nM.^[80, 82] Diese Konzentration entspricht im Fall von Cryptophycin-52 etwa fünf bis sechs Molekülen pro Mikrotubulus.

Cryptophycine wirken sowohl bei *in vitro*- als auch *in vivo*-Tests ausgesprochen antiproliferativ mit 100- bis 1000fach höherer Aktivität als Paclitaxel oder Vinblastin und einem IC_{50} -Wert im niedrigen picomolaren Bereich.^[2] Ferner scheinen Cryptophycine ein schlechtes Substrat für das mit Mehrfachmedikamentenresistenzen in Verbindung gebrachte P-Glykoprotein (P-gp) zu sein.^[70, 84] Es wird diskutiert, daß Cryptophycin aufgrund der nahezu irreversiblen Bindung an Tubulin nur bedingt als Substrat für das P-Glykoprotein zur Verfügung steht.^[82]

Bei L1219-Leukämiezellen führt die Zugabe von Cryptophycin-1 *in vitro* zu einer drastischen Inhibierung der Proliferation, wobei der Anteil mitotischer Zellen ansteigt.^[84] Die Aufnahme von Cryptophycin erfolgt rasch und führt zur Akkumulation in der Zelle.^[82] Die antiproliferative Wirkung der Cryptophycine bleibt nach der Gabe noch über einen längeren Zeitraum erhalten.^[84, 85] Cryptophycin induziert effektiv die Apoptose, wobei charakteristische morphologische Veränderungen schneller auftreten als im Falle von Paclitaxel, Cisplatin und Etoposid.^[3] Das Apoptose-Effektorenzym Caspase-3 wird aktiviert und die Apoptose rasch durchlaufen, ohne daß eine längere Blockade der Mitose vorausgeht,^[86, 87] das Cytoskelett sichtbar betroffen ist^[84] oder ein Verlust von Interphasenmikrotubuli beobachtet wird.^[86] Ferner wird durch Cryptophycin-52 sehr effektiv die Phosphorylierung des Apoptosesuppressors Bcl-2 induziert, was diesen desaktiviert.^[88, 89]

In vivo zeigen sich Cryptophycin-1 sowie Cryptophycin-52, -55, -249, -292, -296 und -309 effektiv gegenüber Paclitaxel-resistenten, in Mäuse implantierten Tumoren.^[3, 89, 90] Cryptophycine können synergistisch mit antitumoralen Chemotherapeutika wie Doxorubicin (Topoisomerase-II-Inhibitor), Platin-Komplexen (reagieren mit DNA), 5-Fluoruracil und Gemcitabin (Antimetabolite, DNA-Basenanaloga) sowie Vinorelbin und Paclitaxel (Mikrotubuli-Interaktoren) kombiniert werden, ohne daß sich die systemischen Toxizitäten der einzelnen Verbindungen addieren.^[90]

In klinischen Studien zeigte Cryptophycin-52 allerdings nur einen geringen therapeutischen Effekt,^[12-14] sowie eine ausgeprägte, wenngleich reversible Neurotoxizität, welche eine Dosisanpassung notwendig machte. Periphere Neuropathie und reversible Myelosuppression werden nicht nur bei Cryptophycin-52, sondern auch bei Vinca-Alkaloiden und Taxanen beobachtet.^[67] Die Ursachen hierfür sind bislang wenig verstanden, aber wahrscheinlich im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus zu sehen. Eine Reihe von Erklärungsversuchen wird diskutiert, darunter die Unterbrechung des axonalen Flusses, möglicherweise aufgrund des Verlusts oder der Zusammenbündelung von Mikrotubuli, sterische Hinderung Tubulin-assoziiierter Motorproteine, Veränderung der Mikrotubulidynamik axonaler Prozesse, Rückzug von Neuronen und Verringerung der Verästelung aufgrund einer Verringerung der Mikrotubuli-Menge oder des Rückgangs der Mikrotubulidynamik, verringerte Empfindlichkeit der Neuronen für eingehende Signale und Demyelinisierung.^[66]

1.5 Struktur-Aktivitäts-Beziehung der Cryptophycine

Seit der Entdeckung von Cryptophycin-1 wurden im Zuge der Forschung mehrere hundert synthetische und halbsynthetische Cryptophycine hergestellt und ihre biologische Aktivität untersucht. Daher ist heute für eine Vielzahl von Modifikationen bekannt, wie sie die Cytotoxizität beeinflussen. Diese Ergebnisse wurden z. T. bereits in Übersichtsartikeln zusammengefaßt. [6, 7]

1.5.1 Fragment A

Im Zusammenhang mit Struktur-Aktivitäts-Beziehungen stehen bei Fragment A die stereogenen Zentren, hier insbesondere die benzyliche Epoxidfunktion, sowie Substituenten am Phenylrest im Vordergrund (Abbildung 8). Neben dem Interesse an SAR-Studien erfolgten viele dieser Modifikationen mit dem Ziel, zu einer vereinfachten Struktur bzw. einfacher zu synthetisierenden Bausteinen zu gelangen, chemisch stabilere Leitstrukturen zu entwickeln und die Wasserlöslichkeit zu verbessern.

Die benzyliche Epoxid-Funktion der bioaktiven Cryptophycine ist *R,R*-konfiguriert. Wird eines der beiden Stereozentren invertiert, nimmt die biologische Aktivität stark ab. Bei der Inversion von uA-C⁵ zum *S,R*-Diastereomer um das 8000fache, bei der Inversion von uA-C⁷ zum *R,S*-Diastereomer sogar um über das 72 500fache (KB-Zellen/Cryptophycin-1). [91] Die Inversion beider stereogenen Zentren zum *S,S*-Diastereomer führt zu einer rund 6000fachen Verringerung der Cytotoxizität (KB-Zellen/Cryptophycin-1). [21, 31] Wird das Epoxid durch eine Thiiran-Funktionalität ersetzt, verringert dies die Cytotoxizität etwa 200fach (LoVo-Zellen/Cryptophycin-52). Weniger stark ist der Rückgang im Falle des analogen Aziridins, welches eine 80fach geringere Cytotoxizität aufweist (LoVo-Zellen/Cryptophycin-52). [7] In einer ähnlichen Größenordnung bewegt sich der Rückgang, wenn anstatt der stereogenen Epoxidfunktion nur eine *trans*-konfigurierte benzyliche Doppelbindung vorliegt (LoVo-Zellen/Cryptophycin-52). [7]

Das Hydrolyseprodukt des Epoxids hat eine etwa 500fach geringere Cytotoxizität (LoVo-Zellen/Cryptophycin-1). [3] Wird das Epoxid mit HX (X = Cl, Br, I) in das entsprechende Halohydrin überführt, bleibt die Cytotoxizität in vollem Umfang erhalten. [3, 10] Die Stabilität der Halohydrine in wässriger Lösung nimmt mit steigender Ordnungszahl des Halogens ab. Dabei bilden sich im Laufe der Zeit über eine intramolekulare S_N-Reaktion die entsprechenden Epoxide. [10] Bei der Veresterung der Hydroxylgruppe von Cryptophycin-55 mit Glycin erhöht sich sogar die *in vivo*-Cytotoxizität. [15] Die Halohydrine und deren cytotoxischen Derivate werden wahrscheinlich erst *in vivo* in die eigentlich biologisch aktiven, analogen Epoxide überführt. Damit handelt es sich bei dieser Gruppe von Verbindungen um die ersten beschriebenen Cryptophycin-Propharmaka. Essentiell für die biologische Aktivität ist der Methylsubstituent an und die *S*-Konfiguration von uA-C^ε. [3, 20, 31] Die Modifikation von uA-C^γ bis uA-C⁷ mit *cis*- und *trans*-konfigurierten Enonen, Inonen sowie allylischen und propargylischen elektrophilen Gruppen führt ausschließlich zu inaktiven Verbindungen. [20]

Umfangreich wurde der Einfluß von Substituenten am Phenylrest von Fragment A untersucht. [7, 92-95] Ein uA-C^{4'}-Fluorsubstituent führt zu einer rund 5fach geringe-

ren Cytotoxizität (LoVo-Zellen/Cryptophycin-1), ein Chlorsubstituent in dieser Position bringt praktisch keine Veränderung mit sich (LoVo-Zellen/Cryptophycin-1).^[7]

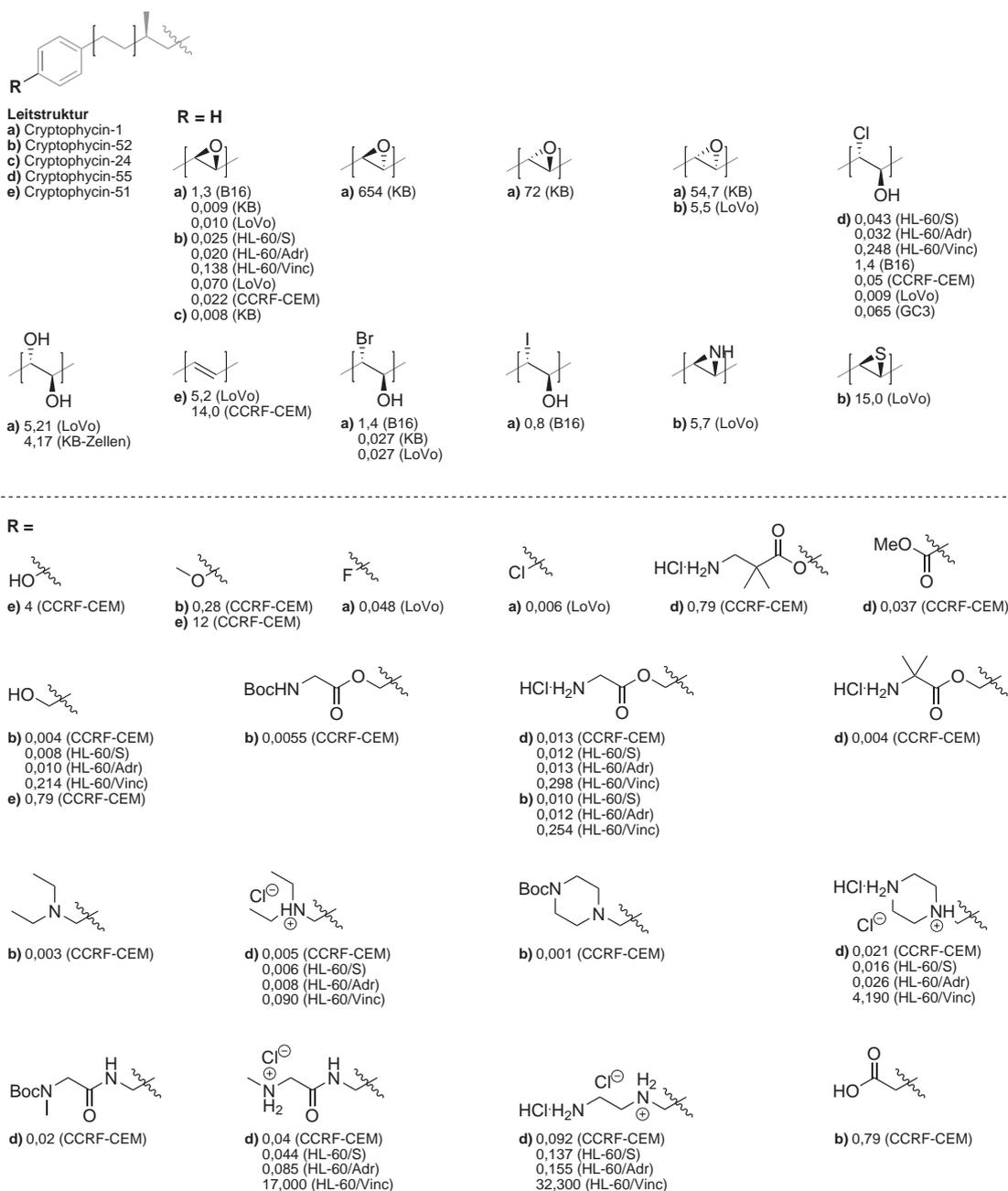


Abbildung 8 Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen an Fragment A: Funktionalisierte A-Fragmente. Die angegebenen IC₅₀-Werte [nM] entstammen *in vitro*-Cytotoxizitätstests. Leitstrukturen: Cryptophycin-1, Cryptophycin-52 und Cryptophycin-55 siehe Tabelle 2, Cryptophycin-24 siehe Tabelle 1 und Cryptophycin-51 siehe Abbildung 2. Zell-Typen siehe Tabelle 4.

Tabelle 4 Zelllinien der Cytotoxizitätsstudien

Zelllinie	Herkunft	Resistenzgene
B16V	Maus-Melanom	-
CCRF-CEM	humane T-Zell-Leukämie	-
GC3	humanes Dickdarm-Karzinom	-
HL60/S	humane akute myeloide Leukämie	-
HL60/Adr	Adriamycin-resistenter Subklon von HL60/S	MRP-1
HL60/Vinc	Vincristin-resistenter Subklon von HL60/S	P-gp
KB	humanes Gebärmutterhals-Karzinom, Derivat der HELA-Zelllinie	-
LoVo	humane Dickdarm-Adenocarcinom	-
MCF-7	humane Brust-Adenocarcinom	-
Panc-03	pankreatisches Adenocarcinom	-
Mamm-17/Adr	Adriamycin-resistentes Gebärmutteradenocarcinom	P-gp

Die Einführung einer Hydroxylgruppe an dieser Stelle führt bei Cryptophycin-51-Analoga mit benzylicher Doppelbindung zu einer Verdreifachung der biologischen Aktivität, während ein Methoxysubstituent praktisch keine Veränderung in der Cytotoxizität zur Folge hat (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-51).^[93, 94] Die Veresterung der Hydroxylgruppe eines uA-C^{4'}-Hydroxyl-Analogons von Cryptophycin-55 mit α, α -dimethyliertem β -Alanin führt zu keiner Steigerung der Cytotoxizität im Vergleich zur uA-C^{4'}-nichtmodifizierte Verbindung (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-55). Äußerst interessant sind im Gegensatz hierzu uA-C^{4'}-Hydroxymethyl-modifizierte Analoga sowie davon abgeleitete Derivate. So verfügt das entsprechende Analogon von Cryptophycin-52 über eine 5,5fach höhere Cytotoxizität, während der davon abgeleitete, Boc-geschützte Glycinester immerhin noch eine 4fach höhere Cytotoxizität aufweist (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-52). Wird das Chlorhydrin gebildet und die Boc-Schutzgruppe entfernt, wird ein Cryptophycin-55-Analogon mit ebenfalls knapp 4fach höherer Aktivität (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-55) erhalten.^[93, 94] Eine hohe Cytotoxizität weisen auch die Aminomethyl-derivate auf. So ist das uA-C^{4'}-Diethylaminomethyl-Analogon 7fach aktiver als die nichtmodifizierte Verbindung (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-52), im Falle des entsprechenden Ammoniumchlorid-Chlorhydrins ist die Aktivität 10fach höher (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-55). Das Boc-geschützte uA-C^{4'}-Piperazinylmethyl-Analogon ist sogar 20fach aktiver als die ursprüngliche Verbindung und eines der cytotoxischsten Cryptophycinderivate überhaupt (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-52). Das daraus abgeleitete, entschützte Ammoniumchlorid-Chlorhydrin ist hingegen nur doppelt so aktiv wie das nichtmodifizierte Cryptophycin (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-55).^[93, 94] Eine geringere Aktivität als die nichtmodifizierte Verbindung hat das Ammoniumsalz des uA-C^{4'}-2-Aminoethylaminomethyl-Derivats (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-55). Die Amide von uA-C^{4'}-Aminomethyl-Derivaten sind nur etwas stärker cytotoxisch als die nichtmodifizierte Verbindungen. Eine etwa 35fach geringere Cytotoxizität als die nichtmodifizierte Verbindung hat hingegen das uA-C^{4'}-Essigsäure-modifizierte Cryptophycin-52 (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-52). Das Chlorhydrin eines uA-C^{4'}-

Methoxycarbonyl-modifizierten Cryptophycins ist hingegen ebenso cytotoxisch wie das nichtmodifizierte Chlorhydrin (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-55).^[93, 94]

Während einige der obengenannten uA-C^{4'}-derivatisierten Analoga ebenso oder stärker cytotoxisch als Cryptophycin-52 sind, ändert sich das Bild für Zellen mit MDR-Phänotyp (*multi-drug-resistance*-Phänotyp).^[93] Cryptophycin-52 selbst ist für die Zelllinie HL60/S praktisch ebenso cytotoxisch wie für deren MRP-1-exprimierenden, adriamycinresistenten Subklon HL-60/Adr. Für den P-gp-exprimierenden, vincristinresistenten Subklon HL-60/Vinc geht die Cytotoxizität nur auf ein Sechstel der ursprünglichen Aktivität zurück. Dieselbe Tendenz wird auch bei Cryptophycin-55 beobachtet. Bei den Analoga geht die Cytotoxizität beim Übergang von HL-60/S zu HL-60/Adr ebenfalls kaum und maximal auf die Hälfte zurück. Beim Übergang zu HL-60/Vinc ist der Rückgang hingegen teilweise dramatisch. Für das Hydrochlorid des uA-C^{4'}-Diethylaminomethyl-Analogons von Cryptophycin-55 beträgt er bereits das 14fache, für das uA-C^{4'}-Hydroxymethyl-Analogon von Cryptophycin-52 schon das 27fache und für das uA-C^{4'}-Piperazinylmethyl-Analogon von Cryptophycin-55 sogar das 264fache. Ein solcher Rückgang der biologischen Aktivität findet sich analog auch bei Vinblastin (100facher Rückgang) und Paclitaxel (500facher Rückgang).

Weitere Nachteile einiger dieser Analoga zeigen sich im Tierversuch. So besitzen Cryptophycinanaloga mit uA-C^{4'}-Alkylaminomethyl-Substituenten bei Mäusen auch noch bei weniger als 2 mg kg⁻¹ hohe systemische Toxizität. Darüber hinaus ist die therapeutische Effizienz dieser Analoga bei implantierten Tumoren (Panc-03 und Mamm-17/Adr, Tabelle 4) mit Ausnahme eines Glycinesters von uA-C^{4'}-Hydroxymethyl-Cryptophycin-55 derjenigen von Cryptophycin-52 bzw. -55 unterlegen.^[93]

Cryptophycin-55 ist eines der vielversprechendsten Cryptophycinanaloga in Hinblick auf einen Einsatz als Tumorthapeutikum. Allerdings ist das Chlorhydrin in wässriger Formulierung nicht hinreichend stabil, sondern wandelt sich im Laufe der Zeit in das Epoxid von Cryptophycin-52 um.^[10] Um diese unerwünschte Reaktion zu unterdrücken, wurden Cryptophycin-55-Derivate mit veresterter Hydroxylgruppe dargestellt, wobei zugleich das Ziel verfolgt wurde, besser wasserlösliche Verbindungen zu erhalten (Abbildung 9).^[92] Bei Cryptophycin-55 und den nachfolgend besprochenen Derivaten handelt es sich wahrscheinlich um Propharmaka, deren Aktivität auf der Umwandlung des benzylichen Halohydrins in das Epoxid beruht. Dies ist bei Estern der Halohydrin-Hydroxylgruppe erst nach bzw. im Zuge der Hydrolyse möglich, welche spontan oder enzymkatalysiert erfolgen kann.

Das Acetat ist der einfachste untersuchte Ester und 1300fach weniger aktiv als die Ausgangsverbindung (hier und im folgenden jeweils GC3-Zellen/Cryptophycin-55). Der Monoester mit Bernsteinsäure büßt mit einem Rückgang um rund das 480fache ebenfalls stark an Cytotoxizität ein. Das Hydrochlorid des Glycinesters (Cryptophycin-249; Tabelle 2) ist mit 1,5fach geringerer Cytotoxizität als Cryptophycin-55 der aktivste Vertreter dieser Derivate. Die Hydrochloride der D- und L-Alaninester sind 40- und 31fach weniger cytotoxisch, stärker ist der Cytotoxizitätsverlust beim Hydrochlorid des β -Alaninesters mit einem Rückgang um das 320fache. Der Ester mit dem nächsthöheren Homologen ist 3500fach weniger aktiv, was erstaunt, da diese Verbindung in der Lage sein sollte, Cryptophycin-55 unter Cyclisierung zu 2-Pyrrolidon freizusetzen. Das Hydrochlorid des Glycylglycinesters ist 38fach weniger aktiv als Cryptophycin-55, und 25mal weniger cytotoxisch als das Hydrochlorid des Mono-

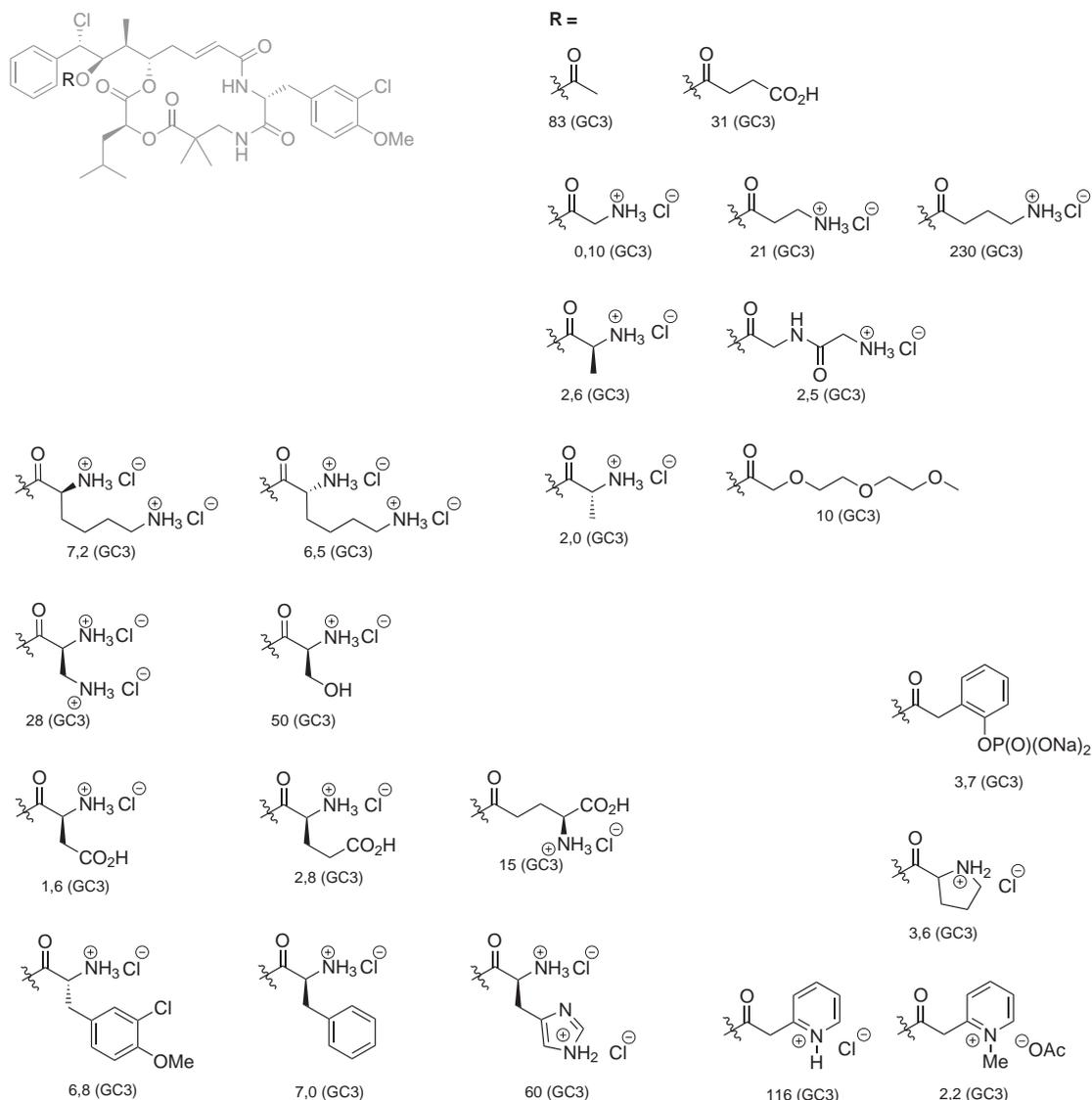


Abbildung 9 Derivate von Cryptophycin-55; die angegebenen IC₅₀-Werte [nM] entstammen *in vitro*-Cytotoxizitätstests. Zelltypen siehe Tabelle 4; Cryptophycin-55 siehe Abbildung 8.

glycinesters. Das Methyl-diethylenglykylacetat ist rund 150fach weniger aktiv. Außer mit Glycin und Alanin wurde auch mit anderen Aminosäuren verestert. Von diesen sind der α -Asparagin- und der α -Glutaminsäureester mit 25- und 43fach geringerer Cytotoxizität für die entsprechenden Hydrochloride am aktivsten. Der γ -Glutaminsäureester ist mit einer 231fach geringeren Cytotoxizität deutlich weniger aktiv. Die Hydrochloride der Ester mit L- und D-Lysin, Fragment B (3-Chlor-4-Methoxy-D-phenylalanin) und L-Phenylalanin haben jeweils eine rund 100fach geringere biologische Aktivität. Das Hydrochlorid des Histidinesters hat eine 920fach geringere Cytotoxizität und bildet damit das Schlußlicht unter den Aminosäurees-

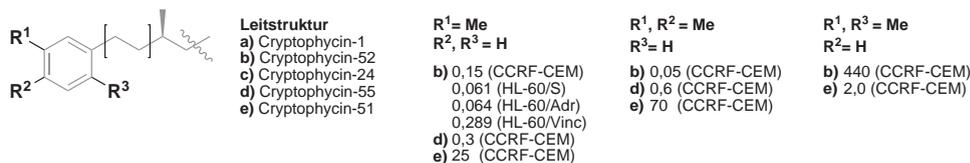


Abbildung 10 Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen an Fragment A: Einfluß von Methylsubstituenten am Phenylring von Fragment A. Leitstrukturen siehe Bildunterschrift zu Abbildung 8, Zelltypen siehe Tabelle 4. Die angegebenen IC₅₀-Werte [nM] entstammen *in vitro*-Cytotoxizitätstests.

tern. Ihm folgt der Serinester mit einer 770fach geringeren Cytotoxizität. Wird die Seryl-Hydroxylgruppe gegen eine Aminogruppe ersetzt, verliert das entsprechende Hydrochlorid im Vergleich zu Cryptophycin-55 nur 431fach an Aktivität. Bei den 2-(Pyridin-2-yl)essigsäureestern zeigt das Hydrochlorid eine 1800fach geringere Aktivität, während das analoge Methylammoniumacetat mit fester Ladung nur 34fach weniger cytotoxisch ist. In einem ähnlichen Bereich bewegen sich der deprotonierte 2-[3-(Phosphonoxy)phenyl]essigsäureester und das Hydrochlorid des Pyrrolidin-2-carbonsäureesters mit Rückgängen um das 60- und das 55fache.

Neben meist funktionalisierten Arenen anstelle des Phenylrests von Fragment A wurden auch methylsubstituierte Arene untersucht (Abbildung 10).^[93, 94] Hierbei zeigt sich, daß ein *meta*- bzw. ein *meta*- und ein *para*-ständig angeordneter Methylsubstituent nur einen geringen Einfluß auf die Cytotoxizität haben, welche lediglich um den Faktor 7 bzw. 2 zurückgeht (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-52), während jeweils ein Methylsubstituent in *ortho*- und in *meta*-Position mit einem Rückgang der Cytotoxizität um bis zu das 20 000fache zu praktisch inaktiven Verbindungen führt (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-52).

1.5.2 Fragment B

Modifikationen an Fragment B führen i. A. zu einem Rückgang der Cytotoxizität, welcher für kleinere Modifikationen aber moderat ausfällt (Abbildung 11).^[3, 21, 91] So nimmt die biologische Aktivität um das 8fache ab, wenn der Arylrest gegen einen Phenylrest ausgetauscht wird. Hat der Phenylrest zusätzlich noch eine *para*-Hydroxylgruppe, ist die biologische Aktivität 190fach geringer (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-52). Dieser Effekt wird durch einen zusätzlichen, zur Hydroxylgruppe *ortho*-ständigen Chlorsubstituenten vermindert, so daß die Aktivität nur um das 24fache abnimmt (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-52). Dieselbe Tendenz ist für einen Phenylrest mit *para*-Aminogruppe zu beobachten. Hier nimmt die biologische Aktivität 460fach ab, ein zusätzlicher, zur Aminogruppe *ortho*-ständiger Chlorsubstituent mindert den Effekt auf einen Rückgang um das 26fache (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-52). Das Dimethylamino-Analogon des nativen B-Fragments hat eine 2,5fach geringere Aktivität (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-52).

Wird der Arylrest gegen einen *para*-Methoxyphenylrest ausgetauscht, ist ein 8facher Rückgang zu verzeichnen (KB-Zellen/Cryptophycin-1). Zwei Chlorsubstituenten

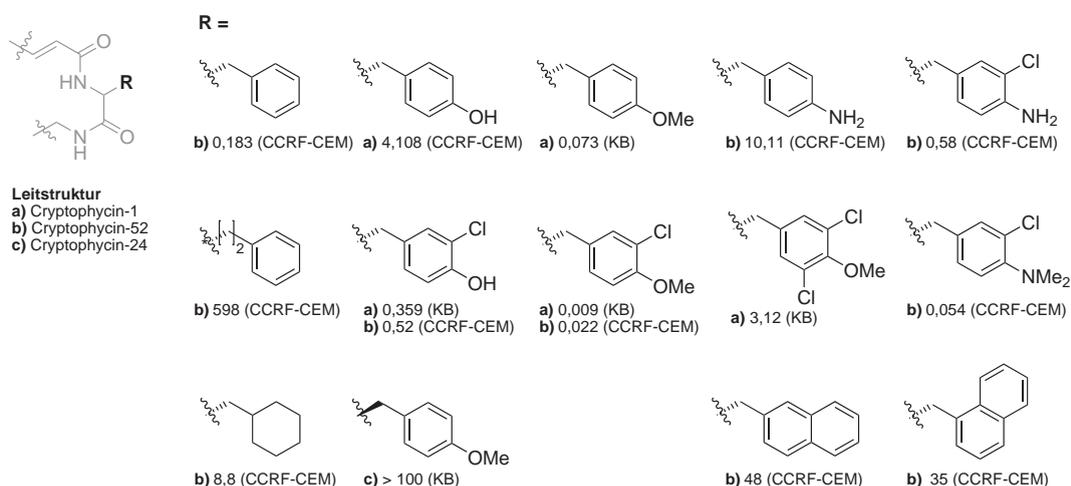


Abbildung 11 Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen an Fragment B. Leitstrukturen siehe Bildunterschrift zu Abbildung 8, Zelltypen siehe Tabelle 4. Die angegebenen IC_{50} -Werte [nM] entstammen *in vitro*-Cytotoxizitätstests.

in *ortho*-Position zur *para*-Methoxygruppe führen zu einem rund 350fachen Rückgang der Aktivität (KB-Zellen/Cryptophycin-52). Eine zusätzliche Methyleinheit vor dem Arylrest führt zu einem über 3000fachen Rückgang der biologischen Aktivität (CCRF-CEM-Zellen; verglichen mit dem Phenylanalogon). Eine Inversion an C^α von Fragment B führt zu praktisch inaktiven Verbindungen. Der Austausch des Arylsubstituenten gegen einen Cyclohexylrest führt zu einer 400fach geringeren biologischen Aktivität. Noch drastischer ist der Rückgang bei einem Austausch gegen einen α - bzw. β -Naphthylrest, wodurch die Aktivität 1600fach bzw. 2200fach abnimmt (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-52).

1.5.3 Fragment C

Die Einführung eines weiteren Methylsubstituenten an $uC-C^\alpha$ führt zu einem achiralen Baustein. Das so erhaltene Cryptophycin-52 ist doppelt so cytotoxisch wie die ursprüngliche Verbindung (Cryptophycin-1/GC3-Zellen; Abbildung 12),^[32] wobei die Cytotoxizität gegenüber medikamentenresistenten Tumorzellen erhalten bleibt.^[93] Zwei Ethylsubstituenten an C^α führen hingegen zu einer 50fachen Verringerung der Cytotoxizität (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-52), während zwei Propylsubstituenten einen 400fachen Rückgang zur Folge haben (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-52); d. h. mit zwei Methylsubstituenten an dieser Position ist bereits die Grenze der Toleranz erreicht. Welchen Einfluß Größe und Polarität von Substituenten an und die Konfiguration von $uC-C^\alpha$ bei $uC-C^\alpha$ -monoalkylierten C-Fragmenten besitzen wurde bislang noch nicht untersucht.

Bei einem C^α -Spirocyclopropanring ist nur ein 8facher Rückgang der Cytotoxizität zu beobachten. Bei einem C^α -Spirocyclopentanring verdoppelt sich der Rückgang auf eine 15fach geringere Cytotoxizität, während ein über 3000facher Rückgang für das

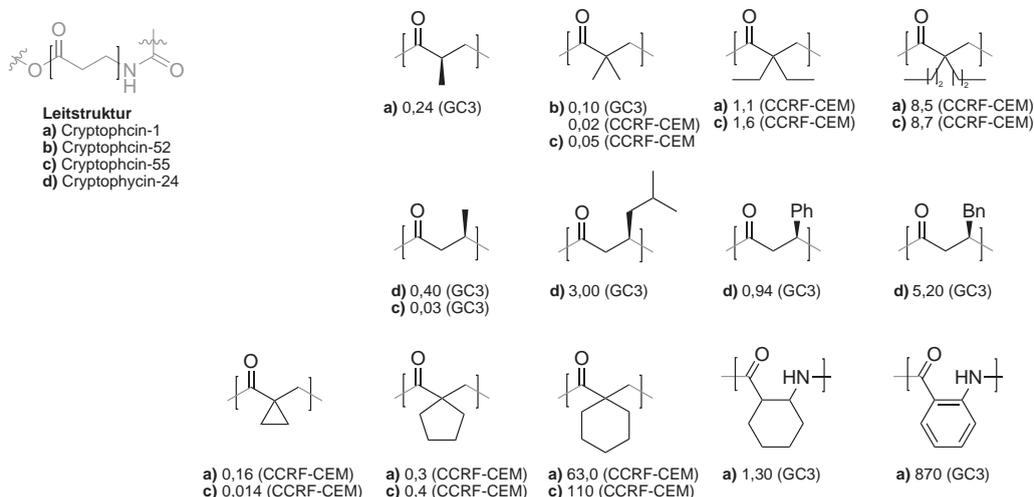


Abbildung 12 Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen an Fragment C. Leitstrukturen siehe Bildunterschrift zu Abbildung 8, Zelltypen siehe Tabelle 4. Die angegebenen IC_{50} -Werte [nM] entstammen *in vitro*-Cytotoxizitätstests.

entsprechende Cyclohexanderivat zu verzeichnen ist (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-52).^[33] Augenfällig ist, daß das Derivat mit C^α -spiroverknüpftem Cyclopropanring fast viermal stärker cytotoxisch als das entsprechende Derivat mit zwei Ethylsubstituenten an $uC-C^\alpha$ ist (CCRF-CEM-Zellen/Cryptophycin-52). Das Cryptophycin mit β -Aminocyclohexansäure als Fragment C ist rund 13-mal weniger cytotoxisch als Cryptophycin-52 (GC3-Zellen), während das analoge *ortho*-Aminobenzoesäurederivat fast 9000-mal weniger cytotoxisch und damit praktisch inaktiv ist (GC3-Zellen).^[32]

Eine gewisse Toleranz besteht auch hinsichtlich Substituenten an $uC-C^\beta$, wobei bisher nur eine Konfiguration untersucht wurde. So führt eine C^β -Methylgruppe nur zu einem rund 2fachen Rückgang der Cytotoxizität (GC3-Zellen/Cryptophycin-1), während bei einer Phenylgruppe an dieser Position ein 4facher Rückgang zu verzeichnen ist. Im Unterschied zu diesen nur moderaten Einflüssen geht die Cytotoxizität bei einem Benzylsubstituenten an dieser Position über 20fach zurück (GC3-Zellen/Cryptophycin-1). Ebenfalls deutlich ist der Rückgang bei einem Isopropylsubstituenten an $uC-C^\beta$, hier fällt die Cytotoxizität 13fach geringer aus (GC3-Zellen/Cryptophycin-1).

1.5.4 Fragment D

Aus natürlichen Quellen wurden Cryptophycine mit *iso*-Butyl- und *sec*-Butyl, sowie *n*- und *iso*-Propylsubstituenten an Fragment D isoliert (Tabelle 1). Dieser Vielfalt entspricht eine gewisse Toleranz bzgl. der Substitution und Konfiguration von $uD-C^\alpha$. So führt eine Inversion bei Cryptophycin-24 sogar zu einer 1,5fach höheren Cytotoxizität, was sich allerdings nicht unbedingt auf andere Cryptophycine übertragen läßt, da Cryptophycin-24 im Unterschied zu den meisten Cryptophycinen am be-

nachbarten uC-C^α-Kohlenstoffatom keine Substituenten trägt (MCF-7-Zellen, siehe Abbildung 13). Ein etwa 5facher Rückgang ist zu verzeichnen, wenn der *iso*-Butylrest durch einen *n*-Propylrest ersetzt wird (KB-Zellen/Cryptophycin-1). Schon deutlich schlechter wird ein *sec*-Butylrest toleriert, welcher eine 136fach geringere Cytotoxizität zur Folge hat (KB-Zellen/Cryptophycin-1). Ein 2-Propylrest wiederum führt nur zu einer rund 4fach geringeren Cytotoxizität (KB-Zellen/Cryptophycin-3) während zwei Methylsubstituenten an uD-C^α mit einer Verringerung der Cytotoxizität um das 40 000fache eine praktisch inaktive Verbindung zur Folge haben (KB-Zellen/Cryptophycin-24).

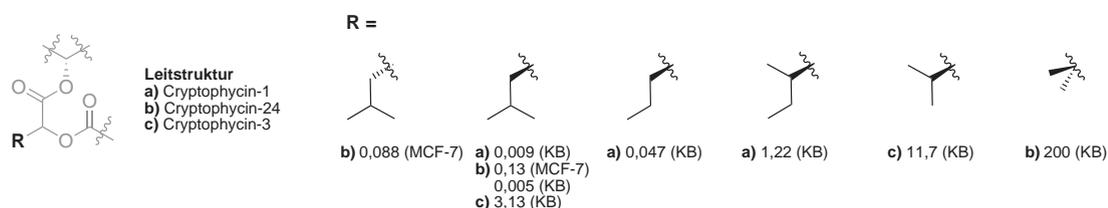


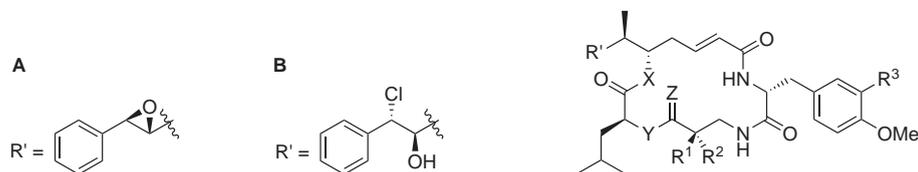
Abbildung 13 Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen an Fragment D. Leitstrukturen siehe Bildunterschrift zu Abbildung 8, Zelltypen siehe Tabelle 4. Die angegebenen IC₅₀-Werte [nM] entstammen *in vitro*-Cytotoxizitätstests.

1.5.5 Isostere

Aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit der ringständigen Esterbindungen wurden Cryptophycin-Analoga mit anderen Funktionalitäten dargestellt. Die Esterbindung zwischen Fragment-D und Fragment C gegen eine Amidbindung zu ersetzen war weitgehend erfolgreich, da die entsprechenden Analoga von Cryptophycin-1, -8, -52 und -55 in etwa so cytotoxisch wie die nichtmodifizierten Verbindungen (Y = NH, Tabelle 5) sind.^[56] Ausgehend von diesem Isoster wurden auch eine Reihe von Analoga mit modifiziertem A-Fragment dargestellt.^[95] Wird dieser Ester stattdessen gegen einen Ether ausgetauscht (Y = O; Z = HH), führt dies zu Cryptophycin-Analoga mit 50- bis 100fach verringerter Cytotoxizität.

Werden Fragment C und Fragment D von Cryptophycin-24 über ein Methylketon verbrückt (Y = CH₂), sinkt die Cytotoxizität 14 000fach (Cryptophycin-24/KB-Zellen). Ein starker Rückgang ist auch zu verzeichnen, wenn die Esterbindung zwischen Fragment A und Fragment D gegen eine Amidbindung ersetzt wird (800 000fach; Cryptophycin-24/KB-Zellen).² Das so erhaltene Analogon ist praktisch inaktiv, nicht hinreichend hydrolysestabil sowie nahezu unlöslich in polaren Lösungsmitteln.^[37] Wird zusätzlich noch die Esterbindung zwischen Fragment C und Fragment D durch eine Amidbindung ersetzt, beträgt der Rückgang sogar das 1 200 000fache (Cryptophycin-24/KB-Zellen). Die entsprechende Verbindung ist äußerst hydrolysestabil aber

² Die Synthese gelingt nur, wenn die Epoxidfunktion über die Oxidation einer benzylichen Doppelbindung eingeführt wird, da im Zuge der Diol-Epoxid-Transformation durch einen intramolekularen Angriff der uD-Carbonylgruppe des Amids eine bicyclische Verbindung mit (Z)-4,5,6,7-Tetrahydro-1,3-oxazepin-Motiv entsteht.^[46]

Tabelle 5 Isoosterer Austausch von Esterbindungen und dessen Einfluß auf die Cytotoxizität.

R'	X	Y	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ [nM] (Zelllinie)
A	O	O	O	Me	H	Cl	0,0092 (KB) ^a
B	O	O	O	Me	H	Cl	0,019 (KB) ^b
A	O	O	O	Me	Me	Cl	0,022 (CCRF-CEM) ^c
B	O	O	O	Me	Me	Cl	0,027 (CCRF-CEM) ^d
A	O	O	HH	Me	Me	Cl	1,1 (CCRF-CEM)
A	O	NH	O	Me	Me	Cl	0,014 (CCRF-CEM)
A	O	NH	O	Me	H	Cl	0,027 (KB)
B	O	O	HH	Me	Me	Cl	2,7 (CCRF-CEM)
B	O	NH	O	Me	Me	Cl	0,016 (CCRF-CEM)
B	O	NH	O	Me	H	Cl	0,020 (KB)
A	O	O	O	H	H	H	0,005 (KB) ^e
A	O	CH ₂	O	H	H	H	70 (KB)
A	O	O	HH	H	H	H	40 (KB)
A	NH	O	O	H	H	H	4000 (KB)
A	O	NH	O	H	H	H	6 (KB)
A	NH	NH	O	H	H	H	6000 (KB)
A	O	S	O	H	H	H	0,9 (KB)

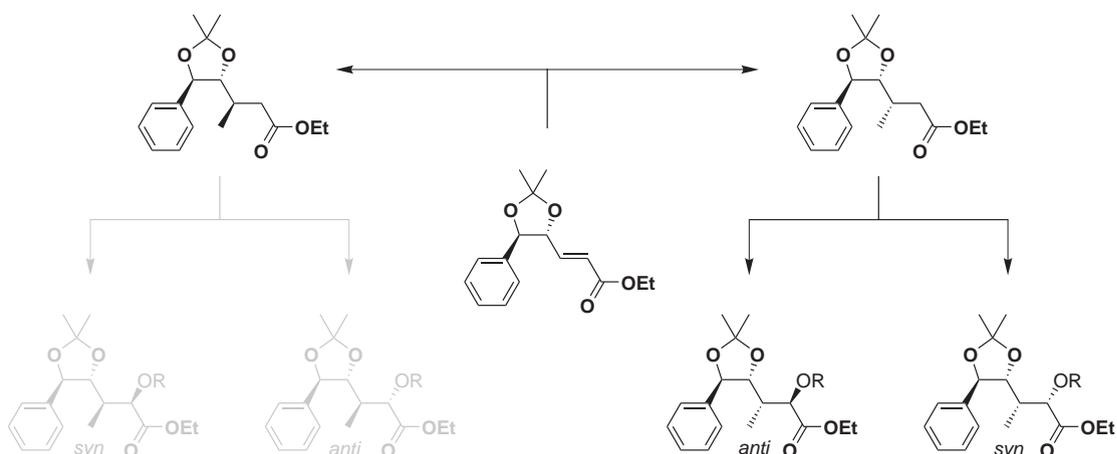
^a Cryptophycin-1 ^b Cryptophycin-8 ^c Cryptophycin-52 ^d Cryptophycin-55 ^e Cryptophycin-24

nahezu unlöslich.^[37] Wird nur die Esterbindung zwischen Fragment C und Fragment D bei Cryptophycin-24 durch eine Amidbindung ersetzt, geht die Cytotoxizität 1200fach zurück (Cryptophycin-24/KB-Zellen), was ein erheblicher Unterschied zu den entsprechenden Cryptophycin-52-Analoga ist, bei welchen die Cytotoxizität für dieselbe Modifikation um etwa den Faktor 1,5 zunimmt (Cryptophycin-52/CCRF-CEM-Zellen). Ein Cryptophycin-24-Analogon mit Thioesterbindung zwischen Fragment C und Fragment D (Y=S) hat eine 180fach geringere Cytotoxizität und ist weniger hydrolysestabil als die Ausgangsverbindung.

AUFGABENSTELLUNG

2.1 Diastereomere A-Fragmentvorstufen für die Synthese nach MAST *et al.*

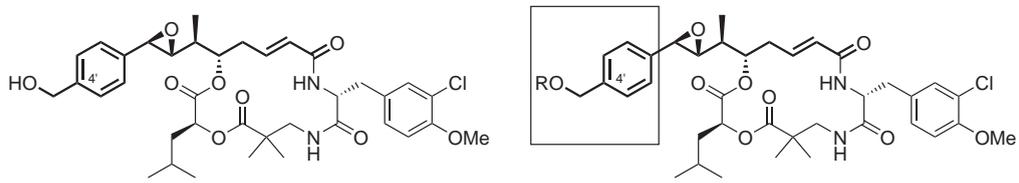
MAST und STONČIUS haben die Synthese eines A-Fragment-Bausteins für Cryptophycin-1/52 entwickelt.^[28, 96, 97] Anhand der ausgearbeiteten Strategie ist nicht nur der Baustein mit nativer Konfiguration, sondern auch ein weiteres Diastereomer zugänglich (Schema 10).^[97] In dieser Arbeit soll die Frage geklärt werden, ob anhand der Synthese von MAST *et al.* weitere Diastereomere des A-Fragment-Bausteins zugänglich sind.



Schema 10 Zugänglichkeit von Diastereomeren des A-Fragment-Bausteins nach MAST *et al.*^[28, 96, 97]

2.2 Cryptophycin-52-Analoga

Das uA-C^{4'}-Hydroxymethyl-Cryptophycin-52 hat eine 5,5fach höhere Cytotoxizität als Cryptophycin-52.^[93, 94] Bei medikamentenresistenten Tumorzellen geht die Cytotoxizität dieser Verbindung um das 27fache zurück.^[94] Bislang unbekannt sind die entsprechenden uA-C^{4'}-Hydroxymethyl-Cryptophycin-52-Analoga mit veretherter Hydroxylgruppe. Sie sollen dargestellt und ihre Cytotoxizität insbesondere gegenüber medikamentenresistenten Tumorzellen bestimmt werden. Im Mittelpunkt steht die



Schema 11 Analoga von uA-C^{4'}OH-Cryptophycin-52.

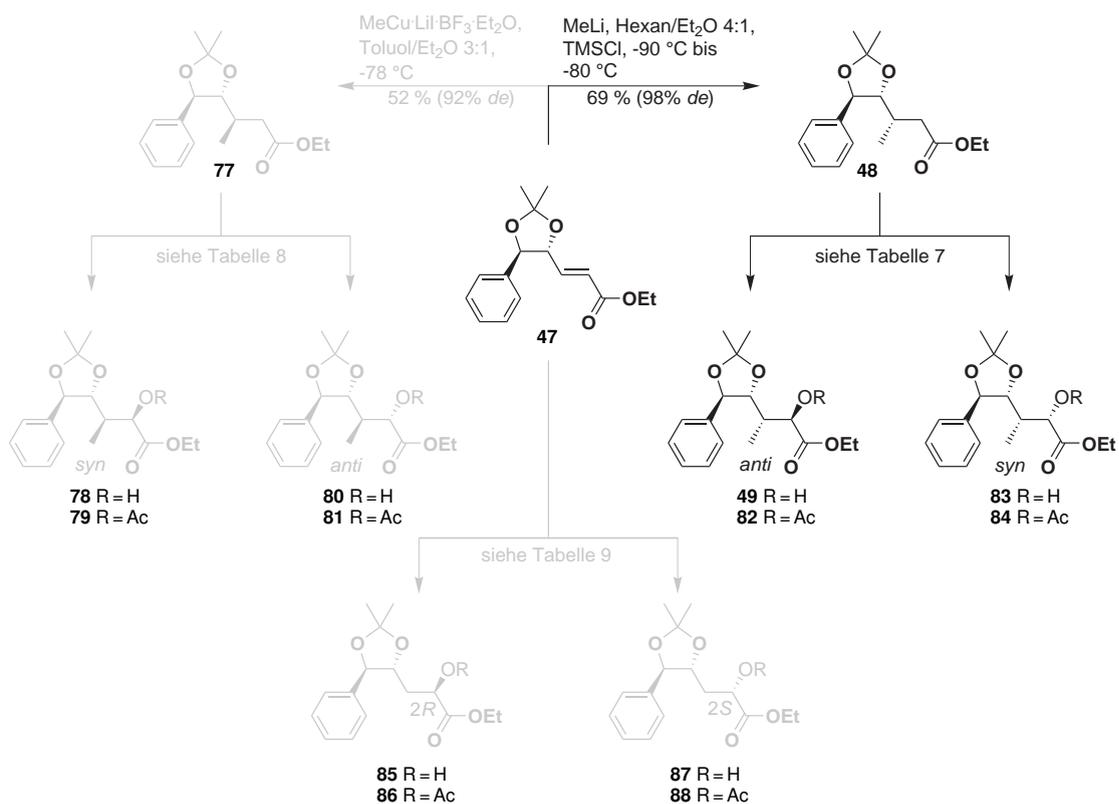
Frage, ob diese Verbindungen eine höhere Cytotoxizität als Cryptophycin-52 aufweisen und wie hoch der Rückgang der Cytotoxizität angesichts medikamentenresistenter Tumorzellen ausfällt.

Im Rahmen dieser Aufgabenstellung soll eine erneute retrosynthetische Analyse des A-Fragment-Bausteins unter Berücksichtigung der Literatursynthesen durchgeführt werden. Das Ziel ist, eine kürzere und effizientere Synthese zu entwickeln. Sie soll es erlauben, mehrere Analoga als auch größere Mengen des nativen Bausteins in kurzer Zeit effizient und zuverlässig darzustellen.

 SPEZIELLER TEIL

 3.1 Diastereomere A-Fragmentvorstufen für die Synthese nach MAST *et al.*

Die von MAST und STONČIUS entwickelte A-Fragment-Bausteinsynthese^[28, 97] führt die ersten beiden stereogenen Zentren über eine asymmetrische Dihydroxylierung ein. Ausgehend von Enolat **47** wird die Konfiguration der beiden übrigen stereogenen Zentren von diastereoselektiven Reaktionen bestimmt (Schema 12). Die relative Konfiguration dieser stereogenen Zentren kann durch die Wahl geeigneter Reagenzien beeinflusst werden. Dieser Ansatz bietet daher nicht nur einen Zugang zum nativ-konfigurierten A-Fragment-Baustein (Schema 5), sondern auch zu einigen Diastereomeren.

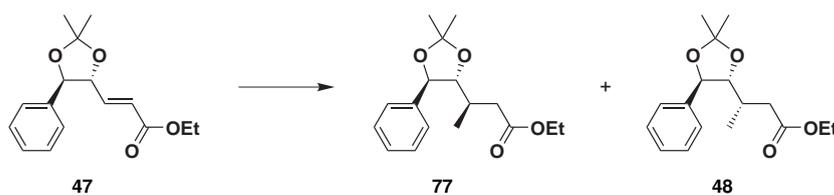

 Schema 12 Diastereodivergente Synthese von A-Fragment-Bausteinen.^[28, 97]

Die Intermediate **77** und **48** können durch 1,4-Addition an **47** diastereoselektiv erhalten werden.^[97] Es ist bekannt, daß das ausgehend von **48** erhaltene Silylketenacetal bzw. Lithiumenolat diastereoselektiv acetoxyliert bzw. hydroxyliert werden kann.^[28] Diese Reaktionen bieten einen Zugang zu den Diastereomeren **82** und **49** sowie **83**. Ausgehend von **49** und **83** setzte MAST die Synthese zu vollständigen A-Fragment-Bausteinen fort, wobei der native Baustein ausgehend von Intermediat **49** erhalten wird.^[28] Abhängig von der Wahl des chiralen Liganden¹ bietet die asymmetrische Dihydroxylierung Zugang zu beiden Enantiomeren von **47**. Dies gilt folglich auch für alle auf substratkontrolliertem Wege diastereoselektiv aus dieser Verbindung hervorgegangenen Derivate.^[28]

3.1.1 1,4-Addition

MAST konnte zeigen, daß die 1,4-Addition von Methyllithium an **47** unter weitgehend unpolaren Reaktionsbedingungen mit sehr hoher Diastereoselektivität (99:1) und guter Ausbeute zum *S*-konfigurierten Diastereomer **48** führt (Tabelle 6, Eintrag 1).^[96, 97] Mit steigender Lösungsmittelpolarität gewinnt die konkurrierende 1,2-Addition an Bedeutung, bis bei Tetrahydrofuran/Diethylether 50:1 ausschließlich 1,2-Addition beobachtet wird.^[96]

Tabelle 6 1,4-Addition an den α, β -ungesättigten Ester **47**.



Eintrag	Reaktionsbedingungen	77/ 48	Ausbeute
1	Hexan/Et ₂ O 4:1, 1,3 äq. MeLi, 2,0 äq. TMSCL, -90 °C → -80 °C ^[28, 97]	1:99 ^a	69 % ^b
2	2,5 äq. Me ₂ CuLi·LiI, Et ₂ O, -78 °C ^[97]	66:34 ^a	65 % ^c
3	1,5 äq. Me ₂ CuLi·LiI, 1,5 äq. TMSCL, Et ₂ O, -78 °C ^[97]	88:12 ^a	72 % ^e
4	5,0 äq. MeCu(CN)Li, BF ₃ ·Et ₂ O, -78 °C ^[97]	93:7 ^a	60 % ^c
5	2,0 äq. Me ₂ CuLi·LiCN, 1,0 äq. BF ₃ ·Et ₂ O, Et ₂ O, -50 °C	97:3 ^a	44 % ^d
6	3,0 äq. MeCu·LiI, 3,0 äq. BF ₃ ·Et ₂ O, Et ₂ O, -78 °C → -6 °C	95:5 ^f	80 % ^d
7	3,5 äq. MeCu·LiI, 3,5 äq. BF ₃ ·Et ₂ O, Toluol/Et ₂ O 3:1, -78 °C	96:4 ^a	52 % ^b

a. ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt **b.** isolierte Ausbeute nach Chromatographie **c.** Umsatz (GC-MS) **d.** Umsatz (GC-FID) **e.** isolierte Ausbeute nach zweifacher Flash-Chromatographie **f.** anhand der GC-Integrale ermittelt

¹ Die asymmetrische Dihydroxylierung mit Dihydrochinidin-phthalazin-1,4-diyl-diether ((DHQD)₂-PHAL) als chiraalem Liganden liefert das gezeigte Enantiomer **47**, während der Antipode mit Dihydrochinin-phthalazin-1,4-diyl-diether (DHQ)₂-PHAL erhalten werden kann.^[28, 98]

Die 1,4-Addition verschiedener Cupratreagenzien wurde von STONČIUS systematisch untersucht.^[97] Mit dem klassischen Gilman-Cuprat Me_2CuLi wird eine moderate Diastereoselektivität von rund 2:1 zugunsten des *R*-konfigurierten Diastereomers **77** bei etwa 65 % Umsatz erhalten (Tabelle 6, Eintrag 2).^[97] Die Zugabe von Trimethylsilylchlorid verbessert die Diastereoselektivität bis auf 88:12 (75 % *de*), woraus nach zweifacher Flash-Chromatographie das Diastereomer **77** in 72 % Ausbeute mit 86 % *de* erhalten wird.^[97] Eine noch bessere Diastereoselektivität von 93:7 (86 % *de*) wird mit dem Cupratreagenz $\text{MeCu}(\text{CN})\text{Li}$ in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ erzielt, allerdings bei einem Umsatz von nur rund 60%.^[97]

Während die Synthese von **48** hervorragend gelingt, bereitet die Darstellung von **77** auf den bisher publizierten Wegen Probleme, da die beschriebenen Additionen von Cupratreagenzien nur mit mäßigem Umsatz oder unzureichender Diastereoselektivität gelingen und eine chromatographische Trennung des Produktgemischs i. A. nur im kleinen Maßstab möglich ist. Die Aufreinigung ist deshalb so problematisch, da der Retentionsfaktor (R_f -Wert) des überwiegenden Diastereomers **77** auf Kieselgel bei Hexan/Ethylacetat 12:1 oder Chloroform mit 2 % Ethylacetat als Laufmittel mit jeweils geringem Abstand zwischen jenem von Edukt **47** und dem des anderen

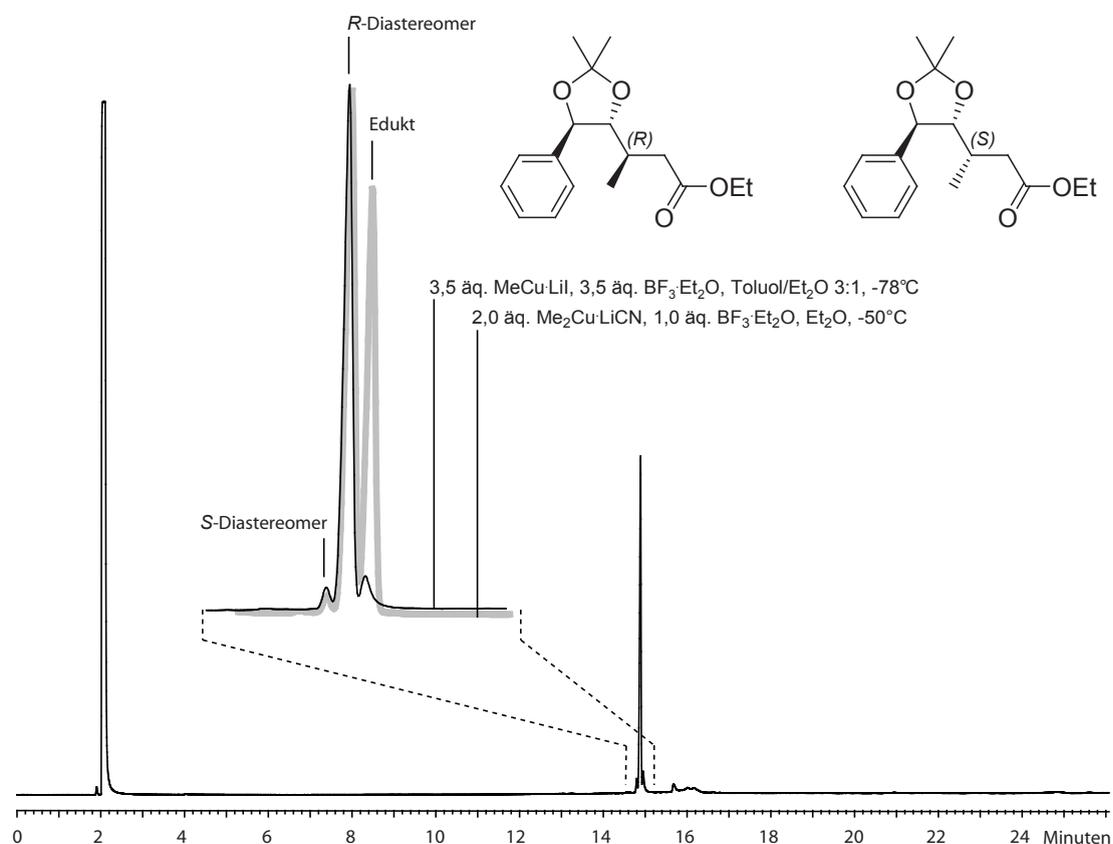


Abbildung 14 Gaschromatogramm (FID) des Rohprodukts aus Tabelle 6, Eintrag 7. Im vergrößerten Ausschnitt zum Vergleich das Chromatogramm von Tabelle 6, Eintrag 5 in hellgrau, welches unvollständigen Umsatz bei ähnlicher Diastereoselektivität anzeigt.

Diastereomers **48** liegt. Um eine sinnvolle flashchromatographische Aufreinigung im präparativen Maßstab zu ermöglichen ist daher unbedingt vollständiger Umsatz *und* eine sehr gute Diastereoselektivität anzustreben.

Alle Versuche im Rahmen dieser Arbeit, mit Gilman- (Tabelle 6, Eintrag 2, 3), Cyano- (Eintrag 4) oder Cyano-Gilman-Cupraten (Eintrag 5) die Reaktion unter dieser Prämisse zu optimieren, sei es durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder langsames Erwärmen im Kältebad von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis auf Raumtemperatur, oder aber einen höheren Überschuss an Cupratreagenz und den Zusätzen $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ bzw. Chlortrimethylsilan schlugen fehl, da niemals mehr als etwa 60% Umsatz bei meist guter Diastereoselektivität erreicht wurden. Unter diesen Umständen ist eine flashchromatographische Aufreinigung des Rohprodukts problematisch, da in großer Zahl Mischfraktionen mit dem Edukt erhalten werden. Dies legt den Schluß nahe, daß sich diese Cuprate nur bedingt für eine Addition an α, β -ungesättigte Ester eignen. Diese Einschätzung findet sich auch in der Literatur wieder.^[99] Hervorragend eignen sich hingegen Alkylkupferverbindungen des Typs $\text{MeCu}\cdot\text{LiI}\cdot\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$.^[100, 101] In Diethylether wird rund 80%iger Umsatz (Tabelle 6, Eintrag 6), in Diethylether/Toluol 1:3 sogar nahezu vollständiger Umsatz (Tabelle 6 Eintrag 7 und Abbildung 14) erreicht. Nach einfacher Flash-Chromatographie wird **77** in 52% Ausbeute mit 92% *de* analysenrein erhalten. Ein Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren mit Literaturspektren^[28, 97] bestätigt die Identität der Verbindung. Über das ^1H -NMR-Spektrum ist auch eine Bestimmung des Diastereomerenüberschusses möglich. Diese gelingt hervorragend anhand der Dubletts für die Protonen des Methylsubstituenten an C^β . Diese unterscheiden sich deutlich mit einer chemischen Verschiebung von 0,86 ppm (*R*-konfiguriertes Diastereomer **77**)^[28, 97] und 1,04 ppm (*S*-konfiguriertes Diastereomer **48**).^[28, 96, 97]

3.1.2 Übergangszustandsmodelle zur Erklärung der Diastereoselektivität

Die Addition von Methylolithium erfolgt unter unpolaren Reaktionsbedingungen, d. h. eine Chelatkontrolle der Diastereoselektivität ist wahrscheinlich. Für Cupratreagenzien wird im Gegensatz dazu i. A. nicht davon ausgegangen, daß Koordination an das Substrat die Diastereoselektivität determiniert.^[102, 103] Es werden mehrere Modelle herangezogen, um derartige Diastereoselektivitäten zu erklären.

Die Adaption des Felkin-Anh-Modells,^[104–109] welches die Diastereoselektivität der nukleophilen Addition an α -chirale Aldehyde beschreibt, erlaubt eine Differenzierung zwischen chelatkontrollierter und nichtchelatkontrollierter Addition (Abbildung 15, **A**). Hierbei steht der γ -Alkoxysubstituent im Übergangszustand orthogonal zum π -System des α, β -ungesättigten Esters, so daß ein chelatkontrollierter Angriff von oben stattfindet, da beide Dioxolansauerstoffatome in diesen Halbraum hineinragen. Ein nichtchelatkontrollierter Angriff hingegen erfolgt aufgrund der dann geringeren sterischen Hinderung von unten. Da das Modell sowohl für die chelat- als auch für die nichtchelatkontrollierte Annäherung des Nucleophils die falsche Diastereoselektivität voraussagt, kann es nicht zur Erklärung der Selektivität herangezogen werden.

YAMAMOTO *et al.* haben verschiedene Modelle entwickelt, um die unterschiedliche Diastereoselektivität der 1,4-Addition von Alkyl- und Allylcupraten an *cis*- und *trans*-konfigurierte Enoate zu beschreiben.^[102] Das Modell für die Addition von

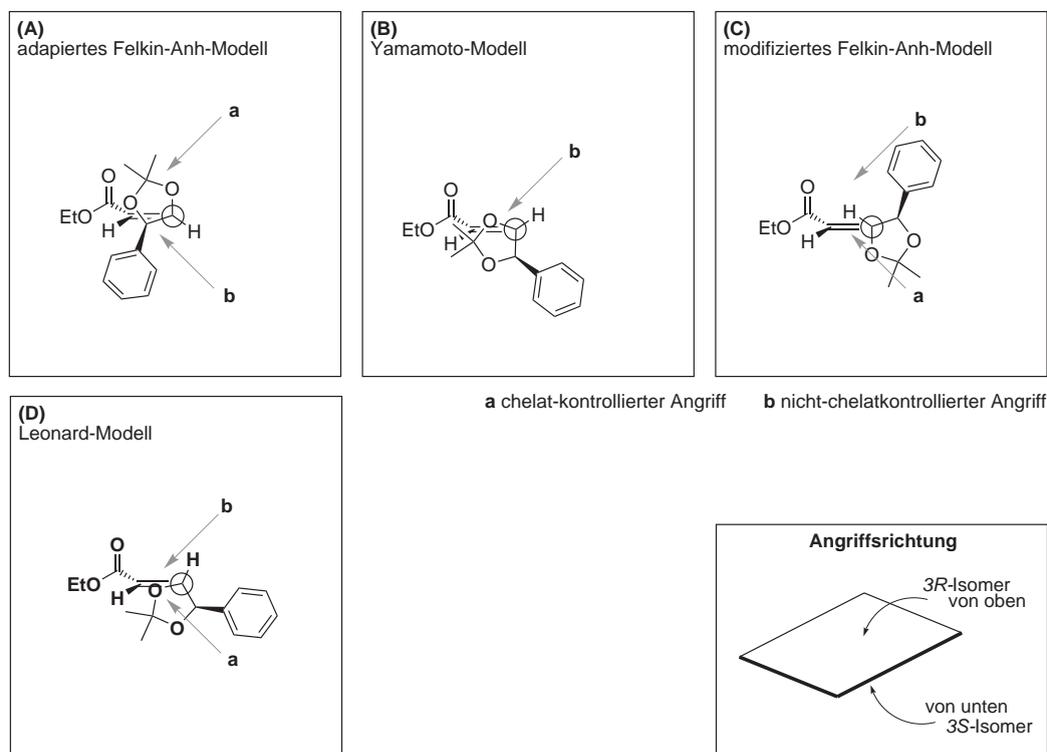
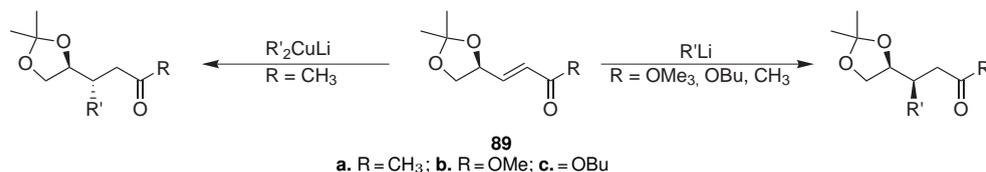


Abbildung 15 Übergangszustandsmodelle für die 1,4-Addition an α,β -ungesättigte Ester unter Chelat- und Nichtchelatkontrolle der Diastereoselektivität.

Alkylkupferverbindungen an *trans*-konfigurierte Enoate (Abbildung 15, **B**) sagt die beobachtete Diastereoselektivität voraus, erlaubt aber keine Aussagen bezüglich der Diastereoselektivität unter chelatkontrollierten Bedingungen, da das nächstgelegene Dioxolan-Sauerstoffatom in denselben Halbraum ragt, von welchem heraus das Cupratreagenz angreift. Daß die *anti*-Position bei diesem Modell im Gegensatz zum Felkin-Anh-Modell **A** durch die Alkylkette und nicht durch den Alkoxy substituenten eingenommen wird, steht in Einklang mit einem auf *ab initio*-Berechnungen beruhenden Postulat von MOROKUMA *et al.* über α,β -ungesättigte Aldehyde, wonach elektronenziehende Substituenten in *anti*-Position destabilisierend und elektronenschiebende Substituenten stabilisierend auf den Übergangszustand wirken.^[103]

Das eher empirische, modifizierte Felkin-Anh-Modell (Abbildung 15, **C**) sagt sowohl für chelatkontrollierte als auch für sterisch kontrollierte Annäherung die beobachtete Diastereoselektivität voraus, allerdings um den Preis einer deutlich höheren sterischen Hinderung entlang der Trajektorie.

In Anbetracht dieser Umstände scheint das Modell von YAMAMOTO *et al.* **B** der nichtchelatkontrollierten Annäherung von Cupraten am ehesten zu entsprechen, zudem es in der Lage ist, die unterschiedliche Diastereoselektivität von *cis*- und *trans*-konfigurierten Enoaten plausibel zu machen.^[102, 103] Für die chelatkontrollierte Annäherung von Alkylolithiumverbindungen kommt es nicht infrage. Hier bleibt nur das



Schema 13 Diastereoselektivität der 1,4-Addition von Alkylkupfer und -lithiumverbindungen an Enoate nach LEONARD *et al.*^[110]

empirische, modifizierte Felkin-Anh-Modell **C** als Erklärung übrig, da es als einziges die beobachtete Diastereoselektivität vorherzusagen vermag und zudem die sterische Hinderung entlang der Trajektorie durch Komplexierung des Lithiums an die Dioxolan-Sauerstoffatome relativiert werden würde.

Eine ähnliche Untersuchung der Diastereoselektivität von 1,4-Additionen an α,β -ungesättigte Ester und Methylketone haben LEONARD *et al.* vorgelegt.^[110] Bei ihren Ausgangsverbindungen **89a-c** handelt es sich um analoge Methyl- oder Butylester bzw. Methylketone ohne einen Phenylsubstituenten am Dioxolanring (Schema 13). In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen wird für die Addition von Alkylolithiumverbindungen *syn*-Selektivität beobachtet, während Organokupferverbindungen die entsprechenden *anti*-konfigurierten Verbindungen ergeben. LEONARD *et al.* modifizierten Modell **B**, um die beobachtete Diastereoselektivität zu erklären (Abbildung 15, **D**). Im postulierten Übergangszustand nimmt keiner der Substituenten an C⁷ eine *anti*-Orientierung zur Enoat-Doppelbindung ein, sondern der Alkoxy substituent im Dioxolanring steht fast ekliptisch zur Doppelbindung. Diese Konformation ist nach *ab initio*-Berechnungen des Grundzustands im MM2-Modell die energieärmste Konformation.^[110] Ferner legen Untersuchungen an Kohlenhydraten nahe, daß eine so ermöglichte Überlappung der Sauerstoff-*p*-Orbitale mit dem π -System des Enoats die Energie von dessen LUMO absenkt und so die Reaktivität erhöht.^[111]

Das Modell von LEONARD *et al.* impliziert einen frühen Übergangszustand. Dieser Vermutung stehen die Ergebnisse von MORI und NAKAMURA entgegen.^[112] Sie kommen in einer theoretischen Arbeit über die 1,4-Addition von (Me₂CuLi)₂ an 2-Cyclohexenon zum Ergebnis, daß diastereofaciale Selektivität erst im Zuge des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts auftritt. Bei diesem handelt es sich um die reduktive Eliminierung von MeCu unter Bildung der C-C-Bindung zwischen C3 und dem proximalen Methylsubstituenten des Cu^{III}-Zentrums. Dieses ist kovalent an das sp³-hybridisierte C3-Kohlenstoffatom gebunden, während die Carbonylverbindung als Enolat vorliegt. Das System ist also weit vom Grundzustand des Substrats entfernt.

Im Modell von LEONARD *et al.* liegt das nächstgelegene Dioxolan-Sauerstoffatom unterhalb des Halbraums, von welchem aus das Cuprat angreift. Daher wird eine Unterscheidung zwischen chelatkontrollierter und nichtchelatkontrollierter Annäherung des Nukleophils möglich, wobei LEONARD *et al.* von einer bevorzugten Koordination des Alkylolithiumreagens an das weiter entfernt liegende C^δ-Sauerstoffatom ausgehen.

3.1.3 Einführung der α -Hydroxylgruppe

Der α -Hydroxylsubstituent kann in die Ester **48** bzw. **77** neben anderen Verfahren durch die Oxidation des entsprechenden Enolats oder Silylketenacetals mit racemischen und chiralen Oxaziridinen,^[113–116] dem Peroxokomplex MoOPH^[117–119] und Bleitetraacetat^[120–122] (unter Bildung der analogen α -Acetoxyverbindung) diastereoselektiv eingeführt werden. Einige dieser Oxidationsmittel sind in Abbildung 16 dargestellt. Ihre Anwendung im Falle von Diastereomer **48** wurde von MAST untersucht,^[96] wobei die Diastereoselektivität der elektrophilen Acetoxylierung des Silylketenacetals sowie die Umsetzung des Lithiumenolats aus **48** mit MoOPH im Vordergrund standen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Untersuchung auf Diastereomer **77** sowie die analoge, 3-Desmethylverbindung **94** ausgeweitet.

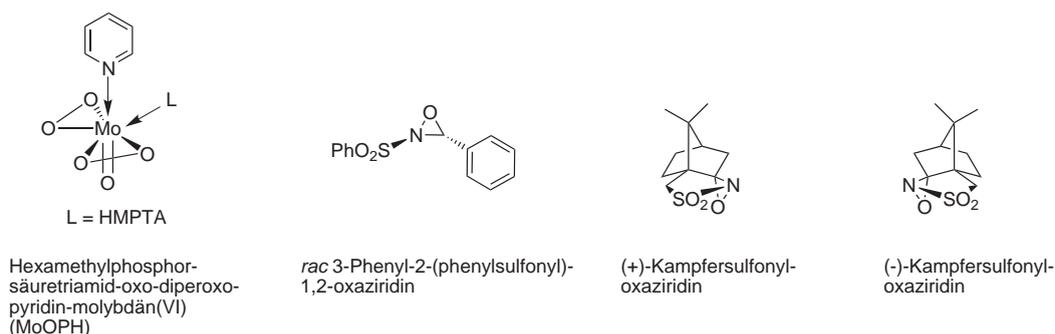
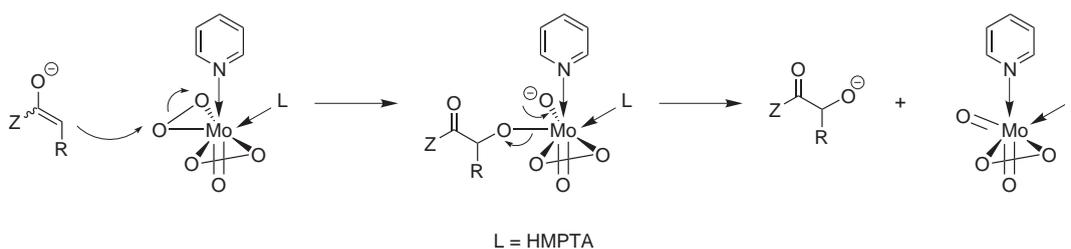
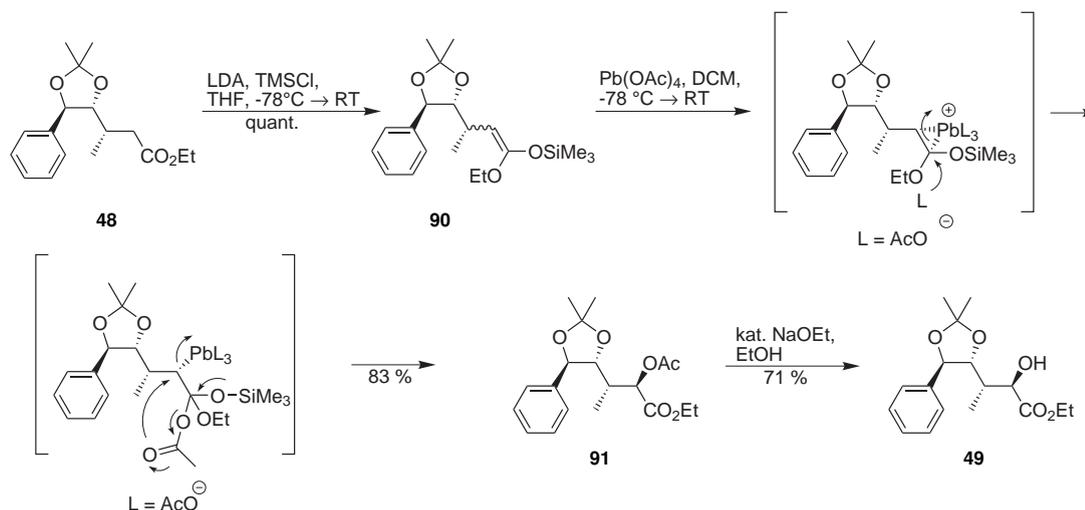


Abbildung 16 Strukturen der Oxidationsmittel aus Tabelle 7 und Tabelle 8.

Molekülorbitalberechnungen des Übergangszustands weisen darauf hin, daß die Oxidation mit Oxaziridinen durch einen S_N2 -artigen Angriff des Enolats auf das Oxaziridin entlang der Sauerstoff-Stickstoff-Bindung eingeleitet wird, wodurch die Diastereoselektivität bestimmt wird.^[123] Für die Oxidation mit MoOPH wird ein Mechanismus diskutiert, bei welchem die Konfiguration der zukünftigen Hydroxylgruppe ebenfalls der ursprünglichen Angriffsrichtung entspricht (Schema 14).^[118] Hierbei wird der Peroxokomplex unter Spaltung der Sauerstoff-Sauerstoff-Bindung angegriffen, wodurch das Substrat als Alkoxy substituent an das Zentralatom addiert wird. Dieser Substituent wird unter Ausbildung des zweiten Oxoliganden als Alkoxid eliminiert und nach der Aufarbeitung als Alkohol erhalten. Die Einführung



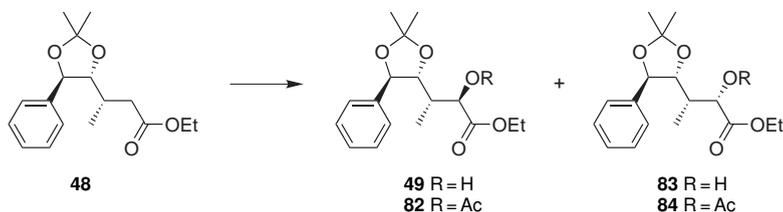
Schema 14 Vermuteter Mechanismus der MoOPH-Oxidation.^[118]



Schema 15 Oxidation des Silylketenacetals **90** mit Blei(IV)acetat sowie anschließender Verseifung zur α -Hydroxyverbindung **49** nach MAST^[96] unter Berücksichtigung eines Vorschlags zum Mechanismus von OPPOLZER.^[121]

der α -Hydroxylgruppe über die Acetoxylierung mit Blei(IV)acetat ist eine Folge dreier Reaktionsschritte unter Inversion (Schema 15), bei welcher die Konfiguration der späteren Hydroxylgruppe nicht der ursprünglichen Angriffsrichtung des Elektrophils entspricht. In Tetrahydrofuran wird das Silylketenacetal **90** erzeugt, als Rohprodukt isoliert und in Dichlormethan mit Blei(IV)acetat weiter umgesetzt. Diese Reaktion verläuft nach OPPOLZER über ein Plumboniumcyclopropan-Intermediat,^[121] welches mit der offenkettigen Form im Gleichgewicht steht und durch Acetat über einen Rückseitenangriff stereoselektiv geöffnet wird, wobei nach 1,2-Verschiebung der Acetoxygruppe Blei(II)acetat eliminiert wird. Die α -Acetoxyverbindung wird isoliert und im Anschluß die α -Hydroxylgruppe durch Verseifung zu **49** entschützt. Der prinzipiell andere Mechanismus, mit welchem bei der Blei(IV)acetat-Oxidation die Hydroxylgruppe eingeführt wird, erklärt die im Vergleich mit Oxaziridinen und MoOPH entgegengesetzte Diastereoselektivität.

Für das 3*S*-konfigurierte Diastereomer **48** wird bei der Oxidation des Silylketenacetals **90** mit Blei(IV)acetat ein Diastereomerenmisch im Verhältnis *syn/anti* = 11,5:1 erhalten (Tabelle 7, Eintrag 1),^[96] während die Oxidation des Lithiumenolats von **48** mit MoOPH in moderater Ausbeute zu einem *syn/anti*-Gemisch von 1:4,6 führt (Eintrag 2).^[96] Die Oxidation des Natriumenolats von **48** mit racemischem 3-Phenyl-2-(phenylsulfonyl)-1,2-oxaziridin führt mit etwas geringerer Selektivität zu einem Diastereomerenverhältnis *syn/anti* = 1:2,5 (Tabelle 7, Eintrag 3). Bei der Oxidation mit Oxaziridinen kommt es häufig zur Bildung schwer abtrennbarer Nebenprodukte. Bei Verwendung von racemischem 3-Phenyl-2-(phenylsulfonyl)-1,2-oxaziridin ist hier z. B. die Bildung von Iminoaldoladdukten in Betracht zu ziehen, da das Reagens im Laufe der Reaktion zu *N*-Benzylidenphenylsulfonamid reduziert wird, welches an verbliebenes Enolat addieren kann. Diese Nebenreaktion ist insbesondere bei Verwendung von Lithiumenolaten in Betracht zu ziehen.^[115] Daher wurde Natriumhexamethyl-

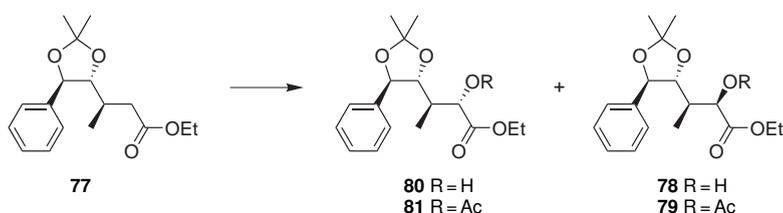
Tabelle 7 Hydroxylierung, 3*S*-Serie

Eintrag	Reaktionsbedingungen	R	<i>anti/syn</i> ^a	Ausbeute ^b
1	1. LDA, TMSCl, THF, -78 °C → RT; 2. DCM, Pb(OAc) ₄ , -78 °C → RT ^[96]	Ac	92 : 8	83 %
2	LDA, THF, MoOPH, -78 °C → RT ^[96]	H	18 : 82	59 %
3	NaHMDS, THF, racem. 3-Phenyl-2-(phenylsulfonyl)-1,2-oxaziridin, -78 °C	H	28 : 72	(99 %) ^c

a. ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt **b.** isolierte Ausbeute nach Chromatographie **c.** Verunreinigungen durch das Reagens

disilazid zur Enolisierung herangezogen. Dennoch sind im Produkt nach der Flash-Chromatographie noch vom Reagens herrührende Verunreinigungen enthalten, was den präparativen Nutzen von Oxaziridinen in diesem Fall schmälert.

Im Falle des Diastereomers **77** wird für die Oxidation des Lithiumenolats mit MoOPH eine deutlich schlechtere Selektivität von *syn/anti* = 2:1 erhalten. Allerdings

Tabelle 8 Hydroxylierung, 3*R*-Serie

Eintrag	Reaktionsbedingungen	R	<i>anti/syn</i> ^a	Ausbeute ^b
1	1. LDA, TMSCl, THF, -78 °C → RT; 2. DCM, Pb(OAc) ₄ , -78 °C → RT	Ac	50 : 50	80 %
2	LDA, THF, MoOPH, -78 °C → RT	H	33 : 67	71 %
	nach Kristallisation aus <i>n</i> -Hexan	H	3 : 97	41 %
3	NaHMDS, THF, racem. 3-Phenyl-2-(phenylsulfonyl)-1,2-oxaziridin, -78 °C	H	11 : 89	(82 %) ^c
	nach Kristallisation aus <i>n</i> -Hexan	H	6 : 94	50 %
4	NaHMDS, THF, (+)-Kampfersulfonyloxaziridin, -78 °C	H	7 : 93	(31 %) ^c
5	NaHMDS, THF, (-)-Kampfersulfonyloxaziridin, -78 °C	H	7 : 93	31 %

a. ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt **b.** isolierte Ausbeute nach Chromatographie **c.** Verunreinigungen durch das Reagens

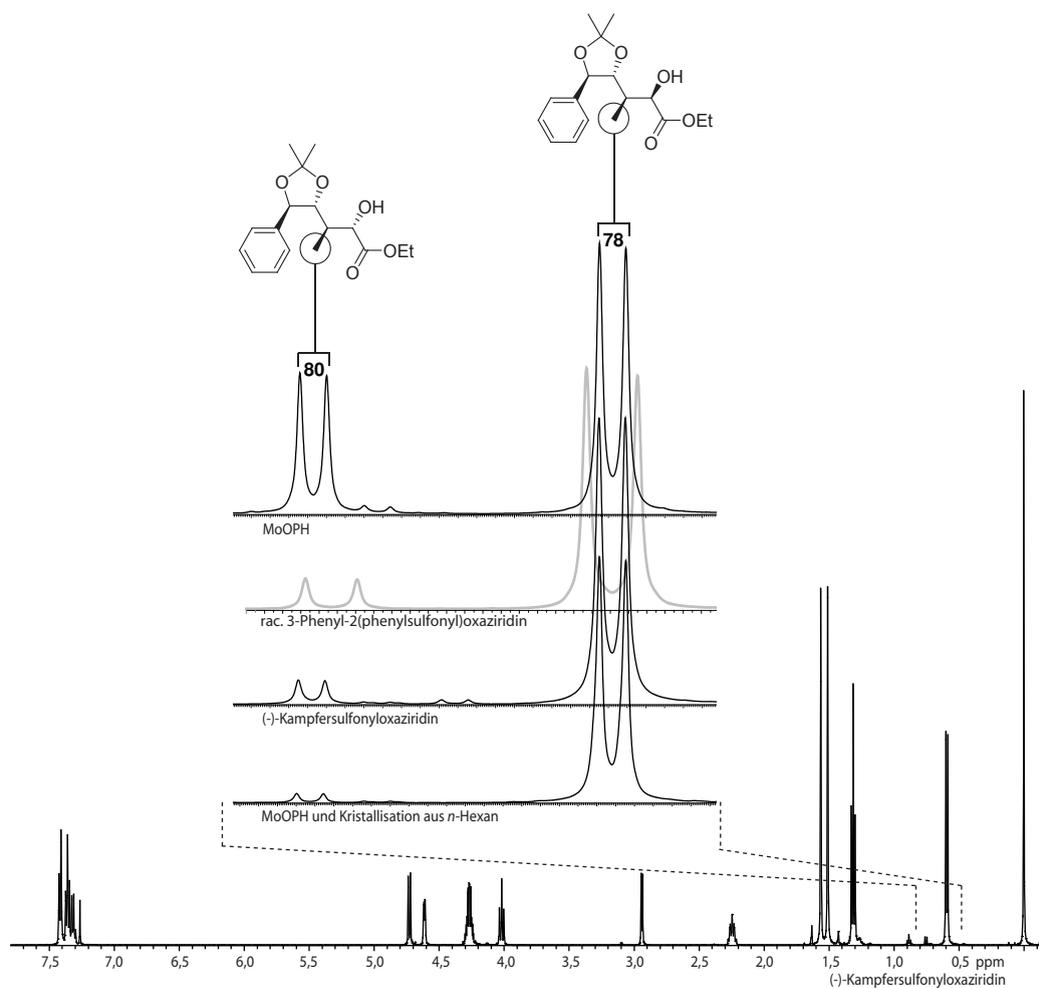


Abbildung 17 ^1H -NMR-Spektren zu Tabelle 8, Eintrag 5: Oxidation des Natriumenolats mit (-)-Kampfersulfonyloxaziridin. Vergrößert im Vergleich das Dublett für die $\text{C}^\beta\text{CH}_3$ -Methylprotonen für die Oxidation mit MoOPH (Eintrag 2), racem. 3-Phenyl-2-(phenylsulfonyl)-1,2-oxaziridin (Eintrag 3), (-)-Kampfersulfonyloxaziridin (Eintrag 5) und der nach der MoOPH-Oxidationen gewonnenen Kristallfraktion (Eintrag 3). Alle Spektren wurden bei 500 MHz gemessen, mit Ausnahme des Produkts der racem. 3-Phenyl-2-(phenylsulfonyl)-1,2-oxaziridin-Oxidation (250 MHz).

kann das im Überschuß erhaltene Diastereomer durch Kristallisation aus *n*-Hexan aufgereinigt werden, so daß präparativ das *syn*-konfigurierte Diastereomer in 41 % Ausbeute und 94 % *de* erhalten werden kann (Tabelle 8, Eintrag 2). Bei der Oxidation des Natriumenolats von **77** mit racemischem 3-Phenyl-2-(phenylsulfonyl)-1,2-oxaziridin ist die Diastereoselektivität mit *syn/anti* = 9:1 deutlich höher. Im Produkt sind noch vom Reagens herrührende Verunreinigungen enthalten (Eintrag 3). Auch hier ist eine Erhöhung des Diastereomerenüberschusses durch Kristallisation aus *n*-Hexan möglich. Die vollständige Abtrennung der Verunreinigungen gelingt nicht durch einfaches Umkristallisieren, aber eine höhere Reinheit wird erzielt. Die Umsetzung des Natriumenolats von **77** mit (+)- und (-)-Kampfersulfonyloxaziridin führt mit

praktisch derselben, exzellenten Diastereoselektivität von *syn/anti* = 13,2:1 bei nur mäßigem Umsatz in etwa 30% isolierter Ausbeute zu Diastereomer **80**. Es gibt also kein ausgeprägtes „*matched/mismatched*“-Paar-Verhältnis der beiden diastereomorphen Übergangszustände, sondern eine auf dem sterischen Anspruch des Kampfer-substituenten beruhende Selektivität (Einträge 4 und 5). Die Reaktionstemperatur von -78°C ist möglicherweise der Grund für den mäßigen Umsatz bei dieser Reaktion. Ein Ausschnitt der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Eintrag 2, 3 und 5 aus Tabelle 8 findet sich in Abbildung 17. Gänzlich ohne Diastereoselektivität verläuft die Oxidation des Silylketenacetals aus **77** mit Blei(IV)acetat (Tabelle 8, Eintrag 1 und Abbildung 18). Das Produkt wird dabei mit derselben Ausbeute wie bei der Oxidation des 3*S*-konfigurierten Diastereomers **48** erhalten, welche im Gegensatz zu dieser Reaktion hoch diastereoselektiv verläuft.

Die Diastereoselektivität der Oxidation mit Oxaziridinen und MoOPH lässt sich anhand eines einfachen Modells von HANESSIAN *et al.* nachvollziehen (Abbildung 19), welches die Diastereoselektivität bei der Oxidation von Polypropionat-Bausteinen mit racemischem 3-Phenyl-2-(phenylsulfonyl)-1,2-oxaziridin beschreibt.^[124] Eine vergleichbare Diastereoselektivität wird auch bei der Oxidation von β -Trifluormethylesterenolaten mit MoOPH beobachtet.^[125] Hiernach ist die Konfiguration des benachbarten, den Methylsubstituenten tragenden Kohlenstoffatoms (C^{β}) entscheidend. Im Übergangszustand steht die Alkylkette senkrecht zur Enol-Doppelbindung. Jene

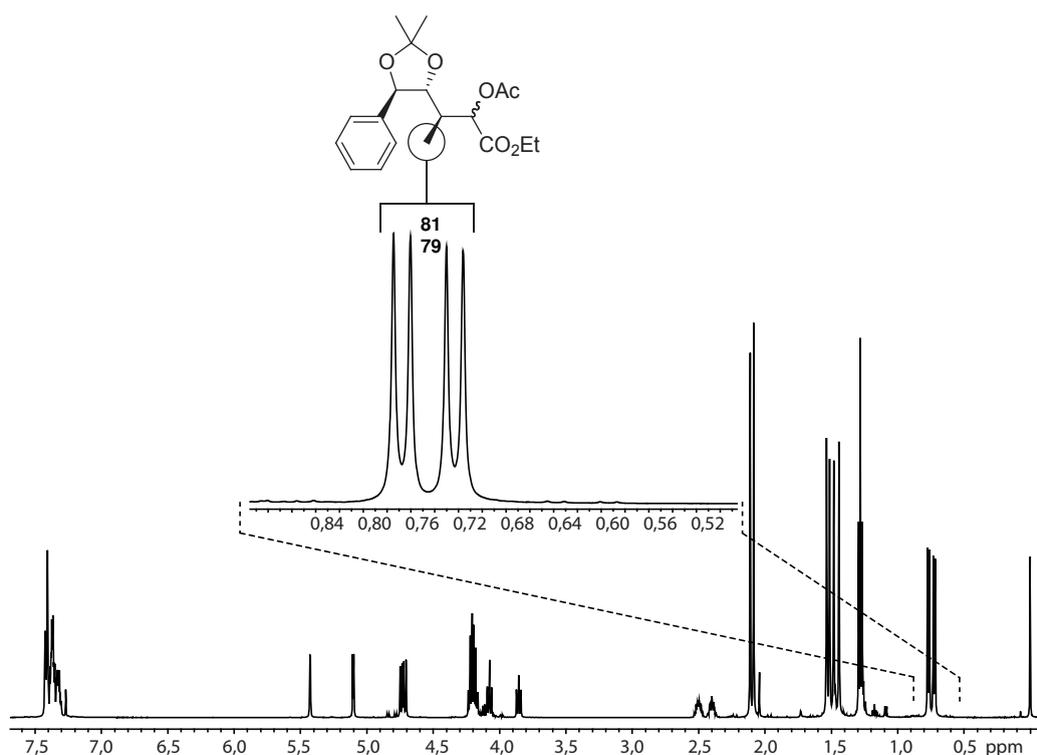
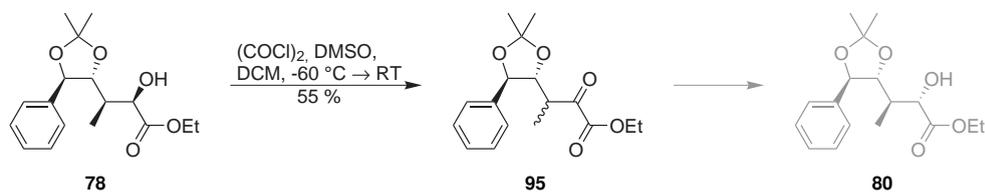


Abbildung 18 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz) von Tabelle 8, Eintrag 1: Die Acetoxylierung des Silylketenacetals aus **77** liefert ein äquimolares Gemisch der beiden diastereomeren α -Acetoxyester.



Schema 16 Fehlgeschlagener Versuch, über eine Reaktionssequenz aus Swern-Oxidation und diastereoselektive Reduktion aus **78** das Diastereomer **80** zu erhalten: Die 2-Oxoverbindung epimerisiert am benachbarten stereogenen Zentrum.

Um den vom HANESSIAN-Modell vorausgesagten Einfluß der benachbarten Methylgruppe zu überprüfen, wurden die Oxidationen mit Blei(IV)acetat und MoOPH mit der entsprechenden Demethylverbindung **94** wiederholt. Diese ist problemlos über die Hydrierung der Doppelbindung von **47** zugänglich (Tabelle 9). Die Oxidation des entsprechenden Silylketenacetals mit Blei(IV)acetat liefert ein *2R/2S*-Gemisch von etwa 1:4 (Tabelle 9, Eintrag 1). In Anwesenheit eines β -Methylsubstituenten und *S*-Konfiguration am C^β -Kohlenstoffatom wird dagegen wie erwähnt hoch diastereoselektiv die *2R*-Verbindung mit *2R/2S* = 9:1 erhalten, d. h. die Diastereoselektivität wird durch den Methylsubstituenten umgekehrt (Tabelle 7, Eintrag 1). Im Falle der Verbindung mit *R*-Konfiguration an C^β verläuft die Acetoxylierung ohne Diastereoselektivität (Tabelle 8, Eintrag 1). Dieses ungewöhnliche Verhalten zeigt, daß die Beschreibung der Diastereoselektivität bei der Oxidation mit Blei(IV)acetat über das einfache Modell in Abbildung 19 hinausgehen und den Einfluß des benachbarten Dioxolanrings

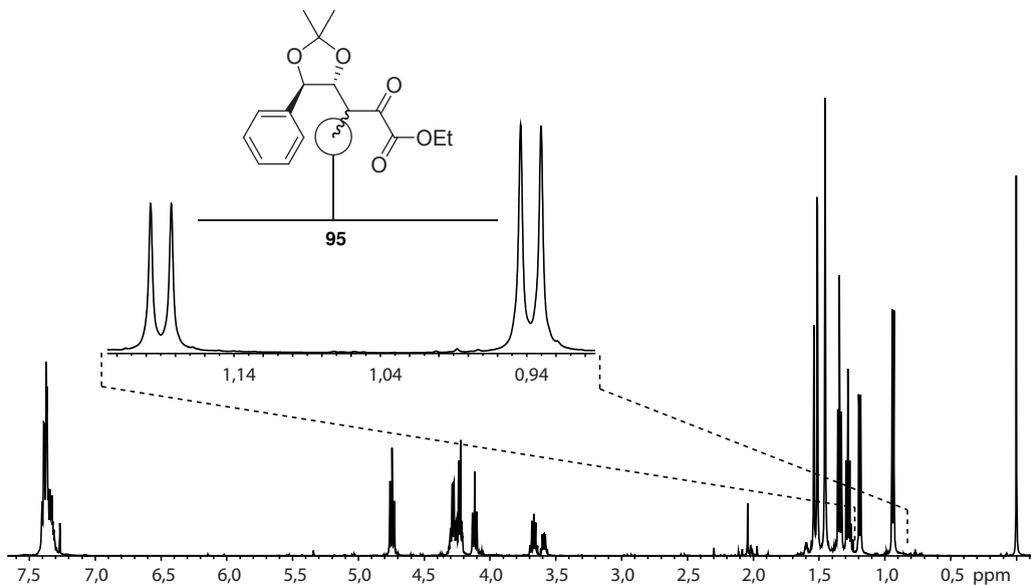


Abbildung 20 Die Swern-Oxidation von **78** liefert ein Diastereomerengemisch der 2-Oxoester **95** in einem Verhältnis von 0,7:1,0, wie anhand des Dubletts für die C3-Methylgruppe nachgewiesen werden kann ($^1\text{H-NMR}$ von **95**, 500 MHz)

einbeziehen muß. Leichter erklärlich ist das Ergebnis der MoOPH-Oxidation, welche in diesem Fall mit dem Natriumenolat von **94** vorgenommen wurde. Hier wird das $2R$ -konfigurierte Diastereomer in äußerst schlechter Selektivität von $2R/2S = 1,2:1$ erhalten. Im Vergleich dazu liefert das Lithiumenolat aus **48** mit einer fast viermal höheren Selektivität von $2R/2S = 1:4,5$ das an C^α umgekehrt konfigurierte Isomer. Das Lithiumenolat aus **77** wird mit einer Diastereoselektivität von $2R/2S = 2:1$ umgesetzt. Die Versuche zeigen, daß die benachbarte Methylgruppe die Diastereoselektivität der Oxidation mit MoOPH maßgeblich beeinflusst. Dieser Einfluß ist im Falle von **48** besonders ausgeprägt.

Die Diastereomere **77** und **48** sowie **49**, **83** und **80** können in präparativ sinnvoller Menge, Ausbeute und Reinheit dargestellt werden, das Diastereomer **80** hingegen ist nicht zugänglich. Das Diastereomerenmisch aus **86** und **88** bzw. **85** und **87** kann nicht chromatographisch oder durch Kristallisation getrennt werden, d. h. auch hier sind die reinen Diastereomere unzugänglich. Der Versuch, durch die *Swern*-Oxidation von **78** und anschließende diastereoselektive Reduktion das entsprechende Diastereomer **80** zu erhalten, muß als Fehlschlag gewertet werden, da die entsprechende 2-Oxoverbindung unter den Reaktionsbedingungen oder während der Aufarbeitung bzw. Aufreinigung epimerisiert und nur als Diastereomerenmisch erhalten wird (Schema 16 und Abbildung 20). Das Diastereomerenverhältnis kann anhand der Methylprotonen an C3 bestimmt werden. Ihr Dublett liegt bei einer chemischen Verschiebung von 0,94 und 1,19 ppm und somit bei deutlich tieferem Feld als das Signal für das Edukt **78**, welches bei 0,59 ppm erscheint.

3.1.4 Aufklärung der Konfiguration

Die absolute Konfiguration von Verbindung **47** ist literaturbekannt.^[126] Die Konfiguration der beiden Diastereomere **77** und **48** wurde anhand von NOE-Differenzspektren der daraus abgeleiteten Lactone **96** und **97** bestimmt (Schema 17), welche über die Umsetzung mit Trifluoressigsäure erhalten wurden.^[97] MAST gelang es im Rahmen seiner Dissertation ferner, Lacton **97** zu kristallisieren.^[96] Die Röntgenstruktur-

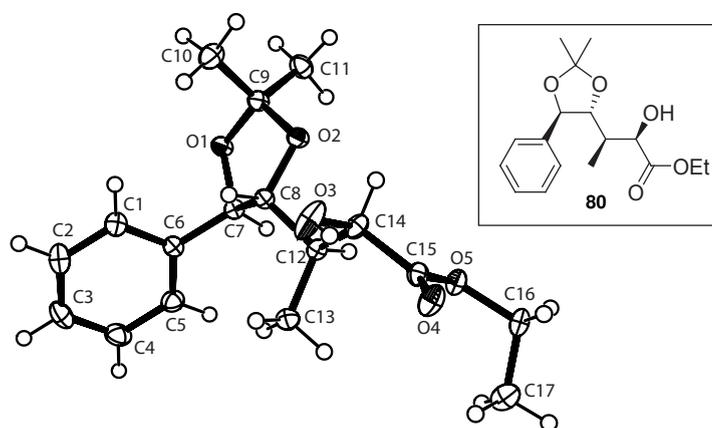
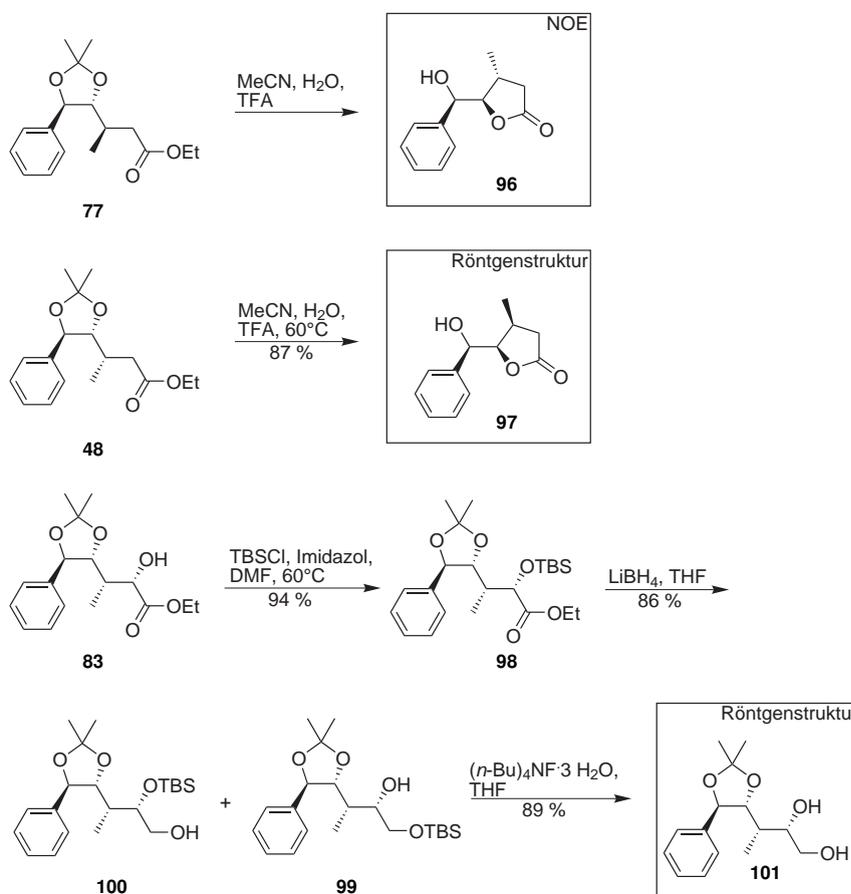
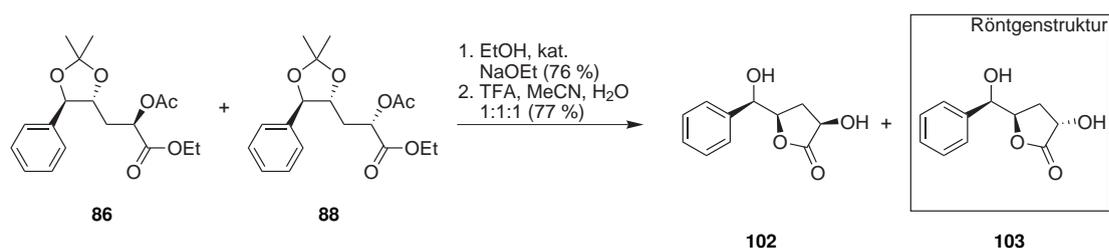


Abbildung 21 Kristallstruktur von **80**.



Schema 17 Von STONČIUS und MAST durchgeführte Strukturaufklärung der Verbindungen **77**, **48** und **83**.^[28, 96, 97]

analyse bestätigte die Ergebnisse der NOE-Differenzspektroskopie. Die Konfiguration des α -Hydroxyesters **83** wurde indirekt über die daraus erhaltene Verbindung **101** bestimmt. Die Synthese beginnt mit dem Schutz der α -Hydroxylgruppe als *tert*-Butyldimethylsilylether **98**. Während der Reduktion des Esters mit Lithiumborhydrid zum Alkohol migriert die Schutzgruppe teilweise zur neugebildeten Hydroxylgruppe,



Schema 18 Strukturaufklärung für das Diastereomerengemisch von **86** und **88**

so daß ein Gemisch aus sekundärem und primärem Silylether **100** und **99** erhalten wird. Deren Spaltung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) ergibt Verbindung **101**, welche durch Röntgenstrukturanalyse charakterisiert wurde.^[96]

Eine indirekte Aufklärung der Konfiguration von **49** (Tabelle 7) liefert die Synthese und Röntgenstrukturanalyse (Abbildung 37) von **55** auf einer neuen Route (Schema 21) sowie der Vergleich der analytischen Daten dieser Verbindung mit denen einer identischen, über die bisherige Route (Schema 5)^[28] dargestellten Probe. Bei Diastereomer **80** gelang im Rahmen dieser Arbeit die selektive Kristallisation in Gegenwart des anderen Diastereomers (Tabelle 8, Eintrag 2) und Charakterisierung durch Röntgenstrukturanalyse (Abbildung 21).

Um die Diastereoselektivität der Acetoxylierung im Falle des C^β-Demethylanalogons festzustellen, wurde von dem in Tabelle 9, Eintrag 1, erhaltenen Diastereomengemisch aus **86** und **88** ausgegangen (Schema 18). Die Abspaltung des Acetats liefert eine untrennbare Mischung der beiden diastereomorphen α-Hydroxyester. Die Behandlung mit Trifluoressigsäure führt unter Spaltung des Acetonids und Cyclisierung zu einem praktisch untrennbaren Gemisch der beiden diastereomorphen

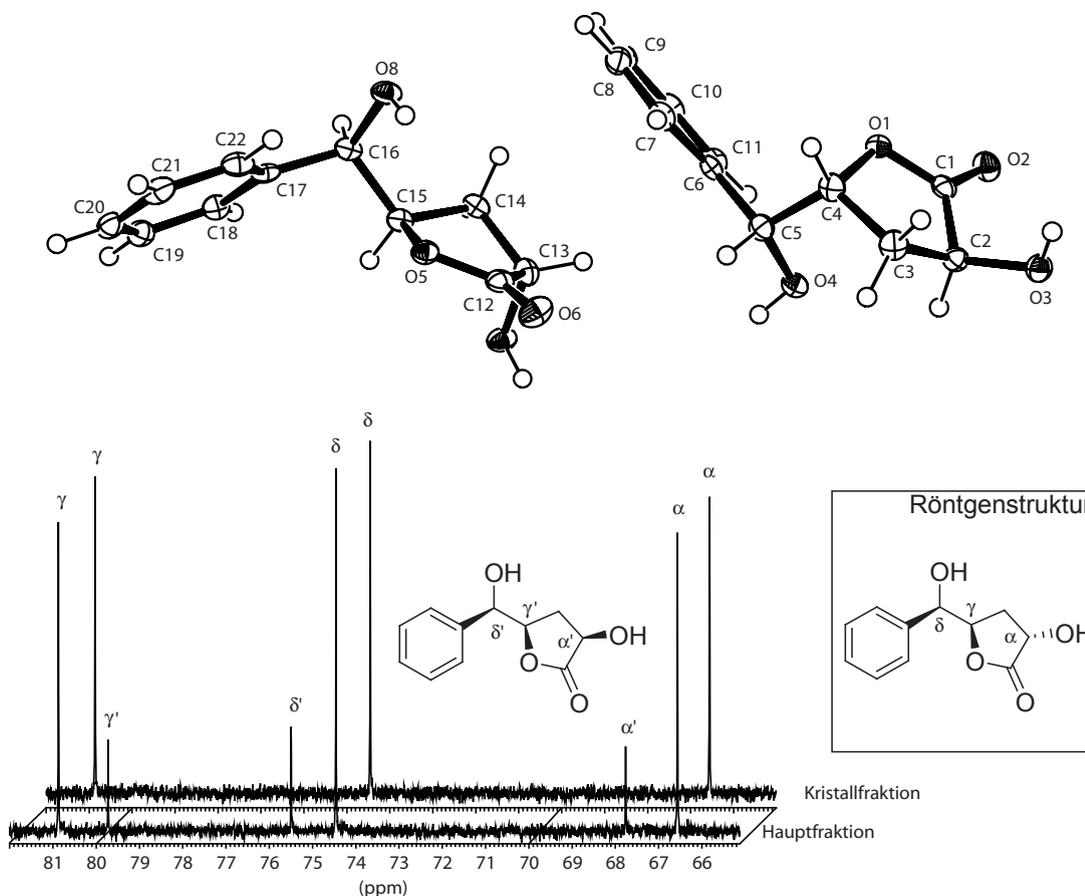
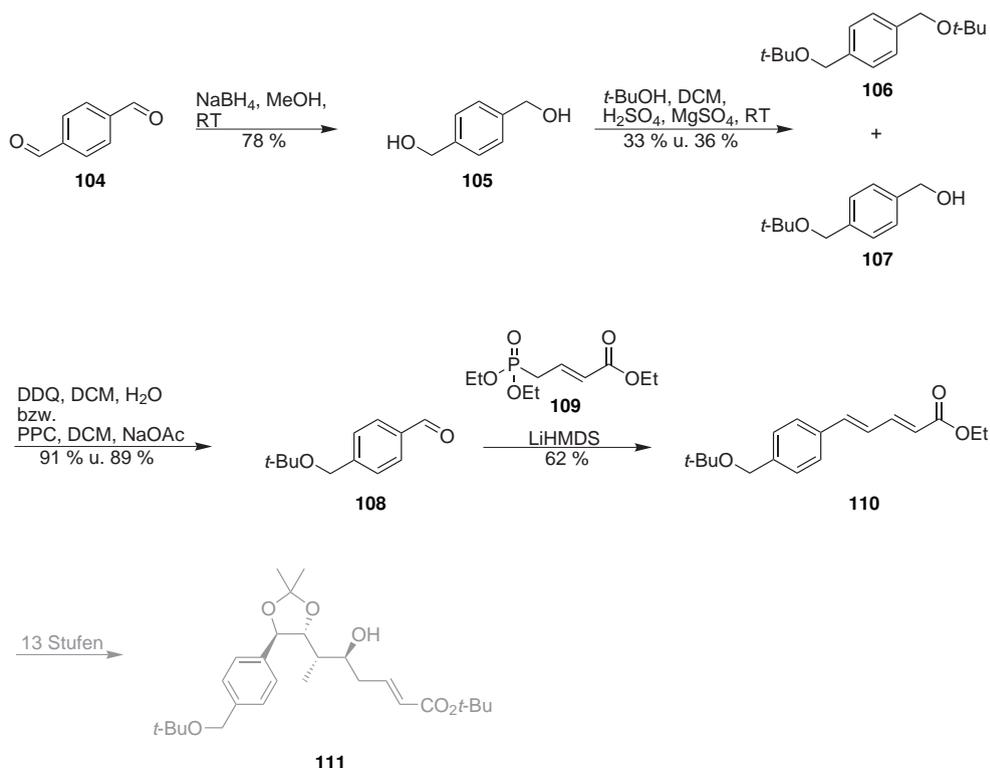


Abbildung 22 Röntgenstrukturanalyse von Diastereomer **103**, und Vergleich der ¹³C-NMR-Spektren (Ausschnitt) der kristallinen Vorfraktion **103** und der Hauptfraktion, einem Gemisch aus **102** und **103**.

Lactone **102** und **103**. Diese kristallisieren aus Chloroform unselektiv aus. Durch Flash-Chromatographie konnte eine Fraktion diastereomerenrein erhalten werden, welche 16 % von insgesamt 92 % Ausbeute enthielt und aus Chloroform umkristallisiert wurde. Die Röntgenstrukturanalyse zeigte, daß es sich hierbei um das *2S*-konfigurierte Diastereomer handelte (Abbildung 22). Dieses Diastereomer ist zugleich das Hauptdiastereomer der ursprünglichen Mischung, wie ein Vergleich des ^{13}C -NMR-Spektrums der diastereomerenreinen Vorfraktion mit jenem der Hauptfraktion zeigt (Abbildung 22).

3.2 A-Fragment-Analoga über die Synthese von MAST *et al.*

MAST und STONČIUS haben bereits eine Synthese des A-Fragment-Bausteins etabliert (Schema 5).^[28] Es erschien zweckmäßig, am Phenylring in *para*-Position modifizierte A-Fragment-Bausteine (uA-C^{4'}-Analoga) auf demselben Wege zu synthetisieren, anstatt eine neue Synthesestrategie zu entwickeln, zumal bereits zahlreiche Versuche in dieser Hinsicht unternommen wurden.^[6] Dafür wird ein uA-C^{4'}-Analogon von Dienoat **44** benötigt. Die Synthese einer solchen Vorstufe ist in Schema 19 dargestellt. Die Strategie ist beispielhaft und sollte einen allgemeinen Zugang zu *para*-Alkoxy-methyl-derivaten bieten. In diesem Beispiel wird die Synthese eines *tert*-



Schema 19 Erste Schritte einer Synthese uA-C^{4'}-modifizierter A-Fragment-Bausteine nach der Strategie^[28] von MAST.

Butylethers beschrieben. Dieser würde während der Entschützung des Acetonids, welche nach der Cyclisierung des *seco*-Depsipeptids vorgenommen wird, ebenfalls gespalten. Es ist bislang unbekannt, wie sich eine freie benzyliche Hydroxylgruppe unter den Bedingungen der Diol-Epoxid-Transformation verhält. Daher wurde die Synthese eines solchen Bausteins mit Ausnahme der im folgenden beschriebenen zunächst zugunsten einfacherer Ether zurückgestellt, bis deren biologische Aktivität bekannt ist.

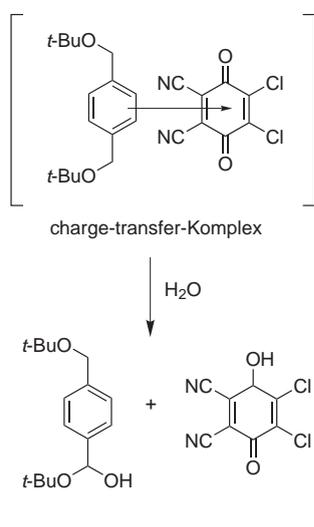


Abbildung 23 Mechanismus der DDQ-Oxidation.^[127] Es bildet sich ein Charge-Transfer-Komplex zwischen dem Aromaten und dem chinoiden System des DDQs. Ein Hydridion wird übertragen, und der Komplex hydrolysiert zu DDQH₂ und einem Arylaldehyd (hier als Halbacetal mit *tert*-Butanol gezeigt). Die nochmalige Bildung eines Charge-Transfer-Komplexes ist aufgrund der elektronenziehenden Carbonylfunktion weit weniger begünstigt, daher wird selektiv nur einmal oxidiert.

Die Ausgangsverbindung ist kommerziell erhältlicher Terephthalaldehyd **104**, welcher mit Natriumborhydrid in Methanol zu Terephthalalkohol **105** reduziert wird. Das Rohprodukt wird durch etherische Extraktion aus verdünnter, wässriger Salzsäure gewonnen. Das ist nicht unproblematisch, da Terephthalalkohol **105** wasserlöslich ist. Das Rohprodukt fällt als farbloser, amorpher Feststoff an, welcher für die weiteren Umsetzungen hinreichend rein ist. Er kann leicht aus Wasser umkristallisiert werden, wobei die Kristalle als teilweise zentimeterlange, farblose Nadeln erhalten werden.

Die Synthese des *tert*-Butylethers erfolgt in Dichlormethan mit *tert*-Butanol, konzentrierter Schwefelsäure und ausgeheiztem Magnesiumsulfat.^[128] Aus Gründen des chemischen Gleichgewichts wäre es günstiger, Isobuten als *tert*-Butylkationenquelle zu verwenden, aber das Edukt ist aufgrund seiner hohen Polarität in einer Mischung aus Isobuten und Dichlormethan ohne Zugabe von *tert*-Butanol unlöslich. Es wird keine vollständige Umsetzung zum Diether **106** erreicht, sondern ein Gemisch aus diesem und dem Monoether **107** erhalten. Nach der chromatographischen Trennung können beide Verbindungen zu 4-*tert*-Butoxymethylbenzaldehyd **108** umgesetzt werden.

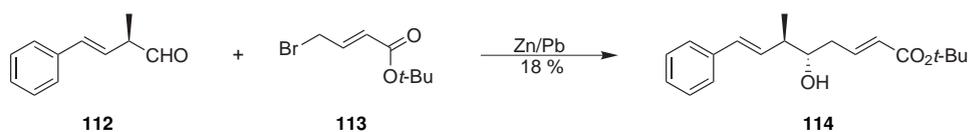
Der Diether **106** wird durch 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) in feuchtem Dichlormethan zum Aldehyd **108** oxidiert.^[127] Diese Methode wurde von WANG *et al.* beschrieben und eignet sich für die desymmetrierende Oxidation von *ortho*-, *meta*- und *para*-Bis(alkoxymethyl)benzolen zu den entsprechenden Alkoxymethylbenzaldehyden. Bei dieser Umsetzung wird das Substrat auch bei einem DDQ-Überschuß und langer Reaktionsdauer selektiv nur einmal oxidiert (Abbildung 23). Die Reaktionsdauer hängt neben dem Substitutionsmuster am Aromaten vor allem von der Größe des Alkylrests ab, wobei die elektronischen Eigenschaften ausschlaggebend sind. Die Oxidation von **106** ist bereits nach 40 Minuten beendet, dies ist rascher als bei den in der Literatur erwähnten Fällen.^[127] Die freie Hydroxylgruppe des Monoethers **107** wird mit Pyridiniumchlorchromat (PCC)^[129] effizient und selektiv zum Aldehyd **108** oxidiert.

In einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion wird der Aldehyd **108** mit (*E*)-Ethyl-4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoat **109** und der Base Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) umgesetzt, wobei das Dienoat **110** in akzeptabler Ausbeute erhalten wird. Es ist ein Analogon zu **44** und sollte sich daher für eine weitere Umsetzung analog zur Synthese von MAST und STONČIUS eignen. Das erhaltene Produkt **110** ist mit noch nicht umgesetztem Aldehyd **108** verunreinigt, welcher in Hexan/EtOAc 8:1 denselben R_f -Wert aufweist und daher nicht chromatographisch abgetrennt werden kann. Die analoge Reaktion mit Benzaldehyd ist literaturbekannt und wurde zuletzt im Jahre 2005 von LAUTENS *et al.* mit einer Ausbeute von 43% publiziert.^[130] Dieser Ansatz wurde zugunsten der Entwicklung einer deutlich kürzeren A-Fragment-Bausteinsynthese nicht weiter verfolgt. Eine solche ist wünschenswert, da die Synthese von Analoga nach der hier beschriebenen Strategie über mindestens 19 Stufen verlief. Dies wäre sehr zeitaufwendig, und auch bei einer guten durchschnittlichen Ausbeute von 80% pro Stufe würde das Endprodukt nur in einer Gesamtausbeute von $0,8^{19} \approx 1,4\%$ erhalten werden.

3.3 Synthese des A-Fragment-Bausteins nach einem neuen retrosynthetischen Ansatz

3.3.1 Retrosynthetische Analyse

Eine deutlich kürzere Synthese ist bei einer ersten retrosynthetischen Spaltung des A-Fragment-Bausteins zwischen C^γ und C^δ möglich (Abbildung 24). Das so erhaltene d^4 -Synthon **117** bzw. **118** kann in einem Schritt eingeführt werden. Das Substratmolekül **116** kommt dabei mit nur einer Schutzgruppe aus, wenn das *syn*-Diol als Acetal geschützt wird. Auf derselben retrosynthetischen Grundlage haben SIH *et al.* bereits 1996 die Synthese eines einfacheren Fragment-A-Bausteins mit zwei stereogenen Zentren entwickelt.^[19] Die äußerst kurze Synthese besteht aus nur vier Schritten und führt das stereogene Zentrum des Aldehyds **112** über eine enzymatische Racematspaltung ein. Der Schlüsselschritt, die Reformatsky-Reaktion mit 4-Bromcrotonsäure-*tert*-butylester **113**, verläuft allerdings weder regio- noch diastereoselektiv (Schema 20), so daß ein Gemisch aus vier Verbindungen erhalten wird, aus welchem der benötigte Baustein **114** nur in mäßiger Ausbeute erhalten werden kann. Die mangelhafte Regioselektivität verdankt sich dabei dem Umstand, daß metalliertes **113** sowohl mit C^α als auch mit C^γ an den Aldehyd addieren kann (α - bzw. γ -Angriff).



Schema 20 Addition eines d^4 -Synthons an Aldehyd **112** nach SIH *et al.*^[19] Die Reaktion verläuft weder regio- noch diastereoselektiv. Das gezeigte Diastereomer kann nach einer chromatographischen Aufreinigung in 18% Ausbeute erhalten werden.

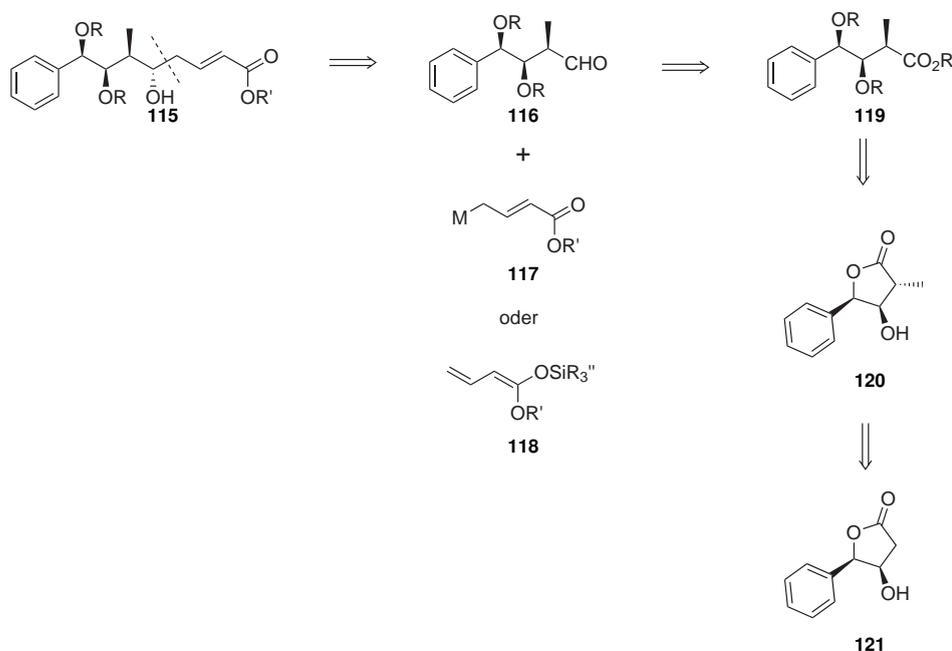


Abbildung 24 Retrosynthetische Analyse des Fragments A. Um zu einer kurzen A-Fragment-Bausteinsynthese zu gelangen, muß die erste retrosynthetische Spaltung zwischen C γ und C δ erfolgen.

Das Problem der Regioselektivität wird entschärft, wenn die Reformatsky-Reaktion durch eine vinyloge Mukaiyama-Aldol-Addition ersetzt wird, da die entsprechenden, vinylogenen Silylketenacetale **118** im Gegensatz zu den analogen, metallierten Enolaten bevorzugt mit dem γ -Kohlenstoffatom addieren.^[131] Wenn die stereoelektronisch kontrollierte Diastereoselektivität der Mukaiyama-Aldol-Addition an α -Methyl- β -alkoxyaldehyde^[132] auf α -Methyl- β , γ -ungesättigte Substrate übertragen werden kann, ist diese Reaktion auch für Verbindungen wie **112** interessant; ggf. kann der Zusatz chiraler Oxazaborolidinone hilfreich sein.^[133]

Diese im folgenden beschriebene C4 + C4-Strategie (Schema 21) und ihre C4 + C2 (+ C2)-Variante (Schema 30) sind der ursprünglichen C5 + C1 + C2-Strategie von MAST und STONČIUS (Schema 5)^[28] überlegen, da sie in nur 6 (C4 + C4 und C4 + C2) bzw. 7 (C4 + C2 + C2) Schritten zum A-Fragment-Baustein führen, während die bisherige Synthese mit 14 Schritten doppelt so viele Stufen umfaßt.

Bei der Synthese von MAST und STONČIUS enthält der C5-Baustein bereits alle vier stereogenen Zentren (Abbildung 25). Die Synthese erfolgt in 7 Schritten und 27 % Ausbeute. Für die darauffolgende Einführung des C1-Bausteins werden fast ebenso viele Schritte benötigt. Im Zuge dieser Transformation wird der C5-Baustein homologisiert und in den Aldehyd überführt. Diese Umsetzung erfolgt in 4 Schritten und erfordert die Einführung und Abspaltung einer Schutzgruppe (2 Schritte). Der C2-Baustein wird einstufig über eine HWE-Reaktion eingeführt.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine C4 + C4-Strategie entwickelt. Der erste C4-Baustein (C4') enthält drei der insgesamt vier stereogenen Zentren und ist in 5

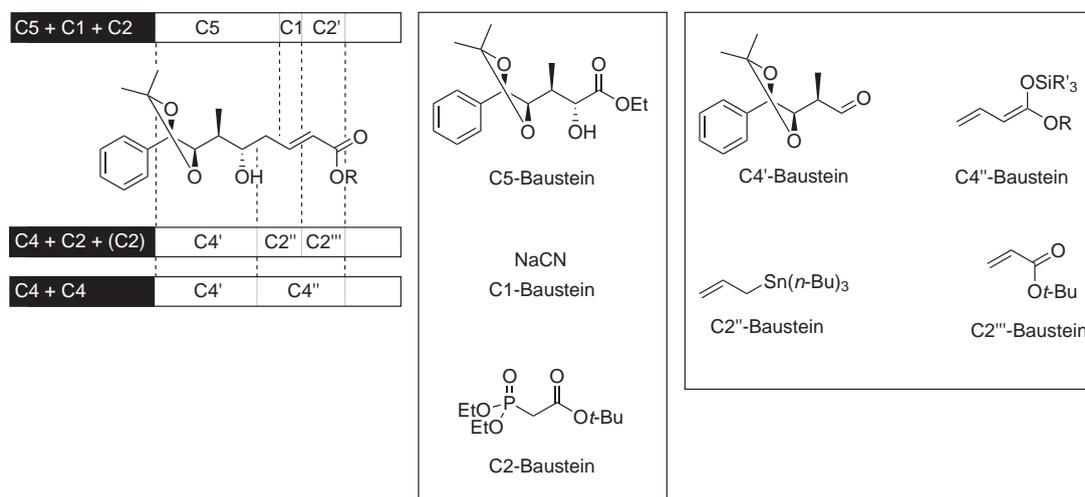


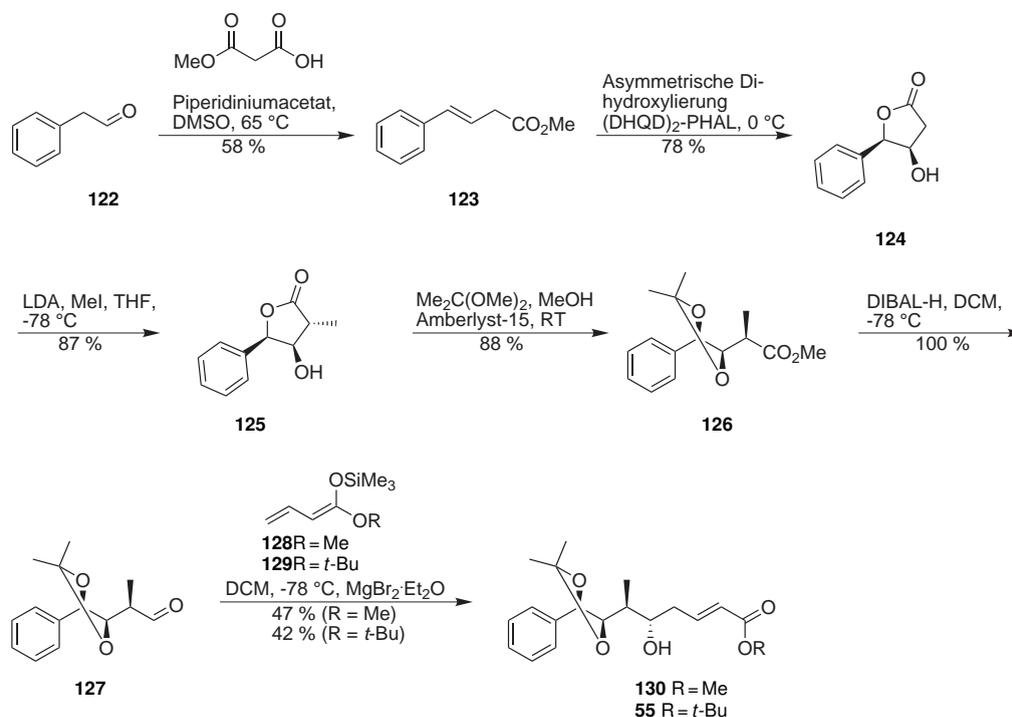
Abbildung 25 Retrosynthetische Aufspaltung des A-Fragment-Bausteins nach MAST und STONČIUS (C5 + C1 + C2) und nach EISSLER (C4 + C4 und C4 + C2).

Schritten zugänglich. Die Synthese dieses Bausteins ist kurz, effizient (59 % Ausbeute ausgehend von kommerziell erhältlicher 4-Phenylbut-3-ensäure **132**), und kommt mit einem Minimum an Schutzgruppen aus. Nur das *syn*-Diol wird als Acetonid geschützt, wobei dieser Schritt mit der Umesterung des Lactons zum Methylester verbunden wird. Der zweite C₄-Baustein (C4'') wird einstufig über eine vinyloge Mukaiyama-Aldol-Addition eingeführt. Bei dieser Reaktion wird das letzte stereogene Zentrum gebildet (C^δ).

Die alternative C₄ + C₂ (+ C₂)-Strategie geht von demselben C₄-Baustein (C4') aus, wie die voranstehend beschriebene Strategie. Anstelle eines vinylogen Silylketenacetals wird aber Allyl-tri-*n*-butylzinn addiert (C2''), wobei zunächst eine C₃-Einheit in das Molekül eingeführt wird. Die Metathese unter Einführung des letzten C₂-Bausteins verkürzt diesen um ein Kohlenstoffatom und kann entweder unmittelbar im Anschluß (C2''') durch Kreuz- oder während der Cyclisierung durch Ringschlußmetathese (RCM) erfolgen.

3.3.2 Übersicht

Aus dem beschriebenen retrosynthetischen Ansatz (Abbildung 24) ergibt sich die in Schema 21 dargestellte Synthese, welche im Rahmen dieser Arbeit realisiert wurde. Das Substrat der asymmetrischen Dihydroxylierung ist (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylester **123**, welcher auf unterschiedlichen Wegen erhalten werden kann. Hier gezeigt ist die Synthese aus Phenylacetaldehyd über eine Knoevenagel-Kondensation nach RAGOISSIS *et al.*,^[134] die entsprechende Säure ist aber auch kommerziell erhältlich und kann verestert werden. Darüber hinaus kann der (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylester **123** auch über eine Wittig-Reaktion mit Benzaldehyd und 2-Carboxyethyltriphenylphosphoniumbromid **138** und anschließender Veresterung im



Schema 21 Synthese des nativen Fragment-A-Bausteins.

Ein-Topf-Verfahren erhalten werden. Die asymmetrische Dihydroxylierung des β , γ -ungesättigten Esters **123** unter Lactonisierung zu **124** wurde bereits von SHARPLESS und BRÜCKNER beschrieben.^[135, 136]

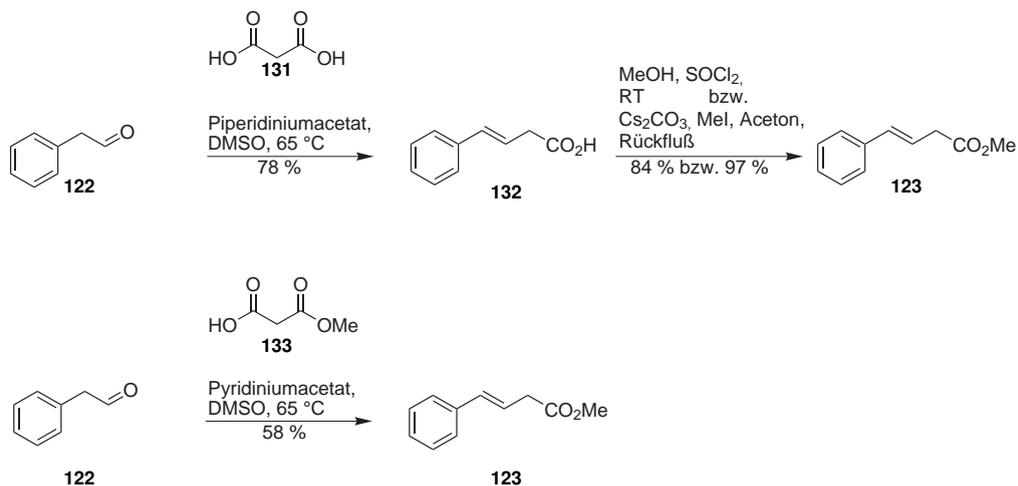
Die α -Methylierung von Hydroxylacton **124** ist neu, aber analoge Verbindungen wurden bereits in diesem Sinne umgesetzt.^[137–144] Das Lacton wird dann nach einem von LARCHEVÊQUE entwickelten Verfahren zum Methylester geöffnet,^[136, 145] wobei gleichzeitig das Diol als Acetonid geschützt wird.

Die zuletzt folgende, unter Chelatkontrolle der Diastereoselektivität verlaufende Addition eines vinylogenen Silylketenacetals an den Aldehyd **127** ist der Schlüsselschritt der Synthese. Ein aktuelles Beispiel für die Anwendung einer analogen, allerdings nicht chelatkontrollierten Reaktion liefern KALESSE *et al.* im Rahmen ihrer Synthese von Ratjadon.^[146–148] Im Abschnitt 3.3.9 wird eine in Schema 21 nicht dargestellte, alternative Umsetzung von Aldehyd **127** zu A-Fragment-Baustein **55** vorgestellt.

3.3.3 Darstellung des (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylesters

3.3.3.1 Knoevenagelkondensation

Der (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylester **123** kann auf mehreren Wegen erhalten werden (Schema 22, 23 und 24). Die entsprechende Säure **132** ist kommerziell erhältlich und kann leicht über eine Knoevenagelkondensation nach RAGOISSIS *et al.*^[134] mit Malonsäure **131** und Phenylacetaldehyd **122** erhalten werden. Die Umsetzung verläuft weitgehend *E*- und regioselektiv. Die erhaltene (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäure



Schema 22 Synthese des (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylesters **123** über eine Knoevenagelkondensation.^[134]

132 kann bei Bedarf aus Toluol/*n*-Hexan umkristallisiert werden, wird i. A. aber als Rohprodukt weiter umgesetzt.^[149] Die Veresterung der Säure gelingt am effektivsten mit Cäsiumcarbonat und Iodmethan unter Rückfluß in Aceton. Für größere Ansätze empfiehlt sich die nur wenig ineffektivere Veresterung mit Methanol und

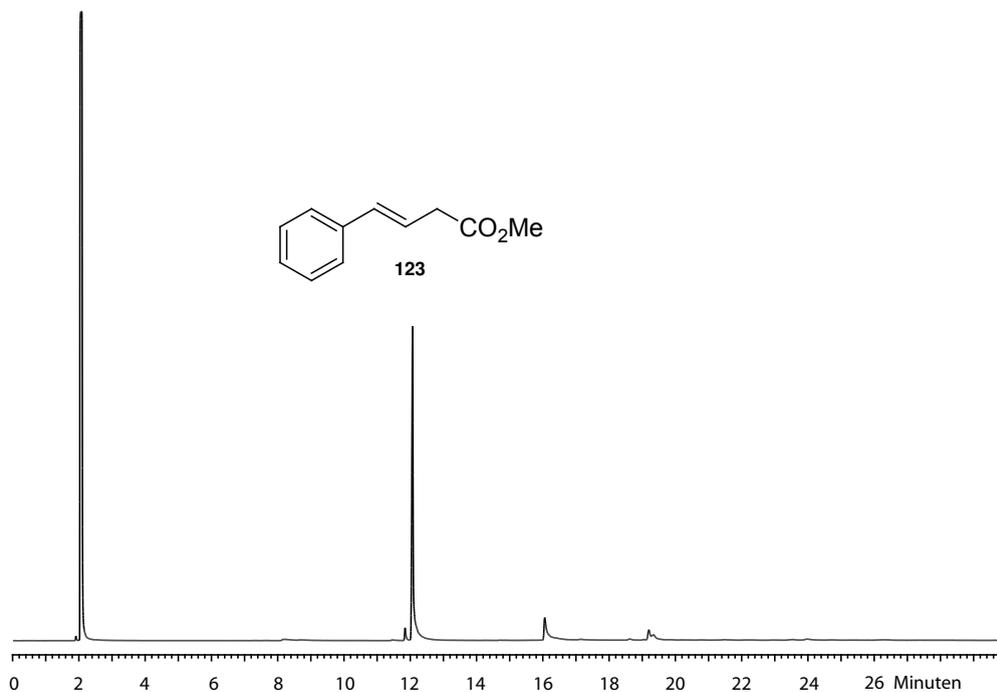


Abbildung 26 GC-FID des Rohprodukts der Knoevenagelkondensation nach RAGOISSIS *et al.* mit Phenylacetaldehyd **122** und Malonsäuremonomethylester.

Thionylchlorid.^[149] Mit Malonsäuremonomethylester **133** kann (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylester **123** unter denselben Bedingungen und in fast derselben Ausbeute auch in einem Schritt erhalten werden.

Die Addition der Malonsäure oder von Malonsäurederivaten an den Aldehyd **122** erfolgt rasch, so daß dieser bald nach Reaktionsbeginn nicht mehr gaschromatographisch nachweisbar ist. Die Umsetzung selbst ist dann allerdings noch nicht beendet, da noch der Dehydratisierungsschritt und die Decarboxylierung erfolgen müssen. Die Kohlendioxidentwicklung kann aber nur bedingt als Indikator für den Umsetzungsgrad gelten, da im Reaktionsgemisch zumindest bei Malonsäuremonomethylester **133** auch in Abwesenheit des Aldehyds **122** geringe Mengen an Kohlendioxid freigesetzt werden. Der Malonsäuremonomethylester **133** wird zudem im Überschuß eingesetzt. Nach Ende der Umsetzung schwächt sich die Kohlendioxidentwicklung ab. Die Abschwächung fällt umso deutlicher aus, je höher die gewählte Reaktionstemperatur liegt. Die gewählte Reaktionstemperatur von 65 °C liegt nahe der unteren Grenze, ab welcher eine signifikante Kohlendioxidentwicklung beobachtet werden kann.

Das Gaschromatogramm des Rohprodukts für die Umsetzung mit Malonsäuremonomethylester demonstriert die Selektivität der Knoevenagelkondensation nach RAGOISSIS *et al.* (Abbildung 26). Der Hauptpeak bei 12,1 min ist dem Produkt zuzuordnen. Daß bei dieser Variante der Knoevenagelkondensation mit sehr hoher Selektivität die β,γ -ungesättigte Verbindung erhalten wird, erklären RAGOISSIS *et al.* mit einem etwas anderen Reaktionsverlauf (Abbildung 27).^[134] Dabei addiert zunächst Malonsäure **131** an den Aldehyd **122** zu **134**. Dann folgt die Dehydratisierung, welche durch den sehr milden Dehydratisierungskatalysator Piperidiniumacetat vermittelt wird. Dieser Schritt ist reversibel und kann sowohl zur α,β -ungesättigten Verbindung **136**, als auch zur β,γ -ungesättigten Verbindung **135** führen. Allerdings decarboxyliert nur die β,γ -ungesättigte Verbindung **135**, wobei **132** mit hoher *trans*-Selektivität erhalten wird. Da dieser letzte Schritt im Unterschied zu den vorhergegangenen irreversibel ist, reagiert das Edukt vollständig zur β,γ -ungesättigten Verbindung.

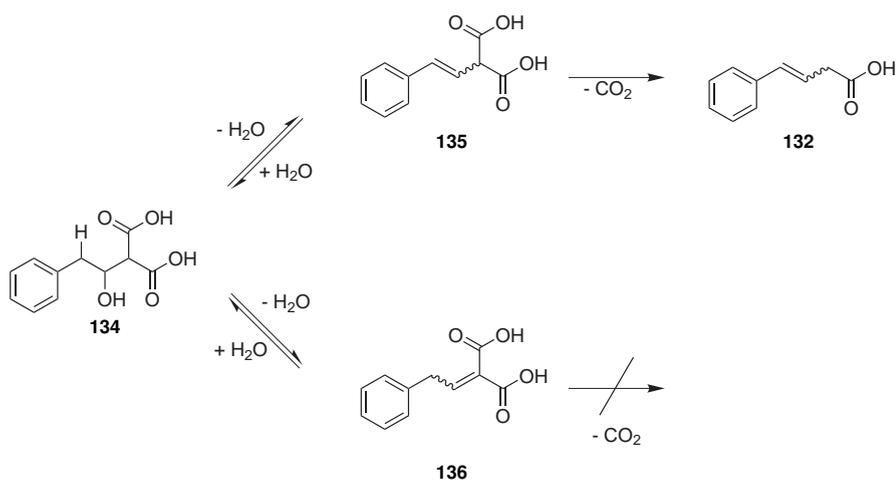


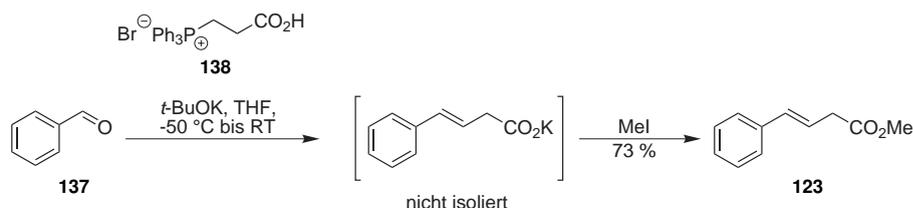
Abbildung 27 Vermuteter Mechanismus der Knoevenagelkondensation nach RAGOISSIS *et al.* mit Phenylacetaldehyd **122** und Malonsäure.^[134]

3.3.3.2 *trans*-Selektive Wittig-Reaktion

Die *trans*-selektive Wittig-Reaktion^[150] von Benzaldehyd mit 2-Carboxyethyltriphenylphosphoniumbromid **138**^[151] bietet eine Alternative zur Knoevenagel-Kondensation (Schema 23). Da zahlreiche Benzaldehyd-Derivate im Handel erhältlich sind, ist dieser Ansatz besonders für die Synthese von A-Fragment-Analoga und der entsprechenden Cryptophycine interessant. Das Phosphoniumbromid **138** wird über die Literatursynthese^[151] aus Triphenylphosphin und 3-Brompropansäure in Substanz dargestellt und fällt nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung in praktisch quantitativer Ausbeute als glasartiger Feststoff an. Dieser wird zum Auswaschen verbliebenen Triphenylphosphins in Diethylether suspendiert, wobei Ultraschallbehandlung, Abkühlen auf -78°C , Erhitzen zum Sieden und Rühren über Nacht eingesetzt werden, um das Produkt als farbloses, weitgehend homogenes Pulver zu erhalten. Die Wittig-Reaktion wird mit Kalium-*tert*-butoxid als Base durchgeführt. Wegen der freien Säurefunktion sind mindestens zwei Äquivalente Base notwendig. Prinzipiell eignen sich auch andere Basen, aber für die Überführung des Carboxylats in den Methylester direkt im Anschluß eignet sich dessen Kaliumsalz besonders gut.

Die hier vorgestellte Reaktionsfolge aus Wittig-Reaktion und Methylierung ist in der Synthese von Arylvinyldiazoacetaten von DAVIES *et al.* enthalten, wobei als Alkylierungsmittel Dimethylsulfat zum Einsatz kommt. Der Methylester wird nicht isoliert, sondern in einem dritten Schritt mit *para*-Acetamidobenzylsulfonylazid und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en (DBU) umgesetzt, um die Azidofunktion einzuführen.^[152]

Die Wittig-Reaktion zur freien Säure mit Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) ist literaturbekannt,^[150] wobei ein Verhältnis $E/Z = 9:1$ erzielt wird. In derselben Publikation finden sich auch Beispiele für die Verwendung von Kalium-*tert*-butoxid als Base in analogen Umsetzungen. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß es für die *E*-Selektivität bei Carboxy-Yliden keine Rolle spielt, ob das Gegenion Li^+ , K^+ oder Na^+ ist. Die beobachtete *E*-Selektivität findet sich nicht nur bei Carboxy-, sondern auch bei Amido- und Oxido-Yliden und ist dort z. T. vom Gegenion abhängig. Die *trans*-Selektivität ist außerdem substratabhängig und wurde bislang nur für arylsubstituierte Aldehyde beschrieben. So beträgt das E/Z -Verhältnis bei der Wittig-Reaktion von 5-Carboxypentyltriphenylphosphoniumbromid und LiHMDS mit Benzaldehyd fast 9:1, mit *n*-Nonal hingegen 3:7.^[150]



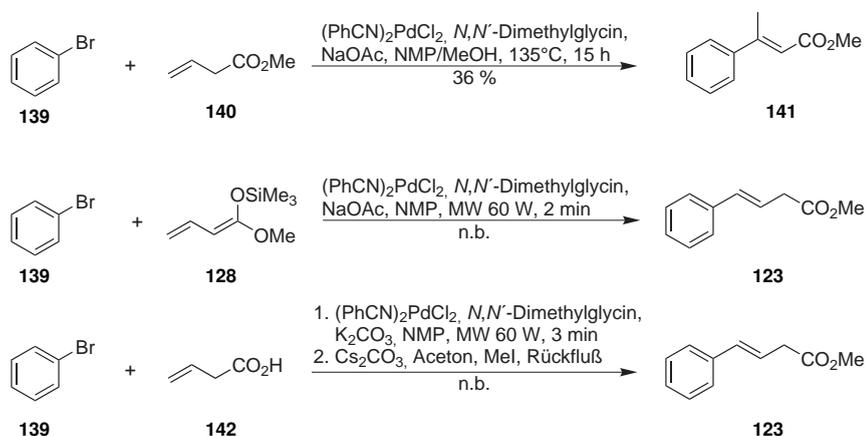
Schema 23 Synthese des (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylesters **123** über eine *trans*-selektive Wittig-Reaktion.

3.3.3.3 Heck-Reaktion

Im Rahmen von Testreaktionen wurde untersucht, ob der (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylester **123** auch über eine Heck-Reaktion unter Reetz-Bedingungen^[153, 154] erhalten werden kann. Die Versuche wurden teilweise unter Verwendung eines Mikrowellengeräts durchgeführt (Schema 24). Die mikrowellenunterstützte Heck-Reaktion unter Reetz-Bedingungen ist bislang noch unbekannt. Allgemein kann die Umsetzungsgeschwindigkeit der Heck-Reaktion durch Mikrowellenunterstützung erheblich gesteigert werden, so daß die Reaktion nicht erst nach mehreren Stunden, sondern bereits nach wenigen Minuten beendet ist.^[155] Im Rahmen dieser Dissertation wurde die Heck-Reaktion unter Reetz-Bedingungen nicht systematisch untersucht, sondern lediglich der Frage nachgegangen, ob (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylester **123** über diese Reaktion zugänglich ist. In diesem Sinne sind die im folgenden präsentierten Ergebnisse als vorläufig anzusehen.

Das Regioisomer **141** wird als Hauptprodukt erhalten, wenn Brombenzol **139** mit Vinyllessigsäuremethylester **140** umgesetzt wird. Die Identifikation des Produkts erfolgt über den Vergleich des ¹H-NMR-Spektrums mit Literaturspektren (Tabelle 10; die Vergleichsverbindungen wurden über eine Heck-Reaktion mit Iod- bzw. Chlorbenzol und Methylcrotonat unter Verwendung unterschiedlicher Katalysatoren gewonnen^[156, 157]). Dem Reaktionsansatz wird in diesem Fall Methanol als Co-Solvens zugefügt, um zu verhindern, daß Vinyllessigsäuremethylester **140** bei 135 °C Badtemperatur abdestilliert wird.

Durch eine mikrowellenunterstützte Heck-Reaktion unter Reetz-Bedingungen mit dem vinylogenen Silylketenacetal **128** kann der (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylester **123** erhalten werden. Hierbei wird der halogenierte Aromat regio- und *trans*-selektiv auf C^γ von **128** übertragen, und **123** erst durch Hydrolyse des Silylketenacetals während der Aufarbeitung gebildet. Auch nach der chromatographischen Aufreinigung ist die Verbindung noch stark verunreinigt, aber **123** kann im ¹H-NMR-Spektrum nachgewiesen werden. Unter diesen Bedingungen ist eine Angabe der Ausbeute nicht



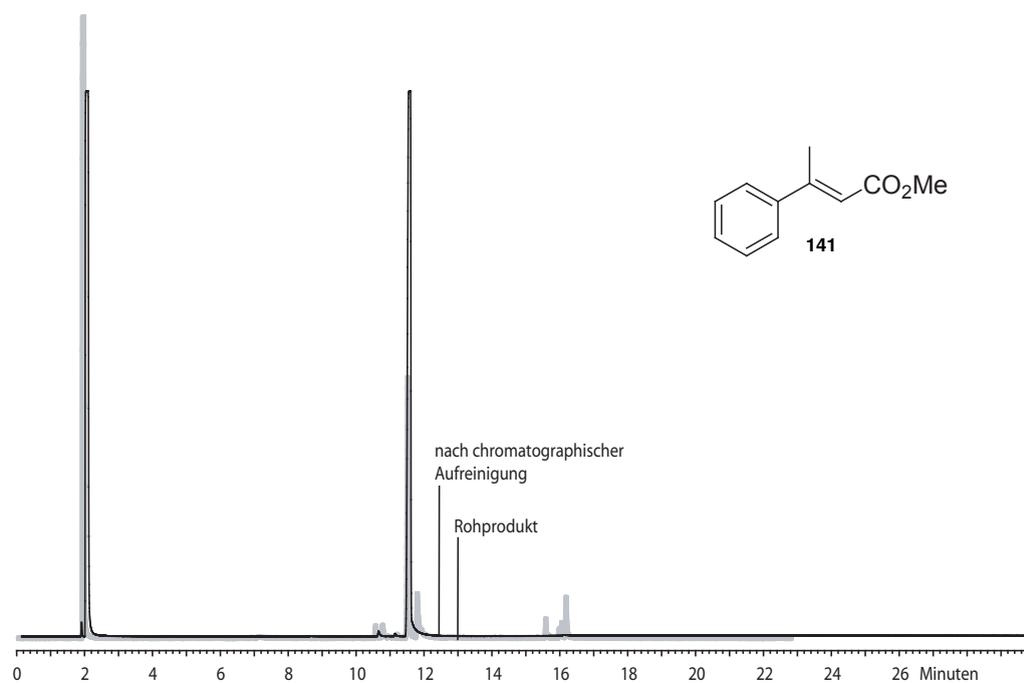
Schema 24 Synthese des (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylesters **123** über eine Heck-Reaktion unter Reetz-Bedingungen.^[153]

Tabelle 10 Vergleich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **141** mit Literaturspektren.

C^αH	C^γH	Me	Ph	Ref.
6,13 (q, 1 H, $^4J = 1,2$ Hz)	2,57 (d, 3 H, $^4J = 1,3$ Hz)	3,72 (s, 3 H)	7,29-7,38 (m, 3 H) 7,40-7,51 (m, 2 H)	141
6,13 (q, 1 H, $^4J = 1,2$ Hz)	2,58 (d, 3 H, $^4J = 1,3$ Hz)	3,75 (s, 3 H)	7,45-7,53 (m, 2 H) 7,35-7,37 (m, 3 H)	[156]
6,13 (q, 1 H, $^4J = 1,5$ Hz)	2,58 (d, 3 H, $^4J = 1,5$ Hz)	3,75 (s, 3 H)	7,34-7,39 (m, 3 H) 7,44-7,49 (m, 2 H)	[157]

möglich. Die regioselektive Übertragung der Arylgruppe auf das γ -Kohlenstoffatom ist literaturbekannt für die Heck-Reaktion mit verschiedenen 1-Alkoxy-1,3-dienen.^[158]

Die Reaktion mit ungeschützter Vinylensäure wird so durchgeführt, daß die Säurefunktion unter Verwendung von Kaliumcarbonat deprotoniert wird, und im Gegenzug auf die Zugabe von Natriumacetat als Base verzichtet wird. Nach Säure-Base-Extraktion des Reaktionsgemischs und anschließender Veresterung mit Iodmethan/Cäsiumcarbonat kann das gewünschte Produkt **123** im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nachgewiesen werden. Allerdings ist es auch nach der chromatographischen Aufreinigung noch nicht rein. Die Umsetzung ist mit einer Ausbeute unter 7,5 % zudem äußerst

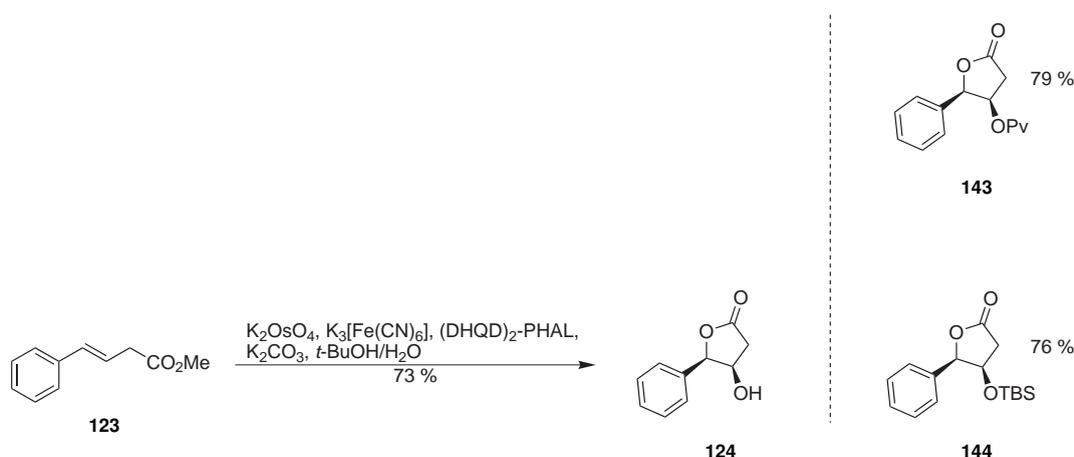
**Abbildung 28** GC-FID des Rohprodukts der Heck-Reaktion mit Brombenzol **139** und Vinyl-essigsäuremethylester **140**.

ineffizient. Zur Verringerung der Ausbeute kann teilweise die Aufarbeitung beigetragen haben, da Säure-Base-Extraktionen oft mit Produktverlusten verbunden sind. Grundsätzlichere Probleme wie eine Unterbrechung des katalytischen Zyklus sind nicht auszuschließen. Ungünstig sind auch die inhomogenen Reaktionsbedingungen, was allgemein auf beide Mikrowellenversuche unter Reetz-Bedingungen zutrifft. Die *trans*- und Regioselektivität des letztgenannten Versuchsansatzes sind interessant.

Zur Synthese des (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylesters **123** und analoger Verbindungen eignet sich die Heck-Reaktion schlechter als die Knoevenagelkondensation mit Phenylacetaldehyd **122** (siehe Abschnitt 3.3.3.1) oder die Wittig-Reaktion mit Benzaldehyd **137** (siehe Abschnitt 3.3.3.2). Die Wittig-Reaktion kann wie die Heck-Reaktion auch für die Darstellung von A-Fragment-Analoga genutzt werden und diese daher auf diesem Gebiet ersetzen. Davon abgesehen ist die Heck-Reaktion mit vinylogenen Silylketenacetalen wie **128** am besten geeignet, um zuverlässig 4-Arylbut-3-ensäureester zu erhalten, allerdings ist die Darstellung der entsprechenden Silylketenacetale nicht unproblematisch (siehe Abschnitt 3.3.8). Weil gut funktionierende Alternativen bereitstehen, wird dieser Ansatz daher nicht weiter verfolgt, auch wenn die erzielten, vorläufigen Ergebnisse eine Vertiefung rechtfertigen. So ist z. B. über die Heck-Reaktion mit vinylogenen Silylketenacetalen bislang wenig bekannt.

3.3.4 Asymmetrische Dihydroxylierung

Die asymmetrische Dihydroxylierung des (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylesters **123** ist literaturbekannt und wurde von SHARPLESS *et al.* sowie HARCKEN und BRÜCKNER beschrieben.^[135, 136] Sie verläuft unter Cyclisierung zu Lacton **124** (Schema 25). Als Katalysator werden 1 mol-% Kaliumosmat und als chiraler Ligand 1 mol-% Dihydrochinidinphthalazin-1,4-diyl-diether ((DHQD)₂-PHAL) verwendet. Der Enantiomerenüberschuß wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht bestimmt. Er wird von SHARPLESS *et al.* und HARCKEN und BRÜCKNER (bestimmt durch chirale Gaschromatographie)



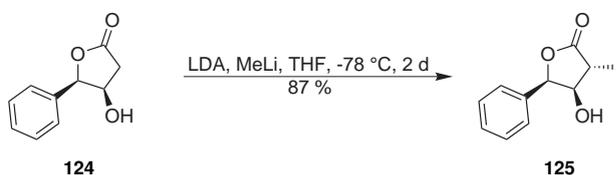
Schema 25 Asymmetrische Dihydroxylierung des (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylesters **123** nach SHARPLESS *et al.*^[135, 136]

übereinstimmend mit 99% *ee* angegeben.^[135, 136] Das Produkt **124** fällt als kristalliner Feststoff an, so daß auch größere Mengen leicht aufgereinigt werden können. Die Konzentration des Edukts bei der Reaktion ist mit etwa 0,1 M aber vergleichsweise gering, wodurch die im Labormaßstab bei 0 °C umsetzbare Eduktmenge limitiert wird. Wenn aus der Mutterlauge keine weiteren Kristalle mehr gewonnen werden können, wird sie eingeengt und das verbliebene Produkt chromatographisch isoliert.

Für den Fall, daß die direkte chemoselektive α -Alkylierung des Hydroxylactons **124** fehlschlagen sollte, wurden als geschützte Derivate auch der Pivalinsäureester **143** und der TBS-Ether **144** unter Standardbedingungen dargestellt. Die Synthesen gelingen in guter Ausbeute. Beide Derivate sind Feststoffe, wobei im Falle des TBS-Ethers **144** die Aufreinigung durch Umkristallisation erfolgt.

3.3.5 Methylierung des β -Hydroxylactons

Die Methylierung des ungeschützten β -Hydroxylactons **124** gelingt problemlos. Zunächst wird mit 2,5 Äquivalenten Lithiumdiisopropylamid (LDA) das Dianion erzeugt. Danach werden bei einer Innentemperatur von rund -90 °C 3,0 Äquivalente Iodmethan zugegeben, wobei die finale Substratkonzentration bei 0,065 M liegt. Zuletzt wird bei -78 °C gerührt. Die Reaktionskontrolle durch Dünnschicht- oder Gaschromatographie des Reaktionsgemischs ist unzuverlässig. Sehr geringe Mengen eines Edukt/Produkt-Gemischs können gaschromatographisch basisliniengetrennt aufgelöst werden. Um Probleme bei einer säulenchromatographischen Trennung zu vermeiden, wird die Reaktion über zwei Tage geführt. Hierdurch wird quantitativer Umsatz gewährleistet, auch wenn das eigentliche Reaktionsende schon früher erreicht wird.



Schema 26 Methylierung des Dianions von Lacton **124**.

Unter diesen Reaktionsbedingungen findet praktisch keine *O*-Methylierung oder α , α -Dimethylierung statt, obwohl Base und Iodmethan im Überschuß vorliegen (¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts, Abbildung 29). Im FID-Gaschromatogramm des Rohprodukts lassen sich keine Verunreinigungen nachweisen, was auf eine äußerst saubere Umsetzung ohne Nebenprodukte hinweist. Allerdings kann bei höherer Substratkonzentration α , α -Dimethylierung beobachtet werden.^[149] Die notwendigerweise niedrige Substratkonzentration sowie die erforderliche tiefe Reaktionstemperatur beschränken die Ansatzgröße.

In der Literatur finden sich bereits einige Beispiele für die diastereoselektive Alkylierung chiraler β -Hydroxy- γ -Lactone (Tabelle 11).^[136–138, 142, 159] SHIEH und PRESTWICH untersuchten die Alkylierung von zweifach lithiiertem (*S*)- β -Hydroxy- γ -butyrolacton.^[137] Das Dianion erweist sich oberhalb von -20 °C als instabil. Seine Umsetzung in THF bei -78 °C bis -45 °C mit Iodmethan gelingt nicht. Erst bei Zugabe von 10 bis 20 Volumenprozent Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPTA) kann

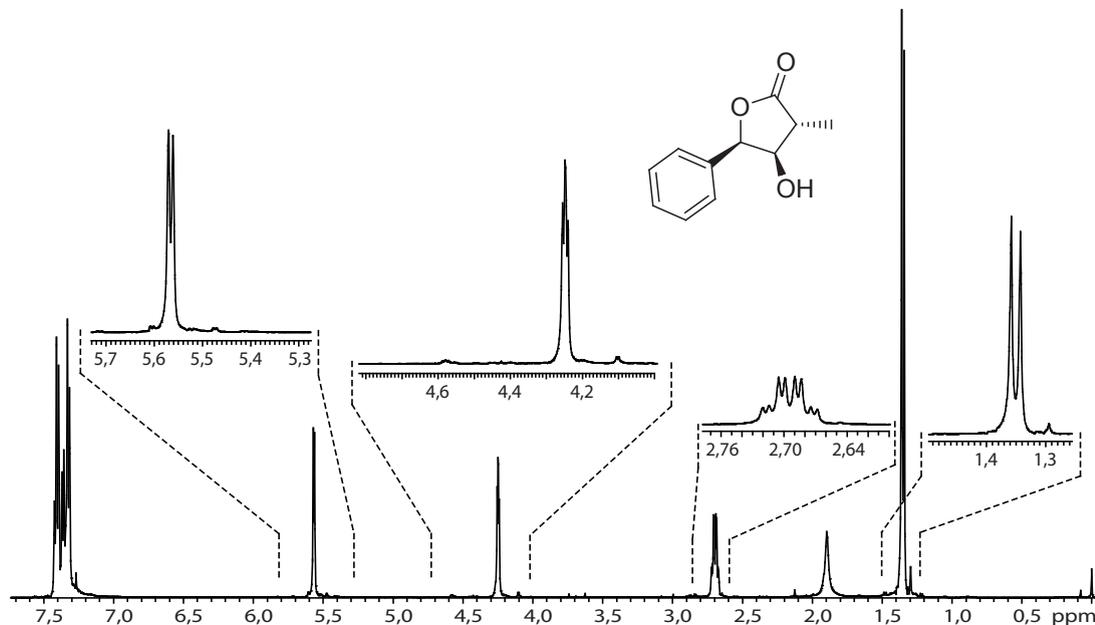


Abbildung 29 ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃) des Rohprodukts von **125**.

eine Umsetzung beobachtet werden, wobei mit Iodmethan die dimethylierte Verbindung erhalten wird. LARCHEVÊQUE und HENROT führen diese Bimethylierung auf die Anwesenheit von HMPTA zurück. Folglich führten sie die Reaktion ohne HMPTA durch. Nach zwei Tagen bei -100 °C erhielten sie die monomethylierte Verbindung in moderater Ausbeute.^[142] HAMADA *et al.* führten dieselbe Reaktion bei -78 °C Reaktionstemperatur und einem höheren Überschuß an Iodmethan und Lithiumdiisopropylamid über 6 h durch. Unter diesen Bedingungen erhielten sie ebenfalls die monomethylierte Verbindung, allerdings in geringerer Ausbeute. Mit Iodethan erhielten SHIEH und PRESTWICH auch in Anwesenheit von HMPTA die monoethylierte Verbindung in mäßiger Ausbeute (Tabelle 11, Eintrag 2).

JOULLIÉ *et al.* untersuchten ein γ -methylsubstituiertes β -Hydroxy- γ -lacton, bei welchem Hydroxyl- und Methylsubstituent *trans*-ständig angeordnet sind. Aufgrund dieser Anordnung ist davon auszugehen, daß sie die Diastereoselektivität des elektrophilen Angriffs auf C ^{α} in gegensätzlicher Weise beeinflussen. Es zeigt sich, daß der Einfluß der Hydroxylgruppe dominiert und der eingeführte Methylrest mit guter Diastereoselektivität *trans*-ständig zum benachbarten Hydroxylsubstituenten erhalten wird (Eintrag 3).^[138] Daß der Einfluß eines γ -Substituenten nicht prinzipiell zu vernachlässigen ist, demonstrierten GHOSH und SWANSON. Ist kein β -Hydroxylsubstituent vorhanden, reicht ein γ -Phenylsubstituent aus, um die Diastereoselektivität eines elektrophilen Angriffs an C ^{α} zu bestimmen (Eintrag 4). HARCKEN und BRÜCKNER schließlich beschrieben die Umsetzung eines Lactons, bei welchem die Substituenten an C ^{β} und C ^{γ} in derselben Weise die Konfiguration des neuen stereogenen Zentrums an C ^{α} beeinflussen, wie bei der Umsetzung von **124** zu **125** (Eintrag 5).^[136] Die selektive α -*n*-Butylierung gelingt in sehr guter Ausbeute. Als Co-Solvens wird hierbei 1,3-Dimethyltetrahydropyrimidin-2-on (DMPU) eingesetzt.

Tabelle 11 Literaturbeispiele für die Alkylierung von γ -Lactonen.

Eintrag	Edukt	Produkt und Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1		 R = Me ^[137] 1. 2,2 äq. LDA, THF/HMPPTA, -78 °C 2. 2,0 äq. MeI, -78 °C → -45 °C, 5 h R = H ^[142] 1. 2,5 äq. LDA, THF, -100 °C 2. 3,0 äq. MeI, -100 °C, 2 d R = H ^[144] 1. 4,1 äq. LDA, THF, -78 °C 2. 4,8 äq. MeI, -78 °C, 6 h	65 % 65 % 45 %
2		 ^[137] 1. 2,2 äq. LDA, THF/HMPPTA, -78 °C 2. 1,0 äq. EtI, -78 °C → -45 °C, 5 h	30 %
3		 ^[138] 1. 2,2 äq. LDA, THF/HMPPTA, -78 °C 2. 3,0 äq. MeI, -50 °C, 4 h	57 % (5 % <i>cis</i>)
4		 ^[41] LiHMDS, MeI, -78 °C	75 % (3 % <i>cis</i>)
5		 ^[136] 1. 2,5 äq. LDA, THF, -78 °C, 2 h 2. 1,2 äq. BuI, THF/DMPU 1:1, -35 °C, 20 h	84 %

Das Lacton **124** hat dieselbe relative Konfiguration an C^β und C^γ , wie im Fall von Tabelle 11, Eintrag 5. Der Substituent an C^γ ist allerdings sterisch anspruchsvoller. Es ist anzunehmen, daß unter diesen Bedingungen die Methylierung der Hydroxylgruppe an C^β erschwert wird. Dabei ist einzuschränken, daß die C^β -Hydroxylgruppe unter geeigneten Reaktionsbedingungen durchaus effizient derivatisiert werden kann (Schema 25, rechts). Die α -Alkylierung von **124** verläuft auch in Abwesenheit ei-

nes Co-Solvens wie HMPTA oder DMPU äußerst effizient und diastereoselektiv. Die gewählte Reaktionsdauer ist erheblich länger als bei SHIEH und PRESTWICH. Diese beobachteten allerdings ebenfalls, daß mit HMPTA als Co-Solvens keine Effizienzsteigerung bei einer Ausdehnung der Reaktionszeit (-45 °C bzw. -78 °C Reaktionstemperatur) beobachten werden kann.^[137] HARCKEN und BRÜCKNER verwendeten DMPU als Co-Solvens und führten die Reaktion bei erhöhter Temperatur (-35 °C) und ebenfalls über einen längeren Zeitraum durch.^[136]

3.3.6 Öffnung des Lactons zum Methylester

Die Öffnung des Lactons **125** zum Methylester und der Schutz des vicinalen Diols als Acetonid erfolgen in einer einstufigen Umsetzung mit Acetondimethylacetal und Methanol unter Amberlyst-15-Katalyse.^[136, 145] Die Verwendung des polymergebundenen Säurekatalysators hat den Vorzug, daß dieser am Reaktionsende einfach abfiltriert werden kann. Das Reaktionsgemisch wird danach in Hexan aufgenommen und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Das Rohprodukt ist bereits relativ rein, wie dessen FID-Gaschromatogramm offenbart (Abbildung 30). Nach chromatographischer Aufreinigung wird der Methylester **126** in guter Ausbeute als gelblicher,

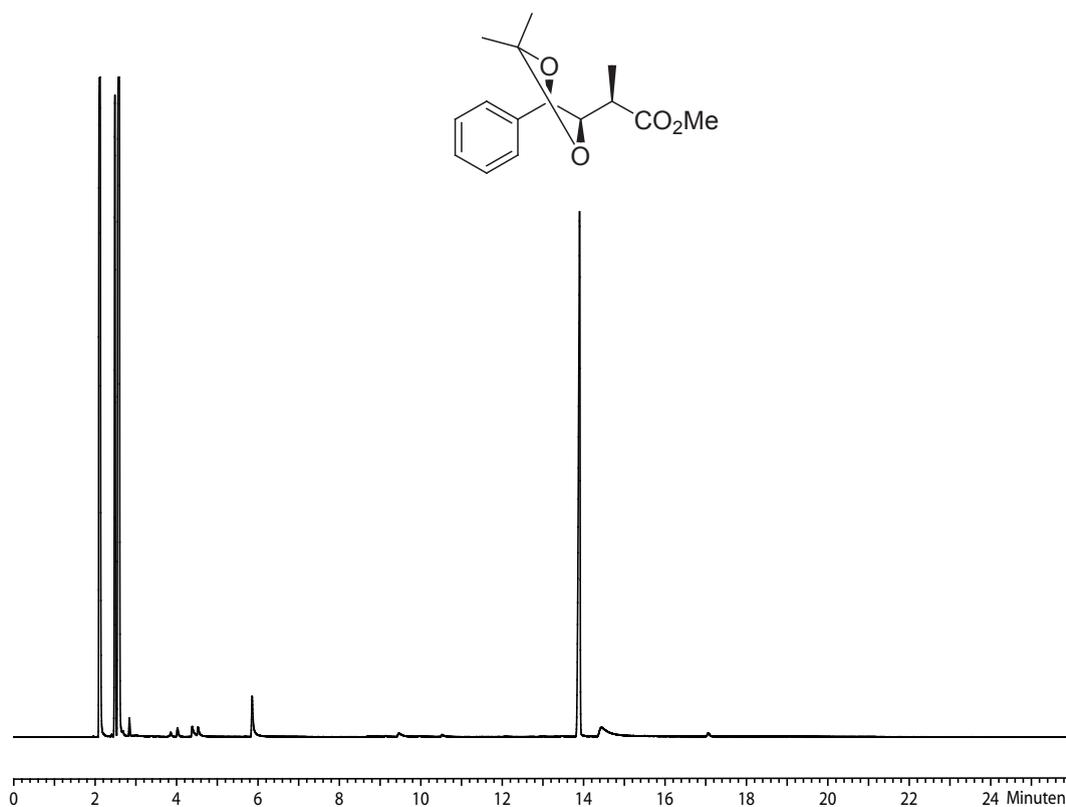
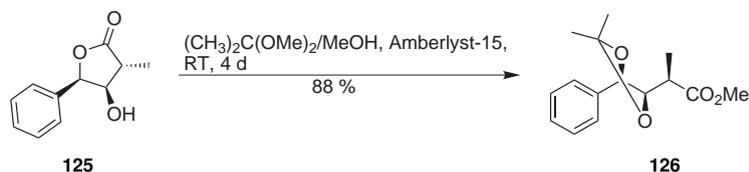


Abbildung 30 Öffnung des Lactons **125** unter gleichzeitigem Schutz des *syn*-Diols als Acetonid (Schema 27). Das GC-FID zeigt das Rohprodukts **126**.

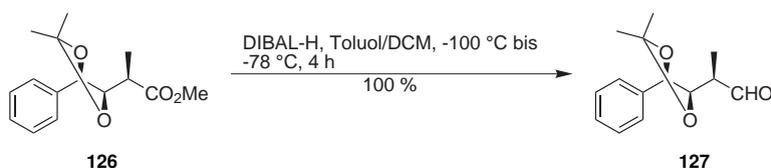


Schema 27 Öffnung des Lactons **125** unter gleichzeitigem Schutz des vicinalen Diols als Acetonid.

amorpher Feststoff erhalten. HARCKEN und BRÜCKNER erzielten in einer analogen Reaktion mit **124** eine vergleichbare Ausbeute (91%).^[136]

3.3.7 Reduktion zum Aldehyd

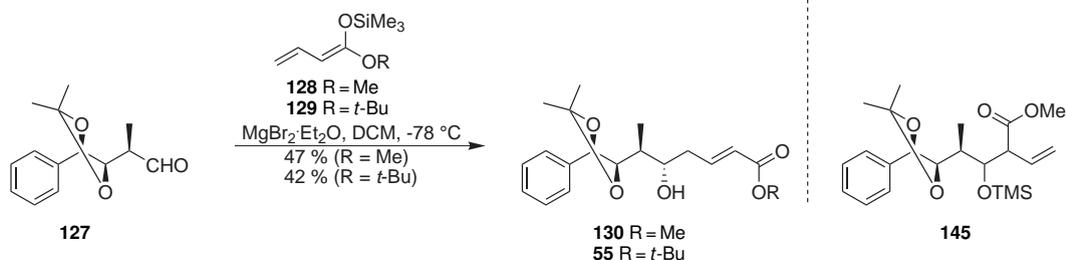
Die selektive Reduktion des Methylesters **126** zum Aldehyd **127** erfolgt mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in einem unpolaren Lösungsmittel (Toluol oder Dichlormethan), wobei das Zutropfen des Reduktionsmittels bei rund $-100\text{ }^\circ\text{C}$ Badtemperatur vorgenommen wird, um eine zu starke Erwärmung des Reaktionsansatzes zu vermeiden. In der Regel werden 2,3 Äquivalente DIBAL-H eingesetzt, aber auch die Zugabe einer größeren Menge ist möglich, ohne daß der entstandene Aldehyd **127** bis zum Alkohol überreduziert wird. Der Reaktionsverlauf läßt sich am besten gaschromatographisch verfolgen, da auf Kieselgel die Retentionsfaktoren des Methylesters **126** und des korrespondierenden Aldehyds **127** nahe beieinanderliegen. Aus demselben Grund ist eine möglichst vollständige Umsetzung anzustreben. Die chromatographische Aufreinigung gelingt nur unter großen Produkteinbußen. Allerdings wird keine Epimerisierung des α -chiralen Aldehyds **127** beobachtet. I. A. bleibt die Aufreinigung auf die Filtration durch Celite[®] beschränkt.



Schema 28 Selektive Reduktion des Methylesters **126** zum Aldehyd **127**.

3.3.8 Vinyloge Mukaiyama-Aldol-Addition

Die vinyloge Mukaiyama-Aldol-Addition spielt eine wichtige Rolle bei der Synthese von Naturstoffen,^[160] insbesondere für die Darstellung von Polyketid-Bausteinen. Die Addition an chirale Aldehyde erfolgt in Abwesenheit von Chelateffekten i. A. mit Felkin-Anh-Selektivität,^[161] wobei hier wahrscheinlich dieselben dirigierenden Effekte wie bei nicht-vinylogen Mukaiyama-Aldol-Additionen^[132, 162] zum Tragen kom-



Schema 29 Vinyloge Mukaiyama-Aldol-Addition an Aldehyd **127** unter MgBr_2 -Katalyse. Die Konfiguration an C^α und C^β ist für Nebenprodukts **145** unbekannt, aber die Verbindung wird diastereomerenrein erhalten.

men. Ein entscheidender Vorteil der vinylogen Mukaiyama-Aldol-Addition im Vergleich zu analogen Umsetzungen mit Metalenolaten ist der selektive Angriff mit dem γ -Kohlenstoffatom, so daß das Auftreten von Regioisomeren wie bei *SIH et al.*^[19] vermieden werden kann (siehe Abschnitt 3.3.1). Mittlerweile wurden auch enantioselektive Varianten der vinylogen Mukaiyama-Aldol-Addition entwickelt.^[133, 163]

Mit Felkin-Anh-Selektivität würde aus Aldehyd **127** das falsche Diastereomer erhalten werden. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß durch die vinyloge Mukaiyama-Aldol-Addition unter Chelatkontrolle der Diastereoselektivität das benötigte Diastereomer **130** bzw. **55** erhalten werden kann. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde im Vorfeld der Einfluß verschiedener Lewisäuren auf die Diastereoselektivität untersucht. Alle Reaktionen wurden bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ und zwischen 5 h und 14 h Reaktionsdauer durchgeführt. Die Reaktionsbedingungen sind nicht für die einzelnen Lewisäuren optimiert. Als Silylketenacetal wird *tert*-Butyltrimethylsilylketenacetal **129** verwendet. Dadurch wird als Produkt die bereits bekannte Verbindung **55** erhalten (Schema 5).^[28] Das Silylketenacetal wird entweder unmittelbar vor der Reaktion ohne Zusatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPTA) dargestellt und direkt nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ohne Analyse dem Reaktionsansatz zugesetzt, oder es wird in größerer Menge unter Verwendung von HMPTA synthetisiert und durch Kurzwegdestillation gereinigt. Dadurch kann die Identität des Reagens im Vorfeld über dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sichergestellt werden. Auch nach der Kurzwegdestillation ist das Silylketenacetal **129** u. a. noch mit HMPTA verunreinigt.

Unter diesen Umständen wird oft keine vollständige, teilweise sogar nur eine marginale Umsetzung erreicht, was die Analyse des Rohprodukts durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie i. A. unmöglich macht. Daher wird die Diastereoselektivität gaschromatographisch (FID) abgeschätzt. Das ist nur qualitativ möglich, da sich der A-Fragment-Baustein **55** unter den Bedingungen der Gaschromatographie teilweise zersetzt, wie der Kurvenverlauf zeigt (Abbildung 31; vor dem Produktpeak steigt die Basislinie an). Die Retentionszeiten schwanken relativ stark, so daß nur ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nach vorheriger chromatographischer Aufreinigung die Identität des erhaltenen Pro-

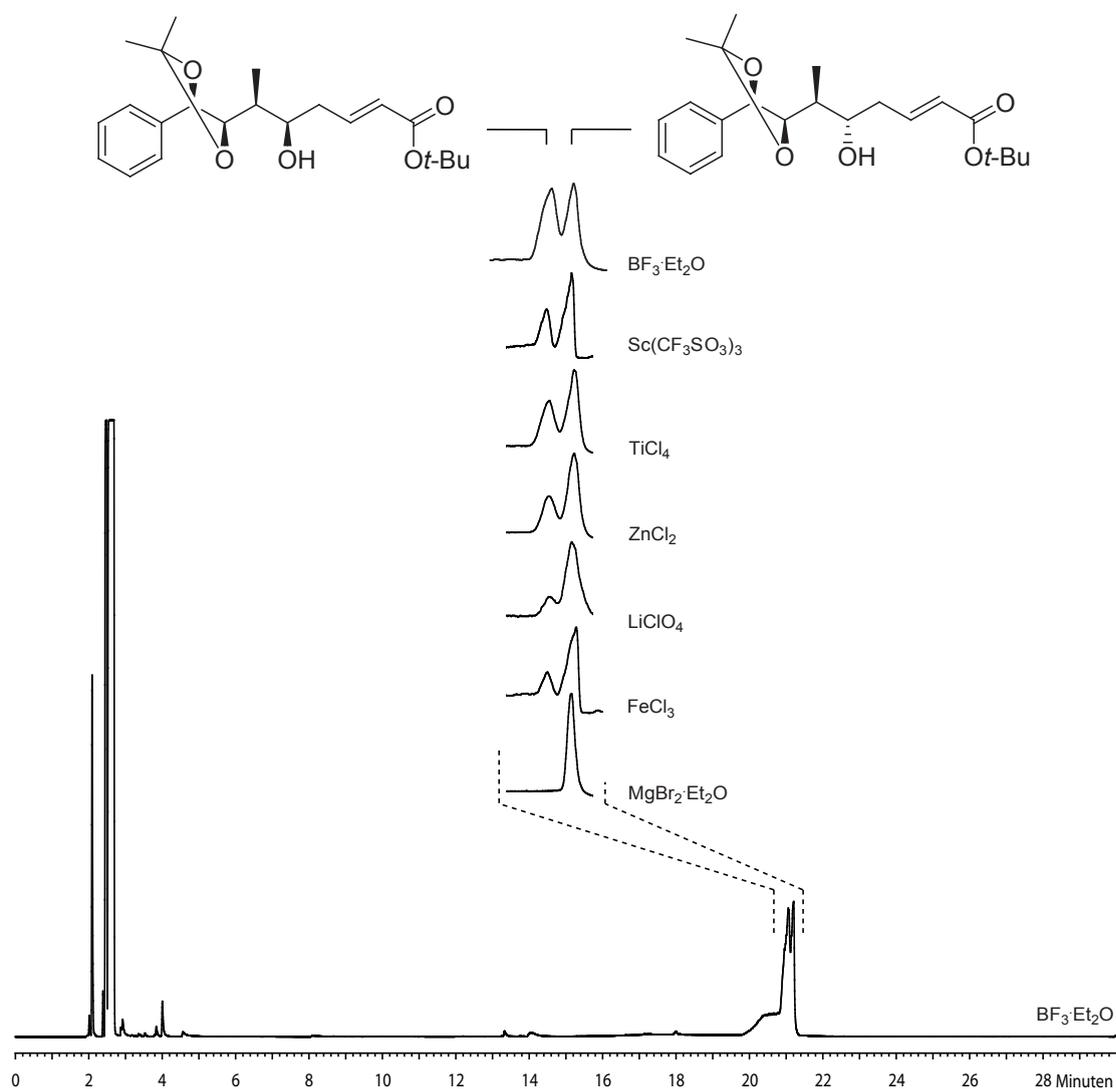


Abbildung 31 Untersuchung der Selektivität bei Verwendung verschiedener Lewis-Säuren über die Gaschromatogramme des Rohprodukts; Ausschnitte. Das vollständig wiedergegebene Gaschromatogramm ist jenes der Umsetzung mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) nach chromatographischer Aufreinigung. Der Anstieg der Basislinie vor den Produktpeaks deutet auf eine Zersetzung des Produkts auf der Trennsäule hin.

dukts zweifelsfrei belegen kann. Das wurde für die Umsetzungen mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Titan(IV)chlorid und $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ durchgeführt (Abbildung 32). Aber insbesondere die charakteristische Peakform des Produktgemischs erlaubt bei ungefähr reproduzierbaren Retentionszeiten die Auswahl einer geeigneten Lewis-Säure für die spätere Umsetzung.

Mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ist keine Chelatkontrolle der Diastereoselektivität möglich. Im Allgemeinen wird unter diesen Bedingungen Felkin-Anh-Selektivität beobachtet, bei 1,3-Induktion durch einen β -Alkoxy substituenten kann aber unter Umständen auch das

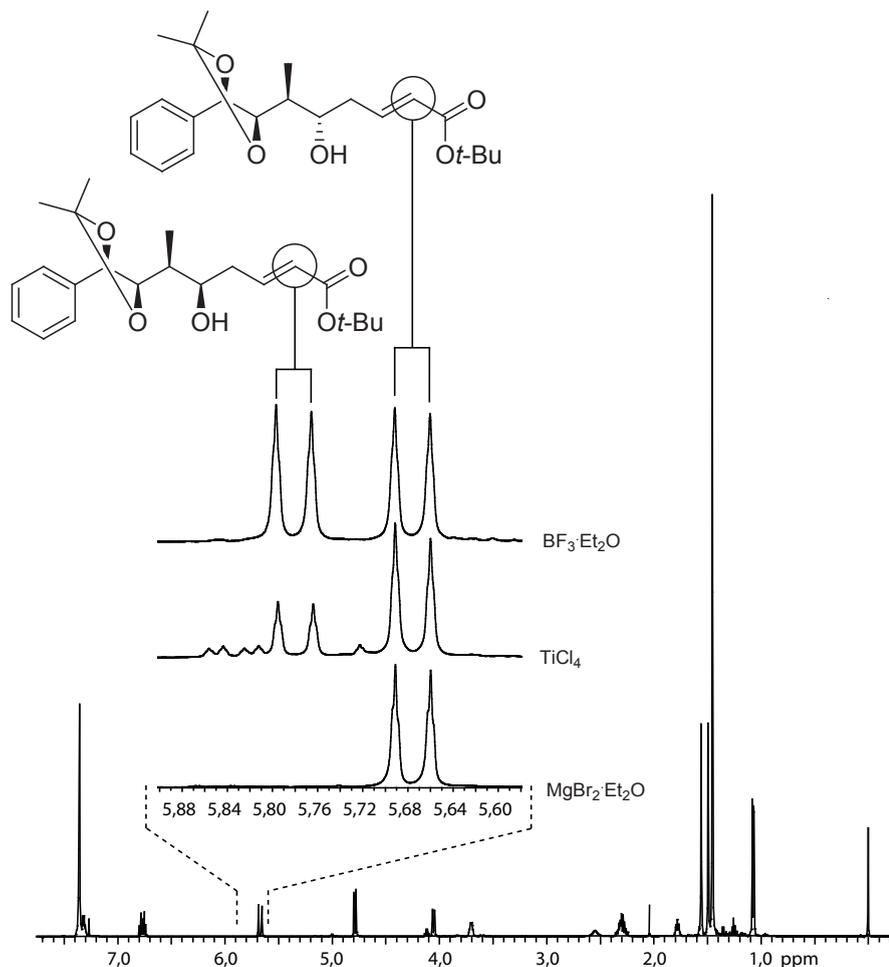


Abbildung 32 Spektren der bei der vinyloge Mukaiyama-Aldol-Addition unter Vermittlung von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TiCl_4 und $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ erhaltenen Produktgemische (nach chromatographischer Aufreinigung).

andere Diastereomer selektiv erhalten werden.^[109, 132] Mit sterisch anspruchsvollen Lewis-Säuren wie z. B. tris-(Pentafluorphenyl)boran ist es auch in diesen Fällen mitunter möglich, bevorzugt das Felkin-Anh-Produkt zu erhalten.^[132, 147] Die $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -vermittelte Addition von Silylketenacetal **129** an Aldehyd **127** verläuft in Dichlormethan völlig unselektiv, was sowohl das FID-Gaschromatogramm (Abbildung 31) als auch das ¹H-NMR-Spektrum (Abbildung 32) belegen, welche nach einer chromatographischen Aufreinigung aufgenommen wurden.

Mit Titan(IV)chlorid wird eine Diastereoselektivität von 2:1 zugunsten des C^δ-S-konfigurierten Diastereomers **55** erzielt. Daß in diesem Fall im Unterschied zur Umsetzung mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ Diastereoselektivität auftritt, kann dadurch erklärt werden, daß Titan(IV)chlorid mit dem Substrat einen Chelatkomplex bildet (Abbildung 33; der Angriff des Silylketenacetals erfolgt von oben). Die Diastereoselektivität der Umsetzung mit Titan(IV)chlorid ist aber zu gering, um eine sinnvolle chromatographische

Trennung der beiden Diastereomere zu erlauben. Auch mit Scandium(III)trifluormethansulfonat, Lithiumperchlorat, Zink(II)chlorid und Eisen(III)chlorid wird keine wesentlich bessere Diastereoselektivität erreicht (Abbildung 31). Ferner findet in Gegenwart von Eisen(III)chlorid eine teilweise Zersetzung statt, während mit Lithiumperchlorat und Scandium(III)trifluormethansulfonat nur eine marginale Umsetzung erreicht wird.

MgBr₂·Et₂O ermöglicht hingegen eine praktisch quantitative Umsetzung bei exzellenter Diastereoselektivität. Weder im Gaschromatogramm des Rohprodukts (Abbildung 31) noch im ¹H-NMR-Spektrum des chromatographisch gereinigten Produkts (Abbildung 32) finden sich Hinweise auf das Auftreten von Diastereomeren.

Bei der Umsetzung des Aldehyds **127** mit Silylketenacetal **128** wird in 6% Ausbeute ein Nebenprodukt isoliert. Dieses hat dieselbe Molmasse, welche für den Trimethylsilylether von **130** erwartet würde. Die NMR-Spektren offenbaren jedoch, daß sich die erhaltene Verbindung strukturell von **130** deutlich unterscheidet. So finden sich im ¹³C-NMR-Spektrum bei 119,0 ppm und im ¹H-NMR-Spektrum bei 4,61 ppm und 4,89 ppm die Signale für eine terminale Doppelbindung, welcher auch die Signale bei 133,2 ppm und 5,61 ppm entsprechen (Abbildung 34). Die chemische Verschiebung für C^αH mit 55,7 ppm im ¹³C- und 3,08 ppm im ¹H-NMR-Spektrum weicht ebenfalls stark von **130** ab. Darüber hinaus zeigen die spektroskopischen Daten, daß die zusätzlichen stereogenen Zentren diastereoselektiv gebildet werden. Die relative und absolute Konfiguration dieser stereogenen Zentren ist allerdings nicht bekannt.

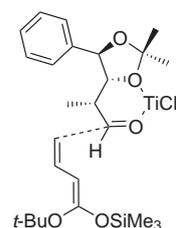


Abbildung 33

Modell für die chelatkontrolliert-diastereoselektive Addition von Silylketenacetal **129** an Aldehyd **127**.

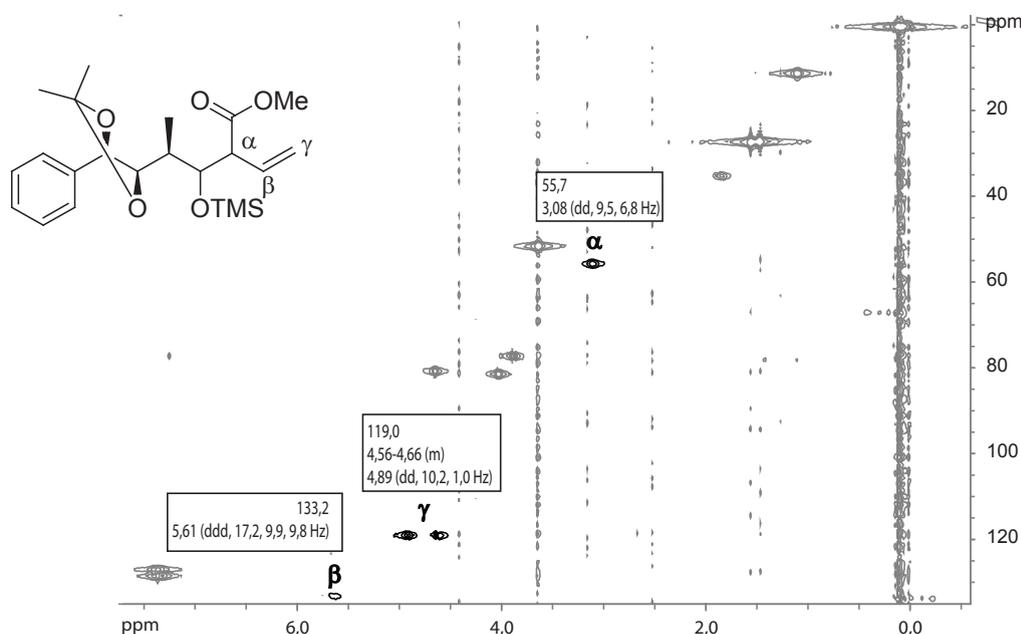


Abbildung 34 HMQC-Spektrum des Nebenprodukts **145** der Mukaiyama-Aldol-Addition.

schlußmetathese, über welche LAUTENS *et al.* [61] sowie GEORG *et al.* [48] bereits Arbeiten vorgelegt haben.

Die Allylierung verläuft unter Vermittlung von $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ mit exzellenter Diastereoselektivität und guter Ausbeute unter praktisch denselben Reaktionsbedingungen wie die Umsetzung mit Silylketenacetalen (Schema 30 und Abbildung 35). Während die geringe Menge nicht umgesetzten Allyl-tri-*n*-butylzinn leicht chromatographisch entfernt werden kann, gelingt die vollständige chromatographische Abtrennung der entstandenen zinnorganischen Nebenprodukte nicht immer. Diese Verunreinigung stört den Verlauf der folgenden Reaktionen nicht, kann aber auch durch Kurzwegdestillation im Hochvakuum bei 80-90 °C Badtemperatur entfernt werden. Für größere Ansätze kommt möglicherweise auch eine Aufreinigung durch Kugelrohrdestillation infrage. Diese sollte unter möglichst milden Bedingungen durchgeführt werden, um eine Dehydratisierung oder die Isomerisierung der terminalen zu einer internen Doppelbindung zu vermeiden.

Die Kreuzmetathese von **146** mit 5,6 Äquivalenten Acrylsäure-*tert*-butylester wurde analog zur Literatursynthese [164] in Dichlormethan bei Raumtemperatur über 19 h mit 3 mol-% Grubbs-Katalysator der 2. Generation [165] durchgeführt und gelingt problemlos. Da nach der Flash-Chromatographie mit Hexan/EtOAc 8:1 noch Verunreinigungen zurückblieben (detektiert mit GC-FID), wurde eine zweite chromatographische Aufreinigung mit Hexan/EtOAc 4:1 durchgeführt.

Auch für die Umsetzung mit Allyl-tri-*n*-butylzinn wurde die Abhängigkeit der Diastereoselektivität von der verwendeten Lewisäure untersucht. Hierzu wurden 1,4 Äquivalente der zu untersuchenden Lewisäure zugegeben, bei -78 °C in Dichlormethan gerührt und das Produktgemisch dünnschichtchromatographisch untersucht. Wird binnen 12 h kein Umsatz festgestellt, wird die Reaktion bei Raumtemperatur fortgesetzt. Die flashchromatographisch aufgereinigten Produkte wurden ^{13}C -NMR-spektroskopisch untersucht, wobei das Diastereomerenverhältnis anhand des Integrals

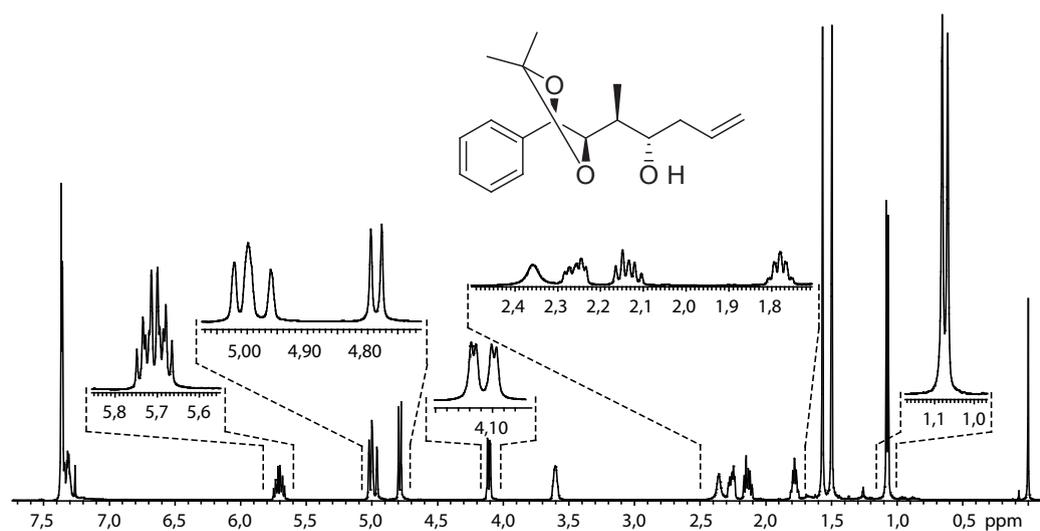


Abbildung 35 ^1H -NMR-Spektrum des Homoallylkohols **146**.

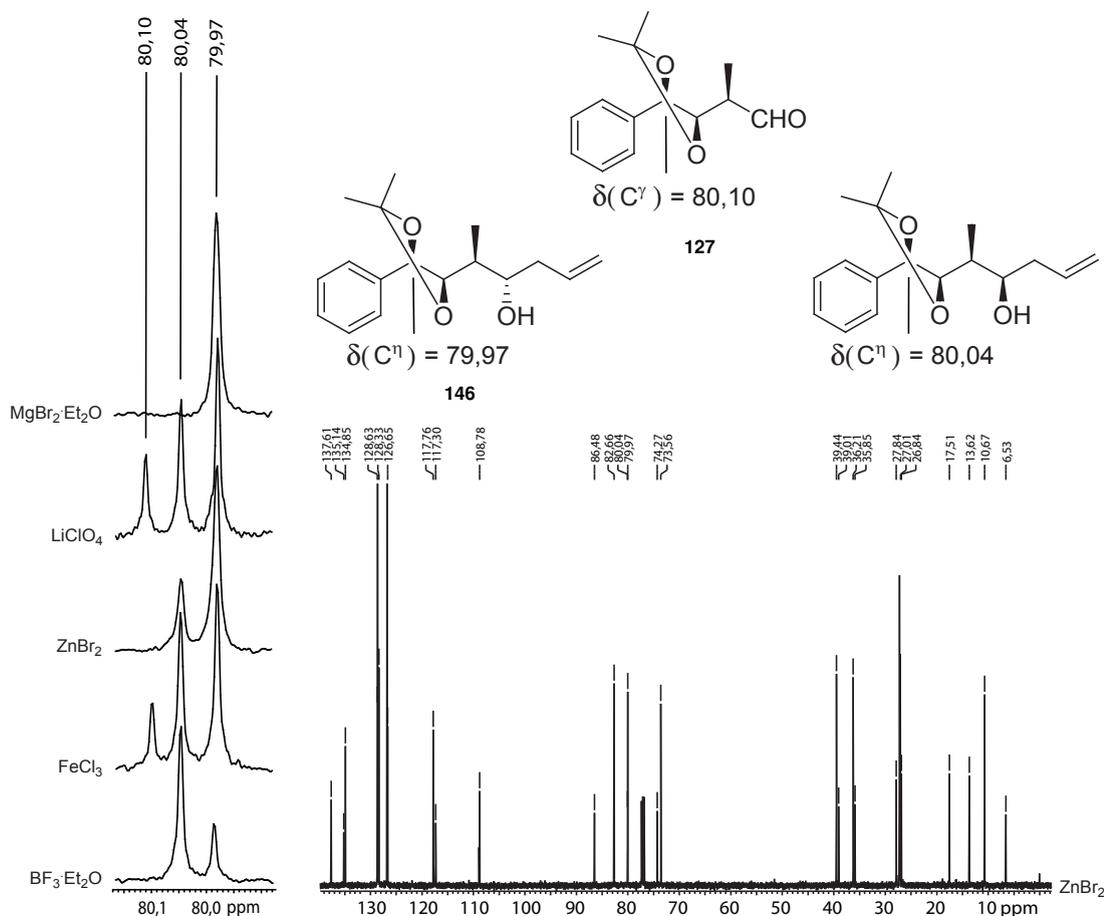


Abbildung 36 Diastereoselektivität der Allylierung von Aldehyd **127** in Gegenwart verschiedener Lewis-Säuren.

für C^n abgeschätzt wird (Abbildung 36). Dieses Verfahren ist ungenauer als die Integration entsprechender ^1H -Signale und kann nicht generell angewendet werden. Da sich die verglichenen Kohlenstoffatome aber in einer nahezu identischen chemischen Umgebung befinden, ist eine Abschätzung des Diastereomerenverhältnisses auf diesem Wege zulässig. Das Signal für C^n erscheint im Falle von Diastereomer **146** bei 79,97 ppm. Das andere Diastereomer wurde nicht vollständig charakterisiert, sondern ausschließlich anhand seines ^{13}C -NMR-Spektrum identifiziert; das entsprechende Signal erscheint bei 80,04 ppm. Bei einer unvollständigen Umsetzung ist in dieser Region auch noch das Signal für C^γ des Edukts **127** zu finden, welches bei 80,10 ppm erscheint (Abbildung 36). Z. T. sind im ^{13}C -NMR-Spektrum des Rohprodukts noch weitere Signale zu sehen, welche nicht zugeordnet werden können.

Die Addition von Allyl-tri-*n*-butylzinn in Gegenwart des Monodentat-Liganden $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ verläuft diastereoselektiv, wobei mit einer geschätzten Diastereoselektivität von knapp 3:1 bevorzugt das *R*-konfigurierte Diastereomer gebildet wird, d. h. das verglichen mit vinylogenen Silylketenacetalen sterisch anspruchsvollere Nukleophil

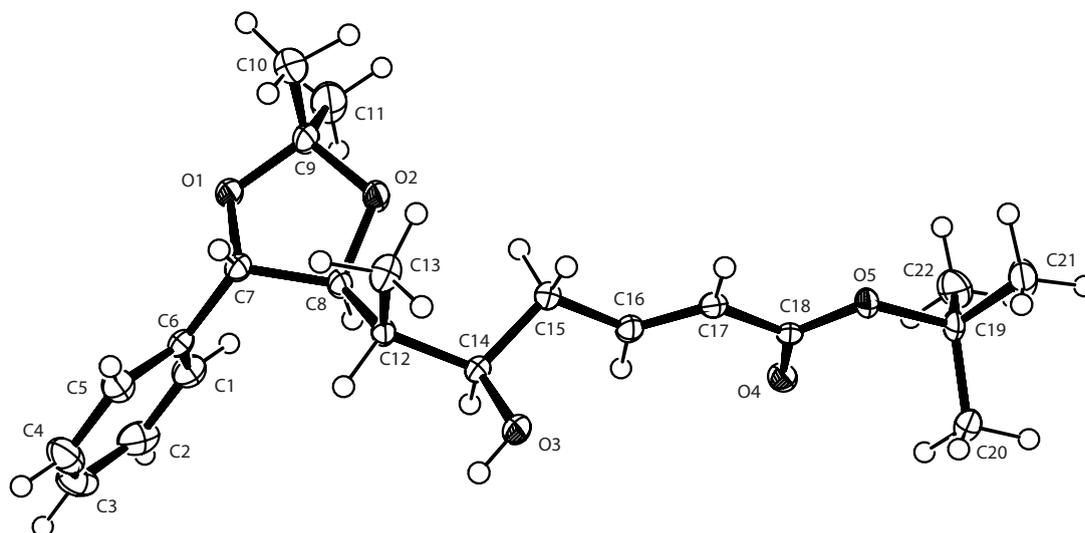


Abbildung 37 Kristallstruktur von A-Fragment-Baustein **55**.

reagiert mit Felkin-Anh-Selektivität. Die Selektivität ist dabei komplementär zu jener, welche mit den anderen Lewissäuren erhalten wird. Bei diesen ist wahrscheinlich die Bildung eines Chelatkomplexes für die beobachtete Diastereoselektivität verantwortlich. Von diesen liefert Eisen(III)chlorid mit einem Diastereomerenverhältnis von 1,2:1 zugunsten des *S*-konfigurierten Diastereomers die schlechteste Selektivität. Mit Lithiumperchlorat ist die Diastereoselektivität mit 1,4:1 etwas besser, allerdings scheint diese Lewissäure kaum in der Lage zu sein, die Reaktion zu vermitteln, so daß auch bei Raumtemperatur nach mehreren Tagen nur mäßiger Umsatz erzielt wird. Eine gute und saubere Umsetzung mit mäßiger Diastereoselektivität wird für die Zink(II)bromid-vermittelte Reaktion beobachtet, welche *R*- und *S*-konfiguriertes Diastereomer in einem Verhältnis von 1:2,4 liefert. Optimal verläuft die Reaktion hinsichtlich Umsatz und Diastereoselektivität wie bereits im Falle der vinylogenen Mukaiyama-Aldol-Addition mit Magnesiumbromid-Diethyletherat, so daß Diastereomer **146** in guter Ausbeute und perfekter Diastereoselektivität erhalten wird.

Nach der chromatographischen Aufreinigung fällt der Fragment-A-Baustein **55** zunächst als farbloser, amorpher Feststoff an. Dieser kann aus *n*-Hexan umkristallisiert werden. Die Kristalle erlauben einen Nachweis der relativen Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse (Abbildung 37). Dadurch wird zugleich die Diastereoselektivität der Allylierung von **127** bewiesen, da der Fragment-A-Baustein **55** über die Kreuzmetathese epimerisierungsfrei daraus erhalten wird.

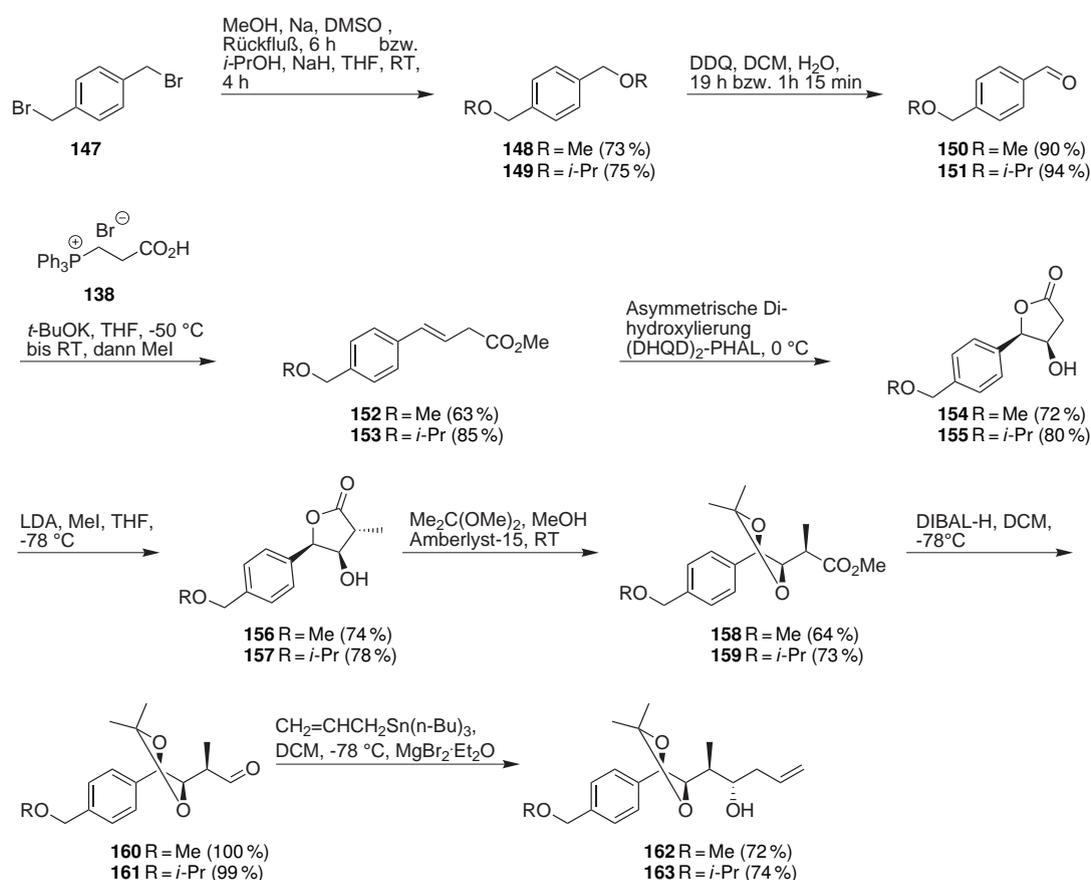
3.4 A-Fragmentanaloga nach dem neuen retrosynthetischen Ansatz

Die Synthese von C^{4'}-Alkoxy-methyl-A-Fragmentanaloga folgt der für den nativen A-Fragment-Baustein entwickelten Synthese (Schema 31). Der benötigte 4-(4-Alkoxy-methylphenyl)but-3-ensäureester wird in zwei Stufen aus *para*-Xylendibromid **147**

gewonnen. Der erste Schritt ist die Williamson-Ethersynthese mit den Natriumalkoholaten. Die entsprechenden Terephthalalkoholdialkylether **148** bzw. **149** werden in praktisch derselben Ausbeute nach der Aufreinigung durch Flash-Chromatographie erhalten. Der Dimethylether **148** wird vor der Chromatographie destilliert.

Die Diether werden mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) in einer Mischung aus Dichlormethan und Wasser selektiv zum Monoaldehyd oxidiert. Die Reaktivität der beiden Ether entspricht der literaturbekannten Tendenz.^[127] Während die Oxidation des Di-*tert*-butylethers **106** (Schema 19) bereits nach 40 min (91 % Ausbeute) und die Umsetzung des Diisopropylethers **149** nach rund 1 h 15 min beendet ist, braucht die Reaktion des Dimethylethers **148** mit 19 h deutlich länger. Die Ausbeute nach der chromatographischen Aufreinigung beträgt in allen drei Fällen über 90 %.

Es folgt eine *trans*-selektive Wittig-Reaktion mit 2-Carboxyethyltriphenylphosphoniumbromid **138**^[151] unter anschließender Veresterung des Kaliumcarboxylats mit Iodmethan. Die Umsetzung gelingt mit Benzaldehyd in einer Ausbeute von 73 % und praktisch vollständiger *trans*-Selektivität (Schema 23). Bei der Umsetzung von *para*-Isopropoxymethylenbenzaldehyd **151** wird eine Ausbeute von 85 % erreicht, während



Schema 31 Übertragung der Synthese des nativen Fragment-A-Bausteins auf uA-C^{4'}-Alkoxyethyl-A-Fragmentanaloge.

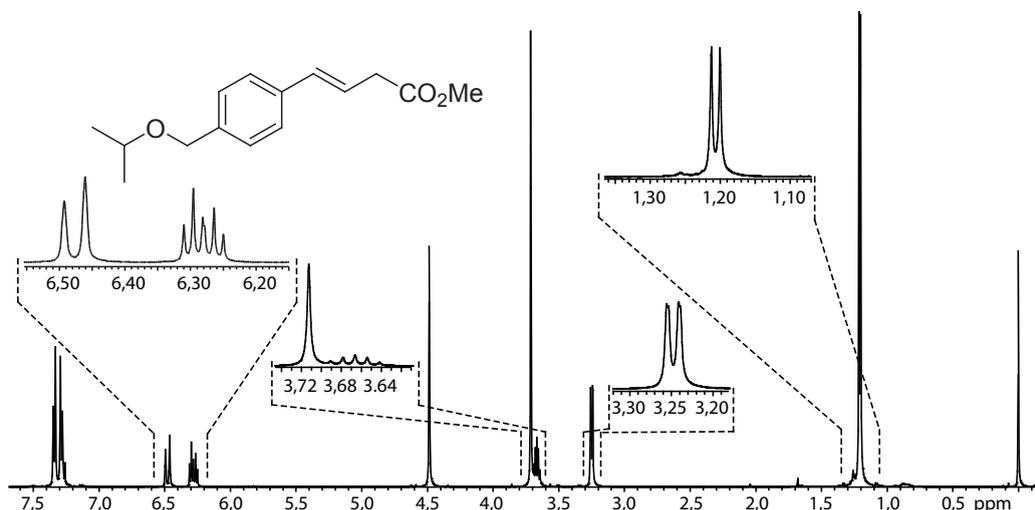


Abbildung 38 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (*E*)-4-[4-(Isopropoxymethyl)phenyl]but-3-ensäuremethylester **153** (500 MHz, CDCl_3). Es gibt keinen Hinweis auf die Bildung des *Z*-Isomers.

für das *para*-Methoxymethyl-Analogon **150** eine geringere Ausbeute von 63 % erzielt wird. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **152** und **153** sind noch kleinere Verunreinigungen zu erkennen (Abbildung 38), aber kein eindeutig identifizierbarer zweiter Signalsatz, welcher zuverlässig eine Abschätzung des *E/Z*-Verhältnisses erlauben würde.

Die asymmetrische Dihydroxylierung gelingt bei den Analoga **152** und **153** in praktisch der gleichen Ausbeute wie beim (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylester **123** (Schema 25). Eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von Lacton **155** über dessen Mosher-Ester mißlingt. Während mit der freien Mosher-Säure und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimidhydrochlorid (EDC-HCl) kein Umsatz festgestellt werden konnte, wird mit dem Säurechlorid der Mosher-Säure die dehydratisierte Verbindung **164** mit einem aromatischen Furan-2-ol-Kern erhalten (Abbildung 39). Deutliche Hinweise darauf sind etwa das Fehlen der Signale von $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, welche zwischen 2 und 3 ppm erwartet werden (in diesem Bereich findet sich nur das Singulett von in der Probe enthaltenem Ethylacetat), sowie das Auftreten zweier isolierter olefinischer Protonen zwischen 6 und 7 ppm, deren Signale in gut aufgelöste Dubletts mit identischer Kopplungskonstante aufgespalten sind, d. h. beide Protonen koppeln nur untereinander. In der Ausgangsverbindung **155** hingegen wird für C^βH ein Multiplett erhalten, da es nicht nur mit C^γH sondern auch mit den Protonen an C^α koppelt.

Die Veresterung des analogen Lactons **124** mit dem sterisch ebenfalls anspruchsvollen Pivalinsäurechlorid gelang hingegen in guter Ausbeute. Das Säurechlorid wurde dabei allerdings in zwanzigfachem Überschuß eingesetzt, das Moshersäurechlorid hingegen nur in einem etwa dreifachen Überschuß. Beim erhaltenen Pivalinsäureester **143** (Schema 25) können über das Signal von C^βH die 3J -Kopplungskonstanten zu allen drei benachbarten Protonen bestimmt werden.

Den Ergebnissen aus der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie entsprechen die Befunde aus der Massenspektrometrie. Im hochauflösten Massenspektrum (HRMS) wird ein Ion mit $e/z = 471,13980$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) detektiert. Dieses kann nicht vom C^βOH -Mosher-Ester der Verbindung **155** herrühren, da die aufgefundene Masse in diesem Falle dem Ion $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{Na}]^+$ entspräche. Dieses Ion kann aber nicht gebildet werden, wenn die Hydroxylgruppe mit der Mosher-Säure verestert vorliegt. Beim erhaltenen Ester **164** sind alle ursprünglich im Substrat enthaltenen stereogenen Zentren verloren, daher kann er nicht zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses herangezogen werden.

Über chirale HPL-Chromatographie (Säule Chiralpak OD[®]) kann die Enantiomerenreinheit von **155** bestimmt werden (Abbildung 40). Das Chromatogramm zeigt, daß sowohl das mithilfe von $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$ dargestellte $3R,4R$ -konfigurierte Enantiomer **155** als auch dessen $3S,4S$ -konfigurierter Antipode im Rahmen der Meßgenauig-

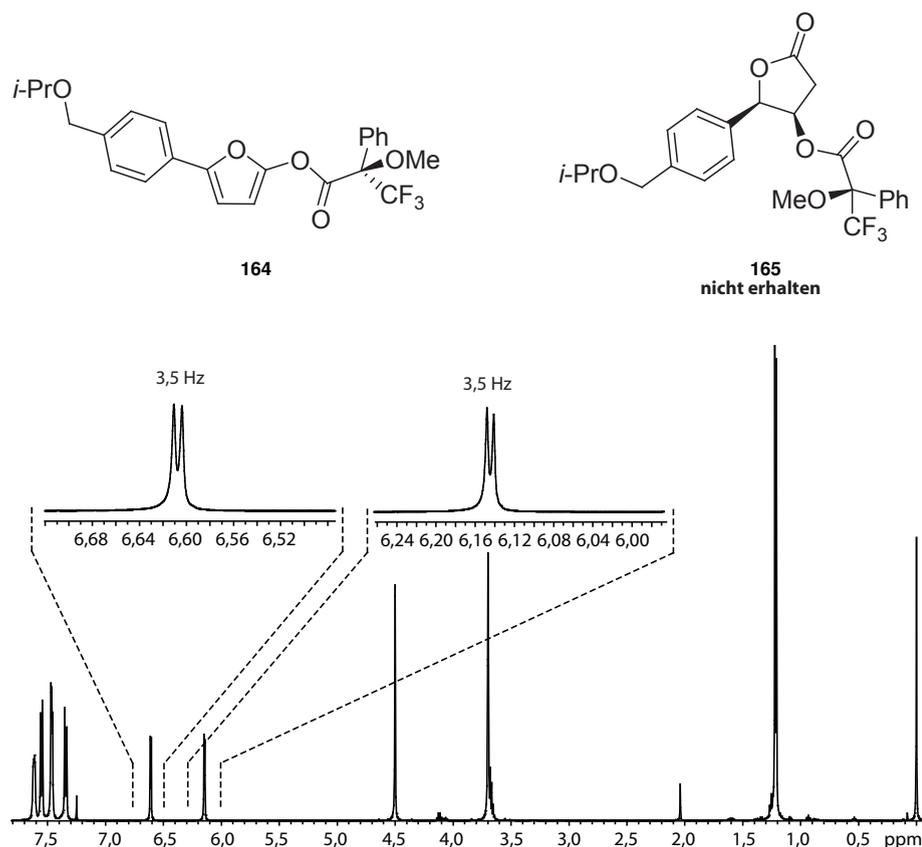


Abbildung 39 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz, CDCl_3) nach der Umsetzung von **155** mit dem Säurechlorid der R -konfigurierten Mosher-Säure. Hierbei wird nicht der gewünschte Ester **165**, sondern Ester **164** mit aromatischem Furan-2-ol-Kern erhalten. Dieser eignet sich nicht für eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses, weil er nur noch das stereogene Zentrum des Mosher-Acylrests enthält.

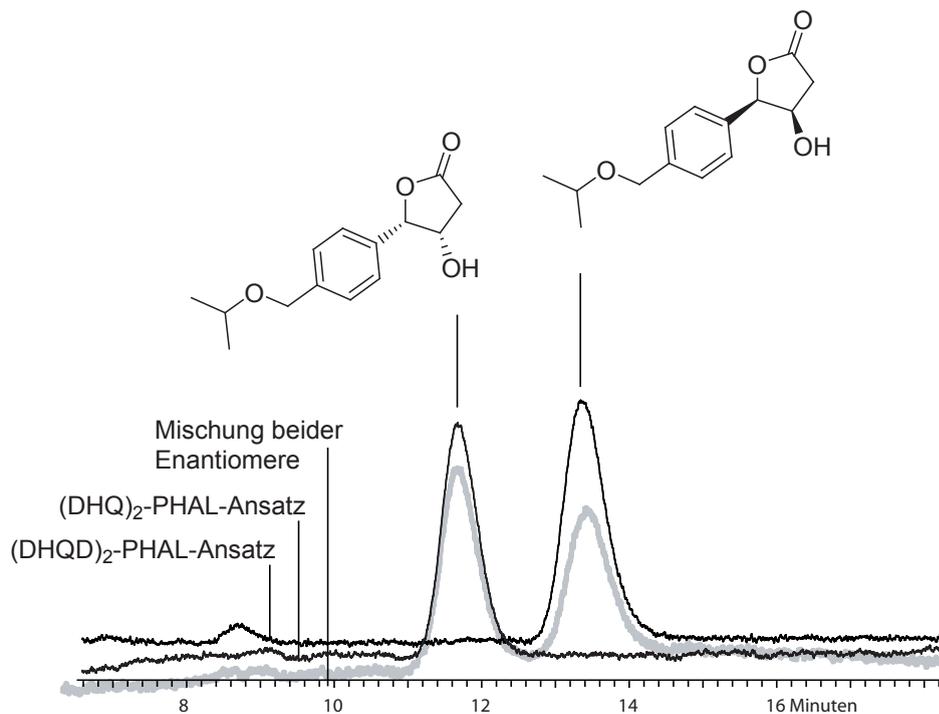


Abbildung 40 HPL-Chromatogramm einer chiralen HPLC der aus der asymmetrischen Dihydroxylierung mit (DHQD)₂-PHAL bzw. (DHQ)₂-PHAL (AD-Mix- α) hervorgegangenen Enantiomere sowie einer Mischung derselben (Chiralpak OD).

keit völlig enantiomerenrein erhalten werden ($ee \geq 98\%$).² Der *para*-Isopropoxyloxyethyl-Substituent von **155** hat also keinen nachteiligen Einfluß auf die Enantioselektivität der asymmetrischen Dihydroxylierung. Der Enantiomerenüberschuß von Lacton **154** wurde nicht bestimmt, aber die Analogie zu Lacton **124** ($99\% ee$ ^[135, 136]) und **155** ($\geq 98\% ee$) legt nahe, daß auch diese Verbindung mit hohem Enantiomerenüberschuß erhalten wird. Diese Ergebnisse und Einschätzungen werden dadurch bekräftigt, daß die Analoga sehr ähnliche spezifische Drehwerte aufweisen und nach der Kondensation mit dem chiralen DCB-Fragment keine größere Menge diastereomerer ADCB-Fragmente erhalten werden.

Die α -Methylierung von **154** bzw. **155** gelingt in nur wenig schlechterer Ausbeute als bei **124** (87% ; Schema 26) in ebenso hoher Dia- und Chemoselektivität. Weniger effizient verläuft indes die Lactonöffnung zum Methylester unter Ausbildung des Acetonids. Hierbei werden Ausbeuten von 64% bzw. 73% für **158** bzw. **159** erhalten; bei **126** beträgt die Ausbeute 88% . Die Reaktion ist im Falle der Analoga auch weniger zuverlässig. Nach der ersten chromatographischen Aufreinigung ist es notwendig, die verbliebenen Fraktionen und unlösliche Bestandteile des Rohprodukts, bei welchen es sich um das Edukt und möglicherweise Zwischenprodukte handelt, noch einmal den Reaktionsbedingungen auszusetzen und erneut aufzuarbeiten und chromatographisch

² Das 3*S*,4*S*-konfigurierte Enantiomer wird mithilfe von Dihydrochininphthalazin-1,4-diyl-diether ((DHQ)₂-PHAL als Bestandteil von AD-Mix- α ^[166]) erhalten.

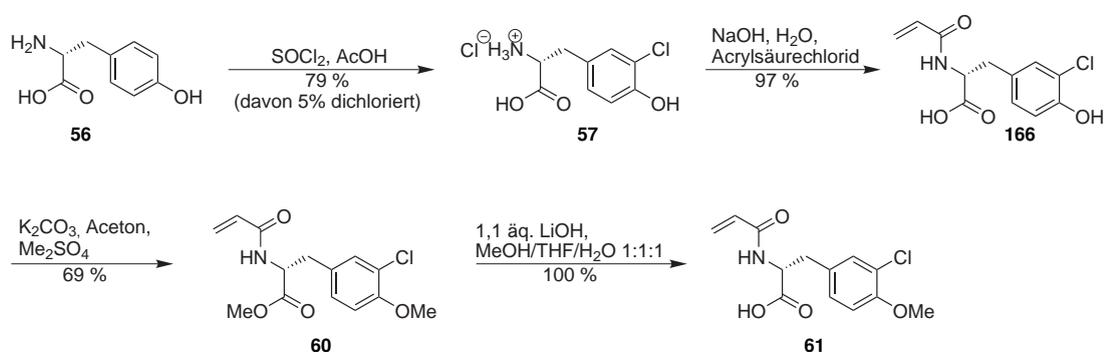
aufzureinigen. Im Gegensatz hierzu wird bei **126** bereits nach einmaliger Reaktion eine praktisch vollständige Umsetzung erreicht (Abbildung 30). Der elektronische Einfluß des zusätzlichen 4'-Alkoxyethylsubstituenten der Analoga auf die benzyliche Position verändert wahrscheinlich die Lage des chemischen Gleichgewichts bei diesem Schritt.

Die Reduktion des Methylesters zum Aldehyd gelingt im Falle der Analoga **158** und **159** ebenso gut wie für **126** mit praktisch quantitativer Ausbeute. Die Addition von Allyl-tri-*n*-butylzinn an die Aldehyde **160** und **161** gelingt mit einer Ausbeute von 72 % bzw. 74 % praktisch ebenso gut wie im Falle von **127** (78 %). Alle Homoallylkoholen haben nur eine geringe optische Aktivität in Chloroform zwischen -3,34 und 5,43 bei rund $1\text{ g } 100\text{ mL}^{-1}$. Sie werden wie **126** mit hoher Diastereoselektivität gebildet.

3.5 Synthese der Fragmente B, C und D

Der B-Fragment-Baustein wird wie in der Literatur beschrieben dargestellt (Schema 6),^[61] allerdings wird die Acryloylierung vorgezogen (Schema 32). Diese Strategie hat den Vorteil, daß für die Aminofunktion keine Schutzgruppe benötigt wird und daher zwei Schritte eingespart werden können. Allerdings müssen die Acrylamide mit Vorsicht gehandhabt werden, um ihre Polymerisation zu vermeiden, welche lichtinduziert sowie säure- und basenkatalysiert ablaufen kann. Diese Modifikation der ursprünglichen Synthese wurde zusammen mit NAHRWOLD entwickelt.

Die literaturbekannte,^[61] selektive Monochlorierung von D-Tyrosin **56** ist problematisch. Sie erfolgt in Essigsäure als Lösungsmittel und Sulfurylchlorid als Chlorierungsmittel. Weder D-Tyrosin **56**, noch das daraus erhaltene 3-Chlor-D-Tyrosin **57** oder das zweifach chlorierte Nebenprodukt sind dabei im Reaktionsmedium gut löslich. Allerdings entsteht am Anfang der Reaktion praktisch quantitativ ein lösliches Zwischenprodukt. Der Reaktionsansatz liegt dann für einige Minuten als leicht gelbliche Lösung vor, bis das Produkt beginnt, auszukristallisieren. Damit sich das Zwischenprodukt quantitativ bildet und eine Lösung erhalten wird, muß das Chlo-



Schema 32 Modifikation der B-Fragmentsynthese nach LAUTENS *et al.*^[61] (in Schema 6 ist die Literatursynthese dargestellt): durch Vorziehen der Acrylamidsynthese wird die aminoterminal Schutzgruppe eingespart.

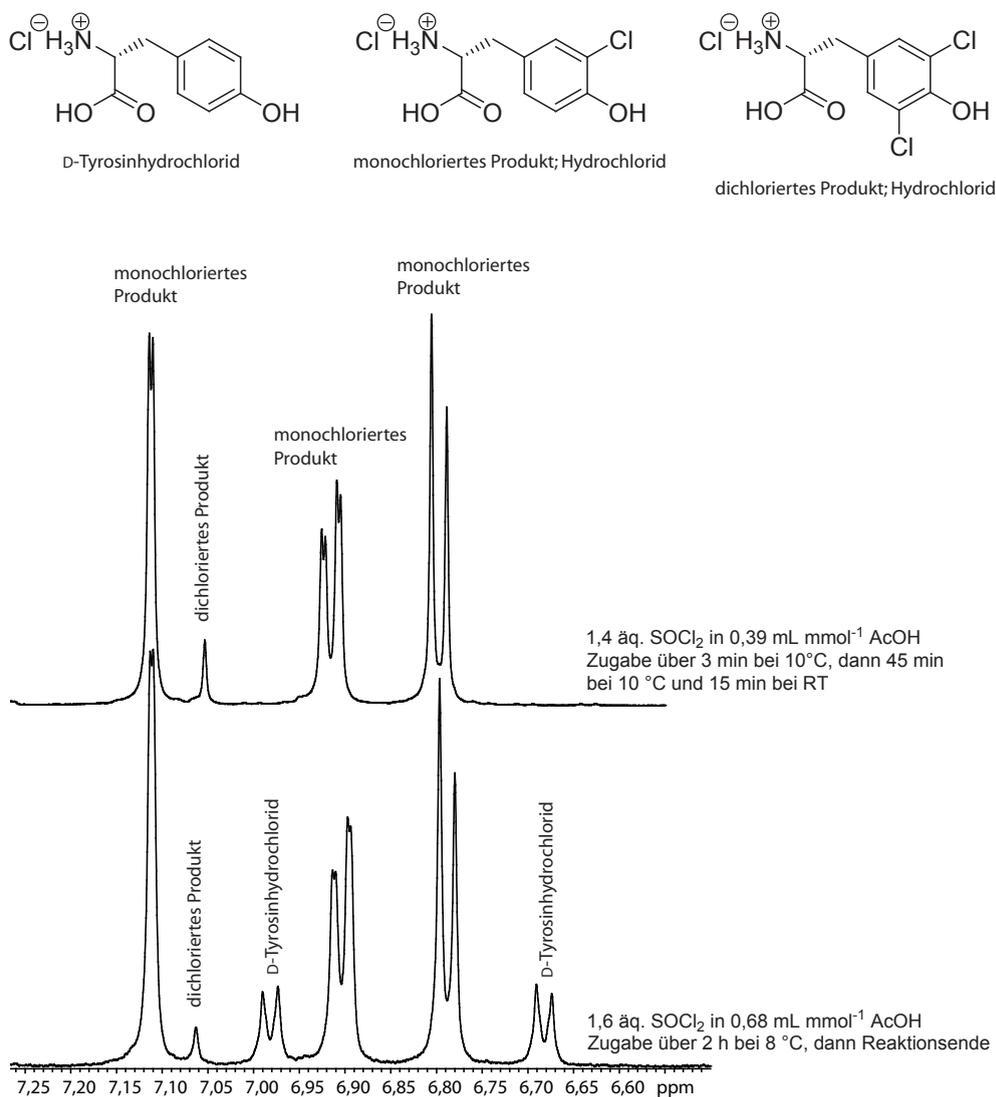


Abbildung 41 ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, D₂O) des Rohprodukts der Chlorierung von D-Tyrosin **56**.

rierungsmittel schnell zugetropft werden. Da die Chlorierung exotherm verläuft, muß dabei ein zu starker Anstieg der Temperatur im Reaktionsgefäß vermieden werden.

Wird das Chlorierungsmittel sehr langsam zugegeben, liegt die Reaktionsmischung zu keinem Zeitpunkt als Lösung vor und es wird ein Gemisch aus nichtchloriertem Edukt sowie mono- und dichloriertem Produkt erhalten (Abbildung 41). Die monochlorierte Verbindung **57** ist das Hauptprodukt. Beim dichlorierten Produkt handelt es sich wahrscheinlich um die symmetrisch substituierte Verbindung, da im Aromatenbereich des ¹H-NMR-Spektrums nur ein Singulett erhalten wird.

Eine chromatographische Aufreinigung ist nur auf der Stufe des Methylesters **60** möglich, allerdings lassen sich die aus unchloriertem und zweifach chloriertem D-

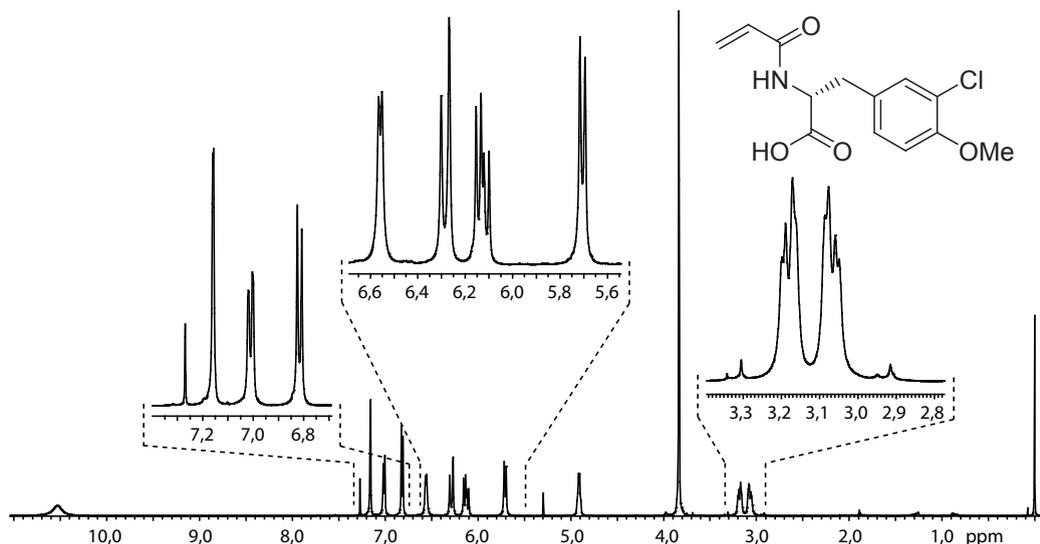
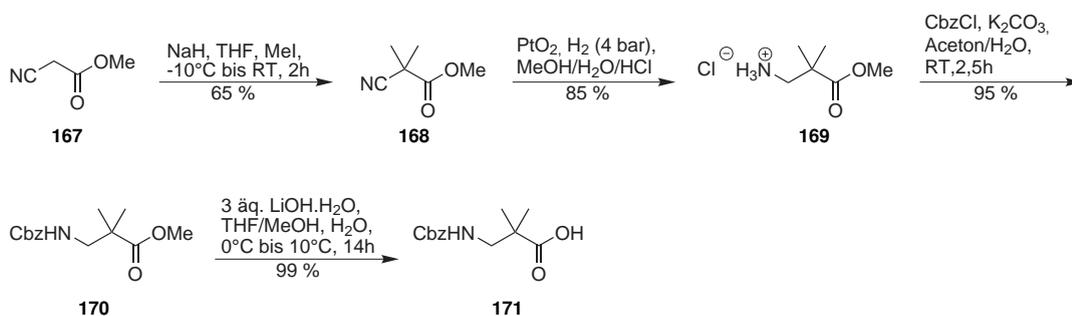


Abbildung 42 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz, CDCl_3) des B-Fragment-Bausteins **61**.

Tyrosin hervorgehenden Nebenprodukte auf diese Weise nicht abtrennen. Die Kristallisation aus Hexan/Ethylacetat auf derselben Stufe erlaubt die Abtrennung des dichlorierten Nebenprodukts. Das nichtchlorierte Nebenprodukt läßt sich hingegen auch durch Kristallisation nicht abtrennen, daher muß bei der Chlorierung von D-Tyrosin **56** auf vollständigen Stoffumsatz geachtet werden.

Letztlich ist es möglich, über diesen Ansatz effizient den monochlorierten B-Fragment-Baustein **61** zu erhalten. Dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt im Aromatenbereich kaum mehr Verunreinigungen durch un- oder dichlorierte Nebenprodukte (Abbildung 42). Da das Endprodukt als erstarrender Schaum anfällt, lassen sich Lösungsmittelreste auch durch längeres Trocknen im Hochvakuum nicht vollständig entfernen.

Die Synthese des C-Fragment-Bausteins **171** erfolgt analog zur Strategie von TIUS *et al.* (Schema 33 und Schema 8).^[18] Die Bismethylierung erfolgt mit Natriumhydrid und Iodmethan, welche in zwei Chargen zugegeben werden.^[167] Die erzielte Ausbeute



Schema 33 Synthese des C-Fragment-Bausteins analog zu TIUS *et al.* (Schema 8).^[18]

an **168** von 65 % nach Destillation liegt deutlich unter jener von TIUS *et al.* (94 %). Eine Optimierung des Ansatzes wurde nicht versucht, da die benötigte Vorstufe in ausreichender Menge erhalten werden konnte.

Die Cyanogruppe von **168** wird in Gegenwart von Platin(IV)oxid bei 4 bar Druck hydriert, wobei das Produkt aufgrund der Zugabe von Salzsäure als Hydrochlorid **169** anfällt. Die Ausbeute nach Kristallisation aus Ethanol/Ethylacetat von 85 % ist etwas schlechter als bei TIUS *et al.* (99 %), welche die Reaktion mit 5 % Rhodium auf Aluminium beschreiben, wobei das Produkt wegen der Zugabe von Di-*tert*-butyldicarbonat zum Reaktionsgemisch direkt als Boc-geschützter Aminosäureester erhalten wird. Das teurere Platin(IV)oxid erlaubt die Hydrogenolyse bei Raumtemperatur. Das Ammoniumchlorid **169** wird mit Chlorameisensäurebenzylester (CbzCl) in guter Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung in das Benzyloxycarbonyl-Derivat **170** überführt und der Methyl-ester zuletzt mit einem Überschuß an Lithiumhydroxid zur freien Säure **171** verseift, welche nach mehreren Stunden Trocknung im Hochvakuum fast quantitativ erhalten wird.

Der D-Fragment-Baustein **175** wird über drei Stufen ausgehend von L-Leucin **172** dargestellt (Schema 43). Zunächst wird die α -Aminofunktion durch eine Acetoxygruppe ersetzt. Die Reaktion verläuft über eine Diazotierung mit Natriumnitrit, Eliminierung von Stickstoff unter Beteiligung der benachbarten Carboxylgruppe und Abfangen des Carbeniumions durch das Lösungsmittel. Aufgrund des Nachbargruppeneffekts der Carboxylgruppe verläuft die Reaktion am stereogenen Zentrum unter Retention der Konfiguration. Das Produkt **173** kann durch Destillation aufgereinigt werden und wird in mäßiger Ausbeute erhalten. Die Synthese des *tert*-Butylesters **174** gelingt am effizientesten über die Aktivierung der Säure mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)/4-Dimethylaminopyridin (DMAP) und Umsetzung mit *tert*-Butanol in Dichlormethan. Das Rohprodukt kann chromatographisch aufgereinigt werden. Für größere Mengen ist die Aufreinigung über eine Destillation empfehlenswert, wobei aber während der Reaktion als Nebenprodukt gebildeter Dicyclohexylharnstoff teilweise ebenfalls sublimiert und in der Vorlage auskristallisiert. Der Feststoff kann abfiltriert werden, was allerdings zu Ausbeuteverlusten führt, da nicht nachgewaschen werden darf, um eine neuerliche Verunreinigung des Filtrats mit Dicyclohexylharnstoff zu vermeiden. Das so erhaltene Produkt ist hinreichend rein für die weitere Umsetzung. Zuletzt wird das Acetat mit Kaliumcarbonat in einem Methanol/Wasser-Gemisch verseift und der α -Hydroxyester **175** in guter Ausbeute erhalten.

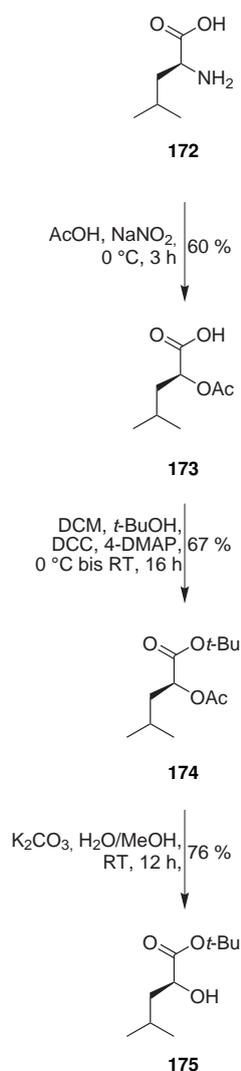
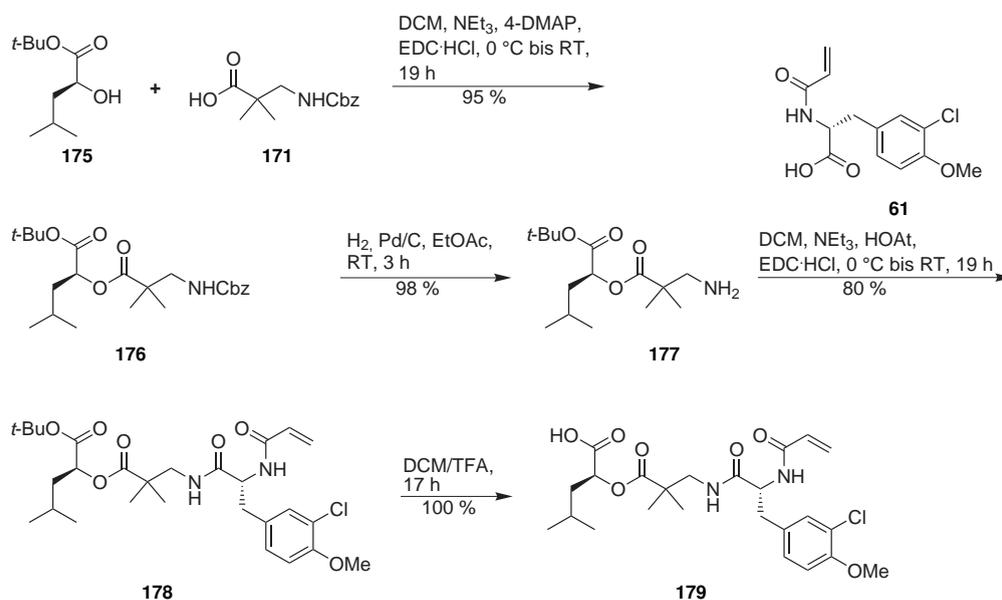


Abbildung 43 Synthese des D-Fragment-Bausteins.

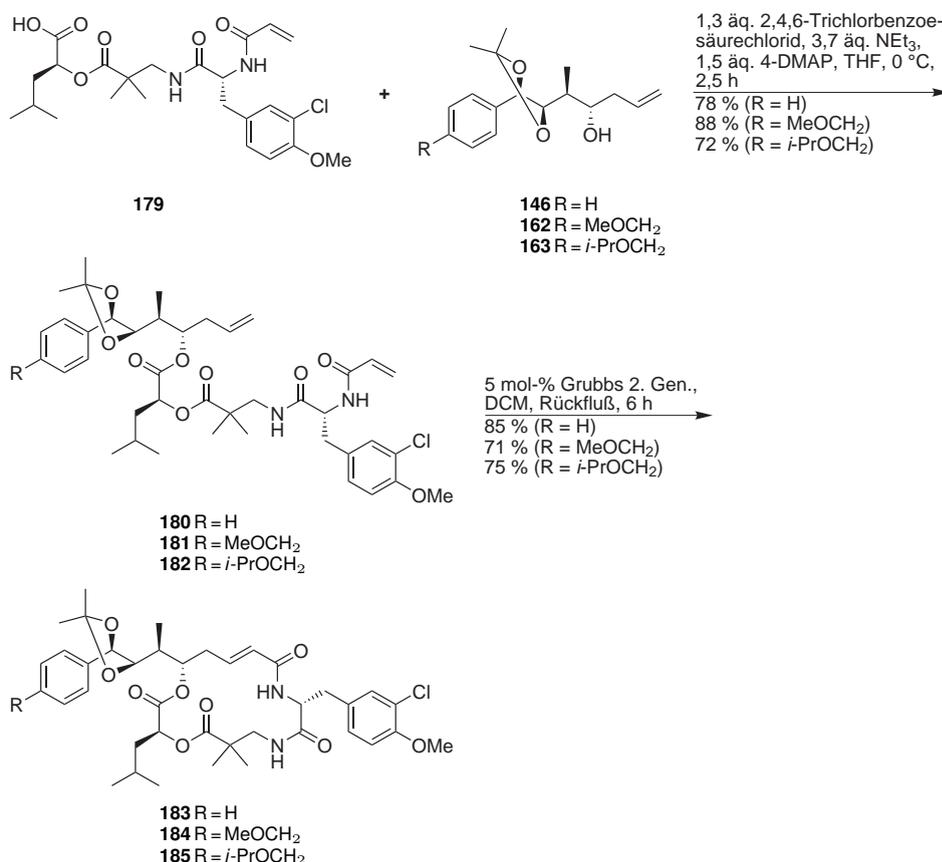
3.6 Kupplungsreaktionen der Fragmente A-D und Diol-Epoxid-Transformation

Die ursprünglich in unserem Arbeitskreis entwickelte Totalsynthese von Cryptophycinen sieht eine schrittweise Kondensation der Bausteine, Makrolactamisierung zwischen A- und B-Fragment sowie zuletzt eine Diol-Epoxid-Transformation vor (Schema 9).^[28] Die vinyloge Mukaiyama-Aldol-Addition liefert den hierfür benötigten Baustein **55** (Schema 29) nur in moderater Ausbeute. Ihn über eine Allylierung und darauffolgende Kreuzmetathese darzustellen (Schema 30) ist nicht sinnvoll, wenn die Metathesereaktion auch für die Cyclisierung genutzt werden kann. Daher wird im folgenden der Aufbau von Cryptophycin-52 und Cryptophycin-52-Analoga unter Verwendung des gut zugänglichen A-Fragment-Bausteins **146** und der entsprechenden Analoga beschrieben, was die spätere Cyclisierung des *seco*-Depsipeptids durch Ringschlußmetathese mit einschließt.

Die ursprüngliche Kupplungsstrategie (Schema 9)^[28] bleibt dabei prinzipiell erhalten. Vom D-Fragment-Baustein beginnend wird schrittweise das DCB-Fragment aufgebaut (Schema 34), dieses an den A-Fragment-Baustein kondensiert und über eine Ringschlußmetathese zwischen A-Fragment und B-Fragment cyclisiert (Schema 35). Die Diol-Epoxid-Transformation erfolgt schließlich analog zur ursprünglichen Kupplungsstrategie (Schema 36). Das Schutzgruppenkonzept muß an die neue Cyclisierungsstrategie angepaßt werden. Dabei steht im Vordergrund, daß durch die Ringschlußmetathese die carboxyterminale Schutzgruppe am Fragment-A-Baustein sowie die aminoterminal Schutzgruppe am Fragment-B-Baustein eingespart werden können, und daß in Gegenwart des Acrylamidrests am B-Fragment-Baustein keine hydrogenolytische Schutzgruppenabspaltung möglich ist.



Schema 34 Synthese des DCB-Fragments **179**.



Schema 35 Kondensation der A-Fragment-Bausteine an das DCB-Fragment **179** und Ringschlußmetathese.

Der Aufbau der Cryptophycine beginnt mit der Kondensation des D- und des C-Fragment-Bausteins zum Ester **176** (Schema 34). Die Säure wird analog zur bisherigen Strategie (Schema 9)^[28] mit 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimidhydrochlorid (EDC·HCl) und DMAP aktiviert. Das DC-Fragment **176** wird nach der chromatographischen Aufreinigung in guter Ausbeute erhalten. Die Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe wird hydrogenolytisch unter Pd/C-Katalyse in Ethylacetat abgespalten, das Rohprodukt durch Celite[®] filtriert und nach Entfernen des Lösungsmittels nicht weiter aufgereinigt. Dabei wird Amin **177** in guter Ausbeute als Rohprodukt erhalten. Es ist hinreichend stabil, um vollständig analysiert zu werden, wird aber i. A. direkt weiter umgesetzt.

Die Kondensation zwischen Amin **177** und dem B-Fragment-Baustein **61** erfolgt unter Aktivierung der Säure mit dem Carbodiimid EDC·HCl und 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt), wobei das Dipeptid **178** in guter Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung erhalten wird. Die Ausbeute ist mit jener analoger Umsetzungen vergleichbar.^[28, 61] Das ESI-Massenspektrum des DCB-Fragments zeigt im wesentlichen nur einen Peak für das Ion [M+Na]⁺. Im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum sind weitere Signale zu erkennen, welche auf Rotamere oder Diastereomere hinwei-

sen. Diese sind nur bis zur Stufe der ADCB-Fragmente **180**, **181** und **182** vorhanden. Nach der Ringschlußmetathese sind sie nicht mehr nachweisbar (Abbildung 44).

Die Entschützung des *tert*-Butylesters von **178** erfolgt mit Trifluoressigsäure in wasserfreiem Dichlormethan. Erst nach 16 Stunden bei Raumtemperatur ist die Abspaltung quantitativ und die Säure **179** kann in guter Ausbeute als Rohprodukt erhalten werden.

Die Kupplung der A-Fragment-Bausteine erfolgt unter Yamaguchi-Bedingungen,^[168] wobei die entsprechenden Ester **180**, **181** und **182** nach der chromatographischen Aufreinigung in guter Ausbeute erhalten werden (Schema 35). Die ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten der Verbindungen sind nahezu identisch, so daß auf ein hohes Maß an struktureller Analogie geschlossen werden kann.

Die Veresterung des DCB-Fragments **179** unter Aktivierung der Säure als Anhydrid ist der carbodiimid-vermittelten Kupplung mit EDC·HCl vorzuziehen. Diese gelingt zwar bei der analogen Reaktion der ursprünglichen Kupplungsstrategie (Schema 9)^[28] mit über 90 % Ausbeute, bei der Kondensation von **179** mit **146** werden hingegen nur rund 60 % erzielt. Die teilweise extrem schlechte Phasentrennung während der Aufarbeitung sowie die deutlich längere Reaktionsdauer sind zusätzliche Nachteile einer Aktivierung mit EDC·HCl.

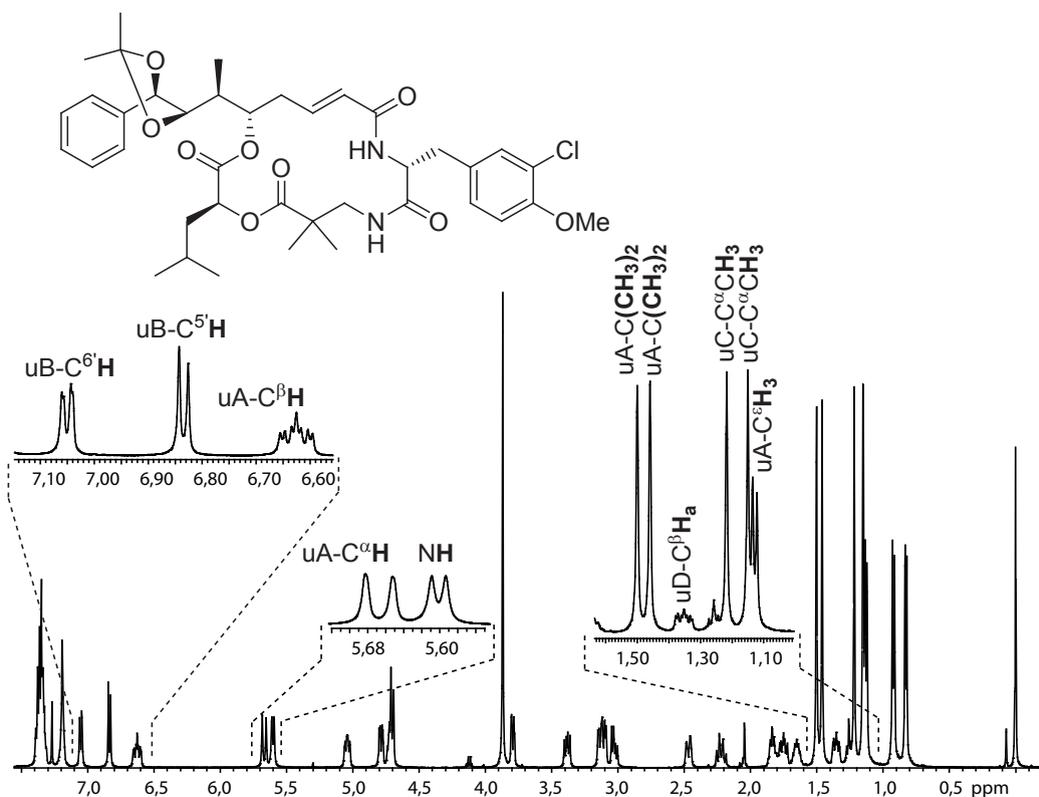
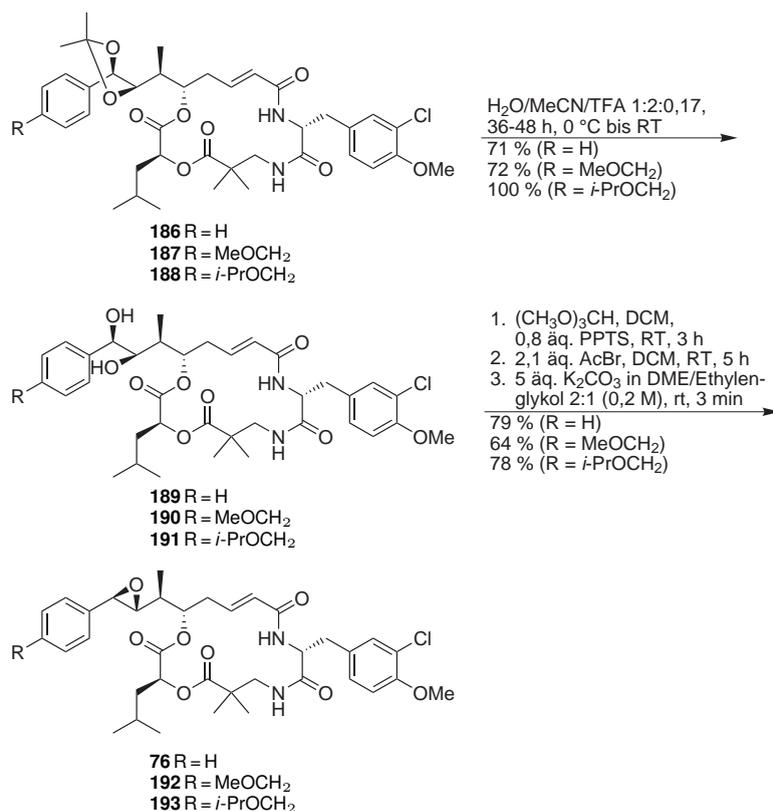


Abbildung 44 Das ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃) des cyclischen Depsipeptids **180** weist auf eine hohe Diastereomerenreinheit hin.

Die Ringschlußmetathese unter Rückfluß in Dichlormethan mit 5 mol-% des Rutheniumkatalysators der 2. Generation von GRUBBS^[165] ergibt die cyclischen Depsipeptide **186**, **187** und **188** in Ausbeuten zwischen 70 % und 85 % nach chromatographischer Aufreinigung. Diese milde und selektive Methode erlaubt auch die Cyclisierung von *seco*-Cryptophycinen in Anwesenheit einer benzylichen Epoxid-Funktion^[48] oder einer benzylichen Doppelbindung^[61] anstelle des Acetonid-geschützten *syn*-Diols. Bei dem Versuch, die Cyclisierung von **180** mit 5 mol-% Rutheniumkatalysator in Dichlormethan bei Raumtemperatur über Nacht durchzuführen, wurde **186** nach chromatographischer Aufreinigung nur in 48 % Ausbeute erhalten. Im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum finden sich nach der Cyclisierung keine Hinweise auf Diastereomere, Verunreinigungen durch analoge Verbindungen oder Konformere (Abbildung 44).

Das Acetonid wird im Anschluß mit Trifluoressigsäure in Wasser/Acetonitril 1:2 bei Raumtemperatur gespalten (Schema 36). Die Reaktion wird mittels HPLC verfolgt und benötigt bei den gewählten Reaktionsbedingungen etwa 40 Stunden, bis eine vollständige Umsetzung erreicht ist. Das Reaktionsgemisch wird lyophilisiert und im Anschluß chromatographisch aufgereinigt, wobei das Produkt als amorpher Feststoff in 71 %-100 % Ausbeute erhalten wird. Die entschützte Verbindung **189** ist in Aceton/Chloroform gut löslich. Wird das Aceton bei Raumtemperatur vorsichtig entfernt, kann **189** in Form farbloser, nadelförmiger Kristalle erhalten werden.



Schema 36 Entschützen des Acetonids und Diol-Epoxid-Transformation zu Cryptophycin-52 und -analoga.

Das Analogon **191** ist in deuteriertem Chloroform merklich schlechter löslich als **189**, so daß die NMR-Spektren in deuteriertem Methanol aufgenommen werden. Die NMR-spektroskopischen Daten von **189** und **190** stimmen nahezu überein. Für **191** ergeben sich etwas größere Abweichungen, weil die Messung in einem anderen Lösungsmittel durchgeführt wurde. Das Depsipeptid **189** ist nicht unbegrenzt stabil, so daß es ebenso wie seine Analoga **189** und **190** sofort nach der chromatographischen Aufreinigung und Entfernung der Lösungsmittel weiter umgesetzt wird.

Die Diol-Epoxid-Transformation ist ein dreistufiger Prozeß (Abbildung 4), wobei die Intermediate nur als Rohprodukte isoliert und nach Entfernen der Lösungsmittel weiter umgesetzt werden. Die Synthese der Orthoester mit Trimethylorthoformiat unter Pyridinium-*para*-toluolsulfonat-(PPTS)-Katalyse, sowie deren weitere Umsetzung zu den Halohydrinformiaten mit Acetylbromid erfolgt wie in der Literatur beschrieben (Schema 9).^[28]

Die HPL-Chromatogramme der Orthoester offenbaren, daß das zusätzliche stereogene Zentrum nicht diastereoselektiv gebildet wird (Abbildung 45). Darüber hinaus hydrolysieren die Orthoester unter den verwendeten HPLC-Bedingungen (Acetonitril/Wasser und 0,1% Trifluoressigsäure) auf der Säule, wobei das Edukt zurückerhalten wird. Der Fortgang der Reaktion kann sehr gut dünn-schichtchromatographisch verfolgt werden, wobei die beiden Diastereomere nicht unterschieden werden können (Hexan/EtOAc 1:3).

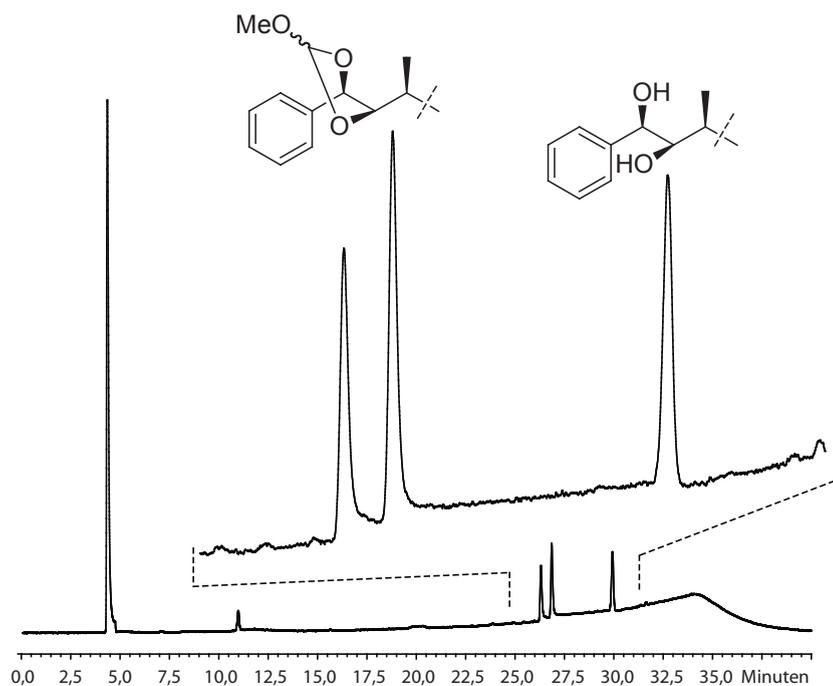


Abbildung 45 RP-HPLC des Orthoesters (Methode M1, Detektion bei 254 nm).

Der Orthoester wird mit Acetylbromid regioselektiv in das entsprechende Halohydrinformiat überführt. Die Reaktion verläuft sauber, wie das HPL-Chromatogramm der Reaktionskontrolle nach 3 Stunden zeigt (Abbildung 46). Da die Reaktion regioselektiv verläuft und das nicht diastereoselektiv gebildete stereogene Zentrum des Orthoesters im Produkt nicht mehr enthalten ist, wird für das Rohprodukt nur ein Signal erhalten. Bei der gewonnenen Verbindung handelt es sich um das gezeigte Regioisomer mit benzylichem Bromsubstituenten, welches HOARD *et al.* chromatographisch aufgereinigt und analysiert haben.^[43]

Zuletzt wird das Halohydrinformiat durch Behandlung mit einer milden Base in das Epoxid überführt, wobei der Bromsubstituent über eine interne S_N -Reaktion stereoselektiv verdrängt wird. Diese Transformation ist problematisch, da die Ausgangsverbindung basensensitiv ist, wobei es in erster Linie zur Spaltung von Esterbindungen des Makrolids kommt.^[43] Diese Nebenreaktion wird insbesondere bei Verwendung von Methanol als Lösungsmittel in Verbindung mit Kaliumcarbonat beobachtet.^[44] Dennoch ist es möglich, bei geeigneter Reaktionsführung den letzten Schritt der Diol-Epoxid-Transformation auf diesem Wege durchzuführen.^[43, 44]

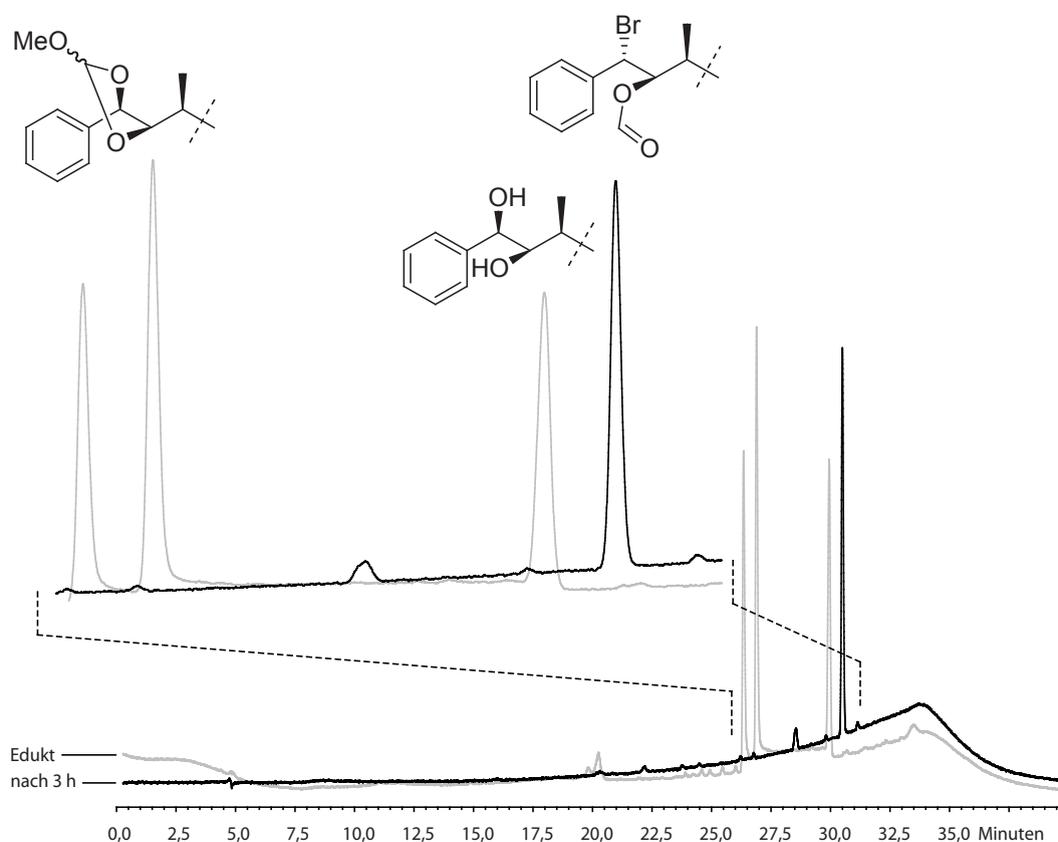


Abbildung 46 RP-HPLC der Umsetzung des Orthoesters zum Halohydrinformiat (Methode M1, Detektion bei 254 nm).

Um das Risiko einer Solvolyse zu vermeiden, wird bei der von STONČIUS entwickelten Modifikation dieses Schritts ganz auf die Zugabe von Methanol verzichtet.^[28] Das Lösungsmittel ist hier eine 3:1-Mischung aus 1,2-Dimethoxyethan und Ethanol. Als Base finden 5 Äquivalente Kaliumhydrogencarbonat Verwendung. Da sich Kaliumhydrogencarbonat schlecht im Reaktionsansatz löst, wird als Phasentransferkatalysator Tetrabutylammoniumbromid zugesetzt. Unter diesen Bedingungen wird das Substrat innerhalb von 24 h bei 40 °C quantitativ umgesetzt.

Es zeigt sich, daß die Löslichkeit von Kaliumhydrogencarbonat oder Kaliumcarbonat bzw. Kaliumbromid in 1,2-Dimethoxyethan/Ethanol zu gering ist, um hinreichenden Umsatz in Abwesenheit von Phasentransferkatalysatoren zu gewährleisten.^[98] Soll aber auf einen Phasentransferkatalysator verzichtet werden und die Gefahr einer Solvolyse gering sein, muß ein anderes, methanolfreies Lösungsmittelgemisch gefunden werden, in welchem sich die Base hinreichend gut löst.

Vorversuche zeigten, daß Kaliumbromid und Kaliumcarbonat in einer Mischung aus Ethylenglykol/1,2-Dimethoxyethan 2:1 relativ gut löslich sind. Für die spätere Umsetzung wird eine Konzentration von 0,2 mol L⁻¹ Kaliumcarbonat gewählt. Bei

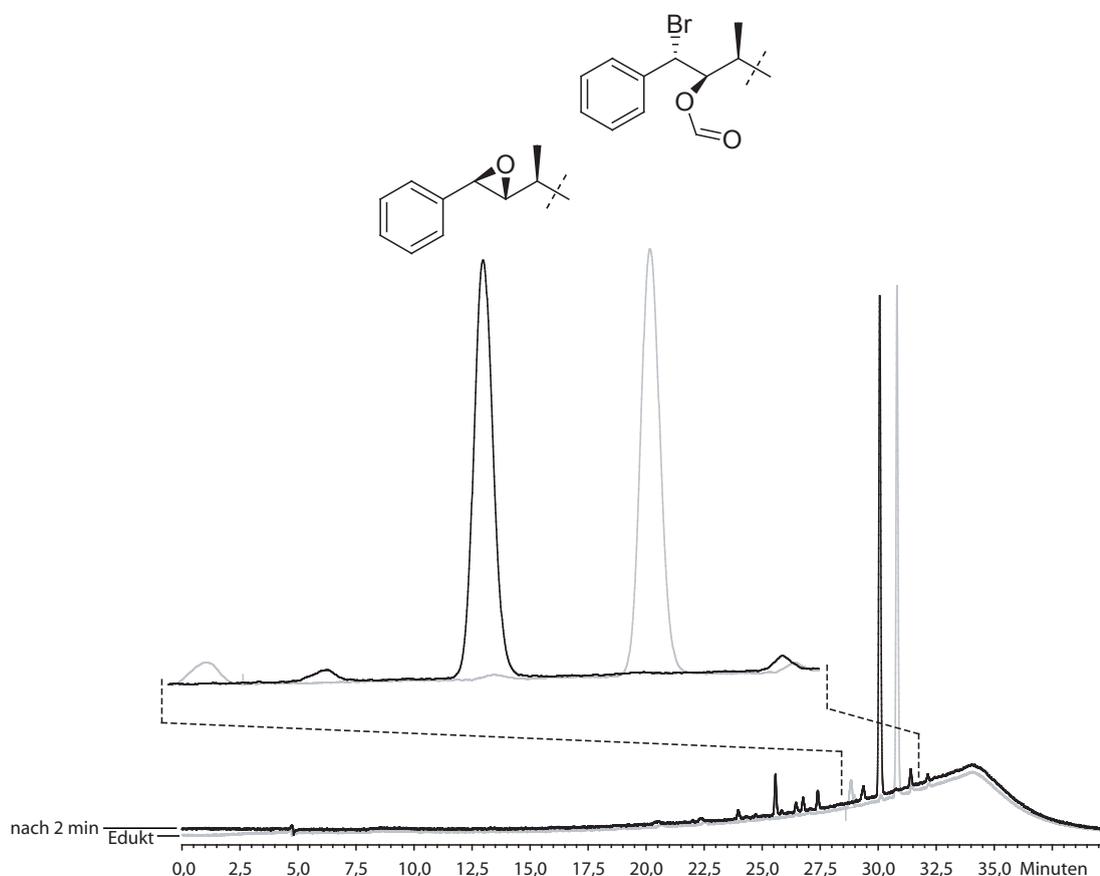


Abbildung 47 RP-HPLC der Umsetzung des Halohydrinformiats zu Cryptophycin-52 (Methode M1, Detektion bei 254 nm).

dieser Konzentration wird eine Emulsion erhalten, welche nur kurze Zeit stabil ist, bevor sich die Phasen trennen. Sie kann längere Zeit über Molekularsieb aufbewahrt werden und wird unter Aufschütteln als Emulsion mit einer Spritze abgenommen und als solche zur Reaktionsmischung zudosiert.

Das Halohydrinformiat wird als Feststoff oder in wenig 1,2-Dimethoxyethan gelöst vorgelegt. Dann wird ein 5-facher molarer Überschuß der Emulsion bei Raumtemperatur zugegeben. Das HPL-Chromatogramm nach zwei Minuten zeigt, daß das Edukt zu diesem Zeitpunkt bereits quantitativ zu Cryptophycin-52 umgesetzt ist (Abbildung 47), ohne daß in größerem Umfang Solvolyseprodukte auftreten. Nach drei Minuten wird die Reaktion durch die Zugabe einer Mischung aus Dichlormethan und stark verdünnter Kaliumhydrogensulfatlösung beendet. Das im Lösungsmittelgemisch enthaltene Ethylenglykol wird durch die Extraktion mit Wasser entfernt. Nach der chromatographischen Aufreinigung wird Cryptophycin-52 **76** in 79 % Ausbeute erhalten. Die Analoga uA-C^{4'}-Methoxymethyl-Cryptophycin-52 **192** und uA-C^{4'}-Isopropoxymethyl-Cryptophycin-52 **193** werden in 61 % und 78 % Ausbeute erhalten. Die Diastereomerenreinheit der dargestellten Cryptophycine ist sehr hoch, wie die im Anhang abgebildeten ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren belegen. Die Identität des dargestellten Cryptophycin-52 **76** kann anhand von Literaturspektren^[28] sichergestellt werden. Auf die Messung von Drehwerten wurde in allen Fällen verzichtet, da insgesamt nur geringe Mengen zwischen 15 mg und 60 mg dargestellt wurden. Die im Rahmen dieser Dissertation ausgearbeitete Synthese erlaubt aber auch prinzipiell die Darstellung von Cryptophycinen im Gramm-Maßstab.

Für uA-C^{4'}-Isopropoxymethyl-Cryptophycin-52 **193** wurde von BOGNER bereits eine vorläufige Bestimmung der Cytotoxizität vorgenommen (Resazurin-Assay/ HL60 und HL60/Vinc-Zellen (siehe Tabelle 4, Abschnitt 1.5.1)). Der IC₅₀-Wert liegt für HL60-Zellen bei rund 0,016 nM, für den medikamentenresistenten Subklon HL60/Vinc bei 0,262 nM, d. h. die biologische Aktivität nimmt verglichen mit der nichtresistenten Zelllinie um das 16fache ab. Dieser Wert liegt zwischen der Abnahme, welche bei Cryptophycin-52 (6fach) und uA-C^{4'}-Hydroxymethyl-Cryptophycin-52 (27fach; siehe Abschnitt 1.5.1) beobachtet wird.^[93] Verglichen mit Cryptophycin-52 ist das Analogon **193** bei HL60-Zellen etwas cytotoxischer (1,5fach), bei HL60/Vinc-Zellen weniger cytotoxisch (0,5fach). Diese Ergebnisse sind noch vorläufig und müssen durch weitere Bestimmungen erhärtet werden, zumal die Bestimmung für uA-C^{4'}-Methoxymethyl-Cryptophycin-52 **192** noch aussteht. Es ist aber bereits abzusehen, daß es sich bei den Ethern von uA-C^{4'}-Hydroxymethyl-Cryptophycin-52 um Verbindungen mit interessanter biologischer Aktivität handelt.

ZUSAMMENFASSUNG

Cryptophycine sind makrocyclische Depsipeptide mit cytotoxischen Eigenschaften. Der pharmakologisch wichtigste Vertreter Cryptophycin-52 wurde bereits in klinischen Studien^[12–14] auf seine Eignung als antitumorales Chemotherapeutikum getestet. Im Tierversuch zeigte sich die Verbindung auch bei medikamentenresistenten Zelllinien als wirksam.^[70, 84] Sie kann retrosynthetisch auf vier, die entsprechenden Hydroxy- und Aminosäuren repräsentierende Bausteine A bis D zurückgeführt werden (Abbildung 48).

Im Rahmen dieser Dissertation wurde untersucht, ob weitere Diastereomere der Verbindungen **49** und **83** zugänglich sind (Schema 37). Bei diesen handelt es sich um Intermediate der A-Fragment-Bausteinsynthese von MAST und STONČIUS.^[28, 96, 97] Diese Synthese führt die ersten beiden stereogenen Zentren über eine asymmetrische Dihydroxylierung unter Verwendung katalytischer Mengen eines chiralen Katalysators ein, während die beiden anderen stereogenen Zentren unter Substratkontrolle der Diastereoselektivität gebildet werden. Von MAST wurde in diesem Zusammenhang die 1,4-Addition von Methyllithium an den α,β -ungesättigten Ester **47** und die Einführung der α -Hydroxylgruppe mit Blei(IV)acetat und MoOPH näher untersucht, wobei **82** bzw. **49** und **83** selektiv erhalten wurden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden diese Untersuchungen auf das bislang nicht untersuchte Diastereomer **77** sowie die analoge Demethylverbindung **94** ausgeweitet.

Hierfür mußte eine auf größere Ansätze übertragbare Synthese von **77** gefunden werden. Dies gelang über die 1,4-Addition der Organokupferverbindung^[100, 101] MeCu·LiI·BF₃·Et₂O an **47** in Toluol/Ether bei -78 °C, wobei **77** in 52% Ausbeute und 92% *de* erhalten wurde.

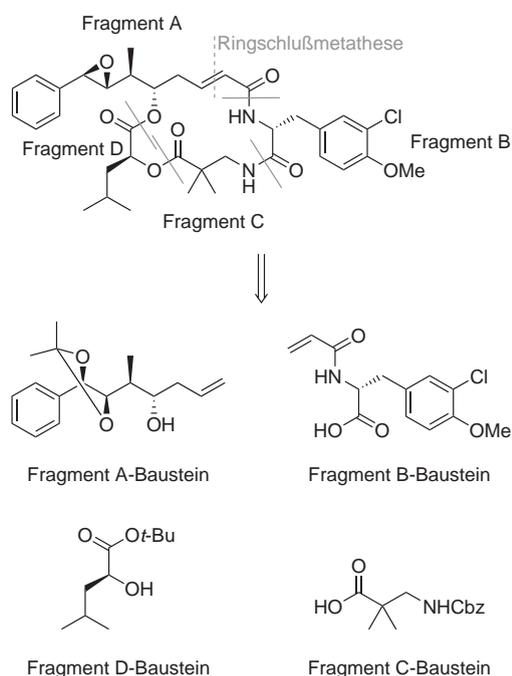
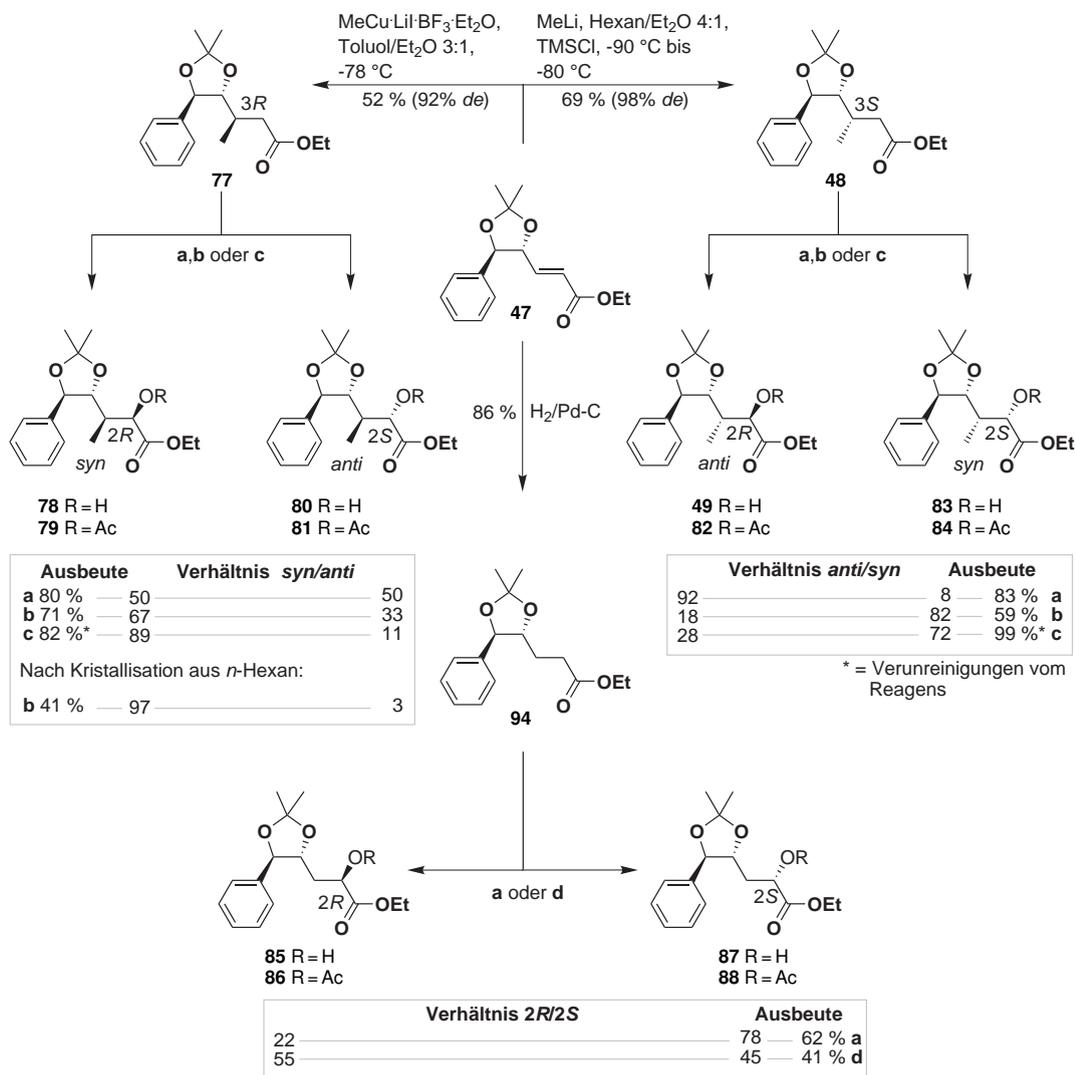


Abbildung 48 Cyclisierungsstrategie und Fragmente am Beispiel von Cryptophycin-52.



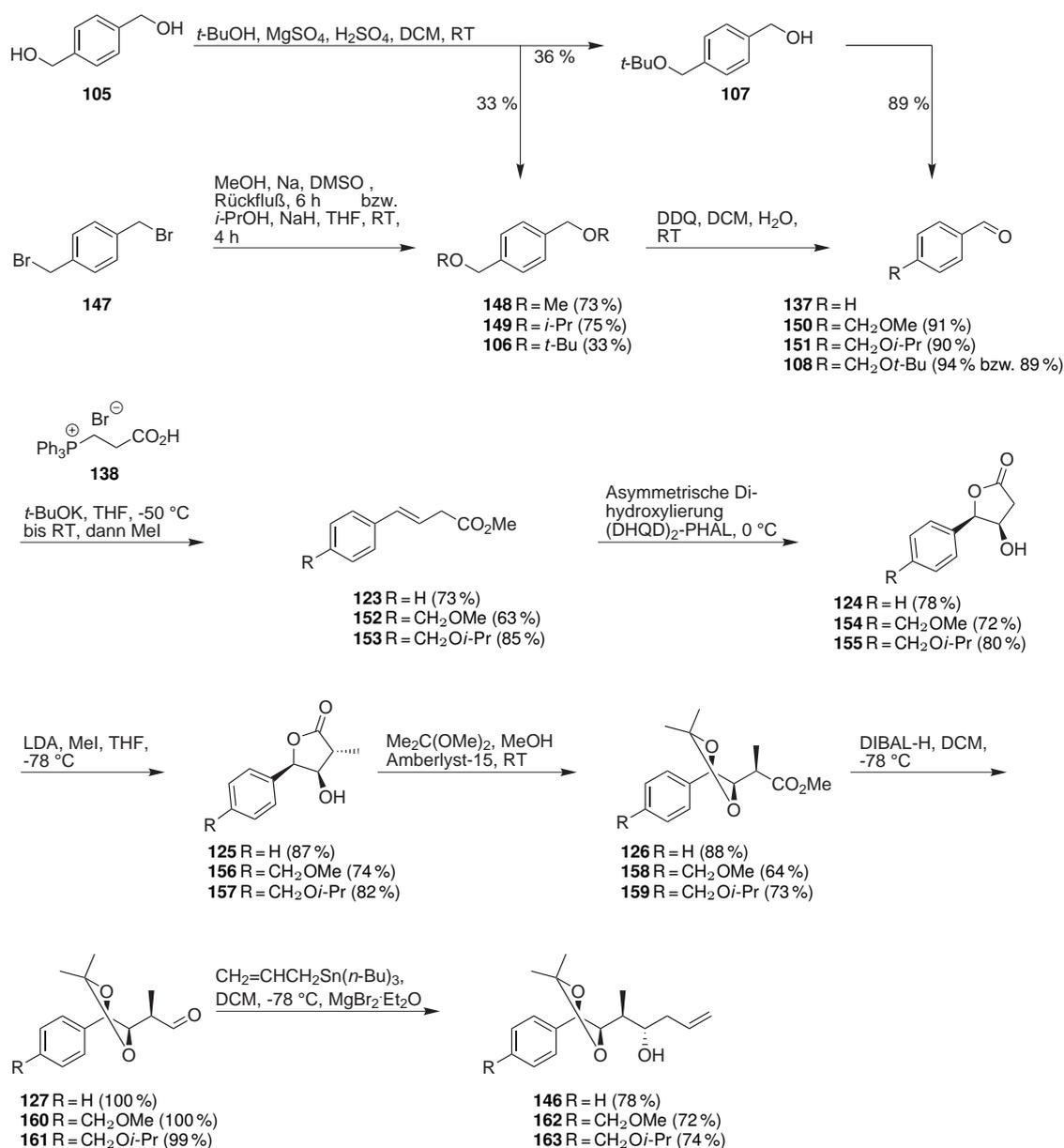
a. 1. LDA, TMSCl , THF 2. $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, DCM b. LDA, THF, MoOPH c. NaHMDS, 3-Phenyl-2-(phenylsulfonyl)-1,2-oxaziridin, THF d. NaHMDS, MoOPH, THF

Schema 37 Diastereodivergente Synthese von A-Fragment-Bausteinen. [28, 97]

Die diastereoselektive Oxidation von Silylketenacetalen mit Blei(IV)acetat und Enolaten mit MoOPH oder Oxaziridinen führt zu gegensätzlich konfigurierten Verbindungen, weil der Acetatrest bei der Oxidation mit Blei(IV)acetat nach einem initialen Vorderseitenangriff von Blei(IV)acetat auf das zuvor dargestellte Silylketenacetal über einen Rückseitenangriff eingeführt wird. [121, 122] MAST beobachtete bei Diastereomer **48**, daß die Diastereoselektivität dem Modell von HANESSIAN *et al.* [124] folgt, welches die Selektivität letztlich auf die Konfiguration des benachbarten Kohlenstoffatoms zurückführt. Es sagt für Oxaziridine und MoOPH das *syn*- und für $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ das *anti*-konfigurierte Produkt voraus. Bei dem hier erstmals untersuchten Diastereo-

mer **77** verlaufen nur die Oxidationen mit MoOPH und Oxaziridinen im Sinne des Modells von HANESSIAN. Auf diese Weise ist das Diastereomer **78** zugänglich und es sollte möglich sein, daraus analog zur Synthese von MAST und STONČIUS den entsprechenden A-Fragment-Baustein zu erhalten. Bei der Oxidation mit Blei(IV)acetat wird hingegen keinerlei Diastereoselektivität beobachtet. Dieser Befund weist auf eine Beteiligung des benachbarten Dioxolanrings hin.

Welchen Anteil der benachbarte Methylsubstituent an der beobachteten Diastereoselektivität hat, wurde anhand der analogen β -Demethylverbindung **94** näher untersucht, welche aus **47** durch Hydrieren der Doppelbindung zugänglich ist. Bei



Schema 38 Synthese des nativen A-Fragment-Bausteins **146** sowie der Analoga **162** und **163**.

Tabelle 12 Vergleich verschiedener Synthesen des A-Fragment-Bausteins mit vier stereogenen Zentren.

Autoren	Stufenzahl	Cyclisierungsstrategie	Gesamtausbeute
SEWALD und EISSLER	6 ^a	Metathese	45 %
SEWALD und EISSLER	7 ^a	Lactamisierung	30 %
LEAHY und GARDINIER ^[27]	12	Lactamisierung	27 %
TIUS und LI ^[44]	10 + (4) ^b	Lactamisierung	24 %
SEWALD und MAST ^[28, 96]	14	Lactamisierung	16 %
GEORG und TRIPATHY ^[24, 48]	9 ^c	Metathese	8 %
POUSSET und LARCHEVÊQUE ^[60]	11	Lactamisierung	3 %

a. Ausgehend von (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäure über die effizienteste Route. **b.** Konvergente Synthese; die in Klammern angegebene Anzahl an Schritten wurde nicht in die Berechnung der Gesamtausbeute mit einbezogen. **c.** Enthält bereits eine benzyliche Epoxidfunktion, d. h. eine spätere Diol-Epoxid-Transformation entfällt.

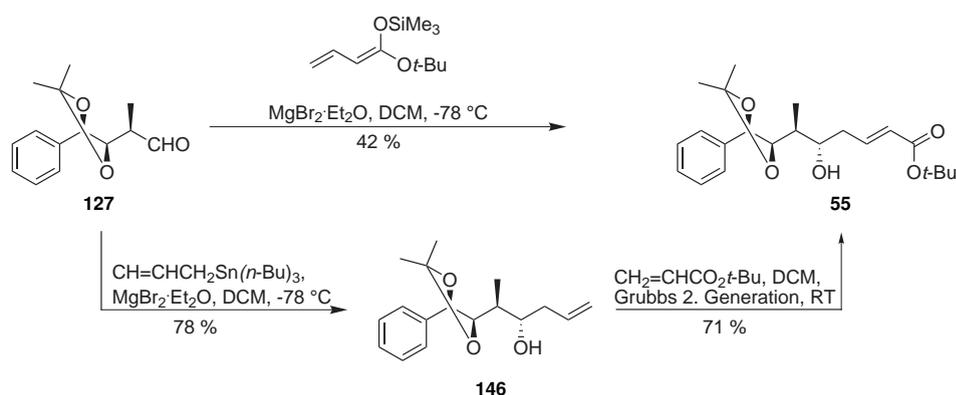
der Oxidation des Silylketenacetals mit Blei(IV)acetat bildet sich bevorzugt das 2*S*-konfigurierte Diastereomer **88**. Bei der analogen methylsubstituierten und 3*S*-konfigurierten Verbindung **48** wird interessanterweise bevorzugt das 2*R*-konfigurierte Diastereomer **82** gebildet, wobei die Diastereoselektivität deutlich höher ausfällt. Bei der analogen methylsubstituierten und 3*R*-konfigurierten Verbindung **77** verläuft die Reaktion wie bereits erwähnt ohne jede Diastereoselektivität. Mit MoOPH wird in Abwesenheit eines 3-Methylsubstituenten praktisch keine Diastereoselektivität erzielt.

Für die Synthese weiterer Cryptophycine für SAR-Studien sowie die spätere Ausweitung des Projekts auf Tumoradressierungs-Experimente wird der A-Fragment-Baustein in größerer Menge benötigt. Die Synthese nach MAST erfolgt in 14 Stufen und liefert den Baustein in 16 % Gesamtausbeute. Im Rahmen dieser Arbeit gelang es, eine neue und wesentlich kürzere Synthese des nativen sowie analoger A-Fragment-Bausteine zu entwickeln, welche ihn in Ausbeuten bis zu 45 % liefern kann. Sie hat mit der Synthese von MAST gemein, daß die ersten beiden stereogenen Zentren über eine asymmetrische Dihydroxylierung mit einer katalytischen Menge eines chiralen Katalysators eingeführt werden, während alle weiteren stereogenen Zentren unter Substratkontrolle der Diastereoselektivität erhalten werden. Die gezeigten Analoga des A-Fragment-Bausteins erlaubten die Synthese der jeweiligen Cryptophycin-52-Analoga, welche eine Lücke in den bisher bekannten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen schließen, da bisher nur die entsprechenden Alkohole und Amine bekannt sind, nicht aber die Ether.

Die Ausgangsverbindungen sind Benzaldehyd **137** bzw. die entsprechend substituierten Analoga **150**, **151** und **108** (Schema 38), welche aus Terephthalalkoholethern zugänglich sind. Durch eine *trans*-selektive Wittig-Reaktion^[150] und anschließender Veresterung werden (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylester **123** sowie die Analoga **152** und **153** erhalten. 4-Phenylbut-3-ensäure ist auch kommerziell erhältlich und kann mit Cäsiumcarbonat und Iodmethan in 97 % Ausbeute zu **123** verestert werden. Die asymmetrische Dihydroxylierung unter Verwendung von 1 mol-% des chiralen Liganden Dihydrochinidinphthalazin-1,4-diyl-diether ((DHQD)₂-PHAL) liefert die

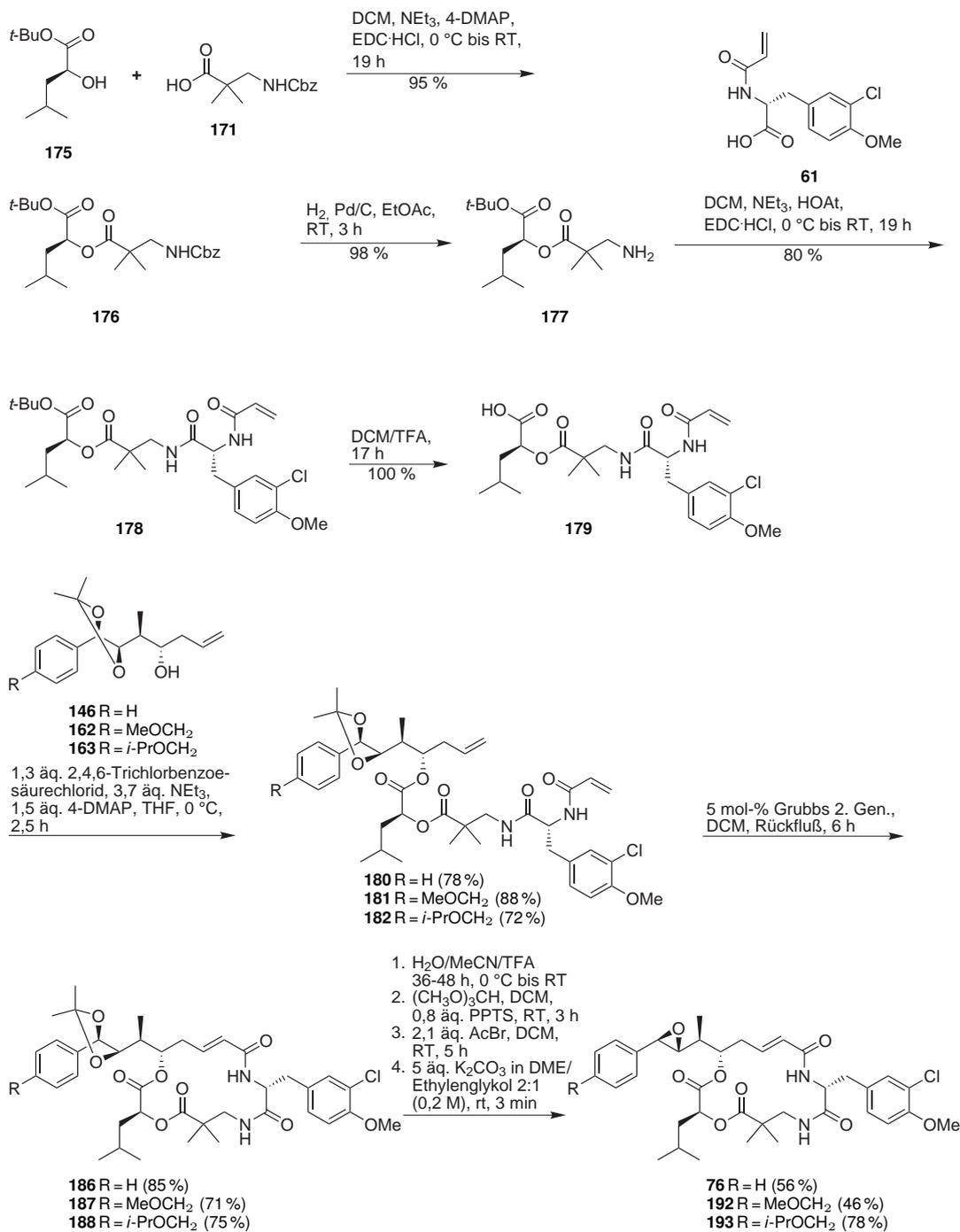
3*R*,4*R*-konfigurierten Hydroxylactone **124**, **154** und **155**. Der einfachste Vertreter **124** ist literaturbekannt und wird mit 99 % *ee* erhalten.^[135, 136] Der Enantiomerenüberschuß des Hydroxylactons **155** wurde im Rahmen dieser Arbeit mit ≥ 98 % *ee* bestimmt. Der α -Methylsubstituent kann durch Methylierung des Dianions bei tiefen Temperaturen praktisch vollkommen chemo- und diastereoselektiv eingeführt werden. Die so erhaltenen Lactone **125**, **156** und **157** werden in 2,2-Dimethoxypropan und Methanol säurekatalysiert zu den Methylestern **126**, **158** und **159** geöffnet, wobei zugleich das benzyliche *syn*-Diol als Acetonid geschützt wird. Mit Diisopropylaluminiumhydrid werden die Methylester **126**, **158** und **159** selektiv zu den Aldehyden **127**, **160** und **161** reduziert. An diese addiert Allyl-tri-*n*-butylstannan unter Chelatkontrolle der Diastereoselektivität durch MgBr₂·Et₂O weitgehend diastereoselektiv.

Die A-Fragment-Bausteine **146**, **162** und **163** eignen sich für die Synthese von Cryptophycinen unter Cyclisierung durch Ringschlußmetathese. Es ist aber auch möglich, durch leichte Abwandlung der Synthese Bausteine für eine spätere Makrolactamisierung zu erhalten, etwa über die anschließende Kreuzmetathese mit einem Acrylsäureester oder eine vinyloge Mukaiyama-Aldol-Addition an den Aldehyd **127** (Schema 39). Die im Rahmen dieser Dissertation entwickelte Synthese des A-Fragment-Bausteins ist mit 6 bzw. 7 Schritten und Gesamtausbeuten von 45 % bzw. 30 % der bislang kürzeste und effizienteste Zugang zu derartigen Bausteinen (Tabelle 13).



Schema 39 Darstellung von A-Fragment-Bausteinen für die Makrolactamisierung.

Die Synthese der Cryptophycine **76**, **192** und **193** erfolgt unter Cyclisierung durch Ringschlußmetathese. Dabei werden die Bausteine D **175**, C **171** und B **61** über Standardmethoden miteinander verknüpft (Schema 40). Das so erhaltene DCB-Fragment **179** wird mit den verschiedenen A-Fragment-Bausteinen unter Yamaguchi-Bedingungen^[168] verestert und die erhaltenen *seco*-Depsipeptide **180**, **181** und **182** über eine Ringschlußmetathese zu **186**, **187** und **188** cyclisiert. Nachdem das *syn*-Diol mit Trifluoressigsäure entschützt ist, werden über ein dreistufiges Verfahren Cryptophycin-52 **76** sowie die Analoga **192** und **193** erhalten. Die ersten beiden Schritte sind mit der Literatursynthese identisch,^[28] während der dritte Schritt modifiziert wurde, um eine zuverlässige Durchführung der Reaktion unter homogenen Reaktionsbedingungen zu gewährleisten. Hierbei wird das am Ende des zweiten Reaktionsschrittes erhaltene Bromhydrinformiat mit einem 5-fachen molaren Überschuß einer 0,2-molaren Emul-



Schema 40 Kondensation der A-Fragment-Bausteine an das DCB-Fragment **179**, Ringschlußmetathese und Diol-Epoxid-Transformation.

sion von Kaliumcarbonat in 1,2-Dimethoxypropan/Ethylenglykol 2:1 versetzt. Unter diesen Reaktionsbedingungen wird das Halohydrinformiat bei Raumtemperatur bereits innerhalb von zwei Minuten sauber und quantitativ zum Epoxid umgesetzt. Diese Modifikation des Verfahrens vereinfacht den letzten Schritt der Diol-Epoxid-

Transformation im Vergleich zur Literatursynthese und liefert das gewünschte Epoxid zuverlässig und effektiv.

SUMMARY

Cryptophycins are macrocyclic depsipeptides with remarkable cytotoxicity. The pharmacologically most important representative is Cryptophycin-52 which was already subject to clinical investigations assessing the efficiency as antitumoural agent.^[12–14] In a mouse model, Cryptophycin-52 proved to be efficient against drug-resistant tumour cell lines as well.^[70, 84] Structurally, Cryptophycins are based on four building blocks representing the corresponding hydroxy and amino acids, units A-D. (Figure 49).

One goal of this study was to investigate whether further diastereomers of the compounds **49** and **83** are accessible (Scheme 41). These are intermediates of the unit A building block synthesis originally developed by MAST and STONČIUS.^[28, 96, 97] That synthesis introduces the first two stereogenic centres by an asymmetric dihydroxylation which is based on catalytic amounts of a chiral ligand, whereas the further stereogenic centres are introduced by reactions with substrate control of diastereoselectivity. MAST investigated the 1,4-addition of methyl lithium to the α, β -unsaturated ester **47** and the introduction of the α -hydroxyl group with lead(IV)acetate and MoOPH, which selectively gave either **82** and **49** or **83**. In this thesis, the diastereomer **77** and the corresponding demethyl compound **94** are investigated. First, a reliable and highly diastereoselective synthesis of **77** providing larger amounts was required. The 1,4-addition of the organocopper compound MeCu·LiI·BF₃·Et₂O to **47** in toluene/ether at -78 °C was found to be the most suitable reaction, giving **77** in 52 % yield and with 92 % *de*.

The diastereoselective oxidation of silyl ketene acetals with lead(IV)acetate proceeds with opposite selectivity compared to MoOPH or oxaziridines because after initial attack of lead(IV)acetate from the least hindered side, the acetate moiety is

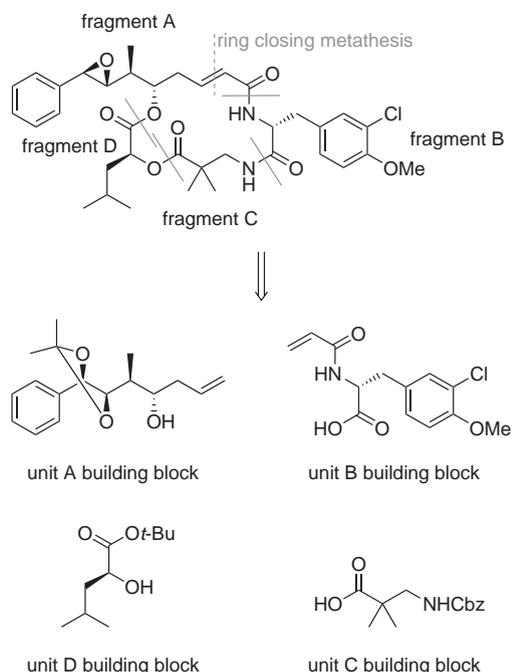
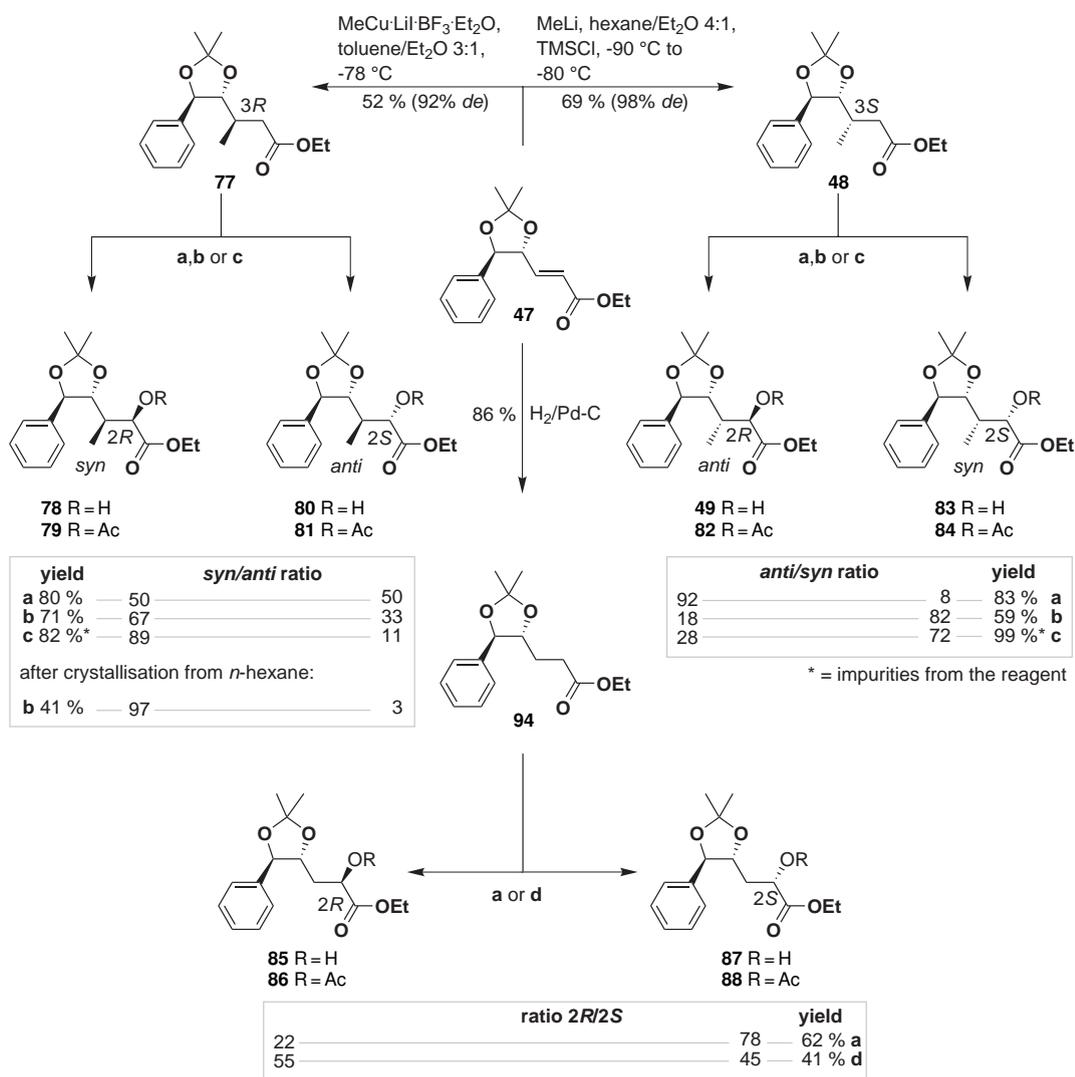


Figure 49 Cyclisation strategy and building blocks for Cryptophycin-52.

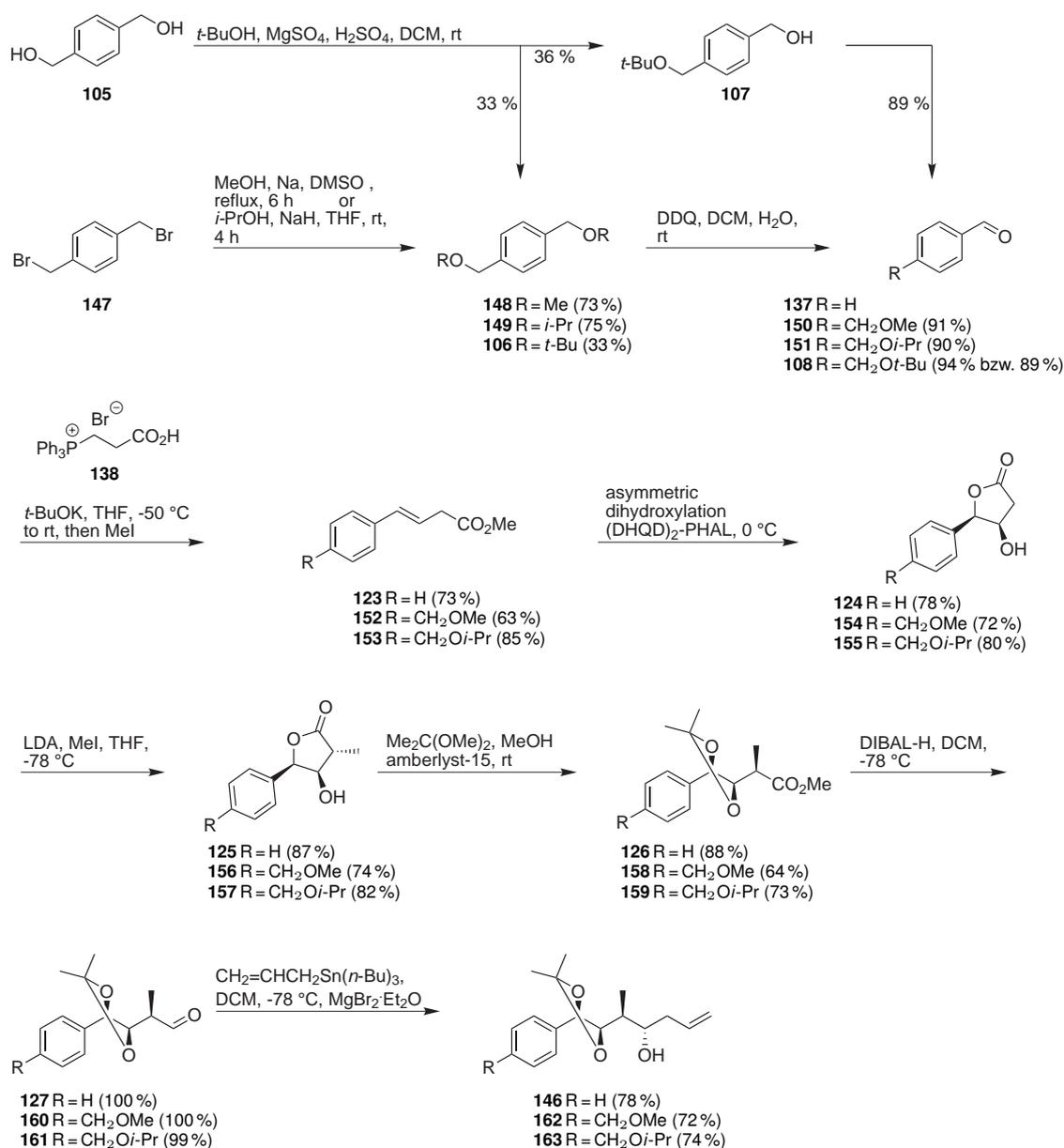


a. 1. LDA, TMSCl, THF 2. Pb(OAc)₄, DCM b. LDA, THF, MoOPH c. NaHMDS, 3-phenyl-2-(phenylsulfonyl)-1,2-oxaziridine, THF d. NaHMDS, MoOPH, THF

Scheme 41 Diastereodivergent synthesis of unit A building blocks. [28, 97]

introduced by rear attack. [121, 122] The diastereoselectivity MAST observed with diastereomer **48** follows the model of HANESSIAN *et al.*, [124] which essentially relies on the configuration of the neighbouring methyl group. It predicts *syn* selectivity in case of oxaziridines and MoOPH and *anti* selectivity in case of Pb(OAc)₄. For diastereomer **77** only MoOPH and oxaziridines react according to the model providing diastereomer **78**. It should be possible to obtain the corresponding unit A building block from **78** according to the synthesis of MAST und STONČIUS. The oxidation with lead(IV)acetate proceeds without any diastereoselectivity which hints on the participation of the dioxolane moiety.

The importance of a neighbouring methyl substituent for diastereoselectivity was investigated with the corresponding β -demethyl compound **94** which was obtained from **47** by hydrogenation. The oxidation with lead(IV)acetate preferably gives the $2S$ -configured diastereomer **88**. The analogous methyl-substituted and $3S$ -configured compound gives $2R$ -configured diastereomer **82** preferably and with higher diastereoselectivity. With the analogous, $3R$ -configured compound, the reaction proceeds without any diastereoselectivity, as was already mentioned. With MoOPH, virtually no diastereoselectivity is achieved in the absence of a 3-methyl substituent.



Scheme 42 Synthesis of the native unit A building block **146** and of the analogues **162** and **163**.

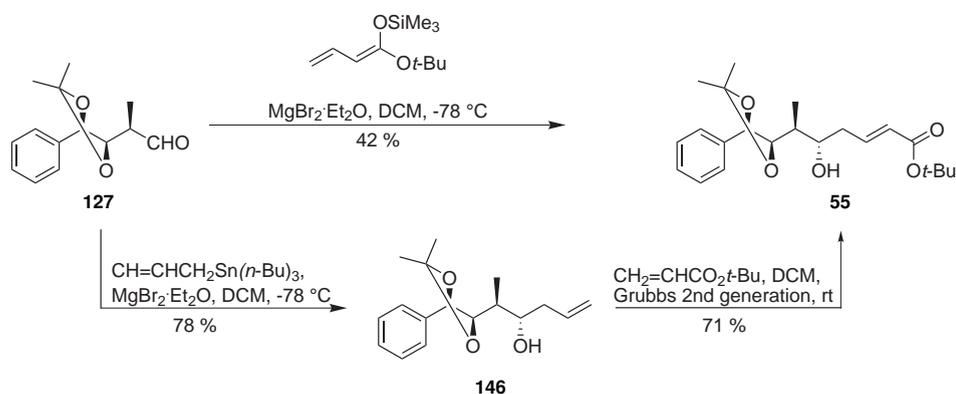
Tabelle 13 Comparison of different syntheses of the unit A building block with four stereogenic centres.

authors	steps	cyclisation strategy	overall yield
SEWALD and EISSLER	6 ^a	Metathesis	45 %
SEWALD and EISSLER	7 ^a	Lactamisation	30 %
LEAHY and GARDINIER ^[27]	12	Lactamisation	27 %
TIUS and LI ^[44]	10 + (4) ^b	Lactamisation	24 %
SEWALD and MAST ^[28, 96]	14	Lactamisation	16 %
GEORG and TRIPATHY ^[24, 48]	9 ^c	Metathesis	8 %
POUSSET and LARCHEVÊQUE ^[60]	11	Lactamisation	3 %

a. Starting from (*E*)-4-Phenylbut-3-enoic acid using the most efficient route. **b.** convergent synthesis; the number of steps given in brackets were omitted in the calculation of the overall yield. **c.** Contains a benzylic epoxide function, e. g. no later diol-epoxide-transformation has to be performed.

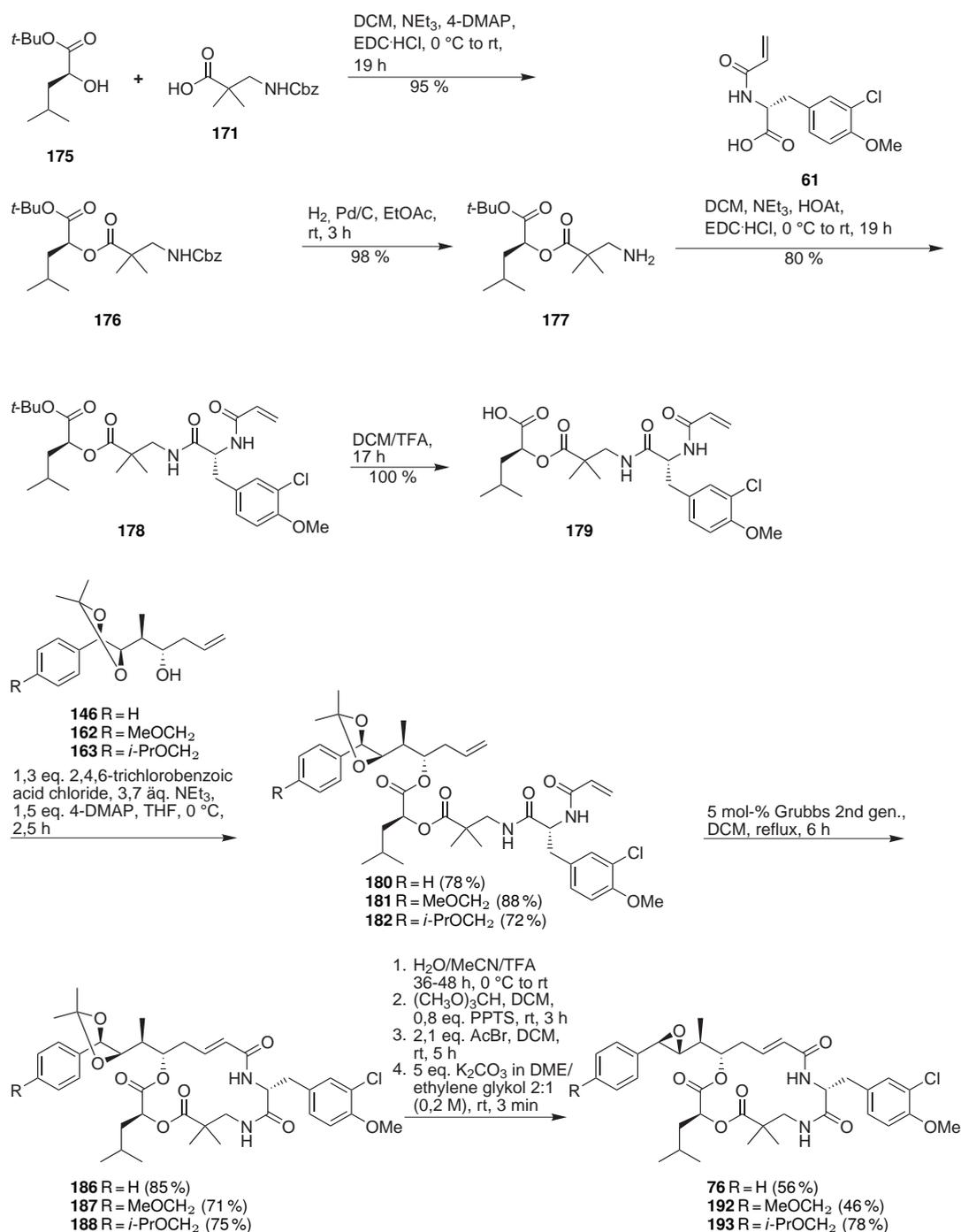
For the synthesis of further cryptophycins for SAR studies and future tumour-targeting studies, larger amounts of the unit A building block are required. The synthesis of MAST gives the building block in 14 steps and only 16 % overall yield. Within the scope of this thesis, it was possible to develop a new and much more efficient synthesis of the unit A building block giving the compound in up to 45 % yield. The new approach relies as the earlier approach on the introduction of the first two stereogenic centres by an asymmetric dihydroxylation with catalytic amounts of a chiral catalyst. The following stereogenic centres are introduced with substrate control of diastereoselectivity. The shown analogues of the unit A building block close a gap in the structure-activity relationship of cryptophycins, since so far only the corresponding alcohols and amines are known, but not the ethers.

The starting materials are benzaldehyde **137** and the substituted analogues **150**, **151** and **108** (Scheme 42), which can be obtained from terephthal alcohol ethers. A *trans*-selective Wittig reaction^[150] and subsequent esterification gives (*E*)-methyl-4-phenylbut-3-enoate **123** and the analogues **152** and **153**. (*E*)-4-phenylbut-3-enoic acid is commercially available as well. With cesium carbonate and iodomethane, it can



Scheme 43 Preparation of unit A building blocks for macrolactamisation.

be esterified in 97% yield. The asymmetric dihydroxylation with 1 mol-% dihydroquinidine phthalazine-1,4-diyl diether ((DHQD)₂-PHAL) gives the 3*R*,4*R*-configured hydroxy lactones **124**, **154** and **155**. The simplest representative **124** is already known and can be obtained with 99% *ee*.^[135, 136] The hydroxy lactone **155** was



Scheme 44 Condensation of unit A building blocks to the DCB-fragment **179**, ring-closing meta-thesis and diol-epoxide-transformation.

obtained in more than 98% *ee*. The α -methyl substituent was introduced by methylation of the dianion with complete chemo- and diastereoselectivity at low temperatures. The obtained lactones **125**, **156** und **157** were opened acid-catalysed in 2,2-dimethoxypropane and methanol to the corresponding methyl esters **126**, **158** and **159**. The reaction conditions allow the concomitant protection of *syn* diols as acetonides. The methyl esters are selectively reduced with diisobutyl aluminium hydride to the aldehydes **127**, **160** and **161**. To these, allyl-tri-*n*-butylstannane can be added under chelate control of diastereoselectivity by MgBr₂·Et₂O.

The unit A building blocks **146**, **162** and **163** are suitable for cryptophycin assembly and final cyclisation by ring-closing metathesis. Nevertheless, it is possible to obtain a building block for macrolactamisation by altering the synthesis, either by a following cross metathesis with an acrylate or a vinylogous Mukaiyama aldol addition to aldehyde **127** (Scheme 43). The new unit A synthesis delivers the corresponding building block in an overall yield of 45% and 30% for the 6 and 7 steps synthesis, respectively, e.g. this is the shortest synthesis of such a building block so far (Table 13).

The synthesis of the cryptophycins **76**, **192** and **193** is effected by ring-closing metathesis. Therefore, the building blocks D **175**, C **171** and B **61** are coupled using standard methods of peptide chemistry. The obtained DCB-fragment **179** is coupled to the individual unit A building blocks using Yamaguchi conditions^[168] and the obtained *seco* depsipeptides **180**, **181** and **182** are cyclised via ring-closing metathesis to **186**, **187** and **188**. After deprotection of the *syn* diol with trifluoroacetic acid, the diol function is transformed into the epoxide by a three-step reaction sequence yielding cryptophycin-52 **76** and the analogues **192** and **193**. The first two steps are identical to the literature synthesis^[28] whereas the last step was modified in order to obtain homogeneous reaction conditions. For this purpose, the obtained bromohydrin formiate was treated with a 5-fold molar excess of a 0.2M emulsion of potassium carbonate in 1,2-dimethoxypropane/ethylene glykol 2:1. Under these reaction conditions, the starting material was cleanly and quantitatively converted into the product epoxide within two minutes. This modification simplifies the last step of the diol-epoxide transformation and reliably delivers the cryptophycin product.

EXPERIMENTELLER TEIL

6.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Soweit nicht anders vermerkt, wurden sämtliche Reaktionen unter Schutzgasatmosphäre (Argon, Linde, Qualitätsstufe 4.6, 99,9996 %) in absolutierten Lösungsmitteln (Trocknung nach Standardverfahren, siehe unten) durchgeführt. Die Apparaturen wurden im Vakuum bei 0,01 mbar ausgeheizt. Die Entfernung von Lösungsmitteln und anderen flüchtigen Bestandteilen erfolgte am Rotationsverdampfer bei der vermerkten Temperatur oder bei 50 °C bei einem adäquaten Druck so vollständig wie möglich. Bei hochsiedenden Verbindungen wurden Lösungsmittelreste zusätzlich an der Drehschieberpumpe bei 0,01 mbar entfernt. Dieser Vorgang wurde ggf. durch wiederholtes Einfrieren mit flüssigem Stickstoff und/oder leichtes Erwärmen (etwa 40-50 °C) unterstützt. Bei thermisch instabilen oder luft-/feuchtigkeitsempfindlichen Verbindungen wurden die Lösungsmittel bei Raumtemperatur im Hochvakuum entfernt. Alle neu synthetisierten Verbindungen werden unter Argon bei -24 °C im Dunkeln aufbewahrt.

6.1.1 Lösungsmittel und Reagenzien

Alle Chemikalien und Lösungsmittel wurden über den Handel in angemessener Qualität bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt, oder wie im folgenden beschrieben gereinigt und getrocknet. Luft-/Feuchtigkeitsempfindliche und getrocknete Chemikalien und Lösungsmittel werden unter Argon ggf. gekühlt und im Dunkeln aufbewahrt.

Diisopropylamin: Destillation von CaH₂ | **DMF:** Vakuumdestillation von Ninhydrin, dann Vakuumdestillation von CaH₂ | **TMSCl:** Destillation von CaH₂, Lagerung über Mg | **NaH:** Waschen der entsprechenden Menge einer 60 %igen Suspension in Paraffinöl mit abs. *n*-Hexan und Entfernen verbliebenen *n*-Hexans im HV | **Pb(OAc)₄:** Das im Handel erhältliche (Acros Organics oder Aldrich) essigsäurehaltige Reagenz wird im Vakuum (0,01 mbar) vorgetrocknet und dann durch azeotrope Destillation mit Benzol als Schlepper bei Normaldruck von restlicher Essigsäure befreit. Zuletzt wird verbliebenes Lösungsmittel im Vakuum (0,01 mbar) entfernt und Pb(OAc)₄ unter Argon gelagert. | ***n*-Hexan, Toluol:** Destillation von Na | **THF, Et₂O, DME:** Vortrocknen über KOH und CaH₂, dann Destillation von Na/Ph₂C=O | **MeOH:** Destillation von Mg | **EtOH:** Destillation von Na/Diethylphthalat | **AcBr:** Destillation von K₂CO₃ | **Ethylenglykol:** Destillation von Na₂SO₄ | **DCM:** Destillation von CaH₂.

6.1.2 Lithiumorganyle und LDA

n-BuLi (1,6 M in *n*-Hexan) und MeLi (1,6 M in Et₂O) werden von Fluka oder Acros Organics beschafft.

6.1.2.1 Herstellung einer 0,59 M Lösung LDA in Hexan/THF

Zu 1,40 mL (1,012 g, 10,00 mmol) Diisopropylamin in 10 mL abs. THF werden 6,25 mL (10,00 mmol) einer 1,6-molaren Lsg. von *n*-BuLi in Hexan bei -78 °C rasch zugegeben, dann 15 min bei -78 °C sowie weiter unter Erwärmen auf RT gerührt. Bei einem ungefähren Gesamtvolumen von 17 mL ergibt sich für die LDA-Lsg. eine Konzentration von 0,59 mol L⁻¹; die genaue Konzentration wird titrimetrisch bestimmt.

6.1.2.2 Titrieren von Lithiumorganyl- und LDA-Lösungen

Die Base wird gegen 300 mg Menthol und eine Spatelspitze 1,10-Phenanthrolin in 4 mL abs. THF titriert, bis ein Farbumschlag von lindgrün nach hellrosa auftritt. Aus dem verbrauchten Basenvolumen errechnet sich die Konzentration wie folgt:

$$c(\text{Base}) = \frac{m(\text{Menthol})}{M(\text{Menthol}) V(\text{Base})} = \frac{m(\text{Menthol})}{156,27 \text{ g mol}^{-1} V(\text{Base})}$$

$c(\text{Base})$ = Konzentration der Lithiumorganyl-Lsg. bzw. LDA-Lsg. in mol L⁻¹,

$m(\text{Menthol})$ = eingewogene Masse von Menthol in g,

$M(\text{Menthol})$ = Molare Masse von Menthol (156,27 g mol⁻¹),

$V(\text{Base})$ = verbrauchtes Volumen der Lithiumorganyl-Lsg. bzw. LDA-Lsg.¹

6.1.3 Analytik

6.1.3.1 Dünnschichtchromatographie

Stationäre Phase: Kieselgel-60 F₂₅₄ (Merck) in Form von DC-Alurollen (500 × 20 cm), welche rechteckig zugeschnitten (Höhe 10 cm) und am unteren Ende trapezförmig angeschnitten werden (der Einschnitt ist jeweils 1 cm von jeder Ecke entfernt). Die DC-Punkte werden in 1 cm Abstand zur unteren Kante aufgetragen. Die Laufmittelhöhe in der Entwicklungskammer beträgt zwischen 5 und 8 mm. Die Chromatographie findet im angegebenen Laufmittel bzw. Laufmittelgemisch bei RT statt. Das entwickelte Chromatogramm wird anhand der UV-Absorption des Analyten ($\nu = 254 \text{ nm}$, Min-UVIS, Desaga) sowie dessen Reaktion mit Ninhydrin oder einem Molybdat/Ce⁴⁺-Reagenz analysiert.

Ninhydrin-Lsg.: 300 mg Ninhydrin, 100 mL 2-Propanol, 3 mL AcOH.

¹Werden 300 mg Menthol eingewogen, entspricht ein Verbrauch von 3,25 mL einer 0,59-molaren, ein Verbrauch von 1,20 mL einer 1,6-molaren Basen-Lsg.

Molybdat/Ce⁴⁺-Lsg.: 50 g (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4 H₂O, 2 g Ce(SO₄)₂, 27 mL konz. H₂SO₄, 900 mL H₂O.

6.1.3.2 Schmelzpunktbestimmung

Schmelzpunktmeßgerät B-540 (Büchi), unkorrigiert. Nur von kristallinen Feststoffen werden Schmelzpunkte bestimmt.

6.1.3.3 Elementaranalyse

CHNS-932 (Leco). Eine Elementaranalyse wurde durchgeführt, wenn NMR-spektroskopische Daten die Reinheit einer Verbindung nicht hinreichend bestätigen konnten (in der Regel, wenn keine Aufreinigung durch Flash-Chromatographie durchgeführt wurde). Bei allen (Depsi)Peptiden wurde grundsätzlich wegen der geringen zur Verfügung stehenden Menge auf die Durchführung von Elementaranalysen verzichtet. Die Identität einiger Schlüsselverbindungen wurde zusätzlich durch HR-MS (hochauflösende Massenspektrometrie) sichergestellt.

6.1.3.4 NMR-Spektroskopie

AC-250-P (Bruker), ¹H-NMR: 250 MHz, ¹³C-NMR: 62,9 MHz; **DRX-500** (Bruker), ¹H-NMR: 500 MHz, ¹³C-NMR: 125,8 MHz; **DRX-600** (Bruker), ¹H-NMR: 600 MHz,

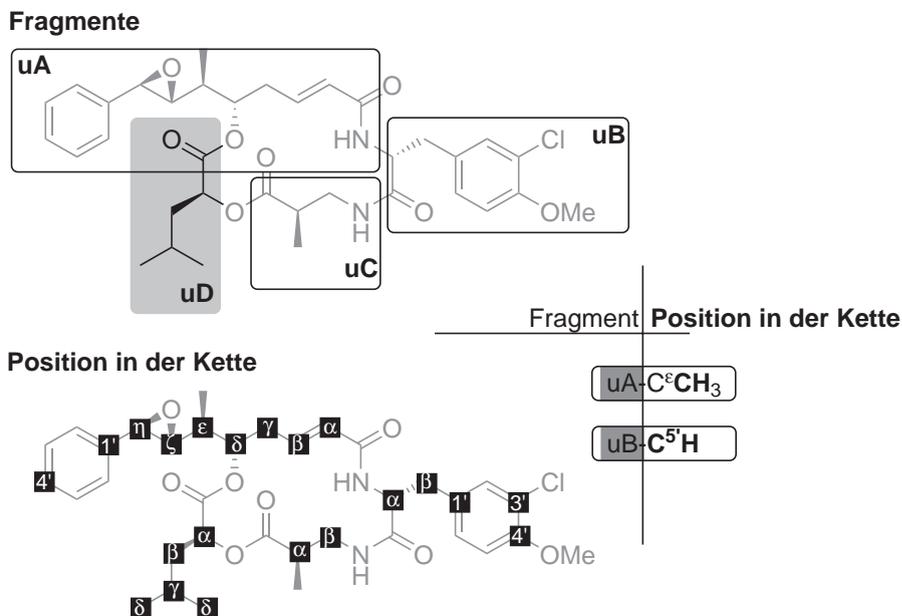


Abbildung 50 Baustein-bezogene Zuordnung der Signale in NMR-Spektren am Beispiel von Cryptophycin-1.

^{13}C -NMR: 150,9 MHz. In den meisten Fällen wurden auch ^1H - ^{13}C -HMQC-Spektren aufgenommen (DRX-500 und DRX-600), um eine zweifelsfreie Zuordnung aller Signale zu gewährleisten. Diese wurden für (Depsi)Peptide ab dem ADCB-Fragment durch NOESY-Spektren ergänzt.

Die Zuordnung der Signale erfolgt so eindeutig wie möglich anhand der vorliegenden ein- und zweidimensionalen Spektren sowie ggf. unter Zuhilfenahme von Spektren analoger Verbindungen. Die Zuordnung erfolgt relativ zur Position in der längsten Kette und ggf. fragmentbezogen, wobei die Kohlenstoffatome entlang der jeweils längsten Kette aufsteigend vom höchstoxidierten Kohlenstoffatom mit griechischen Buchstaben C^α , C^β , C^γ , ... C^η bezeichnet werden (Abbildung 51). Die vier Fragmente werden, wenn eine Unterscheidung notwendig und möglich ist, entsprechend mit den Vorsätzen uA, uB, uC oder uD ausgezeichnet. Aromatische Kohlenstoffatome werden, wenn eine genaue Zuordnung möglich ist, mit $\text{C}^{1'}$, $\text{C}^{2'}$... $\text{C}^{6'}$ gekennzeichnet. Bsp.: 0,83 (d, 3H, $^3J = 6,5$ Hz, uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 0,84 (d, 3H, $^3J = 6,5$ Hz, uD- $\text{C}^\delta\text{H}_3$), 1,14 (d, 3H, $^3J = 6,9$ Hz, uA- $\text{C}^\epsilon\text{CH}_3$), 1,16 (s, 3H, uC- $\text{C}^\alpha\text{CH}_3$), 1,22 (s, 3H, uC- $\text{C}^\alpha\text{CH}_3$), 1,32 (ddd, 1H, $^2J = 13,6$ Hz, $^3J = 9,0, 3,6$ Hz, uD- C^βH_A), ...

6.1.3.5 IR-Spektroskopie

FT/IR-410 (Jasco), ggf. mit Basislinienkorrektur, als KBr-Pressling (Feststoffe) oder als Film zwischen Natriumchloridplatten (Öle).

6.1.3.6 Polarimetrie

DIP-360 (Jasco); der spezifische Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}}$ ergibt sich nach der Formel

$$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = 100 \frac{\alpha}{l \cdot c}$$

wobei $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}}$ = spezifischer Drehwert in $[10^{-1} \text{ Grad cm}^2 \text{ g}^{-1}]$, α = gemessener Drehwert in Grad, l = Küvettenlänge in dm, c = Konzentration in $\text{g } 100 \text{ mL}^{-1}$. Der Drehwert wird im angegebenen Lösungsmittel bei der angegebenen Temperatur und Konzentration bei einer Wellenlänge von 589 nm gemessen (Natrium D-Linie und Monochromator).

6.1.3.7 Massenspektrometrie

EI und CI Autospec X Magnet-Sektorfeldmassenspektrometer mit EBE-Geometrie (Vacuum Generators) und Standard-EI- oder CI-Quelle; Probeneinführung über eine Schubstange mit Aluminiumtiegel; Beschleunigungsspannung EI: 8 kV; CI: 6 kV. **ESI** Esquire 3000 Ionenfallen-Massenspektrometer (Bruker Daltonik) mit Standard-ESI-Ionenquelle, Aufnahme im jeweils angegebenen Ionenmodus, Probeneinführung mittels direkter Infusion über eine Spritzenpumpe als Lösung in MeOH, CHCl_3 oder Aceton, N_2 als Nebulations- und Trocknungsgas, He als Ionenfallenkühlgas. **ESI-FT-ICR** APEX III Fourier-Transform-Ionencyclotronresonanz-Massenspektrometer (Bruker) mit supraleitendem 7,0 T-Magnet, N_2 als Nebulations- und Trocknungsgas, Ar als Kühlgas.

6.1.3.8 Analytische HPLC

Pumpe: P4000 (Thermo Separation Products), Autosampler: AS100 (Thermo Separation Products), Detektor: UV6000 LP (Thermo Separation Products), Detektion bei $\lambda = 220$ nm und $\lambda = 254$ nm, Controller: SN4000 (Thermo Separation Products), Säulen: Jupiter 4 μ Proteo 90A, 250 mm \times 4,60 mm, 4 μ m (Methode M1), Daicel Chiralpak OD (Methode M2), 250 mm \times 4,60 mm; **Methoden M1:** Lösungsmittel **A:** 95 % H₂O, 5 % MeCN, 0,1 % TFA, Lösungsmittel **B:** 95 % MeCN, 5 % H₂O, 0,1 % TFA; 0-3 min 0 % A/100 % B; 3-30 min 100 % A/0 % B; 30-40 min 0 % A/100 % B; Flußrate 1 mL min⁻¹ **M2:** Lösungsmittel: *n*-Hexan/*i*-PrOH 9:1; Flußrate 2 mL min⁻¹.

6.1.3.9 Präparative HPLC

Pumpe: P4000 (Thermo Separation Products), Detektor: UV1000 (Thermo Separation Products), Detektion bei $\lambda = 220$ nm, Controller: SN4000 (Thermo Separation Products), Säule: Jupiter 4 μ C18 300A, 250 mm \times 21,20 mm, 10 μ m, **Methode P1:** Lösungsmittel A: 95 % H₂O, 5 % MeCN, 0,1 % TFA, Lösungsmittel B: 95 % MeCN, 5 % H₂O, 0,1 % TFA, 0-3 min: 20 % A und 80 % B, 3-33 min: 100 % A, 33-40 min: 100 % A, 40-45 min: 20 % A und 80 % B; Flußrate 17 mL min⁻¹.

6.1.3.10 Gaschromatographie

GC 17A (Shimadzu) mit Autosampler AOC-20i (Shimadzu), Säule: HP-5MS, 25 m, Durchmesser 0,20 mm, Filmdicke 0,35 μ m, Trägergas: H₂, Injektionsart: Split, Injektor-Temp.: 280 °C, Detektor-Temp.: 300 °C, Methode: **GC-M1:** 0-2 min: 60 °C, 2-16 min: $\Delta T = +15$ °C min⁻¹, 16-30 min: 260 °C, Total Flow: 50 mL min⁻¹, Total Pressure: 38 kPa, Purge Pressure: 100 kPa, Purge Flow: 3,00 mL min⁻¹, Septum Purge: 0,90 mL min⁻¹, Const. Vel. Prog.: On, Velocity: 19 cm s⁻¹, Col. Flow.: 0,4 mL min⁻¹, Split Ratio: 122:1, Split Flow: 49 mL min⁻¹.

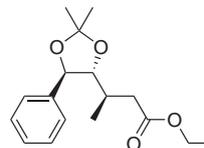
6.1.3.11 Röntgenstrukturanalyse

Bruker Nonius Kappa Vierkreisdiffraktometer mit CCD Detektorsystem; verwendete Röntgenstrahlung MoK α ($\lambda = 0,71073$ Å).

6.2 Synthesen

6.2.1 Vorstufen diastereomerer A-Fragmente

6.2.1.1 (R)-3-[(4R,5R)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]butansäureethyl-ester **47**



4,83 g (25,4 mmol) CuI werden über 2 h im HV bei 100 °C getrocknet, dann wird der Kolben 3 × mit Ar gespült. Darauf wird das CuI in 52 mL abs. Toluol suspendiert und auf -78 °C gekühlt. Im Anschluß werden 18,1 mL einer 1,4-molaren Lsg. von MeLi in Et₂O über 20 min zugetropft. Der Reaktionsansatz ist eine nahezu farblose Suspension. Er wird für 15 min auf -40 °C erwärmt. Hierbei färbt sich die Suspension bereits nach wenigen Minuten gelb ein. Der Ansatz wird wieder auf -78 °C gekühlt und 3,10 mL (25,2 mmol, 3,58 g) BF₃·Et₂O werden tropfenweise zugegeben und der Ansatz wird für 15 min bei -78 °C gerührt. Zuletzt werden 2,00 g (7,24 mmol) (*E*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]acrylsäureethylester **47** in 5 mL abs. Toluol tropfenweise zugegeben und der Ansatz wird über Nacht bei -78 °C gerührt (16 h). Dann werden 40 mL ges. NH₄Cl-Lsg./25 %ige NH₄OH-Lsg. 9:1 bei -78 °C über 30 min zugegeben und das Kältebad entfernt. Nachdem der Ansatz RT erreicht hat, werden 50 mL H₂O und 200 mL Hexan zugegeben. Die Suspension wird durch Celite[®] filtriert. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit 3×50 mL Hexan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) und im HV entfernt. Als Rohprodukt wird ein gelbes, trübes, viskoses Öl erhalten, aus welchem nach einer Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 12:1) 1,106 g (3,78 mmol; 52 %) (*R*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]butansäureethylester **77** als klares, leicht gelbliches Öl isoliert werden.

Summenformel: C₁₇H₂₄O₄ (292,37 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 12:1) = 0,22.

GC (M1): t_R = 15,97 min.

[α]_D²⁴ (2,48 g in 100 mL CHCl₃) = +3,0.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,86 (d, 3H, ³J = 6,9 Hz, C^βCH₃), 1,24 (t, 3H, ³J = 7,1 Hz, CH₂CH₃), 1,47 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,53 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2,16 (dd, 1H, ²J = 15,5 Hz, ³J = 8,8 Hz, C^αH_A), 2,31 (m, 1H, C^βH), 2,62

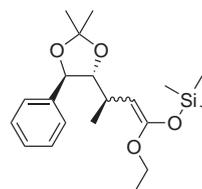
(dd, 1H, $^2J = 15,5$ Hz, $^3J = 4,6$ Hz, $C^\alpha\mathbf{H}_B$), 3,77 (dd, 1H, $^3J = 8,2, 5,9$ Hz, $C^\gamma\mathbf{H}$), 4,12 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4,68 (d, 1H, $^3J = 8,4$ Hz, $C^\delta\mathbf{H}$), 7,25-7,44 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C}\{\mathbf{^1H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14,2 ($C^\beta\text{CH}_3$), 17,2 (OCH_2CH_3), 27,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 32,3 (C^β), 37,6 (C^α), 60,3 (OCH_2CH_3), 81,6 (C^δ), 86,4 (C^γ), 108,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 127,4 ($2\times C_{\text{ar}}$), 128,3 ($C^{4'}$), 128,6 ($2\times C_{\text{ar}}$), 138,4 ($C^{1'}$), 173,9 (CO_2).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 315,0$ (ber. für $[\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4] + \text{Na}^+$: 315,16), 606,9 (ber. für $[2\times\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4] + \text{Na}^+$: 607,32).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3065 w, 3033 m, 2984 vs, 2934 s, 2878 s, 1733 vs, 1604 vw, 1496 m, 1457 s, 1372 vs, 1283 vs, 1237 vs, 1176 vs, 1090 vs, 1057 vs, 889 s, 814 m, 758 vs, 701 vs.

6.2.1.2 (*R,E/Z*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-1-ethoxy-1-trimethylsilylbut-1-en 90



Es werden 5,2 mL einer 0,50-molaren Lsg. von LDA in abs. THF vorgelegt, dann werden 687 mg (2,35 mmol) (*R*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]butansäureethylester **77** in 9,4 mL abs. THF zugetropft und 15 min bei -78°C gerührt. Zuletzt bildet sich eine klare, gelbe Lsg. Daraufhin werden 0,36 mL (2,85 mmol; 0,31 g) TMSCl bei -78°C zugetropft, 1 h bei dieser Temperatur gerührt und dann das Kältebad entfernt. Sobald der Reaktionsansatz RT angenommen hat, wird das Lösungsmittel im HV entfernt. Der Rückstand wird mit 10 mL und 2×5 mL abs. *n*-Hexan extrahiert. Die Extrakte werden durch Filterwatte filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats im HV entfernt. Als Rückstand bleiben 877 mg (*R,E/Z*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-1-ethoxy-1-trimethylsilylbut-1-en **90** als hellbraunes, viskoses Öl in für den darauffolgenden Schritt ausreichender Reinheit zurück.

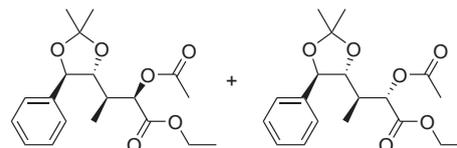
Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$ ($364,55$ g mol^{-1}).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0,26 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1,05 (d, 3H, $^3J = 7,1$ Hz, $C^\beta\text{CH}_3$), 1,25 (d, 3H, $^3J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 1,49 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,55 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2,67 (m, 1H, $C^\beta\mathbf{H}$), 3,69 (dd, 1H, $^3J =$

8,7, 1,4 Hz, $C^{\gamma}H$), 3,78-3,96 (m, 3H, OCH_2CH_3 und $C^{\alpha}H$), 4,67 (d, 1H, $^3J = 8,7$ Hz, $C^{\delta}H$), 7,22-7,51 (m, 5H, Ph).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0,2 ($Si(CH_3)_3$), 14,9 ($C^{\beta}CH_3$), 20,3 (OCH_2CH_3), 27,1 ($C(CH_3)_2$), 27,2 ($C(CH_3)_2$), 29,5 (C^{β}), 62,6 (OCH_2CH_3), 80,8 (C^{α}), 85,3 (C^{δ}), 87,7 (C^{γ}), 108,3 ($C(CH_3)_2$), 126,7 ($2 \times C_{ar}$), 127,7 ($C^{4'}$), 128,2 ($2 \times C_{ar}$), 138,8 ($C^{1'}$), 152,8 ($C(OSi(CH_3)_3)$).

6.2.1.3 (2*R*/*S*,3*S*)-2-Acetoxy-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]butansäureethylester 79/81



1,171 g (2,64 mmol) $Pb(OAc)_4$ werden in 8,8 mL abs. DCM gelöst und auf $-78^\circ C$ gekühlt. Dann werden 803 mg (2,20 mmol) (*R,E/Z*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-1-ethoxy-1-trimethylsilylbut-1-en **90** in 8,8 mL abs. DCM langsam zugetropft und der Ansatz über Nacht auf RT erwärmt (14 h). Im Anschluß wird das Solvens im HV entfernt, und der Rückstand mit 3×25 mL Hexan extrahiert, die Extrakte durch Filterwatte/D4-Fritte filtriert und am Rotationsverdampfer i. V. ($50^\circ C$) und im HV zur Trockene eingeengt. Es werden 734 mg eines orangefarbenen Öls erhalten, welches durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt wird, wonach 618 mg (1,76 mmol; 80 %) eines Isomerenmischs aus (2*R*,3*S*)-2-Acetoxy-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]butansäureethylester **79** und (2*S*,3*S*)-2-Acetoxy-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]butansäureethylester **81** erhalten werden. Die Diastereomere fallen in einem Verhältnis von $2R/2S = 1:1$ an.

Summenformel: $C_{19}H_{26}O_6$ ($350,41 \text{ g mol}^{-1}$).

Diastereomer A:

R_f (Hexan/EtOAc 4:1) = 0,27.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0,72 (d, 3H, $^3J = 7,0$ Hz, $C^{\beta}CH_3$), 1,28 (t, 3H, $^3J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 1,48 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,51 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2,11 (s, 3H, $C(O)CH_3$), 2,40 (m, 1H, $C^{\beta}H$), 3,85 (dd, 1H, $^3J = 8,4, 8,2$ Hz, $C^{\gamma}H$), 4,21 (q, 2H, $^3J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 4,74 (d, 1H, $^3J = 7,8$ Hz, $C^{\delta}H$), 5,43 (d, 1H, $^3J = 2,5$ Hz, $C^{\alpha}H$), 7,25-7,45 (m, 5H, Ph).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 10,9 ($C^{\beta}CH_3$), 14,2 (OCH_2CH_3), 20,6 (CH_3CO_2), 27,2 ($C(CH_3)_2$), 27,3 ($C(CH_3)_2$), 38,7 (C^{β}), 61,4 (OCH_2CH_3),

72,6 (C^α), 83,0 (C^γ), 83,1 (C^δ), 109,1 ($C(\text{CH}_3)_2$), 127,8 ($2 \times C_{\text{ar}}$), 128,6 ($C^{4'}$), 128,7 ($2 \times C_{\text{ar}}$), 138,4 ($C^{1'}$), 169,7 (CO_2), 170,3 (CO_2).

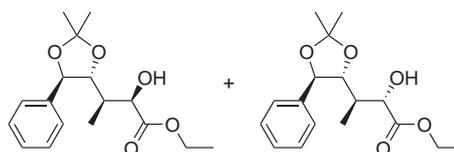
Diastereomer B:

R_f (Hexan/EtOAc 4:1) = 0,24.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0,77 (d, 3H, $^3J = 7,1$ Hz, $C^\beta\text{CH}_3$), 1,28 (t, 3H, $^3J = 7,2$ Hz, OCH_2CH_3), 1,44 (s, 3H, $C(\text{CH}_3)_2$), 1,53 (s, 3H, $C(\text{CH}_3)_2$), 2,09 (s, 3H, $C(\text{O})\text{CH}_3$), 2,50 (m, 1H, $C^\beta\text{H}$), 4,07 (dd, 1H, $^3J = 8,4$, 8,4 Hz, $C^\gamma\text{H}$), 4,15-4,25 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4,71 (d, 1H, $^3J = 8,2$ Hz, $C^\delta\text{H}$), 5,10 (d, 1H, $^3J = 4,0$ Hz, $C^\alpha\text{H}$), 7,26-7,48 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 13,0 ($C^\beta\text{CH}_3$), 14,1 (OCH_2CH_3), 20,6 (CH_3CO_2), 26,9 ($C(\text{CH}_3)_2$), 27,3 ($C(\text{CH}_3)_2$), 38,9 (C^β), 61,2 (OCH_2CH_3), 74,0 (C^α), 82,5 (C^γ), 82,8 (C^δ), 109,0 ($C(\text{CH}_3)_2$), 127,9 ($2 \times C_{\text{ar}}$), 128,6 ($C^{4'}$), 128,7 ($2 \times C_{\text{ar}}$), 138,2 ($C^{1'}$), 169,2 (CO_2), 170,3 (CO_2).

6.2.1.4 (2*R*,3*R*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxybutansäureethylester 78/80



5,4 mL einer 0,51-molaren Lsg. von LDA in abs. THF werden vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Dann werden 539 mg (1,84 mmol) (*R*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]butansäureethylester **77** in 7,3 mL abs. THF während 15 min zugetropft und die Mischung 30 min bei -78°C gerührt. Im Anschluß werden 1,198 g (2,76 mmol) MoOPH als Feststoff über einen Feststoffdosierer innerhalb von 45 min portionsweise zugegeben. Der Ansatz wird 3 h bei -78°C gerührt. Danach wird das Kältebad entfernt. Sobald der Ansatz RT erreicht hat, wird nochmals auf 0°C gekühlt und 5,5 mL ges. Na_2SO_3 -Lsg. und 5,5 mL ges. NH_4Cl -Lsg. zugegeben, auf RT erwärmt und für weitere 15 min gerührt. Der Reaktionsansatz wird mit 3×60 mL Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit 2×20 mL ges. NaCl -Lsg. gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. (50°C) und im HV entfernt. Das erhaltene orange-gelbe, klare Öl wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt, wobei 400 mg (1,30 mmol; 71 %) eines Isomerengemischs aus (2*R*,3*R*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxybutansäureethylester **78** und (2*S*,3*R*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxybutansäureethylester **80** im Verhältnis 2:1 erhalten werden. Durch Umkristallisieren aus *n*-Hexan gelingt die Abtrennung von 231 mg

(0,75 mmol; 41 %) (2*R*,3*R*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxybutansäureethylester **78** in einer Diastereomerenreinheit von 94 % *de*.

Summenformel: C₁₇H₂₄O₅ (308,37 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 4:1) = 0,18; 0,24.

(2*R*,3*R*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxybutansäureethylester **78**

Smp. 102-103 °C.

GC (M1): t_R = 16,42 min.

[α]_D²⁴ (1,10 g in 100 mL MeOH) = -4,4.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,59 (d, 3H, ³J = 7,1 Hz, C^βCH₃), 1,31 (t, 3H, ³J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃), 1,51 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,56 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2,24 (qdd, 1H, ³J = 8,7, 6,9, 1,9 Hz, C^βH), 2,94 (d, 1H, ³J = 5,0 Hz, OH), 4,02 (dd, 1H, ³J = 8,4, 8,4 Hz, C^γH), 4,27 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4,61 (dd, 1H, ³J = 5,0, 2,2 Hz, C^αH), 4,73 (d, 1H, ³J = 8,1 Hz, C^δH), 7,25-7,45 (m, 5H, Ph).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10,2 (C^βCH₃), 14,3 (OCH₂CH₃), 27,3 (C(CH₃)₂), 27,4 (C(CH₃)₂), 40,2 (C^β), 61,7 (OCH₂CH₃), 71,2 (C^α), 83,2 (C^γ), 83,5 (C^δ), 109,0 (C(CH₃)₂), 127,9 (2×C_{ar}), 128,5 (C^{1'}), 128,6 (2×C_{ar}), 138,3 (C^{4'}), 174,5 (CO₂).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) *m/z* = 331,0 (ber. für [C₁₇H₂₄O₅] + Na⁺: 331,15), 638,7 (ber. für [2×C₁₇H₂₄O₅] + Na⁺: 639,31).

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3437 br, vs, 3065 w, 3029 w, 2983 m, 2933 m, 2902 w, 1729 vs, 1496 vw, 1456 m, 1383 m, 1306 m, 1248 s, 1225 vs, 1173 w, 1156 vw, 1132 s, 1096 w, 1053 vs, 1034 m, 924 vw, 880 m, 814 w, 754 m.

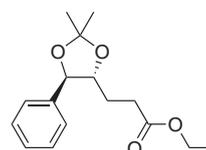
(2*S*,3*R*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxybutansäureethylester **80**

GC (M1): t_R = 16,19 min.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,75 (d, 3H, ³J = 7,1 Hz, C^βCH₃), 1,32 (t, 3H, ³J = 7,4 Hz, OCH₂CH₃), 1,42 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,50 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2,38 (m, 1H, C^βH), 3,15 (d, 1H, ³J = 5,0 Hz, OH), 4,00-4,07 (m, 1H, C^γH, Signal größtenteils verdeckt), 4,13 (dd, 1H, ³J = 4,6, 2,6 Hz, C^αH), 4,15-4,31 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4,69 (d, 1H, ³J = 8,2 Hz, C^δH), 7,25-7,46 (m, 5H, Ph, Signal verdeckt).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10,2 ($\text{C}^\beta\text{CH}_3$), 14,1 (OCH_2CH_3), 26,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 40,9 (C^β), 61,5 (OCH_2CH_3), 73,4 (C^α), 82,7 (C^δ oder C^γ), 83,4 (C^δ oder C^γ), 108,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 128,0 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 128,55 ($\text{C}^{1'}$), 128,58 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$ Signal verdeckt), 138,1 ($\text{C}^{4'}$), 174,3 (CO_2).

6.2.1.5 3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]propansäureethylester **94**



100 mg (0,36 mmol) (*E*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]acrylsäureethylester **47** werden in 15 mL MeOH p. a. gelöst. Dann werden 20 mg Pd/C (10 %) zugefügt und der Reaktionsansatz 30 min bei RT im Ar-Strom desoxygeniert und 1 h mit H_2 gespült. Zuletzt wird die Reaktionsmischung noch 1 h unter H_2 -Atmosphäre bei RT gerührt. Dann wird überschüssiges H_2 während 15 min im Ar-Strom entfernt. Nach einer Flash-Filtration (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 10:1) und Einengen des Filtrats am Rotationsverdampfer i. V. (40 °C) und im HV wird eine Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 10:1) durchgeführt, an deren Ende 86 mg (0,31 mmol; 86 %) 3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]propansäureethylester **94** als farbloses Öl erhalten werden.

Summenformel: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (278,34 g mol $^{-1}$).

R_f (Hexan/EtOAc 10:1) = 0,22.

GC (M1): t_R = 14,61 min.

$[\alpha]_D^{24}$ (0,95 g in 100 mL CHCl_3) = +3,2.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,21 (t, 3H, $^3J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 1,49 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,55 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,89 (dddd, 1H, $^2J = 14,1$ Hz, $^3J = 9,4, 8,5, 5,6$ Hz, C^βH_A), 1,97 (dddd, 1H, $^2J = 13,9$ Hz, $^3J = 9,8, 6,3, 3,5$ Hz, C^βH_B), 2,35 (ddd, 1H, $^2J = 16,3$ Hz, $^3J = 9,7, 6,4$ Hz, $\text{C}^\alpha\text{H}_A$), 2,51 (ddd, 1H, $^2J = 16,2$ Hz, $^3J = 9,9, 5,9$ Hz, $\text{C}^\alpha\text{H}_B$), 3,78 (ddd, 1H, $^3J = 8,4, 8,4, 3,5$ Hz, C^γH), 4,09 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4,56 (d, 1H, $^3J = 8,5$ Hz, C^δH), 5,30-7,44 (m, 5H, Ph).

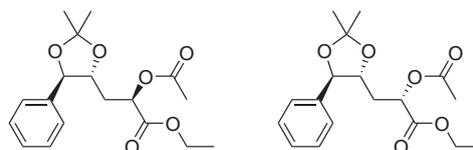
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14,2 (OCH_2CH_3), 26,5 (C^β), 27,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 30,8 (C^α), 60,4 (OCH_2CH_3), 82,2 (C^γ), 83,0 (C^δ), 108,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 126,7 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 128,4 ($\text{C}^{4'}$), 128,6 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 137,6

(C^{1'}), 173,1 (CO₂).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 301,1$ (ber. für [C₁₆H₂₂O₄] + Na⁺: 301,14), 578,3 (ber. für [2×C₁₆H₂₂O₄] + Na⁺: 579,29).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2984 s, 2934 m, 2873 m, 1736 vs, 1496 vw, 1454 m, 1372 s, 1303 m, 1238 s, 1176 s, 1081 s, 1064 s, 978 vw, 924 w, 884 m, 813 vw, 756 s, 700 vs.

6.2.1.6 (*R/S*)-2-Acetoxy-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]propansäureethylester **86/88**



2,6 mL einer 0,55-molaren Lsg. von LDA in abs. THF werden vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Dann werden 357 mg (1,28 mmol) 3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]propansäureethylester **78** in 5 mL abs. THF zugetropft und der Ansatz 15 min bei -78 °C gerührt. Im Anschluß werden 195 µL (1,54 mmol, 167 mg) TMSCl zugegeben und 1 h bei -78 °C und im Anschluß unter Erwärmen auf RT gerührt. Sobald RT erreicht ist, wird das Lösungsmittel bei RT im HV entfernt. Der Rückstand wird mit 3×5 mL abs. *n*-Hexan extrahiert, die Extrakte durch Filterwatte filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats bei RT im HV entfernt. Der Rückstand wird in 5,1 mL abs. DCM aufgenommen und zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von 683 mg (1,54 mmol) Pb(OAc)₄ in 5,1 mL abs. DCM über 1 h tropfenweise zugegeben. Der Ansatz rührt über Nacht unter Erwärmen auf RT (13 h). Das Lösungsmittel wird bei RT im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 3×10 mL abs. *n*-Hexan extrahiert, durch Filterwatte filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) und im HV eingengt. Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts ist ein Diastereomerengemisch im Verhältnis 1:3 zu erkennen. Nach der chromatographischen Aufreinigung (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 4:1) werden 350 mg (1,04 mmol; 81 %) (*R/S*)-2-Acetoxy-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]propansäureethylester **86/88** 1:3 als leicht gelbliches, hochviskoses Öl erhalten.

Summenformel: C₁₈H₂₄O₆ (336,38 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 4:1) = 0,28.

GC (M1): t_R = 15,98 min.

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 359,2$ (ber. für $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6] + \text{Na}^+$: 359,15), 694,8 (ber. für $[2 \times \text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6] + \text{Na}^+$: 695,30).

(*R*)-2-Acetoxy-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]propansäureethylester **86**

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,26 (t, 3H, $^3J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 1,50 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,53 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2,05 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2,07-2,25 (m, 2H, C^βH_2 (verdeckt)), 3,88 (ddd, 1H, $^3J = 8,8, 8,7, 2,7$ Hz, C^γH), 4,12-4,23 (m, 2H, OCH_2CH_3 (verdeckt)), 4,60 (d, 1H, $^3J = 8,5$ Hz, C^δH), 5,10-5,18 (dm, 1H, $^3J = 3,6$ Hz, C^αH (verdeckt)), 7,28-7,45 (m, 5H, Ph).

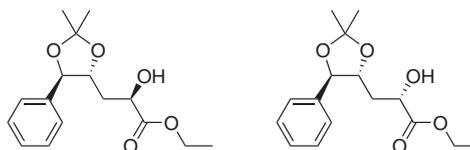
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14,05 (OCH_2CH_3), 20,5 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 27,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (verdeckt)), 27,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 33,1 (C^β), 61,5 (OCH_2CH_3), 69,8 (C^α), 78,8 (C^γ), 83,2 (C^δ), 109,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 126,7 ($2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 128,47 ($\text{C}^{4'}$), 128,65 ($2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 137,08 ($\text{C}^{1'}$), 170,1 (CO_2), 170,2 (CO_2).

(*S*)-2-Acetoxy-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]propansäureethylester **88**

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H, $^3J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 1,47 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,54 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2,03 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2,07-2,25 (m, 2H, C^βH_2 (verdeckt)), 3,98 (ddd, 1H, $^3J = 8,0, 8,0, 4,2$ Hz, C^γH), 4,16 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4,61 (d, 1H, $^3J = 8,6$ Hz, C^δH), 5,13 (dd, 1H, $^3J = 6,9, 5,6$ Hz, C^αH), 7,28-7,45 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14,02 (OCH_2CH_3), 20,5 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 27,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 32,7 (C^β), 61,4 (OCH_2CH_3), 69,4 (C^α), 79,2 (C^γ), 83,0 (C^δ), 109,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 126,8 ($2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 128,53 ($\text{C}^{4'}$), 128,68 ($2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 137,08 ($\text{C}^{1'}$), 169,6 (CO_2), 169,9 (CO_2).

6.2.1.7 (*R/S*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxypropansäureethylester **85/87**



350 mg (1,04 mmol) eines 1:3-Diastereomerenmischs aus (*R*)- und (*S*)-2-Acetoxy-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]propansäureethylester **86/88** werden in 5,2 mL abs. EtOH gelöst. Dann werden 6,8 mg (0,10 mmol, 10 mol-%) NaOEt zugefügt und der Ansatz bis zur vollständigen Umsetzung bei RT gerührt

(1h). Im Anschluß wird auf 0 °C gekühlt und 5 mL ges. NH₄Cl-Lsg. zugegeben, mit 3×20 mL Hexan/EtOAc 4:1 extrahiert und die vereinigten Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet. Nach der flashchromatographischen Aufreinigung (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 2:1) werden 234 mg (0,79 mmol; 76 %) eines 1:3-Diastereomerenmischs aus (*R*)- und (*S*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxypropansäureethylester **85/87** als leicht gelbliches, hochviskoses Öl erhalten.

Summenformel: C₁₆H₂₂O₅ (294,34 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 4:1) = 0,34.

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) *m/z* = 117,16 (ber. für [C₁₆H₂₂O₅ - C₁₁H₁₃O₂]⁺: 117,055), 145,08 (ber. für [C₁₆H₂₂O₅ - C₆H₅ - C₃H₅O₂]⁺: 145,086), 317,17 (ber. für [C₁₆H₂₂O₅] + Na⁺: 317,14).

(*R*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxypropansäureethylester **85**

GC (M1): t_R = 16,21 min.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H, ³*J* = 7,2 Hz, OCH₂CH₃), 1,52 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,57 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,86 (ddd, 1H, ²*J* = 14,0 Hz, ³*J* = 9,1, 2,3 Hz, C^βH_A), 2,07 (ddd, 1H, ²*J* = 14,0 Hz, ³*J* = 9,8, 3,2 Hz, C^βH_B), 2,94 (s, br, 1H, OH), 3,97-4,05 (m, 1H, C^γH (*verdeckt*)), 4,20 (m, 2H, OCH₂CH₃ (*verdeckt*)), 4,39 (dd, 1H, ³*J* = 9,0, 3,0 Hz, C^αH), 4,60 (d, 1H, ³*J* = 8,6 Hz, C^δH), 7,28-7,44 (m, 5H, Ph).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14,1 (OCH₂CH₃), 27,1 (C(CH₃)₂), 27,4 (C(CH₃)₂), 35,7 (C^β), 61,67 (OCH₂CH₃), 68,2 (C^α), 79,5 (C^γ), 83,2 (C^δ), 109,3 (C(CH₃)₂), 126,7 (2×C_{ar}), 128,4 (C^{4'}), 128,61 (2×C_{ar}), 137,07 (C^{1'}), 174,5 (CO₂).

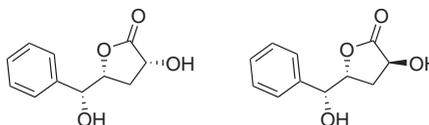
(*S*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxypropansäureethylester **87**

GC (M1): t_R = 16,15 min.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,28 (t, 3H, ³*J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃), 1,49 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,55 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2,00 (ddd, 1H, ²*J* = 14,4 Hz, ³*J* = 6,7, 8,3 Hz, C^βH_A), 2,13 (ddd, 1H, ²*J* = 14,4 Hz, ³*J* = 4,1, 3,4 Hz, C^βH_B), 3,19 (s, br, 1H, OH), 4,02 (ddd, 1H, ³*J* = 8,6, 8,6, 3,2 Hz, C^γH), 4,22 (m, 2H, ³*J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃), 4,32 (dd, 1H, ³*J* = 6,6, 4,4 Hz, C^αH), 4,68 (d, 1H, ³*J* = 8,6 Hz, C^δH), 7,28-7,44 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14,1 (OCH_2CH_3), 27,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 35,3 (C^β), 61,73 (OCH_2CH_3), 68,4 (C^α), 79,9 (C^γ), 83,0 (C^δ), 109,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 126,8 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 128,5 ($\text{C}^{4'}$), 128,63 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 137,10 ($\text{C}^{1'}$), 174,3 (CO_2).

6.2.1.8 (3*R*/5*R*)-3-Hydroxy-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]-dihydrofuran-2(3*H*)-on **102/103**



220 mg (0,75 mmol) eines Diastereomerengemischs aus (*R*)- und (*S*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxypropansäureethylester **85/87** im Verhältnis 1:3 werden in 3 mL MeCN gelöst. Dann werden nacheinander 3 mL H_2O und 3 mL TFA zugegeben und der Ansatz bis Reaktionsende bei RT gerührt (1,5 h, DC-Kontrolle). Im Anschluß werden 20 mL ges. NaHCO_3 -Lsg., 20 mL H_2O und 20 mL EtOAc zugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit 3×40 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. und 20 mL ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer i. V. (40°C) und im HV entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 1:3) aufgereinigt, wobei 121 mg (0,58 mmol; 77 %) des 1:3-Diastereomerengemischs (3*R*/5*R*)-3-Hydroxy-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]-dihydrofuran-2(3*H*)-on **102/103** erhalten werden.

Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ ($208,21 \text{ g mol}^{-1}$).

R_f (Hexan/EtOAc 1:3) = 0,27.

GC (M1): $t_R = 16,33$ min.

(3*R*,5*R*)-3-Hydroxy-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]-dihydrofuran-2(3*H*)-on **102**

^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 1,88 (ddd, 1H, $^2J = 12,2$ Hz, $^3J = 10,7, 10,7$ Hz, $\text{C}^\beta\text{H}_\text{A}$), 2,19 (ddd, 1H, $^2J = 12,5$ Hz, $^3J = 8,3, 5,4$ Hz, $\text{C}^\beta\text{H}_\text{B}$), 4,50 (dd, 1H, $^3J = 10,8, 8,5$ Hz, C^αH), 4,55 (ddd, 1H, $^3J = 10,5, 6,1, 5,7$ Hz, C^γH), 4,65 (d, 1H, $^3J = 6,4$ Hz, C^δH), 7,26-7,45 (m, 5H, Ph)..

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 34,8 (C^β), 69,1 (C^α), 76,9 (C^δ), 81,1 (C^γ), 128,2 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 129,3 ($\text{C}^{4'}$), 129,5 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 141,0 ($\text{C}^{1'}$), 178,9 (CO_2).

(3*S*,5*R*)-3-Hydroxy-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]-dihydrofuran-2(3*H*)-on 103

Eine kleine Menge dieser Verbindung kann als Vorfraktion diastereomerenrein gewonnen werden. Sie läßt sich aus Chloroform umkristallisieren, so daß eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt und die Zuordnung der ^1H -/ ^{13}C -NMR-Spektren zu den entsprechenden Diastereomeren durchgeführt werden kann.

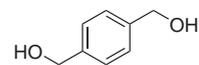
^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 2,11 (m, 1H, $\text{C}^\beta\text{H}_\text{A}$), 2,52 (m, 1H, $\text{C}^\beta\text{H}_\text{B}$), 4,28 (dd, 1H, $^3J = 8,4, 8,4$ Hz, C^αH), 4,72-4,79 (m, 2H, C^γH u. C^δH), 7,25-7,47 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 34,5 (C^β), 67,9 (C^α), 75,8 (C^δ), 82,3 (C^γ), 127,9 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 128,9 ($\text{C}^{4'}$), 129,3 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 141,8 ($\text{C}^{1'}$), 179,6 (CO_2).

MS (EI-MS; Kationen-Modus) m/z (Int. [%]) = 107,1 (100) ber. für $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4 - \text{C}_4\text{H}_5\text{O}_3]^+$: 107,05, 172,1 (<1) ber. für $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4 - 2\text{H}_2\text{O}]^+$: 172,05, 190,1 (<1) ber. für $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4 - \text{H}_2\text{O}]^+$: 190,06, 208,01 (3) ber. für $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4]^+$: 208,07.

6.2.2 Vorstufen für eine Fragment-A-Analoga-Synthese nach Mast

6.2.2.1 Terephthalalkohol 105



1,000 g (7,46 mmol) Terephthalaldehyd werden in 16 mL MeOH suspendiert und 0,5 h bei RT gerührt. Dann wird der Reaktionsansatz mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt und 903 mg (23,87 mmol) NaBH_4 portionsweise zugegeben. Der Reaktionsansatz wird 5 h bei RT gerührt, dann wird er mit 1,0-molarer wässriger HCl-Lsg. neutralisiert. Das Produkt wird mit 4×100 mL Et_2O extrahiert, die organischen Extrakte werden vereinigt, mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer i. V. (50°C) und im HV entfernt. Als Rückstand werden 802 mg (5,80 mmol; 78 %) Terephthalalkohol **105** als farbloser Feststoff erhalten. Dieser kann bei Bedarf aus H_2O umkristallisiert werden, wobei farblose, nadelförmige Kristalle erhalten werden.

Summenformel: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$ ($138,16\text{ g mol}^{-1}$).

Smp. $119,0^\circ\text{C}$ (Lit. ^[169] 118°C).

R_f (DCM/MeOH 1:1) = 0,86.

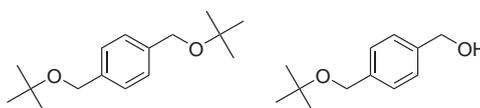
GC (M1): $t_R = 11,9$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4,61 (s, 4H, CH_2), 4,83 (s, 2H, OH), 7,35 (s, 4H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (62,9 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 65,0 (CH_2), 128,0 ($4 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 141,7 ($2 \times \text{C}_{\text{ar, quart}}$).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 160.9$ (ber. für $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2] + \text{Na}^+$: 161.06).

6.2.2.2 Terephthalalkohol-di/mono-*tert*-butylether 106/107



5,21 g (43,28 mmol) getrocknetes MgSO_4 werden im HV bei 250°C erhitzt, bis der Druck nicht weiter sinkt. Dann wird mit Ar geflutet und der Feststoff in 32 mL DCM suspendiert. Unter Rühren werden 0,6 mL konz. H_2SO_4 dazugegeben. Der Reaktionsansatz wird 15 min gerührt, dann werden 748 mg (5,41 mmol) Terephthalalkohol und 10,34 mL (109 mmol; 8,07 g) *t*-BuOH in 10 mL DCM zugegeben. Der Kolben wird fest verschlossen und das Reaktionsgemisch 5 d bei RT gerührt. Dann werden vorsichtig 40 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. zugegeben und die Mischung mit 100 mL H_2O sowie etwas DCM in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase mit 3×50 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer i. V. (50°C) und im HV entfernt. Der Rückstand wird flashchromatographisch (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt, wobei 452 mg (1,81 mmol; 33 %) Terephthalalkohol-di-*tert*-butylether **106** und 375 mg (1,93 mmol; 36 %) Terephthalalkohol-*tert*-butylether **107** als farblose Feststoffe erhalten werden.

Terephthalalkohol-di-*tert*-butylether 106

Summenformel: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$ ($250,38 \text{ g mol}^{-1}$).

R_f (Hexan/EtOAc 2:1) = 0,60.

GC (M1): $t_R = 13,73$ min.

Smp. 42°C .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,27 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4,42 (s, 4H, CH_2), 7,29 (s, 4H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (63 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 27,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 64,0 (CH_2), 73,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 127,3 ($4\times\text{C}_{\text{ar}}$), 138,9 ($2\times\text{C}_{\text{ar, quart}}$).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3433 vw, br, 2975 vs, 2931 m, 2911 m, 2873 m, 1519 vw, 1471 m, 1419 w, 1390 s, 1376 m, 1362 s, 1194 vs, 1065 vs, 1019 s, 902 s, 832 s, 780 s, 745 m.

Terephthalalkoholmono-*tert*-butylether 107

Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (194,27 g mol $^{-1}$).

R_f (Hexan/EtOAc 2:1) = 0,21.

GC (M1): t_R = 12,62 min.

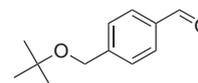
Smp. 50,9 °C (Lit.^[170] 47-47,5 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,28 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,26 (s, 1H, OH), 4,42 (s, 2H, CH_2), 4,56 (s, 2H, CH_2), 7,22-7,34 (m, 4H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (63 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 27,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 63,9 (CH_2), 64,9 (CH_2), 73,5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 126,9 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 127,6 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 139,2 ($\text{C}_{\text{ar, quart}}$), 139,9 ($\text{C}_{\text{ar, quart}}$).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3367 vs, br, 2972 vs, 2910 s, 1911 w, 1806 vw, 1518 m, 1569 m, 1444 m, 1420 m, 1390 s, 1363 s, 1293 w, 1193 vs, 1065 vs, 1016 vs, 897 vs, 826 s, 768 s.

6.2.2.3 4-(*tert*-Butoxymethyl)benzaldehyd 108



Ausgehend von Terephthalalkohol-di-*tert*-butylether 106

676 mg (2,98 mmol) DDQ werden in 10 mL DCM aufgeschlämmt, worauf sich eine orangefarbene Suspension bildet. Dann werden 373 mg (1,49 mmol) Terephthalalkohol-di-*tert*-butylether 106 in 5 mL DCM zugegeben, worauf sich der Reaktionsansatz augenblicklich braun färbt. Der Eduktkolben wird mit 5 mL DCM nachgespült, dann werden 2 mL H_2O zum Reaktionsansatz gegeben. Nach 40 min wird die Reaktionsmischung mit etwas DCM in einen Scheidetrichter überführt und ges. NaHCO_3 -Lsg. zugegeben, worauf sich der Reaktionsansatz augenblicklich schwarz färbt. Die Phasen

werden getrennt und die wässrige Phase mit 3×10 mL DCM gewaschen; beim letzten Waschschritt bildet sich ein schlammiger Niederschlag. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. (50°C) und im HV entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 8:1) gereinigt, worauf 260 mg (1,35 mmol; 91 %) 4-(*tert*-Butoxymethyl)benzaldehyd **108** als klare, farblose Flüssigkeit erhalten werden.

Ausgehend von **Terephthalalkoholmono-*tert*-butylether 107**

2,093 g (9,71 mmol) PCC und 1,061 g (12,93 mmol) NaOAc werden in 25 mL abs. DCM suspendiert, dann werden 1,257 g (6,47 mmol) Terephthalalkoholmono-*tert*-butylether **107** in 10 mL abs. DCM zugegeben. Mit 5 mL abs. DCM wird nachgespült und der Ansatz 45 min bei RT gerührt. Dann werden 100 mL abs. Et_2O zugefügt, kurz gerührt und gewartet, bis der Feststoff sedimentiert ist. Der Überstand wird durch Filterflocken und Florisil[®] filtriert, der verbliebene Feststoff nochmals mit 100 mL abs. Et_2O extrahiert und der Filterkuchen mit 50 mL abs. Et_2O nachgewaschen. Das Lösungsmittel der vereinigten Filtrate wird am Rotationsverdampfer i. V. (50°C) und im HV entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 8:1) gereinigt, wonach 1,105 g (5,75 mmol; 89 %) 4-(*tert*-Butoxymethyl)benzaldehyd **108** als klare, farblose Flüssigkeit erhalten werden.

Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ($192,25 \text{ g mol}^{-1}$).

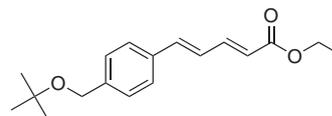
R_f (Hexan/EtOAc 8:1) = 0,23.

GC (M1): $t_R = 12,52$ min.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,31 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4,54 (s, 2H, CH_2), 7,50-7,55 (m, 2H, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7,82-7,88 (m, 2H, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 9,99 (s, 1H, CHO).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 27,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 63,6 (CH_2O), 73,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 127,5 ($2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 129,8 ($2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 135,4 ($\text{C}_{\text{ar, quart}}$), 147,3 ($\text{C}_{\text{ar, quart}}$), 192,1 (CHO).

6.2.2.4 (2*E*,4*E*)-Ethyl-5-[4-(*tert*-butoxymethyl)phenyl]penta-2,4-dienoat **110**



158 mg (0,63 mmol) (*E*)-Ethyl-4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoat **109** werden in 0,3 mL abs. THF gelöst vorgelegt und auf -78°C gekühlt. 0,59 mL einer 1,06-molaren Lsg. von LiHMDS in THF werden über 5 min dazugegeben und die Mischung 30 min bei -78°C gerührt. Dann werden 122 mg (0,63 mmol) 4-(*tert*-

Butoxymethyl)benzaldehyd **108** in 0,3 mL abs. THF gelöst, über 5 min zugetropft und der Ansatz 40 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 1 h unter Erwärmen auf RT gerührt. Dann werden 1,4 mL ges. NH_4Cl -Lsg. zugegeben, mit 4×5 mL Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit 2×3 mL H_2O und 3 mL ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. ($50\text{ }^{\circ}\text{C}$) und im HV entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/ EtOAc 8:1) gereinigt. Es werden 112 mg (0,39 mmol; 62%) (*2E,4E*)-Ethyl-5-[4-(*tert*-butoxymethyl)phenyl]penta-2,4-dienoat **110** erhalten. Das Produkt ist noch mit 13% 4-(*tert*-Butoxymethyl)benzaldehyd **108** verunreinigt, dessen Abtrennung aufgrund der ähnlichen Polarität nicht gelingt. Das Produkt erstarrt im Kühlschrank zu einem amorphen, farblosen Feststoff.

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$ ($288,38\text{ g mol}^{-1}$).

R_f (Hexan/ EtOAc 8:1) = 0,23.

GC (M1): $t_R = 18,41$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,29 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1,31 (t, 3H, $^3J = 7,2$ Hz, OCH_2CH_3), 4,23 (q, 2H, $^3J = 7,2$ Hz, OCH_2CH_3), 4,45 (s, 2H, $\text{C}^{4'}\text{CH}_2\text{O}t\text{-Bu}$), 5,97 (d, 1H, $^3J = 15,2$ Hz, $\text{C}^{\alpha}\text{H}$), 6,81-6,94 (m, 2H, $\text{C}^{\gamma}\text{H}$ u. $\text{C}^{\delta}\text{H}$), 4,33 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7,42 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7,45 (m, 1H, C^{β}H).

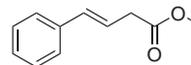
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14,3 (OCH_2CH_3), 27,7 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 60,3 (OCH_2CH_3), 63,8 ($\text{C}^{4'}\text{CH}_2\text{O}$), 73,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 121,0 (C^{α}), 125,8 (C^{γ} oder C^{δ}), 127,2 ($2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 127,7 ($2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 134,9 ($\text{C}_{\text{ar, quart}}$), 140,3 (C^{γ} oder C^{δ}), 141,1 ($\text{C}_{\text{ar, quart}}$), 144,7 (C^{β}), 167,1 (CO_2).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 215,0$ (ber. für $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3 - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2]^+$: 215,144; ber. für $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3 - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}]^+$: 215,107), 289,1 (ber. für $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3] + \text{H}^+$: 289,18), 311,1 (ber. für $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3] + \text{Na}^+$: 311,16), 599,1 (ber. für $[2 \times \text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3] + \text{Na}^+$: 599,33).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2975 s, 2932 m, 2360 w, 2341 w, 1700 vs, 1264 vs, 1604 s, 1459 w, 1417 w, 1388 w, 1365 s, 1341 w, 1313 m, 1238 vs, 1195 s, 1175 m, 1133 vs, 1080 s, 1005 m, 885 w, 847 m, 810 m, 747 vw, 725 w.

6.2.3 Synthese des nativen Fragment-A-Bausteins

6.2.3.1 (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylester **123**



Ausgehend von **Phenylacetaldehyd 122**

Zu 2,40 g Molsieb 3 Å werden 32 mL DMSO p. a., 34 μ L (0,59 mmol; 35,7 mg) abs. AcOH, 64 μ L (0,65 mmol; 55,0 mg) abs. Piperidin, 4,000 g (32,63 mmol) Phenylacetaldehyd **122** (98 %ig) und 6,8 mL (64,95 mmol; 7,67 g) destillierter Malonsäuremonomethylester gegeben. Die Reaktionsmischung wird 20 min bei RT und 4 h bei 65 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird mit 200 mL Et₂O in einen Scheidetrichter filtriert, 650 mL H₂O zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit 3×200 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 50 mL ges. NaHCO₃-Lsg., 50 mL 5 %iger KHSO₄-Lsg. sowie 50 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) wird der Rückstand im Vakuum destilliert. Als farbloses Destillat werden 3,317 g (18,82 mmol; 58 %) 4-Phenylbut-3-ensäuremethylester **123** erhalten.

Ausgehend von (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäure **132**

Zu 505 mg (1,55 mmol) Cs₂CO₃ werden 500 mg (3,08 mmol) (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäure **132** in 8,7 mL Aceton p. a. sowie 0,39 mL (6,26 mmol; 889 mg) MeI gegeben. Die Suspension wird 3 h refluxiert. Im Anschluß wird der Ansatz in 250 mL Et₂O und 50 mL H₂O aufgenommen, die Phasen getrennt und die organische Phase mit 50 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) entfernt. Als klare, leicht gelbliche Flüssigkeit werden 526 mg (2,99 mmol; 97 %) (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylester **123** erhalten.

Ausgehend von **Benzaldehyd 137**

6,130 g (14,76 mmol) Phosphoniumbromid **138**^[151] werden in 27 mL abs. THF suspendiert und mit Ultraschall behandelt (30 min). Dann werden 1,15 mL (11,35 mmol; 1,204 g) Benzaldehyd **137** zugegeben und die Mischung auf -20 °C gekühlt. Eine Lösung von 3,312 g (29,52 mmol) *t*-BuOK in 40 mL abs. THF wird über 2 h zugetropft. Währenddessen verfärbt sich der farblose Ansatz bräunlich. Nach dem Ende des Zutropfens wird das Kältebad nicht mehr erneuert, so daß der Ansatz langsam RT annimmt (4 h). Anschließend werden 3,66 mL (58,76 mmol; 8,34 g) MeI zugegeben und der Ansatz 40 h bei RT gerührt. Während dieser Zeit hellt die Suspension merklich auf. Zuletzt werden 100 mL H₂O und 100 mL Et₂O zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit 3×100 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2×50 mL ges. NaHCO₃-Lsg., 50 mL 5 % KHSO₄-Lsg. und 50 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) und vorsichtig im HV entfernt. Nach Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 8:1) werden

1,468 g (8,33 mmol; 73 %) 4-Phenylbut-3-ensäuremethylester **123** als klare, farblose Flüssigkeit isoliert.

Summenformel: $C_{11}H_{12}O_2$ (176,21 g mol⁻¹).

Sdp. 131 °C/16 mbar (Lit.^[171] 110 °C/4 mbar).

R_f (Hexan/EtOAc 8:1) = 0,28.

GC (M1): t_R = 12,1 min.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3,25 (dd, 2H, ³*J* = 7,1 Hz, ⁵*J* = 1,3 Hz, C^αH₂), 3,71 (s, 1H, OCH₃), 6,29 (dt, 1H, ³*J* = 15,9, 7,2 Hz, C^βH), 6,48 (d, 1H, ³*J* = 15,9 Hz, C^γH), 7,02-7,46 (m, 5H, Ph).

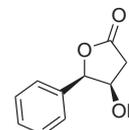
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 38,1 (C^α), 51,8 (OCH₃), 121,5 (C^β), 126,2 (2 × C_{ar}), 127,5 (2 × C_{ar}), 128,4 (C^{4'}), 133,4 (C^γ), 136,7 (C^{1'}), 171,9 (CO₂).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) m/z = 117,1 (ber. für [C₁₁H₁₂O₂ - C₂H₃O₂]⁺: 117,07), 177,0 (ber. für [C₁₁H₁₂O₂] + H⁺: 177,09), 198,9 (ber. für [C₁₁H₁₂O₂] + Na⁺: 199,07).

CHN-Elementaranalyse	$C_{11}H_{12}O_2$	$M = 176,21 \text{ g mol}^{-1}$
gef. C 75,26 H 6,71		
ber. C 74,98 H 6,86		

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3027 m, 2952 m, 1740 vs, 1600 w, 1497 m, 1436 s, 1356 m, 1295 m, 1255 s, 1201 s, 1163 vs, 967 s, 747 s.

6.2.3.2 (4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-phenyl-dihydrofuran-2(3*H*)-on **124**



84 mg ($2,28 \times 10^{-4}$ mol; 1 mol-%) K₂OsO₄·2H₂O, 22,570 g (68,55 mmol) K₃[Fe(CN)₆] und 9,475 g (68,56 mmol) K₂CO₃ werden in 114 mL H₂O gelöst. Dann werden 90 mL *t*-BuOH, 178 mg ($2,28 \times 10^{-4}$ mol; 1 mol-%) (DHQD)₂-PHAL und 2,173 g (22,84 mmol) Methansulfonamid zugegeben und der Reaktionsansatz auf 0 °C gekühlt. Zuletzt werden 4,026 g (22,85 mmol) (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäuremethylester **123** unter leichtem Rühren zugegeben, mit 24 mL *t*-BuOH nachgespült und 29 h bei 0 °C gerührt. Nach Reaktionsende (DC-Kontrolle Hexan/EtOAc 1:1) werden 34,27 g (272 mmol) Na₂SO₃ und 140 mL H₂O zugegeben und das Kältebad entfernt.

Sobald RT erreicht ist und aller Feststoff gelöst ist, werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit 1×160 mL und 3×110 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 mL H₂O und 50 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) entfernt. Der Rückstand wird in EtOAc aufgenommen und durch Kieselgel-60 (0,04-0,063 mm, aufgeschlämmt in EtOAc) filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) eingengt und restliches Lösungsmittel über mehrere Stunden im HV entfernt. Der Rückstand wird aus EtOAc umkristallisiert (1 mL g⁻¹). Sobald aus dem Rückstand der Mutterlauge keine weiteren Kristalle mehr erhalten werden können, wird das darin verbliebene Produkt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 1:1) isoliert. Insgesamt werden 3,175 g (17,82 mmol; 78 %) (4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-phenyl-dihydrofuran-2(3*H*)-on **124** als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

Summenformel: C₁₀H₁₀O₃ (178,18 g mol⁻¹).

Smp. 113,9-115,9 °C.

R_f (Hexan/EtOAc 1:1) = 0,16.

GC (M1): t_R = 14,2 min.

[α]_D²⁴ (0,92 g in 100 mL MeOH) = -37,7 (Lit. ^[135] -35,7).

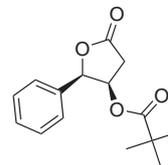
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,59 (m, 1H, OH), 2,71 (d, 1H, ²J = 17,6 Hz, C^αH_A), 2,88 (ddd, 1H, ²J = 17,6 Hz, ³J = 5,1 Hz, ⁴J = 1,5 Hz, C^αH_B), 4,61 (dm, 1H, ³J = 5,1 Hz, C^βH), 5,50 (d, 1H, ³J = 3,5 Hz, C^γH), 7,32-7,47 (m, 5H, Ph).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 38,4 (C^α), 70,1 (C^β), 85,0 (C^γ), 126,3 (2× C_{ar}), 128,9 (2× C_{ar}), 129,0 (C^{4'}), 133,0 (C^{1'}), 175,4 (CO₂).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) *m/z* = 178,9 (ber. für [C₁₀H₁₀O₃] + H⁺: 179,07), *m/z* = 200,9 (ber. für [C₁₀H₁₀O₃] + Na⁺: 201,05), *m/z* = 379,1 (ber. für [2×C₁₀H₁₀O₃] + Na⁺: 379,12).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3396 vs, 3031 vw, 2966 vw, 2917 w, 1754 vs, 1498 w, 1455 m, 1429 w, 1397 m, 1337 s, 1316 s, 1273 m, 1236 m, 1214 s, 1197 m, 1155 s, 1077 s, 1022 s, 990 s, 928 m, 900 w, 869 vw, 826 w, 797 m, 739 s, 715 m, 700 m.

6.2.3.3 (2*R*,3*R*)-5-Oxo-2-phenyl-tetrahydrofuran-3-yl-pivalat **143**



439 mg (2,46 mmol) (4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-phenyl-dihydrofuran-2(3*H*)-on **124** werden in 3,8 mL abs. DCM gelöst, dann werden 6,1 mL (49,6 mmol; 5,98 g) PvCl, 2,14 mL (26,51 mmol; 2,097 g) Pyridin und 306 mg (2,50 mmol) DMAP nacheinander zugegeben. Der Reaktionsansatz wird bei RT bis Reaktionsende (DC-Kontrolle; ca. 17 h) gerührt. Dann wird mit 100 mL Hexan/EtOAc 4:1 verdünnt, mit 2×30 mL 1,84 % H₂SO₄ und 30 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) und im HV entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; DCM) gereinigt, wobei 509 mg (1,94 mmol; 79 %) (2*R*,3*R*)-5-Oxo-2-phenyl-tetrahydrofuran-3-yl-pivalat **143** als amorpher, farbloser Feststoff erhalten werden.

Summenformel: C₁₅H₁₈O₄ (262,3 g mol⁻¹).

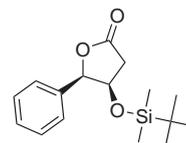
R_f (DCM) = 0,10.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 0,83 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2,70 (dd, 1H, ²J = 18,2 Hz, ³J = 1,2 Hz, C^αH_A), 3,06 (dd, 1H, ²J = 18,2 Hz, ³J = 6,2 Hz, C^αH_B), 5,71 (d, 1H, ³J = 4,5 Hz, C^γH), 5,77 (ddd, 1H, ³J = 6,0, 4,7, 1,3 Hz, C^βH), 7,29-7,40 (m, 5H, Ph).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 26,6 (C(CH₃)₃), 36,5 (C^α), 38,5 (C(CH₃)₃), 70,5 (C^β), 83,6 (C^γ), 126,1 (2× C_{ar}), 128,3 (2× C_{ar}), 128,5 (C^{4'}), 133,2 (C^{1'}), 174,2 (CO₂), 176,0 (CO₂).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) *m/z* = 263,0 (ber. für [C₁₅H₁₈O₄] + H⁺: 263,13), 285,0 (ber. für [C₁₅H₁₈O₄] + K⁺: 285,11).

6.2.3.4 (4*R*,5*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-phenyl-dihydrofuran-2(3*H*)-on **144**



262 mg (1,47 mmol) (4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-phenyl-dihydrofuran-2(3*H*)-on **124**, 583 mg (3,87 mmol) TBSCl und 589 mg (8,65 mmol) Imidazol werden in 1,3 mL abs. DMF gelöst. Bis Reaktionsende (DC-Kontrolle, 16 h) wird bei RT gerührt. Dann werden 0,2 mL ges. NH₄Cl-Lsg. zugegeben. Die Mischung wird in 25 mL Et₂O und 5 mL H₂O aufgenommen, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit 4×5 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5 mL Et₂O überführt, mit 4 mL 1,84 % H₂SO₄-Lsg., 4 mL ges. NaHCO₃-Lsg. und 4 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) und im HV entfernt. Der Rückstand wird aus EtOAc/Hexan umkristallisiert. Dabei werden 329 mg (1,12 mmol; 76 %) (4*R*,5*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-phenyl-dihydrofuran-2(3*H*)-on **144** als farbloser Feststoff erhalten.

Summenformel: C₁₆H₂₄O₃Si (292,45 g mol⁻¹).

Smp. 136,6-136,9 °C.

R_f (DCM/EtOAc 1:1) = 0,59.

GC (M1): t_R = 16,1 min.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = -0,43 (s, 3H, SiCH₃), -0,18 (s, 3H, SiCH₃), 0,67 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 2,60 (d, 1H, ²J = 17,0 Hz, C^αH_A), 2,89 (dd, 1H, ²J = 17,0 Hz, ³J = 4,9 Hz, C^αH_B), 4,57 (m, 1H, C^βH), 5,44 (d, 1H, ³J = 5,4 Hz, C^γH), 7,25-7,40 (m, 5H, Ph).

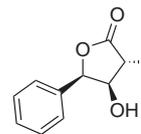
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = -5,7 (SiCH₃), -5,4 (SiCH₃), 17,9 (SiC(CH₃)₃), 25,4 (SiC(CH₃)₃), 40,3 (C^α), 71,4 (C^β), 86,2 (C^γ), 127,1 (2× C_{ar}), 128,0 (2× C_{ar}), 128,4 (C^{4'}), 134,3 (C^{1'}), 175,7 (CO₂).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) *m/z* = 293,1 (ber. für [C₁₆H₂₄O₃Si] + H⁺: 293,16), 315,1 (ber. für [C₁₆H₂₄O₃Si] + Na⁺: 315,14), 607,1 (ber. für [2×C₁₆H₂₄O₃Si] + Na⁺: 607,29).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2927 m, 2886 w, 2854 m, 1755 vs, 1498 w, 1455 m, 1389 w, 1362 w, 1318 m, 1254 s, 1214 s, 1168 vs, 1087 vs, 1029 vs, 997 w, 952 vs, 928 w,

914 w, 888 w, 840 vs, 798 w, 779 m, 748 m, 697 m.

6.2.3.5 (3*R*,4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-3-methyl-5-phenyl-dihydrofuran-2(3*H*)-on **125**



Eine Lsg. von 10,2 mL (72,58 mmol; 7,344 g) Diisopropylamin in 171 mL abs. THF wird vorgelegt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann werden 44,9 mL einer 1,6-molaren Lsg. von *n*-BuLi in *n*-Hexan zugetropft und der Ansatz 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sowie weitere 30 min ohne Kältebad gerührt. Anschließend wird er wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann werden 5,123 g (28,75 mmol) (4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-phenyl-dihydrofuran-2(3*H*)-on **124** in 120 mL abs. THF während 90 min zugetropft und weitere 45 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wird auf $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 5,37 mL (12,24 g; 86,26 mmol) MeI in 89 mL abs. THF während 150 min zugegeben und der Ansatz danach 2 d bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann wird die Reaktion durch Zugabe von 4 mL abs. AcOH in 6 mL abs. THF beendet. Der Ansatz wird auf RT erwärmt und dann am Rotationsverdampfer i. V. ($50\text{ }^{\circ}\text{C}$) solange eingeengt, bis eine dickflüssige, rosafarbene Suspension zurückbleibt. Diese wird in 200 mL H₂O und 200 mL Et₂O aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit $4 \times 200\text{ mL}$ Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 mL 5%-iger KHSO₄-Lsg. und 50 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. ($50\text{ }^{\circ}\text{C}$) und über mehrere Stunden im HV entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 1:1) aufgereinigt. Hierbei werden 4,804 g (24,99 mmol; 87 %) (3*R*,4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-3-methyl-5-phenyl-dihydrofuran-2(3*H*)-on **125** als orange-honigfarbenes, viskoses Öl erhalten, das nach Stehen im Kühlschrank bei RT zu einem amorphen Feststoff erstarrt.

Summenformel: C₁₁H₁₂O₃ (192,21 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 1:1) = 0,24.

GC (M1): t_R = 13,8 min.

[α]_D²⁴ (0,92 g in 100 mL MeOH) = +24,6.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,37 (d, 3H, ³J = 7,7 Hz, CH₃), 1,72 (d, 1H, ³J = 3,5 Hz, OH), 2,72 (dq, 1H, ³J = 3,0, 7,0 Hz, C^αH), 4,26 (m, 1H, C^βH), 5,58 (d, 1H, ³J = 4,6 Hz, C^γH), 7,30-7,47 (m, 5H, Ph).

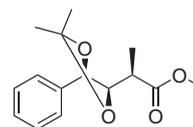
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 13,0 (CH_3), 43,5 (C^α), 75,9 (C^β), 82,5 (C^γ), 126,3 ($2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 128,90 ($2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 128,94 ($\text{C}^{4'}$), 133,2 ($\text{C}^{1'}$), 178,5 (CO_2).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) m/z = 214,9 (ber. für $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3] + \text{Na}^+$: 215,07), 407,0 (ber. für $[2 \times \text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3] + \text{Na}^+$: 407,15).

CHN-Elementaranalyse $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ $M = 192,21 \text{ g mol}^{-1}$
 gef. C 68,84 H 6,29
 ber. C 68,74 H 6,29

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3440 vs, 3073 w, 3034 w, 2984 s, 2951 s, 2887 w, 1742 vs, 1499 m, 1489 s, 1417 m, 1386 s, 1325 s, 1272 s, 1238 s, 1217 m, 1192 vs, 1115 s, 1079 s, 1044 s, 1022 m, 985 vs, 906 m, 845 w, 818 s, 754 s, 731 s, 697 s.

6.2.3.6 (*R*)-2-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]propansäuremethylester **126**



Zu 4,674 g (24,32 mmol) (3*R*,4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-3-methyl-5-phenyl-dihydrofuran-2(3*H*)-on **125** und 486 mg Amberlyst-15[®] werden 30 mL abs. Acetondimethylacetal und 7,9 mL abs. MeOH zugefügt. Der Reaktionsansatz wird 4 d bei RT gerührt, dann wird er mit 500 mL Hexan in einen Scheidetrichter filtriert. Die organische Phase wird mit 50 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) und im HV entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 8:1) gereinigt, wobei 5,686 g (21,51 mmol; 88 %) (*R*)-2-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]propansäuremethylester **126** als hellorangefarbenes Öl erhalten werden. Dieses erstarrt nach einiger Zeit im Kühlschrank zu einem amorphen Feststoff.

Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (264,32 g mol^{-1}).

R_f (Hexan/EtOAc 8:1) = 0,25.

GC (M1): $t_R = 13,9$ min.

$[\alpha]_D^{24}$ (0,92 g in 100 mL MeOH) = -17,9.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,28 (d, 3H, $^3J = 7,1$ Hz, $\text{C}^\alpha\text{CH}_3$), 1,48 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,56 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2,68 (m, 1H, C^αH), 3,40 (s, 3H, CO_2CH_3), 4,11 (dd, 1H, $^3J = 8,5, 6,0$ Hz, C^βH), 4,74 (d, 1H, $^3J = 8,4$ Hz,

$C^{\gamma}H$), 7,26-7,40 (m, 5H, Ph).

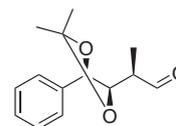
$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 12,9 ($C^{\alpha}CH_3$), 27,1 ($C(CH_3)_2$), 27,2 ($C(CH_3)_2$), 41,4 (C^{α}), 51,5 (CO_2CH_3), 81,3 (C^{γ}), 83,2 (C^{β}), 109,0 ($C(CH_3)_2$), 127,4 ($2 \times C_{ar}$), 128,52 ($2 \times C_{ar}$), 128,55 ($C^{4'}$), 137,2 ($C^{1'}$), 173,7 (CO_2).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) m/z = 206,9 (ber. für $[C_{15}H_{20}O_4 - C_3H_6O] + H^+$: 207,10), 287,0 (ber. für $[C_{15}H_{20}O_4] + Na^+$: 287,13).

CHN-Elementaranalyse	$C_{15}H_{20}O_4$	$M = 264,32 \text{ g mol}^{-1}$
gef. C 68,46 H 7,78		
ber. C 68,16 H 7,63		

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3037 vw, 2984 m, 2947 m, 2873 w, 2360 vw, 1738 vs, 1498 vw, 1454 m, 1373 m, 1259 s, 1225 s, 1170 m, 1057 s, 1007 m, 931 vw, 880 m, 838 vw, 809 w, 760 s, 698 s.

6.2.3.7 (*R*)-2-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]propanal **127**



Zu einer Lsg. von 230 mg (0,87 mmol) (*R*)-2-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]propansäuremethylester **126** in 5,4 mL abs. DCM werden 2,0 mL einer 1,0-molaren Lsg. von DIBAL-H in Toluol bei $-100^\circ C$ langsam zugetropft. Der Reaktionsansatz wird 4 h unter Erwärmen auf $-78^\circ C$ gerührt, dann wieder auf $-100^\circ C$ abgekühlt. 0,6 mL abs. MeOH werden langsam zugetropft und der Ansatz auf RT erwärmt. Im Anschluß werden 20 mL 1 M AcOH und 20 mL Hexan zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit 4×20 mL Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 mL 1 M AcOH, 10 mL ges. $NaHCO_3$ -Lsg. und 10 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach einer Flash-Filtration durch Celite[®] (nachwaschen mit Hexan/EtOAc 1:1) wird das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird im HV getrocknet, wobei 203 mg (0,87 mmol; 100 %) (*R*)-2-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]propanal **127** als hellgelbes, klares Öl erhalten werden.

Summenformel: $C_{14}H_{18}O_3$ ($234,29 \text{ g mol}^{-1}$).

R_f (Hexan/EtOAc 8:1) = 0,28.

GC (M1): $t_R = 13,4$ min.

$[\alpha]_D^{24}$ (1,85 g in 100 mL CHCl_3) = -34,3.

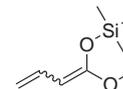
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,22 (d, 3H, $^3J = 7,1$ Hz, $\text{C}^\alpha\text{CH}_3$), 1,47 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,57 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2,52 (dq, 1H, $^3J = 7,0, 3,1$ Hz, C^αH), 4,23 (dd, 1H, $^3J = 8,8, 3,1$ Hz, C^βH), 4,76 (d, 1H, $^3J = 8,8$ Hz, C^γH), 7,28-7,39 (m, 5H, Ph), 9,59 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7,8 ($\text{C}^\alpha\text{CH}_3$), 26,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 46,0 (C^α), 80,1 (C^γ), 81,4 (C^β), 109,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 126,8 ($2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 128,67 ($\text{C}^{4'}$), 128,74 ($2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 136,9 ($\text{C}^{1'}$), 202,3 (CHO).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 257,1$ (ber. für $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3] + \text{Na}^+$: 257,11), 347,2 (ber. für $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3 + \text{C}_6\text{H}_{14}\text{Al}]^+$: 347,22).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2985 s, 2934 m, 1727 vs, 1495 vw, 1455 m, 1379 s, 1235 vs, 1171 m, 1043 s, 1027 m, 995 m, 958 vw, 886 w, 811 w, 757 s, 700 s.

6.2.3.8 1-Methoxy-1-trimethylsilyloxybutadien **128**



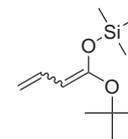
Zu 80 mL einer 0,52-molaren Lsg. von LDA in abs. THF werden 80 mL abs. THF zugegeben und die Lsg. auf -78°C gekühlt. Dann werden 7,6 mL abs. HMPTA zugegeben. Die Mischung wird 30 min bei -78°C gerührt, dann werden 4,0 mL (38 mmol; 3,79 g) Crotonsäuremethylester (98 %ig) tropfenweise zugegeben und der Reaktionsansatz weitere 30 min bei -78°C gerührt. Im Anschluß werden 7,6 mL (60 mmol; 6,54 g) Chlortrimethylsilan zugetropft. Die Reaktionslösung wird 15 min bei -78°C und nach Entfernen des Kältebads 1 h unter Erwärmen auf RT gerührt. Dann wird der Reaktionsansatz mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 4×50 mL abs. Pentan extrahiert, und die Extrakte durch Filterwatte filtriert. Die Extrakte werden im Vakuum eingeeengt und der Rückstand im Vakuum destilliert. Hierbei werden 3,45 g (20 mmol; 53 %) 1-Methoxy-1-trimethylsilyloxybutadien **128** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Summenformel: $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Si}$ (172,30 g mol^{-1}).

Sdp. $64^\circ\text{C}/10$ mbar (Lit.^[172] $32\text{-}35^\circ\text{C}/0,8$ mbar).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0,23 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3,58 (s, 3H, OCH_3), 4,49 (d, 1H, $^3J = 10,6$ Hz, C^αH), 4,61 (dd, 1H, $^2J = 1,6$ Hz, $^3J = 10,4$ Hz, $\text{C}^\gamma\text{H}_\text{A}$), 4,85 (dd, 1H, $^2J = 2,0$ Hz, $^3J = 17,1$ Hz, $\text{C}^\gamma\text{H}_\text{B}$), 6,48 (ddd, 1H, $^3J = 17,2, 10,4, 10,4$ Hz, C^βH).

6.2.3.9 1-*tert*-Butoxy-1-trimethylsilyloxybutadien **129**



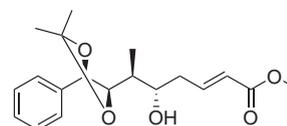
Zu 28 mL einer 0,56-molaren Lsg. von LDA in abs. THF werden 30 mL abs. THF zugegeben und der Reaktionsansatz wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nach der Zugabe von 2,75 mL abs. HMPA wird der Ansatz 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann werden 2,03 g (14,3 mmol) Crotonsäure-*tert*-butylester in 5 mL abs. THF langsam zugetropft und der Ansatz 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Im Anschluß werden 3,24 mL (25,7 mmol; 2,79 g) Chlortrimethylsilan zugetropft. Der Reaktionsansatz wird 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sowie nach Entfernen des Kältebads noch 1 h unter Erwärmen auf RT gerührt. Dann wird das Lösungsmittel bei RT im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit $4 \times 25\text{ mL}$ abs. Pentan extrahiert, und die Extrakte werden durch Filterwatte filtriert. Nach Einengen des Filtrats im Vakuum wird der Rückstand destilliert, wobei 1,303 g (6,1 mmol; 43 %) 1-*tert*-Butoxy-1-trimethylsilyloxybutadien **129** als farblose, u. a. mit einer geringen Menge HMPA verunreinigte Flüssigkeit erhalten werden.

Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$ ($214,38\text{ g mol}^{-1}$).

Sdp. $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ / 15 mbar.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0,23 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1,36 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4,65 (dd, 1H, $^3J = 10,5\text{ Hz}$, $^2J = 1,9\text{ Hz}$, CH_AH_B), 4,75 (d, 1H, $^3J = 10,6\text{ Hz}$, C^αH), 4,87 (dd, 1H, $J = 17,3\text{ Hz}$, $^2J = 1,6\text{ Hz}$, CH_AH_B), 6,34-6,56 (m, 1H, C^βH).

6.2.3.10 (5*S*,6*S*,*E*)-Methyl-6-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-hydroxyhept-2-enoat **130**



Eine Suspension von 338 mg (1,31 mmol) $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in 1,3 mL DCM wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann werden 203 mg (0,87 mmol) (*R*)-2-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]propanal **127** in 0,8 mL abs. DCM zugetropft und der Reaktionsansatz 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Im Anschluß werden 0,25 mL (1,79 mmol; 309 mg) 1-Methoxy-1-trimethylsilyloxybutadien **128** in 2,7 mL abs. DCM zuge-
tropft. Die Reaktionsmischung wird 14 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann werden 10 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. zugegeben und auf RT erwärmt. Anschließend wird der Reaktionsansatz mit 40 mL Et_2O und 10 mL H_2O überführt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit $4 \times 40\text{ mL}$ Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden

mit 10 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) und im HV entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt, wobei 136 mg (0,41 mmol; 47 %) (5*S*,6*S*,*E*)-Methyl-6-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-hydroxyhept-2-enoat **130** erhalten werden. Die übrigen Fraktionen werden vereinigt und durch nochmalige Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 8:1) aufgetrennt, wobei 19,9 mg (0,05 mmol; 6 %) des Silylethers (4*R*)-Methyl-4-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(trimethylsilyloxy)-2-vinylpentanoat **145** erhalten werden.

Summenformel: C₁₉H₂₆O₅ (334,41 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 2:1) = 0,28.

GC (M1): t_R = 18,56 min.

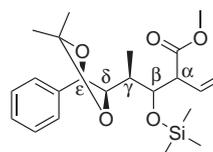
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,06 (d, 3H, ³J = 7,1 Hz, C^εCH₃), 1,49 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,55 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,77 (ddq, 1H, ³J = 5,5, 2,0, 7,1 Hz, C^εH), 2,28 (ddd, 1H, ²J = 14,7 Hz, ³J = 7,5, 1,0 Hz, C^γH_A), 2,34 (dddd, 1H, ²J = 14,6 Hz, ³J = 7,2, 4,5, 1,4 Hz, C^γH_B), 2,70 (s, br, 1H, OH), 3,68 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,60-3,72 (m, 1H, C^δH), 4,04 (dd, 1H, ³J = 9,0, 2,3 Hz, C^ζH), 4,77 (d, 1H, ³J = 9,0 Hz, C^ηH), 5,74 (dm, 1H, ³J = 15,6 Hz, C^αH), 6,89 (ddd, 1H, ³J = 15,5, 7,5, 7,4 Hz, C^βH), 7,26-7,39 (m, 5H, Ph).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10,7 (C^εCH₃), 27,0 (C(CH₃)₂), 27,2 (C(CH₃)₂), 36,7 (C^ε), 37,7 (C^γ), 51,4 (CO₂CH₃), 73,4 (C^δ), 79,9 (C^η), 82,7 (C^ζ), 108,9 (C(CH₃)₂), 123,1 (C^α), 126,7 (2×C_{ar}), 128,4 (C^{4'}), 128,7 (2×C_{ar}), 137,4 (C^{1'}), 145,8 (C^β), 166,6 (CO₂).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) *m/z* = 277,2 (ber. für [C₁₉H₂₆O₅ - C₃H₆O] + H⁺: 277,14), 357,3 (ber. für [C₁₉H₂₆O₅] + Na⁺: 357,17), 691,1 (ber. für [2×C₁₉H₂₆O₅] + Na⁺: 691,35).

MS (ESI-MS; Anionen-Modus) *m/z* = 369,2 (ber. für [C₁₉H₂₆O₅] + Cl⁻: 369,15).

(4*R*)-Methyl-4-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(trimethylsilyloxy)-2-vinylpentanoat **145**



Die Konfiguration an C^α und C^β ist unbekannt.

Summenformel: C₂₂H₃₄O₅Si (406,59 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 8:1) = 0,38.

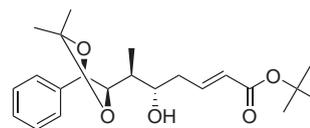
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,08 (s, 9H, C^βOSi(CH₃)₃), 1,08 (d, 3H, ³J = 7,1 Hz, C^γCH₃), 1,45 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,54 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,82 (ddq, 1H, ³J = 6,4, 1,0, 6,9 Hz, C^γH), 3,08 (dd, 1H, ³J = 9,5, 6,8 Hz, C^αH), 3,62 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,88 (dd, 1H, ³J = 6,8, 5,2 Hz, C^βH), 4,01 (dd, 1H, ³J = 8,9, 1,3 Hz, C^δH), 4,56-4,66 (m, 2H, C^εH u. CH=CH_A), 4,89 (dd, 1H, ³J = 10,2, 1,0 Hz, CH=CH_B), 5,61 (ddd, 1H, ³J = 17,2, 9,9, 9,8 Hz, CH=CH₂), 7,26-7,42 (m, 5H, Ph).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,45 (C^βOSi(CH₃)₃), 11,3 (C^γCH₃), 27,2 (C(CH₃)₂), 27,4 (C(CH₃)₂), 35,3 (C^γ), 51,6 (CO₂CH₃), 55,7 (C^α), 77,2 (C^β), 80,8 (C^ε), 81,4 (C^δ), 108,8 (C(CH₃)₂), 119,0 (CH=CH₂), 127,1 (2×C_{ar}), 128,2 (C^{4'}), 128,5 (2×C_{ar}), 133,2 (CH=CH₂), 138,0 (C^{1'}), 172,5 (CO₂).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) *m/z* = 349,2 (ber. für [C₂₂H₃₄O₅Si - C₃H₆O] + H⁺: 349,18), 429,3 (ber. für [C₂₂H₃₄O₅Si] + Na⁺: 429,21).

MS (ESI-MS; Anionen-Modus) *m/z* = 263,2 (ber. für [C₂₂H₃₄O₅Si - CO₂CH₃ - C₂H₃]⁻: 263,147).

6.2.3.11 (5*S*,6*S*,*E*)-*tert*-Butyl-6-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-hydroxyhept-2-enoat **55**



Vinyloge Mukayama-Aldol-Addition

Eine Suspension von 338 mg (1,31 mmol) MgBr₂·Et₂O in 1,3 mL abs. Toluol wird auf -78 °C gekühlt. Dann werden 185 mg (0,79 mmol) (*R*)-2-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]propanal **127** in 0,8 mL abs. Toluol tropfenweise zugegeben und der Reaktionsansatz 15 min bei -78 °C gerührt. Im Anschluß werden 172 mg (0,80 mmol) 1-*tert*-Butoxy-1-trimethylsilyloxybutadien **129** in 2,7 mL abs. Toluol zugetropft und der Ansatz 15 h bei -78 °C gerührt. Nach Reaktionsende werden 5 mL ges. NH₄Cl-Lsg. zugefügt. Es wird 1 h ohne Kältebad gerührt, wobei sich der Ansatz auf RT erwärmt. Dann werden 50 mL Et₂O zugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit 2×80 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2 g Weinsäure in 30 mL 5%iger KHSO₄-Lsg. versetzt und während 30 min gelegentlich geschüttelt. Dann werden die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit 10 mL ges. NaHCO₃-Lsg. und 10 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen

und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; $\text{PE}_{60-80}/\text{EtOAc}$ 4:1) gereinigt. Hierbei werden 123 mg (0,33 mmol; 42 %) (5*S*,6*S*,*E*)-*tert*-Butyl-6-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-hydroxyhept-2-enoat **55** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

Zweistufiges Verfahren über Allylstannan-Addition (siehe Abschnitt 6.2.3.12) und Kreuzmetathese

173 mg (0,63 mmol) (2*S*,3*S*)-2-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]hex-5-en-3-ol **146** und 513 μL (3,5 mmol; 453 mg) *tert*-Butylacrylat werden in 0,5 mL abs. DCM gelöst, dann werden 21 mg (0,025 mmol, 4 mol-%) Grubbs-Katalysator (2. Generation) ^[165] zugefügt und der Reaktionsansatz 19 h bei RT gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung mit Hexan/EtOAc 8:1 verdünnt und über eine Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt, wobei 178 mg eines bräunlichen Feststoffs erhalten werden. Eine weitere flashchromatographische Aufreinigung (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 4:1) liefert schließlich 170 mg (0,45 mmol; 71 %) (5*S*,6*S*,*E*)-*tert*-Butyl-6-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-hydroxyhept-2-enoat **55** als farblosen, amorphen Feststoff. Dieser kann aus *n*-Hexan umkristallisiert werden, wodurch Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse gewonnen wurden.

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (376,49 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 4:1) = 0,43.

R_f (PE/EtOAc 6:1) = 0,13.

GC (M1): t_R = 20,9 min (Zersetzung).

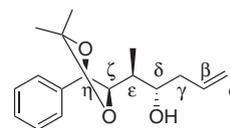
$[\alpha]_D^{24}$ (1,03 g in 100 mL CHCl_3) = -10,9 (Lit. ^[28] -10,7).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,08 (d, 3H, ³*J* = 7,1 Hz, C^εCH₃), 1,45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,50 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,56 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,78 (m, 1H, C^εH), 2,24-2,38 (m, 2H, C^γH₂), 2,49 (s, br, 1H, OH), 3,71 (ddd, 1H, ³*J* = 7,4, 5,0, 5,0 Hz, C^δH), 4,06 (dd, 1H, ³*J* = 9,0, 2,3 Hz, C^ζH), 4,79 (d, 1H, ³*J* = 9,0 Hz, C^ηH), 5,67 (dm, 1H, ³*J* = 15,6 Hz, C^αH), 6,77 (ddd, 1H, ³*J* = 15,4, 7,5, 7,5 Hz, C^βH), 7,25-7,40 (m, 5H, Ph).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 11,0 (C^εCH₃), 27,0 (C(CH₃)₂), 27,2 (C(CH₃)₂), 28,1 (C(CH₃)₃), 36,4 (C^ε), 37,8 (C^γ), 73,7 (C^δ), 79,9 (C^η), 80,2 (C(CH₃)₃), 82,7 (C^ζ), 108,9 (C(CH₃)₂), 125,5 (C^α), 126,7 (2 × C_{ar}), 128,5 (C^{4'}), 128,7 (2 × C_{ar}), 137,3 (C^{1'}), 143,8 (C^β), 165,6 (CO₂).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) m/z = 399,2 (ber. für $[\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5] + \text{Na}^+$: 399,21), 774,8 (ber. für $[2 \times \text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5] + \text{Na}^+$: 775,44).

6.2.3.12 (2S,3S)-2-[(4R,5R)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]hex-5-en-3-ol 146



Eine Suspension von 338 mg (1,31 mmol) $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in 1,3 mL abs. DCM wird auf -78°C gekühlt. Dann werden 202 mg (0,86 mmol) (*R*)-2-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]propanal **127** in 0,8 mL abs. DCM langsam zugetropft. Der Reaktionsansatz wird 15 min bei -78°C gerührt. Während dieser Zeit nimmt die Suspension eine bräunliche Farbe an. Dann werden 0,40 mL (1,31 mmol; 432 mg) Allyltri-*n*-butylstannan in 2,7 mL abs. DCM zugetropft. Der Ansatz wird über Nacht bei -78°C gerührt (10,5 h). Nach Reaktionsende werden 10 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. zugegeben und der Ansatz auf RT erwärmt. Er wird mit 40 mL Et_2O und 10 mL H_2O überführt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit 4×40 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 mL ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. (50°C) und im HV entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/ EtOAc 4:1) gereinigt, wobei 182 mg (0,66 mmol; 77 %) (*2S,3S*)-2-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]hex-5-en-3-ol **146** als klares, farbloses Öl erhalten werden.

Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3$ ($276,37 \text{ g mol}^{-1}$).

R_f (Hexan/ EtOAc 4:1) = 0,29.

GC (M1): $t_R = 15,2$ min.

$[\alpha]_D^{24}$ (2,21 g in 100 mL CHCl_3) = $-3,3$.

$[\alpha]_D^{24}$ (0,88 g in 100 mL MeOH) = $+7,7$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,07 (d, 3H, $^3J = 7,1$ Hz, $\text{C}^\epsilon\text{CH}_3$), 1,49 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,56 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,77 (m, 1H, $\text{C}^\epsilon\text{H}$), 2,13 (m, 1H, $\text{C}^\gamma\text{H}_A$), 2,25 (m, 1H, $\text{C}^\gamma\text{H}_B$), 2,39 (s, br, 1H, OH), 3,59 (ddd, 1H, $^3J = 8,2, 5,6, 4,6$ Hz, C^δH), 4,10 (dd, 1H, $^3J = 9,0, 2,2$ Hz, C^ζH), 4,78 (d, 1H, $^3J = 9,0$ Hz, C^ηH), 4,93-5,04 (m, 2H, $\text{C}^\alpha\text{H}_2$), 5,70 (m, 1H, C^βH), 7,25-7,44 (m, 5H, Ph).

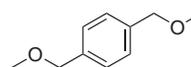
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10,6 ($\text{C}^\epsilon\text{CH}_3$), 27,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 36,2 (C^ϵ), 39,4 (C^γ), 73,6 (C^δ), 80,0 (C^η), 82,7 (C^ζ), 108,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 117,7 (C^α), 126,8 ($2 \times \text{C}_{ar}$), 128,3 ($\text{C}^{4'}$), 128,6 ($2 \times \text{C}_{ar}$), 134,9 ($\text{C}^{1'}$), 137,6 (C^β).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 219,1$ (ber. für $[\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3 - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}] + \text{H}^+$: 219,14), 299,2 (ber. für. $[\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3] + \text{Na}^+$: 299,16), 575,1 (ber. für. $[2 \times \text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3] + \text{Na}^+$: 575,33).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3486 s, br (OH), 2983 vs, 2934 s, 1640 w, 1496 w, 1455 m, 1380 s, 1236 vs, 1169 s, 1087 m, 1043 s, 915 m, 888 m, 814 w, 756 s, 700 s.

6.2.4 uA-C^{4'}-Alkoxyethyl-A-Fragmentanaloga

6.2.4.1 Terephthalalkoholdimethylether 148



In 70 mL abs. MeOH werden 3,40 g (148 mmol) Natrium gelöst. Im Anschluß werden 14,88 g (54,68 mmol) *p*-Xylendibromid (97%ig) als Feststoff und 60 mL DMSO p. a. zugegeben und die entstandene Lösung 6 h bei 120 °C Badtemperatur refluxiert. Danach wird auf RT abgekühlt und mit 8,5 mL (148 mmol; 8,89 g) AcOH neutralisiert und ein Teil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C/ 75 mbar) entfernt. Der Rückstand wird in 200 mL Hexan/EtOAc 1:1, 100 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. und 150 mL H_2O aufgenommen. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit 4×80 mL Hexan/EtOAc 1:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 mL 5%iger KHSO_4 -Lsg. und 30 mL ges. NaCl -Lsg. gewaschen und dann am Rotationsverdampfer i. V. eingengt (50 °C/75 mbar). Der Rückstand wird in 200 mL Hexan aufgenommen, die organische Phase mit 4×50 mL H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer i. V. entfernt (50 °C/75 mbar). Der Rückstand wird destilliert und das Destillat durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt, wobei 6,853 g (41,23 mmol; 73 %) Terephthalalkoholdimethylether **148** als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

Summenformel: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (166,22 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 4:1) = 0,30.

GC (M1): $t_R = 10,72$ min.

Sdp. 109,5 °C (10 mbar).

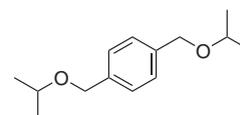
¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3,36 (s, 6H, O(CH_3)), 4,43 (s, 2H, CH_2), 7,31 (s, 4H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 58,0 (OCH_3), 74,4 (CH_2), 127,8 ($4\times\text{C}_{\text{ar}}$), 137,6 ($2\times\text{C}_{\text{ar, quart}}$).

MS (EI-MS; Kationen-Modus) m/z (Int. [%]) = 165 (15) ber. für $[\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2]^+$: 166,1, 135 (60) ber. für $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}]^+$: 135,1, 121 (100) ber. für $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$: 121,1, 105 (37) ber. für $[\text{C}_8\text{H}_9]^+$: 105,1, 91 (43) ber. für $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$: 91,1.

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2983 s, 2926 vs, 2852 vs, 2820 vs, 1738 vw, 1514 w, 1452 m, 1418 m, 1380 s, 1309 vw, 1193 s, 1102 vs, 1021 w, 963 m, 918 m, 811 m.

6.2.4.2 Terephthalalkoholdiisopropylether 149



Zu 90 mL THF werden 4,55 g einer Suspension von NaH (60 %) in Paraffin gegeben. Dann wird mit 11,58 g (43,9 mmol) *p*-Xylendibromid versetzt. Zuletzt wird eine Lösung von 7,8 mL (101,8 mmol; 6,12 g) abs. *i*-PrOH in 90 mL abs. THF zugegeben und 4 h bei RT gerührt. Nach dem Ende der Reaktion werden 50 mL H_2O hinzugefügt. Der Ansatz wird in 200 mL H_2O und 1000 mL EtOAc aufgenommen. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit 150 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. (50°C) entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 8:1) gereinigt, wobei 7,27 g (32,7 mmol; 75 %) Terephthalalkoholdiisopropylether **149** als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten werden.

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$ ($222,32\text{ g mol}^{-1}$).

R_f (Hexan/EtOAc 8:1) = 0,31.

GC (M1): t_R = 12,80 min.

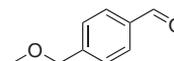
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,20 (d, 12H, $^3J = 6,1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,66 (qm, 2H, $^3J = 6,1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,50 (s, 4H, CH_2), 7,31 (s, 4H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22,1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 69,8 (CH_2), 70,7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 127,6 ($4\times\text{C}_{\text{ar}}$), 138,2 ($2\times\text{C}_{\text{ar, quart}}$).

MS (EI-MS; Kationen-Modus) m/z (Int. [%]) = 221 (38) ber. für $[\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2]^+$: 222,2, 163 (95) ber. für $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}]^+$: 163,1, 121 (57) ber. für $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$: 121,1, 104 (100) ber. für $[\text{C}_8\text{H}_9]^+$: 105,1, 43 (95) ber. für $[\text{C}_3\text{H}_7]^+$: 43,1.

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2972 vs, 2931 s, 2868 s, 1704 vw, 1516 w, 1468 m, 1421 w, 1378 s, 1335 s, 1211 m, 1175 s, 1126 vs, 1072 vs, 1021 m, 923 m, 806 m.

6.2.4.3 4-(Methoxymethyl)benzaldehyd **150**



In 215 mL DCM werden 10,24 g (45,1 mmol) DDQ suspendiert, dann werden 41 mL H_2O hinzugegeben. Zuletzt werden 5,000 g (30,08 mmol) Terephthalalkoholdimethylether **148** in 198 mL DCM zugegeben und 19 h bei RT gerührt. Nach Ablauf der Reaktion wird der Ansatz mit 100 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. und 150 mL DCM überführt. Die Phasen werden getrennt. Zur wässrigen Phase werden 200 mL DCM gegeben, die Mischung mit Unterdruck durch Celite[®] gesaugt und in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit 2×100 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 250 mL ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer i. V. (50°C) entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt, wobei 4,048 g (27,00 mmol; 90 %) 4-(Methoxymethyl)benzaldehyd **150** als klare, leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten werden.

Summenformel: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$ ($150,17 \text{ g mol}^{-1}$).

R_f (Hexan/EtOAc 4:1) = 0,24.

GC (M1): $t_R = 10,51$ min.

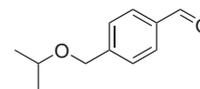
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3,42 (s, 3H, OCH_3), 4,52 (s, 2H, CH_2), 7,48 (m, 2H, C_{ar}H), 7,85 (m, 2H, C_{ar}H), 9,98 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 58,5 (OCH_3), 73,9 (CH_2), 127,6 ($2 \times \text{C}_{ar}$), 129,8 ($2 \times \text{C}_{ar}$), 135,7 ($\text{C}^{1'}$), 145,4 ($\text{C}^{4'}$), 191,9 (CHO).

MS (EI-MS; Kationen-Modus) m/z (Int. [%]) = 149 (27) ber. für $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2]^+$: 150,1, 135 (82) ber. für $[\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2]^+$: 135,0, 121 (45) ber. für $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$: 121,07, 105 (8) ber. für $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}]^+$: 105,03, 91 (100) ber. für $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$: 91,05, 77 (23) ber. für $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$: 77,04, 45 (50) ber. für $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$: 45,03.

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2987 m, 2928 s, 2825 s, 2736 m, 1698 vs, 1609 vs, 1579 s, 1452 m, 1424 w, 1389 s, 1304 s, 1210 vs, 1166 s, 1100 vs, 1016 w, 970 w, 922 w, 853 m, 818 s, 782 m.

6.2.4.4 4-(*iso*-Propoxymethyl)benzaldehyd **151**



Die Synthese erfolgt analog zur Synthese von **150** (Abschnitt 6.2.4.3). Die Reaktion ist bereits nach 1 h 15 min beendet (DC-Kontrolle). Aus 7,822 g (35,18 mmol) Terephthalalkoholdiisopropylether **149** werden nach chromatographischer Aufreinigung 5,900 g (33,10 mmol; 94 %) 4-(*iso*-Propoxymethyl)benzaldehyd **151** als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₁₁H₁₄O₂ (178,23 g mol⁻¹).

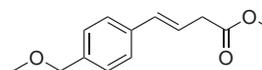
R_f (Hexan/EtOAc 4:1) = 0,33.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,24 (d, 6H, ³J = 6,2 Hz, CH(CH₃)₂), 3,70 (hept, 1H, ³J = 6,1 Hz, CH(CH₃)₂), 4,58 (s, 2H, CH₂), 7,42-7,56 (m, 2H, C_{ar}H), 7,77-7,89 (m, 2H, C_{ar}H), 9,98 (s, 1H, CHO).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22,1 (CH(CH₃)₂), 69,4, (CH(CH₃)₂) 71,6 (CH₂), 127,5 (2×C_{ar}), 129,8 (2×C_{ar}), 135,6 (C^{1'}), 146,4 (C^{4'}), 192,0 (CHO).

MS (EI-MS; Kationen-Modus) *m/z* (Int. [%]) = 135,1 (45) ber. für [C₈H₇O₂]⁺: 135,05, 119,1 (100) ber. für [C₈H₇O]⁺: 119,05, 107,1 (37) ber. für [C₇H₇O]⁺: 107,05, 91,1 (67) ber. für [C₇H₇]⁺: 91,05, 77,0 (17) ber. für [C₆H₅]⁺: 77,04, 43,0 (35) ber. für [C₃H₇]⁺: 43,05.

6.2.4.5 (*E*)-4-[4-(Methoxymethyl)phenyl]prop-3-ensäuremethylester **152**



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **123** (Abschnitt 6.2.3.1; Wittig-Reaktion). Ausgehend von 1,733 g (11,54 mmol) 4-(Methoxymethyl)benzaldehyd **150** werden nach der Aufreinigung durch Flash-Chromatographie 1,602 g (7,27 mmol; 63 %) (*E*)-4-[4-(Methoxymethyl)phenyl]prop-3-ensäuremethylester **152** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Summenformel: C₁₄H₁₈O₃ (234,29 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 4:1) = 0,23.

GC (M1): $t_R = 12,47$ min.

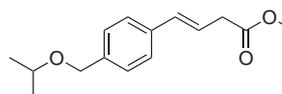
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3,25 (dd, 2H, $^3J = 7,1$ Hz, $^4J = 1,1$ Hz, $\text{C}^\alpha\text{H}_2$), 3,37 (s, 3H, CH_2OCH_3), 3,71 (s, 3H, CO_2CH_3), 4,43 (s, br, 2H, CH_2OCH_3), 6,29 (dt, 1H, $^3J = 15,8, 7,2$ Hz, C^βH), 6,48 (dm, 1H, $^3J = 15,9$ Hz, C^γH), 7,25-7,30 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7,33-7,38 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 38,2 (C^α), 51,9 (CO_2CH_3), 58,0 (CH_2OCH_3), 74,4 (CH_2OCH_3), 121,6 (C^β), 126,3 ($2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 128,0 ($2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 133,2 (C^γ), 136,2 ($\text{C}_{\text{ar, quart}}$), 137,5 ($\text{C}_{\text{ar, quart}}$), 172,0 (CO_2).

MS (EI-MS; Kationen-Modus) m/z (Int. [%]) = 220 (57) ber. für $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3]^+$: 220,11, 189 (20) ber. für $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3 - \text{CH}_3\text{O}]^+$: 189,09, 161 (8) ber. für $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3 - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2]^+$: 161,10, 147 (36) ber. für $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3 - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2]^+$: 147,08, 91 (9) ber. für $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$: 91,05, 45 (100) ber. für $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$: 45,03.

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2985 s, 2951 s, 2821 s, 1738 vs, 1656 vw, 1611 vw, 1513 m, 1435 s, 1414, m, 1381 m, 1361 m, 1299 m, 1254 s, 1197 s, 1163 s, 1100 s, 1016 w, 969 s, 942 w, 917 vw, 841 m, 783 m.

6.2.4.6 (*E*)-4-[4-(*iso*-Propoxymethyl)phenyl]prop-3-ensäuremethylester **153**



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **123** (Abschnitt 6.2.3.1; Wittig-Reaktion). Ausgehend von 2,057 g (11,54 mmol) 4-(*iso*-Propoxymethyl)benzaldehyd **151** werden nach der Aufreinigung durch Flash-Chromatographie 2,433 g (9,80 mmol; 85 %) (*E*)-4-[4-(*iso*-Propoxymethyl)phenyl]prop-3-ensäuremethylester **153** als amorpher Feststoff erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (262,34 g mol^{-1}).

R_f (Hexan/EtOAc 6:1) = 0,26.

GC (M1): $t_R = 14,17$ min.

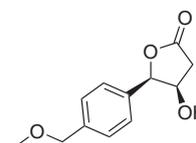
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,21 (d, 6H, $^3J = 6,1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,25 (dd, 2H, $^3J = 7,1$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, $\text{C}^\alpha\text{H}_2$), 3,67 (hept, 1H, $^3J = 6,1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,71 (s, 3H, CO_2CH_3), 4,48 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}i\text{-Pr}$), 6,28 (dt, 1H, $^3J = 15,8, 7,2$ Hz, C^βH), 6,48 (dm, 1H, $^3J = 15,9$ Hz, C^γH), 7,25-7,37 (m, 4H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22,1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 38,2 (C^α), 51,9 (CO_2CH_3), 69,7 ($\text{CH}_2\text{O}i\text{-Pr}$), 70,9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 121,4 (C^β), 126,3 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 127,8 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 133,2 (C^γ), 136,0 ($\text{C}_{\text{ar, quart}}$), 138,5 ($\text{C}_{\text{ar, quart}}$), 172,0 (CO_2).

MS (EI-MS; Kationen-Modus) m/z (Int. [%]) = 248 (69) ber. für $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3]^+$: 248,14, 205 (17) ber. für $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3 - \text{C}_3\text{H}_7]^+$: 205,09, 189 (89) ber. für $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3 - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2]^+$: 189,13, 117 (100) ber. für $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3 - \text{C}_4\text{H}_9\text{O} - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2]^+$: 117,07, 91 (20) ber. für $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$: 91,05, 73 (17) ber. für $[\text{C}_4\text{H}_9\text{O}]^+$: 73,07, 59 (15) ber. für $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2]^+$: 59,01.

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2971 m, 1740 vs, 1512 vw, 1436 w, 1379 w, 1335 w, 1254 m, 1201 m, 1159 s, 1069 s, 1017 w, 968 m, 799 w.

6.2.4.7 (4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-[4-(methoxymethyl)phenyl]-dihydrofuran-2(3*H*)-on **154**



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **124** (Abschnitt 6.2.3.2). Ausgehend von 1,548 g (7,03 mmol) 4-[4-(Methoxymethyl)phenyl]prop-3-ensäuremethylester **152** werden nach der Aufreinigung durch Kristallisation und Flash-Chromatographie des Rückstands aus der Mutterlauge insgesamt 1,117 g (5,03 mmol; 72 %) (4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-[4-(methoxymethyl)phenyl]-dihydrofuran-2(3*H*)-on **154** als gelber Feststoff erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (222,24 g mol^{-1}).

R_f (Hexan/EtOAc 1:2) = 0,16.

GC (M1): t_R = 14,79.

Smp. 108,2-109,3 °C.

$[\alpha]_D^{24}$ (0,92 g in 100 mL MeOH) = -35,1.

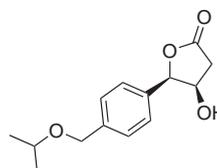
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2,13 (s, br, 1H, OH), 2,62 (d, 1H, $^2J = 17,5$ Hz, $\text{C}^\alpha\text{H}_A$), 2,84 (dd, 1H, $^2J = 17,5$ Hz, $^3J = 5,2$ Hz, $\text{C}^\alpha\text{H}_B$), 3,38 (s, 3H, CH_2OCH_3), 4,43 (s, 2H, CH_2OMe), 4,56 (m, 1H, C^βH), 5,46 (d, 1H, $^3J = 3,5$ Hz, C^γH), 7,36 (m, 4H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 38,6 (C^α), 58,4 (CH_2OCH_3), 70,0 (C^β), 74,2 (CH_2OMe), 85,2 (C^γ), 126,5 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 128,1 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 132,7 ($\text{C}^{4'}$), 138,9 ($\text{C}^{1'}$), 175,8 (CO_2).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) m/z = 687,8 (ber. für $[3\times\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4] + \text{Na}^+$: 689,26), 466,9 (ber. für $[2\times\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4] + \text{Na}^+$: 467,17), 244,8 (ber. für $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4] + \text{Na}^+$: 245,08).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3366 vs, br, 3004 vw, 2962 w, 2909 w, 2861 w, 1752 vs, br, 1450 vw, 1422 w, 1401 vw, 1362 w, 1331 w, 1304 m, 1232 m, 1215 m, 1161 s, 1079 s, 1014 s, 979 m, 904 m, 875 w, 850 w, 801 m, 780 m.

6.2.4.8 (4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-[4-(isopropoxymethyl)phenyl]-dihydrofuran-2(3*H*)-on **155**



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **124** (Abschnitt 6.2.3.2). Ausgehend von 3,716 g (14,96 mmol) 4-[4-(*iso*-Propoxymethyl)phenyl]prop-3-ensäuremethylester **153** werden nach der Aufreinigung durch Kristallisation und Flash-Chromatographie des Rückstands aus der Mutterlauge insgesamt 2,990 g (11,95 mmol; 72 %) (4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-[4-(isopropoxymethyl)phenyl]-dihydrofuran-2(3*H*)-on **155** als gelber Feststoff erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (250,29 g mol^{-1}).

Smp. 87,1-87,7 °C.

R_f (Hexan/EtOAc 1:2) = 0,22.

GC (M1): t_R = 14,41 min.

$[\alpha]_D^{24}$ (0,92 g in 100 mL MeOH) = -35,0.

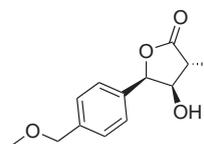
^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,23 (d, 6H, 3J = 6,1 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,62 (s, br, 1H, OH), 2,70 (d, 1H, 2J = 17,5 Hz, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}$), 2,86 (dd, 1H, 2J = 17,5 Hz, 3J = 5,1 Hz, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{B}$), 3,71 (hept, 1H, 3J = 6,1 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,51 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}i\text{-Pr}$), 4,59 (m, 1H, C^βH), 5,49 (d, 1H, 3J = 3,4 Hz, C^γH), 7,33-7,37 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7,40-7,45 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150,9 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 38,5 (C^α), 69,6 ($\text{CH}_2\text{O}i\text{-Pr}$), 70,1 (C^β), 71,5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 85,0 (C^γ), 126,4 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 128,1 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 132,1 ($\text{C}^{4'}$), 140,2 ($\text{C}^{1'}$), 175,4 (CO_2).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) m/z = 522,9 (ber. für $[2\times\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4] + \text{Na}^+$: 523,23), 272,8 (ber. für $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4] + \text{Na}^+$: 273,11).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3493 vs, br, 2968 s, 2937 m, 2872 m, 1751 vs, 1519 w, 1469 w, 1418 m, 1397 m, 1377 m, 1315 s, 1237 m, 1217 s, 1188 s, 1127 m, 1075 vs, 1034 vs, 990 m, 922 m, 903 vw, 877 vw, 785 m, 769 vs, 698 m.

6.2.4.9 (3*R*,4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-[4-(methoxymethyl)phenyl]-3-methyl-dihydrofuran-2(3*H*)-on **156**



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **125** (Abschnitt 6.2.3.5). Ausgehend von 0,914 g (4,11 mmol) (4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-[4-(methoxymethyl)phenyl]-dihydrofuran-2(3*H*)-on **154** werden nach der Aufreinigung durch Flash-Chromatographie 0,720 g (3,05 mmol; 74 %) (3*R*,4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-[4-(methoxymethyl)phenyl]-3-methyl-dihydrofuran-2(3*H*)-on **156** als rosafarbener, teilweise kristalliner Feststoff erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (236,26 g mol $^{-1}$).

R_f (Hexan/EtOAc 2:3) = 0,21.

GC (M1): t_R = 16,54.

$[\alpha]_D^{24}$ (0,92 g in 100 mL MeOH) = +23,9.

Smp. 100,5-100,9 °C.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,37 (d, 3H, $^3J = 7,7$ Hz, $\text{C}^\alpha\text{CH}_3$), 1,80 (m, 1H, OH), 2,70 (dq, 1H, $^3J = 3,0, 7,7$ Hz, C^αH), 3,40 (s, 3H, CH_2OCH_3), 4,25 (m, 1H, C^βH), 4,45 (s, 2H, CH_2OMe), 5,58 (d, 1H, $^3J = 4,5$ Hz, C^γH), 7,31-7,36 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7,38-7,43 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

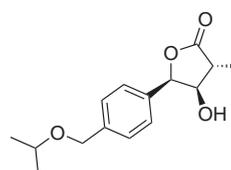
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12,7 ($\text{C}^\alpha\text{CH}_3$), 43,5 (C^α), 58,4 (CH_2OCH_3), 74,2 (CH_2OMe), 75,8 (C^β), 82,4 (C^γ), 126,4 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 128,2 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 132,6 ($\text{C}^{4'}$), 139,0 ($\text{C}^{1'}$), 178,4 (CO_2).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 729,7$ (ber. für $[3 \times C_{13}H_{16}O_4] + Na^+$: 731,3), 494,9 (ber. für $[2 \times C_{13}H_{16}O_4] + Na^+$: 495,20), 258,8 (ber. für $[C_{13}H_{16}O_4] + Na^+$: 259,09).

MS (ESI-MS; Anionen-Modus) $m/z = 505,6$ (ber. für $[2 \times C_{13}H_{16}O_4] + Cl^-$: 507,18), 270,8 (ber. für $[C_{13}H_{16}O_4] + Cl^-$: 271,07).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3475 s, br, 2991 m, 2928 m, 2877 m, 2827 w, 2809 w, 1761 vs, 1519 w, 1452 w, 1426 w, 1384 m, 1327 w, 1300 m, 1239 w, 1189 s, 1094 s, 1038 m, 1002 s, 961 vw, 950 w, 905 w, 861 m, 839 vw, 798 m, 789 s, 730 vw, 715 w.

6.2.4.10 (3*R*,4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-[4-(isopropoxymethyl)phenyl]-dihydrofuran-2(3*H*)-on **157**



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **125** (Abschnitt 6.2.3.5). Ausgehend von 1,904 g (7,61 mmol) (4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-[4-(isopropoxymethyl)phenyl]-dihydrofuran-2(3*H*)-on **155** werden nach der Aufreinigung durch Flash-Chromatographie insgesamt 1,563 g (5,91 mmol; 78 %) (4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-[4-(isopropoxymethyl)phenyl]-dihydrofuran-2(3*H*)-on **157** als gelber, amorpher Feststoff erhalten.

Summenformel: $C_{15}H_{20}O_4$ (264,32 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 1:1) = 0,24.

GC (M1): $t_R = 18,06$ min.

$[\alpha]_D^{24}$ (0,92 g in 100 mL MeOH) = +20,7.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,23 (d, 6H, $^3J = 6,1$ Hz, CH(CH₃)₂), 1,39 (d, 1H, $^3J = 7,8$ Hz, C^αCH₃), 1,45 (d, 1H, $^3J = 3,6$ Hz, OH), 2,73 (dq, 1H, $^3J = 2,8, 7,7$ Hz, C^αH), 3,71 (hept, 1H, $^3J = 6,1$ Hz, CH(CH₃)₂), 4,26 (m, 1H, C^βH), 4,52 (s, 2H, CH₂O*i*-Pr), 5,60 (d, 1H, $^3J = 4,4$ Hz, C^γH), 7,31-7,37 (m, 2H, C_{ar}H), 7,40-7,49 (m, 2H, C_{ar}H).

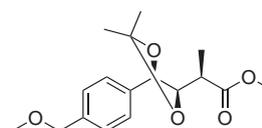
¹³C{¹H}-NMR (126,9 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13,0 (C^αCH₃), 22,1 (CH(CH₃)₂), 43,5 (C^α), 69,6 (CH₂O*i*-Pr), 71,5 (CH(CH₃)₂), 75,9 (C^β), 82,3 (C^γ), 126,3 (2 × C_{ar}), 128,1 (2 × C_{ar}), 132,0 (C^{4'}), 140,2 (C^{1'}), 178,3 (CO₂).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 550,9$ (ber. für $[2 \times C_{15}H_{20}O_4] + Na^+$: 551,26), 286,9 (ber. für $[C_{15}H_{20}O_4] + Na^+$: 287,13).

MS (ESI-MS; Anionen-Modus) $m/z = 298,9$ (ber. für $[C_{15}H_{20}O_4] + Cl^-$: 299,11), 262,9 (ber. für $[C_{15}H_{20}O_4] - H^+$: 263,13).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2972 s, 1740 vw, 1512 w, 1436 m, 1379 m, 1335 m, 1299 w, 1254 m, 1201 m, 1160 s, 1070 s, 1017 w, 968 m, 939 vw, 839 w, 799 w, 711 w.

6.2.4.11 (*S*)-2-[(4*R*,5*R*)-5-(4-(Methoxymethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]propansäuremethylester **158**



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **126** (Abschnitt 6.2.3.6). In Hexan/EtOAc 4:1 nicht lösliche Bestandteile des Rohprodukts werden nochmals umgesetzt und aufgearbeitet. Ausgehend von 705 mg (2,98 mmol) (3*R*,4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-[4-(methoxymethyl)phenyl]-3-methyl-dihydrofuran-2(3*H*)-on **156** werden nach der Aufreinigung durch Flash-Chromatographie insgesamt 593 mg (1,92 mmol; 64 %) (*S*)-2-[(4*R*,5*R*)-5-(4-(Methoxymethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-propansäuremethylester **158** als hellbraunes Öl erhalten.

Summenformel: $C_{17}H_{24}O_5$ (308,37 $g\ mol^{-1}$).

R_f (Hexan/EtOAc 4:1) = 0,23.

GC (M1): $t_R = 16,14$ min.

$[\alpha]_D^{24}$ (1,00 g in 100 mL MeOH) = -18,1.

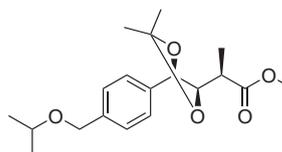
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,27 (d, 3H, $^3J = 7,1$ Hz, $C^\alpha CH_3$), 1,47 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,56 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2,67 (m, 1H, $C^\alpha H$), 3,36 (s, 3H, CH_2OCH_3), 3,43 (s, 3H, CO_2CH_3), 4,10 (dd, 1H, $^3J = 8,4, 5,7$ Hz, $C^\beta H$), 4,45 (s, 2H, CH_2OMe), 4,75 (d, 1H, $^3J = 8,5$ Hz, $C^\gamma H$), 7,31-7,38 (m, 4H, $C_{ar}H$).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 12,7 ($C^\alpha CH_3$), 27,1 ($C(CH_3)_2$), 27,2 ($C(CH_3)_2$), 41,2 (C^α), 51,6 (CO_2CH_3), 58,1 (CH_2OCH_3), 74,3 (CH_2OMe), 81,0 (C^γ), 83,2 (C^β), 109,0 ($C(CH_3)_2$), 127,4 ($2 \times C_{ar}$), 127,8 ($2 \times C_{ar}$), 136,7 ($C_{ar, quart}$), 138,6 ($C_{ar, quart}$), 173,8 (CO_2).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 638,1$ (ber. für $[2 \times C_{17}H_{24}O_5] + Na^+$: 639,31), 330,9 (ber. für $[C_{17}H_{24}O_5] + Na^+$: 331,15).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2985 s, 2936 s, 2823 w, 1739 vs, 1613 vw, 1516 vw, 1457 m, 1436 m, 1380 s, 1238 s, 1169 m, 1099 m, 1059 s, 1020 w, 970 vw, 891 w, 819 w.

6.2.4.12 (S)-2-([4R,5R]-5-(4-(Isopropoxymethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]propansäuremethylester **159**



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **126** (Abschnitt 6.2.3.6). Alle erhaltenen Nebenprodukte werden ein zweites Mal umgesetzt. Ausgehend von 1,513 g (5,72 mmol) (4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-[4-(isopropoxymethyl)phenyl]-dihydrofuran-2(3*H*)-on **157** werden nach der Aufreinigung durch Flash-Chromatographie insgesamt 1,411 g (4,19 mmol; 73 %) (S)-2-([4*R*,5*R*]-5-(4-(Isopropoxymethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]propansäuremethylester **159** als gelleartige Feststoff erhalten.

Summenformel: $C_{19}H_{28}O_5$ (336,42 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 4:1) = 0,45.

GC (M1): $t_R = 17,07$ min.

$[\alpha]_D^{24}$ (0,92 g in 100 mL MeOH) = -17,6.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,20 (d, 6H, $^3J = 6,1$ Hz, CH(CH₃)₂), 1,27 (d, 3H, $^3J = 7,0$ Hz, C^αCH₃), 1,47 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,55 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2,67 (dq, 1H, $^3J = 5,7, 7,0$ Hz, C^αH), 3,45 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,65 (hept, 1H, $^3J = 6,1$ Hz, CH(CH₃)₂), 4,10 (dd, 1H, $^3J = 8,4, 5,6$ Hz, C^βH), 4,50 (s, 2H, CH₂O*i*-Pr), 4,75 (d, 1H, $^3J = 8,5$ Hz, C^γH), 7,33 (s, 4H, C_{ar}H).

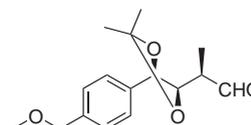
¹³C{¹H}-NMR (150,9 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12,5 (C^αCH₃), 22,08, (CH(CH₃)₂) 22,12 (CH(CH₃)₂), 27,1 (C(CH₃)₂), 27,2 (C(CH₃)₂), 41,1 (C^α), 51,6 (CO₂CH₃), 69,7 (CH₂O*i*-Pr), 70,9 (CH(CH₃)₂), 81,0 (C^γ), 83,2 (C^β), 109,0 (C(CH₃)₂), 127,3 (2×C_{ar}), 127,7 (2×C_{ar}), 136,4 (C^{4'}), 139,6 (C^{1'}), 173,8 (CO₂).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 693,9$ (ber. für $[2 \times C_{19}H_{28}O_5] + Na^+$: 695,38), 359,0 (ber. für $[C_{19}H_{28}O_5] + Na^+$: 359,18), 218,8 (ber. für $[C_{19}H_{28}O_5 - C_2H_3O_2 -$

$C_3H_7O]^+$: 219,14).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2981 s, 2937 m, 1740 vs, 1618 vw, 1517 vw, 1458 w, 1436 w, 1380 m, 1336 w, 1238 m, 1170 m, 1141 w, 1060 vs, 1020 vw, 983 vw, 892 w, 818 m.

6.2.4.13 (*R*)-2-[(4*R*,5*R*)-5-(4-(Methoxymethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]propanal **160**



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **127** (Abschnitt 6.2.3.7). Ausgehend von 381 mg (1,24 mmol) (*S*)-2-[(4*R*,5*R*)-5-(4-(Methoxymethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]propansäuremethylester **158** werden nach Filtration durch Celite[®] 349 mg (1,25 mmol; 100 %) (*R*)-2-[(4*R*,5*R*)-5-(4-(Methoxymethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]propanal **160** als leicht gelbliches, trübes Öl erhalten.

Summenformel: $C_{16}H_{22}O_4$ (278,34 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 4:1) = 0,23.

GC (M1): t_R = 15,40 min.

$[\alpha]_D^{24}$ (1,10 g in 100 mL $CHCl_3$) = -33,2.

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,23 (d, 3H, $^3J = 7,1$ Hz, $C^\alpha CH_3$), 1,48 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,57 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2,53 (ddq, 1H, $^3J = 3,1, 0,6, 7,0$ Hz, $C^\alpha H$), 3,38 (s, 3H, CH_2OCH_3), 4,22 (dd, 1H, $^3J = 8,8, 3,2$ Hz, $C^\beta H$), 4,46 (s, 2H, CH_2OMe), 4,77 (d, 1H, $^3J = 8,8$ Hz, $C^\gamma H$), 7,35 (m, 4H, $C_{ar} H$), 9,61 (d, 1H, $^3J = 0,7$ Hz, CHO).

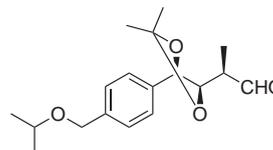
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,8 ($C^\alpha CH_3$), 26,9 ($C(CH_3)_2$), 27,1 ($C(CH_3)_2$), 46,0 (C^α), 58,2 (CH_2OCH_3), 74,3 (CH_2OCH_3), 79,9 (C^γ), 81,4 (C^β), 109,4 ($C(CH_3)_2$), 126,9 ($2 \times C_{ar}$), 128,1 ($2 \times C_{ar}$), 136,3 ($C^{4'}$), 138,9 ($C^{1'}$), 202,3 (CHO).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) m/z = 300,9 (ber. für $[C_{16}H_{22}O_4] + Na^+$: 301,14), 391,0 (ber. für $[C_{16}H_{22}O_4 + C_6H_{14}Al]^+$: 391,24), 578,0 (ber. für $[2 \times C_{16}H_{22}O_4] + Na^+$: 579,29).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3438 vw, br, 2985 vs, 2933 s, 2894 s, 2823 m, 1727 vs, 1516 w, 1455 m, 1422 w, 1380 s, 1235 vs, 1171 s, 1098 vs, 1045 s, 1020 m, 996 m, 959 w,

920 w, 890 w, 817 m.

6.2.4.14 (R)-2-[(4R,5R)-5-(4-(Isopropoxymethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]propanal 161



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **127** (Abschnitt 6.2.3.7). Ausgehend von 957 mg (2,84 mmol) (*S*)-2-[(4*R*,5*R*)-5-(4-(Isopropoxymethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]propansäuremethylester **159** werden nach Filtration durch Celite[®] 864 mg (2,82 mmol; 99 %) (*R*)-2-[(4*R*,5*R*)-5-(4-(Isopropoxymethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]propanal **161** als gelbliches, klares Öl erhalten.

Summenformel: C₁₈H₂₆O₄ (306,40 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 4:1) = 0,31.

GC (M1): t_R = 16,57 min.

[α]_D²⁴ (1,10 g in 100 mL CHCl₃) = -30,0.

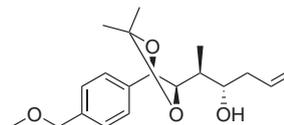
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,18-1,26 (m, 9H, CH(CH₃)₂ u. C^αCH₃), 1,48 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,57 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2,51 (dq, 1H, ³J = 3,1, 7,0 Hz, C^αH), 3,67 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4,21 (dd, 1H, ³J = 8,8, 3,1 Hz, C^βH), 4,51 (s, 2H, CH₂O*i*-Pr), 4,76 (d, 1H, ³J = 8,8 Hz, C^γH), 7,30-7,42 (m, 4H, C_{ar}H), 9,60 (m, 1H, CHO).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7,7 (C^αCH₃), 22,09 (CH(CH₃)₂), 22,11 (CH(CH₃)₂), 26,9 (C(CH₃)₂), 27,1 (C(CH₃)₂), 46,0 (C^α), 69,6 (CH₂O*i*-Pr), 71,1 (CH(CH₃)₂), 79,9 (C^γ), 81,4 (C^β), 109,3 (C(CH₃)₂), 126,8 (2×C_{ar}), 127,9 (2×C_{ar}), 136,0 (C^{4'}), 140,0 (C^{1'}), 202,3 (CHO).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) *m/z* = 329,2 (ber. für [C₁₈H₂₆O₄] + Na⁺: 329,17), 634,2 (ber. für [2×C₁₈H₂₆O₄] + Na⁺: 635,36).

IR (NaCl, Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3439 vw, br, 2976 vs, 2934 s, 2934 s, 2871 s, 1728 vs, 1516 vw, 1456 m, 1423 vw, 1379 vs, 1335 m, 1235 vs, 1172 m, 1125 s, 1061 vs, 1019 m, 996 m, 958 vw, 924 vw, 890 w, 817 m.

6.2.4.15 (2*S*,3*S*)-2-[(4*R*,5*R*)-5-(4-(Methoxymethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]hex-5-en-3-ol **162**



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **146** (Abschnitt 6.2.3.12). Ausgehend von 187 mg (0,67 mmol) (*R*)-2-[(4*R*,5*R*)-5-(4-(Methoxymethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]propanal **160** werden nach der Aufreinigung durch Flash-Chromatographie insgesamt 155 mg (0,48 mmol; 72 %) des A-Fragment-Bausteins (2*S*,3*S*)-2-[(4*R*,5*R*)-5-(4-(Methoxymethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]hex-5-en-3-ol **162** als leicht gelbliches Öl erhalten.

Summenformel: C₁₉H₂₈O₄ (320,42 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 4:1) = 0,17.

GC (M1): t_R = 16,99 min.

[α]_D²⁴ (1,00 g in 100 mL CHCl₃) = -5,4.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,06 (d, 3H, ³J = 7,1 Hz, C^εCH₃), 1,48 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,55 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,75 (ddq, 1H, ³J = 6,7, 2,0, 6,8 Hz, C^εH), 2,11 (ddd, 1H, ²J = 14,5 Hz, ³J = 7,8, 7,5 Hz, C^γH_A), 2,25 (m, 1H, C^γH_B), 2,41 (s, br, 1H, OH), 3,36 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3,58 (ddd, 1H, ³J = 8,2, 5,8, 4,4 Hz, C^δH), 4,09 (dd, 1H, ³J = 8,9, 2,1 Hz, C^ξH), 4,44 (s, 2H, CH₂OMe), 4,78 (d, 1H, ³J = 9,0 Hz, C^ηH), 4,91-5,05 (m, 2H, C^αH₂), 5,71 (dddd, 1H, ³J = 14,2, 10,0, 10,0, 7,1 Hz, C^βH), 7,29-7,40 (m, 4H, C_{ar}H).

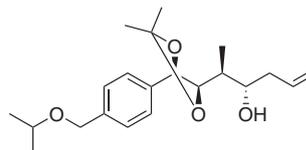
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10,6 (C^εCH₃), 27,1 (C(CH₃)₂), 27,2 (C(CH₃)₂), 36,3 (C^ε), 39,4 (C^γ), 58,0 (CH₂OCH₃), 73,5 (C^δ), 74,3 (CH₂OMe), 79,8 (C^η), 82,6 (C^ξ), 108,8 (C(CH₃)₂), 117,7 (C^α), 126,8 (2×C_{ar}), 127,9 (2×C_{ar}), 134,9 (C^β), 137,1 (C_{ar, quart}), 138,3 (C_{ar, quart}).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) *m/z* = 343,0 (ber. für [C₁₉H₂₈O₄] + Na⁺: 343,19), 662,2 (ber. für [2×C₁₉H₂₈O₄] + Na⁺: 663,39).

MS (ESI-MS; Anionen-Modus) *m/z* = 354,9 (ber. für [C₁₉H₂₈O₄] + Cl⁻: 355,17).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3485 s, br, 3074 vw, 2983 vs, 2932 vs, 1640 vw, 1516 vw, 1456 m, 1420 w, 1380 vs, 1236 vs, 1169 m, 1097 vs, 1045 vs, 1020 m, 996 m, 915 m, 892 m, 817 m.

6.2.4.16 (2S,3S)-2-[(4R,5R)-5-(4-(Isopropoxymethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]hex-5-en-3-ol 163



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **146** (Abschnitt 6.2.3.12) Ausgehend von 828 mg (2,70 mmol) (*R*)-2-[(4*R*,5*R*)-5-(4-(Isopropoxymethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]propanal **161** werden nach der Aufreinigung durch Flash-Chromatographie insgesamt 693 mg (1,99 mmol; 74 %) des A-Fragment-Bausteins (2*S*,3*S*)-2-[(4*R*,5*R*)-5-(4-(Isopropoxymethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-hex-5-en-3-ol **163** als leicht gelbliches Öl erhalten.

Summenformel: C₂₁H₃₂O₄ (348,48 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 4:1) = 0,26.

GC (M1): t_R = 17,72 min.

[α]_D²⁴ (1,13 g in 100 mL CHCl₃) = -4,7.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,07 (d, 3H, ³J = 7,0 Hz, C^εCH₃), 1,21 (d, 6H, ³J = 6,1 Hz, CH(CH₃)₂), 1,49 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,56 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,76 (ddq, 1H, ³J = 6,4, 2,0, 6,9 Hz, C^εH), 2,13 (m, 1H, C^γH_A), 2,26 (m, 1H, C^γH_B), 2,31 (s, br, 1H, OH), 3,59 (ddd, 1H, ³J = 8,3, 5,6, 4,2 Hz, C^δH), 3,67 (qq, 1H, ³J = 6,1, 6,1 Hz, CH(CH₃)₂), 4,09 (dd, 1H, ³J = 8,9, 2,2 Hz, C^ζH), 4,51 (s, 2H, CH₂O*i*-Pr), 4,78 (d, 1H, ³J = 9,0 Hz, C^ηH), 4,97-5,07 (m, 2H, C^αH₂), 5,73 (dddd, 1H, ³J = 14,2, 10,1, 10,1, 7,0 Hz, C^βH), 7,33 (s, 4H, C_{ar}H).

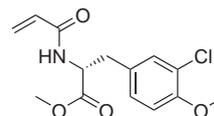
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10,7 (C^ε), 22,09 (CH(CH₃)₂), 22,12 (CH(CH₃)₂), 27,1 (C(CH₃)₂), 27,2 (C(CH₃)₂), 36,2 (C^ε), 39,5 (C^γ), 69,7 (CH₂O*i*-Pr), 71,0 (CH(CH₃)₂), 73,6 (C^δ), 79,8 (C^η), 82,6 (C^ζ), 108,8 (C(CH₃)₂), 117,8 (C^α), 126,8 (2×C_{ar}), 127,8 (2×C_{ar}), 134,9 (C^β), 136,7 (C^{4'}), 139,3 (C^{1'}).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) *m/z* = 371,3 (ber. für [C₂₁H₃₂O₄] + Na⁺: 371,22), 718,3 (ber. für [2×C₂₁H₃₂O₄] + Na⁺: 719,45).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3465 m, br, 2975 vs, 2933 m, 1640 w, 1515 vw, 1456 m, 1379 vs, 1335 m, 1236 vs, 1170 s, 1126 s, 1046 vs, 1020 s, 995 m, 915 m, 816 m.

6.2.5 B-Fragment

6.2.5.1 (*R*)-2-Acrylamido-3-(3-chlor-4-methoxyphenyl)propansäuremethylester **60**



In 112 mL H₂O werden 21,2 g (529 mmol) NaOH gelöst. Die Natronlauge wird auf 0 °C gekühlt. Dann werden 5,328 g (21,14 mmol) 3-Chlor-D-Tyrosin-Hydrochlorid [61] **57** darin gelöst. Im Anschluß werden 17,2 mL (211 mmol; 19,1 g) Acrylsäurechlorid innerhalb von 30 min zugegeben und unter Lichtausschluß bei RT gerührt (16 h). Nach Reaktionsende werden 44 mL 37 % HCl unter Eiskühlung tropfenweise zugegeben. Dann wird der Reaktionsansatz mit 4×200 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter Lichtausschluß am Rotationsverdampfer i. V. (40 °C) entfernt. Das Rohprodukt wird noch zweimal mit Toluol coevaporiert und der Rückstand im HV getrocknet. Insgesamt werden 5,508 g (20,42 mmol; 97 %) 3-Chlor-D-acryloyltyrosin **166** als amorpher Feststoff gewonnen. Dieser wird in 95 mL Aceton p. a. gelöst, dann werden 11,633 g (84,17 mmol) K₂CO₃ und 8,0 mL (85 mmol; 10,66 g) Me₂SO₄ zugegeben und 4 h unter Lichtausschluß refluxiert. Dann wird das Aceton am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) unter Lichtausschluß abdestilliert und der Rückstand in 250 mL H₂O und 250 mL EtOAc aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase mit 2×250 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) unter Lichtausschluß entfernt. Nach einer Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; PE₃₀₋₆₀/EtOAc 1:1) werden 4,210 g (14,14 mmol; 67 % über zwei Stufen von **57**) (*R*)-2-Acrylamido-3-(3-chlor-4-methoxyphenyl)propansäuremethylester **60** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten, welcher noch Lösungsmittelreste enthält.

Summenformel: C₁₄H₁₆ClNO₄ (297,73 g mol⁻¹).

R_f (PE₃₀₋₆₀/EtOAc 1:1) = 0,24.

GC (M1): t_R = 20,10 min.

[α]_D²⁴ (2,27 g in 100 mL CHCl₃) = -148,4.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3,04 (dd, 1H, ²J = 14,1 Hz, ³J = 5,6 Hz, C^βH_A), 3,12 (dd, 1H, ²J = 14,0 Hz, ³J = 5,7 Hz, C^βH_B), 3,75 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,87 (s, 3H, C^{4'}OCH₃), 4,92 (ddd, 1H, ³J = 7,6, 5,7, 5,7 Hz, C^αH), 5,68 (dd, 1H, ²J = 1,2 Hz, ³J = 10,3 Hz, CH=CH₂), 6,13 (dd, 1H, ³J = 17,0, 10,3 Hz, CH=CH₂), 6,27 (s, br, 1H, NH), 6,29 (dd, 1H, ²J = 1,5 Hz, ³J =

17,0 Hz, CH=CH₂), 6,84 (d, 1H, ³J = 8,4 Hz, C^{5'}H), 6,96 (dd, 1H, ³J = 8,4 Hz, ⁴J = 2,0 Hz, C^{6'}H), 7,10 (d, 1H, ⁴J = 2,0 Hz, C^{2'}H).

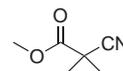
¹³C{¹H}-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 36,7 (C^β), 52,5 (CH₃), 53,2 (CH₃), 56,1 (C^α), 112,1 (C^{5'}), 122,3 (C^{3'}), 127,4 (CH=CH₂), 128,5 (C_{ar}), 128,9 (C_{ar}), 130,2 (CH₂=CH), 131,0 (C_{ar, quart.}), 154,1 (C^{4'}), 165,0 (CO₂NH), 171,9 (CO₂CH₃).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) *m/z* = 319,9 (ber. für [C₁₄H₁₆ClNO₄+Na⁺: 320,07), 616,7 (ber. für [2×C₁₄H₁₆ClNO₄+Na⁺: 617,14).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3300 vs, 3106 vw, 3067 w, 3006 w, 2952 m, 2840 w, 1739 vs, 1656 vs, 1627 vs, 1550 vs, 1506 vs, 1455 w, 1434 m, 1415 s, 1288 vw, 1266 vs, 1244 vs, 1208 m, 1184 w, 1167 w, 1146 w, 1108 w, 1065 s, 1022 s, 995 m, 977 m, 930 w, 896 vw, 882 vw, 834 vw, 813 s, 755 w, 687 m.

6.2.6 C-Fragment

6.2.6.1 Methyl-2-cyano-2-methylpropanoat 168



In 320 mL abs. THF werden 14,95 mL (0,17 mol; 16,85 g) Cyanessigsäuremethylester **167** gelöst. Dann wird der Ansatz auf -10 °C gekühlt und 7,20 g einer 60 %-igen Suspension von NaH in Paraffin (0,18 mol) werden im Gegenstrom portionsweise zugegeben. Nach Ende der Zugabe wird noch 10 min bei -10 °C gerührt. Dann werden 10,6 mL (0,17 mol; 24,16 g) MeI zugefügt, das Kältebad entfernt und das Reaktionsgemisch 45 min unter Erwärmen auf RT gerührt. Danach wird wieder auf -10 °C gekühlt und erneut werden 7,20 g einer 60 %-igen Suspension von NaH in Paraffin (0,18 mol) portionsweise zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz 10 min bei -10 °C gerührt. Danach werden 10,6 mL (0,17 mol; 24,16 g) MeI zugegeben. Schließlich wird das Kältebad entfernt und der Reaktionsansatz 2 h unter Erwärmen auf RT gerührt. Nach dem Reaktionsende werden 500 mL Et₂O und 350 mL H₂O zugefügt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit 50 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) entfernt. Der Rückstand wird bei 40 mbar destilliert, wobei 14,45 g (0,11 mol; 65 %) Methyl-2-cyano-2-methylpropanoat **168** als klare, farblose Flüssigkeit erhalten werden.

Summenformel: C₆H₉NO₂ (127,14 g mol⁻¹).

GC (M1): *t_R* = 5,83 min.

Sdp. 89-90 °C/40 mbar (Lit.^[173] 82 °C/27 mbar).

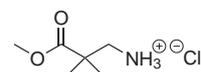
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,63 (s, 6H, C(CH₃)₂), 3,83 (s, 3H, CO₂CH₃).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 24,81 (C(CH₃)₂), 38,6 (C(CH₃)₂), 53,6 (CO₂CH₃), 120,7 (CN), 170,1 (CO₂).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) *m/z* = 102,1 (ber. für [C₆H₉NO₂-CN] + H⁺: 102,07), 149,8 (ber. für [C₆H₉NO₂] + Na⁺: 150,05).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3479 w, 2997 s, 2958 s, 2849 w, 2245 m, 1717 vs, 1530 w, 1449 s, 1438 s, 1391 s, 1370 m, 1271 vs, 1196 vs, 1156 vs, 990 m, 954 w, 932 vw, 869 s, 781 w, 766 m.

6.2.6.2 3-Amino-2,2-dimethylpropansäuremethylester-Hydrochlorid 169



In 450 mL MeOH werden 14,27 g (112 mmol) Dimethylcyanessigsäuremethylester **168** gelöst. Dann werden 20 mL 37 %ige HCl langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird im Ar-Strom desoxygeniert, dann werden 1,00 g Platin(IV)-oxid (PtO₂·xH₂O) hinzugegeben und der Reaktionsansatz mit H₂ gespült. Im Anschluß wird das Reaktionsgemisch 5 h bei RT und 3,5-4,0 bar H₂-Druck geschüttelt. Nach dem Reaktionsende wird die Reaktionsmischung im Ar-Strom von restlichem H₂ befreit, durch Celite[®] filtriert und der Filterkuchen mit 100 mL MeOH nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) eingeengt und der Rückstand aus EtOH/EtOAc umkristallisiert. In drei Fraktionen werden insgesamt 15,86 g (95 mmol, 85 %) 3-Amino-2,2-dimethylpropansäuremethylester-Hydrochlorid **169** als farbloser Feststoff erhalten.

Summenformel: C₆H₁₄ClNO₂ (167,63 g mol⁻¹).

Smp. 164 °C-166 °C.

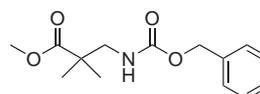
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 (s, 6H, C(CH₃)₂), 2,91 (s, 2H, CH₂), 3,63 (s, 3H, CO₂CH₃), 8,25 (s, 3H, NH₃⁺).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 23,0 (C(CH₃)₂), 41,0 (C(CH₃)₂), 45,6 (CH₂), 52,3 (CO₂CH₃), 175,2 (CO₂).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) *m/z* = 131,9 (ber. für [C₆H₁₄NO₂]⁺: 132,10).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2984 br, vs, 2600 m, 1733 vs, 1567 vs, 1515 s, 1482 m, 1431 m, 1402 m, 1376 m, 1340 w, 1277 s, 1164 s, 1092 m, 1023 m, 1005 w, 991 m, 956 vw, 932 w, 887 vw, 856 m, 793 m, 768 m.

6.2.6.3 Cbz-geschützter 3-Amino-2,2-dimethylpropansäuremethylester **170**



In 308 mL Aceton/ H_2O 1:1 werden 12,87 g (77 mmol) 3-Amino-2,2-dimethylpropansäuremethylester-Hydrochlorid **169** und 10,64 g (77 mmol) K_2CO_3 gelöst. Zuletzt werden 12 mL (85 mmol; 14,52 g) CbzCl zugegeben und der Ansatz bis zur vollständigen Umsetzung bei RT gerührt (2 h 30 min). Dann wird das Aceton am Rotationsverdampfer i. V. (50°C) entfernt und der Rückstand mit 4×400 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 2×100 mL H_2O sowie 100 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer i. V. (50°C) eingengt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/ EtOAc 4:1) gereinigt, wobei 19,43 g (73 mmol; 95 %) Cbz-geschützter 3-Amino-2,2-dimethylpropansäuremethylester **170** als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ ($265,30 \text{ g mol}^{-1}$).

R_f (Hexan/ EtOAc 4:1) = 0,20.

GC (M1): t_R = 15,8 min.

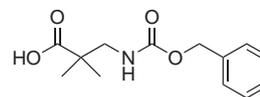
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,20 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3,31 (d, 2H, $^3J = 6,5$ Hz, CH_2NH), 3,67 (s, 3H, CO_2CH_3), 5,09 (s, 2H, CH_2Ph), 5,24 (m, 1H, **NH**), 7,25-7,41 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 43,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 48,7 (CH_2NH), 52,1 (CO_2CH_3), 66,7 (CH_2Ph), 128,11 ($2 \times \text{C}_{ar}$), 128,13 ($\text{C}^{4'}$), 128,5 ($2 \times \text{C}_{ar}$), 136,5 ($\text{C}^{1'}$), 156,7 (NHCO_2), 177,5 (CO_2CH_3).

MS (CI-MS; Kationen-Modus) m/z = 266,1 (ber. für $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4] + \text{H}^+$: 266,14), 233,1 (ber. für $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4 - \text{CH}_3\text{O}]^+$: 234,11), 130,1 (ber. für $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4 - \text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2]^+$: 130,09).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3358 br, m, 2952 m, 1727 vs, 1521 s, 1456 m, 1393 w, 1365 m, 1313 m, 1247 s, 1150 s, 1043 m, 984 m, 920 vw, 865 w, 773 w, 737 m, 698 m.

6.2.6.4 Cbz-geschützte 3-Amino-2,2-dimethylpropansäure 171



In einer Mischung aus 220 mL THF und 380 mL MeOH werden 19,37 g (73 mmol) Methyl-3-(benzyloxycarbonyl)-2,2-dimethylpropanoat **170** gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden unter Eiskühlung 9,197 g (219 mmol) LiOH·H₂O in 150 mL H₂O zugetropft und der Ansatz 2 h bei 0 °C und 12 h bei 10 °C gerührt. Im Anschluß wird die entstandene Suspension tropfenweise mit 120 mL 2 N HCl-Lsg. versetzt, wobei sich der Niederschlag auflöst (pH ≈ 8). Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) vollständig entfernt. Der als Rückstand erhaltene farblose Feststoff wird in 200 mL 5 %iger KHSO₄ und 300 mL Et₂O aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase mit 3×300 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 mL 5 %iger KHSO₄ und 100 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) und über mehrere Stunden im HV entfernt. Es werden 18,15 g (72 mmol; 99 %) Cbz-geschützte 3-Amino-2,2-dimethylpropansäure **171** als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

Summenformel: C₁₃H₁₇NO₄ (251,28 g mol⁻¹).

R_f (EtOAc) = 0,46.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,22 (s, 6H, C(CH₃)₂), 3,32 (d, 2H, ³J = 6,6 Hz, CH₂NH), 5,09 (s, 2H, CH₂Ph), 5,30 (m, 1H, NH), 7,24-7,30 (m, 5H, Ph), 10,25 (s, br, 1H, CO₂H).

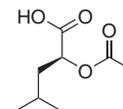
¹³C{¹H}-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22,9 (C(CH₃)₂), 43,5 (C(CH₃)₂), 48,5 (CH₂NH), 66,9 (CH₂Ph), 128,1 (2×C_{ar}), 128,2 (C^{4'}), 128,5 (2×C_{ar}), 136,5 (C^{1'}), 156,9 (CO₂NH), 182,9 (CO₂H).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) m/z = 273,9 (ber. für [C₁₃H₁₇NO₄]+ Na⁺: 274,1), 524,8 (ber. für [2×C₁₃H₁₇NO₄]+ Na⁺: 525,2).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3334 m br, 2976 s, 1702 vs, 1522 s, 1474 m, 1456 m, 1415 w, 1362 w, 1306 m, 1248 s, 1156 s, 1043 m, 1020 vw, 977 w, 922 vw, 866 vw, 774 w, 751 m, 697 m.

6.2.7 D-Fragment

6.2.7.1 (S)-2-Acetoxy-4-methylpentansäure **173**



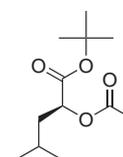
In 600 mL AcOH werden 26,24 g (0,200 mol) L-Leucin suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 27,60 g (0,400 mol) NaNO₂ portionsweise zugegeben. Im Anschluß wird noch 3 h bei RT gerührt, dann wird mit Na₂SO₃ gequenchet und das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) eingengt, wobei mehrfach mit Toluol coevaporiert wird. Der Rückstand wird in 400 mL H₂O aufgenommen, mit KHSO₄ auf pH = 2 angesäuert und mit 3×400 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 2×100 mL 5 %iger KHSO₄-Lsg. und 80 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C; Coevaporation mit Toluol) entfernt. Das Rohprodukt wird durch Destillation im Vakuum gereinigt, wobei 21,67 g (0,120 mol; 60 %; Lit. ^[174] 92 % *ohne Destillation*) (S)-2-Acetoxy-4-methylpentansäure **173** als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

Summenformel: C₈H₁₄O₄ (174,19 g mol⁻¹).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,94 (d, 3H, ³J = 6,4 Hz, C^δH₃), 0,97 (d, 3H, ³J = 6,4 Hz, C^δH₃), 1,64-1,87 (m, 3H, C^γH u. C^βH_AH_B), 2,15 (s, 3H, C(O)CH₃), 5,05 (dd, 1H, ³J = 9,6, 3,9 Hz, C^αH), 11,47 (s, br, 1H, CO₂H).

¹³C{¹H}-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20,6 (C(O)CH₃), 21,5 (C^γ), 23,0 (C^δ), 24,7 (C^δ), 39,6 (C^β), 70,7 (C^α), 171,0 (C(O)CH₃), 176,7 (CO₂H).

6.2.7.2 (S)-tert-Butyl-2-acetoxy-4-methylpentanoat **174**



In einer Mischung aus 18 mL *t*-BuOH und 240 mL abs. DCM werden 21,67 g (0,120 mol) (S)-2-Acetoxy-4-methylpentansäure **173** und 3,781 g (31 mmol) DMAP gelöst. Der Reaktionsansatz wird auf 0 °C gekühlt. Im Anschluß werden bei 0 °C 33,28 g (0,160 mol) DCC in 108 mL abs. DCM gelöst über 45 min zugetropft. Danach wird der Ansatz noch 16 h unter Erwärmen auf RT gerührt, bevor er durch Celite[®] filtriert wird. Das Filtrat wird mit 108 mL H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) entfernt. Der Rückstand wird durch Destillation gereinigt. Da nach dem Stehen über Nacht

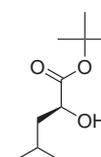
im Vorlagekolben übersublimierter Dicyclohexylharnstoff auskristallisiert, wird noch einmal kalt abfiltriert. Daraufhin werden 19,57 g (85 mmol; 67 %) (*S*)-*tert*-Butyl-2-acetoxy-4-methylpentanoat **174** als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₁₂H₂₂O₄ (230,30 g mol⁻¹).

Sdp. 103 °C/11 mbar (Lit.^[175] 105-107 °C/20 mbar).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,93 (d, 3H, ³J = 6,5 Hz, C^δH₃), 0,96 (d, 3H, ³J = 6,5 Hz, C^δH₃), 1,46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,56-1,83 (m, 3H, C^γH u. C^βH_AH_B), 2,12 (s, 3H, C(O)CH₃), 4,88 (dd, 1H, ³J = 9,5, 6,2 Hz, C^αH).

6.2.7.3 (*S*)-*tert*-Butyl-2-hydroxy-4-methylpentanoat **175**



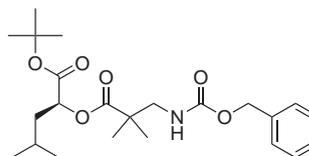
19,57 g (80 mmol) (*S*)-*tert*-Butyl-2-acetoxy-4-methylpentanoat **174** werden in einer Lösung von 35,10 g (0,25 mol) K₂CO₃ in 98 mL MeOH und 140 mL H₂O aufgenommen. Der Ansatz wird bis Reaktionsende bei RT gerührt (12 h). Dann wird das Methanol am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) so vollständig wie möglich entfernt, und die verbliebene wässrige Phase mit 3×200 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. (50 °C) entfernt. Es werden 12,18 g (65 mmol; 76 %) (*S*)-*tert*-Butyl-2-hydroxy-4-methylpentanoat **175** als viskoses Öl erhalten.

Summenformel: C₁₀H₂₀O₃ (188,26 g mol⁻¹).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,94 (d, 3H, ³J = 2,8 Hz, C^δH₃), 0,96 (d, 3H, ³J = 2,8 Hz, C^δH₃), 1,49 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,44-1,53 (m, 2H, C^γH oder C^βH_A u. C^βH_B), 1,89 (m, 1H, C^γH oder C^βH_A), 2,95 (s, 1H, OH), 4,06 (dd, 1H, ³J = 7,9, 5,5 Hz, C^αH).

6.2.8 Depsipeptidsynthesen, Ringschlußmetathese und Diol-Epoxid-Transformation

6.2.8.1 Vollständig geschütztes DC-Fragment 176



5,000 g (26,56 mmol) des D-Fragment-Bausteins **175** werden in 60 mL abs. DCM vorgelegt, und eine Lösung von 10,011 g (39,84 mmol) C-Fragment-Baustein **171** in 45 mL abs. DCM sowie 5,56 mL (4,034 g; 39,87 mmol) abs. NEt_3 zugegeben. Der Ansatz wird auf 0°C gekühlt, dann werden 2,596 g (21,25 mmol) DMAP und 8,147 g (42,50 mmol) EDC·HCl nacheinander zugegeben und die Reaktionslösung 30 min bei 0°C sowie 30 min unter Erwärmen auf 5°C und 18 h bei RT gerührt. Danach werden nochmals 2,037 g (10,63 mmol) EDC·HCl und 0,649 g (5,31 mmol) DMAP zugefügt und der Reaktionsansatz weitere 5 h bei RT gerührt. Schließlich wird der Ansatz in 500 mL Et_2O , 500 mL EtOAc und 250 mL H_2O aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit 3×100 mL $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ 1:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 150 mL 5%iger KHSO_4 -Lsg., 150 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. und 150 mL ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer i. V. (40°C) eingeeengt sowie im HV getrocknet. Das erhaltene klare, farblose Öl wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/ EtOAc 4:1) gereinigt, wonach 10,613 g (25,18 mmol; 95 %) vollständig geschütztes DC-Fragment **176** als farbloses Öl erhalten werden.

Summenformel: $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_6$ ($421,53 \text{ g mol}^{-1}$).

R_f (Hexan/ EtOAc 4:1) = 0,23.

HPLC (M1): $t_R = 30,24$ min.

$[\alpha]_D^{24}$ (1,00 g in 100 mL CHCl_3) = $-26,0$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0,92 (d, 3H, $^3J = 6,5$ Hz, $\text{uD-C}^\delta\text{H}_3$), 0,96 (d, 3H, $^3J = 6,4$ Hz, $\text{uD-C}^\delta\text{H}_3$), 1,22 (s, 3H, $\text{uC-C}^\alpha\text{CH}_3$), 1,24 (s, 3H, $\text{uC-C}^\alpha\text{CH}_3$), 1,45 (s, 9H, $\text{uD-C}(\text{CH}_3)_3$), 1,57-1,66 (m, 1H, $\text{uD-C}^\beta\text{H}_A$), 1,68-1,84 (m, 2H, $\text{uD-C}^\beta\text{H}_B$ u. $\text{uD-C}^\gamma\text{H}$), 3,30-3,42 (m, 2H, $\text{uC-C}^\beta\text{H}_2$), 4,93 (m, 1H, $\text{uD-C}^\alpha\text{H}$), 5,11 (s, 2H, $\text{uC-CH}_2\text{Ph}$), 5,97 (m, 1H, NH), 7,24-7,39 (m, 5H, uC-Ph).

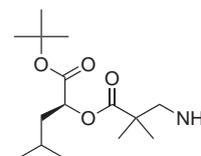
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21,6 (uD-C^δ), 22,3 ($\text{uC-C}^\alpha\text{CH}_3$), 23,07 (uD-C^δ), 23,09 ($\text{uC-C}^\alpha\text{CH}_3$), 24,8 (uD-C^γ), 27,9 ($\text{uD-CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39,5 (uD-C^β), 43,9 (uC-C^α), 49,3 (uC-C^β), 66,3 ($\text{uC-CH}_2\text{Ph}$), 71,4 (uD-C^α), 82,5 ($\text{uD-CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 127,6 ($2 \times \text{uC-C}_{ar}$), 127,8 ($\text{uC-C}^{4'}$), 128,4 ($2 \times \text{uC-C}_{ar}$),

136,9 (uC-C^{1'}), 157,0 (uC-NHCO₂), 170,3 (uC-CO₂), 176,2 (uD-CO₂).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 444,2$ (ber. für [C₂₃H₃₅NO₆] + Na⁺: 444,24), 864,7 (ber. für [2 × C₂₃H₃₅NO₆] + Na⁺: 865,48).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3357 w, 2964 m, 2873 w, 1730 vs, 1525 m, 1471 w, 1393 vw, 1369 m, 1305 w, 1249 s, 1141 s, 1073 vw, 1043 vw, 845 vw, 775 vw, 736 w, 697 m.

6.2.8.2 Partiiell geschütztes DC-Fragment 177



In 165 mL EtOAc werden 2,500 g (5,93 mmol) des vollständig geschützten DC-Fragments **176** gelöst. Dann werden 0,690 g Pd/C (10 %) zugefügt und die Suspension 1 h im Ar-Strom desoxygeniert. Schließlich wird 1 h lang H₂ durchgeleitet und der Reaktionsansatz bis Reaktionsende unter H₂-Atmosphäre bei RT gerührt (etwa 2 h). Im Anschluß wird die Reaktionsmischung durch Celite[®] filtriert und am Rotationsverdampfer i. V. (40 °C) eingengt, wobei 1,672 g (5,82 mmol; 98 %) partiell geschütztes DC-Fragment **177** erhalten werden.

Summenformel: C₁₅H₂₉NO₄ (287,40 g mol⁻¹).

HPLC (M1): t_R = 20,05 min.

$[\alpha]_D^{24}$ (1,00 g in 100 mL CHCl₃) = -27,0.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,93 (d, 3H, ³J = 6,5 Hz, uD-C^δH₃), 0,97 (d, 3H, ³J = 6,5 Hz, uD-C^δH₃), 1,20 (s, 6H, uC-C^αCH₃), 1,46 (m, 11H, uD-C(CH₃)₃ u. NH₂), 1,61 (m, 1H, uD-C^βH_A), 1,71-1,84 (m, 2H, uD-C^βH_B u. uD-C^γH), 2,69 (d, 1H, ²J = 13,3 Hz, uC-C^βH_A), 2,89 (d, 1H, ²J = 13,3 Hz, uC-C^βH_B), 4,88 (m, 1H, uD-C^αH).

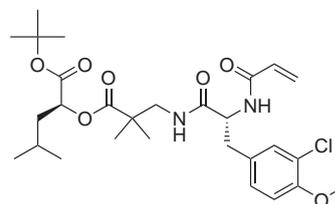
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21,5 (uD-C^δ), 22,4 (uC-C^αCH₃), 23,06 (uC-C^αCH₃), 23,14 (uD-C^δ), 24,8 (uD-C^γ), 28,0 (uD-C(CH₃)₃), 39,6 (uD-C^β), 44,7 (uC-C^α), 51,9 (uC-C^β), 71,3 (uD-C^α), 81,9 (uD-C(CH₃)₃), 170,0 (uD-CO₂), 176,6 (uC-CO₂).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 288,0$ (ber. für [C₁₅H₂₉NO₄] + H⁺: 288,22), 328,1 (ber. für [C₁₈H₃₃NO₄] + H⁺: 328,25; *Acetonimin*), 350,1 (ber. für [C₁₈H₃₃NO₄]

+ Na⁺: 350,23; *Acetonimin*).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3402 w, 2962 s, 2872 m, 1735 vs, 1472 m, 1393 m, 1369 s, 1294 m, 1247 m, 1154 vs, 1072 m, 1012 vw, 945 vw, 902 vw, 846 m, 769 w.

6.2.8.3 geschütztes DCB-Fragment 178



Zu 4,60 mL abs. DCM werden 873 mg (3,08 mmol) des B-Fragment-Bausteins **61** gegeben und die Mischung auf 0 °C gekühlt. Dann werden 980 μ L (7,04 mmol; 0,71 g) abs. NEt₃ zugegeben und 631 mg (2,20 mmol) frisch gewonnenes, partiell entschütztes DC-Fragment **177** in 17,6 mL abs. DCM über 15 min kontinuierlich zugetropft. Im Anschluß werden 419 mg (3,08 mmol) HOAt als Feststoff hinzugefügt und sobald sich dieser vollständig gelöst hat, noch 675 mg (3,52 mmol) EDC·HCl. Der Ansatz wird unter Lichtausschluß in einem Eisbad gerührt, welches sich langsam auf RT erwärmt. Sobald die Aminokomponente weitgehend aufgebraucht ist (DC-Kontrolle DCM/MeOH 1:1; Anfärben mit Ninhydrin; etwa 19 h) wird der Reaktionsansatz in 300 mL Et₂O/EtOAc 1:1 aufgenommen. Die organische Phase wird mit 30 mL H₂O, 30 mL 5% KHSO₄-Lsg. und 30 mL ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen (z. T. schlechte Phasentrennung; es wird im Dunkeln gearbeitet und die vollständige Phasentrennung abgewartet), die einzelnen Waschphasen werden mit jeweils 20 mL Et₂O/EtOAc 1:1 extrahiert und zuletzt werden alle organischen Phasen vereinigt und mit 30 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer i. V. (40 °C) und im HV entfernt. Das Rohprodukt fällt als erstarrender, gelber Schaum an und wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 1:1) gereinigt, wobei 976 mg (1,76 mmol; 80 %) vollständig geschütztes DCB-Fragment **178** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten werden.

Summenformel: C₂₈H₄₁ClN₂O₇ (553,09 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 1:1) = 0,21.

HPLC (M1): t_R = 30,52 min.

$[\alpha]_D^{24}$ (1,00 g in 100 mL CHCl₃) = -44,5.

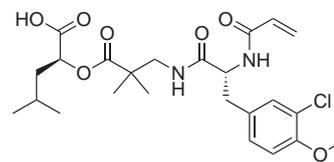
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,92 (d, 3H, $^3J = 6,4$ Hz, uD-C ^{δ} H₃), 0,96 (d, 3H, $^3J = 6,4$ Hz, uD-C ^{δ} H₃), 1,17 (s, 3H, uC-C ^{α} CH₃), 1,20 (s, 3H, uC-C ^{α} CH₃), 1,51 (s, 9H, uD-C(CH₃)₃), 1,56-1,65 (m, 1H, uD-C ^{β} H_A), 1,66-1,78 (m, 2H, uD-C ^{β} H_B u. uD-C ^{γ} H), 3,01 (dd, 1H, $^2J = 13,8$ Hz, $^3J = 6,5$ Hz, uB-C ^{β} H_A), 3,07 (dd, 1H, $^2J = 13,9$ Hz, $^3J = 6,6$ Hz, uB-C ^{β} H_B), 3,29 (dd, 1H, $^2J = 13,0$ Hz, $^3J = 4,6$ Hz, uC-C ^{β} H_A), 3,56 (dd, 1H, $^2J = 13,1$ Hz, $^3J = 8,0$ Hz, uC-C ^{β} H_B), 3,85 (s, 3H, uB-C ^{$4'$} OCH₃), 4,77 (dd, 1H, $^2J = 7,7$ Hz, $^3J = 6,7, 6,6$ Hz, uB-C ^{α} H), 4,97 (dd, 1H, $^3J = 9,4, 3,9$ Hz, uD-C ^{α} H), 5,61 (dd, 1H, $^2J = 1,4$ Hz, $^3J = 10,2$ Hz, uB-NHC(O)CH=CH_A), 6,10 (dd, 1H, $^3J = 17,0, 10,3$ Hz, uB-NHC(O)CH=CH₂), 6,26 (dd, 1H, $^2J = 1,4$ Hz, $^3J = 17,0$ Hz, uB-NHC(O)CH=CH_B), 6,68 (d, 1H, $^3J = 7,9$ Hz, NH), 6,81 (d, 1H, $^3J = 8,4$ Hz, uB-C ^{$5'$} H), 7,05 (dd, 1H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 2,1$ Hz, uB-C ^{$6'$} H), 7,21 (d, 1H, $^4J = 2,0$ Hz, uB-C ^{$2'$} H), 7,36 (dd, 1H, $^3J = 7,6, 4,8$ Hz, NH).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21,5 (uD-C ^{δ}), 22,3 (uC-C ^{α} CH₃), 23,0 (uD-C ^{δ}), 23,3 (uC-C ^{α} CH₃), 24,9 (uD-C ^{γ}), 28,1 (uD-C(CH₃)₃), 37,8 (uB-C ^{β}), 39,5 (uD-C ^{β}), 43,8 (uC-C ^{α}), 47,5 (uC-C ^{β}), 54,3 (uB-C ^{α}), 56,0 (uB-C ^{$4'$} OCH₃), 71,3 (uD-C ^{α}), 83,4 (uD-C(CH₃)₃), 111,9 (uB-C ^{$5'$}), 122,1 (uB-C ^{$3'$}), 126,7 (uB-NHC(O)CH=CH₂), 128,6 (uB-C ^{$6'$}), 129,8 (uB-C ^{$1'$}), 130,6 (uB-NHC(O)CH=CH₂), 131,2 (uB-C ^{$2'$}), 153,8 (uB-C ^{$4'$}), 164,8 (uB-NHC(O)), 171,0 (C(O)NH/O), 171,4 (C(O)NH/O), 175,7 (uC-CO₂).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 553,2$ (ber. für [C₂₈H₄₁ClN₂O₇] + H⁺: 553,27), 575,2 (ber. für [C₂₈H₄₁ClN₂O₇] + Na⁺: 575,25).

MS (ESI-MS; Anionen-Modus) $m/z = 551,2$ (ber. für [C₂₈H₄₁ClN₂O₇] - H⁺: 551,25), 587,2 (ber. für [C₂₈H₄₁ClN₂O₇] + Cl⁻: 587,23).

6.2.8.4 DCB-Fragment 179



In 15,8 mL abs. DCM werden 976 mg (1,76 mmol) geschütztes DCB-Fragment **178** gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 7,9 mL TFA p. a. über 15 min kontinuierlich zugegeben und bis Reaktionsende (17 h) im Dunkeln gerührt. Während dieser Zeit wird das Eisbad nicht mehr erneuert. Nach Reaktionsende wird mit 50 mL Toluol p. a. verdünnt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. (40 °C, im Dunkeln) entfernt und zuletzt mit 2×50 mL Toluol p. a. coevaporiert. Im Anschluß wird der Rückstand im HV getrocknet, wobei 877 mg (1,76 mmol; 100 %) entschütztes DCB-Fragment **179** als schwach gelblicher, amorpher Feststoff erhalten werden.

Summenformel: C₂₄H₃₃ClN₂O₇ (496,98 g mol⁻¹).

HPLC (M1): t_R = 25,07 min.

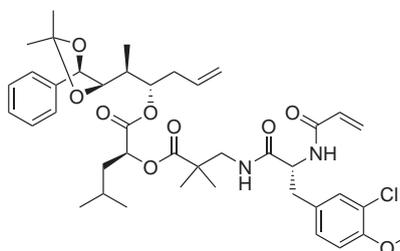
[α]_D²⁰ (0,95 g in 100 mL CHCl₃) = -54,8.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,93 (d, 3H, ³J = 5,7 Hz, uD-C^δH₃), 0,97 (d, 3H, ³J = 5,8 Hz, uD-C^δH₃), 1,17 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,20 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,69-1,85 (m, 3H, uD-C^βH₂ u. uD-C^γH,), 3,00 (dd, 1H, ²J = 14,1 Hz, ³J = 6,3 Hz, uB-C^βH_A), 3,04 (dd, 1H, ²J = 14,1 Hz, ³J = 7,0 Hz, uB-C^βH_B), 3,27 (dd, 1H, ²J = 13,3 Hz, ³J = 4,4 Hz, uC-C^βH_A), 3,56 (dd, 1H, ²J = 13,4 Hz, ³J = 7,8 Hz, uC-C^βH_B), 3,80 (s, 3H, uB-C^{4'}OCH₃), 4,73 (ddd, 1H, ³J = 7,1, 6,9, 6,9 Hz, uB-C^αH), 5,14-5,24 (m, 1H, uD-C^αH), 5,71 (dd, 1H, ²J = 1,8 Hz, ³J = 9,5 Hz, uB-NHC(O)CH=CHA), 6,19 (dd, 1H, ³J = 17,1, 9,5 Hz, uB-NHC(O)CH=CH₂), 6,25 (dd, 1H, ²J = 1,9 Hz, ³J = 17,0 Hz, uB-NHC(O)CH=CH_B), 6,72 (d, 1H, ³J = 8,5 Hz, uB-C^{5'}H), 6,99 (dd, 1H, ³J = 8,3 Hz, ⁴J = 1,9 Hz, uB-C^{6'}H), 7,12 (d, 1H, ⁴J = 1,9 Hz, uB-C^{2'}H), 7,63 (dd, 1H, ³J = 7,4, 4,7 Hz, NH), 7,09 (m, 2H, NH u. CO₂H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21,4 (uD-C^δ), 22,4 (uC-C^αCH₃), 23,0 (uD-C^δ), 23,4 (uC-C^αCH₃), 25,0 (uD-C^γ), 37,4 (uB-C^β), 39,4 (uD-C^β), 43,8 (uC-C^α), 47,8 (uC-C^β), 54,7 (uB-C^α), 56,0 (uB-C^{4'}OCH₃), 70,8 (uD-C^α), 111,9 (uB-C^{5'}), 122,0 (uB-C^{3'}), 128,0 (uB-NHC(O)CH=CH₂), 128,7 (uB-C^{6'}), 129,2 (uB-C^{1'}), 130,0 (uB-NHC(O)CH=CH₂), 131,2 (uB-C^{2'}), 153,9 (uB-C^{4'}), 166,4 (uB-NHC(O)), 170,8 (C(O)NH/O), 173,5 (C(O)NH/O), 175,6 (uC-CO₂).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) m/z = 497,2 (ber. für [C₂₄H₃₃ClN₂O₇] + H⁺: 497,20), 519,2 (ber. für [C₂₄H₃₃ClN₂O₇] + Na⁺: 519,19).

6.2.8.5 geschütztes seco-ADCB-Fragment (uA-C^{4'}H) 180



In 1,4 mL abs. THF werden 100 mg (0,20 mmol) DCB-Fragment **179** und 92 μL (0,66 mmol; 67 mg) NEt₃ gelöst und der Ansatz auf 0 °C gekühlt. Im Anschluß werden 38 μL (0,24 mmol; 59 mg) 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid tropfenweise zugefügt und der Ansatz 30 min bei 0 °C und 30 min unter Erwärmen auf RT im Dunkeln gerührt. Dann wird die Mischung wieder auf 0 °C gekühlt und 50 mg (0,18 mmol)

(2*S*,3*S*)-2-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]hex-5-en-3-ol **146** sowie 33 mg (0,27 mmol) DMAP in 1,0 mL abs. THF gelöst über 15 min zugetropft. Im Anschluß wird 70 min im Dunkeln bei 0 °C gerührt. Danach wird die Reaktion durch Zugabe von 10 mL ges. NH₄Cl-Lsg. beendet und 50 mL Et₂O, 50 mL EtOAc sowie 10 mL H₂O werden zugefügt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit 3×30 mL Et₂O/EtOAc 1:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 mL ges. NaHCO₃-Lsg. und 20 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. (40 °C, im Dunkeln) und im HV entfernt. Nach einer Aufreinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 1:1) werden 107 mg (0,14 mmol; 78 %) *seco*-ADCB-Fragment **180** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

Summenformel: C₄₁H₅₅ClN₂O₉ (755,34 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 1:1) = 0,23.

HPLC (M1): t_R = 34,45 min.

[α]_D²⁰ (0,96 g in 100 mL CHCl₃) = -28,5.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,87 (d, 3H, ³J = 6,2 Hz, uD-C^δH₃), 0,93 (d, 3H, ³J = 6,4 Hz, uD-C^δH₃), 1,11 (d, 3H, ³J = 6,9 Hz, uA-C^εCH₃), 1,14 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,17 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,46 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1,51 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1,52-1,61 (m, 1H, uD-C^βH_A), 1,63-1,73 (m, 2H, uD-C^βH_B u. uD-C^γH), 1,92 (ddq, 1H, ³J = 6,7, 1,3, 6,7 Hz, uA-C^εH), 2,24 (dd, 1H, ²J = 14,8 Hz, ³J = 7,4 Hz, uA-C^γH_A), 2,31 (ddm, 1H, ²J = 14,8 Hz, ³J = 10,9 Hz, uA-C^γH_B), 2,98 (dd, 1H, ²J = 13,9 Hz, ³J = 6,2 Hz, uB-C^βH_A), 3,07 (dd, 1H, ²J = 13,9 Hz, ³J = 6,4 Hz, uB-C^βH_B), 3,24 (dd, 1H, ²J = 13,3 Hz, ³J = 4,4 Hz, uC-C^βH_A), 3,56 (dd, 1H, ²J = 13,3 Hz, ³J = 8,2 Hz, uC-C^βH_B), 3,85 (s, 3H, uB-C^{4'}OCH₃), 3,87 (dd, 1H, ³J = 9,0, 1,8 Hz, uA-C^ζH), 4,70 (d, 1H, ³J = 8,9 Hz, uA-C^ηH), 4,74 (ddd, 1H, ³J = 7,6, 6,5, 6,5 Hz, uB-C^αH), 4,89 (dd, 1H, ²J = 1,3 Hz, ³J = 17,0 Hz, uA-C^αH_A), 4,94-5,03 (m, 3H, uA-C^αH_B u. uA-C^δH u. uD-C^αH), 5,54 (dddd, 1H, ³J = 17,1, 10,1, 7,1, 7,1 Hz, uA-C^βH), 5,61 (dd, 1H, ²J = 1,3 Hz, ³J = 10,3 Hz, uB-NHC(O)CH=CH_A), 6,08 (dd, 1H, ³J = 17,0, 10,3 Hz, uB-NHC(O)CH=CH₂), 6,25 (dd, 1H, ²J = 1,3 Hz, ³J = 17,0 Hz, uB-NHC(O)CH=CH_B), 6,42 (d, 1H, ³J = 7,7 Hz, NH), 6,80 (d, 1H, ³J = 8,4 Hz, uB-C^{5'}), 7,02 (dd, 1H, ³J = 8,3, 1,5 Hz, uB-C^{6'}), 7,11 (dd, 1H, ³J = 7,5, 4,6 Hz, NH), 7,17 (d, 1H, ³J = 1,7 Hz, uB-C^{2'}), 7,31-7,42 (m, 5H, uA-C_{ar}H).

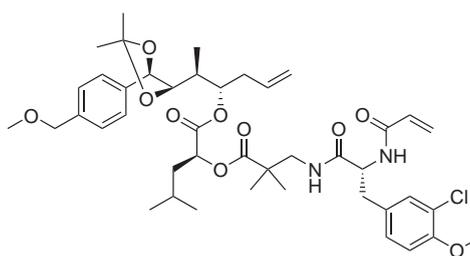
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9,8 (uA-C^εCH₃), 21,2 (uD-C^δ), 22,3 (uC-C^αCH₃), 23,2 (uD-C^δ), 23,3 (uC-C^αCH₃), 24,8 (uD-C^γ), 27,1 (uA-C(CH₃)₂), 27,3 (uA-C(CH₃)₂), 35,0 (uA-C^ε), 35,6 (uA-C^γ), 37,6 (uB-C^β), 39,3 (uD-C^β), 43,8 (uC-C^α), 47,5 (uC-C^β), 54,3 (uB-C^α), 56,1 (uB-C^{4'}OCH₃), 70,8 (uA-C^δ), 77,0 (uD-C^α), 80,3 (uA-C^η), 81,8 (uA-C^ζ), 109,0 (uA-C(CH₃)₂), 112,0 (uB-C^{5'}), 118,6 (uA-C^α), 122,2 (uB-C^{3'}), 126,7 (2×uA-C_{ar}), 126,8 (uB-NHC(O)CH=CH₂), 128,5 (uA-C^{4'}), 128,6 (uB-C^{6'}), 128,7 (2×uA-C_{ar}),

129,6 (C_{ar, quart}), 130,6 (uB-NHC(O)CH=CH₂), 131,2 (uB-C^{2'}), 132,4 (uA-C^β), 137,6 (C_{ar, quart}), 153,9 (uB-C^{4'}), 164,8 (uB-NHC(O)), 170,8 (C(O)NH/O), 171,6 (C(O)NH/O), 175,6 (uC-CO₂).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 755,2$ (ber. für [C₄₁H₅₅ClN₂O₉] + H⁺: 755,37), 777,3 (ber. für [C₄₁H₅₅ClN₂O₉] + Na⁺: 777,35).

MS (ESI-MS; Anionen-Modus) $m/z = 789,3$ (ber. für [C₄₁H₅₅ClN₂O₉] + Cl⁻: 789,33).

6.2.8.6 geschütztes *seco*-ADCB-Fragment (uA-C^{4'}CH₂OMe) **181**



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **180** (Abschnitt 6.2.8.5). Ausgehend von 51 mg (0,16 mmol) des A-Fragment-Bausteins (2*S*,3*S*)-2-[(4*R*,5*R*)-5-(4-(Methoxymethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]hex-5-en-3-ol **162** und 89 mg (0,18 mmol) des DCB-Fragments **179** werden nach chromatographischer Aufreinigung 112 mg (0,14 mmol; 88 %) des *seco*-ADCB-Fragments (uA-C^{4'}CH₂OMe) **181** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

Summenformel: C₄₃H₅₉ClN₂O₁₀ (799,39 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 1:1) = 0,24.

[α]_D²³ (0,92 g in 100 mL CHCl₃) = -27,2.

HPLC (M1): t_R = 33,78 min.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,87 (d, 3H, ³J = 6,3 Hz, uD-C^δH₃), 0,94 (d, 3H, ³J = 6,3 Hz, uD-C^δH₃), 1,11 (d, 3H, ³J = 7,0 Hz, uA-C^εCH₃), 1,14 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,17 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,45 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1,51 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1,57-1,77 (m, 1H, uD-C^γH), 1,65-1,77 (m, 2H, uD-C^βH₂), 1,91 (ddq, 1H, ³J = 6,6, 1,7, 6,8 Hz, uA-C^εH), 2,25 (ddd, 1H, ²J = 14,6 Hz, ³J = 7,3, 7,3 Hz, uA-C^γH_A), 2,33 (dm, 1H, ²J = 14,9 Hz, uA-C^γH_B), 2,97 (dd, 1H, ²J = 13,9 Hz, ³J = 6,5 Hz, uB-C^βH_A), 3,08 (dd, 1H, ²J = 13,9 Hz, ³J = 6,2 Hz, uB-C^βH_B), 3,22 (dd, 1H, ²J = 13,4 Hz, ³J = 4,4 Hz, uC-C^βH_A), 3,38 (s, 3H, uA-CH₂OCH₃), 3,55 (dd, 1H, ²J = 13,3 Hz, ³J = 8,1 Hz, uC-C^βH_B),

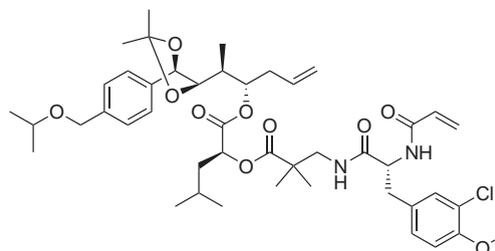
3,85 (s, 3H, uB-C^{4'}OCH₃), 3,87 (dd, 1H, ³J = 9,0, 1,8 Hz, uA-C^ϵH), 4,44 (s, 2H, uA-C^{4'}CH₂), 4,71 (d, 1H, ³J = 8,9 Hz, uA-C^γH), 4,75 (ddd, 1H, ³J = 7,5, 6,7, 6,7 Hz, uB-C^αH), 4,91 (dm, 1H, ³J = 17,0 Hz, uA-C^αH_A), 4,95-5,05 (m, 3H, uA-C^δH, uA-C^αH_B u. uD-C^αH), 5,56 (ddm, 1H, ³J = 14,6, 10,1 Hz, uA-C^βH), 5,60 (dd, 1H, ²J = 1,1 Hz, ³J = 10,4 Hz, uB-NC(O)CH=CH_A), 6,09 (dd, 1H, ³J = 17,0, 10,3 Hz, uB-NC(O)CH=CH₂), 6,25 (dm, 1H, ³J = 17,0 Hz, uB-NC(O)CH=CH_B), 6,62 (d, 1H, ³J = 7,9 Hz, NH), 6,81 (d, 1H, ³J = 8,4 Hz, uB-C^{5'}H), 7,04 (dd, 1H, ³J = 8,4 Hz, ⁴J = 1,9 Hz, uB-C^{6'}H), 7,15 (dd, 1H, ³J = 7,5, 4,9 Hz, uC-NH), 7,20 (d, 1H, ⁴J = 1,9 Hz, uB-C^{2'}H), 7,29-7,44 (m, 4H, uA-C_{ar}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9,8 (uA-C^ϵCH₃), 21,2 (uD-C^δ), 22,3 (uC-C^αCH₃), 23,2 (uC-C^αCH₃ oder uD-C^δ), 23,3 (uC-C^αCH₃ oder uD-C^δ), 24,8 (uD-C^γ), 27,1 (uA-C(CH₃)₂), 27,2 (uA-C(CH₃)₂), 34,9 (uA-C^ϵ), 35,6 (uA-C^γ), 37,6 (uB-C^β), 39,4 (uD-C^β), 43,8 (uC-C^α), 47,4 (uC-C^β), 54,3 (uB-C^α), 56,0 (uB-C^{4'}OCH₃), 58,1 (uA-C^{4'}CH₂OCH₃), 70,8 (uA-C^δ), 74,3 (uA-C^{4'}CH₂OCH₃), 76,9 (uD-C^α), 80,1 (uA-C^γ), 81,7 (uA-C^ϵ), 108,9 (uA-C(CH₃)₂), 111,9 (uB-C^{5'}), 118,6 (uA-C^α), 122,1 (uB-C^{3'}), 126,7 (uB-NHC(O)CH=CH₂), 126,8 (2×uA-C_{ar}), 128,1 (2×uA-C_{ar}), 128,6 (uB-C^{6'}), 129,7 (C_{ar, quart}), 130,6 (uB-NHC(O)CH=CH₂), 131,2 (uB-C^{2'}), 132,4 (uA-C^β), 137,0 (C_{ar, quart}), 138,5 (C_{ar, quart}), 153,8 (uB-C^{4'}), 164,9 (uB-NHC(O)), 170,9 (C(O)NH/O), 171,5 (C(O)NH/O), 175,6 (C(O)NH/O).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) *m/z* = 799,2 (ber. für [C₄₃H₅₉ClN₂O₁₀] + H⁺: 799,39), 821,4 (ber. für [C₄₃H₅₉ClN₂O₁₀] + Na⁺: 821,38).

MS (ESI-MS; Anionen-Modus) *m/z* = 833,5 (ber. für [C₄₃H₅₉ClN₂O₁₀] + Cl⁻: 833,36).

6.2.8.7 geschütztes *seco*-ADCB-Fragment (uA-C^{4'}CH₂O*i*-Pr) **182**



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **180** (Abschnitt 6.2.8.5). Ausgehend von 56 mg (0,16 mmol) des A-Fragment-Bausteins (2*S*,3*S*)-2-[(4*R*,5*R*)-5-(4-(Methoxymethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]hex-5-en-3-ol **162** und 89 mg (0,18 mmol) des DCB-Fragments **179** werden nach chromatographischer Aufreinigung 109 mg (0,13 mmol; 72%) des *seco*-ADCB-Fragments (uA-C^{4'}CH₂O*i*-Pr) **182**

als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

Summenformel: $C_{45}H_{63}ClN_2O_{10}$ (827,44 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 1:1) = 0,29.

$[\alpha]_D^{20}$ (1,04 g in 100 mL CHCl₃) = -25,8.

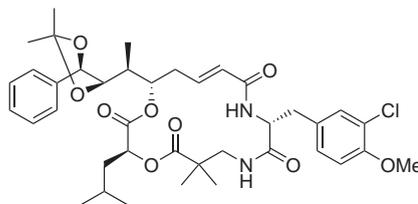
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,87 (d, 3H, ³J = 6,3 Hz, uD-C^δH₃), 0,94 (d, 3H, ³J = 6,2 Hz, uD-C^δH₃), 1,11 (d, 3H, ³J = 7,0 Hz, uA-C^εCH₃), 1,14 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,18 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,21 (d, 6H, ³J = 6,0 Hz, uA-CH(CH₃)₂), 1,45 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1,50 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1,56 (m, 1H, uD-C^βH_A), 1,63-1,77 (m, 2H, uD-C^βH_B u. uD-C^γH), 1,90 (dq_m, 1H, ³J = 8,1, 6,9 Hz, uA-C^εH), 2,25 (ddd, 1H, ²J = 14,6 Hz, ³J = 7,3, 7,3 Hz, uA-C^γH_A), 2,34 (ddd, 1H, ²J = 14,5 Hz, ³J = 5,2, 5,2 Hz, uA-C^γH_B), 2,98 (dd, 1H, ²J = 13,9 Hz, ³J = 6,2 Hz, uB-C^βH_A), 3,08 (dd, 1H, ²J = 13,9 Hz, ³J = 6,2 Hz, uB-C^βH_B), 3,24 (dd, 1H, ²J = 13,4 Hz, ³J = 4,4 Hz, uC-C^βH_A), 3,56 (dd, 1H, ²J = 13,3 Hz, ³J = 8,3 Hz, uC-C^βH_B), 3,67 (m, 1H, uA-CH(CH₃)₂), 3,84-3,88 (m, 1H, uA-C^εH), 3,85 (s, 3H, uB-C^{4'}OCH₃), 4,49 (s, 2H, uA-C^{4'}CH₂), 4,70 (d, 1H, ³J = 8,8 Hz, uA-C^ηH), 4,75 (ddd, 1H, ³J = 7,1, 6,9, 6,7 Hz, uB-C^αH), 4,89-5,08 (m, 4H, uA-C^δH u. uA-C^αH₂ u. uD-C^αH), 5,48-5,67 (m, 1H, uA-C^βH), 5,61 (dm, 1H, ³J = 10,3 Hz, uB-NC(O)CH=CH_A), 6,08 (dd, 1H, ³J = 17,0, 10,2 Hz, uB-NC(O)CH=CH₂), 6,25 (dm, 1H, ³J = 17,0 Hz, uB-NC(O)CH=CH_B), 6,47 (d, 1H, ³J = 7,8 Hz, NH), 6,80 (d, 1H, ³J = 8,4 Hz, uB-C^{5'}H), 7,03 (dd, 1H, ³J = 8,3 Hz, ⁴J = 1,6 Hz, uB-C^{6'}H), 7,14 (dd, 1H, ³J = 7,4, 4,4 Hz, NH), 7,18 (d, 1H, ⁴J = 1,6 Hz, uB-C^{2'}H), 7,34 (m, 4H, uA-C_{ar}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9,8 (uA-C^εCH₃), 21,2 (uD-C^δ), 22,08 (uA-CH(CH₃)₂), 22,11 (uA-CH(CH₃)₂), 22,3 (uC-C^αCH₃), 23,2 (uD-C^δ), 23,3 (uC-C^αCH₃), 24,8 (uD-C^γ), 27,1 (uA-C(CH₃)₂), 27,3 (uA-C(CH₃)₂), 34,9 (uA-C^ε), 35,7 (uA-C^γ), 37,6 (uB-C^β), 39,3 (uD-C^β), 43,8 (uC-C^α), 47,4 (uC-C^β), 54,3 (uB-C^α), 56,0 (uB-C^{4'}OCH₃), 69,6 (uA-C^{4'}CH₂), 70,8 (uA-C^δ), 71,0 (uA-CH(CH₃)₂), 77,0 (uD-C^α), 80,1 (uA-C^η), 81,7 (uA-C^ε), 108,9 (uA-C(CH₃)₂), 111,9 (uB-C^{5'}), 118,6 (uA-C^α), 122,1 (uB-C^{3'}), 126,7 (2×uA-C_{ar}), 126,8 (uB-CH=CH₂), 127,9 (2×uA-C_{ar}), 128,6 (uB-C^{6'}H), 129,6 (C_{ar, quart}), 130,6 (uB-CH=CH₂), 131,2 (uB-C^{2'}), 132,4 (uA-C^β), 136,7 (C_{ar, quart}), 139,5 (C_{ar, quart}), 153,9 (uB-C^{4'}), 164,9 (uB-NHC(O)), 170,8 (C(O)NH/O), 171,5 (C(O)NH/O), 175,6 (C(O)NH/O).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) *m/z* = 849,5 (ber. für [C₄₅H₆₃ClN₂O₁₀] + Na⁺: 849,41).

MS (ESI-MS; Anionen-Modus) *m/z* = 825,5 (ber. für [C₄₅H₆₃ClN₂O₁₀] - H⁺: 825,41), 861,6 (ber. für [C₄₅H₆₃ClN₂O₁₀] + Cl⁻: 861,39).

6.2.8.8 RCM zum cyclischen acetonidgeschützten Depsipeptid (uA-C^{4'}H) **186**



In 65 mL abs. DCM werden 494 mg (0,65 mmol) *seco*-ADCB-Fragment **180** gelöst. Danach werden 28 mg (0,033 mmol; 5 mol-%) Grubbs-Katalysator der 2. Generation^[165] als Feststoff zugegeben und die Reaktionsmischung bis Reaktionsende unter Rückfluß erhitzt (6 h). Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. (40 °C) entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 1:2) gereinigt, wobei 397 mg (0,55 mmol; 85 %) cyclisches, acetonidgeschütztes Depsipeptid **186** als amorpher Feststoff erhalten werden.

Summenformel: C₃₉H₅₁ClN₂O₉ (727,28 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 1:2) = 0,25.

HPLC (M1): t_R = 31,98 min.

[α]_D²⁰ (0,96 g in 100 mL CHCl₃) = +14,6.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,83 (d, 3H, ³J = 6,6 Hz, uD-C^δH₃), 0,92 (d, 3H, ³J = 6,6 Hz, uD-C^δH₃), 1,13 (d, 3H, ³J = 6,9 Hz, uA-C^εCH₃), 1,15 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,22 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,35 (ddd, 1H, ²J = 13,7 Hz, ³J = 9,0, 3,7 Hz, uD-C^βH_A), 1,46 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1,50 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1,65 (m, 1H, uD-C^γH), 1,75 (ddd, 1H, ²J = 13,9 Hz, ³J = 10,4, 5,0 Hz, uD-C^βH_B), 1,84 (ddq, 1H, ³J = 6,8, 1,6, 6,8 Hz, uA-C^εH), 2,22 (ddd, 1H, ²J = 14,2 Hz, ³J = 11,2, 11,2 Hz, uA-C^γH_A), 2,47 (dm, 1H, ²J = 14,3 Hz, uA-C^γH_B), 3,02 (dd, 1H, ²J = 14,4 Hz, ³J = 7,7 Hz, uB-C^βH_A), 3,11 (dd, 1H, ²J = 14,2 Hz, ³J = 4,9 Hz, uB-C^βH_B), 3,13 (dd, 1H, ²J = 13,7 Hz, ³J = 3,3 Hz, uC-C^βH_A), 3,38 (dd, 1H, ²J = 13,4 Hz, ³J = 8,4 Hz, uC-C^βH_B), 3,79 (dd, 1H, ³J = 8,8, 1,8 Hz, uA-C^ζH), 3,87 (s, 3H, uB-C^{4'}OCH₃), 4,70 (d, 1H, ³J = 8,9 Hz, uA-C^ηH), 4,72 (ddm, 1H, ³J = 7,6, 5,7 Hz, uB-C^αH), 4,79 (dd, 1H, ³J = 10,3, 3,5 Hz, uD-C^αH), 5,04 (ddd, 1H, ³J = 10,7, 7,4, 1,0 Hz, uA-C^δH), 5,60 (d, 1H, ³J = 7,8 Hz, NH), 5,67 (d, 1H, ³J = 15,2 Hz, uA-C^αH), 6,63 (ddd, 1H, ³J = 15,0, 10,7, 4,3 Hz, uA-C^βH), 6,83 (d, 1H, ³J = 8,4 Hz, uB-C^{5'}H), 7,05 (dd, 1H, ³J = 8,3 Hz, ⁴J = 1,8 Hz uB-C^{6'}H), 7,19 (d, 1H, ⁴J = 1,8 Hz, uB-C^{2'}H), 7,20 (m, 1H, NH), 7,30-7,43 (m, 5H, C_{ar}H).

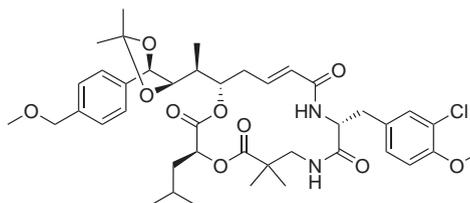
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9,7 (uA-C^εCH₃), 21,4 (uD-C^δ), 22,7 (uC-C^αCH₃), 22,9 (uD-C^δ), 23,0 (uC-C^αCH₃), 24,7 (uD-C^γ), 27,0

(uA-C(CH₃)₂), 27,2 (uA-C(CH₃)₂), 35,3 (uB-C^β), 35,8 (uA-C^γ), 36,8 (uA-C^ε), 39,5 (uD-C^β), 42,8 (uC-C^α), 46,5 (uC-C^β), 54,4 (uB-C^α), 56,1 (uB-C^{4'}OCH₃), 71,2 (uD-C^α), 75,8 (uA-C^δ), 80,2 (uA-C^η), 82,4 (uA-C^ζ), 109,1 (uA-C(CH₃)₂), 112,3 (uB-C^{5'}), 122,5 (uB-C^{3'}), 124,4 (uA-C^α), 126,6 (2×uA-C_{ar}), 128,3 (uB-C^{6'}), 128,6 (uA-C^{4'}), 128,8 (2×uA-C_{ar}), 129,6 (C_{ar, quart}), 130,9 (uB-C^{2'}), 137,6 (C_{ar, quart}), 142,4 (uA-C^β), 154,1 (uB-C^{4'}), 165,1 (uA-CONH), 170,2 (C(O)NH/O), 170,4 (C(O)NH/O), 177,9 (C(O)NH/O).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 669,17$ (ber. für [C₃₉H₅₁ClN₂O₉ - C₃H₆O] + H⁺: 669,29), 727,16 (ber. für [C₃₉H₅₁ClN₂O₉] + H⁺: 727,34), 749,20 (ber. für [C₃₉H₅₁ClN₂O₉] + Na⁺: 749,32).

MS (ESI-MS; Anionen-Modus) $m/z = 761,4$ (ber. für [C₃₉H₅₁ClN₂O₉ + Cl]⁻: 761,30).

6.2.8.9 RCM zum cyclischen acetonidgeschützten Depsipeptid (uA-C^{4'}CH₂OMe) 187



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **186** (Abschnitt 6.2.8.8). Ausgehend von 112 mg (0,14 mmol; 88 %) des *seco*-ADCB-Fragments (uA-C^{4'}CH₂OMe) **181** werden nach chromatographischer Aufreinigung 76 mg (0,10 mmol; 71 %) des cyclischen, acetonidgeschützten Depsipeptids (uA-C^{4'}CH₂OMe) **187** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

Summenformel: C₄₁H₅₅ClN₂O₁₀ (771,34 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 1:2) = 0,22.

HPLC (M1): t_R = 30,92 min.

[α]_D²⁰ (0,91 g in 100 mL CHCl₃) = +9,6.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,83 (d, 3H, ³J = 6,5 Hz, uD-C^δH₃), 0,92 (d, 3H, ³J = 6,6 Hz, uD-C^δH₃), 1,12 (d, 3H, ³J = 6,8 Hz, uA-C^εCH₃), 1,15 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,22 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,37 (ddd, 1H, ²J = 13,9 Hz, ³J = 8,9, 3,3 Hz, uD-C^βH_A), 1,45 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1,50 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂),

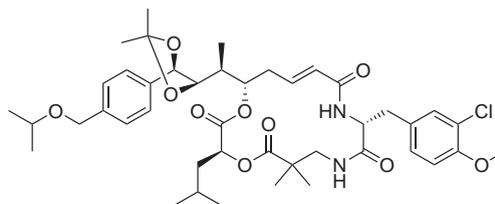
1,67 (m, 1H, uD-C γ H), 1,76 (ddd, 1H, $^2J = 13,9$ Hz, $^3J = 10,4, 4,9$ Hz, uD-C β H \mathbf{B}), 1,82 (dqm, 1H, $^3J = 6,7, 6,8$ Hz, uA-C ϵ H), 2,22 (ddd, 1H, $^2J = 14,0$ Hz, $^3J = 11,4, 11,4$ Hz, uA-C γ H \mathbf{A}), 2,48 (dm, 1H, $^2J = 13,4$ Hz, uA-C γ H \mathbf{B}), 3,01 (dd, 1H, $^2J = 14,5$ Hz, $^3J = 8,0$ Hz, uB-C β H \mathbf{A}), 3,12 (dd, 1H, $^2J = 13,3$ Hz, $^3J = 4,4$ Hz, uB-C β H \mathbf{B}), 3,14 (dd, 1H, $^2J = 10,9$ Hz, $^3J = 3,2$ Hz, uC-C β H \mathbf{A}), 3,37 (s, 3H, uA-CH $_2$ OCH $_3$), 3,39 (dm, 1H, $^3J = 8,8$ Hz, uC-C β H \mathbf{B}), 3,79 (dm, 1H, $^3J = 8,7$ Hz, uA-C ζ H), 3,86 (s, 3H, uB-C $^{4'}$ OCH $_3$), 4,45 (s, 2H, uA-C $^{4'}$ CH $_2$), 4,70 (d, 1H, $^3J = 8,6$ Hz, uA-C η H), 4,71 (m, 1H, uB-C α H), 4,79 (dd, 1H, $^3J = 10,2$ Hz, $^3J = 3,3$ Hz, uD-C α H), 5,03 (ddm, 1H, $^3J = 10,2, 7,8$ Hz, uA-C δ H), 5,67 (d, 1H, $^3J = 15,2$ Hz, uA-C α H), 5,75 (d, 1H, $^3J = 7,8$ Hz, NH), 6,64 (ddd, 1H, $^3J = 15,0, 10,7, 4,3$ Hz, uA-C β H), 6,83 (d, 1H, $^3J = 8,4$ Hz, uB-C $^{5'}$ H), 7,05 (dm, 1H, $^3J = 8,4$ Hz, uB-C $^{6'}$ H), 7,19 (m, 1H, uB-C $^{2'}$ H), 7,22 (dd, 1H, $^3J = 8,0, 3,4$ Hz, NH), 7,30-7,37 (m, 4H, uA-C $_{ar}$ H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150,9 MHz, CDCl $_3$): δ [ppm] = 9,6 (uA-C ϵ), 21,4 (uD-C δ), 22,7 (uC-C α CH $_3$), 22,9 (uC-C α CH $_3$), 23,0 (uD-C δ), 24,7 (uD-C γ), 27,0 (uA-C(CH $_3$) $_2$), 27,2 (uA-C(CH $_3$) $_2$), 35,3 (uB-C β), 35,8 (uA-C γ), 36,7 (uA-C ϵ), 39,5 (uD-C β), 42,8 (uC-C α), 46,5 (uC-C β), 54,5 (uB-C α), 56,1 (uB-C $^{4'}$ OCH $_3$), 58,2 (uA-CH $_2$ OCH $_3$), 71,1 (uD-C α), 74,3 (uA-CH $_2$ OCH $_3$), 75,9 (uA-C δ), 79,9 (uA-C η), 82,3 (uA-C ζ), 109,1 (uA-C(CH $_3$) $_2$), 112,3 (uB-C $^{5'}$), 122,5 (uB-C $^{3'}$), 124,4 (uA-C α), 126,7 (2 \times uA-C $_{ar}$), 128,1 (2 \times uA-C $_{ar}$), 128,3 (uB-C $^{6'}$), 129,8 (C $_{ar, quart}$), 130,9 (uB-C $^{2'}$), 137,0 (C $_{ar, quart}$), 138,7 (C $_{ar, quart}$), 142,3 (uA-C β), 154,0 (uB-C $^{4'}$), 165,2 (uA-CONH), 170,2 (C(O)NH/O), 170,5 (C(O)NH/O), 177,8 (C(O)NH/O).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 771,6$ (ber. für [C $_{41}$ H $_{55}$ ClN $_2$ O $_{10}$] + H $^+$: 771,36), 793,6 (ber. für [C $_{41}$ H $_{55}$ ClN $_2$ O $_{10}$] + Na $^+$: 793,34).

MS (ESI-MS; Anionen-Modus) $m/z = 805,5$ (ber. für [C $_{41}$ H $_{55}$ ClN $_2$ O $_{10}$] + Cl $^-$: 805,32).

6.2.8.10 RCM zum cyclischen acetonidgeschützten Depsipeptid (uA-C $^{4'}$ CH $_2$ O*i*-Pr) **188**



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **186** (Abschnitt 6.2.8.8). Ausgehend von 69 mg (0,08 mmol) des *seco*-ADCB-Fragments (uA-C $^{4'}$ CH $_2$ O*i*-Pr) **182** werden nach chromatographischer Aufreinigung 49 mg (0,06 mmol; 75 %) des cyclischen,

acetonidgeschützten Depsipeptids (uA-C^{4'}CH₂O*i*-Pr) **188** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

Summenformel: C₄₃H₅₉ClN₂O₁₀ (799,39 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 1:2) = 0,25.

HPLC (M1): t_R = 32,68 min.

[α]_D²⁰ (0,90 g in 100 mL CHCl₃) = +4,1.

[α]_D²⁰ (0,93 g in 100 mL MeOH) = -4,2.

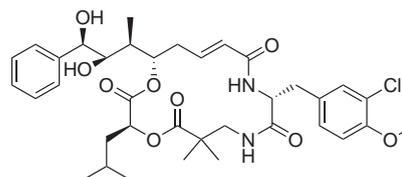
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,83 (d, 3H, ³J = 6,6 Hz, uD-C^δH), 0,93 (d, 3H, ³J = 6,7 Hz, uD-C^δH), 1,12 (d, 3H, ³J = 6,9 Hz, uA-C^εCH₃), 1,16 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,21 (d, 6H, ³J = 6,1 Hz, uA-CH(CH₃)₂), 1,22 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,36 (ddd, 1H, ²J = 13,9 Hz, ³J = 9,0, 3,6 Hz, uD-C^βH_A), 1,45 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1,49 (s, 3H, uA-C(CH₃)₂), 1,66 (m, 1H, uD-C^γH), 1,76 (ddd, 1H, ²J = 14,1 Hz, ³J = 10,3, 4,8 Hz, uD-C^βH_B), 1,80 (dqm, 1H, ³J = 1,6, 6,8 Hz, uA-C^εH), 2,22 (dm, 1H, ²J = 14,3 Hz, uA-C^γH_A), 2,52 (dm, 1H, ²J = 14,5 Hz, uA-C^γH_B), 3,02 (dd, 1H, ²J = 14,5 Hz, ³J = 7,9 Hz, uB-C^βH_A), 3,07-3,18 (m, 2H, uB-C^βH_B u. uC-C^βH_A), 3,39 (dd, 1H, ²J = 13,4 Hz, ³J = 8,4 Hz, uC-C^βH_B), 3,67 (m, 1H, uA-CH(CH₃)₂), 3,78 (dd, 1H, ³J = 8,8, 1,5 Hz, uA-C^εH), 3,87 (s, 3H, uB-C^{4'}OCH₃), 4,50 (s, 2H, uA-C^{4'}CH₂), 4,69 (d, 1H, ³J = 8,9 Hz, uA-C^ηH), 4,72 (ddd, 1H, ³J = 7,7, 7,7, 5,0 Hz, uB-C^αH), 4,79 (dd, 1H, ³J = 10,4, 3,4 Hz, uD-C^αH), 5,02 (ddd, 1H, ³J = 10,7, 7,5, 1,0 Hz, uA-C^δH), 5,66 (d, 1H, ³J = 7,9 Hz, NH), 5,68 (d, 1H, ³J = 15,5 Hz, uA-C^αH), 6,66 (ddd, 1H, ³J = 15,0, 10,7, 4,3 Hz, uA-C^βH), 6,83 (d, 1H, ³J = 8,4 Hz, uB-C^{5'}H), 7,05 (dd, 1H, ³J = 8,4 Hz, ⁴J = 1,9 Hz, uB-C^{6'}H), 7,19 (d, 1H, ⁴J = 1,9 Hz, uB-C^{2'}H), 7,21 (dd, 1H, ³J = 8,3, 3,6 Hz, NH), 7,28-7,39 (m, 4H, C_{ar}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9,6 (uA-C^εCH₃), 21,3 (uD-C^δ), 22,08 (uA-CH(CH₃)₂), 22,11 (uA-CH(CH₃)₂), 22,7 (uC-C^αCH₃), 22,8 (uC-C^αCH₃), 23,0 (uD-C^δ), 24,7 (uD-C^γ), 27,0 (uA-C(CH₃)₂), 27,2 (uA-C(CH₃)₂), 35,3 (uB-C^β), 35,9 (uA-C^γ), 36,5 (uA-C^ε), 39,5 (uD-C^β), 42,8 (uC-C^α), 46,5 (uC-C^β), 54,4 (uB-C^α), 56,1 (uB-C^{4'}OCH₃), 69,6 (uA-C^{4'}CH₂), 71,11 (uA-CH(CH₃)₂), 71,12 (uD-C^αH), 75,9 (uA-C^δ), 79,9 (uA-C^η), 82,2 (uA-C^ε), 109,0 (uA-C(CH₃)₂), 112,3 (uB-C^{5'}), 122,5 (uB-C^{3'}), 124,3 (uA-C^α), 126,6 (2×uA-C_{ar}), 127,9 (2×uA-C_{ar}), 128,3 (uB-C^{6'}), 129,7 (C_{ar}, quart), 130,9 (uB-C^{2'}), 136,6 (C_{ar}, quart), 139,6 (C_{ar}, quart), 142,4 (uA-C^β), 154,0 (uB-C^{4'}), 165,1 (uA-C(O)NH), 170,2 (C(O)NH/O), 170,4 (C(O)NH/O), 177,8 (C(O)NH/O).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) *m/z* = 799,6 (ber. für [C₄₃H₅₉ClN₂O₁₀] + H⁺: 799,39), 821,6 (ber. für [C₄₃H₅₉ClN₂O₁₀] + Na⁺: 821,38).

MS (ESI-MS; Anionen-Modus) $m/z = 833,5$ (ber. für $[C_{43}H_{59}ClN_2O_{10}] + Cl^-$: 833,36).

6.2.8.11 Cyclisches Diol (uA-C^{4'}H) **189**



In 3,5 mL H₂O und 7,5 mL MeCN werden 368 mg (0,51 mmol) cyclisches, acetonidge-schütztes Depsipeptid **186** gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 0,58 mL TFA tropfenweise zugegeben und der Ansatz bis Reaktionsende gerührt. Das Eisbad wird nicht mehr erneuert, so daß sich der Reaktionsansatz langsam auf RT erwärmt. Nach Reaktionsende (36 h) wird der Ansatz lyophilisiert und der erhaltene hellbraune Feststoff durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; EtOAc) gereinigt. Dabei werden 246 mg (0,36 mmol; 71 %) des Diol-Analogons von Cryptophycin-52 **189** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten. Dieses Produkt kann aus Aceton/CHCl₃ umkristallisiert werden, indem das Aceton bei RT unter vermindertem Druck vorsichtig entfernt wird, wobei ein nadelförmiger, farbloser Feststoff erhalten wird.

Summenformel: C₃₆H₄₇ClN₂O₉ (687,22 g mol⁻¹).

R_f (EtOAc) = 0,31.

HPLC (M1): t_R = 25,73 min.

$[\alpha]_D^{20}$ (0,97 g in 100 mL MeOH) = -30,3; (Lit.^[28] -32,5; 1,030 g/100 mL MeOH).

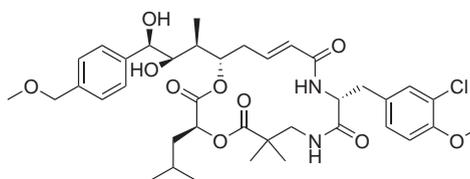
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,87 (d, 3H, ³J = 6,6 Hz, uD-C^δH₃), 0,93 (d, 3H, ³J = 6,7 Hz, uD-C^δH₃), 0,99 (d, 3H, ³J = 7,0 Hz, uA-C^εCH₃), 1,16 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,23 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,46 (m, 2H, uA-C^εH u. uD-C^βH_A), 1,64 (m, 1H, uD-C^γH), 1,79 (ddd, 1H, ²J = 14,1 Hz, ³J = 10,0, 4,9 Hz, uD-C^βH_B), 2,23 (ddd, 1H, ²J = 14,2 Hz, ³J = 11,2, 11,2 Hz, uA-C^γH_A), 2,44 (dm, 1H, ²J = 14,2 Hz, uA-C^γH_B), 2,95 (dd, 1H, ²J = 14,1 Hz, ³J = 7,9 Hz, uB-C^βH_A u. 2H, m, 2×OH (verdeckt)), 3,10 (dd, 1H, ²J = 14,5 Hz, ³J = 4,9 Hz, uB-C^βH_B), 3,17 (dd, 1H, ²J = 13,4 Hz, ³J = 3,5 Hz, uC-C^βH_A), 3,34 (dd, 1H, ²J = 13,5 Hz, ³J = 8,1 Hz, uC-C^βH_B), 3,79 (d, 1H, ³J = 8,8 Hz, uA-C^ζH), 3,85 (s, 3H, uB-C^{4'}OCH₃), 4,57 (d, 1H, ³J = 8,5 Hz, uA-C^ηH), 4,70 (ddd, 1H, ³J = 7,7, 7,7, 5,2 Hz, uB-C^αH), 4,86 (dd, 1H, ³J = 10,1, 3,5 Hz, uD-C^αH), 5,07 (m, 1H, uA-C^δH), 5,72 (dm, 1H, ³J = 15,1 Hz, uA-C^αH), 5,99 (d, 1H, ³J = 6,9 Hz, NH), 6,71 (ddd, 1H, ³J = 15,1, 10,8, 4,2 Hz, uA-C^βH), 6,82 (d, 1H, ³J = 8,5 Hz, uB-C^{5'}H), 7,04 (dd, 1H, ³J = 8,4 Hz, ⁴J = 2,0 Hz, uB-C^{6'}H), 7,18

(d, 1H, $^4J = 2,0$ Hz, uB-C^{2'}H), 7,24 (dd, 1H, $^3J = 7,7, 3,7$ Hz, NH), 7,28-7,38 (m, 5H, uA-C_{ar}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9,6 (uA-C^εCH₃), 21,5 (uD-C^δ), 22,8 (uC-C^αCH₃), 23,0 (uC-C^αCH₃ u. uD-C^δ), 24,8 (uD-C^γ), 35,2 (uB-C^β), 36,1 (uA-C^γ), 38,0 (uA-C^ε), 39,6 (uD-C^β), 42,8 (uC-C^α), 46,5 (uC-C^β), 54,6 (uB-C^α), 56,1 (uB-C^{4'}OCH₃), 71,2 (uD-C^α), 74,9 (uA-C^η), 75,8 (uA-C^ζ), 76,5 (uA-C^δ), 112,3 (uB-C^{5'}), 122,4 (uB-C^{3'}), 124,4 (uA-C^α), 126,9 (2×uA-C_{ar}), 128,2 (uA-C^{4'}), 128,4 (uB-C^{6'}), 128,7 (2×uA-C_{ar}), 129,7 (uB-C^{1'}), 130,9 (uB-C^{2'}), 140,6 (uA-C^{1'}), 142,7 (uA-C^β), 154,0 (uB-C^{4'}), 165,5 (uA-C(O)NH), 170,6 (C(O)NH/O), 170,8 (C(O)NH/O), 177,7 (C(O)NH/O).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 687,38$ (ber. für [C₃₆H₄₇ClN₂O₉] + H⁺: 687,30), 709,39 (ber. für [C₃₆H₄₇ClN₂O₉] + Na⁺: 709,29).

6.2.8.12 Cyclisches Diol (uA-C^{4'}CH₂OMe) **190**



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **189** (Abschnitt 6.2.8.11). Ausgehend von 76 mg (0,10 mmol) Depsipeptid (uA-C^{4'}CH₂OMe) **187** werden nach chromatographischer Aufreinigung 52 mg (0,072 mmol; 72 %) Diol (uA-C^{4'}CH₂OMe) **190** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

Summenformel: C₃₈H₅₁ClN₂O₁₀ (731,27 g mol⁻¹).

R_f (EtOAc) = 0,29.

HPLC (M1): t_R = 25,10 min.

[α]_D²⁰ (0,48 g in 100 mL MeOH) = -31,5.

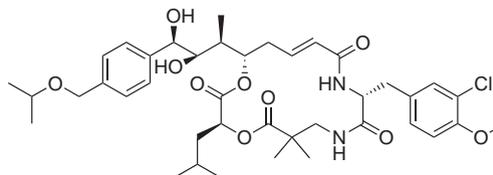
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,88 (d, 3H, $^3J = 6,6$ Hz, uD-C^δH₃), 0,94 (d, 3H, $^3J = 6,6$ Hz, uD-C^δH₃), 0,98 (d, 3H, $^3J = 7,0$ Hz, uA-C^εCH₃), 1,17 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,23 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,41-1,52 (m, 2H, uD-C^βH_A u. uA-C^εH), 1,67 (dm, 1H, $^3J = 6,6$ Hz, uD-C^γH), 1,81 (ddd, 1H, $^2J = 14,1$ Hz, $^3J = 10,0, 4,8$ Hz, uD-C^βH_A), 2,22 (ddd, 1H, $^2J = 14,1$ Hz, $^3J = 11,3, 11,3$ Hz, uA-C^γH_A), 2,42 (dm, 1H, $^2J = 14,3$ Hz, uA-C^γH_B), 2,95 (dd, 1H, $^2J = 14,5$ Hz, $^3J = 8,2$ Hz, uB-C^βH_A), 3,10 (dd, 1H, $^2J = 14,5$ Hz, $^3J = 4,9$ Hz, uB-C^βH_B), 3,17 (dd, 1H, $^2J = 13,5$ Hz, $^3J = 3,7$ Hz, uC-C^βH_A), 3,35 (dd, 3H, $^2J = 13,5$ Hz,

$^3J = 8,1$ Hz, uC-C $^{\beta}$ H $_B$ u. $2 \times$ OH (*verdeckt*)), 3,39 (s, 3H, uA-CH $_2$ OCH $_3$), 3,78 (d, br, 1H, $^3J = 8,4$ Hz, uA-C $^{\zeta}$ H), 3,86 (s, 3H, uB-C $^{4'}$ OCH $_3$), 4,44 (s, 2H, uA-C $^{4'}$ CH $_2$), 4,56 (d, 1H, $^3J = 8,5$ Hz, uA-C $^{\eta}$ H), 4,72 (ddd, 1H, $^3J = 7,8, 7,7, 5,2$ Hz, uB-C $^{\alpha}$ H), 4,87 (dd, 1H, $^3J = 10,1, 3,4$ Hz, uD-C $^{\alpha}$ H), 5,06 (ddm, 1H, $^3J = 10,5, 7,8$ Hz, uA-C $^{\delta}$ H), 5,72 (d, 1H, $^3J = 15,2$ Hz, uA-C $^{\alpha}$ H), 5,97 (d, 1H, $^3J = 7,7$ Hz, NH), 6,71 (ddd, 1H, $^3J = 15,0, 10,8, 4,2$ Hz, uA-C $^{\beta}$ H), 6,83 (d, 1H, $^3J = 8,5$ Hz, uB-C $^{5'}$ H), 7,05 (dd, 1H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 1,9$ Hz, uB-C $^{6'}$ H), 7,19 (d, 1H, $^4J = 1,9$ Hz, uB-C $^{2'}$ H), 7,24 (dd, 1H, $^3J = 7,8, 3,9$ Hz, NH), 7,27-7,35 (m, 4H, uA-C $_{ar}$ H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl $_3$): δ [ppm] = 9,7 (uA-C $^{\epsilon}$), 21,5 (uD-C $^{\delta}$), 22,8 (uC-C $^{\alpha}$ CH $_3$), 23,0 (uC-C $^{\alpha}$ CH $_3$), 23,1 (uD-C $^{\delta}$), 24,8 (uD-C $^{\gamma}$), 35,2 (uB-C $^{\beta}$), 36,2 (uA-C $^{\gamma}$), 37,9 (uA-C $^{\epsilon}$), 39,6 (uD-C $^{\beta}$), 42,7 (uC-C $^{\alpha}$), 46,5 (uC-C $^{\beta}$), 54,5 (uB-C $^{\alpha}$), 56,1 (uB-C $^{4'}$ OCH $_3$), 58,3 (uA-CH $_2$ OCH $_3$), 71,1 (uD-C $^{\alpha}$), 74,4 (uA-C $^{4'}$ CH $_2$), 74,7 (uA-C $^{\zeta}$), 75,5 (uA-C $^{\eta}$), 76,4 (uA-C $^{\delta}$), 112,3 (uB-C $^{5'}$), 122,4 (uB-C $^{3'}$), 124,4 (uA-C $^{\alpha}$), 127,0 ($2 \times$ uA-C $_{ar}$), 128,0 ($2 \times$ uA-C $_{ar}$), 128,2 (uB-C $^{6'}$), 129,8 (C $_{ar, quart}$), 130,8 (uB-C $^{2'}$), 138,4 (C $_{ar, quart}$), 140,1 (C $_{ar, quart}$), 142,6 (uA-C $^{\beta}$), 154,0 (uB-C $^{4'}$), 165,5 (uA-C(O)NH), 170,6 (C(O)NH/O), 170,7 (C(O)NH/O), 177,6 (C(O)NH/O).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 730,69$ (ber. für [C $_{38}$ H $_{51}$ ClN $_2$ O $_{10}$] + H $^+$: 731,33).

6.2.8.13 Cyclisches Diol (uA-C $^{4'}$ CH $_2$ O*i*-Pr) 191



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **189** (Abschnitt 6.2.8.11). Ausgehend von 117 mg (0,146 mmol) Depsipeptid (uA-C $^{4'}$ CH $_2$ O*i*-Pr) **188** werden nach chromatographischer Aufreinigung 111 mg (0,146 mmol; 100 %) Diol (uA-C $^{4'}$ CH $_2$ O*i*-Pr) **191** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten. Da das Produkt in CHCl $_3$ weitgehend unlöslich ist, werden die NMR-Spektren in Methanol aufgenommen.

Summenformel: C $_{40}$ H $_{55}$ ClN $_2$ O $_{10}$ (759,33 g mol $^{-1}$).

$[\alpha]_D^{20}$ (0,93 g in 100 mL MeOH) = $-30,2$.

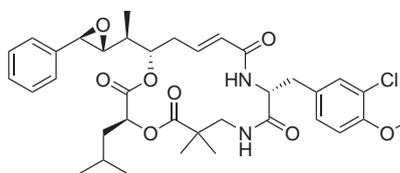
^1H -NMR (600 MHz, CD $_3$ OD): δ [ppm] = 0,98 (d, 3H, $^3J = 6,5$ Hz, uD-C $^{\delta}$ H $_3$), 1,00 (d, 3H, $^3J = 7,1$ Hz, uA-C $^{\epsilon}$ CH $_3$), 1,03 (d, 3H, $^3J = 6,7$ Hz, uD-C $^{\delta}$ H $_3$), 1,20 (s, 3H, uC-C $^{\alpha}$ CH $_3$), 1,20-1,25 (m, 9H, uA-CH(CH $_3$) $_2$ u. uC-C $^{\alpha}$ CH $_3$), 1,46 (m,

1H, uA-C^εH), 1,58 (ddd, 1H, ²J = 13,9 Hz, ³J = 9,1, 3,4 Hz, uD-C^βH_A), 1,73 (m, 1H, uD-C^γH), 1,83 (ddd, 1H, ²J = 14,1 Hz, ³J = 10,2, 4,7 Hz, uD-C^βH_B), 2,12 (ddd, 1H, ²J = 14,2 Hz, ³J = 11,6, 11,6 Hz, uA-C^γH_A), 2,63 (dm, 1H, ²J = 14,3 Hz, uA-C^γH_B), 2,74 (dd, 1H, ²J = 14,3 Hz, ³J = 11,6 Hz, uB-C^βH_A), 3,11 (dd, 1H, ²J = 13,2 Hz, ³J = 1,4 Hz, uC-C^βH_A), 3,17 (dd, 1H, ²J = 14,5 Hz, ³J = 3,4 Hz, uB-C^βH_B), 3,46 (dd, 1H, ²J = 13,5 Hz, ³J = 9,8 Hz, uC-C^βH_B), 3,70 (dm, 1H, ³J = 8,4 Hz, uA-C^δH), 3,74 (m, 1H, uA-CH(CH₃)₂), 3,84 (s, 3H, uB-C^{4'}OCH₃), 4,49 (dd, 1H, ²J = 11,1 Hz, ³J = 3,6 Hz, uB-C^αH), 4,53 (s, 2H, uA-C^{4'}CH₂), 4,55 (d, 1H, ³J = 8,5 Hz, uA-C^γH), 4,91 (dd, 1H, ³J = 10,2, 3,2 Hz, uD-C^αH), 5,08 (m, 1H, uA-C^δH), 5,84 (d, 1H, ³J = 15,2 Hz, uA-C^αH), 6,68 (ddd, 1H, ³J = 15,1, 11,4, 3,6 Hz, uA-C^βH), 6,97 (d, 1H, ³J = 8,5 Hz, uB-C^{5'}H), 7,16 (dd, 1H, ³J = 8,4 Hz, ⁴J = 1,4 Hz, uB-C^{6'}H), 7,27 (d, 1H, ⁴J = 1,6 Hz, uB-C^{2'}H), 7,32-7,39 (m, 4H, uA-C_{ar}H), 7,75 (dd, 1H, ³J = 9,4, 1,2 Hz, NH), 8,41 (d, 0,4H, ³J = 7,7 Hz, NH).

¹³C{¹H}-NMR (150,9 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 10,6 (uA-C^εCH₃), 22,8 (uD-C^δ), 23,3 (uA-CH(CH₃)₂), 23,4 (uA-CH(CH₃)₂), 24,2 (uC-C^αCH₃), 24,27 (uC-C^αCH₃), 24,33 (uD-C^δ), 27,0 (uD-C^γ), 37,3 (uB-C^β), 38,5 (uA-C^γ), 40,6 (uA-C^ε), 41,8 (uD-C^β), 45,0 (uC-C^α), 48,4 (uC-C^β), 57,4 (uB-C^{4'}OCH₃), 58,4 (uB-C^α), 71,8 (uA-C^{4'}CH₂), 73,3 (uA-CH(CH₃)₂), 73,6 (uD-C^α), 76,7 (uA-C^δ), 77,7 (uA-C^δ), 77,9 (uA-C^γ), 114,3 (uB-C^{5'}), 124,1 (uB-C^{3'}), 125,8 (uA-C^α), 129,0 (2×uA-C_{ar}), 129,8 (2×uA-C_{ar}), 130,1 (uB-C^{6'}), 132,3 (uB-C^{2'}), 133,0 (C_{ar, quart}), 140,9 (C_{ar, quart}), 143,5 (C_{ar, quart}), 145,1 (uA-C^β), 156,2 (uB-C^{4'}), 169,1 (uA-C(O)NH), 172,6 (C(O)NH/O), 174,6 (C(O)NH/O), 179,7 (C(O)NH/O).

MS (ESI-FT-ICR; Kationen-Modus) *m/z* = 781,34490 (ber. für [C₄₀H₅₅O₁₀ClN₂] + Na⁺: 781,34374), 1539,70059 (ber. für [2×C₄₀H₅₅O₁₀ClN₂] + Na⁺: 1539,69827).

6.2.8.14 Cryptophycin-52 76



20 mg (0,029 mmol) cyclisches Diol **189** (frisch durch Chromatographie aufgereinigt) und 6 mg (0,023 mmol; 0,8 äq.) PPTS werden zusammen für 1 h im HV getrocknet, dann wird die Mischung in 1,9 mL abs. DCM gelöst und 0,6 mL abs. Trimethylorthoformiat werden zugefügt. Der Reaktionsansatz wird bei RT bis Reaktionsende gerührt (DC-Kontrolle Hexan/EtOAc 1:3; R_f = 0,33; ca. 2 h; HPLC(M1): 26,32 und 26,85 min, zersetzt sich auf der Säule zu einer Verbindung bei 29,93 min). Im Anschluß wird das

Reaktionsgemisch mit 5,0 mL abs. DCM verdünnt, durch Kieselgel filtriert und mit 180 mL DCM/EtOAc 1:1 nachgewaschen. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer i. V. (40 °C) und dem Trocknen im HV werden 22 mg eines farblosen, amorphen Feststoffs erhalten. Dieser wird in 0,42 mL abs. DCM gelöst, und 68 μ L einer etwa 0,85-molaren Lsg. von AcBr in abs. DCM (0,058 mmol; 2 äq.) werden zugegeben. Der Reaktionsansatz wird bei RT bis zum Reaktionsende gerührt (HPLC-Kontrolle (M1) 30,85 min; 4 h; ggf. können bei ungenügendem Umsatz weitere 0,5 äq. AcBr-Lsg. zugegeben werden). Dann werden 5,0 mL abs. DCM zugefügt, die Reaktionslösung wird auf <0 °C abgekühlt und eine Mischung aus 1,0 mL ges. NaHCO₃-Lsg. und 1,0 mL H₂O wird rasch zugegeben. Der Ansatz wird in kaltem Wasser aufgetaut. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase mit 2×20 mL DCM extrahiert. Alle organischen Phasen werden über Na₂SO₄ aufgefangen. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. (40 °C) und im HV entfernt. Als Rückstand werden 24 mg eines leicht gelblichen, amorphen Feststoffs erhalten. Dieser wird in 0,73 mL einer während des Entnehmens durch Schütteln homogenisierten Emulsion aus 20 mL abs. DME, 10 mL abs. Ethylenglykol und 829 mg (6 mmol) getrocknetem K₂CO₃ aufgenommen (Die Emulsion wird über 0,9 g Molekularsieb 3 Å aufbewahrt) und die Mischung 3 min bei RT gerührt. Nach dieser Zeit ist die Umsetzung quantitativ und die Reaktion wird durch Zugabe von 7 mL DCM, 3 mL H₂O und 0,3 mL 5 %ige KHSO₄-Lsg. beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit 2×10 mL DCM extrahiert. Die organischen Phasen werden auf Na₂SO₄ aufgefangen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer i. V. (40 °C) und kurz im HV entfernt. Der Rückstand wird sofort durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60; 0,04-0,063 mm; Hexan/EtOAc 1:3) gereinigt, wobei 16 mg (0,024 mmol; 83 %) Cryptophycin-52 **76** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten werden.

Summenformel: C₃₆H₄₅ClN₂O₈ (669,20 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 1:3) = 0,30.

HPLC (M1): t_R = 30,08 min.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,83 (d, 3H, ³J = 6,5 Hz, uD-C ^{δ} H₃), 0,84 (d, 3H, ³J = 6,5 Hz, uD-C ^{δ} H₃), 1,14 (d, 3H, ³J = 6,9 Hz, uA-C ^{ϵ} CH₃), 1,16 (s, 3H, uC-C ^{α} CH₃), 1,22 (s, 3H, uC-C ^{α} CH₃), 1,32 (ddd, 1H, ²J = 13,6 Hz, ³J = 9,0, 3,6 Hz, uD-C ^{β} H_A), 1,67 (m, 1H, uD-C ^{γ} H), 1,71 (ddd, 1H, ²J = 14,1 Hz, ³J = 10,3, 4,7 Hz, uD-C ^{β} H_B), 1,79 (dqm, 1H, ³J = 12,5, 6,9 Hz, uA-C ^{ϵ} H), 2,45 (ddd, 1H, ²J = 14,4 Hz, ³J = 11,2, 11,1 Hz, uA-C ^{γ} H_A), 2,58 (ddd, 1H, ²J = 14,5 Hz, ³J = 1,9, 1,9 Hz, uA-C ^{γ} H_B), 2,92 (dd, 1H, ³J = 7,5, 1,8 Hz, uA-C ^{ζ} H), 3,03 (dd, 1H, ²J = 14,5 Hz, ³J = 7,6 Hz, uB-C ^{β} H_A), 3,07-3,14 (m, 2H, uB-C ^{β} H_B u. uC-C ^{β} H_A), 3,41 (dd, 1H, ²J = 13,6 Hz, ³J = 8,6 Hz, uC-C ^{β} H_B), 3,68 (d, 1H, ³J = 1,5 Hz, uA-C ^{η} H), 3,87 (s, 3H, uB-C ^{α'} OCH₃), 4,29 (s, br, 1H, NH), 4,74 (ddd, 1H, ³J = 7,6, 7,4, 5,3 Hz, uB-C ^{α} H), 4,83 (dd, 1H, ³J = 10,2, 3,4 Hz, uD-C ^{α} H), 5,20 (ddd, 1H, ³J = 11,0, 4,8, 1,2 Hz, uA-C ^{δ} H), 5,65 (d, 1H, ³J = 7,7 Hz, NH), 5,73 (dm, 1H, ³J = 15,1 Hz, uA-C ^{α} H), 6,76 (ddd, 1H, ³J = 15,0, 10,7, 4,2 Hz, uA-C ^{β} H), 6,84 (d, 1H, ³J = 8,3 Hz, uB-C ^{δ'} H),

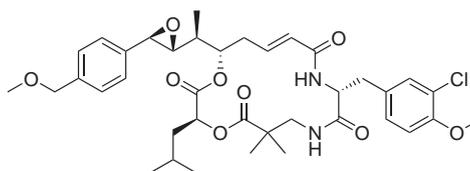
7,04 (dd, 1H, $^3J = 8,3$ Hz, $^4J = 1,9$ Hz, uB-C^{6'}H), 7,18 (d, 1H, $^4J = 1,8$ Hz, uB-C^{2'}H), 7,22-7,44 (m, 5H, C_{ar}H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13,6 (uA-C^εCH₃), 21,2 (uD-C^δ), 22,7 (uC-C^α), 22,86 (uC-C^α), 22,88 (uD-C^δ), 24,6 (uD-C^γ), 35,3 (uB-C^β), 36,9 (uA-C^γ), 39,3 (uD-C^β), 40,7 (uA-C^ε), 42,8 (uC-C^α), 46,4 (uC-C^β), 54,4 (uB-C^α), 56,1 (uB-C^{4'}OCH₃), 59,1 (uA-C^η), 63,1 (uA-C^ζ), 71,2 (uD-C^α), 75,9 (uA-C^δ), 112,3 (uB-C^{5'}), 122,5 (uB-C^{3'}), 124,6 (uA-C^α), 125,6 (2×uA-C_{ar}), 128,3 (uB-C^{6'}), 128,6 (uA-C^{4'}), 128,7 (2×uA-C_{ar}), 129,5 (C_{ar, quart}), 130,9 (uB-C^{2'}), 136,8 (C_{ar, quart}), 141,9 (uA-C^β), 154,1 (uB-C^{4'}), 165,0 (uA-C(O)NH), 170,3 (C(O)NH/O), 170,5 (C(O)NH/O), 178,0 (C(O)NH/O).

MS (ESI-MS; Kationen-Modus) $m/z = 669,3$ (ber. für [C₃₆H₄₅ClN₂O₈] + H⁺: 669,29), 691,3 (ber. für [C₃₆H₄₅ClN₂O₈] + Na⁺: 691,28).

MS (ESI-MS; Anionen-Modus) $m/z = 703,4$ (ber. für [C₃₆H₄₅ClN₂O₈] + Cl⁻: 703,26).

6.2.8.15 uA-C^{4'}-Methoxymethyl-Cryptophycin-52 192



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **76** (Abschnitt 6.2.8.14). Ausgehend von 24 mg (0,033 mmol) Diol (uA-C^{4'}CH₂OMe) **190** werden nach der chromatographischen Aufreinigung 15 mg (0,021 mmol; 64 %) uA-C^{4'}-Methoxymethyl-Cryptophycin-52 **192** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

Summenformel: C₃₈H₄₉ClN₂O₉ (713,26 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 1:3) = 0,22.

HPLC (M1): t_R = 29,63 min.

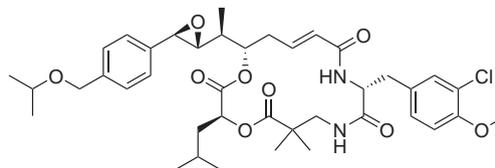
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,84 (d, 3H, $^3J = 6,5$ Hz, uD-C^δH₃), 0,86 (d, 3H, $^3J = 6,6$ Hz, uD-C^δH₃), 1,14 (d, 3H, $^3J = 6,9$ Hz, uA-C^εCH₃), 1,16 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,22 (s, 3H, uC-C^αCH₃), 1,34 (ddd, 1H, $^2J = 13,5$ Hz, $^3J = 9,2, 3,8$ Hz, uD-C^βH_A), 1,60-1,73 (m, 2H, uD-C^βH_B u. uD-C^γH), 1,78 (dq, 1H, $^3J = 12,3, 6,9$ Hz, uA-C^εH), 2,44 (ddd, 1H, $^2J = 14,3$ Hz, $^3J = 11,1, 11,1$ Hz, uA-C^γH_A), 2,56 (dm, 1H, $^2J = 14,5$ Hz, uA-C^γH_B), 2,91 (dd, 1H, $^3J = 7,5, 1,3$ Hz, uA-C^ζH), 3,04 (dd, 1H, $^2J = 14,5$ Hz, $^3J = 7,6$ Hz, uB-C^βH_A), 3,08-3,14

(m, 2H, uB-C^βH_B u. uC-C^βH_A), 3,40 (s, 3H, uA-CH₂OCH₃), 3,42 (dd, 1H, ²J = 13,6 Hz, ³J = 8,6 Hz, uC-C^βH_B), 3,68 (d, 1H, ³J = 1,3 Hz, uA-C^γH), 3,87 (s, 3H, uB-C^{4'}OCH₃), 4,46 (s, 2H, uA-C^{4'}CH₂), 4,74 (ddd, 1H, ³J = 7,4, 7,4, 5,3 Hz, uB-C^αH), 4,83 (dd, 1H, ³J = 10,1, 3,3 Hz, uD-C^αH), 5,20 (ddm, 1H, ³J = 10,9, 3,7 Hz, uA-C^δH), 5,57 (d, 1H, ³J = 7,7 Hz, NH), 5,71 (d, 1H, ³J = 15,2 Hz, uA-C^αH), 6,76 (ddd, 1H, ³J = 15,0, 10,7, 4,2 Hz, uA-C^βH), 6,84 (d, 1H, ³J = 8,4 Hz, uB-C^{5'}H), 7,05 (dd, 1H, ³J = 8,4 Hz, ⁴J = 1,7 Hz, uB-C^{6'}H), 7,19 (d, 1H, ⁴J = 1,4 Hz, uB-C^{2'}H), 7,20-7,25 (m, 3H, uA-C_{ar}H u. NH), 7,30-7,37 (m, 2H, uA-C_{ar}H).

¹³C{¹H}-NMR (150,9 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13,6 (uA-C^εCH₃), 21,3 (uD-C^δ), 22,7 (uC-C^α), 22,9 (uC-C^α u. uD-C^δ), 24,6 (uD-C^γ), 35,3 (uB-C^β), 36,9 (uA-C^γ), 39,4 (uD-C^β), 40,7 (uA-C^ε), 42,8 (uC-C^α), 46,5 (uC-C^β), 54,4 (uB-C^α), 56,2 (uB-C^{4'}OCH₃), 58,2 (uA-CH₂OCH₃), 58,9 (uA-C^γ), 63,1 (uA-C^ζ), 71,2 (uD-C^α), 74,3 (uA-C^{4'}CH₂), 75,9 (uA-C^δ), 112,4 (uB-C^{5'}), 122,6 (uB-C^{3'}), 124,7 (uA-C^α), 125,7 (2×uA-C_{ar}), 128,0 (2×uA-C_{ar}), 128,3 (uB-C^{6'}), 129,5 (C_{ar, quart}), 130,9 (uB-C^{2'}), 136,2 (C_{ar, quart}), 138,8 (C_{ar, quart}), 141,8 (uA-C^β), 154,1 (uB-C^{4'}), 165,0 (uA-C(O)NH), 170,3 (C(O)NH/O), 170,5 (C(O)NH/O), 178,0 (C(O)NH/O).

MS (ESI-FT-ICR; Kationen-Modus) *m/z* = 735,30320 (ber. für [C₃₈H₄₉O₉ClN₂] + Na⁺: 735,30188).

6.2.8.16 uA-C^{4'}-*iso*-Propoxymethyl-Cryptophycin-52 193



Die Reaktion erfolgt analog zur Synthese von **76** (Abschnitt 6.2.8.14). Ausgehend von 82 mg (0,108 mmol) Diol (uA-C^{4'}CH₂O*i*-Pr) **191** werden nach der chromatographischen Aufreinigung 63 mg (0,084 mmol; 78 %) uA-C^{4'}-*iso*-Propoxymethyl-Cryptophycin-52 **193** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

Summenformel: C₄₀H₅₃ClN₂O₉ (741,31 g mol⁻¹).

R_f (Hexan/EtOAc 1:3) = 0,35.

HPLC (M1): t_R = 31,6 min.

¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 0,84 (d, 3H, ³J = 6,5 Hz, uD-C^δH₃), 0,86 (d, 3H, ³J = 6,6 Hz, uD-C^δH₃), 1,14 (d, 3H, ³J = 6,8 Hz, uA-C^εCH₃),

1,16 (s, 3H, uC-C α CH $_3$), 1,21-1,24 (m, 9H, uA-CH(CH $_3$) $_2$ u. uC-C α CH $_3$), 1,34 (ddd, 1H, $^2J = 13,5$ Hz, $^3J = 9,1, 3,7$ Hz, uD-C $^\beta$ H $_A$), 1,62-1,74 (m, 2H, uD-C $^\beta$ H $_B$ u. uD-C $^\gamma$ H), 1,77 (dqm, 1H, $^3J = 12,8, 6,8$ Hz, uA-C $^\epsilon$ H), 2,44 (ddd, 1H, $^2J = 14,2$ Hz, $^3J = 11,3, 11,2$ Hz, uA-C $^\gamma$ H $_A$), 2,56 (dm, 1H, $^2J = 14,5$ Hz, uA-C $^\gamma$ H $_B$), 2,90 (dd, 1H, $^3J = 7,5, 1,3$ Hz, uA-C $^\zeta$ H), 3,04 (dd, 1H, $^2J = 14,5$ Hz, $^3J = 7,6$ Hz, uB-C $^\beta$ H $_A$), 3,07-3,13 (m, 2H, uB-C $^\beta$ H $_B$ u. uC-C $^\beta$ H $_A$), 3,42 (dd, 1H, $^2J = 13,5$ Hz, $^3J = 8,7$ Hz, uC-C $^\beta$ H $_B$), 3,65-3,73 (m, 2H, uA-C $^\eta$ H u. uA-CH(CH $_3$) $_2$), 3,87 (s, 3H, uB-C $^{4'}$ OCH $_3$), 4,51 (s, 2H, uA-C $^{4'}$ CH $_2$), 4,74 (ddd, 1H, $^3J = 7,3, 7,3, 5,4$ Hz, uB-C $^\alpha$ H), 4,83 (dd, 1H, $^3J = 10,2, 3,3$ Hz, uD-C $^\alpha$ H), 5,20 (dd, 1H, $^3J = 10,7, 3,9$ Hz, uA-C $^\delta$ H), 5,56 (d, 1H, $^3J = 7,8$ Hz, uB-NH), 5,71 (d, 1H, $^3J = 15,2$ Hz, uA-C $^\alpha$ H), 6,75 (ddd, 1H, $^3J = 15,0, 10,8, 4,2$ Hz, uA-C $^\beta$ H), 6,84 (d, 1H, $^3J = 8,4$ Hz, uB-C $^{5'}$ H), 7,05 (dd, 1H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 1,7$ Hz, uB-C $^{6'}$ H), 7,19 (d, 1H, $^4J = 1,5$ Hz, uB-C $^{2'}$ H), 7,20-7,25 (m, 3H, uA-C $_{ar}$ H u. NH), 7,33-7,37 (m, 2H, uA-C $_{ar}$ H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150,9 MHz, CDCl $_3$): δ [ppm] = 13,6 (uA-C $^\epsilon$ CH $_3$), 21,3 (2 \times uD-C $^\delta$), 22,1 (uA-CH(CH $_3$) $_2$), 22,7 (uC-C $^\alpha$ CH $_3$), 22,9 (uD-C $^\delta$ u. uC-C $^\alpha$ CH $_3$), 24,6 (uD-C $^\gamma$), 35,3 (uB-C $^\beta$), 36,9 (uA-C $^\gamma$), 39,4 (uD-C $^\beta$), 40,7 (uA-C $^\epsilon$), 42,8 (uC-C $^\alpha$), 46,5 (uC-C $^\beta$), 54,4 (uB-C $^\alpha$), 56,1 (uB-C $^{4'}$ OCH $_3$), 59,0 (uA-C $^\eta$), 63,1 (uA-C $^\zeta$), 69,6 (uA-C $^{4'}$ CH $_2$), 71,1 (uA-CH(CH $_3$) $_2$), 71,2 (uD-C $^\alpha$), 75,9 (uA-C $^\delta$), 112,4 (uB-C $^{5'}$), 122,6 (uB-C $^{3'}$), 124,7 (uA-C $^\alpha$), 125,6 (2 \times uA-C $_{ar}$), 127,9 (2 \times uA-C $_{ar}$), 128,3 (uB-C $^{6'}$), 129,5 (C $_{ar, quart}$), 130,9 (uB-C $^{2'}$), 135,9 (C $_{ar, quart}$), 139,7 (C $_{ar, quart}$), 141,8 (uA-C $^\beta$), 154,1 (uB-C $^{4'}$), 165,0 (uA-C(O)NH), 170,3 (C(O)NH/O), 170,5 (C(O)NH/O), 178,0 (C(O)NH/O).

MS (ESI-FT-ICR; Kationen-Modus) $m/z = 741,35050$ (ber. für [C $_{40}$ H $_{53}$ O $_9$ ClN $_2$] + H $^+$: 741,35124), $m/z = 763,33159$ (ber. für [C $_{40}$ H $_{53}$ O $_9$ ClN $_2$] + Na $^+$: 763,33318).

NMR-SPEKTREN

Die Zuordnung der Signale erfolgt so eindeutig wie möglich anhand der vorliegenden ein- und zweidimensionalen Spektren sowie ggf. unter Zuhilfenahme von Spektren analoger Verbindungen. Die Zuordnung erfolgt relativ zur Position in der längsten Kette und ggf. fragmentbezogen, wobei die Kohlenstoffatome entlang der jeweils längsten Kette aufsteigend vom höchstoxidierten Kohlenstoffatom mit griechischen Buchstaben C^α , C^β , C^γ , ... C^η bezeichnet werden (Abbildung 51). Die vier Fragmente werden, wenn eine Unterscheidung notwendig und möglich ist, entsprechend mit den Vorsätzen uA, uB, uC oder uD ausgezeichnet. Aromatische Kohlenstoffatome werden, wenn eine genaue Zuordnung möglich ist, mit $C^{1'}$, $C^{2'}$... $C^{6'}$ gekennzeichnet. Bsp.: 0,83 (d, 3H, $^3J = 6,5$ Hz, uD- $C^\delta H_3$), 0,84 (d, 3H, $^3J = 6,5$ Hz, uD- $C^\delta H_3$), 1,14 (d, 3H, $^3J = 6,9$ Hz, uA- $C^\epsilon CH_3$), 1,16 (s, 3H, uC- $C^\alpha CH_3$), 1,22 (s, 3H, uC- $C^\alpha CH_3$), 1,32 (ddd, 1H, $^2J = 13,6$ Hz, $^3J = 9,0, 3,6$ Hz, uD- $C^\beta H_A$), ...

Fragmente

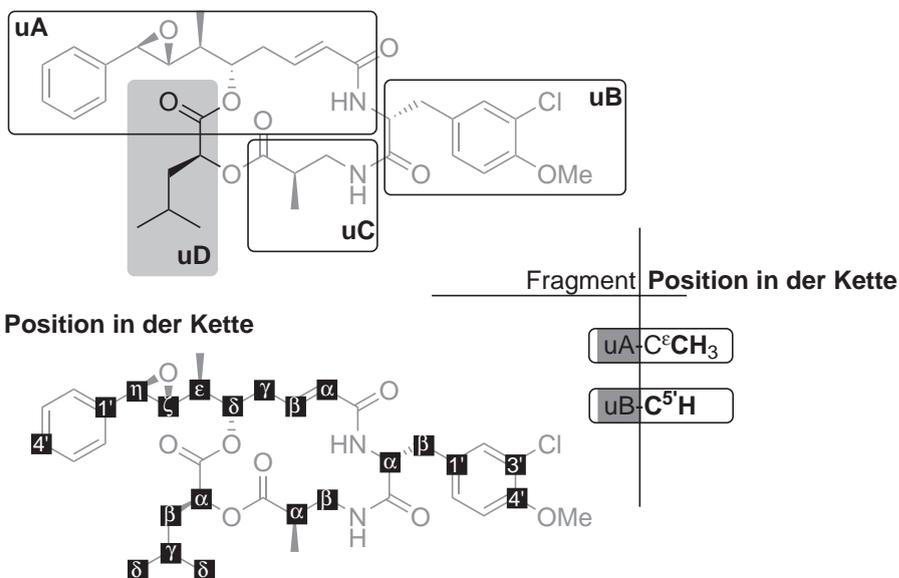


Abbildung 51 Baustein-bezogene Zuordnung der Signale in NMR-Spektren am Beispiel von Cryptophycin-1.

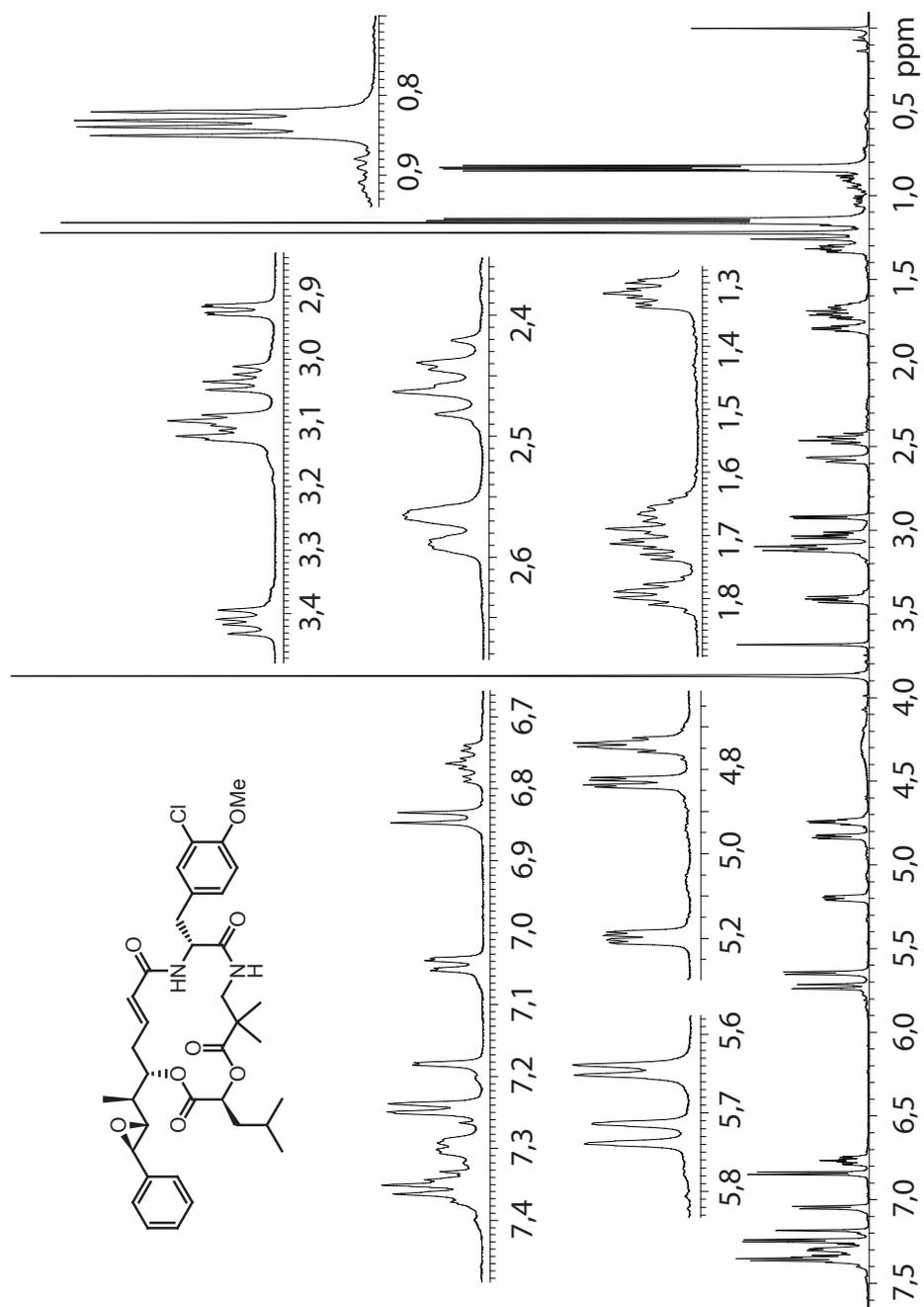


Abbildung 52 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Cryptophycin-52 **76** (600 MHz, CDCl_3).

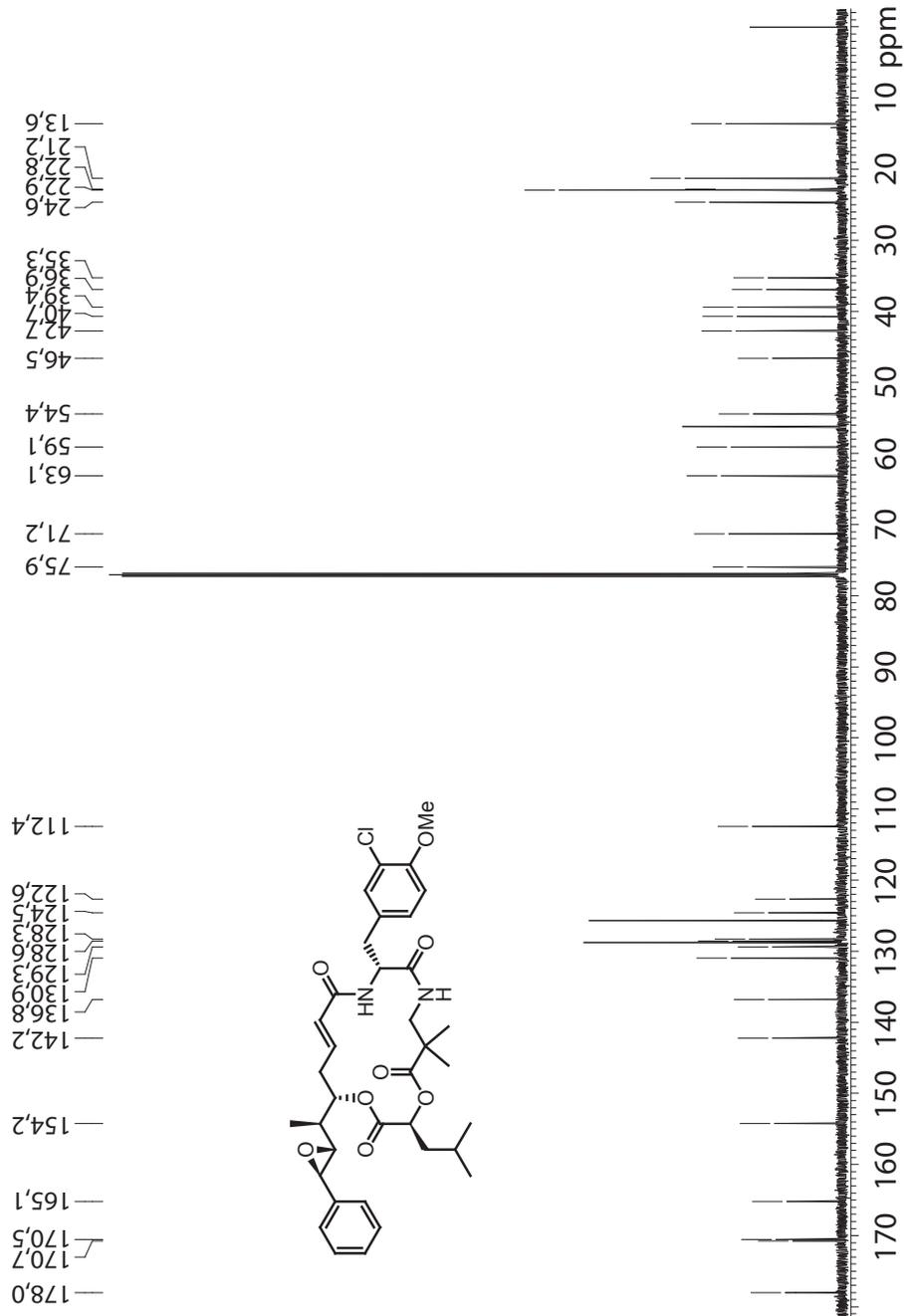


Abbildung 53 ^{13}C -NMR-Spektrum von Cryptophycin-52 **76** (150,9 MHz, CDCl_3).

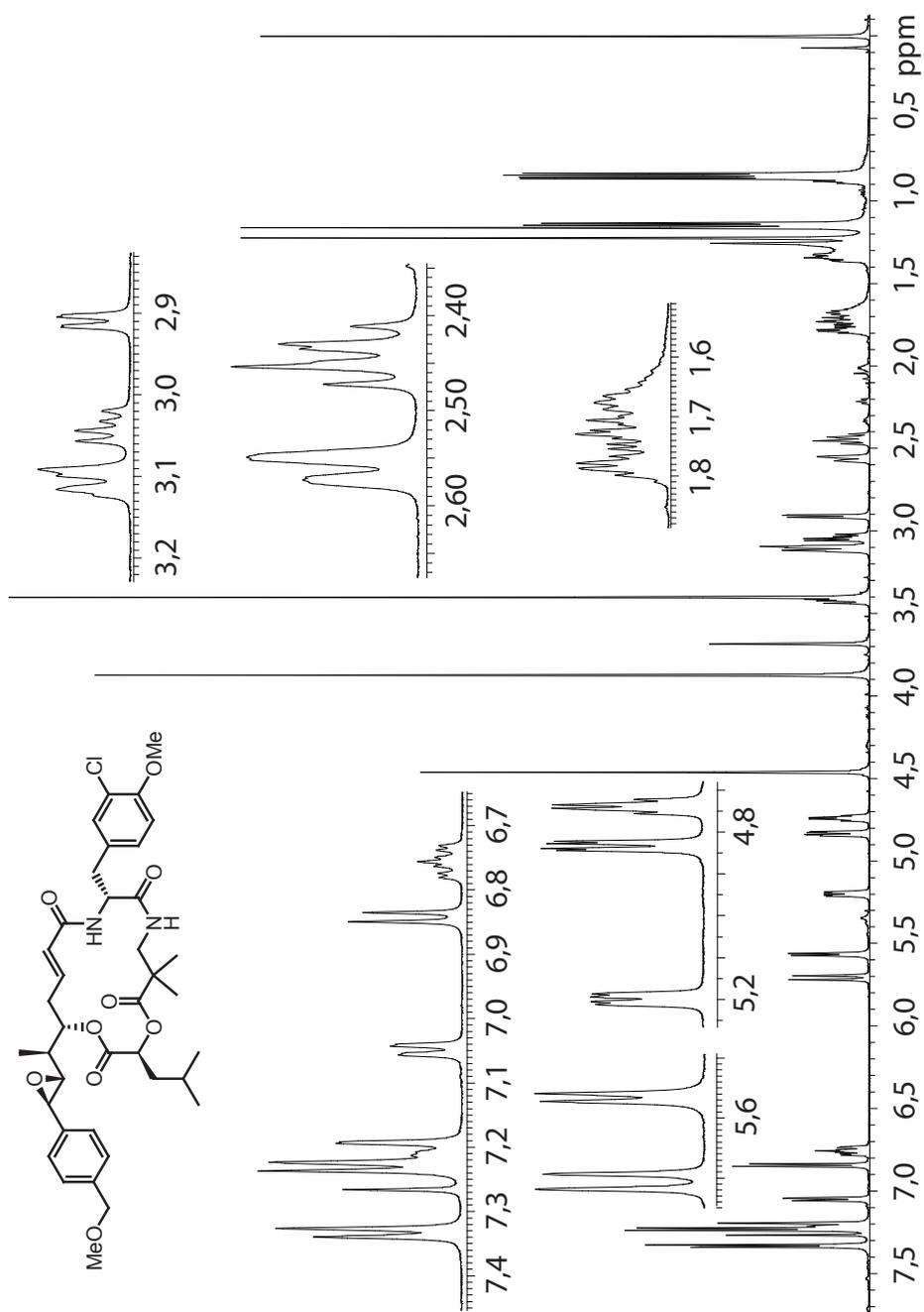


Abbildung 54 ¹H-NMR-Spektrum von *para*-Methoxymethyl-Cryptophycin-52 192 (600 MHz, CDCl₃).

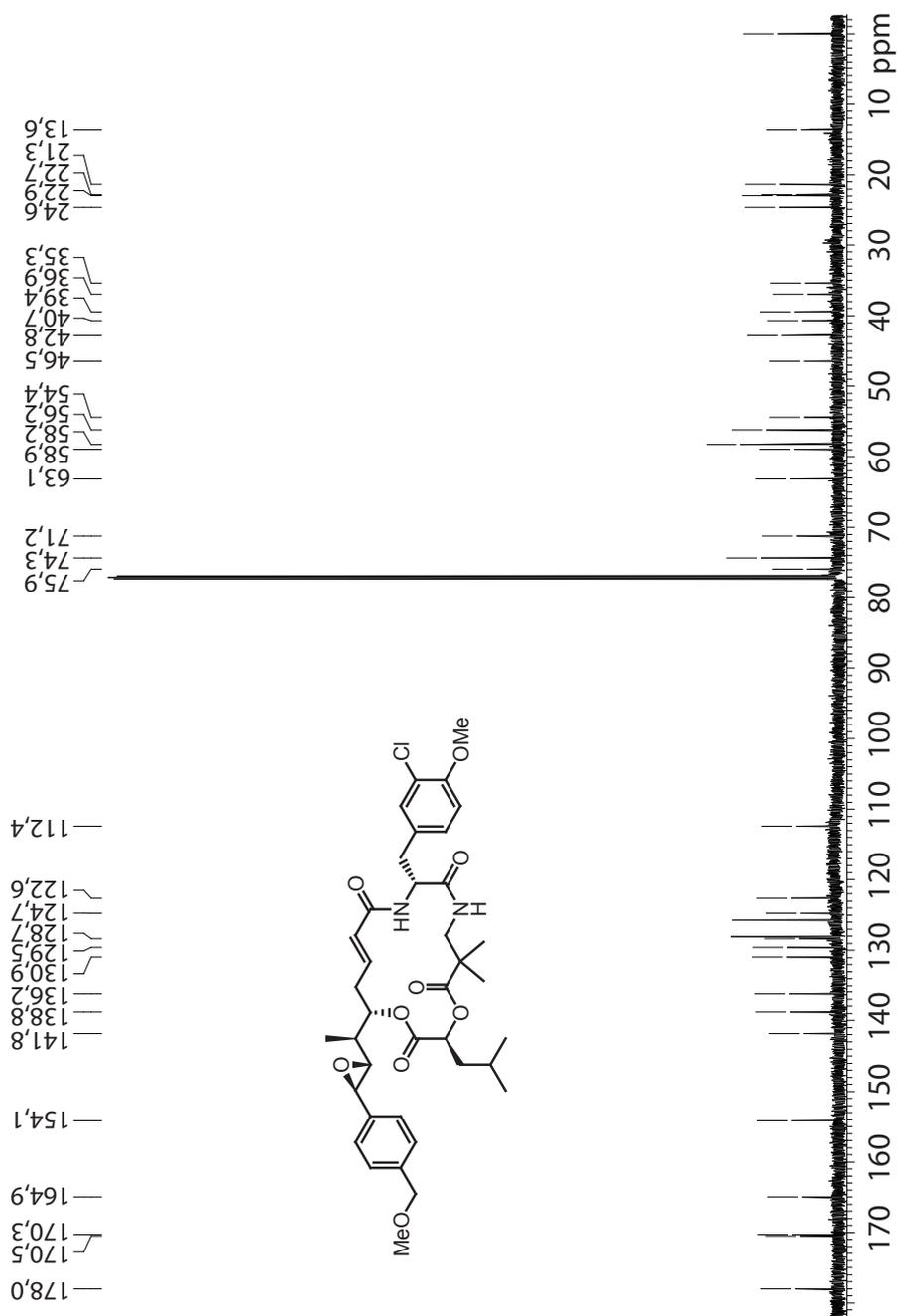


Abbildung 55 ^{13}C -NMR-Spektrum von *para*-Methoxymethyl-Cryptophycin-52 192 (150,9 MHz, CDCl_3).

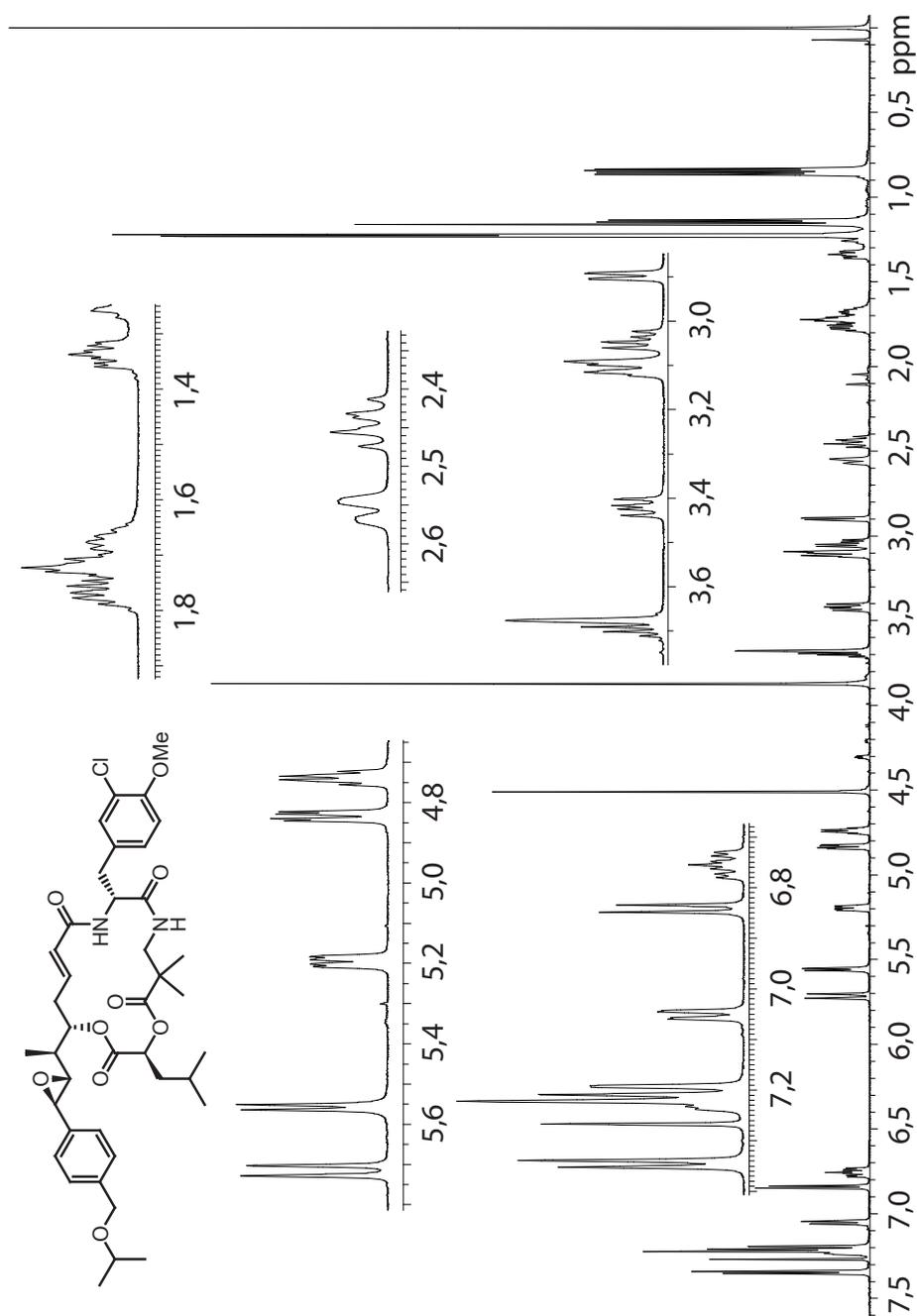


Abbildung 56 ¹H-NMR-Spektrum von *para*-Isopropoxy-Cryptophycin-52 (600 MHz, CDCl₃). 193

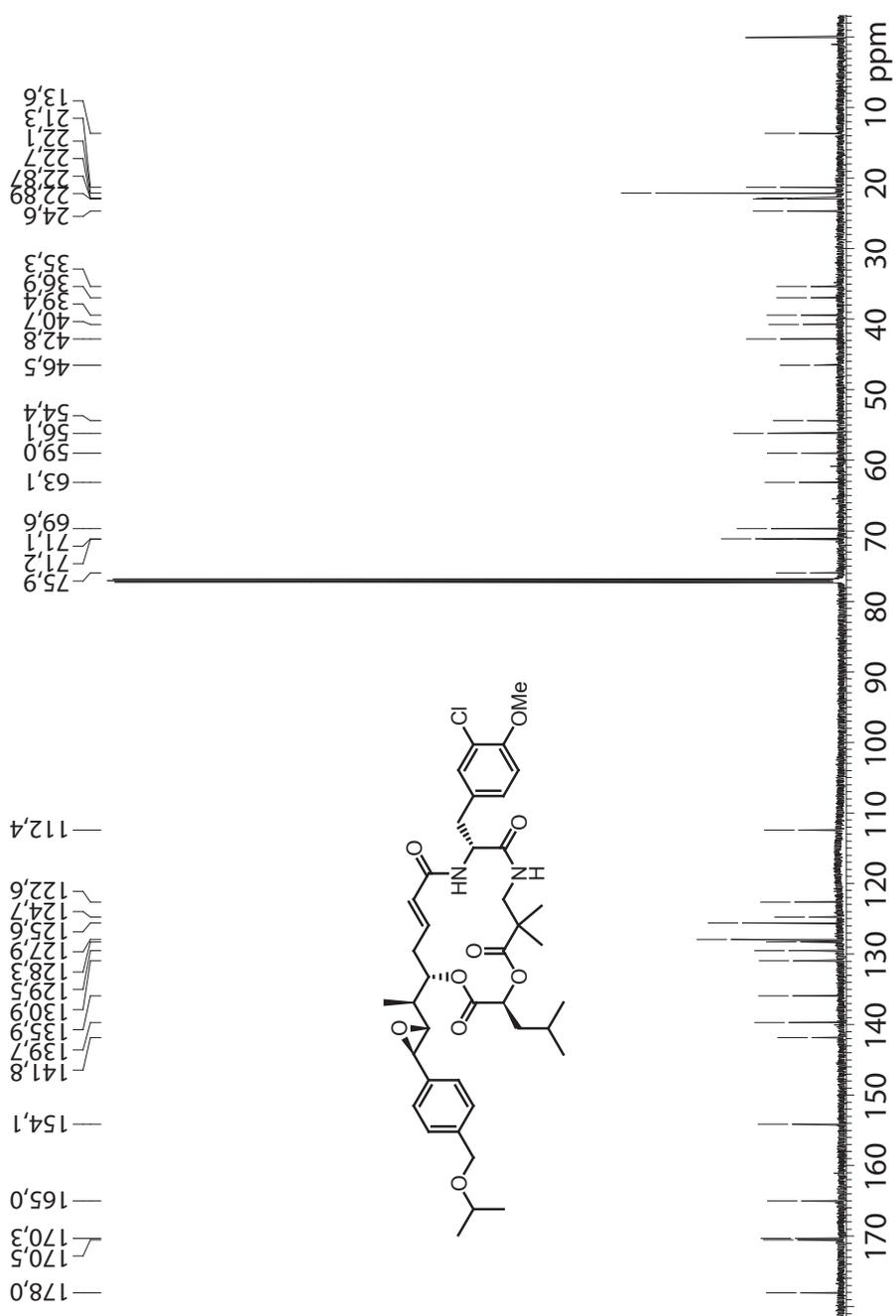


Abbildung 57 ^{13}C -NMR-Spektrum von *para*-Isopropoxy-Cryptophycin-52 193
(150,9 MHz, CDCl_3).

RÖNTGENSTRUKTURANALYSE

B.1 A-Fragment-Baustein 55

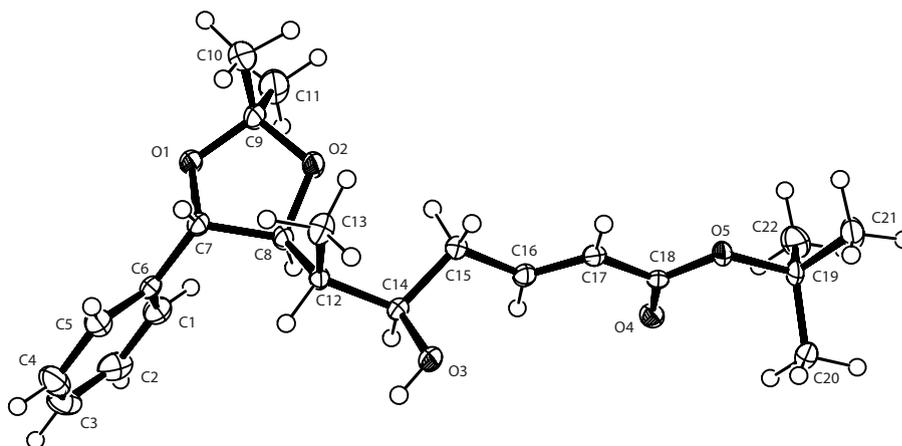


Tabelle 14 Crystal Properties and Conditions.

Measurement device	Nonius KappaCCD
Empirical formula	$C_{22}H_{32}O_5$
Formula weight	$376.48 \text{ g mol}^{-1}$
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system, space group	Monoclinic $P 2_1$
Unit cell dimensions	$a = 9.2740(14) \text{ \AA}$, $\alpha = 90 \text{ deg}$ $b = 11.6850(17) \text{ \AA}$, $\beta = 111.600(9) \text{ deg}$ $c = 10.9930(13) \text{ \AA}$, $\gamma = 90 \text{ deg}$
Volume	$1107.6(3) \text{ \AA}^3$
Z, Calculated density	2, 1.129 Mg m^{-3}
Absorption coefficient	0.079 mm^{-1}
F(000)	408
Crystal size, colour and habit	$0.30 \times 0.30 \times 0.24 \text{ mm}^3$, Colourless fragment
Θ range for data collection	3.02 to 27.50 deg.
Index ranges	$-12 \leq h \leq 12$, $-15 \leq k \leq 15$,

	- 14 ≤ l ≤ 12
Reflections collected / unique	18183 / 4855 [R(int) = 0.0229]
Completeness to $\Theta = 27.50$	96.9 %
Absorption correction	multi-scan
Max. and min. transmission	0.9814 and 0.9768
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4855 / 1 / 251
Goodness-of-fit on F^2	1.074
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0315$, $wR_2 = 0.0683$ [4430]
R indices (all data)	$R_1 = 0.0385$, $wR_2 = 0.0716$
Absolute structure parameter	0.5(6)
Largest diff. peak and hole	0.192 and $-0.157 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Tabelle 15 Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	5265(1)	2631(1)	2799(1)	24(1)
O(2)	3556(1)	1384(1)	3142(1)	28(1)
O(3)	-673(1)	-8(1)	24(1)	23(1)
O(4)	593(1)	-4102(1)	2329(1)	21(1)
O(5)	-1143(1)	-3761(1)	3300(1)	21(1)
C(1)	5529(2)	1906(1)	321(1)	26(1)
C(2)	5968(2)	1969(1)	-756(2)	33(1)
C(3)	5311(2)	2784(2)	-1715(1)	35(1)
C(4)	4217(2)	3535(2)	-1598(1)	34(1)
C(5)	3770(2)	3475(1)	-518(1)	25(1)
C(6)	4421(1)	2657(1)	443(1)	19(1)
C(7)	3928(1)	2595(1)	1605(1)	19(1)
C(8)	3182(1)	1464(1)	1758(1)	19(1)
C(9)	4801(2)	2157(1)	3795(1)	26(1)
C(10)	4186(2)	3069(2)	4460(2)	37(1)
C(11)	6164(2)	1508(2)	4727(2)	40(1)
C(12)	1430(1)	1375(1)	1004(1)	17(1)
C(13)	476(2)	2162(1)	1527(1)	25(1)
C(14)	903(1)	120(1)	900(1)	18(1)
C(15)	1001(2)	-387(1)	2200(1)	21(1)
C(16)	809(1)	-1653(1)	2173(1)	19(1)
C(17)	-64(2)	-2197(1)	2708(1)	19(1)
C(18)	-145(1)	-3453(1)	2742(1)	17(1)
C(19)	-1536(2)	-4976(1)	3399(1)	24(1)
C(20)	-2249(2)	-5485(1)	2039(1)	31(1)

C(21)	-2742(2)	-4874(2)	4032(2)	39(1)
C(22)	-109(2)	-5608(1)	4264(2)	38(1)

Tabelle 16 Bond lengths [Å] and angles [deg]

O(1)-C(9)	1.4272(16)
O(1)-C(7)	1.4374(15)
O(2)-C(9)	1.4332(16)
O(2)-C(8)	1.4335(15)
O(3)-C(14)	1.4319(15)
O(4)-C(18)	1.2151(16)
O(5)-C(18)	1.3347(15)
O(5)-C(19)	1.4792(15)
C(1)-C(2)	1.389(2)
C(1)-C(6)	1.3944(19)
C(2)-C(3)	1.384(2)
C(3)-C(4)	1.383(2)
C(4)-C(5)	1.396(2)
C(5)-C(6)	1.3874(19)
C(6)-C(7)	1.5085(17)
C(7)-C(8)	1.5292(17)
C(8)-C(12)	1.5317(16)
C(9)-C(11)	1.507(2)
C(9)-C(10)	1.517(2)
C(12)-C(13)	1.5282(18)
C(12)-C(14)	1.5363(17)
C(14)-C(15)	1.5185(17)
C(15)-C(16)	1.4894(18)
C(16)-C(17)	1.3250(18)
C(17)-C(18)	1.4711(18)
C(19)-C(22)	1.508(2)
C(19)-C(20)	1.5163(19)
C(19)-C(21)	1.524(2)
<hr/>	
C(9)-O(1)-C(7)	106.66(9)
C(9)-O(2)-C(8)	109.02(9)
C(18)-O(5)-C(19)	121.62(10)
C(2)-C(1)-C(6)	120.40(14)
C(3)-C(2)-C(1)	120.05(14)
C(4)-C(3)-C(2)	119.90(14)
C(3)-C(4)-C(5)	120.30(14)
C(6)-C(5)-C(4)	120.00(14)
C(5)-C(6)-C(1)	119.35(13)
C(5)-C(6)-C(7)	119.65(12)

C(1)-C(6)-C(7)	121.00(12)
O(1)-C(7)-C(6)	110.07(10)
O(1)-C(7)-C(8)	101.38(10)
C(6)-C(7)-C(8)	115.14(11)
O(2)-C(8)-C(7)	103.35(10)
O(2)-C(8)-C(12)	111.33(10)
C(7)-C(8)-C(12)	115.59(10)
O(1)-C(9)-O(2)	105.96(10)
O(1)-C(9)-C(11)	107.57(12)
O(2)-C(9)-C(11)	110.03(12)
O(1)-C(9)-C(10)	111.73(12)
O(2)-C(9)-C(10)	107.96(12)
C(11)-C(9)-C(10)	113.33(13)
C(13)-C(12)-C(8)	113.66(10)
C(13)-C(12)-C(14)	112.92(10)
C(8)-C(12)-C(14)	110.52(10)
O(3)-C(14)-C(15)	106.56(10)
O(3)-C(14)-C(12)	111.61(10)
C(15)-C(14)-C(12)	113.29(10)
C(16)-C(15)-C(14)	113.78(11)
C(17)-C(16)-C(15)	123.70(12)
C(16)-C(17)-C(18)	122.29(12)
O(4)-C(18)-O(5)	125.75(12)
O(4)-C(18)-C(17)	124.91(11)
O(5)-C(18)-C(17)	109.34(10)
O(5)-C(19)-C(22)	109.49(11)
O(5)-C(19)-C(20)	109.49(11)
C(22)-C(19)-C(20)	113.14(13)
O(5)-C(19)-C(21)	101.59(11)
C(22)-C(19)-C(21)	111.77(13)
C(20)-C(19)-C(21)	110.72(12)

Tabelle 17 Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	22(1)	29(1)	17(1)	0(1)	2(1)	-12(1)
O(2)	27(1)	34(1)	16(1)	5(1)	-1(1)	-17(1)
O(3)	21(1)	26(1)	19(1)	-1(1)	3(1)	-10(1)
O(4)	23(1)	21(1)	20(1)	1(1)	8(1)	0(1)
O(5)	29(1)	16(1)	21(1)	-1(1)	14(1)	-6(1)
C(1)	21(1)	28(1)	28(1)	-2(1)	7(1)	-2(1)
C(2)	20(1)	45(1)	34(1)	-11(1)	10(1)	-3(1)

C(3)	25(1)	60(1)	23(1)	-6(1)	12(1)	-12(1)
C(4)	26(1)	48(1)	23(1)	9(1)	6(1)	-5(1)
C(5)	19(1)	29(1)	24(1)	2(1)	6(1)	-2(1)
C(6)	16(1)	21(1)	19(1)	-3(1)	4(1)	-8(1)
C(7)	18(1)	18(1)	18(1)	0(1)	4(1)	-4(1)
C(8)	19(1)	19(1)	16(1)	3(1)	4(1)	-4(1)
C(9)	25(1)	30(1)	19(1)	1(1)	3(1)	-15(1)
C(10)	45(1)	40(1)	30(1)	-4(1)	19(1)	-16(1)
C(11)	30(1)	47(1)	30(1)	10(1)	-4(1)	-11(1)
C(12)	18(1)	16(1)	16(1)	2(1)	4(1)	-3(1)
C(13)	23(1)	19(1)	32(1)	-1(1)	11(1)	-2(1)
C(14)	18(1)	17(1)	16(1)	-1(1)	5(1)	-5(1)
C(15)	27(1)	19(1)	17(1)	0(1)	7(1)	-7(1)
C(16)	18(1)	20(1)	16(1)	1(1)	2(1)	-3(1)
C(17)	23(1)	17(1)	15(1)	-1(1)	6(1)	-2(1)
C(18)	18(1)	20(1)	10(1)	0(1)	2(1)	-4(1)
C(19)	38(1)	16(1)	25(1)	-2(1)	18(1)	-12(1)
C(20)	37(1)	30(1)	30(1)	-9(1)	17(1)	-18(1)
C(21)	57(1)	31(1)	43(1)	-10(1)	36(1)	-20(1)
C(22)	55(1)	28(1)	30(1)	10(1)	15(1)	-3(1)

Tabelle 18 Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(3)	-775	264	-711	34
H(1A)	5985	1347	979	31
H(2A)	6721	1453	-835	39
H(3A)	5611	2827	-2452	42
H(4A)	3767	4095	-2256	40
H(5A)	3019	3994	-441	30
H(7)	3218	3247	1579	22
H(8)	3707	824	1478	22
H(10A)	3388	3519	3796	55
H(10B)	5037	3573	4972	55
H(10C)	3736	2703	5041	55
H(11A)	5866	1146	5404	60
H(11B)	7026	2037	5137	60
H(11C)	6486	918	4246	60
H(12)	1240	1635	91	20
H(13A)	-631	2009	1060	37
H(13B)	699	2962	1393	37
H(13C)	746	2020	2463	37

H(14)	1579	-341	557	21
H(15A)	2019	-188	2874	26
H(15B)	188	-34	2462	26
H(16)	1343	-2096	1748	23
H(17)	-659	-1759	3083	22
H(20A)	-3083	-4985	1489	46
H(20B)	-2672	-6243	2093	46
H(20C)	-1452	-5555	1654	46
H(21A)	-2295	-4459	4862	58
H(21B)	-3058	-5641	4197	58
H(21C)	-3648	-4457	3445	58
H(22A)	653	-5633	3840	56
H(22B)	-393	-6390	4409	56
H(22C)	339	-5212	5106	56

B.2 Diastereomer 80

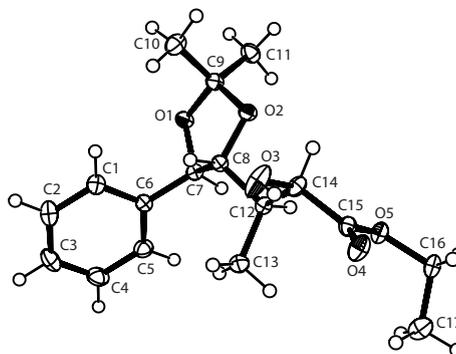


Tabelle 19 Crystal Properties and Conditions.

Measurement device	Nonius KappaCCD
Empirical formula	$C_{17}H_{24}O_5$
Formula weight	$308.36 \text{ g mol}^{-1}$
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system, space group	Orthorhombic $P 2_1 2_1 2_1$
Unit cell dimensions	$a = 7.8100(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90 \text{ deg}$ $b = 13.6060(3) \text{ \AA}$, $\beta = 90 \text{ deg}$ $c = 15.4550(2) \text{ \AA}$, $\gamma = 90 \text{ deg}$
Volume	$1642.29(6) \text{ \AA}^3$
Z, Calculated density	4, 1.247 Mg m^{-3}
Absorption coefficient	0.091 mm^{-1}
F(000)	664
Crystal size, colour and habit	$0.30 \times 0.23 \times 0.18 \text{ mm}^3$, Colourless fragment
Θ range for data collection	2.92 to 17.48 deg.
Index ranges	$-10 \leq h \leq 10$, $-17 \leq k \leq 17$, $-19 \leq l \leq 20$
Reflections collected / unique	21056 / 2158 [R(int) = 0.034]
Completeness to $\Theta = 27.50$	99.6 %
Absorption correction	multi-scan
Max. and min. transmission	0.9838 and 0.9733
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2158 / 0 / 204
Goodness-of-fit on F^2	1.058
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0302$, $wR_2 = 0.0742$ [2078]
R indices (all data)	$R_1 = 0.0316$, $wR_2 = 0.0753$
Absolute structure parameter	0.8(9)
Largest diff. peak and hole	0.203 and $-0.189 \text{ e \AA}^{-3}$

Tabelle 20 Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	11078(1)	6168(1)	4987(1)	19(1)
O(2)	8651(1)	5509(1)	5569(1)	19(1)
O(3)	4594(2)	5727(1)	4900(1)	34(1)
O(4)	2858(1)	4045(1)	4532(1)	26(1)
O(5)	5272(1)	3143(1)	4608(1)	20(1)
C(1)	10044(2)	7520(1)	3626(1)	22(1)
C(2)	10282(2)	8145(1)	2924(1)	28(1)
C(3)	10717(2)	7775(1)	2120(1)	30(1)
C(4)	10957(2)	6774(1)	2015(1)	30(1)
C(5)	10746(2)	6144(1)	2717(1)	24(1)
C(6)	10259(2)	6509(1)	3522(1)	17(1)
C(7)	10041(2)	5819(1)	4281(1)	16(1)
C(8)	8245(2)	5757(1)	4688(1)	16(1)
C(9)	10174(2)	6018(1)	5793(1)	18(1)
C(10)	9790(2)	7011(1)	6192(1)	26(1)
C(11)	11227(2)	5356(1)	6371(1)	24(1)
C(12)	7104(2)	4941(1)	4338(1)	16(1)
C(13)	6593(2)	5106(1)	3394(1)	24(1)
C(14)	5509(2)	4838(1)	4913(1)	20(1)
C(15)	4380(2)	3980(1)	4650(1)	19(1)
C(16)	4300(2)	2244(1)	4428(1)	23(1)
C(17)	4016(2)	2109(1)	3473(1)	30(1)

Tabelle 21 Bond lengths [Å] and angles [deg]

O(1)-C(7)	1.4395(17)
O(1)-C(9)	1.4471(17)
O(2)-C(9)	1.4190(17)
O(2)-C(8)	1.4377(17)
O(3)-C(14)	1.4046(18)
O(4)-C(15)	1.2057(19)
O(5)-C(15)	1.3371(18)
O(5)-C(16)	1.4654(18)
C(1)-C(2)	1.390(2)
C(1)-C(6)	1.396(2)
C(2)-C(3)	1.385(3)
C(3)-C(4)	1.384(3)

C(4)-C(5)	1.393(2)
C(5)-C(6)	1.392(2)
C(6)-C(7)	1.512(2)
C(7)-C(8)	1.5404(19)
C(8)-C(12)	1.5225(19)
C(9)-C(11)	1.512(2)
C(9)-C(10)	1.514(2)
C(12)-C(13)	1.530(2)
C(12)-C(14)	1.537(2)
C(14)-C(15)	1.519(2)
C(16)-C(17)	1.504(2)

C(7)-O(1)-C(9)	109.42(10)
C(9)-O(2)-C(8)	107.60(11)
C(15)-O(5)-C(16)	116.72(12)
C(2)-C(1)-C(6)	119.82(15)
C(3)-C(2)-C(1)	120.71(15)
C(4)-C(3)-C(2)	119.78(15)
C(3)-C(4)-C(5)	119.87(16)
C(6)-C(5)-C(4)	120.61(15)
C(5)-C(6)-C(1)	119.17(14)
C(5)-C(6)-C(7)	120.15(13)
C(1)-C(6)-C(7)	120.64(13)
O(1)-C(7)-C(6)	108.67(11)
O(1)-C(7)-C(8)	102.72(10)
C(6)-C(7)-C(8)	116.97(12)
O(2)-C(8)-C(12)	107.12(11)
O(2)-C(8)-C(7)	101.47(11)
C(12)-C(8)-C(7)	115.32(11)
O(2)-C(9)-O(1)	105.48(11)
O(2)-C(9)-C(11)	108.06(12)
O(1)-C(9)-C(11)	109.08(12)
O(2)-C(9)-C(10)	111.65(12)
O(1)-C(9)-C(10)	108.72(12)
C(11)-C(9)-C(10)	113.53(13)
C(8)-C(12)-C(13)	112.59(12)
C(8)-C(12)-C(14)	109.61(11)
C(13)-C(12)-C(14)	110.69(12)
O(3)-C(14)-C(15)	111.26(12)
O(3)-C(14)-C(12)	109.02(12)
C(15)-C(14)-C(12)	112.69(12)
O(4)-C(15)-O(5)	124.68(15)
O(4)-C(15)-C(14)	123.83(14)
O(5)-C(15)-C(14)	111.42(12)
O(5)-C(16)-C(17)	111.34(13)

Tabelle 22 Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U11 + \dots + 2 h k a^* b^* U12]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	15(1)	26(1)	17(1)	2(1)	0(1)	-3(1)
O(2)	16(1)	25(1)	16(1)	1(1)	-1(1)	-5(1)
O(3)	16(1)	21(1)	66(1)	-15(1)	5(1)	0(1)
O(4)	15(1)	21(1)	41(1)	-3(1)	-1(1)	0(1)
O(5)	17(1)	15(1)	29(1)	0(1)	-1(1)	-1(1)
C(1)	19(1)	21(1)	24(1)	0(1)	4(1)	1(1)
C(2)	24(1)	22(1)	38(1)	8(1)	5(1)	1(1)
C(3)	26(1)	35(1)	27(1)	14(1)	2(1)	-2(1)
C(4)	31(1)	38(1)	19(1)	0(1)	4(1)	-4(1)
C(5)	25(1)	24(1)	22(1)	-4(1)	3(1)	-3(1)
C(6)	13(1)	20(1)	18(1)	2(1)	1(1)	0(1)
C(7)	15(1)	17(1)	17(1)	-1(1)	0(1)	1(1)
C(8)	15(1)	17(1)	16(1)	1(1)	0(1)	0(1)
C(9)	15(1)	23(1)	17(1)	0(1)	1(1)	-3(1)
C(10)	24(1)	25(1)	30(1)	-6(1)	5(1)	-3(1)
C(11)	21(1)	29(1)	23(1)	5(1)	-3(1)	-2(1)
C(12)	14(1)	16(1)	19(1)	0(1)	-1(1)	0(1)
C(13)	25(1)	25(1)	21(1)	1(1)	-5(1)	-5(1)
C(14)	15(1)	19(1)	26(1)	-5(1)	2(1)	-3(1)
C(15)	17(1)	19(1)	20(1)	0(1)	2(1)	-1(1)
C(16)	22(1)	15(1)	32(1)	0(1)	2(1)	-4(1)
C(17)	29(1)	27(1)	35(1)	-6(1)	-5(1)	0(1)

Tabelle 23 Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(3)	3539	5608	4881	52
H(1)	9735	7781	4174	26
H(2)	10144	8834	2998	33
H(3A)	10851	8206	1641	36
H(4)	11266	6517	1465	35
H(5)	10936	5459	2646	29
H(7)	10428	5145	4111	20
H(8)	7649	6406	4657	19
H(10A)	9054	7389	5801	39
H(10B)	10864	7368	6285	39
H(10C)	9205	6918	6747	39

H(11A)	10579	5206	6898	37
H(11B)	12297	5688	6526	37
H(11C)	11488	4744	6064	37
H(12)	7760	4311	4371	19
H(13A)	5895	5703	3350	36
H(13B)	5931	4541	3187	36
H(13C)	7625	5181	3039	36
H(14)	5903	4720	5520	24
H(16A)	3179	2278	4726	27
H(16B)	4931	1670	4660	27
H(17A)	3332	2657	3250	46
H(17B)	3408	1490	3372	46
H(17C)	5124	2093	3175	46

B.3 Diastereomer 103

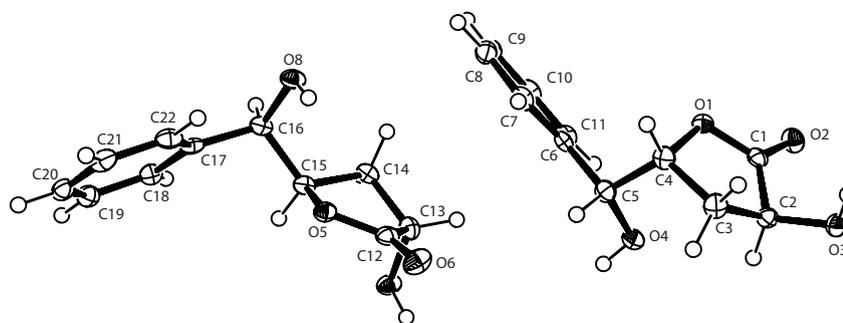


Tabelle 24 Crystal Properties and Conditions.

Measurement device	Nonius KappaCCD
Empirical formula	C ₁₁ H ₁₂ O ₄
Formula weight	208.21 g mol ⁻¹
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 5.9042(6) Å, α = 90 deg b = 9.5266(11) Å, β = 90 deg c = 35.139(5) Å, γ = 90 deg
Volume	1976.5(4) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.399 Mg m ⁻³
Absorption coefficient	0.107 mm ⁻¹
F(000)	880
Crystal size, colour and habit	0.30 × 0.09 × 0.02 mm ³ , Colourless fragment
Θ range for data collection	3.15 to 27.49 deg.
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -12 ≤ k ≤ 12, -45 ≤ l ≤ 41
Reflections collected / unique	41457 / 4548 [R(int) = 0.0645]
Completeness to Θ = 27.50	99.8 %
Absorption correction	multi-scan
Max. and min. transmission	0.9979 and 0.9687
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4548 / 0 / 275
Goodness-of-fit on F ²	1.026
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0374, wR ₂ = 0.0789 [3765]
R indices (all data)	R ₁ = 0.0533, wR ₂ = 0.0849
Absolute structure parameter	0.7(8)
Largest diff. peak and hole	0.234 and -0.230 e Å ⁻³

Tabelle 25 Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	6286(2)	9472(1)	2643(1)	18(1)
O(2)	8283(2)	10585(1)	3086(1)	23(1)
O(3)	7237(2)	8140(1)	3549(1)	20(1)
O(4)	9431(2)	7480(1)	2388(1)	22(1)
O(5)	6611(2)	4919(1)	793(1)	18(1)
O(6)	6950(2)	4437(1)	1413(1)	26(1)
O(7)	11442(2)	5539(1)	1023(1)	22(1)
O(8)	3856(2)	6852(1)	425(1)	21(1)
C(1)	7471(3)	9501(2)	2966(1)	17(1)
C(2)	7592(3)	8057(2)	3150(1)	17(1)
C(3)	5846(3)	7217(2)	2926(1)	22(1)
C(4)	5634(3)	8014(2)	2549(1)	19(1)
C(5)	7201(3)	7519(2)	2232(1)	19(1)
C(6)	7000(3)	8453(2)	1885(1)	17(1)
C(7)	5065(3)	8380(2)	1658(1)	20(1)
C(8)	4804(3)	9255(2)	1346(1)	22(1)
C(9)	6497(3)	10205(2)	1251(1)	22(1)
C(10)	8448(3)	10274(2)	1470(1)	21(1)
C(11)	8691(3)	9415(2)	1788(1)	20(1)
C(12)	7523(3)	5122(2)	1139(1)	19(1)
C(13)	9371(3)	6247(2)	1114(1)	20(1)
C(14)	8613(3)	7062(2)	768(1)	19(1)
C(15)	7634(3)	5904(2)	518(1)	17(1)
C(16)	5803(3)	6334(2)	235(1)	17(1)
C(17)	5320(3)	5148(2)	-44(1)	17(1)
C(18)	6925(3)	4850(2)	-325(1)	19(1)
C(19)	6590(3)	3743(2)	-576(1)	21(1)
C(20)	4638(3)	2934(2)	-551(1)	22(1)
C(21)	3031(3)	3223(2)	-276(1)	23(1)
C(22)	3374(3)	4329(2)	-24(1)	20(1)

Tabelle 26 Bond lengths [\AA] and angles [deg]

O(1)-C(1)	1.335(2)
O(1)-C(4)	1.478(2)
O(2)-C(1)	1.214(2)
O(3)-C(2)	1.4206(19)

O(4)-C(5)	1.426(2)
O(5)-C(12)	1.342(2)
O(5)-C(15)	1.4758(19)
O(6)-C(12)	1.212(2)
O(7)-C(13)	1.433(2)
O(8)-C(16)	1.418(2)
C(1)-C(2)	1.522(2)
C(2)-C(3)	1.525(2)
C(3)-C(4)	1.531(2)
C(4)-C(5)	1.523(2)
C(5)-C(6)	1.516(2)
C(6)-C(7)	1.393(2)
C(6)-C(11)	1.397(2)
C(7)-C(8)	1.387(2)
C(8)-C(9)	1.390(3)
C(9)-C(10)	1.388(3)
C(10)-C(11)	1.392(2)
C(12)-C(13)	1.532(2)
C(13)-C(14)	1.510(2)
C(14)-C(15)	1.523(2)
C(15)-C(16)	1.525(2)
C(16)-C(17)	1.523(2)
C(17)-C(22)	1.391(2)
C(17)-C(18)	1.398(2)
C(18)-C(19)	1.389(2)
C(19)-C(20)	1.389(3)
C(20)-C(21)	1.382(3)
C(21)-C(22)	1.393(2)

C(1)-O(1)-C(4)	110.20(12)
C(12)-O(5)-C(15)	109.69(13)
O(2)-C(1)-O(1)	121.42(15)
O(2)-C(1)-C(2)	126.98(15)
O(1)-C(1)-C(2)	111.59(14)
O(3)-C(2)-C(1)	111.25(13)
O(3)-C(2)-C(3)	116.11(14)
C(1)-C(2)-C(3)	102.84(14)
C(2)-C(3)-C(4)	104.03(13)
O(1)-C(4)-C(5)	107.15(13)
O(1)-C(4)-C(3)	104.64(12)
C(5)-C(4)-C(3)	115.38(15)
O(4)-C(5)-C(6)	113.37(14)
O(4)-C(5)-C(4)	106.82(13)
C(6)-C(5)-C(4)	111.09(14)
C(7)-C(6)-C(11)	118.67(15)
C(7)-C(6)-C(5)	119.64(15)

C(11)-C(6)-C(5)	121.67(15)
C(8)-C(7)-C(6)	120.82(16)
C(7)-C(8)-C(9)	120.16(17)
C(10)-C(9)-C(8)	119.61(16)
C(9)-C(10)-C(11)	120.21(16)
C(10)-C(11)-C(6)	120.51(16)
O(6)-C(12)-O(5)	122.03(16)
O(6)-C(12)-C(13)	128.38(16)
O(5)-C(12)-C(13)	109.53(14)
O(7)-C(13)-C(14)	108.40(14)
O(7)-C(13)-C(12)	106.90(13)
C(14)-C(13)-C(12)	101.24(14)
C(13)-C(14)-C(15)	101.76(13)
O(5)-C(15)-C(14)	103.80(12)
O(5)-C(15)-C(16)	107.91(14)
C(14)-C(15)-C(16)	116.76(14)
O(8)-C(16)-C(17)	114.19(14)
O(8)-C(16)-C(15)	111.17(13)
C(17)-C(16)-C(15)	110.72(14)
C(22)-C(17)-C(18)	118.86(16)
C(22)-C(17)-C(16)	122.51(15)
C(18)-C(17)-C(16)	118.61(15)
C(19)-C(18)-C(17)	120.40(16)
C(18)-C(19)-C(20)	120.01(16)
C(21)-C(20)-C(19)	120.16(16)
C(20)-C(21)-C(22)	119.78(16)
C(17)-C(22)-C(21)	120.78(16)

Tabelle 27 Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	22(1)	15(1)	18(1)	1(1)	-1(1)	3(1)
O(2)	30(1)	16(1)	23(1)	-2(1)	2(1)	-4(1)
O(3)	22(1)	22(1)	18(1)	2(1)	2(1)	0(1)
O(4)	20(1)	24(1)	22(1)	-3(1)	1(1)	6(1)
O(5)	19(1)	16(1)	19(1)	3(1)	1(1)	0(1)
O(6)	23(1)	33(1)	23(1)	10(1)	3(1)	-2(1)
O(7)	17(1)	27(1)	23(1)	5(1)	2(1)	4(1)
O(8)	20(1)	21(1)	22(1)	4(1)	6(1)	6(1)
C(1)	14(1)	20(1)	18(1)	-1(1)	4(1)	4(1)
C(2)	19(1)	16(1)	18(1)	2(1)	1(1)	0(1)
C(3)	26(1)	18(1)	21(1)	2(1)	2(1)	-4(1)

C(4)	19(1)	16(1)	21(1)	-2(1)	-1(1)	-5(1)
C(5)	20(1)	16(1)	20(1)	-2(1)	-1(1)	-2(1)
C(6)	19(1)	15(1)	17(1)	-5(1)	4(1)	1(1)
C(7)	20(1)	19(1)	22(1)	-1(1)	6(1)	-3(1)
C(8)	18(1)	28(1)	20(1)	-3(1)	0(1)	2(1)
C(9)	28(1)	21(1)	19(1)	1(1)	4(1)	3(1)
C(10)	23(1)	17(1)	23(1)	-3(1)	8(1)	-4(1)
C(11)	20(1)	19(1)	20(1)	-4(1)	1(1)	-1(1)
C(12)	15(1)	22(1)	21(1)	2(1)	3(1)	5(1)
C(13)	17(1)	22(1)	20(1)	-2(1)	3(1)	-1(1)
C(14)	18(1)	16(1)	22(1)	-1(1)	4(1)	1(1)
C(15)	16(1)	16(1)	18(1)	3(1)	4(1)	1(1)
C(16)	17(1)	16(1)	19(1)	3(1)	5(1)	2(1)
C(17)	17(1)	16(1)	19(1)	8(1)	-1(1)	3(1)
C(18)	18(1)	19(1)	19(1)	4(1)	2(1)	-1(1)
C(19)	23(1)	21(1)	19(1)	3(1)	2(1)	1(1)
C(20)	26(1)	18(1)	21(1)	4(1)	-6(1)	-1(1)
C(21)	20(1)	20(1)	29(1)	7(1)	-7(1)	-5(1)
C(22)	15(1)	21(1)	25(1)	6(1)	3(1)	2(1)

Tabelle 28 Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(3)	5872	8331	3593	30
H(4)	10286	7029	2241	33
H(7)	11744	4954	1195	33
H(8)	3485	6293	599	31
H(2)	9127	7649	3102	21
H(3A)	4377	7189	3061	26
H(3B)	6375	6244	2882	26
H(4A)	4027	7990	2459	23
H(5)	6756	6544	2159	22
H(7A)	3910	7723	1719	24
H(8A)	3464	9205	1197	26
H(9)	6320	10804	1036	27
H(10)	9621	10911	1403	26
H(11)	10016	9483	1940	24
H(13)	9481	6838	1348	24
H(14A)	9905	7535	642	22
H(14B)	7450	7769	834	22
H(15)	8892	5422	379	20
H(16)	6433	7131	83	21

H(18)	8253	5408	-345	22
H(19)	7695	3539	-764	25
H(20)	4407	2180	-724	26
H(21)	1697	2669	-259	27
H(22)	2266	4526	165	25

LITERATUR

- [1] R. E. Schwartz, C. F. Hirsch, D. F. Sesin, J. E. Flor, M. Chartrain, R. E. Fromtling, G. H. Harris, M. J. Salvatore, J. M. Liesch, K. Yudin, Pharmaceuticals from Cultured Algae, J. Ind. Microbiol. **1990**, 5, 113–124.
- [2] G. Trimurtulu, I. Ohtani, G. M. L. Patterson, R. E. Moore, T. H. Corbett, F. A. V. L. Demchik, Total Structures of Cryptophycins, Potent Antitumor Depsipeptides from the Blue-Green Alga *Nostoc* sp. Strain GSV 224, J. Am. Chem. Soc. **1994**, 116, 4729–4737.
- [3] T. Golakoti, J. Ogino, C. E. Heltzel, T. L. Husebo, C. M. Jensen, L. K. Larsen, G. M. L. Patterson, R. E. Moore, S. L. Mooberry, T. H. Corbett, F. A. Valeriote, Structure Determination, Conformation Analysis, Chemical Stability Studies, and Antitumor Evaluation of the Cryptophycins. Isolation of 18 New Analogs from *Nostoc* sp. Strain GSV 224, J. Am. Chem. Soc. **1995**, 117, 12030–12049.
- [4] M. Kobayashi, M. Kurosu, N. Ohyabu, W. Wang, I. Kitagawa, The Absolute Stereostructure of Arenastatin A, a Potent Cytotoxic Depsipeptide from the Okinawan Marine Sponge *Dysidea arenaria*, Chem. Pharm. Bull. **1994**, 42, 2196–2198.
- [5] M. Kobayashi, S. Aoki, N. Ohyabu, W. Wang, I. Kitagawa, Arenastatin A, a potent cytotoxic depsipeptide from the okinawan marine sponge *Dysidea arenaria*, Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 7969–7972.
- [6] S. Eißler, A. Stončius, M. Nahrwold, N. Sewald, The Synthesis of Cryptophycins, Synthesis **2006**, 3747–3789.
- [7] M. Eggen, G. I. Georg, The cryptophycins: Their synthesis and anticancer activity, Med. Res. Rev. **2002**, 22, 85–101.
- [8] E. Hamel, D. G. Covell, Antimitotic Peptides and Depsipeptides, Curr. Med. Chem. **2002**, 2, 19–53.
- [9] M. A. Tius, Synthesis of the cryptophycins, Tetrahedron **2002**, 58, 4343–4367.
- [10] G. I. Georg, S. M. Ali, V. J. Stella, W. N. Waugh, R. H. Himes, Halohydrin Analogues of Cryptophycin 1: Synthesis and Biological Activity, Bioorg. Med. Chem. Lett. **1998**, 8, 1959–1962.

- [11] R. R. Boinpally, L. Polin, S.-L. Zhou, B. R. Jasti, R. A. Wiegand, K. White, J. Kushner, J. P. Horwitz, T. H. Corbett, R. E. Parchment, Pharmacokinetics and Tissue Distribution of Cryptophycin 52 (C-52) Epoxide and Cryptophycin 55 (C-55) Chlorohydrin in Mice With Subcutaneous Tumors, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2003**, *52*, 25–33.
- [12] J. P. Stevenson, W. Sun, M. Gallagher, R. Johnson, D. Vaughn, L. Schuchter, K. Algazy, S. Hahn, N. Enas, D. Ellis, D. Thornton, P. J. O'Dwyer, Phase I Trial of the Cryptophycin Analogue LY355703 Administered as an Intravenous Infusion on a Day 1 and 8 Schedule Every 21 Days, *Clin. Canc. Res.* **2002**, *8*, 2524–2529.
- [13] C. Sessa, K. Weigang-Köhler, O. Pagani, G. Greim, O. Mor, T. DePas, M. Burgess, I. Weimer, R. Johnson, Phase I And Pharmacological Studies of the Cryptophycin Analogue LY355703 Administered on a Single Intermittent or Weekly Schedule, *Eur. J. Cancer* **2002**, *38*, 2388–2396.
- [14] G. D'Agostino, J. DelCampo, B. Mellado, M. A. Izquierdos, T. Minarik, L. Cirri, L. Marini, J. L. Perez-Gracia, G. Scambia, A Multicenter Phase II Study of the Cryptophycin Analog LY355703 in Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer, *Int. J. Gynecol. Cancer* **2006**, *16*, 71–76.
- [15] J. Liang, R. E. Moore, E. D. Moher, J. E. Munroe, R. S. Al-awar, D. A. Hay, D. L. Varie, T. Y. Zhang, J. A. Aikins, M. J. Martinelli, C. Shih, J. E. Ray, L. L. Gibson, V. Vasudevan, L. Polin, K. White, J. Kushner, C. Simpson, S. Pugh, T. H. Corbett, Cryptophycins-309, 249 and Other Cryptophycin Analogs: Preclinical Efficacy Studies with Mouse and Human Tumors, *Invest. New Drugs* **2005**, *23*, 213–224.
- [16] R. A. Barrow, T. Hemscheidt, J. Liang, S. Paik, R. E. Moore, M. A. Tius, Total Synthesis of Cryptophycins. Revision of the Structures of Cryptophycins A and C, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2479–2490.
- [17] P. Danner, M. Bauer, P. Phukan, M. E. Maier, Total Synthesis of Cryptophycin 3, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 317–325.
- [18] J. A. Aikins, B. S. Briggs, T. Y. Zhang, M. J. Zmijewski, Stereoselective Process for Preparing Intermediates of Cryptophycins; US Patent 6376230 B1 **2002**, *Chem. Abstr.* **2002**, *136*, 341000.
- [19] G. M. Salamonczyk, K. Han, Z.-W. Guo, C. J. Sih, Total Synthesis of Cryptophycins via a Chemoenzymatic Approach, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6893–6900.
- [20] J.-M. de Muys, R. Rej, D. Nguyen, B. Go, S. Fortin, J.-F. Lavallée, Synthesis and in vitro Cytotoxicity of Cryptophycins and Related Analogs, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1111–1116.
- [21] V. F. Patel, S. L. Andis, J. H. Kennedy, J. E. Ray, R. M. Schultz, Novel Cryptophycin Antitumor Agents: Synthesis and Cytotoxicity of Fragment B Analogues, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2588–2603.

- [22] S. B. Buck, J. K. Huff, R. H. Himes, G. I. Georg, Total Synthesis and Antitubulin Activity of C10 Analogues of Cryptophycin-24, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 696–702.
- [23] S. B. Buck, J. K. Huff, R. H. Himes, G. I. Georg, Total Synthesis and Anti-Tubulin Activity of Epi-C3 Analogues of Cryptophycin-24, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3697–3699.
- [24] M. Eggen, C. J. Mossman, S. B. Buck, S. K. Nair, L. Bhat, S. M. Ali, E. A. Reiff, T. C. Boge, G. I. Georg, Total Synthesis of Cryptophycin-24 (Arenastatin A) Amenable to Structural Modifications in the C16 Side Chain, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7792–7799.
- [25] J. D. White, J. Hong, L. A. Robarge, Total Synthesis of Cryptophycin-1, -3, -4, -24 (Arenastatin A) and -29, Cytotoxic Depsipeptides from Cyanobacteria of the Nostocaceae, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6206–6216.
- [26] R. Rej, D. Nguyen, B. Go, S. Fortin, J.-F. Lavallée, Total Synthesis of Cryptophycins and their 16-(3-Phenylacryloyl) Derivatives, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6289–6295.
- [27] K. M. Gardinier, J. W. Leahy, Enantiospecific Total Synthesis of the Potent Antitumor Macrolides Cryptophycin 1 and 8, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7098–7099.
- [28] C. A. Mast, S. Eißler, A. Stončius, H.-G. Stammer, B. Neumann, N. Sewald, Efficient and Versatile Stereoselective Synthesis of Cryptophycins, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4667–4677.
- [29] J. D. White, J. Hong, L. A. Robarge, A Concise Synthesis of the Cytotoxic Depsipeptide Arenastatin A, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8779–8782.
- [30] R. Vidya, M. Eggen, S. K. Nair, G. I. Georg, R. H. Himes, Synthesis of Cryptophycins via an *N*-Acyl- β -lactam Macrolactonization, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9687–9693.
- [31] M. Kobayashi, W. Wang, N. Ohyabu, M. Kurosu, I. Kitagawa, Improved Total Synthesis and Structure-Activity Relationship of Arenastatin A, a Potent Cytotoxic Spongian Depsipeptide, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1598–1600.
- [32] C. Shih, L. S. Gossett, J. M. Gruber, C. S. Grossman, S. L. Andis, R. M. Schultz, J. F. Worzalla, T. H. Corbett, J. T. Metz, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Cryptophycin Analogs With Modification in the β -Alanine Region, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 69–74.
- [33] D. L. Varie, C. Shih, D. A. Hay, S. L. Andis, T. H. Corbett, L. S. Gossett, S. K. Janisse, M. J. Martinelli, E. D. Moher, R. M. Schultz, J. E. Toth, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Cryptophycin Analogs With Substitution At C-6 (Fragment C Region), *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 369–374.

- [34] N. Murakami, S. Tamura, W. Wang, T. Takagi, M. Kobayashi, Synthesis of Stable Analogs in Blood and Conformational Analysis of Arenastatin A, a Potent Cytotoxic Spongian Depsipeptide, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4323–4336.
- [35] M. Kobayashi, M. Kurosu, W. Wang, I. Kitagawa, A Total Synthesis of Arenastatin A, an Extremely Potent Cytotoxic Depsipeptide, from the Okinawan Marine Sponge *Dysidea Arenaria*, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5288–5294.
- [36] N. Murakami, W. Wang, S. Tamura, M. Kobayashi, Synthesis and Biological Property of Carba and 20-Deoxo Analogues of Arenastatin A, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1823–1826.
- [37] N. Murakami, W. Wang, N. Ohyabu, T. Ito, S. Tamura, S. Aoki, M. Kobayashi, I. Kitagawa, Synthesis of Amide Analogs of Arenastatin A, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9121–9128.
- [38] U. P. Dhokte, V. V. Khau, D. R. Hutchinson, M. J. Martinelli, A Novel Approach for Total Synthesis of Cryptophycins via Asymmetric Crotylboration Protocol, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8771–8774.
- [39] A. K. Ghosh, A. Bischoff, A Convergent Synthesis of (+)-Cryptophycin B, a Potent Antitumor Macrolide from *Nostoc sp.* Cyanobacteria, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1573–1575.
- [40] J. A. Christopher, P. J. Kocienski, A. Kuhl, R. Bell, A Synthesis of Cryptophycin 4 Using a Planar Chiral Molybdenum Cationic Complex, *Synlett* **2000**, 463–466.
- [41] A. K. Ghosh, L. Swanson, Enantioselective Synthesis of (+)-Cryptophycin 52 (LY355703), a Potent Antimitotic Antitumor Agent, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9823–9826.
- [42] D. W. Hoard, E. D. Moher, M. J. Martinelli, B. H. Norman, Synthesis of Cryptophycin 52 Using the Shi Epoxidation, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1813–1815.
- [43] J. Liang, E. D. Moher, R. E. Moore, D. W. Hoard, Synthesis of Cryptophycin 52 Using the Sharpless Asymmetric Dihydroxylation: Diol to Epoxide Transformation Optimized for a Base-Sensitive Substrate, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3143–3147.
- [44] L.-H. Li, M. A. Tius, Stereospecific Synthesis of Cryptophycin 1, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1637–1640.
- [45] A. H. Fray, Intramolecular Aminolysis of Trichloroethyl Esters: A Mild Macrocyclization Protocol for the Preparation of Cryptophycin Derivatives, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2777–2781.
- [46] R. A. Barrow, R. E. Moore, L.-H. Li, M. A. Tius, Synthesis of 1-Azacyptophycin 1, an Unstable Cryptophycin. An Unusual Skeletal Rearrangement, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3339–3351.

- [47] M. Kobayashi, M. Kurosu, W. Wang, I. Kitagawa, A Total Synthesis of Arenastatin A, An Extremely Potent Cytotoxic Depsipeptide, from the Okinawan Marine Sponge Dysidea Arenaria, Chem. Pharm. Bull. **1994**, 42, 2394–2396.
- [48] N. K. Tripathy, G. I. Georg, RCM Approach for the Total Synthesis of Cryptophycin-24 (Arenastatin A), Tetrahedron Lett. **2004**, 45, 5309–5311.
- [49] S. M. Ali, G. I. Georg, Formal Syntheses of Cryptophycin A and Arenastatin A, Tetrahedron Lett. **1997**, 38, 1703–1706.
- [50] M. Furuyama, I. Shimizu, A Short Enantioselective Synthesis of a Component of Cryptophycin A and Arenastatin A, Tetrahedron: Asymmetry **1998**, 9, 1351–1357.
- [51] P. Phukan, S. Sasmal, M. E. Maier, Flexible Routes to the 5-Hydroxy Acid Fragment of the Cryptophycins, Eur. J. Org. Chem. **2003**, 1733–1740.
- [52] A. K. Ghosh, A. Bischoff, Asymmetric Syntheses of Potent Antitumor Macrolides Cryptophycin B and Arenastatin A, Eur. J. Org. Chem. **2004**, 2131–2141.
- [53] D. L. Varie, J. Brennan, B. Briggs, J. S. Cronin, D. A. Hay, J. A. Rieck, M. J. Zmijewski, Bioreduction of (R)-Carvone and Regioselective Baeyer-Villiger Oxidations: Application to the Asymmetric Synthesis of Cryptophycin Fragment A, Tetrahedron Lett. **1998**, 39, 8405–8408.
- [54] J. Liang, D. W. Hoard, V. V. Khau, M. J. Martinelli, E. D. Moher, R. E. Moore, M. A. Tius, Synthesis of Unit A of Cryptophycin via a [2,3]-Wittig Rearrangement, J. Org. Chem. **1999**, 64, 1459–1463.
- [55] J. Cooksey, A. Gunn, P. J. Kocienski, A. Kuhl, S. Uppal, J. A. Christopher, R. Bell, The Nucleophilic Addition of α -metallated 1,3-Dioxanes to Planar Chiral Cationic η -3-Allyl-molybdenum Complexes. Synthesis of (2*E*,5*S*,6*R*,7*E*)-6-Methyl-8-phenylocta-2,7-dienoic Acid Methyl Ester, a Key Component of the Cryptophycins, Org. Biomol. Chem. **2004**, 2, 1719–1731.
- [56] B. H. Norman, T. Hemscheidt, R. M. Schultz, S. L. Andis, Total Synthesis of Cryptophycin Analogues. Isosteric Replacement of the C-D Ester, J. Org. Chem. **1998**, 63, 5288–5294.
- [57] M. Eggen, S. K. Nair, G. I. Georg, Rapid Entry into the Cryptophycin Core via an Acyl- β -lactam Macrocyclization: Total Synthesis of Cryptophycin-24, Org. Lett. **2001**, 3, 1813–1815.
- [58] N. A. Magarvey, Z. Q. Beck, T. Golakoti, Y. Ding, U. Huber, T. K. Hemscheidt, D. Abelson, R. E. Moore, D. H. Sherman, Biosynthetic Characterization and Chemoenzymatic Assembly of Cryptophycins. Potent Anticancer Agents from *Nostoc* Cyanobionts, ACS Chem. Biol. **2006**, 1, 766–779.
- [59] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, A Simplified Procedure for the Stereospecific Transformation of 1,2-Diols Into Epoxides, Tetrahedron **1992**, 48, 10515–10530.

- [60] C. Pousset, M. Haddad, M. Larchevêque, Diastereocontrolled Synthesis of Unit A of Cryptophycin, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7163–7167.
- [61] J. A. McCubbin, M. L. Maddess, M. Lautens, Total Synthesis of Cryptophycin Analogues via a Scaffold Approach, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2993–2996.
- [62] H. Lodish, D. Baltimore, A. Berk, S. L. Zipursky, P. Matsudaira, J. Darnell, *Molecular Cell Biology*, Bd. 5, Scientific American Books Inc., **1998**.
- [63] D. Voet, J. G. Voet, *Biochemistry*, Bd. 2, John Wiley & Sons, Inc., **1995**.
- [64] C. Dong, S. Flecks, S. Unversucht, C. Haupt, K. van Pée, J. H. Naismith, Tryptophan 7-Halogenase (PrnA) Structure Suggests a Mechanism for Regioselective Chlorination, *Science* **2005**, *309*, 2216–2219.
- [65] Z. Q. Beck, D. A. Burr, D. H. Sherman, Characterization of the β -Methylaspartate- α -decarboxylase (CrpG) from the Cryptophycin Biosynthetic Pathway, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 1373–1375.
- [66] M. A. Jordan, L. Wilson, Microtubules as a Target for Anticancer Drugs, *Nat. Rev. Canc.* **2004**, *4*, 253–265.
- [67] R. B. Ravelli, B. Gigant, P. A. Curmi, I. Jourdain, S. Lachkar, A. Sobel, M. Knossow, Insight into tubulin regulation from a complex with colchicine and a stathmin-like domain, *Nature* **2004**, *428*, 198–202.
- [68] K. A. Downing, S. G. Wolf, I. A. Khan, R. F. Luduena, K. A. Downing, Structure of Tubulin at 6.5 Å and Location of the Taxol-Binding Site, *Nature* **1995**, *375*, 424–427.
- [69] P. B. Schiff, J. Fant, S. B. Horwitz, Promotion of Microtubule Assembly in vitro by Taxol, *Nature* **1979**, *277*, 665–667.
- [70] B. D.-M. Chen, A. Nakeff, F. Valeriote, Cellular Uptake of a Novel Cytotoxic Agent, Cryptophycin-52, by Human THP-1 Leukemia Cells and H-125 Lung Tumor Cells, *Int. J. Cancer* **1998**, *77*, 869–873.
- [71] K. Kerksiek, M. R. Mejillano, R. E. Schwartz, G. I. George, R. H. Himes, Interaction of Cryptophycin-1 with Tubulin and Microtubules, *FEBS Lett.* **1995**, *377*, 59–61.
- [72] C. D. Smith, X. Zhang, Mechanism of Action of Cryptophycin, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 6192–6198.
- [73] S. L. Mooberry, C. R. Taoka, L. Busquets, Cryptophycin-1 Binds to Tubulin at a Site Distinct from the Colchicine Binding Site and at a Site that may Overlap the Vinca Binding Site, *Cancer Lett.* **1996**, *107*, 53–57.
- [74] R. Bai, N. A. Durso, D. L. Sackett, E. Hamel, Interaction of the Sponge-Derived Antimitotic Tripeptide Hemiasterlin with Tubulin: Comparison with Dolastatin 10 and Cryptophycin 1, *Biochemistry* **1999**, *38*, 14302–14310.

- [75] P. Barbier, C. Gregoire, F. Devred, M. Sarrazin, V. Peyrot, In Vitro Effect of Cryptophycin 52 on Microtubule Assembly and Tubulin: Molecular Modeling of the Mechanism of Action of a New Antimitotic Drug, Biochemistry **2001**, 40, 13510–13519.
- [76] R. Bai, R. E. Schwartz, J. A. Kepler, G. R. Pettit, E. Hamel, Characterization of the Interaction of Cryptophycin 1 with Tubulin: Binding in the Vinca Domain, Competitive Inhibition of Dolastatin 10 Binding, and an Unusual Aggregation Reaction, Cancer Res. **1996**, 56, 4398–4407.
- [77] A. Mitra, D. Sept, Localization of the Antimitotic Peptide and Depsipeptide Binding Site on β -Tubulin, Biochemistry **2004**, 43, 13955–13962.
- [78] R. Bai, G. R. Pettit, E. Hamel, Binding of Dolastatin 10 to Tubulin at a Distinct Site for Peptide Antimitotic Agents Near the Exchangeable Nucleotide and Vinca Alkaloid Sites, J. Biol. Chem. **1990**, 265, 17141–17149.
- [79] D. Panda, V. Ananthnarayan, G. Larson, C. Shih, M. A. Jordan, L. Wilson, Interaction of the Antitumor Compound Cryptophycin-52 with Tubulin, Biochemistry **2000**, 39, 14121–14127.
- [80] D. Panda, R. H. Himes, R. E. Moore, L. Wilson, M. A. Jordan, Mechanism of Action of the Unusually Potent Microtubule Inhibitor Cryptophycin 1, Biochemistry **1997**, 36, 12948–12953.
- [81] M. J. Martinelli, R. Vaidyanathan, V. V. Khau, M. A. Staszak, Reaction of Cryptophycin 52 with Thiols, Tetrahedron Lett. **2002**, 43, 3365–3367.
- [82] D. Panda, K. DeLuca, D. Williams, M. A. Jordan, L. Wilson, Antiproliferative Mechanism of Action of Cryptophycin-52: Kinetic Stabilization of Microtubule Dynamics by High-Affinity Binding to Microtubule Ends, Proc. Natl. Acad. Sci. **1998**, 95, 9313–9318.
- [83] N. R. Watts, N. Cheng, W. West, A. C. Steven, D. L. Sackett, The Cryptophycin-Tubulin Ring Structure Indicates Two Points of Curvature in the Tubulin Dimer, Biochemistry **2002**, 41, 12662–12669.
- [84] C. D. Smith, X. Zhang, S. Mooberry, G. M. Patterson, R. Moore, Cryptophycin: A New Antimicrotubule Agent Active Against Drug-Resistant Cells, Cancer Res. **1994**, 54, 3779–3784.
- [85] B. J. Foster, M. Fortuna, J. Media, R. A. Wiegand, F. A. Valeriote, Cryptophycin 1 Cellular Levels and Effects in vitro Using L1210 Cells, Invest. New. Drugs **1999**, 16, 199–204.
- [86] S. L. Mooberry, L. Busquets, G. Tien, Induction of Apoptosis by Cryptophycin 1, A New Antimicrotubule Agent, Int. J. Cancer **1997**, 73, 440–448.
- [87] L. Drew, R. L. Fine, T. N. Do, G. P. Douglas, D. P. Petrylak, The Novel Antimicrotubule Agent Cryptophycin 52 (LY355703) Induces Apoptosis Via Multiple Pathways in Human Prostate Cancer Cells, Clin. Canc. Res. **2002**, 8, 3922–3932.

- [88] K. Lu, J. Dempsey, R. M. Schultz, C. Shih, B. A. Teicher, Cryptophycin-Induced Hyperphosphorylation of Bcl2, Cell Cycle Arrest and Growth Inhibition in Human H460 NSCLC Cells, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2001**, *47*, 170–178.
- [89] C. Shih, B. A. Teicher, Cryptophycins: A Novel Class of Potent Antimitotic Antitumor Depsipeptides, *Curr. Pharm. Des.* **2001**, *7*, 1259–1276.
- [90] K. Menon, E. Alvarez, P. Forler, V. Phares, T. Amsrud, C. Shih, R. Al-awar, B. A. Teicher, Antitumor Activity of Cryptophycins: Effect of Infusion Time and Combination Studies, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2000**, *46*, 142–149.
- [91] S. Chaganty, T. Golakoti, C. Heltzel, R. E. Moore, W. Y. Yoshida, Isolation and Structure Determination of Cryptophycins 38, 326, and 327 from the Terrestrial Cyanobacterium *Nostoc* sp. GSV 224, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1403–1406.
- [92] J. A. Aikins, B. S. Briggs, T. Y. Zhang, M. J. Zmijewski, Neue Cryptophycin-Derivate als Antineoplastika; Europäisches Patent EP 0 934 065 B1 **1997** (Deutsche Übersetzung) .
- [93] R. S. Al-awar, T. H. Corbett, J. E. Ray, L. Polin, J. H. Kennedy, M. M. Wagner, D. C. Williams, Biological Evaluation of Cryptophycin-52 Fragment A Analogues: Effect of the Multidrug Resistance ATP Binding Cassette Transporters on Antitumor Activity, *Mol. Cancer Ther.* **2004**, *4*, 1061–1067.
- [94] R. S. Al-awar, J. E. Ray, R. M. Schultz, S. L. Andis, J. H. Kennedy, R. E. Moore, J. Liang, T. Golakoti, G. V. Subbaraju, T. H. Corbett, A Convergent Approach to Cryptophycin-52 Analogues: Synthesis and Biological Evaluation of a Novel Series of Fragment A Epoxides and Chlorohydrins, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2985–3007.
- [95] N. Kotoku, T. Kato, F. Narumi, E. Ohtani, S. Kamada, S. Aoki, N. Okada, S. Nakagawa, M. Kobayashi, Synthesis of 15,20-triamide analogue with polar substituent on the phenyl ring of arenastatin A, an extremely potent cytotoxic spongian depsipeptide, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *14*, 7446–7457.
- [96] C. A. Mast, *Beiträge zu einer Totalsynthese von Cryptophycin*, Dissertation Universität Bielefeld, **2003**.
- [97] A. Stončius, C. A. Mast, N. Sewald, Control of Diastereofacial Discrimination in the Conjugate Addition to 5-Phenyl-1,3-dioxolan-4-yl Substituted Propenoate, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3849–3853.
- [98] S. Eißler, Synthese von Stereoisomeren des Cryptophycins 52, *Diplomarbeit* **2004**.
- [99] B. H. Lipshutz, Applications of Higher-Order Mixed Organocuprates to Organic Synthesis, *Synthesis* **1992**, 325–341.
- [100] Y. Yamamoto, K. Maruyama, $\text{RCu}\cdot\text{BF}_3$. Conjugate Addition to Previously Unreactive Substituted Enoate Esters and Enoic Acids, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3240–3241.

- [101] Y. Yamamoto, Selektive Synthesen mit Organokupfer-Verbindungen und verwandten Spezies in Anwesenheit von Lewis-Säuren, Angew. Chem. **1986**, 98, 945–1040.
- [102] Y. Yamamoto, Y. Chouan, S. Nishii, T. Ibuka, H. Kitahara, Diastereoselectivity of the Conjugate Addition of Organocopper Reagents to γ -Alkoxy α, β -Unsaturated Carbonyl Derivatives. Importance of the Reagent Type and the Double Bond Geometry, J. Am. Chem. Soc. **1992**, 114, 7652–7660.
- [103] A. E. Dorigo, K. Morokuma, Stereoselectivity of the Nucleophilic Addition of Organocopper Reagents to Chiral α, β -Unsaturated Carbonyl Compounds. *Ab Initio* Molecular Orbital Studies of Steric and Electronic Effects, J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 6524–6536.
- [104] D. J. Cram, F. A. A. Elhafez, Studies in Stereochemistry. X. The Rule of „Steric Control of Asymmetric Induction“ in the Syntheses of Acyclic Systems, J. Am. Chem. Soc. **1952**, 74, 5828–5835.
- [105] D. J. Cram, D. R. Wilson, Studies in Stereochemistry. XXXII. Models for 1,2-Asymmetric Induction, J. Am. Chem. Soc. **1963**, 85, 1245–1249.
- [106] M. Chérest, H. Felkin, Torsional Strain Involving Partial Bonds. The Steric Course of the Reaction Between Allyl Magnesium Bromide and *t*-Butylcyclohexanone, Tetrahedron Lett. **1968**, 9, 2205–2208.
- [107] N. T. Anh, O. Eisenstein, Induction Asymétrique: Comparaison *ab initio* des Modèles de Cram, de Cornforth, de Karabatsos et de Felkin, Tetrahedron Lett. **1975**, 3, 155–158.
- [108] N. T. Anh, O. Eisenstein, Theoretical Interpretation of 1,2 Asymmetric Induction. The Importance of Antiperiplanarity, Nouv. J. Chim. **1977**, 1, 61–70.
- [109] A. Mengel, O. Reiser, Around and Beyond Cram’s Rule, Chem. Rev. **1999**, 99, 1191–1223.
- [110] J. Leonard, S. Mohialdin, D. Reed, G. Ryan, P. A. Swain, Stereoselective Conjugate Addition of Organolithium and Organocopper Reagents to δ -Oxygenated α, β -Unsaturated Carbonyl Systems Derived from Glyceraldehyde Acetonide, Tetrahedron **1995**, 51, 12843–12858.
- [111] B. Fraser-Reid, R. Underwood, M. Osterhout, Some Observations on the Relative Reactivities of α -Enones of Oxanes and Cyclohexanes, J. Org. Chem. **1986**, 51, 2152–2155.
- [112] S. Mori, E. Nakamura, Density Functional Studies on Conjugate Addition of $(\text{Me}_2\text{CuLi})_2$ to Cyclohexenone: Stereoselectivity and Rate-Determining Step, Chem. Eur. J. **1999**, 1534–1543.

- [113] F. A. Davis, J. Lamendola, U. Nadir, E. W. Kluger, T. C. Sedergran, T. W. Panunto, R. Billmers, R. Jenkins, I. J. Turchi, W. H. Watson, J. S. Chen, M. Kimura, Chemistry of Oxaziridines. 1. Synthesis and Structure of 2-Arenesulfonyl-3-aryloxaziridines. A New Class of Oxaziridines, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2000–2005.
- [114] F. A. Davis, J. C. Towson, M. C. Weismiller, S. Lal, P. J. Carroll, Chemistry of Oxaziridines 11. (Camphorsulfonyl)oxaziridine, Synthesis and Properties, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8477–8482.
- [115] F. A. Davis, A. C. Sheppard, Application of Oxaziridines in Organic Synthesis, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5703–5742.
- [116] F. A. Davis, B.-C. Chen, Asymmetric Hydroxylation of Enolates with *N*-Sulfonyloxaziridines, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919–934.
- [117] E. Vedejs, A Method for Direct Hydroxylation of Enolates, Transition Metal Peroxide Reactions, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5944–5946.
- [118] E. Vedejs, D. A. Engler, J. E. Telschow, Transition-Metal Peroxide Reactions. Synthesis of α -Hydroxycarbonyl Compounds from Enolates, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188–196.
- [119] E. Vedejs, S. Larsen, Hydroxylation of Enolates with Oxodiperoxymolybdenum(pyridine) (Hexamethylphosphoric acid triamide), MoO₅·Py·HMPA (MoOPH): 3-Hydroxy-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one, *Org. Synth.* **1986**, *64*, 127–137.
- [120] G. M. Rubottom, J. M. Gruber, R. Marrero, H. D. Juve, C. W. Kim, Oxidation of Alkyl Trimethylsilyl Ketene Acetals with Lead(IV) Carboxylates, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4940–4944.
- [121] W. Oppolzer, P. Dudfield, 26. Asymmetric α -Acetoxylation of Carboxylic Esters, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 216–219.
- [122] W. Oppolzer, Camphor Derivatives as Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969–2004.
- [123] R. D. Bach, J. L. Andrés, Mechanism of Oxygen Transfer from Oxaziridine to a Lithium Enolate. A Theoretical Study, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 613–618.
- [124] S. Hanessian, W. Wang, Y. Gai, E. Olivier, A General and Stereocontrolled Strategy for the Iterative Assembly of Enantiopure Polypropionate Subunits: Synthesis of the C29-C28 Segment of Rifamycin S from a Single Chiron, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10034–10041.
- [125] Y. Morizawa, A. Yasuda, K. Uchida, Trifluoromethyl Group Induced Highly Diastereoselective Synthesis of α -Hydroxy Carbonyl Compounds, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1833–1836.
- [126] H. Becker, M. A. Soler, K. B. Sharpless, Selective Asymmetric Dihydroxylation of Polyenes, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1345–1376.

- [127] W. Wang, T. Li, G. Attardo, Synthetic Study of Selective Benzylic Oxidation, J. Org. Chem. **1997**, 62, 6598–6602.
- [128] S. W. Wright, D. L. Hageman, A. S. Wright, L. D. McClure, Convenient Preparation of *t*-Butyl Esters and Ethers from *t*-Butanol, Tetrahedron Lett. **1997**, 38, 7345–7348.
- [129] E. J. Corey, J. W. Suggs, Pyridinium Chlorochromate. An Efficient Reagent for Oxidation of Primary and Secondary Alcohols to Carbonyl Compounds, Tetrahedron Lett. **1975**, 31, 2647–2650.
- [130] C. Dockendorff, S. Sahli, M. Olsen, L. Milhau, M. Lautens, Synthesis of Dihydronaphthalenes via Aryne Diels-Alder Reactions: Scope and Diastereoselectivity, J. Am. Chem. Soc. **2005**, 127, 15028–15029.
- [131] G. Casiraghi, F. Zanardi, G. Appendino, G. Rassu, The Vinylogous Aldol Reaction: A Valuable, Yet Understated Carbon-Carbon Bond-Forming Maneuver, Chem. Rev. **2000**, 100, 1929–1972.
- [132] D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, A Stereochemical Model for the Merged 1,2- and 1,3-Asymmetric Induction in Diastereoselective Mukaiyama Aldol Addition Reactions and Related Processes, J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 4322–4343.
- [133] S. Simsek, M. Horzella, M. Kalesse, Oxazaborolidinone-Promoted Vinylogous Mukaiyama Aldol Reactions, Org. Lett. **2007**, 5637–5639.
- [134] N. Ragoussis, V. Ragoussis, Improvement on the Synthesis of (*E*)-Alk-3-enoic acids, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1998**, 3529–3533.
- [135] Z.-M. Wang, X.-L. Zhang, K. B. Sharpless, A General Approach to γ -Lactones via Osmium-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation. Synthesis of (-) and (+)-Muricatacin, Tetrahedron Lett. **1992**, 33, 6407–6410.
- [136] C. Harcken, R. Brückner, A Four-Step Route from Aldehydes to C₂-Elongated Enantiomerically Pure α,β -Unsaturated γ -Hydroxy Esters, Synlett **2001**, 718–721.
- [137] H.-M. Shieh, G. D. Prestwich, Stereoselective Alkylation and Aldol Reactions of (*S*)-(-)- β -Hydroxy- γ -butyrolactone Dianion, J. Org. Chem. **1981**, 46, 4319–4321.
- [138] S.-Y. Chen, M. M. Joullié, Use of D-Ribonolactone in Organic Synthesis. 2. Scope and Utility, J. Org. Chem. **1984**, 49, 2168–2174.
- [139] H.-M. Shieh, G. D. Prestwich, Chiral, Biomimetic Total Synthesis of (-)-Aplysistatin, Tetrahedron Lett. **1982**, 23, 4643–4646.
- [140] J. J. Sosnowski, R. K. Murray, Competitive Bridgehead Substitution in Electrophilic Oxidation Reactions of Ethanoadamantane, J. Org. Chem. **1984**, 49, 2174–2176.

- [141] D. Buisson, S. Henrot, M. Larchevêque, R. Azerad, New Chiral Building Blocks by Microbial Asymmetric Reduction: A Direct Access to Functionalized *2R,3R*- and *2S-3R-2-Methyl-3-hydroxy Butyrate Synthons*, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5033–5036.
- [142] M. Larchevêque, S. Henrot, Stereospecific Synthesis of Optically Pure (-)- α -Multistriatin, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2303–2310.
- [143] M. Larchevêque, S. Henrot, Enantiomerically Pure β,γ -Epoxyesters from β -Hydroxylactones: Synthesis of β -Hydroxyesters and (-)-GABOB, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4277–4282.
- [144] Y. Hamada, F. Yokokawa, M. Kabeya, K. Hatano, Y. Kurono, T. Shioiri, An Efficient Synthesis of C₂₀-C₂₅ Building Blocks for Calyculin A, *Tetrahedron* **1996**, 52, 8297–8306.
- [145] M. Larchevêque, J. Lalande, Synthèse Enantiospécifique du 5-Hexadecanolide, Phéromone de *Vespa orientalis*., *Tetrahedron* **1984**, 40, 1061–1065.
- [146] M. Christmann, M. Kalesse, The Synthesis of the C15-C24 Segment of Ratjadone, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7201–7204.
- [147] M. Christmann, M. Kalesse, Vinylogous Mukaiyama Aldol Reactions with Triarylboranes, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1269–1271.
- [148] M. Christmann, U. Bhatt, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, Totalsynthese von (+)-Ratjadon, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4535–4538.
- [149] M. Nahrwold, Persönliche Mitteilung, *Bielefeld* **2006**.
- [150] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, B. A. Duhl-Emswiler, Stereochemistry of the Wittig Reaction. Effect of Nucleophilic Group in the Phosphonium Ylide, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 217–226.
- [151] B. A. Cheskis, N. A. Shpiro, A. M. Moiseenkov, Effective Synthesis of Ferrulactone II Based on the Use of 2-Carboxyethyltriphenylphosphonium bromide, *Russ. Chem. Bull.* **1993**, 42, 760–763.
- [152] H. M. L. Davies, J. Yang, J. R. Manning, Direct Synthesis of Methyl 2-diazo-4-aryl-3-butenates and their Application to the Enantioselective Synthesis of 4-Aryl-4-(1-naphthyl)-2-butenates, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 665–673.
- [153] E. Westermann, Ein neues phosphinfreies Katalysatorsystem für die HECK-Reaktion, Dissertation Universität Bochum, **1999**.
- [154] M. T. Reetz, E. Westermann, Phosphanfreie Palladium-katalysierte Kupplungen: die entscheidende Rolle von Pd-Nanoteilchen, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 170–173.
- [155] M. Larhed, A. Hallberg, Microwave-Promoted Palladium-Catalyzed Coupling Reactions, *J. Org. Chem.* **1996**, 9582–9584.

- [156] D. Yang, Y.-C. Chen, N.-Y. Zhu, Sterically Bulky Thioureas as Air- and Moisture-Stable Ligands for Pd-Catalyzed Heck Reactions of Aryl Halides, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1577–1580.
- [157] A. F. Littke, G. C. Fu, A Versatile Catalyst for Heck Reactions of Aryl Chlorides and Aryl Bromides under Mild Conditions, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989–7000.
- [158] A. Deagostino, C. Prandi, P. Venturello, Palladium-Catalyzed Heck Reaction on 1-Alkoxy-1,3-dienes: a Regioselective γ -Arylation of α, β -Unsaturated Carbonyl Compounds, *Org. Lett.* **2003**, 3815–3817.
- [159] A. R. Chamberlin, M. Dezube, Stereoselective Methylation of β -Hydroxylactone Dianions, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3055–3058.
- [160] M. Kalesse, Recent Advances in Vinylogous Aldol Reactions and Their Applications in the Syntheses of Natural Products, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 43–76.
- [161] D. A. Evans, W. C. Black, Total Synthesis of (+)-A83543A [(+)-Lepicidin A], *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497–4513.
- [162] R. Mahrwald, Diastereoselection in Lewis-Acid-Mediated Aldol Additions, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095–1120.
- [163] S. E. Denmark, J. R. Heemstra, G. L. Beutner, Catalytic, Enantioselective, Vinylogous Aldol Reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682–4698.
- [164] M. Lautens, M. L. Maddess, Chemoselective Cross Metathesis of Bishomoallylic Alcohols: Rapid Access to Fragment A of the Cryptophycins, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1883–1886.
- [165] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, Synthesis and Activity of a New Generation of Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts Coordinated with 1,3-Dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene Ligands, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- [166] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, The Osmium-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation: A New Ligand Class and a Process Improvement, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771.
- [167] P. M. O'Brien, D. R. Sliskovic, J. A. Picard, H. T. Lee, C. F. Purchase, B. D. Roth, A. D. White, M. Andersen, S. A. Mueller, T. Bocan, R. Bousley, K. L. Hamelehle, R. Homan, P. Lee, B. R. Krause, J. F. Reindel, R. L. Stanfield, D. Turluck, Inhibitors of Acyl-CoA: Cholesterol *O*-Acyltransferase. Synthesis and Pharmacological Activity of (\pm)-2-Dodecyl- α -phenyl-*N*-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2*H*-tetrazole-5-acetamide and Structurally Related Tetrazole Amide Derivatives, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2354–2366.
- [168] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, A Rapid Esterification by Means of Mixed Anhydride and Its Application to Large-Ring Lactonization, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.

- [169] S. Iimura, K. Manabe, S. Kobayashi, Catalytic Deprotection of Protected Alcohols in Water Using Low-Loading and Alkylated Polystyrene-Supported Sulfonic Acid, J. Org. Chem. **2003**, *68*, 8723–8725.
- [170] A. I. Dalton, T. T. Tidwell, Mechanism of Induced Decomposition. I. Reactivity of Di-*tert*-butylperoxy Homoterephthalate, J. Org. Chem. **1972**, *37*, 1504–1510.
- [171] P. Yi, Z. Zhuangryu, H. Hongwen, Vinylation of Benzylic Quaternary Ammonium Salts Catalyzed by Palladium, Synthesis **1995**, 245–247.
- [172] J. Savard, P. Brassard, Reactions of Ketene Acetals-14. The Use of Simple Mixed Vinylketene Acetals in the Annulation of Quinones, Tetrahedron **1984**, 3455–3464.
- [173] A. Reliquet, F. Reliquet, J. C. Meslin, F. Sharrard, H. Quinou, Enchainements Heteroaromatiques et Leurs Produits de Cyclisation-IX Alkoxy-carbonyl-5 6*H*-Thiazine-1,3, Intermédiaires d'une Nouvelle Synthèse de Cephemés, Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. **1987**, *32*, 153–161.
- [174] T. Kolasa, M. J. Miller, Reactions of α -Hydroxy Compounds with Azodicarboxylates and Triphenylphosphine: Synthesis of α -*N*-Hydroxy Amino Acid Derivatives, J. Org. Chem. **1987**, *52*, 4978–4984.
- [175] B. Ridge, H. N. Rydon, C. R. Snell, Synthesis of Some Sequential Macromolecular Polypeptolides of L-Leucine and 2-Hydroxy-4-methylpentanoic acid, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1972**, *2*, 2041–2046.