

**Diastereoselektive Synthese von
 α -Tocopherol durch eine neue,
enzym-ähnliche Chromanol-Zyklisierung**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines
Doktors der Philosophie

Vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät



der
Universität Basel

von

Christian Grütter
aus Kappel (SO)

Basel, 2006

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel auf
Antrag der Herren:

Prof. Dr. Wolf-Dietrich Woggon

Prof. Dr. Andreas Pfaltz

Basel, den 5. April 2005

Prof. Dr. Hans-Jakob Wirz (Dekan)

Dank

Diese Arbeit entstand unter der Leitung von Prof. Dr. Wolf-Dietrich Woggon im Departement Chemie der Universität Basel zwischen November 2000 und März 2005.

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Prof. Dr. Wolf-Dietrich Woggon für die Aufnahme in diese Arbeitsgruppe und das interessante Thema bedanken, sowie für die vielen anregenden Diskussionen und hilfreiche Unterstützung während meiner Doktorarbeit.

Ebenso danke ich Prof. Dr. Antoinette Chougnat für die Durchsicht des Skriptes und der hilfreichen Ratschläge während der Durchführung dieser Arbeit.

Der ganzen Arbeitsgruppe danke ich für das angenehme Arbeitsklima und die Hilfestellung zur Bewältigung der alltäglichen Probleme im Labor.

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

1 Vitamin E	3
1.1 Entdeckung und Geschichte von Vitamin E	3
1.2 Struktur und Vorkommen von Vitamin E	3
1.3 Biologische Aktivität von Vitamin E	4
1.4 Die Biosynthese der Tocopherole	6
1.5 Die Tocopherol-Cyclase	7
1.6 Überexprimierung der Tocopherol-Cyclase und Active-Site-Vorhersage	10
1.7 Gewinnung und Synthese von Vitamin E	11
1.7.1 Erste Synthese von enantiomerenreinem α -Tocopherol	11
1.7.2 Synthesen basierend auf optisch aktiven Chromanbausteinen	12
1.7.3 Synthesen basierend auf enantioselektiven Zyklisierungen	18
1.7.4 Synthesen ausgehend von Phytol	20
1.7.5 Synthesen basierend auf enzymatische Resolution von Tocoph.-Derivaten ..	21
1.7.6 Synthese der isoprenoiden Seitenkette	21
1.7.7 Industrielle Tocopherolsynthese	24
2 Problemstellung, Zielsetzung	27
3 Eigene Arbeiten	30
3.1 Modellverbindung 85	30
3.1.1 Entwicklung der <i>Mannich</i> -Reaktion	31
3.1.2 Synthese von 85	33
3.1.3 Untersuchung der Zyklisierungseigenschaften von 85	38
3.2 Allgemeines Vorgehen zur Untersuchungen der Zyklisierungsreaktionen	41
3.3 Modellverbindung 105	43
3.3.1 Synthese von 105	43
3.3.2 Überprüfung der Isomerenreinheit von 105	45
3.3.3 Untersuchung der Zyklisierungseigenschaften von 105	47

3.4 Modellverbindung 112	50
3.4.1 Synthese von 112	50
3.4.2 Untersuchung der Zyklisierungseigenschaften von 112	53
3.5 Modellverbindung 125	55
3.5.1 Synthese von 125	55
3.5.2 Untersuchung der Zyklisierungseigenschaften von 125	56
3.5.3 NMR-spektroskopische Untersuchung der Konformere von 125	58
3.5.4 Bestimmung des pK _a -Wertes von Prolinsulphonsäure	62
3.6 Modellverbindung 130	64
3.6.1 Synthese von 130	65
3.6.2 Untersuchung der Zyklisierungseigenschaften von 130	67
3.7 Modellverbindungen basierend auf Dipeptiden	68
3.7.1 Design der Modellverbindungen	68
3.7.2 Synthese der Modellverbindung (<i>S,S</i>)- Asp-140	69
3.7.3 Zyklisierungseigenschaften von (<i>S,S</i>)- Asp-140	70
3.7.4 Weitere Untersuchung zur Zyklisierungsreaktion mit (<i>S,S</i>)- Asp-140	74
3.7.5 Einfluss der stereogenen Zentren auf die Zyklisierung	75
3.7.6 Einfluss der Carbonsäuren der Asparaginsäure auf die Zyklisierung	77
3.7.7 Weitere Zyklisierungsvorläufer	82
3.7.8 Zyklisierungseigenschaften von (<i>S,S</i>)- Ser-140 und (<i>S,S</i>)- Thr-140	84
4 Zusammenfassung	87

Experimenteller Teil

5 Allgemeine Bemerkungen	93
6 Synthesen	98
6.1 Modellverbindungen mit Prolin als chirale Hilfsgruppe	98
6.2 Modellverbindungen mit Prolinsulphonsäure als chirale Hilfsgruppe	121
6.3 Modellverbindung mit einem Aminoalkohol als chirale Hilfsgruppe	139
6.4 Modellverbindungen mit Dipeptiden als chirale Hilfsgruppe	147

Anhang

7	Literaturverzeichnis	171
8	Lebenslauf	176
9	Eidesstattliche Erklärung	177

Theoretischer Teil

1 Vitamin E

1.1 Entdeckung und Geschichte von Vitamin E

Anfang 1922 entdeckten Evans und Bishop,^[1] dass bei Ratten, die mit ranzigem Fett gefüttert wurden, diverse Mangelerscheinungssymptome auftraten. Das charakteristischste Symptom war dabei eine Störung in der Aufrechterhaltung der Trächtigkeit (Fötusresorption). Wurde nun zu dieser Nahrung frischer Salat beigemischt, verschwanden diese Symptome wieder. Evans und Bishop kamen daher zum Schluss, dass in Pflanzen ein unbekannter Nahrungsfaktor vorhanden sein muss, der für die Reproduktion essentiell ist. Da dieser Nahrungsfaktor vitaminartige Eigenschaften aufwies, wurde diesem die Bezeichnung Vitamin E zugeordnet.^[2] 1936 konnte aus Weizenkernöl eine fettlösliche Verbindung isoliert werden, die eine Vitamin E Aktivität aufwies.^[3] Kurz darauf gelang es Fernholz die chemische Struktur dieser Verbindung aufzuklären,^[4] die heute als α -Tocopherol (**1**) bezeichnet wird, abgeleitet von den griechischen Wörtern *tocos* (= Geburt) und *pherein* (= hervorbringen). In den folgenden Jahren wurden drei weitere Tocopherole, β -, γ - und δ -Tocopherol **2-4**,^[5, 6] aus verschiedenen pflanzlichen Ölen isoliert. 1963 konnte zum ersten Mal durch Isler und Mitarbeiter gezeigt werden, dass die drei Stereozentren von α -Tocopherol (**1**) eine (*R*)-Konfiguration aufweisen.^[7] Etwa zur selben Zeit wurden die strukturverwandten Tocotrienole **5-8** ^[8] isoliert und identifiziert, die ebenfalls Vitamin E-Aktivität aufweisen. Somit ist heute bekannt, dass in der Natur insgesamt vier Tocopherole und vier Tocotrienole vorkommen, die zur Verbindungsklasse des Vitamins E gezählt werden können.

1.2 Struktur und Vorkommen von Vitamin E

Das natürlich vorkommende Vitamin E gehört zu einer Stoffklasse von Verbindungen, die strukturell verwandte Derivate von 6-Chromanol sind (**Abb. 1.1**), und alle aus photosynthetisch aktiven Organismen isoliert werden können.^[9] Aufgrund der Struktur ihrer isoprenoiden Seitenkette an C(2) unterteilt man sie in Tocopherole **1-4** und Tocotrienole **5-8**. Die natürlich vorkommenden Tocopherole besitzen eine gesättigte Seitenkette und drei Chiralitätszentren mit (*R*)-Konfiguration an den C(2)-, C(4') und C(8')-Positionen. Die Tocotrienole hingegen haben ein Stereozentrum mit (*R*)-Konfiguration an der C(2)-Stellung, zwei Doppelbindungen mit (*E*)-Konfiguration an den C(3')- und C(7')-Positionen sowie eine dritte Doppelbindung am C(11')

Atom. Je nach Stellung und Anzahl der aromatischen Methylgruppen werden die Vitamin E-Verbindungen in α -, β -, γ -, δ - Tocopherole **1-4** bzw. in α -, β -, γ -, δ - Tocotrienole **5-8** unterteilt.

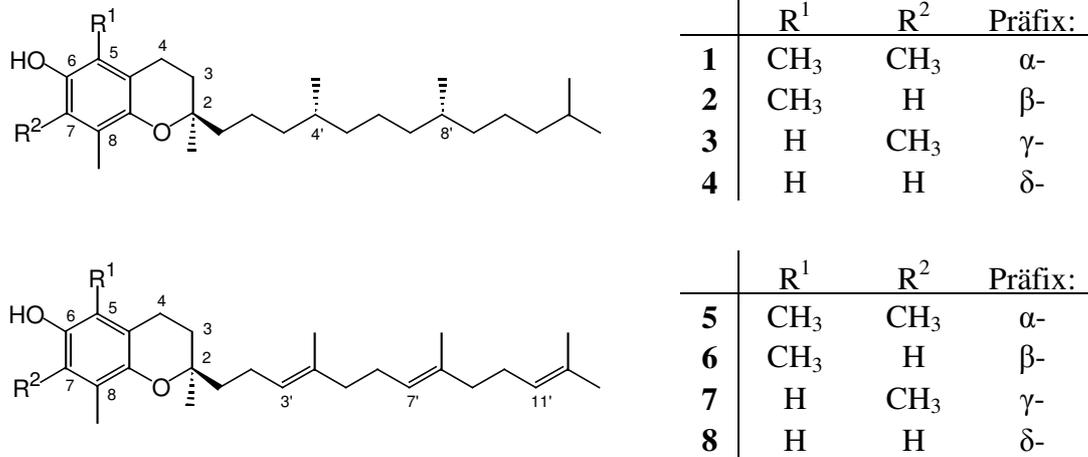


Abb. 1.1: Struktur und Nomenklatur der Tocopherole und der Tocotrienole.

Vitamin E ist in der Natur weit verbreitet. Es kann in allen höheren Pflanzen sowie auch in Tieren gefunden werden. Reiche Quellen von Vitamin-E aktiven Verbindungen sind Speiseöle, die aus Pflanzen gewonnen werden.^[10]

1.3 Biologische Aktivität von Vitamin E

Wie schon erwähnt treten bei Säugetieren verschiedenste Mangelerscheinungen auf, wenn die Vitamin E Versorgung nicht ausreichend ist. Diese äussern sich vorwiegend durch eine Funktionsstörung der Fortpflanzung und können sogar zum Tode führen.^[11] Ebenfalls werden diversen degenerative Krankheiten, wie Atherosklerosis, neuromuskuläre Veränderungen, geschwächtes Immunsystem und sogar einige Arten von Krebs mit einer solchen Mangelernährung in Verbindung gebracht.^[11-13]

Die biologische Aktivität verschiedener Vitamin E-aktiver Verbindungen wird klassisch durch Fetusresorptionstests bei Ratten (Resorbtiionssterilitätstest) bestimmt. Die relativen biologischen Aktivitäten verschiedener Tocopherole und Tocotrienole sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.^[14-16] Der Grund für die Abhängigkeit der biologischen Aktivität von den verschiedenen Stereoisomeren wird im Allgemeinen durch einen Biodiskriminierungseffekt erklärt.^[17, 18] Dieser beruht sehr wahrscheinlich auf der unterschiedlichen Affinität der Stereoisomere zu Transportproteinen.

a) Tocopherol/Tocotrienol:		b) Tocopheryl-Acetat Derivate:	
(2 <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,8' <i>R</i>)-1 (α)	100%	(2 <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,8' <i>R</i>)-α	100%
(2 <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,8' <i>R</i>)-2 (β)	30%	(2 <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,8' <i>S</i>)-α	90%
(2 <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,8' <i>R</i>)-3 (γ)	10%	(2 <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,8' <i>S</i>)-α	73%
(2 <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,8' <i>R</i>)-4 (δ)	1%	(2 <i>S</i> ,4' <i>S</i> ,8' <i>S</i>)-α	60%
5 (α)	30%	(2 <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,8' <i>R</i>)-α	57%
6 (β)	3%	(2 <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,8' <i>S</i>)-α	37%
7 (γ)	-	(2 <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,8' <i>R</i>)-α	31%
8 (δ)	-	(2 <i>S</i> ,4' <i>S</i> ,8' <i>R</i>)-α	21%

Abb. 1.2: Relative biologische Aktivität von: a) natürlichen Tocopherolen und Tocotrienolen;^[14] b) einzelner Stereoisomere von α-Tocopheryl-Acetat.^[15, 16]

Aufgrund von Untersuchungen von *Burton* und *Ingold* weiss man, dass das Vitamin E wahrscheinlich eines der wichtigsten lipophilen Antioxidantien in lebenden Organismen darstellt.^[19] Die meisten Phenole, sowie das Vitamin E gehören zur Klasse der *Kettenabbruch-Antioxidantien*,^[20, 21] da diese die Propagation von Radikalkettenreaktionen, die unter Anderem durch reaktive Sauerstoff-Spezies induziert werden, verhindern (siehe **Abb. 1.3.**).

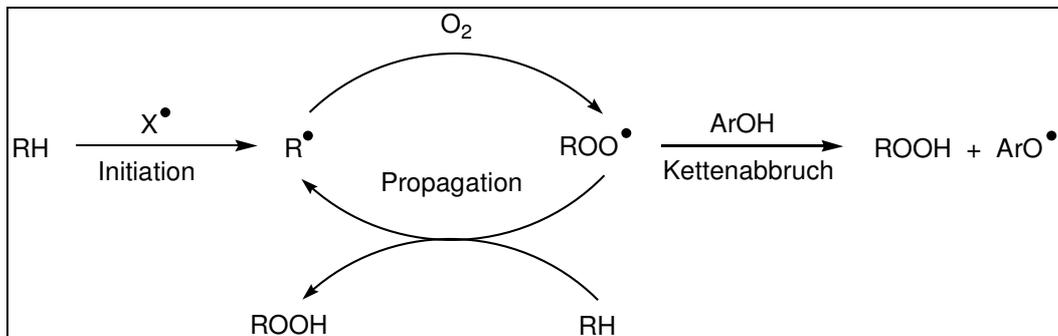


Abb. 1.3: Schema der Autooxidation von Lipiden (RH).

Das während der Kettenreaktion gebildete Peroxylradikal ROO• kann durch die Anwesenheit von Phenolen (ArOH) unter Bildung des viel stabileren Phenoxyradikals ArO• abgefangen werden, wodurch die Kettenreaktion zum Erliegen kommt. Phenole können somit Membranlipide und Lipoproteine vor dem Abbau durch Lipidperoxidation schützen.^[13, 19, 22-24] α-Tocopherol (**1**) besitzt jedoch im Vergleich zu einfachen Phenolen eine sehr viel höhere antioxidative Wirkung.^[25] Dies lässt sich auf molekularer Ebene anhand seiner speziellen

Struktur erklären, die es zu einem wirkungsvollen Radikalfänger machen. Es konnte gezeigt werden, dass bei Tocopherolen die sterische Fixierung des Ringsauerstoffs einen wesentlichen Einfluss auf die Resonanzstabilisierung des Phenoxyradikals hat, da das p-Orbital des Ringsauerstoffs mit dem halbbesetzten Molekülorbital (SOMO) des Phenoxyradikals gut wechselwirken kann (siehe *Abb. 1.4*).^[25] Zudem ist der Phenolring des α -Tocopherols (**1**) vollständig mit drei Methylgruppen substituiert die als σ -Donoren fungieren, was eine weitere Stabilisierung des Phenoxyradikals bewirkt.

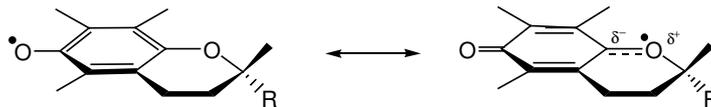


Abb. 1.4: Resonanzstabilisierung des Elektrons des Phenoxyradikals bei α -Tocopherol 1.

1.4 Die Biosynthese der Tocopherole

Die Biosynthese von Tocopherolen und Tocotrienolen verläuft über mehrere enzymatische Schritte, die alle relativ gut bekannt sind (siehe *Abb. 1.5*).

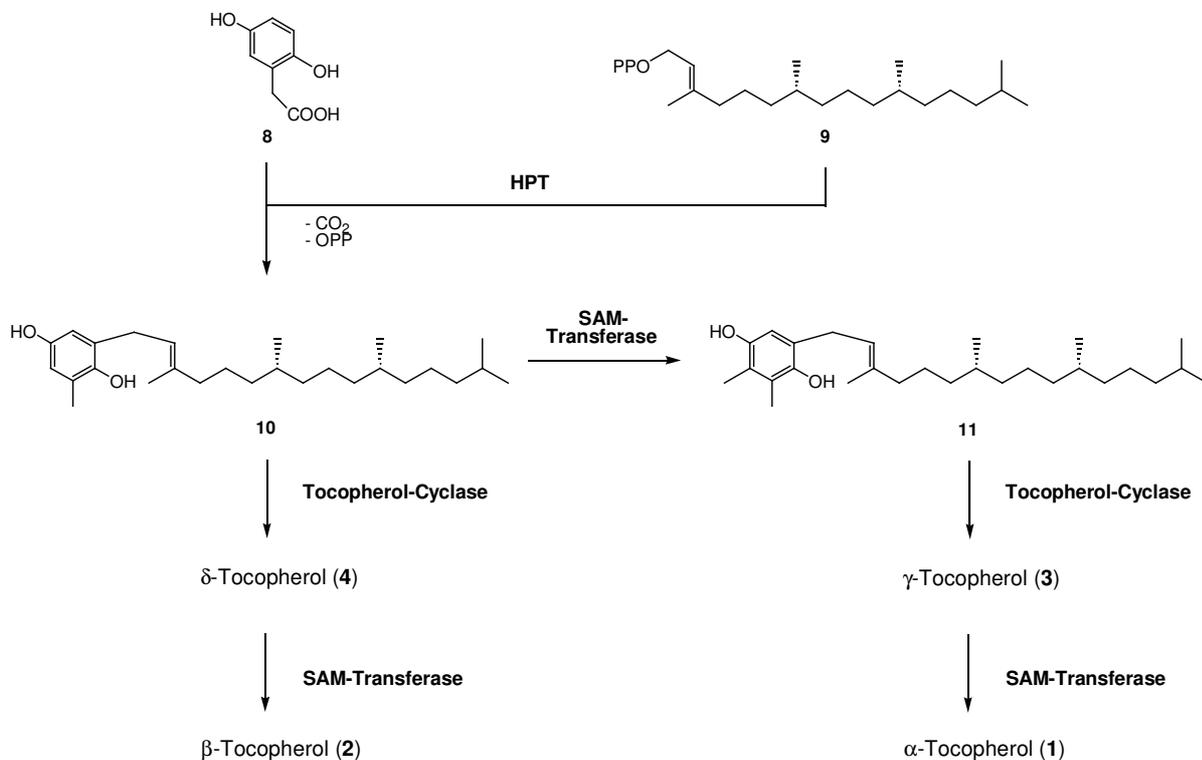


Abb. 1.5: Biosynthese der Tocopherole 1-4 in Pflanzen.

Dabei zeigte sich durch Einbauversuche mit [2-¹⁴C]-Homogentisinsäure in höheren Pflanzen und Algen, dass die Homogentisinsäure (**8**) der biosynthetische Vorläufer des aromatischen Teils des Chromanolgerüsts ist.^[26, 27] Durch das Enzym Homogentisinsäurephytyltransferase (HPT) wird die Prenyl-Seitenkette (**9**) am aromatischen Kern insertiert unter gleichzeitiger Abspaltung von CO₂ und Pyrophosphat (OPP).^[28, 29] Während dieser Enzymreaktion bleibt die Konfiguration der stereogenen Zentren an der Seitenkette erhalten.^[30] Anschliessend wird das phtylsubstituierte Hydrochinon (**10**) durch S-Adenosylmethionin-Methyltransferase (SAM-Transferase) zum 2,3 Dimethylphytyl-hydrochinon (**11**) methyliert.^[31, 32] Danach erfolgt eine stereoselektive Zyklisierung von (**11**) zu γ -Tocopherol (**3**) katalysiert durch die Tocopherol-Cyclase, bei der die (*R*)-Konfiguration an der C(2)-Position eingeführt wird.^[33, 34] Eine erneute Methylierung durch die SAM-Transferase führt schliesslich zum α -Tocopherol (**1**).^[35, 36]

1.5 Die Tocopherol-Cyclase

Die Tocopherol-Cyclase wurde erstmals in unserer Arbeitsgruppe aus dem Cyanobacterium *Anabaena variabilis* Kützing isoliert, und deren Existenz durch Inkubationsversuche belegt.^[34] Dabei wurde gezeigt, dass die Tocopherol-Cyclase die Bildung von γ -Tocopherol **12** aus dem Phtylhydrochinon **13** katalysiert unter Bildung der (*R*)-Konfiguration an C(2) (siehe **Abb. 1.6**). Diese spielt somit, wie oben gezeigt, eine Schlüsselrolle in der Biosynthese von Vitamin E.

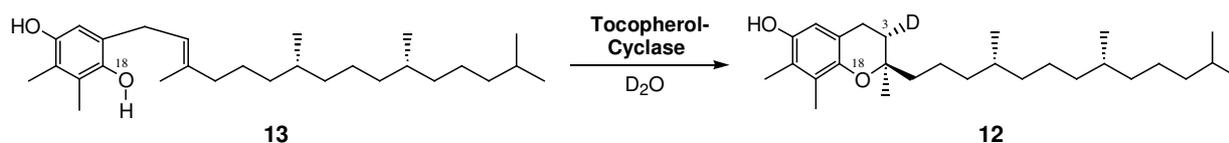


Abb. 1.6: Inkubationsversuch zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus der Tocopherol-Cyclase.

Durch Inkubationsversuche mit radioaktiv markiertem Substrat konnte der Mechanismus dieser Zyklisierungsreaktion aufgeklärt werden.^[37] Die Tocopherol-Cyclase protoniert die Doppelbindung des Substrates **11** von der *si*-Seite, gefolgt von einer *re*-Attacke des phenolischen O-Atoms unter Bildung des Chromanringes (siehe **Abb. 1.7**).

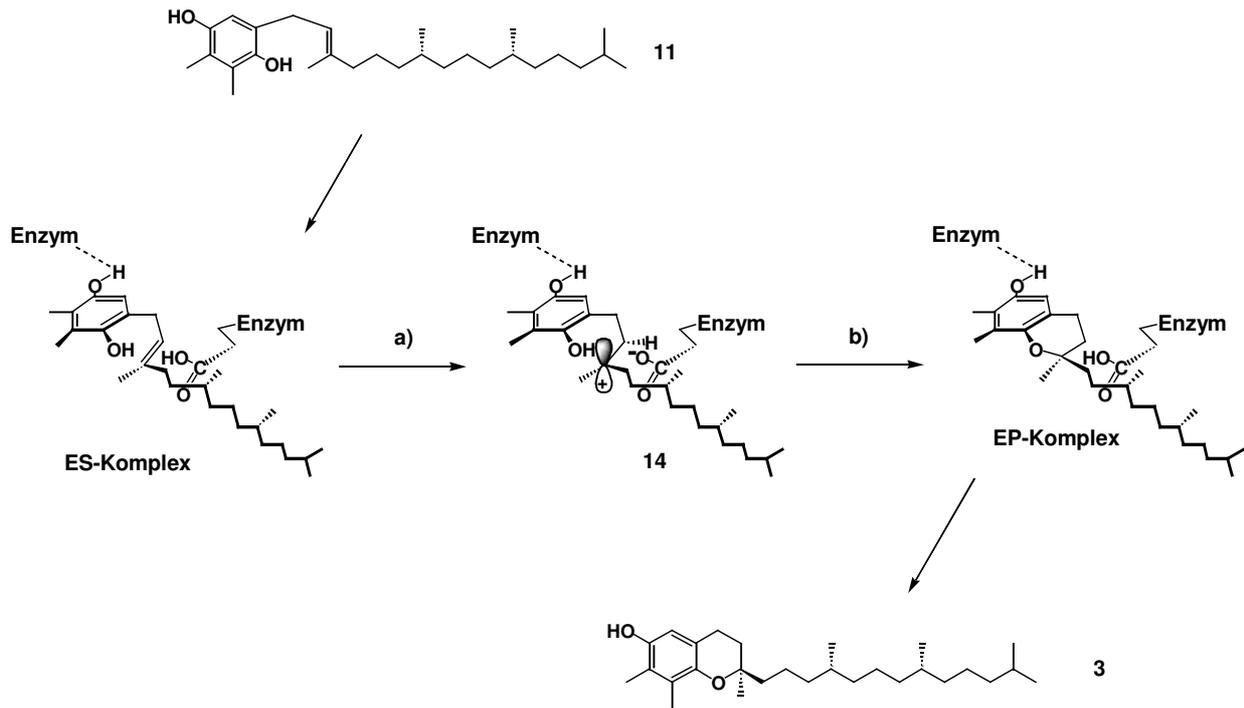


Abb. 1.7: Mechanismus des Chromanolringschlusses katalysiert durch das Enzym Tocopherol-Cyclase.

Inhibitionsstudien zeigten, dass die Aktivität der Tocopherol-Cyclase gehemmt werden kann, wenn der entsprechende Inhibitor den Übergangszustand bei der Zyklisierung imitiert, bei dem am zweifach substituierten Kohlenstoffatom der Doppelbindung ein Carbokation gebildet wird.^[38] Diese Studien deuten somit auf einen Mechanismus hin, bei dem nach der Protonierung der Doppelbindung (Schritt **a**)) intermediär das Markownikoff-Produkt **14** entsteht, welches dann von dem Sauerstoffatom des Phenols angegriffen wird (Schritt **b**)) unter Bildung des Chromanrings.

Heute sind diverse Terpen-Cyclasen bekannt, die Olefine zu komplexen und biologisch wichtigen polyzyklischen Produkten zyklisieren.^[39] Unter diesen befindet sich die Triterpen-Cyclase Squalen-Hopen-Cyclase, bei der der Mechanismus der Zyklisierungsinisierung derjenigen der Tocopherol-Cyclase sehr ähnelt.^[40, 41] Die Squalen-Hopen-Cyclase katalysiert die Zyklisierung von Squalen (**15**) in die entsprechenden polyzyklischen Triterpene **16** und **17** (siehe **Abb. 1.8**).^[40-42] Diese pentacyclischen Verbindungen stellen wichtige biologische Vorläufer für diverse Hapanoide und Steroide dar.

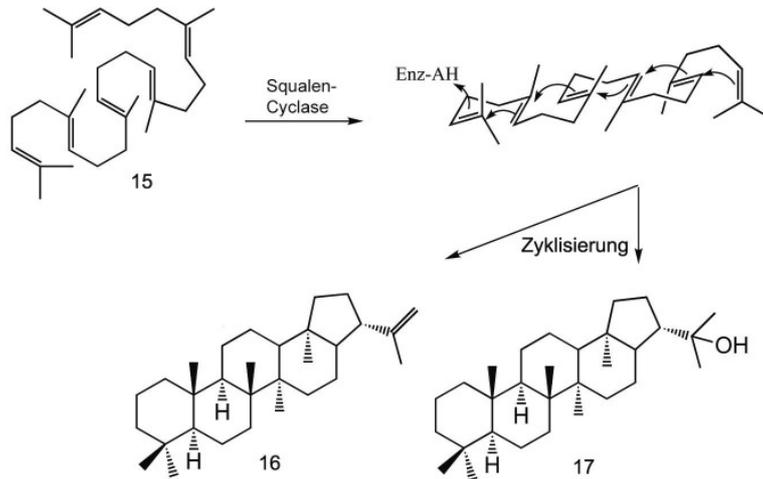


Abb. 1.8: Zyklisierung von 15 zu 16 und 17 katalysiert durch die Squalen-Hopen-Cyclase.

Es ist offensichtlich, dass die Konformation des Substrates enzymatisch kontrolliert sein muss, damit eine so hohe Selektivität bei der Bildung dieser pentacyclischen Verbindungen erzielt werden kann. Diese enge Kontrolle der Konformation des Substrates ist wahrscheinlich auch im Falle der Tocopherol-Cyclase gegeben.

1997 ist die dreidimensionale Struktur der Squalen-Hopen-Cyclase mittels Röntgenbeugung ermittelt worden.^[43-45] Dadurch konnte zusammen mit anderen biologischen Studien ein sehr gutes Bild über den enzymatischen Mechanismus der Zyklisierung erhalten werden. Für die Protonierung, die die Zyklisierung initiiert, wurde folgender Reaktionsmechanismus vorgeschlagen (siehe **Abb. 1.9**).^[40, 45]

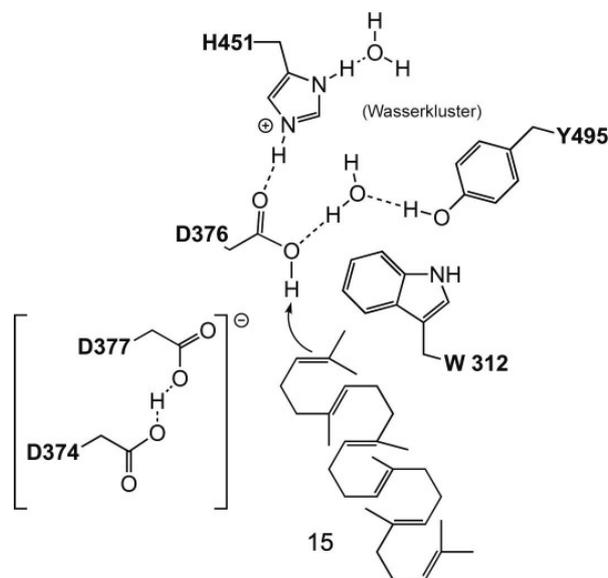


Abb. 1.9: Möglicher Mechanismus für den initiierenden Protonierungsschritt.^[40, 45]

Die Asparaginsäure Asp376 ist essentiell für die Katalyseaktivität der Squalen-Hopen-Cyclase.^[46] Daher wird angenommen, dass Asp376 die eigentliche Protonenquelle für die Protonierung der Doppelbindung darstellt. Asp376 ist zusätzlich mit His451 über eine Wasserstoffbrücke verbunden, was die Azidität der Carbonsäure erhöht. Eine weitere Wasserstoffbrücke über ein Wassermolekül zu Tyr495 könnte die Azidität von Asp376 noch verstärken.^[47] Zudem ist Asp376 in der Enzym-Kristallstruktur klar so orientiert, dass diese bei der Protonierung das *anti*-Proton an das Squalen abgibt. Dies wäre konsistent mit der Tatsache, dass starke Brønsted-Säuren für die Protonierung von Olefinen benötigt werden, da abgeschätzt wurde, dass Carbonsäureprotonen in der *anti*-Konformation 10^4 mal azider sind als solche in der *syn*-Konformation.^[48]

Zusammenfassend kann man sagen, dass für die Reaktivität und Selektivität dieser enzymatischen Zyklisierung, die Kombination von einer optimalen Faltung des Substrats und einer idealen Position der aktivierten Protonenquelle relativ zur Doppelbindung entscheidend ist. Diese Erkenntnisse treffen sehr wahrscheinlich auch für die Tocopherol-Cyclase zu.

1.6 Überexprimierung der Tocopherol-Cyclase und Active-Site-Vorhersage

Trotz grosser Anstrengungen in den letzten Jahren konnte in unserer Arbeitsgruppe die aus dem Cyanobakterium *Anabaena variabilis* isolierte Tocopherol-Cyclase nicht vollständig charakterisiert werden.^[34, 49] Der Grund dafür liegt daran, dass die Menge an Tocopherol-Cyclase in *Anabaena variabilis* sehr gering ist und deshalb durch die verwendete Reinigungsmethode nicht in ausreichender Menge erhalten werden konnte.

Kürzlich wurde von Porfirova *et al.* eine *Arabidopsis thaliana* Mutante gefunden, die im Pflanzengewebe kein Tocopherol enthielt, jedoch aber grosse Mengen des Zyklisierungsvorläufers **11**, was auf die Abwesenheit der Tocopherol-Cyclase hindeutete. Da das Genom von *Arabidopsis thaliana* bekannt war, konnte das mit der Tocopherol-Cyclase assoziierte Gen (*VTE1*) identifiziert werden.^[50] Durch Analogie konnten die entsprechenden Gene in *Synechocystis sp.* und *Anabaena sp.* gefunden werden. In unserer Arbeitsgruppe gelang die Überexprimierung des Gens aus dem Cyanobakterium *Anabaena sp.* in *Escherichia coli* wodurch ein Protein mit hoher Tocopherol-Cyclase-Aktivität erhalten werden konnte.^[51]

Durch multiplen Sequenz-Analyse von fünf verschiedenen Tocopherol-Cyclase Sequenzen aus unterschiedlichen Organismen konnten die hoch konservierten Abschnitte der Tocopherol-Cyclase Sequenz identifiziert werden. Unter der wahrscheinlichen Annahme, dass eine Asparagin- oder Glutaminsäure an der initiierenden Protonierung der Doppelbindung beteiligt

ist, konnte dadurch die Anzahl möglicher katalytisch aktiver Aminosäuren auf fünf Glutaminsäure- und zwei Asparaginsäure-Positionen im Protein eingeschränkt werden. Durch Struktur-Überlagerungsstudien (structur alignment, swiss model) bei dem die Sequenz der Tocopherol-Cyclase über die 3-D-Struktur der Squalen-Hopen-Cyclase gelegt wurde, konnte die Position der aktiven Zentrums auf nur eine bis zwei Glutaminsäuren eingeschränkt werden.^[52] Ebenfalls konnte damit ein Einblick in die mögliche dreidimensionale Struktur der Tocopherol-Cyclase gewonnen werden (siehe *Abb. 1.10*). Zwar besteht zwischen der Tocopherol-Cyclase-Sequenz und der Squalen-Hopen-Cyclase-Sequenz nur eine geringe Homologie, aber durch weiterer Untersuchungen, wie ortsgerichtete Mutagenese (site-directed mutagenesis), könnte dieses Modell erhärtet werden.

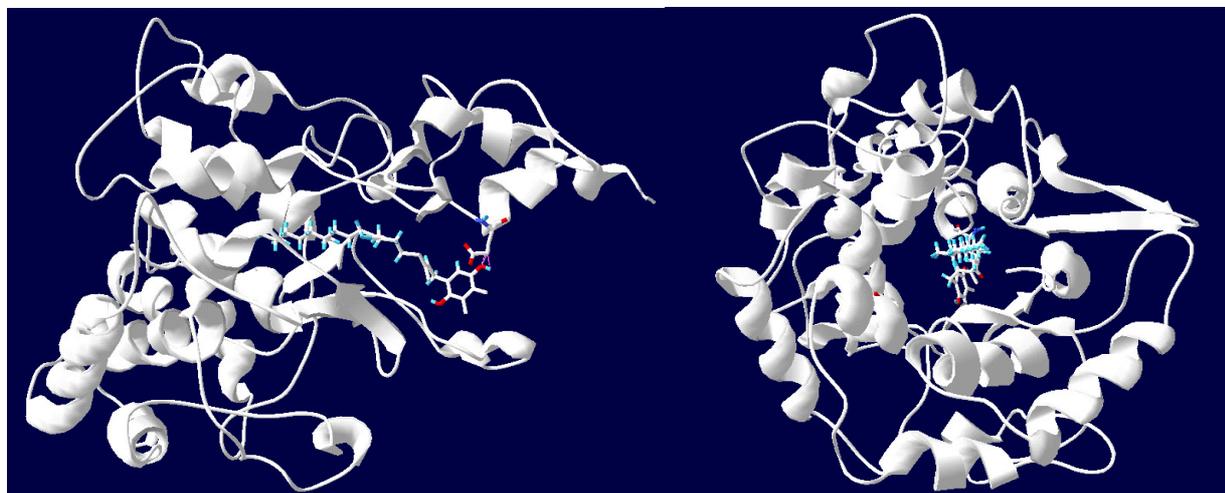


Abb. 1.10: Mögliche 3-D-Struktur der Tocopherol-Cyclase, generiert mittels Struktur-Überlagerung (swiss model) zwischen der Tocopherol-Cyclase und der Squalen-Hopen-Cyclase.^[52]

1.7 Gewinnung und Synthese von Vitamin E

1.7.1 Erste Synthese von enantiomerenreinem α -Tocopherol (**1**)

Die erste Synthese von stereoisomerenreinem ($2R,4'R,8'R$)- α -Tocopherol (**1**) wurde 1963 von *Mayer et al.* publiziert.^[7] Das bis dahin bestehende Problem, ein reines Stereozentrum an C-2 zu generieren, konnte mittels Razematspaltung des 2-Carboxyethin-substituierten Chromans **18** gelöst werden. Dieses liess sich über die diastereoisomeren Chininsalze in seine Enantiomere spalten. Das reine Enantiomer konnte dann in wenigen Schritten in das Formylchroman **19** überführt werden, welches anschliessend in einer *Wittig*-Reaktion mit dem Triphenyl-

phosphoniumsalz von (3*R*,7*R*)-Hexahydrofarnesyl (**20**) zum 1',2'-Dehydro- α -tocopherylacetat (**21**) umgesetzt werden konnte (siehe *Abb. 1.11*). Nachfolgende Hydrierung und reduzierende Verseifung lieferte dann das optisch reine α -Tocopherol (**1**).

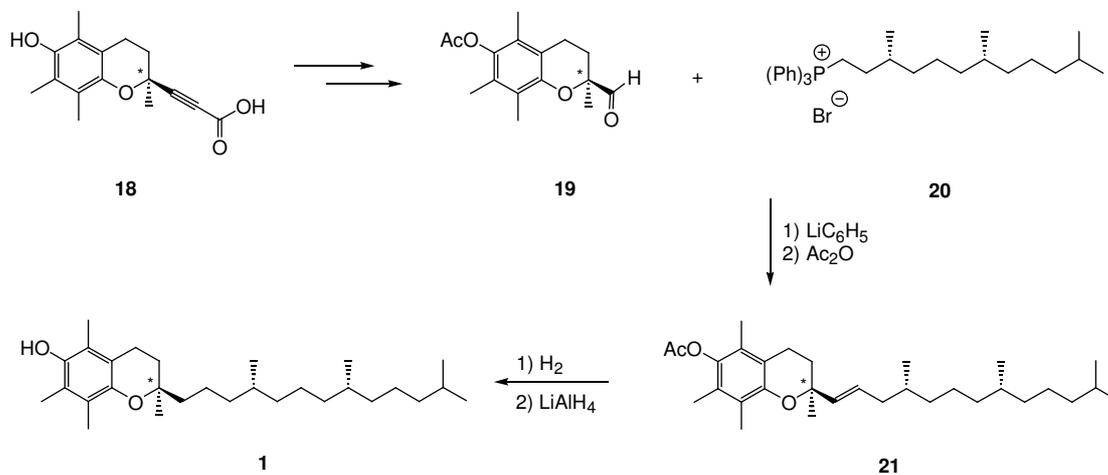


Abb. 1.11: Synthese von enantiomerenreinem α -Tocopherol (1) aus 18.^[53]

Danach wurden viele synthetische Methoden entwickelt für die stereoselektive Synthese der verschiedenen Isomere von α -Tocopherol, meistens jedoch von (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol (**1**), da dieses die grösste Vitamin E Aktivität besitzt.

1.7.2 Synthesen basierend auf optisch aktiven Chromanbausteinen

Eine besondere Herausforderung stellte dabei die Generierung des Stereozentrums an C-2 des Chromansystems von α -Tocopherol dar. Beim überwiegende Teil der in den letzten 25 Jahren entwickelten Synthesen von enantiomerenreinem α -Tocopherol (**1**) wurde dieses Problem über die Herstellung verschiedener optisch reiner Chromanbausteine (**22a-e**) gelöst, die unterschiedliche funktionelle Gruppen an C-2 tragen und in wenigen Schritten in das gewünschte α -Tocopherol (**1**) überführt werden können (siehe *Abb. 1.12*). Dazu wurden die verschiedenen Synthesebausteine **22a-e** in die entsprechenden Aldehyde **23** und **24** überführt, welche dann mit den Phosphoniumsalzen der isomerenreinen Seitenketten **20** bzw. **25** in einer Wittig-Reaktion mit anschliessender Hydrogenierung zu α -Tocopherol (**1**) umgesetzt wurden. Ein allgemeines Schema dieser Synthesen ist nachfolgend dargestellt (siehe *Abb. 1.12*). Die Ausbeuten dieser Transformationen, ausgehend von den Aldehyden **23** und **24**, betragen 60%^[54] bzw. 83%^[55].

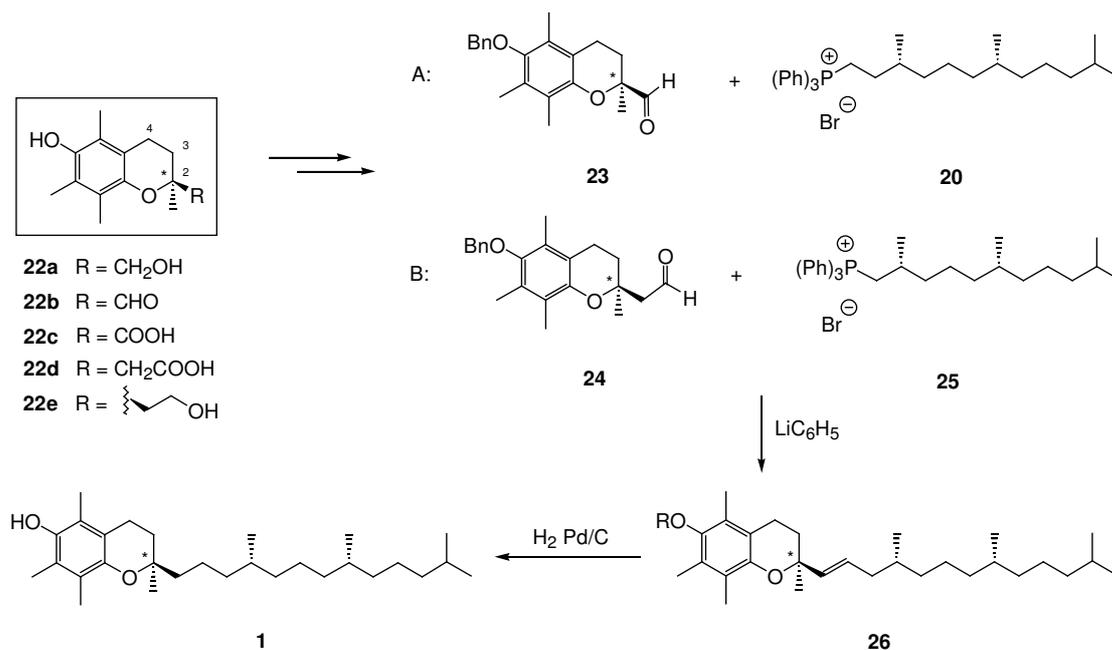


Abb. 1.12: Allgemeines Schema für die Synthese von enantiomerenreinem α -Tocopherol (**1**) aus diversen optisch reinen Chromanbausteinen (**22a-e**).

Der einfachste Weg für die Herstellung der enantiomerenreinen Chromanbausteine basiert auf der Auftrennung racemischer Gemische der Chromanbausteine selbst, entweder mittels klassischer optischer Resolution (Kristallisation), oder durch biologische Transformationen wie enzymkatalysierte kinetische Resolution. Dies gelang für **22c** und **22d** mittels Razematspaltung der diastereoisomeren α -Methylbenzylamin-Salze,^[55-58] sowie für **22a** und **22e** mittels Lipase katalysierter kinetischer Resolution,^[59, 60] wodurch die gewünschten Isomere optisch rein (97-99% *ee*), jedoch nur in niedrigen Ausbeuten (24-36%) erhalten werden konnten. Ein generelles Problem bei diesen Ansätzen liegt in der „overall“-Effektivität, da im besten Fall eine Ausbeuten von 50% erhalten werden kann, die jedoch in der Praxis niedriger liegt. Diese liess sich nur dann erhöhen, wenn das unerwünschte Isomer wieder effektiv in die racemische Ausgangsverbindung überführt werden konnte, oder durch Invertierung des stereogenen Zentrums in das gewollte Isomer umgewandelt wurde, was jedoch meist nicht gut gelang. Die Anwendung von optischer oder enzymatischer Resolution eignete sich besser, wenn diese auf einer früheren Synthesestufe durchgeführt wurde, da das ungewollte Isomer leichter zurückgewonnen werden konnte.

In den vergangenen Jahren konnten enormen Fortschritte in der enantioselektiven Katalyse erzielt werden. Dies eröffneten viele neue Synthesewege für die Herstellung der enantiomerenreinen Chromanbausteine **22a-e** durch die Verwendung diverser enantioselektiver katalytischer Prozesse oder chiraler Hilfsverbindungen in stöchiometrischen Mengen. Nachfolgend sind nun die bekanntesten Synthesen der verschiedenen Chromanbausteine **22a-e** beschrieben.

Synthesen von Chromanmethanol **22a** ($R = CH_2OH$)

Es wurden viele Synthesen für die enantiomerenreine Darstellung von **22a** entwickelt (siehe **Abb. 1.13**), welches in 3 Schritten, bei einer Ausbeute von ca. 44%, zu α -Tocopherol (**1**) umgesetzt werden kann.^[54] Die Ausbeuten, sowie die Anzahl der Reaktionsschritte bezieht sich auf die gesamte Synthese von **22a** inklusive des jeweiligen chiralen Vorläufers.

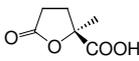
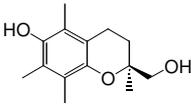
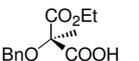
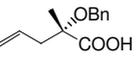
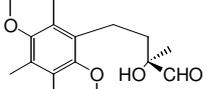
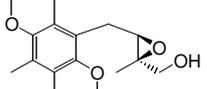
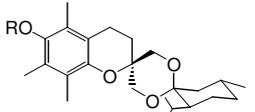
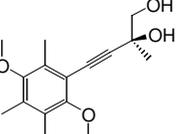
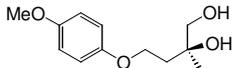
Methode:	chiraler Vorläufer:	Produkt:	Ausbeute und Reaktions-schritte (gesamt):	Ref.:
A	 27 (opt. rein)	 22a	14% (opt. rein) 10	[54]
A	 28 (opt. rein)	22a	7% (>97% ee) 11	[61]
B	 29 (97% ee)	22a	31% (99% ee) 12	[62]
C	 30 (>95% ee)	22a	12% (opt. rein) 6	[63]
C	 31	22a	31% (96% ee) 7	[64]
C	 32 (>95% ee)	22a	5% (96% ee) 8	[65]
C	 33 (99% ee)	22a	ca. 25% (99% ee) 8	[66]
C	 34 (96% ee)	22a	ca. 17% (96% ee) 8	[67]

Abb. 1.13: Synthesen von optisch reinem Chromanmethanol (**22a**) basierend auf optischer Resolution (A), biologischen Transformationen (B) oder asymmetrischen Synthesen (C).

Durch optischer Resolution mittels Chinin bzw. (*S*)-1-Phenylethylamin konnten die enantiomerenreinen Synthesebausteine **27**^[54] und **28**^[61] erhalten werden. Diese wurden dann in diversen Reaktionsschritten in den Chromansyntheton **22a** überführt. Die Gesamtausbeuten bei diesen Ansätzen war jedoch relativ gering.

Der Synthesebaustein **29**, konnten in optisch reiner Form über eine Lipasekatalysierte enantioselektive Hydrolyse des racemischen Methylesters von **29** erhalten werden.^[62] Aus diesem wurde anschliessend der Chromanbaustein **22a** hergestellt, wozu jedoch 12 Syntheseschritte nötig waren.

Eine der ersten asymmetrischen Synthesen von Chromanmethanol (**22a**) konnte durch *Sakito et al.* durch eine enantioselektive Grignard Reaktion von **35** mit Methylmagnesium-Iodid unter Verwendung einer chiralen Hilfsverbindung bewerkstelligt werden (siehe *Abb. 1.14*).^[63]

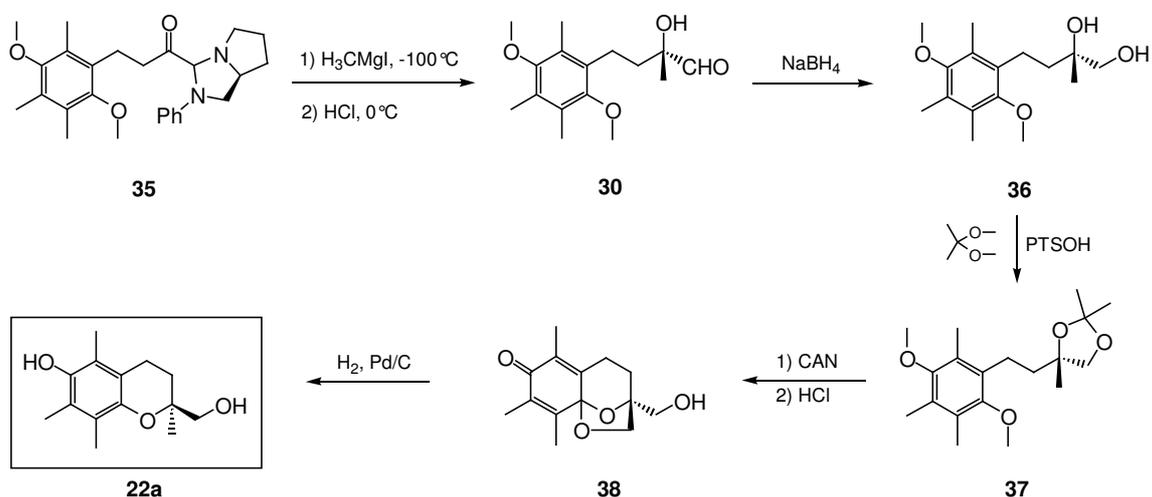


Abb. 1.14: Asymmetrische Synthese von Chromanmethanol (22a) durch Sakito et al.^[63]

Der erhaltene Aldehyd **30** wurde anschliessend zum Diol **36** reduziert und in das praktisch enantiomerenreine (96% *ee*) Acetal **37** überführt. Aus diesem konnte dann nach einer schon bekannten Prozedur^[61] in wenigen Schritten der Synthesebaustein **22a** synthetisiert werden. Die chirale Hilfsverbindung, (*S*)-2-Anilinomethylpyrrolidin, konnte nach der Hydrolyse relativ einfach wiedergewonnen werden. Trotz der relativ geringen Anzahl an Syntheseschritten war die Gesamtausbeute recht niedrig. Eine bessere Gesamtausbeute für die Synthese von **22a** wurde durch *Takabe et al.* mittels einer enantioselektiven Epoxidierung des olefinischen Vorläufers von **31** erhalten (siehe *Abb. 1.13*).^[64] Das so hergestellte Epoxid **31** liess sich in wenigen Schritten in das gewünschte Chromanmethanol **22a** überführen. Ein anderer Ansatz basiert auf eine von *Harada et al.* entwickelte enantioselektive Ketalisierungsreaktion des

prochiralen Diols von **32** mit (*R*)-Menthon.^[65] Das chirale Dispiroketal **32** wurde dabei in einem Diastereoisomerenüberschuss von ca. 55% erhalten, konnte jedoch durch Chromatographische Trennung vom ungewollten Diastereoisomer abgetrennt werden. Dies führte allerdings zu einer schlechte Gesamtausbeute. Ein etwas neuerer Ansatz wurde von *Tietze et al.* entwickelt.^[66, 67] Diese konnten die Diole **33** und **34** durch eine enantioselective *bis*-Hydroxylierung des entsprechenden Enyn-Vorläufers von **33** bzw. des olefinischen Vorläufers von **34** in einem Enantiomerenüberschuss von 84% bzw. 96% erhalten, wobei die optische Reinheit von **33** durch Umkristallisation auf 99% *ee* erhöht werden konnte.

Synthesen von Formylchroman **22b** (*R*= CHO)

Es wurden auch diverse Syntheseansätze entwickelt, um zum Chromanbaustein **22b** zu gelangen. Diese sind nachfolgend zusammengefasst (siehe *Abb. 1.15*). Die Ausbeuten, sowie die Anzahl der Reaktionsschritte bezieht sich auf die gesamte Synthese von **22b** inklusive des jeweiligen chiralen Vorläufers.

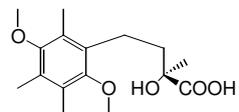
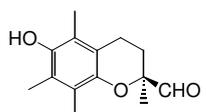
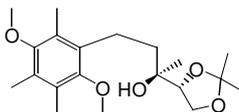
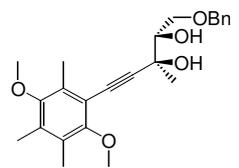
Methode:	chiraler Vorläufer:	Produkt:	Ausbeute und Reaktionsschritte (gesamt):	Ref.:
C	 39 (95% <i>ee</i>)	 22b	ca. 25% (95% <i>ee</i>) 7	[68]
C	 40 (88% <i>ee</i>)	22b	ca. 50% (opt. rein) 11	[69]
C	 41 (>95% <i>ee</i>)	22b	4% (opt. rein) 10	[70]

Abb. 1.15: Synthesen von optisch reinem Formylchroman (**22b**) basierend auf asymmetrischen Synthesen (C).

Bei einem von der Hoffmann-La Roche entwickelten Ansatz konnte die chirale Verbindung **39** in einer Enantiomerenreinheit von 95% über eine enantioselective Alkylierung des entsprechenden α -Ketoesters von **39** erhalten werden.^[68] Um die Alkylierung steuern zu können, wurde ein (-)-8-Phenylmenthol-Ester verwendet. Die nach der Verseifung erhaltene

Verbindung **39** wurde anschliessend in wenigen Schritten in den Aldehyd **22b** überführt. Ein ähnlicher Syntheseansatz von *Tietze et al.* lieferte optisch reines **22b** durch eine enantioselektive Methylierung des Keto-Vorläufers von **40**, bei der die Synthesevorstufe **40** in einem Diastereoisomerenüberschuss von 88% erhalten werden konnte.^[69] In letzterem Fall wurde eine recht hohe Gesamtausbeute erreicht, die Synthese ging jedoch von einem relativ teurem optisch reinen Vorläufer aus. Bei einem anderen Ansatz konnten *Tietze et al.* unter Verwendung von *Sharpless*-Bishydroxylierung den chiralen Baustein **41** (>95% *ee*) aus dem entsprechenden olefinischen Vorläufer herstellen.^[70] Die anschliessende Überführung in den Aldehyd **22b** gelang allerdings nur schlecht.

Synthese von Chromancarbonsäure **22c** ($R = \text{COOH}$)

Ein Ansatz für die asymmetrische Synthese der Chromancarbonsäure **22c** wurde von *Yoda et al.* entwickelt, mit dem diese in 8 Schritten mit einer recht guten Gesamtausbeute von ca. 35% erhalten werden konnte.^[71] Die Synthese basiert auf einer enantioselektiven Halo-Laktonisierung von **42** mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) unter Verwendung von Prolin als chirale Hilfsgruppe (siehe **Abb. 1.16**).

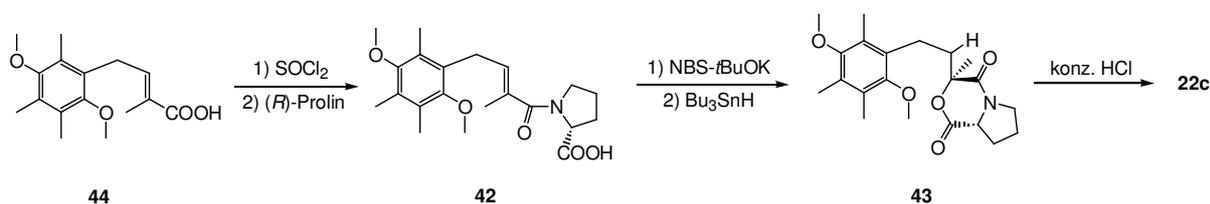


Abb. 1.16: Asymmetrische Synthese von Chromancarbonsäure (**22c**) durch *Yoda et al.*^[71]

Das so erhaltene Lakton **43** konntet anschliessend mit konzentrierter Salzsäure direkt zur praktisch optisch reinen (98% *ee*) Chromancarbonsäure **22c** umgesetzt werden. Der Synthesevorläufers **44** wurde zuvor in 4 Schritten aus geschütztem Trimethylhydrochinon in einer Ausbeute von ca. 45% erhalten.

Synthese von Chromanethanol **22e** ($R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)

Von *Takano et al.* wurde eine auf biologischer Transformation basierende Synthese von Chromanethanol entwickelt. Aus dem durch Fermentation in grossen Mengen zugänglichen (R) -Mevalonolacton **45** liess sich über das Diol **46** in 6 Schritten der optisch reine (>98% *ee*) Chromanbaustein (**22e**) in einer Ausbeute von 32% synthetisieren (siehe **Abb. 1.17**).^[72] Aus

dem so erhaltenen **22e** kann in fünf Schritten enantiomerenreines α -Tocopherol (**1**) in einer Ausbeute von ca. 30% hergestellt werden.^[55, 60]

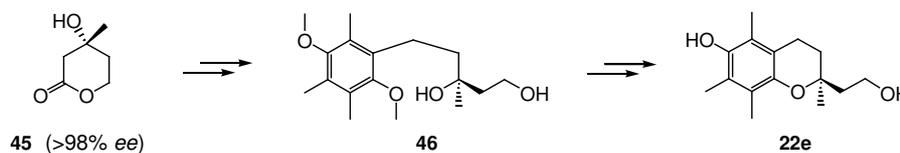


Abb. 1.17: Synthese des Chromanbausteins **22e** aus dem chiralen Vorläufer **45**.^[72]

1.7.3 Synthesen basierend auf enantioselectiven Zyklisierungen

Bei keinem der oben erwähnten Synthesen der verschiedenen Chromanbausteine wurde das Stereozentrum an C-2 während dem Chromanringschluss generiert. Die Chiralität an C-2 wurde schon vorher eingeführt, um danach durch eine stereospezifische Zyklisierung die optisch reine Chroman-Einheit erhalten zu können. Es existieren nur wenige Beispiele, bei denen die Chiralität an C-2 bei der Zyklisierung selbst gebildet wurde. Bei einer Zyklisierungsart wurden für die Steuerung der Zyklisierung chirale Hilfsgruppen verwendet. Ein erster Syntheseansatz dieser Art wurde durch *Solladie et al.* bewerkstelligt (siehe **Abb. 1.18**).^[73]

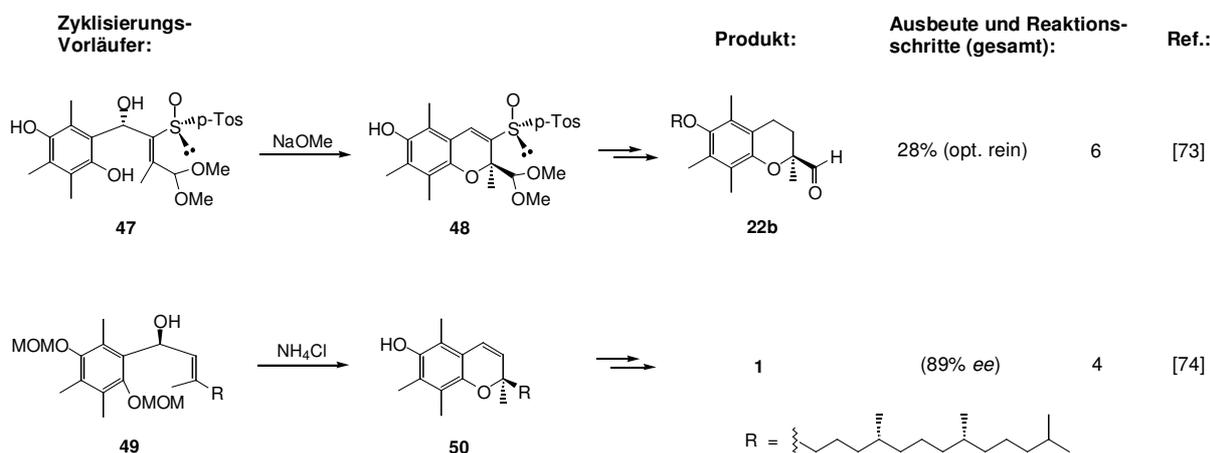


Abb. 1.18: Synthese des Chromanbausteins **50** und α -Tocopherol (**1**) durch enantioselective Zyklisierungen mittels chiraler Hilfsverbindungen.

Dazu verwendeten sie den Zyklisierungsvorläufer **47** der als chirale Hilfsgruppe eine Sulphoxid-Gruppe trägt. Nach der komplett stereoselektiven Zyklisierung (Allylumlagerung) konnte in wenigen schritten aus dem Zyklisierungsprodukt **48** der optisch reine

Chromanbaustein **22b** erhalten werden. Die Synthese der chiralen Hilfsgruppe (Sulphoxid), sowie des Zyklisierungsvorläufers war allerdings sehr aufwändig. Eine ähnliche Zyklisierung (Allylumlagerung) wurde von der Hoffmann-La Roche entwickelt, bei der durch die enantioselektive Zyklisierung des α -Tocopherolvorläufer **49** in wenigen Schritten α -Tocopherol (**1**) in einer Diastereoisomerenreinheit von 89% erhalten werden konnte.^[74] Die Ausbeuten waren bei diesem Syntheseansatz jedoch unbefriedigend.

Bei einer anderen Art von enantioselektiver Zyklisierung konnte der Ringschluss unter Verwendung chiraler Katalysatoren, als externer Träger der Chiralität, bewerkstelligt werden (siehe *Abb. 1.19*).^[75, 76]

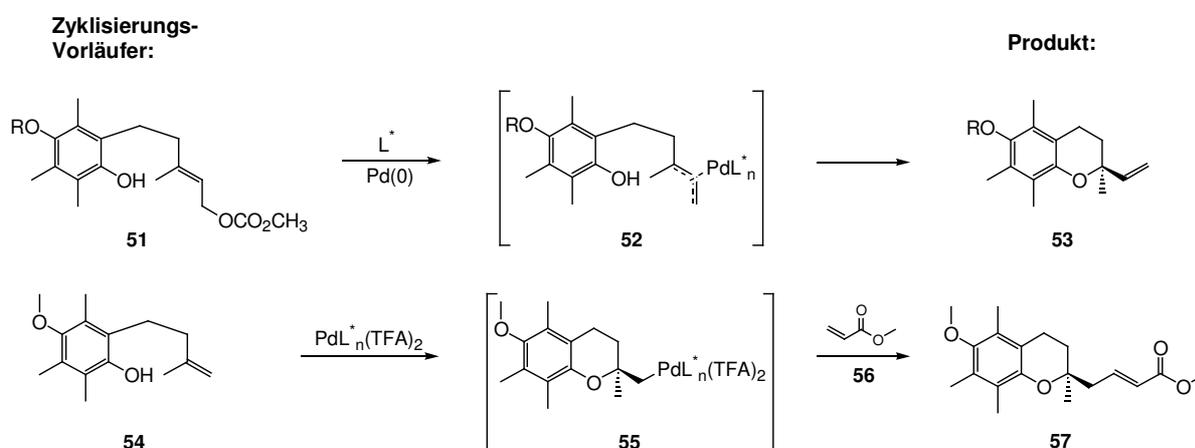


Abb. 1.19: Synthese der Chromanbausteine 53 und 57 mittels asymmetrischer katalytischer Reaktionen.

Ein solcher Ansatz wurde unter anderem von *Trost et al.* entwickelt. Diese konnten die enantioselektive Zyklisierung des Vorläufers **51** zum Chromanbaustein **53** mit Hilfe einer Palladium-katalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierung erreichen.^[75] Dazu verwendeten sie diverse chirale Palladium-Katalysatoren mit denen sie als bestes Resultat das Zyklisierungsprodukt **53** in einer Diastereoisomerenreinheit von 86% bei einer Ausbeute von 89% erhielten. Der Zyklisierungsvorläufer **51** konnte in 7 Schritten aus Trimethylhydrochinon synthetisiert werden, wodurch der Chromanbaustein **53** in einer Gesamtausbeute von 40% hergestellt werden konnte. Eine ähnliche recht effektive Synthesemethode wurde erst kürzlich durch *Tietze et al.* publiziert.^[76] Diese konnten den Synthesebaustein **57** über eine Palladium-katalysierte enantioselektive Domino-Reaktion des Zyklisierungsvorläufers **54** mit dem Olefin **56** in einer Ausbeute von 84%, bei einem Enantiomerenüberschuss von 96%, erhalten. Der Zyklisierungsvorläufer **54** liess sich in 4 Reaktionsschritten mit einer Ausbeute von 60% aus Trimethylhydrochinon herstellen wodurch der Chromanbaustein **57** in einer guten

Gesamtausbeute von 50% erhalten werden konnte. Dieser lässt sich wiederum in 5 Schritten mit einer Ausbeute von ca. 50% in das gewünschte α -Tocopherol (**1**) überführen.^[55, 76]

Synthesen basierend auf enantioselektiven Zyklisierungen stellen somit eine attraktive Methode zur Herstellung von enantiomerenreinem α -Tocopherol (**1**) dar, da dadurch der synthetische Aufwand meist verringert werden kann. Dies trifft vor Allem für die Herstellung des Chromanbausteines **57** zu.

1.7.4 Synthesen ausgehend von Phytol

Eine andere Strategie zur Generierung des Stereozentrums an C-2 von α -Tocopherol (**1**) wurde von *Inoue et al.*, sowie von *Takano et al.* und der Hoffmann-La Roche entwickelt (siehe **Abb. 1.20**). Diese Synthesen gehen alle von natürlichem Phytol aus, aus welchem unter Verwendung von *Sharpless*-Epoxidierung die Seitenkettenbausteine **58**,^[77] **59**^[78, 79] und **60**^[74] in hoher optischer Reinheit synthetisiert werden konnten.

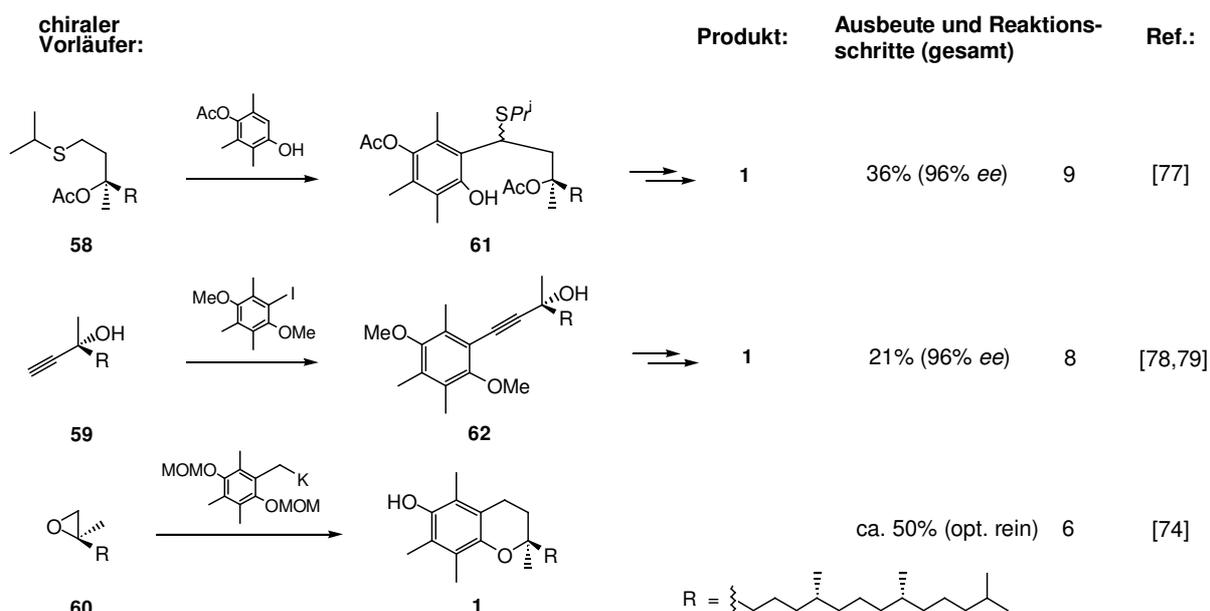
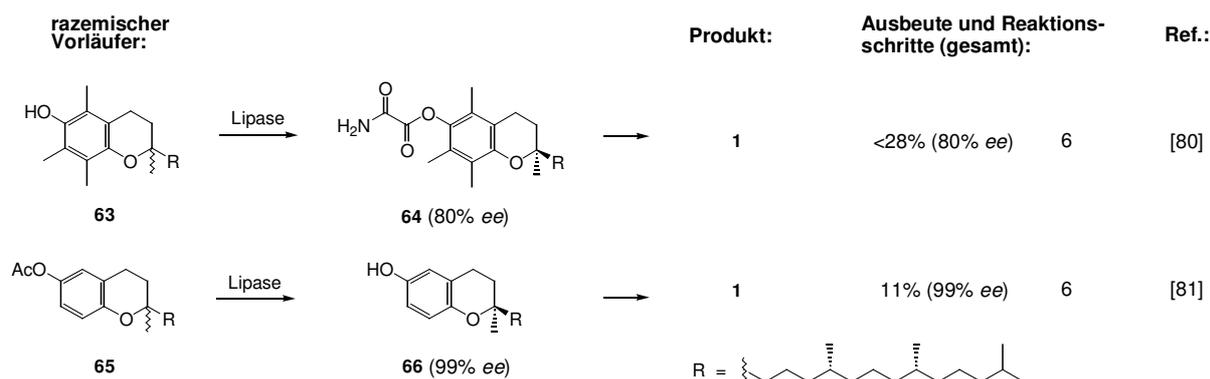


Abb. 1.20: Synthesen von enantiomerenreinem α -Tocopherol (**1**) über die chiralen Vorläufer **58-60**. Die Gesamtausbeute und die Anzahl der Reaktionsschritte bezieht sich auf die Synthese von **1** inklusive der jeweiligen chiralen Vorläufer.

Diesen wurden anschliessend mit dem entsprechenden Hydrochinonsystem gekoppelt, wodurch nach stereospezifischer Zyklisierung in wenigen Schritten das gewünschte α -Tocopherol (**1**) erhalten werden konnte.

1.7.5 Synthesen basierend auf enzymatische Resolution von Tocopherol-Derivaten

Eine weitere Strategie basiert auf der enzymatischen Resolution von Epimerengemischen verschiedener Tocopherol-Derivate (siehe *Abb. 1.21*). Die Gesamtausbeute und die Anzahl der Reaktionsschritte bezieht sich auf die Synthese von **1** inklusive der jeweiligen an C-2 razemischen Tocopherol-Vorläufer.



*Abb. 1.21: Synthesen von enantiomerenreinem α -Tocopherol (**1**) über die chiralen Tocopherol Derivate **64** und **66**.*

Die Herstellung von **64** und **66** konnte durch *Mizogushi et al.* über eine Lipase-katalysierte enantioselektive Hydrolyse des an C-2 razemischen α -Tocopherols **63** ^[80] und dem Tocol-Acetat **65** ^[81] bewerkstelligt werden. Dabei wurde die Verbindung **64** in 41% Ausbeute und 80% Diastereoisomerenüberschuss erhalten. Jedoch gelang die Umwandlung des ungewollten Diastereoisomers in das gewollte Produkt **1** durch Inversion des Stereozentrums an C-2 nur schlecht (Razemisierung).^[80] Bessere Resultate wurden durch die Lipase-katalysierte Hydrolyse des Tocol-Acetates von **65** erhalten, welches in 32% Ausbeute das praktisch optisch reine (>99% ee) Tocol **66** lieferte. Das nicht gewollte Diastereoisomer konnte wieder in ca. 70%iger Ausbeute in das razemische Tocol überführt werden. Wegen den Verlusten bei der enzymkatalysierten kinetischen Resolution wurden bei beiden Ansätzen jedoch nur schlechte Gesamtausbeuten erhalten.

1.7.6 Synthese der isoprenoiden Seitenkette

Obwohl die isoprenoiden Seitenkette von α -Tocopherol (**1**) relativ leicht über das aus natürlichen Quellen erhältliche Phytol erhalten werden kann,^[53, 55] wurden ebenfalls grosse

durch die enantioselektive Isomerisierung von Allylaminen.^[89, 90] Damit konnten die Synthesebausteine **72-74** in praktisch optisch reiner Form (97-99% ee) zugänglich gemacht werden. Die Synthese von enantiomerenreinem **73** gelang ebenfalls durch enantioselektive Carboaluminierung in Kombination mit Umkristallisierung,^[91] sowie durch stereospezifische Claisen-Umlagerungen.^[92, 93]

Mitte der 80'er Jahre wurde von der Hoffmann-La Roche AG, basierend auf den oben erwähnten Pionierarbeiten von *Noyori et al.*, ein asymmetrischer katalytischer Hydrierungsprozess entwickelt, der die enantiomerenreine Synthese der chiralen Seitenkette ermöglichte.^[94, 95] Diese Prozesse waren so effizient, dass sie in etwas abgewandelter Form auch in der Industrie für die Herstellung grösserer Mengen der isoprenoiden Seitenkette von α -Tocopherol (**1**) verwendet werden konnten (siehe **Abb. 1.23**).^[96, 97]

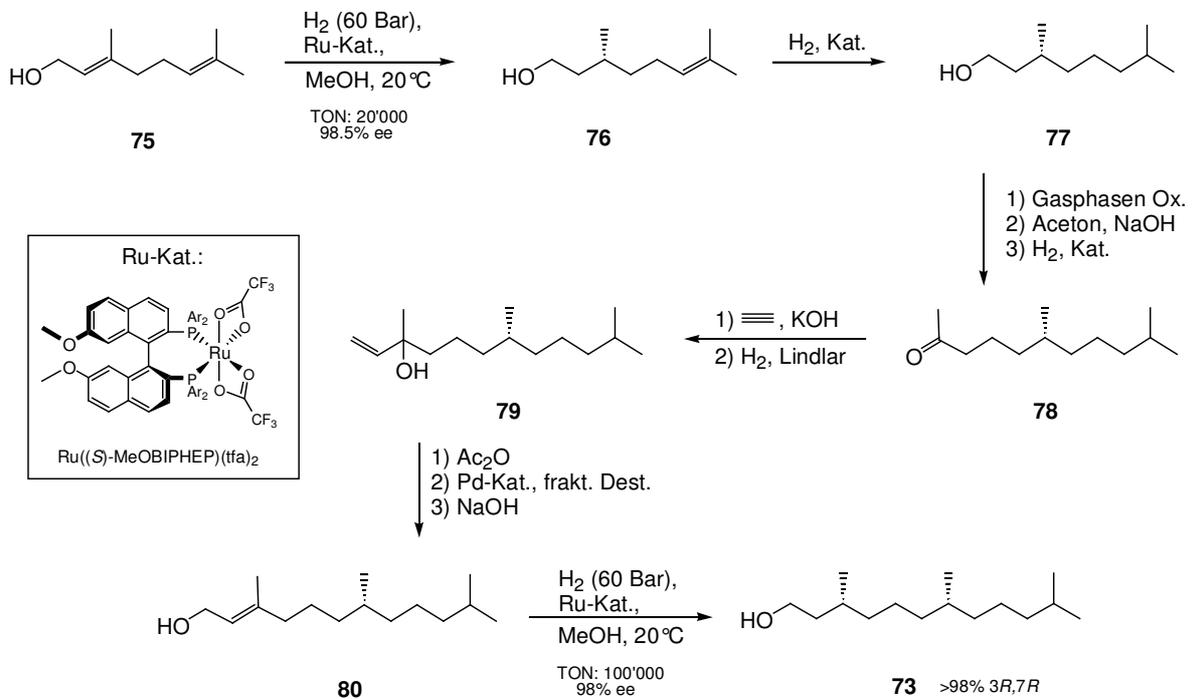


Abb. 1.23: Grosstechnische Herstellung der chiralen Seitenkette von (2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -Tocopherol **1** entwickelt von Roche.^[96, 97]

Die zwei wichtigsten Schritte in dieser Synthese sind die enantioselektive Hydrogenierung der Alkohole **75** und **80**. Es hat sich gezeigt, dass diese unter der Verwendung des Ruthenium-Katalysators $\text{Ru}((S)\text{-MeOBIPHEP})(\text{tfa})_2$ sehr gut bewerkstelligt werden kann. Mit diesem konnten für diese Reaktionen Umsatzzahlen (turn over number) von 20'000 bzw. 100'000 und Enantiomerenüberschüsse von 98.5% und 98% erzielt werden, wodurch der C_{15} -Seitenketten-Alkohol **73** in >98% (*R,R*)-Konfiguration erhalten werden konnte. Eine Hauptschwierigkeit bei

dieser Synthese ist allerdings die Auftrennung der E/Z-Isomere von **80** bzw. des Acetats von **80** durch fraktionierte Destillation, vor allem für grosse Mengen.

Die in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen Synthesen zeigen, dass bis heute keine ökonomisch sinnvolle Totalsynthese von (2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -Tocopherol (**1**) bewerkstelligt werden konnte, auch wenn durch die enantioselektive Katalyse grosse Erfolge bei der Einführung der stereogenen Zentren, speziell die der Seitenkette, erzielt wurden. Die Synthesen der Substrate für die enantioselektiven Katalysen, als auch die Methoden zur Kopplung der einzelnen Bausteine, sind bei weitem zu lang und zu teuer.

1.7.7 Industrielle Tocopherolsynthese

Zwei verschiedene Formen von α -Tocopherol (**1**) werden heute für die Verwendung in der Futtermittel-, Nahrungsmittel- und Pharmaindustrie produziert. Das all-razemische (*all-rac*)-**1** („synthetisches Vitamin E“) und das enantiomerenreine (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol (**1**). Obwohl das razemische α -Tocopherol im Gegensatz zum enantiomerenreinen α -Tocopherol eine geringere biologische Aktivität aufweist, besitzt es dennoch die grössere kommerzielle Bedeutung, da es relativ einfach in grosstechnischen Mengen synthetisiert werden kann. Pro Jahr werden davon mehr als 25'000 Tonnen produziert, von dem der grösste Teil für die Futtermittelindustrie verwendet wird (siehe **Abb. 1.24**). Nur gerade 2% der Weltproduktion von synthetischem Vitamin E gelangt in die Nahrungsmittelindustrie.

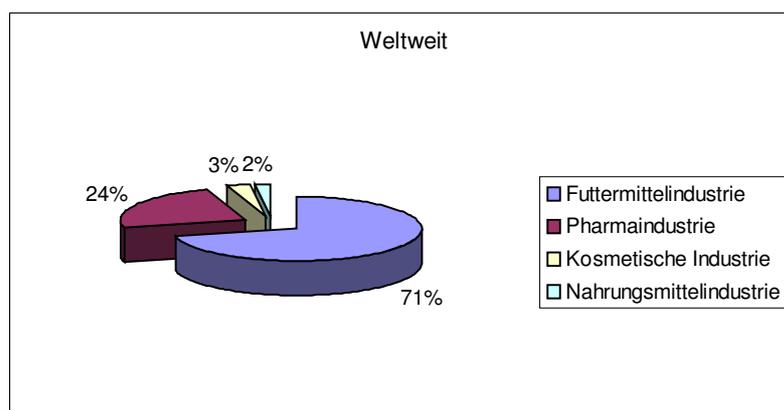


Abb. 1.24: Verwendungsbereiche von all-razemischem α -Tocopherol **1**.

Für die Synthese von all-razemischem α -Tocopherol (**1**) wird Trimethylhydrochinon (**81**) und all-razemisches Isophytol (**82**) verwendet. Diese werden unter Säurekatalyse zum (*all-rac*)- α -Tocopherol (**1**) kondensiert (siehe **Abb. 1.25**).^[98, 99] Als Katalysator können *Lewis*- und *Brönsted*-Säuren verwendet werden.^[100] Bis heute wird stetig nach neuen effizienteren

Die freien Positionen am Aromaten werden mittels einer *Mannich*-Reaktion mit Morpholin und Formaldehyd aminomethyliert, wodurch das *Mannich*-Produkt **83** gebildet wird. Dieses wird anschliessend durch katalytische Hydrierung entfernt und in das α -Tocopherol (**1**) überführt. Mit diesen Permethylierungsverfahren werden weltweit etwa 2000 Tonnen enantiomerenreines α -Tocopherol (**1**) pro Jahr hergestellt.

2 Problemstellung, Zielsetzung

Bei der von der Tocopherol-Cyclase katalysierten Zyklisierung des γ -Tocopherol-Vorläufers **11** zu γ -Tocopherol (**3**) (siehe *Abb. 2.1*) findet eine starke enzymatische Kontrolle der Konformation des Substrates statt. Durch zusätzliche ideale Positionierung einer im aktiven Zentrum befindlichen Carbonsäure kann die Doppelbindung protoniert werden, wodurch ein enantioselektiver Chromanolringschluss unter physiologischen Bedingungen ermöglicht wird.

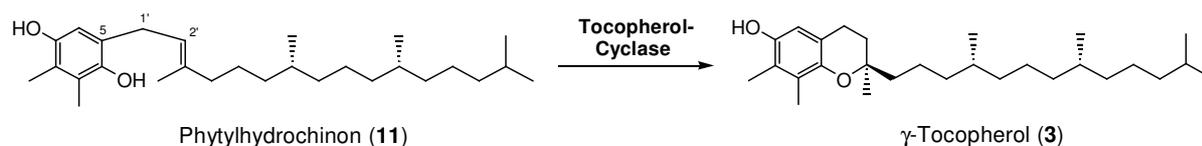


Abb. 2.1: Stereoselektive Zyklisierung von (11) zu γ -Tocopherol (3) katalysiert durch das Enzym Tocopherol-Cyclase.

Carbonsäuren sind in der Regel nicht stark genug, um die Doppelbindung des Zyklisierungsvorläufers zu protonieren. Durch spezielle Gegebenheiten im Enzym, wie zum Beispiel im Fall der Squalen-Cyclase (siehe *Abb. 1.9* in Kapitel 1.5), kann die Säurestärke der katalytisch aktiven Carbonsäure jedoch weitaus höher liegen.

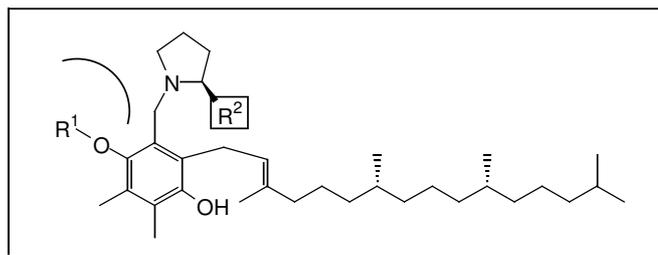
Will man die Zyklisierung auf chemischem Wege durchführen, fehlen diese enzymspezifischen Voraussetzungen. Daher lässt sich dieser Ringschluss nur mittels starken *Brönsted*-Säuren bei erhöhten Temperaturen oder *Lewis*-Säuren realisieren. Zudem sind die so erhaltenen Zyklisierungsprodukte racemisch. Solche unselektive Zyklisierungen unter Verwendung von starken *Brönsted*-Säuren wurden in einem kürzlich erschienenen Patent der Firma Hoffmann-La Roche beschrieben.^[108] Beispiele für enantioselektive Zyklisierungen gibt es, wie in der Einleitung gezeigt, allerdings nur wenige.^[73-75] Dabei wurden die Zyklisierungen durch ein chirales Auxilliar^[73, 74] oder mittels eines chiralen Katalysators^[75, 76] gesteuert.

Das Ziel dieser Arbeit war es, eine Modellverbindung für die Nachahmung der enzymkatalysierten Zyklisierung zu finden, d. h. eine komplett neue Synthesestrategie für die Herstellung von enantiomerenreinem α -Tocopherol (**1**) (Vitamin E).

Eine solche Modellverbindung soll mehrere Eigenschaften erfüllen:

1. Sie sollte die Rotation um die Bindungen C(5)-C(1') bzw. C(1')-C(2') einschränken, um eine enzym-ähnliche Orientierung und eine optimale Distanz (ca. 3-4 Å) der phenolischen OH-Gruppe relativ zur Doppelbindung zu erzeugen.
2. Sie sollte eine enantiofacial-differenzierende Protonierung der Doppelbindung ermöglichen.

Aufgrund von „Molecular-modelling“-Berechnungen ^[109, 110] wurde angenommen, dass Modellverbindungen mit der allgemeinen Struktur von **84** diese Voraussetzungen erfüllen (siehe **Abb. 2.2**). Das Grundgerüst von **84** besteht aus dem γ -Tocopherolvorläufer **11** mit einem Substituent (R^1) an einer der Phenolgruppen. Die ansonsten beim γ -Tocopherolvorläufer **11** freien Position am aromatischen Ring ist mit einem auf Prolin basierenden Substituenten, an dem eine saure Gruppe (R^2) angebracht ist, substituiert.



84

Abb. 2.2: Allgemeine Struktur möglicher Modellverbindungen für den enantioselektiven Chromanolringschluss.

Der Prolinsubstituent mit dem sauren Rest R^2 sollte die Funktion der chirale Hilfsgruppe übernehmen. Die Wahl fiel auf einen Prolinsubstituenten, da Prolin und dessen Derivate unter Anderem schon viele Male erfolgreich in der enantioselektiven Katalyse eingesetzt wurden.^[96, 111] Ebenso wurde Prolin vor ein paar Jahren als Katalysator für enantioselektive Aldolreaktionen wiederentdeckt.^[112] In diesem Fall sollte die Hauptfunktion der chiralen, sauren Hilfsgruppe darin bestehen, eine enantioselektive Protonierung der Doppelbindung zu erreichen, und damit den Ringschluss einzuleiten.

Als Schutzgruppe R^1 schien eine grosse, sterisch anspruchsvolle Gruppe vorteilhaft, da die Berechnungen darauf hindeuteten, dass bei voluminösen R^1 die saure Funktion des Prolinrestes „unterhalb“ der Doppelbindung der lipophilen Seitenkette positioniert ist, während die phenolische OH-Gruppe „oberhalb“ der Doppelbindung in ca. 4Å Distanz angeordnet ist.

Das Design der Modellverbindungen **84** wurde so gewählt, dass nach erfolgter Zyklisierung die chirale Hilfsgruppe durch katalytische Hydrierung leicht wieder entfernt, und nach anschliessender Hydrolyse des Substituenten R^1 direkt das gewünschte α -Tocopherol (**1**) erhalten werden kann (siehe **Abb. 2.3**).

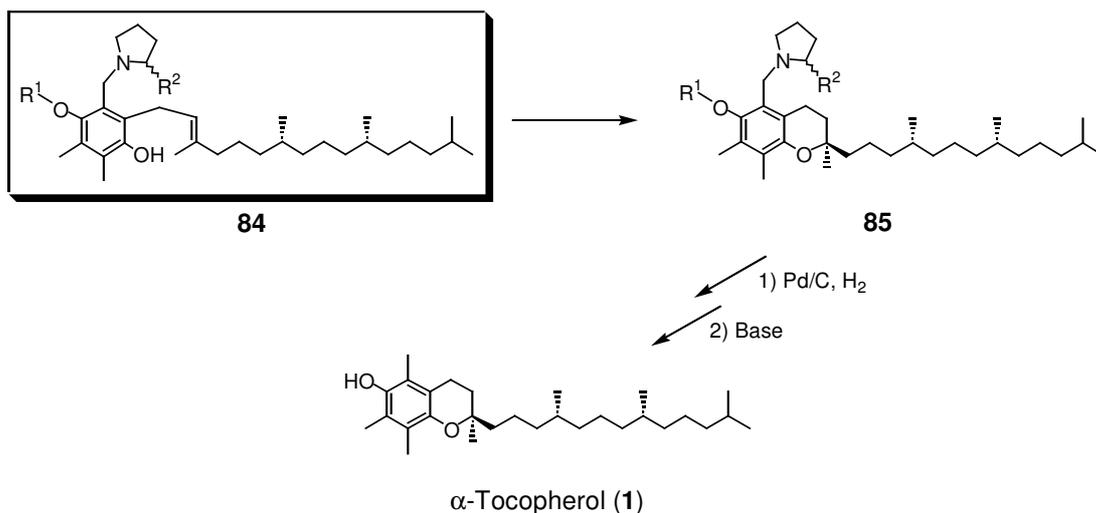


Abb. 2.3: Synthesestrategie zur Herstellung von α -Tocopherol(1) aus den Modellverbindungen **84**.

Ein erstes Ziel dieser Arbeit war es, ausgehend von Phytylhydrochinon, einen Syntheseweg für die Herstellung verschiedener diastereoisomerenreiner Modellverbindung basierend auf der Struktur von **84** zu entwickeln. Um die Anwendbarkeit des oben dargestellten Konzepts zu überprüfen, sollte anschliessend geeignete Reaktionsbedingungen für diastereoselektive Zyklisierungen gefunden werden, entweder intramolekular, oder mit Hilfe einer externen Säure (*Brönsted*- bzw. *Lewis*-Säure).

Durch Strukturoptimierung der chiralen Hilfsgruppe von **84** und Variation der Reaktionsparameter sollten schlussendlich geeignete Bedingungen für eine Zyklisierung mit hoher Diastereoselektivität gefunden werden.

3 Eigene Arbeiten

3.1 Modellverbindung 85

Als erste Modellverbindung wurde der Zyklisierungsvorläufer **85** synthetisiert (siehe *Abb. 3.1*). Als chirale Hilfsgruppe wurde Prolin gewählt, um einen möglichen Einfluss auf die Stereoselektivität der geplanten Zyklisierungsreaktionen zu erhalten. Als sterisch anspruchsvolle Schutzgruppe für das Hydrochinonsystem wurde ein Pivaloyl-Substituent verwendet. Die retrosynthetische Analyse der Modellverbindung **85** ist nachfolgend dargestellt.

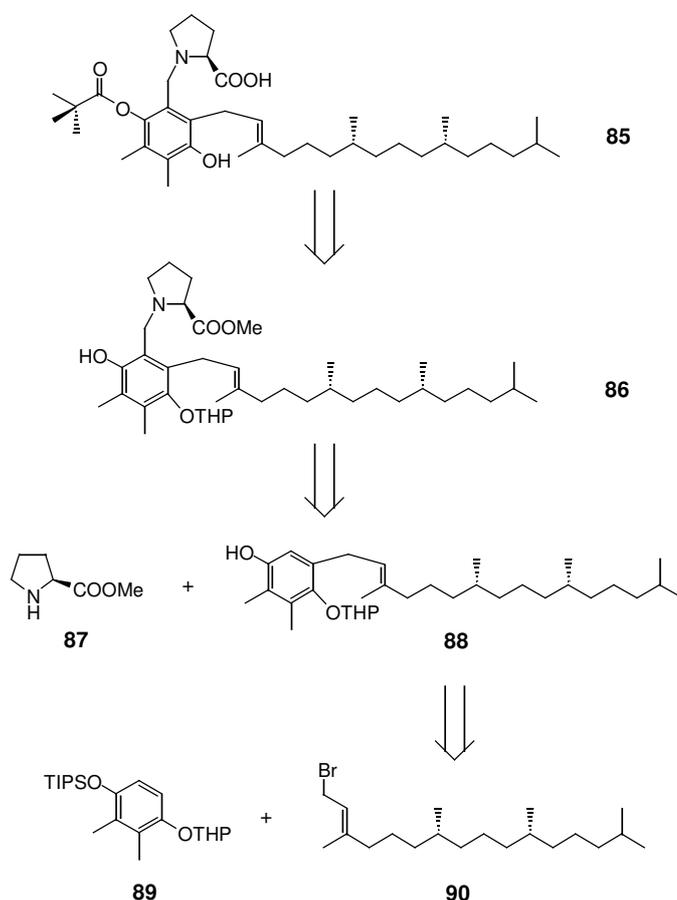


Abb. 3.1: Retrosynthetische Analyse der Modellverbindung 85.

Das Zielmolekül **85** kann aus der Verbindung **86** durch Veresterung mit Pivaloylchlorid und nachfolgender Entfernung der THP- und der Methylester-Schutzgruppe erhalten werden. Die Verbindung **86** lässt sich aus **88** mittels einer *Mannich*-Reaktion mit Prolinmethylester (**87**) herstellen. Das phytylsubstituierte Dimethylhydrochinon **88** kann wiederum über eine Cupratkupplung des aus natürlichem Phytol zugänglichen Bromids **90** mit dem doppelt

geschützten Hydrochinon **89** erhalten werden. Der Schlüsselschritt in dieser Synthese ist die *Mannich*-Reaktion der Verbindung **88** mit Prolinmethylester.

Bei der *Mannich*-Reaktion wird in der Regel eine CH-aktivierte Verbindung mit einem Amin in Gegenwart eines Aldehyds, meistens Formaldehyd, kondensiert.^[113] In der Literatur ist bekannt, dass für diese Reaktion als Amin-Komponente auch eine Aminosäure verwendet werden kann.^[114-117] Die ersten Reaktionen dieser Art wurden mit Phenolen und einfachen Aminosäuren durchgeführt.^[118, 119] Bis jetzt sind nur wenige Veröffentlichungen bekannt, bei denen Prolin als Amin-Komponente verwendet wurde.^[120-124] Dabei wurden allerdings nie Hydrochinonderivate als CH-aktivierte Verbindungen benutzt. Die Entwicklung der *Mannich*-Reaktion von **88** mit Prolinmethylester stand daher bei dieser Synthese im Vordergrund.

3.1.1 Entwicklung der *Mannich*-Reaktion

Ein Hauptproblem bei der Entwicklung der *Mannich*-Reaktion mit Prolinmethylester war die Suche nach geeigneten Reaktionsbedingungen unter denen keine Razemisierung des Prolin-Stereozentrums stattfindet. Diese Reaktion wurde daher zuerst anhand einer Modellreaktion getestet, bei der 2,4-Dimethylphenol (**91**) als CH-aktivierte Verbindung verwendet wurde (siehe *Abb. 3.2*).^[125] Anschliessend wurde das nach der *Mannich*-Reaktion erhaltene Produkt (*S*)-**92** mit dem *Mosher*-Säurechlorid (*R*)-**93** in den *Mosher*-Ester **94 (A)** überführt,^[126] welches mit ¹⁹F-NMR auf dessen Diastereoisomerenreinheit hin überprüft werden konnte. Die in der Literatur^[115] beschriebenen *Mannich*-Reaktionen mit Aminosäuren wurden in EtOH bei ca. 85°C durchgeführt und jeweils ein Äquivalent *Mannich*-Reagenz eingesetzt. Diese Reaktionsbedingungen konnten für Prolinmethylester nicht direkt verwendet werden, da dieses nur als Hydrochlorid-Salz (*S*)-**87·HCl** käuflich ist. Das Hydrochlorid wurde daher zu Beginn der Reaktion zuerst mit einer äquimolaren Menge von Triethylamin neutralisiert. Zudem wurde anstatt einem Äquivalent 4 Äquivalente *Mannich*-Reagenz eingesetzt und Methanol anstatt Ethanol als Lösungsmittel verwendet. Diese Reaktionsbedingungen führten allerdings zu einer 15 %'igen Razemisierung am Prolin-Stereozentrum (Rkt. A, Spektrum A). Da vermutlich die Verwendung von Triethylamin die Razemisierung verursachte, wurde das Hydrochlorid von (*S*)-**87·HCl** durch basische Extraktion entfernt, wodurch dieses anschliessend als freies Amin für die *Mannich*-Reaktion verwendet werden konnte. Zusätzlich wurde die Reaktionstemperatur von 80°C^[115] auf 45 °C gesenkt und die Menge an *Mannich*-Reagenz von 4 auf 5 Äquivalente erhöht (Rkt. B). Der *Mosher*-Ester **94 (B)** des so erhaltenen *Mannich*-Produktes (*S*)-**92** zeigte im ¹⁹F-NMR Spektrum nur 2% des anderen Diastereoisomers (Spektrum B). Das gleiche

Ergebnis wurde erhalten, wenn die *Mannich*-Reaktion mit dem (*R*)-Prolinmethylester unter denselben Reaktionsbedingungen durchgeführt wurde (Rkt. C, Spektrum C).

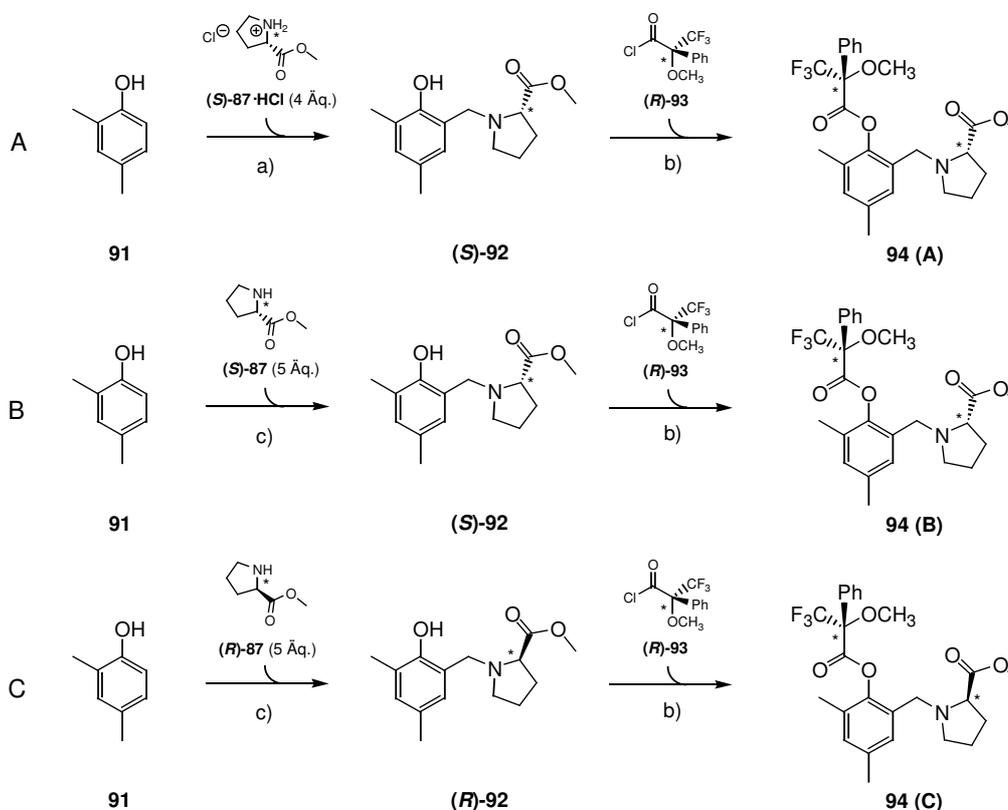
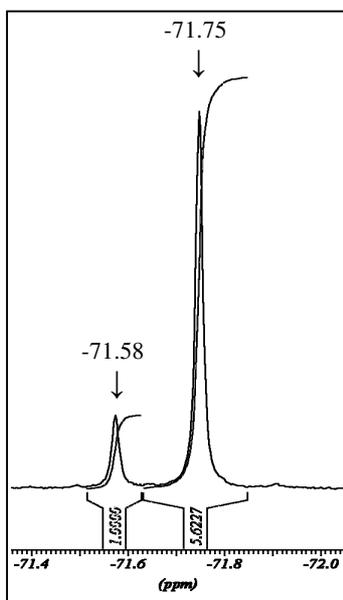
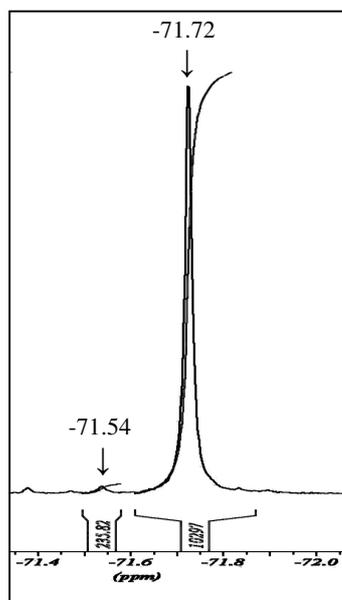
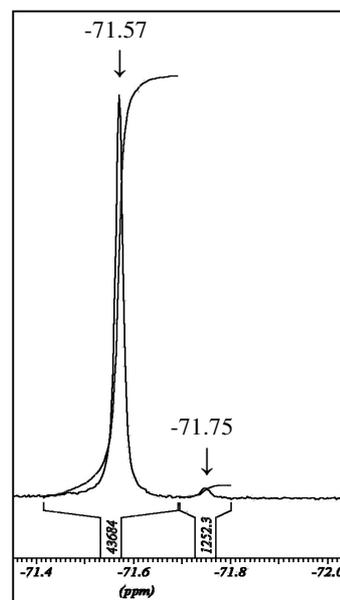
A: ^{19}F -NMR von **94 (A)**:B: ^{19}F -NMR von **94 (B)**:C: ^{19}F -NMR von **94 (C)**:

Abb. 3.2 Oben: a) i. (*S*)-87·HCl, Et_3N , MeOH, RT, 15Min.; ii. **91**, H_2CO (35% in H_2O), 80°C , 16h; 70%; b) (*R*)-93, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 16h; 75-80%;^[126] c) (*S*)-87, 6 Äq. H_2CO (35% in H_2O), MeOH, 45°C , 28h; 70-80%. **Unten:** ^{19}F -NMR-Spektren der (*R*)-(-)-MTPA-Derivate der Mannich-Produkte aus den Reaktionen A, B und C.^[125]

Mit dieser Modellreaktion konnte somit gezeigt werden, dass es möglich ist, die *Mannich*-Reaktion mit Prolinmethylester unter Verwendung von Phenolen als CH-aktivierte Verbindungen, ohne Razemisierung des Stereozentrums von Prolin durchzuführen.^[125] Dies setzt jedoch eine genaue Kontrolle der jeweils verwendeten Reaktionsbedingungen voraus.

3.1.2 Synthese von 85

Für die Herstellung der Verbindung **85** musste zuerst der Vorläufer **88** synthetisiert werden, der für die *Mannich*-Reaktion verwendet werden sollte (siehe *Abb. 3.3*).

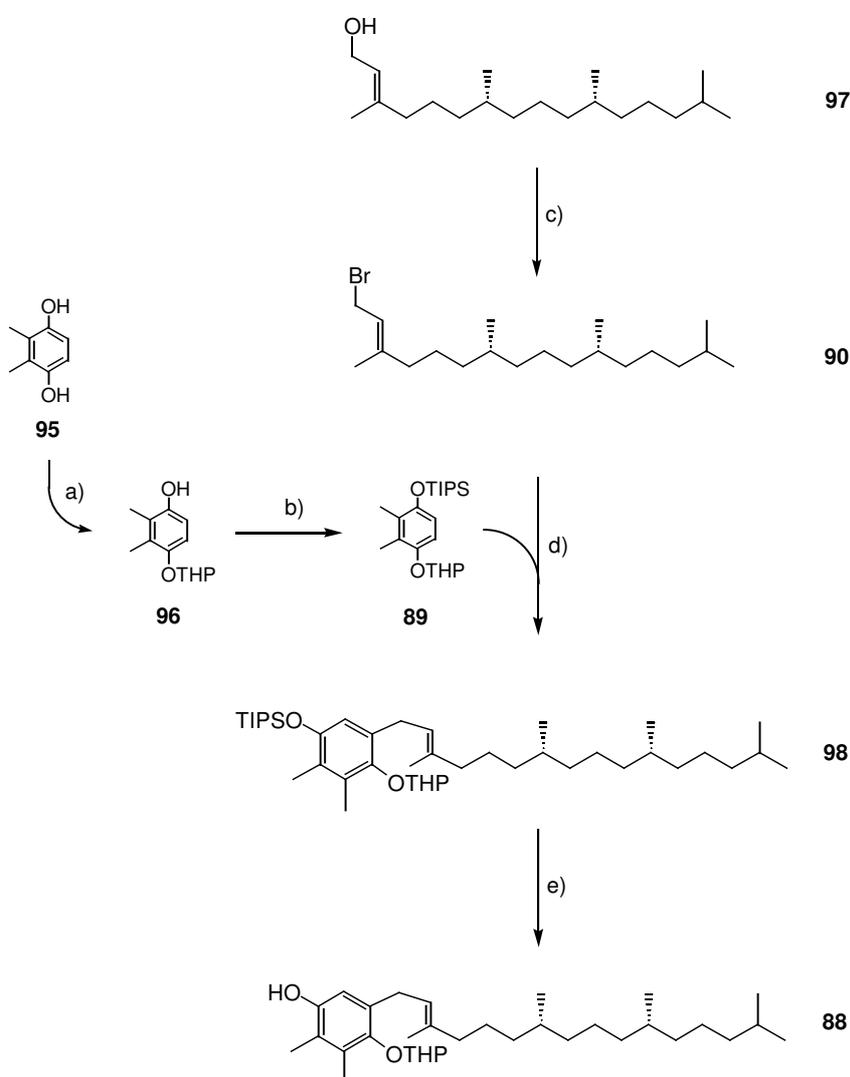


Abb. 3.3: a) 2,3-Dihydropyran, kat. *p*-TsOH, THF, 4.5h, 51%;^[127] b) i. NaH, 0°C, 15 Min; ii. TIPS-Cl, 3h, RT, 84%; c) PBr₃, THF, 0°C, 15 Min., 81%;^[128] d) i. **89**, *n*-BuLi, TMEDA, Et₂O, 3h, 0°C; ii. **90**, CuBr, Et₂O, -20°C-RT, 4h, 90%;^[128] e) TBAF, THF, RT, 1h, 98%.

Als Ausgangsverbindungen wurde natürliches isomerenreines Phytol (E:Z = 99:1) (**97**) und käufliches 2,3-Dimethylhydrochinon **95** verwendet. Da in einem späteren Syntheseschritt mit dem Hydrochinonsystem eine Cuprat-Reaktion durchgeführt werden sollte, mussten zuerst die beiden Hydroxy-Funktionen geschützt werden. Dazu wurden zwei verschiedene Schutzgruppen verwendet, um diese später wieder selektiv abspalten zu können. Die Schutzgruppen wurden zudem so gewählt, dass die nachfolgende Substitutionsreaktion möglichst regioselektiv an einer Position des geschützten Hydrochinons durchgeführt werden kann, um die Bildung von Regioisomeren zu vermeiden. Zu diesem Zweck wurde Tetrahydropyranyl (THP) und Triisopropylsilyl (TIPS) als Schutzgruppen verwendet, da die THP-Schutzgruppe Lithierungen in *ortho*-Stellung dirigiert^[129] und die TIPS-Schutzgruppe aufgrund ihrer Grösse Substitutionen in seiner direkten Nachbarschaft unterdrückt.^[130]

Als erstes wurde aus dem 2,3-Dimethylhydrochinon **95** mit 2,3-Dihydropyran der THP-Ether **96** hergestellt.^[127] Die Ausbeute betrug dabei 51%. Anschliessend wurde das monogeschützte Hydrochinon **96** mit NaH deprotoniert und mit TIPS-Chlorid in den Silylether **89** überführt. Mit diesem geschützten Hydrochinon **89** wurde dann zusammen mit dem Phytylbromid **90**, das zuvor mit PBr₃ aus dem Phytylalkohol **97** hergestellt wurde, eine Cuprat-Reaktion durchgeführt,^[128] wodurch das phytylsubstituierte Hydrochinon **98** in 90%'iger Ausbeute, bezogen auf den eingesetzten Phytylalkohol **97**, erhalten werden konnte. Dabei wurde ein zweifacher Überschuss des digeschützte Hydrochinons **89** verwendet. Wie erwartet verlief die Cuprat-Reaktion komplett regioselektiv. Als letzter Schritt wurde die TIPS-Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) entfernt, worauf der Vorläufer für die *Mannich*-Reaktion in 98 %'iger Ausbeute erhalten werden konnte.

Die Verbindung **88** wurde anschliessend auf deren E/Z-Reinheit hin überprüft. Dies konnte anhand der unterschiedlichen ¹H-NMR-Signale der olefinischen Methylgruppen der beiden E/Z-Isomere von **88** erreicht werden. Die Zuordnung des kleineren Signals zur Methylgruppe des Z-Isomers gelang mittels 2D-NMR-Spektroskopie (NOESY). Das E:Z-Verhältnis betrug ca. 97:3 (siehe *Abb. 3.4*). Der Z-Isomerenanteil des für die Herstellung von **88** verwendeten Phytylalkohols (**97**) betrug etwa 1% (NMR). Somit fand bei der Cupratkupplung eine geringfügige Isomerisierung statt. Da jedoch der Anteil des Z-Isomers mit 3% gering war, wurde auf eine Trennung verzichtet. Bei den nach der *Mannich*-Reaktion erhaltenen Verbindungen konnte die E/Z-Reinheit nicht mehr in gleicher Weise bestimmt werden, da die ¹H-NMR-Signale für die Methylgruppe durch andere überlagert wurden. Somit war der Z-Anteil bei der Endverbindung **85** unbekannt, allerdings lag dieser mit grosser Wahrscheinlichkeit unter 5 %, da bei den nach der Cupratkupplung durchgeführten Reaktionen keine weitere

Isomerisierungsgefahr für die Doppelbindung bestand. Zudem zeigten die Analysen der Reaktionsprodukte keine Verunreinigungen welche auf einen grösseren *Z*-Anteil hätten schliessen lassen.

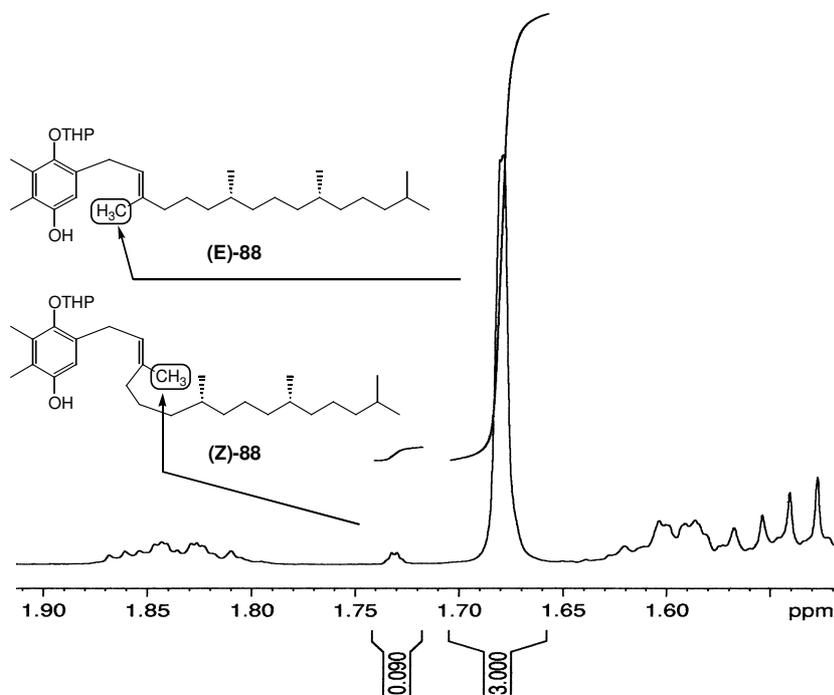


Abb. 3.4: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **88**.

Mit dem Vorläufer **88** wurde dann die zuvor an der Modellreaktion entwickelte *Mannich*-Reaktion durchgeführt. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte jedoch keine Produktbildung beobachtet werden. Erst als die Reaktionstemperatur auf 80°C erhöht wurde, konnte mit 17 Äquivalenten (*S*)-Prolinmethylester (**S**)-**87** nach 24 Stunden das gewünschte *Mannich*-Produkt **99** in 65%iger Ausbeute erhalten werden. Danach wurde die freie Hydroxy-Gruppe mit Pivaloylchlorid geschützt und der THP-Ether mittels wässriger HCl entfernt. Verseifung des Methylesters von **101** gelang mit der starken Base KOSiMe_3 , ohne gleichzeitige Abspaltung der Pivaloyl-Schutzgruppe, worauf die gewünschte Modellverbindung **85** in einer Ausbeute von 94% erhalten werden konnte (siehe Abb. 3.5).

Da für die *Mannich*-Reaktion drastischere Bedingungen als bei der Modellreaktion verwendet wurden, stellte sich die Frage, ob die Verbindung **85** ebenfalls isomerenrein erhalten werden konnte. Die NMR-Spektren der nach der *Mannich*-Reaktion erhaltenen Verbindungen (**99-101** sowie **85**) zeigten nie die Anwesenheit einer anderen diastereoisomeren Verbindung, auch nicht für das α -Proton von Prolin. Nach der Derivatisierung von **99** mit Pivaloylchlorid waren in den NMR-Spektren der nachfolgend erhaltenen Produkte jedoch zwei Signalsätze zu sehen (ca.

1:1). Diese konnten allerdings auf die Anwesenheit zweier Konformere zurückgeführt werden, da sich diese innerhalb der NMR-Zeitskala ineinander umwandeln, was anhand der Austauschsignale in den NOE-korrelierten 2D-Spektren bewiesen werden konnte. Die grössten strukturellen Unterschiede der beiden Konformere war am Prolinring und an den benzylichen Protonen zu erkennen.

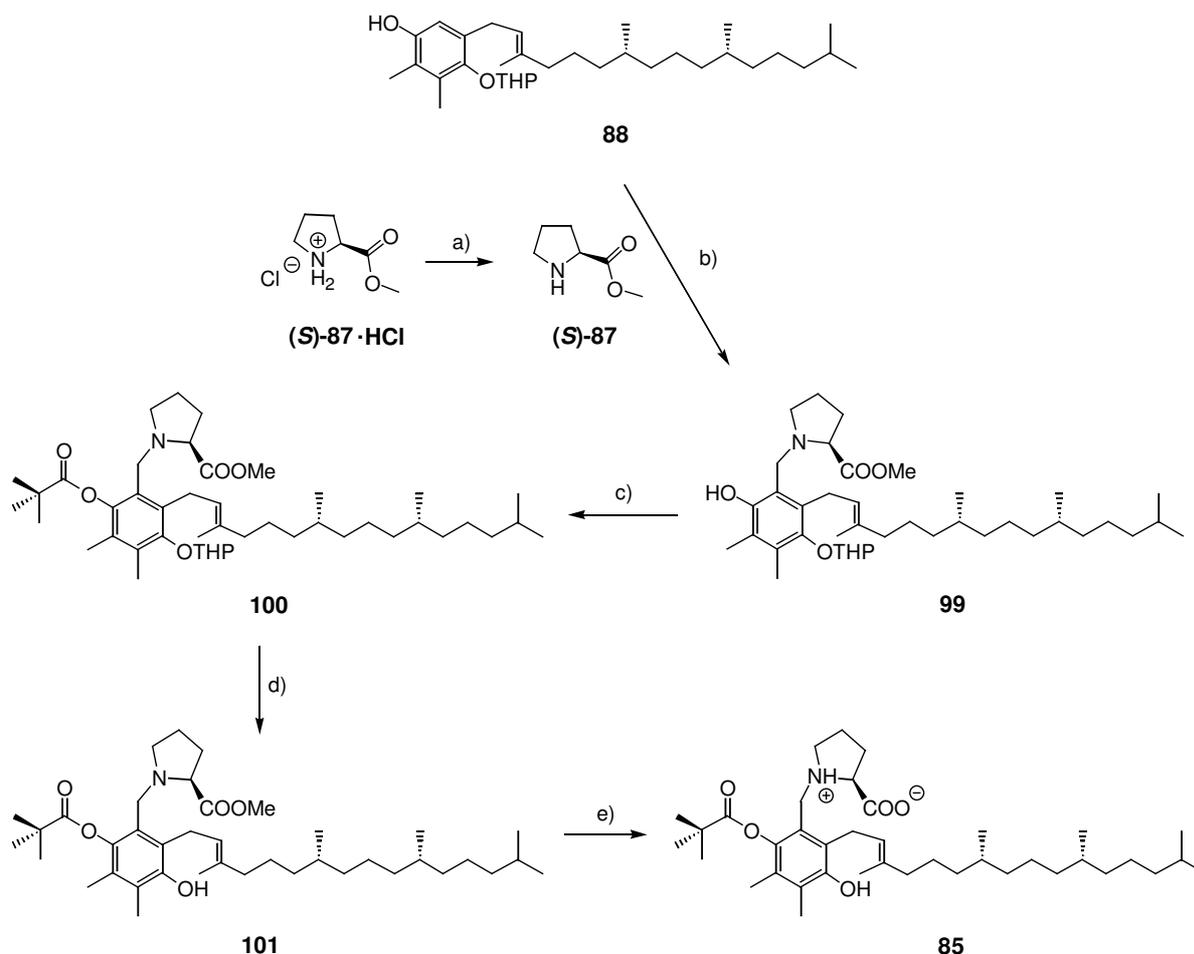


Abb. 3.5: Synthese der Modellverbindung 85: a) 50% wässrige K_2CO_3 , $0^\circ C$, 10 Min., 90%; b) i. (S)-87, H_2CO (35% in H_2O), $60^\circ C$, 1h, N_2 -Gasstrom, $-H_2O$; ii. 88, MeOH, $80^\circ C$, 20h, 68%; c) PivCl, DMAP, Pyridin, $50^\circ C$, 7-8h, 90%; d) 1N HCl, THF, RT, 1.5h, 90%; e) KOSiMe₃, CH_2Cl_2 : THF / 10:1, RT, 5h, 94%.

Für die exakte Zuordnung der einzelnen NMR-Signale wurden 2D-NMR-Messungen durchgeführt, einerseits 1H - 1H -korrelierte Messungen, wie COSY und TOCSY, um benachbarte Protonen sowie die Kopplungssysteme identifizieren zu können, andererseits wurden 1H - ^{13}C -korrelierte Messungen, wie HMQC und HMBC durchgeführt, um die Protonen, sowie die quaternären C-Atome den jeweiligen ^{13}C -Signalen zuordnen zu können. Für die Zuordnungen

der NMR-Signale aller anderen nachfolgenden Verbindungen wurde jeweils gleich vorgegangen.

Obwohl in den NMR-Spektren der nach der *Mannich*-Reaktion erhaltenen Verbindungen keinerlei Anzeichen eines anderen Diastereoisomers zu erkennen waren, liess sich eine Razemisierung trotzdem nicht mit Sicherheit ausschliessen. Daher wurde eine genauere Untersuchung der Isomerenreinheit der Verbindung **101** mittels HPLC unter Verwendung einer chiralen stationären Phase durchgeführt. Die Verbindung **101** wurde deshalb gewählt, da diese mit der verwendeten Trennmethode am besten auf dessen Isomerenreinheit hin überprüft werden konnte. Als Referenz wurde das entsprechende Diastereoisomer (*R*)-**101** mit (*R*)-Konfiguration am C $_{\alpha}$ von Prolin synthetisiert, analog der oben beschriebenen Synthese von (*S*)-**101**.

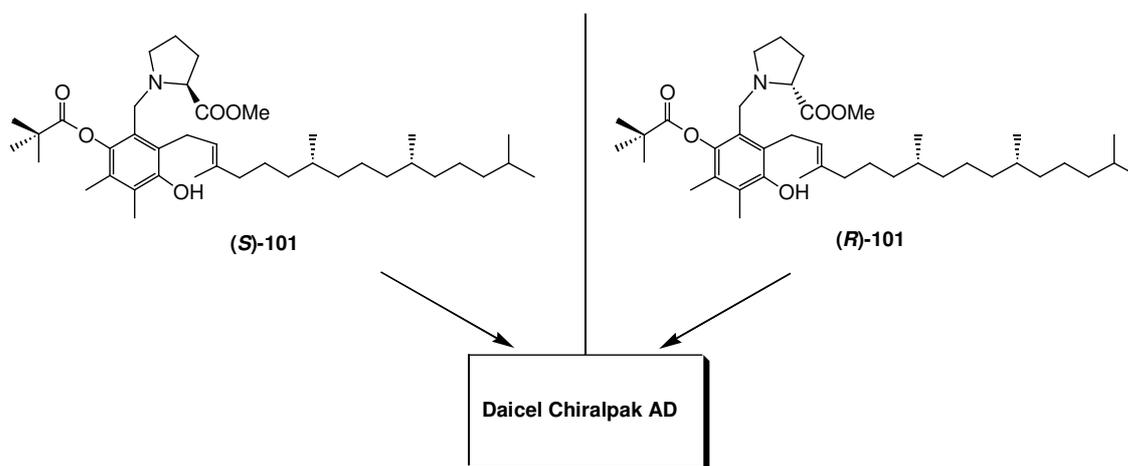


Abb. 3.6: Untersuchung der Diastereoisomerenreinheit von (*S*)-**101** bzw. (*R*)-**101** mittels HPLC. HPLC-Trennsystem: Daicel Chiralpak AD, Heptan mit 2% 2-Propanol, 20 °C, 0.5 ml/min.

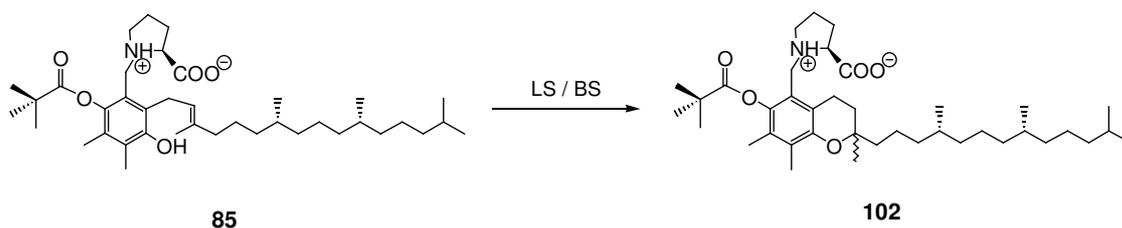
Die erhaltenen HPLC-Spektren zeigten, dass die Verbindung (*S*)-**101** 20 % des Diastereoisomers (*R*)-**101** enthielt. Folglich verursachte die für die Synthese von **85** durchgeführte *Mannich*-Reaktion eine Razemisierung des Stereozentrums am C $_{\alpha}$ von Prolin. Die im nachfolgenden Kapitel beschriebenen Zyklisierungen wurden somit mit einem Epimerengemisch von 80% (*S*)-**85** und 20 % (*R*)-**85** durchgeführt.

3.1.3 Untersuchung der Zyklisierungseigenschaften von **85**

Obwohl die Modellverbindung **85**, wie oben gezeigt wurde, als Epimerenmischung vorlag, wurden dennoch deren Reaktivität unter verschiedenen Zyklisierungsbedingungen getestet.

*Zyklisierungen mit dem Zwitterion von **85**:*

Für die ersten Untersuchungen der Zyklisierungseigenschaft der Modellverbindung **85** wurde HCl als *Brönsted*-Säure (BS) sowie zwei gebräuchliche *Lewis*-Säuren (LS) verwendet (siehe *Abb. 3.7*). Die Reaktionskontrolle sowie die Bestimmung des Diastereoisomerenüberschusses (*de*) der nach der Zyklisierung entstandenen Diastereoisomere **102** wurden mittels HPLC durchgeführt. Zuvor wurde jede Reaktion zudem mit Dünnschichtchromatographie kontrolliert, um die Bildung von etwaigen Nebenprodukten erkennen zu können. Bei der Durchführung der Zyklisierungen mit *Lewis*-Säuren konnte nie die Bildung nennenswerter Mengen von Nebenprodukten beobachtet werden. Die Reaktionen verliefen meistens sehr sauber. Die Ausbeuten wurden ebenfalls mittels HPLC abgeschätzt.



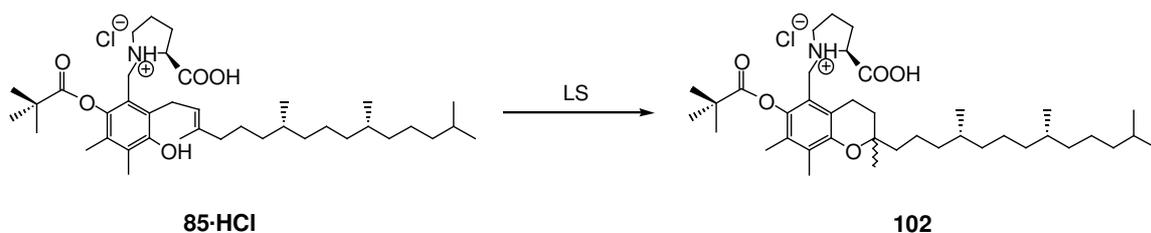
Rkt.-Nr.:	LM und Konz. (mg/ml)	LS / BS:	Äq.:	Temp.:	t:	Ausbeute:	<i>de</i> :
1	THF (16)	1N HCl	20	RT	24h	-	-
2	THF (16)	konz. HCl	Überschuss	0°C	2h	-	-
3	CH ₂ Cl ₂ (20)	BF ₃ ·Et ₂ O	2	RT	48h	80%	0%
4	CH ₂ Cl ₂ (20)	BF ₃ ·Et ₂ O	10	RT	17h	95%	5%
5	CH ₂ Cl ₂ (20)	SnCl ₄	1.5	5°C	0.5h	95%	0%

Abb. 3.7: Zyklisierungen von **85** mit HCl und verschiedenen *Lewis*-Säuren. Ausbeute und *de* wurden mittels HPLC bestimmt.

In einem repräsentativen Zyklisierungsansatz (Rkt. 4) wurde die Ausbeute zusätzlich durch Isolierung des entstandenen Zyklisierungsproduktes bestimmt. Diese lag ebenfalls im oben durch HPLC abgeschätzten Bereich von 95%. Die gebildeten Diastereoisomere konnten mittels HPLC präparativ getrennt werden und zeigten identische UV-Spektren sowie bei der gemessene Wellenlänge von 290 nm die gleichen Extinktionskoeffizienten. Somit konnte der Diastereoisomerenüberschuss (*de*) direkt aus dem Verhältnis der Integralen der Diastereoisomeren-Peaks bestimmt werden. Bei der Verwendung von 20 Äquivalenten 1 N HCl (Rkt. 1) oder eines Überschusses konzentrierter HCl bei 0°C (Rkt. 2) konnte keine Zyklisierung beobachtet werden. Unter diesen Bedingungen bildeten sich zudem schnell diverse Nebenprodukte. Der Einsatz von wässriger HCl ist für diese Reaktion offensichtlich nicht geeignet. Für die Zyklisierungen mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und SnCl_4 konnten keine oder nur sehr geringe Diastereoisomerenüberschüsse erhalten werden (Rkt. 3-5). Zudem musste immer mehr als ein Äquivalent *Lewis*-Säuren zugegeben werden. Wahrscheinlich beruht dies auf der Tatsache, dass das erste Äquivalent der eingesetzten *Lewis*-Säuren an die Carbonsäurefunktion von Prolin komplexieren und dadurch nicht für die eigentliche Zyklisierungsreaktion zur Verfügung stehen.

Zyklisierungen mit dem Hydrochlorid-Salz von 85 (85·HCl):

Um die Komplexierungstendenz der verwendeten *Lewis*-Säuren an den Prolinrest zu vermindern und um die Carbonsäure als mögliche Protonenquelle für die Zyklisierung in protonierter Form zu erhalten, wurde die Modellverbindung **85** in das Hydrochloridsalz **85·HCl** überführt. Die Zyklisierungseigenschaft des Hydrochloridsalzes von **85** wurde dann unter Verwendung verschiedenen *Lewis*-Säuren untersucht (siehe **Abb. 3.8**). Mit 1 Äquivalent SnCl_4 konnte das Edukt **85·HCl** schon nach 5 Stunden vollständig umgesetzt werden (Rkt. 4), mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ nach 20 Stunden (Rkt. 5). Mit anderen *Lewis*-Säuren verliefen die Zyklisierungen wesentlich langsamer (Rkt. 1-3). Nach drei Tagen wurde maximal 25% Produkt gebildet. Mit schwächeren *Lewis*-Säuren wie ZnCl_2 oder PdCl_2 konnte bei Raumtemperatur gar keine Zyklisierung beobachtet werden.



Rkt.-Nr.:	LM und Konz. (mg/ml)	LS / BS:	Äq.:	Temp.:	t:	Ausbeute:	de:
1	CH ₂ Cl ₂ (4)	AlCl ₃	0.9	RT	3d	< 1%	-
2	CH ₂ Cl ₂ (4)	TiCl ₄	0.9	RT	3d	< 1%	-
3	CH ₂ Cl ₂ (2.5)	TMSOTf	0.95	RT	3d	25%	15%
4	CH ₂ Cl ₂ (18)	SnCl ₄	1	RT	5h	> 95%	0%
5	CH ₂ Cl ₂ (18)	BF ₃ ·Et ₂ O	1	RT	20h	> 90%	0%

Abb. 3.8: Zyklisierungen von **85·HCl** mit verschiedenen Lewis- und Brönsted-Säuren. Ausbeute und *de* wurden mittels HPLC bestimmt.

Da mit SnCl₄ eine gute Reaktivität für die Zyklisierung von **85·HCl** erhalten werden konnte, wurde für die nächsten Reaktionen geringere Mengen an Lewis-Säure zugegeben und die Konzentration der Reaktionslösung erniedrigt, um eine bessere Selektivität erzielen zu können. Bei Verwendung von weniger als 1 Äquivalent SnCl₄ zeigte sich, dass Diastereoisomerenüberschüsse von bis zu 20 % erhalten werden konnten (siehe **Abb. 3.9**).

Rkt.-Nr.:	LM und Konz. (mg/ml)	LS / BS:	Äq. :	Temp.:	t:	Ausbeute:	de:
6	CH ₂ Cl ₂ (6)	SnCl ₄	0.8	RT	20h	95%	15%
7	CH ₂ Cl ₂ (7)	SnCl ₄	0.6	RT	2d	95%	20%

Abb. 3.9: Abhängigkeit des Diastereoisomerenüberschusses für die Zyklisierungen von **85·HCl** mit unterschiedlichen Mengen SnCl₄. Ausbeute und *de* wurden mittels HPLC bestimmt.

Wurden weniger als 0.6 Äquivalent SnCl₄ verwendet, fand die Zyklisierung gar nicht oder nur sehr langsam statt. Auch alleine durch Erhitzen von **85·HCl** ohne die Zugabe von Lewis-Säuren auf 60-70°C in THF wurde kein Zyklisierungsprodukt gebildet.

Das beste Resultat, das mit der Modellverbindung **85**·HCl erreicht werden konnte, war die Reaktion 7, bei der 0.6 Äquivalent SnCl₄ verwendet wurde. Das HPLC-Spektrum der erhaltenen Diastereoisomere (**102**) ist in *Abb. 3.10* dargestellt und zeigt einen Diastereoisomerenüberschuss von ca. 20%.

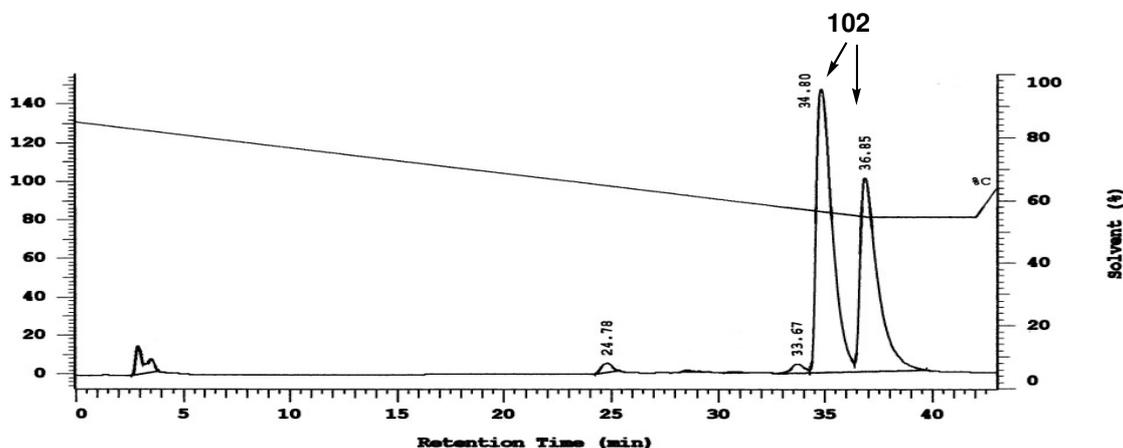


Abb. 3.10: HPLC-Spektrum des Zyklisierungsproduktes **102** der Reaktion 7; Wellenlänge: 290 nm; Trennbedingungen: SiO₂, CH₃CN mit 15-45% 2-Propanol in 37 Min., 1 ml/min., RT.

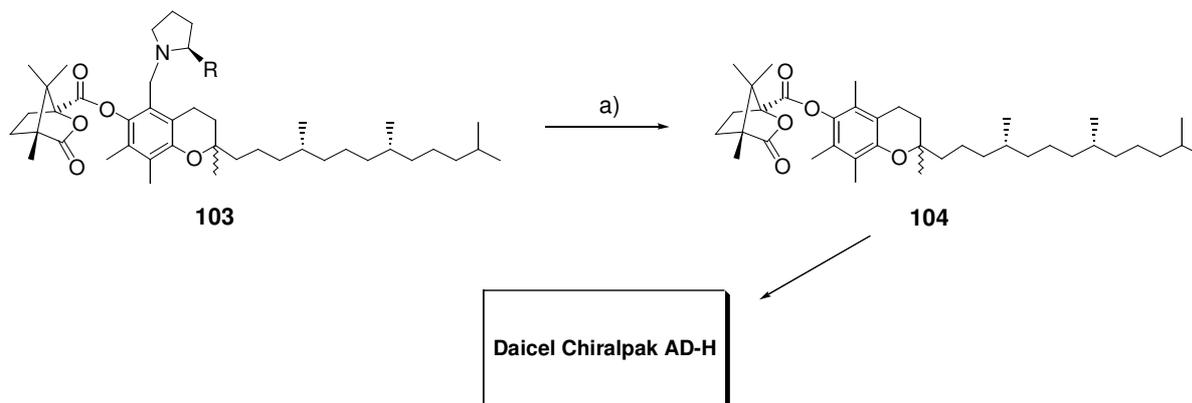
Dieses Resultat zeigte deutlich, dass für die Zyklisierungen mit der Modellverbindung **85** Diastereoisomerenüberschüsse von bis zu 20% erzielt werden können. Da der eingesetzte Zyklisierungsvorläufer **85** als Epimerengemisch vorlag, wären mit der diastereoisomeren-, bzw. E/Z-reinen Verbindung sogar Diastereoisomerenüberschüsse von mehr als 30% zu erwarten, wobei der wahrscheinlich vorhandene Z-Isomeren-Anteil von maximal 5% nur zu einem geringen Masse zur Verminderung des Diastereoisomerenüberschusses beiträgt.

Trotz dieser exploratorischen Experimente konnten mit dem Zyklisierungsvorläufer **85** erste ermutigende Resultate erhalten werden. So konnte gezeigt werden, dass mit Prolin als chirale Hilfsgruppe eine Diastereoselektivität für die Zyklisierungsreaktion von **85** bzw. **85**·HCl zu **102** unter Verwendung von Lewis-Säuren erhalten werden kann. Hingegen gelang die Zyklisierung in Gegenwart von wässriger HCl nicht.

3.2 Allgemeines Vorgehen zur Untersuchungen der Zyklisierungsreaktionen

Bei allen nachfolgenden Modellverbindungen wurde anstatt des Pivaloylestere ein Camphanoyl ester als Schutzgruppe verwendet (siehe Kapitel 3.3). Für die Untersuchung der Zyklisierungsreaktionen mit diesen Modellverbindungen wurde immer in ähnlicher Weise

vorgegangen. Dabei wurde als Erstes eine HPLC-Trennmethode entwickelt, mit der die Ausbeuten sowie die Diastereoisomenüberschüsse (*de*) der jeweiligen Zyklisierungsreaktionen bestimmt werden konnten. Die HPLC-Methode musste dabei an die entsprechenden Zyklisierungsreaktionen angepasst werden. Der Diastereoisomenüberschüsse sowie die Ausbeuten wurden dann, anhand des Verhältnisses der Peak-Flächen bestimmt, unter Berücksichtigung der einzelnen molaren Extinktionskoeffizienten. Mit diesem Verfahren konnte allerdings keine Aussage über absolute Konfiguration des im Überschuss gebildeten Diastereoisomers getroffen werden. Da diese Information für die Zielsetzung dieser Arbeit relevant ist, wurde bei den nachfolgenden Zyklisierungsreaktionen in der Regel die absolute Konfiguration der entsprechenden Zyklisierungsprodukte (**103**) bestimmt. Dazu wurden diese durch die Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe, mittels einer katalytischen Hydrierung mit Palladiumhydroxid und Wasserstoff, in das Camphanoyl-geschützte α -Tocopherol (**104**) überführt (siehe *Abb. 3.11*). Die (*SRR*)- und (*RRR*)-Diastereoisomere von **104** konnten anschliessend mittels HPLC, unter Verwendung einer chiralen stationären Phase, aufgetrennt werden.



*Abb. 3.11: Allgemeine Methode zur Überprüfung der absoluten Konfiguration der Camphanoyl-geschützten Zyklisierungsprodukte **103**: a) Pd(OH)₂ / C (15-20%), H₂ (85 Bar), MeOH, RT, 1.5d; HPLC-Trennsystem: Daicel Chiralpak AD-H, Heptan mit 1% 2-Propanol, 20 °C, 0.5 ml/min..*

Durch Vergleich mit dem aus isomerenreinem (*RRR*)- α -Tocopherol (**1**) hergestellten Camphanoyl-geschützten (*RRR*)- α -Tocopherol konnte dann die absoluten Konfiguration des im Überschuss vorliegenden Diastereoisomers bestimmt werden.

Des weiteren wurden die Zyklisierungsprodukte, die von den verschiedenen nachfolgend beschriebenen Modellverbindungen erhalten wurden, auf deren Stabilität im Bezug auf das gebildete Stereozentrum an C-2 untersucht. Dazu wurden diese für längere Zeit den jeweiligen

Zyklisierungsbedingungen ausgesetzt (*Lewis-* als auch *Brönsted*-Säure) und dabei die Diastereoisomerenverhältnisse mittels HPLC überprüft. Für keine der Zyklisierungsprodukte wurde eine Veränderung des Diastereoisomerenverhältnisses festgestellt, auch nicht über einen Zeitraum von mehreren Tagen. Diese bleiben somit auch über einen längeren Zeitraum unter den für die einzelnen Zyklisierungen verwendeten Reaktionsbedingungen stabil.

3.3 Modellverbindung 105

Für die Modellverbindung **105** wurde ebenfalls Prolin als chirale Hilfsgruppe gewählt, jedoch wurde die Pivaloyl-Schutzgruppe durch eine Camphanoyl-Schutzgruppe ersetzt. Dies basierte auf folgenden Überlegungen:

1. Die Camphanoyl-Gruppe ist etwas voluminöser als die Pivaloyl-Gruppe, wodurch die chirale Hilfsverbindung näher an die Doppelbindung gebracht, und somit ein grösserer Einfluss auf die Diastereoselektivität erzielt werden könnte.
2. Es ist bekannt, dass das Camphanoyl-derivatisierte (2*RS*,4'*R*,8'*R*)- γ -Tocopherol mittels Dünnschichtchromatographie (Kieselgel) in dessen Diastereoisomere aufgetrennt werden kann, was mit dem nicht derivatisierten (2*RS*,4'*R*,8'*R*)- γ -Tocopherol (**3**) nicht gelingt.^[37] Somit dürfte diese Schutzgruppe die chromatographische Auftrennung der nach der Zyklisierung erhaltenen Diastereoisomere wesentlich verbessern.

3.3.1 Synthese von 105

Da sich die Modellverbindungen **85** und **105** nur durch eine unterschiedliche Schutzgruppe an der Hydroxy-Funktion des Hydrochinonsystems unterscheiden, konnte für die Synthese der Modellverbindung **105** dieselbe Synthesestrategie angewendet werden. Jedoch musste die *Mannich*-Reaktion abgeändert werden, da diese bei der Synthese der Modellverbindung **85** eine Epimerisierung des Stereozentrums von Prolin verursachte. Um diese Epimerisierung zu verhindern, wurde die *Mannich*-Reaktion mit Prolin und nicht mit dem Prolinmethylester durchgeführt, da die Razemisierungstendenz von Prolin wesentlich geringer ist als die von Prolinmethylester. Zudem konnte die mit Prolin durchgeführte *Mannich*-Reaktion schon bei 40°C unter Verwendung von 20 Äquivalent *Mannich*-Reagenz bewerkstelligt werden. Wie später gezeigt wurde konnte so die *Mannich*-Reaktion ohne Razemisierung des Prolin-Stereozentrums durchgeführt werden (siehe Kapitel 3.3.2). Als nächster Syntheseschritt sollte die so erhaltene Verbindung **106** mit Camphanoylchlorid verestert werden. Dies gelang jedoch

nicht, da unter den verwendeten Reaktionsbedingungen sofort das Laktone von **106** entstand, und somit die Veresterung der freien Phenolgruppe verunmöglicht wurde. Versuche, durch Öffnung des Laktons dennoch zum Ziel zu gelangen, scheiterten. Das *Mannich*-Produkt **106** wurde deshalb mittels Diazomethan in den Methylester **99** überführt. Die Ausbeute über diese zwei Reaktionen war 85%. Die freie Phenolgruppe konnte nun ohne Probleme mit Camphanoylchlorid verestert werden, worauf die Camphanoylgeschützte Verbindung **107** erhalten wurde.

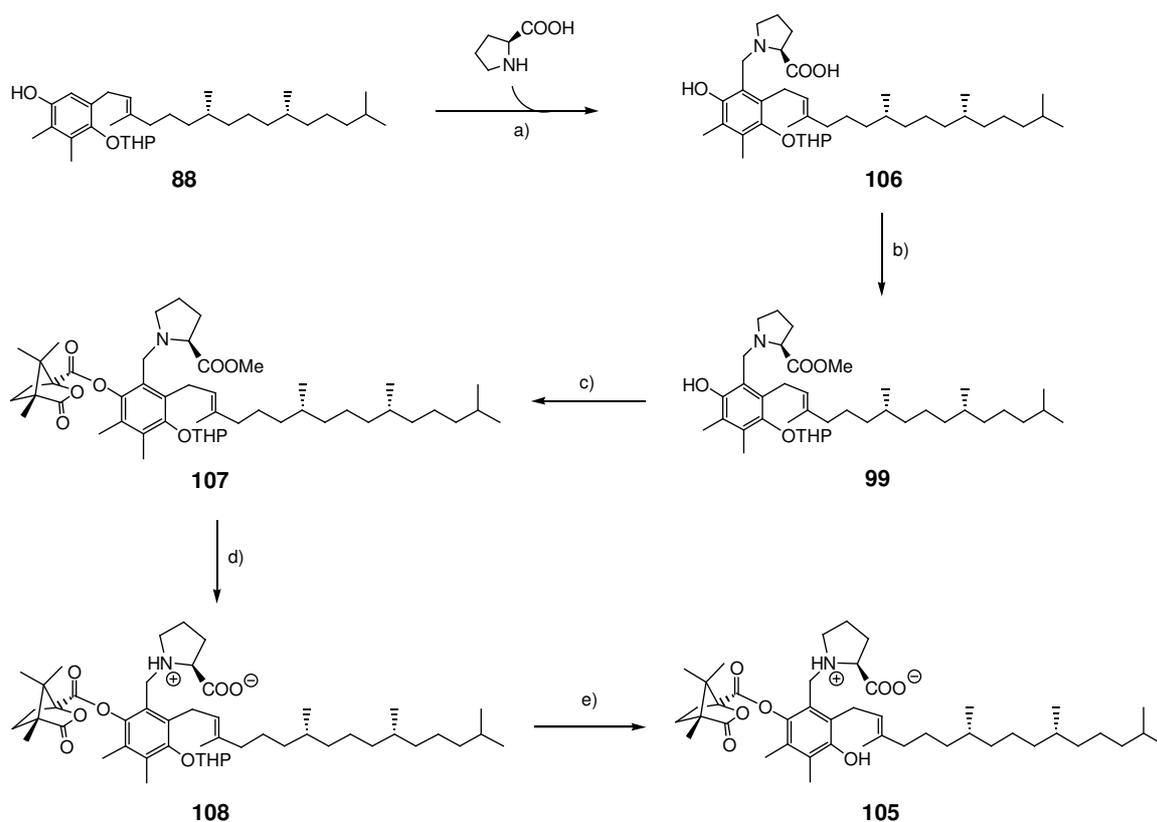


Abb. 3.12: Synthese der Modellverbindung **105**: a) i. 20 Äq. Prolin, OCH_2 , MeOH, 40°C , 10 Min.; ii. **74**, 40°C , 6h, 87%; b) $(\text{Me})_3\text{SiCHN}_2$, MeOH, RT, 30 Min., 98%; c) (-)-Camphanoylchlorid, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 2h, 96%; d) LiI, EtOAc, Rückfluss, N_2 -Gasstrom, 13h, 70%; e) 1N HCl, THF, RT, 1h, 95%.

Die nachfolgende Verseifung des Methylesters bereitete grosse Probleme, da unter basischen Verseifungsbedingungen (NaOH, LiOH, KOSiMe_3 oder $\text{Ba}(\text{OH})_2$) auch der Camphanoyl-Ester abgespalten wurde. Daher wurde versucht, den Methylester unter Verwendung von LiI zu verseifen. Dies gelang mit 50 Äquivalenten LiI in wasserfreiem EtOAc für 13 Stunden unter Rückfluss. Dabei wurde ein ständiger N_2 -Gasstrom angelegt, um das während der Reaktion entstehende Methyljodid aus der Reaktionsmischung zu entfernen. So konnte die Verbindung

108 in 75% Ausbeute erhalten werden, nebst einer geringen Menge (ca. 10%) **105**. Nach Entfernung der THP-Schutzgruppe konnte die Modellverbindung **105** in guter Ausbeute isoliert werden. Wie auch bei der Synthese der ersten Modellverbindung zeigten alle Reaktionsprodukte, die nach der Einführung der sterisch anspruchsvollen Schutzgruppe (hier der Camphanoyl-Ester) erhalten wurden, in den NMR-Spektren zwei Konformere. Diese wurden allerdings in diesem Fall nicht weiter untersucht.

3.3.2 Überprüfung der Isomerenreinheit von **105**:

Die Bestimmung der Diastereoisomerenreinheit wurde anhand der Synthesevorstufe (**S**)-**107** durchgeführt, weil die Modellverbindung **105** mit der gewählten HPLC-Methode nicht direkt auf deren Isomerenreinheit hin überprüft werden konnte. Um dennoch eine mögliche Epimerisierung bei der nach der *Mannich*-Reaktion durchgeführten Verseifung ausschliessen zu können, wurde die Vorstufe (**S**)-**107** zuerst mittels Lithiumiodid zu (**S**)-**108** verseift, und anschliessend mit Trimethylsilyl-Diazomethan wieder in den Methylester (**S**)-**107** überführt (siehe *Abb. 3.13*).

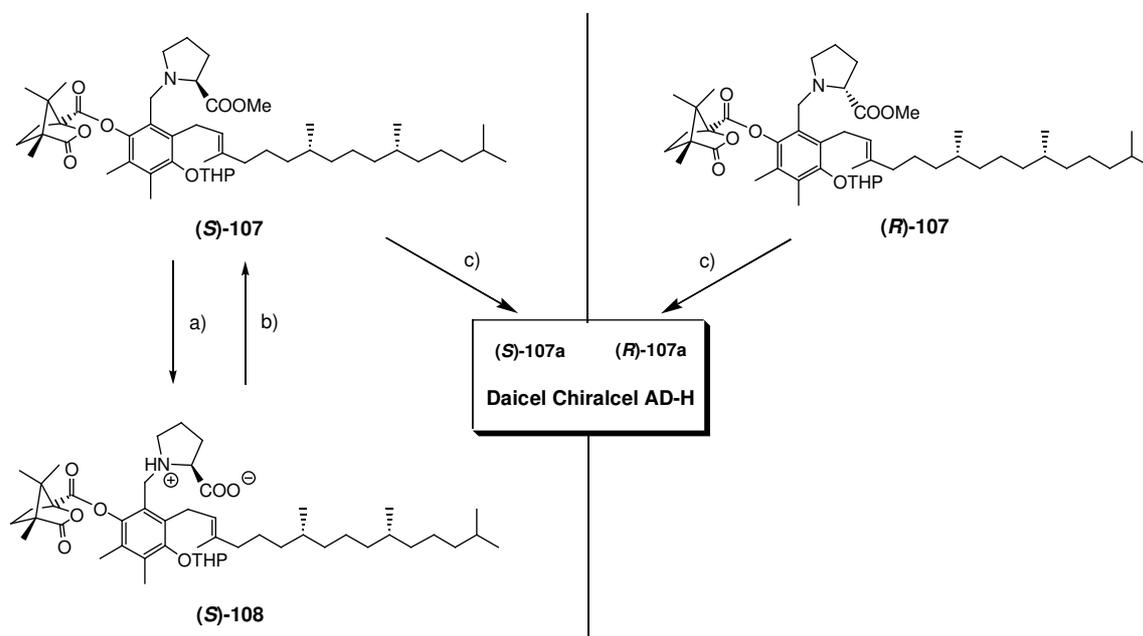
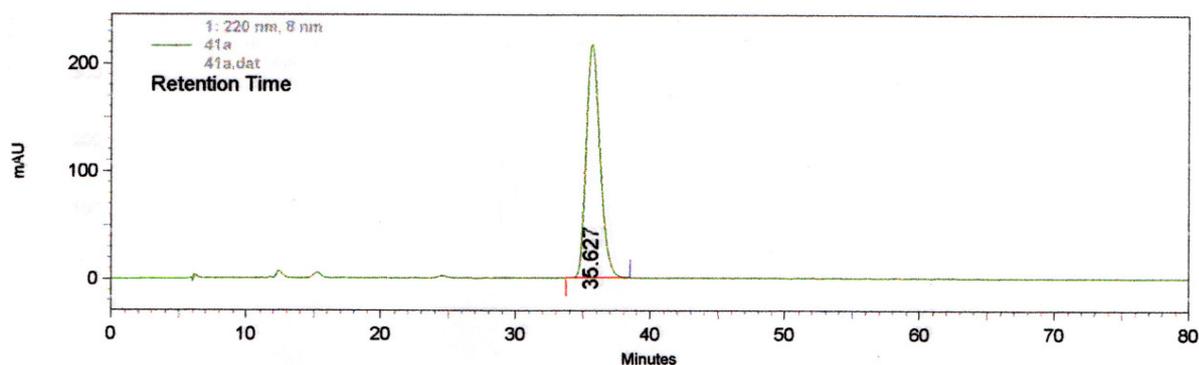


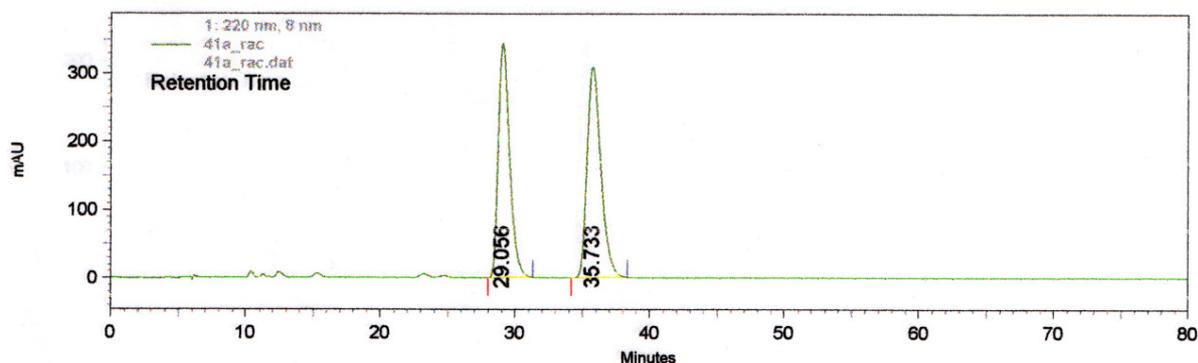
Abb. 3.13: Untersuchung der Diastereoisomerenreinheit von **105** anhand des Synthesevorläufers (**S**)-**107**: a) LiI, EtOAc, Rückfluss, N₂-Gasstrom, 13h, 45%; b) (Me)₃SiCHN₂, MeOH, RT, 30 Min., 70%; c) 1N HCl, THF, RT, 1h, 95%.; HPLC-Trennsystem: Daicel Chiralpak AD-H, Heptan mit 2% 2-Propanol, 20°C, 0.5 ml/min..

Somit hatte die zu untersuchende Verbindung alle Synthesestufen durchlaufen, die für die Synthese der Modellverbindung **105** nötig sind. Für die Analyse wurde als Referenzverbindung das entsprechende Diastereoisomer (**R**)-**107** hergestellt. Nach Entfernung der THP-Schutzgruppe von (**S**)-**107** bzw. (**R**)-**107** wurden die erhaltenen Produkte (**S**)-**107a** und (**R**)-**107a** mittels HPLC, unter Verwendung einer Säule mit chiraler stationärer Phase, auf deren Diastereoisomerenreinheit hin überprüft (siehe *Abb. 3.14*).

(**S**)-**107a**:



(**S**)-**107a** / (**R**)-**107a**:

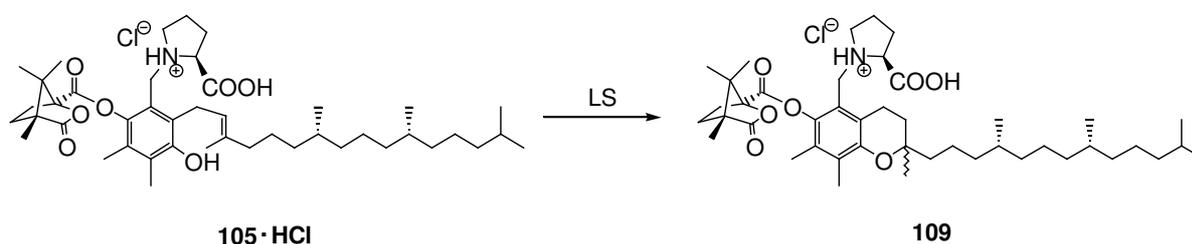


*Abb. 3.14: HPLC-Chromatogramme von (**S**)-**107a** und der Mischung aus (**S**)-**107a** und (**R**)-**107a**. HPLC-Trennsystem: Daicel Chiralpak AD-H, Heptan mit 2% 2-Propanol, 20°C, 0.5 ml/min..*

Wie im ersten Chromatogramm zu sehen ist, war die untersuchte Verbindung (**S**)-**107a** vollständig diastereoisomerenrein. Das zweite Chromatogramm zeigt als Vergleich die Mischung beider Diastereoisomere. Auch die NMR-Spektren der Synthesevorläufer von **105** zeigten nie das Vorhandensein eines anderen Diastereoisomers. Mit dieser modifizierten Synthese war es somit möglich, die Modellverbindung **105** isomerenrein herzustellen.

3.3.3 Untersuchung der Zyklisierungseigenschaften von 105:

Die Zyklisierungsversuche mit der Modellverbindung **85** hatten gezeigt, dass SnCl_4 und AlCl_3 geeignete *Lewis*-Säuren sind, um die Zyklisierung zu bewerkstelligen. Mit diesen verliefen die Reaktionen sauber und die Produkte konnten in hohen Ausbeuten erhalten werden. Ebenso hatte sich gezeigt, dass nur mit dem Hydrochloridsalz von **85** Diastereoisomenüberschüsse bei den gebildeten Produkten erhalten werden konnten. Daher wurde die Modellverbindung **105** in das Hydrochloridsalz **105·HCl** überführt, und dann dessen Zyklisierungseigenschaften mit SnCl_4 (1.0 M in CH_2Cl_2) und AlCl_3 (1.0 M in Nitrobenzol) getestet (siehe **Abb. 3.15**).



Rkt.-Nr.:	LM und Konz. (mg/ml)	LS / BS:	Äq. :	Temp.:	t:	Ausbeute:	de:
1	CH_2Cl_2 (1.5)	SnCl_4	0.8	RT	12h	80%	5% (SRR)
2	CH_2Cl_2 (1.5)	AlCl_3	1.3	RT	3d	65%	18% (SRR)
3	CH_2Cl_2 (1.5)	AlCl_3	1.1	RT	6d	80%	20% (SRR)
4	CH_2Cl_2 (1.5)	AlCl_3	0.8	RT	6d	80%	30% (SRR)
5	CH_2Cl_2 (3)	AlCl_3	0.8	RT	12h	50%	28% (SRR)
6	CH_2Cl_2 (3)	AlCl_3	0.7	RT	12h	45%	38% (SRR)
6	CH_2Cl_2 (3)	AlCl_3	0.7	RT	2d	65%	35% (SRR)

Abb. 3.15: Zyklisierungen von **105·HCl** mit verschiedenen *Lewis*- und *Brönsted*-Säuren. Ausbeute und *de* wurden mittels *HPLC* bestimmt.

Die Zyklisierungen wurden in niedrigeren Konzentrationen durchgeführt als diejenigen der Modellverbindung **85** (Rkt 1-4). Dies führte mit AlCl_3 zu langen Reaktionszeiten, jedoch konnten höhere Diastereoisomenüberschüsse erzielt werden (Rkt. 4). Wurde die Zyklisierung mit SnCl_4 durchgeführt, konnte nur ein sehr kleiner Diastereoisomenüberschuss erhalten werden (Rkt. 1). Um die Reaktionszeiten zu verkürzen und um die Menge der verwendeten *Lewis*-Säure weiter reduzieren zu können, wurde die Konzentration verdoppelt. Dadurch konnte

der Diastereoisomerenüberschuss für die Zyklisierung von **105**·HCl leicht verbessert werden (Rkt. 6). Das HPLC-Chromatogramm dieser Reaktion ist in **Abb. 3.16** dargestellt. Bei allen Reaktionen wurde stets das (*SRR*)-Diastereoisomer im Überschuss gebildet (bestimmt wie in Kapitel 3.2 beschrieben).

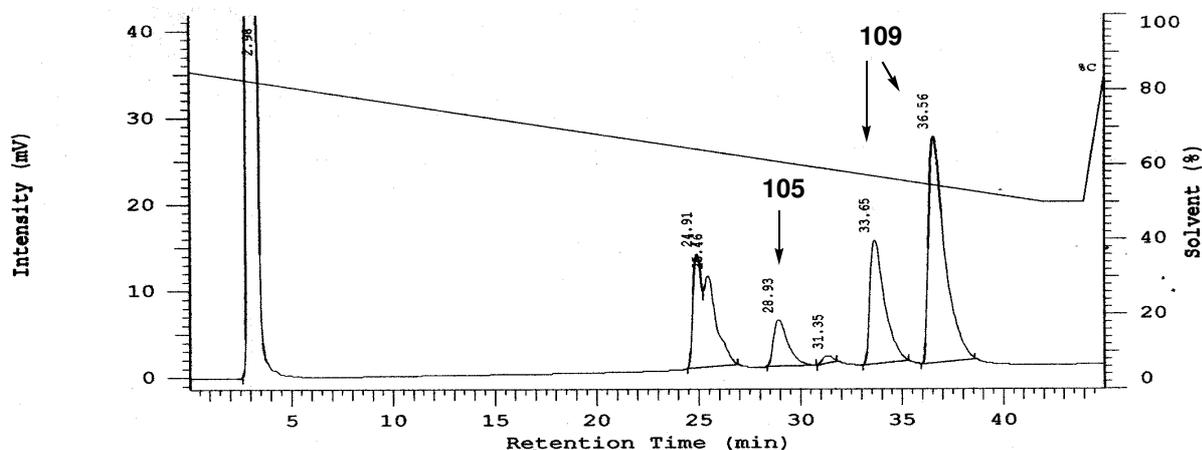


Abb. 3.16: HPLC-Spektrum des Zyklisierungsproduktes **109** der Reaktion 6 nach zwei Tagen; Wellenlänge: 290 nm; Trennbedingungen: SiO₂, CH₃CN mit 15-50% 2-Propanol in 42 Min., 1 ml/min., RT.

Wie man anhand des Spektrums erkennen kann, waren neben den beiden Diastereoisomeren **109** in der Reaktionsmischung noch zwei weitere Verbindungen vorhanden, welche bei einer Retentionszeit von ungefähr 25 Minuten eluierten. Mittels präparativer HPLC konnten diese isoliert werden. Dabei wurde beobachtet, dass diese Verbindungen in Lösung, ohne die Zugabe von *Lewis*-Säure, langsam zu **109** reagierten. Eine massenspektroskopische Analyse zeigte, dass das Molekulargewicht dieser beiden Verbindungen um 36 Masseneinheiten grösser ist als die des Zyklisierungsvorläufers. Somit handelte es sich mit grösster Wahrscheinlichkeit um die diastereoisomeren HCl Addukt von **105**, die durch die Addition von HCl an die Doppelbindung entstanden. Diese Vermutung konnte durch Zyklisierungsreaktionen mit dem TFA-Salz von **105** unter Verwendung von chlorfreien *Lewis*-Säuren, wie (Al(OTf)₃) weiter erhärtet werden, da dort dieses Zwischenprodukt nie beobachtet wurde. Mit diesen *Lewis*-Säuren liessen sich aber keine besseren Diastereoisomerenüberschüsse erzielen.

Im Allgemeinen konnte für alle Reaktionen beobachtet werden, dass die Diastereoisomerenüberschüsse mit zunehmender Reaktionsdauer und somit zunehmender Produktbildung leicht abnahmen. Diese Tendenz war auch bei der Reaktion 6 zu erkennen, bei der am Anfang der Reaktion fast 40% Diastereoisomerenüberschuss erreicht wurde, welcher allerdings gegen Ende nur noch im Bereich von 35% lag.

Des weiteren zeigte sich, dass der Diastereoisomerenüberschuss grösser wurde, je geringer die Konzentration der für die Zyklisierungen eingesetzten *Lewis*-Säure in der Reaktionsmischung war. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass ein Teil des gebildeten Produktes nicht über die Beeinflussung der chiralen Hilfsverbindung entsteht, sondern durch eine direkte unselektive Reaktion mit der eingesetzten *Lewis*-Säure (Dunkelreaktion). Deren Anteil wäre umso grösser je höher die Konzentration an *Lewis*-Säure in der Reaktionslösung ist.

Um zu überprüfen, wie gross der Anteil einer durch unselektive (bimolekulare) Reaktion gebildeten Produktanteil sein könnte und ob die verwendete chirale Camphanoyl-Schutzgruppe alleine einen Einfluss auf die Diastereoselektivität der Zyklisierungsreaktion ausübt, wurden diverse Zyklisierungen mit dem Camphanoylgeschützten γ -Tocopherol-Vorläufer **110** durchgeführt (siehe *Abb. 3.17*).

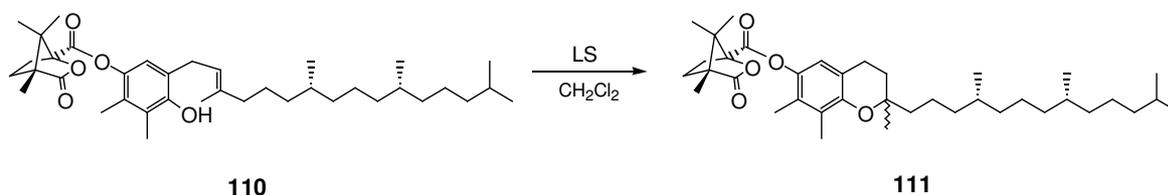


Abb. 3.17: Zyklisierung von 110 mit Lewis-Säuren.

Die Zyklisierungen wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen mit SnCl_4 bzw. AlCl_3 als *Lewis*-Säuren durchgeführt und die Produktzusammensetzung mittels HPLC überprüft. Dabei zeigte sich, dass mit grossen Mengen an eingesetzter *Lewis*-Säure (>3 Äq.) die Zyklisierung bei Raumtemperatur schon in wenigen Stunden beendet war. Unter solchen Bedingungen würde bei den oben durchgeführten Reaktionen mit der Modellverbindung **105** wahrscheinlich der überwiegende Anteil des gebildeten Produktes aus einer unselektiven Reaktion stammen. Dies wäre eine mögliche Erklärung, warum mit grösseren Mengen an *Lewis*-Säure im Allgemeinen schlechtere Selektivitäten erzielt wurden. Ebenso wurden für die Zyklisierungsreaktionen mit **110** keine Diastereoisomerenüberschüsse erhalten. Dies zeigte somit klar, dass die Camphanoyl-Gruppe alleine keinen Einfluss auf die Diastereoselektivität dieser Reaktion ausübt.

Auch wenn ein direkter Einfluss der Camphanoyl-Schutzgruppe auf die Diastereoselektivität der Zyklisierung ausgeschlossen werden kann, wurden mit der Modellverbindung **105** höhere Diastereoisomerenüberschüsse erzielt als mit der Pivaloyl-geschützten Modellverbindung **85**. Die oben getroffenen Annahmen, dass die Selektivität der Zyklisierungsreaktion durch die

Verwendung eines Camphanoylesters als Schutzgruppe möglicherweise verbessert werden kann, konnte somit teilweise bestätigt werden.

3.4 Modellverbindung 112

3.4.1 Synthese von 112

Wie oben beschrieben konnte für die Zyklisierungen mit den Modellverbindungen **85** und **105** im besten Fall Diastereoisomerenüberschüsse von 38% erreicht werden. In beiden Fällen wurde (*S*)-Prolin als chirale Hilfsgruppe verwendet. Es ist daher nicht von der Hand zu weisen, dass Prolin einen Effekt auf die Diastereoselektivität der Zyklisierungsreaktion ausübt, jedoch konnten durch weitere Veränderungen der Reaktionsbedingungen keine besseren Resultate erzielt werden. Daher stellte sich die Frage, wie die Beschaffenheit der chiralen Hilfsgruppe verändert werden sollte, um die Zyklisierung besser kontrollieren zu können. Es wurde entschieden, dass für die nächste Modellverbindung Prolin durch Prolinsulphonsäure ersetzt werden sollte. Durch die Verwendung einer Sulphonsäure als saure Gruppe würde eine Möglichkeit geschaffen, die Zyklisierung intramolekular durchzuführen, da Sulphonsäuren in der Regel sauer genug sind, den Chromanolringschluss zu katalysieren.^[108] Zumindest sollte dadurch für die Zyklisierungen in Gegenwart starker *Brönsted*-Säuren eine bessere Kontrolle der Protonierungsrichtung erreicht werden. Die Synthesestrategie für die Herstellung der neuen Modellverbindung ist identisch mit derjenigen, die schon zuvor bei der Synthese der Modellverbindungen **85** und **105** verwendet wurde. In diesem Fall musste jedoch die *Mannich*-Reaktion mit Prolinsulphonsäure durchgeführt werden. Dazu wurde die geschützte Prolinsulphonsäure **113** synthetisiert (siehe *Abb. 3.18*).

Ein erster Versuch, die Prolinsulphonsäure, wie in der Literatur beschrieben,^[132] aus dem Tosylat von **116** durch nucleophile Substitution mit Natriumsulfit herzustellen, schlug fehl, da sich eine Mischung aus der gewollten Sulphonsäure und dem entsprechenden Prolinester der schwefeligen Säure bildete. Daher wurde entschieden, die Prolinsulphonsäure durch die Oxidation des entsprechenden Thiols **118** herzustellen. Dazu wurde zuerst wie in der Literatur beschrieben, das Thiol **118** aus dem Boc-geschützten Prolinol **116** mittels einer *Mitsunobu*-Reaktion mit Thioessigsäure (AcSH)^[133, 135] und anschließender Entfernung der Acetat-Gruppe^[133, 136] hergestellt. Danach wurde eine geeignete Bedingung gesucht, das Thiol **118** zur

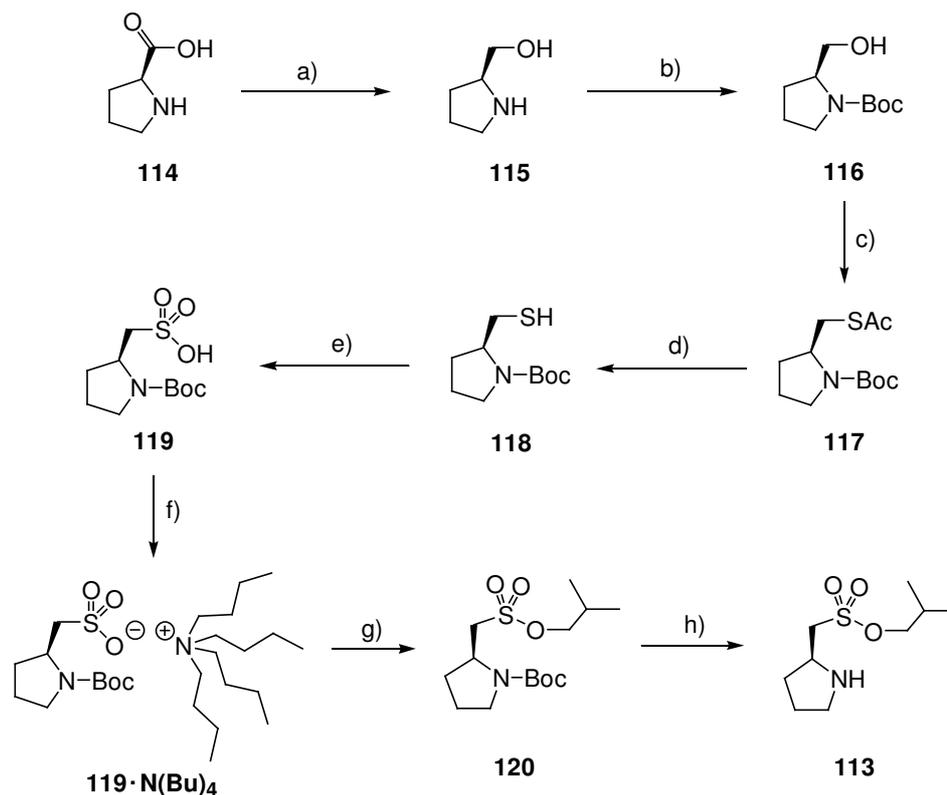


Abb. 3.18: Synthese der geschützten Prolinsulphonsäure **113**: a) LiAlH_4 , THF, RT, 16h, 55%;^[131] b) $(\text{Boc})_2\text{O}$ / 1N HCl, CH_2Cl_2 , RT, 16h, 96%;^[132] c) i. DIAD, Ph_3P , THF, 30 Min., 0°C; ii. AcSH, **116**, 2h, 0°C, 1 h RT, 90%;^[133] d) K_2CO_3 , MeOH / H_2O , 1.5h, RT, 89%;^[134] e) CH_3COOOH , MeOH, RT, 30 Min., 53%; f) $(\text{Bu})_4\text{NOH} \cdot 30 \text{H}_2\text{O}$, MeOH; c) i. Triphosgen, DMF, CH_2Cl_2 , RT, 30 Min.; ii. Isobutanol, DBU, CH_2Cl_2 , RT, 30 Min., 67%; g) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 30 Min., 95%.

Sulphonsäure **119** zu oxidieren. Die Oxidation mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (mCPBA) oder Magnesium Monoperoxyphthalat (MMPP)^[137] lieferte zwar das gewünschte Produkt, jedoch war die Reinigung sehr schwierig. Daher wurde für die Oxidation Peressigsäure verwendet, womit die Prolinsulphonsäure **119** in 53%iger Ausbeute erhalten werden konnte. Als Schutzgruppe für die Sulphonsäure wurde ein *iso*-Butylester gewählt, da dieser relativ stabil ist, jedoch ohne Probleme mit LiI wieder verseift werden kann.^[138] Die direkte Veresterung von **119** mit *iso*-Butanol mittels Triphosgen und DMF^[139] lieferte nur kleine und stark schwankende Ausbeuten. Dies konnte jedoch behoben werden indem die Sulphonsäure **119** zuerst in dessen Tetrabutylammonium-Salz überführt wurde, welches dann in guter Ausbeute den *iso*-Butylsulphonsäureester **120** lieferte.^[140] Nach der Entfernung der Boc-Schutzgruppe mit TFA konnte die geschützte Prolinsulphonsäure **113** erhalten werden, mit der die

nachfolgende *Mannich*-Reaktion durchgeführt wurde (siehe **Abb. 3.19**). Für diese mussten 10 Äquivalente von **113** eingesetzt werden, wodurch das gewollte Produkt **121** in einer guten Ausbeute von 80% erhalten werden konnte. Da bei der Prolinsulphonsäure die Gefahr einer Razemisierung ausgeschlossen werden konnte, wurde die Isomerenreinheit des *Mannich*-Produktes **121** nicht genauer untersucht. Dieses wurde dann mit Camphanoylchlorid geschützt und anschliessend durch Entfernung des *iso*-Butylesters und der THP-Schutzgruppe, analog zur Synthese der Modellverbindung **105**, in die Modellverbindung **112** überführt.

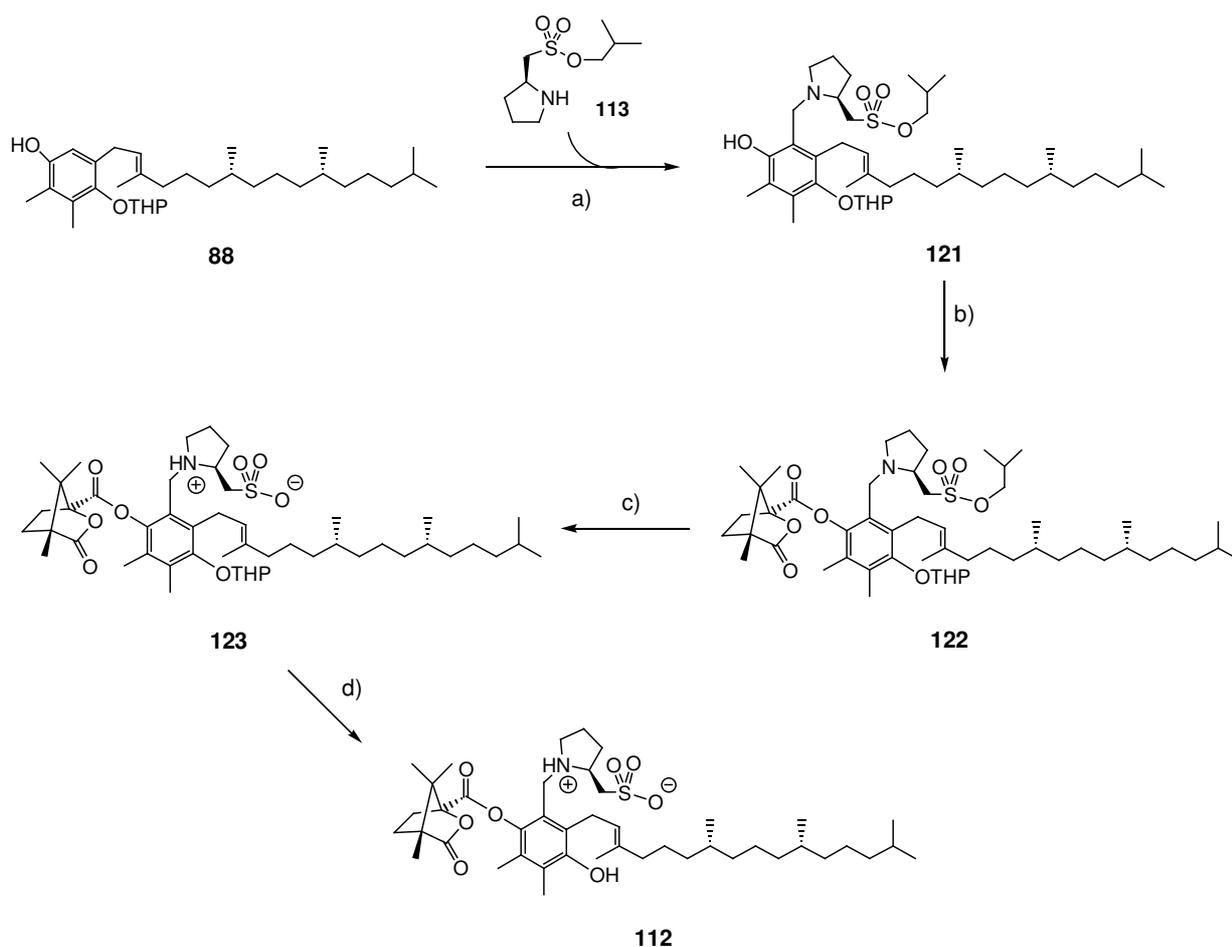
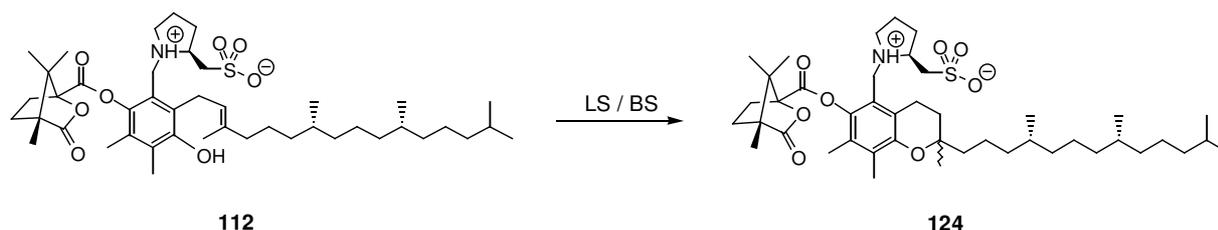


Abb. 3.19: Synthese der Modellverbindung **112**: a) i. 10 Äq. **113**, H_2CO , $MeOH$, $60^\circ C$, 20 Min.; ii. **88**, $50^\circ C$, 2d, 80%; b) (-)-Camphanoylchlorid, $DMAP$, CH_2Cl_2 , RT , 1h, 98%; c) LiI , $EtOAc$, $40^\circ C$, 16h, 65%; d) $1N\ HCl / THF$, RT , 1h, 89%.

3.4.2 Untersuchung der Zyklisierungseigenschaften von 112

Die Zyklisierungseigenschaften der Modellverbindung **112** wurden wie bei den anderen Modellverbindungen **85** und **105** mit den *Lewis*-Säuren (LS) SnCl₄ und AlCl₃ getestet. Zusätzlich wurden Zyklisierungen mit diversen starken bis sehr starken *Brönsted*-Säuren (BS) durchgeführt, wobei aus Löslichkeitsgründen Acetonitril als Lösungsmittel verwendet wurde (siehe **Abb. 3.20**).



Rkt.-Nr.:	LM und Konz. (mg/ml)	LS / BS:	Äq. :	Temp.:	t:	Ausbeute:	de:
1	CH ₃ CN (0.1)	<i>p</i> -TsOH	10	40°C	16h	6%	50%
1	CH ₃ CN (0.1)	<i>p</i> -TsOH	10	40°C	2.5d	12%	33%
2	CH ₃ CN (0.5)	CsOH	2	40°C	16h	90%	5%
3	CH ₃ CN (0.5)	TfOH	2	40°C	16h	90%	8%
4	CH ₂ Cl ₂ (1)	AlCl ₃	0.9	RT	12h	10%	5%
5	CH ₂ Cl ₂ (1)	SnCl ₄	0.9	RT	10h	95%	5%
6	CH ₂ Cl ₂ (1)	SnCl ₄	5	-20°C	16h	95%	28%

Abb. 3.20: Zyklisierungen von **112** mit verschiedenen *Lewis*- und *Brönsted*-Säuren. Ausbeute und *de* wurden mittels HPLC bestimmt.

Die pK_a-Werte von *p*-TsOH bzw. Trifluormethansulphonsäure (TfOH) liegen in Wasser deutlich unter denjenigen von gewöhnlichen Alkylsulphonsäuren (siehe **Abb. 3.28**). Der pK_a-Wert von Camphersulphonsäure (CsOH) ist in der Literatur nicht beschrieben, er dürfte aber im selben Bereich wie bei den Alkylsulphonsäuren liegen. Die oben verwendeten *Brönsted*-Säuren sollten somit stark genug sein, die Prolinsulphonsäure zu protonieren, um eine Zyklisierung durch intramolekulare Protonierung der Doppelbindung bewerkstelligen zu können. Um das gewünschte Zyklisierungsprodukt zu erhalten, musste jedoch auf 40°C erwärmt werden. Zudem

zeigte sich, dass für die Zyklisierungen stets mehr als ein Äquivalent der extern zugegebenen *Brønsted*-Säure benötigt wurde, wodurch eine Produktbildung durch eine reine intramolekulare Protonierung der Doppelbindung unwahrscheinlich ist. Um dennoch eine mögliche intramolekulare Protonierung zu favorisieren, wurden, vor allem im Fall von *p*-TsOH, die Reaktionen in sehr verdünnter Lösung durchgeführt (0.1 mg/ml). Für diese Zyklisierungen konnten bei niedrigen Konzentrationen zwar relativ hohe Diastereoisomenüberschüsse beobachtet werden, jedoch waren die Ausbeuten sehr gering und es bildeten sich zudem viele Nebenprodukte (Rkt. 1). Auch wurde nach mehreren Tagen nie eine höhere Ausbeute als 15% erreicht. Obwohl die Säurestärke der CsOH geringer ist als die der *p*-TsOH, konnte mit CsOH gute Ausbeuten erzielt werden, wie auch mit der sehr aziden Trifluormethansulphonsäure (TfOH), allerdings waren die Diastereoisomenüberschüsse der erhaltenen Zyklisierungsprodukte bescheiden (Rkt. 2 und 3).

Die Zyklisierungen mit AlCl₃ und SnCl₄ ergaben bei Raumtemperatur nur geringe Diastereoisomenüberschüsse (Rkt. 4 und 5). Das beste Zyklisierungsergebnis konnte mit SnCl₄ bei -20°C erreicht werden (Rkt. 6). Bei tieferen Temperaturen fand keine Zyklisierung statt. Die Reaktion verlief sauber und ergab einen Diastereoisomenüberschuss von 28% bei einer Ausbeute von über 90%. Das HPLC-Spektrum der diastereoisomeren Zyklisierungsprodukte ist in **Abb. 3.21** dargestellt.

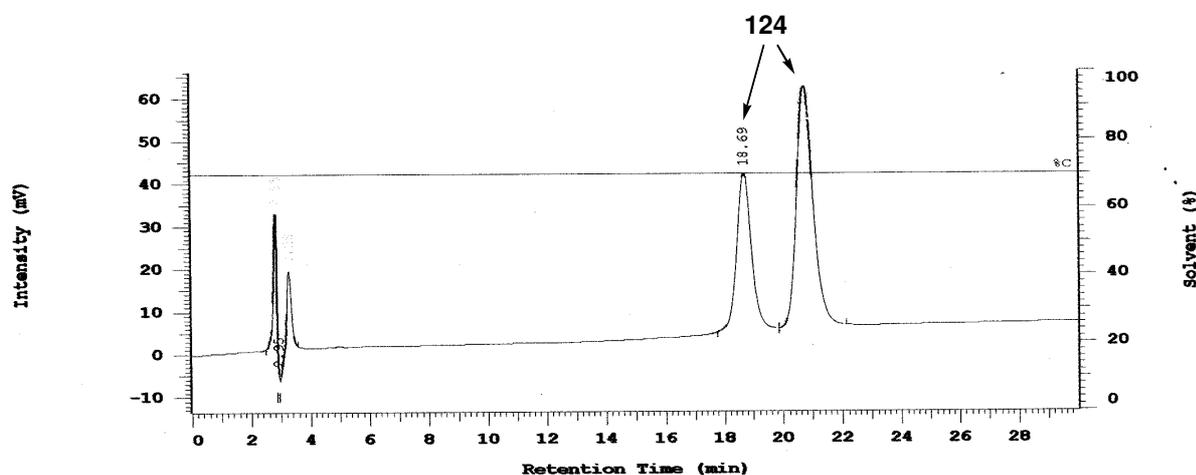


Abb. 3.21: HPLC-Spektrum des Zyklisierungsproduktes **124** der Reaktion 3; Wellenlänge: 290 nm; Trennbedingungen: Prontosil-CN (Bischoff), CH₃CN mit 15% Toluol isokratisch, 1 ml/min., 40°C.

Für die Zyklisierungsreaktionen mit der Modellverbindung **112** konnten unter Verwendung von *Brønsted*-Säuren keine guten Resultate erzielt werden. Unter milderer Zyklisierungsbedingungen reagierte diese schlecht. Wenn stärkere *Brønsted*-Säuren eingesetzt wurden, konnten zwar bessere Ausbeuten erzielt werden, jedoch waren die erhaltenen Diastereo-

isomerenüberschüsse gering. Später zeigte sich (siehe Kapitel 3.7.3), dass Acetonitril vermutlich kein geeignetes Lösungsmittel für die Durchführung dieser Zyklisierungsreaktionen war, was die schlechten Ausbeuten bzw. Diastereoisomerenüberschüsse erklären könnte.

3.5 Modellverbindung 125

3.5.1 Synthese der Modellverbindung 125

Um die Protonierung der Modellverbindung erleichtern zu können und eine rigidere Struktur der chiralen Hilfsgruppe zu erhalten, wurde versucht, die Aminfunktion der Prolinsulphon-säure zu methylieren. Da dabei ein weiteres Stereozentrum am Stickstoff des Prolingerüsts generiert wird, können dabei zwei Diastereoisomere gebildet werden, da die Methylierung *syn* oder/und *anti* zum Sulphonäuresubstituenten verlaufen kann. Als Ausgangsverbindung wurde die vollständig geschützte Verbindung **122** verwendet, da mit dieser keine Nebenreaktionen zu erwarten waren. Als erstes wurde versucht die Methylierung mittels Methyljodid zu realisieren, wodurch jedoch das gewünschte Produkt nicht erhalten werden konnte, auch wenn reines Methyljodid als Lösungsmittel eingesetzt wurde. Erst durch den Einsatz des sehr starken Methylierungsreagenz Methyltriflat (MeOTf) konnte das gewollte Methylierungsprodukt **126** erhalten werden. Um Nebenreaktionen durch die bei der Reaktion entstehende Trifluormetan-sulphon-säure zu verhindern, wurde 2,6-Di-*tert*-Butyl-4-methylpyridin als Base zugegeben. Anschliessend wurde der *iso*-Butylester der Sulphon-säure mit LiI verseift und die THP-Schutzgruppe entfernt. Die so erhaltenen *N*-methylierte Verbindung **125** konnte als internes Salz isoliert werden (siehe *Abb. 3.22*). Die NMR-Spektren der Verbindungen zeigten erstaunlicherweise nur ein einziges Diastereoisomer. Durch 2D-NMR-Untersuchungen (ROESY) konnte gezeigt werden, dass diese Verbindung als reines *syn*-Diastereoisomer vorlag (siehe Kapitel 3.5.3). Da die Ausbeute für die Methylierungsreaktion bei 83% lag, kann die Selektivität für diese Methylierung nicht auf eine Diskriminierung bei der Aufreinigung zurückgeführt werden. Da nie die Bildung eines der Verbindung **125** ähnlichen Nebenproduktes beobachtet werden konnte, musste die Methylierung sehr selektiv verlaufen sein. Eine plausible Erklärung für diese Selektivität konnte nicht gefunden werden. Offensichtlich liegt das Edukt in einer Konformation vor die eine Methylierung in *syn*-Position stark begünstigt.

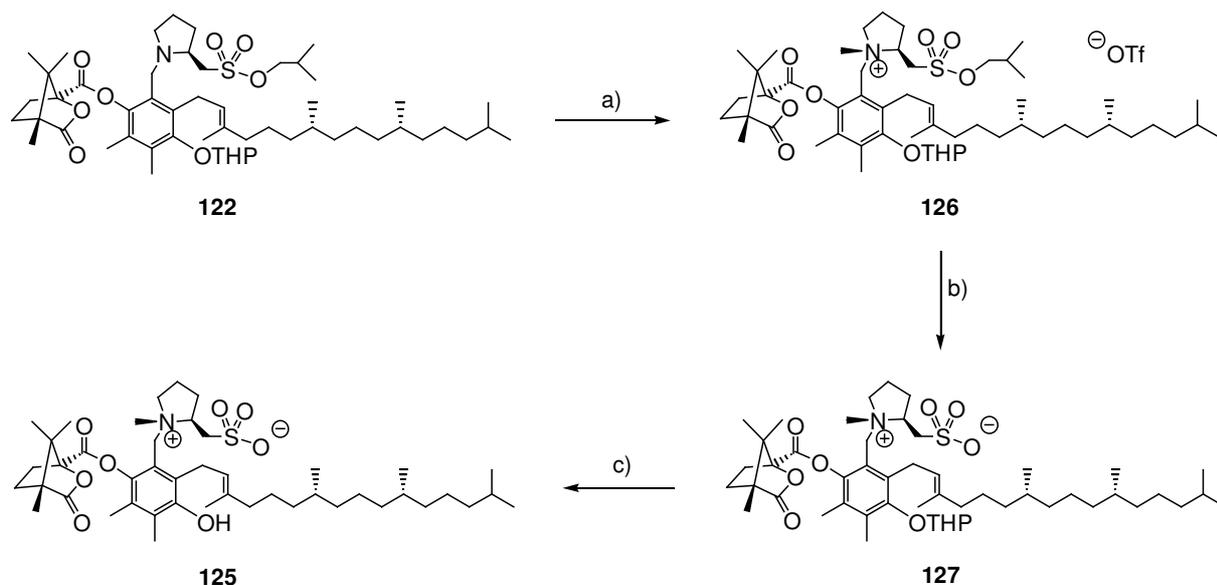
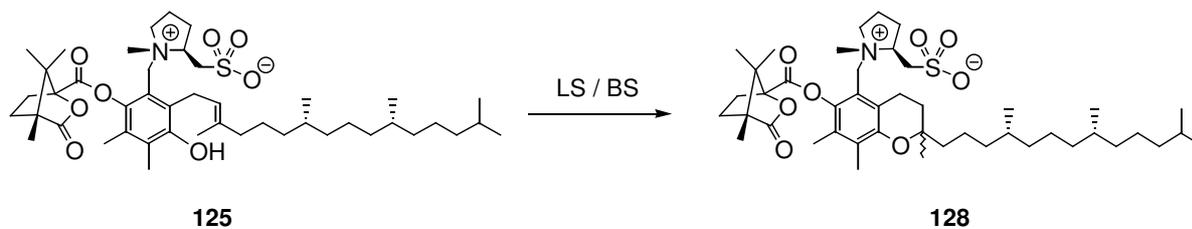


Abb. 3.22: Synthese der Modellverbindung **125**: a) MeOTf , 2,6-Di-tert-Butyl-4-methylpyridin, RT, 4h, 83%; b) LiI , EtOAc , RT, 2.5h, 70%; c) 1N HCl / THF , RT, 2h, 90%.

3.5.2 Untersuchung der Zyklisierungseigenschaften von **125**

Bei der Untersuchung der Zyklisierungseigenschaften der Modellverbindung **125** wurde ein spezielles Augenmerk auf die Zyklisierung mit *Brönsted*-Säuren gelegt, um eine mögliche intramolekulare Protonierung der Doppelbindung zu erreichen. Die Zyklisierungsergebnisse der Modellverbindung **112** mit verschiedenen *Brönsted*-Säuren hatten gezeigt, dass *p*- TsOH wahrscheinlich am besten geeignet ist, um hohe Diastereoisomenüberschüsse zu erhalten. Die Reaktionskontrolle wurde wie für die anderen Modellverbindungen mit HPLC durchgeführt. Um genauere Werte für die Ausbeuten der Zyklisierungsprodukte zu erhalten, wurden für das Edukt **125** sowie für die beiden diastereoisomeren Produkte **128** Eichkurven erstellt. Die so erhaltenen Zyklisierungsergebnisse sind in **Abb. 3.23** dargestellt.

Die Zyklisierungen mit SnCl_4 lieferten nur niedrige Diastereoisomenüberschüsse (Rkt. 1). Dabei wurde das (*R,R,R*)-Diastereoisomer im Überschuss gebildet. Bei der Untersuchung der Zyklisierungen mit *p*- TsOH wurde festgestellt, dass bei der Verwendung von Propylen-carbonat (PC) als polares aprotisches Lösungsmittel die Zyklisierungen wesentlich sauberer abliefen und höhere Diastereoisomenüberschüsse erzielt werden konnten als mit Acetonitril (siehe **Abb. 3.23**). Zudem konnte die Reaktionstemperatur im Vergleich zu Acetonitril von 60°C auf 50°C erniedrigt werden. Hingegen wurde in apolaren Lösungsmitteln wie Toluol oder Chloroform nur sehr niedrige Diastereoisomenüberschüsse erhalten (ca. 5%). In Methanol, sowie in DMF und DMSO gelang die Zyklisierung gar nicht.



Rkt.-Nr.:	LM und Konz. (mg/ml)	LS / BS:	Äq. :	Temp.:	t:	Ausbeute:	de:
1	CH ₂ Cl ₂ (4)	SnCl ₄	5	0°C	1.5h	>95%	16% (<i>RRR</i>)
2	CH ₃ CN (0.2)	<i>p</i> -TsOH	5	60°C	3d	50%	30% (<i>SRR</i>)
3	PC (5)	<i>p</i> -TsOH	5	40°C	19h	60%	15% (<i>SRR</i>)
4	PC (0.15)	<i>p</i> -TsOH	2.5	50°C	17h	70%	38% (<i>SRR</i>)
5	PC (0.2)	<i>p</i> -TsOH	1.05	50°C	22h	20%	60% (<i>SRR</i>)
5	PC (0.2)	<i>p</i> -TsOH	1.05	50°C	4d	40%	50% (<i>SRR</i>)
6	PC (0.2)	<i>p</i> -TsOH	1.0	50°C	2d	30%	58% (<i>SRR</i>)
6	PC (0.2)	<i>p</i> -TsOH	1.0	50°C	7d	65%	45% (<i>SRR</i>)
7	PC (0.2)	<i>p</i> -TsOH	0.9	50°C	4d	45%	51% (<i>SRR</i>)
7	PC (0.2)	<i>p</i> -TsOH	0.9	50°C	7d	70%	46% (<i>SRR</i>)

Abb. 3.23: Zyklisierungen von **125** mit verschiedenen Lewis- und Brønsted-Säuren. Ausbeute und *de* wurden mittels HPLC bestimmt.

Um hohe Diastereoisomenüberschüsse zu erreichen, mussten die Reaktionen, wie bei den Zyklisierungen mit der Modellverbindung **112** in verdünnter Lösung und unter Verwendung geringer Mengen von *p*-TsOH durchgeführt werden, damit der Anteil des durch die direkte Protonierung der Doppelbindung gebildeten Zyklisierungsproduktes möglichst klein gehalten werden konnte (Rkt. 4-7). Im Allgemeinen konnte auch hier beobachtet werden, dass die Diastereoisomenüberschüsse mit zunehmender Reaktionsdauer und somit zunehmender Produktbildung abnahmen. Markant war dabei der Abfall des Diastereoisomenüberschusses der Reaktion 5 von fast 60% für niedrige Ausbeuten bis hin zu 45% für relativ gute Ausbeuten. Für die Zyklisierungen mit SnCl₄ wurde das (*R,R,R*)-Diastereoisomer im Überschuss gebildet, im Gegensatz zu den Zyklisierungen mit *p*-TsOH, wo stets das (*S,R,R*)-Diastereoisomer als Hauptisomer vorlag. Dies war für alle mit SnCl₄ durchgeführten Reaktionen reproduzierbar.

Daraus kann geschlossen werden, dass die Zyklisierungen mit *p*-TsOH sehr wahrscheinlich über einen anderen Zyklisierungs-Mechanismus ablaufen als diejenigen mit SnCl₄.

Das beste Resultat für die Zyklisierung der Modellverbindung **125** wurde mit der Reaktion 7 erreicht. Mit dieser konnte nach 7 Tagen in 70%iger Ausbeute das Zyklisierungsprodukt mit einem Diastereoisomerenüberschuss von 45% erhalten werden. Das HPLC-Spektrum dieser Reaktion ist in *Abb. 3.24* dargestellt.

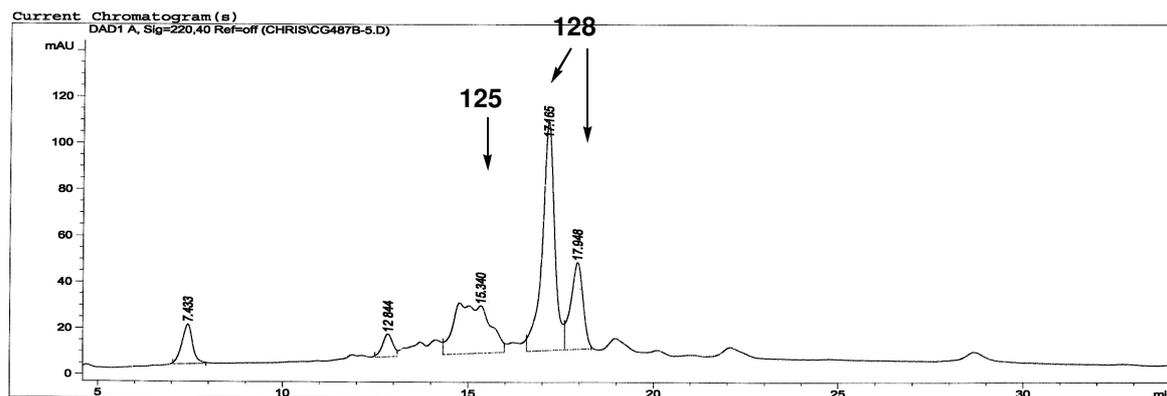


Abb. 3.24: HPLC-Spektrum des Zyklisierungsproduktes **128** der Reaktion 7; Wellenlänge: 290 nm; Trennbedingungen: SiO₂, CH₃CN mit 15-35% 2-Propanol, 1 ml/min., 30°C.

Wie anhand dieses HPLC-Spektrums zu sehen ist, waren nach sieben Tagen diverse Nebenprodukte in der Reaktionsmischung vorhanden. Diese wurden jedoch nicht weiter untersucht.

Wie bereits erwähnt, liessen sich für die Zyklisierungen der Modellverbindung **125** nur dann hohe Diastereoisomerenüberschüsse erzielen, wenn diese in verdünnter Lösung unter Verwendung von kleinen Mengen an *p*-TsOH durchgeführt wurden. Aufgrund dieser Tatsache kann geschlossen werden, dass die hohen Selektivitäten möglicherweise über eine intramolekulare Protonierung der Doppelbindung zustande kommen, die allerdings in Konkurrenz steht mit einer direkten unselektiven Zyklisierungsreaktion durch die eingesetzte Brønsted-Säure. Für die Abhängigkeit des Diastereoisomerenüberschusses von der Polarität des verwendeten Lösungsmittels konnte allerdings keine plausible Erklärung gefunden werden. Offensichtlich ist der Anteil der unselektiven Zyklisierungsreaktion in apolaren Lösungsmitteln grösser.

Um nun Indizien für eine möglichen intramolekularen Protonierung als auch eine Erklärung für die oben erhaltenen Diastereoisomerenüberschüsse finden zu können, wurden weitere Untersuchungen zur Natur der Modellverbindung **125** durchgeführt, insbesondere über dessen Konformere.

3.5.3 NMR-spektroskopische Untersuchung der Konformere von 125

Bestimmung der freien Aktivierungsenthalpie für die Umwandlung der beiden Konformere:

Auch für diese Modellverbindungen waren in den NMR-Spektren zwei Konformere zu erkennen. Da bis anhin unklar war, welche Rolle diese Konformere bei den Zyklisierungsreaktionen spielten, wurde versucht, diese genauer zu charakterisieren. Als Erstes sollte die Aktivierungsbarriere für die Umwandlung der beiden Konformere bestimmt werden. Dazu wurden ^1H -NMR-Temperaturerperimente in DMSO-d_6 und CD_3OD durchgeführt, um die Koaleszenztemperatur (T_c) der Konformerensignale zu ermitteln (siehe **Abb. 3.25**).

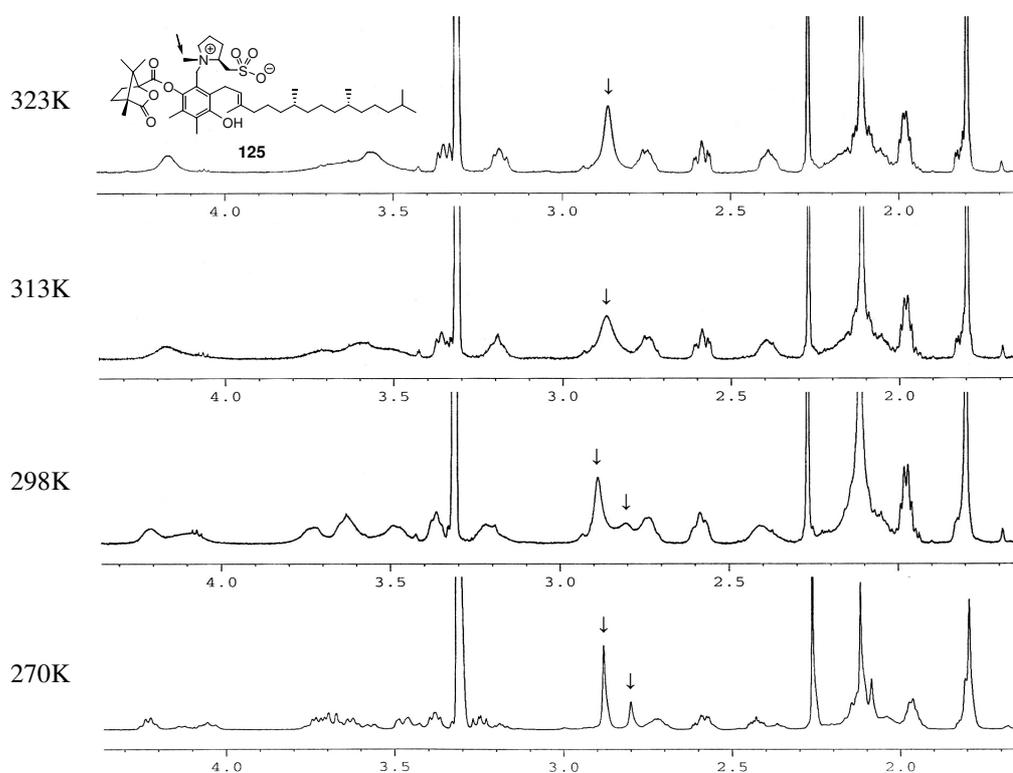


Abb. 3.25: ^1H -NMR Spektren von **125** in CD_3OD bei verschiedenen Temperaturen; Der Pfeil markiert das NMR-Signal für die (N)- CH_3 -Gruppe.

Aufgrund der erhaltenen Koaleszenztemperaturen konnte dann die freie Aktivierungsenthalpie (ΔG^\ddagger) für die Umwandlung der beiden Konformere anhand der Gleichung (1) abgeschätzt werden. $|v_A - v_B|$ entspricht dabei dem Unterschied der chemischen Verschiebung der jeweils betrachteten Konformerensignale.

$$(1) \quad \Delta G^\ddagger = R * T_c * \ln \frac{R * T_c * \sqrt{2}}{\pi * N_a * h * |v_A - v_B|} = 19.1 * 10^{-3} * T_c (9.97 + \log T_c - \log |v_A - v_B|)$$

Der so errechnete Wert für die freie Aktivierungsenthalpie beträgt in beiden Lösungsmitteln etwa 65 kJ/Mol. Wie aus Gleichung (1) relativ leicht abgeschätzt werden kann, sollte die Energiebarriere oberhalb von etwa 60 kJ/Mol liegen, damit die einzelnen Konformere einer Verbindung bei Raumtemperatur in der NMR-Zeitskala beobachtet werden können. Die Energiebarriere für die Rotation um eine C-C Bindung bei *n*-Butan liegt etwa bei 14 kJ/Mol.^[141] Bei Cyclohexan liegt die Umwandlung von einer Sesselkonformation in die andere bei etwa 42 kJ/Mol^[142] und ist bei Raumtemperatur sehr schnell.^[143] Aus dem oben erhaltenen Wert kann somit geschlossen werden, dass die Strukturänderung zwischen den beiden Konformeren relativ gross sein muss. Diese wird höchst wahrscheinlich durch eine gehinderte Bewegung der einzelnen Substituenten gegeneinander verursacht.

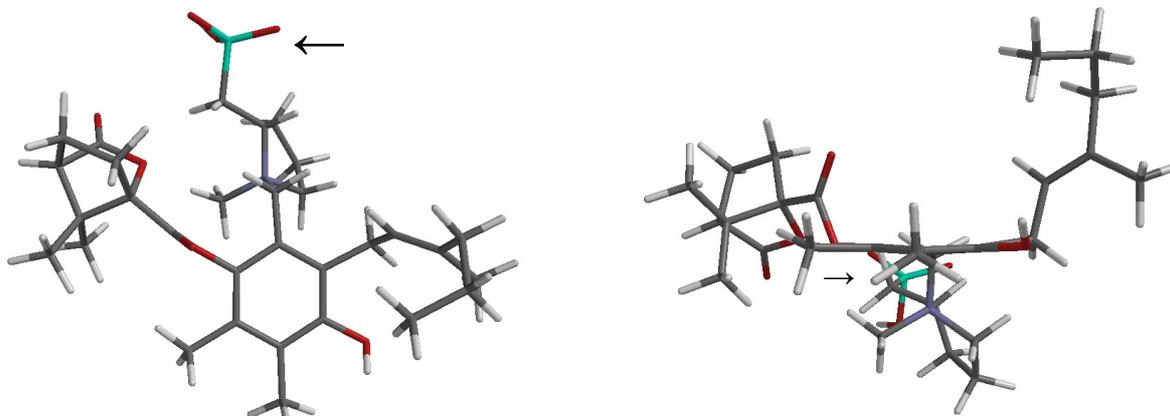
Bestimmung der Struktur der Konformere:

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Struktur der einzelnen Konformere und den oben erzielten Diastereoisomerenüberschüssen erhalten zu können, wurde versucht, deren Struktur in CD₃CN mittels ¹H-korrelierte 2D-NMR Experimente (ROESY) aufzuklären. Die Konformere lagen dabei in einem Verhältnis von 2:1 vor, wodurch deren NMR-Signale gut voneinander unterschieden werden konnten. Für die Strukturaufklärung wurden die einzelnen ROESY-Crosspeaks (ROE's) in den ROESY-Spektren ausgewertet, um eine Aussage über die Distanzen zwischen den benachbarten Protonen der einzelnen Konformationen zu erhalten. Dabei wurden nur ROESY-Crosspeaks verwendet, die eindeutig zugeordnet werden konnten. So gelang es auch die *syn*-Stellung der *N*-Methylgruppe zweifelsfrei nachzuweisen. Die erhaltenen Distanzinformationen wurden auf ein Computermodell übertragen und möglichst viele Distanzen zwischen den einzelnen Protonen fixiert. Durch die Verwendung von Kraftfeldberechnungen wurde dann das Energieminimum der jeweiligen Konformation ermittelt.

Für das im Überschuss vorhandene Konformer konnte mit diesem Verfahren keine Struktur gefunden werden, da zu wenig Informationen aus den NMR-Daten erhalten wurden. Für das Hauptkonformer allerdings ergaben sich zwei mögliche Strukturen, die zu den erhaltenen Distanzinformationen passten (siehe **Abb. 3.26**). In der ersten Struktur zeigt der Prolin-Substituent vom Aromaten weg. Die chirale Hilfsgruppe kann in dieser Anordnung keinen grossen Einfluss auf die Zyklisierungsreaktion nehmen. In der zweiten Struktur ist der Prolinsulphonsäuresubstituent jedoch über den Aromaten gebeugt, und bewirkt eine Abschirmung der oberen Seite des Hydrochinonsystems. Daraus kann eine gewisse Kontrolle der Konformation der Doppelbindung erfolgen, wodurch sich die Diastereoselektivität der Zyklisierungsreaktion erklärt lässt. Die Strukturen zeigen allerdings, dass in beiden Fällen die

Sulphonsäure zu weit von der Doppelbindung entfernt ist, um diese direkt protonieren zu können.

Struktur 1:



Struktur 2:

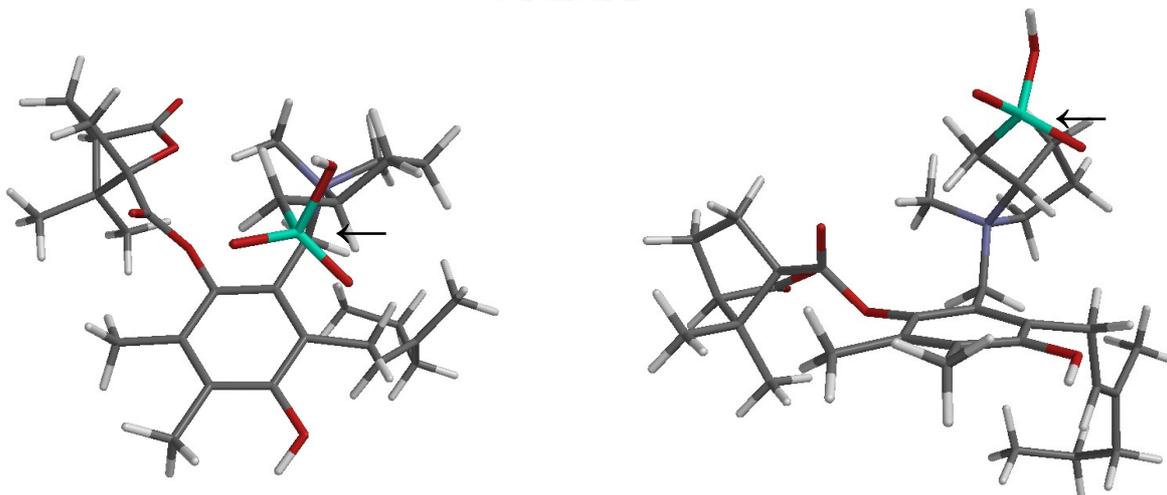


Abb. 3.26: Zwei mögliche Strukturen des Hauptkonformers von **125** in CD_3CN . Die Sulphonsäure wurde jeweils mit einem Pfeil markiert. Die Seitenkette wurden durch eine Propylgruppe ersetzt, um eine klarere Darstellung zu erhalten.

Eine intramolekulare Zyklisierung aus diesen Konformationen ist daher unwahrscheinlich. Da die einzelnen Substituenten offensichtlich zu flexibel sind um eine einheitliche Konformation auszubilden, kann jedoch keine endgültige Aussage über die tatsächlichen konformellen Gegebenheiten unter den verwendeten Zyklisierungsbedingungen gemacht werden. Die Zyklisierung könnte auch bevorzugt aus der im Unterschuss vorliegenden Konformation erfolgen, oder aus keiner der beiden. Ebenfalls ist der Einfluss der bei den Zyklisierungen zugegebenen Säuren auf die Konformation der Modellverbindung unbekannt. Mit diesen Untersuchungen konnten somit keine überzeugenden Anhaltspunkte für einen intramolekularen Zyklisierungsmechanismus gefunden werden.

3.5.4 Bestimmung des pK_a -Wertes von Prolinsulphonsäure (129)

Um zu überprüfen, ob die Sulphonsäure der Modellverbindung **125** unter den oben verwendeten Zyklisierungsbedingungen mit *p*-TsOH in protonierter Form vorliegen kann, wurde versucht, den pK_a -Wert von Prolinsulphonsäure (**129**) zu ermittelt. In der Literatur wurden die pK_a -Werte von verschiedenen Sulphonsäuren in Wasser unter Anderem durch NMR-Titrationen mit starken Säuren, wie Schwefelsäure, bestimmt.^[144, 145] Der pK_a -Wert der Prolinsulphonsäure (**129**) wurde mit derselben Methode ermittelt. Dazu wurde eine NMR-Titration mit 60%iger Perchlorsäure in D_2O bei $22^\circ C$ durchgeführt, unter Verwendung von Dioxan als internem Standard. Damit liessen sich die Änderungen der chemischen Verschiebungen der fünf verschiedenen Kohlenstoffatome der Prolinsulphonsäure relativ zu Dioxan in Abhängigkeit der Perchlorsäurekonzentration bestimmen. Diese wurden dann gegen die Protonendonator-Kapazität (H_0) von Perchlorsäure in Wasser^[146] aufgetragen, wodurch für C-1 und C-4 sigmoide Kurven erhalten werden konnten (siehe **Abb. 3.27**). Die Änderung der chemischen Verschiebungen der anderen C-Atome war hingegen gering.

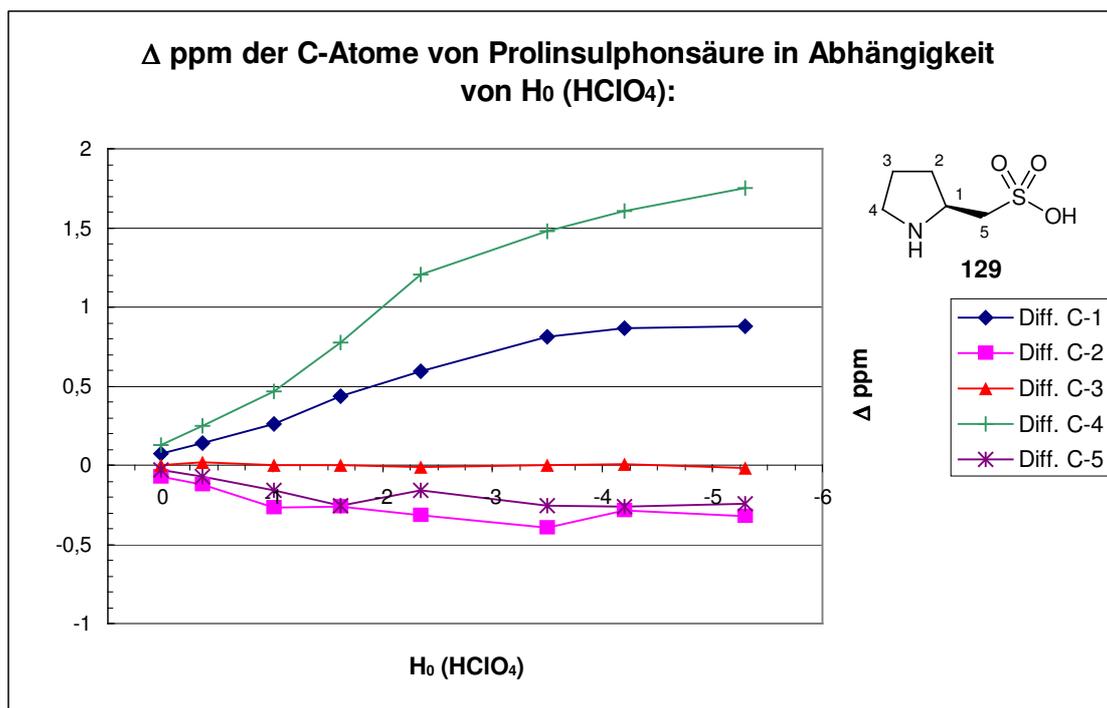


Abb. 3.27: Unterschied der chemischen Verschiebung der fünf Kohlenstoffatome relativ zu Dioxan als Funktion der Protonendonator-Kapazität (H_0) von Perchlorsäure, gemessen bei $22^\circ C$ in D_2O .

Die Protonendonator-Kapazität (H_0) wird durch die Hammett'sche Aziditätsfunktion (2) beschrieben. Aus dieser folgt, dass am Umkehrpunkt der sigmoidalen Kurve die Protonendonator-Kapazität (H_0) der Perchlorsäure gerade dem pK_a -Wert der untersuchten Säure

entspricht, da dort die Konzentration der protonierten Säure ([BH]) gleich der Konzentration der deprotonierten Säure ([B]) ist.

$$(2) \quad H_0 = \text{pK}_{\text{BH}} - \log [\text{BH}] / [\text{B}]$$

Anhand der Umkehrpunkte der sigmoidalen Kurven in **Abb. 3.27** konnte der pK_a -Wert für die Prolinsulphonsäure graphisch ermittelt werden. Dieser beträgt etwa -1.8 ± 0.5 (22°C). Ein Vergleich mit den Literaturwerten anderer Sulphonsäuren in Wasser zeigte, dass der gemessene Wert in einem sinnvollen Bereich liegt und vergleichbar ist mit den Werten von Methan- und Ethansulphonsäure (siehe **Abb. 3.28**). In dieser Tabelle wurden nur Referenzwerte verwendet, die bei 25°C bestimmt wurden. Die gefundenen pK_a -Werte variieren zum Teil stark, speziell diejenigen für *p*-TsOH, was unter Anderem auf die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden zurückgeführt werden kann. Nur wenige Werte wurden mittels NMR-Spektroskopie bestimmt (Werte aus Lit. 147).

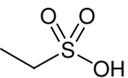
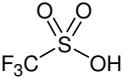
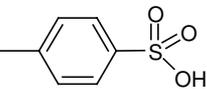
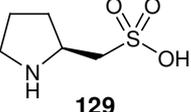
Sulphonsäure:	pK_a -Wert in Wasser:	pK_a -Wert in CH_3CN :	pK_a -Wert in PC:
	-1.92 (25°C) ^[147] -1.54 (25°C) ^[148]	10.1 (25°C) ^[149]	8.3 (25°C) ^[150]
	-1.70 (25°C) ^[147] -1.7 (24.9°C) ^[151]		
	-14 ^[152]		
	-5.4 (25°C) ^[153] -4.1 (25°C) ^[154]	8.6 (25°C) ^[149]	
 129	-1.8 ± 0.5 (22°C)		

Abb. 3.28: In der Literatur tabellierte pK_a -Werte (25°C) verschiedener Sulphonsäuren in Wasser, CH_3CN und Propylencarbonat, und der gemessene Wert für Prolinsulphonsäure (**129**) in Wasser. Diese wurden zum Teil durch verschiedene Methoden bestimmt, die in der jeweiligen Literatur genauer beschrieben sind.

Die Daten in dieser Tabelle zeigen klar, dass der pK_a -Wert von *p*-TsOH mindestens um zwei Größenordnungen unter dem der Prolinsulphonsäure liegt. Die Prolinsulphonsäure kann also im Prinzip durch die eingesetzte *p*-TsOH protoniert werden, und müsste somit in den oben verwendeten Zyklisierungsbedingungen protoniert vorliegen.

Mit diesen Informationen wurde als nächstes eine Kontrollreaktion mit dem Camphanoyl-geschützten γ -Tocopherolvorläufer **110** unter Verwendung des Hydrochloridsalzes von Prolinsulphonsäure (**129·HCl**) durchgeführt. Damit sollte überprüft werden, ob die Prolinsulphonsäure stark genug ist, die oben durchgeführten Zyklisierung zu katalysieren (siehe **Abb. 3.29**).

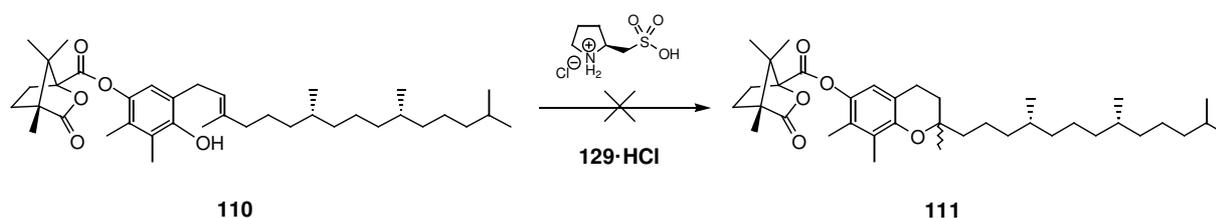


Abb. 3.29: Kontrollreaktion des Camphanoyl-geschützten γ -Tocopherolvorläufer **110** mit dem Hydrochloridsalz der Prolinsulphonsäure (**129·HCl**) in Propylencarbonat.

Unter den für die Zyklisierung von **125** verwendeten Reaktionsbedingungen wurden jedoch nur Spuren (<5%) des entsprechenden Zyklisierungsproduktes gebildet, egal wie viele Äquivalente Prolinsulphonsäure-Hydrochlorid eingesetzt wurden.

Falls nicht noch andere Faktoren zur Aktivierung der Doppelbindung von **125** beitragen, ist die Annahme, dass die Zyklisierung über eine reine intramolekulare Protonierung der Doppelbindung verläuft, unwahrscheinlich, da die Säurestärke der Prolinsulphonsäure alleine offensichtlich nicht ausreicht, um die Zyklisierung zu bewerkstelligen. Wahrscheinlich ist die Stärke der Prolinsulphonsäure in nicht wässrigen Lösungsmitteln wesentlich kleiner als man aus dessen pK_a -Wert in Wasser schliessen könnte (vgl. pK_a -Wert-Differenz von *p*-TsOH in H_2O und CH_3CN , **Abb. 3.28**). Die Beeinflussung der Stereoselektivität der Zyklisierungsreaktionen durch die chirale Hilfsgruppe müsste somit über einen anderen Mechanismus erfolgen.

3.6 Modellverbindung 130

Mit der Modellverbindung **130** sollte eine andere Strategie für eine enantioselective Zyklisierung untersucht werden. Wie in der Literatur bekannt ist, können stereoselektive Zyklisierungen mit Komplexen aus starken *Lewis*-Säuren mit chiralen Liganden, wie BINOL

oder anderen chiralen Diolen, durchgeführt werden.^[96] Diese werden auch chirale Protonendonator-Reagenzien genannt. Ein für diese Arbeit interessantes Beispiel einer solchen Zyklisierung ist in **Abb. 3.30** dargestellt. Dabei wurden mit Hilfe einer *Lewis*-Säure-aktivierten *Brönsted*-Säure wie (*R*)-(+)-BINOL-Me·SnCl₄ (**131**) enantioselektive Zyklisierungen mit dem Diolefin **132** durchgeführt.^[155, 156]

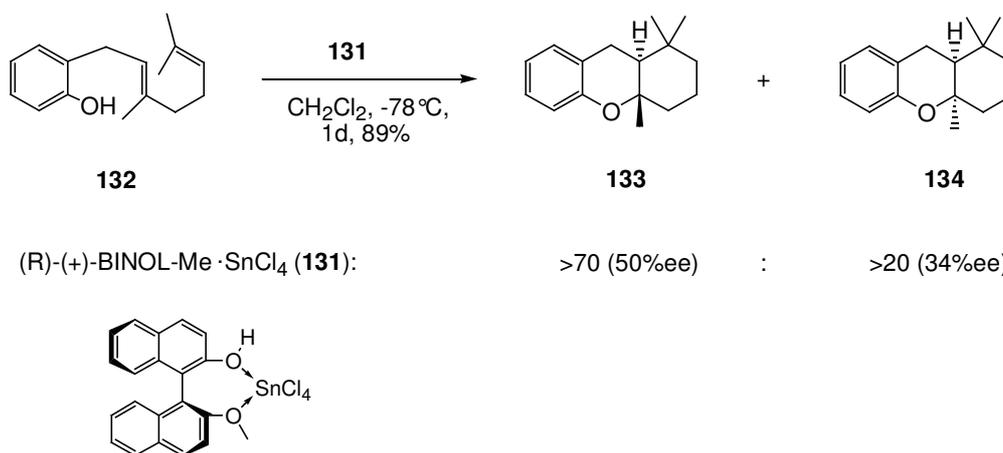


Abb. 3.30: Zyklisierung des Diolefins **132** mit (*R*)-(+)-BINOL-Me·SnCl₄ (**131**) zu den trizyklischen Produkten **133** und **134**.^[155, 156]

Für diese Zyklisierung konnten Enantioselektivitäten von bis zu 50% erreicht werden. Daher wurde geplant, für die Modellverbindung **130** ein ähnliches System zu verwenden. Zu diesem Zweck wurde ein Aminoalkohol als chirale Hilfsgruppe gewählt. Dieser sollte als Komplexierungsstelle für die bei der Zyklisierung eingesetzten *Lewis*-Säuren dienen. Damit wäre es möglich die Zyklisierung durch die an der chiralen Hilfsgruppe komplexierten *Lewis*-Säure zu katalysieren, was mit grösster Wahrscheinlichkeit zu einem Diastereoisomerenüberschuss bei den gebildeten Zyklisierungsprodukten führen würde.

3.6.1 Synthese der Modellverbindung **130**

Für die Synthese der Modellverbindung **130** wurde eine *Mannich*-Reaktion mit dem TBDMS-geschützten (1*S*,2*R*)-2-Amino-1,2-diphenylethanol (**135**) unter Verwendung von wenig Essigsäure als Katalysator durchgeführt. Es durfte nur knapp über ein Äquivalent *Mannich*-Reagenz verwendet werden, da sonst eine Dialkylierung mit dem primären Amin unter Bildung des Hemiaminals von **136** erfolgte (siehe **Abb. 3.31**). Anschliessend musste zuerst die TBDMS-Schutzgruppe mittels TBAF entfernt werden, bevor die freie Hydroxygruppe mit (-)-

Camphansäurechlorid geschützt wurde, da die Entfernung der TBDMS-Schutzgruppe bei Anwesenheit des Camphanoyl-Esters nicht bewerkstelligt werden konnte, ohne auch diesen wieder abzuspalten. In der Literatur wird die Esterhydrolyse als Nebenreaktion bei der Verwendung von TBAF mit dem basischen Charakter der Fluoridionen begründet.^[157] Versuche, diese basische Eigenschaft von TBAF durch die Zugabe von Essigsäure abzuschwächen,^[158] scheiterten. Die darauffolgende selektive Veresterung der phenolischen Funktion von **137** mit (-)-Camphansäurechlorid gelang allerdings ohne die Bildung eines grossen Anteils von doppelt Camphanoyl-geschütztem Produkt. Aus dem so erhaltenen Hydrochinon **138** konnte anschliessend durch Entfernung der THP-Schutzgruppe die Modellverbindung **130** erhalten werden.

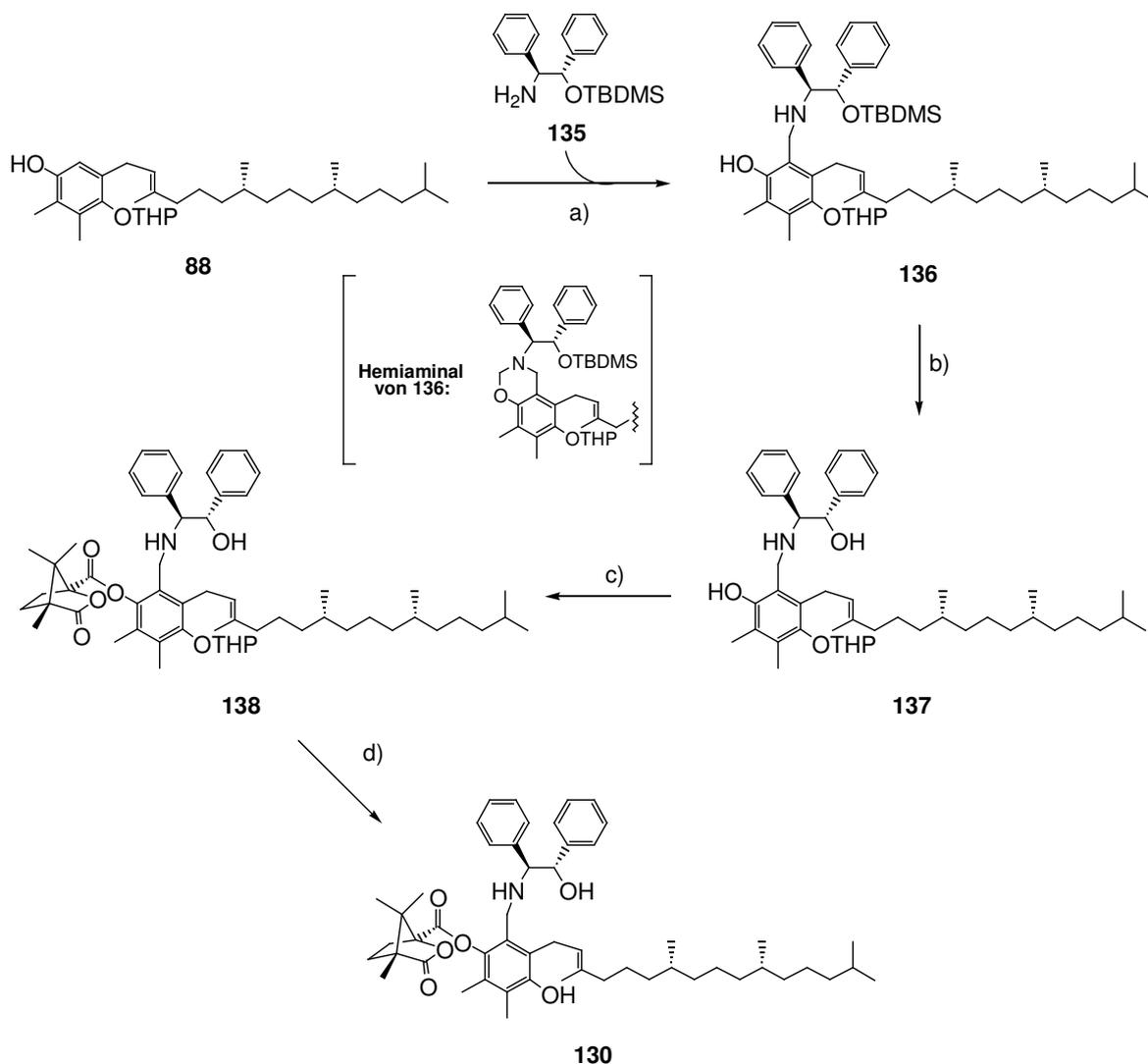
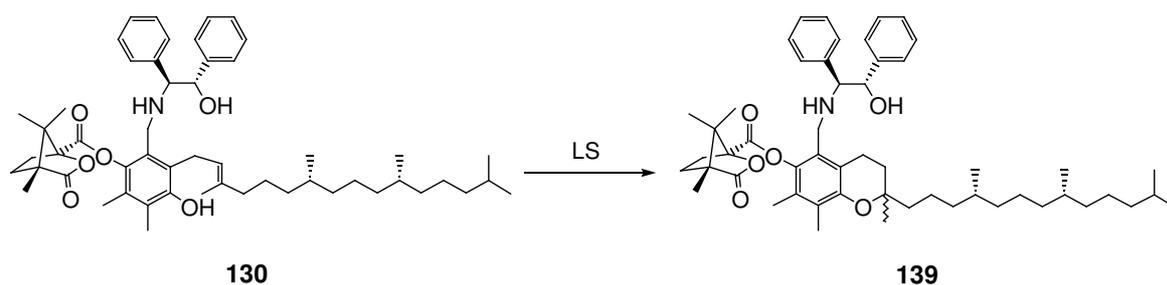


Abb. 3.31: Synthese der Modellverbindung **130**: a) i. **135**, OCH_2 , CH_3COOH , MeOH , 80°C , 15 Min.; ii. **88**, CH_3COOH , 80°C , 8h, 58%; b) TBAF, CH_2Cl_2 , 40°C , 8h, 49%; c) (-)-Camphanoylchlorid, DMAP, CH_2Cl_2 , $5^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1.5h, 65%; d) 1N HCl / THF, RT, 1h, 83%.

3.6.2 Untersuchung der Zyklisierungseigenschaften von 130

Für die Zyklisierung mit der Modellverbindung **130** wurden neben SnCl_4 und AlCl_3 auch *Lewis*-Säuren wie AlEtCl_2 verwendet, von denen bekannt ist, dass sie relativ stabile Komplexe mit Aminoalkoholen bilden.^[96] Der Diastereoisomerenüberschuss sowie die Ausbeuten wurde wiederum mittels HPLC bestimmt bzw. abgeschätzt. Die Zyklisierungsergebnisse sind nachfolgend dargestellt (siehe *Abb. 3.32*). Die Konzentration der Reaktionslösung wurde relativ niedrig gehalten, um eine mögliche intramolekulare Reaktion zu favorisieren.



Rkt.-Nr.:	LM und Konz. (mg/ml)	LS / BS:	Äq. :	Temp.:	t:	Ausbeute:	de:
1	CH_2Cl_2 (2)	SnCl_4	5	RT	3h	95%	0%
2	CH_2Cl_2 (1)	SnCl_4	1	RT	1d	25%	0%
3	CH_2Cl_2 (1)	AlCl_3	2	RT	1.5d	30%	0%
4	CH_2Cl_2 (1)	AlEtCl_2	3	RT	2.5d	25%	15%
5	CH_2Cl_2 (1)	AlCl_3	3	5°C	2d	30%	5%

Abb. 3.32: Zyklisierungen von **130** mit verschiedenen *Lewis*-Säuren. Ausbeute und *de* wurden mittels HPLC bestimmt; Trennbedingungen: SiO_2 , CH_3CN mit 2-6% 2-Propanol in 45 Min., 1ml/min., $T = 25^\circ\text{C}$.

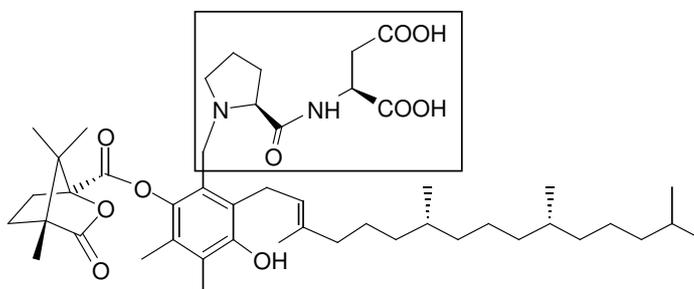
Die Reaktionen bei denen nur ein Äquivalent *Lewis*-Säure verwendet wurden, verliefen sehr langsam, ausser im Fall von SnCl_4 , mit dem jedoch keine Diastereoisomerenüberschüsse erhalten werden konnten (Rkt. 1 und 2). Um für die anderen *Lewis*-Säuren eine vernünftige Reaktionsgeschwindigkeit erhalten zu können, musste wesentlich mehr als 1 Äquivalent der entsprechenden *Lewis*-Säuren eingesetzt werden (Rkt. 3-5). Auch bei niedrigen Ausbeuten blieben die Diastereoisomerenüberschüsse sehr bescheiden. Offensichtlich kann die auf einem chiralen Aminoalkohol basierende Hilfsgruppe nur einen sehr kleinen Einfluss auf die

Produktzusammensetzung der Zyklisierung ausüben. Ein Grund dafür könnte sein, dass die komplexierte *Lewis*-Säure nicht mehr stark genug ist, die Reaktion zu katalysieren, und die Zyklisierung daher nicht in ausreichendem Masse von der chiralen Hilfsgruppe beeinflusst werden kann.

3.7 Modellverbindungen basierend auf Dipeptiden

3.7.1 Design der Modellverbindungen

Anhand der oben erhaltenen Zyklisierungsergebnisse musste die Strategie für eine effektivere chirale Hilfsgruppe erneut überdacht werden. Da mit den vorhergehenden Modellverbindungen, bei denen die chiralen Hilfsgruppen auf Prolin basierten, keine besseren Zyklisierungsergebnisse erzielt werden konnten, wurde beschlossen, andere Prolin-Derivate als chirale Hilfsverbindungen für den enantioselektiven Chromanolringschluss zu testen. Insbesondere erschienen Dipeptide, basierend auf einer Sequenz aus Prolin und einer anderen, bevorzugt sauren, Aminosäure als chirale Hilfsverbindung besonders attraktiv zu sein. Ein Beispiel dafür ist die Modellverbindung **Asp-140** (siehe *Abb. 3.33*).



Asp-140

Abb. 3.33: Modellverbindung Asp-140 mit dem Dipeptid ProAsp als chirale Hilfsgruppe.

Bei diesem Zyklisierungsvorläufer wurde als chirale Hilfsgruppe eine Sequenz aus Prolin und Asparaginsäure gewählt. Dadurch würden sich mehrere Vorteile ergeben:

1. Durch die Verwendung einer sauren Aminosäure würden nun zwei Carbonsäurefunktionen als saure Gruppen zur Verfügung stehen, um die Protonierungsrichtung der Doppelbindung zu dirigieren.

2. Die chirale Hilfsverbindung enthielte ein zusätzliches Stereozentrum, wodurch ein besserer Einfluss auf die Protonierung der Doppelbindung ausgeübt werden könnte als nur mit Prolin allein, da das Stereozentrum der Asparaginsäure viel näher an die Doppelbindung gelangen könnte.

Eine solche Modellverbindung würde zudem viel eher den Gegebenheiten bei der enzymatischen Zyklisierung entsprechen, da der Ringschluss wie im Fall der Tocopherol-Cyclase durch eine saure Aminosäure induziert werden könnte.

3.7.2 Synthese der Modellverbindung (*S,S*)-Asp-140

Um die getroffenen Annahmen zu überprüfen, wurde die auf (*S*)-Prolin und (*S*)-Asparaginsäure ((*S,S*)-Asp) basierende Modellverbindung (*S,S*)-Asp-140 synthetisiert. Die Synthese ging von der Modellverbindung (*S*)-105 aus und konnte durch die direkte Kopplung der ungeschützten Asparaginsäure an die Säurefunktion des Prolins bewerkstelligt werden (siehe **Abb. 3.34**). Es wurden diverse Kopplungsbedingungen getestet. Durch die Bildung eines Aktivesters von (*S*)-105 mit Pentafluorphenol und die anschließende Kopplung mit Asparaginsäure konnte das gewünschte Produkt allerdings nicht erhalten werden. Das gleiche galt für die direkte Kopplung der Asparaginsäure an die Säurefunktion von Prolin mittels CDI. Die Kopplung konnte erst durch die Verwendung des starken Kopplungsreagens HATU bewerkstelligt werden. Dazu wurde zuerst die Säurefunktion von (*S*)-105 durch die Zugabe von 1.3 Äquivalente HATU aktiviert und anschließend die Asparaginsäure zusammen mit Di-*iso*-propylethylamin (DIPEA) zugegeben. Da die Reaktion bei Raumtemperatur nicht ablief, musste auf 60°C erwärmt werden. Die Ausbeute für die so erhaltene Modellverbindung (*S,S*)-Asp-140 lag für diese Reaktion zwischen 30% und 40%. Der Grund für die schlechte Ausbeute liegt wahrscheinlich in der für die Kopplung verwendeten ungeschützten Asparaginsäure, da durch die ungeschützten Carbonsäurefunktionen Mehrfachkopplungen von Asparaginsäure und Kopplungen zwischen zwei Molekülen der eingesetzten Asparaginsäure selbst stattfinden konnten. Das bei Peptidkopplungen bekannte Problem einer Epimerisierung ist in diesem Fall nicht gegeben. Unter diesen Kopplungsbedingungen würde nur dann eine Epimerisierungsgefahr bestehen, wenn am Stickstoffatom von Prolin eine weitere Amidfunktion vorhanden wäre.

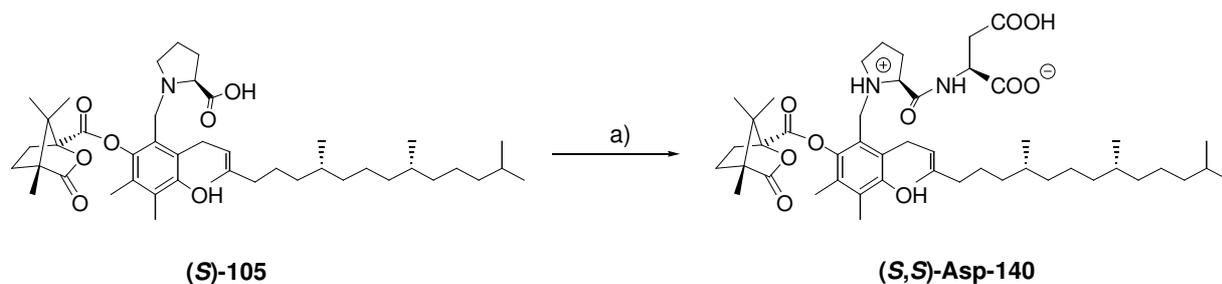


Abb. 3.34: Synthese der Modellverbindung **(S,S)-Asp-140** aus **(S)-105**: a) i. HATU, DMF, 30 Min., RT; ii. Asp, DIPEA, 60°C, 2h, 35%.

Die Reinigung der Modellverbindung bereitete einige Schwierigkeiten wegen des polaren Charakters der Verbindung und den nach der Synthese im Rohprodukt vorhandenen Verunreinigungen, die hauptsächlich aus DIPEA, Asparaginsäure und HATU-Abbauprodukten bestanden. Mittels präparativer Dünnschichtchromatographie konnte jedoch die Reinigung bewerkstelligt werden, worauf das gewünschte Produkt in guter Reinheit erhalten wurde. Die Verbindung **(S,S)-Asp-140** wurde in der zwitterionischen Form erhalten, bei der die zweite Carbonsäure protoniert vorliegt. Auch diese Verbindung zeigte in den NMR-Spektren zwei Konformere.

3.7.3 Zyklisierungseigenschaften von **(S,S)-Asp 140**

Um die Zyklisierungseigenschaften von **(S,S)-Asp-140** zu testen, wurde wie bei den anderen Modellverbindungen *Lewis*- und *Brönsted*-Säuren verwendet. Als *Lewis*-Säure diente SnCl_4 und als *Brönsted*-Säure *p*-TsOH. Die Suche nach geeigneten Zyklisierungsbedingungen für die Zyklisierung mit *p*-TsOH bereitete zuerst einige Schwierigkeiten. In Propylencarbonat konnte diese gar nicht, und in Acetonitril nur durch Erhitzen auf 50°C bewerkstelligt werden. Wurde allerdings Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet, fand die Zyklisierung ohne Probleme bei Raumtemperatur mit fünf Äquivalenten *p*-TsOH statt. Die *para*-Toluolsulphonsäure wurde als eine Lösung in Acetonitril (10mg/ml) zugegeben, wodurch in der Reaktionsmischung ca. 5-10% Acetonitril vorhanden war. Die Tatsache, dass die Zyklisierung von **(S,S)-Asp-140** in CH_2Cl_2 besser verläuft als in polareren Lösungsmitteln, könnte dadurch erklärt werden, dass das Proton der *p*-TsOH in CH_2Cl_2 komplett undissoziiert und somit unsolvatisiert vorliegt und dadurch direkt für die Zyklisierung zur Verfügung steht. In polareren Lösungsmitteln hingegen ist die Verfügbarkeit des Protons geringer, da dieses mindestens teilweise solvatisiert wird.

Der Diastereoisomerenüberschusses der Zyklisierungsreaktionen mit **(S,S)-Asp-140** konnte nicht direkt wie bei den anderen Modellverbindungen anhand der Zyklisierungsprodukte bestimmt werden. Daher wurde eine Standard-Reaktionssequenz entwickelt, die später auch für alle anderen Modellverbindungen basierend auf Dipeptiden verwendet wurde (siehe **Abb. 3.35**). Diese beinhaltete die Zyklisierung von **(S,S)-Asp-140** zum Zyklisierungsprodukt **Asp-141**, welches anschliessend direkt zum Camphanoyl-geschützten α -Tocopherol (**104**) reduziert wurde. Der Diastereoisomerenüberschuss liess sich dann relativ unproblematisch anhand der Verbindung **104** bestimmen.

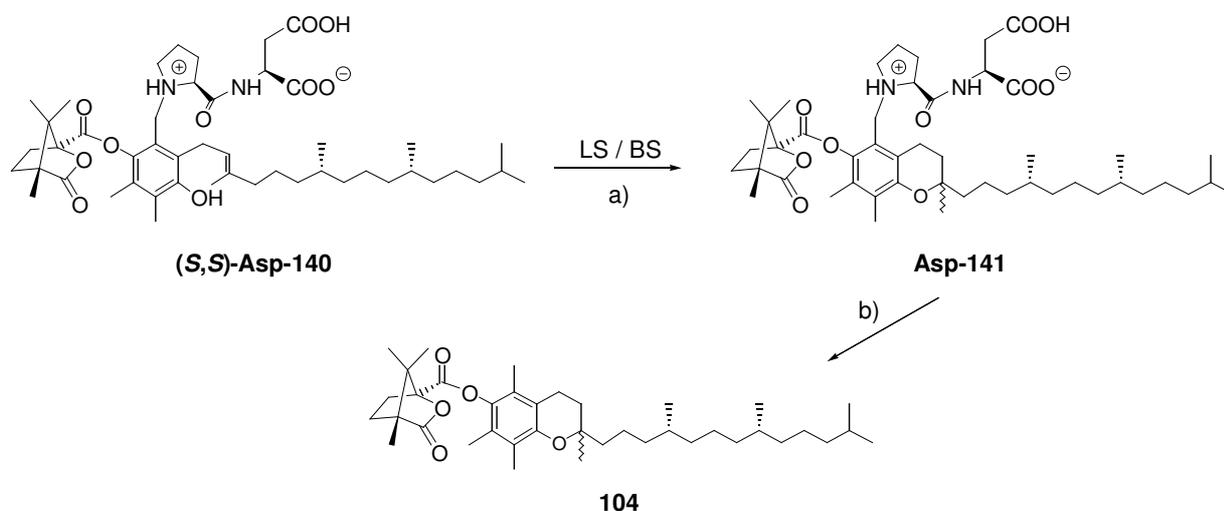


Abb. 3.35: Für die Zyklisierung von **(S,S)-Asp-140** verwendete Standard-Reaktionssequenz: a) 1.5-5 Äq. LS/BS, CH₂Cl₂, RT, 0.5-6d; b) Pd(OH)₂/C (15-20%), H₂ (85 Bar), MeOH, RT, 1.5d.

Alle Reaktionen wurden gleich konzentriert durchgeführt (1mg / ml) und immer ca. 2 mg Zyklisierungsvorläufer verwendet. Das SnCl₄ wurde dabei als eine 1.0 molare Lösung in Dichlormethan, und die *p*-TsOH als eine Lösung in Acetonitril (10mg/ml) zugegeben. Die Ausbeuten wurden anhand des isolierten **104** bestimmt und beziehen sich auf den jeweils eingesetzten Zyklisierungsvorläufer.

Durch die Verwendung dieser Standard-Reaktionssequenz ergaben sich zwei wesentliche Vorteile. Erstens konnte für die Untersuchung der Zyklisierungseigenschaften aller nachfolgenden Modellverbindungen das gleiche Trennverfahren verwendet werden, wodurch nicht ständig neue HPLC-Methoden entwickelt werden mussten. Zweitens konnte gewährleistet werden, dass alle nachfolgenden Zyklisierungen leicht miteinander verglichen werden konnten, auch wenn unterschiedliche Modellverbindungen verwendet wurden.

Die Zyklisierungsergebnisse für die Modellverbindung **(S,S)-Asp-140** sind in **Abb. 3.36** zusammengefasst.

Rkt.-Nr.:	Vorläufer:	LS / BS:	Äq.:	T	t:	Ausbeute:	de:
1	(S,S)-Asp-140	SnCl ₄	1	RT	21h	80%	54% (SRR)
2	(S,S)-Asp-140	SnCl ₄	2.5	-20°C	27h	70%	63% (SRR)
3 (4mg)	(S,S)-Asp 140	<i>p</i> -TsOH	5	RT	16h	79%	70% (SRR)
4	(S,S)-Asp 140	<i>p</i> -TsOH	2.5	RT	1d	77%	75% (SRR)
5	(S,S)-Asp-140	<i>p</i> -TsOH	2	RT	2d	85%	78% (SRR)
6 (30 mg)	(S,S)-Asp-140	<i>p</i> -TsOH	2	RT	2d	84%	76% (SRR)

Abb. 3.36: Zyklisierungen von **(S,S)-Asp-140** mit SnCl₄ und *p*-TsOH in CH₂Cl₂. Die Ausbeuten beziehen sich auf das nach der Reduktion isolierte Zyklisierungsprodukt **104**. Der Diastereoisomenüberschuss wurde mit HPLC bestimmt. (Daicel Chiralpak AD-H, Heptan mit 1% 2-Propanol, 20 °C, 0.5 ml/min.).

Für die Zyklisierung mit 1 Äquivalent SnCl₄ konnte ein Diastereoisomenüberschuss von 54% bei einer Ausbeute von 80% über die beiden Reaktionsschritte erhalten werden (Rkt. 1). Damit konnte zum ersten Mal ein Diastereoisomenüberschuss von mehr als 50% bei einer guten Ausbeute des gebildeten Zyklisierungsproduktes erreicht werden. Die Zyklisierung verlief sehr sauber bei vollständigem Umsatz des Zyklisierungsvorläufers. Somit dürfte die Ausbeute für die Zyklisierung alleine wesentlich grösser sein als 80%. Auch die Reduktion zu **104** verlief in der Regel ohne die Bildung nennenswerter Mengen an Nebenprodukten (siehe **Abb. 3.37**). Der Diastereoisomenüberschuss konnte noch weiter auf 63% erhöht werden, wenn die Reaktion bei -20°C und mit 2.5 Äquivalenten SnCl₄ durchgeführt wurde (Rkt. 2). Für die Zyklisierungen mit *p*-TsOH konnten allerdings noch höhere Diastereoisomenüberschüsse erhalten werden. Das beste Resultat von 78% *de* wurde mit 2 Äquivalenten *p*-TsOH bei RT erreicht (Rkt. 5). Auch diese Zyklisierungen verliefen sehr sauber. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde ein grösserer Ansatz durchgeführt bei dem 30 mg des Zyklisierungsvorläufers **Asp-140** eingesetzt wurde. Bei dieser Reaktion konnte für die Zyklisierung selbst eine Ausbeute von 93% erzielt werden. Die anschliessende HPLC-Analyse des reduzierten Zyklisierungsproduktes **104** ergab einen Diastereoisomenüberschuss von 76% (Rkt. 6). Das HPLC-Spektrum des in der Reaktion 5 erhaltenen reduzierten Zyklisierungsproduktes ist in **Abb. 3.37** dargestellt.

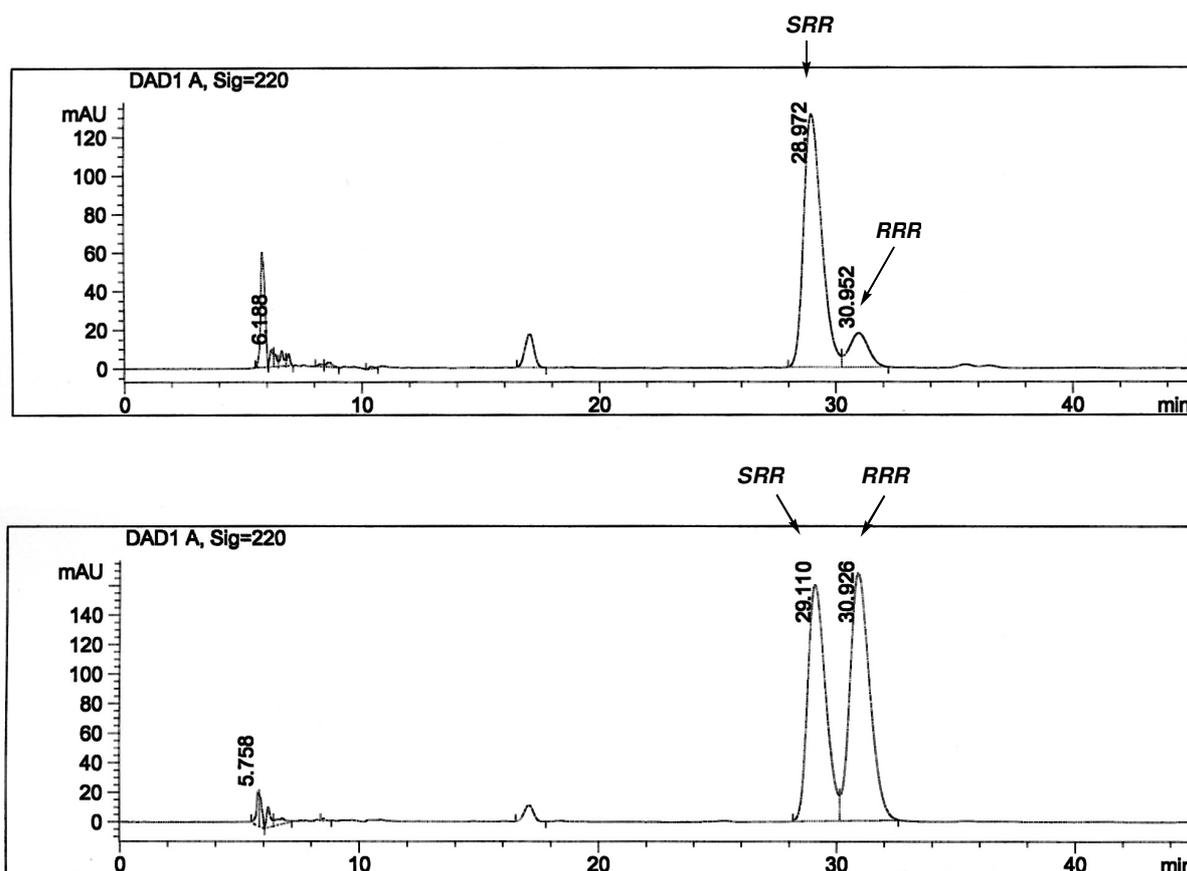


Abb. 3.37: Oben: HPLC-Spektrum des Zyklisierungsproduktes **104** der Reaktion 5; Unten: HPLC-Spektrum der Mischung aus dem Zyklisierungsprodukt **104** der Reaktion 5 und reinem Camphanoylgeschützten (2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -Tocopherol ((2*R*,4'*R*,8'*R*)-**104**); Wellenlänge: 220 nm; Trennbedingungen: Daicel Chiralpak AD-H, Heptan mit 0.8% 2-Propanol, 10 °C, 0.5 ml/min..

Durch Koinjektion der Zyklisierungsprodukte der Reaktion 5 mit authentischem isomerenreinem (*RRR*)-**104** konnte gezeigt werden, dass bei den Zyklisierungen mit **Asp-140** stets das (*SRR*)-Diastereoisomer im Überschuss gebildet wurde, und dass nach der Reduktion das gewünschte Produkt erhalten werden konnte (wie in Kapitel 3.2 beschrieben).

Für die oben durchgeführten Zyklisierungen mussten mindestens zwei Äquivalente *p*-TsOH eingesetzt werden. Diese Tatsache kann dadurch erklärt werden, dass das erste Äquivalent für die Protonierung der zweiten Carbonsäurefunktion gebraucht wird und daher nur noch ein Äquivalent für die eigentliche Zyklisierung zur Verfügung steht. Dies bestätigte sich auch anhand eines weiteren Experimentes bei dem versucht wurde die Zyklisierung mit 3 Äquivalenten Trifluoressigsäure (TFA) durchzuführen, was allerdings noch nicht zu einer Reaktion führte. Erst als zusätzlich ein Äquivalent *p*-TsOH zugegeben wurde, fand die Zyklisierung statt. Auch für diese Reaktion konnte ein hoher Diastereoisomerenüberschuss von 77% erhalten werden.

3.7.4 Weitere Untersuchungen zur Zyklisierungsreaktion mit (S,S)-Asp-140

Die Zyklisierungsreaktion von **Asp-140** wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ untersucht. Wie oben bereits erwähnt, zeigten die NMR-Spektren wie bei allen Zyklisierungsvorläufern zuvor das Vorhandensein von Konformeren. Die NMR-Signale waren generell sehr breit, vor allem in apolaren Lösungsmitteln wie CDCl_3 oder CD_2Cl_2 . Für die Verfolgung der Zyklisierungsreaktion mittels NMR wurde der Zyklisierungsvorläufer **Asp-140** in einem NMR-Röhrchen in CD_2Cl_2 gelöst und stufenweise 2.5 Äquivalente *p*-TsOH zugegeben. Dabei zeigte sich, dass die NMR-Signale schmaler wurden, je mehr Säure in der Lösung vorhanden war. Bei einem Äquivalent waren die Signale bereits sehr viel schmaler und bei zwei Äquivalenten wurden die Signale scharf. Ab 2 Äquivalenten begann die Zyklisierungsreaktion, welche mit $^1\text{H-NMR}$ verfolgt werden konnte. Die Spektren zeigten eine saubere Reaktion, die nach ungefähr 24 Stunden beendet war.

Um die Modellverbindung **Asp-140** unter diesen Zyklisierungsbedingungen genauer untersuchen zu können, wurde diese in CD_2Cl_2 gelöst und auf 5°C gekühlt, um die Zyklisierungsreaktion zu unterdrücken. Anschliessend wurden stufenweise 2 Äquivalente *p*-TsOH zugegeben. Wie zuvor war nach beendeter Zugabe im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum scharfe Signale zu erkennen. Zudem waren keine Konformere mehr vorhanden, was auch mittels 2D-NMR Messungen (ROESY) bestätigt werden konnte, da dort keine Austauschpeaks mehr zu beobachten waren. Das Ausbleiben der Konformere könnte unter anderem dadurch erklärt werden, dass durch die Protonierung des Zyklisierungsvorläufers die Energiebarriere für die Umwandlung der beiden Konformere so stark erniedrigt wird, dass für diese wegen schnellem Austausch nur noch ein gemittelttes Signal beobachtet werden kann. Da die Struktur der Modellverbindung durch die Protonierung nicht grundlegend geändert wird, erscheint diese Erklärung allerdings eher unwahrscheinlich. Wahrscheinlicher ist, dass durch die Komplexbildung der zugegebenen *p*-TsOH an den Zyklisierungsvorläufer eine Konformation eingefroren wird, und so in den NMR-Spektren nur noch ein Konformer zu beobachten ist. Dies würde auch die hohen Diastereoisomerenüberschüsse erklären, die für die Zyklisierungen von **Asp-140** mit *p*-TsOH erhalten werden können.

Um den Anteil des durch eine unselektive Zyklisierung gebildeten Produktes für die oben durchgeführten Reaktionen in Dichlormethan abschätzen zu können, wurden Zyklisierungsreaktionen mit dem Camphanoyl-geschützten γ -Tocopherol-Vorläufer **110** unter den oben verwendeten Standard-Bedingungen durchgeführt. Diese zeigten, dass der Zyklisierungsvorläufer mit 1.5 Äquivalenten SnCl_4 schon nach 10 Stunden vollständig umgesetzt war.

Wurden jedoch 2 Äquivalente *p*-TsOH verwendet, so konnte nach 12 Stunden nur eine minimale Produktbildung festgestellt werden; mit 5 Äquivalenten *p*-TsOH war das Edukt erst nach 2.5 Tagen unter Bildung diverser Nebenprodukte umgesetzt. Dies bedeutet, dass der Anteil an unselektiv gebildeten Zyklisierungsprodukt bei den Zyklisierungen von **Asp-140** mit SnCl₄ wesentlich höher sein muss als für diejenigen mit *p*-TsOH, bei denen nur sehr wenig oder sogar gar keine Produktbildung über eine direkte Protonierung der Doppelbindung durch die zugegebene Säure stattfindet. Dies würde die Tatsache erklären, warum für die Zyklisierung von **Asp-140** mit SnCl₄ schlechtere Diastereoisomerenüberschüsse erhalten wurden als mit *p*-TsOH.

3.7.5 Einfluss der stereogenen Zentren auf die Zyklisierung

Da das im Überschuss erhaltene Diastereoisomer für die oben durchgeführten Reaktionen das Camphanoyl-geschützte (2*S*,4'*R*,8'*R*)- α -Tocopherol war, wurde versucht, die Selektivität dieser Reaktion durch die Änderung der stereogenen Zentren der chiralen Hilfsverbindung umzukehren. Dazu wurden die Diastereoisomere (*R,S*)-**Asp-140** und (*R,R*)-**Asp-140** aus der entsprechenden Verbindung (*R*)-**105** unter Verwendung von (*S*)- bzw. (*R*)-Asparaginsäure hergestellt (siehe **Abb. 3.38**).

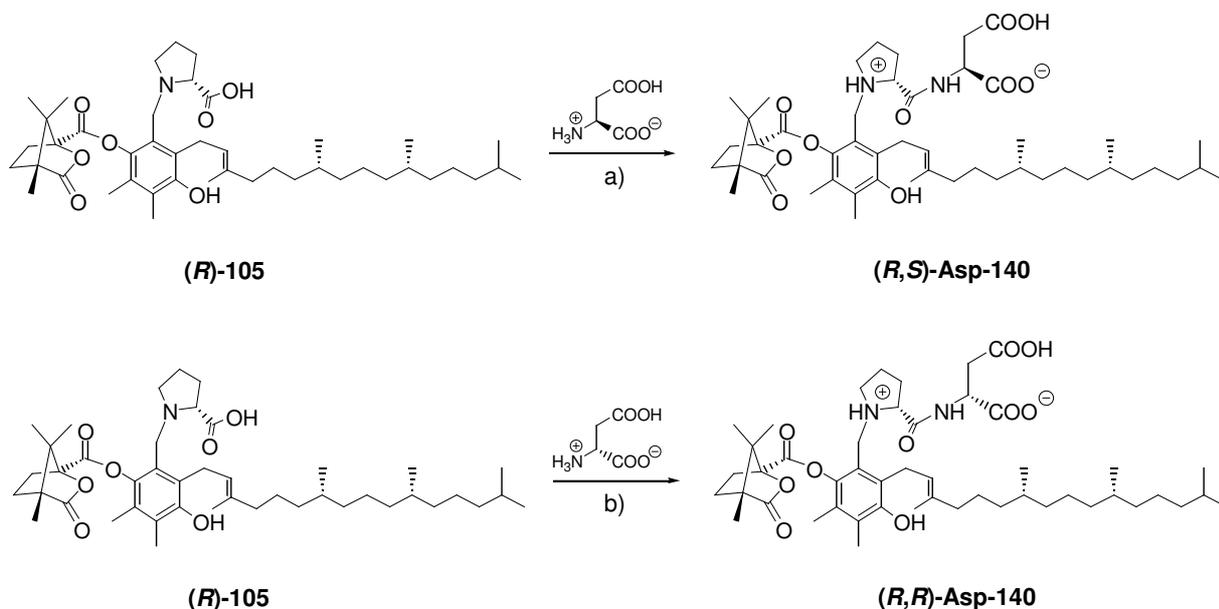


Abb. 3.38: Synthese der Modellverbindung (*R,S*)-**Asp-140** und (*R,R*)-**Asp-140** aus (*R*)-**105**: a) i. HATU, DMF, 30 Min., RT; ii. (*S*)-Asparaginsäure, DIPEA, 50°C, 5h, 37%. a) i. HATU, DMF, 30 Min., RT; ii. (*R*)-Asparaginsäure, DIPEA, 50°C, 4h, 43%.

Diese wurden dann wie oben beschrieben auf ihre Zyklisierungseigenschaften hin überprüft. Die Resultate sind in der **Abb. 3.39** zusammengefasst.

Rkt.-Nr.:	Vorläufer:	LS / BS:	Äq.:	T	t:	Ausbeute:	de:
1	(R,S)-Asp-140	SnCl ₄	1.5	RT	20h	70%	30% (RRR)
2	(R,S)-Asp-140	<i>p</i> -TsOH	5	RT	1.5d	85%	32% (RRR)
3	(R,R)-Asp-140	SnCl ₄	2	RT	20h	70%	36% (RRR)
4	(R,R)-Asp-140	<i>p</i> -TsOH	5	RT	19h	67%	55% (RRR)
5	(R,R)-Asp-140	<i>p</i> -TsOH	2	RT	2.5d	95%	65% (RRR)
6	(R,R)-Asp 140	<i>p</i> -TsOH	2	RT	2.5d	90%	65% (RRR)

Abb. 3.39: Zyklisierungen von **(R,S)-Asp-140** und **(R,R)-Asp-140** mit SnCl₄ und *p*-TsOH in CH₂Cl₂. Die Ausbeuten beziehen sich auf das nach der Reduktion isolierte Zyklisierungsprodukt **104**. Der Diastereoisomenüberschuss wurde mit HPLC bestimmt.

Wie die Zyklisierungsergebnisse von **(R,S)-Asp-140** zeigen, konnte allein durch die Änderung des stereogenen Zentrums an Prolin die Selektivität der Zyklisierungsreaktion bereits umgekehrt werden. Mit dem Zyklisierungsvorläufer **(R,R)-Asp-140** konnte die Selektivität für die Bildung des (2*R*,4'*R*,8'*R*)-Diastereoisomers weiter verbessert werden, wodurch ein Diastereoisomenüberschuss von 65% zu Gunsten des natürlichen Diastereoisomers von α -Tocopherol erhalten werden konnte (Rkt. 5 und 6). Die Konfiguration der beiden Stereozentren des Dipeptids haben somit einen additiven Effekt auf die Selektivität der Zyklisierungsreaktion. Das HPLC-Spektrum des Zyklisierungsproduktes der Reaktion 6 ist in **Abb. 3.40** dargestellt.

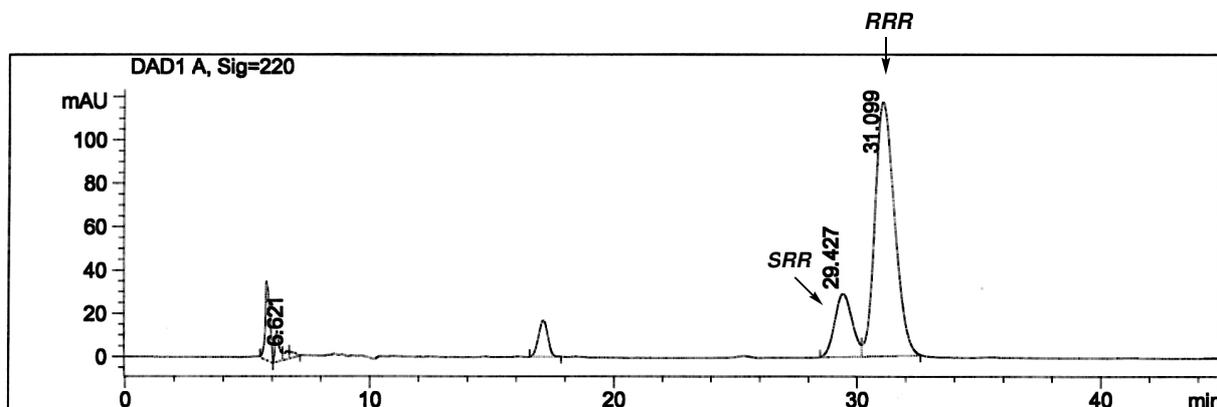


Abb. 3.40: HPLC-Spektrum des Zyklisierungsproduktes **104** der Reaktion 6; Wellenlänge: 220 nm; Trennbedingungen: Daicel Chiralpak AD-H, Heptan mit 0.8% 2-Propanol, 10 °C, 0.5 ml/min..

Der Grund dafür, dass mit dem **(R,R)-Asp-140** nicht die exakt gleichen Selektivitäten wie für das **(S,S)-Asp-140** erzielt werden konnten, liegt sehr wahrscheinlich am Einfluss der Camphanoyl-Schutzgruppe auf die Ausrichtung der unterschiedlichen chiralen Hilfsgruppen während der Zyklisierung. Um zu überprüfen, was für einen Einfluss das Stereozentrum von Prolin alleine auf die Selektivität der Zyklisierung hat, wurden Zyklisierungen mit den Vorläufern **(S)-105** und **(R)-105** durchgeführt. Für **(S)-105** konnten mit *p*-TsOH Diastereoisomenüberschüsse von 30% mit (*SRR*)-Selektivität erzielt werden, wo hingegen mit **(R)-105** nur ein Diastereoisomenüberschuss von 5% erhalten werden konnte, aber immer noch zu Gunsten des (*SRR*)-Diastereoisomers. Somit konnte die Selektivität der Zyklisierungsreaktion durch die Verwendung von (*R*)-Prolin anstatt (*S*)-Prolin als chirale Hilfsgruppe in diesem Fall nicht umgekehrt werden. Die jeweiligen diastereoisomeren Zyklisierungsvorläufer besitzen somit offensichtlich unterschiedliche Zyklisierungseigenschaften.

3.7.6 Einfluss der Carbonsäuren der Asparaginsäure auf die Zyklisierung

Die pK_a -Werte der Carbonsäuren der Asparaginsäure betragen in Wasser für die terminale Carbonsäure etwa 2.0 und die der Seitenkette etwa 3.9.^[159, 160] Die Differenz der Azidität der beiden Carbonsäuren beträgt somit fast zwei pK -Einheiten. Da in der Verbindung **Asp-140** die Asparaginsäure jedoch als Teil eines Dipeptids vorliegt, wird der Wert für die endständige Carbonsäure nicht der gleiche sein. In der Literatur wurden die pK_a -Werte diverser Di- und Tripeptiden bestimmt, wobei sich zeigte, dass der pK_a -Wert der endständigen Carbonsäure zwischen 0.8 bis 1 pK -Einheit höher liegt als für die entsprechende freie Aminosäure.^[161] Somit dürfte die Säurestärke der beiden Carbonsäuren der Modellverbindung **Asp-140** in etwa gleich sein.

Um den Einfluss der unterschiedlichen Carbonsäuren der Asparaginsäure auf die Zyklisierung zu untersuchen, wurden die jeweiligen Monomethylester-Verbindungen **(S,S)-Asp(OMe)-140**, **(S,S)-AspOMe-140** synthetisiert (siehe *Abb. 3.41*) und auf deren Zyklisierungseigenschaften hin getestet. Diese wurden aus den entsprechenden Vorläufern **(S)-105** unter Verwendung der jeweils monogeschützten Asparaginsäure hergestellt. Für die Kopplung wurden die gleichen Bedingungen wie bei der Synthese von **Asp-140** verwendet. Es konnten jedoch höhere Ausbeuten erhalten werden, da weniger Nebenprodukte gebildet wurden und die Reinigung weniger Probleme bereitete.

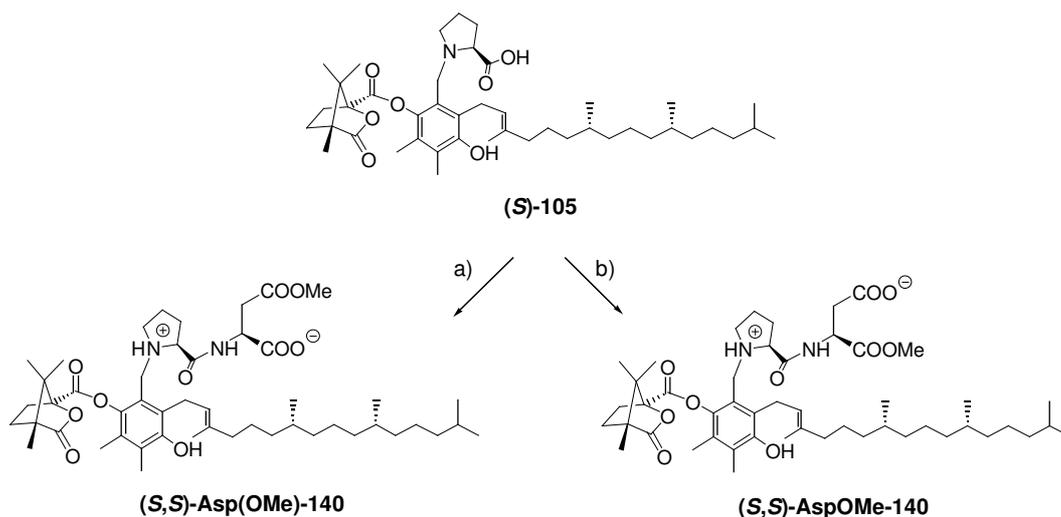


Abb. 3.41: Synthese der Modellverbindungen **(S,S)-Asp(OMe)-140**, **(S,S)-AspOMe-140**, aus **(S)-79**:
 a) i. HATU, DMF, 10 Min., 50°C; ii. (S)-Asp(OMe), DIPEA, 50°C, 5h, 68%. b) i. HATU, DMF, 10 Min., 50°C; ii. (S)-AspOMe, DIPEA, 50°C, 2h, 67%.

Die für die Zyklisierungsreaktionen mit **(S,S)-Asp(OMe)-140** und **(S,S)-AspOMe-140** erhaltenen Resultate sind in **Abb. 3.42** dargestellt. Als Vergleich wurden zusätzlich die Zyklisierungsergebnisse von **(S,S)-Asp-140** miteinbezogen. Die Zyklisierungen wurden jeweils zweimal durchgeführt.

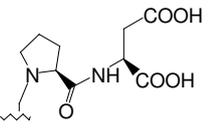
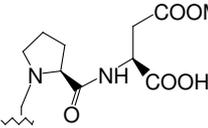
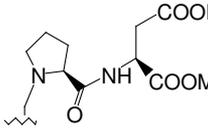
Verwendete Säure:	 (S,S)-Asp-140	 (S,S)-Asp(OMe)-140	 (S,S)-Asp-OMe-140
1.5 Äq. SnCl ₄	50% de (SRR), 23h, 75%	42% de (SRR), 24h, 79% 43% de (SRR), 24h, 85%	61% de (SRR), 14h, 90% 58% de (SRR), 14h, 93%
5 Äq. p-TsOH	70% de (SRR), 16h, 79%	45% de (SRR), 5d, 90% 45% de (SRR), 5d, 85%	44% de (SRR), 2d, 95% 38% de (SRR), 2d, 85%
2.5 Äq. p-TsOH	75% de (SRR), 16h, 77%	47% de (SRR), 8d, 64%	45% de (SRR), 3d, 88%
2 Äq. p-TsOH	78% de (SRR), 2d, 85%	-	-

Abb. 3.42: Erhaltene Diastereoisomenüberschüsse, Reaktionszeiten und Ausbeuten für die Zyklisierungen von **(S,S)-Asp-140**, **(S,S)-Asp(OMe)-140** und **(S,S)-AspOMe-140** mit SnCl₄ und p-TsOH in CH₂Cl₂. Der Diastereoisomenüberschuss wurde mit HPLC bestimmt; Trennbedingungen: Daicel Chiralpak AD-H, Heptan mit 1% 2-Propanol, 20 °C, 0.5 ml/min..

Wie man anhand der Tabelle erkennen kann, wurden für die Zyklisierungen der Monomethylester von **Asp-140** mit *p*-TsOH wesentlich längere Reaktionszeiten benötigt. Am langsamsten verlief die Reaktion für die Modellverbindung **(S,S)-Asp(OMe)-140**. Dort dauerte die Zyklisierung mit 5 Äquivalenten *p*-TsOH fünf Tage. Wurden nur 2 Äquivalente Säure eingesetzt, konnte gar kein Zyklisierungsprodukt erhalten werden. Im Gegensatz dazu war die Zyklisierung der Disäure **Asp-140** mit 2 Äquivalenten *p*-TsOH nach zwei Tagen beendet. Zudem wurden für die Methylester-geschützten Modellverbindungen wesentlich tiefere Diastereoisomenüberschüsse erhalten. Für die Zyklisierungen mit SnCl₄ hingegen konnten keine wesentlichen Änderungen der Reaktionszeiten festgestellt werden. Die erhaltenen Diastereoisomenüberschüsse für **(S,S)-AspOMe-140** waren hier sogar grösser. Die Ausbeuten für die erhaltenen Zyklisierungen waren vergleichbar mit denjenigen von **Asp-140**. Diese Beobachtungen konnten auch für die entsprechenden **(R,R)**-Isomeren **(R,R)-Asp(OMe)-140** und **(R,R)-AspOMe-140** gemacht werden (siehe **Abb. 3.43**).

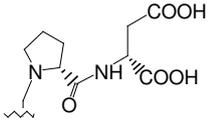
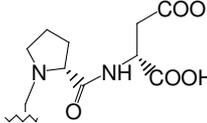
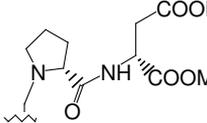
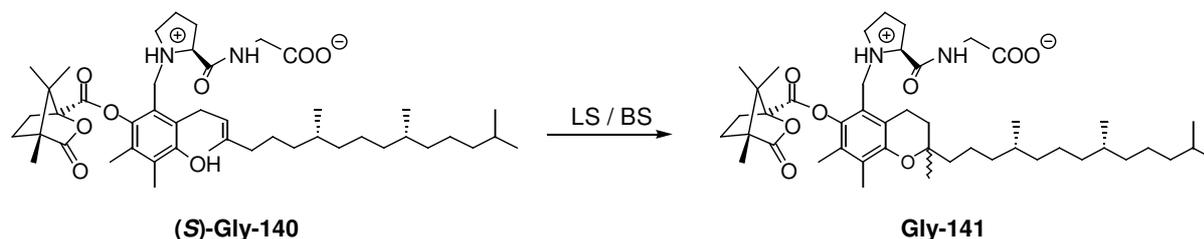
Verwendete Säure:	 (R,R)-Asp-140	 (R,R)-Asp(OMe)-140	 (R,R)-AspOMe-140
1.5 Äq. SnCl ₄	30% <i>de</i> (<i>RRR</i>), 1d, 70%	14% <i>de</i> (<i>RRR</i>), 17h, 84% 12% <i>de</i> (<i>RRR</i>), 17h, 76%	39% <i>de</i> (<i>RRR</i>), 14h, 85% 40% <i>de</i> (<i>RRR</i>), 14h, 84%
5 Äq. <i>p</i> -TsOH	54% <i>de</i> (<i>RRR</i>), 20h, 67%	24% <i>de</i> (<i>RRR</i>), 5d, 80% 21% <i>de</i> (<i>RRR</i>), 5d, 70%	9% <i>de</i> (<i>RRR</i>), 2d, 77% 10% <i>de</i> (<i>RRR</i>), 2d, 84%
2 Äq. <i>p</i> -TsOH	65% <i>de</i> (<i>RRR</i>), 2d, 93%	-	-

Abb. 3.43: Erhaltene Diastereoisomenüberschüsse und Reaktionszeiten für die Zyklisierungen von **(R,R)-Asp-140**, **(R,R)-Asp(OMe)-140** und **(R,R)-AspOMe-140** mit SnCl₄ und *p*-TsOH in CH₂Cl₂. Der Diastereoisomenüberschuss wurde mit HPLC bestimmt; Trennbedingungen: Daicel Chiralpak AD-H, Heptan mit 1% 2-Propanol, 20 °C, 0.5 ml/min..

Es wurden generell niedrigere Diastereoisomenüberschüsse erhalten als für die entsprechenden Verbindungen mit der **(S,S)**-Konfiguration. Die beobachteten Reaktivitäten waren allerdings ähnlich.

Um den Einfluss der Carbonsäuren auf die Reaktivität weiter zu untersuchen, wurde als nächste Modellverbindung das Glycin-Derivat **(S)-Gly-140** auf dessen Zyklisierungseigenschaften hin überprüft (siehe **Abb. 3.44**), da diese im Gegensatz zu **Asp-140** nur eine Carbonsäurefunktion

besitzt. Die Synthese von **(S)-Gly-140** erfolgte analog zu denen der anderen Dipeptiden aus dem Vorläufer **(S)-105** in einer Ausbeute von 36%.



Rkt.-Nr.:	Vorläufer:	LS / BS:	Äq.:	T	t:	Ausbeute:	de:
1	(S)-Gly-140	<i>p</i> -TsOH	5	RT	2d	83%	44% (SRR)
2	(S)-Gly-140	<i>p</i> -TsOH	2.5	RT	3d	77%	42% (SRR)

Abb. 3.44: Zyklisierungen von **(S)-Gly-140** mit *p*-TsOH in CH₂Cl₂. Die Ausbeuten beziehen sich auf das nach der Reduktion isolierte Zyklisierungsprodukt **104**. Der Diastereoisomerenüberschuss wurde mit HPLC bestimmt. Trennbedingungen: Daicel Chiralpak AD-H, Heptan mit 1% 2-Propanol, 20 °C, 0.5 ml/min..

Die Resultate für die Zyklisierungen von **(S)-Gly-140** mit *p*-TsOH waren praktisch identisch mit denjenigen, die für die Monomethylester der Asparaginsäure erhalten wurden. Dies zeigt somit ganz klar, dass die beiden Carbonsäuren von **Asp-140** eine wesentliche Rolle bei der Zyklisierung spielen.

In einem nächsten Schritt sollte überprüft werden, ob die Distanz zwischen den Carbonsäuren auch einen Einfluss auf die Reaktivität und Selektivität der Zyklisierungsreaktionen hat. Zu diesem Zweck wurde der Zyklisierungsvorläufer **(S,S)-Glu-140** durch die Kopplung von (*S*)-Glutaminsäure an den Synthesevorläufer **(S)-105** hergestellt (siehe **Abb. 3.45**). In dieser Verbindung ist der Abstand zwischen den beiden Carbonsäuren um eine CH₂-Gruppe grösser.

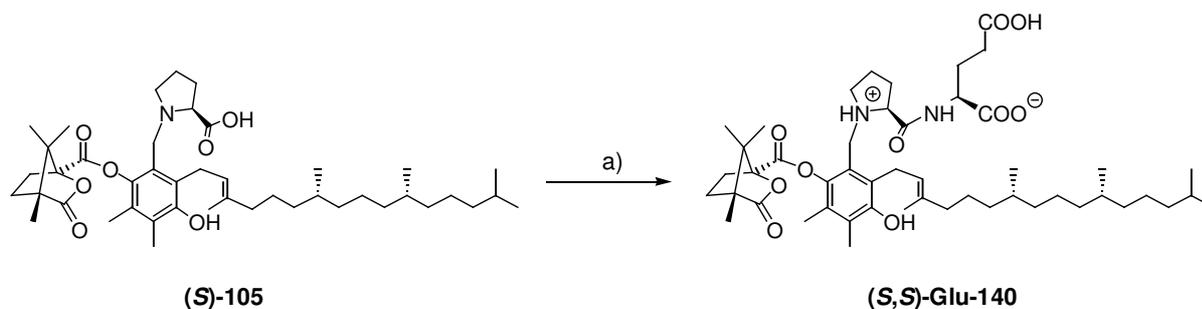


Abb. 3.45: Synthese der Modellverbindung **(S,S)-Glu-140** aus **(S)-105**: a) i. HATU, DMF, 15 Min., 50°C; ii. (*S*)-Glutaminsäure, DIPEA, 50°C, 3h, 30%.

Die Modellverbindung **(S,S)-Glu-140** wurde ebenfalls auf ihre Zyklisierungseigenschaften hin überprüft. Die Resultate sind nachfolgend zusammengefasst (siehe **Abb. 3.46**).

Rkt.-Nr.:	Vorläufer:	LS / BS:	Äq.:	T	t:	Ausbeute:	de:
1	(S,S)-Glu-140	SnCl ₄	1.5	RT	16h	85%	46% (SRR)
2	(S,S)-Glu-140	SnCl ₄	1.5	RT	16h	70%	45% (SRR)
3	(S,S)-Glu-140	<i>p</i> -TsOH	2	RT	3d	70%	51% (SRR)
4	(S,S)-Glu-140	<i>p</i> -TsOH	2	RT	3d	79%	52% (SRR)

Abb. 3.46: Zyklisierungen von **(S,S)-Glu-140** mit SnCl₄ und *p*-TsOH in CH₂Cl₂. Die Ausbeuten beziehen sich auf das nach der Reduktion isolierte Zyklisierungsprodukt **104**. Der Diastereoisomerenüberschuss wurde mit HPLC bestimmt. Trennbedingungen: Daicel Chiralpak AD-H, Heptan mit 1% 2-Propanol, 20 °C, 0.5 ml/min..

Diese Resultate zeigen, dass sich die Reaktivität von **Glu-140** für die Zyklisierung mit *p*-TsOH nur wenig von dem Zyklisierungsvorläufer **Asp-140** unterscheidet. Hingegen waren die erhaltenen Diastereoisomerenüberschüsse kleiner. Der räumliche Abstand zwischen den beiden Carbonsäuren scheint daher einen wesentlichen Einfluss auf die Selektivität der Reaktion zu haben.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass für eine hohe Reaktivität wie auch für eine gute Selektivität beide Säurefunktionen benötigt werden. Darüber hinaus spielt die räumliche Distanz zwischen den beiden Carbonsäuren ebenfalls eine wichtige Rolle, wie das Beispiel der Modellverbindung **(S,S)-Glu-140** gezeigt hat. Dieser kooperative Effekt könnte durch das Vorhandensein einer Wasserstoffbrücke zwischen den beiden Säurefunktionen von **(S,S)-Asp-140** erklärt werden, wodurch die Azidität der an der Zyklisierungsreaktion beteiligten Carbonsäure wesentlich erhöht würde, analog zum Fall der Squalen-Hopen-Cyclase (Einleitung, **Abb. 1.9**). Als Zyklisierungsmechanismus wäre eine Kaskadenreaktion denkbar bei der das Proton der *p*-TsOH über eine oder beiden Säurefunktionen an die Doppelbindung weitergegeben wird (siehe **Abb. 3.47**). Dabei würde das erste Äquivalent der zugegebenen *p*-TsOH zuerst die zweite Carbonsäurefunktion protonieren. Das zweite Äquivalent würde dann die Zyklisierung induzieren. Dies wäre auch konsistent mit der experimentellen Beobachtung, dass für diese Reaktion mindestens 2 Äquivalente *p*-TsOH verwendet werden mussten.

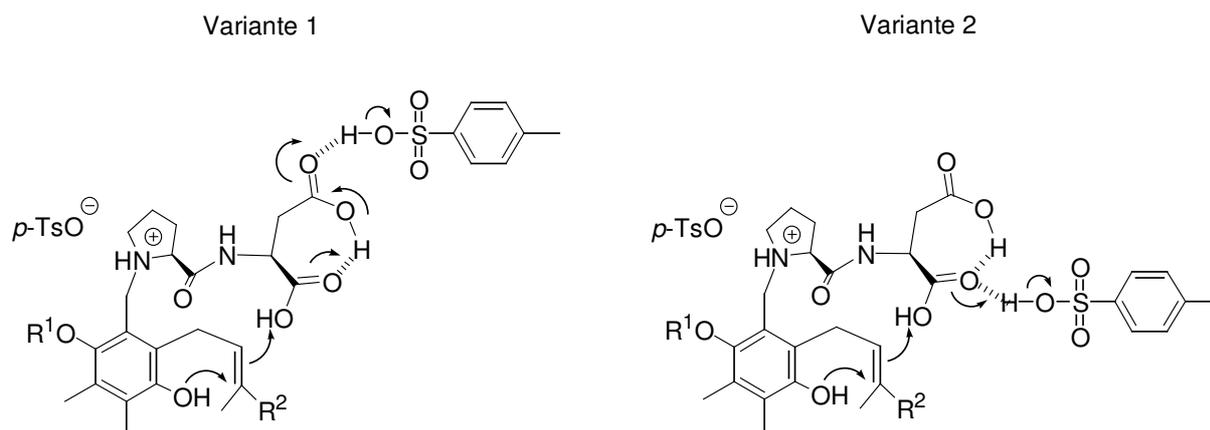


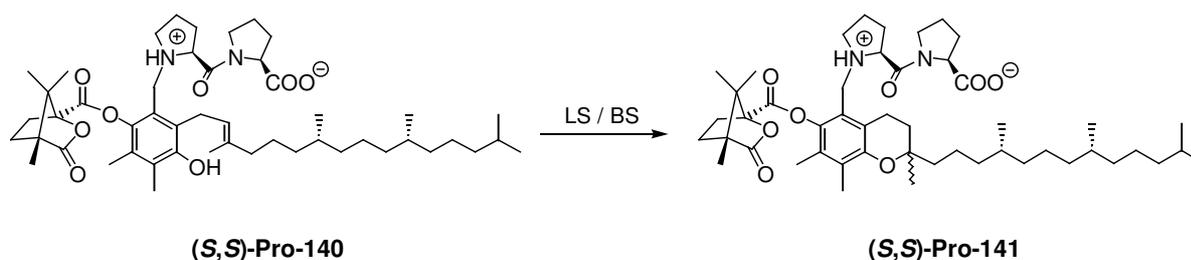
Abb. 3.47: Hypothese zum Zyklisierungsmechanismus von **Asp-140**.

Diese Hypothese könnte die oben gemachten Beobachtungen zumindest teilweise erklären. Da die Protonierung der Doppelbindung mit grosser Wahrscheinlichkeit über die Carbonsäurefunktionen der chiralen Hilfsverbindung erfolgt, kann der Zyklisierungsvorläufer **Asp-140** durchaus als Modellverbindung für die Nachahmung des enzymatischen Chromanolring-schlusses gesehen werden.

3.7.7 Weitere Zyklisierungsvorläufer

Um eine weitere Variante für die selektive Beeinflussen der Zyklisierungsreaktion zu überprüfen, wurde die Modellverbindung **(S,S)-Pro-140** mit einer Prolin-Prolin-Sequenz als chirale Hilfsverbindung hergestellt. Prolin-Prolin Motive werden in Peptidsequenzen eingesetzt um β -Schlaufen (β -turns) zu induzieren.^[162, 163] Diese speziellen Eigenschaften von Prolin könnten für die Beeinflussung der Zyklisierung von Vorteil sein.

Dazu wurde die Modellverbindung **(S,S)-Pro-140** aus dem Vorläufer **(S)-105** synthetisiert und anschliessend auf dessen Zyklisierungseigenschaften hin getestet (siehe **Abb. 3.48**).

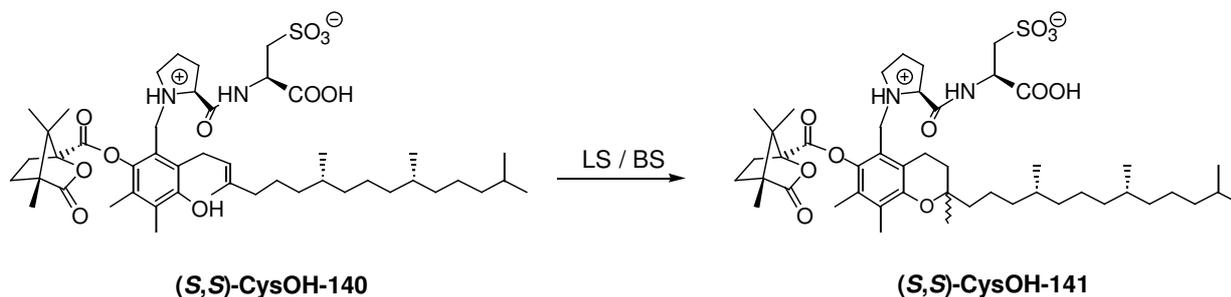


Rkt.-Nr.:	Vorläufer:	LS / BS:	Äq.:	T	t:	Ausbeute:	de:
1	(S,S)-Pro-140	SnCl ₄	1.5	RT	15h	94%	35% (SRR)
2	(S,S)-Pro-140	<i>p</i> -TsOH	5	RT	2d	80%	47% (SRR)

Abb. 3.48: Zyklisierungen von **(S,S)-Pro-140** mit SnCl₄ und *p*-TsOH in CH₂Cl₂. Die Ausbeuten beziehen sich auf das nach der Reduktion isolierte Zyklisierungsprodukt **104**. Der Diastereoisomerenüberschuss wurde mit HPLC bestimmt. Trennbedingungen: Daicel Chiralpak AD-H, Heptan mit 1% 2-Propanol, 20 °C, 0.5 ml/min..

Wie die Resultate zeigen, konnte keine weitere Verbesserung des Diastereoisomerenüberschusses erzielt werden. Zudem waren die Reaktionen mit *p*-TsOH langsam, sodass für die Zyklisierung 5 Äquivalente Säure eingesetzt werden mussten.

Des weiteren Variante sollte überprüft werden, ob eine Verbesserung der Diastereoselektivität erzielt werden kann, wenn eine der beiden Carbonsäuren durch eine Sulphonsäure ersetzt wird. Zu diesem Zweck wurde Cysteinsäure an den Vorläufer **(S)-105** gekoppelt und dann unter den üblichen Standardbedingungen zyklisiert (siehe **Abb. 3.49**).



Rkt.-Nr.:	Vorläufer:	LS / BS:	Äq.:	T	t:	Ausbeute:	de:
1	(S,S)-Cys-140	SnCl ₄	1.5	RT	1.5d	70%	50% (SRR)
2	(S,S)-Cys-140	<i>p</i> -TsOH	5	RT	1.5d	76%	57% (SRR)

Abb. 3.49: Zyklisierungen von **(S,S)-Cys-140** mit SnCl₄ und *p*-TsOH in CH₂Cl₂. Die Ausbeuten beziehen sich auf das nach der Reduktion isolierte Zyklisierungsprodukt **104**. Der Diastereoisomerenüberschuss wurde mit HPLC bestimmt. Trennbedingungen: Daicel Chiralpak AD-H, Heptan mit 1% 2-Propanol, 20 °C, 0.5 ml/min..

Für die Zyklisierung mit *p*-TsOH mussten ebenfalls 5 Äquivalente Säure eingesetzt werden, da mit 2 Äquivalenten keine Produktbildung beobachtet werden konnte. Auch konnte keine Verbesserung der Diastereoisomerenüberschüsse erzielt werden. Der Grund dafür liegt wahrscheinlich darin, dass die Sulphonsäure wesentlich voluminöser als die entsprechende

Carbonsäure ist und dadurch die Selektivität der Zyklisierungsreaktion beeinträchtigt wird. Ebenfalls hatte sich bei den Modellverbindungen **112** und **125**, bei denen Prolinsulphonsäure als chirale Hilfsverbindung verwendet wurde, gezeigt, dass Sulphonsäuren nur schwer zu protonieren sind, wodurch die verminderte Reaktivität für die Zyklisierung von **(S,S)-Cys-140** mit *p*-TsOH erklärt werden kann.

3.7.8 Zyklisierungseigenschaften von **(S,S)-Ser-140** und **(S,S)-Thr-140**

Um eine allfällige Verbesserung der Zyklisierungen mit SnCl_4 zu erzielen, wurden die Modellverbindungen **(S,S)-Ser-140** und **(S,S)-Thr-140** synthetisiert (siehe **Abb. 3.49**). Die chirale Hilfsgruppe bei diesen Verbindungen besteht aus einem Alkohol und einer Carbonsäure. Damit sollte die Bindungstendenz der für die Zyklisierung verwendete *Lewis*-Säure an die endständige Aminosäure der chiralen Hilfsgruppe erhöht werden, da *Lewis*-Säuren in der Regel gut an Alkohole komplexieren. Somit wäre es möglich einen grösseren Diastereoisomerenüberschuss für die Zyklisierungen mit SnCl_4 zu erhalten, weil der Anteil des durch eine unselektive Reaktion gebildeten Produktes (Dunkelreaktion) kleiner wäre. Für die Synthesen der beiden Modellverbindungen wurden wiederum die entsprechenden (*S*)-Aminosäuren an den Vorläufer **(S)-105** gekoppelt (siehe **Abb. 3.50**). Die erhaltenen Ausbeuten waren etwas höher als für die Synthese von **Asp-140**. Auch für diese Kopplungsprodukte war die Reinigung schwierig, konnte jedoch mit präparativer Dünnschichtchromatographie bewerkstelligt werden.

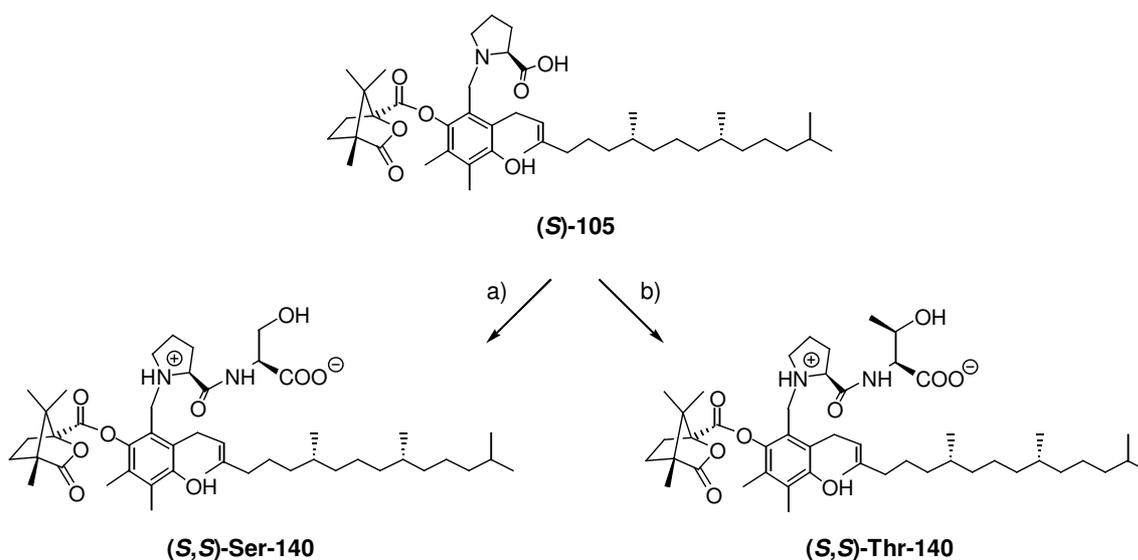


Abb. 3.50: Synthese der Modellverbindungen **(S,S)-Ser-140**, **(S,S)-Thr-140**, aus **(S)-105**:
a) i. HATU, DMF, 10 Min., 50°C; ii. (*S*)-Serin, DIPEA, 50°C, 5h, 40%. b) i. HATU, DMF, 10 Min., 50°C; ii. (*S*)-Threonin, DIPEA, 50°C, 3.5h, 47%.

Die Verbindung wurden dann wie oben beschrieben auf ihre Zyklisierungseigenschaften hin überprüft. Die Resultate sind in der **Abb. 3.51** zusammengefasst.

Rkt.-Nr.:	Vorläufer:	LS / BS:	Äq.:	T	t:	Ausbeute:	de:
1	(S,S)-Ser-140	SnCl ₄	1.5	RT	20h	93%	65% (SRR)
2	(S,S)-Ser-140	<i>p</i> -TsOH	5	RT	3d	86%	55% (SRR)
3	(S,S)-Thr-140	SnCl ₄	1.5	RT	1.5d	87%	75% (SRR)
4	(S,S)-Thr-140	SnCl ₄	1.5	5°C	4d	81%	72% (SRR)
5	(S,S)-Thr-140	SnCl ₄	1.4	RT	2.5d	80%	77% (SRR)
6	(S,S)-Thr-140	<i>p</i> -TsOH	2	RT	2d	82%	60% (SRR)

Abb. 3.51: Zyklisierungen von **(S,S)-Ser-140** und **(S,S)-Thr-140** mit SnCl₄ und *p*-TsOH in CH₂Cl₂. Die Ausbeuten beziehen sich auf das nach der Reduktion isolierte Zyklisierungsprodukt **104**. Der Diastereoisomenüberschuss wurde mit HPLC bestimmt. Trennbedingungen: Daicel Chiralpak AD-H, Heptan mit 1% 2-Propanol, 20 °C, 0.5 ml/min..

Wie aus den Resultaten hervorgeht, konnten die Diastereoisomenüberschüsse für die Zyklisierungen mit SnCl₄ tatsächlich erhöht werden. Mit der Modellverbindung **(S,S)-Thr-140** wurde als bestes Resultat sogar ein Diastereoisomenüberschuss von 77% erreicht (Rkt. 5). Damit konnte ein ähnlich hoher Diastereoisomenüberschuss wie für die Zyklisierungsreaktion von **Asp-140** mit *p*-TsOH erzielt werden. Für die Reaktionen mussten mindestens 1.4 Äquivalente SnCl₄ zugegeben werden. Darunter konnte praktisch keine Produktbildung beobachtet werden. Um die Zyklisierung mit *p*-TsOH bewerkstelligen zu können, mussten 5 Äquivalente Säure zugegeben werden. Die erhaltenen Diastereoisomenüberschüsse waren für die eingesetzte Menge *p*-TsOH relativ gut, jedoch waren diese stets kleiner als für die Zyklisierungen mit SnCl₄.

Durch diese Änderung der chiralen Hilfsgruppe konnte somit tatsächlich eine erhebliche Verbesserung der Zyklisierung mit SnCl₄ erreicht werden. Damit war das Konzept, eine geeignete Komplexierungsstelle für die verwendete Lewis-Säure an der chiralen Hilfsgruppe einzuführen, erfolgreich. Der beste Diastereoisomenüberschuss von 77% wurde mit der Reaktion 5 erreicht welcher mit 9 mg Zyklisierungsvorläufer durchgeführt wurde. Für die Zyklisierung alleine konnte eine Ausbeute von 94% erhalten werden. Die Gesamtausbeute über beiden Reaktionsschritte lag dabei bei 80%. Der Diastereoisomenüberschuss wurde analog zu den anderen Reaktionen anhand des nach der Reduktion erhaltenen Camphanoyl-geschützten

α -Tocopherol (**104**) bestimmt (siehe *Abb. 3.52*). Wie man erkennen kann, konnte das Zyklisierungsprodukt in einer hohen Reinheit erhalten werden.

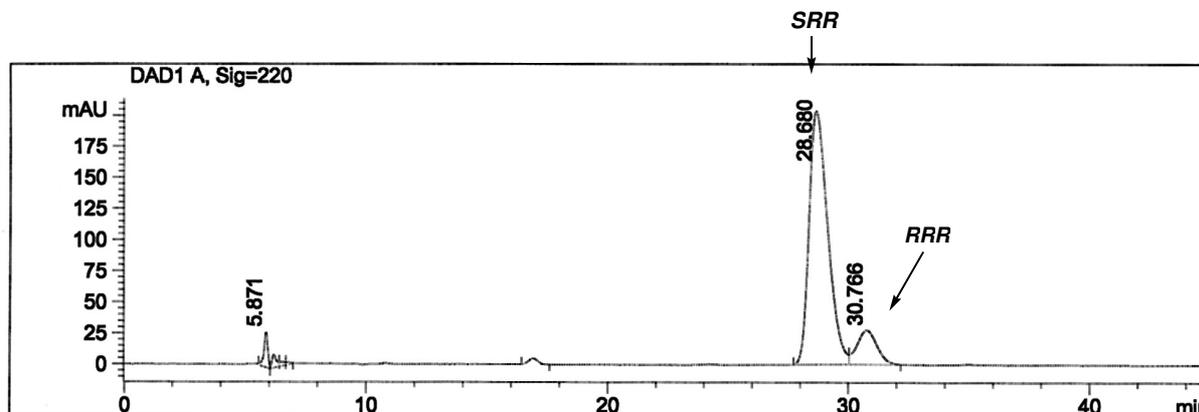
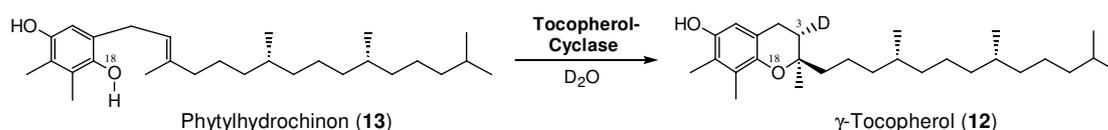


Abb. 3.52: HPLC-Spektrum des Zyklisierungsproduktes 104 der Reaktion 4; Wellenlänge: 220 nm; Trennbedingungen: Daicel Chiralpak AD-H, Heptan mit 0.8% 2-Propanol, 10 °C, 0.5 ml/min..

Durch die Verwendung von Dipeptiden als chirale Hilfsgruppen war ein effektives System gefunden worden, die Zyklisierungen verschiedener Tocopherolvorläufer zu kontrolliert. Sowohl für die Zyklisierungen mit *p*-TsOH als auch mit SnCl₄ wurden hohe Diastereoisomenüberschüsse erhalten (bis 78% *de*). Ebenso konnte durch die Änderung der stereogenen Zentren der chiralen Hilfsgruppe die Selektivität der Zyklisierungsreaktionen umgekehrt werden. Damit war es möglich, sowohl das (*SRR*)- als auch das (*RRR*)-Diastereoisomer von α -Tocopherol (**1**) in guter Isomerenreinheit herzustellen. Die Gesamtausbeute für die Synthesen des Camphanoyl-geschütztem α -Tocopherols (**104**), ausgehend von natürlichem Phytol (**97**), lag dabei zwischen 10-15% und es waren insgesamt 11 Syntheseschritte notwendig.

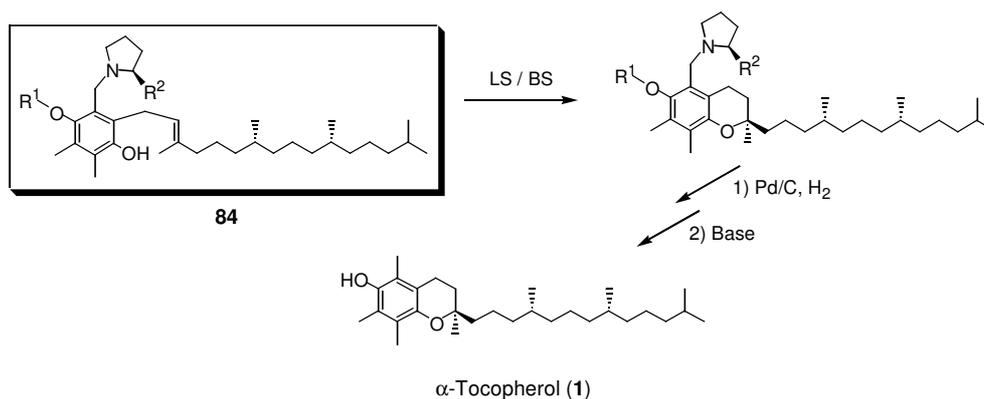
4 Zusammenfassung

Die Tocopherol-Cyclase katalysiert die Bildung von γ -Tocopherol **12** aus dem Phytylhydrochinon **13** und spielt eine Schlüsselrolle in der Biosynthese von Vitamin E.^[33, 34] Durch Inkubationsversuche mit radioaktiv markiertem Substrat konnte der Mechanismus dieser Zyklisierungsreaktion aufgeklärt werden.^[37] Diese verläuft über eine *si*-Protonierung der Doppelbindung von **2** gefolgt von einer *re*-Attacke des phenolischen O-Atoms.



Das Ziel dieser Arbeit war es, eine Modellverbindung für die Nachahmung dieser enzymatischen Reaktion zu finden, als eine komplett neue Synthesestrategie für die Herstellung von enantiomerenreinem α -Tocopherol (**1**) (Vitamin E).

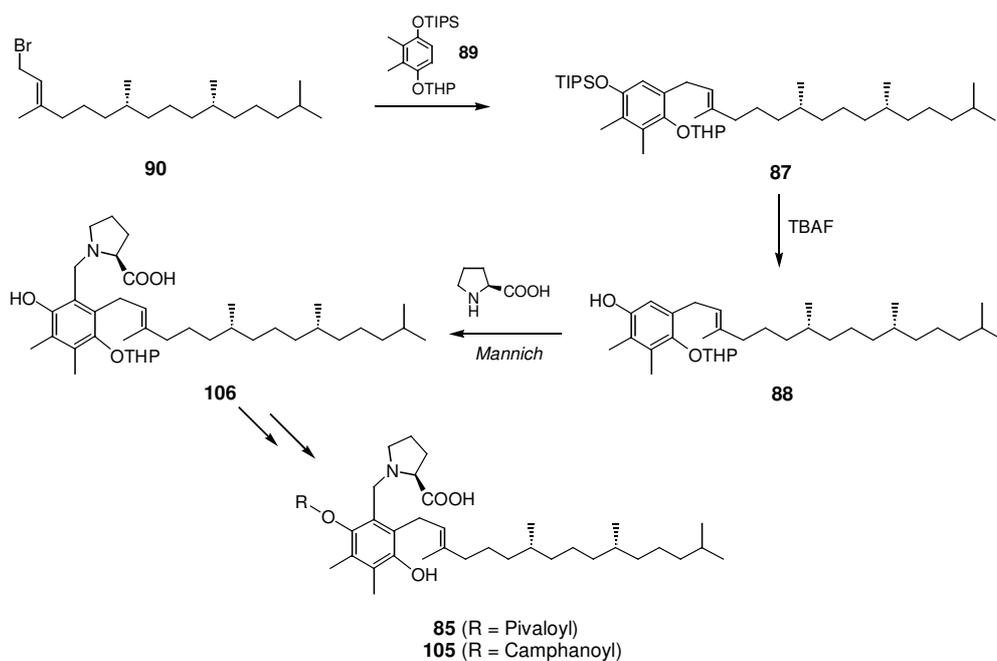
Das Schema solcher Modellverbindungen (**84**), die diese Eigenschaften erfüllen könnten, ist unten dargestellt. Für die Beeinflussung der Zyklisierung wurde eine chirale Hilfsgruppe basierend auf Prolin gewählt, die eine saure Gruppe (R^2) trägt. Die Hilfsgruppe wurde so angebracht, dass diese nach erfolgter Zyklisierung mittels Hydrogenolyse wieder abgespalten, und so das gewünschte α -Tocopherol (**1**) in wenigen Reaktionsschritten erhalten werden kann.



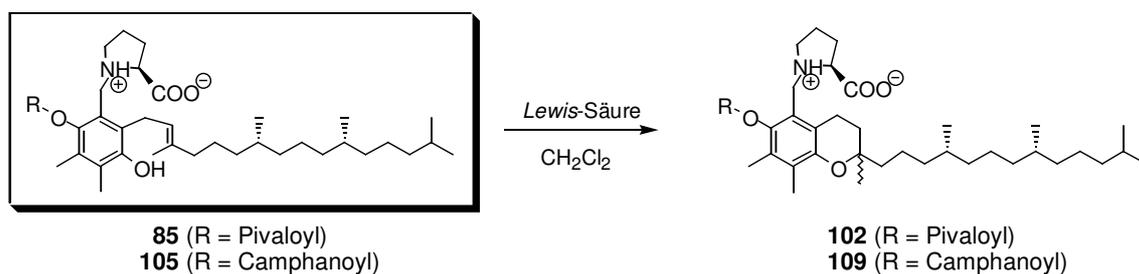
Für die Beeinflussung der Zyklisierung sollte eine geeignete chirale Hilfsgruppe gefunden werden, mit der ein möglichst hoher Diastereoisomerenüberschuss erzielt werden kann.

Modellverbindungen mit Prolin als chirale Hilfsgruppe

Als erstes wurden die Modellverbindungen **85** und **105** mit Prolin als chirale Hilfsgruppe, ausgehend von Phitylbromid **90**, synthetisiert. Der Schlüsselschritt dieser Synthese war die Entwicklung und Durchführung der *Mannich*-Reaktion von **88** mit Prolin. Als Schutzgruppe (R) wurde für **85** ein Pivaloyl-Ester und für **105** ein Camphanoyl-Ester verwendet.



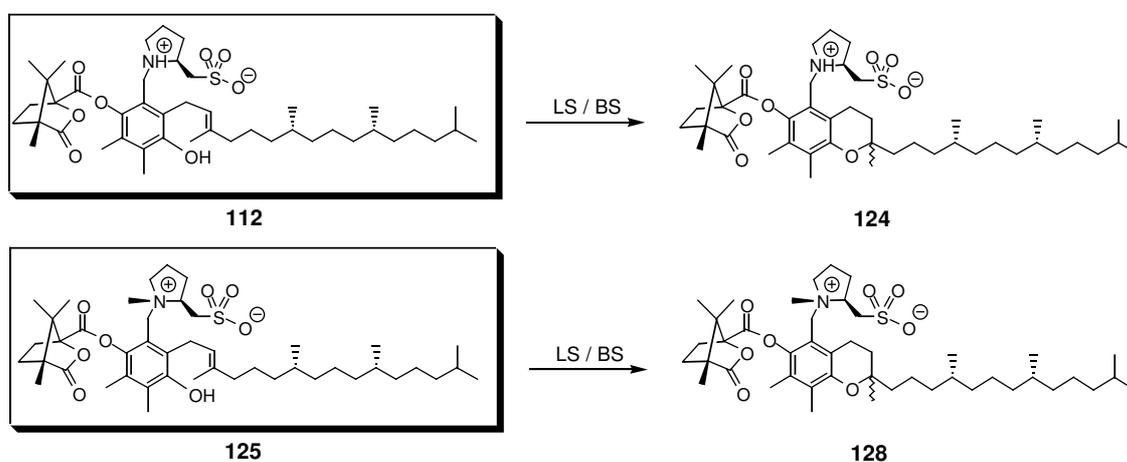
Die so erhaltenen Modellverbindungen **85** und **105** wurden anschliessend auf deren Zyklisierungseigenschaften unter Verwendung von verschiedenen *Lewis*-Säuren (LS) getestet.



Die durchgeführten Zyklisierungen zeigten, dass mit den entsprechenden Hydrochloridsalzen von **85** bzw. **105** höhere Diastereoisomenüberschüsse für die gebildeten Zyklisierungsprodukte **102** bzw. **109** erzielt werden konnten als mit den zwitterionischen Formen. Als bestes Resultat konnte mit **105·HCl** ein Diastereoisomenüberschuss (*de*) von 38% bei einer Ausbeute von 45% erreicht werden, unter Verwendung von AlCl_3 als *Lewis*-Säure.

Modellverbindungen mit Prolinsulphonsäure als chirale Hilfsgruppe

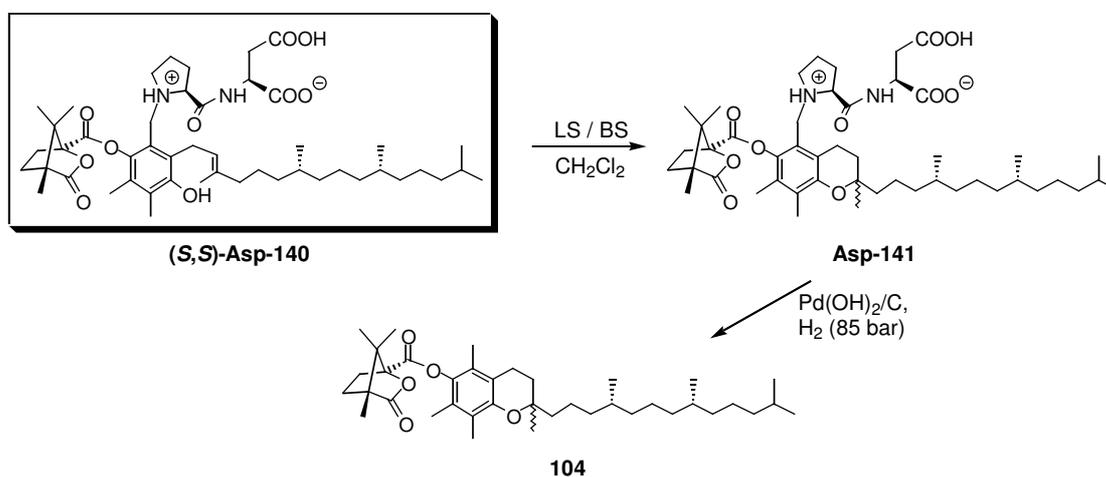
Die oben durchgeführten Zyklisierungsergebnisse zeigten, dass Prolin einen Effekt auf die Diastereoselektivität der Zyklisierungsreaktion ausübt, jedoch konnten durch weitere Veränderungen der Reaktionsbedingungen keine besseren Resultate erzielt werden. Daher wurde für die nächsten Modellverbindungen das (*S*)-Prolin durch Prolinsulphonsäure ersetzt, wodurch eine Möglichkeit geschaffen werden sollte, die Zyklisierung intramolekular durchzuführen. Diese Modellverbindungen (**112** und **125**) wurden dann auf ihre Zyklisierungseigenschaften hin überprüft, wobei ein besonderes Augenmerk auf die Zyklisierung mit Brönsted-Säuren (BS) gelegt wurde.



Die Zyklisierungen der Modellverbindung **112** mit *p*-TsOH in CH₃CN verliefen nur schlecht; bessere Resultate wurden mit SnCl₄ erreicht, wobei als bestes Resultat ein Diastereoisomerenüberschuss von 28% bei einer Ausbeute von 95% erhalten werden konnte. Mit der *N*-methylierten Modellverbindung **125** konnte mit *p*-TsOH, unter Verwendung von Propylencarbonat (PC) als Lösungsmittel, wesentlich höhere Diastereoisomerenüberschüsse erreicht werden. Dabei konnte für gute Ausbeute (ca. 70%) *de*'s von 45% erzielt werden. Für diese Zyklisierungen wurde immer das nicht natürliche (*SRR*)-Diastereoisomer im Überschuss gebildet. Weitere Untersuchungen mit einem unsubstituierten Tocopherol-Vorläufer zeigten, dass die Prolinsulphonsäure alleine nicht azide genug ist, die Zyklisierung zu katalysieren. Die Zyklisierung verläuft daher mit grosser Wahrscheinlichkeit nicht über eine intramolekulare Protonierung der Doppelbindung.

Modellverbindungen mit Dipeptiden als chirale Hilfsgruppe

Des Weiteren wurden andere Prolin-Derivate als chirale Hilfsverbindung für den diastereoselektiven Chromanolringschluss getestet. Insbesondere erschienen aber Dipeptide, basierend auf einer Sequenz aus Prolin und einer beliebig anderen, bevorzugt aber sauren, Aminosäure als chirale Hilfsverbindung besonders attraktiv zu sein. Zu diesem Zweck wurde die Modellverbindung **(S,S)-Asp-140** durch Kopplung der Asparaginsäure an den Vorläufer **(S)-105** hergestellt, und dann unter Verwendung einer Standard-Reaktionssequenz auf deren Zyklisierungseigenschaften hin untersucht. Diese beinhaltet die Zyklisierung mit SnCl_4 und *p*-TsOH in CH_2Cl_2 , gefolgt von der Reduktion des Zyklisierungsproduktes zum Camphanoylgeschützten α -Tocopherol (**104**). Die Resultate sind nachfolgend zusammengefasst.

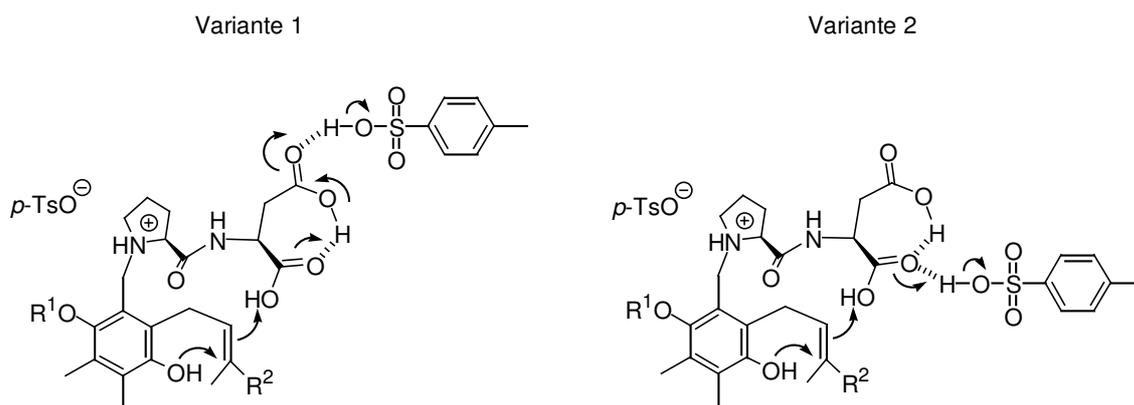


Durch die Verwendung von Pro-Asp als chirale Hilfsgruppe konnte die Selektivität der Zyklisierungsreaktion erheblich gesteigert werden. Vor Allem die Zyklisierungen mit *p*-TsOH lieferten hohe *de*'s von bis zu 78%. Mit SnCl_4 konnte als bestes Resultat ein *de* von ca. 60% erhalten werden.

Da sich erneut das nicht natürliche (*SRR*)-Diastereoisomer im Überschuss bildete, wurde die Stereozentren der chiralen Hilfsgruppe geändert. Die so erhaltene Modellverbindung **(R,R)-Asp-140** wurde ebenfalls auf deren Zyklisierungseigenschaften unter den oben verwendeten Standardbedingungen getestet. Mit dieser Modellverbindung konnte eine Umkehrung der Selektivität der Zyklisierungsreaktion erreicht werden. Im Fall von *p*-TsOH wurden Diastereoisomerienüberschüsse von 65% zu Gunsten des natürlichen (*RRR*)-Diastereoisomers erhalten. Somit war eine chirale Hilfsgruppe gefunden mit der die Zyklisierung effektiv kontrolliert werden konnte. Mit der gewählten Synthesestrategie war zudem eine Möglichkeit

geschaffen worden, sowohl das (*SRR*)- als auch das (*RRR*)-Diastereoisomer von α -Tocopherol (**1**) in guter Isomerenreinheit zu synthetisieren.

Zusätzliche Untersuchungen mit den Monomethylestern von (*S,S*)-**Asp-140** zeigten, dass bei dieser Zyklisierung für eine gute Reaktivität wie auch für eine hohe Selektivität beide Säurefunktionen benötigt werden. Darüber hinaus spielt die räumliche Distanz zwischen den beiden Carbonsäuren ebenfalls eine wichtige Rolle, wie das Beispiel einer Modellverbindung mit Glutaminsäure zeigte, bei der die Carbonsäuren um eine CH_2 -Gruppe weiter voneinander entfernt sind. Dieser kooperative Effekt könnte durch das Vorhandensein einer Wasserstoffbrücke zwischen den beiden Säurefunktionen von (*S,S*)-**Asp-140** erklärt werden, wodurch die Azidität der an der Zyklisierungsreaktion beteiligten Carbonsäure wesentlich erhöht wird. Als Zyklisierungs-Mechanismus wäre eine Kaskadenreaktion denkbar bei der das Proton der *p*-TsOH über eine oder beiden Säurefunktionen an die Doppelbindung weitergegeben wird.



Diese Hypothese könnte die gemachten Beobachtungen erklären. Der Zyklisierungsvorläufer **Asp-140** kann daher als Modellverbindung für die Nachahmung des enzymatischen Chromanolringschlusses angesehen werden.

Experimenteller Teil

5 Allgemeine Bemerkungen

5.1 Reagenzien und Lösungsmittel

Die verwendeten Reagenzien und Ausgangsmaterialien wurden, wenn nicht anders erwähnt, von den Firmen *Fluka*, *Aldrich*, *Merck*, *Sigma* und *Bachem* bezogen. Chemikalien der Qualität *puriss p. a.*, *purum* oder $\geq 98\%$ wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die für die Chromatographie und Extraktion verwendeten Lösungsmittel wurden zuvor destilliert. Für Reaktionen wurden Lösungsmittel der Qualität HPLC-grade verwendet. Trockenes CH_2Cl_2 wurde durch Destillation über CaH_2 , trockenes Et_2O und THF durch Destillation über Na und Benzophenon erhalten. Andere trockene Lösungsmittel wie MeOH, DMSO, THF, DMF, CH_3CN u. a. wurden von der Firma *Fluka* bezogen. Alle trockenen Lösungsmittel wurden über aktiviertem Molekularsieb und unter Argon aufbewahrt.

Als Schutzgas für Reaktionen wurde *Argon 46* oder *Stickstoff 50* von der Firma *Carbagas AG* verwendet.

5.2 Geräte und Apparaturen

Lösungsmittel wurden mit einem Rotationsverdampfer der Firma Büchi (Waterbath 461, Rotavapor RE 111 und Vacuum Controller 168) und der Membranpumpe MZ 2C der Firma Vacuubrand entfernt. Die Kühlmischung aus Wasser und Ethanol wurde mit dem Wärmetauscher UKW 300 der Firma Vakuubrand auf 2°C gehalten.

Für Wägungen der Verbindungen und Reagenzien wurden die Waagen PJ 360, P1200, AE163 und AX205 der Firma *Mettler* verwendet.

Zum Trocknen der hergestellten Verbindungen wurden die Hochvakuum Ölpumpe RV5 der Firma *Edwards* verwendet.

Für alle Wasserfreien Reaktionen wurden die Glasapparaturen durch Erhitzen mit einem Bunsenbrenner unter einem Vakuum von 5-10 mbar getrocknet und anschliessend dreimal evakuiert und mit Argon geflutet.

Schmelzpunkte (Smp) wurden auf einem Heiztisch mit Mikroskop (Will V250) gemessen (hausintern hergestellt) und sind nicht korrigiert.

5.3 Chromatographische Methoden

Analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurde auf Kieselgel beschichteten Glasfertigplatten (Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma *Merck*, Schichtdicke: 0.25 mm) durchgeführt. UV-aktive Verbindungen wurden durch Fluoreszenzlöschung des auf dem Fertigplatten vorhandenen Indikators bei einer Wellenlänge von 254 nm (UV) oder 366 nm (Fluoreszenz) detektiert. Fast alle Verbindungen wurden mit einem Cerammoniummolybdat-Sprühreagenz angefärbt. Amine wurden mit einem Ninhydrin- oder einem Schlittler-Sprühreagenz angefärbt.

Präparative Dünnschichtchromatographie wurde auf Kieselgel beschichteten Glasfertigplatten (Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma *Merck*, Schichtdicke: 0.25 mm bzw. 1.0 mm) durchgeführt. Die UV-aktiven Verbindungen wurden durch Fluoreszenzlöschung des auf dem Fertigplatten vorhandenen Indikators detektiert.

Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel 60 der Firma *Merck* (Korngrösse 0.040-0.063 mm, 230-400 mesh) durchgeführt. Die chromatographische Trennung erfolgte gravimetrisch oder unter einem leichten Überdruck (0.2 bar).

Analytische Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) wurde auf den HPLC-Systemen der Firma *Agilent* (Series 1100), der Firma *Merck-Hitachi* (LaChrom-System) und der Firma *Shimadzu* durchgeführt. Die Trennungen erfolgten unter Normalphasen-Bedingungen mit den Säulen NUCLEOSIL 100-5 von *Bischoff* (SiO₂, 5.0 µm, 250 x 4.0 mm) und PRONTOSIL 120-5-CN von *Bischoff* (CN, 5.0 µm, 250 x 4.0 mm) bei einer Flussrate von 1.0 ml/min. Stereoisomere wurden mit einem Heptan/Isopropanol-Gemisch auf den chiralen Säulen CHIRALCEL[®] OD-H (5.0 µm, 250 x 4.6 mm) und CHIRALPAK[®] AD-H (5.0 µm, 250 x 4.6 mm) der Firma *DAICEL Chemical Industries* bei Temperaturen zwischen 10-20°C und einer Flussrate von 0.5 ml/min getrennt.

5.4 Spektroskopische Methoden:

Ultraviolett-Sichtbar-Absorptionspektroskopie (UV-VIS) wurde mit dem Diode Array Spektrophotometer 8452A der Firma *Hewlett-Packard* und dem Diode Array Spektrophotometer 8453 der Firma *Agilent* durchgeführt. Für die Aufnahme der Spektren wurden Küvetten der Firma *Helma* (Küvettdicke 1.0 bzw. 0.25 cm) aus Quarzglas verwendet. Angegeben wurden jeweils die Wellenlängen (in nm) der stärksten Absorptionen.

Infrarotspektroskopie (IR) wurde auf den Spektrometern FTIR 1600 der Firma *Perkin-Elmer* und dem FTIR-8400S der Firma *Shimadzu* mittels Fourier-Transformationsverfahren

durchgeführt. Feststoffe wurden als 2%ige (w/w) Kaliumbromid-Presslinge, Öle und Flüssigkeiten als Film zwischen zwei NaCl-Platten gemessen. Die Transmissions-Maxima wurden in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben mit den Intensitäten: *s* = strong, *m* = middle, *w* = weak, *br* = broad.

^1H -Kernspinresonanzspektren (^1H -NMR) wurden auf den Spektrometern Varian Gemini-300 (300 MHz), Varian VXR-400 (400 MHz), Bruker av250 (250 MHz), Bruker DRX-500 (500 MHz) und Bruker DRX-600 (600 MHz) aufgezeichnet. Für die Messungen wurden ausschliesslich deuterierte Lösungsmittel von *Dr. Glaser AG* und *Cambridge Isotope Laboratories* verwendet. CDCl_3 wurde vor Gebrauch über basisches Aluminiumoxid filtriert. Falls nicht anders erwähnt wurden die Messungen bei Raumtemperatur (25°C) durchgeführt. Wenn nötig wurden für die Zuordnung der Signale ^1H - ^1H -korellierte 2D-Spektren wie COSY, TOCSY, NOESY, ROESY aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ wurden in Bezug auf das jeweils verwendete Lösungsmittel angegeben. Die Multiplizitäten wurden wie folgt angegeben: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *quint.* = Quintett, *sept.* = Septett, *m* = Multipllett, *br* = breit. Die Kopplungskonstanten *J* wurden in Hertz (Hz) angegeben.

^{13}C -Kernspinresonanzspektren (^{13}C -NMR) wurden auf den Spektrometern Varian Gemini-300 (75 MHz), Varian VXR-400 (100 MHz) und Bruker DRX-500 (125 MHz) unter ^1H -Breitband-entkopplung aufgezeichnet. Als Referenz wurden die jeweiligen Lösungsmittelsignale verwendet. Wenn nötig wurden für die Zuordnung der Signale APT- und DEPT-Experimente, sowie ^{13}C - ^1H -korellierte 2D-Spektren wie HMQC und HMBC aufgenommen.

Allgemeine Bemerkungen zur Zuordnung der einzelnen NMR-Signale: Für die Zuordnung der NMR-Signale wurden die hergestellten Verbindungen ganz durchnummeriert, ohne Befolgung der IUPAC-Nomenklatur-Regeln, da die offizielle Nummerierung zu unübersichtlich gewesen wäre. Die verwendeten Nummerierungen der einzelnen Verbindungen haben somit auch keinen Bezug zum jeweiligen gegebenen IUPAC-Namen.

Elektron-Impact-Massenspektren (EI-MS) und Fast-Atom-Bombardment-Massenspektren (FAB-MS) wurden auf dem doppelfokussierenden Spektrometer VG-70-250 oder auf dem Spektrometer MAT-312 der Firma *Varian* aufgezeichnet. Für die FAB-MS Messungen wurde als Matrix Nitrobenzylalkohol verwendet und falls nötig KCl zugegeben.

Electron-Spray-Ionisation-Massenspektren (ESI-MS) wurden auf einem Esquire 3000^{plus} Massenspektrometer der Firma *Bruker Daltonics* aufgenommen.

Matrix-Assisted-Laser-Desorbition/Ionisation-Time-Of-Flight-Massenspektroskopie (MALDI-TOF-MS) wurde auf einem *Perseptive Biosystems Vestec Mass Spectrometry Products VoyagerTM Elite BiospectrometryTM* Massenspektrometer durchgeführt. Die

verdünnten Proben wurden auf einer goldbeschichteten Probenplatte (100 wells) mit 1 μ l einer 0.1M Matrix-Lösung aus 2,5-Dihydroxybenzoesäure in CH₃CN/H₂O/EtOH 50:45:5 versetzt und an der Luft getrocknet, oder ohne Matrix direkt auf die Platte aufgetragen.

5.5 Elementaranalysen

Die Elementaranalysen (EA) wurden auf dem Analysator 240 der Firma *Perkin-Elmer* durchgeführt. Die Angaben beziehen sich auf Massenprozent.

5.6 Optische Drehung

Die spezifische optische Drehung ($[\alpha]_D^{20}$) wurde auf dem Polarimeter 341 der Firma *Perkin-Elmer* gemessen. Für die Aufnahme der Spektren wurden Küvetten der Firma *Perkin-Elmer* (Weglänge 10.0 cm) aus Quarzglas verwendet. Die Werte wurden bei einer Wellenlänge von 589 nm (Natrium-D-Linie) aufgenommen. Die Konzentrationen beziehen sich auf 10mg Substanz auf 1 ml Lösungsmittel.

5.7 Verwendete Abkürzungen:

Es wurden folgende Abkürzungen verwendet:

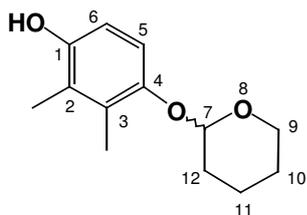
abs.	= wasserfrei
APT	= Attached Proton Test
<i>n</i> -BuLi	= <i>n</i> -Butyllithium
CDI	= 1,1'-Carbonyldiimidazol
COSY	= Correlated Spectroscopy
DBU	= 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
<i>de</i>	= Diastereoisomerenüberschuss
DIAD	= Diisopropylazodicarboxylat
DIPEA	= Diisopropylethylamin
DMAP	= 4-Dimethylaminopyridin
DMF	= Dimethylformamid
DMSO	= Dimethylsulphoxid
EtOH	= Ethanol
Et ₂ O	= Diethylether

Et ₃ N	= Triethylamin
EtOAc	= Essigsäureethylester
HATU	= <i>N</i> -[(Dimethylamino)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridin-1-ylmethylene]- <i>N</i> -methylethanaminium Hexafluorophosphat <i>N</i> -Oxid
HMBC	= Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	= Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HPLC	= High Performance Liquid Chromatography
MeOH	= Methanol
NMR	= Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	= Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
<i>p</i> -TsOH	= <i>para</i> -Toluolsulphonsäure
ROESY	= Rotational Frame Overhauser Effect Spectroscopy
RT	= Raumtemperatur
SiO ₂	= Kieselgel
T	= Temperatur
t _R	= Retentionszeit
TBAF	= <i>tert</i> -Butylammoniumfluorid
TBDMS	= <i>tert</i> -Butyldimethylsilan
TBME	= <i>tert</i> -Butylmethylether
TFA	= Trifluoressigsäure
THF	= Tetrahydrofuran
THP	= Tetrahydropyran
TIPS	= Triisopropylsilan
TMEDA	= <i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin

6 Synthesen

6.1 Modellverbindungen mit Prolin als chirale Hilfsgruppe

Darstellung von (2'*RS*)-2,3-Dimethyl-4-(tetrahydropyran-2'-yloxy)-phenol (**96**)^[127]



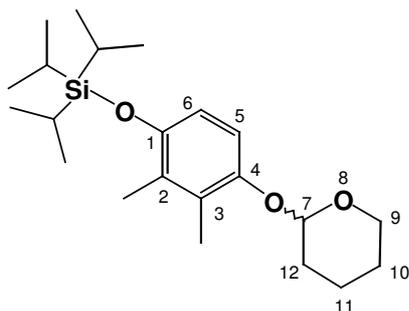
Zu einer auf -5°C gekühlten Lösung aus 23.0 g (167 mmol, 1 Äq.) 2,3-Dimethylhydrochinon (**95**) in 150 ml abs. THF wurden unter Argon 16.7 ml (183 mmol, 1.1 Äq.) 2,3-Dihydropyran und 285 mg (1.50 mmol, 0.009 Äq.) *p*-TsOH zugegeben und für 4.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit ca. 110 ml ges. NaHCO_3 -Lösung gequenchet und dreimal mit je 100 ml TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser und zweimal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurde 50 g Rohprodukt als braunes Öl erhalten. Zur Reinigung wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt (SiO_2 , Hexan : EtOAc / 5 : 1), worauf 18.6 g (50%) **96** als leicht orange Kristalle erhalten werden konnten.

Smp: 92.5-93.5°C.

DC (EtOAc : Hexan / 1 : 1): $R_f = 0.56$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.84$ (*d*, $^3J_{\text{H-6,H-5}} = 8.7$ Hz, 1H, H-6); 6.56 (*d*, $^3J_{\text{H-6,H-5}} = 8.7$ Hz, 1H, H-5); 5.24 (*t*, $^3J_{\text{H-7,H-12}} = 3.3$ Hz, 1H, H-7); 4.42 (*s*, 1H, C(1)-OH); 3.98-3.90 (*m*, 1H, H-9); 3.62-3.55 (*m*, 1H, H-9); 2.20 (*s*, 3H, C(2/3)-CH₃); 2.17 (*s*, 3H, C(2/3)-CH₃); 2.05-1.95 (*m*, 1H, H-11); 1.95-1.85 (*m*, 2H, 2H-12); 1.70-1.60 (*m*, 3H, 2H-10 / 1H-11).

Darstellung von (2'*RS*)-[2,3-dimethyl-4-(tetrahydropyran-2'-yloxy)-phenoxy]triisopropylsilan (**89**)



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung aus 2.63 g (11.8 mmol, 1 Äq.) **96** in 150 ml abs. THF wurden 517 mg (13.0 mmol, 1.1 Äq.) NaH (60% in Öl) zugegeben, worauf eine heftige Gasentwicklung stattfand und sich die Lösung dunkel färbte. Nach 10 Minuten Rühren bei 0°C wurde ebenfalls bei 0°C 3.0 ml (14.2 mmol, 1.2 Äq.) Triisopropylsilylchlorid

tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit ca. 100 ml ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet und dreimal mit je etwa 50 ml TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt (SiO₂, Hexan mit 3% EtOAc), worauf 3.77 g (84%) **89** als weisser Feststoff erhalten wurden.

Smp: 34-35°C.

DC (Hexan : EtOAc / 2 : 1): R_f = 0.70.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.79 (*d*, ³J_{H-6,H-5} = 8.8 Hz, 1H, H-6); 6.57 (*d*, ³J_{H-6,H-5} = 8.8 Hz, 1H, H-5); 5.23 (*t*, ³J_{H-7,H-12} = 3.3 Hz, 1H, H-7); 4.00-3.91 (*m*, 1H, H-9); 3.62-3.57 (*m*, 1H, H-9); 2.18 (*s*, 3H, C(2/3)-CH₃); 2.17 (*s*, 3H, C(2/3)-CH₃); 2.05-1.95 (*m*, 1H, H-11); 1.95-1.84 (*m*, 2H, 2H-12); 1.70-1.60 (*m*, 3H, 2H-10 / 1H-11); 1.33-1.21 (*m*, 3H, CH von Isopropyl); 1.10 (*d*, *J* = 6.5 Hz, 18H, CH₃ von Isopropyl).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 149.5 (1C, C-1); 149.1 (1C, C-4); 128.3 (1C, C-2/3); 127.8 (1C, C-2/3); 115.4 (1C, C-5/6); 115.0 (1C, C-5/6); 97.9 (1C, C-7); 62.6 (1C, C-9); 31.2 (1C, C-12); 25.8 (1C, C-10); 19.6 (1C, C-11); 18.5 (6C, CH₃ von Isopropyl); 13.4 (3C, CH von Isopropyl); 13.0 (2C, C(2)-CH₃ / C(3)-CH₃).

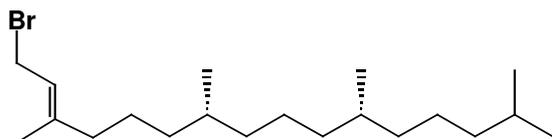
MS (EI): *m/z* = 378 (1.0%, [M]⁺); 294 (83.7%, [M-THP]⁺); 251 (100%); 223 (23.3%);

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 238 nm (94%); 286 nm (100%).

IR (KBr, ν / cm⁻¹): 2942 (s); 2866 (s); 1540 (w); 1477 (s); 1384 (m); 1355 (m); 1247 (s); 1091 (s); 1038 (s); 923 (m); 883 (m).

EA für C₂₂H₃₈O₃Si (**89**, 378.62 g/mol): berechnet: C 69.79%; H 10.12%; gefunden: C 70.00%; H 10.12%.

Darstellung von (*E*)-(7*R*,11*R*)-1-Bromo-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-en (**90**)^[128]

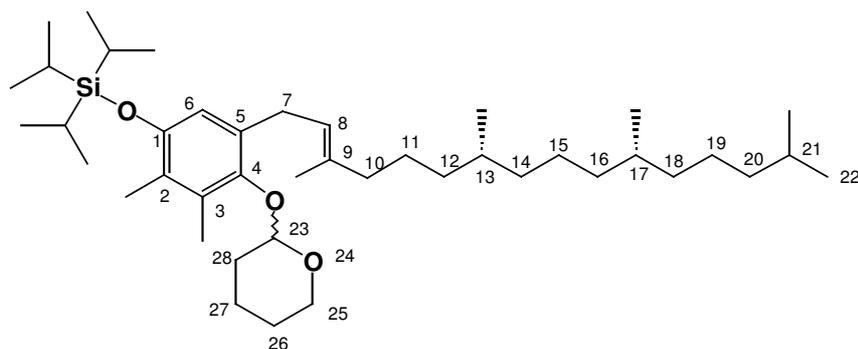


Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung aus 6.00 g (20.2 mmol, 1 Äq.) natürlichem (*E*)-Phytylalkohol **97** in 150 ml abs. THF wurden 2.10 ml (22.3 mmol, 1.1 Äq.) Phosphortribromid langsam

zugegeben und 15 Minuten gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung vorsichtig gequenchet und dreimal mit eisgekühltem CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer bei RT entfernt. Der Rückstand wurde anschliessend über SiO₂ filtriert (TBME), worauf nach erneutem Entfernen des Lösungsmittels 5.90 g (81%) **90** als leicht gelbliches Öl erhalten wurde. Das so hergestellte Phtylbromid wurde sofort weiterverwendet.

Darstellung von (E)-(2'RS, 7R, 11R)-[2,3-dimethyl-4-(tetrahydropyran-2'-yloxy)-5-(3'',7'',11'',15''-tetramethylhexadec-2''-enyl)-phenoxy]-triisopropylsilan (98**)** ^[128]



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung aus 25.3 ml (40.5 mmol, 1 Äq.) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) in 120 ml abs. Et₂O wurden 6.07 ml (40.5 mmol, 1.0 Äq.) TMEDA zugegeben

zusammen mit 15.3 g (40.5 mmol, 1.0 Äq.) des geschützten Hydrochinons **89**. Nach 2.5 Stunden Rühren bei 0°C wurde auf -20°C gekühlt und 581 mg (4.05 mmol, 0.1 Äq.) CuBr und 5.90 g (16.4 mmol, 0.41 Äq.) des eben hergestellte Phtylbromids **90** gelöst in 5.0 ml abs. Et₂O zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet und mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde eine säulenchromato-graphische Trennung durchgeführt (SiO₂, Hexan : CH₂Cl₂ / 2 : 1), worauf 8.56 g (80%) **98** als klares farbloses Öl erhalten wurde.

DC (Hexan : CH₂Cl₂ / 1 : 2): R_f = 0.62.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.49 (*s*, 1H, H-6); 5.27 (*d*×*d*×*q*, ³J_{H-8,H-7} = 7.4 Hz, ³J_{H-8,H-7} = 7.5 Hz, ⁴J_{H-8,C(9)-CH₃} = 1.27 Hz, 1H, H-8); 4.69 (*d*×*d*, ³J_{H-23,H-28} = 6.6 Hz, ³J_{H-23,H-28} = 2.3 Hz, 1H, H-23); 4.10-4.05 (*m*, 1H, H-25); 3.50-3.46 (*m*, 1H, H-25); 3.39-3.34 (*m*, 1H, H-7); 3.35-3.30 (*m*, 1H, H-7); 2.20 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.12 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 2.01-1.94 (*m*, 4H, H-27 / H-28 / 2H-10); 1.88-1.81 (*m*, 1H, H-28); 1.66 (*d*, ⁴J_{C(9)-CH₃,H-8} = 0.8 Hz, 3H, C(9)-CH₃); 1.62-1.56 (*m*, 2H, H-26 / H-27); 1.56-1.48 (*m*, 2H, H-26 / H-21); 1.47-1.34 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.34-1.18 (*m*, 10H, 3CH von Isopropyl / 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.18-1.01 (*m*, 6H, 2H-20 / 4H-12/14/16/18); 1.08 (*d*, *J* = 7.0 Hz, 18H, CH₃ von Isopropyl); 0.87 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.7 Hz, 6H, H-22); 0.85 (*d*, ³*J* = 4.6 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.84 (*d*, ³*J* = 4.5 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.2$ (1C, C-1); 148.0 (1C, C-4); 136.8 (1C, C-9); 131.7 (1C, C-5); 130.8 (1C, C-3); 125.1 (1C, C-2); 122.5 (1C, C-8); 116.1 (1C, C-6); 103.7 (1C, C-23); 64.9 (1C, C-25); 40.1 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.5/37.4/37.3/37.0 (4C, C-12/14/16/18); 32.8 (2C, C-13 / C-17); 31.3 (1C, C-28); 28.3 (1C, C-7); 28.0 (1C, C-21); 25.6 (1C, C-11/15/19); 25.3 (1C, C-26); 24.8/24.5 (2C, 2C-11/15/19); 22.7/22.6 (2C, C-22); 21.0 (1C, C-27); 19.8 (2C, C(13)- CH_3 / C(17)- CH_3); 18.1 (6C, CH_3 von Isopropyl); 16.1 (1C, C(9)- CH_3); 14.2 (1C, C(3)- CH_3); 13.0 (3C, CH von Isopropyl); 12.9 (1C, C(2)- CH_3).

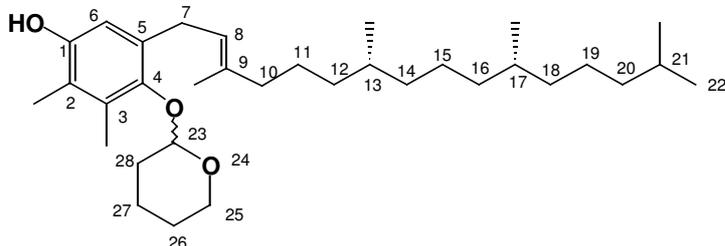
MS (EI): $m/z = 572.5$ (100%, $[\text{M-THP}]^+$); 345 (29.7%); 307.2 (15.5%); 265.2 (20.9%).

UV/VIS (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} = 240$ nm (100%); 280 nm (75%).

IR (NaCl , ν / cm^{-1}): 2926 (s); 2866 (s); 1540 (w); 1579 (w); 1470 (s); 1378 (m); 1355 (m); 1202 (m); 1106 (s); 1077 (s); 1035 (m); 883 (m).

EA für $\text{C}_{42}\text{H}_{76}\text{O}_3\text{Si}$ (**98**, 657.14 g/mol): berechnet: C 76.76%; H 11.66%; gefunden: C 76.96%; H 11.76%.

Darstellung von, (E)-(2'RS, 7R, 11R)-[2,3-dimethyl-4-(tetrahydropyran-2'-yloxy)-5-(3'',7'',11'',15''-tetramethylhexadec-2''-enyl)]-phenol (88)



Zu einer Lösung aus 1.89 g (2.88 mmol, 1 Äq.) **98** in 30 ml abs. THF wurde bei Raumtemperatur 3.20 ml (3.17 mmol, 1.1 Äq.) TBAF (1.0 M in THF) zugegeben, worauf sich die Lösung tief dunkelblau färbte. Nach

einer Stunde wurde die Reaktion mit ca. 15 ml ges. NaHCO_3 -Lösung gequenchet und dreimal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt (SiO_2 , CH_2Cl_2), worauf 1.42 g (98%) **88** als klares farbloses Öl erhalten wurde.

DC (CH_2Cl_2): $R_f = 0.40$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.45$ (s, 1H, H-6); 5.28 ($d \times d \times q$, $^3J_{\text{H-8,H-7}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{H-8,H-7}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{H-8,C(9)-CH}_3} = 1.3$ Hz, 1H, H-8); 4.68 ($d \times d$, $^3J_{\text{H-23,H-28}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{H-23,H-28}} = 2.3$ Hz, 1H, H-23); 4.38 (s, 1H, C(1)-OH); 4.07-4.02 (m, 1H, H-25); 3.48-3.42 (m, 1H, H-25); 3.36 (d, $^2J_{\text{H-7,H-7}} = 7.1$ Hz, 2H, H-7); 2.21 (s, 3H, C(3)- CH_3); 2.12 (s, 3H, C(2)- CH_3); 2.02-1.92 (m, 4H, H-27 / H-28 / 2H-10); 1.87-1.78 (m, 1H, H-28); 1.68 (s, 3H, C(9)- CH_3); 1.62-1.47 (m, 4H, 2H-26

/ H-27 / H-21); 1.47-1.34 (*m*, 4H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.34-1.18 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.18-1.01 (*m*, 6H, 2H-20 / 4H-12/14/16/18); 0.86 (*d*, $^3J_{H-22,H-21} = 6.6$ Hz, 6H, H-22); 0.85 (*d*, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.84 (*d*, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 150.1 (1C, C-1); 148.3 (1C, C-4); 137.0 (1C, C-9); 133.3 (1C, C-5); 131.7 (1C, C-3); 123.1 (1C, C-2); 121.2 (1C, C-8); 113.5 (1C, C-6); 104.2 (1C, C-23); 65.5 (1C, C-25); 40.5 (1C, C-10); 39.8 (1C, C-20); 37.9/37.8/37.7/37.2 (4C, C-12/14/16/18); 33.2/33.1 (2C, C-13/C-17); 31.7 (1C, C-28); 28.9 (1C, C-7); 28.4 (1C, C-21); 25.9 (1C, C-11/15/19); 25.6 (1C, C-26); 25.2 (2C, 2C-11/15/19); 23.1/23.0 (2C, C-22); 21.6 (1C, C-27); 20.2 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 16.5 (1C, C(9)-CH₃); 14.5 (1C, C(3)-CH₃); 12.4 (1C, C(2)-CH₃).

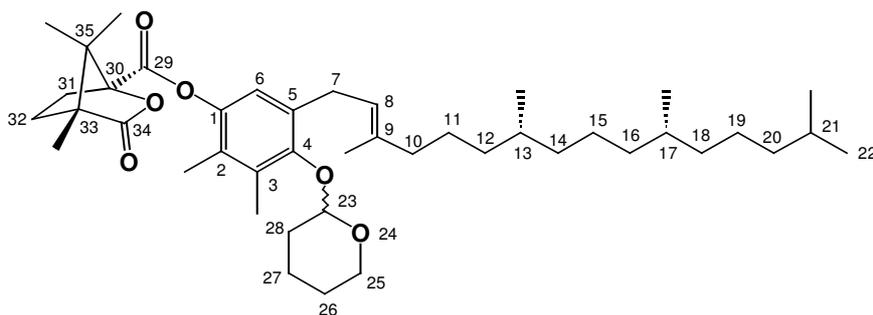
MS (FAB): m/z = 501 (1.1%, [M+H⁺]); 416 (14.9%, [M⁺-THP]); 151.1 (23.1%); 85.1 (100%).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 238 nm (60%); 290 nm (100%).

IR (NaCl, ν / cm⁻¹): 3412 (br), 2925 (s); 2856 (s); 1590 (w); 1456 (s); 1379 (m); 1235 (w); 1204 (m); 1076 (m); 1034 (m); 950 (m); 912 (m).

EA für C₃₃H₅₆O₃ (**88**, 500.80 g/mol): berechnet: C 79.15%; H 11.27%; gefunden: C 78.71%; H 11.28%.

Darstellung von (*E*)-(1*S*, 2''*RS*, 4*R*, 7''''*R*, 11''''*R*)-[4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo-[2.2.1]heptan-1-carbonsäure 2',3'-dimethyl-4'-(tetrahydro-pyran-2''-yloxy)-5'-(3''',7''',11''',15'''-tetramethyl-hexadec-2''-enyl)]-phenylester (88a**)**



Zu einer Lösung aus 557 mg (1.11 mmol, 1 Äq.) **88** in 20 ml CH₂Cl₂ wurde bei Raumtemperatur 407 mg (3.33 mmol, 3 Äq.) DMAP und 724 mg (3.33 mmol,

3 Äq.) Camphanoylchlorid zugegeben und 2 Stunden bei RT gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung gequench und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit H₂O gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde über Kieselgel filtriert (SiO₂, CH₂Cl₂), worauf 0.75 g (99%) **88a** als klares farbloses Öl erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂): R_f = 0.25.

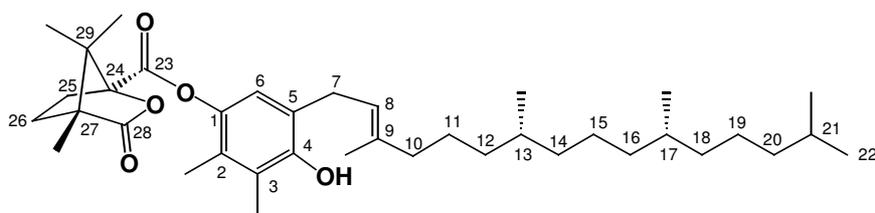
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.66 (s, 1H, H-6); 5.26 (t, ³J_{H-8,H-7} = 7.5 Hz, 1H, H-8); 4.71 (d, ³J_{H-23,H-28} = 5.9 Hz, ³J_{H-23,H-28} = 2.3 Hz, 1H, H-23); 4.08-4.01 (m, 1H, H-25); 3.47-3.32 (m, 3H, 1H-25 / 2H, H-7); 2.62-2.50 (m, 1H, H-31); 2.25-2.16 (m, 1H, H-31); 2.23 (s, 3H, C(3)-CH₃); 2.05 (s, 3H, C(2)-CH₃); 2.03-1.91 (m, 5H, 2H-10 / H-27 / H-28 / H-32); 1.89-1.71 (m, 2H, H-28 / H-32); 1.66 (s, 3H, C(9)-CH₃); 1.62-1.47 (m, 4H, 2H-26 / H-27 / H-21); 1.47-1.34 (m, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.34-1.18 (m, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.16/1.15 (s, 6H, C(35)-(CH₃)₂); 1.11 (s, 3H, C(33)-(CH₃)); 1.18-1.01 (m, 6H, 2H-20 / 4H-12/14/16/18); 0.86 (d, ³J_{H-22,H-21} = 6.6 Hz, 6H, H-22); 0.85 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.84 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 178 (1C, C-34); 166 (1C, C-29); 152 (1C, C-4); 144 (1C, C-1); 137 (1C, C-9); 134 (1C, C-5); 132 (1C, C-3); 127 (1C, C-2); 122 (1C, C-8); 119 (1C, C-6); 104 (1C, C-23); 91.0 (1C, C-30); 65.1 (1C, C-25); 54.9 (1C, C-33/35); 54.4 (1C, C-33/35); 40.1 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.5/37.4/37.3/36.8 (4C, C-12/14/16/18); 32.8/32.7 (2C, C-13/C-17); 31.3 (1C, C-28); 31.0 (1C, C-31); 29.0 (1C, C-32); 28.6 (1C, C-7); 28.0 (1C, C-21); 25.6 (1C, C-11/15/19); 25.1 (1C, C-26); 24.8/24.5 (2C, 2C-11/15/19); 22.7/22.6 (2C, C-22); 21.1 (1C, C-27); 19.8/19.7 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 16.9 (2C, C(35)-(CH₃)₂); 16.2 (1C, C(9)-CH₃); 14.2 (1C, C(3)-CH₃); 13.2 (1C, C(2)-CH₃); 9.74 (1C, C(33)-CH₃).

MS (ESI): m/z = 703.5 (100%, [M+Na⁺]); 1383.8 (20%, [2M+Na⁺]).

IR (NaCl, ν / cm⁻¹): 2940 (s); 2860 (s); 1800 (s); 1695 (s); 1465 (s); 1380 (m); 1240 (m); 1170 (w); 1100 (s); 1070 (s); 1035 (m); 945 (w); 910 (w).

Darstellung von (E)-(1S, 4R, 7''R, 11''R)-[4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[2.2.1]-heptane-1-carbonsäure 4'-hydroxy-2',3'-dimethyl-5'-(3'',7'',11'',15'')-tetramethyl-hexadec-2''-enyl]-phenylester (110)



Zu einer Lösung aus 400 mg (0.59 mmol, 1 Äq.) **88a** in 33 ml THF wurde bei Raumtemperatur 10.0 ml 1N HCl

zugegeben. Nach 1 Stunde Rühren bei RT unter Ar wurde die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung gequench und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer

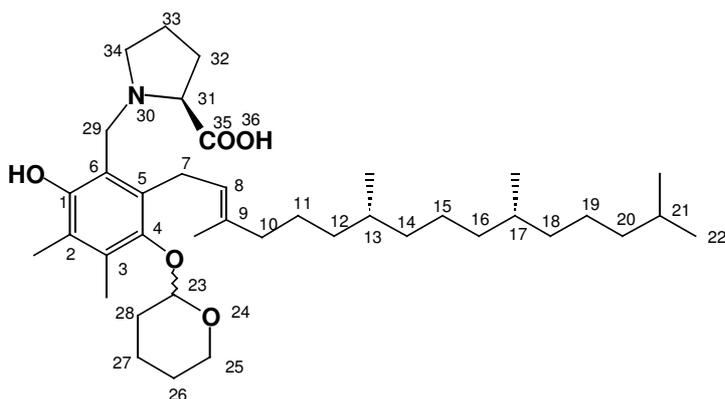
entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂), worauf 333 mg (95%) **110** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂): R_f = 0.25.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.63 (*s*, 1H, H-6); 5.29 (*t*, ³J_{H-8,H-7} = 6.8 Hz, 1H, H-8); 5.22 (*s*, 1H, C(4)-OH); 3.32 (*d*, ³J_{H-7,H-8} = 7.3 Hz, 2H, H-7); 2.62-2.52 (*m*, 1H, H-25); 2.26-2.17 (*m*, 1H, H-25); 2.21 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.06 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 2.05-1.94 (*m*, 3H, 2H-10 / 1H-26); 1.82-1.72 (*m*, 1H, H-26); 1.78 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.52 (*sept*, ³J_{H-21,H-22} = 6.7 Hz, 1H, H-21); 1.46-1.33 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.33-1.18 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.166/1.163 (*s*, 6H, C(29)-(CH₃)₂); 1.12 (*s*, 3H, C(27)-(CH₃)); 1.18-1.01 (*m*, 6H, 2H-20 / 4H-12/14/16/18); 0.86 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.5 Hz, 6H, H-22); 0.85 (*d*, ³J = 6.4 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.84 (*d*, ³J = 6.9 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

HPLC: PRONTOSIL (Bischoff), CN, 20 Min. Heptan mit 4% Dioxan isokratisch, in 5 Min. auf 25% Dioxan, dann weitere 5 Min. 25% Dioxan isokratisch, 1ml / Min., T = RT, 290 nm; t_R = 26.6 Min..

Darstellung von (E)-(2*S*, 2''*RS*, 7'''*R*, 11*R*)-*N*-{[2'-Hydroxy-3',4'-dimethyl-5'-(tetrahydropyran-2''-yl)oxy-6'-(3''',7''',11''',15'''-tetramethylhexadec-2'''-enyl)]-benzyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure (106**)**



In einem Einhalskolben wurden zu 6.80 g (59.1 mmol, 20 Äq.) (*S*)-Prolin 4.89 ml 35-prozentige Formaldehyd in H₂O (62.1 mmol, 21 Äq.) zugegeben und 5 Minuten bei 40°C unter einem N₂-Gastrom eingedampft. Dann wurden 15 ml MeOH zugegeben und der Feststoff

im Ultraschallbad gelöst. Zu dieser klaren, leicht gelblichen Lösung wurden 1.48 g (2.96 mmol, 1 Äq.) **88** gelöst in 45 ml MeOH zugegeben und für 8 Stunden bei 40°C unter Argon gerührt. Danach wurde die Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lösung gequencht und die Reaktionsmischung viermal mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt (2.42 g)

wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 10% MeOH), worauf 1.61 g (87%) **106** als klares, leicht violettes Öl erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂ mit 10 % MeOH): R_f = 0.22.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.04 (*t*, ³J_{H-8,H-7} = 5.9 Hz, 1H, H-8); 4.61-4.55 (*m*, 1H, H-23); 4.39 (*d*, ²J_{H-29,H-29} = 12.7 Hz, 1H, H-29); 4.02-3.95 (*m*, 1H, H-25); 3.90 (*m*, ²J_{H-29,H-29} = 12.7 Hz, 1H, H-29); 3.80-3.72 (*m*, 1H, H-31); 3.60-3.50 (*m*, 0.5H, 0.5H-7); 3.50-3.20 (*m*, 3.5H, 1.5H-7 / 1H-25 / 1H-34); 2.82-2.71 (*m*, 1H, H-34); 2.45-2.34 (*m*, 1H, H-32); 2.29-2.20 (*m*, 1H, H-32); 2.23/2.22 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.19 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 2.01-1.84 (*m*, 6H, 2H-10 / H-27 / H-28 / 2H-33); 1.84-1.74 (*m*, 1H, H-28); 1.73 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.62-1.46 (*m*, 4H, 2H-26 / H-27 / H-21); 1.42-1.31 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.31-1.15 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.15-1.08 (*m*, 2H, H-20); 1.09-0.98 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.86 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.6, 6H, H-22); 0.84 (*d*, ³J = 6.3 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.82 (*d*, ³J = 6.6, 3H, C(13/17)-CH₃).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 171.7 (1C, C-35); 151.4 (1C, C-1); 147.5 (1C, C-4); 135.4/135.3 (1C, C-9); 132.57/132.30 (1C, C-3/5); 131.32/131.14 (1C, C-3/5); 124.4 (1C, C-2); 123.7 (1C, C-8); 116.00/115.96 (1C, C-6); 104.23/104.06 (1C, C-23); 69.17/69.12 (1C, C-31); 65.50/65.31 (1C, C-25); 53.48/53.32 (1C, C-29); 53.02/52.99 (1C, C-34); 40.01/39.99 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.46/37.40/37.38/37.30 (3C, C-12/14/16/18); 36.89/36.88 (1C, C-12/14/16/18); 32.81/32.74 (2C, C-13/17); 31.3 (1C, C-28); 29.0 (1C, C-32); 28.0 (1C, C-21); 26.1 (1C, C-7); 25.57/25.55 (1C, C-11/15/19); 25.14/25.12 (1C, C-26); 24.8/24.5 (2C, 2C-11/15/19); 23.6 (1C, C-33); 22.73/22.63 (2C, C-22); 21.47/21.33 (1C, C-27); 19.74 (1C, C(17)-CH₃); 19.72/19.71 (1C, C(13)-CH₃); 16.5 (1C, C(9)-CH₃); 14.56/14.48 (1C, C(3)-CH₃); 13.0 (1C, C(2)-CH₃).

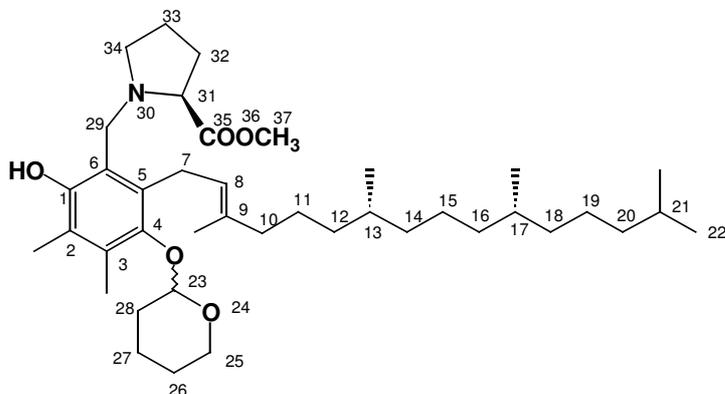
MS (ESI-MS): m/z⁺ = 672.3 (7%, [M+2Na]⁺); 650.4 (100%, [M+Na]⁺); 628.4 (5%, [M+H]⁺); 584.4 (5%, [M-CO₂]⁺); m/z⁻ = 1254.8 (5%, [2M]⁻); 626.4 (100%, [M]⁻).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 231 nm (100%); 290 nm (38%).

IR (NaCl, ν / cm⁻¹): 2924 (*s*); 2862 (*m*); 1720 (*m*); 1620 (*m*); 1458 (*m*); 1381 (*m*); 1250 (*w*); 1203 (*w*); 1072 (*m*); 1034 (*w*); 764 (*s*).

EA für C₃₉H₆₅NO₅ (**106**, 627.94 g/mol): berechnet: C 74.60%; H 10.43%; N 2.23%; gefunden: C 74.37%; H 10.43%; N 2.36%.

Darstellung von (*E*)-(2*S*, 2''*RS*, 7'''*R*, 11'''*R*)-*N*-{[2'-Hydroxy-3',4'-dimethyl-5'-(tetrahydropyran-2''-yl)oxy-6'-(3''',7''',11''',15'''-tetramethylhexadec-2'''-enyl)]-benzyl}-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (99**)**



In einem Einhalskolben wurden 1.17 g (1.86 mmol, 1 Äq.) **106** in 70 ml MeOH gelöst und bei RT über einen Zeitraum von 60 Minuten 12.1 ml (24.2 mmol, 13 Äq.) Trimethylsilyldiazomethan (2.0 M in Hexan) zugegeben, bis keine Gasentwicklung mehr zu

sehen war. Nach weiteren 30 Minuten Rühren bei RT unter Ar wurde die leicht gelbliche Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 0.5% MeOH), worauf 1.17 g (98%) **99** als leicht gelbliches Öl erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂ mit 0.5% MeOH): R_f = 0.39.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Zwei Diastereoisomere (THP); δ = 10.65 (s, 1H, C(1)-OH); 5.02/5.00 (d×d, ³J_{H-8,H-7} = 6.1 Hz, ³J_{H-8,H-7} = 6.1 Hz, 1H, H-8); 4.61 (d, ³J_{H-23,H-28} = 6.0 Hz, 1H, H-23); 4.03-4.01/4.01-3.99 (m, 1H, H-25); 3.95/3.92 (d, ³J_{H-29,H-29} = 9.9 Hz, 1H, H-29); 3.74 (s, 3H, H-37); 3.63/3.60 (d, ³J_{H-29,H-29} = 7.8 Hz, 1H, H-29); 3.49 (d×d, ³J_{H-31,H-32} = 15.4 Hz, ³J_{H-31,H-32} = 6.6 Hz, 1H, H-31); 3.45-3.38 (m, 1H, H-25); 3.32-3.25 (m, 2H, H-7); 3.04 (d×d×d, ²J_{H-34,H-34} = 13.0 Hz, ³J_{H-34,H-33} = 7.0 Hz, ³J_{H-34,H-33} = 3.3 Hz, 1H, H-34); 2.39-2.30 (m, 1H, H-34); 2.25-2.15 (m, 1H, H-32); 2.20 (s, 3H, C(3)-CH₃); 2.16 (s, 3H, C(2)-CH₃); 2.02-1.89 (m, 5H, 2H-10 / H-27 / H-28 / H-32); 1.88-1.75 (m, 2H, H-28 / H-33); 1.72 (s, 3H, C(9)-CH₃); 1.61-1.47 (m, 4H, 2H-26 / H-27 / H-21); 1.42-1.33 (m, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.33-1.18 (m, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.18-1.00 (m, 6H, 2H-20 / 4H-12/14/16/18); 0.86 (d, ³J_{H-22,H-21} = 6.6 Hz, 6H, H-22); 0.83 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.82 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 174.3/174.2 (1C, C-35); 152.88/152.85 (1C, C-1); 147.0 (1C, C-4); 135.12/135.08 (1C, C-9); 130.6 (1C, C-3/5); 130.5/130.4 (1C, C-3/5); 124.6/124.5 (1C,

C-2); 122.71/122.66 (1C, C-8); 118.4/118.3 (1C, C-6); 104.6/104.5 (1C, C-23); 66.2/66.0 (1C, C-31); 65.7/65.6 (1C, C-25); 53.7/53.4 (1C, C-29); 53.02/52.94 (1C, C-34); 52.55/52.53 (1C, C-37); 40.4 (1C, C-10); 39.8 (1C, C-20); 37.9/37.8/37.7/37.3 (4C, C-12/14/16/18); 33.20/33.16 (2C, C-13/17); 31.71/31.69 (1C, C-28); 30.04/30.01 (1C, C-32); 28.4 (1C, C-21); 26.4/26.2 (1C, C-7); 25.9 (1C, C-11/15/19); 25.6 (1C, C-26); 25.2/24.9 (2C, 2C-11/15/19); 23.7 (1C, C-33); 23.1/23.0 (2C, C-22); 21.77/21.73 (1C, C-27); 20.14/20.10 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 16.9/16.8 (1C, C(9)-CH₃); 14.62/14.60 (1C, C(3)-CH₃); 12.4 (1C, C(2)-CH₃).

MS (FAB): m/z = 642.5 (26.1%, [M⁺+H]); 557.5 (14.9%, [M⁺- THP]); 428.4 (11.4%); 203.1 (35.2%); 130.1 (90.0%); 85.1 (100%).

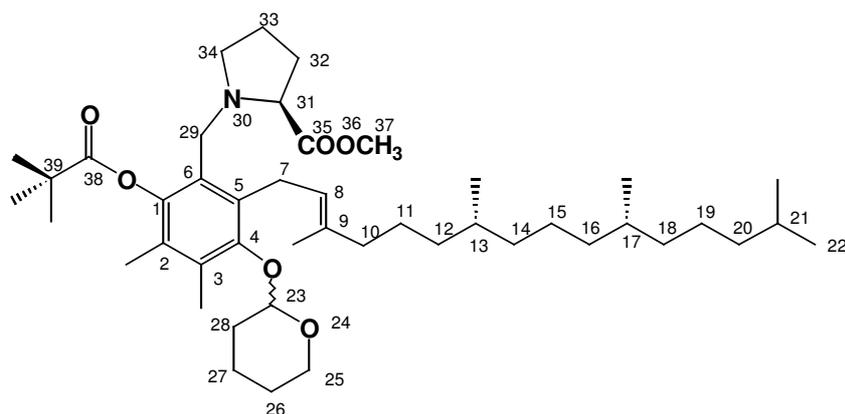
MS (ESI-MS): m/z^+ = 642.3 (100%, [M+H⁺]); 664.3 (40%, [M+Na⁺]); 680.2 (3%, [M+ K⁺]); m/z^- = 640.4 (100%, [M-H⁺]).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{\max} = 238 nm (37%); 290 nm (63%).

IR (NaCl, ν / cm⁻¹): 3386 (br), 2924 (s); 2858 (s); 1746 (s); 1580 (w); 1462 (s); 1379 (m); 1251 (m); 1205 (m); 1034 (m); 950 (w); 912 (w).

EA für C₄₀H₆₇NO₅ (**99**, 641.98 g/mol): berechnet: C 74.84%; H 10.52%; N 2.18%; gefunden: C 73.80%; H 10.50%; N 2.07%.

Darstellung von (E)-(2S, 2''RS, 7''''R, 11''''R)-N-{[2'-(2'',2''-Dimethylpropionyloxy)-3',4'-dimethyl-5'-(tetrahydropyran-2''-yl)oxy-6'-(3''''',7''''',11''''',15'''''-tetramethylhexadec-2''''-enyl)]-benzyl}-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (100**)**



In einem trockenen 25 ml Einhalskolben wurden 255 mg (0.40 mmol, 1Äq.) **99** in 3 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst und 710 μ l (8.8 mmol, 22 Äq.) Pyridin, 615 μ l (7.2 mmol, 18 Äq.) Pivaloylchlorid sowie 24 mg (0.2

mmol, 0.5 Äq.) DMAP zugegeben und 7h bei 50 °C unter Ar gerührt. Danach wurde die Reaktion unter Kühlen mit einem Eisbad mit ges. NaHCO₃-Lösung gequencht und die Reaktionsmischung dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das

Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 2% TBME), worauf 273 mg (94%) **100** als klares farbloses Öl erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂ mit 2% TBME): R_f = 0.21.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): zwei Diastereoisomere (THP); δ = 5.10-5.00 (*m*, 1H, H-8); 4.74-4.68 (*m*, 1H, H-23); 4.06-3.96 (*m*, 1H, H-25); 3.85-3.76 (*m*, 0.5H, H-29); 3.76-3.67 (*m*, 1H, H-7); 3.647/3.641 (*s*, 1.5H, H-37); 3.67-3.52 (*m*, 1H, 0.5H-29 / 0.5 H-7); 3.43 (*s*, 1.5H, H-37); 3.49-3.35 (*m*, 2.5H, 0.5H-7 / 1H-25 / 1H-31); 3.35-3.23 (*m*, 0.5H, H-29); 3.21-3.12 (*m*, 0.5H, H-29); 3.02-2.93 (*m*, 0.5H, H-34); 2.83-2.70 (*m*, 0.5H, H-34); 2.22 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.10-2.00 (*m*, 1H, 1H-27/28); 1.97 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 2.00-1.84 (*m*, 6H, 2H-10 / 2H-28/32 / 2H-27/28); 1.84-1.65 (*m*, 2H, 2H-33); 1.72 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.65-1.45 (*m*, 4H, 2H-26 / 2H-21/27); 1.41 (*s*, 9H, C(39)-(CH₃)₃); 1.40-1.30 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.30-1.16 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.16-1.09 (*m*, 2H, H-20); 1.09-0.80 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.86 (*d*, ³J_{H-22,H21} = 6.6 Hz, 6H, H-22); 0.83 (*d*, ³J = 5.6 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.82 (*d*, ³J = 5.6 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

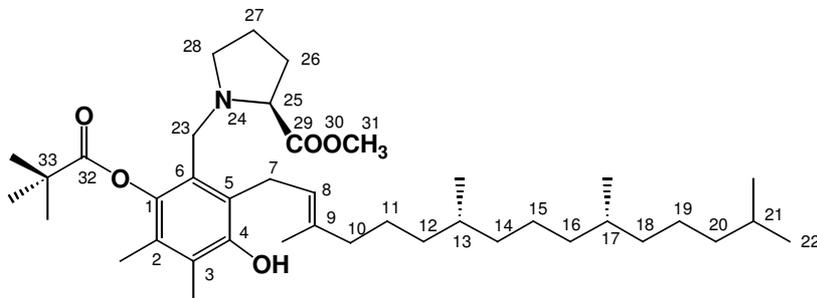
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 177 (1C, C-38); 175 (1C, C-35); 153 (1C, C-4); 145 (1C, C-1); 135 (1C, C-9); 134.8/134.5 (1C, C-5); 131 (1C, C-3); 127.4 (1C, C-2/6); 127.3 (1C, C-2/6); 127.4/127.3 (1C, C-8); 104 (1C, C-23); 66.0/65.5 (1C, C-25); 65.0 (1C, C-31); 52.6/52.3 (1C, C-34); 51.6/51.5 (1C, C-37); 49.0/48.8 (1C, C-29); 40.4 (1C, C-10); 39.8 (2C, C-20/C-39); 37.9/37.8/37.7/37.3 (4C, C-12/14/16/18); 33.21/33.15 (2C, C-13 / C-17); 31.7 (1C, C-28); 30.0 (1C, C-32); 28.4 (1C, C-21); 28.0 (3C, 39-(CH₃)₃); 26.3 (1C, C-7); 25.9 (1C, C-11/15/19); 25.6 (1C, C-26); 25.2/24.9 (2C, C-11/15/19); 23.7 (1C, C-33); 23.1/23.0 (2C, C-22); 21.8 (1C, C-27); 20.14/20.11 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 17 (1C, C(9)-CH₃); 14.9 (1C, C(3)-CH₃); 13.7 (1C, C(2)-CH₃).

MS (FAB): m/z = 726.5 (41.2%, [M]⁺); 642.5 (5.9%, [M⁺-THP]); 512.4 (8.1%);

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 216 nm (100%); 278 nm (7%).

EA für C₄₅H₇₃NO₆ (**100**, 724.07 g/mol): berechnet: C 74.65%; H 10.16%; N 1.93%; gefunden: C 74.44%; H 10.22%; N 1.88%.

Darstellung von (*E*)-(2*S*, 7''''*R*, 11''''*R*)-*N*-{[2'-(2'',2''-Dimethylpropionyloxy)-5'-hydroxy-3',4'-dimethyl-6'-(3''',7''',11''',15'''-tetramethylhexadec-2'''-enyl)]-benzyl}-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (101**)**



In einem 10 ml Einhalsskolben wurden 198 mg (0.28 mmol) **100** in 3 ml dest. THF gelöst und 1ml 1N HCl zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei RT wurde

die Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lösung gequencht. Die Reaktionsmischung wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 3% TBME), worauf 156 mg (89%) **101** als leicht gelbliches Öl erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂ mit 2% TBME): R_f = 0.21.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): zwei Konformere (ca. 1:1); δ = 5.33/5.30 (*s*, 1H, 4-OH); 5.20-5.15 (*m*, 1H, H-8); 3.86 (*d*, ³J_{H23,H23} = 12.4 Hz, 0.5H, H-23); 3.69 (*s*, 1.5H, H-31); 3.67-3.56 (*m*, 2H, 1.5H-7 / 0.5H-23); 3.55-3.43 (*m*, 1H, 0.5H-7 / 0.5 H-23); 3.53 (*s*, 1.5H, H-31); 3.35-3.30 (*m*, 0.5H, H-25); 3,22 (*d*, ³J_{H23,H23} = 12.1 Hz, 0.5H, H-23); 3.14 (*d*×*d*, ³J_{H25,H26} = 7.7 Hz, ³J_{H25,H26} = 6.6 Hz, 1H, H-25); 2.97-2.91 (*m*, 0.5H, H-28); 2.80-2.72 (*m*, 0.5H, H-28); 2.41-2.28 (*m*, 0.5H, H-28); 2.15 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.12-2.02 (*m*, 1H, 1H-26); 2.02-1.86 (*m*, 3H, 2H-10 / 1H-26); 1.99 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 1.83 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.81-1.66 (*m*, 2H, H-27); 1.58-1.46 (*m*, 1H, H-21); 1.46-1.30 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.41 (*s*, 9H, C(33)-(CH₃)₃); 1.30-1.17 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.17-1.10 (*m*, 2H, H-20); 1.10-0.80 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.86 (*d*, ³J_{H-22,H21} = 6.6 Hz, 6H, H-22); 0.83 (*d*, ³J = 6.6 Hz, 6H, C(13/17)-CH₃).

¹³C-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 177 (1C, C-32); 175 (1C, C-29); 153 (1C, C-4); 142 (1C, C-1); 139 (1C, C-9); 128 (1C, C-2); 125 (1C, C-6); 124 (2C, C-3/5); 123 (1C, C-8); 66.0 (1C, C-25); 52.7/52.4 (1C, C-28); 51.7/51.6 (1C, C-31); 49.0/48.8 (1C, C-23); 40.4 (1C, C-10); 39.7 (2C, C-20/C-32); 37.8/37.7/37.6/37.1 (4C, C-12/14/16/18); 33.14/33.06 (2C, C-13/C-17); 29.5 (1C, C-26); 28.3 (1C, C-21); 27.9 (3C, 32-(CH₃)₃); 26.3 (1C, C-7); 25.6/25.2/24.8 (3C, C-

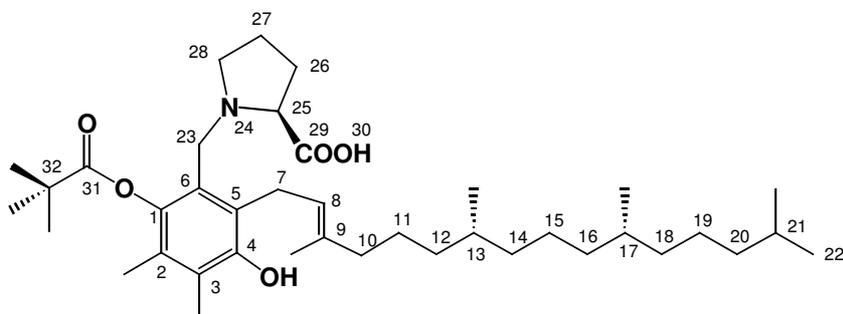
11/15/19); 23.7 (1C, C-27); 23.08/22.98 (2C, C-22); 20.09/20.03 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 16.7 (1C, C(9)-CH₃); 14.9 (1C, C(3)-CH₃); 12.6 (1C, C(2)-CH₃).

MS (FAB): m/z = 642 (43.5%, [M]⁺); 512 (5.6%); 287 (7.0%); 57 (100%).

IR (KBr, ν / cm⁻¹): 3468 (br); 2955 (s); 2929 (s); 2869 (s); 1741 (s); 1602 (w); 1461 (m); 1131 (m).

UV/VIS (CHCl₃): λ_{max} = 244 nm (57%); 284 nm (100%).

Darstellung von (*E*)-(2*S*, 7''''*R*, 11''''*R*)-*N*-{[2'-(2'',2''-Dimethylpropionyloxy)-5'-hydroxy-3',4'-dimethyl-6'-(3''',7''',11''',15'''-tetramethylhexadec-2'''-enyl)]-benzyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure (85**)**



In einem trockenen 100 ml Einhalskolben wurde 550 mg (0.857 mmol, 1Äq.) **101** in 20 ml abs. CH₂Cl₂ und 3 ml abs. THF gelöst. Danach wurde 550 mg

(4.28 mmol, 5Äq.) KOSiMe₃ in einer Portion zugegeben, und die Reaktionsmischung für 5 Minuten im Ultraschallbad bei 30°C behandelt, worauf eine klare orange Lösung erhalten wurde. Diese wurde 4 Stunden bei RT unter Ar gerührt und danach mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet. Die Reaktionsmischung wurde mit 1N HCl auf pH 7 eingestellt und dann dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das feste Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 10% MeOH), worauf 440 mg (82%) **85** als farblose Feststoff erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂ mit 10% MeOH): R_f = 0.25.

Smp: 120-125 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.21-5.05 (*m*, 1H, H-8); 4.0-3.8 (*m*, 1H, H-23); 3.70-3.55 (*m*, 1.5H, H-7); 3.55-3.40 (*m*, 2.5H, 0.5H-7 / 1H-23 / 1H-25); 3.40-3.05 (*m*, 1H, H-28); 2.80-2.60 (*m*, 1H, H-28); 2.30-2.10 (*m*, 1H, H-26); 2.16 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.10-1.99 (*m*, 2H, 2H-10); 1.99 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 1.99-1.88 (*m*, 2H, 1H-26 / 1H-27); 1.83 (*s*, 3H, 9-CH₃); 1.81-1.70 (*m*, 1H, H-27); 1.58-1.46 (*m*, 1H, H-21); 1.46-1.30 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.42 (*s*, 9H, C(31)-(CH₃)₃); 1.30-1.17 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.17-1.10 (*m*,

2H, H-20); 1.10-0.80 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.86 (*d*, $^3J_{H-22,H21} = 6.6$ Hz, 6H, H-22); 0.83 (*d*, $^3J = 6.6$ Hz, 6H, C(13/17)-CH₃).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 177 (1C, C-31); 173 (1C, C-29); 152 (1C, C-4); 142 (1C, C-1); 141 (1C, C-9); 129/127/125/122 (4C, C-2/3/5/6); 121 (1C, C-8); 68/66 (1C, C-25); 55/54 (1C, C-28); 51.0 (1C, C-23); 40.4 (1C, C-10); 39.8 (1C, C-20); 39.7 (1C, C-32); 37.85/37.79/37.70/37.20 (4C, C-12/14/16/18); 33.2/33.1 (2C, C-13/17); 30.1 (1C, C-26); 28.4 (1C, C-21); 27.8 (3C, C(32)-(CH₃)₃); 26.8 (1C, C-7); 25.8/25.2/24.9 (3C, C-11/15/19); 24.7 (1C, C-27); 23.1/23.0 (2C, C-22); 20.14/20.07 (2C, C(13/17)-CH₃); 16.9 (1C, C(9)-CH₃); 13.6 (1C, C(3)-CH₃); 12.9 (1C, C(2)-CH₃).

MS (FAB): *m/z* = 628 (16.2%, [M]⁺); 203 (9.2%); 159 (11.1 %); 116 (8.6%); 57 (100%).

IR (KBr, ν / cm^{-1}): 2927 (s); 2870 (s); 1746 (s); 1638 (s); 1459 (m); 1368 (w); 1319 (w); 1223 (w); 1110 (m).

UV/VIS (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 228$ nm (100%); 288 nm (56%).

EA für C₃₉H₆₅NO₅ (**85**, 627.96 g/mol): berechnet: C 74.60%; H 10.43%; N 2.23%; O 12.74%; gefunden: C 74.68%; H 10.43%; N 2.17%; O 12.80%.

HPLC: NUCLEOSIL 100-5 (Bischoff), SiO₂, CH₃CN mit 15-45% 2-Propanol in 37 Min., 1ml / Min., T = 30°C, 290 nm; *t_R* = 27.5 Min.

Darstellung des Hydrochlorid-Salzes von **85** (**85**·HCl)

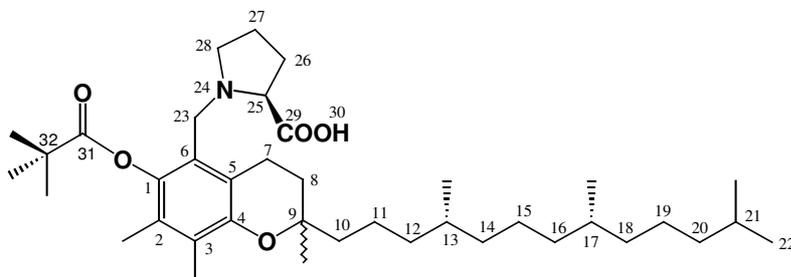
In einem 50 ml Einhalskolben wurden 50 mg (79.6 μmol) **85** in 1.0 ml MeOH gelöst und 1.0 ml 1N HCl zugegeben. Danach wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingedampft. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt. Dann wurde das Hydrochlorid zwecks Wasserentfernung dreimal in Ethanol bzw. dreimal in MeOH gelöst und das Lösungsmittel jeweils am Rotationsverdampfer entfernt. Zum Schluss wurde das Hydrochlorid in Aceton aufgenommen, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und am Hochvakuum entfernt, worauf 52.8g (quantitativ) **85**·HCl als leicht gelblicher Feststoff erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂ mit 10% MeOH): *R_f* = 0.25.

Smp: 67-69 °C.

IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3373 (br) 2927 (s); 2869 (m); 1750 (s); 1458 (m); 1381 (w); 1319 (w); 1245 (m); 1108 (s).

Darstellung von (2*S*, 2'*RS*, 4'''*R*, 8'''*R*)-*N*-{[6'-(2'',2''-Dimethylpropionyloxy)-2',7',8'-trimethyl-2'-(4''',8''',12'''-trimethyltridecyl)]-chroman-5'-ylmethyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure (102**)**



In einem trockenen Einhalskolben wurden 5.57 mg (8.9 μmol , 1Äq.) **85** in 1ml abs. CH_2Cl_2 gelöst und unter Ar 71 μl (7.1 μmol , 0.8 Äq.) einer 0.1 Molaren Lösung SnCl_4 in

CH_2Cl_2 zugegeben. Dann wurde 20 Stunden bei RT unter Ar gerührt. Die Reaktion wurde anschliessend mit ges. NaHCO_3 -Lösung gequencht und die Reaktionsmischung dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mit präoperativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (SiO_2 , CH_2Cl_2 mit 10% MeOH), worauf 4.8 mg (85%) **102** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH_2Cl_2 mit 10% MeOH): $R_f = 0.25$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): Zwei Diastereoisomere; zwei Konformere; $\delta = 4.10\text{-}3.80$ (*m*, 1H, H-23); 3.80-3.55 (*m*, 2H, 1H-25 / 1H-28); 3.55-3.20 (*m*, 1H, 1H-23); 2.95-2.65 (*m*, 3H, 1H-28 / 2H-7); 2.43-2.26 (*m*, 1H, H-26); 2.26-2.13 (*m*, 1H, H-26); 2.10 (*s*, 3H, C(3)- CH_3); 2.00-1.90 (*m*, 1H, H-27); 1.98 (*s*, 3H, C(2)- CH_3); 1.90-1.75 (*m*, 3H, 1H-27 / 2H-8); 1.65-1.53 (*m*, 2H, 2H-10); 1.52 (*sept*, $^3J_{\text{H-21,H-22}} = 6.6$ Hz, 1H, H-21); 1.48-1.35 (*m*, 4H, 2H-11 / 2H-13/17); 1.42 (*s*, 9H, C(32)-(CH_3)₃); 1.35-1.17 (*m*, 8H, 4H-15/19 / 4H-12/14/16/18); 1.25/1.24 (*s*, 3H, 9- CH_3); 1.17-1.10 (*m*, 2H, H-20); 1.10-1.00 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.86 (*d*, $^3J_{\text{H-22,H-21}} = 6.6$ Hz, 6H, H-22); 0.84 (*d*, $^3J = 6.6$ Hz, 6H, C(13/17)- CH_3);

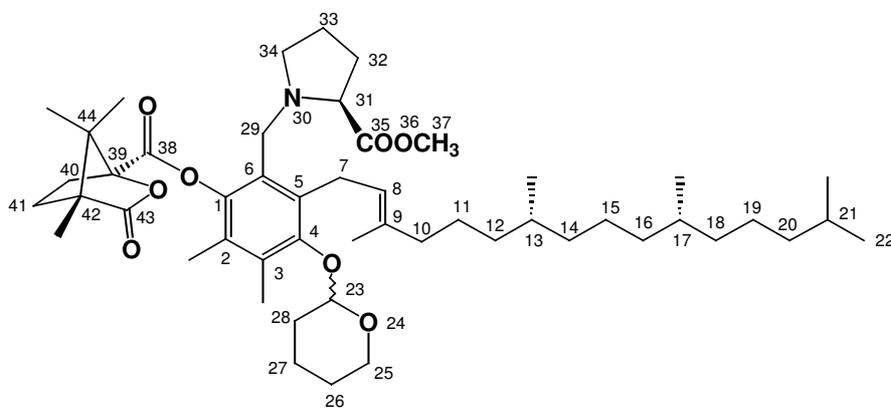
$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 177$ (1C, C-31); 173 (1C, C-29); 150 (1C, C-4); 141 (1C, C-1); 128 (2C, C-2/3); 120.5 (1C, C-6); 118 (1C, C-5); 75.7 (1C, C-9); 68/66 (1C, C-25); 55.0/53.6 (1C, C-28); 50.4 (1C, C-23); 40.7/40.6 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 39.3 (1C, C-32); 37.47/37.46/37.42/37.30 (4C, C-12/14/16/18); 32.8/32.7 (2C, C-13/17); 30.7 (1C, C-8); 29.7/29.6 (1C, C-26); 28.0 (1C, C-21); 27.5 (3C, C(32)-(CH_3)₃); 24.8/24.5 (2C, C-15/19); 24.6 (1C, C-27); 23.9 (1C, C(9)- CH_3); 22.7/22.6 (2C, C-22); 20.9 (1C, C-11); 20.3/20.2 (1C, C-7); 19.8/19.7 (2C, C(13/17)- CH_3); 13.1 (1C, C(2)- CH_3); 12.2 (1C, C(3)- CH_3);

MS (FAB): $m/z = 628$ (12.0%, $[M]^+$); 582 (7.4%); 512 (6.6%); 249 (9.4%); 165 (32.3 %); 57 (100%).

UV/VIS (MeOH): $\lambda_{\max} = 216$ nm (100%); 294 nm (21%).

HPLC: NUCLEOSIL 100-5 (Bischoff), SiO_2 , CH_3CN mit 15-45% 2-Propanol in 37 Min., 1ml / Min., $T = 30^\circ\text{C}$, 290 nm; $t_{R1} = 34$ Min.; $t_{R2} = 36$ Min. (zwei Diastereoisomere; 15% *de*).

Darstellung von (*E*)-(1''''*S*, 2*S*, 2''*RS*, 4''''*R*, 7''''*R*, 11''''*R*)-*N*-{[3',4'-Dimethyl-5'-(tetrahydropyran-2''-yl)oxy-6'-(3''',7''',11''',15'''-tetramethylhexadec-2''-enyl)]-2'-(4''''',7''''',7'''''-trimethyl-3''''-oxo-2''''-oxa-bicyclo-[2.2.1]heptan-1''''-carbonyloxy)-benzyl}-pyrrolidin-2-carbonsäuremethyl-ester (107**):**



In einem trockenen Einhalskolben wurden 800 mg (1.25 mmol, 1 Äq.) **99** in 50 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst und 465 mg (3.74 mmol, 3 Äq.) DMAP sowie 810 mg (3.74 mmol, 3 Äq.) (-)-Camphanoylchlorid zugegeben. Dann wurde für 2 Stunden bei RT unter Ar gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung gequench und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , CH_2Cl_2 mit 1% MeOH), worauf 985 mg (96%) **107** als farbloses Öl erhalten wurde.

DC (CH_2Cl_2 mit 1% MeOH): $R_f = 0.19$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): Zwei Konformere (ca. 1:1); $\delta = 5.02/5.01$ (*m*, 1H, H-8); 4.75-4.67 (*m*, 1H, H-23); 4.05-3.95 (*m*, 1H, H-25); 3.90-3.75 (*m*, 1H, H-29); 3.75-3.50 (*m*, 3H, 1.5H-7 / 1.5 H-37); 3.50-3.36 (*m*, 4H, 0.5 H-7 / 1H-25 / 0.5 H-29 / 0.5 H-31 / 1.5H-37); 3.36-3.28 (*m*, 0.5H, 0.5H-29); 3.22-3.08 (*m*, 0.5H, 0.5H-31); 3.01-2.90 (*m*, 0.5H, 0.5H-34); 2.90-2.74 (*m*, 0.5H, 0.5H-34); 2.64-2.39 (*m*, 2H, 1H-34 / 1H-40); 2.28-2.19 (*m*, 1H, H-40); 2.23 (*s*, 3H, C(3)- CH_3); 2.10-1.98 (*m*, 2H, 1H-32 / 1H-41); 2.03 (*s*, 3H, C(2)- CH_3); 1.98-1.83 (*m*, 6H, 2H-10 / 1H-27 / 1H-28 / 2H-33); 1.83-1.73 (*m*, 3H, 1H-28 / 1H-32 / 1H-41); 1.724/1.721 (*s*, 3H, C(9)-

CH_3); 1.61-1.47 (*m*, 3H, 2H-26 / 1H-27); 1.51 (*sept*, $^3J_{\text{H-21,H-22}} = 6.6$ Hz, 1H, H-21); 1.43-1.28 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.28-1.14 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.16 (*s*, 6H, C(44)- $(\text{CH}_3)_2$); 1.15 (*s*, 3H, C(42)- (CH_3)); 1.14-1.09 (*m*, 2H, H-20); 1.09-0.98 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.86 (*d*, $^3J_{\text{H-22,H-21}} = 6.6$ Hz, 6H, H-22); 0.83 (*d*, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, C(13/17)- CH_3); 0.82 (*d*, $^3J = 6.6$, 3H, C(13/17)- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 178$ (1C, C-38); 174.7 (1C, C-35); 166 (1C, C-43); 153 (1C, C-4); 144 (1C, C-1); 135.3 (1C, C-9); 134.4 (1C, C-5); 131 (1C, C-3); 126.7 (1C, C-2); 123.7 (1C, C-6/8); 123.6 (1C, C-6/8); 104 (1C, C-23); 91.1 (1C, C-39); 65.2 (1C, C-25); 64.6/64.2 (1C, C-31); 55.0 (1C, C-42/44); 54.3 (1C, C-42/44); 52.2/52.1 (1C, C-34); 51.4/51.1 (1C, C-37); 49.2/49.0/48.4 (1C, C-29); 40.0 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.47/37.4/37.3/36.9 (4C, C-12/14/16/18); 32.81/32.74 (2C, C-13 / C-17); 31.4 (C1, C-40); 31.3 (1C, C-28); 29.6/29.3 (1C, C-32); 28.9 (1C, C-41); 28.0 (1C, C-21); 26.0/25.8 (1C, C-7); 25.6 (1C, C-11/15/19); 25.1 (1C, C-26); 24.8/24.5 (2C, C-11/15/19); 23.3/23.0 (1C, C-33); 22.7/22.6 (2C, C-22); 21.3/21.2 (1C, C-27); 19.75/19.73 (2C, C(13)- CH_3 / C(17)- CH_3); 17.1/16.9 (2C, C(44)- $(\text{CH}_3)_2$); 16.4 (1C, C(9)- CH_3); 14.6 (1C, C(3)- CH_3); 13.81/13.77 (1C, C(2)- CH_3); 9.74 (1C, C(42)- CH_3).

MS (ESI-MS): $m/z = 860.4$ (9%, $[\text{M}+\text{K}^+]$); 844.5 (100%, $[\text{M}+\text{Na}^+]$); 822.5 (38%, $[\text{M}+\text{H}^+]$).

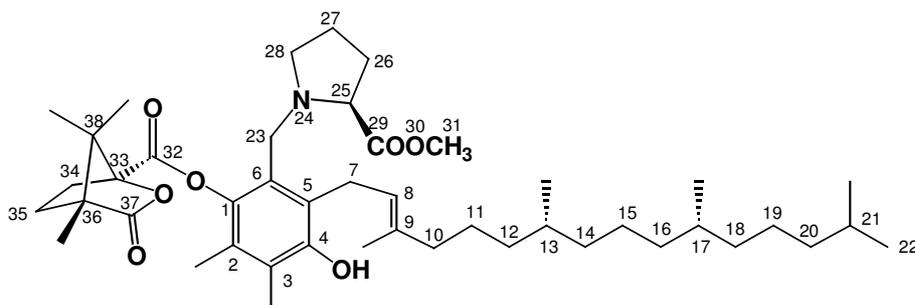
MS (MALDI-TOF): $m/z = 823.3$ (100%, $[\text{M}+\text{H}^+]$); 737.3 (25%, $[\text{M}^+-\text{THP}]$).

UV/VIS (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} = 231$ nm (100%); 270 nm (16%).

IR (NaCl , ν / cm^{-1}): 2924 (*s*), 2862 (*m*); 1797 (*s*); 1751 (*s*); 1458 (*m*); 1381 (*w*); 1205 (*w*); 1165 (*m*); 1034 (*m*).

EA für $\text{C}_{50}\text{H}_{79}\text{NO}_8$ (**107**, 822.17 g/mol): berechnet: C 73.04%; H 9.68%; N 1.70%; gefunden: C 72.98%; H 9.65%; N 1.80%.

Darstellung von (E)-(1''''S, 2S, 4''''R, 7''R, 11''R)-N-[[3'-Hydroxy-4',5'-Dimethyl-2'-(3'',7'',11'',15''-tetramethylhexadec-2''-enyl)]-6'- (4''',7''',7'''-trimethyl-3'''-oxo-2'''-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1'''-carbonyloxy)-benzyl]-pyrrolidin-2-carbonsäuremethyl-ester (107a**)**



In einem Einhalskolben wurden unter Argon 190 mg (0.23 mmol) **107** in 15 ml THF gelöst und 5 ml 1N HCl

zugegeben. Nach 1.5 Stunden Rühren bei RT unter Argon wurde die Reaktionsmischung mit

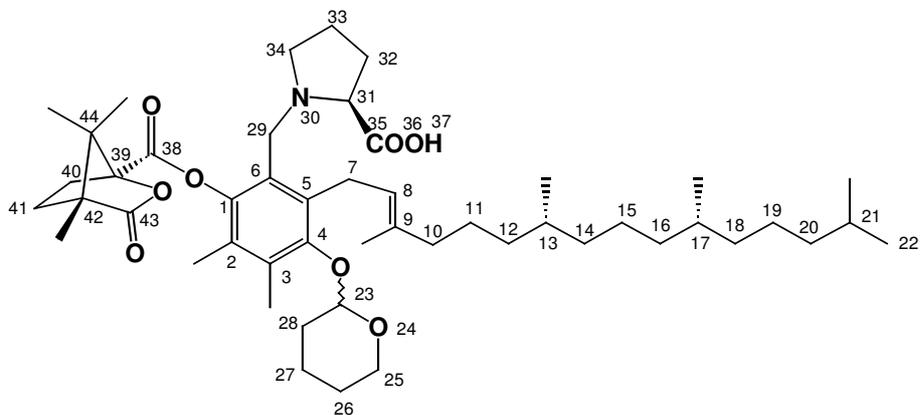
ges. NaHCO₃-Lösung gequench und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 2% MeOH), worauf 145 mg (85%) **107a** als klarer, leicht gelblicher Feststoff erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂ mit 2 % MeOH): R_f = 0.30.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Konformere (ca. 2:3); δ = 5.4 (br, 1H, C(4)-OH); 5.13 (*t*, ³J_{H-8,H-7} = 6.9 Hz 1H, H-8); 3.94-3.80 (*m*, 0.5H, 0.5H-23); 3.76-3.65 (*m*, 2H, 0.5H-23 / 1.5H-31); 3.65-3.44 (*m*, 4H, 2H-7 / 0.5 H-23 / 1.5H-31); 3.44-3.32 (*m*, 0.5H, H-25); 3.32-3.22 (*m*, 0.5H, H-25); 3.22-3.06 (*m*, 0.5H, H-23); 2.95-2.85 (*m*, 0.5H, H-28); 2.85-2.70 (*m*, 0.5H, H-28); 2.62-2.50 (*m*, 1H, H-34); 2.50-2.29 (*m*, 1H, H-28); 2.29-2.18 (*m*, 1H, H-34); 2.16 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.12-1.95 (*m*, 4H, 2H-10 / 1H-26 / 1H-35); 2.03 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 1.95-1.86 (*m*, 1H, H-26); 1.84 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.86-1.65 (*m*, 3H, 2H-27 / 1H-35); 1.52 (*sept*, ³J_{H-21,H-22} = 6.6 Hz, 1H, H-21); 1.44-1.29 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.28-1.18 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.18 (*s*, 3H, C(38)-CH₃); 1.17 (*s*, 3H, C(36)-(CH₃)); 1.166 (*s*, 3H, C(38)-CH₃); 1.15-1.09 (*m*, 2H, H-20); 1.09-0.99 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.86 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.6 Hz, 6H, H-22); 0.83 (*d*, ³J = 6.3 Hz, 6H, 2C(13/17)-CH₃).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃, 273K): Zwei Konformere (ca. 2:3); δ = 178.3/178.1 (1C, C-37); 175 (1C, C-29); 166.5/166.3 (1C, C-32); 151.6/151.5 (1C, C-4); 141.0/140.9 (1C, C-1); 139.25/139.02 (1C, C-9); 126.9/126.6 (1C, C-2); 125.6/125.4 (1C, C-6); 124.8 (1C, C-5); 124.17/124.14 (1C, C-3); 121.7/121.4 (1C, C-8); 91.0/90.9 (1C, C-33); 65.4/64.3 (1C, C-25); 54.9/54.8 (1C, C-36/38); 54.38/54.31 (1C, C-36/38); 52.13/51.97 (1C, C-28); 51.66/51.35 (1C, C-31); 49.6/48.6 (1C, C-23); 40.0 (1C, C-10); 39.2 (1C, C-20); 37.32/37.24/37.17/36.58 (4C, C-12/14/16/18); 32.7 (1C, C-13 / C-17); 32.6 (1C, C-13 / C-17); 31.59/31.40 (1C, C-34); 29.36/29.05 (1C, C-26); 28.89/28.77 (1C, C-35); 27.9 (1C, C-21); 26.1/25.9 (1C, C-7); 25.1 (1C, C-11/15/19); 24.8 (1C, C-11/15/19); 24.6 (1C, C-11/15/19); 23.09/22.74 (1C, C-27); 22.7/22.6 (2C, C-22); 19.68 (1C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 19.62 (1C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 17.25/17.04 (1C, C(38)-CH₃); 16.88 (1C, C(38)-CH₃); 16.20/16.18 (1C, C(9)-CH₃); 13.55/13.39 (1C, C(2)-CH₃); 12.3 (1C, C(3)-CH₃); 9.70/9.66 (1C, C(36)-CH₃);

Darstellung von (1''''S, 2S, 2''RS, 3E, 4''''R, 7''''R, 11''''R)-N-{[3',4'-Dimethyl-5'-(tetrahydropyran-2''-yl)oxy-6'-(3''',7''',11''',15'''-tetramethylhexadec-2''-enyl)]-2'-(4''',7''',7''''-trimethyl-3''''-oxo-2''''-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1''''-carbonyloxy)-benzyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure (108**):**



In einem trockenen Einhalskolben wurden 230 mg (0.28 mmol, 1 Äq.) **107** in 20 ml abs. EtOAc gelöst und 940 mg (7.0 mmol, 25 Äq.) LiI zugegeben. Dann

wurde die Lösung auf 60°C erwärmt und für 8 Stunden unter einem ständigen N₂-Gasstrom gerührt, ohne die Reaktion austrocknen zu lassen. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet und viermal mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt (350 mg) wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 10% MeOH), worauf zwei Fraktionen erhalten wurden:

F1: 160 mg (70%) **108** als farbloses Öl.

F2: 20 mg (10%) einer Mischung aus **108** und **105** als farbloses Öl.

DC (CH₂Cl₂ mit 10% MeOH): R_f = 0.40.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Diastereoisomere; δ = 5.07-4.98 (*m*, 1H, H-8); 4.67 (*t*×*d*, ³J_{H-23,H-28} = 7.4 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, H-23); 4.04-3.95 (*m*, 1H, H-25); 3.95-3.75 (*m*, 2H, 2H-29); 3.75-3.55 (*m*, 2H, 1H-7 / 1H-31); 3.55-3.32 (*m*, 3H, H-7 / H-25 / H-34); 3.03-2.72 (*m*, 1H, H-34); 2.64-2.50 (*m*, 1H, H-40); 2.40-2.10 (*m*, 3H, 2H-32 / 1H-40); 2.24 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.04 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 2.04-1.89 (*m*, 6H, 2H-10 / 1H-27 / 1H-28 / 1H-33 / 1H-41); 1.89-1.73 (*m*, 3H, 1H-28 / 1H-33 / 1H-41); 1.74 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.64-1.52 (*m*, 3H, 2H-26 / 1H-27); 1.51 (*sept*, ³J_{H-21,H-22} = 6.6 Hz, 1H, H-21); 1.45-1.28 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.28-1.14 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 1H-13/17 / 4H-12/14/16/18); 1.17 (*s*, 6H, C(42)-CH₃; C(44)-CH₃); 1.16 (*s*, 3H, C(44)-CH₃); 1.14-1.09 (*m*, 2H, H-20); 1.09-0.98 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.856/0.855 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.6 Hz, 6H, H-22); 0.84 (*d*, ³J = 6.3 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.82 (*d*, ³J = 6.6, 3H, C(13/17)-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.5$ (1C, C-38); 173 (br, 1C, C-35); 165.7 (1C, C-43); 153.2 (1C, C-4); 144 (1C, C-1);); 136.7 (1C, C-9); 134.2 (1C, C-5); 133.8 (1C, C-3); 128.5 (1C, C-2); 122.4 (1C, C-8); 122.3 (1C, C-6); 104.1 (1C, C-23); 91 (1C, C-39); 66.8 (1C, C-31); 65.4 (1C, C-25); 54.9 (1C, C-34); 54.9 (1C, C-42/44); 54.2 (1C, C-42/44); 50.1 (1C, C-29); 39.9 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.47/37.43/37.30/ 36.9 (4C, C-12/14/16/18); 32.8/32.7 (2C, C-13 / C-17); 31.3 (C1, C-28); 31.12/31.10 (1C, C-40); 29.8/29.6 (1C, C-32); 28.7 (1C, C-41); 28.0 (1C, C-21); 26.6/26.5 (1C, C-7); 25.5 (1C, C-11/15/19); 25.0 (1C, C-26); 24.8/24.5 (2C, C-11/15/19); 24.5 (1C, C-33); 22.7/22.6 (2C, C-22); 21.2 (1C, C-27); 19.8 (2C, C(13)- CH_3 / C(17)- CH_3); 17.3 (1C, C(44)- CH_3); 16.8 (1C, C(44)- CH_3); 16.5 (1C, C(9)- CH_3); 14.7 (1C, C(3)- CH_3); 14.15/14.10 (1C, C(2)- CH_3); 9.77 (1C, C(42)- CH_3).

MS (MALDI-TOF): $m/z = 830.4$ (9.1%, $[\text{M}+\text{Na}^+]$); 808.3 (100%, $[\text{M}+\text{H}^+]$); 762.7 (10.3%, $[\text{M}^+-\text{CO}_2]$).

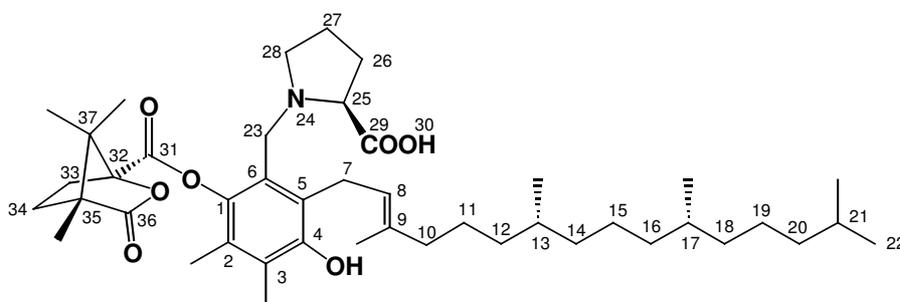
MS (ESI-MS): $m/z^+ = 852.3$ (3.3%, $[\text{M}+2\text{Na}]^+$); 846.3 (15.4%, $[\text{M}+\text{K}]^+$); 830.4 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$); 808.3 (19.8%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

UV/VIS (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}} = 241$ nm (100%); 280 nm (71%).

IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3425 (br); 2950 (s); 2927 (s); 2868 (m); 1798 (s); 1762 (s); 1636 (w); 1458 (m); 1380 (m); 1315 (w); 1262 (m); 1234 (m); 1165 (m); 1097 (m); 1062 (s); 1034 (s); 932 (w); 905 (w).

EA für $\text{C}_{49}\text{H}_{77}\text{NO}_8$ (**108**, 808.15 g/mol): berechnet: C 72.83%; H 9.60%; N 1.73%; gefunden: C 72.64%; H 9.65%; N 1.74%.

Darstellung von (*E*)-(1''''*S*, 2*S*, 4''''*R*, 7''*R*, 11''*R*)-*N*-{[3'-Hydroxy-4',5'-Dimethyl-2'-(3'',7'',11'',15''-tetramethylhexadec-2''-enyl)]-6'-(4''',7''',7'''-trimethyl-3'''-oxo-2'''-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1'''-carbonyloxy)-benzyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure (105**):**



In einem Einhalskolben wurden 130 mg (0.16 mmol) **108** in 10 ml THF gelöst und 3.5 ml 1N HCl zugegeben. Nach 1

Stunde Rühren bei RT unter Ar wurde die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO_3 -Lösung gequench und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt

wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 15% MeOH), worauf 110 mg (95%) **105** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

Smp: 101-107°C.

DC (CH₂Cl₂ mit 10% MeOH): R_f = 0.33.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.0-5.0 (br, ca. 1H, C(4)-OH); 5.10 (*dxd*, ³J_{H-8,H-7} = 6.5 Hz, ³J_{H-8,H-7} = 6.5 Hz, 1H, H-8); 4.00-3.75 (*m*, 2H, 2H-23); 3.70-3.57 (*m*, 1H, H-25); 3.57-3.42 (*m*, 2H, H-7); 3.42-3.30 (*m*, 1H, H-28); 2.98-2.80 (*m*, 1H, H-28); 2.60-2.47 (*m*, 1H, H-33); 2.35-2.18 (*m*, 3H, H-33 / 2H-26); 2.18 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.03 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 2.05-1.92 (*m*, 4H, 2H-10 / H-34 / H-27); 1.82 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.85-1.70 (*m*, 2H, H-27 / H-34); 1.51 (*sept*, ³J_{H-21,H-22} = 6.6 Hz, 1H, H-21); 1.44-1.28 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.28-1.14 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 1H-13/17 / 4H-12/14/16/18); 1.17 (*s*, 3H, C(35)-(CH₃)); 1.17 (*s*, 3H, C(37)-(CH₃)₂); 1.15 (*s*, 3H, C(37)-(CH₃)₂); 1.14-1.09 (*m*, 2H, H-20); 1.09-0.98 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.86 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.6 Hz, 6H, H-22); 0.83 (*d*, ³J = 6.3 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.82 (*d*, ³J = 6.6, 3H, C(13/17)-CH₃).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 178 (1C, C-31); 172.8 (1C, C-29); 166.1 (1C, C-36); 151.8 (1C, C-4); 141.2 (1C, C-1); 140.8 (1C, C-9); 128.2/126.7/125.1/121.0 (4C, C-2/3/5/6); 120.2 (1C, C-8); 90.7 (1C, C-32); 66.5 (1C, C-25); 54.9 (1C, C-35/37); 54.6 (1C, C-28); 54.2 (1C, C-35/37); 50.7 (1C, C-23); 40.0 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.44/37.39/37.33/36.80 (4C, C-12/14/16/18); 32.80/32.69 (2C, C-13 / C-17); 31.3 (1C, C-33); 29.7 (1C, C-26); 28.7 (1C, C-34); 28.0 (1C, C-21); 26.4 (1C, C-7); 25.4 (1C, C-11/15/19); 24.8/24.5 (2C, C-11/15/19); 24.5 (1C, C-27); 22.7/22.6 (2C, C-22); 19.75/19.68 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 17.2/16.8 (2C, C(37)-(CH₃)₂); 16.5 (1C, C(9)-CH₃); 13.8 (1C, C(2)-CH₃); 12.6 (1C, C(3)-CH₃); 9.71 (1C, C(35)-CH₃).

MS (FAB): m/z = 724.5 (100%, [M+H⁺]); 678.7 (15.7%, [M⁺-HCO₂⁻]); 383.1 (11.3%); 203.1 (19.5%); 177.1 (15.1%); 153.1 (16.5%); 116.1 (17.7%); 109.1 (23.5%); 83.0 (34.7%); 70.0 (38.7).

MS (MALDI-TOF): m/z = 762.4 (10%, [M+K⁺]); 746.5 (15%, [M+Na⁺]); 724.2 (100%, [M+H⁺]); 678.5 (35%, [M⁺-HCO₂⁻]).

MS (ESI-MS): m/z⁺ = 762.4 (20%, [M+K⁺]); 746.5 (100%, [M+Na⁺]); 724.2 (10%, [M+H⁺]); 678.5 (4%, [M⁺-HCO₂⁻]); m/z⁻ = 920.4 (10%); 758.4 (62%, [M+Cl⁻]); 722.4 (100%, [M⁻]).

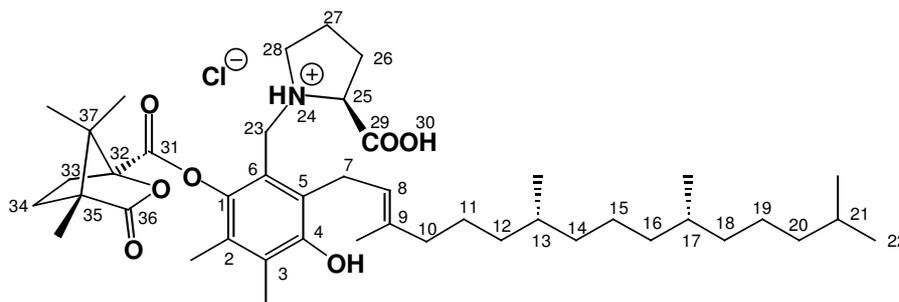
UV/VIS (CHCl₃): λ_{max} = 240 nm (77%); 286 nm (100%).

IR (NaCl, ν / cm⁻¹): 3423 (br); 2956 (s); 2927 (s); 2869 (m); 1795 (s); 1762 (s); 1637 (m); 1458 (m); 1241 (m); 1092 (m).

EA für C₄₄H₆₉NO₇ (**105**, 724.03 g/mol): berechnet: C 72.99%; H 9.61%; N 1.93%; gefunden: C 72.27%; H 9.44%; N 1.94%.

HPLC: NUCLEOSIL 100-5 (Bischoff), SiO₂, CH₃CN mit 15-50% 2-Propanol in 40 Min., 1ml / Min., T = 15°C, 290 nm; t_R = 22.4 Min. (99%).

Darstellung des Hydrochlorid-Salzes von **105** (**105**·HCl)



50 mg (0.07 mmol, 1 Äq.) **105** wurden in 1 ml MeOH gelöst und 0.3 ml 1N HCl zugegeben. Nach 5 Minuten Rühren bei

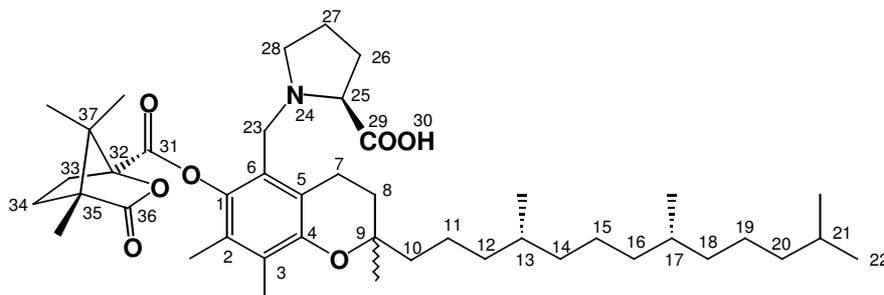
RT unter Argon wurde die Reaktionsmischung mit CH₂Cl₂ verdünnt und die Wasserphase mit Na₂SO₄ entfernt. Anschliessend wurde die Lösung filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, worauf 52 mg (100%) **105**·HCl als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂ mit 10% MeOH): R_f = 0.33.

IR (NaCl, ν / cm⁻¹): 3397 (br); 2954 (s); 2928 (s); 2868 (m); 1798 (s); 1757 (s); 1457 (m); 1242 (m); 1091 (m).

HPLC: NUCLEOSIL 100-5 (Bischoff), SiO₂, CH₃CN mit 15-50% 2-Propanol in 40 Min., 1ml / Min., T = 15°C, 290 nm; t_R = 22.4 Min. (97%).

Darstellung von (1''S, 2S, 2RS, 4''R, 4'''R, 8'''R)-N-([2',7',8'-Trimethyl-6'-(4'',7'',7''-trimethyl-3''-oxo-2''-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1''-carbonyloxy)-2'-(4''',8''',12'''-trimethyl-tridecyl)]-chroman-5'-ylmethyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (**109**)



20.0 mg (0.026 mmol, 1 Äq.) **105**·HCl wurden in 10 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst und unter Argon 131µl (0.131 mmol, 5 Äq.) einer 1.0 M

Lösung von SnCl₄ in CH₂Cl₂ zugegeben. Nach 3 Stunden Rühren bei RT unter Ar wurde die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromato-graphisch gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 10% MeOH), worauf 16 mg (84%) **109** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂ mit 10% MeOH): R_f = 0.33.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Diastereoisomere; δ = 4.00-3.75 (*m*, 2H, 2H-23); 3.70-3.60 (*m*, 1H, H-25); 3.44-3.30 (*m*, 1H, H-28); 3.10-2.90 (*m*, 1H, H-28); 2.90-2.70 (*m*, 2H, 2H-7); 2.58-2.48 (*m*, 1H, H-33); 2.35-2.20 (*m*, 3H, 2H-26 / 1H-33); 2.123/2.120 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.02 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 2.05-1.95 (*m*, 2H, 1H-27 / 1H-34); 1.90-1.75 (*m*, 4H, 1H-27 / 2H-8 / 1H-34); 1.62-1.50 (*m*, 2H, 2H-10); 1.51 (*sept*, ³J_{H-21,H-22} = 6.6 Hz, 1H, H-21); 1.47-1.28 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.26/1.23 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.28-1.19 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 1H-13/17 / 4H-12/14/16/18); 1.176 (*s*, 3H, C(35)-CH₃); 1.166/1.160 (*s*, 3H, C(37)-(CH₃)₂); 1.147/1.137 (*s*, 3H, C(37)-(CH₃)₂); 1.19-1.11 (*m*, 2H, H-20); 1.11-1.01 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.86 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.6 Hz, 6H, H-22); 0.84 (*d*, ³J = 6.3 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.83 (*d*, ³J = 6.6, 3H, C(13/17)-CH₃).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Diastereoisomere; δ = 178 (1C, C-31); 172.2 (1C, C-29); 166.3 (1C, C-36); 150.7 (1C, C-4); 140.5 (1C, C-1); 128.3/127.9/120/118.5 (4C, C-2/3/5/6); 90.7 (1C, C-32); 75.98/75.93 (1C, C-9); 67 (1C, C-25); 54.9 (1C, C-35/37); 54.4 (1C, C-28); 54.2 (1C, C-35/37); 50.36/50.26 (1C, C-23); 40.64/40.46 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.47/37.41/37.30 (4C, C-12/14/16/18); 32.81/32.72/32.70 (2C, C-13 / C-17); 31.4/31.3 (1C, C-33); 30.67/30.56 (1C, C-8); 29.7/29.6 (1C, C-26); 28.75/28.70 (1C, C-34); 28.0 (1C, C-21); 24.8 (1C, C-15/19); 24.6/24.5 (1C, C-27); 24.5 (1C, C-15/19); 23.9/23.7 (1C, C(9)-CH₃); 22.7/22.6 (2C, C-22); 20.98/20.91 (1C, C-11); 20.17/20.10 (1C, C-7); 19.76/19.65/19.63 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 17.20/17.13/16.76 (2C, C(37)-(CH₃)₂); 13.65/13.58 (1C, C(2)-CH₃); 12.4 (1C, C(3)-CH₃); 9.7 (1C, C(35)-CH₃).

MS (ESI-MS): m/z⁺ = 746.4 (100%, [M+Na⁺]); 724.4 (11%, [M+H⁺]); 469.7 (10%, [2M+Na⁺]); m/z⁻ = 1446.0 (74%, [2M⁻]); 836.3 (6%); 758.4 (11%, [M+Cl⁻]); 722.4 (100%, [M⁻]).

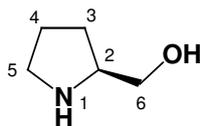
UV/VIS (CHCl₃): λ_{max} = 241 nm (100%); 292 nm (82%).

IR (NaCl, ν / cm⁻¹): 2924 (*s*); 2870 (*m*); 1798 (*s*); 1759 (*s*); 1628 (*m*); 1458 (*m*); 1381 (*w*); 1311 (*w*); 1242 (*m*); 1165 (*m*); 1096 (*m*); 1041 (*w*).

HPLC: NUCLEOSIL 100-5 (Bischoff), SiO₂, CH₃CN mit 15-50% 2-Propanol in 40 Min., 1ml / Min., T = 15°C, 290 nm; t_{R1} = 27.1 Min., t_{R2} = 29.5 Min. (zwei Diastereoisomere).

6.2 Modellverbindungen mit Prolinsulphonsäure als chirale Hilfsgruppe

Darstellung von (S)-Pyrrolidin-2-yl-methanol (**115**)^[131]



In einem trockenen Einhalskolben wurde unter Argon 16.5g (217 mmol, 1.2 Äq.) LiAlH₄ (60% in Öl) in 250 ml abs. THF suspendiert und -10°C gekühlt. Danach wurde langsam in Portionen 25.0 g (217 mmol, 1 Äq.) (S)-Prolin zugegeben und 15 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Anschliessend wurde zur Mischung unter Kühlen mit einem Eisbad nacheinander 18 ml H₂O, 18 ml 15-Prozentige NaOH und erneut 54 ml H₂O zugegeben. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt, worauf ein leicht gelbliches Öl erhalten wurde. Zur Reinigung wurde eine Destillation durchgeführt (62°C, 1mBar), worauf 12.2 g (55%) (S)-Prolinol (**115**) als klares farbloses Öl erhalten wurde. Die analytischen Daten waren identisch mit denjenigen in der Literatur^[131] beschrieben.

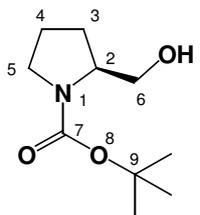
Sdp: 62°C (1mBar).

[α]_D²⁰: +30.2 ± 0.5 (c = 1.0 in Benzol); Lit.,^[164] [α]_D²⁰: +31.0 (c = 1.0 in Benzol).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.54 (d×d, ²J_{H-6,H-6} = 10.2 Hz, ³J_{H-6,H-2} = 3.5 Hz, 1H, H-6); 3.38-3.23 (m, 2H, 1H-2 / 1H-6); 3.23-3.02 (br, 2H, N(1)-H / C(6)-OH); 3.00-2.84 (t, ³J_{H-5,H-4} = 6.4 Hz, 2H, H-5); 1.90-1.60 (m, 3H, 2H-3 / 1H-4); 1.50-1.30 (m, 1H, H-4).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 65.0 (1C, C-6); 60.3 (1C, C-2); 46.7 (1C, C-5); 27.9 (1C, C-3); 26.1 (1C, C-4).

Darstellung von (S)-2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (**116**)^[132]



In einem Einhalskolben wurden 11.7 g (116 mmol, 1 Äq.) (S)-Prolinol (**115**) in 120 ml CH₂Cl₂ gelöst und 120 ml 1 N NaOH zugegeben. Danach wurde 26.5 g (121 mmol, 1.05 Äq.) tert-Butyloxycarbonyl-Anhydrid zugegeben und 16 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Danach wurde die Mischung dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung

wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 3% MeOH), worauf 22.4 g (96%) **116** als weisser Feststoff erhalten wurde. Die analytischen Daten waren identisch mit denjenigen in der Literatur ^[132] beschrieben.

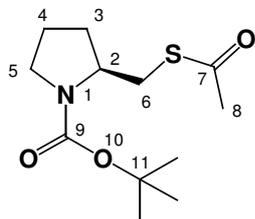
$[\alpha]_D^{20}$: -48.3 ± 0.5 (c = 1.0 in CHCl₃). Lit., ^[132] $[\alpha]_D^{20}$: -47.5 (c = 1.0 in CHCl₃).

DC (CH₂Cl₂ mit 5%MeOH, Ninhydrin-Dip): R_f = 0.35.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): zwei Isomere (ca. 1:1); δ = 4.78/4.76 (s, 1H, C(6)-OH); 4.08-3.89 (m, 1H, H-2); 3.73-3.55 (m, 2H, H-6); 3.55-3.40 (m, 1H, H-5); 3.40-3.27 (m, 1H, H-5); 2.12-1.94 (m, 1H, H-3); 1.94-1.73 (m, 2H, H-4); 1.67-1.54 (m, 1H, H-3); 1.50 (s, 9H, C(9)-(CH₃)₃).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): zwei Isomere (ca. 1:1); δ = 157.4/155.1 (1C, C-7); 80.6 (1C, C-9); 68.0/65.0 (1C, C-6); 60.6/59.2 (1C, C-2); 47.9/47.2 (1C, C-5); 29.1 (1C, C-3/C-4); 28.8 (3C, C(9)-CH₃); 24.4/23.7 (1C, C-3/C-4).

Darstellung von (S)-2-Acetylsulfanylmethyl-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (**117**) ^[133]



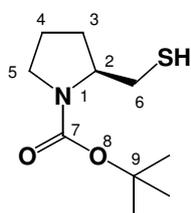
In einem trockenen 1l Einhalskolben wurden 31.5g (120 mmol, 1.15 Äq.) Triphenylphosphin in 300 ml abs. THF gelöst und mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Dann wurden unter Argon 22.2 ml (115 mmol, 1.1 Äq.) DIAD vorsichtig zugegeben, worauf sich ein weisser Niederschlag bildete. Nach beendeter Zugabe wurde die Suspension weitere 30 Minuten bei 0°C unter Argon gerührt und anschliessend 21.0 g (104 mmol, 1 Äq.) **116** sowie 9.2 ml (125 mmol, 1.2 Äq.) Thioessigsäure, beides gelöst in 260 ml abs. THF, langsam zugegeben. Nach 10 Minuten wurde die Lösung klar und es wurde weitere 2 Stunden bei 0°C, sowie 30 Minuten bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann am Rotationsverdampfer vollständig eingedampft. Zur Reinigung wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 0.5% MeOH), worauf 24.3 g (90%) **117** als leicht gelbliches Öl erhalten wurde, das langsam auskristallisiert. Die analytischen Daten waren identisch mit denjenigen in der Literatur ^[136] beschrieben.

DC (CH₂Cl₂ mit 0.5%MeOH, Ninhydrin-Dip): R_f = 0.20.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): zwei Isomere (ca. 1:1); δ = 4.00-3.82 (br, 1H, H-2); 3.49-3.30 (m, 2H, H-6); 3.30-3.22 (m, 1H, H-5); 3.22-3.86 (m, 1H, H-5); 2.34 (s, 3H, H-8); 2.00-1.84 (m, 2H, 2H-3/4); 1.84-1.75 (m, 1H, H-3/4); 1.75-1.65 (m, 1H, H-3/4); 1.46 (s, 9H, C(11)-(CH₃)₃).

MS (ESI/MS): $m/z = 282.1$ (100%, $[M+Na^+]$).

Darstellung von (S)-2-Mercaptomethyl-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (118) ^[134]

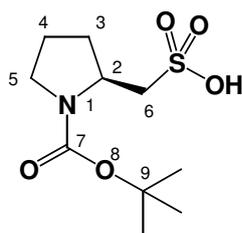


In einem 500 ml Einhalskolben wurden 11.8 g (45.6 mmol, 1 Äq.) **117** in 87 ml MeOH und 30 ml H₂O gelöst und unter Argon 6.93 g (50.2 mmol, 1.1 Äq.) K₂CO₃ zugegeben. Die trübe Lösung wurde 1.5 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Danach wurde das MeOH am Rotationsverdampfer weitgehend entfernt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, worauf 8.9g (89%) rohes **118** als leicht gelbliches Öl erhalten wurde, das langsam auskristallisierte. Es wurde keine Reinigung durchgeführt, da das Produkt leicht durch Sauerstoff oxidiert wird.

DC (CH₂Cl₂ mit 2%MeOH, Ninhydrin-Dip): R_f = 0.85.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.87$ (br, 1H, H-2); 3.53-3.30 (*m*, 2H, 1H-5 / 1H-6); 3.00-2.70 (br, 1H, H-5); 2.65-2.52 (*m*, 1H, H-6); 2.11-1.74 (*m*, 4H, 2H-3 / 2H-4); 1.49 (*s*, 9H, C(11)-(CH₃)₃); 1.28 (*t*, ³*J* = 8.7 Hz, 1H, C(6)-SH).

Darstellung von (S)-2-Sulphomethyl-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (119)



In einem 1l Einhalskolben wurden 10.8g (49.7 mmol, 1 Äq.) **118** in 300 ml MeOH gelöst und unter Kühlen mit einem Eisbad 32 ml (188 mmol, 3.8 Äq.) 39-prozentige Peressigsäure in Essigsäure zugegeben. Danach wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde zur Reaktionsmischung soviel ges. NaHSO₃-Lösung zugegeben, bis keine Peroxide mehr nachgewiesen werden konnten (Peroxid Test). Die Mischung wurde mit NaHCO₃ auf pH 6-7 eingestellt und am Rotationsverdampfer vollständig eingedampft. Zur Reinigung wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt (SiO₂, CH₃CN mit 10-15% MeOH), worauf 7.0 g (53%) **119** als weisser Feststoff erhalten wurde.

$[\alpha]_D^{20}$: $-15.9^\circ \pm 0.5^\circ$ (c = 0.5 in H₂O).

DC (CH₃CN mit 15%MeOH, Ninhydrin-Dip): R_f = 0.43.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): Zwei Isomere (ca. 1:1); $\delta = 4.08$ (*m*, 1H, H-2); 3.24 (*m*, 2H, H-5); 3.23 (*dxd*, ²*J*_{H-6,H-6} = 13.7 Hz, ³*J*_{H-6,H-2} = 2.2 Hz, 1H, H-6); 2.85 (*dxd*, ²*J*_{H-6,H-6} = 13.7 Hz, ³*J*_{H-}

$_{6,H-2} = 10.5$ Hz, 1H, H-6); 2.09-1.93 (*m*, 2H, 2H-3/4); 1.93- 1.76 (*m*, 2H, H-3/4); 1.40 (*s*, 9H, C(9)-(CH₃)₃).

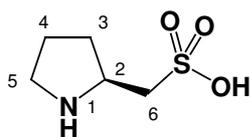
¹³C-NMR (400 MHz, D₂O): Zwei Isomere (ca. 1:1); $\delta = 156.4$ (1C, C-7); 82.1 (1C, C-9); 54.6 (1C, C-6); 54.1/53.4 (1C, C-2); 46.9/46.2 (1C, C-5); 30.4/29.9 (1C, C-3); 28.2 (3C, C(9)-CH₃); 23.1/22.8 (1C, C-4).

MS: (ESI-MS): $m/z^- = 551.3$ (16.9%, [2M+Na⁺]⁻); 296.2 (10.6%); 264.2 (100%, [M]⁻); 164.2 (10.4%).

IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3440 (br); 2976 (*s*); 1697 (*s*); 1651 (*s*); 1439 (*s*); 1402 (*s*); 1366 (*m*); 1245 (*s*); 1171 (*s*); 1059 (*m*).

EA für C₁₀H₁₈KNO₅S (Kaliumsalz von **119**, 303.42 g/mol): berechnet: C 39.58%; H 5.98%; N 4.62%; gefunden: C 39.85%; H 5.98%; N 4.33%.

Darstellung von (S)-Pyrrolidin-2-yl-methansulphonsäure (**129**)



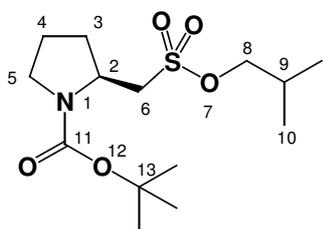
In einem trockenen Einhalskolben wurden 130 mg (0.45 mmol, 1 Äq.) **119** in 5 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst und 350 μ l (4.52 mmol, 10 Äq.) TFA zugegeben. Danach wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Anschliessend wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer und Hochvakuum eingedampft. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt auf zuvor mit H₂O gewaschenem Amberlit IR-120 (H⁺-Form, 1.9 mmol/ml nass) aufgetragen und mit H₂O eluiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden 70 mg (93%) **129** als weisser Feststoff erhalten. Die Analytischen Daten waren identisch mit denjenigen in der Literatur^[165] beschrieben.

¹H-NMR (250 MHz, D₂O): $\delta = 9.2$ -8.7 (br, 1H, N(1)-H); 8.7-8.1 (br, 1H, N(1)-H); 3.93-3.77 (*m*, 1H, H-2); 3.34-3.15 (*m*, 4H, 2H-5 / 2H-6); 2.34-2.18 (*m*, 1H, 1H-3/4); 2.10-1.80 (*m*, 2H, H-3/4); 1.80-1.62 (*m*, 1H, H-3/4).

MS (ESI-MS): $m/z^+ = 165.9$ (100%, [M]⁺); 187.9 (87%, [M+Na⁺]⁺); 209.9 (25%, [M+2Na⁺]⁺).

Darstellung von (S)-2-Isobutoxysulphonylmethyl-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (120)



Herstellung des Tetrabutylammoniumsalzes von 119:

In einem 250 ml Einhalskolben wurden 3.10g (11.7 mmol, 1 Äq.) **119** in 30 ml MeOH gelöst und 9.35g (11.7 mmol, 1 Äq.) Tetrabutylammoniumhydroxid zugegeben. Nach 5 Minuten wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingedampft, worauf ein dunkelgelbes Öl erhalten wurde. Dieses wurde für 2 Stunden am Hochvakuum getrocknet. Das so erhaltene rohe Tetrabutylammoniumsalz von **119** wurde direkt für die Veresterung weiterverwendet.

Veresterung zu 120:

Das oben dargestellte Tetrabutylammoniumsalz von **119** wurde in 120 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst und unter Kühlen mit einem Eisbad vorsichtig 2.0 ml DMF sowie 2.30 g (7.71 mmol, 0.66 Äq.) Triphosgen zugegeben. Dann wurde die Reaktionsmischung 60 Minuten bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Anschliessend wurde unter erneutem Kühlen mit einem Eisbad 15 ml DBU in 15 ml Isobutanol langsam zugetropft und 45 Minuten bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung gequench und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 0.5% MeOH), worauf 2.50 g (67%) **120** als klares farbloses Öl erhalten wurde das langsam auskristallisierte.

DC (CH₂Cl₂ mit 1.5% MeOH, Ninhydrin-Dip): R_f = 0.76.

[α]_D²⁰: -35.3 ± 0.5 (c = 1.0 in CHCl₃).

Smp: 37-38°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Zwei Isomere (ca. 1:1); δ = 4.22 (m, 1H, H-2); 4.15-3.96 (m, 2H, H-8); 3.84 (d, ²J_{H-6,H-6} = 12.5 Hz, 0.5H, H-6); 3.59 (d, ²J_{H-6,H-6} = 12.5 Hz, 0.5H, H-6); 3.44-3.28 (m, 2H, H-5); 3.00 (d×d, ²J_{H-6,H-6} = 12.5 Hz, ³J_{H-6,H-2} = 12.5 Hz, 1H, H-6); 2.24-2.10 (m, 2H, 2H-3); 2.05 (sept, ³J_{H-9,H-10} = 6.6 Hz, 1H, H-9); 1.95- 1.81 (m, 2H, H-4); 1.49/1.47 (s, 9H, C(13)-(CH₃)₃); 1.00 (d, ³J_{H-10,H-9} = 6.6 Hz, 6H, H-10).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): Zwei Isomere (ca. 1:1); δ = 158 (1C, C-11); 82.0 (1C, C-13); 76.5/75.6 (1C, C-8); 53.7/53.4 (1C, C-6); 52.2 (1C, C-2); 46.9/46.6 (1C, C-5); 31.0/30.2 (1C,

C-3); 28.9/28.7 (3C, C(13)-CH₃); 28.7 (1C, C-9); 24.0/23.4 (1C, C-4); 19.10/19.07 (2C, 2C-10);

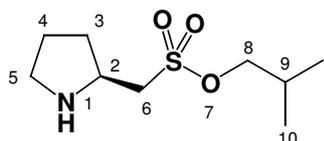
MS (FAB): $m/z = 322$ (25.8%, [M+H⁺]); 266 (82.7%); 210 (47.2%); 192 (20.5%); 166 (75.4%); 70 (34.4%); 57 (100%); 41 (24.3%).

MS (ESI-MS): $m/z = 344.1$ (100%, [M+Na⁺]); 288.2 (4.9%).

IR (NaCl, ν / cm^{-1}): 2977 (m); 2880 (w); 1687 (s); 1396 (s); 1368 (m); 1166 (s); 1122 (m); 974 (w); 945 (w).

EA für C₁₄H₂₇NO₅S (**120**, 321.44 g/mol): berechnet: C 52.31%; H 8.47%; N 4.36%; gefunden: C 52.22%; H 8.23%; N 4.23%.

Darstellung von (S)-Pyrrolidin-2-yl-methansulphonsäure-isobutylester (**113**)



In einem 100 ml Einhalskolben wurden 2.49g (7.75 mmol, 1 Äq.) **120** in 40 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst und 6.0 ml (78.4 mmol, 10 Äq.) TFA zugegeben. Nach 90 Minuten wurde die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt über Kieselgel filtriert (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 10% MeOH), worauf 1.63 g (95%) **113** als gelbes, leicht trübes Öl erhalten wurde. Das Produkt konnte nicht lange aufbewahrt werden, da dieses langsam durch Auto-Alkylierung der Aminfunktion am Prolinring zu Prolinsulphonsäure zerfällt (kristalliner Niederschlag im Öl).

DC (CH₂Cl₂ mit 1.5% MeOH, Ninhydrin-Dip): R_f = 0.15.

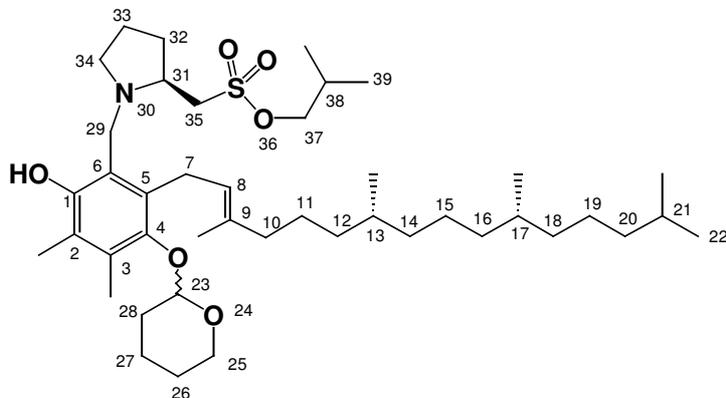
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.04$ ($d \times d$, $^3J_{H-8,H-9} = 6.5$ Hz, $^4J_{H-8,H-10} = 1.5$ Hz, 2H, H-8); 3.63 (*quin*, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, H-2); 3.24 (*d*, $^3J = 6.5$ Hz, 2H, H-6); 3.03 (*m*, 1H, H-5); 2.94 (*m*, 1H, H-5); 2.30 (*br*, 1H, N(1)-H); 2.10-1.98 (*m*, 2H, 2H-3); 1.88- 1.72 (*m*, 2H, H-4); 1.55-1.47 (*m*, 1H, H-9); 0.98 (*d*, $^3J_{H-10,H-9} = 6.6$ Hz, 6H, H-10).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 76.0$ (1C, C-8); 56.4 (1C, C-6); 53.6 (1C, C-2); 46.5 (1C, C-5); 31.6 (1C, C-3); 28.7 (1C, C-9); 24.6 (1C, C-4); 19.07 (1C, C-10); 19.06 (1C, C-10).

MS (FAB): $m/z = 278$ (61.2%, [M+Isobutyl]⁺); 234 (49.3%); 222 (100%, [M+H⁺]); 178 (35.1%); 166 (65.9%, [M-Isobutyl]⁺); 70 (28.2%); 41 (20.4%).

MS (ESI-MS): $m/z = 244.1$ (22.1%, [M+Na⁺]); 234.1 (51.3%); 222.1 (100%, [M+H⁺]); 166.2 (62.1%, [M-Isobutyl]⁺).

Darstellung von (*E*)-(2*S*, 2''*RS*, 7'''*R*, 11'''*R*)-{1-[2'-Hydroxy-3',4'-dimethyl-5'-(tetrahydropyran-2''-yl)oxy-6'-(3''',7''',11''',15'''-tetramethylhexadec-2'''-enyl)]-benzyl}-pyrrolidin-2-yl}-methansulphonsäure-isobutylester (121**)**



In einem 25 ml Einhalskolben wurde zu 1.17 g (5.27 mmol, 10 Äq.) **113** 0.46 ml (5.82 mmol, 11 Äq.) einer 35-prozentige Formalde-hydlösung zugegeben und bei 60°C für 20 Minuten unter einem N₂-Gasstrom gerührt, um das Wasser zu entfernen.

Dann wurde 270 mg (0.529 mmol, 1 Äq.) **88** gelöst in 1 ml MeOH zugegeben und für 10 Minuten unter einem N₂-Gasstrom bei 50°C gerührt. Anschliessend wurde für weitere 2 Tage unter Argon bei 50°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung gequench und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt (SiO₂, CH₂Cl₂), worauf 321 mg (80%) **121** als klares farbloses Öl erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂, Cer-Dip): R_f = 0.24.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Konformere (1:1); δ = 10.95 (*s*, 1H, C(1)-OH); 5.02/5.01 (*d*×*d*, ³J_{H-8,H-7} = 6.2 Hz, ³J_{H-8,H-7} = 6.2 Hz, 1H, H-8); 4.63-4.59 (*m*, 1H, H-23); 4.04-3.97 (*m*, 1H, H-25); 3.95/3.92 (*d*, ³J_{H-29,H-29} = 13.5 Hz, 1H, H-29); 3.91-3.86 (*m*, 2H, H-37); 3.71/3.68 (*d*, ³J_{H-29,H-29} = 13.5 Hz, 1H, H-29); 3.52 (*d*×*d*, ³J_{H-7,H-7} = 15.7 Hz, ³J_{H-7,H-8} = 6.2 Hz, 0.5H, 0.5 H-7); 3.49-3.45 (*m*, 1H, H-35); 3.44-3.25 (*m*, 1.5H, 0.5H-7 / 1H-25); 3.34 (*d*×*d*, ³J_{H-7,H-7} = 15.8 Hz, ³J_{H-7,H-8} = 5.0 Hz, 0.5H, 0.5H-7); 3.24 (*d*×*d*, ³J_{H-7,H-7} = 15.7 Hz, ³J_{H-7,H-8} = 6.2 Hz, 0.5H, 0.5H-7); 3.12-3.02 (*m*, 3H, 1H-31 / 1H-34 / 1H-35); 2.39-2.32 (*m*, 1H, H-34); 2.32-2.25 (*m*, 1H, H-32); 2.206/2.197 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.12 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 2.01-1.86 (*m*, 6H, 2H-10 / 1H-27 / 1H-28 / 1H-32 / 1H-38); 1.86-1.75 (*m*, 3H, 1H-28 / 2H-33); 1.73 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.63-1.47 (*m*, 4H, 2H-26 / 1H-27 / 1H-21); 1.42-1.33 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.33-1.18 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.18-1.00 (*m*, 6H, 2H-20 / 4H-12/14/16/18); 0.95/0.94 (*d*, ³J_{H-38,H-39} = 6.6 Hz, 6H, H-39); 0.86 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.6 Hz, 6H, H-22); 0.83 (*d*, ³J = 6.3 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.82 (*d*, ³J = 6.6 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): Zwei Konformere (1:1); $\delta = 152.2$ (1C, C-1); 146.8/146.9 (1C, C-4); 135.5/135.2 (1C, C-9); 130.53/130.48 (1C, C-3/5); 130.25/130.16 (1C, C-3/5); 123.7/123.5 (1C, C-8); 122.36/122.32 (1C, C-2); 117.5/117.3 (1C, C-6); 104.23/104.10 (1C, C-23); 75.85/75.82 (1C, C-37); 65.38/65.27 (1C, C-25); 60.06/60.00 (1C, C-31); 53.91/53.88 (1C, C-35); 53.81/53.70 (1C, C-29); 53.45/53.42 (1C, C-34); 39.98/39.97 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.47/37.43/37.40/37.30/36.92 (4C, C-12/14/16/18); 32.82/32.77 (2C, C-13/17); 31.3 (1C, C-28); 31.2 (1C, C-32); 28.26/28.25 (1C, C-38); 28.0 (1C, C-21); 26.0/25.8 (1C, C-7); 25.6 (1C, C-11/15/19); 25.2 (1C, C-26); 24.8/24.5 (2C, C-11/15/19); 22.74/22.68 (1C, C-33); 22.7/22.6 (2C, C-22); 21.4/21.3 (1C, C-27); 19.75/19.71 (2C, C(13)- CH_3 / C(17)- CH_3); 18.63/18.62 (2C, C-39); 16.52/16.47 (1C, C(9)- CH_3); 14.2 (1C, C(3)- CH_3); 11.9 (1C, C(2)- CH_3).

MS (FAB): $m/z = 734.5$ (18.0%, $[\text{M}+\text{H}^+]$); 649.4 (8.1%); 428.4 (11.0%); 222.2 (50.6%); 203.2 (36.1%); 166.2 (88.3%); 85.1 (100%); 57.1 (36.8%).

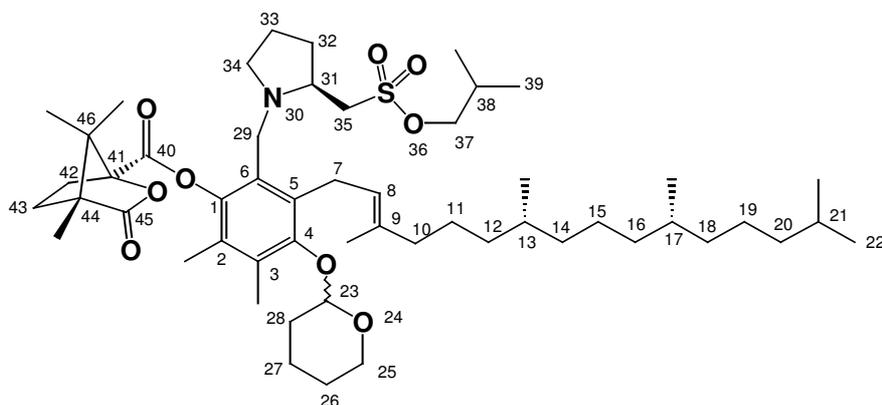
MS (MALDI-TOF): $m/z = 734.3$ (100%, $[\text{M}+\text{H}^+]$); 648.2 (46%, $[\text{M}-\text{THP}]^+$); 597.3 (17%); 510.4 (19%).

UV/VIS (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} = 229$ nm (100%); 290 nm (32%).

IR (NaCl , ν / cm^{-1}): 3683 (w); 2955 (s); 2929 (s); 2875 (m); 1606 (w); 1463 (m); 1360 (s); 1173 (m); 1034 (m); 973 (w); 947 (w).

EA für $\text{C}_{43}\text{H}_{75}\text{NO}_6\text{S}$ (**121**, 734.14 g/mol): berechnet: C 70.35%; H 10.30%; N 1.91%; gefunden: C 70.44%; H 10.25%; N 1.97%.

Darstellung von (*E*)-(1*S*, 2''*S*, 2'''*RS*, 4*R*, 7''''*R*, 11''''*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo-[2.2.1]heptan-1-carbonsäure 2''-(2''-isobutoxysulphonylmethyl-pyrrolidin-1''-ylmethyl)-5',6'-dimethyl-4'-(tetrahydropyran-2'''-yloxy)-3'-(3''''',7''''',11''''',15'''''-tetramethylhexadec-2'''''-enyl)-phenylester (122**)**



In einem 100 ml Einhalskolben wurden 180 mg (0.245 mmol, 1 Äq.) **121** in 15 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst und 160 mg (0.736 mmol, 3 Äq.) (-)-Camphanoyl-chlorid sowie 90 mg (0.736

mmol, 3 Äq.) DMAP zugegeben. Anschliessend wurde eine Stunde bei RT unter Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 2% MeOH), worauf 220 mg (98%) **122** als klares farbloses Öl erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂, Cer-Dip): R_f = 0.13.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 275K): Zwei Konformere (1:1); δ = 5.06-4.94 (*m*, 1H, H-8); 4.75-4.63 (*m*, 1H, H-23); 4.05-3.91 (*m*, 2H, 1H-25 / 1H-37); 3.91-3.81 (*m*, 1H, H-29); 3.80-3.54 (*m*, 3H, 2H-7 / 1H-37); 3.54-3.34 (*m*, 3H, 1H-25 / 1H-29 / 1H-35); 3.17-2.92 (*m*, 3H, 1H-31 / 1H-34 / 1H-35); 2.80-2.50 (*m*, 2H, 1H-32 / 1H-42); 2.32-2.18 (*m*, 2H, 1H-34 / 1H-42); 2.24/2.23 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.18-1.95 (*m*, 3H, 1H-32 / 1H-38 / 1H-43); 2.020/2.017 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 1.95-1.74 (*m*, 8H, 2H-10 / 1H-27 / 2H-28 / 1H-32 / 1H-33 / 1H-43); 1.74-1.45 (*m*, 5H, 1H-21 / 2H-26 / 1H-27 / 1H-33); 1.71 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.42-1.33 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.33-1.18 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.18-1.07 (*m*, 9H, 6H-C(46)-(CH₃)₂ / C(44)-CH₃); 1.07-0.98 (*m*, 6H, 2H-20 / 4H-12/14/16/18); 0.98-0.92 (*m*, 3H, H-39); 0.90-0.86 (*m*, 3H, H-39); 0.85 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.7 Hz, 6H, H-22); 0.82 (*d*, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.81 (*d*, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃, 275K): Zwei Konformere (1:1); δ = 178.5/178.4 (1C, C-45); 165.8 (1C, C-40); 152.5/152.1 (1C, C-4); 144.7/144.2 (1C, C-1); 133.7 (1C, C-9); 131.5 (1C, C-5); 128.0 (1C, C-2/3); 127.2/127.1 (1C, C-2/3); 123.6/123.2 (1C, C-8); 117 (1C, C-6); 104.2/104.1 (1C, C-23); 91.3/90.8 (1C, C-41); 75.9/75.4 (1C, C-37); 65.4/65.3 (1C, C-25); 59.0/58.1 (1C, C-31); 55.8/55.6 (1C, C-34); 55.6 (1C, C-44/46); 55.1 (1C, C-44/46); 53.5/53.2 (1C, C-35); 50.09 (1C, C-29); 39.9 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.5/37.30/37.0/36.8 (4C, C-12/14/16/18); 32.85/32.77 (2C, C-13/17); 31.3 (1C, C-42); 31.2 (2C, C-28/32); 28.9/28.8 (1C, C-43); 28.3/28.1 (1C, C-38); 28.0 (1C, C-21); 26.1/26.0 (1C, C-7); 25.55/25.47 (1C, C-11/15/19); 25.1 (1C, C-26); 24.9/24.5 (2C, C-11/15/19); 22.8 (1C, C-33); 22.7 (2C, C-22); 21.3 (1C, C-27); 19.8 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 18.79/18.68 (2C, C-39); 17.3/16.9 (2C, C(46)-(CH₃)₂); 16.7/16.6 (1C, C(9)-CH₃); 14.7/14.6 (1C, C(3)-CH₃); 14.1/13.8 (1C, C(2)-CH₃); 9.9/9.8 (1C, C(44)-CH₃).

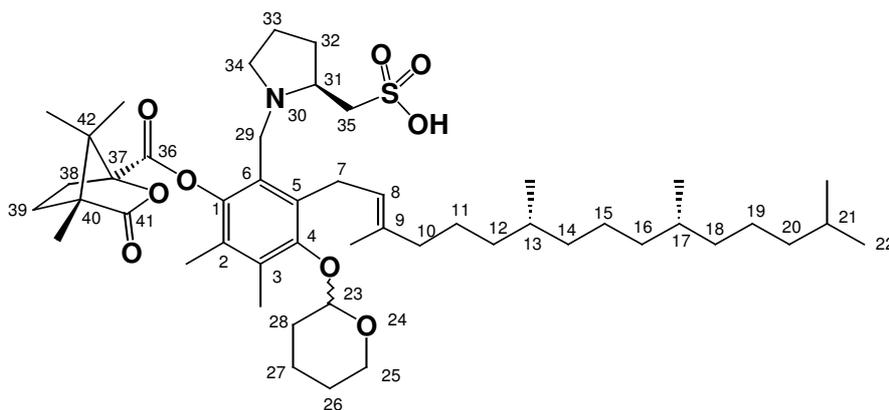
MS (ESI-MS): m/z = 914.6 (100%, [M+H⁺]); 936.5 (18%, [M+Na⁺]).

MS (MALDI-TOF): m/z = 914.6 (100%, [M+H⁺]); 828.5 (19%, [M-THP]⁺).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 230 nm (100%); 279 nm (12%).

IR (NaCl, ν / cm^{-1}): 2924 (s); 2870 (m); 1798 (s); 1751 (m); 1458 (m); 1366 (s); 1265 (w); 1165 (m); 1034 (m); 978 (w); 941 (w).

Darstellung von (E)-(1S, 2''S, 2''''RS, 4R, 7''''R, 11''''R)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo-[2.2.1]heptan-1-carbonsäure 2',3'-dimethyl-6'-(2''-sulphomethyl-pyrrolidin-1''-ylmethyl)-4'-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-5'-(3''''',7''''',11''''',15'''''-tetramethylhexa-dec-2''''-enyl)-phenylester (123)

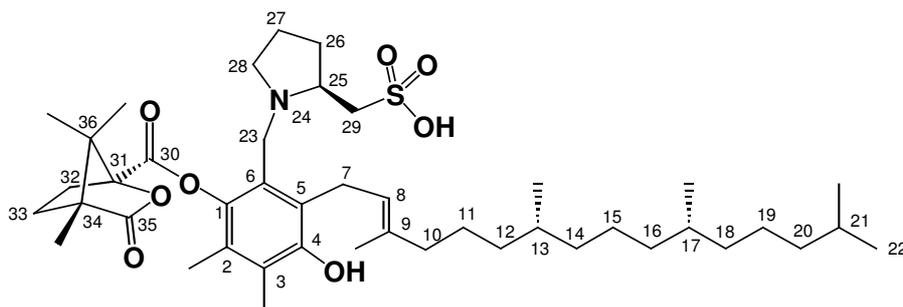


In einem 100 ml Einhalskolben wurden 220 mg (0.24 mmol, 1 Äq.) **122** in 25 ml EtOAc (HPLC-Qualität) gelöst und 250 mg (1.89 mmol, 8 Äq.) Lithiumiodid zugege-

ben. Danach wurde 16 Stunden bei 40°C unter Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann mit ges. NaHCO_3 -Lösung gequench und dreimal mit CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Eine Reinigung mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , CH_2Cl_2 mit 7% MeOH), zeigte, dass nach der Reaktion eine Mischung aus 130 mg (65%) **123** und 18 mg (10%) **112** als farbloses Öl erhalten wurde. Die Mischung wurde direkt für die nächste Reaktion weiterverwendet.

DC (CH_2Cl_2 mit 10% MeOH, Cer-Dip): $R_f = 0.45$.

Darstellung von (E)-(1S, 2''S, 4R, 7''''R, 11''''R)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo-[2.2.1]heptan-1-carbonsäure 4'-hydroxy-2',3'-dimethyl-6'-(2''-sulphomethyl-pyrrolidin-1''-ylmethyl)-5'-(3''''',7''''',11''''',15'''''-tetramethylhexadec-2''''-enyl)-phenylester (112)



In einem 25 ml Einhalskolben wurden 107 mg (0.125 mmol, 1 Äq.) **123** in 6 ml THF gelöst und 2 ml 1N HCl zugegeben.

Danach wurde eine Stunden bei RT unter Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann mit ges. NaHCO₃-Lösung gequench und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 7% MeOH), worauf 86 mg (90%) **112** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂ mit 10% MeOH, Cer-Dip): R_f = 0.35.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 10.5 (br, 1H, N(24)-H); 5.95 (br, 1H, C(4)-OH); 5.20-5.10 (*m*, 1H, H-8); 4.60-4.40 (*m*, 1H, H-23); 4.15-3.85 (*m*, 2H, 1H-23 / 1H-25); 3.75-3.60 (*m*, 2H, 2H-7); 3.60-3.40 (*m*, 1H, H-28); 3.40-3.15 (*m*, 2H, 1H-28 / 1H-29); 3.10-2.90 (*m*, 1H, 1H-29); 2.56-2.48 (*m*, 1H, H-32); 2.47-2.38 (*m*, 1H, H-26); 2.38-2.237 (*m*, 3H, 2H-27 / 1H-32); 2.25-2.17 (*m*, 1H, H-26); 2.21 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.06 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 2.05-1.97 (*m*, 3H, 2H-10 / 1H-33); 1.86 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.85-1.79 (*m*, 1H, H-33); 1.52 (*sept*, ³J_{H-21,H-22} = 6.7 Hz, 1H, H-21); 1.46-1.33 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.33-1.16 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.18 (*s*, 3H, C(34)-(CH₃)); 1.175 (*s*, 3H, C(36)-(CH₃)₂); 1.14-1.09 (*m*, 2H, H-20); 1.11 (*s*, 3H, C(36)-(CH₃)₂); 1.09-1.00 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.86 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.7 Hz, 6H, H-22); 0.84 (*d*, ³J = 6.5 Hz, 6H, C(13/17)-CH₃).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 177.5 (1C, C-35); 166 (1C, C-30); 152.6 (1C, C-4); 142.1 (1C, C-9); 141.0 (1C, C-1); 128.7 (1C, C-2/3); 128.6 (1C, C-2/3); 125.9 (1C, C-5); 119.8 (1C, C-8); 117.0 (1C, C-6); 90.5 (1C, C-31); 67.0 (br, 1C, C-25); 63.5 (1C, C-28); 54.5 (1C, C-34/36); 53.5 (1C, C-34/36); 51.4 (1C, C-29); 49.6 (1C, C-23); 40.05 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.43/37.38/37.28/36.83 (4C, C-12/14/16/18); 32.78/32.69 (2C, C-13/17); 31.4 (1C, C-32); 28.8 (1C, C-26); 28.7 (1C, C-33); 28.0 (1C, C-21); 26.6 (1C, C-7); 25.3 (1C, C-11/15/19); 24.8/24.5 (2C, C-11/15/19); 22.7 (2C, C-22); 22.6 (1C, C-27); 19.73 (1C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 19.65 (1C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 17.0 (1C, C(36)-(CH₃)₂); 16.6 (2C, C(9)-CH₃ / C(36)-(CH₃)₂); 13.8 (1C, C(2)-CH₃); 12.7 (1C, C(3)-CH₃); 9.60 (1C, C(34)-CH₃).

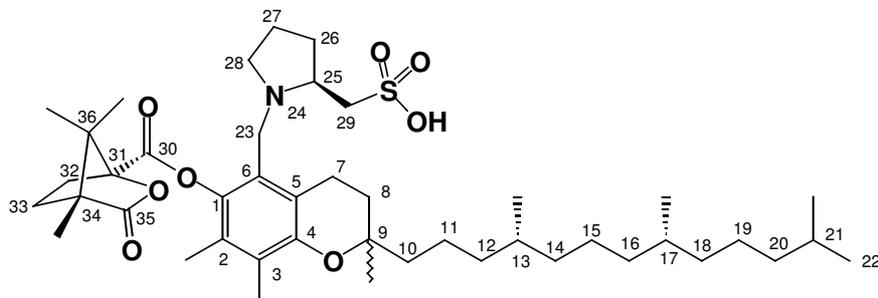
MS (ESI-MS): m/z⁺ = 796.7 (100%, [M+Na⁺]); 1570 (11%, [2M+Na⁺]); m/z⁻ = 773.1 (100%, [M⁻]); 1545.5 (16%, [2M⁻]).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 230 nm (100%); 289 nm (38%).

IR (neat, ν / cm⁻¹): 3400 (br); 2924 (s); 1790 (s); 1759 (s); 1458 (m); 1381 (w); 1234 (s); 1150 (s); 1088 (m); 1034 (s); 934 (w); 733 (m).

HPLC: NUCLEOSIL 100-5 (Bischoff), SiO₂, CH₃CN mit 30% Toluol isokratisch, 1ml / Min., T = 20°C, 290 nm; t_{R1} = 23.6 Min..

Darstellung von (1*S*, 2''*S*, 2'*RS*, 4*R*, 4'''*R*, 8'''*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo-[2.2.1]heptan-1-carbonsäure 2',7',8'-trimethyl-5'-(2''-sulphomethyl-pyrrolidin-1''-yl-methyl)-2'-(4'''',8'''',12'''-trimethyl-tridecyl)-chroman-6-yl-ester (124)



In einem trockenen 5 ml Einhalskolben wurden 5.0 mg (6.5 μmol , 1 Äq.) **112** in 1.5 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst und 32 μl (32.3 μmol , 5 Äq.) einer

1.0 molaren Lösung SnCl_4 in CH_2Cl_2 zugegeben. Danach wurde eine Stunde bei RT unter Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann mit ges. NaHCO_3 -Lösung gequench und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt (SiO_2 , CH_2Cl_2 mit 10% MeOH), worauf 4.5 mg (90%) **124** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH_2Cl_2 mit 10% MeOH, Cer-Dip): $R_f = 0.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): zwei Diastereoisomere; $\delta = 10.5$ (br, 1H, N(24)-H); 4.45-4.25 (*m*, 1H, H-23); 4.15-4.05 (*m*, 1H, 1H-25); 4.05-3.80 (*m*, 1H, H-23); 3.50-3.25 (*m*, 2H, 2H-28); 3.25-2.90 (*m*, 3H, 2H-29 / 1H-7); 2.90-2.70 (*m*, 1H, H-7); 2.55-2.46 (*m*, 1H, 1H-32); 2.46-2.34 (*m*, 2H, 1H-26 / 1H-27); 2.34-2.18 (*m*, 3H, 1H-26 / 1H-27 / 1H-32); 2.15 (*s*, 3H, C(3)- CH_3); 2.06-1.98 (*m*, 1H, H-33); 2.03 (*s*, 3H, C(2)- CH_3); 1.91-1.75 (*m*, 3H, 2H-8 / 1H-33); 1.65-1.55 (*m*, 2H, H-10); 1.52 (*sept*, $^3J_{\text{H-21,H-22}} = 6.7$ Hz, 1H, H-21); 1.47-1.29 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.25 (*s*, 3H, C(9)- CH_3); 1.29-1.19 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 1H-13/17 / 4H-12/14/16/18); 1.18 (*s*, 3H, C(34)-(CH_3)); 1.16 (*s*, 3H, C(36)-(CH_3)₂); 1.19-1.11 (*m*, 2H, H-20); 1.09/1.07 (*s*, 3H, C(36)-(CH_3)₂); 1.11-1.01 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.86 (*d*, $^3J_{\text{H-22,H-21}} = 6.7$ Hz, 6H, H-22); 0.84 (*d*, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, C(13/17)- CH_3); 0.83 (*d*, $^3J = 6.6$, 3H, C(13/17)- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): zwei Diastereoisomere; $\delta = 177.3$ (1C, C-35); 165.76/165.71 (1C, C-30); 151.2 (1C, C-4); 140.36/140.33 (1C, C-1); 129.9/129.8 (1C, C-2/3); 127.94/127.89 (1C, C-2/3); 119.9 (1C, C-5); 116.55/116.43 (1C, C-6); 90.5 (br, 1C, C-31); 76.55/76.50 (1C, C-9); 67.5 (br, 1C, C-25); 63.0 (br, 1C, C-28); 54.7 (1C, C-34/36); 54.0 (1C, C-34/36); 50.8 (1C, C-23); 49.26/49.07 (1C, C-29); 40.93/40.06 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.46/37.45/37.43/37.40/37.28 (4C, C-12/14/16/18); 32.80/32.79 (1C, C-13/17); 32.72/32.69

(1C, C-13/17); 31.5/31.4 (1C, C-32); 30.54/30.32 (1C, C-8); 28.72/28.65 (1C, C-33); 28.33 (1C, C-33); 28.0 (1C, C-21); 24.8/24.5 (3C, C-11/15/19); 23.81/23.64 (1C, C(9)-CH₃); 22.7/22.6 (2C, C-22); 22.5 (1C, C-27); 21.0/20.9 (1C, C-7); 19.74 (1C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 19.62/19.61 (1C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 16.9 (1C, C(36)-(CH₃)₂); 16.6 (1C, C(36)-(CH₃)₂); 13.7/13.6 (1C, C(2)-CH₃); 12.5 (1C, C(3)-CH₃); 9.62/9.58 (1C, C(34)-CH₃).

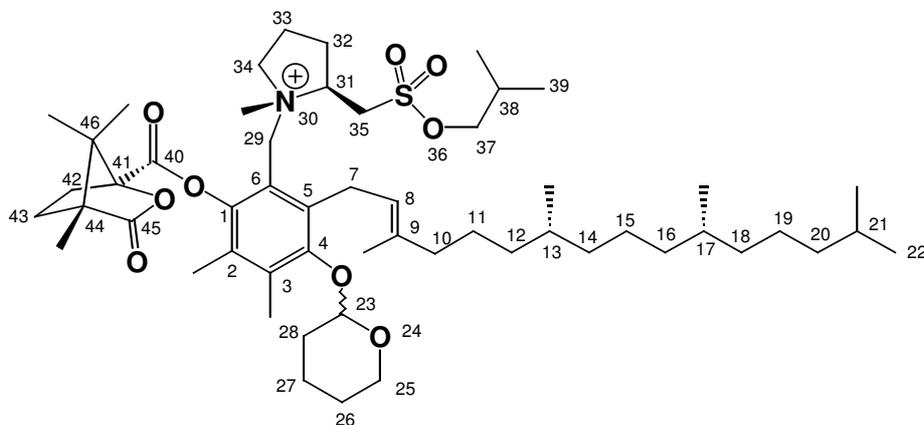
MS (ESI-MS): m/z^+ = 774.2 (78%, [M⁺]); 796.2 (100%, [M+Na⁺]); 812.2 (11%, [M+K⁺]); m/z^- = 772.3 (100%, [M⁻]).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{\max} = 230 nm (100%); 285 nm (33%).

IR (neat, ν / cm⁻¹): 3400 (br); 2924 (s); 2862 (m); 1790 (s); 1759 (s); 1666 (w); 1458 (m); 1381 (w); 1234 (s); 1157 (s); 1088 (s); 1034 (s); 933 (w).

HPLC: NUCLEOSIL 100-5 (Bischoff), SiO₂, CH₃CN mit 30% Toluol isokratisch, 1ml / Min., T = 20°C, 290 nm; t_{R1} = 18.7 Min., t_{R2} = 20.7 Min. (zwei Diastereoisomere).

Darstellung von (E)-(1S, 2''S, 2'RS, 4R, 7''''R, 11''''R)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo-[2.2.1]heptan-1-carbonsäure 2'-(2''-isobutoxysulphonylmethyl-N-methylpyrrolidin-1''-ylmethyl)-5',6'-dimethyl-4'-(tetrahydropyran-2''''-yloxy)-3'-(3''''',7''''',11''''',15'''''-tetramethylhexadec-2'''''-enyl)-phenyl-ester (126)



In einem trockenen 100 ml Einhalskolben wurden 302 mg (0.330 mmol, 1 Äq.) **122** in 14 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst und 204 mg (0.991 mmol, 3 Äq.) 2,6 Di-

tertbutyl-4-methylpyridin sowie 217 μ l (1.98 mmol, 6 Äq.) Methyltriflat zugegeben. Anschliessend wurde 14 Stunden bei RT unter Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 6% MeOH), worauf 295 mg (83%) **126** als klarer leicht gelblicher Lack erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂ mit 5% MeOH, Cer-Dip): R_f = 0.21.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Konformere (ca. 2:3); δ = 5.05-4.85 (*m*, 1H, H-8); 4.80-4.20 (*m*, 3H, 1H-23 / 2H-29); 4.20-4.05 (*m*, 2H, 1H-31 / 1H-37); 4.05-3.93 (*m*, 2H, 1H-25 / 34); 3.93-3.50 (*m*, 4H, 2H-7 / 1H-35 / 1H-37); 3.50-3.30 (*m*, 2H, 1H-25 / 1H-35); 3.25-2.90 (*m*, 4H, N(30)-CH₃ / 1H-34); 2.75-2.60 (*m*, 1H, 1H-32); 2.60-2.40 (*m*, 1H, 1H-42); 2.40-2.10 (*m*, 3H, 2H-33 / 1H-42); 2.30/2.25 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.10-1.87 (*m*, 7H, 2H-10 / 1H-27 / 1H-28 / 1H-32 / 1H-38 / 1H-43); 2.08/2.04 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 1.87-1.76 (*m*, 2H, 1H-28 / 1H-43); 1.74/1.72 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.67-1.45 (*m*, 4H, 1H-21 / 2H-26 / 1H-27); 1.42-1.33 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.33-1.18 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.181/1.180 (*s*, 3H, C(44)-CH₃); 1.18-1.00 (*m*, 6H, 2H-20 / 4H-12/14/16/18); 1.153/1.151 (*s*, 6H, C(46)-(CH₃)₂); 1.10-0.92 (*m*, 6H, H-39); 0.86 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.7 Hz, 6H, H-22); 0.82 (*d*, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.81 (*d*, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

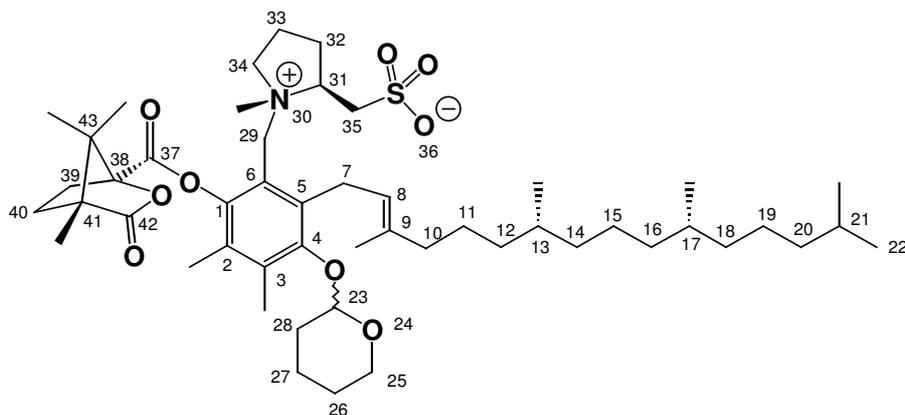
¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Konformere (ca. 2:3); δ = 177 (1C, C-45); 164.8 (1C, C-40); 154/153 (1C, C-4); 144 (1C, C-1); 138.17/138.07 (1C, C-9); 136 (1C, C-5); 131 (1C, C-2/3); 129 (1C, C-2/3); 121.3 (1C, C-8); 116 (1C, C-6); 103.9 (1C, C-23); 91/90 (1C, C-41); 78.6/76.1 (1C, C-37); 71/69 (1C, C-31); 65.6/65.2 (1C, C-25); 65 (1C, C-34); 60/59 (1C, C-29); 55 (1C, C-44/46); 54 (1C, C-44/46); 51/49 (1C, C-35); 39.8 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.47/37.30/36.83 (4C, C-12/14/16/18); 32.82/32.72 (2C, C-13/17); 31.5 (1C, C-42); 31.3 (1C, C-28); 28.6 (1C, C-43); 28.3 (1C, C-38); 28.0 (1C, C-21); 27.9 (2C, 1C-7 / 1C-32); 25.6 (1C, C-11/15/19); 25.0 (1C, C-26); 24.8/24.5 (2C, C-11/15/19); 22.8/22.7 (2C, C-22); 21.2 (1C, C-27); 19.74/19.67 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 19.3 (1C, C-33); 18.5 (2C, C-39); 17.4/16.7 (2C, C(46)-(CH₃)₂); 16.6 (1C, C(9)-CH₃); 14.8/14.7 (1C, C(3)-CH₃); 14.3/14.0 (1C, C(2)-CH₃); 9.72 (1C, C(44)-CH₃).

MS (ESI-MS): m/z = 928.4 (100%, [M⁺]); 950.3 (8% [M+Na⁺]).

UV/VIS (CHCl₃): λ_{max} = 241 nm (100%); 285 nm (43%).

IR (NaCl, ν / cm⁻¹): 2932 (s); 2870 (m); 1798 (s); 1767 (s); 1458 (m); 1366 (m); 1258 (s); 1165 (m); 1088 (w); 1034 (m); 941 (w); 771 (s).

Darstellung von (*E*)-(1*S*, 2''*S*, 2'*RS*, 4*R*, 7''''*R*, 11''''*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo-[2.2.1]heptan-1-carbonsäure 2',3'-dimethyl-6'-(1''-methyl-2''-sulphomethyl-pyrrolidin-1''-yl-methyl)-4'-(tetrahydropyran-2'''-yloxy)-5'-(3''''',7''''',11''''',15'''''-tetramethylhexadec-2'''''-enyl)-phenylester (127**)**



In einem trockenen 100 ml Einhalskolben wurden 255 mg (0.275 mmol, 1 Äq.) **126** in 30 ml abs. Essigsäure-ethylester gelöst und unter Argon 360 mg (2.75 mmol, 10 Äq.)

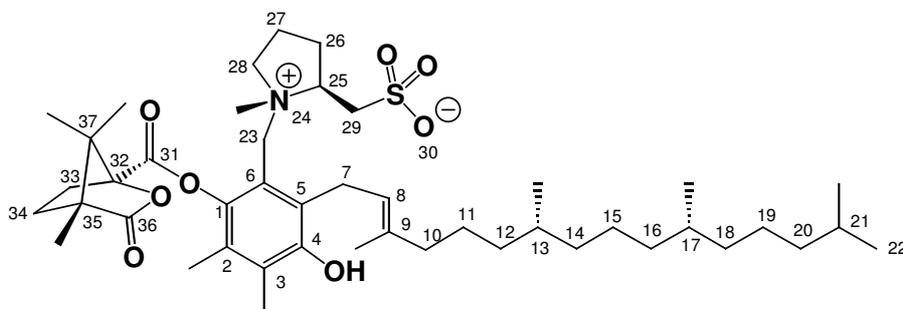
Lithiumiodid zugegeben. Anschliessend wurde 2.5 Stunden bei RT unter Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung gequench und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 10% MeOH), worauf 167 mg (70%) **127** als klarer farbloser Lack erhalten wurde. Dieser wurde direkt für die nächste Reaktion weiterverwendet.

DC (CH₂Cl₂ mit 10% MeOH, Cer-Dip): R_f = 0.25.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Zwei Konformere (ca. 1:1); δ = 5.70-5.50 (*m*, 0.5H, 0.5H-29); 5.10-4.90 (*m*, 1H, H-8); 4.90-4.60 (*m*, 2H, 1H-23 / 1H-29); 4.50-4.20 (*m*, 1.5H, 1H-31 / 0.5H-34); 4.20-3.75 (*m*, 2.5H, 1H-25 / 0.5H-29 / 1H-34); 3.75-3.20 (*m*, 5H, 2H-7 / 1H-25 / 2H-35); 3.20-2.75 (*m*, 5H, N(30)-CH₃ / 1H-32 / 1H-34); 2.70-2.50 (*m*, 1H, 1H-39); 2.40-2.00 (*m*, 3H, 1H-32 / 1H-33 / 1H-39); 2.31/2.30 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.08 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 2.00-1.85 (*m*, 6H, 2H-10 / 1H-27 / 1H-28 / 1H-33 / 1H-40); 1.85-1.70 (*m*, 2H, 1H-28 / 1H-40); 1.80 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.70-1.45 (*m*, 4H, 1H-21 / 2H-26 / 1H-27); 1.42-1.33 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.33-1.18 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.18 (*s*, 9H, C(41)-CH₃ / 3H, C(43)-(CH₃)₂); 1.18-1.00 (*m*, 6H, 2H-20 / 4H-12/14/16/18); 0.87 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.5 Hz, 6H, H-22); 0.84 (*d*, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.83 (*d*, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

MS (ESI-MS): m/z = 872.4 (6%, [M⁺]); 994.4 (100%[M+Na⁺]); 910.4 (5%[M+K⁺]).

Darstellung von (*E*)-(1*S*, 2''*S*, 4*R*, 7''''*R*, 11''''*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo-[2.2.1]heptan-1-carbonsäure 4'-hydroxy-2',3'-dimethyl-6'-(1''-methyl-2''-sulphomethyl-pyrrolidin-1''-ylmethyl)-5'-(3''',7''',11''',15'''-tetramethylhexadec-2'''-enyl)-phenylester (125)



In einem 100 ml Einhalskolben wurden 167 mg **127** in 27 ml THF gelöst und unter Argon 9 ml 1N HCl zugegeben. Anschließend wurde 2 Stunden

bei RT unter Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung gequench und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 8% MeOH), worauf 136 mg (90%) **125** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂ mit 10% MeOH, Cer-Dip): R_f = 0.25.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 270K): Zwei Konformere (1:1); δ = 6.12/6.09 (*s*, 1H, C(4)-OH); 5.93 (*d*, ²J_{H-23,H-23} = 16 Hz, 0.5H, 0.5H-23); 5.09 (*t*, ³J_{H-8,H-7} = 5 Hz, 0.5H, 0.5H-8); 5.02 (*t*, ³J_{H-8,H-7} = 5 Hz, 0.5H, 0.5H-8); 5.01 (*d*, ²J_{H-23,H-23} = 16 Hz, 0.5H, 0.5H-23); 4.57-4.50 (*m*, 0.5H, 0.5H-25); 4.39 (*d*, ²J_{H-23,H-23} = 16 Hz, 0.5H, 0.5H-23); 4.42-4.34 (*m*, 0.5H, 0.5H-28); 4.34-4.25 (*m*, 0.5H, 0.5H-25); 4.05 (*d*, ²J_{H-23,H-23} = 16 Hz, 0.5H, 0.5H-23); 3.93-3.83 (*m*, 0.5H, 0.5H-28); 3.83-3.74 (*m*, 0.5H, 0.5H-7); 3.74-3.68 (*m*, 1H, 1H-7); 3.68-3.55 (*m*, 1.5H, 0.5H-7 / 1H-29); 3.35-3.26 (*m*, 0.5H, 0.5H-29); 3.26-3.16 (*m*, 0.5H, 0.5H-29); 3.16-3.06 (*m*, 1H, H-28); 2.92 (*s*, 1.5H, N(24)-CH₃); 2.99-2.87 (*m*, 0.5H, 0.5H-26); 2.80 (*s*, 1.5H, N(24)-CH₃); 2.79-2.68 (*m*, 0.5H, H-26); 2.58-2.44 (*m*, 1H, 1H-33); 2.32-2.18 (*m*, 2H, 1H-27 / 1H-33); 2.198/2.194 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.11-1.92 (*m*, 5H, 2H-10 / 1H-26 / 1H-27 / 1H-34); 2.06/2.02 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 1.92-1.80 (*m*, 1H, 1H-34); 1.88/1.84 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.50 (*sept*, ³J_{H-21,H-22} = 6.6 Hz, 1H, H-21); 1.44-1.32 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.32-1.18 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.163 (*s*, 3H, C(35)-CH₃); 1.151/1.143/1.124 (*s*, 6H, C(37)-(CH₃)₂); 1.18-0.97 (*m*, 6H, 2H-20 / 4H-12/14/16/18); 0.85 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.7 Hz, 6H, H-22); 0.83 (*d*, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.81 (*d*, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃, 275K): Zwei Konformere (1:1); δ = 177.5/177.4 (1C, C-31); 165.9/165.5 (1C, C-36); 152.8/152.7 (1C, C-4); 143.6/142.9 (1C, C-9); 142.1/141.6 (1C, C-1); 129.2/129.1 (1C, C-2/3); 129.0/128.9 (1C, C-2/3); 127.3/127.1 (1C, C-5); 119.7/119.4 (1C, C-8); 116.6/116.1 (1C, C-6); 90.8/90.3 (1C, C-32); 74.9/72.5 (1C, C-25); 64.8/62.8 (1C, C-28); 60.4/59.1 (1C, C-23); 55.3/55.0/54.9/54.7 (2C, 1C-35 / 1C-37); 50.9/50.6 (1C, C-29); 41.25/40.89 (1C, N(24)-CH₃); 40.1 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.48/37.45/37.41/37.31/36.88 (4C, C-12/14/16/18); 32.85/32.73 (2C, C-13/17); 31.93/31.87 (1C, C-33); 29.25/28.44 (1C, C-26); 29.0/28.8 (1C, C-34); 28.03 (1C, C-21); 27.89/27.65 (1C, 1C-7); 25.4 (1C, C-11/15/19); 24.9/24.5 (2C, C-11/15/19); 22.8/22.7 (2C, C-22); 19.8/19.7 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 19.44/19.03 (1C, C-27); 17.2/16.7 (2C, C(37)-(CH₃)₂); 16.93/16.82 (1C, C(9)-CH₃); 14.3/13.7 (1C, C(2)-CH₃); 12.9/12.8 (1C, C(3)-CH₃); 9.83/9.59 (1C, C(35)-CH₃).

¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN, 260K): Zwei Konformere (2:1); δ = 6.58/6.55 (*s*, 1H, C(4)-OH); 5.14 (*d*, ²J_{H-23,H-23} = 11 Hz, 0.3H, 0.3H-23); 4.95/4.94 (*m*, 1H, 1H-8); 4.48 (*d*, ²J_{H-23,H-23} = 11 Hz, 0.7H, 0.7H-23); 4.38 (*d*, ²J_{H-23,H-23} = 11 Hz, 0.7H, 0.7H-23); 4.15 (*m*, 0.7H, 0.7H-25); 4.03 (*m*, 0.3H, 0.3H-25); 3.92 (*d*, ²J_{H-23,H-23} = 11 Hz, 0.3H, 0.3H-23); 3.95-3.86 (*m*, 0.3H, 0.3 H-28); 3.70-3.52 (*m*, 1H, 1H-7); 3.46-3.30 (*m*, 1.7H, 1H-7 / 0.7H-28 / 0.7H-29); 3.25-3.13 (*m*, 1.3H, 1H-28 / 0.3H-29); 2.98-2.86 (*m*, 1H, 1H-29); 2.74 (*s*, 2H, N(24)-CH₃); 2.65 (*s*, 1H, N(24)-CH₃); 2.65-2.54 (*m*, 1H, 1H-26); 2.54-2.45 (*m*, 1H, H-33); 2.45-2.37 (*m*, 0.7H, 0.7H-33); 2.37-2.24 (*m*, 0.3H, 0.3H-33); 2.20 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.13-1.98 (*m*, 3H, 1H-26 / 1H-27 / 1H-34); 2.046/2.027 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 1.98-1.83 (*m*, 3H, 2H-10 / 1H-27); 1.78-1.65 (*m*, 1H, 1H-34); 1.75/1.73 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.49 (*sept*, ³J_{H-21,H-22} = 6.7 Hz, 1H, H-21); 1.44-1.32 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.32-1.18 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.13/1.11/1.09/1.18 (*s*, 6H, C(37)-(CH₃)₂); 1.10 (*s*, 3H, C(35)-CH₃); 1.18-0.97 (*m*, 6H, 2H-20 / 4H-12/14/16/18); 0.84 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.7 Hz, 6H, H-22); 0.83 (*d*, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.81 (*d*, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

¹³C-NMR (500 MHz, CD₃CN, 265K): Zwei Konformere (2:1); δ = 177.6/177.5 (1C, C-31); 165.9/165.8 (1C, C-36); 151.9 (1C, C-4); 142.1/141.9 (1C, C-1); 138.3/138.2 (1C, C-9); 129.0/128.9 (1C, C-2/3); 128.8 (1C, C-2/3); 128.2/127.9 (1C, C-5); 121.37/121.25 (1C, C-8); 116.81/116.55 (1C, C-6); 90.93/90.51 (1C, C-32); 74.8/73.4 (1C, C-25); 64.2/63.1 (1C, C-28); 59.3/57.8 (1C, C-23); 54.96/54.92/54.72/54.24 (2C, C-35 / 1C-37); 50.22/50.10 (1C, C-29); 41.12/40.69 (1C, N(24)-CH₃); 39.5 (1C, C-10); 39.0 (1C, C-20); 37.08/37.04/36.94/36.41/36.31 (4C, C-12/14/16/18); 32.53/32.41 (2C, C-13/17); 31.45/31.23 (1C, C-33); 28.48/28.27 (1C, C-34); 28.12/27.55 (1C, C-26); 27.78 (1C, C-21); 27.08/26.95 (1C, 1C-7); 25.1 (1C, C-11/15/19); 24.6/24.2 (2C, C-11/15/19); 22.1/21.9 (2C, C-22); 19.10/19.05 (2C,

C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃; 18.85/18.58 (1C, C-27); 16.58/16.39 (1C, C(37)-(CH₃)₂); 16.01/15.95 (1C, C(37)-(CH₃)₂); 15.75 (1C, C(9)-CH₃); 13.90/13.28 (1C, C(2)-CH₃); 12.58/12.64 (1C, C(3)-CH₃); 9.09/9.92 (1C, C(35)-CH₃).

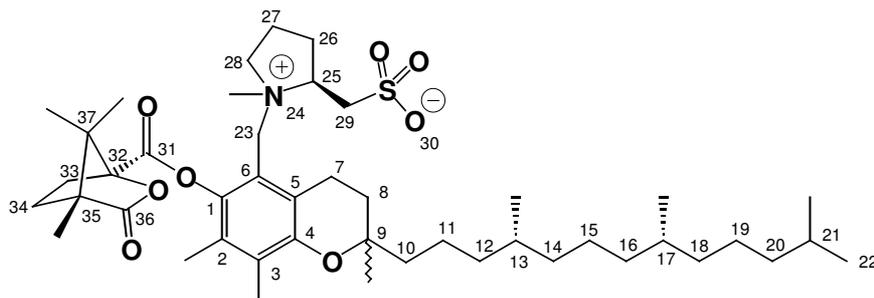
MS (ESI-MS): m/z = 788.4 (100%, [M+H⁺]); 810.3 (16%[M+Na⁺]); 1578.5 (4%, [2M+H⁺]).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 232 nm (100%); 282 nm (35%).

IR (NaCl, v / cm⁻¹): 2924 (s); 2862 (m); 1790 (s); 1759 (s); 1458 (m); 1373 (w); 1311 (w); 1227 (s); 1165 (s); 1088 (m); 1034 (s); 926 (m); 849 (w).

HPLC: (NUCLEOSIL 100-5 (Bischoff), SiO₂, CH₃CN mit 15-35% 2-Propanol in 35 Min., 1ml / Min., T = 30°C, 290 nm); t_R = 16.3 Min. (97%).

Darstellung von (1*S*, 2''*S*, 2'*RS*, 4*R*, 4'''*R*, 8'''*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo-[2.2.1]heptan-1-carbonsäure 2',7',8'-trimethyl-5'-(1''-methyl-2''-sulphomethyl-pyrrolidin-1''-ylmethyl)-2'-(4''',8''',12'''-trimethyl-tridecyl)-chroman-6'-yl-ester (128)



In einem trockenen Einhalskolben wurden 5.0 mg (6.34 µl, 1 Äq.) **125** in 1.5 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst und unter Argon 32 µl (5 Äq.) einer 1.0

Molaren Lösung SnCl₄ in CH₂Cl₂ zugegeben. Nach 1.5 Stunden Rühren bei RT unter Argon wurde die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung gequench und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und Hochvakuum entfernt. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt über Kieselgel filtriert (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 15% MeOH), worauf 4.7 mg (94%) **128** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂ mit 10% MeOH, Cer-Dip): R_f = 0.24.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, 275K): Zwei Konformere (3:1); δ = 5.10-5.00 (0.3H, 0.3H-23); 4.51 (d, ²J_{H-23,H-23} = 14 Hz, 0.7H, 0.7H-23); 4.43 (d, ²J_{H-23,H-23} = 14 Hz, 0.7H, 0.7H-23); 4.23-4.15 (m, 0.3H, 0.3H-28); 4.15-4.02 (m, 1H, H-25); 4.02-3.92 (m, 0.3H, 0.3H-23); 3.72 (d, ²J_{H-29,H-29} = 13 Hz, 1H, 1H-29); 3.66-3.57 (m, 0.7H, 0.7H-28); 3.57-4.47 (m, 1H, 1H-28); 3.27 (d, ²J_{H-29,H-29} = 14 Hz, 1H, H-29); 3.02-2.80 (m, 2H, 2H-7); 2.91/2.85 (s, 3H, N(24)-CH₃); 2.80-2.62 (m, 1H, 1H-26); 2.62-2.50 (m, 1H, H-33); 2.40-2.28 (m, 1H, H-33); 2.18 (s, 3H, C(3)-

CH_3); 2.18-2.00 (*m*, 4H, 1H-26 / 2H-27 / 1H-34); 2.09 (*s*, 3H, C(2)- CH_3); 2.00-1.88 (*m*, 1H, 1H-8); 1.82-1.74 (*m*, 1H, 1H-34); 1.74-1.58 (*m*, 3H, 1H-8 / 2H-10); 1.51 (*sept*, $^3J_{\text{H-21,H-22}} = 6.6$ Hz, 1H, H-21); 1.45-1.32 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.32-1.20 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.28 (*s*, 3H, C(9)- CH_3); 1.20-0.97 (*m*, 6H, 2H-20 / 4H-12/14/16/18); 1.166/1.147 (*s*, 6H, C(37)- $(\text{CH}_3)_2$); 1.136 (*s*, 3H, C(35)- CH_3); 0.86 (*d*, $^3J_{\text{H-22,H-21}} = 6.7$ Hz, 6H, H-22); 0.85 (*d*, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, C(13/17)- CH_3); 0.84 (*d*, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, C(13/17)- CH_3).

^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3 , 275K): Zwei Konformere (3:1); $\delta = 178$ (1C, C-36); 166 (1C, C-31); 151 (1C, C-4); 142 (1C, C-1); 129.4/128.6 (3C, C-2/3/5); 116 (1C, C-6); 91.2 (1C, C-32); 76.3 (1C, C-9); 71.8/71.5 (1C, C-25); 63.3 (1C, C-28); 57.3 (1C, C-23); 50.0 (1C, C-29); 49.7/49.4 (2C, 1C-35 / 1C-37); 41.8 (1C, C-10); 40.8/40.4 (1C, N(24)- CH_3); 39.1 (1C, C-20); 37.0 (4C, C-12/14/16/18); 32.6 (2C, C-13/17); 31.0 (1C, C-8); 30.6 (1C, C-33); 28.1 (1C, C-21); 27.6 (1C, C-34); 27.4 (1C, C-26); 24.6 (2C, C-11/15/19); 24.1 (1C, C-11/15/19); 21.7/21.6 (2C, C-22); 21.73/21.64 (1C, C(9)- CH_3); 20.7 (1C, C-7); 18.8 (2C, C(13)- CH_3 / C(17)- CH_3); 18.8 (1C, C-27); 16.3/15.4 (2C, C(37)- $(\text{CH}_3)_2$); 13.3 (1C, C(2)- CH_3); 11.4 (1C, C(3)- CH_3); 8.58 (1C, C(35)- CH_3).

MS (ESI-MS): $m/z = 788.2$ (26%, $[\text{M}+\text{H}^+]$); 810.2 (100% $[\text{M}+\text{Na}^+]$).

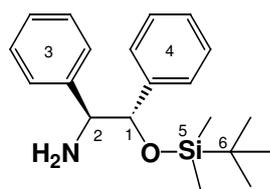
UV/VIS (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}} = 244$ nm (100%); 297 nm (63%).

IR (neat, ν / cm^{-1}): 3433 (br); 2924 (s); 2862 (m); 1790 (s); 1759 (s); 1458 (m); 1381 (w); 1327 (w); 1227 (s); 1165 (m); 1088 (m); 1041 (s); 933 (w).

HPLC: NUCLEOSIL 100-5 (Bischoff), SiO_2 , CH_3CN mit 15-35% 2-Propanol in 35 Min., 1ml / Min., $T = 30^\circ\text{C}$, 290 nm; $t_{\text{R1}} = 19.3$ Min.; $t_{\text{R2}} = 20.1$ Min. (zwei Diastereoisomere).

6.3 Modellverbindung mit einem Aminoalkohol als chirale Hilfsgruppe

Darstellung von (1*S*, 2*R*)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1,2-diphenyl-ethylamin (135)



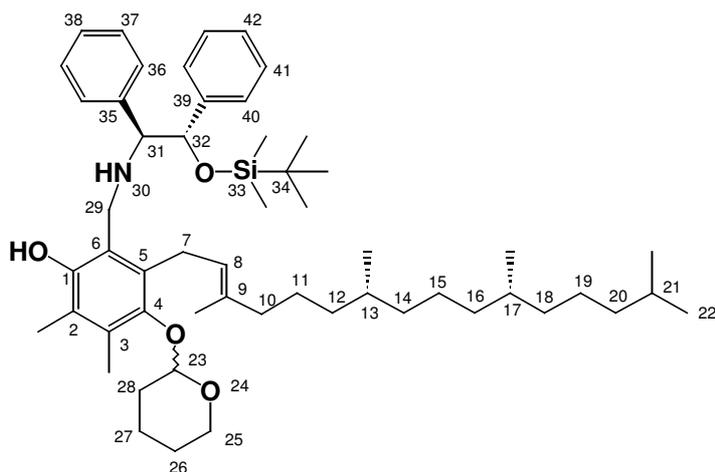
In einem trockenen 200 ml Einhalskolben wurden 1.00 g (4.69, 1.0 Äq.) (1*S*,2*R*)-2-Amino-1,2-diphenylethanol in 60.0 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst und 630 mg (5.16 mmol, 1.1 Äq.) DMAP zugegeben. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und 742 mg (4.92 mmol, 1.05 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zugegeben. Die Mischung wurde 5 Minuten am Ultraschallbad behandelt und dann eine Stunde bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO_3 -Lösung gequenchet und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt (SiO_2 , CH_2Cl_2 mit 5% MeOH), worauf 1.20 g (78%) **135** als klares farbloses Öl erhalten wurde.

DC (CH_2Cl_2 mit 5% MeOH, Cer-Dip): $R_f = 0.5$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35\text{-}7.17$ (*m*, 10H, 5H-3 / 5H-4); 4.66 (*d*, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 6.5$ Hz, 1H, H-2); 4.03 (*d*, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 6.5$ Hz, 1H, H-3); 0.77 (*s*, 9H, C(6)-(CH₃)₃); -0.23 (*s*, 3H, Si(5)-CH₃); -0.30 (*s*, 3H, Si(5)-CH₃).

Darstellung von (*E*)-(1'*S*, 2'*R*, 2''*RS*, 7'''*R*, 11''''*R*)-2-[[2'-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1',2'-diphenyl-ethylamino]-methyl]-5,6-dimethyl-4-(tetrahydropyran-2''-yloxy)-3-(3''',7''',11''',15'''-tetramethyl-hexadec-2''-enyl)-phenol (136**)**



In einem trockenen 25 ml Einhalskolben wurden 597 mg (1.82 mmol, 2.4 Äq.) **135** in 0.5 ml MeOH suspendiert und 72 μl (0.91 mmol, 1.2 Äq.) 35-prozentige Formaldehydlösung, sowie 50 μl (0.835 mmol, 1.1 Äq.) Essigsäure zugegeben. Danach wurde die Mischung für 15 Minuten bei 80°C unter einem N_2 -Gasstrom

gerührt, um das Wasser zu entfernen. Dann wurden 380 mg (0.759 mmol, 1.0 Äq.) **88** gelöst in 1.5 ml MeOH sowie weitere 50 μl (0.835 mmol, 1.1 Äq.) Essigsäure zugegeben und für 8 Stunden bei 80°C unter Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung gequenchet und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt (SiO_2 , Hexan mit 3% EtOAc und 1% Et_3N), worauf 370 mg (58%) **136** als klares leicht gelbliches Öl erhalten wurde.

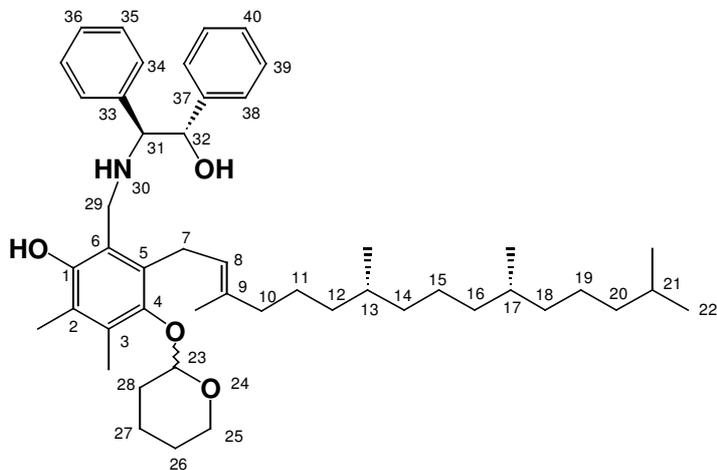
DC (Hexan mit 10% EtOAc und 1% Et₃N, Cer-Dip): R_f = 0.55.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Konformere (ca. 1:1); δ = 11 (br, 1H, C(1)-OH); 7.27-7.05 (m, 10H, 5H-36/37/38 / 5H-40/41/42); 4.844/4.841 (d, ³J_{H-31,H-32} = 7.4 Hz, 1H, H-32); 4.76 (t, ³J_{H-7,H-8} = 6.1 Hz, 1H, H-8); 4.56/4.54 (t, ³J_{H-23,H-28} = 2.6 Hz, 1H, H-23); 4.00-3.92 (m, 1H, H-25); 3.745/3.735 (d, ³J_{H-31,H-32} = 7.4 Hz, 1H, H-31); 3.65/3.64 (d, ³J_{H-29,H-29} = 13.9 Hz, 1H, H-29); 3.52/3.51 (d, ³J_{H-29,H-29} = 13.9 Hz, 1H, H-29); 3.41-3.33 (m, 1H, H-25); 3.26 (d×d, ³J_{H-7,H-7} = 15.5 Hz, ³J_{H-7,H-8} = 6.1 Hz, 0.5H, 0.5 H-7); 3.08 (d, ³J_{H-7,H-8} = 6.1 Hz, 1H, H-7); 2.85 (d×d, ³J_{H-7,H-7} = 15.5 Hz, ³J_{H-7,H-8} = 6.2 Hz, 0.5H, 0.5 H-7); 2.18 (s, 3H, C(3)-CH₃); 2.13 (s, 3H, C(2)-CH₃); 1.95-1.85 (m, 2H, 1H-27 / 1H-28); 1.79-1.69 (m, 3H, 1H-28 / 2H-10); 1.65-1.43 (m, 4H, 2H-26 / 1H-27 / 1H-21); 1.41-1.30 (m, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.37/1.36 (s, 3H, C(9)-CH₃); 1.30-1.18 (m, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.18-1.00 (m, 6H, 2H-20 / 4H-12/14/16/18); 0.87 (d, ³J_{H-22,H-21} = 6.4 Hz, 6H, H-22); 0.847/0.846 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.820/0.813 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.78 (s, 9H, C(34)-(CH₃)₃); -0.15 (s, 3H, Si(33)-CH₃); -0.303/-0.307 (s, 3H, Si(33)-CH₃).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Konformere (ca. 1:1); δ = 152.9 (1C, C-1); 146.35/ 146.33 (1C, C-4); 141.29/141.26 (1C, C-39); 138.48/138.45 (1C, C-35); 134.62/134.58 (1C, C-9); 130.42/130.29 (1C, C-2/3); 130.0 (1C, C-5); 128.74/128.70 (2C, C-36); 128.09/128.07 (2C, C-37/41); 127.96/127.95 (2C, C-37/41); 127.68 (1C, C-38/42); 127.56/127.54 (1C, C-38/42); 127.0 (2C, C-40); 123.58/123.56 (1C, C-8); 122.48/122.44 (1C, C-2/3); 118.48/ 118.46 (1C, C-6); 104.10/104.09 (1C, C-23); 78.8 (1C, C-32); 69.10/68.96 (1C, C-31); 65.37/65.34 (1C, C-25); 46.39/46.18 (1C, C-29); 39.90/39.87 (1C, C-10); 39.39 (1C, C-20); 37.49/37.42/37.32/36.89/ 36.85 (4C, C-12/14/16/18); 32.83/32.72 (2C, C-13/17); 31.3 (1C, C-28); 28.0 (1C, C-21); 25.9/25.8 (1C, C-7); 25.72 (3C, C(34)-(CH₃)₃); 25.55/25.51 (1C, C-26); 25.2 (1C, C-11/15/19); 24.8/24.5 (2C, C-11/15/19); 22.75/22.65 (2C, C-22); 21.41/21.38 (1C, C-27); 19.77/19.75 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 18.04 (1C, C-34); 15.95/15.92 (1C, C(9)-CH₃); 14.2 (1C, C(3)-CH₃); 12.0 (1C, C(2)-CH₃); -4.82 (1C, Si(33)-CH₃); -5.40 (1C, Si(33)-CH₃).

MS (ESI-MS): m/z⁺ = 840.5 (100%, [M+H⁺]); 862.5 (35%, [M+Na⁺]); m/z⁻ = 838.7 (100%, [M⁻]).

Darstellung von (*E*)-(1'*S*, 2'*R*, 2''*RS*, 7'''*R*, 11''''*R*)-2-[(2'-Hydroxy-1',2'-diphenylethylamino)-methyl]-5,6-dimethyl-4-(tetrahydro-pyran-2''-yloxy)-3-(3''',7''',11''',15'''-tetramethyl-hexadec-2'''-enyl)-phenol (137**)**



In einem trockenen 50 ml Einhalskolben wurden 130 mg (0.155 mmol, 1 Äq.) **136** in 10 ml THF gelöst und 4 µl Essigsäure sowie 775 µl (0.774 mmol, 5 Äq.) TBAF (1M in THF) zugegeben. Danach wurde bei 40°C für 8 Stunden unter Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann mit ges. NaHCO₃-Lösung

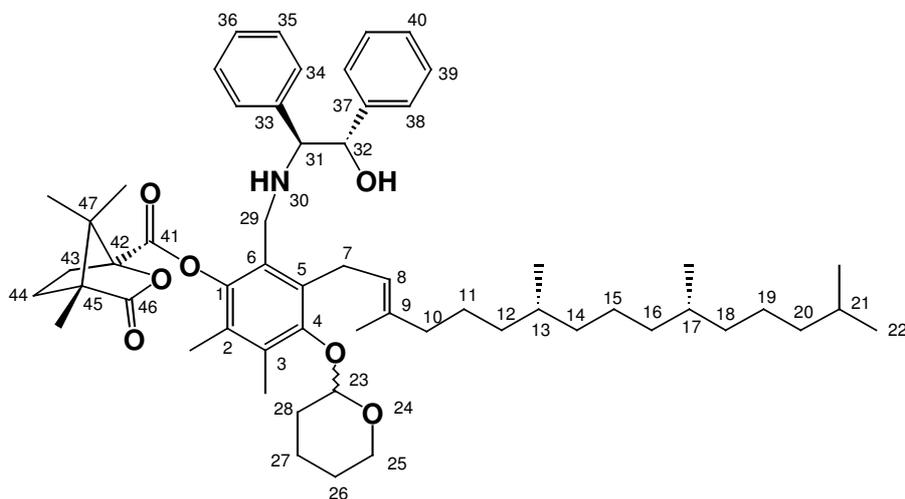
gequench und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt (SiO₂, Hexan mit 30% EtOAc und 1% Et₃N), worauf 55 mg (49%) **137** als klares leicht gelbliches Öl erhalten wurde.

DC (Hexan mit 40% EtOAc und 1% Et₃N, Cer-Dip): R_f = 0.37.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) Zwei Konformere (ca. 1:1); δ = 7.73/7.69 (*s*, 1H, C(1)-OH); 7.45-7.10 (*m*, 10H, 5H-34/35/36 / 5H-38/39/40); 5.19 (*d*, ³J_{32-OH,H-32} = 9.5 Hz, 1H, C(32)-OH); 4.80-4.65 (*m*, 2H, H-8 / H-32); 4.55-4.45 (*m*, 2H, H-23 / H-31); 4.10-3.90 (*m*, 2H, H-29 / H-31); 3.45-2.95 (*m*, 3H, 1H-7 / 1H-25 / 1H-29); 2.75-2.63 (*m*, 0.5H, 0.5 H-7); 2.50-2.32 (*m*, 0.5H, 0.5 H-7); 2.225 (*s*, 3H, C(2/3)-CH₃); 2.218 (*s*, 3H, C(2/3)-CH₃); 1.95-1.81 (*m*, 2H, 1H-27 / 1H-28); 1.79-1.65 (*m*, 3H, 2H-10 / 1H-28); 1.65-1.43 (*m*, 4H, 2H-26 / 1H-27 / 1H-21); 1.41-1.30 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.28/1.24 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.30-1.18 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.18-1.00 (*m*, 6H, 2H-20 / 4H-12/14/16/18); 0.88 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.7 Hz, 6H, H-22); 0.86 (*d*, ³J = 6.4 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.82 (*d*, ³J = 6.4 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

MS (ESI-MS): m/z⁺ = 726.4 (100%, [M+H⁺]); 848.4 (11%, [M+Na⁺]).

Darstellung von (*E*)-(1*S*, 1''*S*, 2''*R*, 2'''*RS*, 4*R*, 7''''*R*, 11''''*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo-[2.2.1]heptan-1-carbonsäure 2'-[(2''-Hydroxy-1'',2''-diphenyl-ethylamino)-methyl]-5',6'-dime-thyl-4'-(tetrahydro-pyran-2'''-yloxy)-3'-(3''''',7''''',11''''',15'''''-tetramethyl-hexadec-2'''''-enyl)-phenylester (138**)**



In einem trockenen 25 ml Einhalskolben wurden 55 mg (0.076 mmol, 1 Äq.) **137** in 6 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst und auf 5°C gekühlt. Zur Lösung wurden dann 10.2 mg (0.084 mmol, 1.1 Äq.) DMAP sowie 18.0 mg (0.084

mmol, 1.1 Äq.) Camphanoylchlorid zugegeben. Danach wurde bei RT für 1.5 Stunden unter Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann mit ges. NaHCO₃-Lösung gequench und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

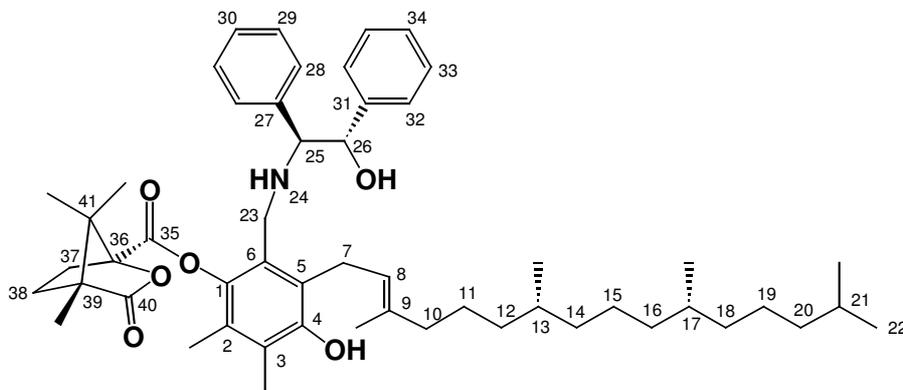
Zur Reinigung wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt (SiO₂, Hexan mit 33% EtOAc und 1% Et₃N), worauf 44 mg (65%) **138** als klares farbloses Öl erhalten wurde.

DC (Hexan mit 40% EtOAc und 1% Et₃N, Cer-Dip): R_f = 0.28.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): Zwei Konformere (ca. 1:1); δ = 7.35-6.95 (*m*, 10H, 5H-34/35/36 / 5H-38/39/40); 5.00-4.60 (*m*, 3H, 1H-8 / H-23 / H-32); 4.10-3.80 (*m*, 2H, H-25 / H-31); 3.65-3.00 (*m*, 6H, 2H-7 / 1H-25 / 2H-29 / C(32)-OH); 2.35-2.25 (*m*, 1H, H-43); 2.26 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.05 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 2.08-1.78 (*m*, 7H, C(9)-CH₃ / 1H-27 / 1H-28 / 1H-43 / 1H-44); 1.78-1.65 (*m*, 4H, 2H-10 / 1H-28 / 1H-44); 1.65-1.43 (*m*, 4H, 2H-26 / 1H-27 / 1H-21); 1.41-1.30 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.30-1.18 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.18-1.00 (*m*, 6H, 2H-20 / 4H-12/14/16/18); 1.17 (*s*, 3H, C(45)-(CH₃)); 1.11 (*s*, 3H, C(47)-(CH₃)₂); 1.10 (*s*, 3H, C(47)-(CH₃)₂); 0.89 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.5 Hz, 6H, H-22); 0.86 (*d*, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.82 (*d*, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

MS (ESI-MS): m/z⁺ = 906.5 (100%, [M+H⁺]); 928.5 (5%, [M+Na⁺]).

Darstellung von (*E*)-(1*S*, 1''*S*, 2''*R*, 4*R*, 7'''*R*, 11'''*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo-[2.2.1]heptan-1-carbonsäure 2'-[(2''-Hydroxy-1'',2''-diphenyl-ethylamino)-methyl]-5',6'-dimethyl-3'-(3''',7''',11''',15'''-tetramethyl-hexadec-2'''-enyl)-phenyl-ester (130)



In einem 25 ml Einhalskolben wurden 41 mg (0.045 mmol, 1 Äq.) **138** in 3 ml THF gelöst und 1 ml 1N HCl zugegeben. Danach wurde für 30 Minuten bei RT unter

Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann mit ges. NaHCO₃-Lösung gequench und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt (SiO₂, Hexan mit 40% EtOAc und 1% Et₃N), worauf 31 mg (83%) **130** als klares leicht rötliches Öl erhalten wurde.

DC (Hexan mit 45% EtOAc und 1% Et₃N, Cer-Dip): R_f = 0.18.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Konformere (ca. 1:1); δ = 7.30-7.00 (*m*, 10H, 5H-28/29/30 / 5H-32/33/34); 5.3 (*br*, 1H, C(4)-OH); 5.08 (*t*, ³J_{H-7,H-8} = 3.0 Hz, 1H, H-8); 4.80-4.70 (*m*, 1H, H-26); 3.88 (*d*, ³J_{H-25,H-26} = 5.9 Hz, 1H, H-25); 3.60-3.30 (*m*, 2H, 2H-23); 3.28-3.15 (*m*, 2H, H-7); 3.0 (*br*, 1H, C(26)-OH); 2.30-2.15 (*m*, 1H, H-37); 2.16 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.02 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 2.02-1.95 (*m*, 2H, 2H-10); 1.93-1.85 (*m*, 1H, 1H-38); 1.76 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.73-1.59 (*m*, 2H, 1H-37 / 1H-38); 1.57-1.45 (*m*, 1H, H-21); 1.45-1.33 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.33-1.18 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.18-1.00 (*m*, 6H, 2H-20 / 4H-12/14/16/18); 1.14 (*s*, 3H, C(39)-CH₃); 1.05 (*s*, 6H, C(41)-(CH₃)₂); 0.86 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.7 Hz, 6H, H-22); 0.85 (*d*, ³J = 6.7 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.84 (*d*, ³J = 6.6 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Konformere (ca. 1:1); δ = 178 (1C, C-40); 166.7 (1C, C-35); 151.4 (1C, C-4); 140.2 (1C, C-9); 140.0 (1C, C-31); 139.2 (2C, 1C-1 / 1C-27); 128.4 (1C, C-28); 128.3 (1C, C-28); 127.9 (4C, 2C-29 / 2C-33); 127.6 (2C, 1C-30 / 1C-34); 127.2 (1C, C-2); 126.9 (2C, C-32); 126.7 (1C, C-6); 124.4 (1C, C-5); 124.3 (1C, C-3); 121.2 (1C, C-8); 91

(1C, C-36); 77 (1C, C-26); 69.6/69.0 (1C, C-25); 54.9 (1C, C-39/41); 54.3 (1C, C-39/41); 43.9 (1C, C-23); 40.0 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.46/37.38/37.31/36.77 (4C, C-12/14/16/18); 32.81/32.73 (2C, C-13/17); 31.3/31.0 (1C, C-37); 29.0 (1C, C-38); 28.0 (1C, C-21); 26.1 (1C, C-7); 25.3 (1C, C-11/15/19); 24.8/24.5 (2C, C-11/15/19); 22.75/22.65 (2C, C-22); 19.76/19.72 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 16.9 (1C, C(41)-CH₃); 16.8 (1C, C(41)-CH₃); 16.4 (1C, C(9)-CH₃); 13.4 (1C, C(3)-CH₃); 12.3 (1C, C(2)-CH₃); 9.70 (1C, C(39)-CH₃).

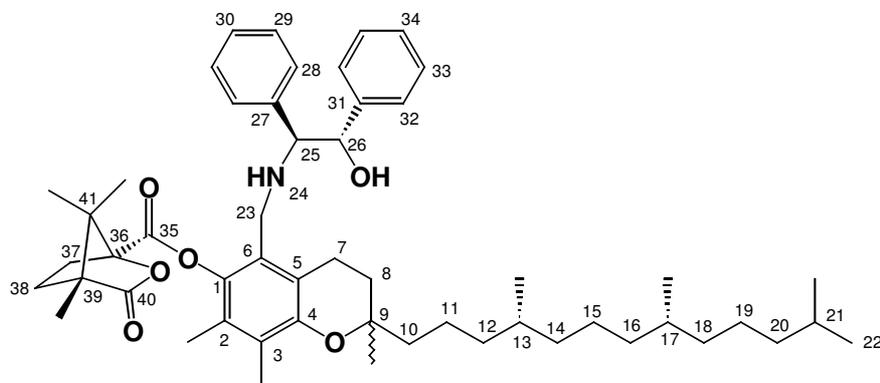
MS (ESI-MS): m/z^+ = 642.3 (17%, [M-Camph]⁺); 822.3 (100%, [M⁺]).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{\max} = 230 nm (100%); 283 nm (25%).

IR (neat, ν / cm⁻¹): 3470 (br); 2924 (s); 2862 (m); 1790 (s); 1751 (s); 1458 (m); 1373 (w); 1311 (w); 1265 (w); 1234 (m); 1165 (w); 1095 (s); 1049 (s); 934 (w).

HPLC: NUCLEOSIL 100-5 (Bischoff), SiO₂, CH₃CN mit 2-6% 2-Propanol in 45 Min., 1ml / Min., T = 25°C, 290 nm; t_R = 42 Min..

Darstellung von (1S, 1''S, 2'RS, 2''R, 4R, 4''R, 8'''R)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo-[2.2.1]heptan-1-carbonsäure 5'-[(2''-Hydroxy-1'',2''-diphenyl-ethylamino)-methyl]-2',7',8'-trimethyl-2'-(4''',8''',12''')-trimethyl-tridecyl)-chroman-6'-yl-ester (139)



In einem trockenen 5 ml Einhalsskolben wurden 3.65 mg (4.44 μ mol, 1 Äq.) **130** in 1.0 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst und 22.2 μ l (22.2 μ mol, 5 Äq.) einer 1.0 molaren Lösung SnCl₄ in CH₂Cl₂ zuge-

geben. Danach wurde drei Stunde bei RT unter Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann mit ges. NaHCO₃-Lösung gequench und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt über SiO₂ filtriert (Hexan : EtOAc / 1 : 3), worauf 3.5 mg (95%) **139** als klares farbloses Öl erhalten wurde.

DC (Hexan mit 45% EtOAc und 1% Et₃N, Cer-Dip): R_f = 0.25.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Diastereoisomere; δ = 7.35-7.05 (*m*, 10H, 5H-28/29/30 / 5H-32/33/34); 4.75 (*m*, 1H, H-26); 3.82 (*d*, ³ $J_{H-25,H-26}$ = 6.1 Hz, 1H, H-25); 3.60-3.25 (*m*, 2H,

2H-23); 3.0-2.60 (br, 1H, C(26)-OH); 2.61-2.47 (*m*, 1H, H-7); 2.47-2.12 (*m*, 2H, 1H-7 / 1H-37); 2.09 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.00 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 1.92-1.83 (*m*, 1H, 1H-38); 1.73-1.63 (*m*, 3H, 2H-8 / 1H-37); 1.63-1.46 (*m*, 4H, 2H-10 / 1H-38 / 1H-21); 1.46-1.33 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.33-1.23 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.21 (*s*, 1.5H, C(9)-CH₃); 1.18 (*s*, 1.5H, C(9)-CH₃); 1.17-1.00 (*m*, 6H, 2H-20 / 4H-12/14/16/18); 1.14 (*s*, 3H, C(39)-(CH₃)); 1.040/1.034 (*s*, 3H, C(41)-(CH₃)₂); 0.87 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 7.0 Hz, 6H, H-22); 0.86 (*d*, ³J = 6.6 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.85 (*d*, ³J = 6.6 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Diastereoisomere; δ = 178 (1C, C-40); 167 (1C, C-35); 151/150 (1C, C-4); 140.5 (1C, C-1); 140.0 (1C, C-31); 139.5 (1C, 1C-27); 128.4/128.0 (6C, 2C-28 / 2C-29 / 2C-33); 127.6 (2C, 1C-30/ 1C-34); 127.0 (2C, C-32); 126.6/126.1/125.6 (3C, C-2/3/5); 118.5 (1C, C-6); 91 (1C, C-36); 76.7 (1C, C-9); 75.4 (1C, C-26); 69.6 (1C, C-25); 54.9 (1C, C-39/41); 54.2 (1C, C-39/41); 43.7 (1C, C-23); 40.38/40.23 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.45/37.30 (4C, C-12/14/16/18); 32.81/32.72 (2C, C-13/17); 31.3 (1C, C-8); 31.0 (1C, C-37); 29.0 (1C, C-38); 28.0 (1C, C-21); 24.8/24.5 (3C, C-11/15/19); 24.04/23.96 (1C, C(9)-CH₃); 20.0 (2C, C-22); 19.76/19.66 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 19.4 (1C, C-7); 16.9 (1C, C(41)-CH₃); 16.8 (1C, C(41)-CH₃); 13.3 (1C, C(3)-CH₃); 12.1 (1C, C(2)-CH₃); 9.70 (1C, C(39)-CH₃).

MS (ESI-MS): m/z⁺ = 822.3 (100%, [M⁺]).

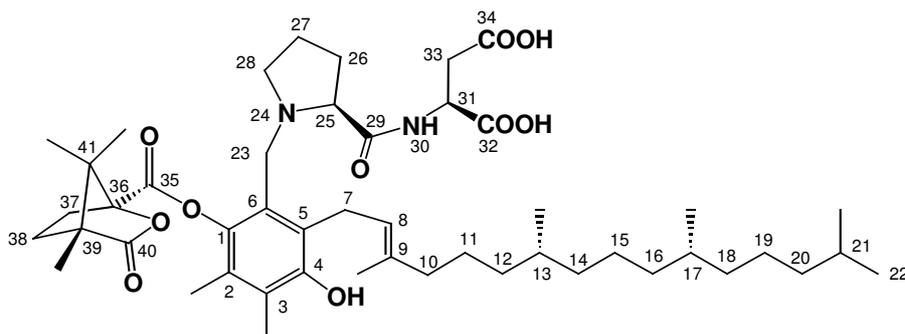
UV/VIS (CHCl₃): λ_{max} = 245 nm (100%); 288 nm (98%).

IR (neat, ν / cm⁻¹): 3502 (br); 2924 (s); 2862 (m); 1790 (s); 1751 (s); 1450 (s); 1342 (w); 1311 (w); 1242 (m); 1165 (m); 1095 (s); 1049 (s); 925 (w); 864 (w).

HPLC: NUCLEOSIL 100-5 (Bischoff), SiO₂, CH₃CN mit 2-6% 2-Propanol in 45 Min., 1ml / Min., T = 25°C, 290 nm; t_{R1} = 35.5 Min.; t_{R2} = 39.5 Min. (zwei Diastereoisomere).

6.4 Modellverbindungen mit Dipeptiden als chirale Hilfsgruppe

Darstellung von (*E*)-(1''''*S*, 2*S*, 2'*S* 4''''*R*, 7''''*R*, 11''''*R*)-2-{{1'-[3''-Hydroxy-4'',5''-dimethyl-2''-(3''',7''',11''',15'''-tetramethylhexadec-2'''-enyl)-6'-(4''''',7''''',7'''''-trimethyl-3'''''-oxo-2'''''-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1'''''-carbonyloxy)-benzyl]-pyrrolidin-2-carbonyl}-amino}-succinsäure ((*S,S*)-Asp-140)



In einem trockenen Einhalskolben wurden 180 mg (0.25 mmol, 1 Äq.) (*S*)-**105** in 35 ml abs. DMF gelöst und 132 mg (0.32 mmol, 1.3 Äq.)

HATU zugegeben. Diese Mischung wurde 30 Minuten bei RT unter Argon gerührt. Dann wurden 426 µl (2.49 mmol, 10 Äq.) Diisopropylethylamin sowie 132 mg (0.994 mmol, 4 Äq.) Asparaginsäure zugegeben. Anschliessend wurde auf 60°C erwärmt, wobei sich die Reaktionsmischung gelb färbte. Nach 2 Stunden Rühren bei 60°C unter Ar wurde die Reaktionsmischung mit ges. NH₄Cl-Lösung und wenig H₂O gequenchet und viermal mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie und präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 20% MeOH), worauf 70 mg (35%) (*S,S*)-Asp-140 als leicht gelblicher Feststoff erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂ mit 25% MeOH): R_f = 0.30.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO): Zwei Konformere (2:3); δ = 8.135/8.085 (*s*, 1H, C(4)-OH); 7.796/7.757 (*s*, 1H, N(30)-H); 5.05-4.90 (*m*, 1H, H-8); 4.20-4.00 (*m*, 0.6H, 0.6H-31); 3.95-3.80 (*m*, 0.4H, 0.4H-31); 3.70-3.50 (*m*, 2H, 1H-7 / 1H-23); 3.50-3.40 (*m*, 0.6H, 0.6H-7); 3.40-3.25 (*m*, 0.8H, 0.4H-7 / 0.4H-23); 3.25-3.10 (*m*, 1H, 0.6H-23, 0.4H-25); 3.10-2.90 (*m*, 1H, 0.6H-25 / 0.4H-28); 2.64-2.50 (*m*, 1.6H, 0.6H-28 / 1H-37); 2.50-2.43 (*m*, 0.6H, 0.6H-28); 2.43-2.30 (*m*, 2.4H, 0.4H-28 / 2H-33); 2.25-2.03 (*m*, 2H, 1H-37 / 1H-38); 2.13/2.11 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.03-1.91 (*m*, 1H, 1H-26); 1.97/1.93 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 1.91-1.80 (*m*, 2H, 2H-10); 1.77-1.60 (*m*, 3H, 1H-26 / 1H-27 / 1H-38); 1.72/1.63 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.60-1.50 (*m*, 1H, 1H-27); 1.50 (*sept*,

$^3J_{H-21,H-22} = 6.7$ Hz, 1H, H-21); 1.40-1.29 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.29-1.18 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18/ 1H-13/17); 1.16/1.14 (*s*, 3H, C(41)-CH₃); 1.07 (*s*, 3H, C(39)-CH₃); 1.03 (*s*, 3H, C(41)-CH₃); 1.18-1.09 (*m*, 2H, H-20); 1.09-0.95 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.85 (*d*, $^3J_{H-22,H-21} = 6.7$ Hz, 6H, H-22); 0.80 (*d*, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.79 (*d*, $^3J = 6.1$ Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

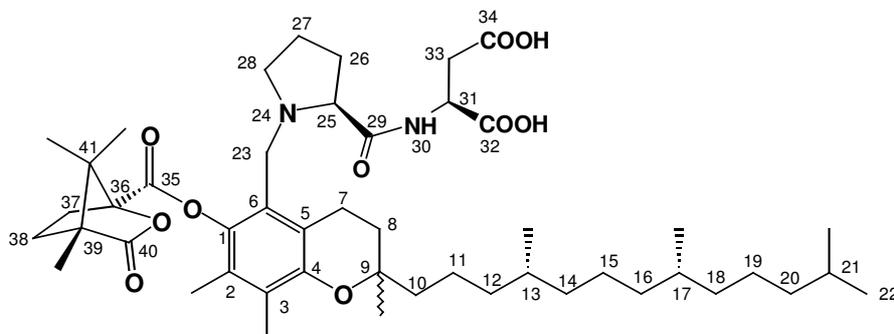
$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, DMSO): Zwei Konformere (2:3); $\delta = 178$ (1C, C-40); 174-172 (3C, C-29 / C-32 / C-34); 166.6 (1C, C-35); 151.26/151.12 (1C, C-4); 142.9 (1C, C-1); 134.2 (1C, C-9); 128.7 (1C, C-5); 126.0/124.9 (2C, C-2/3); 126 (1C, C-6); 123.59 (1C, C-8); 91 (1C, C-36); 67.9/64.9 (1C, C-25); 54.91 (1C, C-39/41); 54.40/54.18 (1C, C-39/41); 54.18/52.35 (1C, C-28); 50.36/49.8 (1C, C-23); 48.9 (1C, C-31); 39.7 (1C, C-10); 39.6 (1C, C-33); 39.2 (1C, C-20); 37.16/37.06/36.40 (4C, C-12/14/16/18); 32.5/32.4 (2C, C-13 / C-17); 31.5 (1C, C-37); 30.4/30.2 (1C, C-26); 28.7 (1C, C-38); 27.8 (1C, C-21); 25.8 (1C, C-7); 25.0 (1C, C-11/15/19); 24.6/24.2 (2C, C-11/15/19); 23.7 (1C, C-27); 22.9/22.7 (2C, C-22); 20.0 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 17.2/17.0 (2C, C(41)-(CH₃)₂); 16.3 (1C, C(9)-CH₃); 13.8 (1C, C(2)-CH₃); 12.5 (1C, C(3)-CH₃); 9.88 (1C, C(39)-CH₃).

MS (ESI-MS): $m/z^+ = 839.3$ (100%, [M+H⁺]); 861.2 (56%, [M+Na⁺]); 883.2 (36%, [M+2Na⁺]); $m/z^- = 837.4$ (100%, M-H⁺).

UV/VIS (CH₂Cl₂): $\lambda_{\text{max}} = 230$ nm (100%); 285 nm (34%).

IR (neat, ν / cm^{-1}): 3387 (br); 2924 (s); 2862 (m); 1790 (s); 1659 (m); 1589 (s); 1450 (m); 1420 (m); 1381 (m); 1242 (m); 1165 (w); 1088 (s); 1034 (m); 841 (s).

Darstellung von (1''''S, 2S, 2'S, 2''RS, 4''''R, 4''''R, 8''''R)-2-{{1'-[2'',7'',8''-Trimethyl-6''-(4''',7''',7''''-trimethyl-3'''-oxo-2'''-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1'''-carbonyloxy)-2''-(4''',8''',12''''-trimethyltridecyl)-chroman-5''-ylmethyl]-pyrrolidin-2''-carbonyl}-amino}-succinsäure ((S,S)-Asp-141)



In einem trockenen Einhalskolben wurden 30.0 mg (35.7 μmol , 1 Äq.) (*S,S*)-Asp-140 in 40 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst und unter Argon 1.23 ml (71.5 μmol , 2

Äq.) einer Lösung aus 10.0 mg *p*-TsOH in 1.0 ml CH₃CN zugegeben. Danach wurde für 24

Stunden bei RT unter Argon gerührt. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, worauf 28mg (93%) (**S,S**)-**Asp-141** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂ mit 20% MeOH): R_f = 0.37.

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): Zwei Konformere (ca. 2:1); δ = 4.40-4.31 (*s*, 1H, H-31); 3.90-3.50 (*m*, 1.5H, 1.5H-23); 3.23-3.14 (*m*, 0.5H, 0.5H-23); 3.14-2.88 (*m*, 2H, 1H-7 / 1H-25); 2.88-2.74 (*m*, H, 1H-7); 2.74-2.62 (*m*, 1H, H-28); 2.62-2.43 (*m*, 3H, 2H-33 / 1H-37); 2.43-2.32 (*m*, 1H, H-28); 2.29-2.18 (*m*, 1H, H-37); 2.18-2.02 (*m*, 2H, 1H-26 / 1H-38); 2.07/2.06 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 1.99/1.96 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 1.90-1.78 (*m*, 2H, 1H-8 / 1H-26); 1.78-1.60 (*m*, 4H, 1H-8 / 2H-27 / 1H-38); 1.60-1.45 (*m*, 2H, 2H-10); 1.47 (*sept*, ³J_{H-21,H-22} = 6.6 Hz, 1H, H-21); 1.45-1.28 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.22/1.21 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.28-1.19 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.17 (*s*, 3H, C(41)-CH₃); 1.12 (*s*, 3H, C(39)-CH₃); 1.09 (*s*, 3H, C(41)-CH₃); 1.19-1.11 (*m*, 2H, H-20); 1.11-0.95 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.82 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.6 Hz, 6H, H-22); 0.80 (*d*, ³J = 6.3 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.79 (*d*, ³J = 6.6 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

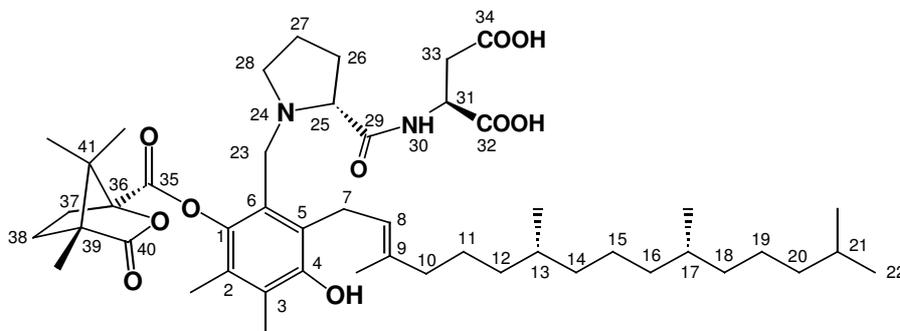
¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Konformere (ca. 2:1); δ = 178.8 (1C, C-40); 178-174 (3C, C-29 / C-32 / C-34); 166.8/166.6 (1C, C-35); 149.9/149.7 (1C, C-4); 140.4/140.3 (1C, C-1); 126.4/126.1/125.6/124.5 (3C, C-2/3/5); 119.5 (1C, C-6); 91.2 (1C, C-36); 75.4 (1C, C-9); 68.7/68.0 (1C, C-25); 55.0 (1C, C-39/41); 54.4 (1C, C-39/41); 52.5 (1C, C-28); 52.4 (1C, C-31); 50.4/49.9 (1C, C-23); 41.5/41.1 (1C, C-32); 40.6 (1C, C-10); 39.2 (1C, C-20); 37.3/37.1 (4C, C-12/14/16/18); 32.7 (2C, C-13 / C-17); 31.5/31.4 (1C, C-37); 30.7 (1C, C-8); 30.5 (1C, C-26); 28.8/28.6 (1C, C-38); 27.9 (1C, C-21); 24.7 (1C, C-15/19); 24.3 (1C, C-15/19); 23.6 (1C, C-27); 23.3/23.1 (1C, C(9)-CH₃); 22.3/22.1 (2C, C-22); 20.8 (1C, C-11); 20.2/20.1 (1C, C-7); 19.4/19.3 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 16.8/16.5 (2C, C(41)-(CH₃)₂); 13.3/13.1 (1C, C(2)-CH₃); 11.8 (1C, C(3)-CH₃); 9.14 (1C, C(39)-CH₃).

MS (ESI-MS): m/z⁺ = 839.3 (100%, [M+H⁺]); 875.2 (5%, [M+HCl]⁺); m/z⁻ = 837.4 (100%, M-H⁺); 773.3 (5%, [M+Cl]⁻).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 230 nm (100%); 281 nm (24%).

IR (neat, ν / cm⁻¹): 3356 (br); 2924 (s); 2854 (m); 1790 (m); 1751 (m); 1582 (s); 1443 (w); 1258 (m); 1158 (w); 1095 (s); 1049 (m).

Darstellung von (*E*)-(1''''S, 2*S*, 2'*R*, 4''''*R*, 7''''*R*, 11''''*R*)-2-{{1'-[3''-Hydroxy-4'',5''-dimethyl-2''-(3''',7''',11''',15'''-tetramethylhexadec-2''-enyl)-6''-(4''',7''',7''''-trimethyl-3''''-oxo-2''''-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1''''-carbonyloxy)-benzyl]-pyrrolidin-2'-carbonyl}-amino}-succinsäure ((*R,S*)-Asp-140)



In einem trockenen Einhalskolben wurden 30 mg (41.4 μmol , 1 Äq.) (*R*)-**105** in 35 ml abs. DMF gelöst und 20.5 mg (53.9 μmol , 1.3 Äq.)

HATU zugegeben. Diese Mischung wurde 30 Minuten bei RT unter Argon gerührt. Dann wurden 71 μl (0.41 mmol, 10 Äq.) Diisopropylethylamin sowie 30.4 mg (0.17 mmol, 4 Äq.) (*S*)-Asparaginsäure zugegeben. Anschliessend wurde auf 50°C erwärmt, wobei sich die Reaktionsmischung gelb färbte. Nach 5 Stunden Rühren bei 50°C unter Ar wurde die Reaktionsmischung mit ges. NH_4Cl -Lösung und wenig H_2O gequencht und viermal mit CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie und präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (SiO_2 , CH_2Cl_2 mit 20% MeOH), worauf 12.9 mg (37%) (*R,S*)-**Asp-140** als leicht gelblicher Feststoff erhalten wurde.

DC (CH_2Cl_2 mit 25% MeOH): $R_f = 0.31$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO): Zwei Konformere (2:1); $\delta = 8.18/8.17$ (s, 1H, C(4)-OH); 7.75/7.57 (d, $^3J_{N(30)-H,H-31} = 7.3$ Hz, 1H, N(30)-H); 5.04-4.96 (m, 0.7H, 0.7H-8); 4.96-4.88 (m, 0.3H, 0.3H-8); 4.00-3.80 (m, 0.3H, 0.3H-31); 3.76-3.66 (m, 0.7H, 0.7H-31); 3.65-3.45 (m, 2H, 1H-7 / 1H-23); 3.45-3.25 (m, 1.3H, 1H-7 / 0.3H-23); 3.25-3.10 (m, 2.1H, 0.7H-23 / 0.7H-25 / 0.7H-28); 3.07-2.99 (m, 0.3H, 0.3H-25); 2.82-2.74 (m, 0.3H, 0.3H-28); 2.64-2.39 (m, 2H, 1H-28 / 1H-37); 2.30-2.10 (m, 1.7H, 0.7H-33 / 1H-37); 2.10-1.97 (m, 2H, 1H-26 / 1H-38); 2.09/2.06 (s, 3H, C(3)- CH_3); 1.97-1.80 (m, 3.3H, 1.3H-33 / 2H-10); 1.905 (s, 3H, C(2)- CH_3); 1.75-1.62 (m, 3H, 1H-26 / 1H-27 / 1H-38); 1.73/1.67 (s, 3H, C(9)- CH_3); 1.62-1.50 (m, 1H, 1H-27); 1.48 (sept, $^3J_{H-21,H-22} = 6.6$ Hz, 1H, H-21); 1.40-1.25 (m, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.25-1.17 (m, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.17-1.07 (m, 2H, H-20); 1.14 (s,

3H, C(41)-CH₃); 1.07-0.94 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 1.05 (*s*, 3H, C(39)-CH₃); 1.00 (*s*, 3H, C(41)-CH₃); 0.82 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.7 Hz, 6H, H-22); 0.79 (*d*, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.78 (*d*, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

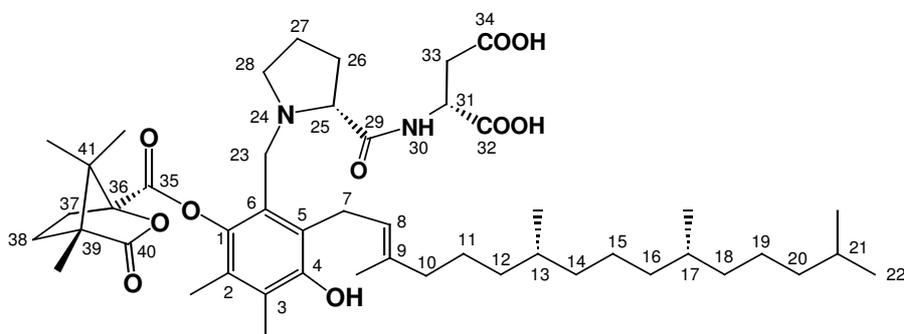
¹³C-NMR (500 MHz, DMSO): Zwei Konformere (2:1); δ = 178 (1C, C-40); 174-172 (3C, C-29 / C-32 / C-34); 166.6 (1C, C-35); 151.2 (1C, C-4); 140.8 (1C, C-1); 134.2 (1C, C-9); 127.8 (1C, C-5); 126/125 (2C, C-2/3); 123.7 (1C, C-8); 120 (1C, C-6); 91 (1C, C-36); 66.6/64.4 (1C, C-25); 56.2 (1C, C-28); 54.9 (1C, C-39/41); 54.3/54.0 (1C, C-39/41); 50.7 (1C, C-23); 48.2 (1C, C-31); 39.7 (1C, C-10); 39.6 (1C, C-33); 39.2 (1C, C-20); 37.16/37.07/36.38 (4C, C-12/14/16/18); 32.5/32.4 (2C, C-13 / C-17); 31.5 (1C, C-37); 31.1 (1C, C-26); 28.7 (1C, C-38); 27.8 (1C, C-21); 25.7 (1C, C-7); 25.0 (1C, C-11/15/19); 24.6/24.2 (2C, C-11/15/19); 24.1 (1C, C-27); 23.0/22.9 (2C, C-22); 20.1 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 17.2/17.0 (2C, C(41)-(CH₃)₂); 16.4 (1C, C(9)-CH₃); 13.8 (1C, C(2)-CH₃); 13.4 (1C, C(3)-CH₃); 9.86 (1C, C(39)-CH₃).

MS: (ESI-MS): m/z⁺ = 839.3 (100%, [M+H⁺]); 861.2 (19%, [M+Na⁺]); 883.2 (3%, [M+2Na⁺]); m/z⁻ = 837.3 (100%, M-H⁺).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 229 nm (100%); 285 nm (26%).

IR (neat, ν / cm⁻¹): 3356 (br); 2924 (s); 2862 (m); 1798 (s); 1751 (m); 1605 (m); 1520 (w); 1458 (m); 1381 (m); 1234 (s); 1165 (m); 1095 (s); 1049 (m); 933 (w); 787 (m).

Darstellung von (E)-(1''''S, 2R, 2'R, 4''''R, 7''''R, 11''''R)-2-{{1'-[3''-Hydroxy-4'',5''-dimethyl-2''-(3''',7''',11''',15'''-tetramethylhexadec-2'''-enyl)-6''-(4''',7''',7''''-trimethyl-3''''-oxo-2''''-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1''''-carbonyloxy)-benzyl]-pyrrolidin-2'-carbonyl}-amino}-succinsäure ((R,R)-Asp-140)



In einem trockenen Einhalskolben wurden 100 mg (0.14 mmol, 1 Äq.) (R)-105 in 19 ml abs. DMF gelöst und 73 mg (0.18 mmol, 1.3 Äq.)

HATU zugegeben. Diese Mischung wurde 30 Minuten bei RT unter Argon gerührt. Dann wurden 237 µl (1.39 mmol, 10 Äq.) Diisopropylethylamin sowie 73 mg (0.55 mmol, 4 Äq.) (R)-Asparaginsäure zugegeben. Dann wurde auf 50°C erwärmt, wobei sich die Reaktionsmischung gelb färbte. Nach 4 Stunden Rühren bei 50°C unter Ar wurde die

Reaktionsmischung mit ges. NH_4Cl -Lösung gequench und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie und präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (SiO_2 , CH_2Cl_2 mit 20% MeOH), worauf 50 mg (43%) (***R,R***)-**Asp-140** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH_2Cl_2 mit 25% MeOH): $R_f = 0.30$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO): Zwei Konformere (1:1); $\delta = 8.06/8.02$ (s, 1H, C(4)-OH); 7.73 (s, 1H, N(30)-H); 5.00-4.85 (m, 1H, H-8); 4.25-3.98 (m, 0.5H, 0.5H-31); 3.98-3.75 (m, 0.5H, 0.5H-31); 3.65-3.40 (m, 3H, 2H-7 / 1H-23); 3.40-3.20 (m, 0.5H-23); 3.20-3.10 (m, 1H, 0.5H-23 / 0.5H-25); 3.10-2.96 (m, 0.5H, 0.5H-25); 2.96-2.87 (m, 0.5H, 0.5H-28); 2.64-2.50 (m, 1.5H, 0.5H-28 / 1H-37); 2.50-2.25 (m, 3H, 1H-28 / 2H-33); 2.20-1.93 (m, 3H, 1H-26 / 1H-37 / 1H-38); 2.07 (s, 3H, C(3)-CH₃); 1.89 (s, 3H, C(2)-CH₃); 1.87-1.76 (m, 2H, 2H-10); 1.73-1.58 (m, 3H, 1H-26 / 1H-27 / 1H-38); 1.68/1.60 (s, 3H, C(9)-CH₃); 1.58-1.47 (m, 1H, 1H-27); 1.46 (sept, $^3J_{\text{H-21,H-22}} = 6.6$ Hz, 1H, H-21); 1.45-1.22 (m, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.22-1.13 (m, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.13-1.05 (m, 2H, H-20); 1.11 (s, 3H, C(41)-CH₃); 1.05-0.92 (m, 4H, 4H-12/14/16/18); 1.02 (s, 3H, C(39)-CH₃); 0.98 (s, 3H, C(41)-CH₃); 0.80 (d, $^3J_{\text{H-22,H-21}} = 6.7$ Hz, 6H, H-22); 0.77 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.74 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

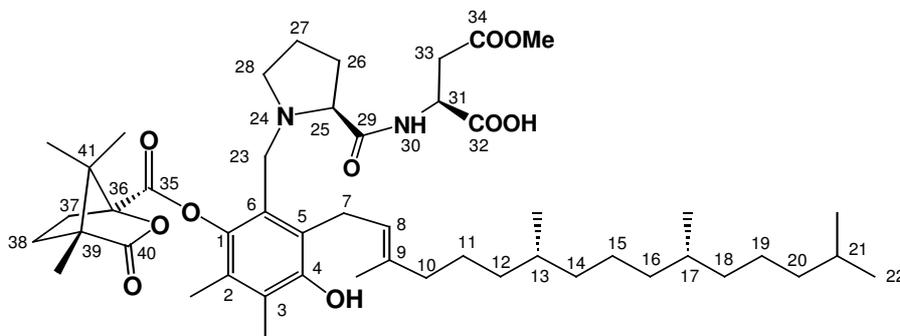
$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, DMSO): Zwei Konformere (1:1); $\delta = 178$ (1C, C-40); 174-172 (3C, C-29 / C-32 / C-34); 166 (1C, C-35); 151.2 (1C, C-4); 141 (1C, C-1); 134.3 (1C, C-9); 128.5 (1C, C-5); 126/125 (2C, C-2/3); 123.9 (1C, C-8); 121 (1C, C-6); 91.1 (1C, C-36); 65 (1C, C-25); 54.9 (1C, C-39/41); 54.3 (1C, C-39/41); 54.3/52.7 (1C, C-28); 50.5/49.7 (1C, C-23); 48.8 (1C, C-31); 39.5 (1C, C-10); 39.5 (1C, C-33); 39.0 (1C, C-20); 37.17/37.06/36.47 (4C, C-12/14/16/18); 32.5/32.4 (2C, C-13 / C-17); 31.5 (1C, C-37); 31.2 (1C, C-26); 28.7 (1C, C-38); 27.8 (1C, C-21); 25.8 (1C, C-7); 25.1 (1C, C-11/15/19); 24.6/24.2 (2C, C-11/15/19); 23.7 (1C, C-27); 23.0/22.9 (2C, C-22); 20.0 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 17.1/17.0 (2C, C(41)-(CH₃)₂); 16.4 (1C, C(9)-CH₃); 13.7 (1C, C(2)-CH₃); 13.5 (1C, C(3)-CH₃); 9.87 (1C, C(39)-CH₃).

MS (ESI-MS): $m/z^+ = 839.3$ (100%, [M+H⁺]); 861.2 (18%, [M+Na⁺]); 883.2 (3%, [M+2Na⁺]⁺); $m/z^- = 418.2$ (9%, [M-2H⁺]); 837.3 (100%, M-H⁺); 859.3 (7%, [M-2H⁺+Na⁺]).

UV/VIS (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} = 229$ nm (100%); 284 nm (34%).

IR (neat, ν / cm^{-1}): 3356 (br); 2924 (s); 2862 (m); 1790 (s); 1751 (w); 1643 (m); 1605 (m); 1458 (s); 1389 (m); 1234 (s); 1165 (m); 1088 (s); 1049 (m); 841 (s); 733 (m).

Darstellung von (*E*)-(1''''S, 2S, 2'S 4''''R, 7''''R, 11''''R)-2-{{1'-[3''-Hydroxy-4'',5''-dimethyl-2''-(3''',7''',11''',15'''-tetramethylhexadec-2'''-enyl)-6''-(4''''',7''''',7'''''-trimethyl-3''''-oxo-2''''-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1''''-carbonyloxy)-benzyl]-pyrrolidin-2'-carbonyl}-amino}-succinsäure-4-methylester ((*S,S*)-Asp(OMe)-140)



In einem trockenen Einhalskolben wurden 20 mg (27.6 μmol , 1 Äq.) (*S*)-**105** in 4 ml abs. DMF gelöst und 13.6 mg (35.9 μmol , 1.3 Äq.) HATU zuge-

geben. Diese Mischung wurde 10 Minuten bei 50°C unter Argon gerührt. Dann wurden 47.3 μl (0.276 mmol, 10 Äq.) Diisopropylethylamin sowie 20.3 mg (0.111 mmol, 4 Äq.) H-(L)-Asp(OMe) zugegeben und für 5 Stunden bei 50°C unter Ar gerührt. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung mit ges. NH_4Cl -Lösung gequench und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie und präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (SiO_2 , CH_2Cl_2 mit 15% MeOH), worauf 16 mg (68%) (*S,S*)-Asp(OMe)-**140** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH_2Cl_2 mit 15% MeOH): $R_f = 0.39$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): Zwei Konformere (3:4); $\delta = 7.97/7.60$ (*s*, 1H, N(30)-H); 5.04 (*m*, 1H, H-8); 4.60-4.20 (*m*, 1H, H-31); 4.05-3.80 (*m*, 1H, H-23); 3.70-3.40 (*m*, 3H, 2H-7 / 1H-23); 3.62 (*s*, 3H, C(34)OOC H_3); 3.40-3.15 (*m*, 1H, H-25); 2.85-2.50 (*m*, 3H, 1H-28 / 1H-33 / 1H-37); 2.40-2.15 (*m*, 2H, 1H-28 / 1H-33); 2.14 (*s*, 3H, C(3)- CH_3); 2.10-1.89 (*m*, 3H, 2H-10 / 1H-38); 2.00 (*s*, 3H, C(2)- CH_3); 1.89-1.70 (*m*, 4H, 2H-26 / 1H-27 / 1H-38); 1.78 (*s*, 3H, C(9)- CH_3); 1.70-1.58 (*m*, 1H, H-27); 1.50 (*sept*, $^3J_{\text{H-21,H-22}} = 6.6$ Hz, 1H, H-21); 1.45-1.25 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.25-1.14 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.17 (*s*, 3H, C(39)-(CH_3) / 6H, C(41)-(CH_3) $_2$); 1.14-1.07 (*m*, 2H, H-20); 1.07-0.94 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.84 (*d*, $^3J_{\text{H-22,H-21}} = 6.6$ Hz, 6H, H-22); 0.81 (*d*, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, C(13/17)- CH_3); 0.80 (*d*, $^3J = 6.1$ Hz, 3H, C(13/17)- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): Zwei Konformere (3:4); $\delta = 178$ (1C, C-40); 173 (2C, C-29 / C-32); 171.6 (1C, C-34); 166.5 (1C, C-35); 151.3 (1C, C-4); 141.3 (1C, C-1); 135 (1C, C-9);

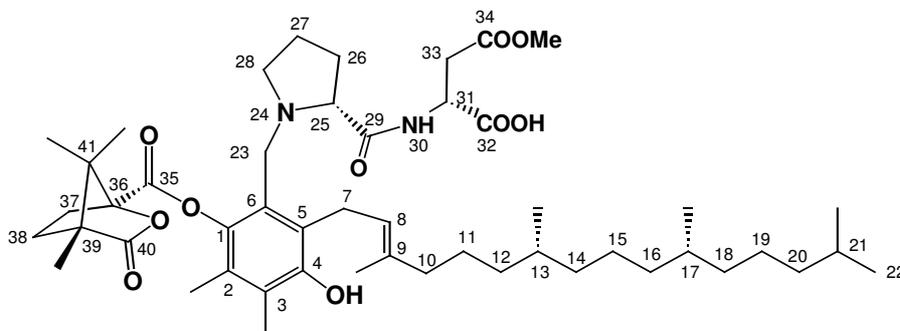
127.3 (1C, C-5); 127-125 (3C, C-2/3/6); 121.1 (1C, C-8); 91.1 (1C, C-36); 66 (1C, C-25); 55 (1C, C-39/41); 54.5 (1C, C-39/41); 52.0 (1C, C(34)OOCH₃); 50.5 (1C, C-28); 50.3 (1C, C-31); 50 (1C, C-23); 40.1 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.46/37.30/36.88 (4C, C-12/14/16/18); 35.5 (1C, C-33); 32.84/32.76 (2C, C-13 / C-17); 31.2 (1C, C-37); 31.0 (1C, C-26); 28.7 (1C, C-38); 28.0 (1C, C-21); 26.0 (1C, C-7); 25.4 (1C, C-11/15/19); 24.9/24.5 (2C, C-11/15/19); 23.9 (1C, C-27); 22.8/22.7 (2C, C-22); 19.7/19.3 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 16.9/16.4 (2C, C(41)-(CH₃)₂); 16.4 (1C, C(9)-CH₃); 13.8 (1C, C(2)-CH₃); 12.6 (1C, C(3)-CH₃); 9.82 (1C, C(39)-CH₃).

MS (ESI-MS): m/z^+ = 853.3 (100%, [M+H⁺]); 875.2 (2%, [M+Na⁺]); m/z^- = 851.3 (100%, [M-H⁺]); 873.3 (2%, [M-2H⁺+Na⁺]).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{\max} = 229 nm (100%); 285 nm (20%).

IR (neat, ν / cm⁻¹): 3317 (br); 2924 (s); 2862 (m); 1790 (s); 1744 (s); 1651 (w); 1512 (w); 1420 (s); 1312 (w); 1234 (m); 1165 (m); 1095 (m); 1049 (w); 795 (s).

Darstellung von (*E*)-(1''''S, 2*R*, 2'*R* 4''''R, 7''''R, 11''''R)-2-{{1'-[3''-Hydroxy-4'',5''-dimethyl-2''-(3''',7''',11''',15'''-tetramethylhexadec-2''-enyl)-6''-(4''',7''',7''''-trimethyl-3''''-oxo-2''''-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1''''-carbonyloxy)-benzyl]-pyrrolidin-2'-carbonyl}-amino}-succinsäure-4-methylester ((*R,R*)-Asp(OMe)-140)



In einem trockenen Einhalskolben wurden 30 mg (41.4 μ mol, 1 Äq.) (*R*)-**105** in 6 ml abs. DMF gelöst und 20.5 mg (53.9 μ mol, 1.3 Äq.) HATU zuge-

geben. Diese Mischung wurde 15 Minuten bei 50°C unter Argon gerührt. Dann wurden 71.0 μ l (0.414 mmol, 10 Äq.) Diisopropylethylamin sowie 30.4 mg (0.166 mmol, 4 Äq.) H-(D)-Asp(OMe) zugegeben und für 1.5 Stunden bei 50°C unter Ar gerührt. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 15% MeOH), worauf 26.5 mg (75%) (*R,R*)-Asp(OMe)-140 als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂ mit 15% MeOH): R_f = 0.37.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Konformere (3:4); δ = 8.10-7.45 (*br*, 1H, N(30)-H); 5.05 (*m*, 1H, H-8); 4.60-4.30 (*m*, 1H, H-31); 4.00-3.70 (*m*, 1H, H-23); 3.70-3.45 (*m*, 3H, 2H-7 / 1H-23); 3.63 (*s*, 3H, C(34)OOCH₃); 3.45-3.13 (*m*, 1H, H-25); 2.85-2.50 (*m*, 3H, 1H-28 / 1H-33 / 1H-37); 2.35-2.20 (*m*, 2H, 1H-28 / 1H-33); 2.15 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.05-1.91 (*m*, 3H, 2H-10 / 1H-38); 2.01 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 1.91-1.73 (*m*, 4H, 2H-26 / 1H-27 / 1H-38); 1.80 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.73-1.58 (*m*, 1H, H-27); 1.51 (*sept*, ³J_{H-21,H-22} = 6.6 Hz, 1H, H-21); 1.45-1.26 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.26-1.14 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.18 (*s*, 3H, C(41)-CH₃); 1.17 (*s*, 3H, C(39)-CH₃); 1.14 (*s*, 3H, C(41)-CH₃); 1.14-1.08 (*m*, 2H, H-20); 1.08-0.95 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.85 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.6 Hz, 6H, H-22); 0.83 (*d*, ³J = 6.6 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.82 (*d*, ³J = 6.6 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

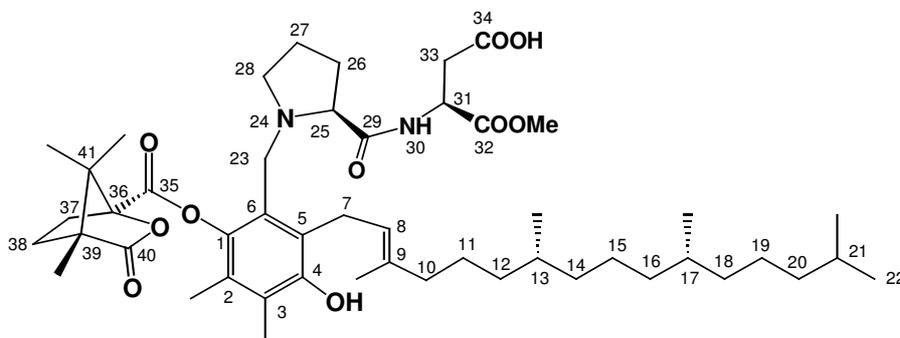
¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Konformere (3:4); δ = 178 (1C, C-40); 173 (2C, C-29 / C-32); 171.3 (1C, C-34); 167 (1C, C-35); 151.4 (1C, C-4); 141.3 (1C, C-1); 134.5 (1C, C-9); 127.5 (1C, C-5); 126-124 (3C, C-2/3/6); 121.2 (1C, C-8); 90.9 (1C, C-36); 66.5 (1C, C-25); 54.9 (1C, C-39/41); 54.0 (1C, C-39/41); 52.1 (1C, C(34)OOCH₃); 51.1 (1C, C-28); 50.0 (1C, C-31); 50 (1C, C-23); 39.7 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.45/37.42/37.30/36.86 (4C, C-12/14/16/18); 35.2 (1C, C-33); 32.80/32.72 (2C, C-13 / C-17); 31.5 (1C, C-37); 31.0 (1C, C-26); 28.8 (1C, C-38); 28.0 (1C, C-21); 26.1 (1C, C-7); 25.4 (1C, C-11/15/19); 24.8/24.5 (2C, C-11/15/19); 23.9 (1C, C-27); 22.7/22.6 (2C, C-22); 19.74/19.67 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 16.8/16.4 (2C, C(41)-(CH₃)₂); 16.2 (1C, C(9)-CH₃); 13.6 (1C, C(2)-CH₃); 12.5 (1C, C(3)-CH₃); 9.69 (1C, C(39)-CH₃).

MS (ESI-MS): m/z⁺ = 853.3 (100%, [M+H⁺]); 875.2 (22%, [M+Na⁺]); 897.2 (4%, [M+2Na⁺]); m/z⁻ = 851.3 (100%, [M-H⁺]).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 230 nm (100%); 285 nm (21%).

IR (neat, ν / cm⁻¹): 3325 (*br*); 2924 (*s*); 2862 (*m*); 1790 (*s*); 1744 (*s*); 1659 (*m*); 1512 (*w*); 1443 (*m*); 1381 (*m*); 1312 (*w*); 1234 (*s*); 1165 (*s*); 1095 (*s*); 1049 (*m*); 841 (*s*).

Darstellung von (*E*)-(1''''S, 2*S*, 2'*S* 4''''R, 7''''R, 11''''R)-2-{{1'-[3''-Hydroxy-4'',5''-dimethyl-2''-(3''',7''',11''',15'''-tetramethylhexadec-2'''-enyl)-6''-(4''',7''',7''''-trimethyl-3''''-oxo-2''''-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1''''-carbonyloxy)-benzyl]-pyrrolidin-2'-carbonyl}-amino}-succinsäure-1-methylester ((*S,S*)-Asp-OMe-140)



In einem trockenen Einhalskolben wurden 25 mg (34.5 μmol , 1 Äq.) (**S**)-**105** in 5 ml abs. DMF gelöst und 17.0 mg (44.9 μmol , 1.3 Äq.) HATU zuge-

geben. Diese Mischung wurde 15 Minuten bei 50°C unter Argon gerührt. Dann wurden 56.0 μl (0.345 mmol, 10 Äq.) Diisopropylethylamin sowie 20.3 mg (0.138 mmol, 4 Äq.) H-(L)-Asp-OMe zugegeben und für 2 Stunden bei 50°C unter Ar gerührt. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung mit ges. NH_4Cl -Lösung gequenchet und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (SiO_2 , CH_2Cl_2 mit 15% MeOH), worauf 20.0 mg (68%) (**S,S**)-**Asp-OMe-140** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH_2Cl_2 mit 15% MeOH): $R_f = 0.45$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): Zwei Konformere (ca. 1:1); $\delta = 8.19/7.76$ (*br*, 1H, N(30)-H); 5.07 (*m*, 1H, H-8); 4.90-4.60 (*m*, 0.5H, H-31); 4.60-4.30 (*m*, 0.5H, H-31); 4.00-3.70 (*m*, 1H, H-23); 3.70-3.40 (*m*, 3H, 2H-7 / 1H-23); 3.65 (*s*, 3H, C(32)OOC H_3); 3.40-3.00 (*m*, 1H, H-25); 2.90-2.77 (*m*, 2H, 1H-28 / 1H-33); 2.77-2.40 (*m*, 3H, 1H-28 / 1H-33 / 1H-37); 2.40-2.15 (*m*, 1H, 1H-37); 2.15 (*s*, 3H, C(3)- CH_3); 2.15-1.85 (*m*, 5H, 2H-10 / 2H-26 / 1H-38); 2.02 (*s*, 3H, C(2)- CH_3); 1.85-1.70 (*m*, 2H, 1H-27 / 1H-38); 1.80 (*s*, 3H, C(9)- CH_3); 1.70-1.55 (*m*, 1H, H-27); 1.70-1.58 (*m*, 1H, H-27); 1.50 (*sept*, $^3J_{\text{H-21,H-22}} = 6.6$ Hz, 1H, H-21); 1.44-1.28 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.28-1.12 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.17 (*s*, 3H, C(39)-(CH_3) / 3H, C(41)- CH_3); 1.15 (*s*, 3H, C(41)- CH_3); 1.12-1.07 (*m*, 2H, H-20); 1.07-0.94 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.84 (*d*, $^3J_{\text{H-22,H-21}} = 6.6$ Hz, 6H, H-22); 0.815 (*d*, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, C(13/17)- CH_3); 0.805 (*d*, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, C(13/17)- CH_3).

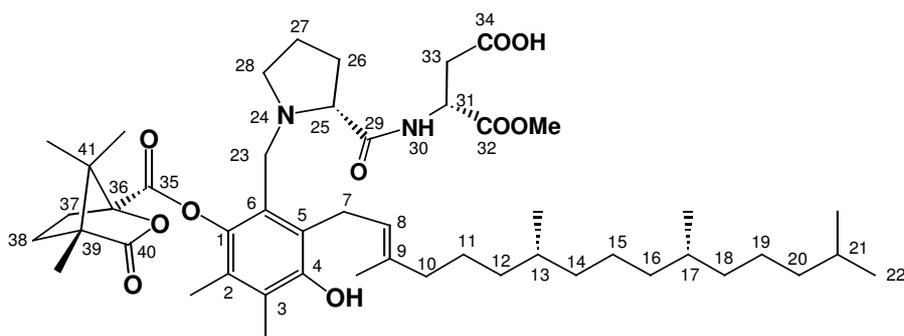
¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Konformere (ca. 1:1); δ = 178 (1C, C-40); 175/174 (2C, C-29 / C-34); 171 (1C, C-32); 166.5 (1C, C-35); 151.5 (1C, C-4); 141.4 (1C, C-1); 140 (1C, C-9); 127.4 (1C, C-5); 126-124 (3C, C-2/3/6); 121 (1C, C-8); 91.0 (1C, C-36); 67.1/65.3 (1C, C-25); 55 (1C, C-39/41); 54.5 (1C, C-39/41); 53 (1C, C-28); 52.8 (1C, C(34)OOCH₃); 51.2/50.8 (1C, C-23); 48.5 (1C, C-31); 40.1 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.47/37.40/37.30/ 36.83 (4C, C-12/14/16/18); 36.5 (1C, C-33); 32.86/32.75 (2C, C-13 / C-17); 31.4 (1C, C-37); 30.7 (1C, C-26); 28.7 (1C, C-38); 28.0 (1C, C-21); 26.2 (1C, C-7); 25.4 (1C, C-11/15/19); 24.9/24.5 (2C, C-11/15/19); 24.0 (1C, C-27); 22.8/22.7 (2C, C-22); 19.8/19.7 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 17.2/17.0 (2C, C(41)-(CH₃)₂); 16.4 (1C, C(9)-CH₃); 13.5/13.4 (1C, C(2)-CH₃); 12.4 (1C, C(3)-CH₃); 9.81 (1C, C(39)-CH₃);

MS (ESI-MS): m/z⁺ = 853.3 (100%, [M+H⁺]); 875.2 (8%, [M+Na⁺]); m/z⁻ = 851.4 (100%, [M-H⁺]); 873.3 (3%, [M-2H⁺+Na⁺]).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 229 nm (100%); 284 nm (40%).

IR (neat, ν / cm⁻¹): 3340 (br); 2922 (s); 2860 (m); 1795 (s); 1749 (s); 1657 (m); 1518 (w); 1456 (m); 1379 (w); 1309 (w); 1232 (s); 1163 (m); 1093 (m); 1047 (m); 793 (s).

Darstellung von (E)-(1''''S, 2R, 2'R, 4''''R, 7''''R, 11''''R)-2-{{1'-[3''-Hydroxy-4'',5''-dimethyl-2''-(3''',7''',11''',15'''-tetramethylhexadec-2'''-enyl)-6''-(4''''',7''''',7'''''-trimethyl-3'''''-oxo-2'''''-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1''''-carbonyloxy)-benzyl]-pyrrolidin-2'-carbonyl}-amino}-succinsäure-1-methylester ((R,R)-Asp-OMe-140)



In einem trockenen Einhalskolben wurden 26.5 mg (36.6 μmol, 1 Äq.) (R)-105 in 5.5 ml abs. DMF gelöst und 18.1 mg (47.6 μmol, 1.3 Äq.)

HATU zugegeben. Diese Mischung wurde 10 Minuten bei 50°C unter Argon gerührt. Dann wurden 60.0 μl (0.366 mmol, 10 Äq.) Diisopropylethylamin sowie 21.5 mg (0.147 mmol, 4 Äq.) H-(D)-Asp-OMe zugegeben und für 2 Stunden bei 50°C unter Ar gerührt. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung mit ges. NH₄Cl-Lösung gequench und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer

Dünnschichtchromatographie gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 15% MeOH), worauf 19.0 mg (60%) **(R,R)-Asp-OMe-140** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂ mit 15% MeOH): R_f = 0.45.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Konformere (4:3); δ = 8.19/7.76 (*br*, 1H, N(30)-H); 5.10/5.03 (*m*, 1H, H-8); 4.90-4.60 (*m*, 0.4H, H-31); 4.60-4.30 (*m*, 0.6H, H-31); 4.15-3.85 (*m*, 0.4H, 0.4H-23); 3.85-3.70 (*m*, 0.6 H, 0.6H-23); 3.70-3.25 (*m*, 3.6H, 2H-7 / 1H-23 / 0.6H-25); 3.65 (*s*, 3H, C(32)OOCCH₃); 3.25-3.05 (*m*, 0.4H, H-25); 2.95-2.65 (*m*, 2H, 1H-28 / 1H-33); 2.65-2.40 (*m*, 2H, 1H-33 / 1H-37); 2.40-2.10 (*m*, 2H, 1H-28 / 1H-37); 2.17/2.15 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.10-1.85 (*m*, 5H, 2H-10 / 2H-26 / 1H-38); 2.03 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 1.85-1.75 (*m*, 2H, 1H-27 / 1H-38); 1.79 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.75-1.55 (*m*, 1H, H-27); 1.49 (*sept*, ³J_{H-21,H-22} = 6.6 Hz, 1H, H-21); 1.44-1.28 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.28-1.12 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.17 (*s*, 3H, C(39)-(CH₃) / 6H, C(41)-(CH₃)₂); 1.12-1.07 (*m*, 2H, H-20); 1.07-0.94 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.84 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.6 Hz, 6H, H-22); 0.815 (*d*, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.805 (*d*, ³J = 6.3 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃);

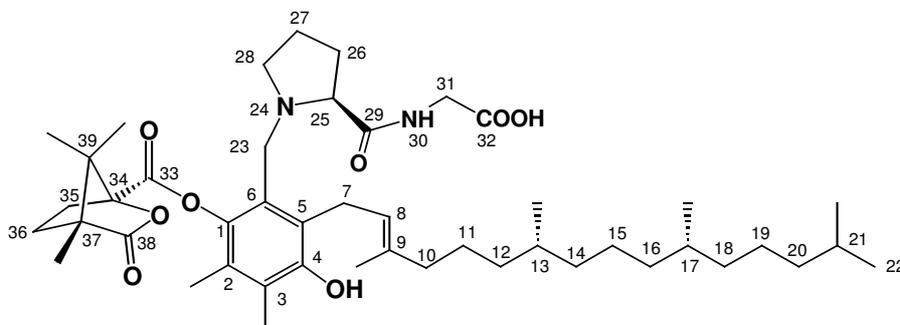
¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Konformere (4:3); δ = 178 (1C, C-40); 175/174.5 (2C, C-29 / C-34); 171 (1C, C-32); 166.4 (1C, C-35); 151.5 (1C, C-4); 141.6 (1C, C-1); 139.8 (1C, C-9); 127.4 (1C, C-5); 127-125 (3C, C-2/3/6); 121.1 (1C, C-8); 91.0 (1C, C-36); 67.1/65.3 (1C, C-25); 55 (1C, C-39/41); 54.5 (1C, C-39/41); 52.8 (1C, C(34)OOCCH₃); 51.5 (1C, C-28); 51 (1C, C-23); 48.6 (1C, C-31); 40.1 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.47/37.42/37.31/36.88 (4C, C-12/14/16/18); 36.8 (1C, C-33); 32.86/32.78 (2C, C-13 / C-17); 31.5 (1C, C-37); 30.8 (1C, C-26); 28.8 (1C, C-38); 28.05 (1C, C-21); 26.2 (1C, C-7); 25.4 (1C, C-11/15/19); 24.9/24.6 (2C, C-11/15/19); 24.0 (1C, C-27); 22.9/22.7 (2C, C-22); 19.8/19.7 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 17.2/17.0 (2C, C(41)-(CH₃)₂); 16.4 (1C, C(9)-CH₃); 13.8 (1C, C(2)-CH₃); 12.6 (1C, C(3)-CH₃); 9.81 (1C, C(39)-CH₃).

MS (ESI-MS): m/z⁺ = 853.3 (100%, [M+H⁺]); 875.3 (99%, [M+Na⁺]); 891.2 (12%, [M+K⁺]); 897.2 (22%, [M+2Na⁺]); m/z⁻ = 851.5 (100%, [M-H⁺]).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 230 nm (100%); 284 nm (33%).

IR (NaCl, ν / cm⁻¹): 3340 (*br*); 2921 (*s*); 2859 (*m*); 1787 (*s*); 1748 (*s*); 16576 (*m*); 1517 (*w*); 1455 (*m*); 1378 (*w*); 1309 (*w*); 1231 (*s*); 1162 (*m*); 1092 (*s*); 1046 (*s*); 931 (*w*); 784 (*w*).

Darstellung von (E)-(1S, 2''S, 4R, 7''''R, 11''''R)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonsäure 2'-[2''-(1''''-carboxymethyl-carbamoyl)-pyrrolidin-1''-ylmethyl]-4'-hydroxy-5',6'-dimethyl-3'-(3''''',7''''',11''''',15'''''-tetramethylhexadec-2''''-enyl)-phenylester ((S,S)-Gly-140)



In einem trockenen Einhalskolben wurden 25 mg (34.5 μmol , 1 Äq.) (S)-105 in 5 ml abs. DMF gelöst und 17.5 mg (44.9 μmol , 1.3 Äq.) HATU zuge-

geben. Diese Mischung wurde 10 Minuten bei 50°C unter Argon gerührt. Dann wurden 59 μl (0.35 mmol, 10 Äq.) Diisopropylethylamin sowie 10.4 mg (0.14 mmol, 4 Äq.) Glycin zugegeben und für 4 Stunden bei 50°C unter Ar gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschliessend mit ges. NH_4Cl -Lösung gequenchet und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 0.01 M HCl sowie einmal mit ges. NH_4Cl -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und Hochvakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mit präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (SiO_2 , CH_2Cl_2 mit 20% MeOH), worauf 9.7 mg (36%) (S,S)-Gly-140 als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH_2Cl_2 mit 20% MeOH): $R_f = 0.21$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO): Zwei Konformere (2:1); $\delta = 7.92/7.36$ (br, 1H, N(30)-H); 5.15-4.95 (m, 1H, H-8); 4.10-3.65 (m, 2H, 1H-23 / 1H-31); 3.65-3.20 (m, 4H, 2H-7 / 1H-23 / 1H-31); 3.20-2.85 (m, 1H, 1H-25); 2.64-2.47 (m, 2H, 1H-28 / 1H-35); 2.47-2.06 (m, 2H, 1H-28 / 1H-35); 2.14 (s, 3H, C(3)- CH_3); 2.06-1.91 (m, 3H, 2H-10 / 1H-36); 2.01 (s, 3H, C(2)- CH_3); 1.91-1.70 (m, 4H, 2H-26 / 1H-27 / 1H-36); 1.78 (s, 3H, C(9)- CH_3); 1.70-1.59 (m, 1H, 1H-27); 1.51 (sept, $^3J_{\text{H-21,H-22}} = 6.6$ Hz, 1H, H-21); 1.44-1.27 (m, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.27-1.14 (m, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.14-0.99 (m, 2H, H-20); 1.165 (s, 6H, C(37)- CH_3 / C(39)- CH_3); 1.159 (s, 3H, C(39)- CH_3); 0.99-0.86 (m, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.86 (d, $^3J_{\text{H-22,H-21}} = 6.7$ Hz, 6H, H-22); 0.83 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, C(13/17)- CH_3); 0.82 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, C(13/17)- CH_3).

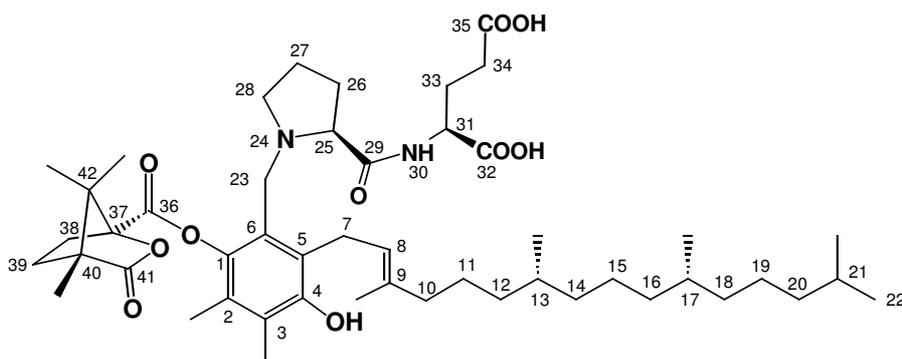
¹³C-NMR (500 MHz, DMSO): Zwei Konformere (2:1); δ = 178 (1C, C-38); 177-175 (2C, C-29 / C-32); 166 (1C, C-33); 151.2 (1C, C-4); 141.5 (1C, C-1); 138.5 (1C, C-9); 128 (1C, C-5); 126-123 (3C, C-2 / C-3 / C-6); 121.1 (1C, C-8); 91 (1C, C-34); 66.5 (1C, C-25); 55.1 (1C, C-39/41); 55.1 (1C, C-31); 54.5 (1C, C-39/41); 51 (2C, C-23 / C-28); 40.0 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.44/37.31/36.83 (4C, C-12/14/16/18); 32.8/32.7 (2C, C-13 / C-17); 31.4 (1C, C-35); 30.9 (1C, C-26); 28.6 (1C, C-36); 28.0 (1C, C-21); 26.1 (1C, C-7); 25.4 (1C, C-11/15/19); 24.8/24.5 (2C, C-11/15/19); 23.8 (1C, C-27); 22.7/22.6 (2C, C-22); 19.7/19.6 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 17.2/16.8 (2C, C(41)-(CH₃)₂); 16.2 (1C, C(9)-CH₃); 13.5 (1C, C(2)-CH₃); 12.5 (1C, C(3)-CH₃); 9.74 (1C, C(39)-CH₃).

MS (ESI-MS): m/z⁺ = 781.3 (100%, [M+H⁺]); 803.2 (2%, [M+Na⁺]); m/z⁻ = 779.3 (100%, M-H⁺).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 230 nm (100%); 284 nm (26%).

IR (neat, ν / cm⁻¹): 3364 (br); 2924 (s); 2862 (m); 1790 (s); 1751 (w); 1651 (m); 1528 (w); 1458 (m); 1381 (m); 1312 (m); 1234 (s); 1165 (m); 1095 (s); 1049 (s); 960 (w); 849 (s).

Darstellung von (E)-(1''''S, 2S, 2'S 4''''R, 7''''R, 11''''R)-2-{{1'-[3''-Hydroxy-4'',5''-dimethyl-2''-(3''',7''',11''',15'''-tetramethylhexadec-2'''-enyl)-6''-(4''''',7''''',7'''''-trimethyl-3'''''-oxo-2'''''-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1''''-carbonyloxy)-benzyl]-pyrrolidin-2'-carbonyl}-amino}-glutarsäure ((S,S)-Glu-140)



In einem trockenen Einhalskolben wurden 25 mg (34.5 μmol, 1 Äq.) (S)-**105** in 6 ml abs. DMF gelöst und 17.5 mg (44.9 μmol, 1.3 Äq.) HATU zugegeben.

Diese Mischung wurde 15 Minuten bei 50°C unter Argon gerührt. Dann wurden 34 μl (0.21 mmol, 6 Äq.) Diisopropylethylamin sowie 20.3 mg (0.14 mmol, 4 Äq.) Glutaminsäure zugegeben und für 3 Stunden bei 50°C unter Ar gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschliessend mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und Hochvakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mit präoperativer

Dünnschichtchromatographie gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 20% MeOH), worauf 9.0 mg (30%) (*S,S*)-**Glu-140** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC: (CH₂Cl₂ mit 20% MeOH): R_f = 0.42.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO): Zwei Konformere (3:2); δ = 8.07 (*s*, 1H, C(4)-OH); 7.69/7.68 (*s*, 1H, N(30)-H); 5.05-4.90 (*m*, 1H, H-8); 4.23-4.10 (*m*, 0.6H, 0.6H-31); 4.07-3.95 (*m*, 0.4H, 0.4H-31); 3.73-3.63 (*m*, 0.6H, 0.6H-23); 3.63-3.35 (*m*, 2.8H, 2H-7 / 0.8H-23); 3.28-3.21 (*m*, 0.6H, 0.6H-25); 3.21-3.15 (*m*, 0.6H, 0.6H-23); 3.10-2.96 (*m*, 0.4H, 0.4H-25); 2.96-2.87 (*m*, 0.4H, 0.4H-28); 2.70-2.50 (*m*, 1.6H, 0.6H-28 / 1H-38); 2.50-2.30 (*m*, 1H, 1H-28); 2.30-2.07 (*m*, 3H, 2H-33 / 1H-38); 2.10 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.07-1.93 (*m*, 2H, 1H-26 / 1H-39); 1.95/1.91 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 1.93-1.80 (*m*, 3H, 2H-10 / 1H-34); 1.80-1.65 (*m*, 4H, 1H-26 / 1H-27 / 1H-34 / 1H-39); 1.70/1.66 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.65-1.55 (*m*, 1H, 1H-27); 1.50 (*sept*, ³J_{H-21,H-22} = 6.7 Hz, 1H, H-21); 1.40-1.28 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.28-1.18 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.18-1.09 (*m*, 2H, H-20); 1.14 (*s*, 3H, C(42)-CH₃); 1.05 (*s*, 3H, C(40)-CH₃); 1.09-0.95 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 1.04/0.99 (*s*, 3H, C(42)-CH₃); 0.85 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.6 Hz, 6H, H-22); 0.80 (*d*, ³J = 6.6 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.79 (*d*, ³J = 6.7 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

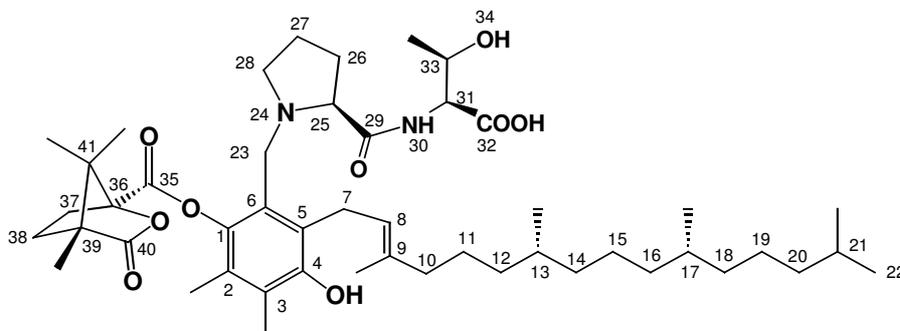
¹³C-NMR (600 MHz, DMSO): Zwei Konformere (3:2); δ = 178 (1C, C-41); 174.2 (1C, C-32); 173.9 (1C, C-29); 172.7 (1C, C-35); 167 (1C, C-36); 151.3 (1C, C-4); 141.3 (1C, C-1); 134.5 (1C, C-9); 128.3 (1C, C-5); 126.2 (1C, C-2/3); 126 (1C, C-6); 124.7 (1C, C-2/3); 124 (1C, C-8); 92 (1C, C-37); 67.9/65.8 (1C, C-25); 55 (1C, C-40/42); 54.8 (1C, C-40/42); 53.7/52.9 (1C, C-28); 52.0 (1C, C-31); 50.6/49.7 (1C, C-23); 40.1 (1C, C-10); 39.5 (1C, C-20); 37.6/37.5/36.8 (4C, C-12/14/16/18); 32.5 (2C, C-13 / C-17); 31.9 (1C, C-38); 31.7 (1C, C-33); 30.8 (1C, C-26); 30.7 (1C, C-34); 28.6 (1C, C-39); 28.1 (1C, C-21); 26.2 (1C, C-7); 25.0 (1C, C-11/15/19); 24.6/24.2 (2C, C-11/15/19); 24.0 (1C, C-27); 23.4 (2C, C-22); 20.5 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 17.6/17.4 (2C, C(42)-(CH₃)₂); 17.0 (1C, C(9)-CH₃); 14.3 (1C, C(2)-CH₃); 13.9 (1C, C(3)-CH₃); 10.2 (1C, C(39)-CH₃).

MS (ESI-MS): m/z⁺ = 853.2 (100%, [M+H⁺]); m/z⁻ = 851.4 (100%, M-H⁺).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 231 nm (100%); 286 nm (27%).

IR (neat, ν / cm⁻¹): 3400 (br); 2924 (s); 2862 (m); 1774 (s); 1682 (m); 1458 (m); 1381 (w); 1312 (w); 1242 (s); 1165 (w); 1088 (m); 1034 (m); 926 (w).

Darstellung von (*E*)-(1*S*, 1''''*S*, 2*S*, 2''''*R*, 4*R*, 7''''*R*, 11''''*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo-[2.2.1]heptan-1-carbonsäure 2'-[2''-(1''''-carboxy-2''-hydroxy-propylcarbamoyl)-pyrrolidin-1''-ylmethyl]-4'-hydroxy-5',6'-dimethyl-3'-(3''''',7''''',11''''',15'''''-tetramethylhexadec-2''''-enyl)-phenylester ((*S,S*)-Thr-140)



In einem trockenen Einhalskolben wurden 50.0 mg (69.1 μmol , 1 Äq.) (*S*)-**105** in 10 ml abs. DMF gelöst und 35.0 mg (89.8 μmol , 1.3 Äq.)

HATU zugegeben. Diese Mischung wurde 5 Minuten bei 50°C unter Argon gerührt. Dann wurden 118 μl (0.69 mmol, 10 Äq.) Diisopropylethylamin sowie 32.9 mg (0.28 mmol, 4 Äq.) Threonin zugegeben und für 3.5 Stunden bei 50°C unter Ar gerührt. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung mit ges. NH_4Cl -Lösung gequench und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 0.01 M HCl sowie einmal mit ges. NH_4Cl -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (SiO_2 , CH_2Cl_2 mit 20% MeOH), worauf 27.0 mg (47%) (*S,S*)-**Thr-140** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH_2Cl_2 mit 20% MeOH): $R_f = 0.18$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): Zwei Konformere (3:2); $\delta = 8.00/7.70$ (*br*, 1H, N(30)-H); 5.05 (*m*, 1H, H-8); 4.40-4.10 (*m*, 1H, H-33); 4.10-3.85 (*m*, 1H, H-31); 3.85-3.50 (*m*, 3H, 2H-7 / 1H-23); 3.50-3.15 (*m*, 2H, 1H-23 / 1H-25); 2.80-2.40 (*m*, 2H, 1H-28 / 1H-37); 2.40-2.05 (*m*, 2H, 1H-28 / 1H-37); 2.10 (*s*, 3H, C(3)- CH_3); 2.05-1.84 (*m*, 5H, 2H-10 / 2H-26 / 1H-38); 1.97 (*s*, 3H, C(2)- CH_3); 1.84-1.64 (*m*, 3H, 2H-27 / 1H-38); 1.74 (*s*, 3H, C(9)- CH_3); 1.51 (*sept*, $^3J_{\text{H-21,H-22}} = 6.6$ Hz, 1H, H-21); 1.44-1.28 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.28-1.14 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.16 (*s*, 3H, C(39)-(CH_3) / 6H, C(41)-(CH_3) $_2$); 1.14-1.08 (*m*, 2H, H-20); 1.08-0.99 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.99-0.94 (*m*, 3H, C(33)- CH_3); 0.85 (*d*, $^3J_{\text{H-22,H-21}} = 6.6$ Hz, 6H, H-22); 0.820 (*d*, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, C(13/17)- CH_3); 0.810 (*d*, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, C(13/17)- CH_3).

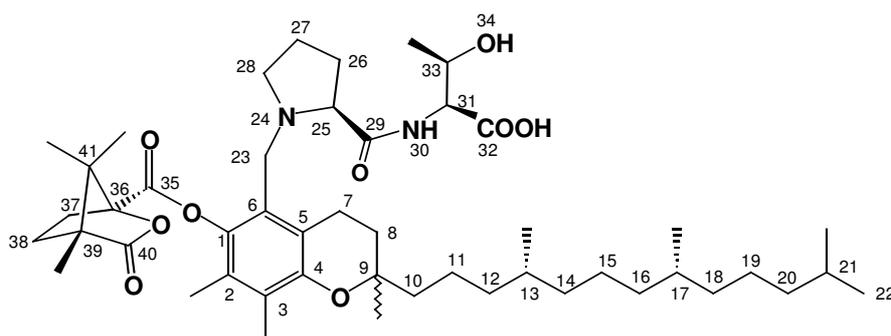
¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Konformere (3:2); δ = 178 (1C, C-40); 176-174 (2C, C-29 / C-32); 166.3 (1C, C-35); 151.1 (1C, C-4); 141.3 (1C, C-1); 137.2 (1C, C-9); 129 (1C, C-5); 127-124 (3C, C-2/3/6); 122.0 (1C, C-8); 91.0 (1C, C-36); 66.7 (1C, C-25); 65.5 (1C, C-33); 58.8 (1C, C-31); 54.9 (1C, C-39/41); 54 (1C, C-39/41); 51 (2C, C-23/28); 39.9 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.48/37.31/36.99 (4C, C-12/14/16/18); 32.82/32.74 (2C, C-13 / C-17); 31.4 (1C, C-37); 31.0 (1C, C-26); 28.8 (1C, C-38); 28.0 (1C, C-21); 26.0 (1C, C-7); 25.5 (1C, C-11/15/19); 24.8/24.5 (2C, C-11/15/19); 24.1 (1C, C-27); 22.7/22.6 (2C, C-22); 19.74/19.70 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 19.2 (1C, C(33)-CH₃); 17.2/16.9 (2C, C(41)-(CH₃)₂); 16.3 (1C, C(9)-CH₃); 13.7 (1C, C(2)-CH₃); 12.8 (1C, C(3)-CH₃); 9.70 (1C, C(39)-CH₃).

MS (ESI-MS): m/z⁺ = 825.3 (100%, [M+H⁺]); 847.3 (64%, [M+Na⁺]); 869.2 (31%, [M+2Na⁺]); m/z⁻ = 823.4 (100%, [M-H⁺]).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 230 nm (100%); 285 nm (23%).

IR (neat, ν / cm⁻¹): 3350 (br); 2923 (s); 2860 (m); 1798 (s); 1759 (m); 1651 (m); 1612 (m); 1512 (w); 1458 (m); 1381 (w); 1312 (w); 1258 (m); 1234 (s); 1165 (m); 1088 (s); 1049 (s); 933 (w); 849 (m).

Darstellung von (1S, 1''S, 2'RS, 2''S, 2'''R, 4R, 4''''R, 8''''R)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo-[2.2.1]heptan-1-carbonsäure 5'-[2''-(1'''-carboxy-2'''-hydroxy-propylcarbonyl)-pyrrolidin-1''-ylmethyl]-2',7',8'-trimethyl-2'-(4''''',8''''',12''''-trimethyl-tridecyl)-chroman-6'-yl-ester ((S,S)-Thr-141)



In einem trockenen Einhalskolben wurden 9.0 mg (10.9 μmol, 1 Äq.) (S,S)-Asp-140 in 9.0 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst und unter Argon 153 μl (15.3 μmol, 1.4

Äq.) einer 0.1 Molaren Lösung SnCl₄ in CH₂Cl₂ zugegeben. Danach wurde für 2.5 Tage bei RT unter Argon gerührt. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt über Celite und Kieselgel filtriert (CH₂Cl₂ mit 20% MeOH), worauf 8.5mg (94%) (S,S)-Thr-141 als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂ mit 20% MeOH): R_f = 0.22.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Diastereoisomere; δ = 7.97/7.84 (*br*, 1H, N(30)-H); 5.26 (*br*, 1H, C(33)-OH); 4.25-4.10 (*m*, 1H, H-33); 4.05-3.90 (*m*, 1H, H-31); 3.82-3.65 (*m*, 1H, 1H-23); 3.42-3.25 (*m*, 1H, 1H-23); 3.25-3.05 (*m*, 1H, 1H-25); 3.05-2.86 (*m*, 1H, 1H-7); 2.86-2.73 (*m*, 1H, 1H-7); 2.73-2.60 (*m*, 1H, 1H-28); 2.60-2.45 (*m*, 1H, 1H-37); 2.45-2.33 (*m*, 1H, 1H-28); 2.25-2.15 (*m*, 1H, H-37); 2.15-1.84 (*m*, 3H, 2H-26 / 1H-38); 2.08 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 1.99 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 1.84-1.72 (*m*, 2H, 1H-8 / 1H-38); 1.72-1.60 (*m*, 3H, 1H-8 / 2H-27); 1.60-1.45 (*m*, 3H, 2H-10, 1H-21); 1.45-1.30 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.30-1.14 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.26 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.14 (*s*, 3H, C(41)-(CH₃)); 1.13 (*s*, 3H, C(39)-(CH₃) / 3H, C(41)-(CH₃)); 1.14-1.08 (*m*, 2H, H-20); 1.08-0.99 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.99-0.94 (*m*, 3H, C(33)-CH₃); 0.86 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.6 Hz, 6H, H-22); 0.85 (*d*, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.84 (*d*, ³J = 6.4 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

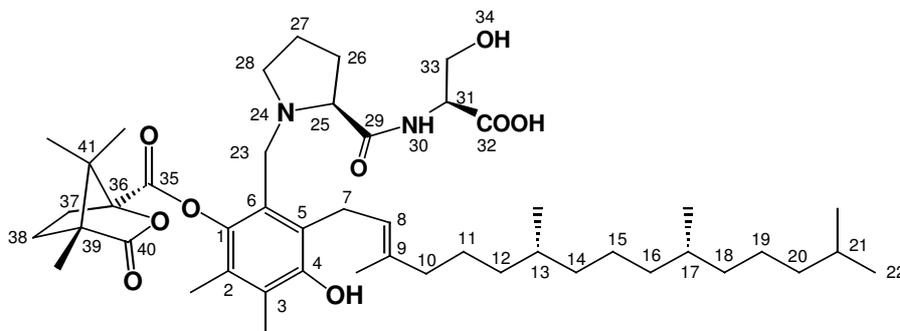
¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Diastereoisomere; δ = 178 (1C, C-40); 177/176 (2C, C-29 / C-32); 166 (1C, C-35); 150 (1C, C-4); 141 (1C, C-1); 129 (1C, C-5); 127-124 (3C, C-2/3/6); 91.1 (1C, C-36); 75.5 (1C, C-9); 68.4 (1C, C-25); 66.7 (1C, C-33); 59.8 (1C, C-31); 54.9 (1C, C-39/41); 54.3 (1C, C-39/41); 52.4 (1C, C-28); 49.4 (1C, C-23); 41.5 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.63/37.52/37.32 (4C, C-12/14/16/18); 32.8/32.6 (2C, C-13 / C-17); 31.7 (1C, C-37); 31.2 (1C, C-8); 30.4 (1C, C-26); 28.9 (1C, C-38); 28.0 (1C, C-21); 24.8/24.5 (3C, C-11/15/19); 23.9 (1C, C-27); 23.0 (1C, C(9)-CH₃); 22.7/22.6 (2C, C-22); 20.9 (1C, C-7); 19.7/19.6 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 19.2 (1C, C(33)-CH₃); 17.1/16.9 (2C, C(41)-(CH₃)₂); 13.4 (1C, C(2)-CH₃); 12.1 (1C, C(3)-CH₃); 9.59 (1C, C(39)-CH₃).

MS (ESI-MS): m/z⁺ = 825.3 (100%, [M+H⁺]); 847.3 (18%, [M+Na⁺]); m/z⁻ = 823.4 (100%, [M-H⁺]).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 230 nm (100%); 289 nm (23%).

IR (neat, ν / cm⁻¹): 3356 (*br*); 2924 (*s*); 2870 (*m*); 1798 (*s*); 1751 (*m*); 1635 (*m*); 1528 (*w*); 1458 (*m*); 1381 (*w*); 1311 (*w*); 1242 (*m*); 1165 (*m*); 1095 (*s*); 1049 (*s*); 779 (*w*); 648 (*m*).

Darstellung von (*E*)-(1*S*, 1''*S*, 2''*S*, 4*R*, 7''''*R*, 11''''*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo-[2.2.1]heptan-1-carbonsäure 2'-[2''-(1''''-carboxy-2''-hydroxy-ethylcarbamoyl)-pyrroli-din-1''-ylmethyl]-4'-hydroxy-5',6'-dimethyl-3'-(3''''',7''''',11''''',15'''''-tetra-methylhexa-dec-2-enyl)-phenylester ((*S,S*)-Ser-140)



In einem trockenen Einhalskolben wurden 20.0 mg (27.6 μmol , 1 Äq.) (*S*)-**105** in 4 ml abs. DMF gelöst und 14.0 mg (35.9 μmol , 1.3 Äq.)

HATU zugegeben. Diese Mischung wurde 10 Minuten bei 50°C unter Argon gerührt. Dann wurden 47 μl (0.28 mmol, 10 Äq.) Diisopropylethylamin sowie 11.6 mg (0.11 mmol, 4 Äq.) Serin zugegeben und für 4.5 Stunden bei 50°C unter Ar gerührt. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung mit ges. NH_4Cl -Lösung gequench und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 0.01 M HCl sowie einmal mit ges. NH_4Cl -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (SiO_2 , CH_2Cl_2 mit 20% MeOH), worauf 10.0 mg (45%) (*S,S*)-**Ser-140** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH_2Cl_2 mit 20% MeOH): $R_f = 0.15$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.00/7.60$ (*br*, 1H, N(30)-H); 5.03 (*m*, 1H, H-8); 4.30-3.80 (*m*, 3H, H-31, 2H-33); 3.80-3.35 (*m*, 4H, 2H-7 / 2H-23); 3.35-3.05 (*m*, 1H, H-25); 2.75-2.50 (*m*, 2H, 1H-28 / 1H-37); 2.50-2.10 (*m*, 2H, 1H-28 / 1H-37); 2.14 (*s*, 3H, C(3)- CH_3); 2.10-1.85 (*m*, 5H, 2H-10 / 2H-26 / 1H-38); 2.00 (*s*, 3H, C(2)- CH_3); 1.85-1.65 (*m*, 3H, 2H-27 / 1H-38); 1.77 (*s*, 3H, C(9)- CH_3); 1.51 (*sept*, $^3J_{\text{H-21,H-22}} = 6.6$ Hz, 1H, H-21); 1.41-1.28 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.28-1.14 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.17 (3H, C(41)-(CH_3)₂); 1.16 (*s*, 3H, C(39)-(CH_3) / 3H, C(41)-(CH_3)₂); 1.14-1.08 (*m*, 2H, H-20); 1.08-0.95 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.86 (*d*, $^3J_{\text{H-22,H-21}} = 6.6$ Hz, 6H, H-22); 0.84 (*d*, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, C(13/17)- CH_3); 0.83 (*d*, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, C(13/17)- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 178$ (1C, C-40); 175-173 (2C, C-29 / C-32); 166 (1C, C-35); 151.3 (1C, C-4); 141.3 (1C, C-1); 138 (1C, C-9); 128.5 (1C, C-5); 128-125 (3C, C-2/3/6); 121.4

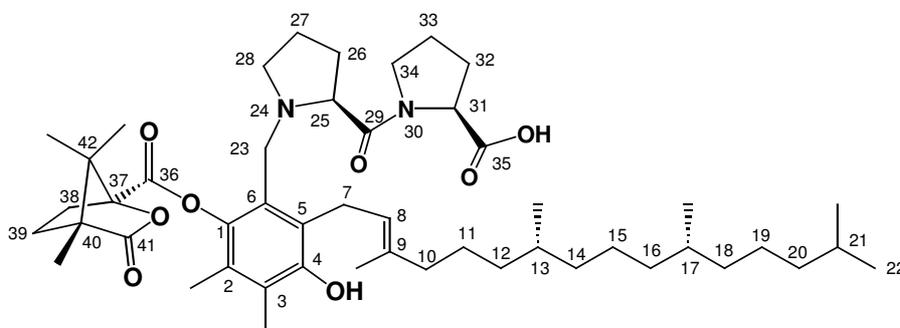
(1C, C-8); 91.1 (1C, C-36); 66 (1C, C-25); 62.5 (1C, C-33); 61 (1C, C-31); 55 (2C, C-39/41); 51 (2C, C-23/28); 40.1 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.5/37.3/36.9 (4C, C-12/14/16/18); 32.8/32.7 (2C, C-13 / C-17); 31.4 (1C, C-37); 31.0 (1C, C-26); 28.8 (1C, C-38); 28.0 (1C, C-21); 26.0 (1C, C-7); 25.4 (1C, C-11/15/19); 24.8/24.5 (2C, C-11/15/19); 24.1 (1C, C-27); 22.7/22.6 (2C, C-22); 19.7 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 17.1/16.8 (2C, C(41)-(CH₃)₂); 16.4 (1C, C(9)-CH₃); 13.6 (1C, C(2)-CH₃); 12.6 (1C, C(3)-CH₃); 9.68 (1C, C(39)-CH₃).

MS (ESI-MS): m/z^+ = 811.3 (44%, [M+H⁺]); 833.3 (100%, [M+Na⁺]); 855.2 (22%, [M+2Na⁺]); m/z^- = 809.5 (100%, [M-H⁺]).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 232 nm (100%); 284 nm (32%).

IR (neat, ν / cm⁻¹): 3355 (br); 2924 (s); 2862 (m); 1790 (s); 1759 (m); 1605 (m); 1520 (w); 1458 (m); 1381 (w); 1312 (w); 1234 (m); 1165 (w); 1088 (s); 1042 (s); 933 (w); 841 (s); 656 (s).

Darstellung von (*E*)-(1''''S, 2'S, 2S, 4''''R, 7''''R, 11''''R)-1-{1'-[3''-Hydroxy-4'',5''-dimethyl-2''-(3''',7''',11''',15'''-tetramethylhexadec-2''-enyl)-6''-(4''',7''',7'''-trimethyl-3''''-oxo-2''''-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1''''-carbonyloxy)-benzyl]-pyrrolidin-2'-carbonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure ((*S,S*)-Pro-140)



In einem trockenen Einhalskolben wurden 25.0 mg (34.5 μmol , 1 Äq.) (*S*)-**105** in 5 ml abs. DMF gelöst und 17.5 mg (44.9 μmol , 1.3 Äq.)

HATU zugegeben. Diese Mischung wurde 10 Minuten bei 50°C unter Argon gerührt. Dann wurden 59.1 μl (0.345 mmol, 10 Äq.) Diisopropylethylamin sowie 15.9 mg (0.138 mmol, 4 Äq.) Prolin zugegeben und für 2.5 Stunden bei 50°C unter Ar gerührt. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung mit ges. NH₄Cl-Lösung gequench und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 0.01 M HCl sowie einmal mit ges. NH₄Cl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂ mit 20% MeOH), worauf 17.0 mg (60%) (*S,S*)-**Pro-140** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH₂Cl₂ mit 20% MeOH): R_f = 0.22.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Konformere (1:1); δ = 5.10 (*m*, 1H, H-8); 4.80-4.50 (*m*, 0.5H, 0.5H-31); 4.20-3.95 (*m*, 0.5H, 0.5H-31); 3.95-3.70 (*m*, 1H, 1H-23); 3.70-3.30 (*m*, 5H, 2H-7 / 1H-23 / 2H-34); 3.30-2.95 (*m*, 1H, 1H-25); 2.80-2.40 (*m*, 2H, 1H-28 / 1H-38); 2.40-2.05 (*m*, 3H, 1H-28 / 1H-32 / 1H-38); 2.16 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.05-1.86 (*m*, 6H, 2H-10 / 2H-26 / 1H-32 / 1H-39); 2.02 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 1.86-1.60 (*m*, 5H, 2H-27 / 2H-33 / 1H-39); 1.80 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.51 (*sept*, ³J_{H-21,H-22} = 6.6 Hz, 1H, H-21); 1.45-1.28 (*m*, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.28-1.15 (*m*, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.16 (*s*, 3H, C(40)-(CH₃) / 3H, C(42)-(CH₃)₂); 1.15 (*s*, 3H, C(42)-(CH₃)); 1.15-1.08 (*m*, 2H, H-20); 1.08-0.97 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.86 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.6 Hz, 6H, H-22); 0.83 (*d*, ³J = 6.6 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.82 (*d*, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

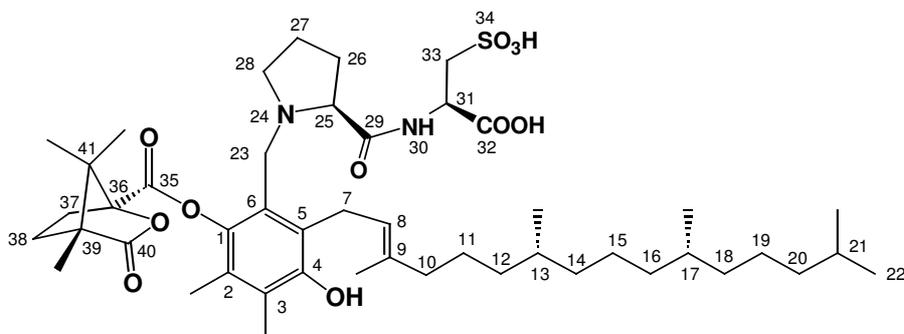
¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): Zwei Konformere (1:1); δ = 178 (1C, C-41); 176-174 (2C, C-29 / C-35); 166.3 (1C, C-36); 151.5 (1C, C-4); 141.2 (1C, C-1); 139 (1C, C-9); 129-124 (4C, C-2/3/5/6); 121.6 (1C, C-8); 91.0 (1C, C-37); 62.3 (1C, C-25); 60.5 (1C, C-31); 55.0 (1C, C-40/42); 54.4 (1C, C-40/42); 53 (1C, C-23); 50 (1C, C-28); 46.9 (1C, C-34); 40.1 (1C, C-10); 39.4 (1C, C-20); 37.46/37.41/37.30/36.81 (4C, C-12/14/16/18); 32.80/32.71 (2C, C-13 / C-17); 31.6 (2C, C-26/38); 28.9 (1C, C-39); 28.0 (1C, C-21); 27.2 (1C, C-32); 26.0 (1C, C-7); 25.4 (1C, C-11/15/19); 25.0 (1C, C-33); 24.8/24.5 (2C, C-11/15/19); 23.5 (1C, C-27); 22.7/22.6 (2C, C-22); 19.75/19.69 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 17.2/16.9 (2C, C(42)-(CH₃)₂); 16.3 (1C, C(9)-CH₃); 13.5 (1C, C(2)-CH₃); 12.5 (1C, C(3)-CH₃); 9.70 (1C, C(39)-CH₃).

MS (ESI-MS): m/z⁺ = 821.3 (100%, [M+H⁺]); m/z⁻ = 819.4 (100%, [M-H⁺]).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 229 nm (100%); 285 nm (21%).

IR (neat, ν / cm⁻¹): 3380 (br); 2924 (s); 2870 (m); 1798 (s); 1759 (m); 1636 (s); 1450 (s); 1381 (w); 1312 (w); 1234 (s); 1165 (m); 1095 (s); 1049 (m); 933 (w); 845 (m).

Darstellung von (*E*)-(1*S*, 1''''*S*, 2''*S*, 4*R*, 7''''*R*, 11''''*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo-[2.2.1]heptan-1-carbonsäure 2'-[2''-(1''''-carboxy-2''-sulfo-ethylcarbamoyl)-pyrrolidin-1''-ylmethyl]-4'-hydroxy-5',6'-dimethyl-3'-(3''''',7''''',11''''',15'''''-tetramethylhexadec-2''''-enyl)-phenylester ((*S,S*)-CysOH-140)



In einem trockenen Einhalskolben wurden 20.0 mg (27.6 μmol , 1 Äq.) (*S*)-**105** in 5 ml abs. DMF gelöst und 14.0 mg (35.9 μmol , 1.3 Äq.)

HATU zugegeben. Diese Mischung wurde für 5 Minuten bei 50°C unter Argon gerührt. Dann wurde 47 μl (0.276 mmol, 10 Äq.) Diisopropylethylamin sowie 22.7 mg (0.110 mmol, 4 Äq.) Cysteinsäure zugegeben und für 3.5 Stunden bei 50°C gerührt. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung mit ges. NH_4Cl -Lösung gequench und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 0.01 M HCl sowie einmal mit ges. NH_4Cl -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (SiO_2 , CH_2Cl_2 mit 30% MeOH), worauf 7.0 mg (30%) (*S,S*)-**CysOH-140** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

DC (CH_2Cl_2 mit 30% MeOH): $R_f = 0.18$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO): Zwei Konformere (3:2); $\delta = 8.00$ (s, 1H, C(4)-OH); 7.80 (s, 1H, N(30)-H); 4.95 (t, $^3J_{\text{H-7,H-8}} = 6.4$ Hz, 1H, H-8); 4.24-4.12 (m, 0.6H, 0.6H-31); 4.06-3.95 (m, 0.4H, 0.4H-31); 3.74-3.66 (m, 0.6H, 0.6H-23); 3.66-3.40 (m, 2.4H, 2H-7 / 0.4H-23); 3.40-3.25 (m, 0.4H, 0.4H-23); 3.18-3.07 (m, 0.6H, 0.6H-23); 3.07-3.00 (m, 0.4H, 0.4H-25); 2.91-2.82 (m, 0.6H, 0.6H-25); 2.80-2.72 (m, 1H, 1H-33); 2.72-2.50 (m, 3H, 1H-28 / 1H-33 / 1H-37); 2.40-2.25 (m, 1H, H-28); 2.17-1.98 (m, 2H, 1H-37 / 1H-38); 2.07/2.06 (s, 3H, C(3)- CH_3); 1.96-1.78 (m, 3H, 2H-10 / 1H-26); 1.91/1.87 (s, 3H, C(2)- CH_3); 1.78-1.70 (m, 1H, 1H-26); 1.70-1.61 (m, 1H, 1H-38); 1.68/1.63 (s, 3H, C(9)- CH_3); 1.61-1.52 (m, 2H, 2H-27); 1.46 (sept, $^3J_{\text{H-21,H-22}} = 6.6$ Hz, 1H, H-21); 1.36-1.22 (m, 5H, 4H-11/15/19 / 1H-13/17); 1.22-1.10 (m, 7H, 2H-11/15/19 / 4H-12/14/16/18 / 1H-13/17); 1.12 (s, 3H, C(41)- CH_3); 1.10-1.03 (m, 2H, H-20); 1.02 (s, 3H, C(39)- CH_3); 1.00-0.90 (m, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.99 (s, 3H, C(41)- CH_3); 0.80 (d, $^3J_{\text{H-22,H-21}} =$

6.6 Hz, 6H, H-22); 0.78 (*d*, $^3J = 6.2$ Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.75 (*d*, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

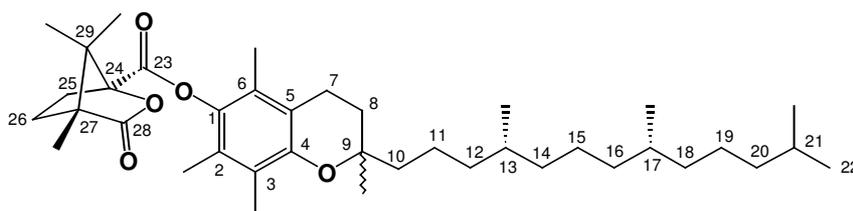
¹³C-NMR (500 MHz, DMSO): Zwei Konformere (3:2); δ = 178 (1C, C-40); 174-172.5 (2C, C-29 / C-32); 166.5 (1C, C-35); 151.3 (1C, C-1); 142.9 (1C, C-4); 134 (1C, C-9); 128.9 (1C, C-5); 127-125 (3C, C-2/3/6); 124.0 (1C, C-8); 91.2 (1C, C-36); 67.7/65.3 (1C, C-25); 54.9 (1C, C-39/41); 54.3 (1C, C-39/41); 52.2 (1C, C-33); 51.8 (1C, C-28); 49.9 (1C, C-23); 48.3 (1C, C-31); 39.7 (1C, C-10); 39.2 (1C, C-20); 37.17/37.07/36.50 (4C, C-12/14/16/18); 32.5 (2C, C-13 / C-17); 31.5 (1C, C-37); 29.9 (1C, C-26); 28.6 (1C, C-38); 27.8 (1C, C-21); 25.9 (1C, C-7); 25.0 (1C, C-11/15/19); 24.6/24.2 (2C, C-11/15/19); 23.3 (1C, C-27); 23.0/22.9 (2C, C-22); 20.0 (2C, C(13)-CH₃ / C(17)-CH₃); 17.2/17.0 (2C, C(41)-(CH₃)₂); 16.5 (1C, C(9)-CH₃); 13.9 (1C, C(2)-CH₃); 13.5 (1C, C(3)-CH₃); 9.89 (1C, C(39)-CH₃).

MS (ESI-MS): m/z^+ = 875.2 (57%, [M+H⁺]); 897.2 (100%, [M+Na⁺]); m/z^- = 873.3 (100%, M-H⁺).

UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} = 230 nm (100%); 282 nm (42%).

IR (NaCl, ν / cm⁻¹): 3364 (br); 2924 (s); 2862 (m); 1790 (s); 1751 (m); 1620 (s); 1512 (w); 1458 (m); 1381 (w); 1311 (w); 1234 (s); 1165 (m); 1088 (s); 1095 (m); 1041 (s); 802 (w); 656 (s); 617 (s).

Darstellung von (1*S*, 2'*RS*, 4*R*, 4''*R*, 8''*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo-[2.2.1]heptan-1-carbonsäure 2',5',7',8'-tetramethyl-2'-(4'',8'',12''-trimethyl-tridecyl)-chroman-6'-yl-ester (104) generelle Vorschrift



Zyklisierung mit p-TsOH und SnCl₄:

In einem trockenen Einhalskolben wurden 2.5 μmol (1 Äq.) des jeweiligen Zyklisierungsvorläufers in ca. 2.0 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst, und 2.5-12.5 μmol (1-5 Äq.) wasserfreie *p*-TsOH (10 mg / ml abs. CH₃CN) oder SnCl₄ (1.0 M in abs. CH₂Cl₂) zugegeben. Die Reaktionen wurden dann für 0.5-5 Tage bei RT gerührt. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde über Celite filtriert (CH₂Cl₂ mit 20% MeOH) und dann direkt für die Reduktion weiterverwendet.

Reduktion:

Das nach der Zyklisierung erhaltene Produkt wurde in einen Einhalskolben transferiert und in ca. 1.5 ml abs. MeOH gelöst. Dann wurden 15 µl HCOOH (99%) und eine Spatelspitze Pd(OH)₂ auf Aktivkohle (15-20%, befeuchtet mit ca. 50% H₂O) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1.5-2 Tage bei RT unter einem H₂-Druck von 85 Bar gerührt. Anschliessend wurde die Reaktion über Watte filtriert, mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt **104** wurde zur Reinigung über Celite und SiO₂ filtriert (CH₂Cl₂ mit 5% MeOH). Anschliessend wurde der Diastereoisomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt.

DC (CH₂Cl₂ mit 2% 2-Propanol): R_f = 0.55 (identisch mit der Referenz (**2R,4'R,8'R**)-**115**).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.68-2.55 (*m*, 3H, 2H-7 / 1H-25); 2.35-2.20 (*m*, 1H, H-25); 2.12 (*s*, 3H, C(2)-CH₃); 2.06 (*s*, 3H, C(6)-CH₃); 2.02 (*s*, 3H, C(3)-CH₃); 2.10-1.85 (*m*, 1H, H-26); 1.90-1.70 (*m*, 3H, 2H-8 / 1H-26); 1.65-1.47 (*m*, 3H, 2H-10 / 1H-21); 1.47-1.35 (*m*, 4H, 2H-11 / 2H-13/17); 1.35-1.17 (*m*, 8H, 4H-15/19 / 4H-12/14/16/18); 1.282/1.265 (*s*, 3H, C(9)-CH₃); 1.22/1.20 (*s*, 6H, C(29)-(CH₃)₂); 1.18 (*s*, 3H, C(27)-(CH₃); 1.17-1.10 (*m*, 2H, H-20); 1.10-1.00 (*m*, 4H, 4H-12/14/16/18); 0.89 (*d*, ³J_{H-22,H-21} = 6.5 Hz, 6H, H-22); 0.88 (*d*, ³J = 6.4 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃); 0.87 (*d*, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(13/17)-CH₃).

MS (ESI-MS): m/z⁺ = 633.3 (100%, [M+Na⁺]); 1243.7 (21%, [2M+Na⁺]).

HPLC: DAICEL Chiralpack AD-H, Heptan mit 1% 2-Propanol isokratisch, 0.5ml / Min., T = 20°C, 290 nm; t_{R1} = 21.9 Min. (*SRR*); t_{R2} = 23.2 Min. (*RRR*) (zwei Diastereoisomere); DAICEL Chiralpack AD-H, Heptan mit 0.8% 2-Propanol isokratisch, 0.5ml / Min., T = 10°C, 290 nm; t_{R1} = 28.7 Min. (*SRR*); t_{R2} = 30.8 Min. (*RRR*) (zwei Diastereoisomere).

7 Literaturverzeichnis

- [1] H. M. Evans, K. S. Bishop, *Science (Washington, DC, United States)* **1922**, 56, 650.
- [2] H. M. Evans, G. O. Gurr, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1925**, 11, 334.
- [3] H. M. Evans, O. H. Emerson, G. A. Emerson, *Journal of Biological Chemistry* **1936**, 113, 319.
- [4] E. Fernholz, *Journal of the American Chemical Society* **1938**, 60, 700.
- [5] O. H. Emerson, G. A. Emerson, A. Mohammad, H. M. Evans, *Journal of Biological Chemistry* **1937**, 122, 99.
- [6] M. H. Stern, C. D. Robeson, L. Weisler, J. G. Baxter, *Journal of the American Chemical Society* **1947**, 69, 869.
- [7] H. Mayer, P. Schudel, R. Rüegg, O. Isler, *Helvetica Chimica Acta* **1963**, 46, 963.
- [8] J. F. Pennock, F. W. Hemming, J. D. Kerr, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1964**, 17, 542.
- [9] L. J. Machlin, *Vitamin E: A Comprehensive Treatise, Vol. 1*, New York, **1980**.
- [10] H. Crawley, *The Technology of Vitamins in Food*, Blackie Academic & Professional, Chapman & Hall Inc., Glasgow, **1993**.
- [11] P. M. Bramley, I. Elmadfa, A. Kafatos, F. J. Kelly, Y. Manios, H. E. Roxborough, W. Schuch, P. J. A. Sheehy, K. H. Wagner, *J. Sci. Food Agric* **2000**, 80, 913.
- [12] *Vitamin E: Eigenschaften, Wirkungsweise und therapeutische Bedeutung*, I. E. Elmadfa ed., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **1985**.
- [13] R. Ricciarelli, J. M. Zingg, A. Azzi, *FASEB J.* **2001**, 15, 2314.
- [14] L. J. Machlin, *Handbook of Vitamins; Nutritional, Biochemical and Clinical Aspects*, M. Dekker, Inc., New York, **1984**.
- [15] B. J. Weimann, H. Weiser, *Am. J. Clin. Nutr.* **1991**, 53, 1056.
- [16] H. Weiser, M. Vecchi, *Int. J. Vit. Nutr. Res.* **1982**, 52, 351.
- [17] R. Brigelius-Flohé, M. G. Traber, *FASEB J.* **1999**, 13, 1145.
- [18] H. Scherf, L. J. Machlin, T. M. Frye, B. A. Krautmann, S. N. Williams, *Animal Feed Sci. Techn.* **1996**, 59, 115.
- [19] G. W. Burton, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 194.
- [20] K. U. Ingold, *Spec. Publ.-Chem. Soc.* **1971**, 24, 285.
- [21] L. R. Mahoney, *Ang. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 547.
- [22] L. A. Witting, *Vitamin E and lipid antioxidants in free-radical-initiated reactions, Vol. IV*, Academic Press, London, **1980**.
- [23] H. Esterbauer, H. Puhl, G. Waeg, A. Krebs, M. Dieber-Rotheneder, *The role of vitamin E in lipoprotein oxidation*, Marcel Dekker, New York, **1992**.
- [24] S. E. Sattler, E. B. Cahoon, S. J. Coughlan, D. DellaPenna, *Plant Physiology* **2003**, 132, 2184.
- [25] G. W. Burton, T. Doba, E. J. Gabe, L. Huges, F. L. Lee, F. L. Prasad, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7053.
- [26] H. Bickel, L. Palme, G. Schultz, *Phytochem.* **1978**, 17, 119.
- [27] A. Lopukhina, M. Dettenberg, E. W. Weiler, H. Hollander-Czytko, *Plant Physiology* **2001**, 126, 1678.
- [28] J. Soll, *Methods Enzymol.* **1987**, 148, 383.
- [29] B. Savidge, J. D. Weiss, Y.-H. H. Wong, M. W. Lassner, T. A. Mitsky, C. K. Shewmaker, D. Post-Beittenmiller, H. E. Valentin, *Plant Physiology* **2002**, 129, 321.
- [30] R. Krüger, K. H. Grumbach, H. Lichtenthaler, J. Retey, *Bioorg. Chem.* **1985**, 13, 187.
- [31] P. S. Marshall, S. R. Morris, D. R. Threlfall, *Phytochem.* **1985**, 24, 1705.
- [32] D. K. Shintani, Z. Cheng, D. DellaPenna, *FEBS Letters* **2002**, 511, 1.

- [33] A. Stocker, A. Rüttimann, W.-D. Woggon, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 1729.
- [34] A. W. Stocker, *Identifikation und Isolierung der Tocopherol-Cyclase aus Anabaena variabilis Kützing (Cyanobacteria)*, Dissertation, Universität Zürich, **1992**.
- [35] A. D'Harlingue, B. Camara, *Biochem. Biophys. Acta* **1985**, 260, 15200.
- [36] D. Shintani, D. DellaPenna, *Science* **1998**, 282, 2098.
- [37] A. Stocker, T. Netscher, A. Rüttimann, R. K. Müller, H. Schneider, L. J. Todaro, G. Derungs, *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 1721.
- [38] G. Derungs, *Cyclisierung von 2,3-Dimethyl-5-phytylhydrochinon zu Vitamin E: Photochemische Beiträge und Versuche mit monoklonalen Antikörpern*, Dissertation, Universität Basel, **1997**.
- [39] M. J. R. Segura, B. E. Jackson, S. P. T. Matsuda, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, 20, 304.
- [40] T. Hoshino, T. Sato, *Chem. Commun.* **2002**, 291.
- [41] K. U. Wendt, G. E. Schulz, E. J. Corey, D. R. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2812.
- [42] I. Abe, M. Rohmer, G. D. Prestwich, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2189.
- [43] K. U. Wendt, C. Feil, A. Lenhart, K. Poralla, G. E. Schulz, *Protein Sci.* **1997**, 6, 722.
- [44] K. U. Wendt, K. Poralla, G. E. Schultz, *Science* **1997**, 277, 1811.
- [45] K. U. Wendt, A. Lenhard, G. E. Schulz, *J. Mol. Biol.* **1999**, 286, 175.
- [46] C. Feil, R. Süßmuth, G. Jung, K. Poralla, *Eur. J. Biochem.* **1996**, 242, 51.
- [47] C. Füll, K. Poralla, *FEMS Microbiol. Lett.* **2000**, 183, 221.
- [48] R. D. Gandour, *Bioorg. Chem.* **1981**, 10, 169.
- [49] A. Chougnet, F. A. Martin, W.-D. Woggon, WO02063016, **2002**.
- [50] S. Porfirova, E. Bergmüller, S. Tropsch, R. Lemke, P. Dormann, *PNAS* **2002**, 99, 12495.
- [51] M. Christen, *Overexpression of TocA - A Tocopherol Cyclase from Anabaena sp.*, Diplomarbeit, Universität Basel, **2003**.
- [52] C. Grütter, M. Christen, Nicht publizierte Resultate.
- [53] H. Mayer, P. Schudel, R. Rüegg, O. Isler, *Helvetica Chimica Acta* **1963**, 46, 650.
- [54] N. Cohen, R. J. Lopresti, G. Saucy, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6710.
- [55] J. W. Scott, F. T. Bizzarro, D. R. Parrish, G. Saucy, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 290.
- [56] N. Cohen, J. W. Scott, F. T. Bizzarro, R. J. Lopresti, W. F. Eichel, G. Saucy, H. Mayer, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 837.
- [57] N. Cohen, B. L. Banner, C. Neukom, *Synth. Commun.* **1982**, 12, 57.
- [58] N. Cohen, R. J. Lopresti, C. Neukom, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2445.
- [59] J. A. Hyatt, C. Skelton, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 523.
- [60] E. Mitsoguchi, T. Suzuki, K. Achiva, *Synlett* **1994**, 929.
- [61] R. Barner, M. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2384.
- [62] T. Sugai, N. Watanabe, H. Ohta, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 371.
- [63] Y. Sakito, G. Suzukamo, *Tetrahedron Letters* **1982**, 23, 4953.
- [64] K. Takabe, K. Okisaka, Y. Uchiyama, T. Katagiri, H. Yoda, *Chem. Lett.* **1985**, 561.
- [65] T. Harada, T. Hayashiya, I. Wada, N. Iwa-Ake, A. Oku, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 527.
- [66] L. F. Tietze, J. Görlitzer, *Synlett* **1996**, 11, 1041.
- [67] L. F. Tietze, J. Görlitzer, A. Schuffenhauer, M. Hübner, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 5, 1075.
- [68] J. Hübscher, R. Barner, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 1068.
- [69] H. Mikoshiba, K. Mikami, T. Nakai, *Synlett* **2001**, 989.
- [70] L. F. Tietze, J. Görlitzer, *Synthesis* **1997**, 877.
- [71] H. Yoda, K. Takabe, *Chem. Lett.* **1989**, 3, 465.
- [72] S. Takano, Y. Shimazaki, K. Ogasawara, *Heterocycles* **1990**, 31, 917.
- [73] G. Solladie, G. Moine, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6097.
- [74] J. Hübscher, R. Barner, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 1068.

- [75] B. M. Trost, N. Asakawa, *Synthesis* **1999**, 1491.
- [76] L. F. Tietze, K. M. Sommer, J. Zinngreber, F. Stecker, *Ang. Chem., Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 257.
- [77] S. Inoue, H. Ikeda, S. Sato, K. Horie, T. Ota, O. Miyamoto, K. Sato, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5495.
- [78] S. Takano, T. Yoshimitsu, K. Ogasawara, *Synlett* **1994**, *2*, 119.
- [79] S. Takano, T. Sugihara, K. Ogasawara, *Synlett* **1990**, *8*, 451.
- [80] E. Mizuguchi, K. Achiwa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2303.
- [81] E. Mizuguchi, M. Takemoto, K. Achiwa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1961.
- [82] R. Zell, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 474.
- [83] N. Cohen, W. F. Eichel, R. J. Lopresti, C. Neukom, G. Saucy, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3505.
- [84] H. G. W. Leuenberger, W. Boguth, R. Barner, M. Schmid, R. Zell, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 455.
- [85] D. L. Coffen, N. Cohen, A. M. Pico, R. Schmid, M. J. Sebastian, F. Wong, *Heterocycles* **1994**, *39*, 527.
- [86] H. Takaya, T. Ohta, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, S. Inoue, I. Kasahara, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596.
- [87] N. Noyori, *Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1994**.
- [88] B. Heiser, E. A. Broger, Y. Grameri, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 51.
- [89] K. Tani, T. Yamagata, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5208.
- [90] K. Takabe, Y. Uchiyama, K. Okisaka, T. Yamada, T. Katagiri, T. Okazaki, Y. Oketa, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5153.
- [91] S. Huo, J. Shi, E. Negishi, *Ang. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2141.
- [92] T. J. Gould, M. Balestra, M. D. Wittman, J. A. Gary, L. T. Rossano, J. Kallmerten, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3889.
- [93] K. Chan, N. Cohan, J. P. D. Noble, A. C. Specian, G. Saucy, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3497.
- [94] H.-L. Roche, R. Schmid et al., EP 104376, **1982**.
- [95] H.-L. Roche, Heiser, Stoller, EP 257411, **1987**.
- [96] R. Schmid, M. Scalone, *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. 3*, Springer, Berlin, **1999**.
- [97] R. Schmid, E. A. Broger, M. Cereghetti, Y. Cramer, J. Foricher, M. Lalonde, R. K. Müller, M. Scalone, G. Schoettel, U. Zutter, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 131.
- [98] K. U. Baldenius, L. v. d. Busche-Hünnefeld, E. Hilgemann, P. Hoppe, R. Stürmer, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Vol. A27*, VHC Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1996**.
- [99] H. Mayer, O. Isler, *Methods Enzymol.* **1971**, *18*, 241.
- [100] P. Schudel, H. Mayer, J. Metzger, R. Ruegg, O. Isler, *Helvetica Chimica Acta* **1963**, *46*, 333.
- [101] W. Bonrath, A. Haas, E. Hoppemann, T. Netscher, H. Pauling, F. Schager, A. Wildermann, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 37.
- [102] W. Bonrath, T. Netscher, U. Wietelmann, EP 1 227 089, **2002**.
- [103] R. K. Müller, F. Hoffmann-La Roche AG, EP 0735033, **1999**.
- [104] L. Weisler, US 2 486 539, **1949**.
- [105] W. S. Baldwin, S. M. Willging, B. M. Siegel, US 4 977 282, **1990**.
- [106] P. Lechtken, U. Hoercher, B. Jessel, BASF, EP 338 429, **1989**.
- [107] R. K. Müller, H. Schneider, EP 0 735 033, **1996**.
- [108] D. C. Burdick, F. Schager, W. Bonrath, T. Netscher, T. Dominik, WO03037883, **2003**.

- [109] K. Müller, H. J. Ammann, D. M. Doran, P. R. Gerber, K. Gubernator, G. Schrepfer, *Bull. soc. Chim. Belg.* **1988**, 97, 655.
- [110] P. R. Gerber, K. Müller, *J. Comput. Aided Mol. Design* **1995**, 72, 307.
- [111] B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573.
- [112] B. List, R. A. Lerner, C. F. B. III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
- [113] M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron* **1990**, 46, 1791.
- [114] A. G. Agababyan, G. A. Gevorgyan, O. L. Mndzhoyan, *Russ. Chem. Rev.* **1982**, 51, 387.
- [115] J. H. Short, C. W. Ours, *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 12, 869.
- [116] J. G. Wilson, *Aust. J. Chem.* **1990**, 43, 1283.
- [117] K. D. Michael, R. B. Johns, D. P. Kelly, J. F. Yates, *Aust. J. Chem.* **1975**, 28, 917.
- [118] U. P. (1955), *Chem. Abs.* **1956**, 50, 7138.
- [119] J. Korbl, V. Svoboda, Czech. Pat. 94,067, **1960**.
- [120] R. Yanagihara, M. Tominaga, Y. Aoyama, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6865.
- [121] P.-W. Zheng, C.-B. Li, *Acta Cryst.* **2003**, E59, o1621.
- [122] M. M. Garazd, Y. L. Garazd, A. S. Ogorodniichuk, V. V. Shilina, A. M. Zhivolup, A. V. Turov, D. V. P. Khilya, *Chem. of nat. Comp.* **1999**, 34, 577.
- [123] G. O'Brien, J. M. Patterson, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1711.
- [124] Y. Matsushita, T. Matsui, **1993**, 34, 7433.
- [125] C. Grütter, *Herstellung eines prolinsubstituierten Tocopherolvorläufers als neue Synthesestrategie für den enantioselektiven Chromanolringschluss*, Diplomarbeit, Universität Basel, **2000**.
- [126] B. J. Brison, R. England, K. Reza, M. Dainsbury, *Tetrahedron* **1993**, 49, 1103.
- [127] S.-I. Takanashi, K. Mori, *Liebigs Ann. / Recueil* **1997**, 825.
- [128] R. R. French, *Synthesis of protected hydroquinones as photolabile probes for antibodies which have been raised to have cyclase activity*, Diplomarbeit, Universität Basel, **1996**.
- [129] J. E. McMurry, M. D. Erion, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2712.
- [130] J. K. Kim, W.-W. Park, *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, 26, 479.
- [131] F. R. Kinder, M. A. Jarosinski, W. K. Anderson, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6475.
- [132] D. Braghiroli, R. Avallone, M. D. Bella, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2209.
- [133] V. T. Myllymäki, M. K. Lindvall, A. M. P. Koskinen, *Tetrahedron* **2001**, 57, 4629.
- [134] D. Y. Chi, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7045.
- [135] K. F. McClure, P. Renold, D. S. Kemp, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 454.
- [136] D. Y. Chi, J. P. O'Neil, C. J. Anderson, M. J. Welch, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 928.
- [137] T.-C. Zheng, D. E. Richardson, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 837.
- [138] M. Xie, T. S. Widlanski, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4443.
- [139] R. C. Reynolds, P. A. Crooks, J. A. Maddry, M. S. Akhtar, J. A. Montgomery, J. A. S. III, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2983.
- [140] M. Gude, U. Piarulli, D. Potenza, B. Salom, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8589.
- [141] C. A. Kingsbury, *J. Chem. Educ.* **1979**, 56, 431.
- [142] F. R. Jensen, D. S. Noyce, C. H. Sederholm, A. J. Berlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 86, 386.
- [143] C. J. Anderson, *Top. Curr. Chem.* **1974**, 45, 139.
- [144] A. Koeberg-Telder, H. Cerfontain, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1975**, 226.
- [145] H. Cerfontain, A. Koeberg-Telder, C. Kruk, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 42, 3639.
- [146] K. Yates, H. Wai, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5408.
- [147] A. K. Covington, R. Thompson, *J. Solution Chem.* **1974**, 3, 603.
- [148] N. C. Marziano, M. Sampoli, M. Gonizzi, *J. Phys. Chem.* **1986**, 90, 4347.

-
- [149] I. Leito, I. Kaljurand, I. A. Koppel, L. M. Yagupolskii, V. M. Vlasov, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7868.
- [150] K. Izutsu, I. M. Kolthoff, T. Fujinaga, M. Hattori, M. K. Chantooni, *Anal. Chem.* **1977**, *49*, 503.
- [151] H. G. M. Edwards, D. N. Schmith, *J. Mol. Struct.* **1990**, *238*, 27.
- [152] D. H. Ripin, D. A. Evans, pKa-Table (Evans group).
- [153] J. Bessière, *Anal. Chem. Acta* **1970**, *52*, 55.
- [154] J. Horyna, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 1596.
- [155] S. Nakamura, K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8131.
- [156] H. Ishibashi, K. Ishihara, H. Yamamoto, *The Chemical Record* **2002**, *2*, 177.
- [157] J. H. Clark, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429.
- [158] A. B. Smith, III, G. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13095.
- [159] D. Voet, J. G. Voet, C. W. Pratt, *Fundamentals Of Biochemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1999**.
- [160] P. K. Smith, E. R. B. Smith, *J. Biol. Chem.* **1942**, *146*, 187.
- [161] V. Sanz-Nebot, I. Toro, F. Benavente, J. Barbosa, *J. Chromatogr. A* **2002**, *942*, 145.
- [162] D. K. Chalmers, G. R. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5927.
- [163] J. Quancard, A. Labonne, Y. Jacquot, G. Chassaing, S. Lavielle, P. Karoyan, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7940.
- [164] S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 2887.
- [165] R. A. Aitken, D. P. Armstrong, R. H. B. Galt, S. T. E. Mesher, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 2139.

8 Lebenslauf

Name: Christian Grütter
Geburtsdatum/-ort: 06.11.1976 / Basel
Zivilstand: ledig
Nationalität: Schweizer

Ausbildung

1983-1992 Primarschule Kaiseraugst / Hochwald und Bezirksschule Büren, (SO)

1992-1995 Gymnasium Münchenstein (BL), Matura Typus C (Naturwissenschaften)

1996-2000 Studium der Chemie an der Universität Basel mit Wahlfach Betriebswirtschaftslehre

Mai 2000 Diplomarbeit unter der Leitung von Professor Wolf-Dietrich Woggon
„Herstellung eines prolinsubstituierten Tocopherolvorläufers als neue Synthesestrategie für den enantioselektiven Chromanolringschluss“.

Oktober 2000 Diplom in Chemie

Seit Nov. 2000 Doktorarbeit unter der Leitung von Professor Wolf-Dietrich Woggon am Institut für Chemie der Universität Basel. *„Diastereoselektive Synthese von α -Tocopherol durch eine neue, enzym-ähnliche Chromanol-Zyklisierung“.*

2002-2005 Assistent des Nebenfachpraktikums in organischer Chemie für Biologen und Pharmazeuten

9 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich meine Dissertation selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe. Ich erkläre ausserdem, dass ich diese Dissertation an keiner anderen Fakultät eingereicht habe.

Basel, den 17. März 2005

Christian Grütter