

UNIVERSITÄT
BAYREUTH

- Lehrstuhl für Organische Chemie I -

Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften

Universität Bayreuth

**Neuartige Makrocyclisierung von
 ω -Hydroxy-Hemiacetalen durch
Ketenylidetriphenylphosphoran:
Synthese chimärer Makrolid-Antibiotika**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

René Christian Schmidt

geboren in Kulmbach

Bayreuth 2017

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2014 bis Oktober 2017 in Bayreuth am Lehrstuhl für Organische Chemie I unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Rainer Schobert angefertigt.

Dissertation eingereicht am: 02.11.2017

Zulassung durch die Promotionskommission: 08.11.2017

Wissenschaftliches Kolloquium: 26.01.2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Stefan Peiffer

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Rainer Schobert (Gutachter)

Prof. Dr. Matthias Breuning (Gutachter)

Prof. Dr. Matthias Ullmann (Vorsitz)

Prof. Dr. Birgit Weber

Meiner Familie

„labor omnia vincit“

VERGIL

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Elementbezeichnungen und Summenformeln sowie SI- und sich daraus ableitende Einheiten werden im Abkürzungsverzeichnis nicht aufgeführt. In den Formelbildern und im Text werden nachfolgende Abkürzungen sowie Kombinationen daraus verwendet.

[α]	spezifischer Drehwinkel
A	Adenin
Ac	Acetyl
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
All	Allyl
ATR	<i>attenuated total reflexion</i>
BAIB	(Diacetoxiyodo)benzol
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
ber.	berechnet
BINAP	(2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl)
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
br.	breit
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
<i>c</i>	Massenkonzentration
C	Cytosin
CAN	Ammoniumcer(IV)-nitrat
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
Cy	Cyclohexyl

<i>conc.</i>	<i>concentrated</i>
δ	chemische Verschiebung
ΔT	Erhitzen unter Rückfluss
d	Dublett
<i>D</i>	Natrium-D-Linie
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DDQ	Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
<i>de</i>	<i>diastereomeric excess</i>
DEA	Diethanolamin
DEAD	Diethylazodicarboxylat
(DHQ) ₂ PHAL	Dihydrochinin-1,4-phthalazindiyldiether
(DHQD) ₂ PHAL	Dihydrochinidin-1,4-phthalazindiyldiether
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylamin
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylpyridin-4-amin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMI	1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid

dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene
Dr	<i>Deinococcus radiodurans</i>
DtBPF	1,1'-Bis(di- <i>tert</i> -butylphosphino)ferrocene
Ec	<i>Escherichia coli</i>
ECD	<i>electronic circular dichroism</i>
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid- hydrochlorid
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i>
EI	<i>electron impact ionization</i>
ESI	<i>electron spray ionization</i>
ESKAPE	nosokomiale Pathogene (<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und <i>Enterobacter</i>)
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
FGI	<i>functional group interconversion</i>
<i>FID</i>	Flammenionisationsdetektor
FMS	<i>fluorous mixture synthesis</i>
FT	Fourier-Transformation
G	Gly, Glycin
G	Guanin
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
GPCR	G-Protein-gekoppelter Rezeptor
Gew%	Gewichtsprozente

HATU	[<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat]
HBTU	(2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDAC	Histon-Deacetylase
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
Hm	<i>Haloarcula marismortui</i>
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HR	<i>high resolution</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
<i>i</i>	<i>iso</i>
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
IT	Informationstechnik
IR	infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
K	Lys, Lysin
<i>K_d</i>	Dissoziationskonstante
konz.	Konzentriert
λ	Wellenlänge
Lit.	Literaturangabe
Lsg.	Lösung
m	Multipllett

<i>m</i>	<i>meta</i>
M	Molekulargewicht
M	Molarität
max	maximal
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MEK	2-Butanon
MEM	Methoxyethoxymethyl
MIC	Minimale Hemm-Konzentration
Ms	Methansulfonyl
MS	Massenspektrometrie
<i>MSD</i>	Massenselektiver Detektor
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium- bromid
ν	Wellenzahl
<i>n</i>	<i>normal</i>
N	Normalität
<i>n.b.</i>	nicht bestimmt/ vollständig isoliert und charakterisiert
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernspinnresonanzspektroskopie
NOEDIFF	<i>Nuclear Overhauser Effect Difference Spectroscopy</i>
<i>o</i>	<i>ortho</i>

<i>p</i>	<i>para</i>
P	Porosität
PEPPSI	<i>pyridine-enhanced precatalyst preparation stabilization and initiation</i>
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PNBz	<i>para</i> -Nitrobenzoyl
PPO	Propylenoxid
Pr	Propyl
q	Quartett
quant.	Quantitative
quin	Quintett
R	Arg, Arginin
R	Rest
<i>rac</i>	racemisch
R_f	Retentionsfaktor
rRNA	ribosomale Ribonukleinsäure
rt	Raumtemperatur
s	Singulett
SAR	<i>structure-activity relationship</i>
Schmp.	Schmelzpunkt
sep	Septett
S_N1	monomolekulare nukleophile Substitution
S_N2	bimolekulare nukleophile Substitution
S_NAr	aromatische nukleophile Substitution

sxt	Sextett
t	Triplett
<i>t</i>	<i>tert</i>
TASF	Tris(dimethylamino)sulfoniumdifluorotrimethylsilicat
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TCC	Trichlorisocyanursäure
TCDI	1,1'-Thiocarbonyldiimidazol
TDDFT	<i>time-dependent density functional theory</i>
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
TMEDA	<i>N,N,N,N</i> -Tetramethylethan-1,2-diamin
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
U	Uracil
UPLC	<i>Ultra High Performance Liquid Chromatography</i>
UV	Ultraviolettstrahlung
VIS	sichtbare Strahlung des Elektromagnetischen Spektrums
VCAM-1	<i>vascular cell adhesion molecule-1</i>
VLA-4	<i>very late antigen</i>
WHO	Weltgesundheitsorganisation



INHALTSVERZEICHNIS

1	Einführung.....	1
2	Stand der Forschung.....	4
2.1	Makrocyclen im Allgemeinen.....	4
2.1.1	Potential von Makrocyclen.....	4
2.1.2	Methoden der Makrocyclisierung.....	5
2.2	Synthese von Makrocyclen über Phosphoryl-stabilisierte Carbanionen.....	11
2.2.1	Phosphorylide als Reagenzien zur Olefinierung.....	11
2.2.2	Makrocyclisierung via HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion.....	12
2.2.3	Makrocyclisierung via WITTIG-Reaktion.....	17
2.3	Makrocyclen als Antibiotika.....	20
2.3.1	Desosamin-konjugierte Makrolidantibiotika.....	20
2.3.2	Pharmakokinetik und Wirkmechanismus.....	22
2.3.3	Modulares Baukastenprinzip und Synthese chimärer Makrolidantibiotika.....	26
3	Detaillierte Aufgabenstellung.....	29
4	Eigene Ergebnisse.....	32
4.1	Pestalotioprolid A.....	32
4.1.1	Isolation und Eigenschaften der Pestalotioprolide.....	32
4.1.2	Retrosynthetische Analyse von Pestalotioprolid A.....	33
4.1.3	Beiträge zur Totalsynthese von Pestalotioprolid A.....	35
4.1.4	Revision der postulierten Struktur von Pestalotioprolid A.....	41
4.2	Gliomasolid B und C sowie Sch-725674.....	43
4.2.1	Isolation, Eigenschaften und bereits bekannte Synthesen der Gliomasolid-Familie.....	43
4.2.2	Retrosynthetische Analyse von Gliomasolid B und C sowie von Sch-725674.....	45
4.2.3	Beiträge zu den Totalsynthesen von Gliomasolid B und C sowie von Sch-725674.....	48
4.2.4	Zwischenzeitlich erschienene Totalsynthese von Gliomasolid C und Sch-725674.....	60
4.3	(+)-Aspicilin.....	62
4.3.1	Isolation, Eigenschaften und bekannte Synthesen von (+)-Aspicilin.....	62
4.3.2	Retrosynthetisch Analyse von (+)-Aspicilin.....	63

4.3.3	Totalsynthese von (+)-Aspicilin.....	65
4.3.4	Isolation von D-Desosamin aus Erythromycin und Glykosylierung von (+)-Aspicilin.	70
4.3.5	Derivatisierung von (+)-Aspicilin	73
5	Ausblick	80
5.1	Aufklärung der Struktur des ursprünglich isolierten Pestalotioprolids A	80
5.2	Retrosynthetische Darstellung von Gliomasolid C aus D-(+)-Talose.....	82
5.3	Retrosynthetische Darstellung von Gliomasolid B und Sch-725674 aus 4-Deoxy-D-Mannose	83
5.4	Optimierung der Entschützung des Desosamin-glykosylierten (+)-Aspicilins	85
5.6	Darstellung eines Testsubstrats für weitere Untersuchungen zur WITTIG-Makrocyclisierung.	86
6	Zusammenfassung.....	88
7	Summary	91
8	Experimenteller Teil.....	94
8.1	Allgemeine Methoden	94
8.2	Versuchsvorschriften.....	97
8.2.1	(<i>S</i>)- <i>tert</i> -Butyl(hex-5-en-2-yloxy)dimethylsilan (125)	97
8.2.2	(<i>S</i>)-(6-Bromohexan-2-yloxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (124).....	98
8.2.3	(<i>S</i>)-5-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilanyloxy)-hexan-1-ol (126)	98
8.2.4	(<i>S</i>)-5-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)hexyl-methansulfonat (127).....	99
8.2.5	(<i>S</i>)-(6-iodohexan-2-yloxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (128).....	100
8.2.6	(<i>S</i>)-5-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)hexyl)triphenylphosphoniumiodid (129)	101
8.2.7	2,3:5,6-Di- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-mannofuranosid (130)	101
8.2.8	Benzyl-2,3:5,6-Di- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-mannofuranosid (131).....	102
8.2.9	Benzyl-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-mannofuranosid (121)	103
8.2.10	Benzyl-2,3- <i>O</i> -isopropyliden-5,6-bis- <i>O</i> -methylsulfonyl- α -D-mannofuranosid (132)..	104
8.2.11	Benzyl-5,6-dideoxy-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-lyxo-hex-5-enofuranosid (133).....	104
8.2.12	Benzyl-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- β -L-gulofuranosid (134) aus Benzyl-5,6-dideoxy-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-lyxo-hex-5-enofuranosid (133)	105
8.2.13	Benzyl-5,6-anhydro-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-mannofuranosid (135) und Benzyl-5,6-anhydro-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- β -L-gulofuranosid (136)	106

8.2.14	Benzyl-2,3- <i>O</i> -isopropyliden-5- <i>O</i> -methylsulfonyl-6- <i>O</i> -acetyl- α -D-mannofuranosid (137)	107
8.2.15	Benzyl-5,6-anhydro-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- β -L-gulofuranosid (136)	108
8.2.16	Benzyl-2,3- <i>O</i> -isopropyliden-5,6-di- <i>O</i> -acetyl- β -L-gulofuranosid (138)	109
8.2.17	Benzyl-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- β -L-gulofuranosid (134) aus Benzyl-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- 5,6-di- <i>O</i> -acetyl- β -L-gulofuranosid (138).....	110
8.2.18	Benzyl-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- β -L-gulofuranosid (134) aus Benzyl-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- 5,6-di- <i>O</i> -mesyl- α -D-mannofuranosid (132).....	110
8.2.19	Benzyl-6-deoxy- <i>O</i> -2,3-isopropyliden- β -L-gulo-1,6-dialdofuranosid (119)	111
8.2.20	(\pm)-2-Pentyloxiran (<i>rac</i> - 161).....	112
8.2.21	(+)-(<i>R</i>)-2-Pentyloxiran ((+)- 161).....	112
8.2.22	(5)-Dec-1-en-5-ol (162).....	113
8.2.23	(<i>R</i>)- <i>tert</i> -Butyl(dec-1-en-5-yloxy)dimethylsilan (163)	114
8.2.24	(<i>R</i>)-(1-Bromodecan-5-yloxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (164)	114
8.2.25	Benzyl-6-bromo-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-mannofuranosid (167).....	115
8.2.26	Benzyl-6-bromo-5- <i>O</i> -(2'-methoxyethoxymethyl)-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-manno- furanosid (168)	116
8.2.27	Benzyl-5- <i>C</i> -(but-3'-enyl)-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (169).....	117
8.2.28	Benzyl-5- <i>C</i> -(but-3''-enyl)-5- <i>O</i> -(2'-methoxyethoxymethyl)-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D- lyxofuranosid (170)	118
8.2.29	Benzyl-5- <i>C</i> -(4''-hydroxybutyl)-5- <i>O</i> -(2'-methoxyethoxymethyl)-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α - D-lyxofuranosid (171).....	118
8.2.30	Benzyl-5- <i>C</i> -(but-3'-enyl)-5- <i>O</i> -[(<i>tert</i> -butyl)-dimethylsilyloxy]-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D- lyxofuranosid (173)	119
8.2.31	Benzyl-5- <i>C</i> -(4'-hydroxybutyl)-5- <i>O</i> -[(<i>tert</i> -butyl)-dimethylsilyloxy]-2,3- <i>O</i> -isopropyl- iden- α -D-lyxofuranosid (174).....	120
8.2.32	Benzyl-5- <i>C</i> -(4'-bromobutyl)-5- <i>O</i> -[(<i>tert</i> -butyl)-dimethylsilyloxy]-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (175)	121
8.2.33	(6' <i>R</i>)-Benzyl 5- <i>C</i> -(6'-hydroxyundecyl)-5- <i>O</i> -[(<i>tert</i> -butyl)-dimethylsilyloxy]-2,3- <i>O</i> - isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (176).....	122
8.2.34	(6' <i>R</i>)-5- <i>C</i> -(6'-Hydroxyundecyl)-5- <i>O</i> -[(<i>tert</i> -butyl)-dimethylsilyloxy]-2,3- <i>O</i> -isopropyl- iden- α -D-lyxofuranosid (177).....	123

8.2.35	(1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,6 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i>)-12-[<i>tert</i> -Butyl]-dimethylsilyloxy]-13-hydroxy-16,16-dimethyl-6-pentyl-5,15,17-trioxabicyclo[12.3.0]heptadec-2-en-4-on (178).....	124
8.2.36	(<i>S</i>)- <i>tert</i> -Butyl(dec-9-en-2-yloxy)dimethylsilan (200).....	125
8.2.37	(<i>S</i>)-(10-Bromodecan-2-yloxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (202).....	126
8.2.38	Benzyl-5-deoxy-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-mannofuranosid (201).....	127
8.2.39	Benzyl-6-bromo-5-deoxy-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-mannofuranosid (198)	127
8.2.40	(10' <i>S</i>)-Benzyl-5- <i>C</i> -{10'-[(<i>tert</i> -butyl)-dimethylsilyloxy]undecyl}-5-deoxy-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (197).....	128
8.2.41	(10' <i>S</i>)-Benzyl-5-Deoxy-5- <i>C</i> -(10'-hydroxyundecyl)-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (203)	129
8.2.42	(10' <i>S</i>)-5-Deoxy-5- <i>C</i> -(10'-hydroxyundecyl)-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (204)	130
8.2.43	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,17 <i>R</i> ,18 <i>S</i>)-6,20,20-trimethyl-5,19,21,22-tetraoxatricyclo[14,5,1,0 ^{1,18}]docos-4-on (205)	131
8.2.44	(1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,6 <i>S</i> ,17 <i>R</i> ,18 <i>S</i>)-17-Hydroxy-6,20,20-trimethyl-5,19,21-trioxabicyclo[16.3.0]heneicos-2-en-4-on (195).....	132
8.2.45	(+)-Aspicilin (14)	133
8.2.46	D-Desosamine-1,2-dibenzoat (209).....	134
8.2.47	3,4,6-Trideoxy-3-(dimethylamino)-1-mercaptopyrimidyl- β -D-xylo-hexopyranosyl-2-benzoat (206)	135
8.2.48	(1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,6 <i>S</i> ,17 <i>R</i> ,18 <i>S</i>)-17- <i>O</i> -[3',4',6'-trideoxy-3'-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl-2'-benzoat]-6,20,20-trimethyl-5,19,21-trioxabicyclo[16.3.0]heneicos-2-en-4-on (210)	136
8.2.49	(3 <i>E</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,18 <i>S</i>)-7- <i>O</i> -[3',4',6'-trideoxy-3'-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]-5,6-dihydroxy-18-methyl-oxacyclooctadec-3-en-2-on (105)	137
8.2.50	(<i>S</i>)- <i>tert</i> -Butyl(oct-7-en-2-yloxy)dimethylsilan (211)	138
8.2.51	(<i>S</i>)- <i>tert</i> -Butyl(dodec-11-en-2-yloxy)dimethylsilan (212).....	139
8.2.52	(<i>S</i>)-(8-Bromooctcan-2-yloxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (213).....	140
8.2.53	(<i>S</i>)-(12-Bromododecan-2-yloxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (214).....	141
8.2.54	(6' <i>S</i>)-Benzyl-5- <i>C</i> -{6'-[(<i>tert</i> -butyl)-dimethylsilyloxy]heptyl}-5-deoxy-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (218).....	142

8.2.55	(8'S)-Benzyl-5-C-{8'-[(<i>tert</i> -butyl)-dimethylsilyloxy]nonyl}-5-deoxy-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (219).....	143
8.2.56	(12'S)-Benzyl-5-C-{12'-[(<i>tert</i> -butyl)-dimethylsilyloxy]tridecyl}-5-deoxy-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (220).....	144
8.2.57	(6'S)-Benzyl-5-Deoxy-5-C-(6'-hydroxyheptyl)-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (221)	145
8.2.58	(8'S)-Benzyl-5-Deoxy-5-C-(8'-hydroxynonyl)-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (222)	146
8.2.59	(12'S)-Benzyl-5-Deoxy-5-C-(12'-hydroxytridecyl)-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (223)	147
8.2.60	(6'S)-5-Deoxy-5-C-(6'-hydroxyheptyl)-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (224)....	148
8.2.61	(8'S)-5-Deoxy-5-C-(8'-hydroxynonyl)-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (225)	149
8.2.62	(12'S)-5-Deoxy-5-C-(12'-hydroxytridecyl)-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (226)	150
8.2.63	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i>)-6,16,16-trimethyl-5,15,17,18-tetraoxatricyclo[14,5,1,0 ^{1,14}]octadecan-4-on (227)	151
8.2.64	(1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,6 <i>S</i> ,19 <i>R</i> ,20 <i>S</i>)-19-Hydroxy-6,22,22-trimethyl-5,21,23-trioxabicyclo[18.3.0]tricos-2-en-4-on (230).....	151
9	Literaturverzeichnis.....	153
10	Publikationen und Manuskripte.....	162
11	Danksagung	171
12	(Eidesstattliche) Versicherungen und Erklärungen	173



1 EINFÜHRUNG

Bereits 1897 erkannte der erst 23-jährige französische Militärarzt DUCHESNE die antimikrobiellen Eigenschaften von Schimmelpilzen der Gattung *Penicillium glaucum*, die er in seiner Dissertation unter dem Titel „Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les micro-organismes: antagonisme entre les moisissures et les microbes“ („Untersuchungen zum Überlebenskampf der Mikroorganismen: Der Antagonismus von Schimmelpilzen und Mikroben“) beschrieb. Diese, zu Lebzeiten aufgrund seines geringen Grades an Bekanntheit vom Institut Pasteur nicht anerkannte Dissertationsschrift gilt heute als die erste wissenschaftliche Arbeit, die sich mit dem therapeutischen Einsatz von Schimmelpilzen aufgrund deren antimikrobiellen Eigenschaften beschäftigte.^[1] Allerdings erfolgte zur damaligen Zeit noch keine Isolation des eigentlichen Wirkstoffs; es wurden stattdessen Lösungen der Schimmelpilzkulturen verabreicht. Das erste, in Reinform darstellbare Antibiotikum war das 1910 von EHRLICH zur Bekämpfung der Syphilis eingeführte Arsphenamin (1) (Abbildung 1), welches aufgrund seines auf Spirochäten limitierten Wirkspektrums auch als Schmalspektrum-Antibiotikum bezeichnet wird.^[2] Mit der Entdeckung des antibiotischen Potentials der Sulfonamide 1935 durch DOMAGK, im speziellen des gegen Streptokokken, Staphylokokken und Coli-Bakterien wirksamen Sulfamidochrysoindins (2) (Handelsname Prontosil),^[3] der Wiederentdeckung der Penicilline – speziell des Penicillin G (3) – 1929 durch FLEMING^[4] und der Markteinführung des 1949 von BUNCH und MCGUIRE aus *Streptomyces erythreus* isolierten Erythromycins A (4)^[5] begann dann der Siegeszug der Breitbandantibiotika als Chemotherapeutika im Kampf gegen durch pathogene Mikroben verursachte Infektionen.

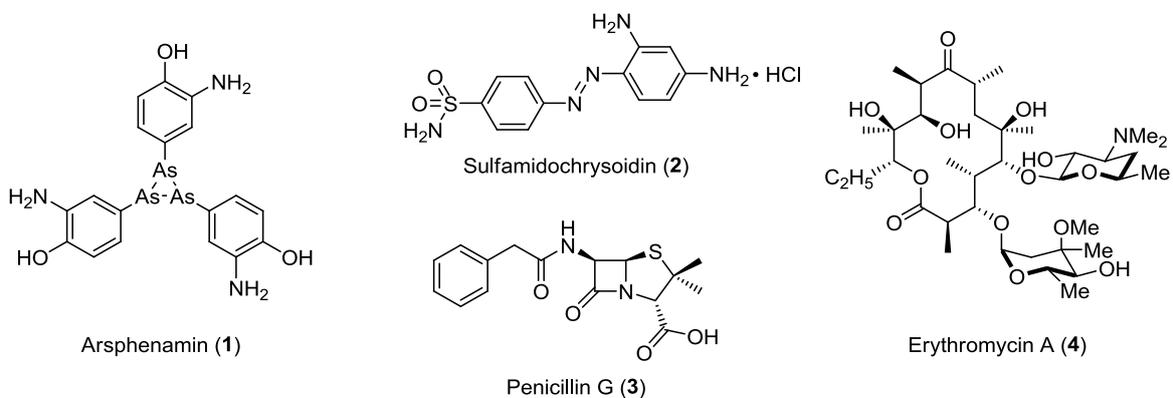


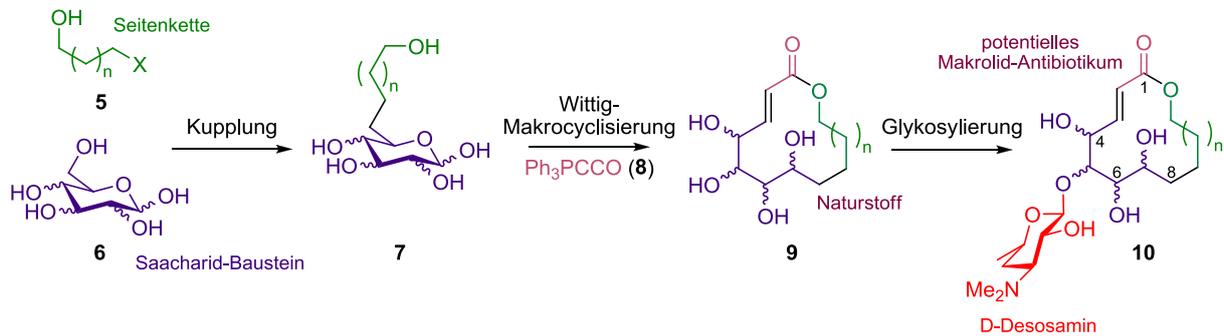
Abbildung 1: Historisch bedeutsame Antibiotika.

Zwar konnte im Anschluss daran über mehrere Dekaden hinweg durch intensivste Forschung ein mächtiges Arsenal an modernen und hoch potenten Antibiotika, welche zur Verbesserung

der allgemeinen Lebensqualität entscheidend beitragen und dadurch die Lebensspanne des Menschen um ein Vielfaches erhöhen, aufgebaut werden, jedoch ist dieser Kampf gegen pathogene Keime bis heute nicht gewonnen. Aufgrund der rasanten Evolution verschiedenster Bakterienstämme und der damit einhergehenden Entwicklung verschiedenster Antibiotikaresistenzen steht die Gesellschaft ständig vor neuen und unaufhaltsam wachsenden Bedrohungen. Durch die ständige Isolation neuartiger bioaktiver Naturstoffe und die akribische Entwicklung immer wirksamerer, von diesen Leitstrukturen abgeleiteter Antibiotika konnte die Zahl an multiresistenten Keime lange Zeit in Schach gehalten werden,^[6] allerdings fördern ein überzogen wirtschaftliches Interesse der führenden Pharmaunternehmen sowie ein fehlerhaftes Gesundheitsmanagement auf Seiten der Regierungen zunehmend das Aufkommen schwer behandelbarer nosokomialer Infektionen, die durch multiresistente Problemstämme verursacht werden und bis 2050 jährlich mehr Todesopfer als die momentan am weitesten verbreitete Volkskrankheit Krebs fordern sollen.^[7] Aus diesem Grund hat die Weltgesundheitsorganisation WHO ein Programm initiiert, aufgrund dessen bestimmte Antibiotika am dringlichsten weiter zu entwickeln sind. Darin wird unter anderem den Makrolid-Antibiotika eine Wegweisende Rolle zugesprochen.^[8]

Da dieser Forderung gegenüber jedoch immense Kosten für Forschung und Entwicklung stehen, gilt es auf effiziente Art und Weise eine Strategie zu entwickeln, die den raschen synthetischen Zugang zu einer Bibliothek von potentiell antibiotischen, auf den bekannten Leitstrukturen basierenden Makroliden bietet, um das prognostizierte apokalyptische Szenario abwenden zu können.^[9] OSTERMEIER und SCHOBERT entwickelten dazu bereits 2015 eine erste Strategie zum schnellen Aufbau chimärer Makrolid-Antibiotika aus einfachen und leicht zugänglichen Synthesebausteinen (Schema 1).^[10] Im Wesentlichen werden dazu ein Saccharid-Baustein (**6**, violett) mit einer terminal hydroxylierten Seitenkette (**5**, grün) verknüpft, so dass ein ω -Hydroxy-Hemiacetal **7** gebildet wird. Nach Ausbildung eines stabilisierten Phosphorylids durch Addition des terminalen Alkohols von **7** an Ketonylidetriphenylphosphoran (**8**) kann dann in einer bis *dato* neuartigen WITTIG-Makrocyclisierung dessen mit dem verbleibenden Hemiacetal das Makrolid-Gerüst **9** samt aller erwünschten funktionellen Gruppen aufgebaut werden, was durch die Totalsynthese von (+)-Chloriolid (**11**) bewiesen wurde (Abbildung 2).^[11] Im Anschluss an die Fertigstellung des Makrolid-Gerüsts **9** kann dann unter Vorbehalt einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie die selektive Glykosylierung zu **10** mit dem für eine antibiotische Aktivität essentiellen desoxygenierten Aminozucker, dem D-Desosamin (rot) erfolgen.^[12] Insgesamt eröffnet diese Strategie so einen

hochmodularen und flexiblen Zugang zu jeglicher Art von glykosylierten Makroliden **10**, was die Grundlage für eine zielgerichtete und effektive Antibiotika-Entwicklung darstellt.



Schema 1: Modulares Baukastenprinzip zur Synthese chimärer Makrolid-Antibiotika **10** durch selektive Glykosylierung eines potenten Naturstoffs **9** mit Makrolid-Struktur, dessen Aufbau via WITTIG-Makrocyclisierung mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) aus einem ω -Hydroxy-Hemiacetals **7** erfolgt, welches durch Verknüpfung eines Saccharid-Bausteins **6** und einer Seitenkette **5** erhalten wird.^[10]

Aufbauend auf diesen Pionierarbeiten war es Ziel dieser Arbeit zunächst die neuartige WITTIG-Makrocyclisierung mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) als Cyclisierungs-Reagenz effizienter zu gestalten und auf nur eine Stufe, anstelle von bisher benötigten drei, zu reduzieren, um diese fest als zuverlässige Methode der Makrocyclisierung in der synthetischen Chemie zu verankern. Des Weiteren sollte durch die Totalsynthese ausgewählter Naturstoffe mit Makrolidstruktur wie Pestalotioprolid A (**12**), Gliomasolid C (**13**) und (+)-Aspicilin (**14**) unter Verwendung der WITTIG-Makrocyclisierung als Schlüsselschritt die allgemeine Tauglichkeit des Baukastenprinzips zur Synthese chimärer Makrolide weiter etabliert werden, so dass letztendlich im Anschluss daran die selektive Glykosylierung der dargestellten Aglycone an einer bestimmten Position mit einem D-Desosamin-Rest (**15**) erfolgen konnte. Dadurch sollte es möglich sein, potente Makrolid-Antibiotika zu generieren, die so modular aufgebaut sind, dass sie durch bereits leichte strukturelle Variation auf die sich stetig verändernden Resistenzmechanismen der potentiell gefährlichen Bakterienstämme eingehen können (Abbildung 2).^[13]

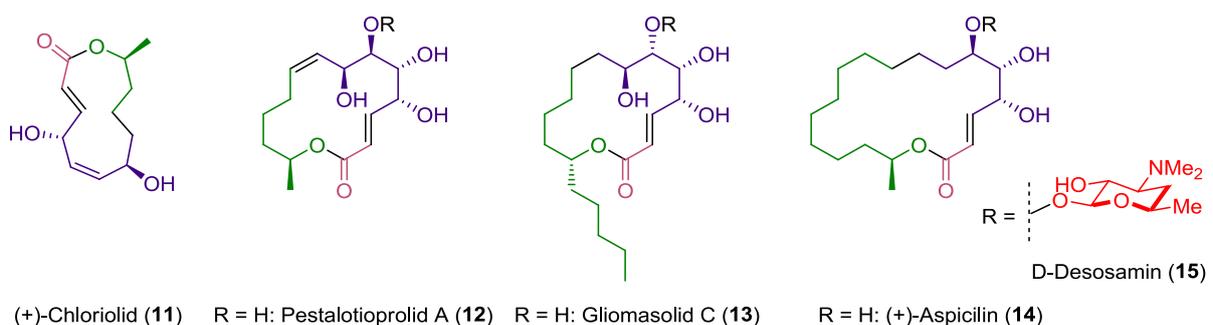


Abbildung 2: Naturstoffe mit Makrolid-Struktur und davon abgeleitete mögliche Desosamin-Glykoside für die Etablierung des modularen Baukastenprinzips zur Synthese chimärer Makrolid-Antibiotika.

2 STAND DER FORSCHUNG

2.1 Makrocyclen im Allgemeinen

2.1.1 Potential von Makrocyclen

Als einer der ältesten bekannten Duftstoffe konnte 1906 von WALBAUM^[14] das im Moschus enthaltene Muscon (**16**) in Form weißer Kristalle isoliert werden (Abbildung 3). Die Aufklärung der genauen Struktur erfolgte erst 1926 durch RUZICKA.^[15] Die Bezeichnung Makrocyclische Verbindung existierte zu diesem Zeitpunkt noch nicht und außer von Seiten einiger weniger Parfümeure und den frühen organischen Chemikern fand diese Substanzklasse damals auch noch wenig Anklang. Mit der ersten Isolation des Makrolaktos Exaltolid **17** jedoch im Jahr 1927 durch KERSCHBAUM^[16] wuchs das Interesse an makrocyclischen Verbindungen bis heute aufgrund ihrer vielseitigen Eigenschaften und den sich daraus ergebenden Anwendungsmöglichkeiten stetig an. So spielen etliche natürlich vorkommende Makrolide nun nicht mehr nur als begehrte Duft- und Parfümstoffe eine wichtige Rolle, sondern haben seit der Entdeckung der Erythromycine durch BUNCH und MCGUIRE^[5] zu Beginn der fünfziger Jahre vor allem auch ihr therapeutisches Potential bewiesen, was sie zu begehrten Zielen der synthetischen und medizinischen Chemie erklärte. Bis heute wurde eine beachtliche Zahl an makrocyclischen Naturstoffen isoliert und synthetisiert; ebenso wurde ihnen ein breites Spektrum an interessanten Eigenschaften zugeschrieben. Dieses reicht dabei von Phytotoxizität über die Funktion als Pheromon oder Insektizid bis hin zur medizinisch-pharmazeutischen Anwendung einiger weniger Vertreter bestimmter Klassen von Makrocyclen als Antibiotika, Cytostatika oder spezifischen Enzyminhibitoren. Auch faszinierte der Aufbau des Makrocyclus bis heute synthetische Chemiker, da dieser in jeder Totalsynthese eines Naturstoffs stets eine besondere Herausforderung darstellt.

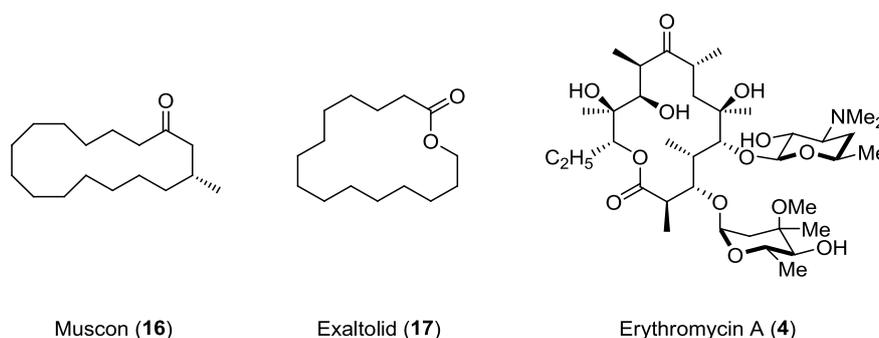
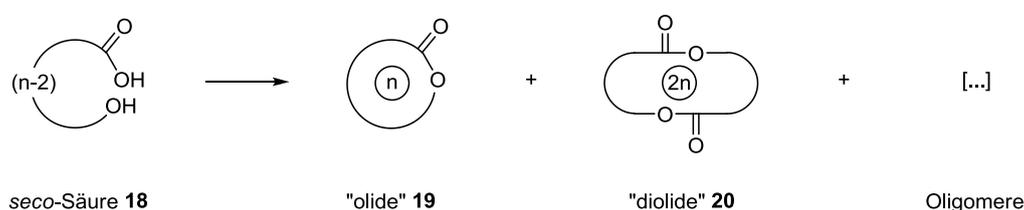


Abbildung 3: Strukturen von Muscon (**16**), Exaltolid (**17**) (beides Duftstoffe) und Erythromycin A (**4**) (Antibiotika).

Mittlerweile existieren eine Vielzahl an Arbeiten über Theorie und Grundlagen der Makrocyclisierung bzw. Makrolaktonisierung an sich. So befasste man sich beispielsweise sowohl eingehend mit dem Gleichgewicht von Enthalpie und Entropie in Abhängigkeit der Ringgröße in Bezug auf die Geschwindigkeitskonstanten der Cyclisierungsreaktion^[17] als auch mit dem Einfluss sterischer Parameter.^[18] Darüber hinaus wurden auch Wege gefunden, die intermolekulare Konkurrenzreaktion bei der Cyclisierung einer *seco*-Säure **18** zum einfachen Olid **19**, welche zur Bildung von Dioliden **20** oder sogar Oligomeren führt, durch Hochverdünnung oder Pseudo-Hochverdünnung (sehr langsames Zutropfen des Substrats zu verdünnter Lösung an Reagenzien) stark zu unterdrücken bzw. die gewünschte intramolekulare Reaktion zu begünstigen (Schema 2).^[19] Einher damit ging auch die stete Entwicklung neuer Reagenzien und Methoden zur Makrolaktonisierung bzw. Makrocyclisierung.



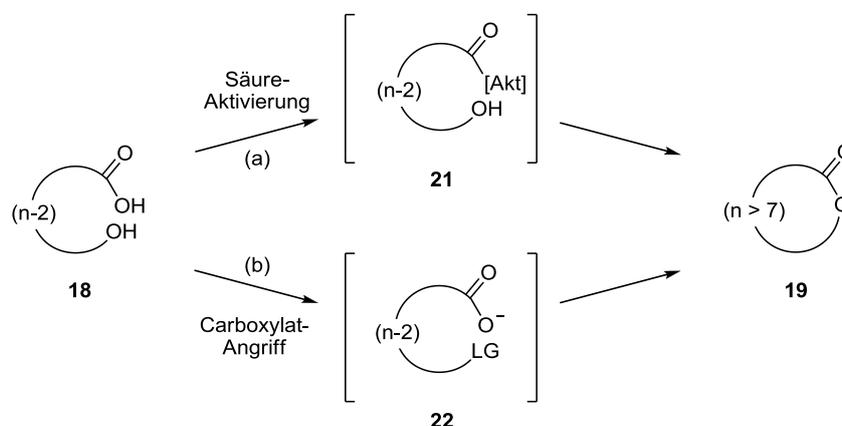
Schema 2: Mögliche Produkte der Makrolaktonisierung einer *seco*-Säure **18**.

2.1.2 Methoden der Makrocyclisierung

Da mittlerweile die bekanntesten Ringschlussmethoden und die entsprechenden Namensreaktionen zur Darstellung von Makrocyclen bereits eigene Kapitel in diversen organischen Lehrbücher füllen^[20] oder themenbezogen in ganzen Übersichtsartikeln^[21] zusammengefasst wurden, soll im Folgenden nur auf für das Forschungsprojekt absolut Relevantes oder essentiell Neues eingegangen werden. Selbiges gilt auch für Makrolide als Wirkstoffe.^[13, 22]

Zur Makrocyclisierung bietet sich retrosynthetisch betrachtet nahezu jede im Makrocyclen enthaltene funktionelle Gruppe für einen Ringschluss an. Aktuell existieren sogar Möglichkeiten den Makrocyclen über C^{sp^3} - C^{sp^3} -Knüpfungen zu schließen (*vide infra*). Die ersten synthetischen Arbeiten über Makrocyclisierungen jedoch beschäftigten sich zumeist mit dem Aufbau des Rings über die Lakton- bzw. Laktameinheit. Diese Methoden zählen heute noch zu den sicherlich meist angewandten der Makrocyclisierung.^[21c, 23] Aufbauend auf den unzähligen Aktivierungs- und Kupplungsreagenzien der Peptid-Chemie stehen daher eine ganze Reihe an Möglichkeiten zur Makrolaktamisierung zur Verfügung.^[24] Es gibt unter

anderem auch – Abgeleitet von der Festphasenpeptidsynthese – Arbeiten zum Aufbau von Makrolaktamen an fester Phase. Dabei geht die Makrocyclisierung einher mit der Abspaltung des fertigen Makrolaktams vom Harz, wobei der verwendete Oxim-Linker als Abgangsgruppe fungiert.^[25] Aufgrund der Diversität und Anzahl an makrolidischen Naturstoffen wurde auch ein Arsenal an Methoden zur Makrolaktonisierung geschaffen.^[22d] Zur Ausbildung des Laktons werden dabei grundsätzlich zwei Herangehensweisen verfolgt: Zum einen kann beispielsweise durch den Einsatz von Kondensationsreagenzien (MUKAIYAMA's Salz),^[26] der Bildung eines gemischten Anhydrids (YAMAGUCHI-Makrolaktonisierung)^[27] oder der Voraktivierung als Thioester (COREY-NICOLAOU-Makrolaktonisierung, MASAMUNE-Reaktion)^[28] die Carboxylgruppe der *seco*-Säure **18** gegenüber einem nucleophilen Angriff der ω -Hydroxy-Funktion aktiviert werden (Schema 3, a). Zum anderen besteht aber auch die Möglichkeit die ω -Hydroxy-Funktion in Form einer Abgangsgruppe zu aktivieren (MITSUNOBU-Reaktion),^[29] so dass das Carboxylat **22** diesseits als Nucleophil angreift und den Ring schließt (Schema 3, b). Neben zuverlässigen und gut etablierten Methoden sowie günstig erhältlichen Chemikalien und Reagenzien sind es vor allem der einfache und lineare Aufbau der Vorstufen zur Makrocyclisierung sowie die Uneingeschränktheit bezüglich der Ringgröße, welche die Stärken dieser Methodik ausweisen.^[21c]

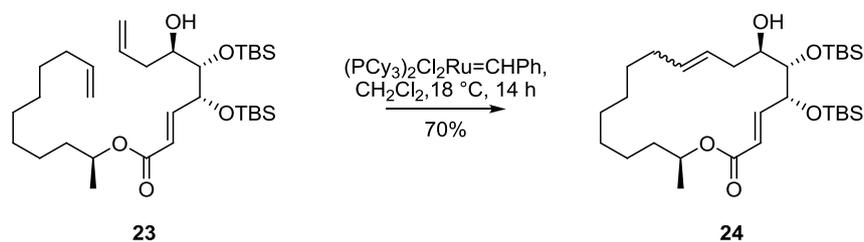


Schema 3: Retrosynthetische Optionen zur Makrolaktonisierung: Intramolekularer Angriff des O-Nucleophils an aktivierter Carbonsäure **21** (a) oder des Carboxylats an Abgangsgruppe **22** (b).^[21c]

S_N2 - und S_NAr -Reaktionen zählen fast gleichermaßen wie die eben genannten Methoden der Makrolaktonisierung und Makrolaktamisierung zum zuverlässigen Standard-Repertoire bei der Synthese von Makrocyclen und beherbergen ein großes Potential für den Aufbau komplexer Systeme. Dies liegt vor allem begründet in der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Reagenzien und Reaktionen sowie an deren etablierter Chemie. In der Tat hat vor allem die gute Durchführbarkeit der S_NAr -Reaktion an der Festphase zur breiten Anwendung in der Peptid-Chemie geführt. So bewies diese Methode sich bei der Synthese von Peptidmimetika

vor allem in solchen Fällen in denen eine β -Schleife als strukturelles Hauptmotiv enthalten war.^[30]

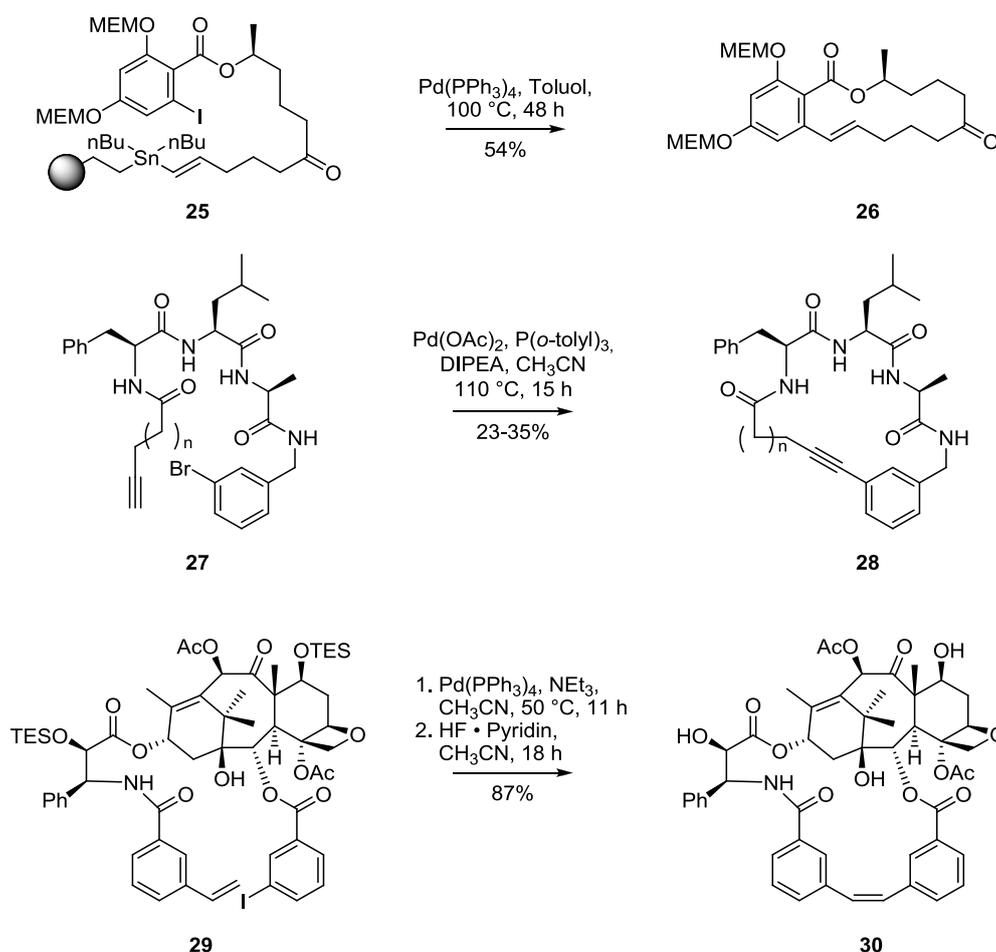
Des Weiteren hat sich seit den Arbeiten von GRUBBS im Bereich der Olefinmetathese speziell die Ringschlussmetathese auch als Standardmethode zur Makrocyclisierung etablieren können.^[31] Hohe Toleranz an funktionellen Gruppen und die daraus resultierende breite Anwendbarkeit überzeugen klar als Vorteile; auch sind mittlerweile viele verschiedene Katalysatoren unterschiedlicher Reaktivität und Selektivität kommerziell erwerblich, so dass die Ringgröße und Komplexität des Makrocyclus kaum mehr eine gewichtige Rolle spielt. Allerdings sind die Möglichkeiten der Metathese oftmals dadurch limitiert, dass beim Ringschluss geometrische Doppelbindungsisomere gebildet werden können. Dies schmälert dann die Ausbeute, wie es auch in der chemoenzymatischen Synthese von (+)-Aspicilin (**14**) nach BANWELL and MCRAE ersichtlich ist (Schema 4).^[32] Das Fehlen von ausreichend Heteroatomen, welche für die Vorkomplexion der aktiven Katalysator-Spezies essentiell zu sein scheinen sowie andere sterische Einflüsse begünstigen diesen Effekt noch zusätzlich. Auch gestaltete es sich in einigen Fällen schwierig, die noch im fertigen Produkt enthaltenen Reste an Katalysator soweit zu entfernen, dass eine für pharmazeutische Anwendungen entsprechende Reinheit erreicht werden konnte.^[33]



Schema 4: Ringschlussmetathese von **23** zum Makrolakton **24** als Schlüsselschritt in der Synthese von (+)-Aspicilin (**14**).^[32]

Ein weiteres wichtiges Synthesewerkzeug – nicht nur speziell zur Synthese von Makrocyclen – sind Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen. Allen voran bewies die Kupplung eines Organostannans mit einem Vinyljodid nach STILLE in mehreren Totalsynthesen von makrocyclischen Trienen für transannulare DIELS-ALDER-Reaktionen ihr Potential. Auch konnte sie erfolgreich zur Makrocyclisierung an der Festphase eingesetzt werden, wobei das Organostannan **25** am Linker gebunden war, so dass nach erfolgter Kupplung nur das Produkt **26** erhalten wurde (Schema 5, oben).^[34] Die Kreuzkupplung nach SONOGASHIRA ist hingegen weitaus weniger verbreitet. Dies ist vermutlich nicht ihrer Zuverlässigkeit geschuldet, sondern vielmehr der mit ihr einhergehenden Einführung einer Alkin-Einheit, welche nur schwierig in Gegenwart anderer ungesättigter Fragmente zu entfernen ist und selten als Motiv in

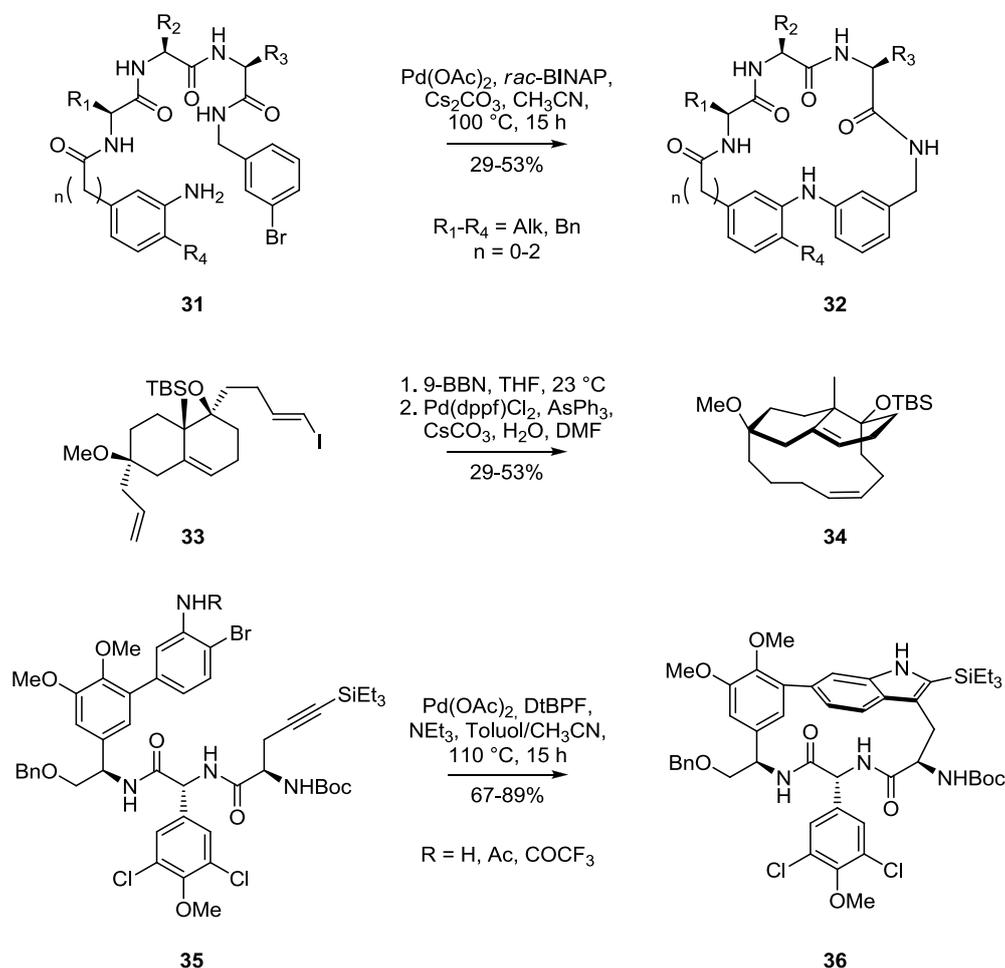
Naturstoffen auftritt. Dennoch konnten damit einige Peptidmimetika wie **28** erfolgreich dargestellt werden (Schema 5, mittig).^[35] Ebenso zeichnete sich die Palladium-katalysierte Kupplung von terminalen Alkinen mit Aryl- oder Vinyljodiden in der Festphasensynthese oder bei der Synthese besonders großer Makrocyclen, wie etwa der eines 65-gliedrigen Peptidmimetikums aus.^[36] Für die Makrocyclisierung am funktionalisierten Aromaten bietet sich trotz teilweise moderaten Ausbeuten die HECK-Reaktion an (Schema 5, unten). So diente diese zur Herstellung einer Reihe von HCV Proteaseinhibitoren,^[37] makrocyclischen Taxoiden wie **30**^[38] und diversen anderen Naturstoffen.^[39]



Schema 5: STILLE-Kupplung zum Makrolakton **26**,^[34d] SONOGASHIRA-Kupplung zum Peptidmimetikum **28**^[35] und HECK-Cyclisierung zum Taxoid **30**.^[38a]

Zur Kupplung von Biarylaminen kann hingegen die BUCHWALD-HARTWIG-Reaktion angewandt werden (Schema 6, oben). Bei der Synthese eines Biarylamin-verbrückten Tetrapetidmimetikums **32** konnte für verschieden gliedrige Ringe die Zuverlässigkeit dieser Kreuzkupplung bewiesen werden, wenn auch gleich die Ausbeuten dabei in Abhängigkeit der Ringgröße sehr schwankten.^[40] SUZUKI-artige Reaktionen nehmen aufgrund ihrer einfachen Durchführbarkeit, der breiten Anwendung und wegen der relativ simplen Präparation der

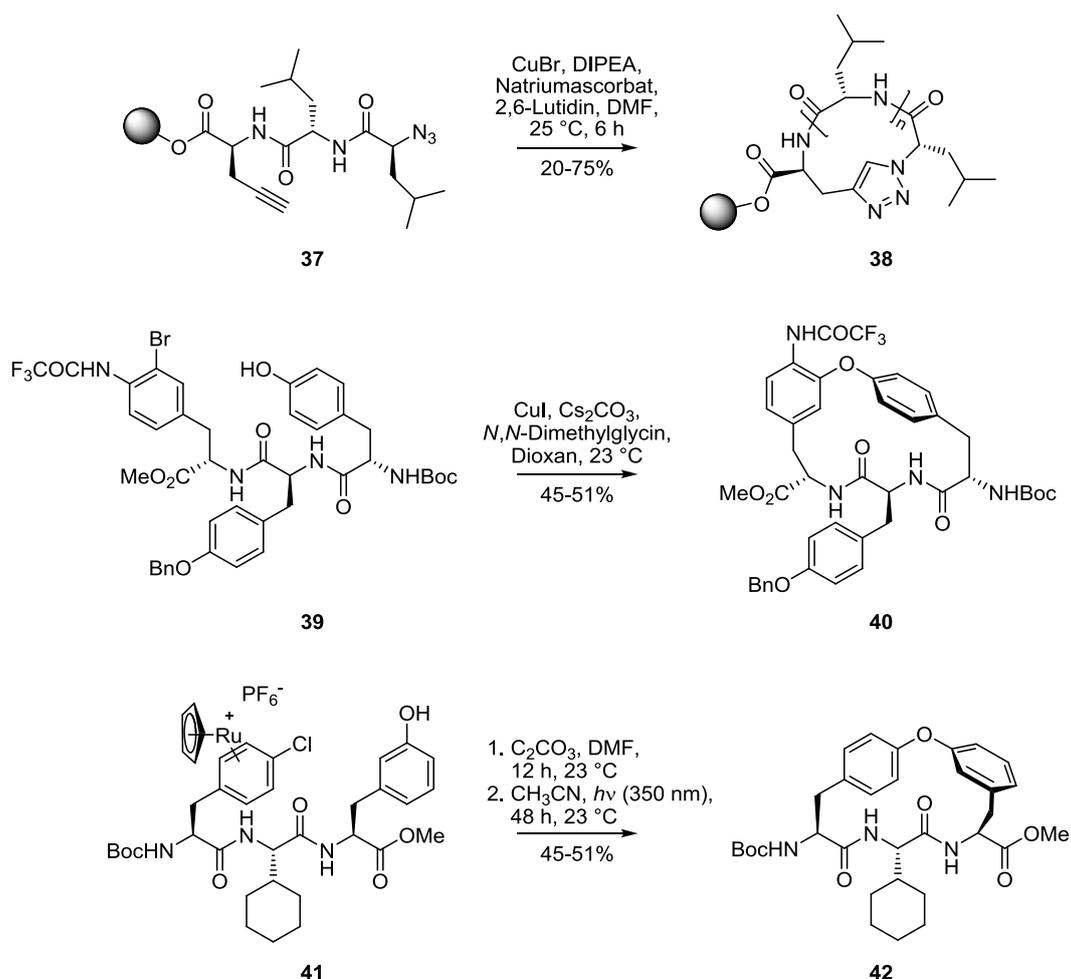
benötigten Edukte in der Synthese von Aryl-haltigen organischen Verbindungen eine besondere Stellung ein. Dies gilt auch für die Synthese von Makrocyclen. So konnte beispielsweise das stark gespannte DEFG-Ringsystem von Complestatin und Chloropectin I durch eine SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion aufgebaut werden.^[41] Bei noch gespannteren Ringen wie **34** erwies sich selbige als einzige Möglichkeit zur Makrocyclisierung wohingegen die Ringschlussmetathese mit verschiedenen Katalysatoren versagte (Schema 6, mittig).^[42] Zu nennen ist an dieser Stelle ebenfalls noch die Indol-Synthese nach LAROCK. In einer intramolekularen Variante konnte nach Optimierung der Bedingungen das Indol enthaltende DEF-Ringsystem **36** von Complestatin aufgebaut werden (Schema 6, unten).^[43]



Scheme 6: BUCHWALD-HARTWIG-Reaktion zum Peptidmimetikum **32**,^[40] SUZUKI-Kupplung zum gespannten Tricyclus **34**^[42] und LAROCK-Indol-Makrocyclisierung zum DEF-Ringsystem **36** von Complestatin.^[43]

Neben Palladium bewährten sich auch andere späte Übergangsmetalle in der Synthese makrocyclischer Strukturen. So konnten diverse biologisch aktive Makrocyclen wie **38**^[44] sowie HDAC-Inhibitoren *via* Klick-Chemie, also Kupfer(I)-katalysiert dargestellt werden (Schema 7, oben).^[45] Ebenso fungierte Kupfer(I) als aktive Spezies für die makrocyclische ULLMANN-Kupplung des Biarylethers K-13 (**40**) (Schema 7, mittig)^[46] oder in der Synthese von

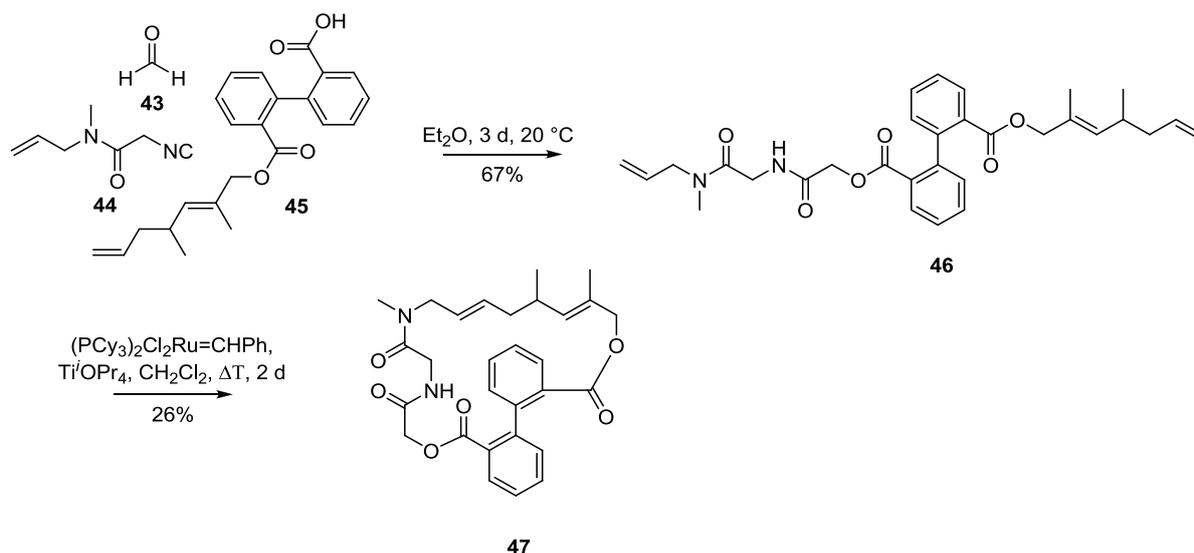
biarylischen Metalloprotease-Inhibitoren.^[47] Es konnte weiter gezeigt werden, dass Biarylether enthaltende Makrocyclen, wie beispielsweise Inhibitoren der HCV NS3/4- und HIV-Protease, sich ebenfalls über ihren Ruthenium-Komplex **41** aufbauen lassen.^[48] Hierzu wird zunächst die nicht-phenolische terminale Areneinheit in den Ru- π -Aren-Komplex **41** überführt, welcher dann unter basischen Bedingungen mit dem terminalen Phenolat zum Makrocyclus **42** abreagiert (Schema 7, unten).^[48c, 49]



Schema 7: Makrocyclisierung von **37** zu **38** via Klick-Chemie,^[44b] ULLMANN-Kupplung des Phenols **39** zum Biarylether **40**^[46] und Makroarylierung von **42** über den Ruthenium-Komplex **41**.^[48c, 49]

Eine Gewisse Bedeutung, vor allem in der Synthese von Peptidmimetika, kommt auch der Thiol-En-Chemie zu. So kann entweder thermisch oder photochemisch eine Kohlenstoff-Schwefel-Bindung zwischen einem terminalen Thiol und einem endständigen Olefin erzeugt werden.^[50] Allerdings bestehen dafür relativ wenig Anwendungen aufgrund des seltenen Auftretens dieser funktionellen Gruppe in Naturstoffen. Auch sind Multikomponentenreaktion wie beispielsweise UGI- oder PRASSERINI-artige Reaktionen kurz zu erwähnen. Obgleich die reine Multikomponentenreaktion aufgrund ihrer engen Substratbreite wenig Anwendung in der Synthese makrocyclischer Strukturen findet, kann sie dennoch in Kombination mit anderen

Methoden der Makrocyclisierung, wie etwa der Ringschlussmetathese ein brauchbares Werkzeug zur Synthese kleinerer Bibliotheken sein (Schema 8).^[51]



Schema 8: Synthese-Sequenz aus PRASSERINI-Multikomponentenreaktion und Ringschlussmetathese nach GRUBBS zur Erstellung von Makrolid-Bibliotheken.^[51]

Wie das letzte Beispiel zeigte müssen nicht zwangsläufig immer einzelne Reaktionsschritte zur Ausbildung eines Makrocyclus führen. Oftmals können auch Kombinationen verschiedener Reaktionen, entweder kaskadenartig als Domino-Reaktion oder substratkontrolliert als Eintopf-Varianten, zum Aufbau komplexer makrocyclischer Strukturen herangezogen werden. Eine weitere effektive Methode zur Makrocyclisierung stellen die WITTIG-artigen Reaktionen dar, bei denen der Ringschluss über die Addition eines Phosphorylids bzw. eines Phosphonatcarbanions an eine Carbonylverbindung unter Ausbildung eines Olefins erfolgt.

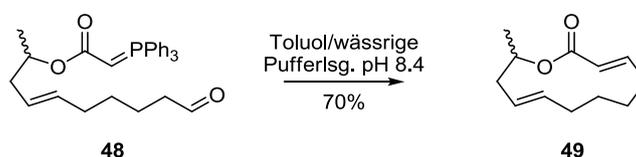
2.2 Synthese von Makrocyclen über Phosphoryl-stabilisierte Carbanionen

2.2.1 Phosphorylide als Reagenzien zur Olefinierung

Bereits 1953 fanden WITTIG und GEISSLER heraus, dass durch die Reaktion von Methyltriphenylphosphoran mit Benzophenon nahezu quantitativ Triphenylphosphinoxid und 1,1-Diphenylethen erhalten wurde.^[52] Diese Entdeckung führte in den darauf folgenden Jahren zur Entwicklung einer neuartigen Methode zur Synthese von Olefinen aus Carbonyl-

Verbindungen und Phosphoryliden, die heute allgemein als WITTIG-Reaktion bekannt ist.^[53] Im Laufe des letzten Jahrhunderts wurden stetig neue Varianten dieser streng chemoselektiv verlaufenden Olefinierung entwickelt, so dass heute ein breites Spektrum an Möglichkeit zum WITTIG-artigen Aufbau von Alkenen existiert. Über die bedeutenden Arbeiten dazu wurden regelmäßig diverse Übersichtsartikel und sogar ganze Bücher verfasst.^[54]

Da die WITTIG-Reaktion bzw. die daraus hervorgegangene HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion und deren Varianten eine außerordentliche Chemoselektivität sowie eine hohe Toleranz an verschiedenen funktionellen Gruppen bieten, entwickelten sie sich zu einem wichtigen Werkzeug zur Synthese von komplexen Naturstoffen.^[54e] Dementsprechend wurde auch seit Beginn der 1980er Jahre deren Potential als Möglichkeit zur Makrocyclisierung von BESTMANN *et al.* ausgelotet (Schema 9).^[55]



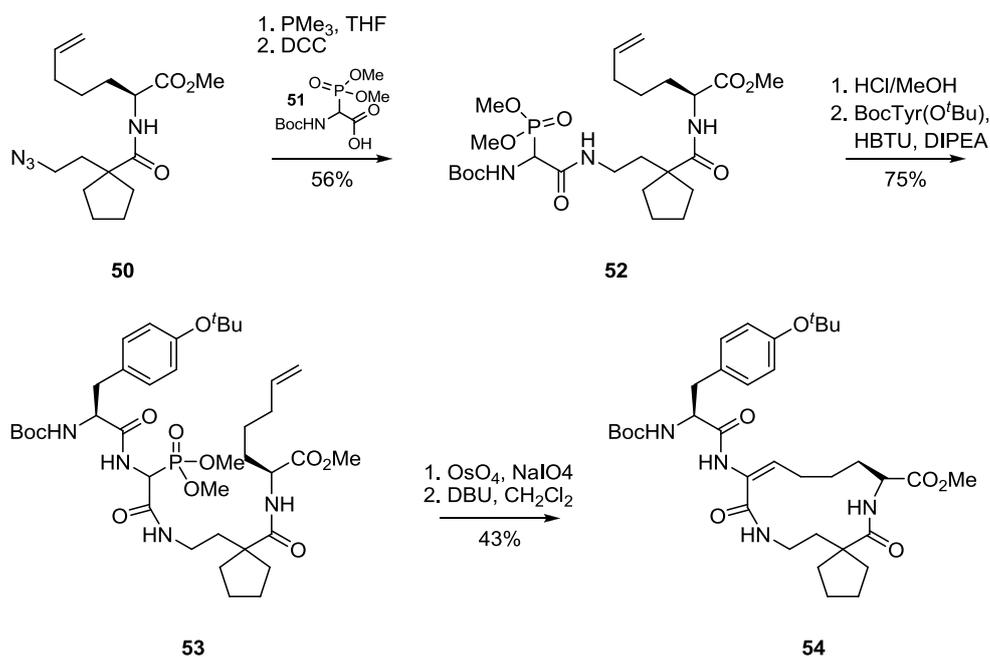
Schema 9: Makrocyclisierung des stabilisierten Phosphorylids **48** via WITTIG-Reaktion zum Makrolakton **49**.^[55]

Mittlerweile finden WITTIG-artige Reaktionen immer mehr Anwendung als Mittel der Wahl zum Ringschluss von Makrocyclen. Im Folgenden werden ausgewählte Beispiele an Ringschlüssen in der Synthese von makrocyclischen Verbindungen und Naturstoffen durch WITTIG-Reaktionen, HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktionen und deren Varianten vorgestellt.

2.2.2 Makrocyclisierung via HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion

Die HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion, oder wie sie gelegentlich in einigen Lehrbüchern auch bezeichnet wird, die WITTIG-HORNER-Reaktion, stellt wahrscheinlich eine der wichtigsten Varianten der ursprünglichen von WITTIG und GEISSLER entdeckten Methode zur Olefinierung dar.^[52] Es können so mit hoher Stereoselektivität (*E*)-Alkene hergestellt werden, wozu Aldehyde und Ketone mit den Anionen von Phosphonaten umgesetzt werden. Im Gegensatz zu den bei der herkömmlichen WITTIG-Reaktion eingesetzten Phosphoryliden sind die phosphonatstabilisierten Carbanion nucleophiler und basischer, wodurch diese alkyliert werden können. Die daraus resultierenden Nebenprodukte lassen sich anschließend einfach durch wässrige Aufarbeitung entfernen, was im Gegensatz zu dem bei der WITTIG-

Reaktion anfallenden und von den meisten Verbindungen nur schwer abtrennbaren Triphenylphosphinoxid oftmals ein Vorteil sein kann.^[54d] Nebst der ursprünglichen Intention die (*E*)-Selektivität der WITTIG-Olefinierung für bestimmte Substrate zu verbessern, etablierte sich die HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion in den letzten Jahren auch immer mehr als beliebte Methode zur Makrocyclisierung. Die allgemeine Limitierung dieser Reaktion jedoch liegt darin, dass stets α,β -ungesättigte Makrolaktone erhalten werden. Doch diese Eigenschaft macht sie auch ebenso wertvoll für die Synthese von Makroliden mit genau diesem Strukturmotiv.



Schema 10: HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Makrocyclisierung in der Synthese von Peptidmimetika als VCAM-VLA-4 Antagonisten nach TILLEY *et al.*^[56]

SO verwendeten TILLEY *et al.* die HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion zum Ringschluss von **54** in der Synthese von Peptidmimetika als VCAM-VLA-4 Antagonisten (Schema 10).^[56] Auch wenngleich die Ausbeute der Osmat-Oxidation von **53** mit anschließender Glykol-Spaltung gefolgt von der eigentlichen Makrocyclisierung für einen 12-gliedrigen Ring recht passabel erscheint, schmälert jedoch die Einführung des Phosponats nach Reduktion des Azids **50** die Gesamtausbeute zunehmend. Dennoch konnte gezeigt werden, dass die HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion sich auch für die Makrocyclisierung kleinerer gespannter Peptid-haltiger Ringe eignet.

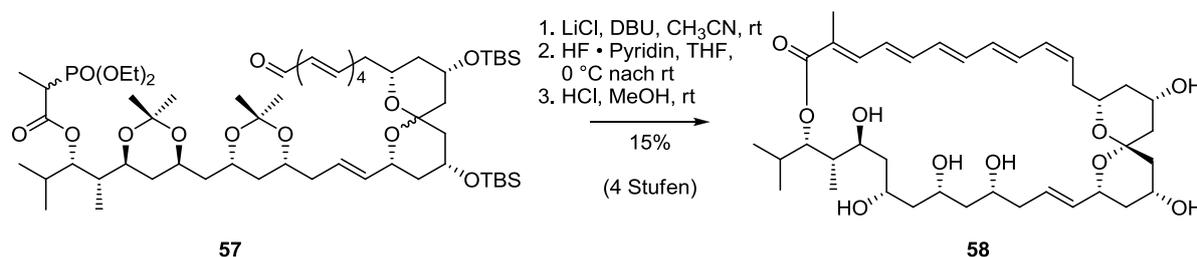
Ein weiteres Beispiel für die Anwendbarkeit der HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion in der Synthese von terpenoiden Naturstoffen ist die Darstellung von (+)-Aspicilin (**14**) nach RAGHAVAN und SREEKANTH (Schema 11).^[57] Unter MASAMUNE-ROUSH-Bedingungen^[58]

reagiert dabei das phosphonatstabilisierte Carbanion mit dem zuvor aus **55** durch DESS-MARTIN-Oxidation^[59] generierten Aldehyd zum α,β -ungesättigten Makrolakton **56** ab. Diese Art der Synthese empfiehlt sich generell für α,β -ungesättigte Makrolaktone, da unter Anwendung einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie zunächst der zur Ausbildung des Phosphonatesters benötigte Alkohol freigesetzt und zu später Stufe die zur Oxidation bestimmte Hydroxy-Gruppe entschützt werden kann. Darüber hinaus läuft die Sequenz zur Makrocyclisierung unter sehr milden und allgemein verträglichen Bedingungen ab.



Schema 11: HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Makrocyclisierung in der Synthese von (+)-Aspicilin (**14**) nach RAGHAVAN und SREEKANTH.^[57]

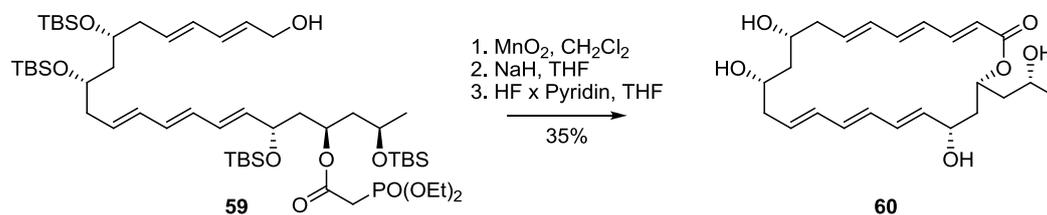
Auch DIAS und DE LUCCA JR. bedienen sich für die Totalsynthese des oxopolymen Makrolids (–)-Marinisporolid C an der intramolekularen Variante der HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion unter MASAMUNE-ROUSH-Bedingungen (Schema 12).^[58, 60] Sie zeigten darin, dass der Phosphonatester von **57** bereits sehr früh eingeführt werden kann, da er eine fast ähnliche Stabilität wie herkömmliche Carbonsäureester besitzt und somit eine Bandbreite an Umsetzungen und Reaktionen toleriert. Die Oxidation des primären Alkohols zum für die Makrocyclisierung benötigten Aldehyd **57** konnte daraufhin ebenfalls durch eine hypervalente Iod-Spezies (TEMPO/BAIB) realisiert werden.



Schema 12: HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Makrocyclisierung in der Synthese von (–)-Marinisporolid C.^[60]

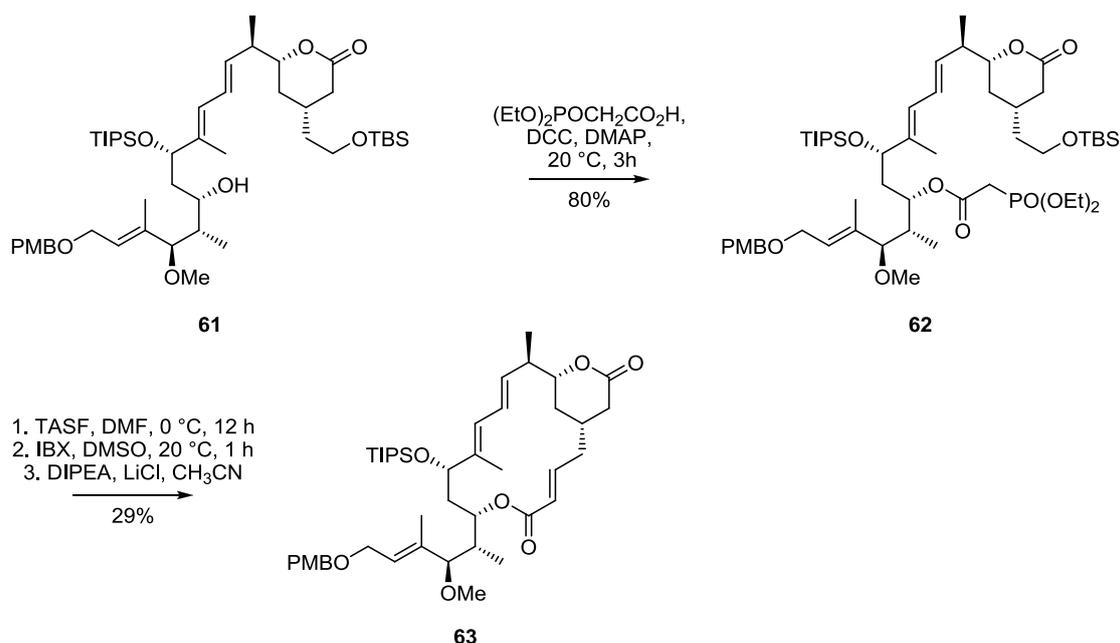
Eine ähnliche Strategie verfolgte der Arbeitskreis um COSSY in der Synthese eines Diastereomers **60** des Wortmannilaktons C (Schema 13).^[61] Der Phosphonatester von **59** konnte darin ebenfalls zu Beginn der Synthesesequenz eingeführt werden, so dass auf finaler Stufe nur oxidiert, cyclisiert und entschützt werden musste. Interessant dabei ist, dass hier die Makrocyclisierung zu **60** nicht unter milden MASAMUNE-ROUSH-Bedingungen (LiCl, DBU,

CH_3CN)^[58] durchgeführt werden musste, sondern die Deprotonierung des Phosphonatesters zum phosphonatstabilisierten Carbanion unkompliziert mit NaH in THF erfolgte, wobei dennoch eine hohe (*E*)-Selektivität erreicht werden konnte.



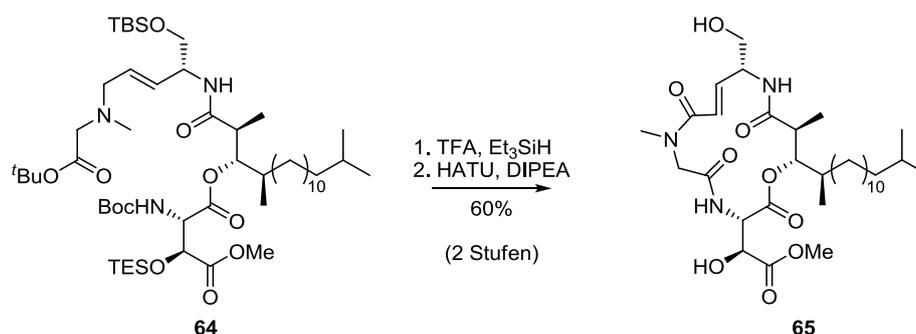
Schema 13: HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Makrocyclisierung in der Synthese eines Diastereomers **60** des Wortmannilaktons C.^[61]

Die Gruppe um ARDISSON zeigte in ihrer Totalsynthese des 16-gliedrigen antitumoralen Makrolids Rhizoxin D, dass auch sterisch anspruchsvollere Makrocyclisierungen durch die HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion bewerkstelligt werden können (Schema 14).^[62] So setzten sie zunächst durch eine orthogonale Schutzgruppenstrategie die später das Makrolakton bildende Hydroxy-Gruppe von **61** frei, um diese dann zur Einführung des Phosphonatesters von **62** mit Diethylphosphonoessigsäure zu verestern. Nach selektiver Entschützung der TBS-Gruppe von **62** mit TASF und anschließender Oxidation des so freigesetzten primären Alkohols mit 2-Iodoxybenzoesäure zum korrespondierenden Aldehyd erfolgte schließlich die Makrocyclisierung unter leicht abgeänderten MASAMUNE-ROUSH-Bedingungen (DIPEA anstelle von DBU)^[58] zum Rhizoxin D-Vorläufer **63** in akzeptabler Ausbeute.

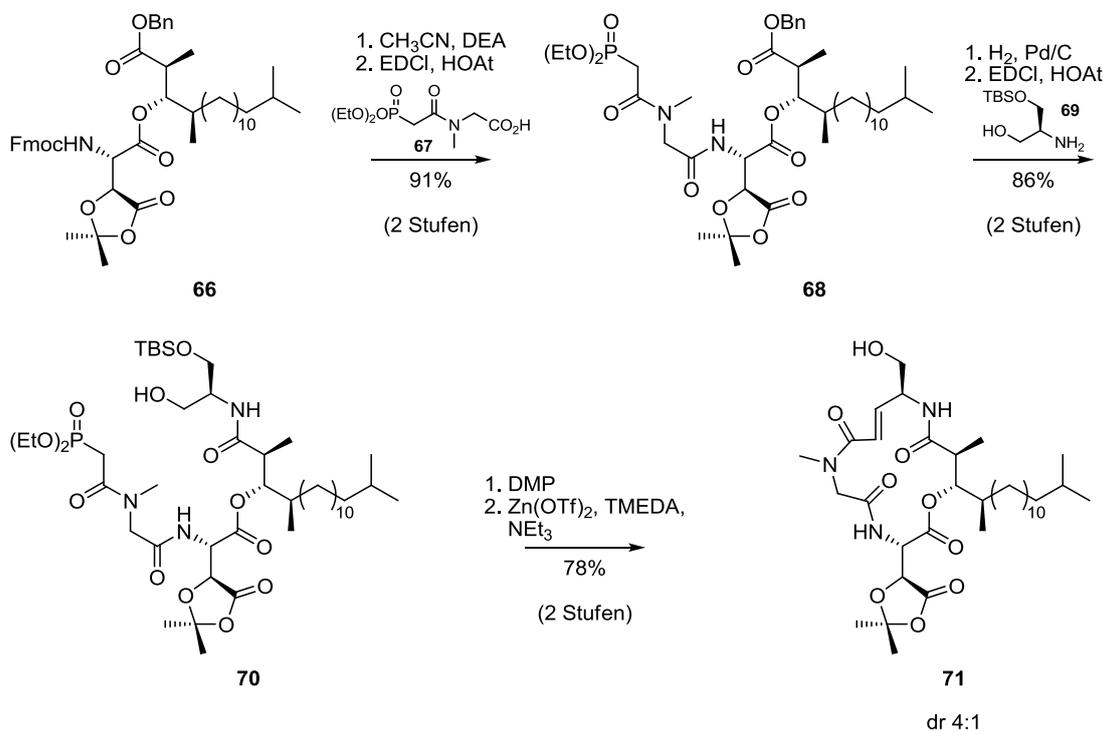


Schema 14: HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Makrocyclisierung als Schlüsselschritt in der Synthese von Rhizoxin D.^[62]

Eine interessante Arbeit über die Synthese des Lipodepsipeptids Rakicidin A veröffentlichte kürzlich der Arbeitskreis POULSEN.^[63] Es wurde darin eine neuartige Totalsynthese selbigen Arbeitskreises mit der bereits bekannten der Gruppe um CHEN verglichen (Schema 15).^[64] Bei nahezu identischem Substrat gelang CHEN *et al.* nach saurer Entschützung der Carbamat-Schutzgruppe von **64** die Makrolaktamisierung zu **65** mit HATU unter basischen Bedingungen über zwei Stufen mit mittlerer Ausbeute.



Schema 15: Makrolaktamisierung des Peptids **64** zum makrocyclischen Rakicidin A-Vorläufer **65** von CHEN *et al.*^[64]



Schema 16: HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion zur Makrocyclisierung in der Synthese von Rakicidin A nach POULSEN *et al.*^[63]

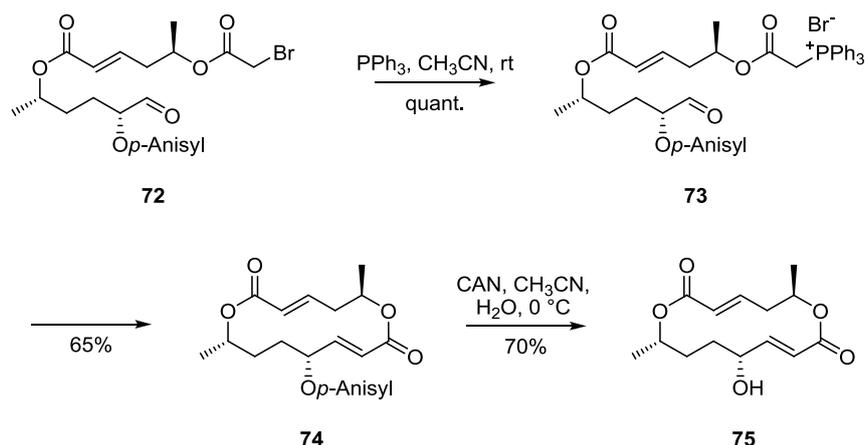
POULSEN *et al.*, die zuvor nach basischer Fmoc-Entschützung von **66** den Phosphonatester **67** in sehr guten Ausbeuten einführen konnten, erreichten dagegen nach DESS-MARTIN-Oxidation^[59] des mit **69** eingeführten primären Alkohols **70** und anschließender HORNER-

WADSWORTH-EMMONS-Makrocyclisierung mit gleichzeitiger Silyl-Entschützung zu **71** durch $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ über ebenfalls zwei Stufen signifikant bessere Ausbeuten (Schema 16). Allerdings kam es unter diesen Bedingungen bereits vor Eintritt der Olefinierung in α -Position des Aldehyds zur teilweisen Racemisierung, so dass **71** nur als Gemisch Diastereomeren erhalten werden konnte.

2.2.3 Makrocyclisierung *via* WITTIG-Reaktion

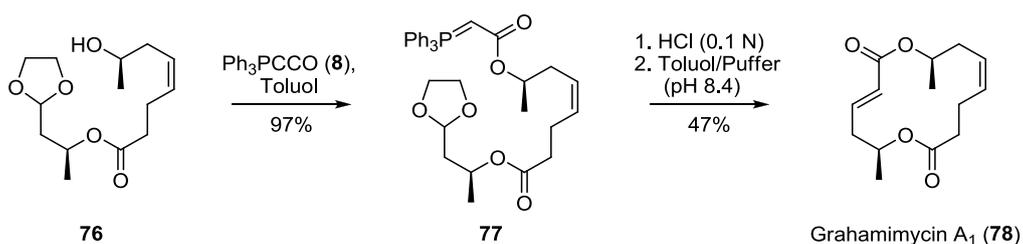
Prinzipiell unterteilt man die in der klassischen WITTIG-Reaktion verwendeten Phosphorylide in stabilisierte und nicht-stabilisierte Ylide. Entscheidend für die Stabilisierung ist dabei, ob sich in β -Position zum Phosphor eine elektronenziehende Gruppe befindet, also die negative Ladung des Carbanions über mehrere Zentren delokalisiert bzw. resonanzstabilisiert ist, oder sich nur über die Phosphor-Kohlenstoff-Bindung erstreckt. Stabilisierte Phosphorylide sind dementsprechend weniger basisch und reagieren unter hoher (*E*)-Selektivität; nicht stabilisierte Phosphorylide sind dagegen stärker basisch und reagieren eher (*Z*)-selektiv.^[54a, 54c, 54d] Ist im Falle eines stabilisierten Phosphorylids die elektronenziehende Gruppe ein Carboxylat, so kann durch Reaktion dieses stabilisierten Ylids mit einem Aldehyd ebenso wie in der HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Variante ein α,β -ungesättigter Ester bzw. intramolekular ein α,β -ungesättigtes Lakton erzeugt werden. Da dieses Motiv wie bereits erwähnt relativ häufig in makrocyclischen Naturstoffen auftritt, stellt die WITTIG-Reaktion mit stabilisierten Phosphoryliden eine wertvolle Methode zur Makrocyclisierung dar. Aufgrund der starken Basizität und der daraus resultierenden geringen Toleranz gegenüber diversen funktionellen Gruppen ergeben sich dagegen für die WITTIG-Reaktion nicht-stabilsierter Phosphorylide in der Synthese komplexerer Strukturen oder zur Makrocyclisierung kaum Anwendungen.

Ein Beispiel für die Generation eines stabilisierten Phosphorylids aus einem α -Bromoessigsäureester **72** mit anschließender WITTIG-Reaktion zum Makrocyclus **74** ist der Schlüsselschritt in der Synthese eines Isomers von (-)-Colletalol **75** (Schema 17).^[65] Es wird dabei zunächst durch nucleophile Substitution mit Triphenylphosphin aus dem Bromid **72** das entsprechende Phosphonium-Salz **73** erzeugt, welches dann nach Deprotonierung zum Ylid intramolekular mit dem Aldehyd (*E*)-selektiv zum α,β -ungesättigten Makrolakton **74** abreagiert. Nach Entschützung des *p*-Anisyl-Restes mit Ammoniumcer(IV)-nitrat wird dann das (-)-Colletalol-Isomer **75** erhalten.



Schema 17: WITTIG-Makrocyclisierung in der Synthese eines Colletalol-Isomers **75** nach AMIGONI *et al.*^[65]

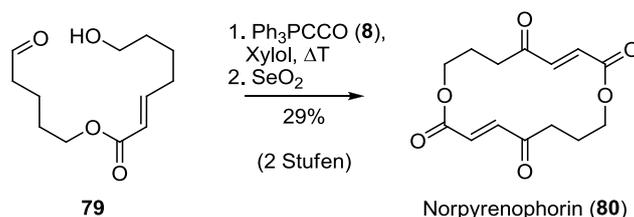
Da diese Art der Makrocyclisierung eine zuverlässige Methode darstellt, die Präparation der dazu benötigten stabilisierten Phosphorylide jedoch mehrere Stufen umfasst, entwickelten BESTMANN *et al.* bereits vor Beginn der 80er Jahre ein Reagenz, das die Einführung eines stabilisierten Phosphorylids in nur einer Stufe erlaubt. Durch Addition verschiedener Nucleophile an das kumulierte Ylid Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) lassen sich so carbonyl-stabilisierte Phosphorylide darstellen.^[66] SCHOBERT *et al.* synthetisierten so das Makrodiolid Grahamimycin A₁ (**78**) (Schema 18).^[67] Nach Addition des Alkohols **76** an Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) wurde das stabilisierte Ylid **77** erhalten, welches nach Dioxolan-Entschützung des Aldehyds zum korrespondierenden Phosphonium-Salz protoniert wurde. Die anschließende Makrocyclisierung zu **78** erfolgte dann durch langsames Zutropfen der sauren Phosphonium-Salz-Lösung in mit basischem Puffer überschichtetes Toluol.



Schema 18: Makrocyclisierung mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) in der Synthese des Makrodiolids Grahamimycin A₁ (**78**) nach BESTMANN und SCHOBERT.^[67]

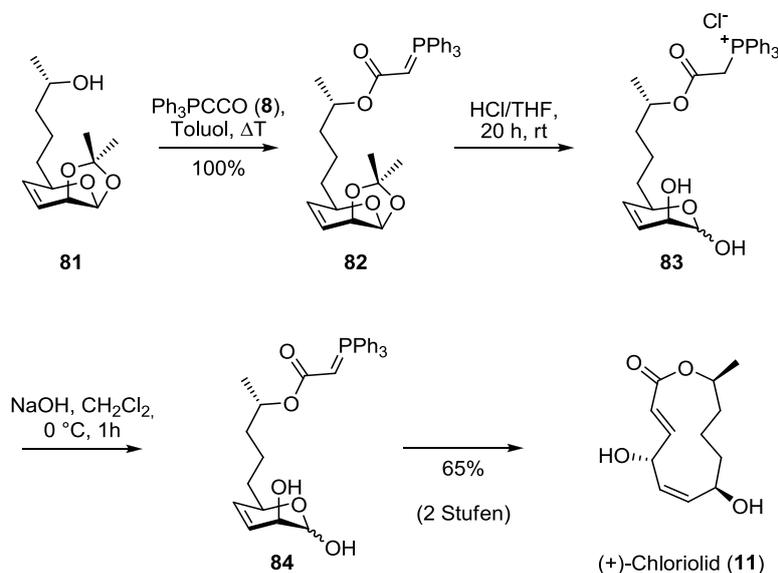
Eine weitere Makrolid-Synthese selbiger Arbeitsgruppe zeigte, dass die eben beschriebene Makrocyclisierung mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) auch in nur einer Stufe erfolgen kann (Schema 19). In der Synthese des Norpyrenophorins (**80**) wurde der ω-Hydroxyaldehyd **79** direkt zu einer stark verdünnten Lösung des Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) in siedendem Xylol getropft, so dass nach Addition der ω-Hydroxy-Gruppe daran zunächst die Ausbildung des stabilisierten Phosphorylids erfolgte, welches dann intramolekular mit dem

Aldehyd zum Makrolid abreagieren konnte. Nach anschließender RILEY-Oxidation dessen mit Selendioxid wurde dann Norpyrenophorin (**80**) erhalten.^[68]



Schema 19: Einstufige Makrocyclisierung des ω -Hydroxyaldehyds **79** zum Norpyrenophorin (**80**) nach SCHOBERT *et al.*^[68]

Eine Ausweitung dieser in einigen Totalsynthesen etablierten Methode zur Makrocyclisierung erfolgte 2014 durch OSTERMEIER. In dieser neuen Modifikation sollte nun das stabilisierte Phosphorylid nun nicht mehr intramolekular mit einem frei zugänglichen Aldehyd den Makrocyclus schließen, sondern mit einem im Gleichgewicht zum entsprechendem Hemiacetal stehenden δ -Hydroxyaldehyd abreagieren. Dies sollte die einfache Synthese chimärer Makrolide bzw. daraus hervorgehende Makrolid-Antibiotika aus Zuckern und einer Seitenkette ermöglichen.^[10]



Schema 20: Intramolekulare WITTIG-Reaktion von **84** zwischen stabilisiertem Phosphorylid und Hemiacetal zum 12-gliedrigen Makrolid (+)-Chloriolid (**11**) nach OSTERMEIER und SCHOBERT.^[11]

Es erfolgte dazu zunächst wie bereits bekannt die Addition des Alkohols **81** an Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**), wodurch das stabilisierte Phosphorylid **82** gebildet wurde (Schema 20). Zur Entschützung der Acetonid-Schutzgruppe, welche das Hemiacetal maskiert, wurde **82** zunächst mit einer Lösung aus Salzsäure und THF versetzt, wodurch auch das korrespondierende Phosphonium-Salz **83** generiert wurde. Nach vorsichtiger Zugabe des

Salzes **83** zu einer Emulsion aus wässriger Natriumhydroxid-Lösung und Dichlormethan bei 0 °C erfolgte dann wieder die Deprotonierung zum stabilisierten Phosphorylid **84**, welches anschließend unter diesen Bedingungen mit dem im Gleichgewicht zum Hemiacetal stehenden δ -Hydroxyaldehyd zum α,β -ungesättigten Makrolakton, dem (+)-Chloriolid (**11**), abreagieren konnte.^[11]

2.3 Makrocyclen als Antibiotika

2.3.1 Desosamin-konjugierte Makrolidantibiotika

Neben ihrer Funktion als Enzyminhibitoren können Makrocyclen auch zur Regulation von Protein-Protein-Interaktion dienen oder auf vielfältige Art und Weise in die Signaltransduktion über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) eingreifen.^[22d] Aufgrund der enormen konformellen Stabilität, wodurch pharmazeutisch erprobte Leitstrukturen konserviert werden können, der im Vergleich zu linearen Systemen einhergehenden reduzierten Polarität sowie einer hohen Proteolyse-Stabilität werden viele therapeutisch genutzte Makrocyclen zu den privilegierten Strukturen gezählt.^[69] Allen voran ist es die Klasse der Makrolid-Antibiotika, welche es laut WHO neben den Klassen der Cephalosporine und Fluorchinolone am dringlichsten weiter zu entwickeln gilt, insbesondere im Hinblick auf die stetig wachsende Zahl multiresistenter Bakterien-Stämme.^[8] Sind so zwar Erythromycin (**4**) und Tylosin (**85**) auf Grund ihrer bakteriostatischen Eigenschaften gegen eine Vielzahl von hauptsächlich gram-positiven Bakterien und Mykoplasmen sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin stets das Mittel der Wahl, versagen diese jedoch zunehmend bei nosokomialen Infekten (Abbildung 4).^[7b] Trotz aller Aufwendungen und jahrzehntelanger Studien synthetischer Derivate dieser Verbindungen konnte nur eine Hand voll neuer Makrolid-Antibiotika für klinische Anwendungen gefunden werden. Dazu zählen unter anderem das cyclische Carbamat Telithromycin (**86**), welches ein breites Wirkspektrum sowohl gegen grampositive Kokken-Stämme als auch gegen Erythromycin-resistente Bakterien besitzt,^[70] sowie das azacyclische Azithromycin (**87**). Letzteres war 2010 das in den USA meist verabreichte Antibiotikum.^[71]

Die antibiotische Wirkung der Makrolid-Antibiotika beruht im allgemeinen auf der Unterbindung der bakteriellen Proteinbiosynthese.^[13, 22b] Im Gegensatz zu anderen am Ribosom angreifenden Antibiotika wie dem Chloramphenicol oder den Lincosamiden inhibieren

Makrolide der Erythromycin-Familie jedoch nicht direkt die Aktivität der Peptidyltransferase.^[72]

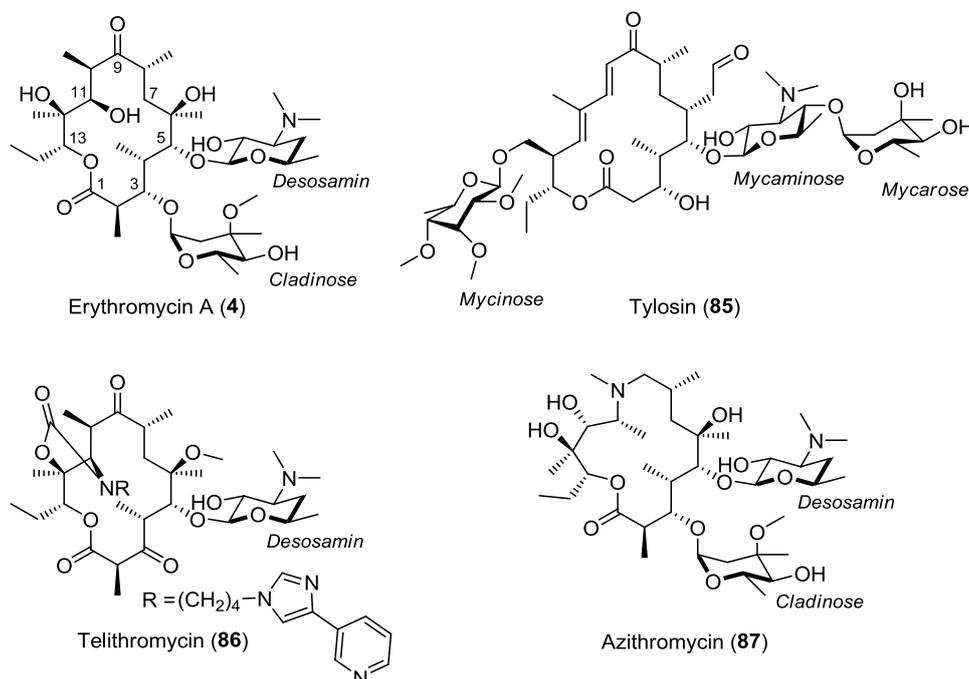


Abbildung 4: Natürliche Makrolid-Antibiotika (4 und 85) und semisynthetische Derivate (86 und 87).

Bis vor kurzem wurde daher vermutet, dass Antibiotika dieser Gruppe zwar ebenfalls an die ringförmige Peptidyltransferase binden, jedoch durch ihre spezielle Konformation und Bindungseigenschaften für eine Veränderung des in der 50S-Untereinheit vorkommenden Peptid-Tunnels sorgen, so dass die dadurch zu schleusende native Peptid-Kette nicht mehr ausgeführt werden kann.^[73] Mittlerweile konnte dies zweifelsfrei mittels Röntgenstrukturanalyse für eine Reihe dieser Antibiotika der Erythromycin-Familie oder davon abgeleiteter Derivate bestätigt werden.^[12, 74] Fast alle dieser meist 14- bis 16-gliedrigen Makrolide wie auch die von Erythromycin A (4) abgeleiteten semi-synthetischen Derivate Roxithromycin (88), Oleandomycin (89) und Solithromycin (90), besitzen dabei neben diversen Modifikationen drei entscheidende Strukturmerkmale: Einen Lakton-Ring, einen Desosamin- und einen Cladinose-Rest (vergleiche Abbildung 4 und 5). Während der Einfluss der Cladinose eher gering ist, sorgen die polaren Gruppen des Makrolaktons und vor allem die des D-Desosamins (15) hingegen für starke Wechselwirkungen über Wasserstoffbrücken zwischen Substrat und Protein und sichern so die entscheidende Platzierung am Peptid-Tunnel im Ribosom.^[12] Bei genauerer Betrachtung der Röntgenkristallstrukturen von Erythromycin A (4), welches an der Peptidyltransferase von *D. radiodurans* gebunden ist, lässt sich feststellen, dass von dem Desosamin-Rest die meisten Interaktionen mit dem entsprechenden Abschnitt

der ribosomalen RNA ausgehen.^[12] Somit trägt D-Desosamin (**15**) entscheidend zur Wirkung von Makrolid-Antibiotika bei.

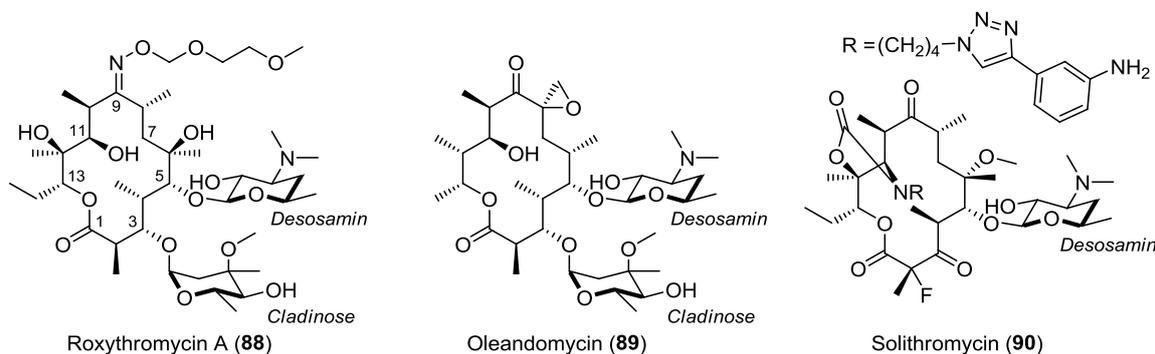


Abbildung 5: Desosamin-konjugierte Makrolid-Antibiotika aus der Erythromycin-Familie.

2.3.2 Pharmakokinetik und Wirkmechanismus

Wie bereits eben erwähnt gelang es 2001 SCHLÜNZEN *et al.* durch hochaufgelöste Röntgenkristallstrukturen der ribosomalen 50S-Untereinheit von *Deinococcus radiodurans*, einem polyextremophilen grampositiven Bakterium, welches mit verschiedenen Makrolid-Antibiotika der Erythromycin-Familie inkubiert worden war, eine detaillierte Aussage über den Wirkmechanismus dieser zu treffen.^[12] So konnten sie zweifelsfrei zeigen, dass sowohl Erythromycin A (**4**) als auch Clarithromycin (**91**) und Roxithromycin (**88**) jeweils an den Eingang des Peptid-Tunnels der in der 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms sitzenden Peptidyltransferase binden. Dafür entscheidend sind vor allem attraktive Wechselwirkungen mit den Nukleotiden der 23S rRNA (Abbildung 6). Der 2'-OH-Gruppe des Desosamin-Restes kommt dabei eine tragende Rolle zu. Sie bindet an drei Positionen über Wasserstoffbrücken an die aktive Tasche der Peptidyltransferase: N-6 und N-1 von A2041Dr (A2058Ec) und N-6 von A2042Dr (A2059Ec). Die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der 2'-OH-Gruppe und N-1 und N-6 von A2041Dr (A2058Ec) zeigen, wie wichtig dieses Nukleotid für die feste Bindung von Makrolid-Antibiotika ist und liefern somit auch eine Erklärung für zwei der häufigsten Mechanismen zur Ausbildung von Resistenzen dagegen. Zum einen können spezielle Methylasen N-6 von A2041Dr (A2058Ec) dimethylieren, so dass keine Wasserstoffbrücken mehr ausgebildet werden können,^[75] zum anderen kann durch Mutation der Austausch der kompletten Base erfolgen, was ebenfalls zu einer schlechteren oder gar keinen Bindung an dieser Stelle führt.^[76]

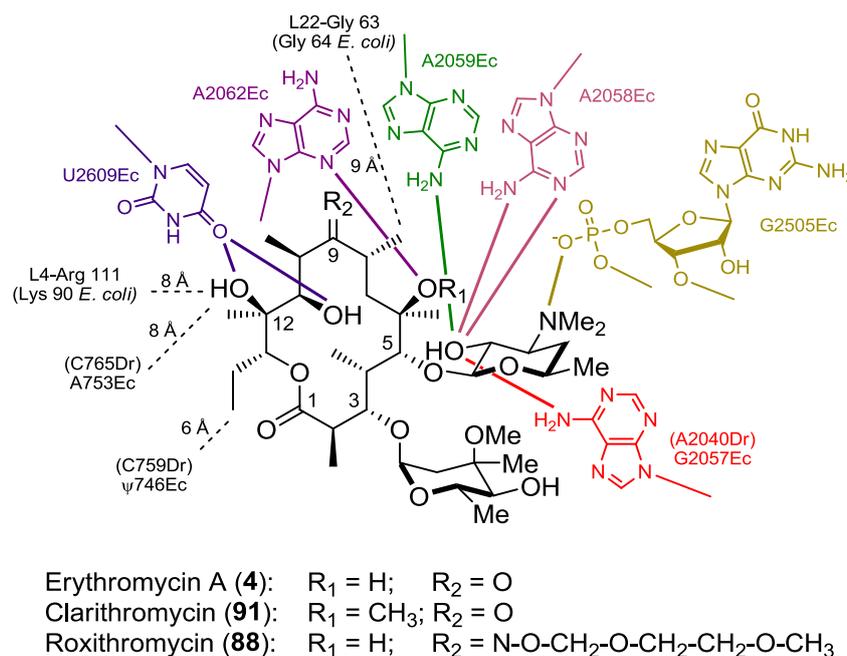


Abbildung 6: Interaktion von verschiedenen Makrolid-Antibiotika der Erythromycin-Familie mit der Peptidyltransferase von *D. radiodurans* (farbig gekennzeichnete Wechselwirkungen unter 4.4 Å).^[12]

Gleichzeitig ist das Nukleotid A2041 (A2058Ec) damit auch für die hohe Selektivität der Makrolid-Antibiotika verantwortlich, da die mitochondriale und cytoplasmische rRNA höherer Eukaryoten an der Position 2058Ec ein Guanosin anstelle eines Adenosins besitzt.^[77] Ferner ist die 2'-OH-Gruppe des Desosamin-Rests 4 Å neben N-6 von A2040Dr (G2057Ec) lokalisiert, dem Nukleotid welches die letzte Basenpaarung der Helix 73 ausbildet. Obwohl eine direkte Bindung über Wasserstoffbrücken nicht auszuschließen ist, scheint es als wäre die Hauptaufgabe dieses Basenpaars lediglich die Sicherstellung der richtigen Konformation von A2041Dr (A2058Ec).^[78] Darüber hinaus ist in den meisten Eubakterien das letzte Basenpaar der Helix 73 ein G·C-Paar. Da *D. radiodurans* dort ein A·U-Paar besitzt, erscheint eine spezifische Interaktion von A2040Dr (G2057Ec) mit Makrolid-Antibiotika weiter unwahrscheinlich.

Die Dimethylamino-Gruppe des Desosamins kann protoniert (>96-98%) oder neutral vorliegen (2-4%). Dieses primäre Amin könnte dann in Abhängigkeit des pH-Wertes über ionische Wechselwirkungen als Ammonium-Ion an den deprotonierten Sauerstoff des Phosphat-Rückgrats von G2484Dr (G2505Ec) binden. Bei physiologischem pH-Wert erscheint eine Bindung beider Spezies mit gleicher Kinetik an das Ribosom als möglich.^[79] Jedoch schlussfolgert die einzige darüber angestellte Studie diesbezüglich, dass die aktive inhibierende Spezies die deprotonierte sei.^[80] Wäre die deprotonierte Form tatsächlich auch die inhibierende

Form, könnten jedoch zwischen der Dimethylamino-Gruppe des Desosamins und dem Nukleotid G2484Dr (G2505Ec) keine Wasserstoffbrücken ausgebildet werden.

Die drei Hydroxy- bzw. Methoxy-Gruppen des Laktonrings befinden sich ebenfalls in einer Distanz zur 23S rRNA, die Wasserstoffbrückenbindungen zulässt. Dabei bindet die 6-OH-Gruppe von Erythromycin A (**4**) und Roxithromycin (**88**) an N-6 von A2045Dr (A2062Ec). Obwohl die 6-OH-Gruppe im Falle des Clarithromycins (**91**) durch eine Methoxy-Gruppe substituiert wurde, um so die Säurestabilität durch Vermeidung der Hemiacetal-Bildung mit der 9-Keto-Funktion zu erhöhen,^[81] befindet sich der Methoxy-Sauerstoff immer noch in Reichweite für Wasserstoffbrückenbindungen mit N-6 von A2045Dr (A2062Ec). Die 11-OH- und die 12-OH-Gruppe des Laktonrings sind jeweils in der Lage, mit dem O-4 von U2588Dr (U2609Ec) Wasserstoffbrückenbindungen einzugehen. Dies würde erklären, warum jegliche Substitution an diesen Positionen zu einer leicht schwächeren Bindung führt, wie es für Derivate die nur eine Wasserstoffbrücke ausbilden können zu erwarten wäre.^[82]

Die reaktiven Gruppen des Cladinose-Restes sind nicht involviert in Interaktionen über Wasserstoffbrückenbindungen mit der 23S rRNA. Die Entbehrlichkeit der Cladinose wurde bereits auch über SAR-Studien bestätigt, wobei gezeigt wurde, dass die 4"-OH-Gruppe für die Bindung des Makrolids verzichtbar ist.^[80] Strukturell eng verwandte Ketolide, welche wesentlich fester an das Ribosom binden als herkömmliche Makrolide besitzen keinen Cladinose-Rest. Weiter konnte gezeigt werden, dass Erythromycin A (**4**) und das Ketolid RU 56006 (**92**) (Abbildung 7), ein Erythromycin-Derivat (3-Keto-Clarithromycin) welchem der Cladinose-Rest fehlt, annähernd die gleiche Dissoziationskonstante K_d besitzen.^[82]

Obwohl die drei untersuchten Makrolide hinsichtlich ihrer Strukturen leicht differenzierten, konnten in den Bindungsmechanismen keine Unterschiede festgestellt werden. Einzig die Etheroxim-Kette des Roxithromycins (**88**) zeigte in der Elektronendichteverteilung leicht in Richtung des exprimierenden Peptid-Tunnels, obgleich dieser Rest nicht mit der 23S rRNA oder ribosomalen Proteinen wechselwirkte.^[12]

Die von SCHLÜNZEN *et al.* aufgenommenen Röntgenstrukturen lieferten keinen Beweis für die Interaktion zwischen Erythromycin A (**4**) und der Helix 35 (H35), die zuvor mit der Bindung des Antibiotikums^[82] und einhergehenden Resistenzen verantwortlich gemacht wurde.^[82-83] Die Distanz zwischen der 11-OH-Gruppe des Laktonrings und dem N-4 von C765Dr (G753Ec), einem vermeintlich mit Erythromycin A (**4**) interagierendem Nukleotid der Helix 35 (H35), beträgt dabei 8.5 Å. Die Ethyl-Gruppe an Position 13 des Laktonrings konnte 4.5 Å entfernt des O-2 von C759Dr (G746Ec) der Helix 35 (H35) lokalisiert werden. Gleichwohl können

hydrophobe VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen oder Ionen-koordinierende Wechselwirkungen zwischen dem Laktoring und der Helix der 23S rRNA nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Dies deutet darauf hin, dass diese geringfügigen Effekte eventuell allosterischer Natur sein könnten.^[12] Die zwei ribosomalen Proteine L4 und L22 standen ebenfalls unter Verdacht aktiv an der Resistenzbildung gegen Erythromycin A (**4**) beteiligt zu sein.^[84] Allerdings liegen die Abstände zwischen der 12-OH-Gruppe des Laktorings und L4 (R111Dr/K90Ec) bei 8 Å als und zwischen der 8-Methylgruppe und L22 (G63Dr/G64Ec) bei 9 Å, was für direkte aussagekräftige Wechselwirkungen zu weit ist. Es ist daher zu vermuten, dass Resistenzen aufgrund von Mutationen in diesen beiden Proteinen ihre Ursache in einem indirekten Effekt haben könnten, welcher durch eine Störung bedingt durch die mutierten Proteine in den jeweiligen 23S rRNA-Abschnitten hervorgerufen wird.^[85] Letztendlich ist es jedoch trotzdem schwierig, die hohe Affinität von Makroliden ($K_d = 10^{-8}$ M) bezüglich Ribosomen einzig allein durch sieben Wasserstoffbrückenbindungen zu erklären. Wahrscheinlich wird die Bindung von Erythromycin A (**4**) und dessen Derivaten noch wesentlich stärker durch VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen, hydrophoben Attraktionen und der Geometrie der rRNA, welche die Makrolid-Moleküle eng umgibt, stabilisiert^[12]

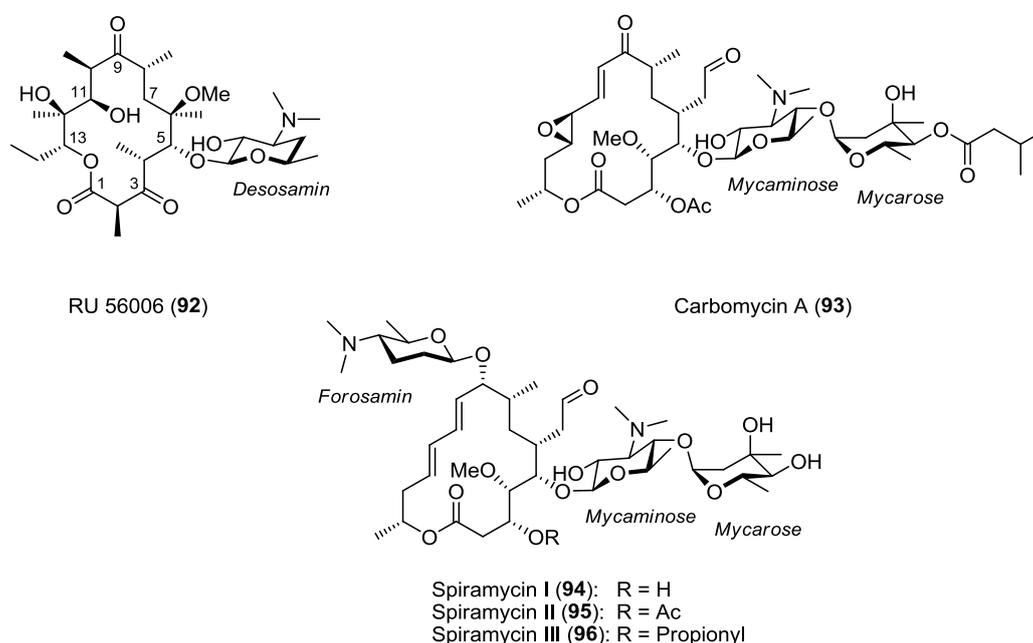


Abbildung 7: Makrolid-Antibiotika der Erythromycin-Familie ohne Cladinose-Rest.

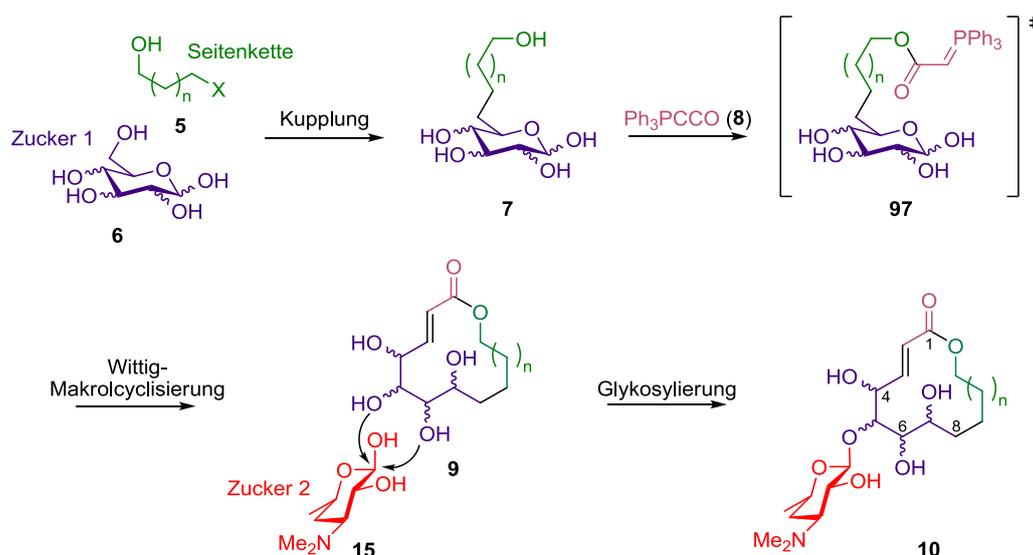
Mittlerweile erschienen vom selbigen Arbeitskreis um SCHLÜNZEN auch Studien zur Bindung von Azithromycin (**78**) und verschiedenen Ketoliden an die ribosomalen 50S-Untereinheit von *D. radiodurans*. Da diese Verbindungen sich strukturell von Erythromycin A (**4**) ableiten, bzw. semisynthetische Derivate darstellen, konnten die eben zitierten Ergebnisse weitgehend

bestätigt werden. Interessanterweise konnte jedoch erstmals gezeigt werden, dass zwei Moleküle Azithromycin (**87**) simultan an den exprimierenden Peptid-Tunnel binden, so dass eine Interaktion mit den ribosomalen Proteinen L4 und L22, welche für die Resistenzbildung verantwortlich gemacht werden, gegeben ist.^[74a] HANSEN *et al.* führten ähnliche Untersuchungen für Tylosin (**85**), Carbomycin A (**93**), Spiramycin I-III (**94-96**) (Abbildung 7), Azithromycin (**87**) und Erythromycin A (**4**) an der ribosomalen 50S-Untereinheit von *Haloarcula marismortui* durch. Auch sie konnten die bereits gewonnen Erkenntnisse von SCHLÜNZEN *et al.* weitgehend bestätigen, stellten jedoch darüber hinaus fest, dass 16-gliedrige Makrolide wie Tylosin (**85**), Carbomycin A (**93**) und Spiramycin I-III (**94-96**), die alle in 6-Position eine Ethylaldehyd-Funktion besitzen, eine reversible kovalente Bindung mit N-6 von A2103Hm (A2062Ec) zum Carbinolamin ausbildeten.^[74c]

2.3.3 Modulares Baukastenprinzip und Synthese chimärer Makrolidantibiotika

Die stetig wachsende Zahl an neu auftretenden nosokomialen Infekten, ausgelöst durch multiresistente Bakterienstämme, stellt ein erhebliches und vor allem schwer abzusehendes Risiko für die Zukunft aller Gesundheitssysteme dar.^[7b] Um diesem nach bestem Gewissen vorbeugen zu können benötigt die infektiologische Medizin ständig neue, besonders gegen die so genannten ESKAPE-Pathogene (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter*) zuverlässig ansprechende Antibiotika. Mit Blick auf die rasant ansteigende Ziffer von Neuinfektionen pro Jahr^[7b] drängt sich somit zwangsläufig die Frage auf, ob allein durch die Isolierung und Synthese von natürlich vorkommenden antibiotischen Substanzen verbunden mit der Entwicklung und Derivatisierung nach SAR-Methoden dieser Problematik Einhalt geboten werden kann, oder ob nicht beispielsweise das Anlegen von hochflexiblen und modularen Bibliotheken basierend auf bereits bekannten Leitstrukturen unterstützend hinzuzuziehen ist. Wie bereits geschildert, konnten die Arbeitskreise SCHLÜNZEN^[12, 74A] und HANSEN^[74c] *via* Röntgenkristallstrukturanalyse von mit verschiedenen Makrolid-Antibiotika inkubierten 50S-Untereinheiten des Ribosoms von *D. radiodurans* und *H. marismortui* nachweisen, welche funktionellen Gruppen an welcher Position im Makrolid bzw. Ketolid in Abhängigkeit bestimmter Ringgrößen für die Bindung an die 23S rRNA und somit für die antibiotische Wirkung verantwortlich sind. Es wird dabei ersichtlich, dass nur wenige Bindungsstellen wirklich essentiell sind und die chemisch meist hoch dekorierten Seitenketten

der gängigsten Makrolid-Antibiotika darauf nur wenig Einfluss zu haben scheinen, obgleich natürlich konformelle Eigenschaften dieser auch eine gewisse Rolle spielen. Basierend auf diesen Erkenntnissen erarbeiteten OSTERMEIER und SCHOBERT seit Beginn der 2010er Jahre einen ersten Ansatz zur einfachen Synthese chimärer Makrolid-Antibiotika aus kommerziell günstig erhältlichen Edukten, die dem chiralen Pool entnommen werden konnten, um so höchste strukturelle Vielfalt wie auch maximale Flexibilität in die von potenten Naturstoffen abgeleiteten Strukturen einfließen lassen zu können (Schema 21).^[10-11] Die entwickelte Synthesemethode gleicht darin einem Baukastenprinzip: Das Grundgerüst des Makrolids **10**, welches alle zur Anbindung an das bakterielle Ribosom erforderlichen Hydroxy-Gruppen an den Positionen 4-7 beinhaltet, kann praktischer Weise einem entsprechenden Zucker **6** entnommen werden, wodurch alle Stereozentren dieses Abschnitts ohne größeren synthetischen Aufwand definiert sind. Aufgrund der Größe und Vielfalt des chiralen Pools an Monosacchariden ergeben sich hierfür kaum Limitationen. Unter Verwendung einer geeigneten Schutzgruppenstrategie kann dann an den Zucker-Baustein **6** beispielsweise *via* Kreuzkupplung oder anderen C-C-Verknüpfungen eine mehr oder minder dekorierte, terminal hydroxylierte Seitenkette **5** angebunden werden, so dass die Ringgröße des Makrolaktons *ad lib.* einstellbar ist. Anschließend erfolgt nach selektiver Entschützung des terminalen Alkohols und des Hemiacetals durch Zugabe von Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) zunächst die Bildung eines stabilisierten Phosphorylids **97**, welches dann in einer intramolekularen Variante der WITTIG-Reaktion unter Einschub eines C₂-Körpers zum entsprechenden Makrocyclus **9** abreagiert.



Schema 21: Baukastenprinzip zur Synthese chimärer Makrolid-Antibiotika nach OSTERMEIER und SCHOBERT.^[10-11]

Dieses Prinzip konnte in seiner Art bis zu diesem Punkt erstmals in der Totalsynthese von (+)-Chloriolid (**11**) realisiert werden (siehe 2.2.3, Schema 20).^[11] Nach erfolgter Darstellung

des Aglycons **9** sollte sich dann selektiv unter Vorbehalt der dazu benötigten Schutzgruppenstrategie in den Positionen 5-7 ein weiterer, für die Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms unentbehrlicher Zucker, das D-Desosamin (**15**)^[12, 74a, 74c] bequem einführen lassen. Dabei stellt diese Strategie nicht nur für die Einführung von D-Desosamin (**15**) eine geschickte Methode dar, sondern erlaubt darüber hinaus auch noch die Einführung weiterer polarer Anker oder anderer an die 23S rRNA des bakteriellen Ribosoms bindenden Gruppen, wodurch letztendlich die eigentliche strukturelle Vielfalt zum Aufbau kleinerer Bibliotheken ihren Ursprung findet. Dies konnte allerdings bis *dato* noch nicht realisiert werden.

Alles in allem sollten sich durch dieses Baukastenprinzip ohne größeren synthetischen Aufwand leicht kleinere Bibliotheken an potentiellen Makrolid-Antibiotika erzeugen lassen. Es können damit je nach Wahl der Edukte sowohl die Anzahl und Stellung der Hydroxy-Gruppen des Makrolaktons als auch dessen Ringgröße einfach gewählt werden. Anschließend lassen sich durch kleinere synthetische Modifikation am Aglycon noch weitere Strukturen erzeugen, so dass nach Glykosylierung dieser mit D-Desosamin (**15**), welches ebenfalls in seiner Position variiert werden kann, eine beachtliche Zahl an chimären Makroliden dargestellt werden kann. Diese potentiellen Makrolid-Antibiotika können dann in ihrer antibakteriellen Aktivität (beispielsweise gegen die ESKAPE-Pathogene) evaluiert werden und gegebenenfalls noch nach weiteren SAR-Studien entsprechend modifiziert werden.

3 DETAILLIERTE AUFGABENSTELLUNG

Motiviert durch die Tatsache, dass jährlich die Zahl an nosokomialen Neuinfektionen, fast ausschließlich verursacht von multiresistenten ESKAPE-Pathogenen, stetig ansteigt^[7b, 86] und somit die Erforschung neuer Antibiotika unabdinglich ist, sollte das zuvor in Abschnitt 2.3.3 erläuterte modulare Baukastenprinzip zur Synthese chimärer Makrolid-Antibiotika auf dafür geeignete Naturstoffe mit Makrolid-Struktur angewendet werden. Die Kriterien zur Auswahl passender Makrolide sind dabei neben der α,β -ungesättigten Laktoneinheit, welche aus der Makrocyclisierung durch WITTIG-Reaktion eines stabilisierten Phosphorylids mit dem Hemiacetal eines Zuckers resultiert, eine Tri- oder Tetrade an Hydroxy-Gruppen, die aus selbigem entnommen werden kann und die flexible Anbindung von D-Desosamin (**15**) ermöglicht, sowie eine einfach einzuführende Seitenkette, wodurch die Ringgröße definiert wird, bzw. für weitere SAR-Untersuchungen auch variiert werden kann. All diese Eigenschaften treffen unter anderem auf Pestalotioprolid A (**12**), Gliomasolid C (**13**) und (+)-Aspicilin (**14**) zu (Abbildung 8).

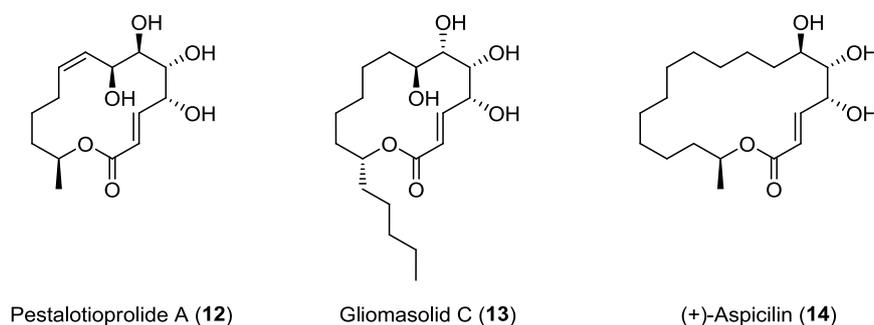


Abbildung 8: Für die Baukastensynthese chimärer Makrolid-Antibiotika geeignete Naturstoffe.

Ziel dieser Arbeit war somit zunächst, aufbauend auf den Arbeiten von OSTERMEIER, der die Tauglichkeit der Synthese von Makroliden nach dem Baukastenprinzip durch die Totalsynthese von (+)-Chloriolid (**11**) bereits bewiesen hatte (siehe 2.2.3; Schema 20)^[10-11], die erstmalige Totalsynthese von Pestalotioprolid A (**12**) und Gliomasolid C (**13**). Angelehnt an die Synthese von Gliomasolid C (**13**) sollte aufgrund der engen strukturellen Verwandtschaft zusätzlich die erste Totalsynthese von Gliomasolid B (**98**) erfolgen sowie ein neuer Zugang zu Sch-725674 (**99**), dem nicht-glykosylierten Vorläufer von Gliomasolid B (**98**), geschaffen werden (Abbildung 9). Weiter sollte auch für (+)-Aspicilin (**14**), ein bereits mehrmals totalsynthetisiertes Flechtenmakrolid,^[32, 57, 87] ein modularer Zugang gemäß dem Baukastenprinzip entwickelt werden.

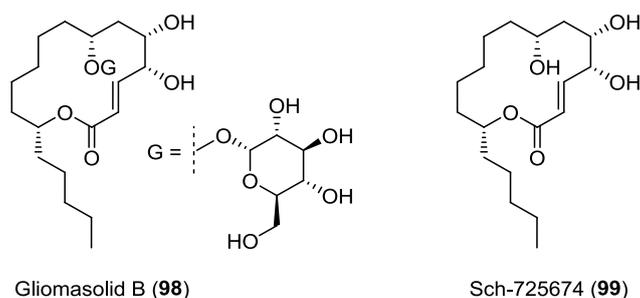
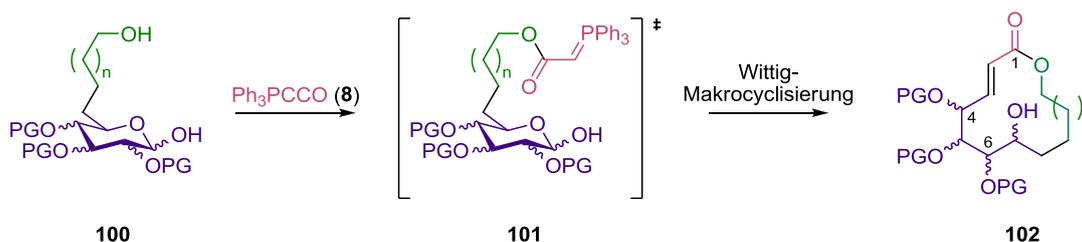


Abbildung 9: Aus der geplanten Totalsynthese von Gliomasolid C (**13**) ebenfalls zugängliche Strukturen.

Dabei galt es vor allem die WITTIG-Reaktion eines stabilisierten Phosphorylids mit dem Hemiacetal des Saccharid-Gerüsts als bequeme und zuverlässige Methode der Makrocyclisierung zu etablieren (Schema 22). Zwar wurden hierzu schon Vorarbeiten von OSTERMEIER *et al.* durch die Totalsynthese von (+)-Chloriolid (**11**) geleistet,^[11] worin gezeigt werden konnte, dass die WITTIG-Makrocyclisierung stabilisierter Phosphorylide in guten Ausbeuten – jedoch über drei Stufen – auch auf Hemiacetale anwendbar ist, sowie von SCHOBERT *et al.*,^[68] worin erstmals ein langkettiger ω -Hydroxyaldehyd in einer Stufe direkt mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) zum Makrocyclus abreagiert (siehe 2.2.3; Schema 19). Allerdings stand es noch aus, diese Methodik der einstufigen Makrocyclisierung auf ω -Hydroxyhemiacetale wie **100** zu übertragen, so dass Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) zunächst chemoselektiv an die ω -Hydroxy-Funktion von **100** zum stabilisierten Esterylid **101** addiert und dann anschließend *via* Wittig-Reaktion mit dem Aldehyd, welcher im Gleichgewicht mit seinem Hemiacetal steht, den Makrocyclus zu **102** schließt.



Schema 22: Geplante einstufige WITTIG-Makrocyclisierung mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) als Schlüsselschritt in der Synthese chimärer Makrolide **102** aus ω -Hydroxyhemiacetalen **100** als deren Vorstufe.

Nach erfolgter Totalsynthese der Naturstoffe Pestalotioprolid A (**12**), Gliomasolid C (**13**) und (+)-Aspicilin (**14**) nach in Schema 22 gezeigter Methodik soll dann unter Vorbehalt einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie selektiv die Anbindung von D-Desosamin (**15**) *via* Glykosylierung erfolgen. Da bedingt durch die WITTIG-Makrocyclisierung automatisch bei der Verwendung pyranoser Saccharid-Bausteine die Hydroxy-Gruppe in 7-Position des Makrolaktons bzw. beim Einsatz von Furanosen die Hydroxy-Gruppe in 6-Position, welche zuvor den Ringsauerstoff stellen, frei werden (Schema 22) und diese in Abstand und

Konformation annähernd mit dem Sitz des D-Desosamins (**15**) in den gängigen Makrolid-Antibiotika der Erythromycin-Familie kongruieren, sind diese Stellen zur Glykosylierung mit dem Aminozucker **15** vor allem in Hinblick auf antibakterielle Aktivität^[12, 74a, 74c] prädestiniert (Abbildung 10).

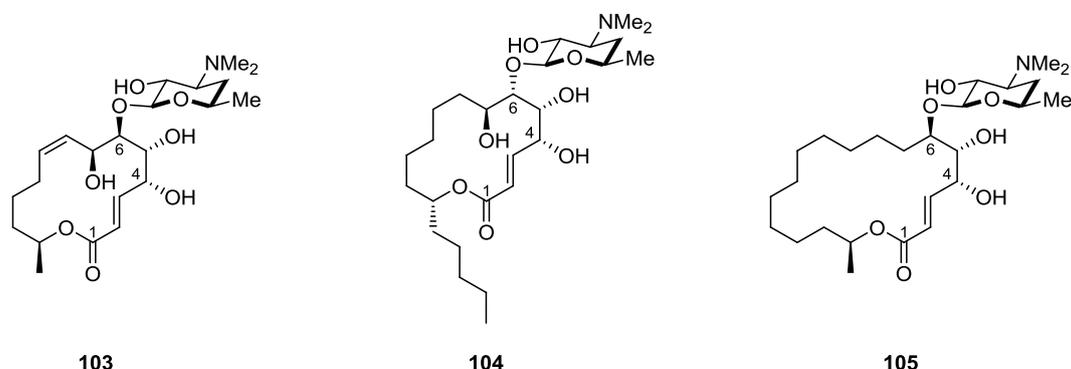


Abbildung 10: Geplante selektive Glykosylierung der Makrolide Pestalotioprolid A (**12**), Gliomasolid C (**13**) und (+)-Aspicilin (**14**) in 6-Position mit dem für die biologische Aktivität essentiellen Aminozucker D-Desosamin (**15**).

Zusätzlich war vorgesehen in Anbetracht einer modularen Synthesestrategie, wie sie eben das Baukastenprinzip erlaubt, sowohl die Ringgröße der vorgestellten Naturstoffe durch Wahl verschiedener Seitenketten als auch die Position des an diesen angebondenen D-Desosamins (**15**) durch eine flexible Schutzgruppenstrategie zu variieren. Auf der Grundlage von Biotest zur Bestimmung der antibakteriellen Aktivität gegen grampositive und gramnegative Bakterienstämme aus der Gruppe der klinisch problematischen ESKAPE-Pathogene sollte dann eine Evaluierung des antibiotischen Potentials hinsichtlich der idealen Ringgröße und Position des Aminozuckers erfolgen.

4 EIGENE ERGEBNISSE

4.1 Pestalotioprolid A

4.1.1 Isolation und Eigenschaften der Pestalotioprolide

2011 konnten RUKACHAISIRIKUL *et al.* aus auf den Zweigen der Mangrovenarten *Rhizophora apiculata* und *Rhizophora mucronata* wachsenden endophytischen Pilzen *Pestalotiopsis* spp. PSU-MA92 und PSU-MA119 neben drei bisher unbekanntem α -Pyrone (Pestalotiopyron A-C) auch zwei neue Seiricuprolide, nämlich Pestalotioprolid A (**12**) und B (**106**) isolieren, wobei Pestalotioprolid B (**106**) nur als Diacetat (**107**) erhalten wurde (Abbildung 11). Seiricuprolid (**108**) und Pestalotioprolid B (**106**) unterscheiden sich dabei nur in der Geometrie ihrer Doppelbindung in 8-Position. Die Strukturaufklärung erfolgte dabei mittels IR-, UV/VIS- und NMR-Spektroskopie sowie durch MS-Spektrometrie. Allerdings konnte lediglich eines der drei enthaltenen Pestalotiopyrone in ausreichender Menge isoliert werden, so dass neben der Aufklärung der Struktur auch noch die Möglichkeit bestand, diese Substanz auf antibakterielle und antimykotische Eigenschaften zu testen, was jedoch erfolglos blieb. Somit konnte für Pestalotioprolid A (**12**) noch keine Evaluation der Bioaktivität erfolgen.^[88]

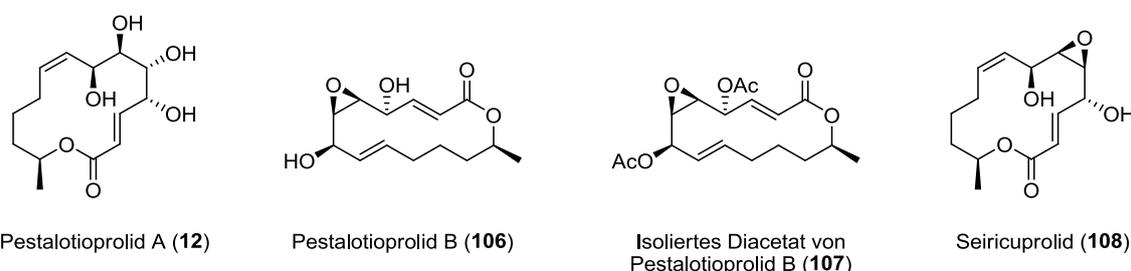


Abbildung 11: Von RUKACHAISIRIKUL *et al.* Postulierte Strukturen von Pestalotioprolid A (**12**) und B (**106**) sowie von Seiricuprolid (**108**) und des ursprünglich isolierten Diacetats **107** von Pestalotioprolid B (**106**).^[88]

Es konnten allerdings 2016 von LIU *et al.* ebenfalls aus einem auf den Zweigen von Mangroven beheimateten Pilzes *Pestalotiopsis microspora* sechs weitere Vertreter der Pestalotioprolide isoliert werden (Abbildung 12), die zum Teil cytotoxische Aktivität gegen eine murine Zelllinie des Lymphdrüsenkrebses (L5178Y) (Pestalotioprolid D (**110**), E (**111**) und F (**112**)) sowie gegen humane Ovarialkarzinome der Zelllinie A2780 (Pestalotioprolid E (**111**)) im einstelligen mikromolaren Bereich zeigten. Darüber hinaus wurde in einer Kokultur von *P. microspora* mit *Streptomyces lividans* eine zehnfache Akkumulation der Pestalotioprolide E (**111**) und F (**112**) im Vergleich zur Reinkultur verzeichnet. Die Strukturaufklärung erfolgte durch NMR-

Spektroskopie und MS-Spektrometrie und den Vergleich mit Literaturdaten. Die Absolute Konfiguration für Pestalotioprolid C (**109**) konnte zusätzlich durch Röntgeneinkristallstrukturanalyse sowie die Totalsynthese von REDDY *et al.* mit einer SHIINA-Makrolaktonisierung als Schlüsselschritt, bestätigt werden.^[89] Für Pestalotioprolid E (**111**) und F (**112**) konnte die absolute Konfiguration nach MOSHERS Methode und durch TDDFT-ECD-Studien bestimmt werden. Darüber hinaus konnte aus den Pilzkulturen interessanter Weise auch Pestalotioprolid B (**106**) sowie Seiricuprolid (**108**) isoliert werden.^[90]

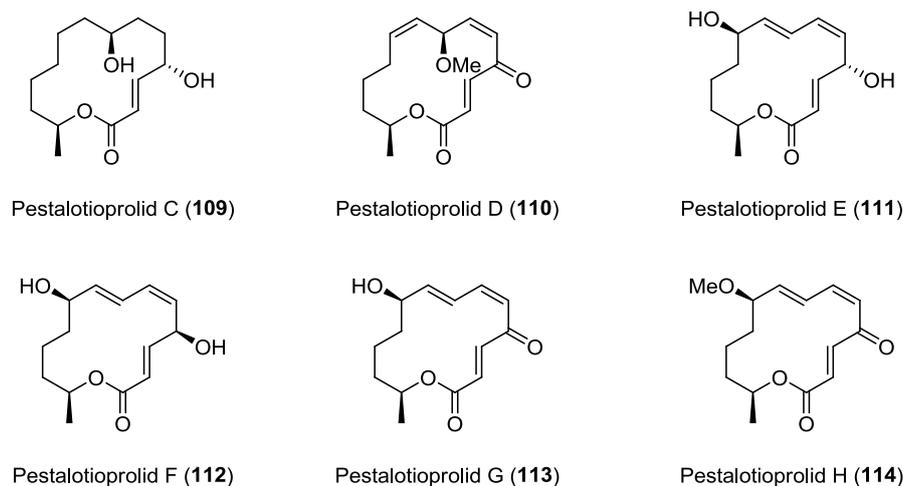


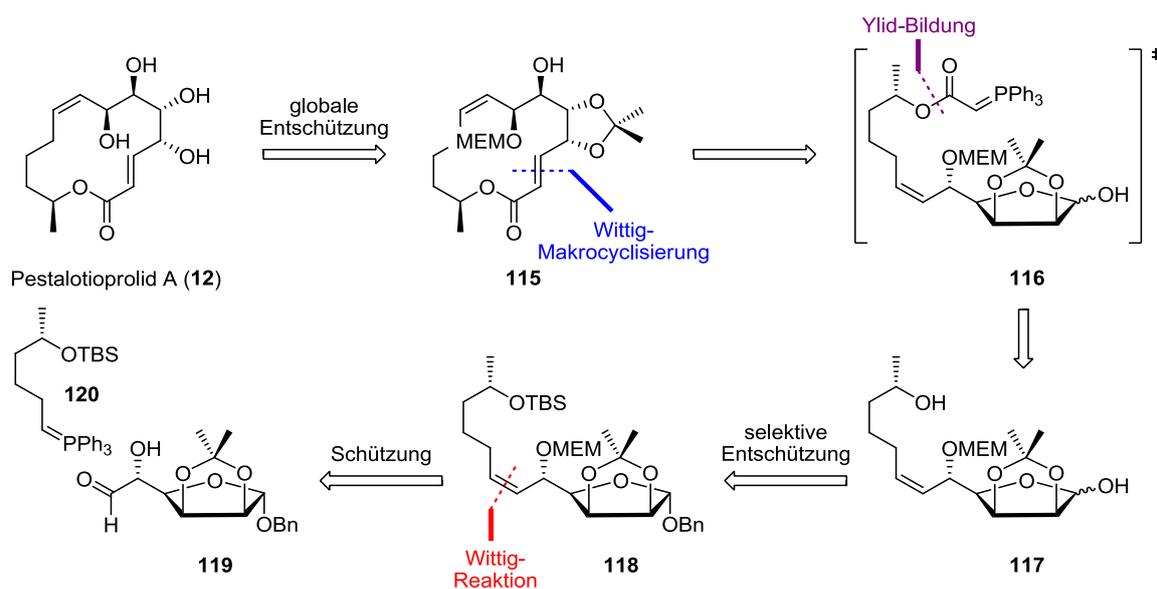
Abbildung 12: Postulierte Strukturen der Pestalotioprolide C-G (**109-114**) von LIU *et al.*^[90]

In einer ersten, 2017 erschienenen Totalsynthese von Pestalotioprolid G (**113**) und H (**114**), in welcher der Makrocyclus durch eine intramolekulare HECK-Reaktion von PAUL *et al.* auf elegante Art und Weise geschlossen wurde, konnte ebenfalls die Struktur von Pestalotioprolid G (**113**) bestätigt werden. Aufgrund der Diskrepanz der analytischen Daten des synthetischen Pestalotioprolids H (**114**) und des natürlichen wurde jedoch die These aufgestellt, dass die isolierte Verbindung das C-9-Epimer sein müsse. Weitere Untersuchung dazu stehen noch aus.^[91]

4.1.2 Retrosynthetische Analyse von Pestalotioprolid A

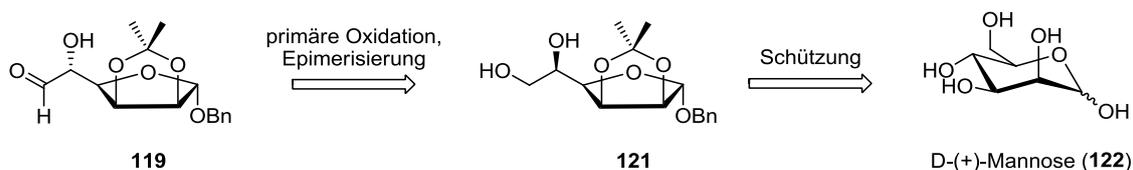
Da alle in Pestalotioprolid A (**12**) vorkommenden Stereozentren dem chiralen Pool entnommen werden können und als Schlüsselschritt der Makrocyclus *via* intramolekularer WITTIG-Reaktion eines stabilisierten Phosphorylids mit einem Hemiacetal aufgebaut werden soll,^[11] ist nach globaler Entschützung zu **115** die erste retrosynthetische Vereinfachung die Installation der α,β -ungesättigten Laktoneinheit (Schema 23). Diese sollte in einer Domino-Reaktion zunächst durch die Bildung des stabilisierten Phosphorylids **116**, welches aus der Addition des

sekundären Alkohols von **117** an Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) resultiert, und einer daran anschließenden WITTIG-Makrocyclisierung dessen mit dem Hemiacetal des Saccharid-Bausteins erfolgen. Dafür notwendig sind nach Einführung der MEM-Schutzgruppe, welche benötigt wird um die richtige Addition des kumulierten Ylids **8** zu gewährleisten, zum einen die selektive Silyl-Entschützung des terminalen Alkohols sowie die Entfernung der anomeren Benzyl-Schutzgruppe von **118**. Dieses wiederum sollte aus einer *cis*-selektiven WITTIG-Reaktion des α -Hydroxy-Aldehyds **119** mit dem nicht-stabilisierten Phosphorylid **120** zugänglich sein.



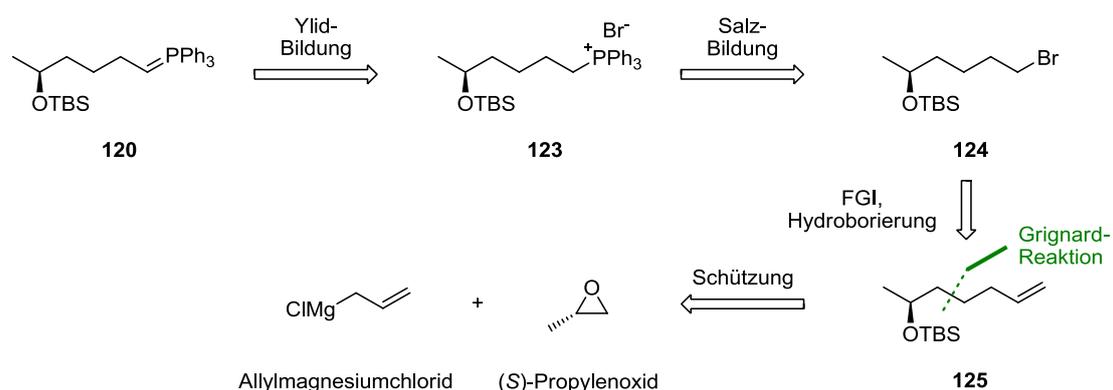
Schema 23: Auf Saccharid-Baustein **119** und Seitenkette **120** zurückgeführte retrosynthetische Analyse von Pestalotioprolid A (**12**).

Der Zucker-Baustein **119** kann dann im Wesentlichen auf D-(+)-Mannose (**122**) zurückgeführt werden (Schema 24). Zunächst sollte dazu durch regioselektive Oxidation der primären Hydroxy-Gruppe des an C-5 invertierten Diols der α -Hydroxy-Aldehyds **119** generiert werden. Der dazu benötigte invertierte Diol, ein Derivat der L-(+)-Gulose, sollte dabei durch Epimerisierung an C-5 aus dem geschützten Mannofuranosid **121** zugänglich sein,^[92] welches durch eine kurze Sequenz aus Schützung und Entschützung nach QUNIKERT *et al.* aus D-(+)-Mannose (**122**) erhalten werden kann.^[87]



Schema 24: Retrosynthetische Analyse des Saccharid-Bausteins **119** zur Synthese von Pestalotioprolid A (**12**).

Das für die WITTIG-Reaktion zur Anbindung der Seitenkette benötigte nicht-stabilisierte Phosphorylid **120** sollte durch Deprotonierung aus dem korrespondierenden Phosphonium-Salz **123** gewonnen werden können, welches wiederum aus dem entsprechenden Bromid **124** durch Addition von Triphenylphosphin gebildet werden kann (Schema 25). Das Bromid **124** selbst sollte dazu nach Hydroborierung und Substitution des dabei entstehenden Alkohols aus dem terminalen Olefin **125** resultieren, wobei das enthaltene Stereozentrum nach Einführung der Silyl-Schutzgruppe auf eine GRIGNARD-Reaktion von (*S*)-Propylenoxid und Allylmagnesiumchlorid zurückgeführt werden kann.

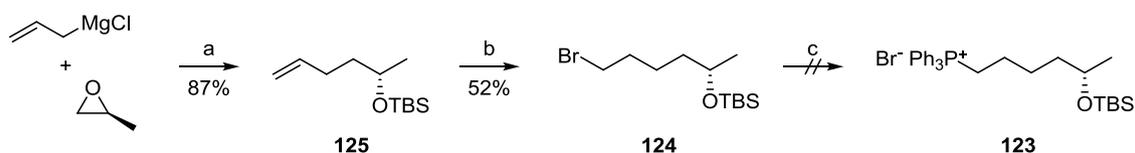


Schema 25: Retrosynthetische Analyse der Seitenkette **120** in der Synthese von Pestalotioprolid A (**12**).

4.1.3 Beiträge zur Totalsynthese von Pestalotioprolid A

Zur Darstellung der Seitenkette **120** respektive des korrespondierenden Phosphonium-Salzes **123** konnte der aus der Cuprat-katalysierten GRIGNARD-Reaktion von Allylmagnesiumchlorid und (*S*)-Propylenoxid gewonnene sekundäre Alkohol allein durch wässrige Aufarbeitung nahezu quantitativ (DC) und mit hoher Reinheit (GC, > 99%) isoliert werden, so dass dieser ohne weiter Aufreinigung direkt als TBS-Ether **125** geschützt werden konnte (Schema 26). Einzig aufgrund der Flüchtigkeit dieser kurzkettigen Verbindungen waren geringe Einbußen der Ausbeute beim vollständigen Entfernen des Lösungsmittels hinzunehmen. Anschließend konnte eine Vorschrift von BROWN zur Hydroborierung terminaler und unfunctionalisierter Olefine mit anschließender Transformation des Organoborans zum Bromid **124** erfolgreich auf das Olefin **125** übertragen werden. Die dabei erhaltene Ausbeute rührt teilweise von ungewollten Nebenreaktionen her und wird in der Literatur für sterisch anspruchsvoller Substrate oder langkettige Olefine auch nur als mittelmäßig beschrieben.^[93] Die danach geplante Generierung des Phosphonium-Salzes **123** aus dem Bromid **124** mit Triphenylphosphin in siedendem Toluol konnte nicht erreicht werden. Auch wenn

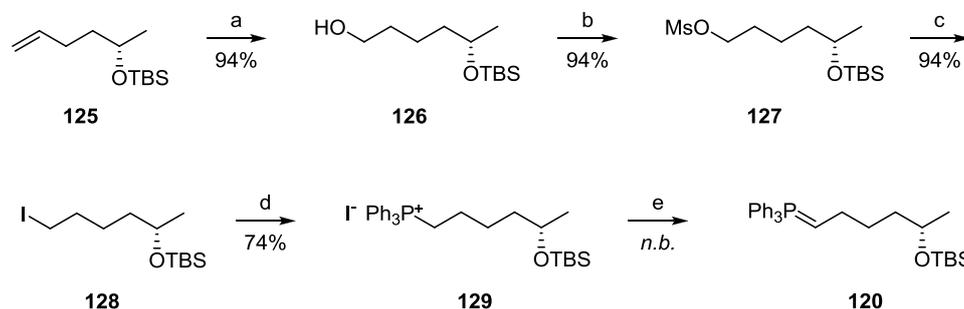
Triphenylphosphin in großem Überschuss eingesetzt wurde oder DMAP als Katalysator zugesetzt wurde konnte im ^{31}P -NMR-Spektrum keine Bildung eines Phosphonium-Salzes beobachtet werden. Andere Solvent-Systeme oder Mischungen versagten ebenfalls. Das Bromid **124** konnte in jedem Ansatz fast vollständig reisoliert werden. Eine naheliegende Erklärung dafür ist, dass das Bromid als Nucleofug zu schwach ist, so dass dem entsprechenden Iodid mehr Erfolgsaussichten eingeräumt werden.



Schema 26: Versuch der Darstellung des Phosphonium-Salzes **123** aus dem terminalen Bromid **124**. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) 1. CuCN (5 mol%), THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach rt, 2. TBSCl, Imidazol, DMAP, CH_2Cl_2 , rt, 18 h; (b) $\text{BH}_3\text{-THF}$ (1.0 M in THF), THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach rt, 2 h, dann Br_2 , NaOMe (4.4 M in MeOH), $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 min; (c) PPh_3 , Toluol, ΔT , 24 h.

Demzufolge wurde in Anlehnung an die Literatur^[94] das terminale Olefin **125** zunächst *via* Hydroborierung unter Standard-Bedingungen in den entsprechenden Alkohol **126** überführt, welcher dann über das Mesylat **127** in einer FINKELSTEIN-Reaktion in das reaktivere Iodid **128** mit stets guten Ausbeuten umgewandelt werden konnte (Schema 27). Die höhere Reaktivität des Iodids **128** zeigte sich bereits darin, dass es sich im Gegensatz zum analogen Bromid **125** schon bei Lichteinfall oder längerer Einwirkung der Atmosphäre stark zersetzte. Das Phosphonium-Salz **129** konnte dann durch Zugabe von Triphenylphosphinoxid in siedendem Toluol unter Zuhilfenahme von DIPEA aus **128** generiert werden. Zwar ist der Einfluss von DIPEA an dieser Stelle höchst fragwürdig, da in Anbetracht der $\text{p}K_{\text{S}}$ -Werte keinesfalls eine Deprotonierung stattfinden sollte und die sogenannte HÜNIG-Base als kleinste nicht-nucleophile Aminobase auch nicht wie beispielsweise DMAP als Alkyl-Überträger fungieren kann, jedoch zeigten mehrere Ansätze die Notwendigkeit der Zugabe dessen auf. Nach nahezu quantitativer Umsetzung konnte das hierbei in großem Überschuss eingesetzte Triphenylphosphinoxid mühsam durch mehrmaliges Waschen mit trockenem *n*-Hexan unter Schutzgas entfernt werden, so dass nach Trocknen im Hochvakuum das Phosphonium-Salz **129** als farbloser Feststoff in akzeptabler Ausbeute erhalten wurde. Der letztendliche Verlust bei der Ausbeute ist wahrscheinlich trotz der sehr geringen Löslichkeit des Salzes **129** in *n*-Hexan auf die Waschschritte zurückzuführen. Nach erfolgreicher Darstellung des Phosphonium-Salzes **129** erfolgte die Deprotonierung dessen erst direkt vor der eigentlichen Umsetzung als Olefinierungs-Reagenz **120** mit *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran, wobei der genaue Umsatz nicht bestimmt wurde. Es wurde dabei allerdings ein Farbumschlag von farblos nach tiefrot

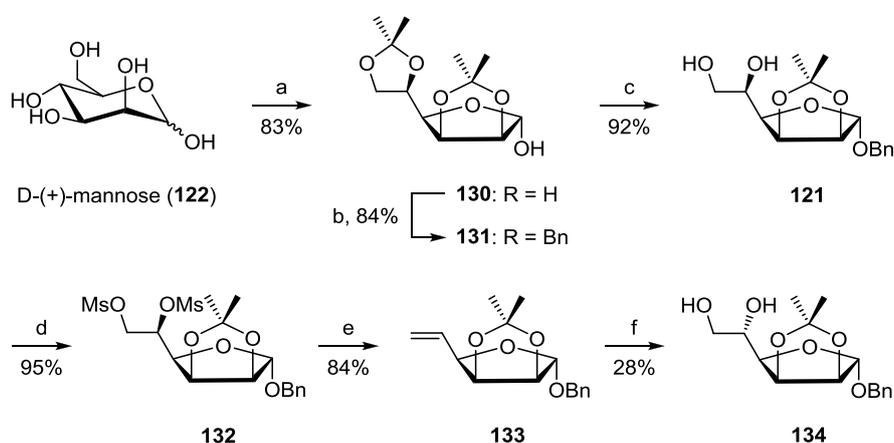
beobachtet, was zwar keine prozentuale Angabe über den Umsatz erlaubt, jedoch das Vorhandensein eines Phosphorylids bestätigen mag.



Schema 27: Darstellung des nicht-stabilisierten Phosphorylids **120** bzw. des Phosphonium-Salzes **129** aus dem terminalen Iodid **128** nach PAL *et al.*^[94] *Reagenzien und Bedingungen:* (a) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0 M in THF), THF, 0 °C nach rt, 2 h, dann H_2O_2 (30% in Wasser), EtOH, NaOH (6.0 M), rt, 0.5 h; (b) MsCl, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C nach rt, 16 h; (c) NaI, NaHCO_3 , DIPEA, AcMe, Lichtausschluss, rt, 18 h; (d) PPh_3 , DIPEA, Toluol, Δ , 16 h (e) *n*-BuLi, THF, -78 °C, 5 min.

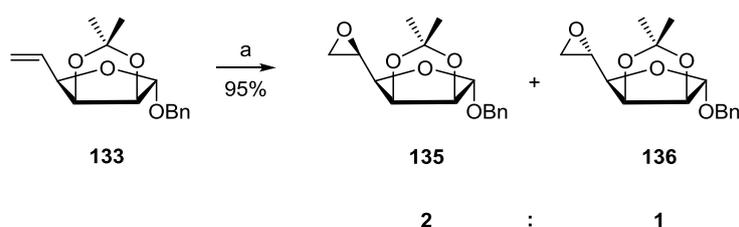
Zur Darstellung des für die WITTIG-Reaktion zur Anknüpfung der Seitenkette **120** benötigten α -Hydroxyaldehyds **119** sollte zuerst die Epimerisierung an C-5 des von D-(+)-Mannose (**122**) abgeleiteten Saccharid-Bausteins erfolgen (Schema 28). Es sollte dazu angelehnt an eine Reaktions-Sequenz von QUINKERT *et al.* zunächst das Olefin **133** dargestellt werden,^[87r] welches dann durch asymmetrische Dihydroxylierung nach SHARPLESS^[95] in den entsprechenden L-Gulose-Glykol **134** überführt werden sollte. Hierzu wurde D-(+)-Mannose (**122**) durch zweifache Acetonid-Schützung in die furanose Form **130** gezwungen,^[96] so dass nach anomerer Benzyl-Schützung^[87r] und darauffolgender Entschützung des primären Acetonids^[97] von **131** der D-Mannose-Glykol **121** in guten Ausbeuten erhalten wurde. Dabei konnte das Diacetonid **130** nach kurzer Aufarbeitung und Umkristallisation aus einem Gemisch von *n*-Hexan und Ethylacetat exklusiv als α -Anomer isoliert werden. Bei der nachfolgenden Benzyl-Schützung zu **131** wurde zunächst ein Gemisch beider Anomere beobachtet. Jedoch ließ sich das gewünschte Produkt **131** auch im 100 g-Maßstab problemlos *via* Vakuum Flash Chromatographie aufreinigen. Ebenso konnte **121** in selbigem Maßstab aufgearbeitet werden. Nach zweifacher Mesylierung der beiden Hydroxy-Gruppen des D-Mannose-Glykols **121**^[98] erfolgte dann die Eliminierung zum terminalen Olefin **133** durch Verkochen mit Natriumiodid in 2-Butanon,^[87r] was auch auf Technikums-Maßstab übertragen werden konnte. Für die asymmetrische Dihydroxylierung nach SHARPLESS wurde nach reiflicher Überlegung und Betrachtung des Substrats **133** AD-Mix β bzw. $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ als chiraler Ligand ausgewählt. Trotzdem konnte das gewünschte Epimer **134** nur in bescheidenen Ausbeuten isoliert werden, wohingegen als Hauptprodukt wieder der D-Mannose-Glykol **121** gefunden wurde. Um eine

falsche Wahl des Liganden zur asymmetrischen Dihydroxylierung kategorisch ausschließen zu können, wurde der Versuch mit AD-Mix α , bzw. mit (DHQ)₂PHAL als chiralem Liganden, wiederholt, wobei dann – wie zu erwarten war – nur die Bildung des D-Mannose-Glykols **121** beobachtet wurde. Da im Normalfall die asymmetrische Dihydroxylierung nach SHARPLESS eine relativ zuverlässige Methode zur Generierung von Enantiomer-angereicherten 1,2-Diolen darstellt, muss an dieser Stelle der Furan-Rest von **133**, der dabei als eine Art Auxiliar fungiert, eine stärker dirigierende Wirkung besitzen als das chirale Hydrochinidin (DHQD)₂PHAL. Aufgrund der für eine längere Syntheserute unakzeptablen Ausbeute dieser Stufe, welche den Flaschenhals in der Herstellung des Saccharid-Bausteins darstellt, wurde nach weiteren Methoden zur Epimerisierung von C-5 des D-Mannose-Glykol **121** gesucht, vor allem da L-(+)-Glucose als Edukt in relevanten Mengen unbezahlbar wäre.



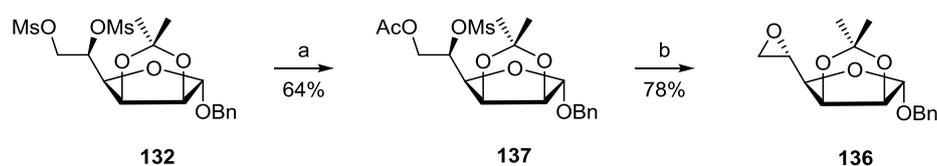
Schema 28: Darstellung des L-Gulose-Glykols **134** ausgehend von D-(+)-Mannose (**122**). *Reagenzien und Bedingungen:* (a) AcMe, H₂SO₄, rt, 24 h; (b) BnCl, NaH, DMF, rt, 3 h; (c) HCl konz., MeOH, rt, 16 h; (d) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C nach rt, 0,5 h; (e) NaI, MEK, Δ T, 16 h; (f) AD-Mix β , H₂O, *tert*-BuOH, 0 °C, 24 h.

Eine weitere Möglichkeit zur Epimerisierung an C-5 stellt die Epoxidierung des Olefins **133** mit anschließender Öffnung des Epoxids **136** unter wässrigen Bedingungen dar (Schema 29). Allerdings wiesen auch hier erste Vorversuche, in denen zunächst ein achirales Reagenz wie *meta*-Chlorperbenzoesäure zur Epoxidierung eingesetzt wurde um die Stereoinduktion des Furan-Gerüsts abschätzen zu können sowie die Literatur für ein ¹³C-markiertes Derivat selbiger Verbindung,^[99] auf eine wenn auch im Vergleich zur asymmetrischen Dihydroxylierung nach SHARPLESS bessere, jedoch immer noch inakzeptable Diastereoselektivität hin. Aufgrund der Eigenschaft des Furan-Restes von **133**, als chirales Auxiliar mit falscher Stereoinduktion zu fungieren, wurde deshalb anstelle der Suche nach einem geeignetem chiralem Epoxidierungsreagenz, welches diese ungewollte Stereoinduktion überwinden kann, probiert, die gewünschte Epimerisierung an C-5 intramolekular *via* S_N2-Reaktion zu bewerkstelligen, um so dieses intrinsische Problem zu umgehen.



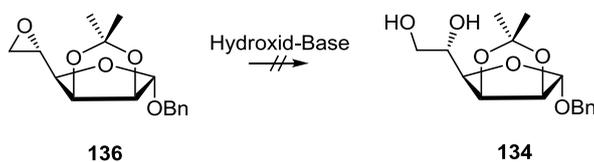
Schema 29: Epoxidierung des Olefins **133** zur Epimerisierung an C-5. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) *m*CPBA, CH₂Cl₂, 0 °C nach rt, 24 h.

In Anlehnung an eine Vorschrift von BROXTERMANN *et al.*^[92] wurde deshalb das 1,2-Dimesylat **132** selektiv mit Kaliumacetat unter Zuhilfenahme des als Kalium-Ionen-Fängers prädestinierten Kronenethers [18]Krone-6 in das primäre Acetat **137** überführt, welches dann mit Kalium-*tert*-butylat zum Epoxid **136** in akzeptabler Ausbeute cyclisierte (Schema 30). Es wurde dabei nur das gewünschte Diastereomer **136** gefunden, was darauf zurückzuführen ist, dass dieser Reaktionsschritt wirklich streng nach S_N2-Bedingungen abläuft.



Schema 30: Epimerisierung von **132** an C-5 durch stereoselektive Epoxidierung *via* intramolekularer S_N2-Reaktion zu **136**. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) KOAc, [18]Krone-6, CH₃CN, ΔT, 48 h; (b) KO^tBu, DMF, rt, 3 h.

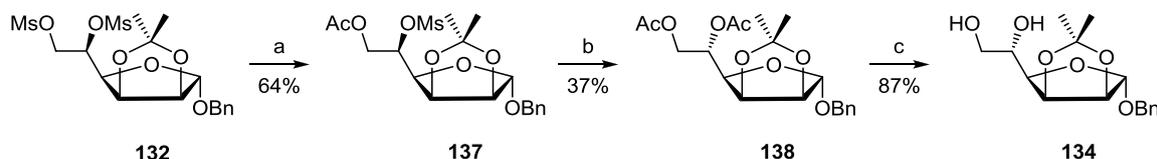
Allerdings scheiterten alle Versuche zur Öffnung des Epoxids **136** in wässrigem basischen Milieu (Schema 31). Eine saure Öffnung dessen konnte aufgrund der Säurelabilität der Acetonid-Schutzgruppe nicht in Betracht gezogen werden. Die Verbindung **136** zeigte dabei eine erstaunliche Stabilität gegenüber sehr hohen Konzentration (~ 6.0 M) an wässrigen Lithium-, Natrium- und Kaliumhydroxid-Lösungen bei erhöhter Reaktionstemperatur sowie gegen selbige Basen wenn diese wasserfrei in großem Überschuss und in organischen Lösungsmitteln angeboten wurden.



Schema 31: Versuch der Öffnung des epimerisierten Epoxids **136** zum L-Gulose-Glykol **134** durch verschiedene Hydroxid-Basen sowohl in wässriger Lösung als und in wasserfreien Solventsystemen.

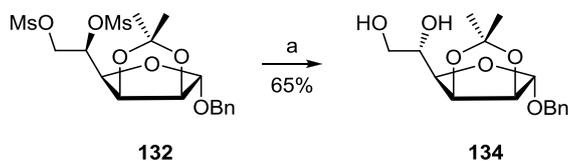
Angelehnt an Vorschriften von EVANS *et al.* und FLEET *et al.* konnte die verbleibende Mesyl-Gruppe von **137** jedoch ebenfalls streng nach S_N2-Bedingungen durch die Zugabe von Essigsäureanhydrid durch ein Acetat substituiert werden (Schema 32).^[100] Nach anschließender

Verseifung mit Natriumhydroxid in THF konnte dann der gewünschte L-Gulose-Glykols **134** in annehmbarer Ausbeute erhalten werden.



Schema 32: Darstellung des L-Gulose-Glykols **134** durch Epimerisierung von **132** an C-5 via Acetat-Substitution zum 1,2-Diacetat **138** und anschließender Verseifung. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) KOAc, [18]Krone-6, CH₃CN, ΔT, 48 h; (b) KOAc, Ac₂O, DMF, ΔT, 16 h; (c) NaOH (6.0 N), THF, rt, 12 h.

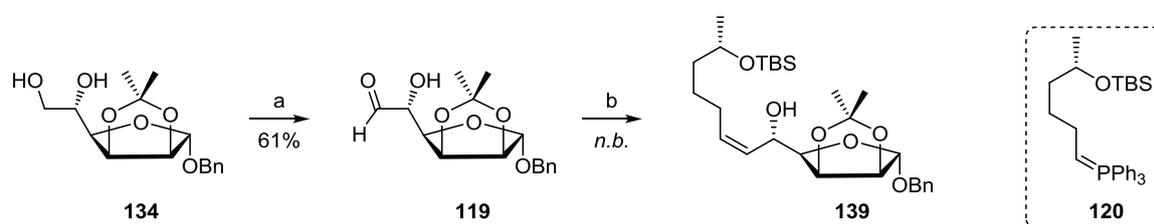
Um jedoch die bescheidene Gesamtausbeute dieser Reaktionssequenz zu verbessern, wurde diese zu einer Art Eintopf-Reaktion optimiert (Schema 33). Dazu erfolgte zuerst die Verkochung des Dimesylats **132** zusammen mit Natriumacetat in trockenem *N,N*-Dimethylformamid, bevor dann in der Siedehitze Essigsäureanhydrid zugegeben wurde, um so das direkt Diacetat **138** zu erhalten. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand dann mit methanolischer Natriummethanolat-Lösung (0.1 M) versetzt, so dass nach einmaliger Aufreinigung bequem der L-Gulose-Glykol **134** erhalten werden konnte.



Schema 33: Optimierung der Reaktionssequenz zu Darstellung des L-Gulose-Glykols **134** aus dem Dimesylat **132**. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) 1. NaOAc, DMF, ΔT, 8 h, dann Ac₂O, ΔT, 12 h; 2. NaOMe/MeOH, rt, 2 h.

Zur Kupplung des Saccharid-Bausteins **119** mit der Seitenkette **120**, welche das nicht-stabilisierte Phosphorylid trägt, *via* WITTIG-Reaktion musste der primäre Alkohol des L-Gulose-Glykols **134** noch selektiv zum Aldehyd oxidiert werden (Schema 34). Dazu angestellte Versuche mit DESS-MARTIN-Periodinan (DMP) verliefen jedoch nicht mit zufriedenstellender Regioselektivität, was vor allem bei der Aufreinigung des höchst instabilen α -Hydroxy-Aldehyds **119** große Probleme bereitete. In einer durch 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (TEMPO) katalysierten Reaktion mit Trichlorisocyanursäure (TCC) als Reoxidans konnte dann jedoch selektiv nur die primäre-Hydroxy-Gruppe racemisierungsfrei oxidiert werden, so dass eine weitere Aufreinigung des Produkts nicht mehr von Nöten war.^[101] Aufgrund der geringen Stabilität des α -Hydroxy-Aldehyds **119** verlangte dieser nach sofortiger Umsetzung. Nach lösen des somit frisch hergestellten Aldehyds **119** in trockenem THF wurde das ebenfalls frisch präparierte Phosphorylid **120** *via* Spritze und Septum bei -78 °C zugegeben und die Reaktionslösung durch ein Wasserbad anschließend sofort auf Raumtemperatur

erwärmt. Es wurde hierbei bewusst auf eine Schützung der noch freien Hydroxy-Funktion von **119** verzichtet, da für diese auf der Stufe des α -Hydroxy-Aldehyds der Einsatz von Basen zum Abfangen des dabei freiwerdenden Protons von Nöten wäre, was eine erhebliche Gefahr der Racemisierung darstellt. Auch eine vor der Oxidation zum Aldehyd **119** anwendbare, jedoch mehrere Stufen benötigende Schutzgruppen-Strategie wurde zunächst außer Acht gelassen. Stattdessen wurden deshalb zunächst mehrere Äquivalente des nicht-stabilisierten Phosphorylids **120** eingesetzt, da das dabei durch Protonierung entstehende Phosphonium-Salz **129** wieder einfach als Edukt zurückzugewinnen sein sollte. Nach wässriger Aufarbeitung konnte so das gewünschte Kupplungs-Produkt **139** im roh-NMR-Spektrum (^1H und ^{13}C) identifiziert werden. GC-MS-Analysen des roh-Extrakts bestätigten dies, so dass generell die Herangehensweise gerechtfertigt war, wenn gleich sie auch noch einiger Optimierung bedarf.



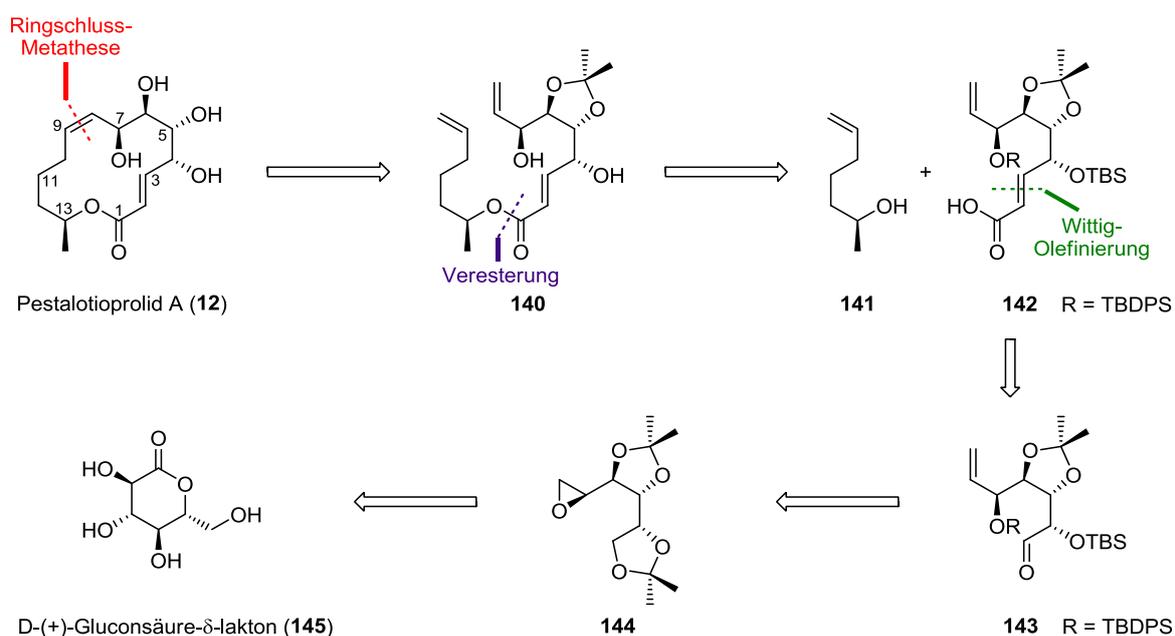
Schema 34: TEMPO-katalysierte Oxidation des L-Gulose-Glykols **134** zum α -Hydroxy-Aldehyds **119** und anschließender WITTIG-Olefinierung zur Anbindung der Seitenkette **120** zum C-12-Baustein **139**. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) TEMPO, TCC, NaHCO_3 , DMF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 5 h; (b) THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, dann **120**, schnell auf rt, 0.5 h.

Unglücklicherweise erschien just zu diesem Zeitpunkt eine Publikation der Totalsynthese der vermeintlichen Struktur von Pestalotioprolid A (**12**) aus dem Arbeitskreis um RUKACHAISIRIKUL,^[102] welcher auch von der Isolation dieser Verbindung berichtet hatte und die gezeigte Struktur postulierte.^[88] Da darin die vorgeschlagene Struktur von Pestalotioprolid A (**12**) widerrufen wurde und auch keine fundierte Aussage über die tatsächliche absolute Konfiguration der Tetrade an Hydroxy-Gruppen getroffen werden konnte, wurden sämtliche Bestrebungen zur Totalsynthese dieser Verbindung an dieser Stelle eingestellt (*vide infra*).

4.1.4 Revision der postulierten Struktur von Pestalotioprolid A

Der Widerruf der 2012 von RUKACHAISIRIKUL *et al.* nach erstmaliger Isolation postulierten Struktur^[88] erfolgte von selbigem Arbeitskreis 2015 anhand eines Vergleichs der NMR-Daten und des spezifischen Drehwerts des natürlichen und des von ihnen in einer Totalsynthese aus dem δ -Lakton (**145**) der Gluconsäure hergestellten Pestalotioprolid A (**12**).^[102] Sie gingen dabei

in ihrer Retrosynthese zunächst von einer Ringschluss-Metathese, die zum Aufbau des Makrocyclus **12** dienen sollte, aus (Schema 35). Weiter sollte die Darstellung des hierzu benötigten biterminalen Diens **140** durch eine Veresterung der beiden Bausteine **141** und **142** erfolgen, wobei letzterer nach einer WITTIG-Reaktion und unter Anwendung einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie aus dem Aldehyd **143** aufgebaut werden sollte. Dieser, bereits alle Stereozentren der postulierten Struktur von Pestalotioprolid A (**12**) tragende C-7-Körper **143** sollte wiederum aus dem Epoxid **144** generiert werden, welches dann letztendlich auf das Gluconsäure- δ -Lakton (**145**) zurückgeführt werden konnte.



Schema 35: Retrosynthese von Pestalotioprolid A (**12**) nach RUKACHAISIRIKUL *et al.*^[102]

Nach erfolgreicher Synthese von (**12**) verglichen sie die NMR-Daten des natürlichen mit denen des isolierten Produkts, wobei sie eine teilweise nicht unerhebliche Abweichung der Signale vor allem für die Resonanz des Kohlenstoffs in 5-Position ($\Delta\delta = 5.1$ ppm) sowie für die des sich daran befindenden Protons ($\Delta\delta = 0.44$ ppm) feststellten. Sie konnten zwar weiter für beide Produkte durch NOEDIFF-Experimente eine *cis*-Konfiguration der Protonen H-4/H-5 und H-6/h-7 bestätigen, eine definierte Aussage über die Stellung der Protonen H-5/H-6 zueinander wurde jedoch nicht gemacht. Zusätzlich berichteten sie von einer stark differierenden optischen Rotation. Ihre Messungen ergaben dabei eine spezifischen Drehwinkel $[\alpha]_D^{27}$ von -127.6 (c 0.15, CHCl_3) für das synthetische sowie von -18.1 (c 0.15, CHCl_3) für das natürliche Produkt. Da alle in Pestalotioprolid A (**12**) enthaltenen Stereozentren aus dem Gluconsäure- δ -Lakton (**145**) entnommen wurden und in keiner Umsetzung während der Totalsynthese eine Isomerisierung beobachtet wurde, schlussfolgerten RUKACHAISIRIKUL *et al.* dann aufgrund der

neuen NMR-Daten, dass es sich bei dem von ihnen 2012 isolierten natürlichen Derivat, das eigentliche Pestalotioprolid A, wahrscheinlich um das C-5-Epimer gehandelt haben muss. Eine andere Konfiguration konnte jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Um diese Vermutung zu bestätigen, sollten weitere Studien angestellt werden. Bis zum Verfassen dieser Arbeit lagen jedoch keine weiteren Informationen diesbezüglich vor.

Alles in allem bietet die hier eigens entwickelte und in 4.1.2 bzw. 4.1.3 vorgestellte Syntheseroute zwar die Möglichkeit der Epimerisierung an C-6 und C-7. Die aber wahrscheinlich relevanten Positionen wären nach RUKACHAISIRIKUL *et al.* aber C-4 und vor allem C-5, welche jedoch durch das von D-(+)-Mannose (**122**) abgeleitete Furan-Gerüst nur unter erheblichem Mehraufwand und einer umständlichen Schutzgruppen-Strategie zu invertieren wären, so dass hierzu ein einfacherer Zugang zu finden sein sollte. Aus diesem Grund und mit Hinblick auf die in Abbildung 10 des Kapitel 3 gezeigten weiteren Naturstoffe wie zum Beispiel Gliomasolid C (**13**) oder (+)-Aspicilin (**14**), die in ihrer Struktur der postulierten von Pestalotioprolid A (**12**) sehr ähnlichen sind und durch die hohe Modularität des entwickelten Zugangs ebenfalls aus D-(+)-Mannose (**122**) dargestellt werden könnten, wurden an dieser Stelle alle Arbeiten zur Totalsynthese von Pestalotioprolid A (**12**) oder dessen Derivaten eingestellt.

4.2 Gliomasolid B und C sowie Sch-725674

4.2.1 Isolation, Eigenschaften und bereits bekannte Synthesen der Gliomasolid-Familie

Als erstes konnte von den in Abbildung 13 gezeigten, strukturell eng miteinander verwandten 14-gliedrigen Makrolaktonen im Jahr 2005 Sch-725674 (**99**) aus dem Gießkannenschimmel *Aspergillus sp.* von YANG *et al.* isoliert werden.^[103] Es konnten ihm dabei antimykotische Eigenschaften mit einer minimalen Hemm-Konzentration (MIC) von 8 µg/mL gegen *Saccharomyces cerevisiae* (PM503) und von 32 µg/mL gegen *Candida albicans* (C43) nachgewiesen werden. Die Struktur konnte 2012 von MORETTI *et al.* durch die Synthese aller 16 Stereoisomere von (**99**) *via* FMS (*Fluorous mixture synthesis*) bestätigt werden.^[104] Es folgten seitdem mehrere Totalsynthesen, in denen nach Aufbau der bereits alle Stereozentren

enthaltenden *seco*-Säure die Makrocyclisierung entweder durch eine Ringschluss-Metathese^[104-105] oder eine YAMAGUCHI-Makrolaktonisierung^[106] erreicht wurde.

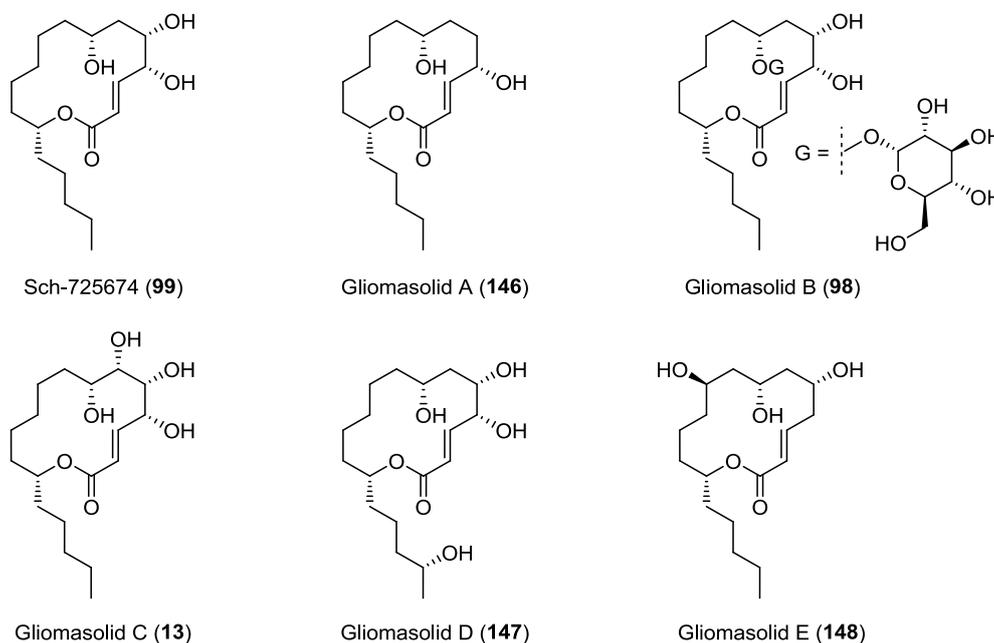
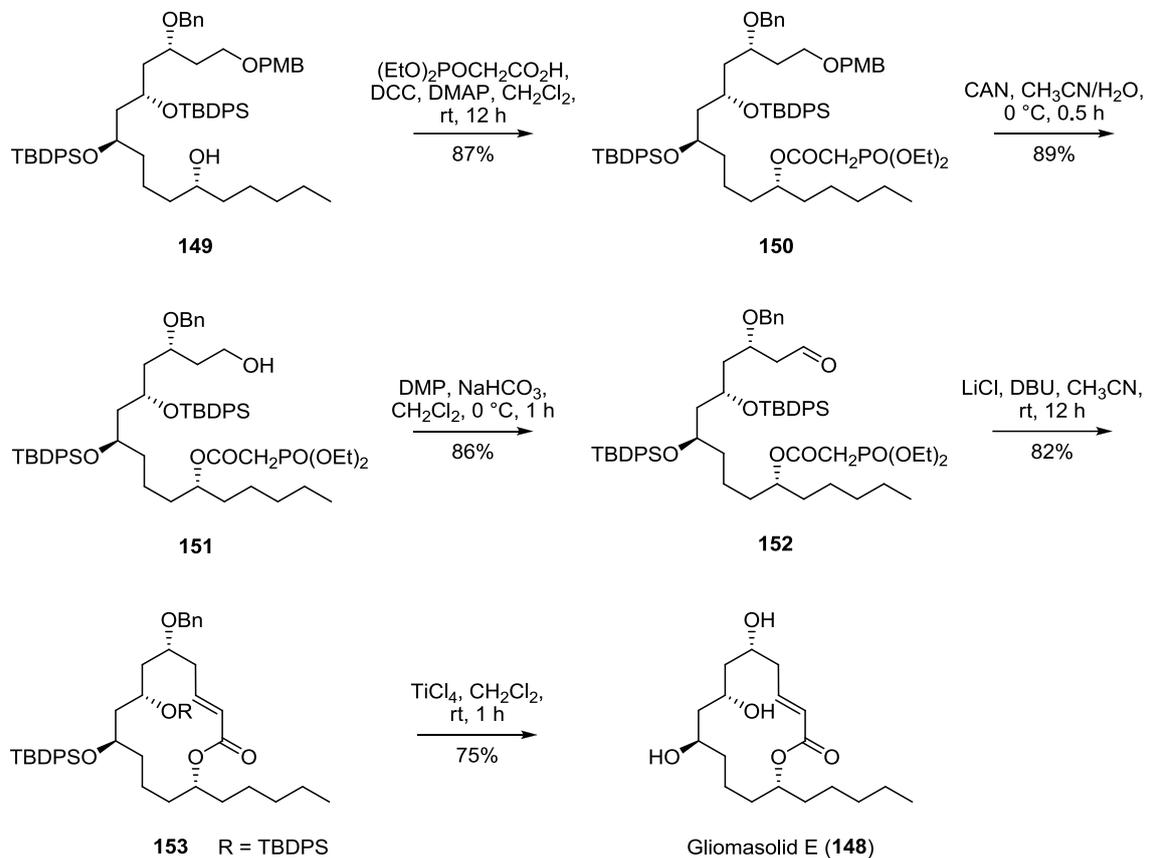


Abbildung 13: Sch-725674 (**99**) und die Familie der Gliomasolide.

2015 isolierten ZHANG *et al.* aus dem Pilz *Gliomastix sp.* ZSDS1-F7-2 eine Reihe weiterer, in ihrer Struktur dem Sch-725674 (**99**) sehr ähnlichen, 14-gliedriger Makrolide (Abbildung 15).^[107] Sie konnten dabei zunächst die absolute Konfiguration für die Gliomasolide A (**146**), B (**98**) und C (**13**) durch verschiedene NMR-Experimente bestimmen. Für Gliomasolid C (**13**) wurde die Struktur bereits vor Abschluss des in dieser Arbeit vorgesehenen Teilprojektes durch eine erste Totalsynthese und den anschließenden Vergleich der spektroskopischen Daten bestätigt (*vide infra*).^[106a] Die Aufklärung der exakten Struktur von Gliomasolid D (**147**) und E (**148**) erfolgte durch die Synthese zweier möglicher Stereoisomere und dem anschließenden Abgleich der spektroskopischen Daten.^[108] Während der Aufbau des Makrocyclus in der Totalsynthese von Gliomasolid C (**13**)^[106a] und D (**147**)^[108a] jeweils durch eine YAMAGUCHI-Makrolaktonisierung erfolgte, verwendeten REDDY *et al.* zur Makrocyclisierung in der Totalsynthese von Gliomasolid E (**148**) eine intramolekulare HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion (Schema 36).^[108b] Sie stellten dazu zunächst aus dem orthogonal geschützten Alkohol **149** durch Veresterung mit Diethylphosphonoessigsäure das entsprechende Diethylphosphonat **150** her. Anschließend erfolgte die selektive PMB-Entschützung zum terminalen Alkohol **151** mit Ammoniumcer(IV)-nitrat (CAN), welcher dann wiederum mit DESS-MARTIN-Periodinan zum Aldehyd **152** oxidiert werden konnte. Nach Deprotonierung des Diethylphosphonoesters von **152** unter MASAMUNE-ROUSH-Bedingungen

reagierte dann das korrespondierende Phosphonat-stabilisierte Carbanion intramolekular mit dem Aldehyd in einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion zum α,β -ungesättigten Makrolakton **153** ab, aus welchem nach globaler Entschützung mit Titan(IV)-chlorid Gliomasolid E (**148**) erhalten wurde.



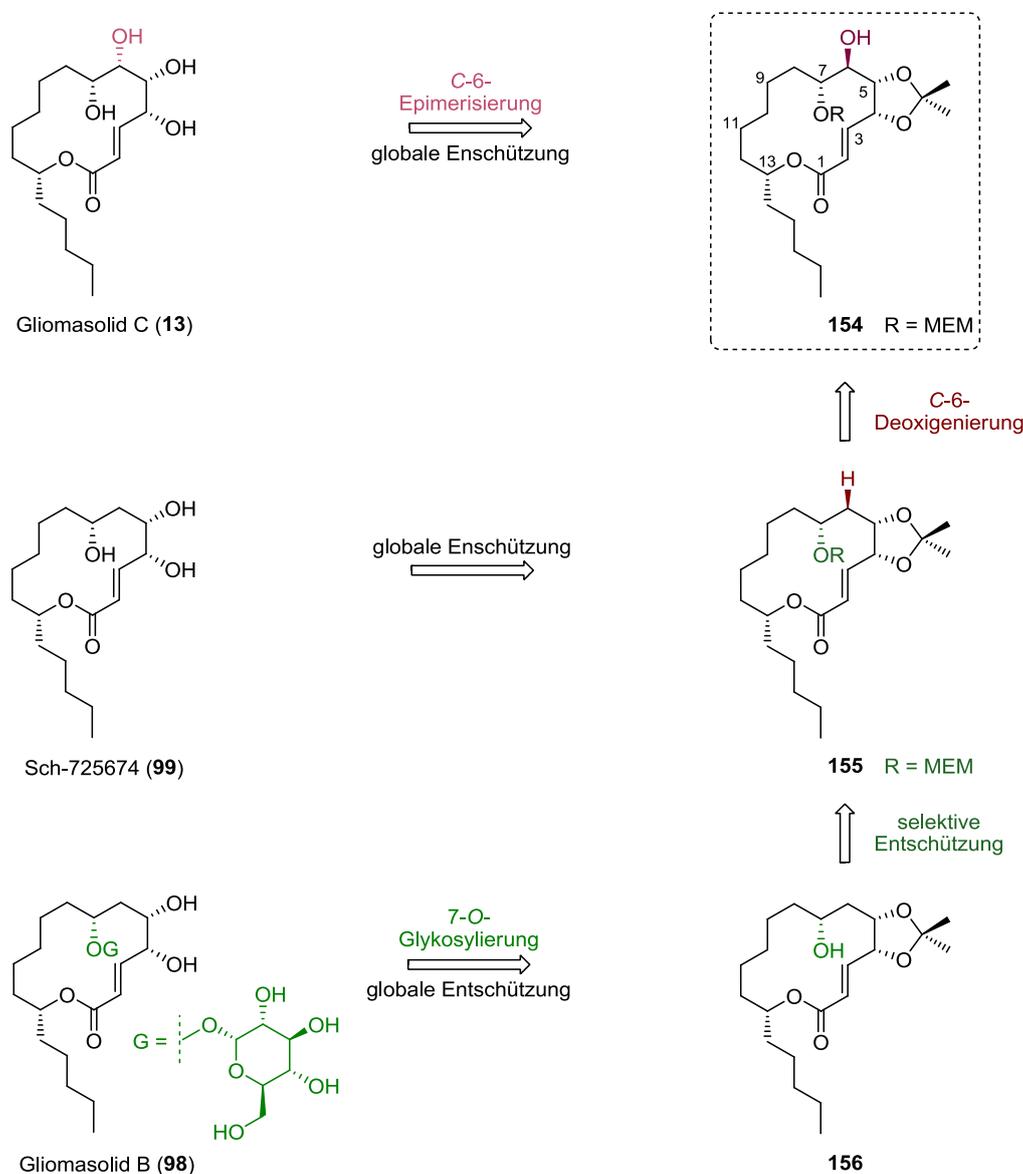
Schema 36: Intramolekulare HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion zur Makrocyclisierung in der Synthese von Gliomasolid E (**148**) nach REDDY *et al.*^[108b]

In einem ersten limitierten Test zur Abschätzung der Zytotoxizität der von ZHANG *et al.* isolierten Gliomasolide A-E (**146**, **98**, **13**, **147** und **148**) zeigte einzig Gliomasolid A (**146**) gegen humane Epithelzellen eines Zervixkarzinoms (HeLa) Aktivität im mikromolaren Bereich (IC_{50} 10.1 μ M).^[107]

4.2.2 Retrosynthetische Analyse von Gliomasolid B und C sowie von Sch-725674

Unter Berücksichtigung der für Pestalotioprolid A (**12**) entwickelten Retrosynthese (siehe 4.1.2) und der strukturellen Ähnlichkeit der Zielverbindungen können sowohl für die Synthese

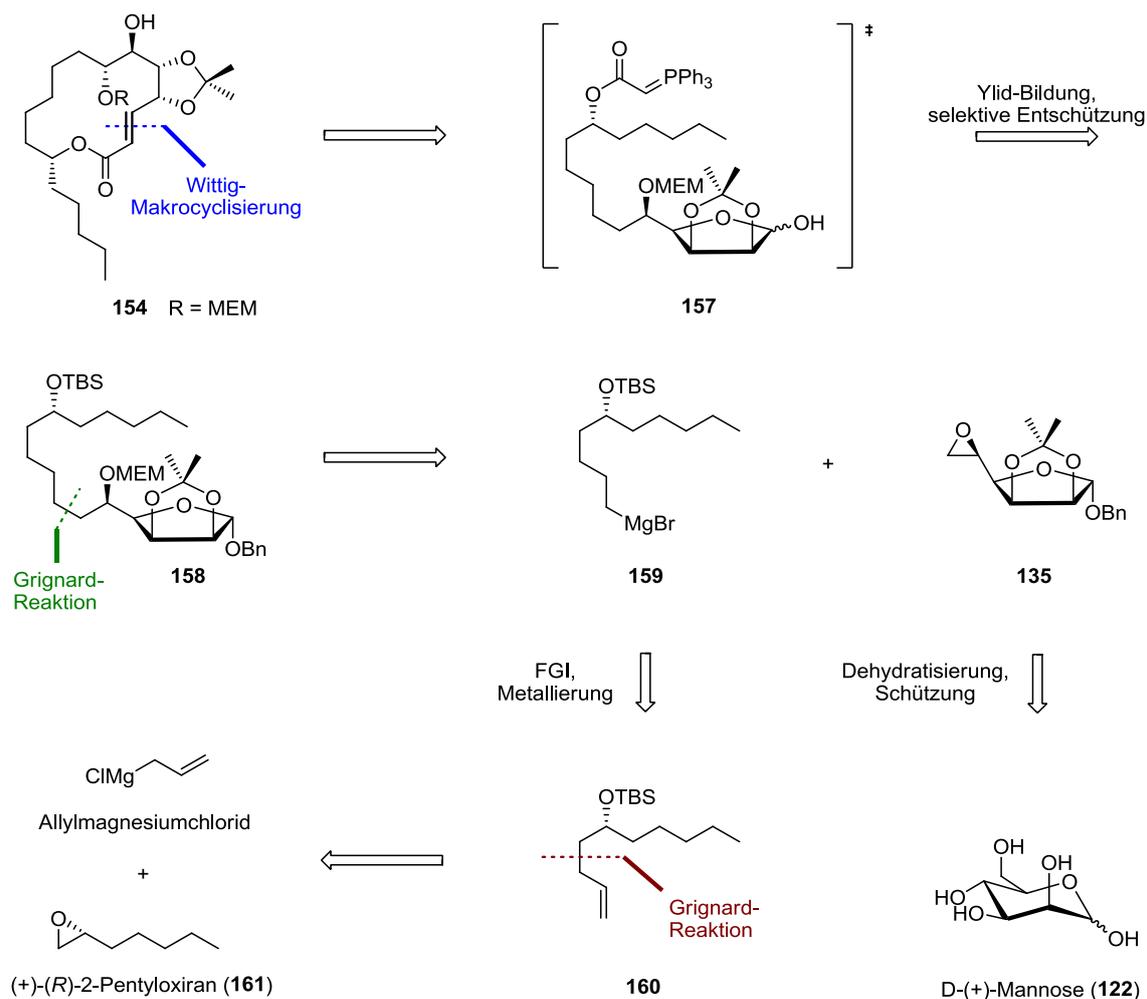
von Sch-725674 (**99**) als auch für dessen 7-*O*-glykosyliertes Derivat, das Gliomasolid B (**98**), alle enthaltenen Stereozentren aus D-(+)-Mannose (**122**) bzw. dem chiralen Pool übernommen werden. Lediglich für die Darstellung von Gliomasolid C (**13**) bedarf es einer Inversion der Hydroxy-Gruppe an C-6 (Schema 37).



Schema 37: Retrosynthetische Vereinfachung von Gliomasolid B (**98**) und C (**13**) sowie von Sch-725674 (**99**) zur gemeinsamen Vorstufe **154**.

Da der Aufbau des Makrocyclus dieser Verbindungen ebenfalls wieder *via* intramolekularer WITTIG-Reaktion aus einem stabilisierten Phosphorylid und einem Hemiacetal gemäß dem vorgestellten Baukastenprinzip erfolgen soll (siehe 2.3.3),^[10-11] lassen sich diese drei Verbindungen retrosynthetisch auf eine gemeinsame Zwischenstufe **154** zurückführen. Dabei entscheidend ist, dass durch eine orthogonale Schutzgruppenstrategie sowie die Art der Makrocyclisierung ein selektiver Zugang für weitere Manipulation an C-6 und C-7 erhalten

wird. Durch Epimerisierung der 6-Hydroxy-Funktion dieser Zwischenstufe **154** und anschließender globaler Entschützung sollte so zunächst Gliomasolid C (**13**) dargestellt werden können. Die selektive Deoxygenierung der 6-Hydroxy-Gruppe hingegen sollte zum geschützten Vorläufer **155** führen, aus welchem dann nach Entfernung aller Schutzgruppen Sch-725674 (**99**) sowie durch selektive Entschützung des Methoxyethoxymethyl-Ethers, anschließender 7-*O*-Glykosylierung und nachfolgender globaler Entschützung Gliomasolid B (**98**) dargestellt werden könnte.



Schema 38: Retrosynthetische Analyse der zentralen Vorstufe **154**.

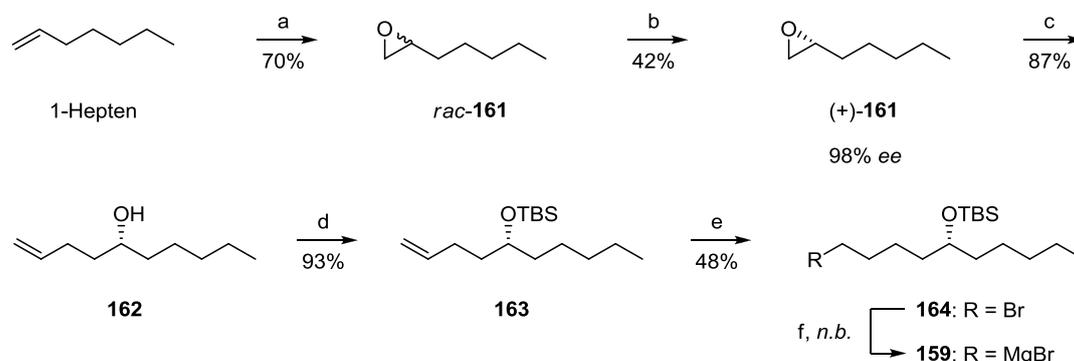
Der Makrocyclus der zentralen Zwischenstufe **154** sollte dabei nach selektiver Silyl-Entschützung des terminalen Alkohols und der Entfernung der anomeren Benzyl-Schutzgruppe von **158** in einer Domino-Reaktion aufgebaut werden. Es sollte dafür zunächst die Bildung des aus der Addition des sekundären Alkohols an Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) resultierenden stabilisierten Phosphorylids **157** erfolgen, welches dann in einer anschließenden WITTIG-Makrocyclisierung mit dem Hemiacetal des Saccharid-Bausteins abreagieren kann (Schema 38). Um dabei eine regioselektive Addition des kumulierten Ylids **8** zu gewährleisten

und gleichzeitig auf späterer Stufe den für die Darstellung von Gliomasolid B (**98**) benötigten D-(+)-Glucose-Rest nach selektiver Entschützung der dafür vorgesehen 7-Hydroxy-Funktion einführen zu können, sollte die 5-Position des Zuckerbausteins als Methoxyethoxymethyl-Ether geschützt werden. Die Veretherung des sekundären Alkohols zu **158** sollte nach direkter Öffnung des zuvor in einer Sequenz aus Schützung und Deoxygenierung aus D-(+)-Mannose (**122**) erhaltenen Epoxids **135** (siehe 4.1.3; Schema 27)^[87r, 99] mit dem GRIGNARD-Reagenz **159** erfolgen. Dieses wiederum sollte nach Silyl-Schützung und Hydroborierung mit anschließender Halogenierung in einer Cuprat-katalysierten GRIGNARD-Reaktion aus Allylmagnesiumchlorid und (+)-(R)-2-Pentyloxiran ((+)-**161**) erhalten werden.

4.2.3 Beiträge zu den Totalsynthesen von Gliomasolid B und C sowie von Sch-725674

Die Darstellung der Seitenkette **164** erfolgte ausgehend von 1-Hepten (Schema 39). Zum Aufbau des darin enthaltenen Stereozentrums wurde 1-Hepten zunächst nahezu quantitativ (GC) mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) in das entsprechende Oxiran *rac*-**161** überführt. Die dabei tatsächlich nach der Isolation und Aufreinigung erhaltene Ausbeute resultiert aus der hohen Flüchtigkeit dieser Verbindung. Selbst in größerem Maßstab konnte der Verlust trotz Wahl leicht flüchtiger Lösungsmittel und vorsichtigem Entfernen dieser nicht minimiert werden. Aus dem Racemat der beiden Epoxide *rac*-**161** konnte dann durch kinetische Racematspaltung nach JACOBSEN das benötigte (+)-(R)-2-Pentyloxiran ((+)-**161**) auf bequeme Art und Weise und mit einem akzeptablen Enantiomeren-Überschuss isoliert werden.^[109] Unter Verwendung von (R,R)-(-)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiaminocobalt(II) als chiraalem Liganden zur selektiven Oxidation erfolgte dabei zunächst aus dem Racemat *rac*-**161** die Bildung des kinetisch favorisierten Produktes, dem (*S*)-konfigurierten Diol, wohingegen (+)-**161** kaum oxidiert wurde und somit aufgrund der stark differierenden Siedepunkte durch schlichtes Überfrieren vom Reaktionsgemisch abgetrennt werden konnte. Es ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass diese kurze Reaktionssequenz generell eine anwendbare Methode zur Darstellung von nahezu enantiomerenreinen terminalen Epoxiden ist, da diese sonst auf kommerziellen Wegen gar nicht oder nur unter hohen Kosten erwerbbar wären. Nach Erhalt des Epoxids (+)-**161** erfolgte die terminale Öffnung dessen mit Allylmagnesiumchlorid in einer Cuprat-katalysierten GRIGNARD-Reaktion zum sekundären Alkohol **162** in annehmbarer Ausbeute. Die anschließende Schützung der freien Hydroxy-Gruppe lieferte ebenfalls mit guter Ausbeute den ω -En-Silyl-Ether **163**, welcher dann nach

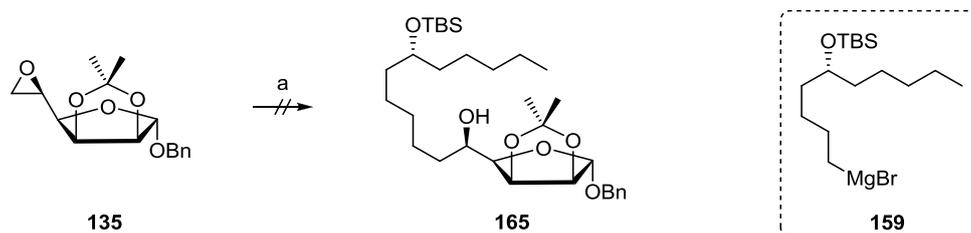
einer Vorschrift von BROWN zur Hydroborierung mit anschließender Bromierung des Organoborans zum Bromid **164** umgesetzt wurde.^[93] Auch in diesem Fall rührt die dabei erhaltene Ausbeute wieder teilweise von ungewollten Nebenreaktionen her, was in der Literatur für sterisch anspruchsvoller Substrate oder langkettige Olefine auch nur als mittelmäßig beschrieben wurde (siehe 4.1.3).



Schema 39: Darstellung der zur Kupplung an den Saccharid-Baustein **135** benötigten Seitenkette **164** durch Epoxidierung von 1-Hepten und anschließender kinetischer Racematspaltung nach JACOBSEN. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) *m*CPBA, CH₂Cl₂, rt, 24 h; (b) (*R,R*)-(-)-*N,N*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiaminocobalt(II), AcOH, THF, H₂O, 0 °C nach rt, 16 h; (c) AlMgCl, CuCN (5 mol%), THF, -25 °C nach rt, 2 h; (d) TBSCl, Imidazol, DMAP, CH₂Cl₂/DMF 3:1, rt, 24 h; (e) BH₃·THF (1.0 M in THF), THF, 0 °C nach rt, 3 h, dann Br₂, NaOMe (4.4 M in MeOH), 40 °C, 5 min; (f) Mg⁰, THF, C₂H₂Br₂ (kat.), rt, 0.5 h.

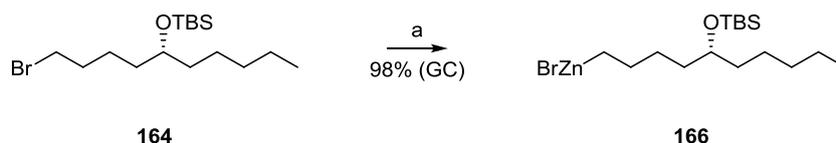
Danach sollte die Kupplung der Seitenkette **164** mit dem Epoxid des Zuckerbausteins **135**, zu dem bereits bei der Synthese von Pestalotioprolid A (**12**) ein Zugang gefunden wurde (4.1.3), in einer GRIGNARD-Reaktion erfolgen (Schema 40). Trotz jeglicher Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt weder beobachtet noch isoliert werden. Es wurden dabei sowohl das Lösungsmittel und die Menge des zunächst katalytisch eingesetzten Kupfer(I)-cyanids als auch Reaktionszeit und Temperatur variiert. Bei genauerer Betrachtung des Ansatzes zur Herstellung der GRIGNARD-Spezies **159** fiel das Ausfallen eines farblosen Feststoffes auf, was auf Magnesiumbromid und somit im Normalfall auf die Anwesenheit von Wasser im Reaktionsgemisch hindeutet. Da jedoch mit selbigen Lösungsmitteln zur gleichen Zeit andere, höchst wasser- und luftempfindliche, auf metallorganischen Reagenzien basierende Kreuzkupplungen erfolgreich und mit besten Ausbeuten durchgeführt wurden und die Reaktionsführung zur Kupplung von **135** und **164** mehrmals und gewissenhaft wiederholt wurde, kann eine Protonierung des GRIGNARD-Reagens *in situ* als Fehlerquelle weitgehend ausgeschlossen werden. Es wurde aufgrund dessen spekuliert, und da die Bildung des vermeintlichen Magnesiumbromids bei der Herstellung des Magnesiumorganyls **159** erst allmählich und nur bei höherer Temperatur einsetzte, dass bereits

vor der Zugabe von Kupfer(I)-cyanid und dem Epoxid **135** eine intramolekulare Substitution des Silyl-Ethers von **159** zu einem cyclischen Derivat erfolgt sein muss.



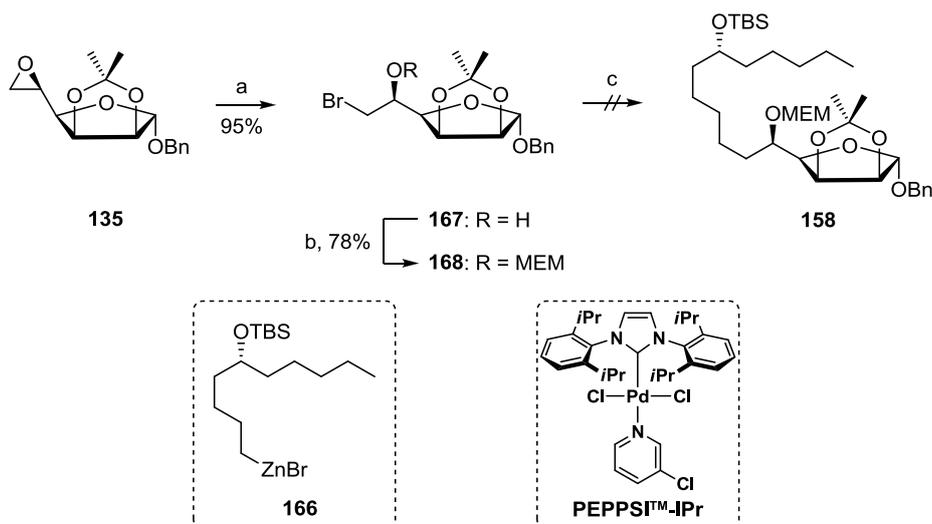
Schema 40: Versuch der Öffnung des Epoxids **135** durch das GRIGNARD-Reagenz der Seitenkette **159**. Reagenzien und Bedingungen: (a) **159**, CuCN, THF oder Et₂O, -78 °C nach ΔT, 12 h.

Es wurden jedoch keine weiteren Versuche unternommen, diese Problematik zu klären. Stattdessen wurde versucht, anstelle des Magnesiumorganyls **159** von **164** aufgrund der geringeren Nucleophilie und einer daraus verminderten Tendenz zur spontanen intramolekularen Cyclisierung das entsprechende Zinkorganyl **166** darzustellen, um dieses dann wiederum in einer NEGISHI-Reaktion, katalysiert durch einen neuartigen, speziell für C^{sp³}-C^{sp³}-Kupplungen entwickelten Palladium-Katalysator (PEPPSITM-IPr),^[110] an das aus dem Epoxid **135** darstellbare Halohydrin **167** zu koppeln. Die Herstellung des Zinkorganyls **166** aus dem terminalen Bromid **164** erfolgte nach einigen Versuchen und deren Optimierung problemlos und nahezu quantitativ (GC) in 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (DMI) durch eine eigene Modifizierung der Methode von HUO (Schema 41).^[111] Im Vergleich zu anderen Methoden zur Generierung von Organozink-Verbindungen (z.B. Metathese-Reaktion, Oxidative Addition nach RIEKE, direkte Metallierung oder Metall-Halogen-Austausch) ist diese somit als eine zuverlässige und vor allem sehr bequeme Alternative anzusehen. 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (DMI) wurde deshalb anstelle der bekannten Lösungsmittelsysteme (DMA, DMF, DMSO, DMPU und NMP) zur Herstellung des Zinkorganyls **166** verwendet, da nach ORGAN *et al.* für jede Art der NEGISHI-Kupplung mit PEPPSITM-Katalysatoren nur jeweils ein bestimmtes Solventsystem, in diesem Falle einer C^{sp³}-C^{sp³}-Kupplung nämlich Tetrahydrofuran/ 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon im Verhältnis 2:1, zu brauchbaren Umsätzen führt.^[110d] Somit konnte das Zinkorganyl **166** direkt weiter umgesetzt werden ohne dass eine Isolation dessen oder ein Wechsel des Lösungsmittels nötig waren.



Schema 41: Darstellung des für die NEGISHI-Kupplung zur Anbindung an den Zuckerbaustein **168** benötigten Zinkorganyls **166** aus dem terminalen Bromid **164** nach Huo.^[111] *Reagenzien und Bedingungen:* (a) Zn^0 , I_2 (5 mol%), DMI, 80 °C, 12 h.

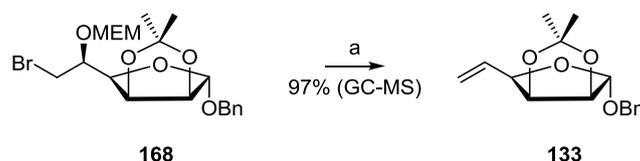
Die Darstellung des Halohydrins **167** erfolgte dann durch Umsetzung des Epoxids **135** mit Magnesiumbromid-Diethyletherat (Schema 42) mit nahezu quantitativer Ausbeute und ohne dass eine weitere Aufreinigung von Nöten war. Die anschließende Schützung der so erzeugten Hydroxy-Funktion von **167** zum Methoxyethoxymethyl-Ether **168** verlief zwar wahrscheinlich aufgrund des sterischen Anspruchs zu Beginn leicht schleppend, jedoch letztendlich mit akzeptablen Ausbeuten. Allerdings konnte auch dieser Saccharid-Baustein **168** nicht *via* PEPPSI™-IPr-katalysierter NEGISHI-Reaktion mit dem Zinkorganyl **166** zum vollgeschützten ω -Hydroxy-Hemiacetal **158** verknüpft werden.



Schema 42: Öffnung des Epoxids **135** zum Halohydrin **167** und Versuch der $\text{C}^{\text{sp}^3}\text{-C}^{\text{sp}^3}$ -Kupplung dessen Methoxyethoxymethyl-Ether **168** mit dem Zinkorganyl **166** in einer NEGISHI-Reaktion katalysiert durch PEPPSI™-IPr. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) $\text{MgBr}\cdot\text{Et}_2\text{O}$, Et_2O , rt, 3 h; (b) MEMCl, DIPEA, DMAP, CH_2Cl_2 , rt, 22 h; (c) **166**, PEPPSI™-IPr (2 mol%), LiBr, THF/DMI 2:1, rt, 2 h.

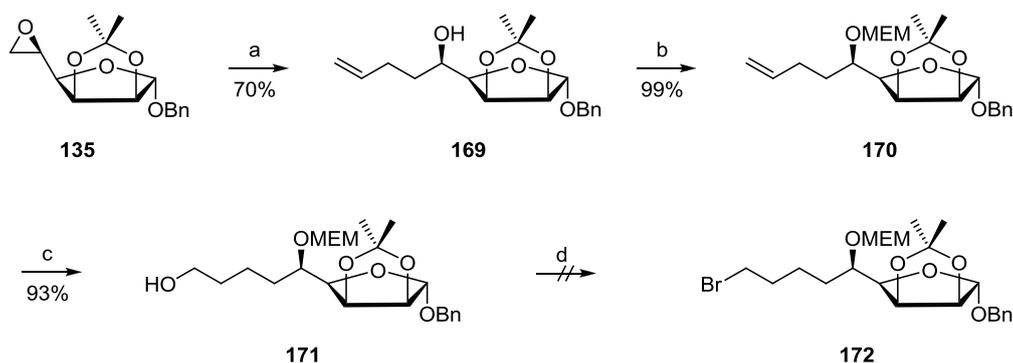
Obwohl diese Reaktion in der Literatur als sehr zuverlässig für einfachere, zum Teil nur lineare Substrate beschrieben wird,^[110d] stellt der vicinale Methoxyethoxymethyl-Ether von **168** scheinbar sterisch eine zu große Hinderung für den aktiven Palladium-Komplex dar, so dass nach erfolgter Aktivierung des Katalysators durch zwei Moleküle des Zinkorganyls **166** zur Pd^0 -Spezies entweder keine oxidative Addition mehr an das Bromid **168** möglich war, oder falls diese stattgefunden hat, keine Transmetallierung mehr erreicht werden konnte. Um dieser

Problematik entgegenzuwirken sollte deshalb dann das geschützte Halohydrin **168** zur umgekehrten Kupplung in sein entsprechendes Zinkorganyl überführt werden, so dass nach erfolgreicher Aktivierung des Katalysators zur Pd⁰-Verbindung auf jeden Fall eine Oxidative Addition aufgrund des geringeren sterischen Anspruchs der Seitenkette **164** möglich sein sollte (Schema 43). Es stellte sich jedoch heraus, dass das als Methoxyethoxymethyl-Ether geschützte Halohydrin **168** unter Einwirkung von Zink in 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon bei 80 °C zur Eliminierung neigt. Es wurde sowohl im roh-NMR-Spektrum als auch mittels GC-MS nur das bereits bekannte Olefin **133** beobachtet. Eine Isolierung dessen erfolgte aufgrund der geringen Ansatzgröße nicht. Da für die Synthese von Gliomasolid B (**98**) die selektive Entschützung der 7-Hydroxy-Funktion unverzichtbar ist und keine sterisch anspruchslosere, ebenso orthogonal zu entfernende und dabei zuverlässige Schutzgruppe wie Methoxyethoxymethyl gefunden werden konnte, wurde diese Syntheserute an dieser Stelle eingestellt.



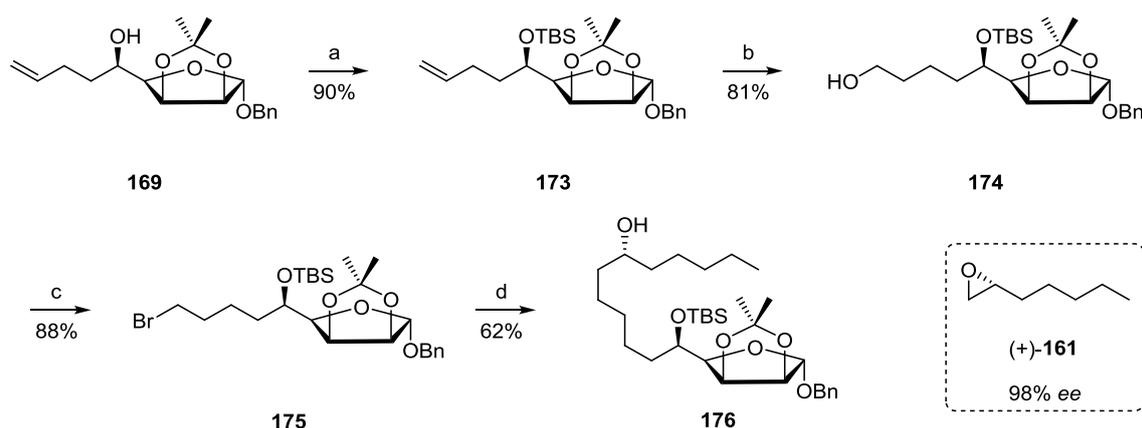
Schema 43: Eliminierung des geschützten Halohydrins **168** zum terminalen Olefin **133** beim Versuch der Herstellung des entsprechenden Zinkorganyls. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) Zn⁰, I₂ (5 mol%), DMI, 80 °C, 12 h.

Nachdem die Verbindung der beiden Bausteine somit weder durch eine GRIGNARD-Addition des Magnesiumorganyls **159** an das Epoxid **135** noch durch eine NEGISHI-KUPPLUNG des analogen Zinkorganyls **166** an das geschützte Halohydrin **168** bewerkstelligt werden konnte, sollte die Seitenkette linear am Zucker aufgebaut werden (Schema 44). Es erfolgte dazu zuerst die Öffnung des Epoxids **135** mit dem kommerziell erhältlichen Allylmagnesiumchlorid in annehmbarer Ausbeute, was ein weiteres Indiz für das Scheitern der direkten Addition der Seitenkette **159** aufgrund einer intramolekulare Cyclisierung des GRIGNARD-Reagens ist. Nach anschließender nahezu quantitative Schützung des so entstandenen sekundären Alkohols **169** als Methoxyethoxymethyl-Ether **170** sollte das terminale Olefin ebenfalls nach der bereits angewandten Methode von BROWN zur einstufigen Bromierung terminaler Olefine *via* Hydroborierung weiter zum Bromid **172** umgesetzt werden.^[93] Allerdings zersetzte sich das aus dem Saccharid-Baustein **170** gebildete Organoboran bei der Zugabe von Brom (DC). Deshalb wurde zunächst das Organoboran oxidativ im basischen mit Wasserstoffperoxid aufgearbeitet, so dass der terminale Alkohol **171** erhalten wurde, welcher dann mit *N*-Bromsuccinimid und Triphenylphosphin nachträglich zu **172** bromiert werden sollte. Doch auch unter diesen Bedingungen kam es zur Spaltung des Methoxyethoxymethyl-Ethers.



Schema 44: Versuch des linearen Aufbaus der Seitenkette am Saccharid-Baustein in Gegenwart eines Methoxyethoxymethyl-Ethers. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) $\text{AlI}(\text{MgCl})_2$, CuCN (10 mol%), THF, -70°C nach rt, 12 h; (b) MEMCl, DIPEA, DMAP, CH_2Cl_2 , rt, 5 h; (c) BH_3 -THF (1.0 M in THF), THF, 0°C nach rt, 1.5 h, dann H_2O_2 (30% in Wasser), EtOH, NaOH (6.0 M), rt, 0.5 h; (d) NBS, PPh_3 , CH_2Cl_2 , 0°C nach rt, 5 h.

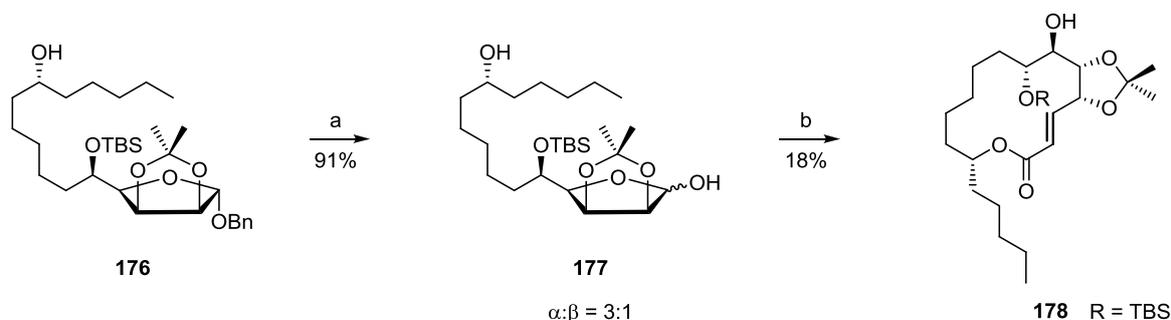
Da aufgrund der geänderten Synthesepaltung die Seitenkette nun ja linear aufgebaut werden sollte und somit eine Silyl-Schätzung des sekundären Alkohols dieser für eine Kreuzkupplung oder GRIGNARD-Reaktion nicht mehr nötig ist, konnte als alternative Schutzgruppe anstelle des verwendeten Methoxyethoxymethyl-Ethers auf den *tert*-Butyldimethylsilyl-Ether bei dieser Problematik zurückgegriffen werden (Schema 45). Es konnte so nach anfänglicher Silyl-Schätzung des aus der Epoxid-Öffnung resultierenden Alkohols **169** zum TBS-Ether **173** die selbige Synthesestrategie mit nahezu ähnlichen Ausbeuten wie bereits in Schema 44 beschrieben, angewendet werden, so dass auch hier der terminale Alkohol **174** erhalten wurde. Dieser konnte dann jedoch mit *N*-Bromsuccinimid und Triphenylphosphin ohne Verlust der Schutzgruppe in das entsprechende Bromid **175** überführt werden. Die nachfolgende Präparation des GRIGNARD-Reagens aus diesem, welches für die Kupplung mit dem Epoxid (+)-**161** benötigt wurde, bereitete jedoch ähnliche Schwierigkeiten, wie sie bereits bei der Herstellung des Magnesiumorganyls **159** zur Anbindung der anfänglich geplanten Seitenkette **164** an das Epoxid **135** (gezeigt in Schema 38) beobachtet wurden. Um diese Problematik zu umgehen wurde das Bromid **175** zunächst bei -78°C in Diethylether durch Zugabe von *tert*-Butyllithium zum entsprechenden Lithiumorganyl umgesetzt. Anschließend wurden sofort Kupfer(I)-cyanid und (+)-(*R*)-2-Pentyloxiran ((+)-**161**) zugefügt und das Kältebad entfernt, so dass das gewünschte Kupplungsprodukt **176** in zumindest mäßiger Ausbeute isoliert werden konnte.



Schema 45: Linearer Aufbau der Seitenkette am Saccharid-Gerüst mit neuer Schutzgruppenstrategie. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) TBSCl, Imidazol, DMAP, CH₂Cl₂/DMF 3:1, rt, 3 d; (b) BH₃·THF (1.0 M in THF), THF, 0 °C nach rt, 2 h, dann H₂O₂ (30% in Wasser), EtOH, NaOH (6.0 M), rt, 0.5 h; (c) NBS, PPh₃, CH₂Cl₂, rt, 16 h; (d) *t*-BuLi, (+)-**161**, CuCN (10 mol%), Et₂O. -78 °C nach rt, 1 h.

Um daraus dann das für die WITTIG-Makrocyclisierung benötigte Hemiacetal **177** freizusetzen, wurde der Benzylether von **176** durch katalytische Hydrierung in guter Ausbeute entfernt (Schema 46). Es konnte im ¹H-NMR-Spektrum des Produkts **177** nach Einstellung des dynamischen Gleichgewichts ein Anomerenverhältnis α : β von 3:1 beobachtet werden. Für die nachfolgende Makrocyclisierung wurde das ω -Hydroxy-Hemiacetal **177** zunächst in Toluol gelöst und in der Siedehitze mit einer stöchiometrischen Menge an Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) versetzt. Nach mehreren Stunden bei dieser Temperatur wurden allerdings teilweise Zersetzung sowie noch unverbrauchtes Edukt beobachtet (DC), weshalb die Zugabe eines weiteren Äquivalents des kumulierten Ylids **8** erfolgte. Nachdem kein Edukt mehr vorhanden war, konnte jedoch *via* Dünnschichtchromatographie und roh-NMR keine nennenswerte Menge mehr an Produkt identifiziert werden. Es wurde deshalb zunächst bei Raumtemperatur das in Toluol gelöste ω -Hydroxy-Hemiacetal **177** ebenfalls mit einer stöchiometrischen Menge Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) versetzt. Nach mehreren Stunden Rühren bei selbiger Temperatur konnte allerdings kaum Umsatz beobachtet werden (DC), weshalb begonnen wurde, vorsichtig zu heizen. Bei 80 °C konnte neben der langsamen Abnahme des Edukts **177** sowie beginnender Zersetzung ein definiertes Produkt ausgemacht werden, was bei konstanter Temperatur stabil zu sein schien (DC). So dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und mittels Säulenchromatographie die definierte Verbindung isoliert, welche sich dann als das gewünschte Cyclisierungs-Produkt **178** erwies. Da die Ausbeute bei diesem Versuch bei weniger als 5% lag, wurde im darauffolgenden Experiment auf ein langsames Hochheizen des Ansatzes verzichtet und stattdessen gleich eine Temperatur von 80 °C eingestellt. Es zeigte sich, dass hierbei schon nach kurzem selbiges

Produkt **178** gebildet wurde während eine komplette Abnahme des Edukts **177** nicht zu erkennen war (DC). Daher wurde noch ein halbes Äquivalent Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) zugegeben, was jedoch auch nicht zu vollständigem Umsatz führte, sondern scheinbar eher die Zersetzung des bereits gebildeten Produkts **178** förderte. Die Reaktion wurde an dieser Stelle abgebrochen und das Makrolid **178** isoliert. Eine deutliche Verbesserung der Ausbeute konnte dabei nicht verzeichnet werden. Daraufhin wurde in einem neuen Versuch das ω -Hydroxy-Hemiacetal **177** wieder in Toluol gelöst, mit einer stöchiometrischen Menge des kumulierten Ylids (**8**) versetzt und anschließend im fest verschlossenen Bombenrohr kontinuierlich für 16 h auf 80 °C gehalten. Auch hier konnte noch *via* Dünnschichtchromatographie eine nicht zu verachtende Menge an Edukt beobachtet werden, allerdings wurden so nach Säulenchromatographie 18% der zentralen Zwischenstufe **178** isoliert, was eine deutliche Steigerung des Umsatzes bedeutet.

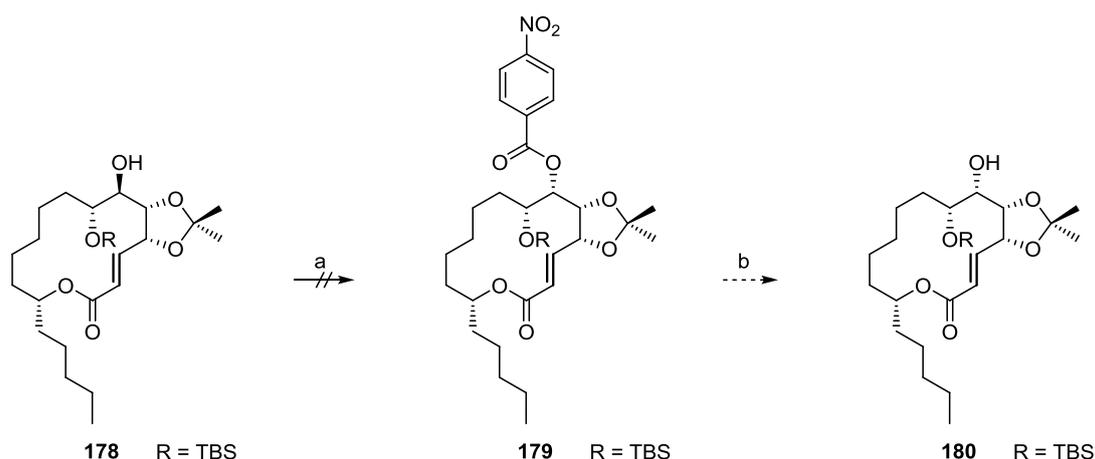


Schema 46: Entschützung des Benzylethers **176** zum Hydroxy-Hemiacetal **177** und anschließende WITTIG-Makrocyclisierung dessen mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) zur zentralen Zwischenverbindung **178**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) H₂ (atmosphärischer Druck), Pd/C (10 Gew%), EtOAc, rt, 2 h; (b) PhP₃CCO (**8**), Toluol, 80 °C, 16 h.

Nach dieser Optimierung wurde auch versucht, eine Umsatzsteigerung durch Wahl des verwendeten Lösungsmittels zu erzielen. Jedoch brachte der Einsatz von Tetrahydrofuran und Benzol, welche für diese Reaktionen prädestiniert sind, keine deutliche Verbesserung. Vielmehr wurde dabei beobachtet (DC), dass nach einer gewissen Reaktionszeit ein Maximum an Produkt **178** entstanden ist, was jedoch mit steigender Temperatur, längerer Reaktionszeit oder der Zugabe weiterer Mengen an Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) langsam wieder abnimmt, während die Menge an Zersetzungsprodukten kontinuierlich steigt.

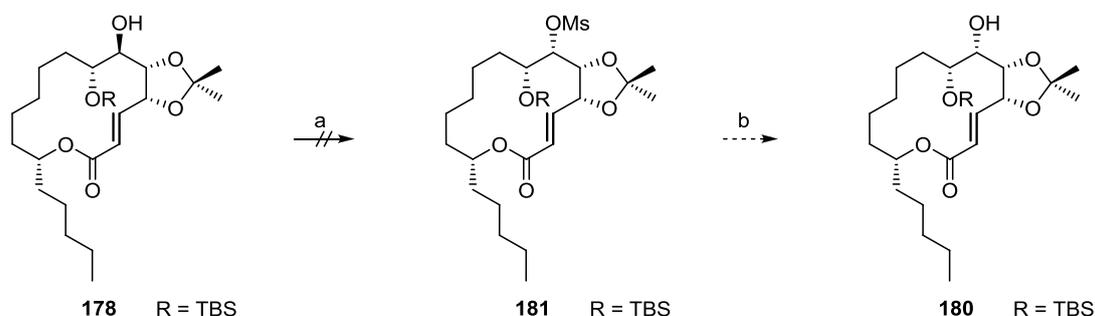
Mit der zentralen Zwischenstufe **178** auf der Hand sollte dann die Epimerisierung dessen an C-6 *via* MITSUNOBU-Invertierung erfolgen, so dass nach Verseifung des dabei entstehenden Benzoates **179** das orthogonal geschützte Gliomasolid C **180** erhalten wird (Schema 47).^[112] Es wurde hierbei zunächst bewusst *para*-Nitrobenzoesäure als Nucleophil ausgewählt, da aufgrund der elektronenziehenden Wirkung der Nitro-Gruppe eine Verseifung des Benzoates

schneller erfolgen sollte als die Hydrolyse des Laktons von **179**. Die Reaktion wurde dann zuerst wie in Literatur ursprünglich beschrieben,^[113] mit Diethylazodicarboxylat (DEAD) als Aktivierungsreagenz durchgeführt. Dabei wurde zuerst eine Lösung von Triphenylphosphin, der Carbonsäure und dem Alkohol **178** bei 0 °C in THF angesetzt und dann langsam mit Diethylazodicarboxylat versetzt. Es wurde auf die Weise jedoch kein Umsatz beobachtet, so dass das Edukt **178** fast vollständig reisoliert werden konnte. Auch zeigte die gleiche Reaktionsführung, nur mit dem stabileren und weniger pyrophoren Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) keinerlei Verbesserung. Auch eine Variante der MITSUNOBU-Reaktion, in der zunächst das Azodicarboxylat und Triphenylphosphin bei 0 °C vorgelegt und anschließend nacheinander Alkohol und Carbonsäure zugegeben werden, brachte keinen Erfolg.^[114] Es wurden danach noch weitere Versuche zur Epimerisierung unternommen, in denen sowohl Benzoesäure eingesetzt wurde, die nucleophiler sein sollte als ihr nitriertes Derivat, als auch Trifluoressigsäure, die sterisch weniger anspruchsvoll sein sollte als die beiden anderen Carbonsäuren. Doch konnte hierbei – auch nach Erhöhung der Temperatur – ebenfalls kein Umsatz festgestellt werden. Da mittels Dünnschichtchromatographie keine Abnahme des Eduktes **178** beobachtet wurde, ist aufgrund des vorgeschlagenen Mechanismus der MITSUNOBU-Reaktion davon auszugehen, dass keine Addition des Alkohols **178** an das aktivierte Triphenylphosphin stattgefunden hat. Weiter konnte nach wässriger Aufarbeitung der angestellten Versuche stets das aus dem Azodicarboxylat resultierende Hydrazin zusätzlich zum Edukt **178** isoliert werden, was diese These unterstreicht. Es wurden an dieser Stelle alle Versuche zur Epimerisierung an C-6 *via* MITSUNOBU-Reaktion eingestellt.



Schema 47: Versuche Epimerisierung der 6-Hydroxy-Funktion von **178** *via* MITSUNOBU-Inversion und anschließende Verseifung des Benzoates **179** zum orthogonal geschützten Gliomasolid C **180**. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) DEAD/DIAD, PPh₃, *p*-NO₂C₆H₄CO₂H/PhCO₂H/TFA, THF, 0 °C nach rt, 12 h; (b) NaOH (0.5 M), THF, rt, 6 h.

Eine weitere Möglichkeit zur Epimerisierung, welche im Prinzip die Grundlage der MITSUNOBU-Reaktion darstellt, ist die Generation einer guten Abgangsgruppe aus der zu invertierenden Hydroxy-Gruppe und die anschließende nucleophile Substitution dieser *via* S_N2 -Reaktion. Als geeignete Nucleofuge werden hierfür standardmäßig die Ester der Methansulfonsäure eingesetzt, welche anschließend im basisch-wässrigem durch Hydroxid-Ionen substituiert werden können. Analog einer Vorschrift von LINDER und SCHOBERT, in der auf diese Art das kommerziell günstig erhältliche L-Laktat in sein nicht natürliches und daher teureres Enantiomer überführt werden konnte,^[115] wurde daher versucht, aus dem Alkohol **178** den entsprechenden Methansulfonsäureester **181** zu erzeugen, um diesen dann mit einem Hydroxid-Ion unter Inversion zum orthogonal geschützten Gliomasolid C **180** zu substituieren. (Schema 48). Dazu wurde **178** in Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit Methansulfonylchlorid und Triethylamin versetzt.

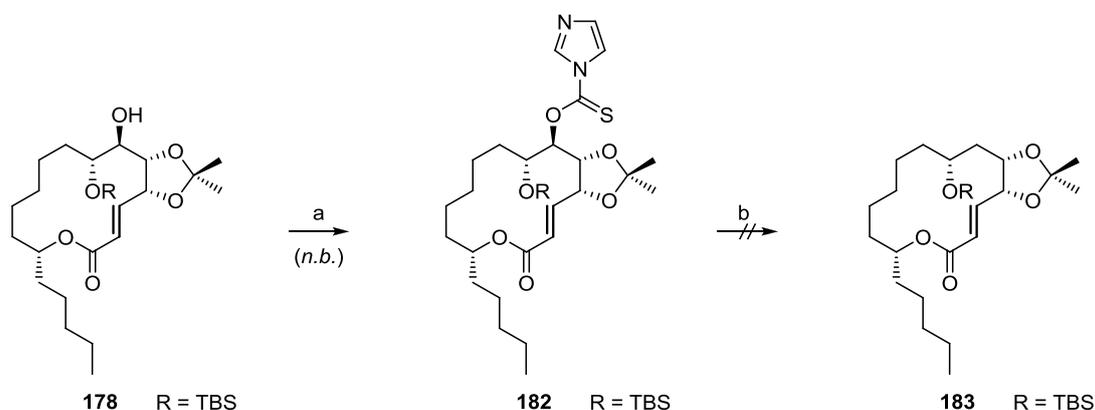


Schema 48: Versuchte Epimerisierung der 6-Hydroxy-Funktion von **178** durch Generation einer geeigneten Abgangsgruppe und deren Substitution *via* S_N2 -Reaktion im basisch-wässrigen durch Hydroxid-Ionen. *Reagenzien und Bedingungen:* MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C nach rt, 16 h; (b) Ca(OH)₂, H₂O, rt, 20 h.

Auch hierbei konnte kein Umsatz beobachtet werden, was auf eine starke sterische Abschirmung der 6-Position zurückzuführen ist, die zum einen aus dem vicinalen Silyl-Ether und zum anderen aus der durch die Acetonid-Schätzung des Diols hervorgerufene rigide Struktur hervorgerufen wird. Letztendlich konnte somit keine Epimerisierung der 6-Position der zentralen Zwischenstufe **178** erreicht werden, so dass eine Totalsynthese von Gliomasolid C (**13**) durch die anvisierte Synthesestrategie nicht zu bewerkstelligen war, weshalb die Arbeiten hierzu zugunsten anderer Projekte eingestellt wurden.

Die Darstellung des geschützten Sch-725674 **99**, was gleichzeitig auch die Vorstufe zur Synthese von Gliomasolid B (**98**) ist, sollte durch die Desoxygenierung am C-6 der zentralen Zwischenstufe **178** nach BARTON und MCCOMBIE erfolgen (Schema 49).^[116] Für diese Methode der Desoxygenierung sollte zuerst der Alkohol **178** zum entsprechenden Thionurethan **182** mit Thiocarbonyldiimidazol (TCDI) umgesetzt werden. Dieses sollte dann radikalisch unter

Zuhilfenahme von Azobis(isobutyronitril) (AIBN) als Radikalstarter und Tri-*n*-butylzinnhydrid als Wasserstoffquelle zu **183** desoxygeniert werden.^[117] Zunächst wurde dazu der Alkohol **178** zusammen mit einer stöchiometrischen Menge an Thiocarbonyldiimidazol in Dichlorethan verkocht. Es konnte hierbei jedoch nach einigen Stunden nur geringer Umsatz beobachtet werden (DC), weshalb die Zugabe vier weiterer Äquivalente an Thiocarbonyldiimidazol erfolgte. Doch auch dadurch konnte nach 48 h Erhitzen unter Rückfluss nur eine geringe Steigerung des Umsatzes erreicht werden, weshalb die Reaktion abgebrochen und wässrig aufgearbeitet wurde. Aufgrund der geringen Ansatzgröße (< 3 mg), der fast gleichen R_f -Werte von Edukt **178** und Produkt **182** und in Anbetracht dessen, dass dies die letzte verfügbare Menge der zentralen Zwischenstufe **178** war, wurde auf eine säulenchromatographische verzichtet.

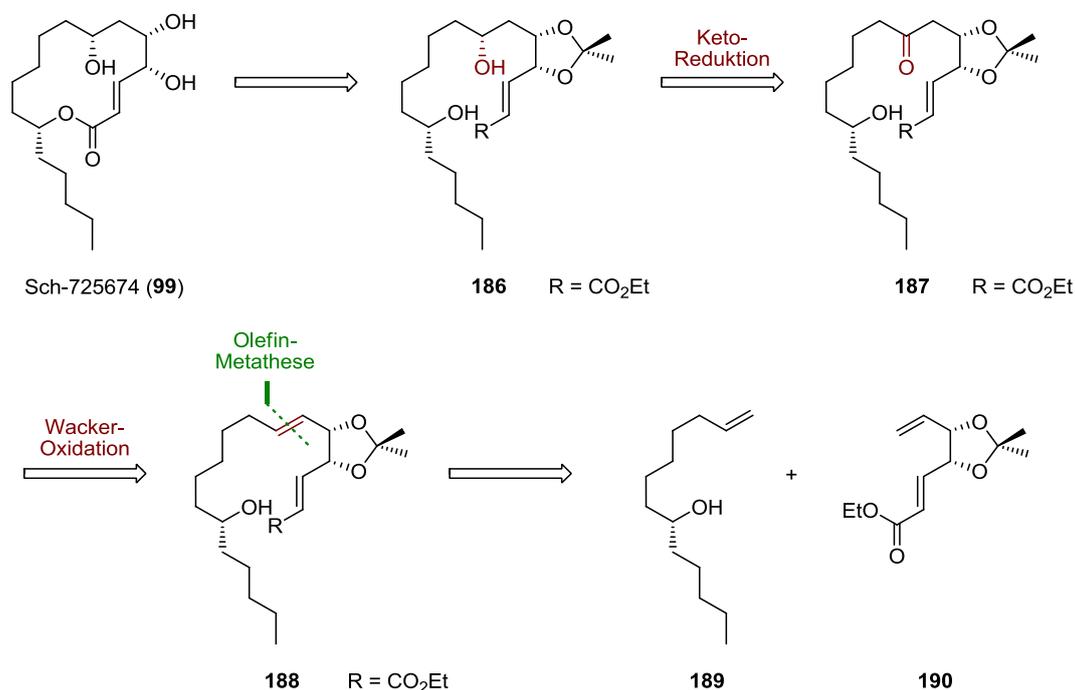


Schema 49: Versuchte Desoxygenierung der 6-OH-Funktion der zentralen Zwischenstufe **178** nach BARTON und McCOMBIE zum geschützten Sch-725674 **183**. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) TCDI, DCE, ΔT , 48 h; (b) *n*-BuSnH, AIBN, Toluol, ΔT , 48 h.

Stattdessen wurde versucht, das Gemisch aus noch vorhandenem Edukt **178**, dem nicht reagierten Thiocarbonyldiimidazol und einer geringen Menge des Thionurethans **182**, welche *via* roh-NMR und LC-MS identifiziert werden konnte, mit einem großem Überschuss an Tri-*n*-butylzinnhydrid und Azobis(isobutyronitril) umzusetzen. Da die BARTON-McCOMBIE-Desoxygenierung eine hohe Chemoselektivität aufweist, sollte hierbei nur das Thionurethan **182** abreagieren. Nach längerer Reaktionszeit wurde dann auch die langsame, aber stetige Abnahme sowohl von **182** als auch der zentralen, noch enthaltenen Zwischenstufe **178** *via* Dünnschichtchromatographie beobachtet. Nach vollständigem Umsatz erfolgte dann die wässrige Aufarbeitung. Es konnte danach im gemessenen roh-NMR-Spektrum jedoch kein desoxygeniertes Produkt **183** mehr identifiziert werden. Ebenso zeigte sich, dass das Edukt **178** gänzlich verschwunden war. Allerdings konnte darin eine neue Verbindung **184** identifiziert werden, die wahrscheinlich induziert durch die noch vorhandene, als Hilfsbase fungierende

4.2.4 Zwischenzeitlich erschienene Totalsynthese von Gliomasolid C und Sch-725674

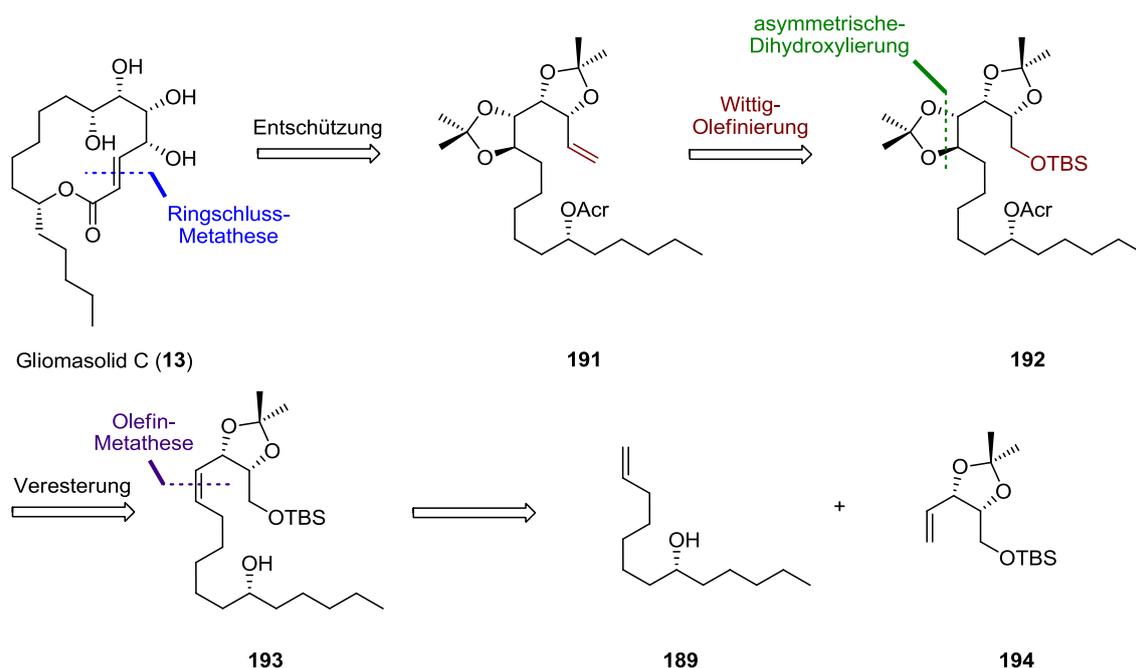
SEETHARAMSINGH *et al.* gingen in ihrer retrosynthetischen Vereinfachung von Sch-725674 (**99**) zunächst von einer YAMAGUCHI-Makrolaktonisierung aus, wodurch die *seco*-Säure **186** erhalten wurde (Schema 51).^[106a] Der Aufbau der isolierten Hydroxy-Funktion in 7-Position davon sollte durch stereoselektive Reduktion des Ketons **187** erfolgen, welches wiederum durch eine WACKER-artige Oxidation aus dem terminalen Olefin **188** erhalten werden kann. **188** sollte durch eine Olefinmetathese aus den beiden Bausteinen **189** und **190** darzustellen sein. Die darin enthaltenen Stereozentren sollten im Falle des Acetonid-geschützten Diols **190** aus D-Ribose entnommen werden wohingegen der sekundäre Alkohol **189** durch Öffnung eines chiralen Epoxids *via* GRIGNARD-Reaktion aufgebaut werden sollte. Es konnte so Sch-725674 (**99**) ausgehend von **189** und **190** innerhalb von nur sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 9.6% aufgebaut werden. Generell bietet diese Methode auch einen Zugang zur Darstellung von Gliomasolid B (**98**), da aufgrund einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie die selektive Glykosylierung der 7-Hydroxy-Gruppe möglich ist. Weitere Arbeiten dazu sollten noch folgen.



Schema 51: Retrosynthese von Sch-725674 (**99**) nach SEETHARAMSINGH *et al.*^[106a]

Durch eine ähnliche Synthesestrategie konnten SEETHARAMSINGH *et al.* dann auch Gliomasolid C (**13**) darstellen (Schema 52).^[106a] Nach retrosynthetischer Vereinfachung dessen durch eine Ringschlussmetathese und globale Entschützung wurde dabei zunächst das Dien **191** erhalten. Während das darin enthaltene terminale Olefin aus einer WITTIG-Reaktion mit dem aus **192**

darstellbaren Aldehyd generiert werden, so sollte die α,β -ungesättigte Lakton-Einheit aus der Veresterung mit Acrylsäure resultieren. Die Einführung der *anti*-ständigen Acetonid-geschützten Glykol-Einheit von **192** sollte durch eine asymmetrische Dihydroxylierung der Doppelbindung von **193** nach SHARPLESS zu bewerkstelligen sein, wobei diese ebenfalls durch eine Olefinmetathese aus den zwei Bausteinen **189** und **194** aufgebaut werden kann, die analog zu den in der Retrosynthese von Sch-725674 (**99**) beschriebenen Edukten erhalten werden können. Insgesamt konnte so Gliomasolid C (**13**) in sechs Stufen und mit einer Gesamtausbeute von 14.0% aus den Bausteinen **189** und **194** zum ersten Mal dargestellt werden.



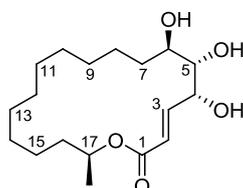
Schema 52: Retrosynthese von Gliomasolid C (**13**) nach SEETHARAMSINGH *et al.*^[106a]

Es ist jedoch an dieser Stelle anzumerken, dass die in beiden Synthesen verwendeten Grundbausteine **189** und **190** bzw. **194** nicht kommerziell erhältlich sind und daher einige Stufen zu deren Darstellung investiert werden müssen, was die Totalsynthese dann doch etwas länger erscheinen lässt und somit auch die Gesamtausbeute schmälert. Nichtsdestotrotz stellt die Arbeit von SEETHARAMSINGH *et al.* einen interessanten Zugang zur Familie der Gliomasolide dar, aus dem letztendlich auch 2017 die Totalsynthese des Derivats D (**147**) hervorging, wodurch dessen absolute und bis dato unbekannte Konfiguration bestimmt werden konnte.^[108a]

4.3 (+)-Aspicilin

4.3.1 Isolation, Eigenschaften und bekannte Synthesen von (+)-Aspicilin

Das 18 gliedrige Makrolid (+)-Aspicilin (**14**) wurde erstmals 1900 von HESSE aus der Flechte *Aspicilia calcarea*, welche heute auch unter dem Namen *Circinaria calcarea* bekannt ist, isoliert (Abbildung 14). HESSE fand diese Art von Krustenflechte zwischen Besigheim und Hessigheim am rechten Ufer des Neckars in einer Höhe von ca. 20 m, fest verwachsen auf Kalksteinfelsen. Nach Auskochen dieser nur schwer zu erntenden Flechten und anschließender Umkristallisation des so erhaltenen Extrakts konnte er eine neutrale Substanz in Form von farblosen Prismen mit einem Schmelzpunkt von 178.5 °C isolieren, die er als (+)-Aspicilin (**14**) benannte.^[118] Ebenso konnte HESSE selbiges Flechtenmakrolid 1904 aus der Gesteinsflechte *Aspicilia gibbosa*, die auf Porphyrfelsen in Baden-Baden beheimatet ist, isolieren. Er revidierte hierbei den Schmelzpunkt auf 150 °C,^[119] was mit der bis *dato* publizierten Literatur im Einklang steht.^[87j, 87l, 87o, 87r] Heutzutage werden beide Flechtenarten unter dem offiziell anerkannten Namen *Circinaria calcarea* und *Circinaria gibbosa* geführt; ebenfalls gebräuchlich sind die Bezeichnungen *Lecanora calcarea* und *Lecanora gibbosa* (auch *Lecanora viridula*). Aus letzterer isolierte HUNECK 1966 ebenfalls (+)-Aspicilin (**14**), wobei er mittels Elementaranalyse erstmals die genaue Summenformel C₁₈H₃₀O₄ ermitteln konnte.^[120] Zusammen mit SCHREIBER und STEGLICH erfolgte dann 1973 die Aufklärung der Struktur des Flechtenmakrolids,^[121] wobei die absolute Konfiguration (2*E*,4*R*,5*S*,6*R*,17*S*) erst 1985 von QUINKERT *et al.* durch zweidimensionale NMR-Spektroskopie sowie eine Röntgenkristallstrukturanalyse bestimmt werden konnte.^[87v]



(+)-Aspicilin (**14**)

Abbildung 14: Struktur des 18-gliedrigen Flechtenmakrolids (+)-Aspicilin (**14**).

Die erste Totalsynthese des Enantiomers des natürlichen (+)-Aspicilin (**14**) erfolgte 1987 durch ZWANENBURG *et al.* mit einer photochemischen Umlagerung eines α,β -Epoxydiazomethylketons zum 4-Hydroxyalkenoat als Schlüsselreaktion. Der Makrocyclus wurde anschließend in einer YAMAGUCHI-Makrolaktonisierung geschlossen.^[87t] Bereits 1988 synthetisierten dann QUINKERT *et al.* zum ersten Mal das natürliche Enantiomer von **14** durch

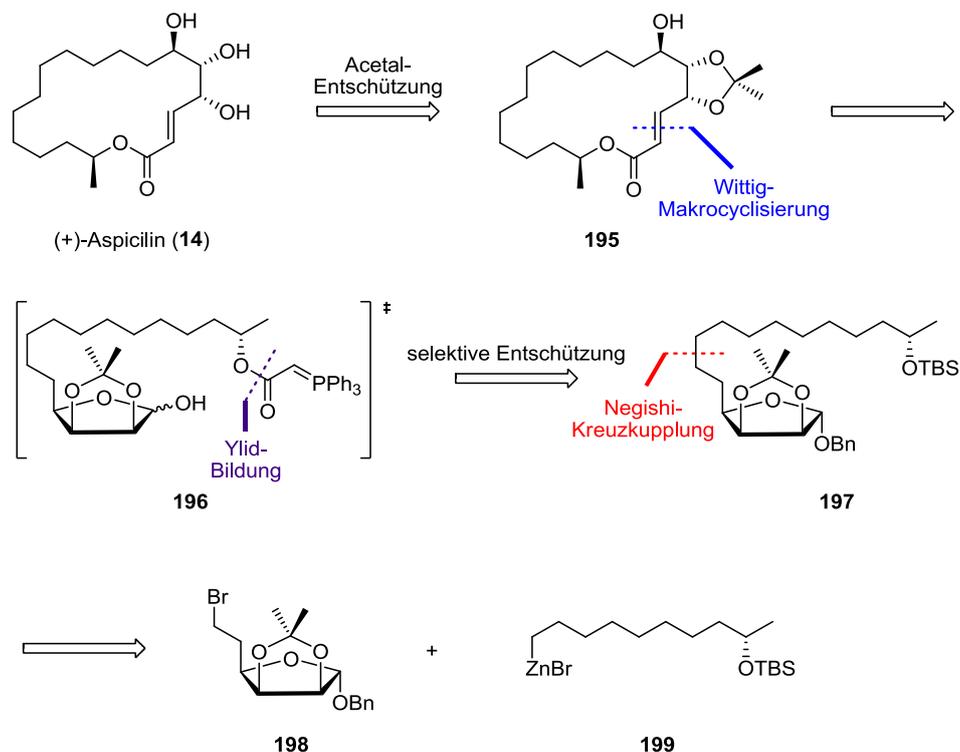
Photolaktonisierung eines *ortho*-Chinol-acetats.^[87s] Da (+)-Aspicilin (**14**) aufgrund seiner Ringgröße, der *E*-konfigurierten α - β -ungesättigten Lakton-Einheit und der *syn-anti*-Triade an Hydroxy-Gruppen als Ziel für die Anwendung neuer Synthesemethoden zum Aufbau dieser Strukturmerkmale prädestiniert ist, folgten bis heute etliche Totalsynthesen. Diese unterschieden sich hauptsächlich durch die Art des Aufbaus der Hydroxy-Triade sowie die Bewerkstelligung der Makrocyclisierung. In den meisten Fällen wurde der Makrocyclus entweder durch eine Ringschlussmetathese^[32, 87a-c, 87e, 87g, 87i-k] oder aber durch eine Makrolaktonisierung nach YAMAGUCHI^[87d, 87f, 87h, 87l, 87m, 87o, 87r, 87t] geschlossen. Darüber hinaus leisteten QUINKERT *et al.* – wie bereits schon zum Teil erwähnt – einen nicht zu verachtenden Beitrag zur Darstellung von (+)-Aspicilin (**14**) durch diverse Photolaktonisierungen.^[87p, 87q, 87s, 87u] OPPOLZER *et al.* hingegen schlossen den Makrocyclus durch die intramolekulare Addition eines Alkenyl-Zinkorganyls an einen Aldehyd.^[87n] Nach aktuellem Kenntnisstand berichteten RAGHAVAN und SREEKANTH als bisher einzige von einer Totalsynthese von **14**, in welcher der Makrocyclus durch eine HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion aufgebaut wurde (siehe dazu Abschnitt 2.2.2, Schema 11).^[57]

Entgegen der langläufigen Meinung, (+)-Aspicilin (**14**) besitze keinerlei biologische Aktivität, konnten REDDY *et al.* 2012 in verschiedenen MTT-Tests antiproliferative Eigenschaften nachweisen. **14** zeigte hierbei vielversprechende Aktivitäten gegen die Krebszelllinien A549 ($IC_{50} = 14.7 \mu M$ über 24 h), HeLa ($IC_{50} = 17.9 \mu M$ über 24 h) und MCF7 ($IC_{50} = 12.0 \mu M$ über 24 h). Gegen die Krebszelllinien Neuro2a und MDA-MB-231 konnten keine zytotoxischen Effekte nachgewiesen werden. Ebenso konnten in weiteren Test keinerlei antibakterielles oder antimykotisches Potential nachgewiesen werden.^[87f]

4.3.2 Retrosynthetisch Analyse von (+)-Aspicilin

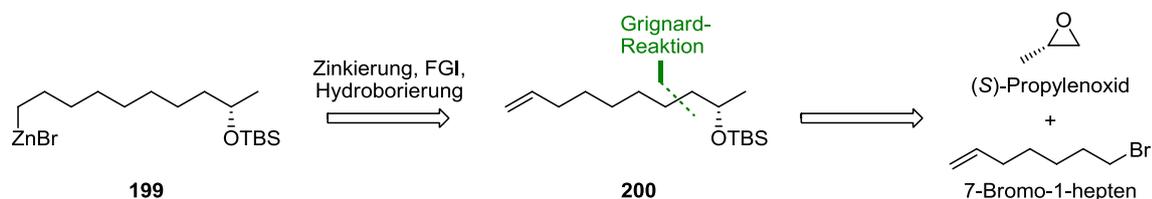
Da auch alle in (+)-Aspicilin (**14**) enthaltenen Stereozentren direkt von D-(+)-Mannose (**122**) entnommen werden können und als Schlüsselschritt der Makrocyclus *via* intramolekularer WITTIG-Reaktion eines stabilisierten Phosphorylids mit einem Hemiacetal aufgebaut werden soll, ist nach der Entschützung des Acetals **195** die erste retrosynthetische Vereinfachung die Installation der α , β -ungesättigten Lakton-Einheit (Schema 53). Diese sollte in einer Domino-Reaktion zunächst durch die Bildung des stabilisierten Phosphorylids **196**, welches aus der Addition des nach selektiver Entschützung von **197** gewonnenen sekundären Alkohols an Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) resultiert, und einer daran anschließenden WITTIG-Makrocyclisierung dessen mit dem Hemiacetal des Saccharid-Bausteins erfolgen. Unter

Verwendung einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie kann dann das dazu benötigte ω -Hydroxy-Hemiacetal auf das voll geschützte, bereits alle Stereozentren von (+)-Aspicilin (**14**) beinhaltende Grundgerüst **197** zurückgeführt werden, welches wiederum durch eine PEPPSI™-IPr-katalysierte C^{sp^3} - C^{sp^3} -NEGISHI-Kreuzkupplung aus dem Saccharid-Baustein **198** und dem Zinkorganyl der Seitenkette **199** erhalten werden kann.



Schema 53: Auf Saccharid-Baustein **198** und Seitenkette **199** zurückgeführte retrosynthetische Analyse von (+)-Aspicilin (**14**).

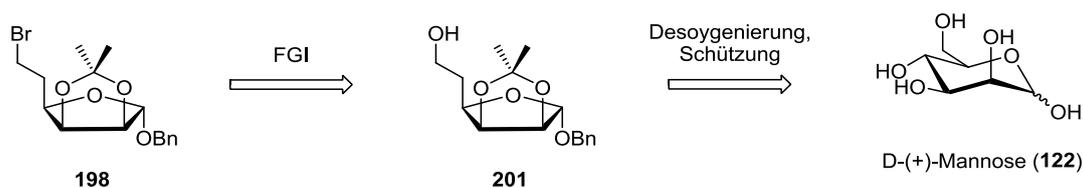
Das für die NEGISHI-Kreuzkupplung benötigte Zinkorganyl **199** sollte nach bekannten Methoden aus dem entsprechenden Bromid zu generieren sein, welches sich wiederum in einer Sequenz aus Hydroborierung und Bromierung auf das terminale Olefin **200** zurückführen lässt (Schema 54).



Schema 54: Aufbau der Seitenkette **199** aus den kommerziell erhältlichen Edukten (S)-Propylenoxid und 7-Bromo-1-Hepten in einer Sequenz aus FGI, Hydroborierung und GRIGNARD-Reaktion.

Der sekundäre, bereits richtig konfigurierte und Silyl-geschützte Alkohol **200** kann nach erfolgter Schützung aus dem Magnesiumorganyl des kommerziell erhältlichen 7-Bromo-1-Heptens in einer GRIGNARD-Reaktion mit (*S*)-Propylenoxid, welches dem chiralen Pool zu entnehmen ist, aufgebaut werden.

Der Saccharid-Baustein **198** kann *via* Bromierung aus dem terminalen Alkohol **201** erzeugt werden (Schema 55). Dieser lässt sich dann nach QUINKERT *et al.*^[87r] innerhalb von sieben Stufen unter Anwendung einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie und anschließender Desoxygenierung auf D-(+)-Mannose (**122**) zurückführen.

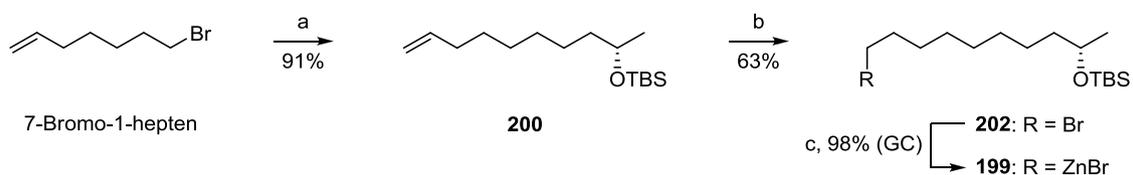


Schema 55: Retrosynthetische Darstellung des Saccharid-Bausteins **198** aus dem bekannten Alkohol **201**, der nach QUINKERT *et al.* in sieben Stufen aus D-(+)-Mannose (**122**) aufgebaut werden kann.^[87r]

4.3.3 Totalsynthese von (+)-Aspicilin

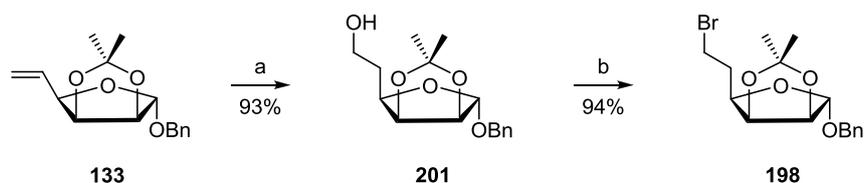
Zunächst folgte in Anlehnung an eine Vorschrift von DUBOST *et al.*^[87h] der Aufbau der Seitenkette **202** (Schema 56), die im Anschluss daran in einer $C^{sp^3}-C^{sp^3}$ -NEGISHI-Kupplung mit Zuckerbaustein **198** verknüpft werden sollte. Dazu wurde 7-Bromo-1-hepten mit Magnesiumspänen und unter Zuhilfenahme katalytischer Mengen 1,2-Dibromethan zum entsprechenden GRIGNARD-Reagenz umgesetzt. Anschließend erfolgte die Kupfer(I)-katalysierte Addition dessen an (*S*)-Propylenoxid, so dass daraus das benötigte Stereozentrum selektiv und Enantiomeren-rein generiert wurde. Da an dieser Stelle nach kurzer wässriger Aufarbeitung keine weitere Aufreinigung mehr nötig war, erfolgte sogleich die Schützung der entstandenen freien Hydroxy-Gruppe zum Silyl-Ether **200**, der so ebenfalls ohne jegliche Chromatographie isoliert werden konnte. **200** wurde dann nach einer Vorschrift von BROWN zur Hydroborierung mit anschließender Bromierung des Organoborans^[93] zum literaturbekannten Bromid **202**^[87r] umgesetzt. Auch hier rührt, wie bereits bei dieser Art von Reaktion schon erwähnt, die dabei erhaltene Ausbeute teilweise von ungewollten Nebenreaktionen her, was in der Literatur für sterisch anspruchsvollere Substrate oder langkettige Olefine auch nur als mittelmäßig beschrieben wurde (siehe 4.1.3). Somit konnte im Gegensatz zur bereits von QUINKERT *et al.* bekannten Vorschrift^[87r] jedoch trotzdem das Bromid **202** effektiver und in weniger Stufen dargestellt werden. Darüber hinaus erlaubt dieser neu geschaffene Zugang auch die Darstellung

im Multigramm-Maßstab. Die Umsetzung von **202** zum Zinkorganyl **199** mit Zink-Staub und katalytischen Mengen Iod nach einer leicht modifizierten Methode von HUO^[111] erfolgte danach erst jeweils kurz vor Gebrauch, da eine Lagerung dessen aufgrund der doch relativen hohen Reaktivität auch unter Schlenk-Bedingungen problematisch ist. Auch hier wurde als Solvent wieder 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (DMI) anstelle der bekannten Lösungsmittelsysteme (DMA, DMF, DMSO, DMPU und NMP) zur Herstellung des Zinkorganyls **199** verwendet, da wie bereits unter 4.2.3 erwähnt nach ORGAN *et al.* für jede Art der NEGISHI-Kupplung mit PEPPSITM-Katalysatoren nur jeweils ein bestimmtes Solventsystem, in diesem Falle einer C^{sp3}-C^{sp3}-Kupplung nämlich Tetrahydrofuran/ 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon im Verhältnis 2:1, zu brauchbaren Umsätzen führt.^[110d] Das Zinkorganyl **199** konnte dann auch hier wieder direkt weiter umgesetzt werden ohne dass eine Isolation dessen oder ein Wechsel des Lösungsmittels nötig waren.



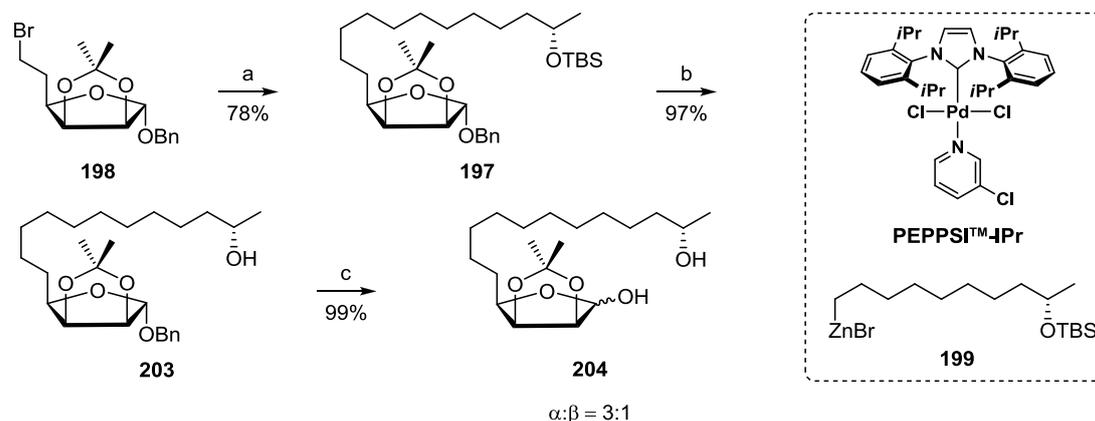
Schema 56: Darstellung des zur NEGISHI-Kupplung benötigten Zinkorganyls **199** ausgehend von 7-Bromo-1-hepten und (S)-Propylenoxid als Quelle des Stereozentrums. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) 1. Mg⁰, THF, C₂H₂Br₂ (kat.), rt, 1 h, dann (S)-Propylenoxid, CuCN (5 mol%), -78 °C nach rt, 1 h; 2. TBSCl, Imidazol, DMAP, CH₂Cl₂, rt, 18 h; (b) BH₃·THF (1.0 M in THF), THF, 0 °C nach rt, 2 h, dann Br₂, NaOMe (4.4 M in MeOH), 40 °C, 5 min; (c) Zn⁰, I₂ (3 mol%), DMI, 80 °C, 20 h.

Die Darstellung des Zuckerbausteins, der in Form seines Bromids **198** durch eine NEGISHI-Kupplung mit der Seitenkette verbunden werden sollte, erfolgte ausgehend vom Olefin **133** über den entsprechenden Alkohol **201**, welche beide aus der Totalsynthese von (+)-Aspicilin (**14**) nach QUINKERT *et al.* bereits bekannt waren (Schema 57).^[87r] Es wurde zwar auch hier zunächst versucht das terminale Olefin **133** in einer Sequenz aus Hydroborierung und anschließender Bromierung des Organoborans mit Brom direkt zum Bromid **198** umzusetzen, jedoch erfolgte auch hierbei ähnlich wie bereits unter 4.2.3 bei der Bromierung des Methoxyethoxymethyl-Ethers **170** geschildert, die Zersetzung des Organoborans bei der Zugabe von Brom (DC). Aus diesem Grund musste auch hier zuerst das Organoboran oxidativ im basischen mit Wasserstoffperoxid aufgearbeitet werden, so dass der terminale Alkohol **201** erhalten werden konnte, welcher dann mit *N*-Bromsuccinimid und Triphenylphosphin nachträglich bromiert wurde. Da hierbei keinerlei Zersetzung oder ähnliches zu beobachten war, ist davon auszugehen, dass die bei **170** bzw. **171** beschriebene Zersetzung allein vom Methoxyethoxymethyl-Ether herrührt (siehe 4.2.3, Schema 44).



Schema 57: Darstellung des zur NEGISHI-Kupplung benötigten Bromids **198** ausgehend vom bekannten Olefin **133**.^[87r] *Reagenzien und Bedingungen:* (a) BH_3 -THF (1.0 M in THF), THF, 0 °C nach rt, 6 h, dann H_2O_2 (30% in Wasser), EtOH, NaOH (6.0 M), rt, 0.5 h; (d) NBS, PPh_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C nach rt, 15 h.

Nach erfolgreicher Darstellung sowohl der nahezu quantitativ zum Zinkorganyl **199** umsetzbaren Seitenkette **202** als auch des Zucker-Bromids **198** konnte die Verknüpfung beider Bausteine in einer PEPPSI™-IPr-katalysierten C^{sp^3} - C^{sp^3} -NEGISHI-Kreuzkupplung erfolgen (Schema 58). Dazu wurde zunächst das Zinkorganyl **199** wie beschrieben aus dem Bromid **202** generiert und gelöst in 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (DMI) langsam zu einer Lösung von PEPPSI™-IPr und Lithiumbromid in Tetrahydrofuran und 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon gegeben, so dass reduktiv die aktive Pd^0 -Spezies gebildet wurde, was sich in einem langsamen Farbumschlag von hellgelb nach tiefbraun zeigte. Insgesamt resultierte wie in der Literatur beschrieben ein Mischverhältnis von Tetrahydrofuran zu 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon von 2:1.^[110d] Anschließend wurde das Zucker-Bromid **198** zugegeben, so dass nach wässriger Aufarbeitung und kurzer Säulenchromatographie das literaturbekannte Kupplungsprodukt **197** sowohl auf eine effizientere als auch bequemere Art und Weise erhalten wurde.^[87r]

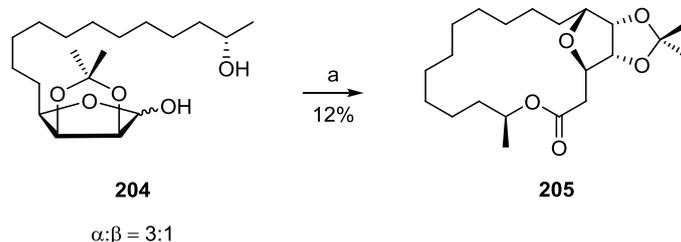


Schema 58: PEPPSI™-IPr-katalysierten C^{sp^3} - C^{sp^3} -NEGISHI-Kreuzkupplung der Seitenkette **199** mit dem Saccharid-Baustein **198** und anschließende selektive Entschützung zum ω -Hydroxy-Hemiacetal **204**. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) **199**, PEPPSI™-IPr (2 mol%), LiBr, THF/DMI 2:1, rt, 2 h; (b) HF-Pyridin, THF, rt, 1.5 h; (c) H_2 (atmosphärischer Druck), Pd/C (10 Gew%), EtOAc, rt, 2 h.

Es folgte daraufhin die selektive Entschützung dessen zum ω -Hydroxy-Hemiacetal **204**. Dabei wurde zuerst der Silyl-Ether von **197** mit Flusssäure in Pyridin entfernt, so dass der sekundäre Alkohol **203** im Gegensatz zur Vorschrift von QUINKERT *et al.*, in welcher die Entschützung

mit Tetrabutylammoniumfluorid vollzogen wurde, in ebenfalls fast quantitativer Ausbeute, jedoch nur durch wässrige Aufarbeitung und ohne Säulenchromatographie erhalten wurde.^[87r] Anschließend erfolgte dann die katalytische Hydrierung des Benzyl-Ethers von **203** mit Palladium auf Aktivkohle unter atmosphärischem Druck nahezu quantitativ zum freien ω -Hydroxy-Hemiacetal **204**, welches nach Einstellung des dynamischen Gleichgewichts als 3:1-Gemisch des α - und des β -Anomers vorlag (bestimmt *via* $^1\text{H-NMR}$).

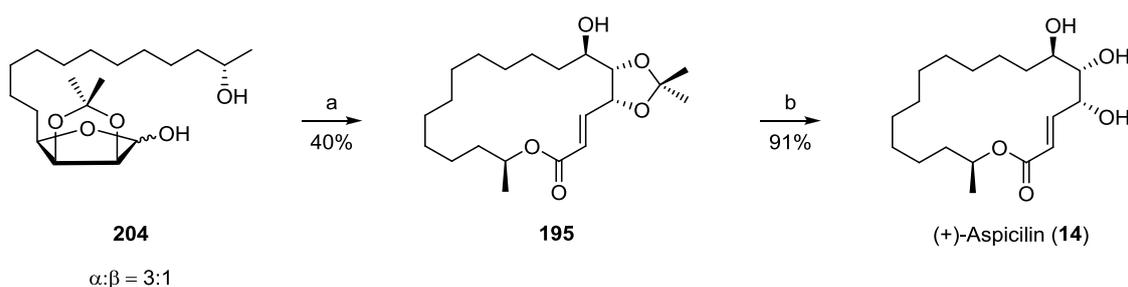
Anschließend sollte das ω -Hydroxy-Hemiacetal **204** zunächst durch Addition an Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**), wie in der Retrosynthese in Schema 53 gezeigt, ein stabilisiertes Phosphorylid **196** ausbilden, welches dann mit dem im Gleichgewicht zu seinem Hemiacetal stehenden Aldehyd über eine intramolekulare WITTIG-Reaktion den Makrocyclus schließt. Dazu wurde **204** in trockenem Toluol gelöst und in der Siedehitze mit einer stöchiometrischen Menge des kumulierten Ylids (**8**) versetzt (Schema 59). Es zeigte sich nach einiger Zeit neben einer Reihe von Zersetzungsprodukten die langsame Abnahme des Edukts zugunsten der Bildung eines definierten Produktes (DC). Da aus den vorhergehenden Versuchen der WITTIG-Makrocyclisierung zur Darstellung der zentralen Zwischenstufe **178** in der Synthese von Sch-725674 (**99**), Gliomasolid B (**98**) und C (**13**) bekannt war, dass ein Überschuss an Base zu einer intramolekularen MICHAEL-Addition führt (siehe 4.2.3), wurde nach längerer Reaktionszeit trotz eines großen Teils an nicht reagiertem Edukt auf die Zugabe weiterer Mengen an Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) verzichtet. Doch auch ohne diese erfolgte hierbei bei gleichzeitiger Abnahme des zuvor entstandenen definierten Produktes die Bildung einer minimal apolareren Verbindung, die nach kurzer Aufarbeitung und Säulenchromatographie als das MICHAEL-Produkt **205** identifiziert werden konnte.



Schema 59: Domino-WITTIG-MICHAEL-Cyclisierung des ω -Hydroxy-Hemiacetal **204** zum makrocyclischen Furan **205** mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**). *Reagenzien und Bedingungen:* (a) Ph_3PCCO (**8**), Toluol, ΔT , 26 h.

Um diese, schon beim Einsatz stöchiometrischer Mengen an Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) entstehende Weiterreaktion zu unterbinden, wurde die Reaktion dann bei Raumtemperatur durchgeführt (Schema 60), wobei jedoch keine Bildung eines stabilisierten Ylids beobachtet werden konnte (IR, ^{31}P). Im verschlossenen Bombenrohr wurde deshalb langsam und vorsichtig

die Reaktionstemperatur erhöht, so dass bei 80 °C eine Addition des sekundären Alkohols von **204** an Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) zu verzeichnen war und auch die Bildung des zuvor schon ausgemachten definierten Produkts langsam eintrat. Dementsprechend wurde die Temperatur nicht weiter erhöht und die Reaktion nach erstem Auftreten des makrocyclischen Furans **205** abgebrochen. So dann konnte nach kurzer Aufarbeitung und anschließender Säulenchromatographie das gewünschte Makrolakton **195** in einer, für eine Makrocyclisierungs-Reaktion annehmbaren Ausbeute isoliert werden. Auch im Falle dieser WITTIG-Makrocyclisierung konnte durch die Verwendung anderer, für diese Art von Reaktion typischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Benzol keine Verbesserung des Reaktionsverhaltens des ω -Hydroxy-Hemiacetals **204** und somit keine Steigerung der Ausbeute erreicht werden. Auch schienen sowohl die Reihenfolge und die Reaktionstemperatur bei der Zugabe von Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) als auch die Konzentration der Reaktionslösung keinerlei großen Einfluss auf die fast immer reproduzierbare Ausbeute von **195** zu besitzen. Einzig allein die Verfolgung der Reaktion *via* Dünnschichtchromatographie und der Abbruch dieser bei Entstehung des MICHAEL-Produktes zeigten sich als entscheidend. Das so erhaltene Acetonid-geschützte Makrolakton **195** wurde dann in Anlehnung an die Literatur für selbige Verbindung von QUINKERT *et al.* in einem Gemisch aus Methanol und Wasser gelöst, mit Trifluoressigsäure versetzt und für geraume Zeit bei 70 °C gerührt.^[87r] Nach kurzer wässriger Aufarbeitung und Umkristallisation aus *n*-Hexan und Ethylacetat konnte dann (+)-Aspicilin (**14**) mit einer wesentlich besseren Ausbeute als in der Literatur beschrieben in Form von farblosen, Prismen-artigen Kristallen isoliert werden.



Schema 60: Temperatur-kontrollierte WITTIG-Makrocyclisierung des ω -Hydroxy-Hemiacetals **204** zum Acetonid-geschützten Makrolakton **195** und dessen Entschützung zu (+)-Aspicilin (**14**). *Reagenzien und Bedingungen:* (a) Ph₃PCCO (**8**), Toluol, 80 °C, 12 h; (b) TFA, MeOH/H₂O 3:1, 70 °C, 1 h.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass das 18-gliedrige Flechtenmakrolid (+)-Aspicilin (**14**) ausgehend von D-(+)-Mannose (**122**), 7-Bromo-1-hepten und (*S*)-Propylenoxid in 12 Stufen (längste lineare Sequenz) mit einer Gesamtausbeute von 17% dargestellt werden konnte.

4.3.4 Isolation von D-Desosamin aus Erythromycin und Glykosylierung von (+)-Aspicilin

Wie bereits unter Abschnitt 2.3 ausführlich beschrieben, ist der desoxygenierte Aminozucker D-Desosamin (**15**) essentiell für die antibakteriellen Eigenschaften der Makrolid-Antibiotika aus der Erythromycin-Familie. Da **15** stets an 5- oder 6-Position der antibiotischen Makrolaktone angebunden ist, sollte gemäß dem vorgestellten Baukastenprinzip zur Synthese chimärer Makrolid-Antibiotika auch im Falle des (+)-Aspicilins (**41**) eine Glykosylierung damit erfolgen. Da die Preise für kommerziell angebotenes D-Desosamin (**15**) unter der Prämisse einigermaßen wirtschaftlich zu handeln keine größere Zahl an Experimenten zulassen oder die Herstellung nennenswerter, für antibakterielle Testreihen ausreichende Mengen des gewünschten glykosylierten Makrolids erlauben, sollte **15** zunächst aus dem günstig erhältlichen Erythromycin A (**4**) isoliert oder auf synthetische Weise gewonnen werden.

Die in der Literatur beschriebene Extraktion aus dem salzsauren Hydrolysat des Erythromycins A (**4**) stellte sich jedoch entgegen den Versuchsvorschriften als schwierig und auf diese Weise nicht durchführbar heraus.^[122] D-Desosamin (**15**) konnte so weder als sein entsprechendes Hydrochlorid durch Umkristallisation noch durch Chromatographie des freienamins in einer Reinheit mit mehr als 80% und einer vernünftigen Ausbeute isoliert werden. Ebenso erwiesen sich bei genauerer Betrachtung die veröffentlichten Totalsynthesen des Aminozuckers **15** als mehr oder weniger ungeeignet, da entweder kein Zugang zum Erhalt hoch enantiomeren-angereicherten Materials beschrieben wurde, oder wenn doch, die dafür benötigten Reagenzien und Edukte nicht mehr erhältlich und nur unter hohem Aufwand sowie noch höheren Kosten darzustellen waren.^[123]

Jedoch beschrieb der Arbeitskreis um MYERS in der Synthese verschiedener 3-Amino-Zucker unter anderem die Darstellung des Thioglykosids **206** (Abbildung 15), welches als Glykosylierungs-Reagenz mit 2-Mercaptopyrimidin aus dem entsprechendem D-Desosamin-1,2-dibenzoat (**209**) erhalten werden konnte.^[123a] Im Gegensatz zu den bereits bekannten Desosamin-Donatoren **207** von WOODWARD^[124] und **208** von TATSUTA,^[125] welche aufgrund des geringen Nachbargruppen-Effekts des Carbonat- bzw. Acetat-Rests nur als 1:7-Gemisch der α - und β -Anomere dargestellt werden konnten,^[123c] konnte das Thioglykosid **206** von MYERS,^[123a] wahrscheinlich induziert durch den sterisch anspruchsvollen Benzoat-Rest, exklusiv als β -Anomer dargestellt werden. Zwar fand dieser Desosamin-Donator **206** noch keine Anwendung in der Totalsynthese eines Naturstoffs, jedoch wurde aufgrund der im Arbeitskreis MYERS gemachten Erfahrung davon berichtet, dass dieser während der

Glykosylierung von vor allem sterisch anspruchsvolleren Makroliden zu höheren β -Selektivitäten führt. Interessanter Weise beobachteten WOODWARD *et al.*^[124] und TATSUTA *et al.*^[125] während der Totalsynthese von Erythromycin A ausschließlich die Bildung des gewünschten β -Glykosids, unabhängig davon, in welchem Anomeren-Verhältnis die Desosamin-Donatoren **207** und **208** eingesetzt wurden.

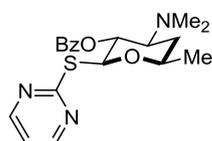
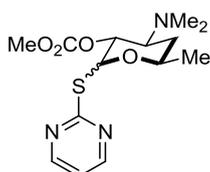
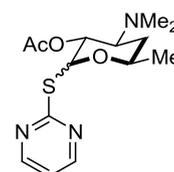
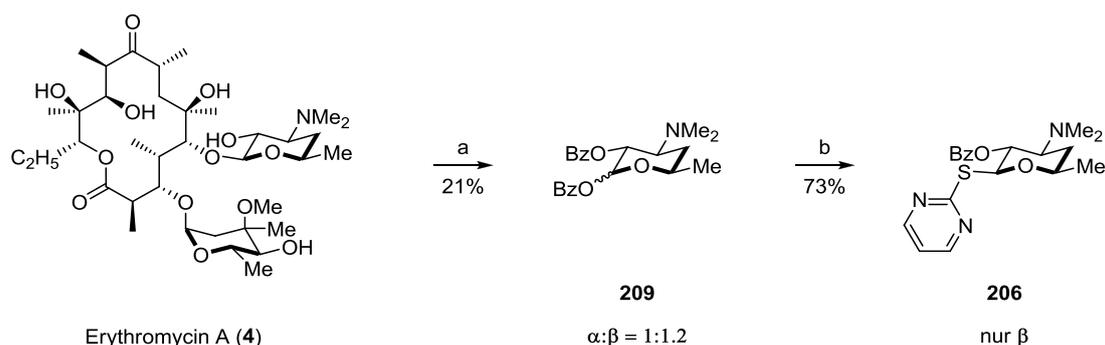
Myers Thioglykosid (**206**)nur β Woodwards Thioglykosid (**207**) $\alpha:\beta = 1:7$ Tatsutas Thioglykosid (**208**) $\alpha:\beta = 1:7$

Abbildung 15: Verschiedene als Thioglykosid aktivierte Desosamin-Donatoren.^[123a, 124-125]

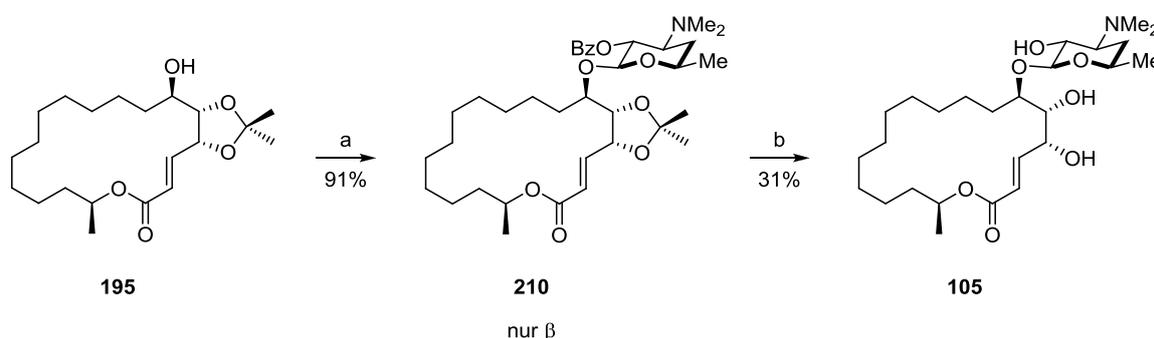
Da jedoch der Benzoat-Rest im Gegensatz zum Methylcarbonat- oder Acetat-Rest dem D-Desosamin (**15**) zusätzlich noch ein Stück weit die enorme Polarität raubt und es somit wesentlich bequemer in der Handhabung und Aufreinigung machen sollte, wurde der aus der Hydrolyse von Erythromycin A (**4**) erhaltene salzsaure Extrakt nach gewissenhaften Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum kurzerhand in Ethylacetat emulgiert und mit Triethylamin versetzt, bis *via* Universal-Indikatorpapier ein pH-Wert von ungefähr 10 erreicht wurde (Schema 61). Anschließend erfolgte dann die Zugabe eines großzügig berechneten Überschusses an Benzoesäureanhydrid, um das gewünschte D-Desosamin-1,2-dibenzoat (**209**) zu erzeugen. Da die Reaktion allerdings relativ schleppend verlief, wurde der Reaktionsmischung noch *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin (DMAP) als Acyl-Transfer-Katalysator hinzugefügt. Nachdem sich ein definiertes Produkt gebildet hatte und auch der weitere Umsatz dazu langsam stagnierte (DC), wurde die Reaktion abgebrochen und *via* Säure-Base-Extraktion aufgearbeitet, so dass anschließend nach kurzer Säulenchromatographie das erhoffte Dibenzoat **209** in annehmbarer Ausbeute isoliert werden konnte. **209** wurde so als 1:1.2-Gemisch des α - und des β -Anomers erhalten (bestimmt *via* ¹H-NMR). Die weitere Umsetzung dessen zum Thioglykosid **206** erfolgte dann nach MYERS durch die Lewis-saure Aktivierung des anomeren Kohlenstoffs mit Bortrifluorid-diethyletherat und Substitution des Benzoates mit 2-Mercaptopyrimidin unter leichtem Erwärmen in Dichlorethan. Es konnte hierbei wie beschrieben selektiv nur das β -Anomer erhalten werden (bestimmt *via* ¹H-NMR).^[123a]



Schema 61: Semi-Synthese des Desosamin-Donators **206** ausgehend von Erythromycin A (**4**). Reagenzien und Bedingungen: (a) 1. HCl konz., EtOH, ΔT , 4 h; 2. Bz₂O, NEt₃, DMAP, EtOAc, rt, 22 h; (b) BF₃·Et₂O, 2-Mercaptopyrimidin, DCE, 60 °C, 15 h.

Mit dem so auf relativ kostengünstige und bequeme Art in einer Semi-Synthese erzeugten Thioglykosid **206** als Desosamin-Donator sollte dann die Glykosylierung des Acetonidgeschützten Aspicilins **195** in 6-Position erfolgen (Schema 62). Nach einer leichten Modifikation des ursprünglichen WOODWARD-Protokolls zur Darstellung von Erythromycin A (**4**)^[124] durch TATSUTA^[126] und HODGSON^[127] wurde dazu zu einer Suspension aus gemörsertem Molekularsieb und Silbertrifluormethansulfonat in einer Mischung aus Dichlormethan und Toluol bei 0 °C zuerst das Thioglykosid **206** und dann das zu glykosylierende Acetonidgeschützte Aspicilin **195** gegeben. Unter absolutem Lichtausschluss und nach langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur konnte so dann das gewünschte glykosylierte, noch vollgeschützte Aspicilin **210** in respektabler Ausbeute dargestellt werden. Es wurde dabei ausschließlich das β -Anomer isoliert, was wie bereits angedeutet wahrscheinlich auf den Nachbargruppen-Effekt des Benzoates zurückzuführen ist. Die anschließende globale Entschützung von **210** gestaltete sich dahingegen als knifflig. Es wurde zunächst versucht in einer Stufe und in Anlehnung an die Entschützung von (+)-Aspicilin (**14**)^[87f] sowohl den Acetonid-Rest als auch das Benzoat von **210** im Wässrigen mit Trifluoressigsäure zu hydrolysieren. Diesen Bedingungen hielt der Benzoessäureester jedoch auch bei Erhöhung der Temperatur stand, bis nach einiger Zeit und einer Erhöhung der Konzentration an Säure schließlich das Laktone zuerst hydrolysiert wurde (DC). Wählte man von Beginn an harschere Kondition wie das Verkochen in Eisessig gelangte man schneller zum gleichen Ergebnis. Ebenso zeigte sich auch nach selektiver Abnahme des Acetonids von **210** unter bereits bekannten Bedingungen mit Trifluoressigsäure und anschließender Verseifung des Benzoates ein ähnliches Bild. Geringen bis mittleren Konzentrationen wässriger Lösungen von Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid hielt die Benzoyl-Schutzgruppe ebenso stand wie den entsprechenden Lösungen der Carbonate. Erhöhte man die Konzentration oder die Reaktionstemperatur zunehmend, trat wie im Säuren wieder zuerst die Hydrolyse des

Makrolaktons ein. Einzig allein mit stöchiometrischen Mengen an frisch gemörsterten Kaliumcarbonat in trockenem Methanol konnte eine Umesterung des Benzoates erreicht werden, wobei auch hier der Lakton-Ring stark angegriffen wurde, was sich in der dabei erhaltenen bescheidenen Ausbeute widerspiegelt. Eventuell würde hier speziell der Ester der *para*-Nitrobenzoesäure bei ähnlich starkem Nachbargruppen-Effekt aber aufgrund seines Elektronenmangels zu besseren Selektivität führen. Da limitiert durch den Flaschenhals der materialaufwendigen Versuche zur Entschützung nicht mehr genügend Substanz vorhanden war, konnte weder diese These ausreichend belegt werden, noch eine Evaluation des biologischen Potentials der Verbindung **105** erfolgen.



Schema 62: Selektive Glykosylierung des Acetonid-geschützten Aspicilins **210** in 6-Position mit D-Desosamin und anschließende Entschützung zum potentiellen Makrolid-Antibiotika **105**. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) **206**, AgOTf, Toluol/CH₂Cl₂ 1:2, Molekularsieb 4 Å, Lichtausschluss, 0 °C nach rt, 16 h; (b) 1. TFA, MeOH/H₂O 2:1, 70 °C, 2 h; 2. K₂CO₃, MeOH, rt, 20 h.

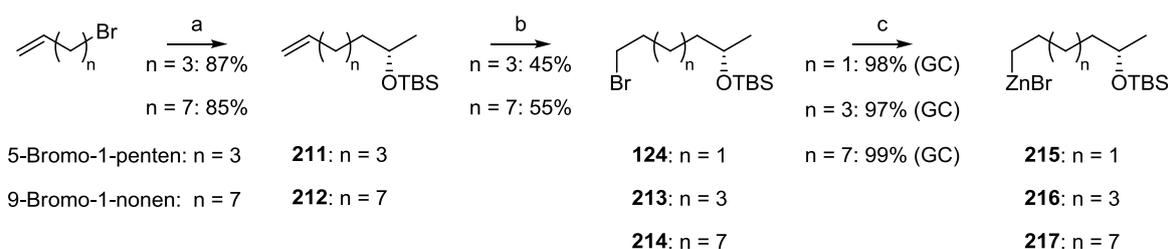
Zusammenfassend ist an dieser Stelle jedoch zu erwähnen, dass durch die Glykosylierung von (+)-Aspicilin (**14**) mit D-Desosamin (**15**) zum potentiellen Makrolid-Antibiotika **105** das eingangs erwähnte, von SCHOBERT und OSTERMEIER^[10] erdachte Baukastenprinzip zur Synthese chimärer Makrolid-Antibiotika erstmals in seiner vollen Gesamtheit vollzogen wurde, so dass die Tauglichkeit und allgemeine Anwendbarkeit dieser Methode bewiesen werden konnte.

4.3.5 Derivatisierung von (+)-Aspicilin

Nach erfolgreicher Totalsynthese von (+)-Aspicilin (**14**) und anschließender selektiver Glykosylierung des Naturstoffs mit D-Desosamin (**15**) zur Generierung antibiotischer Eigenschaften sollte das dabei angewandte Baukastenprinzip zur Synthese chimärer Makrolid-Antibiotika weiter etabliert werden. Dabei sollten abgeleitet vom glykosylierten Aspicilin (**105**) verschiedene Ringgrößen durch Variation der Seitenkettenlänge dargestellt werden und

anschließend hinsichtlich ihres biologischen Potentials evaluiert werden. Dabei sollte ebenso untersucht werden, inwieweit die Ringgröße der jeweiligen Makrocyclen einen Einfluss auf die Anwendbarkeit der neu entwickelten einstufigen Methode der WITTIG-Makrocyclisierung mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) besitzt.

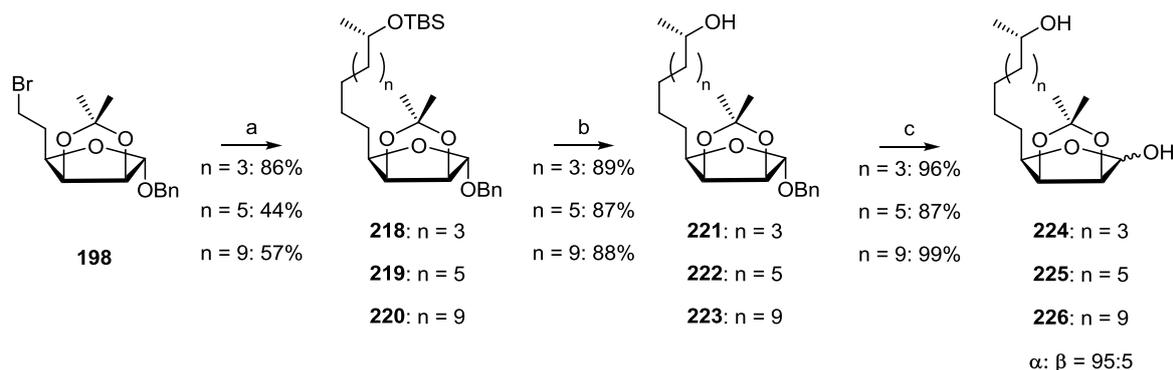
Dazu wurden zunächst analog zur C-10-Seitenkette **202**, die zur Darstellung von (+)-Aspicilin (**14**) benötigt wurde, drei weitere Seitenketten **124**, **213** und **214** synthetisiert (Schema 63), so dass nach erfolgter Makrocyclisierung daraus dementsprechend 14-, 16- und 20-gliedrige Ringe erhalten werden sollten. Die einzelnen Ausbeuten während der Darstellung der drei verschiedenen Seitenketten **124**, **213** und **214** glichen dabei wie zu erwarten war im Wesentlichen der bereits aus der Synthese von (+)-Aspicilin (**14**) bekannten Seitenkette **202**. Das Bromid **124** konnte dabei aus der Synthese von Pestalotioprolid A (**12**) übernommen werden (siehe 4.1.3; Schema 26). Die jeweiligen Zinkorganyle **215**, **216** und **217** wurden wie bereits erwähnt ebenfalls erst kurz vor ihrem Einsatz präpariert.



Schema 63: Darstellung der zur NEGISHI-Kupplung benötigten Zinkorganyle **215**, **216** und **217** ausgehend von (S)-Propylenoxid als Quelle des Stereozentrums. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) 1. Mg⁰, THF, C₂H₂Br₂ (kat.), rt, 0.5 - 1 h, dann (S)-Propylenoxid, CuCN (5 mol%), -78 °C nach rt, 1 h; 2. TBSCl, Imidazol, DMAP, CH₂Cl₂, rt, 16 - 18 h; (b) BH₃·THF (1.0 M in THF), THF, 0 °C nach rt, 1.5 - 2 h, dann Br₂, NaOMe (4.4 M in MeOH), 40 °C, 5 min; (c) Zn⁰, I₂ (3 mol%), DMI, 80 °C, 20 h.

Anschließend konnte die PEPPSITM-IPr-katalysierte C^{sp³}-C^{sp³}-NEGISHI-Kreuzkupplung zur Verknüpfung des Zucker-Bromids **198** mit den jeweiligen Zinkorganyle **215**, **216** und **217** erfolgen (Schema 64). Es zeigten sich hierfür im Gegensatz zu den anderen Reaktionen zur Homologisierung von (+)-Aspicilin (**14**) signifikant unterschiedliche Ausbeuten. Da diese jedoch nicht linear zur Kettenlänge abfallen, scheidet mit großer Wahrscheinlichkeit eine chemisch-mechanistische Ursache wie beispielsweise der vorherrschende sterische Anspruch der langkettigen Derivate am aktiven Katalysatorzentrum aus. Nach längerer Spekulation über deren Ursache sowie des Überprüfens aller eingesetzten Reagenzien konnte schließlich die ursprüngliche, bei der Synthese von (+)-Aspicilin (**14**) erstmalig erzielte Ausbeute von ca. 80% für das kurzkettenige Derivat **218** durch das erneute Ausheizen der verwendeten Charge an Lithiumbromid reproduziert werden. Die nachfolgenden Schritte zur selektiven Entschützung

der Silyl- und Benzylether verliefen wie zu erwarten allesamt nahezu quantitativ, so dass die einzelnen ω -Hydroxy-Hemiacetale **224**, **225** und **226** insgesamt in guten Ausbeuten dargestellt werden konnten. Es zeigte sich bei deren Charakterisierung, dass scheinbar nur das α -Anomer nach erfolgter Entschützung isoliert wurde, da bei einer sofortigen Vermessung der Hemiacetale **224**, **225** und **226** *via* NMR ohne zu vorige Einstellung des dynamischen Gleichgewichts durch Mutarotation stets ein Anomerenverhältnis von 95:5 beobachtet werden konnte (bestimmt *via* $^1\text{H-NMR}$).

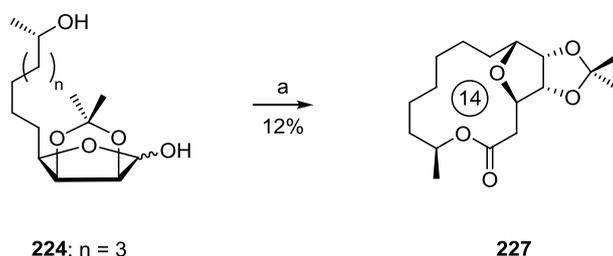


Schema 64: PEPPSITM-IPr-katalysierte C^{sp3}-C^{sp3}-NEGISHI-Kreuzkupplungen der Seitenketten **215**, **216** und **217** mit dem Saccharid-Baustein **198** und anschließende selektive Entschützung zu den entsprechenden ω -Hydroxy-Hemiacetalen **224**, **225** und **226**. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) **215**, **216** oder **217**, PEPPSITM-IPr (2 mol%), LiBr, THF/DMI 2:1, rt, 1.5 - 3.5 h; (b) HF-Pyridin, THF, rt, 0.5 - 3 h; (c) H₂ (atmosphärischer Druck), Pd/C (10 Gew%), EtOAc, rt, 1 - 2 h.

Die ω -Hydroxy-Hemiacetale **224**, **225** und **226** wurden dann zum Aufbau des Makrocyclus bei 80 °C im verschlossenen Bombenrohr mit einer stöchiometrischen Menge Ketenyliid-triphenylphosphoran (**8**) in Toluol umgesetzt (Schema 65-68). Diese Bedingungen wurden analog zu jenen in der Synthese von (+)-Aspicilin (**14**) gewählt, bei denen nach Addition des kumulierten Ylids **8** an die ω -Hydroxy-Gruppe fast ausschließlich die gewünschte WITTIG-Makrocyclisierung eintrat, wohingegen die daran anschließende und ungewollte intramolekulare MICHAEL-Addition zum Furan-Derivat **205** weitgehend unterdrückt werden konnten.

Die Umsetzung des 12-gliedrigen ω -Hydroxy-Hemiacetals **224** unter eben diesen Bedingungen (Schema 65) lieferte zunächst ein Gemisch aus zwei definierten Verbindungen sowie etlichen Zersetzungs- und Nebenprodukten (DC). Nach Entfernen des in der Reaktion verwendeten Toluols am Rotationsverdampfer zeigte sich, dass nunmehr nur noch eine definierte Verbindung enthalten war, die nach Säulenchromatographie als das Furan **227** identifiziert werden konnte. Scheinbar trat aufgrund der eher kleinen Ringgröße von 14 und der daraus resultierenden Nähe der 6-Hydroxy-Gruppe zum MICHAEL-System bereits schon bei 80 °C

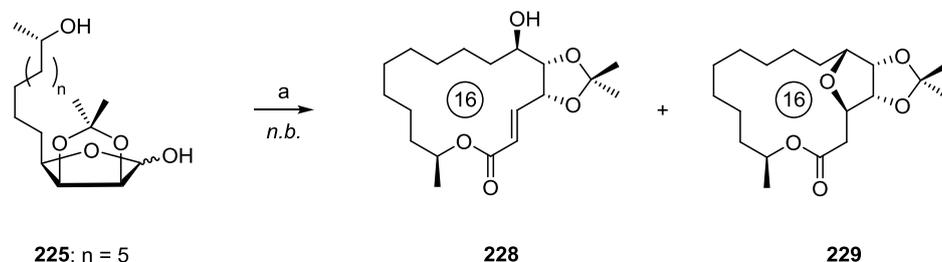
bzw. beim Entfernen des Toluols am Rotationsverdampfer im Vakuum bei 40 °C die ungewollte Überreaktion zum Tricyclus **227** ein, während diese bei der Makrocyclisierung von (+)-Aspicilin (**14**) erst ab Temperaturen von 120 °C beobachtet wurde. Zudem ist anzunehmen, dass durch das Entfernen des Lösungsmittels das zweite definierte Produkt, welches aufgrund seines R_f -Wertes als das gewünschte WITTIG-Produkt angesprochen wurde, ebenfalls dieser MICHAEL-Addition unterlag, so dass letztendlich nur das Furan **227** isoliert werden konnte. Eine geringere Reaktionstemperatur konnte jedoch nicht gewählt werden, da Untersuchungen *via* ^{31}P -NMR sowie IR nahelegten, dass eine Addition der ω -Hydroxy-Gruppe von **224** an Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) zum stabilisierten Ester-Ylid erst bei ca. 80 °C eintritt. Daraufhin wurde der Versuch unternommen, nach erfolgter Bildung des Ester-Ylids bei 80 °C die Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur zu senken und bei der Aufarbeitung auf ein Entfernen des Toluols am Rotationsverdampfer zu verzichten, um die ungewollte Überreaktion zu unterbinden. Hierbei konnte dann allerdings auch nach sehr langer Reaktionszeit keine Makrocyclisierung mehr beobachtet werden. Es liegt dadurch die Vermutung nahe, dass aufgrund des verwendeten, relativ apolaren Lösungsmittels bei Raumtemperatur das Gleichgewicht zwischen Hemiacetal und γ -Hydroxy-Aldehyd fast gänzlich auf der Seite der cyclischen Form liegt, wodurch keine WITTIG-Reaktion möglich ist.



Schema 65: WITTIG-Makrocyclisierung von **224** mit anschließender ungewollter intramolekularer MICHAEL-Addition zum 14-gliedrigen Tricyclus **227**. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) Ph_3PCCO (**8**), Toluol, 80 °C, 15 h.

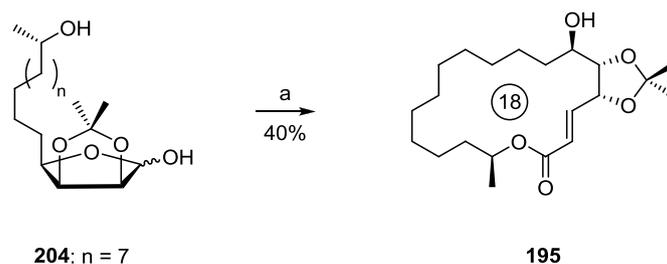
Im Falle des 14-gliedrigen ω -Hydroxy-Hemiacetals **225**, woraus durch den C-2-Einschub während der WITTIG-Makrocyclisierung mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) das 16-gliedrige Makrolakton **228** dargestellt werden sollte, zeigte sich ein ähnliches Bild (Schema 66). Da hierbei jedoch auf das Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer aus genannten Gründen verzichtet wurde, konnten sowohl das gewünschte WITTIG-Produkt **228** als auch das daraus resultierende MICHAEL-Produkt **229** *via* roh-NMR und GC-MS im ungefähren Verhältnis von 1:1 nachgewiesen werden. Eine Isolierung der beiden Spezies sowie eine genaue Charakterisierung erfolgte aufgrund der geringen Ansatzgröße und der sich stark ähnelnder R_f -Werte der beiden Verbindungen nicht. Mit der vorhandenen Restmenge an Substanz wurde daraufhin trotzdem der Versuch unternommen, das in der Reaktion enthaltene

Toluol vorsichtig am Rotationsverdampfer im Vakuum bei Raumtemperatur zu entfernen. Erneute NMR-Messungen konnten dann bestätigen, dass währenddessen nur geringfügig mehr des MICHAEL-Produktes **229** entstanden war, was die These unterstützt, dass die auftretende 1,4-Addition durch kleinere Ringgrößen und die daraus resultierende Nähe der 6-Hydroxy-Gruppe zum MICHAEL-System sowie durch höhere Temperaturen begünstigt wird.



Schema 66: WITTIG-Makrocyclisierung von **225** zum gewünschten α,β -ungesättigten Makrolakton **228** und dabei teilweise auftretende ungewollte intramolekularer MICHAEL-Addition zum 16-gliedrigen Tricyclus **229**. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) Ph_3PCCO (**8**), Toluol, 80 °C, 16 h.

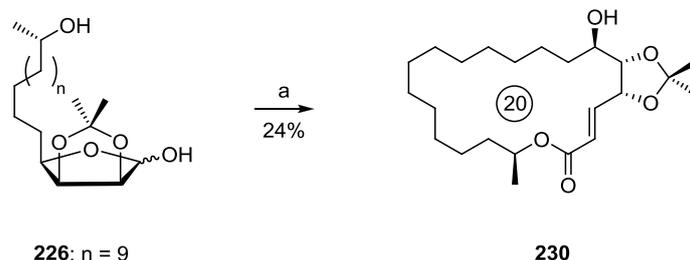
Bei der Makrocyclisierung in der Synthese des 18-gliedrigen (+)-Aspicilin (**14**) konnte wie bereits erwähnt eben nur eine an die WITTIG-Reaktion anschließende MICHAEL-Addition unter Rückfluss in Toluol, also bei Temperaturen von ca. 120 °C nachgewiesen werden. Es wurde zu keiner Zeit beim Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer – sowohl direkt nach Erkalten der Reaktionslösung als auch nach wässriger Aufarbeitung dieser mit nachfolgendem Waschen der organischen Phasen bis zum Neutralpunkt und Trocknen über Magnesiumsulfat – eine 1,4-Addition der 6-Hydroxy-Gruppe zum Furan **205** beobachtet (Schema 67).



Schema 67: WITTIG-Makrocyclisierung von **204** zum gewünschten Aspicilin-Vorläufer **195** ohne dabei auftretende ungewollte intramolekularer MICHAEL-Addition zum 18-gliedrigen Tricyclus. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) Ph_3PCCO (**8**), Toluol, 80 °C, 12 h.

Ebenso wurde bei der Makrocyclisierung des 18-gliedrigen ω -Hydroxy-Hemiacetals **226** mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) nur die Bildung des 20-gliedrigen Makrocyclus **230** beobachtet (Schema 68). Es trat auch hierbei keine Überreaktion zum MICHAEL-Produkt ein. Allerdings konnte hier durch fast ähnliche Reaktionsführung wie bei der Makrocyclisierung des Aspicilin-Vorläufers **205** nur eine Ausbeute von 24% erreicht werden. Eventuell könnte dies

dann auf die zusätzlichen Freiheitsgrade des um zwei Methylen-Einheiten größeren Makrocyclus **230** sowie die daraus veränderte Konformation zurückzuführen sein.



Schema 68: WITTIG-Makrocyclisierung von **226** zum gewünschten Makrolakton **230** ohne dabei auftretende ungewollte intramolekularer MICHAEL-Addition zum 20-gliedrigen Tricyclus. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) Ph_3PCCO (**8**), Toluol, 80 °C, 16 h.

Abschließend lässt sich nach Untersuchung der neuartigen WITTIG-Makrocyclisierung von ω -Hydroxy-Hemiacetalen mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) am Beispiel des Aspicilin-Grundgerüsts und in Abhängigkeit der Ringgrößen 14 bis 20 sagen, dass kleinere Ringsysteme (C14 & C16) bereitwillig den Makrocyclus schließen. Diese reagieren danach jedoch thermisch induziert sowohl unter basischen Bedingungen als auch im Neutralen aufgrund der räumlichen Nähe der 6-Hydroxy-Gruppe zum α,β -ungesättigten Laktone bevorzugt in einer MICHAEL-Addition zu den entsprechenden Furan-haltigen Tricyclen weiter. Im Gegensatz dazu tritt diese ungewollte 1,4-Addition bei größeren Ringen (C18 & C20) nur unter sehr hohen Temperaturen auf. Die vorhergehende WITTIG-Makrocyclisierung verläuft dabei mit zunehmender Ringgröße stets schleppender, was zur vermehrten Bildung von Zersetzungs- und Nebenprodukten führt und so die Ausbeute schmälert.

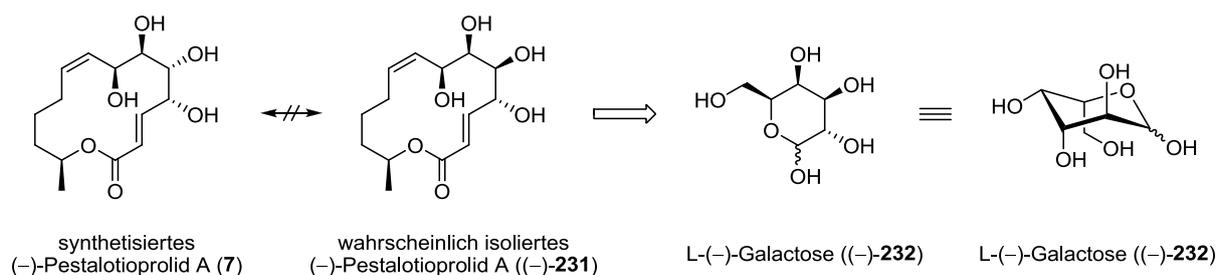
Um diese These zu bestätigen und auch eine allgemeingültige Aussage treffen zu können, wären weitere Untersuchungen, wie beispielsweise die Durchführung und Überwachung der Makrocyclisierungen im NMR unter Anwendung eines Temperatur-Gradienten sowie die Reaktionsverfolgung mit einem *in-situ*-FTIR sinnvoll. Allerdings sollte hierzu ein in wenigen Stufen aufbaubares und in größeren Mengen darzustellendes ω -Hydroxy-Hemiacetal als Modell-Substrat gewählt werden, da aufgrund der beschriebenen vorherrschenden Problematik sowie der stufenzehrenden Synthese am Ende keine oder nur noch geringe Mengen der gewünschten Substanzen verfügbar waren. Aus diesem Grund musste auch auf weitere Versuche zur Generierung antibiotischer Eigenschaften durch die anschließende Glykosylierung der erzeugten Makrocyclen mit D-Desosamin (**15**) verzichtet werden. Dennoch konnte so ein wichtiger Beitrag zur allgemeinen Anwendung der WITTIG-Makrocyclisierung von ω -Hydroxy-Hemiacetalen mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) geleistet werden,

wodurch eine zuverlässige Synthesestrategie weiter etabliert wurde, welche, basierend auf dem Baukastenprinzip, die Darstellung hochmodularer und potentiell antibiotischer Makrolide erlaubt.

5 AUSBLICK

5.1 Aufklärung der Struktur des ursprünglich isolierten Pestalotioprolids A

Wie bereits unter 4.1.4 erläutert handelt es sich bei der ursprünglich von RUKACHAISIRIKUL *et al.* isolierten Spezies des Pestalotioprolid A (**12**)^[88] mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit um das C-5-Epimer. Eine genauere Betrachtung der NMR-Daten^[102] sowie ein Vergleich des Stereozentrums in 5-Position der anderen, ebenfalls aus *Pestalotiopsis* spp. PSU-MA92 und PSU-MA119 isolierten Makrolaktone wie Pestalotioprolid B (**106**) und Seiricuprolid (**108**) legen dies nahe. Die Stereozentren der Tetrade von Hydroxy-Gruppen des wahrscheinlich von RUKACHAISIRIKUL *et al.* isolierten (–)-Pestalotioprolid A ((–)-**231**) lassen sich dann retrosynthetisch auf L-(–)-Galactose ((–)-**232**) zurückführen (Schema 69).

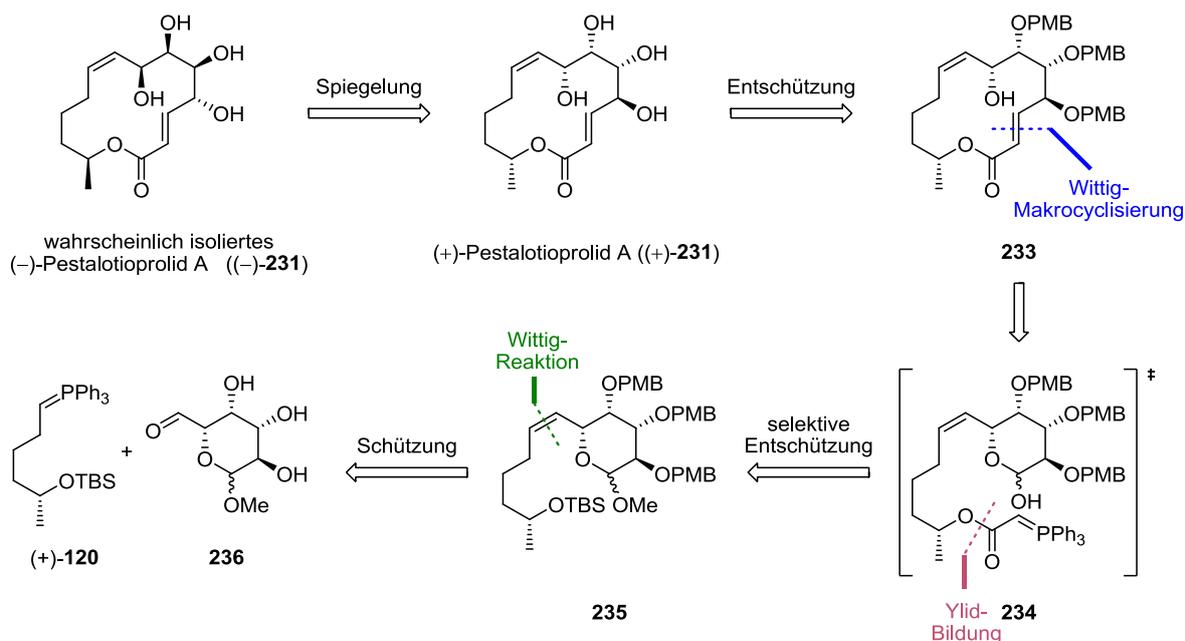


Schema 69: Wahrscheinlich isoliertes (–)-Pestalotioprolid A ((–)-**231**) und Rückführung der Stereozentren der Tetrade an Hydroxy-Gruppen auf L-(–)-Galactose ((–)-**232**).

Da diese nicht natürlich vorkommende Hexose (–)-**232** jedoch als Edukt für eine mehrstufige Synthese schlichtweg zu teuer und eine einfache Darstellung in wenigen Stufen mit akzeptabler Enantiomeren-Reinheit nicht möglich ist, wurde der Gedanke entwickelt, statt des vermeintlich isolierten (–)-Pestalotioprolids A ((–)-**231**) das entsprechende Enantiomer (+)-Pestalotioprolid A ((+)-**231**) ausgehend von der kommerziell günstig erhältlichen D-(+)-Galactose ((+)-**232**) und (*R*)-Propylenoxid zu synthetisieren. Dies sollte sich dann in seinen physikalischen Daten nur durch ein geändertes Vorzeichen der optischen Rotation sowie durch eine spiegelbildliche Absorptions-Differenz im Circular dichroismus-Spektrum unterscheiden.

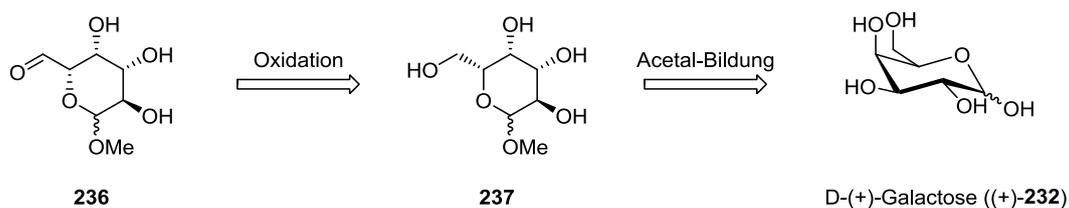
Nach Spiegelung des natürlichen, vermeintlich isolierten (–)-Pestalotioprolids A ((–)-**231**) zum Enantiomer (+)-Pestalotioprolids A ((+)-**231**) ist die erste retrosynthetische Vereinfachung nach vollständiger PMB-Entschützung dessen mit Ammoniumcer(IV)-nitrat (CAN) oder 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) zugleich die als Schlüsselreaktion dieser

Synthese geplante WITTIG-Makrocyclisierung (Schema 70). Daraus resultiert zunächst unter Bildung des stabilisierten Phosphorylids **234** durch Addition des terminalen sekundären Alkohols an Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) der vollständig geschützte offenkettige Baustein **235**. Dieser wiederum sollte in einer *cis*-selektiven WITTIG-Reaktion aus dem nicht-stabilisierten Phosphorylid (+)-**120** der Seitenkette und dem selektiv oxidierten Saccharid-Baustein **236** erhalten werden.



Schema 70: Spiegelung des wahrscheinlich isolierten (-)-Pestalotioprolid A ((-)-**231**) zum Enantiomer (+)-Pestalotioprolid A ((+)-**231**) und retrosynthetische Vereinfachung dessen zu Seitenkette ((+)-**120**) und Saccharid-Baustein (**236**).

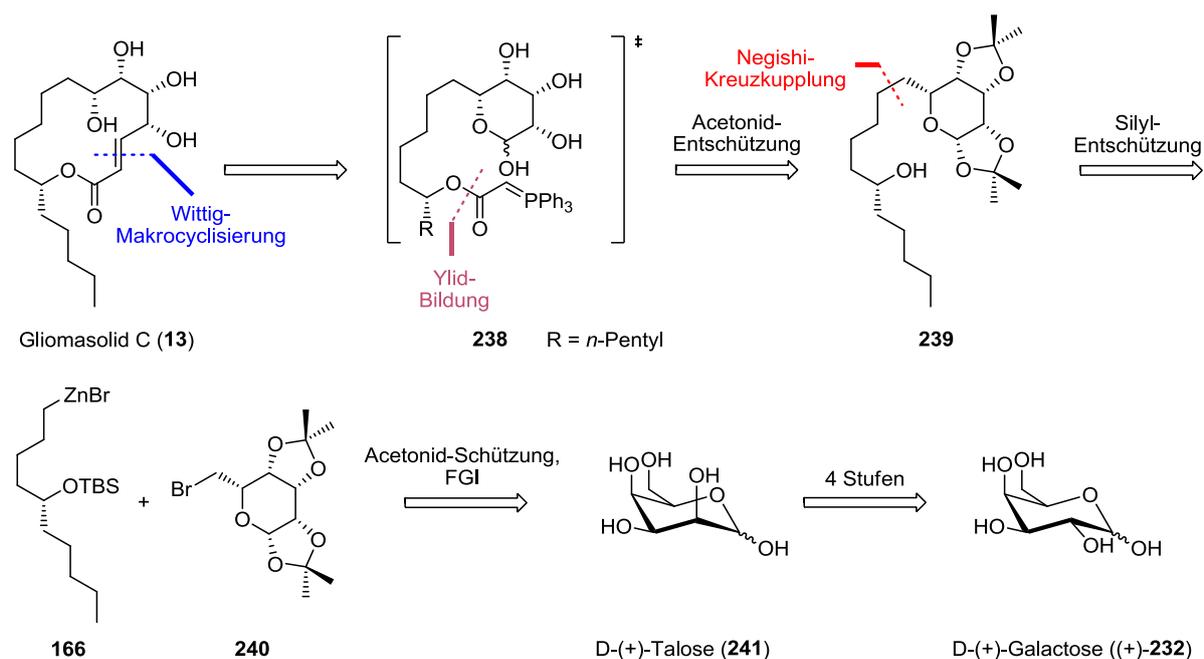
Die Darstellung des nicht-stabilisierten Phosphorylids (+)-**120** kann analog zu der des entsprechenden Enantiomers (-)-**120** erfolgen, nur dass dementsprechend nicht (*S*)- sondern (*R*)-Propylenoxid als Quelle der Chiralität eingesetzt wird. (-)-**120** wurde bereits in der ursprünglich angedachten Synthese von (-)-Pestalotioprolid A (**12**) synthetisiert und erfolgreich in einer relativ ähnlichen WITTIG-Reaktion verwendet (Abschnitt 4.1.3).^[94] Der Zucker-Baustein **236**, welcher ebenfalls literaturbekannt ist,^[101] kann dann durch TEMPO-TCC-Oxidation letztendlich auf D-(+)-Galactose ((+)-**232**) zurückgeführt werden (Schema 71).



Schema 71: Rückführung des zur WITTIG-Reaktion benötigten Zucker-Bausteins **236** auf D-(+)-Galactose ((+)-**232**).

5.2 Retrosynthetische Darstellung von Gliomasolid C aus D-(+)-Talose

Da wie bereits in Abschnitt 4.2.3 beschrieben alle Versuche zur Darstellung von Gliomasolid C (**13**) durch Epimerisierung der zentralen Zwischenstufe **178** an C-6 aufgrund der unüberwindbaren sterischen Hinderung der dabei verwendeten Schutzgruppen sowie der rigiden Geometrie des Moleküls scheiterten, sollte ein Zugang zu **13** gewählt werden, bei welchem keine Stereoinversion auf Stufe des bereits geschlossenen Makrocyclus **178** mehr nötig ist. Unter der Prämisse dass der Ringschluss als Schlüsselreaktion zum Aufbau von Gliomasolid C (**13**) ebenfalls durch eine WITTIG-Makrocyclisierung eines ω -Hydroxy-Hemiacetals unter Verwendung von Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) als Cyclisierungs-Reagenz erfolgen und dabei zugleich möglichst epimerisierungsfrei gearbeitet werden sollte, lag die Schlussfolgerung nahe, alle enthaltenen Stereozentren der Tetrade an Hydroxy-Gruppen der, wenn auch nur in geringen Mengen vorkommenden, natürlichen D-(+)-Talose (**241**) zu entnehmen (Schema 72). In einer ersten retrosynthetischen Vereinfachung wurde **13** deshalb auf das offenkettige stabilisierte Phosphorylid **238** zurückgeführt. Dieses sollte in Anlehnung an die Synthese von (+)-Chloriolid (**11**) nach OSTERMEIER und SCHOBERT unter basischen Bedingungen aus dem korrespondierenden Phosphonium-Salz erhalten werden, welches nach Addition des sekundären Alkohols an Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) und anschließender salzsaurem Acetonid-Entschützung aus **239** resultiert.^[11]

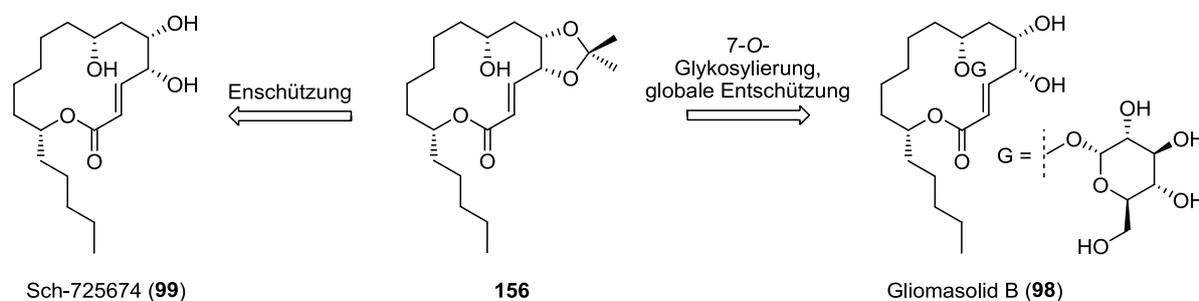


Schema 72: Neuer und epimerisierungsfreier retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung von Gliomasolid C (**13**) ausgehend von D-(+)-Talose (**241**).

Die selektive Freisetzung des sekundären Alkohols der Seitenkette sollte dabei die Verwendung einer Silyl-Schutzgruppe gewährleisten. Die Zusammenführung des Saccharid-Bausteins **240** und der Seitenkette **166**, deren Darstellung bereits unter 4.2.3 beschrieben ist, sollte dann in Anlehnung an die Totalsynthese von (+)-Aspicilin (**14**) (4.3.3) über eine PEPPSI™-IPr-katalysierte C^{sp^3} - C^{sp^3} -NEGISHI-Kreuzkupplung erfolgen.^[110d] Das dabei verwendete Zuckerbromid **240** sollte nach zweifacher Acetonid-Schützung und anschließender Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid und Triphenylphosphin an C-6 aus D-(+)-Talose (**241**) zugänglich sein. Zwar ist **241** als Edukt einer mehrstufigen Synthese aufgrund des geringen natürlichen Vorkommens relativ teuer im Vergleich zu anderen D-Hexosen, jedoch kann diese auf bequeme Art und in angemessenen Mengen innerhalb von vier Stufen aus der kommerziell günstig erhältlichen D-(+)-Galactose ((+)-**232**) dargestellt werden.^[128]

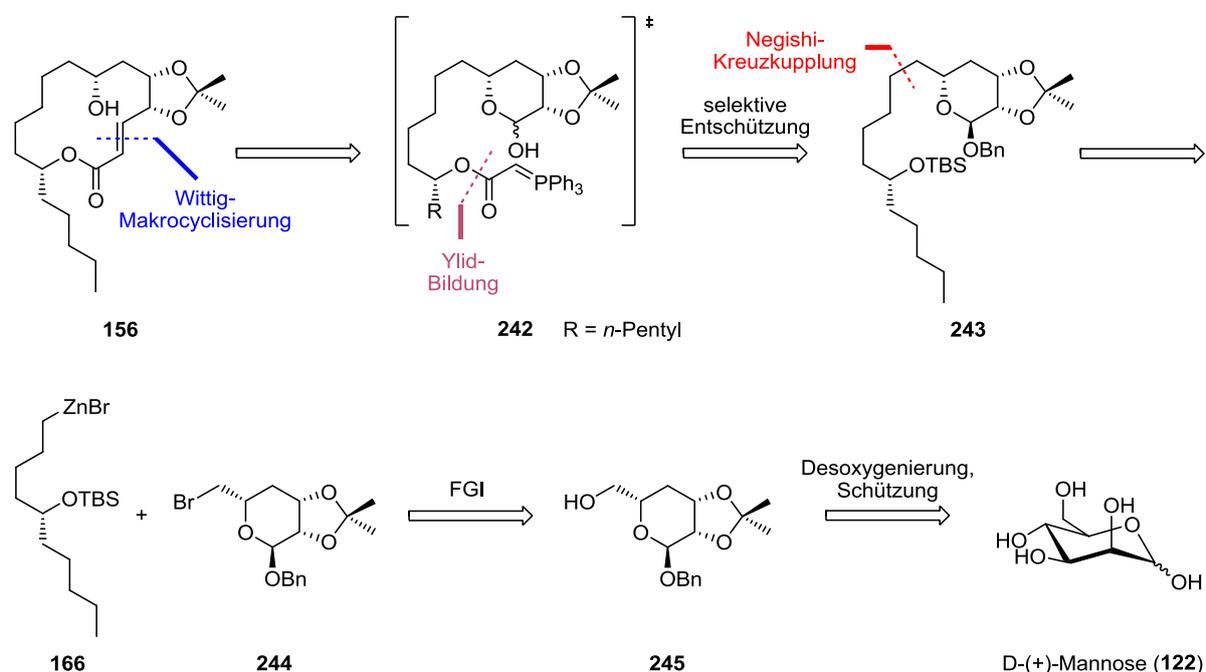
5.3 Retrosynthetische Darstellung von Gliomasolid B und Sch-725674 aus 4-Deoxy-D-Mannose

Da sich Gliomasolid B (**98**) und Sch-725674 (**99**) nur hinsichtlich des D-(+)-Glucose-Rests in 7-Position unterscheiden, können beide retrosynthetisch auf eine gemeinsame Vorstufe **156** zurückgeführt werden (Schema 73). **156** sollte in der ursprünglich geplanten, unter 4.2.3 beschriebenen Strategie durch eine konvergente Synthese, die zugleich auch einen Zugang zu Gliomasolid C (**13**) erlaubt, *via* Desoxygenierung an C-6 ausgehend von D-(+)-Mannose (**122**) dargestellt werden. Dies scheiterte jedoch wie bereits erwähnt aufgrund des vorherrschenden sterischen Anspruchs der dazu benötigten benachbarten Silyl-Schutzgruppe und der durch den Acetonid-Rest hervorgerufenen rigiden Molekülgeometrie.



Schema 73: Retrosynthetische Rückführung von Sch-725674 (**99**) und Gliomasolid B (**98**) auf die gemeinsame Vorstufe **156**.

Dementsprechend wurde ein neuer Zugang entwickelt, bei dem auf eine Desoxygenierung in 6-Position auf Stufe des Makrolaktons verzichtet werden konnte (Schema 74). Da auch hier wieder der Ringschluss als Schlüsselreaktion zum Aufbau der gemeinsamen Makrolakton-Vorstufe **156** durch eine WITTIG-Makrocyclisierung eines ω -Hydroxy-Hemiacetals unter Verwendung von Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) als Cyclisierungs-Reagenz erfolgen sollte, lässt sich das dazu benötigte stabilisierte Phosphorylid **242** nach selektiver Entfernung der Silyl-Schutzgruppe und Hydrieren des Benzylethers auf den vollgeschützten Baustein **243** zurückführen. Dieser sollte wiederum in Anlehnung an die Totalsynthese von (+)-Aspicilin (**14**) (4.3.3) über eine PEPPSI™-IPr-katalysierte $C^{sp^3}-C^{sp^3}$ -NEGISHI-Kreuzkupplung^[110d] aus der Seitenkette **166**, deren Darstellung bereits unter 4.2.3 beschrieben ist, und dem desoxygenierten Zucker-Bromid **244** erfolgen. **244** sollte durch einfache Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid und Triphenylphosphin aus dem entsprechenden Alkohol **245** erhältlich sein. Zur Darstellung dieser orthogonal geschützten 4-Deoxy-D-Mannose **245**, welche bereits das gewünschte Muster der Triade an Hydroxy-Gruppen von Gliomasolid B (**98**) und Sch-725674 (**99**) enthält, bietet sich eine bereits literaturbekannte Sequenz aus Schützung und Desoxygenierung an.^[129] Dabei ist **245** ausgehend von D-(+)-Mannose (**122**) in wenigen Stufen und akzeptablen Mengen zugänglich.

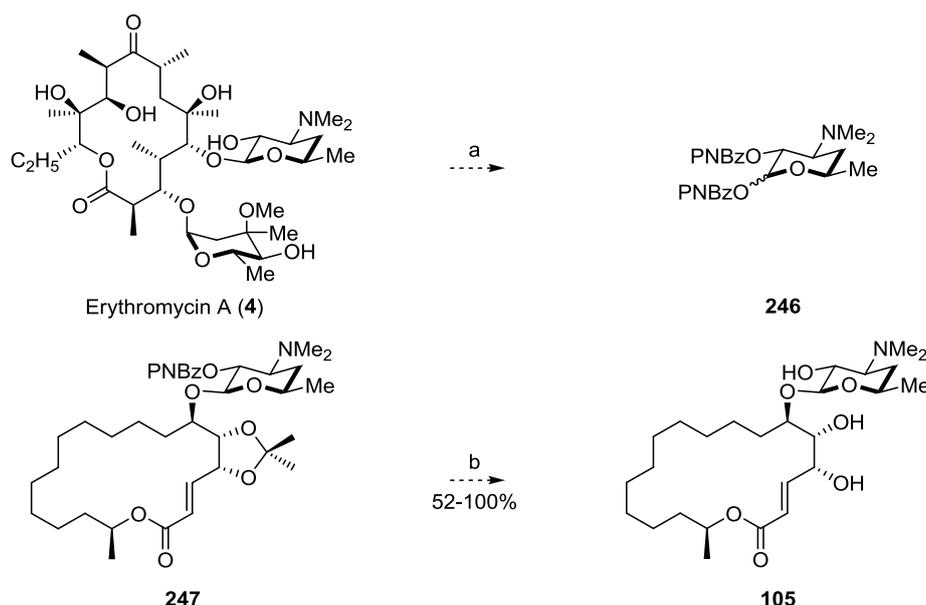


Schema 74: Neuer retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung der gemeinsamen Vorstufe **156** von Sch-725674 (**99**) und Gliomasolid B (**98**) ausgehend von D-(+)-Mannose (**122**) ohne Desoxygenierung auf Stufe des Makrolaktons.

5.4 Optimierung der Entschützung des Desosamin-glykosylierten (+)-Aspicilins

Zwar konnten bei der Darstellung von (+)-Aspicilin (**14**) in den einzelnen Stufen stets gute Ausbeuten erzielt werden, jedoch erwies sich vor allem die Entfernung der Benzoyl-Schutzgruppe am Desosamin-Rest von **210** (4.3.4) als Flaschenhals der Synthese, so dass am Ende nicht mehr genügend Substanz des vollständig entschützten Desosamin-Glykosid **105** für die Evaluierung der antibakteriellen Eigenschaften dieses potentiellen Makrolid-Antibiotikums zur Verfügung stand.

Eine effektivere Entschützung des Desosamin-Restes sollte gewährleistet sein, wenn anstelle des doch recht Elektronen-reichen Benzoates das wesentlich Elektronen-ärmere *para*-Nitrobenzoat eingesetzt werden würde (Schema 75). Eine Abspaltung dessen ist mit Natriumazid in Methanol bei 40 °C möglich. Unter diesen milden Bedingungen werden andere Ester sowie Carbamate und Säureamide nicht hydrolysiert. Ebenso unterliegen Aldol-Ester dabei keiner Eliminierung.^[130] Da jedoch aufgrund der geringen Stabilität und der daraus resultierenden hohen Kosten der Einsatz des *para*-Nitrobenzoesäureanhydrids zur Benzoyl-Schützung des aus Erythromycin (**4**) gewonnen roh-Extrakts von D-Desosamin (**15**) im Vergleich zu der beschriebenen Methode mit Benzoessäureanhydrid nicht sinnvoll erscheint, wäre stattdessen die Verwendung des entsprechenden wesentlich günstigeren Säurechlorids denkbar.

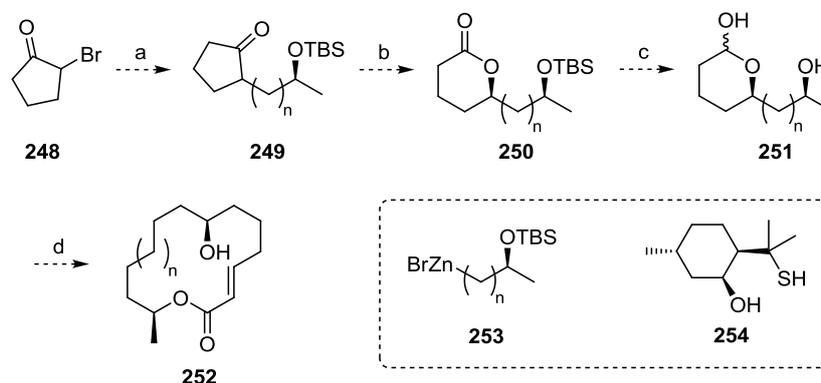


Schema 75: Geplante alternative Verwendung des *para*-Nitrobenzoats als leichter abspaltbare Schutzgruppe für D-Desosamin. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) 1. HCl konz., EtOH, ΔT , 4 h; 2. *para*-Nitrobenzoesäurechlorid, NEt₃, DMAP, EtOAc, rt, 22 h; (b) NaN₃, MeOH, 40 °C, 6 - 24 h.^[130]

5.6 Darstellung eines Testsubstrats für weitere Untersuchungen zur WITTIG-Makrocyclisierung

Wie bereits unter 4.3.5 bereits erwähnt bedarf es aufgrund der stark unterschiedlichen Ausbeuten und Ergebnissen bei der WITTIG-Makrocyclisierung des (+)-Aspicilins (**14**) und dessen Derivaten mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) weiterer Untersuchungen. Um dabei jedoch nicht wieder Gefahr zu laufen, nach einer viele Stufen umfassenden Synthese zu wenig Substanz zu haben, wäre die Verwendung eines einfach darzustellenden und nur auf die notwendigen funktionellen Gruppen reduzierten Testsubstrats sinnvoll. Zwar wird dabei der sterische Einfluss der als Acetonid geschützten Hydroxy-Gruppen vernachlässigt, jedoch sollte so durch NMR-spektroskopische Untersuchungen der Cyclisierung unter Anwendung eines Temperatur-Gradienten sowie die Reaktionsverfolgung mit einem *in-situ*-FTIR eine detaillierte Aussage über den Einfluss von Konzentration und Lösungsmittelsystem möglich sein. Eventuell könnte dann so die sich an die WITTIG-Reaktion anschließende MICHAEL-Addition unterbunden und die Ausbeute des Makrocyclisierungs-Produkts erhöht werden. Um darüber hinaus auch den Einfluss der Ringgröße bewerten zu können, sollten auch hier wieder verschieden lange Seitenkette eingebracht werden können.

Die Darstellung des Testsubstrats **251** sollte ausgehend von 2-Bromocyclopentanon (**248**) erfolgen (Schema 76), welches sich zunächst in einer PEPPSITM-IPr-katalysierten C^{sp3}-C^{sp3}-NEGISHI-Kreuzkupplung mit verschiedenen Zinkorganyle **253**, die analog zur Derivatisierung von (+)-Aspicilin (**14**) verwendeten Seitenkette erhalten werden können, unter bewährten Bedingungen verknüpfen lassen sollte. [110d, 131]

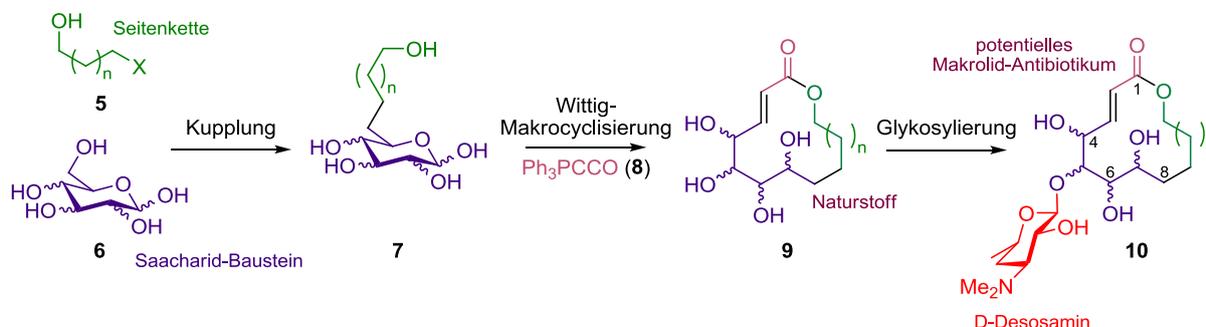


Schema 76: Geplante Darstellung des Testsubstrats **251** für weitere Untersuchungen der WITTIG-Makrocyclisierung mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) zum Makrolid **252**. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) **253**, PEPPSITM-IPr (2 mol%), LiBr, THF/DMI 2:1, rt, 2 h; (b) 1. **254**, *p*TsOH, Toluol, Δ T, 12 h; 2. NCS, AgNO₃, 2,4,6-Collidin, AcMe, H₂O, -20 °C, 2 h; 3. *m*CPBA, CH₂Cl₂, 0 °C, 10 h; (c) 1. HF·Pyridin, THF, rt, 1.5 h; 2. DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h; (d) Ph₃PCCO (**8**), verschiedene Bedingungen.

Aus dem dabei erhaltene Diastereomeren-Gemisch **249** sollte sich dann nach NISHIDA *et al.* Säure-katalysiert mit dem Hydroxythiol **254** ein Thiohemiacetal bilden lassen, wobei durch kinetische Acetalisierung das gewünschte Diastereomer bevorzugt entstehen und chromatographisch gut zu separieren sein sollte. Dieses kann dann durch Silbernitrat und *N*-Chlorsuccinimid epimerisierungsfrei wieder zum Cyclopentanon gespalten werden.^[132] Nach anschließender BAEYER-VILLIGER-Oxidation mit *meta*-Chlorperbenzoesäure sollte dann daraus das Lakton **250** erhalten werden,^[132] welches sich nach Entfernung des Silyl-Ethers mit Fluorwasserstoff in Pyridin zum entsprechenden ω -Hydroxy-Hemiacetal **251** reduzieren lassen sollte.^[133] Aufgrund der geringen Anzahl von Stufen und den dabei in der Literatur für stark ähnliche Systeme beschriebenen stets hohen Ausbeuten sollte so das gewünschte Testsubstrat **251** in ausreichenden Mengen für weitere Untersuchungen dargestellt werden können.

6 ZUSAMMENFASSUNG

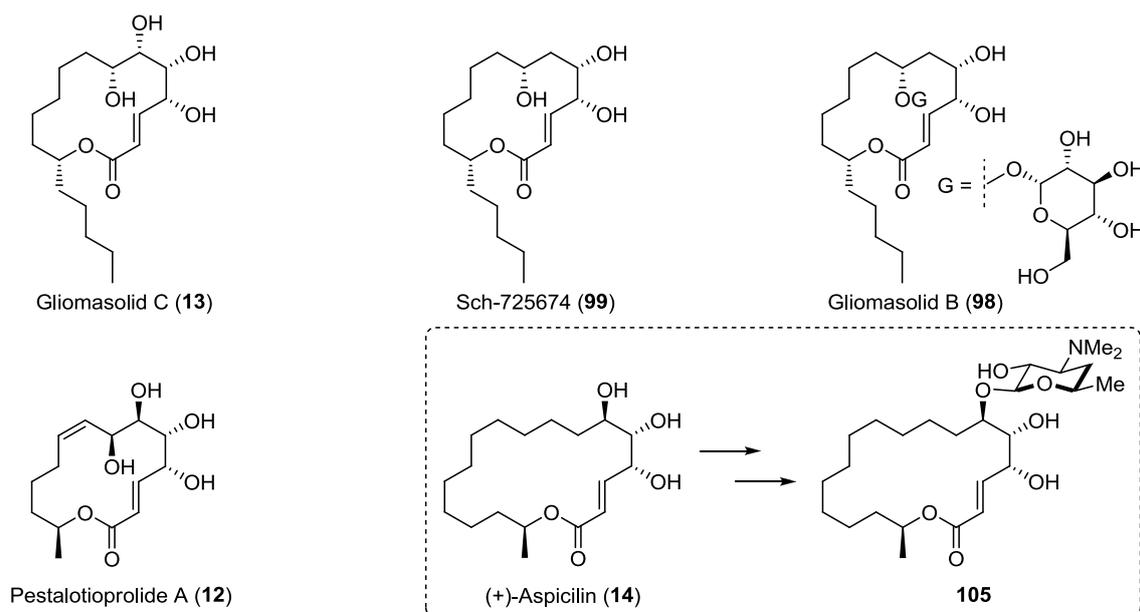
Ziel dieser Arbeit war die Etablierung des von OSTERMEIER und SCHOBERT entwickelten Baukastenprinzips zur Synthese chimärer Makrolid-Antibiotika^[10-11] sowie die Optimierung der dabei als Schlüsselreaktion verwendeten, neuartigen WITTIG-Makrocyclisierung von ω -Hydroxy-Hemiacetalen auf nur eine Stufe (Schema 77). Ausgehend von einem Saccharid-Baustein **6** und einer bifunktionellen Seitenkette **5** sollte dazu zuerst das Grundgerüst ausgewählter geeigneter Naturstoffe mit Makrolid-Struktur in Form eines ω -Hydroxy-Hemiacetals **7** aufgebaut werden, bevor im Anschluss daran dann der Ringschluss zum Makrolakton **9** mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) als Cyclisierungs-Reagenz vollzogen werden konnte. Nach Totalsynthese der dazu geeigneten makrolidischen Naturstoffe **9** sollte abschließend eine Glykosylierung dieser mit D-Desosamin (**15**), dem für die pharmakologische Wirkung essentiellen Amino-Zucker, erfolgen, um dadurch potentielle Makrolid-Antibiotika **10** zu generieren. Weiter sollte dann eine Derivatisierung dieser durch Variation der Seitenkette erfolgen, um so den Einfluss der Ringgröße auf Makrocyclisierung und Wirkungsspektrum zu evaluieren. Zur Etablierung dieser Methodik wurden die in Schema 78 gezeigten 14- und 18-gliedrigen Makrolaktone aufgrund ihrer charakteristischen Strukturen ausgewählt.



Schema 77: Modulares Baukastenprinzip zu Synthese chimärer Makrolid-Antibiotika **10** nach OSTERMEIER und SCHOBERT^[10-11] mit optimierter einstufiger WITTIG-Makrocyclisierung als Schlüsselreaktion (Ziel dieser Arbeit).

Während die geplante Totalsynthese von Pestalotioprolid A (**12**) eingestellt werden musste, da zwischenzeitlich eine Revision^[102] dessen postulierter Struktur^[88] ohne fundierte Berichtigung erfolgte, scheiterten die Totalsynthesen von Gliomasolid C (**13**) sowie den daraus abgeleiteten Naturstoffen Sch-725674 (**99**) und Gliomasolid B (**98**) aufgrund einer unerwarteten, im Anschluss an die WITTIG-Makrocyclisierung ablaufenden intramolekularen MICHAEL-Addition, die zur Abschnürung eines Furan-Rings im Makrocyclus führte und alle weiteren nötigen Transformationen zur Fertigstellung der Naturstoffe unterband. Jedoch konnte dann durch die Totalsynthese von (+)-Aspicilin (**14**) (12 lineare Stufen, 17% Gesamtausbeute) die

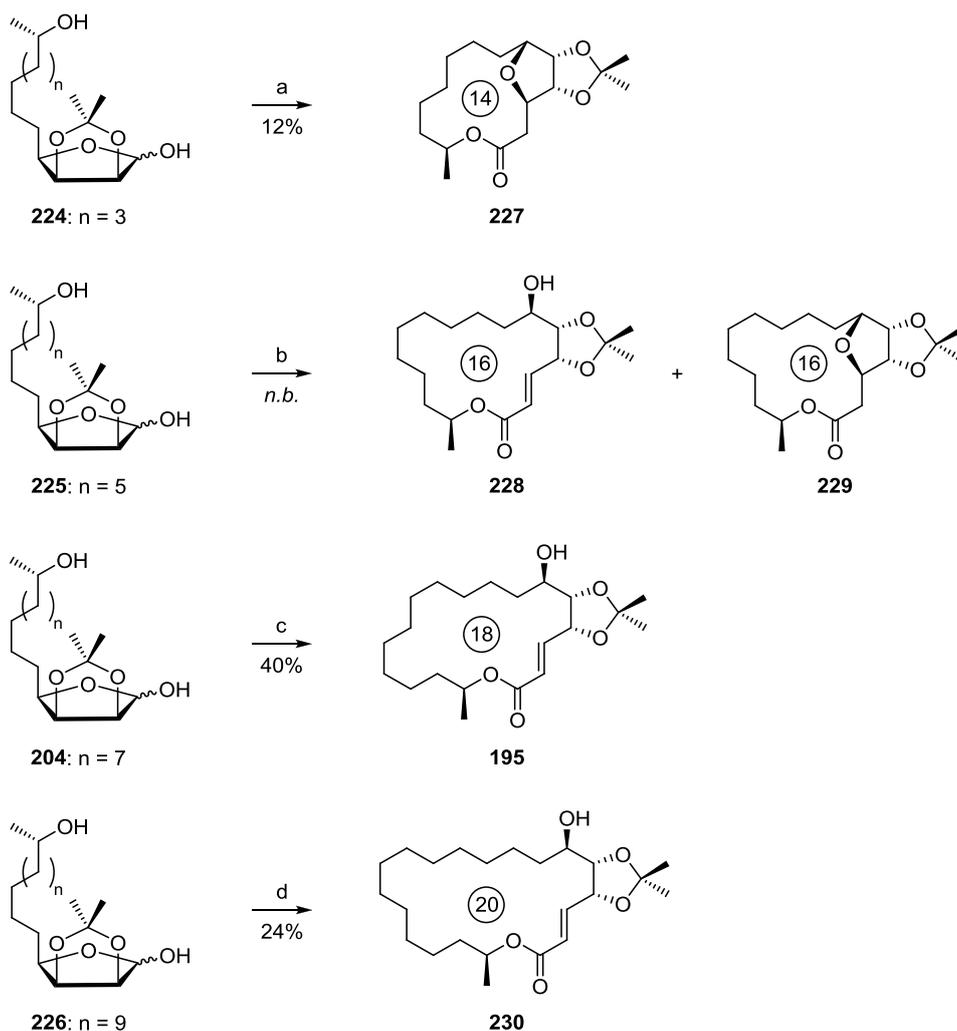
nun auf eine Stufe optimierte WITTIG-Makrocyclisierung als neue Methode zur Makrocyclisierung von ω -Hydroxy-Hemiacetalen etabliert werden. Anschließend wurde durch die Glykosylierung des Aglycons **14** mit D-Desosamin (**15**) zum Glykosid **105** das Baukastenprinzip zur Synthese chimärer Makrolid-Antibiotika erstmals in seiner vollen Gesamtheit vollzogen (Schema 78). Dies wurde dann auch 2017 im *Journal of Organic Chemistry* publiziert.^[131]



Schema 78: Gliomasolid C (**13**), die daraus abgeleiteten Derivate Sch-725674 (**99**), Gliomasolid B (**98**) und Pestalotioprolid A (**12**), welche in dieser Arbeit nicht totalsynthetisiert werden konnten sowie das erfolgreich dargestellte (+)-Aspicilin (**14**) und dessen mit D-Desosamin glykosyliertes Derivat **105**.

Im Anschluss an die erfolgreicher Totalsynthese von (+)-Aspicilin (**14**) und dessen Desosamin-Glykosid **105** sollte noch die Derivatisierung zur Abschätzung der biologischen Aktivität anhand verschiedener Ringgrößen erfolgen. Dabei sollte zusätzlich der Einfluss dieser auf die WITTIG-Makrocyclisierung evaluiert werden. Es wurden dazu analog der Synthese von (+)-Aspicilin (**14**) 12-, 14-, und 18-gliedrige ω -Hydroxy-Hemiacetale **224-226** synthetisiert, so dass nach Einbau des C-2-Körpers bei der Makrocyclisierung mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) entsprechend 14-, 16- und 20-gliedrige Derivate **227-230** resultieren sollten (Schema 79). Es zeigte sich, dass kleinere Ringe eher zur Ausbildung des bereits in der Synthese von Gliomasolid C (**13**) und (+)-Aspicilin (**14**) beobachteten Furan-Gerüsts durch eine unerwünschte intramolekulare MICHAEL-Addition neigten, als größere. Dies ist wahrscheinlich der räumlichen Nähe der 6-Hydroxy-Funktion zum α,β -ungesättigten Lakton geschuldet und konnte auch unter milden Bedingungen nicht unterdrückt werden. Bei größeren Makrocyclen konnte diese Überreaktion nicht, bzw. nur unter sehr harschen Bedingungen

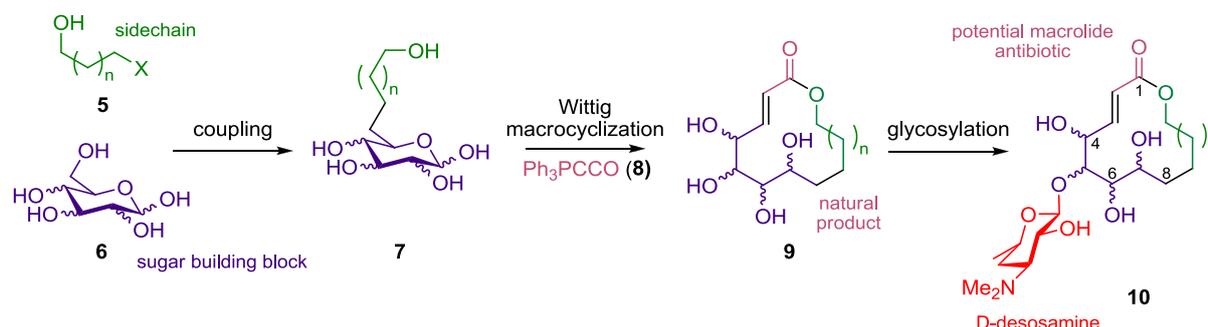
beobachtet werden. Aufgrund der zunehmenden Anzahl an Freiheitsgraden verläuft die neuartige WITTIG-Makrocyclisierung jedoch bei größeren Ringen zunehmend schleppend. Insgesamt wurde weder von dem Desosamin-Glykosid **105** des (+)-Aspicilins (**14**) ausreichend Material für antibiotische Aktivitätsstudien erhalten, noch konnte aufgrund der Ergebnisse der Derivatisierung von **14** eine Glykosylierung der nur in geringsten Mengen isolierten Derivate vorgenommen werden, so dass auch hier keine Möglichkeit für weitere Untersuchungen des biologischen Potentials bestand.



Schema 79: Unterschiedliche Produkt-Bildung bei der WITTIG-Makrocyclisierung der ω -Hydroxy-Hemiacetale **224-226** mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) unter optimierten Standard-Bedingungen in Abhängigkeit der Ringgröße. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) Ph_3PCCO (**8**), Toluol, 80 °C, 15 h; (b) Ph_3PCCO (**8**), Toluol, 80 °C, 15 h; (c) Ph_3PCCO (**8**), Toluol, 70 °C, 12 h; (d) Ph_3PCCO (**8**), Toluol, 80 °C, 16 h.

7 SUMMARY

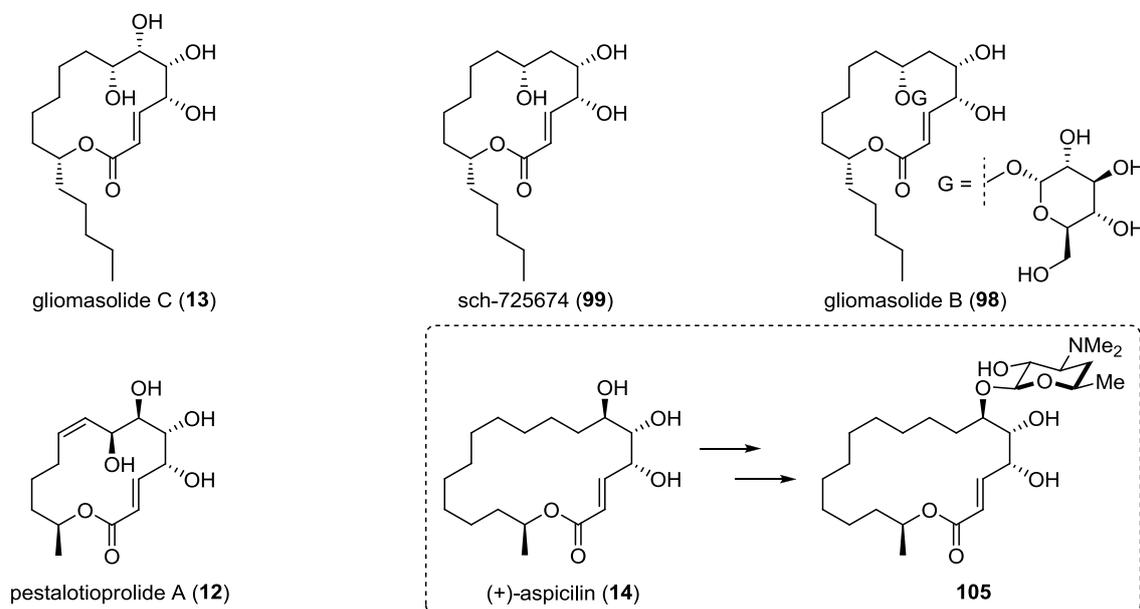
The aim of this work was the establishment of the modular principle for the simple synthesis of chimeric macrolide antibiotics developed by OSTERMEIER and SCHOBERT^[10-11] as well as the optimization of the novel WITTIG macrocyclization of ω -hydroxy hemiacetals to one step, which plays the key role in that methodology (Scheme 80). Starting from a sugar building block **6** and bifunctional sidechain **5** the backbone of selected naturally occurring macrolides should be synthesized in form of an ω -hydroxy hemiacetal **7**. Afterwards the macrocycle can be closed by reaction of them with ketylenetriphenylphosphorane (**8**) as the special reagent for cyclization. After the total synthesis of this natural products **9** the deoxygenated amino sugar D-desosamine (**15**) which is crucial for biologic activity should be attached by glycosylation to gain potential new antibiotic macrolides **10**. Further the derivatization of those synthesized macrolides was scheduled to investigate the new method of macrocyclization and the range of their efficacy in dependence of ring size. Due to their characteristic structures, the macrolides pictured in scheme 81 were chosen for the further establishment of this methodology.



Scheme 80: Modular principle for the synthesis of chimeric macrolide antibiotics **10** developed by OSTERMEIER and SCHOBERT^[10-11] by an optimized one-step WITTIG macrocyclization as key step (this work).

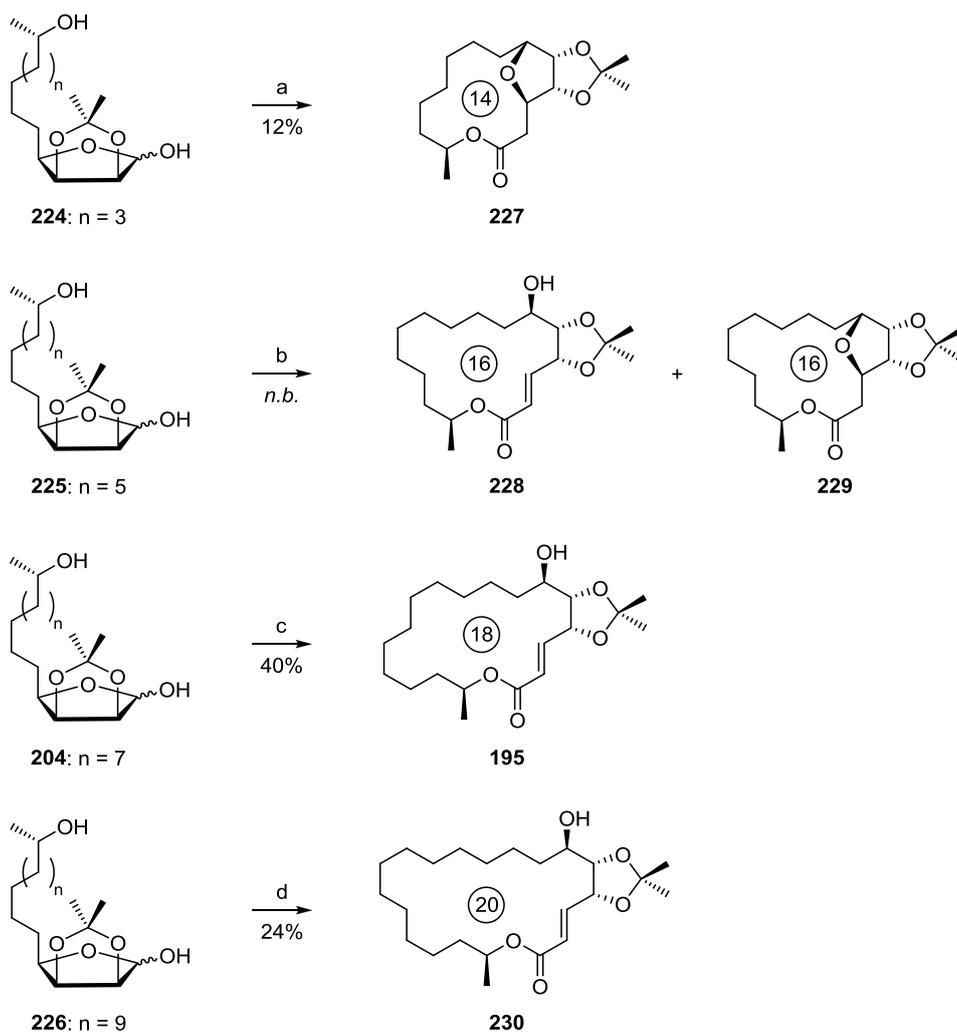
While the total synthesis of pestalotioprolide A (**12**) had to be ceased because the postulated structure^[88] of it was repealed without any rectification,^[102] the total synthesis of gliomasolide C (**13**) as well as that of derived compounds sch-725674 (**99**) and gliomasolide B (**98**) failed due to an unexpected intramolecular MICHAEL addition, which immediately takes place after the WITTIG macrocyclization. Hereby furan derivatives were formed preventing any further transformation, so the last steps of the synthesis were not fully accomplished. However, by the total synthesis of (+)-aspicilin (**14**) (12 linear steps, 17% overall yield) the optimized one-step WITTIG macrocyclization was established as new method for macrocyclization of ω -hydroxy hemiacetals. Afterwards the modular principle for the synthesis of chimeric macrolide antibiotics was conducted the first time in full length by glycosylation of the aglycone **14** by D-

desosamine (**15**) to furnish the potential macrolide antibiotic **105** (scheme 81). This procedure was finally published in the *Journal of Organic Chemistry*.^[131]



Scheme 81: Gliomasolide C (**13**), its derivatives sch-725674 (**99**) and gliomasolide B (**98**), and pestalotioprolide A (**12**) whose total synthesis was not fully accomplished and (+)-aspicilin (**14**) which was successfully synthesized by a one-step WITTIG macrocyclization and glycosylated by D-desosamine (**15**) to receive the glycoside **105**.

After the successful total synthesis of (+)-aspicilin (**14**) and its desosamine glycoside **105** their derivatization was outstanding for evaluation of the biological activity as well as of the WITTIG macrocyclization in dependence of ring size. Therefore, 12-, 14- and 18-membered ω -hydroxy hemiacetals **224-226** were synthesized in analogy to the synthesis of (+)-aspicilin (**14**). After insertion of the C-2 building block resulting from macrocyclization with ketylenetriphenylphosphorane (**8**) there should be obtained 14-, 16- and 20-membered aspicilin derivatives **227-230** according to the developed procedure (scheme 82). Thereby it was shown, that smaller rings eagerly tend to the formation of the undesired furan derivatives through intramolecular MICHAEL addition then bigger ones, what was already observed in the planned total synthesis of gliomasolide C (**13**) and that of (+)-aspicilin (**14**). This is presumably owed to the smaller distance between the 6-hydroxy group and the α,β -unsaturated lactone moiety and could not be suppressed by carrying out the reaction under milder conditions. By bigger macrocycles this reaction was not or only in traces observed under harsh conditions. But due to their increased number of degrees of freedom the WITTIG macrocyclization takes place more sluggishly. So, it was unfortunately not possible to get neither enough substance to study the biological activity of the desosamine glycoside **105** of (+)-aspicilin (**14**) nor to synthesize sufficient amounts of macrolide derivatives of **14** for further glycosylation reactions of them.



Scheme 82: Different product formation by WITTIG macrocyclization of ω -hydroxy hemiacetals **224-226** with Ketenylidetriphenylphosphorane (**8**) under standard conditions in dependence of ring size. *Reagents and conditions:* (a) Ph_3PCCO (**8**), toluene, 80 °C, 15 h; (b) Ph_3PCCO (**8**), toluene, 80 °C, 15 h; (c) Ph_3PCCO (**8**), toluene, 70 °C, 12 h; (d) Ph_3PCCO (**8**), toluene, 80 °C, 16 h.

8 EXPERIMENTELLER TEIL

8.1 Allgemeine Methoden

Vorbereitung der Versuche

Lösungsmittel: Die zur Extraktion oder für chromatographische Zwecke verwendeten technischen Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destillativ aufgereinigt. Alle Lösungsmittel für luft- oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen, die unter Zuhilfenahme der Schlenktechnik durchzuführen waren, wurden nach WILLIAMS und LAWTON^[134] über 3 Å Molekularsieb getrocknet. THF und Diethylether jedoch wurden über Natrium-Kalium-Legierung getrocknet und unter Argon destilliert; Dichlormethan wurde über Calciumhydrid getrocknet und unter Argon destilliert. Die getrockneten Lösungsmittel wurden unter Argon über 3 Å Molekularsieb (20 Gew%) aufbewahrt.

Chemikalien: Alle verwendeten Chemikalien und Reagenzien wurden kommerziell erworben und – soweit nicht anders vermerkt – ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Schutzgas: Als Schutzgas wurde Argon der Reinheitsstufe 4.8 eingesetzt und durch 3 Å Molekularsieb, Wasserfreies Kaliumhydroxid und Blaugel (wasserfreies Cobalt(II)-chlorid) geleitet kontinuierlich getrocknet.

Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatographische Analysen wurden mit DC-Aluminiumplatten der Firma MERCK durchgeführt (Kieselgel 60 F₂₅₄). Die Detektion der verschiedenen Phasen erfolgte durch UV-Absorption bei $\lambda_1 = 254$ nm bzw. Eigenfluoreszenz bei $\lambda_2 = 360$ nm und/oder Anfärben der Trägerplatten. Als Anfärbereagens diente dabei das HANESSIAN-Reagens [konz. H₂SO₄ (15 mL), Ce(SO₄)₂ (2.5 g) und MoO₃·H₃PO₄ (7.5 g) in Wasser (235 mL)] oder gesättigte wässrige KMnO₄-Lösung.

Säulenchromatographie

Die säulenchromatographische Auftrennung der Substanzen wurde mit *Kieselgel 60 M* (0.04-0.063 mm, 230-400 mesh) der Firma MACHEREY-NAGEL durchgeführt. Die Aufreinigung *via* Flash Vakuum Chromatographie erfolgte unter der Verwendung von *Kieselgel 60* (0.025-0.04 mm) selbigen Herstellers. Die Säulen bzw. Fritten wurden trocken gepackt und anschließend auf das verwendete Eluents äquilibriert. Die Zusammensetzung der mobilen Phase in Volumenprozent und – sofern nötig – der gefahrene Gradient sind in den einzelnen

Versuchsvorschriften angegeben.

Drehwerte

Die Messung von Drehwerten erfolgte bei 589.5924 nm (D₁) und 588.9950 nm (D₂) (Dublett der Natrium-D-Linie) an einem Polarimeter *Model 241* der Firma PERKIN ELMER. Lösungsmittel, Aufnahmetemperatur und Konzentration sind jeweils bei den einzelnen Versuchsvorschriften angegeben.

Schmelzpunkte

Die Messung der Schmelzpunkte erfolgte an einem Schmelzpunktmessgerät *Modell M-565* der Firma BÜCHI. Die dabei erhaltenen Werte sind unkorrigiert.

Infrarotspektroskopie

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem *Spectrum 1600* FTIR-Spektrometer der Firma PERKIN ELMER. Die Wellenzahlen ν signifikanter Absorptionsbanden sind in [cm⁻¹] angegeben.

Massenspektren

Die Aufnahme von Massenspektren erfolgte an einem *MAT 8500* Spektrometer der Firma THERMO FISHER SCIENTIFIC bei einer Ionisationsenergie von 70 eV (Angabe der relativen m/z -Werte). HR-ESI-MS Spektren (positiver Modus) wurden an einem *Q Exactive* Spektrometer der Firma THERMO FISHER SCIENTIFIC mit einem *Hybrid Quadrupole Orbitrap*-Analysator nach UPLC (Dionex Ultimate 30009) oder Direkteinlass gemessen.

Gaschromatographie

Gaschromatographische Untersuchungen wurden an einem Gaschromatographen *Model 7890A* der Firma AGILENT, ausgestattet mit einer *HP-5MS* Säule (Länge: 30 m; Innendurchmesser: 0.32 mm; Filmdicke: 0.25 μ m) und einem massenselektiven *5975Cinert*-Detektor (*MSD*), durchgeführt. Die Bestimmung des Enantiomeren-Überschusses (*ee*) chiraler Verbindungen erfolgte an einem Gaschromatographen *GC-2010* der Firma SHIMADZU, ausgestattet mit einer *Lipodex® A* Säule (Länge: 25 m; Innendurchmesser: 0.25 mm; gebunden) und einem Flammenionisationsdetektor (*FID*) *2010*.

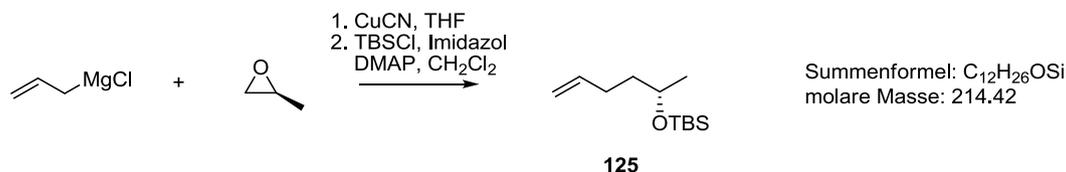
Kernresonanzspektroskopie

Die Aufnahme der Spektren erfolgte bei Umgebungstemperatur (298 K) in NMR-Röhrchen mit einem Durchmesser von 5 mm an einem Spektrometer *Avance 300* oder einem *Avance III HD* der Firma BRUKER. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben. Gemäß FULMER *et al.*^[135] diente als interner Standard bei ^1H -NMR-Spektren das Resonanzsignal der Restprotonen der verwendeten Lösungsmittel CDCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm) und MeOD ($\delta = 3.31$ ppm) relativ zu Tetramethylsilan ($\Xi^1\text{H} = 100.000000$ MHz). Bei ^{13}C -NMR-Spektren wurde als interner Standard das Resonanzsignal des Kohlenstoffatoms der verwendeten Lösungsmittel CDCl_3 ($\delta = 77.16$ ppm) und MeOD ($\delta = 49.0$ ppm) relativ zu Tetramethylsilan ($\Xi^{13}\text{C} = 25.145004$ MHz) verwendet. Die ^1H -NMR-Spektren wurden bei 300 oder 500 MHz, die ^{13}C -NMR-Spektren bei 75 oder 126 MHz aufgenommen, was jeweils separat in den jeweiligen Versuchsvorschriften angegeben ist. Die Aufnahme der ^{31}P -NMR-Spektren erfolgte ausschließlich bei 202 MHz. Alle Spektren wurden bei Raumtemperatur aufgenommen. Zur Beschreibung der Signalformen wurden folgende Symbole verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multipllett, q = Quartett, quin = Quintett, sxt = Sextett, sep = Septett. Die Signalformen wurden des Weiteren, sofern erforderlich, durch den Zusatz br. = breit ergänzt und in Kombination mit obigen Symbolen verwendet. Die Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoffresonanzen erfolgte durch Standard-2D-Experimente (H,H-COSY, HSQC und HMBC). Bei stark überlagerten Protonenmultipletts wurde der Schwerpunkt der jeweiligen chemischen Verschiebung aus den entsprechenden kalibrierten HSQC-Spektren entnommen. Die Kopplungskonstanten J wurden jeweils in Hz angegeben.

8.2 Versuchsvorschriften

Alle in dieser Arbeit isolierten und charakterisierten Verbindungen sind im Folgenden chronologisch nach ihrem Auftreten in 4. Eigene Ergebnisse aufgelistet.

8.2.1 (*S*)-*tert*-Butyl(hex-5-en-2-yloxy)dimethylsilan (**125**)

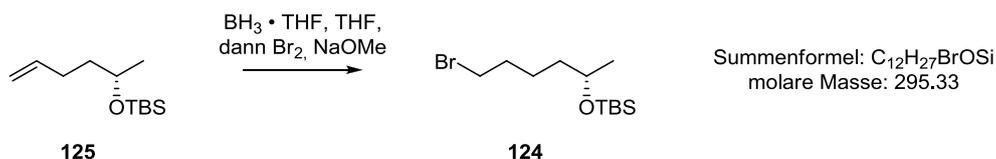


Schema 83: Kupfer-katalysierte GRIGNARD-Reaktion von Allylmagnesiumchlorid und (*S*)-Propylenoxid zum sekundären Alkohol und anschließende Silyl-Schützung zu **125**.

Zu einer gerührten Lösung von (*S*)-Propylenoxid (4 mL, 57.2 mmol) und Kupfer(I)-cyanid (256 mg, 2.86 mmol) in trockenem THF (100 mL) wurde bei -78 °C unter Argon Allylmagnesiumchlorid (29.0 mL, 57.16 mmol, 2.0 M in THF) *via* Spritzenpumpe mit einer Tropfrate von 1 mL/min zugetropft; anschließend wurde das Kältebad entfernt. Nachdem die Reaktion sich auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurde diese durch Zugabe von konz. Ammoniak (100 mL) und gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (100 mL) abgebrochen. Die entstandene Mischung wurde mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wurde das Rohprodukt in trockenem Dichlormethan (200 mL) gelöst, unter Argon mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (9.05 g, 60.0 mmol), Imidazol (4.67 g, 68.6 mmol) und *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin (0.70 g, 5.7 mmol) versetzt und für 18 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann erneut im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand in *n*-Pentan (100 mL) und gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (100 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde daraufhin entfernt und die wässrige Phase mit *n*-Pentan (2 x 50 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinten organischen Phasen über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der geschützte sekundäre Alkohol **125** ohne weitere Aufreinigung in Form eines farblosen Öls erhalten. (10.56 g, 49.7 mmol, 87%).

$R_f = 0.83$ (10% Dichlormethan in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23} +9.31$ (c 0.51, CHCl₃) (Lit.^[136] $[\alpha]_D^{20} +8.9$ (c 1.88, CHCl₃)); IR (ATR): ν_{\max} 2957, 2930, 2858, 1642, 1473, 1374, 1254, 1133, 1093, 1051, 991, 910, 833, 772 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.82 (tdd, $J = 6.6, 10.2, 16.9$ Hz, 1 H), 5.08 - 4.90 (m, 2 H), 3.81 (sxt, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 2.22 - 1.97 (m, 2 H), 1.62 - 1.40 (m, 2 H), 1.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.06 (s, 6 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 139.1, 114.3, 68.2, 39.1, 30.2, 26.1, 23.9, -4.2, -4.5 ppm.

8.2.2 (*S*)-(6-Bromohexan-2-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**124**)

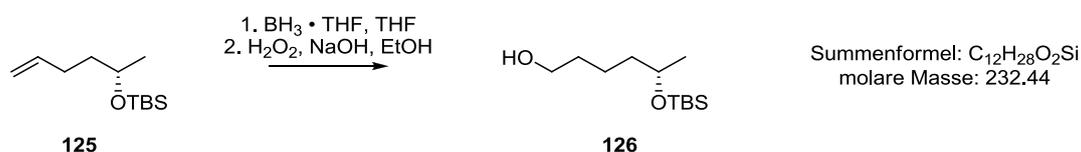


Schema 84: Hydrobromierung des terminalen Olefins **125** zum *anti*-Markownikow-Produkt **124**.

Zu einer gerührten Lösung von (*S*)-*tert*-Butyl(hex-5-en-2-yloxy)dimethylsilan (**125**) (7.54 g, 35.2 mmol) in trockenem THF (12 mL) wurde unter Argon bei 0 °C *via* Spritzenpumpe Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (21.1 mL, 21.1 mmol, 1.0 M Lösung in THF) mit einer Tropfrate von 1 mL/min zugeben und das Eisbad danach entfernt. Nach 2 h wurde die Reaktionsmischung mittels Wasserbad auf 40 °C erwärmt und Brom (1.8 mL, 35.2 mmol) und methanolische 4.4 M Natriummethanolat-Lösung (8.9 mL, 38.7 mmol) synchron auf solch eine Art und Weise zugeben, dass das resultierende Gemisch stets leicht gelblich war. Anschließend wurde das Wasserbad entfernt, gesättigte wässrige K_2CO_3 -Lösung (100 mL) zugegeben und die entstandene Mischung mit *n*-Hexan (3 x 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mit einem Gemisch aus 10 % Dichlormethan in *n*-Hexan über eine Fritte P4 mit Kieselgel (60; 0.025-0.040 mm) gewaschen, so dass nach Entfernen des Lösungsmittels das Bromid **124** in Form eines farblosen Öls erhalten wurde (5.42 g, 18.4 mmol, 52%).

$R_f = 0.65$ (10% Dichlormethan in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23} +10.81$ (c 1.24, CHCl_3) (Lit.^[137] $[\alpha]_D +11$ (c 1.06, CHCl_3)); IR (ATR): ν_{max} 2956, 2929, 2857, 1471, 1463, 1374, 1362, 1254, 1131, 1036, 1005, 833, 807, 772 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.85 - 3.73 (m, 1 H), 3.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 1.92 - 1.80 (m, 2 H), 1.57 - 1.35 (m, 4 H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 68.5, 38.9, 33.1, 26.0, 25.9, 24.6, 23.9, -4.2, -4.6 ppm.

8.2.3 (*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-hexan-1-ol (**126**)

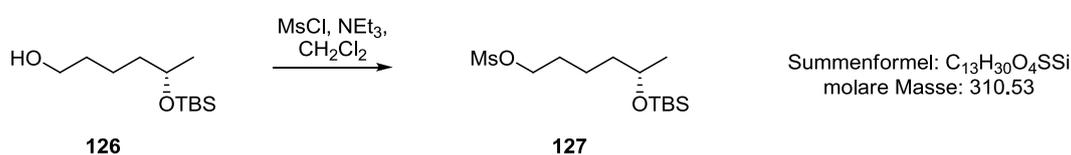


Schema 85: Hydroborierung des terminalen Olefins **125** zum *anti*-Markownikow-Produkt **126** nach PAL *et al.*^[94]

(*S*)-*tert*-Butyl(hex-5-en-2-yloxy)dimethylsilan (**125**) (7.94 g, 37.0 mmol) wurde unter Argon in trockenem THF (20 mL) gelöst. Anschließend wurde unter Rühren bei 0 °C *via* Spritzenpumpe mit einer Tropfrate von 1 mL/min Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (22.2 mL, 22.2 mmol, 1.0 M Lösung in THF) zugetropft und danach das Eisbad entfernt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde dem Ansatz der Reihe nach Ethanol (22 mL), 6 N NaOH (15 mL) und Wasserstoffperoxid (7.4 mL, 30% in Wasser) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde dann nach weiterem Rühren für 0.5 h mit Diethylether (3 x 150 mL) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) nachgewaschen und daraufhin über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der primäre Alkohol **126** als farbloses Öl ohne weitere Aufreinigung erhalten (8.09 g, 34.8 mmol, 94%).

$R_f = 0.26$ (15% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23} -7.9$ (c 1.34, CHCl₃) (Lit.^[94] $[\alpha]_D^{28} -8.53$ (c 0.8, CHCl₃)); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.85 - 3.69 (m, 1 H), 3.62 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 1.67 - 1.26 (m, 6 H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 68.7, 63.0, 39.5, 32.9, 26.0, 23.9, 22.0, 18.3, -4.3, -4.6 ppm.

8.2.4 (*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hexyl-methansulfonat (**127**)

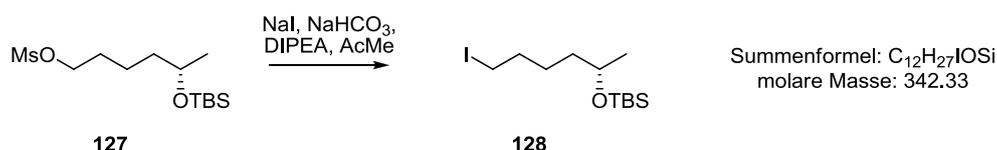


Schema 86: Mesylierung des primären Alkohols **126** mit Methansulfonylchlorid zu **127** nach PAL *et al.*^[94]

(*S*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-hexan-1-ol (**126**) (4.98 g, 21.4 mmol) wurde in Anlehnung an die Literatur^[94] in trockenem Dichlormethan (85 mL) gelöst und mit Triethylamin (3.6 mL, 25.7 mmol) versetzt, bevor bei 0 °C unter Rühren Methansulfonylchlorid (2.0 mL, 25.7 mmol) zugegeben wurde. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wurde Wasser (50 mL) hinzugegeben und die organische Phase separiert. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 50 mL) extrahiert. Anschließend wurden die organischen Phasen vereinigt und der Reihe nach mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lsg (100 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (2 x 100 mL) gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phasen über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt mit einem Gemisch aus 30 % Ethylacetat in *n*-Hexan über eine Fritte P4 mit Kieselgel (60; 0.025-0.040 mm) gewaschen. Das Mesylat **127** wurde nach Entfernen des Lösungsmittels in Form eines farblosen Öls erhalten (6.23 g, 20.0 mmol, 94%).

$R_f = 0.81$ (30% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23} -8.1$ (*c* 0.96, CHCl_3) (Lit.^[94] $[\alpha]_D^{28} -7.82$ (*c* 1.06, CHCl_3)); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 4.21 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.88 - 3.69 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 1.84 - 1.63 (m, 2 H), 1.56 - 1.27 (m, 4 H), 1.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 70.1, 68.3, 39.1, 37.5, 29.3, 26.0, 23.9, 21.7, 18.2, -4.3, -4.6 ppm.

8.2.5 (S)-(6-Iodohexan-2-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**128**)

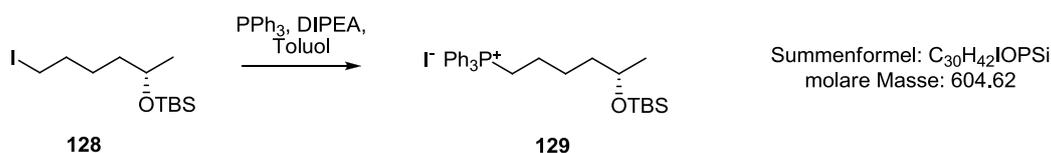


Schema 87: FINKELSTEIN-Reaktion des Methansulfonats **127** zum primären Iodid **128** nach PAL *et al.*^[94]

(S)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hexyl-methansulfonat (**127**) (5.14 g, 16.6 mmol) wurde in frisch über Al_2O_3 (Brockmann I) getrocknetem Aceton (80 mL) gelöst und in Anlehnung an die Literatur^[94] unter Rühren mit Natriumiodid (22.5 g, 150 mmol) und Natriumhydrogencarbonat (0.91 g, 10.8 mmol) versetzt. Anschließend wurde Diisopropylethylamin (1 mL, 5.7 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Lichtausschluss für 18 h gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Diethylether (20 mL) aufgenommen, über Kieselgur (celite® 545) filtriert und mit Diethylether (500 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde dann entfernt, so dass nach Säulenchromatographie (5% Ethylacetat in *n*-Hexan) das Iodid **128** in Form eines roten Öls erhalten wurde (5.34 g, 15.6 mmol, 94%).

$R_f = 0.34$ (5% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23} -7.1$ (*c* 0.92, CHCl_3) (Lit.^[94] $[\alpha]_D^{28} -7.74$ (*c* 1.2, CHCl_3)); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.93 - 3.59 (m, 1 H), 3.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.91 - 1.71 (m, 2 H), 1.56 - 1.29 (m, 4 H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 68.4, 38.7, 33.8, 26.9, 26.1, 23.9, 18.3, 7.1, -4.2, -4.5 ppm.

8.2.6 (*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hexyl)triphenylphosphoniumiodid (129)

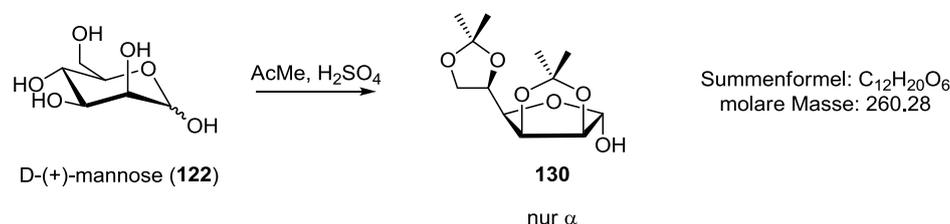


Schema 88: Darstellung des Phosphonium-Salzes **129** aus dem Iodid **128** nach PAL *et al.*^[94]

In Anlehnung an die Literatur^[94] wurde zu einer Lösung von (*S*)-(6-Iodohexan-2-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**128**) (4.59 g, 13.4 mmol) und Triphenylphosphin (7.03 g, 26.8 mmol) in trockenem Toluol (70 mL) Diisopropylethylamin (11.7 mL, 67.0 mmol) zugegeben und anschließend das Reaktionsgemisch für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand unter Argon über eine Fritte P4 mit *n*-Hexan (5 x 25 mL) gründlich nachgewaschen, so dass das Phosphoniumsalz **129** nach Trocknen im Hochvakuum in Form eines farblosen Feststoffs erhalten wurde (5.97 g, 9.87 mmol, 74%).

$R_f = 0.10$ (Ethylacetat); $[\alpha]_D^{23} -9.4$ (c 0.27, Methanol); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.89 - 7.76 (m, 9 H), 7.75 - 7.65 (m, 6 H), 3.82 - 3.60 (m, 3 H), 1.74 - 1.60 (m, 4 H), 1.48 - 1.40 (m, 1 H), 1.40 - 1.32 (m, 1 H), 1.08 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H), 0.81 (s, 9 H), 0.00 (s, 3 H), -0.04 (s, 3 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 135.2 (d, $J = 3.6$ Hz), 133.9 (d, $J = 10.0$ Hz), 130.7 (d, $J = 12.7$ Hz), 118.4 (d, $J = 86.3$ Hz), 68.3, 39.2, 26.7 (d, $J = 15.4$ Hz), 26.0, 24.0, 23.4 (d, $J = 50.0$ Hz), 23.0 (d, $J = 4.0$ Hz), 18.2, -4.2 ppm; $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 202 MHz): δ 24.4 ppm.

8.2.7 2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (130)



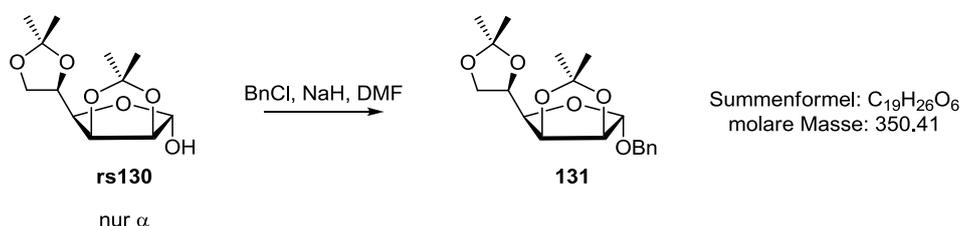
Schema 89: Acetonid-Schützung von D-(+)-Mannose (**122**) nach LEE *et al.*^[96]

D-(+)-Mannose (**122**) (67.0 g, 0.372 mol) wurde in frisch über Al_2O_3 (Brockmann I) getrocknetem Aceton (1.5 L) gelöst und in Anlehnung an die Literatur^[96] unter Rühren mit konz. H_2SO_4 (30 mL) versetzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde Na_2CO_3 (200 g) portionsweise zugegeben und der Ansatz für weitere 3 h gerührt. Anschließend wurde die

Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt und mit einem Gemisch aus 30% Ethylacetat in *n*-Hexan über eine Fritte P4 mit Kieselgel (60; 0.025-0.040 mm) gewaschen, so dass nach Entfernen des Lösungsmittels und Umkristallisation aus *n*-Hexan/Ethylacetat die als Acetonid geschützte Mannose **130** in Form von farblosen Kristallen erhalten wurde (80.4 g, 0.309 mol, 83%). Es wurde nur das α -Anomer beobachtet ($^1\text{H-NMR}$).

($R_f = 0.73$ (30% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 120-122 °C (Lit.^[96] Smp. 121-122 °C); $[\alpha]_D^{23} +16.1$ (*c* 1.58, CHCl_3) (Lit.^[96] $[\alpha]_D^{30} +16.6$ (*c* 2.00, Ethanol)); IR (ATR): ν_{max} 3433, 2949, 1373, 1202, 1087, 1060, 976, 891, 856, 838, 683, 588 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.37 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 4.80 (dd, $J = 3.6, 5.8$ Hz, 1 H), 4.61 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 4.40 (ddd, $J = 4.9, 6.0, 7.1$ Hz, 1 H), 4.17 (dd, $J = 3.3, 7.1$ Hz, 1 H), 4.12 - 4.00 (m, 2 H), 3.13 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.37 (d, $J = 0.5$ Hz, 3 H), 1.32 (d, $J = 0.5$ Hz, 3 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 112.8, 109.3, 101.4, 85.6, 80.3, 79.7, 73.4, 66.7, 27.0, 26.0, 25.3, 24.6 ppm.

8.2.8 Benzyl-2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (**131**)

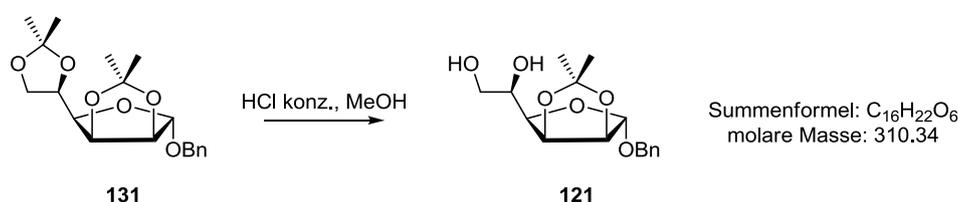


Schema 90: Anomere Benzyl-Schützung des Mannose-Acetonids **130** nach QUINKERT *et al.*^[87]

In Anlehnung an die Literatur^[87] wurde 2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (**130**) (104.2 g, 0.400 mol) in trockenem DMF (400 mL) gelöst und mit Benzylchlorid (51 mL, 0.440 mol) versetzt. Anschließend wurde unter Rühren portionsweise Natriumhydrid (11.5 g, 0.480 mol) zugegeben. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wurde vorsichtig Methanol zugetropft. Nachdem keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war wurde das Reaktionsgemisch zwischen Diethylether (300 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung verteilt, die organische Phase separiert und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden anschließend mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (2 x 200 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Vakuum Flash Chromatographie (15% Ethylacetat in *n*-Hexan) wurde das α -Anomer **131** in Form eines farblosen kristallinen Feststoffs erhalten (121.9 g, 0.348 mmol, 84%).

$R_f = 0.47$ (20% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 56-58 °C (Lit.^[87r] Smp. 57.5-58 °C; Lit.^[97] Smp. 54-55 °C); $[\alpha]_D^{23} +78.3$ (c 0.85, CHCl_3) (Lit.^[87r] $[\alpha]_D^{20} +80.2$ (c 1.00, Aceton); Lit.^[97] $[\alpha]_D^{30} +76.5$ (c 1.1, Aceton)); IR (ATR): ν_{max} 2988, 2933, 1497, 1379, 1264, 1208, 1115, 1063, 1019, 977, 850, 735, 697 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.42 - 7.25 (m, 5 H), 5.08 (s, 0 H), 4.80 (dd, $J = 3.6, 6.0$ Hz, 1 H), 4.65 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.49 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H), 4.45 - 4.36 (m, 1 H), 4.15 - 4.06 (m, 1 H), 4.02 - 3.93 (m, 2 H), 1.46 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 137.5, 128.6, 128.2, 128.0, 112.8, 109.4, 105.8, 85.3, 80.6, 79.7, 73.3, 69.3, 67.1, 27.1, 26.0, 25.4, 24.7 ppm.

8.2.9 Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (**121**)

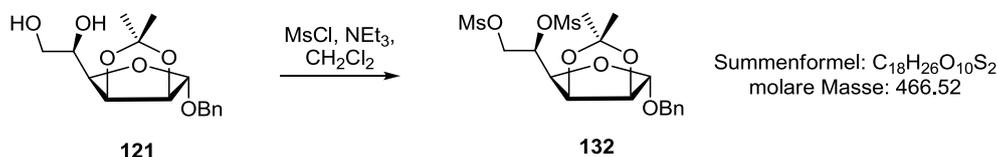


Schema 91: Selektive Hydrolyse der primären Acetonid-Schutzgruppe von **121** nach BRIMACOMBE *et al.*^[97]

In Anlehnung an die Literatur^[97] wurde Benzyl-2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (**121**) (58.9 g, 0.168 mol) in Methanol (0.5 l) gelöst und mit konz. Salzsäure (15 mL) versetzt. Unter Rühren wurde dem Reaktionsgemisch dann Wasser (ca. 50 mL) bis zu einer leichten Trübung zugefügt. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung durch Zugabe von konz. Ammoniak neutralisiert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum weitgehend entfernt. Der gewünschte Glykol **121** wurde dann nach Vakuum Flash Chromatographie (30% Ethylacetat in *n*-Hexan) in Form eines farblosen faserigen Feststoffs erhalten (48.0 g, 0.155 mol, 92%).

$R_f = 0.29$ (50% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 59-62 °C (Lit.^[97] Smp. 60-61 °C); $[\alpha]_D^{23} +87.2$ (c 1.43, CHCl_3) (Lit.^[97] $[\alpha]_D^{30} +90$ (c 1, Aceton)); IR (ATR): ν_{max} 3519, 3346, 2935, 1380, 1206, 1115, 1014, 976, 890, 860, 732, 697, 599 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.46 - 7.24 (m, 5 H), 5.12 (s, 1 H), 4.86 (dd, $J = 3.7, 5.9$ Hz, 1 H), 4.66 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.63 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H), 4.50 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 4.06 - 3.98 (m, 1 H), 3.96 (dd, $J = 3.6, 8.0$ Hz, 1 H), 3.82 (dd, $J = 3.0, 11.5$ Hz, 1 H), 3.67 (dd, $J = 5.5, 11.5$ Hz, 1 H), 2.80 (br. s., 1 H), 2.06 (br. s, 1 H), 1.47 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 137.5, 128.6, 128.2, 128.0, 112.8, 105.6, 85.0, 80.2, 79.4, 70.5, 69.3, 64.6, 26.1, 24.7 ppm.

8.2.10 Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-5,6-bis-*O*-methylsulfonyl- α -D-mannofuranosid (**132**)

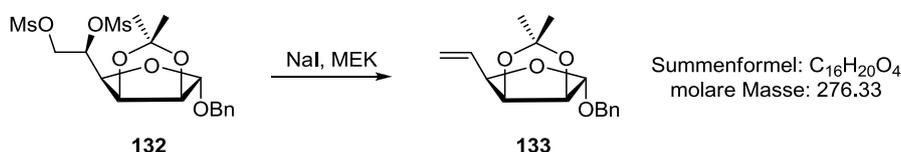


Schema 92: Mesylierung des Glykols **121** zum vicinalen Bis-Mesylat **132** nach BRIMACOMBE *et al.*^[98]

In Anlehnung an die Literatur^[98] wurde Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (**121**) (24.8 g, 79.9 mmol) in trockenem Dichlormethan (200 mL) gelöst und mit Triethylamin (33.2 mL, 0.239 mol) versetzt. Anschließend wurde bei 0 °C unter Rühren langsam Methansulfonylchlorid (14.9 mL, 0.192 mol) zugegeben. Das Eisbad wurde danach entfernt und der Ansatz für 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (100 mL) zugegeben und die organische Phase separiert wurde. Die wässrige Phase wurde dann mit Dichlormethan (2 x 100 mL) extrahiert und die organischen Phasen vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittels im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat/*n*-Hexan wurde das Produkt **132** in Form von farblosen Kristallen erhalten (35.4 g, 75.9 mmol, 95%).

$R_f = 0.61$ (50% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 105-107 °C (Lit.^[98] Smp. 107-108 °C); $[\alpha]_D^{23} +46.9$ (c 0.87, CHCl₃) (Lit.^[98] $[\alpha]_D +48$ (c 1, CHCl₃)); IR (ATR): ν_{\max} 2934, 1347, 1214, 1172, 1071, 1017, 975, 925, 912, 898, 812, 800, 698 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.37 - 7.27 (m, 5 H), 5.10 (s, 0 H), 5.04 (ddd, $J = 1.9, 4.4, 8.0$ Hz, 0 H), 4.79 (dd, $J = 3.7, 5.9$ Hz, 0 H), 4.67 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 4.69 (dd, $J = 2.2, 11.8$ Hz, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.48 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 4.50 (dd, $J = 5.5, 11.8$ Hz, 1 H), 4.27 (dd, $J = 3.4, 7.8$ Hz, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 136.9, 128.7, 128.4, 128.2, 113.3, 105.4, 85.1, 79.0, 76.9, 76.4, 69.4, 68.8, 38.7, 37.7, 26.1, 24.8 ppm.

8.2.11 Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxo-hex-5-enofuranosid (**133**).

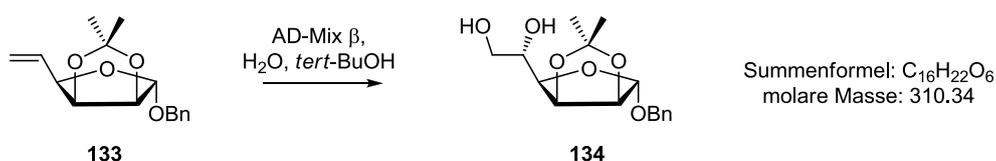


Schema 93: Eliminierung des Bis-Mesylats **132** zum terminalen Olefin **133** nach QUINKERT *et al.*^[87r]

Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-5,6-bis-*O*-methylsulfonyl- α -D-mannofuranosid (**132**) (79.9 g, 0.171 mmol) wurde in Anlehnung an die Literatur^[87r] in Butanon (0.7 L) gelöst, mit Natriumiodid (95.9 g, 0.640 mol) versetzt und für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde bei 0 °C Na₂S₂O₃-Lösung (200 mL, 30% in Wasser) langsam hinzugegeben und das Reaktionsgemisch mit *n*-Hexan (3 x 100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, mit Aktivkohle entfärbt und über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan wurde das Olefin **133** in Form eines farblosen kristallinen Feststoffs erhalten (39.7 g, 143.6 mmol, 84%).

$R_f = 0.82$ (30% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 37-39 °C (Lit.^[87r] Smp. 37.5-38 °C); $[\alpha]_D^{23} +55.1$ (c 1.39, CHCl₃) (Lit.^[87r] $[\alpha]_D^{20} +56.6$ (c 1.033, CHCl₃)); IR (ATR): ν_{\max} 2921, 1375, 1267, 1209, 1164, 1076, 1064, 1012, 994, 977, 943, 883, 852, 757, 712, 699, 659 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.38 - 7.26 (m, 5 H), 6.03 (ddd, $J = 7.3, 10.3, 17.6$ Hz, 1 H), 5.36 (ddd, $J = 0.8, 1.7, 10.3$ Hz, 1 H), 5.43 (ddd, $J = 1.0, 1.7, 17.3$ Hz, 1 H), 5.13 (s, 1 H), 4.77 - 4.64 (m, 3 H), 4.48 (ddd, $J = 0.6, 3.3, 7.0$ Hz, 1 H), 4.52 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 1.49 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 137.5, 132.4, 128.5, 128.1, 127.9, 119.2, 112.7, 105.4, 85.5, 81.6, 81.4, 69.0, 26.2, 25.0 ppm.

8.2.12 Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden- β -L-gulofuranosid (**134**) aus Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxo-hex-5-enofuranosid (**133**)



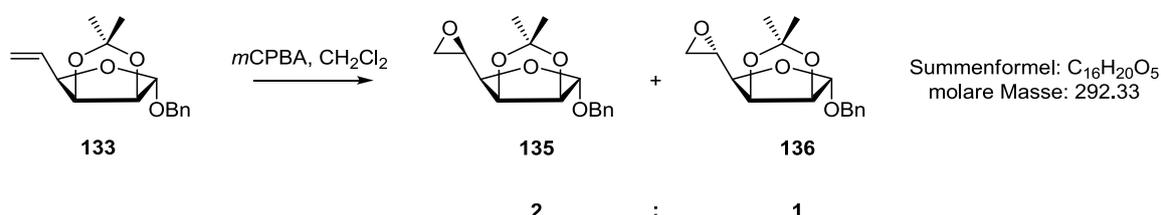
Schema 94: Darstellung des Gulose-Glykols **134** via asymmetrischer Dihydroxylierung des Olefins **133** nach SHARPLESS.

AD-Mix β (1.4 g) wurde bei 0 °C in einer Mischung aus Wasser (5 mL) und *tert*-Butanol (5 mL) gelöst. Anschließend wurde Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxo-hex-5-enofuranosid (**133**) (276 mg, 1.00 mmol) zugegeben und der Ansatz für 24 h bei 0 °C gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit Na₂SO₃ (1.50 g, 11.9 mmol) versetzt und nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur mit MTBE (3 x 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach

Säulenchromatographie (10% auf 30% Ethylacetat in *n*-Hexan) wurde das Glucose-Derivat **134** in Form eines farblosen Feststoffs erhalten (87 mg, 0.280 mmol, 28%).

$R_f = 0.18$ (50% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 140-142 °C (Lit.^[100b] Smp. 142-143 °C); $[\alpha]_D^{24} +94.7$ (c 1.17, Methanol) (Lit.^[100b] $[\alpha]_D +87.1$ (c 1.1, CHCl₃)); IR (ATR): ν_{\max} 3531, 3486, 3283, 2935, 1374, 1206, 1165, 1095, 1073, 1055, 1004, 972, 887, 857, 753, 699, 600 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.41 - 7.21 (m, 5 H), 5.16 (s, 1 H), 4.77 (dd, $J = 3.6, 6.0$ Hz, 1 H), 4.70 - 4.61 (m, 2 H), 4.51 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 4.16 - 4.06 (m, 1 H), 4.01 (dd, $J = 3.6, 5.5$ Hz, 1 H), 3.73 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H), 3.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 2.39 (t, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 137.5, 128.6, 128.2, 128.0, 112.9, 105.4, 85.6, 80.4, 79.6, 70.9, 69.4, 63.7, 26.0, 24.6 ppm; HRMS (+ESI) m/z [M +Na]⁺ ber. C₁₆H₂₂O₆Na⁺ 333.1309, gef. 333.1303.

8.2.13 Benzyl-5,6-anhydro-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (**135**) und Benzyl-5,6-anhydro-2,3-*O*-isopropyliden- β -L-gulofuranosid (**136**)



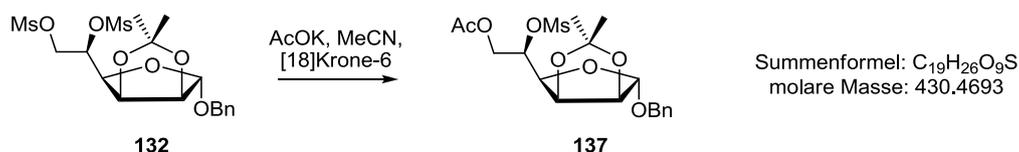
Schema 95: Epoxidierung des terminalen Olefins **133**.

Eine Lösung von Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxo-hex-5-enofuranosid (**133**) (4.47 g, 16.2 mmol) in Dichlormethan (50 mL) wurde bei 0 °C mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (6.60 g, 21.0 mmol, 55% in Wasser) versetzt und anschließend für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde langsam bei 0 °C gesättigte wässrige Na₂S₂O₃-Lösung (100 mL) zutropft und die so erhaltene Emulsion durch Zugabe von 1.0 M NaOH (250 mL) in ein zweiphasiges System überführt. Die organische Phase wurde dann separiert und der Reihe nach mit 1.0 M NaOH (2 x 100 mL), Wasser (100 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie (10% Ethylacetat in *n*-Hexan) konnte das gewünschte Mannofuranosid **135** in Form eines farblosen Öls isoliert werden (2.98 g, 10.2 mmol, 63%), wohingegen das Gulofuranosid **136** als farbloser kristalliner Feststoff erhalten wurde (1.52 g, 5.2 mmol, 32%).

Mannofuranosid **135**: $R_f = 0.52$ (10% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{25} +72.1$ (c 1.06, CHCl_3); IR (ATR): ν_{max} 2940, 1456, 1208, 1076, 1018, 979, 953, 870, 736, 699 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.38 - 7.26 (m, 5 H), 5.12 (s, 1 H), 4.85 (dd, $J = 3.7, 5.9$ Hz, 1 H), 4.70 - 4.61 (m, 2 H), 4.49 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H), 3.69 (dd, $J = 3.8, 6.3$ Hz, 1 H), 3.31 (ddd, $J = 2.5, 3.8, 6.3$ Hz, 1 H), 2.90 (dd, $J = 4.0, 5.4$ Hz, 1 H), 2.72 (dd, $J = 2.7, 5.2$ Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 137.4, 128.5, 128.1, 127.9, 112.9, 105.8, 85.2, 80.5, 80.2, 69.2, 48.9, 46.3, 26.1, 24.8 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}^+$ 315.1203, gef. 315.1196.

Gulofuranosid **136**: $R_f = 0.29$ (10% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 84-86 °C (Lit.^[92] Smp. 79-80 °C); $[\alpha]_D^{25} +84.0$ (c 1.21, CHCl_3); IR (ATR): ν_{max} 2980, 2920, 1377, 1208, 1076, 1060, 1016, 854, 770, 703 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.39 - 7.26 (m, 5 H), 5.17 (s, 1 H), 4.77 (dd, $J = 3.8, 5.8$ Hz, 1 H), 4.74 - 4.64 (m, 2 H), 4.50 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 3.58 (dd, $J = 3.7, 7.0$ Hz, 1 H), 3.29 (ddd, $J = 2.7, 4.3, 6.9$ Hz, 1 H), 2.92 (t, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 2.66 (dd, $J = 2.7, 4.7$ Hz, 1 H), 1.50 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 137.3, 128.6, 128.2, 128.0, 113.1, 105.7, 85.3, 82.6, 80.8, 69.1, 50.2, 43.8, 26.2, 24.9 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}^+$ 315.1203, gef. 315.1194.

8.2.14 Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-5-*O*-methansulfonyl-6-*O*-acetyl- α -D-mannofuranosid (**137**)

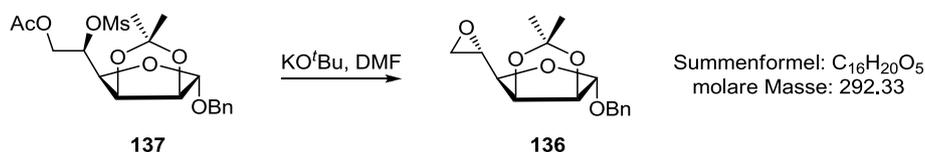


Schema 96: Selektive Substitution der primären Methansulfonyl-Gruppe von **132** gegen Acetat nach BROXTERMAN *et al.*^[92]

Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-5,6-bis-*O*-methansulfonyl- α -D-mannofuranosid (**132**) (4.95 g, 10.6 mmol) wurde zusammen mit wasserfreiem Kaliumacetat (10.42 g, 106.2 mmol) und [18]Krone-6 (281 mg, 1.062 mmol) in trockenem Acetonitril (50 mL) gelöst und für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel weitgehend entfernt und der Rückstand in Diethylether (50 mL) und Wasser (50 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde separiert und mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (100 mL) und Wasser (50 mL) gewaschen und danach über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels, Säulenchromatographie (30% Ethylacetat in *n*-Hexan) und Umkristallisation wurde das Produkt **137** als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (2.92 g, 6.79 mmol, 64%).

$R_f = 53$ (30% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 81-83 °C (Lit.^[92] Smp. 80.7-81.3 °C); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.40 - 7.25 (m, 5 H), 5.10 (s, 1 H), 5.07 (ddd, $J = 2.3, 5.9, 8.2$ Hz, 1 H), 4.78 (dd, $J = 3.6, 5.8$ Hz, 1 H), 4.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.62 (d, $J = 11.8$ Hz), 4.59 (dd, $J = 2.20, 12.6$ Hz), 4.46 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 4.32 (dd, $J = 5.9, 12.8$ Hz, 1 H), 4.18 (dd, $J = 3.4, 8.1$ Hz, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 170.5, 137.0, 128.7, 128.1, 113.3, 105.5, 85.0, 79.1, 77.4, 77.0, 69.3, 63.8, 38.7, 26.1, 25.0, 20.9 ppm.

8.2.15 Benzyl-5,6-anhydro-2,3-*O*-isopropyliden- β -L-gulofuranosid (136)



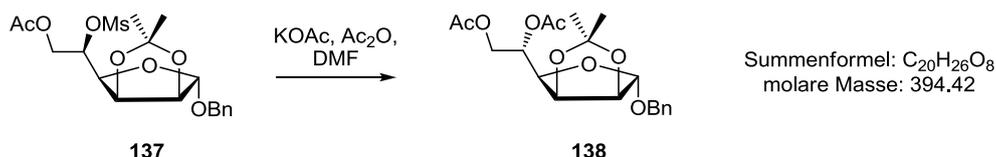
Schema 97: Epoxidierung zu **136** via intramolekularer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion und Acetat-Spaltung von **137** nach BROXTERMAN *et al.*^[92]

Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-5-*O*-methanolsulfonyl-6-*O*-acetyl- α -D-mannofuranosid (**137**) (1.27 g, 2.94 mmol) wurde in trockenem DMF (2 mL) gelöst. Anschließend wurde *via* Spritzenpumpe mit einer Tropfrate von 1 mL/min eine 0.5 M Lösung von Kalium-*tert*-butanolat in DMF (7.7 mL) zugetropft. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wurde Wasser (100 mL) hinzugegeben und die Reaktionsmischung mit konz. Essigsäure neutralisiert und anschließend unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (20 mL) aufgenommen und mit Diethylether (100 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde separiert und die organische Phase mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (3x 50 mL) gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie (30% Ethylacetat in *n*-Hexan) wurde das Epoxid **136** in Form eines farblosen kristallinen Feststoffs erhalten (670 mg, 2.29 mmol, 78%).

$R_f = 0.29$ (10% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 84-86 °C (Lit.^[92] Smp. 79-80 °C); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +84.0$ (c 1.21, CHCl_3); IR (ATR): ν_{max} 2980, 2920, 1377, 1208, 1076, 1060, 1016, 854, 770, 703 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.39 - 7.26 (m, 5 H), 5.17 (s, 1 H), 4.77 (dd, $J = 3.8, 5.8$ Hz, 1 H), 4.74 - 4.64 (m, 2 H), 4.50 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 3.58 (dd, $J = 3.7, 7.0$ Hz, 1 H), 3.29 (ddd, $J = 2.7, 4.3, 6.9$ Hz, 1 H), 2.92 (t, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 2.66 (dd, $J = 2.7, 4.7$ Hz, 1 H), 1.50 (s, 3

H), 1.32 (s, 3 H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 137.3, 128.6, 128.2, 128.0, 113.1, 105.7, 85.3, 82.6, 80.8, 69.1, 50.2, 43.8, 26.2, 24.9 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}^+$ 315.1203, gef. 315.1194.

8.2.16 Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-5,6-di-*O*-acetyl- β -L-gulofuranosid (138)

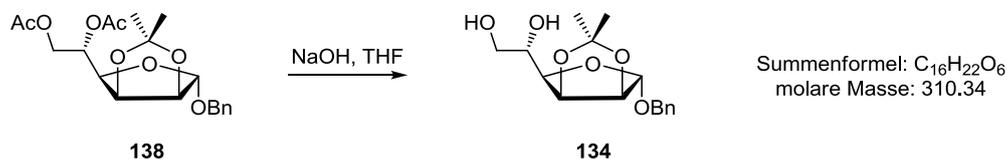


Schema 98: Substitution der Methansulfonyl-Gruppe von **137** via $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion durch Acetat.

Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-5-*O*-methylsulfonyl-6-*O*-acetyl- α -D-mannofuranosid (**137**) (1.92 g, 4.46 mmol) wurde in trockenem DMF (100 mL) gelöst und nach der Zugabe von Kaliumacetat (8.75 g, 89.2 mmol) und Essigsäureanhydrid (8.5 mL, 89.2 mmol) unter Rückfluss für 16 h erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wurde Wasser (50 mL) zugegeben und die entstandene Mischung mit MTBE (3 x 200 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden dann vereint und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie (20% Ethylacetat in *n*-Hexan) wurde das Produkt **138** in Form eines leicht gelben Öls erhalten (0.65 g, 1.65 mmol, 37%).

R_f = 0.58 (30% Ethylacetat in *n*-Hexan); ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.39 - 7.25 (m, 5 H), 5.40 (ddd, J = 2.7, 4.5, 8.4 Hz, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 4.73 (dd, J = 3.3, 6.0 Hz, 1 H), 4.67 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.66 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.48 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 4.49 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 4.29 (dd, J = 4.4, 12.3 Hz, 1 H), 4.18 (dd, J = 3.4, 8.4 Hz, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 170.7, 170.3, 137.3, 128.5, 128.1, 128.0, 113.1, 105.5, 85.4, 79.5, 78.3, 70.8, 69.2, 63.0, 26.1, 24.9, 21.2, 20.9 ppm.

8.2.17 Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden- β -L-gulofuranosid (134) aus Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-5,6-di-*O*-acetyl- β -L-gulofuranosid (138)

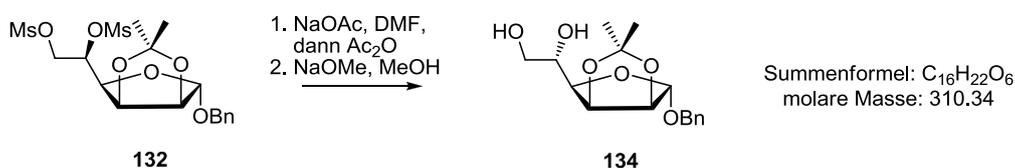


Schema 99: Darstellung des Gulose-Glykols **134** durch Verseifung des invertierten Bis-Acetats **138**.

Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-5,6-di-*O*-acetyl- β -L-gulofuranosid (**138**) (248 mg, 0.629 mmol) wurde in THF (6 mL) gelöst, mit 6 N NaOH (1 mL) versetzt und bei Raumtemperatur für 12 h gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NaCl-Lösung (50 mL) zugegeben und das Gemisch mit MTBE (3 x 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (50% Ethylacetat in *n*-Hexan) wurde der Diol **134** als farbloser Feststoff erhalten (170 mg, 0.548 mmol, 87%).

Die analytischen Daten entsprachen denen von 8.2.12 und 8.2.18.

8.2.18 Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden- β -L-gulofuranosid (134) aus Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-5,6-di-*O*-mesyl- α -D-mannofuranosid (132)



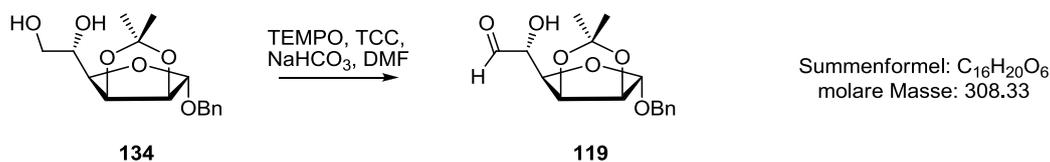
Schema 100: Optimierte Reaktions-Sequenz zur direkten Darstellung des Gulose-Glykols **134** aus dem Bis-Mesylat **132**.

Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-5,6-di-*O*-mesyl- α -D-mannofuranosid (**132**) (267 mg, 0.572 mmol) wurde zusammen mit wasserfreiem Natriumacetat (280 mg, 3.43 mmol) in trockenem DMF (20 mL) gelöst und für 8 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde Essigsäureanhydrid (430 μ L, 4.58 mmol) in der Siedehitze zugegeben und für weitere 12 h unter Rückfluss erhitzt, bevor das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde und der Rückstand

in Methanol (20 mL) aufgenommen und mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (20 mL) versetzt wurde. Das resultierende Gemisch wurde daraufhin mit einer Mischung aus *n*-Hexan (50 mL) und MTBE (50 mL) dreimal extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene gelbe Öl wurde dann in 0.1 M methanolischer Natriummethanolat-Lösung (10 mL) gelöst und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NaCl-Lösung (20 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch mit MTBE (3 x 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (10% auf 30% Ethylacetat in *n*-Hexan) wurde das Produkt **134** als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (115 mg, 0.371 mmol, 65%).

Die analytischen Daten entsprachen denen von 8.2.12 und 8.2.17.

8.2.19 Benzyl-6-deoxy-*O*-2,3-isopropyliden-β-*L*-gulo-1,6-dialdo-furanosid (**119**)



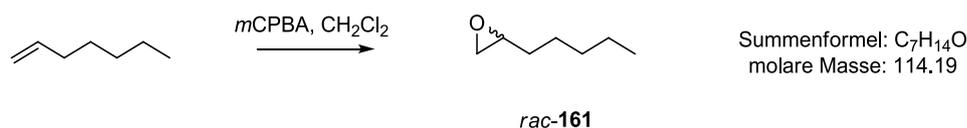
Schema 101: TEMPO-katalysierte Oxidation der primären Hydroxy-Gruppe des Glykols **134** zum α-Hydroxy-Aldehyd **119**.

Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-β-*L*-gulofuranosid (**134**) (97 mg, 0.313 mmol) wurde in trockenem DMF (25 mL) gelöst und mit NaHCO₃ (0.79 g, 9.39 mmol) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (2 mg, 8 μmol) versetzt. Nach Kühlen auf 0 °C mittels Eisbad wurde Trichlorisocyanursäure (54 mg, 0.234 mmol) zugegeben und für weitere 5 h bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NaCl-Lösung abgebrochen und das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (3 x 50 mL) gewaschen. Nach trocknen der organischen Phasen über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der rohe α-Hydroxyaldehyd **119** in Form eines leicht gelben Öls erhalten (59 mg, 0.191 mmol, 61%) und ohne weitere Aufreinigung direkt umgesetzt.

R_f = 0.41 (50% Ethylacetat in *n*-Hexan); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.87 (s, 1 H), 7.42 - 7.24 (m, 5 H), 5.17 (s, 1 H), 4.85 (td, *J* = 1.4, 6.0 Hz, 1 H), 4.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 4.73 - 4.59

(m, 1 H), 4.70 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 4.51 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 4.42 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 3.65 (br. s., 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 200.2, 137.1, 128.6, 128.2, 128.1, 113.1, 105.3, 85.0, 80.0, 79.4, 74.8, 69.3, 29.8, 25.7, 24.2 ppm.

8.2.20 (\pm)-2-Pentyloxiran (*rac*-161)

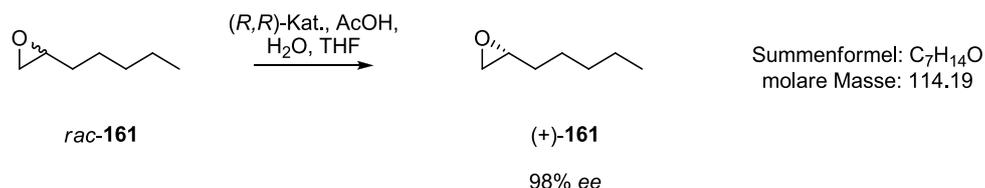


Schema 102: Racemische Epoxidierung von 1-Hepten.

1-Hepten (24.5 mL, 174.4 mmol) wurde in Dichlormethan (300 mL) gelöst und bei 0 °C unter Rühren mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (33.10 g, 191.8 mmol, 55% in Wasser) versetzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde bei 0 °C gesättigte wässrige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (300 mL) zugetropft und die so erhaltene Emulsion durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (300 mL) in ein zweiphasiges System überführt. Die organische Phase wurde dann separiert, der Reihe nach mit Wasser (100 mL) und gesättigter wässriger NaCl -Lösung (100 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand mit einem Gemisch aus 10 % Diethylether in *n*-Pentan über eine Fritte P4 mit Kieselgel (60; 0.025-0.040 mm) gewaschen, so dass nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und anschließender Destillation das racemische Epoxid *rac*-161 in Form eines farblosen Öls erhalten wurde (13.99 g, 70%).

$R_f = 0.73$ (10% Ethylacetat in *n*-Hexan); IR (ATR): ν_{max} 2933, 2862, 1771, 1466, 1247, 917, 829 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.92 - 2.83 (m, 1 H), 2.71 (dd, $J = 4.0, 5.1$ Hz, 1 H), 2.43 (dd, $J = 2.7, 5.2$ Hz, 1 H), 1.56 - 1.21 (m, 8 H), 0.92 - 0.80 (m, 3 H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 52.4, 47.2, 32.6, 31.7, 25.6, 22.7, 14.1 ppm.

8.2.21 (+)-(R)-2-Pentyloxiran ((+)-161).

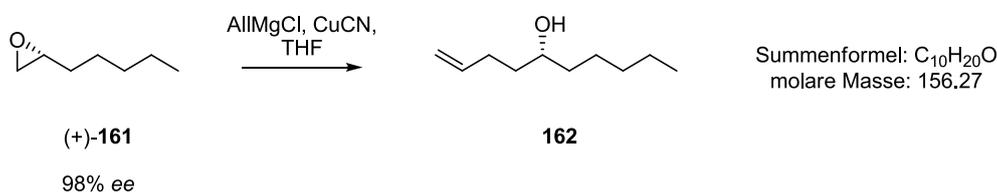


Schema 103: Kinetische Racemat-Spaltung von *rac*-161 nach JACOBSEN.

(±)-2-Pentyloxiran (*rac*-**161**) (8.01 g, 70.2 mmol) wurde mit (*R,R*)-(-)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiaminocobalt(II) (212 mg, 0.351 mmol), THF (700 μ L) und konz. Essigsäure 80 μ L, 1.40 mmol) versetzt. Unter Rühren bei 0 °C wurde Wasser ((700 μ L, 38,6 mmol) zugegeben und der Reaktionsmischung gestattet sich über Nacht langsam auf Raumtemperatur zu erwärmen. Nach 16 h wurden das Produktgemisch *via* L-Rohr bei -78 °C im Hochvakuum übergefroren und anschließend mit einem Gemisch aus 20 % Diethylether in *n*-Pentan über eine Fritte P4 mit Kieselgel (60; 0.025-0.040 mm) gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das enantiomerenangereicherte Produkt (+)-**161** mit einem *ee* von 98% (bestimmt *via* GC) erhalten (3.37 g, 29.4 mmol, 42%).

R_f = 0.73 (10% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23}$ +8.4 (*c* 1.20, CHCl₃) (Lit.^[138] $[\alpha]_D^{25}$ +9.9 (*c* 1.03, CHCl₃); Lit.^[139] $[\alpha]_D^{22}$ +9.7 (*c* 1.92, CHCl₃)); IR (ATR): ν_{\max} 2926, 1460, 1410, 1260, 917, 829, 742 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.88 (qdd, *J* = 2.7, 4.0, 5.4 Hz, 1 H), 2.72 (dd, *J* = 4.0, 5.1 Hz, 1 H), 2.44 (dd, *J* = 2.7, 4.9 Hz, 1 H), 1.56 - 1.21 (m, 8 H), 0.93 - 0.81 (m, 3 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 52.5, 47.2, 32.6, 31.7, 25.7, 22.7, 14.1 ppm.

8.2.22 (5)-Dec-1-en-5-ol (**162**).



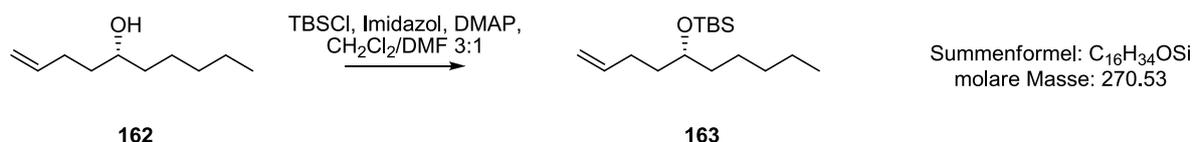
Schema 104: Selektive Epoxidöffnung von (+)-**161** mit Allylmagnesiumchlorid zum sekundären Alkohol **162**.

Eine gerührte Lösung von (+)-(*R*)-2-Pentyloxiran ((+)-**161**) (2.40 g, 21.0 mmol) in trockenem THF (40 mL) wurde unter Argon mit Kupfer(I)-cyanid (94 mg, 1.05 mmol) versetzt bevor bei -25 °C Allylmagnesiumchlorid (10.5 mL, 21.0 mmol, 2.0 M Lösung in THF) zugetropft wurde. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur (ca. 2 h) wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (100 mL) und konz. Ammoniak (100 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung anschließend mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel sowie nicht abreagierte Edukte im Vakuum entfernt, so dass der sekundäre Alkohol **162** ohne weitere Aufreinigung als farbloses Öl erhalten wurde (2.84 g, 18.2 mmol, 87%).

R_f = 0.20 (5% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23}$ +15.8 (*c* 1.24, CHCl₃) (Lit.^[104] $[\alpha]_D^{25}$ +17.6 (*c* 1.17, CHCl₃)); IR (ATR): ν_{\max} 3335, 2928, 2860, 1641, 1456, 1126, 992, 908 cm⁻¹; ¹H-NMR

(CDCl₃, 300 MHz): δ 5.83 (tdd, $J = 6.7, 10.2, 17.0$ Hz, 1 H), 5.10 - 4.90 (m, 2 H), 3.68 - 3.51 (m, 1 H), 2.29 - 2.00 (m, 2 H), 1.64 - 1.19 (m, 10 H), 0.95 - 0.80 (m, 3 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 138.8, 114.8, 71.6, 37.6, 36.6, 32.0, 30.2, 25.4, 22.8, 14.1 ppm; HRMS (+ESI) m/z [M + H]⁺ ber. C₁₀H₂₁O⁺ 157.1587, gef. 157.1331.

8.2.23 (R)-tert-Butyl(dec-1-en-5-yloxy)dimethylsilan (163)

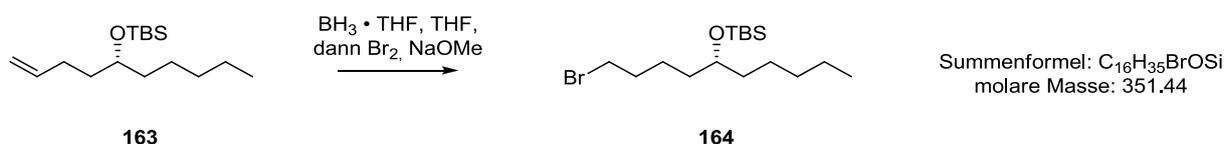


Schema 105: Silyl-Schützung des sekundären Alkohols **162**.

Eine Lösung von (*R*)-Dec-1-en-5-ol (**162**) (2.22 g, 14.2 mmol), *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (2.25 g, 14.9 mmol) und Imidazol (1.16 g, 17.1 mmol) in DMF (10 mL) und Dichlormethan (30 mL) wurde mit *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin (174 mg, 1.42 mmol) versetzt und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (100 mL) zugegeben wurde. Die entstandene Mischung wurde dann mit *n*-Hexan (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigte wässrige NaCl-Lösung gewaschen (3 x 50 mL). Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der geschützte Alkohol **163** ohne weitere Aufreinigung in Form eines farblosen Öls erhalten (3.58 g, 13.2 mmol, 93%).

$R_f = 0.53$ (3% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{25} -4.1$ (c 1.07, CHCl₃); IR (ATR): ν_{max} 3746, 2858, 1642, 1463, 1361, 1254, 1057, 984, 909, 834, 772, 663 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.83 (tdd, $J = 6.6, 10.2, 16.9$ Hz, 1 H), 5.07 - 4.88 (m, 2 H), 3.66 (quin, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 2.22 - 1.95 (m, 2 H), 1.61 - 1.18 (m, 10 H), 0.96 - 0.82 (m, 12 H), 0.04 (s, 6 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 139.2, 114.3, 72.0, 37.2, 36.4, 32.2, 29.8, 26.1, 25.1, 22.8, 14.2, -4.2 ppm.

8.2.24 (R)-(1-Bromodecan-5-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilan (164)

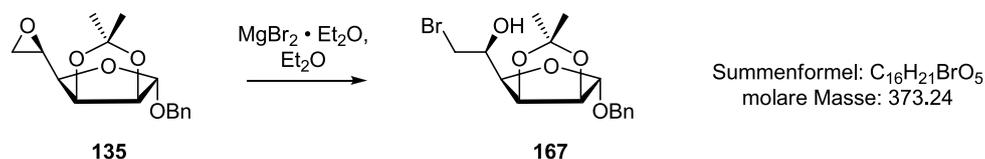


Schema 106: *Anti*-Markownikow Hydrobromierung des Olefins **163** zum terminalen Bromid **164**.

Zu einer gerührten Lösung von (*R*)-*tert*-Butyl(dec-1-en-5-yloxy)dimethylsilan (**163**) (2.91 g, 10.8 mmol) in trockenem THF (4 mL) wurde unter Argon bei 0 °C *via* Spritzenpumpe Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (6.5 mL, 6.5 mmol, 1.0 M Lösung in THF) mit einer Tropfrate von 1 mL/min zugeben und das Eisbad danach entfernt. Nach 3 h wurde die Reaktionsmischung mittels Wasserbad auf 40 °C erwärmt und Brom (0.6 mL, 10.8 mmol) und methanolische 4.4 M Natriummethanolat-Lösung (2.7 mL, 11.8 mmol) synchron auf solch eine Art und Weise zugeben, dass das resultierende Gemisch stets leicht gelblich war. Anschließend wurde das Wasserbad entfernt, gesättigte wässrige K₂CO₃-Lösung (50 mL) zugegeben und die entstandene Mischung mit *n*-Hexan (3 x 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mit einem Gemisch aus 5 % Dichlormethan in *n*-Hexan über eine Fritte P4 mit Kieselgel (60; 0.025-0.040 mm) gewaschen, so dass nach Entfernen des Lösungsmittels das Bromid **164** als farbloses Öl erhalten wurde (1.83 g, 5.2 mmol, 48%).

$R_f = 0.38$ (*n*-Hexan); $[\alpha]_D^{25} -7.9$ (c 1.41, CHCl₃); IR (ATR): ν_{\max} 2930, 2257, 1463, 1361, 1254, 1058, 1005, 834, 807, 772, 663 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.72 - 3.55 (m, 1 H), 3.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 1.93 - 1.76 (m, 2 H), 1.58 - 1.17 (m, 12 H), 0.96 - 0.79 (m, 12 H), 0.04 (s, 6 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 72.2, 37.2, 36.3, 34.0, 33.2, 32.2, 26.1, 25.1, 24.1, 22.8, 14.2, -4.2 ppm; HRMS (+ESI) m/z [M + H]⁺ ber. C₁₆H₃₆BrOSi⁺ 371.1719, gef. 371.1727.

8.2.25 Benzyl-6-bromo-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (**167**)



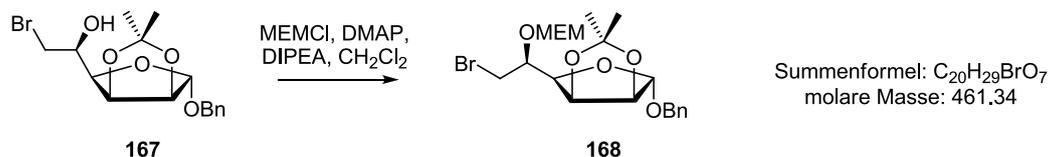
Schema 107: Lewis-saure Öffnung des Epoxids **135** zum Halohydrin **167**.

Zu einer gerührten Suspension von Magnesiumbromid-Diethyletherat (2.88 mg, 11.2 mmol) in trockenem Diethylether (25 mL) wurde unter Argon Benzyl-5,6-anhydro-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (**135**) (1.63 g, 5.58 mmol) zugetropft. Es wurden anschließend nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur halbgesättigte wässrige NaCl-Lösung (50 mL) und 1.0 M Salzsäure (50 mL) hinzugegeben, die organische Phase separiert und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 30 mL) extrahiert. Nach Vereinen der organischen Phasen, Trocknen über

MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Halohydrin **167** ohne weitere Aufreinigung in Form eines farblosen Feststoffs isoliert (1.98 g, 5.30 mmol, 95%).

$R_f = 0.24$ (15% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 104-105 °C; IR (ATR): ν_{\max} 3484, 2963, 2928, 2891, 1693, 1377, 1213, 1164, 1066, 863, 772, 699 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.40 - 7.26 (m, 5 H), 5.10 (s, 1 H), 4.87 (dd, $J = 3.7, 5.9$ Hz, 1 H), 4.70 - 4.63 (m, 2 H), 4.48 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 4.18 - 4.08 (m, 1 H), 4.02 (dd, $J = 3.6, 8.2$ Hz, 1 H), 3.72 (dd, $J = 3.3, 10.7$ Hz, 1 H), 3.61 (dd, $J = 5.8, 10.4$ Hz, 1 H), 2.70 (br. s, 1 H), 1.47 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 137.3, 128.6, 128.3, 128.0, 112.9, 105.4, 85.0, 80.2, 79.8, 69.2, 69.0, 37.7, 26.1, 24.7 ppm; HRMS (+ESI) m/z [M + H]⁺ ber. C₁₆H₂₂BrO₅⁺ 373.0645, gef. 373.0658.

8.2.26 Benzyl-6-bromo-5-*O*-(2'-methoxyethoxymethyl)-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (**168**)



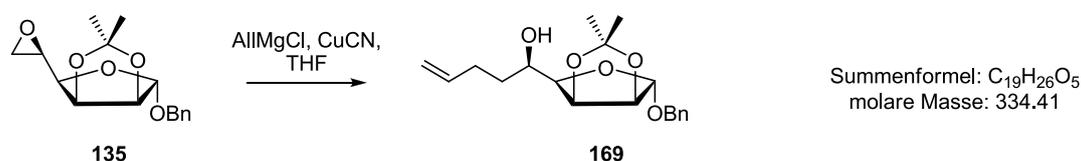
Schema 108: Schützung des Halohydrins **167** als Methoxyethoxymethyl-Ether **168**.

Eine Lösung von Benzyl-6-bromo-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (**167**) (1.97 g, 5.28 mmol) und 2-Methoxyethoxymethylchlorid (1.2 mL, 10.6 mmol) in trockenem Dichlormethan (20 mL) wurde mit Diisopropylethylamin (1.9 mL, 11.1 mmol) versetzt und für 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (100 mL) zugegeben, die organische Phase separiert und die wässrige Phase mit MTBE (3 x 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (5% Aceton in *n*-Hexan) wurde das geschützte Halohydrin **168** als hochviskoses farbloses Öl mit der Tendenz zur Kristallisation erhalten (3.11 g, 6.77 mmol, 78%).

$R_f = 0.38$ (20% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 35-38 °C; $[\alpha]_D^{23} +51.3$ (c 0.82, CHCl₃); IR (ATR): ν_{\max} 2937, 1456, 1373, 1273, 1208, 1180, 1164, 1077, 1048, 1024, 961, 896, 863, 821, 737, 698 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.37 - 7.26 (m, 5 H), 5.04 (s, 1 H), 4.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 4.83 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 4.80 - 4.70 (m, 2 H), 4.64 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 4.45 (d,

$J = 11.3$ Hz, 1 H), 4.20 (dd, $J = 3.4, 8.9$ Hz, 1 H), 4.10 (td, $J = 2.5, 8.8$ Hz, 1 H), 3.98 - 3.86 (m, 2 H), 3.80 (dd, $J = 2.2, 11.3$ Hz, 1 H), 3.76 - 3.68 (m, 1 H), 3.62 - 3.54 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 137.3, 128.6, 128.5, 128.0, 112.6, 104.9, 95.7, 85.2, 79.4, 79.0, 73.2, 71.8, 68.8, 67.6, 59.2, 36.5, 26.2, 25.0 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M} + \text{K}]^+$ ber. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{BrK}^+$ 499.0778, gef. 499.0716.

8.2.27 Benzyl-5-C-(but-3'-enyl)-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**169**)

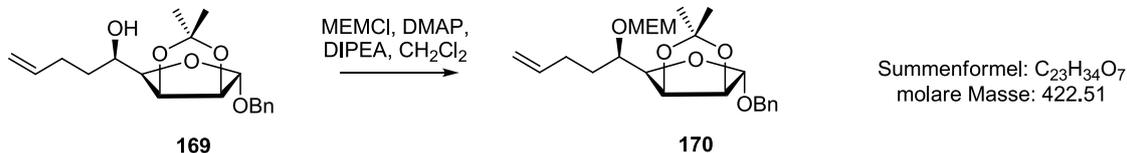


Schema 109: Öffnung des Epoxids **135** mit Allylmagnesiumchlorid zum Allylethylalkohol **169**.

Eine Lösung von Benzyl-5,6-anhydro-2,3-O-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (**135**) (2.30 g, 7.87 mmol) in trockenem THF wurde unter Argon mit Kupfer(I)-cyanid (70 mg, 0.787 mmol) versetzt. Anschließend wurde bei -70 °C Allylmagnesiumchlorid (5.9 mL, 11.8 mmol, 2.0 M Lösung in THF) zugetropft, das Kältebad entfernt und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen lassen. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wurde gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (50 mL) und konz. Ammoniak (50 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert, die organischen Phasen vereint und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie (15% auf 20% Ethylacetat in *n*-Hexan) wurde der Alkohol **169** in Form eines hochviskosen farblosen Öls erhalten (1.77 g, 5.29 mmol, 70%).

$R_f = 0.21$ (15% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23} +59.9$ (c 1.55, CHCl_3); IR (ATR): ν_{max} 3499, 2980, 2939, 1739, 1455, 1373, 1238, 1209, 1076, 1018, 975, 912, 886, 856, 736, 698 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.40 - 7.24 (m, 5 H), 5.88 (tdd, $J = 6.6, 10.3, 17.0$ Hz, 1 H), 5.13 (s, 1 H), 5.12 - 4.96 (m, 2 H), 4.85 (dd, $J = 3.7, 5.9$ Hz, 1 H), 4.70 - 4.60 (m, 2 H), 4.49 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 3.99 - 3.87 (m, 1 H), 3.83 (dd, $J = 3.6, 7.7$ Hz, 1 H), 2.52 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 2.43 - 2.28 (m, 1 H), 2.28 - 2.12 (m, 1 H), 1.87 - 1.72 (m, 1 H), 1.70 - 1.52 (m, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 138.6, 137.5, 128.6, 128.2, 128.0, 115.0, 112.8, 105.4, 85.1, 82.2, 80.4, 70.1, 69.2, 33.8, 30.0, 26.1, 24.7 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_7^+$ 335.1853, gef. 335.1845.

8.2.28 Benzyl-5-C-(but-3''-enyl)-5-O-(2'-methoxyethoxymethyl)-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**170**)

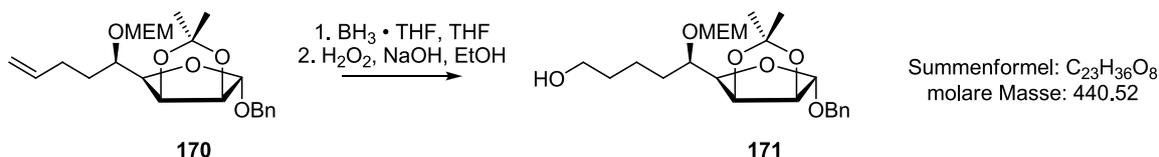


Schema 110: Schützung des Allylethylalkohols **169** als 2-Methoxyethoxymethyl-Ether **170**.

Zu einer Lösung von Benzyl-5-C-(but-3''-enyl)-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**169**) (55 mg, 0.164 mmol) und Diisopropylethylamin (60 μ L, 0.345 mmol) in Dichlormethan (1 mL) wurde unter Argon 2-Methoxyethoxymethylchlorid (40 μ L, 0.329 mmol) zugetropft. Nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (20 mL) und gesättigte wässrige NaCl-Lösung (20 mL) zugegeben. Die entstandene Mischung wurde dann mit MTBE (3 x 20 mL) extrahiert, die organischen Phasen vereint und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum wurde der geschützte Alkohol **170** als farbloses Öl erhalten (69 mg, 0.162 mmol, 99%).

R_f = 0.35 (20% Ethylacetat in *n*-Hexan); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.87 (tdd, *J* = 6.6, 10.3, 17.0 Hz, 1 H), 5.10 - 4.92 (m, 3 H), 4.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 4.79 - 4.72 (m, 2 H), 4.68 - 4.59 (m, 1 H), 4.50 - 4.42 (m, 1 H), 4.05 - 3.97 (m, 1 H), 3.92 (dd, *J* = 3.3, 8.8 Hz, 1 H), 3.83 - 3.65 (m, 2 H), 3.59 - 3.52 (m, 2 H), 3.41 - 3.36 (m, 3 H), 2.27 - 2.16 (m, 2 H), 1.96 - 1.81 (m, 1 H), 1.78 - 1.62 (m, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.31 - 1.27 (m, 3 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 139.0, 137.5, 128.6, 128.1, 127.9, 114.5, 112.4, 105.5, 95.6, 92.5, 85.2, 80.8, 74.4, 71.9, 69.1, 67.4, 59.1, 31.4, 28.6, 26.3, 25.1 ppm.

8.2.29 Benzyl-5-C-(4''-hydroxybutyl)-5-O-(2'-methoxyethoxy-methyl)-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**171**)

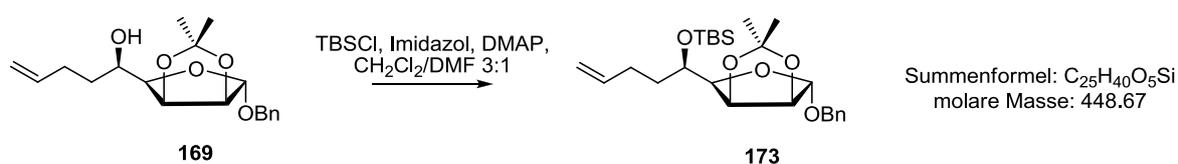


Schema 111: Hydroborierung des als 2-Methoxyethoxymethyl-Ether geschützten Allylethylalkohols **170**.

Zu einer gerührten Lösung von Benzyl-5-*C*-(but-3'-enyl)-5-*O*-(2'-methoxyethoxymethyl)-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**170**) (68 mg, 0,161 mmol) in trockenem THF (2 mL) wurde unter Argon Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (100 μ L, 0.10 mmol, 1.0 M Lösung in THF) bei 0 °C zugetropft. Nach Entfernen des Eisbades und 1.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde der Reihe nach Ethanol (0.6 mL), 6.0 N NaOH (0.4 mL) und Wasserstoffperoxid (0.2 mL, 30% in Wasser) zugegeben und für weitere 0.5 h gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NaCl-Lösung (20 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung mit MTBE (3 x 15 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der terminale Alkohol **171** ohne weitere Aufreinigung in Form eines farblosen Öls erhalten (66 mg, 0.150 mmol, 93%).

$R_f = 0.18$ (40% Ethylacetat in *n*-Hexan); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.38 - 7.25 (m, 5 H), 5.03 (s, 1 H), 4.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 4.78 - 4.70 (m, 2 H), 4.67 - 4.58 (m, 2 H), 4.46 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 4.01 - 3.93 (m, 1 H), 3.90 (dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz, 1 H), 3.88 - 3.80 (m, 1 H), 3.74 - 3.69 (m, 1 H), 3.68 - 3.59 (m, 2 H), 3.59 - 3.52 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 1.85 - 1.72 (m, 2 H), 1.67 - 1.50 (m, 4 H), 1.42 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 137.6, 128.6, 128.1, 127.9, 112.4, 105.6, 95.9, 85.2, 81.0, 79.8, 75.1, 72.0, 69.1, 67.5, 62.8, 59.2, 33.0, 31.9, 26.3, 25.1, 20.6 ppm.

8.2.30 Benzyl-5-*C*-(but-3'-enyl)-5-*O*-[(*tert*-butyl)-dimethylsilyloxy]-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**173**)



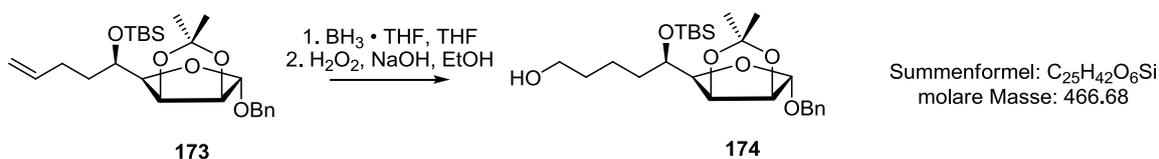
Schema 112: Silyl-Schützung des Allyethylalkohols **169**.

Benzyl-5-*C*-(but-3'-enyl)-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**169**) (1.36 mg, 4.06 mmol), *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (0.64 g, 4.26 mmol) und Imidazol (0.33 g, 4.87 mmol) wurden in einer Mischung aus DMF (5 mL) und Dichlormethan (15 mL) gelöst und mit *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin (50 mg, 0.405 mmol) versetzt. Nach 3 d Rühren bei Raumtemperatur wurde Wasser (50 mL) hinzugegeben und das entstandene Gemisch mit MTBE (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (3 x 30 mL) gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des

Lösungsmittels wurde der geschützte Alkohol **173** ohne weitere Aufreinigung als farbloses Öl erhalten (1.64 g, 3.65 mmol, 90%).

$R_f = 0.83$ (10% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23} +42.7$ (*c* 1.12, CHCl_3); IR (ATR): ν_{max} 2930, 2857, 1642, 1254, 1209, 1077, 1021, 834, 775, 733, 697 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.41 - 7.24 (m, 5 H), 5.88 (tdd, $J = 6.6, 10.2, 17.0$ Hz, 1 H), 5.08 - 4.92 (m, 2 H), 5.03 (s, 1 H), 4.70 (dd, $J = 3.3, 5.8$ Hz, 1 H), 4.66 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 4.61 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 4.46 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 4.12 (td, $J = 4.3, 9.1$ Hz, 1 H), 3.90 (dd, $J = 3.2, 8.9$ Hz, 1 H), 2.34 - 2.09 (m, 2 H), 1.74 (dt, $J = 4.1, 8.2$ Hz, 2 H), 1.44 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.09 (d, $J = 1.1$ Hz, 6 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 139.4, 137.6, 128.6, 128.2, 127.9, 114.3, 112.2, 105.8, 85.2, 81.5, 79.7, 69.0, 68.7, 33.9, 28.0, 26.3, 26.1, 24.9, -4.4, -4.7 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{Si}^+$ 449.2718, gef. 449.2710.

8.2.31 Benzyl-5-*C*-(4'-hydroxybutyl)-5-*O*-[(*tert*-butyl)-dimethylsilyloxy]-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**174**)



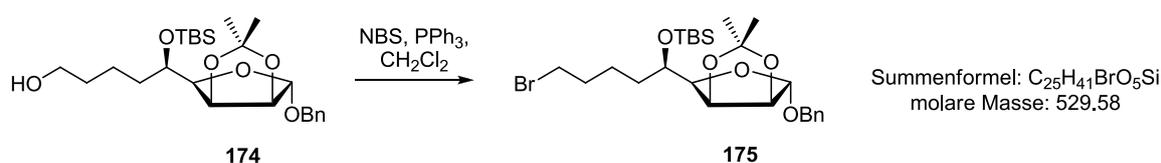
Schema 113: Hydroborierung des TBS-geschützten Allylethylalkohols **173**.

Zu einer gerührten Lösung von Benzyl-5-*C*-(but-3'-enyl)-5-*O*-[(*tert*-butyl)-dimethylsilyloxy]-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**173**) (1.9 g, 4.36 mmol) in trockenem THF (5 mL) wurde unter Argon bei 0 °C Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (2.6 mL, 2.6 mmol, 1.0 M Lösung in THF) zugetropft und anschließend das Eisbad entfernt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurden der Reihe nach Ethanol (2.6 mL), 6 N NaOH (1.8 mL) und Wasserstoffperoxid (1.0 mL, 30% in Wasser) zugefügt und für weitere 0.5 h gerührt, bevor Wasser (50 mL) und gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben wurden und die entstandene Mischung mit MTBE (3 x 50 mL) extrahiert wurde. Die organischen Phasen wurden vereint und über MgSO_4 getrocknet, so dass der primäre Alkohol **174** ohne weitere Aufreinigung in Form eines farblosen Öls erhalten wurde (1.64 g, 3.51 mmol, 81%).

$R_f = 0.19$ (20% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23} +45.8$ (*c* 1.30, CHCl_3); IR (ATR): ν_{max} 3346, 2930, 2857, 1381, 1254, 1209, 1165, 1076, 1021, 834, 776, 734, 698 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.40 - 7.24 (m, 5 H), 5.02 (s, 1 H), 4.69 (dd, $J = 3.3, 5.8$ Hz, 1 H), 4.65 (d, $J =$

11.8 Hz, 1 H), 4.60 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 4.46 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 4.17 - 4.04 (m, 1 H), 3.89 (dd, $J = 3.2, 8.9$ Hz, 1 H), 3.65 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 1.72 - 1.46 (m, 6 H), 1.44 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.09 (s, 6 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 137.6, 128.6, 128.1, 127.9, 112.1, 105.8, 85.2, 81.5, 79.7, 69.0, 69.0, 63.1, 34.3, 33.3, 26.3, 26.1, 24.9, 19.7, -4.4, -4.8 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{O}_6\text{Si}^+$ 467.2823, gef. 467.2818.

8.2.32 Benzyl-5-C-(4'-bromobutyl)-5-O-[(*tert*-butyl)-dimethylsilyloxy]-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**175**)

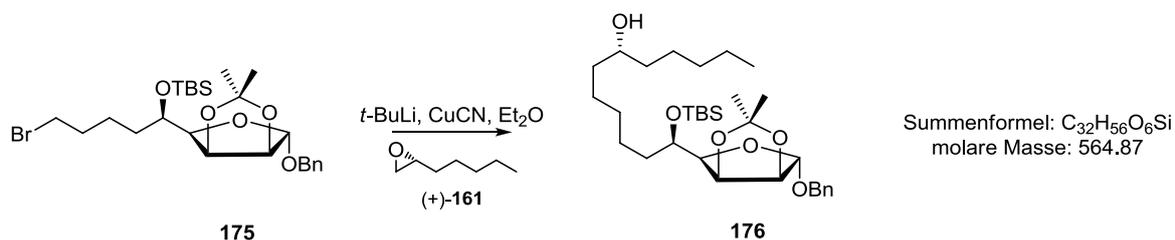


Schema 114: Bromierung des terminalen Alkohols **174**.

Eine gerührte Lösung von Benzyl-5-C-(4'-hydroxybutyl)-5-O-[(*tert*-butyl)-dimethylsilyloxy]-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**174**) (0.74 g, 1.59 mmol) und Triphenylphosphin (1.04 g, 3.96 mmol) in Dichlormethan (15 mL) wurde mit *N*-Bromsuccinimid (0.71 g, 3.96 mmol) versetzt. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung direkt *via* Vakuum Flash Chromatographie (5% Ethylacetat in *n*-Hexan) aufgereinigt, so dass das Bromid **175** in Form eines farblosen Öls erhalten wurde (0.75 g, 1.41 mmol, 88%).

$R_f = 0.73$ (10% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23} +40.0$ (c 1.22, CHCl_3); IR (ATR): ν_{max} 2930, 2857, 1456, 1373, 1254, 1209, 1165, 1088, 1023, 835, 777, 699, 557 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.40 - 7.26 (m, 5 H), 5.03 (s, 1 H), 4.70 (dd, $J = 3.3, 5.8$ Hz, 1 H), 4.67 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 4.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.48 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 4.15 - 4.06 (m, 1 H), 3.90 (dd, $J = 3.2, 8.9$ Hz, 1 H), 3.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 1.96 - 1.82 (m, 2 H), 1.76 - 1.53 (m, 4 H), 1.44 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.10 (s, 6 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 137.7, 128.6, 128.2, 127.9, 112.1, 105.8, 85.2, 81.3, 79.7, 69.1, 68.8, 34.0, 33.7, 33.4, 26.3, 26.1, 24.9, 22.1, 18.3, -4.4, -4.8 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{BrSi}^+$ 529.1979, gef. 529.1970; ber. $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_5^{81}\text{BrSi}^+$ 531.1959, gef. 531.1949.

8.2.33 (6'*R*)-Benzyl 5-*C*-(6'-hydroxyundecyl)-5-*O*-[(*tert*-butyl)-dimethylsilyloxy]-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**176**)

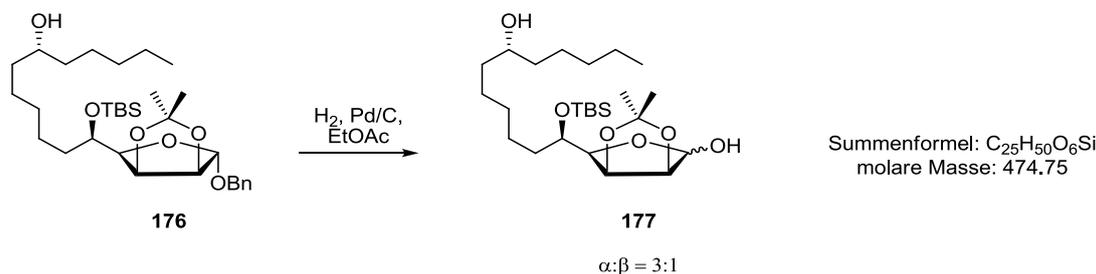


Schema 115: Öffnung des Epoxids (+)-**161** mit dem aus **175** generierten Lithiumorganyl.

Zu einer gerührten Lösung von Benzyl-5-*C*-(4'-bromobutyl)-5-*O*-[(*tert*-butyl)-dimethylsilyloxy]-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**175**) (395 mg, 0.557 mmol) in trockenem Diethylether (12 mL) wurde bei -78 °C unter Argon langsam *tert*-Butyllithium (360 μ L, 0.613 mmol, 1.7 M in Pentan) zugetropft. Anschließend wurde der Reaktionsmischung Kupfer(I)-cyanid (5 mg, 56 μ mol) zugefügt, (+)-(*R*)-2-Pentylloxiran (+)-**161** zugetropft und nach 1 h Rühren bei -78 °C das Kältebad entfernt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen lassen bevor nach 0.5 h gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (20 mL) und konz. Ammoniak (20 mL) hinzugegeben wurde. Das entstandene Gemisch wurde dann mit MTBE (3 x 30 mL) extrahiert, die organischen Phasen vereint und über MgSO₄ getrocknet. Nach Säulenchromatographie (10% Ethylacetat in *n*-Hexan) wurde das Kupplungsprodukt **176** als farbloses Öl erhalten (195 mg, 0.345 mmol, 62%).

R_f = 0.17 (10% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23}$ +38.4 (*c* 1.62, CHCl₃); IR (ATR): ν_{\max} 3397, 2929, 2857, 1462, 1372, 1254, 1209, 1076, 1021, 834, 776, 697 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.39 - 7.26 (m, 5 H), 5.02 (s, 1 H), 4.70 (dd, *J* = 3.3, 5.8 Hz, 1 H), 4.65 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 4.60 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 4.45 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 4.13 - 4.03 (m, 1 H), 3.89 (dd, *J* = 3.2, 8.9 Hz, 1 H), 3.58 (br. s, 1 H), 1.71 - 1.56 (m, 2 H), 1.52 - 1.23 (m, 16 H), 1.44 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 0.93 - 0.84 (m, 12 H), 0.08 (s, 6 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 137.6, 128.6, 128.2, 127.9, 112.1, 105.7, 85.2, 81.5, 79.7, 72.2, 69.1, 69.0, 37.6, 34.6, 32.1, 30.4, 30.3, 26.3, 26.1, 25.8, 25.5, 24.9, 23.5, 22.8, 18.4, 14.2, -4.4, -4.8 ppm; HRMS (+ESI) *m/z* [M + Na]⁺ ber. C₃₂H₅₆O₆NaSi⁺ 587.3738, gef. 587.3729.

8.2.34 (6'R)-5-C-(6'-Hydroxyundecyl)-5-O-[(*tert*-butyl)-dimethylsilyloxy]-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**177**)

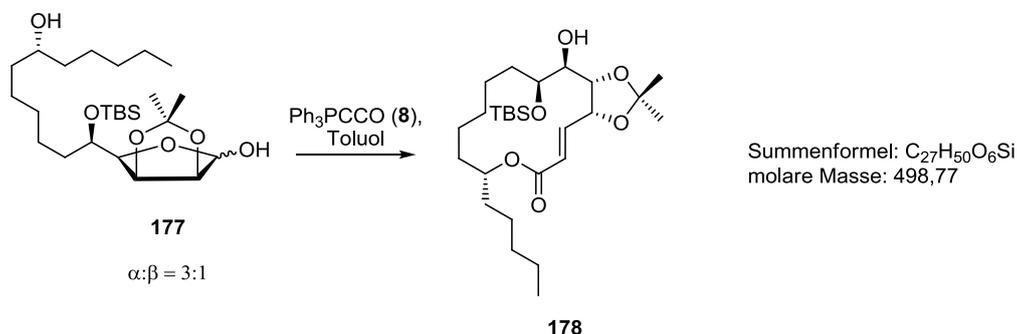


Schema 116: Pd⁰-katalysierte Hydrierung des anomeren Benzylethers **176** zum freien Hemiacetal **177**.

(6'R)-Benzyl 5-C-(6'-hydroxyundecyl)-5-O-[(*tert*-butyl)-dimethylsilyloxy]-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**176**) (75 mg, 0.133 mmol) wurde in Ethylacetat (15 mL) gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle (0.1 g, 10 Gew%) versetzt. Unter atmosphärischem Druck wurde für 2 h unter starkem Rühren hydriert, bevor die Reaktionsmischung über Kieselgur (celite® 545) abfiltriert und mit Ethylacetat nachgewaschen wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Zielverbindung **177** ohne weitere Aufreinigung in Form eines farblosen Öls erhalten (58 mg, 0.122 mmol, 91%). Das Anomerenverhältnis $\alpha:\beta$ betrug nach Einstellung des dynamischen Gleichgewichts in CDCl_3 3:1 (bestimmt *via* $^1\text{H-NMR}$).

$R_f = 0.48$ (30% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23} -3.1$ (c 3.44, CHCl_3); IR (ATR): ν_{max} 3398, 2929, 2857, 1463, 1373, 1249, 1209, 1164, 1099, 1019, 834, 776, 561 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (3:1 $\alpha:\beta$ Anomerengemisch, Signale kollektiv angegeben, CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.30 (s, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 4.94 (dd, $J = 3.7, 11.9$ Hz, 1 H), 4.70 (dd, $J = 2.9, 5.9$ Hz, 1 H), 4.65 (dd, $J = 3.0, 6.0$ Hz, 1 H), 4.54 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 4.45 (dd, $J = 3.6, 6.0$ Hz, 1 H), 4.13 - 3.97 (m, 3 H), 3.90 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 3.65 - 3.51 (m, 2 H), 3.35 (dd, $J = 3.0, 8.8$ Hz, 1 H), 3.17 (br. s, 1 H), 2.98 (br. s, 1 H), 1.67 - 1.54 (m, 4 H), 1.51 (s, 3 H), 1.50 - 1.21 (m, 32 H), 1.43 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 0.88 (s, 12 H), 0.87 (s, 12 H), 0.07 (s, 6 H), 0.06 (s, 6 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (3:1 $\alpha:\beta$ Anomerengemisch, Signale kollektiv angegeben, CDCl_3 , 75 MHz): δ 112.6, 112.1, 101.7, 96.8, 85.7, 81.6, 81.3, 79.9, 79.5, 78.6, 72.5, 72.2, 69.7, 69.0, 37.7, 37.6, 37.6, 37.4, 34.5, 34.0, 33.5, 32.1, 30.3, 30.0, 29.7, 29.6, 26.6, 26.3, 26.1, 26.0, 25.8, 25.5, 25.3, 25.2, 24.9, 23.3, 23.2, 22.9, 22.8, 22.2, 18.4, 14.2, -4.3, -4.4, -4.8, -4.8, ppm; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. $\text{C}_{25}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{NaSi}^+$ 497.3274, gef. 497.3263.

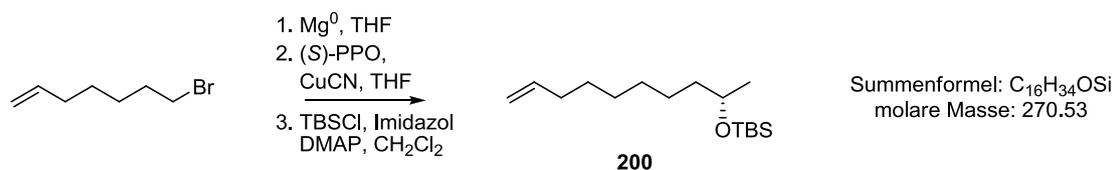
8.2.35 (1*R*,2*E*,6*R*,13*R*,14*S*)-12-[(*tert*-Butyl)-dimethylsilyloxy]-13-hydroxy-16,16-dimethyl-6-pentyl-5,15,17-trioxabicyclo[12.3.0]heptadec-2-en-4-on (178)



Schema 117: WITTIG-Cyclisierung des ω -Hydroxy-Hemiacetals **177** zum Makrolakton **178**.

Im Bombenrohr wurde (6'*R*)-5-*C*-(6'-Hydroxyundecyl)-5-*O*-[(*tert*-butyl)-dimethylsilyloxy]-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**177**) (90 mg, 0.190 mmol) in trockenem Toluol (20 mL) gelöst und unter Argon mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) (57 mg, 0.190 mmol) versetzt. Das Bombenrohr wurde verschlossen und unter Rühren für 16 h auf 80 °C erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (3% MTBE in *n*-Hexan) des öligen Rückstandes wurde das Makrolid **178** in Form eines farblosen Öls erhalten (17 mg, 0.034 mmol, 18%).

$R_f = 0.22$ (10% MTBE in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23} -4.6$ (c 0.40, CHCl_3); IR (ATR): ν_{max} 2930, 2857, 1733, 1462, 1372, 1256, 1163, 1100, 836, 776, 568 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6.92 (dd, $J = 8.0, 15.6$ Hz, 1 H), 6.05 (dd, $J = 1.0, 15.8$ Hz, 1 H), 5.00 - 4.87 (m, 1 H), 4.79 (ddd, $J = 0.8, 6.5, 7.8$ Hz, 1 H), 4.38 (t, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 3.79 - 3.69 (m, 2 H), 2.59 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H), 1.70 - 1.56 (m, 2 H), 1.54 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.40 - 1.14 (m, 16 H), 0.92 - 0.87 (m, 12 H), 0.08 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 165.9, 142.5, 125.7, 109.5, 77.4, 77.0, 76.5, 75.0, 69.1, 34.7, 33.8, 31.9, 31.5, 29.9, 27.5, 26.1, 25.5, 25.2, 23.0, 22.7, 18.0, 14.2, -4.5 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. $\text{C}_{27}\text{H}_{51}\text{O}_6\text{Si}^+$ 499.3449, gef. 499.3440.

8.2.36 (S)-tert-Butyl(dec-9-en-2-yloxy)dimethylsilan (**200**)

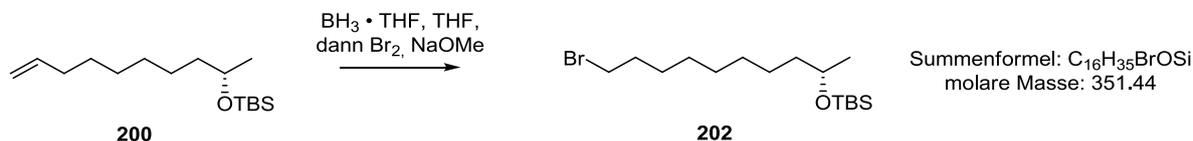
Schema 118: Kupfer-katalysierte GRIGNARD-Reaktion von 7-Bromo-1-heptens und (S)-Propylenoxid zum sekundären Alkohol und anschließende Silyl-Schätzung zu **200**.

Ein Fünftel einer Lösung kommerziell erhältlichen 7-Bromo-1-heptens (19.78 g, 111.7 mmol) in trockenem THF (200 mL) wurde unter Argon mit Magnesiumspänen (2.85 g, 117.3 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur stark gerührt. Nach Zugabe weniger Tropfen 1,2-Dibromethan und Start der GRIGNARD-Reaktion wurde die restliche Lösung langsam zugetropft. Ungefähr nach 1 h, nachdem alles Magnesium fast gänzlich aufgelöst war, wurde die Lösung der GRIGNARD-Verbindung mittels Kanüle zu einer Lösung von (S)-Propylenoxid (7.8 mL, 111.7 mmol) und Kupfer(I)-cyanid (501 mg, 5.59 mmol) in THF (200 mL) gegeben, welche bei -78 °C gerührt wurde; anschließend wurde das Kältebad entfernt. Nachdem die Reaktion sich auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurde diese durch Zugabe von konz. Ammoniak (100 mL) und gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (100 mL) abgebrochen. Die entstandene Mischung wurde mit MTBE (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wurde das Rohprodukt in trockenem Dichlormethan (250 mL) gelöst, unter Argon mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (17.68 g, 117.3 mmol), Imidazol (9.13 g, 134.0 mmol) und *N,N*-Dimethylpiridin-4-amin (1.37 g, 11.2 mmol) versetzt und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde erneut im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand in *n*-Hexan (100 mL) und gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (100 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde daraufhin entfernt und die wässrige Phase mit *n*-Hexan (2 x 50 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinten organischen Phasen mit MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der geschützte sekundäre Alkohol **200** ohne weitere Aufreinigung in Form eines farblosen Öls erhalten (27.50 g, 101.6 mmol; 91%).

$R_f = 0.28$ (*n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23} +9.6$ (*c* 1.10, CHCl₃); IR (ATR): ν_{\max} 2928, 2856, 1642, 1463, 1374, 1254, 1133, 1048, 993, 909, 833, 807, 772 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.81 (ddt, *J* = 17.1, 10.4, 6.7 Hz, 1 H), 4.99 (ddt, *J* = 17.1, 1.8, 1.5 Hz, 1 H), 4.93 (ddt, *J* = 10.2, 2.1, 1.2 Hz, 1 H), 3.76 (dq, *J* = 11.7, 6.1 Hz, 1 H), 2.04 (dt, *J* = 7.4, 7.0, 1.2 Hz, 2 H), 1.19 - 1.48 (m, 10 H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 6 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 139.4, 114.3, 68.8, 39.9, 34.0, 29.7, 29.3, 29.0, 26.1, 25.9, 24.0, -4.3, -4.6 ppm;

HRMS (+ESI) m/z $[M + H]^+$ ber. $C_{16}H_{35}OSi^+$ 271.2457, gef. 271.2461.

8.2.37 (S)-(10-Bromodecan-2-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**202**)

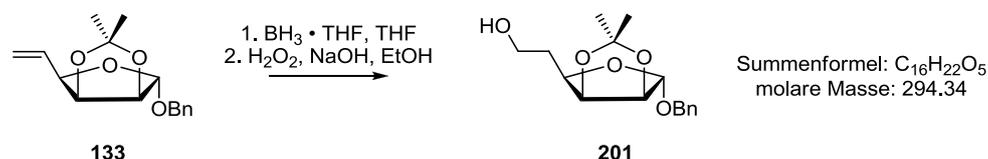


Schema 119: Hydrobromierung des terminalen Olefins **200** zum *anti*-Markownikow-Produkt **202**.

Zu einer gerührten Lösung von (*S*)-*tert*-Butyl(dec-9-en-2-yloxy)dimethylsilan (**200**) (6.26 g, 23.1 mmol) in trockenem THF (10 mL) wurde unter Argon bei 0 °C *via* Spritzenpumpe Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (14.0 mL, 13.9 mmol, 1.0 M Lösung in THF) mit einer Tropfrate von 1 mL/min zugegeben und das Eisbad danach entfernt. Nach 2 h wurde die Reaktionsmischung mittels Wasserbad auf 40 °C erwärmt und Brom (1.2 mL, 23.1 mmol) und methanolische 4.4 M Natriummethanolat-Lösung (5.8 mL, 25.4 mmol) synchron auf solch eine Art und Weise zugeben, dass die resultierende Lösung stets leicht gelblich war. Anschließend wurde das Wasserbad entfernt, gesättigte wässrige K_2CO_3 -Lösung (100 mL) zugegeben und die entstandene Mischung mit *n*-Hexan (3 x 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mit einem Gemisch aus 10 % Dichlormethan in *n*-Hexan über eine Fritte P4 mit Kieselgel (60; 0.025-0.040 mm) gewaschen, so dass nach Entfernen des Lösungsmittels das Bromid **202** in Form eines farblosen Öls erhalten wurde (5.12 g, 14.6 mmol, 63%).

$R_f = 0.79$ (5% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23} +8.7$ (c 1.26, $CHCl_3$) (Lit.^[87r] $[\alpha]_D^{20} +8.7$ (c 1.16, $CHCl_3$)); IR (ATR): ν_{max} 2928, 2856, 1463, 1374, 1253, 1131, 1056, 1005, 833, 808, 772, 724 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 3.71 - 3.82 (m, 1 H), 3.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 1.85 (quin, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.23 - 1.47 (m, 12 H), 1.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (d, $J = 0.8$ Hz, 6 H) ppm; ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 68.6, 39.7, 34.0, 32.8, 29.7, 29.6, 29.4, 28.7, 28.2, 25.9, 25.7, 23.8, -4.4, -4.7 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[M + H]^+$ ber. $C_{16}H_{36}BrOSi^+$ 351.1719, gef. 351.1723.

8.2.38 Benzyl-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (201)

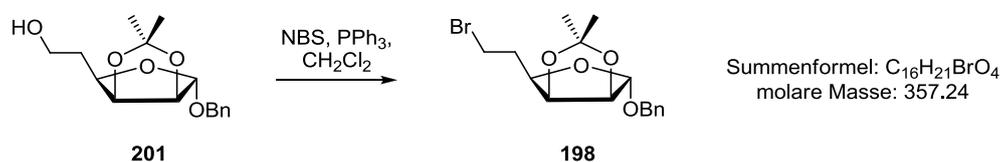


Schema 120: Hydroborierung des terminalen Olefins **133** zum *anti*-Markownikow-Produkt **201** nach IRELAND *et al.*^[87w]

Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxo-hex-5-enofuranosid (**133**) (18.1 g, 65.5 mmol) wurde in Anlehnung an die Literatur^[87r, 87w] unter Argon in trockenem THF (65 mL) gelöst. Anschließend wurde bei 0 °C unter Rühren Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (42.6 mL, 42.6 mmol, 1.0 M Lösung in THF) mit einer Tropfrate von 1 mL/min zugegeben und das Eisbad danach entfernt. Nach 6 h Rühren bei Raumtemperatur wurde der Reihe nach Ethanol (40 mL), 6 N NaOH (26 mL) und H_2O_2 (13 mL, 30% in Wasser) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde dann nach weiterem Rühren für 0.5 h mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) versetzt und mit MTBE (3 x 200 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (30% Ethylacetat in *n*-Hexan) wurde der primäre Alkohol **201** in Form von farblosen Kristallen erhalten (17.9 g, 60.9 mmol, 93%).

$R_f = 0.39$ (50% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 36-39 °C (Lit.^[87r] Smp. 38.5-39.5 °C); $[\alpha]_D^{23} +96.9$ (c 0.24, CHCl_3) (Lit.^[87r] $[\alpha]_D^{20} +97.8$ (c 1.146, CHCl_3)); IR (ATR): ν_{max} 3436, 2936, 1455, 1373, 1208, 1163, 1075, 1058, 1007, 879, 859, 822, 736, 698, 559 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.41 - 7.25 (m, 5 H), 5.09 (s, 1 H), 4.71 - 4.61 (m, 3 H), 4.51 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 4.15 (ddd, $J = 3.3, 5.1, 8.0$ Hz, 1 H), 3.77 (ddd, $J = 2.9, 4.9, 6.4$ Hz, 2 H), 2.14 - 1.88 (m, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 137.7, 128.6, 128.1, 128.0, 112.6, 105.6, 85.3, 80.8, 78.8, 69.3, 60.7, 31.3, 26.2, 25.0 ppm.

8.2.39 Benzyl-6-bromo-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (198)

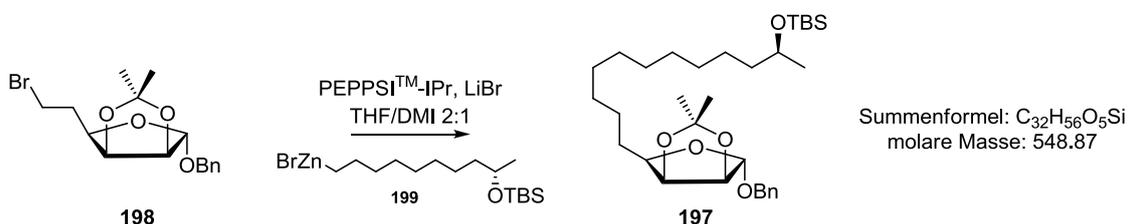


Schema 121: Bromierung des terminalen Alkohols **201** zum Bromid **198**.

Eine gerührte Lösung von Benzyl-5-Deoxy-2,3-O-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (**201**) (8.52 g, 28.9 mmol) und Triphenylphosphin (19.00 g, 72.3 mmol) in trockenem Dichlormethan (300 mL) wurde bei 0 °C mit *N*-Bromsuccinimid (12.89 g, 72.3 mmol) versetzt. Das Eisbad wurde anschließend entfernt und die Lösung für 15 h bei Raumtemperatur gerührt bevor gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung zugegeben und die organische Phase separiert wurde. Die verbleibende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 100 mL) extrahiert und die organischen Phasen vereint und mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt und der schwarze Rückstand mittels Vakuum-Flash-Chromatographie (10% Ethylacetat in *n*-Hexan) weiter aufgereinigt, so dass das gewünschte Produkt **198** nach Umkristallisation aus *n*-Hexan in Form von farblosen feinen Nadeln erhalten wurde (9.72 g, 27.2 mmol, 94%).

R_f = 0.33 (5% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 65-66 °C; $[\alpha]_D^{23}$ +92.9 (*c* 1.04, CHCl₃); IR (ATR): ν_{\max} 2928, 1376, 1357, 1271, 1082, 1014, 862, 700, 652, 554 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.26 - 7.37 (m, 5 H), 5.07 (s, 1 H), 4.64 - 4.72 (m, 2 H), 4.69 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 4.49 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 4.24 (ddd, *J* = 8.1, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 3.57 (dt, *J* = 6.6, 1.1 Hz, 1 H), 2.34 (ddt, *J* = 14.3, 8.5, 5.8 Hz, 1 H), 2.18 (dtd, *J* = 14.2, 7.4, 4.8 Hz, 1 H), 1.45 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 137.5, 128.6, 128.3, 128.0, 112.6, 105.1, 85.5, 80.3, 77.8, 69.0, 31.8, 30.6, 26.2, 25.0 ppm; HRMS (+ESI) *m/z* [M + H]⁺ ber. C₁₆H₂₂BrO₄⁺ 357.0704, gef. 357.0701.

8.2.40 (10'*S*)-Benzyl-5-C-{10'-[(*tert*-butyl)-dimethylsilyloxy]undecyl}-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**197**)



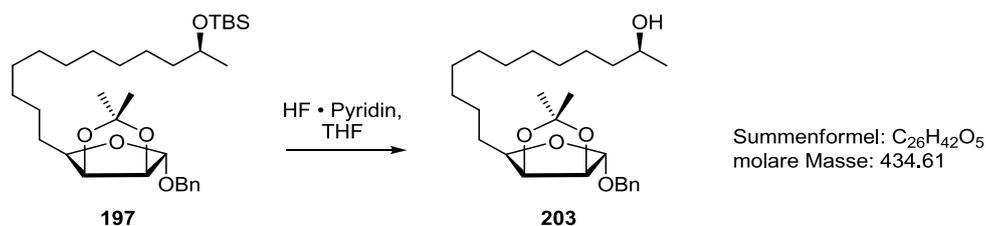
Schema 122: PEPPSITM-IPr katalysierte NEGISHI-Kupplung des Bromids **198** und des aus **202** generierten Zinkorganyls **199**.

In einem Bombenrohr wurde (*S*)-(10-Bromodecan-2-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**202**) (2.05 g, 5.8 mmol) unter Argon in trockenem 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (4 mL) gelöst und mit Zink-Staub (1.15 g, 17.5 mmol) versetzt. Anschließend wurde Iod (46 mg, 0.18 mmol) hinzugegeben, das Bombenrohr verschlossen und für 20 h im Ölbad auf 80 °C erwärmt. Nach

Abkühlen auf Raumtemperatur und Sedimentieren des restlichen Zink-Staubs wurde der das Zinkorganyl **199** enthaltende Überstand unter Argon *via* Spritze zu einer gerührten Lösung von [1,3-Bis(2,6-Diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene](3-chloropyridyl)palladium(II)-dichlorid (50 mg, 0.072 mmol) und wasserfreiem Lithiumbromid (1.01 g, 11.7 mmol) in trockenem THF (16 mL) und trockenem 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (4 mL) gegeben, wobei ein langsamer Farbumschlag von hellgelb nach dunkelbraun die Bildung der katalytisch aktiven Pd⁰-Spezies bestätigte. Anschließend wurde Benzyl-6-bromo-5-deoxy-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (**198**) (1.30 g, 3.6 mmol) zugegeben und der Ansatz für 2 h gerührt, bevor wässrige 0.5 M Na₃EDTA-Lösung (50 mL) zugegeben und mit einer 1:1-Mischung aus *n*-Hexan und Diethylether (3 x 30 mL) extrahiert wurde. Die organischen Phasen wurden vereint, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (5% MTBE in *n*-Hexan) wurde das Kupplungsprodukt **197** in Form eines farblosen hochviskosen Öls erhalten (1.54 g, 2.8 mmol; 78%).

$R_f = 0.55$ (50% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23} +47.9$ (c 1.22, CHCl₃) (Lit.^[87r] $[\alpha]_D^{20} +49.5$ (c 1.23, CHCl₃)); IR (ATR): ν_{\max} 2927, 2856, 1463, 1372, 1255, 1209, 1085, 1016, 834, 807, 773, 697 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.27 - 7.38 (m, 5 H), 5.06 (s, 1 H), 4.67 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 4.60 - 4.64 (m, 2 H), 4.48 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 3.96 (td, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 1 H), 3.78 (dq, $J = 6.3, 6.0, 5.8$ Hz, 1 H), 1.71 (ddd, $J = 14.1, 7.2, 6.4$ Hz, 2 H), 1.24 - 1.48 (m, 26 H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 137.8, 128.6, 128.2, 127.9, 112.3, 105.3, 85.5, 80.6, 80.3, 69.0, 68.8, 39.9, 29.9, 29.8, 29.8, 29.7, 28.5, 26.4, 26.3, 26.1, 26.0, 25.1, 24.0, 18.3, -4.2, -4.6 ppm; HRMS (+ESI) m/z [M +H]⁺ ber. C₃₂H₅₇O₅Si⁺ 549.3975, gef. 549.3979.

8.2.41 (10'*S*)-Benzyl-5-Deoxy-5-*C*-(10'-hydroxyundecyl)-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**203**)



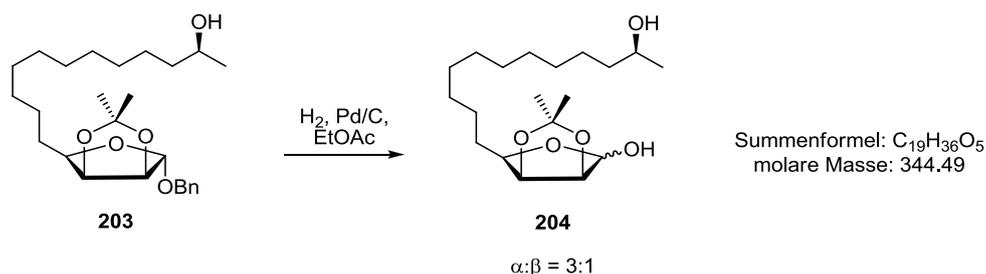
Schema 123: Silyl-Entschützung von **197** mit HF in Pyridin zu **203**.

Zu einer Lösung von (10'*S*)-Benzyl 5-*C*-{10'-[(*tert*-butyl)-dimethylsilyloxy]undecyl}-5-deoxy-

2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**197**) (1.17 g, 2.1 mmol) in THF (10 mL) wurde Fluorwasserstoff (2.2 mL, 70% in Pyridin) zugegeben. Nach 1.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurden Wasser (10 mL) und gesättigte wässrige K₂CO₃-Lösung (10 mL) zugegeben und die entstandene Mischung mit MTBE (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden der Reihe nach gewaschen mit gesättigter wässriger CuSO₄-Lösung (3 x 30 mL), Wasser (20 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL). Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der freie Alkohol **203** ohne weitere Aufreinigung als farbloses Öl erhalten (0.89 g, 2.1 mmol, 97%).

$R_f = 0.27$ (20% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 41-42 °C (Lit.^[87r] Smp. 41-41.5 °C); $[\alpha]_D^{23} +57.5$ (*c* 1.05, CHCl₃) (Lit.^[87r] $[\alpha]_D^{20} +59.0$ (*c* 1.05, CHCl₃)); IR (ATR): ν_{\max} 2925, 2854, 1456, 1372, 1268, 1208, 1164, 1076, 1014, 873, 733, 698 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.27 - 7.38 (m, 5 H), 5.05 (s, 1 H), 4.66 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 4.60 - 4.63 (m, 2 H), 4.48 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 3.92 - 4.00 (m, 1 H), 3.78 (dq, *J* = 6.3, 6.0, 5.8 Hz, 1 H), 1.63 - 1.78 (m, 2 H), 1.26 - 1.47 (m, 26 H), 1.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 137.7, 128.6, 128.2, 127.9, 112.3, 105.3, 85.4, 80.6, 80.3, 68.9, 68.3, 39.5, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 28.5, 26.4, 26.3, 25.9, 25.1, 23.6 ppm; HRMS (+ESI) *m/z* [M + Na]⁺ ber. C₂₆H₄₂O₅Na⁺ 457.2925, gef. 457.2914.

8.2.42 (10'*S*)-5-Deoxy-5-*C*-(10'-hydroxyundecyl)-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**204**)



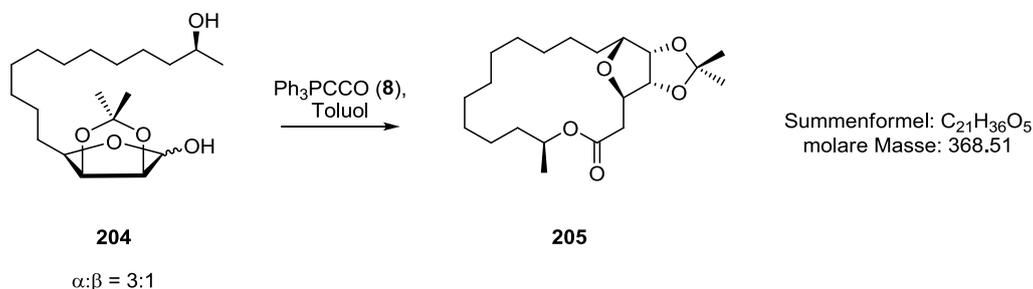
Schema 124: Pd⁰-katalysierte Hydrierung des anomeren Benzylethers **203** zum freien ω -Hydroxy-Hemiacetal **204**.

Es wurde (10'*S*)-Benzyl 5-Deoxy-5-*C*-(10'-hydroxyundecyl)-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**203**) (0.89 g, 2.1 mmol) in Ethylacetat (100 mL) gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle (0.2 g, 10 Gew%) versetzt. Unter atmosphärischem Druck wurde für 2 h unter starkem Rühren hydriert, bevor die Reaktionsmischung über Kieselgur (celite® 545) abfiltriert und mit Ethylacetat nachgewaschen wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Zielverbindung **204** ohne weitere Aufreinigung in Form eines farblosen Feststoffs

erhalten (0.72 g, 2.1 mmol, 99%). Das Anomerenverhältnis $\alpha:\beta$ betrug nach Einstellung des dynamischen Gleichgewichts in CDCl_3 3:1 (bestimmt *via* $^1\text{H-NMR}$).

$R_f = 0.15$ (30% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 62-64 °C; $[\alpha]_D^{23} +14.5$ (c 0.67, CHCl_3); IR (ATR): ν_{max} 3392, 2925, 2850, 1461, 1401, 1379, 1208, 1164, 1129, 1083, 1060, 1025, 1009, 973, 933, 903, 826, 737, 679 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (3:1 $\alpha:\beta$ Anomerengemisch, Signale kollektiv angegeben, CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 4.93 (dd, $J = 12.1, 3.6$ Hz, 1 H), 4.65 (dd, $J = 6.0, 3.6$ Hz, 1 H), 4.54 - 4.62 (m, 2 H), 4.48 (dd, $J = 6.0, 3.6$ Hz, 1 H), 4.12 (td, $J = 6.8, 3.4$ Hz, 1 H), 3.73 - 3.87 (m, 3 H), 3.46 (ddd, $J = 7.2, 6.3, 3.0$ Hz, 1 H), 2.43 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 1.62 - 1.78 (m, 4 H), 1.22 - 1.59 (m, 32 H), 1.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 4 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (3:1 $\alpha:\beta$ Anomerengemisch, Signale kollektiv angegeben, CDCl_3 , 75 MHz): δ 101.0, 96.5, 85.9, 80.6, 80.5, 78.9, 76.1, 68.4, 41.0, 39.4, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 28.5, 28.3, 26.9, 26.3, 26.2, 26.1, 26.0, 25.9, 25.8, 25.4, 25.2, 25.1, 24.0, 23.6, 20.9, 17.4 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{O}_5^+$ 345.2641, gef. 345.2650.

8.2.43 (1*R*,2*R*,6*S*,17*R*,18*S*)-6,20,20-trimethyl-5,19,21,22-tetraoxa-tricyclo[14,5,1,0^{1,18}]docos-4-on (205)



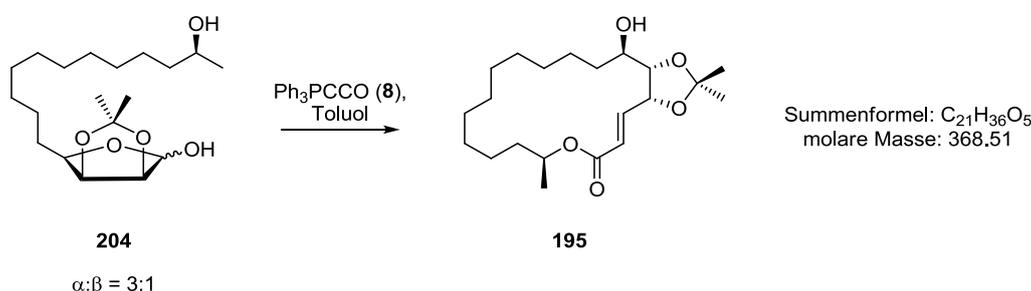
Schema 125: Domino WITTIG-MICHAEL-Cyclisierung des ω -Hydroxy-Hemiacetals **204** zum Tricyclus **205**.

Eine Lösung aus (10'*S*)-5-Deoxy-5-*C*-(10'-hydroxyundecyl)-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**204**) (60 mg, 0.17 mmol) und Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) (52 mg, 0.17 mmol) in trockenem Toluol (3 mL) wurde für 26 h unter Rühren auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (5% Ethylacetat in *n*-Hexan) wurde der Tricyclus **205** in Form eines farblosen kristallinen Feststoffs erhalten (8 mg, 0.021 mmol, 12%).

$R_f = 0.82$ (10% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 95-97 °C; $[\alpha]_D^{23} +36.9$ (c 0.10, CHCl_3); IR (ATR): ν_{max} 2926, 2855, 1723, 1461, 1378, 1271, 1234, 1208, 1165, 1068, 891, 860, 802 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 4.97 - 5.10 (m, 1 H), 4.54 - 4.65 (m, 2 H), 4.48 (dd, $J = 6.2, 1.2$

Hz, 1 H), 3.82 (dt, $J = 8.9, 3.4$ Hz, 1 H), 2.49 (dd, $J = 15.1, 11.8$ Hz, 1 H), 2.29 (dd, $J = 15.1, 2.5$ Hz, 1 H), 1.75 - 1.88 (m, 1 H), 1.57 - 1.66 (m, 1 H), 1.22 - 1.57 (m, 24 H), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 70.5, 112.8, 85.4, 82.4, 80.9, 79.3, 71.6, 36.5, 36.4, 28.7, 28.1, 27.6, 27.6, 27.5, 26.8, 26.6, 26.5, 25.9, 25.6, 24.6, 20.6 ppm; MS (EI, 70 eV) m/z 368.3 (M^+), 353.3, 324.3, 293.3, 233.2, 114.1; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_5^+$ 369.2636, gef. 369.2634.

8.2.44 (1*R*,2*E*,6*S*,17*R*,18*S*)-17-Hydroxy-6,20,20-trimethyl-5,19,21-trioxabicyclo[16.3.0]heneicos-2-en-4-on (195)

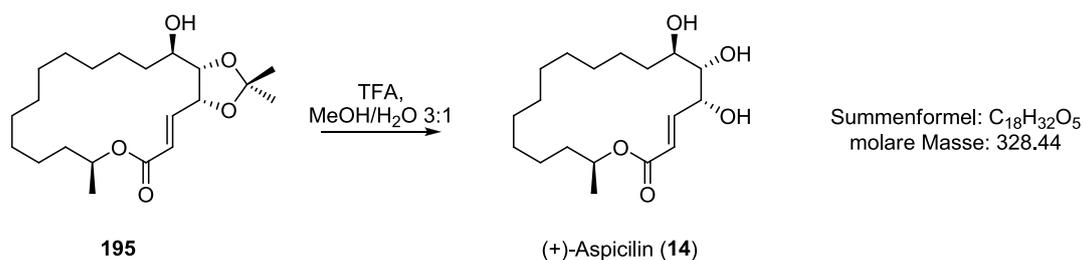


Schema 126: WITTIG-Cyclisierung des ω -Hydroxy-Hemiacetals **204** zum Makrolakton **195**.

Im Bombenrohr wurde eine Lösung aus (10'*S*)-5-Deoxy-5-*C*-(10'-hydroxyundecyl)-2,3-*O*-isopropyliden- α -*D*-lyxofuranosid (**204**) (198 mg, 0.58 mmol) und Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) (174 mg, 0.58 mmol) in trockenem Toluol (8 mL) für 12 h auf 70 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (10% Ethylacetat in *n*-Hexan) wurde das Makrolid **195** in Form eines farblosen kristallinen Feststoffs erhalten (85 mg, 0.23 mmol, 40%).

$R_f = 0.82$ (10% Ethylacetat in *n*-hexane); Smp. 112-114 °C (Lit.^[87s] Smp. 114-115 °C); $[\alpha]_D^{23} +56.2$ (c 0.18, CHCl_3) (Lit.^[87s] $[\alpha]_D^{20} +56.9$ (c 0.82, CHCl_3)); IR (ATR): ν_{max} 3463, 2925, 2857, 1706, 1659, 1461, 1370, 1252, 1183, 1129, 1086, 1034, 992, 858, 797, 596 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6.85 (dd, $J = 15.6, 8.8$ Hz, 1 H), 5.98 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 5.10 (dq, $J = 6.3, 6.0, 5.8$ Hz, 1 H), 4.58 (dd, $J = 8.8, 6.3$ Hz, 1 H), 4.04 (dd, $J = 8.6, 6.2$ Hz, 1 H), 3.54 - 3.67 (m, 1 H), 2.19 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 1.19 - 1.59 (m, 29 H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 165.4, 142.7, 124.6, 109.8, 82.3, 76.9, 71.0, 69.2, 35.7, 32.7, 28.2, 28.1, 27.7, 27.6, 27.2, 27.1, 26.2, 25.7, 24.4, 23.5, 20.6 ppm; MS (EI, 70 eV) m/z 368.3 (M^+), 353.2, 277.1, 157.0, 142.0, 114.1; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_5^+$ 369.2636, gef. 369.2630.

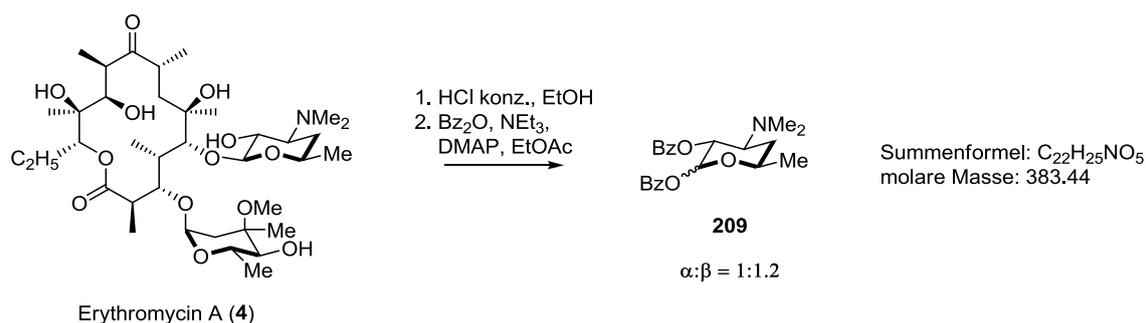
8.2.45 (+)-Aspicilin (14)



Schema 127: Säurekatalysierte Acetonid-Entschützung von **195** zum Flechten-Makrolid (+)-Aspicilin (**14**).

In Anlehnung an die Literatur^[87r] wurde (1*R*,2*E*,6*S*,17*R*,18*S*)-17-Hydroxy-6,20,20-trimethyl-5,19,21-trioxabicyclo[16.3.0]henicos-2-en-4-on (**195**) (10 mg, 0.027 mmol) in einer Mischung aus Methanol (3 mL) und Wasser (1 mL) gelöst. Nach Zugabe von Trifluoressigsäure (0.1 mL, 1.38 mmol) wurde für 1 h im Wasserbad unter Rühren auf 70 °C erwärmt. Anschließend wurden gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und gesättigte wässrige NaCl -Lösung (10 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung mit MTBE (3 x 10 mL) extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phasen über MgSO_4 , Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Umkristallisation aus *n*-Hexan und Ethylacetat wurde das Flechtenmakrolid **14** in Form von farblosen blättrigen Kristallen erhalten. (8 mg, 0.025 mmol, 91%).

$R_f = 0.14$ (50% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 151-152 °C (Lit.^[87j] Smp. 150-155 °C; Lit.^[87r] Smp. 154-156 °C; Lit.^[87o] Smp. 150-152 °C; Lit.^[87l] Smp. 152-155 °C); $[\alpha]_D^{23} +37.5$ (*c* 0.11, CHCl_3) (Lit.^[87j] $[\alpha]_D^{25} +35.0$ (*c* 0.20, CHCl_3); Lit.^[87o] $[\alpha]_D^{23} +37.7$ (*c* 0.22, CHCl_3); Lit.^[87m] $[\alpha]_D^{23} +38.5$ (*c* 0.22, CHCl_3); Lit.^[87l] $[\alpha]_D^{22} +37.5$ (*c* 0.55, CHCl_3)); IR (ATR): ν_{max} 3441, 3280, 2926, 2855, 1716, 1664, 1460, 1363, 1342, 1232, 1179, 1072, 1035, 1009, 988, 951, 802, 762, 588 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6.90 (dd, $J = 15.9, 5.2$ Hz, 1 H), 6.12 (dd, $J = 15.9, 1.6$ Hz, 1 H), 5.05 (dq, $J = 6.3, 6.0, 5.8$ Hz, 1 H), 4.53 - 4.62 (m, 1 H), 3.72 - 3.82 (m, 1 H), 3.54 - 3.62 (m, 1 H), 3.17 - 3.34 (m, 1 H), 2.99 - 3.13 (m, 1 H), 2.40 - 2.55 (m, 1 H), 1.16 - 1.64 (m, 23 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 165.6, 144.7, 123.3, 75.0, 73.4, 71.3, 70.1, 35.9, 32.3, 28.5, 27.9, 27.8, 27.4, 27.3, 26.6, 24.4, 23.8, 20.6 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_5^+$ 329.2323, gef. 329.2319.

8.2.46 D-Desosamine-1,2-dibenzoat (**209**)

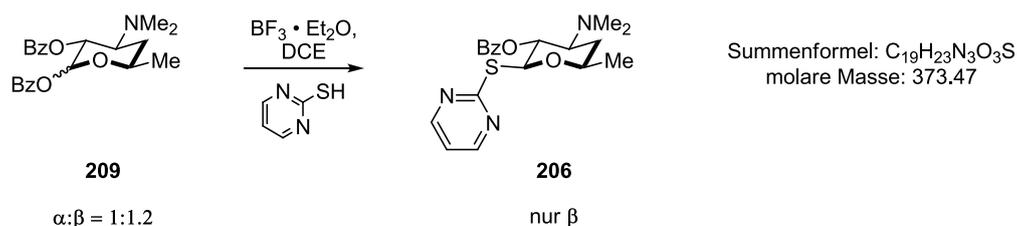
Schema 128: Semisynthese von D-Desosamine-1,2-dibenzoat (**209**) aus Erythromycin A (**4**).

In Anlehnung an die Literatur^[122a] wurde eine Lösung von Erythromycin A (**4**) (50 g, 68 mmol) in Ethanol (300 mL) und 6 N Salzsäure (800 mL) für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Überstand abdekantiert und sukzessive mit Chloroform extrahiert (10 x 200 mL). Die verbleibende wässrige Phase wurde mit Aktivkohle (100 g) entfärbt und über Kieselgur (celite® 545) filtriert. Nach gründlichem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Ethylacetat (250 mL) aufgenommen und mit Triethylamin (19.4 mL, 140 mmol), Benzoesäureanhydrid (33.9 g, 150 mmol) und *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin (3.7 g, 30 mmol) versetzt und für 22 h bei Raumtemperatur gerührt.^[123a] Anschließend wurde wässrige 5%ige NaHCO₃-Lösung (100 mL) zugegeben und für weitere 30 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin mit Ethylacetat (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand zwischen Diethylether (200 mL) und 0.5 N Salzsäure (200 mL) verteilt, die ätherische Phase separiert und mit 0.5 N Salzsäure (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten wässrigen Phasen wurden durch Zugabe von 6 N NaOH auf pH = 8 eingestellt und mit Dichlormethan (5 x 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden dann vereint, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (10% Aceton und 0.1% Triethylamin in *n*-Hexan) wurde das Dibenzoat **209** in Form eines beigen Schaums mit einem Anomenenverhältnis $\alpha:\beta$ von 1:1.2 (bestimmt *via* ¹H-NMR) erhalten (5.48 g, 14.3 mmol, 21%).

$R_f = 0.51$ (30% Ethylacetat in *n*-Hexan) (Lit.^[123a] $R_f = 0.47$ (30% Ethylacetat in *n*-Hexan)); ¹H-NMR (1:1.2 $\alpha:\beta$ Anomerengemisch, CDCl₃, 300 MHz) α -Anomer: δ 8.05 - 8.12 (m, 2 H), 7.89 - 8.03 (m, 2 H), 7.57 - 7.65 (m, 1 H), 7.44 - 7.53 (m, 5 H), 6.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 5.39 - 5.49 (m, 1 H), 4.23 (dq, $J = 11.6, 6.0, 2.1$ Hz, 1 H), 3.44 (ddd, $J = 12.3, 11.0, 4.1$ Hz, 1 H), 2.37 (s, 6 H), 1.98 (ddd, $J = 13.4, 4.3, 2.1$ Hz, 1 H), 1.63 (dd, $J = 12.8, 9.3$ Hz, 1 H), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H) ppm; β -Anomer: δ 7.89 - 8.03 (m, 4 H), 7.28 - 7.40 (m, 6 H), 5.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1

H), 5.39 - 5.49 (m, 1 H), 3.89 (dq, $J = 11.6, 6.0, 2.1$ Hz, 1 H), 3.07 (ddd, $J = 12.3, 10.5, 4.4$ Hz, 1 H), 2.35 (s, 6 H), 1.90 (ddd, $J = 13.4, 4.3, 2.1$ Hz, 1 H), 1.55 (dd, $J = 12.8, 9.3$ Hz, 1 H), 1.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H) ppm.

8.2.47 3,4,6-Trideoxy-3-(dimethylamino)-1-mercaptopyrimidyl- β -D-xyllo-hexopyranosyl-2-benzoat (**206**)

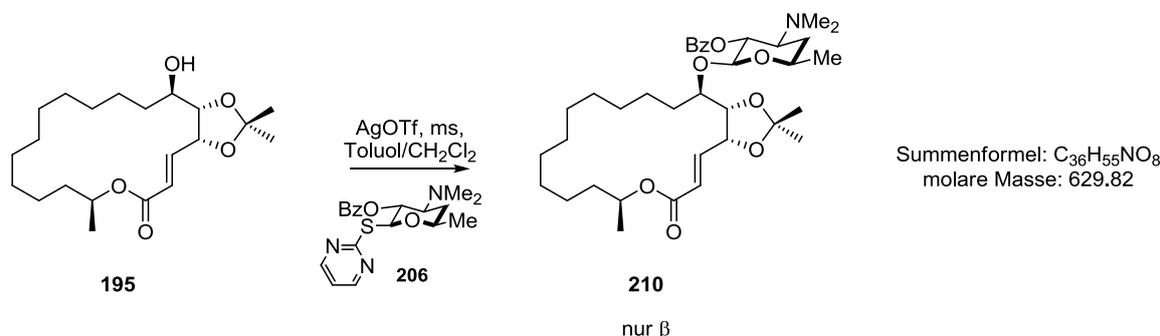


Schema 129: Darstellung des Thioglykosids **206** aus dem Dibenzoat **209** nach ZHANG *et al.*^[123a]

Unter Argon wurde gemäß der Literatur^[123a] D-Desosamine-1,2-dibenzoat (**209**) (0.51 g, 1.33 mmol) in 1,2-Dichlorethan (7 mL) gelöst und mit Kieselgur (celite® 545) (509 mg) versetzt. Anschließend wurde zu der entstandenen Suspension 2-Mercaptopyrimidin (164 mg, 1.46 mmol) gegeben bevor unter Rühren Bortrifluoriddiethyletherat (770 μL , 2.92 mmol) zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde dann für 15 h auf 60 °C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden die Feststoffe abfiltriert und das Filtrat mit Wasser (20 mL) versetzt. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert, die organischen Phasen vereint und über MgSO_4 getrocknet. Nach Säulenchromatographie (Ethylacetat) wurde ausschließlich das β -Anomer **209** (bestimmt *via* $^1\text{H-NMR}$) des Thioglykosids in Form eines beigen Schaums erhalten (363 mg, 0.972 mmol, 73%).

$R_f = 0.26$ (30% Ethylacetat in *n*-Hexan) (Lit^[123a] $R_f = 0.30$ (30% Ethylacetat in *n*-Hexan)); $^1\text{H-NMR}$ (CHCl_3 , 300 MHz): δ 8.48 (d, $J = 4.7$ Hz, 2 H), 8.01 - 7.92 (m, 2 H), 7.51 - 7.40 (m, 1 H), 7.37 - 7.26 (m, 2 H), 6.94 (t, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 5.85 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.39 (t, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 3.94 - 3.76 (m, 1 H), 3.22 (ddd, $J = 4.4, 9.9, 12.3$ Hz, 1 H), 2.39 (s, 6 H), 1.97 (ddd, $J = 1.8, 4.3, 13.2$ Hz, 1 H), 1.61 (dt, $J = 11.0, 12.8$ Hz, 1 H), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 170.3, 165.6, 157.3, 132.8, 130.1, 129.8, 128.1, 117.1, 83.4, 73.8, 69.0, 64.7, 40.5, 32.0, 21.4 ppm.

8.2.48 (1*R*,2*E*,6*S*,17*R*,18*S*)-17-*O*-[3',4',6'-trideoxy-3'-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl-2'-benzoat]-6,20,20-trimethyl-5,19,21-trioxabicyclo[16.3.0]henicos-2-en-4-on (210**)**



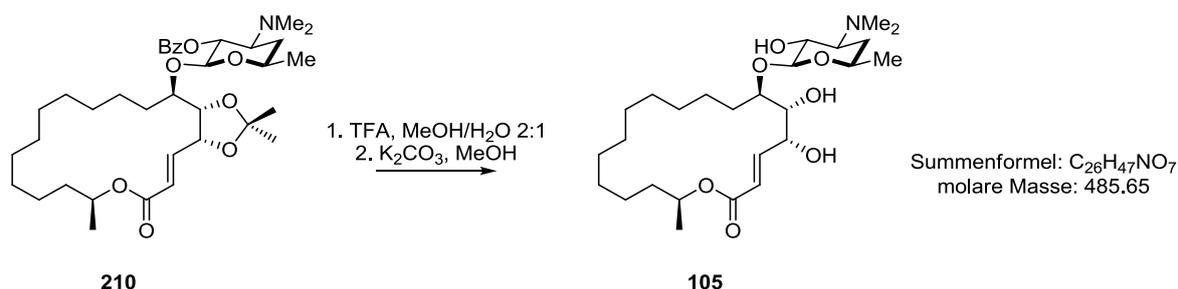
Schema 130: β -selektive O-Glykosylierung des Aglycons **195** zum Desosamin-Konjugat **210**.

In Anlehnung an die Literatur^[124, 126-127] wurde zu einer kräftig gerührten Suspension von Silbertrifluormethansulfonat (75 mg, 0.29 mmol) und fein gemörsertem, frisch ausgeheiztem 4 Å Molekularsieb (200 mg) in trockenem Dichlormethan (4 mL) und trockenem Toluol (4 mL) bei 0 °C unter Argon und Ausschluss von Licht zunächst eine Lösung von 3,4,6-Trideoxy-3-(dimethylamino)-1-mercaptopyrimidyl- β -D-xylo-hexopyranosyl-2-benzoat (**206**) (91 mg, 0.24 mmol) in trockenem Dichlormethan (2 mL) und daraufhin eine Lösung von (1*R*,2*E*,6*S*,17*R*,18*S*)-17-Hydroxy-6,20,20-trimethyl-5,19,21-trioxabicyclo[16.3.0]henicos-2-en-4-on (**195**) (18 mg, 0.049 mmol) in trockenem Dichlormethan (2 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter diesen Bedingungen für 16 h gerührt, bevor das Molekularsieb abfiltriert wurde und das Filtrat mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt wurde. Die entstandene Mischung wurde dann mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet bevor das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Nach Säulenchromatographie (10% Aceton und 0.1% Triethylamin in *n*-Hexan) wurde das glykosylierte Makrolid **210** in Form eines farblosen hochviskosen Öls erhalten (28 mg, 0.046 mmol, 91%). Es wurde nur das β -Anomer beobachtet (bestimmt *via* ¹H-NMR).

R_f = 0.32 (20% Aceton und 0.1% NEt₃ in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23}$ +27.89 (*c* 1.51, CHCl₃); IR (ATR): ν_{\max} 2929, 2858, 1718, 1452, 1369, 1268, 1249, 1164, 1123, 1105, 1056, 987, 859, 709, 638, 564 cm⁻¹; ¹H-NMR (CHCl₃, 300 MHz): δ 8.01 - 8.08 (m, 2 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.37 - 7.45 (m, 2 H), 6.90 (dd, *J* = 15.5, 8.9 Hz, 1 H), 5.92 (dd, *J* = 15.6, 0.8 Hz, 1 H), 5.03 - 5.15 (m, 2 H), 4.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 4.50 (ddd, *J* = 8.7, 5.8, 0.7 Hz, 1 H), 4.26 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1 H), 3.52 - 3.67 (m, 2 H), 2.89 (ddd, *J* = 12.3, 10.5, 4.4 Hz, 1 H), 2.28 (s, 6 H), 1.79 (ddd, *J* = 12.9, 4.4, 1.9 Hz, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.29 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3

H), 0.67 - 1.57 (m, 33 H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 165.7, 165.5, 143.1, 132.8, 130.8, 130.0, 128.4, 124.4, 109.7, 102.6, 81.2, 79.3, 77.4, 72.2, 70.9, 69.5, 64.0, 40.9, 35.6, 31.6, 29.9, 28.4, 27.8, 27.6, 27.3, 27.1, 26.7, 26.0, 25.9, 24.6, 23.4, 21.5, 20.5 ppm; HRMS (+ESI) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ ber. $\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{O}_8\text{N}^+$ 630.4000, gef. 630.3987.

8.2.49 (3E,5R,6S,7R,18S)-7-O-[3',4',6'-trideoxy-3'-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]-5,6-dihydroxy-18-methyl-oxacyclo-octadec-3-en-2-on (105)



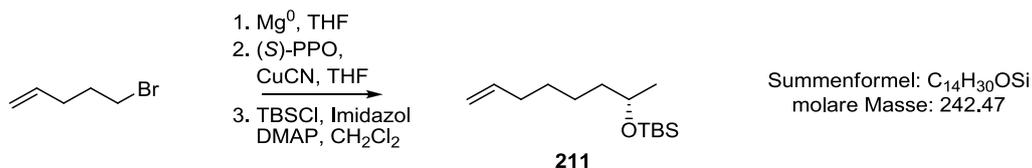
Schema 131: Globale Entschützung von **210** zum Aspicilin-Desosamin-Konjugat **105**.

Eine Lösung von (1R,2E,6S,17R,18S)-17-O-[3',4',6'-trideoxy-3'-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl-2'-benzoate]-6,20,20-trimethyl-5,19,21-trioxabicyclo[16.3.0]henicos-2-en-4-on (**rs177**) (12 mg, 0.02 mmol) in einer Mischung aus Methanol (500 μL) und Wasser (250 μL) wurde bei Raumtemperatur mit Trifluoressigsäure (75 μL , 0.99 mmol) versetzt und bei 70 $^\circ\text{C}$ unter Rühren im Wasserbad erwärmt. Nach vollständiger Entschützung der Acetonid-Schutzgruppe (DC, ca. 2 h) wurden gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung (3 mL) und gesättigte wässrige NaCl -Lösung (3 mL) zugegeben und die entstandene Mischung mit Ethylacetat (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde dann in Methanol (200 μL) aufgenommen und mit frisch gemörsertem K_2CO_3 (3 mg, 21 μmol) versetzt. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung über Kieselgel (60; 0.025-0.040 mm) filtriert und mit einer Mischung aus 0.1% Triethylamin in Aceton nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und nach Säulenchromatographie (0.1% Triethylamin in Aceton) wurde das entschützte glykosylierte Makrolid **105** in Form eines leicht gelblichen hochviskosen Öls erhalten (3 mg, 0.006 mmol, 31%).

$R_f = 0.28$ (0.1% Triethylamin in Aceton); IR (ATR): ν_{max} 3395, 2926, 2854, 2218, 1727, 1272, 1164, 1067, 716, 576, 569 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.15 (dd, $J = 15.6, 4.2$ Hz, 1 H), 6.18 (dd, $J = 15.6, 1.9$ Hz, 1 H), 4.89 - 5.03 (m, 2 H), 4.43 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 4.32 - 4.39

(m, 1 H), 3.99 - 4.12 (m, 1 H), 3.85 - 3.96 (m, 1 H), 3.56 - 3.68 (m, 3 H), 3.43 - 3.52 (m, 1 H), 3.32 - 3.40 (m, 1 H), 2.90 (br. s., 6 H), 2.24 - 2.41 (m, 1 H), 1.47 - 1.80 (m, 1 H), 1.21 - 1.44 (m, 23 H), 1.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H) ppm; HRMS (+ESI) m/z $[M + H]^+$ ber. $C_{26}H_{48}O_7N^+$ 486.3425, gef. 486.3418.

8.2.50 (S)-tert-Butyl(oct-7-en-2-yloxy)dimethylsilan (211)

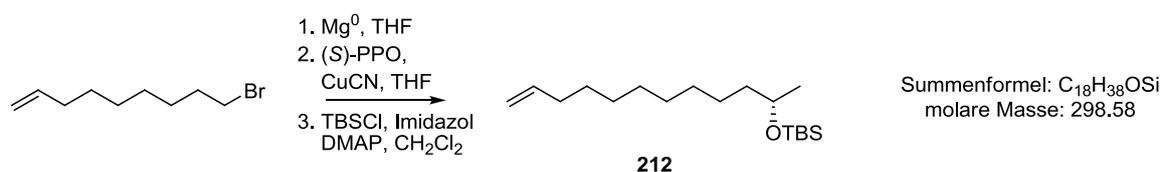


Schema 132: Kupfer-katalysierte GRIGNARD-Reaktion von 5-Bromo-1-pentens und (S)-Propylenoxid zum sekundären Alkohol und anschließende Silyl-Schützung zu **211**.

Ein Fünftel einer Lösung kommerziell erhältlichen 5-Bromo-1-pentens (10.08 g, 67.6 mmol) in trockenem THF (25 mL) wurde unter Argon mit Magnesiumspänen (1.73 g, 71.0 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur stark gerührt. Nach Zugabe weniger Tropfen 1,2-Dibromethan und Start der GRIGNARD-Reaktion wurde die restliche Lösung langsam zugetropft. Ungefähr nach 1 h, nachdem alles Magnesium fast gänzlich aufgelöst war, wurde die Lösung der GRIGNARD-Verbindung mittels Kanüle zu einer Lösung von (S)-Propylenoxid (4.7 mL, 67.6 mmol) und Kupfer(I)-cyanid (303 mg, 3.38 mmol) in THF (50 mL) gegeben, welche bei -78 °C gerührt wurde; anschließend wurde das Kältebad entfernt. Nachdem die Reaktion sich auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurde diese durch Zugabe von konz. Ammoniak (50 mL) und gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (50 mL) abgebrochen. Die entstandene Mischung wurde mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wurde das Rohprodukt in trockenem Dichlormethan (100 mL) gelöst, unter Argon mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (10.70 g, 71.0 mmol), Imidazol (5.52 g, 81.1 mmol) und *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin (0.83 g, 6.8 mmol) versetzt und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde erneut im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand in *n*-Hexan (50 mL) und gesättigter wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (50 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde daraufhin entfernt und die wässrige Phase mit *n*-Hexan (2 x 50 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinten organischen Phasen über $MgSO_4$ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der geschützte sekundäre Alkohol **211** ohne weitere Aufreinigung in Form eines farblosen Öls erhalten (14.27 g, 58.8 mmol; 87%).

$R_f = 0.47$ (10% Dichlormethan in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23} +10.4$ (c 0.27, CHCl_3); IR (ATR): ν_{max} 2956, 2930, 2858, 1463, 1374, 1254, 1098, 833, 772, 664 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 5.80 (tdd, $J = 6.7, 10.2, 17.0$ Hz, 1 H), 5.05 - 4.88 (m, 2 H), 3.82 - 3.71 (m, 1 H), 2.10 - 1.99 (m, 2 H), 1.45 - 1.31 (m, 6 H), 1.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): δ 139.2, 114.4, 68.8, 39.8, 34.0, 29.2, 26.1, 25.5, 24.0, -4.2, -4.6 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{OSi}^+$ 271.2457, gef. 271.2461.

8.2.51 (S)-tert-Butyl(dodec-11-en-2-yloxy)dimethylsilan (212)



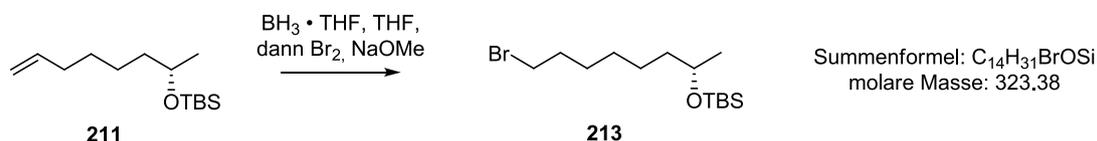
Schema 133: Kupfer-katalysierte GRIGNARD-Reaktion von 9-Bromo-1-nonens und (S)-Propylenoxid zum sekundären Alkohol und anschließende Silyl-Schätzung zu **212**.

Ein Fünftel einer Lösung kommerziell erhältlichen 9-Bromo-1-nonens (4.90 g, 23.9 mmol) in trockenem THF (25 mL) wurde unter Argon mit Magnesiumspänen (0.61 g, 25.1 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur stark gerührt. Nach Zugabe weniger Tropfen 1,2-Dibromethan und Start der GRIGNARD-Reaktion wurde die restliche Lösung langsam zugetropft. Ungefähr nach 0.5 h, nachdem alles Magnesium fast gänzlich aufgelöst war, wurde die Lösung der GRIGNARD-Verbindung mittels Kanüle zu einer Lösung von (S)-Propylenoxid (1.7 mL, 23.9 mmol) und Kupfer(I)-cyanid (107 mg, 1.20 mmol) in THF (50 mL) gegeben, welche bei -78 °C gerührt wurde; anschließend wurde das Kältebad entfernt. Nachdem die Reaktion sich auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurde diese durch Zugabe von konz. Ammoniak (50 mL) und gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (50 mL) abgebrochen. Die entstandene Mischung wurde mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wurde das Rohprodukt in trockenem Dichlormethan (100 mL) gelöst, unter Argon mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (3.78 g, 25.1 mmol), Imidazol (1.95 g, 28.7 mmol) und *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin (292 mg, 2.39 mmol) versetzt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde erneut im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand in *n*-Hexan (30 mL) und gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (30 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde daraufhin entfernt und die wässrige Phase mit *n*-Hexan (2 x 50 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinten organischen Phasen mit MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der geschützte sekundäre Alkohol **212** ohne weitere

Aufreinigung in Form eines farblosen Öls erhalten (6.03 g, 20.2 mmol; 85%).

$R_f = 0.29$ (*n*-Hexan); $[\alpha]_D^{25} +8.6$ (*c* 0.27, CHCl₃) (Lit.^[87g] $[\alpha]_D^{25} +4.2$ (*c* 0.75, CHCl₃)); IR (ATR): ν_{\max} 2927, 2856, 1463, 909, 834, 773, 603 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.81 (tdd, *J* = 6.7, 10.2, 17.0 Hz, 1 H), 5.05 - 4.88 (m, 2 H), 3.84 - 3.70 (m, 1 H), 2.04 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 1.50 - 1.20 (m, 14 H), 1.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 139.4, 114.2, 68.8, 39.9, 34.0, 29.9, 29.7, 29.6, 29.3, 29.1, 26.1, 25.9, 24.0, -4.2, -4.6 ppm; HRMS (+ESI) *m/z* [M +Na]⁺ ber. C₁₈H₃₈OSiNa⁺ 321.2590, gef. 321.2583.

8.2.52 (S)-(8-Bromooctan-2-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (213)



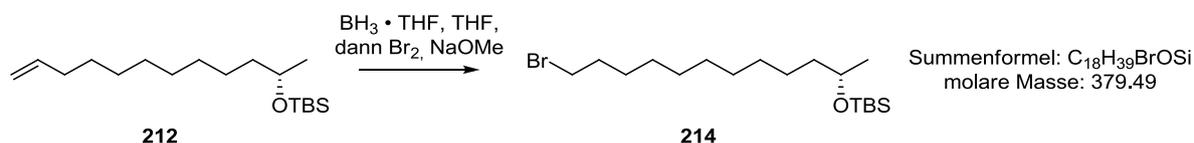
Schema 134: Hydrobromierung des terminalen Olefins **rs163** zum *anti*-Markownikow-Produkt **rs164**.

Zu einer gerührten Lösung von (*S*)-*tert*-Butyl(oct-7-en-2-yloxy)dimethylsilan (**211**) (7.32 g, 30.2 mmol) in trockenem THF (10 mL) wurde unter Argon bei 0 °C *via* Spritzenpumpe Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (18.1 mL, 18.1 mmol, 1.0 M Lösung in THF) mit einer Tropfrate von 1 mL/min zugeben und das Eisbad danach entfernt. Nach 1.5 h wurde die Reaktionsmischung mittels Wasserbad auf 40 °C erwärmt und Brom (1.6 mL, 30.2 mmol) und methanolische 4.4 M Natriummethanolat-Lösung (7.5 mL, 33.2 mmol) synchron auf solch eine Art und Weise zugeben, dass die resultierende Lösung stets leicht gelblich war. Anschließend wurde das Wasserbad entfernt, gesättigte wässrige K₂CO₃-Lösung (100 mL) zugegeben und die entstandene Mischung mit *n*-Hexan (3 x 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mit einem Gemisch aus 10 % Dichlormethan in *n*-Hexan über eine Fritte P4 mit Kieselgel (60; 0.025-0.040 mm) gewaschen, so dass nach Entfernen des Lösungsmittels das Bromid **213** in Form eines farblosen Öls erhalten wurde (4.42 g, 13.7 mmol, 45%).

$R_f = 0.43$ (20% Dichlormethan in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23} +9.7$ (*c* 0.41, CHCl₃) (Lit.^[140] $[\alpha]_D +17.9$ (*c* 1.00, CHCl₃)); IR (ATR): ν_{\max} 2929, 2857, 1463, 1374, 1255, 1045, 834, 773, 569 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.77 - 3.66 (m, 1 H), 3.34 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 1.86 - 1.74 (m, 2 H), 1.44 - 1.24 (m, 8 H), 1.12 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.02 (s, 6 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 68.0, 39.1, 33.8, 32.8, 28.8, 28.1, 25.7, 25.6, 23.4, -3.5 ppm; HRMS (+ESI)

m/z $[M + H]^+$ ber. $C_{14}H_{32}BrOSi^+$ 323.1407, gef. 323.1827.

8.2.53 (S)-(12-Bromododecan-2-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**214**)

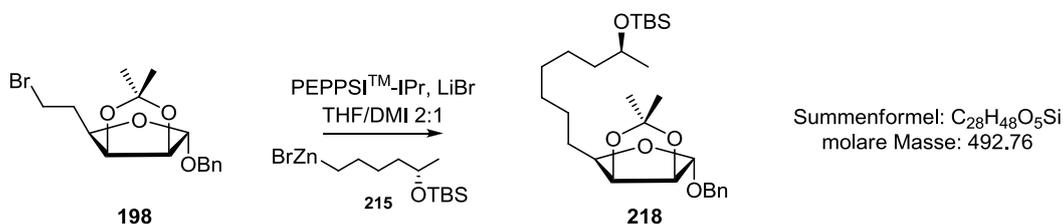


Schema 135: Hydrobromierung des terminalen Olefins **212** zum *anti*-Markownikow-Produkt **214**.

Zu einer gerührten Lösung von (*S*)-*tert*-Butyl(dodec-11-en-2-yloxy)dimethylsilan (**212**) (5.89 g, 19.7 mmol) in trockenem THF (10 mL) wurde unter Argon bei 0 °C *via* Spritzenpumpe Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (11.8 mL, 11.8 mmol, 1.0 M Lösung in THF) mit einer Tropfrate von 1 mL/min zugeben und das Eisbad danach entfernt. Nach 2 h wurde die Reaktionsmischung mittels Wasserbad auf 40 °C erwärmt und Brom (1.0 mL, 19.7 mmol) und methanolische 4.4 M Natriummethanolat-Lösung (4.9 mL, 21.7 mmol) synchron auf solch eine Art und Weise zugeben, dass die resultierende Lösung stets leicht gelblich war. Anschließend wurde das Wasserbad entfernt, gesättigte wässrige K_2CO_3 -Lösung (50 mL) zugegeben und die entstandene Mischung mit *n*-Hexan (3 x 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mit einem Gemisch aus 10 % Dichlormethan in *n*-Hexan über eine Fritte P4 mit Kieselgel (60; 0.025-0.040 mm) gewaschen, so dass nach Entfernen des Lösungsmittels das Bromid **214** in Form eines farblosen Öls erhalten wurde (4.15 g, 10.9 mmol, 55%).

$R_f = 0.28$ (10% Dichlormethan in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{25} +7.1$ (c 0.29, $CHCl_3$) (Lit.^[870] $[\alpha]_D^{20} +5.2$ (c 0.67, $CHCl_3$); *ee* 91%); IR (ATR): ν_{max} 2927, 2855, 1463, 1254, 1053, 834, 773, 567 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 3.76 (sxt, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 3.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 1.91 - 1.78 (m, 2 H), 1.52 - 1.18 (m, 16 H), 1.10 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H) ppm; ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 68.8, 41.3, 39.9, 34.0, 33.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.6, 28.9, 28.3, 26.1, 25.9, 24.0, -4.3, -4.6 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[M + H]^+$ ber. $C_{18}H_{39}BrOSi^+$ 379.2026, gef. 379.2236.

8.2.54 (6'S)-Benzyl-5-C-{6'-[(*tert*-butyl)-dimethylsilyloxy]heptyl}-5-deoxy-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**218**)



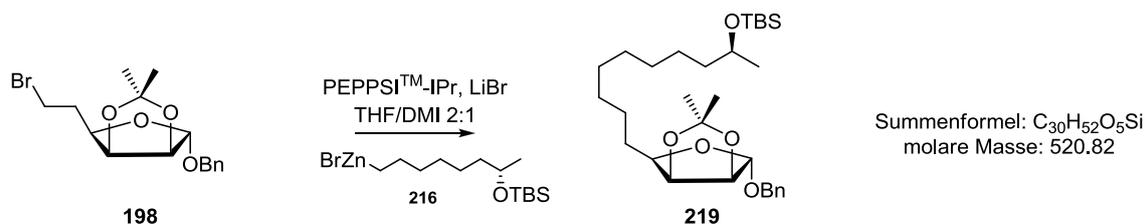
Schema 136: PEPPSITM-IPr katalysierte NEGISHI-Kupplung des Bromids **198** und des aus **124** generierten Zinkorganyls **215**.

In einem Bombenrohr wurde (*S*)-(6-bromohexan-2-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**124**) (3.29 g, 11.1 mmol) unter Argon in trockenem 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (7 mL) gelöst und mit Zink-Staub (2.16 g, 33.4 mmol) versetzt. Anschließend wurde Iod (88 mg, 0.35 mmol) hinzugegeben, das Bombenrohr verschlossen und für 20 h im Ölbad auf 80 °C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Sedimentieren des restlichen Zinks-Staubes wurde der das Zinkorganyl **215** enthaltene Überstand unter Argon *via* Spritze und Kanüle zu einer gerührten Lösung von [1,3-Bis(2,6-Diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene](3-chloropyridyl)-palladium(II)-dichlorid (95 mg, 0.14 mmol) und wasserfreiem Lithiumbromid (1.96 g, 22.3 mmol) in trockenem THF (28 mL) und trockenem 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (7 mL) gegeben, wobei ein langsamer Farbumschlag von hellgelb nach dunkelbraun die Bildung der katalytisch aktiven Pd⁰-Spezies bestätigte. Anschließend wurde Benzyl-6-bromo-5-deoxy-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (**198**) (1.90 g, 5.3 mmol) zugefügt und für 2 h gerührt, bevor wässrige 0.5 M Na₃EDTA-Lösung (100 mL) zugegeben und mit einer 1:1-Mischung aus *n*-Hexan und Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert wurde. Die organischen Phasen wurden vereint, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (5% Ethylacetat in *n*-Hexan) wurde das Kupplungsprodukt **218** in Form eines farblosen Öls erhalten (2.26 g, 4.6 mmol; 86%).

$R_f = 0.48$ (5% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23} +51.50$ (c 0.49, CHCl₃); IR (ATR): ν_{\max} 2929, 2857, 1463, 1372, 1254, 1209, 1164, 1076, 1014, 834, 773, 733, 697 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.36 - 7.27 (m, 5 H), 5.05 (s, 1 H), 4.70 - 4.60 (m, 3 H), 4.48 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 3.96 (dt, $J = 2.1, 6.9$ Hz, 1 H), 3.84 - 3.72 (m, 1 H), 1.71 (quin, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 1.48 - 1.27 (m, 16 H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 0.92 - 0.84 (m, 9 H), 0.05 (s, 6 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 137.8, 128.6, 128.2, 127.9, 112.3, 105.3, 85.5, 80.6, 80.3, 69.0, 68.8, 39.9, 29.9,

29.7, 28.5, 26.4, 26.3, 26.1, 25.9, 25.1, 24.0, -4.2, -4.5 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[M + H]^+$ ber. $C_{28}H_{49}O_5Si^+$ 493.3344, gef. 493.3341.

8.2.55 (8'S)-Benzyl-5-C-{8'-[(*tert*-butyl)-dimethylsilyloxy]nonyl}-5-deoxy-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**219**)



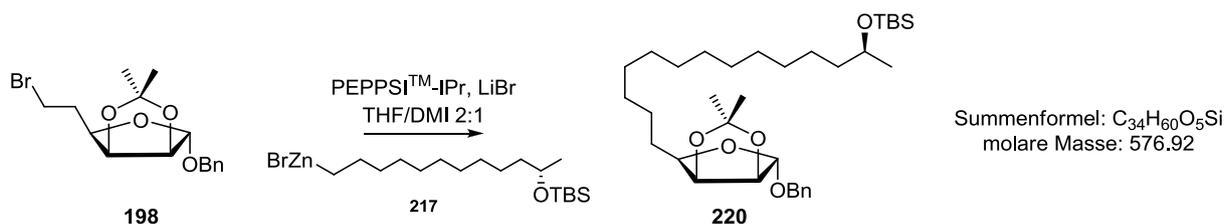
Schema 137: PEPPSITM-IPr katalysierte NEGISHI-Kupplung des Bromids **198** und des aus **213** generierten Zinkorganyls **216**.

In einem Bombenrohr wurde (*S*)-(8-Bromooctan-2-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**213**) (0.99 g, 3.06 mmol) unter Argon in trockenem 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (1.5 mL) gelöst und mit Zink-Staub (0.48 g, 7.3 mmol) versetzt. Anschließend wurde Iod (19 mg, 0.077 mmol) hinzugegeben, das Bombenrohr verschlossen und für 20 h im Ölbad auf 80 °C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Sedimentieren des restlichen Zink-Staubes wurde der das Zinkorganyl **216** enthaltene Überstand unter Argon *via* Spritze und Kanüle zu einer gerührten Lösung von [1,3-Bis(2,6-Diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene](3-chloro-pyridyl)palladium(II)-dichlorid (21 mg, 0.031 mmol) und wasserfreiem Lithiumbromid (0.42 g, 4.9 mmol) in trockenem THF (6 mL) und trockenem 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (1.5 mL) gegeben, wobei ein langsamer Farbumschlag von hellgelb nach dunkelbraun die Bildung der katalytisch aktiven Pd⁰-Spezies bestätigte. Anschließend wurde Benzyl-6-bromo-5-deoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)- α -D-mannofuranosid (**198**) (0.55 g, 1.5 mmol) zugegeben und für 3.5 h gerührt, bevor wässrige 0.5 M Na₃EDTA-Lösung (100 mL) zugegeben und mit Diethylether (3 x 80 mL) extrahiert wurde. Die organischen Phasen wurden vereint, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (2.5% Ethylacetat in *n*-Hexan) wurde das Kupplungsprodukt **219** in Form eines farblosen Öls erhalten (352 mg, 0.676 mmol; 44%).

R_f = 0.65 (10% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{25}$ +52.1 (*c* 0.27, CHCl₃); IR (ATR): ν_{max} 2928, 2856, 1462, 1372, 1076, 1016, 834, 773, 697 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.36 - 7.27 (m, 5 H), 5.06 (s, 1 H), 4.70 - 4.60 (m, 3 H), 4.48 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 3.96 (dt, *J* = 2.1, 6.9 Hz, 1 H), 3.83 - 3.72 (m, 1 H), 1.77 - 1.66 (m, 2 H), 1.48 - 1.26 (m, 20 H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz,

3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 137.8, 128.6, 128.2, 127.9, 112.3, 105.3, 85.5, 80.6, 80.3, 69.0, 68.8, 39.9, 29.9, 29.8, 29.7, 28.5, 26.4, 26.3, 26.1, 26.0, 25.2, 24.0, -4.2, -4.5 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{SiNa}^+$ 543.3476, gef. 543.3471.

8.2.56 (12'*S*)-Benzyl-5-*C*-{12'-[(*tert*-butyl)-dimethylsilyloxy]tridecyl}-5-deoxy-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**220**)



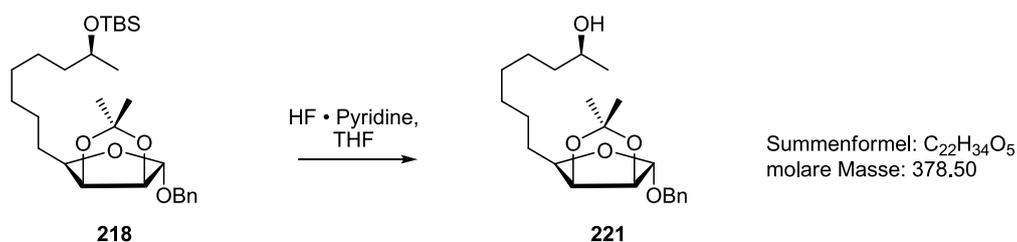
Schema 138: PEPPSITM-IPr katalysierte NEGISHI-Kupplung des Bromids **198** und des aus **214** generierten Zinkorganyls **217**.

In einem Bombenrohr wurde (*S*)-(12-Bromododecan-2-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**214**) (1.06 g, 2.79 mmol) unter Argon in trockenem 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (1.5 mL) gelöst und mit Zink-Staub (0.44 mg, 6.70 mmol) versetzt. Anschließend wurde Iod (18 mg, 0.070 mmol) hinzugegeben, das Bombenrohr verschlossen und für 20 h im Ölbad auf 80 °C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Sedimentieren des restlichen Zinks wurde der das Zinkorganyl **217** enthaltende Überstand unter Argon *via* Spritze und Kanüle zu einer gerührten Lösung von [1,3-Bis(2,6-Diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene](3-chloropyridyl)-palladium(II)-dichlorid (19 mg, 0.028 mmol) und wasserfreiem Lithiumbromid (0.39 g, 4.5 mmol) in trockenem THF (6 mL) und trockenem 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (1.5 mL) gegeben, wobei ein langsamer Farbumschlag von hellgelb nach dunkelbraun die Bildung der katalytisch aktiven Pd⁰-Spezies bestätigte. Anschließend wurde Benzyl-6-bromo-5-deoxy-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (**198**) (0.50 g, 1.4 mmol) zugegeben und für 1.5 h gerührt, bevor wässrige 0.5 M Na₃EDTA-Lösung (100 mL) zugegeben und mit Diethylether (3 x 80 mL) extrahiert wurde. Die organischen Phasen wurden vereint, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (5% Ethylacetat in *n*-Hexan) wurde das Kupplungsprodukt **220** in Form eines farblosen Öls erhalten (452 mg, 0.783 mmol; 57%).

R_f = 0.33 (5% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{25}$ +42.1 (c 0.33, CHCl_3); IR (ATR): ν_{max} 2926, 2855, 1462, 1086, 1016, 834, 773, 697 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.37 - 7.26 (m, 5

H), 5.05 (s, 1 H), 4.71 - 4.59 (m, 3 H), 4.48 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 3.96 (dt, $J = 1.9, 7.0$ Hz, 1 H), 3.77 (sxt, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 1.80 - 1.64 (m, 2 H), 1.50 - 1.22 (m, 28 H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 137.8, 128.6, 128.2, 127.9, 112.3, 105.3, 85.5, 80.6, 80.3, 69.0, 68.8, 39.9, 32.1, 29.9, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 28.5, 26.7, 26.4, 26.3, 26.1, 26.0, 25.2, 24.0, -4.2, -4.5 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. $\text{C}_{34}\text{H}_{61}\text{O}_5\text{Si}^+$ 577.4283, gef. 577.4437.

8.2.57 (6'S)-Benzyl-5-Deoxy-5-C-(6'-hydroxyheptyl)-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (221)



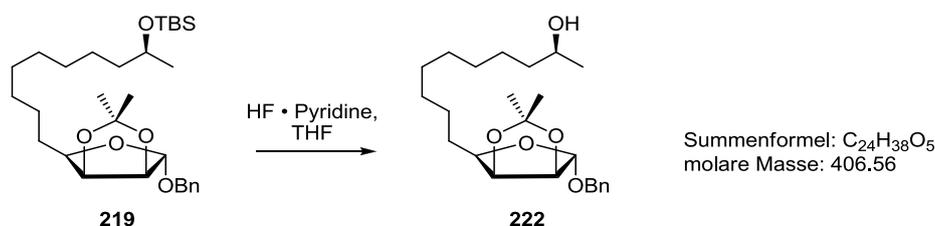
Schema 139: Silyl-Entschützung von **218** mit HF in Pyridin zu **221**.

Zu einer Lösung von (6'S)-Benzyl 5-C-{6'-[(*tert*-butyl)-dimethylsilyloxy]heptyl}-5-deoxy-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**218**) (134 mg, 0.27 mmol) in THF (1.5 mL) wurde Fluorwasserstoff (300 μL , 70% in Pyridin) zugegeben. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wurden Wasser (10 mL) und gesättigte wässrige K_2CO_3 -Lösung (10 mL) zugegeben und die entstandene Mischung mit MTBE (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden der Reihe nach gewaschen mit gesättigter wässriger CuSO_4 -Lösung (3 x 20 mL), Wasser (20 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL). Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der freie Alkohol **221** ohne weitere Aufreinigung in Form eines farblosen Öls erhalten (92 mg, 0.24 mmol, 89%).

$R_f = 0.24$ (5% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{23} +61.6$ (c 0.43, CHCl_3); IR (ATR): ν_{max} 3423, 2929, 2857, 1456, 1372, 1268, 1208, 1163, 1075, 1012, 975, 869, 734, 698 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.35 - 7.27 (m, 5 H), 5.05 (s, 1 H), 4.69 - 4.60 (m, 3 H), 4.48 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 3.96 (dt, $J = 1.9, 7.0$ Hz, 1 H), 3.84 - 3.73 (m, 1 H), 3.21 (s, 1 H), 1.77 - 1.64 (m, 2 H), 1.50 - 1.29 (m, 16 H), 1.19 (d, $J = 1.9$ Hz, 3 H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 137.7,

128.6, 128.1, 127.9, 112.3, 105.3, 85.4, 80.6, 80.3, 69.0, 68.2, 39.5, 29.8, 29.6, 28.5, 26.3, 26.3, 25.8, 25.1, 23.7 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[M + Na]^+$ ber. $C_{22}H_{34}O_5Na^+$ 401.2299, gef. 401.2293.

8.2.58 (8'S)-Benzyl-5-Deoxy-5-C-(8'-hydroxynonyl)-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**222**)

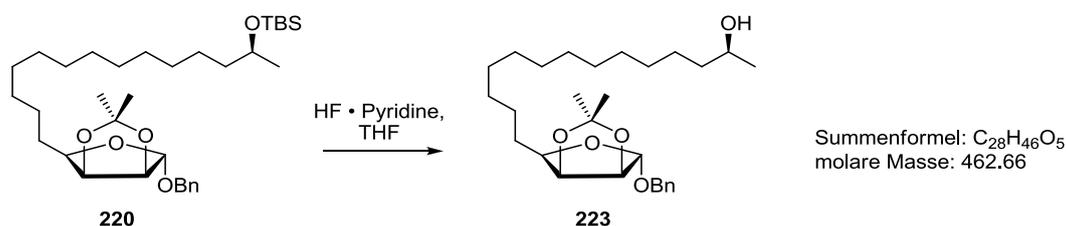


Schema 140: Silyl-Entschützung von **219** mit HF in Pyridin zu **222**.

Zu einer Lösung von (8'S)-Benzyl 5-C-{8'-[(*tert*-butyl)-dimethylsilyloxy]nonyl}-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**219**) (302 mg, 0.58 mmol) in THF (2.5 mL) wurde Fluorwasserstoff (0.6 mL, 70% in Pyridin) zugegeben. Nach 0.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurden Wasser (30 mL) und gesättigte wässrige K_2CO_3 -Lösung (30 mL) zugegeben und die entstandene Mischung mit MTBE (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden der Reihe nach gewaschen mit gesättigter wässriger $CuSO_4$ -Lösung (3 x 50 mL), Wasser (50 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL). Nach Trocknen der organischen Phase über $MgSO_4$ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der freie Alkohol **222** ohne weitere Aufreinigung in Form eines farblosen Öls erhalten (205 mg, 0.50 mmol, 87%).

$R_f = 0.22$ (20% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{25} +59.6$ (c 0.84, $CHCl_3$); IR (ATR): ν_{max} 3421, 2926, 2855, 1455, 1372, 1209, 1076, 1014, 876, 734, 698 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.37 - 7.25 (m, 5 H), 5.05 (s, 1 H), 4.70 - 4.58 (m, 3 H), 4.48 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 3.96 (dt, $J = 2.1, 6.9$ Hz, 1 H), 3.84 - 3.71 (m, 1 H), 1.77 - 1.64 (m, 2 H), 1.47 - 1.26 (m, 20 H), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H) ppm; ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 137.7, 128.5, 128.1, 127.9, 112.3, 105.3, 85.4, 80.6, 80.3, 68.9, 68.2, 39.5, 29.8, 29.8, 29.7, 29.6, 28.5, 26.4, 26.2, 25.9, 25.1, 23.6 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[M + Na]^+$ ber. $C_{24}H_{38}O_5Na^+$ 429.2612, gef. 429.2606.

8.2.59 (12'S)-Benzyl-5-Deoxy-5-C-(12'-hydroxytridecyl)-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**223**)

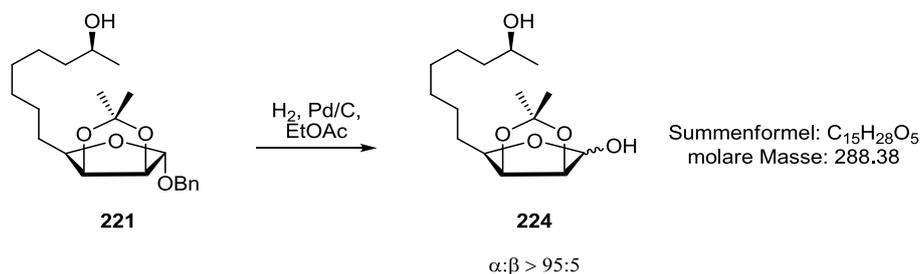


Schema 141: Silyl-Entschützung von **220** mit HF in Pyridin zu **223**.

Zu einer Lösung von (12'S)-Benzyl 5-C-{12'-[(*tert*-butyl)-dimethylsilyloxy]tridecyl}-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**220**) (402 mg, 0.68 mmol) in THF (2.5 mL) wurde Fluorwasserstoff (700 μ L, 70% in Pyridin) zugegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurden Wasser (30 mL) und gesättigte wässrige K₂CO₃-Lösung (30 mL) zugegeben und die entstandene Mischung mit MTBE (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden der Reihe nach gewaschen mit gesättigter wässriger CuSO₄-Lösung (3 x 50 mL), Wasser (50 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL). Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der freie Alkohol **223** ohne weitere Aufreinigung in Form eines farblosen Öls erhalten (285 mg, 0.62 mmol, 88%).

$R_f = 0.25$ (20% Ethylacetat in *n*-Hexan); $[\alpha]_D^{25} +59.4$ (*c* 0.13, CHCl₃); IR (ATR): ν_{\max} 3422, 2924, 2853, 1456, 1077, 1015, 698 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.39 - 7.27 (m, 5 H), 5.05 (s, 1 H), 4.70 - 4.61 (m, 3 H), 4.48 (d, *J* = 11.8 Hz, 2 H), 3.96 (dt, *J* = 1.6, 7.0 Hz, 1 H), 3.79 (sxt, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 1.78 - 1.64 (m, 2 H), 1.48 - 1.24 (m, 28 H), 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 137.8, 128.6, 128.2, 127.9, 112.4, 105.3, 85.5, 80.6, 80.4, 69.0, 68.3, 39.6, 29.9, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 28.5, 26.4, 26.3, 25.9, 25.2, 23.7 ppm; HRMS (+ESI) *m/z* [M + Na]⁺ ber. C₂₈H₄₆O₅Na⁺ 485.3238, gef. 485.3240.

8.2.60 (6'S)-5-Deoxy-5-C-(6'-hydroxyheptyl)-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**224**)

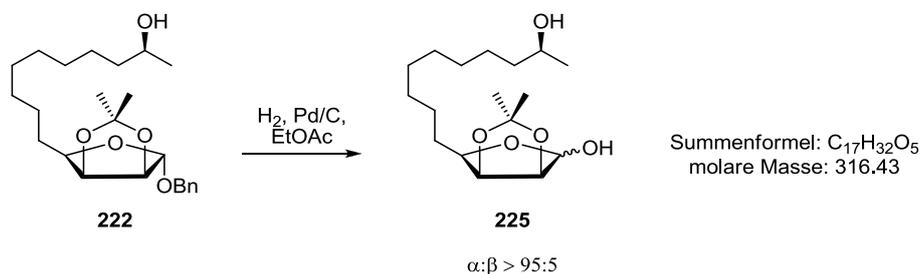


Schema 142: Pd⁰-katalysierte Hydrierung des anomeren Benzylethers **221** zum freien ω -Hydroxy-Hemiacetal **224**.

(6'S)-Benzyl 5-C-{6'-[(*tert*-butyl)-dimethylsilyloxy]heptyl}-5-deoxy-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**221**) (212 mg, 0.56 mmol) wurde in Ethylacetat (50 mL) gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle (0.2 g, 10 Gew%) versetzt. Unter atmosphärischem Druck wurde für 2 h unter starkem Rühren hydriert, bevor die Reaktionsmischung über Kieselgur (celite® 545) abfiltriert und mit Ethylacetat nachgewaschen wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Zielverbindung **224** ohne weitere Aufreinigung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten (155 mg, 0.54 mmol, 96%). Es wurde fast ausschließlich das α -Anomer beobachtet ($\alpha:\beta > 95:5$; bestimmt *via* ¹H-NMR).

$R_f = 0.23$ (40% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 75-76 °C; $[\alpha]_D^{23} +19.6$ (*c* 0.14, CHCl₃); IR (ATR): ν_{max} 3408, 3207, 2924, 2853, 1379, 1277, 1249, 1209, 1166, 1110, 1088, 1071, 1048, 1003, 975, 943, 885, 866, 844, 824 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.32 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 4.63 (dd, *J* = 3.6, 5.8 Hz, 1 H), 4.57 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 4.11 (dt, *J* = 3.6, 6.9 Hz, 1 H), 3.84 - 3.71 (m, 1 H), 3.24 (br. s, 1 H), 1.74 - 1.60 (m, 2 H), 1.48 - 1.28 (m, 16 H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 112.4, 101.0, 85.9, 80.6, 80.4, 68.3, 39.4, 29.6, 29.5, 28.5, 26.3, 26.1, 25.7, 25.1, 23.6 ppm; HRMS (+ESI) *m/z* [M +Na]⁺ ber. C₁₅H₂₈O₅Na⁺ 311.1829, gef. 311.1824.

8.2.61 (8'S)-5-Deoxy-5-C-(8'-hydroxynonyl)-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**222**)

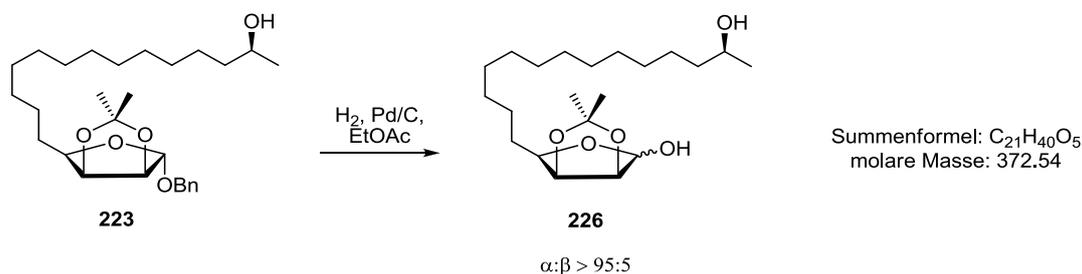


Schema 143: Pd⁰-katalysierte Hydrierung des anomeren Benzylethers **222** zum freien Hemiacetal **225**.

(8'S)-Benzyl 5-Deoxy-5-C-(8'-hydroxynonyl)-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**222**) (56 mg, 0.138 mmol) wurde in Ethylacetat (50 mL) gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle (10 Gew%, 60 mg) versetzt. Unter atmosphärischem Druck wurde für 1 h unter starkem Rühren hydriert, bevor die Reaktionsmischung über Kieselgur (celite® 545) abfiltriert und mit Ethylacetat nachgewaschen wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Zielverbindung **225** ohne weitere Aufreinigung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten (38 mg, 0.120 mmol, 87%). Es wurde fast ausschließlich das α -Anomer beobachtet ($\alpha:\beta > 95:5$; bestimmt *via* ¹H-NMR).

$R_f = 0.23$ (40% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 68-71 °C; $[\alpha]_D^{25} +18.4$ (*c* 0.17, CHCl₃); IR (ATR): ν_{\max} 3422, 3236, 2921, 2853, 1467, 1379, 1209, 1071, 1050, 1017, 859, 579 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.32 (s, 1 H), 4.63 (dd, $J = 3.6, 5.8$ Hz, 1 H), 4.57 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 4.11 (dt, $J = 3.4, 6.8$ Hz, 1 H), 3.78 (sxt, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 3.22 (br. s, 1 H), 1.67 (quin, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.47 - 1.24 (m, 14 H), 1.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 112.4, 101.0, 85.9, 80.6, 80.5, 68.3, 39.5, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 28.5, 26.3, 26.3, 25.9, 25.1, 23.6 ppm; HRMS (+ESI) m/z [M + Na]⁺ ber. C₁₇H₃₂O₅Na⁺ 339.2142, gef. 339.2136.

8.2.62 (12'*S*)-5-Deoxy-5-*C*-(12'-hydroxytridecyl)-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**226**)

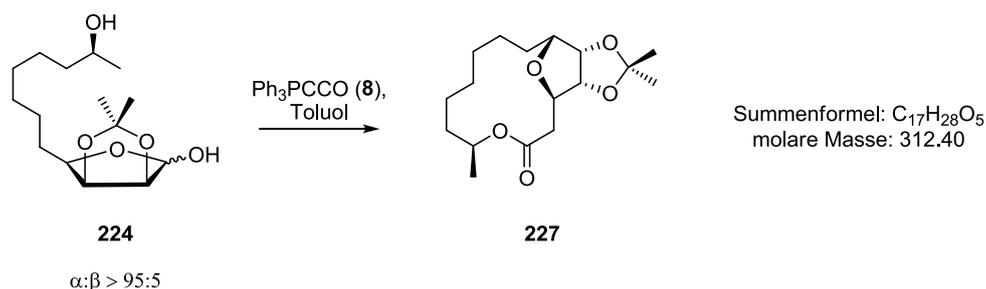


Schema 144: Pd⁰-katalysierte Hydrierung des anomeren Benzylethers **223** zum freien Hemiacetal **226**.

(12'*S*)-Benzyl 5-Deoxy-5-*C*-(12'-hydroxytridecyl)-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**223**) (182 mg, 0.349 mmol) wurde in Ethylacetat (50 mL) gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle (180 mg, 10 Gew%,) versetzt. Unter atmosphärischem Druck wurde für 1 h unter starkem Rühren hydriert, bevor die Reaktionsmischung über Kieselgur (celite® 545) abfiltriert und mit Ethylacetat nachgewaschen wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Zielverbindung **226** ohne weitere Aufreinigung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten (129 mg, 0.346 mmol, 99%). Es wurde fast ausschließlich das α -Anomer beobachtet (α : β > 95:5; bestimmt *via* ¹H-NMR).

R_f = 0.28 (40% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 75-77 °C; $[\alpha]_D^{25} +14.7$ (*c* 0.16, CHCl₃); IR (ATR): ν_{\max} 3434, 3241, 2917, 2851, 1470, 1107, 1067, 1019, 871, 733 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.30 (s, 1 H), 4.62 (dd, J = 3.3, 5.8 Hz, 1 H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.09 (dt, J = 3.3, 6.9 Hz, 1 H), 3.83 - 3.69 (m, 1 H), 2.02 - 1.77 (br. s, 1 H), 1.67 (m, 2 H), 1.47 - 1.20 (m, 28 H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 112.3, 100.8, 85.9, 80.6, 80.4, 68.3, 39.4, 29.8, 29.7, 29.7, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 28.5, 28.3, 26.3, 26.2, 25.9, 25.1, 23.5 ppm; HRMS (+ESI) m/z [M + Na]⁺ ber. C₂₁H₄₀O₅Na⁺ 395.2768, gef. 395.2762.

8.2.63 (1*R*,2*R*,6*S*,13*R*,14*S*)-6,16,16-trimethyl-5,15,17,18-tetraoxatri-cyclo[14,5,1,0^{1,14}]octadecan-4-on (227)

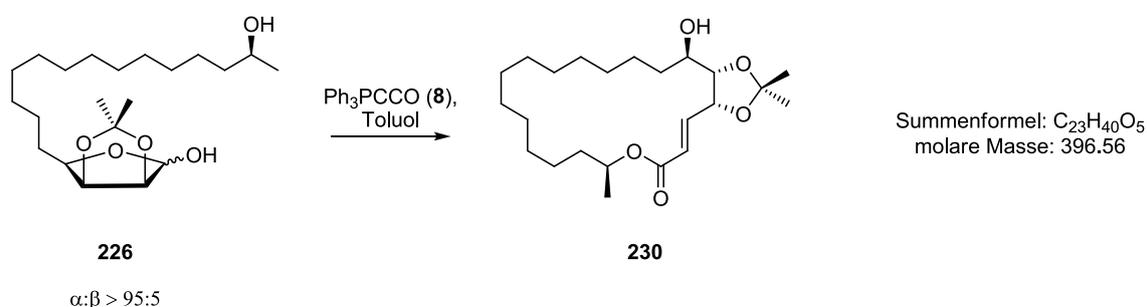


Schema 145: Domino WITTIG-MICHAEL-Cyclisierung des ω -Hydroxy-Hemiacetals **224** zum Tricyclus **227**.

Eine Lösung aus (6'*S*)-5-Deoxy-5-*C*-(6'-hydroxyheptyl)-2,3-*O*-isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**224**) (147 mg, 0.51 mmol) und Ketenylidetriphenylphosphoran (**8**) (154 mg, 0.51 mmol) in trockenem Toluol (10 mL) wurde für 15 h unter Rühren im verschlossenen Bombenrohr auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (10% Ethylacetat in *n*-Hexan) wurde der Tricyclus **227** in Form eines farblosen Öls erhalten (11 mg, 0.038 mmol, 12%).

$R_f = 0.43$ (5% Ethylacetat in *n*-Hexan); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.04 - 4.93 (m, 1 H), 4.63 - 4.54 (m, 2 H), 3.82 (td, $J = 3.5, 10.1$ Hz, 1 H), 3.35 (dt, $J = 2.9, 6.8$ Hz, 1 H), 2.72 (dd, $J = 9.9, 15.4$ Hz, 1 H), 2.59 (dd, $J = 3.8, 15.4$ Hz, 1 H), 1.73 - 1.63 (m, 2 H), 1.54 (s, 10 H), 1.47 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H) ppm.

8.2.64 (1*R*,2*E*,6*S*,19*R*,20*S*)-19-Hydroxy-6,22,22-trimethyl-5,21,23-trioxabicyclo[18.3.0]tricos-2-en-4-on (230)



Schema 146: WITTIG-Cyclisierung des ω -Hydroxy-Hemiacetals **226** zum Makrolakton **230**.

Im Bombenrohr wurde ein Lösung aus (12'*S*)-5-Deoxy-5-*C*-(12'-hydroxytridecyl)-2,3-*O*-

isopropyliden- α -D-lyxofuranosid (**226**) (50 mg, 0.134 mmol) und Ketenylditriphenylphosphoran (**8**) (41 mg, 0.134 mmol) in trockenem Toluol (3 mL) für 16 h auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (10% Ethylacetat in *n*-Hexan) wurde das Makrolid **230** in Form eines farblosen kristallinen Feststoffs erhalten (13 mg, 0.032 mmol, 24%).

$R_f = 0.35$ (20% Ethylacetat in *n*-Hexan); Smp. 96-97 °C; $[\alpha]_D^{23} +28.3$ (c 0.29, CHCl₃); IR (ATR): ν_{\max} 3476, 2925, 2855, 1709, 1370, 1251, 1037, 859 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.88 (dd, $J = 8.5, 15.6$ Hz, 1 H), 6.01 (dd, $J = 0.8, 15.6$ Hz, 1 H), 5.10 - 4.95 (m, 1 H), 4.66 - 4.57 (m, 1 H), 4.05 (dd, $J = 6.3, 7.7$ Hz, 1 H), 3.67 - 3.54 (m, 1 H), 2.15 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 1.54 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.37 - 1.25 (m, 24 H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 165.4, 142.6, 124.7, 109.7, 82.1, 76.8, 71.3, 69.4, 35.9, 33.0, 28.5, 28.3, 28.1, 28.0, 27.9, 27.7, 27.5, 27.4, 27.3, 25.6, 25.0, 24.6, 20.4 ppm; HRMS (+ESI) m/z [M + H]⁺ ber. C₂₃H₄₁O₅⁺ 397.2949, gef. 397.2931.

9 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Duchesne, *Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les microorganismes: antagonisme entre les moisissures et les microbes*, Alexandre Rey, imprimeur de la faculté de médecine, **1897**.
- [2] N. C. Lloyd, H. W. Morgan, B. K. Nicholson, R. S. Ronimus, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 941-944.
- [3] G. Domagk, *Dtsch. med. Wochenschr.* **1935**, *61*, 250-253.
- [4] A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226-236.
- [5] R. L. Bunch, J. M. Mcguire, *Google Patents*, **1953**.
- [6] K. C. Nicolaou, S. Rigol, *J. Antibio.* **2017**.
- [7] a) M. A. Cooper, D. Shlaes, *Nature* **2011**, *472*, 32-32; b) R. M. Klevens, J. R. Edwards, J. Chesley L. Richards, T. C. Horan, R. P. Gaynes, D. A. Pollock, D. M. Cardo, *Public Health Rep.* **2007**, *122*, 160-166.
- [8] F. J. Angulo, P. Collignon, J. H. Powers, T. M. Chiller, A. Aidara-Kane, F. M. Aarestrup, *Clin. Infect. Dis.* **2009**, *49*, 132-141.
- [9] a) M. Yan, P. S. Baran, *Nature* **2016**, *533*, 326-327; b) I. B. Seiple, Z. Zhang, P. Jakubec, A. Langlois-Mercier, P. M. Wright, D. T. Hog, K. Yabu, S. R. Allu, T. Fukuzaki, P. N. Carlsen, Y. Kitamura, X. Zhou, M. L. Condakes, F. T. Szczypiński, W. D. Green, A. G. Myers, *Nature* **2016**, *533*, 338-345.
- [10] M. Ostermeier, *Dissertation Bayreuth* **2015**.
- [11] M. Ostermeier, R. Schobert, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4038-4042.
- [12] F. Schlunzen, R. Zarivach, J. Harms, A. Bashan, A. Tocilj, R. Albrecht, A. Yonath, F. Franceschi, *Nature* **2001**, *413*, 814-821.
- [13] A. Yonath, *Annu. Rev. Biochem.* **2005**, *74*, 649-679.
- [14] H. Walbaum, *J. prakt. Chem.* **1906**, *73*, 488-493.
- [15] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1926**, *9*, 715-729.
- [16] M. Kerschbaum, *Chem. Ber.* **1927**, *60*, 902-909.
- [17] a) C. Galli, G. Giovannelli, G. Illuminati, L. Mandolini, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1258-1261; b) G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95-102.
- [18] a) M. B. Andrus, A. B. Argade, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5049-5052; b) K. R. Buszek, Y. Jeong, N. Sato, P. C. Still, P. L. Muiño, I. Ghosh, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1781-1791.

- [19] a) C. Galli, L. Mandolini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 251-253; b) L. Rossa, F. Vögtle, in *Cyclophanes I* (Ed.: F. Vögtle), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **1983**, pp. 1-86.
- [20] Q. Meng, M. Hesse, in *Macrocycles*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **1992**, pp. 107-176.
- [21] a) A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086-6101; b) R. D. Norcross, I. Paterson, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041-2114; c) A. Parenty, X. Moreau, G. Niel, J. M. Campagne, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, PR1-PR40; d) L. A. Wessjohann, D. G. Rivera, O. E. Vercillo, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 796-814; e) C. J. White, A. K. Yudin, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 509-524.
- [22] a) S. Kanoh, B. K. Rubin, *Clin. Microbiol. Rev.* **2010**, *23*, 590-615; b) J. Poehlsgaard, S. Douthwaite, *Nat. Rev. Micro.* **2005**, *3*, 870-881; c) C. M. Spahn, C. D. Prescott, *J. Mol. Med. (Berl.)* **1996**, *74*, 423-439; d) E. Marsault, M. L. Peterson, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1961-2004.
- [23] a) J. S. Davies, *J. Pept. Sci.* **2003**, *9*, 471-501; b) F. Kopp, M. A. Marahiel, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 735-749.
- [24] a) F. Albericio, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 211-221; b) S.-Y. Han, Y.-A. Kim, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447-2467.
- [25] W. F. DeGrado, E. T. Kaiser, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1295-1300.
- [26] M. Teruaki, U. Masahiro, S. Kazuhiko, *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 49-50.
- [27] I. Junji, H. Kuniko, S. Hiroko, K. Tsutomu, Y. Masaru, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
- [28] a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614-5616; b) S. Masamune, S. Kamata, W. Schilling, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3515-3516.
- [29] a) T. Kurihara, Y. Nakajima, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 2455-2458; b) M. Oyo, Y. Masaaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382.
- [30] a) K. Burgess, D. Lim, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *Tetrahedron Lett* **1997**, *38*, 3345-3348; b) C. Fotsch, G. Kumaravel, S. K. Sharma, A. D. Wu, J. S. Gounarides, N. R. Nirmala, R. C. Petter, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2125-2130.
- [31] S. J. Miller, H. E. Blackwell, R. H. Grubbs, *J. Am Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9606-9614.
- [32] M. G. Banwell, K. J. McRae, *Org. Let.* **2000**, *2*, 3583-3586.
- [33] a) A. Gradillas, J. Perez-Castells, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086-6101; b) W. H. Martin, S. Blechert, *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1521-1540; c) P. Van de Weghe, J. Eustache, *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1495-1519.

- [34] a) M. A. J. Duncton, G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1235-1246; b) E. Marsault, P. Deslongchamps, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3317-3320; c) S. Phoenix, M. S. Reddy, P. Deslongchamps, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13989-13995; d) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, F. Murphy, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2534-2537.
- [35] V. Balraju, D. S. Reddy, M. Periasamy, J. Iqbal, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9626-9628.
- [36] A. C. Spivey, J. McKendrick, R. Srikanan, B. A. Helm, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1843-1851.
- [37] K. X. Chen, F. G. Njoroge, A. Prongay, J. Pichardo, V. Madison, V. Girijavallabhan, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4475-4478.
- [38] a) X. Geng, M. L. Miller, S. Lin, I. Ojima, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3733-3736; b) I. Ojima, X. Geng, S. Lin, P. Pera, R. J. Bernacki, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 349-352.
- [39] A. M. Elder, D. H. Rich, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1443-1446.
- [40] V. Balraju, J. Iqbal, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8954-8956.
- [41] Y. Jia, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2401-2404.
- [42] S. R. Chemler, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2695-2698.
- [43] H. Shimamura, S. P. Breazzano, J. Garfunkle, F. S. Kimball, J. D. Trzuppek, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7776-7783.
- [44] a) R. E. Looper, D. Pizzirani, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2063-2066; b) R. A. Turner, A. G. Oliver, R. S. Lokey, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5011-5014.
- [45] T. Pirali, V. Faccio, R. Mossetti, A. A. Grolla, S. Di Micco, G. Bifulco, A. A. Genazzani, G. C. Tron, *Molec. Divers.* **2010**, 14, 109-121.
- [46] Q. Cai, B. Zou, D. Ma, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 1276-1279.
- [47] C. P. Decicco, Y. Song, D. A. Evans, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1029-1032.
- [48] a) J. W. Janetka, P. Raman, K. Satyshur, G. R. Flentke, D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 441-442; b) J. W. Janetka, D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10585-10586; c) S. Venkatraman, F. G. Njoroge, V. M. Girijavallabhan, V. S. Madison, N. H. Yao, A. J. Prongay, N. Butkiewicz, J. Pichardo, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5088-5091.
- [49] S. Venkatraman, F. George Njoroge, V. Girijavallabhan, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5453-5458.
- [50] A. A. Aimetti, R. K. Shoemaker, C.-C. Lin, K. S. Anseth, *Chem. Comm.* **2010**, 46, 4061-4063.

- [51] B. Beck, G. Larbig, B. Mejat, M. Magnin-Lachaux, A. Picard, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047-1050.
- [52] G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-57.
- [53] a) G. Wittig, W. Haag, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654-1666; b) G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330.
- [54] a) P. A. Byrne, D. G. Gilheany, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6670-6696; b) S. Eguchi, Y. Matsushita, K. Yamashita, *Org. Prep. Proc. Int.* **1992**, *24*, 209-243; c) A. Maercker, in *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., **2004**; d) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927; e) K. C. Nicolaou, M. W. Härter, J. L. Gunzner, A. Nadin, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, *1997*, 1283-1301; f) S. J. Schmidt, *Application of the Wittig Reaction to Sugars*, **1969**.
- [55] H. J. Bestmann, R. Schobert, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1983**, *22*, 780-782.
- [56] J. Tilley, G. Kaplan, N. Fotouhi, B. Wolitzky, K. Rowan, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1163-1165.
- [57] S. Raghavan, T. Sreekanth, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5595-5597.
- [58] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essendorf, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.
- [59] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [60] L. C. Dias, E. C. de Lucca, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6278-6281.
- [61] D. Brandt, A. Dittoo, V. Bellosta, J. Cossy, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 816-819.
- [62] M.-A. N'Zoutani, N. Lensen, A. Pancrazi, J. Ardisson, *Synlett* **2005**, *2005*, 491-495.
- [63] M. Tsakos, K. M. Jacobsen, W. Yu, N. L. Villadsen, T. B. Poulsen, *Synlett* **2016**, *27*, 1898-1906.
- [64] F. Sang, D. Li, X. Sun, X. Cao, L. Wang, J. Sun, B. Sun, L. Wu, G. Yang, X. Chu, J. Wang, C. Dong, Y. Geng, H. Jiang, H. Long, S. Chen, G. Wang, S. Zhang, Q. Zhang, Y. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15787-15791.
- [65] S. J. Amigoni, L. J. Toupet, Y. J. Le Floc'h, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6374-6378.
- [66] a) H. J. Bestmann, K. Roth, R. W. Saalfrank, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1977**, *16*, 877-878; b) H. J. Bestmann, D. Sandmeier, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 274-277.
- [67] H. J. Bestmann, R. Schobert, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6587-6590.
- [68] H. J. Bestmann, R. Schobert, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 791-792.
- [69] a) C. Adessi, C. Soto, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 963-978; b) C. Gilon, D. Halle, M. Chorev, Z. Selincer, G. Byk, *Biopolymers* **1991**, *31*, 745-750; c) R. P. McGeary, D. P. Fairlie, *Curr. Opin. Drug. Discov. Devel.* **1998**, *1*, 208-217.

- [70] a) W. R. Baker, J. D. Clark, R. L. Stephens, K. H. Kim, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2340-2345; b) M. Zhenkun, A. N. Peter, *Curr. Med. Chem.: Anti-Infect. Agents* **2002**, *1*, 15-34.
- [71] L. A. Hicks, T. H. J. Taylor, R. J. Hunkler, *N. Engl. J. Med.* **2013**, *368*, 1461-1462.
- [72] D. Vazquez, *Mol. Biol. Biochem. Biophys.* **1979**, *30*, i-x, 1-312.
- [73] a) R. A. Milligan, P. N. T. Unwin, *Nature* **1986**, *319*, 693-695; b) A. Yonath, K. Leonard, H. Wittmann, *Science* **1987**, *236*, 813-816; c) P. Nissen, J. Hansen, N. Ban, P. B. Moore, T. A. Steitz, *Science* **2000**, *289*, 920-930.
- [74] a) F. Schlunzen, J. M. Harms, F. Franceschi, H. A. Hansen, H. Bartels, R. Zarivach, A. Yonath, *Structure* **2003**, *11*, 329-338; b) J. L. Hansen, P. B. Moore, T. A. Steitz, *J. Mol. Biol.* **2003**, *330*, 1061-1075; c) J. L. Hansen, J. A. Ippolito, N. Ban, P. Nissen, P. B. Moore, T. A. Steitz, *Mol. Cell* **2002**, *10*, 117-128.
- [75] B. Weisblum, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 577-585.
- [76] C. D. Sigmund, M. Ettayebi, E. A. Morgan, *Nucleic Acids Res.* **1984**, *12*, 4653-4663.
- [77] E. C. Bottger, B. Springer, T. Prammananan, Y. Kidan, P. Sander, *EMBO reports* **2001**, *2*, 318-323.
- [78] A. K. Nielsen, S. Douthwaite, B. Vester, *RNA* **1999**, *5*, 1034-1041.
- [79] R. C. Goldman, S. W. Fesik, C. C. Doran, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**, *34*, 426-431.
- [80] J. C. H. Mao, M. Putterman, *J. Mol. Biol.* **1969**, *44*, 347-361.
- [81] W. E. Steinmetz, R. Bersch, J. Towson, D. Pesiri, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4842-4845.
- [82] L. H. Hansen, P. Mauvais, S. Douthwaite, *Mol. Microbiol.* **1999**, *31*, 623-631.
- [83] L. Xiong, S. Shah, P. Mauvais, A. S. Mankin, *Mol. Microbiol.* **1999**, *31*, 633-639.
- [84] H. G. Wittmann, G. Stöffler, D. Apirion, L. Rosen, K. Tanaka, M. Tamaki, R. Takata, S. Dekio, E. Otaka, S. Osawa, *Mol. Gen. Genet.* **1973**, *127*, 175-189.
- [85] S. T. Gregory, A. E. Dahlberg, *J. Mol. Biol.* **1999**, *289*, 827-834.
- [86] J. N. Pendleton, S. P. Gorman, B. F. Gilmore, *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2013**, *11*, 297-308.
- [87] a) S. Schaubach, K. Michigami, A. Fürstner, *Synthesis* **2017**, *49*, 202-208; b) H. Zhang, E. C. Yu, S. Torker, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16493-16496; c) P. Saidhareddy, S. Ajay, A. K. Shaw, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 4253-4259; d) V. R. Gandhi, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6507-6511; e) C.-Y. Wang, D.-R. Hou, *J. Chin. Chem. Soc.* **2012**, *59*, 389-393; f) C. Raji Reddy, N. N. Rao, P. Sujitha, C. G. Kumar, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 1819-1824; g) J. S. Yadav, T. S. Rao, K. Ravindar, B. V. S.

- Reddy, *Synlett* **2009**, 2009, 2828-2830; h) C. Dubost, I. E. Markó, T. Ryckmans, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5137-5140; i) D. J. Dixon, A. C. Foster, S. V. Ley, *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1668-1680; j) D. J. Dixon, A. C. Foster, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2000**, 2, 123-125; k) T. Nishioka, Y. Iwabuchi, H. Irie, S. Hatakeyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5597-5600; l) Y. Kobayashi, M. Nakano, G. B. Kumar, K. Kishihara, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7505-7515; m) S. C. Sinha, E. Keinan, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 377-386; n) W. Oppolzer, R. N. Radinov, J. D. Brabander, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2607-2610; o) D. Enders, O. F. Prokopenko, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1995, 1185-1191; p) G. Quinkert, H. Becker, G. Dürner, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7397-7400; q) G. Quinkert, U. Döller, M. Eichhorn, F. Küber, H. P. Nestler, H. Becker, J. W. Bats, G. Zimmermann, G. Dürner, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 1999-2047; r) G. Quinkert, E. Fernholz, P. Eckes, D. Neumann, G. Dürner, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 1753-1786; s) G. Quinkert, N. Heim, J. Glenneberg, U. Döller, M. Eichhorn, U.-M. Billhardt, C. Schwarz, G. Zimmermann, J. W. Bats, G. Dürner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1719-1794; t) P. P. Waanders, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2409-2412; u) G. Quinkert, N. Heim, J. Glenneberg, U.-M. Billhardt, V. Autze, J. W. Bats, G. Dürner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1987**, 26, 362-364; v) G. Quinkert, N. Heim, J. W. Bats, H. Oschkinat, H. Kessler, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, 24, 987-988; w) R. E. Ireland, J.-P. Vever, *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 572-583.
- [88] V. Rukachaisirikul, A. Rodglin, S. Phongpaichit, J. Buatong, J. Sakayaroj, *Phytochem. Lett.* **2012**, 5, 13-17.
- [89] K. Siva Nagi Reddy, G. Sabitha, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1198-1201.
- [90] S. Liu, H. Dai, G. Makhlofi, C. Heering, C. Janiak, R. Hartmann, A. Mándi, T. Kurtán, W. E. G. Müller, M. U. Kassack, W. Lin, Z. Liu, P. Proksch, *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 2332-2340.
- [91] D. Paul, S. Das, R. K. Goswami, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 7437-7445.
- [92] H. J. G. Broxterman, J. J. Neefjes, G. A. Van der Marel, H. L. Ploegh, J. H. Van Boom, *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, 7, 593-603.
- [93] H. C. Brown, C. F. Lane, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6660-6661.
- [94] P. Pal, N. Jana, S. Nanda, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 8257-8274.
- [95] a) E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1968-1970; b) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483-2547.
- [96] J. B. Lee, T. J. Nolan, *Tetrahedron* **1967**, 23, 2789-2794.

- [97] J. S. Brimacombe, F. Hunedy, L. C. N. Tucker, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1381-1384.
- [98] J. S. Brimacombe, F. Hunedy, A. Husain, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 1273-1277.
- [99] K.-i. Sato, S. Akai, T. Hiroshima, H. Aoki, M. Sakuma, K.-j. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3513-3516.
- [100] a) M. E. Evans, F. W. Parrish, *Carbohydr. Res.* **1973**, *28*, 359-364; b) G. W. J. Fleet, M. J. Gough, T. K. M. Shing, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4029-4032.
- [101] M. Angelin, M. Hermansson, H. Dong, O. Ramström, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4323-4326.
- [102] K. Tadpetch, L. Jeanmard, V. Rukachaisirikul, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 918-923.
- [103] S.-W. Yang, T.-M. Chan, J. Terracciano, D. Loebenberg, M. Patel, M. Chu, *J. Antibio.* **2005**, *58*, 535-538.
- [104] J. D. Moretti, X. Wang, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7963-7970.
- [105] a) M. Bodugam, S. Javed, A. Ganguly, J. Torres, P. R. Hanson, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 516-519; b) A. K. Bali, S. K. Sunnam, K. R. Prasad, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4001-4003; c) S. K. Sunnam, K. R. Prasad, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2096-2101.
- [106] a) B. Seetharamsingh, P. V. Khairnar, D. S. Reddy, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 290-296; b) K. Ramakrishna, K. P. Kaliappan, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 234-240.
- [107] J. Zhang, X.-P. Lin, L.-C. Li, B.-L. Zhong, X.-J. Liao, Y.-H. Liu, S.-H. Xu, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 54645-54648.
- [108] a) B. Seetharamsingh, R. Ganesh, D. S. Reddy, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 560-564; b) R. G. Reddy, R. Venkateshwarlu, K. V. S. Ramakrishna, J. S. Yadav, D. K. Mohapatra, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1053-1063.
- [109] S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315.
- [110] a) N. Hadei, E. A. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8503-8507; b) M. G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4749-4755; c) N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3805-3807; d) C. Valente, M. E. Belowich, N. Hadei, M. G. Organ, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 4343-4354.
- [111] S. Huo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 423-425.
- [112] a) K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651; b) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, *1981*, 1-28.
- [113] H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4583-4592.

- [114] R. P. Volante, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3119-3122.
- [115] D. Linder, R. Schobert, *Synthesis* **2016**, 48, 4564-4568.
- [116] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1574-1585.
- [117] W.-C. Liu, C.-C. Liao, *Chem. Comm.* **1999**, 117-118.
- [118] O. Hesse, *J. Prakt. Chem.* **1900**, 62, 430-480.
- [119] O. Hesse, *J. Prakt. Chem.* **1904**, 70, 449-502.
- [120] S. Huneck, *Z. Naturforsch. B* **1966**, 21, 888.
- [121] S. Huneck, K. Schreiber, W. Steglich, *Tetrahedron* **1973**, 29, 3687-3693.
- [122] a) C. H. Bolton, A. B. Foster, M. Stacey, J. M. Webber, *J. Chem. Soc.* **1961**, 4831-4836; b) E. H. Flynn, M. V. Sigal, P. F. Wiley, K. Gerzon, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 3121-3131.
- [123] a) Z. Zhang, T. Fukuzaki, A. G. Myers, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 523-527; b) V. Velvadapu, R. B. Andrade, *Carbohydr. Res.* **2008**, 343, 145-150; c) M. H. Davidson, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1601-1603; d) H. H. Baer, C.-W. Chiu, *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 122-124; e) A. C. Richardson, *J. Chem. Soc.* **1964**, 5364-5370; f) H. Newman, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1461-1468; g) F. Korte, A. Bilow, R. Heinz, *Tetrahedron* **1962**, 18, 657-666.
- [124] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3215-3217.
- [125] K. Toshima, S. Mukaiyama, T. Yoshida, T. Tamai, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6155-6158.
- [126] K. Toshima, Y. Nozaki, S. Mukaiyama, T. Tamai, M. Nakata, K. Tatsuta, M. Kinoshita, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3717-3727.
- [127] S. F. Martin, T. Hida, P. R. Kym, M. Loft, A. Hodgson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3193-3194.
- [128] H. Xiao, G. Wang, P. Wang, Y. Li, *J. Chin. Chem. Soc.* **2010**, 28, 1229-1232.
- [129] a) P. Dimopoulos, A. Athlan, S. Manaviazar, J. George, M. Walters, L. Lazarides, A. E. Aliev, K. J. Hale, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5369-5372; b) D. V. Yashunsky, Y. E. Tsvetkov, M. A. J. Ferguson, A. V. Nikolaev, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 242-256.
- [130] J. A. Gómez-Vidal, M. T. Forrester, R. B. Silverman, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2477-2479.
- [131] R. Schmidt, M. Ostermeier, R. Schobert, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 9126-9132.
- [132] M. Nishida, K. Nakaoka, S. Ono, O. Yonemitsu, A. Nishida, N. Kawahara, H. Takayanagi, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5870-5872.

- [133] a) X.-H. Yang, K. Wang, S.-F. Zhu, J.-H. Xie, Q.-L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17426-17429; b) G. B. Reddy, R. B. Mitra, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 893-900.
- [134] D. B. G. Williams, M. Lawton, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351-8354.
- [135] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179.
- [136] K. Rajesh, V. Suresh, J. J. P. Selvam, D. C. Babu, Y. Venkateswarlu, *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 147-152.
- [137] G. Solladie, O. Lohse, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4555-4563.
- [138] T. N. Snaddon, P. Buchgraber, S. Schulthoff, C. Wirtz, R. Mynott, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12133-12140.
- [139] X. Wu, J. Zhou, B. B. Snider, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1283-1286.
- [140] G. B. Jones, R. S. Huber, B. J. Chapman, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1797-1809.

10 PUBLIKATIONEN UND MANUSKRIPTE

- R. Schmidt, M. Ostermeier, R. Schobert, „Wittig Cyclization of ω -Hydroxy Hemiacetals: Synthesis of (+)-Aspicilin“, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9126-9132.*

* Reprinted with permission from *J. Org. Chem.*, **2017**, *82* (17), pp 9126–9132. Copyright 2017 American Chemical Society.

<http://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.joc.7b01702>

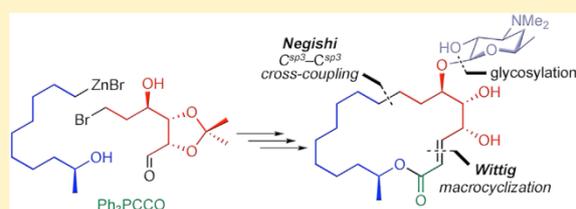
Wittig Cyclization of ω -Hydroxy Hemiacetals: Synthesis of (+)-Aspicilin

René Schmidt, Michael Ostermeier, and Rainer Schobert*[✉]

Organic Chemistry Laboratory, University Bayreuth, 95440 Bayreuth, Germany

Supporting Information

ABSTRACT: The polyhydroxylated 18-membered lichen macrolide (+)-aspicilin was synthesized in 12 steps and 17% yield (longest linear sequence) starting from D-mannose and (S)-propylene oxide as the source of the stereogenic centers. Key steps were a palladium-catalyzed C^{sp2}X–C^{sp3}ZnX Negishi cross-coupling affording an ω -hydroxy hemiacetal which was macrocyclized via a domino addition–Wittig olefination reaction with the cumulated ylide Ph₃PCCO. This synthetic approach also allowed a regioselective glycosylation of 6-OH of aspicilin with D-desosamine, a quick entry to chimeric macrolides with potential antibiotic activity.



INTRODUCTION

Previously, we reported the synthesis of the macrolide (+)-choriolide by a ring-closing Wittig olefination of a phosphorus ester ylide bearing an ω -hemiacetal, generated *in situ* by treating the corresponding phosphonium salt with aqueous base.¹ Though high-yielding, we intended to shorten this sequence by preparing the reactive ω -hemiacetal ester ylide directly from the corresponding ω -hydroxy hemiacetal. The 18-membered macrolactone (+)-aspicilin (**1**), first isolated in 1900 by Hesse² from lichen of the *lecanoraceae* family and structurally elucidated in 1973 by Huneck et al.,³ is an ideal target molecule to try out this approach. It features a ring of accessible size, an *E*-configured α,β -unsaturated lactone as obtained from Wittig reactions with stabilized ylides, and a contiguous triol potentially competing for the intended glycosylation. The absolute configuration (2*E*,4*R*,5*S*,6*R*,17*S*) of **1** was established in 1985 by Quinkert et al.⁴ by spectroscopic methods, single crystal X-ray analysis, degradation, and synthetic studies. The first total synthesis of **1** was described in 1987 by Zwanenburg et al.⁵ applying a photolactonisation of diastereomeric *o*-quinol acetates as the key step. Many more syntheses of **1** by other groups followed, differing mainly in the construction of the triol triad and the cyclization method. In most cases macrocyclization was accomplished by RCM⁶ or Yamaguchi esterification.⁷ Quinkert et al. also contributed a photochemical synthesis of **1**⁸ and Oppolzer et al. achieved the macrocyclization by an intramolecular alkenylzinc/aldehyde addition.⁹ To the best of our knowledge, the only Wittig-type macrocyclization leading to **1** was reported by Raghavan and Sreekanth¹⁰ using an intramolecular Horner–Wadsworth–Emmons reaction under Masamune–Roush conditions which required a separate preparation of a phosphonate ester and an oxidation of an ω -alcohol to the corresponding aldehyde. Biological properties of **1** were also reported. Reddy et al.^{7f} evaluated its antiproliferative effect

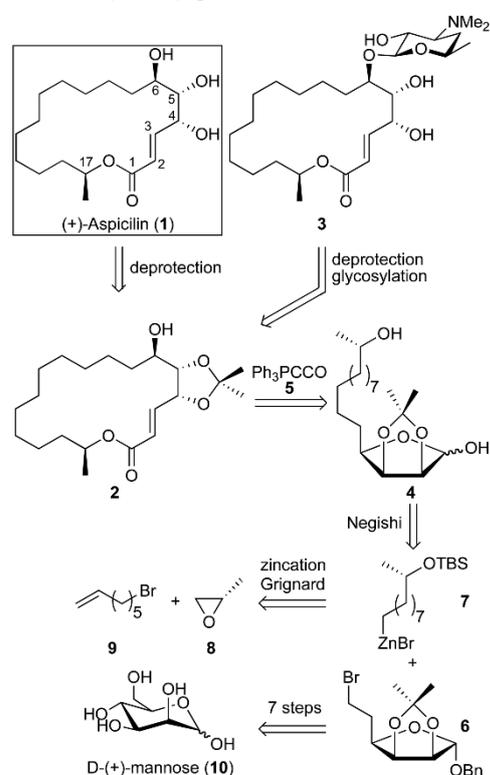
against various cancer cell lines in 2012 by means of MTT assays and found activities with IC₅₀ (24 h) concentrations in the low double-digit micromolar range. (+)-Aspicilin (**1**) exhibited neither antibacterial nor antifungal effects, probably due to its lack of a glycoside required for effective binding to the 50S subunit of the bacterial peptidyl transferase.¹¹ In our new synthetic approach to (+)-aspicilin (**1**) we sought to make allowance for the regioselective introduction of sugar residues, such as desosamine,¹² at positions 4-O, 5-O, or 6-O, in order to open access to potentially antimicrobial chimeric macrolides.

RESULTS AND DISCUSSION

The retrosynthesis of (+)-aspicilin (**1**) is outlined in Scheme 1. It is accessible by hydrolysis of the known 4,5-acetonide protected derivative **2**^{7a} which, when glycosylated with D-desosamine prior to hydrolysis, should optionally afford the 6-O-glycoconjugate **3**. As a key step of the synthesis, the macrocycle of **2** was to be closed by a domino addition–Wittig olefination reaction between the new acetonide protected ω -hydroxy hemiacetal **4** and the cumulated phosphorus ylide Ph₃PCCO (**5**).¹³ The latter does not enter directly into Wittig olefination reactions but adds OH-, NH-, SH-, and CH-acidic compounds to give the corresponding stabilized phosphorus ylides which then undergo alkenation reactions with aldehydes and ketones.¹⁴ Building block **4** was to be obtained by a Pd-PEPPSI-IPr¹⁵ catalyzed Negishi cross-coupling of a new functionalized 2,3-acetonide protected (+)-D-mannose derivative **6** with an organozinc reagent **7**. The latter introduces the required spacer and the secondary alcohol function masked as a TBS ether. It should be available by a cuprate catalyzed Grignard reaction of (S)-propylene oxide (**8**) and commercially available 7-bromo-1-heptene (**9**), followed by silyl protection,^{7c}

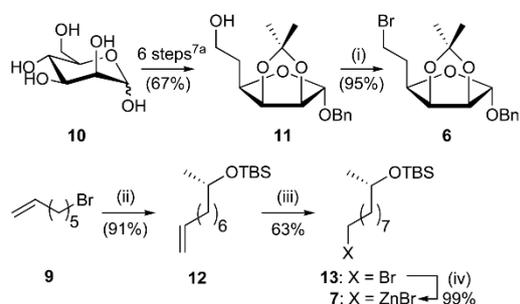
Received: July 7, 2017

Published: July 27, 2017

Scheme 1. Retrosynthesis of (+)-Aspicilin (1) and Its Desosamine Glycoconjugate 3

bromination¹⁶ of the olefin moiety and subsequent oxidative addition of zinc.¹⁷ Sugar bromide 6 was to be prepared from D-(+)-mannose (10) via the corresponding alcohol 11 which had already been prepared by Quinkert et al.^{7a}

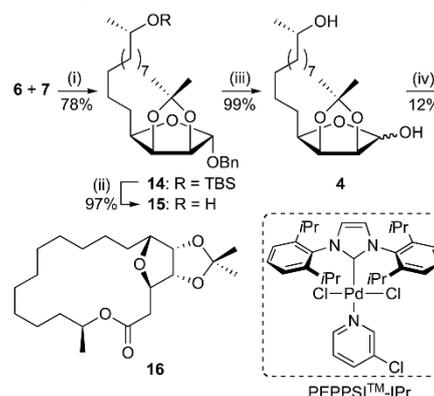
D-(+)-Mannose (10) was converted in six steps to alcohol 11, according to Quinkert's protocol.^{7a} Alcohol 11 was then brominated with NBS and PPh₃ to afford bromide 6 in excellent yield (Scheme 2, top). For the synthesis of organozinc reagent 7, 7-bromo-1-heptene (9) was converted to its

Scheme 2. Syntheses of Bromide 6 and Organozinc Reagent 7^a

^aReagents and conditions: (i) NBS, PPh₃, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 15 h; (ii) (a) Mg⁰, THF, rt, 1 h, then cat. CuCN, (S)-propylene oxide (8), -78 °C to rt, 1 h; (b) TBSCl, imidazole, CH₂Cl₂, rt, 15 h; (iii) BH₃·THF, THF, 0 °C, 2 h, then Br₂, NaOMe, 40 °C, 10 min; (iv) Zn⁰, cat. I₂, DMI, sealed tube, 80 °C, 18 h.

Grignard derivative which was activated with CuCN and reacted with (S)-propylene oxide (8) to give the corresponding alcohol,^{7c} which was silylated right away to afford TBS ether 12 (Scheme 2, bottom). Its hydroboration with BH₃·THF and addition of bromine and NaOMe furnished bromide 13 in 63% yield.¹⁶ While bromide 13 had been prepared before,^{7a} our sequence is distinctly shorter and allows for its multigram scale preparation. Its reaction with zinc and catalytic amounts of iodine in 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (DMI) at 80 °C in a sealed Carius tube, according to a modification of the method by Huo,¹⁷ gave organozinc compound 7 in quantitative yield (GC).

DMI was chosen because a 2:1 mixture of THF and DMI was required for the subsequent C^{sp3}X–C^{sp3}ZnX cross-coupling of 6 and 7 using the PEPPSI-IPr catalyst^{15a} which proceeded in 78% yield to afford the known, fully protected cyclization precursor 14 in a more efficient and convenient way when compared to the literature route^{7a} (Scheme 3). Other solvent

Scheme 3. C^{sp3}X–C^{sp3}ZnX Coupling and Unexpected Domino Wittig–Michael Cyclization^a

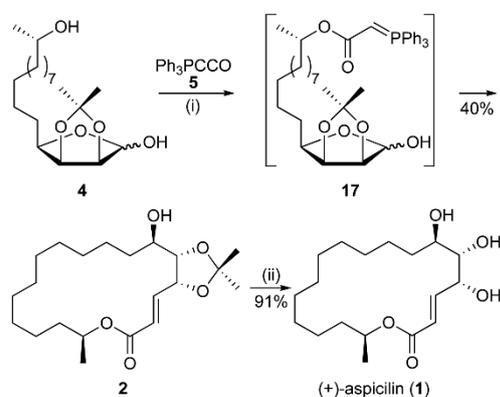
^aReagents and conditions: (i) PEPPSI-IPr, LiBr, THF/DMI 2:1, rt, 2 h; (ii) HF-pyridine, THF, rt, 1.5 h; (iii) H₂ (atmospheric pressure), Pd/C (10 wt%), EtOAc, rt, 2 h; (iv) Ph₃PCCO (5), toluene, reflux, 26 h

mixtures gave unsatisfactory yields or no coupling reaction at all. Likewise, the use of stoichiometric amounts of LiBr was of the essence, in line with the literature.^{15a} Desilylation of the cross-coupling product 14 with HF-pyridine instead of TBAF, as used in the literature,^{7a} gave alcohol 15 in an immediately pure form. Catalytic debenzoylation of 15 afforded the new ω-hydroxy hemiacetal 4 in an α:β ratio of 3:1 as to NMR. Its cyclization with Ph₃PCCO required some experimentation. When refluxed in toluene for 26 h, a stoichiometric mixture of compounds 4 and 5 gave none of the desired aspicilin acetonide (2) but merely decomposition products and an unexpected tricyclic product 16 in low yield. The latter originated from an intramolecular Michael addition of 6-OH across the enoate of intermediate macrolactone 2. Apparently, macrocyclization had taken place, yet under conditions that favor follow-up reactions and decomposition.

However, when carried out at a lower temperature of 70 °C for a shorter period of 12 h in a sealed Carius tube, the reaction between compounds 4 and 5 afforded 40% of aspicilin acetonide (2) void of tricyclic 16. These conditions seem to allow the formation of the intermediate ester ylide 17 and of its

Wittig product **2** while being insufficient for the furan ring formation (Scheme 4). The natural product (+)-aspicilin (**1**)

Scheme 4. Wittig Macrocyclization Leading to (+)-Aspicilin (1)^a

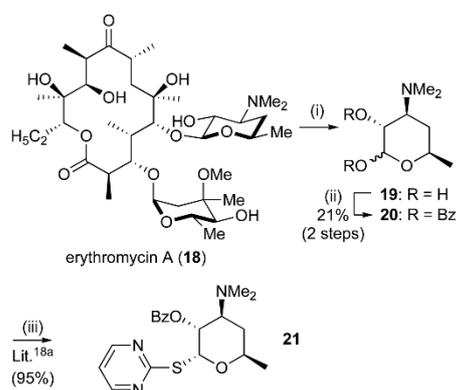


^aReagents and conditions: (i) toluene, 70 °C, sealed tube, 12 h; (ii) TFA, MeOH/H₂O 3:1, 70 °C, 2 h.

was eventually obtained in good yield as colorless crystalline platelets upon treating acetonide **2** with TFA in a mixture of MeOH and H₂O at 70 °C. Our synthetic (+)-aspicilin (**1**) showed spectroscopic properties in keeping with those reported in the literature and it was diastereopure according to NMR and GC.^{4–10}

For the glycosylation of alcohol **2** with D-desosamine (**19**) according to a general protocol by Woodward,^{12c} the known thioglycoside **21** was prepared in three steps from commercially available erythromycin (**18**) (Scheme 5). The usual acid

Scheme 5. Improved Synthesis of Thioglycoside 21 from Erythromycin (18)^a



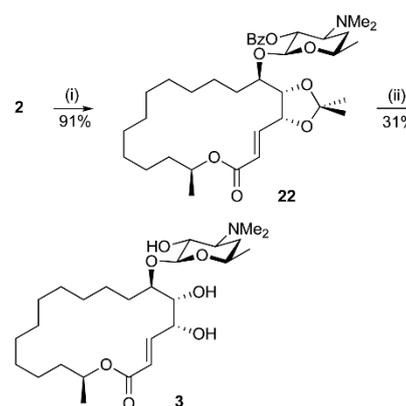
^aReagents and conditions: (i) 6 N HCl, EtOH, reflux, 4 h; (ii) Bz₂O, NEt₃, EtOAc, rt, 22 h; (iii) 2-mercaptopyrimidine, BF₃·Et₂O, dry Celite, 1,2-dichloroethane, 60 °C, 24 h.

hydrolysis¹⁸ of the latter affords free D-desosamine (**19**) which is difficult to extract and purify, though. The known chemical syntheses of **19** are no option, either, to get access to larger amounts of the pure amino sugar since they are laborious or based on costly reagents and starting materials.¹⁹ To improve the yield of D-desosamine (**19**), obtained by acidic hydrolysis of

the cheap antibiotic **18**, we treated the crude hydrolysis product with Bz₂O to get the 1,2-dibenzoate **20** in an α : β ratio of 1:1.2 which was easy to extract and purify by chromatography. This was then converted to thioglycoside **21** by reaction with 2-mercaptopyrimidine under Lewis acidic conditions, according to a protocol by Zhang et al.^{19a}

The glycosylation of acetonide protected (+)-aspicilin **2** with thioglycoside **21** in the presence of AgOTf, following a slightly modified Woodward protocol,^{12a} gave the protected derivative **22** in over 90% yield (Scheme 6). Its deprotection turned out

Scheme 6. 6-O-Glycosylation of (+)-Aspicilin (1)^a



^aReagents and conditions: (i) AgOTf, **21**, 4 Å molecular sieves, CH₂Cl₂/toluene 2:1, rt, exclusion of light, 16 h; (ii) TFA, MeOH/H₂O 2:1, 70 °C, 2 h, then K₂CO₃, MeOH, rt, 20 h.

to be rather tricky. The desired product **3** could be obtained only by first treating a solution of **22** in MeOH and H₂O with TFA at 70 °C to cleave the acetonide moiety and subsequently saponificating the benzoate with K₂CO₃ in MeOH. Saponification with aqueous base led to rapid lactone ring opening while benzoyl deprotection proceeded sluggishly. Glycoconjugate **3** is currently being tested for antimicrobial and other biological activities.

CONCLUSIONS

The 18-membered lichen macrolide (+)-aspicilin (**1**) was synthesized in 12 steps and 17% overall yield starting from D-mannose (**10**), 7-bromo-1-heptene (**9**), and (S)-propylene oxide (**8**). This synthesis comprises two unprecedented key steps, a Pd-catalyzed C^{sp3}X–C^{sp3}ZnX Negishi cross-coupling with high functional group tolerance, and a one-pot Wittig-type macrocyclization of an ω -hydroxy hemiacetal with the cumulated phosphorus ylide Ph₃PCCO (**5**) as the coupling reagent. It also introduces a strategy for the regioselective attachment of D-desosamine (**19**), crucial for macrolide activity, at specific positions on the aglycone.

EXPERIMENTAL SECTION

General Remarks. Melting points were determined with a Büchi M-565 melting point apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded with an FT-IR spectrophotometer equipped with an ATR unit. Chemical shifts of NMR signals are given in parts per million (δ) using the residual solvent peak as an internal standard,²⁰ i.e., 7.26 ppm (proton) and 77.16 ppm (carbon) for CDCl₃. Mass spectra were obtained under EI (70 eV) conditions. High resolution mass spectra were obtained with a UPLC/Orbitrap MS system in ESI mode. GC-

MS analyses were carried out on an Agilent 7890A GC system equipped with a HP-SMS column (30 m × 0.32 mm × 0.25 μm) and a 5975C inert MSD detector. Optical rotations were measured at 589 nm (Na-D line) using solutions in chloroform.

Chemicals. All reagents were purchased from commercial sources and were used without further purification. Alcohol 11^{7a} and thioglycoside 21^{19a} were prepared according to literature. All anhydrous solvents were used as supplied, except tetrahydrofuran and diethyl ether which were freshly distilled over sodium–potassium alloy, and toluene, dimethylformamide (DMF), and 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (DMI) which were dried over molecular sieve (3 Å).²¹ Moisture or air sensitive reactions were routinely carried out in oven-dried glassware under an argon atmosphere using standard Schlenk technique.

Chromatography. Analytical thin layer chromatography was carried out using Merck silica gel 60GF254 precoated aluminum-backed plates and/or Merck 60 RP-18 F254S foil plates. Column chromatography was performed at medium pressure using dry packed Macherey-Nagel silica gel 60, pore size 40–63 μm with the eluent specified. Flash vacuum chromatography was performed using dry packed Macherey-Nagel silica gel 60, pore size 25–40 μm with the eluent specified.

(+)-Aspicilin (1). According to literature^{7a} macrolide 2 (10 mg, 0.027 mmol) was dissolved in a mixture of methanol (3 mL) and H₂O (1 mL), treated with TFA (0.1 mL, 1.38 mmol) and warmed under stirring at 70 °C. After complete deprotection (TLC, 2 h) the reaction was quenched with sat. aqueous NaHCO₃ (10 mL) and brine (10 mL), and extracted three times with methyl *t*-butyl ether (15 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. After recrystallization of the residue from a mixture of *n*-hexane and ethyl acetate (+)-aspicilin (1) was obtained as colorless platelets (8 mg, 0.025 mmol, 91%) of mp 151–152 °C (lit^{6h} mp 150–155 °C; lit^{7a} mp 154–156 °C; lit^{7b} mp 150–152 °C; lit^{7d} mp 152–155 °C); *R*_f = 0.14 (50% ethyl acetate in *n*-hexane); [α]_D²³ +37.5 (c 0.11, CHCl₃); (lit^{6h} [α]_D²⁸ +35.0 (c 0.20 CHCl₃); lit^{7b} [α]_D²³ +37.7 (c 0.22 CHCl₃); lit^{7c} [α]_D²³ +38.5 (c 0.22 CHCl₃); lit^{7d} [α]_D²² +37.5 (c 0.55 CHCl₃)); IR ν_{max} 3441, 3280, 2926, 2855, 1716, 1664, 1460, 1363, 1342, 1232, 1179, 1072, 1035, 1009, 988, 951, 802, 762, 588 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.90 (dd, *J* = 15.9, 5.2 Hz, 1 H), 6.12 (dd, *J* = 15.9, 1.6 Hz, 1 H), 5.05 (dq, *J* = 6.3, 6.0, 5.8 Hz, 1 H), 4.53–4.62 (m, 1 H), 3.72–3.82 (m, 1 H), 3.54–3.62 (m, 1 H), 3.17–3.34 (m, 1 H), 2.99–3.13 (m, 1 H), 2.40–2.55 (m, 1 H), 1.16–1.64 (m, 23 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.6, 144.7, 123.3, 75.0, 73.4, 71.3, 70.1, 35.9, 32.3, 28.5, 27.9, 27.8, 27.4, 27.3, 26.6, 24.4, 23.8, 20.6; HRMS (+ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₃₃O₅⁺ 329.2323, found 329.2319.

(1R,2E,6S,17R,18S)-17-Hydroxy-6,20,20-trimethyl-5,19,21-trioxabicyclo[16.3.0]henicos-2-en-4-one (2). A stirred solution of ω-hydroxy hemiacetal 4 (198 mg, 0.58 mmol) and Ph₃PCCO (5) (174 mg, 0.58 mmol) in dry toluene (8 mL) was heated in a sealed Carius tube for 12 h at 70 °C. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography eluting with 10% ethyl acetate in *n*-hexane to afford the macrolide 2 as a colorless crystalline solid (72 mg, 0.20 mmol, 40%) of mp 112–114 °C (lit^{8b} mp 114–115 °C); *R*_f = 0.82 (10% ethyl acetate in *n*-hexane); [α]_D²³ +56.2 (c 0.18, CHCl₃); (lit^{8b} [α]_D²⁰ +56.9 (c 0.82 CHCl₃)); IR ν_{max} 3463, 2925, 2857, 1706, 1659, 1461, 1370, 1252, 1183, 1129, 1086, 1034, 992, 858, 797, 596; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.85 (dd, *J* = 15.6, 8.8 Hz, 1 H), 5.98 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H), 5.10 (dq, *J* = 6.3, 6.0, 5.8 Hz, 1 H), 4.58 (dd, *J* = 8.8, 6.3 Hz, 1 H), 4.04 (dd, *J* = 8.6, 6.2 Hz, 1 H), 3.54–3.67 (m, 1 H), 2.19 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 1.19–1.59 (m, 29 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 165.4, 142.7, 124.6, 109.8, 82.3, 76.9, 71.0, 69.2, 35.7, 32.7, 28.2, 28.1, 27.7, 27.6, 27.2, 27.1, 26.2, 25.7, 24.4, 23.5, 20.6; MS (EI, 70 eV) *m/z* 368 (M⁺), 353, 277, 157, 142, 114; HRMS (+ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₃₇O₅⁺ 369.2636, found 369.2630.

(3E,5R,6S,7R,18S)-7-O-[3',4',6'-Trideoxy-(dimethylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]-5,6-dihydroxy-18-methyloxacyclooctadec-3-en-2-one (3). A stirred solution of protected glycosyl macrolide 22 (12 mg, 0.02 mmol) in a mixture of methanol (500 μL) and H₂O (250 μL) was treated with TFA (75 μL, 0.99 mmol) at ambient temperature and then stirred at 70 °C for 2 h. After deprotection of the acetonide

moiety (TLC) the reaction was quenched with sat. aqueous NaHCO₃ (3 mL) and brine (3 mL) and extracted three times with ethyl acetate (15 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and the volatiles were removed *in vacuo*. The residue was taken up in methanol (200 μL) and treated with freshly ground K₂CO₃ (3 mg, 21 μmol) at ambient temperature. After stirring for 20 h the reaction mixture was filtered over a plug of silica gel and washed with a mixture of acetone and 0.1% NEt₃ (20 mL). The filtrates were concentrated and purified by column chromatography eluting with acetone and 0.1% NEt₃ to give glycosyl macrolide 3 as a slightly yellowish and highly viscous oil (3 mg, 0.006 mmol, 31%); *R*_f = 0.28 (0.1% NEt₃ in acetone); IR ν_{max} 3395, 2926, 2854, 2218, 1727, 1272, 1164, 1067, 716, 576, 569 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.15 (dd, *J* = 15.6, 4.2 Hz, 1 H), 6.18 (dd, *J* = 15.6, 1.9 Hz, 1 H), 4.89–5.03 (m, 2 H), 4.43 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 4.32–4.39 (m, 1 H), 3.99–4.12 (m, 1 H), 3.85–3.96 (m, 1 H), 3.56–3.68 (m, 3 H), 3.43–3.52 (m, 1 H), 3.32–3.40 (m, 1 H), 2.90 (br. s., 6 H), 2.24–2.41 (m, 1 H), 1.47–1.80 (m, 1 H), 1.21–1.44 (m, 23 H), 1.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H); HRMS (+ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₆H₄₈O₅N⁺ 486.3425, found 486.3418.

(10'S)-5-Deoxy-5-C-(10'-hydroxyundecyl)-2,3-O-isopropylidene-α-D-lyxofuranoside (4). A mixture of palladium on charcoal (10 wt%, 0.2 g), benzyl ether 15 (0.89 g, 2.1 mmol) and ethyl acetate (50 mL) was hydrogenated at room temperature at 1 bar of H₂ for 2 h (TLC control). The reaction mixture was filtered over a plug of Celite 545 and the filtrate was washed with ethyl acetate (50 mL). The combined organic phases were concentrated *in vacuo* to leave ω-hydroxy hemiacetal 4 as a colorless solid (0.72 g, 2.1 mmol, 99%) of mp 62–64 °C, consisting of a 3:1 mixture of α and β anomers as to ¹H NMR. *R*_f = 0.15 (30% ethyl acetate in *n*-hexane); [α]_D²³ +14.5 (c 0.67, CHCl₃); IR ν_{max} 3392, 2925, 2850, 1461, 1401, 1379, 1208, 1164, 1129, 1083, 1060, 1025, 1009, 973, 933, 903, 826, 737, 679 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) mixture of anomers: δ 5.34 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 4.93 (dd, *J* = 12.1, 3.6 Hz, 1 H), 4.65 (dd, *J* = 6.0, 3.6 Hz, 1 H), 4.54–4.62 (m, 2 H), 4.48 (dd, *J* = 6.0, 3.6 Hz, 1 H), 4.12 (td, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 1 H), 3.73–3.87 (m, 2 H), 3.46 (ddd, *J* = 7.2, 6.3, 3.0 Hz, 1 H), 2.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 1.62–1.78 (m, 4 H), 1.22–1.59 (m, 32 H), 1.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 4 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) mixture of anomers: δ 101.0, 96.5, 85.9, 80.6, 80.5, 78.9, 76.1, 68.4, 41.0, 39.4, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.5, 28.5, 28.3, 26.9, 26.3, 26.2, 26.1, 26.0, 25.9, 25.8, 25.4, 25.2, 25.1, 24.0, 23.6, 20.9, 17.4; HRMS (+ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₃₇O₅⁺ 345.2641, found 345.2650.

Benzyl 6-Bromo-5-deoxy-2,3-O-(1-methylethylidene)-α-D-lyxofuranoside (6). A solution of 5-deoxy-2,3-O-(1-methylethylidene)-α-D-lyxo-hexofuranoside (11)^{7a} (8.52 g, 28.9 mmol) and triphenylphosphane (19.00 g, 72.3 mmol) in dry CH₂Cl₂ (300 mL) was treated with *N*-bromosuccinimide (12.89 g, 72.3 mmol) at 0 °C and the resulting mixture was stirred and allowed to warm to room temperature. After 15 h, sat. aqueous NaHCO₃ (100 mL) was added and the layers were separated. The aqueous one was extracted twice with CH₂Cl₂ (200 mL) and the combined organic layers were dried (anhydrous MgSO₄). The volatiles were removed *in vacuo* and the resulting black oil was purified by vacuum flash chromatography eluting with 10% ethyl acetate in *n*-hexane to give the title compound after recrystallization from *n*-hexane as colorless needles (9.72 g, 27.2 mmol, 95%); *R*_f = 0.33 (5% ethyl acetate in *n*-hexane); mp 65–66 °C; [α]_D²³ +93 (c 1.04, CHCl₃); IR (neat) ν_{max} 2928, 1376, 1357, 1271, 1082, 1014, 862, 700, 652, 554 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.26–7.37 (m, 5 H), 5.07 (s, 1 H), 4.64–4.72 (m, 2 H), 4.69 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 4.49 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 4.24 (ddd, *J* = 8.1, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 3.57 (dt, *J* = 6.6, 1.1 Hz, 1 H), 2.34 (ddt, *J* = 14.3, 8.5, 5.8 Hz, 1 H), 2.18 (dtd, *J* = 14.2, 7.4, 4.8 Hz, 1 H), 1.45 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 137.5, 128.6, 128.3, 128.0, 112.6, 105.1, 85.5, 80.3, 77.8, 69.0, 31.8, 30.6, 26.2, 25.0; HRMS (+ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₂₂BrO₄⁺ 357.0704, found 357.0701.

(S)-*t*-Butyl(dec-9-en-2-yloxy)dimethylsilane (12). A Grignard solution was prepared from 7-bromo-1-heptene (9) (19.78 g, 111.7 mmol), THF (200 mL) and magnesium turnings (2.85 g, 117.3 mmol) and added via cannula to a solution of (S)-propylene oxide (8) (7.8 mL, 111.7 mmol) and copper(I) cyanide (0.50 g, 5.59 mmol) in THF (200 mL) at –78 °C. The mixture was allowed to warm to room

temperature and quenched after 1 h with conc. aqueous ammonia (100 mL) and sat. aqueous NH_4Cl (100 mL). The resulting mixture was extracted three times with methyl *t*-butyl ether (300 mL) and the combined organic layers were dried (anhydrous MgSO_4). After removing the volatiles *in vacuo* the crude alcohol was obtained as a colorless oil. It was dissolved in dry CH_2Cl_2 (250 mL) and the resulting solution was treated with *t*-butyldimethylsilyl chloride (17.68 g, 117.3 mmol), imidazole (9.13 g, 134.0 mmol) and DMAP (1.37 g, 11.2 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 15 h. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue was taken up in *n*-hexane (100 mL), sat. aqueous NaHCO_3 (100 mL) was added and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted three times with *n*-hexane (150 mL) and the combined organic layers were dried (anhydrous MgSO_4). After removal of the volatiles *in vacuo* the title compound was obtained without further purification as a colorless oil (27.50 g, 101.6 mmol, 91%). $R_f = 0.28$ (*n*-hexane); $[\alpha]_D^{23} +9.6$ (c 1.10, CHCl_3); IR (neat) ν_{max} 2928, 2856, 1642, 1463, 1374, 1254, 1133, 1048, 993, 909, 833, 807, 772 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 5.81 (ddt, $J = 17.1, 10.4, 6.7$ Hz, 1 H), 4.99 (ddt, $J = 17.1, 1.8, 1.5$ Hz, 1 H), 4.93 (ddt, $J = 10.2, 2.1, 1.2$ Hz, 1 H), 3.76 (dq, $J = 11.7, 6.1$ Hz, 1 H), 2.04 (dtt, $J = 7.4, 7.0, 1.2$ Hz, 2 H), 1.19–1.48 (m, 10 H), 1.11 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (d, $J = 1.2$ Hz, 6 H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 139.4, 114.3, 68.8, 39.9, 34.0, 29.7, 29.3, 29.0, 26.1, 25.9, 24.0, – 4.3, – 4.6; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{OSi}^+$ 271.2457, found 271.2461.

(S)-10-Bromodecan-2-yloxy(t-butyl)dimethylsilane (13). A stirred solution of (S)-*t*-butyl(dec-9-en-2-yloxy)dimethylsilane (12) (6.26 g, 23.1 mmol) in dry THF (10 mL) was treated with $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ complex (14.0 mL, 13.9 mmol, 1.0 M solution in THF) which was added by a syringe pump at 0 °C at a rate of 1 mL/min. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After 2 h the mixture was warmed to 40 °C and bromine (1.2 mL, 23.1 mmol) and sodium methoxide (5.8 mL, 25.4 mmol, 4.4 M in methanol) were added simultaneously, so that the mixture took on a persisting yellowish tinge. It was quenched by adding sat. aqueous K_2CO_3 , extracted three times with *n*-hexane (150 mL) and the combined organic layers were dried (anhydrous MgSO_4). After removal of the volatiles *in vacuo* and purifying the residue by filtration over a short plug of silica eluting with 10% CH_2Cl_2 in *n*-hexane the title compound was obtained as a colorless oil (5.12 g, 14.6 mmol, 63%); $R_f = 0.79$ (5% ethyl acetate in *n*-hexane). $[\alpha]_D^{23} +8.7$ (c 1.26, CHCl_3) (lit^{7a} $[\alpha]_D^{20} +8.7$ (c 1.16, CHCl_3)); IR (neat) ν_{max} 2928, 2856, 1463, 1374, 1253, 1131, 1056, 1005, 833, 808, 772, 724 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.71–3.82 (m, 1 H), 3.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 1.85 (quin, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.23–1.47 (m, 12 H), 1.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (d, $J = 0.8$ Hz, 6 H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 68.6, 39.7, 34.0, 32.8, 29.7, 29.6, 29.4, 28.7, 28.2, 25.9, 25.7, 23.8, – 4.4, – 4.7 ppm; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{BrOSi}^+$ 351.1719, found 351.1723.

(10'S)-Benzyl 5-C-{10'-[(*t*-butyl)dimethylsilyloxy]undecyl}-5-deoxy-2,3-O-isopropylidene- α -D-lyxofuranoside (14). A Carius tube was charged under an argon atmosphere with a solution of bromide 13 (2.05 g, 5.8 mmol) in dry 1,3-dimethyl-1,2-imidazolidinone (4 mL), zinc dust (1.15 g, 17.5 mmol), and iodine (46 mg, 0.18 mmol), and then sealed and heated at 80 °C for 18 h while stirring. After cooling to room temperature the reaction mixture containing organozinc compound 7 was transferred via cannula to a stirred solution of PEPPSI-IPr ([1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene](3-chloropyridyl)palladium(II) dichloride) (50 mg, 0.072 mmol) and freshly dried LiBr (1.01 g, 11.7 mmol) in dry THF (16 mL) and dry 1,3-dimethyl-1,2-imidazolidinone (4 mL). A slow change of color from yellowish to deep brown indicated the formation of the catalyst. Bromide 6 (1.30 g, 3.6 mmol) was added in one portion and stirring at room temperature was continued for 2 h. The reaction was quenched by addition of an 0.5 M aqueous solution of Na_3EDTA (50 mL) and extracted three times with a mixture of *n*-hexane and Et_2O (1:1, 100 mL). The organic layers were combined, dried (anhydrous MgSO_4), and concentrated *in vacuo*. Purification of the remainder by column chromatography with 5% methyl *t*-butyl ether in *n*-hexane afforded product 14 as a colorless viscous oil (1.54 g, 2.8 mmol, 78%).

$R_f = 0.55$ (50% ethyl acetate in *n*-hexane); $[\alpha]_D^{23} +47.9$ (c 1.22, CHCl_3) (lit^{7a} $[\alpha]_D^{20} +49.5$ (c 1.23, CHCl_3)); IR ν_{max} 2927, 2856, 1463, 1372, 1255, 1209, 1085, 1016, 834, 807, 773, 697 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.27–7.38 (m, 5 H), 5.06 (s, 1 H), 4.67 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 4.60–4.64 (m, 2 H), 4.48 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 3.96 (td, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 1 H), 3.78 (dq, $J = 6.3, 6.0, 5.8$ Hz, 1 H), 1.71 (ddd, $J = 14.1, 7.2, 6.4$ Hz, 2 H), 1.24–1.48 (m, 26 H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 137.8, 128.6, 128.2, 127.9, 112.3, 105.3, 85.5, 80.6, 80.3, 69.0, 68.8, 39.9, 29.9, 29.8, 29.8, 29.7, 28.5, 26.4, 26.3, 26.1, 26.0, 25.1, 24.0, 18.3, – 4.2, – 4.6; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{57}\text{O}_5\text{Si}^+$ 549.3975, found 549.3979.

(10'S)-Benzyl 5-Deoxy-5-C-(10'-hydroxyundecyl)-2,3-O-isopropylidene- α -D-lyxofuranoside (15). A solution of silyl ether 14 (1.17, 2.1 mmol) in THF (10 mL) was treated with HF-pyridine (70 wt%, 2.2 mL) at ambient temperature and the resulting mixture was stirred for 1.5 h. Water (10 mL) and sat. aqueous K_2CO_3 (10 mL) were added and the mixture was extracted three times with methyl *t*-butyl ether (50 mL). The combined organic layers were washed in turn with sat. aqueous CuSO_4 (100 mL), H_2O (20 mL) and brine (50 mL). Drying the organic layer (anhydrous MgSO_4) and removing the volatiles *in vacuo* yielded product alcohol 15 as a colorless solid without further purification (0.89 g, 2.1 mmol, 97%). $R_f = 0.27$ (20% ethyl acetate in *n*-hexane); mp 41–42 °C (lit^{7a} mp 41–41.5 °C); $[\alpha]_D^{23} +57.5$ (c 1.05, CHCl_3) (lit^{7a} $[\alpha]_D^{20} +59.0$ (c 1.05, CHCl_3)); IR ν_{max} 2925, 2854, 1456, 1372, 1268, 1208, 1164, 1076, 1014, 873, 733, 698 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.27–7.38 (m, 5 H), 5.05 (s, 1 H), 4.66 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 4.60–4.63 (m, 2 H), 4.48 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 3.92–4.00 (m, 1 H), 3.78 (dq, $J = 6.3, 6.0, 5.8$ Hz, 1 H), 1.63–1.78 (m, 2 H), 1.26–1.47 (m, 26 H), 1.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 137.7, 128.6, 128.2, 127.9, 112.3, 105.3, 85.4, 80.6, 80.3, 68.9, 68.3, 39.5, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 28.5, 26.4, 26.3, 25.9, 25.1, 23.6; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Na}^+$ 457.2925, found 457.2914.

(1R,2R,6S,17R,18S)-6,20,20-Trimethyl-5,19,21,22-tetraoxatricyclo-[14,5,1,0^{1,18}]docosan-4-one (16). A stirred solution of ω -hydroxy hemiacetal 4 (60 mg, 0.17 mmol) and Ph_3PCCO (5) (52 mg, 0.17 mmol) in dry toluene (3 mL) was heated at reflux for 26 h. The volatiles were removed *in vacuo* and the remainder was purified by column chromatography with 5% ethyl acetate in *n*-hexane to afford the furan 16 as a colorless crystalline solid (8 mg, 0.021 mmol, 12%) of mp 95–97 °C. $R_f = 0.82$ (10% ethyl acetate in *n*-hexane); $[\alpha]_D^{23} +37$ (c 0.10, CHCl_3); IR ν_{max} 2926, 2855, 1723, 1461, 1378, 1271, 1234, 1208, 1165, 1068, 891, 860, 802 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.97–5.10 (m, 1 H), 4.54–4.65 (m, 2 H), 4.48 (dd, $J = 6.2, 1.2$ Hz, 1 H), 3.82 (dt, $J = 8.9, 3.4$ Hz, 1 H), 2.49 (dd, $J = 15.1, 11.8$ Hz, 1 H), 2.29 (dd, $J = 15.1, 2.5$ Hz, 1 H), 1.75–1.88 (m, 1 H), 1.57–1.66 (m, 1 H), 1.22–1.57 (m, 24 H), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 70.5, 112.8, 85.4, 82.4, 80.9, 79.3, 71.6, 36.5, 36.4, 28.7, 28.1, 27.6, 27.6, 27.5, 26.8, 26.6, 26.5, 25.9, 25.6, 24.6, 20.6; MS (EI, 70 eV) m/z 368 (M^+), 353, 324, 293, 233, 114; HRMS (+ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_5^+$ 369.2636, found 369.2634.

D-Desosamine-1,2-dibenzoate (20). According to the literature^{18b} a stirred solution of erythromycin (18) (50 g, 68 mmol) in ethanol (300 mL) and 6 N HCl (800 mL) was heated to reflux for 4 h. The aqueous acidic solution was cooled to ambient temperature and decanted from a black tar. The solution was extracted 10 times with CHCl_3 (2 L). The aqueous layer was then decolorised with charcoal (100 g) and filtered over a plug of Celite 545. The volatiles were thoroughly removed *in vacuo* and the resulting yellowish brown slurry of crude D-desosamine hydrochloride was dissolved in ethyl acetate (250 mL) and treated with NEt_3 (19.4 mL, 140 mmol), benzoic anhydride (33.9 g, 150 mmol), and DMAP (3.7 g, 30 mmol). After stirring for 22 h, 5% aqueous NaHCO_3 solution (150 mL) was added. The mixture was stirred vigorously for another 30 min and then extracted three times with ethyl acetate (300 mL). The combined organic layers were dried (MgSO_4) and the volatiles were removed *in vacuo*. The residue was partitioned between diethyl ether (200 mL) and 0.5 N HCl (200 mL), the ether layer was separated and extracted two more times with 0.5 N HCl (200 mL). The combined acid

aqueous layers were treated with 6 N NaOH to adjust pH 8 and the resulting milky aqueous suspension was extracted five times with CH_2Cl_2 (250 mL). The combined organic layers were dried (MgSO_4), the volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography with 10% acetone and 0.1% NET_3 in *n*-hexane to afford the sugar **20** as a fawn foam (5.48 g, 14.3 mmol, 21%, 1:1.2 mixture of α and β anomers as to ^1H NMR). $R_f = 0.51$ (30% ethyl acetate in *n*-hexane) (lit^{19a} $R_f = 0.47$ (30% ethyl acetate in *n*-hexane)); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) α -anomer: δ 8.05–8.12 (m, 2 H), 7.89–8.03 (m, 2 H), 7.57–7.65 (m, 1 H), 7.44–7.53 (m, 5 H), 6.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 5.39–5.49 (m, 1 H), 4.23 (dq, $J = 11.6, 6.0, 2.1$ Hz, 1 H), 3.44 (ddd, $J = 12.3, 11.0, 4.1$ Hz, 1 H), 2.37 (s, 6 H), 1.98 (ddd, $J = 13.4, 4.3, 2.1$ Hz, 1 H), 1.63 (dd, $J = 12.8, 9.3$ Hz, 1 H), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H); β -anomer: δ 7.89–8.03 (m, 4 H), 7.28–7.40 (m, 6 H), 5.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.39–5.49 (m, 1 H), 3.89 (dq, $J = 11.6, 6.0, 2.1$ Hz, 1 H), 3.07 (ddd, $J = 12.3, 10.5, 4.4$ Hz, 1 H), 2.35 (s, 6 H), 1.90 (ddd, $J = 13.4, 4.3, 2.1$ Hz, 1 H), 1.55 (dd, $J = 12.8, 9.3$ Hz, 1 H), 1.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H).

(1*R*,2*E*,6*S*,17*R*,18*S*)-17-*O*-[3',4',6'-Trideoxy-3'-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl-2'-benzoate]-6,20,20-trimethyl-5,19,21-trioxabicyclo[16.3.0]hepticos-2-en-4-one (**22**). According to a general protocol,^{12a} a suspension of AgOTf (75 mg, 0.29 mmol) and powdered 4 Å molecular sieve (200 mg) in dry CH_2Cl_2 (4 mL) and toluene (4 mL) at 0 °C was treated with a solution of 1-(2'-pyrimidinethio)3,4,6-trideoxy-2-*O*-benzoyl-3-(dimethylamino)-*D*-xylo-hexopyranoside (**21**) (91 mg, 0.24 mmol) in dry CH_2Cl_2 (2 mL) and with a solution of macrolide **2** (18 mg, 0.049 mmol) in dry CH_2Cl_2 (2 mL). The resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature in the dark for 16 h, the molecular sieve was filtered off and sat. aqueous NaHCO_3 (5 mL) was added. The resulting mixture was extracted three times with ethyl acetate (30 mL), the combined organic layers were dried (MgSO_4), and the volatiles were removed *in vacuo*. After column chromatography with 10% acetone and 0.1% NET_3 in *n*-hexane the desired product was obtained as a highly viscous colorless oil (28 mg, 0.046 mmol, 91%). $R_f = 0.32$ (20% acetone and 0.1% NET_3 in *n*-hexane); $[\alpha]_D^{23} +28$ (c 1.51, CHCl_3); IR ν_{max} 2929, 2858, 1718, 1452, 1369, 1268, 1249, 1164, 1123, 1105, 1056, 987, 859, 709, 638, 564 cm^{-1} ; ^1H NMR (CHCl_3 , 300 MHz) δ 8.01–8.08 (m, 2 H), 7.47–7.53 (m, 1 H), 7.37–7.45 (m, 2 H), 6.90 (dd, $J = 15.5, 8.9$ Hz, 1 H), 5.92 (dd, $J = 15.6, 0.8$ Hz, 1 H), 5.03–5.15 (m, 2 H), 4.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 4.50 (ddd, $J = 8.7, 5.8, 0.7$ Hz, 1 H), 4.26 (dd, $J = 8.4, 5.6$ Hz, 1 H), 3.52–3.67 (m, 2 H), 2.89 (ddd, $J = 12.3, 10.5, 4.4$ Hz, 1 H), 2.28 (s, 6 H), 1.79 (ddd, $J = 12.9, 4.4, 1.9$ Hz, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.29 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 0.67–1.57 (m, 33 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 165.7, 165.5, 143.1, 132.8, 130.8, 130.0, 128.4, 124.4, 109.7, 102.6, 81.2, 79.3, 77.4, 72.2, 70.9, 69.5, 64.0, 40.9, 35.6, 31.6, 29.9, 28.4, 27.8, 27.6, 27.3, 27.1, 26.7, 26.0, 25.9, 24.6, 23.4, 21.5, 20.5; HRMS (+ESI) m/z [$\text{M}+\text{H}$]⁺ calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{O}_8\text{N}^+$ 630.4000, found 630.3987.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.joc.7b01702.

^1H and ^{13}C NMR spectra of **1–4**, **6**, **12–16**, **20**, and **22** (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*Rainer.Schobert@uni-bayreuth.de

ORCID

Rainer Schobert: 0000-0002-8413-4342

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ REFERENCES

- (1) Ostermeier, M.; Schobert, R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (9), 4038–4042.
- (2) (a) Hesse, O. *J. Prakt. Chem.* **1900**, *62*, 430–480. (b) Hesse, O. *J. Prakt. Chem.* **1904**, *70*, 449–502.
- (3) Huneck, S.; Schreiber, K.; Steglich, W. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3687–3693.
- (4) Quinkert, G.; Heim, N.; Bats, J. W.; Oschkinat, H.; Kessler, H. *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 985–986. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 987.
- (5) Waanders, P. P.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2409–2412.
- (6) (a) Schaubach, S.; Michigami, K.; Fürstner, A. *Synthesis* **2016**, *49*, 202–208. (b) Saidhareddy, P.; Ajay, S.; Shaw, A. K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 4253–4259. (c) Zhang, H.; Yu, E. C.; Torke, S.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16493–16496. (d) Wang, C.-Y.; Hou, D.-R. *J. Chin. Chem. Soc.* **2012**, *59*, 389–393. (e) Yadav, J. S.; Rao, T. S.; Ravindar, K.; Subba Reddy, B. V. *Synlett* **2009**, *2009*, 2288–2290. (f) Dixon, D. J.; Foster, A. C.; Ley, S. V. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1668–1680. (g) Banwell, M. G.; McRae, K. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3583–3586. (h) Dixon, D. J.; Foster, A. C.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 123–125. (i) Nishioka, T.; Iwabuchi, Y.; Irie, H.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5597–5600.
- (7) (a) Quinkert, G.; Fernholz, E.; Eckes, P.; Neumann, D.; Dürner, G. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1753–1786. (b) Enders, D.; Prokopenko, O. F. *Liebigs Ann.* **1995**, *1995*, 1185–1191. (c) Sinha, S. C.; Keinan, E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 377–386. (d) Kobayashi, Y.; Nakano, M.; Kumar, G. B.; Kishihara, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7505–7515. (e) Dubost, C.; Markó, I. E.; Ryckmans, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5137–5140. (f) Reddy, C. R.; Rao, N. N.; Sujitha, P.; Kumar, C. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 1819–1824. (g) Gandhi, V. R. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6507–6511.
- (8) (a) Quinkert, G.; Heim, N.; Glenneberg, J.; Billhardt, U.-M.; Autze, V.; Bats, J. W.; Dürner, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 362–364. (b) Quinkert, G.; Heim, N.; Glenneberg, J.; Döller, U.; Eichhorn, M.; Billhardt, U.-M.; Schwarz, C.; Zimmermann, G.; Bats, J. W.; Dürner, G. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1719–1794. (c) Quinkert, G.; Döller, U.; Eichhorn, M.; Küber, F.; Nestler, H. P.; Becker, H.; Bats, J. W.; Zimmermann, G.; Dürner, G. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1999–2047. (d) Quinkert, G.; Becker, H.; Dürner, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7397–7400.
- (9) Oppolzer, W.; Radinov, R. N.; De Brabander, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2607–2610.
- (10) Raghavan, S.; Sreekanth, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5595–5597.
- (11) (a) Schlünzen, F.; Zarivach, R.; Harms, J.; Bashan, A.; Tocilj, A.; Albrecht, R.; Yonath, A.; Franceschi, F. *Nature* **2001**, *413*, 814–821. (b) Tu, D.; Blaha, G.; Moore, P. B.; Steitz, T. A. *Cell* **2005**, *121*, 257–270. (c) Mankin, A. S. *Curr. Opin. Microbiol.* **2008**, *11*, 414–421.
- (12) (a) Martin, S. F.; Hida, T.; Kym, P. R.; Loft, M.; Hodgson, A. J. *Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3193–3194. (b) Toshima, K.; Nozaki, Y.; Mukaiyama, S.; Tamai, T.; Nakata, M.; Tatsuta, K.; Kinoshita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3717–3727. (c) Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B.-W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3215–3217.
- (13) (a) Bestmann, H. J.; Sandmeier, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 634. (b) Schobert, R.; Boeckman, R. K., Jr.; Pero, J. E. *Org. Synth.* **2005**, *82*, 140–143.
- (14) (a) Löffler, J.; Schobert, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2799–2802. (b) Schobert, R.; Siegfried, S.; Gordon, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2393–2397. (c) Schobert, R.; Siegfried, S.; Nieuwenhuyzen, M.; Milius, W.; Hampel, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1723–1730.
- (15) (a) Valente, C.; Belowich, M. E.; Hadei, N.; Organ, M. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4343–4354. (b) Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3805–3807. (c) Organ, M. J.; Avola, S.; Dubovyk, I.; Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Valente, C. *Chem. - Eur. J.* **2006**, *12*, 4749–4755. (d) Hadei, N.

Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8503–8507.

(16) Brown, H. C.; Lane, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6660–6661.

(17) Huo, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 423–425.

(18) (a) Flynn, E. H.; Sigal, M. V.; Wiley, P. F.; Gerzon, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3121–3131. (b) Bolton, C. H.; Foster, A. B.; Stacey, M.; Webber, J. M. *J. Chem. Soc.* **1961**, 4831–4836.

(19) (a) Zhang, Z.; Fukuzaki, T.; Myers, A. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 523–527. (b) Korte, F.; Bilow, A.; Heinz, R. *Tetrahedron* **1962**, *18*, 657–666. (c) Newman, H. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1461–1468. (d) Richardson, A. C. *J. Chem. Soc.* **1964**, 5364–5370. (e) Baer, H. H.; Chiu, C.-W. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 122–124. (f) Davidson, M. H.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1601–1603. (g) Velvadapu, V.; Andrade, R. B. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 145–150.

(20) Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.

(21) Williams, D. B. G.; Lawton, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351–8354.



11 DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. Dr. Rainer Schobert, der mir die Absolvierung dieser Promotion in seinem Arbeitskreis, dem Lehrstuhl für Organische Chemie I, überhaupt ermöglicht hat. Mein besonderer Dank gilt ihm für die Überlassung dieses interessanten Themas und die immerwährende wissenschaftliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich herzlichst bei Herrn Dr. Thomas Schmalz, der mich in seiner Funktion als Akademischer Rat auf wissenschaftlicher Ebene stets bestens unterstützte und für meine Belange bei zahlreichen Diskussionen immer ein offenes Ohr hatte.

Großen Dank spreche ich auch Frau Silvia Kastner aus, die mich in organisatorischen Fragen immer bestens beriet und mir stets schnell und freundlich beiseite stand.

Auch Herrn Dr. Claus Hölzel, Akad. Dir. a. D. danke ich recht herzlich für die unermüdliche Unterstützung in IT-Fragen.

Für zahlreiche MS-Analysen sowie das vermittelte Wissen in Sachen Gaschromatographie, Kernspinnresonanzspektroskopie und Massenspektrometrie bedanke ich mich ebenfalls herzlichst bei Frau Dr. Ulrike Lacher, der Leiterin der Zentralen Analytik.

Zudem gebührt auch Frau Kerstin Hannemann größtes Lob für die von ihr durchgeführten, mehr als zahlreichen und immer akkuraten NMR-Messungen meiner Substanzen.

Darüber hinaus bedanke ich mich ebenfalls recht herzlich bei Herrn Dipl. Ing. Werner Kern, der mich in seiner Funktion als technischer Angestellter durch die Synthese einiger Substanzen tatkräftig unterstützte und mir darüber hinaus noch einiges beizubringen vermochte.

Auch Herrn André Wetzels, seinem Nachfolger, danke ich sehr für die immerwährende Unterstützung im Forschungs-Alltag.

Großen Dank möchte ich auch meinen ehemaligen Bacheloranden Herrn Kevin Lovmo, Frau Anna Oertwig und Herrn Alexander Hubmann aussprechen, die mich durch ihre Abschlussarbeiten sowie ihren Gedanken dazu stets bereicherten und immer für eine angenehme Stimmung an den Digestoren sorgten.

Insgesamt ist dem kompletten Lehrstuhl der Organischen Chemie I, insbesondere meinen Doktoranden- und Masteranden-Kollegen, für den starken Zusammenhalt und die stete Unterstützung bei wissenschaftlichen Problemen sowie die immer gute Atmosphäre, sowohl im

Labor als auch außerhalb, höchste Anerkennung und größtes Lob auszusprechen. Besonderer Dank gilt hierbei meinen ehemaligen Laborkollegen Herrn Dr. Markus Winterer, Herrn Dr. Matthias Göhl und vor allem Herrn Dr. Michael Ostermeier, der mir sein Labor vermachte und den Grundstein zur WITTIG-Makrocyclisierung legte.

Meinem ehemaligem Laborkollegen Herrn Mathias Schwedes gebührt an dieser Stelle höchste Anerkennung und besonders großer Dank, da er mich zu Beginn meiner Promotion zunächst einige Monate in seinem Labor beherbergte, was nicht als selbstverständlich anzusehen ist. Zusammen mit Herrn David Linder, welcher kurze Zeit später mit uns den Laboralltag teilte, war es eine unvergessliche Zeit zu dritt in diesem Labor. Hierfür bedanke ich mich herzlichst.

Auch meinen langjährigen Studienkollegen Herrn Dr. Robert Haase und Herrn Dr. Nicklas Deibl danke ich vielmals für die vielen gemeinsam verbrachten Stunden während des Studiums und der Promotion. Besonders für den immer freundschaftlichen Beistand sowohl auf wissenschaftlicher als auch auf privater Ebene spreche ich meine tiefste Anerkennung aus.

Der Größte Dank gebührt meinen Eltern, die mir dieses Studium und die anschließende Promotion überhaupt erst ermöglicht haben und mich währenddessen immer unterstützten. Ich danke ihnen auch dafür, dass sie mich stets motivierten und meine Launen in den stressigen Phasen des Verfassens dieser Arbeit ertrugen.

Ebenso gilt besonderer Dank meiner Freundin Franziska Gillsch, die für mich da war als ich sie am meisten gebraucht habe. Ich danke ihr darüber hinaus für die moralische Unterstützung, ihre unendliche Geduld und Fürsorge, und dafür, dass sie immer ein offenes Ohr für mich und meine Probleme hatte.

12 (EIDESSTATTLICHE) VERSICHERUNGEN UND ERKLÄRUNGEN

(§ 8 Satz 2 Nr. 3 PromO Fakultät)

Hiermit versichere ich eidesstattlich, dass ich die Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe (vgl. Art. 64 Abs 1 Satz 6 BayHSchG).

(§ 8 Satz 2 Nr. 3 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation nicht bereits zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht habe und dass ich nicht bereits diese oder eine gleichartige Doktorprüfung endgültig nicht bestanden habe.

(§ 8 Satz 2 Nr. 4 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich, dass ich Hilfe von gewerblichen Promotionsberatern bzw. -vermittlern oder ähnlichen Dienstleistern weder bisher in Anspruch genommen habe noch künftig in Anspruch nehmen werde.

(§ 8 Satz 2 Nr. 7 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass die elektronische Fassung der Dissertation unter Wahrung meiner Urheberrechte und des Datenschutzes einer gesonderten Überprüfung unterzogen werden kann.

(§ 8 Satz 2 Nr. 8 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass bei Verdacht wissenschaftlichen Fehlverhaltens Ermittlungen durch universitätsinterne Organe der wissenschaftlichen Selbstkontrolle stattfinden können.

.....

Ort, Datum, Unterschrift

