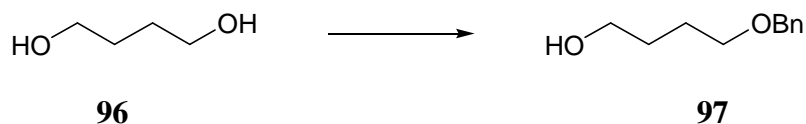


11.3 Synthese des C₁₀-C₁₆-Fragments (Baustein B)

4-Phenylmethoxy-butan-1-ol (**97**)



In 111 ml (1.25 mol) 1,4-Butandiol werden 33 g (0.5 mol) Kaliumhydroxid (85%ig) gelöst. Anschließend wird der größte Teil des Wassers bei reduziertem Druck abdestilliert. Bei einer Innentemperatur von 100°C werden nun 57.5 ml (0.5 mol) Benzylchlorid über einen Zeitraum von 2 h zugetropft und weitere 2 h bei 130°C gerührt.

Nach dem Abkühlen werden 250 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit Wasser und Brine gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Solvens befreit.

Nach fraktionierter Vakuumdestillation erhält man 72.7 g (81%) Monobenzylether **97** als farblose viskose Flüssigkeit.

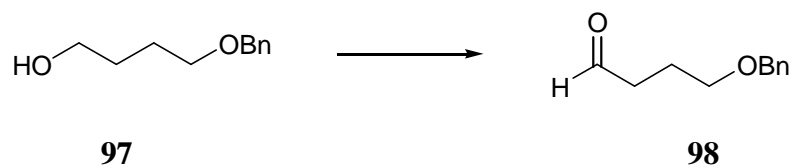
R_f (Hex/EE 1:1) = 0.3 (grün);

K_p = 106-107°C (0.01 mm) [Lit. K_p = 146-149°C (6 mm)];

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.40-7.24 (m, 5 H, Ar-H), 4.34 (s, 2 H, CH₂Ph), 3.55-3.39 (m, 2 H, H-4), 3.35 (t, *J* = 5.5 Hz, 2 H, H-1), 2.16 (bs, 1 H, OH), 1.62-1.42 (m, 4 H, H-2, H-3);

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 138.46, 128.39, 127.69, 73.02, 70.30, 62.66, 30.10, 26.66;

C₁₁H₁₆O₂ (180.249).

4-Phenylmethoxy-butanal (98)

Zu 6.6 ml (75 mmol, 1.5 eq) Oxalylchlorid in 160 ml CH_2Cl_2 werden bei -78°C 10.6 ml (150 mmol) DMSO zugetropft und noch 10 min gerührt. Bei -60°C werden dann 9.00 g (50 mmol) Alkohol **97** in 60 ml CH_2Cl_2 zugetropft.

Nach 20 min werden 57.5 ml Hünig-Base zugetropft und weitere 10 min gerührt, bei 0°C mit Wasser und Ether aufgenommen und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Ether nachgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M HCl neutralgewaschen, gegen ges. NaHCO_3 -Lösung, Wasser und Brine geschüttelt, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vom Solvens befreit.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hex/EE 3:1) erhält man 8.47 g (95%) Aldehyd **98** als farbloses Öl. Eine Destillation ist ungeeignet.

R_f (Hex/EE 1:1) = 0.55 (olivgrün);

K_p = 98 – 100°C (0.01 mm) [Lit.¹¹⁴ K_p = 143°C (10 mm)];

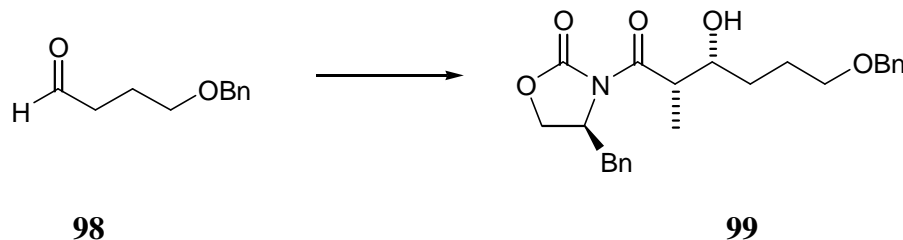
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ = 9.76 (t, J = 1.5 Hz, 1 H, CHO), 7.42-7.22 (m, 5 H, Ar-H), 4.48 (s, 2 H, Ph- CH_2), 3.50 (t, J = 6 Hz, 2 H, H-4), 2.53 (dt, $J_{1,2}$ = 1.5 Hz, $J_{2,3}$ = 7.5 Hz, 2 H, H-2), 1.94 (tt, $J_{2,3}$ = 7.5 Hz, $J_{3,4}$ = 6 Hz, 2 H, H-3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.9 MHz, CDCl_3): δ = 202.08, 138.21, 128.28, 127.52, 72.85, 69.06, 40.84, 22.49;

MS (EI, 70 eV, 40°C): m/e = 178 (3.1%, M^+), 150 (3.6%, $\text{M} - \text{CO}$), 107 (29%, BnO), 91 (100%, Bn);

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (178.234).

¹¹⁴ R. Paul, S. Tchetitchoff *Bull. Chim. Soc., Fr.* **1948**, 197-200.

(4*R*,2'*S*,3'*R*)-4-Benzyl-3-(6'-benzyloxy-3'-hydroxy-2'methyl-1-oxo-hexyl)-2-oxazolidinon (99)

Einer Lösung von 9.25 g (39.7 mmol) Evans-Auxiliar **71** in 100 ml CH₂Cl₂ werden bei 0°C erst 11.8 ml (46.8 mmol, 1.18 eq) frisch destilliertes Di-*n*-butylboryltriflat und danach 7.28 ml (52.3 mmol, 1.32 eq) Triethylamin so langsam zutropft, daß die Innentemperatur 3°C nicht übersteigt. Nach Kühlen auf –65°C werden 7.43 g (41.7 mmol, 1.05 eq) Aldehyd **98** langsam zutropft, dann 20 min bei –78°C und weitere 1 h bei 0°C nachgerührt.

Zur Aufarbeitung wird bei 0°C eine Mischung aus 45 ml Phosphatpufferlösung (pH 7) und 130 ml Methanol zutropft, danach eine Mischung aus 45 ml H₂O₂ (30%ige wäßrige Lösung) in 90 ml Methanol, wobei die Innentemperatur 10°C nicht überschreiten sollte. Nach 1 h Rühren wird im Vakuum weitgehend vom Solvens befreit (Bad 30°C) und der Rückstand mit Ether und Wasser aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase noch zweimal mit Ether nachextrahiert und die vereinigten organischen Phasen gegen eine 5%iger NaHCO₃-Lösung neutralgewaschen. Nach weiterem Ausschütteln gegen Brine wird über MgSO₄ getrocknet und vom Solvens befreit.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hex/EE 2:1) erhält man 15.34 g (94%) Aldoladdukt **99** als farbloses Öl.

R_f (Hex/EE 1:1) = 0.45 (schwach grau);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.39-7.12 (m, 10 H, Ar-H), 4.74-4.62 (m, 1 H, CH-Bn), 4.50 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.18 (dd, *J* = 3.75 + 7.5 Hz, 2 H, CH₂OCO), 3.96 (m, 1 H, H-3), 3.77 (dq, *J*_{2,3} = 3 Hz, *J*_{2,Me} = 7.5 Hz, 1 H, H-2), 3.51 (t, *J* = 5.75 Hz, 2 H, H-6), 3.25 (dd, *J*_{vic} = 3 Hz, *J*_{gem} = 13 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.16 (bs, 1 H, OH), 2.77 (dd, *J*_{vic} = 9.5 Hz, *J*_{gem} = 13 Hz, 1 H, CH₂Ph), 1.90-1.48 (m, 4 H, H-4, H-5), 1.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 3 H, Me);

¹³C-NMR (67.9 MHz, CDCl₃): δ = 177.21, 153.02, 138.36, 135.10, 129.42, 128.97, 128.36, 127.65, 127.54, 127.42, 72.91, 71.45, 70.21, 55.17, 42.42, 37.81, 31.12, 26.41, 10.71;

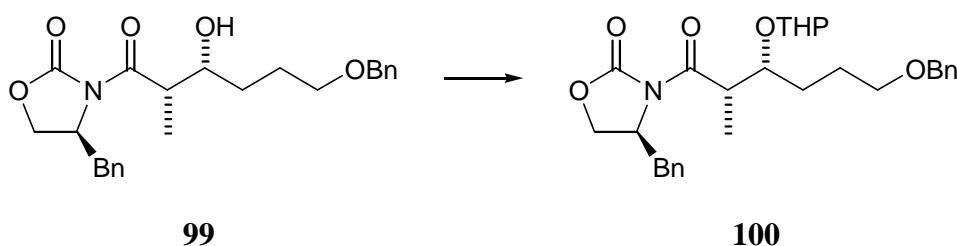
MS (EI, 70 eV, 150°C): $m/e = 411$ (0.6%, M^+), 302 (2.2%, $M - \text{Bn}$), 287 (3.2%), 244 (2.0%), 233 (5.3%), 178 (6.8%), 160 (2.5%), 134 (4.4%), 125 (5.6%), 117 (8.3%), 107 (5.3%, BnO), 92 (13%), 91 (100%, Bn), 71 (10%);

IR (KBr, Film): $\nu = 3474\text{br}$, 3062w, 3029w, 2940m, 2861m, 1780vs, 1696s, 1604w, 1496w, 1454m, 1386m, 1365w, 1289w, 1211s, 1109m, 1075w, 1053w, 1029w, 1013w, 974m, 923w, 843w, 762w, 747m, 700s, 693w, 593w, 507w, 458w cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{20} = +49.2$ (c2.38, CHCl_3);

C₂₄H₂₉NO₅	(411.502)	Ber.:	C 70.05	H 7.10	N 3.40
		Gef.:	C 69.05	H 6.95	N 3.29.

(4*R*,2'*S*,3'*R*)-4-Benzyl-3-(6'benzyloxy-3'-tetrahydropyranyloxy-2'methyl-1-oxo-hexyl)-2-oxazolidinon (100)



Eine Lösung von 412 mg (1.00 mmol) Aldoladdukt **99** in 20 ml CH_2Cl_2 wird mit 100 mg (1.2 eq) 3,4-Dihydro-2H-pyran und einer katalytischen Menge PPTS versetzt.

Nach 16 h Rühren bei RT werden Wasser und CH_2Cl_2 zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser und Brine gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vom Solvens befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hex/EE 3:1) erhält man 490 mg (99%) THP-Epimerengemisch **100** als farbloses zähes Öl.

$R_f = 0.6$ (Hex/EE 1:1), olivgrün;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36\text{-}7.16$ (m, 10 H, Ar-H), 4.61-4.48 (m, 2 H, CH-Bn, [THP]CH-O), 4.47 (s, 2 H, OCH_2Ph), 4.14-4.03 (m, 2 H, CH_2OCO), 4.03-3.71 (m, 3 H, H-2, H-3, [THP] CH_2O), 3.51-3.43 (m, 2 H, H-6), 3.43-3.21 (m, 2 H, [THP] CH_2O , CH_2Ph), 2.74 (dd, $J_{\text{vic}} = 9.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 13 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 1.84-1.40 (m, 10 H, H-4, H-5, [THP] $(\text{CH}_2)_3$), 1.24/1.20 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3 H, Me);

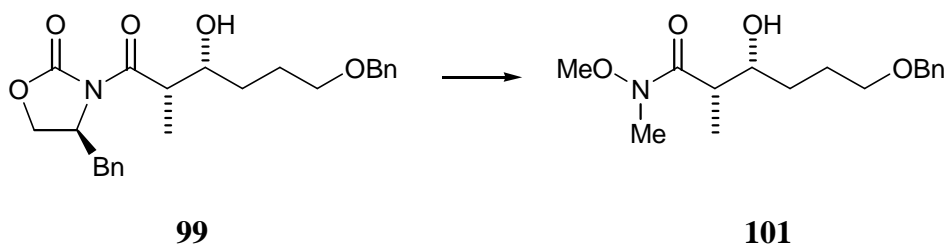
¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 175.30, 174.70, 153.31, 153.06, 138.66, 138.50, 135.55, 135.26, 129.33, 128.78, 128.20, 128.16, 127.49, 127.36, 127.28, 127.19, 127.10, 98.99, 98.47, 78.08, 77.11, 72.73, 72.65, 70.26, 70.20, 66.05, 65.90, 63.43, 63.04, 56.00, 55.75, 41.81, 40.97, 37.64, 30.97, 30.69, 29.75, 28.80, 25.88, 25.51, 25.28, 20.17, 19.92, 12.43, 11.01;

MS (EI, 70 eV, 120°C): m/e = 495 (0.03%, M⁺), 425 (1.5%), 411 (16%, M – C₅H₈O), 409 (13%, M – C₅H₁₀O), 394 (8%), 304 (42%), 302 (34%, M – 85 – BnOH), 287 (8%), 268 (13%), 233 (71, 48%), 178 (41%), 161 (9%), 127 (19%), 125 (13%), 117 (10%), 105 (11%), 91 (89%, Bn), 85 (100%, THP), 71 (9%), 57 (9%), 43 (7%);

IR (KBr, Film): ν = 3063w, 3029m, 2943s, 2861s, 2739w, 1955w, 1780vs, 1699s, 1603w, 1584w, 1496m, 1454s, 1382s, 1361m, 1276m, 1289s, 1210s, 1158m, 1113s, 1076s, 1031s, 995m, 968m, 905m, 870m, 845w, 812m, 726m, 739s, 700s, 636w, 595w, 572w, 507m, 459w, 429w cm⁻¹;

C ₂₉ H ₃₇ NO ₆	(495.621)	Ber.:	C 70.28	H 7.52	N 2.83
		Gef.:	C 69.94	H 7.33	N 2.78.

(2*S*,3*R*)-6-Benzyloxy-3-hydroxy-1-(methoxy-methylamin)-2-methyl-1-oxo-hexan (101)



Zu einer Suspension von 1.95 g (20 mmol) O,N-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid in 40 ml CH₂Cl₂ werden bei 0°C 10 ml (20 mmol) Trimethylaluminium (2.0 M Lsg. in Toluol) innerhalb von 5 min zugetropft (Gasentwicklung). Nach 30 min wird die nun klare Lösung auf -15°C gekühlt und eine Lösung von 4.11 g (10 mmol) Aldoladdukt **99** in 16 ml CH₂Cl₂ (+ 4 ml zum Spülen) zugetropft, wobei sich die Lösung erneut trübt. Bei 0°C bis 10°C wird nun etwa 30 min gerührt, bis die Lösung klar wird und keine Gasentwicklung mehr stattfindet. Danach kühlt man auf -10°C und läßt 12 h rühren und dabei auftauen.

Zur Aufarbeitung wird der Ansatz zu 60 ml einer 1 M wäßrigen Weinsäurelösung getropft und 1 h kräftig gerührt. Nach dem Trennen der Phasen wird die wäßrige noch dreimal mit CH_2Cl_2 nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vom Solvens befreit. Der Rückstand wird in einem 3:1-Gemisch von Hex/EE aufgenommen und erneut im Vakuum vom Solvens befreit, wobei nun das Evans-Auxiliar **70** ausfällt und abfiltriert werden kann. Nach dreimaliger Wiederholung der Ausfällung läßt sich so der größte Teil des Auxiliars abtrennen.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hex/EE 3:1) erhält man 2.27 g (77%) Weinrebamid **101** als farbloses Öl.

$R_f = 0.25$ (Hex/EE 1:1), grün;

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.38\text{-}7.23$ (m, 5 H, Ar-H), 4.51 (s, 2 H, OCH_2Ph), 3.98 (bs, 1 H, OH), 3.90-3.80 (m, 1 H, H-3), 3.66 (s, 3 H, OMe), 3.59-3.42 (m, 2 H, H-6), 3.18 (s, 3 H, N-Me), 2.96-2.82 (m, 1 H, H-2), 1.89-1.48 (m, 2 H, H-4, H-5), 1.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 3 H, 2-Me);

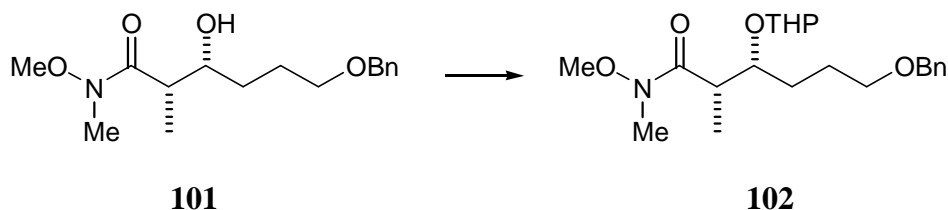
$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.25, 128.16, 127.48, 127.34, 72.71, 71.28, 70.13, 61.32, 38.85, 30.82, 26.17, 10.47$;

MS (EI, 70 eV, 100°C): $m/e = 295$ (0.47%, M^+), 279 (1.0%), 235 (9.2%, $\text{M} - \text{MeONMe}$), 186 (2.7%), 149 (3.4%), 127 (2.2%), 117 (11%), 111 (5.7%), 105 (3.1%), 91 (100%, Bn), 71 (7.1%), 61 (12%);

IR (KBr, Film): $\nu = 3442\text{br}, 3030\text{w}, 2937\text{s}, 2859\text{s}, 1721\text{m}, 1637\text{vs}, 1454\text{s}, 1421\text{m}, 1386\text{m}, 1314\text{w}, 1276\text{m}, 1196\text{w}, 1176\text{m}, 1100\text{s}, 1074\text{m}, 1028\text{m}, 992\text{s}, 922\text{w}, 799\text{s}, 699\text{s}, 620\text{m}, 439\text{w cm}^{-1}$;

$[\alpha]_D^{20} = +10.9$ ($c = 1.16, \text{CHCl}_3$);

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$	(295.382)	Ber.:	C 65.06	H 8.53	N 4.74
		Gef.:	C 64.82	H 8.39	N 4.49.

(2*S*,3*R*)-6-Benzoyloxy-1-(methoxy-methylamin)-3-tetrahydropyranloxy-2-methyl-1-oxo-hexan (102)

Eine Lösung von 2.13 g (7.2 mmol) Weinrebamid **101** in 100 ml CH₂Cl₂ wird mit 0.79 ml (1.2 eq) 3,4-Dihydro-2H-pyran und einer katalytischen Menge PPTS versetzt.

Nach 16 h Rühren bei RT werden Wasser und CH₂Cl₂ zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit NaHCO₃-Lsg. und Brine gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Solvens befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hex/EE 3:1) erhält man 2.67 mg (97%) THP-Epimerengemisch **102** als farbloses Öl.

R_f = 0.4 (Hex/EE 1:1), grün;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.40-7.23 (m, 5 H, Ar-H), 3.62 (m, 1 H, [THP]CH-O), 3.50/3.49 (s, 2 H, CH₂Ph), 3.00-2.89 (m, 2 H, H-3, [THP]CH₂O), 2.69/2.68 (s, 3 H, OMe), 2.54-2.41 (m, 3 H, H-6, [THP]CH₂O), 2.18 (s, 3 H, N-Me), 2.19-2.01 (m, 1 H, H-2), 1.94-1.57 (m, 6 H, H-4, [THP](CH₂)₂), 1.63-1.43 (m, 4 H, H-5, [THP]CH₂) 1.23/1.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 3 H, 2-Me);

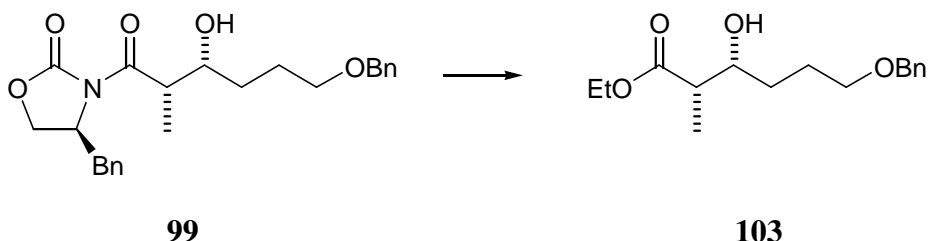
¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 138.37, 128.56, 127.56, 127.48, 100.29, 94.53, 79.09, 72.83, 72.07, 71.33, 70.43, 70.24, 63.27, 62.81, 61.41, 61.30, 39.62, 38.88, 30.90, 30.60, 28.25, 26.29, 25.53, 25.34, 25.03, 20.27, 19.65, 14.58, 13.44, 10.43;

MS (EI, 70 eV, 150°C): *m/e* = 379 (0.04%, M), 360 (0.04%), 348 (0.08%), 333 (0.8%), 319 (10.8%, M – MeONMe), 235 (10.1%), 186 (9.8%), 146 (8.3%), 117 (13%), 91 (91%, Bn), 85 (100%, THP);

IR (KBr, Film): ν = 3063w, 3030w, 2940s, 2854s, 1761w, 1719w, 1660vs, 1496w, 1454s, 1415m, 1383s, 1364m, 1275m, 1200m, 1179m, 1159m, 1130s, 1116s, 1076s, 1032s, 994s, 906m, 870m, 812m, 738s, 699s, 613w, 429w cm⁻¹;

[α]_D²⁰ = + 4.9 (c = 1.60, CHCl₃);

C₂₁H₃₃NO₅	(379.501)	Ber.:	C 66.46	H 8.76	N 3.69
		Gef.:	C 65.90	H 8.61	N 3.68.

(2*S*,3*R*)-6-Benzoyloxy-3-hydroxy-2-methyl-hexansäure-ethylester (103)

Eine Lösung von 18.0 g (47.4 mmol) Aldoladdukt **99** in 80 ml Ethanol wird mit 4.0 ml (0.5 eq) Tetraethyl-orthotitanat $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ versetzt und 14 h am Rückfluß gekocht (Bad 90°C). Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 80 ml Essigester versetzt und langsam 2 ml Wasser zutropft. Nach 30 min Rühren wird der entstandene Niederschlag über eine G4-Fritte abgetrennt und das Filtrat über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vom Solvens befreit. Der Rückstand wird in Hex/EE (3:1) aufgenommen und erneut im Vakuum vom Solvens befreit. Das nun ausfallende Evans-Auxiliar **70** wird über eine Fritte abgetrennt und mit Hexan gewaschen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hex/EE 1:1) erhält man 11.66 g (95%) Ethylester **103** als farbloses Öl.

$R_f = 0.6$ (Hex/EE 1:1), 0.2 (Hex/EE 3:1), grün;

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.38\text{--}7.25$ (m, 5 H, Ar-H), 4.52 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.17 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H, CH_2OCO), 3.95–3.83 (m, 1 H, H-3), 3.52 (t, $J = 6.25$ Hz, 2 H, CH_2OBn), 3.00 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H, OH), 2.52 (dq, $J = 4.5 + 7.5$ Hz, 1 H, H-2), 1.89–1.61 (m, 2 H, H-4), 1.61–1.49 (m, 2 H, H-5), 1.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, Me), 1.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 3 H, 2-Me);

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.00, 138.27, 128.35, 127.64, 127.57, 72.93, 71.66, 70.19, 60.52, 44.60, 31.10, 26.37, 24.16, 11.07$;

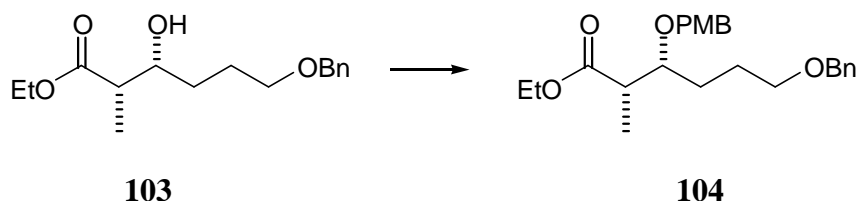
MS (EI, 70 eV, 80°C): $m/e = 280$ (1.1%, M^+), 235 (4.3%, $\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$), 171 (18%), 156 (59%), 131 (11%), 125 (11%), 107 (11%), 102 (23%), 91 (100%, Bn), 71 (28%);

IR (KBr, Film): $\nu = 3445\text{br}, 3064\text{w}, 3030\text{w}, 2980\text{s}, 2940\text{s}, 2860\text{s}, 1729\text{vs}, 1496\text{m}, 1454\text{s}, 1371\text{m}, 1333\text{w}, 1302\text{w}, 1257\text{m}, 1183\text{s}, 1099\text{s}, 1049\text{m}, 1028\text{m}, 971\text{w}, 913\text{w}, 861\text{w}, 783\text{s}, 698\text{s}, 612\text{w}, 459\text{w}} \text{ cm}^{-1}$;

$[\alpha]_D^{20} = + 8.4$ (c1.40, CHCl₃);

C₁₆H₂₄O₄	(280.367)	Ber.:	C 68.55	H 8.63
		Gef.:	C 68.31	H 8.33.

(2*S*,3*R*)-6-Benzyloxy-3-*p*-methylbenzyloxy-2-methyl-hexansäure-ethylester (104)



Eine Lösung von 2.61 g (9.3 mmol) Ethylester **103** in 100 ml Ether wird mit 4.1 ml (5.25 g, 2 eq) *p*-Methoxybenzyl-trichloracetimidat versetzt. Bei 0°C werden nun 2.5 µl (0.003 eq) Trifluormethansulfonsäure zugegeben und 2 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit NaHCO₃-Lsg. versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit Brine gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Zugabe von 100 ml Hexan wird im Vakuum das Solvens entfernt, wobei farbloses Trichloracetamid ausfällt, das über eine G4-Fritte abgetrennt und mit Hexan gewaschen wird. Nach säulen-chromatographischer Reinigung (Hex/EE 10:1) erhält man 2.50 g (67%) PMB-Ether **104** als farbloses Öl.

$R_f = 0.35$ (Hex/EE 3:1), oliv;

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.35-7.21$ (m, 7 H, Ar-H), 6.84-6.76 (m, 2 H, Ar-H), 4.49 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.46 + 4.45 (2 d, $J = 4.5 + 3$ Hz, 2 H, CH₂Ar), 4.12 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H, CH₂OCO), 3.78 (t, $J = 4$ Hz, 3 H, ArOMe), 3.78-3.68 (m, 1 H, H-3), 3.55-3.37 (m, 2 H, H-6), 2.64 (dq, $J = 7.5 + 4.5$ Hz, 1 H, H-2), 1.81-1.69 (m, 2 H, H-4), 1.69-1.58 (m, 2 H, H-5), 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, Me), 1.20 (s, $J = 7.5$ Hz, 3 H, 2-Me);

¹³C-NMR (67.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.94, 159.18, 138.64, 130.75, 129.70, 129.30, 128.31, 127.57, 127.46, 113.75, 79.70, 72.83, 71.79, 71.47, 70.27, 60.32, 55.25, 43.52, 28.98, 25.82, 14.17, 12.02$;

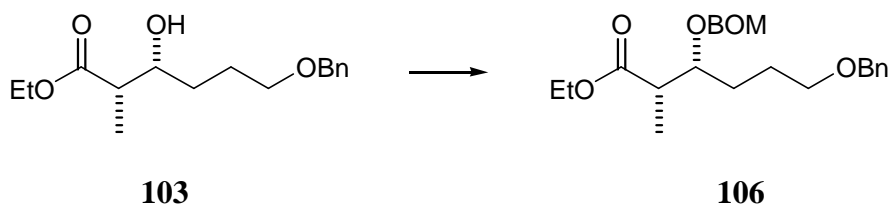
MS (EI, 70 eV, 120°C): $m/e = 400$ (0.36%, M^+), 309 (0.28%, $M - \text{Bn}$), 288 (0.36%), 264 (22%), 173 (9.7%), 158 (11%), 137 (45%, PMBO), 127 (23%), 121 (100%, PMB), 102 (15%), 91 (35%, Bn), 71 (17%);

IR (KBr, Film): $\nu = 3441\text{w}$, 3063w, 3031w, 2936s, 2857s, 2794w, 1882w, 1730vs, 1613s, 1586m, 1514vs, 1454s, 1366m, 1302m, 1249s, 1205w, 1179s, 1095s, 1036s, 956w, 848w, 821m, 737m, 698m, 570w, 516w, 459w cm^{-1} ;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.6$ (c1.30, CHCl_3);

C₂₄H₃₂O₅	(400.520)	Ber.:	C 71.97	H 8.05
		Gef.:	C 71.92	H 7.71.

(2*S*,3*R*)-6-Benzyloxy-3-benzyloxymethoxy-2-methyl-hexansäure-ethylester (106)



Eine Lösung von 1.40 g (5.00 mmol) Ethylester **103** in 5 ml CH_2Cl_2 wird mit 2.20 ml (2.5 eq) Hünig-Base versetzt. Bei 0°C werden 2.30 ml (2.0 eq) BOM-Chlorid (60%ig) zugegeben und 48 h bei RT ausgerührt.

Zur Aufarbeitung versetzt man den Ansatz mit konz. NaHCO_3 -Lösung, um überschüssiges BOM-Chlorid zu hydrolysieren. Nach 2 h werden Ether und Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die Wasserphase wird zweimal mit Ether nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 1 N HCl, Wasser, NaHCO_3 -Lösung, Wasser und Brine gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vom Solvens befreit.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hex/EE 10:1) erhält man 2.00 g (100%) BOM-Ether **106** als farbloses Öl.

$R_f = 0.40$ (Hex/EE 3:1), 0.60 (Hex/EE 1:1), grün;

¹H-NMR (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37\text{-}7.24$ (m, 5 H, Ar-H), 4.77 (s, 2 H, CH_2O), 4.62 (s, 2 H, CH_2O), 4.48 (s, 2 H, CH_2O), 4.11 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H, CO_2CH_2), 3.98-3.89 (m, 1 H, H-

3), 3.55-3.40 (m, 2 H, H-6), 2.74-2.61 (m, 1 H, H-2), 1.85-1.57 (m, 4 H, H-4, H-5), 1.22 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3 H, Me), 1.18 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3 H, 2-Me);

¹³C-NMR (67.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.55, 138.45, 137.76, 128.33, 128.29, 127.75, 127.53, 127.45, 94.35, 79.03, 72.79, 70.08, 69.70, 60.36, 43.26, 28.97, 25.74, 14.13, 11.67$;

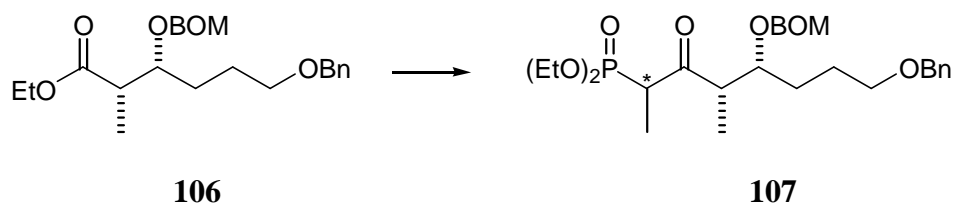
MS (EI, 80 eV, 150°C): $m/e = 293$ (5.1%, M – OBn), 279 (2.4%, M – CH₂OBn), 263 (0.9%, M – OBOM), 181 (5.6%), 173 (13%), 127 (9.5%), 91 (100%, Bn), 71 (8.0%), 65 (4.6%), 29 (1.9%); **FAB** (+) [Xenon, CH₂Cl₂]: 399 (0.02%, M – 1), 307 (0.12%), 293 (2.8%, M – OBn), 263 (1.7%, M – OBOM), 201 (1.3%), 171 (14%), 91 (100%, Bn), 71 (5.6%); **FAB** (–) [Xenon, m-NO₂-Benzyl-OH] 401 (2.9%, M + 1), 371 (2.5%, M – Et), 290 (3.4%), 261 (10.5%), 241 (5.9%), 107 (100%, OBn);

IR (KBr, Film): $\nu = 3062\text{w}, 2977\text{w}, 2939\text{m}, 2875\text{m}, 1730\text{vs}, 1495\text{m}, 1453\text{s}, 1366\text{m}, 1254\text{w}, 1206\text{w}, 1186\text{m}, 1167\text{w}, 1101\text{s}, 1039\text{vs}, 948\text{w}, 736\text{s}, 698\text{s}, 461\text{w} \text{ cm}^{-1}$;

$[\alpha]_D^{20} = + 8.5$ (c1.35, CHCl₃);

C₂₄H₃₂O₅	(400.520)	Ber.:	C 71.97	H 8.05
		Gef.:	C 71.52	H 7.84.

(3*S*,4*R*)-7-Benzyloxy-4-benzyloxymethyloxy-1,3-dimethyl-2-oxo-heptan-phosphon-säure-diethylester (107)



Zu einer Lösung von 0.94 ml (1.5 eq) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) und 2 ml Ether wird bei –20°C 0.21 ml (1.5 eq) Diisopropylamin zugetropft. Nach 20 min wird der Ansatz auf –78°C gekühlt und bei strenger Temperaturkontrolle langsam 0.25 ml (1.5 eq) Diethylethanphosphonat zugetropft. Nach weiteren 30 min werden 400 mg (1.00 mmol) Ethylester **106** in 1 ml Ether langsam zugetropft und 2 h bei –78°C sowie 1 h bei 0°C ausgerührt.

Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 2 N H₂SO₄ neutralisiert und mit Ether und Wasser aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige zweimal nachextrahiert und die

vereinigten organischen Phasen mit NaHCO_3 -Lösung, Wasser und Brine ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über MgSO_4 , Entfernen des Solvens im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (Hex/EE 1:2) erhält man 450 mg (86%) β -Ketophosphonat **107** im Diastereomerenverhältnis von etwa 4:1 als farbloses mobiles Öl.

$R_f = 0.45/0.40$ (EE), grün;

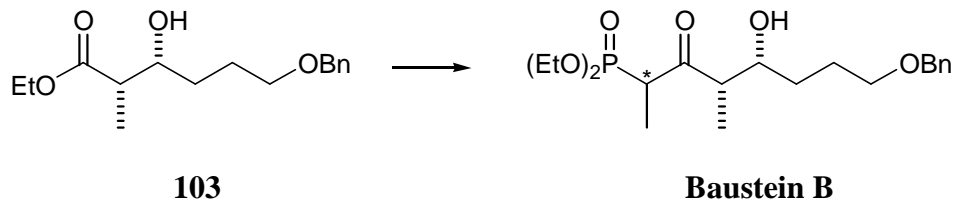
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41\text{-}7.16$ (m, 10 H, Ar-H), 4.85-4.72 (m, 2 H, CH_2O), 4.66-4.50 (m, 2 H, CH_2O), 4.43 (s, 2 H, OCH_2Ph), 4.18-3.88 (m, 5 H), 3.83-3.73 (m, 1 H), 3.53-3.31 (m, 3 H), 1.89-1.47 (m, 4 H), 1.42-1.13 (m, 9 H, Me), 1.17/1.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 3 H, Me);

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 208.14, 207.52, 138.46, 138.31, 137.74, 137.49, 128.25, 128.17, 127.57, 127.44, 127.34, 127.25, 94.74, 93.44, 79.02, 78.19, 77.47, 77.19, 77.00, 76.52, 72.75, 72.63, 70.15, 69.78, 62.44, 62.33, 62.23, 50.13, 49.45, 47.32, 45.68, 45.49, 43.77, 30.51, 29.57, 28.49, 26.36, 25.66, 16.24, 16.16, 12.75, 11.68, 11.51, 11.41, 10.56, 10.47$;

MS (EI, 80 eV, 160°C): $m/e = 457$ (0.86%, M – EtO – H_2O), 430 (0.79%, MH – Bn), 414 (7.0%, MH – OBn), 400 (4.3%, MH – BOM), 384 (6.1%, MH – OBOM), 342 (4.2%), 327 (2.0%), 312 (6.6%), 293 (20%), 221 (30%), 193 (18%), 166 (29%), 137 (10%), 109 (10%), 91 (100%, Bn); **FAB** (–) [Xenon, DMSO, Glycerol]: 520 (13%, M), 519 (43%, M – H), 491 (23%, M – C_2H_5), 353 (86%), 263 (13%), 221 (41%), 193 (23%), 153 (28%), 137 (57%), 121 (42%), 108 (47%), 107 (46%, OBn), 79 (100%, PO_3), 63 (51%);

IR (KBr, Film): $\nu = 3265\text{br}, 3029\text{w}, 2979\text{s}, 2938\text{s}, 2875\text{m}, 1709\text{vs}, 1495\text{w}, 1452\text{s}, 1367\text{m}, 1245\text{s}, 1165\text{m}, 1099\text{s}, 1027\text{vs}, 964\text{s}, 817\text{m}, 739\text{s}, 699\text{s}, 612\text{w}, 461\text{w cm}^{-1}$;

$\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_7\text{P}$	(520.609)	Ber.:	C 64.60	H 7.94
		Gef.:	C 63.97	H 7.86.

(2*S*,3*R*)-7-Benzyloxy-4-hydroxy-1,3-dimethyl-2-oxo-heptan-phosphonsäure-diethylester (Baustein B)

Zu einer Lösung von 4.5 ml (3.0 eq) *n*-BuLi-Lösung (2 M in Cyclohexan) und 10 ml Ether wird bei -20°C 1.26 ml (3.0 eq) Diisopropylamin zugetropft. Nach 20 min wird der Ansatz auf -90°C gekühlt und langsam 1.50 ml (3.0 eq) Diethylethanphosphonat zugetropft. Nach weiteren 30 min werden 840 mg (3.00 mmol) Ethylester **103** in 2 ml Ether langsam zuge-
tropft und 2 h bei -78°C sowie 1 h bei 0°C ausgerührt.

Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 2 N H₂SO₄ neutralisiert und mit Ether und Wasser aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige zweimal nachextrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaHCO₃-Lösung, Wasser und Brine ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über MgSO₄, Entfernen des Solvens im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (EE) erhält man 800 mg (67%) β -Ketophosphonat **Baustein B** im Diastereomerenverhältnis von etwa 1:1 als farbloses Öl.

$R_f = 0.30$ (EE), grün;

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.43\text{--}7.22$ (m, 5 H, Ar-H), 4.50 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.22–4.03 (m, 5 H), 3.88–3.78 (m, 1 H), 3.73 (bs, 1 H, OH), 3.56–3.45 (m, 2 H), 3.20–3.10/2.94–2.84 (m, 1 H), 1.79–1.68 (m, 2 H), 1.68–1.49 (m, 2 H), 1.39–1.25 (m, 9 H, Me), 1.12/1.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 3 H, Me);

¹³C-NMR (67.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 210.36, 209.36, 145.90, 145.76, 138.34, 137.99, 128.21, 128.16, 127.90, 127.50, 127.43, 127.32, 72.82, 72.69, 72.29, 70.15, 70.10, 70.01, 63.07, 62.48, 62.23, 51.75, 47.16, 47.01, 45.52, 45.27, 45.15, 43.63, 36.23, 31.06, 30.78, 28.34, 26.59, 26.40, 16.23, 16.15, 11.81, 11.71, 10.89, 10.45, 9.19, 7.53$;

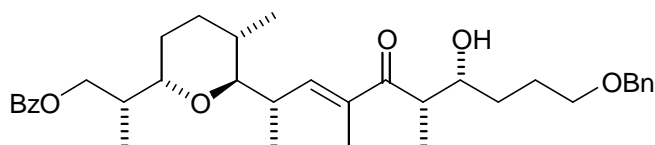
MS (EI, 80 eV, 130°C): $m/e = 400$ (5.3%, M⁺), 382 (1.6%, M – H₂O), 355 (0.6%, M – OEt), 326 (2.7%); 291 (8.2%), 276 (18.3%), 251 (12.8%), 222 (100%), 193 (23%), 166 (73%, (EtO)₂P(O)Et), 138 (26%), 91 (65%, Bn);

IR (KBr, Film): $\nu = 3398\text{br}, 3030\text{w}, 2981\text{s}, 2939\text{s}, 2873\text{m}, 1711\text{ss}, 1454\text{m}, 1367\text{w}, 1293\text{w}, 1242\text{ss}, 1163\text{w}, 1099\text{s}, 1025\text{ss}, 965\text{ss}, 818\text{m}, 740\text{m}, 699\text{m}, 613\text{w}, 562\text{w}} \text{ cm}^{-1}$;

C₂₀H₃₃O₆P	(400.451)	Ber.:	C 59.99	H 8.31
		Gef.:	C 59.40	H 8.04.

11.4 Verknüpfung der Bausteine

(2*R*,2'*S*,2''*S*,3*S*,3'*E*,6*S*,6'*S*,7'*R*)-3-Methyl-2-(10'-benzyloxy-7'-hydroxy-4',6'-dimethyl-dek-3'-en-5'-on-2'-yl)-6-(1''-benzyloxy-prop-2''-yl)-tetrahydropyran (**118**)



Zu einer Suspension von 23 mg (0.8 eq) aktiviertem Bariumhydroxid in 1 ml THF werden bei RT 95 mg (237 mmol, 1.5 eq) Phosphonat **Baustein B** getropft. Nach 1 h wird die auf 0°C gekühlt und eine Lösung von 50 mg (0.158 mmol) Aldehyd **Baustein A** in 0.2 ml THF/Wasser 40:1 langsam zugetropft.

Nach 16 h wird der Ansatz mit einigen Tropfen 1 N HCl neutralisiert und mit Ether sowie MgSO₄ versetzt. Dann wird der Ansatz nach 30 min über Cellite abgesaugt und im Vakuum vom Solvens befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hex/EE 3:1) und anschließender HPLC (1% *iso*-Propylalkohol/Hexan, Rt = 6.2 min) erhält man 28 mg (32%) Enon **118** als farbloses Öl.

R_f = 0.35 (Hex/EE 3:1), blau;

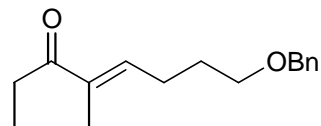
¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 8.08-8.01 (m, 2 H, Ar-H), 7.58-7.50 (m, 1 H, Ar-H), 7.47-7.37 (m, 2 H, Ar-H), 7.37-7.29 (m, 5 H, Ar-H), 6.68 (dt, *J* = 7.0 + 1.0 Hz, 1 H), 4.73 (dd, *J* = 11 + 3.5 Hz, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 4.13 (dd, *J* = 10.5 + 8 Hz, 1 H), 3.93-3.84 (m, 1 H), 3.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 3.75-3.64 (m, 2 H), 3.50-3.40 (m, 2 H), 2.65-2.47 (m, 1 H), 2.34 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 1.82-1.69 (m, 6 H), 1.78 (s, 3 H), 1.35-1.20 (m, 3 H), 1.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 3 H, Me), 0.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 3 H, Me), 0.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 3 H, Me), 0.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 3 H, Me);

¹³C-NMR (67.9 MHz, CDCl₃): δ = 205.10, 142.12, 132.75, 129.57, 128.38, 128.27, 127.61, 74.76, 74.48, 73.55, 72.99, 69.45, 67.34, 41.06, 35.86, 31.77, 31.19, 28.77, 27.55, 25.97, 17.70, 14.45, 11.87, 11.53, 9.78;

C₃₅H₄₈O₆ (564.769).

Nebenprodukt

8-Benzyloxy-4-methyl-4-octen-3-on (120)•



R_f = 0.40 (Hex/EE 3:1), grün;

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.37-7.23 (m, 5 H, Ar-H), 6.62 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H, H-5), 4.50 (s, 2 H, CH₂Ph), 3.49 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, CH₂), 2.64 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH₂), 2.34 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH₂), 1.84-1.72 (m, 2 H, CH₂), 1.78 (s, 3 H, 4-Me), 1.07 (t, *J* = 7.5 Hz, H-1);

¹³C-NMR (67.9 MHz, CDCl₃): δ = 202.49, 144.71, 141.34, 132.78, 129.44, 128.35, 127.62, 72.20, 69.45, 30.29, 28.74, 25.77, 11.35, 8.78;

C₁₆H₂₂O₂ (246.393).