

# Synthese ausgewählter Teilstücke zu 13-Desmethoxy-FK506

*Dissertation*



zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät  
(mathematisch-naturwissenschaftlicher Bereich)  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Frau Dipl.-Chem. Susanne Kruber  
geb. Winkler  
Geboren am 14.03.1970 in Halle/Saale

Gutachter:

1. Prof. Martin. E. Maier, Eberhard-Karls-Universität Tübingen
2. Prof. René Czuk, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
3. Prof. Schinzer, Otto-von Guericke-Universität Magdeburg

Halle (Saale), den 23.06.2000

## Abkürzungen

AcOH	Essigsäure
ACN	Acetonitril
ADH	asymmetrische Dihydroxylierung
AIBN	Azobisisobuternitril
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -Butylalkohol
<i>t</i> -BuOK	Kalium- <i>tert</i> -Butylat
CID	chemical inducer of dimerisation
CS <sub>2</sub>	Schwefelkohlenstoff
CsA	Cyclosporin A
Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub>	Zirconocendichlorid
CuCN	Kupfercyanid
DME	Dimethoxyethan
DHQ	Dihydrochinin
DHQD	Dihydrochinidin
DMF	Dimethylformamid
EE	Essigester
ee	Enantiomerenüberschuß
EtOH	Ethanol
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
FKBP	FK506-Bindeprotein
ges.	gesättigt
IgA IgD IgE IgG IgM	Immunoglobuline
Il-2	Interleukin 2
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Kaliumcarbonat
KH	Kaliumhydrid
K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub>	Kaliumhexacyanoferrat
MeI	Methyliodid
MHC	Major Histokombabilitäts-Complex
MS	Massenspektroskopie
NaH	Natriumhydrid
<i>n</i> -Buli	Buthyllithium
NMR	Kernresonanzspektrometrie
PE	Petrolether
Piv-Cl	Pivaloylchlor
PMB-Cl	<i>p</i> -Methoxybenzylchlorid
+Q1MS	MS-Positivmeßmodus
-Q1MS	MS-Negativmeßmodus
RT	Raumtemperatur
TBDMS-Cl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TIPS-Cl	Triisopropylsilylchlorid
THF	Tetrahydrofuran
verd.	verdünnt

---

<b>1. EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG .....</b>	<b>3</b>
<b>2. THEORETISCHER TEIL.....</b>	<b>9</b>
2.1. DAS IMMUNSYSTEM.....	9
2.1.1. <i>Allgemeine Einführung in das Immunsystem.....</i>	<i>9</i>
2.2. DIE TRANSPLANTATABSTOßUNG .....	11
2.3. DIE IMMUNSUPPRESSION.....	13
2.3.1. <i>Die biologische Aktivität der Immunsuppressiva .....</i>	<i>13</i>
2.3.2. <i>Prolyl-Peptidyl-cis/trans-Isomerasen.....</i>	<i>16</i>
2.4. NEUROTROPHISCHE WIRKUNGEN VON FK506 .....	20
<b>3. DISKUSSION DER SYNTHESSEN .....</b>	<b>23</b>
3.1. VORBEMERKUNGEN .....	23
3.2. RETROSYNTHESE ZUM ERSTEN TEILSTÜCK.....	27
3.3. SYNTHESE DES C10 – C18- TEILES FÜR 13-DESMETHOXY-FK506 .....	28
3.3.1. <i>Darstellung des Pent-2-ensäuremethylester /11/.....</i>	<i>29</i>
3.3.2. <i>Die asymmetrische Dihydroxylierung.....</i>	<i>35</i>
3.3.3. <i>Diastereoselektive Alkylierung des Butyrolactons /20/ .....</i>	<i>41</i>
3.3.4. <i>Öffnung des Lactonringes.....</i>	<i>42</i>
3.4. VERKNÜPFUNGSREAKTIONEN.....	48
3.4.1. <i>Synthese der <math>\alpha,\beta</math>-ungesättigten-Modellverbindungen .....</i>	<i>48</i>
3.4.2. <i>Umsetzung des Michael-Akzeptors .....</i>	<i>50</i>
3.5. SYNTHESE DES CYCLOHEXYLFRAGMENTES.....	54
3.5.1. <i>Retrosynthese für das Cyclohexylfragment.....</i>	<i>54</i>
3.5.2. <i>Röntgenkristallstrukturanalyse von (1S, 3S, 4S, 5R)-3-Bromo-7-oxo-4-phenylcarbonyl-oxy-6-oxabicyclo-[3.2.1]-octan /56/.....</i>	<i>58</i>

---

3.5.3. Darstellung des Endproduktes (1R, 3R, 4R)-4-(tert-Butyldimethylsilyl)-oxy-3-methoxy-cyclohexan-1-carbonsäuremethylester /61/.....	59
<b>4. EXPERIMENTELLER TEIL .....</b>	<b>62</b>
4.1. MATERIAL UND METHODEN.....	62
4.2. BESCHREIBUNG DER VERSUCHE.....	65
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>106</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>117</b>
<b>7. ANHANG</b>	

1. Einleitung und Aufgabenstellung

Die Transplantationsmedizin hat durch die Einführung von Cyclosporin (Sandimmun®) und FK506 (Prograf®) zur Vermeidung und Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen einen neuen Stellenwert erhalten. Durch den Einsatz dieser immunsuppressiven Medikamente konnte die Häufigkeit der immunologischen Transplantatabstoßungen reduziert werden, aber noch stellt die Abstoßungsreaktion ein großes Problem in der klinischen Organtransplantation dar.

FK506 und Cyclosporin haben einen einzigartigen Wirkmechanismus<sup>1</sup>, (Abb.1). Die Substanzen besitzen ihren spezifischen Angriffspunkt im Zytosol. Die Arzneistoffe greifen in der G<sub>0</sub>-Phase des Zellzyklusses ein.

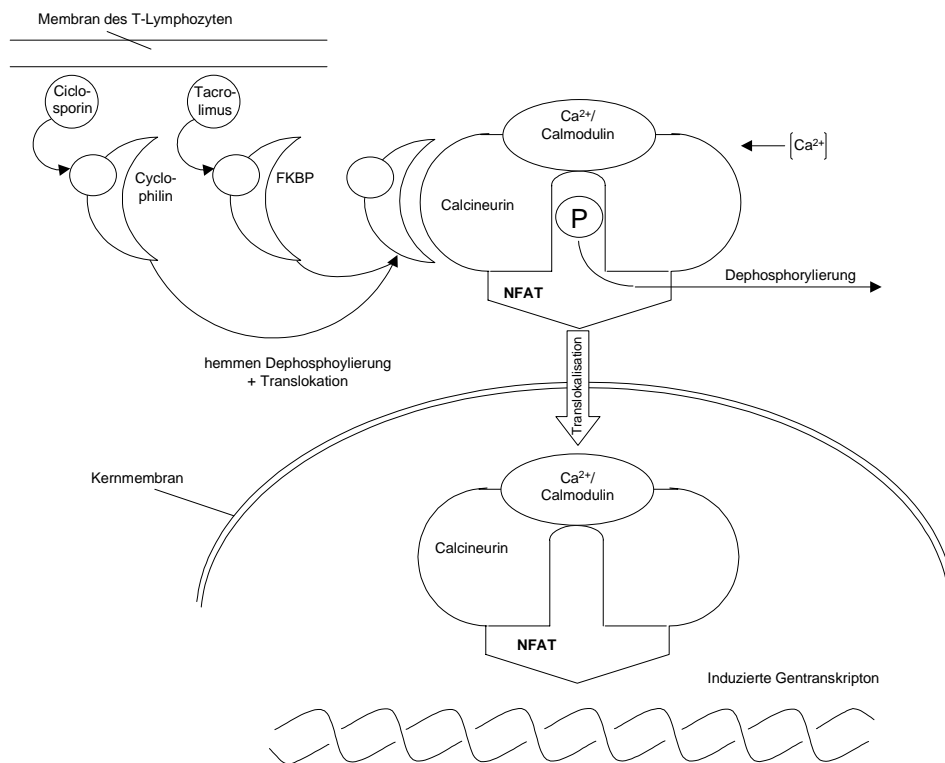


Abbildung 1 Wirkmechanismus der Immunsuppressiva FK506 und Cyclosporin. Blockierung der Wirkkaskade durch Komplexbildung FK506/FKBP/Calcineurin

Mit der Stimulation eines Antigenrezeptors der T-Lymphozyten beginnt die Synthese der Interleukine und die Zell-Proliferation. Durch die eingeleitete klonale Expansion entstehen T-Helferzellen und zytotoxische T-Lymphozyten. Diese Schritte bedeuten die Anfangsphase einer Immunreaktion.

An der spezifischen Immunantwort sind die Antigen-präsentierenden Zellen, verschiedene T-Zell-Subtypen und B-Zellen beteiligt. Alle Zellen des Körpers, speziell Antigen-präsentierende Zellen bieten auf spezifischen Oberflächenproteinen (MHC-Proteine) Abbauprodukte nach außen hin an. Anhand dieser angebotenen Strukturen werden Zellen vom Immunsystem als körpereigen bzw. -normal oder körperfremd oder -defekt erkannt.

FK506 und Cyclosporin greifen in diese Wirkkaskade (Abb. 1) ein und hemmen die Phosphatase Calcineurin und damit die Interleukin-2-Synthese (Il-2), die T-Zell-Proliferation und die Antikörperbildung.

FK506 (auch Tacrolimus genannt) kann als Medikament oral verabreicht werden. Die hohe Lipophilie des FK506 erschwert aber die Resorption des Wirkstoffes aus dem Gastrointestinaltrakt. Ein stark ausgeprägter First-Pass-Effekt vermindert weiterhin die Bioverfügbarkeit, wobei eine schwankende Verfügbarkeit von 8-60% beobachtet wird. Untersuchungen zum Metabolisierungsverhalten<sup>2</sup> zeigten, daß mikrosomale Oxidation durch Isoenzyme zu einer Vielzahl nicht mehr immunsuppressiver Metaboliten führt, der unveränderte Wirkstoff wird nur in geringen Mengen im Harn gefunden. Die Isoenzyme gehören zu unspezifischen Mono-Oxygenasen, welche die FK506-Metabolite durch oxidative Desmethylierung oder Hydroxylierung erzeugen.

Trotz der hohen Selektivität des Immunsuppressivas FK506 und der sich daraus neu entwickelnden Möglichkeiten in der Medizin (Transplantationen, Behandlung von Autoimmunkrankheiten), ist zu beachten, daß der Wirkstoff erhebliche Nebenwirkungen aufweist. So zeigen sich bei Anwendung der Substanz nephro- und neurotoxische Effekte<sup>3,4</sup>. Dazu gehören Mikrothromben, bindegewebiger Umbau, Schlafstörungen oder die Ausbildung von Diabetes mellitus, weiterhin treten unter Anwendung der Immunsuppressiva vermehrt Tumore und Infektionen, z.B. die Epstein-Barr-Virus-Infektionen<sup>5</sup>, auf.

Vergleichende klinische Studien zu Leber- und Nierentransplantationen bewiesen eine gewisse Überlegenheit in der Wirkung von Tacrolimus gegenüber Cyclosporin<sup>6</sup>, allerdings ist die Allgemeinverträglichkeit von Tacrolimus schlechter.

Um diesen Negativaspekten der Wirksubstanz entgegenzuwirken, ist es ein wichtiger Ansatz, die Zusammenhänge der Metabolitbildung zu erkennen und zu untersuchen. Da die ablaufenden Metabolitprozesse weitestgehend bekannt sind, kann durch eine gezielte Ausrichtung in der Synthese auf diese Problematik eingegangen werden. Es sind bestimmte FK506-Analoga zu entwickeln, die neben einer hohen immunsuppressiven Wirksamkeit eine ausreichende Stabilität *in*

*in vivo* gegenüber der Originalsubstanz aufweisen. Eine Einschränkung der Metabolitbildung kann durch gezielten synthetischen Einfluß an verschiedenen Zentren des Moleküls erreicht werden. Eine Möglichkeit bietet sich beispielsweise durch die Synthese von 13-O-Desmethoxy-FK506 /1/, (Abb. 2).

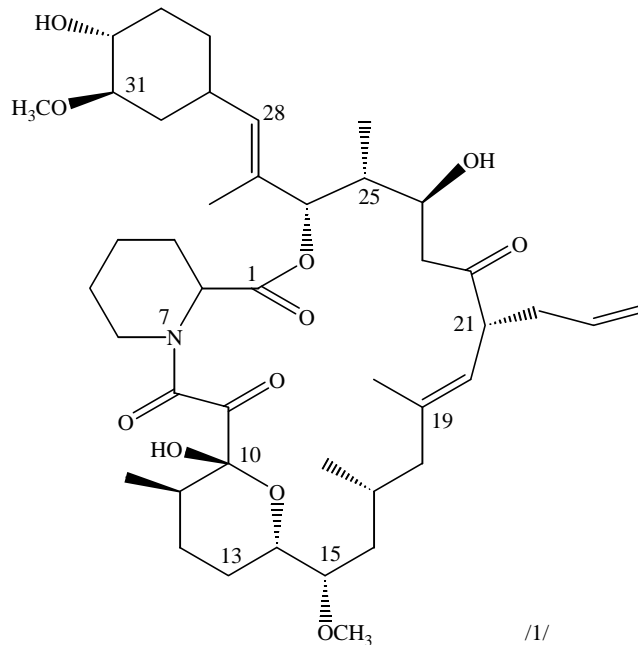


Abbildung 2 Struktur von 13-O-Desmethoxy-FK506 /1/

In der Literatur wurden in den letzten Jahren Ergebnisse zu 13-O-Desmethyl-FK506 vorgestellt, die weitere Untersuchungen des Moleküls in diesem Bereich durchaus wichtig erscheinen lassen<sup>7</sup>. So ist 13-O-Desmethyl-FK506 als ein Hauptmetabolit identifiziert worden. Der am häufigsten vorkommende 13-O-desmethylierte Metabolit besitzt kaum immunsuppressive Wirkung<sup>8</sup>. Dies ist ähnlich zu anderen Desmethylierungsprodukten. So zeigt z.B. die an Position 13 und 31 bisdesmethylierte Form ein (nur) noch moderates Hemmverhalten ( $IC_{50} \sim 37.0 \text{ nM}$ )<sup>8</sup>. Die 13,15,31-tridesmethylierte Substanz hingegen verliert völlig an Aktivität<sup>9</sup>.

Chen et al.<sup>9</sup> stellen Untersuchungen vor, die sich mit der mikrobiellen Umsetzung der Verbindungen FK506 und dem FK506-verwandten Ascomycin unter Nutzung von *Actinoplanes sp.* ATCC 53771 befassen. Die entstandenen Endprodukte sind die als Metabolite diskutierten 31-O-Desmethyl-, 13,31-O-Bidesmethyl-, 15,31-O-Bidesmethyl-, 13,15,31-O-Tridesmethyl-Ascomycin, 13,15,31-O-Tridesmethyl- und 15,31-O-Bidesmethyl-FK506. Zur Strukturaufklärung wurden verschiedene NMR-Experimente, Massenspektrometrie und HPLC-Methoden verwendet.

Anhand der Spektren werden bei der 13-O-Desmethylierung Isomere im Hemiketal-Bereich diskutiert. Es sind merkliche Tieffeld-Verschiebungen für 2-H, 11-H, 12-H, und 13-H sowie eine Hochfeld-Verschiebung für 15-H zu beobachten. Die Möglichkeit der Bildung eines 5-Ringes wird aufgrund der großen vicinalen Kopplungskonstanten zwischen 11-H und den benachbarten Methylen-Protonen (C-12) angenommen. Dieses geht auch mit Beobachtungen einher, daß zwei große vicinale Kopplungen im allgemeinen nicht in 6-Ringen oder flexiblen Kettensequenzen zu finden sind, im Gegensatz dazu aber in Furan-Ringen beobachtet werden. Um einen Furan-Ring in diesem System zu bilden, wird eine Ringöffnung im Hemiketal-Bereich benötigt.<sup>10</sup> Aus dieser offenen Form können die verschiedenen Isomere abgeleitet und diskutiert werden (Abb. 3), so z.B. die Bildung eines neuen Pyranose-Ringes unter Einbeziehung von C-9.

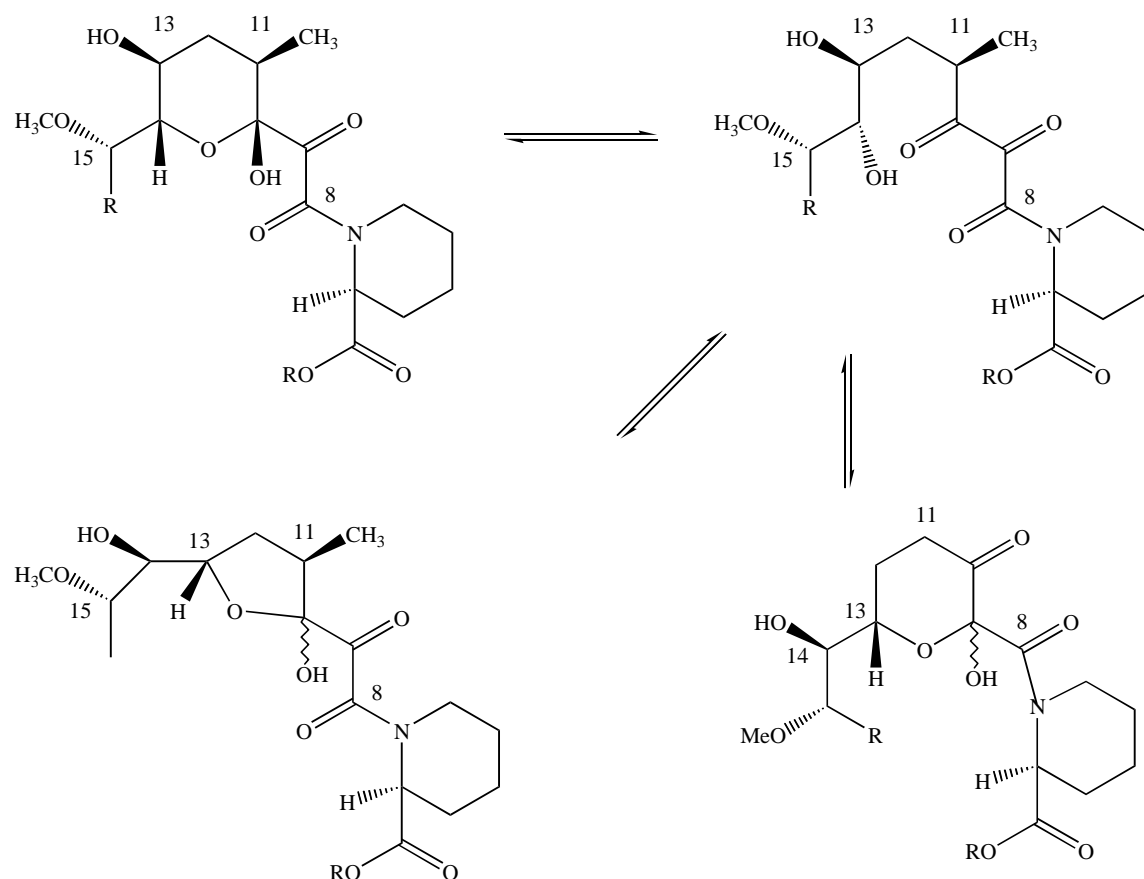


Abbildung 3 Auswahl möglicher Konstitutionsisomere des FK506

Die Versuche zur Inhibierung der T-Zell-Proliferation ergaben, daß eine Desmethylierung an Position 15 wahrscheinlich einen Verlust der Inhibitor-Aktivität zur Folge hat. Die 31-O-desmethylierten Substanzen von FK506 und Ascomycin sind bioaktiv im Bereich der Ausgangsverbindungen.



In fortführenden Arbeiten<sup>11,12</sup> werden die Umsetzungsprodukte, die durch Reaktion von FK506 und Analoga mit der *O*:Methyltransferase entstehen, genaueren Untersuchungen zur Bioaktivität unterzogen. Die FKBP-bindenden desmethylierten Substanzen werden in verschiedenen Konzentrationen sowohl mit als auch ohne Zusatz von FK506 auf ihren Einfluß auf das Wachstum von T-Zellen getestet. Die Ergebnisse zeigen, daß das 15-O-Desmethyl-Analogon insbesondere in höheren Konzentrationen (600-1200 nM) als Antagonist zu FK506 wirkt. Die Desmethylierung an C-15 als Modifikation zu FK506 hat damit großen Einfluß auf den Charakter der biologischen Aktivität des Moleküls. Es konnte gezeigt werden, daß Kombinationen von FK506 mit seinen Metaboliten abhängig von den eingesetzten Konzentrationen synergistische, additive oder antagonistische immunsuppressive Effekte haben.

Iwasaki et al.<sup>13</sup> diskutieren ebenfalls die Bildung von Fünfringen durch Umlagerung. Die charakterisierten Produkte sind oxidative Metabolite von FK506, die durch Behandlung mit Ratten-Leber-Mikrosomen erhalten werden. Es werden vier Metabolite identifiziert und Bioaktivitätstests unterzogen. Im Test der immunsuppressiven Potenz zeigt sich, daß drei Substanzen entsprechend FK506 gut reagieren, eine Verbindung zeigt kaum Aktivität in diesem Test.

13-O-desmethyl-FK506 mit der schon diskutierten Umlagerung vom Pyranose- zum Furanring hat eine Aktivität, die circa 10% der von FK506 entspricht (IC<sub>50</sub>-Wert-FK506: 0.15 nM, IC<sub>50</sub>-Wert-13-O-Desmethyl-FK506: 1.65 nM). Eine Desmethylierung an der Position C-31 scheint kaum einen Einfluß auf die immunsuppressive Aktivität der Substanz zu haben (IC<sub>50</sub>-Wert: 0.23 nM).

Durch eine weitere Modifikation am C-13, zum 13-Desmethoxy-FK506, entspricht der Abschnitt C-10 bis C-14 exakt dem des Rapamycin, ein ebenfalls immunsuppressives Agens, so daß mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Bindung an das Protein FKBP erwartet werden kann. Einen großen Vorteil bietet die 13-Desmethoxy-Struktur dadurch, daß die Anzahl der Isomeren im Vergleich zu 13-Desmethyl-FK506 deutlich reduziert wird. *In vivo* könnten ähnliche Metabolitprozesse ablaufen, wie sie bei der Originalsubstanz beobachtet wurden, so daß eine Desmethylierung an Position 15 zu diskutieren wäre.

Die durchzuführenden Synthesen sind sehr umfangreich, doch stellt dies die einzige Möglichkeit dar, diese Zielverbindung zu erhalten. Die geplante Wirksubstanz 13-Desmethoxy-FK506 /1/ sollte über einen eingeschränkten Metabolismus verfügen, so daß weiterführende Untersuchungen, wie z.B. Verteilung und Wirkung *in vitro* und *in vivo* erleichtert werden könnten.

In dieser Arbeit sollen die ersten Synthesergebnisse zu Teilstücken für das Makromolekül FK506 vorgestellt werden. Ausgehend von *S*-(+)-Hydroxyisobuttersäuremethylester soll schrittweise ein Molekül aufgebaut werden, das die Funktionalisierungen für die C10-C18-Einheit des Moleküls 13-Desmethoxy-FK506 /1/ enthält. Es ist geplant, die Stereozentren stufenweise in das Molekül einzuführen.

Anhand von ausgewählten Modellsubstanzen soll die Möglichkeit von Fragmentverknüpfungen untersucht werden.

Weiterhin wird das Cyclohexylfragment des 13-Desmethoxy-FK506 /1/ ausgehend von *D*-(-)-Chinasäure synthetisiert. Bei beiden Abschnitten soll ein Weg gefunden werden, der gute Reaktionsführung und Ausbeuten ermöglicht, um so eine rentable und günstige Synthesestrategie zu erhalten.

## 2. Theoretischer Teil

### 2.1. Das Immunsystem

#### 2.1.1. Allgemeine Einführung in das Immunsystem

Die Aufgabe des Immunsystems ist es, unseren Körper gegen eindringende Fremdkörper, wie Viren und Bakterien zu schützen. Unser Immunsystem ist dabei in der Lage, körpereigene und körperfremde Stoffe zu unterscheiden und fremdes lebendes oder nichtlebendes Material zu neutralisieren, zu eliminieren oder zu metabolisieren. Diese Fähigkeit auf fremdes Material spezifisch zu reagieren, ist durch einen langen Entwicklungsprozeß beginnend bei den Einzellern (Bakterien, Protozoen) bis hin zu hochentwickelten Säugetieren gekennzeichnet.

Innerhalb der Evolution entwickelte sich diese Erkennung durch die Lymphozyten, und es können drei Klassen von heterogenen Zelloberflächen-Rezeptoren unterschieden werden:

- das Antikörper-Molekül
- der T-Zell-Rezeptor und
- der Haupthistokompatibilitätskomplex.

Diese drei genetischen Systeme werden als allgemein als Immunglobulin-Supergenfamilie bezeichnet.

Die Antikörper stellen sowohl den Zelloberflächenrezeptor auf B-Lymphozyten als auch ein Sekretionsprodukt aktivierter B-Zellen dar. Antigene werden durch die B-Zellen spezifisch erkannt. Die aus dem Thymus austretenden Lymphozyten werden T-Lymphozyten genannt. Die T-Zellen sind für die meisten Antikörper und Zell-vermittelten Immunreaktionen verantwortlich.

Der Haupthistokompatibilitätskomplex MHC (*major histocompatibility complex*) kommt in vielen Spezies vor und wird deshalb beim Menschen als humanes Leukozyten-Antigen (HLA) bezeichnet. Die Wechselwirkungen zwischen den HLA-Molekülen und den T-Zell-Rezeptoren sind für alle erworbenen Immunreaktionen von entscheidender Bedeutung<sup>14,15</sup>.

Nach der Klon-Selektions-Theorie ist jeder Lymphozyt und seine Nachkommen (Klon) für die Produktion von Antikörpern einer einzigen Spezifität verantwortlich. Antikörper sind große Y-förmige Moleküle mit mehr als 20 000 Atomen, sie bestehen aus 4 identischen Polypeptidketten (Abb. 4). Unterteilt werden zwei leichte Ketten mit circa 214 Aminosäureresten und zwei schwere Ketten mit circa 440 Aminosäureresten. Im Verlauf der B-Zell-Reifung werden die Gene für die schweren und leichten Ketten durch Rearrangements der DNA-Ebene und nachfolgender

Exzisionen der Messenger RNA verbunden. Es werden konstante Regionen („C“) und variable Regionen („V“) im Antikörper-Molekül unterschieden<sup>16</sup>.

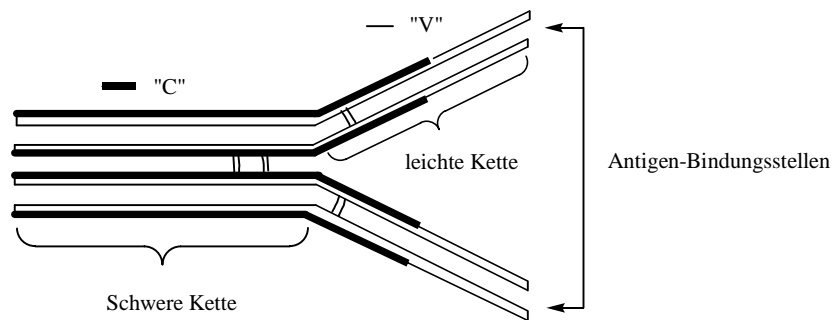


Abbildung 4 Schematische Darstellung eines Antikörpers

Die Y-förmigen Antikörper-Proteine besitzen zwei identische Antigen-Bindungsstellen (Paratopen) sowie Bindungsstellen für das Komplementsystem. Die Mannigfaltigkeit der Antikörper beruht im wesentlichen auf der Strukturvariabilität der V-Region. Es wird angenommen, daß ein Säugetier von  $10^6$  bis  $10^7$  unterschiedliche Antikörper-Moleküle synthetisieren kann, die sich alle in ihrer V-Region unterscheiden. Die V-Region ist der Teil des Antikörpers, der sich mit dem Fremdkörper verbindet, d. h. die V-Region ist für die Form der Antigenbindungsstelle und damit für die Antigenpezifität verantwortlich. Anhand der unterschiedlichen Eigenschaften der konstanten Region werden fünf Klassen von Immunglobulinen differenziert. Diese fünf Hauptklassen von Schwereketten- IgA, IgM, IgD, IgE, IgG- werden über ihre unterschiedlichen physikalischen, antigenen und funktionellen Eigenschaften definiert<sup>17</sup>.

Die produzierten Antikörper-Moleküle besitzen einheitliche, spezifische Antigen-Bindungsstellen und werden in die Plasmamembran eingebunden. Bindet ein spezifisches Antigen an die membranständigen Antikörper, wird eine Anzahl von Lymphozyten zur klonalen Proliferation (Zellteilung) angeregt und differenziert. Es werden Plasmazellen oder Gedächtniszellen gebildet.

Die erworbene Immunität basiert auf der besonderen Fähigkeit von Lymphozyten selektiv auf Tausende unterschiedlichster Fremdmaterialien oder Antigene reagieren zu können, was in einem spezifischen immunologischen Gedächtnis oder/und in einem dauerhaft veränderten Reaktionsmuster resultiert.

Um diesen Effekt zu erreichen, müssen einige B-Zellen als Gedächtniszellen persistieren, diese Zellen lösen sekundäre Immunantworten aus. Diese sekundäre Reaktion ist demnach größer als

die primäre Immunreaktion, da sie bereits von einer vermehrten Anzahl geeigneter B- und T-Zellen ausgeht.

Der T-Zell-Rezeptor setzt sich wie die anderen Mitglieder der Supergen-Familie auch, aus Polypeptidketten, die aus Domänen bestehen und über Disulfid-Brücken vernetzt sind, zusammen. Bei den T-Zell-Rezeptoren können zwei Hauptketten a und b, von denen jede aus zwei Domänen besteht unterschieden werden. Auch für die T-Zellen lassen sich verschiedene Typen unterscheiden<sup>12</sup>:

Den *cytotoxischen T-Zellen* kommt eine Schlüsselrolle bei der Immunität gegenüber Viren zu, sie sind in der Lage von Viren infizierte, eigene oder fremde Zellen durch Zell-Zell-Kontakt zu lysieren. Die *Suppressor-T-Zellen* sind mit den cytotoxischen T-Lymphozyten verwandt oder gar identisch. Sie können die Aktivität von B- und T-Zellen hemmen. Die *Helfer T-Zellen* sind für die meisten Antikörper- und Zell-vermittelten Immunreaktionen nötig.

Ein Antigen wird von einem MHC-Glykoprotein gebunden und dem T-Zell-Rezeptor präsentiert, der auf diese Weise den Fremdkörper erkennt. T-Zellen können keine vollständigen Antigene erkennen und analysieren. Die Antigene werden durch die Antigen-präsentierende Zelle aufgenommen, enzymatisch fragmentiert und von den MHC-Molekülen den T-Zellen vorgeführt.

Die MHC-Glykoproteine wurden im Zuge von Untersuchungen bei Transplantatabstoßungsreaktionen entdeckt. Ihre eigentliche Bedeutung liegt in ihrer Funktion als Identitätsmarker, d.h. sie befinden sich auf der Oberfläche von Zellen oder fungieren als Präsentiermolekül für Antigenfragmente. Es werden MHC-Moleküle der Klasse I und II unterschieden.

Die *Klasse-I-MHC-Glycoproteine* werden auf kernhaltige, somatische Zellen exprimiert und präsentieren virale Antigenenenden cytotoxischen T-Zellen.

Die *Klasse-II-MHC-Glycoproteine* kommen nur auf B-Zellen, aktivierten Makrophagen oder speziellen Antigen-präsentierenden Zellen vor.

## 2.2. Die Transplantatabstoßung

Die hohe Selektivität mit der Oberflächenantigene immunologisch erkannt werden, zeigt sich in erfolgreich durchgeführten Organtransplantationen von identischen oder syngeneten Zwillingen bzw. in der Abstoßung von genetisch nicht identischem Material. Die einer Abstoßung vorausgehende Erkennung erfolgt durch spezialisierte T-Zellen, die auf Veränderungen von MHC-

Antigenen reagieren. Evolutionär hat sich ein außerordentlicher Polymorphismus der MHC-Moleküle entwickelt, um das Überleben einer Spezies zu garantieren, diese hohe Antigen-spezialisierung bedingt die Auslösung einer Abstoßung. Eine Transplantatabstoßungsreaktion wird durch T- und B-Zellen und ihren Effektoren, dem Komplement, den cytotoxischen Zellen und den Makrophagen ausgelöst. Dabei kommt es zu Hypersensibilitätsreaktionen sowohl in der Blutzirkulation als auch im transplantierten Organ, festes Gewebe kann auch direkt durch T-Zellen oder Makrophagen angegriffen werden. Die Grundlage einer erfolgreichen Transplantation ist eine möglichst optimale Übereinstimmung der MHC-Antigene von Spender und Empfänger. Die höchste Wahrscheinlichkeit einer Übereinstimmung findet sich bei Verwandten speziell bei Geschwistern.

Die Erkennung der Klasse-II-Antigene durch Helfer-T-Zellen stellt den Beginn der Abstoßung dar. Es gibt diverse Möglichkeiten der Erkennung, über direkten Kontakt mit B-Zellen, über Antigen-präsentierende Zellen des Spenders oder über die Aufnahme löslicher Spender-Antigene. Darauf erfolgt eine Aktivierung von B-Zellen, Makrophagen und cytotoxischen T-Zellen. Bemerkenswert ist, daß der Körper auf jedes transplantierte Organ in einer anderen Weise reagiert. So können Nieren- und Knochenmarkstransplantationen hyperakute Reaktionen hervorrufen, Hauttransplantate werden ausschließlich von T-Zellen angegriffen, auf Lebertransplantate erfolgt im allgemeinen keine ausgeprägte Abstoßung, sie erzeugen möglicherweise selbst einen geringen Grad an Toleranz. Auch der Fötus stellt ein semi-allogenes Transplantat dar und wird aber in keinster Weise abgestoßen, diese Art Toleranz ist noch nicht vollständig aufgeklärt.

Im Vorfeld einer Transplantation werden die MHC-Faktoren überprüft, die T-Zellen des Empfängers durch die B-Zellen des Spenders stimuliert, um so, möglichst viele Risiken vor der Operation auszuschalten.

Welche Möglichkeiten sind nach einer Organverpflanzung gegeben?

Die postoperative Behandlung kann spezifisch und unspezifisch sein, unspezifisch wirken cytotoxische Medikamente, die eine Teilung der Lymphozyten allgemein unterdrücken und entzündungshemmend wirken. Die spezifische Immunsuppression richtet sich gegen die Antigene, die eine Reaktion hervorrufen oder gegen die Rezeptoren, die auf den Immunzellen vorkommen. Die Immunsuppressiva greifen mehr oder weniger selektiv in verschiedene Schritte der spezifischen Abwehr ein, d.h. FK506 ist ein spezifisch wirkendes Immunsuppressivum.

### 2.3. Die Immunsuppression

Die Unterdrückung von Immunreaktionen ist ein wichtiger Teil der Behandlung nach Transplantationen. Auch bei Hypersensibilitätsreaktionen oder Autoimmunerkrankungen können durch eine gezielte Immunsuppression Heilerfolge erzielt werden. Das Hauptproblem manifestiert sich darin, daß auf spezifische B- und T-Zellen eingewirkt bzw. in ihre Funktion eingegriffen werden muß. Eine Depletion von T-Zellen kann über antilymphozytäre Antikörper erfolgen, andere Angriffspunkte sind die Schädigung oder Entfernung von rezirkulierenden Lymphozyten. Medikamente, die die Zellteilung hemmen, können auch als Immunsuppressiva verwendet werden. Bei diesen Medikamenten besteht allerdings der Nachteil, daß alle Zellen mit einer hohen Teilungsrate (Knochenmark oder intestinale Epithel) in ihrem Wachstum gehemmt werden.

In der medizinischen Anwendung sind heutzutage Medikamente wie Cyclophosphamid und Chlorambucil. Diese alkylierenden Substanzen verursachen eine Vernetzung der DNA und verhindern dadurch eine geordnete Replikation. Eine Beeinflussung der Immunglobulin-Rezeptoren wird dabei ebenfalls beobachtet. Zur Standardtherapie gehören auch die Medikamente 6MP und Azathioprin, Substanzen, welche den Purinmetabolismus hemmen.<sup>18</sup>

Zu den wichtigsten neuen Medikamenten, die in der modernen Medizin Anwendung finden, gehören die Immunsuppressiva Cyclosporin A, Rapamycin und FK506.<sup>19</sup>

#### 2.3.1. Die biologische Aktivität der Immunsuppressiva

Die Verbindungen Cyclosporin A, Rapamycin und FK506 sind potente Immunsuppressiva, die in die Wirk- und Signalkaskade des Immunsystems eingreifen können.

Cyclosporin A (CsA, Abb. 5) ist ein cyclisches Undecapeptid, welches schon seit über 20 Jahren bekannt ist.

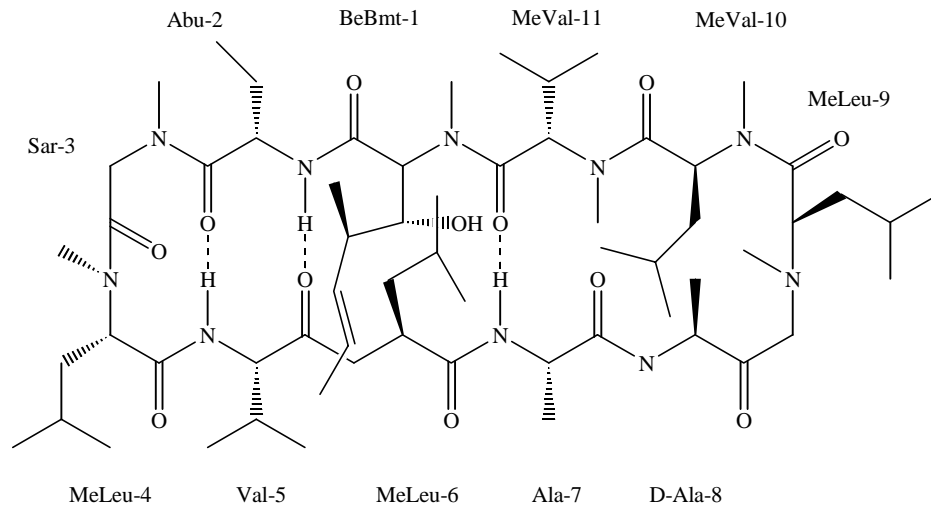


Abbildung 5 Chemische Struktur von Cyclosporin A

Isoliert wurde die Verbindung aus *Tolypocladium inflatum*. Die Substanz ( $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ ) hat mit 1201.948 g/mol eine hohe Molmasse. Neben dem Cyclosporin A gibt es weitere Vertreter, wie Cyclosporin B, -C und -D, diese Verbindungen weisen verschiedene Strukturvariationen auf. Cyclosporin A hat sich bei Knochensmarks- und Lebertransplantationen als äußerst wirksam erwiesen. Zusätzlich zur immunsuppressiven Wirkung tötet es eine Reihe von Mikroorganismen ab, die beim immunsuppressierten Patienten Infektionen hervorrufen können. Das Bindeprotein für Cyclosporin A ist Cyclophilin A und gehört in die Gruppe der Cyclophiline.

Die Cyclophiline stellen eine Gruppe von Isomerasen dar, die durch die Cyclosporine gehemmt werden. Es sind 7 humane Cyclophiline bekannt.

Rapamycin (Abb. 6) wurde aus *Streptomyces hygroscopicus* aus Erdproben der Osterinseln Mitte der 70-iger Jahre isoliert und stellt ebenfalls ein potentes Immunsuppressivum dar.



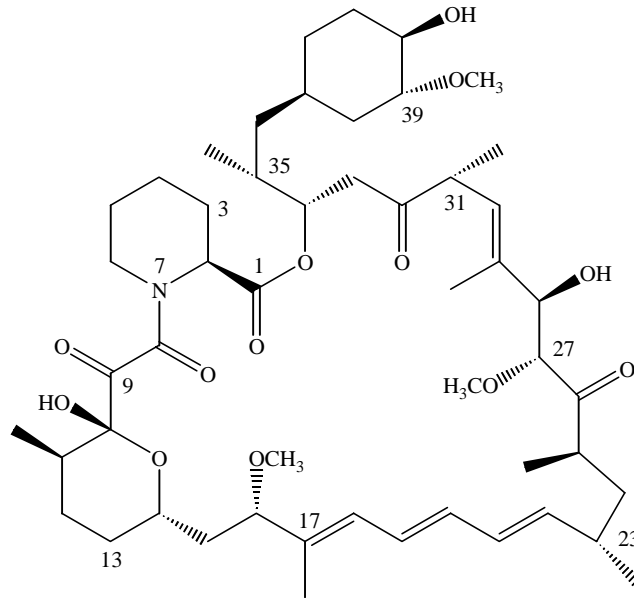


Abbildung 6 Chemische Struktur von Rapamycin

Rapamycin ( $C_{56}H_{89}NO_{14}$ ) hat eine Molmasse von 999.705 g/mol. Erste Untersuchungen zeigten, daß die Substanz antifungale Wirkung hat, weiterführende Studien bewiesen antitumorale und immunsuppressive Aktivität.

1987 wurde eine Substanz aus *Streptomyces tsukubaensis* in den Laboratorien der Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan isoliert, (Abb. 7).

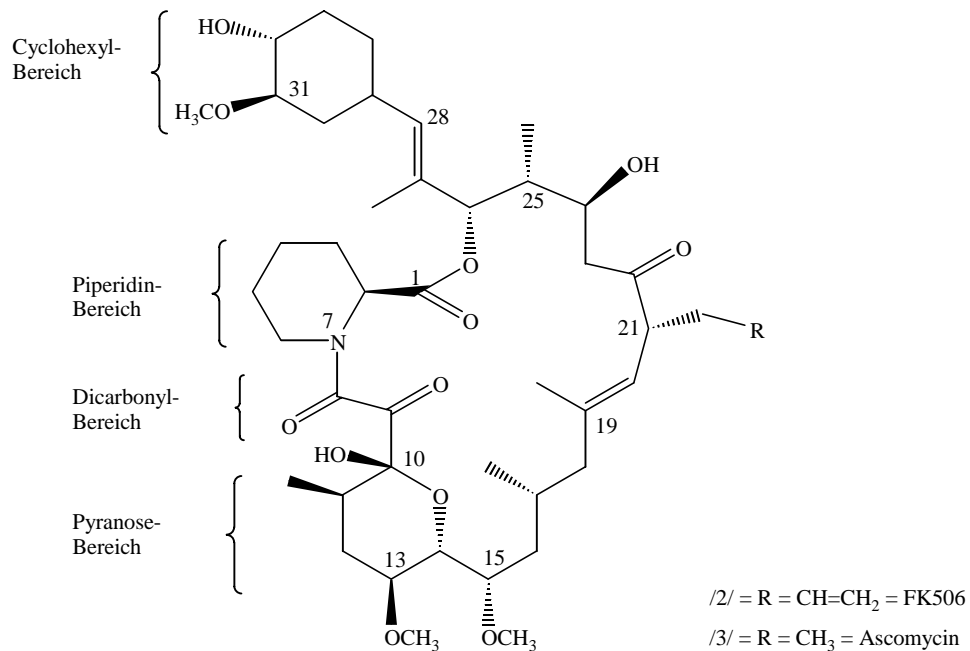


Abbildung 7 Chemische Struktur von FK506 /2/ und Ascomycin /3/

Dieses immunsuppressive Agens FK506 ist ein 21-gliedriger Makrolactam-Ring<sup>20</sup>. FK506 ( $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$ ) liegt als weiße kristalline Substanz<sup>21</sup> vor und hat eine Molmasse von 822.05 g/mol.

FK506 /2/ ist strukturell und wirkspezifisch stark verwandt mit Ascomycin /3/, in der Struktur unterscheiden sich beide Verbindungen nur in der Seitenkette an C-21. FK506 zeigt ebenfalls strukturelle Ähnlichkeiten zum Rapamycin.

Das Peptidmakrolid FK506, Rapamycin und auch die Cyclosporine sind in der Lage mit hoher Affinität an Prolyl-Peptidyl-*cis/trans*-Isomerasen zu binden.<sup>22</sup>

### 2.3.2. Prolyl-Peptidyl-*cis/trans*-Isomerasen

Die Prolyl-Peptidyl-*cis/trans*-Isomerasen (PPIasen) wurden erstmals von Fischer et al.<sup>23</sup> 1984 nachgewiesen und wurden entsprechend ihrer enzymatischen Fähigkeit, die *cis/trans*-Isomerisierung von Prolylpeptidbindungen zu katalysieren, benannt.

Die Ausbildung der Primärstruktur von Proteinen ist durch die kovalente Verknüpfung einzelner Aminosäuren zu einer Polypeptidkette gekennzeichnet. Die Amidbindung besitzt partiellen Doppelbindungscharakter und ist nahezu planar. Der Torsionswinkel  $\omega$  (C-N) ist daher auf die Werte  $0^\circ$  (*cis*) und  $180^\circ$  (*trans*) beschränkt. Aufgrund der sterischen Hinderung dominiert in nativen Proteinen und Peptiden die *trans*-Struktur. Es wurde eine freie Reaktionsenthalpie  $\Delta G_0 > 8.4$  kJ/mol für die *cis/trans*-Isomerisierungen postuliert.<sup>24</sup>

Prolin nimmt unter den proteinogenen Aminosäuren als  $\alpha$ -Iminosäure eine Sonderstellung ein. Als Folge des Ringschlusses zwischen der Seitenkette und dem Amidstickstoff kommt es zur Bildung eines Pyrrolidin-Ringes und damit zur Aufhebung der freien Drehbarkeit um den Winkel  $\varphi$  (Abb. 8).

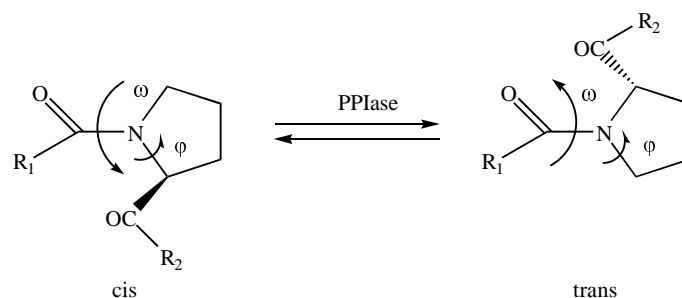


Abbildung 8 *Cis-trans*-Isomerisierung

Die *cis*- und *trans*-Isomere erhalten dadurch eine vergleichbare sterische Hinderung. Der  $\Delta G_0$ -Wert wird kleiner und beide Isomere liegen in entsprechenden Mengen im Gleichgewicht vor.

Die Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerisierung ist wegen des partiellen Doppelbindungscharakters eine langsame Reaktion. Entsprechend der Rotationsbarriere muß eine Aktivierungsenergie von 60-80 kJ/mol aufgebracht werden.<sup>25</sup> In gefalteten Proteinen wird aufgrund der sterischen Beanspruchung für jede Xaa-Pro-Peptidbindung eine definierte Konformation gefunden. Infolge seiner Sonderstellung unter den gencodierten Aminosäuren und der daraus resultierenden Eigenschaften wird Prolin oft als molekularer Schalter bezeichnet.<sup>26</sup>

Die Aufhebung der freien Drehbarkeit um den Winkel  $\phi$  in der Prolin-Peptidbindung übt sterische Hinderungen auf die benachbarten Aminosäuren aus und hat somit Einfluß auf die Sekundärstruktur von Peptidketten.<sup>27</sup> Auch Tertiärstrukturen von Proteinen können durch *cis/trans*-Isomerisierungen einer Xaa-Pro-Peptidbindung lokal beeinflußt werden.

Forschungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß die PPIasen (Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerasen) ubiquitär vorkommen und sowohl in Eukaryoten als auch in Prokaryoten zu finden sind.<sup>28</sup>

Seit der Entdeckung der ersten Vertreter dieser Enzymklasse, Cyclophilin und FKBP-12, sind eine große Menge weiterer Proteine von PPIasen mit einem Molekulargewicht zwischen 10 und 150 kDa gefunden worden.

Das wichtigste Bindungskriterium für CsA, Rapamycin und FK506 erlaubt es, diese Isomerasen in zwei Superfamilien von Proteinen einzuteilen:

- 1) Cyclophiline, die CsA- bindenden Proteine und
- 2) FKBP, die FK506- und Rapamycin- bindenden Proteine.

1994 wurde ein neues Enzym mit PPIase-Aktivität gefunden. Das mit 10.1 kDa kleine Enzym Parvulin zeigte keine Sequenz-Homologie zu den Cyclophilinen oder den FKBP's und wird auch von keinem der genannten Immunsuppressiva gehemmt. Es stellt somit eine neue, dritte PPIase-Familie, die der Parvuline, dar.<sup>29,30</sup>

Die einzelnen Proteinfamilien sind voneinander sequenzunabhängig.

Diese Enzyme beschleunigen die *in vivo*-Faltung, sie haben hohe Bindungsaffinitäten, oder sie wirken als Chaperonine. Einige PPIasen stellen Untereinheiten von molekularen Komplexen, z.B. in Heat-Shock-Proteinen<sup>31</sup> oder Iontunneln, dar. Sie können bis zu 0.4% (20 mM) in einem Gesamtprotein auftreten. Interessanterweise werden viele wichtige Zellprozesse über die PPIasen gesteuert. Dazu gehören Faltung, Sammlung und Verteilung. Das Wirkspektrum dieser

Protein-Familien kann durch körpereigene Modifizierungen, wie Glykosylierung, Modifizierung am N-Terminus oder Phosphorylierung, stark erweitert werden.

Mindestens sieben voneinander verschiedene Gene von Cyclophilinen und sechs getrennte Gene für FKBP's existieren in der menschlichen DNA.<sup>32</sup>

Die Cyclophiline stellen eine Familie von Isomerasen dar, die durch die Gruppe der Cyclosporine gehemmt werden.

Es werden verschiedene Cyclophiline unterschieden, wie Cyclophilin A (CypA oder Cyp-18), Cyclophilin B (CypB) und Cyclophilin C (CypC)<sup>33,34</sup> und Cyclophilin s (Cyps)<sup>35</sup>.

Trotz unterschiedlicher evolutionärer Stellung, z.B. Hefe und Mensch, zeigen die Cyclophiline große Ähnlichkeiten innerhalb ihrer Sequenz. Humanes Cyclophilin weist einen hohen Anteil an Phenylalanin auf, woraus sich starke hydrophobe Eigenschaften entwickeln. HCypA zeigt eine große Effizienz in der Katalyse von Prolin-Isomerasen ( $k_{cat}/K_m = 1-10 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ). Es bindet Cyclosporin A mit einem  $K_d$ -Wert von  $K_d = 10^{-8}-10^{-9} \text{ nM}$ .

Untersuchungen haben gezeigt, daß diese Werte durch Variation eines Aminosäurerestes Xaa in einer kurzen Peptidsequenz Suc-Ala-Xaa-Pro-Phe-*p*-nitroanilid beeinflußt werden können. Je hydrophober Xaa gewählt wird, desto effizienter ist die Katalyse.<sup>36</sup>

Mittels röntgenkristallographischer und kernresonanzmagnetischer Untersuchungen<sup>37,38</sup> konnte gezeigt werden, daß für Cyclophilin A im Komplex mit Cyclosporin A kaum eine Änderung in der Grundstruktur vorliegt. Dagegen ändert sich die Struktur von CsA wesentlich, die Unterschiede können gut detektiert werden. Freies, kristallines Cyclosporin zeigt  $\beta$ -Sheets mit  $\beta$ -II'-Turns und vier intramolekulare Wasserstoff-Brücken-Bindungen zu den freien Amid-Bindungen. Komplextiert an Cyclophilin liegen die Amid-Bindungen in *trans*-Konformation vor, es sind keine Brückenbindungen vorhanden und das Molekül „schwingt“ durch.<sup>39,40</sup>

FK506 / Rapamycin bindende Proteine stellen eine Familie von Isomerasen dar, die durch Makrolide, wie FK506, Rapamycin, Meridamycin oder Ascomycin kompetitiv gebunden werden. Die FKBP-Proteine werden in vielen Spezies gefunden und haben molekulare Massen von 12 bis 63 kDa. Die Proteine sind in allen Zelltypen von Säugetieren nachweisbar.<sup>41,42</sup>

Die FKBP's besitzen PPIase-Aktivität mit verschiedenen Substrat-Spezifitäten<sup>43,44</sup> und sind relativ hitzestabil (20 min, 56°C). Das unterscheidet sie deutlich von den Cyclophilinen und ermöglicht so ein einfaches Trennverfahren für beide Proteinfamilien. Humanes FKBP-12 bindet Rapamycin mit einem  $K_d$ -Wert von  $K_d = 0.2 \text{ nM}$  und FK506 wird mit einem  $K_d = 0.4 \text{ nM}$  gebunden.<sup>45</sup> Die PPIase-Aktivität, mit dem Cyclophilin-Standardsubstrat Succ-AAPFpNA bestimmt,

beträgt nur 1-5% der Aktivität von CypA. Ein Austausch von Alanin in der P1-Position gegen eine hydrophobe, sperrige Aminosäure wie Leucin oder Phenylalanin (Succ-FAPFpNA) bewirkt eine 10-fach erhöhte PPIase-Aktivität.<sup>36,44</sup>

Mittels NMR-Spektroskopie und Röntgenkristallstruktur-Analyse wurde belegt, daß das humane Protein FKBP-12 über 5 antiparallel angeordnete  $\beta$ -Sheets und eine kurze  $\alpha$ -Helix verfügt.<sup>46</sup> Im Komplex mit Rapamycin oder FK506 kann für das Bindeprotein kein signifikanter Unterschied zur ungebundenen Form gefunden werden. FK506 und Rapamycin binden in eine tiefe hydrophobe Tasche, für die Interaktionen stehen den Substanzen 14 überwiegend hydrophobe Aminosäuren zur Verfügung. Rapamycin und FK506 haben identische Bindungsdomänen. Im Gegensatz zum Bindeprotein kann für FK506 eine Änderung zwischen freier und gebundener Form gefunden werden. Ungebundenes, kristallines FK506 hat ausschließlich *cis*-Amid-Bindungen. Im Unterschied dazu liegt in Lösung ein Gleichgewicht zwischen *cis*- und *trans*-Konformation vor und im Komplex werden ausschließlich *trans*-Amid-Bindungen gefunden.<sup>47</sup>

Rapamycin weist ein *cis/trans*-Gleichgewicht von (4:1) in organischen Lösungsmitteln auf.<sup>48</sup> Im kristallinen Zustand im Komplex mit FKBP als auch völlig unkomplexiert weist Rapamycin ausschließlich *trans*-Amid-Bindungen auf.<sup>49</sup>

Die immunsuppressive Wirkung von FKBP/FK506 und CypA/CsA wurde in zahlreichen Reviews diskutiert.<sup>22,8,50,51</sup> Ursprünglich wurde angenommen, daß die immunsuppressive Wirkung allein durch die Inhibierung der enzymatischen Aktivität von FKBP-12 bzw. von Cyp-18 erreicht wurde. Genauere Untersuchungen von FK506, CsA und ihren Analoga zeigten jedoch keine bedingte Korrelationen von PPIase-Inhibierung und Immunsuppression.<sup>45</sup> Bekannt ist auch, daß therapeutische Inhibitor-Konzentrationen nur etwa 10% der PPIase-Aktivität hemmen können.<sup>50</sup> Erkenntnisse belegen, daß weder die Proteine FKBP oder Cyclophilin noch FK506 oder Rapamycin allein immunsuppressiv wirken, sondern daß die Komplexe in einer als „gain of function“ bezeichneten Weise die immunsuppressive Wirkung vermitteln. Angriffspunkt beider Komplexe ist die  $\text{Ca}^{2+}$ - und Calmodulin abhängige Proteinphosphatase Calcineurin (CaN)<sup>52</sup>. Diese Phosphatase wird durch die Ausbildung eines ternären Komplexes inhibiert. Zelluläres Zielmolekül für Calcineurin entsprechend seiner Phosphatase-Aktivität ist das cytosolische, phosphorylierte NF-AT (nuclear factor of activated T-cells). Dieser multimere Transkriptionsfaktor liegt im Zell-Kern dephosphoryliert vor (NF-AT<sub>p</sub>). Wird eine Calcineurin-Aktivität unterbunden, erhält NF-AT<sub>p</sub> eine Translokationssperre (Abb.1). Der aktive Transkriptionskomplex am Interleukin-2-Promoter bestehend aus verschiedenen Proteinen und dem DNA-bindenden

NF-AT kann aufgrund der fehlenden cytosolischen Untereinheit nicht „angeschaltet“ werden.<sup>53</sup> Nach Schreiber et al.<sup>51</sup> löst der T-Zell-Rezeptor vermittelte Antigenkontakt eine Signalkaskade aus. Dies führt zum Anstieg des intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Spiegels, welches wiederum eine Aktivierung der  $\text{Ca}^{2+}$ - und Calmodulin-abhängigen Proteinphosphatase CaN bewirkt. Da die Signaltransduktionskaskade im Bereich  $G_0$ – $G_1$  der Proliferation blockiert wird, werden auch alle weiteren wichtigen T-Zell-Aktivierungs-Gene nicht angeregt.<sup>50,54</sup>

Untersuchungen mittels Affinitätschromatographie haben gezeigt, daß der FKBP/Rapamycin-Komplex nicht wie die entsprechenden Komplexe mit FK506 und CsA die Phosphatase CaN inhibiert.<sup>55</sup>

Der Rapamycin/FKBP-Komplex bindet an das FRAP<sup>56</sup> (FKBP-Rapamycin associated Protein). Der Rapamycin-Komplex greift erst im G1-Zyklus ein; die Interleukin-Aktivität wird nicht inhibiert. Es kommt zu einer Blockade der T-Zell-Proliferation und -Differenzierung.

Dies führt weiterhin zur Inhibierung der p70 S6 Kinase.<sup>57</sup>

#### 2.4. Neurotrophische Wirkungen von FK506

In den letzten Jahren zog das Molekül FK506 weitere Aufmerksamkeit auf sich. Die Regeneration nach Nervenschäden durch Unfälle, peripherem Nervenleiden oder Ischias-Leiden ist allgemein sehr lang. Erste Untersuchungen mit FK506 erzielten gute regenerative Effekte.<sup>58,59</sup> Es wurde festgestellt, daß FKBP-12 im Gehirn in einer 10-fach höheren Konzentration als in anderen Geweben vorliegt.

Eines der wichtigsten Ziel-Proteine für Calcineurin im Nervengewebe ist GAP-43 (*growth associated protein-43*). Dieses Protein spielt eine wichtige Rolle in der axonalen Elongation. GAP-43 ist ein Calcineurin-Substrat und ist ein wichtiges Phosphoprotein in Wachstumskegeln. Die Funktion dieses Moleküls besteht in der Sicherung der biochemischen Kopplung zwischen der Phosphatase-Aktivität des Calcineurins und der Mobilität des Wachstumsfaktors. Eine interessante Möglichkeit des Eingreifens für FK506 in diesen Mechanismus wird anhand einer Beschleunigung der axonalen Regeneration durch einen direkten Effekt diskutiert; die Inhibierung des Calcineurins führt zu einer Erhöhung des Phosphorylierungslevels und dem entsprechend auch zu einer erhöhten Aktivität des GAP-43. Desweiteren werden auch indirekte Einflüsse erörtert; die Beweglichkeit des Wachstumskegels wird durch veränderliche  $\text{Ca}^{2+}$ -Levels, bedingt

durch den tetären Komplex FKBP-12/FK506/Calcineurin, erhöht. Es wird angenommen, daß der *transforming growth factor-β* (TFG-β), welcher die NFG-Synthese (*nerve growth faktor*) in bestimmten Zellen stimuliert, ein weiterer natürlicher Ligand für FKBP ist.<sup>60,61</sup>

1995 wurde in diesem Zusammenhang die Bedeutung von Stickstoffmonoxid NO untersucht. NO ist ein durch NMDA (*N-Methyl-D-Aspartat*) vermitteltes Zell-Produkt. Im Nervensystem spielt NO sowohl als Neurotransmitter als auch als Neurotoxin eine wichtige Rolle. Es ist eingebunden in physiologische und pathologische Abläufe (Apoptose). Synthetisiert wird es von der Argenin-NO-Synthase NOS. Als Messenger-Molekül vermittelt Stickstoffmonoxid zwischen Signal-Transduktion in neuraler Kommunikation und Modulation.<sup>62</sup> Im allgemeinen ist die NO-Produktion streng durch Phosphorylationsabläufe in der Zelle reguliert, die NO-Synthase ist für viele Protein-Kinasen Substrat. Dephosphorylierung bedingt einen Überschuß an freien NO-Radikalen. Diese können eine Nervenschädigung hervorrufen.

Calcineurin ist in der Lage Kinasen zu binden, was ein Absinken des Phosphorylierungsgrades bewirkt. Dadurch kann FK506 durch die Bindung an Calcineurin zu einem indirekten Inhibitor für die NO-Synthase werden und es kommt zu einem Absinken der NMDA-Neurotoxizität.<sup>63</sup> Anhand von Zellproben konnte dieser Effekt deutlich verfolgt werden, den gesamten Proben wurden 500 µM NMDA appliziert. Den Proben wurden anschließend unterschiedliche Konzentrationen an FK506 zugegeben. Die Abnahme des prozentualen Zelltodes (% Cell death) kann eindeutig erkannt werden (Tab. 1).

Tabelle 1 FK506 verringert die NMDA Neurotoxizität<sup>62</sup>

Substanz	% ZELLTOD
500µM NMDA	82.8 ± 4.3
+ 500 pM FK506	78.3 ± 4.7
+ 25 nM FK506	67.2 ± 4.1
+ 500 nM FK506	29.7 ± 5.8
+ 1 µM FK506	29.2 ± 4.1
+ 1 µM FK506 + 1µM Rapamycin	82.4 ± 3.3
+ 1 µM cyclosporin	56.7 ± 4.8

Rapamycin kehrt diesen Effekt vollständig um, im Gegensatz zu Cyclosporin A, welches das Zellsterben ebenfalls stoppt.

Diese Beobachtung stützt die Annahme, daß die Calcineurin-Inhibition in neuronale Effekte involviert ist.

Arbeiten von Steiner et al.<sup>64</sup> zeigten Anfang 1997, daß die neuronalen Effekte unabhängig von der immunsuppressiven Wirkung sind. Die Verbindung GPI-1046 (Abb.9) bindet an FKBP, weist aber keine immunsuppressiven Eigenschaften auf.

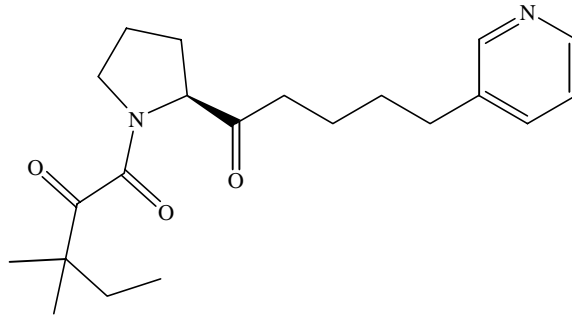


Abbildung 9 Chemische Struktur von GPI-1046, ein neurotrophischer aber nichtimmunsuppressiver Immunophilinligand

Diese Substanz ist nur ein Beispiel für eine Reihe neuer, nichtimmunsuppressiver Substanzen<sup>65</sup>, die das Nervenwachstum positiv beeinflussen können. GPI-1046 erreicht mit picomolaren Konzentrationen maximale Stimulation.<sup>66</sup> Es wurde ebenfalls festgestellt, daß die neurotrophische Potenz dieser Substanz über 100-fach größer als die Bindungsaffinität zu FKBP-12 ist<sup>67</sup>, d. h. GPI-1046 besitzt mehr Potenz das Nervenwachstum zu stimulieren als die Rotamase-Aktivität zu inhibieren. Diskutiert wird, daß ein anderes Immunophilin als FKBP-12 eine höhere Bindungsaffinität zu GPI-1046 hat. Ein Binden an seltener vorkommende Immunophile wie FKBP-12.6 oder Cyclophilin B würden diese Werte begründen. Die neuronalen Effekte könnten auch einen „gain of function“ reflektieren. Die eigentlichen zellularen Mechanismen der neuronalen Wirkungen sind bisher nicht bekannt. Die positiven Forschungsergebnisse, das Wiederauwachen von Gesichtsnerven, die Heilung von Ischias-Leiden, Nervenwachstum im Gehirn, lassen hoffen, daß bald klinisch wirksame Medikamente gefunden werden.



### 3. Diskussion der Synthesen

#### 3.1. Vorbemerkungen

Seit der Entdeckung des Makrolids FK506 sind eine Reihe von Synthesen sowie biochemische und medizinische Untersuchungen in der Literatur veröffentlicht worden. Es erscheint daher im Rahmen dieser Arbeit wenig sinnvoll, viele dieser Veröffentlichungen im Detail zu diskutieren. Mittels Tabelle 3 soll ein kurzer Ausschnitt gegeben werden, welche präparativ synthetischen Arbeiten auf diesem Gebiet in den letzten 10 Jahren vorgestellt wurden. Tabellarisch liegt das Hauptaugenmerk auf der Synthese von FK506 und Analoga bzw. ausgewählter und modifizierter Substanzbereiche. Biochemisch und medizinisch kann ein solcher Überblick nicht gegeben werden, da das Entwicklungs- und Anwendungsgebiet der Immunsuppressiva äußerst mannigfaltig ist.

Tabelle 2      Ausgewählte Literaturstellen zu FK506 Synthesen seit 1990

<u>Autor</u>	<u>Idee</u>	<u>Bemerkungen</u>	<u>Jahr</u>
Schreiber <sup>163</sup>	Totalsynthese von C <sub>8</sub> ,C <sub>9</sub> - <sup>13</sup> C-FK506	über Aldolreaktion Einführung des <sup>13</sup> C-Labelings	1990
Jones <sup>68</sup>	Aldolreaktion	Fragmente C(10)-C(18) C(20)- C(34)	1990
Schreiber <sup>69</sup>	Synthese von 506BD Hydroborierung mit regio - und stereochemischer Kontrolle	Minimierte Größe, aber hohe biologische Aktivität	1991
Yamamoto <sup>161</sup>	Stereokontrollierte intramolekulare En-Reaktion	Fragment C(29)-C(34)	1991
Kessler <sup>70</sup>	NMR-Untersuchungen an <i>cis/trans</i> -Isomeren von FK506	Detektion diastereotoper Methylenprotonen an C(16), C(18), C(23)	1991
Rama Rao <sup>164</sup>	Fragment C(20)-C(34)	Stereoselektive Umsetzung eines C(28)-Bromids mit einem C(27)-Methylketofragment	1991

Hauske <sup>71</sup>	Synthese von Strukturabschnitten von FK506	Synthese von „Erkennungselementen“	1992
Chen <sup>9</sup>	Desmethylierung an C(31), Untersuchung der Metabolite	Mikrobielle Umsetzung	1992
Schreiber <sup>72</sup>	Darstellung von SBL506	Ringoffene Form zeigt biologische Aktivität, aber deutlich schlechter als FK506	1993
Clardy Schreiber <sup>73</sup>	Totalsynthese von FK506 und analogen Strukturen durch Einbau von Peptidsequenzen	Konvergente und stereokontrollierter schrittweiser Aufbau der Moleküle	1993
Bach <sup>74</sup>	Bestimmung von C-C und C- N Rotationsbarrieren in Mo- dellverbindungen zu FK506	Variationen im $\alpha$ -Ketoamid-Bereich	1993
Teague <sup>75</sup>	Synthetische Variationen der Effektordomäne	Fragmente C(1)-C(13) einschließlich Cyclohexylteil	1993
Organ <sup>76</sup>	Synthese von C(21)-FK506- Analoga	z.T. antagonistische Eigenschaften der neuen Verbindungen gegenüber FK506	1993
Kawei <sup>77</sup>	Synthese von C(18)- Ascomycin-Analoga	( <i>S</i> )-Isomere als Antagonisten zu FK506	1993
Shafiee <sup>12</sup>	Enzymatische Synthese ver- schiedener Desmethylierungs- produkte von Ascomycin	Umsetzung mit <i>O</i> :Methyltransferase Resultat: C-15 hat großen Einfluß auf biologische Aktivität	1993
Holt <sup>65</sup>	Synthese und Röntgen- Untersuchungen an FK506- Analoga	Synthese hoch-affiner FKBP- Liganden ( $K_i < 1$ nM), Darstellung substituierter Diketo- und Piperidin- bereiche	1993
Maier <sup>78</sup>	Synthese des C21-C34- Fragment	Regio- und stereoselektive Takei- Kupplung	1993
Fesik <sup>79</sup>	NMR-und Röntgen- Untersuchungen an 7,8- <i>cis</i> und 7,8- <i>trans</i> -Ascomycin	Resultat: FKBP bindet nur die <i>trans</i> - Form der aktiven Komponente	1993

Shafiee <sup>11</sup>	Darstellung von 31-O-Desmethyl-FK506	Umsetzung mit <i>O</i> :Methyltransferase Resultat: 31-O-Desmethyl-FK506 ist biologisch aktiv	1994
Luengo <sup>80</sup>	Synthese makrocyclischer FK506-Analoga	Synthese von Diketo-Strukturen unter Erhalt des Pipecolin- $\alpha$ -Ketoamid-Bereiches	1994
Hauske <sup>81</sup>	Synthese kleiner FK506-Analoga	Erhalt der Amino-Keton-C(7)-C(8)-Einheit als Erkennungselement für FKBP	1994
Teague <sup>82</sup>	Synthese makrocyclischer FK506-Analoga	Aktivität gegenüber FKBP, aber Aktivitätsverlust gegenüber Calcineurin	1994
Wang <sup>83</sup>	Austausch der C(9)-Carbonylgruppe gegen unpolare Gruppen	Variation im Tricarbonylbereich von FK506	1994
White <sup>84</sup>	Stereoselektive Aldolkondensation mit einem $\alpha$ -chiralen Aldehyden	Fragment C(20)-C(34)	1994
Furber <sup>85</sup>	Synthese und Untersuchung offenkettiger FK506-Analoga (SBL506) 13-O-Desmethoxy-Verbindungen	Zwischen C17 und C18 kein Ringschluß Bindung an FKBP	1995
Sinclair <sup>86</sup>	Synthese von 32-O-Aryl-Ether von Ascomycin	Umsetzung mit $\text{Ar}_3\text{Bi}(\text{OAc})_2$	1995
Teague <sup>87</sup>	Synthetische Variation der Effektordomäne	Variation im Bereich C(10)-C(15)	1995
Tatlock <sup>88</sup>	Untersuchung der Pyranoseeinheit	Fragment C(1)-C(14)	1995

Ireland <sup>173</sup>	Totalsynthese von FK506 Reduktive Öffnung eines Spiroenone-Systems	Fragmentaufbau durch Verknüpfung kleinerer Untereinheiten	1996
Babine <sup>89</sup>	Synthese makrocyclischer FK506-Analoga	Darstellung über Aktivester	1996
Dragovich <sup>90</sup>	Synthese von Carbamid-Struktureinheiten im Bereich C1-C10	Untersuchung der PPIase-Aktivität, Bindung an FKBP, Röntgenkristallstrukturen	1996
Crabtree, Schreiber	Homo- und Heterodimerisierung von FK506 und CsA, Wirkung als CID	Protein-Dimere über CID's	1996
Wagner <sup>91</sup>	Darstellung verschiedener Analoga auf Basis Ascomycin	24- <i>epi</i> -Ascomycin, 24-Oxo-22-norascomycin, 22-Norascomycin	1996
Schreiber <sup>92</sup>	Darstellung von FK1012	Dimerisierung mittels Olefinmethatase	1997
Smith <sup>93</sup>	Verknüpfung mittels Dithiankupplung	Darstellung von FK506 und Analoga	1998
Maier <sup>167</sup>	Darstellung des Cyclohexylfragmentes	Schlüsselschritte: Homolytische Desoxygenierung Regioselektive Benzylidenringöffnung	1998
Holt <sup>94</sup>	Synthese von FK1012 und Analoga	Darstellung neuer CID's	1998
Wiederrecht <sup>95</sup>	Darstellung von 32-O-(1-Hydroxyethylindol-5-yl)-Ascomycin	Resultat: schwächere Bindung an FKPB als FK506, aber potentere Inhibierung des Calcineurin	1998
Maier <sup>96</sup>	Darstellung von C21-C26 FK506	Schlüsselschritte: Wittig-Reaktion, Hydroborierung, Aldolreaktion	1999
Hashida <sup>97</sup>	Synthese von FK506-dextran	Untersuchung der chemischen, biochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften	1999

### 3.2. Retrosynthese zum ersten Teilstück

Das Zielmolekül /1/ läßt sich retrosynthetisch durch Ringöffnung am Amid und Herausschneiden einer C-2 Einheit (via Aldolreaktion) auf den C10-C34-Aldehyd /1.1/ zurückführen. Diese Verbindung kann weiter zwischen C20 und C21 in zwei etwa gleich große Untereinheiten /1.2/ und /1.3/ zerlegt werden. In der Vorwärtsrichtung sollten diese beiden Teilstücke über eine stereoselektive vinyloge Addition an den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd /1.3/ zusammengesetzt werden (Abb. 10). Es kann angenommen werden, daß über eine inside-alkoxy Reaktivkonformation das richtige Diastereomer erhalten wird. Die Realisierbarkeit dieser Verknüpfung soll an einem Modellsystem untersucht werden.

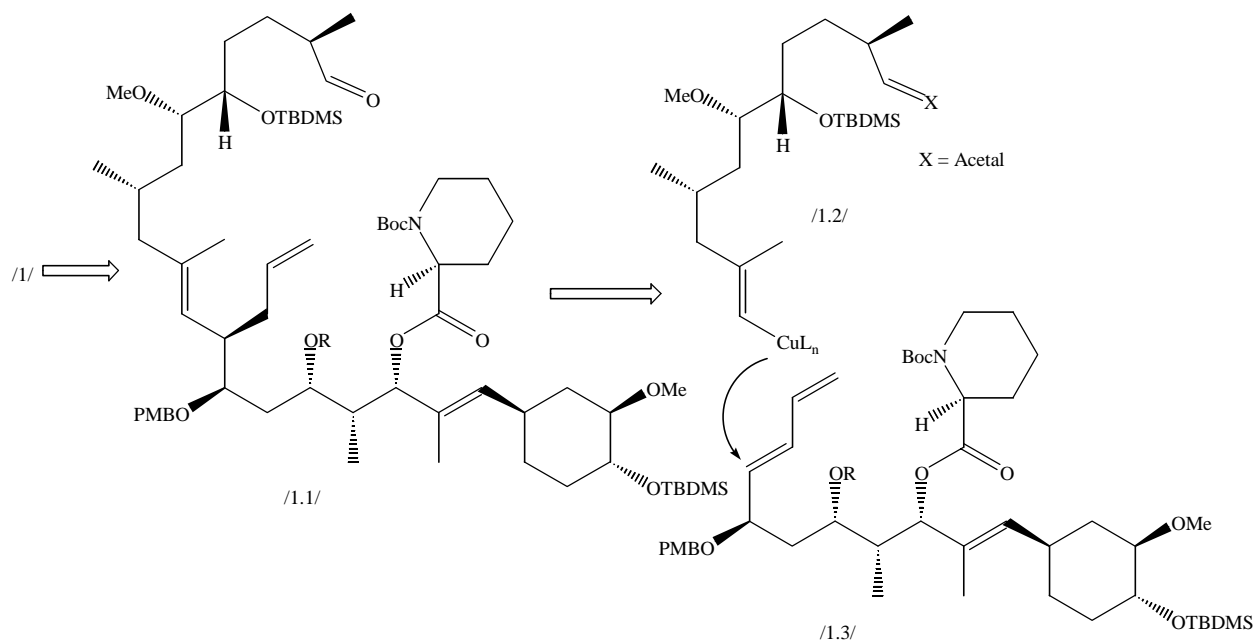


Abbildung 10 Retrosyntheseplan für das Zielmolekül 13-Desmethoxy-FK506

Um die C10-C18-Einheit /4/ mit den gewünschten Stereozentren zu erhalten (Abb. 11), ist geplant, die offenkettige Verbindung über das Butyrolacton /5/ zu synthetisieren. Das räumlich anspruchsvolle Stereozentrum benachbart zum Ring läßt mit hohen Diastereoselektivitäten die *trans*-Stellung der Methylgruppe an C-4 erwarten.

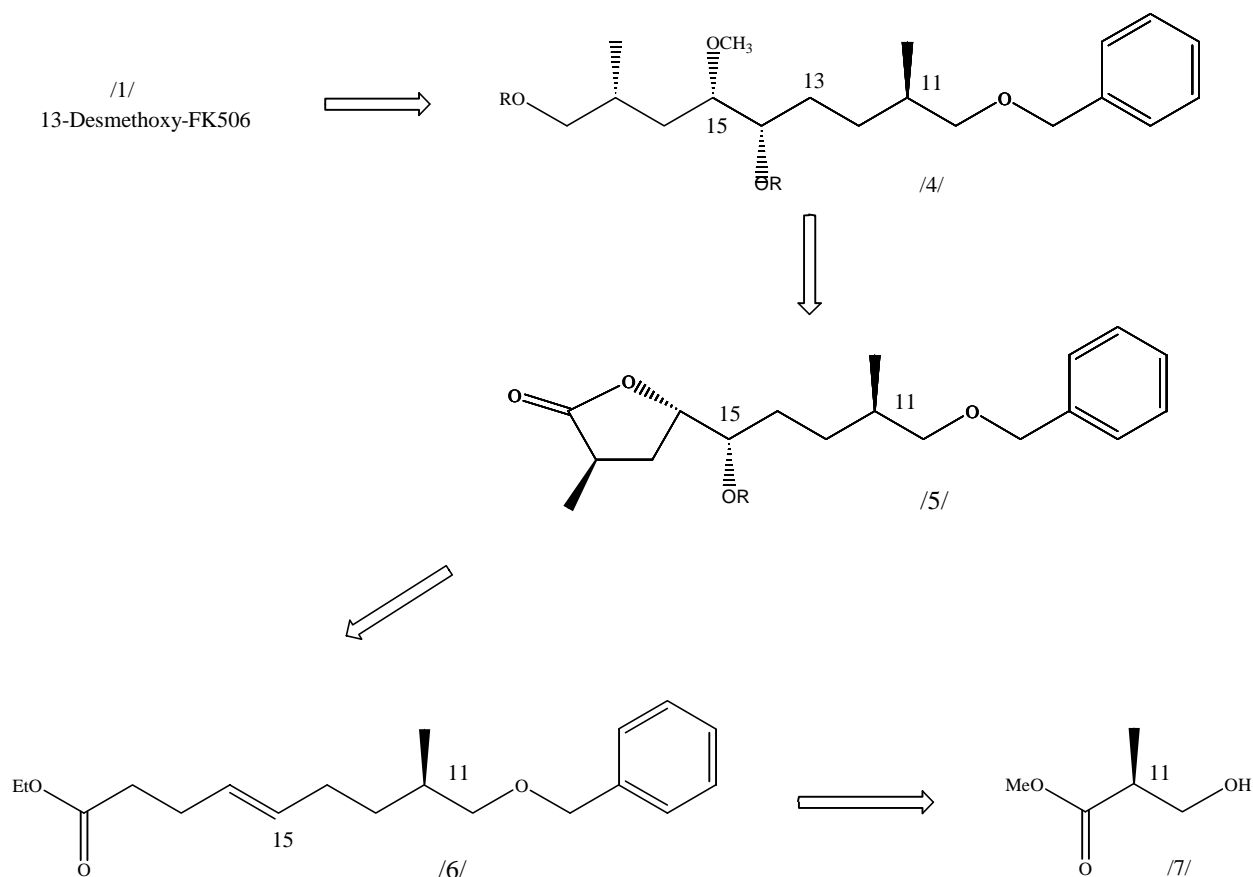


Abbildung 11 Retrosynthese zu Baustein C10-C18-13-Desmethoxy-FK506

Das Lacton kann durch eine asymmetrische Dihydroxylierung aus Baustein /6/ dargestellt werden. Der substituierte Non-4-ensäureethylester soll aus der Ausgangsverbindung *S*-(+)-Hydroxyisobuttersäuremethylester /7/ synthetisiert werden.

### 3.3. Synthese des C10 – C18- Teiles für 13-Desmethoxy-FK506

Ausgangsmolekül für das erste Teilstück des Makrolids ist die Verbindung *S*-(+)-Hydroxyisobuttersäuremethylester /7/, mit dieser Substanz kann die Synthese von Beginn an mit einem chiralen Zentrum geführt werden.

Die *R*- und *S*-Isomere des Esters stellen bifunktionale Komponenten dar, die in der organischen Chemie in der Synthese optisch aktiver Moleküle als Startverbindungen genutzt werden.<sup>98,99,100,101</sup>

Hydroxyisobuttersäuremethylester wird nach einer Vorschrift von Widmer et al.<sup>102</sup> mit Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat /8/ umgesetzt. Der synthetische Vorteil der sauer katalysierten Benzylie-

Die freie Hydroxygruppe liegt zum einen in den relativ hohen Ausbeuten, die erreicht werden konnten und zum anderen in dem weitestgehend racemisierungsfreien Ablauf der Reaktion. Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat /8/<sup>103,104</sup> wird aus Trichloracetonitril und Benzylalkohol dargestellt, die Synthese wird basisch durch Natrium-*n*-octylat katalysiert. Die Reaktion läuft sehr schnell und mit hoher Ausbeute, dies ist an dem rasch verschwindenden Nitrilgeruch und anhand der Dünnschichtchromatographie zu erkennen. Die schwach exotherme Reaktion von Trichloracetonitril mit Benzylalkohol wird durch den starken induktiven Effekt (-I) der Chloratome begünstigt. Die Salze der Imidsäureester sind empfindlich gegen Säuren und thermische Belastung<sup>105</sup>, sie reagieren unter Pinner-Umlagerung, deshalb wurde das Imidat vor jeder Reaktion neu dargestellt.

3-Benzyloxy-2-methylpropionsäuremethylester /9/ wurde in drei verschiedene Synthesen eingesetzt.

### 3.3.1. Darstellung des Pent-2-ensäuremethylester /11/

Der erste von uns gewählte Weg ist eine Ein-Topf-Synthese nach Annunziata et al.<sup>106</sup> und Krief et al.<sup>107</sup> direkt zu dem substituierten Pent-2-ensäuremethylester /11/ (Abb. 12). In einem ersten Schritt wird die Esterfunktion durch Dibal-H in der Kälte in ca. 2 Stunden reduziert, im zweiten Schritt werden die Horner-Emmons-Komponente, Diethylmethylphosphonoacetat /10/, und Natriumhydrid in hohem Überschuß (2.5 eq.) suspensiert in 1,2-Dimethoxyethan in den Ansatz gegeben. Nach Dünnschichtchromatographie und NMR-Untersuchungen mußte festgestellt werden, daß die Reaktion mit sehr schlechten Umsetzungsraten abläuft und nicht vollständig reproduzierbar durchzuführen ist. Veränderte molare Verhältnisse der Reaktionspartner zeigten keine Verbesserung im Ablauf der Reaktion.

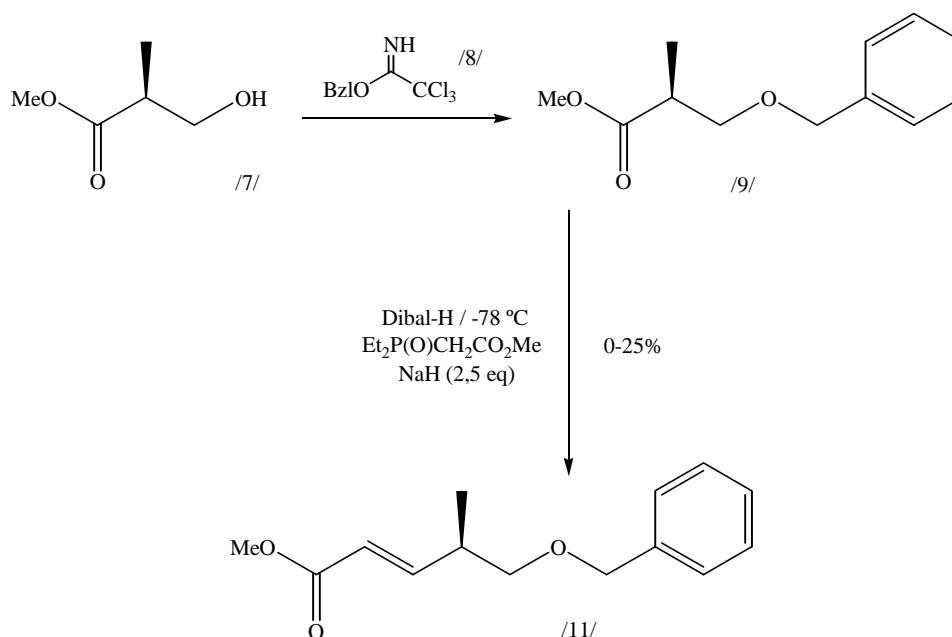


Abbildung 12 Erster Syntheseweg zur Darstellung des substituierten Pent-2-ensäuremethylester /11/

In einem zweiten von uns gewählten Syntheseweg<sup>108</sup> wird der Ester /9/ mit Dibal-H in Anwesenheit von Diethylmethylphosphonoacetat (Abb. 13) umgesetzt. In diesem Fall wird die Phosphorkomponente mit *n*-Butyllithium und dem Ester in der Kälte vorgelegt und erst dann wird Dibal-H in den Ansatz gegeben.

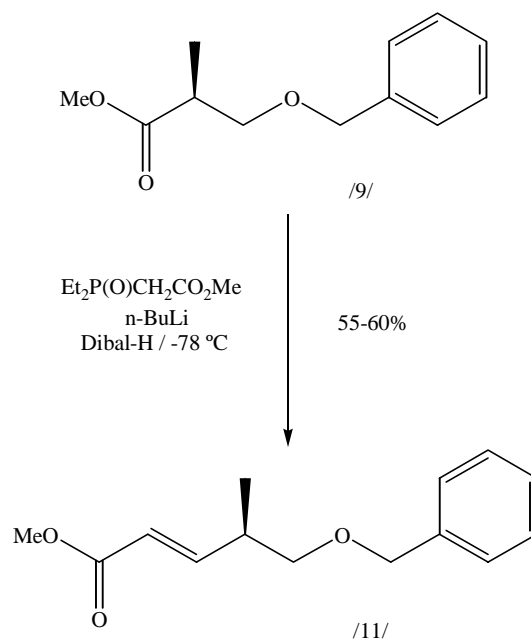


Abbildung 13 Zweiter Syntheseweg zur Darstellung des substituierten Pent-2-ensäuremethylester /11/

Die Reduktion des Esters bleibt auf der Aldehyd-Stufe stehen und geht unter nukleophilen Angriff eine Horner-Emmons-Olefinierung<sup>109</sup> ein. Bei der Durchführung dieses Versuches haben



wir THF als Lösungsmittel und tiefe Temperaturen ( $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) gewählt, eine Überreduktion bis zum Alkohol konnte für diesen Reaktionsablauf nicht beobachtet werden.

Mit Ausbeuten von 55-60% lieferte diese Synthese relativ gute Ausbeuten, aber ein wichtiges Anliegen dieser Arbeit war es, eine Synthesestrategie mit den bestmöglichen Ergebnissen und Ausbeuten zu finden.

Es wurde eine dritte Variante zur Darstellung des ungesättigten Esters gewählt.

Im dritten Syntheseweg (Abb. 14) wird im ersten Schritt Methylisobuttersäurebenzylester /9/ mit Lithiumalanat zum Alkohol /12/ reduziert, die Reaktion wird in Abwandlung zu Meyers et al.<sup>110</sup> mit einem leichten Überschuß (1.1 eq) an  $\text{LiAlH}_4$  unter Eiskühlung durchgeführt.

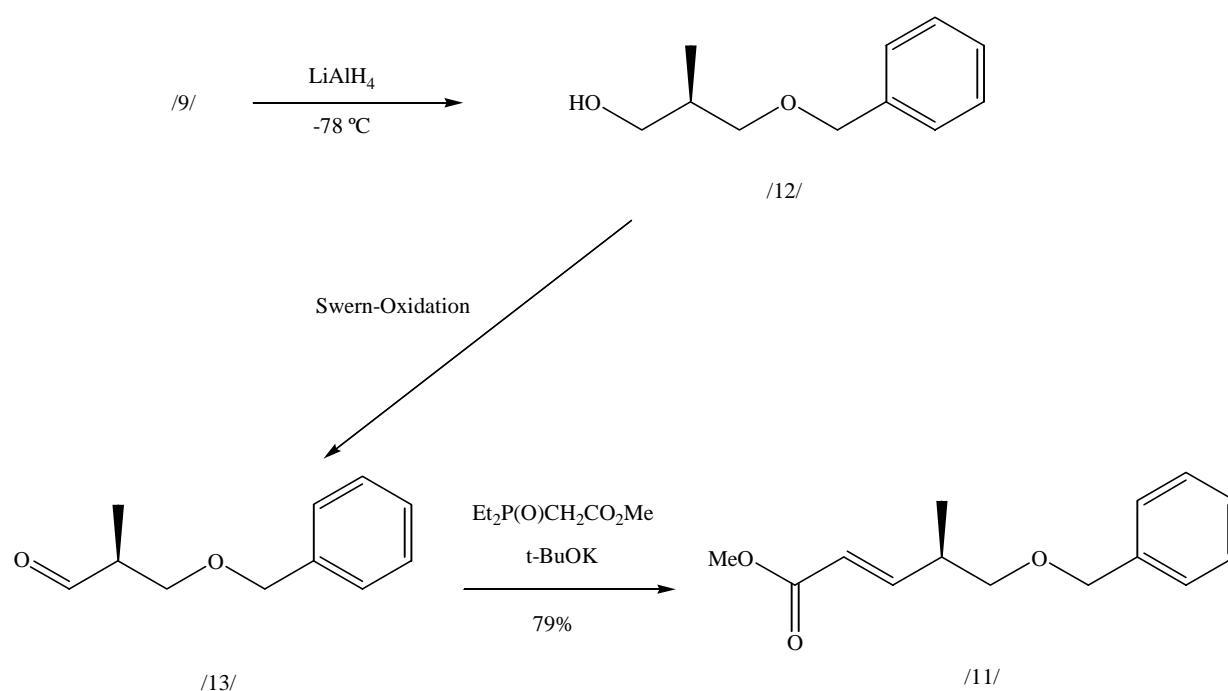


Abbildung 14 Dritter Syntheseweg zur Darstellung des substituierten Pent-2-ensäuremethylester /11/

Die Reaktion kann nach relativ kurzer Zeit ( $2\frac{1}{2}$  h) unter Anwendung des Fieser-Quench's<sup>111</sup> abgebrochen werden. Diese Form des Abbruchs erleichtert im großem Maße die Aufarbeitung, die anorganischen Anteile fallen als Niederschlag aus und können so einfach entfernt werden.

Zur Ermittlung von Enantiomerenreinheiten wählten wir die HPLC an chiralen stationären Phasen<sup>112</sup>, durch die diastereomeren Wechselwirkungen zwischen chiraler fester Phase und dem jeweiligen Enantiomeren können unterschiedliche Retentionszeiten resultieren, so daß eine genaue Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses ermöglicht wird.

HPLC-Untersuchungen des gereinigten 3-Benzyloxy-2-methyl-propanols /12/ an dem chiralen Träger Chiracel OH-B, zeigten, daß nur ein Enantiomer vorliegt.

Der Alkohol /12/ wird im nächsten Schritt einer Swern-Oxidation<sup>113,114</sup> unterzogen, die Swern-Oxidation wird mit absoluten Lösungsmitteln und Reagenzien durchgeführt, trotz niedriger Temperaturen ist ein schneller Reaktionsumsatz zu beobachten. Ein Vorteil dieser Methode ist in den mindergiftigen, einfach abtrennbaren Nebenprodukten CO, CO<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S, und Et<sub>3</sub>N\*HCl zu sehen<sup>115</sup>. Im ersten Schritt dieser Reaktion reagieren (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO und (ClCO)<sub>2</sub> unter spontaner Abspaltung von CO und CO<sub>2</sub> miteinander, wobei sich das sauerstofffreie, aktive Zwischenprodukt [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S<sup>+</sup>-Cl] Cl<sup>-</sup> bildet, mit dem Alkohol kommt es zur Alkoxysulfoniumbildung, welches in Anwesenheit von Et<sub>3</sub>N in den gewünschten Aldehyd und (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S zerfällt.

Aufgrund der Instabilität des Aldehyds /13/, Hydratisierung in den meisten Lösungsmitteln (Bildung von *Gem*-Diolen) oder Zersetzung<sup>116</sup> durch Kontakt mit Luft wird die Reaktion keiner Säulenchromatographie unterzogen, sondern als Rohprodukt aufgearbeitet, getrocknet und ohne weitere Reinigung in die nächste Umsetzung gegeben. Anhand der aufgenommenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (Abb. 15) des Rohaldehydes und der gewonnenen Menge kann von einem nahezu quantitativen Umsatz ausgegangen werden.

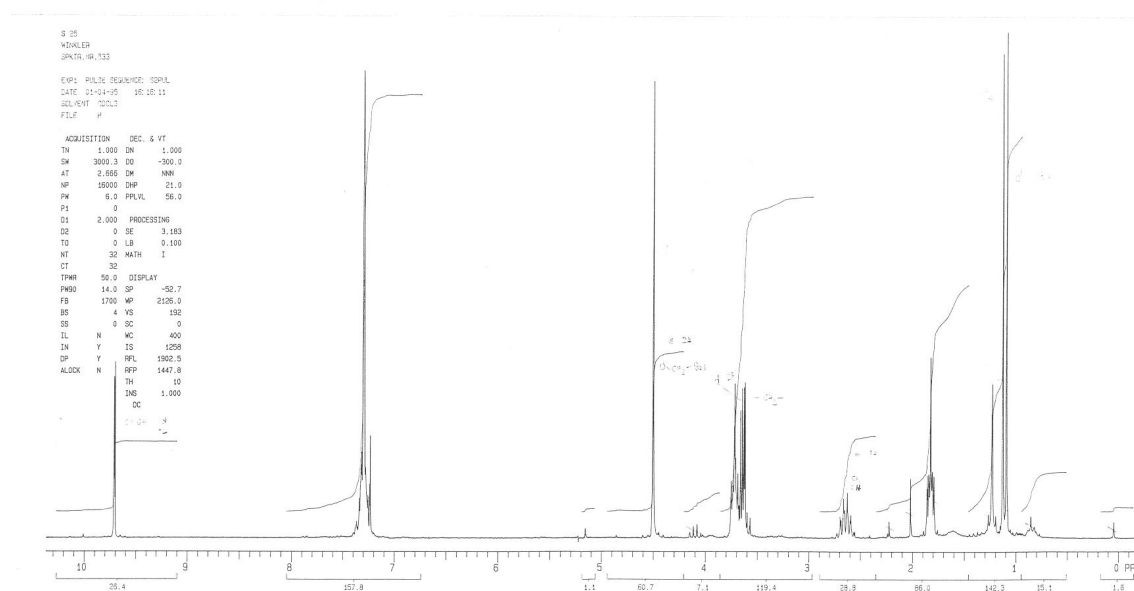


Abbildung 15 Rohspektrum des Aldehyds /13/

Um zu dem ungesättigten Ester /11/ zu gelangen, wird der Rohaldehyd einer Wittig-Reaktion unterzogen. Die direkte Umsetzung von Aldehyden mit Wittig- oder Horner-Emmons-Reagenzien ist mehrfach in der Literatur<sup>113,117,118</sup> beschrieben. Auch diese Umsetzung wurde mit den reaktiven Horner-Emmons-Reagenz – Diethylmethylphosphonoacetat /10/ – durchgeführt. Die Reaktion wird in absoluten THF bei einer Temperatur von  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durchgeführt, das durch *t*-BuOK generierte Carbanion greift nukleophil den Aldehyd an und reagiert mit guten Ausbeuten zum ungesättigten *trans*-Produkt (*E*, 4R)-5-Benzyloxy-4-methylpent-2-ensäure-methylester /11/. Chargen, der drei gewählten Reaktionswege wurden von uns mittels HPLC an chiralen Trägern verglichen.

Die günstigste Enantiomerenverteilung mit 95: 5 (ee = 90%) konnte mit Reaktionsweg 3, also Reduktion des Esters /11/ mit  $\text{LiAlH}_4$ ; Swern-Oxidation mit anschließender Horner-Emmons-Reaktion, gefunden werden. Für Reaktionsweg 2 wurde ein deutlicher Anteil des *cis*-Isomers anhand der olefinischen Protonenverschiebung in Bereich 5-6 ppm (zwei Multipletts bei 5.75-5.78 bzw. 6.45-6.70) gefunden. Beide Isomere konnten mittels Flashchromatographie angetrennt werden.

Für die Reduktion der Doppelbindung wurde eine simple, aber sehr wirkungsvolle Methode ausgewählt. Der ungesättigte Ester /11/ wird nach einer modifizierten Vorschrift von Pak et al.<sup>119</sup> in absolutem Methanol aufgenommen und auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Frisch gemahlene Magnesium wird im 4-fachen Überschuß addiert. Nach wenigen Minuten ist der Beginn der exothermen Reaktion anhand der Methanolatbildung und daraus folgender Wasserstoffentwicklung zu erkennen. Die Reaktion wird durch Zugabe von 3N HCl abgebrochen. Nach Aufarbeitung wird der gesättigte Ester 5-Benzyloxy-4-methyl-pentansäuremethylester /14/ in guten Ausbeuten erhalten.

Über eine Ein-Topf-Reaktion<sup>120,121</sup> wird 7-Benzyloxy-3-hydroxy-6-methyl-hept-1-en /15/ (Abb. 16) erhalten. Im ersten Schritt der Reaktion wird die Verbindung zum Aldehyd reduziert, der gesättigte Ester wird in absolutem Toluol in der Kälte vorgelegt, Dibal-H wird im Überschuß zugegeben, die Reaktion des Esters ist anhand der Trübung des Ansatzes und dünnschichtchromatographisch zu erkennen.

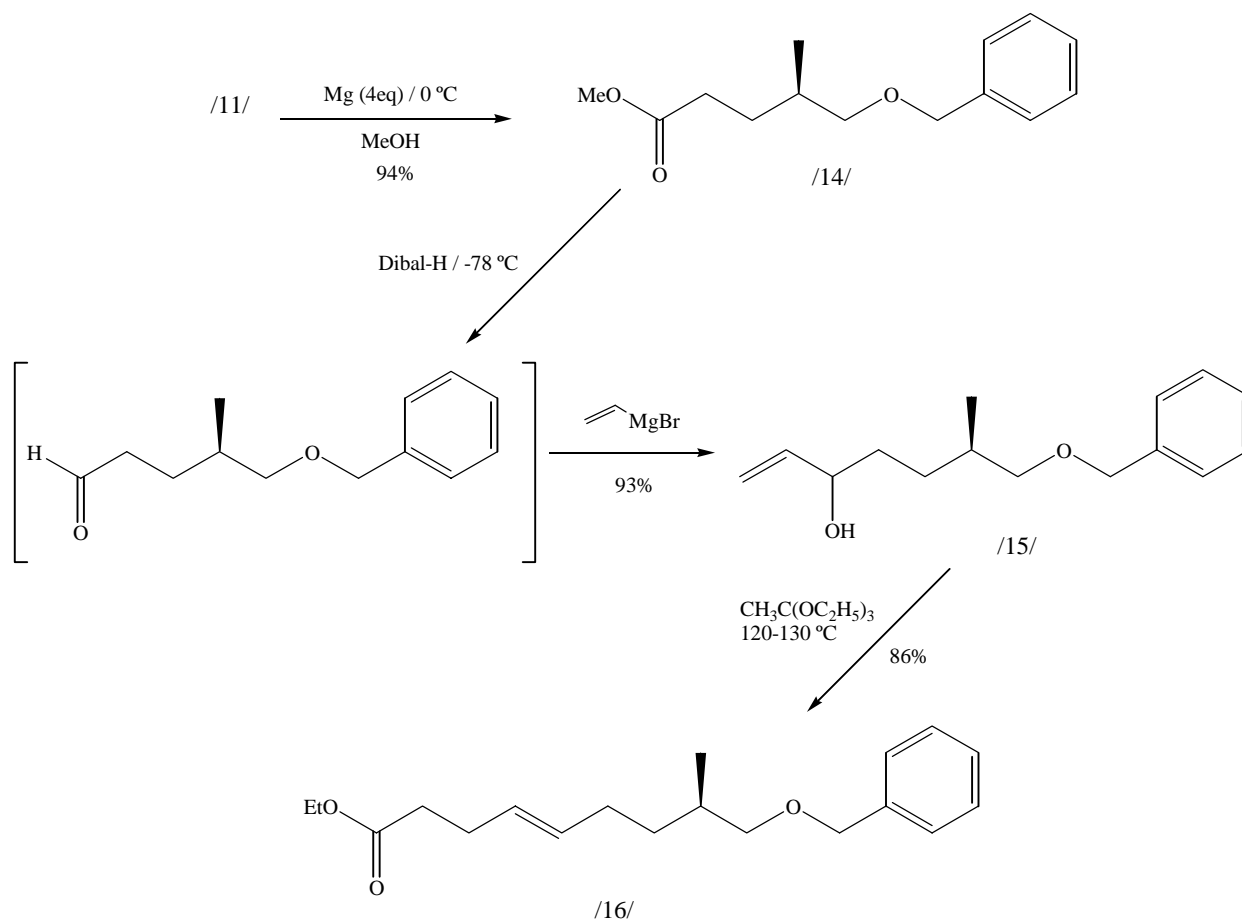


Abbildung 16 Darstellung von 9-Benzyloxy-8-methyl-non-4-ensäureethylester /16/

Im zweiten Teilschritt der Reaktion reagiert der Aldehyd nach Addition von Vinylmagnesiumbromid zum Allylalkohol /15/.

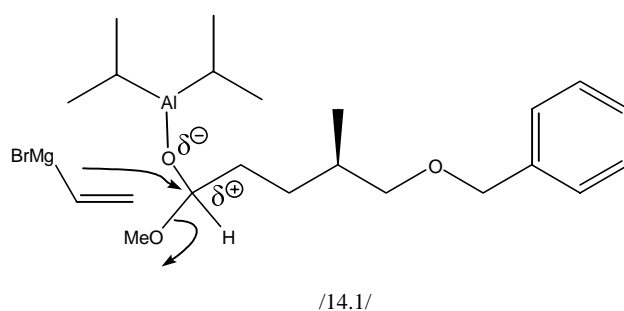


Abbildung 17 Angriff der Grignard-Verbindung

Die beiden Teilreaktionen treten hierbei nicht in Konkurrenz zueinander. Das Produkt resultierend aus der Reaktion zwischen Dibal-H und dem Aldehyd zerfällt nicht so rasch bei tiefen Temperaturen, andererseits ist die Nukleophilie des Grignard so groß, daß es ausschließlich zur Allylalkohol-Bildung kommt.

Nach klassischer, aber durch schlechte Phasentrennung schwieriger Aufarbeitung konnte das Syntheseprodukt in hoher Ausbeute isoliert werden.

Mittels Claisen-Umlagerung<sup>122</sup> (Abb. 18) wird der Allylalkohol in den ungesättigten Ester 9-Benzyloxy-8-methyl-non-4-ensäureethylester /16/ überführt.

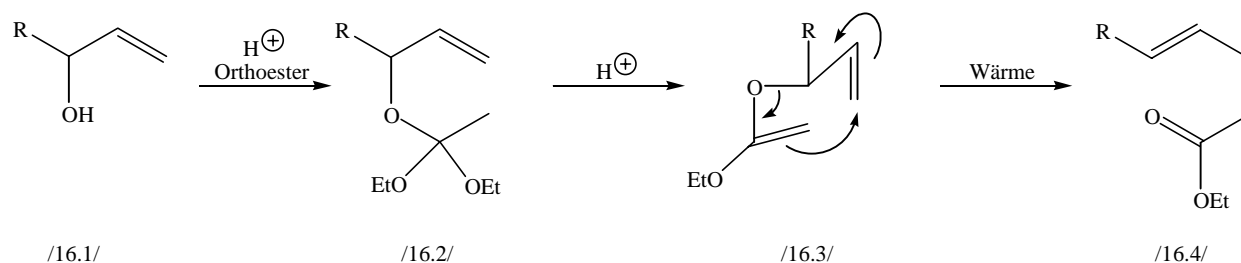


Abbildung 18 Schritte der Claisen-Umlagerung

Diese C-C-Bindungsknüpfung ist vergleichbar mit einer konzertierten [3,3]-sigmatropen Reaktion eines Allyl-Ketenacetal (Abb. 19).

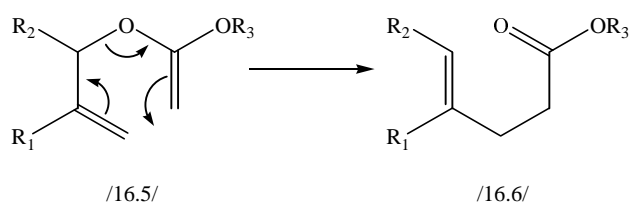


Abbildung 19 [3,3]-sigmatrope Reaktion eines Allyl-Vinylethers

Der ungesättigte Ester kann in guten Ausbeuten erhalten werden.

Der Ester wurde mittels HPLC an chiralen Trägern untersucht, die Substanz konnte mit einer hohen Reinheit erhalten werden.

### 3.3.2. Die asymmetrische Dihydroxylierung

Die Dihydroxylierung von Olefinen unter Anwendung von Osmiumtetroxid wird in der Literatur<sup>123,124,125</sup> oft beschrieben, OsO<sub>4</sub> ist ein vielseitig verwendetes und zuverlässiges Reagenz. Bei der Umsetzung mit OsO<sub>4</sub> wird die Doppelbindung immer von *einer* Seite angegriffen, so daß vicinale *cis*-Dirole entstehen. Ausgehend von prochiralen Alkenen werden als Reaktionsergebnis racemische Dirole erhalten, da der Angriff auf beiden Seiten der Doppelbindung gleich wahrscheinlich ist.

Nach intensiven Forschungen in den letzten Jahren konnte eine neue Methode von Sharpless et al.<sup>125</sup> und anderen Arbeitsgruppen<sup>126,127</sup> vorgestellt werden.

Die entwickelte Synthese arbeitet hoch enantioselektiv und das hochgiftige Osmiumtetroxid wird gegen Kaliumosmat getauscht. Möglich wird dies durch eine komplexe Reaktionsführung, d.h.:

- durch den Einsatz eines reaktionsbeschleunigenden chiralen Liganden,
- durch das Einsetzen von Methansulfonsäureamid wird eine schnelle Hydrolyse des ersten Reaktionsproduktes erzielt,
- durch ein Zwei-Phasen-Reaktionsgemisch *tert*-Butanol/ H<sub>2</sub>O,
- durch schnelle Reoxidation des Osmates

Sharpless führte u.a. die Verwendung von Chinin- bzw. Chinidin-Liganden in die Synthese ein und konnte zeigen, daß die entstehende „Bindungstasche“ eine Seitendifferenzierung ermöglicht und damit eine Bevorzugung des Angriffs einer Seite der Bindung erreicht wird.

Die Träger der chiralen Information Dihydrochinin (DHQ) /17.1/ und Dihydrochinidin (DHQD) /17.2/ werden mit bifunktionellen aromatischen Spacern zu den ADH-Liganden /17.3/-/17.5/ umgesetzt, (Abb. 20).

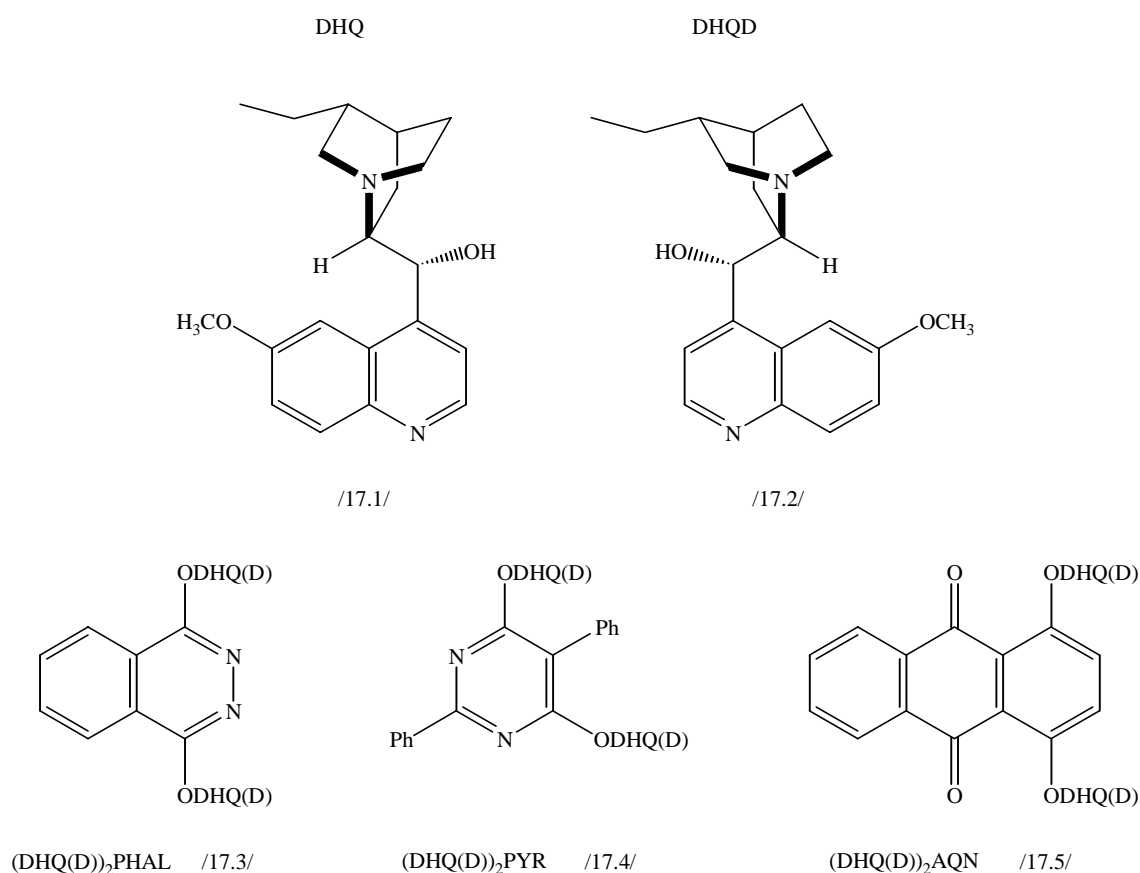


Abbildung 20 Chemische Struktur der Aminoalkohole Dihydroquinin (DHQ) und Dihydrochinidine (DHQD) und entsprechender ADH-Liganden

Es wurde eine empirische Regel in Form eines Koordinatensystems (Abb. 21) entwickelt, dieses Koordinatensystem wird durch die Doppelbindung in vier Quadranten unterteilt. Anhand der sterischen Abschirmungen (sterische Barrieren im Olefin-Ligand-Osmat-Komplex) der einzelnen Quadrantenbereiche können Aussagen über den attraktivsten Bereich eines Angriffs getroffen werden.

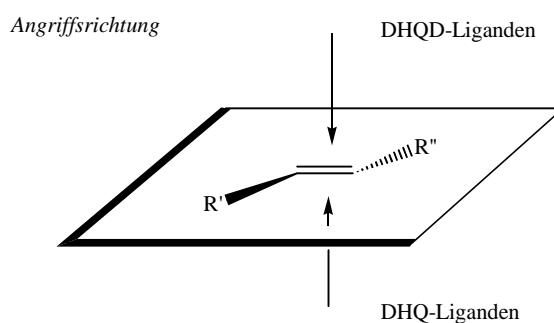


Abbildung 21 Modell der Seitendifferenzierung bei der ADH

Nicht für alle Verbindungen, wie bestimmte Allylalkohole, Homoallylalkohole oder 1,1-disubstituierte Olefine können eindeutige Aussagen getroffen werden. Eine Abnahme der Enantioselektivität wird beobachtet, wenn zwischen Methyl- und Methoxygruppen unterschieden werden muß. Somit mußten konkrete Modelle für die Seitendifferenzierung entwickelt werden. Für die Betrachtung des Reaktionsablaufes auf molekularer Ebene erarbeiteten Sharpless et al.<sup>125</sup> und Corey et al.<sup>128</sup> Modelle auf Grundlage von *ab initio* Berechnungen, Röntgenstrukturdaten und kinetischen Daten. In beiden Modellen bildet der chirale Katalysator eine Tasche, in dieser „binding pocket“ wird das Olefin durch z.B. hydrophobe Wechselwirkungen festgehalten. Das Osmat bindet an das Chinuclidyl-Stickstoffatom des Chinins. Sharpless erklärt den Osmatangriff mittels eines [2+2]-Mechanismus, Corey zeigt einen [2+3]-Mechanismus auf. Der [2+2]-Mechanismus ist ein zweistufiger Prozeß. Das Olefin geht eine Cycloaddition mit der Os-O-Doppelbindung ein, es wird ein Osmaoxetan im Übergangszustand gebildet (Abb. 22, links). Im zweiten Schritt erfolgt die Umlagerung zum Osmatester.

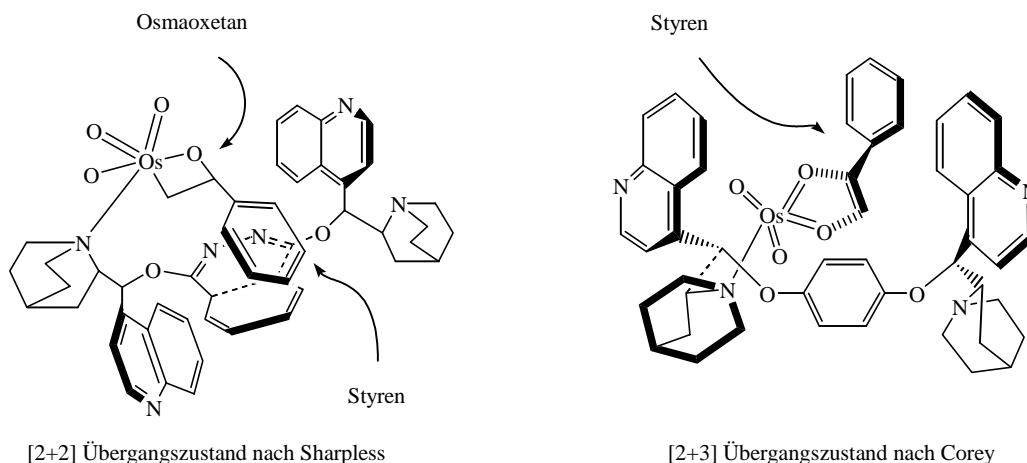


Abbildung 22 Schematische Darstellung der nach Sharpless und Corey befürworteten Übergangszustände

Styren (gewähltes Bsp.-Olefin in Abb. 22) ist nach Sharpless so eingebettet, daß der Phenylring parallel zu den Phthalazinringen liegt.

Eine Analyse zwischen Verhältnis Reaktionstemperatur und Enantiomerenüberschuß ergaben eine nichtlineare Eyring Gleichung<sup>129</sup>, in diesem Zweistufenprozess hat jeder Teilschritt seine eigenen Aktivierungsparameter und damit Anteil an der Selektivität. Beide Teilschritte des [2+2]-Mechanismus tragen zu den beobachteten facialen Selektivitäten bei. In Corey's [2+3]-Modell werden die Wechselwirkungen zwischen dem Styren und den Ringsystemen der Chinoneinheiten betrachtet. Es wird ein 5-Ring-Übergangszustand interpretiert.

Im Katalysezyklus (Abb. 23) reagiert das Olefin mit dem Osmat zum Osmium-Glycolat, das durch Methansulfonsäureamid zu Glycol und Osmium(VI) gespalten wird. Das Hydrolyseprodukt des Osmiums geht in die wäßrige Phase über und wird durch das rote Blutlaugensalz zum Osmium(VIII) reoxidiert, durch Rekoordination an den Stickstoff im Liganden kann der Zyklus erneut beginnen.



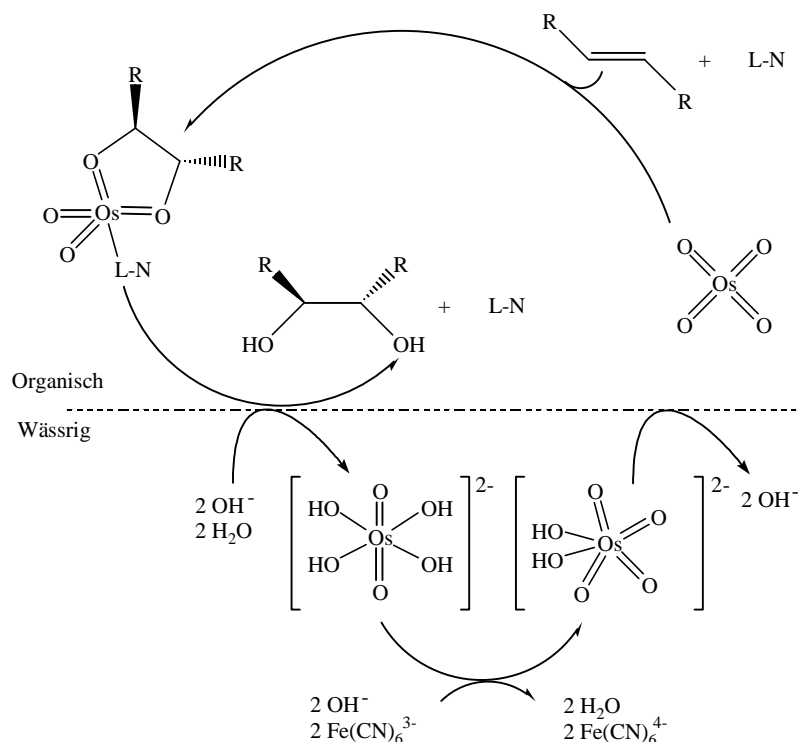


Abbildung 23 Schematische Darstellung des Katalysezyklusses der ADH-Reaktion mit  $\text{K}_3\text{Fe(CN)}_6$  als Cooxidationsmittel

Die Darstellung des Liganden  $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$  erfolgt durch Erhitzen am Rückfluß des freien Chinins mit Dichlorphthalazin in Toluol und nachfolgender Zugabe von Kaliumcarbonat und Kaliumhydroxid. Der Ligand wird als kristallines Produkt aus Essigsäureethylester mit einer Ausbeute von 71% erhalten.

Für die Hydroxylierung werden die anorganischen Bestandteile  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{Fe(CN)}_6$  und  $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$  in Wasser gelöst. Der Ligand  $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$  wird in *tert*-Butanol aufgenommen. Der Reaktionsansatz wird auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und Methansulfonsäureamid wird zugegeben. Zur Vereinfachung der Aufarbeitung wird die gesamte *t*-BuOH-Phase zur Trockne eingedunstet und anschließend wird der Rückstand in Wasser aufgenommen. Das Hydroxylierungsprodukt wird aus der wässrigen Phase mittels Methylenchlorid extrahiert.

Die Auswertung der gewonnenen analytischen  $^1\text{H-NMR}$  Daten ergab, daß sowohl die offenkettige Ethylesterverbindung als auch das nach Ringschluß entstehende Butyrolacton nach der oben beschriebenen Reaktion entstehen. Am deutlichsten konnte dies anhand der C-3 Signale für das Lacton bei 4.49-4.41 ppm (Multipllett) beobachtet werden.

Um 9-Benzyloxy-4,5-dihydroxy-8-methyl-nonansäureethylester /18/ zur Zyklisierung (Abb. 24) zu bringen, wird die Substanz in absoluten Toluol aufgenommen, mit einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure (~30 mg) versetzt und für 2 Stunden bei 110 °C am Rückfluß erhitzt.

Erneute analytische Untersuchungen zeigten nur noch die Signale für das gesuchte Butyrolacton /19/.

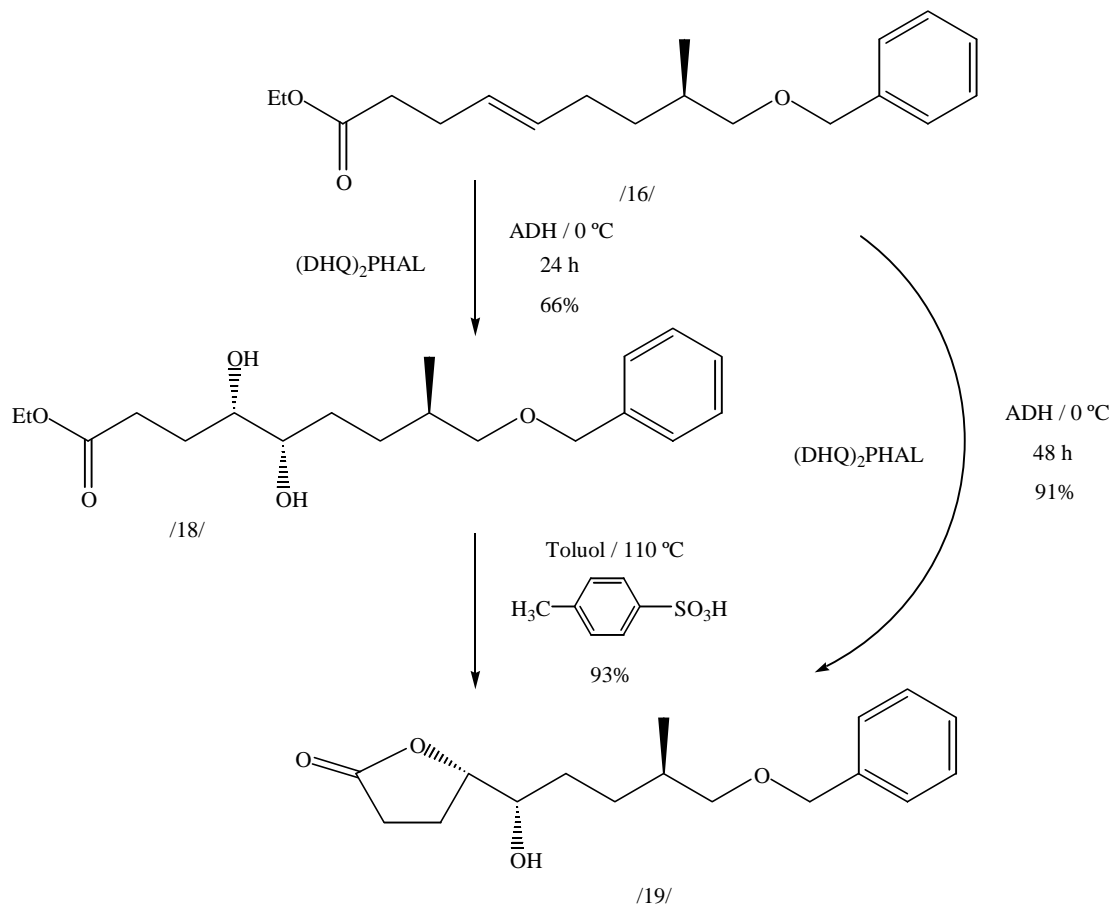


Abbildung 24 Synthese des Butyrolactons /19/ mittels asymmetrischer Dihydroxylierung

Ausführliche präparative Untersuchungen ergaben, daß bei einer Verlängerung der Reaktionszeit für die asymmetrische Dihydroxylierung und bei einer langsamen Erwärmung auf Raumtemperatur von mindestens 2 h die Ringschlußreaktion beobachtet werden kann. Nach Verdoppelung der Reaktionszeit (24 h → 48 h) konnte in der Dünnschichtchromatographie die offenkettige Verbindung nicht mehr detektiert werden.

Es kann der Reaktionsschritt - Umsetzung mit *p*-Toluolsulfonsäure - eingespart werden. Diese Veränderung im Reaktionsablauf geht mit einer Erhöhung der Ausbeute einher.

Die freie Hydroxyfunktion wird mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid<sup>130,131,132,133,134</sup> geschützt, diese Schutzgruppe bietet sich ob ihres günstigen Reaktionsverhalten an, es kann von einem nahezu quantitativen Umsatz ausgegangen werden. Auch in unserem Fall erfolgte die Silylierung bei 0 °C in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, der Silylether /20/ wird mit einer Ausbeute von 90% erhalten

### 3.3.3. Diastereoselektive Alkylierung des Butyrolactons /20/

Die Alkylierung des prochiralen C-2 im Lacton /20/ erfolgt unter dem kontrollierenden Einfluß eines Stereozentrums im gleichen Molekül. Das Butyrolacton wird damit in 2-Stellung diastereoselektiv nach Angaben von Koga et al.<sup>135</sup> methyliert (Abb. 25). Das der Carboxylgruppe im inneren Ester benachbarte C-Atom ist durch die wirkenden induktiven und mesomeren Effekte positiviert und kann durch starke Basen wie LDA (pKa = 24)<sup>132</sup> unter Ausbildung eines Enolates deprotoniert werden. Durch Reaktion mit Elektrophilen, in unserem Falle Alkylhalogenide, erfolgt der Angriff  $\beta$ -seitig, also *anti* zum Rest an C-4 und es werden die alkylierten Syntheseprodukte erhalten.

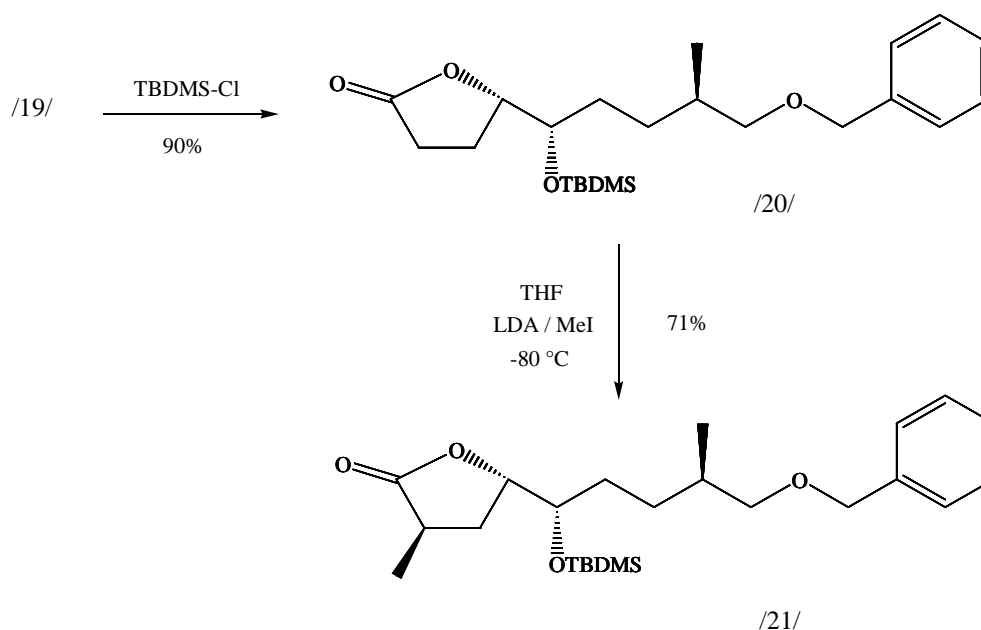


Abbildung 25 Methylierung des Butyrolactons /20/

Diese Alkylierung (Abb. 26) ist durch den dirigierenden Einfluß der Seitenkette des Butyrolactons im speziellen der sterisch anspruchsvollen TBDMS-Gruppe stereoselektiv. Die Seitendifferenzierung wird durch die Konformation des erzeugten Enolates bestimmt. Dirigierende Einflüsse durch sterisch anspruchsvolle Substituenten an C-4 werden in der asymmetrischen Synthese

beschrieben; bei der Umsetzung eines Butyrolactons geschützt an C-4 mit der Trityl- oder *tert*-Butyldiphenylsilylschutzgruppe werden bei der Alkylierung mit Methyljodid oder Allylbromid hohe Diastereoselektivitäten zum *trans*-Produkt beobachtet.<sup>136</sup>

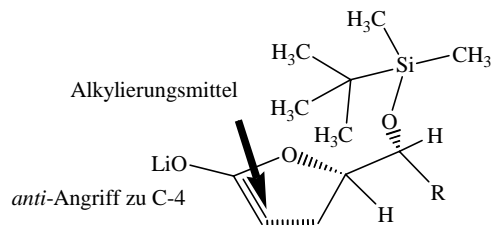


Abbildung 26 Seitendifferenzierung bei der Methylierung des Lactons /20/

Die Silyl-Gruppe ist unter der Ebene des Lactons lokalisiert, d.h. die  $\alpha$ -Seite des Moleküls wird sterisch abgeschirmt. Der elektrophile Angriff des Alkylierungsreagenzes erfolgt von der  $\beta$ -Seite. Die erhaltenen  $^{13}\text{C}$  NMR-Daten bestätigen diesen Reaktionsablauf und die Bildung der *trans*-Verbindung /21/, die Signale für C-2 bei  $\delta = 34.2$  und C-4 bei  $\delta = 77.6$  sind typisch für 2,4-*trans*-Anordnungen.<sup>137</sup>

### 3.3.4. Öffnung des Lactonringes

Zur Ringöffnung nutzten wir zwei verschiedene Methoden, (Abb. 27). In der Literatur finden sich viele unterschiedliche Angaben zur reduktiven Lactonringöffnung<sup>113,138</sup>. In einem ersten Versuch nutzten wir die hohe Reduktionskraft und bekannte Vielseitigkeit von Lithiumaluminiumhydrid<sup>139</sup>, die Reaktion wurde unter Eiskühlung durchgeführt, um die Zahl der Nebenreaktionen, z.B. Bildung von Furanderivaten, möglichst gering zu halten.  $\text{LiAlH}_4$  wird mit 2.5-fachen Überschuss eingesetzt. Der Alkohol /22/ konnte aber nur mit einer Ausbeute von ca. 40% erhalten werden. Es wurden in der Dünnschichtchromatographie mehrere Spots detektiert, es konnte den isolierten Substanzen (farblose Öle) keine eindeutigen Strukturen zugeordnet werden.

Die Reduktion mit Dibal-H<sup>140</sup> wird bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  in absolutem THF durchgeführt. Grundsätzlich konnte ein positiver Reaktionsverlauf beobachtet werden.

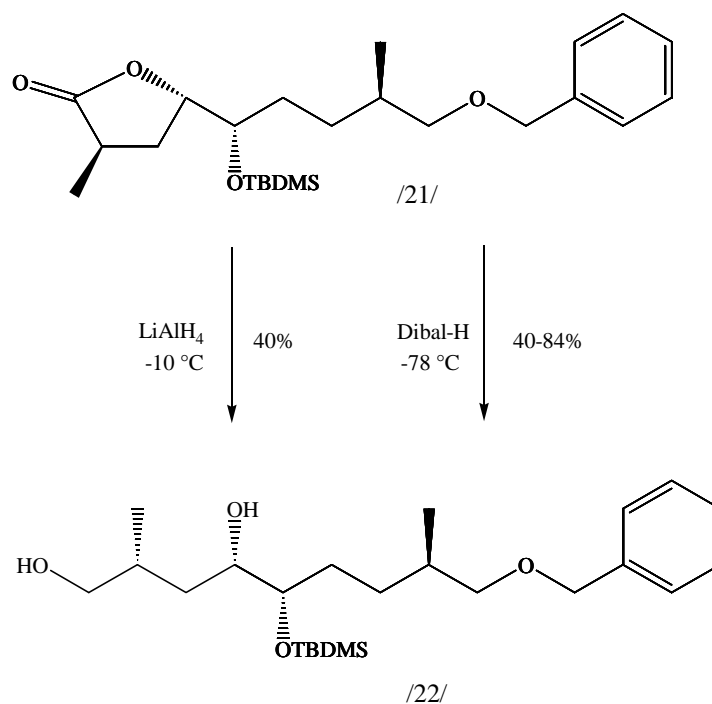


Abbildung 27 Reduktion des Lactonringes

Nach mehreren Versuchen konnten die günstigsten Reaktionsbedingungen und eine Steigerung auf Ausbeute von 84% durch die Verwendung eines 3.5-fachen Überschuß an Dibal-H und durch Aufarbeitung mittels Rochelle-Salz gefunden werden.

Tabelle 3 Reduktion von (3*R*, 5*S*)-5-[(1*S*, 4*R*)-5-Benzyloxy-1-(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy-4-methyl-pentyl]-3-methyl-butyrolacton /21/

	Dibal-H / Aufarbeitung	Ausbeute
Reduktion des Lactons /21/	1.5 eq (-60 °C) Abbruch durch NH <sub>4</sub> Cl Kein vollständiger Umsatz, schlechte Phasentrennung	~ 40%
	2.5 eq (-78 °C) Abbruch durch NH <sub>4</sub> Cl Kein vollständiger Umsatz, schlechte Phasentrennung	~ 55%
	2.5 eq (-78 °C) Abbruch durch Rochelle-Salz Kein vollständiger Umsatz	~ 60%
	3.5 eq (-78 °C) Abbruch durch Rochelle-Salz Kein vollständiger Umsatz	84%

In einer weiteren Umsetzung wird die primäre Hydroxygruppe geschützt (Abb. 28). Wichtig war es, eine Schutzgruppe neben der -OTBDMS- bzw. -OBzl- Gruppe zu haben, die eine selektive Entfernung in Anwesenheit der o.g. Schutzgruppen ermöglicht. Unsere Auswahl fiel auf drei

verschiedene Schutzgruppen, für die Möglichkeiten einer selektiven Abspaltung bekannt sind, Pivaloylchlorid, Tosylchlorid und Triethylsilylchlorid.

Es wurde jeweils mit stöchiometrischen Mengen gearbeitet, um eine Reaktion an Position C-4 auszuschließen.

Die Darstellung von 5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy-9-benzyloxy-1-(triethylsilyl)-oxy-2,8-dimethylnonan-4-ol /23/ wurde nach klassischer Vorschrift für Silylether<sup>130</sup> mit Triethylsilylchlorid in stöchiometrischen Mengen bei 0 °C durchgeführt. Nach kurzer Reaktionszeit konnte die Substanz mit einer Ausbeute von 80% isoliert werden. Die Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt, es konnte keine Konkurrenzreaktion an der sekundären OH-Gruppe beobachtet werden.

Bei der Umsetzung mit Pivaloylchlorid<sup>141</sup> wird Pyridin als Chloridfänger eingesetzt, es konnte eine Ausbeute von 83% erzielt werden. In beiden Reaktionsabläufen konnte die geschützte Substanz /24/ mit den erwarteten hohen Ausbeuten für die Reaktion der primären Hydroxygruppe erhalten werden.

Um die 1-Hydroxy-Funktion zu tosylieren, wird das Diol mit Imidazol und Tosylchlorid nach Takle et al.<sup>142</sup> umgesetzt. Das Ergebnis mit einer Ausbeute von 16% war nicht zufriedenstellend. Es ist bekannt, daß die Triisopropylsilylschutzgruppe schwerer als die TBDMS-Gruppe<sup>133</sup> abzuspalten ist, d.h. bei einer sauren Behandlung sowohl der TIPS- als auch der TBDMS- geschützten Substanz wird die TBDMS-Gruppe schneller abgespalten als die TIPS-Gruppe.

Die TBDMS-Gruppe befindet sich im Molekül an Position C-5 und fungiert als Schutzgruppe für eine sekundäre Hydroxygruppe. Im Gegensatz dazu reagiert TIPS-Cl mit der primären Hydroxygruppe.

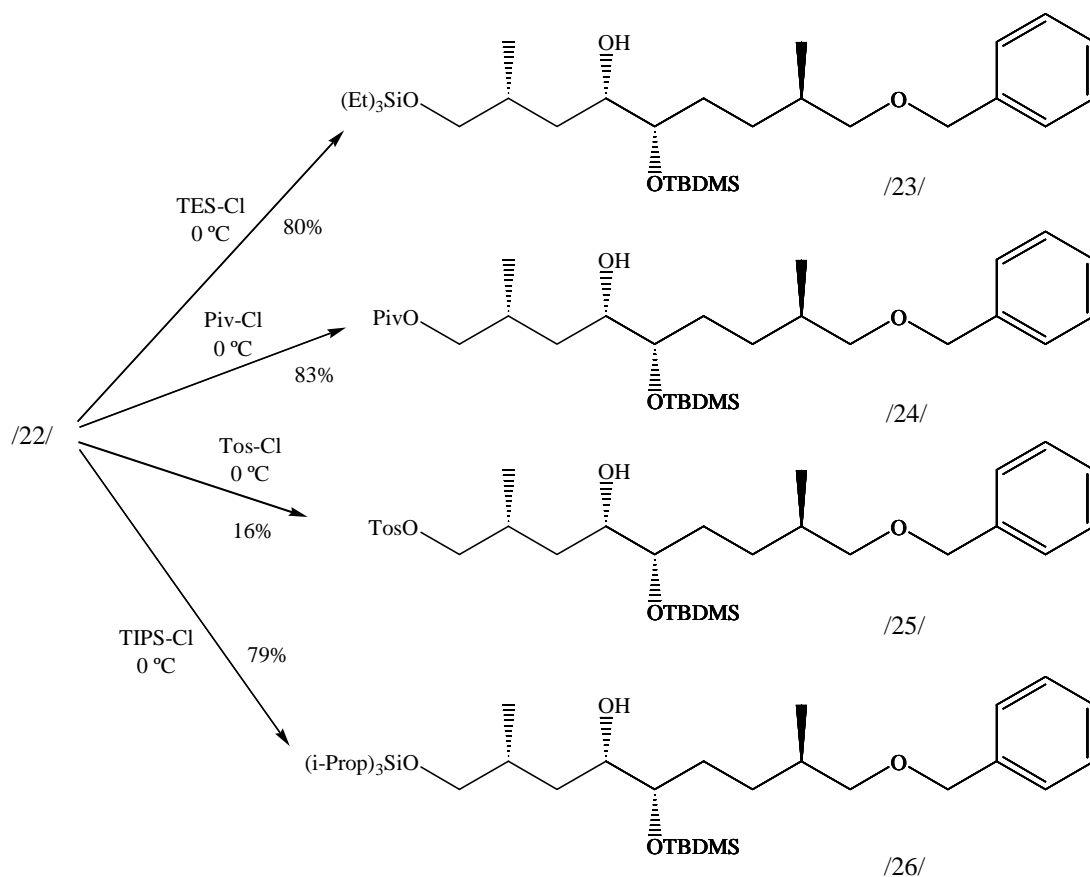


Abbildung 28 Variationen der Schutzgruppen für die primäre Hydroxygruppe

Die Umsetzung zu der geschützten Substanz /26/ erfolgte nach bekannten Silylierungsvorschriften mit Triisopropylsilylchlorid<sup>141</sup>, es konnte das silylierte Produkt mit einer Ausbeute von 79% erhalten werden. Auch für die TIPS-Umsetzung konnte bei den gewählten Reaktionsbedingungen keine Doppelsilylierung detektiert werden.

Die so erhaltenen verschiedenen Ether können für die nachfolgende Methylierung nach einem gleichen Reaktionsablauf umgesetzt werden. Für diese Reaktionen wurden verschiedene Bedingungen untersucht, zum einen bot sich die Methylierung mittels NaH und MeI<sup>143</sup> an und zum anderen mit Methyltriflat und 2,6-Di-*tert*-Butylpyridin<sup>144</sup>.

Für die erst genannte Umsetzung (Abb. 29) wird MeI im Überschuß eingesetzt, die Reaktion wird in absolutem THF bei  $-30\text{ °C}$  durchgeführt, die Reaktion rührt für 24 h und erwärmt sich dabei langsam auf  $-5\text{ °C}$ . Mit einer Ausbeute von max. 38% lieferte die Reaktion kein zufriedenstellendes Ergebnis.

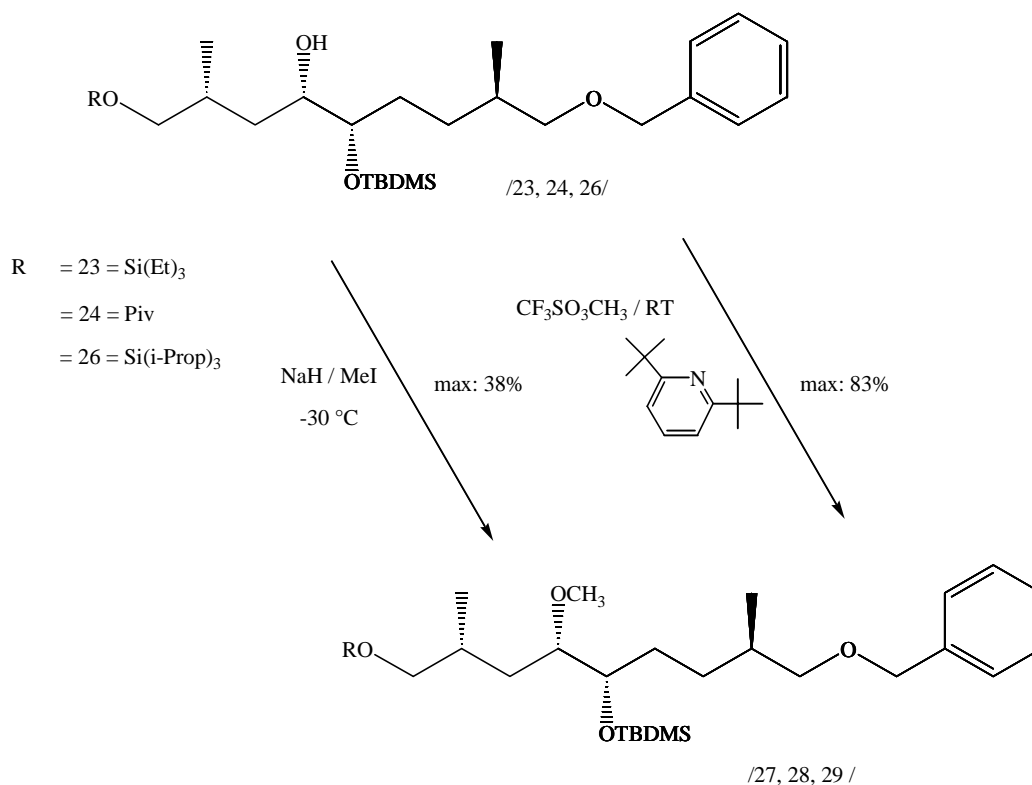


Abbildung 29 Methylierung der freien Hydroxygruppe

Ein günstigerer Reaktionsablauf wird bei der Umsetzung der geschützten Substanzen /23, 24, 26/ mit Trifluormethansulfonsäuremethylester beobachtet. Die sterisch gehinderte Base 2,6-Di-*tert*-butylpyridin und Trifluormethansulfonsäuremethylester werden bei Raumtemperatur mit dem Alkohol umgesetzt. Mittels Dünnschichtchromatographie ist ein schneller Umsatz zu detektieren. Die methylierten Produkte können mit hohen Ausbeuten isoliert werden.

Ausgehend von einem Stereozentrum im Startmolekül *S*-(+)-Hydroxyisobuttersäuremethylester /7/ wird durch gezielten Aufbau in 14 Syntheseschritten ein Molekül mit insgesamt 4 Stereozentren erhalten. Es werden die richtigen Funktionalisierungen für den C10-C18 13-Desmethoxy-FK506 Baustein erhalten.

Zur Abspaltung der C1-OH-Schutzgruppe (Abb. 30) mußten wiederum verschiedene Methoden angewandt werden. Zur Entfernung der Triethylsilylgruppe wurde Verbindung /25/ mit AcOH/Wasser (4:1) in THF bei Raumtemperatur umgesetzt. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt, es konnte eine Vielzahl von Spots detektiert werden. Nach Untersuchungen der aufgereinigten Produkte konnte nur das Edukt /25/ bestimmt werden. Das Edukt konnte dabei nur in sehr schlechten Ausbeuten wiedergewonnen werden. Für die Pivaloylabspaltung stehen verschiedene Literaturvorschriften<sup>65,145</sup> zur Verfügung. Nach Angaben von Ni-



colaou et al.<sup>146</sup> wird Substanz /28/ in absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit Dibal-H im Überschuß (2.5 eq) umgesetzt, die gereinigte Verbindung 2*R*, 4*R*, 5*R*, 8*S*-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-9-benzyloxy-4-methoxy-2,8-dimethylnonan-1-ol /30/ wird mit einer Ausbeute von 63% erhalten.

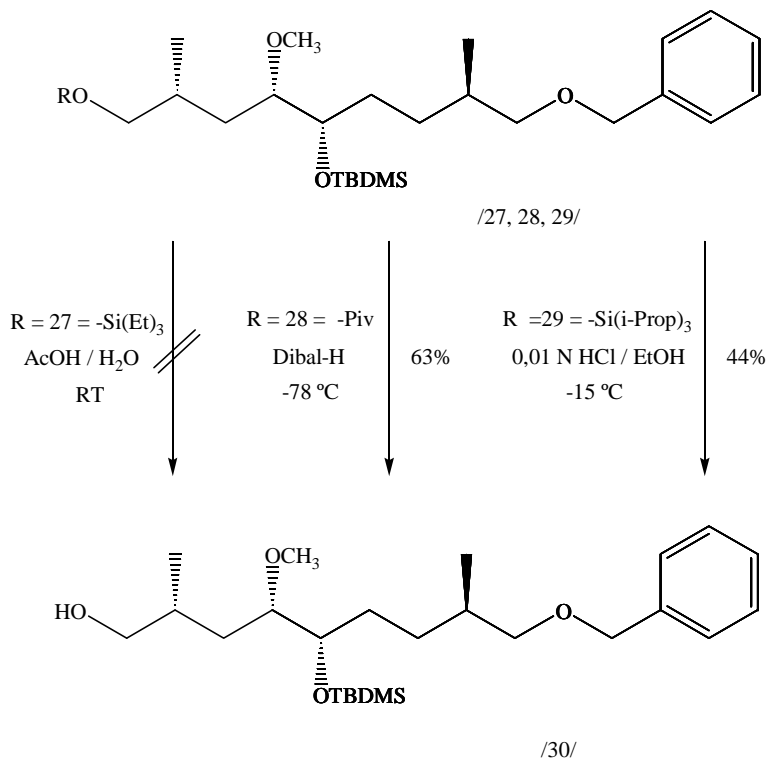


Abbildung 30 Abspaltung der C1-OH-Schutzgruppen

Die Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe<sup>147</sup> selektiv zur TBDMS-Gruppe konnte für unser Molekül erfolgreich durchgeführt werden. Es liegt die Vermutung nahe, daß die TBDMS-Gruppe durch das Gesamtmolekül und dessen Stereochemie eine Abschirmung erfährt und damit der Angriff an der *primären* Silyl-Gruppe bevorzugt zur sekundären Schutzgruppe erfolgt.

Die Reaktion wurde mit 0.01 N HCl in Ethanol bei  $-15\text{ °C}$  durchgeführt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\frac{1}{2}$ - gesättigter  $\text{NaCO}_3$ -Lösung abgebrochen, das Produkt wird mit einer Ausbeute von 44% erhalten.

### 3.4. Verknüpfungsreaktionen

#### 3.4.1. Synthese der $\alpha,\beta$ -ungesättigten-Modellverbindungen

Ein Anliegen der vorliegenden Arbeit war es, eine Möglichkeit zur Kopplung von Teilstücken für das Makrolid 13-Desmethoxy-FK506 zu untersuchen. Für die Austestung dieser Umsetzungen wurde mit Modellsubstanzen gearbeitet. Die Verknüpfung eines substituierten Alkins mit einem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd sowie mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Methyl- bzw. Ethylestern sollte untersucht werden.

Als Startmoleküle für die Umsetzungen wurden 1-Butin-4-ol /31/ und 1,1,3,3-Tetramethoxypropan /32/ gewählt. Im nachfolgenden Kapitel werden die einzelnen Syntheseschritte zur Darstellung der Modellsubstanzen und ihre Umsetzungen wiedergegeben.

Nach Modifizierung einer Vorschrift von Winterfeldt et al.<sup>148</sup> wird die säurekatalysierte Darstellung von 3,3-Dimethoxypropanal /33/ ausgehend von 1,1,3,3-Tetramethoxypropan /32/ mit  $\frac{1}{2}$  konzentrierter Phosphorsäure durchgeführt, (Abb. 31). Dabei wird der Ansatz zu Beginn der Reaktion auf  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und die Phosphorsäure wird tropfenweise addiert. Nach zwei Stunden kann anhand von Dünnschichtchromatographie ein deutlicher Umsatz beobachtet werden. Der Monoaldehyd wird nach destillativer Reinigung (Sdp.:  $58\text{-}60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) mit einer Ausbeute von 65% erhalten.

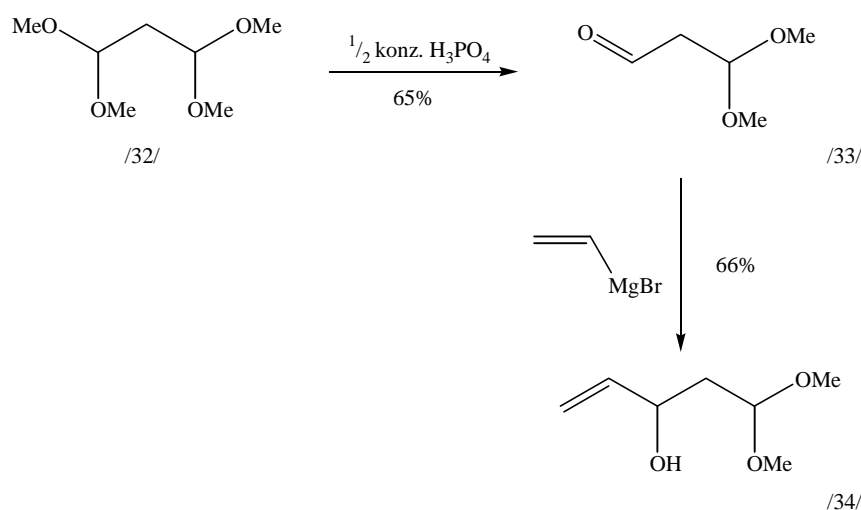


Abbildung 31 Umsetzung von 1,1,3,3-Tetramethoxypropan /32/

Die Substanz /33/ kann in Vergleich zu den Vorschriften von Winterfeldt<sup>148</sup> in deutlich kürzerer Zeit (60 h  $\rightarrow$  2 h) und besserer Ausbeute (55%  $\rightarrow$  65%) synthetisiert werden.

Der korrespondierende Allylalkohol wird durch eine Grignard-Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid mit einer Ausbeute von 66% erhalten. Der entstandene sekundäre Alkohol wird mittels Destillation gereinigt. Der Schutz der freien Hydroxy-Gruppe erfolgte mit *p*-Methoxybenzylchlorid<sup>149</sup> (Abb. 32). Dabei wird mit einer Suspension aus NaH in absolutem Dimethylformamid bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  gearbeitet, die Reaktionspartner – Allylalkohol und *p*-Methoxybenzylchlorid – werden unter Kühlung und Rühren in die Suspension gegeben, das Reaktionsprodukt /36/ wird mit 92% Ausbeute isoliert. *p*-Methoxybenzylchlorid<sup>150</sup> wird vor jeder Reaktion frisch aus Anisalkohol und Thionylchlorid dargestellt.

Die Dihydroxylierung mit Osmiumtetroxid erfolgt nach einer Vorschrift von Kölbel<sup>151</sup> bei Raumtemperatur mit 61% Ausbeute. Es wird das *cis*-Diol erhalten. Die Glykolspaltung wird mit  $\text{NaIO}_4$ <sup>152</sup> durchgeführt, es konnten 71% Ausbeute erreicht werden.

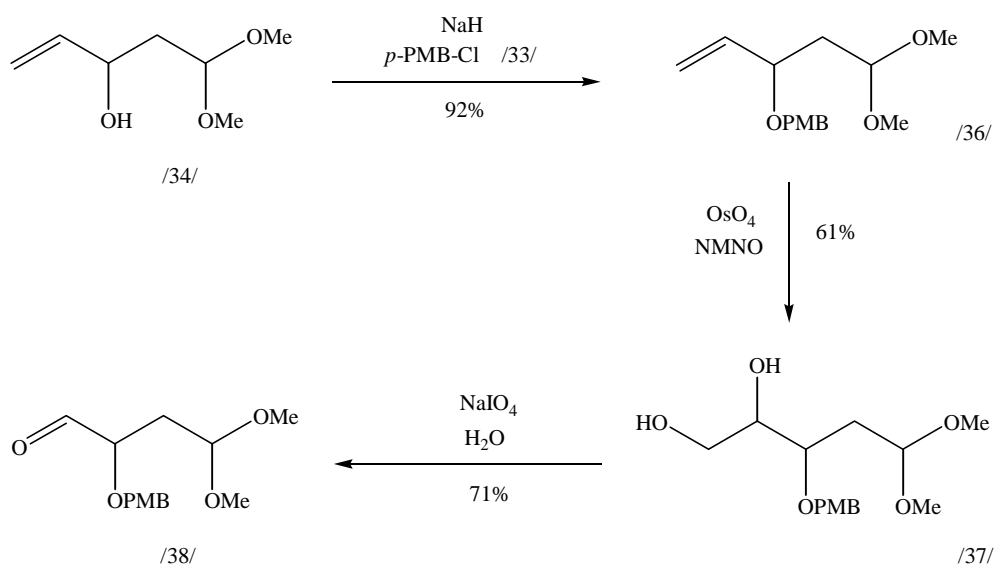


Abbildung 32 Schemata zur Darstellung von 4,4-Dimethoxy-3-(4-methoxybenzyloxy)-butan-1-al /38/

Im letzten Schritt zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd über eine Wittig-Reaktion (Abb. 33) wurden Vorschriften von Trippett et al.<sup>153</sup> und Dieckmann et al.<sup>154</sup> variiert, um zu höheren Ausbeuten zu gelangen. Entsprechend dieser Modifizierungen wurden auch die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester erhalten. Der Aldehyd /39/ wurde mit 80%, der Methylester /41/ mit 83% und der Ethylester /43/ mit 84% Ausbeute synthetisiert.

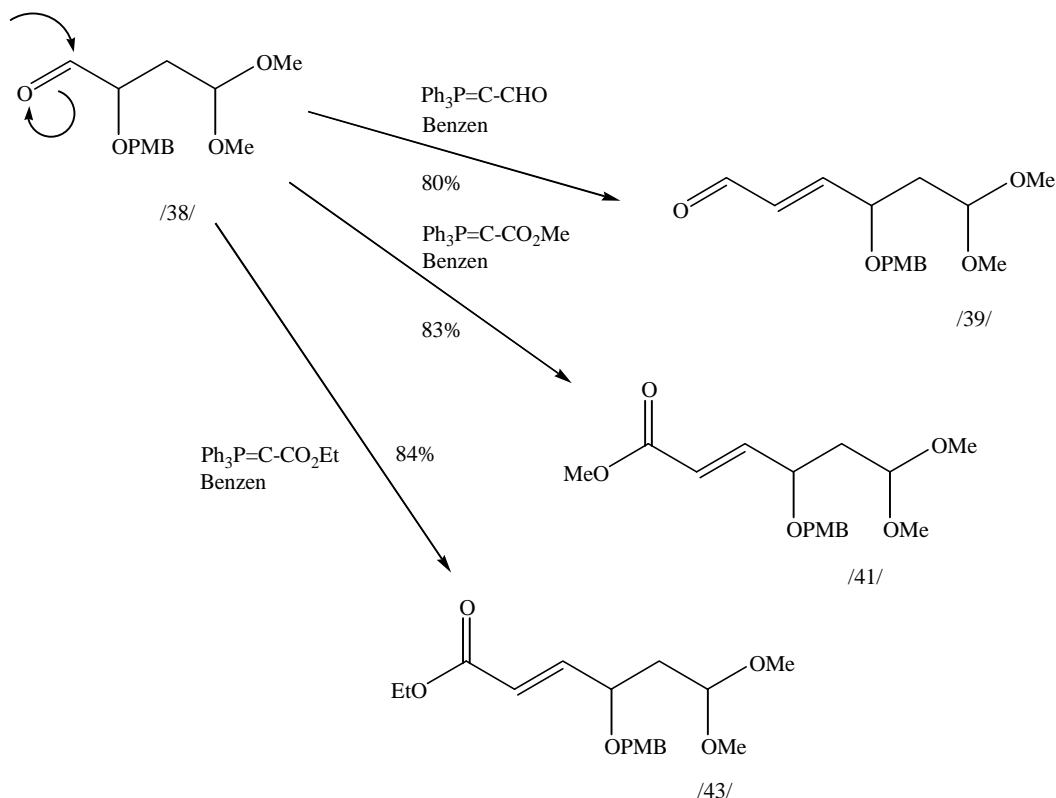


Abbildung 33 Wittig-Reaktionen von Verbindung /38/

Als Ausgangsmolekül für die zweite Modellsubstanz wurde 1-Butin-4-ol /29/ (Abb. 34) gewählt. Die Hydroxy-Gruppe im 1-Butin-4-ol /31/ wird durch Umsetzung mit  $\text{TBDMS}-\text{Cl}^{133}$  bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  geschützt. Der Silylether wird quantitativ erhalten.

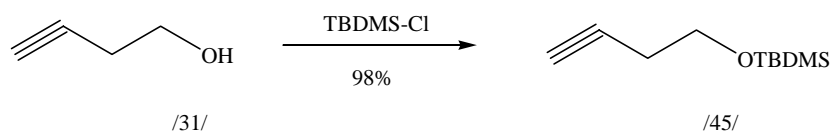


Abbildung 34 Umsetzung von 1-Butin-4-ol /29/

### 3.4.2. Umsetzung des Michael-Akzeptors

In den letzten 20-30 Jahren wurden verschiedene Transmetallationsvorschriften entwickelt. So etablierten Schwartz et al.<sup>155</sup> eine Kupfertriflat-katalysierte 1,4-Addition von Vinyl-Zirconaten an Enonen.

Substituierte Vinyl-Aluminium-Verbindungen sind leicht durch Carbo- oder Hydroalumination aus Alkinen darstellbar. Die  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ -katalysierte Carboalumination von Alkinen verläuft oft mit hoher Selektivität und kann allgemein angewendet werden, d.h. Alkohole, Silylether oder

Halogene im Molekül wirken nicht störend im Reaktionsablauf. Die Organo-Aluminium-Verbindungen weisen eine hohe Lewis-Acidität und Oxophilie auf.

Die Addition von organometallischen Reagenzien an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonyl-Verbindungen ist von verschiedenen Gruppen untersucht worden.<sup>156</sup> Aufgrund von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Modellstrukturen und Beispielen in der Literatur<sup>157</sup> konnte davon ausgegangen werden, daß eine *anti*-Addition an den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Verbindungen entsprechend dem Felkin-Ahn-Modell abläuft (Abb. 35).

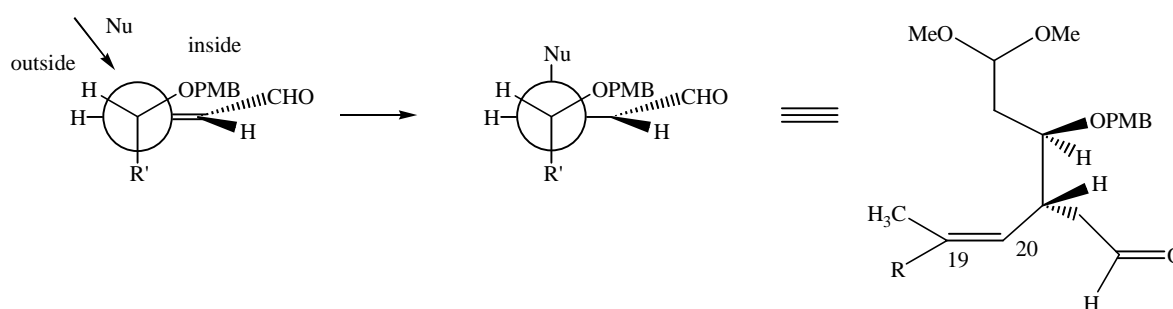


Abbildung 35 Nukleophiler Angriff nach dem Felkin-Ahn-Modell unter Bildung eines *anti*-Isomers

Die eingesetzten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Modellverbindungen liegen in der *trans*-Anordnung vor, so daß die OPMB-Gruppe in eine „inside alkoxy“-Lage kommt. Der Rest R' ist in der *anti*-Position. Der Angriff des Kupferreagenz erfolgt von der outside-Richtung. Es kommt zur Bildung des *anti*-Produktes.

Die Form der Bindungsknüpfung zum *anti*-Produkt ist wichtig für die Stereochemie des Zielmoleküls 13-Desmethoxy-FK506. Das Stereozentrum am C22, welches in der Modellverbindung dem Kohlenstoff mit PMB-Etherfunktion entspricht, soll die korrekte Stereochemie an C21 während der Bindungsknüpfung gewährleisten.

Zur Bindungsknüpfung wird das Alkin durch Carboaluminierung und Ummetallierung zum Cuprat umgesetzt. Dieses Cuprat sollte dann unter vinyloger Addition mit den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Verbindungen reagieren.

Im ersten Schritt reagiert das geschützte Alkin mit Trimethylaluminium und  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ . Dazu werden katalytische Mengen an  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  bei 0 °C in Dichlorethan vorgelegt,  $\text{Me}_3\text{Al}$  in Toluol wird zugegeben und das Alkin addiert. Der Ansatz erwärmt sich langsam auf RT und rührt für 3 Stunden. In einem zweitem Reaktionsgefäß werden unter Inertbedingungen  $\text{CuCN}$  in THF und frisch dargestelltes Hexinylithium bei -23 °C umgesetzt, die Vinyl-Aluminium-Verbindung wird addiert und das Gemisch für 5 Minuten gerührt.

Danach wird (*E*)-6,6-Dimethoxy-4-(*p*-methoxybenzyloxy)-hex-2-en-1-al /39/ tropfenweise in den Ansatz gegeben, (Abb. 36). Der Ansatz rührt für weitere 20 Minuten. Der Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  /  $\text{NaOH}$  (9:1).

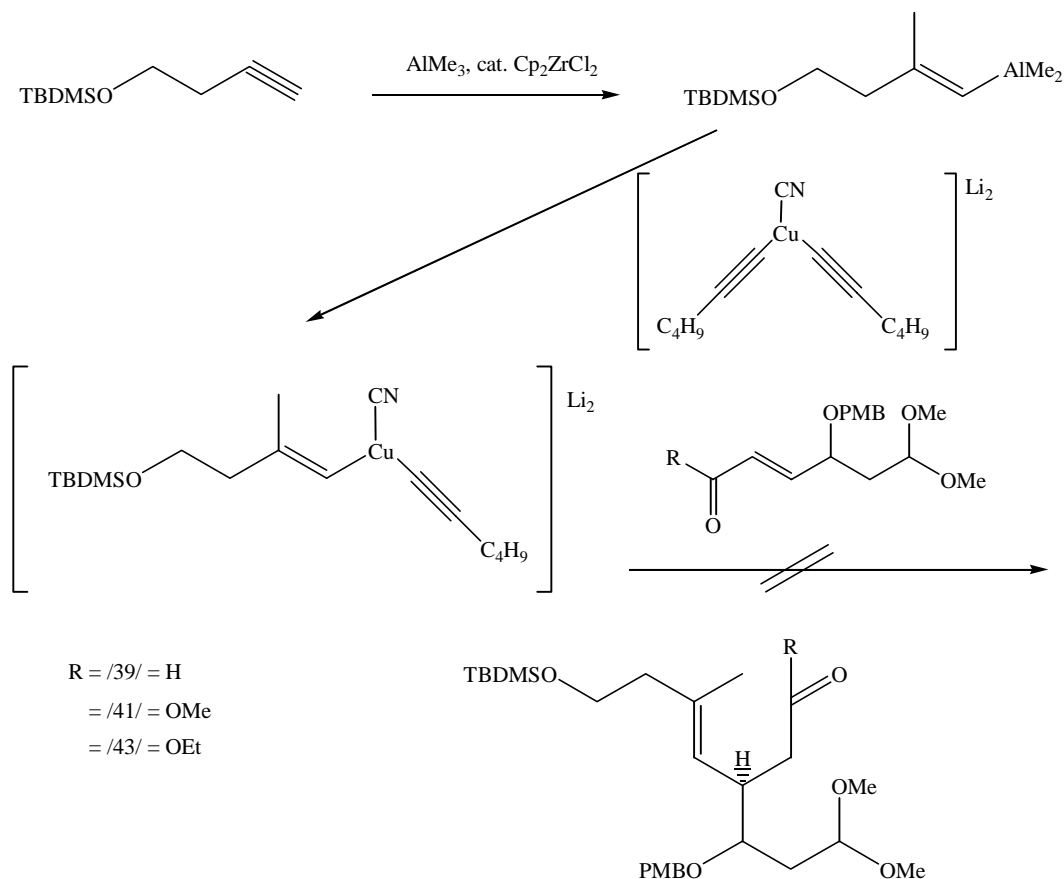


Abbildung 36 Allgemeines Syntheschema für eine Standard Addition

Für die hier dargestellte Synthese konnte kein Produkt isoliert werden. Bei dünnschichtchromatographischen Untersuchungen der Reaktion konnte eine Vielzahl verschiedener Spots detektiert werden, als Hauptprodukt (10-30%) wurde der eingesetzte Aldehyd zurückgewonnen. Weitere Syntheseprodukte konnten nicht identifiziert werden.

Einzelne Syntheseparameter wurden daraufhin von uns variiert: Einerseits wurden die Reaktionszeiten der Synthese (Addition der Vinyl-Aluminium-Verbindung) verlängert, andererseits haben wir die Temperaturführung der Reaktionen verändert, in der ersten Teilreaktion haben wir die Temperatur sowohl um 5 °C erhöht als auch erniedrigt, in der zweiten Reaktion haben wir den Temperaturbereich von 0 bis -45 °C untersucht. Die molaren Verhältnisse der Reaktion wurden ebenfalls verändert, so wurden die katalytischen Mengen an  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  variiert. Zirconocendichlorid wurde in Verhältnissen von 1 : 14 bis 1 : 2 bezogen auf Trimethylaluminium in

die Reaktion gegeben. Der oben beschriebene Ansatz wird in der Literatur<sup>158</sup> allgemein als *Standard Addition* bezeichnet. Der Einsatz katalytischer Mengen des *bis*-Hexinyl-Cyano-Kupfer-Komplexes wird dagegen als *Inverse Addition*<sup>158</sup> bezeichnet, diesen Reaktionsablauf haben wir ebenfalls untersucht. Das gewünschte Produkt konnte in allen Fällen nicht isoliert werden.

Tabelle 4 Tabellarische Zusammenfassung der durchgeführten Synthesen

Reaktion	Bemerkung
/48/ Standard Addition	-Umsetzung von /39/, /41/, /43/ -Addition von Trimethylaluminium im Temperaturbereich von -5- +5 °C, Reaktionsdauer von 0.5-3 h, Addition von Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub> /AlMe <sub>3</sub> im Verhältnis 1:14 bis 1:2 -Addition der α,β-ungesättigte Verbindungen im Temperaturbereich von 0- -45 °C -molare Mengen des <i>bis</i> -Hexinyl-Cyano-Kupfer-Komplexes (1-2eq) -Erhalt der Edukte
/49/ Inverse Addition	-wie oben -Addition katalytischer Mengen von [(C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> CuCN]Li <sub>2</sub>

Eine weitere Alternative, welche von uns genutzt werden konnte, ist der Einsatz der α,β-ungesättigten Methyl- bzw. Ethylester. Für die Ester wurden eine nicht so große Anzahl an Versuchen durchgeführt, aber auch für diese Substanzen konnte kein positiver Reaktionsverlauf beobachtet werden. Die Ester konnten aber im Gegensatz zum Aldehyd nach Beendigung und Aufarbeitung der Reaktion fast vollständig zurückgewonnen (80-90%) werden. In der Literatur konnten von uns bisher nur Beispiele gefunden werden, die eine 1,4-Addition mit Enonen beschreiben. Es sind allgemein Schwierigkeiten<sup>159</sup> bei verschiedensten Umsetzungen beobachtet worden. Erklärungen hierfür sind in der starken sterischen und/oder stereoelektronischen Natur der Edukte zu sehen.

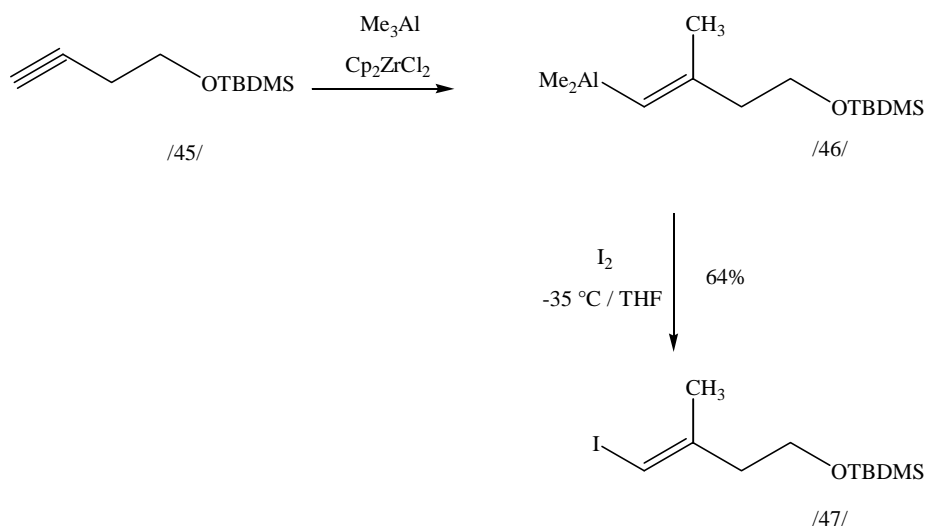


Abbildung 37 Kontrollschritt der ersten Umsetzung

Die Umsetzung der Verbindung **/45/** wurde mittels des Quenchings mit Iod getestet, (Abb. 37). Das isolierte Produkt konnte analytisch eindeutig der Verbindung von 4-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy-1-jod-2-methylbut-1-en **/47/** zugeordnet werden. Weitere Umsetzungen (*Standard Addition*) mit Verbindung **/47/** brachten nicht den gewünschten Erfolg.

### 3.5. Synthese des Cyclohexylfragmentes

#### 3.5.1. Retrosynthese für das Cyclohexylfragment

Nachfolgend wird die Synthese des Cyclohexylfragmentes von FK506 beschrieben, der hier vorgestellte Syntheseweg erlaubt es, den richtig funktionalisierten Baustein effizient darzustellen. Ausgehend von der richtigen Substitution in Produkt **/50/** ist geplant, die Synthese über Acetalisierung und Lactonisierung aus *D*-(-)-Chinasäure **/52/** darzustellen, (Abb. 38).



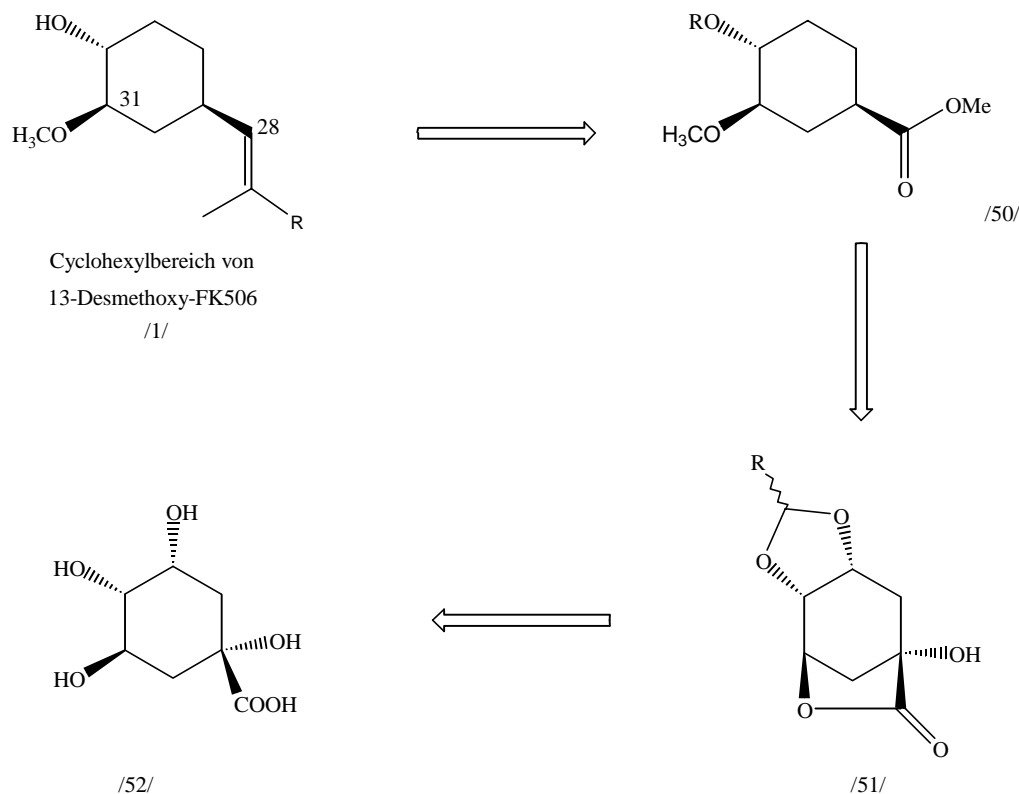


Abbildung 38 Retrosynthesekonzept für den Cyclohexylbereich von 13-Desmethoxy-FK506 /1/

In der Literatur sind verschiedene Synthesen für dieses Teilstück vorgestellt worden, so Diels-Alder-Synthesen ausgehend von Butadien und Acrylatderivaten.<sup>160</sup> Smith und Mitarbeiter<sup>160</sup> setzen dabei Butadien mit einem substituiertem, homochiralem Acrylsäureamid um und erhalten das erste Stereozentrum am Ring. Weiterhin finden sich Synthesebeschreibungen mit Zyklisierungsreaktionen oder Claisen-Rearrangements zur Knüpfung des 6-Ringes<sup>161,162,163</sup> bzw. Synthesen, die Chinasäure als Startmolekül verwendeten. So stellen Maruoka et al.<sup>161</sup> eine stereokontrollierte intramolekulare *En*-Reaktion unter Verwendung von MABR (Methylaluminium-*bis*(4-bromo-2,6-*tert*-butylphenoxid) vor, bei welcher der Cyclohexylring geknüpft wird.

Beginnend mit *D*-(-)-Chinasäure, eine cyclische Substanz mit 4 Stereozentren, kann die gezielte Umsetzung in Anlehnung an Rama Rao et al.<sup>164</sup> und Mills et al.<sup>165</sup> begonnen werden, um so den geeignet funktionalisierten Kupplungsbaustein (1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy-3-methoxy-cyclohexan-1-carbonsäuremethylester /58/ zu synthetisieren.

In der Synthese des Cyclohexylfragmentes des Makrolids wurde damit auf Vorarbeiten aus unserem Arbeitskreis zurückgegriffen. Es war ein Hauptaugenmerk in unserer Arbeitsgruppe bei der Entwicklung der Synthesestrategien<sup>166</sup> und Durchführung dieser Reaktionen<sup>167</sup> zu prüfen, ob sich

gute Reaktionsführung und hohe Ausbeuten auch für einen vergrößerten Maßstab (Startmenge: 100 g) realisieren lassen können.

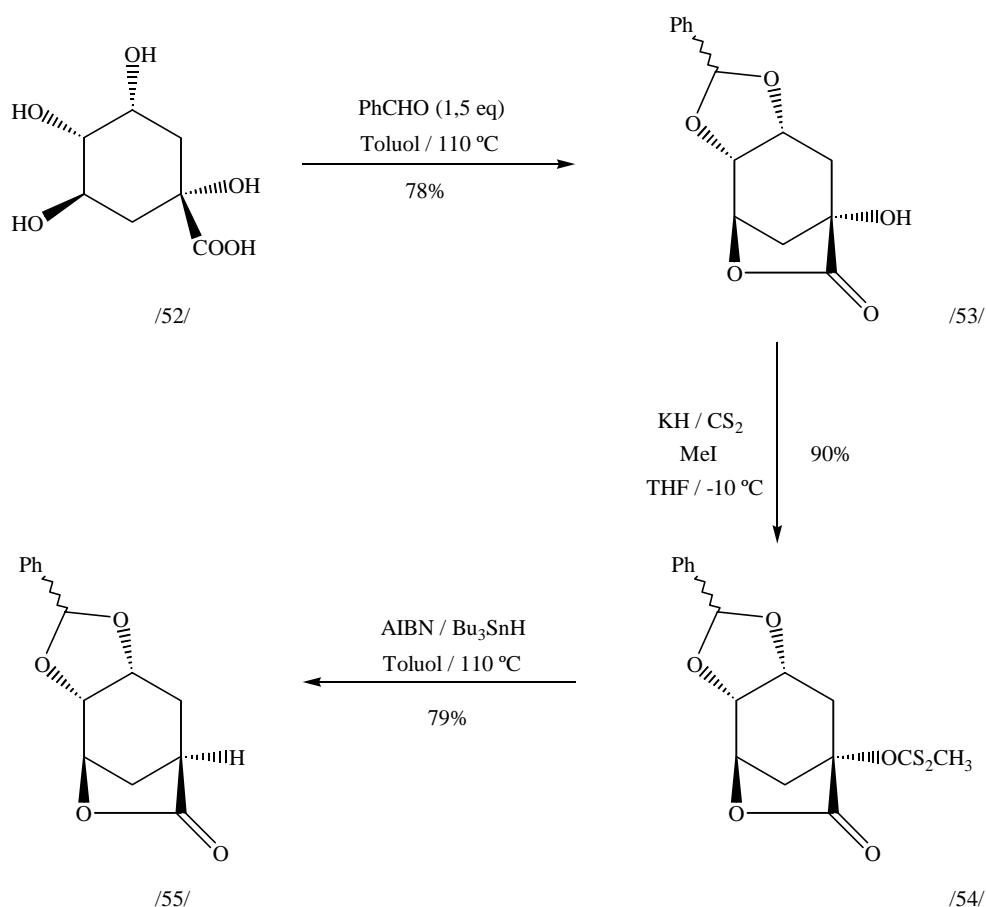


Abbildung 39 Umsetzung von Chinasäure

Für die erste Umsetzung (Abb. 39) werden die *D*-(-)-Chinasäure und *p*-Toluolsulfonsäure fein pulverisiert, durchmischt und Benzaldehyd zugegeben. Die Reaktion wird in absolutem Toluol bei 110 °C mit Hilfe eines Hirschbergührers durchgeführt. Es zeigte sich, daß die extreme Pulverisierung der Substanzen und deren Mischung wichtig für ein hohe Ausbeute der Reaktion sind, da sich der Feststoff während der Reaktion nur sehr langsam löst und damit die sonst beobachtete thermische Zersetzung der Substanzen zurückgedrängt wird.

Der Ringschluß durch säurekatalysierte innere Acetalisierung und Lactonisierung ist in seiner Stereochemie durch das Ausgangsmolekül definiert. Die beiden möglichen Benzylidenverbindungen liegen im Verhältnis major: minor wie 2.5: 1 vor.<sup>168</sup> Ein Großteil der Substanz (1*R*, 2*R*, 6*R*, 8*S*)-8-Hydroxy-4-phenyl-3,5,10-trioxy-tricyclo-[6.2.1.0.<sup>2,6</sup>]-undecan-9-on /53/ kann durch Kristallisation aus Et<sub>2</sub>O bei Raumtemperatur erhalten werden, die Kristalle werden annähernd

isomerenrein erhalten. Die restliche Menge wird durch Flashchromatographie gereinigt, so daß eine Gesamtausbeute von 78% erzielt wird.

Das Diastereomergemisch /53/ wird nach Vorschriften von Barton et al.<sup>169</sup> desoxygeniert. Dazu wird entsprechend den ersten Schritten der Čugajev-Reaktion Kaliumhydrid in absolutem THF vorgelegt, der Tricyklus, gelöst in THF, wird sehr langsam zugetropft. Es tritt Wasserstoffentwicklung ein. Mit der Zugabe von CS<sub>2</sub> wird eine starke Trübung des Reaktionsansatzes beobachtet. Durch Alkylierung des entstandenen Salzes mittels MeI entsteht der Dithiokohlensäure-O,S-dialkylester (Xanthogensäureester)<sup>170</sup>. Die Substanz /54/ kann durch Kristallisation aus Essigsäureethylester bzw. Flashchromatographie in hoher Ausbeute (90%) erhalten werden.

In der anschließenden radikalischen Reaktion mit AIBN und *n*-Tributylzinnhydrid werden die Komponenten in absolutem Toluol vorgelegt, durch die Zuführung von Wärme wird die benötigte Energie ( $\Delta_D H^{\circ}_{C-C} = 131 \text{ KJ/mol}^{-1}$ ) zur Spaltung von AIBN dem System zugeführt.<sup>171</sup> Der Kolben wird in ein auf ca. 105 °C erhitztes Ölbad gegeben, anhand des Farbumschlages von gelb-orange über farblos zu braun kann der Beginn sowie der Verlauf der Reaktion beobachtet werden. Die Reinigung der Substanz erfolgt durch Aufarbeitung mit Petrolether/Acetonitril. Das Stannan geht dabei in die Petrolether-Phase, das Produkt hingegen löst sich in Acetonitril. Eine Aufreinigung wird durch Flashchromatographie erreicht, die erzielte Ausbeute beträgt 79%.

In der Literatur finden sich verschiedene Bromierungsvorschriften.<sup>172</sup> Für die Darstellung des stereochemisch einheitlichen Bromids /56/ wird die Substanz /55/ (Abb. 40) mit *N*-Bromsuccinimid und AIBN umgesetzt, der Benzylidenring wird regioselektiv geöffnet, es wird das Produkt (1*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-Bromo-7-oxo-4-phenylcarbonyloxy-6-oxabicyclo-[3.2.1]-octan /56/ erhalten.

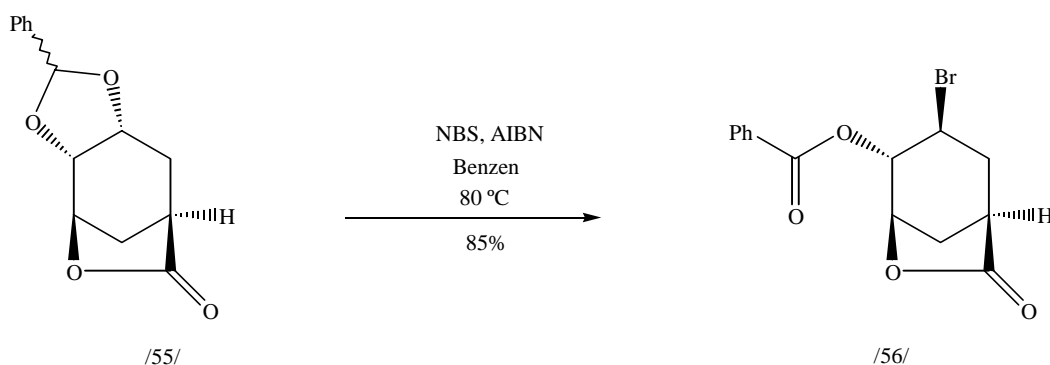


Abbildung 40 Darstellung von (1*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-Bromo-7-oxo-4-phenylcarbonyloxy-6-oxabicyclo-[3.2.1]-octan /56/

Wird die Reaktion in absolutem Benzen durchgeführt, kann zu Beginn der Reaktion kein vollständiges Lösen der Komponenten beobachtet werden. Mit Erwärmen zur Siedehitze ist der Start wiederum durch Farbumschlag (orange→braun) und durch vollständiges Lösen der Reaktionspartner zu erkennen. (1*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-Bromo-7-oxo-4-phenylcarbonyloxy-6-oxabicyclo-[3.2.1]-octan /56/ kann nach Flashchromatographie und Kristallisation aus Essigsäureethylester in Form röntgenfähiger Kristalle erhalten werden.

### 3.5.2. Röntgenkristallstrukturanalyse von (1*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-Bromo-7-oxo-4-phenylcarbonyloxy-6-oxabicyclo-[3.2.1]-octan /56/

(1*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-Bromo-7-oxo-4-phenylcarbonyloxy-6-oxabicyclo-[3.2.1]-octan /56/ kristallisiert in Form von farblosen Kristallen in der für chirale Moleküle typischen orthorhombischen Raumgruppe  $P 2_1 2_1 2_1$  (Nr. 19). Durch die Einführung des „Schweratoms“ Brom an Position C-3 war die kristallographische Überprüfung der absoluten Konfiguration zur (1*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-Ringsubstitution möglich, (Abb. 41,42).

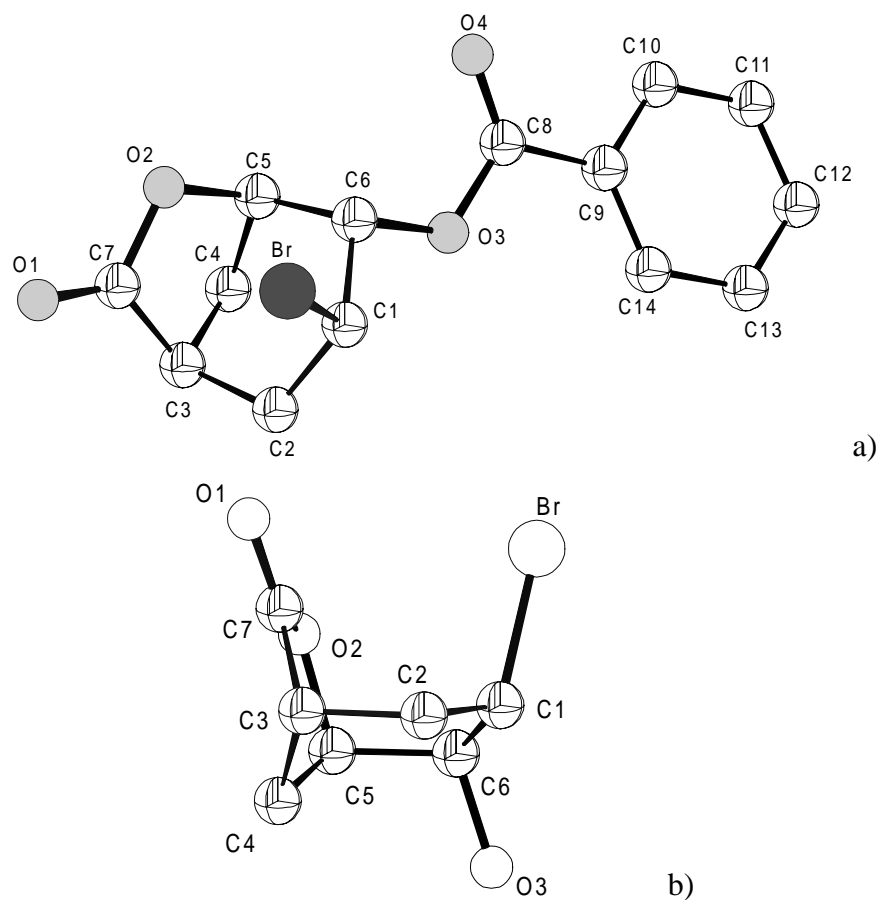


Abbildung 41 Röntgenkristallstruktur von Verbindung /56/ a) Gesamtstruktur, b) Ausschnitt: Sesselkonformation des Cyclohexanrings

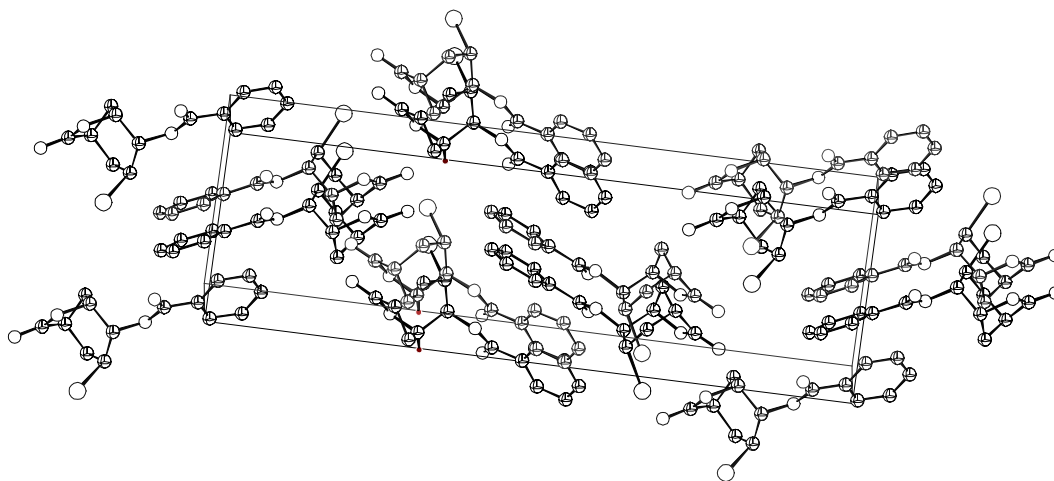


Abbildung 42 Elementarzelle der Verbindung /56/; Blick entlang der kristallographische Y-Achse (X-Achse um 4° geneigt)

Wesentlich dazu beigetragen hat die hervorragende Kristallqualität, die sich in den für organische Verbindungen sehr guten R-Werten ( $R_1 : 0.0321$ ,  $wR_2 : 0.0700$ ) widerspiegelt.

Nach der radikalischen Abspaltung des Bromids mittels AIBN und *n*-Tributylzinnhydrid mit einer Ausbeute von 85% sind die drei Stereozentren für das Cyclohexylfragment des Macrolids aufgebaut. Daran anschließend erfolgt die Modifizierung der funktionellen Gruppen.

### 3.5.3. Darstellung des Endproduktes (1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy-3-methoxy-cyclohexan-1-carbonsäuremethylester /61/

Zur Lactonringöffnung wurden zwei Synthesewege in unserer Arbeitsgruppe untersucht, die von Rama Rao et al.<sup>164</sup> angegebenen Ringöffnungsbedingungen (kat. Mengen  $K_2CO_3$ , Methanol, 0 °C, 5 min) führen zu Racemisierung am C-4, d. h. am Kohlenstoff mit der Methylesterfunktion. Dies ist sehr deutlich an den zwei NMR-Signalen (3.62 und 3.65 ppm) für die Ester-Gruppierung zu erkennen.<sup>166</sup> Versuche,  $K_2CO_3$  in unterschiedlichen Äquivalenten (0.1-0.25) einzusetzen, zeigen sowohl keinen vollständigen Reaktionsumsatz als auch kein isomerenreines Syntheseprodukt. Die säureinduzierte Lactonringöffnung durch *p*-Toluolsulfonsäure ergibt die stereochemisch einheitlich Verbindung /58/, (Abb. 43). Mit dieser Methode können ähnlich gute, teilweise bessere Ausbeuten erzielt werden.

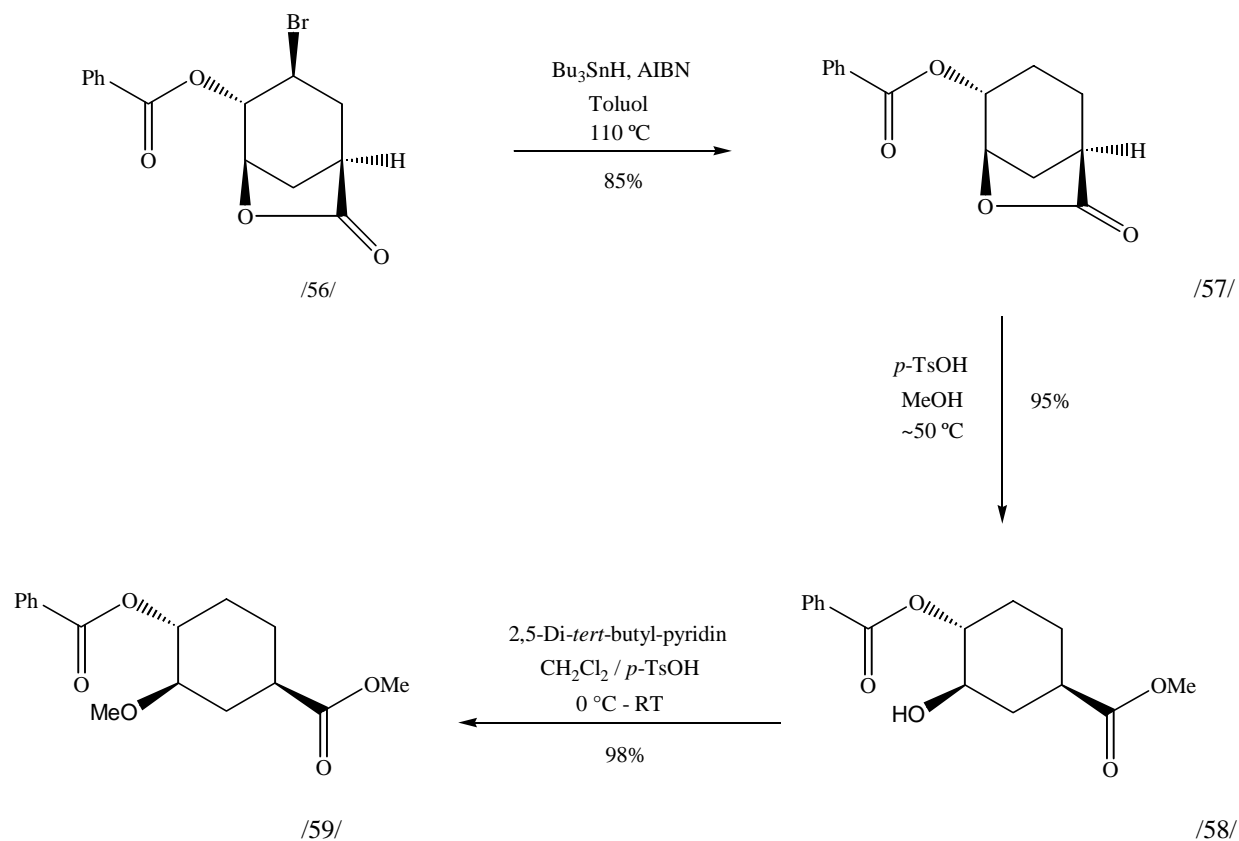


Abbildung 43 Darstellung des stereochemischen richtigen Cyclohexylbausteines /59/

Der sekundäre Alkohol wird nach variierten Vorschriften von Ireland et al.<sup>122,173</sup> alkyliert, dazu wird der Alkohol mit 2,6-Di-*tert*-Butylpyridin vorgelegt und Methyltriflat vorsichtig addiert. Unter den gewählten milden Reaktionsbedingungen und aufgrund der Eigenschaften der sterisch gehinderten Base kann von einer selektiven O-Alkylierung des Eduktes ausgegangen werden. Die Pyridinbase kann die bei der Alkylierung freiwerdende Säure effektiv neutralisieren<sup>174</sup>. Die Verbindung /59/ wird mit einer Ausbeute von 98% erhalten. In einer weiteren Umsetzung wird die Benzoylgruppe abgespalten, dazu wird Verbindung /56/ mit trockenem Dikaliumcarbonat in Methanol zur Reaktion gebracht, (Abb. 44).

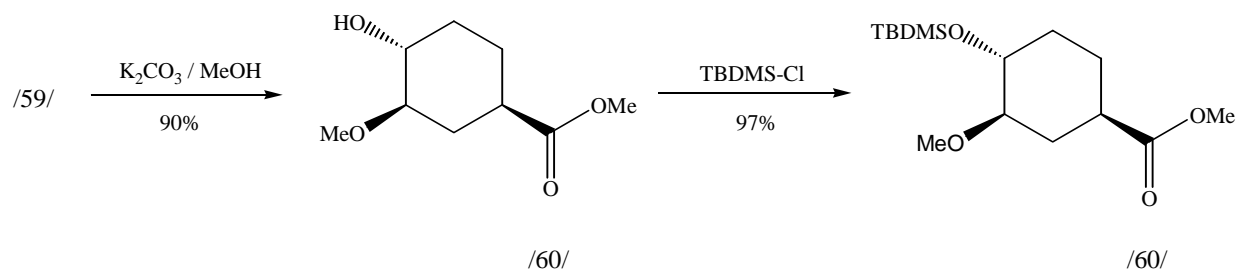


Abbildung 44 Darstellung des Endproduktes /61/

---

Im letzten Schritt wird die freie OH-Gruppe mittels TBDMS-Cl in den Silylether<sup>130</sup> überführt. Das Endprodukt /61/ kann annähernd quantitativ erhalten werden. In 9 Syntheseschritten kann das substituierte Cyclohexylfragment mit einer hohen Prozeßausbeute gewonnen werden. Dies stellt die Entwicklung einer effektiven Synthese für ein Teilstück des Macrolids FK506 dar.

## 4. Experimenteller Teil

### 4.1. Material und Methoden

Alle Reaktionen mit luft- oder sauerstoffempfindlichen Reagenzien wurden in einer trockenen Argonatmosphäre durchgeführt. Die in der Inertgastechnik verwendeten Apparaturen wurden unter Vakuum ausgeheizt, mehrfach evakuiert und mit Argon geflutet. Flüssigkeiten und Lösungen wurden im Schutzgasgegenstromverfahren zugegeben.

Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden gereinigt oder absolutiert. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Triethylamin, Dimethoxyethan und Benzol wurden nach vorheriger einfacher Destillation mit Natrium und Benzophenon absolutiert. Hexan ist durch mehrstündiges Kochen über  $\text{LiAlH}_4$  unter Argon und Dimethylsulfoxid durch zweistündiges Kochen über Kalziumhydrid unter Argon gereinigt worden. Dimethylformamid wird mit Benzen und Wasser fraktioniert destilliert, zur Feinreinigung wird DMF anschließend für mehrere Stunden über  $\text{CaH}_2$  unter Argon am Rückfluß gekocht. Methanol wird durch Methylatbildung mit Magnesium und mehrstündiges Kochen absolutiert.

Zum Ausschütteln der Reaktionen wird neben den klassischen Lösungen (ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -, ges.  $\text{NaCl}$ - oder  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung) auch ges. Rochelle Salzlösung verwendet, Rochelle Salz steht synonym für Kalium-Natrium Tartrat\*Tetrahydrat.

Der verwendete Puffer ist ein Phosphat-Puffer nach Sörensen eingestellt auf  $\text{pH} = 7$ .<sup>175</sup>

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie (DC) wurden „Plastikfolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub>“ der Firma Merck, und „Polygram SIL G/UV<sub>254</sub>“ der Firma Machery-Nagel verwendet. Die Detektion erfolgte durch UV-Absorption (254 nm) und durch Eintauchen in eines der folgenden Reagenzien und nachfolgender Wärmebehandlung bei circa 120°C:

- a) eine Lösung von 20 g Ammoniummolybdat und 0.4 g Cer(IV)sulfat in 400 ml 10%-iger Schwefelsäure
- b) 12 g Anisaldehyd und 5 ml konz. Schwefelsäure in 500 ml Ethanol
- c)  $\text{KMnO}_4$  und 10%-iges Natriumhydroxid

Die zur präparativen Flash-Chromatographie<sup>176</sup> benötigten Lösungsmittel wurden destilliert, Petrolether mit einem Siedebereich von 35-65 °C wurde verwendet. Es wurde mit Flashkieselgel 60 (0.040-0.063 mm, 230-400 mesh ASTM) der Firma Baker gearbeitet.



Schmelzpunkte wurden an einem Heiztischmikroskop nach Boetius (DDR) bestimmt, die Werte sind nicht korrigiert.

Die Aufnahme der Infrarotspektren erfolgte an den Geräten „Specord 75 IR“ der Fa. Carl-Zeiss-Jena und „Spektrum 1000“ der Fa. Perkin-Elmer. Die Werte sind in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben.

Die Massenspektren wurden an dem Gerät „Finnigan MAT SSQ 710C“ mit den Bedingungen: ESI 4.5 kV, heated Capillary 250 °C aufgenommen. Desweiteren wurden Massespektren an einem AMD Intectra GmbH AMD 402 bei 70 eV aufgenommen. Die GC/MS-Untersuchungen wurden an einem HP 5972 (Quadrupol, 70 eV) gekoppelt mit einem HP 5890 II Kapillargaschromatographen (Kapillarsäule HP-5MS: 30m x 0.25mm) durchgeführt.

Die HPLC-Untersuchungen erfolgten an einem Shimadzu LC 10 AT mit einem Shimadzu UV-VIS-Detektor SPD-10A und einem Shimadzu CR 6A Chromatopac Integrator. Die verwendeten Lösungsmittel sind HPLC-rein, sie wurden von der Fa. Roth (Rotisolv) bezogen. Als Säulen wurden eine Nucleosil 250/4 C18 und eine Chiracel OB-H verwendet. Es wird ein Fluß von 1 ml/min genutzt und bei 254 nm detektiert.

$^1\text{H}$ -Kernresonanzspektren wurden an den Geräten „Varian Unity 500“ (499.843 MHz) der Fa. Varian, „Gemini 2000“ (399.966 MHz) der Fa. Varian, „Gemini 200“ (199.975 MHz) der Fa. Varian und „AC 80“ (80.131 MHz) der Fa. Bruker aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde Deuteriochloroform verwendet. Die Werte der chemischen Verschiebung sind in ppm der  $\delta$ -Skala angegeben (Tetramethylsilan - 0.00 ppm).

$^{13}\text{C}$ -Kernresonanzspektren wurden an den Geräten „Varian Unity 500“ (125.697 MHz) der Fa. Varian, „Gemini 2000“ (100.582 MHz) der Fa. Varian, „Gemini 200“ (50.326 MHz) der Fa. Varian aufgenommen. Als Lösungsmittel diente  $\text{CDCl}_3$ , die chemischen Verschiebungen sind in ppm in der  $\delta$ -Skala angegeben. Alle  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ -breitbandentkoppelt aufgenommen.

$^{31}\text{P}$ -Kernresonanzspektren wurden an den Geräten „Gemini 200“ (80.95 MHz) der Fa. Varian und „AC 80“ (32.438 MHz) der Fa. Bruker aufgenommen. Als interner Standard diente eine  $\text{D}_2\text{O}$ -Kapillare, die chemischen Verschiebungen sind in ppm in der  $\delta$ -Skala angegeben ( $\text{H}_3\text{PO}_4$  - 0.0 ppm).

Die Drehwerte wurden am Polartronic D der Fa. Haesch und Schmidt aufgenommen, die Messungen erfolgten bei 20 °C.

Elementaranalysen wurden mittels automatischer Mikroverfahren an den Geräten „CHNS 932“ der Fa. Leco, „Vario EL“ der Fa. Perkin-Elmer sowie an einem Gerät der Fa. Carlo Erba ermittelt. Die Werte werden in Prozent angegeben.

Die Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung erfolgte an einem IPDS-Diffraktometer der Fa. Stoe. Die Messungen wurden mittels Software der Fa. Stoe durchgeführt.

UV-Spektren wurden an einem Gerät „Lambda 14“ der Fa. Perkin Elmer aufgenommen. Die Aufnahme der Spektren erfolgte in Cyclohexan.



## Darstellung von Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat /8/

Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat /8/ wird nach einer Vorschrift von F. Cramer et al.<sup>103</sup> dargestellt. Nach einer Vakuumdestillation ( 63 °C,  $1 \cdot 10^{-2}$  Torr) wird ein klares, leichtbewegliches Öl mit einer Ausbeute von 93% erhalten.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.30 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 6.89 (bs, 1H, NH); 7.25- 7.41 (m, 3H, Ph), 7.97- 8.05 (m, 2H, Ph)

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 56.78 (CCH<sub>2</sub>O); 87.02 (CCl<sub>3</sub>); 113.98 (2 x C-Ph); 125. 65 (C-Ph); 128.34 (2 x C-Ph); 159.56 (OC-Ph); 165.45 (CNH)

IR (Kap.):  $\nu$  = 3340 cm<sup>-1</sup> (sehr scharf, NH), 2850-3090 (mehrere Banden, Aromat), 1670 (scharf, CN)

## Darstellung von Diethylmethylphosphonoacetat /10/

Die Phosphorkomponente wird nach einer Vorschrift von House et al.<sup>177</sup> synthetisiert.

380 mmol (58.13 g) Bromessigsäuremethylester werden vorgelegt und langsam auf 70-100 °C erhitzt. 384 mmol (50 g) Triethylphosphit werden vorsichtig zugetropft, nach 10- 20 Tropfen beginnt der Ansatz zu sieden, Ethylbromid destilliert kontinuierlich ab. Nach 1 h ist das Zutropfen beendet, die Reaktion destilliert weitere 3 h, in dieser Zeit können 34 ml Ethylbromid abdestilliert werden.

Das Phosphonoacetat wird durch Vakuumdestillation; Sdp.: 110-114 °C (3 mm Hg) gereinigt.

Die Phosphorkomponente wird mit einer Ausbeute von 65% (48 g) erhalten.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.31 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.95 (d, <sup>2</sup>J = 21.6 Hz, 1H, PCHC); 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.12-4.18 (m, 2H, PCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

<sup>31</sup>P-NMR (32 MHz, D<sub>2</sub>O-Kap.):  $\delta$  = 19.45

GC-MS (in Et<sub>2</sub>O, T: 15-250 °C, 20 °C/min): 7.13 min: 210 (M); 183 (M- C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>) Basispeak; 137 (M- CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 40%); 123 (M- (O)-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 90%)

C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>P (210.16): ber. C 40.02, H 7.20

gef. C 40.34, H 7.22

Darstellung von (*E*, 4*R*)-5-Benzoyloxy-4-methyl-pent-2-ensäuremethylester /11/

Methode I: 0.01 mol (2.09 g) werden in 35 ml abs. Toluol bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  vorgelegt. 10 ml einer 1.0 M Dibal-H-Lösung in Hexan werden langsam zugetropft, der Ansatz rührt für 2 h. 0.125 mol (2.67 g) Diethylmethylphosphonoacetat und 0.0125 mol (0.3 g) NaH suspendiert in DME werden in der Kälte addiert, die Temperatur wird für weitere 10 min gehalten. Innerhalb von 4 h erwärmt sich der Ansatz auf Raumtemperatur. Der Ansatz wird durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung abgebrochen, die Phasen werden getrennt und nacheinander mit je 3 x 40 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ - und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Die Substanz /11/ kann mit einer Ausbeute von max. 25% (580 mg) erhalten werden.

Methode II: 9.5 mmol (2 g) Diethylmethylphosphonoacetat werden in 30 ml absolutem THF bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  unter Inertbedingungen vorgelegt. 6.23 ml einer 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan werden langsam zugetropft, so daß die Temperatur konstant bleibt. 9.3 mmol (1.94 g) des Esters /9/ werden addiert. Der Ansatz rührt für 10 min, es werden 6.33 ml einer 1.5 M Dibal-H-Lösung zuge- tropft. Nach vollständiger Zugabe wird der Ansatz innerhalb von 40 min auf  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Es werden 0.028 mol (9.2 g)  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  in die Reaktion zum Abbruch gegeben, der Ansatz rührt über Nacht. Der Feststoff wird abgesaugt, die Mischung wird nacheinander mit je 3 x 35 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ - und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrock- net. Der Ester /11/ kann mit einer Ausbeute von max. 60% (1.33 g) erhalten werden.

Methode III: 203.6 mmol (42.79 g) der Phosphorkomponente, Diethylmethylphosphonoacetat /10/, werden in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst, zu dieser eisgekühlten Mischung werden portio- nsweise 203.6 mmol (22.84 g) Kalium-*tert*-butylat gegeben. Dabei wird eine leichte Gelbfär- bung und Erwärmung beobachtet. Nachdem das Anion erzeugt wurde, wird der Ansatz auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und 50.79 mmol (9.12 g) des Rohaldehydes werden in 70 ml THF langsam zuge- tropft. Nach vollständiger Zugabe des Aldehyds wird eine weitere halbe Stunde gerührt, mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktion verfolgt. Der Ansatz wird auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktion durch Zugabe von 200 ml Ether, ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und Wasser (2:1:1) abgebrochen.

Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase wird mit je 3 x 40 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit 3 x 100 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung, 3 x 100 ml Wasser und 3 x 100 ml ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Die organischen Extrakte werden vereint über  $\text{MgSO}_4$  ge-

trocknet. Es werden ca. 40 g eines gelben Öls erhalten, welches durch Flashchromatographie [Heptan/ Essigester (85:15)]  $R_f = 0.3$  gereinigt wird.

Der ungesättigte Ester /11/ wird als schwach gelbliche Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 79% (9.02 g) erhalten.

HPLC -Säule: Chiracel-OB-H, Hexan/IPA (95:5),  $f = 1$ ,  $\lambda = 254$ : 4.85 min (95%)

$[\alpha]_D = +15^\circ$  ( $c = 1.5$  in  $\text{CHCl}_3$ )

DC [Heptan/ EE (9:1)]  $R_f = 0.25$

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.08$  (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ); 2.64 (q,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.35-3.69 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ); 3.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.49 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 5.83-5.87 (m, 1H,  $\text{CHCHCH}$ ); 6.93-6.96 (m, 1H,  $\text{CHCHCH}$ ); 7.15-7.37 (m, 5H, Ph)

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.65$  ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ); 35.98 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ); 63.12 ( $\text{CH}_3\text{OC}=\text{O}$ ); 71.67 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 77.03 ( $\text{CHCH}_2\text{O}$ ); 120.76 ( $\text{CH}=\text{CHCH}$ ); 126.32 ( $\text{C}-\text{Ph}$ ); 127.98 (2 x  $\text{C}-\text{Ph}$ ); 128.56 (2 x  $\text{C}-\text{Ph}$ ); 138.45 ( $\text{C}-\text{Ph}$ ); 148.92 ( $\text{CCH}=\text{CH}$ ); 170.74 ( $\text{C}=\text{O}$ )

MS (70 eV, ESI-MS): 234 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 3%) 204 ( $(\text{M}-\text{CH}_3\text{O})+\text{H}^+$ , 10%) 174 ( $(\text{M}-\text{CH}_3\text{CO})+\text{H}^+$ , 15%) 144 ( $(\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph})+\text{H}^+$ , 14%) 113 ( $(\text{M}-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph})+\text{H}^+$ , 24%) 91 ( $(\text{CH}_2-\text{Ph})+\text{H}^+$ , Basispeak)

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$  (234.29): ber. C 71.77, H 7.74

gef. C 72.07, H 8.11

Darstellung von (2S)-3-Benzyloxy-2-methyl-propan-1-ol /12/

Die freie, primäre Hydroxygruppe wird durch Reduktion mit Lithiumalanat in Ether nach einer Vorschrift von A. I. Meyers et al.<sup>110</sup> erhalten.

70 mmol (2.88 g)  $\text{LiAlH}_4$  werden in 200 ml Ether suspensiert und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. 71.6 mmol (15 g) Methylester /9/ werden in 100 ml Ether gelöst und langsam zugetropft. Der Ansatz wird eine halbe Stunde bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 Stunden gerührt. Die Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie [Heptan/Essigester (7:3)]  $R_f = 0.3$  verfolgt. Nach dieser Zeit wird die Reaktion mit dem Fieser-Quench abgebrochen: Es werden unter kräftigem Rühren und Eiskühlung nacheinander 2.88 ml Wasser, 2.88 ml 15 %-ige Natronlauge und 8.64 ml Wasser in die Reaktionsmischung getropft. Die organische Phase wird nach Filtration über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Eine Reinigung wird mittels Flashchromatographie erzielt, es wird ein farbloses Öl erhalten, die Ausbeute beträgt 86% (12 g).

HPLC (Säule: Chiracel-OB-H, MeOH/H<sub>2</sub>O (95:5),  $f = 1$ ,  $\lambda = 255$  nm): 2.87 min (100%)

$[\alpha]_D = +8^\circ$  ( $c = 1.4$  in CHCl<sub>3</sub>),

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.88$  (d, 3H, CH<sub>3</sub>CH,  $^3J = 6.8$  Hz); 2.04-2.08 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>2</sub>); 2.35 (br s, 1H, OH); 3.39-3.60 (Überlagerung zweier Multipletts, 2H, OCH<sub>2</sub>CH, 2H, CHCH<sub>2</sub>O); 4.50 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 7.13-7.33 (m, 5H, Ph)

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 13.79$  (CH<sub>3</sub>); 32.34 (CHCH<sub>3</sub>); 65.26 (CH<sub>2</sub>OH); 70.95 (OCH<sub>2</sub>Ph); 73.11 (CHCH<sub>2</sub>O); 127.65 (C-Ph); 128.22 (2 x C-Ph); 128.54 (2 x C-Ph); 138.12 (C-Ph)

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (180.24): ber. C 73.30, H 8.95

gef. C 73.13, H 8.41

Darstellung von (2*R*)-3-Benzyloxy-2-methyl-propanal /13/

Die nachfolgende Reaktion wird nach einer Vorschrift von Nagaoka et al.<sup>113</sup> durchgeführt.

90.5 mmol (11.49 g) Oxalylchlorid werden bei  $-78$  °C unter Argonatmosphäre in 120 ml absolutem Methylenchlorid vorgelegt. Zu dieser Mischung werden 125 mmol (9.82 g) Dimethylsulfoxid in 70 ml Methylenchlorid zugetropft. Dabei steigt die Temperatur langsam auf  $-60$  °C, es ist eine Gasentwicklung zu beobachten. Nach vollständiger Zugabe wird für 20 Minuten weitergerührt, es bildet sich das Zwischenprodukt  $[(CH_3)_2S^+-Cl] Cl^-$ , welches an einer milchig, trüben Färbung zu erkennen ist. Zu diesem werden 50.3 mmol (9.12 g) vom Alkohol /4/ in 100 ml Methylenchlorid langsam zugetropft. Es ist die Bildung des Alkoxysulfoniumsalzes anhand eines weißen Niederschlages zu beobachten. Nach weiteren 20 min Rühren werden 201.2 mmol (20.36 g) Triethylamin in die Reaktionsmischung getropft. Es bildet sich das Hydrochlorid. Der Ansatz wird auf Raumtemperatur erwärmt. Durch Zugabe von 100 ml Hexan/ Essigester (2:1) wird der Reaktionsansatz verdünnt, die Reaktionsmischung wird mit 100 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird 3 x 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die organische Phase wird nacheinander mit 3 x 70 ml H<sub>2</sub>O und 3 x 70 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinten organischen Extrakte werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Eine weitere Reinigung wird nicht durchgeführt, da der Aldehyd nicht stabil ist und sofort weiterverarbeitet werden muß.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.12$  (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ); 2.63-2.69 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_2$ ); 3.64 (d,  $^3J = 3.4$  Hz, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ); 4.50 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$  Ph); 7.26-7.35 (m, 5H, Ph); 9.71 (d, 1H,  $^3J = 1.58$  Hz,  $\text{OCHCH}_2$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.83$  ( $\text{CH}_3$ ); 45.78 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 66.03 ( $\text{CHCH}_2\text{O}$ ); 70.83 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 126.98 ( $\text{C-Ph}$ ); 127.45 (2 x  $\text{C-Ph}$ ); 128.33 (2 x  $\text{C-Ph}$ ); 201.54 ( $\text{C=O}$ )

#### Darstellung von (4R)-5-Benzyloxy-4-methyl-pentansäuremethylester /14/

Auf der Grundlage von Arbeiten von Pak et al.<sup>119</sup> wird die Hydrierung des ungesättigten Esters /11/ durchgeführt. 64.4 mmol (15.1 g) des substituierten Pent-2-ensäuremethylesters /11/ werden bei 0 °C mit 257.6 mmol (6.26 g) Magnesium und 200 ml absolutem Methanol für 6 $\frac{1}{2}$  Stunden gerührt. Die Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Es ist Wasserstoffentwicklung zu beobachten und es bildet sich ein weißer Niederschlag durch ausfallendes Methanolat. Nach vollständiger Auflösung des Magnesiums wird zu dem eisgekühlten Ansatz langsam 3N HCl getropft bis eine Auflösung des Niederschlages und Phasentrennung eintritt. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase wird mit 1N NaOH neutralisiert und mit 3 x 100 ml Methylchlorid extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit 3 x 100 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, mit 3 x 100 ml ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und vereint, sowie über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Es wird ein hellgelbes Öl in einer Ausbeute von 94% (14.4 g) erhalten.

$[\alpha]_D = +13$  (c = 1.0 in  $\text{CHCl}_3$ )

DC [Heptan/ Essigester (9:1)]  $R_f = 0.25$

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.92$  (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ); 1.42-1.48 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ); 1.74-1.79 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ); 2.30-2.39 (m, 2H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.28-3.32 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ); 3.64 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.47 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 7.326-7.35 (m, 5H, Ph)

$^{13}\text{C}$  NMR (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.76$  ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ); 28.83 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ); 30.92 ( $\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ); 31.72 ( $\text{CH}_3\text{CHCH}_2$ ); 51.35 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ); 72.95 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 75.34 ( $\text{CHCH}_2\text{O}$ ); 127.42 (2 x  $\text{C-Ph}$ ); 128.24 (2 x  $\text{C-Ph}$ ); 127.48 ( $\text{C-Ph}$ ); 141.63 ( $\text{C-Ph}$ ); 176.17 ( $\text{C=O}$ )

MS (70 eV, ESI-MS): 236 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 6%); 205 ( $(\text{M}-\text{CH}_3\text{O})+\text{H}^+$ , 10%); 177 ( $(\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}_2)+\text{H}^+$ , 15%); 115 ( $(\text{M}-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph})+\text{H}^+$ , 31%); 91 ( $(\text{CH}_2\text{-Ph})+\text{H}^+$ , Basispeak)

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$  (236.31):

ber. C 71.15, H 8.53

gef. C 71.45, H = 8.39



## Darstellung von (6R)-7-Benzyloxy-3-hydroxy-6-methyl-hept-1-en /15/

Das Vinylcarbinol wird nach einer Vorschrift von Burke et al.<sup>120</sup> synthetisiert.

31.3 mmol (7.39 g) gesättigter Ester /8/ werden unter Argonatmosphäre in 150 ml absolutem Toluol auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. 20.86 ml einer 1.5 M Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Toluol werden langsam zutropft, dabei sollte die Innentemperatur nicht über  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  steigen. Nach vollständiger Zugabe wird der Ansatz eine halbe Stunde gerührt. Anschließend werden unter kräftigen Rühren 62.6 ml einer 1.0 M Vinylmagnesiumbromid-Lösung in Tetrahydrofuran langsam zutropft. Der Ansatz färbt sich gelb, es wird eine weitere halbe Stunde gerührt. Die Reaktion wird mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie [Heptan/Essigester (70:30)]  $R_f = 0.33$  verfolgt. Nach dieser Zeit wird der Ansatz langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Es werden vorsichtig 10 ml Wasser und anschließend nach und nach 150 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zugegeben, es bildet sich ein feiner, weißer Niederschlag, welcher abgesaugt wird. Die organische Phase wird mit 3 x 80 ml ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Flashchromatographie [Heptan/Essigester (7:3)]  $R_f = 0.33$ , wird eine schwach gelbe Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 93% (6.8 g) erhalten.

$[\alpha]_D = 8^{\circ}$  ( $c = 1.3$  in  $\text{MeOH}$ )

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.92$  (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ); 1.17-1.85 (Überlagerung mehrerer Multipletts, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ , 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ , 1H,  $\text{CHOH}$ , 1H,  $\text{CHOH}$ ); 3.24-3.31 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 4.48 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 5.10-5.24 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 5.79-5.89 (m, 1H,  $\text{CHCHCH}_2$ ); 7.23-7.37 (m, 5H, Ph)

$^{13}\text{C NMR}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.36$  ( $\text{CHCH}_3$ ); 32.58 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ); 33.91 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}_3$ ); 34.42 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ); 72.06 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 72.12 ( $\text{CHOH}$ ); 76.85 ( $\text{CHCH}_2\text{O}$ ); 115.97 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ); 126.68 ( $\text{C-Ph}$ ); 127.20 (2 x  $\text{C-Ph}$ ); 128.17 (2 x  $\text{C-Ph}$ ); 140.75 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ); 142.26 ( $\text{C-Ph}$ )

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$  (234.34):

ber. C 76.88, H 9.46

gef. C 77.21, H 9.49

Darstellung von (*E*, 8*R*)-9-Benzyloxy-8-methyl-non-4-ensäureethylester /16/

Die Kettenverlängerung wird durch eine Claisen Kondensation<sup>122</sup> erreicht, dazu werden 19.5 mmol (4.56 g) des absolut trockenen Vinylcarbinols /15/ und 19.5 mmol (3.16 g) *ortho*-Essigsäuretriethylester unter Argonatmosphäre vorgelegt. Zu dieser Mischung werden 1.5 ml Valeriansäure als Katalysator getropft. Der Ansatz wird auf 120-130 °C erhitzt, es scheidet sich im Wasserabscheider Ethanol ab. Der Reaktionsablauf wird über Dünnschichtchromatographie [Heptan/Essigester (70:30)]  $R_f = 0.5$  beobachtet. Nach zweieinhalb Stunden wird der Reaktionsansatz abgekühlt und erneut 1 ml Valeriansäure zugegeben. Die Reaktion wird für weitere 3 Stunden auf 120-130 °C erhitzt. Nach erneuter Abkühlung wird der Ansatz mit 20 ml Ether verdünnt. Es wird langsam und unter Eiskühlung 3M HCl zugetropft, um überschüssigen Orthoester zu zerstören. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mittels 1N NaOH neutralisiert und mit je 3 x 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit 3 x 30 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, mit 3 x 30 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organischen Extrakte werden vereint und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Es wird eine farblose Flüssigkeit nach Reinigung mittels Flashchromatographie [Heptan/Essigester (85:15)]  $R_f = 0.3$  erhalten. Die Ausbeute beträgt 86% (5.1 g).

HPLC – Säule Chiracel OB-H (Hexan/IPA (95:5),  $f = 1$ ,  $\lambda = 254$  nm) 5.33 min

$[\alpha]_D = +10^\circ$  ( $c = 3.0$  in CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.9$  (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH); 1.24 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1.44-2.09 (Überlagerung mehrerer Multipletts, 1H, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>2</sub>, 2H, CHCH<sub>2</sub>O, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2.27-2.31 (Überlagerung zweier Multipletts, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 3.23-3.58 (m, 2H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4.06- 4.17 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.49 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 5.11-5.50 (Überlagerung zweier Multipletts, 1H, CHCH, 1H, CHCH); 7.23-7.30 (m, 5H, Ph)

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 13.76$  (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 15.26 (CH<sub>3</sub>CH); 27.84 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 33.72 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 35.11 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 35.88 (CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 60.21 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 69.78 (OCH<sub>2</sub>Ph); 75.12 (CHCH<sub>2</sub>O); 124.13 (CH<sub>2</sub>CHCH); 127.20 (2 x C-Ph); 127.44 (C-Ph); 128.91 (2 x C-Ph); 134.63 (CHCHCH<sub>2</sub>); 140.20 (C-Ph); 171.35 (C=O)

MS (70 eV, ESI-MS): 304 (M+H<sup>+</sup>, 13%); 213 ((M-CH<sub>2</sub>Ph)+H<sup>+</sup>, 45%); 183 ((M-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph)+H<sup>+</sup>, 61%); 121 ((CH<sub>2</sub>-O-Bzl)+H<sup>+</sup>, 18%); 91 ((CH<sub>2</sub>-Bzl)+H<sup>+</sup>, Basispeak)

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> (304.43): ber. C 74.96, H 9.27

gef. C 74.91, H 9.44

Darstellung von (DHQ)<sub>2</sub>Phal /17.3/

13.2 mmol (4.3 g) Dihydrochinin werden in 50 ml absolutem Toluol aufgenommen. 6.6 mmol (1.31 g) Dichlorphthalazin und 19.1 mmol (2.64 g) Kaliumcarbonat werden addiert. Der Ansatz wird für 2 h am Rückfluß unter Argonatmosphäre erhitzt, nach dieser Zeit werden 19.8 mmol (1.1 g) Kaliumhydroxid zugegeben, die Apparatur mit einem Wasserabscheider versehen und für weitere 12 h erhitzt. Der Reaktionsansatz färbt sich leuchtend orange, die Reaktionsmischung wird abgekühlt und mit 40 ml Wasser versetzt, nach Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase mit 3 x 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die gesamten organischen Extrakte werden mit 3 x 15 ml ges. NaCl- Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet.

(DHQ)<sub>2</sub>PHAL /17.3/ wird aus EE kristallisiert und mit einer Ausbeute von 71% (7.3 g) erhalten.

Schmp: 180- 181 °C

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.81 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.20- 1.57 (Überlagerung mehrerer Multipletts, 9H); 1.60-1.82 (m, 6H); 2.02 (s, 1H); 2.33 (d, <sup>3</sup>J = 12.7 Hz, 2H); 2.51- 2.54 (m, 2H); 2.95- 3.06 (Überlagerung mehrerer Multipletts, 4H); 3.43-4.47 (m, 2H); 3.9 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 7.03-7.11 (m, 2H); 7.23 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 2.73 Hz, Ph); 7.36 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 2.73 Hz, Ph); 7.41 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 4.69 Hz, Ph); 7.35-7.62 (m, 2H, Ph); 7.89-8.06 (m, 2H, Ph); 8.22-8.24 (m, 2H, Ph); 8.62 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 4.49 Hz, Ph)

<sup>13</sup>C NMR ( MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.67 (2 x CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 22.05 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH); 25.76 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH); 27.09 (CHCH<sub>2</sub>CH); 29.76 (CHCH<sub>2</sub>CH); 30.33 (CHCHCH); 32.78 (CHCHCH); 34.12 (2 x CHCH<sub>2</sub>N); 42.67 (CH<sub>2</sub>CHCH); 52.75 (2 x CHCH<sub>2</sub>N); 56.01 (2 x OCH<sub>3</sub>); 59.76 (2 x CHCHCH); 76.89 (2 x OCHCH); 102.88 (2 x Ar-CH); 118.76 (2 x Ar-CH); 119.34 (2 x Ar-CH); 123.23 (2 x Ar-C); 130.01 (2 x Ar-CH); 133.45 (2 x Ar-C); 146.11 (2 x Ar-CH); 147.87 (2x Ar-C); 155.55 (2x Ar-C) 156.43 (2x Ar-C)

C<sub>48</sub>H<sub>54</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (778.50): ber. C 74.01, H 6.99, N 10.79

gef. C 73.48, H 6.86, N 10.78

Darstellung von (4*S*, 5*S*, 8*R*)-9-Benzoyloxy-4,5-dihydroxy-8-methyl-nonansäureethylester /18/

Die stereoselektive Hydroxylierung wird durch die osmiumkatalysierte asymmetrische Dihydroxylierung (ADH) nach B. Sharpless et al.<sup>125</sup> durchgeführt. Hierzu werden 0.074 mmol (27.3

mg)  $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ , 22.2 mmol (3.07 g) Kaliumcarbonat und 22.2 mmol (7.30 g) Kaliumhexacyanoferrat in 40 ml Wasser gelöst. In 40 ml *tert*-Butanol werden der Ligand, 0.24 mmol (187 mg) Dihydroquininphthalimid /17.3/, gelöst. Der Ansatz wird eisgekühlt. Es werden 7.4 mmol (2.15 g) des Esters /10/ in die Reaktion gegeben, als letzte Reaktionskomponente werden 7.4 mmol (703 mg) Methansulfonsäureamid hinzugefügt. Die Reaktion wird für 24 h bei 0°C gerührt und mittels Dünnschichtchromatographie [Heptan/Essigester (90:10)]  $R_f = 0.35$  verfolgt.

Nach Erwärmung auf Raumtemperatur werden 12 g Natriumsulfit in die Reaktion gegeben, der Ansatz wird für 30 min gerührt, anschließend wird die organische Phase vollständig abrotiert. Die wäßrige Phase wird mit 3 x 70 ml Methylenchlorid extrahiert. Die erhaltenen organischen Phasen werden vereint und nacheinander mit 3 x 50 ml 1M NaOH-Lösung und 1M  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase mit 3 x 30 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und mit 3 x 30 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen sowie über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet.

Nach Reinigung durch Flashchromatographie [Heptan/Essigester (90:10)]  $R_f = 0.35$  wird eine farblose Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 66% (1.51 g) erhalten.

$[\alpha]_D = 18^\circ$  ( $c = 2.0$  in MeOH)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.92$  (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ); 1.23 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 1.45-1.65 (Überlagerung zweier Multipletts, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ , 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ); 1.72-1.82 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ); 2.42- 2.58 (Überlagerung zweier Multipletts, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ , 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ); 3.28 (d,  $^3J = 5.9$  Hz, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ); 3.51 (s, 2 x 1H, 2 x OH); 4.11 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$ ); 4.33-4.42 (Überlagerung zweier Multipletts, 1H,  $\text{CHOHCH}$ , 1H,  $\text{CHCHOH}$ ); 4.47 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 7.26-7.32 (m, 5H, Ph)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.87$  ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ); 16.11 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ); 29.73 ( $\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ); 31.28 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ); 33.47 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ); 67.36 ( $\text{CHCH}_2\text{O}$ ); 68.15 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 73.28 ( $\text{CHOH}$ ); 73.45 ( $\text{CHOH}$ ); 127.44 (2 x  $\text{C-Ph}$ ); 127.65 ( $\text{C-Ph}$ ); 128.27 (2 x  $\text{C-Ph}$ ); 140.76 ( $\text{C-Ph}$ ); 176.03 ( $\text{C}=\text{O}$ )

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5$  (338.44):

ber. C 67.43, H 8.93

gef. C 66.98, H 8.89

Darstellung von (5S)-5-[(1S, 4R)-5-Benzyloxy-1-hydroxy-4-methyl-pentyl]-butyrolacton /19/

Um 9-Benzyloxy-4,5-dihydroxy-8-methylnonansäureethylester zur Cyclisierung zu bringen, werden 4.4 mmol (1.5 g) der Substanz in absolutem Toluol aufgenommen, mit einer Spatelspitze *p*-



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.05$ ;  $0.06$  (2 x s, 2 x 3H,  $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ );  $0.87$  (s, 9H,  $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ );  $0.99$  (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$ );  $1.15$ - $1.73$  (Überlagerung mehrerer Multipletts, 2H,  $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$ , 2H,  $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$ , 1H,  $\text{CHOTBDMS}$ , 1H,  $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$ );  $2.00$ - $2.55$  (Überlagerung mehrerer Multipletts, 2H,  $\text{OC}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$ , 1H,  $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{HCH}$ );  $3.27$  (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ );  $4.43$ - $4.45$  (m, 1H,  $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{HO}$ );  $4.47$  (s, 2H,  $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ );  $7.30$ - $7.34$  (m, 5H, Ph)

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz, APT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.98$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$ )  $17.96$  ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ );  $23.59$  ( $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$ );  $25.73$  ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ );  $28.48$  ( $\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$ );  $29.03$  ( $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$ );  $30.09$  ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$ );  $33.59$  ( $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$ );  $72.99$  ( $\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$ );  $74.4$  ( $\text{Si}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ );  $75.6$  ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ );  $81.49$  ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{HCH}$ );  $127.5$  (2 x  $\underline{\text{C}}$ -Ph);  $128.2$  (2 x  $\underline{\text{C}}$ -Ph);  $138.6$  (C-Ph);  $177.4$  ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{O}$ )

MS (70 eV, ESI-MS):  $429.5$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , Basispeak);  $445.6$  ( $\text{M}+\text{K}^+$ , 31%);  $475.6$  ( $\text{M}+\text{Fe}^+$ , 19%)

$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$  (406.63):                      ber. C 67.94, H 9.42  
    gef. C 67.89, H 9.58

Darstellung von (3*R*, 5*S*)-5-[(1*S*, 4*R*)-5-Benzoyloxy-1-(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy-4-methylpentyl]-3-methyl-butyrolacton /21/

Die stereoselektive Methylierung des Butyrolactons wird nach Angaben von K. Koga et al.<sup>130</sup> durchgeführt. Das Lacton wird in  $\alpha$ -Position mit LDA deprotoniert, es bildet sich ein Enolat, welches durch Methyljodid methyliert wird.

Im ersten Schritt wird Lithiumdiisopropylamid bei  $-80$  °C aus 5.94 mmol (0.635g) Diisopropylamin und 3.96 ml einer 1.5 M *n*-Butyllithium/Hexan-Lösung dargestellt, dieses wird zu einer Mischung von 5.41 mmol (2.2 g) des Lactons /20/ in 10 ml Tetrahydrofuran gegeben. Es ist ein leichtes Ansteigen der Temperatur, sowie eine Verfärbung der Reaktion von farblos nach gelb zu beobachten. Nachdem sich innerhalb einer halben Stunde das Anion gebildet hat, werden 5.94 mmol (0.843 g) Methyljodid langsam zugetropft. Die Reaktion wird für weitere 2 Stunden bei  $-80$ °C gerührt, es fällt ein weißer Niederschlag von Lithiumchlorid aus. Die Reaktion wird mit 50 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung abgebrochen. Die wäßrige Phase wird mit 3 x 30 ml Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase wird nacheinander mit 15 ml 1M HCl, 15 ml ges.  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung, 3 x 15 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und mit 3 x 20 ml ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen sowie über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Eine Hochreinigung der methylierten Substanz erfolgt mittels

Flashchromatographie [Heptan/Essigester (6:4)]  $R_f = 0.3$  und wird mit einer Ausbeute von 71% (1.6 g) erhalten.

$[\alpha]_D = 37.6^\circ$  (c = 1.0 in  $\text{CHCl}_3$ )

DC [Heptan/ Essigester (8: 2)]  $R_f = 0.52$

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.05$ ;  $0.07$  (2 x s, 2 x 3H,  $\text{Si}(\underline{\text{CH}}_3)_3$ );  $0.84$  (d,  $^3J = 4.8$  Hz, 3H,  $\underline{\text{CH}}_3\text{CH}$ );  $0.88$  (s, 9H,  $\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)_3$ ); 1.19-1.85 (Überlagerung mehrerer Multipletts, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ , 2H,  $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{CH}$ , 1H,  $\text{CH}_3\underline{\text{CH}}\text{CH}_2$ , 1H,  $\text{CHOTBDMS}$ ); 1.20-1.24 (d,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H,  $\underline{\text{CH}}_3\text{CH}$ ); 2.10-2.55 (Überlagerung mehrerer Multipletts, 1H,  $\text{CHCH}\underline{\text{CH}}_2$ , 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ , 1H,  $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}\text{CO}$ );  $3.28$  (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ );  $4.46$  (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 7.28-7.32 (m, 5H, Ph)

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.53$  ( $\text{Si}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ );  $-4.43$  ( $\text{Si}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ );  $16.57$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$ );  $17.03$  ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ );  $18.01$  ( $\text{Si}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ );  $25.80$  (3 x  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ );  $29.23$  ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$ );  $30.35$  ( $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$ );  $32.04$  ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$ );  $33.64$  ( $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$ );  $34.22$  ( $\text{C}\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$ );  $73.06$  ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ );  $74.54$  ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{HO}$ );  $76.37$  ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ );  $77.64$  ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{HCH}$ );  $127.45$  (2 x C-Ph);  $127.53$  (C-Ph);  $128.3$  (2 x C-Ph);  $138.65$  (C-Ph);  $180.34$  (C=O)

MS (70 eV, ESI-MS):  $443.6$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 85%);  $459$  ( $\text{M}+\text{K}^+$ , 33%);  $475.6$  ( $\text{M}+\text{Fe}^+$ , Basispeak);  $353$  ( $(\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph})+\text{Na}^+$ , 5%)

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$  (420.66):                      ber. C 68.53, H 9.58  
   gef. C 68.13, H 9.44

Darstellung von (2*R*, 4*S*, 5*S*, 8*R*)-9-Benzyloxy-5-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2,8-dimethylnonan-1,4-diol /22/

Methode I: Zur Ringöffnungsreaktion werden 475  $\mu\text{mol}$  (200 mg) des Lactons in einem ausgeheizten Kolben bei Raumtemperatur in 6 ml THF gelöst und langsam auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt, damit kann eine gute Löslichkeit des Butyrolactons in der Kälte gewährleistet werden.

3.3 ml einer 1.5 M Lösung von Dibal-H in Toluol werden langsam zugetropft, der Ansatz wird für 3 Stunden gerührt und erwärmt sich nach und nach auf  $0^\circ\text{C}$ . Die Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie [Heptan/EE (6:4)]  $R_f = 0.3$  verfolgt.

Der Abbruch der Reaktion wird durch Zugabe von 10 ml ges. Rochelle-Salz-Lösung erreicht. Das Gemisch wird für zwei Stunden gerührt, nach Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase

mit 2 x 10 ml ausgeethert, die organische Phase wird nacheinander mit 2 x 10 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und mit 2 x 10 ml ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Die gesammelten organischen Extrakte werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet.

Eine Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie [Heptan/EE (6:4)]  $R_f = 0.3$ , die Ausbeute beträgt 84% (164 mg).

Methode II: Eine weitere Möglichkeit zur Ringöffnung bietet die Umsetzung mit Lithiumalanat in Ether. Dazu werden 903  $\mu\text{mol}$  (380 mg) methyliertes Lacton in 6 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  aufgenommen und auf  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. 2.25 mmol  $\text{LiAlH}_4$  (85 mg) in 8 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  werden innerhalb von 20 min zutropft, dabei wird gewährleistet, daß die Temperatur konstant bleibt. Nach vollständiger Zugabe wird der Ansatz für 30 min gerührt.

Zum Abbruch der Reaktion wird der „Fieser-Quench“ durchgeführt. Es werden nacheinander 1 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 ml 1N  $\text{NaOH}$  und 3 ml  $\text{H}_2\text{O}$  in den Ansatz gegeben, anschließend wird der Ansatz mit 20 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  verdünnt und der entstandene Feststoff wird abgesaugt. Eine Reinigung des Produktes erfolgt durch Flashchromatographie [Heptan/EE (6:4)]  $R_f = 0.3$ . Die offenkettige Verbindung wird in einer Ausbeute von 38% (145 mg) erhalten.

$[\alpha]_D = 14\text{ }^\circ$  ( $c = 1.0$  in  $\text{MeOH}$ ),

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.06\text{-}0.07$  (2 x s, 2 x 3H, 2 x  $\text{SiCH}_3$ ); 0.88 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ); 0.89- 0.89 (d,  $^3J = 5.7$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ); 0.90 (d,  $^3J = 2.6$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ); 1.38- 1.49 (3 x m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ , 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ); 2.52 (s, 2H, 2 x OH); 3.25- 3.63 (2 x m, 1H,  $\text{OCHCH}$ , 1H,  $\text{OCHCH}_2$ ); 3.46 (d,  $^3J = 2.6$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ); 4.47 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ) 7.26-7.33 (m, 5H, Ph)

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.51$  ( $\text{SiCH}_3$ ); -4.44 ( $\text{SiCH}_3$ ); 16.20 ( $\text{CHCH}_3$ ); 16.56 ( $\text{CHCH}_3$ ); 17.89 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ); 25.34 (3 x  $\text{CCH}_3$ ); 27.76 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ); 30.05 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ); 32.28 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ); 35.9 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ); 37.64 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 66.13 ( $\text{OCH}_2\text{CH}$ ); 70.87 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ); 72.0 ( $\text{CHCHCH}_2$ ); 74.78 ( $\text{OCH}_2\text{CH}$ ); 75.98 ( $\text{CHCH}_2\text{O}$ ); 126.97 ( $\text{C-Ph}$ ); 127.4 (2 x  $\text{C-Ph}$ ); 128.06 (2 x  $\text{C-Ph}$ ); 138.92 ( $\text{C-Ph}$ )

$\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}$  (424.69): ber. C 67.87, H 10.44

gef. C 68.15, H 10.61



Darstellung von (2*R*, 4*S*, 5*S*, 8*R*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy-9-benzyloxy-1-(triethylsilyl)-oxy-2,8-dimethylnonan-4-ol /23/

Um zur geschützten 1-Hydroxyverbindung zu gelangen, werden 0.094 mmol (40 mg) der Substanz in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, dazu werden 13.6 mg Imidazol gegeben. Der Ansatz wird auf 0 °C gekühlt. 0.1 mmol (15 mg) Triethylsilylchlorid werden in den Reaktionsansatz getropft. Es fällt ein weißer Niederschlag in Form von Imidazolchlorid aus. Das Reaktionsgemisch wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Die Reaktion wird für zwei Stunden gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgt über Zugabe von 10 ml H<sub>2</sub>O, die Phasen werden separiert. Die wäßrige Phase wird mit 2 x 10ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Extrakte werden mit 2 x 10 ml H<sub>2</sub>O und 3 x 10 ml ges. NaCl-Lösung extrahiert sowie über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, nach Reinigung durch Flashchromatographie [Heptan/Et<sub>2</sub>O (4:1)] R<sub>f</sub> = 0.38 wird ein farbloses Öl mit einer Ausbeute von 80% (40 mg) erhalten.

$[\alpha]_D = 7.3$  ( $c = 1.0$  in CHCl<sub>3</sub>),

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.05-0.05$  (s, 6H, 2 x SiCH<sub>3</sub>), 0.92 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.57-0.58 (d, <sup>2</sup>J = 4.6 Hz; 3H, CHCH<sub>3</sub>); 0.95 (t, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 3 x 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0.95-0.96 (d, <sup>3</sup>J = 3.42 Hz, CHCH<sub>3</sub>); 1.05-1.056 (q, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 3 x 2H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.28-1.46 (Überlagerung mehrerer Multipletts, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 1.58-1.85 (Überlagerung zweier Multipletts, 1H, OCHCH, 1H, OCHCH<sub>2</sub>); 1.9 (s; 1H, CHO<sub>H</sub>); 3.46 (d, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH); 3.21-3.58 (Überlagerung mehrerer Multipletts, 2H, CHCH<sub>2</sub>O, 2H, OCH<sub>2</sub>CH, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 4.47 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 7.3-7.31 (m, 5H, Ph)

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -4.5$  (SiCH<sub>3</sub>); -4.21 (SiCH<sub>3</sub>); 5.15 (3 x CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 6.75 (3 x CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 14.08 (CHCH<sub>3</sub>); 17.14 (CHCH<sub>3</sub>); 18.07 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 22.67 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 25.88 (3 x CCH<sub>3</sub>); 32.35 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 32.6 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 33.80 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37.42 (CHCH<sub>2</sub>CH); 67.58 (OCH<sub>2</sub>CH); 70.47 (CH<sub>2</sub>CHCH); 72.93 (OCH<sub>2</sub>Ph); 75.78 (CHCHCH<sub>2</sub>); 75.81 (CHCH<sub>2</sub>O); 77.31 (OCH<sub>2</sub>CH); 127.34 (C-Ph); 127.45 (2 x C-Ph); 128.24 (2 x C-Ph); 138.77 (C-Ph)

C<sub>30</sub>H<sub>58</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> (538.94):

ber. C 66.85, H 10.84

gef. C 66.45, H 11.30



Darstellung von (2*R*, 4*S*, 5*S*, 8*R*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy-9-benzyloxy-1-(tosyl)-oxy-2,8-dimethylnonan-4-ol /25/

Um die 1-Hydroxy-Funktion zu tosylieren wird eine Vorschrift von A. Takle et al.<sup>142</sup> verwendet. Es werden 0.095 mmol (40 mg) der Verbindung /22/ eingewogen und in 4 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, dazu werden 0.2 mmol (14 mg) Imidazol gegeben. Der Ansatz wird eisgekühlt.

0.12 mmol (23 mg) Tosylchlorid werden zugegeben, die Reaktion wird mittels DC [Heptan/Et<sub>2</sub>O (1: 1)] R<sub>f</sub> = 0.7 kontrolliert. Die Reaktion kann nach 10 Stunden abgebrochen werden.

Die Reaktionslösung wird mit 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt und es werden 15 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zugegeben, die Phasen werden getrennt und die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase wird mit 2 x 10 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl- und 3 x 10 ml ges. NaCl-Lösung behandelt sowie über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet.

Nach Reinigung durch Flashchromatographie [Heptan/ Et<sub>2</sub>O (3: 1)] R<sub>f</sub> = 0.3 wird ein hellgelbes Öl mit einer Ausbeute von 16% (9 mg) erhalten.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.076-0.089 (2 x s, 2 x 3H, SiCH<sub>3</sub>); 0.93 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.90-0.92 (d, <sup>3</sup>J = 6.55 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); 0.94-0.95 (d, <sup>3</sup>J = 4.54 Hz, CHCH<sub>3</sub>); 1.34-1.68 (Überlagerung mehrerer Multipletts, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 1.58-1.91 (Überlagerung zweier Multipletts, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 2.03 (s, 1H, CHOH); 3.53-3.87 (Überlagerung zweier Multipletts, 2H, CHCH<sub>2</sub>O, 2H, OCH<sub>2</sub>CH); 3.60-4.23 (Überlagerung mehrerer Multipletts, 2H, CHCH<sub>2</sub>O, 2H, OCH<sub>2</sub>CH, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 4.61 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 5.26 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>S); 7.28- 7.37 (m, 5H, Ph); 7.4- 7.6 (m, 5H, Ph)

C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>SSi (578.87): Eine korrekte Elementaranalyse konnte auf Grund der geringen Substanzmenge nicht erhalten werden.

Darstellung von (2*R*, 4*S*, 5*S*, 8*R*)-9-Benzyloxy-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-1-(triisopropylsilyl)-oxy-2,8-dimethylnonan-4-ol /26/

Der Reaktionsablauf zur Darstellung der triisopropylsilylgeschützten Verbindung ist der Reaktion zu Produkt /23/ sehr ähnlich.

Es werden 0.47 mmol (200 mg) des Diols in 8 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und unter kräftigem Rühren werden 0.44 mmol (65 mg) Imidazol zugegeben. Der Ansatz wird eisgekühlt.

0.48 mmol (100  $\mu$ l) Triisopropylsilylchlorid werden mit Hilfe einer Mikroliterspritze langsam in den Ansatz getropft. Eine Reaktionskontrolle wird mittels DC [Heptan/Et<sub>2</sub>O (7:3)]  $R_f = 0.73$ ; durchgeführt. Ein Teil der Verbindung reagiert sehr schnell, ein vollständiger Reaktionsumsatz wird erst nach 4 Stunden Rühren beobachtet.

Zum Abbruch der Reaktion werden 20 ml H<sub>2</sub>O und 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in den Ansatz gegeben und kräftig gerührt. Die Phasen werden separiert, die wäßrige Phase wird 2 x mit 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Extrakte werden nacheinander mit 2 x 15 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und mit 3 x 10 ml ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt.

Die Substanz wird durch Flashchromatographie [Heptan/Et<sub>2</sub>O (5:1)]  $R_f = 0.5$  gereinigt, es wird eine farblose Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 79% (218 mg) erhalten.

$[\alpha]_D = 4.9$  (c= 1.0 in MeOH)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.056-0.058$  (2 x s, 2 x 3H, 2 x SiCH<sub>3</sub>); 0.78 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.91-0.92 (d, <sup>3</sup>J = 6.71 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); 0.85-0.87 (Überlagerung mehrerer Multipletts, 3 x 1H, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0.94-0.95 (d, <sup>3</sup>J = 6.81 Hz, CHCH<sub>3</sub>); 1.03-1.04 (d, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 9H, 3 x CHCH<sub>3</sub>); 1.25-1.53 (Überlagerung mehrerer Multipletts, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 1.58-1.85 (Überlagerung zweier Multipletts, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 2.38 (s, 1H, CHO<sub>H</sub>); 3.27-3.31 (Überlagerung zweier Multipletts, 2H, CHCH<sub>2</sub>O, 2H, OCH<sub>2</sub>CH); 3.46-3.61 (Überlagerung mehrerer Multipletts, 2H, CHCH<sub>2</sub>O, 2H, OCH<sub>2</sub>CH, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 4.47 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 7.3-7.31 (m, 5H, Ph)

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -4.53$  (SiCH<sub>3</sub>); -4.46 (SiCH<sub>3</sub>); 9.15 (3 x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 13.43 (6 x CH<sub>3</sub>CH); 15.98 (CHCH<sub>3</sub>); 16.27 (CHCH<sub>3</sub>); 18.53 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 22.47 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 24.63 (3 x CCH<sub>3</sub>); 31.69 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 33.5 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 34.17 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 38.63 (CHCH<sub>2</sub>CH); 61.26 (OCH<sub>2</sub>CH); 72.89 (CH<sub>2</sub>CHCH); 72.91 (OCH<sub>2</sub>Ph); 75.64 (CHCHCH<sub>2</sub>); 76.99 (CHCH<sub>2</sub>O); 77.31 (OCH<sub>2</sub>CH); 127.56 (C-Ph); 127.58 (2 x C-Ph); 128.31 (2 x C-Ph); 138.77 (C-Ph)

C<sub>33</sub>H<sub>64</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> (581.04): ber. C 68.21, H 11.10  
gef. C 67.87, H 11.01

*Allgemeine Arbeitsvorschrift 1* zur Methylierung mit Trifluormethansulfonsäuremethylester und 2,6-Di-*tert*-Butylpyridin

Die Methylierungsreaktion wird nach einer Vorschrift von Ireland et al.<sup>144</sup> durchgeführt.

Zur Durchführung der Reaktion wird der Alkohol in absolutem Methylenchlorid aufgenommen: 2,6-Di-*tert*-Butylpyridin wird in 3.5-fachen Überschuß und Trifluormethansulfonsäuremethylester wird in 2.5-fachen Überschuß addiert. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur durchgeführt. Der Reaktionsablauf kann mittels Dünnschichtchromatographie [Heptan/Et<sub>2</sub>O (10:1)] verfolgt werden. Nach 3-5 Stunden kann die Reaktion abgebrochen werden, indem der Ansatz auf Phosphat-Puffer pH = 7 gegeben wird. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase wird zweimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden 2 bis 3 mal mit ges. NaCl-Lösung behandelt und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet.

Eine Reinigung der erhaltenen Produkte erfolgt mittels Flashchromatographie.

Darstellung von (2*R*, 4*S*, 5*S*, 8*R*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy-9-benzyloxy-2,8-dimethyl-4-methoxy-1-(triisopropylsilyl)-nonan /29/

Die Methylierung erfolgt nach *Arbeitsvorschrift 1*. Es werden 0.55 mmol (330 mg) des Alkohols /19/ eingewogen und in absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) aufgenommen. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur durchgeführt. 2.0 mmol (380 mg) 2,6-Di-*tert*-Butylpyridin werden in 3 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und addiert. Unter kräftigem Rühren werden 1.4 mmol (230 mg) Trifluormethansulfonsäuremethylester in den Ansatz gegeben. Die Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie [Heptan/Et<sub>2</sub>O (10:1)] R<sub>f</sub> = 0.45 verfolgt. Die Reaktion kann nach 3 Stunden abgebrochen werden. Der gesamte Ansatz wird auf 20 ml Phosphatpuffer pH = 7 gegeben und für weitere 15 min gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase mit 2 x 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 2 x 15 ml und 2 x 10 ml ges. NaCl-Lösung behandelt und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet.

Nach Flashchromatographie [Heptan/Et<sub>2</sub>O (13:1)] R<sub>f</sub> = 0.3 wird ein farbloses Öl mit einer Ausbeute von 83% (280 mg) erhalten.

$[\alpha]_D = 3.3$  (c = 0.8 in MeOH)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.05-0.052 (2s, 6H, 2 x SiCH<sub>3</sub>); 0.81 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.92-0.93 (d, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); 0.96-0.96 (d, <sup>3</sup>J = 6.23 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); 1.03 (m, 1H, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.042 (Überlagerung, 9H, 3 x CHCH<sub>3</sub>); 1.08-1.28 (Überlagerung mehrerer Multipletts, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 1.55-1.80 (Überlagerung zweier Multipletts, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 3.12-3.36 (Überlagerung zweier Multipletts, 2H,

CHCH<sub>2</sub>O, 2H, OCH<sub>2</sub>CH); 3.34 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.63-3.70 (Überlagerung mehrerer Multipletts, 2H, CHCH<sub>2</sub>O, 2H, OCH<sub>2</sub>CH, 2H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 4.47 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 7.30-7.31 (m, 5H, Ph)

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.4 (SiCH<sub>3</sub>); -4.27 (SiCH<sub>3</sub>); 9.15 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 12.06 (CH<sub>3</sub>CH); 17.33 (CHCH<sub>3</sub>); 18.10 (CHCH<sub>3</sub>); 18.16 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 28.75 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 30.1 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 33.73 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 33.81 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 57.82 (OCH<sub>3</sub>); 68.8 (OCH<sub>2</sub>CH); 70.63 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 72.51 (CH<sub>2</sub>CHCH); 73.00 (OCH<sub>2</sub>Ph); 75.91 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 82.75 (CHCH<sub>2</sub>O); 127.38 (C-Ph); 127.51 (2 x C-Ph); 128.31 (2 x C-Ph); 138.92 (C-Ph)

MS (ESI +1QMS): 618 (M+ Na<sup>+</sup>, Basispeak); 634 (M+ K<sup>+</sup>, 65%); 654.8 (M+ Fe<sup>2+</sup>, 20 %)

C<sub>34</sub>H<sub>66</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> (595.06):

ber. C 68.63, H 11.18

gef. C 66.60, H 10.91

Darstellung von (2*R*, 4*S*, 5*S*, 8*R*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy-9-benzyloxy-2,8-dimethyl-4-methoxy-1-(triethylsilyl)oxy-nonan /27/

Die Methylierung erfolgt nach der *Arbeitsvorschrift 1*. Es werden 0.55 mmol (330 mg) des Alkohols /23/ eingewogen und in absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) aufgenommen. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur durchgeführt. 2.0 mmol (380 mg) 2,6-Di-*tert*-Butylpyridin werden in 3 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und addiert. Unter kräftigem Rühren werden 1.4 mmol (230 mg) Trifluormethansulfonsäuremethylester in den Ansatz gegeben. Die Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie [Heptan/Et<sub>2</sub>O (10:1)] R<sub>f</sub> = 0.45 verfolgt. Die Reaktion kann nach 3 Stunden abgebrochen werden. Der gesamte Ansatz wird auf 20 ml Phosphatpuffer pH = 7 gegeben und für weitere 15 min gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit 2 x 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 2 x 15 ml und 2 x 10 ml ges. NaCl-Lösung behandelt und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die triethylsilyl-geschützte Substanz /27/ wird mit einer Ausbeute von 73% (222 mg) erhalten.

[α]<sub>D</sub> = 3.3 (c = 1.0 in CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.04-0.05 (s, 6H, 2 x SiCH<sub>3</sub>), 0.54-0.58 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0.87 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.91-0.91 (d, <sup>3</sup>J = 1.73 Hz, CHCH<sub>3</sub>); 0.95 (m, 3 x 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0.95-0.96 (d, <sup>3</sup>J = 1.45 Hz, CHCH<sub>3</sub>); 1.20-1.33 (Überlagerung mehrerer Multipletts, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 1.56-2.14 (Überlagerung zweier Multipletts, 1H, OCHCH, 1H, OCHCH<sub>2</sub>); 3.45-3.46 (m, 2H, OCHCH); 3.34 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 3.21-3.58 (Überlagerung mehrerer

Multipletts, 2H, CHCH<sub>2</sub>O, 2H, OCH<sub>2</sub>CH, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 4.47 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 7.3-7.31 (m, 5H, Ph)

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.51 (SiCH<sub>3</sub>); -4.20 (SiCH<sub>3</sub>); 5.17 (3 x CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 6.75 (3 x CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 15.18 (CHCH<sub>3</sub>); 17.14 (CHCH<sub>3</sub>); 18.07 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 22.67 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 25.88 (3 x CCH<sub>3</sub>); 32.35 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 32.63 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 33.80 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37.42 (CHCH<sub>2</sub>CH); 53.65 (OCH<sub>3</sub>); 67.58 (OCH<sub>2</sub>CH); 72.77 (OCH<sub>2</sub>Ph); 75.78 (CHCHCH<sub>2</sub>); 75.80 (CHCH<sub>2</sub>O); 76.41 (CH<sub>2</sub>CHCH); 77.31 (OCH<sub>2</sub>CH); 127.34 (C-Ph); 127.45 (2 x C-Ph); 128.24 (2 x C-Ph); 138.76 (C-Ph)

C<sub>31</sub>H<sub>60</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> (552.98):

ber. C 67.33, H 10.94

gef. C 66.98, H 10.57

### Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 zur Methylierung mit Methyljodid und Natriumhydrid

Darstellung von (2*R*, 4*S*, 5*S*, 8*R*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy-9-benzyloxy-2,8-dimethyl-4-methoxy-1-(pivaloyl)oxy- nonan /28/

Ein weitere von uns genutzte Möglichkeit der Methylierung ist die Verwendung von Methyljodid, dazu werden 0.19 mmol (100 mg) des absolut trockenen Pivalylesters /21/ in 6 ml absolutem THF aufgenommen und auf -30 °C gekühlt. 0.47 mmol (66 mg) MeI werden mit einer Mikroliterspritze zugegeben. 0.57 mmol (14 mg) von NaH werden als letzte Komponente addiert.

Die Reaktion wird über Nacht gerührt und erwärmt sich dabei langsam auf 0-5 °C. Durch Zugabe von 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird der Ansatz verdünnt und durch vorsichtige Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wird die Reaktion abgebrochen, die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Reinigung durch Flashchromatographie [Heptan/Et<sub>2</sub>O (2:1)] R<sub>f</sub> = 0.24 erhält man ein Öl mit einer Ausbeute von 38% (39 mg).

[α]<sub>D</sub> = 2.7 (c = 1.0 in MeOH)

DC [Heptan/Et<sub>2</sub>O, (7:3)] R<sub>f</sub> = 0.16

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.05-0.06 (2 x s, 2 x 3H, SiCH<sub>3</sub>); 0.89 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.91-0.92 (d, <sup>3</sup>J = 6.55 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); 0.97-0.98 (d, <sup>3</sup>J = 7.17 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); 1.03 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.31-1.58 (Überlagerung mehrerer Multipletts, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 1.73-1.82 (Überlagerung zweier Multipletts, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>);

3.36 (s, 1H,  $\text{CHOCH}_3$ ); 3.14-3.65 (Überlagerung zweier Multipletts, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ , 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ); 3.71-4.06 (Überlagerung mehrerer Multipletts, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ , 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ); 4.46 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 7.30-7.31 (m, 5H, Ph)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -4.52 ( $\text{SiCH}_3$ ); -4.12 ( $\text{SiCH}_3$ ); 17.45 ( $\text{CHCH}_3$ ); 17.87 ( $\text{CHCH}_3$ ); 18.23 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ); 26.44 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 26.97 (3 x  $\text{CCH}_3$ ); 30.82 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ); 31.0 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ); 36.98 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 38.76 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ); 38.85 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 56.75 ( $\text{OCH}_3$ ); 69.30 ( $\text{OCH}_2\text{CH}$ ); 70.65 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ); 71.56 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 75.12 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ); 75.65 ( $\text{CHCH}_2\text{O}$ ); 127.45 ( $\text{C-Ph}$ ); 127.63 (2 x  $\text{C-Ph}$ ); 128.25 (2 x  $\text{C-Ph}$ ); 138.56 ( $\text{C-Ph}$ ); 180.54 ( $\text{OC=O}$ )

MS (ESI, +Q1MS): 545.8 ( $\text{M}^+$   $\text{Na}^+$ , Basispeak); 561.8 ( $\text{M}^+$   $\text{K}^+$ , 71%); 577.9 ( $\text{M}^+$   $\text{Fe}^{2+}$ , 10%)

MS (ESI, -Q1MS): 558.3 ( $\text{M}^+$   $\text{Cl}^-$ , Basispeak)

$\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}$  (522.84):                      ber. C 68.92, H 10.41  
  gef. C 68.78, H 10.01

Darstellung von (2R, 4S, 5S, 8R)-5-(tert-Butyldimethylsilyl)oxy-9-benzyloxy-4-methoxy-2,8-dimethylnonan-1-ol /30/

Methode I: Um zum freien, primären Alkohol zu kommen, mußten verschiedene Reaktionswege genutzt werden. Zur Spaltung des Triisopropylsilylethers wird eine Vorschrift von Olgilvie et al.<sup>178</sup> verwendet.

0.235 mmol (140 mg) der geschützten Verbindung /23/ werden in 2 ml EtOH aufgenommen und eisgekühlt. Es werden 2 ml einer 0.01 N HCl addiert. Die Reaktion wird mit Dünnschichtchromatographie verfolgt [Heptan/Et<sub>2</sub>O (5:1)]  $R_f$  = 0.18.

Nach Rühren über Nacht wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von  $\frac{1}{2}$ -ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung angebrochen. Mit 5 ml Et<sub>2</sub>O wird der Ansatz verdünnt, die Phasen werden getrennt. Die wäßrige Phase wird mit 2 x 10 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit 2 x 10 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ - und 2 x 10 ml NaCl-Lösung behandelt. Durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird der Ansatz getrocknet.

Nach Flashchromatographie [Heptan/Et<sub>2</sub>O (5:1)]  $R_f$  = 0.18 wird ein Öl mit der Ausbeute von 63% (65 mg) erhalten.





Darstellung von 4-*tert*-(Butyldimethylsilyl)-oxy-but-1-in /45/

Die freie Alkoholfunktion des käuflich erworbenen 1,4-Butinol /31/ wird nach einer Vorschrift von Greene<sup>125</sup> geschützt.

713 mmol (5 g) Butinol werden in 50 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, 142.6 mmol (9.71 g) Imidazol werden zugegeben. Der Ansatz wird kräftig gerührt, TBDMS-Cl wird in einer Portion addiert. Der Reaktionsablauf wird mittels Dünnschichtchromatographie [Heptan/Et<sub>2</sub>O (10:1)] R<sub>f</sub> = 0.3 verfolgt.

Nach 5 h kann die Reaktion durch Zugabe von 20 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung abgebrochen werden, die Phasen werden separiert, die wäßrige Phase wird mit 2 x 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die gesamten organischen Extrakte werden mit 3 x 25 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet.

Die erhaltene Substanz wird durch Flashchromatographie [Heptan/Et<sub>2</sub>O (10:1)] R<sub>f</sub> = 0.3 gereinigt, es wird ein farbloses, leichtbewegliches Öl mit einer Ausbeute von 98% (13 g) erhalten.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.4 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0.86 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.91 (t, <sup>3</sup>J = 2.63 Hz, 1H, C≡CH); 2.35 (dt, <sup>3</sup>J = 7.12 Hz, <sup>4</sup>J = 2.63 Hz, 2H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.70 (t, <sup>3</sup>J = 7.12 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.42 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 17.33 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 21.98 (CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 22.84 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 65.45 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 71.27 (CH≡C); 82.77 (CH≡C)

IR (Film): ν = 3300 cm<sup>-1</sup> (sehr stark, ≡C-H Valenz); 2130 (schwach, C≡C Valenz), 2680-2930 (schwach bis sehr stark, CH-, CH<sub>2</sub>-Valenz); 1910 (stark, CH<sub>2</sub>- Deform.)

C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>OSi (184.35): ber. C 65.15, H 10.93

gef. C 65.08, H 10.70

Darstellung von 4-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy-1-jod-2-methylbut-1-en /47/

Zu einer gerührten Lösung von 12.4 mmol (3.5 g) Zirconocendichlorid in 50 ml absolutem Dichlorethan unter Argonatmosphäre werden 80 ml einer 2.0 M Lösung von Trimethylaluminium in Toluol addiert, nach der Zugabe von 27.1 mmol (5.0 g) des geschützten Butinols wird der Ansatz für 20 h bei 45 °C gerührt. Nach dieser Zeit wird auf -35 °C gekühlt und 42.3 mmol

(10.7 g) Iod in 20 ml trockenem THF werden zugegeben, der Ansatz verfärbt sich dunkel. Der Reaktion werden 50 ml ges. Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung zugegeben, die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase wird mit 3 x 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die gesamten organischen Extrakte werden mit 3 x 40 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie [Heptan/EE (8:2)] R<sub>f</sub> = 0.35 wird die Substanz mit einer Ausbeute von 64% (5.7 g) als schwach rosa-farbene Flüssigkeit erhalten.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.40 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0.86 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3.49-3.64 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.55-3.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 6.33- 6.71 (m, 2 x 1H, ICHCHCH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.42 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 17.33 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 31.65 (CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 62.64 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 75.43 (ICHCH); 142.08 (ICHCHCH<sub>2</sub>)

#### Darstellung von 3,3-Dimethoxypropanal /33/

Um den Monoaldehyd aus der Verbindung 1,1,3,3-Tetramethoxypropan /32/ auf eine effiziente Art zu erhalten, wurde die Vorschrift von Winterfeldt et al.<sup>148</sup> modifiziert.

Es werden 0.18 mol (30 g) der Substanz 1,1,3,3-Tetramethoxypropan im Kolben vorgelegt, der Ansatz wird zu Beginn der Reaktion auf -30 °C gekühlt. Vorsichtig werden 10 ml ½-konz. Phosphorsäure tropfenweise in den Kolben gegeben. Die Eiskühlung kann entfernt werden und der Ansatz rührt für 2 Stunden. Die Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie [EE/PE (1:2)] R<sub>f</sub> = 0.35-0.6 (sehr lang) verfolgt.

Der Ansatz wird durch Zugabe von 400 ml Et<sub>2</sub>O verdünnt, der Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von 35 g CaCO<sub>3</sub>. Das Reaktionsgemisch wird für weitere 1 Stunde gerührt und anschließend filtriert.

Et<sub>2</sub>O wird einrotiert und das Rohprodukt wird destilliert, Sdp.: 58-60 °C, es wird ein farbloses Öl mit einer Ausbeute von 65% (14 g) erhalten.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.65-2.68 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH); 3.32 (s, 2 x 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.79 (t, <sup>3</sup>J = 5.47 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 9.68 (t, <sup>3</sup>J = 2.15 Hz, OCHCH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 52.52 (2 x OCH<sub>3</sub>); 53.13 (CHCH<sub>2</sub>CH); 100.14 (CH<sub>2</sub>CH); 198.85 (C=O)

MS (ESI+1QMS): 141.5 (M+Na<sup>+</sup>, Basispeak); 157.5 (M+K, 60%)

C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (118.13): ber. C 50.83, H 8.53

gef. C 50.23, H 9.34

Darstellung von 5,5-Dimethoxy-1-penten-3-ol /34/

Zur Darstellung des Vinylalkohols /34/ werden 0.112 mol (13.3 g) Aldehyd /29/ in 200 ml absolutem THF vorgelegt, der Ansatz wird eisgekühlt. 112 ml einer 1.0 M Lösung von Vinylmagnesiumbromid in THF werden zugetropft. Die Reaktion rührt über Nacht. Die Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie [EE/PE (1:2)]  $R_f = 0.28$  verfolgt.

Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und es werden tropfenweise 220 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit 3 x 60 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 2 x 80 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und 3 x 100 ml ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung ausgeschüttelt. Der Ansatz wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet.

Das Produkt wurde sowohl durch Flashchromatographie [EE/PE (1:3)]  $R_f = 0.2$  als auch destillativ Sdp.  $60\text{ }^\circ\text{C}$  (18 mm Hg) gereinigt.

Die Substanz wird mit einer Ausbeute von 66% (9.2 g) erhalten.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.77\text{-}1.83$  (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 2.82 (s, 1H,  $\text{CHOH}$ ); 3.32 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.34 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.24-4.29 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ); 4.52-4.58 (t,  $^3J = 5.51$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 5.04-5.29 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ); 5.75-5.92 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 39.01$  ( $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 53.04 ( $\text{OCH}_3$ ); 53.4 ( $\text{OCH}_3$ ); 69.36 ( $\text{CHOH}$ ); 103.31 ( $\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 114.48 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ); 140.38 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ )

MS (ESI +1QMS): 169.2 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , Basispeak); 185.2 ( $\text{M}+\text{K}^+$ , 61%)

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3$  (146.18): ber. C 57.51, H 9.65

gef. C 57.52, H 9.76

Darstellung von 5,5-Dimethoxy-3-(*p*-methoxybenzyloxy)-pent-1-en /35/

Um die freie Hydroxygruppe zu schützen, entschieden wir uns für die Verwendung von *p*-Methoxybenzylchlorid.

35 mmol (840 mg) NaH werden in 10 ml absolutem Dimethylformamid suspendiert. Der Ansatz wird auf  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Zu der kräftig gerührten Suspension werden 21 mmol (3.08 g) des Vinylalkohols /29/ gelöst in 30 ml trockenem THF innerhalb von 30 min zugetropft. Die Reaktion wird für weitere 30 min gerührt, danach werden 35 mmol (4.74 ml) *p*-Methoxybenzylchlorid

langsam zugetropft. Der Ansatz rührt über Nacht und erwärmt sich langsam auf Raumtemperatur, die Reaktion wird mit Dünnschicht [*n*-Hexan/EE (11:1)]  $R_f = 0.3$  verfolgt.

Nach erneuter Eiskühlung werden 50 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung langsam zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird mit 3 x 50 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit 3 x 40 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung, 3 x 50 ml ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet.

Die Substanz wird durch Flashchromatographie [PE/EE (8:1)]  $R_f = 0.33$  gereinigt, es wird eine farblose Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 92% (5.2 g) erhalten.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.72\text{-}1.93$  (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 3.26 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.27 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.84-4.87 (m, 1H,  $\text{CHCHCH}_2$ ); 4.50-4.54 (t,  $^3J = 4.64$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 4.54 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 5.2-5.25 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ); 5.7-5.77 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ); 7.21-7.23 (m, 2H, Ph); 7.24-7.27 (m, 2H, Ph)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 38.87$  ( $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 52.68 ( $\text{OCH}_3$ ); 53.19 ( $\text{OCH}_3$ ); 55.23 ( $\text{OCH}_3$ ); 69.82 ( $\text{CHOH}$ ); 76.74 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 101.92 ( $\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 113.73 (2 x C-Ph); 114.10 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ); 129.33 (2 x C-Ph); 129.98 (C-Ph); 138.52 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ); 159.11 (C-PhO)

MS (ESI +1QMS): 289.5 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , Basispeak); 305.5 ( $\text{M}+\text{K}^+$ , 56%)

MS (ESI -1QMS): 301.9 ( $\text{M}+\text{Cl}^-$ , Basispeak)

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$  (266.34):                      ber. C 67.65, H 8.32  
   gef. C 66.74, H 7.91

#### Darstellung von *p*-Methoxybenzylchlorid /36/

*p*-Methoxybenzylchlorid wird vor jeder Reaktion frisch aus Anisalkohol und Thionylchlorid dargestellt.<sup>150</sup>

144 mmol (20 g) Anisalkohol werden in 100 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  aufgenommen, 160 mmol (11.6 ml) frisch destilliertes Thionylchlorid werden zugetropft, die Reaktion beginnt sofort am Rückfluß zu kochen. Nach vollständiger Zugabe wird für 3 h bei 30 °C gerührt.

Nach Reinigung durch Destillation im Vakuum  $K_{p20}$ : 130-132 °C wird eine hellgelbe, beißend riechende Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 90% (20.2 g) erhalten.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.82$  (s,  $\text{OCH}_3$ ); 4.58 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 6.89-6.91 (m, 2H, Ph); 7.31-7.33 (m, 2H, Ph)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 45.78$  ( $\text{CCH}_2\text{Cl}$ ); 55.36 ( $\text{OCH}_3$ ); 109.78 (2 x  $\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ); 129.44 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$ ); 131.56 ( $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ); 161.34 ( $\text{OCCH}_2$ )

$\text{C}_8\text{H}_9\text{ClO}$  (156.61): ber. C 61.35, H 5.79  
gef. C 60.88, H 5.43

Darstellung von 5,5-Dimethoxy-3-(4-methoxybenzyloxy)-pentan-1,2-diol /37/

Die Dihydroxylierung der endständigen Doppelbindung wird nach einer Vorschrift von M. Köbel<sup>151</sup> durchgeführt.

Es werden 33 mmol (8.83 g) des Olefins bei RT in 20 ml *t*-BuOH aufgenommen. 13 ml einer 60 %-igen *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid-Lösung in  $\text{H}_2\text{O}$  wird unter kräftigem Rühren addiert. Nach vollständiger Durchmischung werden 2 ml einer 0.01 M  $\text{OsO}_4$ -Lösung in *t*-BuOH zugetropft. Der Ansatz wird über Nacht gerührt; die Reaktion wird mit Dünnschichtchromatographie [PE/EE (1:5)]  $R_f = 0.16$  verfolgt. Der Abbruch der Reaktion wird durch Zugabe von 100 ml ges.  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lösung erreicht, der Ansatz wird für weitere 3 h gerührt. Die gesamte Menge an *t*-BuOH wird im Vakuum entfernt, die wässrige Phase wird mit 50 ml EE versetzt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird 2 x mit 50 ml EE und mit 25 ml EE extrahiert. Die gesamten organischen Extrakte werden mit 3 x 50 ml ges. NaCl-Lösung behandelt und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Flashchromatographie [PE/EE (1:5)]  $R_f = 0.16$  wird ein farbloses Öl mit einer Ausbeute von 61% (3.5 g) erhalten.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.95$ -2.01 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 2.55-2.59 (m, 2H, 2 x  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.08 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.09 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.09-3.11 (d,  $^3J = 9.15$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ); 3.29 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.63-3.65 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ); 4.84-4.87 (m, 1H,  $\text{CHCHCH}_2$ ); 4.36-4.43 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 4.41 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 7.15-7.16 (m, 2H, Ph); 7.19-7.21 (m, 2H, Ph)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.00$  ( $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 55.06 ( $\text{OCH}_3$ ); 55.16 ( $\text{OCH}_3$ ); 55.23 ( $\text{OCH}_3$ ); 60.22 ( $\text{CHOH}$ ); 71.89 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 72.88 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ); 76.46 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ); 101.96 ( $\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 113.73 (2 x C-Ph); 129.40 (2 x C-Ph); 130.16 (C-Ph); 159.24 (C-PhO)

MS (ESI +1QMS): 323.5 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , Basispeak); 339.5 ( $\text{M}+\text{K}^+$ , 45%)

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_6$  (300.34): ber. C 59.99, H 8.05  
gef. C 60.37, H 8.00

## Darstellung von 4,4-Dimethoxy-2-(4-methoxybenzyloxy)-butan-1-al /38/

Die Umsetzung des Diols zum Aldehyd wird nach einer Vorschrift von Lodge et al.<sup>152</sup> durchgeführt.

Dazu werden 6 mmol (2.0 g) des 1,2-Diols in 10 ml Et<sub>2</sub>O aufgenommen, 10 mmol (2.12 g) NaIO<sub>4</sub> werden in einer Portion addiert, der Ansatz wird kräftig gerührt. Mittels einer Mikroliter-spritze werden wenige Tropfen H<sub>2</sub>O zugegeben. Es ist eine heftige, exotherme Reaktion zu beobachten. Nach Abklingen dieser Reaktion kann die gesamte Menge an Wasser (2 ml) zugegeben werden. Die Reaktion wird mit Dünnschichtchromatographie [PE/EE (2:1)] R<sub>f</sub> = 0.6 verfolgt. Der Ansatz wird für 4 Stunden gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wird der Ansatz eisgekühlt und tropfenweise mit 10 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Die Phasen werden getrennt, durch Zugabe von 5 ml H<sub>2</sub>O<sub>dest</sub> wird eine vollständige Klärung der wässrigen Phase erreicht. Die wässrige Phase wird mit 2 x 15 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert, die organischen Extrakte werden mit 2 x 30 ml und 20 ml ges. NaCl-Lösung behandelt. Der Ansatz wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet.

Nach Reinigung durch Flashchromatographie [PE/EE (7:1)] R<sub>f</sub> = 0.24 wird die Substanz /38/ als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 72% (1.28 g) erhalten.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.93-2.23 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH); 3.12 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.14 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.60 (m, 1H, OCHCH<sub>2</sub>); 3.32 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.37-4.45 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHO); 4.48 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 6.95-7.08 (m, 2H, Ph); 7.19-7.21 (m, 2H, Ph); 9.59 (s, 1H, CHO)

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 35.46 (CHCH<sub>2</sub>CH); 55.16 (OCH<sub>3</sub>); 55.19 (OCH<sub>3</sub>); 55.28 (OCH<sub>3</sub>); 72.43 (OCH<sub>2</sub>Ph); 78.28 (CHCHCH<sub>2</sub>); 101.37 (CH<sub>2</sub>CHO); 113.65 (2 x C-Ph); 129.12 (2 x C-Ph); 131.98 (C-Ph); 159.29 (C-PhO); 198.56 (CHO)

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (268.31):                      ber. C 62.67, H 7.51  
   gef. C 62.73, H 7.25

## Darstellung von (E)-6,6-Dimethoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-hex-2-en-1-al /39/

Um die Umsetzung von Aldehyd /36/ in der Ausbeute zu erhöhen, wurde die Vorschrift von Dieckmann et al.<sup>154</sup> variiert.

Es werden 2.01 mmol (612 mg) Triphosphoranylidenacetaldehyd /40/ in 6 ml absoluten Benzen aufgenommen und auf 80 °C erwärmt. Zu der kräftig gerührten Mischung werden 1.34 mmol (360 mg) des Aldehyds gelöst in 10 ml abs. Benzen über 2 Stunden langsam zugetropft. Der Ansatz färbt dunkelbraun, die Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie [PE/EE (2:3)]  $R_f = 0.2$  kontrolliert. Nach vollständiger Zugabe kühlt der Ansatz ab und rührt über Nacht. Das gesamte organische Lösungsmittel wird einrotiert. Es entsteht ein fester brauner Rückstand, es werden 15 ml PE/EE zugegeben, der feste Niederschlag wird abgesaugt und mehrfach mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Lösungsmittel wird wiederum einrotiert und der Niederschlag wird mit EE gewaschen. Es wird am Ende ein zähes rotbraunes Öl zurückbehalten, welches mit Flashchromatographie [PE/EE (2:3)]  $R_f = 0.2$  gereinigt wird. Es wird ein schwach gelbes Öl mit einer Ausbeute von 81% (320 mg) erhalten.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.82\text{-}1.87$  (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 3.04 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.06 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.25-3.28 (m, 1H,  $\text{OCHCH}_2$ ); 3.30 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.05-4.25 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 4.52-4.54 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 6.15-6.19 (m, 1H,  $\text{CHCHCH}$ ); 6.74-6.84 (m, 1H,  $\text{CHCHCH}$ ); 7.09-7.11 (m, 2H, Ph); 7.11-7.15 (m, 2H, Ph); 9.32-9.33 (d,  $^3J = 7.57$ , 1H,  $\text{CHO}$ )

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 38.19$  ( $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 53.89 ( $\text{OCH}_3$ ); 55.18 ( $\text{OCH}_3$ ); 55.34 ( $\text{OCH}_3$ ); 71.86 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 78.44 ( $\text{CHCHCH}_2$ ); 101.87 ( $\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 114.12 (2 x C-Ph); 128.15 (2 x C-Ph); 132.46 (C-Ph); 137.94 ( $\text{CHCHCH}$ ); 148.90 ( $\text{CHCHCH}$ ); 159.67 (C- $\text{PhCH}_2\text{O}$ ); 194.54 ( $\text{CHO}$ )

MS (ESI +1QMS): 317.0 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , Basispeak); 333.0 ( $\text{M}+\text{K}^+$ , 65%); 349.0 ( $\text{M}+\text{Fe}^{2+}$ , 10%)

IR (Film):  $\nu = 2834\text{-}3367$   $\text{cm}^{-1}$  (mehrere Banden, Aromat); 1641 (s, C=O-Valenz); 1612 (m, C=C-Valenz); 1612. 1586. 1464 (mehrere Banden, Aromat)

UV/VIS (Cyclohexan):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 225 nm; 267 nm

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$  (294.34):                      ber. C 65.29, H 7.53  
    gef. C 64.3, H 8.02

#### Darstellung von Triphenylphosphoranylidenacetaldehyd /40/

0.515 mmol (100 g) einer 50 %-igen wäßrigen Chloracetaldehyd-Lösung wird mit 800 ml Chloroform azeotrop über eine Glockenbodenkolonne destilliert, Sdp: 55-56 °C. Die wasserfreie Lösung wird mit 510 mmol (131.11 g) Triphenylphosphan für 6 h am Rückfluß unter kräftigem



Rühren gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, das Salz wird in Wasser gelöst und mit 50 g Aktivkohle und Phenolphthalein-Lösung versetzt und kräftig gerührt. Der Ansatz wird mit ca. 170 ml 2N NaOH-Lösung bis zum Farbumschlag versetzt. Es scheidet sich ein bräunlicher Niederschlag ab, der nach 1h Rühren abgesaugt und getrocknet wird.

Zur Reinigung wird die Substanz 2 x in 150 ml Aceton suspendiert und für jeweils 2 h gerührt und abgesaugt sowie im Vakuum getrocknet. Der Acetaldehyd /33A/ wird als hellbeiges Pulver mit einer Ausbeute von 76% (118 g) erhalten.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.87$  (dd,  $^2J = 19.54$  Hz,  $^3J = 6.43$  Hz, 2H,  $\text{PCH}_2\text{C=O}$ ); 7.15-7.36 (m, 3 x 5H, Ph); 11.66 (d,  $^3J = 6.43$  Hz,  $\text{CH=O}$ )

$^{31}\text{P}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.65$

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{OP}$  (304.33):                      ber. C 78.93, H 5.63  
  gef. C 78.69, H 5.77

Darstellung von (*E*)-6,6-Dimethoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-hex-2-ensäuremethylester /41/

Die Darstellung des Methylesters wird nach der variierten Synthesvorschrift von Dieckmann et al.<sup>154</sup> durch geführt.

9.54 mmol (3.32 g) Triphenylphosphoranylidenessigsäuremethylester /42/ werden in 10 ml absolutem Benzen vorgelegt und auf 80 °C erhitzt, 4.77 mmol (1.28 g) des Aldehyds werden in 10 ml absolutem Benzen über 4 Stunden zugetropft, Dünnschichtkontrolle [PE/EE (2:1)]  $R_f = 0.4$ .

Nach Rühren über Nacht werden 30 ml einer PE/EE-Mischung (1: 2) in die Reaktion gegeben, das gesamte organische Lösungsmittel wird einrotiert. Es entsteht ein fester Rückstand, es werden wiederum 30 ml PE/EE zugegeben, der feste Niederschlag wird abgesaugt und mehrfach mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Lösungsmittel wird wiederum einrotiert und der Niederschlag wird gewaschen. Es wird am Ende ein zähes braunes Öl zurückbehalten.

Nach Reinigung durch Flashchromatographie [PE/ EE (3: 1)]  $R_f = 0.35$  wird ein Öl mit einer Ausbeute von 83% (2.6 g) erhalten.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.84$ -1.88 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 3.11 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.15 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.23-3.25 (m, 1H,  $\text{OCHCH}_2$ ); 3.3 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.43 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.12-4.22 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 4.46-4.62 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 6.07-6.21 (m, 1H,  $\text{CHCHCH}$ ); 6.79-6.86 (m, 1H,  $\text{CHCHCH}$ ); 7.08-7.10 (m, 2H, Ph); 7.13-7.18 (m, 2H, Ph)



## Darstellung von Triphenylphosphoranylidenessigsäuremethylester/44/

Die Darstellung des Methylesters /44/ erfolgt nach der gleichen Vorschrift wie die Synthese des Ethylesters /42/.

60 mmol (14.8 g) Triphenylphosphin und 60 mmol (8.45 g) Bromessigsäuremethylester werden in 50 ml trockenem Benzen gelöst und für 8 h gerührt. Die getrocknete Substanz wird in 30 ml H<sub>2</sub>O gelöst und mit Phenolphthalein-Lösung versetzt und 10%-ige NaOH wird bis zum Farbumschlag addiert.

Die Substanz wird aus Essigsäureethylester umkristallisiert und mit einer Ausbeute von 79% (15.8 g) erhalten.

Schmp.: 122 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.48 (bs, 1H, P=CHC); 7.30-7.67 (Überlagerung dreier Multipletts, 3 x 5H, Ph)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.48 (OCH<sub>3</sub>); 49.75 (d, P=CH); 126.83-133.58 (C-Ph); 171.8 (C=O)

<sup>31</sup>P NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 18.36

C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>P (334.35): ber. C 75.85, H 6.08

gef. C 75.76, H 6.19

Darstellung von (*E*)-6,6-Dimethoxy-4-(*p*-methoxybenzyloxy)-hex-2-ensäureethylester /43/

Auch für die Darstellung des Ethylesters wird die variierte Vorschrift von Dieckmann et al.<sup>154</sup> verwendet.

9.5 mmol (3.45 g) Triphenylphosphoranylidenessigsäureethylester /44/ werden in 10 ml absolutem Benzen vorgelegt und auf 80 °C erhitzt, dazu werden 4.77 mmol (1.28 g) Aldehyd /34/ getropft und über Nacht gerührt. Der Ansatz wird dünnschichtchromatographisch [PE/EE (2:1)] R<sub>f</sub> = 0.42 kontrolliert.

Zur Aufarbeitung der Reaktion werden 30 ml einer PE/EE-Mischung (1:2) in die Reaktion gegeben, das gesamte organische Lösungsmittel wird einrotiert. Es entsteht ein fester Rückstand, es werden wiederum 30 ml PE/EE zugegeben, der feste Niederschlag wird abgesaugt und mehrfach mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Lösungsmittel wird einrotiert und der Niederschlag

wird gewaschen. Es wird am Ende ein zähes braunes Öl zurückbehalten. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie [PE/EE (3:1)]  $R_f = 0.38$  wird die Verbindung mit einer Ausbeute 84% (1.35 g) erhalten.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.27\text{-}1.30$  (t,  $^3J = 7.17$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.76-1.88 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 3.25 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.23-3.25 (m, 1H,  $\text{OCHCH}_2$ ); 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.05-4.08 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 4.17-4.25 (q,  $^3J = 7.17$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 4.48-4.51 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 5.99-6.02 (m, 1H,  $\text{CHCHCH}$ ); 6.80-6.84 (m, 1H,  $\text{CHCHCH}$ ); 6.85-6.87 (m, 2H, Ph); 7.21-7.23 (m, 2H, Ph)

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.12$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 39.63 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 55.56 ( $\text{OCH}_3$ ); 55.89 ( $\text{OCH}_3$ ); 55.98 ( $\text{OCH}_3$ ); 72.46 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 77.32 ( $\text{CHCHCH}_2$ ); 103.11 ( $\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 113.34 (2 x C-Ph); 126.45 ( $\text{CHCHCH}$ ); 129.78 (2 x C-Ph); 132.91 (C-Ph); 137.19 ( $\text{CHCHCH}$ ); 159.65 (C-PhO); 163.07 ( $\text{CHO}$ )

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_6$  (338.39):                      ber. C 63.88, H 7.74  
    gef. C 63.49, H 7.14

Darstellung von (1*R*, 2*R*, 6*R*, 8*S*)-8-Hydroxy-4-phenyl-3,5,10-trioxatricyclo[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]-undecan-9-on-/53/

Die Darstellung der Verbindung /53/ wird nach einer Synthese von Berchtold et al.<sup>168</sup> aus käuflich erworbener *D*-(-)-Chinasäure /52/ durchgeführt.

520.4 mmol (100.0 g) Chinasäure und 26 mmol (4.94 g) *p*-Toluolsulfonsäure werden fein gemörsert, gut durchmischt und in absolutem Toluol aufgenommen, 390 mmol (82.8 g) Benzaldehyd werden zugegeben. Der Ansatz wird am Rückfluß gekocht, innerhalb von 2 Stunden scheiden sich 18.3 ml am Wasserabscheider ab. Die Reaktion wird mit Dünnschichtchromatographie [PE/EE (2:1)]  $R_f = 0.33$  kontrolliert. Nach Abbruch der Reaktion werden 156 g Rohprodukt in 600 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  aufgenommen, in der Hitze gelöst, gefiltert und bei Raumtemperatur zur Kristallisation gebracht. Reste der Substanz werden mittels Flashchromatographie [PE/EE (2:1)]  $R_f = 0.33$  gereinigt, nach Abtrennung des Benzaldehyds wird 100% Essigsäureethylester verwendet.

Die Verbindung wird in Form farbloser Kristalle mit einer Ausbeute von 78% (106.4 g) erhalten. Schmp.: 108 °C

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.32-2.47 (Überlagerung zweier Multipletts, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ , 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 3.04 (s, 1H,  $\text{COH}$ ); 4.32-4.36 (m, 1H,  $\text{CHCHCH}$ ); 4.48-4.52 (m, 1H,  $\text{CHCHCH}_2$ ); 4.76-4.79 (m, 1H,  $\text{OCHCH}$ ); 6.23 (s, 1H,  $\text{OCHPh}$ ); 7.36-7.51 (m, 5H, Ph)

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 34.27 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 37.49 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 71.40 ( $\text{COH}$ ); 72.61 ( $\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 72.87 ( $\text{CHCHCH}$ ); 75.46 ( $\text{OCHCH}$ ); 103.65 ( $\text{OCHPh}$ ); 126.56 ( $\text{C-Ph}$ ); 128.05 ( $\text{C-Ph}$ ); 129.81 ( $\text{C-Ph}$ ); 135.37 ( $\text{C-Ph}$ ); 178.94 ( $\text{C=O}$ )

MS (ESI +Q1MS): 263.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 5%); 285.2 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , Basispeak); 317.5 ( $\text{M}+\text{Fe}^+$ , 25%); 547.4 ( $2\text{M}+\text{Na}^+$ , 25%)

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5$  (262.26):                      ber. C 64.12, H 5.38  
    gef. C 63.99, H 5.22

Darstellung von (1*R*, 2*R*, 6*R*, 8*S*)-4-Phenyl-3,5,10-trioxatricyclo[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]-undecan-9-on-8-xanthogensäuremethylester /54/

Um den Xanthogensäuremethylester zu erhalten, werden 339 mmol (13.6 g) Kaliumhydrid in 900 ml absolutem THF vorgelegt. Der Ansatz wird auf  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt, 226 mmol ( 59.5 g) des Lactons /53/ werden in 260 ml absolutem THF in  $1\frac{1}{2}$  Stunden zugetropft.

Nach einer weiteren Stunde rühren, werden 452 mmol (34.4 ml) Schwefelkohlenstoff in 15 min zugegeben, 30 min wird nachgerührt. 452 mmol (64.2 ml) MeI werden zugetropft. Der Ansatz wird DC-kontrolliert [PE/EE (2:1)]  $R_f = 0.44$ . Nach 30 min Rühren kann die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 400 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung abgebrochen werden. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase wird mit 3 x 300 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, die gesamten organischen Extrakte werden mit 3 x 220 ml ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen sowie über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Flashchromatographie [PE/EE (2:1)]  $R_f = 0.44$  und Kristallisation aus EE wird die Verbindung mit einer Ausbeute von 90.5% (75.4 g) erhalten.

Schmp:  $104\text{-}106^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D = 29.5^\circ$  ( $c = 2.0$  in  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.53 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 2.54-2.85 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ); 3.65-3.76 (m, 1H,  $\text{CHCHCH}$ ); 4.36-4.41 (dt,  $^3J = 1.37\text{ Hz}$ ,  $^3J = 0.78\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CHCHCH}_2$ ); 4.56-4.65 (dd,  $^3J = 1.37\text{ Hz}$   $^3J = 2.14\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CHCHCH}$ ); 4.89-4.93 (dd,  $^3J = 2.14\text{ Hz}$ ,  $^3J = 1.95\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CHCHCH}$ ); 5.76 (s, 1H,  $\text{OCHPh}$ ); 7.37-7.51 (m, 5H, Ph)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.43$  ( $\text{SCH}_3$ ); 30.07 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 35.95 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 72.51 ( $\text{CHCHCH}$ ); 73.22 ( $\text{CHCHCH}$ ); 75.24 ( $\text{CHCHCH}$ ); 82.18 ( $\text{CC=O}$ ); 103.90 ( $\text{OCHPh}$ ); 126.54 ( $\text{C-Ph}$ ); 128.57 ( $\text{C-Ph}$ ); 129.9 ( $\text{C-Ph}$ ); 135.31 ( $\text{C-Ph}$ ); 171.99 ( $\text{C=O}$ ); 212.09 ( $\text{C=S}$ )

MS (ESI +Q1MS) 374.9 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , Basispeak) 391.2 ( $\text{M}+\text{K}^+$ )

IR (Film):  $\nu = 2920\text{ cm}^{-1}$  (mehrere Banden, Aromat); 1628 (s,  $\text{C=O}$ - Valenz); 1275 (s,  $\text{C=S}$ - Valenz)

UV/VIS (Cyclohexan):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 230.94 ( $\text{C=O}$ ); 284.86 ( $\text{C=S}$ )

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}_2$  (352.42): ber. C 54.53, H 4.58, S 18.19  
gef. C 54.58, H 4.64, S 18.31

Darstellung von (8*S*, 1*R*, 2*R*, 6*R*)-4-phenyl-3,5,10-trioxatricyclo[6.2.1.0<sup>2.6</sup>]-undecan-9-on /55/

Eine Mischung von 111 mmol (39 g) des Xanthogensäuremethylesters, 114 mmol (33.2 g) *n*-Tributylzinnhydrid und 5.7 mmol (930 mg) Azobisisobuttersäurenitril werden in 500 ml absolutem, entgastem Toluol in ein auf 100-105 °C erhitztes Ölbad gebracht, die Temperatur wird für 40 min gehalten, der Ansatz wird mittels Dünnschichtchromatographie [PE/EE (2:1)]  $R_f = 0.56$  verfolgt. Nach Abbruch der Reaktion und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der Ansatz in jeweils 250 ml Petrolether/Acetonitril aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, die PE-Phase wird mit 2 x 100 ml Acetonitril gewaschen, die gesamten ACN-Extrakte werden mit 2 x 150 ml PE gewaschen.

Nach Reinigung durch Flashchromatographie [PE/EE (3:1)]  $R_f = 0.33$  wird die Substanz kristallin mit einer Ausbeute von 79% (21.5 g) erhalten.

Schmp.: 104-106 °C

$[\alpha]_{\text{D}} = -12.6^\circ$  ( $c = 2.0$  in  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.19$ -2.61 (Überlagerung mehrerer Multipletts, 1H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2$ , 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ , 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 4.33-4.37 (m, 1H,  $\text{CHCHCH}$ ); 4.45-4.49 (m, 1H,  $\text{CHCHCH}_2$ ); 4.75-4.76 (d,  $^3J = 5.66$  Hz, 1H,  $\text{CHCHCH}$ ); 5.71 (s, 1H,  $\text{OCHPh}$ ); 7.38-7.49 (m, 5H, Ph)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 27.79$  ( $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 29.18 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ); 35.95 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 71.93 ( $\text{CHCHCH}$ ); 73.34 ( $\text{CHCHCH}$ ); 77.47 ( $\text{CHCHCH}$ ); 103.54 ( $\text{OCHPh}$ ); 126.70 ( $\text{C-Ph}$ ); 128.65 ( $\text{C-Ph}$ ); 129.90 ( $\text{C-Ph}$ ); 135.91 ( $\text{C-Ph}$ ); 179.19 ( $\text{C=O}$ )

MS (ESI +Q1MS): 269.3 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 285.3 ( $\text{M}+\text{K}^+$ )

$C_{14}H_{14}O_4$  (246.26): ber. C 68.28, H 5.73  
gef. C 68.39, H 5.84

Darstellung von (1*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-Bromo-7-oxo-4-phenylcarbonyloxy-6-oxabicyclo-[3.2.1]-octan /56/

Zur radikalischen Ringöffnung werden 48.7 mmol (12 g) des Acetals /52/, 5 mmol (850 mg) AIBN und 50 mmol (8.9 g) N-Bromsuccinimid in 200 ml absolutem Benzen aufgenommen, im kaltem Lösungsmittel ist kein vollständiges Lösen der Substanzen zu beobachten. Die Reaktion wird auf 80 °C erwärmt. Das Anspringen der Reaktion geht mit einem Farbumschwung von orange nach braun einher. Die Reaktion kocht für 1 Stunde am Rückfluß und wird mittels Dünnschichtkontrolle [PE/EE (2:1)]  $R_f = 0.37$  verfolgt.

Nach Abkühlung auf 5- 10°C und Entfernung von Feststoff durch Absaugen, wird die Reaktion mit wenig kaltem Ether (30 ml) verdünnt, mit 2 x 50 ml ges. NaHSO<sub>3</sub> Lösung, mit 2 x 50 ml ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> Lösung und mit 3 x 50 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet.

Nach Flashchromatographie [PE/ EE (3:1)]  $R_f = 0.42$  wird das Produkt aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Die Verbindung /40/ wird mit einer Ausbeute von 85% (13.5 g) erhalten.

Schmp.: 124-125 °C

$[\alpha]_D = 92.6^\circ$  ( $c = 2.0$  in CHCl<sub>3</sub>)

RKSA: Kristallsystem: orthorhombisch, Raumgruppe: P 2<sub>1</sub> 2<sub>1</sub> 2<sub>1</sub> (Nr. 19)

Zellenparameter:     a = 5.9943(9) Å     α = 90 °  
                          b = 8.1399(14) Å     β = 90 °  
                          c = 26.911(6) Å     γ = 90 °

Final R indices [I>2σ(I)]     R1 = 0.0321, wR2 = 0.0653

R indices (all data)     R1 = 0.0420, wR2 = 0.0700

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.27-2.32 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH); 2.40-2.49 (m, 1H, CCHCH<sub>2</sub>); 2.55-2.61 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH); 2.71-2.75 (m, 1H, cyclohexyl); 4.38-4.42 (m, 1H, CHBr); 4.93-4.97 (m, 1H, OCHCH<sub>2</sub>); 5.62-5.65 (m, 1H, CHOC(=O)Ph); 7.42-7.50 (m, 2H, Ph); 7.96-8.03 (m, 2H, Ph)

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 30.79$  ( $\text{CHCH}_2\text{CH}$ );  $33.52$  ( $\text{CHCH}_2\text{CH}$ );  $35.18$  ( $\text{CHC=O}$ );  $41.18$  ( $\text{CHBr}$ );  $72.18$  ( $\text{CHO}$ );  $76.12$  ( $\text{CHOC=O}$ );  $128.6$  (C-Ph);  $129.67$  (C-Ph);  $133.81$  (C-Ph);  $164.50$  ( $\text{PhC=O}$ );  $176.86$  ( $\text{CHC=O}$ )

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrO}_4$  (325.15): ber. C 51.71, H 4.03, Br 54.57  
gef. C 51.79 H, 4.11, Br 54.55

Darstellung von (1*R*, 4*R*, 5*R*) -7-Oxo-4-phenylcarbonyloxy-6-oxabicyclo-[3.2.1]-octan /57/

Zur Abspaltung des Bromids werden 41.5 mmol (13.5 g) der Verbindung /40/ mit 50 mmol (14.55 g) *n*-Tributylzinnhydrid und 0.5 mmol (82 mg) AIBN in 300 ml absolutem, entgastem Toluol für eine Stunde am Rückfluß gekocht.

Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand wird in jeweils 100 ml Acetonitril/Petrolether aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, die Acetonitrilphase wird mit 2 x 70 ml PE gewaschen.

Nachdem so die Reste des Tributylzinnhydrids entfernt wurden, wird die Substanz durch Flashchromatographie [PE/EE (3:1)]  $R_f = 0.4$  gereinigt.

Die Verbindung /57/ wird nach Umkristallisieren aus Essigsäureethylester in Form farbloser Kristalle mit einer Ausbeute von 85% (8.7 g) erhalten.

Schmp.: 140-142 °C

$[\alpha]_{\text{D}} = -16.3^\circ$  ( $c = 1.0$  in MeOH)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.87$ -2.18 (Überlagerung zweier Multipletts, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ , 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 2.33-2.35 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ); 2.68-2.71 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ); 4.88-4.92 (m, 1H,  $\text{CCHCH}_2$ ); 5.32-5.47 (m, 1H,  $\text{CHOCH}_2\text{Ph}$ ); 7.42-7.51 (m, 2H, Ph); 7.54-7.62 (m, 1H, Ph); 8.01-8.07 (m, 2H, Ph-H)

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.87$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ );  $24.33$  ( $\text{CHCH}_2$ );  $32.69$  ( $\text{CHCH}_2$ );  $37.61$  ( $\text{CHC=O}$ );  $68.21$  ( $\text{CHCO}$ );  $76.12$  ( $\text{CHOC=O}$ );  $128.54$  (C-Ph);  $129.56$  (C-Ph);  $133.82$  (C-Ph);  $164.88$  ( $\text{PhC=O}$ );  $176.73$  ( $\text{OC=O}$ )

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$  (246.26): ber. C 68.28, H 5.73  
gef. C 68.22, H 5.89



Darstellung von (1*R*, 2*R*, 4*R*)-2-Hydroxy-1-phenylcarbonyloxy-cyclohexan-4-carbonsäuremethylester /58/

Zur Ringöffnung werden 35 mmol (8.7 g) des Lactons /57/ mit 3.5 mmol (665 mg) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 200 ml absolutem Methanol bei ca. 50 °C für 2 Stunden kräftig gerührt, die Bildung des Esters wird mittels Dünnschicht [PE/EE (2:1)]  $R_f = 0.33$  beobachtet. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 ml Phosphatpuffer pH = 7 abgebrochen, der größte Teil des Methanols wird im Vakuum entfernt. Das Reaktionsgemisch wird in 80 ml Wasser aufgenommen und 3 x 100 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die gesamten organischen Extrakte werden mit 2 x 50 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Der Ester wird durch Flashchromatographie [PE/EE (3:1)]  $R_f = 0.4$  gereinigt und wird als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 95% (9.3 g) erhalten.

$[\alpha]_D = -47.8^\circ$  (c = 2.0 in CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.36-1.70 (m, 3H, cyclohexyl); 1.93-2.11 (m, 1H, cyclohexyl); 2.13-2.50 (m, 3H, cyclohexyl); 2.85 (br s, 1H, OH); 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.66-3.78 (m, 1H, cyclohexyl); 4.78-4.83 (m, 1H, CHO); 7.21-7.35 (m, 2H, H-Ph); 7.5-7.55 (m, 1H, H-Ph); 7.96-8.02 (m, 2H, H-Ph)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.38 (CHCH<sub>2</sub>CH); 28.52 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 34.97 (CHCH<sub>2</sub>CH); 41.12 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 52.00 (OCH<sub>3</sub>); 72.12 (HOCH); 77.63 (CHCHO); 128.33 (C-Ph); 129.39 (C-Ph); 134.23 (C-Ph); 167.1 (PhC=O); 175.33 (CHC=O)

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> (278.30): ber. C 64.74, H 6.52

gef. C 64.86, H 6.74

Darstellung von (1*R*, 2*R*, 4*R*)-2-Methoxy-1-phenylcarbonyloxy-cyclohexan-4-carbonsäuremethylester /59/

Zu einer Lösung von 8.5 g (30.5 mmol) des Hydroxyesters /58/ und 21.0 g (110 mmol) 2,6-Di-*tert*-butylpyridin in 50 ml absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden mit einer Spritze 7.7 ml (68 mmol) Methyltriflat addiert, die Reaktionsmischung wird bei 0°C gehalten. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird die Reaktion 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Tage gerührt. Die Methylierung kann mittels DC [PE/EE (2:1)]  $R_f = 0.38$  beobachtet werden.

Die Synthese wird durch Zugabe von 400 ml Puffer pH = 7 abgebrochen. Die Reaktionsmischung wird mit 3 x 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die organischen Extrakte werden mit 3 x 50 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet.

Nach Endreinigung durch Flashchromatographie [PE/EE (3:1)] R<sub>f</sub> = 0.33 wird die Substanz als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 98% (8.8g) erhalten.

[α]<sub>D</sub> = -66.5° (c = 1.2 in EtOH)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.36-1.70 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1.94-2.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 2.36-2.45 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 3.33-3.41 (m, 1H, OCHCH<sub>2</sub>); 3.34 (s, 1H, H<sub>3</sub>COCH); 3.65 (s, 1H, H<sub>3</sub>COC=O); 4.91-4.95 (m, 1H, CHCHCH<sub>2</sub>); 7.35-7.45 (m, 3H, H-Ph); 7.97-8.01 (m, 2H, H-Ph)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.04 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 28.55 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 30.87 (CHCH<sub>2</sub>CH); 41.32 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 51.45 (COCH<sub>3</sub>); 57.00 (CHOCH<sub>3</sub>); 75.48 (CHOCH<sub>3</sub>); 80.19 (CHCHO); 128.67 (C-Ph); 129.79 (C-Ph); 130.88 (C-Ph); 132.36 (C-Ph); 165.76 (PhC=O); 174.56 (CHC=O)

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (292.33): ber. C 65.74, H 6.90

gef. C 65.90, H 7.00

Darstellung von (1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-Hydroxy-3-methoxy-cyclohexan-1-carbonsäuremethylester /60/

2.73 mmol (8 g) des Methylesters /59/ werden in 120 ml absolutem Methanol vorgelegt, 1.36 mmol (1.88 g) trockenes Dikaliumcarbonat werden addiert. Der Reaktionsansatz wird für 2.5 h auf 50 °C erwärmt. Die Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie [PE/EE (2:1)] R<sub>f</sub> = 0.2 verfolgt. Die Reaktionsmischung wird zum Abbruch auf 200 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegeben und mit 60 ml Phosphatpuffer pH = 7 neutralisiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum auf ca. 50 ml eingengt und der pH-Wert von 7 erneut eingestellt. Die wäßrige Phase wird mit 5 x 75 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit 3 x 70 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie [PE/EE (2:1)] R<sub>f</sub> = 0.2 wird die Substanz /60/ mit einer Ausbeute von 90% (4.6 g) erhalten.

[α]<sub>D</sub> = -79.7° (c = 1.0 in CHCl<sub>3</sub>)



## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Schrift werden Arbeiten zu Teilstücken von 13-Desmethoxy-FK506 vorgestellt. Es wird eine konvergente und stereoselektive Methode zur Darstellung eines C10-C18-Fragmentes für 13-Desmethoxy-FK506 entwickelt. Es ist ein Weg gefunden worden, der eine erfolgreiche Synthese dieses Abschnittes ermöglicht. Als Ausgangssubstanz wird *S*-(+)-Hydroxyisobuttersäuremethylester /7/ gewählt. Ein Vorteil dieser Substanz ist, daß die Synthesestrategie von Anfang an mit einem definierten Stereozentrum durchgeführt werden kann. Diese 5 Kohlenstoff beinhaltende Substanz wird von uns Schritt für Schritt verlängert, nach Schutz der Hydroxyfunktion kann der ungesättigte Ester /11/ dargestellt werden.

Die untersuchten 1-Topf-Reaktionen führen nicht zu dem gewünschten Produkt (*E*, 4*R*)-5-Benzyloxy-4-methyl-pent-2-ensäuremethylester /11/, es werden *cis/trans*-Gemische im Verhältnis 1:3 erhalten.

Mit einer Verlängerung der Synthese über die Reduktion zum Alkohol /13/, anschließender Swern-Oxidation und Wittig-Horner-Reaktion ist eine hoch effiziente Methode zur Darstellung des Esters /11/, Abb. 45, gefunden worden.

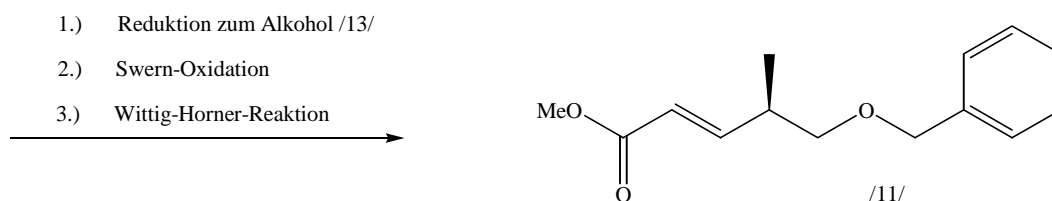


Abbildung 45 Darstellung von (*E*, 4*R*)-5-Benzyloxy-4-methyl-pent-2-ensäuremethylester /11/

Bei dieser Syntheseführung kann das Produkt in den einzelnen Schritten in sehr guten Ausbeuten erhalten werden. HPLC-Untersuchungen weisen für den Ester /11/ eine hohe Enantiomerenreinheit auf.

Aus dem ungesättigten Ester kann in 3 Stufen (*E*, 8*R*)-9-Benzyloxy-8-methyl-non-4-ensäureethylester /16/ dargestellt werden, im ersten Schritt wird die Doppelbindung mit Magnesium/Methanol annähernd quantitativ reduziert. In einer 1-Topf-Reaktion wird der Ester /14/ mit Dibal-H und Vinylmagnesiumbromid zur Reaktion gebracht, es werden keinerlei Nebenreaktionen (Überreaktion zum Alkohol) detektiert. Mittels einer Claisenumlagerung wird der Ester /16/ erhalten, (Abb. 46). HPLC-Untersuchungen weisen nur auf das Vorliegen der *trans*-Verbindung (*E*, 8*R*)-9-Benzyloxy-8-methyl-non-4-ensäureethylester /16/ hin.

- 1.) Reduktion der Doppelbindung
- 2.) Darstellung des Allylkohols /15/
- 3.) Claisenumlagerung

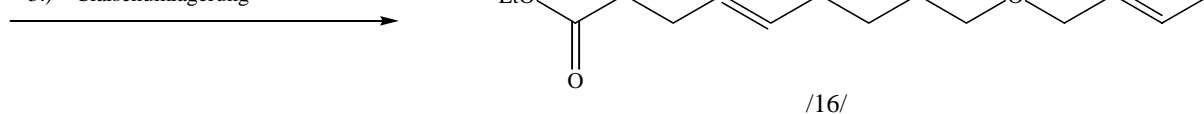


Abbildung 46 Darstellung von (*E*, 8*R*)-9-Benzyloxy-8-methyl-non-4-ensäureethylester /16/

Ein wichtiger Syntheseschritt dieser Arbeit ist die Durchführung der asymmetrischen Dihydroxylierung (Abb. 47) des ungesättigten Esters /16/, mit Durchführung dieser Reaktion können zwei neue Stereozentren in das Molekül eingeführt werden. Mit der Wahl des Liganden (DHQ)<sub>2</sub>PHAL kann die Bildung der 4*S*, 5*S* Dihydroxy-Verbindung /18/ gewährleistet werden. Mit Änderung der Reaktionsbedingungen wird das Lacton /19/ direkt durch die ADH-Synthese erhalten. Der direkte Umsatz von Verbindung /16/ zum Butyrolacton /19/ bedeutet eine Ausbeutesteigerung um über 30%.

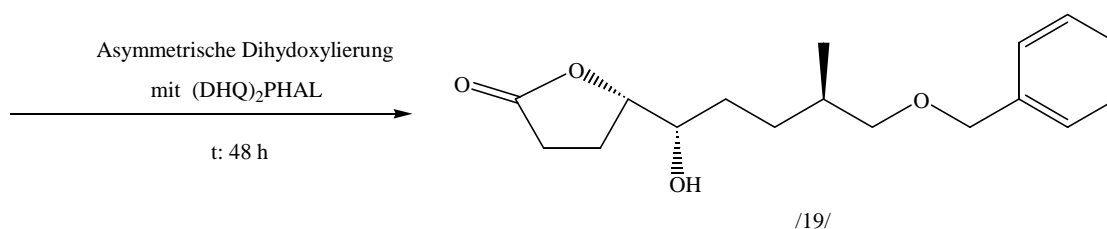


Abbildung 47 ADH-Synthese zu (5*S*)-5-[(1*S*, 4*R*)-5-Benzyloxy-1-hydroxy-4-methyl-pentyl]-butyrolacton

Nach Schutz der freien Hydroxygruppe als *tert*-Butylsilylether wird die Position C2 im Lacton diastereoselektiv methyliert. Es kann durch den dirigierenden Einfluß der sterisch anspruchsvollen Seitenkette des Lactons von einem *anti*-Angriff von Methyljodid an das vorher mit LDA gebildete Enolat ausgegangen werden. Die durchgeführten <sup>13</sup>C NMR-Untersuchungen (C-2 bei  $\delta = 34.2$  und C-4 bei  $\delta = 77.6$ ) bestätigen die Bildung des *trans*-Produktes, (Abb. 48).

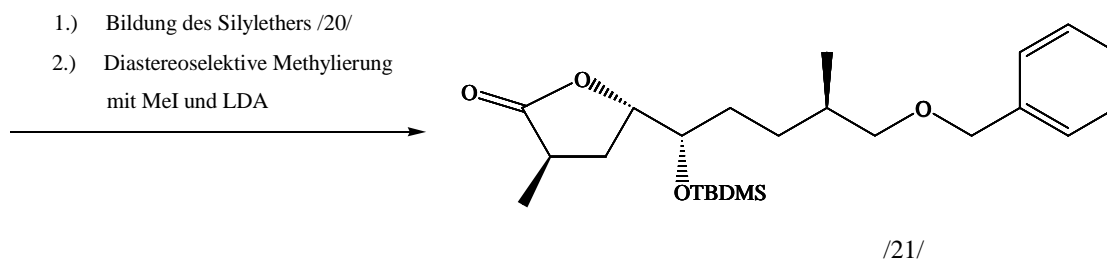


Abbildung 48 Stereoselektive Methylierung

Durch diesen Reaktionsschritt kann ein weiteres Stereozentrum in das Molekül eingefügt werden, mit diesen Zentren sind alle asymmetrischen C-Atome für das Teilstück C10-C18 gebildet wurden. Weitere Schritte sind nötig, um die entsprechenden Funktionalisierungen dieser Stereozentren zu erhalten.

Dazu wird der Lactonring mittels  $\text{LiAlH}_4$  bzw. Dibal-H geöffnet, mit Dibal-H als Reagenz kann ein Syntheseweg entwickelt werden, der eine hohe Ausbeute (80%) ermöglicht. Das 1,4-Diol muß nachfolgend selektiv in C1-Position verethert werden. Diesbezüglich wurden verschiedene Schutzgruppen getestet. Die freie Hydroxy-Gruppe in Position C4 wird methyliert. Die Umsetzung mit Methyltriflat/2,6-Di-*tert*-butylpyridin ist eine günstige Methode, da Ausbeuten bis zu 83% erhalten werden können. Die Verwendung von  $\text{MeI}/\text{NaH}$  zeigt einen positiven Reaktionsverlauf, dabei sind aber die Ausbeuten nicht zufriedenstellend.

Im letzten Schritt dieses Synthesesyklus wird die C1-Hydroxyschutzgruppe selektiv entfernt, Abb. 49.

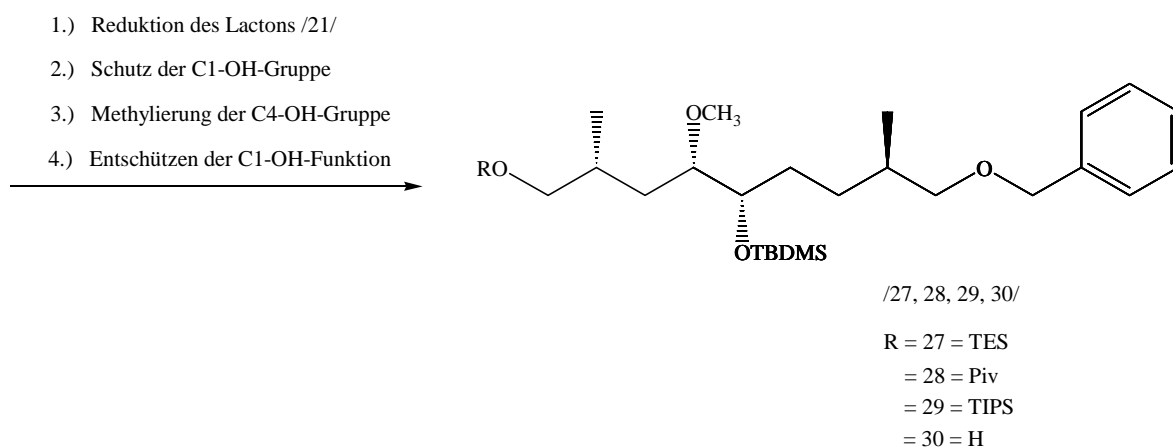


Abbildung 49 Reaktionsschritte zum Endprodukt /30/

Es ist mit dieser Synthesestrategie gelungen, in 14 Schritten eine Substanz darzustellen, die die 4 erforderlichen Stereozentren enthält. Durch die Untersuchungen verschiedener Umsetzungen und Reaktionsabfolgen ist für jeden Schritt eine Synthesestrategie erarbeitet wurden, die maximale Ausbeuten und hohe Diastereoselektivitäten ermöglichen.

Es erwies sich als günstig, bei diesen Synthesen verschiedene Darstellungsmethoden zu untersuchen, so das eine optimierte Synthese entwickelt werden konnte.

In einem zweiten Teil der hier vorgestellten Arbeit wird die Möglichkeit der Verknüpfung von Teilstücken mittels Transmetallationsreaktionen untersucht. Trotz verschiedener Reaktionsparameter und Modellsubstanzen kann eine Umsetzung nicht beobachtet werden.

Im dritten Abschnitt wird die Synthese des Cyclohexylfragmentes von 13-Desmethoxy-FK506 vorgestellt. Für diese Synthesen wird *D*-(-)-Chinasäure als Ausgangsverbindung verwendet. Die Vorteile des Einsatzes von Chinasäure für diese Synthese sind, daß die Substanz das cyclische Fragment von Anfang an liefert, die vorhandenen Substitutionen die stereochemischen Funktionalisierungen erleichtern und der günstige Preis der Ausgangssubstanz.

Mittels Benzaldehyd+H<sup>+</sup> und hohen Temperaturen wird die Chinasäure acetalisiert und lactonisiert. Durch Kristallisation kann das Produkt annähernd isomerenrein erhalten werden. Im nächsten Schritt wird das Benzylidengemisch desoxygeniert, dabei kann die tertiäre C5-OH-Gruppe fast quantitativ in den Xanthogensäureester überführt werden, in einer anschließenden radikalischen Reaktion mittels *n*-Tributylzinnhydrid und AIBN wird dieser Ester abgespalten. Das Acetal wird durch regioselektiven Angriff durch N-Bromsuccinimid unter Bildung des stereochemisch einheitlichen Bromids gespalten, Abb. 50.

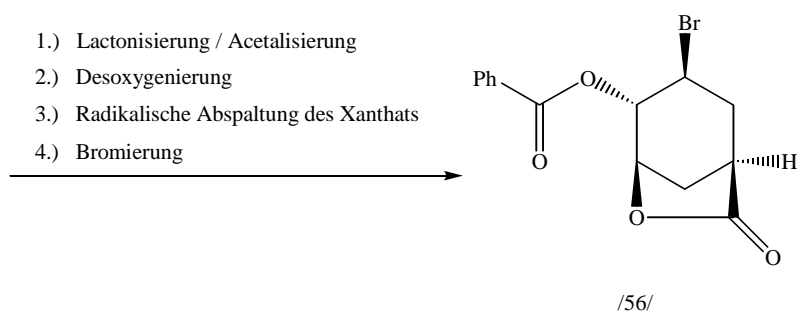


Abbildung 50 Darstellung des stereochemisch einheitlichen Bromids /56/

Verbindung /56/ wird in röntgenfähigen Kristallen erhalten, so daß eine Überprüfung der Stereochemie erfolgen kann. Die Kristalle weisen eine sehr gute Qualität auf. Die Lage der Substituenten in Verbindung (1*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-Bromo-7-oxo-4-phenylcarbonyloxy-6-oxabicyclo[3.2.1.]octan /56/ kann bestätigt werden.

In einer radikalischen Reaktion wird das Bromid abgespalten, Verbindung /58/ wird quantitativ nach einer sauer katalysierten Lactonringöffnung erhalten. Als Säure wird *p*-Toluolsulfonsäure verwendet, da dadurch ein epimerisierungsfreier Verlauf möglich wird. Mit dieser Umsetzung sind alle Stereozentren entsprechend dem Cyclohexylfragment aufgebaut. Durch die weiteren Umsetzungen werden die richtigen funktionellen Gruppen eingeführt, dafür wird die C3-OH-Gruppe unter Einsatz von Methyltriflat und 2,6-Di-*tert*-Butylpyridin methyliert. Im nächsten Schritt wird die Benzoylgruppe abgespalten und mit TBDMS-Cl in das Endprodukt /61/ überführt, Abb. 51.

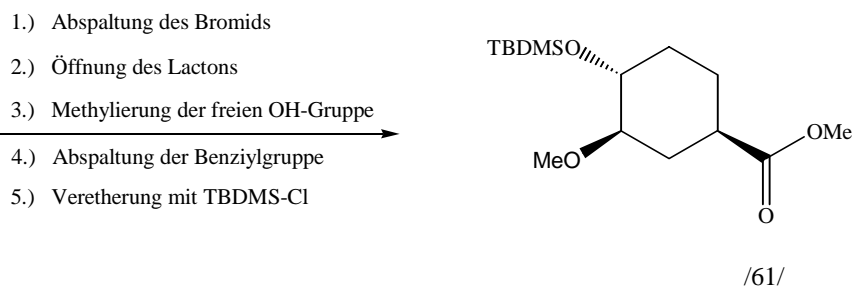


Abbildung 51 Darstellung des Endproduktes (1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy-3-methoxy-cyclohexan-1-carbonsäuremethylester /61/

Ein wichtiger Aspekt bei der Synthese dieser C28-C33-Einheit ist die Prüfung, ob eine gute Durchführbarkeit und hohe Ausbeuten auch im größeren Maßstab zu erhalten sind. Es kann bestätigt werden, daß die Syntheseschritte auch mit Startmengen bis zu 100 g mit hohen Ausbeuten durchzuführen sind und eine gute Reaktionsführung gewährleistet werden kann.

Insgesamt konnten wichtige Vorarbeiten zur Synthese von 13-Desmethoxy-FK506 geleistet werden. So gelang die Synthese des C10-C18-Bausteines in wenigen Schritten. Allerdings gelang die anvisierte Knüpfung der C20-C21-Bindung durch eine Michael-Addition eines Vinylcuprats an ein chirales Enal- bzw. Enonsystem nicht.

Es sollte möglich sein, diese Erkenntnisse in ein modifizierte Synthese einfließen zu lassen. Denkbar wäre beispielsweise eine Knüpfung der C17-C18-Bindung nach dem Wang-Verfahren durch Alkylierung des Lactons (5*S*, 6*S*)-6-[(3*R*)-3-(1,3-Dithian-2-yl)butyl]-5-methoxytetrahydro-2*H*-2-pyranon /62/, (Abb 52).

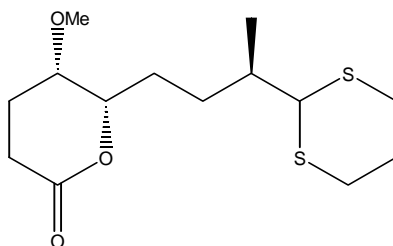


Abbildung 52 Ausblick für eine modifizierte Synthese

Diese Verbindung könnte ebenfalls über einen ADH-Weg synthetisiert werden.



## 6. Literaturverzeichnis

- 1 a) K. Mohr, S. Herzig, *Dtsch. med. Wschr.* **1998**, *123*, 121-122  
b) G. Baumann, G. Zenke, R. Wenger, P. Hiestand, V. Quesniaux, E. Andersen, M.H. Schreier, *J. Autoimmun.* **1992**, *5 Suppl. A*, 67-72
- 2 S. Ellouk-Archard, C. Martin, H.T. Duc, H. Dutertre-Catella, M. Thevenin, J.-M. Warrnet, J.R. Claude, *Mol. Toxicol.* **1998**, *72*, 257-263
- 3 R. Shapiro, J.J. Fung, A.B. Jain, P.Parks, S.TODO, T.E. Starzl, *Transplant. Proceed.* **1990**, *22*, 35-36
- 4 a) W.M. Bennett, *Clin. Nephrol.* **1995**, *43*, 3-7  
b) N. Simon, J. Barré, P. Jolliet, S. Urien, J.-P. Tillement, *Therapie* **1997**, *52*, 329-333
- 5 a) R. Manez, M.C. Breinig, P. Linden, J. Wilson, J. Torre-Cisneros, S. Kusne, S. Dummer M. Ho, *J. Infect. Dis.* **1997**, *176*, 1462-1467  
b) P.R. Beatty, S.M. Krams, C.O. Esquivel, O.M. Martinez, *Transplant.* **1998**, *9*, 1248-1255
- 6 D.A. Tweddle, K.P. Windebank, Q.C. Hewson, S.M. Yule, *Bio. Molec. J.* **1999**, *318*, 1113-1117
- 7 K. Iwasaki, T. Shiraga, K. Nagase, Z. Tozuka, S. Sakuma, T. Fujitsu, K. Shimatani, A. Sato, M. Fujioka, *Drug Metab. Dispos.* **1993**, *21*, 971-977
- 8 Y. Nakazawa, H. Chisuwa, T. Ikegami, Y. Hashikura, M. Terada, Y. Katsuyama, K. Iwasaki, S. Kawasaki, *Transplantation* **1998**, *66*, 1089-1093
- 9 T.S. Chen, B.H. Arison, L.S. Wicker, E.S. Inamine, R.L. Monaghan, *J. of Antibiotics* **1992**, *45*, 118-123
- 10 W. Schüler, U. Christians, P. Schmieder, H.M. Schiebel, J. Holze, K.F. Sewing, H. Kessler, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2288-2302
- 11 A. Schafiee, T.S. Chen, H. Motamedi, *Eur. J. Biochem.* **1994**, *225*, 755-764
- 12 A. Schafiee, T.S. Chen, B.S. Arison, F.J. Dumont, L. Colwell, L. Kaplan, *J. of Antibiotics* **1993**, *46*, 1397-1405
- 13 K. Iwasaki, T. Shiraga, N. Nagase, Z. Tozuka, K. Noda, S. Sakuma, T. Fijitsu, K. Shimatani, A. Sato, M. Fujioka, *Am. Soc. for Pharmacology and Exp. Therapeutics* **1993**, *21*, 971-977
- 14 K. Dröbler, *Immunologie* **1988**, VEB Gustav Fischer Verlag Jena
- 15 I.M. Roitt, J. Brostoff, D.K. Male, *Kurzes Lehrbuch der Immunologie* **1991**, Georg Thieme Verlag Stuttgart
- 16 H. Hildebrandt (Leitung), *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch* **1993**, Nikol Verlagsgesellschaft Hamburg
- 17 F. Scheiffarth, H.-W. Baenkler, *Klinische Immunologie* **1989**, Gustav Fischer Verlag Stuttgart
- 18 J.H.L. Playfair, D. Baron, *Immunologie*, Blackwell Wissenschaftsverlag Berlin-Wien **1995**
- 19 R.E. Morris, *Ther. Drug Monit.* **1995**, *17*, 564-569
- 20 K. Hane, M. Fujioka, Y. Namiki, T. Kitagawa, N. Kihara, K. Shimatani, T. Yasuda, *Iyakuin Kenkyu* **1992**, *23*, 33-43
- 21 T. Taga, H. Tanaka, T. Goto, S. Tada, *Acta Chryst.* **1987**, *C43*, 751-755
- 22 A. Galat, *Eur. Biochem.* **1993**, *216*, 689-70
- 23 G. Fischer, C. Mech, H. Bang, *Biomed. Biochem. Acta* **1984**, *43*, 1101-1111

- 24 G.N. Ramachandran, V. Sasisikharan, *Adv. Prot. Chem.* **1968**, *23*, 282-437  
25 J.F. Brandts, H.R. Halverson, M. Brennan, *Biochemistry* **1975**, *14*, 4953-4963  
26 G. Fischer, *Angew. Chemie* **1994**, *106*, 1479-150  
27 G. Kern, persönlich  
28 A. Galat, S.M. Metcalfe, *Prog. Biophys. Molec. Biol.* **1995**, *63*, 67-118  
29 J.-U. Rahfeld, A. Schierhorn, K. Mann, G. Fischer, *FEBS Letters*. **1994**, *343*, 65-69  
30 J.-U. Rahfeld, K.P. Rücknagel, B. Schelbert, B. Ludwig, J. Hacker, K. Mann, G. Fischer, *FEBS Letters* **1994**, *352*, 180-184  
31 R.K. Reddy, I. Kurek, A.M. Silverstein, M. Chinkers, A. Breiman, P. Krishna, *Plant Physiol.* **1998**, *118*, 1395-1401  
32 a) A. Rühlmann, A. Nordheim, *Immunobiol.* **1997**, *198*, 192-206  
b) A. Galat, *Eur. J. Biochem.* **1993**, *216*, 689-707  
33 J. Friedman, I. Weissman, *Cell* **1991**, *66*, 799-806  
34 C.P. Connern, A.P. Halestrap, *Biochem. J.* **1992**, *284*, 381-385  
35 S. Arber, K.-H. Krause, P. Caroni, *J. Cell Biol.* **1992**, *116*, 113-125  
36 R.K. Harrison, R. L. Stein, *Biochemistry* **1990**, *29*, 3813-3816  
37 Y. Theriault, T. M. Logan, L. Yu, R. Meadows, E.T. Olejniczak, T.F. Holzmann, R.L. Simmer, S.W. Fesik, *Nature* **1993**, *361*, 88-91  
38 G. Pflugl, J. Kallen, T. Schirmer, J.N. Jansonius, M.G.M. Zurini, M.D. Walkinshaw, *Nature* **1993**, *361*, 91-94  
39 H.R. Loosli, H. Kessler, H. Oschkinat, H.-P. Weber, T.J. Petcher, A. Widmer, *Helv. Chimica Acta* **1985**, *68*, 682-704  
40 D. Altschuh, O. Vix, B. Rees, J.C. Thierry, *Science* **1992**, *256*, 92-94  
41 Riviere, A. Menez, A. Galat, *FEBS Lett.* **1993**, *315*, 247-251  
42 J.J. Siekierka, G. Wiederrecht, H. Greulich, D. Boulton, S.H.Y. Hung, J. Cryon, P.J. Hodges, N. Sigal, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 21011-21015  
43 R.K. Harrison, R.L. Stein, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3464-3471  
44 M.W. Albers, C.T. Walsh, S.L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4984-4986  
45 B.E. Bierer, P.S. Mattila, R.F. Standaert, L.A. Herzenberg, S.J. Burakoff, G. Grabtree, S.L. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Science USA* **1990**, *87*, 9231-9235  
46 a) W.F. Lane, A. Galat, M.W. Harding, S.L. Schreiber, *J. Protein Chem.* **1991**, *10*, 151-160  
b) J.E. Kay, *Biochem. J.* **1996**, *314*, 361-385  
47 M.K. Rosen, R.F. Standaert, A. Galat, M. Nakatsuka, S.L. Schreiber, *Science* **1990**, *248*, 863-866  
48 S.N. Sehgal, K. Molnar-Kimber, T.D. Ocain, B.M. Weichman, *Med. Res. Reviews* **1994**, *14*, 1-22  
49 G.D. van Duyne, R.F. Standaert, P.A. Karplus, S.L. Schreiber, *J. Mol. Biol.* **1993**, *229*, 105-124  
50 N.H. Sigal, F. Dumont, *Ann. Rev. Immunol.* **1992**, *10*, 519-560  
51 S.L. Schreiber, G.R. Grabtree, *Immunol. Today* **1992**, *13*, 136-142  
52 J. Lui, J.D. Farmer, W.S. Lane, J. Freidman, I. Weissman, S.L. Schreiber, *Cell* **1991**, *66*, 807-815  
53 P.S. McGaffrey, B.A. Perrino, T.R. Sonderling, A. Rao, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 3747-3752

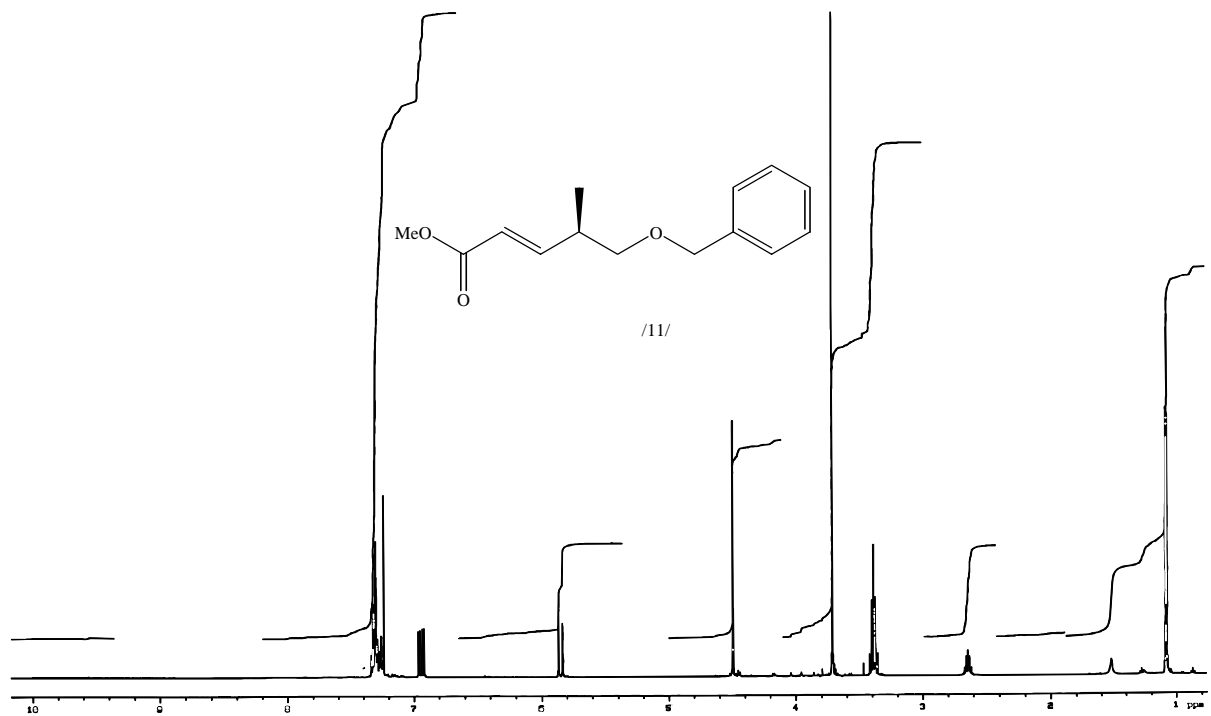
- 54 J.H.L. Playfair, D. Baron, *Immunologie* **1995**, Blackwell-Wissenschaftsverlag Berlin-Wien
- 55 a) A. Schütz, M.A. Grassberger, K. Baumann, A.J.F. Edmunds, P. Hiestand, J.G. Mein-gassner, P. Nussbaumer, W. Schüler, G. Zenke, *Perspektives in Medicinal Chemistry* **1993**, Verlag Helvetica Chimica Acta, Basel
- b) C.J. Kuo, J. Chung, G.R. Grabtree, *Nature* **1992**, 358, 366-371
- 56 M. Vilella-Bach, P. Nuzzi, Y. Fang, J. Cheng, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 4266-4272
- 57 a) A. Bandyopadhyay, J. Bandyopadhyay, J. Chung, H.S. Choi, H.B. Kwon, *Gen. Comp. Endocrinol.* **1999**, 113, 230-239
- b) Q.P. Weng, K. Adrapi, M.T. Kozlowski, J.R. Grove, J. Avruch, *Mol. Cell. Biol.* **1995**, 15, 2333-2340
- 58 B.G. Gold, T. Storm-Dickerson, D.R. Austin, *Restorative Neurol. Neurosci.* **1994**, 15, 7509-7516
- 59 G.S. Hamilton, *Exp. Opin. Ther. Patents* **1998**, 8, 1109-1124
- 60 B.J. Gold, K. Katoh, T. Storm-Dickerson, *J. Neurosci.* **1995**, 15, 7509-7516
- 61 W.E. Lyons, J.P. Steiner, S.H. Snyder, T.M. Dawson, *J. Neurosci.* **1995**, 15, 2985-2994
- 62 J. Zang, J.P. Steiner, *Neurol. Research* **1995**, 17, 285-288
- 63 J.P. Steiner, T.M. Dawson, M. Fotuhi, S.H. Snyder, *Molecular Medicine* **1996**, 2, 325-333
- 64 J.P. Steiner, G.S. Hamilton, D.T. Ross, H.L. Valentine, H. Guo, M.A. Connolly, S. Liang, C. Ramsey, J.H.J. Li, W. Huang, P. Howorth, R. Soni, M. Fuller, H. Sauer, A.C. Nowotnik, P.D. Suzdak, *Proc. Natl. Acad. Science USA* **1997**, 94, 2019-2024
- 65 D.A. Holt, J.I. Luengo, D.S. Yamashita, H.-J. Oh, A.L. Konialian, H.-K. Yen, L.W. Rozamus, M. Brandt, M.J. Bossard, M.A. Levy, D.S. Eggleston, J. Liang, L.W. Schultz, T.J. Stout, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9925-9938
- 66 S.H. Snyder, D.M. Sabatini, M.M. Lai, J.P. Steiner, G.S. Hamilton, P.D. Suzdak, *TiPS* **1998** 19, 21-26
- 67 J.P. Steiner, M.A. Connolly, H.L. Valentine, G.S. Hamilton, T.M. Dawson, L. Hester, S.H. Snyder, *Nature Med.* **1997**, 3, 421-428
- 68 T.K. Jones, R.A. Reamer, R. Desmond, S.G. Mills, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2998-3017
- 69 P.K. Somers, T.J. Wandless, S.L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8045-8056
- 70 D.F. Mierke, P. Schmieder, P. Karuso, H. Kessler, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 1027-1047
- 71 J.R. Hauske, P. Dorff, S. Julin, J. DiBrino, R. Spencer, R. Williams, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4284-4296
- 72 M.B. Andrus, S.L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10420-10421
- 73 P.J. Belshaw, S.D. Meyer, D.D. Johnson, D. Romo, Y. Ikeda, M. Andrus, D.G. Alberg, L.W. Schultz, J. Clardy, S.L. Schreiber, *Synlett* **1993**, 381-392
- 74 R.D. Bach, I. Mintcheva, W.J. Kronenberg, H.B. Schlegel, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6135-6138
- 75 S.J. Teague, M.J. Stocks, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 1947-1950
- 76 H.M. Organ, M.A. Holmes, J.M. Pisano, M.J. Staruch, M.J. Wyvratt, F.J. Dumont, P.J. Sinclair, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 657-662

- 77 M. Kawei, B.C. Lane, G.C. Hsieh, K.W. Mollison, G.W. Carter; J.R. Luly, *FEBS Lett.* **1993**, *316*, 107-113
- 78 M.E. Maier, B.-U. Haller, R. Stumpf, H. Fischer, *Synlett* **1993**, 863-865
- 79 A.M. Petros, J.R. Luly, H. Liang, S.W. Fesik, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9920-9924
- 80 J.I. Luengo, A. Konialian-Beck, M.A. Levy, M. Brandt, D.S. Eggleston, D.A. Holt, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 321-324
- 81 J.R. Hauske, S. Kajiji, P. Dorff, S. Julin, J. DiBrino, S. Paillet, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2097-2102
- 82 M.V. Caffrey, D.E. Cladingboel, M.E. Cooper, D.A. Donald, M. Furber, D.N. Hardern, R.F. Harrison, M.J. Stocks, S.J. Teague, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2507-2510
- 83 G.T. Wang, B.C. Lane, W. Fesik, A. Petros, J. Luly, G.A. Krafft, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1161-1166
- 84 J.D. White, S.G. Toske, T. Yakura, *Synlett* **1994**, 591-593
- 85 M. Furber, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7267-7268
- 86 P.J. Sinclair, F. Wong, M. Wyvratt, M.J. Staruch, F. Dumont, *Bioorg. and Medicinal Chemistry* **1995**, *5*, 1035-1038
- 87 S.J. Teague, M.E. Cooper, M.J. Stocks, *Bioorg. and Medicinal Chemistry* **1995**, *5*, 2341-2346
- 88 J.H. Tatlock, V.J. Kalish, H.E. Parge, D.R. Knighton, R.E. Showalter, C.T. Lewis, J.V. French, J.E. Villafranca, *Bioorg. & Med. Chemistry Letters* **1995**, *5*, 2489-2494
- 89 R.E. Babine, T.M. Bleckman, E.S. Littlefield, H.E. Parge, L.A.K. Pelletier, C.T. Lewis, J.V. French, M. Imbacuan, S. Katoh, J.H. Tatlock, R.E. Showalter, J.E. Villafranca, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 385-390
- 90 P.S. Dragovich, J.E. Barker, J. French, M. Imbacuan, V.J. Kalish, C.R. Kissinger, D.R. Knighton, C.T. Lewis, E.W. Moomaw, H.E. Parge, L.K.A. Pelletier, T.J. Prins, R.E. Showalter, J. H. Tatlock, K.D. Tucker, J.E. Villafranca, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1872-1884
- 91 R. Wagner, T.A. Rhoades, Y.S. Or, B.C. Lane, J.R. Luly, *Tetrahedron* **1996**, *29*, 9643-9654
- 92 S.T. Diver, S.L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5106-5109
- 93 A.B. Smith III, S.M. Condon, J.A. McCauley, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 35-46
- 94 T. Keenan, D.R. Yaeger, N.L. Courage, C.T. Rollins, M.E. Parvone, V.M. Rivera, W. Yang, T. Guo, J.F. Amara, T. Clackson, M. Gilman, D.A. Holt, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1998**, *6*, 1309-1335
- 95 L.B. Peterson, J.G. Cryan, R. Rosa, M.M. Martin, M.B. Wilusz, P.J. Sinclair, F. Wong, J.N. Parsons, S.J. O'Keefe, W.H. Parsons, M. Wyvratt, N.H. Sigal, A.R. Williamson, G.J. Wiederrecht, *Transplant.* **1998**, *65*, 10-18
- 96 J.-C. Namyslo, R. Schäfer, M.E. Maier, *J. prakt. Chem.* **1999**, *341*, 557-561
- 97 H. Yura, N. Yoshimura, T. Hamashima, K. Akamatsu, M. Nishikawa, Y. Takakura, M. Hashida, *J. Contr. Release* **1999**, *57*, 87-89
- 98 A.I. Meyers, J.P. Hudspeth, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3925-3928
- 99 M. Sakurai, T. Hata, Y. Yabe, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5939-5942
- 100 B.M. Trost, Y. Kondo, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1613-1616
- 101 J.D. White, G.N. Reddy, G.O. Spessard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1993**, 759-767

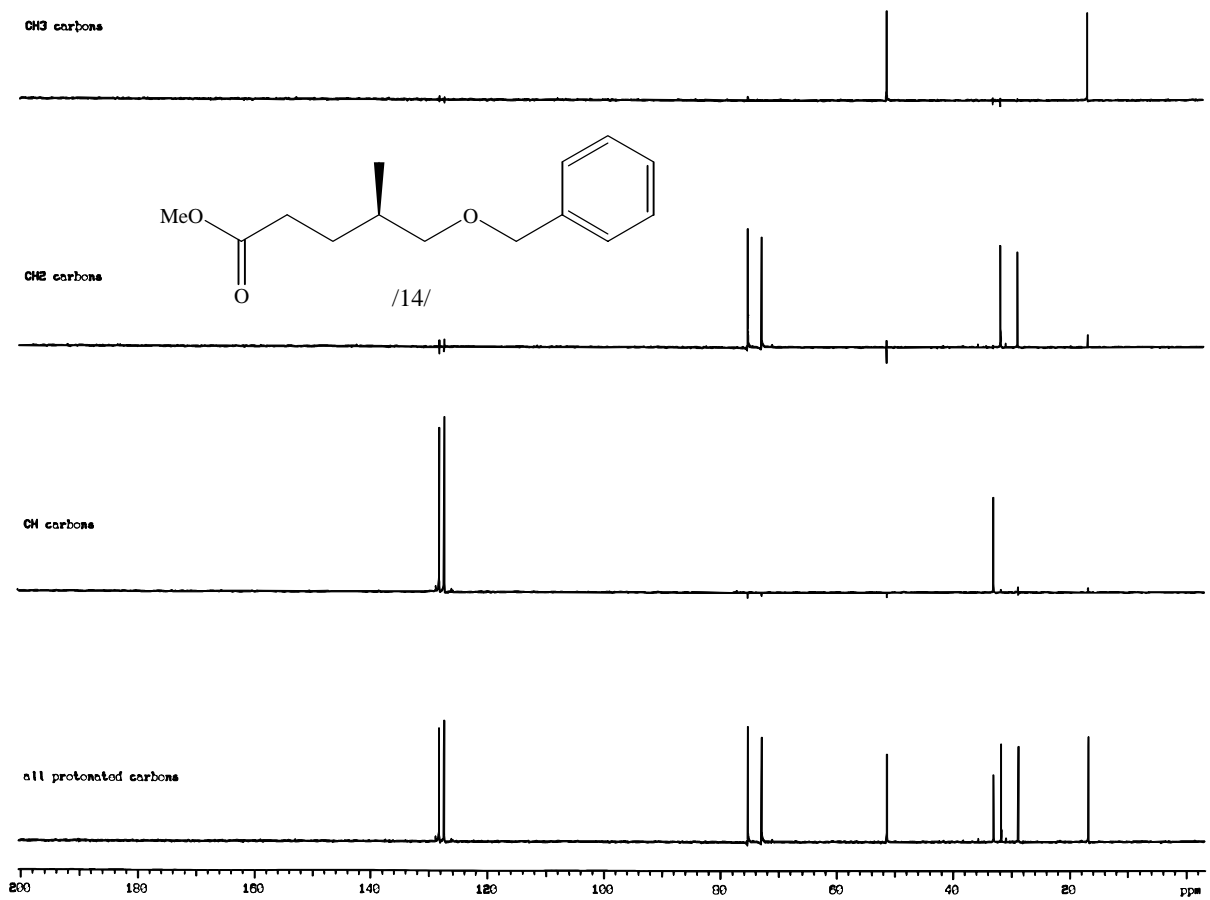
- 102 U. Widmer, *Synthesis* **1987**, 568-570
- 103 F. Cramer, K. Pawelzik, H.J. Baldauf, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 1049-1054
- 104 H.-P. Wessel, T. Iverson, D.R. Bundle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2247-2250
- 105 S.M. McElvain, B.E. Tate, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2233-2238
- 106 R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, G. Dondio, L. Raimondi, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2369-2380
- 107 A. Krief, W. Dumont, P. Pasau, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1079-1080
- 108 J. M. Takacs, M.A. Helle, F.L. Seely, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1257-1260
- 109 W.S. Wadsworth, *J. Org. React.* **1977**, 25, 73-253
- 110 A.I. Meyers, K.A. Babiak, A.L. Campbell, D.L. Comins, M.P. Fleming, R.L. Henning, M. Heuschmann, J.P. Hudspeth, J.M. Kane, P.J. Reider, D.M. Roland, K. Shimizu, K. Tomioka, R.D. Walkup, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5015-5024
- 111 C.F. Fieser, M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, J. Wiley & Sons New York, **1967**
- 112 W.H. Pirkle, T.C. Pochapsky, G.S. Mahler, D.E. Corey, D.S. Reno, D.M. Alessi, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4991-5000
- 113 H. Nagaoka, Y. Kishi, *Tetrahedron* **1981**, 37, 3873-3888
- 114 R.E. Ireland, D.W. Norbeck, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2198-2200
- 115 A.J. Mancuso, D.S. Brownfain, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4148-4150
- 116 S.K. Massad, L.D. Hawkins, D.C. Baker, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5180-5182
- 117 R.E. Ireland, S. Thaisrivongs, P.H. Dussault, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5768-5779
- 118 N. Ikemoto, S.L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2524-2536
- 119 I.K. Youn, G.H. Yon, C.S. Pak, *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, 2409-2410
- 120 S.D. Burke, D.N. Deaton, R.J. Olsen, D.M. Armistead, B.E. Blough, *Tetrahedron Letters* **1987**, 28, 3905-3906
- 121 G.E. Keck, M.B. Andrus, D.R. Romer, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 417-420
- 122 a) R.I. Trust, R.E. Ireland, *Org. Synth., Coll. Vol.* **1986**, 109, 606-610
- b) F.B. Conzalez, P.A. Barlett, *Org. Synth.* **1986**, 64, 175-181
- 123 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
- 124 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
- 125 H.C. Kolb, M.S. van Nieuwenhze, K.B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483-2547
- 126 M. Minato, K. Yamamoto, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 766-768
- 127 J.A. Vekemanns, C.W.M. Daperens, R. Claessen, A.M.J. Koten, E.F. Godefroi, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5336-5344
- 128 E.J. Corey, A. Guzman-Perez, M.C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 16, 12109-12110
- 129 R. Brdicka, *Grundlagen der phys. Chem.*, Verlag der Wissenschaften Berlin, 15. Auflage, **1983**
- 130 a) M. Okabe, R.C. Sun, S.Y.-K. Tam, L.J. Todaro, D.L. Coffen, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4780-4786
- b) D.E. Evans, S.W. Kaldor, T.K. Jones, J. Clardy, T.J. Stout, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7001-7031

- 131 P. Hoogerhout, D. Evenberg, C.A.A. van Boeckel, J.T. Poolman, E.C. Beuvery, G.A.  
van der Marel, J.H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1553-1556
- 132 Autorenkollektiv Organikum, *Deutscher Verlag der Wissenschaften* **1986**, 16. Auflage
- 133 R.F. Cunico, L. Bedell, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4797-4798
- 134 C. Prakrash, S. Saleh, I.A. Blair, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 19-22
- 135 a) K. Tomioko, Y.-S. Cho, F. Sato, K. Koga, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4094-4098  
b) K. Tomioko, H. Mizuguchi, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 4304-4313
- 136 a) S. Hanessian, P.J. Roy, M. Petrini, P.J. Hodges, R. Di Fabio, G.Carganico, *J. Org.  
Chem* **1990**, 55, 5766-5777  
b) C. Herdeis, K. Lütsch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 15, 183-204  
c) C. Anceau, G. Dauphin, G. Coudert, G. Guillaumet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, 131,  
291-303
- 137 Y. Nishida, M. Konno, Y. Fukushima, H. Ohruai, H. Meguro, *Agric. Biol. Chem.* **1986**,  
50, 191-193
- 138 D.G. Hangauer, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5799-5802
- 139 S. Hanessian, S.P. Sahoo, M. Botta, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1147-1150
- 140 R.M. Soll, S.P. Seitz, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5457-5460
- 141 T.W. Greene, „Protective Groups in Organic Synthesis“, *J. Wiley and Sons*, New York  
**1981**
- 142 A. Takle, P. Kocienski, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4503-4516
- 143 P.J. Kocienski, *Protecting Groups* **1994**, 1. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart
- 144 R.E. Ireland, T.K. Highsmith, L.D. Gegnas, J.L. Gleason, *J. Org. Chem.* **1992**, 57,  
5071-5073
- 145 S.J. Danishefsky, D.M. Armistead, F.E. Wincott, H.G. Selnick, R. Hungate, *J. Am.  
Chem. Soc.* **1989**, 111, 2967-2980
- 146 K.C. Nicolaou, S.E. Webber, *Synthesis* **1986**, 453-461
- 147 C. Prakrash, S. Saleh, I.A. Blair, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 19-22
- 148 a) P. Shi-Qi, E. Winterfeldt, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1045-1047  
b) P. Shi-Qi, E. Winterfeldt, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 313-318
- 149 K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y.Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1986**, 42,  
3021-3026
- 150 S. Amin, S.S. Hecht, D. Hoffmann, *J. Org. Chem* **1981**, 46, 2394-2398
- 151 K.M. Kölbel, Diplom, Martin-Luther-Universität, FB Chemie, **1994**
- 152 E.P. Lodge, C.H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3353-3361
- 153 S. Trippett, D.M. Walker, *J. Chem. Soc. I* **1961**, 1266-1272
- 154 E. Dieckmann, K. Friedrich, J. Lehmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1247-1250
- 155 M. Yoshifuji, M.J. Loots, J. Schwartz, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1303-1306
- 156 a) M. Isobe, M. Kitamura, T. Goto, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3465-3468  
b) M. Isobe, M. Kitamura, T. Goto, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4727-4730
- 157 Y. Yamamoto, Y. Chounan, S. Nishii, T. Ibuka, H. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**,  
114, 7652-7660
- 158 P. Wipf, J.H. Smitrovich, C.-W. Moon, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3178-3186
- 159 P. Wipf, persönlich
- 160 a) E.J. Corey, H.-C. Huang, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5235-5238

- 
- b) A.B. Smith III, K.J. Hale, L.M. Laakso, K. Chen, A. Riéra, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6963-6966
- c) J.A. Marshall, S. Xie, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7230-7233
- d) P. Kocienski, M. Stocks, D. Donald, M. Perry, *Synlett* **1990**, 38-39
- 161 a) Z. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4631-4634
- b) Z. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6611-6614
- 162 a) K. Maruoka, S. Saito, T. Ooi, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 579-583
- b) M.E. Maier, B. Schöffling, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3007-3010
- 163 M. Nakatsuka, J.A. Ragan, T. Sammakia, D.B. Smith, D.E. Uehling, S.L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5583-5601
- 164 A.V. Rama Rao, T.K. Chakraborty, A.V. Purandare, D. Sankaranayanan, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 547-550
- 165 S. Mills, R. Desmond, R.A. Reamer, R.P. Volante, I. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 281-284
- 166 B.U. Haller, Synthesen zur Dissertation, Universität Konstanz, unveröffentlicht
- 167 B.U. Haller, S. Kruber, M.E. Maier, *J. prakt. Chem.* **1998**, 340, 656-661
- 168 D. Lesuisse, G.A. Berchtold, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 888-890
- 169 a) D.H.R. Barton, *Tetrahedron* **1992**, 48, 2529-2544
- b) D.H.R. Barton, S.W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585
- 170 S. Hanessian, Y. Sakito, D. Dhanoa, L. Baptistella, *Tetrahedron* **1989**, 45, 6623-6630
- 171 S. Hauptmann, *Org. Chemie* **1984**, 1. Auflage, VEB Verlag für Grundstoffindustrie
- 172 a) W.R. Roush, S. Russo-Rodriguez, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 598-603
- b) P.A. Bartlett, U. Maitra, P.M. Chouinard, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 45, 8068-8071
- 173 R.E. Ireland, J.L. Gleason, L.D. Gegnas, T.K. Highsmith, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6856-6872
- 174 a) J. Arnap, L. Kenne, B. Lindberg, J. Lönngren, *Carbohydrat Research* **1975**, 44, C5-C7
- b) J. Arnap, J. Lönngren, *Acta Chem. Scan.* **1978**, 32, 465-467
- c) J.M. Berry, L.D. Hall, *Carbohydrat Research* **1976**, 47, 307-310
- d) M.G. Ambrose, R.W. Blinkley, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 674-677
- 175 K. Rauscher, J. Voigt, I. Wilke, K.-T. Wilke, R. Friebe, *Chem. Tab. U. Rechentafeln f. d. anal. Praxis* **1986**, 8. Aufl., VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie
- 176 W.C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923-2925
- 177 H.O. House, P.P. Jones, T. Frank, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 3327-3333
- 178 K.K. Ogilvie, D.J. Iwacha, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 317-319

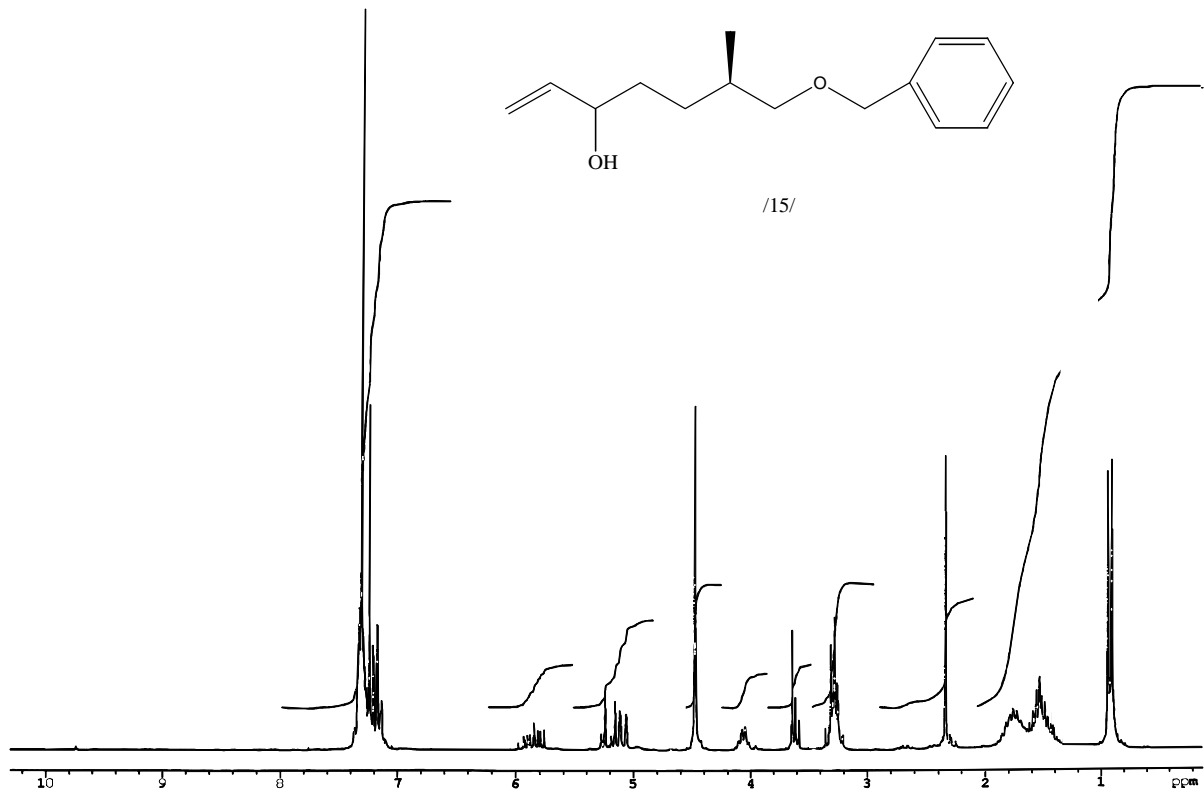


$^1\text{H}$  NMR (500MHz) von *(E, 4R)*-5-Benzyloxy-4-methyl-pent-2-ensäuremethylester **11** in  $\text{CDCl}_3$

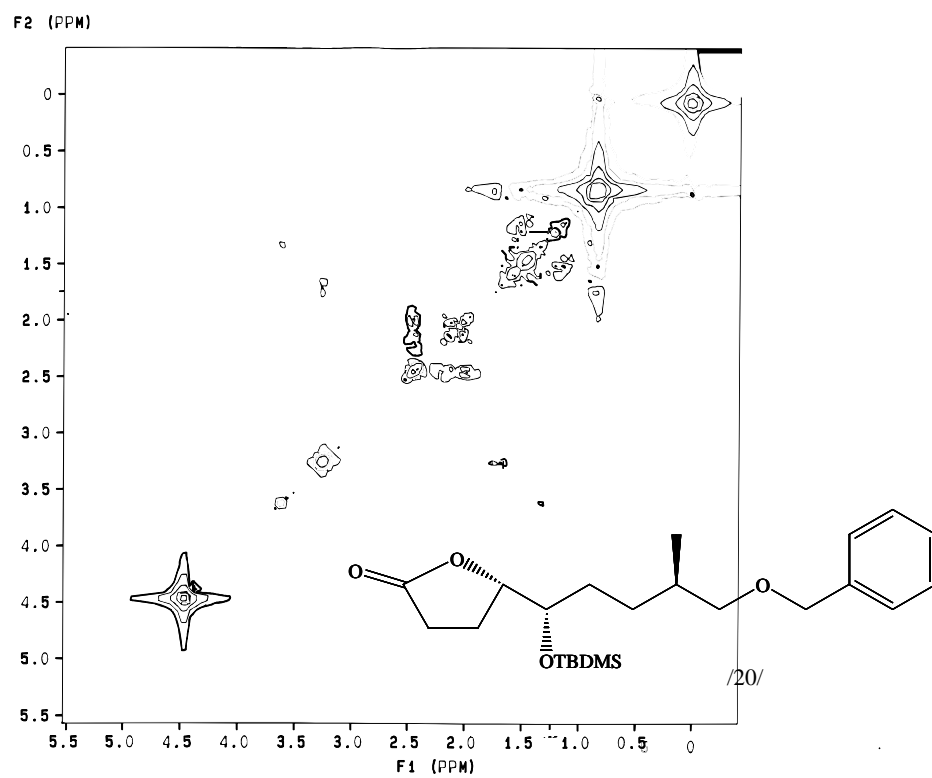


$^{13}\text{C}$  NMR (125.7 MHz, APT) von *(4R)*-5-Benzyloxy-4-methyl-pentansäuremethylester **14** in  $\text{CDCl}_3$

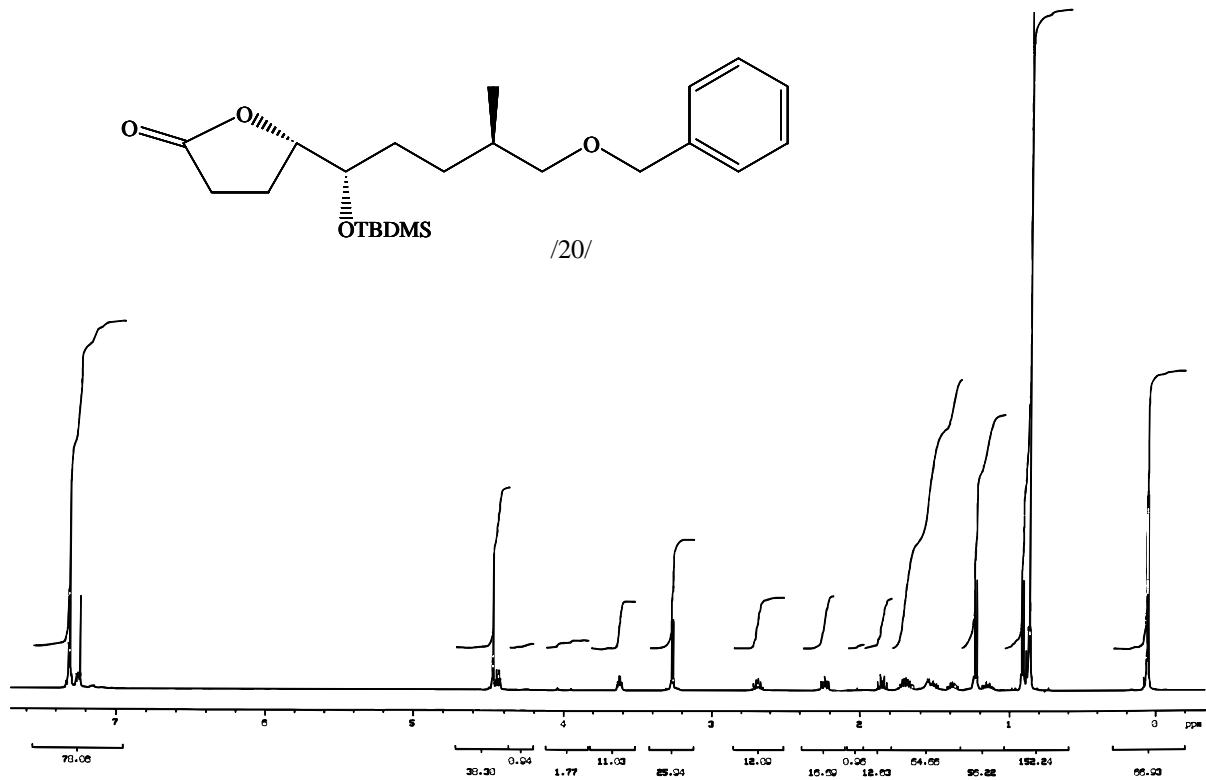




$^1\text{H}$  NMR (200 MHz) von *(E, 8R)*-9-Benzyloxy-8-methyl-non-4-ensäureethylester **15**/ in  $\text{CDCl}_3$



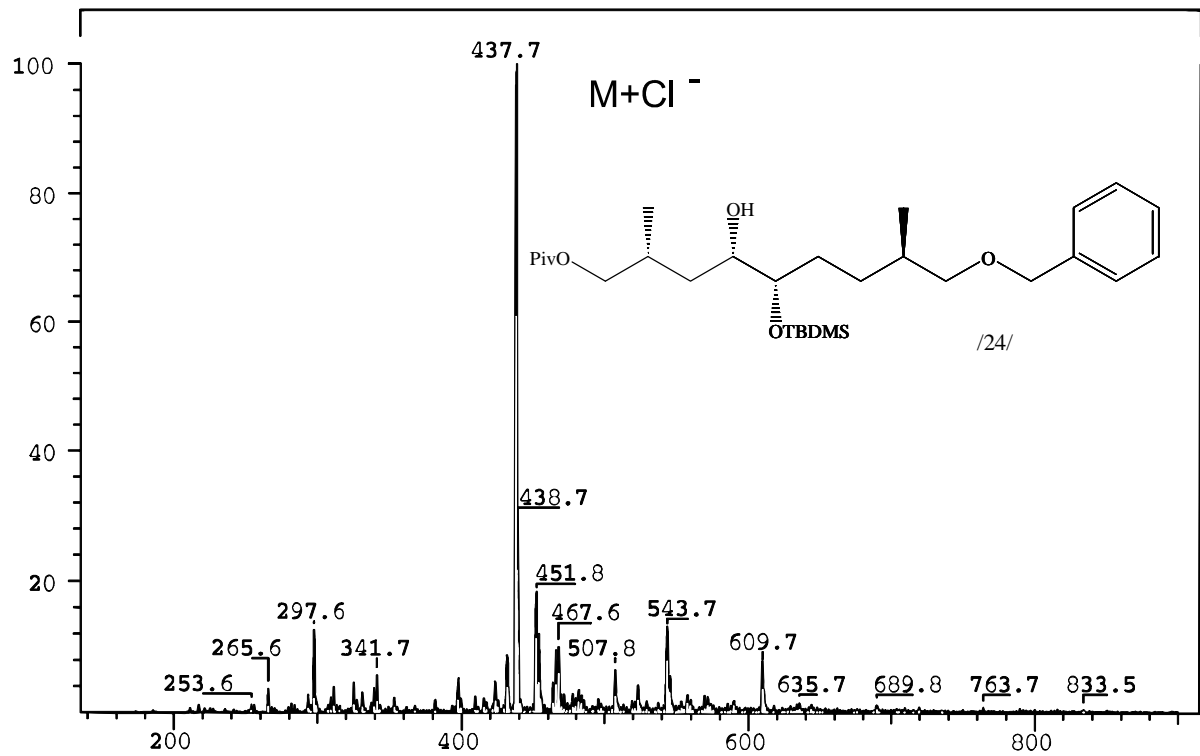
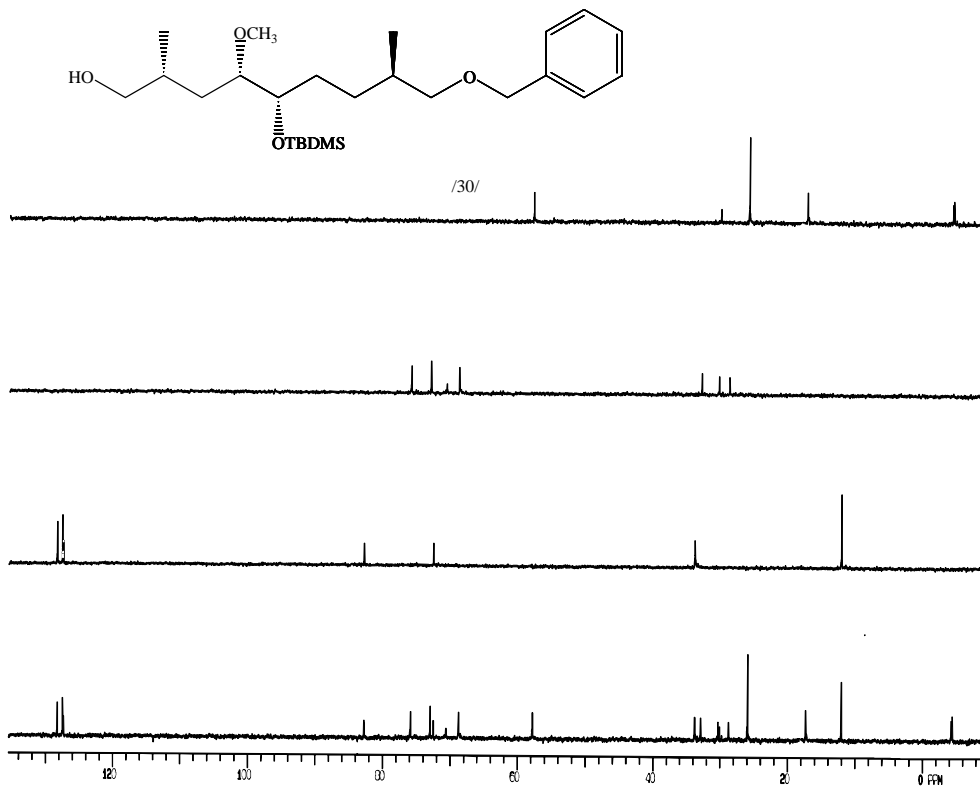
H, H-Cosy- $^1\text{H}$  NMR (200 MHz) von *(5S)*-5-[(*1S, 4R*)-5-Benzyloxy-1-(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy-4-methylpentyl]butyrolacton **20**/ in  $\text{CDCl}_3$

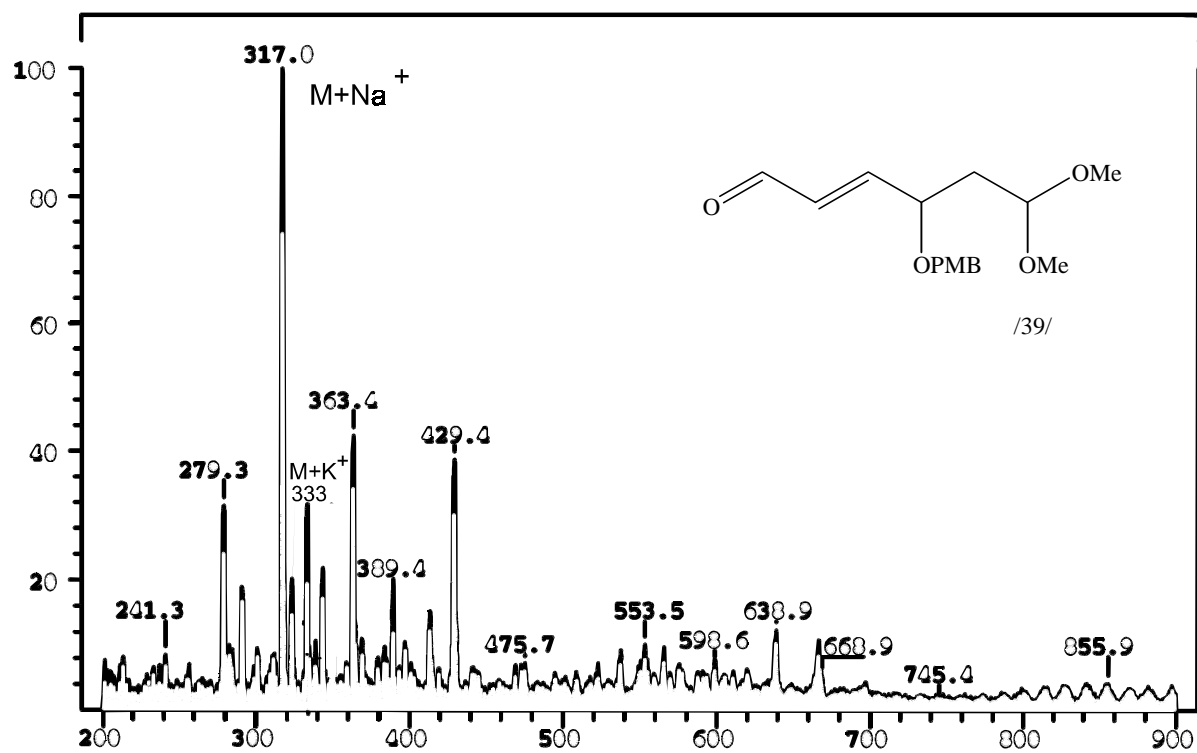
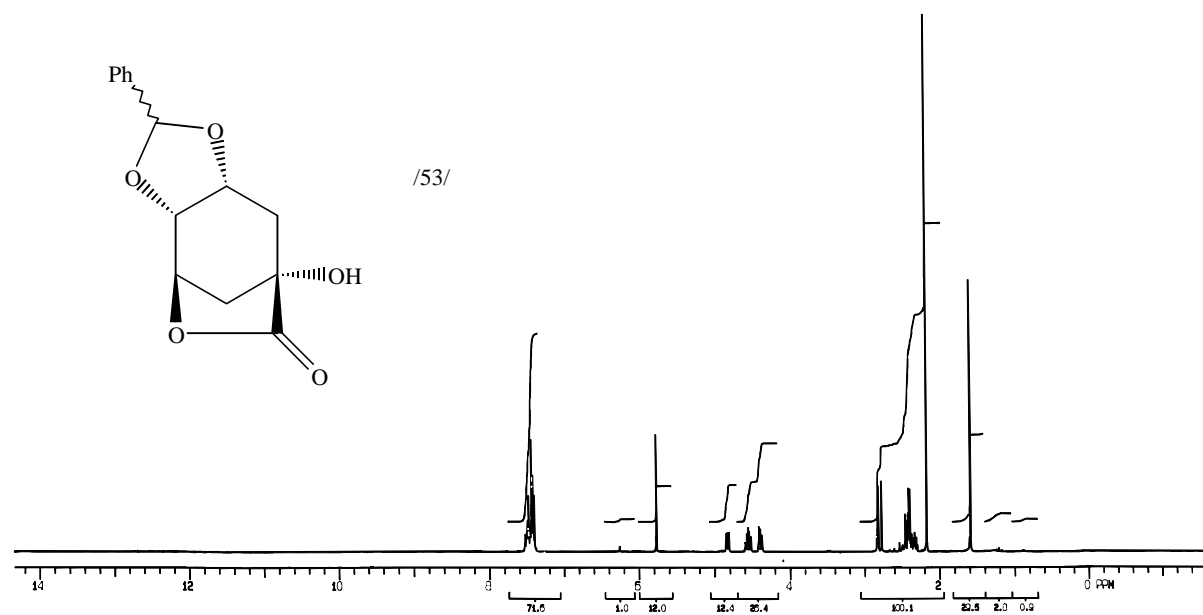


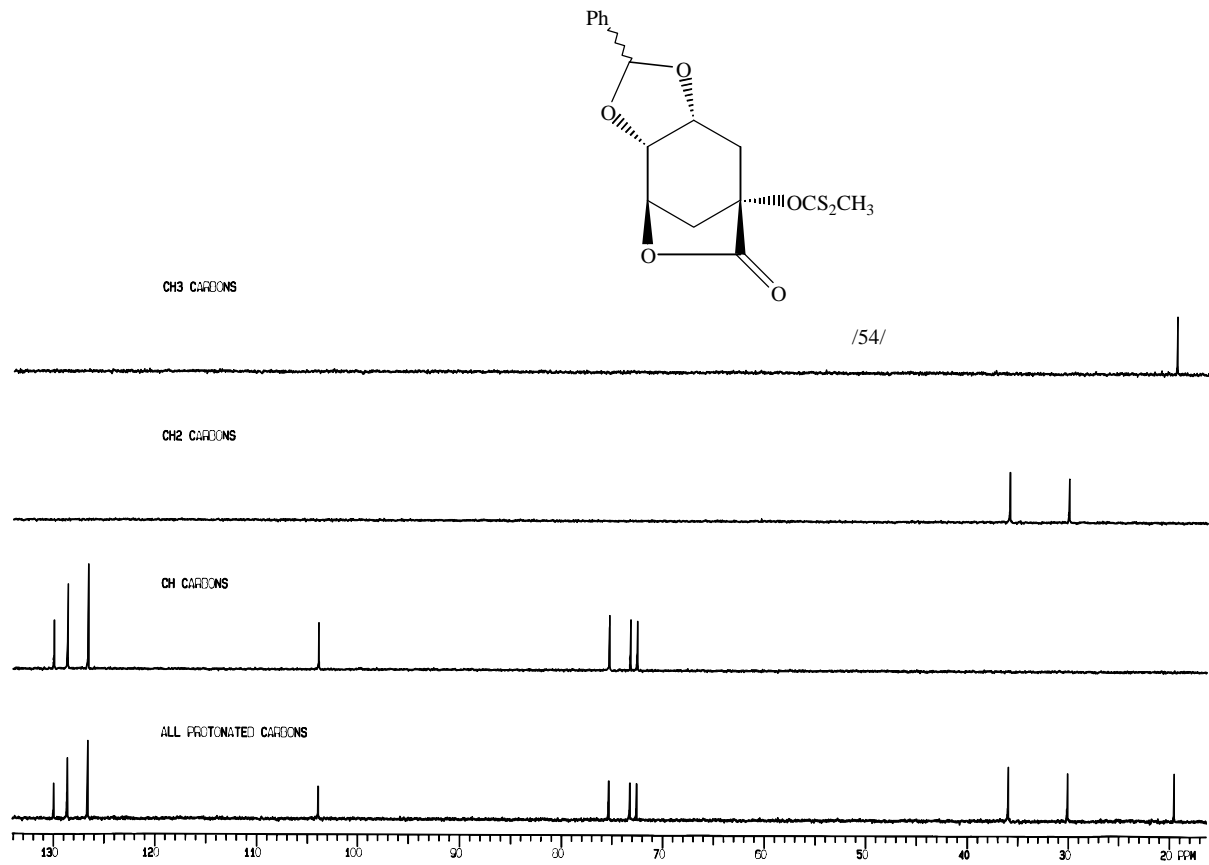
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz) von (5*S*)-5-[(1*S*, 4*R*)-5-Benzoyloxy-1(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy-4-methylpentyl]butyrolacton **20**/ in CDCl<sub>3</sub>



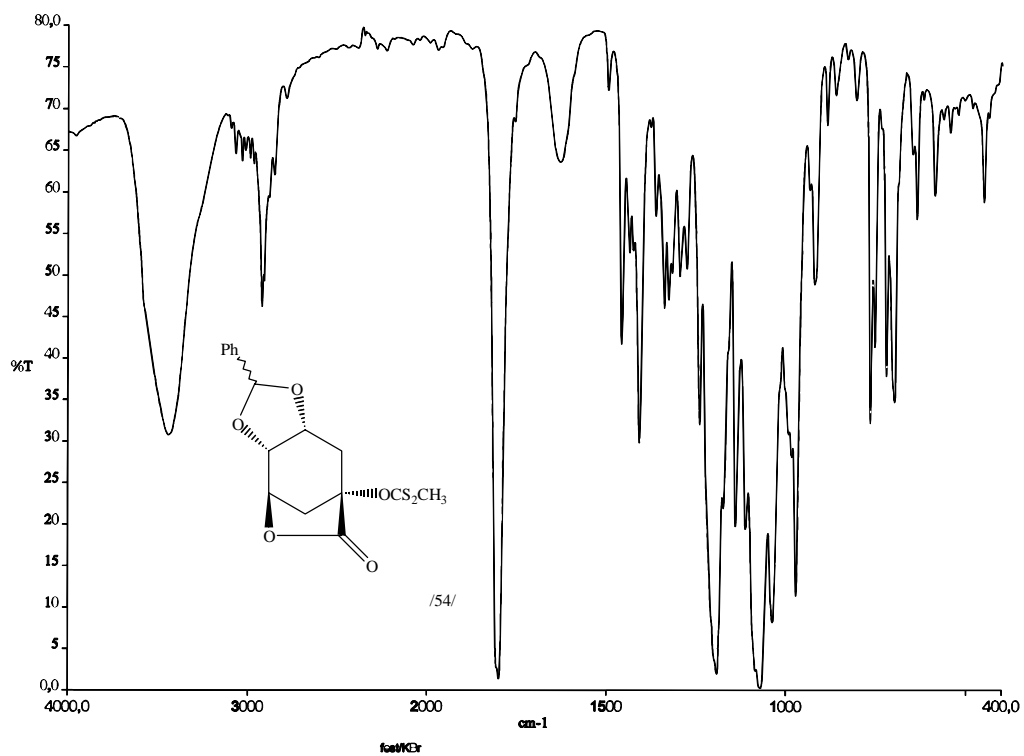
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz) von (2*R*, 4*S*, 5*S*, 8*R*)-9-Benzoyloxy-5-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2,8-dimethyl-1,4-diol **22**/ in CDCl<sub>3</sub>

ESI-MS von (2*R*, 4*S*, 5*S*, 8*R*)-9-Benzyloxy-5-*tert*-butyltrimethylsilyloxy-1-(pivaloyloxy)-2,8-dimethyl-4-ol /24/<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, APT) von (2*R*, 4*S*, 5*S*, 8*R*)-9-Benzyloxy-5-*tert*-butyltrimethylsilyloxy-4-methoxy-2,8-dimethylnonan-1-ol /30/

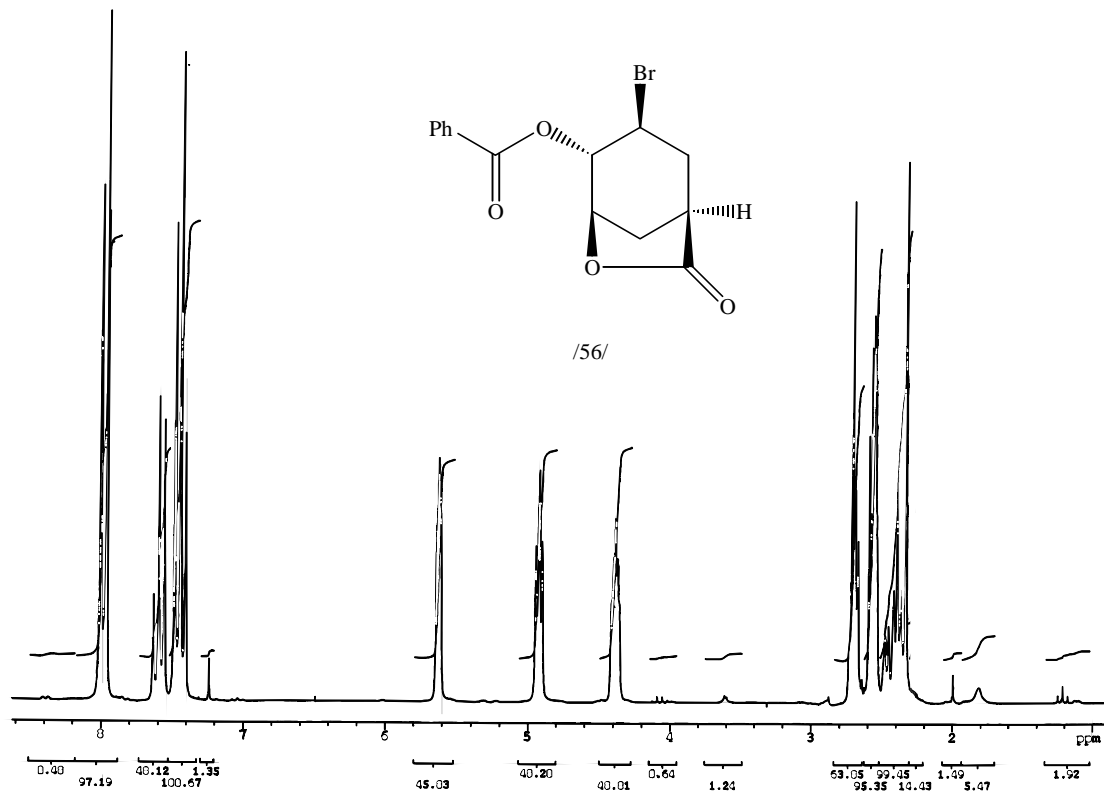
ESI-MS von (*E*)-6,6-Dimethoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-hex-2-en-1-al **39**/<sup>1</sup>H NMR (500 MHz) von (1*R*, 2*R*, 6*R*, 8*S*)-8-Hydroxy-4-phenyl-3,5,10-trioxatricyclo[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]-undecan-9-one **53**/ in CDCl<sub>3</sub>



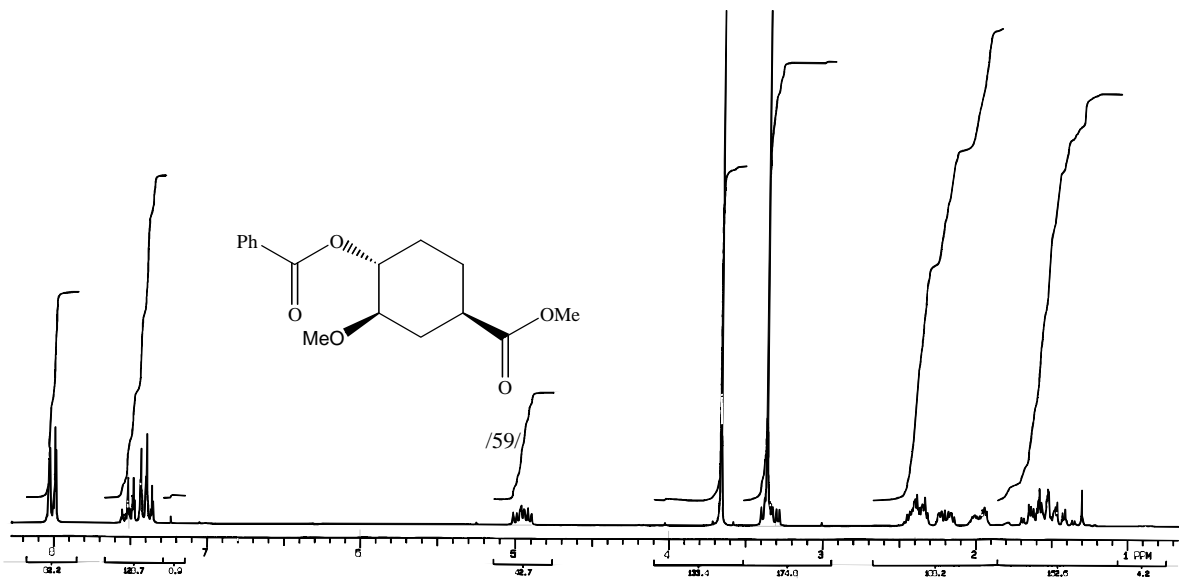
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, APT) von (1*R*, 2*R*, 6*R*, 8*S*)-4-Phenyl-3,5,10-trioxatricyclo[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]-undecan-9-on-8-xanthogensäuremethylester /54/ in CDCl<sub>3</sub>



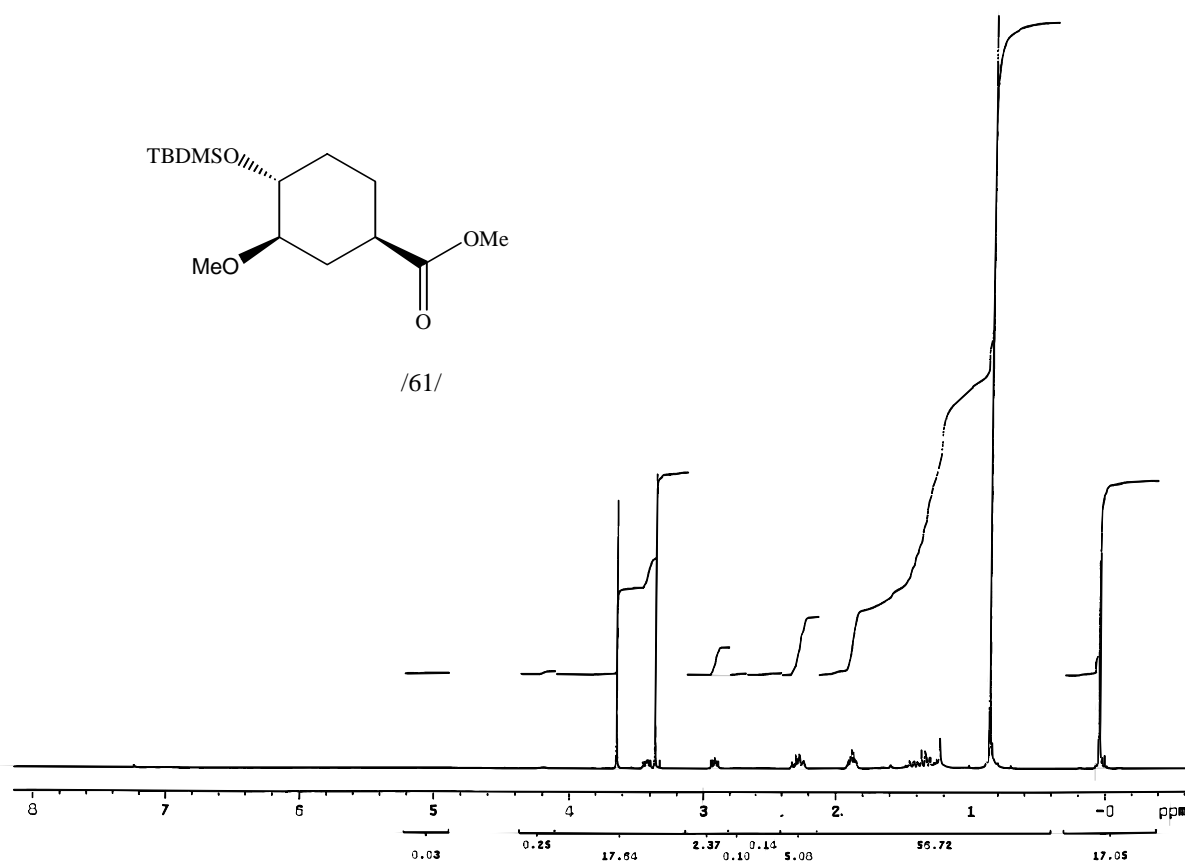
IR Spektrum von (1*R*, 2*R*, 6*R*, 8*S*)-4-Phenyl-3,5,10-trioxatricyclo[6.2.1.0<sup>2,6</sup>]-undecan-9-on-8-xanthogensäuremethylester /54/



<sup>1</sup>H NMR von (1*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-Bromo-7-oxo-4-phenylcarboxyloxy-6-oxabicyclo-[3.2.1]-octan **56** in CDCl<sub>3</sub>



<sup>1</sup>H NMR (200 MHz) von (1*R*, 2*R*, 4*R*)-2-Methoxy-1-phenylcarboxyloxy-cyclohexan-4-carbonsäuremethylester **59** in CDCl<sub>3</sub>



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) von (1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-cyclohexan-1-carbonsäuremethylester **61**/ in CDCl<sub>3</sub>

---

Kristalldaten und Strukturparameter von /56/

Identification code	ipds341
Empirical formula	C14 H13 Br O4
Formula weight	325.15
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	orthorhombic
Space group	P 21 21 21 (Nr. 19)
Unit cell dimensions	a = 5.9943(9) Å    alpha = 90 deg. b = 8.1399(14) Å    beta = 90 deg. c = 26.911(6) Å    gamma = 90 deg.
Volume	1313.1(4) Å <sup>3</sup>
Z	4
Density (calculated)	1.645 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	3.137 mm <sup>-1</sup>
F(000)	656
Crystal size	0.3 x 0.1 x 0.1 mm
Theta range for data collection	2.61 to 25.89 deg.
Index ranges	-6<=h<=6, -9<=k<=10, -32<=l<=32
Reflections collected	8968
Independent reflections	2400 [R(int) = 0.0809]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2400 / 0 / 224
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.041
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0321, wR2 = 0.0653
R indices (all data)	R1 = 0.0420, wR2 = 0.0700
Absolute structure parameter	-0.008(13)
Largest diff. peak and hole	0.597 and -0.408 e.Å <sup>-3</sup>



Table 2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for 1.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	2054(7)	6853(4)	1421(1)	35(1)
C(2)	109(8)	7526(6)	1719(2)	47(1)
C(3)	760(8)	8804(5)	2108(2)	47(1)
C(4)	1985(9)	10201(5)	1849(1)	57(1)
C(5)	4156(7)	9350(4)	1742(1)	40(1)
C(6)	3954(7)	8077(5)	1334(1)	31(1)
C(7)	2632(7)	8130(5)	2433(1)	41(1)
C(8)	5151(7)	9448(4)	597(1)	36(1)
C(9)	4417(6)	10067(5)	103(1)	33(1)
C(10)	5909(8)	11021(5)	-165(1)	40(1)
C(11)	5297(9)	11623(5)	-630(1)	47(1)
C(12)	3245(10)	11256(5)	-827(1)	51(1)
C(13)	1747(8)	10308(5)	-560(1)	50(1)
C(14)	2329(7)	9728(5)	-90(1)	42(1)
Br	3302(1)	4895(1)	1751(1)	50(1)
O(1)	2547(5)	7447(3)	2826(1)	55(1)
O(2)	4618(5)	8449(3)	2206(1)	44(1)
O(3)	3422(5)	8902(3)	871(1)	36(1)
O(4)	7036(5)	9412(4)	739(1)	57(1)

Table 3. Bond lengths [ $\text{\AA}$ ] and angles [deg] for 1.

C(1)-C(2)	1.518(6)
C(1)-C(6)	1.531(5)
C(1)-Br	1.973(4)
C(1)-H(1)	0.96(3)
C(2)-C(3)	1.527(6)
C(2)-H(2A)	0.90(4)
C(2)-H(2B)	0.74(5)
C(3)-C(4)	1.523(6)
C(3)-C(7)	1.525(6)
C(3)-H(3)	0.93(4)
C(4)-C(5)	1.502(6)
C(4)-H(4A)	0.96(3)
C(4)-H(4B)	0.97(5)
C(5)-O(2)	1.474(4)
C(5)-C(6)	1.515(5)
C(5)-H(5)	0.98(4)
C(6)-O(3)	1.452(4)
C(6)-H(6)	0.97(4)
C(7)-O(1)	1.195(4)
C(7)-O(2)	1.363(5)
C(8)-O(4)	1.193(5)
C(8)-O(3)	1.347(5)
C(8)-C(9)	1.487(4)
C(9)-C(14)	1.383(5)
C(9)-C(10)	1.386(5)
C(10)-C(11)	1.394(6)
C(10)-H(10)	0.84(5)
C(11)-C(12)	1.373(7)

---

C(11)-H(11)	0.99(5)
C(12)-C(13)	1.385(7)
C(12)-H(12)	1.00(4)
C(13)-C(14)	1.395(5)
C(13)-H(13)	0.99(4)
C(14)-H(14)	0.99(5)
C(2)-C(1)-C(6)	114.7(3)
C(2)-C(1)-Br	110.2(2)
C(6)-C(1)-Br	108.2(3)
C(2)-C(1)-H(1)	117(2)
C(6)-C(1)-H(1)	104(2)
Br-C(1)-H(1)	101(2)
C(1)-C(2)-C(3)	114.4(4)
C(1)-C(2)-H(2A)	99(3)
C(3)-C(2)-H(2A)	118(2)
C(1)-C(2)-H(2B)	104(4)
C(3)-C(2)-H(2B)	109(4)
H(2A)-C(2)-H(2B)	111(5)
C(4)-C(3)-C(7)	100.2(4)
C(4)-C(3)-C(2)	108.5(3)
C(7)-C(3)-C(2)	109.7(3)
C(4)-C(3)-H(3)	117(3)
C(7)-C(3)-H(3)	112(2)
C(2)-C(3)-H(3)	109(3)
C(5)-C(4)-C(3)	99.3(3)
C(5)-C(4)-H(4A)	116(2)
C(3)-C(4)-H(4A)	114(2)
C(5)-C(4)-H(4B)	114(3)
C(3)-C(4)-H(4B)	112(3)
H(4A)-C(4)-H(4B)	102(4)
O(2)-C(5)-C(4)	103.3(3)
O(2)-C(5)-C(6)	106.8(3)
C(4)-C(5)-C(6)	112.7(3)
O(2)-C(5)-H(5)	102(2)
C(4)-C(5)-H(5)	122(2)
C(6)-C(5)-H(5)	109(2)
O(3)-C(6)-C(5)	108.9(3)
O(3)-C(6)-C(1)	105.6(3)
C(5)-C(6)-C(1)	113.2(3)
O(3)-C(6)-H(6)	109(2)
C(5)-C(6)-H(6)	108(2)
C(1)-C(6)-H(6)	112(2)
O(1)-C(7)-O(2)	121.5(4)
O(1)-C(7)-C(3)	130.0(4)
O(2)-C(7)-C(3)	108.5(3)
O(4)-C(8)-O(3)	123.0(3)
O(4)-C(8)-C(9)	125.1(3)
O(3)-C(8)-C(9)	111.9(3)
C(14)-C(9)-C(10)	120.0(3)
C(14)-C(9)-C(8)	122.4(3)
C(10)-C(9)-C(8)	117.6(3)
C(9)-C(10)-C(11)	119.6(4)
C(9)-C(10)-H(10)	119(3)
C(11)-C(10)-H(10)	121(3)
C(12)-C(11)-C(10)	120.4(4)
C(12)-C(11)-H(11)	117(3)
C(10)-C(11)-H(11)	123(3)
C(11)-C(12)-C(13)	120.1(4)
C(11)-C(12)-H(12)	118(3)
C(13)-C(12)-H(12)	122(3)
C(12)-C(13)-C(14)	119.8(4)
C(12)-C(13)-H(13)	121(2)

---

C(14)-C(13)-H(13)	119(2)
C(9)-C(14)-C(13)	120.0(4)
C(9)-C(14)-H(14)	118(3)
C(13)-C(14)-H(14)	122(3)
C(7)-O(2)-C(5)	108.1(3)
C(8)-O(3)-C(6)	117.0(3)

---

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for 1. 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
C(1)	38(3)	37(2)	31(2)	6(1)	-6(2)	-10(2)
C(2)	29(3)	62(3)	48(2)	17(2)	-6(2)	-2(2)
C(3)	43(3)	50(2)	47(2)	8(2)	11(2)	14(2)
C(4)	81(4)	40(2)	49(2)	5(2)	8(2)	11(3)
C(5)	42(3)	36(2)	41(2)	4(2)	0(2)	-11(2)
C(6)	18(2)	41(2)	33(2)	9(1)	-1(1)	1(2)
C(7)	50(3)	40(2)	33(2)	-6(2)	1(2)	-1(2)
C(8)	33(3)	36(2)	37(2)	4(1)	1(2)	-4(2)
C(9)	40(2)	30(2)	29(1)	1(2)	0(1)	0(2)
C(10)	47(3)	36(2)	37(2)	-1(2)	6(2)	-5(2)
C(11)	63(3)	42(2)	37(2)	3(2)	12(2)	0(2)
C(12)	75(4)	48(2)	28(2)	0(2)	-4(2)	14(3)
C(13)	47(3)	63(3)	39(2)	-5(2)	-6(2)	5(3)
C(14)	42(3)	48(2)	36(2)	1(2)	-2(1)	-4(2)
Br	75(1)	35(1)	40(1)	7(1)	1(1)	1(1)
O(1)	73(3)	57(2)	36(1)	4(1)	1(1)	-2(2)
O(2)	47(2)	51(2)	34(1)	-1(1)	-7(1)	-10(1)
O(3)	24(2)	48(1)	37(1)	15(1)	0(1)	-1(1)
O(4)	35(2)	81(2)	57(2)	30(1)	-8(1)	-11(1)

---

Table 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for 1.

---

	x	y	z	U(eq)
H(1)	1737(68)	6422(40)	1098(12)	32(8)
H(2A)	-488(73)	6568(49)	1823(12)	38(10)
H(2B)	-607(100)	7923(68)	1527(17)	70(17)
H(3)	-500(78)	9073(48)	2292(13)	45(11)
H(4A)	1203(61)	10639(42)	1568(12)	29(9)
H(4B)	2129(88)	11164(62)	2059(17)	71(15)
H(5)	5548(64)	9970(49)	1693(11)	37(8)
H(6)	5389(64)	7538(34)	1298(9)	10(7)
H(10)	7145(96)	11259(60)	-37(17)	69(17)
H(11)	6299(98)	12301(60)	-836(17)	71(15)
H(12)	2862(74)	11713(50)	-1160(14)	51(11)
H(13)	215(78)	10124(56)	-681(11)	51(10)
H(14)	1272(88)	9079(60)	114(17)	79(16)

## Erklärung

Hiermit versichere ich, daß die vorliegende Arbeit von mir selbständig, ohne fremde Hilfe, verfaßt wurde. Es wurden keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet und nur die angegebenen Quellen benutzt.

Ich versichere, daß ich die Arbeit nur der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg vorgelegt und mich zu keinem anderen Zeitpunkt um den Doktorgrad beworben habe.

Susanne Kruber

Lebenslauf  
Susanne Kruber

Persönliche Daten:

Vor-und Zuname: Susanne Kruber, geb. Winkler  
Geboren: 14.03.1970  
Geburtsort: Halle  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: verheiratet  
Wohnort: Reilstr. 9  
06114 Halle/Saale

Werdegang:

1977-1987	Besuch der Polytechnischen Oberschule (POS)
1987-1989	Besuch der Erweiterten Oberschule (EOS), Abschluß Abitur
1989-1993	Studium der Chemie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
1993-1994	Diplom am MPI „Enzymologie der Peptidbindung“ zum Thema: „Untersuchungen zur Synthese prolinhaltiger Peptide an polymeren Trägern“

Berufliche Tätigkeit: 12/1994-08/1997 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für  
organische Chemie, Anfertigung der Promotion  
Seit 1997 wissenschaftlicher Mitarbeiter der Firma  
probiodrug GmbH als CMC (Chemical  
Manufacturing and Control)

Praktika: 02/1992 Institut Fresenius Taunusstein