
**Beiträge zu einer
Totalsynthese
von
Cryptophycin**

Dissertation

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

vorgelegt von

Christian Alexander Mast

aus Bielefeld

Bielefeld, August 2003

**Beiträge zu einer
Totalsynthese
von
Cryptophycin**

Dissertation

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

vorgelegt von

Christian Alexander Mast

aus Bielefeld

Bielefeld, August 2003

1. Gutachter: Prof. Dr. N. Sewald

2. Gutachter: Prof. Dr. J. Mattay

Tag der mündlichen Prüfung: 18.09.2003

Diese Arbeit ist

meiner Familie

und

allen richtigen Wissenschaftler(inne)n

gewidmet.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Nov. 1999 bis Juli 2003 an der Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld unter der Leitung von **Herrn Prof. Dr. Norbert Sewald** (Arbeitskreis Organische und Bioorganische Chemie, OC-III) erstellt.

Mein besonderer Dank gilt **Herrn Prof. Dr. N. Sewald** für die Überlassung des interessanten Themas, für seine ständige Diskussionsbereitschaft, für die gute von ihm geleistete Betreuung sowie seinem steten Interesse am Fortgang dieser Arbeit.

Bei allen Mitarbeitern des Arbeitskreises OC-III möchte ich mich an dieser Stelle für die freundliche Aufnahme im Arbeitskreis, der ständigen Diskussionsbereitschaft sowie das gute Arbeitsklima bedanken. Herrn Dr. A. Stončius danke ich für die gute Zusammenarbeit am „Cryptophycin-Projekt“.

Mein weiterer Dank gebührt den Herren K.P. Mester und G. Lipinski für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren. Frau B. Michel danke ich für die Durchführung der Elementaranalysen. Des weiteren bedanke ich mich bei Frau B. Neumann und Herrn H.-G. Stammeler für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen, welche u.a. die Aufklärung der Konfiguration(en) erleichtert haben. Den Mitarbeitern der Massenspektrometrie-Abteilung Herrn E. Westermeier sowie Herrn Dr. M.C Letzel bin ich für die Aufnahme zahlreicher Massenspektren dankbar. Herrn M. Beining danke ich recht herzlich für die im Rahmen eines Blockpraktikums erzielten Ergebnisse.

Meinen Eltern Erika und Gerd danke ich recht herzlich für die (nicht nur finanzielle) Unterstützung während meines Studiums.

Herrn Z. Sürmeli danke ich für die gute Zusammenarbeit während meines Studiums.

Christian Alexander Mast, August 2003.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und bisheriger Kenntnisstand	1
1.1	Cryptophycine	1
1.1.1	Allgemeines und Vorkommen	1
1.1.2	Synthesen	2
1.1.2.1	Retrosynthetische Betrachtungen	3
1.1.2.2	Epoxidierungsstrategien	4
1.1.2.3	Synthesen des Fragments A mit zwei stereogenen Zentren	7
	A. Regioselektive und stereospezifische Öffnung von Oxiranen	7
	B. Asymmetrische Crotylborierung	9
	C. Diastereoselektive Allylierung	11
	D. <i>Noyori</i> -Reduktion und <i>Frater</i> -Alkylierung	12
	E. Aldol-Additionen unter Verwendung chiraler Auxiliare	13
	F. (<i>S</i>)-(-)-2-Acetoxybernsteinsäureanhydrid als Ausgangsverbindung	14
	G. Kombination chemischer mit biochemischen Verfahren	14
	H. [2.3]-Wittig-Umlagerung	16
	I. Addition eines chiralen Cu-Organyls an einen chiralen η^3 -Allyl-Mo(II)-Komplex	17
1.1.2.4	Synthesen der Fragment-A-Vorstufe mit vier stereogenen Zentren	18
	A. Aldol-Addition unter Verwendung eines chiralen Auxiliars	18
	B. Weitere von (<i>R</i>)-Mandelsäure ausgehende Synthesen	19
1.1.2.5	Synthesen der Fragmente B, C und D	21
	Fragment B	21
	Fragment C	22
	Fragment D	22
1.1.2.6	Kupplungsstrategien	22
1.1.3	Biologische Wirkung	25
1.1.3.1	Molekulare und zellbasierte Wirkung <i>in vitro</i>	26
	Cryptophycin-1	26
	Cryptophycin-52	27
	Cryptophycin-24 (Arenastatin-A)	28
1.1.3.2	Wirkung <i>in vivo</i>	28
1.1.4	Struktur-Wirkungs-Beziehungen	29
1.1.4.1	Veränderungen im Fragment A	29
1.1.4.2	Veränderungen im Fragment B	31

1.1.4.3	Veränderungen im Fragment C	31
1.1.4.4	Veränderungen im Fragment D	32
1.1.4.5	Veränderungen, die die Esterbindungen des Makrocyclus betreffen	32
1.2	Ausgewählte Reaktionen	34
1.2.1	Die asymmetrische Dihydroxylierung	34
1.2.2	Diastereoselektive konjugate Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen.....	36
1.2.3	Die elektrophile Hydroxylierung von Enolaten	40
1.2.3.1	Molekularer Sauerstoff und Wasserstoffperoxid	40
1.2.3.2	MoOPH und MoOPD	40
1.2.3.3	Oxaziridine.....	42
1.2.3.4	Spezielle Methoden.....	44

2 Zielsetzung 46

3 Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse 50

3.1	Asymmetrische Dihydroxylierung und Acetonid-Bildung.....	50
3.1.1	Präparative Ergebnisse.....	50
3.1.2	Bestimmung des Enantiomerenüberschusses	51
3.1.3	Diskussion.....	52
3.2	Diastereoselektive konjugate Addition	52
3.2.1	Präparative Ergebnisse.....	52
3.2.2	Aufklärung der Konfiguration	55
3.2.3	Diskussion.....	56
3.3	Synthese der α-Hydroxyester	56
3.3.1	Die elektrophile Acetoxylierung.....	57
3.3.2	Die elektrophile Hydroxylierung mit MoOPH	59
3.3.3	Die Verwendung alternativer elektrophiler Hydroxylierungs-Reagenzien	61
3.3.4	Aufklärung der Konfiguration der α -Hydroxyester.....	61
3.3.5	Diskussion.....	62
3.4	Aufklärung der Konfiguration und Korrelation der Ergebnisse.....	62
3.4.1	Lactonisierungen und Folgereaktionen.....	62
3.4.2	TBS – eine geeignete Schutzgruppe?	65
3.4.3	Korrelation der bisherigen Ergebnisse miteinander.....	67

3.5	Synthese der primären Alkohole.....	69
3.5.1	Synthese der Allylether	69
3.5.2	Reduktion der Allylether	70
3.5.3	Diskussion	71
3.6	Strategie 1.....	71
3.6.1	Planung der weiteren Vorgehensweise.....	71
3.6.2	Synthese der Vinyl iodide	71
3.6.3	Synthese des Alkyl iodids.....	73
3.6.4	Reaktion des Alkyl iodids mit aktiviertem Zink	73
3.6.5	Reaktion des Alkyl iodids mit <i>t</i> -BuLi	75
3.6.6	Alternative Vorgehensweisen.....	77
3.6.7	Diskussion	78
3.7	Strategie 2.....	78
3.7.1	Synthese der Phosphonoacetate.....	78
3.7.2	Synthese der Tosylate.....	79
3.7.3	Die Reaktion der Tosylate mit NaCN – Synthese der Nitrile	80
3.7.4	Die Reduktion der Nitrile mit DIBALH – Synthese der Aldehyde.....	81
3.7.5	Die <i>Horner-Wadsworth-Emmons</i> -Reaktion – Synthese der α,β -ungesättigten Ester.....	82
3.7.6	Spaltung der Allylether.....	84
3.7.7	Diskussion	85
3.8	Abschließende Bewertung der Synthesen	85

4 Zusammenfassung 88

5 Experimenteller Teil 92

5.1	Wichtige Hinweise	92
5.1.1	Allgemeine Arbeitstechniken	92
5.1.2	Lösungsmittel und sonstige Chemikalien.....	92
5.1.2.1	Reinigung, Absolutierung von Chemikalien	92
5.1.2.2	Lithium-Organyle und LDA.....	93
5.1.2.3	Lösungsmittel	93
5.1.3	Analytische Messungen.....	94
5.1.3.1	Dünnschichtchromatographie.....	94
5.1.3.2	Analytische HPLC.....	94

5.1.3.3	Gaschromatographie	94
5.1.3.4	NMR-Spektroskopie	95
	Meßtechnische Aspekte	95
	Angabe/Zuordnung von NMR-Daten	96
5.1.3.5	IR-Spektroskopie	96
5.1.3.6	Polarimetrie	96
5.2	Synthese benötigter Reagenzien	96
5.2.1	Lithiumdiisopropylamid, ca. 0.59 M Lösung in THF/Hexan	96
5.2.2	MoOPH	97
5.2.3	<i>p</i> -Toluolsulfinsäure	98
5.3	Asymmetrische Dihydroxylierung und konjugate Addition	99
5.3.1	Ethyl-(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-5-phenyl-2,4-pentadienoat (161)	99
5.3.2	Ethyl-(2 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4,5-dihydroxy-5-phenyl-2-pentenoat (162a) (als Gemisch mit 162b)	100
5.3.3	Synthese einer racemischen Mischung der Dirole	101
5.3.4	Ethyl-(<i>E</i>)-3-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-propenoat (163a)	102
5.3.5	Synthese einer racemischen Mischung des Enoats (<i>rac</i> - 163a)	104
5.3.6	Ethyl-(3 <i>S</i>)-3-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butanoat (164)	105
5.3.7	Charakterisierte Nebenprodukte der konjugaten Addition	106
	(3 <i>E</i>)-4-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butenon (172)	106
	(1 <i>E</i>)-1-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-methyl-1-buten-3-ol (173)	107
	(4 <i>S</i>)-4-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-pentan-2-on (174)	107
5.4	Synthese der α-Hydroxyester	108
5.4.1	Ethyl-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxybutanoat (165)	108
5.4.1.1	Überführung von 164 in das Silylketenacetal 175	108
5.4.1.2	Acetoxylierung des Silylketenacetals	109
5.4.1.3	Umesterung	110
5.4.2	Ethyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxybutanoat (<i>epi</i> - 165)	112
5.5	Lactonisierungen und weitere Reaktionen	113
5.5.1	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-[(<i>R</i>)-Hydroxyphenylmethyl]-4-methyltetrahydrofuran-2-on (177)	113
5.5.2	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-[(<i>R</i>)-(tert-Butyldimethylsiloxy)phenylmethyl]-4-methyltetrahydrofuran-2-on (178)	115

5.5.3	(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-[(<i>R</i>)-(tert-Butyldimethylsiloxy)-phenylmethyl]-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-on (179).....	116
5.5.4	(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-Hydroxy-[(<i>R</i>)-hydroxyphenylmethyl]-4-methyl-tetrahydrofuran-2-on (180)	117
	<u>Variante 1</u> : Synthese durch Lactonisierung von <i>epi</i> - 165	117
	<u>Variante 2</u> : Synthese durch Spaltung des TBS-Ethers 179	117
5.6	Einführung von Schutzgruppen in die α-Hydroxyester	118
5.6.1	Ethyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-tert-butyldimethylsiloxy-3-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butanoat (<i>epi</i> - 166a).....	118
5.6.2	Ethyl-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-allyloxy-3-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butanoat (166b).....	119
5.6.3	Ethyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-allyloxy-3-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butanoat (<i>epi</i> - 166b)	121
5.7	Reduktionen und weitere Reaktionen	122
5.7.1	Mischung bestehend aus (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-tert-Butyldimethylsiloxy-3-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butan-1-ol (<i>epi</i> - 167a) und (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-tert-Butylsiloxy-3-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butan-2-ol (<i>epi</i> - 167a')	122
5.7.2	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butan-1,2-diol (<i>epi</i> - 181)	124
5.7.3	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-Allyloxy-3-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butan-1-ol (167b).....	125
5.7.4	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Allyloxy-3-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butan-1-ol (<i>epi</i> - 167b)	126
5.8	Zu Strategie 1 gehörende Synthesevorschriften	127
5.8.1	(<i>E</i>)-3-Iodacrylsäure (183).....	127
5.8.2	tert-Butyl-(<i>E</i>)-3-iodacrylat (183a).....	128
5.8.3	(2-Trimethylsilylethyl)-(<i>E</i>)-3-iodacrylat (183b)	129
5.8.4	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-Allyloxy-3-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-1-iodbutan (168b)	130
5.8.5	(3 <i>S</i>)-3-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-1-buten (186).....	131
5.9	Zu Strategie 2 gehörende Synthesevorschriften	132
5.9.1	tert-Butyl-(diethylphosphono)acetat (191a).....	132
5.9.2	(2-Trimethylsilylethyl)-chloracetat (192).....	133
5.9.3	(2-Trimethylsilylethyl)-(diethylphosphono)acetat (191b)	133
5.9.4	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-Allyloxy-3-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-1-(toluol-4-sulfonyloxy)-butan (169b)	134
5.9.5	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Allyloxy-3-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-1-(toluol-4-sulfonyloxy)-butan (<i>epi</i> - 169b)	136

5.9.6	(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-Allyloxy-4-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-pentannitril (170b)	137
5.9.7	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Allyloxy-4-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-pentannitril (<i>epi</i> - 170b)	138
5.9.8	(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-Allyloxy-4-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-pentanal (171b)	139
5.9.9	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Allyloxy-4-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-pentanal (<i>epi</i> - 171b)	141
5.9.10	(2-Trimethylsilylethyl)-(2 <i>E</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5-allyloxy-6-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-hept-2-enoat (10d)	142
5.9.11	(2-Trimethylsilylethyl)-(2 <i>E</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-5-allyloxy-6-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-hept-2-enoat (<i>epi</i> - 10d)	143
5.9.12	(2-Trimethylsilylethyl)-(2 <i>E</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-hydroxy-2-heptenoat (10e)	145
5.9.13	(2-Trimethylsilylethyl)-(2 <i>E</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-hydroxy-2-heptenoat (<i>epi</i> - 10e)	146

6 Anhang 148

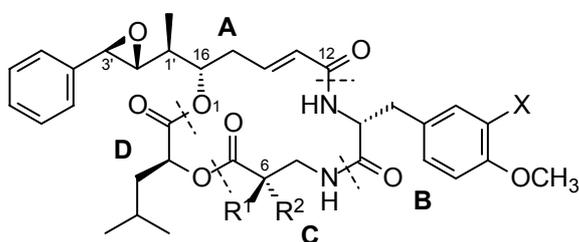
6.1	Daten zu den Röntgenstrukturanalysen	148
6.1.1	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-[(<i>R</i>)-Hydroxyphenylmethyl]-4-methyltetrahydrofuran-2-on (177)	148
6.1.2	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butan-1,2-diol (<i>epi</i> - 181)	154
6.2	¹H- und ¹³C{¹H}-NMR-Spektren der Verbindungen 10d, <i>epi</i>-10d, 10e und <i>epi</i>-10e	160
6.3	Strukturformeln ausgewählter Cryptophycine	168
6.4	Abkürzungen, Akronyme und Symbole	171
6.5	Literatur	174

1 Einleitung und bisheriger Kenntnisstand

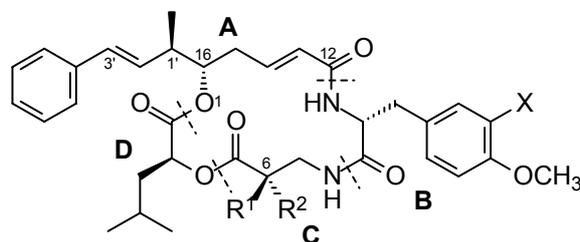
1.1 Cryptophycine

1.1.1 Allgemeines und Vorkommen

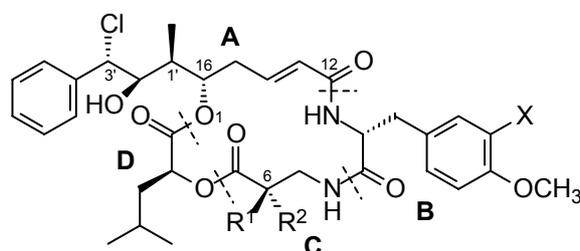
Cryptophycine sind eine Klasse meist makrocyclischer Depsipeptide,^a von denen einige Repräsentanten in Abb. 1 aufgeführt sind.^[1] Das erste entdeckte Cryptophycin ist das 1990 von *Schwartz et al.* aus kultivierten Blaugrünalgen (Cyanobakterien) des Typs *Nostoc sp.* ATCC 53789 isolierte Cryptophycin-1 (**1**), welches aufgrund seiner fungiziden Wirkung gegenüber Pilzen und Hefe der Gattung *Cryptococcus* dieser Substanzklasse ihren Namen verlieh.^[2]



β-Epoxide	R ¹	R ²	X
Cryptophycin-1 1	Me	H	Cl
Cryptophycin-2 2	Me	H	H
Cryptophycin-24 5 (= Arenastatin-A)	H	H	H
Cryptophycin-52 6	Me	Me	Cl



Styrole	R ¹	R ²	X
Cryptophycin-3 3	Me	H	Cl
Cryptophycin-4 4	Me	H	H



Chlorhydrine	R ¹	R ²	X
Cryptophycin-55 7	Me	Me	Cl
Cryptophycin-8 8	Me	H	Cl

Abb. 1: Strukturformeln ausgewählter Cryptophycine. Ihr Aufbau aus vier Fragmenten (A–D) sowie das IUPAC-Numerierungssystem sind ebenfalls wiedergegeben. Die Strukturen weiterer Vertreter sind dem Anhang (S. 168) zu entnehmen.

^a Depsipeptide sind heteromere Peptide, die neben Aminosäuren Hydroxycarbonsäuren als Bausteine enthalten. Wie unten noch näher ausgeführt wird, sind die bisher isolierten Cryptophycine cyclisch.

Viele Cryptophycine sind aus der Natur isolierte Verbindungen, jedoch stellen deren synthetische oder partialsynthetische Analoga inzwischen den größten Anteil.^b 1994 isolierten *Golakoti et al.* aus *Nostoc sp.* GSV 224, einem anderen Stamm der Blaugrünalge, ebenfalls Cryptophycin-1 sowie die Cryptophycine 2–7; außerdem gewannen sie die Cryptophycine 8–14 als partialsynthetische Derivate der isolierten Vertreter.^[3] Fälschlicherweise wiesen die Autoren sämtlichen neuen Cryptophycinen, die (3-Chlor-4-methoxyphenyl)alanin aufweisen, die (*S*)-Konfiguration an C-10 zu.^[3] Die acyclischen Cryptophycine 5–7 sind Artefakte aufgrund der Verwendung von MeOH/H₂O bei der Isolierung. 1995 wurden diese Fehler richtig gestellt, 18 weitere Vertreter aus *Nostoc sp.* GSV 224 isoliert, 7 partialsynthetische Analoga dargestellt und sämtliche Verbindungen korrekt charakterisiert (Cryptophycin-3 sogar durch Röntgenstrukturanalyse).^[4] Interessanterweise ist das isolierte Cryptophycin-24 identisch mit Arenastatin-A maritimen Ursprungs. Letzteres wurde bereits 1994 von *Kitagawa et al.* aus dem Meereschwamm *Dysidea arenaria* (Herkunft: Okinawa) isoliert und ist eine cytotoxische Substanz (IC₅₀ = 5 pg/ml gegenüber KB-Zellen).^[5] *Moore et al.* isolierten 1997 drei weitere Cryptophycine (46, 175 und 176) aus *Nostoc sp.* GSV 224, und zwar in noch geringerer Menge als die zuvor aus dieser Alge isolierten Cryptophycine.^[6]

Zahlreiche Cryptophycine, vor allem **1**, haben sich in biologischen Aktivitätstests als ausgesprochen cytotoxisch erwiesen – insbesondere auch gegen in Mäuse implantierte, medikamentresistente Tumorzellen.^[3,4] Daher besitzen Cryptophycine als potentielle Antitumormittel eine hohe Bedeutung, wobei **1** als Leitstruktur dient. Zur Zeit ist Cryptophycin-52 (**6**), ein synthetisches Analogon von **1**, der pharmakologisch bedeutendste Vertreter und befindet sich bereits in klinischen Studien.^[7]

1.1.2 Synthesen

Die Isolierung von **1** aus natürlichen Quellen ist recht umständlich und liefert es in nur geringen Mengen (z.B. 220 mg aus 50 g lyophilisiertem Zellmaterial).^[4] Für die anderen Cryptophycine gilt dies in noch verstärktem Maße. Natürliche Quellen sind daher für die Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen sowie die mögliche Gewinnung neuer Antitumormittel unökonomisch. Seit 1994 sind jedoch zahlreiche Cryptophycin-Synthesen entwick-

^b Die Benennung der Cryptophycine erfolgt in vielen Publikationen und insbesondere in Patenten durch Nummerierung der Vertreter in der chronologischen Reihenfolge ihrer ersten Gewinnung (durch Synthese oder Isolierung). In zahlreichen Publikationen erfolgt eine entsprechende alphabetische Bezeichnung, die aufgrund der Vielzahl an Vertretern (ca. 500!) nicht empfehlenswert ist.

kelt und publiziert worden.^[1,8] Die erste publizierte Cryptophycin-Synthese ist die des Arenastatin-A (Kitagawa *et al.* 1994).^[9]

1.1.2.1 Retrosynthetische Betrachtungen

Bei den wichtigsten und auch natürlichen Cryptophycinen handelt es sich um 16-gliedrige Makrocyclen, die sich formal betrachtet in vier Fragmente (A–D) zerlegen lassen (siehe Abb. 1, S. 1). Im wesentlichen lassen sich, je nachdem ob das A-Fragment einen Oxiran-Ring oder aber eine Styrol-Einheit besitzt, zwei Subtypen unterscheiden. Cryptophycin-1 (**1**) ist aus den Fragmenten (2*E*,5*S*,6*S*,7*R*,8*R*)-7,8-Epoxy-5-hydroxy-6-methyl-8-phenyl-2-octensäure, einem D-Tyrosin-Derivat, einer β -Aminosäure sowie (2*S*)-2-Hydroxy-4-methyl-pentansäure aufgebaut (Abb. 2).

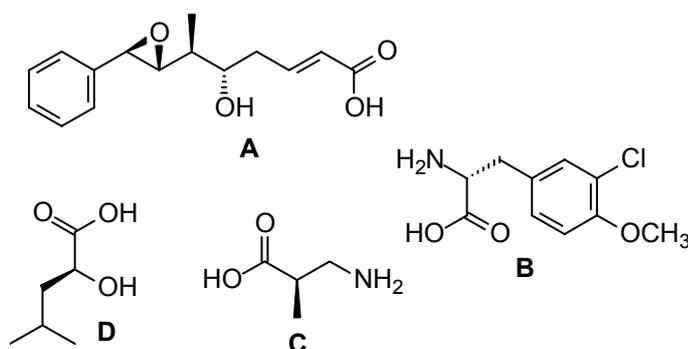
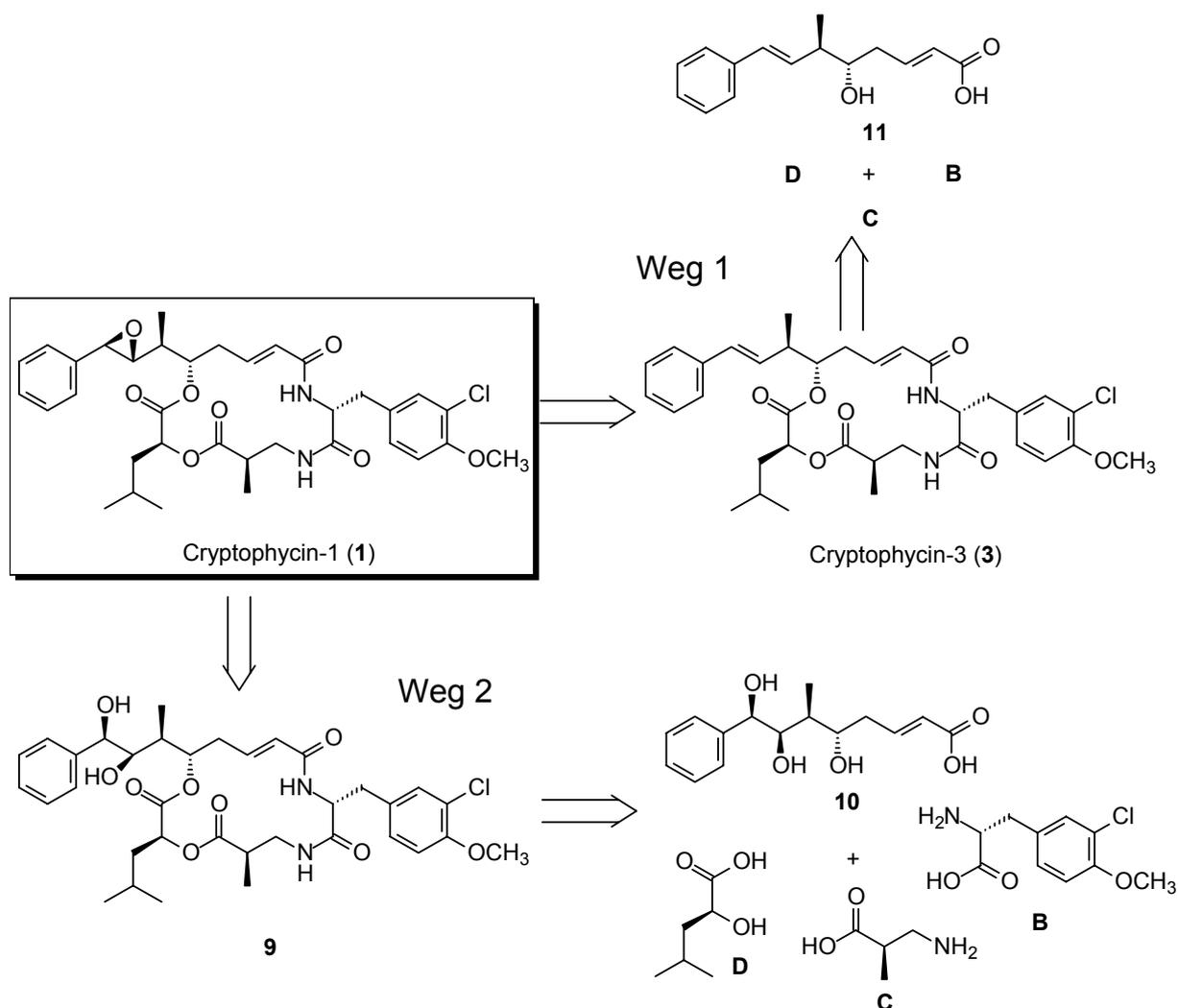


Abb. 2: Fragmente A–D des Cryptophycin-1.

Während die Fragmente B und D leicht zugängliche α -Aminosäure-Derivate sind,^c so ist die Synthese des Fragments C aufgrund eines stereogenen Zentrums schon aufwendiger. Am aufwendigsten ist die Synthese des Fragments A mit seinen vier stereogenen Zentren in Form einer geeigneten Vorstufe **10** (Schema 1).

Fast alle bisher publizierten Totalsynthesen von **1** und **3** erfolgen gemäß Schema 1. Die benötigten Fragmente werden in geeignet geschützter Form synthetisiert und dann miteinander zu **3** (Weg 1) oder **9** (Weg 2) gekuppelt. Die Synthese anderer Cryptophycine, die aus den Fragmenten A oder **11** aufgebaut sind, erfolgt mit entsprechend modifizierten Fragmenten B–D in analoger Weise.

^c Fragment D des Cryptophycin-1 wird im allgemeinen aus L-Leucin hergestellt.

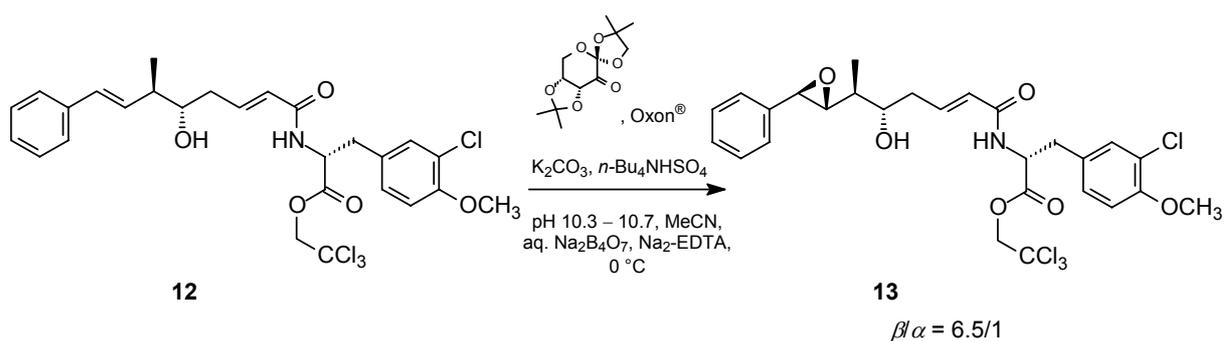


Schema 1: Retrosynthetische Analyse von Cryptophycin-1 und -3 (ohne Angabe etwaiger Schutzgruppen). Für analog aufgebaute Cryptophycine (z.B. **2** u. **4**) gelten gleiche Überlegungen.

1.1.2.2 Epoxidierungsstrategien

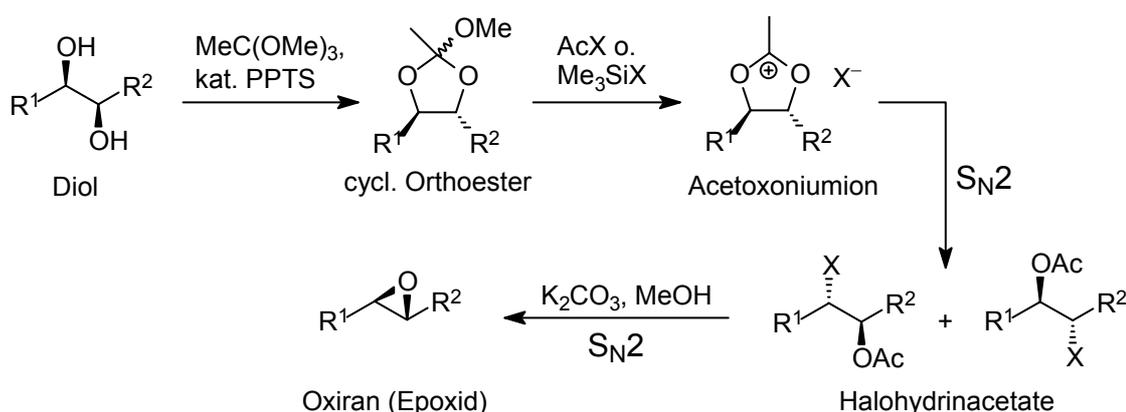
Problematisch an der Synthese von Cryptophycin-1 (**1**) ist der vorhandene Oxiran-Ring, welcher aufgrund seiner Empfindlichkeit möglichst am Ende der Synthese eingeführt werden muß. In den meisten bisher publizierten Synthesen erfolgt die Synthese von **1** durch Epoxidierung von **3** mit *m*-CPBA oder DMDO als letzte Stufe (Schema 1, Weg 1). Der Vorteil von Weg 1 ist, daß **11** mit nur zwei stereogenen Zentren eine einfacher synthetisierbare Vorstufe für Fragment A ist als **10**. Der Nachteil bei dieser Vorgehensweise ist die unvollkommene Diastereoselektivität bei der Epoxidierung mit $\beta/\alpha = 2/1$ (*m*-CPBA)^[10] bzw. $3/1$ (DMDO)^[11], denn eine direkte Diastereomerentrennung läßt sich nur mittels RP-HPLC realisieren und ist daher lediglich für kleine Mengen an **1** brauchbar. Eine mögliche, aber im Hinblick auf die Ausbeute nicht optimale Lösung dieser Trennproblematik ist die Trennung nach Überführung in eine Mischung der diastereomorphen Chlorhydrine (durch Reaktion mit Me₃SiCl) und an-

schließende Rücktransformation zum Oxiran, wie dies von *Varie et al.* bei der Synthese von Cryptophycin-1-Analoga mit modifizierten C-Fragmenten geschehen ist.^[12] Des Weiteren haben *Hoard et al.* die Diastereoselektivität durch Anwendung der *Shi*-Epoxidierung in der Synthese von Cryptophycin-52 (**6**) verbessert.^[13] Aufgrund von Solvensinkompatibilitäten verläuft die direkte Epoxidierung von Cryptophycin-51 jedoch nicht zufriedenstellend und wurde daher auf Stufe des AB-Fragments **12** vollzogen, was Änderungen der übrigen Syntheseschritte nach sich zog (Schema 2).



Schema 2: Anwendung der *Shi*-Epoxidierung in der Synthese von **8**.

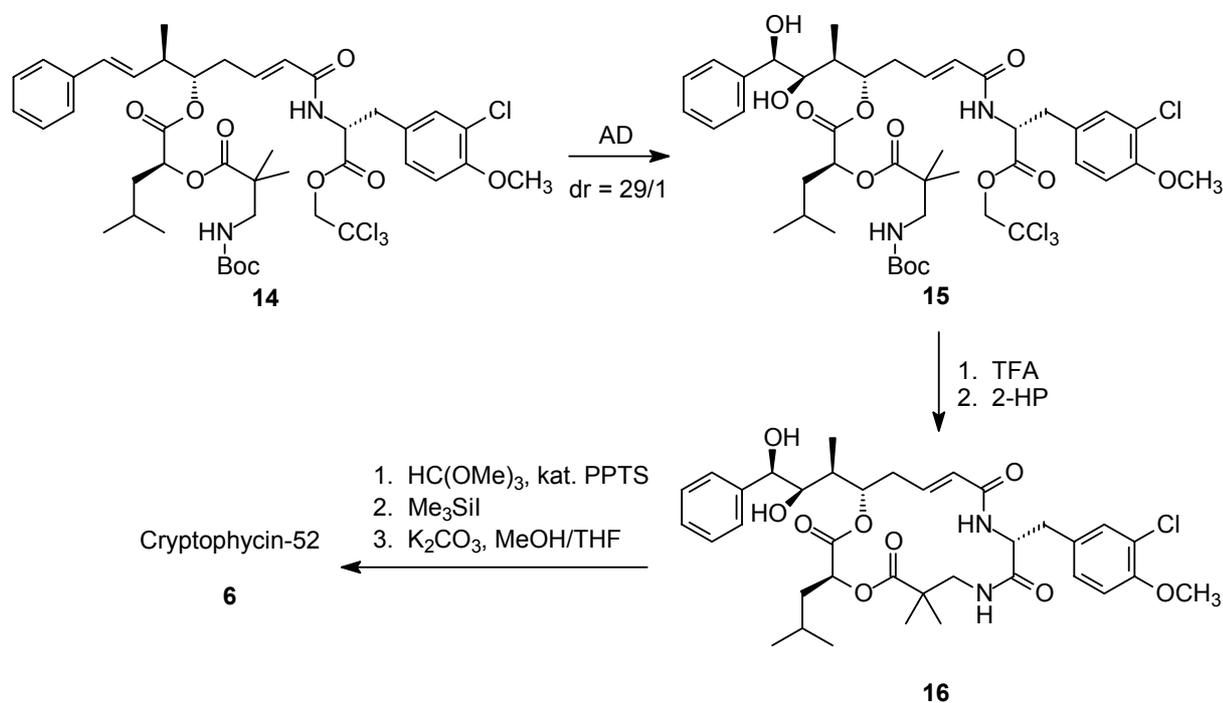
Weg 2 (Schema 1) erfordert eine sehr viel aufwendigere Synthese eines Fragment-A-Vorläufers (**10** mit geeigneten Schutzgruppen) mit vier stereogenen Zentren, ermöglicht dafür jedoch eine stereospezifische Transformation des Diols **9** zum Oxiran **1** als letzte Stufe. Diese Transformation läßt sich am besten mit einer von *Sharpless* entwickelten Methode realisieren (Schema 3).^[14]



Schema 3: Acetoxoniumionen-vermittelte, stereospezifische Transformation stereogener *syn*-Diole in Epoxide. Bei *anti*-Diolen führt die gleiche Reaktionsfolge zu Epoxiden, in denen die Reste R^1 und R^2 *cis*-ständig zueinander stehen.

Ein Diol wird mit Trimethylorthoacetat in Gegenwart katalyt. Mengen Säure (*p*-TosOH oder PPTS) in den cyclischen Orthoester überführt, dessen Reaktion mit Me_3SiX oder AcX zum Acetoxonium-Ion (1,3-Dioxolan-2-ylum-Kation) führt. Ringöffnung durch $\text{S}_{\text{N}}2$ -Angriff von X^- liefert die entsprechenden Halohydrinacetate, nach deren Verseifung der Oxiran-Ring schließlich durch eine zweite $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion geschlossen wird.^d Die gesamte Reaktionsfolge läßt sich bequem als Eintopfreaktion durchführen und führt auch bei benzylicchen Substraten (z.B. **9**) zu keiner Epimerisierung. Ein älteres Verfahren zur Diol/Epoxid-Transformation, nämlich die Reaktion von Diolen mit HBr/HOAc , ist aufgrund drastischerer Reaktionsbedingungen und der Epimerisierungsgefahr besonders bei benzylicchen Substraten aufgrund eines mechanistisch uneinheitlichen Reaktionsverlaufs für Cryptophycin-Synthesen ungeeignet.^[15]

Moore *et al.* haben in der Synthese von Cryptophycin-52 (**6**) eine Kombination von Weg 1 und 2 (Schema 1) beschrieben, indem sie zunächst analog der Moore-Tius-Route das *seco*-Cryptophycin **14** synthetisiert und die Diol-Einheit dann durch eine asymmetrische Dihydroxylierung eingeführt haben. Anschließende Makrolactamisierung und Transformation des Diols **16** zum Epoxid liefert schließlich **6** (Schema 4).^[16]



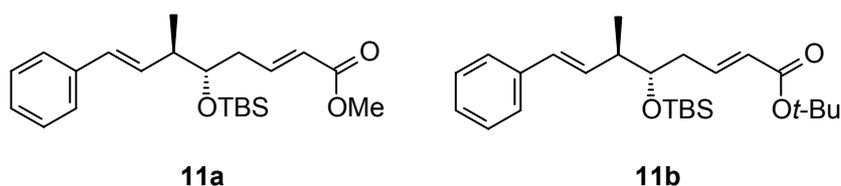
Schema 4: Einführung des Oxiran-Ringes durch eine asymmetrische Dihydroxylierung und anschließende Transformation des Diols **16** zum Epoxid **6**.

^d Die Regioselektivität der Ringöffnung spielt hierbei keine Rolle, da die zweimalige Inversion ($\text{S}_{\text{N}}2$) zu einer Nettoretention führt. Benzylicche Positionen werden jedoch im allgemeinen bevorzugt.

Aufgrund der Basenlabilität cyclischer Cryptophycine sind die leichter hydrolysierbaren Halohydrinformiate hier vorteilhafter als die entsprechenden Acetate. Mit AcBr anstelle des teuren Me_3SiI lassen sich ebenfalls gute Resultate erzielen, was insbesondere für Synthesen in großem Maßstab von Bedeutung ist.

1.1.2.3 Synthesen des Fragments A mit zwei stereogenen Zentren

Die meisten Totalsynthesen von Cryptophycinen, die einen Oxiran-Ring enthalten, beinhalten die Synthese ihrer Desepoxy-Vorstufe, gefolgt von einer Epoxidierung mit *m*-CPBA oder DMDO gemäß Weg 1. Das hierfür benötigte A-Fragment **11** mit nur zwei stereogenen Zentren ist für viele Cryptophycine gleich und wird in geeignet geschützter Form (z.B. **11a** oder **11b**) benötigt.



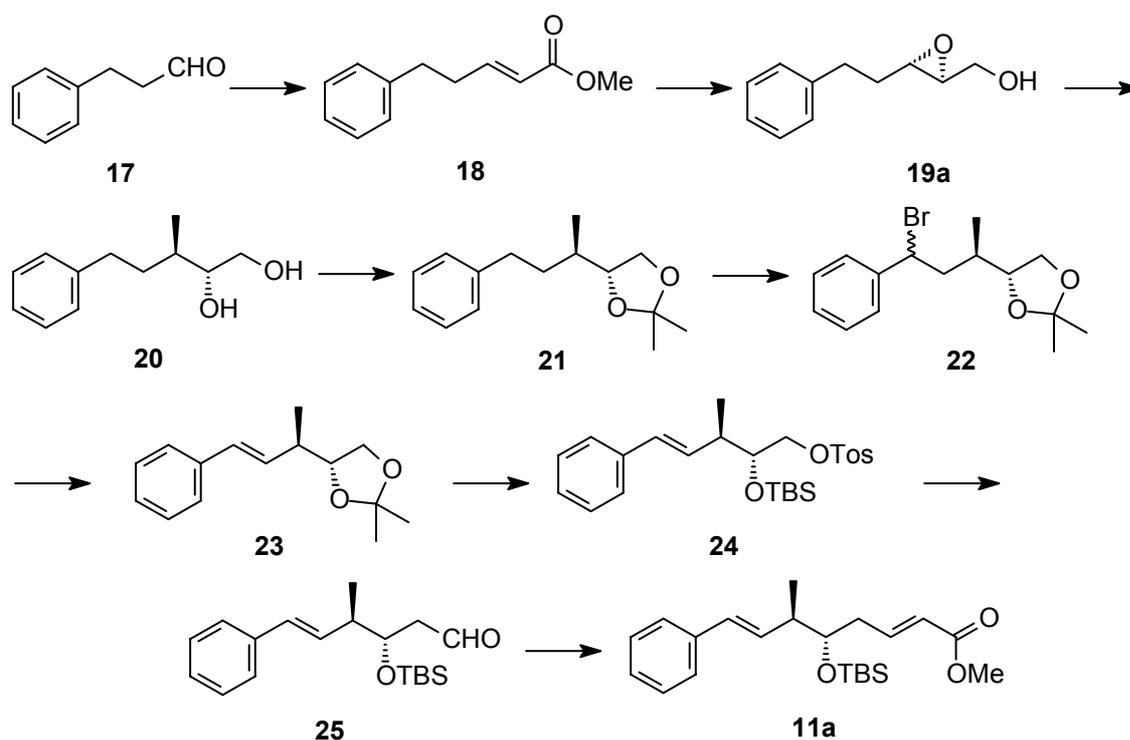
Es sind auch zahlreiche formale Cryptophycin-Synthesen bekannt, die nur die Synthese von **11** oder dessen Vorstufen umfassen, und sich auf bereits bekannte Strategien gründen.

Der *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion kommt zum Aufbau der α,β -ungesättigten Ester-Einheit eine enorme Wichtigkeit zu. Die Herkunft der $\text{PhC}=\text{C}$ -Einheit ist recht unterschiedlich.

Die bislang bekannten Synthesen von **11** lassen sich je nach der zur Einführung der stereogenen Zentren verwendeten Methode/n in die folgenden neun Kategorien einteilen.

A. Regioselektive und stereospezifische Öffnung von Oxirane

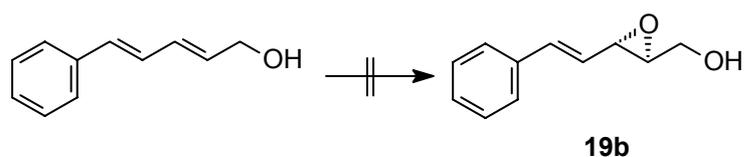
In der von *Moore* und *Tius* 1995 publizierte Synthese von Cryptophycin-3 (**3**) und -4 (**4**) wird **11a** synthetisiert, wobei die beiden stereogenen Zentren über eine asymmetrische Epoxidierung nach *Sharpless* und einer regioselektiven und stereospezifischen Öffnung des Oxiran-Ringes mit Me_3Al eingeführt werden (Schema 5).^[17]



Schema 5: Moore-Tius-Synthese von **11a**. Die Gesamtausbeute ausgehend von **17** (insgesamt 13 Stufen) beträgt 29 %.

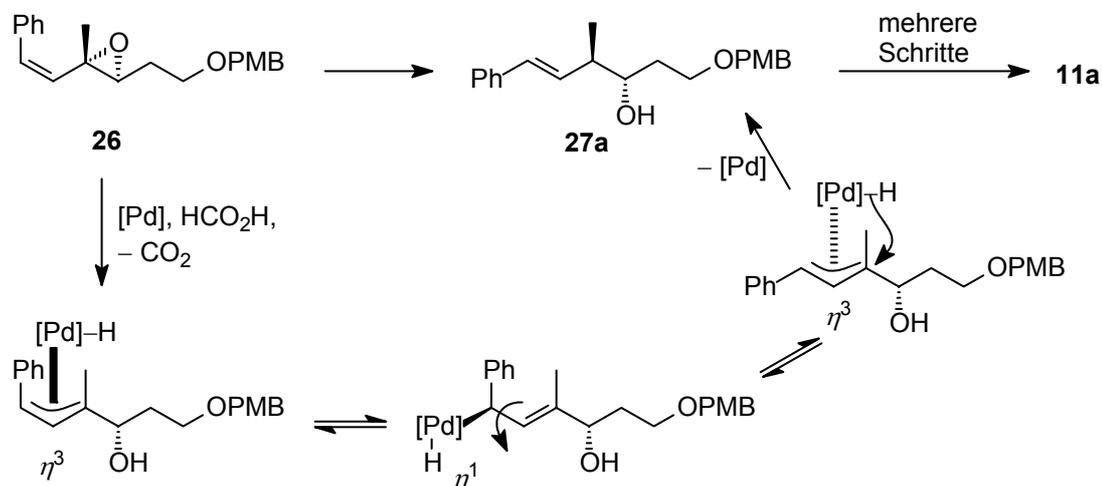
18, welches aus Dihydrozimmtaldehyd **17** über eine *HWE*-Reaktion leicht zugänglich ist, wird zum Allylalkohol reduziert, dessen asymmetrische *Sharpless-Epoxidierung* gefolgt von der oben erwähnten Ringöffnung führt zu **20**. **20** wird zunächst in Form seines Acetonids geschützt, die Benzyl-Position mit NBS bromiert und anschließend HBr eliminiert. Das Acetonid **23** wird entschützt, die primäre OH-Gruppe über ein 1-Stanna-2,5-dioxolan tosyliert und die sekundäre schließlich als TBS-Ether geschützt. Nucleophile Substitution zum Nitril und Reduktion mit DIBAH liefert den Aldehyd **25**, welcher über eine *HWE*-Reaktion mit Trimethylphosphonoacetat hoch *E*-selektiv zum α,β -ungesättigten Ester **11a** führt.

Ungünstigerweise muß die Doppelbindung der Styrol-Einheit in dieser Synthese durch eine nachträgliche Eliminierung eingeführt werden, da **19b** – wahrscheinlich aufgrund seiner Instabilität – nicht zugänglich ist.



In der von Shimizu 1998 publizierte Synthese von **11a** ist ebenfalls eine asymmetrische Epoxidierung nach *Sharpless* die Quelle der Chiralität (Synthese von **26**). Schlüsselschritt ist die

Ringöffnung des chiralen Oxirans **26** durch eine Pd-katalysierte Transfer-Hydrierung unter π - σ - π -Isomerisierung des intermediär entstehenden η^3 -Allyl-Pd(II)-Komplexes (Schema 6).^[18]



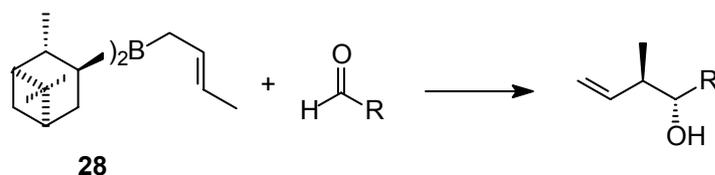
Schema 6: Regioselektive und stereospezifische Ringöffnung durch Pd-katalysierte Transferhydrierung.

Triebkraft dieser Isomerisierung ist die thermodynamisch ungünstige *Z*-konfigurierte Doppelbindung in **26**. In der weiteren Synthese wird letztendlich die sekundäre OH-Gruppe in **27a** als TBS-Ether geschützt, die primäre entschützt und zum Aldehyd oxidiert, worauf die *HWE*-Reaktion mit Trimethylphosphonoacetat schließlich **11a** liefert.

In der von 1994 von *Kitagawa et al.* publizierte Synthese von Arenastatin-A (**5**), der ersten publizierte Cryptophycin-Synthese überhaupt, dienen eine asymmetrische *Sharpless*-Epoxidierung und eine anschließende Öffnung des Oxirans mittels Me_2CuLi zur Einführung beider stereogener Zentren. Es erfolgt jedoch nicht die Synthese von **11**, da der Synthese eine alternative, von Weg 1 (Schema 1) abweichende, retrosynthetische Zerlegung des Makrocyclus zugrundeliegt.^[9a]

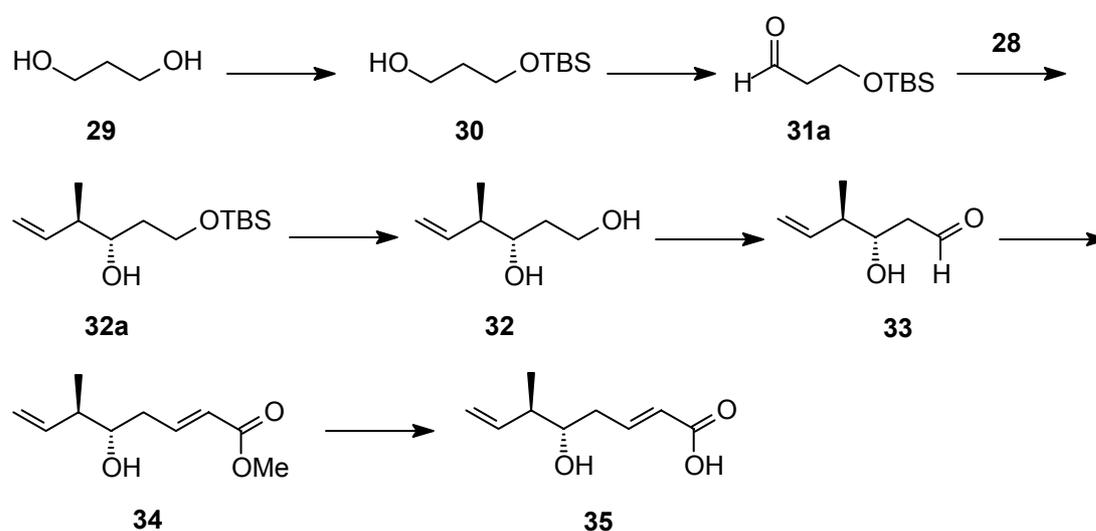
B. Asymmetrische Crotylborierung

Die Reaktion von Aldehyden mit (*E*)-Crotyl-diisopinocampheylboran **28**, einem aus (-)- α -Pinen zugänglichen chiralen Reagenz, führt zu *anti*- β -Methylhomoallylalkoholen in hoher Diastereo- und Enantioselektivität.^[19]



Diese Reaktion ermöglicht die Einführung beider stereogener Zentren des A-Fragments **11** in einem Schritt. Es sind drei Synthesen bekannt, die sie als Schlüsselschritt beinhalten und sich hauptsächlich in der Vorgehensweise zur Einführung des Phenylsubstituenten der Styrol-Einheit unterscheiden.

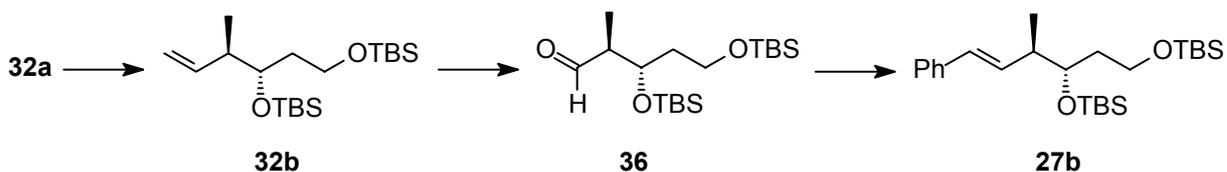
Martinelli et al. haben die Crotylborierung in der Synthese von **35** angewendet (Schema 7).^[20]



Schema 7: Anwendung der Crotylborierung zur Synthese von **35**.

Ausgehend von billigem 1,3-Propandiol **29** wird der achirale Aldehyd **31a** in hoher Ausbeute synthetisiert, dessen Crotylborierung mit **28** den β -Methylhomoallylalkohol **32a** hoch stereoselektiv (ee und de $\geq 99\%$) liefert. Spaltung des TBS-Ethers **32a**, TEMPO-katalysierte Oxidation mit NaOCl zum Aldehyd **33**, HWE-Reaktion und anschließende Verseifung des Methylesters führen zu **35**. Die Einführung des Phenylsubstituenten erfolgt erst nach Kupplung von **35** mit den Fragmenten B–D zum entsprechenden Dephenyl-Cryptophycin über eine Heck-Reaktion mit PhI. Zwar ist die Ausbeute dieses Schritts nur gering, doch bietet diese Vorgehensweise einen effizienten Zugang zu zahlreichen Cryptophycin-Analoga mit unterschiedlichen Aryl-Resten. *Georg et al.* hingegen haben in nahezu analoger Weise Dephenyl-**11b** synthetisiert und dieses durch unmittelbar darauffolgende Heck-Reaktion mit PhI zu **11b** transformiert; die Heck-Reaktion verläuft hierbei sehr viel erfolgreicher.^[21] Die von *White* und Mitarbeitern entwickelte Synthese von **11b** unterscheidet sich von den obigen dadurch,

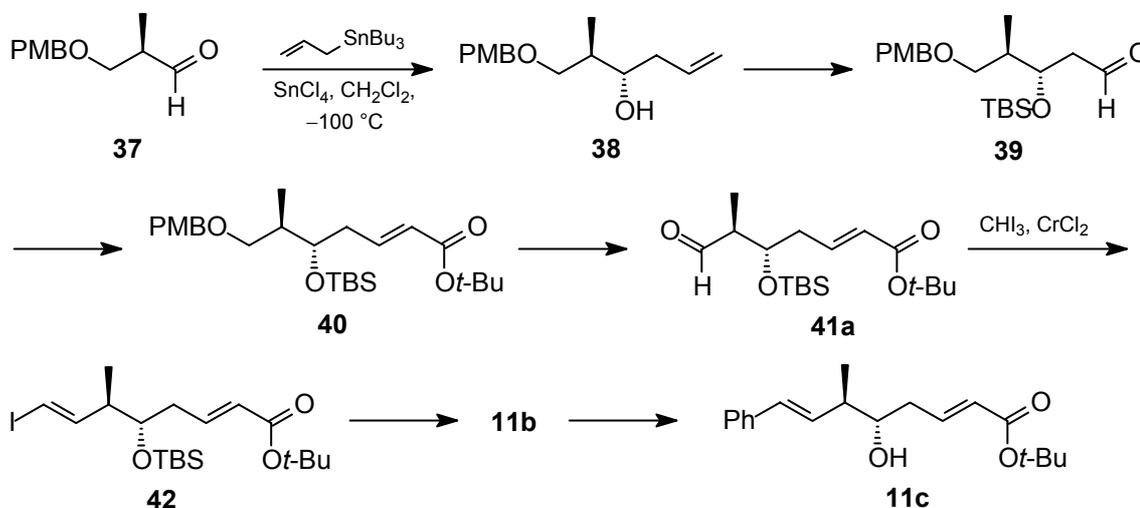
daß die Styrol-Einheit über eine Olefinierung des Aldehyds **36** mit BnP(O)(OEt)_2 eingeführt wird. **36** wird durch Ozonolyse von **32b** gewonnen (Schema 8).^[11,22]



Schema 8: Anwendung der HWE-Reaktion zur Einführung der Styrol-Einheit.

C. Diastereoselektive Allylierung

In einer weiteren von *White et al.* entwickelten Synthese ist eine diastereoselektive Addition von Allyl-tri-*n*-butylstannan unter *Keck*-Bedingungen an den chiralen Aldehyd **37** der Schlüsselschritt (Schema 9).^[11,22] Da Allylstannane nur schwache Nucleophile sind, muß die Addition durch eine Lewis-Säure vermittelt werden.^e Die Diastereoselektivität, die bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 11/1 beträgt kann durch Verringerung der Temperatur auf $-100\text{ }^\circ\text{C}$ deutlich verbessert werden ($\text{dr} = 20/1$).



Schema 9: Anwendung der *Keck*-Allylierung in der Synthese von **11c** (Gesamtausbeute über alle 9 Stufen: 14 %).

Das Produkt **38** wird nach Schutz der OH-Gruppe oxidativ zum Aldehyd **39** gespalten und dieser dann mit Hilfe einer *Wittig*-Reaktion zum α,β -ungesättigten Ester **40** olefiniert. Entfernen von PMB und anschließende *Dess-Martin*-Oxidation des primären Alkohols liefern den

^e In diesem Fall erfolgt eine ausschließliche Substratkontrolle der Stereoselektivität. Es existieren jedoch auch Varianten dieser nützlichen Reaktion, in denen der Zusatz chiraler Liganden eine Reagenzkontrolle der Stereoselektivität bei der Addition an achirale Aldehyde (sog. asymmetrische *Keck*-Allylierung) herbeiführt.

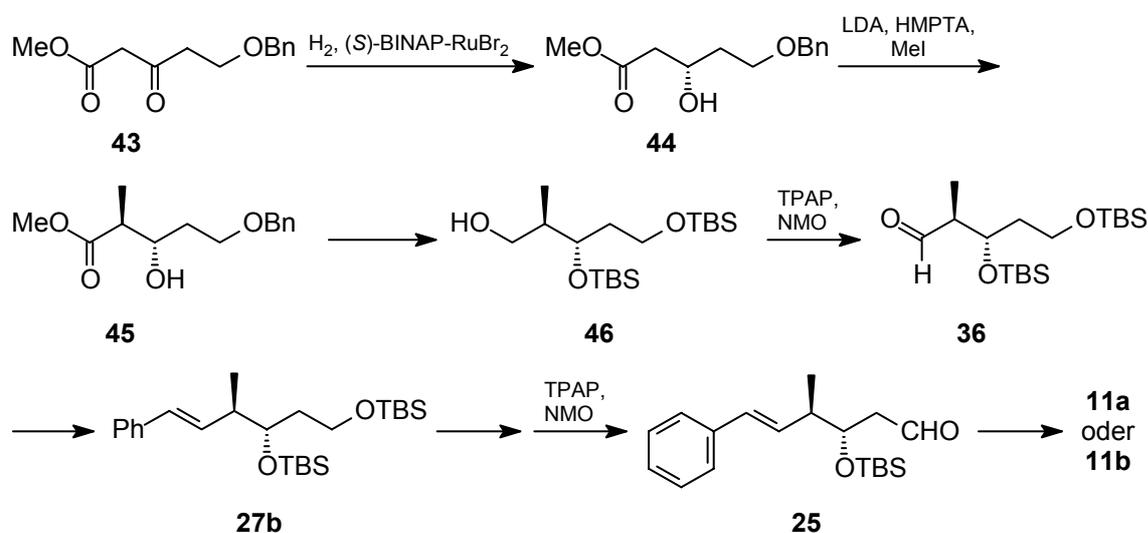
Aldehyd **41a**, welcher mit einer *Takai*-Reaktion in das Vinyljodid **42** umgewandelt wird. *Stille*-Kupplung von **42** mit PhSnMe_3 und Spaltung des TBS-Ethers führen schließlich zu **11c**.

Die Transformation von **41a** nach **11b**, die über eine Olefinierung des Aldehyds in nur einer Stufe realisierbar sein sollte, erscheint relativ umständlich; außerdem sind die Ausbeuten der *Takai*-Reaktion (62 %) und der *Stille*-Kupplung (67 %) nur mäßig. Die Autoren begründen diese Vorgehensweise mit der Absicht, über die *Stille*-Kupplung unterschiedliche Aryl-Reste einführen zu können.

Die von denselben Autoren ebenfalls angewendete, alternative Synthesestrategie unter Anwendung der Crotylborierung (siehe oben), erweist sich u.a. aufgrund der höheren Stereoselektivität jedoch als besser.

D. Noyori-Reduktion und Frater-Alkylierung

Georg *et al.* haben in einer Synthese von **11a,b** eine aus einer asymmetrischen *Noyori*-Reduktion^[23] und einer *Frater*-Alkylierung bestehende Reaktionsfolge zur Einführung beider stereogener Zentren angewendet (Schema 10).^[21a,24]



Schema 10: Anwendung der *Noyori*-Reduktion und der *Frater*-Alkylierung in der Synthese von **11a,b**. Die Gesamtausbeuten (10 Stufen ausgehend von **45**) betragen 19 % (**11a**) und 20 % (**11b**).

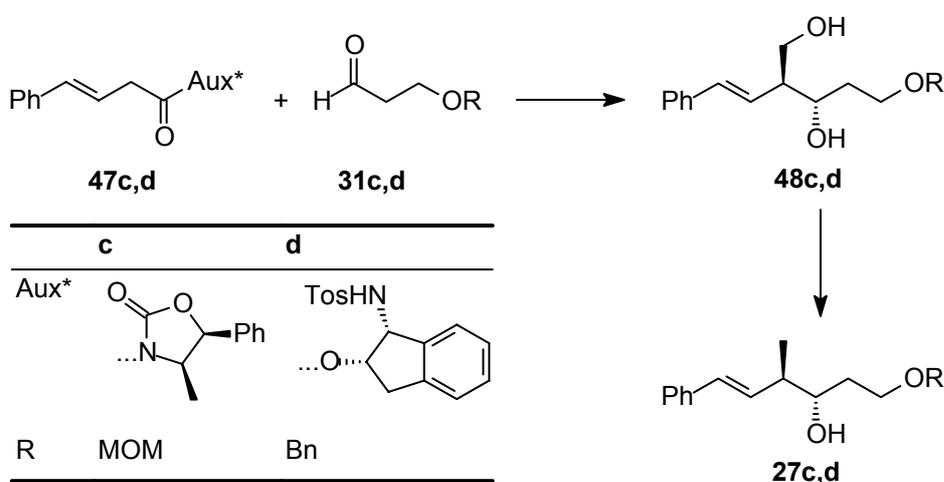
Die asymmetrisch katalysierte Hydrierung des β-Ketoesters **43**, welcher ausgehend von Methylacetoacetat zugänglich ist, liefert den β-Hydroxyester **44** hoch enantioselektiv (97 % ee) in sehr guter Ausbeute (97 %). Dessen *Frater*-Alkylierung führt hoch diastereoselektiv (95 % de) zu **45**, welches nach hydrogenolytischer Spaltung des Benzyl-Ethers, Schutz beider freier OH-Gruppen als TBS-Ether und Reduktion des Esters den primären Alkohol **46** liefert. Dieser wird mit TPAP/NMO zum Aldehyd **36** oxidiert und anschließend mit BnP(O)(OEt)_2 zu **27b**

olefiniert. Selektive Spaltung des primären TBS-Ethers, erneute TPAP/NMO-Oxidation und *HWE*-Reaktion des resultierenden Aldehyds mit $(\text{MeO})_2(\text{O})\text{PCH}_2\text{CO}_2\text{R}$ ($\text{R} = \text{Me}$ oder *t*-Bu) liefern schließlich **11a** oder **11b**.

Die Quelle der Chiralität in dieser recht effizienten Synthese ist letztendlich ein chiraler Ligand in katalytischer Menge.

E. Aldol-Additionen unter Verwendung chiraler Auxiliare

Es sind zwei Synthesen bekannt, in denen Aldol-Additionen unter Anwendung chiraler Auxiliare zur Einführung beider stereogener Zentren dienen (Schema 11).



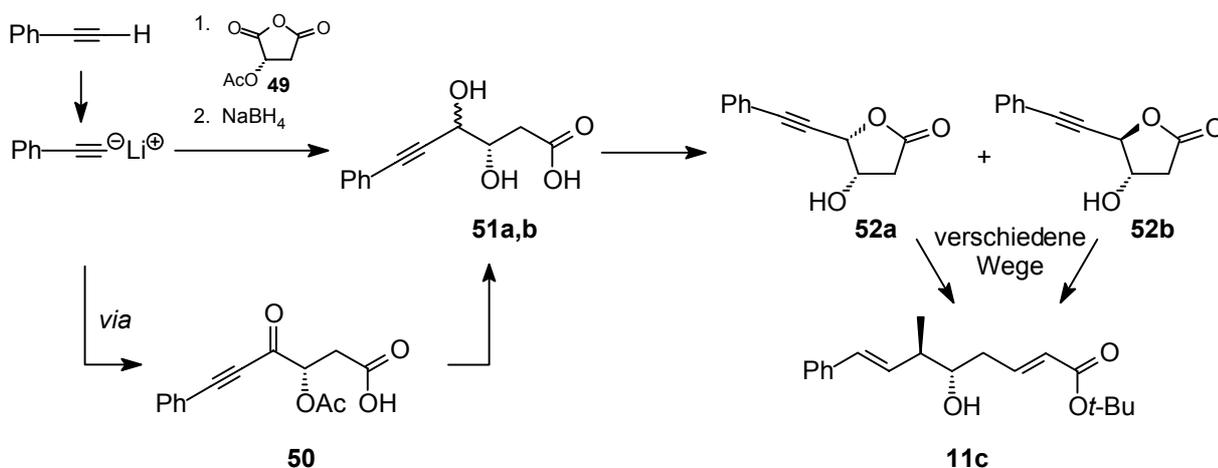
Schema 11: Verwendung chiraler Auxiliare als Quelle der Chiralität.

In der von *Kitagawa et al.* ^[9b] publizierten Synthese von Arenastatin-A und dessen Analoga führt die Addition eines aus **47c** erzeugten Bor-Enolats an den Aldehyd **31c** mit 99 % de zum entsprechenden *syn*-Aldol-Addukt, aus welchem **48c** nach reduktiver Abspaltung des chiralen Auxiliars hervorgeht. Die primäre OH-Gruppe wird regioselektiv über eine aus einer Tosylierung und einer Hydrid-Reduktion bestehenden Reaktionsfolge zu **27c** desoxygeniert. *Ghosh et al.* synthetisieren **27d** im Rahmen einer Totalsynthese von Cryptophycin-2 über analoge Reaktionen, wobei anstelle des Oxazolidinons und dessen Bor-Enolat ein 2-Indanol-Derivat und dessen Ti-Enolat verwendet werden.^[25] Das *syn*-Aldol-Addukt, aus welchem **48d** nach Abspaltung des chiralen Auxiliars hervorgeht, entsteht hier als alleiniges Diastereomer.

27d wird ähnlich wie in bereits vorgestellten Synthesen (z.B. Schema 10), **27c** hingegen in einer von Weg 1 (Schema 1) abweichenden Strategie, weiter umgesetzt.

F. (S)-(-)-2-Acetoxybernsteinsäureanhydrid als Ausgangsverbindung

Auf der Suche nach Cryptophycin-Analoga, die ähnliche biologische Wirkungen besitzen wie Cryptophycin-1, jedoch nicht den empfindlichen Oxiran-Ring an C-2',3' enthalten, haben *Lavallée et al.* Cryptophycine mit C-2',C-3'-Mehrfachbindungen und einer C-1'-Carbonylgruppe synthetisiert.^[26] Die recht effiziente Synthese der benötigten A-Fragment-Analoga (mit nur einem stereogenen Zentrum) geht aus von **52a,b** (als Gemisch), welches gemäß Schema 12 aus (S)-(-)-2-Acetoxybernsteinsäureanhydrid **49** und Phenylacetylen zugänglich ist.

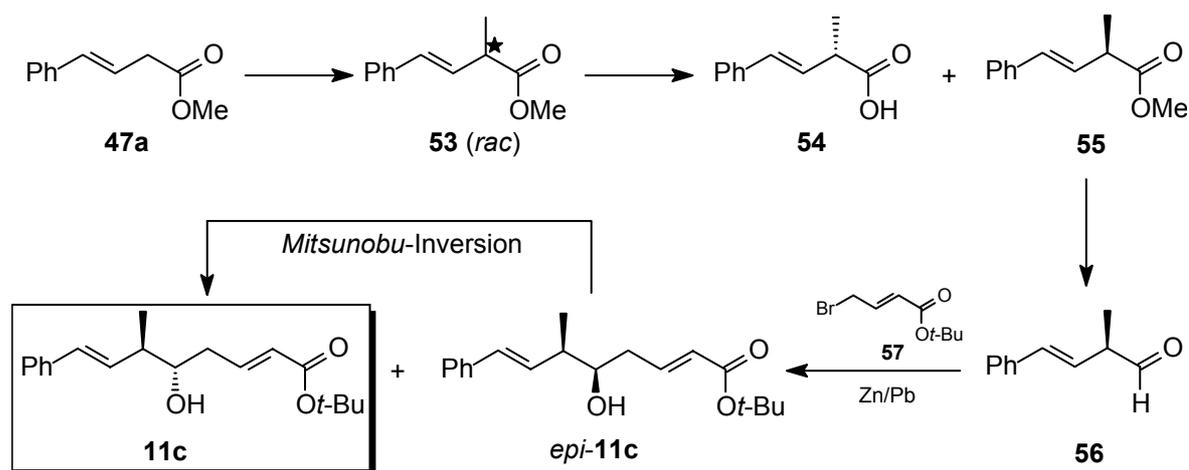


Schema 12: Keine Substratkontrolle der Stereoselektivität erfolgt bei der Synthese von **11c** ausgehend von **49**. Die Gesamtausbeute an **11c** ausgehend von **49** über **52a** (**52b**) beträgt 3 % (6 %); die einzelnen Reaktionen von **52a,b** nach **11c** sind nicht dargestellt.

Ausgehend von **52a** und **52b**, die sich in 43 % und 45 % Ausbeute ausgehend von **51a,b** isolieren lassen, kann über jeweils unterschiedliche Wege **11c** synthetisiert werden.^[26] Diese Synthese von **11c** insgesamt und insbesondere der über **52a** verlaufende Weg sind jedoch im Hinblick auf die verwendeten Methoden, Stereokontrolle, Schutzgruppenstrategien und letztendlich der Gesamtausbeute sehr uneffizient. Da die Reduktion von **50** zu **51a,b** ohne nennenswerte Diastereoselektivität verläuft, wird hier im Gegensatz zu den anderen bereits beschriebenen Synthesen praktisch keine Stereokontrolle erzielt.

G. Kombination chemischer mit biochemischen Verfahren

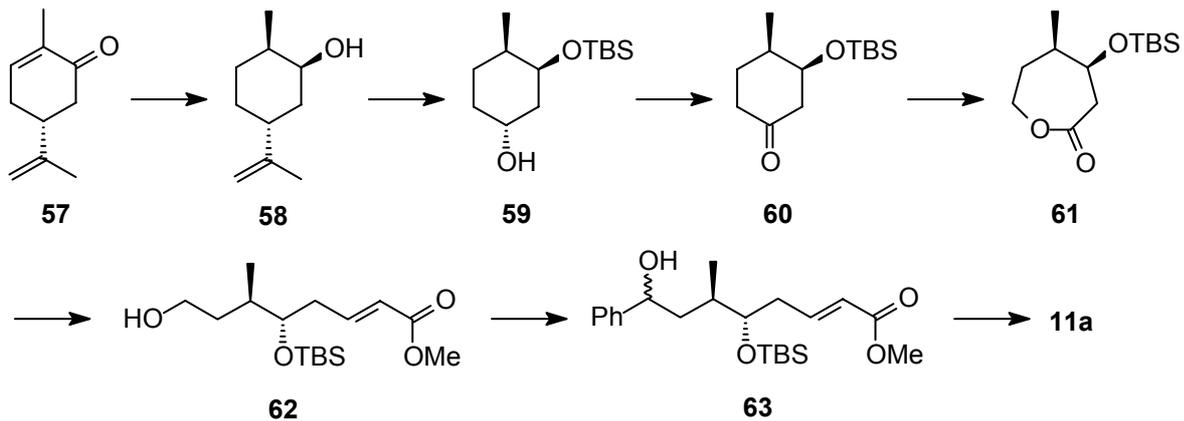
In einer von *Sih et al.* entwickelten Synthese von **11c** stellt eine enzymatische Racematspaltung den Schlüsselschritt dar (Schema 13).^[10]



Schema 13: Anwendung einer enzymatischen Racematspaltung in der Synthese von **11c**. Die Gesamtausbeute ausgehend von **47a** beträgt 13 %.

Die Alkylierung des aus **47a** erzeugten Enolats mit $(MeO)_2SO_2$ liefert den α -methylierten Ester **53** als Racemat, dessen kinetische Spaltung mit der Lipase *Candida rugosa* ein trennbares Gemisch bestehend aus der enantiomerenreinen Säure **54** (96 % ee) und dem nichthydrolysierten Ester **55** (96 % ee) liefert. **55** wird mit DIBAH zum Aldehyd **56** reduziert, dessen *Reformatsky*-artige Reaktion ein trennbares Gemisch der Zielverbindung **11c** und dessen Epimer liefert. Zwar verläuft die *Reformatsky*-Reaktion ohne nennenswerte Diastereoselektivität, doch läßt sich die Gesamtausbeute an **11c** durch *Mitsunobu*-Inversion von **epi-11c** von 8 % auf 13 % steigern.

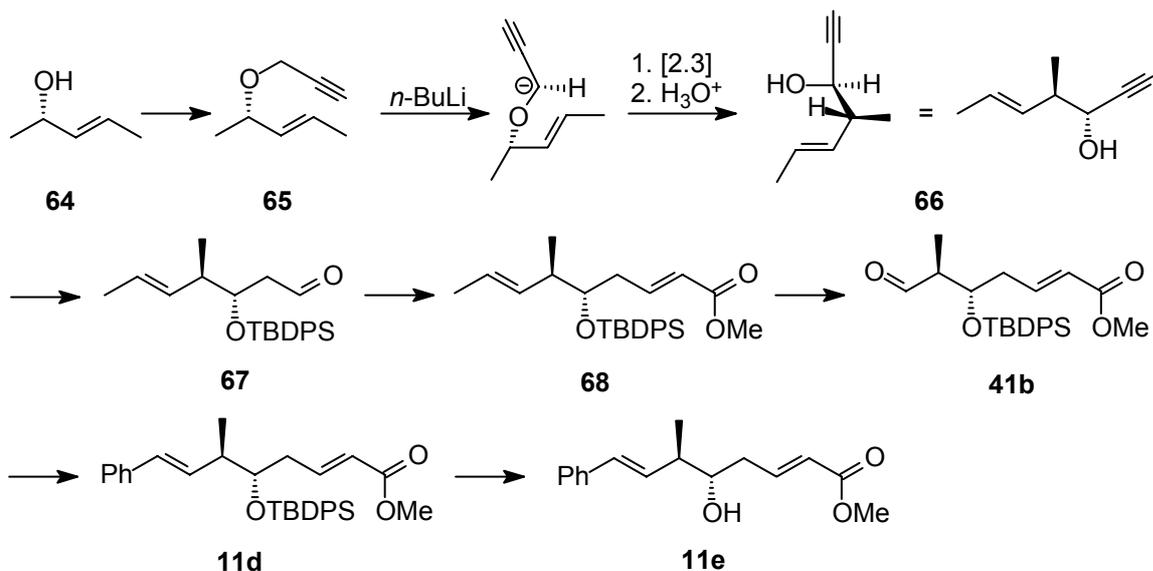
Eine von *Varie et al.* beschriebene Synthese von **11a** (Schema 14) geht von (*R*)-(-)-Carvon **57** aus.^[27] Dessen Bioreduktion mit dem Bakterium *Trigonopsis variabilis* führt hoch diastereoselektiv (> 98 % de) zum enantiomerenreinen Alkohol **58**, in dem beide stereogenen Zentren von **11a** bereits enthalten sind. Schutz der OH-Gruppe und Ozonolyse mit anschließender *Criegee*-Umlagerung liefert **59**, welches TEMPO-katalysiert mit NaOCl zum Keton **60** oxidiert wird. *Baeyer-Villiger*-Oxidation von **60** mit CF_3CO_3H führt regioselektiv (92/8) zu **61**, dessen Reduktion mit DIBAH und anschließende *HWE*-Reaktion zu **62**. Die Einführung der Styrol-Einheit erfolgt durch Oxidation des primären Alkohols **62** zum Aldehyd, Addition von $PhMgBr$ und einer anschließenden Mesylierungs/Eliminierungs-Reaktionsfolge des Benzylalkohols **63**.



Schema 14: Anwendung der Bioreduktion von (*R*)-(-)-Carvon zur Synthese von **11a** (Gesamtausbeute max. 5–7 %, 97.3 % ee).

H. [2.3]-Wittig-Umlagerung

Tius, Moore *et al.* haben die [2.3]-Wittig-Umlagerung des chiralen Allylpropargylethers **65**, der aus **64** hergestellt wird, als Schlüsselschritt zur Synthese von **11e** genutzt (Schema 15).^[28]



Schema 15: Anwendung einer [2.3]-Wittig-Umlagerung zur Synthese von **11e** (Gesamtausbeute: 28 %).

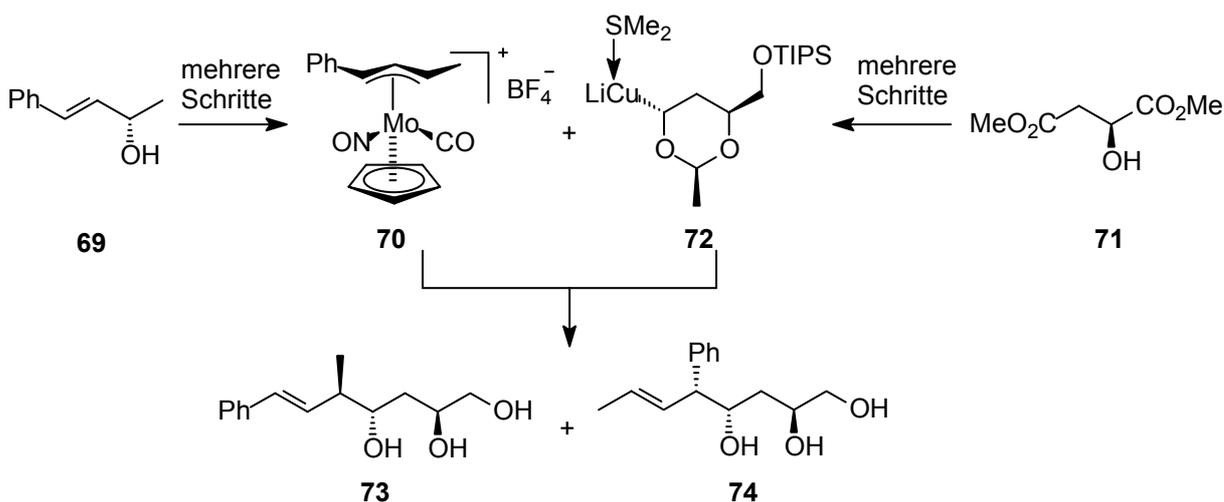
Als Folge des konzertierten Verlaufs dieser Umlagerung besitzt das Produkt **66** die gleiche Enantiomerenreinheit wie **65** (> 95 % ee), während die Diastereoselektivität, die mit *anti/syn* = 9/1 recht gut ist, eine Folge der Anordnung der Substituenten relativ zueinander im Übergangszustand ist. Das terminale Alkin **66** wird nach Schutz der OH-Gruppe durch eine Mono-Hydroborierung zum Aldehyd **67** transformiert und – wie bei den meisten anderen Synthesen auch – durch *HWE*-Reaktion die α,β -ungesättigte Ester-Einheit eingeführt. Ozonolyse von **68** unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen führt zum Aldehyd **41b**, dessen *Wittig*-Reaktion

mit PhCHPhPh_3 **11d** zunächst als *E/Z*-Gemisch (ca. 4/1) liefert. Behandlung dieser Mischung mit PhSH und einem Radikalstarter führt zum ausschließlichen *E*-Isomer. Spaltung des TBDPS-Ethers ergibt schließlich **11e**.

Insgesamt wird die Effizienz dieser Synthese durch die schwere Zugänglichkeit von **64** in größeren Mengen, der Unmöglichkeit, die Styrol-Einheit zu Beginn in Form des Benzyl-Analogons von **65** einführen zu können,^f sowie der geringen *E*-Selektivität der zur Olefinierung von **41b** gewählten Methode, geschmälert.

I. Addition eines chiralen Cu-Organyls an einen chiralen η^3 -Allyl-Mo(II)-Komplex

Kocienski et al. verwenden als Schlüsselschritt in einer konvergenten Synthese von **11e** die nucleophile Addition des chiralen Cuprat-Reagenzes **72** an den chiralen, kationischen η^3 -Allyl-Mo(II)-Komplex **70** (Schema 16).^[29]



Schema 16: Schlüsselschritt in der von *Kocienski et al.* publizierten Synthese.

70 und **72** werden ausgehend von **69** und **71** über jeweils mehrere Stufen hergestellt, wobei das instabile Cuprat **72** *in situ* über eine Transmetallierungskaskade aus dem entsprechenden Tributylstannan erzeugt und direkt umgesetzt wird. Während die Stereoselektivität der Addition von **72** an **70** sehr hoch ist, so ist die Regioselektivität ausgesprochen gering (**73/74** ca. 1.2/1), wodurch die Effizienz dieser Synthese gewaltig verringert wird. Die Triole **73** und **74**, die aus den entsprechenden (nicht trennbaren) Additionsprodukten nach säurekatalytischer Spaltung des Benzylidenacetals und des TIPS-Ethers hervorgehen, sind trennbar. Der aus Glycolspaltung von **73** hervorgehende Aldehyd wird schließlich über eine *HWE*-Reaktion zu **11e** transformiert.

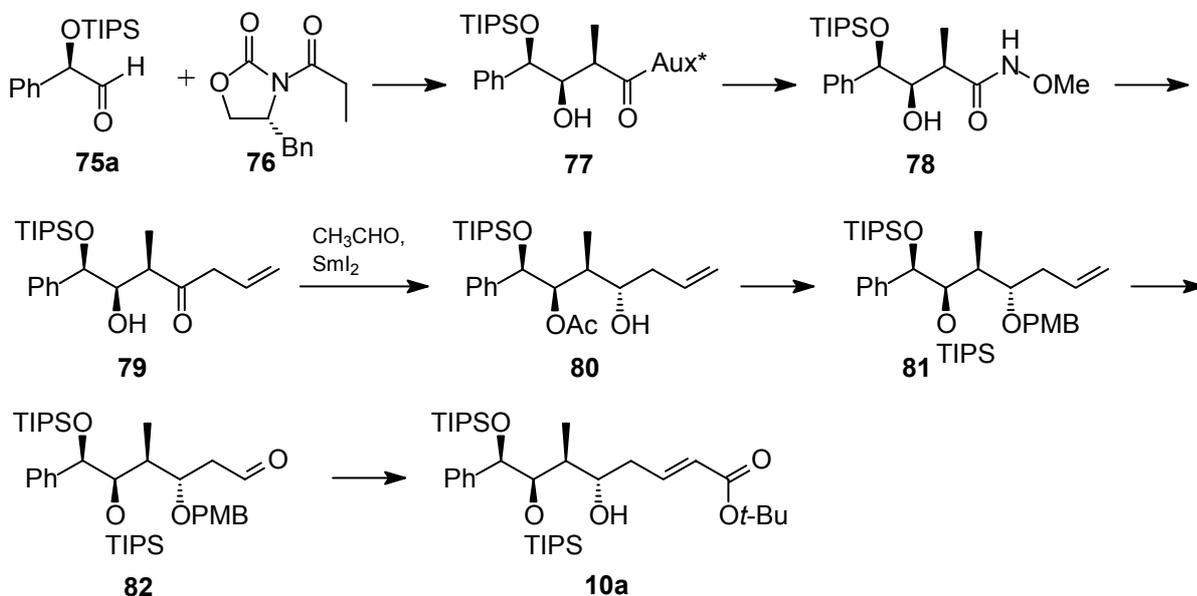
^f Wie die Autoren gezeigt haben, erfolgt in diesem Fall eine [1.2]- und [3.2]-Umlagerung des Benzyl-Anions.

1.1.2.4 Synthesen der Fragment-A-Vorstufe mit vier stereogenen Zentren

Wie unter 1.1.2.2 näher ausgeführt, ermöglicht die Synthese von **10** (mit geeigneten Schutzgruppen) eine spätere Diol-Epoxid-Transformation gemäß Weg 2 (Schema 1), wodurch die mit Weg 1 verbundenen Nachteile vermieden werden. Da die Synthese von **10** jedoch sehr viel schwieriger ist, sind bislang nur drei Synthesen bekannt, die übrigens alle von Derivaten der (*R*)-Mandelsäure ausgehen.

A. Aldol-Addition unter Verwendung eines chiralen Auxiliars

Leahy und *Gardinier* sind die ersten, die im Rahmen einer Totalsynthese von Cryptophycin-1 und -8 gemäß Weg 2 verfahren.^[30] Deren Synthese der benötigten Fragment-A-Vorstufe **10a** erfolgt gemäß Schema 17.



Schema 17: Synthese von **10a** ausgehend von **75a** (Gesamtausbeute: 31 %). Die Einführung der drei verbleibenden stereogenen Zentren erfolgt hier über eine Aldol-Addition unter Anwendung eines chiralen Auxiliars sowie einer diastereoselektiven Reduktion des Ketons **79**.

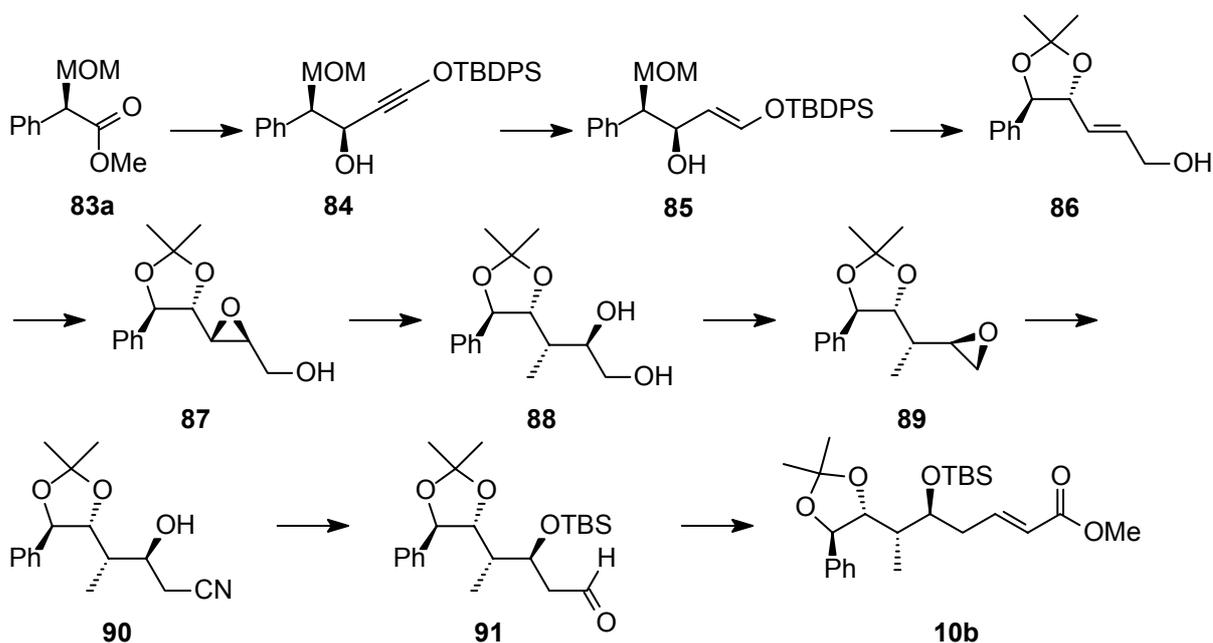
Addition des aus **76** hergestellten Bor-Enolats an den chiralen Aldehyd **75a** unter Standard-*Evans*-Aldol-Bedingungen liefert nach flash-chromatographischer Reinigung **77** als alleiniges Diastereomer in 84 % Ausbeute. Dessen Transamidierung zum Weinreb-Amid **78**, Addition von $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$ sowie anschließende intramolekulare Tishchenko-Reduktion^[31] des Ketons **79** mit Acetaldehyd führen zu **80**. Schutz der noch freien OH-Gruppe als PMB-Ether, reduktive Entfernung des Acetats und Schutz der freigewordenen OH-Gruppe als TIPS-Ether ergeben das Olefin **81**, welches über eine aus einer Dihydroxylierung und einer Glycolspal-

tung bestehenden Reaktionsfolge zum Aldehyd **82** transformiert wird. *HWE*-Reaktion und anschließende Spaltung des PMB-Ethers liefern schließlich **10a**.

Der Nutzen dieser an sich sehr effizienten Synthese wird durch die schlechte Übertragbarkeit der *Evans*-Aldol-Addition auf größere Ansätze vermindert.

B. Weitere von (*R*)-Mandelsäure ausgehende Synthesen

Larchevêque et al. haben ausgehend von geschütztem Methyl-(*R*)-mandelat **10b** synthetisiert (Schema 18).^[32]

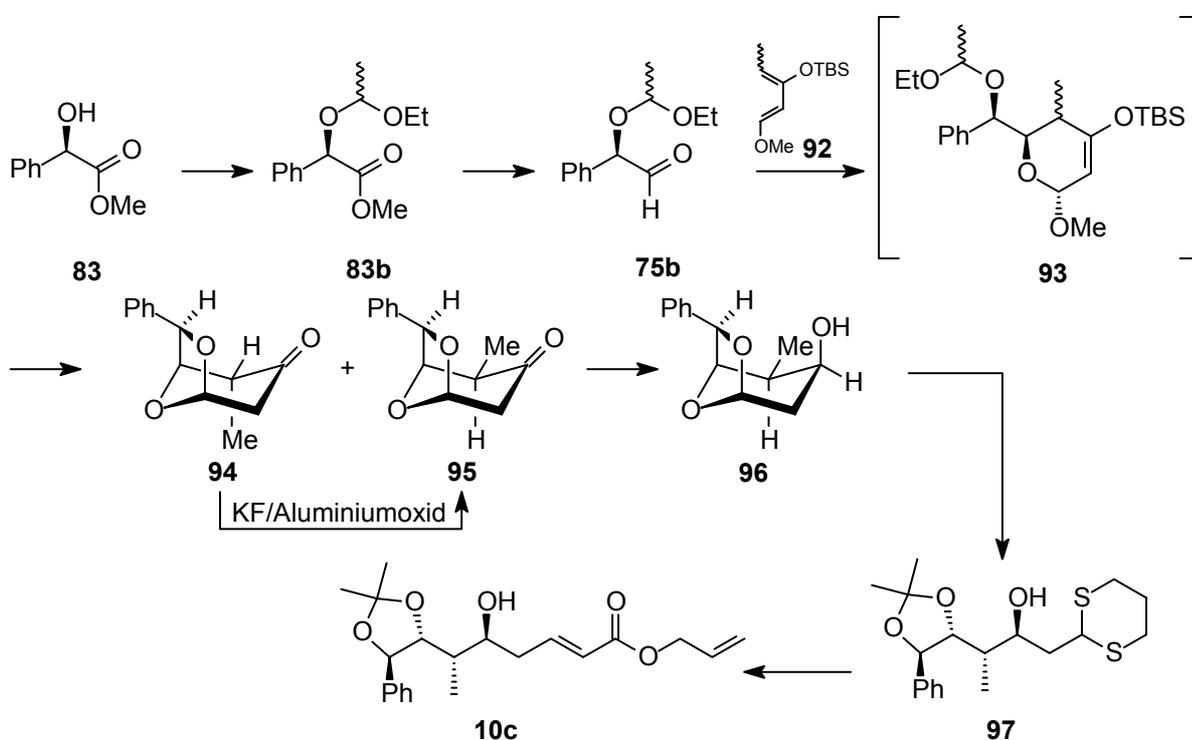


Schema 18: Synthese von **10b** ausgehend von **83** (Gesamtausbeute: 3 %).

Aus als TBDPS-Ether geschütztem Propargylalkohol wird durch Reaktion mit *n*-BuLi und anschließender Transmetallierung mit MgBr₂ das entsprechende Mg-Acetylid erzeugt. Dessen Reaktion mit dem durch Reaktion von **83a** mit DIBAH erzeugtem Al-Salz liefert das Alkin **84** mit hoher Diastereoselektivität. Reduktion mit RedAl[®] zum *E*-Alken, Entfernung sämtlicher Schutzgruppen und anschließender Schutz der 1,2-Diol-Einheit als Acetonid führen zum Allylalkohol **86**. Asymmetrische *Sharpless*-Epoxidierung unter Verwendung von L-(+)-DIPT liefert das Epoxid **87**, welches sich durch Ringöffnung mit Me₃Al (mit nur 44 % Ausbeute) in das Diol **88** überführen läßt. Anschließende Transformation des Diols zum Epoxid **89** unter *Sharpless*-Bedingungen (Schema 3), dessen Ringöffnung mit CN⁻, Schutz der entstandenen OH-Gruppe (in **90**) als TBS-Ether, Reduktion des Nitrils zum Aldehyd **91** und *HWE*-Reaktion mit Trimethylphosphonoacetat liefern schließlich das Produkt **10b**.

Diese Synthese besitzt im Vergleich zur vorigen (Schema 17) den Vorteil, daß zur Einführung der stereogenen Zentren kein teures chirales Auxiliar verwendet wird. **83**, welches aus billiger (*R*)-Mandelsäure zugänglich ist, und das in der *Sharpless*-Epoxidierung (von **86**) verwendete L-(+)-DIPT stellen hier die Quelle der Chiralität dar. Aufgrund der geringen Gesamtausbeute, die hauptsächlich auf die geringe Ausbeute der Ringöffnung des Epoxids **87** zurückzuführen ist, erscheint diese Synthese jedoch unattraktiv.

In der von *Tius* und *Li* publizierte Synthese von Cryptophycin-1 wird **10c** ausgehend von Methyl-(*R*)-mandelat **83** als alleiniger Quelle der Chiralität synthetisiert (Schema 19).^[33]



Schema 19: Anwendung einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion zur Synthese von **10c**. Gesamtausbeute ausgehend von **83**: 24 %.

83 wird zunächst in Form seines EE-Ethers geschützt, wobei **83b** als 1/1-Mischung beider Epimere anfällt, deren Reduktion mit DIBAH den Aldehyd **75b** (ebenfalls als Epimerengemisch) liefert. MgBr₂ induzierte, chelatkontrollierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion von **75b** mit dem Dien **92** (als Diastereomerengemisch, *E,E/E,Z* = 9/1) führt zum Cyclohexen **93** (ebenfalls als Diastereomerengemisch), welches *in situ* durch Behandlung mit TFA in ein Gemisch der bicyclischen Ketale **94** und **95** (mit **94/95** = 10/1) umgewandelt wird. Die 10/1-Zusammensetzung entspricht ziemlich genau der Diastereomerenzusammensetzung des eingesetzten Diens **92** (9/1). Der stereochemische Ausgang dieser stereospezifisch verlaufenden

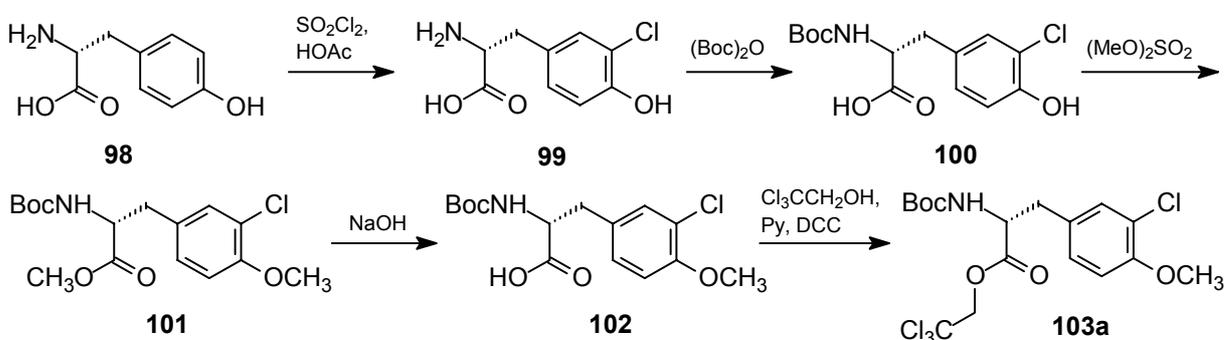
Cycloaddition läßt sich unter der Annahme eines 6-gliedrigen *exo*-Übergangszustands unter Einbeziehung einer Chelatkontrolle erklären. Das Vorhandensein einer O-donorhaltigen Schutzgruppe ist für die Chelatkontrolle unerlässlich, wobei sich EE als optimal erwiesen hat. Zwar wird die Analytik durch die Epimerenbildung bei dessen Einführung erschwert, da jedoch beide Epimere von **75b** diese Cycloaddition eingehen, braucht deren individuelle Reaktivität nicht untersucht zu werden. Behandlung der Epimerenmischung mit KF/Aluminiumoxid liefert unter Epimerisierung (in α -Stellung des Ketons) eine 4/1-Mischung, in der das für die weitere Synthese benötigte Epimer **95** mit äquatorialer Me-Gruppe dominiert. Im nächsten Schritt, der Reduktion mit L-Selectride, reagiert nur **95**; nichtumgesetztes **94** wird zurückgewonnen und erneut epimerisiert. **96** wird in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ mit 1,3-Propandithiol umacetalisiert und die freigewordenen OH-Gruppen der 1,2-Diol-Einheit als Acetonid geschützt. Hydrolyse des Dithians **97** zum Aldehyd und anschließende *HWE*-Reaktion liefern schließlich **10c**.

Das für die Synthese benötigte Dien **92** wird ausgehend von Propionylchlorid und Acetylen in vier Stufen hergestellt (Gesamtausbeute: 48 %). Die mit Acetylen verbundenen Sicherheitsrisiken schmälern den Nutzen dieser sehr effizienten Synthese für größere Ansätze.

1.1.2.5 Synthesen der Fragmente B, C und D

Fragment B

Das Fragment B nahezu aller Cryptophycine stellt ein D-Tyrosin-Derivat dar; die einzige bislang bekannte Ausnahme ist Cryptophycin-46, welches einen L-Tyrosin-Baustein enthält und ansonsten mit **3** identisch ist. Schema 20 faßt die Synthese eines Fragments B (**103a**) mit typischen Schutzgruppen zusammen, wie es häufig für die Synthese von **1** oder zahlreichen anderen Cryptophycinen verwendet wird.^[17]



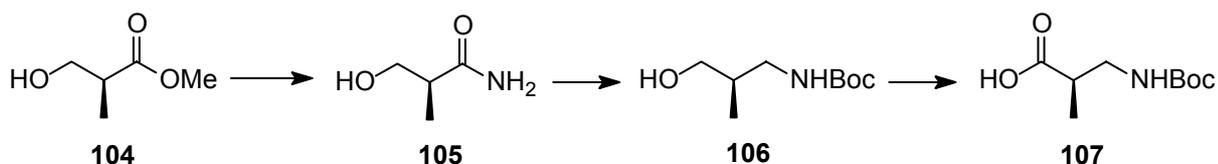
Schema 20: Synthese von **103a** (ein geschütztes, häufig verwendetes Fragment B).

Chlorierung von D-Tyrosin mit Sulfurylchlorid in Eisessig,^[34] Schutz der NH₂-Gruppe als Carbamat, und Reaktion mit Dimethylsulfat liefern das dimethylierte D-Tyrosin-Derivat **101**, dessen vorsichtige Verseifung zu **102** führt. Letzteres wird häufig in Form seines Trichloroethylesters **103a** verwendet. Die Synthese anderer B-Fragmente erfolgt analog, wobei anstelle von **99** andere Tyrosin-Derivate verwendet werden.

Fragment C

Das in zahlreichen Cryptophycinen wie z.B. in **5** (Abb. 1) enthaltene β -Alanin ist kommerziell erhältlich. Dessen in α -Stellung dimethyliertes Analogon, welches z.B. in den Cryptophycinen **6** u. **7** vorkommt, wird ausgehend von Ethylcyanoacetat synthetisiert.^[35]

Das mit Boc geschützte Fragment C **107** wie es z.B. für die Synthese von **1** und vieler anderer Cryptophycine benötigt wird, läßt sich ausgehend von kommerziell erhältlichem Methyl-(S)-3-hydroxy-2-methylpropionat **104** herstellen (Schema 21).^[17]



Schema 21: Synthese von **107** ausgehend von **104**.

104 wird mit methanolischer NH₃-Lsg. im Bombenrohr in das Amid **105** übergeführt, dieses wird mit BH₃•THF zum Amin reduziert und dessen NH₂-Gruppe mit Boc geschützt. RuCl₃-katalysierte Oxidation mit NaIO₄ führt schließlich zum Aminosäure-Derivat **107**.

Fragment D

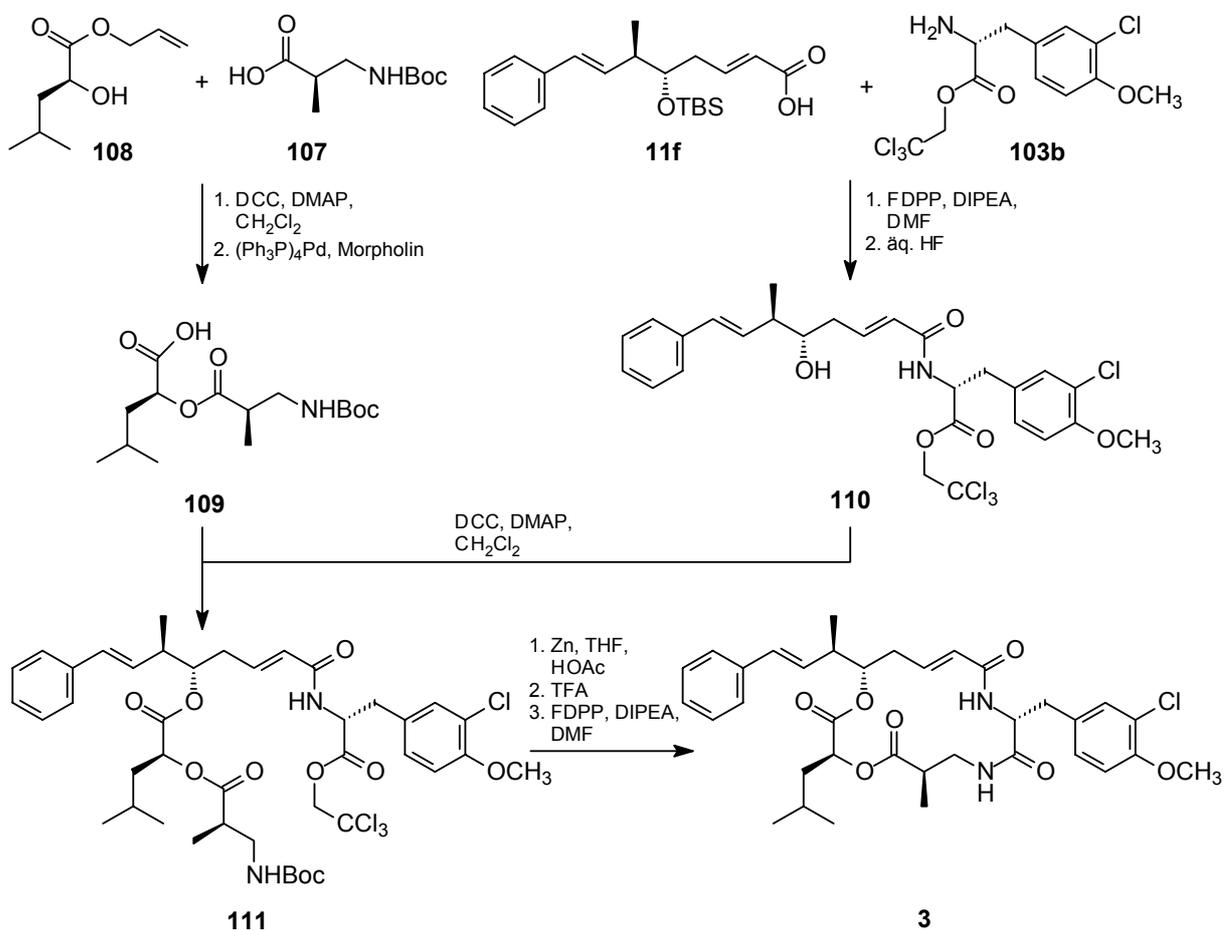
Das Fragment D (Abb. 1 u. 2) der meisten Cryptophycine ist (2S)-2-Hydroxy-4-methylpentansäure, ein Derivat der natürlichen Aminosäure L-Leucin. Die Synthese erfolgt ausgehend von L-Leucin über eine aus einer Diazotierung und einer Hydrolyse bestehenden Reaktionsfolge, welche ein allgemeines Verfahren zur Synthese L-konfigurierter Hydroxycarbonsäuren ist und aufgrund eines Nachbargruppeneffekts unter Retention der Konfiguration verläuft.^[36]

1.1.2.6 Kupplungsstrategien

Eine gemäß der Wege 1 oder 2 (Schema 1, S. 4) verlaufende Cryptophycin-Synthese besteht in der Synthese von **10** (Weg 2) oder **11** (Weg 1) und der Fragmente B–D sowie deren an-

schließende Kupplung zum Makrocyclus. Die Fragmente müssen jeweils mit geeigneten Schutzgruppen versehen sein, um in der geplanten Reihenfolge miteinander verknüpft werden zu können. Hinsichtlich dieser Reihenfolge gibt es verschiedene Strategien, die erfolgreich sind, und je nach der mit der Cryptophycin-Synthese verbundenen Zielsetzung gewählt bzw. modifiziert werden müssen. Wenn z.B. das Fragment B betreffende Struktur-Wirkungs-Beziehungen untersucht werden sollen, dann ist es strategisch am günstigsten, jeweils unterschiedliche B-Fragmente an ein gleiches ADC-Fragment zu koppeln.

In den meisten literaturbekannten Cryptophycin-Synthesen werden die Fragmente AB und DC über die AD-Esterbindung zunächst aneinandergesetzt und der Makrocyclus dann über die Knüpfung der CB-Amidbindung geschlossen, so wie dies in Schema 22 am Beispiel der *Moore-Tius-Synthese* gezeigt ist.^[17]



Schema 22: Kupplungsstrategie in der *Moore-Tius-Synthese* (1995) von Cryptophycin-3.

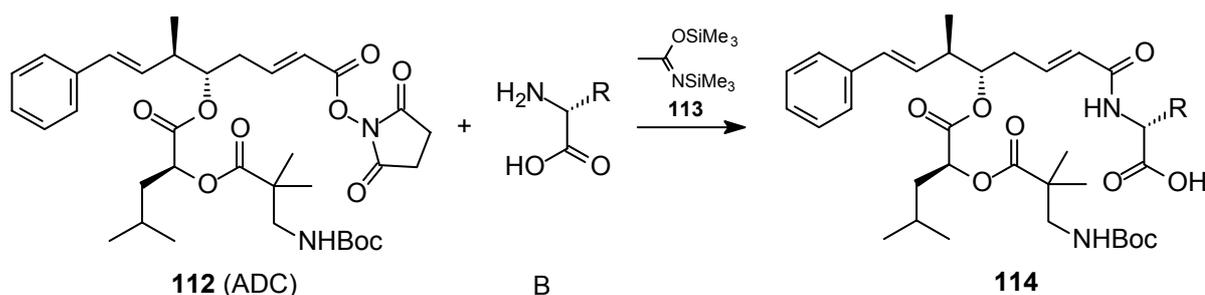
Zunächst wird der Methylester **11a** (Synthese siehe Schema 5, S. 8) zur freien Carbonsäure **11f** verseift und die Boc-Gruppe in **103a** (siehe Schema 20, S. 21) durch Behandlung mit TFA entfernt. Knüpfung der Amid-Bindung und Spaltung des TBS-Ethers durch HF liefert

das AB-Fragment **110**. Das DC-Fragment **109** wird durch Veresterung des als Allylester geschützten D-Fragments **108** mit der am N-Terminus geschützten β -Aminosäure **107** synthetisiert. Nach Pd(0)-katalysierter Spaltung des Allylesters erfolgt die Knüpfung der DC-Esterbindung unter Bildung des geschützten *seco*-Cryptophycins **111**. Reduktive Spaltung des Trichlorethylesters und Entfernung von Boc mit TFA gefolgt von einer anschließenden Makrolactamisierung führt schließlich zu **3**. Sowohl die AB- als auch die CB-Amidbindung werden unter Verwendung von FDPP in Gegenwart von DIPEA als Base in DMF geknüpft.⁸ Eine sehr viel effizientere Alternative zu der hier angewendeten Makrolactamisierungs-Methode besteht in der durch 2-Hydroxypyridin katalysierten intramolekularen Aminolyse des Trichlorethylesters.^[37] Bei dieser Vorgehensweise wirkt die als Schutzgruppe eingesetzte Trichlorethylfunktion gleichzeitig aktivierend, wodurch ein Reaktionsschritt und die Verwendung von Kupplungsreagenzien eingespart werden. Die in Schema 22 aufgeführten Veresterungen erfolgen mit Hilfe des Carbodiimid/DMAP-Verfahrens, welches das am häufigsten genutzte Verfahren zur Knüpfung der Esterbindungen in Cryptophycin-Synthesen ist. Es sind auch Beispiele bekannt, in denen zur Knüpfung der AD-Esterbindung Yamaguchi-Veresterungen^[38] erfolgreich eingesetzt werden.^[21,25,30]

Eine ebenfalls häufig angewendete Kupplungsstrategie, ist die Kupplung zum Fragment DCB, dessen Veresterung mit **10** oder **11** (AD-Esterbindung) und anschließende AB-Amidbildung.^[10,11,21,22,30]

Eine Vielzahl speziellerer Kupplungsstrategien sind im Zusammenhang der Synthese von Analoga des Cryptophycin-1, -24 u. -52 entwickelt bzw. angewendet worden. Erwähnenswert in dieser Hinsicht ist beispielsweise die von *Patel et al.* angewendete Strategie zur effizienten Synthese von B-Fragment-Analoga (siehe 1.1.4.2) des Cryptophycin-52.^[39] Der Carboxyl-Terminus von **11** wird in Form seines HOSu-Esters geschützt. Nach Veresterung mit dem Fragment DC wird die AB-Amidbindung geknüpft (Schema 23), wobei der HOSu-Ester aktivierend wirkt und in Gegenwart von N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid **113** chemoselektiv nur mit primären Aminen reagiert. Auf diese Weise wird die Verwendung von Schutzgruppen an den jeweils eingesetzten B-Fragmenten vermieden. Das *seco*-Cryptophycin **114** wird schließlich mit FDPP und DIPEA makrolactamisiert. Die gewählte Reihenfolge der Kupplung gestattet die Synthese zahlreicher Analoga aus nur einer Vorstufe **112**.

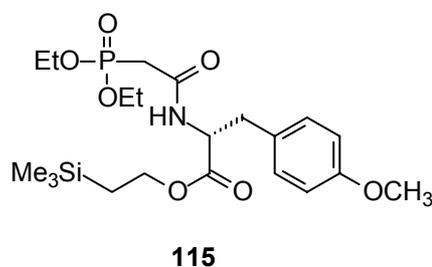
⁸ Da die Amine nach der Entfernung von Boc in Form ihrer TFA-Salze isoliert werden, sind für die Kupplungen jeweils drei (statt normalerweise zwei) Äquivalente DIPEA erforderlich.



Schema 23: Geeignete Kupplungsstrategie zur Synthese von B-Fragment-Analoga.

Ebenfalls erwähnenswert ist die von *Georg et al.* in der Synthese des Cryptophycin-24 und Analoga angewendete β -Lactam-vermittelte Makrolactonisierung, die den Aufbau des Makrocyclus in wenigen Schritten ermöglicht.^[40]

Eine von den bisher vorgestellten Kupplungsmustern abweichende Strategie ist die von *Kitagawa et al.* zur Synthese von Arenastatin-A und Analoga angewendete,^[9] der eine von Abb. 2 abweichende retrosynthetische Zerlegung des Makrocyclus zugrundeliegt. Ein Teil der α,β -ungesättigte Ester-Einheit und der daran gebundene Tyrosin-Teil werden in Form eines Phosphonoacetats (wie z.B. **115**) über die *HWE*-Reaktion eingeführt. In der 1994 publizierten Synthese des Arenastatin-A – der ersten publizierten Cryptophycin-Synthese überhaupt – erfolgt sogar die Makrocyclisierung durch intramolekulare *HWE*-Reaktion.



1.1.3 Biologische Wirkung

Zahlreiche Cryptophycine besitzen aufgrund ihrer Cytotoxizität eine hohe Bedeutung als potentielle Chemotherapeutika (Cytostatika);^[41] Cryptophycin-52 befindet sich wie bereits erwähnt in klinischen Studien.^[7] Die Ursache der Cytotoxizität vieler Cryptophycine ist das Vermögen, Interaktionen mit Tubulin eingehen zu können. Mikrotubuli sind röhrenförmige Polymere, die aus Tubulin^h als monomerem Baustein bestehen. Sie befinden sich intrazellulär

^h „Tubulin“ ist die allgemein gebräuchliche, vereinfachte Bezeichnung für das aus α - und β -Tubulin aufgebaute dimere Protein.

für gewöhnlich in einen GTP-abhängigen, dynamischen Nicht-Gleichgewicht, welches durch Polymerisation (bevorzugt an einem Ende, (+)-Pol) und Depolymerisation (bevorzugt am anderen Ende, (-)-Pol) von Tubulin-Einheiten gekennzeichnet ist.^[42]

Die Mikrotubuli spielen bei der Mitose eine ganz entscheidende Rolle, indem sie die Spindel-fasern aufbauen, die die Chromosomen zu den Polen der Zelle transportieren. Aus diesem Grund ist Tubulin ein wichtiges Zielmolekül potentieller und bereits etablierter Cytostatika, die als Mitosehemmstoffe klassifiziert werden.^[43,44]

Es sind sehr viele Substanzen bekannt, die mit Tubulin wechselwirken und sich in ihrer Bindungsstelle und ihrem Wirkungsmechanismus unterscheiden.^[43,45] Die antimitotischen Stoffe lassen sich in solche unterteilen, die die Depolymerisation von Tubulin behindern (z.B. Taxane, wie Paclitaxel und Docetaxel) und solche, die dessen Polymerisation behindern (z.B. Colchicin, die Cryptophycine und die Vinca-Alkaloide, wie Vinblastin, Vincristin und Vindesin). Von den Cryptophycinen sind das Cryptophycin-1 und -52 am intensivsten auf ihre biologische Wirkung untersucht worden.^[46]

1.1.3.1 Molekulare und zellbasierte Wirkung *in vitro*

Die genauen Mechanismen der Wechselwirkungen von Cryptophycinen mit Tubulin bzw. den Mikrotubuli, sind trotz zahlreicher *in vitro* Untersuchungen mit Zellkulturen und gereinigtem Tubulin nur lückenhaft aufgeklärt.

Cryptophycin-1

Behandlung von L1210-Leukämiezellen *in vitro* mit Cryptophycin-1 (**1**) führt zu einer drastischen Inhibierung der Zellproliferation ($IC_{50} < 10$ pM), die mit einer Erhöhung des Anteils an Zellen im Mitose-Stadium einhergeht.^[47] *In vitro* Untersuchungen mit A10-Zellen haben gezeigt, daß höhere Dosen an **1** den Abbau von zellulären Mikrotubuli induzieren und diese Wirkung durch Vorinkubierung der Zellen mit Paclitaxel vermindert wird.^[47] Weitere Besonderheiten von **1** sind, daß die Wirkung auch nach Entfernung des Wirkstoffs anhält (eingeschränkte Reversibilität) und daß Ovarialkrebs- und Brustkrebszellen, die aufgrund einer Überexpression von P-Glycoproteinen gegenüber Vinblastin, Colchicin und Paclitaxel resistent sind, gegenüber **1** eine sehr viel geringere Resistenz zeigen.^[47] Des Weiteren sind zahlreiche *in vitro* Untersuchungen mit aus Rinderhirn isoliertem Tubulin zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus vorgenommen worden. **1** hemmt substöchiometrisch die GTP-induzierte Polymerisation von Tubulin *in vitro* mit IC_{50} -Werten von 1–2 μ M abhängig von der gewählten Tubulin-Konzentration (15–20 μ M) und führt in höheren Konzentrationen zur Depolymer-

risation von Mikrotubuli unter Ausbildung abnormaler Strukturen.^[48,49] Die Inhibierung der Tubulin-Polymerisation erfolgt in nahezu irreversibler Weise (Wirkung von **1** hält auch nach Entfernung der ungebundenen Substanz an),^[48,49] wobei jedoch eine kovalente Bindung zwischen **1** und Tubulin ausgeschlossen werden konnte.^[50] Das Vermögen von **1**, Mikrotubuli zu depolymerisieren wird durch Vorinkubierung mit Paclitaxel vermindert.^[49] *Panda et al.* konnten durch videomikroskopische Aufnahmen zeigen, daß **1** mit $IC_{50} = 25$ nM Mikrotubuli *in vitro* stabilisiert, d.h. deren Dynamik, die für Vorgänge wie dem Auf- bzw. Umbau der Mitosespindel wichtig ist, aufhebt.^[50] Der Ort der Bindung von **1** an Tubulin konnte bislang noch nicht sicher lokalisiert werden. Die Hemmung der Bindung von Vinblastin *in vitro*^[48,49,51] und auch das tryptische und chymotryptische Spaltungsmuster^[52] deuten jedoch darauf hin, daß **1** an der Bindungsstelle der Vinca-Alkaloide oder in deren Nähe bindet. Aus den Untersuchungen von Mooberry *et al.* zur Wirkung von **1** auf SKOV3-Zellen und MDA-MB-435-Zellen geht hervor, daß **1** ein Verbleiben proliferierender Zellen in der G₂/M-Phase sowie abnorme Veränderungen der Mitosespindel bewirkt, was dann schließlich über die Aktivierung der Caspase-Kaskade zur Apoptose führt.^[53]

Cryptophycin-52

Cryptophycin-52 (**6**) zeigt *in vitro* ähnliche Wirkungen wie **1**. Untersuchungen mit HeLaS3-Zellen haben gezeigt, daß **6** deren Proliferation in geringen Konzentrationen bereits effizient hemmt ($IC_{50} = 11$ pM), indem es den Zellcyclus beim Metaphase/Anaphase-Übergang der Mitose festhält; in höheren Konzentrationen (100–300 pM) erfolgt ein Abbau der Mikrotubuli.^[54] Wie durch radiochemische Messungen mit ³H-markiertem **6** bewiesen werden konnte, führt eine 20-stündige Inkubierung der Zellen mit einer konstanten Konzentration an **6** (11 pM) zu einer 727-fachen intrazellulären Konzentration (8 nM) (Akkumulationseffekt).^[54] Des weiteren konnte mit Mikrotubuli (bereitet durch GTP-induzierte Polymerisation von Tubulin) gezeigt werden, daß **6** – ähnlich wie **1** – mit $IC_{50} = 20$ nM die Dynamik der Mikrotubuli hemmt.^[54] **6** besitzt eine sehr viel höhere Bindungsaffinität zu Tubulin ($K = 3.6 \cdot 10^6$ M⁻¹) als andere Mitosehemmstoffe.^[55] Ähnlich wie bei **1** ist dessen Bindung an Mikrotubuli in nur geringem Ausmaß reversibel, erfolgt jedoch nicht kovalent.^[55] Die Tatsache, daß Tubulin in Gegenwart höherer Konzentrationen an **6** zu Ringen oligomerisiert und daß **6** in höheren Konzentrationen Mikrotubuli unter Bildung von ringförmigen Tubulin-Oligomeren öffnen kann, hat zu folgendem postuliertem Mechanismus geführt.^[56] Cryptophycin-52 bindet an der Oberfläche der Mikrotubulidenden und bewirkt durch Konformationsänderungen eine Dissoziation in die Protofilamente, die nur durch relativ schwache Wechselwirkungen verknüpft sind. Die Protofilamente cyclisieren anschließend unter Bildung ringförmiger Tubulin-

Oligomere, die aus 9 Tubulin-Einheiten bestehen. Beim Cryptophycin-1 (**1**) ist ebenfalls eine Bildung ringförmiger Tubulin-Oligomere bekannt, die jedoch aus nur 8 Tubulin-Einheiten bestehen.^[57]

Ähnlich wie bei **1** führen das durch **6** verursachte Festhalten des Zellcyclus im Mitose-Stadium bzw. die bei höheren Konzentrationen einsetzende Depolymerisation der Mikrotubuli schließlich zur Apoptose. Diese wird für gewöhnlich über eine Caspase-Kaskade vermittelt, doch kommen hier in Abhängigkeit von der untersuchten Zelllinie mehrere Wege in Betracht.^[58,59] In Zellen, die Bcl-2, einen Inhibitor der Apoptose, exprimieren, geht die Apoptose mit einer Cryptophycin-induzierten Phosphorylierung von Bcl-2 einher; daher ist **6** auch gegenüber solchen Zellen noch wirksam, wobei die Cytotoxizität verglichen mit Bcl-2-negativen Zellen jedoch geringer ist.^[59,60]

Cryptophycin-52 hat sich in umfassenden pharmakologischen *In-vitro*-Untersuchungen mit verschiedenen Tumorzellen im Hinblick auf seine Cytotoxizität (IC₅₀-Werte liegen in den meisten Fällen im niedrigen picomolaren Bereich) als sehr viel potenter erwiesen als Paclitaxel und Vinblastin.^[61] Im Gegensatz zu letzteren zeigt **6** auch gegenüber medikamentenresistenten Tumorzellen eine therapeutisch brauchbare Wirkung.^[61]

Cryptophycin-24 (Arenastatin-A)

Zur Wirkungsweise von Arenastatin-A (**5**) ist bislang nur wenig bekannt.^[43] **5** hemmt die Tubulin-Polymerisation *in vitro* (IC₅₀ = 2.3 µM, 2 mg Tubulin/ml), und bewirkt bereits in der gleichen Konzentrationsgrößenordnung eine Depolymerisation von Mikrotubuli.^[62] In Konzentrationen > 10 µM führt es zu einer Aggregation von Tubulin-Molekülen.

1.1.3.2 Wirkung *in vivo*

Die *In-vivo*-Quantifizierung der Antitumorwirkung einer Substanz erfolgt meistens in Versuchen mit Mäusen, denen Tumore (unterschiedlicher Herkunft) bilateral subkutan implantiert worden sind. *Corbett et al.* geben eine kurze Übersicht über die Vorgehensweise, die relevanten Parameter, mögliche Fehlerquellen sowie Daten der Cryptophycine 1 u. 8.^[63]

Erste *In-vivo*-Untersuchungen sind 1994 von *Golakoti et al.* mit **1** an in Mäusen implantierten, z.T. Paclitaxel-resistenten Tumoren durchgeführt worden. Hierbei hat **1** eine sehr gute Wirkung gezeigt.^[3] Die Cryptophycine 52, 55, 292 u. 296 sind gegenüber vielen verschiedenen in Ratten bzw. Mäusen implantierten Tumoren ebenfalls ausgesprochen potente Vertreter.^[46,64]

Von den Cryptophycinen 52 und 55 liegen zusätzlich umfassende Studien zu deren Anwendung in Kombination mit anderen Chemotherapeutika (Vinorelbin, Gemcitabin, Doxorubi-

cin, Paclitaxel, 5-Fluorouracil, Platinkomplexe) vor, und es wurden hierbei auch Kombinationen gefunden in denen sich die Wirkungen mehr als additiv verstärken.^[46,64] Im allgemeinen ist der Einsatz eines Kombinationspräparates in der Chemotherapie gegenüber dem Einsatz eines einzelnen Wirkstoffs aus folgenden Gründen vorteilhafter:

- Die Toxizitäten unterschiedlicher Chemotherapeutika überlappen oftmals nicht, so daß eine „Dosierung der Nebenwirkungen“ bei gleicher Gesamtwirkung möglich ist.
- Die Wirkungen verstärken sich häufig (sind größer als additiv).
- Unerwartete Resistenzprobleme eines Wirkstoffs führen womöglich nicht zur Unwirksamkeit des gesamten Präparats.

1.1.4 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Es läßt sich generell feststellen, daß die Desepoxy-Cryptophycine eine sehr viel geringere Antitumorwirkung aufweisen als die epoxidierten Vertreter und ihnen daher keine Bedeutung als Leitstruktur zukommt. In den bislang bekannten zahlreichen Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR), deren Zielsetzung die Synthese von Cryptophycinen mit verbesserter Wirkung bzw. *In-vivo*-Stabilität war, dienten entweder Cryptophycin-1 (**1**) oder seltener Arenastatin-A (**5**) als Leitstrukturen. Nahezu alle bisher vorgenommenen Veränderungen dieser Leitstrukturen haben jedoch zu keiner Verbesserung geführt; offensichtlich sind sämtliche Strukturmerkmale für die biologische Wirkung essentiell. Cryptophycin-52 stellt hier die einzige Ausnahme dar, da es eine mit **1** vergleichbare Wirkung besitzt und *in vivo* hydrolysestabiler ist.

Smith et al. sind die bislang einzigen, die Cryptophycin-Mimetika mittels Molecular Modelling entworfen und synthetisiert haben; allerdings zeigen ihre Verbindungen keine nennenswerte Aktivität.^[65]

1.1.4.1 Veränderungen im Fragment A

Ersetzt man den Oxiran-Ring in Cryptophycin-1 (**1**) durch eine *E*-konfigurierte CC-Doppelbindung (Cryptophycin-3, **3**) oder öffnet ihn hydrolytisch (Diol, Cryptophycin-15), so hat dies einen 10²-fachen Aktivitätsverlust zur Folge.^[4] Die Überführung des Epoxids **1** in die entsprechenden Halohydrine (X = Cl (Cryptophycin-8), Br (Cryptophycin-25), I) führt im allgemeinen zu einer etwa gleichbleibenden Aktivität.^[4,66] Der Einfluß des Halogens (X = Cl, Br, I) auf die biologische Aktivität hängt von den gewählten Testbedingungen ab, da die Sta-

bilität gegenüber Hydrolyse vom Cl zum I abnimmt.^[66] Man nimmt an, daß der Erhalt der Aktivität auf eine Rückbildung des Epoxids zurückzuführen ist, die mit einer Hydrolyse der C–X-Bindung zum inaktiveren Cryptophycin-15 konkurriert.

Lavallée et al. haben umfassende Struktur-Wirkungs-Studien, die den C-1'–C3'-Bereich der A-Fragmente von **1**, **2**, **5** und Cryptophycin-21 beinhalten, vorgenommen (grundsätzliche Vorgehensweise in der Synthese siehe 1.1.2.3-F.).^[26] Eine Auswahl der modifizierten Strukturteile dieser Cryptophycine ist in Abb. 3 dargestellt.

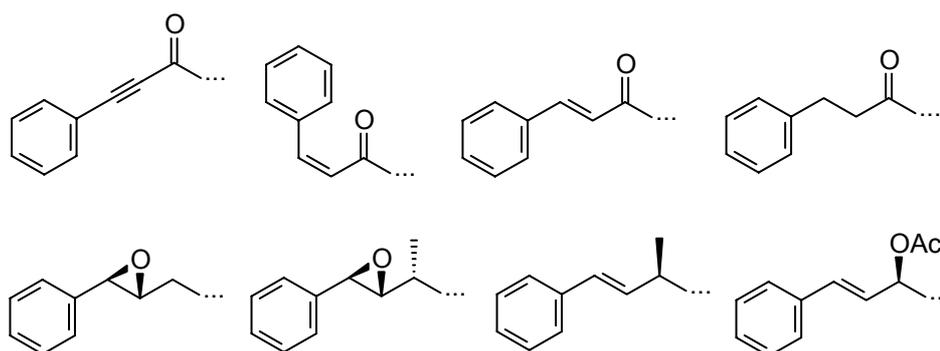


Abb. 3: Strukturelle Modifikationen in der C-1'–C-3'-Region.

In Zellproliferationstests haben sich sämtliche beschriebenen Analoga als inaktiv oder nur schwach wirksam erwiesen. Das Ziel, die Elektrophilie des Oxiran-Ringes durch eine Acryloyl- oder Propiolylyl-Einheit nachzuahmen, wurde nicht realisiert. Des weiteren haben die Studien ergeben, daß in der 1'-Position sowohl die Konfiguration als auch die Anwesenheit einer Methyl-Gruppe essentiell sind.^[4,26]

Kitagawa et al. haben zwei Stereoisomere **116** und **117** des Arenastatin-A (**5**) synthetisiert und gezeigt, daß diese im Gegensatz zu **5** selbst inaktiv sind (Abb. 4).^[9b]

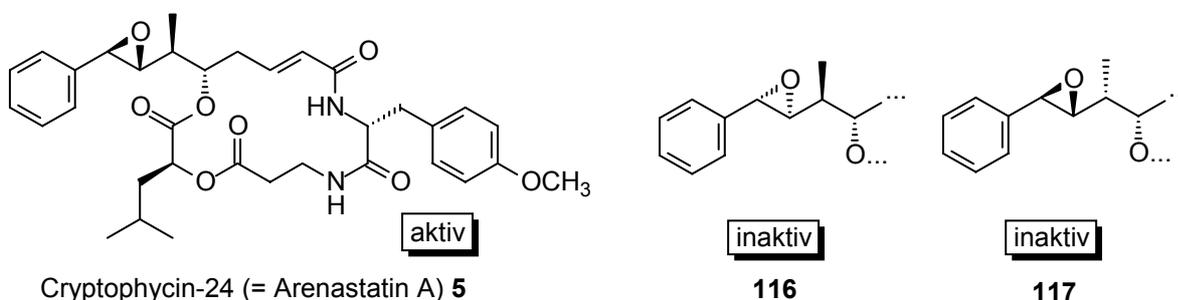


Abb. 4: Diastereomere des Arenastatin-A.

Patel et al. bestätigen anhand von fünf Cryptophycin-52-Analoga den Befund, daß die β -Epoxide aktiver sind als ihre entsprechenden α -Epoxide.^[39]

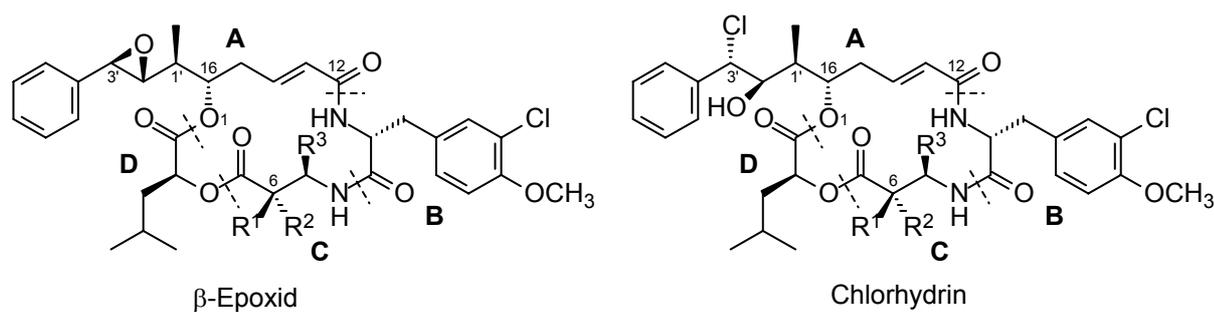
1.1.4.2 Veränderungen im Fragment B

Zusätzlich zu den drei in Abb. 4 gezeigten Verbindungen, die O-Methyl-D-tyrosin als B-Fragment enthalten, haben *Kitagawa et al.* die entsprechenden Analoga mit O-Methyl-L-tyrosin als B-Fragment synthetisiert. Diese Analoga sind inaktiv, was einen Hinweis darauf gibt, daß auch die Konfiguration an C-10 entscheidend ist.^[9b]

Patel et al. haben unter Anwendung einer effizienten Kupplungsstrategie (siehe S. 25, Schema 23) ausgehend von **112** zahlreiche Analoga des Cryptophycin-51 und -52 synthetisiert und deren Cytotoxizität gegenüber CCRF-CEM-Tumorzelllinien getestet.^[39] Im Einklang mit dem bereits unter 1.1.4.1 Ausgeführten erweisen sich die Cryptophycin-51-Analoga (kein Oxiran-Ring) als weniger aktiv als die Cryptophycin-52-Analoga. Hinsichtlich des B-Fragments läßt sich feststellen, daß am C-10 eine Benzyl-Seitenkette mit einem *p*-ständigen elektronenschiebenden Rest ein essentielles Strukturmerkmal darstellt. Das *m*-ständige Cl-Atom führt im allgemeinen zu einer geringen Aktivitätssteigerung oder beeinflusst die Aktivität nicht. Im Einklang mit den Struktur-Wirkungs-Studien *Golakotis* an **1**^[4] führt der Ersatz der MeO- durch eine OH-Gruppe ebenfalls zu einem Aktivitätsverlust. Das einzige aktive Analogon, welches die Autoren gefunden haben, ergibt sich durch Ersatz der MeO-Gruppe durch NMe₂ (ca. 2-fach geringere Aktivität als **6**). Das in **1** – dem potentesten natürlichen Cryptophycin – vorkommende B-Fragment erweist sich somit als überlegen.

1.1.4.3 Veränderungen im Fragment C

Shih et al. haben zahlreiche Cryptophycin-Analoga synthetisiert, die einen Substituenten am C-7 tragen, während C-6 substituiert oder unsubstituiert ist (Abb. 5).^[67] In *In-vitro*-Zellproliferationstests haben **118** und **119** IC₅₀-Werte ergeben, die denen von **1** und **6** ähneln (**118**: 0.40 nM, **119**: 0.03 nM, **1**: 0.24 nM, **6**: 0.10–0.20 nM); die anderen synthetisierten Analoga haben hier geringere Cytotoxizitäten gezeigt. Die Verwendung von **118** und **119** *in vivo* (Versuche mit Tumor-Mäusen) führt dann verglichen mit **1** und **6** jedoch zu sehr viel schlechteren Ergebnissen.^[67] Dieser Befund ist typisch für Cryptophycine, die an C-6 keine Methylgruppen tragen, da deren CD-Esterbindung speziell *in vivo* sehr viel hydrolysenanfälliger ist.



			R ¹	R ²	R ³
β-Epoxid	Cryptophycin-1	1	Me	H	H
β-Epoxid	Cryptophycin-52	6	Me	Me	H
β-Epoxid	Analogon	118	H	H	Me
Chlorhydrin	Cryptophycin-55	7	Me	Me	H
Chlorhydrin	Analogon	119	H	H	Me

Abb. 5: Modifizierungen in der C-Region (die angegebenen Analoga sind lediglich Beispiele).

Ersatz der β -Aminosäuren durch unterschiedliche α -Aminosäuren führt zu Analoga, die einen 15-Ring aufweisen und deutlich weniger aktiv sind als ihre 16-gliedrigen Stammsubstanzen.^[67]

Analoga von Cryptophycin-52 (**6**) und -55 (**7**), die an C-6 zwei gleiche Substituenten tragen (Abb. 5, R¹ = R² = Et, Pr, (CH₂)_n mit n = 2, 4, 5, R³ = H), sind ebenfalls synthetisiert und untersucht worden.^[12] Während das Cyclopropan-Analogon (n = 2) von **7** einen sehr potenten Vertreter darstellt, sind alle anderen Analoga verglichen mit **6** und **7** weniger aktiv, wobei die Aktivität mit zunehmender Größe der Substituenten abnimmt. Insgesamt läßt sich also feststellen, daß das Atom C-6 mit zwei Methyl-Gruppen oder als Bestandteil eines Cyclopropan-Rings optimal substituiert ist.

1.1.4.4 Veränderungen im Fragment D

Ersatz der in **1** am C-3 gebundenen Isobutyl-Gruppe durch andere Alkyl-Gruppen (z.B. *n*-Propyl, Isopropyl, *sek*-Butyl) führt zu deutlichen Aktivitätseinbußen.^[4]

1.1.4.5 Veränderungen, die die Esterbindungen des Makrocyclus betreffen

Sämtliche vorgenommenen strukturellen Modifikationen der Esterbindungen sollten in erster Linie die Stabilität des Makrocyclus erhöhen. Die Stabilität der CD-Esterbindung gegenüber Hydrolyse, die insbesondere *in vivo* recht rasch abläuft und zu einem Aktivitätsverlust führt,^[4] nimmt in der Reihenfolge **5** < **1** < **6** zu.

In Abb. 6 ist eine Übersicht der bislang synthetisierten Analoga wiedergegeben, die formal betrachtet als Isostere der Cryptophycine 1, 8, 24, 52 u. 55 aufgefaßt werden können.

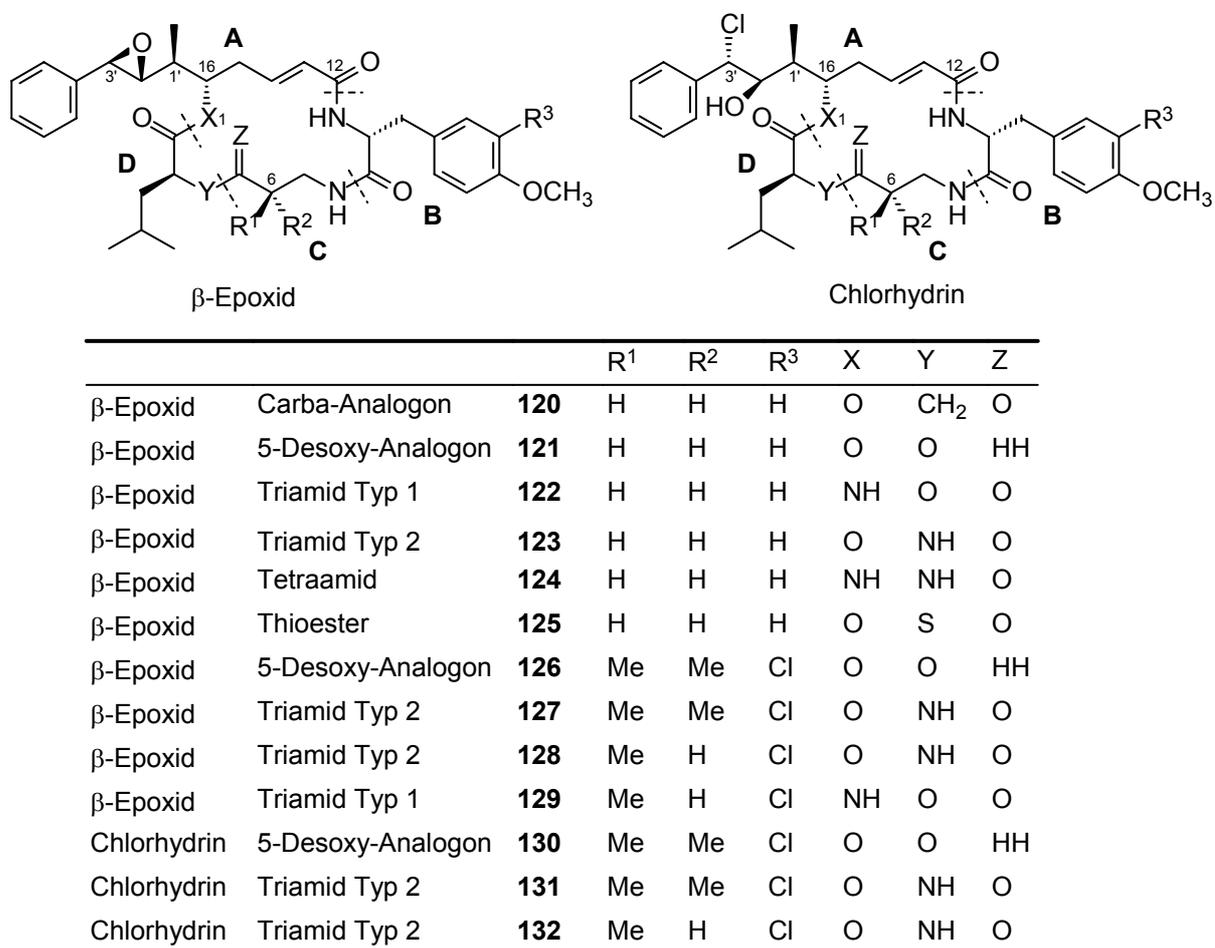


Abb. 6: Isostere der Cryptophycine -1, -8, -24, -52 u. -55.

Kobayashi et al. haben die Analoga **120–125** des Arenastatin-A (**5**) synthetisiert, deren Stabilität in Mäuseserum und deren Cytotoxizität gegenüber KB-Zellen (*in vitro*) getestet.^[68–70] Das Carba-Analogon **120**, das 5-Desoxy-Analogon **121**, das Triamid **123** und das Tetraamid **124**, die keine CD-Esterbindung aufweisen, sind im Gegensatz zu **5** in Mäuseserum sehr stabil, weisen jedoch eine geringere Cytotoxizität auf. Das Triamid **122** weist eine nur geringe Cytotoxizität auf und ist so instabil wie **5**, während der Thioester **125** eine noch brauchbare Cytotoxizität aufweist, jedoch noch instabiler als **5** ist. Es ist den Autoren somit zwar gelungen stabilere Analoga von **5** darzustellen, jedoch auf Kosten der Cytotoxizität. Es ist in diesem Zusammenhang erwähnenswert, daß **129**, das vom Cryptophycin-1 abgeleitete Triamid (Typ 1), im Gegensatz zu **122** instabil ist, da es sich spontan umlagert.^[71]

Norman et al. haben die 5-Desoxy-Analoga **126** und **130** und die Triamid-Analoga (Typ 2) **127**, **128**, **131** und **132** synthetisiert.^[72] Während sich die 5-Desoxy-Analoga verglichen mit

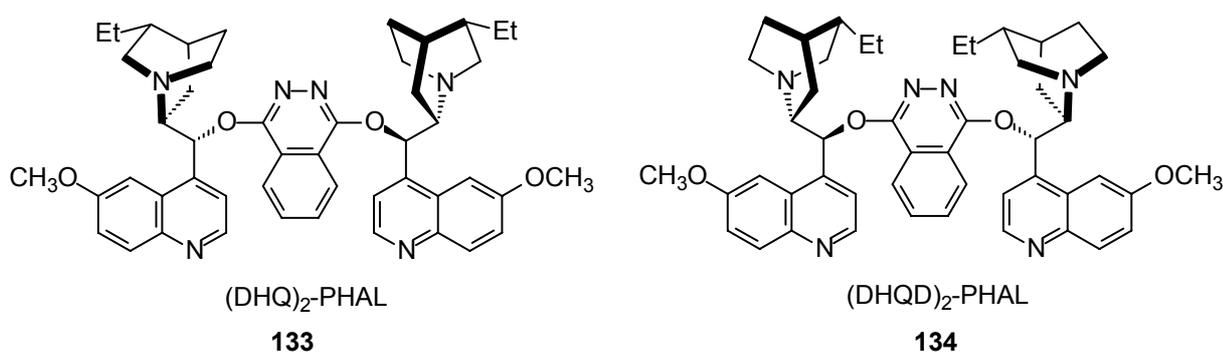
ihren Stammsubstanzen eine 50–100-fach verringerte Cytotoxizität aufweisen, besitzen die Triamide eine ähnliche Cytotoxizität.

1.2 Ausgewählte Reaktionen

1.2.1 Die asymmetrische Dihydroxylierung

Bei der asymmetrischen Dihydroxylierung nach *Sharpless* handelt es sich um eine OsO_4 -katalysierte Dihydroxylierung von Alkenen, in der ein in katalytischer Menge eingesetzter chiraler Ligand eine asymmetrische Induktion herbeiführt.^[73] Die Addition an die CC-Doppelbindung erfolgt *syn*-spezifisch (für OsO_4 typisch), im allgemeinen hoch enantioselektiv und oft auch regioselektiv^[74].

Unter den zahlreichen chiralen Liganden, die getestet bzw. eingesetzt worden sind, haben sich Liganden der sog. zweiten Generation, in denen entweder zwei Dihydrochinin- oder Dihydrochinidin-Einheiten über eine Aromaten-Einheiten verknüpft sind, als besonders effizient erwiesen.^[73] Die Liganden $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$ (**133**) und $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$ (**134**) vom Phthalazin-Typ sind die geläufigsten Vertreter.^[75] Liganden mit Diphenylphthalazin-,^[76] Pyrimidin-^[77] und Anthrachinon-Einheiten^[78] und auch polymergebundene Liganden^[79] sind ebenfalls bekannt.



Im Fall von *trans*-1,2-disubstituierten und trisubstituierten Alkenen lassen sich die induzierten Enantioselektivitäten qualitativ voraussagen (Abb. 7). Diese Voraussagen gelten vor allem wenn R^L einen Arylrest darstellt, der im Übergangszustand eine stabilisierende Wechselwirkung eingehen kann.^{i,[74]} Sauerstoffhaltige Reste R^L hingegen zeigen einen geringeren stabili-

ⁱ Da eine Wechselwirkung mit der Phthalazin-Einheit in **133** und **134** besonders vorteilhaft ist, sind diese Liganden im Fall von arylsubstituierten Alkenen die erste Wahl. Mit Liganden vom Anthrachinon-Typ werden hier schlechtere Ergebnisse erzielt, bei aliphatischen Systemen hingegen bessere.

sierenden Effekt, so daß sich hier keine sicheren Voraussagen treffen lassen. Bei *cis*-1,2- oder 1,1-Disubstitution sind Vorhersagen schwieriger und die Enantioselektivitäten häufig geringer.^[80]

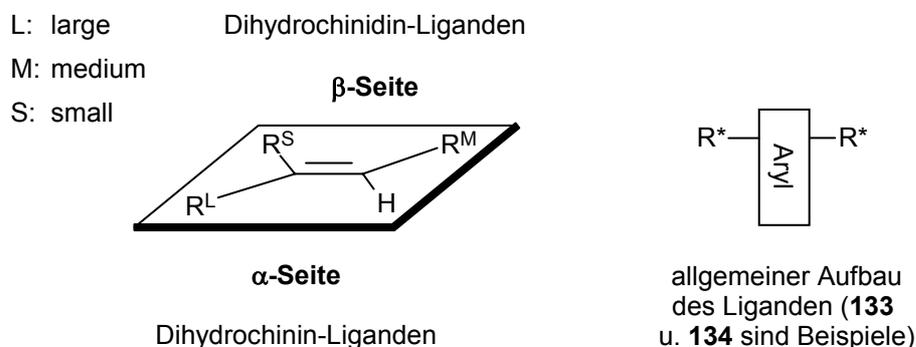
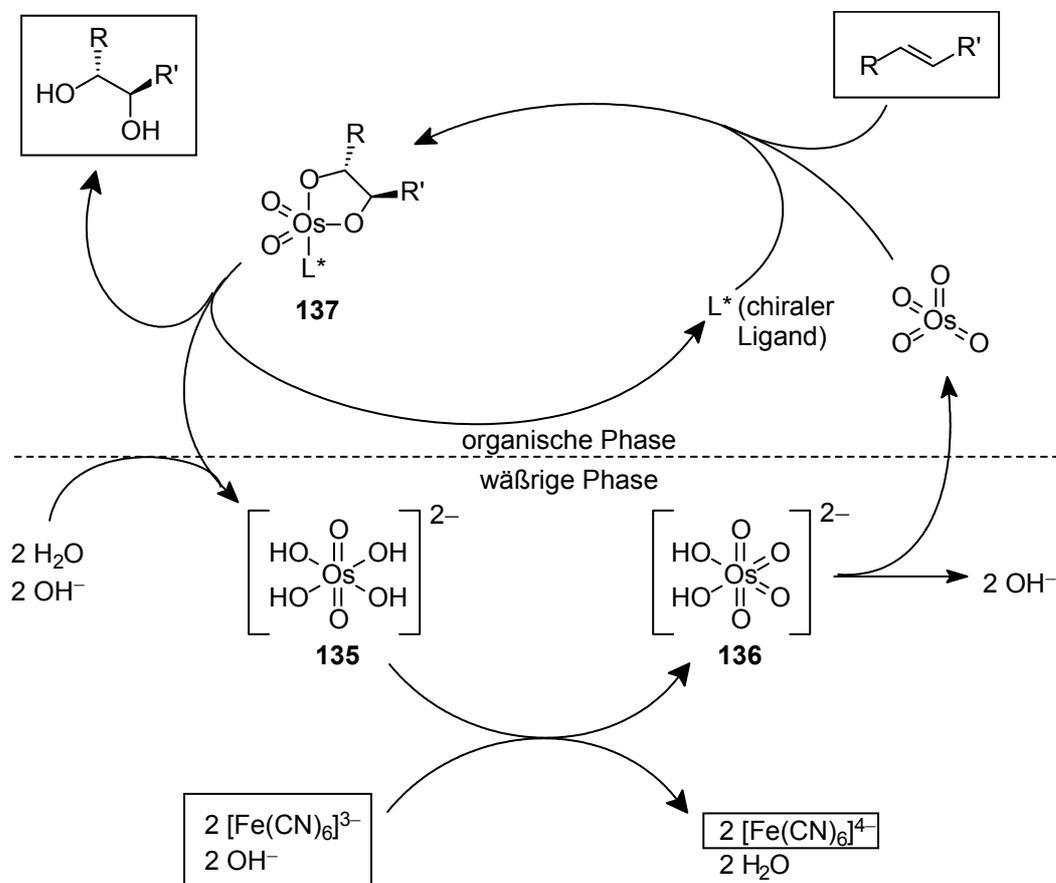


Abb. 7: Komplementarität zwischen Dihydrochinin und Dihydrochinidin-Liganden. Dihydrochinin-Liganden und deren diastereomorphe Dihydrochinidin-Analoga verhalten sich im allgemeinen pseudoenantiomorph; sie induzieren näherungsweise gleiche Enantiomerenüberschüsse bei entgegengesetzter Topizität des Angriffs.

In einer neueren Variante der AD-Reaktion wird das in katalytischer Menge vorhandene OsO_4 mittels $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ als Cooxidans regeneriert. Der katalytische Cyclus der Reaktion, welche in einem Zweiphasensystem ($\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$) abläuft, ist in Schema 24 dargestellt.^[73] Als Quelle für OsO_4 , welches toxisch und flüchtig ist, dient eine substöchiometrische Menge $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Das Osmat(VI) **135** wird in der wäßrigen Phase vom Cooxidans zu Osmat(VIII) **136** oxidiert, welches nach Abgabe beider Hydroxo-Liganden in Form von OsO_4 in die organische Phase übergeht. Dort bindet es zunächst den chiralen Liganden L^* und addiert sich unter Bildung des Osmadioxolans **137** an das Olefin. Dessen Hydrolyse und Addition zweier Hydroxid-Ionen liefern das Diol und **135**, welches in der wäßrigen Phase erneut zu **136** oxidiert wird.

Wie bereits von der gewöhnlichen Dihydroxylierung mit OsO_4 bekannt ist, beschleunigen N-Donorhaltige Liganden dessen Addition an die CC-Doppelbindung. In diesem Fall bewirkt L^* durch Koordination eines seiner Chinuclidin-N-Atome an das OsO_4 eine Ligandenbeschleunigung. Da in diesem System die Reoxidation des Os(VI) ausschließlich in der wäßrigen Phase erfolgt, erfolgt diese erst nach der Hydrolyse von **137**, wodurch ein sekundärer Cyclus, wie man ihn bei der Verwendung von NMO als Cooxidans kennt, vermieden wird.^[73] Wie aus Schema 24 hervorgeht, erfolgt die Reoxidation von Os(VI) zu Os(VIII) im alkalischen Milieu; außerdem fungieren OH^- -Ionen hier auch als Liganden und katalysieren die Hydrolyse von

137.^[75] Bei nichtterminalen Alkenen wird zur Beschleunigung der Hydrolyse zusätzlich MeSO₂NH₂ zugesetzt.^[75]



Schema 24: Katalytischer Cyclus der AD-Reaktion. An der Bruttoreaktion beteiligte Komponenten sind eingerahmt.

Der pH-Wert nimmt im Einklang mit der Stöchiometrie während der Reaktion ab.^j Wie neuere Untersuchungen ergeben haben, verläuft die Reaktion jedoch bei konstantem pH-Wert deutlich schneller, wodurch der Reaktionsverlauf titrimetrisch verfolgt werden und auf die Zugabe von Additiven wie MeSO₂NH₂ verzichtet werden kann.^[81]

1.2.2 Diastereoselektive konjugate Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen

Sind die an einem Michael-Akzeptor gebundenen Substituenten R¹ und R² ungleich, so wird bei der konjugaten Addition eines Nucleophils (Nu \neq R¹ \neq R²) in β -Position ein stereogenes

^j Standardmäßig werden pro mol Alken 3 mol K₂CO₃ als Base eingesetzt.

Zentrum gebildet (Abb. 8). Im Fall von prochiralen Substraten kann eine asymmetrische Induktion durch Einführung chiraler Auxiliare am Akzeptorsubstituenten oder durch die Verwendung chiraler Reagenzien erzielt werden.^[82] Ist mindestens einer der Substituenten R^1 oder R^2 chiral, so werden oft gute Diastereoselektivitäten erzielt. Zur Erklärung von beobachteten Diastereoselektivitäten werden oft modifizierte *Felkin-Anh*-Modelle, in denen analog zur 1,2-Addition an Aldehyde die C=C-Bindung des Michael-Akzeptors die Position der C=O-Bindung des Aldehyds einnimmt, herangezogen (Abb. 8).



Abb. 8: Modifiziertes *Felkin-Anh*-Modell zur diastereoselektiven, konjugaten Addition an γ -chirale Carbonylverbindungen (R^2 sei hier chiral). Die Anordnung der Substituenten (R^S – R^L) im Übergangszustand ist nicht immer von deren Größe, sondern auch von ihren elektronischen Eigenschaften abhängig!

Diese oder andere Modelle dienen jedoch lediglich der Erklärung beobachteter Ergebnisse; allgemeingültige Modelle gibt es nicht. Wie Untersuchungen an γ -alkylsubstituierten und γ -alkoxysubstituierten γ -chiralen α,β -ungesättigten Estern ergeben haben, ist die Diastereoselektivität vor allem abhängig von der Geometrie der CC-Doppelbindung (*E* oder *Z*), von den Substituenten R^S – R^L , dem gewählten Reagentyp, dem Lösungsmittel und dem eigentlichen Nucleophil.^[83,84] Bei Organokupfer-Reagenzien (im weitesten Sinne) ist oft unklar, nach welchem Mechanismus sie reagieren (Elektronentransferprozeß, über einen π -Komplex, sterische oder koordinierte Annäherung). Falls überhaupt eine sterische Annäherung (modifiziertes *Felkin-Anh*-Modell, Abb. 8) erfolgt, so wird die Einschätzung der stabilsten Anordnung durch Allylspannungen und der Größe des angreifenden Reagenz erschwert. Insgesamt hat diese Vielfalt an Parametern zu recht kontroversen Ergebnissen geführt. Während beispielsweise *Nicolaou et al.*^[85] bei der Addition von $(\text{MeAll})_2\text{CuLi}$ an **138** das entsprechende *syn*-Produkt **139** (dr = 93/7) erhalten haben, so haben *Ziegler et al.*^[86] bei der Addition von $(n\text{-Bu})_2\text{CuLi}$ an **138** das *anti*-Produkt **140** (dr = 99/1) erhalten (Schema 25).

Die Tendenz der Li-Organyle, als Folge einer 1,2-Addition Nebenprodukte zu bilden, ist hier generell größer als bei den Cupraten und in THF größer als in Et₂O. Sämtliche Beobachtungen werden unter der Annahme eines koordinierten Angriffs im Fall der Li-Organyle und einer sterischen Annäherung im Fall der Cuprate erklärt (Abb. 9).^[88]

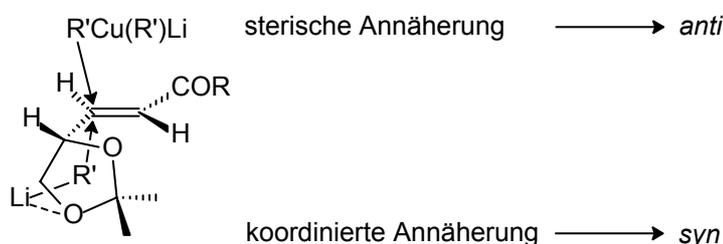
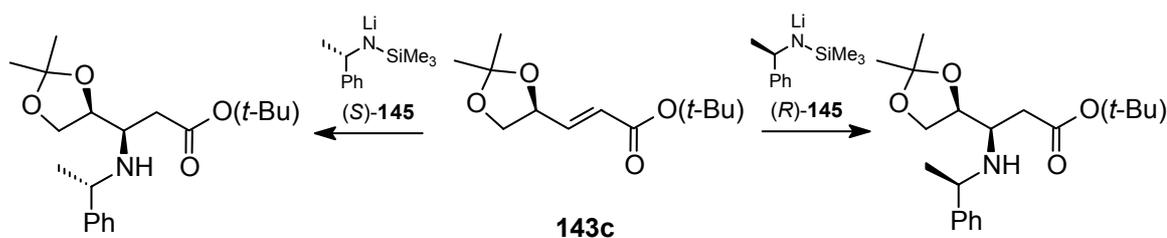


Abb. 9: Postuliertes Modell für die Annäherung der Reagenzien im Übergangszustand.

Hruby et al. ist es unter Verwendung geeigneter Additive gelungen, Phenylcuprate an das Enoat **143a** zu addieren.^[89] Im Einklang mit den von *Leonard et al.* publizierten Ergebnissen für das Enon **144** (Schema 27) verläuft die Addition ebenfalls *anti*-selektiv.

Die konjugate Addition von Nitromethan-Derivaten in Gegenwart von DBU oder TBAF als Base an das Enoat **143b** (Schema 27) oder dessen (*Z*)-konfiguriertes Analogon ist ebenfalls untersucht worden.^[90] Sowohl das (*E*)- als auch das (*Z*)-Enoat reagieren im allgemeinen hoch *syn*-selektiv; eine einfache Erklärung der *syn*-Selektivität ist in diesem Fall jedoch nicht möglich.

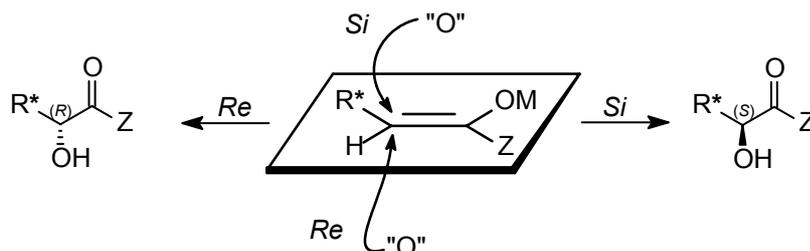
Des weiteren existieren auch Erkenntnisse zur konjugaten Addition von Heteroatom-Nucleophilen an 1,3-Dioxolan-4-yl-substituierten Enoaten. So berichten beispielsweise *Mulzer et al.* von einer *syn*-selektiven konjugaten Addition von Alkoholaten an (*Z*)-konfigurierte 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl-substituierte Enoate.^[91] *Sewald et al.* haben die konjugate Addition der chiralen Li-Amide (*R*)- und (*S*)-**145** an **143c** untersucht und bei der Verwendung von Et₂O als Solvens eine hohe *syn*-Selektivität beobachtet (Schema 28), während die Addition bei der Verwendung von THF als Solvens ohne jegliche Diastereoselektivität verläuft.^[92]



Schema 28: *Syn*-selektive Addition chiraler Li-Amide ((*S*)-**145**: dr = 95/5; (*R*)-**145**: dr = 90/10).

1.2.3 Die elektrophile Hydroxylierung von Enolaten

Eine im Zusammenhang mit dieser Arbeit ebenfalls sehr wichtige Reaktion ist die elektrophile Hydroxylierung von Enolaten – die Reaktion von Enolationen mit Sauerstoffelektrophilen. Ist das C α -Atom eines chiralen Substrats ein prostereogenes Zentrum, so wird in α -Stellung ein neues stereogenes Zentrum gebildet, wobei die Reaktion mehr oder weniger diastereoselektiv verläuft (Schema 29).



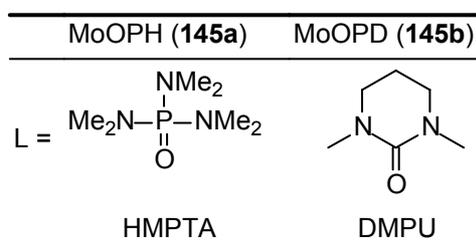
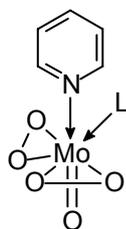
Schema 29: Elektrophile Hydroxylierung chiraler α -prostereogener Enolate.

1.2.3.1 Molekularer Sauerstoff und Wasserstoffperoxid

Molekularer Sauerstoff in Kombination mit P(OEt)₃ ist eine alte Methode für die elektrophile Hydroxylierung von Enolaten, von der verglichen mit anderen Reagenzien nur relativ wenige Beispiele bekannt sind.^[93–95] Das P(OEt)₃ dient zur Zerstörung der entstandenen Peroxidionen, die sich oft unter Überoxidation zersetzen oder aber aufgrund ihrer Nucleophilie unerwünschte Folgereaktionen eingehen können.

Wasserstoffperoxid, welches aufgrund seiner Acidität oft ungeeignet und insbesondere in wasserfreier Form sehr gefährlich ist, wird relativ selten als Sauerstoffelektrophil eingesetzt.^[96]

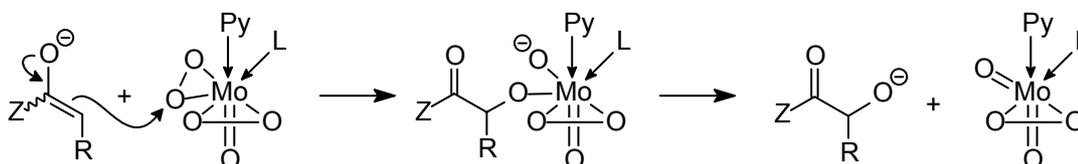
1.2.3.2 MoOPH und MoOPD



MoOPH (**145a**), ein Peroxo-Molybdän(VI)-Komplex, wurde von *Mimoun et al.* 1969 erstmals synthetisiert,^[97] 1974 von *Vedejs* als Reagenz für die elektrophile Hydroxylierung von Enolaten in die Literatur eingeführt^[98] und dessen Synthese^[99] verbessert. Das später von *Anderson*

et al. synthetisierte MoOPD (**145b**) liefert in vielen Fällen vergleichbare Ergebnisse wie **145a** und besitzt eine sehr viel geringere Toxizität.^{1,[100]}

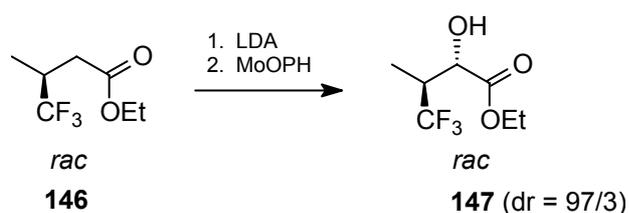
Der von *Vedejs* vorgeschlagene Reaktionsmechanismus, nach dem MoOPH mit Enolationen reagiert, ist in Schema 30 dargestellt.^[98b]



Schema 30: Wirkungsweise von MoOPH (vorgeschlagener Mechanismus). L = HMPTA.

Nach diesem Mechanismus erfolgt durch nucleophilen Angriff des Enolations eine Spaltung der O–O-Bindung eines Peroxo-Liganden und nicht die Spaltung einer Mo–O-Bindung. Es wird des weiteren angenommen, daß **145a,b** nur eines ihrer Peroxo-O-Atome übertragen, wie dies auch von anderen MoO(O₂)₂-Komplexen bekannt ist.^[98b,101]

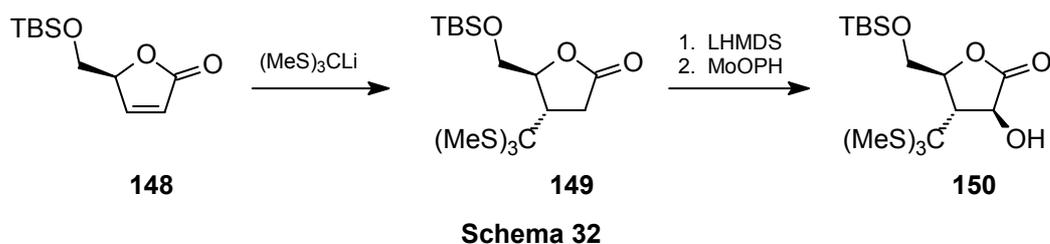
Hinsichtlich der Diastereoselektivitäten läßt sich feststellen, daß beide Reagenzien das Enolation von der sterisch am wenigsten gehinderten Seite angreifen und mit MoOPH im allgemeinen geringfügig bessere Ergebnisse als mit MoOPD erzielt werden.^[100] Da die Diastereoselektivität von der Enolatgeometrie und auch möglichen Koordinationsphänomenen abhängig ist, sind zuverlässige Voraussagen insbesondere bei acyclischen Verbindungen unmöglich. So ist es den Autoren des in Schema 31 gezeigten Beispiels nicht gelungen, die beobachtete Diastereoselektivität einwandfrei zu erklären.^[102]



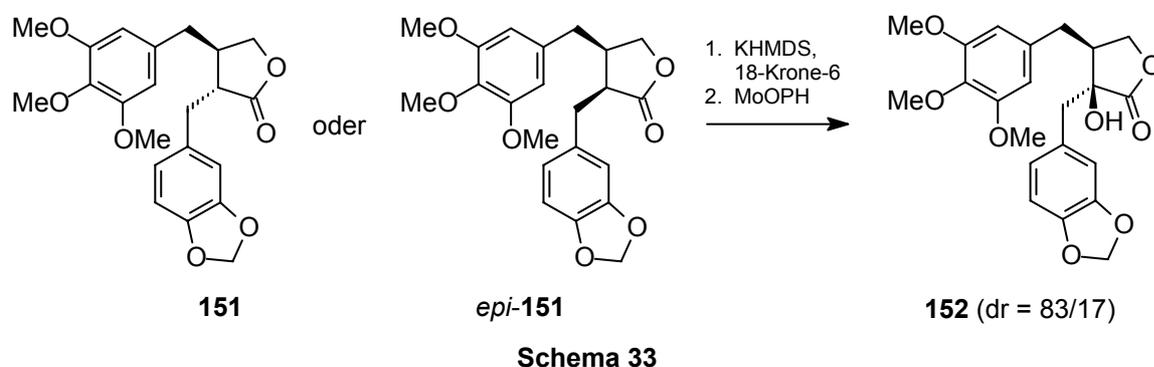
Schema 31

Bei der elektrophilen Hydroxylierung des γ -Lactons **149** mit MoOPH ist **150** das einzige isolierte Produkt, wobei die Diastereoselektivität mit einfachen sterischen Betrachtungen interpretierbar ist (Schema 32).^[103] Diese Reaktion läßt sich auch bequem als Tandem-Prozeß ausführen, d.h. das durch konjugate Addition von (MeS)₃CLi an **148** erhaltene Enolation wird direkt mit MoOPH weiter umgesetzt.

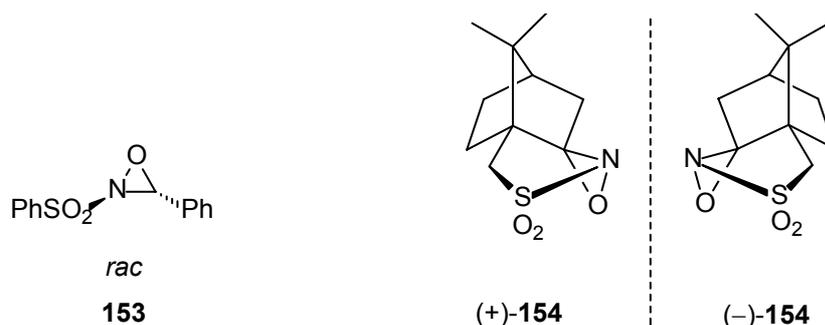
¹ HMPTA gilt als extrem cancerogen.



Schema 33 zeigt ein Beispiel, in dem der stereoselektive Ausgang der Reaktion nicht unmittelbar ersichtlich ist.^[104] In diesem Fall wird durch Deprotonierung das stereogene Zentrum am α -C-Atom aufgegeben. Unter dem Einfluß des am stereogenen β -C-Atom gebundenen sperrigen Substituenten und Allylspannungen wird der methylenedioxy-substituierte Phenylrest auf die *Re*-Seite gezwungen, die dadurch effektiv blockiert wird.



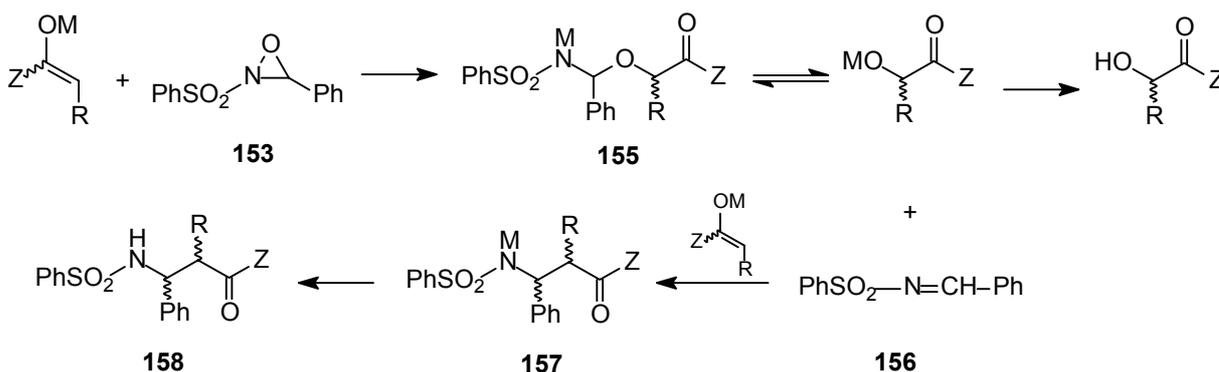
1.2.3.3 Oxaziridine



Oxaziridine, eine Klasse von in der organischen Synthese vielseitig einsetzbaren Oxidationsmitteln, sind ebenfalls für die elektrophile Hydroxylierung von Enolaten geeignete Reagenzien.^[105] **153** wird durch Oxidation von **156** ($\text{PhSO}_2\text{N}=\text{CPh}$), welches seinerseits aus Benzaldehyd und Benzolsulfonamid zugänglich ist, mit *m*-CPBA in einem Zweiphasensystem dargestellt.^[106] Dieses Reagenz fällt bei der Synthese als racemische Mischung der *trans*-Isomere an und wird auch in dieser Form für die diastereoselektive Hydroxylierung von chiralen Enolaten eingesetzt. Analoga mit anderen Arylresten sind ebenfalls bekannt.^[107] Die Synthese der

chiralen, enantiomorphen Oxaziridine (+)- und (-)-**154** erfolgt ausgehend von den entsprechenden enantiomerenreinen Campher-10-sulfonsäuren; diese werden über ihre Sulfochloride in die Sulfonamide übergeführt und letztere in die cyclischen Sulfonimine, die schließlich mit Oxon[®] zu den Oxaziridinen oxidiert werden.^[108]

Für die Reaktion von Enolaten mit **153** wird der in Schema 34 wiedergegebene Mechanismus angenommen.^[105]

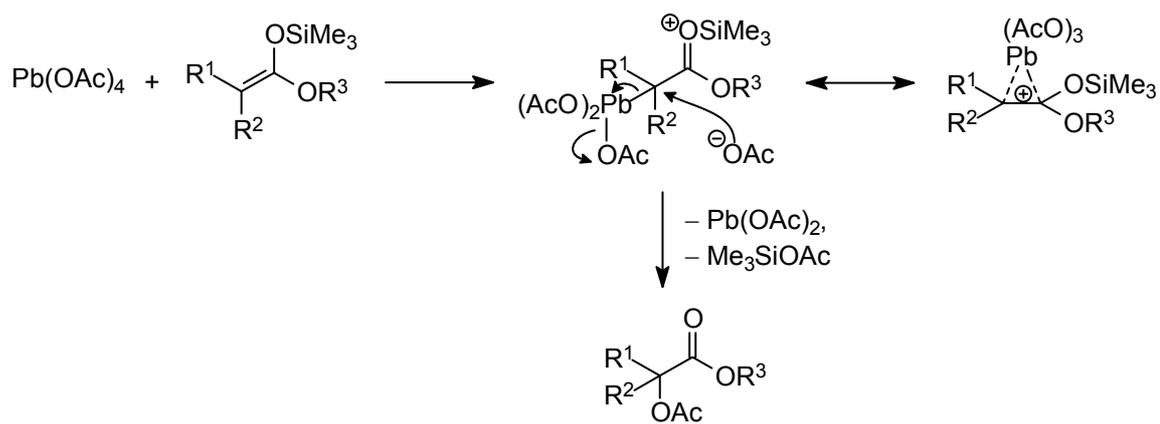


Schema 34: Wirkungsweise von **153** (vorgeschlagener Mechanismus). Die Reaktion von **156** mit dem Enolat ist eine unerwünschte Nebenreaktion.

Addition des Enolats an das O-Atom des Oxaziridinrings führt zum Hemiaminal-Intermediat **155**, aus welchem (spätestens bei der Aufarbeitung der Reaktionsmischung) der erwünschte Alkohol hervorgeht. Die Stabilität von **155**, welches für gewöhnlich im Gleichgewicht mit dem Alkoholat und dem Sulfonimin **156** steht, ist im Fall von $M = \text{Li}$ deutlich geringer als für $M = \text{Na}$, oder K . Der Zerfall von **155** bereits in der Kälte und die damit verbundene Bildung von **156**, welches mit dem Enolat unter Bildung des Iminoaldol-Addukts **158** reagieren kann, stellt ein Problem beim Gebrauch von **153** in Kombination mit Li-Amidbasen dar.^[105,109] Die chiralen Oxaziridine (+)- u. (-)-**154** reagieren nach einem analogen Mechanismus; die Verwendung von Li-Amidbasen erweist sich hier jedoch als weniger kritisch, da durch Deprotonierung (α -ständig zur $\text{C}=\text{N}$ -Gruppe) der entsprechenden Sulfonimine eine Imino-Aldol-Addition verhindert werden kann.

Es sind zahlreiche Anwendungsbeispiele von **153** bekannt,^[105] u.a. die elektrophile Hydroxylierung von chiralen Imidenolaten^[109], chiralen Amidolaten^[110] und chiralen Ketonenolaten^[111], wobei oft sehr gute Diastereoselektivitäten erzielt werden.

Mit Hilfe der chiralen Oxaziridine (+)- u. (-)-**154** ist eine Reagenzkontrolle der Stereoselektivität möglich, wie in Schema 35 am Beispiel eines prochiralen Ketons (**159**) verdeutlicht ist.^[112] Hinsichtlich der induzierten Enantioselektivitäten, die stark von den genauen Reaktionsbedingungen abhängen und nicht in allen untersuchten Fällen so gut ausfallen, verhalten



Schema 36: Möglicher Reaktionsmechanismus der elektrophilen Acetoxylierung von Silylketenacet-
alen mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.

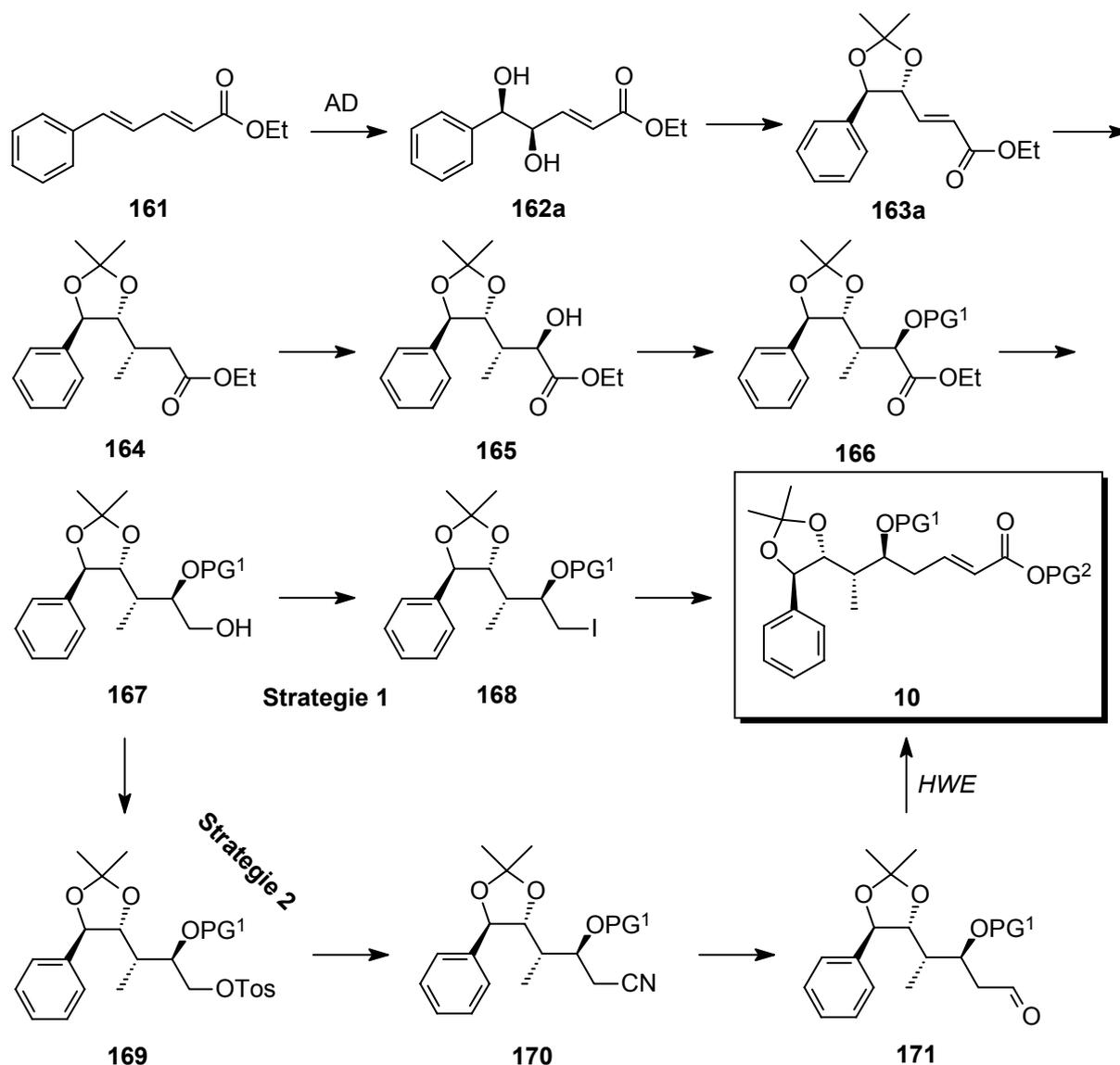
2 Zielsetzung

Wie aus Schema 1 (S. 4) hervorgeht, kann die Synthese von Cryptophycin-1 (**1**) oder analog aufgebauten Vertretern auf prinzipiell zwei Wegen erfolgen. Weg 2 ist im Hinblick auf die Epoxidierungsstrategie (1.1.2.2, S. 4) vorteilhafter als Weg 1, da mit der Diol-Epoxid-Transformation keine Stereoselektivitäts- und Trennprobleme verbunden sind. Die Synthese der benötigten Fragment-A-Vorstufe **10** mit vier stereogenen Zentren ist jedoch viel schwieriger als die von **11** mit nur zwei stereogenen Zentren. Aus diesem Grund sind bislang nur drei Synthesen von **10** (1.1.2.4, S. 18) bekannt, die jedoch entweder uneffizient oder nicht auf größere Ansätze übertragbar sind. Die bisher beste Umgehung der mit Weg 1 und 2 verbundenen Nachteile haben *Moore et al.* realisiert, indem sie die Diol-Einheit durch eine asymmetrische Dihydroxylierung des *seco*-Cryptophycins **14** eingeführt und diese nach Makrolactamisierung in das Epoxid **6** übergeführt haben (Schema 4, S. 6).^[16]

Die Zielsetzung dieser Arbeit besteht in der Entwicklung einer neuartigen, effizienten Synthese von **10**, in welcher die asymmetrische Dihydroxylierung bereits als erste Stufe erfolgt. Die eingeführte stereogene Diol-Einheit soll zusätzlich zu ihrer Funktion als Epoxid-Vorstufe der Einführung der verbleibenden zwei stereogenen Zentren in Form einer Substratkontrolle der Diastereoselektivität dienen. Letztendlich werden so alle vier stereogenen Zentren unter Verwendung einer nur katalytischen Menge an „chiraler Information“ (eingesetzter chiraler Ligand) eingeführt.

Schema 37 faßt die geplante Synthese zusammen. Die stereogenen Zentren sollen durch die asymmetrische Dihydroxylierung (AD) des Dienoats **161**, einer diastereoselektiven konjugaten Addition an das Enolat **163a** sowie einer diastereoselektiven elektrophilen Hydroxylierung des aus **164** erzeugten Enolats etabliert werden – alle diese Reaktionstypen werden unter 1.2 ausführlich erläutert. Ein wichtiges Teilziel ist die Synthese des α -Hydroxyesters **165** verbunden mit dem Nachweis, daß die erwünschte Stereochemie auch tatsächlich erzielt worden ist. Schutz der OH-Gruppe und Reduktion des Esters liefern schließlich den primären Alkohol **167**, von dem ausgehend zwei alternative Strategien zur Synthese von **10** verfolgt werden.

Strategie 1 besteht darin, **167** in das entsprechende Alkyljodid **168** zu transformieren, daraus ein geeignetes Metallorganyl zu erzeugen und dieses mit einem geeigneten C₃-Fragment zu **10** zu koppeln. Strategie 2 stellt einen brauchbaren alternativen Weg dar, in dem eines der verbleibenden C-Atome durch eine Cyanierung und die α,β -ungesättigte Estereinheit unter Anwendung einer *HWE*-Reaktion eingeführt wird.



Schema 37: Geplante Synthese im Überblick. Ausgehend vom Zwischenprodukt **167** werden zwei verschiedene Strategien zur Synthese von **10** verfolgt.

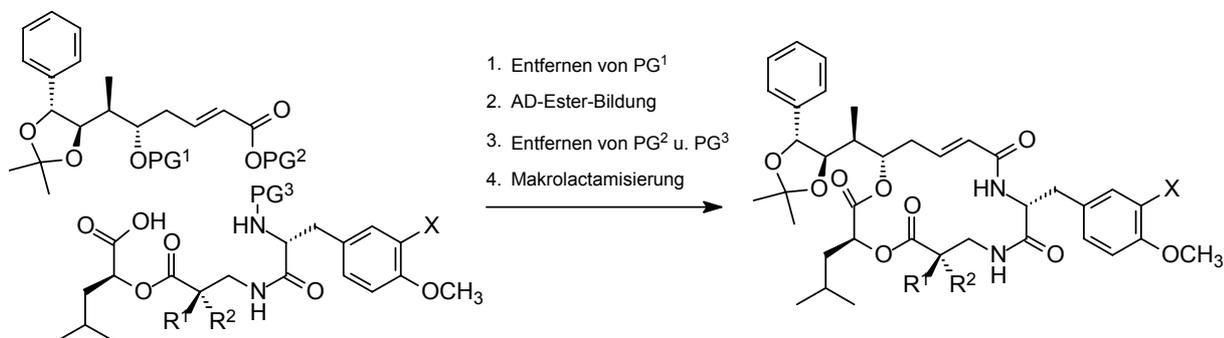
Der Vorteil von Strategie 1 ist, daß **10** ausgehend von **167** in nur zwei Stufen zugänglich ist. Allerdings könnte ein aus **168** erzeugtes Metallorganyl unter Umständen zu eliminierungsanfällig sein, um im erwünschtem Sinne weiter zu reagieren. Strategie 2 beinhaltet ausgehend von **167** vier Stufen und ähnelt einer bereits publizierten Synthese von **11a** (Schema 5, S. 8); verglichen mit Strategie 1 werden hier keine Probleme erwartet.

Eine zweite Zielsetzung dieser Arbeit ist die Synthese von Stereoisomeren der Fragment-A-Vorstufe **10**, die für Struktur-Wirkungs-Studien von Interesse sind. So ist beispielsweise noch nichts über die biologische Aktivität von Cryptophycinen bekannt, die am C-16 eine invertierte Konfiguration aufweisen. Da Chinin- und Chinidin-Liganden in der asymmetrischen Dihydroxylierung zu komplementären Ergebnissen führen (Abb. 7, S. 35) und die verbleibenden stereoselektiven Schritte diastereoselektiv sind, wäre mit dem Gelingen der Synthese von **10**

auch rein formal betrachtet die Synthese dessen Enantiomers (*ent*-**10**) gelungen. Des Weiteren stellen sämtliche Stereoisomere neue chirale Bausteine für die organische Synthese dar.

Die im Rahmen dieser Arbeit gesetzten Ziele sind Bestandteil eines größeren Forschungsprojekts, welches die Totalsynthese von Cryptophycin(en) und Analoga umfaßt. Das Hauptziel dieses Projekts besteht in der Synthese von Cryptophycinen, deren Fragment C (β -Alanin-Region) über einen Linker und einer enzymlabilen Schutzgruppe mit einem Signalpeptid, welches an der Oberfläche von Tumorzellen spezifisch bindet, verknüpft ist.

Um im Rahmen des gesamten Projekts die Totalsynthese der Makrocyclen möglichst effizient zu gestalten, sind eine geeignete Kupplungs- und eine darauf abgestimmte Schutzgruppenstrategie unerlässlich (Kupplungsstrategien siehe S. 22). Es wird die Kupplung der Fragmente B–D zum Fragment DCB, dessen Veresterung mit **10** (AD-Esterbindung) und anschließende AB-Amidbildung angestrebt (Schema 38). Die Schutzgruppen PG^1 und PG^2 müssen daher orthogonal zueinander sein, während PG^2 und PG^3 parallel, d.h. in nur einem Reaktionsschritt, abspaltbar sein sollten. Die Diol-Einheit in **10** wird als Acetonid geschützt, welches erst vor der Diol-Epoxid-Transformation entfernt wird.



Schema 38: Geplante Kupplungsstrategie.

In Tab. 1 sind die in Frage kommenden Schutzgruppenstrategien zusammengestellt. Eine parallele Abspaltung von PG^2 und PG^3 wird durch die Verwendung der säurelabilen Schutzgruppen *t*-Bu und Boc (Eintrag 1) oder aber der fluoridlabilen Schutzgruppen TMSE und Teoc (Eintrag 2) ermöglicht. Da das Acetonid ebenfalls säurelabil ist, könnte dieses bei der Entfernung von *t*-Bu und Boc womöglich vorzeitig gespalten werden, was einerseits vorteilhaft sein kann, wenn die Makrolactamisierung dadurch nicht beeinträchtigt wird, andererseits aber auch Probleme bereiten könnte. Durch die Verwendung der fluoridlabilen Schutzgruppen werden derartige Probleme ausgeschlossen; in diesem Fall darf PG^1 allerdings kein Silyl-ether sein. In Kombination mit *t*-Bu (PG^2) wäre hingegen TBS (PG^1) vorteilhaft, da sich

dieses aus **10** leicht entfernen lassen sollte; Silylwanderungen – insbesondere bei der Reduktion von **166** zu **167** könnten allerdings zu dessen völliger Unbrauchbarkeit führen.

Tab. 1: In Frage kommende Schutzgruppen.

Eintrag	PG ¹	PG ²	PG ³
1	TBS, All, oder PMB	<i>t</i> -Bu	Boc
2	All oder PMB	TMSE	Teoc

3 Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

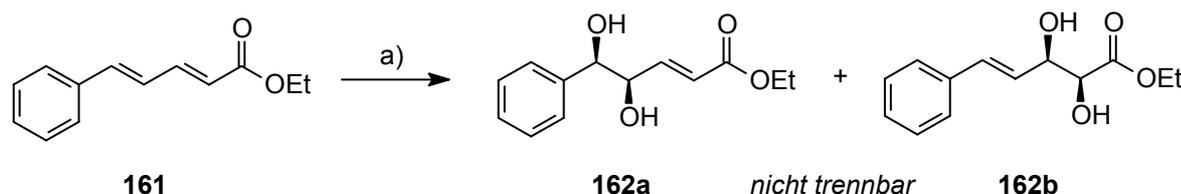
3.1 Asymmetrische Dihydroxylierung und Acetonid-Bildung

3.1.1 Präparative Ergebnisse

Die gesamte Synthese geht aus von dem Dienoat **161**, welches über eine *HWE*-Reaktion ausgehend von Zimtaldehyd in Anlehnung an eine Literaturvorschrift leicht zugänglich ist.^[117]

Die in der Literatur angegebene Ausbeute konnte durch geringfügige Veränderungen verbessert werden (93 statt 74 %). Es läßt sich des weiteren feststellen, daß **161** mit praktisch ausschließlicher (*E*)-Selektivität gebildet wird.

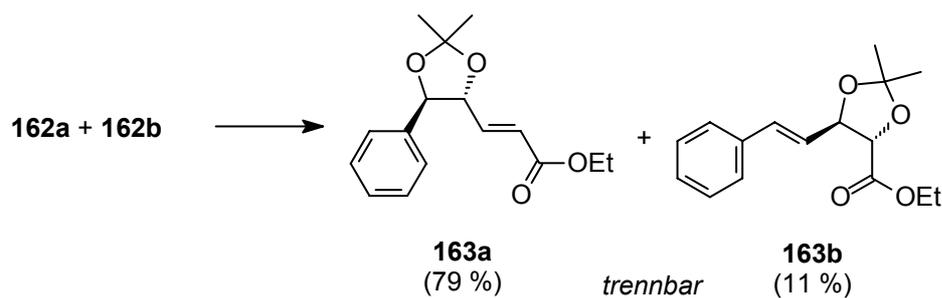
Die asymmetrische Dihydroxylierung des Dienoats **161** unter Verwendung von (DHQD)₂-PHAL als chiralen Liganden liefert ein Gemisch der beiden Diole **162a,b**, welches sich nicht durch Flash-Chromatographie trennen läßt (Schema 39).^[74b] Es sei erwähnt, daß die AD-Reaktion gemäß Schema 39 nicht unter Verwendung der kommerziell erhältlichen fertigen Reagenzmischung AD-mix-β erfolgt. AD-mix-β und -α enthalten bzgl. auf das eingesetzte Alken nur 0.2 Mol-% K₂OsO₄•2H₂O,^[75a] was im Fall des Dienoats **161** bei 0 °C zu keiner nennenswerten Umsetzungsgeschwindigkeit führt. Bei RT verläuft die Reaktion zwar auch mit 0.2 Mol-% K₂OsO₄•2H₂O schnell, die Enantioselektivität ist jedoch im allgemeinen bei 0 °C größer.



Schema 39: a) 1.0 Mol-% **134**, 1.0 Mol-% K₂OsO₄•2H₂O, 3.0 eq. K₃[Fe(CN)₆], 3.0 eq. K₂CO₃, 1.0 eq. CH₃SO₂NH₂, *t*-BuOH/H₂O (1/1), 1–2 d 0 °C. Rohausbeute: 86 % (**162a,b**).

Das Gemisch der Diole **162a,b** kann bei Bedarf durch Flash-Chromatographie vom nicht umgesetztem Dienoat und sonstigen Verunreinigungen befreit werden. Gemäß ¹H-NMR-spektroskopischer Analyse des gereinigten Gemischs beträgt **162a/162b** = 5/1. Beide Komponenten sind NMR-spektroskopisch hinreichend charakterisiert worden. Aus praktischen Überlegungen ist es jedoch am sinnvollsten, das Rohprodukt direkt in ein Gemisch der Acetonide **163a,b** zu überführen, die sich mittels Flash-Chromatographie trennen lassen; aller-

dings muß in diesem Fall das Dienoat **161** vollständig abreagiert haben, da sich letzteres nicht von **163a** trennen läßt.



Schema 40

Die Behandlung des Diol-Rohprodukts mit Aceton/2,2-Dimethoxypropan (1/1) in Gegenwart einer katalytischen Menge *p*-TosOH liefert nach Aufarbeitung und flash-chromatographischer Reinigung die Verbindungen **163a** und **163b** in Form analysenreiner Öle in 79 % und 11 % Ausbeute (jeweils bezogen auf die Stoffmenge des eingesetzten Diol-Rohprodukts) (Schema 40). Beide Verbindungen sind chromatographisch, polarimetrisch, spektroskopisch, massenspektrometrisch und elementaranalytisch eindeutig charakterisiert worden.

3.1.2 Bestimmung des Enantiomerenüberschusses

Da das Diol **162a** nicht als Reinsubstanz isoliert worden ist, ist der Enantiomerenüberschuß des Enoats **163a** bestimmt worden. Bei der Analyse von **163a** mittels chiraler analytischer HPLC und Vergleich mit einer racemischen Mischung bestehend aus **163a** und *ent*-**163a** konnte kein *ent*-**163a** nachgewiesen werden. Somit ist **163a** im Rahmen der analytischen Meßgenauigkeit enantiomerenrein ($ee \geq 98\%$). Demnach ist die asymmetrische Dihydroxylierung hoch enantioselektiv verlaufen.

Die Synthese des für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses benötigten Racemats erfolgt wie folgt: Jeweils gleiche Mengen des Dienoats werden in Form getrennter Ansätze AD-Reaktionen unterzogen, wobei in dem einen Fall AD-mix- β und in dem anderen Fall AD-mix- α als fertige Reagenzmischungen verwendet werden. Als Additiv wird jeweils $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ zugesetzt. Nachdem die Reaktionen beendet sind, werden die Mischungen vereinigt und aufgearbeitet. Sowohl analytische HPLC als auch Polarimetrie bestätigen, daß es sich um eine racemische Mischung handelt: **163a** und *ent*-**163a** liegen im Verhältnis 1/1 vor.

3.1.3 Diskussion

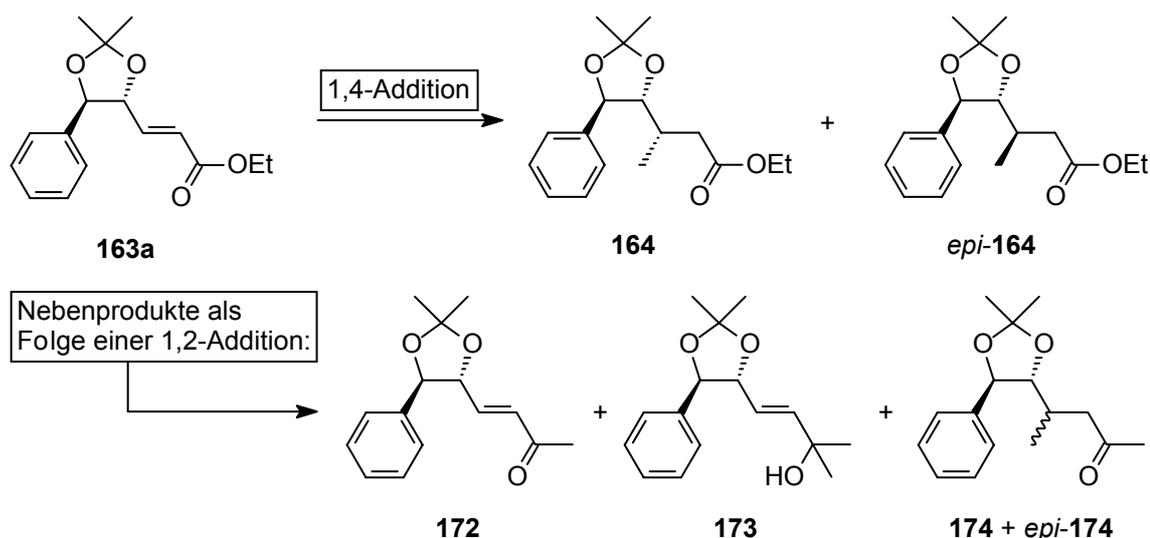
Die AD-Reaktion von **161** ist bereits von *Sharpless et al.* publiziert worden.^[74b] Den Autoren ist die Trennung des Diol-Gemischs **162a,b** unter Verwendung eines Chromatotrons (eine Variante der präparativen DC) gelungen. Wie einfache dünnschichtchromatographische Untersuchungen zeigen, ist die präparative DC sicherlich für eine Trennung kleiner Mengen des Diol-Gemischs geeignet. Da für die weitere Synthese ohnehin das Enoat **163a** – und zwar in möglichst großen Mengen – benötigt wird, ist hier auf die Trennung verzichtet worden. Die eigenen Ergebnisse stimmen sehr gut mit den in der Literatur angegebenen Daten überein. Allerdings wurde vor der Isolierung des Rohprodukts die Reaktionsmischung mit H₂O verdünnt und Et₂O zur Extraktion verwendet, da die in der Literatur aufgeführte Aufarbeitungsmethode zu schlechteren Ergebnissen führt.

Insgesamt ist eine effiziente Synthese des Enoats **163a** gelungen. Wie des weiteren die Analytik der racemischen Mischung (**163a** + *ent*-**163a**) belegt, verhalten sich die beiden Liganden **133** und **134** tatsächlich pseudoenantiomorph (siehe Abb. 7), d.h. die Synthese von *ent*-**163a** in nahezu enantiomerenreiner Qualität ist ebenfalls möglich. Die asymmetrische Dihydroxylierung ist sehr erfolgreich verlaufen und hat den Weg für die Einführung der verbleibenden stereogenen Zentren im Sinne der geplanten Synthese geebnet.

3.2 Diastereoselektive konjugate Addition

3.2.1 Präparative Ergebnisse

Die Synthese des Esters **164** erfolgt durch konjugate Addition eines geeigneten Metallorganyls an das Enoat **163a**. Wie aus Schema 41 hervorgeht, kommen bei dieser Reaktion prinzipiell 6 Produkte in Betracht.



Schema 41: Mögliche Produkte bei der Reaktion von **163a** mit Methylierungsreagenzien.

Vorarbeiten von A. Stončius im Rahmen des gesamten Projekts haben ergeben,^[118] daß die Reaktion verschiedener Cuprat-Reagenzien mit **163a** unter Favorisierung von *epi*-**164** (d.h. *anti*-selektiv) verläuft. Somit sind Cuprate für die Synthese von **164** ungeeignet. Die Diastereoselektivität ist von der Art des Cuprat-Reagenzes abhängig. Die besten Ergebnisse zur Synthese von *epi*-**164** sind unter Verwendung von $\text{Me}_2\text{CuLi}/\text{Me}_3\text{SiCl}$ erzielt worden (72 %, 93 % dr). Kommerziell erhältliches, und deshalb unter praktischen Gesichtspunkten einfaches, MeLi addiert sich hingegen hoch *syn*-selektiv an **163a** (in oder ohne die Gegenwart von Chlortrimethylsilan, Et_2O als Solvens). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist deshalb die Addition von MeLi an **163a** im Hinblick auf eine effiziente Synthese von **164** optimiert worden. Ein Teil der hierbei erzielten Ergebnisse ist bereits publiziert.^[119]

Bei der Synthese von **164** sind folgende Aspekte wichtig:

- **164** und dessen Epimer *epi*-**164** lassen sich nicht flash-chromatographisch trennen.
- **164** und das eingesetzte Edukt **163a** lassen sich ebenfalls nicht flash-chromatographisch trennen.
- Die möglichen Nebenprodukte **172**–**174** lassen sich abtrennen.

Insgesamt muß also eine nahezu vollständige Diastereoselektivität und eine vollständige Umsetzung des Enoats **163a** erzielt werden. Des weiteren muß zur Erzielung einer möglichst hohen Ausbeute der Anteil an Nebenprodukten auf ein Minimum reduziert werden. Das Keton **172** ist die Folge einer konkurrierenden 1,2-Addition. Erneute 1,2- bzw. 1,4-Addition an **172** führen zu **173** bzw. **174**.

In Tab. 2 sind die bei der Addition von MeLi an **163a** erzielten Ergebnisse zusammengefaßt. Die meisten Reaktionen sind unter Verwendung von Me₃SiCl als Enoltrapping-Reagenz durchgeführt worden. Es hat sich gezeigt, daß Me₃SiCl in der Kälte sehr viel langsamer mit MeLi reagiert als das Enoat **163a** und deshalb gemeinsam mit **163a** vorgelegt werden kann. Wie die Ergebnisse vor allem zeigen, ist der Ausgang der Reaktion stark vom verwendeten Solvens abhängig. In allen Fällen, in denen **164** isoliert worden ist (Tab. 2, Einträge 3–10), verläuft die 1,4-Addition an **163a** mit nahezu vollständiger *syn*-Selektivität (*dr* > 97 %).

Tab. 2: Addition von MeLi in oder ohne Gegenwart von Me₃SiCl an **163a**.

Eintrag	Solvens ^a , Temperatur	n _{eq}		Zusammensetzung des Rohprodukts ^b [Mol-%]					164 [%] ^c
		MeLi	Me ₃ SiCl	163a	164	172	173	174	
1	THF/Et ₂ O (50/1), –78 °C	2.0	3.0	172 und 173 waren die einzigen isolierten Verb., 172/173 = 74/26					0
2	THF/Et ₂ O (72/4.4), –90 bis –80 °C	1.2	2.0	17	0	63	21	0	0
3	Et ₂ O, –78 °C	2.0	3.0	0	61	32	0	7	53
4	Et ₂ O, –78 °C	1.2	2.0	0	n.b.	n.b.	0	n.b.	53
5	<i>t</i> -BuOMe/Et ₂ O (32/1.4), –93 bis –83 °C	1.2	2.0	0	50	39	3	8	46
6	Toluol/Et ₂ O (4/1), –90 bis –78 °C	1.3	0	7 (5)	71 (72)	3 (3)	14 (13)	6 (6)	63 ^d
7	<i>n</i> -Hexan/Et ₂ O (4/1), –90 bis –78 °C	1.3	0	(0)	(76)	(1)	(15)	(6)	62 (98.7)
8	<i>n</i> -Hexan/Et ₂ O (4/1), –90 bis –78 °C	1.3	2.0	0	76	6	10	8	69
9	<i>n</i> -Hexan/Et ₂ O (4/1), –93 bis –78 °C	1.5	2.0	(0)	(76)	(6)	(10)	(6)	72 (97.8)
10	<i>n</i> -Hexan/Et ₂ O (4/1), –78 °C	1.5	2.0	0 (0)	70 (70)	6 (6)	17 (14)	7 (7)	66 (97.5)

a Angegeben sind die Volumenverhältnisse. Der von der MeLi-Lsg. stammende Et₂O-Anteil ist mitberücksichtigt.

b Eingeklammerte Werte wurden mittels GC (Flächen-%) bestimmt, die übrigen mittels ¹H-NMR.

c Isolierte Ausbeute. Die in runden Klammern angegebenen Werte sind die mittels GC bestimmte Epimerenreinheit. Wurde die Analytik mittels ¹H-NMR vorgenommen, so liegen die Anteile > 97.5 %, konnten jedoch nicht genauer bestimmt werden.

d Enthält Edukt.

Die Verwendung von THF, welches gegenüber Li eine hohe Donorstärke aufweist, führt unabhängig von der gewählten Temperatur zur ausschließlichen Bildung der 1,2-

Additionsprodukte **172** und **173**. (Tab. 2, Einträge 1–2). Die zweite 1,2-Addition an das Keton **172** erfolgt mit vergleichbarer Geschwindigkeit wie die erste an das Enoat **163a**, so daß eine vollständige Umsetzung des Edukts **163a** nur unter Verwendung eines Reagenzüberschusses erzielt werden kann. THF ist insgesamt kein geeignetes Solvens zur Synthese von **164**; seine Verwendung hat jedoch die Isolierung und Charakterisierung der Nebenprodukte **172** und **173** ermöglicht, was die Analytik der anderen Ansätze erleichtert hat.

In Et₂O, welcher verglichen mit THF ein schwächerer Donor gegenüber Li ist, führt die Reaktion zwar auch zu Nebenprodukten, doch die Tendenz zur konjugaten Addition ist sehr viel größer als im Fall von THF (Tab. 2, Einträge 3–4). **173** liegt bemerkenswerterweise nicht unter den Nebenprodukten vor, allerdings das Keton **172** und auch dessen 1,4-Additionsprodukt **174**. Unter Verwendung von Et₂O als Solvens läßt sich **164** in 53 % Ausbeute synthetisieren. *t*-BuOMe anstelle von Et₂O als Solvens führt zu geringfügig schlechteren Ergebnissen (Tab. 2, Eintrag 5).

Deutlich bessere Ergebnisse lassen sich mit *n*-Hexan/Et₂O (4/1) als Solvens erzielen (Tab. 2, Einträge 7–10), welches unter den getesteten Solvenzien die geringste Donorstärke gegenüber Li besitzt. In diesem Solvensgemisch dient ein geringer Anteil an Et₂O lediglich dazu, das MeLi in Lösung zu bringen, welches sich in reinem *n*-Hexan kaum löst, so daß anderenfalls in der Kälte keine hinreichend schnelle Reaktion erfolgen würde.^m Die in Gegenwart von 2.0 eq. Me₃SiCl erzielten Ergebnisse sind geringfügig besser als ohne (Tab. 2, Einträge 7–8). Eine Erhöhung der Menge an MeLi von 1.3 auf 1.5 eq. bereitet keine Probleme und führt zu geringfügig besseren Ergebnissen (Tab. 2, Einträge 8–9). Erfolgt die Reaktionsführung bereits von Anfang an bei –78 °C, was unter praktischen Gesichtspunkten einfacher ist als eine anfängliche Temperatur < –78 °C zu realisieren, hat dies Ausbeuteeinbußen von 6 % zur Folge (Tab. 2, Einträge 9–10). Insgesamt am erfolgreichsten verläuft die Synthese von **164** gemäß den Bedingungen unter Eintrag 9 (Tab. 2) mit einer Ausbeute von 72 %.

3.2.2 Aufklärung der Konfiguration

In dieser Arbeit sind zwei eindeutige Beweise für die Konstitution und auch der Konfiguration von **164** erbracht worden (siehe 3.4):

^m In reinem Et₂O oder THF erfolgt die Reaktion in der Kälte relativ rasch, während bei der Verwendung von *n*-Hexan/Et₂O-Mischungen längeres Nachrühren bei –78 °C erforderlich ist.

- Röntgenstrukturanalyse des γ -Lactons **177** (Abb. 10, S. 63).
- Röntgenstrukturanalyse des Diols *epi*-**181** (Abb. 11, S. 67).

3.2.3 Diskussion

Während die Addition von Cupraten an **163a** *anti*-selektiv verläuft und für die Synthese von *epi*-**164** geeignet ist, addiert sich MeLi unter geeigneten Bedingungen hoch *syn*-selektiv an **163a**. Die bei der Reaktion von MeLi mit dem Enolat **163a** in der Kälte (≤ -78 °C) erzielten Ergebnisse sind stark von dem gewählten Solvens und in geringerem Maße von den übrigen Reaktionsbedingungen abhängig. Solvenzien, die gegenüber Li eine geringe Donorstärke aufweisen, begünstigen die *syn*-selektive konjugate Addition von MeLi gegenüber der konkurrierenden 1,2-Addition. Durch Wahl von Hexan/Et₂O (4/1) als Solvens sowie geeigneter Reaktionsbedingungen ließ sich die Synthese von **164** erfolgreich optimieren.

Die gewonnenen Erkenntnisse zur Reaktion von **163a** mit Cupraten und MeLi lassen sich ähnlich deuten wie die Ergebnisse von *Leonard et al.* zur Addition von MeLi und Cupraten an das Enon **144** (siehe Schema 27, S. 38 und Abb. 9, S. 39).^[88] Die Chemo- und *syn*-Selektivität der Addition von MeLi an **163a** ist die Folge eines koordinierten Angriffs, wobei Ethersauerstoffatome des verwendeten Solvens und die Dioxolansauerstoffatome um die Koordination an das Li konkurrieren. Der Beitrag der Dioxolansauerstoffatome zur Koordination an das Li ist um so größer, je geringer die Donorstärke des Solvens gegenüber Li ist. Die beobachteten Ergebnisse (Tab. 2) lassen sich mit dieser Annahme widerspruchsfrei erklären.

Die hier vorgestellten Ergebnisse unterscheiden sich von *Leonards*^[88] allerdings in der Weise, daß eine konjugate Addition von Cupraten an das Enolat **163a** gelungen ist, während die Reaktion von Cupraten mit **143a,b** zu nicht näher definierten Zersetzungsprodukten führt. Außerdem wurde von *Leonard et al.* keine so drastische Abhängigkeit vom Solvens beobachtet wie in unserem Fall.

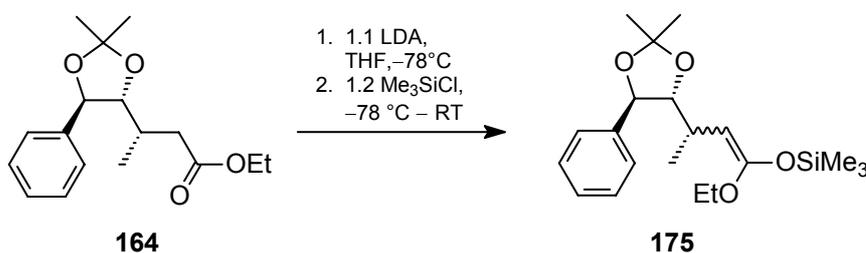
3.3 Synthese der α -Hydroxyester

Die elektrophile Hydroxylierung des aus **164** mit LDA erzeugten Enolats mit MoOPH liefert *epi*-**165**. Der α -Hydroxyester **165**, welcher für die Synthese des nativen Cryptophycin-Fragments A benötigt wird, ist hingegen über eine Reaktionsfolge bestehend aus einer elek-

trophilen Acetoxylierung des Silylketenacetals **175** und einer Umesterung zugänglich. Das Silylketenacetal **175** wird wiederum ausgehend von **164** synthetisiert.

3.3.1 Die elektrophile Acetoxylierung

Die Reaktion des aus **164** mit LDA erzeugten Enolats mit Me_3SiCl führt zum Silylketenacetal **175**, welches sich als hydrolysenempfindliches Öl in quantitativer Ausbeute isolieren läßt (Schema 42).



Schema 42: Synthese des Silylketenacetals.

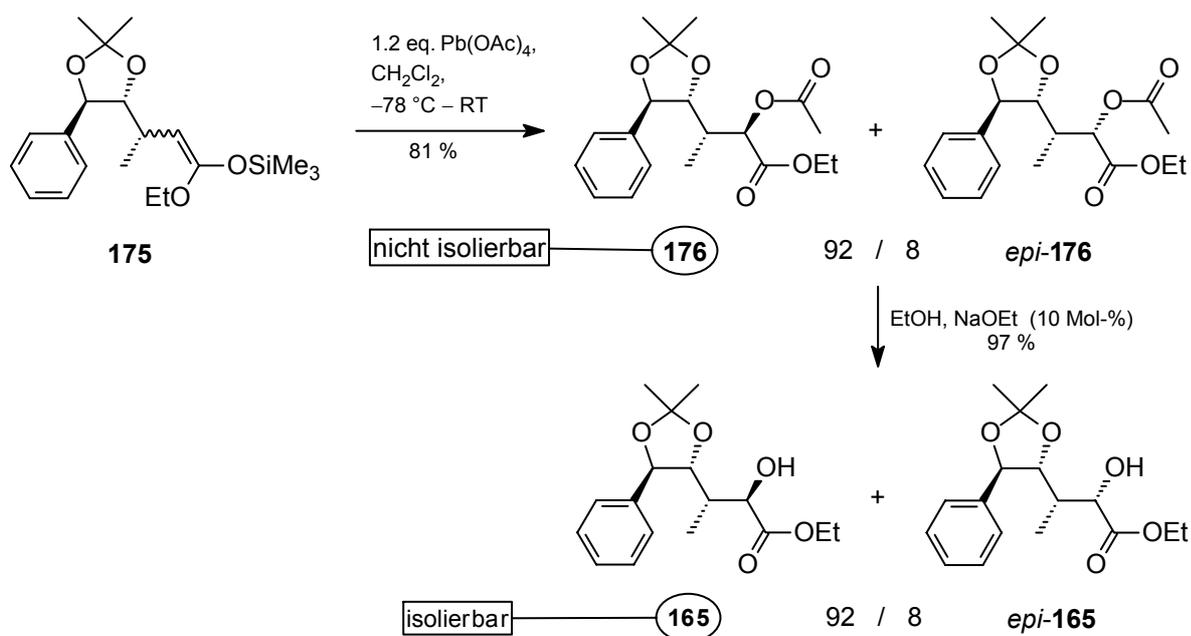
175 fällt als nur ein Diastereomer an, dessen Konfiguration der Doppelbindung (*E* oder *Z*) nicht untersucht worden ist. Ansonsten ist die Verbindung durch ihre NMR-Spektren eindeutig charakterisiert worden. Wie NMR-Spektren von Probelösungen der Substanz in C_6D_6 , die vor dem Vermessen mehrere Stunden bei RT gelagert wurden, zeigen, erfolgt in diesem Solvens eine Isomerisierung der Doppelbindung. Der Einfluß der Art des Solvens auf diese Isomerisierung und das Vermögen von ungelöstem **175**, bei der Lagerung zu isomerisieren, ist nicht untersucht worden. Es steht jedenfalls fest, daß mit sämtlichen bisher synthetisierten Chargen des Silylketenacetals, auch solchen, die längere Zeit bei -24°C gelagert wurden, gleiche Diastereoselektivitäten bei der elektrophilen Acetoxylierung erzielt worden sind.

Die gemäß Schema 42 verwendeten Mengen an LDA und Me_3SiCl haben sich hinsichtlich der Reinheit von **175** als optimal erwiesen und sind für die Erzielung einer vollständigen Umsetzung ausreichend. Größere Mengen an LDA und Me_3SiCl ⁿ führen zu beträchtlichen Mengen nicht näher definierter Nebenprodukte, erkennbar an den NMR-Spektren sowie einer „Rohausbeute“ $> 110\%$. Eine Reinigung des Silylketenacetals kommt aufgrund seiner Hydrolysenempfindlichkeit nicht in Betracht.

ⁿ Zum „Trapping“ überschüssigen LDA's muß mindesten so viel Me_3SiCl wie LDA verwendet werden.

Die elektrophile Acetoxylierung des Silylketenacetals **175** mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ in CH_2Cl_2 liefert ein Gemisch der diastereomorphen α -Acetoxyester **176** und *epi*-**176** mit $\mathbf{176}/\mathit{epi}\text{-176} = 92/8$ (Schema 43). Beide Komponenten lassen sich nicht mittels Flash-Chromatographie trennen, sondern lediglich als analysenreines Gemisch in 81%iger Ausbeute isolieren und vollständig charakterisieren.

Die Behandlung des aus **176** und *epi*-**176** bestehenden Gemischs mit EtOH in Gegenwart einer substöchiometrischen Menge NaOEt führt in sehr guter Ausbeute zu einem Gemisch der entsprechenden α -Hydroxyester **165** und *epi*-**165** mit unverändertem Epimerenverhältnis (Schema 43). Aus dem erhaltenen Rohprodukt dieser Umesterung läßt sich schließlich mittels Flash-Chromatographie epimeren- und analysenreines **165** in einer Ausbeute von 72 % (bzg. auf das eingesetzte Gemisch der α -Acetoxyester) isolieren. Die relativ unbefriedigende Trennbarkeit der beiden Epimere **165** und *epi*-**165** führt hier zu Ausbeuteverlusten.

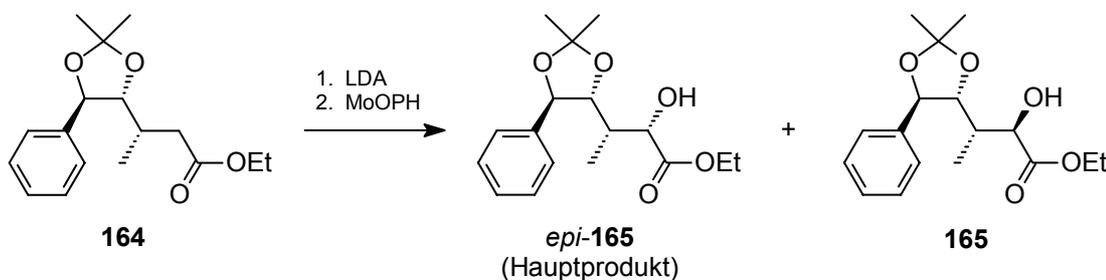


Schema 43: Elektrophile Acetoxylierung des Silylketenacetals und basenkatalysierte Umesterung. Angegebene Epimerenverhältnisse wurden $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt.

165, das für die weitere Synthese benötigte Produkt, ist chromatographisch, spektroskopisch, massenspektrometrisch und elementaranalytisch eindeutig charakterisiert worden.

3.3.2 Die elektrophile Hydroxylierung mit MoOPH

Die Reaktion des aus **164** mit LDA erzeugten Enolats mit MoOPH (**145a**) liefert ein Gemisch der beiden diastereomorphen α -Hydroxyester **165** und *epi*-**165**, wobei *epi*-**165** überwiegt und durch Flash-Chromatographie als Reinsubstanz isoliert werden kann (Schema 44).



Schema 44: Elektrophile Hydroxylierung des Li-Enolats mit MoOPH.

Die Trennung der beiden Epimere, deren dünnschichtchromatographisch ermittelten R_f -Werte ähnlich sind, verläuft jedoch nur unquantitativ, was Ausbeuteeinbußen zur Folge hat. Außerdem verläuft die Reaktion nicht vollständig, wobei jedoch das nicht umgesetzte Edukt **164** zurückgewonnen werden kann. Insgesamt ist diese Reaktion für die Synthese von **165**, welches für die Synthese des nativen Cryptophycin-Fragments A benötigt wird ungeeignet, bietet jedoch einen Zugang zu dem nicht nativen Analogon *epi*-**165**, welches für Struktur-Wirkungs-Studien interessant ist. Diese Reaktion ist deshalb durch Variation der Reaktionsbedingungen und der Reagenzmengen so optimiert worden, daß eine möglichst effiziente Synthese von *epi*-**165** resultiert. Hierbei ist die Effizienz um so größer, je höher die Umsatzrate und die Diastereoselektivität sind. Die erzielten Ergebnisse sind in Tab. 3 aufgeführt. Da sich *epi*-**165** und **165** bisher nicht mittels GC trennen ließen, konnten durch gaschromatographische Analyse der isolierten Rohprodukte lediglich beide Epimere als Summe sowie sonstige Komponenten erfaßt werden. Die Epimerenverhältnisse wurden nach Entfernung des Edukts und geringer Mengen sonstiger Verunreinigungen $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt. Eine vollständige Analyse des Rohprodukts nur mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie ist nicht möglich, da die Signale des Edukts stören.

Tab. 3: Elektrophile Hydroxylierung mit MoOPH. Werte von n_{eq} sind in mol/mol **164** angegeben. Größenordnung der Ansätze: 2–3 mmol.

Eintrag	n_{eq} Base, Solvens, Temperatur	n_{eq} - MoOPH	Zusammensetzung des Rohprodukts [Mol-%] ^a		isoliertes Gemisch beider Epimere (<i>epi</i> - 165 + 165)	
			164	<i>epi</i> - 165 + 165	<i>epi</i> - 165 / 165 ^b	Ausbeute
1	2.2 LDA, THF –78 bis –20 °C ^c	1.5	31	69	86 / 14	64 %
2	1.5 LDA, THF, –78 °C ^d	1.5	16	84	82 / 18	66 %
3	2.0 LDA, THF, –78 °C ^d	2.0	21	78	81 / 19	61 %
4	1.1 LDA, THF, –78 °C ^d	1.5	19	81	83 / 17	65 %
5	1.5 LDA, THF, –95 °C ^d	1.5	19	81	83 / 17	67 %

a Durch GC (Flächen-%) bestimmt.

b Durch ¹H-NMR bestimmt.

c Ansatz wurde nach langsamen Erwärmen auf –20 °C aufgearbeitet.

d Aufarbeitung erfolgte unmittelbar nach raschem Erwärmen auf RT.

Wie die Einträge 2–5 zeigen, beeinflussen die Mengen an LDA und MoOPH den Umsatzgrad und auch die Diastereoselektivität der Reaktion kaum. Erfolgt die Zugabe des MoOPH zur Lösung des Enolats bei –95 °C anstelle von –78 °C, so führt dies zu keiner Steigerung der Diastereoselektivität, weil die Reaktion erst oberhalb dieser Temperatur einsetzt (Tab. 3, Eintrag 5). Wie aus Eintrag 1 hervorgeht, ist der Umsatz geringer und die Diastereoselektivität geringfügig größer, wenn die Reaktionsmischung langsam von –78 °C bis –20 °C erwärmt und dann aufgearbeitet wird. Offensichtlich reagiert ein Teil des Edukts erst oberhalb –78 °C unter verminderter Diastereoselektivität ab (vgl. Eintrag 1 mit 2–5). Der Versuch eine vollständige Umsetzung des Edukts durch längeres Nachrühren bei RT zu erzielen, führte nicht zum Erfolg. Hierbei erfolgt in Gegenwart eines großen LDA-Überschusses keine Steigerung des Umsatzes während mit bis zu 1.5 eq. LDA zwar ein höherer Umsatz erzielt wird, dieser jedoch mit der Bildung eines nicht näher analysierten Überoxidationsprodukts einhergeht. Die Verwendung von DME als Solvens anstelle von THF oder aber auch ein Zutropfen des MoOPH in Form einer Lösung führen zu keiner Verbesserung der Ergebnisse (in Tab. 3 nicht aufgeführt). Es sei des weiteren erwähnt, daß eine unvollständige Enolatbildung nicht als Ursache für die unvollständige Umsetzung in Betracht kommt. So haben Versuche, in denen eine vollständige Enolatbildung durch Zugabe von 1.0 eq. *n*-BuLi (zusätzlich zu 1.1–

1.5 eq. LDA) sichergestellt worden ist, zu vergleichbaren Ergebnissen geführt (in Tab. 3 nicht aufgeführt).

Die bislang besten Ergebnisse zur Synthese von *epi*-**165** sind durch Verwendung von 1.5 eq. LDA und 1.5 eq. MoOPH (gemäß Tab. 3, Eintrag 2) erzielt worden; *epi*-**165** läßt sich hierbei in 59%iger Ausbeute als analysenreiner, weißer Feststoff isolieren. Die Substanz ist chromatographisch, polarimetrisch, spektroskopisch, massenspektrometrisch und elementaranalytisch eindeutig charakterisiert worden.

3.3.3 Die Verwendung alternativer elektrophiler Hydroxylierungs-Reagenzien

MoOPD (**145b**) führt verglichen mit MoOPH (**145a**) zu einer geringeren Diastereoselektivität und insgesamt schlechteren Ergebnissen. Die geringere Löslichkeit des MoOPD in THF kommt als mögliche Ursache in Betracht.

Die Reaktion des aus **164** mit LDA erzeugten Enolats mit 1.0 eq. *t*-BuOOLi, welches *in situ* leicht durch Deprotonierung von *t*-BuOOH mit *n*-BuLi hergestellt werden kann, verläuft zwar nahezu vollständig und auch relativ sauber, doch ohne nennenswerte Diastereoselektivität. Das Ausbleiben der Diastereoselektivität ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die Reaktion erst bei RT einsetzt.

Die Reaktion des aus **164** erzeugtem Li-Enolats mit Phenylsulfonyloxaziridin **153** verläuft bereits bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vollständig, doch bilden sich hier vom Reagenz herrührende schwer abtrennbare Nebenprodukte, darunter eines, bei welchem es sich vermutlich um ein Iminoaldoladdukt handelt (siehe Schema 34). Wie unter 1.2.3.3 näher erläutert, könnte die Bildung von Iminoaldoladdukten nur durch Verwendung des Li-freien Enolats vermieden werden; für die Erzeugung von Esterenolaten sind jedoch sehr starke, daher lithiumhaltige Basen wie LDA erforderlich.

3.3.4 Aufklärung der Konfiguration der α -Hydroxyester

Die Konstitution und die Konfiguration von *epi*-**165** wird durch folgende Ergebnisse bewiesen (siehe 3.4):

- Kopplungskonstanten $^3J_{\text{H-3,H-4}}$ der γ -Lactone **179** und **180** (Schema 46, S. 64).
- Ausgehend von *epi*-**165** wird das gleiche Lacton (**180**) erhalten wie ausgehend von **177** (Schema 46, S. 64).
- Röntgenstrukturanalyse des Diols *epi*-**181** (Abb. 11, S. 67).

Aus der Korrelation sämtlicher Ergebnisse miteinander (siehe 3.4.3) folgt, daß **165** am C^α -Atom (*R*)-konfiguriert sein muß, wenn *epi*-**165** am C^α -Atom (*S*)-konfiguriert ist.

3.3.5 Diskussion

Der α -Hydroxyester **165** und dessen Epimer *epi*-**165** sind erfolgreich synthetisiert worden. Die Ausbeuten betragen in beiden Fällen 59 % ausgehend von **164**. Ein Nachteil in der Synthese von **165** ist, daß sie (ausgehend von **164**) drei Stufen umfaßt und somit recht umständlich erscheint. Leider verliefen bisher sämtliche Versuche, sie zu vereinfachen, erfolglos.

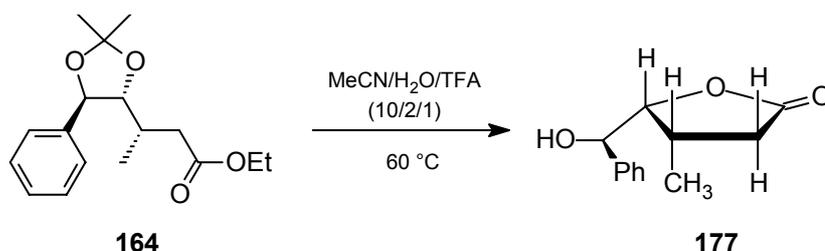
Die Trennung der beiden Epimere ist vergleichsweise schlecht, was insgesamt zu Ausbeuteeinbußen führt. Sämtliche im Verlauf der weiteren Synthese vorkommenden Verbindungen, die sich von **165** und *epi*-**165** ableiten, sind noch schlechter oder gar nicht trennbar, so daß die Epimerentrennung auf Stufe der α -Hydroxyester erfolgen muß.

Die Konfiguration beider Verbindungen ist aufgeklärt worden. Somit ist ein wichtiges Teilziel, nämlich die Einführung der vier stereogenen Zentren unter Ausnutzung der AD-Reaktion, erreicht worden.

3.4 Aufklärung der Konfiguration und Korrelation der Ergebnisse

3.4.1 Lactonisierungen und Folgereaktionen

Die Behandlung des Esters **164** mit wäßriger TFA in MeCN bei 60 °C liefert nach Aufarbeitung und Reinigung des Rohprodukts durch Flash-Chromatographie das γ -Lacton **177** in 87%iger Ausbeute als weißen, analysenreinen Feststoff (Schema 45).



Schema 45: Lactonisierung von **164**.

177 ist chromatographisch, spektroskopisch, massenspektrometrisch, elementaranalytisch sowie durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse eindeutig charakterisiert worden. Mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse (Abb. 10) ist dessen relative Konfiguration aufgeklärt und der eindeutige Beweis erbracht worden, daß es sich um das γ - und nicht das entsprechende δ -Lacton handelt. Da die Konfiguration der durch die AD-Reaktion eingeführten stereogenen Zentren bekannt ist,^[74b] ist letztendlich auch die absolute Konfiguration des Lactons **177** bekannt. Somit muß das Atom C-3 in **164** eine (*S*)-Konfiguration besitzen, d.h. die Addition von MeLi an **163a** verläuft eindeutig *syn*-selektiv (vgl. 3.2, S. 52). Bereits von A. Stončius anhand von NOE-Differenzexperimenten mit den γ -Lactonen **177** und *epi*-**177** erhaltene Ergebnisse^[118] zur Konfiguration von **164** und *epi*-**164** werden widerspruchsfrei bestätigt.

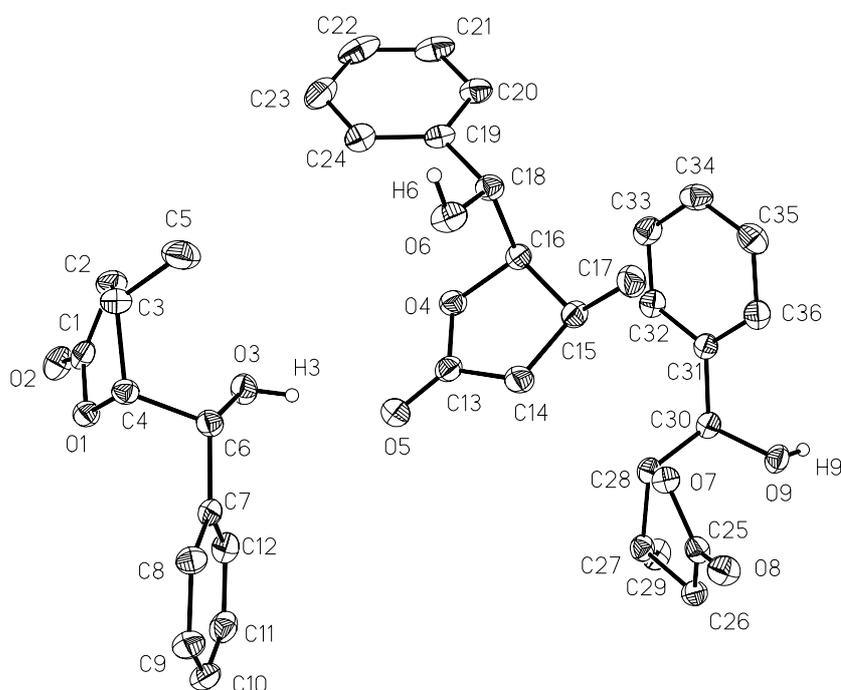
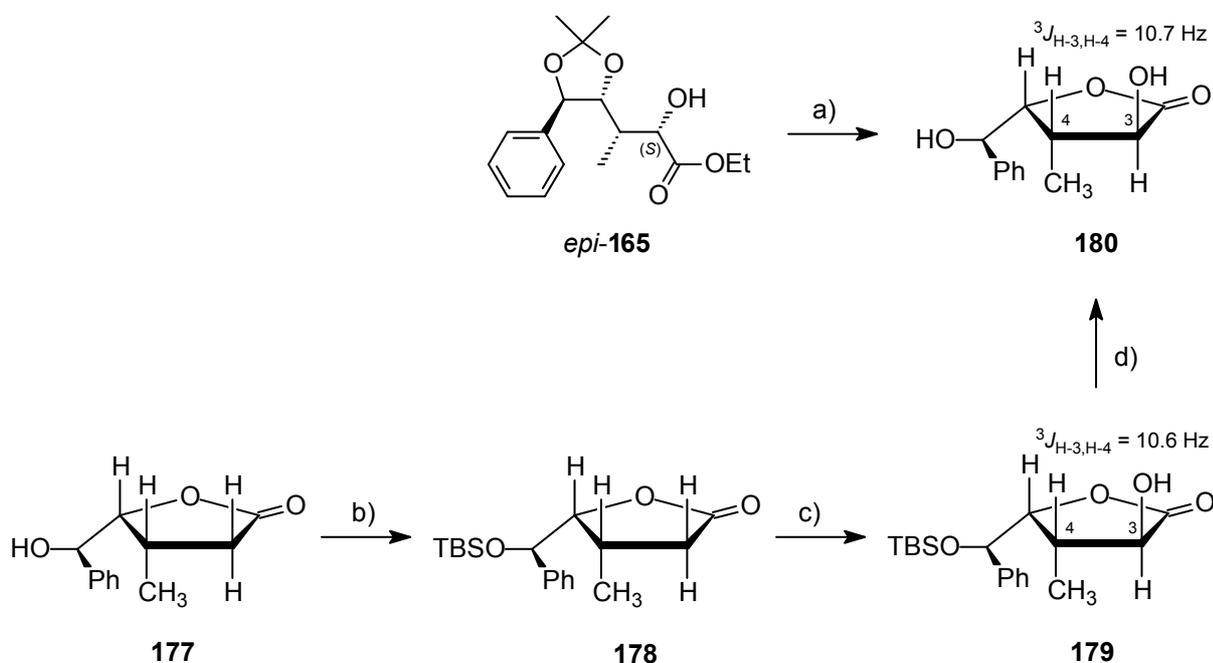


Abb. 10: Molekülstruktur von (4*S*,5*R*)-[(*R*)-Hydroxyphenylmethyl]-4-methyltetrahydrofuran-2-on (**177**) im Kristall. Die Elementarzelle besteht aus drei unterschiedlichen Konformeren mit gleicher Konfiguration. Ausführliche röntgenkristallographische Daten befinden sich im Anhang (6.1).

Um die Konfiguration der C^α -Atome der α -Hydroxyester zu bestimmen ist *epi-165* durch Behandlung mit TFA/H₂O in das γ -Lacton **180** übergeführt worden (Schema 46, Schritt a). **180**, welches in 74%iger Ausbeute als weißer Feststoff erhalten wird, ist chromatographisch, spektroskopisch, massenspektrometrisch und elementaranalytisch eindeutig charakterisiert worden. Die Tatsache, daß es sich bei **180** um das γ - und nicht das prinzipiell ebenfalls in Frage kommende δ -Lacton handelt, folgt aus seiner Identität mit dem ausgehend von **177** synthetisierten Lacton (Schema 46, Schritte b–d). Die Anwendung von NOE-Differenz-Experimenten bzw. NOESY-Experimenten zur Konfigurationsaufklärung führte bei **180** zu keinem eindeutigen Ergebnis. Allerdings ist die ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmte Kopplungskonstante ³J_{H-3,H-4} von 10.7 Hz, ein Indiz dafür, daß H-3 und H-4 in **180** *trans*-ständig angeordnet sind und das C^α -Atom in *epi-165* folglich (*S*)-konfiguriert sein muß.



Schema 46: a) TFA/H₂O (8/2), RT, 74 %. b) 1.5 eq. TBSCl, 1.5 eq. Im, DMF, 60 °C, 95 %. c) LDA, MoOPH, 48 %. d) 2.5 eq. (n-Bu)₄NF•3H₂O, THF, RT, 50 %.

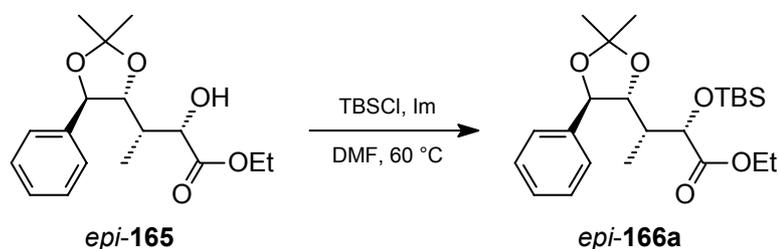
Einen weiteren Hinweis auf die (*S*)-Konfiguration am C^α -Atom in *epi-165* liefert die in Schema 46 abgebildete, aus den Schritten b–d bestehende Reaktionsfolge. Die Reaktion von **177** mit TBSCl in Gegenwart von Imidazol liefert den entsprechenden TBS-Ether **178** als analysenreinen Feststoff in sehr guter Ausbeute. **178** ist mit den üblichen Methoden eindeutig charakterisiert worden. Die elektrophile Hydroxylierung des aus **178** erzeugtem Li-Enolats mit MoOPH liefert **179** als alleiniges Diastereomer. Die hierbei erzielte, nur geringe Ausbeute ist auf eine unvollständige Umsetzung zurückzuführen. **179**, ein farbloses, hochviskoses Öl,

ist chromatographisch, spektroskopisch und massenspektrometrisch eindeutig charakterisiert worden. Mit einer Kopplungskonstante $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 10.6$ Hz, liegt auch hier ein Indiz dafür vor, daß die beiden Wasserstoffatome H-3 und H-4 *trans*-ständig angeordnet sind. Des weiteren erscheint ein Angriff des Lactonenolats durch das MoOPH von der anderen Seite des Fünfrings, die sterisch durch die Methylgruppe und dem am C-5 gebundenen Substituenten effizient abgeschirmt sein sollte, als unwahrscheinlich, so daß **179** das erwartete Produkt ist. Entfernung der Schutzgruppe mit $(n\text{-Bu})_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ führt schließlich zu **180**, welches auch bei der Lactonisierung von *epi*-**165** entsteht.

3.4.2 TBS – eine geeignete Schutzgruppe?

TBS ist die erste Schutzgruppe, die auf ihre Eignung für die geplante Synthese untersucht worden ist, und zwar lediglich in Kombination mit *epi*-**165**, da **165** zu diesem Zeitpunkt noch nicht zugänglich gewesen ist und analoge Ergebnisse erwartet werden.

Die Reaktion von *epi*-**165** mit TBSCl in Gegenwart von Imidazol liefert in 94%iger Ausbeute den TBS-Ether *epi*-**166a** als analysenreines Öl (Schema 47).

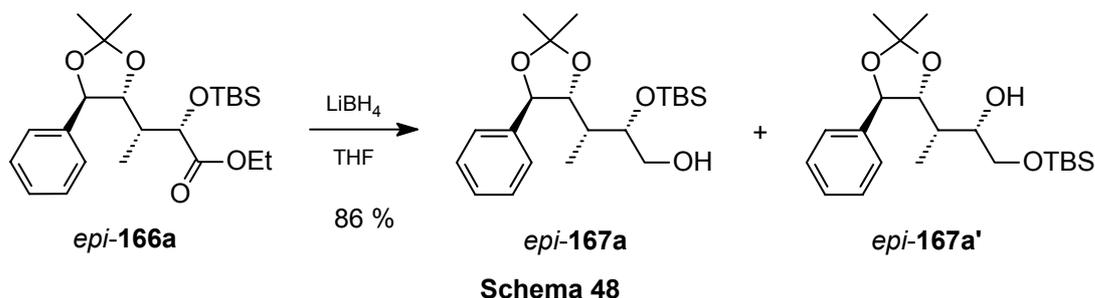


Schema 47

epi-**166a** ist chromatographisch, spektroskopisch, massenspektrometrisch sowie durch Elementaranalyse eindeutig charakterisiert worden.

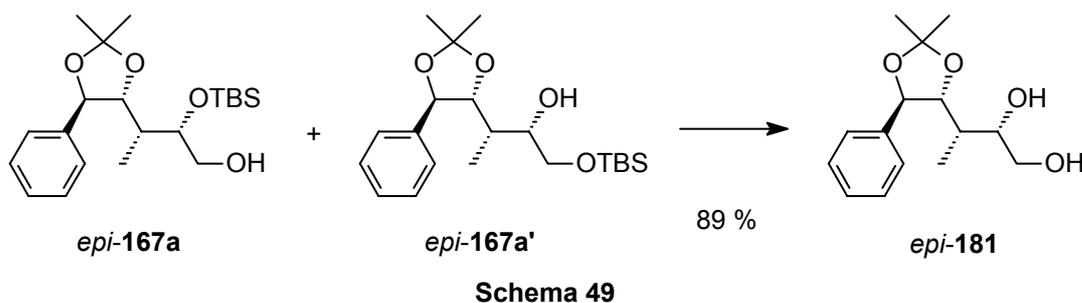
Der Versuch, *epi*-**166a** zum erwünschten primären Alkohol *epi*-**167a** zu reduzieren, ist nicht erfolgreich verlaufen. Die Reagenz/Solvens-Kombinationen DIBAH/THF, $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ und $\text{LiAlH}_4/\text{Et}_2\text{O}$ führen zu keiner Reaktion. In letzterem Fall führt noch nicht einmal längeres Erhitzen unter Rückfluß mit einem großen Überschuß an LiAlH_4 zu einer nennenswerten Umsetzung. Offensichtlich ist das Ausbleiben der Reaktion auf die Sperrigkeit der TBS-Gruppe zurückzuführen. Die Reaktion mit einem Überschuß an LiBH_4 , welches ein sterisch weniger anspruchsvolles Reduktionsmittel als LiAlH_4 ist, in THF führt nach mehrstündigem Erhitzen

unter Rückfluß zur vollständigen Umsetzung, wobei sich jedoch in beträchtlichen Mengen der sekundäre Alkohol *epi-167a'* als Nebenprodukt bildet (Schema 48).



Wie dünn-schichtchromatographische Reaktionskontrollen gezeigt haben, bildet sich *epi-167a'* bei RT deutlich langsamer als *epi-167a*, jedoch verläuft die Reaktion insgesamt zu langsam. Die Bildung des sekundären Alkohols *epi-167a'* geht auf eine Umlagerung der Silylgruppe innerhalb des intermediär entstehenden Alkoholats zurück; das Umlagerungsprodukt *epi-167a'* ist wahrscheinlich thermodynamisch stabiler als *epi-167a*. Beide Alkohole sind chromatographisch und NMR-spektroskopisch hinreichend charakterisiert worden.

Behandlung des aus den beiden Alkoholen *epi-167a* und *epi-167a'* bestehenden Gemischs mit $(n\text{-Bu})_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ in THF liefert in 89%iger Ausbeute das Diol *epi-181* in Form eines analy-senreinen Feststoffs (Schema 49).



Die Tatsache, daß hier nur ein Produkt in hoher Ausbeute entstanden ist, ist ein zusätzlicher Beweis für die Richtigkeit der gemäß Schema 48 erhaltenen Ergebnisse. Das Diol *epi-181* ist chromatographisch, polarimetrisch, spektroskopisch, massenspektrometrisch, elementaranaly-tisch und auch durch Röntgenstrukturanalyse eindeutig charakterisiert worden. Die Einkristall-Röntgenstrukturanalyse (Abb. 11) von *epi-181* bestätigt die Richtigkeit der Konstitution und der relativen Konfiguration. Da die Konfiguration der beiden durch die asymmetrische Dihydroxylierung eingeführten stereogenen Zentren literaturbekannt ist,^[74b] ist letztendlich

auch die absolute Konfiguration von *epi-181* gesichert. Da sich *epi-181* von *epi-165* durch Reaktionen ableitet, die die Konfiguration sämtlicher vier stereogener Zentren nicht verändern, ist hiermit die (*S*)-Konfiguration am C^α -Atom in *epi-165* eindeutig gesichert. Ebenfalls als richtig bestätigt werden die in Schema 46 aufgeführten Ergebnisse, die zur richtigen Vorhersage der (*S*)-Konfiguration am C^α -Atom in *epi-165* geführt haben. Die *syn*-Selektivität der Addition von MeLi an **163a**, die bereits durch die Röntgenstrukturanalyse von **177** eindeutig bewiesen ist, wird hierdurch erneut bestätigt. Wie im nächsten Abschnitt ausführlich dargestellt wird lassen sich alle bisherigen Ergebnisse miteinander korrelieren und auf *epi-181* zurückführen.

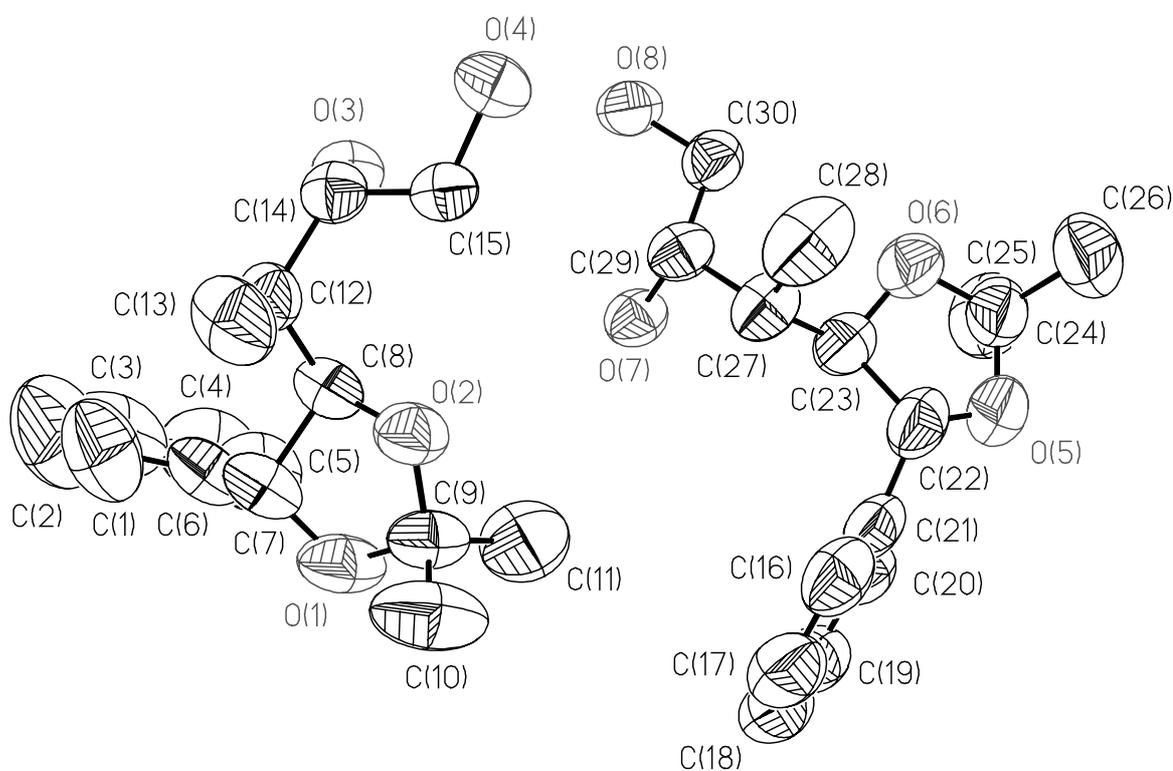
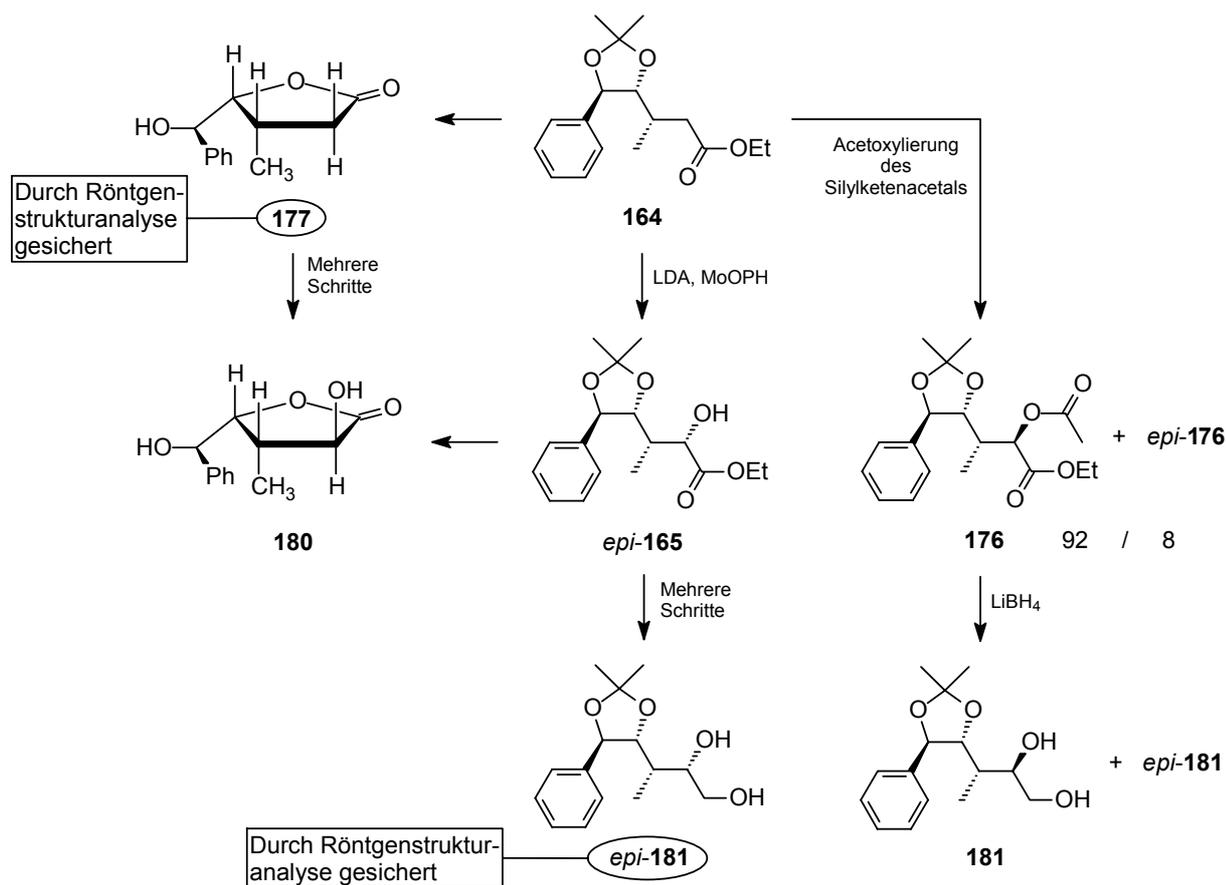


Abb. 11: Molekülstruktur von (*2S,3S*)-3-[(*4R,5R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butan-1,2-diol (*epi-181*) im Kristall. Die Elementarzelle besteht aus zwei ähnlichen Konformeren mit gleicher Konfiguration. Ausführliche röntgenkristallographische Daten befinden sich im Anhang (6.1).

3.4.3 Korrelation der bisherigen Ergebnisse miteinander

In Schema 50 sind die bisher erzielten Ergebnisse so zusammengefaßt, daß die Korrelationen der Verbindungen untereinander – insbesondere im Hinblick auf die Stereochemie – deutlich werden. Ebenfalls von Bedeutung, und daher in Schema 50 mit aufgeführt, ist die Tatsache, daß die Reduktion des bei der der elektrophilen Acetoxylierung des Silylketenacetals entste-

henden Gemischs der α -Acetoxyester **176** und *epi*-**176** mit LiBH_4 in THF ein Gemisch der entsprechenden Diole **181** und *epi*-**181** mit unverändertem Epimerenverhältnis liefert. Das in dieser Mischung als Nebenbestandteil enthaltene Diol ist identisch mit *epi*-**181**, dessen Struktur durch Röntgenstrukturanalyse gesichert ist. Zwischen den Diolen besteht somit ein völlig analoger Zusammenhang wie zwischen den α -Hydroxyestern **165** und *epi*-**165**: Nach der Umesterung des aus den α -Acetoxyestern **176** und *epi*-**176** bestehenden Gemischs wird ein entsprechendes Gemisch der α -Hydroxyester erhalten, wobei das in geringerer Menge vorliegende Epimer identisch ist mit *epi*-**165** (Schema 43, S. 58). Letzteres stellt wiederum das Hauptprodukt der elektrophilen Hydroxylierung des aus **164** erzeugten Li-Enolats mit MoOPH dar (Schema 44, S. 59). Umgekehrt ist der bei der elektrophilen Hydroxylierung des Li-Enolats mit MoOPH in geringerer Menge entstehende α -Hydroxyester identisch mit dem gemäß Schema 43 (S. 58) zugänglichen.



Schema 50: Korrelation der bisherigen Ergebnisse miteinander.

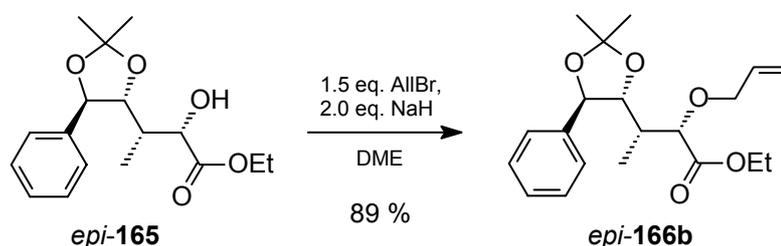
Aufgrund dieser Wechselbeziehungen wird über die Röntgenstrukturanalyse von *epi*-**181** nicht nur die Richtigkeit der (*S*)-Konfiguration am C^α -Atom in *epi*-**165** sondern auch die der (*R*)-Konfiguration am C^α -Atom in **165** und **176** bewiesen. Auch die synthetisierten Lactone

177–180 stehen über *epi-165* mit *epi-181* in Beziehung, so daß auch die unter 3.4.1 beschriebenen Ergebnisse richtig sein müssen.

3.5 Synthese der primären Alkohole

3.5.1 Synthese der Allylether

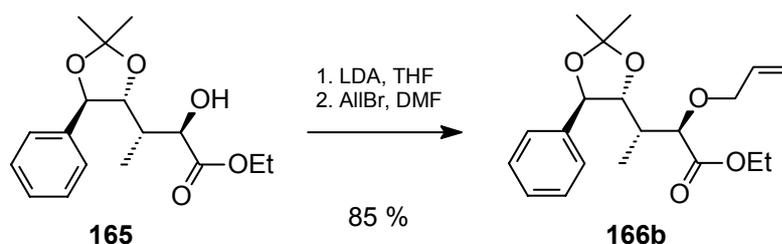
Die Reaktion von *epi-165* mit Allylbromid in Gegenwart von NaH als Base liefert den entsprechenden Allylether *epi-166b* in 89%iger Ausbeute als farblose ölige Flüssigkeit (Schema 51).



epi-166b ist chromatographisch, polarimetrisch, spektroskopisch, massenspektrometrisch und elementaranalytisch eindeutig charakterisiert worden.

Der Versuch, **166b** ausgehend von **165** analog zu synthetisieren, scheiterte. Die gleiche Synthesemethode führt in diesem Fall zu einem Gemisch bestehend aus **166b**, *epi-166b* sowie nicht näher definierten Nebenprodukten. **166b** und *epi-166b*, die sich nicht durch Flash-Chromatographie trennen lassen, sind in 65%iger Ausbeute als Gemisch (**166/epi-166b** = 74/26) isoliert worden, dessen Zusammensetzung sowohl gaschromatographisch als auch ¹H-NMR-spektroskopisch eindeutig bestimmt worden ist. Offensichtlich ist hier unter dem Einfluß des NaH eine Epimerisierung in α -Stellung erfolgt. Dieses Resultat ist für die Synthese von **166b** nicht brauchbar.

Die Synthese des Allylethers **166b** gelingt hingegen durch Reaktion des aus **165** mit LDA in der Kälte erzeugten Li-Alkoholats mit Allylbromid in THF/DMF (Schema 52).

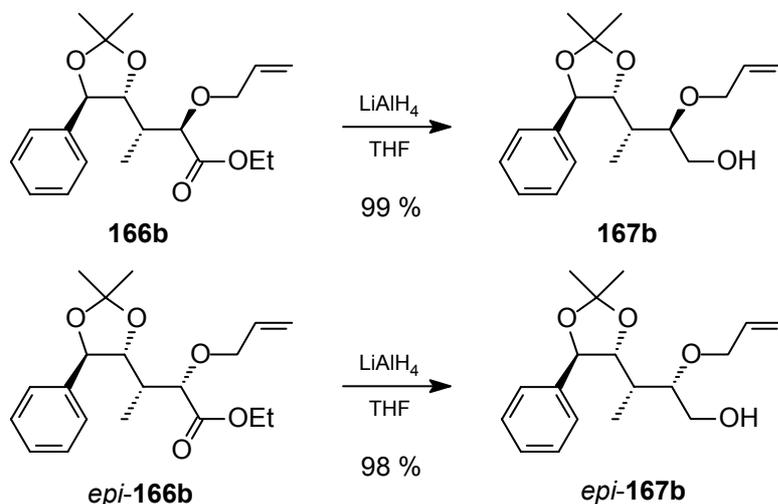


Schema 52

Das DMF dient hierbei als Cosolvens, da das Li-Alkoholat in THF allein nicht mit Allylbromid reagiert. Diese Methode verläuft sauber, epimerisierungsfrei und liefert **166b** in sehr guter Ausbeute. **166b**, ein farbloses Öl, ist chromatographisch, polarimetrisch, spektroskopisch, massenspektrometrisch und elementaranalytisch eindeutig charakterisiert worden.

3.5.2 Reduktion der Allylether

Die Reduktionen der beiden Ester **166b** und *epi-166b* mit LiAlH_4 in THF verlaufen sauber, vollständig und in exzellenten Ausbeute. Es wird in beiden Fällen nach der gleichen Methode verfahren.



Schema 53

167b und *epi-167b* sind farblose Öle und mit den üblichen analytischen Methoden eindeutig charakterisiert worden. Bemerkenswert ist, daß die Produkte bei der verwendeten Aufarbeitungsmethode direkt in analysenreiner Form anfallen, wodurch zusätzliche Reinigungen durch Flash-Chromatographie eingespart werden und die Ausbeuten höher sind. Wird beispielsweise 2 M HCl oder ges. NH_4Cl -Lsg. anstelle von 1 M HOAc zum „Quenching“ verwendet, so

führt dies zu einem beträchtlichen Anteil an nicht näher definierten Nebenprodukten, wie DC-Kontrollen vor und nach der Aufarbeitung eindeutig belegen.

3.5.3 Diskussion

Die benötigten Allylether sind erfolgreich synthetisiert worden; hierbei hat sich gezeigt, daß sich die beiden Epimere **165** und *epi*-**165** hinsichtlich ihrer Reaktivität nicht gleich verhalten. Die Reduktion zu den primären Alkoholen ist problemlos und in sehr guten Ausbeuten verlaufen, die Allyloxygruppe hat diese Reaktion bei beiden Epimeren schadlos überstanden. Bei der Verwendung von TBS als Schutzgruppe sind bei der Reduktion hingegen Probleme aufgetreten (siehe 3.4.2).

Für die spätere Spaltung des Allylethers (3.7.6) existieren viele Methoden,^[120] bei denen im allgemeinen Übergangsmetallkomplexe in katalytischer Menge eingesetzt werden.

3.6 Strategie 1

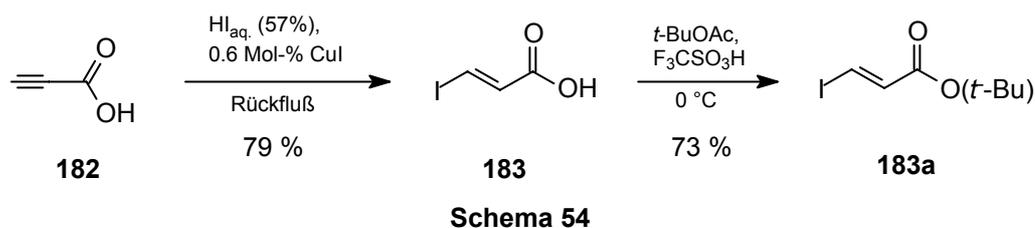
3.6.1 Planung der weiteren Vorgehensweise

Die konkrete Zielsetzung besteht in der Überführung des Alkyljodids **168b** in das Alkylzinkiodid bzw. das *B*-Alkyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonan und deren anschließende Pd(0)-katalysierte Kupplung mit den Estern (und zugleich Vinyljodiden) **183a,b**. Diese Ester sind in sofern eine vielversprechende Wahl, als daß (*E*)-3-Iodacrylate bereits erfolgreich von *Rossi et al.* in Pd(0)-katalysierten Kupplungen vom *Stille*- und *Sonogashira*-Typ eingesetzt worden sind.^[121] Eine weitere Alternative ist die Überführung von **168b** über das Alkylzinkiodid in ein Cuprat des Typs R₂Cu(CN)ZnX (sog. „Knochel-Cuprat“)^[122] und dessen anschließende Reaktion mit **183a,b**. Bei Erfolg sollte dann versucht werden, die Ergebnisse auf *epi*-**168b** zu übertragen.

3.6.2 Synthese der Vinyljodide

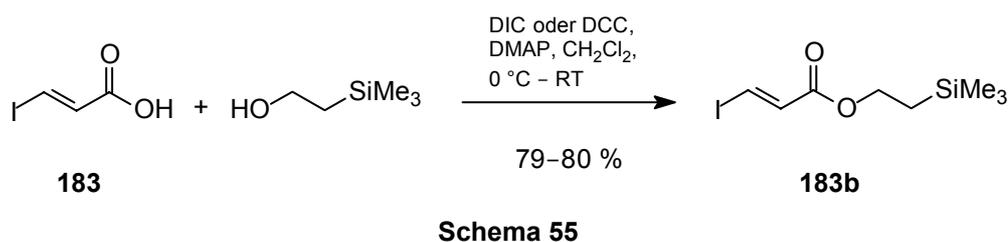
Die Synthese der Ester **183a,b** erfolgt ausgehend von der entsprechenden Carbonsäure **183**, die ihrerseits durch Addition von wäßriger Iodwasserstoffsäure an Propiolsäure (**182**) zugänglich ist. Da die Addition von HI an **182** zunächst (*Z*)-selektiv verläuft, muß die (*Z*)-Form durch längeres Erhitzen oder durch Behandlung mit I₂ in Dioxan bei 60 °C in die thermody-

namisch stabilere (*E*)-Form isomerisiert werden.^[123,124] Alternativ führt Erhitzen der Komponenten im Bombenrohr bei 130 °C ebenfalls zum (*E*)-Produkt.^[125] Die von *Ley et al.* beschriebene Synthese von **183** durch Addition von HI an **182** in Gegenwart einer katalytischen Menge CuI führt ausschließlich zum (*E*)-Produkt und ist unter praktischen Gesichtspunkten die effizienteste.^[126] Nach deren Optimierung wird **183** in 79%iger Ausbeute erhalten (Schema 54).



Die Synthese des *t*-Bu-Esters **183a** ist zwar ebenfalls bereits von *Ley et al.* erwähnt worden,^[126] ließ sich jedoch anhand der unzureichenden Angaben nicht reproduzieren. Sie erfolgt durch säurekatalysierte Umesterung unter Verwendung von *t*-BuOAc, wobei die Reaktionsbedingungen erfolgreich optimiert worden sind (Schema 54). Sowohl **183** als auch **183a** sind anhand der vorliegenden analytischen Daten hinreichend charakterisiert worden.

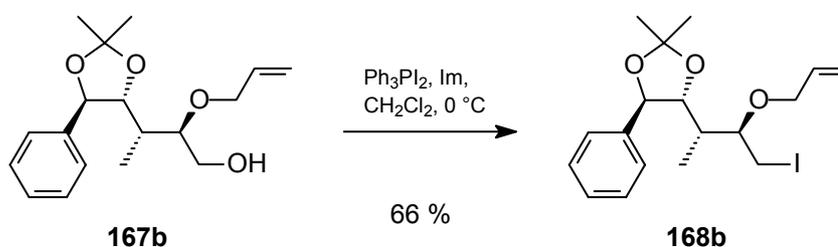
Der 2-Trimethylsilylethylester (TMSE-Ester) **183b** läßt sich durch Veresterung von **183** mit 2-Trimethylsilylethanol unter Anwendung des auf *Steglich* zurückgehenden Carbodiimid/DMAP-Verfahrens^[127] in guter Ausbeute synthetisieren (Schema 55).



Die Carbodiimide DIC und DCC liefern hierbei nahezu gleiche Ergebnisse. DIC läßt sich als Flüssigkeit (insbesondere unter Inertgasbedingungen) jedoch sehr viel besser handhaben als DCC, welches ein hygroskopischer Feststoff ist. **183b**, eine farblose Flüssigkeit, ist chromatographisch, spektroskopisch und massenspektrometrisch eindeutig charakterisiert worden.

3.6.3 Synthese des Alkyliods

Die Reaktion des primären Alkohols **167b** mit Ph_3PI_2 , welches *in situ* durch Reaktion von Ph_3P mit I_2 erzeugt wird, in Gegenwart von Imidazol als Base liefert das Alkyliodid in 66%iger Ausbeute (Schema 56).



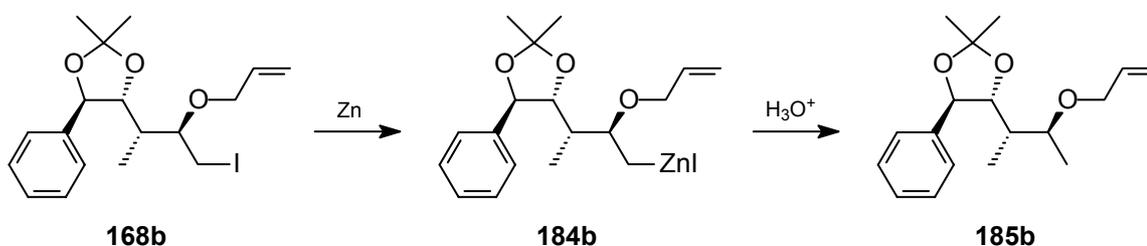
Schema 56

168b, ein farbloser kristalliner Feststoff, ist chromatographisch, polarimetrisch, spektroskopisch und massenspektrometrisch eindeutig charakterisiert worden.

3.6.4 Reaktion des Alkyliods mit aktiviertem Zink

Primäre Alkyliodide lassen sich im allgemeinen durch oxidative Addition an aktiviertem Zink in die entsprechenden Alkylzinkhalogenide überführen.^[122a,128] Aktiviertes Zn ist durch Behandeln von Zn-Staub mit 1,2-Dibromethan und Me_3SiCl bequem zugänglich, wobei dessen Aktivierung unmittelbar vor seiner Verwendung *in situ* erfolgt.^[129]

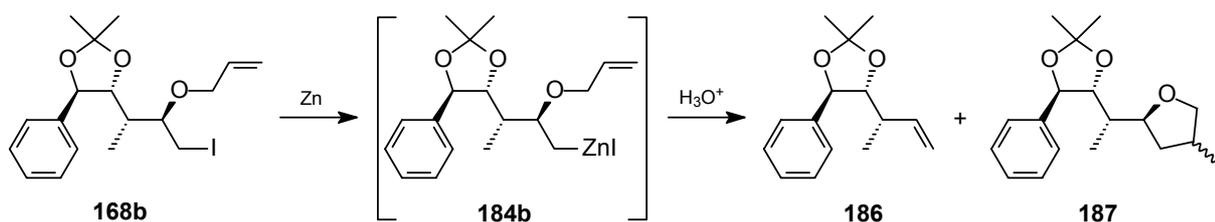
Zunächst ist mittels GC und DC untersucht worden, ob die Bildung des erwünschten Alkylzinkiodids **184b** überhaupt erfolgreich verläuft. Dazu sind Proben entnommen und mit ges. NH_4Cl -Lsg. behandelt worden, wobei **185b** das erwartete Protonierungsprodukt des Metallorganyls ist (Schema 57).



Schema 57: Erwartete Ergebnisse.

Die Reaktion von **168b** mit aktiviertem Zink und anschließende Behandlung mit ges. NH_4Cl -Lsg. führt jedoch nicht zu dem erwarteten Protonierungsprodukt **185b**, was ein Indiz für eine

erfolgreiche Bildung des Metallorganyls wäre, sondern ein Gemisch bestehend aus dem Olefin **186** und dem Tetrahydrofuran-Derivat **187** (Schema 58).



Schema 58: Tatsächlich erhaltene Ergebnisse.

186 geht aus einer β -Eliminierung von AlOZnI aus **184b** hervor, **187** ist das Produkt einer Carbometallierung gefolgt von einer Protonierung. Die in zwei repräsentativen, unterschiedlichen Ansätzen erhaltenen Ergebnisse sind in Tab. 4 zusammengefaßt.

Tab. 4: Reaktion von **168b** mit aktiviertem Zn (jeweils im Überschuß eingesetzt), und anschließender Protonierung mit $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$. Die Zn-Aktivierung erfolgte mit 1,2-Dibromethan und Me_3SiCl .

Eintrag	Bedingungen	GC-Analyse [Flächen-%]		
		186	187	168b
1	THF, 1.5 h, 35–40 °C	63	34	1
2	THF, 18 h, RT	58	36	5

Wie die Ergebnisse zeigen, erfolgt bei 35–40 °C relativ rasch eine vollständige Umsetzung, bei RT hingegen erst nach mehreren Stunden. In beiden Fällen bildet sich als Hauptprodukt das Alken **186** und in ebenfalls beträchtlicher Menge **187**. Da beide Verbindungen aus dem Alkylzinkiodid **184b** hervorgehen, muß letzteres zunächst entstanden sein, ist jedoch nicht hinreichend stabil, um für eine Pd(0)-katalysierte Kupplung oder einer *In-situ*-Erzeugung eines „Knochel-Cupprats“ verwendet werden zu können (3.6.1).

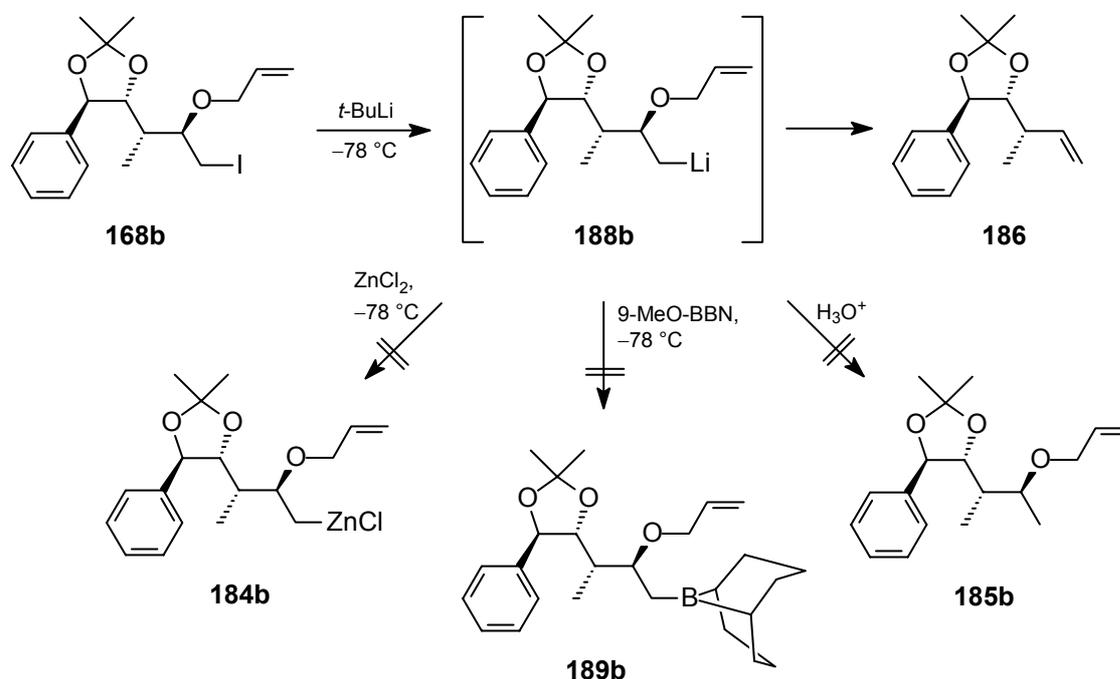
Die Strukturen der Verbindungen **186** und **187** sind durch Analytik des isolierten Rohprodukts mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie bestimmt worden. **186** wird bei der Reaktion von **168b** mit *t*-BuLi auch als Reinsubstanz erhalten (siehe 3.6.5), wodurch die Richtigkeit seiner Identifizierung als Hauptprodukt der Reaktion von **168b** mit aktiviertem Zink bestätigt wird.

3.6.5 Reaktion des Alkylidids mit *t*-BuLi

Die Reaktion von primären Alkylididen mit 2.0–2.2 eq. *t*-BuLi in *n*-Pentan/Et₂O bei –78 °C liefert unter Li-I-Austausch Lösungen der entsprechenden Alkylolithium-Reagenzien mit guten Umsetzungsraten.^[130] Es sind Beispiele bekannt, in denen aus so erzeugten Li-Organyle durch Transmetallierung mit ZnCl₂ Organozinkhalogenide *in situ* erzeugt worden und dann Pd(0)-katalysiert mit Vinylididen gekuppelt worden sind.^[130b,131] Da die Transmetallierung auf Zn unterhalb von 0 °C abläuft, könnte so womöglich die β -Eliminierung unter Bildung von **186** vermieden werden und ausgehend von dem Alkylzinkhalogenid *in situ* ein „Knochel-Cuprat“ erzeugt werden, welches in der Kälte mit den Vinylididen **183a,b** weiter umgesetzt wird. Des weiteren ist bekannt, daß Li-Organyle in der Kälte mit *B*-MeO-BBN unter Bildung der entsprechenden *B*-Alkyl-BBN-Derivate reagieren,^[132] welche geeignete Edukte der *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kupplung sind.^[133] Aus diesen Gründen erscheint die Untersuchung der Reaktion von **168b** mit *t*-BuLi als sehr vielversprechend.

Die insgesamt erzielten Ergebnisse bei der Reaktion von **168b** mit *t*-BuLi in *n*-Hexan/Et₂O oder Et₂O sind in Schema 59 und Tab. 5 zusammengefaßt. In allen untersuchten Fällen ist eine vollständige Umsetzung des Edukts erfolgt und das Alken **186** ist das einzige isolierte oder nachweisbare Produkt. So führt z.B. die Reaktion von **168b** mit 2.2 eq. *t*-BuLi in *n*-Hexan/Et₂O bei –78 °C und anschließendem Erwärmen auf RT in 89%iger Ausbeute zu analysenreinem Alken **186** (Tab. 5, Eintrag 1). Beim Versuch, das Li-Organyl durch „Quenching“ noch in der Kälte unter Bildung von **185b** zu protonieren, ist **186** in 95%iger Ausbeute und nahezu analysenreiner Qualität isoliert worden (Tab. 5, Eintrag 2). Offensichtlich entsteht hier also das Li-Organyl **188b** welches bereits in der Kälte unter β -Eliminierung von LiOAll zerfällt. Eine Transmetallierung des Li-Organyls auf Zn in Et₂O unter Bildung des Alkylzinkhalogenids bereits in der Kälte, wo dieses womöglich stabiler ist als bei RT, verläuft aufgrund der Schwerlöslichkeit des ZnCl₂ in Et₂O bei –78 °C zu langsam, um mit der Eliminierung von **188b** konkurrieren zu können (Tab. 5, Eintrag 3). Beim Versuch das Li-Organyl mit *B*-MeO-BBN bei –78 °C unter Bildung des Bor-Organyls **189b** abzufangen, ließen sich mittels GC-Kontrolle hauptsächlich **186** sowie geringe Mengen nicht näher definierter Verunreinigungen nachweisen (Tab. 5, Eintrag 4). Aufarbeitung des Ansatzes bei RT und Analyse des Rohprodukts mittels NMR-Spektroskopie haben zu dem gleichen Ergebnis geführt. **186** ist der einzige Bestandteil des Rohprodukts, der aus dem Edukt **168b** hervorgegangen ist. Entweder erfolgt die Eliminierung des Li-Organyls **188b** zum Alken **186** schneller als dessen Reaktion mit *B*-MeO-BBN oder aber das entstandene Bororganyl **189b** ist oberhalb von –78 °C eben-

falls instabil. Da bei der Reaktion kein Ausfall von LiOMe beobachtet worden ist, erscheint die erste Alternative als die wahrscheinlichere.



Schema 59: Reaktion von **168b** mit *t*-BuLi und Versuche zum Abfangen des Li-Organyls **188b**.

Tab. 5: Reaktion von **168b** mit jeweils 2.2 eq. *t*-BuLi bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Eintrag	Solvens ^a (nur vorgelegtes)	„Trapping“-Reagenz	„Quenching“	Ausbeute an Alken	
				GC ^b	isoliert
1	<i>n</i> -Hexan/Et ₂ O = 3/2	–	NH ₄ Cl _{aq.} , RT	96 %	89 %
2	<i>n</i> -Hexan/Et ₂ O = 3/2	–	HOAc, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	100 %	95 %
3	Et ₂ O	1.0 eq. ZnCl ₂ ^c	–	99 %	n.b.
4	<i>n</i> -Hexan/Et ₂ O = 3.6/2	1.1 eq. <i>B</i> -MeO-BBN	NH ₄ Cl _{aq.} , RT	90 %	unrein, daher nicht quantifizier- bar

a Das vom *t*-BuLi (1.5 M Lsg. in Pentan) stammende Pentan wurde nicht mit berücksichtigt.

b Reaktionskontrollen bei RT, Proben wurden mit ges. NH₄Cl-Lsg. behandelt. Angaben in Flächen-%.

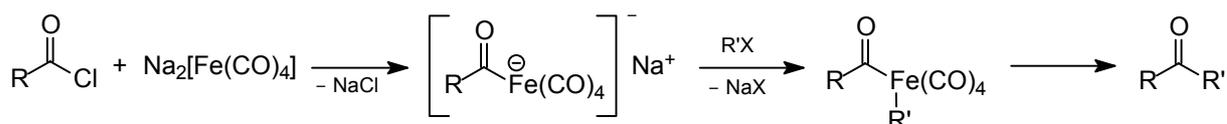
c ZnCl₂ ist bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Et₂O schwerlöslich.

Insgesamt läßt sich also feststellen, daß das Li-Organyl **188b** so instabil ist, daß es für die weitere Synthese nicht verwendbar ist. Die aus dem Li-I-Austausch und der anschließenden Eliminierung von LiOAl bestehende Reaktion verläuft so sauber, daß sie prinzipiell eine brauchbare Methode zu Transformation von **168b** in **186** darstellt. **186**, eine farblose Flüssigkeit, ist chromatographisch, spektroskopisch und massenspektrometrisch eindeutig charakterisiert worden.

3.6.6 Alternative Vorgehensweisen

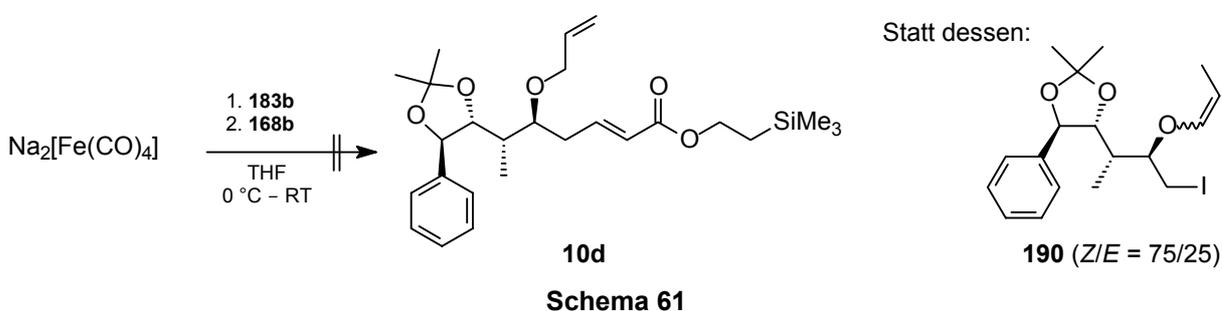
Da die Erzeugung eines Metallorganyls aus dem Alkyliodid aufgrund einer *syn*-Eliminierung von MOAlI (M = Li oder ZnI) bislang nicht erfolgreich verlaufen ist, wäre ein aus den Vinyl-iodiden **183a,b** erzeugtes Metallorganyl eine gute Alternative. Da die Vinyl-iodide jedoch auch eine Estergruppe tragen, kommen hier nicht viele Möglichkeiten in Betracht. Der Versuch **183b** in ein Vinylzinkiodid zu überführen, führte zu keinem brauchbaren Ergebnis. Unter Verwendung von aktiviertem Zink wird eine Umsetzung von nur etwa 25 % erreicht und auch reaktiver Zink nach Rieke bringt mit einer Umsetzung von 40 % keine brauchbare Verbesserung.

Von $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CO})_4]$ (Collman's Reagenz), in dem das Fe die formale Oxidationstufe -2 besitzt, ist bekannt, daß es mit Acylchloriden zu σ -Acyleisen(0)-Komplexen reagiert, die nach Alkylierung und anschließender reduktiver Eliminierung Ketone als Reaktionsprodukte liefern (Schema 60).^[134]



Schema 60

Der Versuch diese Strategie zur Synthese von **10d** auf **183b**, welches formal betrachtet als ein vinyliges Acyliodid aufgefaßt werden kann, auszuweiten, hat lediglich zu einem Gemisch der entsprechenden Vinylether **190** (Ausbeute 42 %) sowie weitere nicht näher definierte Verbindungen geführt (Schema 61).



3.6.7 Diskussion

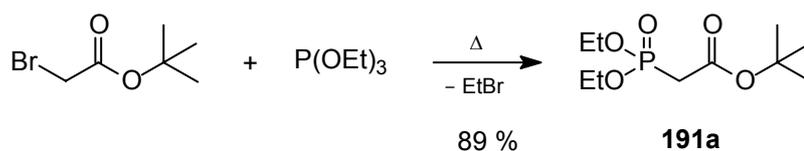
Die unter 3.6.4 und 3.6.5 beschriebenen Ergebnisse zeigen, daß die *syn*-Eliminierung von MOAll aus den Metallorganyle 184b (M = ZnI) und 188b (M = Li) unter den jeweils für ihre *In-situ*-Erzeugung erforderlichen Bedingungen spontan und schnell abläuft. Eine Vermeidung dieser Eliminierung hat sich als unmöglich erwiesen. Jeder Synthesepfad, in dem 184b oder 188b beinhaltet ist, ist damit zur Erfolglosigkeit verurteilt. Des weiteren ist davon auszugehen, daß bei anderen aus 168b prinzipiell zugänglichen Metallorganyle (z.B. Grignard-Reagenzien) ebenfalls eine unvermeidbare *syn*-Eliminierung auftritt, so daß die Überführung von 168b in ein Metallorganyl insgesamt als ein unbrauchbarer Weg erscheint. Auch alternative Vorgehensweisen, die auf eine Überführung der Vinylidide 183a,b in Metallorganyle abzielen, sind bislang erfolglos verlaufen. Für das Alkylid 168b werden analoge Ergebnisse erwartet wie für 168b. Aus diesen Gründen wird die Synthese von 10d und *epi*-10d gemäß Strategie 2 (Schema 37, S. 47) verfolgt.

3.7 Strategie 2

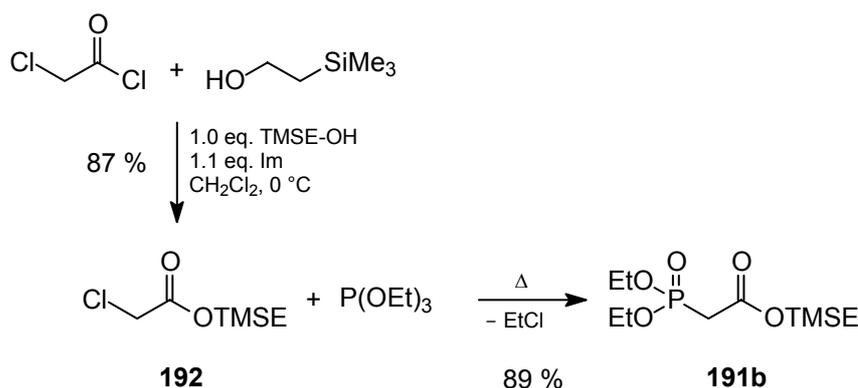
In diesem Abschnitt wird die Synthese von 10d und *epi*-10d (PG¹ = All, PG² = TMSE) sowie 10e und *epi*-10e (PG¹ = H, PG² = TMSE) beschrieben. Der Verwendung von TMSE als Schutzgruppe wird gegenüber *t*-Bu der Vorrang gewährt, da die säurekatalytische Entfernung von *t*-Bu zu einer gleichzeitigen und womöglich problematischen Spaltung des Acetonids führen könnte (vgl. Ausführungen unter 2, S. 48). Die Synthese der *t*-Bu-Ester 10f und *epi*-10f (PG¹ = All, PG² = *t*-Bu) sollte über die *HWE*-Reaktion prinzipiell jedoch analog möglich sein.

3.7.1 Synthese der Phosphonoacetate

tert-Butyl-(diethylphosphono)acetat (191a) läßt sich durch *Michaelis-Arbusow*-Reaktion von Triethylphosphit mit *tert*-Butyl-bromacetat in Anlehnung an eine bereits publizierte Synthese synthetisieren (Schema 62).^[135]

**Schema 62**

(2-Trimethylsilylethyl)-(diethylphosphono)acetat (**191b**) wird ausgehend von Chloracetylchlorid in zwei Stufen synthetisiert (Schema 63).

**Schema 63**

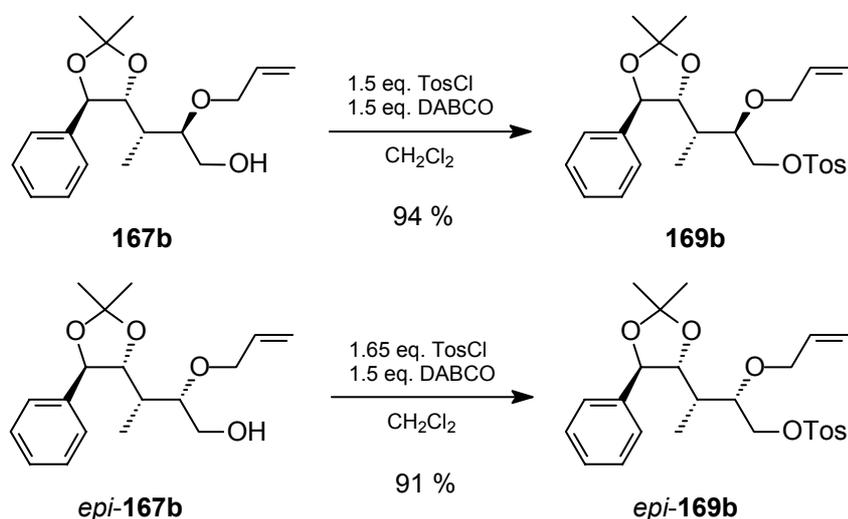
Die Reaktion von Chloracetylchlorid mit 2-Trimethylsilylethanol in Gegenwart von Imidazol als Base liefert den Ester **192** in sehr guter Ausbeute. Dessen *Michaelis-Arbusow*-Reaktion mit Triethylphosphit führt schließlich in ebenfalls sehr guter Ausbeute zum Phosphonoacetat **191b**. Verglichen mit einer ähnlichen, ebenfalls von Chloracetylchlorid ausgehenden Literatur-Synthese von **191b**,^[136] in der **192** erst nach Überführung in das entsprechende Iodacetat mit Triethylphosphit umgesetzt wird, ist die hier vorgestellte Synthese kürzer und die Gesamtausbeute größer. Die bereits bekannten Verbindungen **192** und **191b** sind chromatographisch und spektroskopisch eindeutig charakterisiert worden; vorhandene Lit.-Daten^[136] stimmen mit den vorliegenden Werten überein.

3.7.2 Synthese der Tosylate

Ein allgemeines Verfahren zur Synthese von Tosylaten aus Alkoholen, besteht in der Reaktion von Alkoholen mit der Reagenzkombination TosCl/DABCO, wobei *t*-BuOMe, EtOAc, MeCN und CH₂Cl₂ als Solvenzien in Betracht kommen.^[137]

Die Reaktionen der Alkohole **167b** und *epi*-**167b** mit jeweils einem Überschuß an TosCl und DABCO in CH₂Cl₂ als Solvens liefern die Tosylate **169b** und *epi*-**169b** in sehr guten Ausbeu-

ten (Schema 64). Im Fall des Alkohols *epi*-**167b** ist zur Erzielung einer vollständigen Umsetzung eine geringfügig größere Menge an DABCO erforderlich. CH₂Cl₂ hat sich unter den getesteten Solvenzien als das beste Solvens erwiesen, da die Reaktionen in ihm am schnellsten verlaufen und die Ausbeuten am größten sind.



Schema 64

Die Tosylate **169b** (analysenreiner, weißer Feststoff) und *epi*-**169b** (analysenreines, hochviskoses Öl), sind chromatographisch, polarimetrisch, spektroskopisch, massenspektrometrisch sowie durch Elementaranalyse eindeutig charakterisiert worden.

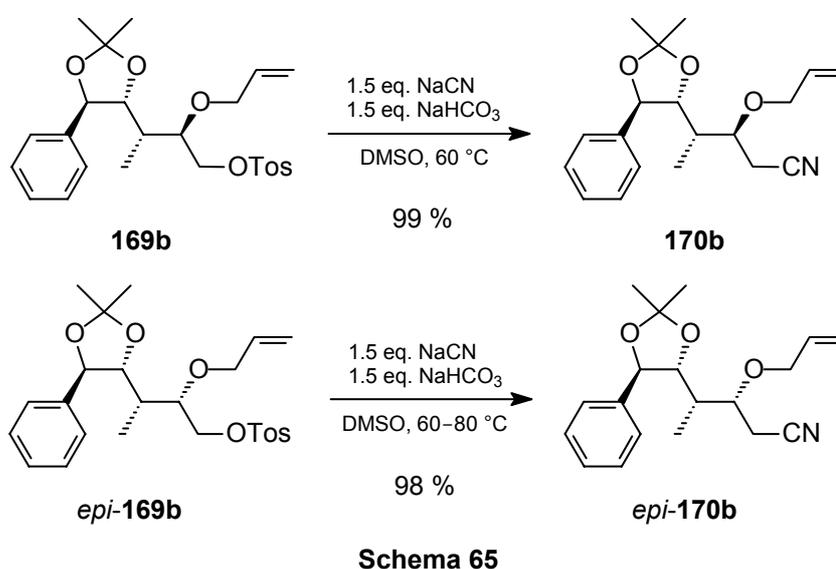
3.7.3 Die Reaktion der Tosylate mit NaCN – Synthese der Nitrile

Die Überführung der Tosylate **169b** und *epi*-**169b** durch Reaktion mit NaCN in DMSO als Solvens ist ein gutes Beispiel dafür, wie tückisch eine auf den ersten Blick trivial erscheinende Reaktion sein kann. Die Reaktion von **169b** mit 1.5 eq. NaCN in DMSO als Solvens bei 60 °C verläuft bei sehr kleinen Ansätzen (Größenordnung: 0.1 g) oft erfolgreich und führt bei größeren Ansätzen (Größenordnung: 1.0 g) zu einer Zersetzung (erkennbar an einer Farbänderung von Bläßgelb nach Dunkelbraun). Wie dünnschichtchromatographische Untersuchungen gezeigt haben, reagiert das Tosylat zunächst sauber und vollständig zum Nitril, welches sich dann spontan innerhalb von wenigen Minuten *vollständig* zu nicht näher definierten Produkten zersetzt. Die Dauer bis zur vollständigen Umsetzung des Tosylats ist nicht reproduzierbar, so daß sich das Problem nicht durch rechtzeitigen Abbruch der Reaktion lösen läßt.

Als Ursache dieser Zersetzung kommt die Basizität von CN⁻ in Betracht, denn Nitrile sind α -CH-acide Verbindungen. Das Problem ist erfolgreich gelöst worden, indem zusätzlich 1.5 eq.

NaHCO₃ als „Puffer“ eingesetzt werden. Eine Zersetzung ist bei dieser Vorgehensweise nicht mehr beobachtet worden.

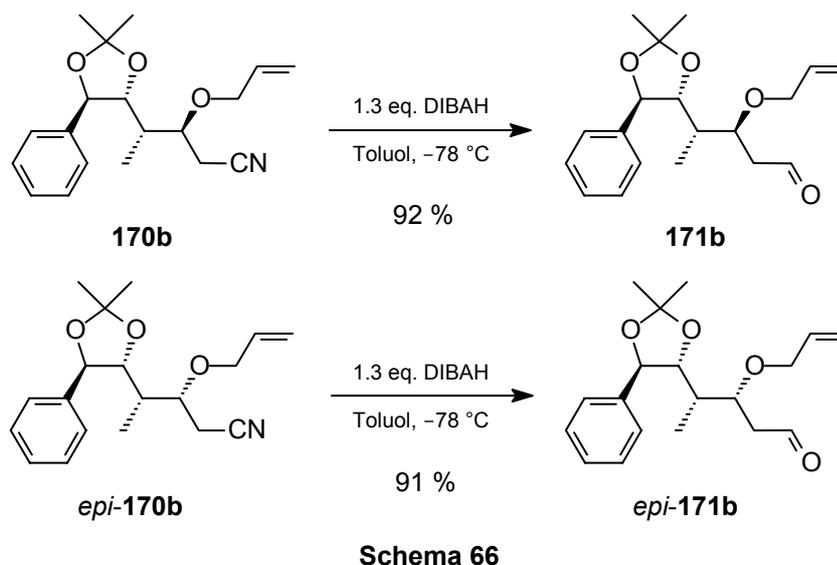
Die Reaktion von **169** mit 1.5 eq. NaCN in Gegenwart von 1.5 eq. NaHCO₃ in DMSO bei 60 °C verläuft sauber und ist nach ca. 5 h vollständig. Das Nitril **170b** wird nach adäquater Aufarbeitung in 99%iger Ausbeute als analysenreiner Feststoff erhalten (Schema 65). Die Synthese von *epi*-**170b** ausgehend von *epi*-**169b** verläuft analog, allerdings ist die Reaktionsdauer länger und die Temperatur muß zum Ende der Reaktion auf 80 °C erhöht werden (Schema 65). Das Produkt wird mit der gleichen Aufarbeitungsmethode in 98%iger Ausbeute als nahezu farbloses, analysenreines Öl isoliert.



Beide Nitrile sind mit den üblichen analytischen Methoden eindeutig charakterisiert worden.

3.7.4 Die Reduktion der Nitrile mit DIBAH – Synthese der Aldehyde

Die Reduktion der Nitrile **170b** und *epi*-**170b** mit DIBAH in Toluol bei –78 °C verläuft vollständig und sauber. Nach Aufarbeitung unter sorgfältig ausgearbeiteten Bedingungen werden die Aldehyde **171b** (farbloses Öl) oder *epi*-**171b** (weißer Feststoff) in sehr guten Ausbeuten und analysenrein erhalten (Schema 66). Beide synthetisierten Aldehyde sind chromatographisch, spektroskopisch, massenspektrometrisch und elementaranalytisch eindeutig charakterisiert worden.



Bei der Untersuchung der Reaktion von **170b** mit DIBAH, die letztendlich zu einer optimalen Synthesevorschrift von **171b** und auch *epi*-**171b** geführt hat, stellten sich folgende Besonderheiten heraus:

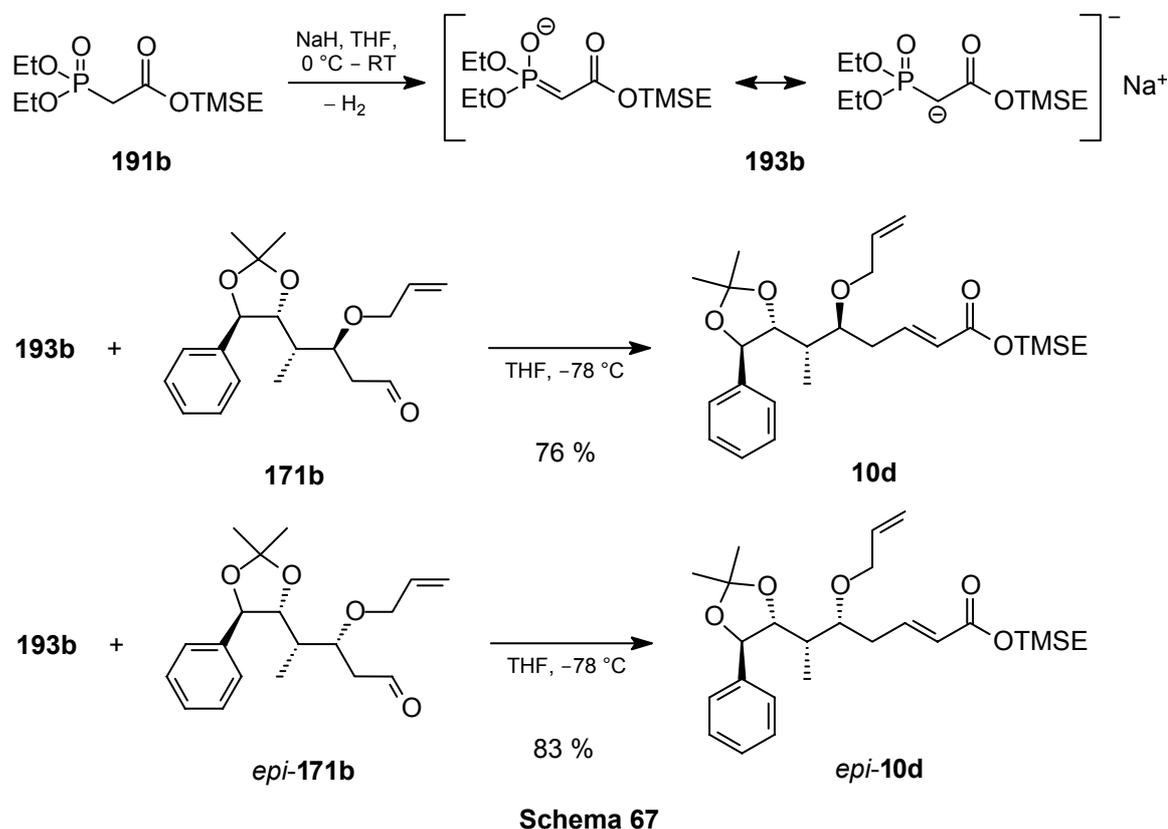
- CH_2Cl_2 , welches ein in Kombination mit DIBAH häufig verwendetes Solvens ist, ist ungeeignet, da die Reaktion bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ unvollständig und unter Bildung nicht näher untersuchter Nebenprodukte verläuft.
- Der Aldehyd **171b** ist insbesondere in Gegenwart von Säuren zersetzungsanfällig (Bildung des (*E*)-konfigurierten α,β -ungesättigten Aldehyds durch Eliminierung von AlOH), weshalb eine flash-chromatographische Reinigung mit Kieselgel 60 nicht in Frage kommt.
- In Toluol verläuft die Reaktion bereits bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ vollständig und sauber.

3.7.5 Die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion – Synthese der α,β -ungesättigten Ester

Der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion besitzt in Cryptophycin-Synthesen zum Aufbau der α,β -ungesättigten Estereinheit des Fragments A eine enorm hohe Bedeutung, da sie im allgemeinen hoch (*E*)-selektiv und in guten bis sehr guten Ausbeuten verläuft.^[138] In sämtlichen unter 1.1.2.4 beschriebenen Synthesen von **10** und in fast allen unter 1.1.2.3 beschriebenen Synthesen von **11** kommt diese Reaktion zum Einsatz.

Die Reaktionen der Aldehyde **171b** und *epi*-**171b** bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit **193b** liefern die α,β -ungesättigten Ester **10d** und *epi*-**10d** in guten Ausbeuten. **193b**, ein resonanzstabilisiertes

Carbanion, wird in einem vorhergehenden Reaktionsschritt durch Deprotonierung von **191b** mit NaH bei 0 °C bis RT erzeugt (Schema 67). Bei dieser Vorgehensweise wird der Kontakt der eliminierungsanfälligen Aldehyde mit einer Base (außer **193b** selbst) oberhalb von -78 °C unterbunden und sichergestellt, daß die Reaktion bereits in der Kälte einsetzt.



10d (analysenreines, farbloses Öl) und *epi-10d* (analysenreiner, weißer Feststoff) sind chromatographisch, polarimetrisch, spektroskopisch, massenspektrometrisch und durch Elementaranalyse eindeutig charakterisiert worden. Die Tatsache, daß es sich bei den in den angegebenen Ausbeuten isolierten Verbindungen um die (*E*)-konfigurierten Enoate handelt, folgt aus den mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmten Kopplungskonstanten ³J_{H-2,H-3} von 15.6–15.7 Hz, deren Größenordnung für *trans*-ständige Protonen charakteristisch ist (Tab. 6).

Tab. 6: Ausgewählte ¹H-NMR-Daten (500 MHz, CDCl₃) der Verbindungen **10d** und *epi-10d*.

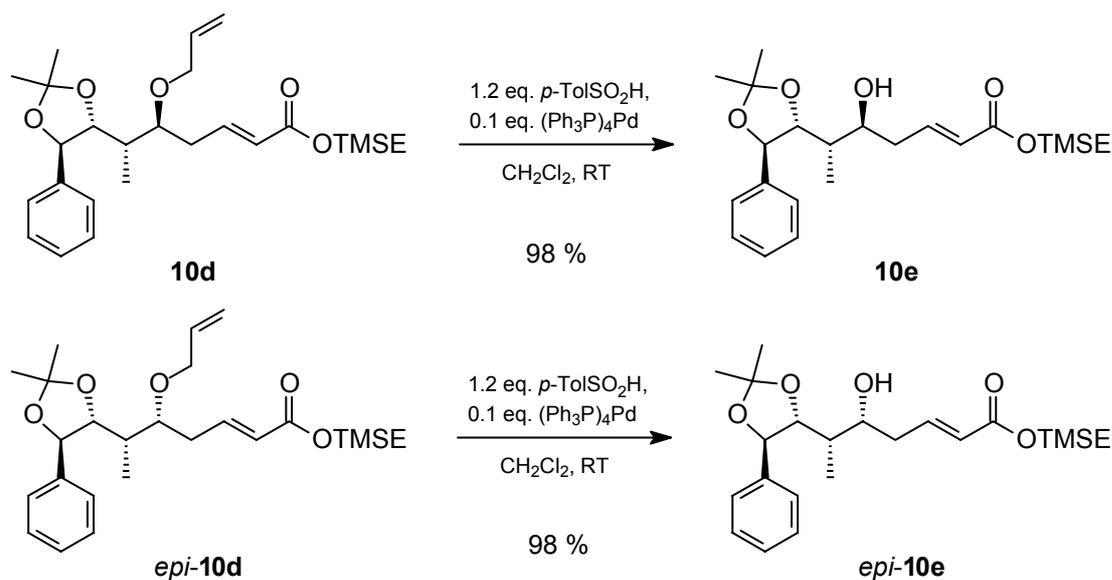
Verbindung	δ [ppm]	³ J _{H-2,H-3} [Hz]	Zuordnung
10d	5.72 (dm, 1H)	15.7	CH-2
	6.85 (dm, 1H)	15.6	CH-3
<i>epi-10d</i>	5.79 (d, 1H)	15.7	CH-2
	6.88 (dm, 1H)	15.6	CH-3

Die ^1H -NMR und $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren der Verbindungen **10d** und *epi*-**10d** sind im Anhang (6.2) abgebildet.

3.7.6 Spaltung der Allylether

Um die synthetisierten Fragment-A-Vorstufen **10d** und *epi*-**10d** gemäß der geplanten Kuppelungsstrategie (Schema 38) weiter einsetzen zu können, muß die Schutzgruppe PG¹ (All) entfernt werden, wobei zahlreiche von Übergangsmetall-Komplexen katalysierte Reaktionen in Frage kommen.^[120]

Die Spaltung beider Allylether gelingt in exzellenten Ausbeuten durch Reaktion mit *p*-Toluolsulfinsäure (*p*-TolSO₂H) in Gegenwart einer katalytischen Menge (Ph₃P)₄Pd (Schema 68). In dieser relativ jungen von Nagakura *et al.* publizierten Methode dient die *p*-Toluolsulfinsäure als Säure und Nucleophil zugleich.^[139] Die benötigte *p*-Toluolsulfinsäure ist ausgehend von ihrem kommerziell erhältlichen Na-Salz dargestellt worden.



Schema 68

Eine alternative, ältere Methode, die aus einer durch (Ph₃P)₃RhCl katalysierten Isomerisierung des Allylethers zum Vinylether und dessen anschließender Hydrolyse mit HgCl₂/HgO besteht,^[140,141] ist im Fall von **10d** ebenfalls erprobt worden. Da die Isomerisierung zum Vinylether unsvollständig verlief, ist **10e** in nur 49%iger Ausbeute isoliert worden. Ebenso wie bei der Reagenzkombination (Ph₃P)₄Pd/*p*-TolSO₂H wird die (*E*)-konfigurierte Doppelbindung der α,β -ungesättigten Ester-Einheit durch den Übergangsmetall-Komplex nicht beeinflusst.

Die Alkohole **10e** und *epi-10e* (analysenreine, farblose, hochviskose Öle) sind chromatographisch, polarimetrisch, spektroskopisch, massenspektrometrisch und durch Elementaranalyse eindeutig charakterisiert worden. Die ^1H -NMR und $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren der Verbindungen **10e** und *epi-10e* sind im Anhang (6.2) abgebildet.

3.7.7 Diskussion

Ausgehend von **167b** und *epi-167b* sind die Fragment-A-Vorstufen **10e** und *epi-10e* erfolgreich synthetisiert worden, wobei die Ausbeuten sämtlicher durchlaufener Synthesestufen mit Ausnahme der *HWE*-Reaktionen (76 % und 83 %) größer als 90 % sind. Letztendlich ist mit dem Gelingen dieser Synthesen das Ziel der vorliegenden Arbeit erreicht worden.

3.8 Abschließende Bewertung der Synthesen

Die Synthese der Verbindung **10e**, welche die Vorstufe des „nativen“ Fragments A ist, erfolgt ausgehend von **161** in insgesamt 13 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 15.6 %, während die des Epimers *epi-10e* in insgesamt 11 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 16.6 % gelingt (Tab. 7). Beide Endprodukte **10e** und *epi-10e* sind zu etwa 96.8 % stereochemisch rein, da die asymmetrische Dihydroxylierung mit 98 % ee hoch enantioselektiv und die konjugate Addition mit $dr = 97.8$ % hoch diastereoselektiv verläuft. Die Diastereoselektivitäten bei den Synthesen der α -Hydroxyester **165** und *epi-165* brauchen nicht mitberücksichtigt werden, da eine Epimerentrennung erfolgt.

In Tab. 8 sind zum Vergleich noch einmal die Gesamtausbeuten der unter 1.1.2.4 (S. 18) erläuterten Synthesen der Fragment-A-Vorstufen **10a–c** aufgeführt. Bei der *Leahy-Gardinier*-Synthese von **10a** ist der entscheidende Nachteil die Verwendung eines teuren chiralen Auxiliars als Quelle der Chiralität sowie die schlechte Übertragbarkeit der *Evans*-Aldol-Addition auf größere Ansätze, während die Synthese von **10b** aufgrund ihrer geringen Gesamtausbeute unattraktiv erscheint. Das in der *Tius-Li*-Synthese von **10c** benötigte Dien **92** wird unter Verwendung von Acetylen als Edukt synthetisiert, was aufgrund der damit verbundenen Sicherheitsrisiken den Nutzen dieser sehr effizienten Synthese für größere Ansätze schmälert. Außerdem führt die Umacetalisierung von **96** mit 1,3-Propanedithiol in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ bei zu langer Reaktionsdauer zu beträchtlichen Mengen an Nebenprodukten.

Tab. 7: Die erzielten Ausbeuten im Überblick.

Synthesestufe	Erzielte Ausbeute	
	10e	epi-10e
Asymmetrische Dihydroxylierung (Schema 39)	86 %	86 %
Acetonid-Bildung (Schema 40)	79 %	79 %
Addition von MeLi (Tab. 2, Eintrag 9)	72 %	72 %
Elektrophile Hydroxylierung mit MoOPH (3.3.2)	–	59 %
Synthese des Silylketenacetals (Schema 42)	„102“ %	–
Acetoxylierung des Silylketenacetals (Schema 43)	81 %	–
Umesterung (Schema 43)	72 %	–
Einführung von Allyl (Schema 51 u. 52)	85 %	89 %
Reduktion mit LiAlH ₄ (Schema 53)	99 %	98 %
Tosylierung (Schema 64)	94 %	91 %
Cyanierung (Schema 65)	99 %	98 %
Reduktion mit DIBAH (Schema 66)	92 %	91 %
HWE-Reaktion (Schema 67)	76 %	83 %
Entfernung von Allyl (Schema 68)	98 %	98 %
insgesamt	15.6 %	16.6 %

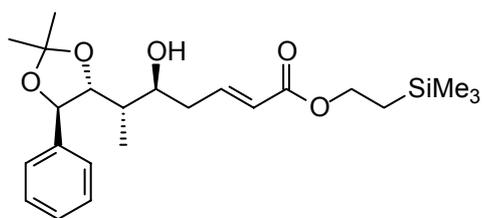
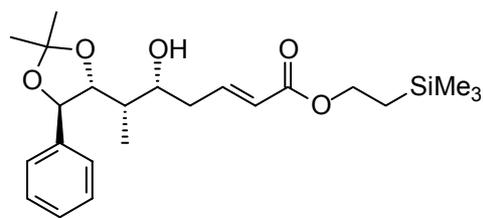
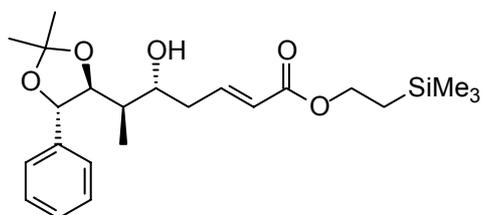
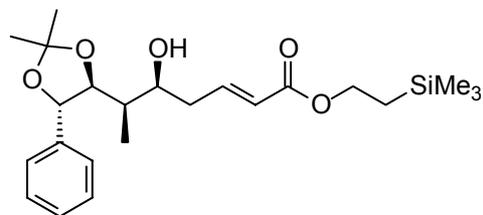
Tab. 8: Literatur-Synthesen von 10.

Synthese	Stufenzahl	Gesamtausbeute
<i>Leahy und Gardinier</i>	10	31.5 %
Synthese von 10a ausgehend von 75a (Schema 17)		
<i>Larchevêque et al.</i>	11	3.3 %
Synthese von 10b ausgehend von 83a (Schema 18)		
<i>Tius und Li</i>	10	24.0 %
Synthese von 10c ausgehend von 83 (Schema 19)		

Verglichen mit den drei Literatur-Synthesen ist bei den im Rahmen dieser Dissertation ausgearbeiteten Synthesen – insbesondere der von **10e** – die Anzahl an Synthesestufen recht groß und die Gesamtausbeute nur mäßig. Andererseits besitzen sie die folgenden Vorteile:

- Sämtliche Reaktionen sind auf größere Ansätze übertragbar.
- Ein chiraler Ligand in nur katalytischer Menge ist die Quelle der Chiralität.
- Der Ersatz des Chinidin-Liganden (DHQD)₂-PHAL (**134**) durch den Chinin-Liganden (DHQ)₂-PHAL (**133**) ermöglicht die Synthese von *ent*-**10e** und *ent,epi*-**10e** unter ansonsten gleichen Bedingungen.

Der letzte Punkt ist insofern erwähnenswert, als daß mit den Synthesen der Verbindungen **10e** und *epi-10e* gleichzeitig auch die formale Synthese ihrer Enantiomere *ent-10e* und *ent,epi-10e* gelungen ist. Beim Abarbeiten einer derartigen formalen Synthese würden lediglich die spezifischen Drehungen $[\alpha]$ der neuen Verbindungen ein entgegengesetztes Vorzeichen aufweisen, während die übrigen analytischen Daten identisch wären. Insgesamt sind also faktisch vier Verbindungen synthetisiert worden:

**10e***epi-10e**ent-10e**ent,epi-10e*

Die Fragment-A-Vorstufen *ent-10e*, und *ent,epi-10e* sind ebenso wie *epi-10e* für Struktur-Wirkungs-Studien interessant.

4 Zusammenfassung

Das in Abb. 12 dargestellte Fragment A, welches vier stereogene Zentren, zwei davon in einem Oxiran-Ring, besitzt, ist Bestandteil von Cryptophycin-52 (**6**), einem aufgrund seiner antimittotischen Wirkung potentiellen Antitumorwirkstoff, sowie zahlreichen anderen, ebenfalls antimittotischen Cryptophycinen.

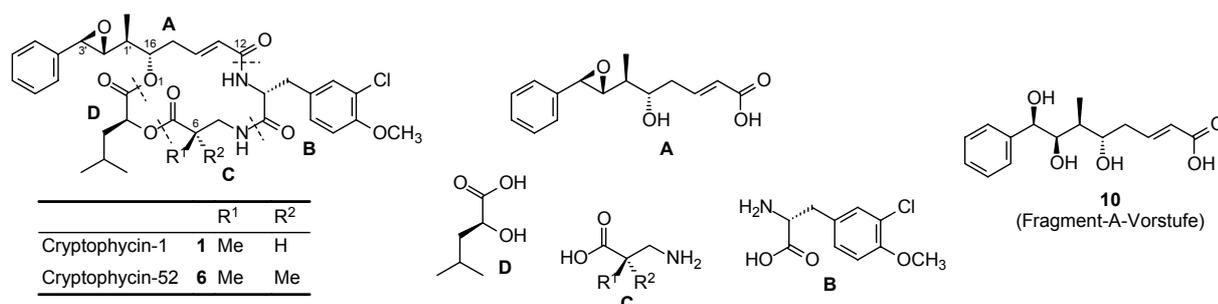
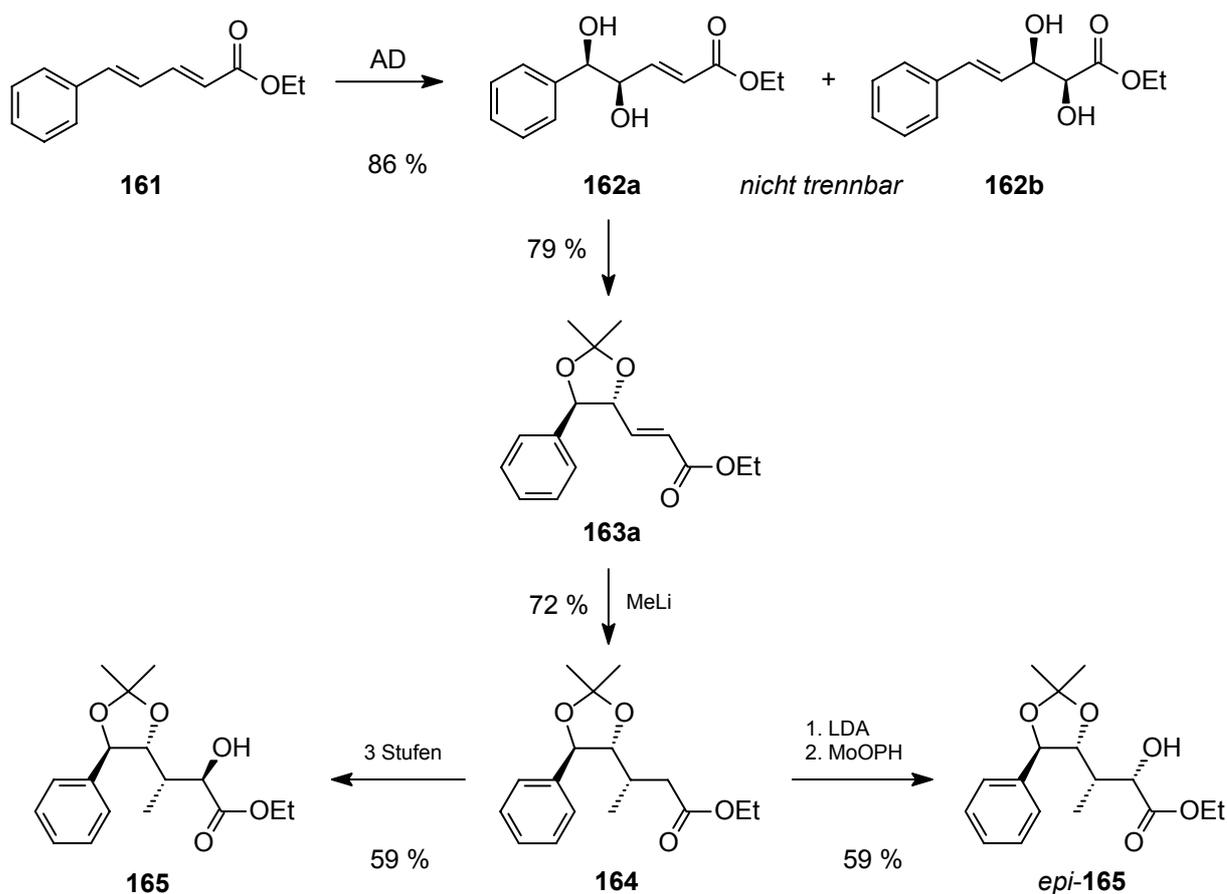


Abb. 12: Strukturformeln von Cryptophycin-1 und -52, ihrer Fragmente A–D sowie der Fragment-A-Vorstufe **10** (ohne Angabe etwaiger Schutzgruppen).

Von den Fragmenten A–D bereitet Fragment A in Cryptophycin-Totalsynthesen die größten Probleme. Der Oxiran-Ring wird aufgrund seiner Empfindlichkeit erst am Ende eingeführt, wobei sich eine Diol-Epoxid-Transformation als am vorteilhaftesten erweist. Der bisher effizienteste Weg zur Einführung der Diol-Einheit besteht in der asymmetrischen Dihydroxylierung des *seco*-Cryptophycins **14** (Schema 4, S. 6.), während die Synthese einer geeigneten Fragment-A-Vorstufe **10** (1.1.2.4, S. 18) bislang nicht zufriedenstellend realisiert worden ist. Im Rahmen dieser Arbeit sind nun effiziente Synthesen der Fragment-A-Vorstufe **10e** und auch dessen Epimer *epi*-**10e** gelungen, in denen die asymmetrische Dihydroxylierung (AD, Schema 69) bereits als erste Stufe erfolgt und die eingeführte stereogene Diol-Einheit zusätzlich zu ihrer Funktion als Epoxid-Vorstufe der stereoselektiven Generierung der weiteren beiden stereogenen Zentren dient.



Schema 69: Synthese der α -Hydroxyester. In diesem Teil der gesamten Synthese erfolgt die Einführung der vier stereogenen Zentren.

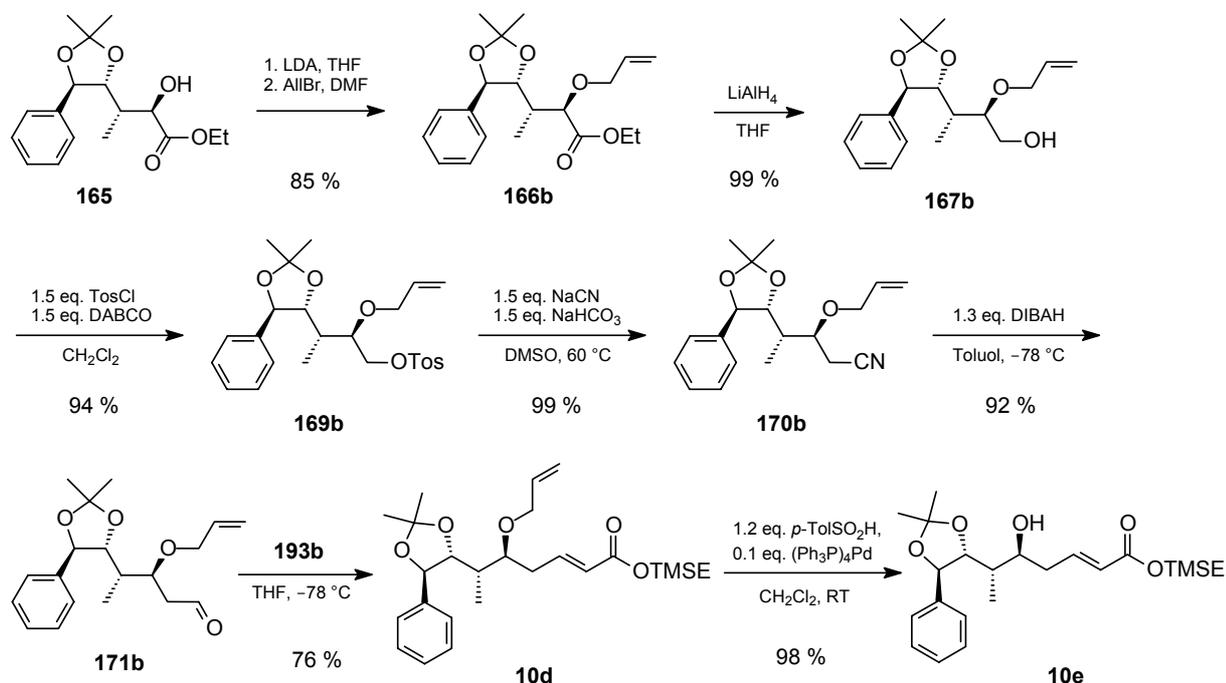
Schema 69 faßt den ersten Teil der Synthese, der die Einführung der vier stereogenen Zentren umfaßt, zusammen. Die Synthese insgesamt geht aus von dem Dienoat **161**, dessen asymmetrische Dihydroxylierung mit (DHQD)₂-PHAL als chiralen Liganden hoch enantioselektiv ($ee \geq 98\%$) ein 5/1-Gemisch der Dirole **162a,b** liefert, aus welchem sich nach Überführung in die Acetonide **163a** isolieren läßt. Konjugate Addition von MeLi an das Enoat **163a** liefert den Ester **164** als nahezu alleiniges Diastereomer ($dr = 97.8\%$). Der für die Synthese von **10e** benötigte α -Hydroxyester **165** ist durch eine diastereoselektive Acetoxylierung des aus **164** synthetisierten Silylketenacetals, gefolgt von einer Umesterung zugänglich. Alternativ läßt sich durch elektrophile Hydroxylierung (ebenfalls diastereoselektiv) des aus **164** erzeugten Li-Enolats mit MoOPH *epi*-**165** synthetisieren. In beiden Fällen ist letztendlich eine nur katalytische Menge des eingesetzten chiralen Liganden die Chiralitäts-Quelle für vier stereogene Zentren.

Ein eindeutiger Beweis für die bei der diastereoselektiven konjugaten Addition, der elektrophilen Hydroxylierung bzw. der Acetoxylierung erzielten Konfigurationen ist durch Ein-

kristall-Röntgenstrukturanalysen des Lactons **177** (Abb. 10, S. 63) und des Diols *epi*-**181** (Abb. 11, S. 67) erbracht worden.

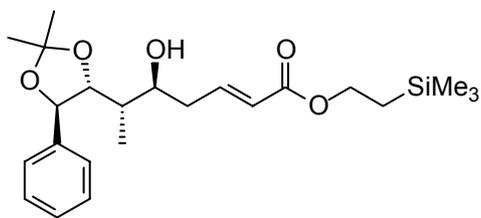
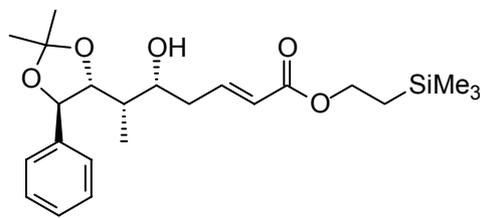
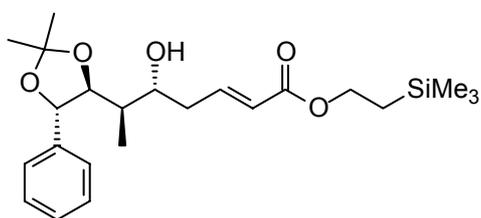
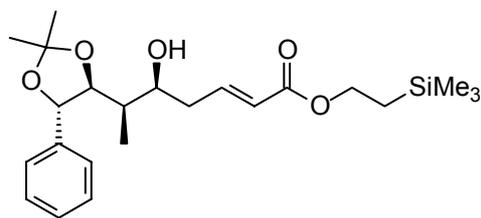
Der weitere Verlauf der Synthese ist in Schema 70 anhand der Synthese von **10e** verdeutlicht. Im Fall der anderen Epimerenreihe (*epi*-**165** → *epi*-**10e**) verläuft die Synthese über analoge Reaktionen mit ähnlichen Ausbeuten, aber z.T. unterschiedlichen Reaktionsbedingungen. Die OH-Gruppen der α -Hydroxyester werden in Form ihrer Allylether geschützt und die Ester mit LiAlH₄ zu den primären Alkoholen reduziert. Deren Tosylierung und anschließende Reaktion mit NaCN liefert schließlich die entsprechenden Nitrile aus denen wiederum durch Reduktion mit DIBAH die benötigten Aldehyde zugänglich sind. Die Einführung der α,β -ungesättigten Estereinheit erfolgt über eine *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion, welche hoch (*E*)-selektiv verläuft. Pd(0)-katalysierte Spaltung der Allylether führt schließlich zu den Fragment-A-Vorstufen **10e** sowie *epi*-**10e**.

Die Synthese der Verbindung **10e**, welche die Vorstufe des „nativen“ Fragments A ist, erfolgt ausgehend von **161** in insgesamt 13 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 15.6 % während die des Epimers *epi*-**10e** in insgesamt 11 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 16.6 % erfolgt (Tab. 7, S. 86). Beide Endprodukte **10e** und *epi*-**10e** sind zu etwa 96.8 % stereochemisch rein.



Schema 70: Der weitere Verlauf der Synthese (dargestellt anhand des Epimers **10e**). Die Synthese von *epi*-**10e** verläuft ausgehend von *epi*-**165** analog, jedoch mit z.T. unterschiedlichen Reaktionsbedingungen.

Mit den Synthesen der Verbindungen **10e** und *epi-10e* ist gleichzeitig auch die formale Synthese ihrer Enantiomere *ent-10e* und *ent,epi-10e* gelungen, da der Chinin-Ligand (DHQ)₂-PHAL anstelle des Chinidin-Liganden in der asymmetrischen Dihydroxylierung *ent-162a* mit gleicher Regio- und Enantioselektivität liefert.

**10e***epi-10e**ent-10e**ent,epi-10e*

Die Verbindungen *ent-10e*, und *ent,epi-10e* sind ebenso wie *epi-10e* für Struktur-Wirkungs-Studien interessant.

5 Experimenteller Teil

5.1 Wichtige Hinweise

5.1.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Sämtliche Arbeiten, bei denen sich die Anwesenheit von Luft und/oder Feuchtigkeit nachteilhaft auswirkt oder auswirken könnte, werden unter Anwendung von Standard-Inertgastechniken mit N_2 als Inertgas (Linde, Qualitätsstufe 5.0 = 99.999 %, zusätzlich über P_4O_{10} getrocknet) ausgeführt. Die verwendeten Glasgeräte werden vorher im Vakuum (0.01 mbar) ausgeheizt. Flüchtige Bestandteile (z.B. Solvenzien) werden, falls nichts anderes angegeben ist, zunächst am Rotationsverdampfer bei 50 °C unter Anwendung eines adäquaten Vakuums so vollständig wie möglich entfernt. Anschließend werden Solvensrückstände im Ölpumpenvakuum entfernt. Bei thermisch instabilen oder gegenüber Luft bzw. Feuchtigkeit empfindlichen Verbindungen erfolgt das Entfernen von flüchtigen Bestandteilen im Vakuum (0.01 mbar) unter Verwendung einer externen Kühlfalle (flüssiges N_2). Die Lagerung sämtlicher neuer synthetisierter Verbindungen erfolgt bei -24 °C unter inerten Bedingungen (N_2).

5.1.2 Lösungsmittel und sonstige Chemikalien

Ein Großteil der benötigten Chemikalien wird von geläufigen kommerziellen Quellen in angemessener Qualität bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Ansonsten erfolgt deren Reinigung bzw. Absolutierung nach geläufigen Verfahren oder wie unter 5.1.2.1 beschrieben. Luft- und feuchtigkeitsempfindliche Chemikalien werden (insbesondere nach deren Reinigung/Absolutierung) unter inerten Bedingungen gelagert. Die Herstellung einiger benötigter Reagenzien ist unter 5.2 beschrieben.

5.1.2.1 Reinigung, Absolutierung von Chemikalien

Diisopropylamin: Absolutierung mit CaH_2/N_2

Me_3SiCl : Absolutierung mit CaH_2/N_2 , Lagerung über Mg-Spänen.

NaH: Waschen einer entsprechenden Menge an 60%iger Suspension (in Paraffinöl) mit *n*-Hexan. Falls erforderlich erfolgt die Befreiung von *n*-Hexan-Rückständen durch Anlegen eines Vakuums oder erneutem Waschen mit dem für die Reaktion verwendeten Solvens.

$Pb(OAc)_4$, essigsäurefrei: $Pb(OAc)_4$ 95%ig, mit Essigsäure befeuchtet (von Acros oder Aldrich) wird wie folgt von der Essigsäure befreit: 1. Vortrocknen im Vakuum (0.01 mbar). 2.

Azeotrope Destillation mit abs. Benzol als Schlepper bei Normaldruck. 3. Vollständiges Entfernen des restlichen Benzols (u. evtl. noch vorhandener Spuren Essigsäure) im Vakuum (0.01 mbar). Lagerung und Handhabung der Substanz erfolgt unter N₂.

5.1.2.2 Lithium-Organyle und LDA

n-BuLi (1.6 M Lsg. in Hexan), *t*-BuLi (1.5 M Lsg. in Pentan) und MeLi (1.6 M Lsg. in Et₂O) sind von Fluka oder Acros beschafft worden. LDA-Lsg. wird gemäß 5.2.1 hergestellt. Der genaue Gehalt der Lösungen wird vor Gebrauch durch Titration bestimmt.

Titration von Li-Organylen oder LDA mit Menthol/1,10-Phenanthrolin

Zu einer Lösung von ca. 300 mg Menthol und einigen Kristallen 1,10-Phenanthrolin (wasserfrei) in ca. 4 ml THF tropft man bei 0 °C langsam soviel von einer Lösung der Base, bis ein Farbumschlag von Gelbgrünlich nach Rosa erfolgt.

$$c(\text{Base}) = \frac{m(\text{Menthol})}{156.27 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}} \cdot \frac{1}{V(\text{Base})}$$

300.0 mg Menthol entsprechen z.B. 3.25 ml 0.59 M LDA-Lsg. oder 1.20 ml 1.60 M MeLi.

5.1.2.3 Lösungsmittel

Bei Lösungsmittelgemischen sind die Volumenverhältnisse angegeben; sie geben an in welchem Verhältnis die Volumina der Komponenten (bei RT) vor dem Vermischen stehen.

Für die Flash-Chromatographie, Dünnschichtchromatographie und Extraktionen verwendete Lösungsmittel werden durch vorherige Destillation/Vortrocknung gereinigt oder in angemessener Qualität bezogen. Bei dem verwendeten Petrolether ist der Siedebereich angegeben. Das verwendete Hexan (nicht zu verwechseln mit dem teuren *n*-Hexan) stellt eine Hexan-Fraktion (relativ schmaler Siedebereich) dar und wird anstelle von Petrolether häufig für Extraktionen und in der Flash-Chromatographie eingesetzt.

Polarimetrische und gaschromatographische Messungen werden mit Lösungsmitteln der Qualitätsstufe p.a. durchgeführt, während für die analytische HPLC Lösungsmittel in einer für diesen Zweck vorgesehenen Qualität bezogen werden.

Für die Durchführung der Reaktionen werden meistens absolutierte oder wo dies nicht nötig ist (seltener) in angemessener Qualität bezogene Lösungsmittel eingesetzt.

Die Absolutierung von Lösungsmitteln erfolgt nach angemessener Vortrocknung in Umlaufapparaturen unter Verwendung von N₂ als Inertgas (*n*-Hexan und Toluol: Na; THF und Et₂O: Na/Ph₂CO; Benzol: K; DME: Na/Ph₂CO oder K; CH₂Cl₂: CaH₂; EtOH: Na/Diethylphthalat). DMF wird in der Qualitätsstufe p.a. bezogen und über Molekularsieb 4A unter N₂ gelagert. DMSO wird in der Qualitätsstufe p.a./getrocknet bezogen und unter N₂ gelagert.

5.1.3 Analytische Messungen

5.1.3.1 Dünnschichtchromatographie

Als stationäre Phase wird Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) in Form von DC-Alurollen (500 × 20 cm). verwendet. Das Material wird 10 cm lange Stücke, deren untere Hälfte trapezförmig verläuft, geschnitten und eine Laufstrecke von ca. 9 cm gewählt. Chromatographiert wird bei RT in dem jeweils angegebenen Lösungsmittel.

Zur Detektion der Substanzflecken auf den DC dienen eine UV-Lampe (254 nm) sowie Molybdat/Ce⁴⁺-Reagenz-Lösung (Tab. 9). Es wird grundsätzlich von der für den jeweiligen Fall empfindlichsten Detektionsmethode oder einer Kombination beider Gebrauch gemacht.

Tab. 9: Molybdat/Ce⁴⁺-Reagenz

	Massengehalt	pro Kg Lösung
(NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₄ •4H ₂ O	5.0 %	50 g
Ce(SO ₄) ₂	0.2 %	2 g
H ₂ SO ₄ (konz.)	5.0 %	50 g (27 ml)
Wasser	89.8 %	898 g (898 ml)

5.1.3.2 Analytische HPLC

Pumpe: Thermo Separation Products P 4000.

Autosampler: Thermo Separation Products AS 100.

Detektor: Thermo Separation Products UV 6000 LP

Die Messungen erfolgen bei RT in dem angegebenen Solvens. Detektiert wird bei 254 nm.

5.1.3.3 Gaschromatographie

Gerät: GC-17A mit Autosampler AOC-20i (Shimadzu).

Säule: HP-5MS, 25 m, Ø_i 0.20 mm, Filmdicke 0.35 µm.

Trägergas: H₂ Injektionsart: Split

Die Messungen erfolgen jeweils mit den angegebenen Methoden (M1–M3), deren Temperaturprogramme und sonstige wichtigen Parameter aus Tab. 10 hervorgehen.

Tab. 10: Methoden M1–M3.

	M1	M2	M3
Temperaturprogramm			
60 °C	0–2 min.	0–2 min.	0–2 min.
+ 15 °C/min.	2–16 min.	2–16 min.	2–16 min.
270 °C	16–21 min.	16–30 min.	16–21 min.
Wichtige Parameter			
Total Flow	50 ml/min.	50 ml/min.	50 ml/min.
Total Pressure	38 KPa	38 KPa	68 KPa
Purge Pressure	100.00 KPa	100.00 KPa	100.00 KPa
Purge Flow	3.00 ml/min.	3.00 ml/min.	3.00 ml/min.
Septum Purge	0.90 ml/min.	0.90 ml/min.	1.80 ml/min.
Const Vel Prog	ON	ON	ON
Velocity	19 cm/s	19 cm/s	34 cm/s
Col Flow	0.4 ml/min.	0.4 ml/min.	0.8 ml/min.
Split Ratio	122/1	122/1	59/1
Split Flow	49 ml/min.	49 ml/min.	47 ml/min.

5.1.3.4 NMR-Spektroskopie

Meßtechnische Aspekte

Alle Messungen erfolgen bei 298 K (Gerätetemperatur) in dem jeweils angegebenen deuterierten Solvens. ^{13}C -, ^{29}Si - und ^{31}P -Standard-NMR-Spektren werden protonenbreitbandentkoppelt aufgenommen. Tab. 11 gibt einen Überblick über die verwendeten Geräte und die Standards, auf die die Spektren kalibriert worden sind.

Tab. 11: NMR-spektroskopische Messungen.

Art	Gerät	Standard
^1H -NMR (500.1 MHz)	Bruker AM Avance DRX 500	TMS intern
^1H -NMR (250.1 MHz)	Bruker AC 250 P	TMS intern
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125.8 MHz)	Bruker AM Avance DRX 500	TMS intern
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (62.90 MHz)	Bruker AC 250 P	TMS intern
$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (99.36 MHz)	Bruker AM Avance DRX 500	TMS intern
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (202.4 MHz)	Bruker AM Avance DRX 500	85%ige H_3PO_4 extern

Angabe/Zuordnung von NMR-Daten

Für die genaue Zuordnung der Signale sind zusätzlich noch $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -DEPT-Spektren bzw. 2D-Spektren ($^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY; $^{13}\text{C},^1\text{H}$ -COSY; $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMQC) vermessen worden. Grundsätzlich erfolgen Zuordnungen so genau, wie dies anhand der vorliegenden Spektren möglich ist. Die Angabe von Zuordnungen erfolgt durch Angabe des relevanten Strukturausschnitts und/oder Ziffern. Die verwendeten Ziffern, die in den unter den Überschriften angegebenen Strukturformeln mit angegeben sind, stimmen nur z.T. mit den in den IUPAC-Namen verwendeten Lokanten überein.

5.1.3.5 IR-Spektroskopie

Gerät: Jasco FT/IR-410

Sämtliche Spektren werden bei RT vermessen.

5.1.3.6 Polarimetrie

Polarimeter: Jasco DIP-360

Verwendete Küvetten: Ø; 10 mm, Länge 100 mm (= 1 dm).

Ist c die Konzentration in $\text{g}/100\text{ cm}^3$, l die Länge in dm und α der gemessene Drehwinkel in $^\circ$, so gilt für die spezifische Drehung $[\alpha]$:

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{c \cdot l} \cdot 100$$

Werte von $[\alpha]$ sind jeweils mit der Meßtemperatur (in $^\circ\text{C}$), der verwendeten Wellenlänge, der Konzentration und dem verwendeten Lösungsmittel ohne Einheit angegeben.

5.2 Synthese benötigter Reagenzien

5.2.1 Lithiumdiisopropylamid, ca. 0.59 M Lösung in THF/Hexan

10 mmol-Ansatz:

Zu einer Lösung von 1.012 g (10.00 mmol, 1.40 ml) Diisopropylamin in 10 ml THF tropft man bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 6.25 ml (10.00 mmol) 1.6 M *n*-BuLi (Lsg. in Hexan), läßt 20 min weiterrühren und anschließend auf RT erwärmen.

Das Gesamtvolumen beträgt ≈ 17 ml, $c \approx 0.01/0.017 \approx 0.59$ mol/l. Die genaue Konzentration wird titrimetrisch bestimmt.

30 mmol-Ansatz: 3.036 g (4.22 ml) Diisopropylamin, 30 ml THF, 18.75 ml *n*-BuLi.

5.2.2 MoOPH

Eine Suspension von 18.000 g (125.06 mmol) MoO_3° in 90 ml H_2O_2 (30%ige, wäßrige Lösung) wird 4 h bei 40–45 °C (Ölbadtemperatur) gerührt. Nach dieser Zeit ist die Suspension nahezu vollständig in eine gelbe Lösung übergegangen. Man filtriert vom Ungelösten ab (Papierfilter, kein Celite erforderlich) und versetzt das Filtrat unter Eiskühlung tropfenweise (innerhalb von 5–10 min.) mit 22.411 g (125.06 mmol, 21.9 ml) HMPTA.^P Der ausgeschiedene gelbe Feststoff wird abgesaugt mit viel $\text{PE}_{30/60}$ gewaschen und weitestgehend trockengesaugt. Anschließend kristallisiert man ihn aus MeOH um, indem man ihn bei 40 °C in einer ausreichenden Menge MeOH (ca. 55 ml) löst und die Lösung anschließend bei –24 °C zur Kristallisation beläßt. Die gelben Kristalle werden noch kalt abgesaugt, mit viel $\text{PE}_{30/60}$ gewaschen weitestgehend trockengesaugt und im Exsikkator (P_4O_{10} , Endvakuum 0.01 mbar, RT 20 °C, 24 h) getrocknet. Man erhält 31.188 g (70 %) $\text{MoO}_5\cdot\text{HMPTA}$ als gelben Feststoff, der sofort weiter umgesetzt wird.

31.188 g (87.819 mmol) $\text{MoO}_5\cdot\text{HMPTA}$ werden in 130 ml THF gelöst und zu der gelben Lösung bei 20 °C (Wasserkühlung) innerhalb von 10 min. 6.946 g (87.819 mmol, 7.09 ml) Pyridin getropft. Bereits gegen Ende der Pyridinzugabe scheidet sich ein gelber Feststoff aus. Nach der beendeten Pyridinzugabe läßt man weitere 5 min. rühren, saugt den Feststoff ab, wäscht ihn mit wenig THF und viel Et_2O . Das Produkt wird im Vakuum (0.01 mbar) getrocknet. Ausbeute: 32.423 g (85 % bzgl. auf $\text{MoO}_5\cdot\text{HMPTA}$, 60 % bzgl. auf MoO_3) MoOPH in Form eines gelben, feinkristallinen Feststoffs.

Schmp.: 110 °C (Zers. unter lebhafter Gasentwicklung).

¹H-NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ [ppm] = 2.72 (d, 18H, $^3J_{\text{H,P}} = 10.0$ Hz, NMe_2), 7.31 (m, 2H, Pyridin CH-Paar), 7.77 (m, 1H, Pyridin CH), 8.42 (m, 2H, Pyridin CH-Paar).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, Aceton- D_6): δ [ppm] = 37.0 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 4.9$ Hz, NMe_2), 124.5 (Pyridin CH-Paar), 138.5 (Pyridin CH), 149.0 (Pyridin CH-Paar).

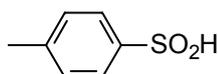
^o Fluka (p.a.), hohe Qualität ist entscheidend.

^P Es wird ein 300ml-Erlenmeyerkolben mit dickem triklinem Rührkern verwendet, so daß eine ausreichende Rührwirkung sichergestellt ist.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (202 MHz, Aceton- D_6): δ [ppm] = 34.4 .

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3101 m, 3076 m, 3051 w, 2997 m, 2935 s, 2902 s, 2856 s, 2819 s, 1635 w, 1599 s, 1485 s, 1444 s, 1414 w, 1307 s, 1219 s, 1190 s, 1122 s, 1103 s, 1068 s, 1039 s, 991 vs, 947 vs, 876 s, 862 vs, 758 s, 706 s, 669 s, 646 m, 625 m.

5.2.3 *p*-Toluolsulfinsäure



Die Darstellung erfolgt ausgehend vom kommerziell erhältlichem Na-Salz, dessen Wassergehalt im allgemeinen nicht genau definiert ist (*p*-TolSO₂Na•xH₂O, x = 1?).

Eine Lösung von 10.000 g (50.968 mmol für x = 1) *p*-TolSO₂Na in 51 ml Wasser wird bei RT tropfenweise mit 5.10 ml (61.588 mmol) 37%iger HCl versetzt (Ausfall eines weißen Feststoffs). Die Mischung wird mit 1 × 100 ml und 2 × 50 ml Et₂O extrahiert, die vereinigten Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet und das Solvens vollständig entfernt.⁹ Ausbeute: 5.620 g (71 % für x = 1) in Form eines weißen Feststoffs.

Schmp.: 80–82 °C.

DC (Hexan/EtOAc = 4/1): R_f = 0.02 (ovalförmiger, verschmierter Fleck).

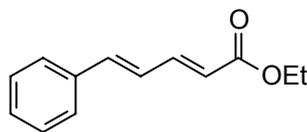
^1H -NMR (250 MHz, DMSO- D_6): δ [ppm] = 2.34 (s, 3H, CH₃), 7.36 (dm, 2H, 3J = 8.3 Hz, arom. CH-Paar), 7.55 (dm, 2H, 3J = 8.2 Hz, arom. CH-Paar), 11.19 (s, br., 1H, SO₂H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (62.9 MHz, DMSO- D_6): δ [ppm] = 20.9 (CH₃), 124.5 (arom. CH-Paar), 129.4 (arom. CH-Paar), 141.3 (arom. C_{ipso}), 145.9 (arom. C_{ipso}).

⁹ Zum Nachwaschen des Na₂SO₄ und auch nach dem Umfüllen wird CH₂Cl₂ verwendet, da sich in ihm die Substanz besser/leichter löst. Der Versuch, auch für die Extraktion CH₂Cl₂ zu verwenden, scheiterte an einer Emulsionsbildung.

5.3 Asymmetrische Dihydroxylierung und konjugate Addition

5.3.1 Ethyl-(2*E*,4*E*)-5-phenyl-2,4-pentadienoat (**161**)



Zu einer Suspension von 4.798 g (0.200 mol) NaH in 100 ml THF tropft man bei 0 °C eine Lösung von 44.838 g (0.200 mol, 40.0 ml) Triethylphosphonoacetat (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et in 40 ml THF. Dann läßt man bei RT 0.5 hiterrühren und tropft bei -78 °C langsam eine Lösung von 26.432 g (0.200 mol, 25.2 ml) Zimtaldehyd in 40 ml THF hinzu und läßt noch 1 h bei dieser Temperatur rühren. Schließlich wird das Kältebad entfernt und 1.5 h weitergrührt, wobei die Reaktionsmischung zu einem Gel erstarrt. Die Mischung wird mit 400 ml ges. NH₄Cl-Lsg. behandelt, und mit 1 × 200 ml Et₂O extrahiert. Das Solvens der org. Phase wird entfernt und die wäßrige Phase erneut mit Et₂O (1 × 200 ml, 2 × 100 ml) extrahiert. Die Extrakte werden mit dem aus der org. Phase stammenden Rückstand vereinigt, mit Wasser (1 × 100 ml) und ges. NaHCO₃-Lsg. (2 × 100 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Vollständiges Entfernen des Solvens liefert 40.226 g (99 %) einer gelben, öligen Flüssigkeit. Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, Hexan/EtOAc = 19/1) liefert 37.526 g (93 %) **161** in Form einer blaßgelben, öligen Flüssigkeit, die in der Kälte erstarrt.

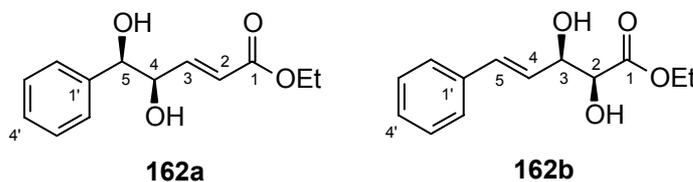
DC (Hexan/EtOAc = 19/1): R_f = 0.19 .

(Hexan/EtOAc = 1/1): R_f = 0.62 .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.32 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz, CH₃), 4.23 (q, 2H, ³J = 7.1 Hz, CH₂), 5.99 (d, 1H, ³J = 15.3 Hz, olefin. CH), 6.84–6.92 (m, 2H, olefin. CH), 7.30 (m, 1H), 7.34–7.38 (m, 2H), 7.42–7.48 (m, 3H).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.3 (CH₃), 60.3 (CH₂), 121.3 (CH), 126.2 (CH), 127.2 (arom. CH-Paar), 128.8 (arom. CH-Paar), 129.0 (CH), 136.0 (arom. C-1'), 140.4 (CH), 144.5 (CH), 167.1 (CO).

5.3.2 Ethyl-(2*E*,4*R*,5*R*)-4,5-dihydroxy-5-phenyl-2-pentenoat (**162a**) (als Gemisch mit **162b**)



Zu einer Lösung von 49.388 g (0.150 mol) $K_3[Fe(CN)_6]$, 20.732 g (0.150 mol) K_2CO_3 und 0.184 g ($5 \cdot 10^{-4}$ mol) $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ in 250 ml Wasser gibt man 200 ml *t*-BuOH (Bildung zweier klarer Phasen) und anschließend 0.390 g ($5 \cdot 10^{-4}$ mol) (DHQD)₂-PHAL (**134**). Man läßt wenige min. bei RT rühren, bis sich der chirale Katalysator möglichst fein verteilt hat (falls vorhanden Ultraschallbad verwenden). Dann versetzt man mit 4.756 g (0.050 mol) $CH_3SO_2NH_2$, läßt ebenfalls bis zur vollständigen Lösung rühren und gibt 10.113 g (0.050 mol) Dienoat **161** gelöst in 50 ml *t*-BuOH hinzu. Schließlich kühlt man die Mischung auf 0 °C (Bildung einer orangen Suspension) und läßt bis zur vollständigen Umsetzung intensiv rühren. Man versetzt die Mischung mit 75.000 g Na_2SO_3 und läßt unter intensivem Rühren auf RT erwärmen. Anschließend wird mit 300 ml Wasser versetzt, mit 1 × 360 ml und 3 × 250 ml Et_2O extrahiert, die vereinigten Extrakte mit 1 × 50 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Solvens vollständig entfernt. Rohausbeute: 10.115 g (86 %) als gelbes hochviskoses Öl. Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, Hexan/EtOAc = 1/1) liefert ein „reines“ Diol-Gemisch **162a,b** welches für die folgende Analytik verwendet wird.

DC (Hexan/EtOAc = 1/1): $R_f = 0.23, 0.26$.

$[\alpha]_D^{22}$ (1.040 g/100 ml, $CHCl_3$): +55.6.

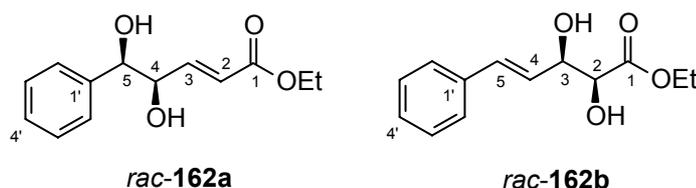
¹H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3), 3.20 (m, br, 2H, OH), 4.13 (q, 2H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_2), 4.34 (ddd, 1H, $^3J_{H-4,H-5} = 6.7$ Hz, $^3J_{H-4,H-3} = 4.5$ Hz, $^4J_{H-4,H-2} = 1.8$ Hz, CH-4), 4.49 (d, 1H, $^3J_{H-5,H-4} = 6.8$ Hz, CH-5), 6.04 (dd, 1H, $^3J_{H-2,H-3} = 15.7$ Hz, $^4J_{H-2,H-4} = 1.8$ Hz, CH-2), 6.71 (dd, 1H, $^3J_{H-3,H-2} = 15.7$ Hz, $^3J_{H-3,H-4} = 4.4$ Hz, CH-3), 7.24–7.40 (m, 5H, Ph) {Nur die Signale vom Hauptprodukt **162a** angegeben. **162a/162b** = 5/1}.

¹³C{¹H}-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): **162a**: δ [ppm] = 14.2 (CH_3), 60.5 (CH_2), 75.3 (COH), 77.0 (COH), 122.3 (CH-2), 126.8 (arom. CH-Paar), 128.4 (CH-4'), 128.6 (arom. CH-Paar), 139.7 (C-1'), 145.7 (CH-3), 166.4 (CO).

162b: δ [ppm] = 14.2 (CH₃), 62.2 (CH₂), 73.7 (COH), 74.0 (COH), 126.7 (arom. CH-Paar), 127.5 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (arom. CH-Paar), 132.6 (CH), 136.3 (C-1'), 172.8 (CO).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3428 s, 3031 w, 2981 m, 2900 w, 2360 m, 2341 m, 1716 vs, 1658 m, 1454 m, 1369 m, 1307 s, 1176 s, 1110 s, 1049 vs, 983 s, 763 m, 701 s.

5.3.3 Synthese einer racemischen Mischung der Diole

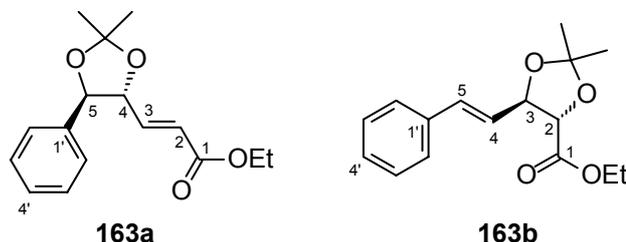


Es werden zwei getrennte Ansätze (jeweils 2.000 mmol **161**) durchgeführt, wobei in diesem Fall jedoch die kommerziell erhältlichen Reagenzmischungen^[75a] AD-mix- β und AD-mix- α (von Aldrich) sowie CH₃SO₂NH₂ als Additiv verwendet werden. Beide Ansätze werden anfangs unter Eiskühlung und dann bei RT gerührt.^r Nach dem Behandeln mit Na₂SO₃ und mit jeweils 12 ml Wasser werden die Ansätze vereinigt (jetzt also 4.000 mmol Ansatz) und dann analog der vorigen Vorschrift weiter aufgearbeitet. Reinigung des Rohprodukts (0.8430 g, 89 %) mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, Hexan/EtOAc = 1/1) liefert 0.6604 g (70 %) des Diol-Gemischs als farbloses, hochviskoses Öl.

$[\alpha]_D^{20}$ (0.582 g/100 ml, CHCl₃) = 0.0 .

^r Da in den kommerziell erhältlichen Reagenzmischungen nur 0.2 Mol-% K₂OsO₄•2H₂O enthalten sind, verläuft die Reaktion langsamer und wird – da es in diesem Fall nicht auf die Enantioselektivität ankommt – größtenteils bei RT durchgeführt.

5.3.4 Ethyl-(*E*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-propenoat (**163a**)



Eine Mischung aus 9.450 g (40.00 mmol) Diol-Rohprodukt (**162a,b** u. chiraler Ligand)^s, 120 ml Aceton und 120 ml 2,2-Dimethoxypropan wird mit 0.540 g (2.84 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle, Hexan/EtOAc = 1/1, $R_f = 0.61$, 2 überlagerte Flecke) bei RT gerührt. Dann wird die Mischung tropfenweise mit 1.149 g (11.36 mmol, 1.57 ml) Et₃N versetzt, einige min. gerührt und das Solvens sowie sonstige flüchtige Bestandteile entfernt. Der ölige, klebrige Rückstand wird in 40 ml EtOAc gelöst, die Lösung mit 160 ml Hexan versetzt, mit Na₂SO₄ getrocknet und vom Ungelösten abfiltriert. Der Rückstand wird erneut mit 40 ml EtOAc und dann 160 ml Hexan behandelt, vom Ungelösten wird abfiltriert und das Solvens der vereinigten Filtrate entfernt. Man erhält 10.500 g (95 %) einer gelben, öligen Flüssigkeit, aus welcher sich durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 0.040–0.063 mm, Hexan/EtOAc = 8/1) **163a** und **163b** isolieren lassen.

Verbindung **163a**: 8.732 g (79 %) als farblose, ölige Flüssigkeit.

DC (Hexan/EtOAc = 8/1): $R_f = 0.30$.

GC (M1): t_R [min.] = 15.61 .

HPLC (CHIRALCEL[®] OD, *n*-Hexan/*i*-PrOH = 97.5/2.5, 1.00 ml/min.): t_R [min.] = 6.51 . Nur ein Enantiomer nachweisbar, $ee \geq 98\%$ in Anbetracht der Nachweisgrenze.

$[\alpha]_D^{22}$ (1.436 g/100 ml, CHCl₃): +72.5 .

$[\alpha]_D^{24}$ (1.226 g/100 ml, MeOH): +90.5 .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.29 (t, 3H, 7.1 Hz, CH₃CH₂), 1.54 (s, 3H, MeC), 1.60 (s, 3H, MeC), 4.20 (q, 2H, 7.1 Hz, CH₃CH₂), 4.35 (ddd, 1H, ³ $J_{H-4,H-5} = 8.5$ Hz, ³ $J_{H-4,H-3} = 5.5$ Hz, ⁴ $J_{H-4,H-2} = 1.4$ Hz, CH-4), 4.69 (d, 1H, ³ $J_{H-5,H-4} = 8.6$ Hz, CH-5), 6.07 (dd, 1H, ³ $J_{H-2,H-3}$

^s Sollte im Rohprodukt noch Dienoat **161** enthalten sein, muß das Diol vorher gereinigt werden! Dann werden jedoch nur 80 mg (0.42 mmol) *p*-TosOH•H₂O und 0.170 g (1.68 mmol, 0.23 ml) Et₃N verwendet.

= 15.6 Hz, $^4J_{\text{H-2,H-4}} = 1.4$ Hz, CH-2), 6.90 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-3,H-2}} = 15.6$ Hz, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 5.4$ Hz, CH-3), 7.32–7.38 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$), 26.9 ($\underline{\text{M}}\text{eC}$), 27.1 ($\underline{\text{M}}\text{eC}$), 60.6 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 82.4 (Dioxolan CH) 82.8 (Dioxolan CH), 110.1 ($\text{Me}_2\underline{\text{C}}$), 123.2 (CH-2), 126.5 (arom. CH-Paar), 128.6 (CH-4'), 128.7 (arom. CH-Paar), 136.4 (C-1'), 142.5 (CH-3), 165.9 (CO).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3066 w, 3033 w, 2985 s, 1722 vs, 1662 m–s, 1494 w, 1456 m, 1371 s, 1301 vs, 1276 vs, 1238 vs, 1164 vs, 1054 vs, 1118 s, 1083 m, 979 s, 890 m, 858 m, 809 w, 757 s, 700 s.

MS (CI, NH_3): m/z (Int. [%]) = 294 (10.3) $[\text{MNH}_4]^+$, 277 (2.3) $[\text{MH}]^+$, 236 (100.0) $[\text{MNH}_4 - \text{Me}_2\text{CO}]^+$, 219 (8.5) $[\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO}]^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$, $M = 276.33 \text{ g mol}^{-1}$.

Gef.: C 69.36 H 7.41 %.

Ber.: C 69.55 H 7.30 %.

Verbindung **163b**: Ethyl-(4*S*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-[(*E*)-2-phenylvinyl]-1,3-dioxolan-4-yl-carboxylat, 1.216 g (11 %) als blaßgelbe, ölige Flüssigkeit.

DC (Hexan/EtOAc = 8/1): $R_f = 0.20$.

GC (M1): t_R [min.] = 15.91.

$[\alpha]_D^{23}$ (0.991 g/100 ml, CHCl_3): +63.6.

$[\alpha]_D^{22}$ (1.029 g/100 ml, MeOH): +100.6.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.29 (t, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$), 1.52 (s, 3H, MeC), 1.54 (s, 3H, MeC), 4.22–4.29 (m, 2H, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 4.29 (d, 1H, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 7.9$ Hz, CH-2), 4.74 (m, 1H, CH-3), 6.25 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 15.9$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-3}} = 7.1$ Hz, CH-4), 6.74 (d, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 15.9$ Hz, CH-5), 7.27 (m, 1H, CH-4'), 7.33 (m, 2H, arom. CH-Paar), 7.41 (m, 2H, arom. CH-Paar).

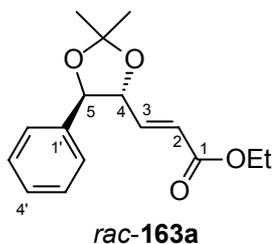
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$), 25.9 ($\underline{\text{M}}\text{eC}$), 27.0 ($\underline{\text{M}}\text{eC}$), 61.5 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 79.2 (CH-2), 80.0 (CH-3), 111.4 ($\text{Me}_2\underline{\text{C}}$), 125.2 (CH-4), 126.7 (arom. CH-Paar), 128.2 (CH-4'), 128.6 (arom. CH-Paar), 134.1 (CH-5), 136.0 (C-1'), 170.1 (CO).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3083 w, 3060 w, 3027 w, 2987 s, 2937 m, 2908 w, 1756 vs, 1735 Schulter, 1494 w, 1450 m, 1380 s, 1274 s, 1211 vs, 1991 vs, 1164 s, 1099 vs, 1033 s, 968 s, 881 m, 840 w, 748 s, 694 s.

MS (CI, NH_3): m/z (Int. [%]) = 236 (80.5) $[\text{MNH}_4 - \text{Me}_2\text{CO}]^+$, 219 (5.7) $[\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO}]^+$, 218 (7.0) $[\text{M} - \text{Me}_2\text{CO}]^+$.

Elementaranalyse:	$C_{16}H_{20}O_4$,	$M = 276.33 \text{ g mol}^{-1}$.
Gef.:	C 69.57	H 7.46 %.
Ber.:	C 69.55	H 7.30 %.

5.3.5 Synthese einer racemischen Mischung des Enoats (*rac*-163a)

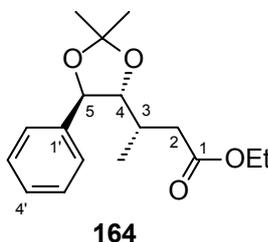


0.6022 g (2.549 mmol) einer racemischen Mischung der Diole (Synthese siehe S. 101) liefern analog der vorigen Vorschrift 0.4730 g (67 %) *rac*-**163a** als farblose, ölige Flüssigkeit. Man beachte, daß das eingesetzte Diol-Gemisch durch Flash-Chromatographie gereinigt worden ist und deshalb weniger *p*-TosOH•H₂O erforderlich ist (siehe Fußnote s).

HPLC (CHIRALCEL[®] OD, *n*-Hexan/*i*-PrOH = 97.5/2.5, 1.00 ml/min): t_R [min (area-%)] = 6.56 (50.0), 8.93 (50.0), somit ee = 0 %.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.29 (t, 3H, 7.1 Hz, \underline{CH}_3CH_2), 1.55 (s, 3H, MeC), 1.61 (s, 3H, MeC), 4.20 (q, 2H, 7.1 Hz, \underline{CH}_3CH_2), 4.35 (ddd, 1H, $^3J_{H-4,H-5} = 8.5 \text{ Hz}$, $^3J_{H-4,H-3} = 5.5 \text{ Hz}$, $^4J_{H-4,H-2} = 1.4 \text{ Hz}$, CH-4), 4.69 (d, 1H, $^3J_{H-5,H-4} = 8.6 \text{ Hz}$, CH-5), 6.07 (dd, 1H, $^3J_{H-2,H-3} = 15.7 \text{ Hz}$, $^4J_{H-2,H-4} = 1.4 \text{ Hz}$, CH-2), 6.90 (dd, 1H, $^3J_{H-3,H-2} = 15.6 \text{ Hz}$, $^3J_{H-3,H-4} = 5.4 \text{ Hz}$, CH-3), 7.32–7.38 (m, 5H, Ph). Daten stimmen wie erwartet mit denen von **163a** überein.

5.3.6 Ethyl-(3*S*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butanoat (**164**)



Zu einer Lösung von 8.290 g (30.00 mmol) Ethyl-(*E*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-propenoat (**163a**) und 6.518 g (60.00 mmol, 7.58 ml) Me₃SiCl in 285 ml *n*-Hexan tropft man bei –93 bis –85 °C innerhalb von 2.5 h eine Lösung von 45.00 mmol MeLi (28.1 ml als 1.60 M Lösung in Et₂O, verdünnt mit 45 ml *n*-Hexan und 54 ml Et₂O). Dann läßt man weitere 6 h bei –78 °C und anschließend unter langsamen Erwärmen auf RT weiterrühren. Der Ansatz wird mit 150 ml ges. NH₄Cl-Lsg. behandelt (Zugabe bei 0 °C, dann RT), falls nötig die Mischung bis zur Erzielung einer homogenen wäßrigen Phase mit H₂O versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit 4 × 60 ml Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Solvens vollständig entfernt. Rohausbeute: 8.420 g (96 %) als blaßgelbes Öl. Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, PE_{30/60}/EtOAc = 8/1) liefert 6.315 g (72 %) **164** als farbloses, leicht bewegliches Öl.

DC (Hexan/EtOAc = 8/1): R_f = 0.33 .

GC (M1): t_R [min. (area-%)] = 15.46 (97.8, **164**), 15.52 (2.2, *epi*-**164**).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.04 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz, CH₃CH), 1.18 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.48 (s, 3H, MeC), 1.54 (s, 3H, MeC), 2.20 (dd, 1H, ²J = 14.6 Hz, ³J = 9.2 Hz, CH_AH_B-2), 2.25 (m, 1H, CH₃CH), 2.38 (dd, 1H, ²J = 14.6 Hz, ³J = 4.4 Hz, CH_AH_B-2), 3.81 (dd, 1H, ³J_{H-4,H-5} = 8.7 Hz, ³J_{H-4,H-3} = 3.5 Hz, CH-4), 4.04–4.10 (m, 2H, ³J = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 4.72 (d, 1H, ³J_{H-5,H-4} = 8.6 Hz, CH-5), 7.30 (m, 1H, arom. CH), 7.33–7.39 (m, 4H, arom. CH).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.2 (CH₃), 14.3 (CH₃), 27.1 (MeC), 27.2 (MeC), 30.4 (CH₃CH), 39.0 (CH₂-2), 60.3 (OCH₂), 80.3 (CH-5), 85.6 (CH-4), 108.6 (Me₂C), 127.0 (arom. CH-Paar), 128.4 (CH-4'), 128.6 (arom. CH-Paar), 138.0 (C-1'), 172.5 (CO).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3089 w, 3066 w, 3031 w, 2983 s, 2935 m, 1735 vs, 1494 w, 1456 m, 1371 s, 1284 m, 1240 s, 1166 s, 1087 m, 1056 m, 1029 s, 1002 w, 889 m, 813 w, 757 m, 700 m–s.

MS (Cl, NH_3): m/z (Int. [%]) = 310 (1.9) $[\text{MNH}_4]^+$, 293 (2.3) $[\text{MH}]^+$, 252 (19.3) $[\text{MNH}_4 - \text{Me}_2\text{CO}]^+$, 235 (100.0) $[\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO}]^+$.

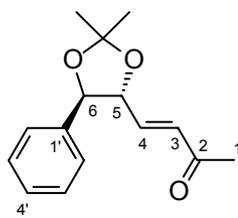
Elementaranalyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$, $M = 292.37 \text{ g mol}^{-1}$.

Gef.: C 69.73 H 8.08 %.

Ber.: C 69.84 H 8.27 %.

5.3.7 Charakterisierte Nebenprodukte der konjugaten Addition

(3E)-4-[(4R,5R)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butenon (172)



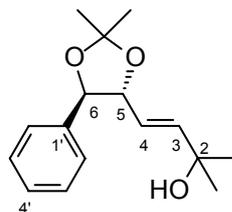
DC (Hexan/EtOAc = 5/3): $R_f = 0.47$.

(Hexan/EtOAc = 8/1): $R_f = 0.13$.

GC (M1): t_R [min.] = 14.74.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.55 (s, 3H, MeC), 1.61 (s, 3H, MeC), 2.27 (s, 3H, CH_3CO), 4.36 (ddd, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 8.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 5.5 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-5,H-3}} = 1.3 \text{ Hz}$, CH-5), 4.69 (d, 1H, $^3J_{\text{H-6,H-5}} = 8.5 \text{ Hz}$, CH-6), 6.28 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 16.0 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-3,H-5}} = 1.3 \text{ Hz}$, CH-3), 6.71 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-4,H-3}} = 15.9 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 5.5 \text{ Hz}$, CH-4), 7.28–7.42 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 26.9 (MeC), 27.1 (MeC), 27.6 (CH $_3\text{CO}$), 82.5 (Dioxolan CH), 82.9 (Dioxolan CH), 110.2 (Me $_2\text{C}$), 126.5 (arom. CH-Paar), 128.7 (CH-4'), 128.8 (arom. CH-Paar), 131.6 (CH-3), 136.4 (C-1'), 140.9 (CH-4), 197.7 (CO).

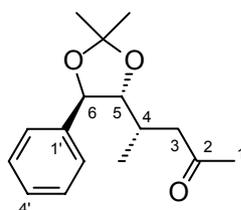
(1E)-1-[(4R,5R)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-methyl-1-buten-3-ol (173)

DC (Hexan/EtOAc = 5/3): $R_f = 0.27$.

GC (M1): t_R [min.] = 14.60 .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.28 (s, 3H, MeCOH), 1.29 (s, 3H, MeCOH), 1.54 (s, 3H, MeC), 1.58 (s, 3H, MeC), 1.65 (s, br, 1H, OH), 4.16 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 6.1$ Hz, CH-5), 4.64 (d, 1H, $^3J_{\text{H-6,H-5}} = 8.4$ Hz, CH-6), 5.67–5.83 (m, 2H, CH-3 u. CH-4), 7.25–7.42 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 27.0 (MeC), 27.2 (MeC), 29.6 (MeCOH), 29.8 (MeCOH), 70.6 (C-2), 83.1 (Dioxolan CH), 84.0 (Dioxolan CH), 109.2 (Me₂C), 122.3 (olefin. CH), 126.3 (arom. CH-Paar), 128.1 (CH-4'), 128.4 (arom. CH-Paar), 137.2 (C-1'), 143.4 (olefin. CH).

(4S)-4-[(4R,5R)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-pentan-2-on (174)

Das Keton **174** (15 %) ist als Gemisch mit dem Enon **172** (85 %) isoliert worden.

DC (Hexan/EtOAc = 8/1): $R_f = 0.12$.

GC (M1): t_R [min.] = 14.66 .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.00 (d, 3H, $^3J = 6.5$ Hz, CH₃CH), 1.48 (s, 3H, MeC), 1.53 (s, 3H, MeC), 2.04 (s, 3H, MeCO), 2.31–2.52 (m, 3H, CH₂CO + CH₃CH)*, 3.76 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 8.7$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 3.4$ Hz, CH-5), 4.71 (d, 1H, $^3J_{\text{H-6,H-5}} = 8.6$ Hz, CH-6), 7.29–7.42 (m, 5H, Ph)*. Aufgrund von Signalüberlagerungen mit den Signalen von **172** konnten die gekennzeichneten (*) Daten nur ungenau angegeben werden. Die Übereinstimmung

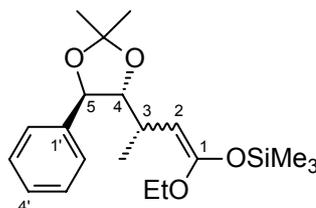
der fettgedruckten Kopplungskonstanten mit der entsprechenden von **164** deutet auf das Vorliegen einer *syn*-Anordnung der Me-Gruppe hin.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 27.1 ($\underline{\text{M}}\text{eC}$), 27.2 ($\underline{\text{M}}\text{eC}$), 28.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 30.4 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}$), 48.1 (CH_2 -3), 80.2 (Dioxolan CH), 85.8 (Dioxolan CH), 108.5 ($\text{Me}_2\underline{\text{C}}$), 127.0 (arom. CH-Paar), 128.3 (CH -4'), 128.6 (arom. CH-Paar), 138.1 (C -1'), 207.5 (CO).

5.4 Synthese der α -Hydroxyester

5.4.1 Ethyl-(2*R*,3*S*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxybutanoat (**165**)

5.4.1.1 Überführung von **164** in das Silylketenacetal **175**

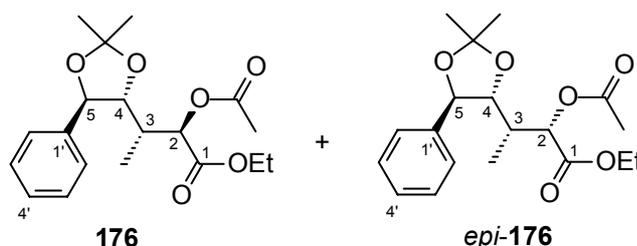


Zu einer Lösung von 38.6 ml (22.00 mmol) 0.57 M LDA-Lsg. tropft man bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam eine Lösung von 5.847 g (20.00 mmol) **164** in 80 ml THF. Man läßt weitere 15 min. rühren, tropft 2.607 g (24.00 mmol, 3.03 ml) Me_3SiCl hinzu und läßt noch 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ rühren. Schließlich wird das Kältebad entfernt und nach dem Erwärmen auf RT das Solvens sowie sonstige flüchtige Bestandteile im Vakuum (0.01 mbar) entfernt. Der Rückstand wird mit 1×80 ml und 2×40 ml *n*-Hexan extrahiert und vom Ungelösten abfiltriert (D4-Fritte mit Filterflocken). Vollständiges Entfernen des Solvens liefert 7.444 g („102 %“) **175** als orangefarbenes Öl.

^1H -NMR (500 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 0.03 (s, 9H, SiMe_3), 0.98 (t, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$), 1.30 (d, 3H, $^3J = 6.8$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 1.53 (s, 3H, MeC), 1.56 (s, 3H, MeC), 3.05 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 3.53 (d, 1H, $^3J = 9.5$ Hz, CH-2), 3.65–3.70 (m, 2H, $^3J = 7.1$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$), 3.92 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 7.8$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-3}} = 7.0$ Hz, CH-4), 4.98 (d, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 7.9$ Hz, CH-5), 7.10 (m, 1H, arom. CH), 7.18 (m, 2H, arom. CH), 7.49 (m, 2H, arom. CH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = -0.4 (SiMe_3), 15.0 (Me), 18.6 (Me), 27.6 (Me_2C), 33.6 (CH_3CH), 62.5 (CH_2), 82.4 (CH), 88.0 (CH), 88.3 (CH), 108.7 (Me_2C), 127.8 ($\text{CH-4}'$), 127.9 (arom. CH-Paar), 128.4 (arom. CH-Paar), 140.7 ($\text{C-1}'$), 152.8 (C-1).

5.4.1.2 Acetoxylierung des Silylketenacetals



Zu einer Lösung von 10.641 g (24.00 mmol) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ in 80 ml CH_2Cl_2 tropft man bei -78°C langsam eine Lösung von 7.291 g (20.00 mmol) **175** in 80 ml CH_2Cl_2 und läßt unter langsamen Erwärmen auf RT über Nacht weitererrühren. Das Solvens wird im Vakuum (0.01 mbar) entfernt, der Rückstand mit 3×200 ml Hexan extrahiert, die Extrakte filtriert, vereinigt und auf 1/3 ihres Volumens eingeeengt. Flash-Filtration (Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, mit Hexan aufgeschlämmt und gepackt, vollständige Elution durch Nachwaschen mit ausreichend Hexan/ $\text{EtOAc} = 4/1$) und vollständiges Entfernen des Solvens sowie sonstiger flüchtiger Bestandteile liefern 6.588 g (94 %) eines blaßgelben Öls. Reinigung^t durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, Hexan/ $\text{EtOAc} = 5/1$) liefert 5.677 g (81 %) **176/epi-176** als blaßgelbes Öl.

DC (Hexan/ $\text{EtOAc} = 5/1$): $R_f = 0.27$.

(Hexan/ $\text{EtOAc} = 4/1$): $R_f = 0.32$.

GC (M2): t_R [min.] = 16.90.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): **176** δ [ppm] = 1.09 (d, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3CH), 1.17 (t, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3CH_2), 1.47 (s, 3H, MeC), 1.53 (s, 3H, MeC), 2.09 (s, 3H, CH_3CO), 2.25 (m, 1H, CH_3CH), 3.98 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 8.8$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-3}} = 2.5$ Hz, CH-4), 4.01–4.21 (m, 2H, CH_3CH_2), 4.78 (d, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 8.8$ Hz, CH-5), 4.84 (d, 1H, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 6.8$ Hz, CH-2), 7.29–7.40 (m, 5H, Ph).

^t Das Rohprodukt kann auch problemlos ohne vorherige Reinigung umgeestert und Verunreinigungen dann bei der Isolierung von **165** abgetrennt werden.

epi-176 δ [ppm] = 1.08 (d, 3H, $^3J = 6.9$ Hz, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 1.25 (t, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$), 1.43 (s, 3H, MeC), 1.55 (s, 3H, MeC), 1.83 (s, 3H, CH_3CO), 2.34 (m, 1H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 3.95 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 8.7$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-3}} = 6.3$ Hz, CH-4), 4.01–4.21* (m, 2H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$), 4.73 (d, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 8.6$ Hz, CH-5), 4.91 (d, 1H, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 3.4$ Hz, CH-2), 7.29–7.40* (m, 5H, Ph). Die markierten (*) Signale können nur mit Vorbehalt angegeben werden, weil eine eindeutige Zuordnung aufgrund von Signalüberlagerungen mit dem Hauptprodukt **176** nicht möglich ist. Diastereomerenverhältnis: **176**/*epi-176* = 92/8.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): **176** δ [ppm] = 10.2 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 14.0 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$), 20.6 ($\underline{\text{CH}_3\text{CO}}$), 27.0 ($\underline{\text{MeC}}$), 27.2 ($\underline{\text{MeC}}$), 34.6 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 61.2 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$), 74.6 (CH-2), 80.2 (CH-5), 81.8 (CH-4), 108.9 (Me_2C), 126.9 (arom. CH-Paar), 128.4 (CH-4'), 128.6 (arom. CH-Paar), 137.6 (C-1'), 169.5 (CO), 170.3 (CO).

epi-176 δ [ppm] = 11.0 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 14.1 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$), 20.2 ($\underline{\text{CH}_3\text{CO}}$), 27.1 ($\underline{\text{MeC}}$), 27.2 ($\underline{\text{MeC}}$), 36.9 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 61.4 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$), 72.8 (CH-2), 81.5 (CH-5), 83.2 (CH-4), 108.8 (Me_2C), 127.5 (arom. CH-Paar), 128.7 (arom. CH-Paar), 137.4 (C-1'), 168.9 (CO), 169.6 (CO). Das Signal von CH-4' konnte nicht identifiziert werden.

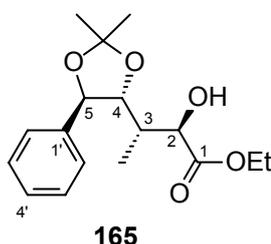
MS (Cl, NH_3): m/z (Int. [%]) = 368 (7.4) $[\text{MNH}_4]^+$, 351 (0.7) $[\text{MH}]^+$, 310 (38.1) $[\text{MNH}_4 - \text{Me}_2\text{CO}]^+$, 293 (100.0) $[\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO}]^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6$, $M = 350.41 \text{ g mol}^{-1}$.

Gef.: C 65.16 H 7.48 %.

Ber.: C 65.13 H 7.48 %.

5.4.1.3 Umesterung



Eine Lösung von 6.307 g (18.00 mmol) **176**/*epi-176* und 0.122 g (1.80 mmol, 10 Mol-%)^u NaOEt in 90 ml EtOH wird bis zur vollständigen Umsetzung (ca. 30 min., DC-Kontrolle, Hexan/EtOAc = 4/1) bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung mit 108 ml ges. NH_4Cl -Lsg. versetzt, bei RT einige min. gerührt und mit 3×180 ml Hexan/EtOAc (4/1)

^u Wird ein ungereinigtes Rohprodukt von **176**/*epi-176* eingesetzt, so werden 15 Mol-% NaOEt verwendet.

extrahiert, wobei bei der ersten Extraktion mit soviel Wasser versetzt wird, bis die wäßrige Phase homogen ist. Trocknen der vereinigten Extrakte über Na_2SO_4 und vollständiges Entfernen des Solvens liefern 5.394 g (97 %) eines blaßgelben Öls. Dessen Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 0.015–0.040 mm, Hexan/EtOAc = 4/1) liefert 3.983 g (72 %) **165** als weißen Feststoff.

DC (Hexan/EtOAc = 4/1): $R_f = 0.24$.

(Hexan/EtOAc = 3/1): $R_f = 0.28$.

(Toluol/MeCN = 75/10): $R_f = 0.30$.

GC (M2): t_R [min.] = 16.38 .

Schmp.: 44–45 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.02 (t, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3CH_2), 1.19 (d, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3CH), 1.48 (s, 3H, MeC), 1.55 (s, 3H, MeC), 2.15 (m, 1H, CH_3CH), 2.89 (s, br., 1H, OH), 3.84 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-3}} = 2.1$ Hz, CH-4), 3.97–4.07 (m, 2H, CH_3CH_2), 4.09 (d, 1H, $^3J = 4.3$ Hz, CH-OH), 4.75 (d, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 8.9$ Hz, CH-5), 7.28–7.37 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.7 (CH_3CH), 13.9 (CH_3CH_2), 27.0 (MeC), 27.2 (MeC), 35.7 (CH_3CH), 61.2 (CH_3CH_2), 74.6 (CH-OH), 80.3 (CH-5), 82.6 (CH-4), 109.3 (Me₂C), 126.7 (arom. CH-Paar), 128.4 (CH-4'), 128.6 (arom. CH-Paar), 137.4 (C-1'), 173.8 (CO).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3487 m, br., 3064 w, 3033 w, 2984 s, 2936 s, 2906 m, 1737 vs, 1605 w, 1495 m, 1455 s, 1371 s, 1235 vs, 1169 vs, 1101 s, 1044 vs, 1026 vs, 889 s, 813 m, 758 s, 701 s.

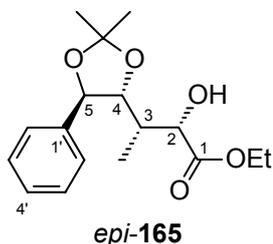
MS (CI, NH_3): m/z (Int. [%]) = 326 (2.3) $[\text{MNH}_4]^+$, 309 (5.2) $[\text{MH}]^+$, 291 (5.4) $[\text{M} - \text{OH}]^+$, 251 (68.4) $[\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO}]^+$, 233 (18.1) $[\text{MH} - \text{H}_2\text{O} - \text{Me}_2\text{CO}]^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$, $M = 308.37 \text{ g mol}^{-1}$.

Gef.: C 66.20 H 7.77 %.

Ber.: C 66.21 H 7.84 %.

5.4.2 Ethyl-(2*S*,3*S*)-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxybutanoat (*epi*-165)



Zu 50.9 ml (29.017 mmol, 1.5 eq.) 0.57 M LDA-Lsg. tropft man bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam eine Lösung von 5.656 g (19.345 mmol) **164** in 77 ml THF. Man läßt 30 min. nachrühren und versetzt die Mischung portionsweise (innerhalb von ca. 30 min.) mit 12.600 g (29.017 mmol, 1.5 eq.) MoOPH. Man läßt weitere 3 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ rühren und entfernt das Kältebad, so daß sich die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Unter Eiskühlung wird die Reaktionsmischung mit 58 ml ges. Na_2SO_3 -Lsg. und 58 ml ges. NH_4Cl -Lsg. versetzt und unter Erwärmen auf RT weitergerührt. Anschließend extrahiert man mit 1×484 ml *t*-BuOMe, trennt die organische Phase ab, und entfernt deren Solvens sowie sonstige flüchtige Bestandteile. Die wäßrige Phase wird mit 3×193 ml *t*-BuOMe extrahiert, die Extrakte mit dem Rückstand der zuvor abgetrennten org. Phase vereinigt und die resultierende Lösung mit 2×97 ml 2 M HCl und 2×97 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Trocknen über Na_2SO_4 und vollständiges Entfernen des Solvens liefern 5.946 g (99.7 %) eines gelben Öls, welches schließlich zu einem Feststoff erstarrt. Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, Hexan/EtOAc = 4/1) liefert 3.017 g *epi*-165. Reinigung von Mischfraktionen durch Kristallisation mit *t*-BuOMe/*n*-Hexan und Waschen der erhaltenen Kristalle mit *n*-Hexan liefert weiteres Produkt. Ausbeute insgesamt: 3.532 g (59 %) *epi*-165 als weißen Feststoff.

DC (Hexan/EtOAc = 4/1): $R_f = 0.30$.

(Hexan/EtOAc = 3/1): $R_f = 0.34$.

(Toluol/MeCN = 75/10): $R_f = 0.37$.

GC (M2): t_R [min.] = 16.38 .

Schmp.: 81–83 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_D^{24}$ (1.000 g/100 ml, MeOH): +13.2 .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.92 (d, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3CH), 1.28 (t, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3CH_2), 1.50 (s, 3H, MeC), 1.56 (s, 3H, MeC), 2.27 (m, 1H, CH_3CH), 2.87 (s, br,

^1H , OH), 4.01 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-3}} = 4.2$ Hz, CH-4), 4.18–4.26 (m, 2H, CH_2CH_3), 4.28 (d, 1H, $^3J = 2.4$ Hz, CH-OH), 4.90 (d, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 8.7$ Hz, CH-5), 7.31 (m, 1H, arom. CH), 7.36 (m, 2H, arom. CH-Paar), 7.43 (m, 2H, arom. CH-Paar).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.9 (CH_3CH), 14.2 (CH_3CH_2), 27.1 (MeC), 27.3 (MeC), 37.4 (CH_3CH), 61.8 (CH_3CH_2), 71.8 (CH-OH), 80.7 (CH-5), 84.1 (CH-4), 108.7 (Me_2C), 127.3 (arom. CH-Paar), 128.4 (CH-4'), 128.6 (arom. CH-Paar), 137.8 (C-1'), 174.1 (CO).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3517 s, 3033 m, 2989 s, 2931 m, 2894 m, 1718 vs, 1456 m, 1375 s, 1243 vs, 1170 s, 1124 s, 1103 s, 1064 s, 1049 s, 1016 s, 889 m, 757 s, 700 s.

MS (CI, NH_3): m/z (Int. [%]) = 326 (3.1) [MNH_4] $^+$, 309 (< 1.0) [MH] $^+$, 268 (100.0) [$\text{MNH}_4 - \text{Me}_2\text{CO}$] $^+$, 251 (34.5) [$\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO}$] $^+$, 233 (6.2) [$\text{MH} - \text{H}_2\text{O} - \text{Me}_2\text{CO}$] $^+$.

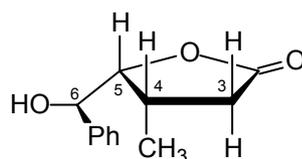
Elementaranalyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$, $M = 308.37$ g mol $^{-1}$.

Gef.: C 66.22 H 8.11 %.

Ber.: C 66.21 H 7.84 %.

5.5 Lactonisierungen und weitere Reaktionen

5.5.1 (4*S*,5*R*)-[(*R*)-Hydroxyphenylmethyl]-4-methyltetrahydrofuran-2-on (177)



Eine Lösung von 0.5255 g (1.797 mmol) **164** in 9.0 ml MeCN/ H_2O /TFA (10/2/1) wird 2.5 h bei 60 °C gerührt. DC-Kontrolle (Toluol/MeCN = 75/20) nach 2 h zeigt vollständige Umsetzung an. Die Reaktionsmischung wird bei 0 °C tropfenweise mit 1.24 ml (ca. 1.0 eq. bzg. auf TFA) Et_3N versetzt und mit 72 ml EtOAc verdünnt. Die resultierende Lösung wird mit 2×18 ml H_2O und 1×18 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Solvens sowie sonstige flüchtige Bestandteile entfernt. Man erhält 0.3432 g (93 %) eines nahezu weißen, kristallinen Feststoffs, dessen Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kiesel-

gel 60, 0.04–0.063 mm, Toluol/MeCN = 75/20^v) 0.3211 g (87 %) **177** als weißen Feststoff liefert.

DC (Toluol/MeCN = 75/20): $R_f = 0.28$.

(Hexan/EtOAc = 2/1): $R_f = 0.15$.

Schmp.: 140–141 °C.

$[\alpha]_D^{29}$ (1.006 g/100 ml, CHCl₃): -144.7 .

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆): δ [ppm] = 1.20 (d, 3H, $^3J = 6.9$ Hz, CH₃CH), 2.36 (dd, 1H $^2J = 16.6$ Hz, $^3J = 10.2$ Hz, CH_AH_B-3), 2.47 (dd, 1H, $^2J = 16.7$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, CH_AH_B-3), 2.62 (m, 1H, CH₃CH), 4.53 (dd, 1H, $^3J_{H-5,H-4} = 7.5$ Hz, $^3J_{H-5,H-6} = 2.7$ Hz, CH-5), 4.78 (d, 1H, $^3J_{H-6,H-5} = 2.7$ Hz, CH-6), 5.68 (m, br., 1H, OH), 7.25 (m, 1H, arom. CH), 7.33 (m, 2H, arom. CH), 7.38 (m, 2H, arom. CH).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, DMSO-*D*₆): δ [ppm] = 13.7 (CH₃CH), 32.5 (CH₃CH), 36.2 (CH₂), 71.0 (CH-6), 85.4 (CH-5), 126.7 (arom. CH-Paar), 127.1 (arom. CH), 127.9 (arom. CH-Paar), 142.5 (arom. C), 177.2 (CO).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.20 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz, CH₃CH), 2.29 (m, br., 1H OH), 2.35–2.66 (m, 3H, CH₂ + CH₃CH), 4.58 (dd, 1H, $^3J_{H-5,H-4} = 6.3$ Hz, $^3J_{H-5,H-6} = 4.6$ Hz, CH-5), 4.84 (d, 1H, $^3J_{H-6,H-5} = 4.6$ Hz, CH-6), 7.29–7.44 (m, 5H, Ph).

¹³C{¹H}-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.1 (CH₃CH), 32.6 (CH₃CH), 37.2 (CH₂), 73.4 (CH-6), 85.4 (CH-5), 127.2 (arom. CH-Paar), 128.6 (arom. CH), 128.8 (arom. CH-Paar), 139.5 (arom. C), 176.9 (CO).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3437 s, 3392 s, 3087 w, 3059 w, 3026 m, 2979 s, 2949 m, 2885 m, 1747 vs, 1601 m, 1489 m, 1450 s, 1415 s, 1369 s, 1338 s, 1311 m, 1296 m, 1279 m, 1261 s, 1192 s, 1115 m, 1101 s, 1070 s, 1039 s, 1014 s, 982 s, 924 s, 908 w, 827 s, 791 m, 746 s, 702 s, 642 s.

MS (CI, NH₃): m/z (Int. [%]) = 224 (100.0) [MNH₄]⁺, 207 (7.3) [MH]⁺, 206 (6.3) [MNH₄ – H₂O]⁺, 189 (9.1) [MH – H₂O]⁺.

Elementaranalyse: C₁₂H₁₄O₃, M = 206.24 g mol⁻¹.

Gef.: C 69.92 H 6.77 %.

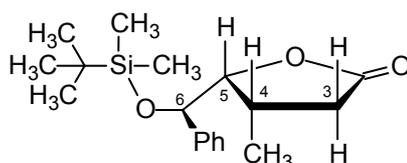
Ber.: C 69.89 H 6.84 %.

Röntgenstrukturanalyse: Die Substanz wird bei 80 °C in wenig Toluol/MeCN (75/20) gelöst und die resultierende Lösung unter langsamen Abkühlen auf RT über Nacht belassen. Man erhält farblose, unregelmäßige Kristalle von **177**. Aus der Röntgenstruktur folgt die

^v Zum Lösen der Substanz wird weiteres MeCN zugesetzt.

Richtigkeit der angegebenen Struktur im Hinblick auf die Konstitution und der relativen Konfiguration (Abb. 10, S. 63). Ausführliche röntgenkristallographische Daten sind im Anhang (6.1.1, S. 148) aufgeführt.

5.5.2 (4*S*,5*R*)-[*(R)*-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)phenylmethyl]-4-methyltetrahydrofuran-2-on (178)



Eine Lösung von 0.610 g (2.96 mmol) (4*S*,5*R*)-[*(R)*-Hydroxyphenylmethyl]-4-methyltetrahydrofuran-2-on (**177**), 0.669 g (4.44 mmol, 1.5 eq.) *t*-BuMe₂SiCl und 0.302 g (4.44 mmol, 1.5 eq.) Imidazol in 10 ml DMF wird bis zur vollständigen Umsetzung bei 60 °C gerührt. Dann wird das DMF bei 60 °C im Hochvakuum möglichst vollständig entfernt, der Rückstand mit 25 ml Wasser aufgenommen und die resultierende Mischung mit 75 ml EtOAc extrahiert. Die org. Phase wird mit 3 × 15 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Solvens vollständig entfernt. Ausbeute: 0.897 g (95 %) **178** als weißer, kristalliner Feststoff.

DC (Hexan/EtOAc = 4/1): R_f = 0.33 .

Schmp.: 58 °C.

[α]_D²⁶ (0.964 g/100 ml, CHCl₃) = -131.6 .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -0.32 (s, 3H, MeSi), 0.07 (s, 3H, MeSi), 0.86 (s, 9H, Me₃C), 1.22 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz, CH₃CH), 2.44 (dd, 1H, ²J = 19.4 Hz, ³J = 11.6 Hz, CH_AH_B-3), 2.51–2.60 (m, 2H, CH₃CH + CH_AH_B-3), 4.44 (dd, 1H, ³J_{H-5,H-4} = 6.6 Hz, ³J_{H-5,H-6} = 3.6 Hz, CH-5), 4.78 (d, 1H, ³J_{H-6,H-5} = 3.6 Hz, CH-6), 7.28–7.35 (m, 3H, arom. CH), 7.39 (m, 2H, arom. CH).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.7 (MeSi), -4.2 (MeSi), 13.7 (CH₃CH), 18.0 (Me₃C), 25.8 (Me₃C), 32.8 (CH₃CH), 37.0 (CH₂), 74.5 (CH-6), 86.2 (CH-5), 127.8 (arom. CH-Paar), 128.2 (arom. CH), 128.3 (arom. CH-Paar), 140.5 (arom. C), 177.2 (CO).

²⁹Si{¹H}-NMR (99.4 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.6 .

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954 s, 2931 s, 2861 s, 1776 vs, 1463 m, 1411 w, 1373 m, 1348 m, 1255 s, 1199 m, 1168 s, 1105 s, 1072 m, 1054 m, 1024 vs, 1006 m, 977 m, 921 s, 883 vs, 829 s, 779 s, 744 s, 698 s, 644 m.

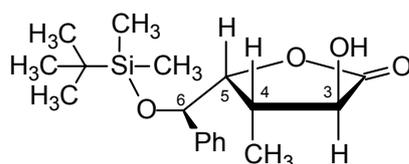
MS (CI, NH_3): m/z (Int. [%]) = 338 (32.1) $[\text{MNH}_4]^+$, 321 (43.8) $[\text{MH}]^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$, $M = 320.50 \text{ g mol}^{-1}$.

Gef.: C 67.33 H 8.95 %.

Ber.: C 67.46 H 8.81 %.

5.5.3 (3S,4S,5R)-[(R)-(tert-Butyldimethylsiloxy)-phenylmethyl]-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-on (179)



Zu 3.03 ml (1.787 mmol, 1.5 eq.) 0.59 M LDA-Lsg. tropft man bei -78°C langsam eine Lösung von 0.3818 g (1.191 mmol) **178** in 4.8 ml THF. Nach dem beendetem Zutropfen läßt man weitere 30 min. rühren, versetzt die Reaktionsmischung portionsweise mit 0.7759 g (1.787 mmol, 1.5 eq.) MoOPH und läßt weitere 3 h bei -78°C rühren. Das Kältebad wird entfernt, die Mischung nach dem Erwärmen auf RT mit 3.6 ml ges. Na_2SO_3 -Lsg. und 3.6 ml ges. NH_4Cl -Lsg. versetzt und 20 min. gerührt. Dann wird sie mit $1 \times 30 \text{ ml } t\text{-BuOMe}$ extrahiert, das Solvens der org. Phase entfernt, die wäßrige Phase mit $3 \times 30 \text{ ml } t\text{-BuOMe}$ extrahiert und die Extrakte mit dem aus der org. Phase stammenden Rückstand vereinigt. Die resultierende Lösung wird mit $2 \times 6.0 \text{ ml } 2 \text{ M HCl}$ und dann $2 \times 6.0 \text{ ml}$ ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Solvens vollständig entfernt. Reinigung des Rohprodukts durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, Hexan/EtOAc = 4/1) liefert 0.1923 g (48 %) **179** als farbloses, hochviskoses Öl.

DC (Hexan/EtOAc = 4/1): $R_f = 0.13$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -0.40 (s, 3H, SiMe), 0.07 (s, 3H, SiMe), 0.87 (s, 9H, Me_3C), 1.39 (d, 3H, $^3J = 7.1 \text{ Hz}$, CH_3CH), 2.63 (m, 1H, CH_3CH), 3.03 (m, br, 1H, OH), 4.39

(dd, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 1.4$ Hz, CH-5), 4.50 (d, 1H, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 10.6$ Hz, CH-3), 4.81 (d, 1H, $^3J_{\text{H-6,H-5}} = 1.5$ Hz, CH-6), 7.27–7.37 (m, 5H, Ph).

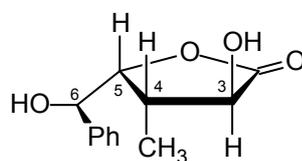
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = –4.6 (SiMe), –4.0 (SiMe), 12.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 17.9 ($\text{Me}_3\underline{\text{C}}$), 25.9 ($\underline{\text{M}}\text{e}_3\text{C}$), 41.4 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}$), 72.5 (CH-3), 73.6 (CH-6), 83.9 (CH-5), 127.7 (arom. CH-Paar), 128.2 (arom. CH-Paar), 128.3 (arom. CH), 140.3 (arom. C), 178.0 (CO).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (99.4 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.6 .

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3442 s, br., 3089 w, 3064 w, 3032 w, 2956 vs, 2931 vs, 2885 s, 2858 s, 1770 vs, 1495 m, 1462 s, 1408 m, 1363 s, 1346 s, 1315 m, 1259 vs, 1182 s, 1093 vs, 1057 vs, 1018 s, 1005 s, 982 s, 918 s, 874 vs, 837 vs, 806 s, 779 vs, 727 s, 702 s, 673 m, 644 w.

MS (CI, NH_3): m/z (Int. [%]) = 354 (100.0) [MNH_4] $^+$, 319 (2.8) [$\text{MH} - \text{H}_2\text{O}$] $^+$.

5.5.4 (3*S*,4*S*,5*R*)-3-Hydroxy-[(*R*)-hydroxyphenylmethyl]-4-methyl-tetrahydrofuran-2-on (180)



Variante 1: Synthese durch Lactonisierung von *epi*-165

Eine Lösung von 0.200 g (0.649 mmol) *epi*-165 in 10 ml TFA/ H_2O (8/2) wird 3.5 h bei RT gerührt. DC-Kontrolle zeigt vollständige Umsetzung des Edukts an. Die Mischung wird mit Wasser verdünnt mit NaHCO_3 neutralisiert, die wäßrige Phase mehrmals mit EtOAc extrahiert, die vereinigten Extrakte mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Solvens vollständig entfernt. Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, Hexan/EtOAc = 1/1) liefert 0.107 g (74 %) **180** als weißen Feststoff.

Variante 2: Synthese durch Spaltung des TBS-Ethers 179

0.1627 g (0.4835 mmol) **179** werden mit 0.3814 g (1.2088 mmol, 2.5 eq.) $(n\text{-Bu})_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ gelöst in 3.6 ml THF versetzt und die resultierende Lösung bei RT bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Dann wird Reaktionsmischung mit 0.27 ml (0.5319 mmol, 1.1 eq.) 2 M HCl behandelt (Zugabe bei 0 °C, dann RT) und schließlich das Solvens sowie sonstige flüchtige Bestandteile vollständig entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, Hexan/EtOAc = 1/2) gereinigt. Ausbeute: 54.1 mg

selgel 60, 0.04–0.063 mm, Hexan/EtOAc = 1/2) gereinigt. Ausbeute: 54.1 mg (50 %) **180** als weißer Feststoff.

DC (Hexan/EtOAc = 1/1): $R_f = 0.18$.

(Hexan/EtOAc = 1/2): $R_f = 0.34$.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- D_6): δ [ppm] = 1.31 (d, 3H, $^3J = 6.9$ Hz, CH_3CH), 2.45 (m, 1H, CH_3CH), 4.29 (d, 1H, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 10.7$ Hz, CH-3), 4.49 (dd, 1H, $^3J = 8.4$ Hz, 1.3 Hz, CH-5), 4.81 (m, 1H, CH-6), 5.76 (m, br., 2H, OH), 7.20–7.39 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (62.9 MHz, DMSO- D_6): δ [ppm] = 11.8 (CH_3CH), 41.2 (CH_3CH), 69.9 (CH-6), 71.6 (CH-3), 82.6 (CH-5), 126.4 (arom. CH-Paar), 126.8 (arom. CH), 127.7 (arom. CH-Paar), 142.3 (arom. C), 177.4 (CO).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3413 s, br., 3091 w, 3068 w, 3037 w, 2978 w, 2962 w, 2931 w, 2900 w, 2852 w, 1757 vs, 1495 w, 1454 m, 1344 m, 1263 w, 1225 w, 1196 s, 1082 s, 1030 s, 1005 s, 980 m, 906 m, 833 w, 800 w, 754 m, 696 s, 665 w.

MS (CI, NH_3): m/z (Int. [%]) = 240 (100.0) [MNH_4^+], 223 (1.9) [MH^+], 222 (2.4) [$\text{MNH}_4 - \text{H}_2\text{O}^+$], 205 (2.4) [$\text{MH} - \text{H}_2\text{O}^+$].

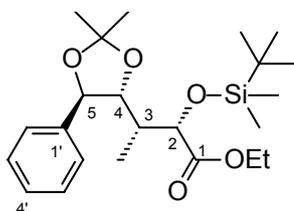
Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$, $M = 222.24$ g mol $^{-1}$.

Gef.: C 64.81 H 6.47 %.

Ber.: C 64.85 H 6.35 %.

5.6 Einführung von Schutzgruppen in die α -Hydroxyester

5.6.1 Ethyl-(2*S*,3*R*)-2-*tert*-butyldimethylsiloxy-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butanoat (*epi*-166a)



Eine Lösung von 0.3395 g (1.101 mmol) *epi*-**165**, 0.2489 g (1.651 mmol, 1.5 eq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und 0.1124 g (1.651 mmol, 1.5 eq.) Imidazol in 3.3 ml DMF wird bei 60 °C gerührt. DC-Kontrolle nach 24 h zeigt vollständige Umsetzung an. Das Solvens wird

im Vakuum (0.01 mbar) bei 60 °C entfernt, der Rückstand mit 25 ml Wasser aufgenommen und die resultierende Mischung mit 3 × 25 ml Petrolether (30–60 °C) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit 1 × 10 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Solvens vollständig entfernt. Man erhält 0.4359 g (94 %) *epi-166a* als nahezu farbloses Öl.

DC (Hexan/EtOAc = 4/1): R_f = 0.58 .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –0.12 (s, 3H, SiMe), –0.03 (s, 3H, SiMe), 0.82 (s, 9H, Me₃CSi), 1.11 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH), 1.18 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz, CH₃CH₂), 1.47 (s, 3H, MeC), 1.53 (s, 3H, MeC), 2.07 (m, 1H, CH₃CH), 3.87 (dd, 1H, ³J_{H-4,H-5} = 8.6 Hz, ³J_{H-4,H-3} = 2.9 Hz, CH-4), 4.03–4.15 (m, 3H, CH₃CH₂ + CH-2), 4.71 (d, 1H, ³J_{H-5,H-4} = 8.6 Hz, CH-5), 7.26–7.37 (m, 5H, Ph).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –5.5 (SiMe), –5.0 (SiMe), 9.3 (CH₃CH), 14.1 (CH₃CH₂), 18.1 (Me₃CSi), 25.6 (Me₃C), 27.08 (MeC), 27.13 (MeC), 38.3 (CH₃CH), 60.6 (CH₃CH₂), 74.6 (CH-2), 81.0 (Dioxolan CH), 82.6 (Dioxolan CH), 108.9 (Me₂C), 126.9 (arom. CH-Paar), 128.3 (CH-4'), 128.6 (arom. CH-Paar), 138.0 (C-1'), 172.7 (CO).

²⁹Si{¹H}-NMR (99.4 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.9 .

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3065 w, 3032 m, 2984 vs, 2932 vs, 2887 vs, 2857 vs, 1753 vs, 1733 vs, 1471 s, 1462 s, 1370 s, 1253 vs, 1155 vs, 1043 vs, 884 s, 838 vs, 779 vs, 756 s, 735 m, 700 s, 678 m, 647 w.

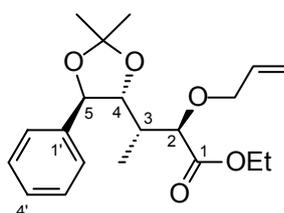
MS (CI, NH₃): m/z (Int. [%]) = 440 (0.3) [MNH₄]⁺, 423 (1.6) [MH]⁺, 382 (9.3) [MNH₄ – Me₂C]⁺, 365 (100.0) [MH – Me₂CO]⁺.

Elementaranalyse: C₂₃H₃₈O₅Si, M = 422.63 g mol⁻¹.

Gef.: C 65.37 H 9.17 %.

Ber.: C 65.36 H 9.06 %.

5.6.2 Ethyl-(2*R*,3*S*)-2-allyloxy-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butanoat (166b)



Zu einer Lösung von 3.084 g (10.00 mmol) **165** in 20 ml THF tropft man bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam 17.5 ml (10.00 mmol) 0.57 M LDA-Lsg. Man läßt weitere 20 min. rühren und versetzt die Mischung tropfenweise mit 1.815 g (15.00 mmol, 1.30 ml) Allylbromid und 20 ml DMF. Nach weiteren 15 min. Rühren entfernt man schließlich das Kältebad, so daß sich die Mischung auf RT erwärmt, und läßt über Nacht weiterrühren. Das Solvens sowie sonstige flüchtige Bestandteile werden im Vakuum (0.01 mbar) vollständig entfernt, der Rückstand mit 1×80 ml und 2×40 ml Hexan extrahiert, die Extrakte filtriert und vereinigt. Vollständiges Entfernen des Solvens liefert 3.453 g (99 %) eines gelben Öls. Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, PE_{60/80}/EtOAc = 8/1) liefert 2.967 g (85 %) **166b** als farbloses Öl.

DC (Hexan/EtOAc = 4/1): $R_f = 0.48$.

(Hexan/EtOAc = 8/1): $R_f = 0.29$.

GC (M3): t_R [min.] = 15.12 .

(M2): t_R [min.] = 16.86 .

$[\alpha]_D^{23}$ (1.102 g/100 ml, MeOH): +40.5 .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.03 (d, 3H, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3CH), 1.24 (t, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 1.48 (s, 3H, MeC), 1.53 (s, 3H, MeC), 2.08 (m, 1H, CH_3CH), 3.79 (d, 1H, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 8.6$ Hz, CH-2), 3.86 (ddm, 1H, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.05 (ddm, 1H, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.11–4.21 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2 + \text{CH-4}$), 4.78 (d, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 8.9$ Hz, CH-5), 5.15 (dm, 1H, $^3J_{\text{cis}} = 10.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_A\text{H}_B$), 5.22 (dm, 1H, $^3J_{\text{trans}} = 17.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_A\text{H}_B$), 5.81 (ddm, 1H, $^3J_{\text{trans}} = 17.3$ Hz, $^3J_{\text{cis}} = 10.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.28 (m, 1H, arom. CH), 7.31–7.37 (m, 4H, arom. CH).

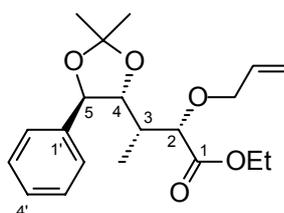
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.6 (CH_3CH), 14.2 (CH_3CH_2), 27.06 (MeC), 27.12 (MeC), 35.4 (CH_3CH), 60.7 (CH_3CH_2), 71.5 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 79.8 (CH-5), 80.5 (CH-2), 81.4 (CH-4), 108.5 (Me_2C), 117.6 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 126.9 (arom. CH-Paar), 128.2 (CH-4'), 128.5 (arom. CH-Paar), 133.9 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 137.7 (C-1'), 172.1 (CO).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3066 w, 3032 m, 2983 vs, 2935 s, 2910 s, 1747 vs, 1647 w, 1604 w, 1495 m, 1456 s, 1425 m, 1379 s, 1371 s, 1342 m, 1304 m, 1234 vs, 1188 vs, 1167 vs, 1097 vs, 1026 vs, 1001 s, 926 s, 887 s, 758 s, 700 s.

MS (CI, NH_3): m/z (Int. [%]) = 366 (5.7) $[\text{MNH}_4]^+$, 349 (0.4) $[\text{MH}]^+$, 308 (24.5) $[\text{MNH}_4 - \text{Me}_2\text{CO}]^+$, 291 (100.0) $[\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO}]^+$.

Elementaranalyse:	$C_{20}H_{28}O_5$,	$M = 348.44 \text{ g mol}^{-1}$.
	Gef.: C 68.82	H 8.29 %.
	Ber.: C 68.94	H 8.10 %.

5.6.3 Ethyl-(2*S*,3*S*)-2-allyloxy-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butanoat (*epi*-166b)



Eine Suspension von 0.580 g (24.17 mmol) NaH in 14 ml DME wird mit 2.193 g (18.12 mmol, 1.57 ml) Allylbromid versetzt und die Mischung bei RT tropfenweise mit einer Lösung von 3.726 g (12.08 mmol) des α -Hydroxyesters *epi*-165 in 30 ml DME versetzt. Man läßt 2 h bei RT und dann bis zur vollständigen Umsetzung (ca. 1 h) bei 60 °C rühren und versetzt die Mischung bei 0 °C tropfenweise mit 45 ml ges. NH_4Cl -Lsg. Nach dem Erwärmen auf RT wird sie mit 134 ml H_2O verdünnt, mit 3×112 ml Hexan extrahiert, die vereinigten Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet und das Solvens vollständig entfernt. Man erhält 3.993 g (95 %) einer blaßgelben, öligen Flüssigkeit, dessen Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 0.040–0.063 mm, Hexan/EtOAc = 8/1) 3.747 g (89 %) *epi*-166b in Form einer farblosen, öligen Flüssigkeit liefert.

DC (Hexan/EtOAc = 4/1): $R_f = 0.44$.

(Hexan/EtOAc = 8/1): $R_f = 0.27$.

GC (M3): t_R [min.] = 15.03 .

(M2): t_R [min.] = 16.77 .

$[\alpha]_D^{21}$ (1.692 g/100 ml, MeOH): -14.7 .

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.03 (d, 3H, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3CH), 1.22 (t, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3CH_2), 1.49 (s, 3H, MeC), 1.55 (s, 3H, MeC), 2.23 (m, 1H, CH_3CH), 3.18 (ddm, 1H, $^2J = 12.0$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, $CH_AH_XCH=CH_2$), 3.78–3.82 (m, 2H, $CHOCH_AH_XCH=CH_2$), 3.97 (dd, 1H, $^3J_{H-4,H-5} = 8.6$ Hz, $^3J_{H-4,H-3} = 6.0$ Hz, CH-4), 4.10–4.22 (m, 2H, CH_3CH_2), 4.79

(d, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 8.6$ Hz, CH-5), 5.07 (dm, 1H, $^3J_{\text{cis}} = 10.4$ Hz, CH₂CH=CH_AH_X), 5.11 (dm, 1H, $^3J_{\text{trans}} = 17.3$ Hz, CH₂CH=CH_AH_X), 5.68 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 7.30 (m, 1H, arom. CH), 7.35 (m, 2H, arom. CH), 7.42 (m, 2H, arom. CH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.8 (CH₃CH), 14.2 (CH₃CH₂), 27.22 (MeC), 27.23 (MeC), 38.5 (CH₃CH), 60.8 (CH₃CH₂), 71.2 (CH₂CH=CH₂), 78.5 (CH-2), 81.7 (CH-5), 83.0 (CH-4), 108.4 (Me₂C), 117.4 (CH₂CH=CH₂), 127.8 (arom. CH-Paar), 128.5 (CH-4'), 128.6 (arom. CH-Paar), 134.0 (CH₂CH=CH₂), 138.1 (C-1'), 171.8 (CO).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3066 m, 3033 m, 2984 vs, 2935 s, 2882 s, 1749 vs, 1731 vs, 1648 w, 1605 w, 1496 m, 1456 s, 1427 m, 1371 s, 1337 m, 1238 vs, 1205 vs, 1168 vs, 1056 vs, 1027 vs, 924 s, 890 s, 860 m, 815 m, 758 s, 701 s.

MS (CI, NH₃): m/z (Int. [%]) = 366 (15.6) [MNH₄]⁺, 349 (10.9) [MH]⁺, 308 (35.0) [MNH₄ – Me₂CO]⁺, 291 (100.0) [MH – Me₂CO]⁺.

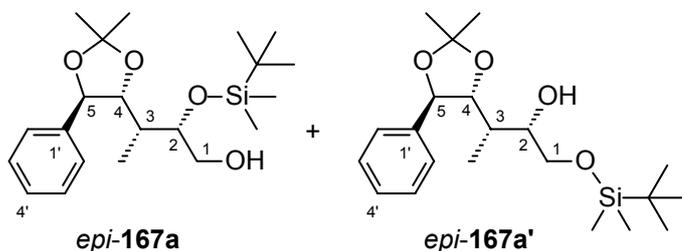
Elementaranalyse: C₂₀H₂₈O₅, M = 348.44 g mol⁻¹.

Gef.: C 68.68 H 8.14 %.

Ber.: C 68.94 H 8.10 %.

5.7 Reduktionen und weitere Reaktionen

5.7.1 Mischung bestehend aus (2*S*,3*R*)-2-*tert*-Butyldimethylsiloxy-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butan-1-ol (*epi*-167a) und (2*S*,3*S*)-1-*tert*-Butylsiloxy-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butan-2-ol (*epi*-167a')



Eine Lösung von 0.3407 g (0.8061 mmol) *epi*-166a in 2.0 ml THF wird bei RT mit 57 mg (2.617 mmol) LiBH₄ versetzt und dann bis zur vollständigen Umsetzung refluxiert. Unter Eiskühlung tropft man langsam 10 ml ges. NH₄Cl-Lsg. zu der Reaktionsmischung und versetzt sie anschließend (ebenfalls unter Eiskühlung) mit soviel 2 M HCl, daß sämtlicher Fest-

stoff in Lösung geht. Die Mischung wird mit 3×25 ml Hexan extrahiert, die vereinigten Extrakte mit 1×10 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Vollständiges Entfernen des Solvens liefert 0.2643 g (86 %) *epi-167a/epi-167a'* als blaßgelbes Öl, welches ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt wird.

DC (Hexan/EtOAc = 4/1): $R_f = 0.36$ (*epi-167a*), 0.46 (*epi-167a'*).

Die Zusammensetzung der Mischung hängt von der genauen Dauer des Rückflußerhitzens ab und ist daher nicht reproduzierbar. Falls dies erforderlich ist, lassen sich die beiden Komponenten mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, Hexan/EtOH = 600/30) trennen.

Verbindung *epi-167a*

DC (Hexan/EtOH = 600/30): $R_f = 0.17$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -0.27 (s, 3H, MeSi), -0.05 (s, 3H, MeSi), 0.69 (s, 9H, Me_3C), 1.07 (d, 3H, $^3J = 7.2$ Hz, CH_3CH), 1.47 (s, 3H, MeC), 1.56 (s, 3H, MeC), 1.81 (m, 1H, CH_3CH), 2.28 (s, br., 1H, OH), 3.54 (m, 1H), 3.59–3.66 (m, 2H), 4.12 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-3}} = 1.2$ Hz, CH-4), 4.68 (d, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 9.1$ Hz, CH-5), 7.27–7.38 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.1 (MeSi), -4.8 (MeSi), 10.0 (CH_3CH), 17.8 (Me_3C), 25.6 (Me_3C), 27.1 (MeC), 27.2 (MeC), 36.1 (CH_3CH), 63.7 (CH_2), 75.3 (CH-2), 80.4 (Dioxolan CH), 80.6 (Dioxolan CH), 108.8 (Me_2C), 126.8 (arom. CH-Paar), 128.3 (CH-4'), 128.6 (arom. CH-Paar), 137.5 (C-1').

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (99.4 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.7 .

Verbindung *epi-167a'*

DC (Hexan/EtOH = 600/30): $R_f = 0.28$.

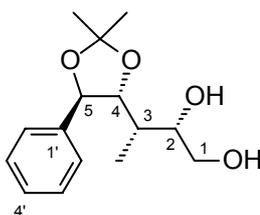
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -0.01 (s, 3H, MeSi), 0.02 (s, 3H, MeSi), 0.82 (s, 9H, Me_3C), 1.05 (d, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3CH), 1.49 (s, 3H, MeC), 1.55 (s, 3H, MeC), 1.90 (m, 1H, CH_3CH), 2.46 (s, br., 1H, OH), 3.56 (d, 2H, $^3J = 6.3$ Hz, CH_2 -1), 3.70 (m, 1H, CH-2), 3.89 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 8.8$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-3}} = 2.5$ Hz, CH-4), 4.82 (d, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 8.9$ Hz, CH-5), 7.29 (m, 1H, arom. CH), 7.32–7.39 (m, 4H, arom. CH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.46 (MeSi), -5.45 (MeSi), 7.9 (CH_3CH), 18.1 (Me_3C), 25.8 (Me_3C), 27.1 (MeC), 27.2 (MeC), 33.8 (CH_3CH), 64.4 (CH_2), 74.2 (CH-2),

80.0 (Dioxolan CH), 85.0 (Dioxolan CH), 108.6 (Me₂C), 126.6 (arom. CH-Paar), 128.2 (CH-4'), 128.5 (arom. CH-Paar), 137.8 (C-1').

²⁹Si{¹H}-NMR (99.4 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.7 .

5.7.2 (2S,3S)-3-[(4R,5R)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butan-1,2-diol (*epi*-181)



0.2643 g (0.6944 mmol) des aus *epi*-167a und *epi*-167a' bestehenden Gemischs werden mit einer Lösung von 0.3286 g (1.0416 mmol, 1.5 eq.) (*n*-Bu)₄NF•3H₂O in 3.1 ml THF versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung bei RT gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung durch Behandlung mit 347 µl (0.6944 mmol) 2 M HCl neutralisiert, sämtliche flüchtigen Bestandteile entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, EtOAc/Hexan = 3/2) gereinigt. Ausbeute: 0.1637 g (89 %) *epi*-181 als weißer Feststoff.

DC (EtOAc/Hexan = 3/2): R_f = 0.22 .

[α]_D²⁸ (1.016 g/100 ml, MeOH): +13.0 .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.06 (d, 3H, ³J = 7.1 Hz, CH₃CH), 1.49 (s, 3H, MeC), 1.57 (s, 3H, MeC), 1.82 (m, 1H, CH₃CH), 2.72 (s, 2H, OH), 3.50 (dd, 1H, ²J = 11.4 Hz, ³J_{H-A,H-2} = 4.1 Hz, CH_AH_B-1), 3.65 (dd, 1H, ²J = 11.3 Hz, ³J_{H-B,H-2} = 6.2 Hz, CH_AH_B-1), 3.71 (m, 1H, CH-2), 3.97 (dd, 1H, ³J_{H-4,H-5} = 8.9 Hz, ³J_{H-4,H-3} = 2.0 Hz, CH-4), 4.79 (d, 1H, ³J_{H-5,H-4} = 8.9 Hz, CH-5), 7.29–7.38 (m, 5H, Ph).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.2 (CH₃CH), 27.0 (MeC), 27.2 (MeC), 34.4 (CH₃CH), 63.5 (CH₂OH), 74.5 (CH-2), 79.9 (Dioxolan CH), 84.1 (Dioxolan CH), 108.9 (Me₂C), 126.7 (arom. CH-Paar), 128.5 (CH-4'), 128.7 (arom. CH-Paar), 137.2 (C-1').

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3326 s, br., 3241 Schulter, 3034 w, 2978 m, 2938 m, 2890 m, 1494 w, 1454 m, 1370 m, 1337 w, 1233 s, 1166 m, 1100 m, 1047 vs, 999 m, 971 w, 892 m, 851 w, 810 vw, 755 s, 698 s, 637 vw.

MS (CI, NH_3): m/z (Int. [%]) = 267 (4.4) $[\text{MH}]^+$, 249 (4.3) $[\text{MH} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 226 (55.6) $[\text{MNH}_4 - \text{Me}_2\text{CO}]^+$, 209 (33.5) $[\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO}]^+$, 191 (100.0) $[\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO} - \text{H}_2\text{O}]^+$.

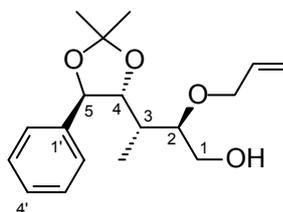
Elementaranalyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$, $M = 266.34 \text{ g mol}^{-1}$.

Gef.: C 67.48 H 8.34 %.

Ber.: C 67.65 H 8.33 %.

Röntgenstrukturanalyse: Einkristalle werden durch vollständigem Lösen der Substanz in siedendem *n*-Hexan und anschließendem langsamen Abkühlen auf RT in Form von farblosen Nadeln erhalten. Aus der Röntgenstruktur folgt die Richtigkeit der angegebenen Struktur im Hinblick auf die Konstitution und der relativen Konfiguration (Abb. 11, S. 67). Ausführliche röntgenkristallographische Daten sind im Anhang (6.1.2, S. 154) aufgeführt.

5.7.3 (2*R*,3*S*)-2-Allyloxy-3-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butan-1-ol (**167b**)



Zu einer Suspension/Lösung von 0.285 g (7.50 mmol, 1.5 eq.) LiAlH_4 in 15 ml THF tropft man bei 5–10 °C langsam eine Lösung von 3.484 g (10.00 mmol) **166b** in 20 ml THF und läßt unter langsamen Erwärmen auf RT über Nacht weiterrühren. Die Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung langsam mit 105 ml Hexan/EtOAc (8/1) verdünnt und dann bei 0 °C tropfenweise mit 53 ml 1 M HOAc versetzt. Man läßt auf RT erwärmen, trennt die org. Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase mit 3×53 ml Hexan/EtOAc (8/1). Trocknen der vereinigten org. Phasen über K_2CO_3 und vollständiges Entfernen des Solvens liefern 3.022 g (99 %) **167b** als farbloses, schwachtrübes Öl.

DC (Hexan/EtOAc = 4/1): $R_f = 0.12$.

(Hexan/EtOAc = 1/1): $R_f = 0.46$.

GC (M2): t_R [min.] = 16.46 .

$[\alpha]_D^{25}$ (1.124 g/100 ml, MeOH): +7.7 .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.05 (d, 3H, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3CH), 1.49 (s, 3H, MeC), 1.55 (s, 3H, MeC), 1.95 (m, 1H, CH_3CH), 2.37 (s, br., 1H, OH), 3.30 (m, 1H, CH-2), 3.50 (dd, 1H, $^2J = 12.0$ Hz, $^3J_{\text{H-1A,H-2}} = 4.9$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_X\text{OH}$), 3.73 (dd, 1H, $^2J = 12.0$ Hz, $^3J_{\text{H-1X,H-2}} = 4.1$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_X\text{OH}$), 3.97–3.99 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.02 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-3}} = 1.6$ Hz, CH-4), 4.75 (d, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 9.0$ Hz, CH-5), 5.10 (dm, 1H, $^3J_{\text{cis}} = 10.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_A\text{H}_X$), 5.17 (dm, 1H, $^3J_{\text{trans}} = 17.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_A\text{CH}_X$), 5.84 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.28–7.37 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.5 (CH_3CH), 27.08 (MeC), 27.10 (MeC), 32.9 (CH_3CH), 61.3 (CH_2OH), 71.1 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 79.9 (CH-5), 81.8 (CH-2), 82.5 (CH-4), 108.5 (Me_2C), 116.9 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 126.7 (arom. CH-Paar), 128.3 (CH-4'), 128.6 (arom. CH-Paar), 134.7 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 137.7 (C-1').

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3465 m, br., 3066 w, 3032 w, 2983 s, 2931 s, 2914 s, 2887 s, 1645 w, 1604 w, 1495 m, 1454 s, 1423 m, 1379 s, 1371 s, 1342 m, 1236 vs, 1169 s, 1128 m, 1099 s, 1045 vs, 1028 s, 995 s, 960 w, 922 m, 889 s, 814 w, 756 s, 700 s.

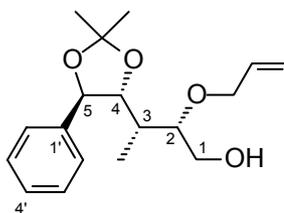
MS (CI, NH_3): m/z (Int. [%]) = 324 (11.8) [MNH_4] $^+$, 307 (0.8) [MH] $^+$, 266 (11.4) [$\text{MNH}_4 - \text{Me}_2\text{CO}$] $^+$, 249 (100.0) [$\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO}$] $^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$, $M = 306.40 \text{ g mol}^{-1}$.

Gef.: C 70.66 H 8.84 %.

Ber.: C 70.56 H 8.55 %.

5.7.4 (2S,3S)-2-Allyloxy-3-[(4R,5R)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butan-1-ol (*epi*-167b)



Die Synthese erfolgt analog der von **167** (5.7.3) wobei die Aufarbeitung jedoch 2 h (vollständige Umsetzung, DC-Kontrolle) nach dem beendetem Zutropfen erfolgt. 3.736 g (10.72 mmol) *epi*-**166b** liefern 3.207 g (98 %) des Alkohls *epi*-**167b** als farbloses Öl.

DC (Hexan/EtOAc = 4/1): $R_f = 0.16$.

(Hexan/EtOAc = 1/1): $R_f = 0.48$.

GC (M3): t_R [min.] = 14.33.

$[\alpha]_D^{25}$ (1.590 g/100 ml, MeOH): +16.4.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.08 (s, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3CH), 1.48 (s, 3H, MeC), 1.54 (s, 3H, MeC), 2.00 (m, 1H, CH_3CH), 2.32 (s, br., 1H, OH), 3.31 (m, 1H, CH-2), 3.60–3.68 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{OH} + \text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.80 (ddm, 1H, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.06 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-3}} = 2.0$ Hz, CH-4), 4.70 (d, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 8.9$ Hz, CH-5), 4.98–5.08 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.66 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.27–7.40 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.9 (CH_3CH), 27.1 (MeC), 27.2 (MeC), 33.0 (CH_3CH), 61.6 (CH_2OH), 70.4 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 80.5 (CH-5), 81.2 (CH-4), 81.9 (CH-2), 108.8 (Me₂C), 116.8 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.0 (arom. CH-Paar), 128.4 (CH-4'), 128.6 (arom. CH-Paar), 134.8 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 137.7 (C-1').

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3458 m, br., 3066 w, 3032 m, 2983 s, 2933 s, 2885 s, 1647 w, 1604 w, 1495 m, 1456 s, 1425 m, 1379 s, 1371 s, 1342 m, 1236 vs, 1169 s, 1132 s, 1105 s, 1047 vs, 997 s, 924 s, 889 s, 812 m, 758 s, 700 s.

MS (CI, NH_3): m/z (Int. [%]) = 324 (1.7) $[\text{MNH}_4]^+$, 307 (1.0) $[\text{MH}]^+$, 266 (12.9) $[\text{MNH}_4 - \text{Me}_2\text{CO}]^+$, 249 (58.4) $[\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO}]^+$.

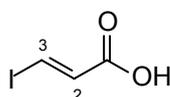
Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$, $M = 306.40$ g mol $^{-1}$.

Gef.: C 70.56 H 8.48 %.

Ber.: C 70.56 H 8.55 %.

5.8 Zu Strategie 1 gehörende Synthesevorschriften

5.8.1 (*E*)-3-Iodacrylsäure (183)



Eine Mischung bestehend aus 8.000 g (0.1142 mol) Propiolsäure, 130.5 mg (0.6852 mmol, 0.6 Mol-%) CuI und 38.442 g (0.1713 mol, 22.6 ml, 1.5 eq.) 57%ige wäßrige Iodwasserstoffsäure wird in einer mit einem Ballon abgeschlossenen Ar-Atmosphäre 135 min. bei 140 °C (Ölbadtemperatur) refluxiert. Dann läßt man auf RT abkühlen, behandelt die erstarrte Masse gründlich mit 113 ml Wasser und beläßt die resultierende Suspension zur Vervollständigung der Kristallisation noch 5 min. unter Eiskühlung. Der Feststoff wird abgesaugt, mit ges. KI-Lsg., dann mit Wasser und schließlich mit PE_{30/60} gewaschen. Nach dem Trocknen an der Luft und dann im Vakuum erhält man 17.924 g (79 %) **183** als weißen, kristallinen Feststoff.

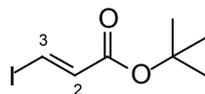
Schmp.: 147–149 °C (z.T. Sublimation).

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-*D*₆): δ [ppm] = 6.84 (d, 1H, ³*J* = 14.9 Hz, CH), 7.92 (d, 1H, ³*J* = 14.9 Hz, CH), 12.68 (s, br., 1H, COOH).

¹³C{¹H}-NMR (62.9 MHz, DMSO-*D*₆): δ [ppm] = 101.5 (CH-3), 136.9 (CH-2), 165.0 (CO).

MS (CI, NH₃): *m/z* (Int. [%]) = 215 (18.0) [ANH₄]⁺, 198 (19.9) [AH]⁺, 181 (30.8) [MH – H₂O]⁺, mit A = Amid der Carbonsäure M.

5.8.2 *tert*-Butyl-(*E*)-3-iodacrylat (**183a**)



Eine Lösung von 5.939 g (30.00 mmol) (*E*)-3-Iodacrylsäure in 120 ml *t*-BuOAc wird bei 0 °C mit 2.40 ml F₃CSO₃H versetzt und 1 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird noch unter Eiskühlung mit 12.0 ml Et₃N behandelt, auf RT erwärmt und das Solvens sowie sonstige flüchtige Bestandteile weitestgehend entfernt. Der Rückstand wird mit 300 ml Hexan/EtOAc (4/1) versetzt und die resultierende Mischung mit 1 × 30 ml H₂O und 3 × 30 ml ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Trocknen der org. Phase über Na₂SO₄, vollständiges Entfernen des Solvens und fraktionierte Destillation des Rückstands (gelbe Flüssigkeit) im Vakuum liefern 5.528 g (73 %) des Esters als farblose Flüssigkeit.

Sdp. (0.2 mbar): 45–55 °C.

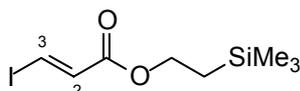
DC (Hexan/EtOAc = 4/1): R_f = 0.64 .

GC (M3): t_R [min.] = 7.48 .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.48 (s, 9H, Me_3C), 6.79 (d, 1H, $^3J = 14.8$ Hz olefin. CH), 7.72 (d, 1H, $^3J = 14.8$ Hz olefin. CH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 28.0 ($\underline{\text{Me}}_3\text{C}$), 81.5 (Me_3C), 97.9 (CH-3), 138.4 (CH-2), 163.4 (CO).

5.8.3 (2-Trimethylsilylethyl)-(E)-3-iodacrylat (183b)



Eine Lösung von 3.000 g (15.15 mmol) (*E*)-3-Iodacrylsäure, 0.185 g (1.515 mmol) DMAP und 1.792 g (15.15 mmol, 2.16 ml) 2-Trimethylsilylethanol in 15 ml CH_2Cl_2 und 0.90 ml DMF^w wird bei 0 °C tropfenweise mit 2.104 g (16.67 mmol, 2.58 ml, 1.1 eq.) Diisopropylcarbodiimid versetzt. Man läßt weitere 5 min. bei 0 °C und dann 3 h bei RT rühren. Die Reaktionsmischung wird mit 60 ml Hexan verdünnt, vom Ungelösten wird abfiltriert und das Solvens vollständig entfernt. Reinigung des Rückstands durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, Hexan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 3/1$) liefert 3.552 g (79 %) des Esters als farblose, bei RT z.T. kristallisierende Flüssigkeit. Alternativ kann auch durch einfache Destillation im Vakuum gereinigt werden.

Die Verwendung von DCC (gelöst in CH_2Cl_2) anstelle von DIC liefert das Produkt in fast gleicher Ausbeute (80 %); DIC läßt sich jedoch besser handhaben.

Sdp. (0.03 mbar): 65 °C.

DC (Hexan/EtOAc = 4/1): $R_f = 0.63$.

(Hexan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 3/1$): $R_f = 0.17$.

GC (M3): t_R [min.] = 10.26 .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.05 (s, 9H, SiMe_3), 1.02 (m, 2H, CH_2Si), 4.24 (m, 2H, OCH_2), 6.86 (d, 1H, $^3J = 14.8$ Hz, olefin. CH), 7.85 (d, 1H, $^3J = 14.8$ Hz, olefin. CH).

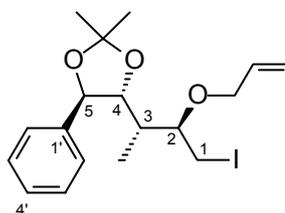
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -1.5 (SiMe_3), 17.3 (CH_2Si), 63.3 (OCH_2), 99.1 (CH-3), 136.7 (CH-2), 164.3 (CO).

^w Die Carbonsäure löst sich in CH_2Cl_2 nur unvollständig.

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3070 m, 2954 vs, 2897 s, 1718 vs, 1591 vs, 1454 m, 1415 m, 1379 m, 1296 vs, 1252 vs, 1219 vs, 1180 s, 1146 vs, 1063 s, 1041 s, 985 s, 947 vs, 899 s, 860 vs, 837 vs, 766 s, 735 m, 694 s, 675 m, 637 m.

MS (Cl, NH_3): m/z (Int. [%]) = 316 (3.3) $[\text{MNH}_4]^+$, 288 (1.7) $[\text{MNH}_4 - \text{C}_2\text{H}_4]^+$, 271 (11.9) $[\text{MH} - \text{C}_2\text{H}_4]^+$. Der Ethenverlust wird durch eine McLafferty-Umlagerung der Me_3Si -Gruppe hervorgerufen.

5.8.4 (2R,3S)-2-Allyloxy-3-[(4R,5R)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-1-iodbutan (168b)



Eine Lösung von 2.599 g (10.24 mmol) I_2 in 51 ml CH_2Cl_2 wird bei 0°C mit 2.685 g (10.24 mmol) Ph_3P versetzt und 5 min. gerührt. Dann versetzt man sie mit 0.871 g (12.80 mmol) Imidazol und tropft eine Lösung von 2.614 g (8.532 mmol) **167b** in 17 ml CH_2Cl_2 hinzu. Man läßt die Mischung weitere 2 h unter Eiskühlung Rühren, erwärmt sie auf RT und reinigt anschließend durch Flash-Filtration (Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, mit CH_2Cl_2 gepackt), wobei bis zur vollständigen Elution des Produkts mit CH_2Cl_2 nachgewaschen wird. Vollständiges Entfernen des Solvens liefert 2.354 g (66 %) **168b** in Form eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

DC (Hexan/EtOAc = 4/1): $R_f = 0.50$.

(CH_2Cl_2): $R_f = 0.38$.

GC (M3): t_R [min.] = 15.85 .

$[\alpha]_D^{23}$ (1.035 g/100 ml, MeOH): +27.0 .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.01 (d, 3H, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3CH), 1.48 (s, 3H, MeC), 1.54 (s, 3H, MeC), 1.84 (m, 1H, CH_3CH), 3.08 (ddd, 1H, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 7.7$ Hz, $^3J_{\text{H-2,H-A}} = 5.7$ Hz, $^3J_{\text{H-2,H-X}} = 2.9$ Hz, $\text{CHCH}_A\text{H}_X\text{I}$), 3.20 (dd, 1H $^2J = 11.0$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_X\text{I}$), 3.46 (dd, 1H, $^2J = 11.0$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_X\text{I}$), 3.95 (ddm, 1H, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz,

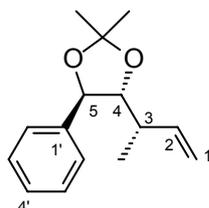
$\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.05 (ddm, 1H, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.08 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-3}} = 1.9$ Hz, CH-4), 4.73 (d, 1H $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 8.9$ Hz, CH-5), 5.12 (dm, 1H, $^3J_{\text{cis}} = 10.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_A\text{H}_X$), 5.21 (dm, 1H, $^3J_{\text{trans}} = 17.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_A\text{H}_X$), 5.87 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.28–7.38 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.6 ($\text{C}(\underline{\text{H}}_3\text{CH})$), 10.0 (CH_2I), 27.11 ($\underline{\text{MeC}}$), 27.12 ($\underline{\text{MeC}}$), 36.8 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}$), 71.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 79.5 (CH-2), 79.9 (CH-5), 81.8 (CH-4), 108.5 ($\underline{\text{Me}_2\underline{\text{C}}}$), 117.2 ($\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 126.6 (arom. CH-Paar), 128.3 (CH-4'), 128.6 (arom. CH-Paar), 134.5 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 137.7 (C-1').

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3066 w, 3030 m, 2983 vs, 2931 m, 2908 m, 1647 w, 1604 w, 1495 w, 1454 m, 1421 m, 1379 s, 1369 s, 1325 m, 1236 vs, 1169 s, 1134 m, 1101 s, 1072 s, 1043 vs, 1026 s, 1003 s, 924 m, 885 m, 814 w, 756 s, 700 s.

MS (CI, NH_3): m/z (Int. [%]) = 434 (4.3) $[\text{MNH}_4]^+$, 417 (0.6) $[\text{MH}]^+$, 376 (35.4) $[\text{MHH}_4 - \text{Me}_2\text{CO}]^+$, 359 (100.0) $[\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO}]^+$.

5.8.5 (3S)-3-[(4R,5R)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-1-buten (186)



Eine Lösung von 0.2200 g (0.5285 mmol) **168b** in 5.3 ml *n*-Hexan/ Et_2O (3/2, 3.2 ml *n*-Hexan + 2.1 ml Et_2O) wird bei -78 °C tropfenweise mit 0.78 ml (1.1626 mmol) 1.5 M *t*-BuLi (Lsg. in Pentan) versetzt. Man läßt weitere 2.5 h bei -78 °C und noch 45 min. unter Erwärmung auf RT rühren. Die Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung mit 10 ml ges. NH_4Cl -Lsg. behandelt, die Mischung mit 3×25 ml Hexan extrahiert, die vereinigten Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet und das Solvens vollständig entfernt. Ausbeute: 0.1096 g (89 %) **186** als farbloses Öl.

Wird die gleiche Reaktionsmischung bereits 12 min. nach der Zugabe des *t*-BuLi noch bei -78 °C in der Kälte durch Zugabe von 0.50 ml Eisessig „gequencht“, so fällt das Produkt in etwas geringerer Reinheit in 95%iger Ausbeute als gelbe Flüssigkeit an.

DC (Hexan/EtOAc = 4/1): 0.61 .

GC (M3): t_R [min.] = 10.54 .

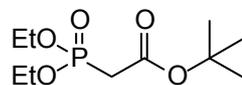
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.08 (d, 3H, $^3J = 6.9$ Hz, CH_3CH), 1.49 (s, 3H, MeC), 1.56 (s, 3H, MeC), 2.46 (m, 1H, CH_3CH), 3.83 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{H-4,H-3}} = 5.3$ Hz, CH-4), 4.73 (d, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 8.2$ Hz, CH-5), 4.97 (dm, 1H, $^3J_{\text{cis}} = 10.4$ Hz, CH_AH_X -1), 5.05 (d, 1H, $^3J_{\text{trans}} = 17.3$ Hz, CH_AH_X -1), 5.66 (ddd, 1H, $^3J_{\text{trans}} = 17.3$ Hz, $^3J_{\text{cis}} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 7.3$ Hz, CH-2), 7.29 (m, 1H, arom. CH), 7.32–7.38 (m, 4H, arom. CH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 15.3 (CH_3CH), 27.2 (MeC), 27.3 (MeC), 39.5 (CH_3CH), 81.1 (CH-5), 86.0 (CH-4), 108.6 (Me_2C), 114.9 (CH_2 -1), 127.6 (arom. CH-Paar), 128.2 (CH-4'), 128.4 (arom. CH-Paar), 138.5 (C-1'), 140.1 (CH-2).

MS (CI, NH_3): m/z (Int. [%]) = 250 (11.2) $[\text{MNH}_4]^+$, 233 (44.3) $[\text{MH}]^+$, 192 (100.0) $[\text{MNH}_4 - \text{Me}_2\text{CO}]^+$, 175 (37.4) $[\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO}]^+$.

5.9 Zu Strategie 2 gehörende Synthesevorschriften

5.9.1 *tert*-Butyl-(diethylphosphono)acetat (191a)



Eine Lösung bestehend aus 3.323 g (20.00 mmol, 3.48 ml) Triethylphosphit und 3.901 g (20.00 mmol, 2.93 ml) *tert*-Butyl-bromacetat wird 16 h bei 80 °C gerührt. GC-Kontrolle nach dieser Zeit zeigt nahezu vollständige Umsetzung der Reaktanden an. Flüchtige Bestandteile werden im Vakuum (0.01 mbar) entfernt, und der Rückstand (farblose Flüssigkeit) im Vakuum fraktioniert destilliert. Ausbeute: 4.466 g (89 %) als farblose Flüssigkeit.

Sdp. (0.05 mbar): 85 °C.

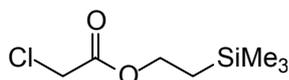
GC (M3): t_R [min.] = 10.32 .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.35 (t, 6H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3CH_2), 1.48 (s, 9H, Me_3C), 2.89 (d, 2H, $^2J_{\text{H,P}} = 21.5$ Hz, PCH_2), 4.17 (m, 4H, CH_3CH_2).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.4 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 6.3$ Hz, CH_3CH_2), 27.9 (Me_3C), 35.6 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 133.0$ Hz, PCH_2), 62.5 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.3$ Hz, CH_3CH_2), 82.0 (Me_3C), 164.9 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.3$ Hz, CO).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (202 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 20.7 .

5.9.2 (2-Trimethylsilylethyl)-chloracetat (192)



Zu einer Lösung von 2.365 g (20.00 mmol) 2-Trimethylsilylethanol und 1.362 g (20.00 mmol) Imidazol in 10 ml CH_2Cl_2 tropft man bei 0 °C langsam 2.485 g (22.00 mmol, 1.75 ml) Chloracetylchlorid und läßt unter langsamen Erwärmen auf RT über Nacht weiter-rühren. Die Reaktionsmischung wird mit 25 ml Hexan verdünnt, filtriert und der gesamte Rückstand gründlich mit 2×25 ml Hexan nachgewaschen. Das Filtrat wird mit 3×10 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen über Na_2SO_4 getrocknet und das Solvens sowie sonstige flüchtige Bestandteile vollständig entfernt (50 °C, $p \geq 10$ mbar). Man erhält 3.406 g (87 %) des Esters als farblose Flüssigkeit.

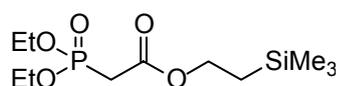
GC (M3): t_R [min.] = 7.53 .

^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.06 (s, 9H, SiMe_3), 1.04 (m, 2H, CH_2Si), 4.03 (s, 2H, ClCH_2CO), 4.29 (m, 2H, OCH_2).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -1.5 (SiMe_3), 17.4 (CH_2Si), 41.0 (ClCH_2CO), 64.7 (OCH_2), 167.4 (CO).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2956 vs, 2900 s, 1761 vs, 1736 vs, 1456 m, 1415 s, 1381 m, 1309 vs, 1288 vs, 1252 vs, 1173 vs, 1063 s, 1043 s, 972 s, 943 s, 860 vs, 837 vs, 793 s, 768 s, 696 s, 663 m.

5.9.3 (2-Trimethylsilylethyl)-(diethylphosphono)acetat (191b)



Eine Mischung von 6.901 g (35.44 mmol) (2-Trimethylsilylethyl)-chloracetat (192) und 8.832 g (53.16 mmol, 9.25 ml, 1.5 eq.) $\text{P}(\text{OEt})_3$ wird über Nacht (14–15 h) bei 150 °C gerührt.

Man beobachtet eine lebhafte Gasentwicklung (EtCl, Blasenähler verwenden). GC-Kontrolle nach dieser Zeit zeigt vollständige Umsetzung von **192** an. Das überschüssige P(OEt)₃ wird im Vakuum (0.01 mbar) entfernt und der Rückstand (gelbe Flüssigkeit) fraktioniert destilliert. Ausbeute: 9.389 g (89 %) als farblose Flüssigkeit.

Sdp. (0.08 mbar): 115 °C.

GC (M3): t_R [min.] = 12.36 .

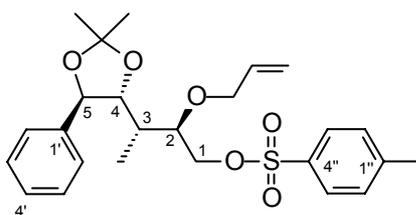
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.05 (s, 9H, SiMe₃), 1.03 (m, 2H, CH₂Si), 1.35 (t, 6H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂), 2.95 (d, 2H, ²J_{H,P} = 21.5 Hz, PCH₂), 4.14–4.25 (m, 6H, CH₃CH₂ + CO₂CH₂).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -1.5 (SiMe₃), 16.4 (d, ³J_{C,P} = 6.3 Hz, CH₃CH₂), 17.3 (CH₂Si), 34.5 (d, ¹J_{C,P} = 134.5 Hz, PCH₂), 62.6 (d, ²J_{C,P} = 6.3 Hz, CH₃CH₂), 64.0 (CO₂CH₂), 166.0 (d, ²J_{C,P} = 6.0 Hz, CO₂CH₂).

³¹P{¹H}-NMR (202 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.1 .

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2983 s, 2954 s, 2904 s, 1738 vs, 1477 m, 1444 m, 1394 s, 1371 m, 1271 vs, 1178 s, 1165 s, 1115 vs, 1028 vs, 970 vs, 860 vs, 839 vs, 783 s, 696 m, 609 m.

5.9.4 (2R,3S)-2-Allyloxy-3-[(4R,5R)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-1-(toluol-4-sulfonyloxy)-butan (**169b**)



Eine Lösung von 3.677 g (12.00 mmol) **167b** und 2.019 g (18.00 mmol) DABCO in 36 ml CH₂Cl₂ wird bei 0 °C mit 3.432 g (18.00 mmol) TosCl versetzt. Die Reaktionsmischung wird weitere 5 min. unter Eiskühlung und dann solange bei RT gerührt, bis DC-Kontrolle (Hexan/EtOAc = 4/1) vollständige Umsetzung des Edukts anzeigt (ca. 1 h). Dann wird die Reaktionsmischung mit 180 ml EtOAc verdünnt, vom Ungelösten wird abfiltriert und der Rückstand mit 2 × 36 ml EtOAc nachgewaschen. Das Filtrat wird mit 36 ml H₂O und 2 × 36 ml ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Solvens entfernt. Rohausbeute: 5.919 g („107 %“) als blaßgelbes Öl. Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel

60, 0.04–0.063 mm, Hexan/EtOAc = 8/1) liefert 5.171 g (94 %) **169b** in Form eines weißen Feststoffs.

DC (Hexan/EtOAc = 4/1): $R_f = 0.32$.

(Hexan/EtOAc = 8/1): $R_f = 0.16$.

Schmp.: 73 °C.

$[\alpha]_D^{26}$ (1.000 g/100 ml, CHCl_3): -5.3 .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.98 (d, 3H, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3CH), 1.44 (s, 3H, MeC), 1.50 (s, 3H, MeC), 1.84 (m, 1H, CH_3CH), 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C-1''}$), 3.42 (m, 1H, CH-2), 3.87 (ddm, 1H, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.92–4.00 (m, 3H, CH-4, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CH}_A\text{H}_X\text{OTos}$), 4.27 (dd, 1H, $^2J = 10.8$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_X\text{OTos}$), 4.69 (d, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 8.9$ Hz, CH-5), 5.06 (dm, 1H, $^3J_{\text{cis}} = 10.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_A\text{H}_X$), 5.10 (dm, 1H, $^3J_{\text{trans}} = 17.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_A\text{H}_X$), 5.73 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.27–7.36 (m, 7H, arom. CH), 7.76 (d, 2H, $^3J_{\text{ortho}} = 8.24$ Hz, arom. CH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.8 (CH_3CH), 21.6 ($\text{CH}_3\text{C-1''}$), 27.1 (Me_2C), 33.7 (CH_3CH), 70.7 (CH_2OTos) 71.7 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 79.3 (CH-2), 79.7 (CH-5), 81.9 (CH-4), 108.5 (Me_2C), 116.9 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 126.6 (arom. CH-Paar), 128.0 (arom. CH-Paar), 128.3 (CH-4'), 128.6 (arom. CH-Paar), 129.8 (arom. CH-Paar), 133.0 (C-4''), 134.5 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 137.6 (C-1'), 144.7 (C-1'').

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3089 m, 3033 m, 2981 s, 2920 s, 2891 m, 1647 w, 1597 m, 1496 m, 1466 s, 1425 m, 1387 s, 1358 vs, 1309 m, 1294 m, 1230 s, 1211 s, 1178 vs, 1132 s, 1097 s, 1068 m, 1026 vs, 989 s, 945 s, 831 s, 818 s, 795 s, 760 s, 710 s, 700 s, 664 s.

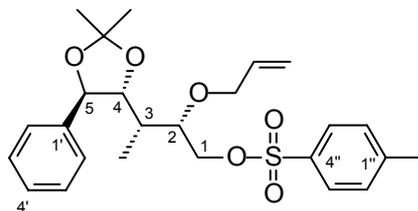
MS (CI, NH_3): m/z (Int. [%]) = 478 (17.5) $[\text{MNH}_4]^+$, 461 (0.6) $[\text{MH}]^+$, 420 (29.0) $[\text{MNH}_4 - \text{Me}_2\text{CO}]^+$, 403 (30.6) $[\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO}]^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{S}$, $M = 460.58 \text{ g mol}^{-1}$.

Gef.: C 65.02 H 7.02 %.

Ber.: C 65.19 H 7.00 %.

5.9.5 (2S,3S)-2-Allyloxy-3-[(4R,5R)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-1-(toluol-4-sulfonyloxy)-butan (*epi*-169b)



Die Synthese erfolgt analog der von **169b** (5.9.4, S. 134) mit 1.65 statt 1.50 eq. DABCO. 2.928 g (9.555 mmol) *epi*-**167b** liefern 4.022 g (91 %) *epi*-**169b** als farbloses, hochviskoses Öl.

DC (Hexan/EtOAc = 4/1): $R_f = 0.34$.

(Hexan/EtOAc = 8/1): $R_f = 0.18$.

$[\alpha]_D^{26}$ (1.189 g/100 ml, CHCl₃): +6.1 .

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.99 (d, 3H, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃CH), 1.44 (s, 3H, MeC), 1.47 (s, 3H, MeC), 1.93 (m, 1H, CH₃CH), 2.43 (s, 3H, CH₃C-1''), 3.43–3.53 (m, 2H, CH-2 + CH_AH_BCH=CH₂), 3.76 (ddm, 1H, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, CH_AH_BCH=CH₂), 3.89 (dd, 1H $^3J_{H-4,H-5} = 8.8$ Hz, $^3J_{H-4,H-3} = 3.4$ Hz, CH-4), 3.99 (dd, 1H, $^2J = 10.9$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, CH_AH_BOTos), 4.13 (dd, 1H, $^2J = 10.9$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, CH_AH_BOTos), 4.65 (d, 1H, $^3J_{H-5,H-4} = 8.7$ Hz, CH-5), 4.96–5.04 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 5.59 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 7.26–7.36 (m, 7H, arom. CH), 7.72 (dm, 2H, $^3J_{ortho} = 8.3$ Hz, arom. CH).

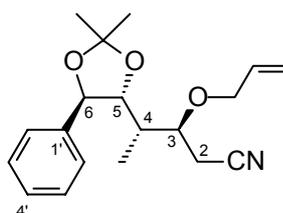
¹³C{¹H}-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.7 (CH₃CH), 21.6 (CH₃C-1''), 27.1 (Me₂C), 34.5 (CH₃CH), 70.0 (CH₂OTos), 71.0 (CH₂CH=CH₂), 78.7 (CH-2), 80.6 (CH-5), 81.6 (CH-4), 108.7 (Me₂C), 116.7 (CH₂CH=CH₂), 127.1 (arom. CH-Paar), 127.9 (arom. CH-Paar), 128.4 (CH-4'), 128.6 (arom. CH-Paar), 129.8 (arom. CH-Paar), 133.1 (C-4''), 134.5 (CH₂CH=CH₂), 137.8 (C-1'), 144.7 (arom. C-1'').

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3066 w, 3032 w, 2983 s, 2933 m, 2898 m, 1647 w, 1599 m, 1495 m, 1456 m, 1365 vs, 1308 w, 1292 m, 1236 s, 1190 vs, 1176 vs, 1097 s, 1045 s, 1028 s, 987 s, 964 s, 889 m, 816 s, 791 m, 758 s, 702 s, 667 s.

MS (CI, NH₃): m/z (Int. [%]) = 478 (51.1) [MNH₄]⁺, 461 (14.7) [MH]⁺, 420 (45.2) [MNH₄ – Me₂CO]⁺, 403 (39.8) [MH – Me₂CO]⁺.

Elementaranalyse:	$C_{25}H_{32}O_6S$,	$M = 460.58 \text{ g mol}^{-1}$.
Gef.:	C 65.18	H 7.00 %.
Ber.:	C 65.19	H 7.00 %.

5.9.6 (3*S*,4*S*)-3-Allyloxy-4-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-pentannitril (170b)



Eine Lösung von 2.303 g (5.000 mmol) **169b**, 0.368 g (7.500 mmol) NaCN und 0.630 g (7.500 mmol) NaHCO₃ in 50 ml DMSO (p.a., Secosolv[®]) wird bei 60 °C bis zur vollständigen Umsetzung^x (ca. 5 h) gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 500 ml *t*-BuOMe verdünnt und mit 2 × 250 ml H₂O und 1 × 250 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Trocknen der org. Phase über Na₂SO₄ und vollständiges Entfernen des Solvens liefern 1.557 g (99 %) **170b** als weißen Feststoff.

DC (Toluol/MeCN = 75/10): R_f = 0.55 .

(Hexan/EtOAc = 4/1): R_f = 0.30 .

GC (M3): t_R [min.] = 15.37 .

Schmp.: 89–90 °C.

[α]_D²⁶ (1.000 g/100 ml, MeOH): +22.9 .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.06 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH), 1.47 (s, 3H, MeC), 1.54 (s, 3H MeC), 1.96 (m, 1H, CH₃CH), 2.44 (dd, 1H, ²J = 17.0 Hz, ³J = 7.6 Hz, CH_AH_BCN), 2.70 (dd, 1H, ²J = 17.0 Hz, ³J = 3.2 Hz, CH_AH_BCN), 3.54 (m, 1H, CH-3), 3.92 (dd, 1H, ³J_{H-5,H-6} = 8.9 Hz, ³J_{H-5,H-4} = 1.8 Hz, CH-5), 4.00 (ddm, 1H, ²J = 12.6 Hz, ³J = 5.7 Hz, CH_ACH_BCH=CH₂), 4.05 (ddm, 1H, ²J = 12.6 Hz, ³J = 5.8 Hz, CH_ACH_BCH=CH₂), 4.72 (d, 1H, ³J_{H-6,H-5} = 8.9 Hz, CH-6), 5.14 (dm, 1H, ³J_{cis} = 10.4 Hz, CH₂CH=CH_AH_X), 5.21 (dm, 1H, ³J_{trans} = 17.2 Hz, CH₂CH=CH_AH_X), 5.85 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 7.31–7.39 (m, 5H, Ph).

^x Reaktionskontrolle: **DC** (Toluol/MeCN = 75/10): R_f = 0.54 (Nitril), 0.61 (Tosylat).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.9 (CH_3CH), 20.9 (CH_2CN), 27.0 (MeC), 27.1 (MeC), 35.3 (CH_3CH), 71.4 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 77.5 (CH-3), 80.0 (CH-6), 82.2 (CH-5), 108.9 (Me_2C), 117.6 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 118.2 (CN), 126.6 (arom. CH-Paar), 128.5 (CH-4'), 128.7 (arom. CH-Paar), 134.1 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 137.3 (C-1').

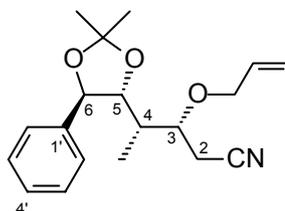
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3097 w, 3066 m, 3035 m, 2983 s, 2931 s, 2910 s, 2868 m, 2858 m, 2249 m, 1647 m, 1495 m, 1456 s, 1431 s, 1410 m, 1389 s, 1367 s, 1344 s, 1311 m, 1294 m, 1269 m, 1242 vs, 1223 vs, 1165 s, 1124 s, 1103 s, 1084 s, 1061 s, 1041 vs, 1024 s, 1012 s, 989 s, 957 m, 924 vs, 891 s, 854 m, 812 m, 760 vs, 706 s, 656 m, 640 w.

MS (CI, NH_3): m/z (Int. [%]) = 333 (16.5) $[\text{MNH}_4]^+$, 316 (8.8) $[\text{MH}]^+$, 275 (38.4) $[\text{MNH}_4 - \text{Me}_2\text{CO}]^+$, 258 (100.0) $[\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO}]^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3$, $M = 315.41 \text{ g mol}^{-1}$.

Gef.:	C 72.22	H 7.94	N 4.42	%.
Ber.:	C 72.35	H 7.99	N 4.44	%.

5.9.7 (3R,4S)-3-Allyloxy-4-[(4R,5R)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-pentannitril (*epi*-170b)



Eine Lösung von 2.763 g (6.000 mmol) *epi*-169b, 0.441 g (9.000 mmol) NaCN und 0.756 g (9.000 mmol) NaHCO_3 in 60 ml DMSO (p.a., Secosolv[®]) wird 18 h bei 60 °C und weitere 25 h bei 80 °C gerührt. DC-Kontrolle^y nach dieser Zeit zeigt vollständige Umsetzung an. Die Reaktionsmischung wird mit 600 ml *t*-BuOMe verdünnt und mit 2 × 300 ml H_2O und 1 × 300 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Trocknen der org. Phase über Na_2SO_4 und vollständiges Entfernen des Solvens liefern 1.855 g (98 %) *epi*-170b als blaßgelbes Öl.

DC (Toluol/MeCN = 75/10): $R_f = 0.49$.

(Hexan/EtOAc = 4/1): $R_f = 0.33$.

^y DC (Toluol/MeCN = 75/10): $R_f = 0.52$ (Nitril), 0.58 (Tosylat).

GC (M3): t_R [min.] = 14.82 .

$[\alpha]_D^{24}$ (1.401 g/100 ml, MeOH): +29.9 .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.07 (d, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3CH), 1.46 (s, 3H, MeC), 1.54 (s, 3H, MeC), 2.02 (m, 1H, CH_3CH), 2.53 (d, 2H, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 6.3$ Hz, CH_2CN , Kerne trotz Diastereotopie isochron), 3.52–3.56 (m, 2H, $\text{CH}_A\text{H}_M\text{CH}=\text{CH}_2 + \text{CH-3}$), 3.80 (ddm, 1H, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_M\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.99 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 2.6$ Hz, CH-5), 4.67 (d, 1H, $^3J_{\text{H-6,H-5}} = 8.9$ Hz, CH-6), 5.03–5.07 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.62 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.30–7.38 (m, 5H, Ph).

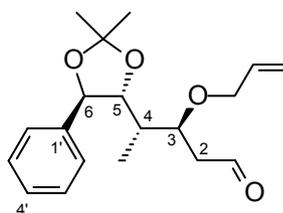
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.7 (CH_3CH), 20.5 (CH_2CN), 27.1 (MeC), 27.3 (MeC), 35.0 (CH_3CH), 70.7 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 77.2 (CH-3), 80.7 (CH-6), 80.9 (CH-5), 109.0 (Me_2C), 117.5 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 118.3 (CN), 127.0 (arom. CH-Paar), 128.5 (CH-4'), 128.7 (arom. CH-Paar), 133.9 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 137.4 (C-1').

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3066 w, 3032 m, 2985 s, 2935 s, 2898 s, 2251 w, 1647 w, 1604 w, 1495 m, 1456 s, 1425 m, 1379 s, 1371 s, 1346 m, 1236 vs, 1169 s, 1099 vs, 1045 vs, 993 s, 928 s, 889 s, 812 m, 758 s, 702 s, 642 w.

MS (CI, NH_3): m/z (Int. [%]) = 333 (27.1) $[\text{MNH}_4]^+$, 316 (100.0) $[\text{MH}]^+$, 275 (50.8) $[\text{MNH}_4 - \text{Me}_2\text{CO}]^+$, 258 (89.1) $[\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO}]^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3$, $M = 315.41 \text{ g mol}^{-1}$.
 Gef.: C 72.26 H 7.97 N 4.41 %
 Ber.: C 72.35 H 7.99 N 4.44 %

5.9.8 (3S,4S)-3-Allyloxy-4-[(4R,5R)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-pentanal (171b)



Zu einer Lösung von 0.9462 g (3.000 mmol) des Nitrils **170** in 30 ml Toluol tropft man bei -78 °C langsam 3.90 ml (3.900 mmol, 1.3 eq.) DIBAH (1.0 M in Toluol) und läßt weitere 2 h bei -78 °C rühren. Dann wird die Reaktionsmischung noch bei -78 °C mit einer Lösung von

1.8736 g (31.200 mmol, 1.78 ml) Eisessig in 3.6 ml Toluol versetzt und 5 min. in der Kälte weitergerührt. Das Kältebad wird entfernt, die Mischung mit 30 ml 1 M HOAc versetzt und unter Erwärmen auf ca. 10 °C gerührt. Schließlich wird sie mit 3 × 30 ml Hexan extrahiert, die vereinigten Extrakte mit 1 × 30 ml 1 M HOAc und 1 × 30 ml ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Vollständiges Entfernen des Solvens im Vakuum (0.01 mbar) liefert 0.8775 g (92 %) des Aldehyds **171b** als farbloses Öl.

DC (Hexan/EtOAc = 4/1): R_f = 0.37 .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.06 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH), 1.47 (s, 3H, MeC), 1.53 (s, 3H, MeC), 2.00 (m, 1H, CH₃CH), 2.51 (ddd, 1H, ²J = 16.8 Hz, ³J_{H-2A,H-3} = 8.3 Hz, ³J_{H-2A,H-1} = 2.6 Hz, CH_AH_BCHO), 2.59 (ddd, 1H, ²J = 16.8 Hz, ³J_{H-2B,H-3} = 3.5 Hz, ³J_{H-2B,H-1} = 1.3 Hz, CH_ACH_BCHO), 3.81 (ddd, 1H, ³J_{H-3,H-2A} = 8.4 Hz, ³J_{H-3,H-4} = 5.6 Hz, ³J_{H-3,H-2B} = 3.5 Hz, CH-3), 3.85 (dd, 1H, ³J_{H-5,H-6} = 8.9 Hz, ³J_{H-5,H-4} = 2.4 Hz, CH-5), 3.89 (ddm, 1H, ²J = 12.5 Hz, ³J = 5.8 Hz, CH_AH_BCH=CH₂), 3.96 (ddm, 1H, ²J = 12.4 Hz, ³J = 5.5 Hz, CH_AH_BCH=CH₂), 4.70 (d, 1H, ³J_{H-6,H-5} = 8.9 Hz, CH-6), 5.09 (dm, 1H, ³J_{cis} = 10.4 Hz, CH₂CH=CH_AH_X), 5.15 (dm, 1H, ³J_{trans} = 17.2 Hz, CH₂CH=CH_AH_X), 5.80 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 7.30–7.38 (m, 5H, Ph), 9.66 (dd, 1H, ³J_{H-1,H-2A} = 2.5 Hz, ³J_{H-1,H-2B} = 1.4 Hz, CHO).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.1 (CH₃CH), 27.10 (MeC), 27.13 (MeC), 35.0 (CH₃CH), 45.7 (CH₂CHO), 70.6 (CH₂CH=CH₂), 76.6 (CH-3), 80.4 (CH-6), 82.8 (CH-5), 108.8 (Me₂C), 117.0 (CH₂CH=CH₂), 126.8 (arom. CH-Paar), 128.4 (CH-4'), 128.7 (arom. CH-Paar), 134.6 (CH₂CH=CH₂), 137.6 (C-1'), 201.6 (CHO).

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3066 m, 3032 m, 2983 s, 2933 s, 2891 s, 2725 m, 1726 vs, 1647 w, 1605 w, 1495 m, 1456 s, 1423 m, 1379 s, 1371 s, 1236 vs, 1171 s, 1126 s, 1101 s, 1080 s, 1045 vs, 1028 s, 997 s, 922 m, 887 s, 814 m, 758 s, 702 s.

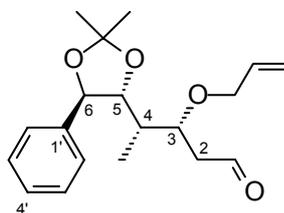
MS (CI, NH₃): m/z (Int. [%]) = 336 (14.8) [MNH₄]⁺, 319 (0.3) [MH]⁺, 278 (28.6) [MNH₄ – Me₂CO]⁺, 261 (100.0) [MH – Me₂CO]⁺.

Elementaranalyse: C₁₉H₂₆O₄, M = 318.41 g mol⁻¹.

Gef.: C 71.63 H 8.38 %.

Ber.: C 71.67 H 8.23 %.

5.9.9 (3*R*,4*S*)-3-Allyloxy-4-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-pentanal (*epi*-171*b*)



Die Synthese erfolgt analog der von **171b** (5.9.8) wobei die Aufarbeitung 3 h nach der DIBAH-Zugabe erfolgt. 0.7891 g (2.502 mmol) des Nitrils *epi*-**170b** liefern 0.7274 g (91 %) des Aldehyds *epi*-**171b** als weißen Feststoff.

DC (Toluol/MeCN = 75/10): $R_f = 0.50$.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.04 (d, 3H, $^3J = 7.0$ Hz, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 1.47 (s, 3H, MeC), 1.55 (s, 3H, MeC), 2.01 (m, 1H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 2.52 (ddd, 1H, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J_{\text{H-2A,H-3}} = 4.1$ Hz, $^3J_{\text{H-2A,H-1}} = 1.6$ Hz, $\underline{\text{CH}_A\text{H}_B\text{CHO}}$), 2.65 (ddd, 1H, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J_{\text{H-2B,H-3}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-2B,H-1}} = 2.4$ Hz, $\underline{\text{CH}_A\text{CH}_B\text{CHO}}$), 3.45 (ddm, 1H, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, $\underline{\text{CH}_A\text{CH}_B\text{CH}=\text{CH}_2}$), 3.64 (ddm, 1H, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, $\underline{\text{CH}_A\text{CH}_B\text{CH}=\text{CH}_2}$), 3.79 (dt, 1H, $^3J_{\text{H-3,H-2B}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3,H-2A}} = ^3J_{\text{H-3,H-4}} = 4.2$ Hz, CH-3), 4.03 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-6}} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{H-5,H-4}} = 2.3$ Hz, CH-5), 4.67 (d, 1H, $^3J_{\text{H-6,H-5}} = 8.9$ Hz, CH-6), 4.91–5.00 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}}$), 5.54 (m, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}}$), 7.27–7.41 (m, 5H, Ph), 9.75 (m, 1H, CHO).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.9 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 27.2 ($\underline{\text{MeC}}$), 27.3 ($\underline{\text{MeC}}$), 34.4 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 45.4 ($\underline{\text{CH}_2\text{CHO}}$), 70.1 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 76.6 (CH-3), 80.9 (CH-6), 81.1 (CH-5), 109.0 ($\underline{\text{Me}_2\text{C}}$), 116.9 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 127.1 (arom. CH-Paar), 128.4 (CH-4'), 128.6 (arom. CH-Paar), 134.4 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 137.8 (C-1'), 201.8 (CHO).

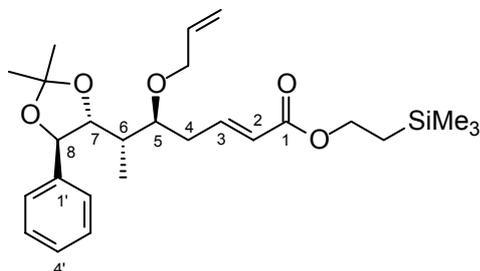
MS (CI, NH_3): m/z (Int. [%]) = 336 (1.1) $[\text{MNH}_4]^+$, 319 (0.6) $[\text{MH}]^+$, 278 (51.2) $[\text{MNH}_4 - \text{Me}_2\text{CO}]^+$, 261 (45.3) $[\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO}]^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$, $M = 318.41 \text{ g mol}^{-1}$.

Gef.: C 71.53 H 8.27 %.

Ber.: C 71.67 H 8.23 %.

5.9.10 (2-Trimethylsilylethyl)-(2*E*,5*S*,6*S*)-5-allyloxy-6-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-hept-2-enoat (**10d**)



Zu einer Suspension von 60.1 mg (2.507 mmol) NaH in 5.0 ml THF tropft man bei 0 °C langsam eine Lösung von 0.7431 g (2.507 mmol) (2-Trimethylsilylethyl)-(diethylphosphono)acetat (**191b**) in 2.5 ml THF (Gasentwicklung). Nach dem beendetem Zutropfen wird das Eisbad entfernt und die Mischung bis zur Vervollständigung der Reaktion (ca. 30 min., klare, farblose Lösung, keine Gasentwicklung) unter langsamen Rühren belassen^z. Zur so bereiteten Lösung tropft man bei –78 °C langsam eine Lösung von 0.7983 g (2.507 mmol) des Aldehyds **171b** in 2.5 ml THF. Man läßt weitere 3 h bei –78 °C rühren und entfernt das Kältebad, so daß sich die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Dann wird die Mischung mit 25 ml ges. NH₄Cl-Lsg. behandelt und mit 1 × 25 ml Et₂O extrahiert. Das Solvens der org. Phase wird entfernt und die wäßrige Phase mit 3 × 25 ml Et₂O extrahiert. Die Extrakte werden mit dem aus der org. Phase stammenden Rückstand vereinigt, mit 1 × 5.0 ml H₂O und 1 × 5.0 ml ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Solvens vollständig entfernt. Rohausbeute: 1.1085 g (96 %) als blaßgelbes Öl. Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, Hexan/EtOAc = 8/1) liefert 0.8795 g (76 %) **10d** als farbloses Öl.

DC (Hexan/EtOAc = 8/1): R_f = 0.30 .

(Hexan/EtOAc = 4/1): R_f = 0.50 .

[α]_D²⁶ (1.440 g/100 ml, MeOH): +21.0 .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.04 (s, 9H, SiMe₃), 0.98–1.01 (m, 2H, CH₂Si), 1.04 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, CH₃CH), 1.48 (s, 3H, MeC), 1.54 (s, 3H, MeC), 1.84 (m, 1H, CH₃CH), 2.26 (m, 1H, CH_AH_B-4), 2.39 (dddd, 1H, ²J = 14.9 Hz, ³J = 6.8 Hz, 3.1 Hz, ⁴J = 1.4 Hz,

^z Es hat sich gezeigt, daß die Reaktion bei langsamen oder auch kurzzeitig ausgesetzten Rührbewegungen lebhafter ist als bei schnellen, was womöglich auf lokale Erwärmungen innerhalb der Reaktionsmischung zurückzuführen ist.

CH_AH_B-4), 3.33 (m, 1H, CH-5), 3.89–3.96 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.00 (dd, 1H, ³J_{H-7,H-8} = 8.9 Hz, ³J_{H-7,H-6} = 2.6 Hz, CH-7), 4.18–4.22 (m, 2H, CO₂CH₂), 4.69 (d, 1H, ³J_{H-8,H-7} = 8.9 Hz, CH-8), 5.10 (dm, 1H, ³J_{cis} = 10.2 Hz, CH₂CH=CH_AH_X), 5.16 (dm, 1H, ³J_{trans} = 17.2 Hz, CH₂CH=CH_AH_X), 5.72 (dm, 1H, ³J_{trans} = 15.7 Hz, CH-2), 5.82 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 6.85 (dm, 1H, ³J_{trans} = 15.6 Hz, CH-3), 7.31 (m, 1H, arom. CH), 7.33–7.37 (m, 4H, arom. CH). Das Spektrum ist im Anhang (6.2, S. 160) abgebildet.

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –1.5 (SiMe₃), 9.1 (CH₃CH), 17.3 (CH₂Si), 27.13 (MeC), 27.16 (MeC), 34.3 (CH₂-4), 35.9 (CH₃CH), 62.3 (CO₂CH₂), 71.0 (CH₂CH=CH₂), 79.9 (CH-5), 80.5 (CH-8), 82.5 (CH-7), 108.5 (Me₂C), 116.8 (CH₂CH=CH₂), 123.4 (CH-2), 126.9 (arom. CH-Paar), 128.3 (CH-4'), 128.6 (arom. CH-Paar), 134.8 (CH₂CH=CH₂), 137.8 (C-1'), 145.6 (CH-3), 166.5 (CO). Das Spektrum ist im Anhang (6.2, S. 161) abgebildet.

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3066 w, 3032 m, 2983 s, 2952 s, 2897 s, 1718 vs, 1655 s, 1495 w, 1456 s, 1425 m, 1379 s, 1311 s, 1250 vs, 1171 vs, 1045 vs, 991 s, 926 s, 887 s, 860 vs, 837 vs, 756 s, 700 s.

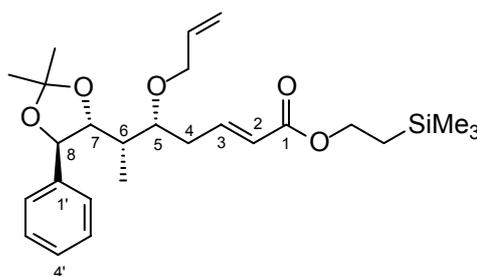
MS (CI, NH₃): m/z (Int. [%]) = 478 (58.5) [MNH₄]⁺, 450 (2.7) [MNH₄ – C₂H₄]⁺, 420 (10.8) [MNH₄ – Me₂CO]⁺, 403 (61.1) [MH – Me₂CO]⁺, 392 (47.5) [MNH₄ – Me₂CO – C₂H₄]⁺, 375 (79.4) [MH – Me₂CO – C₂H₄]⁺. Der Ethenverlust wird durch eine McLafferty-Umlagerung der Me₃Si-Gruppe hervorgerufen.

Elementaranalyse: C₂₆H₄₀O₅Si, M = 460.69 g mol⁻¹.

Gef.: C 67.91 H 8.82 %.

Ber.: C 67.79 H 8.75 %.

5.9.11 (2-Trimethylsilylethyl)-(2E,5R,6S)-5-allyloxy-6-[(4R,5R)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-hept-2-enoat (*epi*-10d)



Die Synthese erfolgt analog der von **10d** (5.9.10, S. 142). 0.6795 g (2.134 mmol) des Aldehyds *epi-171b* liefern 0.8170 g (83 %) *epi-10b* in Form eines weißen Feststoffs.

DC (Hexan/EtOAc = 8/1): $R_f = 0.33$.

(Hexan/EtOAc = 4/1): $R_f = 0.51$.

Schmp.: 39 °C.

$[\alpha]_D^{23}$ (1.131 g/100 ml, MeOH): +25.0 .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.05 (s, 9H, SiMe_3), 0.98–1.02 (m, 2H, CH_2Si), 1.05 (d, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3CH), 1.47 (s, 3H, MeC), 1.54 (s, 3H, MeC), 1.90 (m, 1H, CH_3CH), 2.32–2.42 (m, 2H, CH_2 -4), 3.31 (ddd, 1H, $^3J_1 = 6.8$ Hz, $^3J_2 = ^3J_3 = 4.9$ Hz, CH-5), 3.40 (ddm, 1H, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_X\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.68 (ddm, 1H, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_X\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.99 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-7,H-8}} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{H-7,H-6}} = 3.1$ Hz, CH-7), 4.18–4.23 (m, 2H, CO_2CH_2), 4.66 (d, 1H, $^3J_{\text{H-8,H-7}} = 8.8$ Hz, CH-8), 5.00 (dm, 1H, $^3J_{\text{cis}} = 10.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_A\text{H}_X$), 5.02 (dm, 1H, $^3J_{\text{trans}} = 17.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_A\text{H}_X$), 5.60 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.79 (d, 1H, $^3J_{\text{trans}} = 15.7$ Hz, CH-2), 6.88 (dm, 1H, $^3J_{\text{trans}} = 15.6$ Hz, CH-3), 7.29 (m, 1H, arom. CH), 7.32–7.39 (m, 4H, arom. CH). Das Spektrum ist im Anhang (6.2, S. 162) abgebildet.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -1.5 (SiMe_3), 9.8 (CH_3CH), 17.3 (CH_2Si), 27.19 (MeC), 27.24 (MeC), 34.0 (CH_2 -4), 35.4 (CH_3CH), 62.3 (CO_2CH_2), 70.2 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 79.9 (CH-5), 81.1 (CH-8), 81.9 (CH-7), 108.7 (Me_2C), 116.7 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 123.3 (CH-2), 127.2 (arom. CH-Paar), 128.3 (CH-4'), 128.5 (arom. CH-Paar), 134.6 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 137.9 (C-1'), 145.7 (CH-3), 166.5 (CO). Das Spektrum ist im Anhang (6.2, S. 163) abgebildet.

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3078 w, 3032 w, 2983 m, 2952 m, 2897 m, 1718 vs, 1655 m, 1495 w, 1456 m, 1425 w, 1379 m, 1313 m, 1250 s, 1171 vs, 1047 s, 991 m, 930 m, 889 m, 860 s, 837 s, 756 s, 700 s.

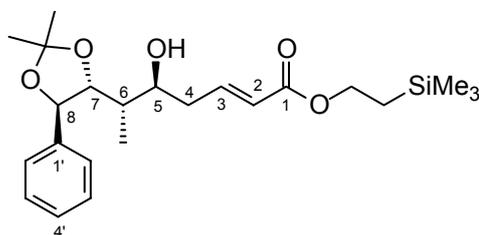
MS (CI, NH_3): m/z (Int. [%]) = 478 (19.3) $[\text{MNH}_4]^+$, 461 (0.5) $[\text{MH}]^+$, 420 (4.8) $[\text{MNH}_4 - \text{Me}_2\text{CO}]^+$, 403 (97.2) $[\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO}]^+$, 392 (26.6) $[\text{MNH}_4 - \text{Me}_2\text{CO} - \text{C}_2\text{H}_4]^+$, 375 (84.8) $[\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO} - \text{C}_2\text{H}_4]^+$. Der Ethenverlust wird durch eine McLafferty-Umlagerung der Me_3Si -Gruppe hervorgerufen.

Elementaranalyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$, $M = 460.69 \text{ g mol}^{-1}$.

Gef.: C 67.73 H 8.66 %.

Ber.: C 67.79 H 8.75 %.

5.9.12 (2-Trimethylsilylethyl)-(2E,5S,6S)-6-[(4R,5R)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-hydroxy-2-heptenoat (10e)



Eine Lösung von 0.6926 g (1.503 mmol) Allylether **10d** und 0.1737 g (0.150 mmol, 10 Mol-%) $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ in 15 ml CH_2Cl_2 wird bei RT mit 0.2818 g (1.804 mmol, 1.2 eq.) *p*-Toluolsulfinsäure versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung (ca. 1 h, DC-Kontrolle, Hexan/EtOAc = 4/1) bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 0.1826 g (1.804 mmol, 250 μl , 1.2 eq.) Et_3N behandelt, und das Solvens sowie sonstige flüchtige Bestandteile im Vakuum (0.01 mbar) entfernt. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 aufgenommen und auf eine kurze Säule (Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, mit CH_2Cl_2 aufgeschlemmt und gepackt) aufgetragen. Es werden zunächst mit ausreichend CH_2Cl_2 Verunreinigungen (auf DC-Folie bei 254 nm zu erkennen) eluiert und anschließend mit Hexan/EtOAc (4/1) 0.6376 g („101 %“) des Rohprodukts als gelbes, hochviskoses Öl. Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, $\text{PE}_{30/60}/\text{EtOAc}$ = 4/1) liefert 0.6197 g (98 %) **10e** als farbloses, hochviskoses Öl.

DC (Hexan/EtOAc = 4/1): R_f = 0.25 .

$[\alpha]_D^{24}$ (1.309 g/100 ml, MeOH): -3.0 .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.04 (s, 9H, SiMe_3), 0.97–1.01 (m, 2H, CH_2Si), 1.07 (d, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3CH), 1.49 (s, 3H, MeC), 1.56 (s, 3H, MeC), 1.78 (m, 1H, CH_3CH), 2.27–2.38 (m, 2H, CH_2 -4), 2.52 (s, br., 1H, OH), 3.71 (m, 1H, CH-5), 4.05 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-7,H-8}} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{H-7,H-6}} = 2.3$ Hz, CH-7), 4.16–4.21 (m, 2H, OCH_2), 4.79 (d, 1H, $^3J_{\text{H-8,H-7}} = 8.9$ Hz, CH-8), 5.74 (dm, 1H, $^3J_{\text{trans}} = 15.6$ Hz, CH-2), 6.87 (dm, 1H, $^3J_{\text{trans}} = 15.6$ Hz, CH-3), 7.31 (m, 1H, arom. CH), 7.33–7.38 (m, 4H, arom. CH). Das Spektrum ist im Anhang (6.2, S. 164) abgebildet.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -1.5 (SiMe_3), 10.9 (CH_3CH), 17.3 (CH_2Si), 27.0 (MeC), 27.2 (MeC), 36.5 (CH_3CH), 37.8 (CH_2 -4), 62.4 (OCH_2), 73.6 (CH-5), 79.9 (CH-8), 82.7 (CH-7), 108.9 (Me_2C), 123.8 (CH-2), 126.7 (arom. CH-Paar), 128.5 (CH-4'),

128.7 (arom. CH-Paar), 137.3 (C-1'), 145.0 (CH-3), 166.3 (CO). Das Spektrum ist im Anhang (6.2, S. 165) abgebildet.

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3492 m, br., 3064 w, 3032 w, 2983 s, 2954 s, 2898 s, 1718 vs, 1655 m, 1495 w, 1456 m, 1379 s, 1311 s, 1250 vs, 1169 vs, 1090 m, 1045 vs, 1026 s, 987 s, 937 m, 860 vs, 839 vs, 756 s, 700 s.

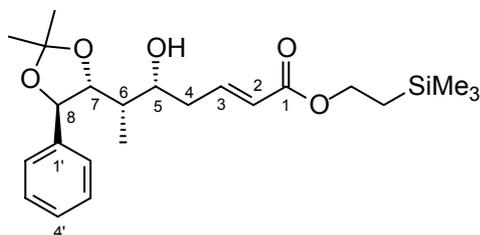
MS (CI, NH₃): m/z (Int. [%]) = 438 (53.2) [MNH₄]⁺, 421 (1.5) [MH]⁺, 380 (18.4) [MNH₄ – Me₂CO]⁺, 352 (100.0) [MNH₄ – Me₂CO – C₂H₄]⁺, 335 (85.2) [MH – Me₂CO – C₂H₄]⁺. Der Ethenverlust wird durch eine McLafferty-Umlagerung der Me₃Si-Gruppe hervorgerufen.

Elementaranalyse: C₂₃H₃₆O₅Si, M = 420.62 g mol⁻¹.

Gef.: C 65.64 H 8.71 %.

Ber.: C 65.68 H 8.63 %.

5.9.13 (2-Trimethylsilylethyl)-(2*E*,5*R*,6*S*)-6-[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-hydroxy-2-heptenoat (*epi*-10*e*)



Die Synthese erfolgt analog der von **10e** (5.9.12, S. 145). 0.2303 g (0.5000 mmol) *epi*-**10d** liefern 0.2061 g (98 %) *epi*-**10e** als farbloses, hochviskoses Öl.

DC (Hexan/EtOAc = 4/1): R_f = 0.29 vs.

[α]_D²⁰ (1.386 g/100 ml, MeOH): +19.5 .

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.03 (s, 9H, SiMe₃), 0.94–1.03 (m, 2H, CH₂Si), 1.09 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH), 1.49 (s, 3H, MeC), 1.56 (s, 3H, MeC), 1.68 (m, 1H, CH₃CH), 2.25 (dddd, 1H, ²J = 14.6 Hz, ³J = 7.5 Hz, 5.2 Hz, ⁴J_{H-4,H-2} = 1.4 Hz, CH_AH_B-4), 2.37–2.65 (m, br., 2H, OH + CH_AH_B), 3.83 (ddd, 1H, ³J = 8.3 Hz, 5.1 Hz, 2.2 Hz, CH-5), 3.91 (dd, 1H, ³J_{H-7,H-8} = 8.9 Hz, ³J_{H-7,H-6} = 2.3 Hz, CH-7), 4.16–4.23 (m, 2H, OCH₂), 4.78 (d, 1H, ³J_{H-8,H-7} = 8.9 Hz, CH-8), 5.83 (dm, 1H, ³J_{trans} = 15.7 Hz, CH-2), 6.88 (dm, 1H, ³J_{trans} = 15.7 Hz, CH-3), 7.27–7.38 (m, 5H, Ph). Das Spektrum ist im Anhang (6.2, S. 166) abgebildet.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -1.5 (SiMe_3), 6.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 17.3 (CH_2Si), 27.0 ($\underline{\text{Me}}\text{C}$), 27.2 ($\underline{\text{Me}}\text{C}$), 36.3 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}$), 37.4 (CH_2 -4), 62.4 (OCH_2), 74.0 (CH -5), 80.0 (CH -8), 86.5 (CH -7), 109.1 ($\text{Me}_2\underline{\text{C}}$), 123.7 (CH -2), 126.7 (arom. CH -Paar), 128.5 (CH -4'), 128.7 (arom. CH -Paar), 137.4 (C -1'), 145.2 (CH -3), 166.4 (CO). Das Spektrum ist im Anhang (6.2, S. 167) abgebildet.

IR (Film, NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3506 s, br., 3087 w, 3064 w, 3032 m, 2983 s, 2952 s, 2897 s, 1716 vs, 1655 s, 1604 w, 1495 m, 1454 s, 1415 m, 1379 s, 1313 s, 1250 vs, 1169 vs, 1093 s, 1045 vs, 1026 vs, 985 s, 937 s, 887 s, 860 vs, 837 vs, 758 s, 700 s.

MS (CI, NH_3): m/z (Int. [%]) = 438 (36.9) $[\text{MNH}_4]^+$, 380 (6.9) $[\text{MNH}_4 - \text{Me}_2\text{CO}]^+$, 352 (100.0) $[\text{MNH}_4 - \text{Me}_2\text{CO} - \text{C}_2\text{H}_4]^+$, 335 (64.2) $[\text{MH} - \text{Me}_2\text{CO} - \text{C}_2\text{H}_4]^+$. Der Ethenverlust wird durch eine McLafferty-Umlagerung der Me_3Si -Gruppe hervorgerufen.

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$, $M = 420.62 \text{ g mol}^{-1}$.

Gef.: C 65.49 H 8.45 %.

Ber.: C 65.68 H 8.63 %.

6 Anhang

6.1 Daten zu den Röntgenstrukturanalysen

6.1.1 (4*S*,5*R*)-[(*R*)-Hydroxyphenylmethyl]-4-methyltetrahydrofuran-2-on (177)

Table 1. Crystal data and structure refinement.

Measurement device	Nonius KappaCCD
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₄ O ₃
Formula weight	206.23
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic P 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 10.4280(1) Å α = 90 deg. b = 9.5240(1) Å β = 90.6010(4) deg. c = 16.2210(2) Å γ = 90 deg.
Volume	1610.92(3) Å ³
Z, Calculated density	6, 1.276 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.091 mm ⁻¹
F(000)	660
Crystal size, colour and habit	0.30 x 0.16 x 0.15 mm ³ , Colourless irregular
Theta range for data collection	3.15 to 30.00 deg.
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 14, -13 ≤ k ≤ 13, -22 ≤ l ≤ 22
Reflections collected / unique	43059 / 9395 [R(int) = 0.042]
Completeness to theta = 30.00	99.8%
Absorption correction	multi-scan
Max. and min. transmission	0.9865 and 0.9732
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	9395 / 1 / 421
Goodness-of-fit on F ²	1.034
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0381, wR ₂ = 0.0939 [8422]
R indices (all data)	R ₁ = 0.0448, wR ₂ = 0.0982
Absolute structure parameter	-0.4(5)
Largest diff. peak and hole	0.227 and -0.220 e.Å ⁻³
remarks	Hydrogens H(3), H(6) and H(9) were refined isotropically.

Table 2. 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)	2178(1)	1694(1)	-1977(1)	23(1)
O(2)	607(1)	2957(1)	-2542(1)	32(1)
O(3)	2132(1)	2594(1)	-348(1)	28(1)
C(1)	943(1)	2093(1)	-2036(1)	24(1)
C(2)	137(1)	1290(2)	-1436(1)	28(1)
C(3)	1015(1)	95(2)	-1149(1)	26(1)
C(4)	2362(1)	710(1)	-1295(1)	21(1)
C(5)	768(2)	-441(2)	-281(1)	37(1)
C(6)	2983(1)	1495(1)	-575(1)	22(1)
C(7)	4311(1)	2024(1)	-800(1)	22(1)
C(8)	5320(1)	1067(1)	-875(1)	24(1)
C(9)	6532(1)	1524(2)	-1108(1)	29(1)
C(10)	6753(1)	2940(2)	-1259(1)	32(1)
C(11)	5760(2)	3898(2)	-1177(1)	30(1)
C(12)	4538(1)	3439(1)	-951(1)	26(1)
O(4)	1386(1)	3094(1)	2044(1)	24(1)
O(5)	3089(1)	2998(1)	1221(1)	31(1)
O(6)	1064(1)	267(1)	2455(1)	29(1)
C(13)	2630(1)	2825(1)	1896(1)	23(1)
C(14)	3300(1)	2332(2)	2665(1)	28(1)
C(15)	2339(1)	2607(2)	3353(1)	24(1)
C(16)	1051(1)	2664(1)	2882(1)	21(1)
C(17)	2428(1)	1558(2)	4060(1)	29(1)
C(18)	281(1)	1304(1)	2835(1)	22(1)
C(19)	-991(1)	1537(1)	2390(1)	23(1)
C(20)	-1977(1)	2206(2)	2814(1)	29(1)
C(21)	-3140(1)	2482(2)	2425(1)	36(1)
C(22)	-3338(1)	2092(2)	1615(1)	39(1)
C(23)	-2360(2)	1429(2)	1186(1)	37(1)
C(24)	-1186(1)	1153(2)	1575(1)	29(1)
O(7)	4745(1)	5174(1)	3791(1)	23(1)
O(8)	6674(1)	4446(1)	4216(1)	28(1)
O(9)	4305(1)	7129(1)	4981(1)	27(1)
C(25)	6004(1)	5387(1)	3954(1)	22(1)
C(26)	6383(1)	6868(1)	3751(1)	23(1)
C(27)	5242(1)	7415(1)	3251(1)	23(1)
C(28)	4128(1)	6499(1)	3564(1)	21(1)
C(29)	5024(2)	8991(2)	3305(1)	31(1)
C(30)	3409(1)	7058(1)	4313(1)	22(1)
C(31)	2230(1)	6187(1)	4513(1)	21(1)
C(32)	1126(1)	6333(1)	4023(1)	25(1)
C(33)	37(1)	5537(2)	4183(1)	29(1)
C(34)	41(1)	4587(2)	4834(1)	30(1)
C(35)	1128(1)	4450(2)	5328(1)	30(1)
C(36)	2221(1)	5247(2)	5170(1)	26(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg].

O(1)–C(1)	1.3454(15)
O(1)–C(4)	1.4616(15)
O(2)–C(1)	1.2113(17)
O(3)–C(6)	1.4234(15)
C(1)–C(2)	1.5020(19)
C(2)–C(3)	1.5299(19)
C(3)–C(5)	1.522(2)
C(3)–C(4)	1.5423(17)
C(4)–C(6)	1.5248(17)
C(6)–C(7)	1.5211(17)
C(7)–C(12)	1.3905(19)
C(7)–C(8)	1.3989(18)
C(8)–C(9)	1.3919(19)
C(9)–C(10)	1.390(2)
C(10)–C(11)	1.388(2)
C(11)–C(12)	1.399(2)
O(4)–C(13)	1.3467(15)
O(4)–C(16)	1.4664(15)
O(5)–C(13)	1.2100(16)
O(6)–C(18)	1.4247(15)
C(13)–C(14)	1.4993(18)
C(14)–C(15)	1.5304(18)
C(15)–C(17)	1.5228(19)
C(15)–C(16)	1.5389(17)
C(16)–C(18)	1.5256(17)
C(18)–C(19)	1.5196(17)
C(19)–C(24)	1.3847(19)
C(19)–C(20)	1.3973(19)
C(20)–C(21)	1.387(2)
C(21)–C(22)	1.380(3)
C(22)–C(23)	1.391(3)
C(23)–C(24)	1.397(2)
O(7)–C(25)	1.3526(15)
O(7)–C(28)	1.4622(15)
O(8)–C(25)	1.2107(16)
O(9)–C(30)	1.4241(15)
C(25)–C(26)	1.5027(18)
C(26)–C(27)	1.5246(18)
C(27)–C(29)	1.5207(19)
C(27)–C(28)	1.5427(18)
C(28)–C(30)	1.5299(17)
C(30)–C(31)	1.5218(18)
C(31)–C(36)	1.3920(18)
C(31)–C(32)	1.3990(17)
C(32)–C(33)	1.3921(19)
C(33)–C(34)	1.390(2)
C(34)–C(35)	1.388(2)
C(35)–C(36)	1.395(2)
C(1)–O(1)–C(4)	110.65(10)
O(2)–C(1)–O(1)	120.67(13)
O(2)–C(1)–C(2)	128.70(12)
O(1)–C(1)–C(2)	110.59(11)
C(1)–C(2)–C(3)	103.83(10)
C(5)–C(3)–C(2)	115.14(12)
C(5)–C(3)–C(4)	115.59(12)
C(2)–C(3)–C(4)	102.34(11)
O(1)–C(4)–C(6)	108.42(10)
O(1)–C(4)–C(3)	104.33(10)
C(6)–C(4)–C(3)	116.71(10)

O (3) -C (6) -C (7)	112.94 (11)
O (3) -C (6) -C (4)	107.33 (10)
C (7) -C (6) -C (4)	111.07 (10)
C (12) -C (7) -C (8)	119.07 (12)
C (12) -C (7) -C (6)	121.41 (12)
C (8) -C (7) -C (6)	119.51 (12)
C (9) -C (8) -C (7)	120.43 (13)
C (10) -C (9) -C (8)	120.22 (13)
C (11) -C (10) -C (9)	119.72 (13)
C (10) -C (11) -C (12)	120.13 (13)
C (7) -C (12) -C (11)	120.43 (13)
C (13) -O (4) -C (16)	110.58 (9)
O (5) -C (13) -O (4)	121.78 (12)
O (5) -C (13) -C (14)	127.57 (12)
O (4) -C (13) -C (14)	110.64 (11)
C (13) -C (14) -C (15)	104.52 (10)
C (17) -C (15) -C (14)	113.70 (11)
C (17) -C (15) -C (16)	116.31 (11)
C (14) -C (15) -C (16)	102.65 (10)
O (4) -C (16) -C (18)	108.72 (10)
O (4) -C (16) -C (15)	104.79 (9)
C (18) -C (16) -C (15)	116.79 (11)
O (6) -C (18) -C (19)	113.39 (11)
O (6) -C (18) -C (16)	107.87 (10)
C (19) -C (18) -C (16)	110.85 (10)
C (24) -C (19) -C (20)	119.29 (13)
C (24) -C (19) -C (18)	122.24 (12)
C (20) -C (19) -C (18)	118.43 (12)
C (21) -C (20) -C (19)	120.46 (14)
C (22) -C (21) -C (20)	120.29 (14)
C (21) -C (22) -C (23)	119.66 (13)
C (22) -C (23) -C (24)	120.26 (14)
C (19) -C (24) -C (23)	120.05 (14)
C (25) -O (7) -C (28)	110.07 (9)
O (8) -C (25) -O (7)	120.88 (12)
O (8) -C (25) -C (26)	128.33 (12)
O (7) -C (25) -C (26)	110.78 (11)
C (25) -C (26) -C (27)	103.43 (10)
C (29) -C (27) -C (26)	115.03 (11)
C (29) -C (27) -C (28)	115.19 (12)
C (26) -C (27) -C (28)	102.58 (10)
O (7) -C (28) -C (30)	108.54 (10)
O (7) -C (28) -C (27)	103.93 (9)
C (30) -C (28) -C (27)	116.21 (11)
O (9) -C (30) -C (31)	112.86 (10)
O (9) -C (30) -C (28)	107.32 (10)
C (31) -C (30) -C (28)	112.55 (10)
C (36) -C (31) -C (32)	119.15 (12)
C (36) -C (31) -C (30)	121.73 (11)
C (32) -C (31) -C (30)	119.12 (11)
C (33) -C (32) -C (31)	120.48 (13)
C (34) -C (33) -C (32)	120.06 (13)
C (35) -C (34) -C (33)	119.68 (13)
C (34) -C (35) -C (36)	120.46 (13)
C (31) -C (36) -C (35)	120.16 (12)

Table 4. 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)	20(1)	26(1)	22(1)	1(1)	-1(1)	1(1)
O(2)	33(1)	28(1)	34(1)	-1(1)	-11(1)	4(1)
O(3)	23(1)	36(1)	26(1)	-8(1)	-1(1)	9(1)
C(1)	23(1)	23(1)	26(1)	-6(1)	-6(1)	1(1)
C(2)	16(1)	33(1)	34(1)	-2(1)	0(1)	2(1)
C(3)	21(1)	28(1)	30(1)	1(1)	2(1)	-3(1)
C(4)	18(1)	23(1)	22(1)	1(1)	0(1)	1(1)
C(5)	30(1)	44(1)	37(1)	9(1)	6(1)	-7(1)
C(6)	18(1)	27(1)	21(1)	0(1)	0(1)	4(1)
C(7)	20(1)	26(1)	18(1)	-1(1)	-3(1)	0(1)
C(8)	20(1)	26(1)	28(1)	1(1)	-1(1)	2(1)
C(9)	20(1)	36(1)	31(1)	0(1)	-2(1)	1(1)
C(10)	24(1)	42(1)	29(1)	0(1)	-3(1)	-11(1)
C(11)	36(1)	27(1)	27(1)	0(1)	-3(1)	-9(1)
C(12)	28(1)	25(1)	26(1)	-2(1)	-4(1)	3(1)
O(4)	21(1)	26(1)	24(1)	3(1)	-1(1)	-1(1)
O(5)	29(1)	39(1)	25(1)	1(1)	2(1)	-6(1)
O(6)	23(1)	23(1)	42(1)	-6(1)	2(1)	2(1)
C(13)	21(1)	23(1)	25(1)	-3(1)	-1(1)	-3(1)
C(14)	18(1)	39(1)	25(1)	3(1)	0(1)	2(1)
C(15)	21(1)	27(1)	23(1)	-2(1)	-2(1)	0(1)
C(16)	20(1)	20(1)	22(1)	-2(1)	0(1)	1(1)
C(17)	26(1)	37(1)	23(1)	2(1)	-1(1)	2(1)
C(18)	19(1)	23(1)	25(1)	-1(1)	2(1)	2(1)
C(19)	18(1)	22(1)	30(1)	2(1)	0(1)	-4(1)
C(20)	20(1)	30(1)	36(1)	-1(1)	3(1)	-2(1)
C(21)	19(1)	32(1)	58(1)	1(1)	1(1)	-2(1)
C(22)	24(1)	30(1)	64(1)	9(1)	-15(1)	-6(1)
C(23)	39(1)	34(1)	37(1)	5(1)	-13(1)	-13(1)
C(24)	28(1)	29(1)	31(1)	-1(1)	0(1)	-5(1)
O(7)	22(1)	20(1)	26(1)	-1(1)	1(1)	1(1)
O(8)	26(1)	27(1)	32(1)	5(1)	1(1)	5(1)
O(9)	25(1)	32(1)	24(1)	-8(1)	-4(1)	2(1)
C(25)	24(1)	24(1)	19(1)	-1(1)	2(1)	2(1)
C(26)	22(1)	25(1)	23(1)	3(1)	0(1)	-1(1)
C(27)	26(1)	23(1)	21(1)	3(1)	-2(1)	0(1)
C(28)	22(1)	21(1)	21(1)	0(1)	-3(1)	2(1)
C(29)	37(1)	23(1)	33(1)	6(1)	-5(1)	-1(1)
C(30)	23(1)	21(1)	23(1)	-2(1)	-2(1)	2(1)
C(31)	21(1)	22(1)	21(1)	-3(1)	0(1)	4(1)
C(32)	24(1)	24(1)	26(1)	-1(1)	-2(1)	6(1)
C(33)	22(1)	33(1)	33(1)	-6(1)	-1(1)	6(1)
C(34)	24(1)	28(1)	38(1)	-5(1)	7(1)	0(1)
C(35)	32(1)	30(1)	29(1)	2(1)	6(1)	5(1)
C(36)	25(1)	28(1)	24(1)	-1(1)	-1(1)	6(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(3)	2377(19)	2820(2)	139(14)	43(5)
H(2A)	-647	918	-1708	33
H(2B)	-114	1891	-967	33
H(3A)	892	-710	-1538	31
H(4)	2948	-61	-1474	25
H(5A)	855	335	112	55
H(5B)	1392	-1176	-142	55
H(5C)	-101	-828	-253	55
H(6A)	3072	833	-100	27
H(8)	5178	100	-767	29
H(9A)	7210	866	-1164	35
H(10)	7580	3250	-1418	38
H(11)	5910	4868	-1275	36
H(12)	3860	4099	-900	32
H(6)	640(2)	-520(3)	2463(14)	49(6)
H(14A)	4102	2867	2761	33
H(14B)	3509	1320	2629	33
H(15)	2515	3563	3582	28
H(16)	504	3410	3133	25
H(17A)	2249	611	3851	43
H(17B)	1800	1803	4482	43
H(17C)	3293	1585	4302	43
H(18)	98	990	3410	27
H(20)	-1849	2475	3373	35
H(21)	-3804	2941	2718	44
H(22)	-4138	2275	1350	47
H(23)	-2492	1164	627	44
H(24)	-521	700	1280	35
H(9)	4081(18)	7740(2)	5284(12)	38(5)
H(26A)	7177	6888	3422	28
H(26B)	6517	7429	4258	28
H(27)	5386	7173	2659	28
H(28)	3504	6330	3102	25
H(29A)	4950	9267	3884	47
H(29B)	4233	9237	3007	47
H(29C)	5750	9484	3057	47
H(30)	3119	8036	4185	27
H(32)	1119	6980	3577	30
H(33)	-709	5644	3848	35
H(34)	-698	4033	4939	36
H(35)	1128	3809	5777	36
H(36)	2960	5148	5512	31

6.1.2 (2S,3S)-3-[(4R,5R)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl]-butan-1,2-diol (*epi*-181)

Table 1. Crystal data and structure refinement.

Measurement device	Nonius KappaCCD
Empirical formula	C ₁₅ H ₂₂ O ₄
Formula weight	266.33
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic C 2
Unit cell dimensions	a = 28.8910(6) Å alpha = 90 deg. b = 8.1160(2) Å beta = 123.6111(10) deg. c = 16.1510(4) Å gamma = 90 deg.
Volume	3153.93(13) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.122 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.080 mm ⁻¹
F(000)	1152
Crystal size, colour and habit	0.30 x 0.06 x 0.06 mm ³ , Colourless needle
Theta range for data collection	2.52 to 24.94 deg.
Index ranges	-33<=h<=34, -9<=k<=9, -19<=l<=18
Reflections collected / unique	5374 / 5374 [R(int) = 0.0000]
Completeness to theta = 24.94	96.8%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9952 and 0.9763
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5374 / 1 / 343
Goodness-of-fit on F ²	1.067
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0646, wR2 = 0.1309 [3508]
R indices (all data)	R1 = 0.1129, wR2 = 0.1661
Absolute structure parameter	-1.6(18)
Largest diff. peak and hole	0.172 and -0.183 e.Å ⁻³

Table 2. 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)	7143(1)	-1931(5)	5159(3)	98(1)
O(2)	6898(1)	-3670(4)	5970(2)	80(1)
O(3)	5349(1)	-4586(3)	4345(2)	74(1)
O(4)	5604(1)	-6184(3)	6165(2)	72(1)
O(5)	6507(2)	2800(5)	9574(3)	109(1)
O(6)	5759(1)	1161(4)	8538(2)	91(1)
O(7)	5661(1)	425(3)	6117(2)	73(1)
O(8)	4630(1)	-1171(4)	5583(2)	79(1)
C(1)	6280(3)	-3413(12)	2629(6)	147(3)
C(2)	5902(5)	-2830(2)	1673(7)	193(4)
C(3)	5664(4)	-1304(19)	1557(8)	171(4)
C(4)	5781(3)	-412(13)	2347(8)	153(3)
C(5)	6168(3)	-974(9)	3304(5)	121(2)
C(6)	6417(2)	-2505(7)	3449(4)	92(2)
C(7)	6791(2)	-3169(7)	4472(4)	87(1)
C(8)	6474(2)	-3761(6)	4928(3)	71(1)
C(9)	7263(2)	-2360(6)	6116(4)	85(1)
C(10)	7846(2)	-3037(10)	6752(5)	133(2)
C(11)	7145(3)	-889(8)	6526(6)	133(2)
C(12)	6227(2)	-5487(5)	4642(3)	72(1)
C(13)	6666(3)	-6858(7)	5080(5)	109(2)
C(14)	5791(2)	-5753(5)	4884(3)	64(1)
C(15)	6012(2)	-5657(5)	5977(3)	64(1)
C(16)	7522(2)	1227(8)	9107(4)	101(2)
C(17)	7876(2)	1754(9)	8840(4)	113(2)
C(18)	7820(3)	3278(11)	8455(4)	114(2)
C(19)	7406(3)	4300(9)	8329(4)	107(2)
C(20)	7050(2)	3783(7)	8594(4)	94(1)
C(21)	7101(2)	2214(7)	8978(3)	83(1)
C(22)	6685(2)	1558(7)	9173(3)	88(1)
C(23)	6137(2)	1090(6)	8225(3)	77(1)
C(24)	5946(3)	2474(7)	9246(4)	96(2)
C(25)	5609(3)	3983(8)	8747(6)	137(2)
C(26)	5914(3)	1869(10)	10096(5)	136(2)
C(27)	6119(2)	-584(5)	7792(3)	77(1)
C(28)	6162(3)	-2052(6)	8429(4)	117(2)
C(29)	5626(2)	-785(5)	6722(3)	69(1)
C(30)	5065(2)	-687(6)	6577(3)	75(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg].

O (1) -C (7)	1.423 (6)
O (1) -C (9)	1.428 (6)
O (2) -C (9)	1.422 (5)
O (2) -C (8)	1.433 (5)
O (3) -C (14)	1.433 (5)
O (4) -C (15)	1.437 (4)
O (5) -C (24)	1.424 (6)
O (5) -C (22)	1.439 (6)
O (6) -C (24)	1.432 (6)
O (6) -C (23)	1.436 (5)
O (7) -C (29)	1.429 (5)
O (8) -C (30)	1.441 (5)
C (1) -C (6)	1.368 (9)
C (1) -C (2)	1.392 (12)
C (2) -C (3)	1.376 (15)
C (3) -C (4)	1.338 (14)
C (4) -C (5)	1.390 (10)
C (5) -C (6)	1.389 (8)
C (6) -C (7)	1.488 (7)
C (7) -C (8)	1.538 (5)
C (8) -C (12)	1.523 (6)
C (9) -C (11)	1.494 (8)
C (9) -C (10)	1.508 (7)
C (12) -C (14)	1.527 (5)
C (12) -C (13)	1.534 (6)
C (14) -C (15)	1.510 (5)
C (16) -C (21)	1.370 (7)
C (16) -C (17)	1.381 (8)
C (17) -C (18)	1.353 (9)
C (18) -C (19)	1.375 (9)
C (19) -C (20)	1.380 (8)
C (20) -C (21)	1.388 (7)
C (21) -C (22)	1.498 (7)
C (22) -C (23)	1.520 (6)
C (23) -C (27)	1.516 (6)
C (24) -C (25)	1.493 (9)
C (24) -C (26)	1.508 (7)
C (27) -C (29)	1.522 (6)
C (27) -C (28)	1.534 (6)
C (29) -C (30)	1.506 (6)
C (7) -O (1) -C (9)	108.2 (3)
C (9) -O (2) -C (8)	107.9 (3)
C (24) -O (5) -C (22)	108.6 (4)
C (24) -O (6) -C (23)	106.7 (4)
C (6) -C (1) -C (2)	121.2 (9)
C (3) -C (2) -C (1)	119.0 (10)
C (4) -C (3) -C (2)	120.8 (9)
C (3) -C (4) -C (5)	120.4 (9)
C (4) -C (5) -C (6)	120.2 (8)
C (1) -C (6) -C (5)	118.3 (6)
C (1) -C (6) -C (7)	121.5 (6)
C (5) -C (6) -C (7)	120.1 (5)
O (1) -C (7) -C (6)	112.2 (4)
O (1) -C (7) -C (8)	101.8 (4)
C (6) -C (7) -C (8)	112.7 (4)
O (2) -C (8) -C (12)	110.8 (3)
O (2) -C (8) -C (7)	101.3 (3)
C (12) -C (8) -C (7)	116.4 (4)
O (2) -C (9) -O (1)	106.8 (4)

O (2) -C (9) -C (11)	109.9 (4)
O (1) -C (9) -C (11)	107.9 (5)
O (2) -C (9) -C (10)	106.7 (4)
O (1) -C (9) -C (10)	109.7 (4)
C (11) -C (9) -C (10)	115.6 (6)
C (8) -C (12) -C (14)	111.5 (3)
C (8) -C (12) -C (13)	113.5 (4)
C (14) -C (12) -C (13)	111.6 (4)
O (3) -C (14) -C (15)	109.6 (3)
O (3) -C (14) -C (12)	109.6 (3)
C (15) -C (14) -C (12)	114.6 (3)
O (4) -C (15) -C (14)	111.5 (3)
C (21) -C (16) -C (17)	121.3 (6)
C (18) -C (17) -C (16)	120.4 (7)
C (17) -C (18) -C (19)	119.5 (6)
C (18) -C (19) -C (20)	120.5 (6)
C (19) -C (20) -C (21)	120.2 (6)
C (16) -C (21) -C (20)	118.1 (5)
C (16) -C (21) -C (22)	120.4 (5)
C (20) -C (21) -C (22)	121.3 (5)
O (5) -C (22) -C (21)	112.0 (4)
O (5) -C (22) -C (23)	101.3 (4)
C (21) -C (22) -C (23)	112.8 (4)
O (6) -C (23) -C (27)	111.1 (4)
O (6) -C (23) -C (22)	101.9 (4)
C (27) -C (23) -C (22)	116.0 (4)
O (5) -C (24) -O (6)	106.5 (4)
O (5) -C (24) -C (25)	108.4 (5)
O (6) -C (24) -C (25)	109.6 (5)
O (5) -C (24) -C (26)	110.7 (5)
O (6) -C (24) -C (26)	107.4 (5)
C (25) -C (24) -C (26)	114.1 (6)
C (23) -C (27) -C (29)	113.0 (4)
C (23) -C (27) -C (28)	114.7 (4)
C (29) -C (27) -C (28)	110.8 (4)
O (7) -C (29) -C (30)	109.6 (3)
O (7) -C (29) -C (27)	109.1 (3)
C (30) -C (29) -C (27)	115.0 (4)
O (8) -C (30) -C (29)	111.0 (3)

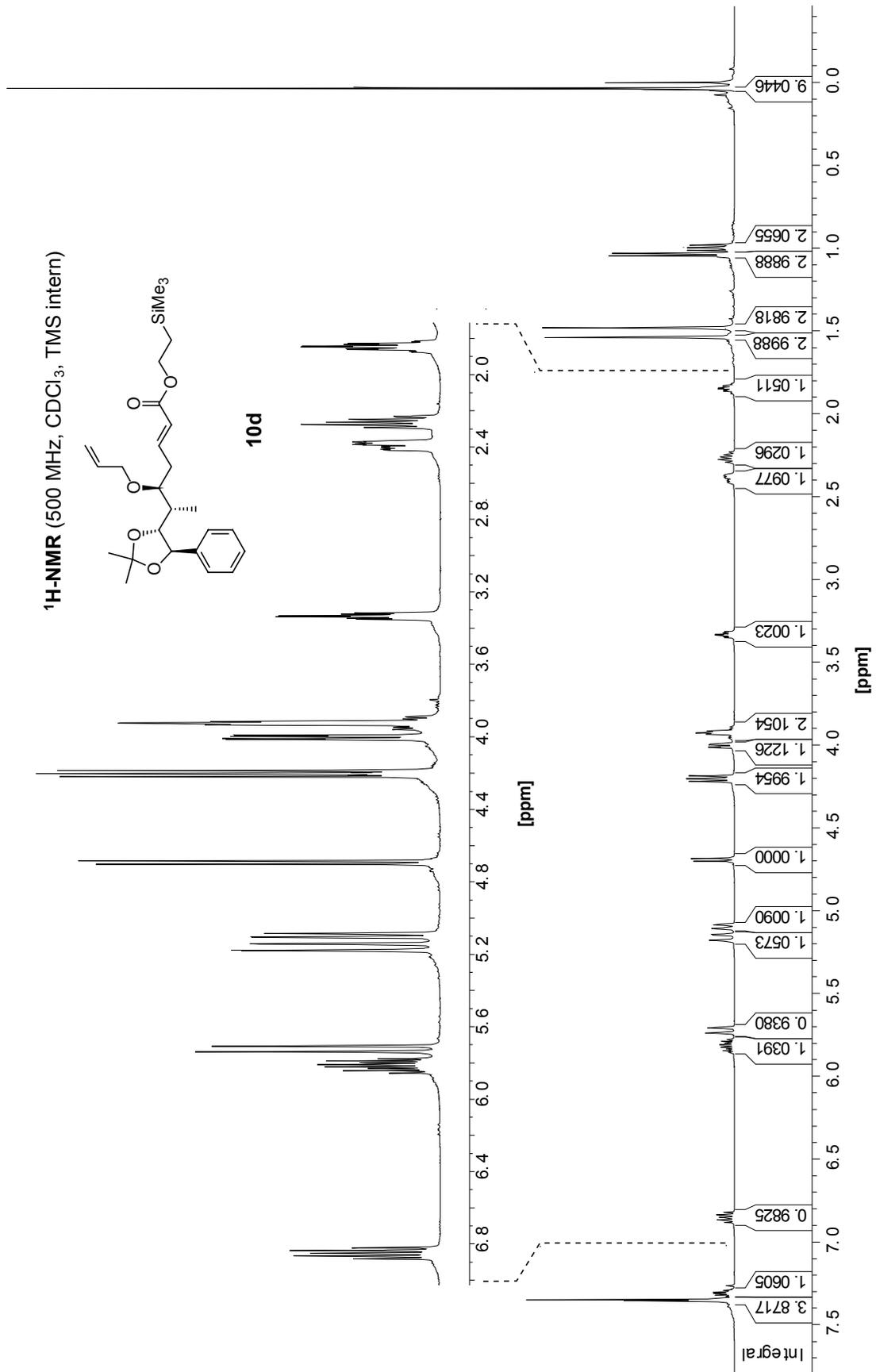
Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).
 The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

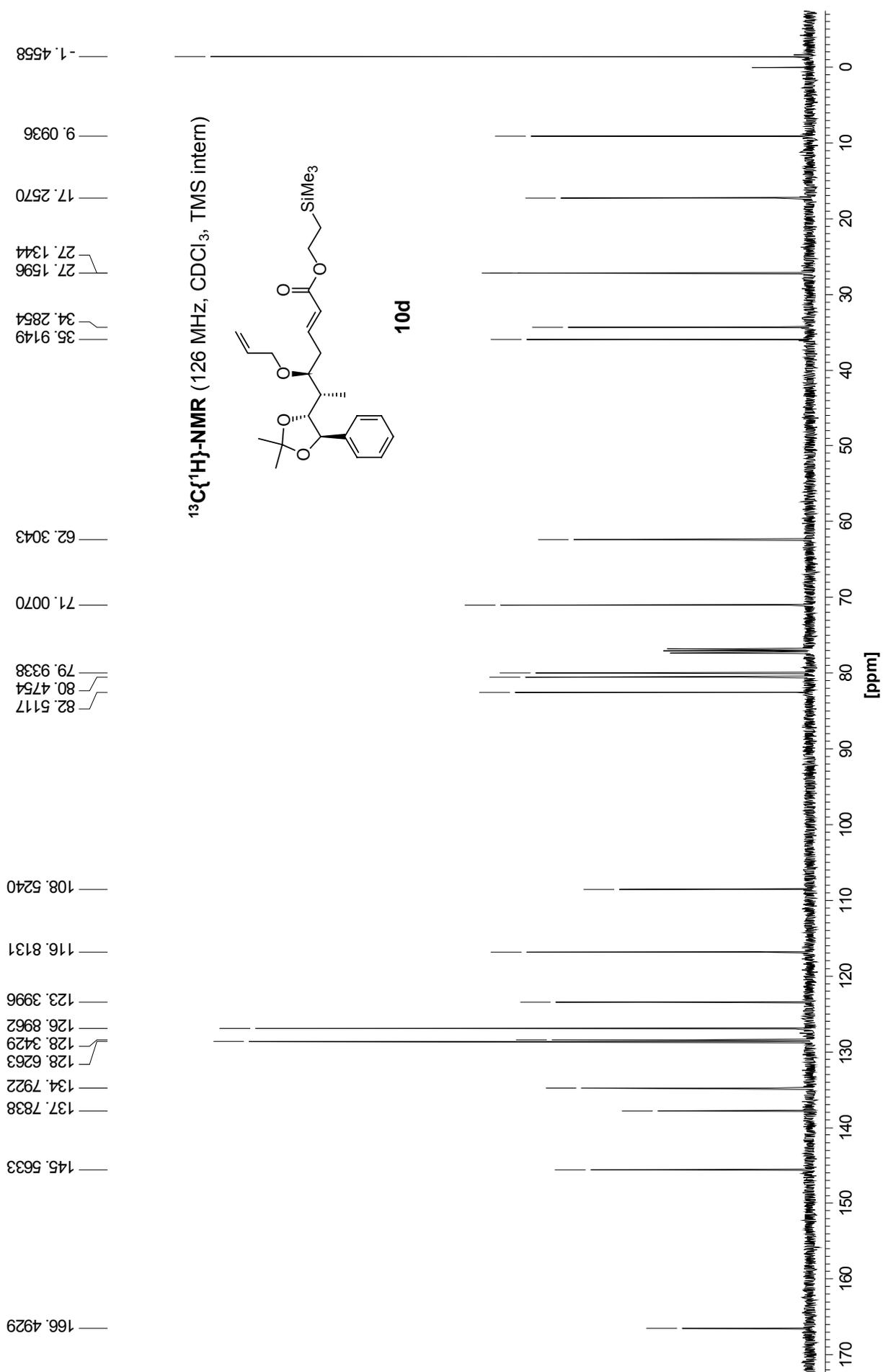
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	80(2)	110(3)	105(2)	25(2)	52(2)	-18(2)
O(2)	79(2)	82(2)	86(2)	8(2)	50(2)	-11(2)
O(3)	69(2)	71(2)	76(2)	15(2)	37(2)	3(1)
O(4)	60(2)	78(2)	81(2)	20(2)	40(2)	12(1)
O(5)	125(3)	118(3)	86(2)	-31(2)	60(2)	-39(2)
O(6)	102(2)	78(2)	90(2)	-13(2)	52(2)	-20(2)
O(7)	77(2)	59(2)	76(2)	0(1)	39(2)	-7(1)
O(8)	72(2)	84(2)	71(2)	2(2)	34(2)	-17(2)
C(1)	157(6)	188(8)	113(5)	27(5)	86(5)	47(6)
C(2)	193(9)	281(14)	106(6)	38(8)	83(6)	45(10)
C(3)	143(7)	235(13)	124(7)	82(8)	67(6)	16(8)
C(4)	144(6)	159(8)	138(7)	69(6)	67(6)	27(6)
C(5)	123(5)	113(5)	118(5)	42(4)	60(4)	15(4)
C(6)	90(3)	110(4)	101(4)	26(3)	69(3)	13(3)
C(7)	76(3)	104(4)	100(3)	25(3)	61(3)	13(3)
C(8)	72(2)	71(3)	87(3)	11(2)	55(2)	5(2)
C(9)	69(3)	87(3)	95(3)	13(3)	43(3)	-12(2)
C(10)	72(3)	159(6)	149(5)	58(5)	50(3)	2(4)
C(11)	168(6)	83(4)	170(6)	-17(4)	107(5)	-35(4)
C(12)	87(3)	59(2)	86(3)	-3(2)	58(2)	3(2)
C(13)	138(5)	70(3)	166(5)	5(3)	112(4)	25(3)
C(14)	66(2)	52(2)	73(2)	4(2)	38(2)	2(2)
C(15)	57(2)	62(2)	73(2)	-1(2)	35(2)	-5(2)
C(16)	96(4)	101(4)	68(3)	1(3)	22(3)	-6(3)
C(17)	91(4)	132(6)	92(4)	-7(4)	36(3)	-14(4)
C(18)	99(4)	142(6)	85(4)	-8(4)	40(3)	-39(4)
C(19)	107(4)	112(4)	85(3)	8(3)	42(3)	-28(4)
C(20)	102(4)	85(3)	82(3)	-1(3)	43(3)	-22(3)
C(21)	79(3)	87(3)	54(2)	-7(2)	19(2)	-18(3)
C(22)	95(3)	88(3)	57(2)	-4(2)	28(2)	-15(3)
C(23)	81(3)	70(3)	66(2)	1(2)	32(2)	-10(2)
C(24)	122(4)	87(4)	85(3)	-12(3)	61(3)	-19(3)
C(25)	178(6)	90(4)	140(6)	-12(4)	87(5)	-6(4)
C(26)	183(6)	142(6)	110(4)	-4(4)	98(5)	-26(5)
C(27)	80(3)	55(2)	72(3)	5(2)	27(2)	4(2)
C(28)	133(5)	64(3)	95(4)	25(3)	26(3)	2(3)
C(29)	73(2)	47(2)	76(3)	5(2)	35(2)	-2(2)
C(30)	81(3)	67(3)	72(3)	-4(2)	40(2)	-7(2)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$).

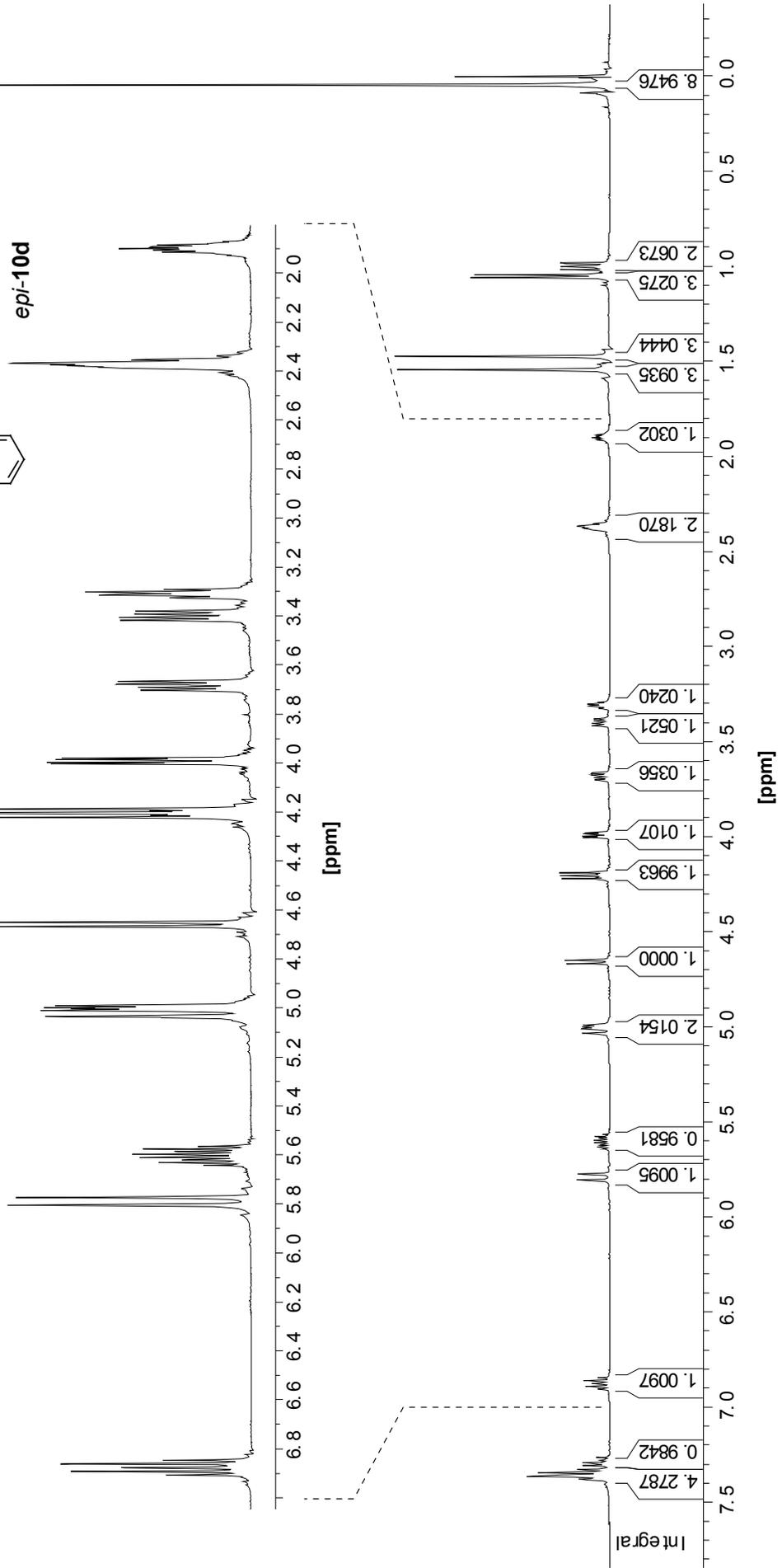
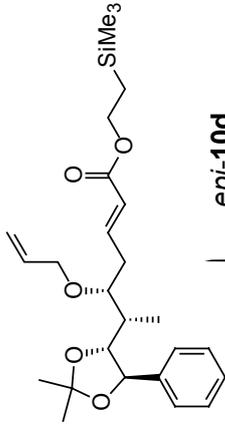
	x	y	z	U (eq)
H (3)	5306	-4072	4734	111
H (4)	5336	-5558	5886	108
H (7)	5379	993	5840	109
H (8)	4646	-604	5180	118
H (1)	6443	-4440	2713	176
H (2)	5812	-3455	1121	232
H (3A)	5418	-889	920	205
H (4A)	5602	589	2256	184
H (5)	6261	-322	3849	146
H (7A)	7016	-4071	4469	104
H (8A)	6179	-2970	4768	86
H (10A)	8107	-2190	6868	199
H (10B)	7886	-3948	6417	199
H (10C)	7915	-3403	7377	199
H (11A)	7385	1	6603	200
H (11B)	7210	-1159	7161	200
H (11C)	6764	-564	6078	200
H (12)	6032	-5566	3918	86
H (13A)	6486	-7909	4858	164
H (13B)	6874	-6811	5792	164
H (13C)	6913	-6711	4863	164
H (14)	5634	-6856	4651	77
H (15A)	6340	-6348	6349	77
H (15B)	6121	-4532	6205	77
H (16)	7569	183	9380	121
H (17)	8155	1057	8925	136
H (18)	8060	3632	8278	137
H (19)	7365	5347	8062	128
H (20)	6775	4490	8516	112
H (22)	6840	611	9624	105
H (23)	6035	1939	7720	92
H (25A)	5727	4852	9227	205
H (25B)	5223	3748	8460	205
H (25C)	5661	4321	8234	205
H (26A)	6037	2724	10585	204
H (26B)	6148	919	10391	204
H (26C)	5537	1579	9852	204
H (27)	6451	-637	7769	92
H (28A)	6160	-3060	8115	176
H (28B)	5852	-2040	8495	176
H (28C)	6502	-1976	9075	176
H (29)	5656	-1871	6492	82
H (30A)	5060	-1402	7053	90
H (30B)	4999	433	6698	90

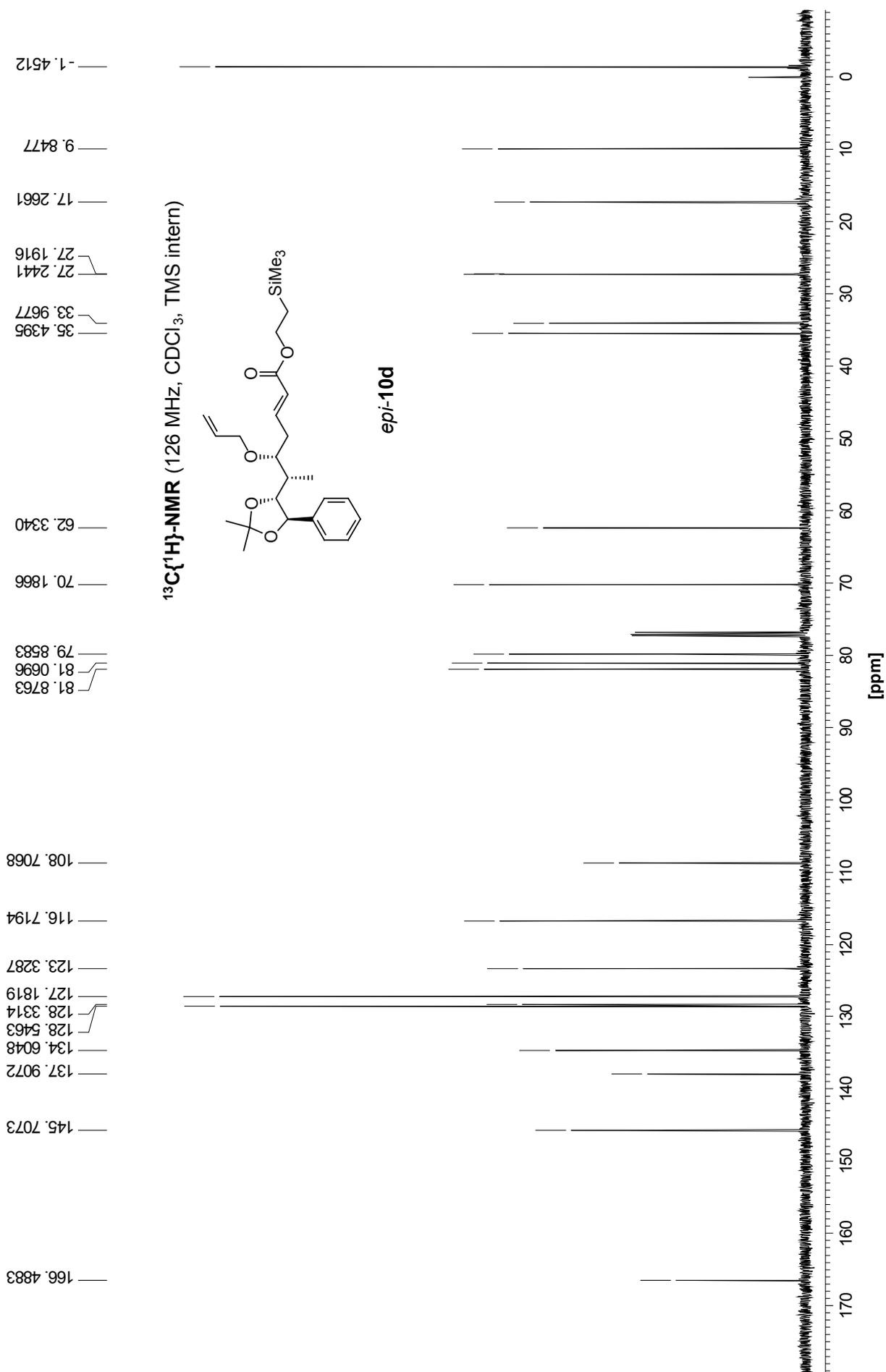
6.2 ^1H - und $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren der Verbindungen **10d**, *epi*-**10d**, **10e** und *epi*-**10e**

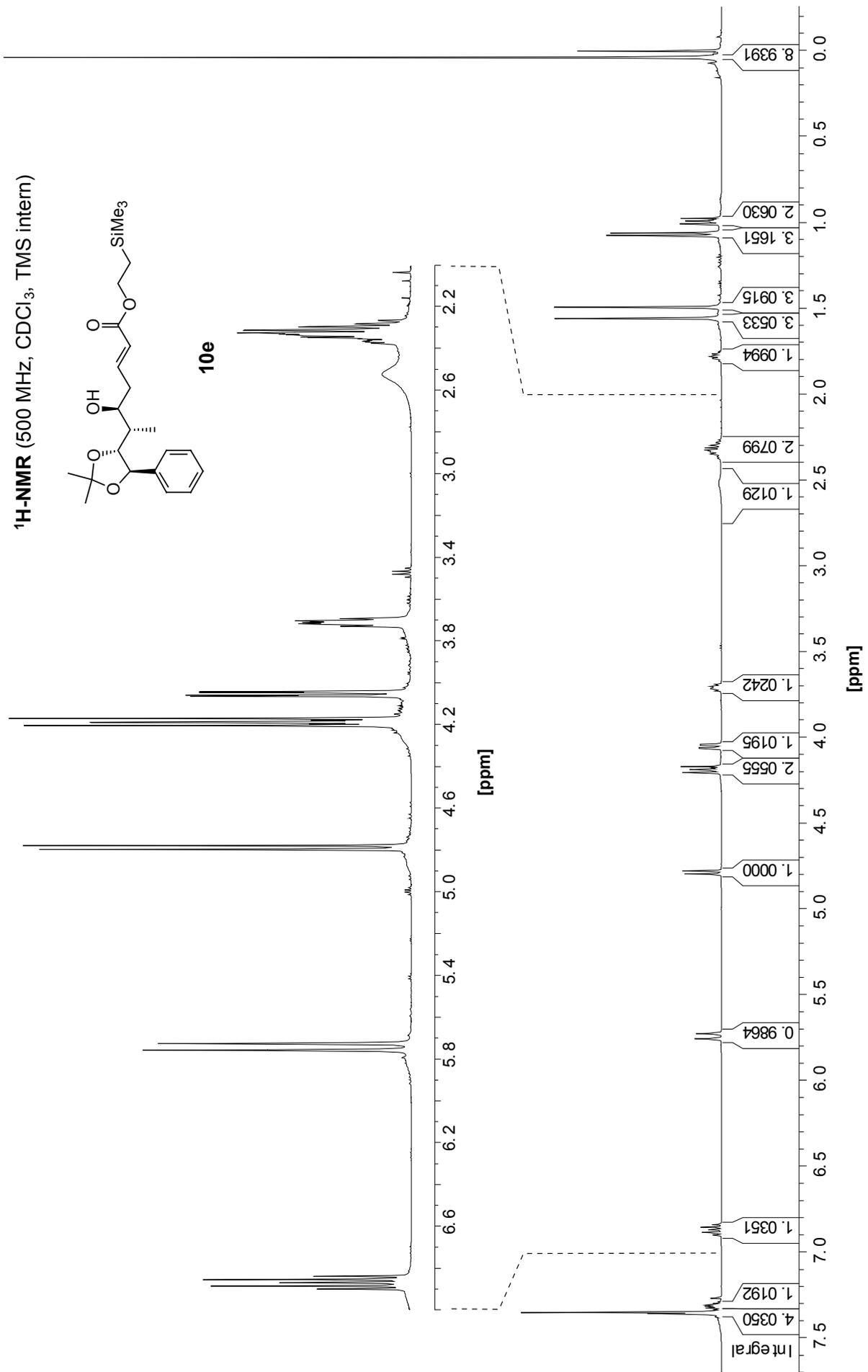


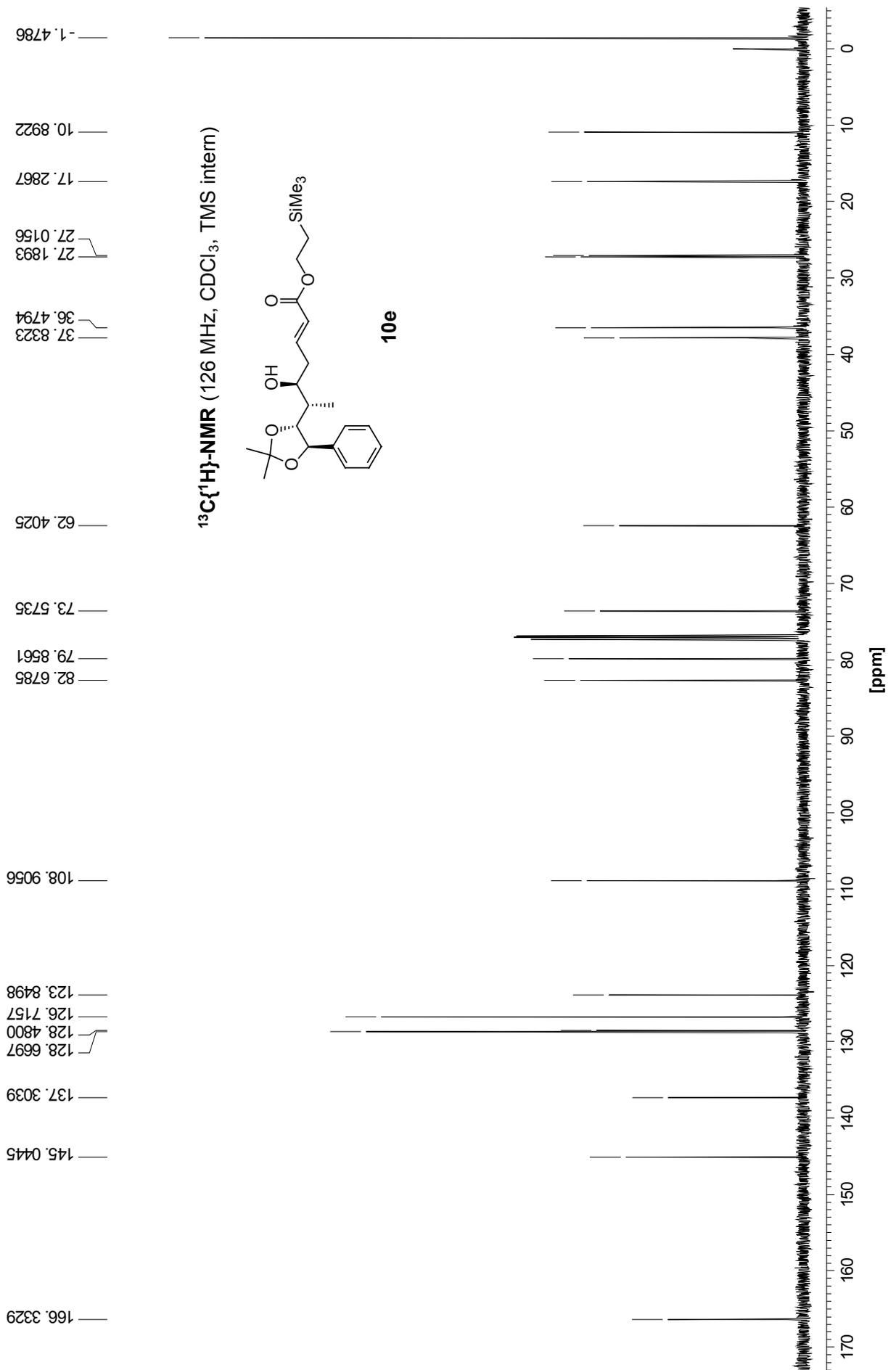


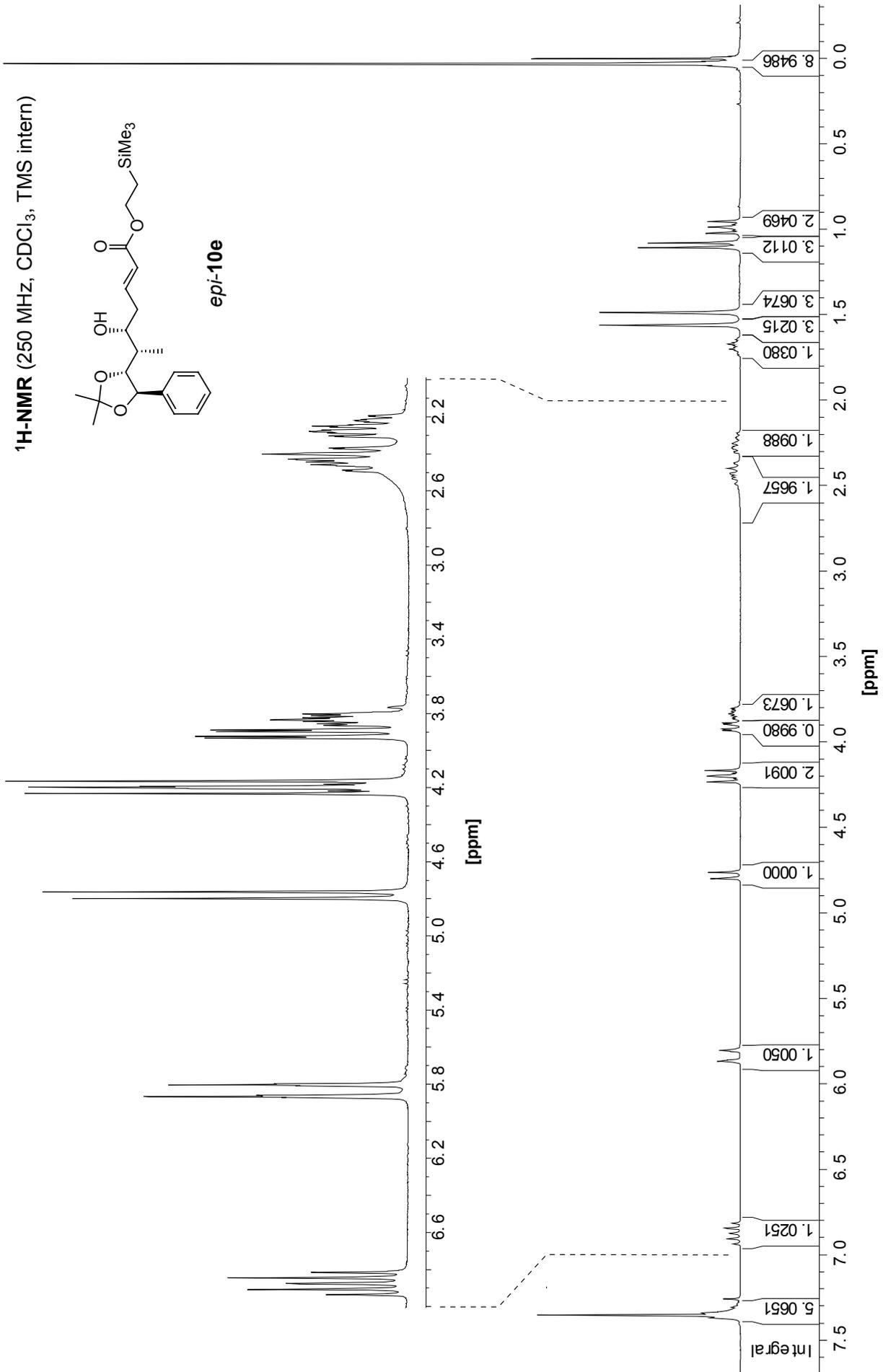
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS intern)

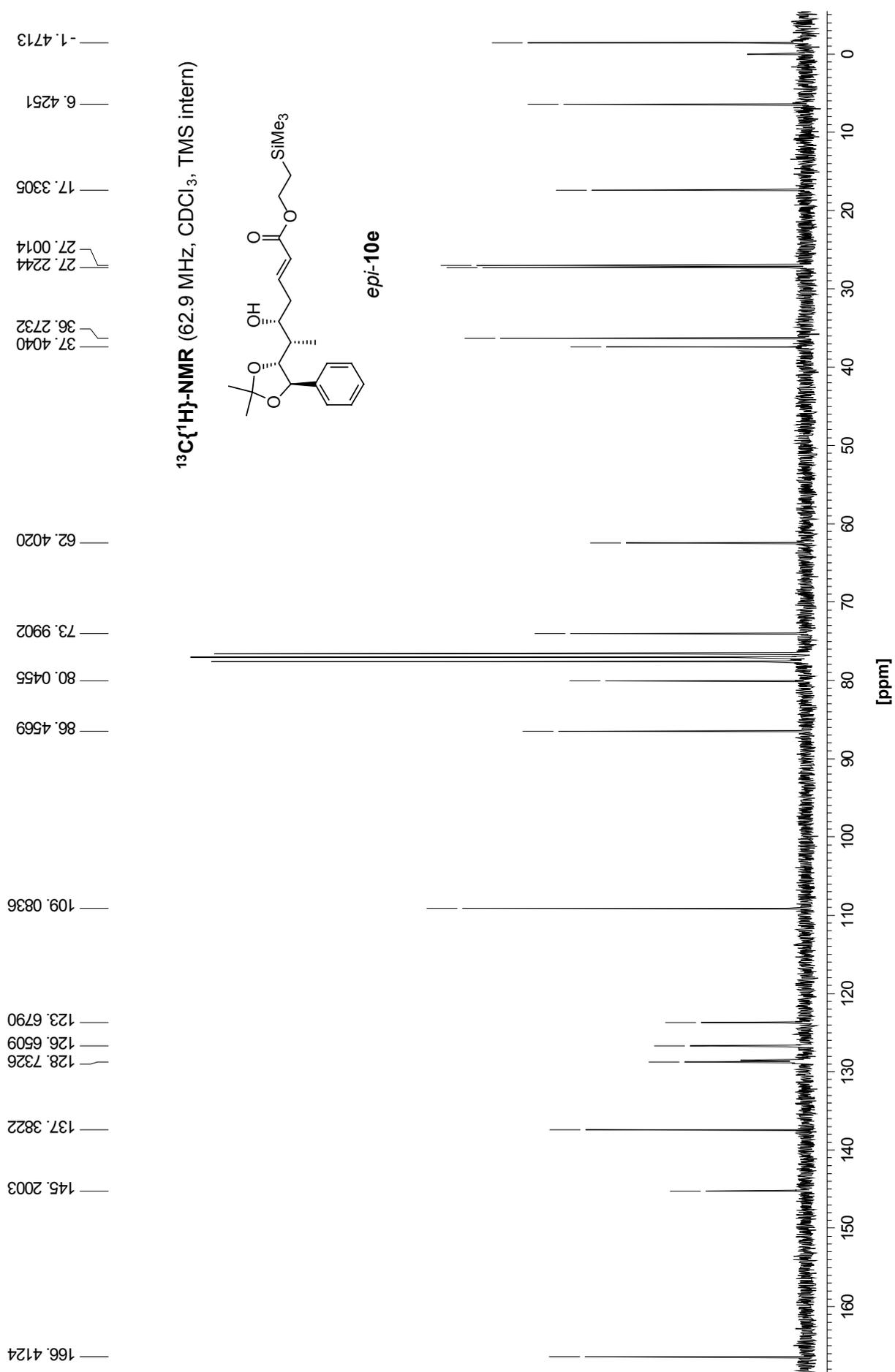






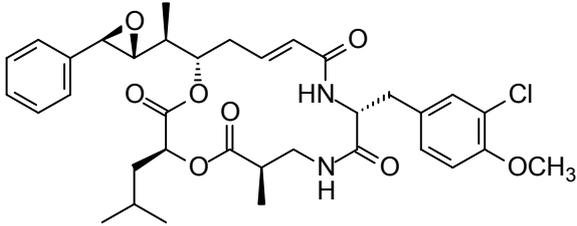




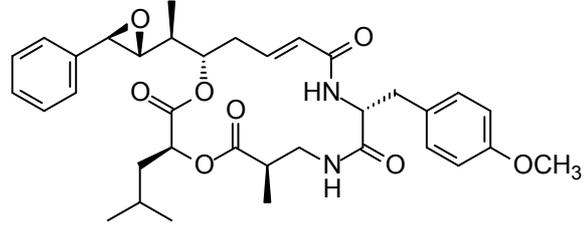


6.3 Strukturformeln ausgewählter Cryptophycine

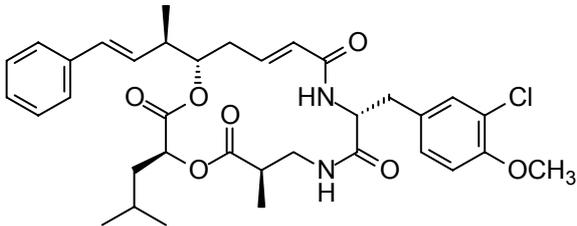
Weitere Strukturformeln können der Literatur entnommen werden.^[4]



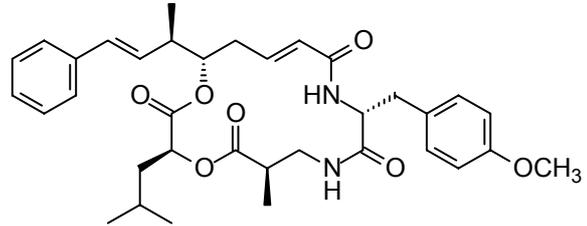
Cryptophycin-1



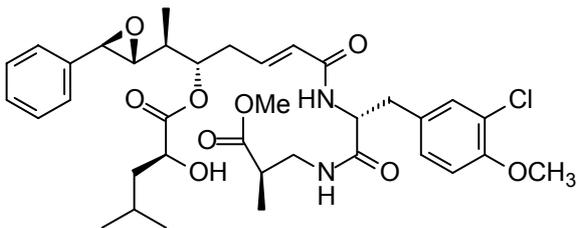
Cryptophycin-2



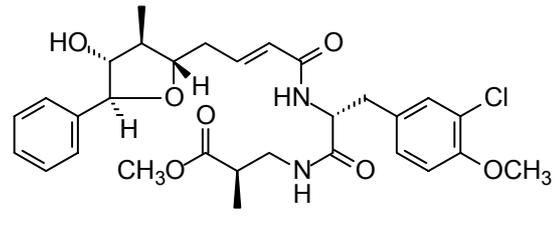
Cryptophycin-3



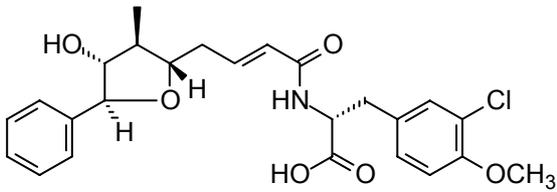
Cryptophycin-4



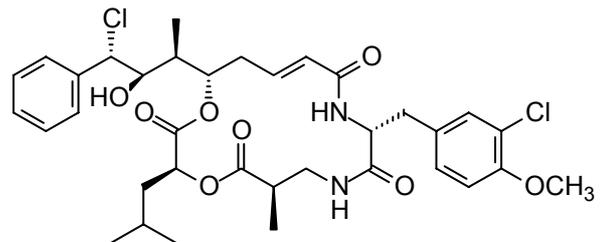
Cryptophycin-5



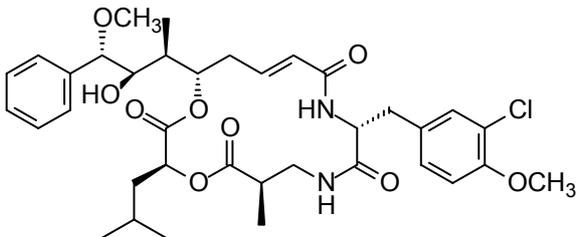
Cryptophycin-6



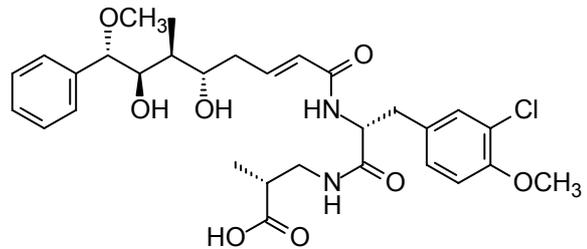
Cryptophycin-7



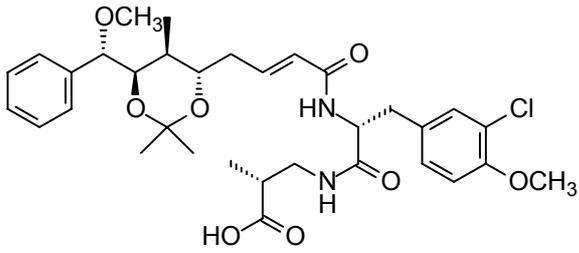
Cryptophycin-8



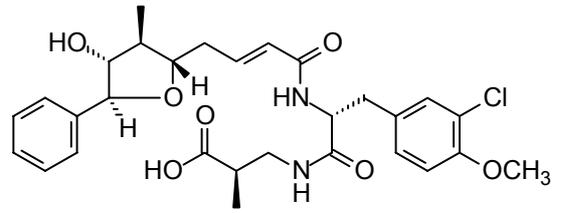
Cryptophycin-9



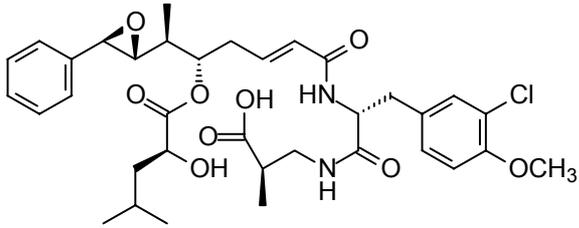
Cryptophycin-10



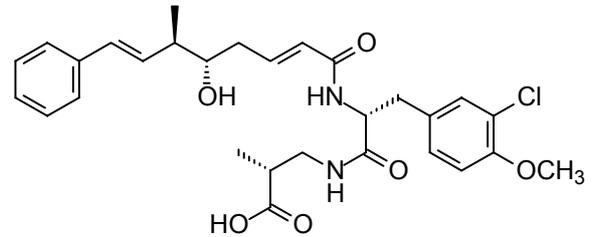
Cryptophycin-11



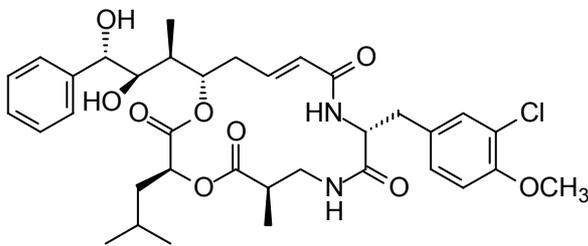
Cryptophycin-12



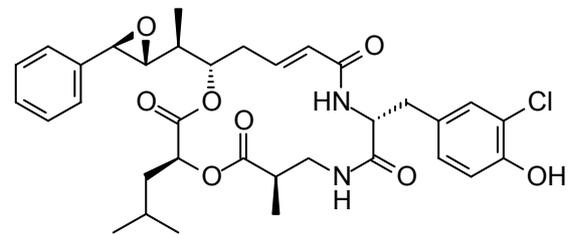
Cryptophycin-13



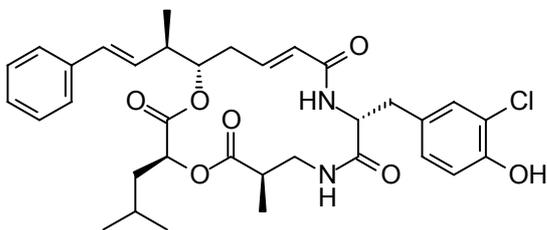
Cryptophycin-14



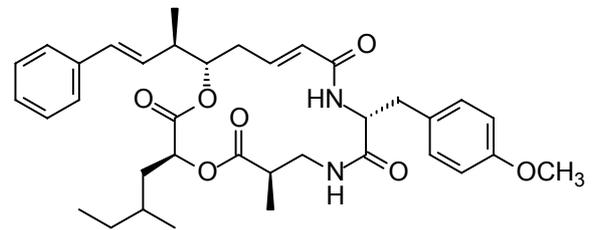
Cryptophycin-15



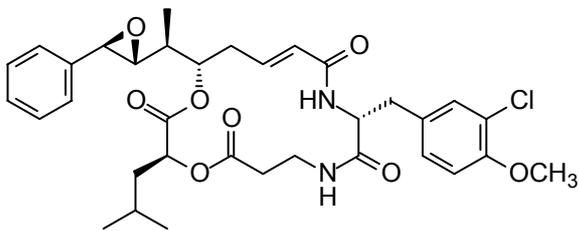
Cryptophycin-16



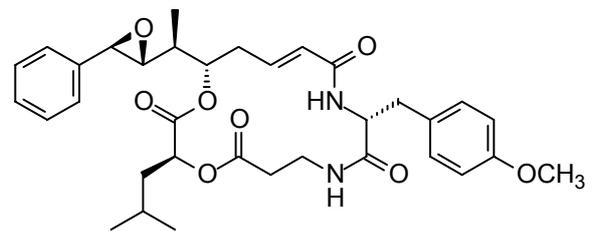
Cryptophycin-17



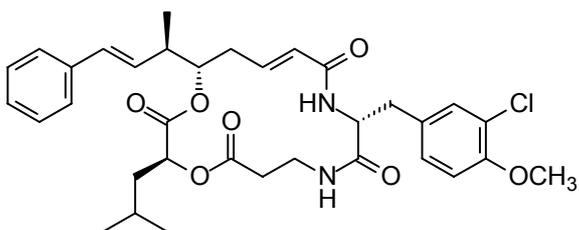
Cryptophycin-18



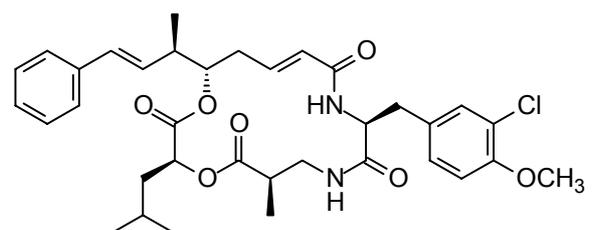
Cryptophycin-21



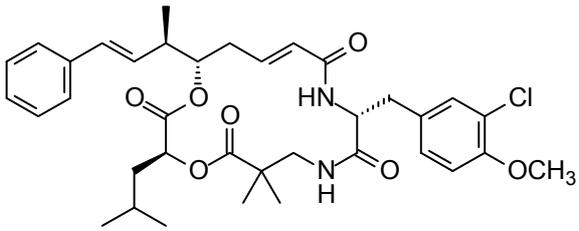
Cryptophycin-24 (= Arenastatin A)



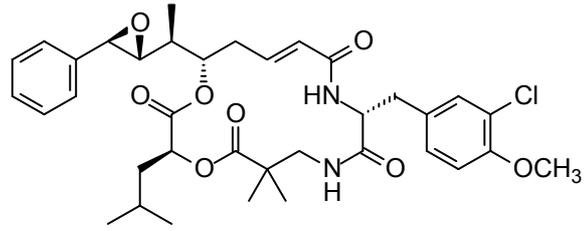
Cryptophycin-29



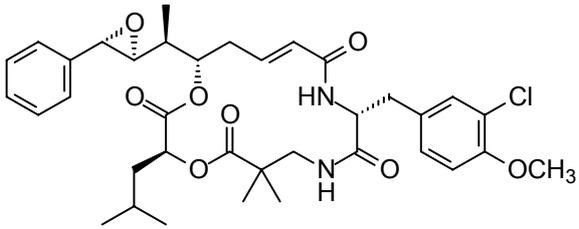
Cryptophycin-46



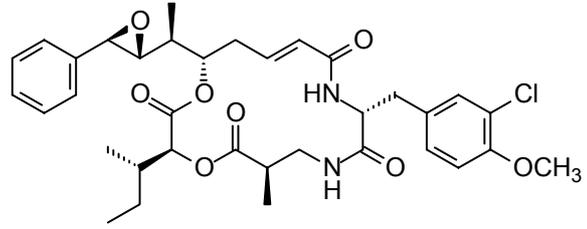
Cryptophycin-51



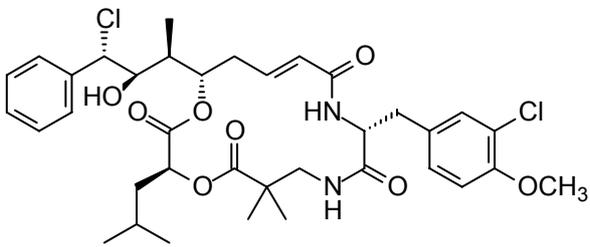
Cryptophycin-52



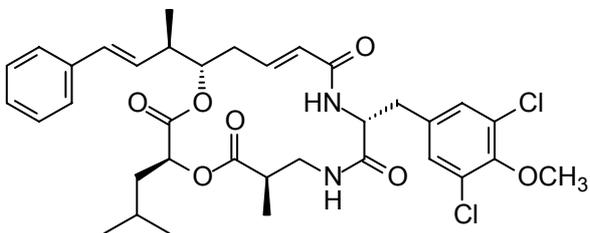
Cryptophycin-53



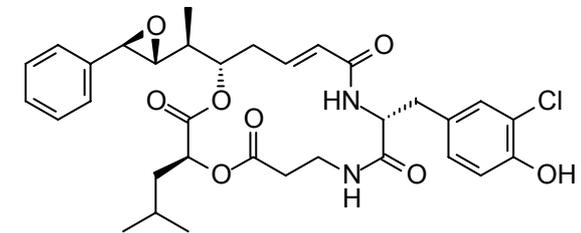
Cryptophycin-54



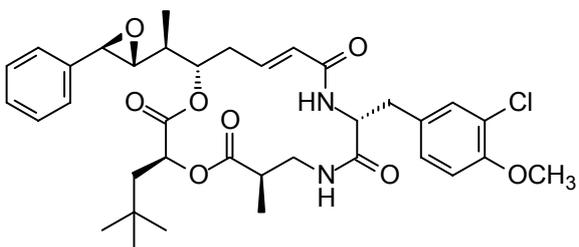
Cryptophycin-55



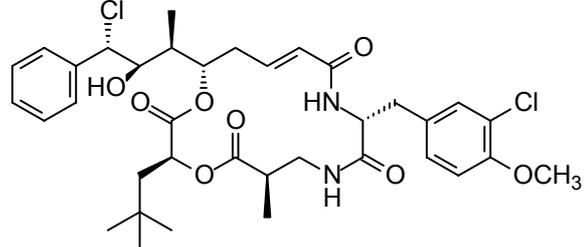
Cryptophycin-175



Cryptophycin-176



Cryptophycin-292



Cryptophycin-296

6.4 Abkürzungen, Akronyme und Symbole

$[\alpha]_{\text{Wellenlänge}}^{\text{Temperatur}}$	Spezifische Drehung
Ac	Acetyl
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung (nach <i>Sharpless</i>)
All	Allyl
aq.	wässrig
Aux*	Chirales Auxiliär
BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
BINAP	1,1'-Bi-(naphth-2-yl)diphenylphosphan
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
CI	Chemische Ionisation (Massenspektrometrie)
COSY	<u>C</u> orrelated <u>S</u> pectroscopy
d	Dublett (NMR-Spektroskopie)
δ	Chemische Verschiebung (NMR)
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
de	diastereomeric excess
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer
(DHQ) ₂ -PHAL	Dihydrochinin-phthalazin-1,4-diyl-diether
(DHQD) ₂ -PHAL	Dihydrochinidin-phthalazin-1,4-diyl-diether
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DIPT	Diisopropyltartrat
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyltetrahydropyrimidin-2-on
DMSO	Dimethylsulfoxid

dr	diastereomeric ratio
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EE	2-Ethoxyethyl
ee	enantiomeric excess
eq.	Äquivalent
Et	Ethyl
FDPP	Pentafluorphenyl-diphenylphosphinat, $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{OC}_6\text{F}_5$
GC	Gaschromatographie
GTP	Guanosin-5'-triphosphat
η^x	Haptizität des Liganden ist x
h	Stunde
HMPTA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HMQC	Heteronuclear multiple quantum coherence
HOSu	N-Hydroxysuccinimid
2-HP	2-Hydroxypyridin
HPLC	High-Pressure(Performance) Liquid Chromatography
<i>HWE</i>	<i>Horner-Wadsworth-Emmons</i> (Reaktion)
IC_{50}	Inhibitor-Konzentration, bei der 50 % der inhibierenden Wirkung auftreten.
Im	Imidazol
Int.	Intensität
IR	Infrarot
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid {= Kalium- <i>bis</i> (trimethylsilyl)amid}
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid {= Lithium- <i>bis</i> (trimethylsilyl)amid}
m	<ul style="list-style-type: none"> • mittel (IR-Spektroskopie, Intensität einer Bande) • Multipllett (NMR-Spektroskopie)
M	<ul style="list-style-type: none"> • Molekül der charakterisierten Verbindung (Massenspektrometrie). $[\text{MNH}_4]^+$ ist z.B. ein Pseudomolekülion, welches durch Bindung eines NH_4^+-Ions hervorgeht. • mol/l (Einheit der Stoffmengenkonzentration) • Molare Masse
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl

MeAll	2-Methylallyl
MOM	Methoxymethyl
MoOPD	(1,3-Dimethyltetrahydropyrimidin-2-on)-oxo-diperoxo-pyridin-molybdän(VI)
MoOPH	Hexamethylphosphorsäuretriamid-oxo-diperoxo-pyridin-molybdän(VI)
MS	Massenspektrometrie
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NHMDS	Natriumhexamethyldisilazid {= Natrium- <i>bis</i> (trimethylsilyl)amid}
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effekt (Enhancement)
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
PE _{X/Y}	Petrolether (X u. Y: Grenzen des Siedebereichs)
PG	Protecting Group
Ph	Phenyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
<i>p</i> -Tos oder Tos	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
Py	Pyridin
q	Quartett (NMR-Spektroskopie)
<i>rac</i>	racemisch
RedAl [®]	Na[(MeOCH ₂ CH ₂ O) ₂ AlH ₂]
R _f	Retentionsfaktor (DC)
RP-HPLC	Reversed Phase High Performance Liquide-Chromatographie
s	<ul style="list-style-type: none">• stark (IR-Spektroskopie, Intensität einer Bande)• Singulett (NMR-Spektroskopie)
t	Triplett (NMR-Spektroskopie)
t _R	Retentionszeit (GC)
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin- <i>N</i> -oxid
Teoc	(2-Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl

TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMSE	2-Trimethylsilylethyl
Tos oder <i>p</i> -Tos	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
vs	sehr stark (IR-Spektroskopie, Intensität einer Bande)
vw	sehr schwach (IR-Spektroskopie, Intensität einer Bande)
w	schwach (IR-Spektroskopie, Intensität einer Bande)
X	sofern nicht anders definiert: Cl, Br oder I
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl

6.5 Literatur

- [1] M. Eggen, G.I. Georg, *Med. Res. Rev.* **2002**, *22*, 85–101 (allgemeine Übersicht über Cryptophycine).
- [2] 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, *J. Ind. Microbiol.* **1990**, *5*, 113–124.
- [3] G. Trimurtulu, I. Ohtani, G.M.L. Patterson, R.E. Moore, T.H. Corbett, F.A. Valeriote, L. Demchik, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4729–4737.
- [4] T. Golakoti, J. Ogino, C.E. Heltzel, T. Le Husebo, C.M. Jensen, L.K. Larsen, G.M.L. Patterson, R.E. Moore, S.L. Mooberry, T.H. Corbett, F.A. Valeriote, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12030–12049. Korrektur: *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3323.
- [5] a) M. Kobayashi, S. Aoki, N. Ohyabu, M. Kurosu, W. Wang, I. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7969–7972.
b) M. Kobayashi, M. Kurosu, N. Ohyabu, W. Wang, S. Fujii, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2196–2198.
- [6] G.V. Subbaraju, T. Golakoti, G.M.L. Patterson, R.E. Moore, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 302–305.

- [7] 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, *Clin. Cancer Res.* **2002**, *8*, 2524–2529.
- [8] M.A. Tius, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4343–4367 (Übersicht über Cryptophycin-Synthesen).
- [9] a) M. Kobayashi, M. Kurosu, W. Wang, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2394–2396. Erste Synthese von Arenastatin-A.
b) M. Kobayashi, W. Wang, N. Ohyabu, M. Kurosu, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1598–1600. Verbesserte Synthese von Arenastatin-A und Analoga.
- [10] G.M. Salamonczyk, K. Han, Z. Guo, C.J. Sih, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6893–6900.
- [11] J.D. White, J. Hong, L.A. Robarge, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6206–6216.
- [12] 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, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 369–374.
- [13] D.W. Hoard, E.D. Moher, M.J. Martinelli, B.H. Norman, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1813–1815.
- [14] H.C. Kolb, K.B. Sharpless, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10515 – 10530.
- [15] a) B.T. Golding, D.R. Hall, S. Sakrikar, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 1214–1220.
b) P.R. Fleming, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2869–2875.
- [16] J. Liang, E.D. Moher, R.E. Moore, D.W. Hoard, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3143–3147.
- [17] R.A. Barrow, T. Hemscheidt, J. Liang, S. Paik, R.E. Moore, M.A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2479–2490.
- [18] M. Furuyama, I. Shimizu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1351–1357.
- [19] a) H.C. Brown, K.S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919–5923.
b) H.C. Brown, K.S. Bhat, R.S. Randad, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1570–1576.
- [20] U.P. Dhokte, V.V. Khau, D.R. Hutchison, M.J. Martinelli, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8771–8774.
- [21] a) 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, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7792–7799.
b) M. Eggen, G.I. Georg, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3177–3180.
- [22] J.D. White, J. Hong, L.A. Robarge, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8779–8782.

- [23] R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2008–2022.
- [24] S.M. Ali, G.I. Georg, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1703–1706.
- [25] A.K. Ghosh, A. Bishoff, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1573–1575.
- [26] a) R. Rej, D. Nguyen, B. Go, S. Fortin, J.-F. Lavallée, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6289–6295.
b) J.-M. de Muys, R. Rej, D. Nguyen, B. Go, S. Fortin, J.-F. Lavallée, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1111–1116.
- [27] D.L. Varie, J. Brennan, B. Briggs, J.S. Cronin, D.A. Hay, J.A. Rieck III, M.J. Zmijewski, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8405–8408.
- [28] J. Liang, D.W. Hoard, V.V. Khau, M.J. Martinelli, E.D. Moher, R.E. Moore, M.A. Tius, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1459–1463.
- [29] J.A. Christopher, P.J. Kocienski, A. Kuhl, R. Bell, *Synlett* **2000**, *4*, 463–466.
- [30] K.M. Gardinier, J.W. Leahy, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7098–7099.
- [31] D.A. Evans, A.H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447–6449.
- [32] C. Pousset, M. Haddad, M. Larchevêque, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7163–7167.
- [33] L.-H. Li, M.A. Tius, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1637–1640.
- [34] G.R. Allen, B.R. Baker, A.C. Dornbush, J.P. Joseph, H.M. Kissman, M.J. Weiss, *J. Med. Pharm. Chem.* **1960**, *2*, 391–413.
- [35] J.A. Aikins, B.S. Briggs, T.Y. Zhang, M.J. Jr. Zmijewski (Eli Lilly and Company, USA), US Patent 6376230, B1, 23. April 2002, CAN 136:341000 AN 2002:309816.
- [36] a) F. Degerbeck, B. Fransson, L. Grehn, U. Ragnarsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 11–14.
b) D. Yang, B. Li, F.-F. Ng, Y.-L. Yan, J. Qu, Y.-D. Wu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7303–7312.
c) J. Scherckenbeck, A. Plant, F. Stieber, P. Lösel, H. Dyker, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1625–1628.
- [37] A.H. Fray, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2777–2781.
- [38] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [39] V.F. Patel, S.L. Andis, J.H. Kennedy, J.E. Ray, R.M. Schultz, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2588–2603.

- [40] M. Eggen, S.K. Nair, G.I. Georg, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1813–1815.
- [41] R.E. Moore, T.H. Corbett, G.M.L. Patterson, F.A. Valeriote, *Curr. Pharm. Des.* **1996**, *2*, 317–330.
- [42] J.J. Correia, S. Lobert, *Curr. Pharm. Des.* **2001**, *7*, 1213–1228.
- [43] A. Jordan, J.A. Hadfield, N.J. Lawrence, A.T. McGown, *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 259–296. Übersicht über die verschiedenen Wirkstoffe.
- [44] P. Giannakakou, D. Sacket, T. Fojo, *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, *92*, 182–183.
- [45] E. Hamel, *Biopolymers* **2002**, *66*, 142–160. Übersicht über die Wechselwirkung verschiedener Peptide und Depsipeptide mit Tubulin.
- [46] C. Shih, B. A. Teicher, *Curr. Pharm. Des.* **2001**, *7*, 1259–1276. Übersicht.
- [47] C.D. Smith, X. Zhang, S.L. Mooberry, G.M. Patterson, R.E. Moore, *Cancer Res.* **1994**, *54*, 3779–3784.
- [48] K. Kerksiek, M.R. Mejillano, R.E. Schwartz, G.I. Georg, R.H. Himes, *FEBS Lett.* **1995**, *377*, 59–61.
- [49] C.D. Smith, X. Zhang, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 6192–6198.
- [50] D. Panda, R.H. Himes, R.E. Moore, L. Wilson, M.A. Jordan, *Biochemistry* **1997**, *36*, 12948–12953.
- [51] R. Bai, R.E. Schwartz, J.A. Kepler, G.R. Pettit, E. Hamel, *Cancer Res.* **1996**, *56*, 4398–4406.
- [52] S.L. Mooberry, C. R. Taoka, L. Busquets, *Cancer Lett.* **1996**, *107*, 53–57.
- [53] S.L. Mooberry, L. Busquets, G. Tien, *Int. J. Cancer* **1997**, *73*, 440–448.
- [54] D. Panda, K. DeLuca, D. Williams, M.A. Jordan, L. Wilson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 9313–9318.
- [55] D. Panda, V. Ananthnarayan, G. Larson, C. Shih, M.A. Jordan, L. Wilson, *Biochemistry* **2000**, *39*, 14121–14127.
- [56] P. Barbier, C. Gregoire, F. Devred, M. Sarrazin, V. Peyrot, *Biochemistry* **2001**, *40*, 13510–13519.
- [57] N.R. Watts, N. Cheng, W. West, A.C. Steven, D.L. Sacket, *Biochemistry* **2002**, *41*, 12662–12669.
- [58] D. Kessel, Y. Luo, *Cancer Lett.* **2000**, *151*, 25–29.
- [59] L. Drew, R.L. Fine, T.N. Do, G.P. Douglas, D.P. Petrylak, *Clin. Cancer Res.* **2002**, *8*, 3922–3932.

- [60] K. Lu, J. Dempsey, R.M. Schultz, C. Shih, B.A. Teicher, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2001**, *47*, 170–178.
- [61] M.M. Wagner, D.C. Paul, C. Shih, M.A. Jordan, L. Wilson, D.C. Williams, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1999**, *43*, 115–125.
- [62] Y. Koiso, K. Morita, M. Kobayashi, W. Wang, N. Ohyabu, S. Iwasaki, *Chem.-Biol. Interact.* **1996**, *102*, 183–191.
- [63] a) L. Polin, F. Valeriote, K. White, C. Panchapor, S. Pugh, J. Knight, P. LoRusso, M. Hussain, E. Liversidge, N. Peltier, T. Golakoti, G. Patterson, R. Moore, T.H. Corbett, *Invest. New Drugs* **1997**, *15*, 99–108.
b) T.H. Corbett, F.A. Valeriote, L. Demchik, N. Lowichik, L. Polin, C. Panchapor, S. Pugh, K. White, J. Kushner, J. Rake, M. Wentland, T. Golakoti, C. Hetzel, J. Ogino, G. Patterson, R. Moore, *Invest. New Drugs* **1997**, *15*, 207–218.
- [64] K. Menon, E. Alvarez, P. Forler, V. Phares, T. Amsrud, C. Shih, R. Al-Awar, B.A. Teicher, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2000**, *46*, 142–149.
- [65] A.B. Smith III, Y.S. Cho, L.E. Zawacki, R. Hirschmann, G.R. Pettit, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4063–4066.
- [66] G.I. Georg, S.M. Ali, V.J. Stella, W.N. Waugh, R.H. Himes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1959–1962.
- [67] C. Shih, L.S. Gosset, J.M. Gruber, C.S. Grossman, S.L. Andis, R.M. Schultz, J.F. Worzalla, T.H. Corbett, J.T. Metz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 69–74.
- [68] N. Murakami, W. Wang, S. Tamura, M. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1823–1826.
- [69] N. Murakami, W. Wang, N. Ohyabu, T. Ito, S. Tamura, S. Aoki, M. Kobayashi, I. Kitagawa, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9121–9128.
- [70] N. Murakami, S. Tamura, W. Wang, T. Takagi, M. Kobayashi, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4323–4336.
- [71] R.A. Barrow, R.E. Moore, L. Li and M.A. Tius, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3339–3351.
- [72] B.H. Norman, T. Hemscheidt, R.M. Schultz, S.L. Andis, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5288–5294.

- [73] Übersichten zur asymmetrischen Dihydroxylierung:
a) H.C. Kolb, M.S. VanNieuwenhze, K.B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
b) R.A. Johnson, K.B. Sharpless in *Catalytic asymmetric synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, S. 227–272.
c) K.B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126–2135; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2024–2032.
- [74] a) D. Xu, G.A. Crispino, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7570–7571.
b) H. Becker, M.A. Soler, K.B. Sharpless, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1345–1376.
- [75] a) 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, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771.
b) W. Amberg, Y.L. Bennani, R.K. Chadha, G.A. Crispino, W.D. Davis, J. Hartung, K.-S. Jeong, Y. Ogino, T. Shibata, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 844–849.
- [76] H. Becker, S.B. King, M. Taniguchi, K.P.M. Vanhessche, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3940–3941.
- [77] G.A. Crispino, K.-S. Jeong, H.C. Kolb, Z.-M. Wang, D. Xu, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3785–3786.
- [78] H. Becker, K.B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 447–449; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 448–451.
- [79] C. Bolm, A. Gerlach, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 21–27.
- [80] L. Wang, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7568–7570.
- [81] G.M. Mehlretter, C. Döbler, U. Sundermeier, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8083–8087.
- [82] B.E. Rossiter, N.M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771–806. Übersicht
- [83] Y. Yamamoto, S. Nishii, T. Ibuka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1572–1573.
- [84] a) Y. Yamamoto, S. Nishii, T. Ibuka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 464–466.
b) Y. Yamamoto, Y. Chouan, S. Nishii, T. Ibuka, H. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7652–7660.
- [85] C. Nicolaou, M.R. Pavia, S.P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1224–1226.
- [86] F.E. Ziegler, P.J. Gilligan, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3874–3880.
- [87] W.R. Roush, B.M. Lesur, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2231–2234.

- [88] J. Leonard, S. Mohialdin, D. Reed, G. Ryan, P.A. Swain, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12843–12858.
- [89] G. Han, V.J. Hrubby, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4281–4283.
- [90] J.S. Costa, A.G. Dias, A.L. Anholeto, M.D. Monteiro, V.L. Patrocinio, P.R.R. Costa, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4002–4006.
- [91] J. Mulzer, M. Kappert, G. Huttner, I. Jibril, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 726–727; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 704–705.
- [92] N. Sewald, K.D. Hiller, M. Körner, M. Findeisen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7263–7274.
- [93] E.J. Corey, H.E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908–6909.
- [94] M.A. Gilhooly, D.S. Morris, D.H. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2111–2116.
- [95] W. Hartwig, L. Born, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4352–4358.
- [96] a) G. Büchi, K.E. Matsumoto, H. Nishimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3299–3301.
b) M. Ando, G. Büchi, T. Ohnuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6880–6881.
- [97] H. Mimoun, I. Seree de Roch, L. Sajus, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 1481–1492.
- [98] a) E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5944–5946.
b) E. Vedejs, D.A. Engler, J.E. Telschow, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188–196.
- [99] E. Vedejs, S. Larsen, *Org. Synth.* **1986**, *64*, 127–137.
- [100] J.C. Anderson, S.C. Smith, *Synlett* **1990**, 107–108.
- [101] K.B. Sharpless, J.M. Townsend, D.R. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 295–296.
- [102] Y. Morizawa, A. Yasuda, K. Uchida, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1833–1836.
- [103] S. Hanessian, P.J. Murray, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5055–5072.
- [104] Y. Moritani, T. Ukita, T. Nishitani, M. Seki, T. Iwasaki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3615–3618.
- [105] F.A. Davis, A.C. Sheppard, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5703–5742. Anwendung von Oxaziridinen in der organischen Synthese (Übersicht).
- [106] a) F.A. Davis, O.D. Stringer, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1774–1775.
b) C. Vishwakarma, O.D. Stringer, F.A. Davis, *Org. Synth.* **1987**, *66*, 203–210.
- [107] F.A. Davis, L. 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, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2000–2005.

- [108] F.A. Davis, J.C. Towson, M.C. Weismiller, S. Lal, P.J. Carroll, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8477–8482.
- [109] D.A. Evans, M.M. Morrissey, R.L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4346–4348.
- [110] a) F.A. Davis, L.C. Vishwakarma, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3539–3542.
b) T. Ohta, A. Hosoi, S. Nozoe, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 329–332.
- [111] A.I. Meyers, K. Higashiyama, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4592–4597.
- [112] F.A. Davis, A.C. Sheppard, B.-C. Chen, M.S. Haque, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6679–6690.
- [113] F.A. Davis, M.C. Weismiller, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3715–3717.
- [114] a) M.E. Bunnage, S.G. Davies, C.J. Goodwin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1375–1376.
b) M.E. Bunnage, A.N. Chernega, S.G. Davies, C.J. Goodwin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2373–2384.
c) M.E. Bunnage, A.J. Burke, S.G. Davies, C.J. Goodwin, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 203–206.
- [115] G.M. Rubottom, R. Marrero, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 505–511.
- [116] a) G.M. Rubottom, J.M. Gruber, R. Marrero, H.D. Juve Jr., C.W. Kim, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4940–4944.
b) W. Oppolzer, P. Dudfield, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 216–219.
- [117] A.G.M. Barrett, W.W. Doubleday, G.J. Tustin, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15325–15338.
- [118] A. Stončius, Universität Leipzig **1999**.
- [119] A. Stončius, C.A. Mast, N. Sewald, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3849–3853.
- [120] T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1999**, S. 67–74.
- [121] a) A. Carpita, D. Neri, R. Rossi, *Gazz. Chim. Ital.* **1987**, *117*, 481–489.
b) R. Rossi, A. Carpita, M. Ciofalo, V. Lippolis, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8443–8460.
- [122] a) P. Knochel, M.C.P. Yeh, S.C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390–2392.
b) L. Zhu, R.M. Wehmeyer, R.D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1445–1453.
- [123] T. Zoller, D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6719–6720.
- [124] M.E. Jung, M. Kiankarimi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2968–2974.
- [125] M. Abarbri, J.-L. Parrain, J.-C. Cintrat, A. Duchêne, *Synthesis* **1995**, 82–86.

- [126] D.J. Dixon, S.V. Ley, D.A. Longbottom, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2231–2232.
- [127] a) B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–523.
b) B. Neises, W. Steglich, *Org. Synth.* **1984**, *63*, 183–187.
c) G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602–615; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569–582.
- [128] E. Nakamura in *Organometallics in Synthesis: A Manual, 2. Edition* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley & Sons, Baffins Lane, Chichester; **2002**, S. 579–664.
- [129] P. Knochel, P. Jones, F. Langer in *Organozinc Reagents* (Hrsg.: P. Knochel, P. Jones), Oxford University Press., S. 13.
- [130] a) W.F. Bailey E.R. Punzalan, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404–5406.
b) E. Negishi, D.R. Swanson, C.J. Rousset, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406–5409.
- [131] A.B. Smith, III, Y. Qiu, D.R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12011–12012.
- [132] G.W. Kramer, H.C. Brown, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *73*, 1–15.
- [133] a) S.R. Chemler, D. Trauner, S.J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4677–4701; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 4544–4568 (Übersicht).
b) J.A. Marshall, B.A. Johns, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885–7892 (Beispiel).
- [134] a) J.P. Collman, S.R. Winter, D.R. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1788–1789.
b) M.F. Semmelhack in *Organometallics in Synthesis: A Manual, 2. Edition* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley & Sons, Baffins Lane, Chichester; **2002**, S. 1006–1012.
c) J.P. Collman, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 342–347.
- [135] J. Rademann, M. Meldal, K. Bock, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1218–1225.
- [136] a) E.C. Taylor, H.M.L. Davies, J.S. Hinkle, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1530–1536.
b) E.C. Taylor, H.M.L. Davies, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1537–1540.
- [137] J. Hartung, S. Hünig, R. Kneuer, M. Schwarz, H. Wenner, *Synthesis* **1997**, 1433–1438.
- [138] a) W.S. Wadsworth, Jr., W.D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.
b) D.H. Wadsworth, O.E. Schupp, III, E.J. Seus, J.A. Ford, Jr., *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 680–685.
c) B.E. Maryanoff, A.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
- [139] M. Honda, H. Morita, I. Nagakura, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8932–8936.

-
- [140] a) P.A. Gent, R. Gigg, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 277–278.
b) R. Gigg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 738–740.
- [141] a) R. Gigg, C.D. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1683–1684.
b) R. Gigg, C.D. Warren, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1903–1911.