

Studien zur Totalsynthese von Ripostatin A & B

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades
Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Christof Kujat
geboren am 02.05.1977 in Freiburg

2007

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2003 bis Januar 2007 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Hierdurch versichere ich an Eides Statt, dass ich diese Dissertation selbstständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel sowie eventuell zur Hilfeleistung herangezogene Institutionen vollständig angegeben habe. Ebenso wurde diese Dissertation nicht schon als Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Hannover, den 21.03.2007

Referent: Prof. Dr. A. Kirschning

Korreferent: Prof. Dr. M. Kalesse

Tag der Promotion: 16.03.2007

Zusammenfassung

Christof Kujat

Studien zur Totalsynthese von Ripostatin A & B

Schlagworte: Antibiotika – RNA Polymeraseinhibitoren - Naturstoffsynthese

Ripostatin A, B und C wurden 1995 am HZI in Braunschweig aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum*, strain So ce 377, isoliert. Sie sind aktiv gegen Gram-positive Bakterien, wie z.B. *Staphylococcus aureus*, indem sie die bakterielle RNA-Polymerase inhibieren. Aufgrund einer anderen Bindungsstelle zeigen die Ripostatine keine Kreuzresistenzen gegen Rifampin, dem einzigen RNA-Polymeraseinhibitor, der sich in der klinischen Anwendung befindet. Biologisch aktivere Derivate der Ripostatine sind deshalb als potentielle antibakterielle Wirkstoffe interessant.

Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung von Ripostatin A und B sowie die Synthese von Derivaten mit erhöhter Wirksamkeit. Dabei wird ein flexibler Zugang erarbeitet, der den Einbau unterschiedlicher Aromaten auf einer späten Stufe der Synthese ermöglicht.

In einem ersten Syntheseplan für die Totalsynthese von Ripostatin A & B konnte das Fragment A (Verbindung **54**) in 13 Stufen und einer Gesamtausbeute von 30 % hergestellt werden. Schlüsselschritte dieser Synthese sind eine Carbaluminierung eines Alkins mit anschließender Negishi-Kupplung, gefolgt von zwei Nagao-Aldolreaktionen. Die Verknüpfung der Fragmente über eine Dithian-Kupplung sowie einer Julia-Kocienski-Olefinierung gelang jedoch nicht, weshalb eine neue Synthesestrategie, basierend auf milderer Methoden, entwickelt wurde. Schlüsselschritt dieser Synthese ist eine vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion unter Denmark-Bedingungen, die es erlaubt stereoselektiv das dritte Stereozentrum aufzubauen und gleichzeitig eine dreifachsubstituierte Doppelbindung mit der richtigen Doppelbindungsgeometrie zu installieren (**72**). Dadurch waren verschiedene Verbindungen (**79, 94, 96, 121**) innerhalb weniger Stufen zugänglich, die eine Kupplung mit dem letzten Fragment (**19, 123, 159, 160**) ermöglichen sollten. Es konnte gezeigt werden, dass die Verknüpfung der Fragmente über eine Veresterung, Olefinmetathese oder Stille-Kupplung prinzipiell möglich ist, wenngleich eine effiziente Fragmentkupplung noch nicht etabliert werden konnte.

Der flexible Zugang zu Derivaten der Ripostatine basiert auf einer späten Carbaluminierung des Alkins mit anschließender Negishi-Kupplung zum Einführen verschiedener Aromaten. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Durchführung der Synthesesequenz bis einschließlich der Denmark-Aldolreaktion sowohl das freie Alkin **181**, als auch das TMS-geschützten Alkin **191** liefert.

Abstract

Christof Kujat

Studies towards the total Synthesis of Ripostatin A & B

Keywords: Antibiotics – RNA polymerase inhibitors – Natural Product Synthesis

In 1995 Ripostatin A, B and C were isolated from *Sorangium cellulosum*, strain So ce 377, at the HZI in Braunschweig. Ripostatin A and B show activity against Gram-positive bacteria (e.g. *Staphylococcus aureus*) by inhibiting the eubacterial RNA polymerase. Due to a different binding site no cross-resistance between Ripostatin A and rifampin, the only RNA polymerase inhibitor currently in clinical use, could be detected. Therefore more potent derivatives of Ripostatin are of interest, because of their antibiotic properties.

Aim of this Ph. D. thesis is the total synthesis of Ripostatin A and B, as well as the synthesis of more potent derivatives. Therefore a flexible approach has been established, which allows the introduction of different aromatic systems at a late stage of the synthesis.

For the first approach to the total synthesis of Ripostatin A and B fragment A (**54**) was synthesized in 13 steps in an overall yield of 30 %. Key steps of the synthesis are the carbalumination of an alkyne with subsequent Negishi coupling followed by two Nagao aldol reactions. As it was impossible to couple the fragments by dithiane coupling and Julia-Kocienski olefination, a new synthetic strategy, based on milder methods, was elaborated. Key step of this new synthesis is a vinylogous aldol reaction under Denmark conditions. This reaction allows to build up the third stereogenic center as well as the trisubstituted double bond with the correct geometry (compound **72**). This made several fragments (**79**, **94**, **96**, **121**) available within a few steps, that might allow the coupling with the last fragment (**19**, **123**, **159**, **160**). It was demonstrated, that coupling by esterification, olefin metathesis or Stille coupling is in principle possible, although an efficient coupling of the fragments could not yet be established.

The flexible approach to derivatives of Ripostatin is based on a late stage carbalumination of a complex alkyne with subsequent Negishi coupling to introduce different aromatic systems. In this thesis it could be shown, that the free alkyne **181** as well as the TMS-protected alkyne **191** can be prepared by this reaction sequence, which included the Denmark aldol reaction.

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG UND GRUNDLAGEN	1
1.1 ALLGEMEINES	1
1.2 RNA-POLYMERASEINHIBITOREN	4
1.3 RIPOSTATIN A & B	7
1.4 BIOLOGISCHE AKTIVITÄT DER RIPOSTATINE	9
1.5 BEKANNTE SYNTHETISCHE ARBEITEN ZU DEN RIPOSTATINEN	10
1.6 FORMYLIERUNGSSTRATEGIE	11
2 ZIELSETZUNG UND SYNTHETISCHER ANSATZ	12
2.1 ZIELSETZUNG	12
2.2 SYNTHETISCHER ANSATZ ZUR SYNTHESE DER RIPOSTATINE A & B	12
2.3 SYNTHETISCHER ANSATZ ZUR SYNTHESE VON DERIVATEN	17
2.4 BEKANNTE FRAGMENTSYNTHESEN	17
3 BESCHREIBUNG UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE	20
3.1 DARSTELLUNG DES DITHIANS 54 UND KUPPLUNGSVERSUCHE	20
3.1.1 1. Syntheseplanung	20
3.1.2 Darstellung des Dithians 54	22
3.1.3 Kupplung der Fragmente A und B	33
3.2 NEUE SYNTHESESTRATEGIE MIT VINYLOGER ALDOLREAKTION	34
3.2.1 2. Syntheseplanung	34
3.2.2 Vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion (VMAR)	36
3.2.3 Synthese und Veresterungsversuche der Alkohole 79 und 96	43
3.2.3 Umesterung unter neutralen Bedingungen	51
3.2.4 Synthese des Triens 121 und Kreuzmetathese	62
3.2.5 Synthese eines alternativen Carbonsäurebausteins	65
3.2.6 Palladiumkatalysierte Kreuzkupplung der Fragmente	74
3.3 SYNTHESE DES ALKINS 181	81
3.4 SYNTHESE DES TMS-ALKINS 191	83
4 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	86

5 FORMYLIERUNG	91
5.1 EINLEITUNG UND GRUNDLAGEN	91
5.2 BESCHREIBUNG UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE	94
5.2.1 <i>Barbier-Bedingungen</i>	94
5.2.2 <i>Formylierungs-Synthesesequenz</i>	96
5.3 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	100
5.3.1 <i>Zusammenfassung</i>	100
5.3.2 <i>Ausblick</i>	101
6 EXPERIMENTELLER TEIL	103
3.1 ALLGEMEINE HINWEISE	103
3.2 SYNTHESE DES DITHIANS 54	105
3.3 VMAR UND SYNTHESE DES ALKOHOLS 79	126
3.4 SYNTHESE DES ALKOHOLS 96	146
3.5 SYNTHESE DER CARBONATE 111, 112, 116 UND 117	153
3.6 SYNTHESE DES TRIENS 121 UND KREUZMETATHESE	161
3.7 SYNTHESE DES ALTERNATIVEN CARBONSÄUREBAUSTEINS	166
3.8 SYNTHESE DES ALKINS 160 UND PALLADIUM-KATALYSIERTE KREUZKUPPLUNG	179
3.9 SYNTHESE DES ALKINS 181	184
3.10 SYNTHESE DES TMS-GESCHÜTZTEN ALKINS 191	192
3.11 FORMYLIERUNG	200
7 LEBENS LAUF	207
8 ANHANG	208

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
BBTO	Bis(tributylzinn)oxid
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Bu	Butyl
Bn	Benzyl
CMHP	Cumolhydroperoxid
Co-A	Coenzym A
CSA	Camphersulfonsäure
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	Diazobicyclo-[5.4.0]-undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
DEPT	distortionless enhancement by polarisation transfer
DHP	Dihydropyran
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPU	<i>N,N'</i> -Dimethylpropylenharnstoff
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
EE	Essigsäureethylester
<i>E/Z</i>	entgegen/zusammen (Doppelbindungskonfiguration)
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
Im	Imidazol
<i>i</i> Pr	Isopropyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante (¹ H-NMR)
kat.	katalytisch
kD	kiloDalton
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Me	Methyl
MIC	Minimale Hemmkonzentration
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
Ms	Mesyl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid-monohydrat
NMR	nuclear magnetic resonance

NOE	nuclear Overhauser enhancement
Oct	Octyl
PE	Petrolether
Piv	Pivaloyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMHS	Poly(methylhydrosiloxan)
PT	Phenyltetrazol
Py	Pyridin
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TCE	Trichlorethyl
Teoc	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
TES	Triethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Tos	Tosyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat(VII)
Troc	2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl
ÜZ	Übergangszustand
VISA	Vancomycin-intermediäre <i>Staphylococcus aureus</i>
VMAR	Vinyloge Mukaiyama-Aldoreaktion
VRE	Vancomycin-resistente <i>enterococci</i>

1 Einleitung und Grundlagen

1.1 Allgemeines

Durch die Einführung der Sulfonamide und der Penicilline in den Jahren 1935 und 1940, die zu einem starken Rückgang der einst hohen Mortalitätsrate bei bakteriellen Erkrankungen führte, und das „goldene Zeitalter der Antibiotika“ (1940 – 1960), welches weitere potente Wirkstoffe hervorbrachte, dachte man in den 70-er Jahren, dass „das Buch der Infektionskrankheiten endlich geschlossen werden kann.“^[1] Diese Fehleinschätzung, sowie der falsche Umgang mit Antibiotika, führten dazu, dass bakterielle Erkrankungen wieder zu einer ernststen Gefahr für die Gesellschaft geworden sind. Infektionskrankheiten sind inzwischen die zweithäufigste Todesursache weltweit und die dritthäufigste Todesursache in Industrienationen.^[2] Allein in den USA erkranken jährlich zwei Millionen Menschen an bakteriellen Infektionen, wobei 90000 davon tödlich verlaufen. 70 % dieser Erreger sind dabei gegen mindestens ein Medikament resistent. Von besonderer Bedeutung bei hospitalen Infektionen ist dabei *Staphylococcus aureus*. Im Jahre 2004 waren ca. 60 % der Stämme, die in US-Krankenhäusern^[3] gefunden wurden, resistent gegen Methicillin (MRSA = Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*). In japanischen Krankenhäusern liegt der Anteil aufgrund von verbreiteter Antibiotika-Anwendung sogar noch höher. Als letztes Mittel bei MRSA-Infektionen dient häufig das Vancomycin, welches seit 1955 bekannt ist und den Zellwandaufbau grampositiver Bakterien hemmt. Da in vielen Fällen die Wirksamkeit von Vancomycin über Leben und Tod des Patienten entscheidet, ist besonders das Auftauchen von Stämmen Vancomycin-resistenter *enterococci* (VRE) und Stämmen des *Staphylococcus aureus* mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin (VISA)^[4] besorgniserregend. Viele bekannte Wirkstoffe befinden sich dabei schon in der dritten und vierten Generation und es ist nur eine Frage der Zeit, bis

¹ Angeblicher Kommentar des US-Surgeon General W. H. Stewart; näheres dazu unter: <http://lhncbc.nlm.nih.gov/apdb/phsHistory/faqs.html>

² a) World Health Organisation (WHO) Geneva, *World Health Report-2002*, **2002**; b) C. Nathan, *Nature* **2004**, *431*, 899-902.

³ C. A. DeRyke, D. Maglio, D. P. Nicolau, *Expert Opin. on Pharmacother.* **2005**, *6*, 873-889.

⁴ K. Hiramatsu, *Drug Resist. Updates* **1998**, *1*, 135-150.

auch diese ihre Wirkung verlieren.^[5] Deshalb ist es so wichtig, nach neuen Wirkstoffklassen zu suchen, die aufgrund eines unterschiedlichen Wirkmechanismus oder eines anderen Wirkstofftargets die Bildung von Resistenzen zumindest erschweren.

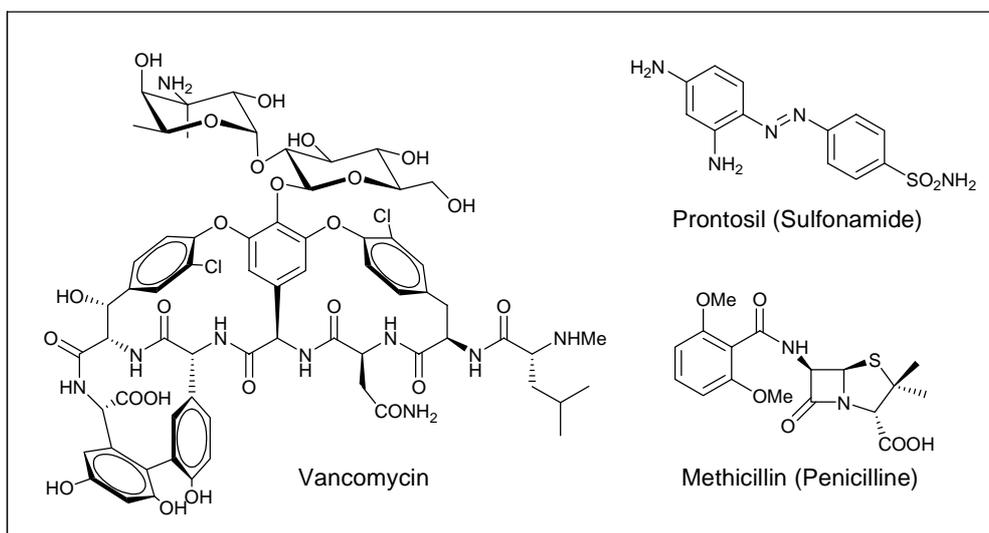


Abbildung 1 Strukturen von Vancomycin, Prontosil und Methicillin

Auf der Suche nach neuen antibakteriellen Wirkstoffen haben sich die Naturstoffe als Lieferant möglicher Leitstrukturen als besonders wertvoll herausgestellt.^[6] Von 1984 bis 2004 basierten 75 % der neu zugelassenen Antibiotika auf Naturstoffen.^[7] Gerade einmal 21 % der neuen Wirkstoffe sind rein synthetisch gefunden worden, wovon die Oxazolidinone als bekanntestes Beispiel auf einen Screening-Hit der Firma DuPont zurückgehen. Fast alle naturstoffbasierten Antibiotika orientieren sich von der Leitstruktur an Sekundärmetaboliten, den Stoffwechselprodukten, welche also einem nichtessentiellen Biosyntheseweg der mikrobiellen Produzenten entstammen.^[8] Die hohe Erfolgsrate von Naturstoff-Leitstrukturen in bestimmten Therapiegebieten ist bis heute nicht eindeutig geklärt, wird aber meist mit dem Konzept der „privilegierten

⁵ F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072-5129; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194-5254;

⁶ a) A. Zeeck, G. Bach, H. Terlau, *Internist* **2001**, *42*, 1422-1427; b) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215-234.

⁷ D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037.

⁸ U. Gräfe, *Biochemie der Antibiotika : Struktur, Biosynthese, Wirkmechanismus*; Spektrum, Akad. Verl., Heidelberg [u.a.], **1992**, S. 40 ff.

Strukturen“ erklärt.^[9] Das so genannte „high throughput screening“ (HTS) erlaubt dabei das effiziente Testen von Rohextrakten und Substanzdatenbanken nach bestimmten Eigenschaften der Verbindungen, was zum Erfolg dieser Methode beigetragen hat. Dabei sind es selten die Naturstoffe, die als Medikament zur Anwendung kommen, sondern meist semisynthetisch oder totalsynthetisch hergestellte Derivate mit verbesserten pharmakologischen, pharmakokinetischen oder physikalischen Eigenschaften.^[5]

Als potentielle Targets der Antibiotika kommen verschiedene interzelluläre Prozesse in Frage (Abbildung 2). Die bereits erwähnten Sulfonamide (z.B. Prontosil) greifen in die Folsäuresynthese ein und hemmen somit vorrangig die Synthese von DNA und RNA der Bakterien, wo die Tetrahydrofolsäure als Coenzym für die Übertragung aktivierter C₁-Bausteine benötigt wird.^[10] Der Angriffsort der β -Lactamantibiotika ist die Peptidoglykansynthetase, welche die Glykanstränge der Zellwand durch kurze Peptidgruppen quervernetzen soll, um ihnen so Stabilität zu verleihen. Durch selektives Blockieren dieser Transpeptidasen kommt es zu Verformungen und Defekten der Zellwand, wodurch die Zelle aufgrund ihres hohen osmotischen Drucks im Inneren der Zelle zerstört wird. Die Tetracycline, Chloramphenicol, sowie die Macrolide, wie z.B. Erythromycin, binden an den 30 S-, bzw. an den 50 S-Untereinheiten bakterieller Ribosomen und hemmen somit die Proteinbiosynthese. Die Chinolone wiederum hemmen die DNA-Gyrase, welche zu den Topoisomerasen gehört. Diese sind an der Replikation, Transkription, Rekombination und Reparatur der DNA beteiligt.^[11] Durch Reduktion der nitroheterocyclischen Chemotherapeutika, z.B. Nitrofurane und Nitroimidazole, entstehen in der Zelle reaktive Intermediate, die mutagen wirken und die DNA schädigen. Die menschlichen Zellen sind aufgrund des oxydativen Stoffwechsels und der geringen Nitroreduktase-Aktivität weitestgehend gegen diesen Mechanismus geschützt. Die Peptidantibiotika, wie z.B. Colistin oder Polymyxin B, werden heutzutage aufgrund ihrer nephro- und neurotoxischen Nebenreaktionen nicht

⁹ R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2879-2890; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3002-3015.

¹⁰ W. Forth, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 7., völlig neu bearb. Aufl., Spektrum, Akad. Verl, Heidelberg [u.a.], **1998**, S.677-752.

¹¹ E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen : Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 6., völlig neubearb. u. erw. Aufl ed., Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart, **1991**, S. 572 ff.

mehr systematisch eingesetzt. Sie reagieren mit den Phospholipid-Komponenten der Zytoplasmamembran und führen so zu Membranfunktionsstörungen. Als letzter Wirkmechanismus bleibt die Hemmung der bakteriellen RNA-Polymerase, welche für die Protein- und RNA-Synthese verantwortlich ist. Das einzige im Markt befindliche Medikament ist zurzeit das Rifampin. Weitere RNA-Polymeraseinhibitoren sind zwar bekannt, wurden bisher jedoch nicht weiter untersucht (siehe Kapitel 1.2).

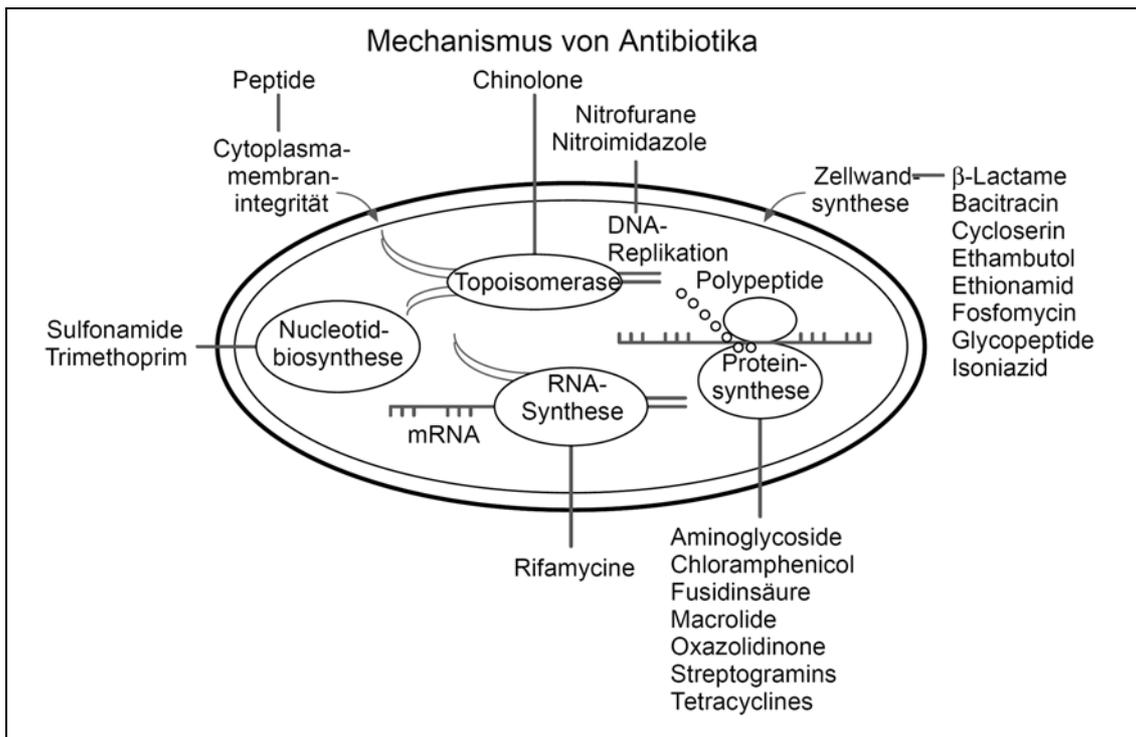


Abbildung 2 Wirkmechanismen von Antibiotika^[12]

1.2 RNA-Polymeraseinhibitoren

Die Inhibierung der bakteriellen RNA-Polymerase, welche an essentiellen Prozessen in der Zelle beteiligt ist, stellt ein attraktives Target für Antibiotika dar. Trotzdem ist es bis zum heutigen Zeitpunkt nur wenig erforscht und im Vergleich zu den anderen Wirkstoffgruppen der Antibiotika unterrepräsentiert.^[13] Gerade einmal eine Substanzklasse, die Rifamycine, haben als RNA-Polymeraseinhibitoren die

¹² ins deutsche übersetzt aus: I. Chopra, Antibiotics, http://wings.buffalo.edu/fnsm/bio-sci/courses/bio129/medler_lectures/visuals/antibiotics.pdf; 05.01.2006;

¹³ I. Chopra, L. Hesse, A. J. O'Neill, *J. Appl. Microbiol.* **2002**, 92, 4S-15S.

Markteinführung geschafft.

Die RNA-Polymerase wurde erstmals 1960 von Samuel Weiss und Jerard Hurwitz unabhängig voneinander entdeckt. Das Holoenzym aus *E. coli*, welches die am besten untersuchte RNA-Polymerase ist, ist ca. 449 kD groß und hat die Untereinheitenzusammensetzung $\alpha_2\beta\beta'\sigma$. Nach dem Start der RNA-Synthese dissoziiert die σ -Untereinheit vom Kernenzym $\alpha_2\beta\beta'$, das dann den eigentlichen Polymerisationsprozess ausführt.^[14] DNA-Sequenzanalysen zeigen, dass die prokaryotischen RNA-Polymerasen strukturell und funktionell sehr ähnlich sind^[15], während eukaryotische RNA-Polymerasen eine gewisse Divergenz und Vielfalt aufweisen. Hinzu kommt, dass in eukaryotischen Zellen vier bis fünf verschiedene RNA-Polymerasen in der Zelle vorhanden sind, während in Bakterien gerade einmal ein Enzym für die gesamte RNA-Synthese zuständig ist.^[14] Dies sollte die bakterielle RNA-Polymerase gut unterscheidbar machen und ein selektives Target für Antibiotika liefern. Das Rifampin, ein semisynthetisches Rifamycin, befindet sich als einziger RNA-Polymeraseinhibitor in der klinischen Anwendung. Es bindet in der Nähe der aktiven Stelle der katalytischen β -Untereinheit (rpoB)^[16] und inhibiert so den Kettenstart^[17] der RNA-Synthese. Zuletzt haben sich in Krankenhäusern erste Resistenzen bei *Staphylococcus aureus* gebildet, die auf Punktmutationen der für die β -Untereinheit der RNA-Polymerase zuständigen Gene zurückzuführen sind.^[18] Ob weitere Derivatisierung der Rifamycine der richtige Ansatz ist, den entstehenden Resistenzen entgegenzuwirken, bleibt fraglich. Die Entwicklung neuer Leitstrukturen aus bereits bekannten Inhibitoren der bakteriellen RNA-Polymerase mit anderen strukturellen Merkmalen und anderen Bindungsstellen am Enzym als Rifampin (Abbildung 3), wie z.B. Ripostatin A, Zwittermicin^[19], Holomycin^[20], Thiolutin^[21], Coralopyronin A^[22] und

¹⁴ D. Voet, J. G. Voet, C. W. Pratt, A. G. Beck-Sickinger, *Lehrbuch der Biochemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S.852 ff.

¹⁵ R. Fukuda, A. Ishihama, T. Saitoh, M. Taketo, *Molec. gen. Genet.* **1977**, *154*, 135-144.

¹⁶ K. Severinov, A. Mustaev, E. Severinov, M. Kozlov, S. A. Darst, A. Goldfarb, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 29428-29432.

¹⁷ D. D. Anthony, E. Zeszotek, Goldthwa.Da, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1966**, *56*, 1026-1033.

¹⁸ H. Aubry-Damon, C. J. Soussy, P. Courvalin, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 2590-2594.

¹⁹ a) E. V. Stabb, J. Handelsman, *Mol. Microbiol.* **1998**, *27*, 311-322; b) L. A. Silo-Suh, E. V. Stabb, S. J. Raffel, J. Handelsman, *Curr. Microbiol* **1998**, *37*, 6-11.

²⁰ B. Oliva, A. O'Neill, J. M. Wilson, P. J. O'Hanlon, I. Chopra, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**,

Myxopyronin A^[23], ist vermutlich der erfolgversprechendere Ansatz. In einer Untersuchung von *Chopra et al.* konnte außerdem für einige dieser Substanzen, z.B. Ripostatin A, Holomycin, Thiolutin und Corallopyronin A, gezeigt werden, dass sie selbst bei Rifampin-resistenten Stämmen von *Staphylococcus aureus* noch aktiv sind und somit keine Kreuzresistenz zum Rifampin besteht.^[24]

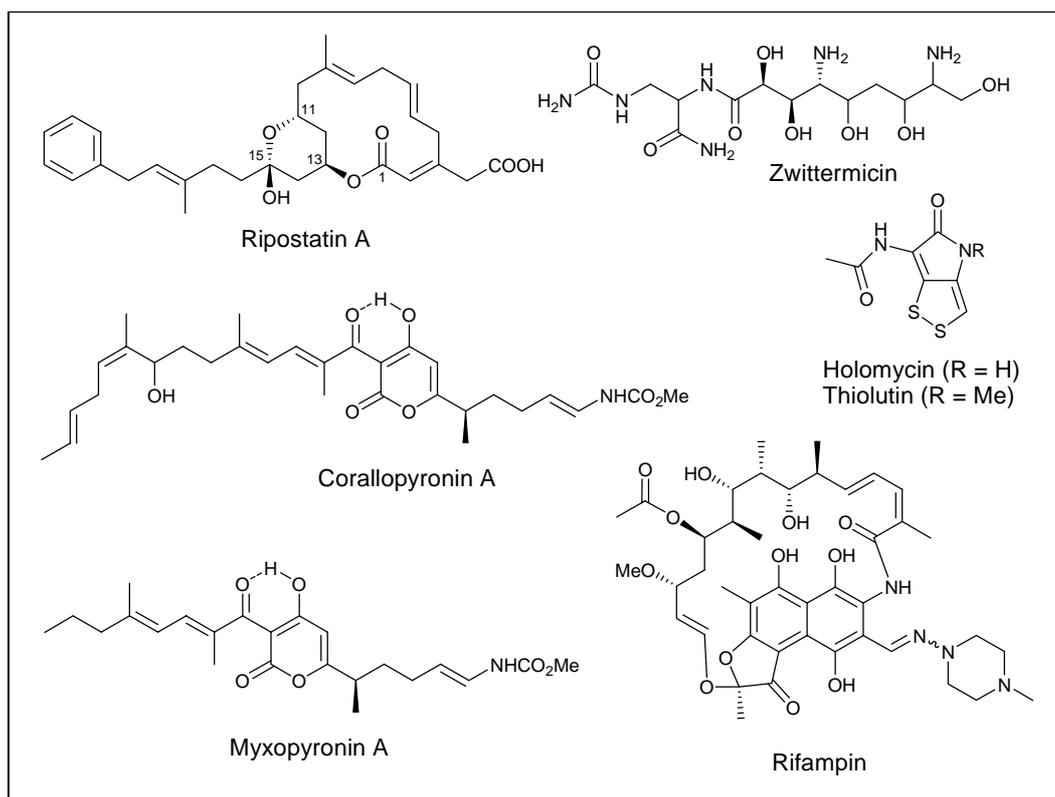


Abbildung 3 RNA-Polymeraseinhibitoren

45, 532-539.

²¹ Khachato.Gg, D. J. Tipper, *J. Bacteriol.* **1974**, *119*, 795-804.

²² a) H. Irschik, R. Jansen, G. Höfle, K. Gerth, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 145-152; b) R. Jansen, H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 822-836.

²³ W. Kohl, H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1656-1667.

²⁴ A. O'Neill, B. Oliva, C. Storey, A. Hoyle, C. Fishwick, I. Chopra, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 3163-3166.

1.3 Ripostatin A & B

Die Ripostatine A, B und C werden als Sekundärmetaboliten vom Myxobakterium^[25] *Sorangium Cellulosum*, Stamm So ce 377, welches aus einer Bodenprobe Kenias stammt, produziert und erstmals 1995 am HZI in Braunschweig isoliert und die Struktur aufgeklärt.^[26] Durch Fermentation sind sowohl Ripostatin A (25.8 mg/l), als auch das Ripostatin B (1.0 mg/l) gut zugänglich. Ihren Namen haben die **Ripostatine** aufgrund ihrer Eigenschaft die bakterielle **Ribonucleinsäure-Polymerase** zu inhibieren. Ripostatin A und B sind 14-gliedrige Makrolactone mit einer Essigsäure- und einer Phenylalkylseitenkette. Neben den zwei (bei Ripostatin B), bzw. drei (bei Ripostatin A) Stereozentren sind besonders die vier stereochemisch definierten Doppelbindungen, die sich alle in Dekonjugation befinden, bemerkenswert. Im Vergleich zum Ripostatin B ist das Ripostatin A an C-15 oxidiert. Das vorhandene Keton kann dabei mit der Hydroxygruppe an C-11 das Halbacetal formen, welches in Methanol ein 1:1-Gleichgewicht ausbildet. Die offene Ketoform kann jedoch leicht durch β -Eliminierung das Lacton öffnen und zum Ripostatin C reagieren. Eine methanolische Pufferlösung von pH 8 bei 40°C reicht aus, um innerhalb von einer Stunde 36 % des Ripostatins A in das Ripostatin C zu überführen. Die milden Bedingungen, die dafür nötig sind, zeigen, dass das Ripostatin C vermutlich bei der Fermentation oder Isolierung entstanden ist und nicht direkt vom Organismus produziert wurde. Unter sauren Bedingungen sind die Ripostatine etwas stabiler, jedoch bilden sich auch hier eine Reihe von Zersetzungsprodukten.

²⁵ H. Reichenbach, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, 27, 149-156.

²⁶ a) H. Irschik, H. Augustiniak, K. Gerth, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 787-792; b) H. Augustiniak, H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Annalen* **1996**, 1657-1663.

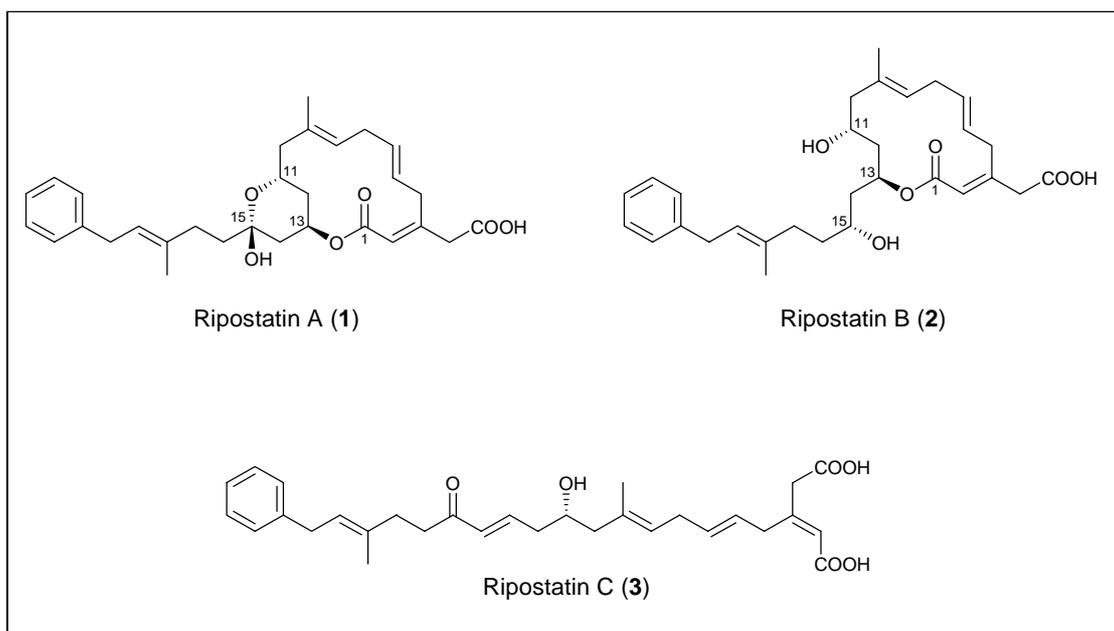
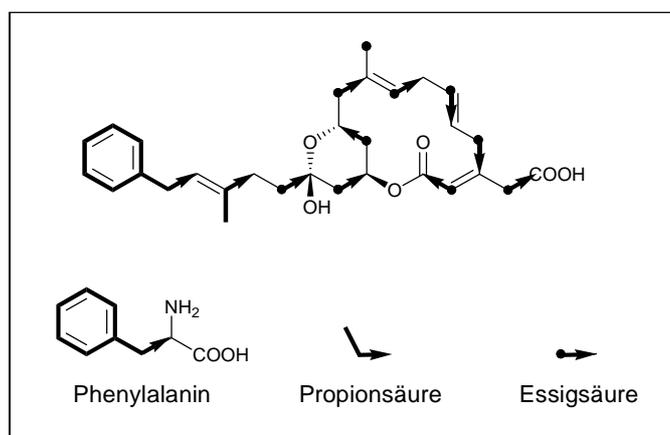


Abbildung 4 Ripostatin A, B und C

Der polyketidische Ursprung der Ripostatine konnte durch Verfütterungsexperimente nachgewiesen werden.^[26b] Dabei werden 10 Acetat- und eine Propionateinheit, sowie ein Phenylalanin, eingebaut. Die meisten Polyketide, die einen mono-substituierten Aromaten besitzen, verwenden eine Phenylalanin abstammende Startereinheit, meist Phenylacetat oder Phenylacetat-CoA.^[27] Zwar stammt die Startereinheit beim Ripostatin A ebenfalls aus Phenylalanin, jedoch wird Phenylacetat in den Verfütterungsexperimenten bemerkenswerter Weise nicht inkorporiert.


 Abbildung 5 Verfütterungsexperimente von ¹³C-markierten Bausteinen

²⁷ a) B. J. Rawlings, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 425-484; b) B. S. Moore, C. Hertweck, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 70-99.

1.4 Biologische Aktivität der Ripostatine

Die biologische Wirkung der Ripostatine wurde am HZI in Braunschweig intensiv untersucht.^[26] Der Wirkort der Ripostatine konnte durch Experimente an *Staphylococcus aureus* aufgeklärt werden. So konnte bei Zugabe von Ripostatin zum Organismus selbst nach 45 Minuten nur ein geringer Einfluss auf die DNA-Synthese festgestellt werden. Jedoch war die Proteinsynthese bereits nach 15 Minuten eingeschränkt und die RNA-Synthese komplett inhibiert. Dies weist daraufhin, dass die Ripostatine die bakterielle RNA-Polymerase hemmen. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass Ripostatin die isolierte RNA-Polymerase aus *E. coli* (EC 2.7.7.6, Boehringer Mannheim) mit einem IC₅₀-Wert von 0.1 µg/ml blockiert. Eine komplette Inhibierung des Enzyms gelang ab 50 µg/ml. Durch kinetische Studien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass der Kettenstart und nicht die Kettenverlängerung inhibiert wird. Da jedoch keine Kreuzresistenz zum Rifampin, welches ebenfalls den Kettenstart inhibiert, besteht, wird eine unterschiedliche Bindungsstelle vermutet.

Ripostatin A und B wurden gegen eine Reihe von Stämmen getestet, welche in Tabelle 1 wiedergegeben sind. Dabei zeigt sich, dass das antibiotische Spektrum der Ripostatine nur eine begrenzte Anzahl von Bakterienstämmen umfasst. Grund dafür ist vermutlich ein Penetrationsproblem, wie der Vergleich von *Escherichia coli* mit einer Mutante zeigt, die eine veränderte äußere Zellmembran besitzt. Eine akzeptable Wirkung wird jedoch bei *Staphylococcus aureus* (MICs von 0.63 – 2.5 µg/ml) erzielt. Wie in Kapitel 1.2 bereits erwähnt, behält das Ripostatin auch bei bereits resistenten Stämmen von *Staphylococcus aureus* seine antibiotische Wirkung.^[24] Da außerdem kein Einfluss auf eukaryotische Zellen, wie Hefen und Pilze, durch Ripostatin A festzustellen ist, sollten biologisch aktivere Derivate der Ripostatine interessante Entwicklungskandidaten für Antibiotika sein.

Stamm	Durchmesser der Hemmzone bei 10 µg / Scheibe ^a		MIC (µg/ml)	
	Ripostatin A	Ripostatin B	Ripostatin A	Ripostatin B
<i>Arthrobacter simplex</i>	0	0		
<i>Nocardia corallina</i>	10	0		
<i>Corynebacterium mediolanum</i>	0	0		
<i>Mycobacterium lacticola</i>	0	0		
<i>Bacillus megaterium</i>	8	0		
<i>B. subtilis</i>	0	8		
<i>Micrococcus luteus</i>	0	8		
<i>Staphylococcus aureus</i> GBF	27	27	1.25	1
<i>S. aureus</i> DSM 799	25	25	0.63	1.25
<i>S. aureus</i> DSM 20232	30	30	2.5	1.25
<i>Escherichia coli</i>	0	0		
<i>E.coli</i> tol C ^b	20	21	2.5	2.5
<i>Salmonella typhimurium</i>	0	0		
<i>Serratia marcescens</i>	0	0		
<i>Pseudomonas acidovorans</i>	0	0		
<i>Candida albicans</i>	0	0		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0	0		
<i>Rhodotorula glutinis</i>	0	0		
<i>Debaryomyces hansenii</i>	0	10	> 80	80
<i>Pichia membranaefaciens</i>	0	8	> 80	> 40
<i>Nadsonia fulvescens</i>	0	10	> 80	20
<i>Mucor hiemalis</i>	0	10		
<i>Aspergillus niger</i>	0	10		
<i>Trichoderma harzianum</i>	0	0		
Maus Fibroblasten L 929	74	74		

^a Durchmesser 6 mm

^b Mutante mit veränderter äußerer Membran

Tabelle 1 Antibiotisches Spektrum von Ripostatin A und B

1.5 Bekannte synthetische Arbeiten zu den Ripostatinen

Mit Ausnahme der in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse, sowie den von Martin Bock im Rahmen seiner Diplomarbeit^[28] und dem Beginn seiner Promotion durchgeführten Arbeiten, sind keine weiteren Totalsynthesen oder Fragmentsynthesen zu den Ripostatinen bekannt. Zum besseren Verständnis der Fragmentsynthesen von M.

²⁸ M. Bock, Diplomarbeit: „Studien zur Totalsynthese von Ripostatin A“, 2005, Universität Hannover.

Bock, werden diese erst im Anschluss an die retrosynthetischen Überlegungen in Kapitel 2.4 vorgestellt.

1.6 Formylierungsstrategie

Als fortführendes Thema der Diplomarbeit sollen in Kapitel 5 einige Aspekte der Formylierung von Elektrophilen mit Phosphanoxid-stabilisierten Bausteinen näher untersucht werden. Nähere Hintergründe zu dieser Methode sowie die neu gewonnenen Ergebnisse werden in Kapitel 5 vorgestellt.

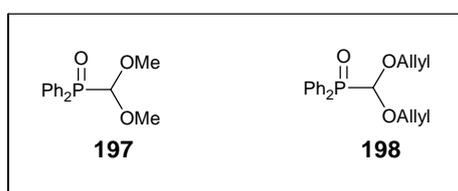


Abbildung 6 Phosphanoxid-stabilisierte Formylierungsbausteine

2 Zielsetzung und synthetischer Ansatz

2.1 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist der totalsynthetische Zugang zu den Ripostatinen A und B, sowie die Erarbeitung eines flexiblen Zugangs zu Derivaten der Ripostatine mit eventuell verbesserten biologischen und pharmakologischen Eigenschaften. Die Ripostatine sind zwar durch Fermentation der Myxobakterien *Sorangium cellulosum*, Stamm So ce 377, gut zugänglich (Ripostatin A: 25.8 mg / l; Ripostatin B: 1.0 mg / ml), jedoch sind die Möglichkeiten der nachträglichen Derivatisierung im Vergleich zur *De-novo*-Synthese sehr beschränkt. Da die Inhibierung der bakteriellen RNA-Polymerase ein seltener Wirkort für Antibiotika ist und über die Bindungsstelle am Enzym noch keine Informationen bekannt sind, wird ein flexibler Zugang zu den Ripostatinen benötigt, der die Derivatisierung an verschiedenen Molekülteilen zulässt, um so Erkenntnisse über die Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR) erhalten zu können. Ein besonderer Schwerpunkt wird dabei auf die leichte Einführung verschiedener Aromaten gelegt, da diese sich ideal eignen, um entweder zur Verbesserung der pharmakologischen Eigenschaften beizutragen oder im anderen Fall als Marker für pharmakokinetische Untersuchungen verwendet zu werden.

2.2 Synthetischer Ansatz zur Synthese der Ripostatine A & B

Die möglichen retrosynthetischen Schnitte für das Ripostatin B sind in Abbildung 7 zusammengefasst. Für Ripostatin A gelten dieselben Überlegungen, jedoch muss vor der finalen Entschützung die Hydroxygruppe an C-15 oxidiert werden. Bei allen Syntheseplänen wird die Oxidation des verbliebenen Alkohols zu der zweiten Carboxylgruppe erst kurz vor dem Ende der Synthese durchgeführt, da das Produkt einer vinylogenen Malonsäure mit einem sehr aciden Wasserstoffatom in α -Stellung entspricht. Die daraus resultierende Isomerisierungsgefahr wird vermieden, indem anstelle der Säurefunktion ein geschützter Alkohol während der Synthese verwendet wird.

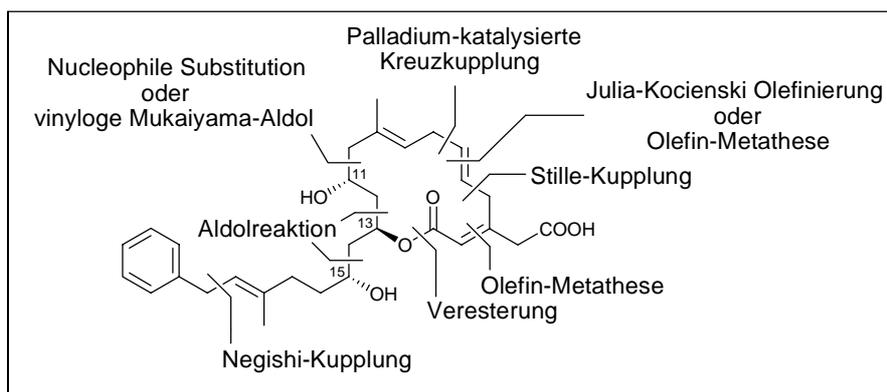


Abbildung 7 Retrosynthetische Schnitte für das Ripostatin B

Im ersten Syntheseplan (Kapitel 3.1) lässt sich das Ripostatin auf drei Fragmente zurückführen, wobei für die Verknüpfung dieser Fragmente eine nucleophile Substitution eines Dithiananions an einem Allylbromid und eine Julia-Kocienski-Olefinierung zum Aufbau der *trans*-Doppelbindung zum Einsatz gelangen sollten (Abbildung 8). Der Aromat soll durch Carbaluminierung des Alkins mit anschließender Negishi-Kupplung eingeführt und die Stereozentren an C-13 und C-15 durch asymmetrische Aldolreaktionen (z.B. Nagao-Aldolreaktion) aufgebaut werden.

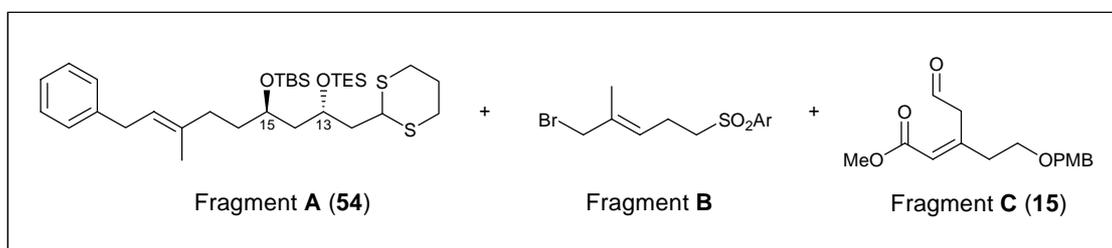
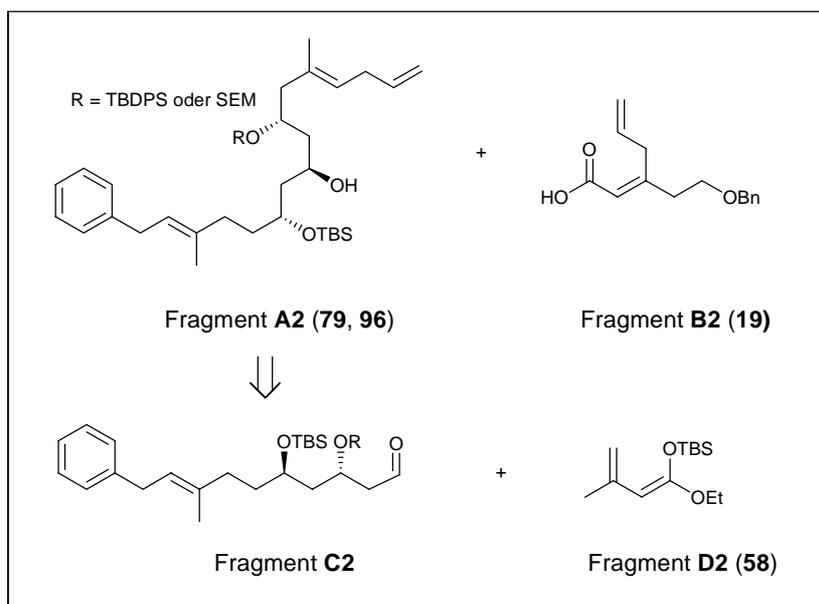


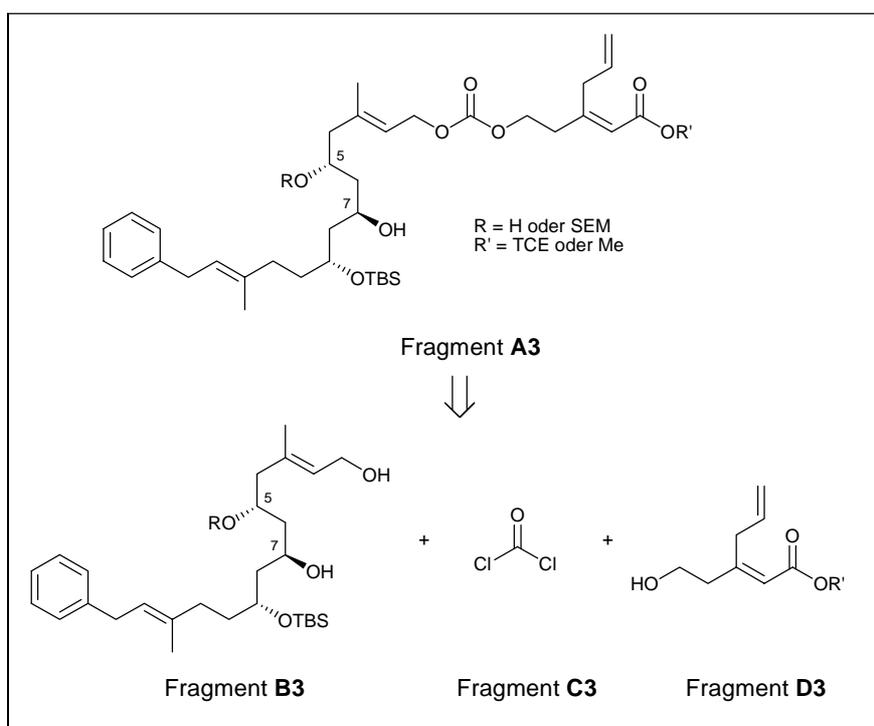
Abbildung 8 Fragmente der ersten Syntheseplanung (Kapitel 3.1)

Als Alternative kann die Hydroxygruppe an C-11 über eine asymmetrische vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion unter Denmark-Bedingungen aufgebaut werden (Fragmente **C2** und **D2** in Schema 1). Durch eine kurze Reaktionssequenz wäre so Fragment **A2** zugänglich, welches mit Fragment **B2** verestert werden soll (Kapitel 3.2.3). Die Ringschlussmetathese der beiden terminalen Doppelbindungen zum Makrolacton sollte dann die Synthese der Ripostatine in wenigen Reaktionsstufen ermöglichen.



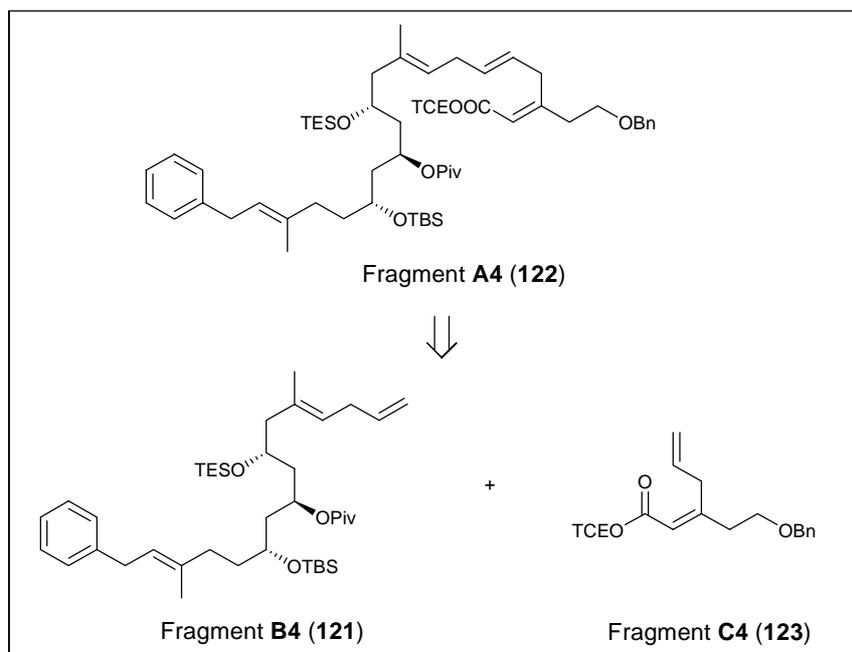
Schema 1 Fragmente der zweiten Syntheseplanung nach Kapitel 3.2.1

Alternativ könnte die Veresterung auch als eine intramolekulare Umesterung durchgeführt werden (Kapitel 3.2.3). Dafür müssten zuvor die beiden Fragmente **B3** und **D3** als Carbonat miteinander verknüpft werden (Schema 2).



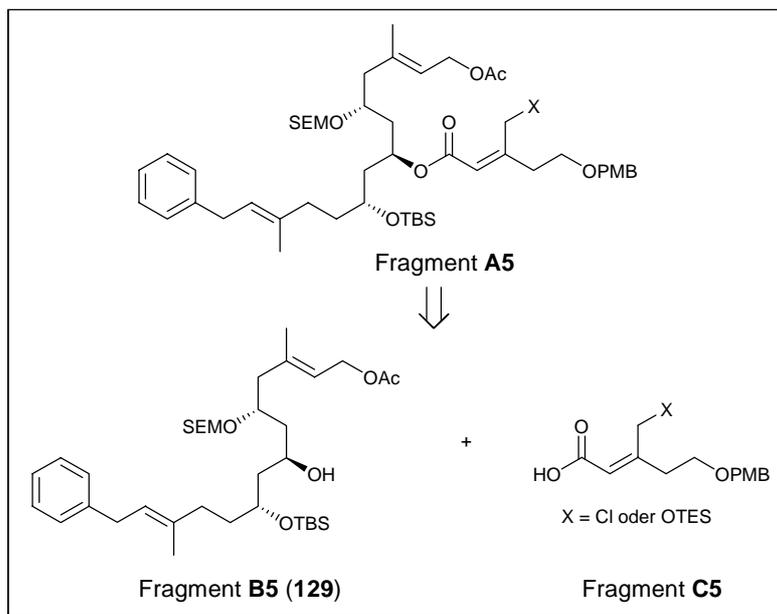
Schema 2 Synthese mittels einer intramolekularen Umesterung (Kapitel 3.2.3)

Anstelle der Veresterung wäre auch die Verknüpfung der Fragmente mittels Kreuzmetathese denkbar (Kapitel 3.2.4). Die Kreuzmetathese der Fragmente **B4** und **C4** müsste dann Fragment **A4** ergeben, welches durch Ringschlussmetathese die Synthese der Ripostatine ermöglichen sollte (Schema 3).



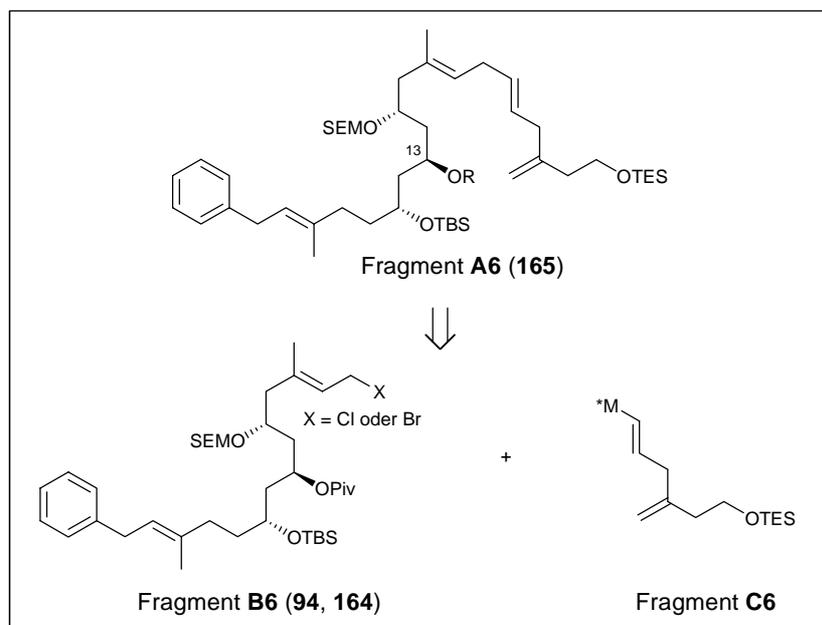
Schema 3 Kreuzmetathese der Fragmente **B4** und **C4**, Syntheseplan aus Kapitel 3.2.4

Wenn die Veresterung der Carbonsäure **19** (Fragment **B2** aus Schema 1) sich als problematische herausstellen sollte, könnte die Synthese auch mit einem modifizierten Carbonsäurebaustein (Fragment **C5**) durchgeführt werden (Kapitel 3.2.5). Die isomerisierungsgefährdete zweite Doppelbindung würde hier erst nachträglich durch Stille-Kupplung mit einem Vinylstannan eingeführt. Alternativ kann nach der Veresterung das Makrolacton auch durch doppelte Stille-Kupplung mit einem Vinylstannan direkt geschlossen werden.



Schema 4 Synthese mit alternativen Carbonsäurebaustein (Kapitel 3.2.5)

Zuletzt soll noch die Möglichkeit einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplung zum Verknüpfen der Fragmente **B6** und **C6** untersucht werden (Schema 5). Durch Veresterung des Fragments **A6** mit Acrylsäure und anschließender Ringschlussmetathese sollte dann das Makrolacton gebildet und die Synthese zu den Ripostatinen in wenigen Reaktionsschritten vollendet werden.

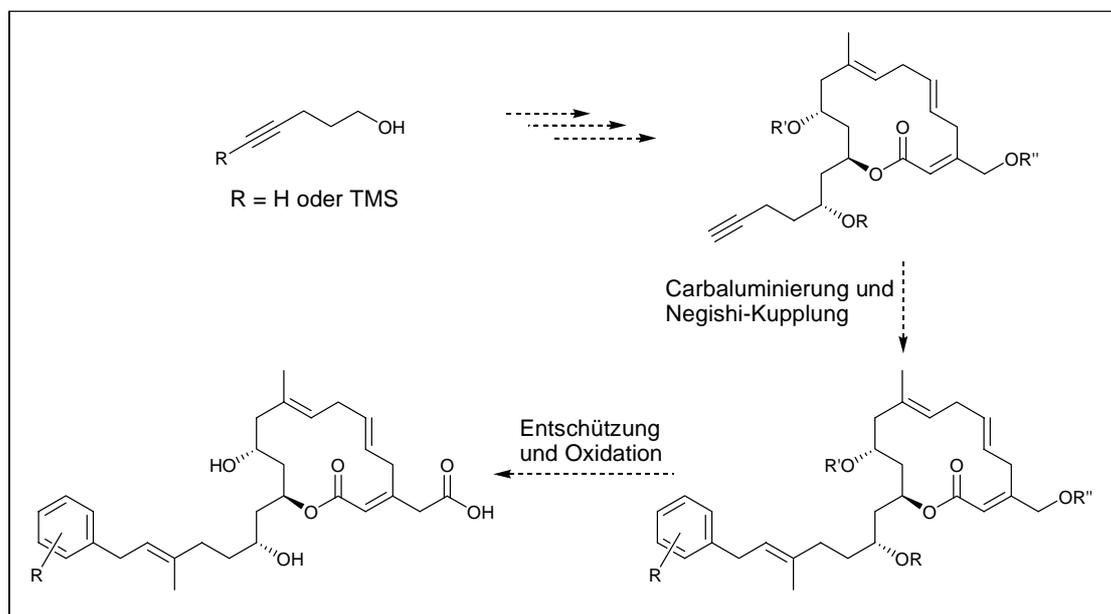


Schema 5 Fragmente des Syntheseplans aus Kapitel 3.2.6

2.3 Synthetischer Ansatz zur Synthese von Derivaten

Die Synthese von Ripostatinderivaten mit verschiedenen Aromaten wird am effizientesten erreicht, wenn die Einführung des Aromaten am Ende der Synthese erfolgt. Deshalb wird an dieser Stelle ein Alkin eingeführt, welches sich später durch Carbaluminierung und anschließender Negishi-Kupplung mit verschiedenen Benzylbromiden umsetzen lässt. Die Zinkorganyle bei der Negishi-Kupplung tolerieren jedoch keine freien Alkohole oder ungeschützte Carbonsäuren, weshalb im Anschluss noch durch Entschützung und Oxidation die Synthese der Derivate vervollständigt werden muss.

Dieser Syntheseweg wird sowohl mit dem freien Alkin (Kapitel 3.3), als auch mit dem Trimethylsilylgeschützten Alkin (Kapitel 3.4) bestritten. In manchen Fällen kann das acide Alkinproton zu ungewünschten Nebenreaktionen und Ausbeuteminderungen führen, weshalb die zwei zusätzlich Stufen für die Schützung und Entschützung des Alkins sich trotzdem als lohnenswert herausstellen können.



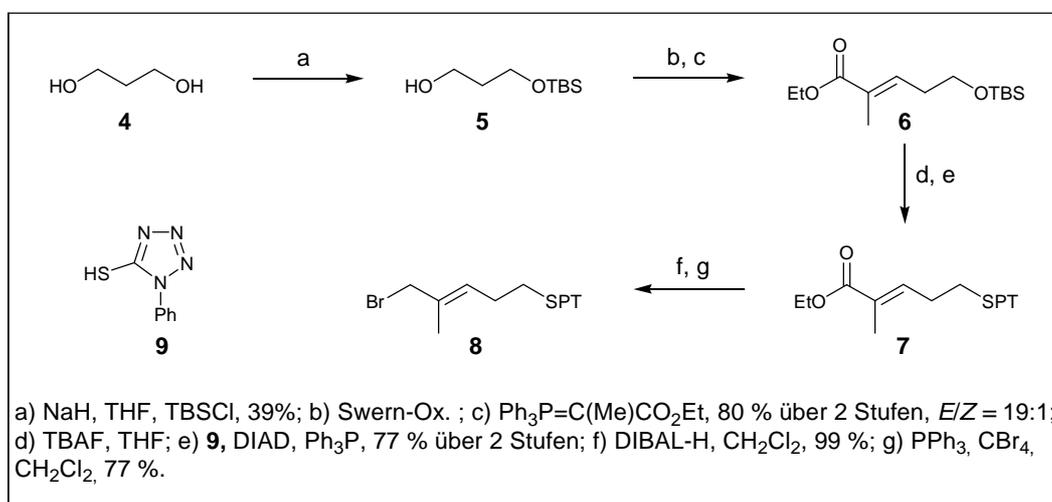
Schema 6 geplante Synthese für die späte Einführung des Aromaten

2.4 Bekannte Fragmentsynthesen

Die Fragmentsynthesen der Bausteine **8**, **11**, **15** und **19** wurden, wie im Kapitel 1.5 erwähnt, von Martin Bock im Rahmen seiner Diplomarbeit und am Beginn seiner

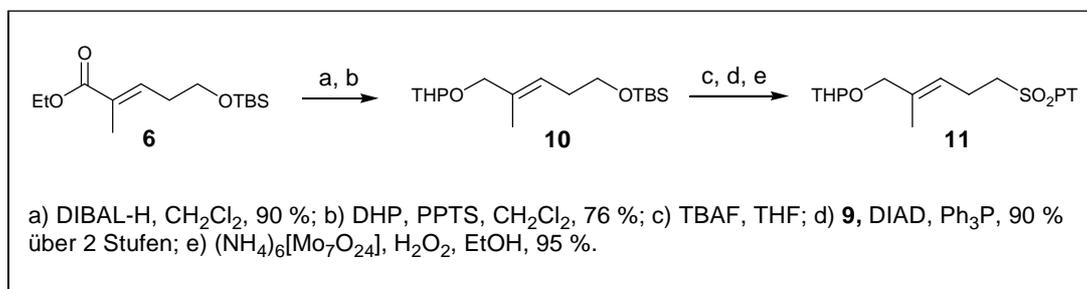
Promotion durchgeführt.^[28] Da sie nicht im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt worden sind, jedoch für die Totalsynthese der Ripostatine von Relevanz sind, werden die Fragmentsynthesen zum besseren Verständnis kurz vorgestellt.

Das Allylbromid **8** aus Kapitel 3.1, welches mit dem Dithian **54** zur Kupplung der Fragmente **A** und **B** umgesetzt werden soll, kann in sieben Stufen und in einer Gesamtausbeute von 18 % aus 1,3-Propandiol (**4**) hergestellt werden (Schema 7). Schlüsselschritte dieser Synthese sind die Wittig-Reaktion, die den Ester **6** in einer guten *E/Z*-Selektivität von 19:1 liefert, sowie eine Mitsunobu-Reaktion zur Einführung des Thiols.



Schema 7 Darstellung des Allylbromids **8**

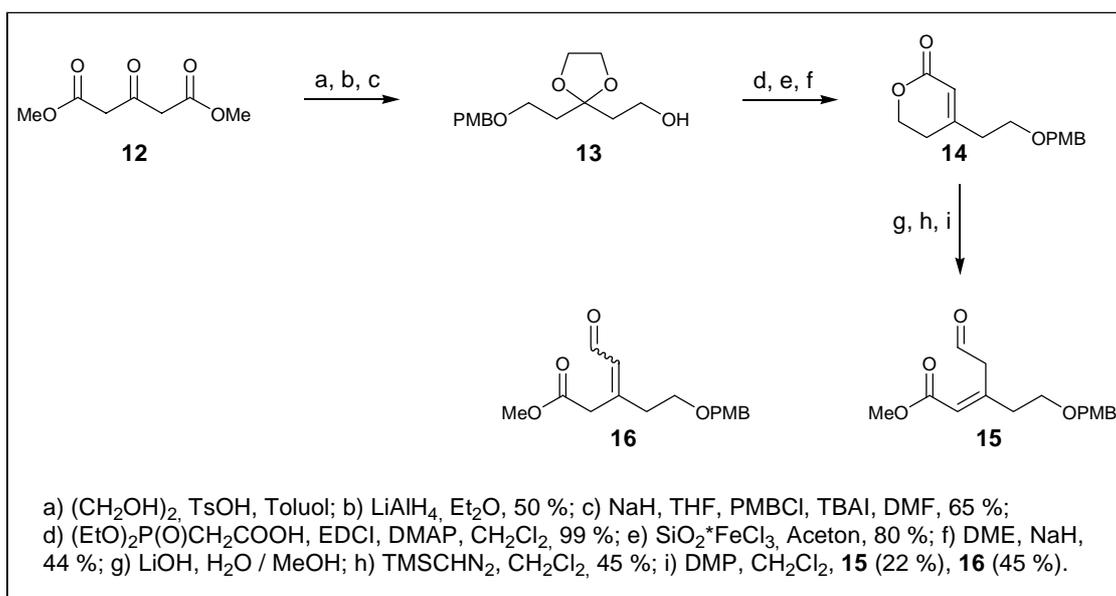
Für die Kupplung der Fragmente **B** und **C** (Schema 11) muss das Allylbromid noch als geschützter Allylalkohol vorliegen. Ausgehend vom Ester **6** erhält man das Sulfon **11** in fünf Stufen und einer Gesamtausbeute von 58 % (Schema 8).



Schema 8 Darstellung der Verbindung **11**

Fragment **C** wird entsprechend Schema 9 in neun Stufen und in einer Gesamtausbeute

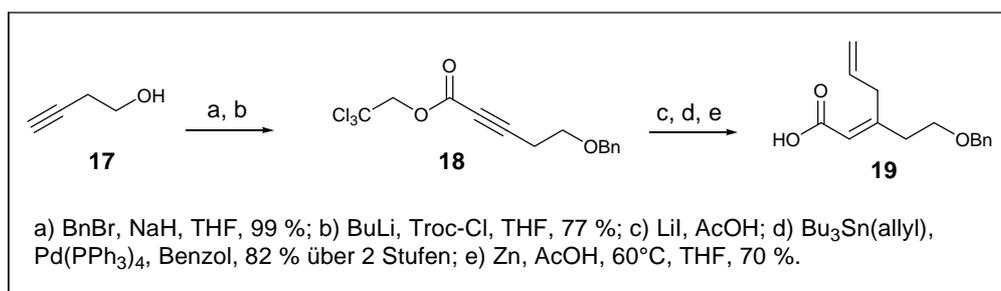
von gerade einmal 1.1 % hergestellt. Während der Synthese zeigte sich immer wieder die Instabilität der Produkte aufgrund der Isomerisierung der Doppelbindung oder der Eliminierung von Abgangsgruppen (z.B. Ester, PMB-OH). Allein im letzten Schritt der Synthese, der Oxidation zum Aldehyd **15**, zeigt sich die leichte Zersetzbarkeit des Fragments **C**. Das gewünschte Produkt wird in 22 % Ausbeute erhalten, während ein Großteil der Substanz zum α,β -ungesättigten Aldehyd **16** isomerisiert.



Schema 9 Darstellung der Verbindung **15**

Eine Verknüpfung der Verbindungen **11** und **15** durch eine Julia-Kocienski-Olefinierung gelang aufgrund der Instabilität des Aldehyds nicht.

Die Synthese der Carbonsäure **19** (Kapitel 3.2.3) wird ausgehend von 4-Butinol (**17**) in fünf Stufen und in einer Gesamtausbeute von 44 % realisiert (Schema 10). Schlüsselschritt hierbei ist die Stille-Kupplung mit einem Allylstannan.



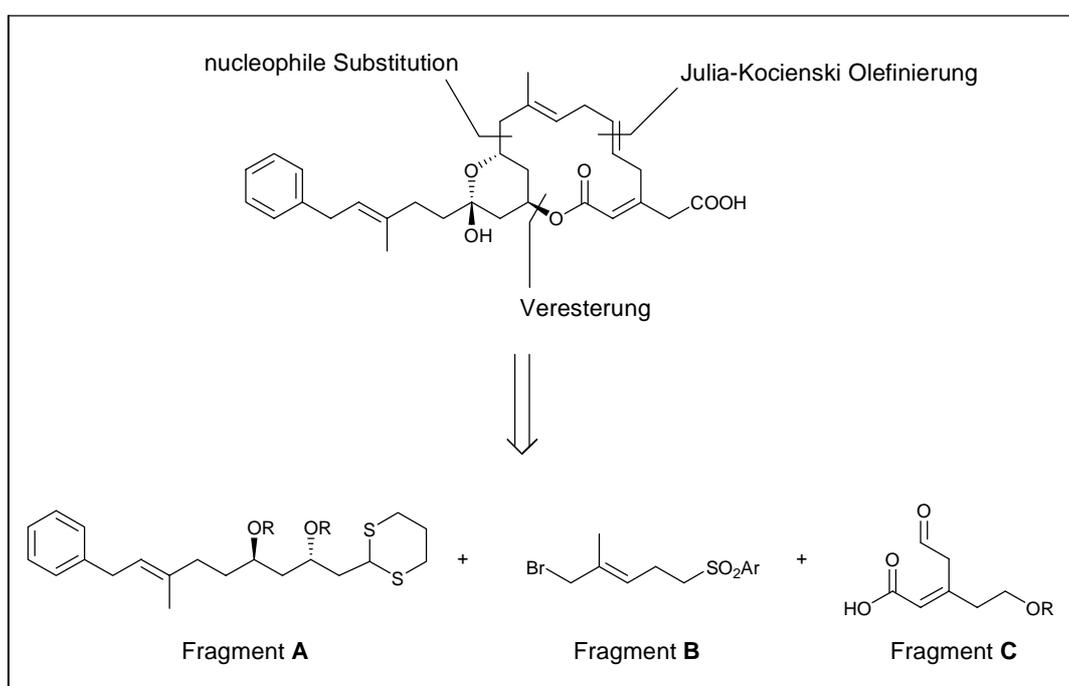
Schema 10 Darstellung der Carbonsäure **19**

3 Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

3.1 Darstellung des Dithians 54 und Kupplungsversuche

3.1.1 1. Syntheseplanung

Ripostatin lässt sich entsprechend der retrosynthetischen Analyse (Schema 11) in drei Fragmente zerlegen, wobei die Schlüsselschritte eine nucleophile Substitution eines Allylbromids mit einem Dithian^[29,30], eine Julia-Kocienski-Olefinierung^[31] zum Aufbau der *trans*-Doppelbindung und die Veresterung zum Lacton^[32] umfassen.



Schema 11 Retrosynthese

Fragment A sollte sich entsprechend Schema 12 ausgehend vom 4-Pentanol (**20**) synthetisieren lassen. Dazu sollte zunächst der freie Alkohol **20** geschützt und das Alkin durch Carbaluminierung in das Vinyljodid überführt werden. Die anschließende

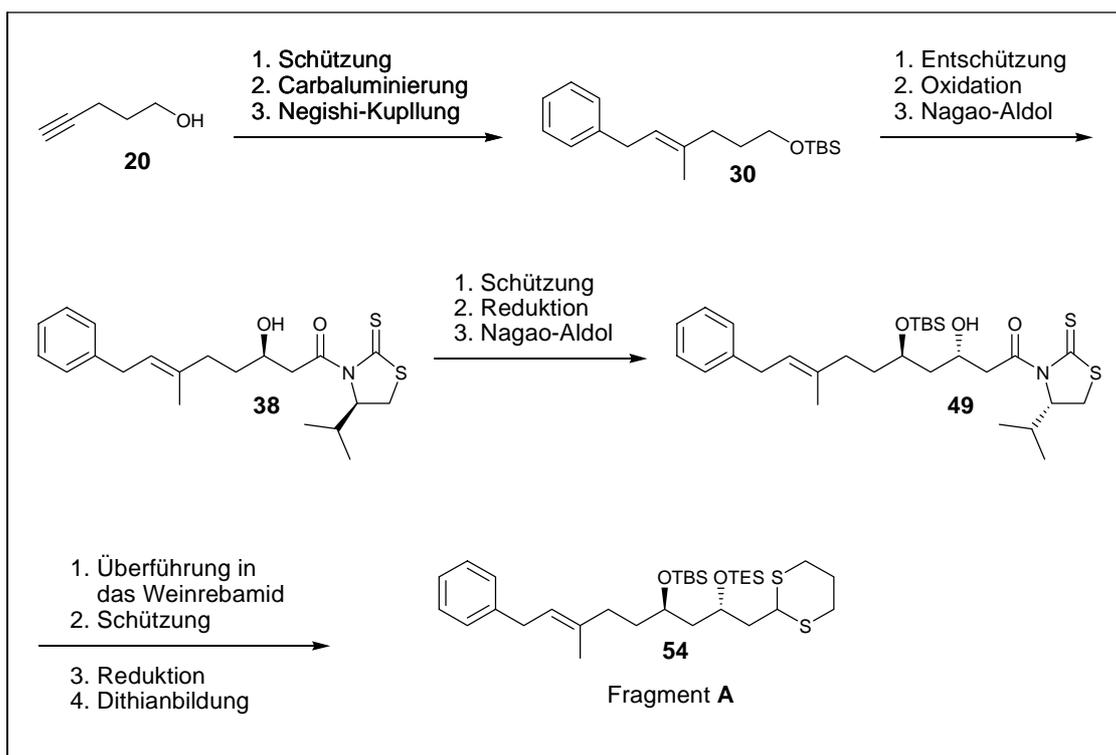
²⁹ P. C. B. Page, M. B. Vanniel, J. C. Prodger, *Tetrahedron* **1989**, 45, 7643-7677.

³⁰ A. B. Smith III, C. M. Adams, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 365-377.

³¹ P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563-2585.

³² A. Parenty, X. Moreau, J. M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 911-939.

Negishi-Kupplung^[33] sollte die Einführung des Aromaten erlauben. Nach der Entschützung des Alkohols ist geplant, diesen zum Aldehyd zu oxidieren und direkt in der Nagao-Aldolreaktion^[34] einzusetzen. Die freie Hydroxygruppe soll anschließend als TBS-Ether geschützt und das Auxiliar reaktiv in den entsprechenden Aldehyd überführt werden. Die zweite Nagao-Aldolreaktion mit dem enantiomeren Auxiliar sollte Verbindung **49** liefern, die in das entsprechende Weinrebamid überführt werden soll. Als Schutzgruppe für die zweite Hydroxygruppe ist geplant, die Triethylsilylschutzgruppe zu nutzen, da diese sich selektiv in Gegenwart der *tert*-Butyldimethylsilylschutzgruppe entfernen lässt und somit die spätere Veresterung selektiv an der mittleren Hydroxygruppe gewährleistet. Zum Abschluss der Synthese soll das Weinrebamid zum Aldehyd **53** reduziert und dieser unter sauren Bedingungen in das Dithian **54** überführt werden, welches schließlich Fragment **A** darstellt.



Schema 12 Syntheseplanung des Dithians **54**

³³ E. Negishi, Q. Hu, Z. H. Huang, M. X. Qian, G.W. Wang, *Aldrichimica Acta* **2005**, 38, 71-88.

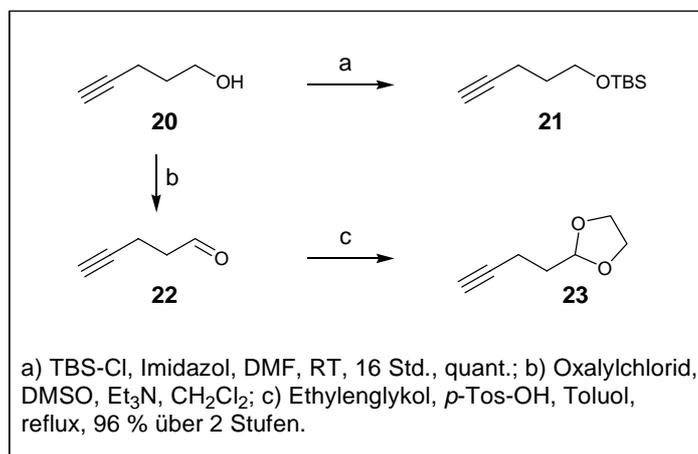
³⁴ a) Y. Nagao, S. Yamada, T. Kumagai, M. Ochiai, E. Fujita, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1985**, 1418-1419; b) Y. Nagao, Y. Hagiwara, T. Kumagai, M. Ochiai, T. Inoue, K. Hashimoto, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2391-2393; c) A. Gonzalez, J. Aiguade, F. Urpi, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8949-8952.

Die Fragmente **B** und **C** wurden von Dipl. Chem. Martin Bock in seiner Diplomarbeit dargestellt, weshalb hier nicht weiter auf deren Synthese eingegangen wird (Kapitel 2.4).

3.1.2 Darstellung des Dithians **54**

Ausgangssubstanz für die Synthese des Dithians **54** ist 4-Pentin-1-ol (**20**). Dabei ergeben sich für die Synthese zwei Möglichkeiten. Zuerst kann durch Oxidation die Aldehydfunktion eingeführt und diese als Acetal geschützt werden oder der Alkohol wird geschützt und erst später in der Synthese oxidiert.

Durch Swern-Oxidation^[35] von 4-Pentin-1-ol (**20**) zum 4-Pentinal (**22**) und anschließender Schützung im sauren Medium mit Ethylenglykol ist das 5,5-Ethylendioxypentin (**23**) in 96 % Ausbeute ohne sichtbare Bildung von Nebenprodukten erhältlich (Schema 13). Die Schützung von 4-Pentin-1-ol (**20**) mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol in DMF verläuft mit quantitativer Ausbeute zum 5-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-1-pentin (**21**).

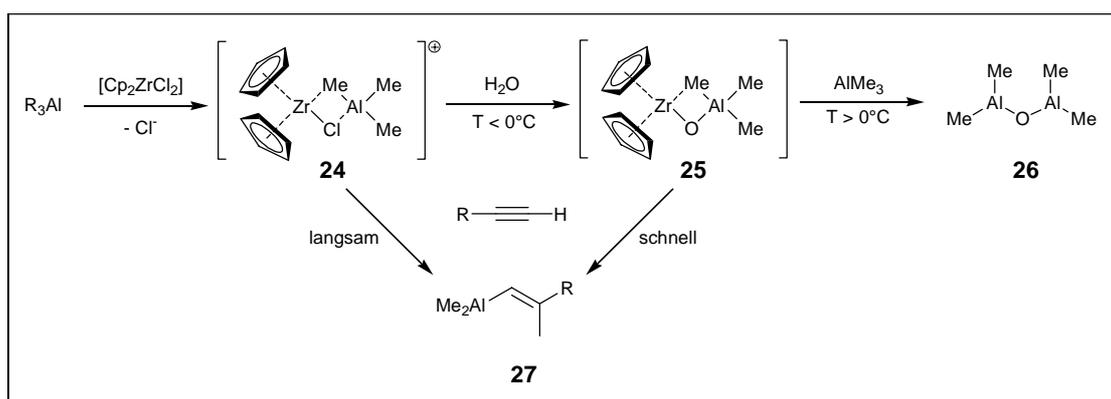


Schema 13 Darstellung der geschützten Alkine **21** und **23**

Für die weitere Synthese wird das 5-(*tert*-Butyl-dimethylsiloxy)-1-pentin (**21**) verwendet. Um selektiv die *E*-Doppelbindung aus dem Alkin aufzubauen, soll eine Carbaluminierung mit Trimethylaluminium zum Einsatz gelangen. Katalysiert wird die

³⁵ A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165-185.

Reaktion durch Zirkonocendichlorid. Eine Beschleunigung der Reaktion kann durch Zugabe einer definierten Menge von Wasser erreicht werden, wodurch sich ein Oxo-verbrückter Zirkonium-Aluminium-Komplex **25** ausbildet.^[36] Dieser wiederum kann mit dem Alkin schneller zu dem Alkenylalan **27** reagieren als der Chloro-verbrückte Komplex **24**. Steigt jedoch die Reaktionstemperatur über 0°C, so zerfällt der hochreaktive Komplex **25** zu dem unreaktiven Alkylalumoxan **26**.



Schema 14 Vorgeschlagener Mechanismus der Wasser-Beschleunigten Zr-katalysierten Carbaluminierung.

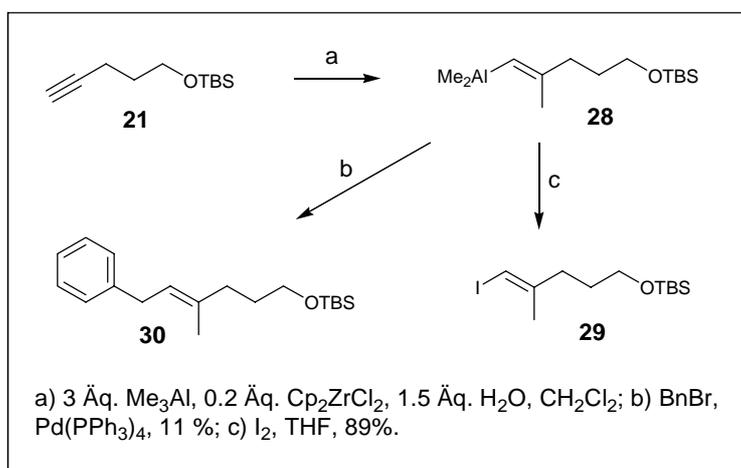
Freie Alkoholgruppen werden bei dieser Reaktion toleriert, müssen aber mit Trimethylaluminium vorbehandelt werden. Wie von *Negishi et al.* beschrieben^[37], lässt sich die Carbaluminium-Spezies Palladium-katalysiert^[38] [z.B. mit Pd(PPh₃)₄] mit bestimmten Elektrophilen umsetzen. Ausgehend vom 4-Pentin-1-ol (**20**) lässt sich jedoch kein Produkt isolieren. Wird für diese Reaktion das 5-(*tert*-Butyl-dimethylsiloxy)-1-pentin (**21**) eingesetzt, so lassen sich immerhin 11 % des gewünschten Kupplungsprodukts **30** isolieren. Hierbei ist darauf zu achten, dass überschüssiges Trimethylaluminium nach der Carbaluminierung im Vakuum entfernt wird. Aufgrund der geringen Ausbeuten ist der Umweg über das Vinyljodid mit anschließender Negishi-Kupplung trotz der zusätzlichen Stufe der lohnenswertere Weg. Das Abfangen des

³⁶ P. Wipf, S. Lim, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, 32, 1068-1071; *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1095 – 1097.

³⁷ a) E. Negishi, H. Matsushita, N. Okukado, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2715-2718. b) F. Zeng, E. Negishi, *Org. Lett.* **2001**, 3, 719 – 722.

³⁸ E. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, NY, **2002**.

Zwischenprodukts **28** mit einer Iod-THF-Lösung liefert das (*E*)-5-(*tert*-Butyl-dimethylsiloxy)-1-iod-2-methyl-1-penten (**29**) in einer Ausbeute von 89 %.

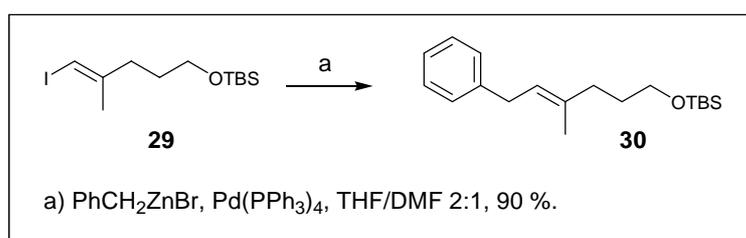


Schema 15 Carbaluminierung des Pentins **21**

Für die anschließende Negishi-Kupplung muss zunächst aus Benzylbromid das entsprechende Zinkorganyl hergestellt werden.^[39] Hierfür wurden verschiedene Zinkquellen [Staub, Pulver, Späne, Rieke-Zink (Na + ZnCl₂, Li + Naphthalin + ZnCl₂)] auf unterschiedliche Weise aktiviert (Ultraschall, Erhitzen auf 600°C, Anätzen mit Salzsäure, 1,2-Dibromethan, Trimethylsilylchlorid).^[40] Das beste Ergebnis liefert dabei das Anätzen von Zn-Spänen mit 2N Salzsäure und das Erhitzen bis zur Bildung eines Zinkspiegels. Beide Methoden liefern jedoch bei der Negishi-Kupplung mit Tetrakis(triphenylphosphan)-Palladium(0) in Tetrahydrofuran Ausbeuten von maximal 40 %. Eine erhebliche Verbesserung erhält man bei Verwendung des Lösungsmittelgemisches Tetrahydrofuran/Dimethylformamid (2:1). Dabei ist darauf zu achten, dass die Lösungsmittel trocken und entgast sind, da der Katalysator und die Zinkorganyle sehr empfindlich auf Verunreinigungen von Wasser und Sauerstoff reagieren. So lässt sich das (*E*)-1-(*tert*-Butyl-dimethylsiloxy)-4-methyl-6-phenyl-hex-4-en (**30**) in einer Ausbeute von 90 % isolieren.

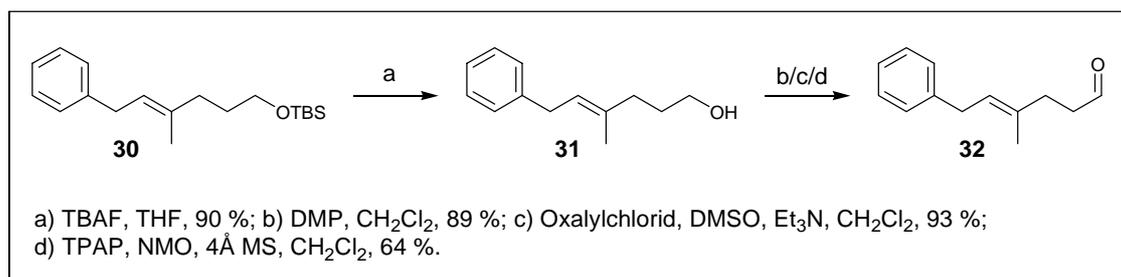
³⁹ P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117-2188.

⁴⁰ A. Fürstner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 164-189; *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 171-197.



Schema 16 Negishi-Kupplung mit Vinyljodid **29**

Das (*E*)-1-(*tert*-Butyl-dimethylsiloxy)-4-methyl-6-phenyl-hex-4-en (**30**) lässt sich nun in Tetrahydrofuran mit Tetrabutylammoniumfluorid in 90% Ausbeute zum (*E*)-4-Methyl-6-phenylhex-4-en-1-ol (**31**) entschützen. Die anschließende Oxidation zum Aldehyd **32** ist in guten Ausbeuten mit Dess-Martin-Periodinan^[41] (89 % Ausbeute) und mit der Swern-Oxidation^[35] (93 % Ausbeute) möglich. Lediglich die Oxidation mit TPAP/NMO^[42] verläuft unter Bildung von Nebenprodukten in einer Ausbeute von 64 %.



Schema 17 Darstellung des Aldehyds **32**

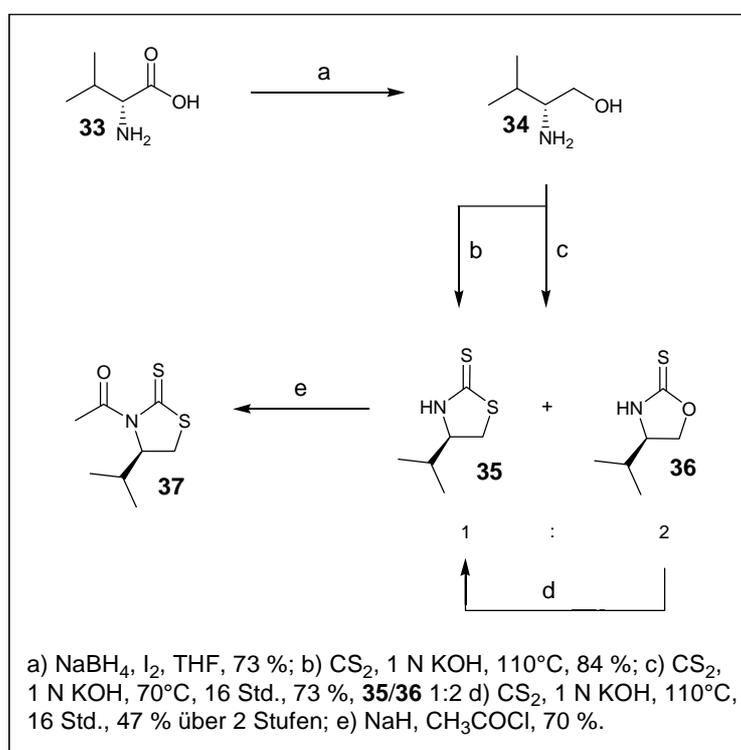
Da die Evans-Bedingungen für die Acetaldoalreaktion aufgrund eines fehlenden Substituenten in der α -Position des Enolats nur schlechte Selektivitäten liefert, wird für die folgenden Aldolreaktion ein Verfahren nach *Nagao et al.* verwendet.^[34] Das dafür benötigte Auxiliar enthält anstelle des Oxazolidinons ein Thiazolidinthion, welches durch seinen weichen Schwefel besser mit der Lewisäure koordinieren kann und damit aufgrund des rigideren Übergangszustandes bessere Selektivitäten erzeugt. Das Nagao-Auxiliar wird entsprechend der Literatur in drei Schritten aus *D*-Valinol hergestellt.^[43]

⁴¹ a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156; b) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.

⁴² S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639 -666.

⁴³ D. Delaunay, L. Toupet, M. Lecorre, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6604-6607.

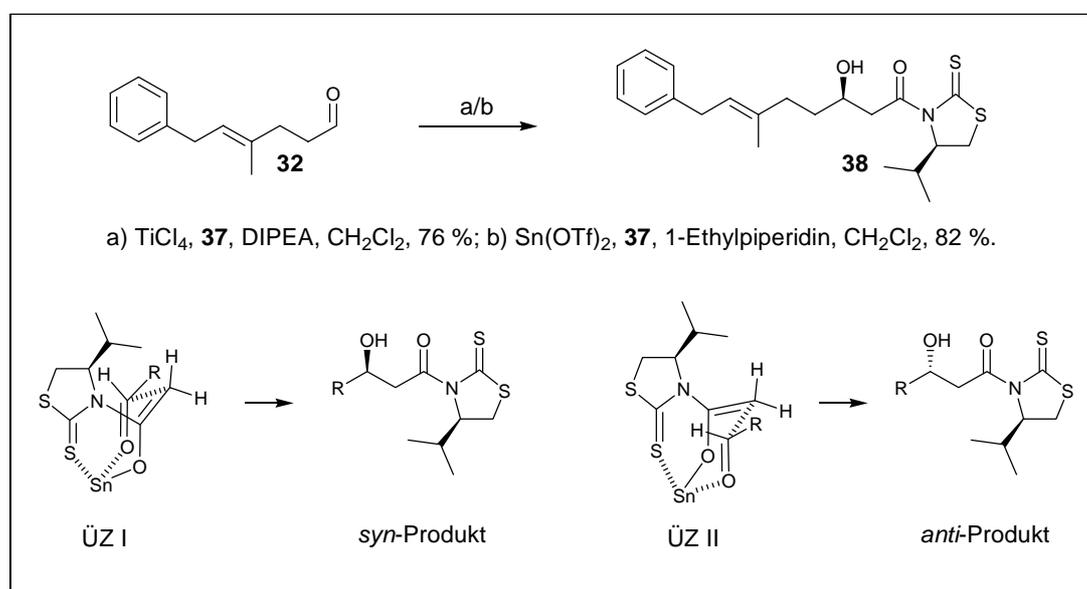
Dabei erhält man durch Reduktion mit Natriumborhydrid und Iod zur Aktivierung das (*R*)-2-Amino-3-methyl-1-butanol (**34**) in 73 % Ausbeute. Die anschließende Umsetzung mit Kohlenstoffdisulfid im basischen Milieu liefert bei 70°C ein 1:2-Gemisch von (*R*)-4-Isopropyl-1,3-thiazolidin-2-thion (**35**) und (*R*)-4-Isopropyl-1,3-oxazolidin-2-thion (**36**). Dieses Gemisch lässt sich reversibel bei erhöhter Temperatur (110°C) unter denselben Reaktionsbedingungen in das gewünschte Produkt **35** in 47 % Ausbeute über zwei Stufen überführen. Mit einer wesentlich besseren Ausbeute von 84 % gelingt jedoch die direkte Umsetzung des *D*-Valinols (**34**) bei 110°C. Im letzten Schritt wird die Synthese des Nagao-Auxiliars **37** mit Natriumhydrid und Acetylchlorid in 70 % Ausbeute vollendet.



Schema 18 Darstellung des Nagao-Auxiliars **37**

Im Folgenden wird selektiv das erste Stereozentrum per Nagao-Aldolreaktion aufgebaut. Die Aldolreaktion von (*R*)-Acetyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidin-2-thion (**37**) mit (*E*)-4-Methyl-6-phenylhex-4-enal (**32**) in Gegenwart von Titan-tetrachlorid^[34c] als Lewisäure liefert das (*R,E*)-3-Hydroxy-1-[(*R*)-4-isopropyl-2-thioxothiazolidin-3-yl]-6-methyl-8-phenyloct-6-en-1-on (**33**) in 76 % Ausbeute, welches sich leicht säulenchromatographisch vom anderen Diastereomer trennen lässt. Bessere Ausbeuten werden mit Zinn(II)-triflat als Lewisäure erreicht (82 % Ausbeute). Die guten

Selektivitäten ergeben sich beim Betrachten der Übergangszustände I (ÜZ I) und II (ÜZ II) in Schema 19. Dabei koordinieren in einem Zimmermann-Traxler-ähnlichen Übergangszustand^[44] sowohl das Enolat als auch der Aldehyd an der Lewisäure, wobei der Rest am Aldehyd eine energetisch bevorzugte pseudo-äquatoriale Position einnimmt. Zusätzlich wird auch das Thion des Nagao-Auxiliars an der Lewisäure koordiniert, wodurch der Fünfring fixiert wird. In den beiden möglichen Übergangszuständen wird bevorzugt das Produkt gebildet, welches die geringere sterische Wechselwirkung zwischen der Isopropylgruppe und dem sesselförmigen Übergangszustand aufweist. Der somit energetische vorteilhaftere Übergangszustand I führt zur Bildung des *syn*-Produkts.



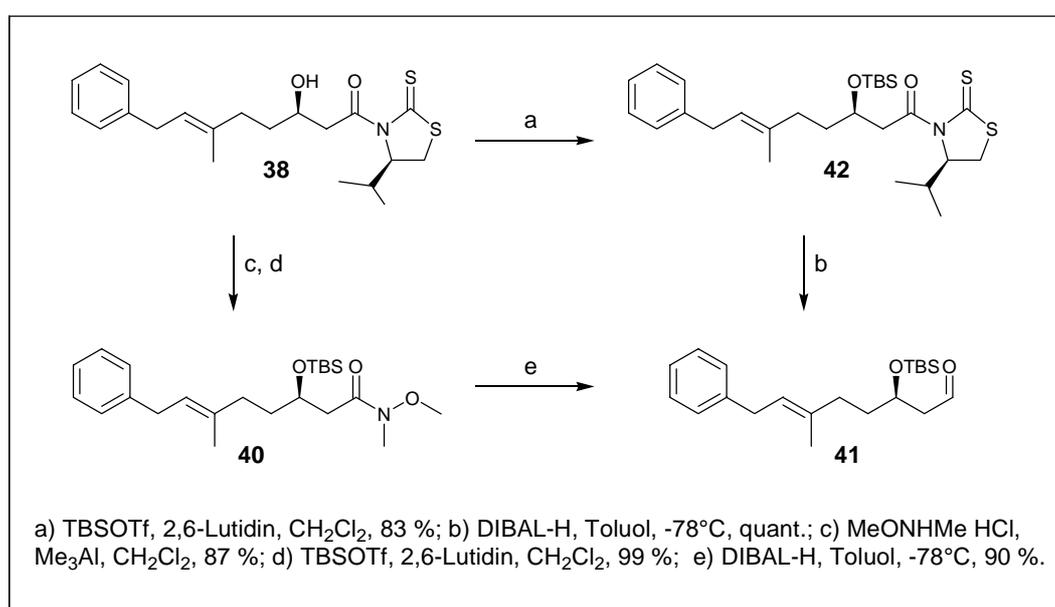
Schema 19 Nagao-Aldolreaktion mit Aldehyd **32**

In den nächsten Stufen muss sowohl die Hydroxygruppe geschützt als auch die Carboxylgruppe in den Aldehyd überführt werden. Um dies zu erreichen, kann Verbindung **38** mit Trimethylaluminium und *N*-Methoxy-*N*-methylamin-hydrochlorid in 87 % Ausbeute in das Weinrebamid **39** überführt werden.^[45] Die anschließende Schützung des Alkohols mit *tert*-Butyldimethyl-silyltriflat (99 % Ausbeute) und Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (90 % Ausbeute) liefert den Aldehyd **41** in

⁴⁴ H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920-1923.

⁴⁵ a) L. A. Paquette, D. Zuev, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5115-5118; b) L. A. Paquette, A. Braun, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5119-5122.

drei Stufen ausgehend vom Aldolprodukt **38**. Diese Sequenz lässt sich verkürzen, da sich das geschützte Thiazolidinthion **42** mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol direkt zum Aldehyd **41** reduzieren lässt.^[46] Der freie Alkohol wird dafür mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat und 2,6-Lutidin in Dichlormethan in 80 % Ausbeute als Silylether **42** geschützt.^[47] Die Schützung des sekundären Alkohols mit dem weniger reaktiven Silylchlorid liefert den Silylether **42** in maximal 20 % Ausbeute. Die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol verläuft selektiv ohne Überreduktion in quantitativer Ausbeute.



Schema 20 Darstellung des Aldehyds **41**

Zum Aufbau des nächsten Stereozentrums wird eine alternative Strategie zur Aldolreaktion untersucht. Die Methode hierfür wurde von *Shibasaki et al.*^[48] entwickelt und beinhaltet eine Eintopfreaktion, in der zunächst der Aldehyd **41** in einer Wittig-Reaktion mit dem Ylid **45** umgesetzt wird und anschließend die elektronenarme Doppelbindung asymmetrisch epoxidiert^[49] wird. Das bei der Wittig-Reaktion

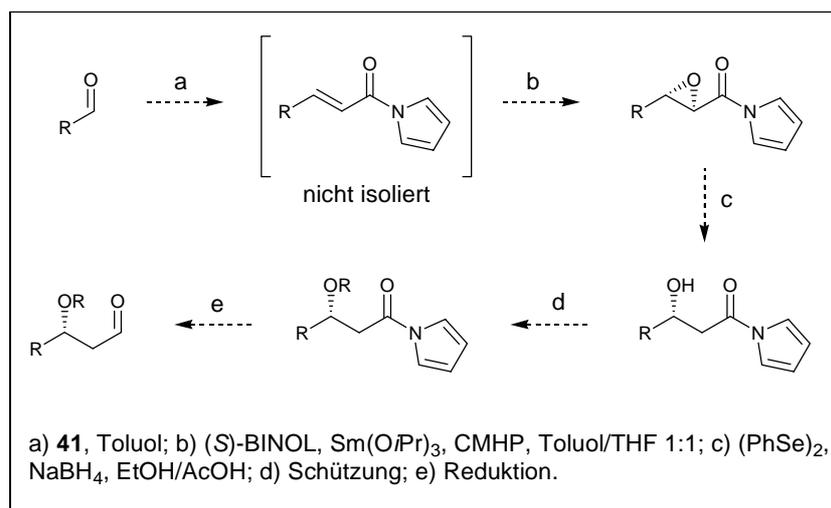
⁴⁶ H. Sugiyama, F. Yokokawa, T. Shioiri, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2149-2152.

⁴⁷ E. J. Corey, H. Cho, C. Rucker, D. H. Hua, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3455-3458.

⁴⁸ a) T. Kinoshita, S. Okada, S. R. Park, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4680-4684; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4828 – 4832. b) S. Matsunaga, T. Kinoshita, S. Okada, S. Harada, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7559-7570.

⁴⁹ Review: M. J. Porter, J. Skidmore, *Chem. Commun.* **2000**, 1215-1225.

entstehende Phosphinoxid dient bei der Epoxidierung als Ligand für das Samarium und beschleunigt so die Epoxidierung.^[50] Anschließend kann das Epoxid regioselektiv geöffnet werden und das *N*-Acylpyrrol^[51], welches den nucleophilen Angriff auf das Carboxylkohlenstoffatom zwar fördert, gleichzeitig aber das tetraedische Zwischenprodukt stabilisiert, zum Aldehyd reduziert werden (Schema 21).



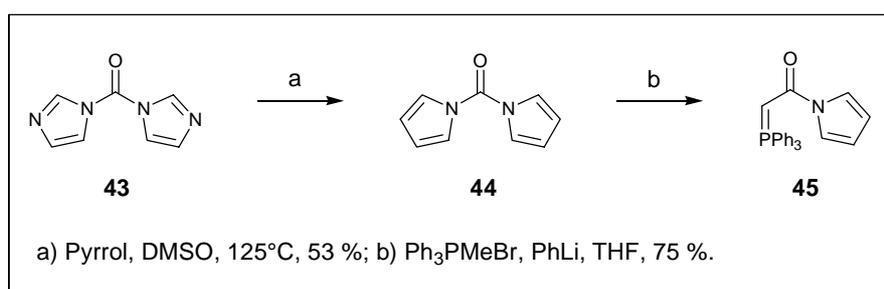
Schema 21 Synthesesequenz mit Wittig-Reaktion und asymmetrischer Epoxidierung

Für die angestrebte Wittig-Reaktion mit anschließender asymmetrischer Epoxidierung lässt sich das benötigte Ylid **45** in zwei Stufen aus 1,1'-Carbonylimidazol (**43**) herstellen.^[48b] Durch Umsetzung mit Pyrrol in DMSO bei 125°C erhält man zunächst das 1,1'-Carbonylpyrrol (**44**)^[52] in 53 % Ausbeute. Im zweiten Schritt bildet sich durch Umsetzung mit Methyltriphenylphosphoniumbromid und Phenyllithium das Pyrrolylmethylen-triphenylphosphoran (**45**) in 75 % Ausbeute.

⁵⁰ K. Daikai, M. Kamaura, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7321-7322.

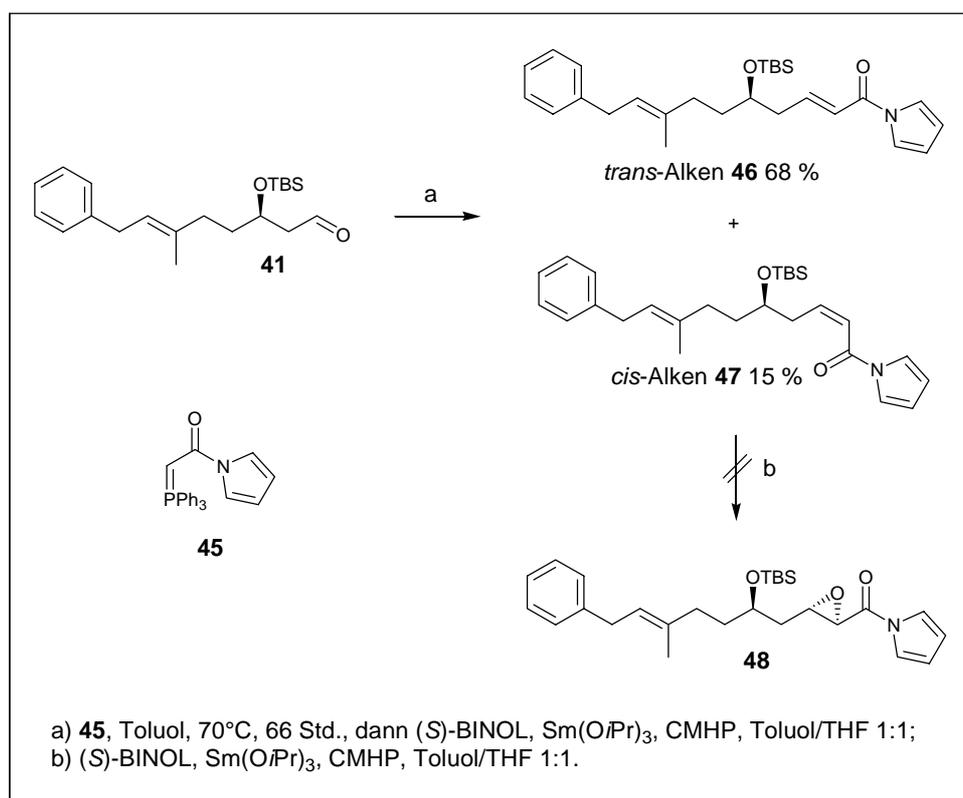
⁵¹ D. A. Evans, G. Borg, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3188-3191; *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3320-3323;

⁵² J. Bergman, R. Carlsson, B. Sjöberg, *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, 14, 1123-1134.



Schema 22 Darstellung des Ylids **45**

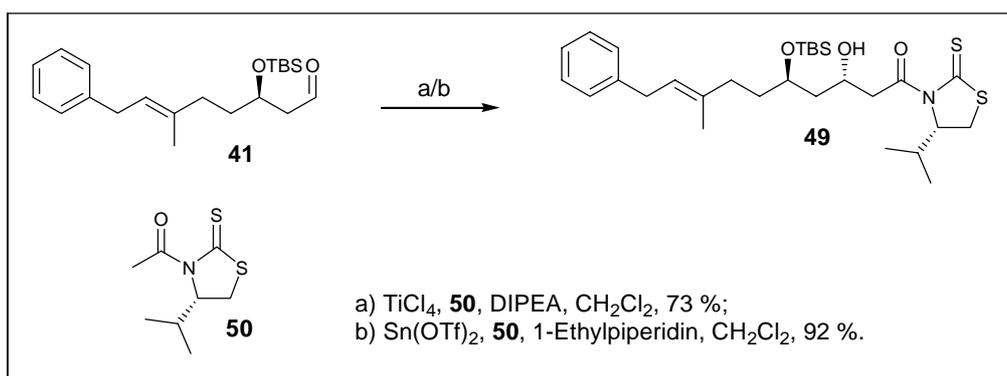
Die Wittig-Reaktion von Aldehyd **41** mit Ylid **45** und anschließender asymmetrischer Epoxidierung liefert jedoch nicht das gewünschte Epoxid, sondern lediglich das *trans*-Alken in 68 % und das *cis*-Alken in 15 % Ausbeute. Eine nachträgliche Epoxidierung des Alkens **46** unter denselben Bedingungen gelingt ebenfalls nicht, so dass zum Aufbau des zweiten Stereozentrums erneut eine Aldolreaktion zum Einsatz kommen muss.



Schema 23 versuchte Darstellung des Epoxids **48**

Da der Aldehyd **41** bereits in β -Position einen Sauerstoffsubstituenten besitzt, sollte eine Substrat-kontrollierte Mukaiyama-Aldolreaktion zu dem von *Evans et al.*

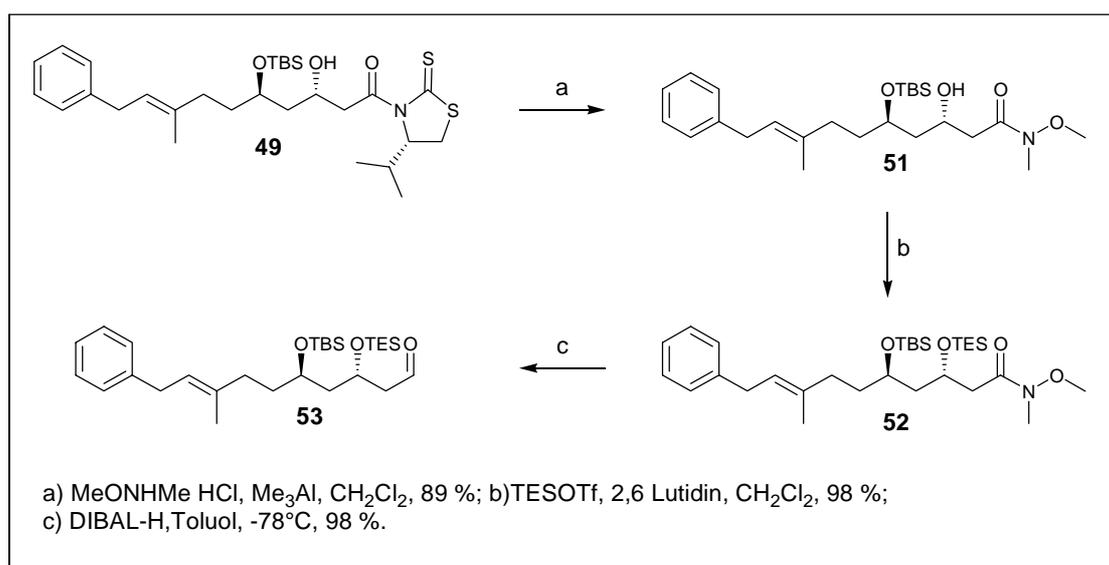
beschriebenen 1,3-*anti*-Produkt führen.^[53] In ersten Versuchen mit 1-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-1-ethoxy-ethen und Bortrifluorid als Lewisäure bei -78°C kann jedoch nur der Aldehyd **41** reisoliert werden, was auf eine nicht stattgefundenen Reaktion oder eine schnelle Retro-Aldolreaktion des Produkts bei der Aufarbeitung hinweist. Die Substrat-kontrollierte Aldolreaktion wurde daraufhin nicht weiter untersucht. Eine weitere Nagao-Aldolreaktion, diesmal mit dem chiralen (*S*)-Thiazolidinthion **50**, liefert das gewünschte Produkt. Unter Verwendung von Zinn-(II)-triflat als Lewisäure und *N*-Ethylpiperidin als Base erhält man das Aldolprodukt **49** als einziges Diastereomer in 92 % Ausbeute. Verwendet man Titan-(IV)-chlorid als Lewisäure und Diisopropylethylamin als Base, so erhält man in 88 % Ausbeute das Aldolprodukt, jedoch in einem Diastereomerenverhältnis von ca. 5:1. Die beiden Diastereomere lassen sich säulenchromatographisch trennen, so dass auch Titan-(IV)-chlorid als Lewisäure das diastereomerenreine Produkt **49** liefert, jedoch in 73 % Ausbeute.



Schema 24 zweite Nagao-Aldolreaktion

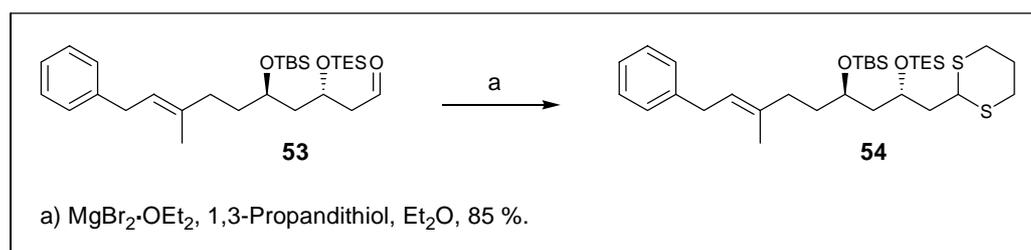
Verbindung **49** lässt sich mit Trimethylaluminium und *N*-Methoxy-*N*-methylaminhydrochlorid in Dichlormethan in 89 % Ausbeute in das Weinrebamid **51** überführen. Schützen der freien Hydroxygruppe mit Triethylsilyltriflat und 2,6-Lutidin in Dichlormethan liefert Verbindung **52** in 98 % Ausbeute. Durch anschließende Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol bei -78°C wird der Aldehyd **53** in 98 % Ausbeute erhalten.

⁵³ D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322-4343.



Schema 25 Darstellung des Aldehyds **53**

Die Überführung des Aldehyds **53** in das Thioacetal **54** erfolgt mit 1,3-Propanedithiol unter Lewis-sauren Bedingungen. Bei Verwendung von zu starken Lewissäuren (z.B. Titanatetrachlorid^[54]) erfolgt jedoch die Deblockierung der Alkoholfunktionen. Zwar werden freie Hydroxygruppen bei der Bildung von Thioacetalen toleriert, jedoch ermöglichen die saueren Reaktionsbedingungen ebenso die Retro-Aldolreaktion des entschützten Edukts, so dass nur unterschiedliche Zersetzungsprodukte erhalten werden. Eine milde Dithianbildung wird jedoch mit Magnesiumbromid-diethyletherat als Lewissäure erreicht.^[55] Es wurde das Dithian **54** in 85 % Ausbeute erhalten.



Schema 26 Darstellung des Dithians **54**

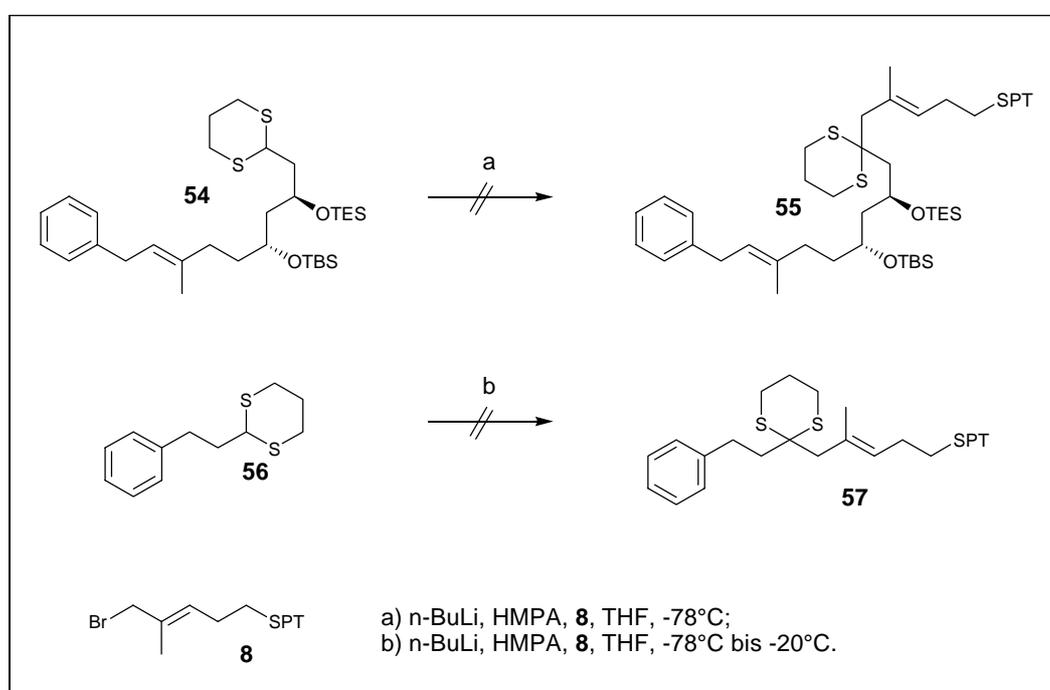
Insgesamt wird die Synthese des Dithians **54** in 13 Stufen und einer Gesamtausbeute von 30 % erreicht.

⁵⁴ V. Kumar, S. Dev, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1289-1292.

⁵⁵ J. H. Park, S. Kim, *Chem. Lett.* **1989**, 629-632.

3.1.3 Kupplung der Fragmente A und B

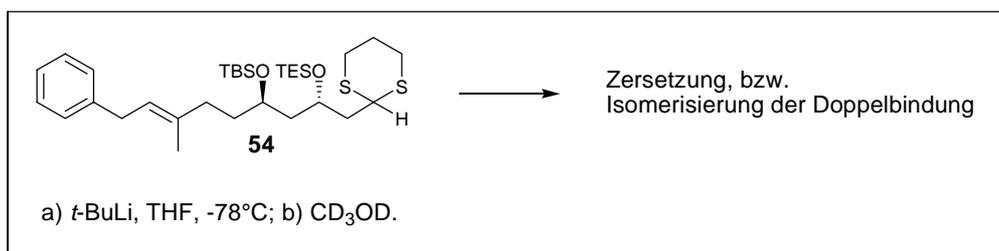
Die Kupplung der Fragmente **A** und **B** soll über eine nucleophile Substitution des deprotonierten Dithians mit dem Allylbromid **8** erfolgen. Erste direkte Kupplungsversuche bei tiefen Temperaturen mit dem lithiierten Dithian **54** verliefen jedoch ohne Erfolg. Daraufhin wurde als Testsubstrat das Dithian des Hydrozimaldehyds verwendet. Auch hier kann trotz höherer Temperaturen (-20°C) kein Produkt isoliert werden. Unter diesen Reaktionsbedingungen beobachtet man jedoch Zersetzung des Allylbromids **8**, was somit die Kupplung der Fragmente bei höheren Temperaturen ausschließt.



Schema 27 Kupplungsversuche mit Fragment **B**

Zur Überprüfung, ob Fragment **A** tatsächlich deprotoniert wird, wird bei -78°C mit *t*-Butyllithium deprotoniert und anschließend mit d_4 -MeOD reprotoniert. Bei einer erfolgten Deprotonierung wird das Wasserstoffatom durch Deuterium ausgetauscht, was im ^1H -NMR leicht festzustellen ist. Es findet jedoch Deprotonierung in Benzylstellung mit anschließender Isomerisierung der Doppelbindung statt. Die Deprotonierung von Dithianen bei ungesättigten und mehrfach oxygenierten Verbindung stellt sich oft als problematisch heraus, wie z.B. Studien zur Totalsynthese des Spongistatins zeigen.

Auch dabei wurde Deprotonierung in Benzylstellung beobachtet.^[56] Selektive Deprotonierung des Dithians kann hier nur durch eine Brook-Umlagerung erreicht werden.



Schema 28 Deprotonierungsexperiment mit dem Dithian 54

Da sich weder die Fragmente **A** und **B** noch die Fragmente **B** und **C**, wie von Dipl. Chem. Martin Bock gezeigt wurde,^[28] kuppeln lassen, wird eine neue modifizierte Synthesestrategie entwickelt, die auf milderem Kupplungsschritten basiert.

3.2 Neue Synthesestrategie mit vinyloger Aldolreaktion

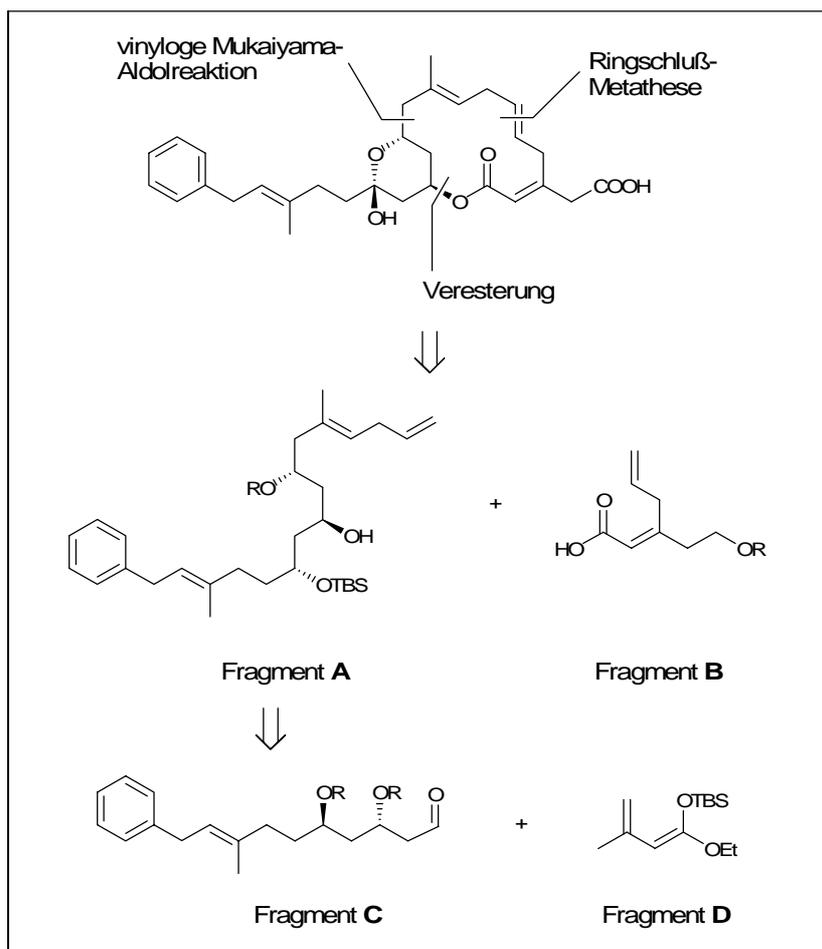
3.2.1 2. Syntheseplanung

Die modifizierte Syntheseplanung basiert auf einer vinylogenen Mukaiyama-Aldolreaktion (VMAR)^[57] zum Kuppeln der Fragmente **A** und **B**, sowie einer Veresterung mit anschließender Ringschlußmetathese^[58] zum Aufbau des Lactonrings.

⁵⁶ A. B. Smith III, S. M. Pitram, A. M. Boldi, M. J. Gaunt, C. Sfougataki, W. H. Moser, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14435-14445.

⁵⁷ a) G. Casiraghi, F. Zanardi, G. Appendino, G. Rassa, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929-1972; b) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682-4698; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4760-4777; c) M. Kalesse, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *244*, 43-76.

⁵⁸ A. Gradillas, J. Perez-Castells, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086-6101; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6232-6247.



Schema 29 Alternative Synthesestrategie mit VMAR und Ringschlußmetathese

Bei dieser neuen Synthesestrategie wird auf die stark basische Anionenchemie des Dithians und auf die Julia-Kocienski-Olefinierung verzichtet und wesentlich mildere Methoden, die eine Isomerisierung der Doppelbindungen verhindern sollten, verwendet. Da die Olefinmetathese prinzipiell ein Gemisch von *cis,trans*-Isomeren liefern kann, soll durch Modelrechnungen vorab geklärt werden, ob durch die Ringgröße ein bestimmtes Isomer thermodynamisch bevorzugt ist. So sollten erste Rückschlüsse auf den Ausgang der Ringschlußmetathese erhalten werden. Dafür wird Macromodel (Version 7.5) und das MMFF Kraftfeld mit dem Born/Surface area (GB/SA) in der Gasphase verwendet und die Strukturen einer Minimierungsprozedur unterzogen, um das lokale Minimum zu finden. Anschließend wird mit der Monte Carlo Suche (1000 Schritte) nach neuen lokalen Energiekonformeren gesucht. Dabei zeigt sich, dass das *trans*-Isomer **55** um ca. 22 kJ/mol stabiler als das *cis*-Isomer **56** sein sollte, was eine deutliche Präferenz für das gewünschte Isomer bei der Ringschlußmetathese nahe legt.

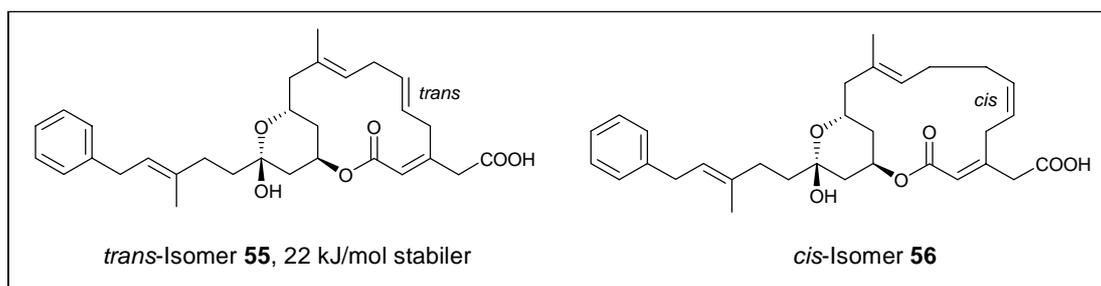
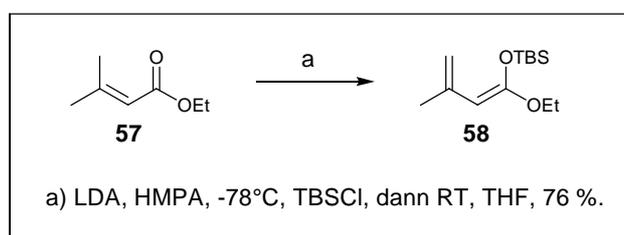


Abbildung 9 Thermodynamische Berechnungen für die Doppelbindungsisomere

3.2.2 Vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion (VMAR)

Für die Anwendung der vinylogen Mukaiyama-Aldolreaktion wird zunächst der Aldolbaustein **58** (Fragment **D**) entsprechend der Literatur hergestellt.^[59] Dafür wird Dimethylacrylsäureethylester (**57**) bei -78°C mit Lithiumdiisopropylamid unter Zusatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid enolisiert und das Ketenacetal mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid geschützt. Nach der Kugelrohrdestillation erhält man das gewünschte Produkt **58** in 76 % Ausbeute.



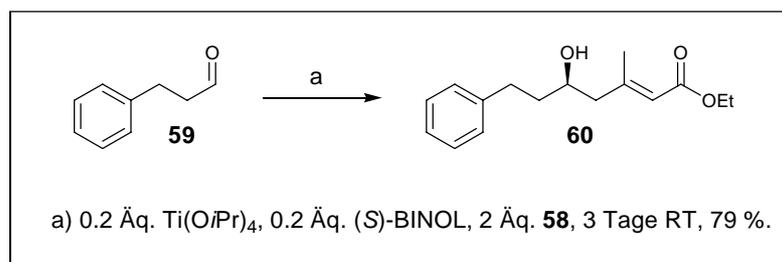
Schema 30 Darstellung des Ketenacetals **58**

Da die Substrat-kontrollierte Aldolreaktion bevorzugt das 1,3-*anti*-Produkt^[53] liefern müsste, werden verschiedene asymmetrische Varianten der vinylogen Mukaiyama-Aldolreaktion erprobt. Eine Vielzahl der Methoden der asymmetrischen Aldolreaktion liefert nur gute Ausbeuten und Selektivitäten mit aromatischen, α,β -ungesättigten und α -heterosubstituierten Aldehyden, weshalb zunächst der Keck-Katalysator ($\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4 + \text{BINOL}$) untersucht wird.^[60] *Sato et al.* zeigten dabei erstmalig, dass der Keck-Katalysator auch in der vinylogen Mukaiyama-Aldolreaktion verwendet werden

⁵⁹ S. E. Denmark, G. L. Beutner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7800-7801.

⁶⁰ G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363-2364.

kann.^[61] Dabei aktiviert der Lewis-saure Katalysator^[62] den Aldehyd und induziert durch seine chirale Umgebung (BINOL) den stereoselektiven Verlauf der Reaktion, wobei Lösungsmittel, Konzentration und die Art der Herstellung einen großen Einfluss auf die Ausbeute und vor allem auf die Selektivität der Reaktion haben.^[60,63] Als Testsubstrat für die VMAR wurde Hydrozimaldehyd **59** ausgewählt. Nach Optimierung der Konzentration und des Verhältnisses von Katalysator zu Ligand erhält man in 79 % Ausbeute das Aldolprodukt ausgehend vom Hydrozimaldehyd. Der Drehwert von +25° gibt einen Anhaltspunkt dafür, dass eine gewisse Enantioselektivität erreicht wird, wenngleich in der Literatur kein Drehwert der enantiomerenreinen Verbindung gefunden werden kann und somit keine absolute Aussage möglich ist. Auf weitere Derivatisierung des Produkts zur Bestimmung der Enantioselektivität wird verzichtet, da diese Reaktion mit dem richtigen Substrat Diastereomere liefern sollte und somit eine Bestimmung der Selektivität wesentlich erleichtert.



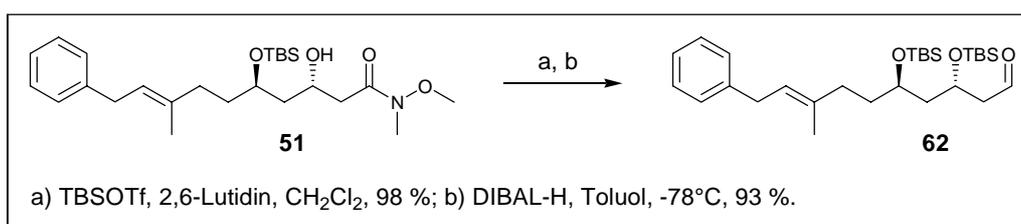
Schema 31 Aldolreaktion mit Keck-Katalysator

Neben dem TES-geschützten Aldehyd **53** wird der doppelt TBS-geschützte Aldehyd **62** für die Aldolreaktion verwendet. Dieser lässt sich in zwei Schritten aus dem Weinrebamid **51** herstellen. Dafür wird zunächst die freie Hydroxygruppe mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat in 98 % Ausbeute geschützt und anschließend das Weinrebamid in 93 % Ausbeute unter Bildung des Aldehyds **62** reduziert.

⁶¹ M. Sato, S. Sunami, Y. Sugita, C. Kaneko, *Heterocycles* **1995**, *41*, 1435-1444.

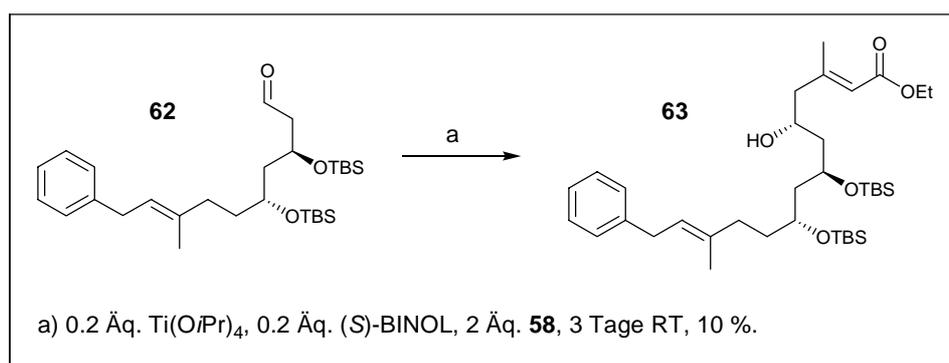
⁶² R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095-1120.

⁶³ M. De Rosa, M. R. Acocella, M. F. Rega, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3029-3033.



Schema 32 Synthese des Aldehyds **62**

Die guten Ergebnisse des Hydrozimtaldehyds **59** in der VMAR lassen sich jedoch nicht auf den Aldehyd **62** übertragen. Wird dieser in der Keck-katalysierten Aldolreaktion eingesetzt, so findet man unter denselben Reaktionsbedingungen lediglich 10 % des gewünschten Aldolprodukts. Während bei Raumtemperatur selbst nach drei Tagen kein weiteres Produkt gebildet wird, so findet bei höheren Reaktionstemperaturen Zersetzung des Aldehyds statt.



Schema 33 VMAR vom Aldehyd **62** mit Keck-Katalysator

Als Alternative wird die vinyloge Aldolreaktion unter Denmark-Bedingungen untersucht.^[59,64] Dabei wird die schwache Lewis-Säure Siliciumtetrachlorid durch den Denmark-Liganden **64**, welcher als chirales bidentales HMPA-Derivat und somit als Lewis-Base betrachtet werden kann, elektrophil aktiviert und bildet den chiralen und stark Lewis-sauren Komplex **65**, der den Aldehyd für die VMAR aktiviert. Dieser hypervalente Siliciumkomplex^[65] liegt bei aliphatischen Aldehyden im Gleichgewicht mit dem neutralen Komplex **66** des α -Chlortrichlorsilylethers vor.^[66] Dieses

⁶⁴ a) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, *Synlett* **2004**, 2411-2416; b) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1038-1039.

⁶⁵ S. Rendler, M. Oestreich, *Synthesis* **2005**, 1727-1747.

⁶⁶ a) S. E. Denmark, T. Wynn, G. L. Beutner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13405-13407; genauere

Gleichgewicht ist bei aromatischen oder ungesättigten Aldehyden weniger ausgeprägt, da hier erst die π -Resonanz aufgehoben werden muss. Die Zugabe von Tetrabutylammoniumiodid kann durch Erhöhung der Polarität des Reaktionsmediums die Bildung des geladenen Komplexes **65** fördern und so in manchen Fällen zu einer Beschleunigung der Reaktion führen.^[67] Mechanistische Studien legen dabei einen offenen Übergangszustand nahe, wobei der größte Einfluss auf die Enantioselektivität der Reaktion durch die sterische Wechselwirkung zwischen dem kationischen Komplex **65** und dem sich nähernden Nucleophil zuzuschreiben ist.^[66a,b] Die Zugabe von substöchiometrischen Mengen von Diisopropylethylamin dient einerseits dem Abfangen der Säure, welche das Ketenacetal **58** zerstören würde und kann andererseits protoniert als Ammoniumsalz ebenfalls zur Erhöhung der Polarität des Reaktionsmediums beitragen.

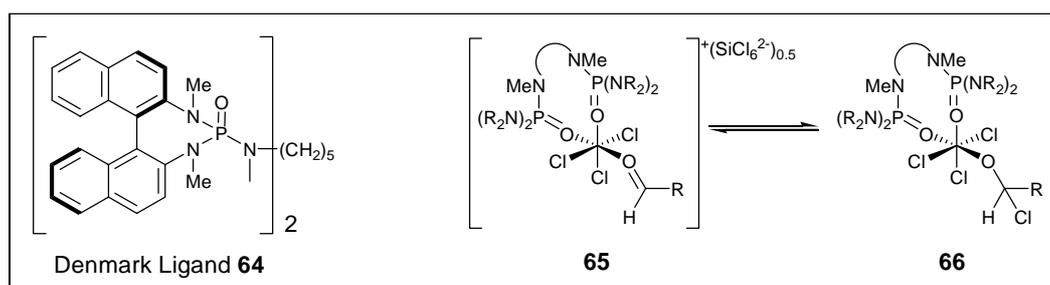
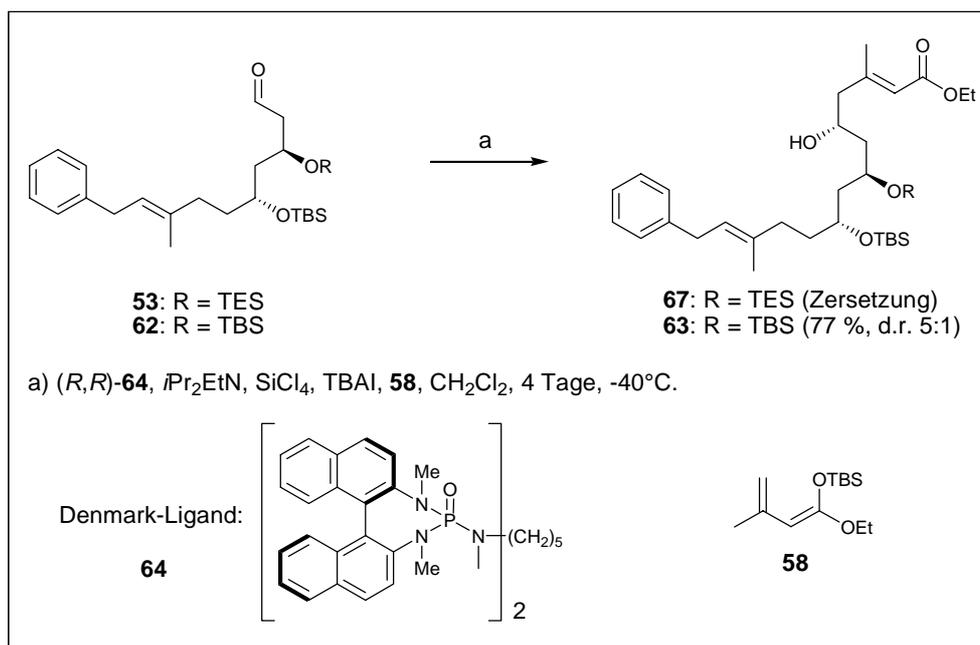


Abbildung 10 Denmark-Ligand und der aktive kationische Komplex **65**

Während die Denmark-Aldolreaktion mit Aldehyd **53** zur Entschützung der Triethylsilylschutzgruppe und somit zur Zersetzung des Aldehyds führt, kann mit dem doppelt TBS-geschützten Aldehyd **62** das gewünschte Aldolprodukt **63** in 77 % Ausbeute und in einem Diastereomerenverhältnis von ca. 5:1 erhalten werden. Da die Denmark-Aldolreaktion im Regelfall Enantiomerenüberschüsse von größer 90 % liefert, weist das schlechte Diastereomerenverhältnis auf einen mismatched-Fall hin, bei der Substratkontrolle und Reagenzkontrolle in unterschiedliche Richtungen weisen.

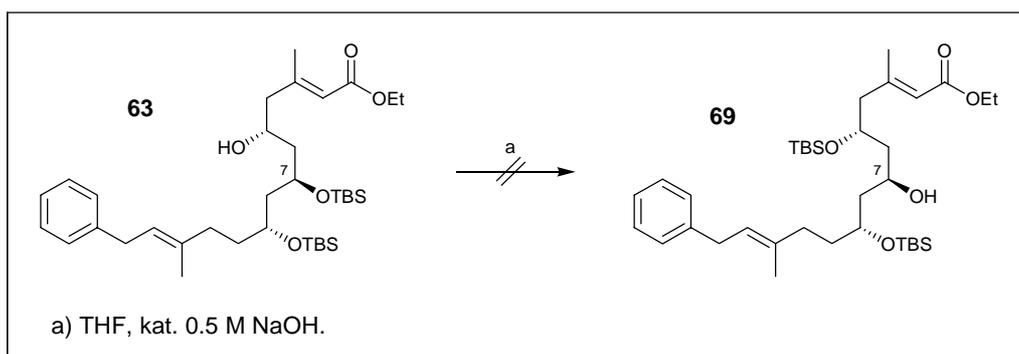
mechanistische Untersuchungen: b) S. E. Denmark, G. L. Beutner, T. Wynn, M. D. Eastgate, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3774-3789.

⁶⁷ a) J. D. Short, S. Attenoux, D. J. Berrisford, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2351-2354; b) S. E. Denmark, X. Su, Y. Nishigaichi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12990-12991.



Schema 34 Aldolreaktion unter Denmark-Bedingungen

Da für die weitere Synthese die zentrale Hydroxygruppe an C-7 von den beiden anderen Hydroxygruppen differenziert werden muss, wird versucht unter basischen Bedingungen eine Schutzgruppenwanderung^[68] zum thermodynamisch stabilsten 5,9-Bissilylether zu erreichen. Dabei fand in THF mit einer katalytischen Menge von Natronlauge keine Isomerisierung sondern unkontrollierte Zersetzung statt.



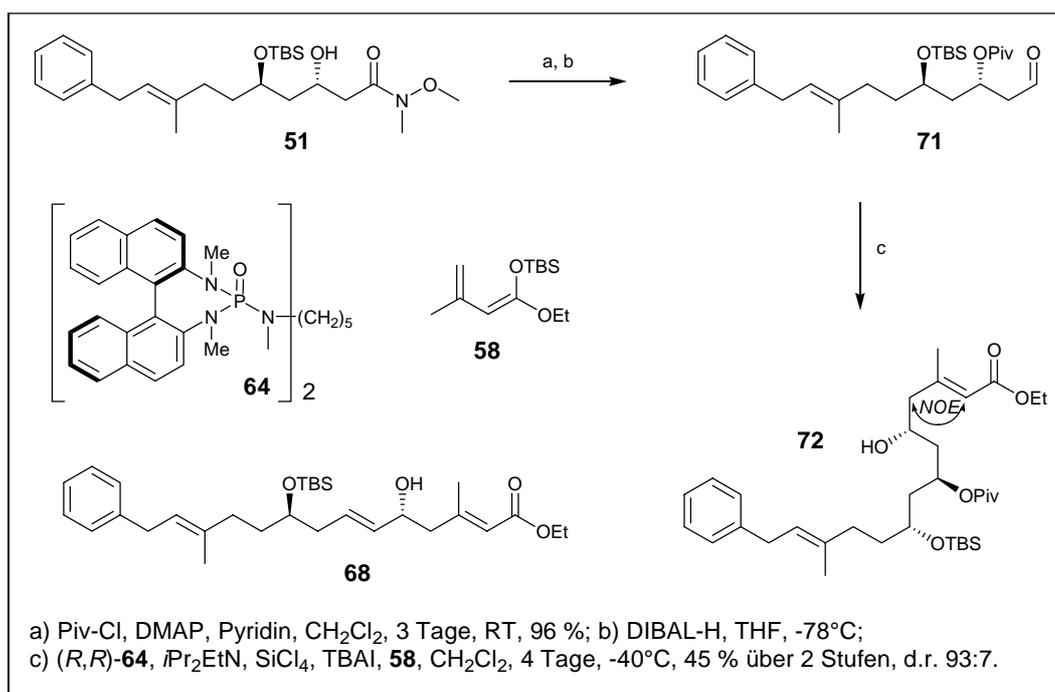
Schema 35 Isomerisierung von Verbindung **63**

Da Verbindung **63** sich nicht isomerisieren lässt und die Aldolreaktion nur eine mäßige Diastereoselektivität liefert, wird die Schutzgruppenstrategie modifiziert. Anstelle der zweiten TBS-Gruppe wird nun die Pivaloyl-Schutzgruppe verwendet, welche nach

⁶⁸ M. T. Barros, C. D. Maycock, M. R. Ventura, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3991-3996.

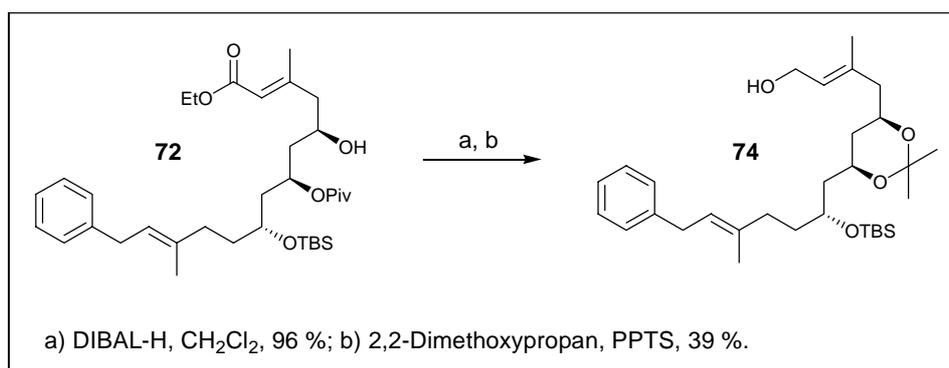
Evans et al. in der Aldolreaktion einen weniger starken Einfluss ausüben sollte.^[53]

Ausgehend von Alkohol **51** wird zunächst die freie Hydroxygruppe mit Pivaloylchlorid geschützt (91 % Ausbeute). Anschließend wird mit Diisobutylaluminiumhydrid in THF bei -78°C das Weinrebamid selektiv zum Aldehyd **71** reduziert. In THF ist die Pivaloyl-Gruppe bei tiefen Temperaturen (-78°C) gegenüber Diisobutylaluminiumhydrid als Reduktionsmittel stabil, während in Dichlormethan sowohl das Weinrebamid als auch die Pivaloyl-Gruppe reduziert werden. Da der Aldehyd **71** aufgrund von β -Eliminierung nur leidlich stabil ist, wird er ohne weitere Aufreinigung direkt in der vinylogenen Aldolreaktion eingesetzt. Man erhält das Aldolprodukt **72** über zwei Stufen in 45 % Ausbeute und in einem Diastereomerenverhältnis von 93:7. Der Aldehyd **71** zersetzt sich durch β -Eliminierung der Pivaloyl-Gruppe in den korrespondierenden α,β -ungesättigten Aldehyd. Dieser kann ebenfalls an der Denmark-Aldolreaktion teilnehmen, was die Isolierung des Nebenprodukts **73** beweist. Die Retro-Aldolreaktion wird unter den Denmark-Bedingungen nicht beobachtet, so dass die Produkte nach der Aufarbeitung und der säulenchromatographischen Reinigung über Kieselgel isolierbar sind. Die nur mäßige Ausbeute im Vergleich zu dem doppelt TBS-geschützten Produkt **68** ist deshalb wohl auf die leichtere β -Eliminierung der Pivaloyl-Gruppe im Aldehyd zurückzuführen.



Schema 36 Synthese von Verbindung **72**

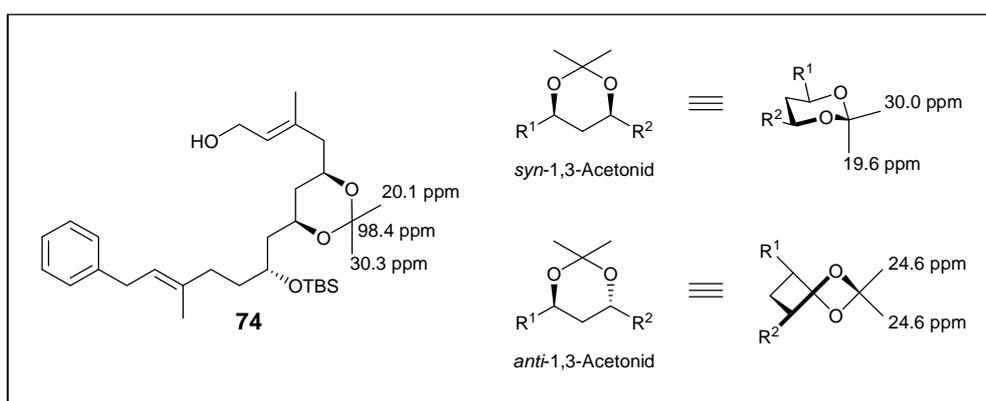
Zur Überprüfung der Doppelbindungsgeometrie kann durch *NOE*-Experimente ein Kontakt zwischen den Protonen an C-2 und C-4 festgestellt werden, was mit der bereits vermuteten *E*-Konfiguration der Doppelbindung übereinstimmt. Die relative Stereochemie an C-5 und C-7 kann durch Derivatisierung der Verbindung **72** aufgeklärt werden. Dafür wird die Verbindung **72** mit Diisobutylaluminiumhydrid vollständig zum Triol **73** reduziert und anschließend mit 2,2-Dimethoxypropan und Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in das entsprechende Acetonid **74** überführt.



Schema 37 Synthese des Acetonids **74**

Die relative Stereochemie lässt sich nun nach *Rychnovsky et al.*^[69] im ¹³C-NMR-Spektrum bestimmen. Die chemische Verschiebung des Acetalkohlenstoffatoms von 98.4 ppm und die chemische Verschiebung der Acetonid-Methylgruppen von 20.1 ppm und 30.3 ppm weisen auf eine *syn*-Stellung der beiden Hydroxygruppen hin. Bei einer *trans*-Stellung der beiden Hydroxygruppen, würde das Acetonid in einer Twistboot-Konformation vorliegen und die beiden Acetonid-Methylgruppen sollten im ¹³C-NMR-Spektrum eine ähnliche chemische Verschiebung bei ca. 24.6 ppm aufweisen.

⁶⁹ S. D. Rychnovsky, B. N. Rogers, T. I. Richardson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9-17.

Abbildung 11 Acetonid **74**

3.2.3 Synthese und Veresterungsversuche der Alkohole **79** und **96**

Für die weiteren Synthesen wird das Denmark-Aldolprodukt **72** verwendet. Dabei wird zunächst die dritte Hydroxygruppe als *tert*-Butyldiphenylsilylether geschützt. Diese Gruppe gewährleistet als stabilste Schutzgruppe die Entschützung am Ende der Synthese nach Veresterung, bzw. Oxidation der beiden weiteren Hydroxyfunktionen. Die Schützung mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid in DMF liefert nach drei Tagen Reaktionszeit bei Raumtemperatur das gewünschte Produkt **75** in 93 % Ausbeute. Eine Verkürzung der Reaktionszeit durch Erhöhung der Reaktionstemperatur oder durch Zusatz von Silbernitrat^[70] führt zur Bildung von Nebenprodukten und bewirkt keine Verbesserung der Ausbeute.

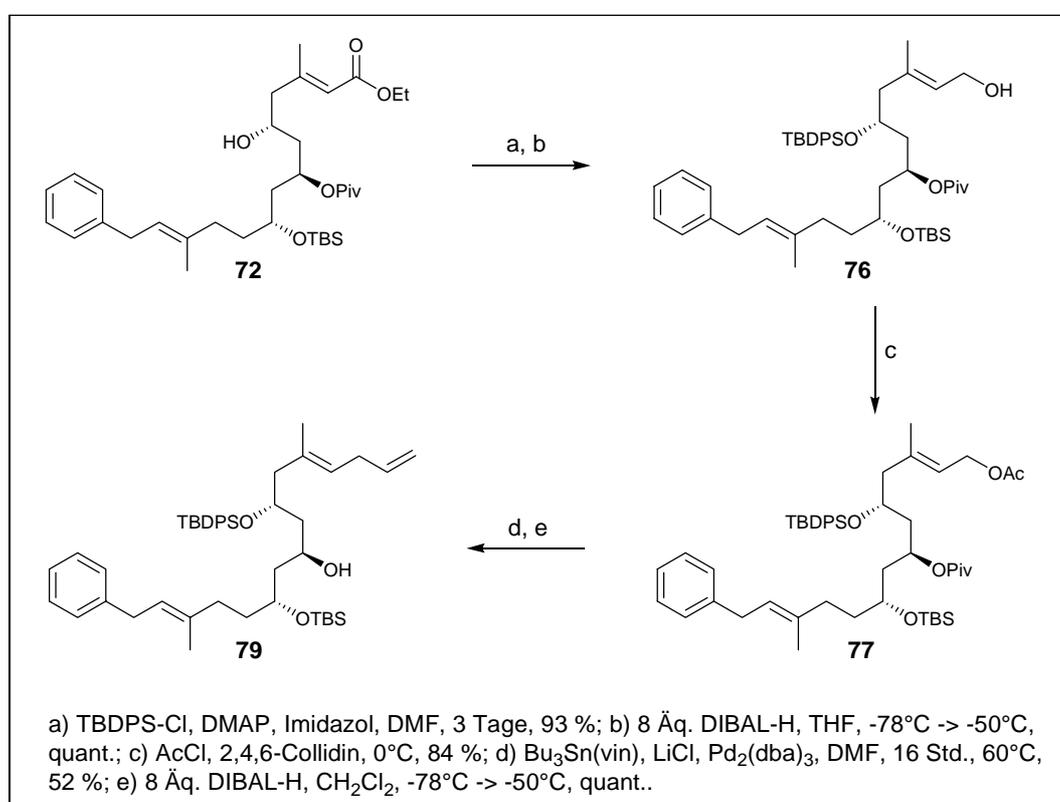
Für die folgenden Stufen zum Fragment **A** ergeben sich zwei Synthesewege, je nachdem, ob bei der Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid die Pivaloyl-Gruppe reaktiv entfernt wird, oder ob die Pivaloyl-Gruppe erst am Ende der Synthese deblockiert wird.

Für den um eine Reaktionsstufe längeren Weg (Schema 38) wird zunächst Ester **75** zum Allylalkohol **76** reduziert. Dieser lässt sich in 84 % Ausbeute in das Acetat **77** überführen, welches in einer Stille-Kupplung^[71] mit Tributylvinylstannan das Trien **78** liefert. Werden in der Stille-Kupplung Allylacetate als Substrate eingesetzt, so ist es

⁷⁰ R. K. Bhatt, K. Chauhan, P. Wheelan, R. C. Murphy, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5050-5056.

⁷¹ a) J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 508-523; *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504-519; b) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, *Org. React.* **1998**, *50*, 1-652.

vorteilhaft die Reaktion in polaren Lösungsmitteln, wie z.B. Dimethylformamid, und in Gegenwart von Lithiumchlorid^[72] durchzuführen, da dies durch Ligandenaustausch am Palladium die Transmetallierung mit dem Zinn erleichtert.^[73] Die Anwesenheit von Phosphinliganden, als starke Donorliganden, kann dabei die Reaktion unterdrücken, weshalb in dieser Reaktion der Dipalladiumtri(dibenzylidenaceton)-Komplex (Pd₂dba₃) zum Einsatz gelangt.^[73] Die Ausbeute von 52 % lässt sich vermutlich verbessern, wenn man als Substrat das Allylbromid verwendet. Im letzten Schritt wird die Pivaloyl-Schutzgruppe reaktiv entfernt und man erhält Alkohol **79** (Fragment A) in quantitativer Ausbeute.



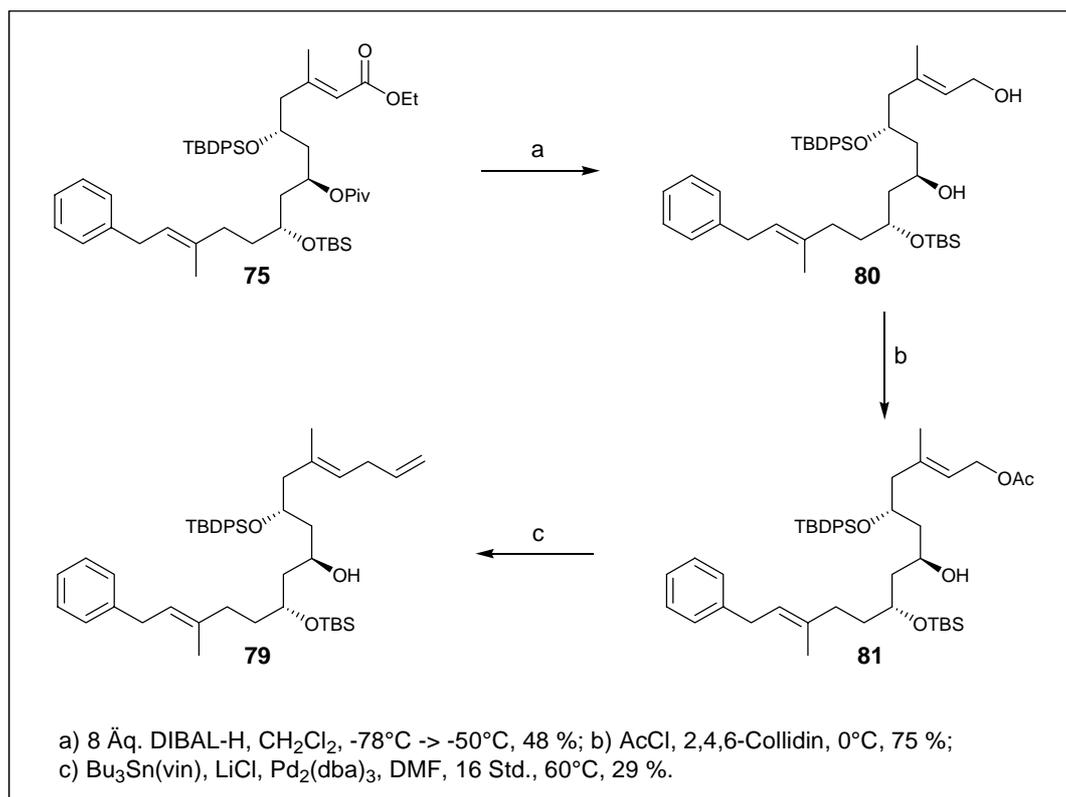
Schema 38 Synthese von Verbindung **79** (Fragment A)

Bei dem kürzeren Weg wird zunächst der Ester **75** mit Diisobutylaluminiumhydrid in Dichlormethan zum Diol **80** reduziert. Mit Acetylchlorid in Gegenwart der sterisch anspruchsvollen Base 2,4,6-Collidin wird bei 0°C in 75 % Ausbeute selektiv der

⁷² A. Jutand, *Appl. Organomet. Chem.* **2004**, *18*, 574-582.

⁷³ L. Del Valle, J. K. Stille, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3019-3023.

primäre Alkohol geschützt.^[74] Abschließende Stille-Kupplung liefert Verbindung **79** jedoch nur in 29 % Ausbeute. Vermutlich führt die freie Hydroxygruppe bei der Bildung des intermediär gebildeten Allylkations zu Nebenreaktionen. Wenngleich die einzelnen Stufen bei dieser Synthesesequenz noch nicht optimiert sind, scheint der erste Weg, trotz der zusätzlichen Stufe für die Entschützung, die bessere Gesamtausbeute zu liefern.



Schema 39 Synthese von Verbindung **79** (Fragment **A**) mit freier Hydroxygruppe

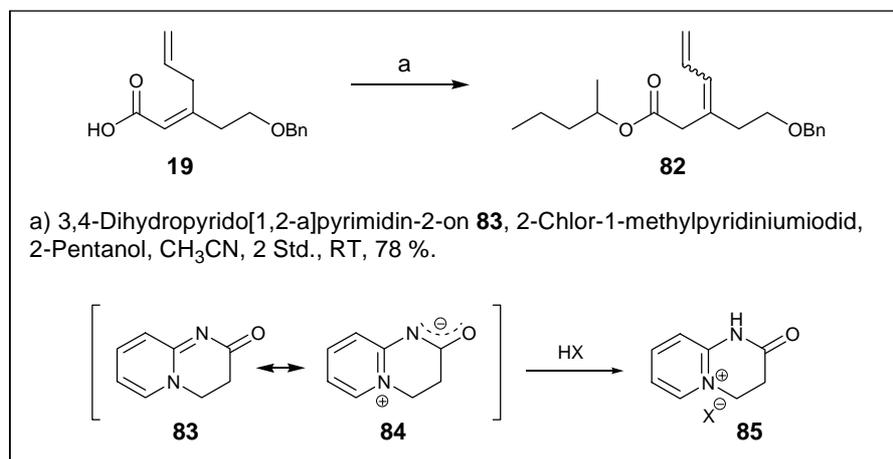
Die Veresterung der Fragmente **A** und **B** wird zunächst anhand von Testreaktionen durchgeführt. Dabei wird die Veresterung von Carbonsäure **19** mit 2-Pentanol unter Yamaguchi^[75] und Mukaiyama-Bedingungen^[76] in Anwesenheit verschiedener Basen (z.B. 2,6-Lutidin, Triethylamin) erprobt. Die Anwesenheit von Basen führt jedoch während der Reaktion zur Isomerisierung der Doppelbindungen, weshalb für die weitere Optimierung der nur schwach basische Protonenfänger 3,4-Dihydropyrido[1,2-

⁷⁴ K. Ishihara, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3791-3793.

⁷⁵ a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989-1993; b) I. Dhimitruka, J. SantaLucia, *Org. Lett.* **2006**, 8, 47-50.

⁷⁶ T. Mukaiyama, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, 18, 707-721; *Angew. Chem.* **1979**, 91, 798 - 812.

a]pyrimidin-2-on **83** verwendet wird.^[77] Seine schwache Basizität beruht auf der Betainstruktur **84**, welche mit Säure das Oniumsalz **85** bildet. Man erhält zwar mit dem Mukaiyama-Salz in Acetonitril in Gegenwart des Protonenfängers **83** in 78 % Ausbeute Veresterungsprodukt, jedoch ebenfalls mit der isomerisierten Doppelbindung.



Schema 40 Veresterung mit dem Mukaiyama-Salz in Gegenwart des Protonenfängers **83**

Eine modifizierte Variante der Yamaguchi-Veresterung, die mit nur einem Äquivalent an Base auskommt und für die isomerisierungsfreie Veresterung von (*Z*)-2-Methyl-2-butensäure entwickelt wurde, führt ebenfalls nicht zum Erfolg.^[78] Eine weitere milde Bedingung, bei der die Carbonsäure mit Tosylchlorid und *N*-Methylimidazol aktiviert wird,^[79] führt ebenfalls zur Isomerisierung der Doppelbindung. Eine neutrale Veresterungsmethode stellt die Kupplung mit Carbodiimiden (z.B. DCC) dar. Sie liefert bei den wesentlich nucleophileren Aminen gute Resultate, bei Veresterungen wird jedoch der Zusatz von DMAP oder 4-Pyrrolidinylnpyridin^[80] zur Aktivierung des Esters benötigt. Während DCC und 4-Pyrrolidinylnpyridin in der Totalsynthese von Iejimalid B von *Fürstner et al.*^[81] erfolgreich für die Veresterung eines ungesättigten Esters

⁷⁷ T. Mukaiyama, H. Toda, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1976**, 13-14.

⁷⁸ B. Hartmann, A.M. Kanazawa, J.P. Depres, A.E. Greene, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5077-5080.

⁷⁹ K. Wakasugi, A. Iida, T. Misaki, Y. Nishii, Y. Tanabe, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1209-1214.

⁸⁰ A. Hassner, V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4475-4478.

⁸¹ a) A. Fürstner, C. Aissa, C. Chevrier, F. Teply, C. Nevado, M. Tremblay, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5832-5837; *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5964-5969; b) A. Fürstner, C. Nevado, M. Tremblay, C. Chevrier, F. Teply, C. Aissa, M. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5837-5842; *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5969-5974.

verwendet wurden, wobei die anderen Standardmethoden auch dort zur Isomerisierung des Moleküls führten, kann bei der Veresterung der Carbonsäure **19** aufgrund der basischen Eigenschaften des DMAPs oder des 4-Pyrrolidinyropyridins kein Produkt isoliert werden. Die Veresterung unter basischen Bedingungen scheint somit nicht zum Erfolg zu führen.

Eine Alternative stellt die Veresterung unter sauren Bedingungen dar, welche von *Trost et al.*, sowie *Kita et al.* entwickelt wurde^[82,83]. Der Durchbruch der Vinylester als Aktivester gelang, in dem es erstmals möglich war, anstelle der giftigen Quecksilber-(II)-Salze^[84], die wesentlich ungefährlicheren Ruthenium-Katalysatoren für die Addition von Carbonsäuren an Alkoxyacetylene zu verwenden.^[85] *Kita et al.* verwendete schließlich einen Ruthenium-Katalysator ($[\text{PdCl}_2(p\text{-cymol})]_2$), der die Addition von Carbonsäuren an Ethoxyacetylen erlaubte und nutzte die entstandenen 1-Ethoxyvinylester^[86] für Veresterungen und Peptidkupplungen.^[82] *Trost et al.* erweiterte dieses Verfahren für den Einsatz von Makrolactonisierungen.^[83]

Die Veresterung der Carbonsäure **19** wird zunächst testweise mit 2-Propanol durchgeführt. Dazu wird die Carbonsäure unter Rutheniumkatalyse mit Ethoxyacetylen zum 1-Ethoxyvinylester **86** umgesetzt. Im nächsten Schritt wird der 1-Ethoxyvinylester **86** in Gegenwart des Alkohols durch Zugabe einer katalytischen Menge einer Protonensäure (z.B. CSA) aktiviert. Man erhält den Ester **87** ohne Isomerisierung der Doppelbindung in 62 % Ausbeute bezogen auf die Carbonsäure. Als Nebenprodukt entsteht Essigsäureethylester. Die nur mäßige Ausbeute ist in diesem Fall auf die Bildung des Carbonsäureanhydrids während des ersten Syntheseschritts zurückzuführen. Die Acidität der Carbonsäure selbst reicht offensichtlich aus, um den Enolester **86** zu aktivieren. Im zweiten Reaktionschritt, der Protonen-induzierten Aktivierung des Esters, ist die Reaktivität des Säureanhydrids **89** zu gering im Vergleich zum protonierten Aktivester **88**, so dass dieser nicht verestert wird und sogar

⁸² a) Y. Kita, H. Maeda, K. Omori, T. Okuno, Y. Tamura, *Synlett* **1993**, 273 – 274; b) Y. Kita, H. Maeda, K. Omori, T. Okuno, Y. Tamura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2999-3005.

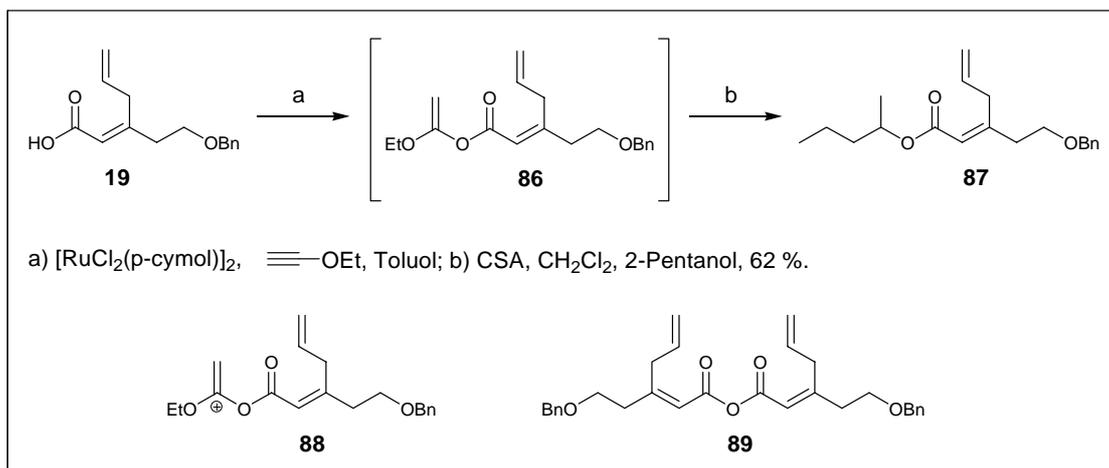
⁸³ B.M. Trost, J.D. Chisholm, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3743 – 3745.

⁸⁴ H. H. Wasserman, P. S. Wharton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 661-665.

⁸⁵ a) C. Ruppin, P. H. Dixneuf, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6323-6324; b) C. Bruneau, M. Neveux, Z. Kabouche, C. Ruppin, P. H. Dixneuf, *Synlett* **1991**, 755-763.

⁸⁶ Y. Kita, S. Akai, *Chemical Record* **2004**, 4, 363-372.

isoliert werden kann. Durch einen Überschuss der Säure im Vergleich zum Alkohol, sollte jedoch eine Erhöhung der Ausbeute erlauben. Dies scheint auch deshalb sinnvoll, da die Synthese des Alkohols **79** wesentlich aufwendiger ist als die Synthese der Säure **19**.



Schema 41 Veresterung unter sauren Bedingungen

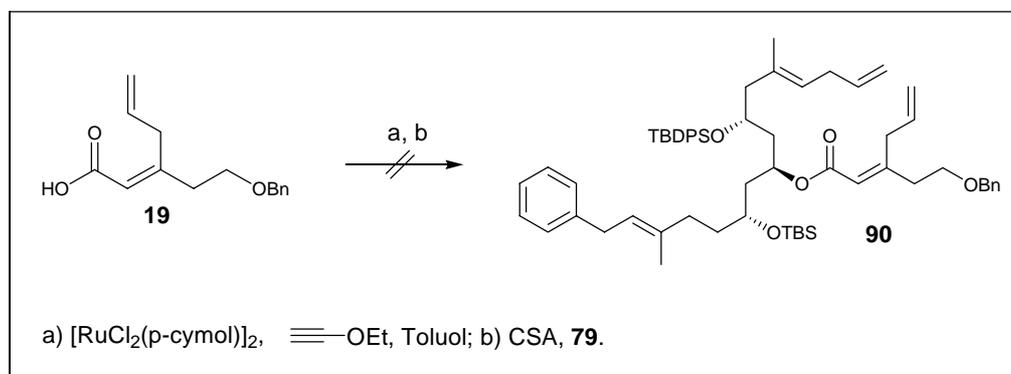
Die Säure-katalysierte Veresterung kann zwar ebenfalls in Toluol durchgeführt werden, bessere Ergebnisse und kürzere Reaktionszeiten erhält man jedoch in Dichlormethan. Dabei können nicht nur Protonensäuren (z.B. CSA, *p*-TsOH, PPTS und DOWEX 50 X 2) sondern auch Lewisäuren wie Scandium-(III)-triflat verwendet werden. Während die Veresterung mit Camphersulfonsäure 4 Stunden bei Raumtemperatur benötigt, ist die Produktbildung mit Scandium-(III)-triflat in weniger als 5 Minuten abgeschlossen, wobei unklar ist, ob die schnelle Veresterung nicht auch ein wesentlicher Effekt der Aktivierung des Carbonsäureanhydrids **89** ist.^[87] Allerdings werden unter diesen Bedingungen die meisten säurelabilen Schutzgruppen nicht toleriert. Das wesentlich mildere Bismuth-III-triflat, welches ebenfalls bekannt ist, Carbonsäureanhydride zu aktivieren,^[88] führt hier jedoch zu keinem nennenswerten Umsatz.

Da unter diesen Bedingungen eine Veresterung der Säure **19** ohne Isomerisierung der Doppelbindung möglich ist, wird die Veresterung mit Fragment **A** (Verbindung **79**) untersucht. Die Veresterung der Fragmente **A** und **B** gelingt jedoch nicht, was vermutlich an der sterisch sehr unzugänglichen Hydroxygruppe liegt. Unter

⁸⁷ K. Ishihara, M. Kubota, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4560-4567.

⁸⁸ A. Orita, C. Tanahashi, A. Kakuda, J. Otera, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8926-8934.

drastischeren Reaktionsbedingungen, wie z.B. bei höheren Temperaturen oder einer Konzentration der Camphersulfonsäure von größer 0.01 M, findet die Entschützung der TBS-Gruppe statt.



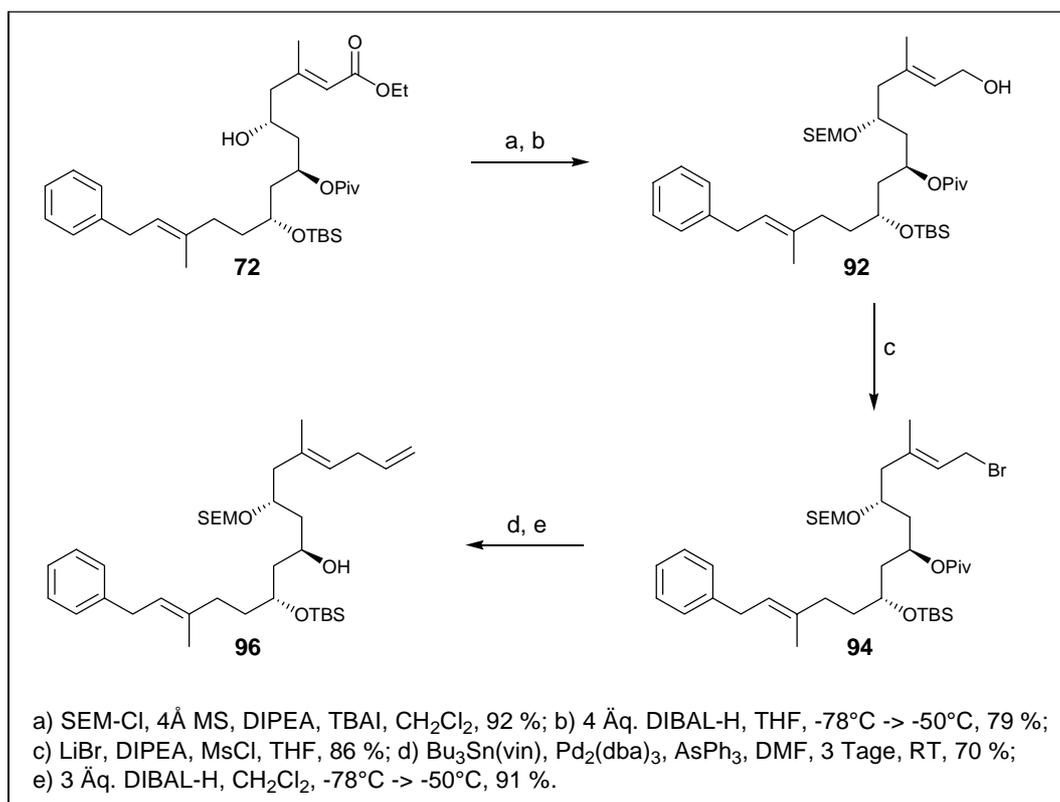
Schema 42 Veresterung von Fragment A und B

Um die Veresterung an der zentralen Hydroxygruppe zu erleichtern wird im Folgenden die sehr sperrige *tert*-Butyldiphenylsilylschutzgruppe (TBDPS) durch die eher schlanke (Trimethylsilylethoxy)methoxygruppe (SEM) ausgetauscht, um somit den freien Alkohol leichter zugänglich zu machen. Dafür wird ausgehend vom Denmark-Aldolprodukt **72** zunächst der freie Alkohol mit SEM-Cl und einer katalytischen Menge Tetrabutylammoniumiodid geschützt. Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran liefert den Allylalkohol **92** in 79 % Ausbeute. Im Unterschied zum TBDPS-geschützten Ester **75** wird hier als Nebenprodukt das Pivaloyl-entschütztes Diol isoliert. Der Allylalkohol **92** lässt sich in 87 % Ausbeute in das Allylacetat **93** oder in 86 % Ausbeute mit Lithiumbromid und Methylsulfonylchlorid in das Allylbromid **94** überführen. Im Folgenden wird durch die Stille-Kupplung des Allylbromids **94** mit Tributylvinylstannan^[89] das 1,4-Dien **95** in 70 % Ausbeute erhalten. Als Palladiumquelle dient hierbei Pd_2dba_3 . Anstelle von Triphenylphosphan wird als Ligand Triphenylarsan verwendet, welches geringere Donoreigenschaften besitzt und somit die Transmetallierung, welche einen dissoziativen Mechanismus^[90] voraussetzt und in der

⁸⁹ a) F. K. Sheffy, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7173-7175; b) F. K. Sheffy, J. P. Godschalx, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4833-4840.

⁹⁰ Übersicht zum Mechanismus der Stille-Kupplung: P. Espinet, A.M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4808-4839;

Stille-Kupplung häufig der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, erleichtert.^[91] Im letzten Schritt wird die Pivaloyl-Gruppe mit Diisobutylaluminiumhydrid reduktiv entfernt.



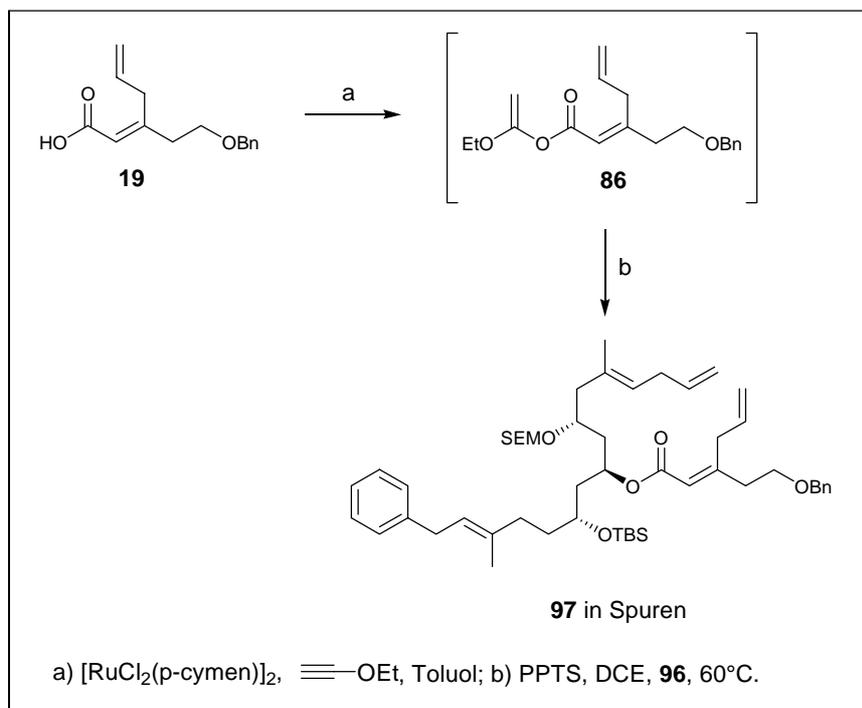
Schema 43 Synthese des Alkohols **96**

Für die Veresterung der Carbonsäure **19** mit dem Alkohol **96** können ebenfalls keine Bedingungen gefunden werden, in denen die sterisch abgeschirmte Hydroxygruppe in isolierbaren Ausbeuten verestert und keine Zersetzung des Alkohols **96** (z.B. durch Entschützung der TBS-Gruppe) stattfindet. Im Gegensatz zum TBDPS-geschützten Substrat **79** lässt sich jedoch erstmals das Veresterungsprodukt **97** in der hochaufgelösten Masse durch ESI nachweisen.^[92] Verschiedene saure Veresterungsbedingungen werden unter DC-Kontrolle und anschließender massenspektrometrischer Untersuchung erprobt. Als milde und nur schwache Säure wird z.B. PPTS zur Aktivierung des Enolesters verwendet. Dabei findet bei

⁹¹ V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585-9595; b) V. Farina, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 73-78.

⁹² HRMS (ESI) für Verbindung **97**: m/z für C₅₁H₈₀O₆NaSi₂ [M+Na]⁺, berechnet: 867.5391, gefunden: 867.5397

Raumtemperatur in Dichlorethan keine Reaktion statt. Wird die Temperatur langsam auf 60°C erhöht, so findet langsam Zersetzung durch Entschützung der TBS-Gruppe statt. Das gewünschte Produkt **97** wird nur in Spuren erhalten. Stärkere Lewis-Säuren, wie z.B. Scandium-III-triflat, führen zur sofortigen Zersetzung des Substrats.



Schema 44 Veresterung von Alkohol **96**

Da die sauren Bedingungen zur Veresterung entweder zu wenig reaktiv sind, um mit der abgeschirmten Hydroxygruppe zu reagieren, oder zur Zerstörung der Edukte führen und die basischen Bedingungen zur Isomerisierung der Doppelbindung führen, wird im nächsten Kapitel die Veresterung unter neutralen Bedingungen untersucht.

3.2.3 Umesterung unter neutralen Bedingungen

Eine Möglichkeit, um unter nahezu neutralen Bedingungen einen Carbonsäureester zu erhalten, stellt die Umesterung^[93] dar. Dafür lassen sich verschiedene Katalysatoren, wie z.B. Titan-tetraisopropylat^[94] oder Oteras Katalysator^[95], verwenden, die meist bei

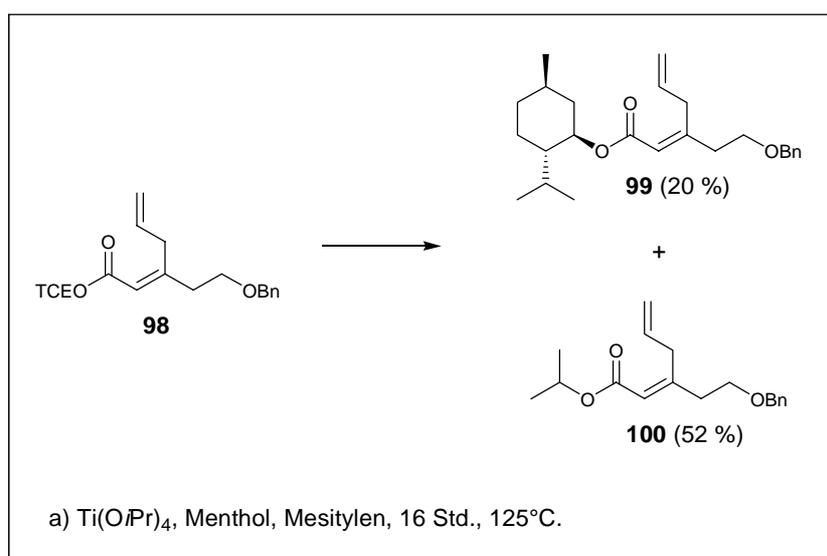
⁹³ J. Otera, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1449-1470.

⁹⁴ D. Seebach, E. Hungerbühler, R. Naef, P. Schnurrenberger, B. Weidmann, M. Zuger, *Synthesis* **1982**,

erhöhter Temperatur eingesetzt werden. Da die Umesterung in den meisten Fällen eine Gleichgewichtsreaktion darstellt, wird häufig der Alkohol im Überschuss oder sogar als Lösungsmittel verwendet. Säurelabile Schutzgruppen (wie z.B. TBS) sind unter diesen Reaktionsbedingungen stabil, was für die Umesterung des Alkoholfragments von entscheidender Bedeutung ist.

Die Umesterungsbedingungen werden zunächst am Beispiel des Trichlorethylesters **98** mit Menthol als Testalkohol untersucht. Menthol bietet gegenüber 2-Pentanol den Vorteil, dass er weniger flüchtig und die Hydroxyfunktion sterisch anspruchsvoller ist, was dem tatsächlichen Substrat eher entspricht.

In der intermolekularen Umesterung mit Titantetraisopropylat wird im Regelfall der Alkohol als Lösungsmittel verwendet.^[94] Da dies aufgrund der aufwendigen Synthese des Alkohols für das Ripostatin nicht möglich ist, werden die Bedingungen so verändert, dass Mesitylen als Lösungsmittel und nur ein geringer Überschuss des Alkohols (1.2 Äquivalente) verwendet wird. Die Reaktion wird für 16 Stunden bei 125°C geheizt, wobei ein Großteil des Edukts abreagiert. Der gewünschte Mentholester **99** wird jedoch nur in 20 % Ausbeute erhalten. Das Hauptprodukt stellt aber der Isopropylester **100** dar. Dies ist auf die mögliche Umesterung mit Isopropanol, welcher aus dem Katalysator stammt, zurückzuführen. Eine Isomerisierung der Doppelbindung wird nicht beobachtet.

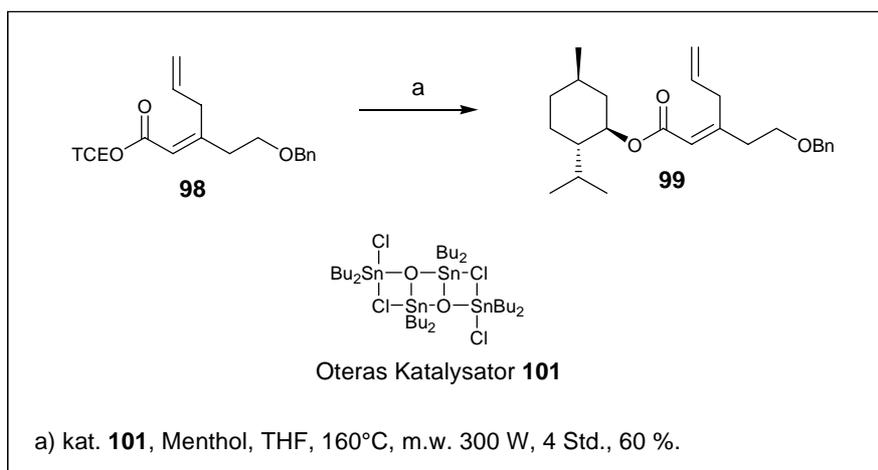


Schema 45 Umesterung mit Titan-tetraisopropylat

Da diese Reaktion konzentrationsabhängig ist, lassen sich eventuell kürzere Reaktionszeiten und eine Verschiebung der Gleichgewichtslage zum gewünschten Produkt durch den Wechsel von einer intermolekularen auf eine intramolekulare Reaktion erreichen. Eine mögliche Synthesesequenz wird in Schema 47 gezeigt.

Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von Oteras Katalysator **101** für die Umesterung.^[95] Für die Umesterung des Carbonsäureesters **98** mit Menthol werden verschiedene Lösungsmittel getestet, wobei in DMF Zersetzung stattfindet und Acetonitril aufgrund der Unlöslichkeit des Katalysators ausscheidet. Beste Ergebnisse erhält man so in THF oder aromatischen Lösungsmitteln, wie z.B. Mesitylen oder Chlorbenzol. Die Reaktion lässt sich sowohl thermisch als auch unter Mikrowellenbedingungen durchführen.^[96] Die Reaktionen werden per Dünnschichtchromatographie und NMR-spektroskopisch am Rohprodukt untersucht. Dabei zeigt sich, dass nach einer Stunde unter Mikrowellenbedingungen (300 W) bei 160°C nur ein geringer Umsatz zu beobachten ist, nach 4 Stunden jedoch schon 60 % des Produkts (NMR) erhalten werden. Dies dürfte in etwa auch der Gleichgewichtslage entsprechen, da das entstehende Trichlorethanol zur Rückreaktion führen kann. Eine Isomerisierung der Doppelbindung wird nur in Spuren beobachtet.

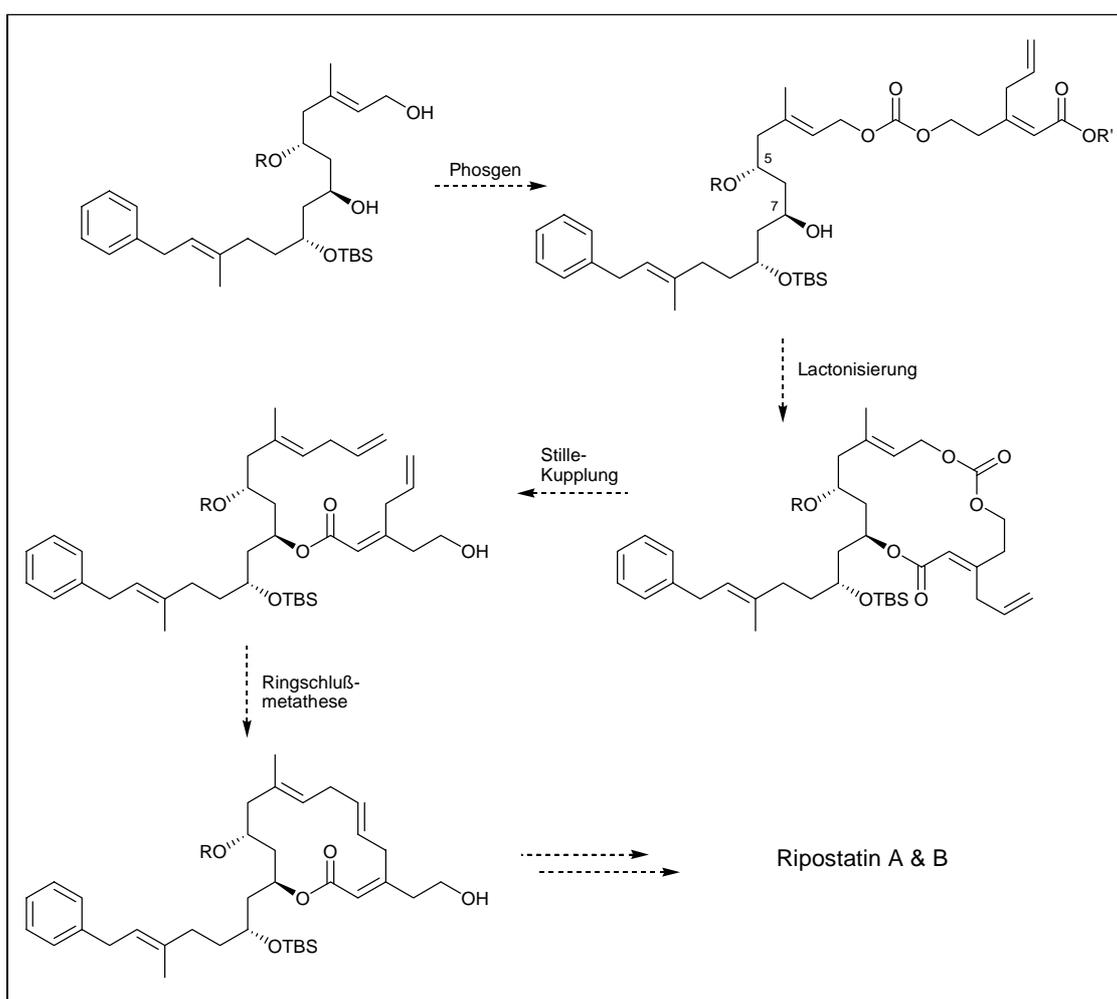
⁹⁶ Q. Su, A.B. Beeler, E. Lobkovsky, J. A. Porco, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2149-2152.



Schema 46 Umesterung mit Oteras Katalysator

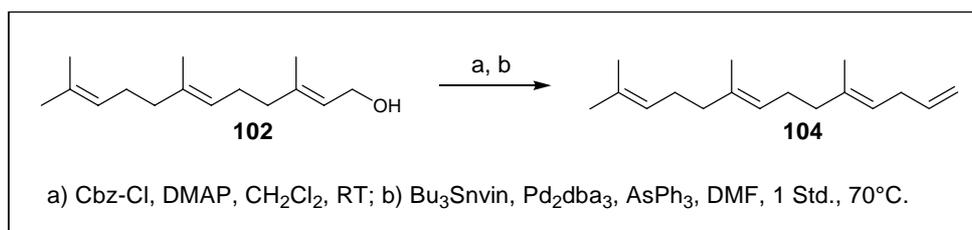
Auch hier kann die intramolekulare Reaktionsführung zur erhöhten Bildung des gewünschten Produkts beitragen.

Eine neue Synthesestrategie (Schema 47) wurde erarbeitet, in der die vorteilhaftere intramolekulare Umesterung verwendet werden soll. Des Weiteren wird auf unnötige Schutzgruppen verzichtet, was eine effiziente Synthese ermöglichen soll. Dafür sollen zunächst die beiden Fragmente über ein Carbonat miteinander gekuppelt werden. In der intramolekularen Umesterung kann die Hydroxygruppe an C-7 zum 16-gliedrigen Makrolacton cyclisieren. Eine ähnliche Umesterung mit dem Otera-Katalysator zu 14- bzw. 16-gliedrigen Lactonen wurde von *Panek et al.* für eine Cyclodimerisierung zum Aufbau von Makrodioliden verwendet.^[96] Sollte die freie Hydroxygruppe an C-7 sterisch zu abgeschirmt sein, ist es möglich, die Cyclisierung mit dem Diol an C-5 und C-7 durchzuführen, wobei sich unter thermodynamischer Kontrolle das größere Lacton bevorzugt bilden sollte. Nach erfolgreicher Makrolactonisierung soll das Allylcarbonat in einer Stille-Kupplung mit Tributylvinylstannan in das 1,4-Dien unter gleichzeitiger Entschützung des terminalen Alkohols umgesetzt werden. Ringschlußmetathese, sowie eine Oxidation und Entschützung dürfte dann den Zugang zu den Ripostatinen ebnet.



Scheme 47 Synthesestrategie mit Makrolactonisierung

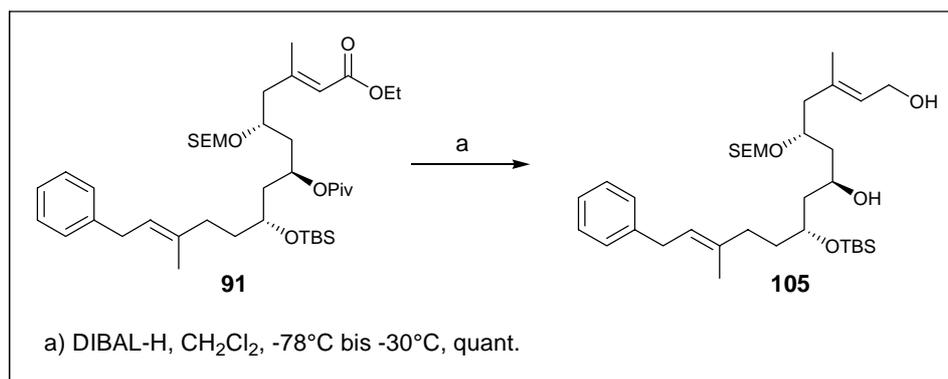
Allylcarbonate werden als Standardsubstrate in der Tsuji-Trost-Chemie^[97] eingesetzt, sind aber in der Stille-Kupplung unüblich. Deshalb wurde sicherheitshalber, ausgehend vom Farnesol **102**, das Allylcarbonat **103** hergestellt und unter Standardbedingungen in einer Stille-Kupplung mit Tributylvinylstannan umgesetzt. Beide Reaktionen liefern nach DC-Analyse quantitative Ausbeuten.



Scheme 48 Stille-Kupplung mit Allylcarbonat

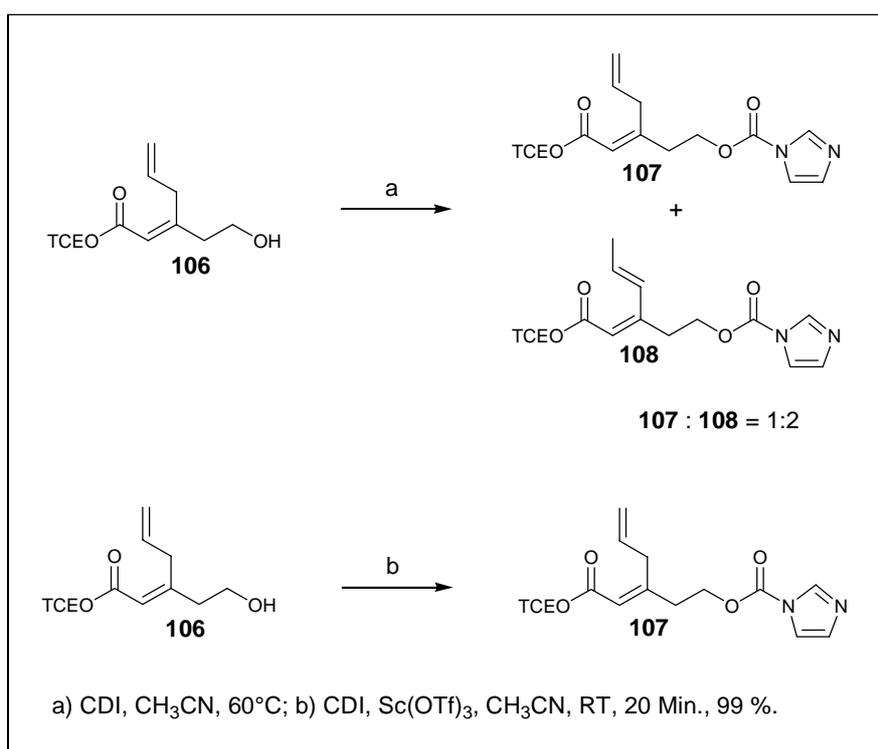
⁹⁷ B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2944.

Die Synthese des Triols **73** wurde bereits in Schema 37 beschrieben. Das Diol **105** wird durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid aus dem Ester **91** in quantitativer Ausbeute erhalten. Dabei wird sowohl der α,β -ungesättigte Ester zum Allylalkohol reduziert, als auch die Pivaloyl-Schutzgruppe entfernt. Somit sind beide Allylalkohole für die Carbonatkupplung vorhanden.



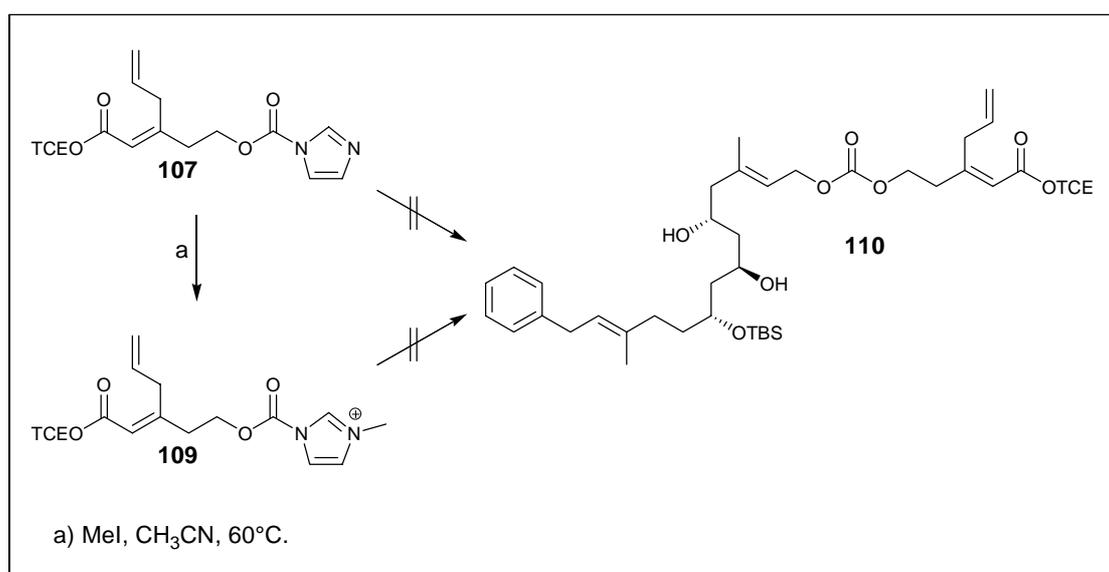
Schema 49 Darstellung des Diols **105**

Die doppelte Veresterung über das Carbonat wird zunächst mit Carbonyldiimidazol (CDI) untersucht. Während die Reaktion von Carbonyldiimidazol mit Alkohol **106** bei Raumtemperatur sehr langsam ist, so erhält man in Acetonitril bei 60°C als Hauptprodukt den isomerisierten Ester **108**, in dem alle Doppelbindungen in Konjugation zur Estercarboxylgruppe stehen. Das bei dieser Reaktion freiwerdende Imidazol ist ausreichend basisch, um die Isomerisierung herbeizuführen. Es müssen also Bedingungen gefunden werden, bei denen die Reaktion schnell genug bei niedrigen Temperaturen verläuft, damit die Isomerisierung weitestgehend unterdrückt wird. Die Aktivierung mit DMAP führt zwar zu einer drastischen Beschleunigung der Reaktion, jedoch ist das DMAP ebenfalls basisch, so dass auch hier das isomerisierte Produkt anteilig erhalten wird. Die Lösung des Problems liefert die Aktivierung mit dem Lewis-sauren Scandium-(III)-triflat. In Acetonitril erhält man bei Raumtemperatur innerhalb von 20 Minuten das gewünschte Produkt **107** in 99 % Ausbeute.

**Schema 50** Carbonatkupplung mit CDI

Eine weitere Umsetzung des aktivierten Carbamats **107** gelingt jedoch nicht, da der Einsatz von Scandium-(III)-triflat zur Zerstörung des Alkohols **73** führt und andere Aktivierungen höhere Temperaturen oder basische Bedingungen benötigen, die zur Isomerisierung der Doppelbindung führen. Selbst eine Aktivierung des Imidazols als Abgangsgruppe durch Alkylierung liefert kein Produkt.^[98]

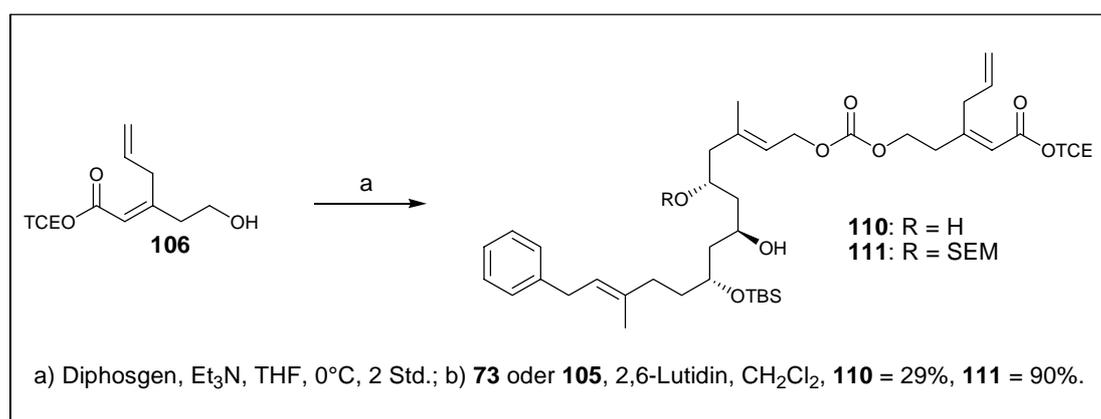
⁹⁸ C. Ballatore, S. E. Aspland, R. Castillo, J. Desharnais, T. Eustaquio, S. Z. Sun, A. J. Castellino, A. B. Smith, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2477-2480.



Schema 51 Kupplung mit Triol **73**

Um milde Bedingungen und kürzere Reaktionszeiten zu erhalten, wird für die weiteren Versuche auf das wesentlich reaktivere Diphosgen zurückgegriffen.^[99] Dafür wird zunächst das Diphosgen mit dem freien Alkohol **106** umgesetzt und nach erfolgter Veresterung mit dem zweiten Alkohol **73** umgesetzt. Man erhält das Carbonat **110** in 29 % Ausbeute. Die niedrige Ausbeute lässt sich auf Verunreinigungen von Phosgen im zweiten Reaktionsschritt zurückführen, da sich nach wässriger Aufarbeitung 51 % des Triols reisolieren lassen. Im Falle des SEM-geschützten Alkohols **105** werden Überschüsse des Phosgens durch mehrmaliges Einengen der Reaktionslösung mit Toluol im Vakuum entfernt. Dies führt zu einer wesentlich verbesserten Ausbeute von 90 % für das Carbonat **111**.

⁹⁹ S. Buhler, I. Lagoja, H. Giegrich, K. P. Stengele, W. Pfeleiderer, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 620-659.



Schema 52 Darstellung der Carbonate **110** und **111**

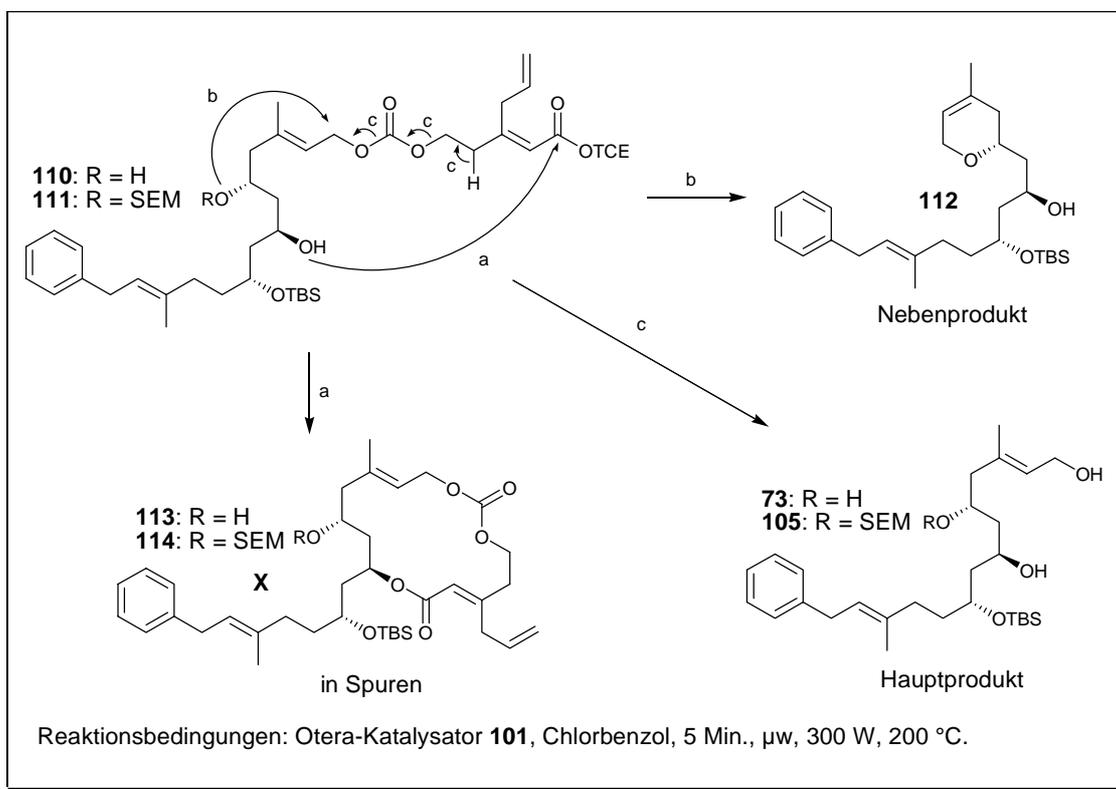
Wird das Carbonat **110** in Chlorbenzol unter Mikrowellenbedingungen^[100] (300 W) für 5 Minuten auf 200°C erwärmt, so erhält man das Triol **73** als Hauptprodukt, was auf die β -Eliminierung des Carbonats hinweist (Reaktionsweg c). Die massenspektrometrische Untersuchung des Rohprodukts zeigt, dass das gewünschte Makrolacton **113** ebenfalls in Spuren gebildet wird.^[101] Als weiteres Nebenprodukt wird der 6-Ringether **112**, der durch nucleophilen Angriff der Hydroxygruppe an C-5 auf das Allylcarbonat entsteht (Reaktionsweg b), erhalten. Diese Nebenreaktion sollte durch Schützen des freien Alkohols an C-5 unterdrückbar sein.

Es werden verschiedene Reaktionsbedingungen erprobt. Unter Mikrowellen-Bedingungen werden sowohl Tetrahydrofuran als auch Chlorbenzol verwendet. Thermisch, wie auch bei Mikrowelleneinstrahlung, wird eine Temperatur von mindestens 130°C benötigt, um Umsatz zu erzielen. Die niedrigeren Temperaturen sollten die unerwünschte Eliminierung (Reaktionsweg c) zurückdrängen. Sie führen allerdings zu keiner Verbesserung. Die Verwendung von Titan-tetraisopropylat als Katalysator führt bei 65°C, Bedingungen in denen nur Ester, nicht aber Carbonate umgeestert werden sollten, selbst nach 16 Stunden zu keinem Umsatz. In aromatischen Lösungsmitteln bei höheren Temperaturen führt Titan-tetraisopropylat wieder bevorzugt zur Eliminierung. Die Reaktion des Carbonats **111**, bei dem die Hydroxygruppe an C-5 geschützt ist, verhindert zwar die Bildung des cyclischen Ethers, das Makrolacton kann

¹⁰⁰ C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6284; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6408-6443.

¹⁰¹ HRMS (ESI) für Verbindung **113**: m/z für C₃₇H₅₇O₇Si [M+H]⁺, berechnet: 641.3874, gefunden: 641.3856

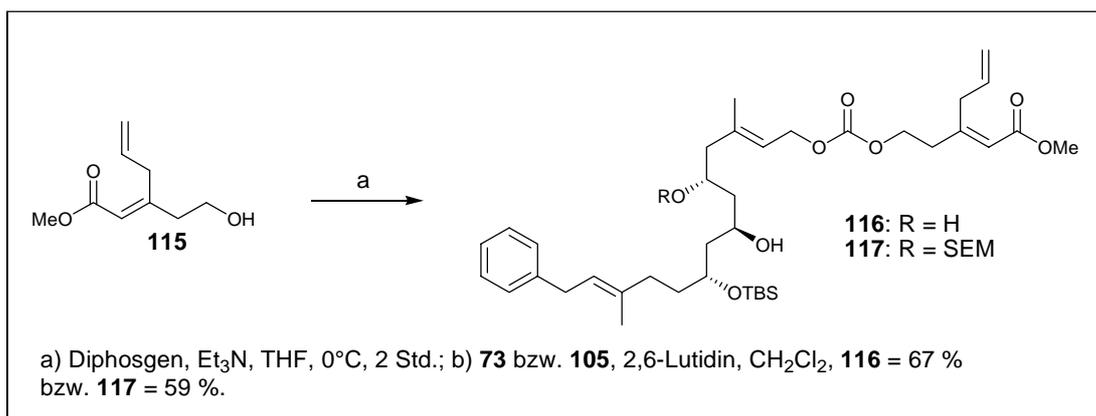
jedoch ebenfalls nur in Spuren erhalten werden.^[102]



Schema 53 Cyclisierung mit dem Otera-Katalysator **101**

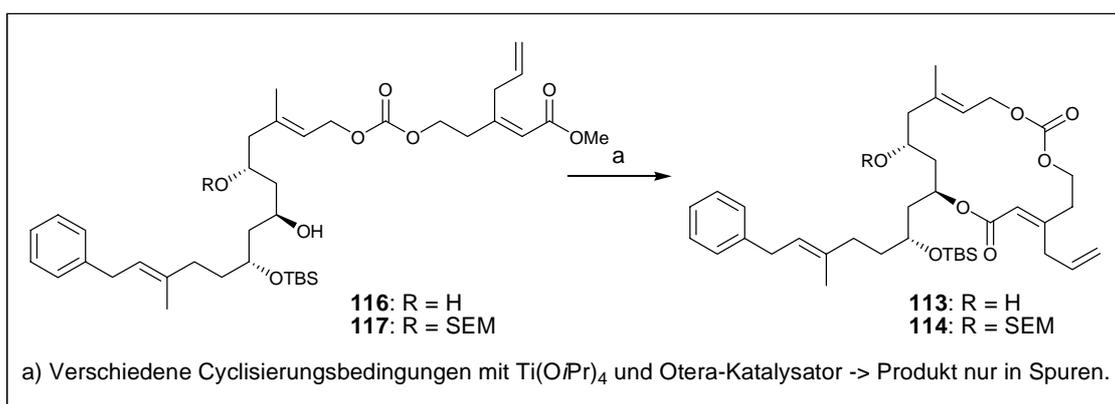
Da der Methylester im Vergleich zu Ethylestern in Umesterung um den Faktor 100 bis 1000 schneller reagieren, werden die Carbonate als Methylester hergestellt, um so die Cyclisierung zu beschleunigen. Der Trichlorethylester ist elektronisch schon etwas durch die elektronenziehenden Chlorsubstituenten aktiviert, dürfte sich aber in der Reaktivität zwischen dem Methyl- und Ethylester befinden. So sollte eventuell die Lactonisierung gegenüber der Eliminierung bevorzugt werden. Die Carbonate werden analog zum oben beschriebenen Verfahren hergestellt. Man erhält die Carbonate **116** und **117** in 67 % bzw. 59 % Ausbeute.

¹⁰² HRMS (ESI) für Verbindung **114**: m/z für $C_{43}H_{69}O_8Si_2$ [M-H]⁻, berechnet: 769.4531, gefunden: 769.4565



Schema 54 Darstellung der Carbonate **116** und **117**

Jedoch wird auch bei diesen Substraten das gewünschte Makrolacton nur in Spuren erhalten, welches sich massenspektrometrisch nachweisen lässt. Man erhält dasselbe Spektrum von Nebenprodukten (siehe Schema 53) wie bei den Trichlorethylestern.

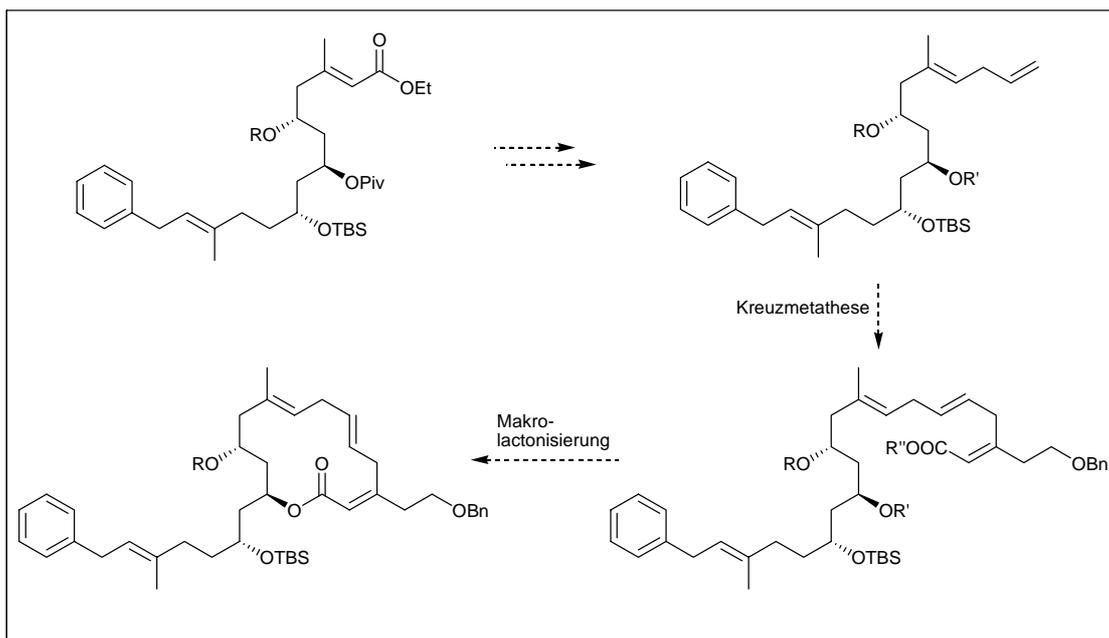


Schema 55 Makrolactonisierung der Methylester **116** und **117**

Da durch Eliminierung des Carbonats ein konjugiertes System von Doppelbindungen entstehen kann und Carbonate als gute Abgangsgruppen gelten, müssen die beiden Fragmente **A** und **B** so verknüpft werden, dass die für die Umesterung benötigten Temperaturen zu keiner Eliminierung führen können. Dies könnte z.B. durch Kreuzmetathese der beiden Bausteine erreicht werden (siehe Kapitel 3.2.4).

3.2.4 Synthese des Triens **121** und Kreuzmetathese

Für die Synthese des Ripostatins lässt sich die Reihenfolge von Veresterung und Metathese vertauschen. Dabei würden zunächst die beiden Fragmente durch Kreuzmetathese miteinander verbunden und die Veresterung anschließend intramolekular in Form einer Makrolactonisierung durchgeführt (Schema 56).

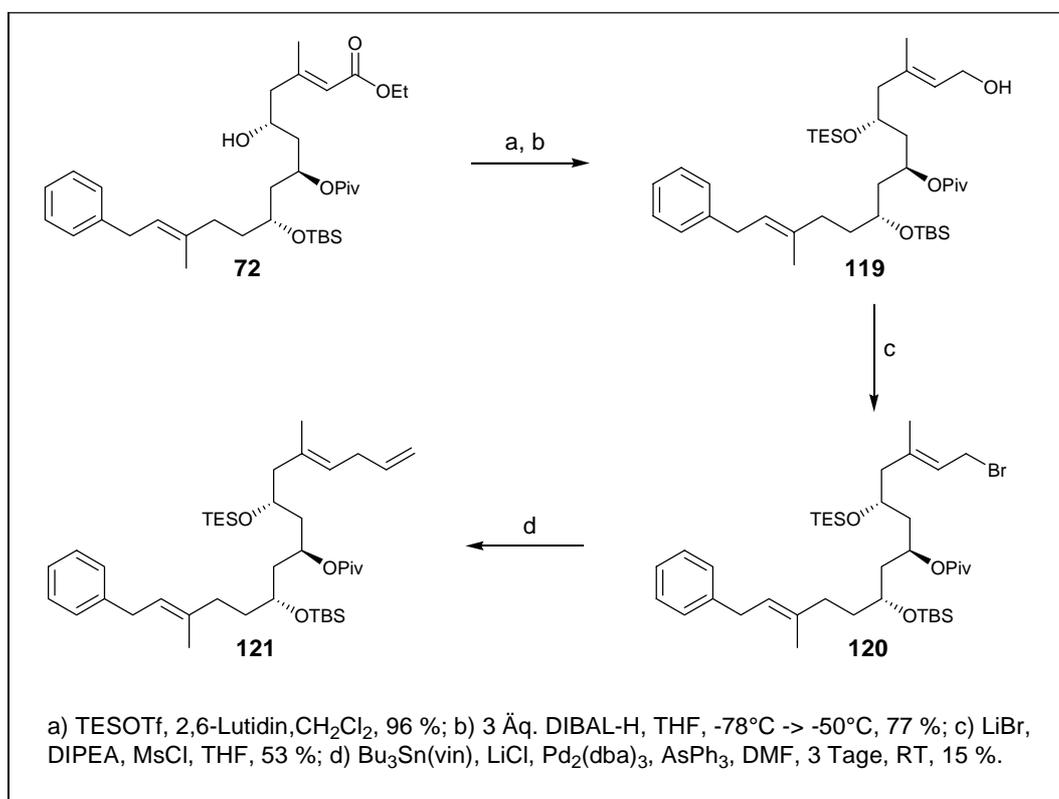


Schema 56 Synthesestrategie basierend auf der Kreuzmetathese

Das 1,4-Dien **121** lässt sich ausgehend von Verbindung **72** in vier Stufen herstellen. Als Schutzgruppe für die dritte Hydroxyfunktion wird die Triethylsilylschutzgruppe verwendet, um sie gegebenenfalls zur Erleichterung der Makrolactonisierung in Gegenwart der *tert*-Butyldimethylsilylschutzgruppe entfernen zu können. Die Schützung des sekundären Alkohols ergibt mit Triethylsilyltriflat in Gegenwart von 2,6-Lutidin das geschützte Produkt in 96 % Ausbeute. Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid liefert den Allylalkohol in 77 % Ausbeute. Nach der Umsetzung zum Allylbromid (53 % Ausbeute) ergibt die Stille-Kupplung mit Tributylvinylstannan enttäuschende 15 % Ausbeute des 1,4-Diens. Die Prozedur wurde gegenüber der anderen bereits verwendeten Stille-Kupplung nicht verändert, jedoch lassen sich die in der Literatur^[103] beschriebenen Schwankungen der Ausbeuten trotz

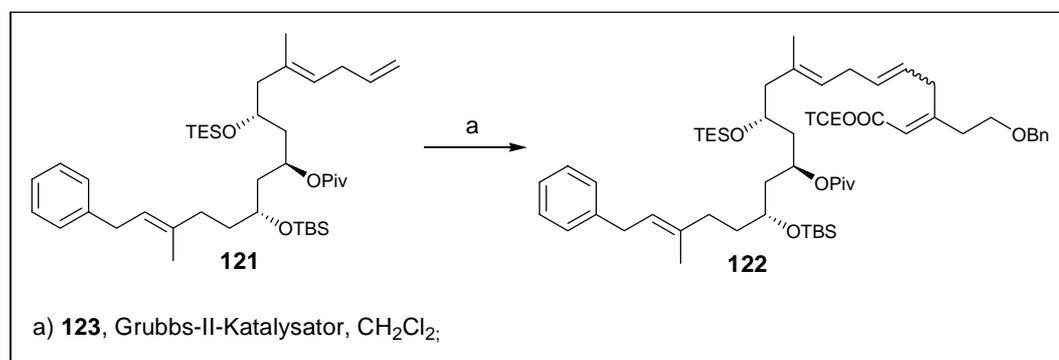
¹⁰³ A. G. M. Barrett, M. Pena, J. A. Willardsen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1082-1100.

identischer Durchführung derselben Stille-Kupplung bei sogar identischen Substraten im Laufe der Synthese durch eigene Erfahrungen bestätigen.



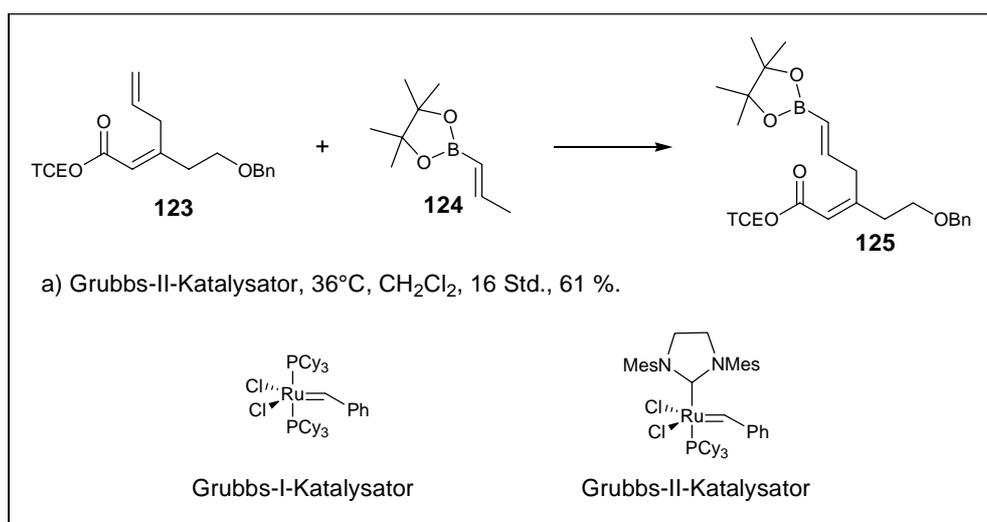
Schema 57 Synthese des TES-Bausteins **121**

Die anschließende Kreuzmetathese mit dem Grubbs-II-Katalysator bei 36°C in Dichlormethan liefert ein untrennbares *cis,trans*-Gemisch des Metatheseprodukts, welches noch weitere Verunreinigungen enthält, die sich säulenchromatographisch nicht abtrennen lassen. Da man zudem das leichter herstellbare Alken **123** im Überschuss verwendet, erhält man außerdem das entsprechende Homokupplungsprodukt.



Schema 58 Kreuzmetathese der beiden Bausteine

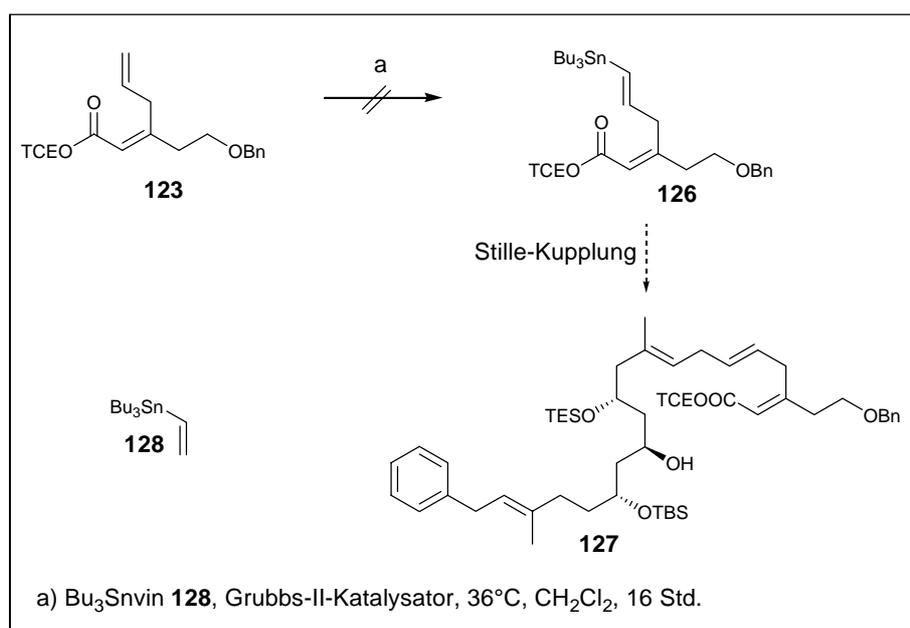
Die Bildung der Doppelbindung in der Kreuzmetathese verläuft aufgrund der unfunktionalisierten Doppelbindungen wenig selektiv. Eine Lösung könnte die Vertauschung der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung und der Kreuzmetathese sein. So liefert die Metathese des Alkens **123** in Dichlormethan mit dem Grubbs-II-Katalysator und dem Vinylboronsäureester **124** selektiv das *E*-Produkt **125** in 61 % Ausbeute und stellt somit eine Alternative zur Hydroborierung dar.^[104]



Schema 59 Kreuzmetathese mit Vinylboronsäureester **124**

Verbindung **125** lässt sich jedoch nicht weiter umsetzen, da die Suzuki-Kupplungen hohe Temperaturen und basische Bedingungen benötigt, die zu einer Isomerisierung der Doppelbindungen führen würde. Deshalb wird versucht, das Alken **123** unter selbigen Bedingungen in das Vinylstannan **126** zu überführen, um so in einer anschließenden Stille-Kupplung die Fragmente zu verknüpfen.

¹⁰⁴ a) C. Morrill, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6031-6034; b) C. Morrill, T. W. Funk, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7733-7736.



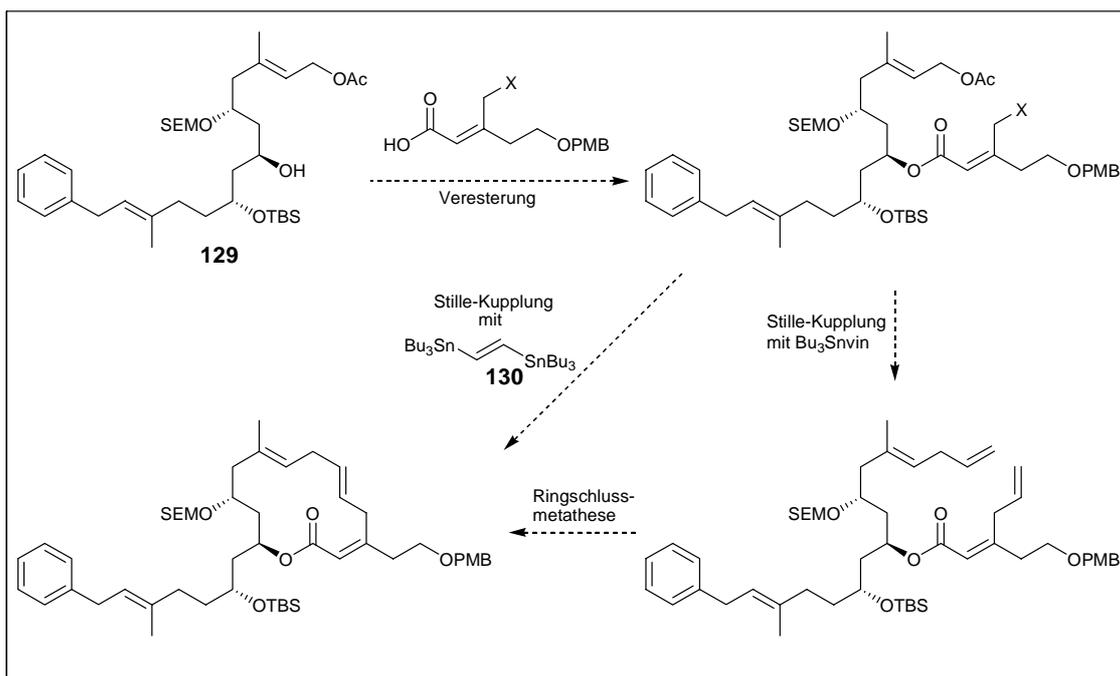
Schema 60 Kreuzmetathese mit Tributylvinylstannan **128**

Die Kreuzmetathese gelingt mit dem Vinylstannan **128** aufgrund der elektronischen Eigenschaften des Alkens jedoch nicht, so dass als Alternative die Hydrometallierung eines Alkins (Kapitel 3.2.6) untersucht wird.

3.2.5 Synthese eines alternativen Carbonsäurebausteins

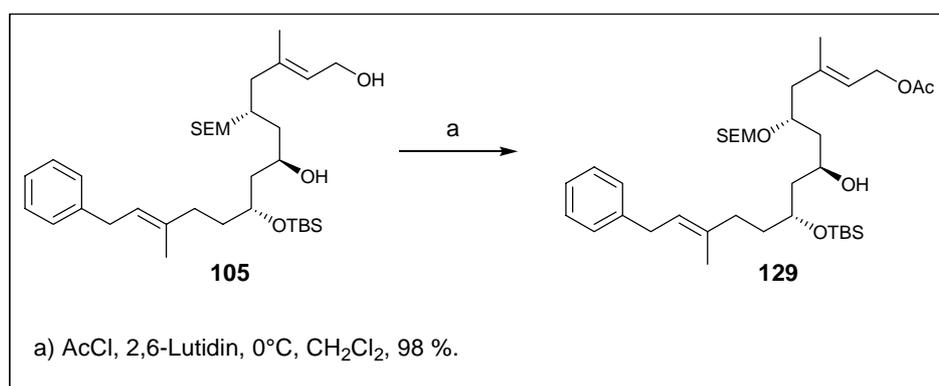
Die neue Synthese basiert auf einem modifizierten Carbonsäurebaustein, indem die zweite Doppelbindung erst nach der Veresterung installiert wird und somit eine Isomerisierung der Doppelbindung bei der Veresterung verhindert wird. Im Anschluss kann entweder durch eine Stille-Kupplung mit Tributylvinylstannan und anschließender Ringschlussmetathese in zwei Stufen oder direkt in einer Stufe durch Stille-Kupplung mit dem Vinylstannan **130** der Makrocyclus geschlossen werden.^[105]

¹⁰⁵ a) K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, A. D. Piscopio, N. Minowa, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419-4420; b) K. C. Nicolaou, A. D. Piscopio, P. Bertinato, T. K. Chakraborty, N. Minowa, K. Koide, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318-333; c) C. E. Masse, M. Yang, J. Solomon, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4123-4134.



Schema 61 Synthesepfad mit der alternativen Carbonsäure

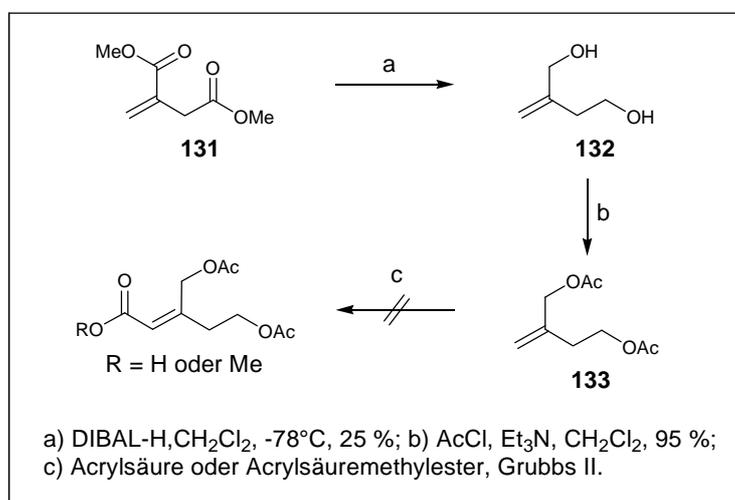
Das Allylacetat **129** erhält man durch Schützen des Allylalkohols **105** mit Essigsäurechlorid in Dichlormethan. Die anspruchsvolle Base und die höhere Nucleophilie des Allylalkohols im Vergleich zum sekundären Alkohol erlauben die Monoschutzung. Man erhält das Produkt in 98 % Ausbeute.



Schema 62 Darstellung des Allylacetats **129**

Die Synthese der Carbonsäure wird zunächst über eine 3-Stufensequenz, ausgehend von dem Itaconsäuredimethylester **131**, erprobt. Zunächst wird der Dimethylester **131** mit Diisobutylaluminiumhydrid zu dem Diol **132** reduziert. Die nur geringe Ausbeute ist der hohen Flüchtigkeit der Verbindung zuzuschreiben. Im nächsten Schritt werden die beiden freien Hydroxygruppen mit Acetylchlorid geschützt, wobei das Diacetat **133** in

95 % Ausbeute erhalten wird. Obwohl beide Alkohole identisch geschützt sind, sollten sie sich durch die spätere Stille-Kupplung leicht differenzieren lassen, da bei der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung nur das allylische Acetat reagiert. Durch die Weiterentwicklung der Metathesekatalysatoren von Grubbs-I- zum Grubbs-II-Präkatalysator ist es möglich geworden, Acrylsäure und deren Ester als Substrate für die Kreuzmetathese zu verwenden, um so sogar trisubstituierte Doppelbindungen aufzubauen.^[106] Die Metathese des Allylacetats **133** mit Acrylsäure oder Acrylsäuremethylester liefert in Dichlormethan, Toluol oder ohne Lösungsmittel jedoch kein Produkt.

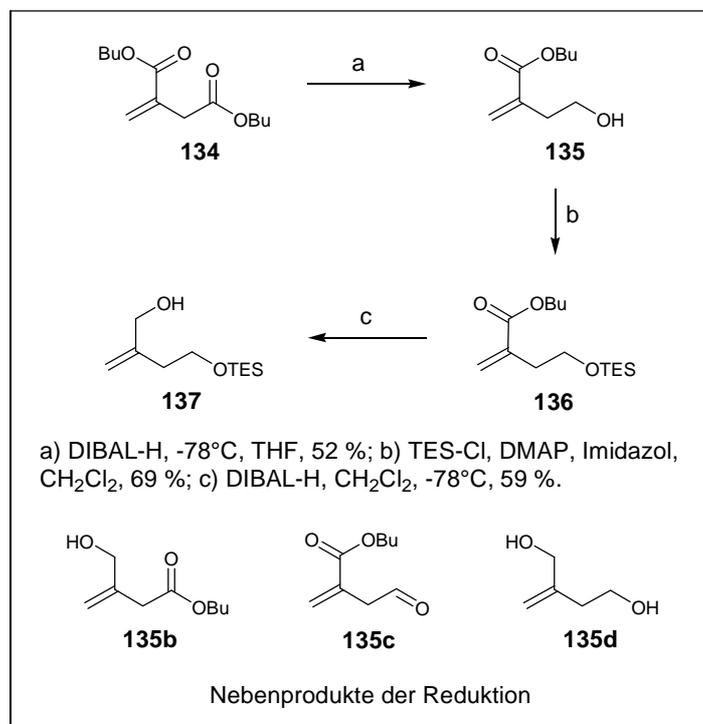


Schema 63 Versuchte Synthese der Carbonsäuren über Kreuzmetathese

Da selbst bei Produktbildung durch die Kreuzmetathese nur eine schlechte *E/Z*-Selektivität zu erwarten wäre, wird die Synthese so umgestellt, das die Ringschlußmetathese zum 5-Ringlacton die gewünschte *Z*-Doppelbindung aufbaubar macht. Da für diese Synthesesequenz die beiden Hydroxygruppen differenziert werden müssen, wird ausgehend vom Itaconsäuredibutylester (**134**) der ungesättigte Ester zum Alkohol **135** reduziert. Da diese Reaktion als Nebenprodukte den Allylalkohol **133b**, den Aldehyd **133c** und das Diol **133d** liefert, beträgt die Ausbeute lediglich 52 %. Die anschließende Schützung unter Standardbedingungen liefert den Triethylsilylgeschützten Alkohol **136** in 69 % Ausbeute. Die Reduktion mit

¹⁰⁶ a) T.L. Choi, C.W. Lee, A.K. Chatterjee, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10417-10418;
b) A.K. Chatterjee, D.P. Sanders, R.H. Grubbs, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1939-1942.

Diisobutylaluminiumhydrid erhält man schließlich den Allylkohol **137** in 59 % Ausbeute.



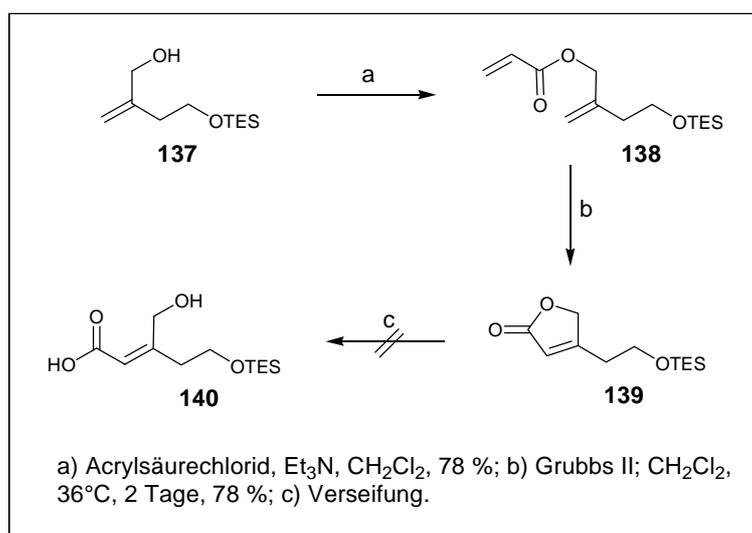
Schema 64 Synthese des Allylkohols **137**

Der Allylkohol **137** wird in Anwesenheit von Acrylsäurechlorid und Triethylamin in 78 % Ausbeute in den entsprechenden Ester **138** überführt. Während die in Schema 63 beschriebene Kreuzmetathese kein Produkt liefert, erhält man mit dem Grubbs-II-Katalysator das gewünschte Lacton in 78 % Ausbeute.^[107] Dabei liefert die Metathese sowohl in Toluol, als auch in Dichlormethan das gewünschte Produkt, jedoch lässt sich aufgrund der Flüchtigkeit der Verbindung **139** das Dichlormethan leichter entfernen. In der Literatur ist bereits beschrieben, dass die Verseifung von α,β -ungesättigten γ -Lactonen zu komplexen Produktgemischen führt.^[108] Dabei können die Verseifungsprodukte mit sich selber in einer Michael-Addition oder durch Umlagerungsreaktionen zu verschiedenen Zersetzungsprodukten führen. Leichte

¹⁰⁷ a) A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, H. J. Schanz, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204-2207; b) G. Hughes, M. Kimura, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11253-11258.

¹⁰⁸ a) W.D. Paist, E.R. Blout, F.C. Uhle, R.C. Elderfield, *J. Org. Chem.* **1941**, *6*, 273-288; b) J.J. Bourguignon, A. Schoenfelder, M. Schmitt, C.G. Wermuth, V. Hechler, B. Charlier, M. Maitre, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 893-897.

Ansäuerung, wie z.B. bei der wässrigen Aufarbeitung, kann dabei wieder zur Lactonisierung der γ -Hydroxycarbonsäure führen.^[108a] Es werden verschiedene Verseifungsmethoden unter basischen Bedingungen versucht, die jedoch alle zu Zersetzungsprodukten führen. Dabei werden Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid sowie das mildere Bariumhydroxid in einem Wasser/Methanol/THF-Gemisch verwendet. Unter nicht-wässrigen Bedingungen mit Kaliumtrimethylsilanolat^[109] in THF findet ebenfalls nur Zersetzung statt.



Schema 65 versuchte Synthese der Carbonsäure **140**

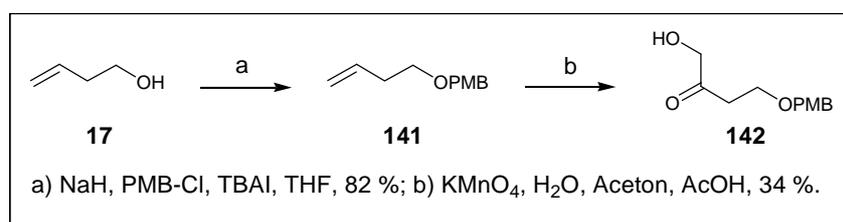
Für die Synthese des Carbonsäurebausteins muss deshalb ein Zugang gefunden werden, bei dem die Hydroxygruppen bereits geschützt oder maskiert (z.B. als Chlorid) vorliegen und der α,β -ungesättigte Ester erst zu einem späteren Zeitpunkt eingeführt wird. Eine solche Möglichkeit ergibt sich durch eine Wittig-Reaktion oder einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion am Ende der Synthese.

Hierfür wird zunächst 3-Butenol (**17**) mit *p*-Methoxybenzylchlorid geschützt. Die anschließende Ketohydroxylierung der Doppelbindung mit Kaliumpermanganat unter aciden Bedingungen liefert das α -Hydroxyketon **142** in 34 % Ausbeute.^[110] Sowohl das Edukt als auch Anisaldehyd, was auf die Oxidation des PMB-Alkohols hinweist, lassen sich isolieren. Die niedrige Ausbeute ist somit auf die Entschützung des Alkohols zurückzuführen und eine glücklichere Schutzgruppenwahl sollte hier vernünftige

¹⁰⁹ E. D. Laganis, B. L. Chenard, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5831-5834.

¹¹⁰ C. Bonini, L. Chiummiento, M. Pullez, G. Solladie, F. Colobert, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5015-5022.

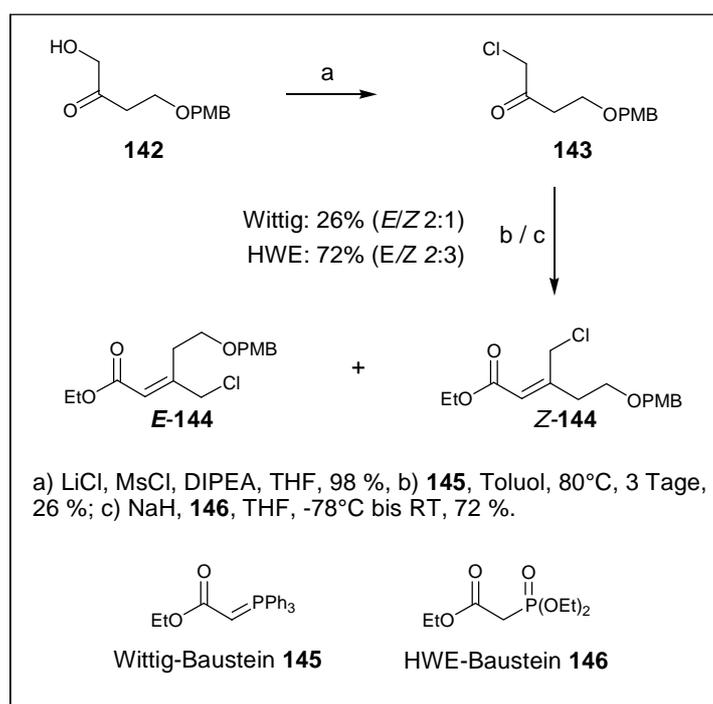
Ausbeuten liefern.



Schema 66 Darstellung von Hydroxyketon **142**

Der Alkohol **142** lässt sich mit Lithiumchlorid, Methansulfonylchlorid und Diisopropylethylamin in 98 % Ausbeute in das entsprechende Chlorid **143** überführen. Während Aldehyde meist gute Selektivitäten in Wittig- bzw. Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion liefern, werden mit Ketonen meist nur mäßige *E/Z*-Selektivitäten erreicht. Die Wittig-Reaktion mit Baustein **145** liefert dementsprechend in nur 26 % Ausbeute ein 2:1-Gemisch zu Gunsten des unerwünschten *E*-Produkts. Die wesentlich nucleophileren Phosphonat-stabilisierten Carbanionen der HWE-Reaktion^[111] erlauben es, unter mildereren Bedingungen bei tieferen Temperaturen zu arbeiten und das Produkt **144** in 72 % Ausbeute als nichttrennbares *E/Z*-Gemisch, diesmal in einem 2:3-Verhältnis zu Gunsten des gewünschten *Z*-Isomers, zu erhalten.

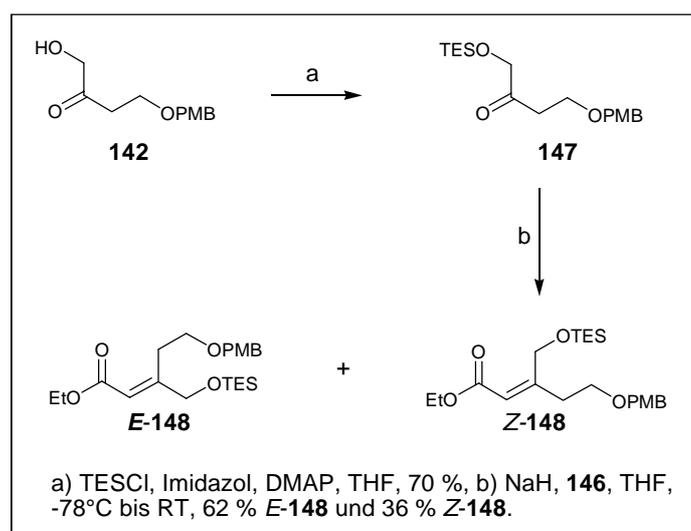
¹¹¹ R. Klopsch, A. D. Schluter, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10491-10496.



Schema 67 Wittig- und HWE-Reaktion von Verbindung **143**

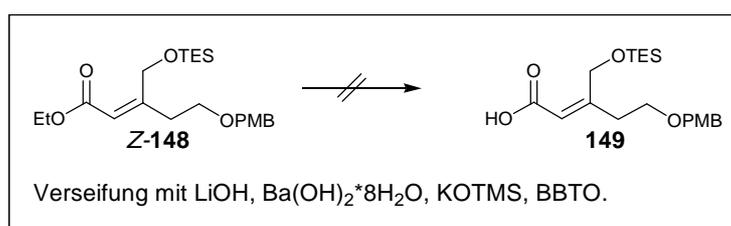
Die Verseifung des Esters zur freien Säure gelingt jedoch nicht. Dies ist wenig erstaunlich, da im Prinzip dieselben Nebenreaktionen, wie bei der Verseifung des Lactons **139** in Schema 65 beschrieben, stattfinden können.^[108] Unter wässrig-basischen Bedingungen entsteht zwar vermutlich zunächst das Carboxylat, welches aber spätestens bei der Aufarbeitung zum Lacton cyclisiert. Als weitere Nebenreaktion finden die Entschützung der PMB-Gruppe und die Hydrolyse des Allylchlorids zum Allylalkohol statt. Sollte vor der Verseifung des Esters der Allylalkohol entstehen, so kann auch dieser zum Lacton cyclisieren. Es entstehen meist noch weitere polarere Nebenprodukte, die aber nicht weiter analysiert wurden.

Da das Allylchlorid für die Verseifung zu instabil ist, wird die Synthese mit dem geschützten Alkohol erneut durchgeführt. Als Schutzgruppe wird die Triethylsilylgruppe verwendet, da sie sich später auch in Gegenwart der sekundären TBS-geschützten Hydroxygruppe entfernen lässt. Ausgehend vom Allylalkohol **142** wird mit Triethylsilylchlorid in 70 % Ausbeute Keton **147** erhalten. Die anschließende Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion liefert 62 % des *E*-Isomers **E-148** und 36 % des *Z*-Isomers **Z-149**. Zwar ist das *E/Z*-Verhältnis zum Chlorderivat schlechter, dafür ist die Gesamtausbeute von 98 % aber wesentlich höher und die beiden Doppelbindungsisomere lassen sich säulenchromatographisch trennen.



Schema 68 Darstellung von Verbindung **148**

Unter basischen Bedingungen mit Lithiumhydroxid, Bariumhydroxid und Kaliumtrimethylsilanolat ist die Triethylsilylschutzgruppe ebenfalls zu instabil und die bereits bekannten Nebenreaktionen führen zur Zersetzung der Verbindung **148**.^[108] Unter neutralen Bedingungen mit Bis(tributylzinn)oxid (BBTO)^[112] werden erhöhte Temperaturen von 80°C benötigt und erst bei der wässrigen Aufarbeitung wird die Säure protoniert. Unter den Reaktionsbedingungen scheint das Verseifungsprodukt laut DC-Analyse stabil zu sein, bei der wässrigen Aufarbeitung findet jedoch erneut Zersetzung statt.

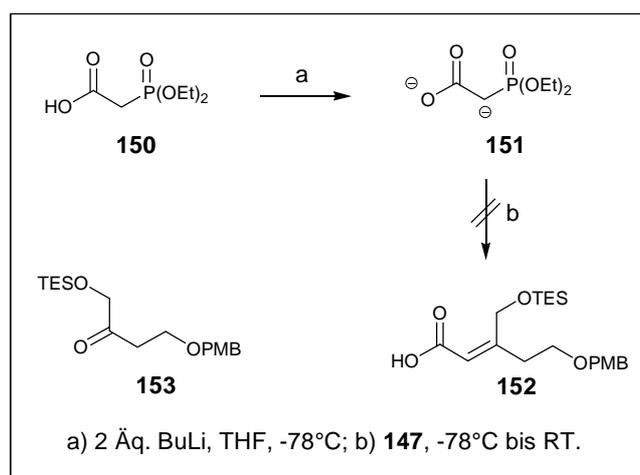


Schema 69 Verseifung von Verbindung **148**

Da sich die Entschützung des Esters als problematisch herausstellt, wird die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit zwei weiteren HWE-Bausteinen erprobt, die eine Entschützung der Carbonsäure überflüssig machen. Die erste Möglichkeit ist die Verwendung der freien Säure als HWE-Baustein. Dieser wird mit *n*-Butyllithium doppelt deprotoniert und dann in der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit dem

¹¹² C. J. Salomon, E. G. Mata, O. A. Mascaretti, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7259-7266.

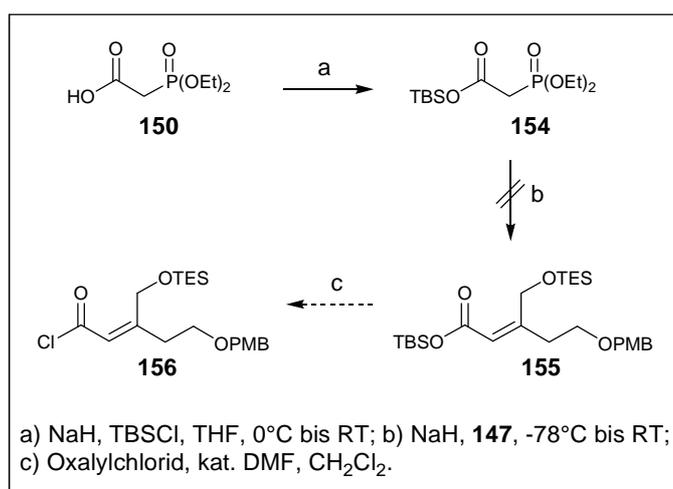
Keton eingesetzt. Während die Reaktion mit Aldehyden literaturbekannt ist, wurden Ketone als Substrate jedoch bisher nicht verwendet. Die Umsetzung des doppelt deprotonierten HWE-Bausteins mit dem Keton **147** führt zu keinem Umsatz und das Edukt kann reisoliert werden. Da das doppelt deprotonierte Carbanion **151** aber sehr wahrscheinlich mit einem Keton reagieren sollte, legt das Ergebnis die Vermutung nahe, dass die zweite Deprotonierung erst gar nicht stattgefunden hat.



Schema 70 HWE mit Dianion **151**

Eine weitere Möglichkeit ist die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit silylgeschützten HWE-Bausteinen. Die Silylgruppen lassen sich dann durch wässrige Aufarbeitung, bzw. bei stabileren Silylgruppen unter leicht sauren Bedingungen entfernen. Die elegantere Methode ist jedoch die direkte Umwandlung in das Säurechlorid unter quasi neutralen Bedingungen.^[113] Das Säurechlorid könnte dann direkt für die Veresterung mit dem Alkohol **129** verwendet werden.

¹¹³ A. Wissner, C. V. Grudzinskas, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3972-3974.



Schema 71 HWE mit TBS-geschützter Säure **154**

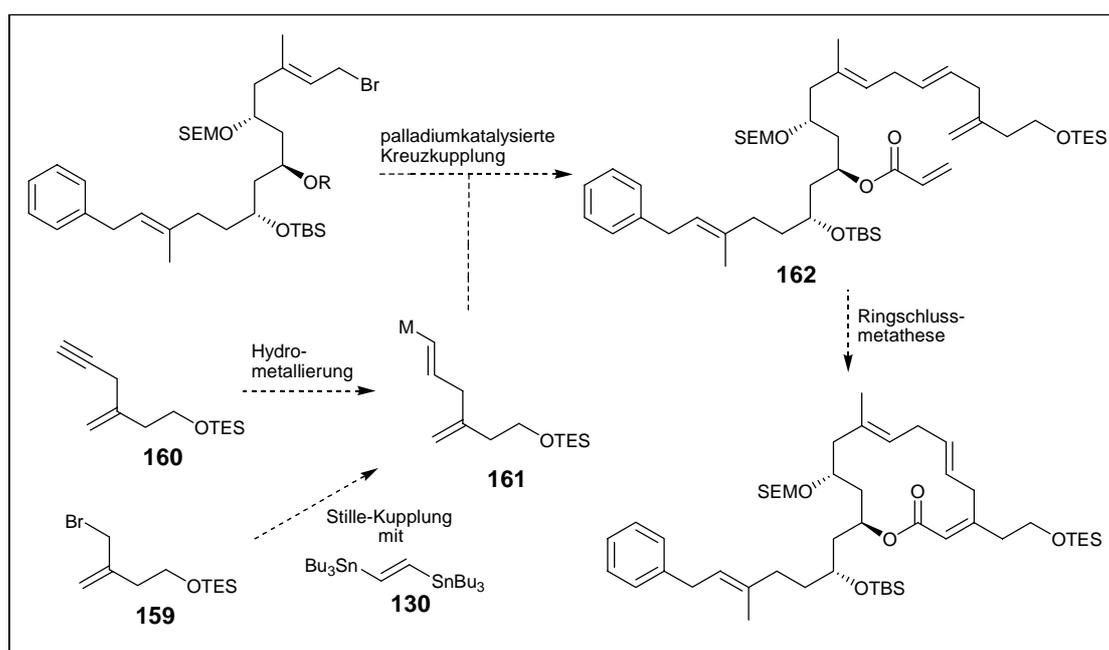
Der Silyl-geschützte HWE-Baustein wird meist durch eine Michaelis-Arbuzov-Reaktion aufgebaut, kann aber auch durch die direkte Schützung mit Silylchlorid hergestellt werden.^[114] Die anschließende Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion liefert kein Produkt und das Keton kann reisoliert werden. Während die Deprotonierung wahrscheinlich gelang (H₂-Entwicklung), scheint hier der sterische Anspruch durch die zusätzliche TBS-Gruppe zu groß zu sein, um mit Ketonen zu reagieren. Die Reaktion von Silyl-geschützten HWE-Bausteinen mit Aldehyden ist jedoch literaturbekannt.

3.2.6 Palladiumkatalysierte Kreuzkupplung der Fragmente

Der neue Synthesepfad sieht die Hydrometallierung (z.B. Hydrostannylierung^[115], Hydrozirkonierung) des Alkins **160** mit anschließender Palladium-katalysierter Kreuzkupplung zum 1,4,7-Trien **162** vor. Als Alternative kann das Allylbromid **159** in einer ersten Kreuzkupplung mit dem Vinylstannan **130** in das Vinylstannan **161** überführt werden. Das Makrolacton kann dann durch Ringschlußmetathese des Acrylesters mit der 1,1-disubstituierten Doppelbindung gebildet werden. Die Oxidations-/ Entschütungssequenz sollte dann die Synthese der Ripostatine A & B abschließen.

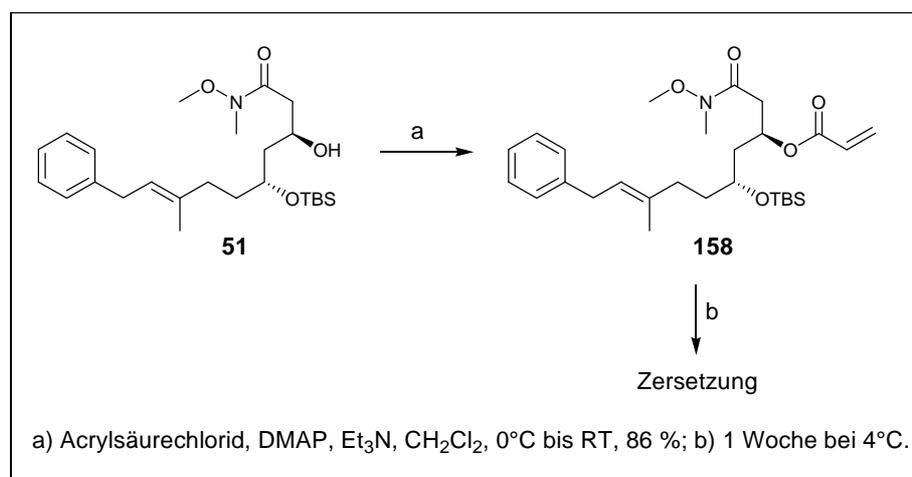
¹¹⁴ D. Y. Kim, M. S. Kong, K. S. Lee, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1361-1363.

¹¹⁵ N. D. Smith, J. Mancuso, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3257-3282.



Schema 72 Synthesepfad mit Hydrometallierung und Palladium-katalysierter Kreuzkupplung

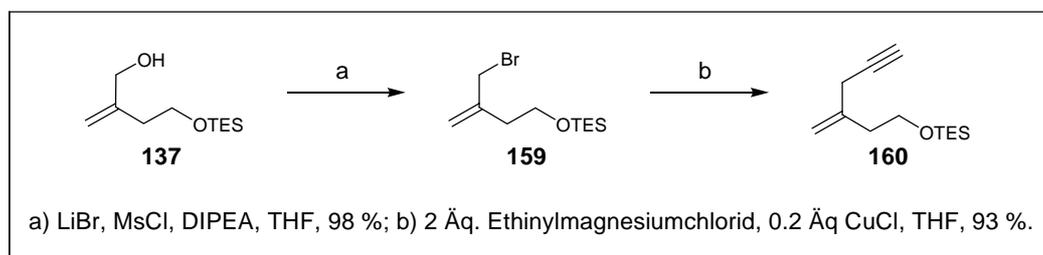
Idealerweise sollte die Synthese mit der Acryloyl- anstelle der Pivaloylgruppe durchgeführt werden, um so auf eine weitere Schutzgruppe verzichten zu können. Dazu wird der Alkohol **51** mit Acrylsäurechlorid in 86 % Ausbeute als Acrylester geschützt. Dieser zersetzt sich aber innerhalb von einer Woche bei 0°C vollständig unter Verlust der Doppelbindungsprotonen des Acryloyls, was ihn in einer Synthese über mehrere Stufen als unbrauchbar erscheinen lässt. Somit muss der Acrylester erst am Ende der Synthese direkt vor der Ringschlussmetathese installiert werden.



Schema 73 Darstellung des Acrylesters **158**

Das Alkin **160** wird ausgehend vom Allylalkohol **137** in zwei Stufen synthetisiert.

Dafür wird zunächst mit Lithiumbromid und Methansulfonylchlorid das Allylbromid **159** (93 % Ausbeute) hergestellt, welches anschließend mit dem Ethynylcuprat in das Alkin **160** überführt wird.^[116]



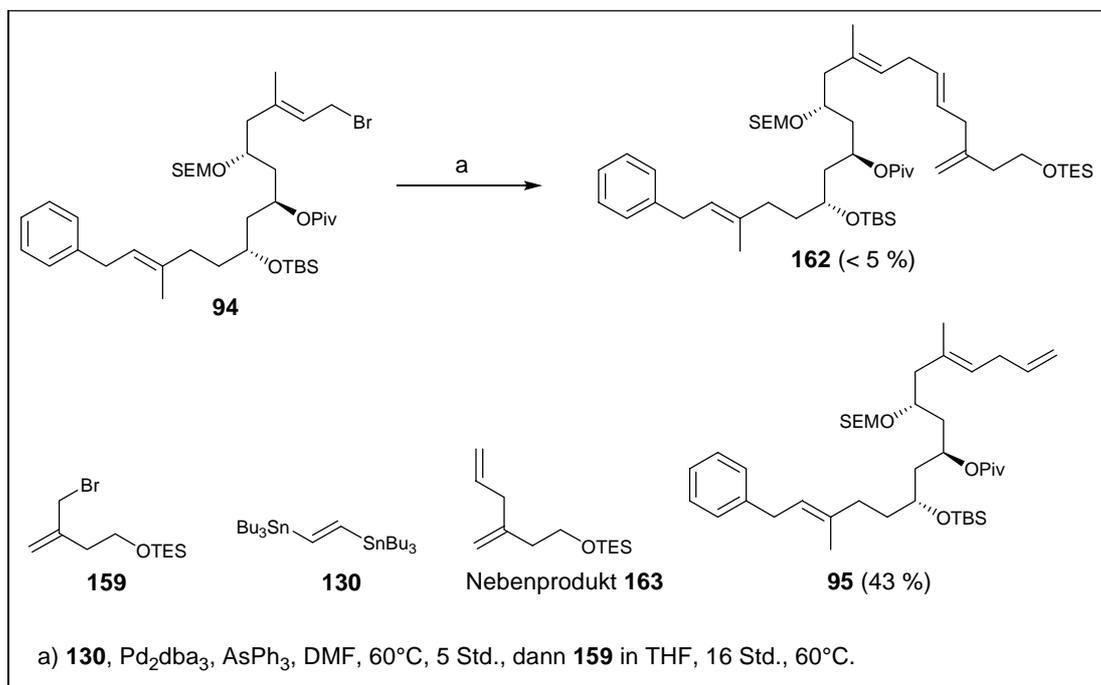
Schema 74 Darstellung des Alkins **160**

Die doppelte Stille-Kupplung mit dem Vinylstannan **130** wurde schon in verschiedenen Totalsynthesen für die Cyclisierung mit zwei Vinylhalogeniden verwendet.^[105] Eine Kreuzkupplung mit zwei Allylhalogeniden findet man in der Literatur jedoch nicht, stellt aber einen entscheidenden mechanistischen Unterschied dar. Während in der Stille-Kupplung mit Vinylhalogeniden die Transmetallierung meist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, so ist dies bei Allylhalogeniden die reduktive Eliminierung, was der hohen Stabilität der Palladiumallylkomplexe zuzuschreiben ist. Für diese Reaktion werden die Bedingungen der oben bereits beschriebenen Stille-Reaktionen übernommen. Als Katalysator wird Pd₂dba₃ mit Triphenylarsan in DMF/THF verwendet. Das Allylbromid **94** wird zunächst mit zwei Äquivalenten des Vinylstannans umgesetzt, bevor ein großer Überschuss des zweiten Allylbromids **159** (6 Äquivalente) zugegeben wird. Die Hauptprodukte dieser Reaktion sind jedoch die protodestannylierten Produkte der Monokupplung (Verbindung **95** und Verbindung **163**). Das gewünschte Produkt wird zwar gebildet, lässt sich aber nur massenspektrometrisch nachweisen. Die Protodestannylierung lässt sich auch durch den Zusatz von Base (DIPEA) nicht zurückdrängen. Da erhöhte Temperaturen die Protodestannylierung fördern, wurde die Reaktion bei Raumtemperatur und nur in THF durchgeführt.^[117] Dies führt jedoch ebenfalls nicht zu der gewünschten Produktbildung, da die Reaktion offensichtlich zu langsam verläuft und die Allylbromide zum Teil sogar reisoliert werden können. Die Transmetallierung des Vinylstannans mit Butyllithium

¹¹⁶ R. Gleiter, R. Merger, B. Nuber, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8921-8927.

¹¹⁷ A. B. Smith III, G. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3935-3948.

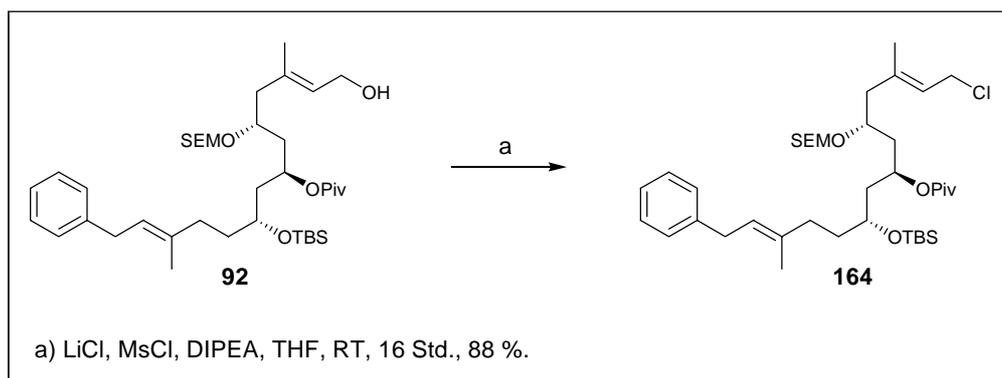
und Zink-(II)-chlorid zu dem wesentlich reaktiveren Vinylzinkorganyl wurde nicht versucht, könnte aber bei der ersten Kreuzkupplung von Vorteil sein.^[118]



Scheme 75 Stille-Kupplung mit dem Vinyldestannan **130**

Da Spuren von Wasser als Verunreinigungen zu der Hydrolyse der Allylbromide führen kann und dies zum Teil für die Protodestannylierung verantwortlich sein kann, wird ebenfalls das stabilere Allylchlorid **164** für weitere Kupplungsversuche hergestellt. Der Allylalkohol **92** lässt sich unter Standardbedingungen in 88 % Ausbeute in das Allylchlorid **164** überführen. Die Reaktivität von Allylchloriden ist zwar geringer als die von Allylbromiden, sollte jedoch aufgrund der hohen Reaktivität in Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen kein Problem darstellen.

¹¹⁸ P. M. Pihko, A. M. P. Koskinen, *Synlett* **1999**, 1966-1968.

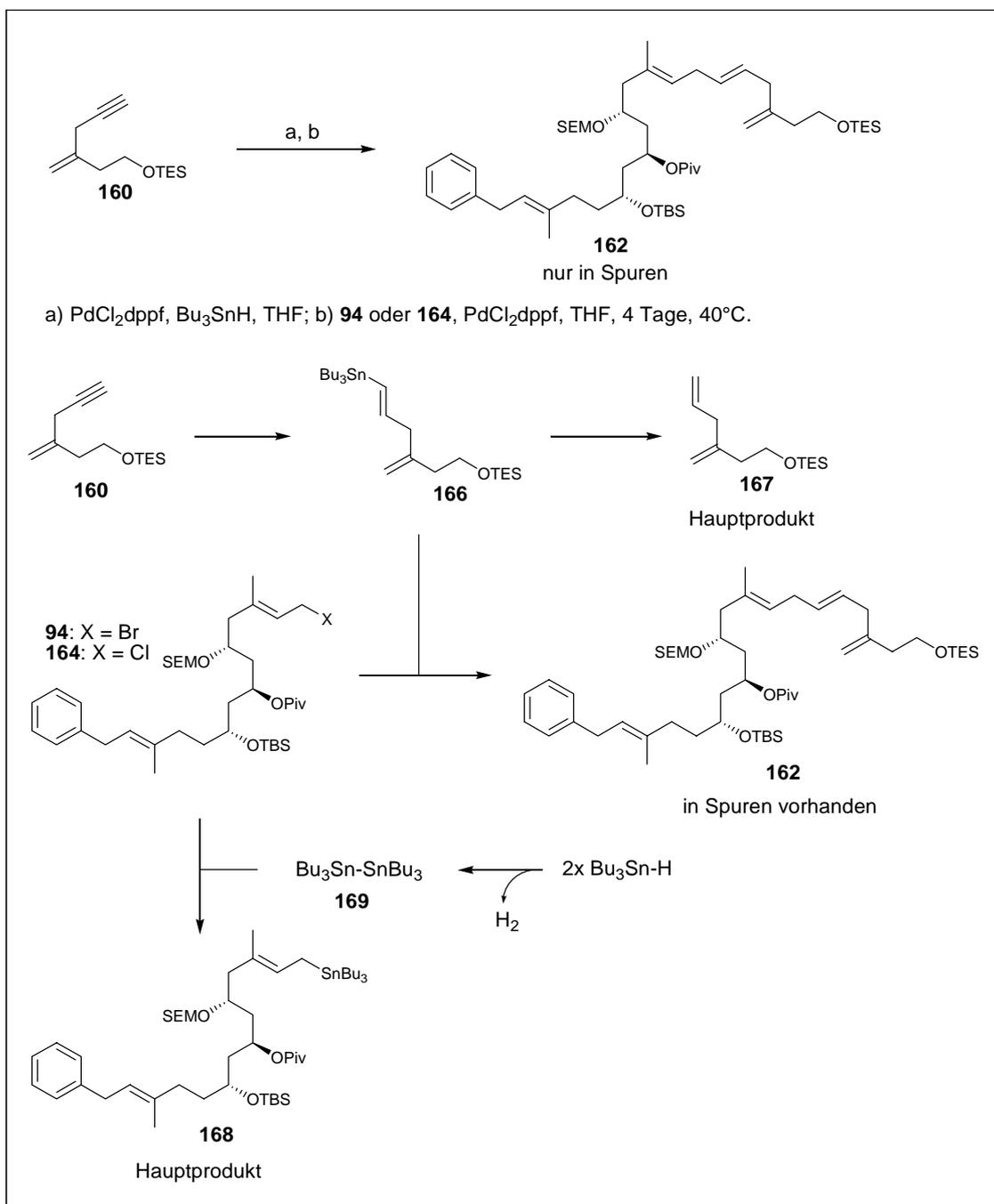


Schema 76 Darstellung des Allylchlorids **164**

Eine Alternative zu der doppelten Stille-Kupplung ist die Hydrostannylierung^[115] von Alkin **160** und anschließende Stille-Kupplung des Vinylstannans **166** mit dem Allylbromid **94**. Für die Hydrostannylierung des Alkins mit Tributylzinnhydrid kommen verschiedene Katalysatoren in Frage. Es wurden Pd(PPh₃)₂Cl₂ und PdCl₂dppf erfolgreich verwendet, jedoch sollte der zweite Katalysator in der anschließenden Stille-Kupplung von Vorteil sein. Als Lösungsmittel für die Hydrostannylierung mit Pd(PPh₃)₂Cl₂ kommen Dichlormethan und THF in Frage, wobei die Reaktionsgeschwindigkeit in THF etwas größer ist. Das dabei entstehende Vinylstannan **166** lässt sich aufgrund seiner geringen Polarität jedoch nicht von den übrigen zinnhaltigen Nebenprodukten befreien und liegt als Gemisch der beiden Regioisomere vor, wie es für Alkylalkine ohne sterische Hinderung in der propargylichen Position von *Guibe et al.* beschrieben wurde.^[119] Das falsche Regioisomer sollte in der anschließenden Stille-Kupplung jedoch wesentlich langsamer reagieren und deshalb kein Problem darstellen. Da die Reinigung des Vinylstannans **166** nicht möglich ist, wird das Vinylstannan **166** direkt unter Palladiumkatalyse (Pd₂dba₃ + AsPh₃) in einer Stille-Reaktion mit dem Allylbromid **94** umgesetzt. Alternativ lassen sich auch beide Stufen direkt mit PdCl₂dppf ohne weitere Aufarbeitung des Vinylstannans durchführen. Das gewünschte Produkt entsteht zwar ebenfalls in Spuren, lässt sich aber nur massenspektrometrisch nachweisen. Als Hauptprodukt entsteht das Allylstannan **168**, welches durch Stille-Kupplung des Allylbromids **94** mit dem Hexabutyldistannan **169** entsteht. Dieses Nebenprodukt entsteht bei der Hydrostannylierung durch

¹¹⁹ H. X. Zhang, F. Guibe, G. Balavoine, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857-1867.

Homokupplung des Tributylzinnhydrids unter Abspaltung von Wasserstoff.^[119,120]



Schema 77 Hydrostannylierung mit anschließender Stille-Kupplung

Dass die Hydrostannylierung des Alkins **160** vermutlich trotzdem funktioniert hat, zeigt die Isolierung des 1,4-Diens **167**, welches durch Protodestannylierung des

¹²⁰ O. Dangles, F. Guibe, G. Balavoine, S. Lavielle, A. Marquet, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4984-4993.

Vinylstannans **166** entsteht. Die Stille-Kupplung des Hexamethyldistannans **169** scheint also der Reaktion mit dem Vinylstannan **166** aus kinetischer Sicht bevorzugt zu sein. Wird das Allylchlorid anstelle des Allylbromids eingesetzt, so erhält man als Hauptprodukt ebenfalls das Allylstannan **168**.

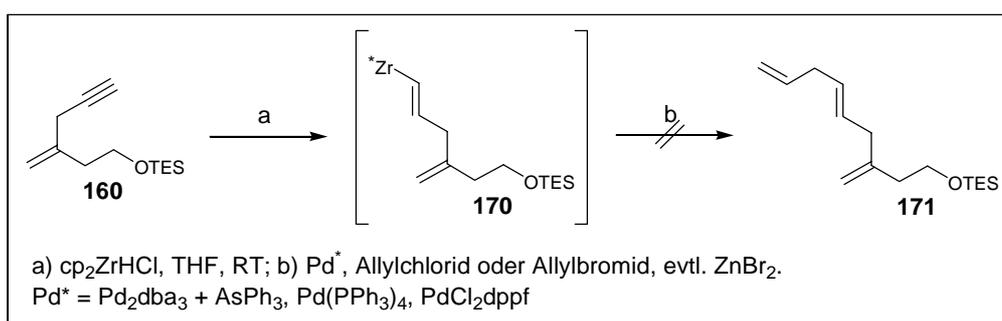
Da sich die Nebenreaktion bei der Hydrostannylierung nicht unterdrücken lässt und die Nebenprodukte nicht abgetrennt werden können wird als Alternative die Hydrozirkonierung mit dem Schwartz-Reagenz und anschließende Kreuzkupplung untersucht.^[121] Die reaktiveren Zirkoniumorganyle können in Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen gegenüber den analogen Vinylstannanen Vorteile bringen, wie die Totalsynthese von Papulacandin C von *Barrett et al.* zeigt.^[122] Die wesentlich reaktiveren Zirkoniumorganyle lassen sich im Gegensatz zu den Stannanen nicht isolieren und werden direkt weiter eingesetzt. In den Testreaktionen werden Allylchloride und Allylbromide als Elektrophile verwendet. Die Hydrozirkonierung liefert das Zirkoniumorganyl **170**, was durch DC-Kontrolle beobachtet werden kann und durch Isolierung des terminalen Alkens **167** bei hydrolytischer Aufarbeitung indirekt nachgewiesen wird. Die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit Allylchlorid oder Allylbromid findet jedoch unter Verwendung von Pd₂dba₃ + AsPh₃, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂dppf als Katalysatoren nicht statt. Die Transmetallierung zu den reaktiveren Zinkorganyle^[123] mit Zink-(II)-bromid führt ebenso wenig wie höhere Reaktionstemperaturen (60 °C) zu einem verbesserten Ergebnis. Die Transmetallierung auf Indium, welches etwa in der Reaktivität mit den Zinkorganyle gleichzusetzen ist, wurde bisher noch nicht versucht.^[124]

¹²¹ Y. Hayasi, M. Riediker, J. S. Temple, J. Schwartz, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2629-2632.

¹²² A. G. M. Barrett, M. Pena, J. A. Willardsen, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1082-1100.

¹²³ Vergleich verschiedener Vinylmetallorganyle in der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung: M. W. Hutzinger, A. C. Oehlschlager, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4595-4601.

¹²⁴ I. Perez, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4155-4160.

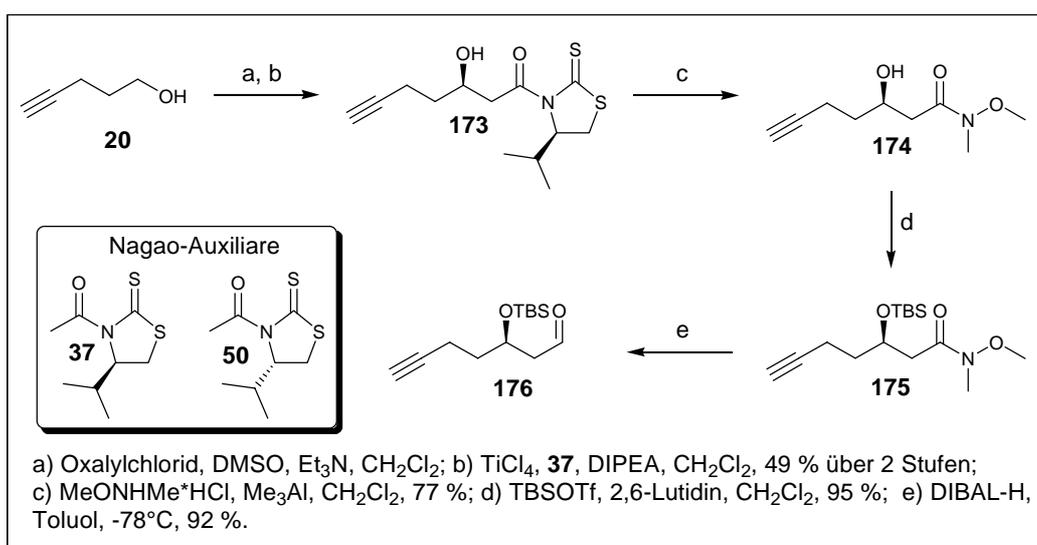


Schema 78 Hydrozirkonierung mit anschließender Negishi-Kupplung

3.3 Synthese des Alkins 181

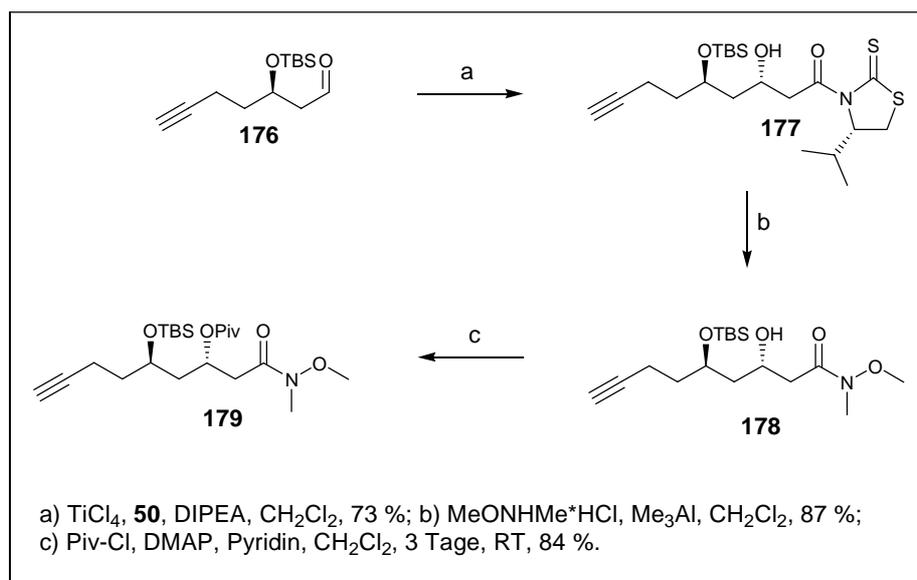
Die späte Einführung des aromatischen Systems soll einen flexiblen Zugang zu verschiedenen Derivaten des Ripostatins ermöglichen. Um dies zu gewährleisten, wird die bereits bekannte Syntheseroute mit dem intakten Alkin durchgeführt. So können dann am Ende der Synthese durch Carbaluminierung und anschließender Negishi-Kupplung verschiedene aromatische Systeme eingeführt werden.

Die Synthese beginnt mit dem 4-Pentanol (**20**), welches durch Swern-Oxidation in den Aldehyd überführt wird. Die anschließende Nagao-Aldolreaktion liefert dann Verbindung **173** in 49 % Ausbeute über zwei Stufen. Die nur mäßige Ausbeute ist wohl der Flüchtigkeit des Aldehyds zuzuschreiben. In der folgenden 3-Stufensequenz wird das Nagao-Auxiliar in das Weinrebamid **174** überführt, der Alkohol als *tert*-Butyldimethylsilylether geschützt und zum Schluss das Weinrebamid zum Aldehyd **176** reduziert. Diese Sequenz lässt sich um eine Stufe verkürzen, da sich das Nagao-Auxiliar direkt zum Aldehyd reduzieren lässt. Dies wurde jedoch an dieser Stelle nicht versucht, sollte aber keine Probleme bereiten, wie die Synthese des TMS-Alkins (Kapitel 3.6) zeigt.



Schema 79 Darstellung des Aldehyds **176**

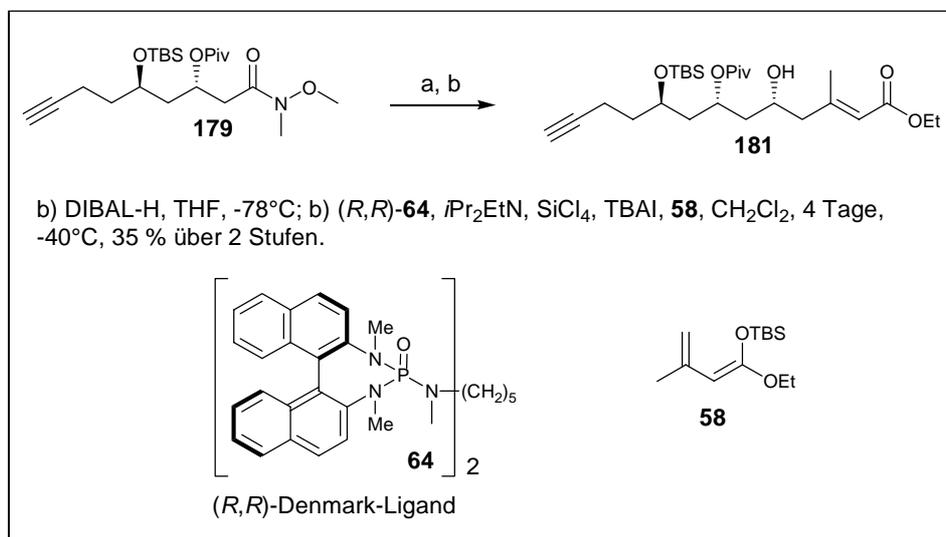
Die zweite Nagao-Aldolreaktion mit dem Auxiliar **50** liefert dann Verbindung **177** in 73 % Ausbeute. Die Ausbeuten der ersten beiden Aldolreaktionen lassen sich durch Verwendung von Zinn-(II)-triflat als Lewis-Säure verbessern. Dies ist hier aber nicht untersucht worden, da zunächst die prinzipielle Durchführbarkeit der Synthese anstelle von optimierten Ausbeuten gezeigt werden soll. Im Anschluss wird die Verbindung **177** in 87 % Ausbeute in das Weinrebamid **178** überführt und der Alkohol in 84 % Ausbeute als Pivalylester geschützt.



Schema 80 Darstellung des Weinrebamids **179**

Zuletzt wird das Weinrebamid **179** zum Aldehyd **180** reduziert und ohne weitere

Reinigung in der Denmark-Aldolreaktion mit dem (*R,R*)-Liganden umgesetzt. Man erhält das Aldolprodukt **181** in 35 % Ausbeute. Das andere Diastereomer lässt sich im ¹H-NMR-Spektrum nicht erkennen, was auf ein Diastereomerenverhältnis von größer 95:5 hinweist.

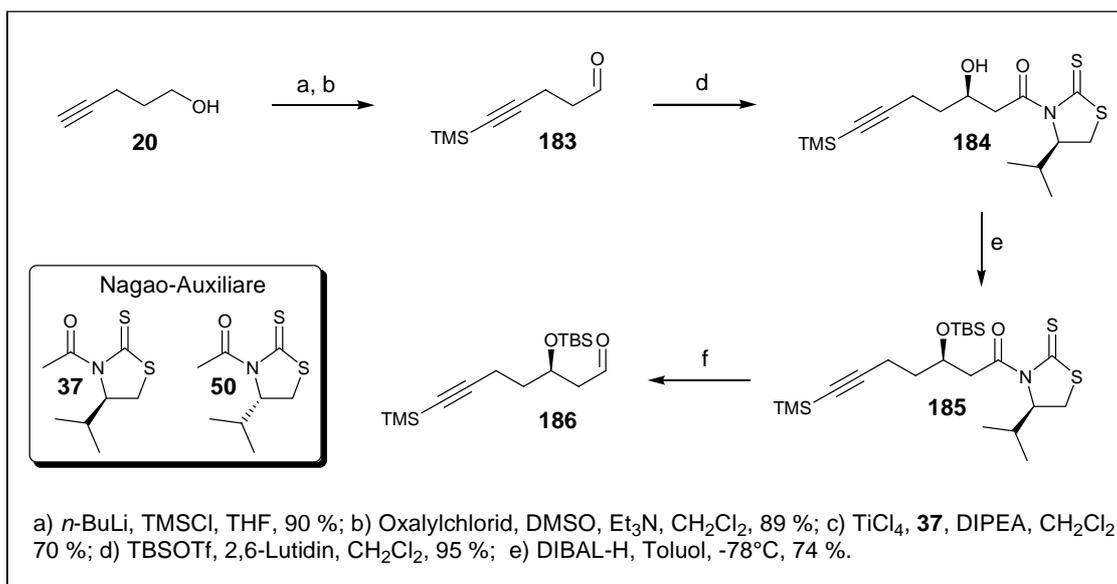


Schema 81 Darstellung der Verbindung **181**

Somit ist gezeigt, dass die Synthese mit dem ungeschützten Alkin prinzipiell möglich ist. Weitere Studien dazu können unternommen werden, wenn der folgende Syntheseweg feststeht.

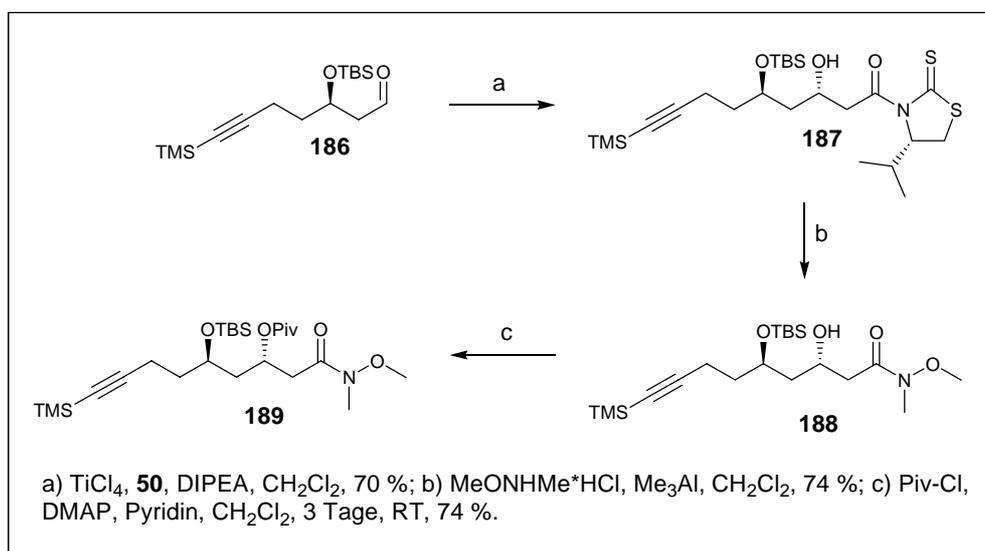
3.4 Synthese des TMS-Alkins 191

Als weitere Studie zur Synthese von Derivaten der Ripostatine wird die Synthesesequenz mit dem Trimethylsilyl-geschützten Alkin durchgeführt, um festzustellen, ob sich Vorteile gegenüber dem freien Alkin ergeben. Dafür wird zunächst das Alkin silyliert. Hierfür wird *n*-Buthyllithium als Base verwendet und das deprotonierte 4-Pentanol (**20**) mit Trimethylsilylchlorid umgesetzt. Der dabei ebenfalls geschützte Alkohol wird durch saure Aufarbeitung mit 3M Salzsäure wieder deblockiert. Der nun freie Alkohol wird unter Swern-Bedingungen in den Aldehyd **183** oxidiert. Die anschließende Nagao-Aldolreaktion liefert die diastereomerenreine Verbindung **184** in 70 % Ausbeute. Die folgende 2-Stufensequenz aus Schützung des freien Alkohols und Reduktion liefert schließlich Aldehyd **186**.



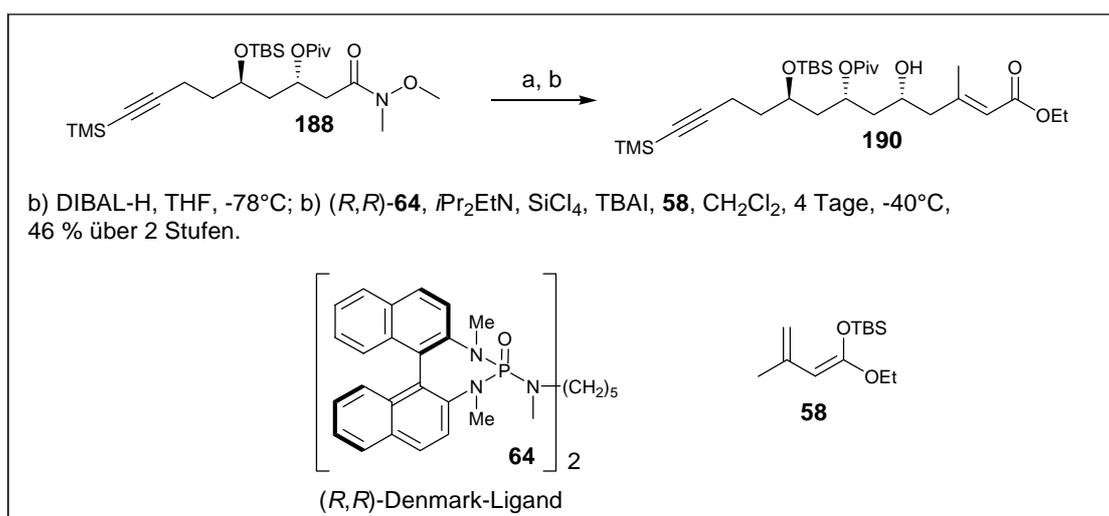
Schema 82 Darstellung der Verbindung **186**

Durch die zweite Nagao-Aldolreaktion erhält man Verbindung **187** in 70 % Ausbeute. Im Folgenden wird das Auxiliar in das Weinrebamid überführt (74 % Ausbeute) und der Alkohol als Pivalylester geschützt (74 % Ausbeute).



Schema 83 Darstellung der Verbindung **189**

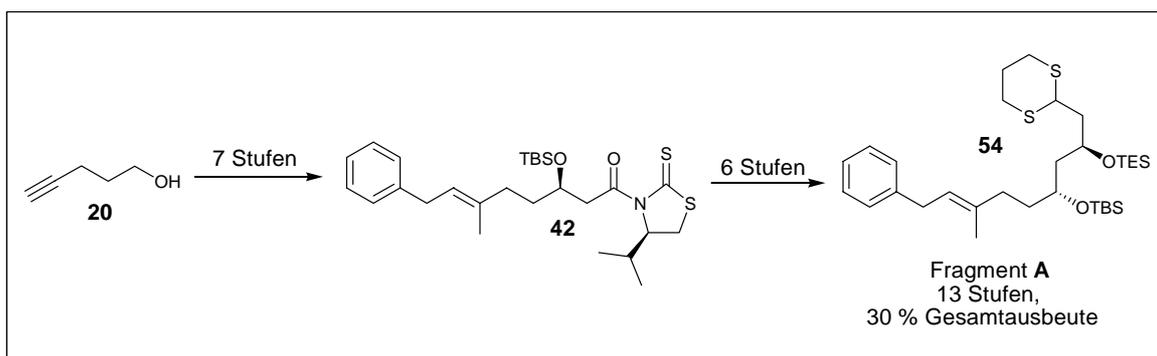
Für die folgende vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion wird das Weinrebamid **188** reaktiv in den Aldehyd überführt und direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt. Die Denmark-Aldolreaktion liefert dann Verbindung **191** in 46 % Ausbeute über die beiden Stufen. Das andere Diastereomer lässt sich im ¹H-NMR-Spektrum nicht erkennen, was auf ein Diastereomerenverhältnis von größer 95:5 hinweist.

Schema 84 Darstellung der Verbindung **191**

Somit ist gezeigt, dass die Synthese der Verbindung **191** auch mit dem TMS-geschützten Alkin durchzuführen ist. Wesentliche Vorteile gegenüber dem ungeschützten Alkin sind abgesehen von der geringeren Flüchtigkeit des Aldehyds und der somit höheren Ausbeute der ersten Nagao-Aldolreaktion nicht zu erkennen. Dafür wird später in der Synthese ein weiterer Entschützungs-schritt benötigt.

4 Zusammenfassung und Ausblick

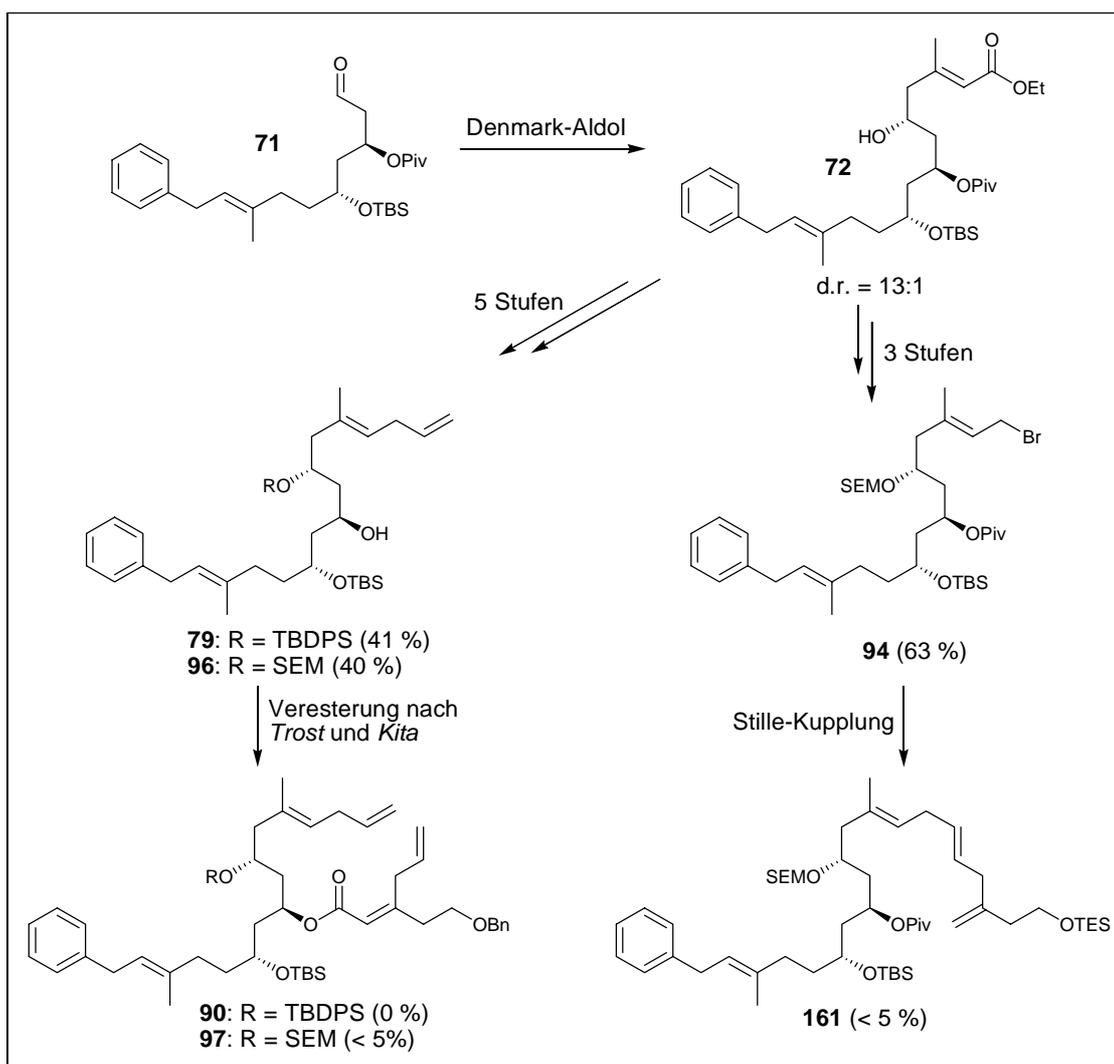
Ziel dieser Arbeit war die Totalsynthese der Ripostatine A und B. Des Weiteren sollte ein flexibler Zugang zu Derivaten mit unterschiedlichen aromatischen Einheiten etabliert werden. Wie sich im Laufe der Synthese jedoch zeigt, stellt die Synthese der dekonjugierten Doppelbindungen der 1,4,7-Trieneinheit der Ripostatine, insbesondere bei Konjugation der ersten Doppelbindung mit der Carboxylgruppe an C-1, ein große Herausforderung dar. Deshalb verwundert es nicht, dass die Synthesestrategie aus Kapitel 3.1, die auf eine Dithiankupplung und der Julia-Kocienski-Olefinierung basiert, nicht gelingen konnte. Die Synthese des Fragments **A** gelingt jedoch in 13 Stufen mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 30 %. Highlights dieser Synthese sind die Carbaluminierung eines Alkins mit anschließender Negishi-Kupplung, sowie zwei Nagao-Aldolreaktionen.



Schema 85 Synthese des Fragments **A** (Kapitel 3.1)

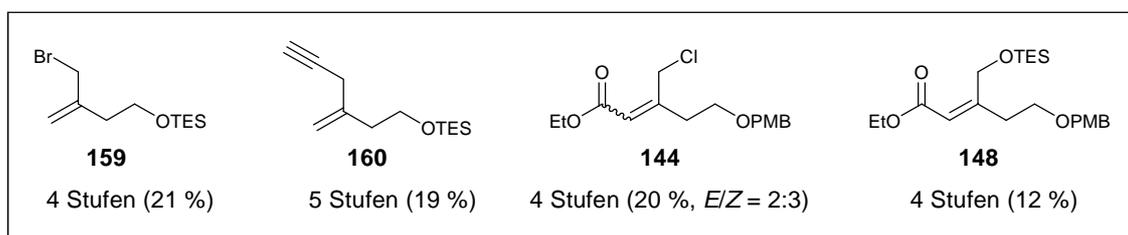
Aufgrund der für die Synthese der Ripostatine unverträglichen Anionenchemie, wurde eine Synthesestrategie entwickelt, die wesentlich mildere Methoden nutzt. Schlüsselschritt und zugleich der Flaschenhals der neu entwickelten Strategie stellt dabei die vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion unter Denmark-Bedingungen dar. Durch geeignete Schutzgruppenwahl an der β -Hydroxygruppe des Aldehyds konnte die Diastereoselektivität von ursprünglich 5:1 auf akzeptable 13:1 gesteigert werden. Jedoch liegen aufgrund der leichten β -Eliminierung der Pivaloylgruppe die Ausbeuten bei gerade einmal 45 % und ein Upscalen der Reaktion ist bisher nur bis 0.5 g möglich. Auf diese Weise konnte jedoch in einer Reaktion sowohl das dritte Stereozentrum als auch die dreifach substituierte Doppelbindung mit der richtigen Doppelbindungsgeometrie selektiv aufgebaut werden, was so den Zugang zu den weiteren Fragmenten ermöglichte.

Ausgangssubstanz für alle weiteren Synthesepfanungen war somit Verbindung **72**, welche sich z.B. in fünf Stufen zum Alkohol **79** bzw. **96** oder in drei Stufen zum Allylbromid **94** umsetzen lässt. In intensiven Studien zur Veresterung der Carbonsäure **19** konnte gezeigt werden, dass unter den bekannten Standardmethoden (z.B. Yamaguchi, Mukaiyama) Isomerisierung der Doppelbindung auftritt. Eine isomerisierungsfreie Veresterung ist nur unter neutralen (z.B. Titan-tetraisopropylat, Otera-Katalysator) oder unter sauren Bedingungen (Troost, Kita) möglich. Für die Veresterung mit den Alkoholen **79** und **96** zeigten sich diese Methoden wegen mangelnder Reaktivität als nicht geeignet, so dass die Veresterungsprodukte nur in nichtisolierbaren Mengen gewonnen werden können. Ähnlich verhält es sich mit der Stille Kupplung des Allylbromids **94**. Protodestannylierung, die sich auch durch Zugabe von Aminen nicht unterdrücken lässt, und die Kupplung mit zinnhaltigen Nebenprodukten verhindern eine Kreuzkupplung in akzeptablen Ausbeuten.



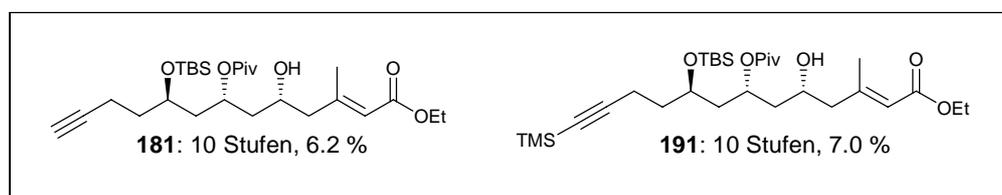
Schema 86 Synthese der Verbindungen **79**, **94** und **96**, sowie die Kupplung der Fragmente

Die kleinen Fragmente lassen sich in maximal fünf Stufen aus 3-Butenol (**17**) oder Itaconsäuredibutylester (**134**) herstellen. Die Verbindungen **159** lässt sich direkt Palladium-katalysiert kreuzkuppeln, während das Alkin **160** dafür zunächst durch Hydrometallierung in das entsprechende Vinylmetallorganyl überführt werden muss. Die entsprechenden Kupplungsreaktionen liefern zwar die gewünschten Produkte, bedürfen aber noch einer intensiven Optimierung (Kapitel 3.2.6). Die Ester **144** und **148** lassen sich aufgrund von Umlagerungen und Nebenreaktion nicht entschützen, weshalb für deren Veresterung eine andere Strategie benötigt wird (Kapitel 3.2.5).



Schema 87 Verbindung **159**, **160**, **144** und **148**

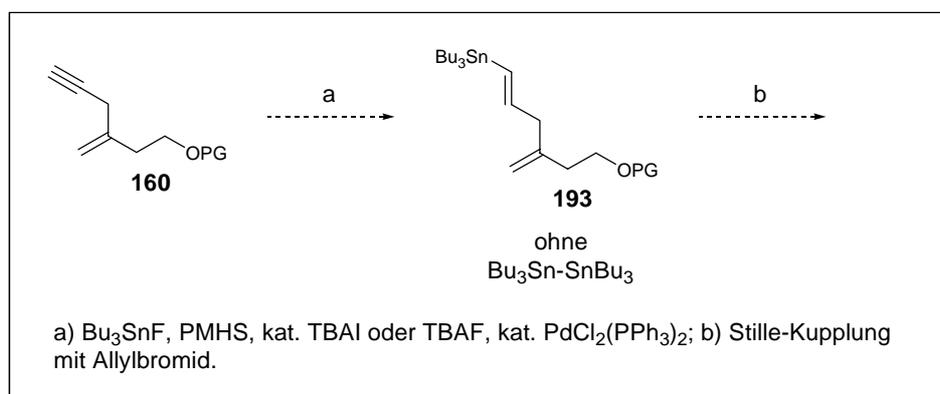
Die Untersuchung zur Synthese von Derivaten zeigt, dass die Durchführung der oben beschriebenen Sequenz einschließlich der Denmark-Aldolreaktion sowohl mit dem TMS-geschützten Alkin (Kapitel 3.4) als auch mit dem ungeschützten Alkin (Kapitel 3.3) möglich ist. Obwohl die Ausbeuten nicht optimiert wurden, lässt sich ausgehend von 4-Pentanol (**20**) das Alkin **181** in 10 Stufen und einer Gesamtausbeute von 6.2 % synthetisieren. Das analoge TMS-geschützte Alkin **191** ist in 10 Stufen und einer Gesamtausbeute von 7.0 % zugänglich.



Schema 88 Verbindung **181** und **191**

Die bisherigen Untersuchungen zeigen, dass für den Ringschluss entweder eine Ringschlussmetathese oder eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung verwendet werden muss. Für die Hydrometallierung mit anschließender Kupplung sind mit Sicherheit noch nicht die optimalen Bedingungen gefunden worden. Ein elegante Methode, die unerwünschte Nebenreaktion mit Hexamethyldistannan zu vermeiden, wurde von

Maleczka *et al.* entwickelt.^[125] Die Entstehung von Hexamethyldistannan bei der Hydrostannylierung mit Palladium ist der immer als Nebenreaktion auftretenden Homokupplung des Tributylzinnhydrids zuzuschreiben. Durch *in situ* Generierung von Tributylzinnhydrid durch Reduktion mit von Tributylzinnchlorid oder Tributylzinnfluorid mit Poly(methylhydrosiloxan) (PMHS) wird die Konzentration an Tributylzinnhydrid während der Reaktion gering gehalten und die Homokupplung als Nebenreaktion weitestgehend zurückgedrängt. Funktionelle Gruppen, wie Silylether, werden toleriert und die Ausbeuten liegen im Regelfall sogar leicht höher als unter Standardbedingungen.



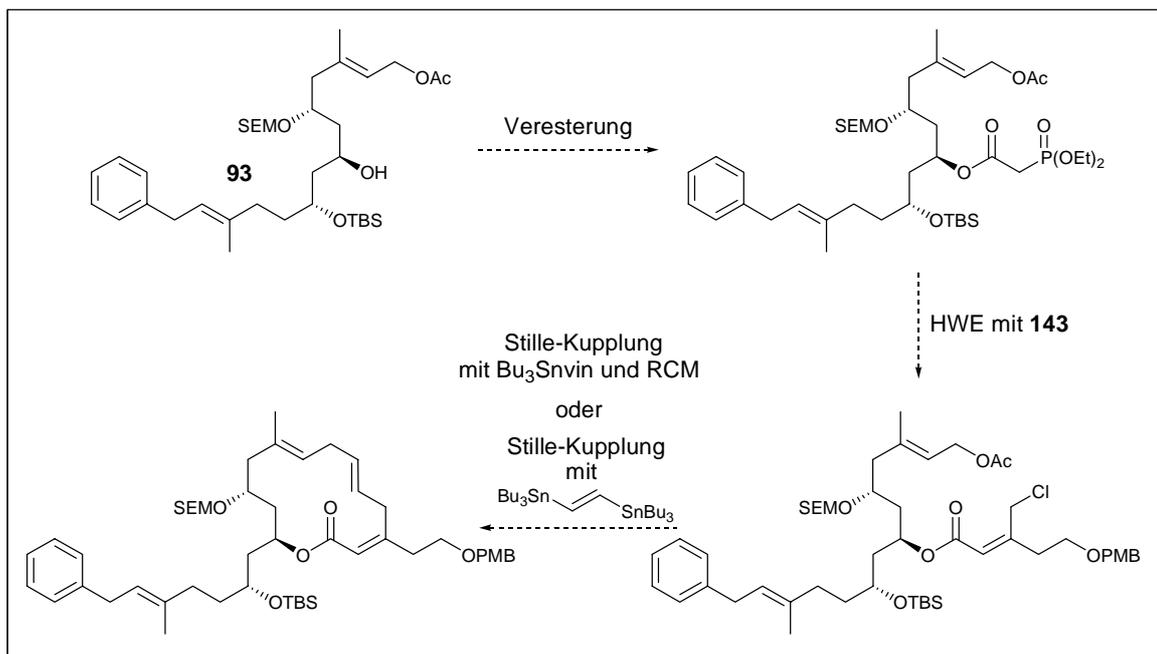
Schema 89 Hydrostannylierung nach Maleczka *et al.*

Da im Alkin **160** der Elektronenzug der Carboxylgruppe noch nicht vorhanden ist, kann eventuell auch eine Hydroborierung des Alkins mit anschließender Suzuki-Kupplung zum Aufbau des 1,4-Diens verwendet werden. Die Sequenz der Hydrometallierung und anschließender Palladium-katalysierter Kreuzkupplung mit Allylhalogeniden besitzt genug Möglichkeiten der Optimierung, wie z.B. die Transmetallierung zum Indium. Des Weiteren sollten in der Kreuzkupplung noch verstärkt das Augenmerk auf die im Vergleich zu den Allylbromiden wesentlich stabileren Allylchloride gerichtet werden, um so eventuell die Protodestannylierung zu unterdrücken.

Aufgrund von Umlagerungen und Nebenreaktionen ist die Entschützung der Ester **144** und **148** nicht möglich. Man kann dieses Problem durch eine linearere Synthesesequenz umgehen, indem zunächst der HWE-Baustein mit dem Alkohol **93** verestert wird und erst anschließend die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion durchgeführt wird. Da zu diesem Zeitpunkt noch keine 1,4-Diene aufgebaut wurden, kann auch noch keine Isomerisierung

¹²⁵ R. E. Maleczka, L. R. Terrell, D. H. Clark, S. L. Whitehead, W. P. Gallagher, I. Terstiege, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5958-5965.

der Doppelbindung durch Basen oder Anionen auftreten. Die vermutlich nur mäßig ausfallende *E/Z*-Selektivität der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion kann eventuell durch die Stille-Kupplung in das gewünschte Doppelbindungsisomer überführt werden. Dazu müsste das Vinylstannan im ersten Schritt mit dem sterisch weniger gehinderten Allylacetat umgesetzt werden und im zweiten Schritt, bei der die Konformation des Ringes die Doppelbindungsgeometrie vorgibt, zum gewünschten Ring cyclisieren.



Schema 90 Synthesepfad mit HWE

Die ausgearbeiteten Synthesen der Fragmente liefert somit gute Voraussetzungen um durch Optimierung der Kupplungsschritte die Synthesen zu den Ripostatinen A und B zu vollenden.

Im Folgenden sollte dann der Schwerpunkt auf die Derivatisierung und die Erarbeitung einer neuen Leitstruktur gelegt werden. Aufgrund der bisher bekannten biologischen Daten stellen die Ripostatine aufgrund der fehlenden Kreuzresistenzen zu anderen Antibiotika eine hochinteressante Strukturklasse dar. Sowohl durch nachträgliche chemische Veränderungen der Substanzen aus der Fermentation, als auch durch Totalsynthese, sollten neue Derivate zugänglich sein, die dann in biologischen Tests dazu beitragen können, Erkenntnisse über den Wirkort und den Wirkmechanismus der Ripostatine zu gewinnen. Des Weiteren könnten so Derivate mit verbesserten pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften hergestellt werden, die eine Ergänzung zu den bereits bestehenden Antibiotika darstellen.

5 Formylierung

5.1 Einleitung und Grundlagen

Als fortführendes Thema der Diplomarbeit sollen hier einige Aspekte der Formylierung von Elektrophilen mit den Phosphanoxid-stabilisierten Bausteinen **197**^[126] und **198** untersucht werden.^[127]

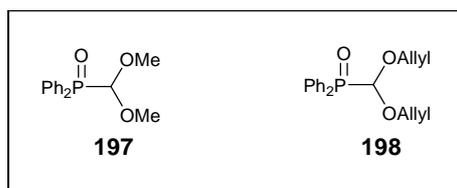
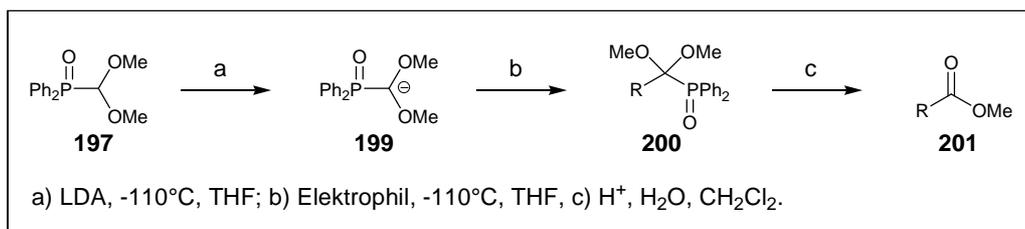


Abbildung 12 Formylierungsbausteine **197** und **198**

Die Formylierung von guten Elektrophilen (Aldehyde, Alkyljodide und Alkyltriflate) führt unter Standardbedingungen (Schema 91) mit dem Dimethoxybaustein **197** zu guten Ausbeuten des Kupplungsaddukts **200**, liefert aber bei schlechteren oder sterisch gehinderten Elektrophilen (z.B. Alkylbromide, Epoxide) nur mäßige Ausbeuten oder keine Umsätze. Ein Ansatz zur Lösung dieses Problems kann das Arbeiten unter Barbier-Bedingungen^[128] sein.



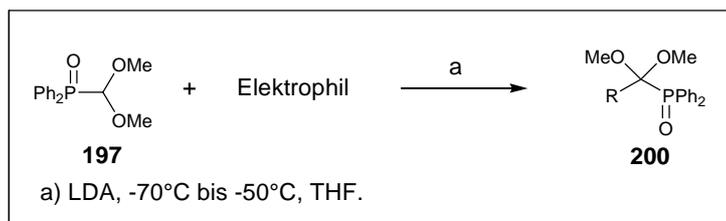
Schema 91 Formylierung mit dem Dimethoxybaustein **197** unter Standardbedingungen

¹²⁶ a) A. Kirschning, G. Dräger, A. Jung, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 253-255; *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 253-255. b) H. Monenschein, G. Dräger, A. Jung, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2270-2280. c) H. Monenschein, M. Brünjes, A. Kirschning, *Synlett* **2002**, *3*, 525-527. d) M. Brünjes, C. Kujat, H. Monenschein, A. Kirschning, *Eur. JOC* **2004**, *5*, 1149-1160.

¹²⁷ Weitere Details zu dieser Methode finden sich in: C. Kujat, „Entwicklung einer allgemeinen Formylierungsstrategie für C-Elektrophile“, **2003**, Universität Hannover; und der darin zitierten Literatur.

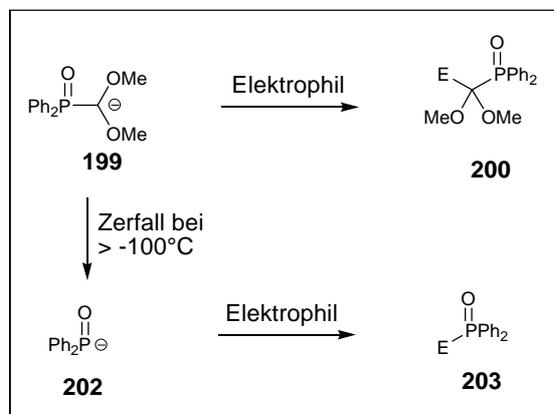
¹²⁸ C. Blomberg, F.A. Hartog, *Synthesis* **1977**, 18 – 30.

Unter Barbier-Bedingungen werden sowohl der Phosphanbaustein **197** als auch das Elektrophil in THF vorgelegt und erst zuletzt die Base langsam zugetropft (Schema 92). Bei dieser Methode kann das instabile Carbanion **199** in situ abreagieren und ermöglicht damit ein Arbeiten bei höheren Temperaturen (-70°C bis -50°C), was so die Reaktion mit schwächeren Elektrophilen ermöglichen sollte.



Schema 92 Formylierung unter Barbier-Bedingungen

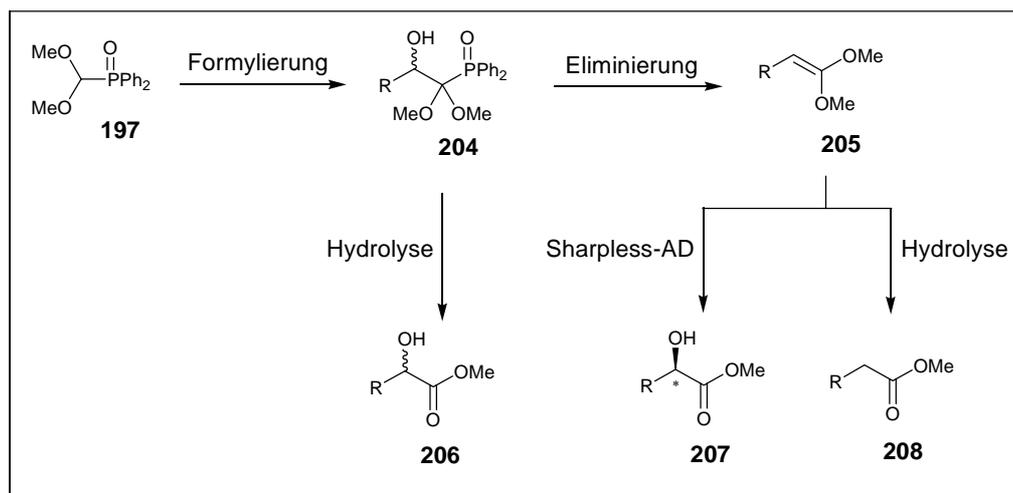
Als Nebenreaktion tritt jedoch bei Temperaturen von größer -100°C der Zerfall des Carbanions **199** auf (Schema 93).^[126b] Es gilt also eine optimale Balance zwischen Reaktion des Carbanions mit dem Elektrophil und gleichzeitigem Zerfall des Carbanions zu finden.



Schema 93 Zerfall des Carbanions **199**

Um die Nützlichkeit dieser Methode noch einmal deutlich zu machen, sind in Schema 94 exemplarisch die verschiedenen Reaktionswege bei der Formylierung von Aldehyden gezeigt, sowie deren möglichen Produkte. Eine direkte durch Säuren katalysierte Hydrolyse der Kupplungsaddukte **204** liefert α -Hydroxycarbonsäureester **206** als racemisches Gemisch. Werden α -chirale Aldehyde eingesetzt, so erhält man durch die direkte Protonen-katalysierten Hydrolyse meist eine Diastereomerenmischung der beiden

Alkohole von größer 3:1. Wie von *van der Gen et al.*^[129] beschrieben, lässt sich aus dem Kupplungsaddukt **204** durch Eliminierung mit Kalium-*tert*-butylat das Ketenacetal **205** herstellen. Dieses kann durch Hydrolyse in die entsprechenden Carbonsäuren **208** überführt werden. Mit Hilfe der asymmetrischen Dihydroxylierung nach *Sharpless*^[130] lassen sich aus den intermediären Ketenacetalen **205** die α -Hydroxycarbonsäuren **207** mit hoher Enantioselektivität herstellen.



Schema 94 Reaktionsmöglichkeiten der Formylierung von Aldehyden

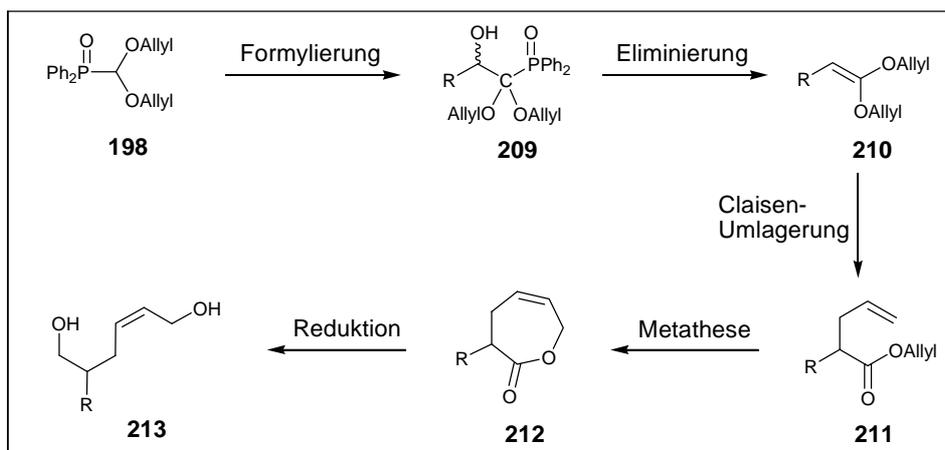
Als zweiter Aspekt dieser Formylierungsstrategie wird die Verwendung des Dialloxybausteins **198** untersucht (Schema 95). Die dabei entstehenden Ketenacetale **209** lassen sich durch eine Claisen-Umlagerung^[131] in die α -alkylierten Carbonsäureallylester **211** überführen. Die anschließende Ringschlußmetathese^[132] und Reduktion sollten dann das Diol **213** liefern, welches als vielfältiger Baustein in Synthesen eingesetzt werden könnte. Für die hier beschriebene Formylierungsstrategie werden zum einen die Barbier-Bedingungen mit dem Diallylbaustein **198** an verschiedenen Aldehyden getestet und zum anderen die Möglichkeit der Durchführung der Reaktionssequenz aus Schema 95 ausgehend von den Aldehyden als Eintopfreaktion durchzuführen.

¹²⁹ T.A.M. van Schaik, A.V. Henzen, A. van der Gen, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1303-1306.

¹³⁰ K.B. Sharpless, W. Amberg, Y.L. Bennani, G.A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768-2771.

¹³¹ A.E. Wick, D. Felix, K. Steen, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 2425 – 2429; A.E. Wick, D. Felix, K. Gschwend-Steen, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1969**, 52, 1030 – 1042.

¹³² a) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012-3043; *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140-3172. b) M. E. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2073-2077; *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2153-2157.



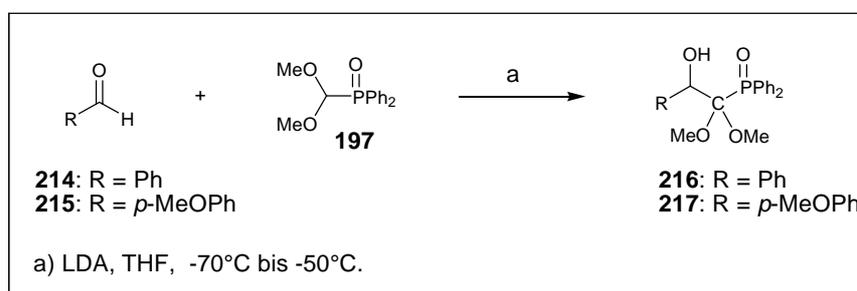
Schema 95 Reaktionssequenz mit Allylbaustein 198

5.2 Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Barbier-Bedingungen

5.2.1.1 Formylierung von Aldehyden unter Barbier-Bedingungen

Nicht enolisierbare Aldehyde liefern bei der Formylierung mit Dimethoxymethyl-diphenyl-phosphinoxid (**197**) als Formylierungsreagenz Ausbeuten von größer 90%.^[126b] Als Testsubstanzen für die Formylierung unter Barbier-Bedingungen (Schema 96) werden Benzaldehyd und Anisaldehyd verwendet.



Schema 96 Formylierung von Aldehyden

Die Ausbeuten liegen dabei deutlich niedriger als unter Standardbedingungen bei -110°C (Tabelle 2). Ausbeutemindernd können aufgrund der höheren Temperaturen sowohl der beschleunigte Zerfall des Anions **199** als auch die eventuelle Eliminierung des Produkts

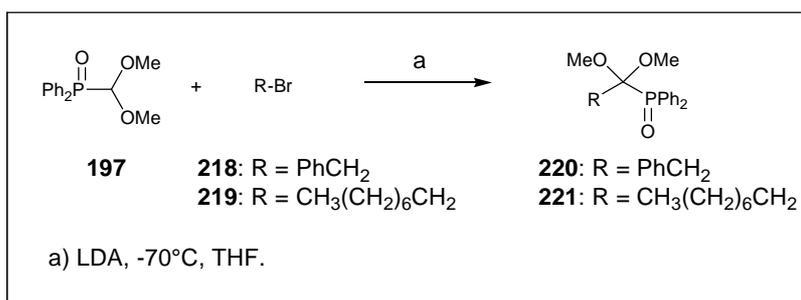
zum Ketenacetal sein. Eine Erhöhung der Reaktivität des Carbanions **199** durch Zugabe von DMPU führt zu einer niedrigeren Ausbeute, da gleichzeitig auch die Stabilität des Anions **199** heruntersgesetzt wird.

R =	Edukt	Temperatur	Lösungsmittel	Produkt	Ausbeute
Ph	214	-70°C	THF	216	66 %
p-MeOPh	215	-60°C	THF	217	62 %
p-MeOPh	215	-60°C	THF / DMPU 2:1	217	20 %

Tabelle 2 Formylierung von Aldehyden

5.2.1.2 Formylierung von Alkylhalogeniden unter Barbier-Bedingungen

Als Testsubstanzen für die Formylierung von Alkylhalogeniden unter Barbier-Bedingungen werden Octylbromid (**219**) und Benzylbromid (**218**) verwendet, da sie keine weiteren funktionellen Gruppen besitzen, die bei dieser Reaktion stören können. Unter Standardbedingungen von -110°C liefert Benzylbromid (**218**) das Alkylierungsprodukt **220** in einer Ausbeute von 94 % und Octylbromid (**219**) das Alkylierungsprodukt **221** in einer Ausbeute von 30 %^[126d].



Schema 97 Formylierung von Alkylbromiden

Während die Formylierung unter Barbier-Bedingungen bei -70°C bei dem Benzylbromid (**218**) zu einer Ausbeuteminderung von 94 % auf 68 % führt, ergibt sich für das wesentlich weniger reaktive Octylbromid (**219**) eine leichte Ausbeutesteigerung von 30 % auf 43 % gegenüber den Standardbedingungen. Eine Aktivierung der Alkylhalogenide durch Zusatz einer Lewisäure bringt im ersten Test mit Titan-tetraisopropylat keine Verbesserung, bei

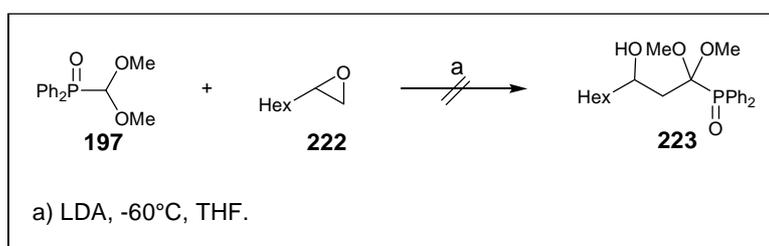
Zusatz größerer Äquivalente an Lewissäure sogar Einbußen an Produktausbeute.

Edukt		Temperatur	Lewissäure	Produkt	Ausbeute
PhCH ₂ Br	218	-70°C	-	220	68 %
CH ₃ (CH ₂) ₆ CH ₂ Br	219	-70°C	-	221	43 %
PhCH ₂ Br	218	-70°C	1 Äq. Ti(OiPr) ₄	220	70 %
PhCH ₂ Br	218	-70°C	3.5 Äq. Ti(OiPr) ₄	220	21 %

Tabelle 3 Formylierung von Alkylbromiden

5.2.1.2 Formylierung von Epoxiden unter Barbier-Bedingungen

Die Formylierung von Epoxiden zur Synthese von β -Hydroxycarbonsäuren mit Baustein **197** ist unter Standardbedingungen nicht möglich. Eine Formylierung unter Barbier-Bedingungen findet ebenfalls nicht statt. Diese Reaktion wird am Beispiel des 1-Octenoxids (**222**) bei -60°C getestet. Eine weitere Möglichkeit bietet die Aktivierung von Epoxiden durch Zusatz verschiedener Lewissäuren, welche bisher unter Barbier-Bedingungen jedoch noch nicht versucht wurde.



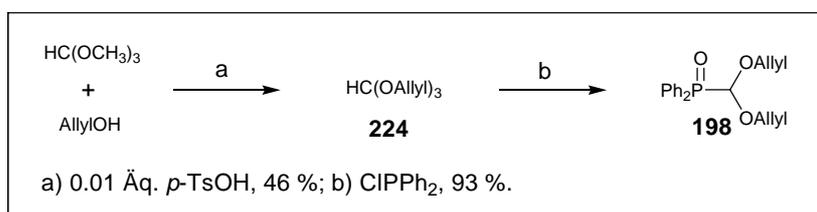
Schema 98 Formylierung von 1-Octenoxid (**222**)

5.2.2 Formylierungs-Synthesesequenz

Für die Formylierungssequenz aus Schema 95 werden Benzaldehyd (**214**) und Anisaldehyd (**215**) als Testsubstanzen verwendet. Beide werden vor Verwendung frisch destilliert, um Verunreinigungen der freien Säure zu verhindern.

5.2.2.1 Herstellung des Formylierungsbausteins 198

Der Allylbaustein **198** wird in zwei Stufen aus Trimethylorthoformiat hergestellt. Dieser wird zuerst unter sauren Bedingungen in Allylalkohol umgeestert, wobei das Gleichgewicht durch kontinuierliches Abdestillieren des Methanols und durch Überschuss des Allylalkohols zur Produktseite verschoben wird.^[133] Man erhält den Orthoester **224** trotzdem nur in einer Ausbeute von 46 %, da auch gemischte Orthoester entstehen. Die anschließende Umsetzung mit Chlordiphenylphosphin bei 105°C liefert den Allylbaustein **198** in einer Ausbeute von 93 % als weißen Feststoff.

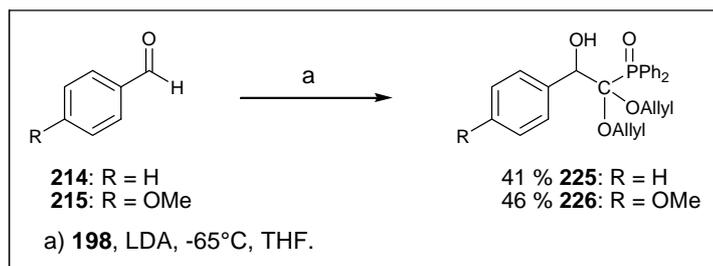


Schema 99 Darstellung des Diallylbausteins **198**

5.2.2.2 Synthesesequenz mit dem Diallylbaustein 198

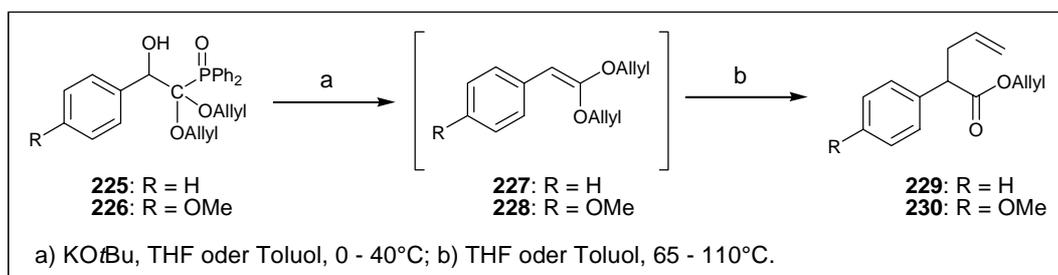
Der Allylbaustein **198** liefert im Vergleich zum Methylbaustein **197** bei der Formylierung deutlich geringere Ausbeuten der Kupplungsaddukte **225** und **226**. Dies ist wohl auf die größere sterische Hinderung zurückzuführen. Variationen der Reaktionstemperatur (-90°C bis -50°C) führen zu keiner Verbesserung der Ausbeute. Die Zugabe einer Lewissäure (z.B. 3 Äq. Cer-III-chlorid -> Ausbeute **225** = 16 %) führt ebenfalls zu keiner Verbesserung. Die besten Ausbeuten (41 % bzw. 46 %) erhält man unter Barbier-Bedingungen bei -65°C.

¹³³ T. Mandai, H. Okumoto, T. Oshitari, K. Nakanishi, K. Mikuni, K. Hara, K. Hara, *Heterocycles* **2000**, 52, 129 – 132.



Schema 100 Darstellung der Verbindungen **225** und **226**

Die sich daran anschließende Eliminierung mit Kalium-*tert*-butanolat und Claisen-Umlagerung wird ohne Isolierung der intermediären Ketenacetale **227** und **228** durchgeführt. Die Eliminierung läuft dabei in THF oder Toluol innerhalb von ca. 10 Minuten ab, während die Claisen-Umlagerung bei erhöhten Temperaturen durchgeführt wird.



Schema 101 Eliminierung und Claisen-Umlagerung

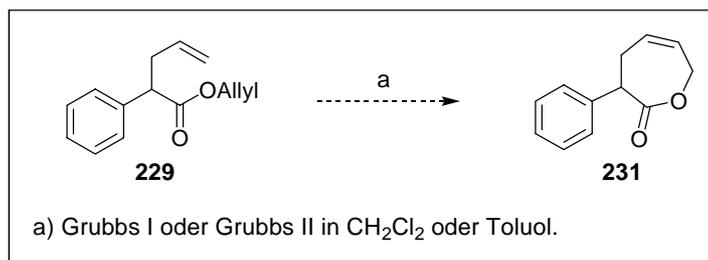
Edukt	Eliminierung		Claisen-Umlagerung		Produkt	Ausbeute
	LM	Temperatur	LM	Temperatur		
225	THF	0°C	Toluol	110°C	229	91 %
225	THF	0°C	THF	65°C**	229	63 %
225	Toluol	0°C	Toluol	105°C	229	67 %
225	Toluol	40°C	Toluol	108°C	229	78 %
225*	THF	0°C	Toluol	110°C	229	-
225*	Toluol	0°C	Toluol	110°C	229	-
226	THF	20°C	Toluol	108°C	230	67 %
226*	THF	20°C	Toluol	108°C	230	-

* Rohprodukt nach Hydrolyse und Ausschütteln mit CH₂Cl₂; ** 15 Stunden

Tabelle 4 Eliminierung und Claisen-Umlagerung

Als optimal hat sich dabei die Durchführung der Eliminierung in THF und der Claisen-Umlagerung in Toluol erwiesen. Wird diese Sequenz nur in THF durchgeführt, so läuft zwar die Eliminierung nahezu quantitativ, die Claisen-Umlagerung jedoch aufgrund der niedrigeren Temperaturen schlechter. Besser erweist sich da die komplette Durchführung in Toluol. Wird die Eliminierung bei höheren Konzentrationen und bei leicht erhöhten Temperaturen durchgeführt, so führt dies zu vergleichsweise besseren Ausbeuten. Wird für diese Reaktionssequenz das Rohprodukt der Vorgängerstufe (nach dem Ausschütteln der wässrigen Phase mit Dichlormethan) eingesetzt, so lässt sich kein Produkt isolieren. Dabei können die Nebenprodukte mit der Base zu ungewünschten Nebenreaktion führen.

Die so entstandenen Umlagerungsprodukte **229** und **230** sollten sich durch Ringschlussmetathese in die entsprechenden 7-Ringlactone überführen lassen (Schema 102). Dabei wird in hohen Verdünnungen (ca. 2×10^{-3} Mol / L) gearbeitet, um die intramolekulare Reaktion gegenüber der intermolekularen Reaktion zu favorisieren.



Schema 102 Metathese zum 7-Ringlacton

In ersten Tests werden dafür sowohl der Grubbs-I-Katalysator als auch der reaktivere Grubbs-II-Katalysator verwendet. Es wird unter Schutzgas für ca. 12 Stunden gerührt und säulenchromatographisch aufgearbeitet. Bei der Metathese mit dem Grubbs-I-Katalysator in Dichlormethan können erheblich Mengen des Edukts und des sich bildende Dimers **232** isoliert werden. Auch mit dem Grubbs-II-Katalysator wird bei höheren Temperaturen kein Produkt gebildet.

Edukt	Katalysator	LM	Temperatur	Produkt	sonstiges
229	Grubbs I	CH ₂ Cl ₂	20°C	231 (0 %)	55 % Edukt + Dimer
229	Grubbs I	CH ₂ Cl ₂	40°C	231 (0 %)	Edukt + 14 % Dimer 232
229	Grubbs II	Toluol	80°C	231 (0 %)	17 % Edukt

Tabelle 5 Ringschlussmetathese zum 7-Ringlacton

Das Arbeiten unter noch höheren Verdünnungen könnte eventuell helfen, das Cyclisierungsprodukt zu bilden. In der Literatur ist bisher nur ein Beispiel für die Bildung eines 7-Ringlactons beschrieben^[134], welches jedoch zwei zusätzliche sp²-Zentren eines Aromaten im Ring besitzt. Die Bedingungen entsprechen dem letzten Eintrag der Tabelle 5.

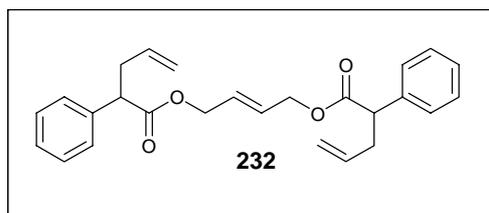


Abbildung 13 Dimer 232

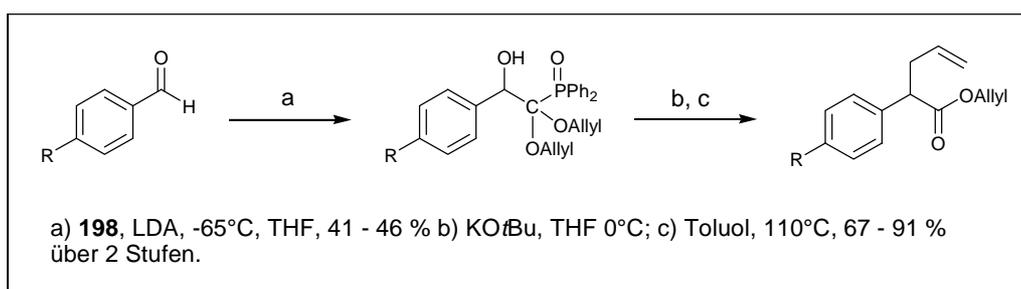
5.3 Zusammenfassung und Ausblick

5.3.1 Zusammenfassung

Die Untersuchungen zeigen, dass die Barbier-Bedingungen in der Umsetzung des Dimethylbausteins **197** mit guten Elektrophilen, wie z.B. Aldehyde oder Benzylbromid zu Ausbeuteminderungen führen, da die Zersetzung des Carbanions sich bei erhöhter Temperatur (> 100°C) bemerkbar macht. Im Gegensatz dazu können bei schlechten Elektrophilen, wie z.B. Alkylbromiden, die bei tiefen Temperaturen nur langsam reagieren, die Ausbeuten unter Barbier-Bedingungen gesteigert werden.

¹³⁴ A. Fürstner, O.R. Thiel, L. Ackermann, H.-J. Schanz, S.P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204 – 2207.

Der deprotonierte Diallylbaustein **198** ist aufgrund seiner größeren sterischen Hinderung ein schlechteres Nucleophil als der deprotonierte Dimethylbaustein **197**. Dementsprechend erhält man selbst bei benzyllischen Aldehyden bei -110°C kaum Umsatz. Hier führen die Barbier-Bedingungen bei -65°C immerhin zu Ausbeuten zwischen 41 % (Verbindung **224**) und 46 % (Verbindung **226**). Die entstandenen Produkte lassen sich durch Eliminierung mit Kalium-*tert*-Butanolat in das entsprechende Ketenacetal überführen und ohne weitere Aufarbeitung direkt in einer Claisen-Umlagerung zu dem α -allylierten Allylester umsetzen. Dabei ist es jedoch vorteilhaft, die Eliminierung in THF bei 0°C durchzuführen und dann das Lösungsmittel für die Claisen-Umlagerung, welche am besten bei 110°C durchgeführt wird, auf Toluol zu wechseln. Eine Eintopfreaktion ausgehend vom Aldehyd zu den α -Allylestern ist jedoch nicht möglich, so dass die Kupplungsaddukte gereinigt werden müssen.



Schema 103 Reaktionssequenz

Während die Umlagerungssequenz gute Ausbeuten bis zu 91 % liefert, ist der große Schwachpunkt dieser Methode die nucleophile Addition des deprotonierten Allylbausteins **198** an Aldehyde, welche bisher nur in Ausbeuten von 41 – 46 % gelingt.

5.3.2 Ausblick

Die mäßigen Ausbeuten bei der nucleophilen Addition des Diallylbausteins **198** an Aldehyde lässt sich nur verbessern, wenn die Umsetzung mit den Aldehyden beschleunigt und gleichzeitig die Zersetzung des instabilen Carbanions zurückgedrängt werden kann. Dies sollte mit einer geänderten Reaktionsführung durch den Einsatz von Mikroreaktoren gelingen. Dabei führen die extrem kurzen Durchmischungszeiten bei Mikroreaktoren (meist im Millisekundenbereich) und die genaue Temperaturführung, da Hotspots und die Akkumulation von Reaktionswärme unterdrückt werden, zu Vorteilen bei schnellen und

stark exo- oder endothermen Reaktionen und unerwünschte Neben- oder Zersetzungsreaktionen werden zurückgedrängt.^[135] Kurze Verweilzeiten von reaktiven Verbindungen und ein schneller Transport zum nächsten Reaktor sind für gute Ergebnisse bei schnellen Reaktion essentiell. Dies wurde eindrucksvoll von *Yoshida et al.* bei der Durchführung einer Swern-Oxidation mit Hilfe von Mikroreaktoren gezeigt, die es erlaubt bei Temperaturen zwischen -20°C und 20°C zu arbeiten, bei denen unter Batch-Bedingungen Zersetzung der reaktiven Intermediate auftritt.^[136] Unter diesen Reaktionsbedingungen kann die Reaktionszeit auf wenige Sekunden verkürzt werden, ohne Einbußen bei der Ausbeute hinnehmen zu müssen.

Unter den oben beschriebenen Bedingungen liefert die Claisen-Umlagerung ein racemisches Gemisch der beiden möglichen Enantiomere. Für den Einsatz der Methode in der Synthese komplexer Naturstoffe, wäre eine asymmetrische Variante der Claisen-Umlagerung^[137], die selektiv nur eine Enantiomer bildet, wünschenswert. Dabei ist der Einsatz chiraler Lewissäuren ebenso denkbar wie die Steuerung der Umlagerung durch ein bereits gegebenes Stereozentrum, wie z.B. bei der Verwendung α -chiraler Aldehyde in der Synthesesequenz.

¹³⁵ K. Jahnisch, V. Hessel, H. Lowe, M. Baerns, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 406-446; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 410-451.

¹³⁶ T. Kawaguchi, H. Miyata, K. Ataka, K. Mae, J. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2413-2416; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2465-2468.

¹³⁷ a) H. Ito, T. Taguchi, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 43-50; b) M. Hiersemann, L. Abraham, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1461-1471; c) U. Nubbemeyer, *Synthesis* **2003**, 961-1008.

6 Experimenteller Teil

3.1 Allgemeine Hinweise

^1H -NMR-Spektroskopie: Die Aufnahme von ^1H -NMR-Spektren erfolgt mit den Geräten Avance 200/DPX (200 MHz), Avance 400/DPX (400 MHz) und Avance 500/DPX (500 MHz) der Firma Bruker bei Raumtemperatur. Als Lösungsmittel wird, sofern nicht anders angegeben, deuteriertes Chloroform verwendet. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm) angegeben, der Bezug ist bei den jeweiligen Messungen vermerkt. Die Kopplungskonstanten (J) werden in Hertz (Hz) angegeben, die Multiplizitäten wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qu = Quintett, se = Sextett, sep = Septett, m = Multipllett. Vor der Multiplizitätsangabe stehende Abkürzungen geben an: d = doppelt, t = dreifach, b = breites Signal.

^{13}C -NMR-Spektroskopie: ^{13}C -NMR-Spektren werden mit den Geräten Avance 400/DPX (100 MHz) und Avance 500/DPX (127 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Als Lösungsmittel dient deuteriertes Chloroform. Die angegebenen Verschiebungen beziehen sich auf das mittlere Signal (77 ppm) des deuterierten Chloroforms. Die angegebenen Multiplizitäten entsprechen denen nicht entkoppelter Spektren, wobei folgende Abkürzungen verwendet werden: s = Singulett (entspricht quartärem Kohlenstoff), d = Dublett (tertiär), t = Triplett (sekundär), q = Quartett (primär). Bei verschiedenen phosphorhaltigen Verbindungen treten ^{31}P - ^{13}C -Kopplungen auf. Dabei handelt es sich ausschließlich um Dubletts, die durch ein zusätzliches d vor der Multiplizitätsangabe und Angabe der Kopplungskonstanten $J_{\text{P-C}}$ gekennzeichnet sind.

Massenspektrometrie: Massenspektrometrische Analysen wurden entweder mit einem Finnigan MAT 312 bei einem Ionisierungspotential von 70 eV oder mit einem Micromass LCT mit Lock-Spray-Einheit (Injektion im Loop-Modus in eine HPLC-Anlage der Firma Waters, Alliance 2695) durchgeführt.

Drehwerte: Drehwerte werden bei 20°C mit dem Polarimeter 341 der Firma Perkin-Elmer bei 589 nm bestimmt.

Schmelzpunkte: Unkorrigiert; die Schmelzpunktbestimmung erfolgt mit einem Heitzschmikroskop der Firma Gallenkamp.

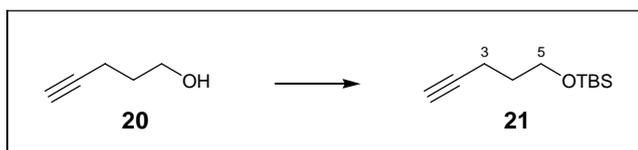
Chromatographie: Für die Säulenchromatographie wird Kieselgel der Firma Baker (Korngröße: 0.03-0.06 mm) verwendet. Die Dünnschichtchromatographie wird mit beschichteten Aluminiumfolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firma Merck durchgeführt. Die jeweiligen Laufmittel(-gemische) werden frisch destilliert eingesetzt.

Lösungsmittel und Reagenzien: Absolute Lösungsmittel werden über Natrium mit Benzophenon als Indikator (Et₂O, THF) oder über Calciumhydrid (CH₂Cl₂) frisch destilliert, bzw. in wasserfreier Form gekauft. Verwendete Chemikalien, deren Herstellung nicht beschrieben ist, stammen von den Firmen ABCR, Acros, Aldrich, Fluka, Merck und Obiter Research.

Reaktionen: Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien werden in im Ölpumpenvakuum evakuierten Glasgeräten in einer sauerstofffreien, trockenen Stickstoff- oder Argonatmosphäre durchgeführt. Wenn erforderlich, werden die Geräte zuvor im Vakuum ausgeheizt. Wenn nicht anders angegeben wurde mit einem Magnetrührer gerührt.

3.2 Synthese des Dithians 54

5-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-1-pentin (21)



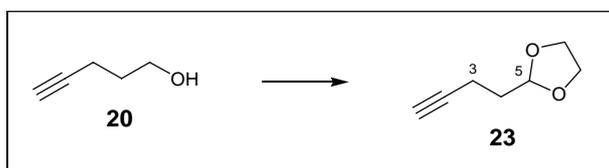
4-Pentin-1-ol (**20**) (10 g, 107.5 mmol), Imidazol (10.98 g, 161 mmol) und DMAP (660 mg, 5.4 mmol) werden in 100 mL abs. DMF vorgelegt. *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (19.44 g, 129 mmol) wird zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von 500 mL aqua dest. wird mehrfach mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Man erhält das Produkt **21** (21.3 g, 107.4 mmol, quant. Ausbeute) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ = 0.04 (s, 6H, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 1.75 (tt, J = 7.1, 6.1 Hz, 2H, 4-H), 1.95 (t, J = 2.7 Hz, 1H, 1-H), 2.29 (td, J = 7.1, 2.7 Hz, 2H, 3-H), 3.71 (t, J = 6.1 Hz, 2H, 5-H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = -5.4 (q, TBS), 14.8 (t, C-3), 18.3 (s, TBS), 25.9 (q, TBS), 31.5 (t, C-4), 61.4 (t, C-5), 68.2 (s, C-2), 84.2 (d, C-1) ppm.

Allgemein: farblose Flüssigkeit, C₁₁H₂₂OSi, MG = 198.38 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[138]

5,5-Ethylendioxyptentin (23)



Eine Lösung von Oxalylchlorid (327 mg, 2.58 mmol) in 15 mL abs. THF wird auf -78°C gekühlt und eine Lösung von DMSO (223 mg, 2.86 mmol) in 1 mL abs. THF wird

¹³⁸ W. R. Roush, D. A. Barda, C. Limberakis, R. K. Kunz, *Tetrahedron* **2002**, 58, 6433-6454.

langsam zugetropft. Nach 45 Minuten Rühren bei -78°C wird anschließend eine Lösung von 4-Pentin-1-ol (**20**) (181 mg, 2.15 mmol) in 1 mL abs. THF langsam zugetropft. Es wird für weitere 45 Minuten gerührt, Triethylamin (0.9 ml, 6.4 mmol) langsam zugegeben und erneut für 45 Minuten gerührt. Danach wird auf Raumtemperatur erwärmt und für eine weitere Stunde gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat gleich für die anschließende Schützung eingesetzt.

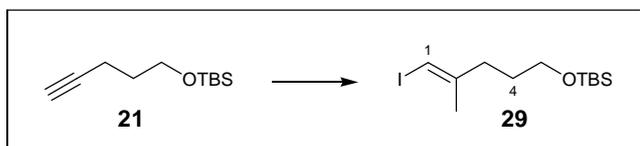
Das Filtrat wird mit 18 mL abs. Toluol versetzt, Ethylenglykol (160 mg, 2.58 mmol) zugegeben und mit *p*-Toluolsulfonsäure angesäuert. Dann wird zuerst THF und anschließend ein Azeotrop von Wasser und Toluol abdestilliert. Die restliche Lösung der Destillationsvorlage wird mit 2M Natronlauge versetzt und zweimal mit die Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lsg. extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **23** (260 mg, 2.06 mmol, 96 % Ausbeute) als farblose Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ = 1.90 (tt, J = 4.6, 7.6 Hz, 2H, 4-H), 1.96 (t, J = 2.7 Hz, 1H, 1-H), 2.34 (dt, J = 2.7, 7.6 Hz, 2H, 3-H), 3.81 – 4.03 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.02 (t, J = 4.6 Hz, 1H, 5-H) ppm.

Allgemein: farblose Flüssigkeit, $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$, MG = 126.15 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[139]

(*E*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-1-iod-2-methyl-1-penten (**29**)



Das Zirkonocendichlorid (3.78 g, 12.93 mmol) wird in 104 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und 2M Trimethylaluminium-Lösung (38.8 mL, 77.55 mmol) langsam zugegeben. Nach 10 Minuten Rühren bei RT wird auf -23°C gekühlt und das aqua dest. (396 μL , 21.97 mmol) langsam zugetropft. Nach weiteren 30 Minuten Rühren bei -23°C wird langsam 5-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-1-pentin (**21**) (4.41 g, 22.83 mmol) in 50 mL abs.

¹³⁹ M. Ahmar, C. Duyck, I. Fleming, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2721 – 2732.

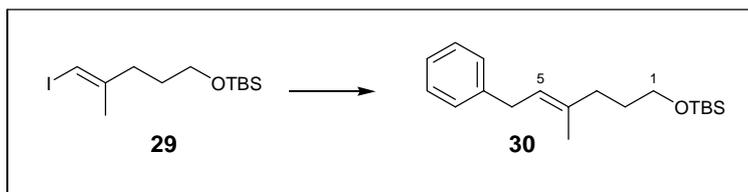
CH₂Cl₂ zugetropft. Nach 4 Stunden Rühren bei -23°C wird auf 0°C erwärmt und eine Lösung von Iod (7.87 g, 31.02 mmol) in 50 mL THF zugetropft. Bei RT wird unter heftigem Rühren ca. 15 mL gesättigte Kaliumcarbonat-Lösung zugetropft, 10 Minuten gerührt. Dann wird soviel Magnesiumsulfat zugegeben bis sämtliches Wasser gebunden ist, der Feststoff abfiltriert und mehrfach mit CH₂Cl₂ gewaschen. Die organische Phase wird mit 50 mL Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **29** (6.90 g, 20.27 mmol, 89% Ausbeute) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ = 0.04 (s, 6H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.64 (tt, *J* = 7.7, 6.3 Hz, 2H, 4-H), 1.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, Me), 2.27 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 2H, 3-H), 3.60 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, 5-H), 5.91 (tq, *J* = 1.2, 1.2 Hz, 1H, 1-H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = -5.3 (q, TBS), 18.3 (s, TBS), 23.9 (q, Me), 25.9 (q, TBS), 30.8 (t, C-4), 35.8 (t, C-3), 62.1 (t, C-5), 74.6 (d, C-1), 147.7 (s, C-2) ppm.

Allgemein: farblose Flüssigkeit, C₁₂H₂₅IOSi, MG = 340.32 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[138]

(*E*)-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-4-methyl-6-phenyl-hex-4-en (**30**)



Zur Aktivierung werden Zinkspäne mit 2M Salzsäure angeätzt und anschließend je viermal mit Wasser, Methanol und abschließend Diethylether gewaschen. Die Zinkspäne werden in 27 mL abs. THF unter Schutzgas bei 0°C vorgelegt und langsam Benzylbromid (6.43 mL, 54.1 mmol) zugetropft. Es wird für 5 Stunden bei 0°C und 40 Minuten bei RT gerührt. Dann wird die leicht grünliche Lösung zu einer Lösung von Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) (1.46 g, 1.26 mmol) und (*E*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-1-iod-2-methyl-1-penten (**29**) (6.14 g, 18.04 mmol) in 13.3 mL abs. DMF zugetropft und für 17 Stunden unter Argon bei RT gerührt. Die so erhaltene gelbliche Lösung wird direkt säulenchromatographisch (PE/EE 100:1) über Kieselgel aufgearbeitet und man erhält das

Produkt **30** (4.94 g, 16.23 mmol, 90 % Ausbeute) als gelbliches Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ = 0.04 (s, 6H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.69 (tt, *J* = 7.7, 6.6 Hz, 2H, 2-H), 1.75 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, Me), 2.11 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, 3-H), 3.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, 6-H), 3.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 1-H), 5.39 (tq, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, 5-H), 7.14 – 7.20 (m, 3H, Ph), 7.23 – 7.30 (m, 2H, Ph) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = -5.3 (q, TBS), 16.1 (q, Me), 18.3 (s, TBS), 26.0 (q, TBS), 31.1 (t, C-2), 34.2 (t, C-6), 35.8 (t, C-3), 62.9 (t, C-1), 123.1 (d, C-5), 125.7 (d, Ph), 2x 128.3 (2x d, Ph), 135.9 (s, C-4), 141.8 (s, Ph) ppm.

Allgemein: gelbliches Öl, C₁₉H₃₂OSi, MG = 304.54 g/mol.

(*E*)-4-Methyl-6-phenylhex-4-en-1-ol (**31**)



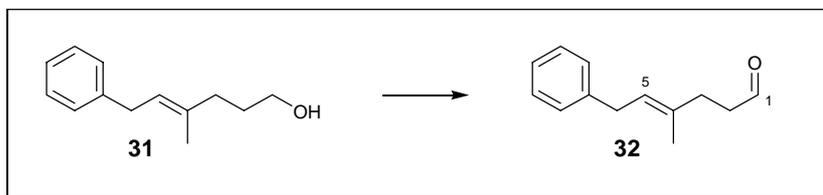
(*E*)-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-4-methyl-6-phenyl-hex-4-en (**30**) (1.746 g, 5.73 mmol) wird in 100 mL THF vorgelegt und TBAF (2.532 g, 8.03 mmol), gelöst in 50 mL THF, zugegeben. Nach 17 Stunden Rühren bei RT wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lsg. hydrolysiert und die wässrige Phase mehrfach mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 5:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **31** (0.982 g, 5.16 mmol, 90% Ausbeute) als gelbliches Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ = 1.53 (bs, 1H, OH), 1.70 (tt, *J* = 7.6, 6.5 Hz, 2H, 2-H), 1.73 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, Me), 2.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 3-H), 3.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, 6-H), 3.63 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, 1-H), 5.38 (tq, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H, 5-H), 7.13 - 7.21 (m, 3H, Ph), 7.23 – 7.31 (m, 2H, Ph) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = 16.0 (q, Me), 30.7 (t, C-2), 34.2 (t, C-6), 35.9 (t, C-3), 62.7 (t, C-1), 123.5 (d, C-5), 125.7 (d, Ph), 128.2 (d, Ph), 128.3 (d, Ph), 135.8 (s, C-4), 141.6 (s, Ph) ppm.

Allgemein: gelbliches Öl, C₁₃H₁₈O, MG = 190.28 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[140]

(E)-4-Methyl-6-phenylhex-4-enal (32)



Oxidation mit DMP:

(E)-4-Methyl-6-phenylhex-4-en-1-ol (**31**) (48 mg, 0.252 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 5 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt und DMP (140 mg, 0.328 mmol) zugegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei RT werden im Abstand von 20 Minuten zweimal 20 mg DMP [2x 0.047 mmol) zugegeben. 15 Minuten nach der letzten Zugabe werden 5 mL 0.5 M Natriumthiosulfat-Lösung zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **32** (42 mg, 0.223 mmol, 89 % Ausbeute) als gelbliches Öl.

Swern-Oxidation:

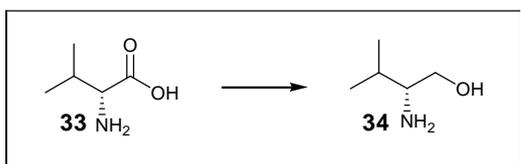
Oxalylchlorid (2.52 mL, 29.4 mmol) wird in 60 mL abs. CH₂Cl₂ unter Stickstoffatmosphäre bei -65°C vorgelegt. DMSO (4.04 mL, 58.8 mmol) wird langsam zugetropft und für 25 Minuten bei -50°C gerührt. Anschließend wird (E)-4-Methyl-6-phenylhex-4-en-1-ol (**31**) (5.086 g, 26.73 mmol) langsam zugetropft und für weitere 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Triethylamin (7.84 mL, 120.28 mmol) wird 5 Minuten bei -50°C gerührt anschließend auf RT erwärmt. Es werden 100 mL Wasser zugegeben und die wässrige Phase mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N HCl und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lsg. gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man erhält das Produkt **32** (4.70 g, 24.96 mmol, 93 % Ausbeute).

¹⁴⁰ A. E. Guthrie, J. E. Semple, M. M. Joullie, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2369-2376.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ = 1.73 (d, J = 1.3 Hz, 3H, Me), 2.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 2.55 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 2H, 2-H), 3.35 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 6-H), 5.37 (tq, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H, 5-H), 7.12 – 7.21 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.33 (m, 2H, Ph), 9.76 (t, J = 1.6 Hz, 1H, 1-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77 ppm): δ = 16.2 (q, Me), 31.7 (t, C-3), 34.1 (t, C-6), 42.1 (t, C-2), 124.1 (d, C-5), 125.8 (d, Ph), 128.2 (d, Ph), 128.4 (d, Ph), 134.1 (s, C-4), 141.2 (s, Ph), 202.3 (d, C-1) ppm.

Allgemein: gelbliches Öl, $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$, MG = 188.27 g/mol.

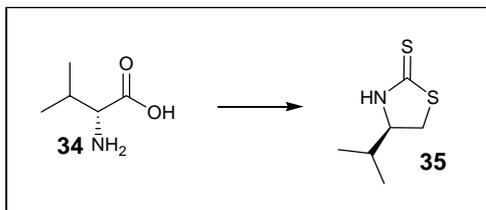
(*R*)-2-Amino-3-methyl-1-butanol (**34**)



(*D*)-Valin (25.7 g, 219.4 mmol) und Natriumborhydrid (19.92 g, 526.5 mmol) werden in 600 mL abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann wird eine Lösung aus Iod (55.68 g, 219.4 mmol) in 150 mL abs. THF langsam zugetropft und über Nacht refluxiert. Die milchige Lösung wird bei RT mit 180 mL Methanol aufgearbeitet, weitere 30 Minuten gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der weiße Feststoff wird im Vakuum getrocknet, mit 450 mL 20%-iger Natronlauge aufgenommen und für 4 Stunden gerührt. Die nun klare Lösung wird mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation bei vermindertem Druck gereinigt. Man erhält das (*D*)-Valinol **34** (16.44 g, 159.4 mmol, 73% Ausbeute) als weißen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ = 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 4-H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H, Me), 1.57 (m, 1H, 3-H), 1.72 (bs, 3H, OH + NH_2), 2.58 (ddd, J = 8.9, 6.4, 4.1 Hz, 1H, 2-H), 3.31 (dd, J = 10.4, 8.9 Hz, 1H, 1-H), 3.68 (dd, J = 10.4, 4.1 Hz, 1H, 1-H') ppm.

Allgemein: weißer Feststoff, $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}$, MG = 103.16 g/mol.

(R)-4-Isopropyl-1,3-thiazolidin-2-thion (35)

(R)-2-Amino-3-methyl-1-butanol (**34**) (16.402 g, 158.98 mmol) und Kohlenstoffdisulfid (47.82 mL, 60.53 g, 795 mmol) werden in ca. 800 mL 1N Kalilauge gelöst und 15 Stunden bei 70°C gekocht. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt und mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt besteht aus einem 2:1-Verhältnis von (R)-4-Isopropyl-1,3-oxazolidin-2-thion (**36**) und (R)-4-Isopropyl-1,3-thiazolidin-2-thion (**35**). Das Rohprodukt wird erneut in dieser Reaktion eingesetzt, jedoch bei 120°C (Ölbadtemperatur) für 16 Stunden refluxiert. Das neue Produktgemisch wird säulenchromatographisch (PE/EE 3:1) über Kieselgel aufgereingt. Man erhält 11.99 g vom (R)-4-Isopropyl-1,3-thiazolidin-2-thion (**35**) und 640 mg vom (R)-4-Isopropyl-1,3-oxazolidin-2-thion (**36**).

(R)-4-Isopropyl-1,3-thiazolidin-2-thion (**35**):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ = 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *i*Pr), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *i*Pr), 2.00 (m, 1H, *i*Pr), 3.33 (dd, *J* = 11.1, 8.3 Hz, 1H, 5-H), 3.52 (dd, *J* = 11.1, 8.3 Hz, 1H, 5-H'), 4.08 (m, 1H, 4-H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = 18.1 (q, *i*Pr), 18.7 (q, *i*Pr), 31.9 (d, *i*Pr), 35.8 (t, C-5), 70.0 (d, C-4), 201.0 (s, C-2) ppm. **HRMS**: *m/z* für C₆H₁₂NS₂, berechnet: 162.0411 [M+H]⁺, gefunden: 162.0409; [α]_D²² = +46.7 (CHCl₃, c = 1).

Allgemein: weißer Feststoff, C₆H₁₁NS₂, MG = 161.29 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[141]

¹⁴¹ D. Delaunay, L. Toupet, M. Lecorre, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6604-6607.

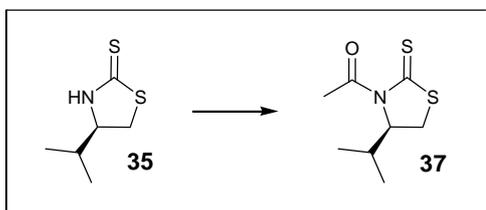
(*R*)-4-Isopropyl-1,3-oxazolidin-2-thion (**36**):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ = 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H, *i*Pr), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H, *i*Pr), 1.82 (m, 1H, *i*Pr), 3.83 (dt, J = 9.1, 6.7 Hz, 1H, 4-H), 4.38 (dd, J = 9.1, 6.7 Hz, 1H, 5-H), 4.70 (t, J = 9.1 Hz, 1H, 5-H') ppm.

Allgemein: weißer Feststoff, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NOS}$, MG = 145.22 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[141]

(*R*)-3-Acetyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidin-2-thion (**37**)



Natriumhydrid (1.363 g, 34.1 mmol) wird durch dreimaliges Waschen mit Hexan vom Mineralöl befreit und im Vakuum getrocknet. Unter Stickstoff wird bei 0°C (*R*)-4-Isopropyl-1,3-thiazolidin-2-thion (**35**) (5 g, 31 mmol) in 25 mL abs. THF zum Natriumhydrid gegeben. Nach 10 Minuten wird Acetylchlorid (2.41 mL, 34.1 mmol) in 25 mL abs. THF zur Lösung hinzugegeben. Es wird weitere 10 Minuten bei 0°C und eine Stunde bei RT gerührt. Durch Zugabe von 5%-iger Salzsäure wird die Reaktion gestoppt und die wässrige Phase mehrfach mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **37** (4.39 g, 21.6 mmol, 70% Ausbeute) als gelbes Öl.

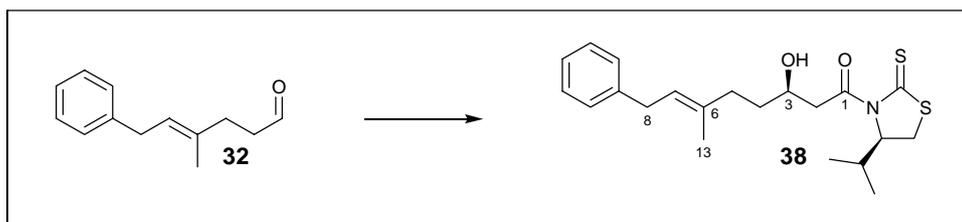
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ = 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 3H, *i*Pr), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H, *i*Pr), 2.37 (m, 1H, *i*Pr), 2.78 (s, 3H, Ac), 3.03 (dd, J = 11.4, 1.2 Hz, 1H, 5-H), 3.52 (dd, J = 11.4, 8.0 Hz, 1H, 5-H'), 5.15 (ddd, J = 8.0, 6.3, 1.2 Hz, 1H, 4-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77 ppm): δ = 17.7 (q, *i*Pr), 19.0 (q, *i*Pr), 26.9 (q, Ac), 30.4 (t, C-5), 30.7 (d, *i*Pr), 71.2 (d, C-4), 170.7 (s, Ac), 203.2 (s, C-2) ppm. $[\alpha]_D^{22} = -427.0$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Allgemein: gelbes Öl, $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NOS}_2$, MG = 203.32 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[142,143]

(*R,E*)-3-Hydroxy-1-((*R*)-4-isopropyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)-6-methyl-8-phenyloct-6-en-1-on (38)



Methode A:

Zinn(II)-triflat (190 mg, 0.457 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 2 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt. Bei -50°C wird langsam 1-Ethylpiperidin (66 µL, 0.478 mmol) und anschließend (*R*)-3-Acetyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidin-2-thion (**37**) (72 mg, 0.354 mmol) in 2 mL abs. CH₂Cl₂ zugetropft. Nach vier Stunden wird auf -78°C gekühlt und (*E*)-4-Methyl-6-phenylhex-4-enal (**32**) (39 mg, 0.208 mmol) in 0.5 mL abs. CH₂Cl₂ zugetropft. Nach 45 Minuten wird die Reaktionslösung in wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) gegeben, auf RT erwärmt und die wässrige Phase mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 8:1 bis 2:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **38** (66.5 mg, 0.170 mmol, 82 % Ausbeute) als gelbes Öl.

Methode B:

Titantetrachlorid (105 µL, 0.956 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre bei -50°C zu einer Lösung von (*R*)-3-Acetyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidin-2-thion (**37**) (184 mg, 0.903 mmol) in 3 mL abs. CH₂Cl₂ getropft. Nach 20 Minuten wird langsam Diisopropylethylamin (158 µL, 0.956 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf -40°C erwärmt. Nach 2 Stunden wird auf -78°C gekühlt und eine Lösung aus (*E*)-4-Methyl-6-phenylhex-4-enal (**32**) (100 mg, 0.531 mmol) in 1 mL abs. CH₂Cl₂ zugetropft. Die Reaktion wird nach 60 Minuten durch Zugabe in eine wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) gestoppt. Die

¹⁴² S. Yamada, T. Sugaki, K. Matsuzaki, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5932-5938.

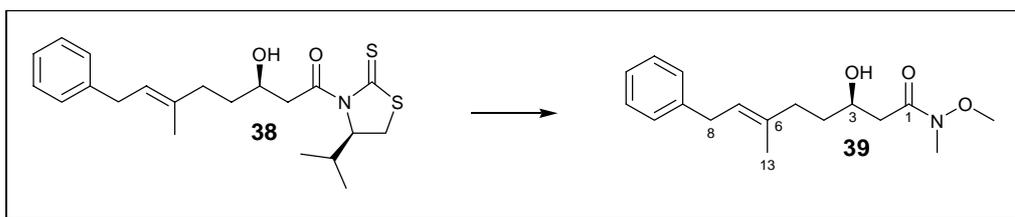
¹⁴³ Y. Nagao, W. M. Dai, M. Ochiai, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5211-5217.

wässrige Phase wird mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis 2:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **38** (159 mg, 0.405 mmol, 76 % Ausbeute) als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ = 0.98 (d, J = 7.0 Hz, 3H, *i*Pr), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H, *i*Pr), 1.56 – 1.79 (m, 2H, 4-H), 1.73 (d, J = 1.3 Hz, 3H, 13-H), 2.07 – 2.27 (m, 2H, 5-H), 2.35 (m, 1H, *i*Pr), 2.83 (bs, 1H, OH), 3.01 (dd, J = 11.5, 1.1 Hz, 1H, CH_2S), 3.15 (dd, J = 17.7, 9.3 Hz, 1H, 2-H), 3.38 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 8-H), 3.51 (dd, J = 11.5, 7.9 Hz, 1H, CH_2S), 3.63 (dd, J = 17.7, 2.5 Hz, 1H, 2-H'), 4.12 (m, 1H, 3-H), 5.15 (ddd, J = 7.9, 6.3, 1.1 Hz, 1H, CHN), 5.39 (tq, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H, 7-H), 7.13 – 7.22 (m, 3H, Ph), 7.23 – 7.33 (m, 2H, Ph) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77 ppm): δ = 16.2 (q, C-13), 17.8 (q, *i*Pr), 19.0 (q, *i*Pr), 30.6 (t, CH_2S), 30.8 (d, *i*Pr), 34.2 (t, C-8), 34.5 (t, C-4), 35.6 (t, C-5), 45.4 (t, C-2), 67.7 (d, C-3), 71.3 (d, CHN), 123.5 (d, C-7), 125.7 (d, Ph), 2x 128.3 (2x d, Ph), 135.6 (s, Ph), 141.6 (s, C-6), 173.1 (s, C-1), 203.0 (s, NCS_2) ppm. **HRMS**: m/z für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{S}_2$, berechnet: 392.1718 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 392.1705; $[\alpha]_D^{20} = -260.1$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Allgemein: gelbes Öl, $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S}_2$, MG = 391.59 g/mol.

(*R,E*)-3-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*,6-dimethyl-8-phenyloct-6-enamid (39**)**



Trimethylaluminium (2M in Hexan, 3.34 mL, 6.68 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C zu einer Lösung von *N*-Methoxy-*N*-methylamin-hydrochlorid (670 mg, 6.68 mmol) in 20 mL abs. CH_2Cl_2 zugetropft und 30 Minuten bei RT gerührt. Es wird auf -25°C gekühlt und eine Lösung von (*R,E*)-3-Hydroxy-1-((*R*)-4-isopropyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)-6-methyl-8-phenyloct-6-en-1-on (**38**) (897 mg, 2.29 mmol) in 5 mL abs. CH_2Cl_2 langsam zugetropft. Es wird 16 Stunden bei RT gerührt und dann die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen Tartrat-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wird

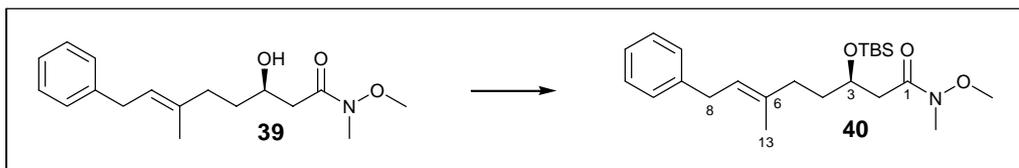
mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch (PE/EE 3:1) über Kieselgel aufgearbeitet. Man erhält das Produkt **39** (579 mg, 1.99 mmol, 87 % Ausbeute) als gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ = 1.58 (dddd, J = 13.5, 10.0, 5.8, 4.9 Hz, 1H, 4-H), 1.72 (dddd, J = 13.5, 9.5, 7.9, 5.5 Hz, 1H, 4-H'), 1.79, (d, J = 1.3 Hz, 3H, 13-H), 2.12 (ddd, J = 14.1, 9.5, 5.8 Hz, 1H, 5-H), 2.24 (ddd, J = 14.1, 10.0, 5.5 Hz, 1H, 5-H'), 2.46 (dd, J = 16.4, 9.5 Hz, 1H, 2-H), 2.67 (d, J = 16.4 Hz, 1H, 2-H'), 3.19 (s, 3H, NMe), 3.36 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 8-H), 3.66 (s, 3H, OMe), 3.80 (bs, 1H, OH), 4.02 (m, 1H, 3-H), 5.38 (tq, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H, 7-H), 7.14 - 7.21 (m, 3H, Ph), 7.24 - 7.31 (m, 2H, Ph) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77 ppm): δ = 16.2 (q, C-13), 31.8 (q, NCH_3), 34.2 (t, C-8), 34.8 (t, C-4), 35.5 (t, C-5), 38.1 (t, C-2), 61.2 (q, OCH_3), 67.7 (d, C-3), 123.3 (d, C-7), 125.7 (d, C-12), 2x 128.3 (2x d, C-10, C-11), 135.8 (s, C-9), 141.6 (s, C-6), 173.8 (s, C-1) ppm. $[\alpha]_D^{20}$ = -30.2 (CHCl_3 , c = 1).

Allgemein: gelbliches Öl, $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$, MG = 291.39 g/mol.

(*R,E*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-*N*-methoxy-*N*,6-dimethyl-8-phenyloct-6-enamid (40)



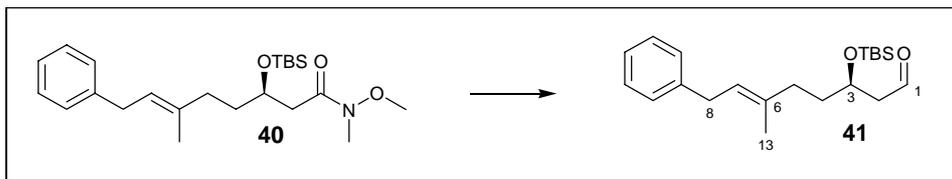
(*R,E*)-3-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*,6-dimethyl-8-phenyloct-6-enamid (**39**) (0.98 g, 3.37 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 25 mL abs. CH_2Cl_2 vorgelegt. Bei 0°C werden 2,6-Lutidin (0.86 mL, 7.41 mmol) und TBSOTf (1.16 mL, 5.06 mmol) langsam zugegeben. Nach zwei Stunden Rühren bei RT wird wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) zugegeben und die wässrige Phase mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **40** (1.345 g, 3.32 mmol, 99 % Ausbeute) als gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ = 0.07 (s, 3H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS),

0.91 (s, 9H, TBS), 1.57 – 1.78 (m, 2H, 4-H), 1.74 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, Me), 2.04 – 2.23 (m, 2H, 5-H), 2.44 (dd, $J = 14.6, 5.5$ Hz, 1H, 2-H), 2.78 (dd, $J = 14.6, 7.2$ Hz, 1H, 2-H'), 3.20 (s, 3H, NMe), 3.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, 8-H), 3.71 (s, 3H, OMe), 4.28 (dddd, $J = 7.2, 5.6, 5.6, 5.5$ Hz, 1H, 3-H), 5.39 (tq, $J = 7.3, 1.3$, 1H, 7-H), 7.16 - 7.23 (m, 3H, Ph), 7.27 – 7.33 (m, 2H, Ph) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.7$ (q, TBS), -4.6 (q, TBS), 16.2 (q, C-13), 18.0 (s, TBS), 25.8 (q, TBS), 31.9 (q, NMe), 34.2 (t, C-8), 35.1 (t, C-4), 36.3 (t, C-5), 39.5 (t, C-2), 61.2 (q, OMe), 69.2 (d, C-3), 122.9 (d, C-7), 125.6 (d, Ph), 2x 128.3 (2x d, Ph), 136.1 (s, Ph), 141.6 (s, C-6), 172.3 (s, C-1) ppm. **HRMS**: m/z für $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{NO}_3\text{Si}$, berechnet: 406.2777 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 406.2769; $[\alpha]_D^{20} = -18.6$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Allgemein: gelbliches Öl, $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}$, MG = 405.65 g/mol.

(*R,E*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-6-methyl-8-phenyloct-6-enal (41)



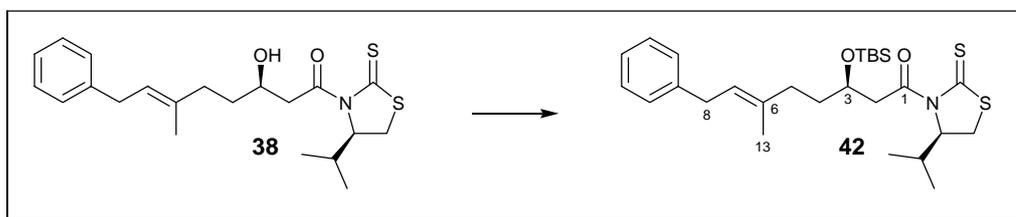
(*R,E*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-*N*-methoxy-*N*,6-dimethyl-8-phenyloct-6-enamid (**40**) (790 mg, 1.95 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 20 mL abs. Toluol vorgelegt. Bei -78°C wird langsam 1M DIBAL-H in Hexan (4.87 mL, 4.87 mmol) zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei -78°C wird langsam 1 mL Essigsäureethylester zugetropft und weitere 10 Minuten bei -78°C gerührt. Nach Zugabe von wässriger Tartrat-Lsg. wird 30 Minuten bei RT gerührt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **41** (610 mg, 1.76 mmol, 90 % Ausbeute) als gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta = 0.09$ (s, 3H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS), 0.91 (s, 9H, TBS), 1.63 – 1.80 (m, 2H, 4-H), 1.76 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, Me), 2.05 – 2.20 (m, 2H, 5-H), 2.56 (dd, $J = 5.6, 2.5$ Hz, 2H, 2-H), 3.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, 8-H), 4.22 (m, 1H, 3-H), 5.39 (tq, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H, 7-H), 7.17 – 7.25 (m, 3H, Ph), 7.27 – 7.36 (m, 2H, Ph), 9.82 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, 1-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta =$

-4.7 (q, TBS), -4.4 (q, TBS), 16.2 (q, Me), 17.9 (s, TBS), 25.7 (q, TBS), 34.2 (t, C-8), 35.2 (t, C-4), 36.1 (t, C-5), 50.7 (t, C-2), 67.9 (d, C-3), 123.5 (d, C-7), 125.7 (d, Ph), 128.2 (d, Ph), 128.3 (d, Ph), 135.4 (s, Ph), 141.5 (s, C-6), 202.2 (s, C-1) ppm. $[\alpha]_D^{20} = +0.6$ (CHCl₃, c = 1).

Allgemein: gelbliches Öl, C₂₁H₃₄O₂Si, MG = 346.58 g/mol.

(*R,E*)-3-(tert-Butyl-dimethyl-siloxy)-1-[(*R*)-4-isopropyl-2-thioxothiazolidin-3-yl]-6-methyl-8-phenyloct-6-en-1-on (42)



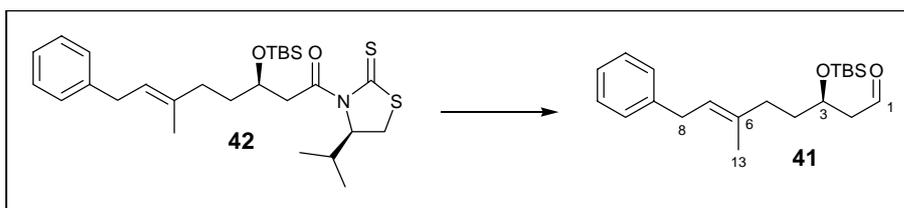
Alkohol **38** (3.297 g, 8.42 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 60 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt. Bei 0°C werden 2,6-Lutidin (1.96 mL, 16.84 mmol) und TBSOTf (3.29 mL, 14.32 mmol) langsam zugetropft. Nach zwei Stunden Rühren bei RT wird wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) zugegeben und die wässrige Phase mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 60:1 bis 40:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **42** (3.690 g, 6.73 mmol, 83 % Ausbeute) als gelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.05 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.87 (s, 9H, TBS), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, *i*Pr), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *i*Pr), 1.63 – 1.76 (m, 2H, 4-H), 1.73 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, 13-H), 2.11 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, 5-H), 2.39 (m, 1H, *i*Pr), 3.01 (dd, *J* = 11.4, 1.1 Hz, 1H, CH₂S), 3.19 (dd, *J* = 17.0, 4.1 Hz, 1H, 2-H), 3.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, 8-H), 3.47 (dd, *J* = 11.4, 7.8 Hz, 1H, CH₂S), 3.61 (dd, *J* = 17.0, 7.7 Hz, 1H, 2'-H), 4.34 (dddd, *J* = 7.7, 5.6, 5.6, 4.1 Hz, 1H, 3-H), 5.07 (ddd, *J* = 7.8, 6.5, 1.1 Hz, 1H, CHN), 5.37 (tq, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, 7-H), 7.14 – 7.22 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.32 (m, 2H, Ph) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = -4.6 (q, TBS), -4.5 (q, TBS), 16.2 (q, C-13), 17.8 (q, *i*Pr), 18.0 (s, TBS), 19.1 (q, *i*Pr), 25.8 (q, TBS), 30.7 (d, *i*Pr), 30.8 (t, CH₂S), 34.1 (t, C-8), 35.0 (t, C-4), 36.0 (t, C-5), 45.3 (t, C-2), 68.9 (d, C-3), 71.6

(d, CHN), 123.1 (d, C-7), 125.6 (d, Ph), 2x 128.3 (2x d, Ph), 135.9 (s, Ph), 141.6 (s, C-6), 171.9 (s, C-1), 202.8 (s, C=S) ppm; **HRMS (ESI):** m/z für $C_{27}H_{44}NO_2S_2Si_2$ $[M+H]^+$, berechnet: 506.2583, gefunden: 506.2594; $[\alpha]_D^{20} = -225.2$ ($CHCl_3$, $c = 1$).

Allgemein: gelbes Öl, $C_{27}H_{43}NO_2S_2Si$, MG = 505.85 g/mol.

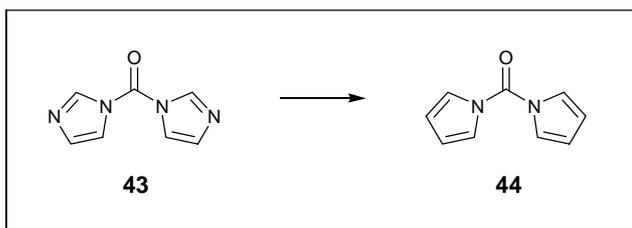
(*R,E*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-6-methyl-8-phenyloct-6-enal (41)



Verbindung **42** (3.671 g, 6.70 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 50 mL abs. Toluol vorgelegt. Bei $-78^\circ C$ wird langsam 1M DIBAL-H in Hexan (20 mL, 20 mmol) zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei $-78^\circ C$ wird langsam Essigsäureethylester (2 mL) zugetropft und weitere 10 Minuten bei $-78^\circ C$ gerührt. Nach Zugabe von wässriger Tartrat-Lsg. wird 30 Minuten bei RT gerührt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **41** (2.321 g, 6.70 mmol, quant. Ausbeute) als gelbliches Öl.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den oben beschriebenen Daten von Verbindung **41** überein.

1,1'-Carbonylpyrrol (44)



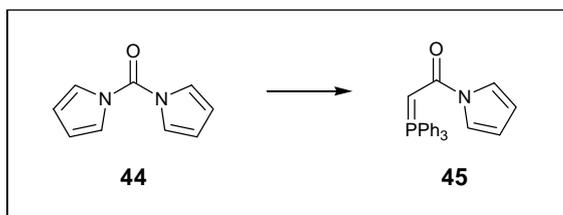
1,1'-Carbonylimidazol (**43**) (4.5 g, 27.8 mmol) und Pyrrol (4.655 g, 69 mmol) werden für

2 Stunden in abs. DMSO bei 125°C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt, 500 mL Wasser hinzugegeben und der weiße Feststoff abfiltriert. Durch mehrmaliges Umkristallisieren in Ethanol erhält man 1,1'-Carbonylpyrrol (**44**) (2.361 g, 14.7 mmol, 53 % Ausbeute).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ = 6.37 (t, *J* = 2.3 Hz, 4H), 7.31 (t, *J* = 2.3 Hz, 4H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = 113.3 (d, Pyrrol), 122.0 (d, Pyrrol), 148.0 (s, CO) ppm.

Allgemein: weißer Feststoff, C₂₇H₄₃NO₂S₂Si, MG = 505.85 g/mol, Schmp.: 61-63°C. ^[144]

Pyrrölylmethyltriphenylphosphoran (**45**)



Phenyllithium (20%-ig, 3.375 mL, 6.75 mmol) wird bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung von Methyltriphenylphosphoniumbromid (2.411 g, 6.75 mmol) in 12 mL abs. THF getropft und anschließend eine Stunde bei RT gerührt. Es wird auf -78°C gekühlt und eine Lösung aus 1,1'-Carbonylpyrrol (**44**) (360 mg, 2.25 mmol) in 6 mL abs. THF langsam zugetropft. Nach 16 Stunden Rühren bei RT werden 25 mL Wasser zugegeben und die wässrige Phase mehrfach mit EE / CH₂Cl₂ 5:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und das Produkt säulenchromatographisch (EE) über Kieselgel gereinigt. Man erhält Pyrrölylmethyltriphenylphosphoran (**45**) (626 mg, 1.70 mmol, 75 % Ausbeute) als bräunlichen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ = 3.79 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, CHCO), 6.22 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H, Pyrrol), 7.32 – 7.40 (m, 2H, Pyrrol), 7.41 – 7.52 (m, 6H, Ph), 7.53 – 7.62 (m, 3H, Ph), 7.63 – 7.78 (m, 6H, Ph) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = 38.1 (dd, *J*_{P-C} = 124.4 Hz, CHCO), 109.4 (d, Pyrrol), 118.5 (dd, *J*_{P-C} =

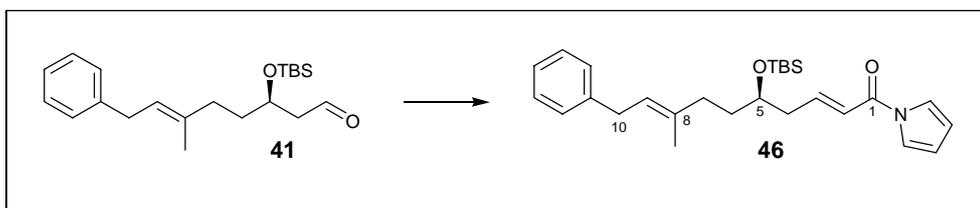
¹⁴⁴ J. Bergman, R. Carlsson, B. Sjöberg, *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 1123-1134.

1.3 Hz, Pyrrol), 126.6 (ds, $J_{P-C} = 92.4$ Hz, Ph), 128.9 (dd, $J_{P-C} = 12.5$ Hz, Ph), 132.2 (dd, $J_{P-C} = 2.9$ Hz, Ph), 133.0 (dd, $J_{P-C} = 10.2$ Hz, Ph), 165.5 (ds, $J_{P-C} = 10.2$ Hz, CO) ppm.

Allgemein: bräunlicher Feststoff, $C_{24}H_{20}NOP$, MG = 369.40 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[145]

N-Acylpyrrol **46**



Aldehyd **41** (17.4 mg, 50 μ mol) und Pyrrolylmethylen-triphenylphosphoran (**45**) (24 mg, 65 μ mol) werden unter Argonatmosphäre in 0.5 mL Toluol für 66 Stunden auf 65°C erhitzt. 0.2 M Samariumtriisopropylat-Lsg. in THF (12.5 μ L, 2.5 μ mol) wird zu einer Lösung von 50 mg 4Å MS und *S*-BINOL (0.8 mg, 2.5 μ mol) in 0.4 mL THF gegeben und für 20 Minuten bei RT gerührt. Nach Zugabe von 3.25 M CMHP in Toluol (23 μ L, 75 μ mol) wird erneut für 20 Minuten gerührt und die entstandene Lösung mit der Wittig-Reaktion vereint. Nach 40 Minuten wird die Reaktion durch Zugabe von 2.5%-iger Zitronensäure gestoppt und die wässrige Phase mehrfach mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lsg und gesättigter Natriumchlorid-Lsg. gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 40:1) über Kieselgel erhält man 15.5 mg des *trans*-Alkens **46** (34 μ mol, 68% Ausbeute) und 3.5 mg des *cis*-Alkens **47** (8 μ mol, 15 % Ausbeute).

trans-Alken **46**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): $\delta = 0.05$ (s, 3H, TBS), 0.06 (s, 3H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.52 – 1.66 (m, 2H, 6-H), 1.72 (s, 3H, Me), 1.98 – 2.18 (m, 2H, 7-H), 2.41 – 2.56 (m, 2H, 4-H), 3.35 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, 10-H), 3.85 (m, 1H, 5-H), 5.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, 9-H), 6.32 (dd, $J = 2.4, 2.4$ Hz, 2H, Pyrrol), 6.57 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, 2-H),

¹⁴⁵ T. Kinoshita, S. Okada, S. R. Park, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4680-4684.

Ausbeute) als gelbes Öl.

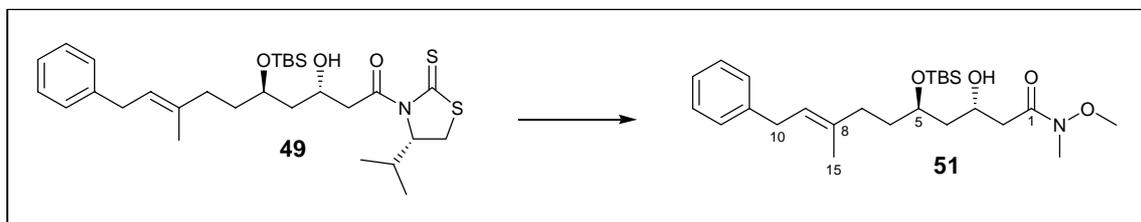
Methode B:

Titantetrachlorid (434 μL , 3.96 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre bei -50°C zu einer Lösung von (*S*)-3-Acetyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidin-2-thion (**50**) (760 mg, 3.74 mmol) in 20 mL abs. CH_2Cl_2 getropft. Nach 15 Minuten wird langsam Diisopropylethylamin (720 μL , 4.35 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf -40°C erwärmt. Nach 2 Stunden wird auf -78°C gekühlt und eine Lösung aus (*R,E*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-6-methyl-8-phenyloct-6-enal (**41**) (958 mg, 2.76 mmol) in 6 mL abs. CH_2Cl_2 zugetropft. Die Reaktion wird nach 30 Minuten durch Zugabe in eine wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) gestoppt. Die wässrige Phase wird mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 12:1 bis 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **49** (1.111 g, 2.02 mmol, 73 % Ausbeute) als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.06$ (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, *iPr*), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, *iPr*), 1.57 – 1.74 (m, 4H, 4-H, 6-H), 1.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, Me), 2.07 (dd, $J = 9.5, 6.7$ Hz, 2H, 7-H), 2.37 (m, 1H, *iPr*), 3.04 (dd, $J = 11.4, 1.0$ Hz, 1H, CH_2S), 3.28 (dd, $J = 17.4, 8.8$ Hz, 1H, 2-H), 3.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, 10-H), 3.47 (dd, $J = 17.4, 3.1$ Hz, 1H, 2-H'), 3.50 (bs, 1H, OH), 3.53 (dd, $J = 11.4, 7.9$ Hz, 1H, CH_2S), 4.02 (m, 1H, 5-H), 4.49 (m, 1H, 3-H), 5.17 (ddd, $J = 7.9, 6.2, 1.0$ Hz, 1H, CHN), 5.38 (tq, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H, 9-H), 7.14 – 7.19 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.30 (m, 2H, Ph) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.7$ (q, TBS), -4.5 (q, TBS), 16.2 (q, Me), 17.7 (q, *iPr*), 18.0 (s, TBS), 19.1 (q, *iPr*), 25.8 (q, TBS), 30.5 (t, CH_2S), 30.9 (d, *iPr*), 34.2 (t, C-10), 35.1 (t, C-6), 35.4 (t, C-7), 41.4 (t, C-4), 46.2 (t, C-2), 64.8 (d, C-3), 70.4 (d, C-5), 71.5 (d, CHN), 123.2 (d, C-9), 125.7 (d, Ph), 128.2 (d, Ph), 128.3 (d, Ph), 135.8 (s, Ph), 141.6 (s, C-8), 172.3 (s, C-1), 202.9 (s, C=S) ppm; **HRMS (ESI)**: m/z für $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_3\text{NaSi}_2$, berechnet: 572.2664 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 572.2660; $[\alpha]_D^{20} = 182.0$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Allgemein: gelbes Öl, $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_3\text{S}_2\text{Si}$, MG = 549.90 g/mol.

(*E,3*S*,5*R)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-3-hydroxy-*N*-methoxy-*N*,8-dimethyl-10-phenyldec-8-enamid (**51**)**

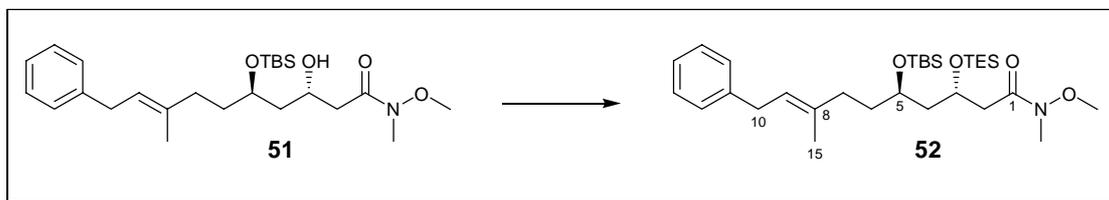


Trimethylaluminium (2M in Hexan, 7 mL, 14.03 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C zu einer Lösung von *N*-Methoxy-*N*-methylamin-hydrochlorid (1.367 g, 14.03 mmol) in 50 mL abs. CH₂Cl₂ zugetropft und 30 Minuten bei RT gerührt. Es wird auf -40°C gekühlt und eine Lösung von Verbindung **49** (2.574 g, 4.68 mmol) in 15 mL abs. CH₂Cl₂ langsam zugetropft. Es wird 16 Stunden bei RT gerührt und dann die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen Tartrat-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wird mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **51** (1.882 g, 4.18 mmol, 89 % Ausbeute) als gelbliches Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ = 0.07 (s, 3H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.52 – 1.70 (m, 4H, 4-H, 6-H), 1.71 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, Me), 2.06 (m, 2H, 7-H), 2.56 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, 2-H), 3.19 (s, 3H, NMe), 3.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, 10-H), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.92 (bs, 1H, OH), 4.02 (m, 1H, 5-H), 4.29 (m, 1H, 3-H), 5.35 (tq, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, 9-H), 7.14 – 7.20 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.31 (m, 2H, Ph) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = -4.7 (q, TBS), -4.5 (q, TBS), 16.2 (q, Me), 18.0 (s, TBS), 25.9 (q, TBS), 31.8 (q, NMe), 34.2 (t, C-10), 35.2 (t, C-6), 35.8 (t, C-7), 39.1 (t, C-4), 42.5 (t, C-2), 61.2 (q, OMe), 64.7 (d, C-3), 69.6 (d, C-5), 122.9 (d, C-9), 125.7 (d, Ph), 128.2 (d, Ph), 128.3 (d, Ph), 136.1 (s, Ph), 141.7 (s, C-8), 173.4 (s, C-1) ppm; HRMS (ESI): *m/z* für C₂₅H₄₃NO₄NaSi, berechnet: 472.2859 [M+Na]⁺, gefunden: 472.2874; [α]_D²⁰ = -5.2 (CHCl₃, c = 1).

Allgemein: gelbliches Öl, C₂₅H₄₃NO₄Si, MG = 449.70 g/mol.

(*E,3*S*,5*R)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-3-(triethyl-siloxy)-*N*-methoxy-*N*,8-dimethyl-10-phenyldec-8-enamid (**52**)**



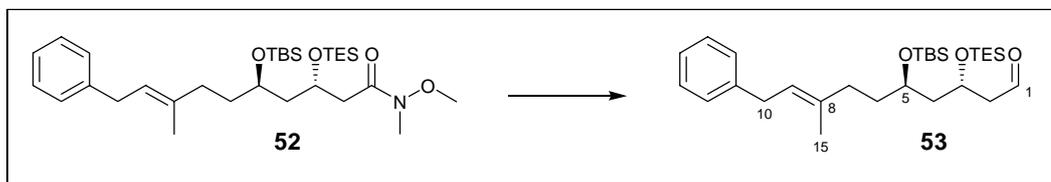
Weinrebamid **51** (46 mg, 0.102 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 1.5 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt. Bei 0°C werden 2,6-Lutidin (29 µL, 0.245 mmol) und TESOTf (37 µL, 0.163 mmol) langsam zugetropft. Nach zwei Stunden Rühren bei RT wird wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) zugegeben und die wässrige Phase mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesium-sulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **52** (54.4 mg, 0.10 mmol, 98 % Ausbeute) als gelbliches Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ = 0.07 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.62 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, TES), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, TES), 1.56 – 1.73 (m, 4H, 4-H, 6-H), 1.71 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, Me), 1.95 – 2.24 (m, 2H, 7-H), 2.45 (dd, *J* = 14.0, 5.0 Hz, 1H, 2-H), 2.75 (dd, *J* = 14.0, 6.7 Hz, 1H, 2-H'), 3.19 (s, 3H, NMe), 3.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, 10-H), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.73 (m, 1H, 5-H), 4.29 (m, 1H, 3-H), 5.37 (tq, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, 9-H), 7.14 – 7.20 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.31 (m, 2H, Ph) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = -4.2 (q, TBS), -4.1 (q, TBS), 5.0 (t, TES), 6.9 (q, TES), 16.3 (q, Me), 18.0 (s, TBS), 25.9 (q, TBS), 31.9 (q, NMe), 34.2 (t, C-10), 35.2 (t, C-6), 35.3 (t, C-7), 40.6 (t, C-4), 46.1 (t, C-2), 61.2 (q, OMe), 67.5 (d, C-3), 70.0 (d, C-5), 122.8 (d, C-9), 125.6 (d, Ph), 2x 128.3 (2x d, Ph), 136.3 (s, Ph), 141.7 (s, C-8), 172.0 (s, C-1) ppm.

Allgemein: gelbliches Öl, C₃₁H₅₇NO₄Si₂, MG = 563.96 g/mol.

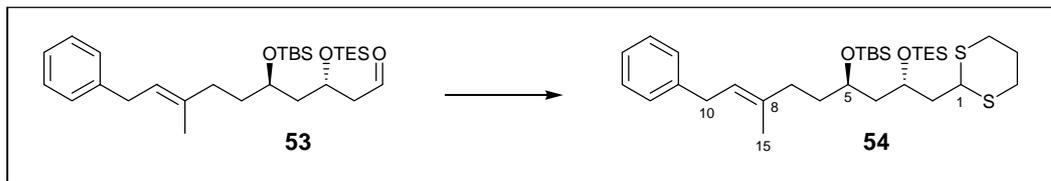
(*E,3S,5R*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-3-(triethyl-siloxy)-8-methyl-10-phenyldec-8-enal (53**)**



Verbindung **52** (15.6 mg, 28.5 μmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 1 mL abs. Toluol vorgelegt. Bei -78°C wird langsam 1M DIBAL-H in Hexan (64 μL , 64 μmol) zutropft. Nach einer Stunde Rühren bei -78°C werden langsam 0.2 mL Essigsäureethylester zutropft und weitere 10 Minuten bei -78°C gerührt. Nach Zugabe einer wässrigen Tartrat-Lsg. wird für 30 Minuten bei RT gerührt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **53** (14.2 mg, 28.1 μmol , 98 % Ausbeute) als gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ = 0.08 (s, 3H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS), 0.62 (q, J = 8.0 Hz, 6H, TES), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.98 (t, J = 8.0 Hz, 9H, TES), 1.54 – 1.84 (m, 4H, 4-H, 6-H), 1.74 (s, 3H, Me), 1.99 – 2.19 (m, 2H, 7-H), 2.53 (ddd, J = 15.6, 6.4, 3.0 Hz, 1H, 2-H), 2.60 (dd, J = 15.6, 4.9, 2.2 Hz, 1H, 2-H'), 3.38 (d, J = 7.2 Hz, 2H, 10-H), 3.77 (m, 1H, 5-H), 4.28 (m, 1H, 3-H), 5.37 (t, J = 7.2 Hz, 1H, 9-H), 7.16 – 7.24 (m, 3H, Ph), 7.26 – 7.34 (m, 2H, Ph), 9.82 (m, 1H, 1-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77 ppm): δ = -4.2 (q, TBS), -4.1 (q, TBS), 5.3 (t, TES), 6.9 (q, TES), 16.3 (q, Me), 18.0 (s, TBS), 25.9 (q, TBS), 34.2 (t, C-10), 35.0 (t, C-6), 36.2 (t, C-7), 45.7 (t, C-4), 51.6 (t, C-2), 66.4 (d, C-3), 69.8 (d, C-5), 123.1 (d, C-9), 125.7 (d, Ph), 2x 128.3 (2x d, Ph), 136.0 (s, Ph), 141.6 (s, C-8), 202.1 (s, C-1) ppm.

Allgemein: gelbliches Öl, $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{Si}_2$, MG = 504.89 g/mol.

Dithian 54

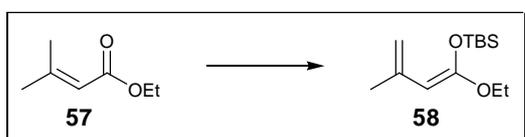
Magnesiumbromid-Diethyletherat (27 mg, 103 μmol) wird in 0.5 mL abs. Diethylether gelöst. 1,3-Propandithiol (11 μL , 111 μmol) und Aldehyd **53** (40 mg, 79 μmol) in 0.5 mL Diethylether werden nacheinander langsam zugetropft. Nach zwei Stunden Rühren bei RT wird wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) zugegeben und die wässrige Phase mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 50:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **54** (40 mg, 67 μmol , 85 % Ausbeute) als gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ = 0.07 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.66 (q, J = 7.9 Hz, 6H, TES), 0.91 (s, 9H, TBS), 1.00 (t, J = 7.9 Hz, 9H, TES), 1.47 – 1.72 (m, 4H, 4-H, 6-H), 1.74 (s, 3H, Me), 1.76 – 2.20 (m, 6H, 2-H, 7-H, SCH_2CH_2), 2.79 – 2.95 (m, 4H, SCH_2), 3.38 (d, J = 7.2 Hz, 2H, 10-H), 3.73 (m, 1H, 5-H), 4.03 (m, 1H, 3-H), 4.15 (dd, J = 8.3, 5.9 Hz, 1H, 1-H), 5.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H, 9-H), 7.16 – 7.23 (m, 3H, Ph), 7.27 – 7.34 (m, 2H, Ph) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77 ppm): δ = -4.2 (q, TBS), -4.1 (q, TBS), 5.2 (t, TES), 7.0 (q, TES), 16.3 (q, Me), 18.1 (s, TBS), 25.9 (q, TBS), 26.0 (t, SCH_2CH_2), 30.2 (t, SCH_2), 30.6 (t, SCH_2'), 34.2 (t, C-10), 35.1 (t, C-6), 35.9 (t, C-7), 43.3 (t, C-4), 44.0 (d, C-1), 46.1 (t, C-2), 66.7 (d, C-3), 69.6 (d, C-5), 122.9 (d, C-9), 125.6 (d, Ph), 2x 128.3 (2x d, Ph), 136.3 (s, Ph), 141.7 (s, C-8) ppm.

Allgemein: gelbliches Öl, $\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{O}_2\text{S}_2\text{Si}_2$, MG = 595.10 g/mol.

3.3 VMAR und Synthese des Alkohols 79

(*Z*)-*tert*-Butyl-(1-ethoxy-3-methyl-1,3-butadienyloxy)dimethylsilan (**58**)



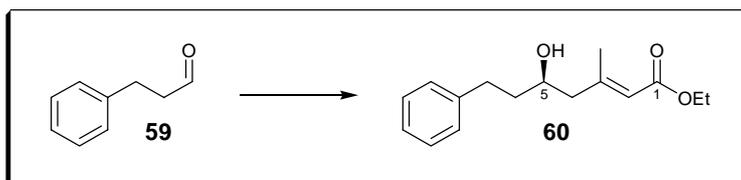
Diisopropylamin (1.54 mL, 11 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in abs. THF bei 0°C vorgelegt und langsam *n*-Buthyllithium (2.5 M, 4.4 mL, 11 mmol) zugetropft. Nach 30 Minuten Rühren bei 0°C wird auf -78°C gekühlt, HMPA (2.1 mL, 12 mmol) zugegeben und erneut für 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 3,3-Dimethylacrylsäureethylester (**57**) (1.39 mL, 10 mmol) wird für 30 Minuten gerührt und anschließend TBSCl (1.65 g, 11.6 mmol), gelöst in 6 mL THF, zugetropft. Es wird auf RT erwärmt und anschließend für eine Stunde gerührt. Es werden 50 mL kaltes Pentan hinzugefügt und die organische Phase dreimal mit 50 mL kaltem aqua dest. gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt durch Kugelrohrdestillation gereinigt (1.4 mbar, 90°C). Man erhält das Produkt **58** (1.843 g, 7.6 mmol, 76 % Ausbeute) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.21 (s, 6H, TBS), 0.95 (s, 9H, TBS), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OEt), 1.95 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 5-H), 3.78 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, OEt), 4.20 (s, 1H, 2-H), 4.52 (dq, *J* = 2.7, 1.3 Hz, 1H, 4-H), 4.78 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 4-H') ppm.

Allgemein: farblose Flüssigkeit, C₁₃H₂₆O₂Si, MG = 242.43 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[146]

(2*E*,5*R*)-5-Hydroxy-3-methyl-7-phenyl-2-heptensäureethylester (**60**)



Zu einer Lösung aus *S*-BINOL (15.4 mg, 54 μmol) und 30 mg 4Å MS in 0.5 mL abs. THF wird Titantetraisopropylat (16 μL, 54 μmol) getropft und für eine Stunde bei RT gerührt. Die entstandene rot-braune Lösung wird auf -78°C gekühlt und Hydrozimtaldehyd (**59**) (36 μL, 270 μmol) langsam hinzugegeben. Nach 20 Minuten Rühren bei -78°C wird das Ketenacetal **58** (131 mg, 540 μmol) zugetropft. Nach 2 Stunden Rühren bei -78°C wird die Reaktionslösung auf RT erwärmt und für weitere 3 Tage gerührt. Bei 0°C wird eine 1:1

¹⁴⁶ S. E. Denmark, G. L. Beutner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7800-7801.

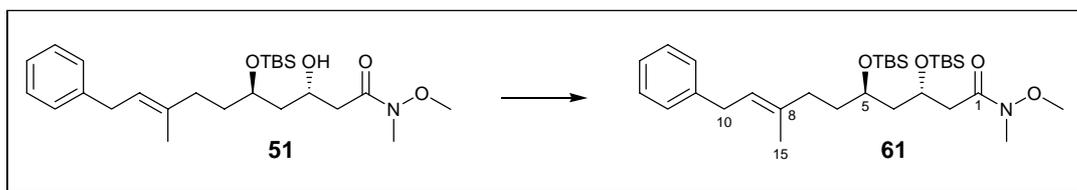
Lösung aus 1M Kaliumdihydrogenphosphat und gesättigter Kaliumfluorid-Lsg. zugegeben. Nach einer Stunde intensiven Rührens wird die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis 3:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **60** (56 mg, 214 μmol , 79 % Ausbeute) als farblose Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ = 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OEt), 1.78 (bs, 1H, OH), 1.76 – 1.83 (m, 2H, 6-H), 2.17 (s, 3H, Me), 2.22 – 2.36 (m, 2H, 4-H), 2.69 (dt, J = 13.9, 8.1 Hz, 1H, 7-H), 2.82 (dt, J = 13.9, 7.6 Hz, 1H, 7-H'), 3.84 (m, 1H, 5-H), 4.15 (t, J = 7.1 Hz, 2H, OEt), 5.73 (s, 1H, 2-H), 7.15 – 7.23 (m, 3H, Ph), 7.26 – 7.32 (m, 3H, C-3, Ph) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77 ppm): δ = 14.2 (q, OEt), 18.9 (q, Me), 31.9 (t, C-6), 38.9 (t, C-7), 49.0 (t, C-4), 59.6 (t, OEt), 68.6 (d, C-5), 118.3 (C-2), 125.9 (d, Ph), 2x 128.4 (2x d, Ph), 141.7 (s, Ph), 156.0 (s, C-3), 166.4 (s, C-1) ppm. $[\alpha]_D^{20}$ = +25.0 (CHCl_3 , c = 3).

Allgemein: farblose Flüssigkeit, $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$, MG = 262.34 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[146]

(*E,3S,5R*)-3,5-di(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-3-hydroxy-*N*-methoxy-*N,8*-dimethyl-10-phenyldec-8-enamid (61**)**

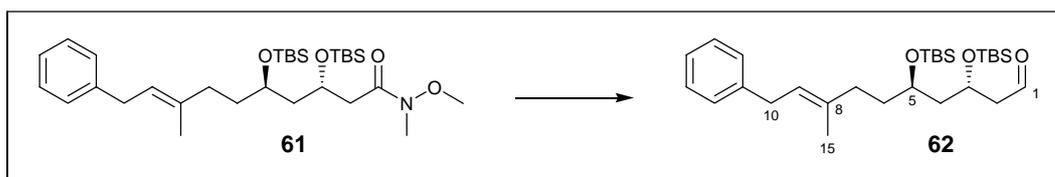


Alkohol **51** (100 mg, 0.222 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 1.5 mL abs. CH_2Cl_2 vorgelegt. Bei 0°C werden 2,6-Lutidin (62 μL , 0.533 mmol) und TBSOTf (82 μL , 0.456 mmol) langsam zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei RT wird wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) zugegeben und die wässrige Phase mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **61** (123 mg, 0.218 mmol, 98 % Ausbeute) als farbloses Öl.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.04 (s, 3H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS), 0.07 (s, 3H, TBS), 0.8 (s, 3H, TBS), 0.85 (s, 9H, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 1.48 – 1.71 (m, 4H, 4-H, 6-H), 1.71 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, Me), 2.07 (m, 2H, 7-H), 2.40 (d, *J* = 14.4, 5.1 Hz, 1H, 2-H), 2.40 (d, *J* = 14.4, 7.6 Hz, 1H, 2-H'), 3.16 (s, 3H, NMe), 3.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, 10-H), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.72 (m, 1H, 5-H), 4.27 (dddd, *J* = 7.6, 6.3, 6.3, 5.1 Hz, 1H, 3-H), 5.35 (tq, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H, 9-H), 7.11 – 7.22 (m, 3H, Ph), 7.22 – 7.34 (m, 2H, Ph) ppm; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C₃₁H₅₇NO₄NaSi₂ [M+Na]⁺, berechnet: 655.4190, gefunden: 655.4211; [α]_D²⁰ = +14.4 (CHCl₃, c = 1).

Allgemein: farbloses Öl, C₃₁H₅₇NO₄Si₂, MG = 563.96 g/mol.

(*E*,3*S*,5*R*)-3,5-di(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)- 8-methyl-10-phenyldec-8-enal (62)

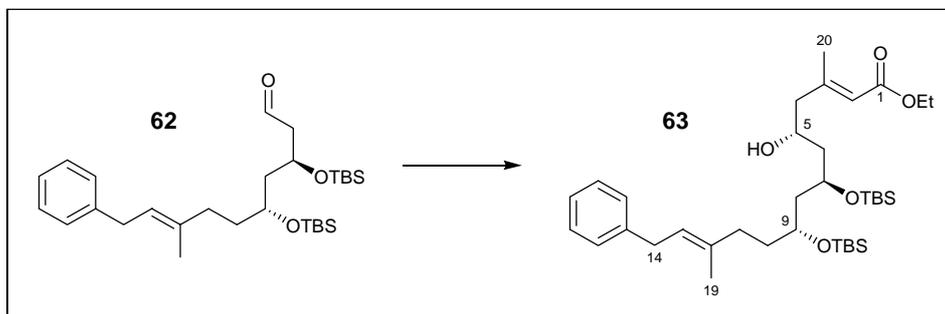


Verbindung **61** (120 mg, 0.213 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 2 mL abs. Toluol vorgelegt. Bei -78°C wird langsam 1M DIBAL-H in Hexan (532 µL, 0.532 mmol) zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei -78°C wird langsam Essigsäureethylester (0.3 mL) zugetropft und weitere 10 Minuten bei -78°C gerührt. Nach Zugabe einer gesättigten wässrigen Tartrat-Lsg. wird 30 Minuten bei RT gerührt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **62** (100 mg, 0.197 mmol, 93 % Ausbeute) als gelbliches Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ = 0.05 (s, 6H, TBS), 0.06 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.86 (s, 9H, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 1.51 – 1.84 (m, 4H, 4-H, 6-H), 1.71 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, Me), 1.84 – 2.05 (m, 2H, 7-H), 2.53 (dd, *J* = 6.1, 2.8 Hz, 1H, 2-H), 2.55 (dd, *J* = 5.1, 2.3 Hz, 1H, 2-H'), 3.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, 10-H), 3.75 (m, 1H, 5-H), 4.25 (dddd, *J* = 6.2, 6.2, 6.1, 5.1 Hz, 1H, 3-H), 5.34 (tq, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H, 9-H), 7.12 – 7.23 (m, 3H, Ph), 7.23 – 7.34 (m, 2H, Ph), 9.79 (dd, *J* = 2.8, 2.3 Hz, 1H, 1-H) ppm.

Allgemein: gelbliches Öl, C₂₉H₅₂O₃Si₂, MG = 504.89 g/mol.

(2E,5R,7S,9R,12E)-7,9-di(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-5-hydroxy-3,12-dimethyl-14-phenyl-tetradeca-2,12-diensäureethylester (63**)**

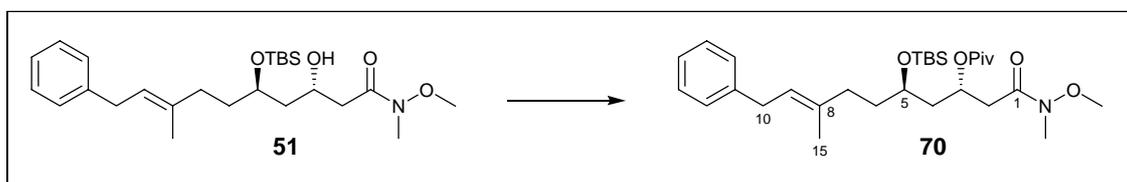


Aldehyd **62** (5 mg, 9.9 μmol), TBAI (5 mg, 13.5 μmol), DIPEA (2 μL , 12 μmol) und der (R,R')-Denmark-Ligand **64** (1 mg, 1.2 μmol) werden unter Stickstoffatmosphäre in abs. CH_2Cl_2 (200 μL) vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Dann werden nacheinander eine 1M SiCl_4 -Lsg. (in CH_2Cl_2 , 60 μL , 60 μmol) und das Ketenacetal **58** (50 mg, 206 μmol) langsam zugetropft. Die Reaktion wird 4 Tage bei -40°C gerührt und durch Zugabe einer 1:1-Mischung von gesättigter KF-Lsg. und 1M KH_2PO_4 -Lsg. abgebrochen. Die Lösung wird für 2 Stunden kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis 6:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **63** (4.8 mg, 7.6 μmol , 77 % Ausbeute, d.r. 5.6:1) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.05$ (s, 6H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.11 (s, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OEt), 1.49 – 1.80 (m, 6H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.71 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, 19-H), 1.94 – 2.14 (m, 2H, 11-H), 2.15 – 2.35 (m, 2H, 4-H), 2.20 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, 20-H), 3.35 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, 14-H), 3.69 (m, 1H, 9-H), 3.92 (m, 1H, 5-H), 3.98 (m, 1H, 7-H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OEt), 5.34 (tq, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H, 13-H), 5.72 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, 2-H), 7.14 – 7.21 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.31 (m, 2H, Ph) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z für $\text{C}_{36}\text{H}_{64}\text{O}_5\text{NaSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet: 655.4190, gefunden: 655.4211;

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{36}\text{H}_{64}\text{O}_5\text{Si}_2$, MG = 633.06 g/mol.

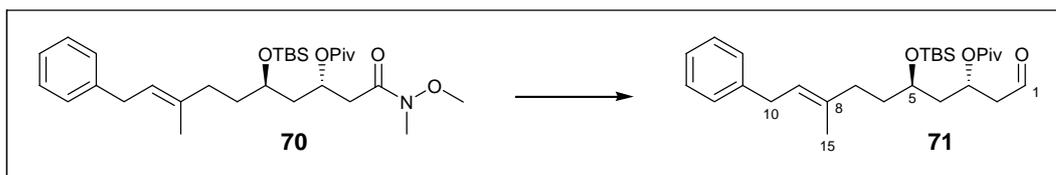
(*E,3*S*,5*R)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-3-pivaloyl-*N*-methoxy-*N*,8-dimethyl-10-phenyldec-8-enamid (**70**)**



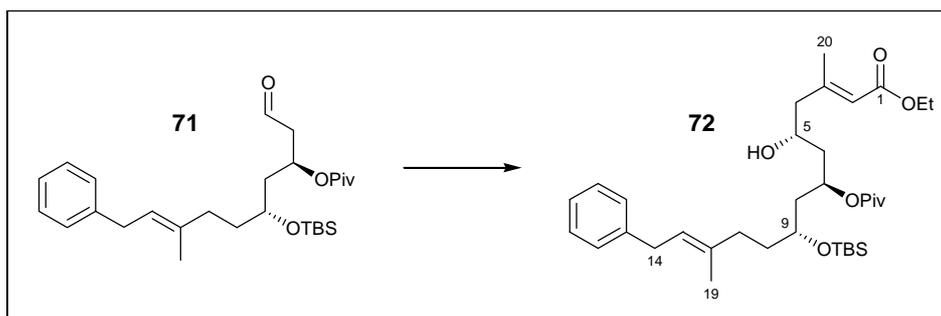
Eine Lösung von Alkohol **51** (2.25 g, 5 mmol) in 8 mL abs. CH₂Cl₂ wird unter Stickstoffatmosphäre bei -40°C zu einer Lösung von Pivaloylchlorid (8 mL, 65 mmol), DMAP (50 mg, 0.41 mmol) und abs. Pyridin (10 mL, 123 mmol) in 10 mL abs. CH₂Cl₂ langsam zuge tropft. Nach 3 Tagen Rühren bei RT wird wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) zugegeben und die wässrige Phase mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **70** (2.56 g, 4.80 mmol, 96 % Ausbeute) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.03 (s, 3H, TBS), 0.04 (s, 3H, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 1.17 (s, 9H, Piv), 1.57 – 1.65 (m, 2H, 6-H), 1.71 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, Me), 1.74 (ddd, *J* = 14.3, 8.5, 3.5 Hz, 1H, 4-H), 1.86 (ddd, *J* = 14.3, 9.0, 3.4 Hz, 1H, 4-H'), 2.06 (dd, *J* = 8.3, 7.7 Hz, 2H, 7-H), 2.64 (dd, *J* = 14.3, 5.0 Hz, 1H, 2-H), 2.76 (dd, *J* = 14.3, 6.5 Hz, 1H, 2-H'), 3.15 (s, 3H, NMe), 3.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, 10-H), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.75 (dddd, *J* = 8.5, 5.4, 5.4, 3.4 Hz, 1H, 5-H), 5.25 (m, 1H, 3-H), 5.35 (tq, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, 9-H), 7.14 – 7.20 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.30 (m, 2H, Ph) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = -4.7 (q, TBS), -4.2 (q, TBS), 16.2 (q, Me), 18.0 (s, TBS), 25.8 (q, TBS), 27.1 (q, Piv), 32.1 (q, NMe), 34.1 (t, C-10), 34.7 (t, C-7), 36.4 (t, C-6), 37.6 (t, C-2), 38.6 (s, Piv), 41.6 (t, C-4), 61.2 (q, OMe), 68.5 (d, C-5), 68.8 (d, C-3), 122.9 (d, C-9), 125.6 (d, Ph), 128.2 (d, Ph), 128.3 (d, Ph), 136.1 (s, Ph), 141.6 (s, C-8), 171.0 (s, C-1), 177.6 (s, Piv) ppm; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C₃₀H₅₁NO₅NaSi [M+Na]⁺, berechnet: 556.3434, gefunden: 556.3439; [α]_D²⁰ = -13.8 (CHCl₃, c = 1).

Allgemein: farbloses Öl, C₃₀H₅₁NO₅Si, MG = 533.82 g/mol.

(*E,3S,5R*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-3-pivaloyl-8-methyl-10-phenyldec-8-enal (71**)**

Verbindung **70** (500 mg, 937 μmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 20 mL abs. THF vorgelegt. Bei -78°C wird langsam 1M DIBAL-H in Hexan (3 mL, 3 mmol) zugetropft. Nach 20 Minuten Rühren bei -78°C wird langsam Essigsäureethylester (0.4 mL) zugetropft und weitere 10 Minuten bei -78°C gerührt. Nach Zugabe von 5 mL wässriger Phosphatpufferlösung (pH 7) wird auf RT erwärmt und 50 mL einer gesättigten wässrigen Tartrat-Lsg. zugegeben. Es wird eine Stunde kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bei RT eingengt. Man erhält das Rohprodukt als farbloses Öl, welches direkt für die Aldolreaktion eingesetzt wird.

(*2E,5R,7S,9R,12E*)-9-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-5-hydroxy-3,12-dimethyl-14-phenyl-7-pivaloyl-tetradeca-2,12-diensäureethylester (72**)**

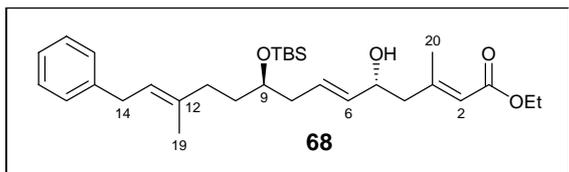
Aldehyd **71** (max. 937 μmol), TBAI (18 mg, 49 μmol) und der (*R,R'*)-Denmark-Ligand **64** (20 mg, 24 μmol) werden unter Stickstoffatmosphäre in 3 mL abs. CH_2Cl_2 vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Dann werden direkt nacheinander DIPEA (20 μL , 121 μmol), eine 1M SiCl_4 -Lsg. (in CH_2Cl_2 , 3 mL, 3 mmol) und das Ketenacetal **58** (1 g, 4.12 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktion wird 4 Tage bei -40°C gerührt und durch Zugabe einer 1:1-Mischung von gesättigter Kaliumfluorid-Lsg. und Phosphatpufferlösung (pH 7) gestoppt. Es wird für 3 Stunden kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase mehrfach mit

CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis 7:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **72** (256 mg, 425 μmol, 45 % Ausbeute, d.r. 93:7) als farbloses Öl. Als Nebenprodukt lässt sich (2*E*,5*R*,6*E*,9*R*,12*E*)-9-(*tert*-Butyl-dimethylsiloxy)-5-hydroxy-3,12-dimethyl-14-phenyl-tetradeca-2,6,12-triensäureethylester (**68**) isolieren.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.02 (s, 3H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 1.18 (s, 9H, Piv), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OEt), 1.52 – 1.84 (m, 6H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.71 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, 19-H), 1.96 – 2.12 (m, 2H, 11-H), 2.17 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, 20-H), 2.22 (dd, *J* = 13.3, 8.2 Hz, 1H, 4-H), 2.33 (dd, *J* = 13.3, 4.1 Hz, 1H, 4-H'), 3.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, 14-H), 3.70 (m, 1H, 9-H), 3.86 (dddd, *J* = 12.3, 8.2, 4.1, 4.1 Hz, 1H, 5-H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OEt), 5.01 (m, 1H, 7-H), 5.35 (tq, *J* = 7.1, 0.8 Hz, 1H, 13-H), 5.71 (q, *J* = 1.0 Hz, 1H, 2-H), 7.14 – 7.21 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.31 (m, 2H, Ph) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = -4.7 (q, TBS), -4.1 (q, TBS), 14.2 (q, OEt), 16.3 (q, C-19), 18.0 (s, TBS), 18.8 (q, C-20), 25.9 (q, TBS), 27.1 (q, Piv), 34.2 (t, C-14), 34.7 (t, C-11), 36.4 (t, C-10), 38.8 (s, Piv), 42.3 (t, C-6), 42.9 (t, C-8), 49.0 (t, C-4), 59.6 (t, OEt), 66.8 (d, C-5), 68.8 (d, C-9), 69.8 (d, C-7), 118.4 (d, C-2), 123.1 (d, C-13), 125.7 (d, Ph), 2x 128.3 (2x d, Ph), 135.9 (s, C-12), 141.6 (s, Ph), 155.9 (s, C-3), 166.4 (s, C-1), 178.4 (s, Piv) ppm; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C₃₅H₅₉O₆Si [M+H]⁺, berechnet: 603.4081, gefunden: 603.4110; [α]_D²⁰ = -13.0 (CHCl₃, c = 1).

Allgemein: farbloses Öl, C₃₅H₅₈O₆Si, MG = 602.92 g/mol.

(2*E*,5*R*,6*E*,9*R*,12*E*)-9-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-5-hydroxy-3,12-dimethyl-14-phenyl-tetradeca-2,6,12-triensäureethylester (68**)**

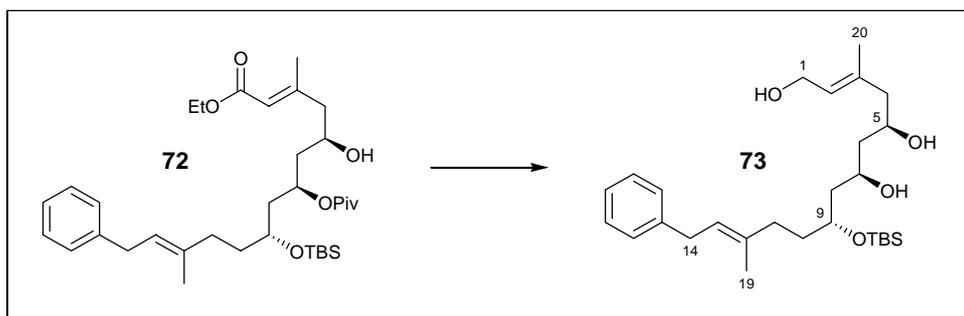


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.03 (s, 3H, TBS), 0.04 (s, 3H, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OEt), 1.47 – 1.63 (m, 2H, 10-H), 1.70 (s, 3H, 19-H), 1.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, 20-H), 1.96 – 2.24 (m, 3H, 4-H, 11-H), 2.47 (ddd, *J* =

12.8, 10.2, 3.9 Hz, 1H, 8-H), 3.03 (ddd, $J = 12.8, 9.3, 8.1$ Hz, 1H, 8-H'), 3.14 (dd, $J = 13.0, 6.0$ Hz, 1H, 4-H'), 3.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, 14-H), 3.68 (m, 1H, 9-H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OEt), 5.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, 13-H), 5.57 (dd, $J = 15.4, 6.2$ Hz, 1H, 6-H), 5.70 (m, 1H, 7-H), 5.83 (q, $J = 1.4$ Hz, 1H, 2-H), 7.14 – 7.20 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.31 (m, 2H, Ph) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.5$ (q, TBS), -4.3 (q, TBS), 14.2 (q, OEt), 14.3 (q, C-20), 16.3 (q, C-19), 18.1 (s, TBS), 25.9 (q, TBS), 34.2 (t, C-14), 35.2 (t, C-11), 35.5 (t, C-10), 40.1 (t, C-4), 41.6 (t, C-8), 60.2 (t, OEt), 71.4 (d, C-5), 71.9 (d, C-9), 118.7 (d, C-2), 122.9 (d, C-13), 125.7 (d, Ph), 127.3 (d, C-6), 2x 128.3 (2x d, Ph), 135.4 (d, C-7), 136.3 (s, C-12), 141.7 (s, Ph), 156.5 (s, C-3), 167.8 (s, C-1) ppm.

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}$, MG = 500.79 g/mol.

(2E,5R,7S,9R,12E)-9-(tert-Butyl-dimethyl-siloxy)-3,12-dimethyl-14-phenyl-tetradeca-2,12-dien-1,5,7-triol (73)



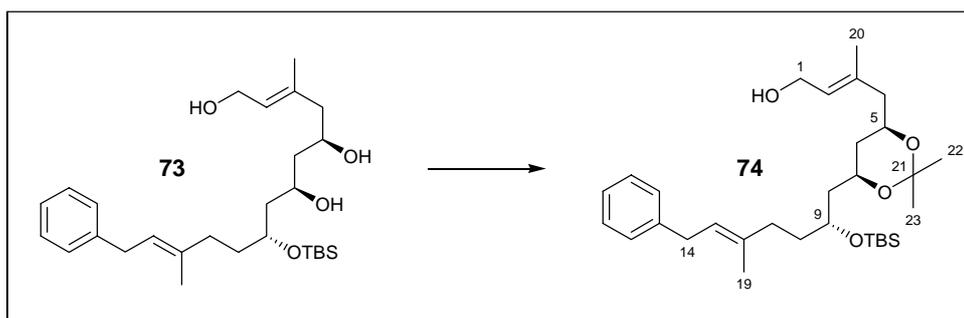
Verbindung **72** (26 mg, 43 μmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 2 mL abs. CH_2Cl_2 vorgelegt. Bei -78°C wird langsam 1M DIBAL-H in Hexan (400 μL , 400 μmol) zugetropft und die Reaktionslösung auf -30°C erwärmt. Nach 20 Minuten Rühren bei -30°C wird eine gesättigte wässrige Tartrat-Lsg. zugegeben und auf RT erwärmt. Es wird 3 Stunden kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält das Produkt **73** (19.7 mg, 41 μmol , 96 % Ausbeute) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.08$ (s, 3H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.43 – 1.80 (m, 6H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.72 (s, 6H, 19-H, C-20), 1.93 – 2.09 (m, 2H, 11-H), 2.13 (dd, $J = 13.4, 5.1$ Hz, 1H, 4-H), 2.21 (dd, $J = 13.4, 8.0$ Hz, 1H, 4-H'), 3.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, 14-H), 3.97 (m, 1H, 7-H), 4.04 (m, 1H, 9-H), 4.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, 1-H), 4.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, 1-H'), 4.21 (m, 1H, 5-H), 5.34 (t, $J = 7.4$ Hz,

1H, 13-H), 5.48 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, 2-H), 7.14 – 7.21 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.31 (m, 2H, Ph) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.7$ (q, TBS), -4.6 (q, TBS), 16.2 (q, C-19), 16.5 (q, C-20), 17.9 (s, TBS), 25.8 (q, TBS), 34.2 (t, C-14), 34.4 (t, C-11), 35.9 (t, C-10), 41.7 (t, C-6), 43.6 (t, C-8), 47.9 (t, C-4), 59.2 (t, C-1), 69.5 (d, C-5), 69.9 (d, C-9), 71.5 (d, C-7), 123.4 (d, C-13), 125.8 (d, Ph), 126.4 (d, C-2), 128.3 (d, Ph), 128.4 (d, Ph), 135.6 (s, C-12), 136.5 (s, C-3), 141.5 (s, Ph) ppm. **HRMS (ESI):** m/z für $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet: 499.3220, gefunden: 499.3217; $[\alpha]_D^{20} = -3.0$ (CHCl_3 , $c = 0.69$).

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}$, MG = 476.76 g/mol.

Acetonid **74**



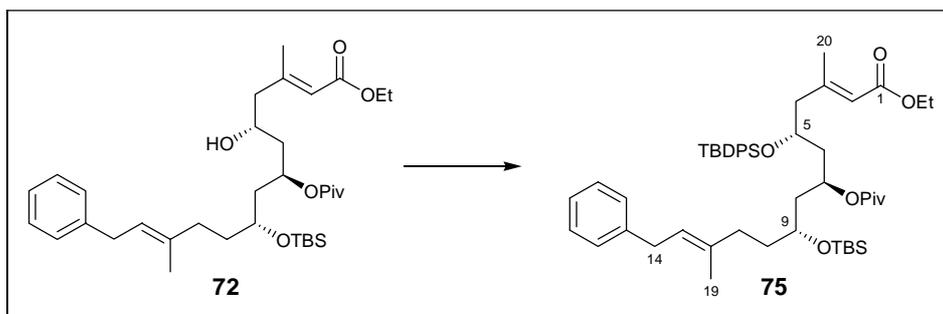
Triol **73** (2.4 mg, 5 μmol) wird in 2,2-Dimethoxypropan (1 mL) gelöst und PPTS (1 mg, 4 μmol) hinzugefügt. Es wird eine Stunde bei RT gerührt, 5 mL einer wässrigen Phosphatpufferlösung (pH 7) zugegeben und die wässrige Phase mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis 2:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **74** (1 mg, 1.9 μmol , 39 % Ausbeute) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.04$ (s, 3H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 1.25 (s, 3H, 20-H), 1.35 (s, 3H, 22-H), 1.42 (s, 3H, 23-H), 1.42 – 1.73 (m, 6H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.70 (s, 3H, 19-H), 2.00 – 2.05 (m, 2H, 11-H), 2.07 (dd, $J = 13.7, 6.3$ Hz, 1H, 4-H), 2.26 (dd, $J = 13.7, 6.3$ Hz, 1H, 4-H'), 3.35 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, 14-H), 3.88 – 4.01 (m, 3H, 5-H, 7-H, 9-H), 4.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 1-H), 4.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 1-H), 5.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, 13-H), 5.45 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, 2-H), 7.14 – 7.20

(m, 3H, Ph), 7.23 – 7.30 (m, 2H, Ph) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.5$ (q, TBS), -4.0 (q, TBS), 16.3 (q, C-19), 16.9 (q, C-20), 18.1 (s, TBS), 20.1 (q, C-22), 25.9 (q, TBS), 30.3 (d, C-23), 34.1 (t, C-14), 34.3 (t, C-11), 36.5 (t, C-10), 37.5 (t, C-6), 44.3 (t, C-8), 46.3 (t, C-4), 59.3 (t, C-1), 65.7 (d, C-7), 67.4 (d, C-5), 68.1 (d, C-9), 98.4 (s, C-21), 123.1 (d, C-13), 125.7 (d, Ph), 125.8 (d, C-2), 2×128.3 ($2 \times$ d, Ph), 136.0 (s, C-12), 136.4 (s, C-3), 141.7 (s, Ph) ppm; $[\alpha]_D^{20} = +1.4$ (CHCl_3 , $c = 0.1$).

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{Si}$, MG = 516.83 g/mol.

(2E,5R,7S,9R,12E)-9-(tert-Butyl-dimethyl-siloxy)-5-(tert-butyl-diphenyl-siloxy)-3,12-dimethyl-14-phenyl-7-pivaloyl-tetradeca-2,12-diensäureethylester (75)



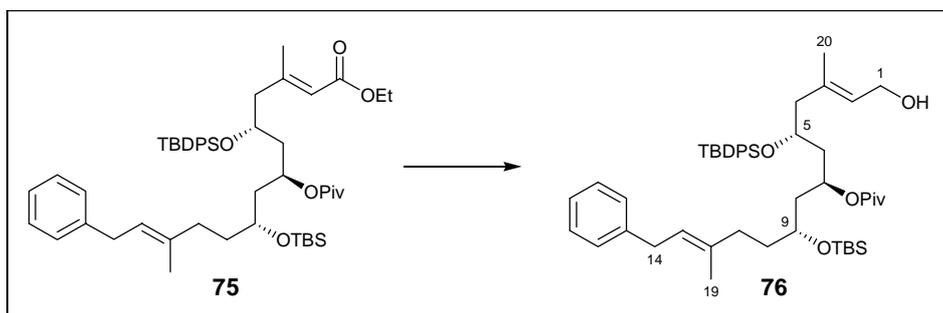
Alkohol **72** (24 mg, 40 μmol) werden unter Stickstoffatmosphäre in 1 mL abs. DMF vorgelegt. Es werden nacheinander Imidazol (6 mg, 79 μmol), TBDPS-Cl (22 mg, 79 μmol) und DMAP (1 mg, 8 μmol) zugegeben. Nach 3 Tagen Rühren bei RT werden 7 mL Phosphatpufferlösung (pH 7) zugegeben und mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 30:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **75** (31.2 mg, 37 μmol , 93 % Ausbeute) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.00$ (s, 3H, TBS), 0.01 (s, 3H, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 1.01 (s, 18H, Piv, TBDPS), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OEt), $1.46 - 1.72$ (m, 5H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.69 (s, 3H, 19-H), 1.80 (ddd, $J = 14.1, 8.8, 4.2$ Hz, 1H, 6-H'), 1.89 (s, 3H, 20-H), $1.94 - 2.08$ (m, 2H, 11-H), 2.20 (dd, $J = 13.4, 7.6$ Hz, 1H, 4-H), 2.45 (dd, $J = 13.4, 4.0$ Hz, 1H, 4-H'), 3.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 14-H), 3.57 (m, 1H, 9-H), 3.94 (m, 1H, 5-H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, OEt), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, OEt), 4.96 (m, 1H, 7-H), 5.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, 13-H), 5.68 (s, 1H, 2-H), $7.13 - 7.21$ (m, 3H, Ph), $7.23 -$

7.31 (m, 2H, Ph), 7.31 – 7.45 (m, 6-H, TBDPS), 7.60 – 7.70 (m, 4H, TBDPS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.6$ (q, TBS), -4.3 (q, TBS), 14.3 (q, OEt), 16.3 (q, C-19), 18.0 (s, TBS), 18.7 (q, C-20), 19.3 (s, TBDPS), 25.9 (q, TBS), 27.0 (q, TBDPS), 27.1 (q, Piv), 34.2 (t, C-14), 34.6 (t, C-11), 36.3 (t, C-10), 38.5 (s, Piv), 2×42.8 ($2 \times$ t, C-6, C-8), 47.6 (t, C-4), 59.3 (t, OEt), 68.5 (d, C-5), 2×68.6 ($2 \times$ d, C-9, C-7), 118.7 (d, C-2), 123.0 (d, C-13), 125.7 (d, Ph), 127.5 (d, TBDPS), 127.6 (d, TBDPS), 2×128.3 ($2 \times$ d, Ph), 2×129.6 (d, TBDPS), 133.4 (s, TBDPS), 134.2 (s, TBDPS), 2×136.0 ($2 \times$ d, TBDPS), 136.1 (s, C-12), 141.6 (s, Ph), 156.4 (s, C-3), 166.4 (s, C-1), 177.5 (s, Piv) ppm; **HRMS (ESI)**: m/z für $\text{C}_{51}\text{H}_{77}\text{O}_6\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet: 841.5259, gefunden: 841.5248; $[\alpha]_D^{20} = -4.8$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{51}\text{H}_{76}\text{O}_6\text{Si}_2$, MG = 841.32 g/mol.

(2E,5R,7S,9R,12E)-9-(tert-Butyl-dimethyl-siloxy)-5-(tert-butyl-diphenyl-siloxy)-3,12-dimethyl-14-phenyl-7-pivaloyl-tetradeca-2,12-dienol (76)

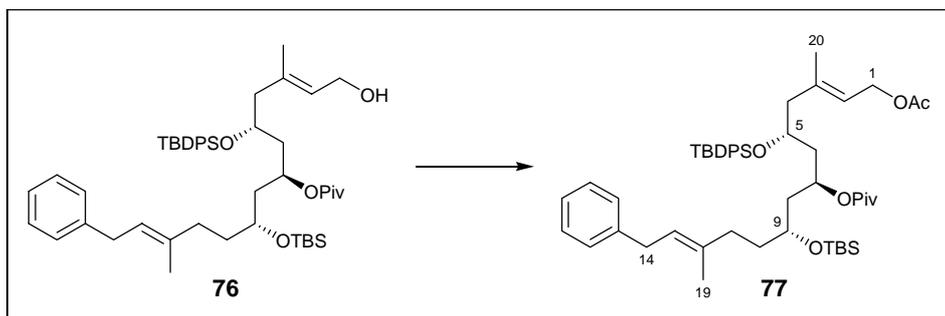


Verbindung **75** (25.5 mg, 30 μmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 3 mL abs. THF vorgelegt. Bei -78°C wird langsam 1M DIBAL-H in Hexan (250 μL , 250 μmol) zugegeben. Es wird auf -50°C erwärmt und 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird langsam Essigsäureethylester (0.2 mL) zugegeben und weitere 10 Minuten bei -50°C gerührt. Nach Zugabe von 1 mL einer gesättigten wässrigen Phosphatpufferlösung (pH 7) wird auf RT erwärmt und 15 mL wässrige Tartrat-Lsg. zugegeben. Es wird eine Stunde kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis 7:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **76** (24 mg, 30 μmol , quant. Ausbeute) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.01$ (s, 3H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS), 0.90 (s, 9H, TBS), 1.04 (s, 9H, Piv), 1.05 (s, 9H, TBDPS), 1.28 (s, 3H, C-20), 1.51 – 1.75 (m, 4H, 6-H, 10-H), 1.69 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, 19-H), 1.77 – 1.87 (m, 2H, 8-H), 1.97 – 2.06 (m, 2H, 11-H), 2.08 (dd, $J = 13.3, 6.2$ Hz, 1H, 4-H), 2.29 (dd, $J = 13.3, 6.8$ Hz, 1H, 4-H'), 3.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 14-H), 3.64 (m, 1H, 9-H), 3.90 – 3.99 (m, 2H, 1-H, 5-H), 4.03 (dd, $J = 12.2, 7.6$ Hz, 1H, 1-H'), 5.03 (m, 1H, 7-H), 5.33 (tq, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 1H, 13-H), 5.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 2-H), 7.14 – 7.21 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.31 (m, 2H, Ph), 7.32 – 7.45 (m, 6-H, TBDPS), 7.61 – 7.70 (m, 4H, TBDPS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.5$ (q, TBS), -4.2 (q, TBS), 15.9 (q, C-20), 16.3 (q, C-19), 18.0 (s, TBS), 19.3 (s, TBDPS), 25.9 (q, TBS), 27.0 (q, TBDPS), 27.1 (q, Piv), 34.2 (t, C-14), 34.6 (t, C-11), 36.5 (t, C-10), 38.6 (s, Piv), 41.4 (t, C-8), 42.7 (t, C-6), 46.4 (t, C-4), 59.1 (t, C-1), 2x 68.6 (2x d, C-9, C-5), 69.1 (d, C-7), 122.9 (d, C-13), 125.7 (d, Ph), 127.0 (d, C-2), 127.5 (d, TBDPS), 127.6 (d, TBDPS), 2x 128.3 (2x d, Ph), 2x 129.6 (d, TBDPS), 133.9 (s, TBDPS), 134.0 (s, TBDPS), 135.6 (s, C-3), 135.9 (d, TBDPS), 136.0 (d, TBDPS), 136.1 (s, C-12), 141.6 (s, Ph), 177.8 (s, Piv) ppm; **HRMS (ESI)**: m/z für $\text{C}_{49}\text{H}_{74}\text{O}_5\text{NaSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet: 821.4973, gefunden: 821.4981; $[\alpha]_D^{20} = -6.1$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{49}\text{H}_{74}\text{O}_5\text{Si}_2$, $\text{MG} = 799.28$ g/mol.

(2E,5R,7S,9R,12E)-1-Acetyl-9-(tert-butyl-dimethyl-siloxy)-5-(tert-butyl-diphenyl-siloxy)-3,12-dimethyl-14-phenyl-7-pivaloyl-tetradeca-2,12-dien (77)



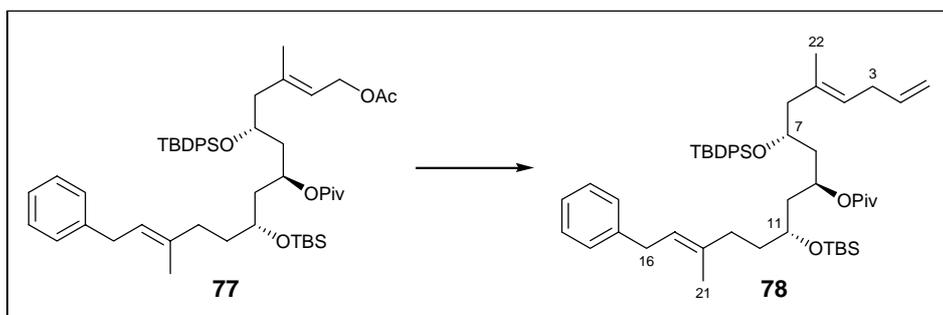
Allylalkohol **76** (14 mg, 17.5 μmol) wird bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre in 1mL abs. CH_2Cl_2 vorgelegt. Es wird langsam 2,4,6-Collidin (50 μL , 375 μmol) und anschließend Acetylchlorid (25 μL , 350 μmol) zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei RT wird die Reaktion durch Zugabe von 5 mL NaHCO_3 -Lsg. beendet und die wässrige Phase mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat

getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 15:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **77** (12.4 mg, 14.7 μ mol, 84 % Ausbeute) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = -0.01$ (s, 3H, TBS), 0.01 (s, 3H, TBS), 0.87 (s, 9H, TBS), 1.01 (s, 18H, Piv, TBDPS), 1.38 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, C-20), 1.48 – 1.69 (m, 5H, 6-H, 8-H 10-H), 1.68 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 19-H), 1.78 (ddd, $J = 14.0, 4.3, 4.3$ Hz, 1H, 8-H'), 1.95 – 2.03 (m, 2H, 11-H), 2.02 (s, 3H, Ac), 2.13 (dd, $J = 13.6, 7.3$ Hz, 1H, 4-H), 2.32 (dd, $J = 13.6, 4.4$ Hz, 1H, 4-H'), 3.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 14-H), 3.57 (m, 1H, 9-H), 3.90 (m, 1H, 5-H), 4.48 (m, 2H, 1-H), 4.96 (m, 1H, 7-H), 5.32 (m, 1H, 13-H), 5.34 (m, 1H, 2-H), 7.14 – 7.21 (m, 3H, Ph), 7.23 – 7.31 (m, 2H, Ph), 7.31 – 7.43 (m, 6-H, TBDPS), 7.62 – 7.71 (m, 4H, TBDPS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.5$ (q, TBS), -4.3 (q, TBS), 16.3 (q, C-19), 16.4 (q, C-20), 18.0 (s, TBS), 19.3 (s, TBDPS), 21.0 (q, Ac), 25.9 (q, TBS), 27.0 (q, TBDPS), 27.1 (q, Piv), 34.2 (t, C-14), 34.6 (t, C-11), 36.3 (t, C-10), 38.6 (s, Piv), 42.5 (t, C-6), 42.8 (t, C-8), 46.5 (t, C-4), 61.2 (t, C-1), 68.6 (d, C-5), 2x 68.7 (2x d, C-7, C-9), 121.6 (d, C-2), 122.9 (d, C-13), 125.7 (d, Ph), 2x 127.5 (2x d, TBDPS), 2x 128.3 (2x d, Ph), 2x 129.6 (d, TBDPS), 133.8 (s, TBDPS), 134.3 (s, TBDPS), 2x 136.0 (2x d, TBDPS), 136.1 (s, C-12), 138.9 (s, C-3), 141.6 (s, Ph), 171.1 (s, Ac), 177.5 (s, Piv) ppm; **HRMS (ESI)**: m/z für $\text{C}_{51}\text{H}_{76}\text{O}_6\text{NaSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet: 863.5078, gefunden: 863.5068; $[\alpha]_D^{20} = -9.1$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{51}\text{H}_{76}\text{O}_6\text{Si}_2$, MG = 841.32 g/mol.

(4E,7R,9S,11R,14E)-11-(tert-Butyl-dimethyl-siloxy)-7-(tert-butyl-diphenyl-siloxy)-5,14-dimethyl-16-phenyl-9-pivaloyl-hexadeca-1,4,14-trien (78)



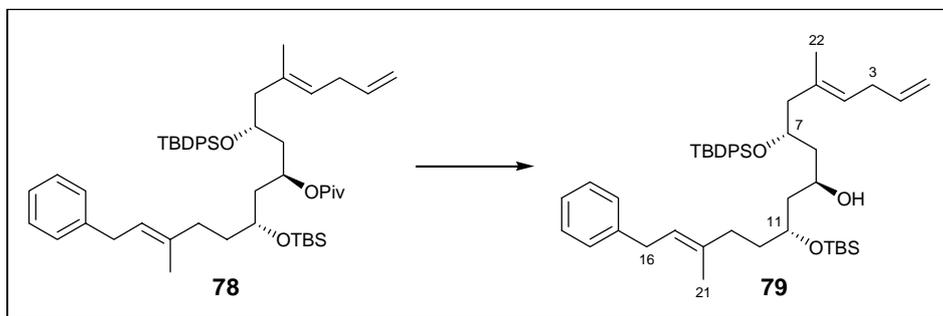
Verbindung **77** (16 mg, 19 μ mol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 1mL abs. DMF

vorgelegt. Es werden Tributylvinylstannan (39 μ L, 133 μ mol), Lithiumchlorid (4 mg, 95 μ mol) und Pd₂(dba)₃ (5 mg, 5 μ mol) zugegeben und 16 Stunden bei 60°C gerührt. Bei RT wird eine gesättigte Kaliumfluorid-Lsg. zugegeben und 2 Stunden kräftig gerührt. Anschließend wird die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 40:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **78** (8 mg, 10 μ mol, 52 % Ausbeute) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.00 (s, 3H, TBS), 0.01 (s, 3H, TBS), 0.87 (s, 9H, TBS), 1.02 (s, 18H, TBDPS, Piv), 1.31 (s, 3H, 22-H), 1.48 – 1.61 (m, 4H, 10-H, 12-H), 1.66 (m, 1H, 8-H), 1.69 (t, J = 1.2 Hz, 3H, 21-H), 1.77 (ddd, J = 13.7, 8.3, 4.9 Hz, 1H, 8-H'), 2.00 (m, 2H, 13-H), 2.10 (dd, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H, 6-H), 2.26 (dd, J = 13.5, 4.9 Hz, 1H, 6-H'), 2.66 (m, 2H, 3-H), 3.34 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 16-H), 3.59 (m, 1H, 11-H), 3.89 (m, 1H, 7-H), 4.90 (dd, J = 10.2, 1.8 Hz, 1H, 1-H), 4.96 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H, 1-H'), 4.98 (m, 1H, 9-H), 5.15 (t, J = 7.3 Hz, 1H, 4-H), 5.32 (t, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H, 15-H), 5.71 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.4 Hz, 1H, 2-H), 7.14 – 7.20 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.31 (m, 2H, Ph), 7.32 – 7.43 (m, 6H, TBDPS), 7.64 – 7.70 (m, 4H, TBDPS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = -4.5 (q, TBS), -4.3 (q, TBS), 16.1 (q, C-22), 16.3 (q, C-21), 18.0 (s, TBS), 19.3 (s, TBDPS), 26.0 (q, TBS), 27.0 (q, TBDPS), 27.1 (q, Piv), 32.4 (t, C-3), 34.2 (t, C-16), 34.6 (t, C-13), 36.3 (t, C-12), 38.6 (s, Piv), 42.1 (t, C-8), 42.7 (t, C-10), 46.6 (t, C-6), 68.7 (d, C-7), 2x 68.9 (2x d, C-9, C-11), 114.2 (t, C-1), 122.9 (d, C-15), 124.9 (d, C-4), 125.7 (d, Ph), 127.4 (d, TBDPS), 127.5 (d, TBDPS), 2x 128.3 (2x d, Ph), 129.4 (d, TBDPS), 129.5 (d, TBDPS), 133.0 (s, C-5), 134.1 (s, TBDPS), 134.4 (s, TBDPS), 2x 136.0 (2x d, TBDPS), 136.2 (s, C-14), 137.2 (d, C-2), 141.7 (s, Ph), 177.4 (s, Piv) ppm; **HRMS (ESI)**: m/z für C₅₁H₇₇O₄Si₂ [M+H]⁺; berechnet: 809.5360, gefunden: 809.5341; $[\alpha]_D^{20}$ = -7.1 (CHCl₃, c = 0.8).

Allgemein: farbloses Öl, C₅₁H₇₆O₄Si₂, MG = 809.32 g/mol.

(4*E*,7*R*,9*S*,11*R*,14*E*)-11-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-7-(*tert*-butyl-diphenyl-siloxy)-5,14-dimethyl-16-phenyl-hexadeca-1,4,14-trien-9-ol (79)



Verbindung **78** (8 mg, 9.9 μmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 1 mL abs. CH_2Cl_2 vorgelegt. Bei -78°C wird langsam 1M DIBAL-H in Hexan (40 μL , 40 μmol) zugetropft. Es wird auf -50°C erwärmt und 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von 1 mL einer wässrigen Phosphatpufferlösung (pH 7) wird auf RT erwärmt und 10 mL einer gesättigten wässrigen Tartrat-Lsg. zugegeben. Es wird eine Stunde kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 25:1 bis 10:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **79** (7.2 mg, 9.9 μmol , quant. Ausbeute) als farbloses Öl.

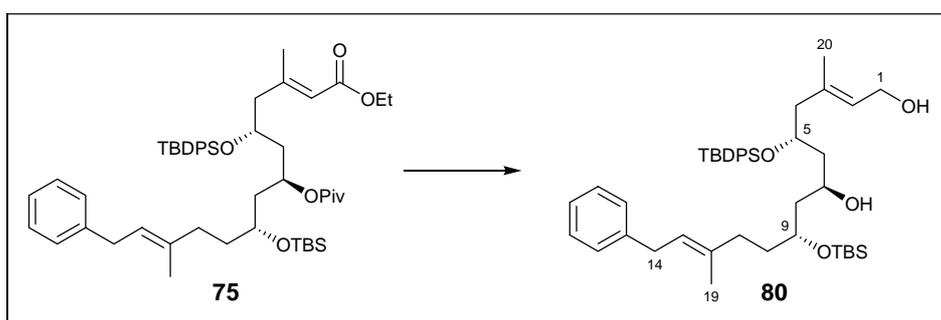
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.07$ (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.90 (s, 9H, TBS), 1.03 (s, 9H, TBDPS), 1.15 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H, 22-H), 1.43 – 1.50 (m, 2H, 12-H), 1.53 – 1.68 (m, 4H, 8-H, 10-H), 1.70 (s, 3H, 21-H), 1.94 – 2.16 (m, 4H, 6-H, 13-H), 2.60 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, 3-H), 3.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 16-H), 3.50 (s, 1H, OH), 3.90 – 4.02 (m, 2H, 7-H, 11-H), 4.07 (m, 1H, 9-H), 4.88 (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz, 1H, 1-H), 4.91 (dd, $J = 17.0, 1.7$ Hz, 1H, 1-H'), 5.02 (tq, $J = 6.7, 0.8$ Hz, 1H, 4-H), 5.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, 15-H), 5.68 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.7$ Hz, 1H, 2-H), 7.14 – 7.21 (m, 3H, Ph), 7.23 – 7.32 (m, 2H, Ph), 7.32 – 7.45 (m, 6H, TBDPS), 7.66 – 7.76 (m, 4H, TBDPS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.6$ (q, TBS), -4.4 (q, TBS), 15.7 (q, C-22), 16.2 (q, C-21), 18.1 (s, TBS), 19.2 (s, TBDPS), 25.9 (q, TBS), 26.9 (q, TBDPS), 32.2 (t, C-3), 34.2 (t, C-16), 35.4 (t, C-13), 35.6 (t, C-12), 43.2 (t, C-8), 44.8 (t, C-10), 48.2 (t, C-6), 66.7 (d, C-7), 70.2 (d, C-11), 72.0 (d, C-9), 114.3 (t, C-1), 123.0 (d, C-15), 124.8 (d, C-4), 125.7 (d, Ph), 127.4 (d, TBDPS), 127.7 (d, TBDPS), 2x 128.3 (2x d, Ph), 129.5 (d, TBDPS), 129.8 (d, TBDPS), 132.9 (s, C-5), 133.5 (s, TBDPS), 134.2 (s, TBDPS),

135.9 (d, TBDPS), 136.0 (d, TBDPS), 136.1 (s, C-14), 137.0 (d, C-2), 141.7 (s, Ph) ppm;
HRMS (ESI): m/z für $C_{46}H_{67}O_3Si_2$ $[M-H]^-$, berechnet: 723.4629, gefunden: 723.4622;
 $[\alpha]_D^{20} = -7.3$ ($CHCl_3$, $c = 0.4$).

Allgemein: farbloses Öl, $C_{46}H_{68}O_3Si_2$, MG = 725.20 g/mol.

(2E,5R,7S,9R,12E)-9-(tert-Butyl-dimethyl-siloxy)-5-(tert-butyl-diphenyl-siloxy)-3,12-dimethyl-14-phenyl-tetradeca-2,12-dien-1,7-diol (80)

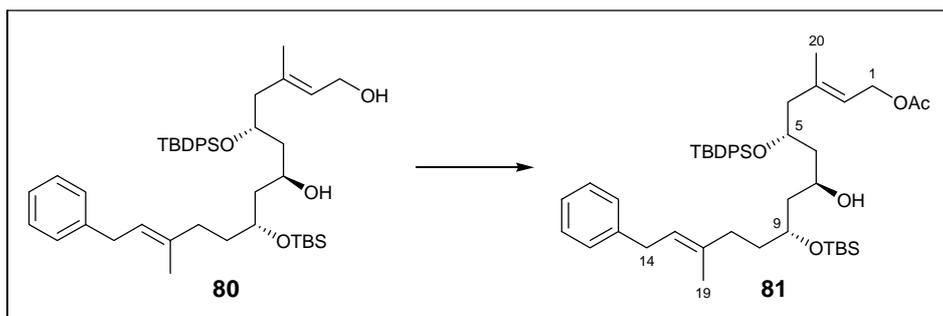


Verbindung **75** (10 mg, 11.9 μ mol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 0.6 mL abs. CH_2Cl_2 vorgelegt. Bei $-78^\circ C$ wird langsam 1M DIBAL-H in Hexan (120 μ L, 120 μ mol) zugegeben. Es wird auf $-50^\circ C$ erwärmt und 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von 1 mL einer wässrigen Phosphatpufferlösung (pH 7) wird auf RT erwärmt und 10 mL einer gesättigten wässrigen Tartrat-Lsg. zugegeben. Es wird eine Stunde kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 4:1 bis 2:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **80** (4.1 mg, 5.7 μ mol, 48 % Ausbeute) als farbloses Öl.

1H -NMR (400 MHz, $CHCl_3$ = 7.26 ppm): $\delta = 0.07$ (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.90 (s, 9H, TBS), 1.03 (s, 9H, TBDPS), 1.21 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, C-20), 1.47 – 1.68 (m, 6H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.70 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, 19-H), 2.01 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, 11-H), 2.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, 4-H), 3.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 14-H), 3.42 (bs, 1H, OH), 3.95 (m, 1H, 9-H), 3.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, 1-H), 4.03 (m, 1H, 5-H), 4.09 (m, 1H, 7-H), 5.26 (tq, $J = 6.8$, 1.4 Hz, 1H, 2-H), 5.33 (tq, $J = 7.2$, 1.1 Hz, 1H, 13-H), 7.14 – 7.21 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.31 (m, 2H, Ph), 7.33 – 7.46 (m, 6-H, TBDPS), 7.66 – 7.76 (m, 4H, TBDPS) ppm; **HRMS (ESI):** m/z für $C_{44}H_{66}O_4NaSi_2$ $[M+Na]^+$; berechnet: 737.4397; gefunden: 737.4415.

Allgemein: farbloses Öl, C₄₄H₆₆O₄Si₂, MG = 715.16 g/mol.

(2E,5R,7S,9R,12E)-1-Acetyl-9-(tert-butyl-dimethyl-siloxy)-5-(tert-butyl-diphenyl-siloxy)-3,12-dimethyl-14-phenyl-tetradeca-2,12-dien-7-ol (81)



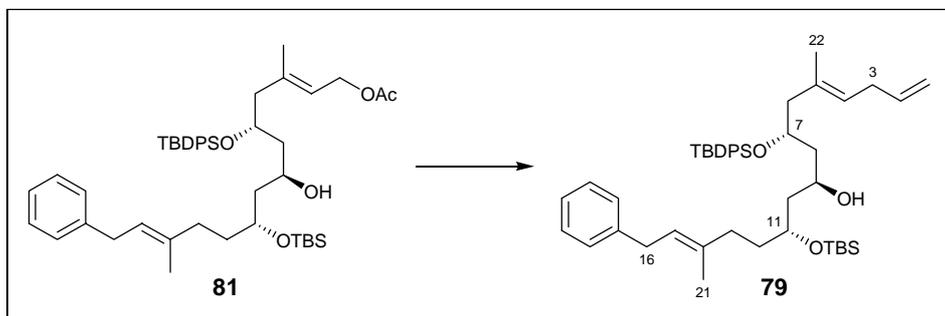
Allylkohol **80** (4 mg, 5.6 μmol) wird bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre in 0.5 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt. Es wird langsam 2,4,6-Collidin (50 μL , 375 μmol) und anschließend Acetylchlorid (25 μL , 350 μmol) zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei RT wird die Reaktion durch Zugabe von 5 mL einer NaHCO₃-Lsg. beendet und die wässrige Phase mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1 bis 10:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **81** (3.2 mg, 4.2 μmol , 75 % Ausbeute) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.06 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.02 (s, 9H, TBDPS), 1.24 (d, J = 1.3 Hz, 3H, C-20), 1.37 – 1.73 (m, 6H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.70 (d, J = 1.2 Hz, 3H, 19-H), 1.99 (s, 3-H, OAc), 2.01 (m, 2H, 11-H), 2.15 (d, J = 6.3 Hz, 2H, 4-H), 3.35 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 14-H), 3.41 (bs, 1H, OH), 3.94 (m, 1H, 9-H), 4.01 (m, 1H, 5-H), 4.07 (m, 1H, 7-H), 4.43 (d, J = 7.0 Hz, 2H, 1-H), 5.22 (tq, J = 7.0, 1.3 Hz, 1H, 2-H), 5.32 (tq, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H, 13-H), 7.14 – 7.20 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.32 (m, 2H, Ph), 7.32 – 7.45 (m, 6-H, TBDPS), 7.65 – 7.76 (m, 4H, TBDPS) ppm;

HRMS (ESI): m/z für C₄₆H₆₈O₅NaSi₂ [M+Na]⁺, berechnet: 779.4503, gefunden: 779.4501.

Allgemein: farbloses Öl, C₄₆H₆₈O₅Si₂, MG = 757.20 g/mol.

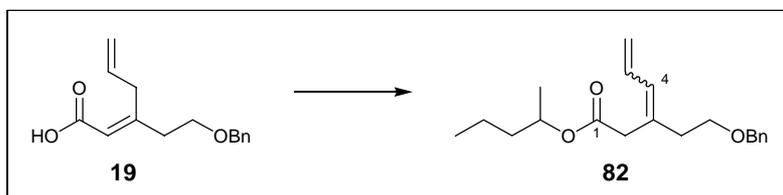
(4E,7R,9S,11R,14E)-11-(tert-Butyl-dimethyl-siloxy)-7-(tert-butyl-diphenyl-siloxy)-5,14-dimethyl-16-phenyl-hexadeca-1,4,14-trien-9-ol (79)



Verbindung **81** (3.2 mg, 4.2 μmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 0.5 mL abs. DMF vorgelegt. Es werden Tributylvinylstannan (50 μL , 170 μmol), Lithiumchlorid (4 mg, 95 μmol) und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mg, 2.2 μmol) zugegeben und 16 Stunden bei 60°C gerührt. Bei RT wird eine gesättigte Kaliumfluorid-Lsg. zugegeben und 2 Stunden kräftig gerührt. Anschließend wird die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 50:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **79** (0.9 mg, 1.2 μmol , 29 % Ausbeute) als farbloses Öl.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den oben beschriebenen Daten für Verbindung **79** überein.

3-(2-Benzyloxy-ethyl)-hexa-3,5-diensäure-pentan-2-olester (82)



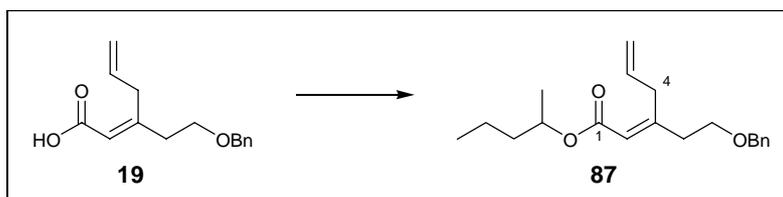
Carbonsäure **19** (3 mg, 12.2 μmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in abs. Acetonitril (0.5 mL) vorgelegt. Es werden nacheinander 3,4-Dihydropyrido[1,2-a]pyrimidin-2-on (**83**) (5 mg, 33.7 μmol), 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid (5 mg, 19.6 μmol) und 2-Pentanol (4 μL , 37 μmol) zugegeben und für 2 Stunden bei RT gerührt. Bei RT werden 2 mL einer wässrigen Phosphatpufferlösung (pH 7) zugegeben und mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das isomerisierte Produkt **82** (3 mg, 9.5 μ mol, 78 % Ausbeute) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.89$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3CHO), 1.21 – 1.64 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.60 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$), 3.08 (s, 2H, 2-H), 3.55 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$), 4.50 (s, 2H, Bn), 4.90 (m, 1H, CH_3CHO), 5.10 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1H, 6-H), 5.19 (dd, $J = 16.7, 1.7$ Hz, 1H, 6-H), 6.02 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, 4-H), 6.58 (ddd, $J = 16.7, 10.9, 10.3$ Hz, 1H, 5-H), 7.24 – 7.37 (m, 5H, Bn) ppm.

Allgemein: gelbliches Öl, $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$, MG = 316.43 g/mol.

3-(2-Benzyloxy-ethyl)-hexa-2,5-diensäure-pentan-2-olester (**87**)



Carbonsäure **19** (5 mg, 20.3 μ mol) und Bis(*p*-cymol)diruthenium-(II)-tetrachlorid (2 mg, 3.2 μ mol) werden in 2.5 mL abs. Toluol vorgelegt. Bei 0°C wird Ethoxyacetylen (50 % in Hexan, 4.2 mg, 30 μ mol) zugegeben und die Reaktionslösung für 3 Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird mittels Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand in 0.5 mL CH_2Cl_2 aufgenommen. Es werden 2-Pentanol (5 μ L, 45.9 μ mol) und Camphersulfonsäure (1 mg, 4.3 μ mol) zugegeben und für 4 Stunden bei RT gerührt. Das Produkt wird direkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **87** (4 mg, 12.6 μ mol, 62 % Ausbeute) als farbloses Öl.

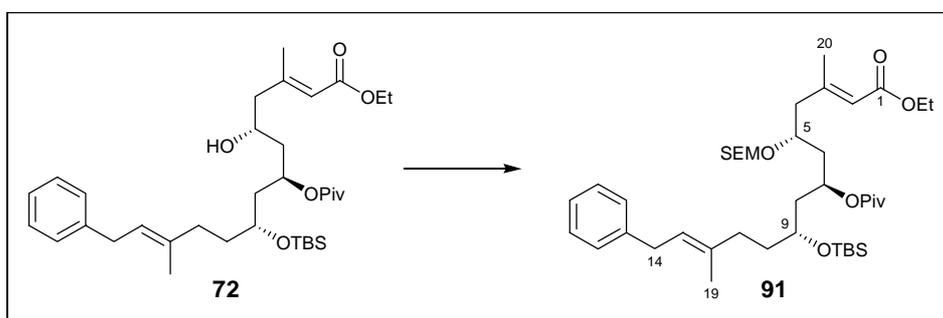
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.91$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3CHO), 1.23 – 1.64 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.46 (td, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$), 3.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, 4-H), 3.60 (t, 6.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$), 4.51 (s, 2H, Bn), 4.95 (m, 1H, CH_3CHO), 5.03 (dd, $J = 10.0, 1.6$ Hz, 1H, 6-H), 5.08 (dd, $J = 17.0, 1.6$ Hz, 1H, 6-H), 5.72 (s, 1H, 2-H), 5.80 (ddt, $J = 17.0, 10.0,$

6.6 Hz, 1H, 5-H), 7.26 – 7.37 (m, 5H, Bn) ppm. **HRMS (ESI):** m/z für $C_{20}H_{29}O_3$ $[M+H]^+$, berechnet: 317.2117, gefunden: 317.2119.

Allgemein: farbloses Öl, $C_{20}H_{28}O_3$, MG = 316.43 g/mol.

3.4 Synthese des Alkohols 96

(2*E*,5*R*,7*R*,9*R*,12*E*)-9-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)- 3,12-dimethyl-5-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]-14-phenyl-7-pivaloyl-tetradeca-2,12-diensäureethylester (**91**)



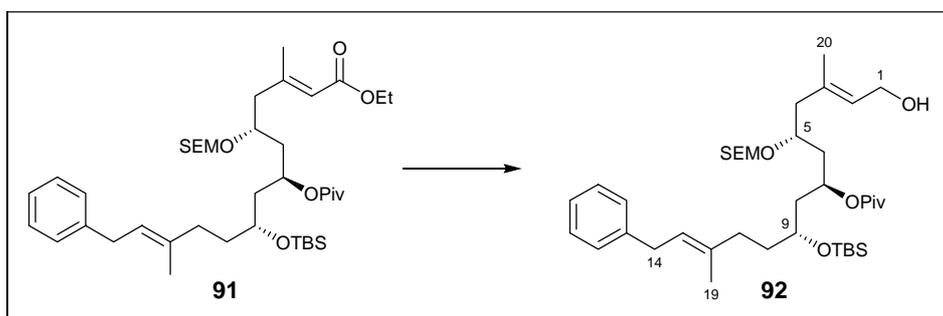
Alkohol **72** (215 mg, 0.334 mmol) wird in 5 mL abs. CH_2Cl_2 vorgelegt. 4Å Molsieb (50 mg) und Tetrabutylammoniumiodid (10 mg, 27 μ mol) werden zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf 0°C gekühlt und nacheinander werden DIPEA (233 μ L, 1.336 mmol) und SEM-Cl (180 μ L, 1.012 mmol) zugegeben. Die Lösung wird für 16 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Phosphatpufferlösung (pH 7) abgebrochen. Die wässrige Phase wird mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 30:1 bis 10:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **91** (225 mg, 0.307 mmol, 92 % Ausbeute) als farbloses Öl.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3$ = 7.26 ppm): δ = 0.02 (s, 9H, SEM), 0.05 (s, 6H, TBS), 0.84 – 0.97 (m, 2H, SEM), 0.91 (s, 9H, TBS), 1.21 (s, 9H, Piv), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H, OEt), 1.55 – 1.82 (m, 5H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.74 (s, 3H, 19-H), 1.92 (ddd, J = 14.0, 7.9, 5.5 Hz, 1H, 6-H'), 2.01 – 2.12 (m, 2H, 11-H), 2.20 (s, 3H, 20-H), 2.34 (dd, J = 13.6, 8.4 Hz, 1H, 4-H), 2.47 (dd, J = 13.6, 3.8 Hz, 1H, 4-H'), 3.37 (d, J = 7.1 Hz, 2H, 14-H), 3.54 (ddd, J = 9.8, 9.8, 7.4 Hz, 1H, SEM), 3.62 (ddd, J = 9.8, 9.6, 7.3 Hz, 1H, SEM), 3.69 (m, 1H, 9-H), 3.78 (m, 1H, 5-H), 4.14 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OEt), 4.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H,

SEM), 4.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, SEM), 5.06 (m, 1H, 7-H), 5.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, 13-H), 5.74 (s, 1H, 2-H), 7.15 – 7.23 (m, 3H, Ph), 7.25 – 7.33 (m, 2H, Ph) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.7$ (q, TBS), -4.2 (q, TBS), -1.5 (q, SEM), 14.3 (q, OEt), 16.3 (q, C-19), 17.9 (t, SEM), 18.0 (s, TBS), 18.8 (q, C-20), 25.9 (q, TBS), 27.2 (q, Piv), 34.2 (t, C-14), 34.7 (t, C-11), 36.4 (t, C-10), 38.7 (s, Piv), 40.4 (t, C-6), 42.4 (t, C-8), 46.2 (t, C-4), 59.4 (t, OEt), 65.3 (t, SEM), 68.5 (d, C-5), 68.8 (d, C-9), 72.4 (d, C-7), 93.6 (t, SEM), 118.1 (d, C-2), 123.1 (d, C-13), 125.7 (d, Ph), 2×128.3 ($2 \times$ d, Ph), 136.0 (s, C-12), 141.6 (s, Ph), 156.5 (s, C-3), 166.5 (s, C-1), 177.7 (s, Piv) ppm. **HRMS (ESI):** m/z für $\text{C}_{41}\text{H}_{72}\text{O}_7\text{NaSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet: 755.4714, gefunden: 755.4703; $[\alpha]_D^{20} = +5.0$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{41}\text{H}_{72}\text{O}_7\text{Si}_2$, MG = 733.18 g/mol.

(2E,5R,7R,9R,12E)-9-(tert-Butyl-dimethyl-siloxy)-3,12-dimethyl-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)-14-phenyl-7-pivaloyl-tetradeca-2,12-dienol (92)



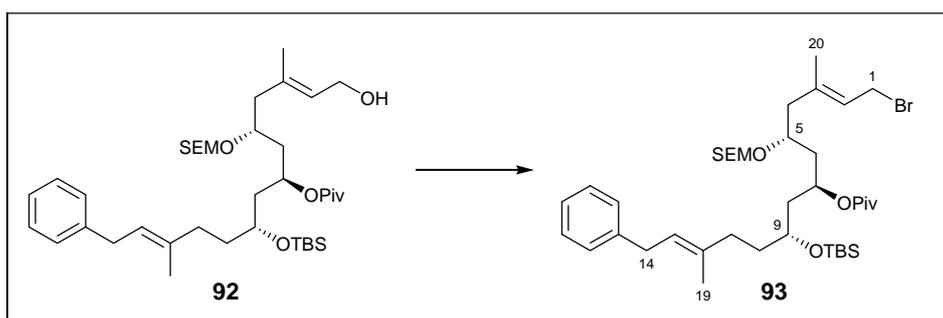
Ethylester **91** (98 mg, 134 μmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 10 mL abs. THF vorgelegt. Bei -78°C wird langsam 1M DIBAL-H in Hexan (535 μL , 535 μmol) zugegeben. Es wird auf -50°C erwärmt und 60 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe einer gesättigten wässrigen Tartrat-Lsg. wird die Reaktionslösung auf RT erwärmt. Es wird für 2 Stunden kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **92** (73 mg, 106 μmol , 79 % Ausbeute) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.01$ (s, 9H, SEM), 0.03 (s, 6H,

TBS), 0.82 – 0.95 (m, 2H, SEM), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.18 (s, 9H, Piv), 1.54 – 1.78 (m, 5H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.69 (s, 3H, 19-H), 1.71 (s, 3H, C-20), 1.85 (ddd, $J = 14.3, 7.3, 5.2$ Hz, 1H, 6-H'), 2.04 (m, 2H, 11-H), 2.28 (m, 2H, 4-H), 3.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, 14-H), 3.54 (ddd, $J = 9.7, 9.7, 7.2$ Hz, 1H, SEM), 3.61 (ddd, $J = 9.7, 9.7, 7.2$ Hz, 1H, SEM), 3.67 (m, 1H, 9-H), 3.73 (m, 1H, 5-H), 4.09 (dd, $J = 12.1, 6.7$ Hz, 1H, 1-H), 4.16 (dd, $J = 12.1, 7.7$ Hz, 1H, 1-H), 4.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, SEM), 4.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, SEM), 5.03 (m, 1H, 7-H), 5.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, 13-H), 5.49 (dd, $J = 7.7, 6.7$ Hz, 1H, 2-H), 7.13 – 7.21 (m, 3H, Ph), 7.23 – 7.31 (m, 2H, Ph) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.6$ (q, TBS), -4.2 (q, TBS), -1.4 (q, SEM), 16.3 (q, C-19), 16.4 (q, C-20), 18.0 (s, TBS), 18.0 (t, SEM), 25.9 (q, TBS), 27.2 (q, Piv), 34.2 (t, C-14), 34.7 (t, C-11), 36.4 (t, C-10), 38.7 (s, Piv), 40.0 (t, C-6), 42.3 (t, C-8), 44.9 (t, C-4), 59.2 (t, C-1), 65.2 (t, SEM), 68.8 (d, C-5), 68.9 (d, C-9), 72.5 (d, C-7), 93.7 (t, SEM), 123.0 (d, C-13), 125.7 (d, Ph), 126.6 (d, C-2), 2x 128.3 (2x d, Ph), 136.0 (s, C-12), 136.2 (s, C-3), 141.6 (s, Ph), 177.8 (s, Piv) ppm. **HRMS (ESI):** m/z für $\text{C}_{39}\text{H}_{70}\text{O}_6\text{NaSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet: 713.4609, gefunden: 713.4618; $[\alpha]_D^{20} = +0.6$ (CHCl_3 , $c = 0.64$).

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{39}\text{H}_{70}\text{O}_6\text{Si}_2$, MG = 691.14 g/mol.

(2E,5R,7R,9R,12E)-1-Brom-9-(tert-butyl-dimethyl-siloxy)-3,12-dimethyl-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)-14-phenyl-7-pivaloyl-tetradeca-2,12-dien (93)



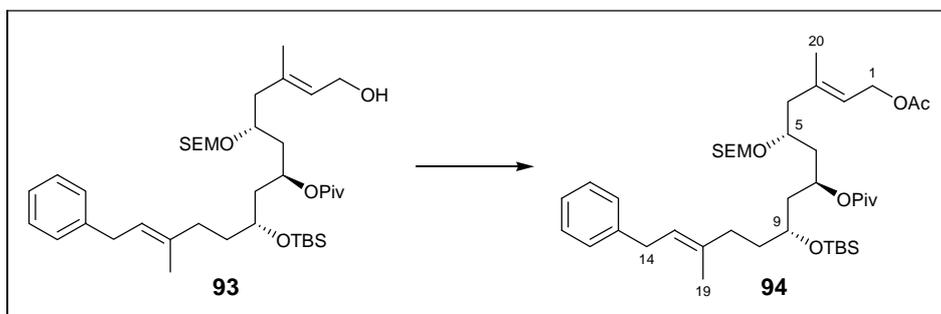
Allylalkohol **92** (20 mg, 28.9 μmol) und Lithiumbromid (30 mg, 346 μmol) werden bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre in abs. THF (2 mL) vorgelegt. Es wird langsam DIPEA (100 μL , 572 μmol) und anschließend Methansulfonylchlorid (30 μL , 388 μmol) zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei 0°C wird die Reaktion auf RT erwärmt und nach 5 Stunden durch Zugabe einer Phosphatpufferlösung (pH 7) abgebrochen. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **93** (18.8 mg, 24.9 μmol , 86 % Ausbeute) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.01$ (s, 9H, SEM), 0.03 (s, 6H, TBS), 0.82 – 0.95 (m, 2H, SEM), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.18 (s, 9H, Piv), 1.49 – 1.78 (m, 5H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.71 (s, 3H, 20-H), 1.74 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, C-19), 1.85 (ddd, $J = 13.7, 8.2, 5.8$ Hz, 1H, 6-H), 2.04 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 2H, 11-H), 2.25 (dd, $J = 13.6, 7.9$ Hz, 1H, 4-H), 2.35 (dd, $J = 13.6, 4.6$ Hz, 1H, 4-H'), 3.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 14-H), 3.55 (ddd, $J = 9.5, 9.5, 7.5$ Hz, 1H, SEM), 3.60 (ddd, $J = 9.5, 9.5, 7.6$ Hz, 1H, SEM), 3.62 – 3.73 (m, 2H, 9-H, 5-H), 3.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 1-H), 4.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, SEM), 4.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, SEM), 5.02 (m, 1H, 7-H), 5.34 (dt, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 1H, 13-H), 5.59 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, 2-H), 7.14 – 7.21 (m, 3H, Ph), 7.23 – 7.31 (m, 2H, Ph) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.6$ (q, TBS), -4.2 (q, TBS), -1.4 (q, SEM), 16.2 (q, C-20), 16.3 (q, C-19), 18.0 (s, TBS), 18.0 (t, SEM), 25.9 (q, TBS), 27.2 (q, Piv), 29.1 (t, C-1), 34.2 (t, C-14), 34.7 (t, C-11), 36.4 (t, C-10), 38.7 (s, Piv), 40.4 (t, C-6), 42.5 (t, C-8), 44.8 (t, C-4), 65.2 (t, SEM), 68.7 (d, C-5), 68.8 (d, C-9), 72.7 (d, C-7), 93.9 (t, SEM), 123.0 (d, C-13), 123.3 (d, C-2), 125.7 (d, Ph), 2x 128.3 (2x d, Ph), 136.0 (s, C-12), 140.4 (s, C-3), 141.6 (s, Ph), 177.7 (s, Piv) ppm. $[\alpha]_D^{20} = -0.3$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{39}\text{H}_{69}\text{BrO}_5\text{Si}_2$, $\text{MG} = 754.04$ g/mol.

(2E,5R,7R,9R,12E)-1-Acetyl-9-(tert-butyl-dimethyl-siloxy)-3,12-dimethyl-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)-14-phenyl-7-pivaloyl-tetradeca-2,12-dien (94)



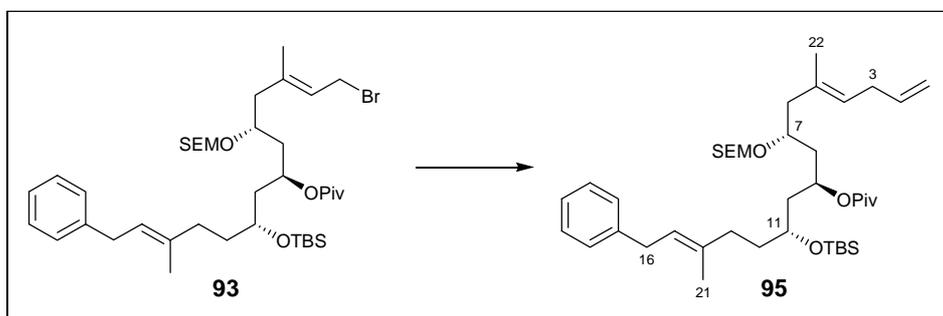
Allylalkohol **93** (26.1 mg, 37.8 μmol) wird bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre in abs. CH_2Cl_2 (1 mL) vorgelegt. Es wird langsam 2,4,6-Collidin (22 μL , 185 μmol) und

anschließend Acetylchlorid (9 μL , 111 μmol) zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei RT wird die Reaktion durch Zugabe von 5 mL einer NaHCO_3 -Lsg. beendet und die wässrige Phase mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromato-graphisch (PE/EE 20:1 bis 10:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **94** (24.2 mg, 33.0 μmol , 87 % Ausbeute) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.01$ (s, 9H, SEM), 0.03 (s, 6H, TBS), 0.81 – 0.93 (m, 2H, SEM), 0.88 (s, 9H, TBS), 1.18 (s, 9H, Piv), 1.52 – 1.79 (m, 5H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.71 (s, 6H, 19-H, 20-H), 1.85 (ddd, $J = 13.9, 7.6, 5.5$ Hz, 1H, 6-H'), 2.00 – 2.07 (m, 2H, 11-H), 2.04 (s, 3H, Ac), 2.25 (dd, $J = 13.7, 7.7$ Hz, 1H, 4-H), 2.33 (dd, $J = 13.7, 4.4$ Hz, 1H, 4-H'), 3.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 14-H), 3.54 (ddd, $J = 9.8, 9.7, 7.0$ Hz, 1H, SEM), 3.60 (ddd, $J = 9.8, 9.5, 7.1$ Hz, 1H, SEM), 3.62 – 3.76 (m, 2H, 5-H, 9-H), 4.56 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, 1-H), 4.58 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, 1-H'), 4.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, SEM), 4.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, SEM), 5.02 (m, 1H, 7-H), 5.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, 13-H), 5.40 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, 2-H), 7.12 – 7.21 (m, 3H, Ph), 7.23 – 7.31 (m, 2H, Ph) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.6$ (q, TBS), -4.2 (q, TBS), -1.4 (q, SEM), 16.3 (q, C-19), 16.6 (q, C-20), 18.0 (s, TBS), 18.0 (t, SEM), 20.1 (q, Ac), 25.9 (q, TBS), 27.2 (q, Piv), 34.2 (t, C-14), 34.7 (t, C-11), 36.4 (t, C-10), 38.7 (s, Piv), 40.3 (t, C-6), 42.4 (t, C-8), 44.9 (t, C-4), 61.2 (t, C-1), 65.2 (t, SEM), 2x 68.8 (2x d, C-5, C-8), 72.6 (d, C-7), 93.8 (t, SEM), 121.3 (d, C-2), 123.0 (d, C-13), 125.7 (d, Ph), 2x 128.3 (2x d, Ph), 136.0 (s, C-12), 138.9 (s, C-3), 141.6 (s, Ph), 171.0 (s, Ac), 177.7 (s, Piv) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z für $\text{C}_{41}\text{H}_{72}\text{O}_7\text{NaSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet: 755.4714, gefunden: 755.4715; $[\alpha]_D^{20} = -1.2$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{41}\text{H}_{72}\text{O}_7\text{Si}_2$, MG = 733.18 g/mol.

(4*E*,7*R*,9*R*,11*R*,14*E*)-11-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-5,14-dimethyl-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)-16-phenyl-9-pivaloyl-hexadeca-1,4,14-trien (95)



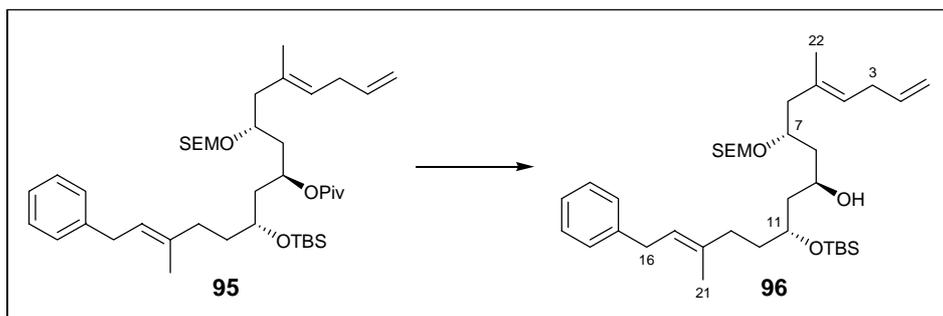
Allylbromid **93** (9.7 mg, 12.9 μmol) und Triphenylarsen (2 mg, 6.5 μmol) werden unter Stickstoffatmosphäre in abs. DMF (1 mL) vorgelegt. Es werden Tributylvinylstannan (30 μL , 103 μmol) und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mg, 2.2 μmol) zugegeben und 3 Tage bei RT gerührt. Dann wird eine 1:1 Mischung einer gesättigten Kaliumfluorid-Lsg. und 1M Kaliumdihydrogenphosphat-Lsg. zugegeben und 3 Stunden heftig gerührt. Anschließend wird die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 40:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **95** (6.3 mg, 9.0 μmol , 70 % Ausbeute) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.01$ (s, 9H, SEM), 2x 0.03 (2x s, 6H, TBS), 0.81 – 0.93 (m, 2H, SEM), 0.88 (s, 9H, TBS), 1.18 (s, 9H, Piv), 1.53 – 1.76 (m, 5H, 8-H, 10-H, 12-H), 1.62 (s, 3H, 22-H), 1.71 (s, 3H, 21-H), 1.83 (m, 1H, 8-H'), 2.04 (dd, $J = 8.2, 7.2$ Hz, 2H, 13-H), 2.25 – 2.28 (m, 2H, 6-H), 2.74 (dd, $J = 7.3, 6.3$ Hz, 2H, 3-H), 3.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, 16-H), 3.48 – 3.64 (m, 2H, SEM), 3.63 – 3.74 (m, 2H, 7-H, 11-H), 4.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, SEM), 4.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, SEM), 4.93 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1H, 1-H), 5.00 (dd, $J = 17.0, 1.7$ Hz, 1H, 1-H'), 5.03 (m, 1H, 9-H), 5.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, 4-H), 5.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, 15-H), 5.78 (ddt, $J = 17.0, 10.3, 6.3$ Hz, 1H, 2-H), 7.13 – 7.20 (m, 3H, Ph), 7.23 – 7.31 (m, 2H, Ph) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.6$ (q, TBS), -4.2 (q, TBS), -1.4 (q, SEM), 16.2 (q, C-22), 16.3 (q, C-21), 18.0 (t, SEM), 18.0 (s, TBS), 25.9 (q, TBS), 27.2 (q, Piv), 32.3 (t, C-3), 34.2 (t, C-16), 34.8 (t, C-13), 36.4 (t, C-12), 38.7 (s, Piv), 40.2 (t, C-8), 42.4 (t, C-10), 45.1 (t, C-6), 65.1 (t, SEM), 68.9 (d, C-7), 69.0 (d, C-11), 72.8 (d, C-9), 93.8 (t, SEM), 114.3 (t, C-1), 123.0 (d, C-15), 124.5 (d, C-4), 125.7 (d, Ph), 2x 128.3 (2x d, Ph), 133.2 (s, C-5), 136.1 (s, C-14), 137.1 (d, C-2), 141.6 (s, Ph), 177.6 (s, Piv) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z für $\text{C}_{41}\text{H}_{72}\text{O}_5\text{NaSi}_2$

$[M+Na]^+$, berechnet: 723.4816, gefunden: 723.4796; $[\alpha]_D^{20} = -1.7$ ($CHCl_3$, $c = 0.8$).

Allgemein: farbloses Öl, $C_{41}H_{72}O_5Si_2$, MG = 701.18 g/mol.

(4E,7R,9R,11R,14E)-11-(tert-Butyldimethylsiloxy)-9-hydroxy -5,14-dimethyl-7-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]-16-phenyl -hexadeca-1,4,14-trien (96)



Verbindung **95** (8 mg, 11.4 μ mol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 2 mL abs. CH_2Cl_2 vorgelegt. Bei $-78^\circ C$ wird langsam 1M DIBAL-H in Hexan (35 μ L, 35 μ mol) zugetropft. Es wird auf $-50^\circ C$ erwärmt und 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe einer wässrigen Tartrat-Lsg. wird auf RT erwärmt und 2 Stunden kräftig gerührt. Anschließend wird die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **96** (6.4 mg, 10.4 μ mol, 91 % Ausbeute) als farbloses Öl.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.01$ (s, 9H, SEM), 0.07 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.81 – 0.94 (m, 2H, SEM), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.48 – 1.76 (m, 6H, 8-H, 10-H, 12-H), 1.64 (s, 3H, 22-H), 1.71 (s, 3H, 21-H), 2.03 (m, 2H, 13-H), 2.17 (dd, $J = 13.3, 6.8$ Hz, 1H, 6-H), 2.35 (dd, $J = 13.3, 5.5$ Hz, 1H, 6-H), 2.75 (dd, $J = 6.8, 6.5$ Hz, 2H, 3-H), 3.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 16-H), 3.55 (bs, 1H, OH), 3.58 – 3.68 (m, 2H, SEM), 3.89 (m, 1H, 7-H), 3.92 – 4.05 (m, 2H, 9-H, 11-H), 4.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, SEM), 4.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, SEM), 4.95 (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz, 1H, 1-H), 5.01 (dd, $J = 17.0, 1.7$ Hz, 1H, 1-H'), 5.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, 4-H), 5.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, 15-H), 5.78 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.5$ Hz, 1H, 2-H), 7.13 – 7.21 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.31 (m, 2H, Ph) ppm.

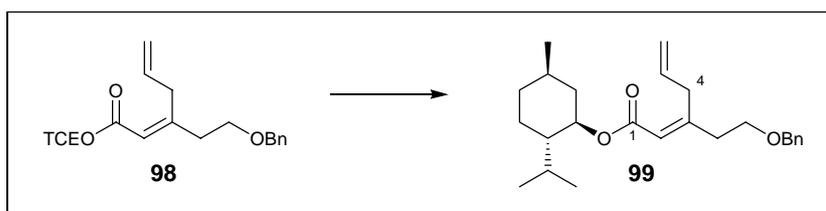
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.6$ (q, TBS), -4.5 (q, TBS), -1.4 (q, SEM), 16.2 (q, C-22), 16.4 (q, C-21), 18.0 (s, TBS), 18.1 (t, SEM), 25.9 (q, TBS), 32.3 (t,

C-3), 34.2 (t, C-16), 35.5 (t, C-13), 35.6 (t, C-12), 42.4 (t, C-8), 43.2 (t, C-10), 45.4 (t, C-6), 65.5 (t, SEM), 66.9 (d, C-9), 70.3 (d, C-11), 75.4 (d, C-7), 93.7 (t, SEM), 114.4 (t, C-1), 123.0 (d, C-15), 124.8 (d, C-4), 125.7 (d, Ph), 2x 128.3 (2x d, Ph), 133.0 (s, C-5), 136.1 (s, C-14), 137.0 (d, C-2), 141.6 (s, Ph) ppm. **HRMS (ESI):** m/z für $C_{36}H_{64}O_4NaSi_2$ $[M+Na]^+$, berechnet: 639.4243, gefunden: 639.4241; $[\alpha]_D^{20} = -10.1$ ($CHCl_3$, $c = 0.64$).

Allgemein: farbloses Öl, $C_{36}H_{64}O_4Si_2$, MG = 617.06 g/mol.

3.5 Synthese der Carbonate 111, 112, 116 und 117

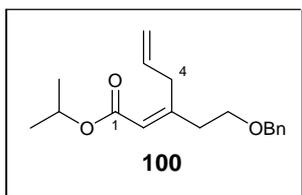
3-(2-Benzyloxy-ethyl)-hexa-2,5-diensäure-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl]-ester (**99**)



Unter Stickstoffatmosphäre werden Ester **98** (10 mg, 26.5 μ mol), Menthol (5 mg, 32.0 μ mol) und Titan-tetraisopropylat (5 mg, 17.6 μ mol) in 0.3 mL Mesitylen bei 125°C für 16 Stunden gerührt. Das Produkt wird direkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1 bis 10:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **99** (2 mg, 5.2 μ mol, 20 % Ausbeute) als farbloses Öl und 3-(2-Benzyloxy-ethyl)-hexa-2,5-diensäureisopropylester (**100**) (4 mg, 13.9 μ mol, 52 % Ausbeute). Laut DC sind beide Edukte ebenfalls noch vorhanden, wurden aber nicht reisoliert.

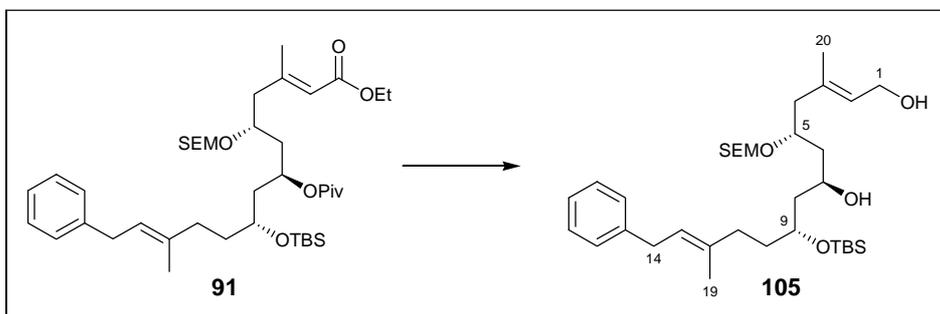
1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.76$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Me), 0.85 (m, 1H, Menthol), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, *i*Pr), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, *i*Pr), 0.91 – 1.13 (m, 2H, Menthol), 1.38 (m, 1H, Menthol), 1.49 (m, 1H, Menthol), 1.63 – 1.73 (m, 2H, Menthol), 1.88 (m, 1H, Menthol), 2.02 (m, 1H, Menthol), 2.47 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2CH_2OBn), 3.41 (m, 2H, 4-H), 3.60 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2CH_2OBn), 4.51 (s, 2H, Bn), 4.71 (td, $J = 10.9, 4.4$ Hz, 1H, Menthol), 5.03 (dd, $J = 10.0, 1.7$ Hz, 1H, 6-H), 5.08 (dd, $J = 17.0, 1.7$ Hz, 1H, 6-H'), 5.73 (s, 1H, 2-H), 5.80 (ddt, $J = 17.0, 10.0, 6.8$ Hz, 1H, 5-H), 7.26 – 7.37 (m, 5H, Bn) ppm.

Allgemein: farbloses Öl, $C_{25}H_{36}O_3$, MG = 384.55 g/mol.

3-(2-Benzoyloxy-ethyl)-hexa-2,5-diensäureisopropylester (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, *i*Pr), 2.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂CH₂OBn), 3.41 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, 4-H), 3.60 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂CH₂OBn), 4.51 (s, 2H, Bn), 5.03 (dd, *J* = 10.0, 1.8 Hz, 1H, 6-H), 5.05 (m, 1H, *i*Pr), 5.08 (dd, *J* = 17.1, 1.8 Hz, 1H, 6-H'), 5.72 (s, 1H, 2-H), 5.80 (ddt, *J* = 17.1, 10.0, 6.7 Hz, 1H, 5-H), 7.24 – 7.41 (m, 5H, Bn) ppm.

Allgemein: farbloses Öl, C₁₈H₂₄O₃, MG = 288.38 g/mol.

(2*E*,5*R*,7*R*,9*R*,12*E*)-9-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-3,12-dimethyl-5-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}-14-phenyl-7-pivaloyl-tetradeca-2,12-dien-1,7-diol (105)

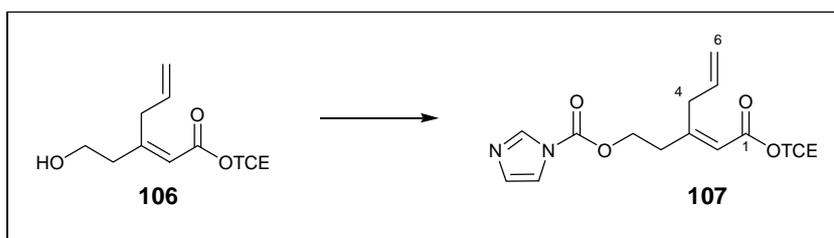
Ethylester **91** (42 mg, 57 μmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 8 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt. Bei -78°C wird langsam 1M DIBAL-H in Hexan (344 μL, 344 μmol) zugegeben. Es wird auf -30°C erwärmt und 60 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe einer wässrigen Tartrat-Lsg. wird die Reaktionslösung auf RT erwärmt. Es wird für 4 Stunden kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **105** (35 mg, 57 μmol, quant. Ausbeute) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ = 0.04 (s, 9H, SEM), 0.10 (s, 3H, TBS),

0.11 (s, 3H, TBS), 0.84 – 0.98 (m, 2H, SEM), 0.92 (s, 9H, TBS), 1.52 – 1.84 (m, 6H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.73 (s, 6H, 19-H, 20-H), 1.99 – 2.11 (m, 2H, 11-H), 2.23 (dd, $J = 13.7$, 6.5 Hz, 1H, 4-H), 2.38 (dd, $J = 13.7$, 6.1 Hz, 1H, 4-H'), 3.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, 14-H), 3.64 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, SEM), 3.88 – 4.09 (m, 3H, 5-H, 7-H, 9-H), 4.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, 1-H), 4.73 (s, 2H, SEM), 5.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, 13-H), 5.49 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, 2-H), 7.16 – 7.24 (m, 3H, Ph), 7.25 – 7.28 (m, 2H, Ph) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.6$ (q, TBS), -4.5 (q, TBS), -1.4 (q, SEM), 16.2 (q, C-19), 16.7 (q, C-20), 18.0 (s, TBS), 18.1 (t, SEM), 25.9 (q, TBS), 34.2 (t, C-14), 35.4 (t, C-11), 35.5 (t, C-10), 42.5 (t, C-6), 42.9 (t, C-8), 45.2 (t, C-4), 59.2 (t, C-1), 65.5 (t, SEM), 66.6 (d, C-7), 70.4 (d, C-9), 75.0 (d, C-5), 93.7 (t, SEM), 123.1 (d, C-13), 125.7 (d, Ph), 126.6 (d, C-2), 2x 128.3 (2x d, Ph), 135.9 (s, C-12), 136.1 (s, C-3), 141.6 (s, Ph) ppm. **HRMS (ESI):** m/z für $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{O}_5\text{NaSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet: 629.4014, gefunden: 629.4034; $[\alpha]_D^{20} = -12.3$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{O}_5\text{Si}_2$, MG = 607.02 g/mol.

**(2E)-3-[2-(Oxycarbonylimidazol)-ethyl]-hexa-2,5-diensäure-2,2,2-trichlorethylester
(107)**



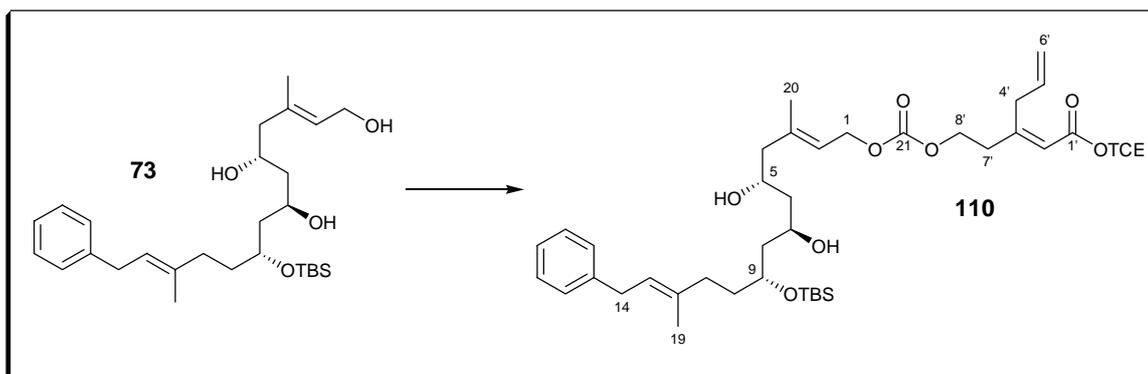
Alkohol **106** (5 mg, 17.4 μmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 0.5 mL abs. Acetonitril vorgelegt. Carbonyldimidazol (20 mg, 123 μmol) und Scandium-(III)-triflat (1 mg, 2 μmol) werden zugegeben und die Reaktionslösung für 20 Minuten bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Phosphatpufferlösung (pH 7) beendet und die wässrige Phase mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält das Produkt **107** (6.6 mg, 17.3 μmol , 99 % Ausbeute) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 2.71$ (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, 4-H), 4.57 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.95 (s, 2H, TCE), 5.12

(d, $J = 10.3$ Hz, 1H, 6-H), 5.16 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, 6-H'), 5.81 (ddt, $J = 17.1, 10.3, 6.6$ Hz, 1H, 5-H), 5.93 (s, 1H, 2-H), 7.07 (s, 1H, Imidazol), 7.39 (s, 1H, Imidazol), 8.11 (s, 1H, Imidazol) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = 36.7$ (t, C-5), 36.7 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 65.1 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 73.8 (t, TCE), 95.0 (s, TCE), 117.0 (d, C-2), 117.3 (t, C-6), 117.7 (d, Imidazol), 130.8 (d, Imidazol), 133.7 (d, C-5), 137.0 (d, Imidazol), 148.4 (s, $\text{O}=\text{CNO}$), 157.9 (s, C-3), 163.6 (s, C-1) ppm. **HRMS (ESI):** m/z für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet: 381.0176, gefunden: 381.0189;

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4$, MG = 381.64 g/mol.

Carbonat 110



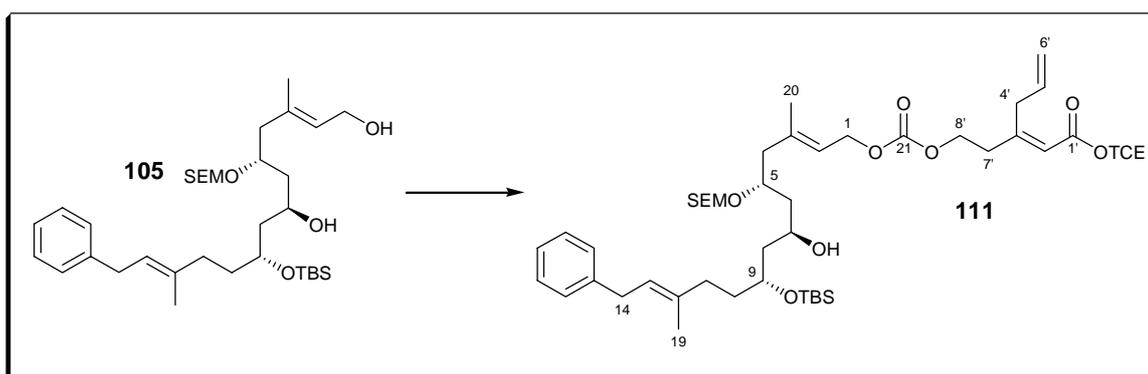
Diphosgen (5 μL , 35 μmol) wird in 1 mL abs. THF vorgelegt. Bei 0°C werden Triethylamin (5 μL , 35 μmol) und anschließend Alkohol **106** (10 mg, 35 μmol) in 1 mL abs. THF zugegeben und die Reaktionslösung für 2 Stunden bei 0°C gerührt. Der gebildete weiße Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 1 mL abs. CH_2Cl_2 aufgenommen und auf -50°C gekühlt. Dann werden 2,6-Lutidin (15 μL , 129 μmol) und Alkohol **73** (5 mg, 10.5 μmol) in 1 mL abs. CH_2Cl_2 zugegeben und die Reaktionslösung innerhalb von 3 Stunden auf 10°C erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Phosphatpufferlösung (pH 7) beendet. Die wässrige Phase wird mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis EE) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **110** (2.4 mg, 3.1 μmol , 29 % Ausbeute) als farbloses Öl und das reisolierte Triol **73** (2.5 mg, 5.3 μmol , 50 % Ausbeute).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.08$ (s, 3H, TBS), 0.10 (s, 3H,

TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.41 – 1.79 (m, 6H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.72 (s, 3H, 19-H), 1.77 (s, 3H, 20-H), 1.94 – 2.08 (m, 2H, 11-H), 2.14 (dd, $J = 13.5, 5.0$ Hz, 1H, 4-H), 2.24 (dd, $J = 13.5, 7.5$ Hz, 1H, 4-H'), 2.57 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, 7'-H), 3.35 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, 14-H), 3.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, 4'-H), 3.68 (bs, 1H, OH), 3.97 (m, 1H, 7-H), 4.03 (m, 1H, 5-H), 4.14 (bs, 1H, OH), 4.21 (m, 1H, 9-H), 4.28 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, 8'-H), 4.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, 1-H), 4.77 (s, 2H, TCE), 5.09 (dd, $J = 10.2, 1.5$ Hz, 1H, 6'-H), 5.13 (dd, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H, 6'-H), 5.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, 13-H), 5.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, 2-H), 5.79 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.6$ Hz, 1H, 5'-H), 5.87 (s, 1H, 2'-H), 7.14 – 7.22 (m, 3H, Ph), 7.23 – 7.31 (m, 2H, Ph) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.7$ (q, TBS), -4.6 (q, TBS), 16.2 (q, C-19), 16.8 (q, C-20), 17.9 (s, TBS), 25.8 (q, TBS), 34.2 (t, C-14), 34.4 (t, C-11), 35.9 (t, C-10), 36.8 (t, C-5'), 36.9 (t, C-7'), 41.7 (t, C-6), 43.5 (t, C-8), 47.9 (t, C-4), 64.7 (t, C-1), 64.9 (t, C-8'), 69.5 (d, C-5), 69.8 (d, C-9), 71.6 (d, C-7), 73.7 (t, TCE), 95.1 (s, TCE), 116.7 (d, C-2'), 117.4 (t, C-6'), 120.5 (d, C-2), 123.4 (d, C-13), 125.8 (d, Ph), 128.3 (d, Ph), 128.4 (d, Ph), 134.0 (d, C-5'), 135.5 (s, C-12), 140.2 (s, C-3), 141.5 (s, Ph), 155.0 (s, C-21), 159.0 (s, C-3'), 163.8 (s, C-1') ppm. **HRMS (ESI):** m/z für $\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{O}_8\text{NaSiCl}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet: 811.2966, gefunden: 811.2943; $[\alpha]_D^{20} = -0.5$ (CHCl_3 , $c = 0.24$).

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{Cl}_3\text{O}_8\text{Si}$, $\text{MG} = 790.33$ g/mol.

Carbonat 111

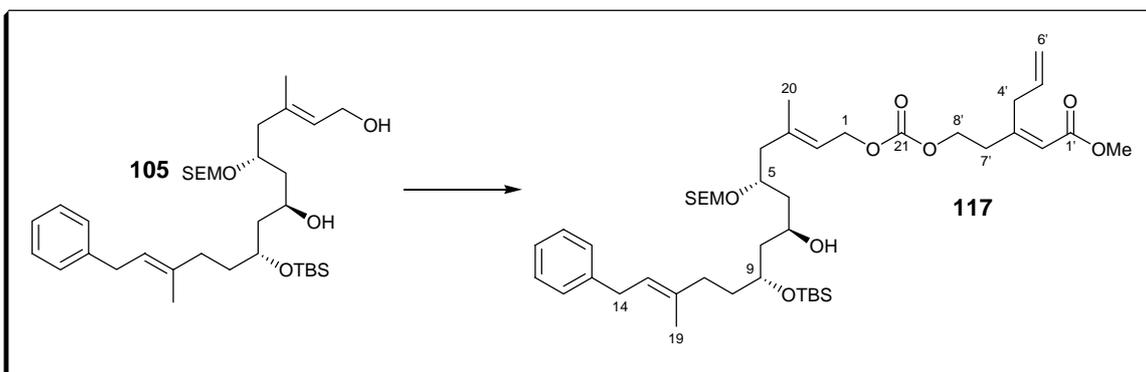


Diphosgen (20 μL , 166 μmol) wird in 2 mL abs. THF vorgelegt. Bei 0°C werden Triethylamin (23 μL , 166 μmol) und anschließend Alkohol **106** (20 mg, 70 μmol) in 2 mL abs. THF zugegeben und die Reaktionslösung für 2 Stunden bei 0°C gerührt. Der gebildete weiße Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird dreimal in abs. Toluol aufgenommen und das Lösungsmittel im Vakuum wieder

entfernt, bevor 2 mL abs. CH₂Cl₂ zugegeben werden und die Lösung auf -50°C gekühlt wird. Dann werden Lutidin (30 µL, 258 µmol) und Alkohol **105** (18 mg, 29.6 µmol) in 2 mL abs. CH₂Cl₂ zugegeben und die Reaktionslösung innerhalb von 3 Stunden auf 10°C erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Phosphatpufferlösung (pH 7) beendet. Die wässrige Phase wird mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1 bis 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **111** (24.5 mg, 26.6 µmol, 90 % Ausbeute) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.01 (s, 9H, SEM), 0.07 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.84 – 0.94 (m, 2H, SEM), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.47 – 1.76 (m, 6H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.71 (s, 3H, 20-H), 1.75 (s, 3H, 19-H), 1.99 – 2.07 (m, 2H, 11-H), 2.24 (dd, *J* = 13.7, 6.1 Hz, 1H, 4-H), 2.36 (dd, *J* = 13.7, 6.5 Hz, 1H, 4-H'), 2.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, 7'-H), 3.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, 14-H), 3.46 (m, 2H, 4'-H), 3.53 (bs, 1H, OH), 3.60 (dd, *J* = 9.5, 7.2 Hz, 2H, SEM), 3.87 – 4.05 (m, 3H, 5-H, 7-H, 9-H), 4.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, 8'-H), 4.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, 1-H), 4.68 (s, 2H, SEM), 4.77 (s, 2H, TCE), 5.09 (dd, *J* = 10.1, 1.6 Hz, 1H, 6'-H), 5.13 (dd, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 1H, 6'-H'), 5.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, 13-H), 5.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 2-H), 5.79 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 6.7 Hz, 1H, 5'-H), 5.87 (s, 1H, 2'-H), 7.14 – 7.20 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.30 (m, 2H, Ph) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = -4.6 (q, TBS), -4.5 (q, TBS), -1.4 (q, SEM), 16.2 (q, C-19), 16.9 (q, C-20), 18.0 (s, TBS), 18.1 (t, SEM), 25.9 (q, TBS), 34.2 (t, C-14), 35.4 (t, C-10), 35.5 (t, C-11), 36.8 (t, C-5'), 36.9 (t, C-7'), 42.5 (t, C-6), 42.9 (t, C-8), 45.2 (t, C-4), 64.5 (t, C-1), 64.9 (t, C-8'), 65.5 (t, SEM), 66.5 (d, C-7), 70.4 (d, C-9), 73.7 (t, TCE), 74.8 (d, C-5), 93.8 (t, SEM), 95.1 (s, TCE), 116.7 (d, C-2'), 117.4 (t, C-6'), 120.7 (d, C-2), 123.1 (d, C-13), 125.7 (d, Ph), 2x 128.3 (2x d, Ph), 133.9 (d, C-5'), 135.9 (s, C-12), 139.9 (s, C-3), 141.6 (s, Ph), 155.0 (s, C-21), 159.0 (s, C-3'), 163.8 (s, C-1') ppm. **HRMS (ESI):** *m/z* für C₄₅H₇₃O₉NaSi₂Cl₃ [M+Na]⁺, berechnet: 941.3756, gefunden: 941.3746; [α]_D²⁰ = -7.8 (CHCl₃, c = 1).

Allgemein: farbloses Öl, C₄₅H₇₃Cl₃O₉Si₂, MG = 920.59 g/mol.

Carbonat **117**

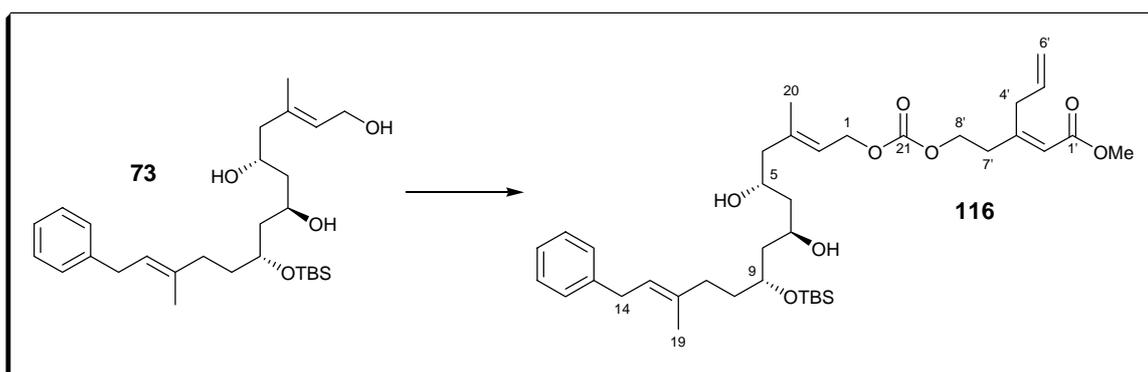
Diphosgen (10 μL , 83 μmol) wird in 1 mL abs. THF vorgelegt. Bei 0°C werden Triethylamin (10 μL , 83 μmol) und anschließend Alkohol **115** (10 mg, 35 μmol) in 1 mL abs. THF zugegeben und die Reaktionslösung für 2 Stunden bei 0°C gerührt. Der gebildete weiße Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird dreimal in abs. Toluol aufgenommen und das Lösungsmittel im Vakuum wieder entfernt, bevor 1 mL abs. CH_2Cl_2 zugegeben werden und die Lösung auf -50°C gekühlt wird. Dann werden Lutidin (15 μL , 129 μmol) und Alkohol **105** (9 mg, 14.8 μmol) in 1 mL abs. CH_2Cl_2 zugegeben und die Reaktionslösung innerhalb von 3 Stunden auf 10°C erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Phosphatpufferlösung (pH 7) beendet. Die wässrige Phase wird mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1 bis 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **117** (7 mg, 8.7 μmol , 59 % Ausbeute) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.01$ (s, 9H, SEM), 0.07 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.81 – 0.96 (m, 2H, SEM), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.47 – 1.78 (m, 6H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.71 (s, 3H, 20-H), 1.74 (s, 3H, 19-H), 1.97 – 2.08 (m, 2H, 11-H), 2.24 (dd, $J = 13.7, 6.1$ Hz, 1H, 4-H), 2.37 (dd, $J = 13.7, 6.3$ Hz, 1H, 4-H'), 2.51 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, 7'-H), 3.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, 14-H), 3.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, 4'-H), 3.52 (s, 1H, OH), 3.61 (dd, $J = 9.7, 7.3$ Hz, 2H, SEM), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.86 – 4.05 (m, 3H, 5-H, 7-H, 9-H), 4.24 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, 8'-H), 4.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, 1-H), 4.69 (s, 2H, SEM), 5.07 (dd, $J = 10.0, 1.5$ Hz, 1H, 6'-H), 5.11 (dd, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 1H, 6'-H'), 5.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, 13-H), 5.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, 2-H), 5.75 (s, 1H, 2'-H), 5.79 (ddt, $J = 17.0, 10.0, 6.6$ Hz, 1H, 5'-H), 7.13 – 7.21 (m, 3H, Ph), 7.23 – 7.31 (m, 2H, Ph) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.6$ (q, TBS), -4.5 (q, TBS), -1.4 (q, SEM), 16.2

(q, C-19), 16.9 (q, C-20), 18.0 (s, TBS), 18.1 (t, SEM), 25.9 (q, TBS), 34.2 (t, C-14), 35.4 (t, C-10), 35.5 (t, C-11), 36.5 (t, C-5'), 36.6 (t, C-7'), 42.5 (t, C-6), 42.9 (t, C-8), 45.2 (t, C-4), 51.1 (q, OMe), 64.5 (t, C-1), 65.1 (t, C-8'), 65.5 (t, SEM), 66.5 (d, C-7), 70.4 (d, C-9), 74.9 (d, C-5), 93.8 (t, SEM), 117.0 (d, C-2'), 117.9 (t, C-6'), 120.8 (d, C-2), 123.1 (d, C-13), 125.7 (d, Ph), 128.3 (d, Ph), 128.4 (d, Ph), 134.5 (d, C-5'), 136.0 (s, C-12), 139.8 (s, C-3), 141.6 (s, Ph), 155.0 (s, C-21), 155.7 (s, C-3'), 166.3 (s, C-1') ppm. **HRMS (ESI):** m/z für $C_{44}H_{74}O_9NaSi_2$ $[M+Na]^+$, berechnet: 825.4769, gefunden: 825.4764; $[\alpha]_D^{20} = -9.3$ ($CHCl_3$, $c = 0.7$).

Allgemein: farbloses Öl, $C_{44}H_{74}O_9Si_2$, MG = 803.22 g/mol.

Carbonat **116**



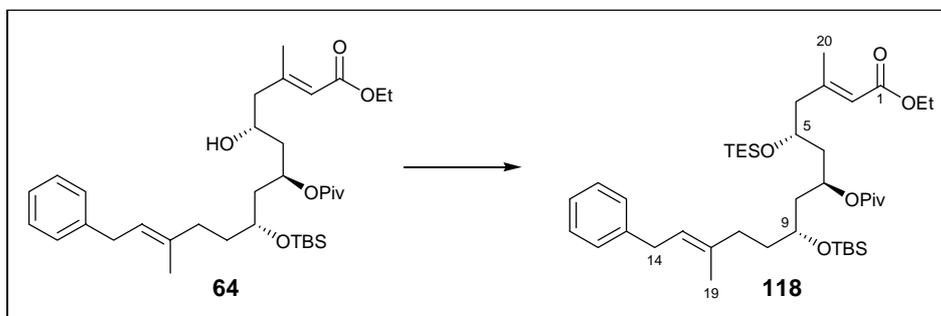
Diphosgen (10 μ L, 83 μ mol) wird in 1 mL abs. THF vorgelegt. Bei 0°C werden Triethylamin (10 μ L, 83 μ mol) und anschließend Alkohol **115** (10 mg, 35 μ mol) in 1 mL abs. THF zugegeben und die Reaktionslösung für 2 Stunden bei 0°C gerührt. Der gebildete weiße Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird dreimal in abs. Toluol aufgenommen und das Lösungsmittel im Vakuum wieder entfernt, bevor 1 mL abs. CH_2Cl_2 zugegeben werden und die Lösung auf -50°C gekühlt wird. Dann werden Lutidin (15 μ L, 129 μ mol) und Alkohol **73** (4.0 mg, 8.4 μ mol) in 1 mL abs. CH_2Cl_2 zugegeben und die Reaktionslösung innerhalb von 3 Stunden auf 10°C erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässriger Phosphatpufferlösung (pH 7) beendet. Die wässrige Phase wird mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1 bis 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **116** (3.8 mg, 5.6 μ mol, 67 % Ausbeute) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.07 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.41 – 1.81 (m, 6H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.72 (s, 3H, 19-H), 1.76 (s, 3H, 20-H), 1.94 – 2.08 (m, 2H, 11-H), 2.14 (dd, *J* = 13.7, 5.3 Hz, 1H, 4-H), 2.24 (dd, *J* = 13.7, 7.4 Hz, 1H, 4-H'), 2.51 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, 7'-H), 3.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, 14-H), 3.43 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, 4'-H), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.97 (m, 1H, 7-H), 4.03 (m, 1H, 5-H), 4.21 (m, 1H, 9-H), 4.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, 8'-H), 4.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, 1-H), 5.07 (dd, *J* = 10.0, 1.7 Hz, 1H, 6'-H), 5.11 (dd, *J* = 17.0, 1.7 Hz, 1H, 6'-H'), 5.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, 13-H), 5.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, 2-H), 5.75 (s, 1H, 2'-H), 5.78 (ddt, *J* = 17.0, 10.0, 6.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.14 – 7.21 (m, 3H, Ph), 7.23 – 7.31 (m, 2H, Ph) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = -4.7 (q, TBS), -4.6 (q, TBS), 16.2 (q, C-19), 16.8 (q, C-20), 17.9 (s, TBS), 25.8 (q, TBS), 34.2 (t, C-14), 34.4 (t, C-11), 35.9 (t, C-10), 36.5 (t, C-5'), 36.6 (t, C-7'), 41.7 (t, C-6), 43.5 (t, C-8), 47.9 (t, C-4), 51.1 (q, OMe), 64.6 (t, C-1), 65.1 (t, C-8'), 69.5 (d, C-5), 69.8 (d, C-9), 71.6 (d, C-7), 117.0 (d, C-2'), 117.9 (t, C-6'), 120.6 (d, C-2), 123.4 (d, C-13), 125.8 (d, Ph), 128.3 (d, Ph), 128.4 (d, Ph), 134.5 (d, C-5'), 135.5 (s, C-12), 140.1 (s, C-3), 141.5 (s, Ph), 155.0 (s, C-21), 155.7 (s, C-3'), 166.3 (s, C-1') ppm. **HRMS (ESI):** *m/z* für C₃₈H₆₀O₈NaSi [M+Na]⁺, berechnet: 695.3947, gefunden: 695.3955; [α]_D²⁰ = -0.6 (CHCl₃, c = 0.31).

Allgemein: farbloses Öl, C₃₈H₆₀O₈Si, MG = 672.96 g/mol.

3.6 Synthese des Triens 121 und Kreuzmetathese

(2*E*,5*R*,7*S*,9*R*,12*E*)-9-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-5-(triethyl-siloxy)-3,12-dimethyl-14-phenyl-7-pivaloyl-tetradeca-2,12-diensäureethylester (118)



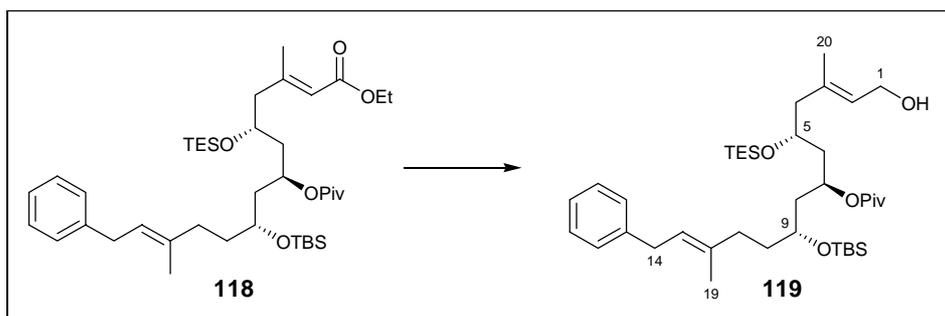
Alkohol **64** (60 mg, 100 μmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 3 mL CH₂Cl₂ vorgelegt. Bei 0°C werden nacheinander 2,6-Lutidin (23 μL, 200 μmol) und Triethylsilyltriflat

(38 μL , 169 μmol) zugegeben. Nach 1 Stunde Rühren bei RT wird eine wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) zugegeben und die wässrige Phase mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **118** (69 mg, 96 μmol , 96 % Ausbeute) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.03$ (s, 6H, TBS), 0.56 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H, TES), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.92 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, TES), 1.19 (s, 9H, Piv), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OEt), 1.49 – 1.90 (m, 6H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 19-H), 1.98 – 2.11 (m, 2H, 11-H), 2.15 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, 20-H), 2.16 (m, 1H, 4-H), 2.47 (dd, $J = 13.1, 3.3$ Hz, 1H, 4-H'), 3.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 14-H), 3.65 (m, 1H, 9-H), 3.86 (m, 1H, 5-H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OEt), 5.01 (m, 1H, 7-H), 5.35 (td, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 1H, 13-H), 5.68 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, 2-H), 7.12 – 7.22 (m, 3H, Ph), 7.23 – 7.34 (m, 2H, Ph) ppm.

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{41}\text{H}_{72}\text{O}_6\text{Si}_2$, MG = 717.18 g/mol.

(2E,5R,7S,9R,12E)-9-(tert-Butyl-dimethyl-siloxy)-5-(triethyl-siloxy)-3,12-dimethyl-14-phenyl-7-pivaloyl-tetradeca-2,12-dienol (119)



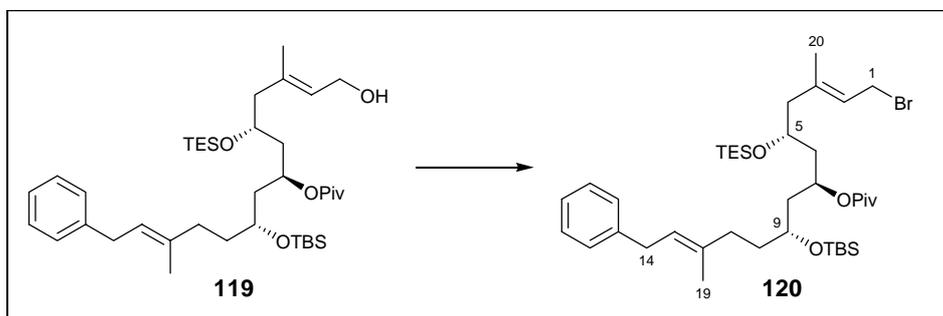
Verbindung **118** (68.9 mg, 96 μmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 2 mL abs. THF vorgelegt. Bei -78°C wird langsam 1M DIBAL-H in Hexan (300 μL , 300 μmol) zugetropft. Es wird auf -50°C erwärmt und 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird langsam Essigsäureethylester (0.2 mL) zugetropft und weitere 10 Minuten bei -50°C gerührt. Nach Zugabe von 1 mL einer wässrigen Phosphatpufferlösung (pH 7) wird auf RT erwärmt und 15 mL einer wässrigen Tartrat-Lsg. zugegeben. Es wird eine Stunde kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis 2:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **119** (49.7 mg, 74 μmol , 77 % Ausbeute) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.03$ (s, 6H, TBS), 0.57 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, TES), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, TES), 1.18 (s, 9H, Piv), 1.52 – 1.83 (m, 6H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.67 (s, 3H, C-20), 1.71 (s, 3H, 19-H), 2.01 – 2.08 (m, 2H, 11-H), 2.14 (dd, $J = 13.1, 7.1$ Hz, 1H, 4-H), 2.31 (dd, $J = 13.1, 5.3$ Hz, 1H, 4-H'), 3.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 14-H), 3.67 (m, 1H, 9-H), 3.87 (m, 1H, 5-H), 4.07 (dd, $J = 12.2, 6.5$ Hz, 1H, 1-H'), 4.16 (dd, $J = 12.2, 7.4$ Hz, 1H, 1-H'), 5.02 (m, 1H, 7-H), 5.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, 13-H), 5.48 (dd, $J = 7.4, 6.5$ Hz, 1H, 2-H), 7.12 – 7.24 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.31 (m, 2H, Ph) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.6$ (q, TBS), -4.2 (q, TBS), 5.0 (t, TES), 6.9 (q, TES), 16.3 (q, C-19), 16.7 (q, C-20), 18.0 (s, TBS), 25.9 (q, TBS), 27.2 (q, Piv), 34.2 (t, C-14), 34.7 (t, C-11), 36.4 (t, C-10), 38.7 (s, Piv), 42.7 (t, C-8), 43.0 (t, C-6), 46.8 (t, C-4), 59.2 (t, C-1), 67.7 (d, C-5), 68.8 (d, C-9), 69.2 (d, C-7), 123.0 (d, C-13), 125.7 (d, Ph), 126.8 (d, C-2), 2x 128.3 (2x d, Ph), 136.1 (s, C-12), 136.3 (s, C-3), 141.6 (s, Ph), 177.8 (s, Piv) ppm.

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{39}\text{H}_{70}\text{O}_5\text{Si}_2$, MG = 675.14 g/mol.

(2E,5R,7R,9R,12E)-1-Brom-9-(tert-butyl-dimethyl-siloxy)-5-(triethyl-siloxy)-3,12-dimethyl-14-phenyl-7-pivaloyl-tetradeca-2,12-dien (120)



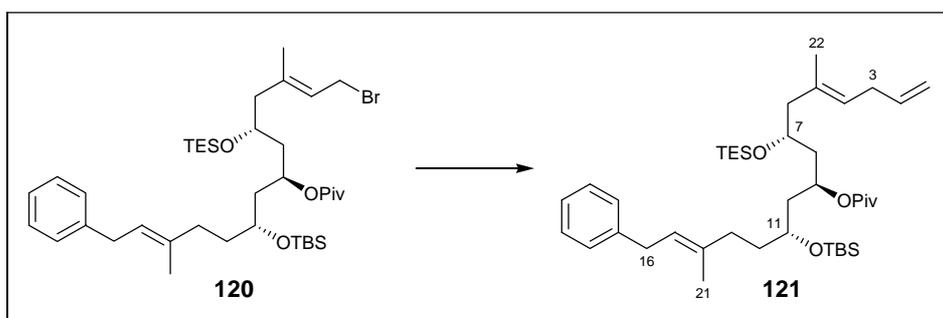
Allylalkohol **119** (49.7 mg, 73.6 μmol) und Lithiumbromid (19 mg, 219 μmol) werden bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre in 2 mL abs. THF vorgelegt. Es werden langsam DIPEA (19 μL , 110 μmol) und anschließend Methansulfonylchlorid (7 μL , 95 μmol) zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei 0°C wird die Reaktion auf RT erwärmt und nach 5 Stunden

durch Zugabe einer Phosphatpufferlösung (pH 7) abgebrochen. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **120** (29 mg, 39 μmol , 53 % Ausbeute) als gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.03$ (s, 6H, TBS), 0.57 (q, $J = 8.2$ Hz, 6H, TES), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.94 (t, $J = 8.2$ Hz, 9H, TES), 1.18 (s, 9H, Piv), 1.49 – 1.85 (m, 6H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.71 (s, 3H, 20-H), 1.73 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, C-19), 1.98 – 2.19 (m, 3H, 4-H, 11-H), 2.36 (dd, $J = 13.1, 3.4$ Hz, 1H, 4-H'), 3.35 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, 14-H), 3.65 (m, 1H, 9-H), 3.81 (m, 1H, 5-H), 3.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 1-H), 5.00 (m, 1H, 7-H), 5.35 (dt, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H, 13-H), 5.56 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, 2-H), 7.11 – 7.23 (m, 3H, Ph), 7.23 – 7.33 (m, 2H, Ph) ppm.

Allgemein: gelbliches Öl, $\text{C}_{39}\text{H}_{69}\text{BrO}_4\text{Si}_2$, MG = 738.04 g/mol.

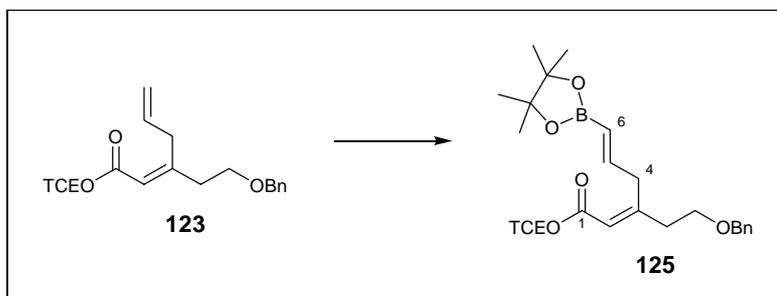
(4*E*,7*R*,9*R*,11*R*,14*E*)-11-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-7-(triethyl-siloxy)-5,14-dimethyl-16-phenyl-9-pivaloyl-hexadeca-1,4,14-trien (121)



Allylbromid **120** (29 mg, 39 μmol) und Triphenylarsan (2 mg, 6.5 μmol) werden unter Stickstoffatmosphäre in 1 mL abs. DMF vorgelegt. Es werden Tributylvinylstannan (30 μL , 103 μmol) und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mg, 2.2 μmol) zugegeben und 3 Tage bei RT gerührt. Dann wird eine 1:1 Mischung aus gesättigter Kaliumfluorid-Lsg. und 1M Kaliumdihydrogenphosphat-Lsg. zugegeben und 3 Stunden kräftig gerührt. Anschließend wird die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 40:1 bis 10:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **121** (4 mg, 5.8 μmol , 15 % Ausbeute) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 2 \times 0.05$ (2x s, 6H, TBS), 0.58 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H, TES), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.96 (t, 8.0 Hz, 9H, TES), 1.21 (s, 9H, Piv), 1.53 – 1.85 (m, 6H, 8-H, 10-H, 12-H), 1.63 (s, 3H, 22-H), 1.73 (s, 3H, 21-H), 2.02 – 2.10 (m, 2H, 13-H), 2.11 (dd, $J = 13.3, 7.0$ Hz, 1H, 6-H), 2.29 (dd, $J = 13.3, 4.3$ Hz, 1H, 6-H), 2.76 (m, 2H, 3-H), 3.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, 16-H), 3.69 (m, 1H, 11-H), 3.84 (m, 1H, 7-H), 4.96 (dd, $J = 10.1, 1.7$ Hz, 1H, 1-H), 5.03 (dd, $J = 17.0, 1.7$ Hz, 1H, 1-H'), 5.04 (m, 1H, 9-H), 5.22 (m, 1H, 4-H), 5.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, 15-H), 5.80 (ddt, $J = 17.0, 10.1, 6.4$ Hz, 1H, 2-H), 7.17 – 7.23 (m, 3H, Ph), 7.26 – 7.33 (m, 2H, Ph) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.5$ (q, TBS), -4.3 (q, TBS), 16.3 (q, C-21), 16.7 (q, C-22), 18.0 (s, TBS), 25.9 (q, TBS), 27.2 (q, Piv), 32.5 (t, C-3), 34.2 (t, C-16), 34.7 (t, C-13), 36.4 (t, C-12), 38.7 (s, Piv), 42.8 (t, C-8), 43.3 (t, C-10), 46.8 (t, C-6), 68.0 (d, C-7), 68.8 (d, C-11), 69.2 (d, C-9), 114.2 (t, C-1), 122.9 (d, C-15), 124.7 (d, C-4), 125.7 (d, Ph), 2x 128.3 (2x d, Ph), 133.3 (s, C-5), 136.2 (s, C-14), 137.2 (d, C-2), 141.7 (s, Ph), 177.6 (s, Piv) ppm. **Allgemein:** farbloses Öl, $\text{C}_{41}\text{H}_{72}\text{O}_4\text{Si}_2$, MG = 685.18 g/mol.

(2E,5E)-3-[2-(Benzyloxy)ethyl]-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hexa-2,5-diensäure-2,2,2-trichloroethylester (125)



Unter Stickstoffatmosphäre werden Verbindung **123** (20 mg, 53.0 μmol), 4,4,5,5-tetramethyl-2-[(E)-prop-1-enyl]-1,3,2-dioxaborolan **124** (30 mg, 179 μmol) und Grubbs-II-Katalysator (5 mg, 5.9 μmol) in 0.5 mL abs. CH_2Cl_2 für 16 Stunden auf 36°C erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf Kieselgel durch Einengen am Rotationsverdampfer aufgetragen und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1 bis 10:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **125** (16.2 mg, 32.2 μmol , 61 % Ausbeute) als farbloses Öl.

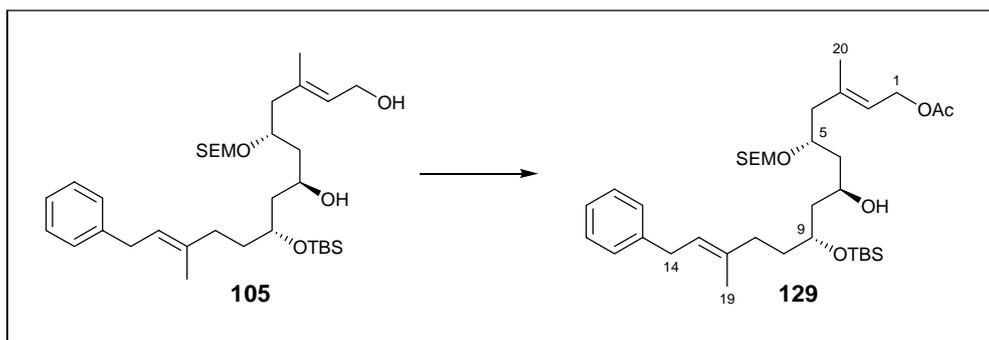
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 1.24$ (s, 12H, Me), 2.50 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$), 3.56 (dd, $J = 6.3, 1.4$ Hz, 2H, 4-H), 3.62 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H,

CH₂CH₂OBn), 4.50 (s, 2H, Bn), 4.76 (s, 2H, TCE), 5.49 (dd, $J = 17.9, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 5.91 (s, 1H, 2-H), 6.56 (dt, $J = 17.9, 6.3$ Hz, 1H, 5-H), 7.26 – 7.38 (m, 5H, Bn) ppm.
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): $\delta = 24.8$ (q, Me), 38.3 (t, C-4), 38.8 (t, CH₂CH₂OBn), 67.5 (t, CH₂OBn), 73.1 (t, TCE), 73.7 (t, Bn), 83.2 (s, CMe₂), 95.7 (s, TCE), 116.3 (d, C-2), 2x 127.7 (2x d, Bn), 128.4 (d, Bn), 138.0 (s, Bn), 149.0 (d, C-5), 160.2 (d, C-3), 164.0 (s, C-1) ppm.

Allgemein: farbloses Öl, C₂₃H₃₀BCl₃O₅, MG = 503.65 g/mol.

3.7 Synthese des alternativen Carbonsäurebausteins

(2*E*,5*R*,7*R*,9*R*,12*E*)-1-Acetyl-9-(*tert*-butyl-dimethyl-siloxy)-7-hydroxy-3,12-dimethyl-5-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]-14-phenyl-7-pivaloyl-tetradeca-2,12-dien (**129**)



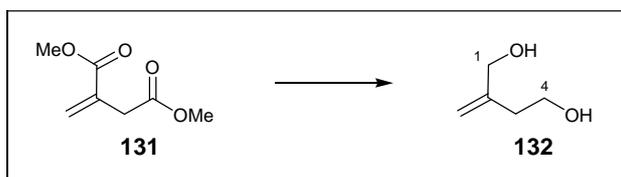
Allylalkohol **105** (33 mg, 54 μ mol) wird bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre in 2 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt. Es wird langsam 2,6-Lutidin (40 μ L, 216 μ mol) und anschließend Acetylchlorid (10 μ L, 81 μ mol) zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei 0°C wird die Reaktion durch Zugabe einer Phosphatpufferlösung (pH 7) beendet und die wässrige Phase mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **129** (34.5 mg, 53 μ mol, 98 % Ausbeute) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): $\delta = 0.01$ (s, 9H, SEM), 0.07 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.84 – 0.95 (m, 2H, SEM), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.48 – 1.75 (m, 6H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.71 (s, 3H, 20-H), 1.73 (s, 3H, 19-H), 1.99 – 2.08 (m, 2H, 11-H), 2.04 (s, 3H, Ac), 2.23 (dd, $J = 13.7, 6.5$ Hz, 1H, 4-H), 2.37 (dd, $J = 13.7, 6.1$ Hz, 1H, 4-H'), 3.35 (d,

$J = 7.1$ Hz, 2H, 14-H), 3.60 (d, $J = 7.3$, 1H, SEM), 3.63 (d, $J = 7.3$, 1H, SEM), 3.91 (m, 1H, 5-H), 3.93 – 4.05 (m, 2H, 7-H, 9-H), 4.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, 1-H), 4.69 (s, 2H, SEM), 5.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, 13-H), 5.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, 2-H), 7.14 – 7.20 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.31 (m, 2H, Ph) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.6$ (q, TBS), -4.5 (q, TBS), -1.4 (q, SEM), 16.2 (q, C-19), 16.8 (q, C-20), 18.0 (s, TBS), 18.1 (t, SEM), 25.9 (q, TBS), 34.2 (t, C-14), 35.4 (t, C-10), 35.5 (t, C-11), 42.5 (t, C-6), 42.9 (t, C-8), 45.2 (t, C-4), 61.1 (t, C-1), 65.5 (t, SEM), 66.6 (d, C-7), 70.4 (d, C-9), 74.9 (d, C-5), 93.8 (t, SEM), 121.2 (d, C-2), 123.1 (d, C-13), 125.7 (d, Ph), 2x 128.3 (2x d, Ph), 135.9 (s, C-12), 138.7 (s, C-3), 141.6 (s, Ph), 171.0 (s, Ac) ppm. **HRMS (ESI):** m/z für $\text{C}_{36}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{NaSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet: 671.4150, gefunden: 671.4139; $[\alpha]_D^{20} = -14.4$ (CHCl_3 , $c = 0.64$).

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{36}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{Si}_2$, MG = 649.06 g/mol.

2-Methylen-1,4-butandiol (**132**)



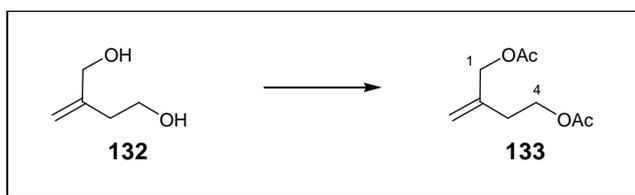
Itaconsäuredimethylester **131** (2.13 g, 13.5 mmol) wird in 50 mL abs. CH_2Cl_2 bei -78°C vorgelegt. Langsam wird 1M DIBAL-H in Hexan (81 mL, 81 mmol) zugetropft und für 4 Stunden bei -78°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Tartrat-Lsg. beendet. Es wird bei RT für 4 Stunden kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Produkt **132** (350 mg, 3.42 mmol, 25 % Ausbeute) als farbloses Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 2.38$ (td, $J = 6.0, 1.2$ Hz, 2H, 3-H), 3.76 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, 4-H), 4.10 (s, 2H, 1-H), 4.98 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 5.13 (dt, $J = 1.2, 1.2$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = 36.9$ (t, C-3), 61.7 (t, C-4), 66.2 (t, C-1), 113.5 (t, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 146.1 (s, C-2) ppm.

Allgemein: farbloses Flüssigkeit, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$, MG = 102.13 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[147]

1,4-Diacteoxy-2-methylen-butan (133)



Alkohol **132** (320 mg, 3.14 mmol) wird bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre in 15 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt. Es werden langsam Triethylamin (2 mL, 14.2 mmol) und anschließend Acetylchlorid (1 mL, 14.0 mmol) zugegeben. Nach 16 Stunde Rühren bei RT wird die Reaktion durch Zugabe einer Phosphatpufferlösung (pH 7) beendet und die wässrige Phase mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulen-chromatographisch (PE/EE 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **133** (555 mg, 2.98 mmol, 95 % Ausbeute) als farbloses Öl.

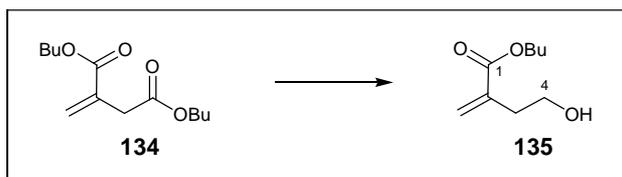
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 2.04 (s, 3H, Ac), 2.09 (s, 3H, Ac), 2.40 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, 3-H), 4.20 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, 4-H), 4.55 (s, 2H, 1-H), 5.01 (s, 1H, H₂C=C), 5.13 (s, 1H, H₂C=C) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = 2x 20.9 (2x q, Ac), 32.3 (t, C-3), 62.5 (t, C-4), 66.8 (t, C-1), 114.9 (t, H₂C=C), 140.1 (s, C-2), 170.6 (s, Ac), 171.0 (s, Ac) ppm.

Allgemein: farbloses Öl, C₉H₁₄O₄, MG = 186.21 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[148]

¹⁴⁷ J. Fuchs, G. Szeimies, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 2517-2522.

¹⁴⁸ H. Tabuchi, T. Hamamoto, S. Miki, T. Tejima, A. Ichihara, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4749-4759.

4-Hydroxy-2-methylen-butansäurebutylester (135)

Itaconsäuredibutylester **134** (4.85 g, 20 mmol) wird in 250 mL abs. THF bei -78°C vorgelegt. Langsam wird 1M DIBAL-H in Hexan (40 mL, 40 mmol) zugetropft und für 16 Stunden bei -78°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Tartrat-Lsg. beendet. Die Reaktionslösung wird bei RT für 4 Stunden kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 8:1 bis 1:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **135** (1.80 g, 10.5 mmol, 52 % Ausbeute) als farblose Flüssigkeit, welche mit Spuren von 4-Hydroxy-3-methylen-butansäurebutylester (**135b**) verunreinigt ist. Als Nebenprodukte lassen sich 2-Methylen-4-oxo-butansäurebutylester (**135c**) und 2-Methylen-1,4-butandiol (**132**) isolieren.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.95$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, Bu), 1.31-1.52 (m, 2H, Bu), 1.56-1.76 (m, 2H, Bu), 2.58 (td, $J = 6.1, 1.3$ Hz, 2H, 3-H), 3.76 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, 4-H), 4.17 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, Bu), 5.66 (dt, $J = 1.3, 1.3$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 6.24 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = 13.6$ (q, Bu), 19.1 (t, Bu), 30.5 (t, Bu), 35.5 (t, C-3), 61.5 (t, C-4), 64.8 (t, Bu), 126.9 (t, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 137.6 (s, C-2), 167.4 (s, C-1) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z für $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet: 173.1178, gefunden: 173.1182.

Allgemein: farblose Flüssigkeit, $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$, MG = 172.22 g/mol.

4-Hydroxy-3-methylen-butansäurebutylester (**135b**):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.90$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, Bu), 1.29-1.43 (m, 2H, Bu), 1.54-1.67 (m, 2H, Bu), 3.13 (s, 2H, C-2), 4.06 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, Bu), 4.14 (s, 2H, C-4), 5.03 (s, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 5.20 (s, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = 13.6$ (q, Bu), 19.0 (t, Bu), 30.5 (t, Bu), 39.1 (t, C-2), 64.8 (t, Bu), 65.6 (t, C-4), 114.7 (t, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 141.7 (s, C-3), 172.0 (s, C-1) ppm.

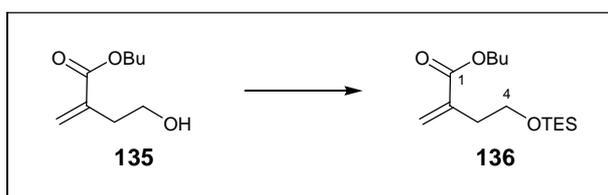
Allgemein: farblose Flüssigkeit, $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$, MG = 172.22 g/mol.

2-Methylen-4-oxo-butansäurebutylester (**135c**):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, Bu), 1.33-1.46 (m, 2H, Bu), 1.60-1.71 (m, 2H, Bu), 3.40 (s, 2H, 3-H), 4.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, Bu), 5.72 (s, 1H, H₂C=C), 6.41 (s, 1H, H₂C=C) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = 13.7 (q, Bu), 19.1 (t, Bu), 30.6 (t, Bu), 46.6 (t, C-3), 65.2 (t, Bu), 129.3 (t, H₂C=C), 132.8 (s, C-2), 166.1 (s, C-1), 198.3 (d, C-4) ppm.

Allgemein: farblose Flüssigkeit, C₉H₁₄O₃, MG = 170.21 g/mol.

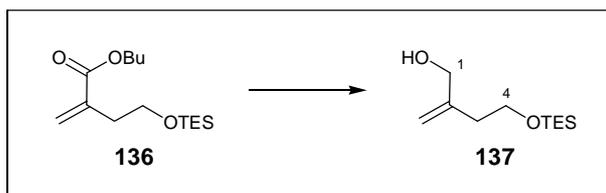
4-(Triethylsiloxy)-2-methylen-butansäurebutylester (136)



Alkohol **135** (1.50 g, 8.7 mmol), Imidazol (1.18 g, 17.4 mmol) und DMAP (53 mg, 0.43 mmol) werden in 100 mL CH₂Cl₂ vorgelegt. Triethylsilylchlorid (2.2 mL, 13.1 mmol) wird zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe einer ges. Ammoniumchlorid-Lsg. wird die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **136** (1.72 g, 6.00 mmol, 69 % Ausbeute) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.58 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, TES), 0.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, TES), 0.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H, Bu), 1.34-1.47 (m, 2H, Bu), 1.57-1.70 (m, 2H, Bu), 2.54 (td, *J* = 6.8, 1.4 Hz, 2H, 3-H), 3.73 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, 4-H), 4.15 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, Bu), 5.61 (dt, *J* = 1.4, 1.4 Hz, 1H, H₂C=C), 6.20 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H₂C=C) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = 4.4 (t, TES), 6.7 (q, TES), 13.7 (q, Bu), 19.2 (t, Bu), 30.7 (t, Bu), 35.6 (t, C-3), 61.7 (t, C-4), 64.5 (t, Bu), 126.7 (t, H₂C=C), 137.6 (s, C-2), 167.1 (s, C-1) ppm. **HRMS (ESI):** *m/z* für C₁₅H₃₁O₃Si [M+H]⁺, berechnet: 287.2042, gefunden: 287.2051.

Allgemein: farblose Flüssigkeit, C₁₅H₃₀O₃Si, MG = 286.48 g/mol.

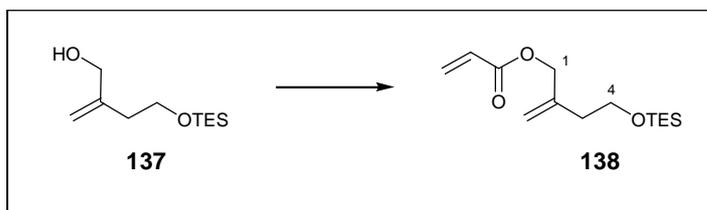
4-(Triethylsiloxy)-2-methylen-butanol (137)

Butylester **136** (360 mg, 1.26 mmol) wird in 10 mL abs. CH₂Cl₂ bei -78°C vorgelegt. Langsam wird 1M DIBAL-H in Hexan (3 mL, 3 mmol) zugetropft und für 16 Stunden bei -78°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Tartrat-Lsg. beendet. Die Reaktionslösung wird bei RT für 4 Stunden kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **137** (160 mg, 0.74 mmol, 59 % Ausbeute) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.62 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, TES), 0.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, TES), 2.35 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, 3-H), 2.86 (bs, 1H, OH), 3.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, 4-H), 4.08 (s, 2H, 1-H), 4.90 (s, 1H, H₂C=C), 5.05 (s, 1H, H₂C=C) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = 4.3 (t, TES), 6.7 (q, TES), 37.1 (t, C-3), 63.1 (t, C-4), 66.5 (t, C-1), 112.5 (t, H₂C=C), 147.3 (s, C-2) ppm. HRMS (ESI): *m/z* für C₁₁H₂₅O₂Si [M+H]⁺, berechnet: 217.1624, gefunden: 217.1624.

Allgemein: farblose Flüssigkeit, C₁₁H₂₄O₂Si, MG = 216.39 g/mol.

1-Acryloyl-4-(triethylsiloxy)-2-methylen-butan (138)

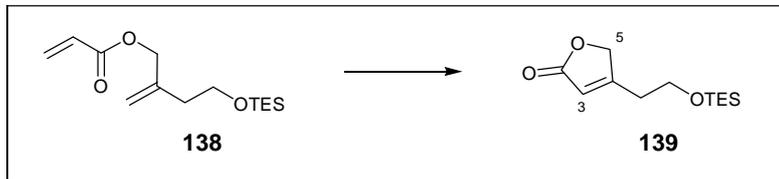
Alkohol **137** (40 mg, 185 μmol) wird bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre in abs. CH₂Cl₂ (4 mL) vorgelegt. Es werden langsam Triethylamin (300 μL, 2.13 mmol) und anschließend Acrylsäurechlorid (100 μL, ~ 1.1 mmol) zugegeben. Nach 2 Tagen Rühren bei 36°C wird die Reaktion durch Zugabe einer Phosphatpufferlösung (pH 7) beendet und die wässrige

Phase mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **138** (39 mg, 144 μmol , 78 % Ausbeute) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.59$ (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, TES), 0.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, TES), 2.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, 3-H), 3.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, 4-H), 4.64 (s, 2H, 1-H), 5.00 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 5.10 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 5.84 (dd, $J = 10.3, 1.4$ Hz, 1H, CH_2CHCOO), 6.15 (dd, $J = 17.4, 10.3$ Hz, 1H, CH_2CHCOO), 6.43 (dd, $J = 17.4, 1.4$ Hz, 1H, CH_2CHCOO) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = 4.4$ (t, TES), 6.7 (q, TES), 36.7 (t, C-3), 61.8 (t, C-4), 67.1 (t, C-1), 114.0 (t, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 128.3 (d, CHCOO), 130.9 (t, CH_2CHCOO), 141.2 (s, C-2), 165.8 (s, COO) ppm.

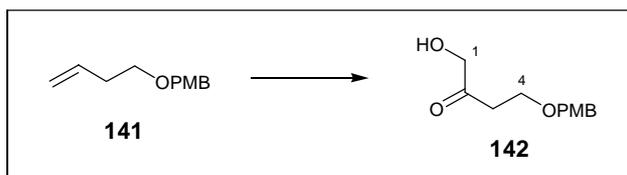
Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$, $\text{MG} = 270.44$ g/mol.

4-(2-Triethylsiloxyethyl)-5H-furan-2-on (**139**)



Verbindung **138** (36 mg, 133 μmol) wird in 3.6 mL abs. Toluol vorgelegt. Grubbs-II-Katalysator (6 mg, 7 μmol) wird zugegeben und die Reaktionslösung für 16 h auf 70°C erhitzt. Das Produkt wird direkt durch Auftragen der Reaktionslösung auf eine Kieselgelsäule gereinigt (PE/EE 20:1). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man erhält das Produkt **139** (15 mg, 62 μmol , 55 % Ausbeute) als farbloses Öl. Dünnschichtchromatographie der Reaktionslösung und das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts zeigen einen quantitativen Umsatz an. Ausbeuteverluste sind auf die Flüchtigkeit der Verbindung zurückzuführen.

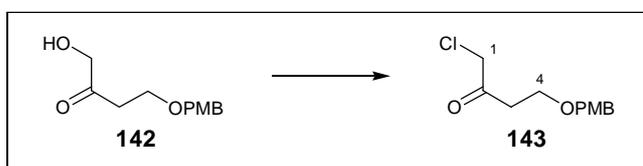
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.70$ (q, $J = 8.0$ Hz, 6H, TES), 1.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, TES), 2.68 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTES}$), 3.88 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, CH_2OTES), 4.86 (s, 2H, 5-H), 5.97 (s, 1H, 3-H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = 4.3$ (t, TES), 6.7 (q, TES), 32.2 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTES}$), 60.4 (t, CH_2OTES),

4-(4-Methoxybenzyloxy)-1-hydroxybutan-2-on (142)

1-(4-Methoxybenzyloxy)-but-3-en (**141**) (824 mg, 4.00 mmol) wird in einer Lösung aus 34 mL Aceton, 7.6 mL Wasser und 1.6 mL Essigsäure vorgelegt. Eine Lösung aus Kaliumpermanganat (1.08 g, 6.8 mmol) in 12.8 mL Aceton und 4.2 mL Wasser wird langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird für 3 Stunden bei RT gerührt. Dann wird 1 mL Ethanol zugegeben und die Suspension über Kieselgur filtriert. Der Filterkuchen wird mehrmals mit Petrolether gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 4:1 bis 1:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **142** (284 mg, 1.36 mmol, 34 % Ausbeute) als farblose Flüssigkeit. Des Weiteren lassen sich 1-(4-Methoxybenzyloxy)-but-3-en (**141**) (306 mg, 1.59 mmol) und Anisaldehyd isolieren.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 2.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, 3-H), 3.10 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, OH), 3.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, 4-H), 3.80 (s, 3H, PMB), 4.28 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, 1-H), 4.43 (s, 2H, PMB), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, PMB), 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, PMB) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = 39.0 (t, C-3), 55.3 (q, PMB), 64.6 (t, C-4), 68.9 (t, C-1), 73.0 (t, PMB), 113.8 (d, PMB), 129.3 (d, PMB), 129.7 (s, PMB), 159.3 (s, PMB), 208.5 (s, C-2) ppm.

Allgemein: farblose Flüssigkeit, C₁₂H₁₆O₄, MG = 224.25 g/mol.

4-(4-Methoxybenzyloxy)-1-chlorbutan-2-on (143)

Alkohol **142** (200 mg, 0.89 mmol) und Lithiumchlorid (500 mg, 11.8 mmol) werden bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre in abs. THF (10 mL) vorgelegt. Es wird langsam DIPEA (441 µL, 2.67 mmol) und anschließend Methansulfonylchlorid (140 µL, 1.78 mmol) zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei 0°C wird die Reaktion auf RT erwärmt und nach 5 Stunden durch Zugabe einer ges. Ammoniumchlorid-Lsg. abgebrochen. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **143** (212 mg, 0.87 mmol, 98 % Ausbeute) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 2.83 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, 3-H), 3.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, 4-H), 3.80 (s, 3H, PMB), 4.13 (s, 2H, 1-H), 4.44 (s, 2H, PMB), 6.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMB), 7.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, PMB) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = 40.2 (t, C-3), 48.9 (t, C-1), 55.3 (q, PMB), 64.7 (t, C-4), 73.0 (t, PMB), 113.8 (d, PMB), 129.3 (d, PMB), 129.8 (s, PMB), 159.3 (s, PMB), 201.0 (s, C-2) ppm.

Allgemein: farbloses Öl, C₁₂H₁₅ClO₃, MG = 242.70 g/mol.

(Z)-5-(4-Methoxybenzyloxy)-3-(chlormethyl)-pent-2-ensäureethylester (**144**)



Wittig-Reaktion:

Keton **143** (30 mg, 124 µmol) und (Triphenylphosphoranyliden)essigsäureethylester (**145**) (129 mg, 371 µmol) werden in 3 mL abs. Toluol für 3 Tage bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Olefinierungsprodukt **144** (10 mg, 32 µmol, 26 % Ausbeute) als ein nicht trennbares *E/Z*-Gemisch (2:1).

HWE-Reaktion:

Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 43.6 mg, 1.09 mmol) wird bei 0°C in 2 mL abs. THF vorgelegt. (Diethoxy-phosphoryl)-essigsäureethylester (**146**) (235 µL, 1.18 mmol) wird

langsam zugetropft und bei RT gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Dann wird auf -78°C gekühlt und Keton **143** (180 mg, 0.74 mmol) in 2 mL THF langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 16 Stunden bei RT gerührt. Nach Zugabe einer wässrigen Phosphatpufferlösung (pH 7) wird die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1 bis 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Olefinierungsprodukt **144** (165 mg, 0.53 mmol, 72 % Ausbeute) als ein nicht trennbares *E/Z*-Gemisch (2:3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 1.29$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OEt), 2.61 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, 4-H), 3.62 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, 5-H), 3.81 (s, 3H, PMB), 4.18 (q, 2H, OEt), 4.45 (s, 2H, PMB), 4.70 (s, 2H, CH_2Cl), 5.84 (s, 1H, 2-H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = 14.2$ (q, OEt), 35.7 (t, C-4), 40.9 (t, CH_2Cl), 55.3 (q, PMB), 60.3 (t, OEt), 67.4 (t, C-5), 72.7 (t, PMB), 113.8 (d, PMB), 120.4 (d, C-2), 129.3 (d, PMB), 130.0 (s, PMB), 153.1 (s, C-3), 159.3 (s, PMB), 165.4 (s, C-1) ppm.

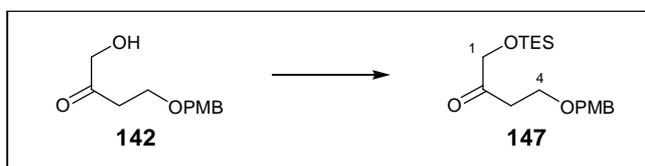
Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClO}_4$, MG = 312.79 g/mol.

(*E*)-5-(4-Methoxybenzyloxy)-3-(chloromethyl)-pent-2-ensäureethylester (**E-144**):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 1.28$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OEt), 3.00 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, 4-H), 3.66 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, 5-H), 3.80 (s, 3H, PMB), 4.16 (q, 2H, OEt), 4.17 (s, 2H, CH_2Cl), 4.42 (s, 2H, PMB), 6.03 (s, 1H, 2-H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, PMB), 7.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, PMB) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = 14.2$ (q, OEt), 30.3 (t, C-4), 48.8 (t, CH_2Cl), 55.3 (q, PMB), 60.1 (t, OEt), 69.0 (t, C-5), 72.5 (t, PMB), 113.8 (d, PMB), 119.6 (d, C-2), 129.2 (d, PMB), 130.3 (s, PMB), 154.5 (s, C-3), 159.1 (s, PMB), 165.8 (s, C-1) ppm.

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClO}_4$, MG = 312.79 g/mol.

4-(4-Methoxybenzyloxy)-1-(trimethylsilyloxy)-butan-2-on (**147**)

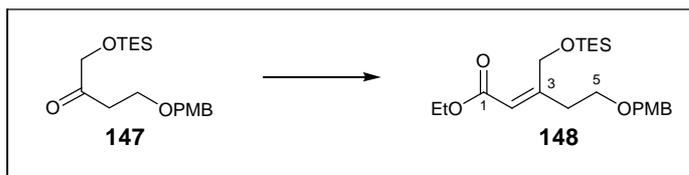


Alkohol **142** (130 mg, 0.580 mmol), Imidazol (118 mg, 1.74 mmol) und DMAP (5 mg, 41 μ mol) werden in 10 mL CH_2Cl_2 vorgelegt. Triethylsilylchlorid (195 μ L, 1.16 mmol) wird zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe einer ges. Ammoniumchlorid-Lsg. wird die organische Phase mit einer Natriumhydrogencarbonat-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 6:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **147** (137 mg, 0.405 mmol, 70 % Ausbeute) als farblose Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.62$ (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, TES), 0.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, TES), 2.77 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, 3-H), 3.73 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, 4-H), 3.80 (s, 3H, PMB), 4.20 (s, 2H, 1-H), 4.43 (s, 2H, PMB), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, PMB), 7.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, PMB) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = 4.3$ (t, TES), 6.6 (q, TES), 38.8 (t, C-3), 55.3 (q, PMB), 64.8 (t, C-4), 69.4 (t, C-1), 72.9 (t, PMB), 113.8 (d, PMB), 129.3 (d, PMB), 130.2 (s, PMB), 159.2 (s, PMB), 209.0 (s, C-2) ppm.

Allgemein: farblose Flüssigkeit, $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$, MG = 338.51 g/mol.

(Z)-5-(4-Methoxybenzyloxy)-3-(trimethylsiloxy-methyl)-pent-2-ensäureethylester (148)



Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 14 mg, 354 μ mol) wird bei 0°C in 1 mL abs. THF vorgelegt. (Diethoxy-phosphoryl)-essigsäureethylester (**146**) (73 μ L, 0.384 mmol) wird langsam zugetropft und bei RT gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Dann wird auf -78°C gekühlt und Keton **147** (137 mg, 405 μ mol) in 1 mL THF langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 16 Stunden bei RT gerührt. Nach Zugabe einer wässrigen Phosphatpufferlösung (pH 7) wird die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1 bis 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält (Z)-5-(4-Methoxybenzyloxy)-3-(trimethylsiloxy)-

pent-2-ensäureethylester (**Z-148**) (59 mg, 144 μ mol, 36 % Ausbeute) und (*E*)-5-(4-Methoxybenzyloxy)-3-(trimethylsiloxy)-pent-2-ensäureethylester (**E-148**) (103 mg, 252 μ mol, 62 % Ausbeute) als farblose Öle.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.59$ (q, $J = 8.0$ Hz, 6H, TES), 0.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, TES), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OEt), 2.64 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, 4-H), 3.61 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, 5-H), 3.80 (s, 3H, PMB), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OEt), 4.45 (s, 2H, PMB), 4.79 (s, 2H, CH_2OTES), 5.70 (s, 1H, 2-H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = 4.3$ (t, TES), 6.7 (q, TES), 14.3 (q, OEt), 34.5 (t, C-4), 55.2 (q, PMB), 59.8 (t, OEt), 61.4 (t, CH_2OTES), 68.1 (t, C-5), 72.5 (t, PMB), 113.8 (d, PMB), 116.0 (d, C-2), 129.3 (d, PMB), 130.4 (s, PMB), 159.2 (s, PMB), 160.2 (s, C-3), 166.0 (s, C-1) ppm. **HRMS (ESI):** m/z für $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet: 431.2230, gefunden: 431.2218.

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$, MG = 408.60 g/mol.

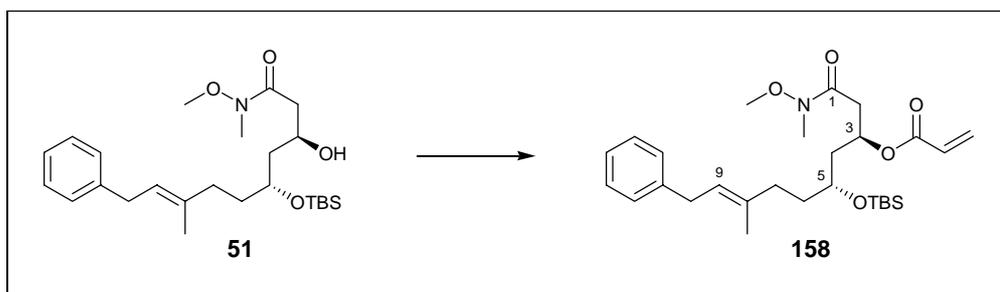
(*E*)-5-(4-Methoxybenzyloxy)-3-(trimethylsiloxy)-pent-2-ensäureethylester (**E-148**):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.61$ (q, $J = 8.0$ Hz, 6H, TES), 0.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, TES), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OEt), 2.78 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, 4-H), 3.62 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, 5-H), 3.79 (s, 3H, PMB), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OEt), 4.22 (s, 2H, CH_2OTES), 4.41 (s, 2H, PMB), 6.06 (s, 1H, 2-H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PMB) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = 4.3$ (t, TES), 6.7 (q, TES), 14.3 (q, OEt), 30.1 (t, C-4), 55.2 (q, PMB), 59.6 (t, OEt), 66.3 (t, CH_2OTES), 69.4 (t, C-5), 72.5 (t, PMB), 113.7 (d, PMB), 113.9 (d, C-2), 129.1 (d, PMB), 130.5 (s, PMB), 159.1 (s, PMB), 159.6 (s, C-3), 166.6 (s, C-1) ppm. **HRMS (ESI):** m/z für $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet: 431.2230, gefunden: 431.2218.

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$, MG = 408.60 g/mol.

3.8 Synthese des Alkins **160** und Palladium-katalysierte Kreuzkupplung

(*E,3S,5R*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-3-acryloyl-*N*-methoxy-*N*,8-dimethyl-10-phenyldec-8-enamid (**158**)

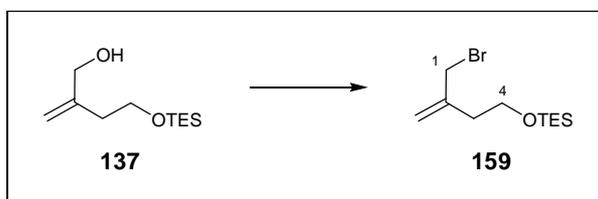


Unter Stickstoffatmosphäre wird bei 0°C Acrylsäurechlorid (200 mg, 2.22 mmol) zu einer Lösung von Alkohol **51** (500 mg, 1.11 mmol), Triethylamin (470 μ L, 3.33 mmol) und DMAP (3 mg, 25 μ mol) in 15 mL abs. CH₂Cl₂ zugetropft. Nach 16 Stunden Rühren bei RT wird eine wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) zugegeben und die wässrige Phase mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **158** (479 mg, 0.95 mmol, 86 % Ausbeute) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.00 (s, 3H, TBS), 0.02 (s, 3H, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 1.57 – 1.65 (m, 2H, 6-H), 1.70 (s, 3H, Me), 1.80 (ddd, J = 14.3, 8.4, 3.6 Hz, 1H, 4-H), 1.90 (ddd, J = 14.3, 8.9, 3.8 Hz, 1H, 4-H'), 2.06 (dd, J = 9.9, 5.8 Hz, 2H, 7-H), 2.70 (dd, J = 14.7, 6.1 Hz, 1H, 2-H), 2.84 (dd, J = 14.7, 6.1 Hz, 1H, 2-H'), 3.15 (bs, 3H, NMe), 3.34 (d, J = 7.2 Hz, 2H, 10-H), 3.67 (s, 3H, OMe), 3.80 (m, 1H, 5-H), 5.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H, 9-H), 5.35 (m, 1H, 3-H), 7.14 – 7.20 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.30 (m, 2H, Ph) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = -4.8 (q, TBS), -4.2 (q, TBS), 16.3 (q, Me), 18.0 (s, TBS), 25.9 (q, TBS), 32.1 (q, NMe), 34.2 (t, C-10), 34.7 (t, C-7), 36.3 (t, C-6), 37.6 (t, C-2), 41.2 (t, C-4), 61.2 (q, OMe), 68.7 (d, C-5), 69.1 (d, C-3), 123.0 (d, C-9), 125.7 (d, Ph), 2x 128.3 (2x d, Ph), 128.7 (t, CHCOO), 130.5 (t, CH₂CHCOO), 136.1 (s, C-8), 141.7 (s, Ph), 165.6 (s, CH₂CHCOO), 171.0 (s, C-1) ppm; HRMS (ESI): m/z für C₂₈H₄₅NO₅NaSi [M+Na]⁺, berechnet: 526.2965, gefunden: 526.2965.

Allgemein: farbloses Öl, $C_{28}H_{45}NO_5Si$, MG = 503.75 g/mol.

1-Brom-4-(triethylsiloxy)-2-methylen-butan (159)

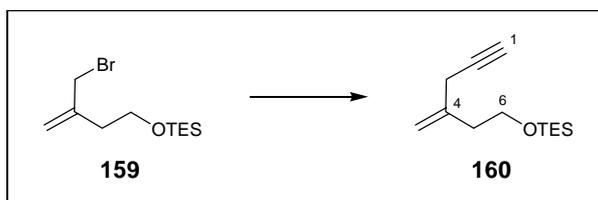


Alkohol **137** (110 mg, 0.508 mmol) und Lithiumbromid (1 g, 11.5 mmol) werden bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre in abs. THF (10 mL) vorgelegt. Es werden langsam DIPEA (500 µL, 3.03 mmol) und anschließend Methansulfonylchlorid (150 µL, 1.94 mmol) zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei 0°C wird die Reaktion auf RT erwärmt und nach 5 Stunden durch Zugabe einer wässrigen Phosphatpufferlösung (pH 7) abgebrochen. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **159** (139 mg, 0.498 mmol, 98 % Ausbeute) als gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.60$ (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, TES), 0.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, TES), 2.44 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, 3-H), 3.76 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, 4-H), 4.01 (s, 2H, 1-H), 5.00 (s, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 5.22 (s, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = 4.4$ (t, TES), 6.7 (q, TES), 36.6 (t, C-1), 37.2 (t, C-3), 61.7 (t, C-4), 116.6 (t, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 143.2 (s, C-2) ppm.

Allgemein: gelbliches Öl, $C_{11}H_{23}BrOSi$, MG = 279.29 g/mol.

6-(Triethylsiloxy)-4-methylen-hexin (160)

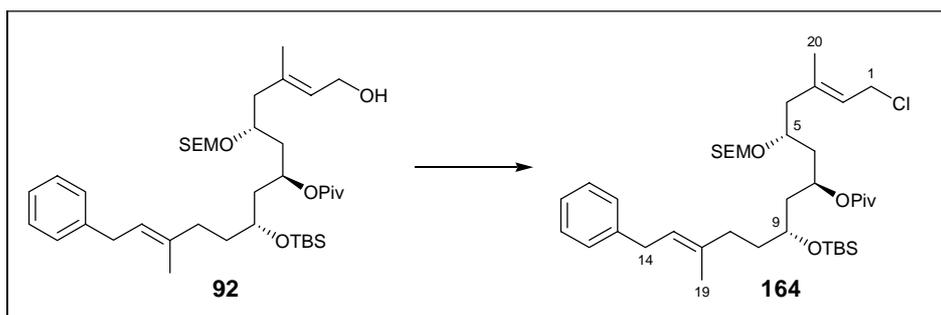


Zu einer Lösung von 0.5 M Ethynylmagnesiumchlorid in THF (2 mL, 1 mmol) und Kupfer-I-chlorid (20 mg, 0.2 mmol) wird Allylbromid **159** (139 mg, 0.498 mmol) gegeben und die Reaktionslösung für einen Tag auf 60°C erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer ges. Ammoniumchlorid-Lsg. beendet und die wässrige Phase mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **160** (104 mg, 0.464 mmol, 93 % Ausbeute) als gelbliches Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.60 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, TES), 0.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, TES), 2.12 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H, 1-H), 2.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 5-H), 2.97 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H, 3-H), 3.74 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 6-H), 4.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H₂C=C), 5.15 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H₂C=C) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = 4.4 (t, TES), 6.8 (q, TES), 26.2 (t, C-3), 38.9 (t, C-5), 61.9 (t, C-6), 70.6 (d, C-1), 77.2 (s, C-2), 112.7 (t, H₂C=C), 141.2 (s, C-2) ppm.

Allgemein: gelbliches Öl, C₁₃H₂₄OSi, MG = 224.41 g/mol.

(2E,5R,7R,9R,12E)-9-(tert-Butyl-dimethyl-siloxy)-1-chlor-3,12-dimethyl-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)-14-phenyl-7-pivaloyl-tetradeca-2,12-dien (164)



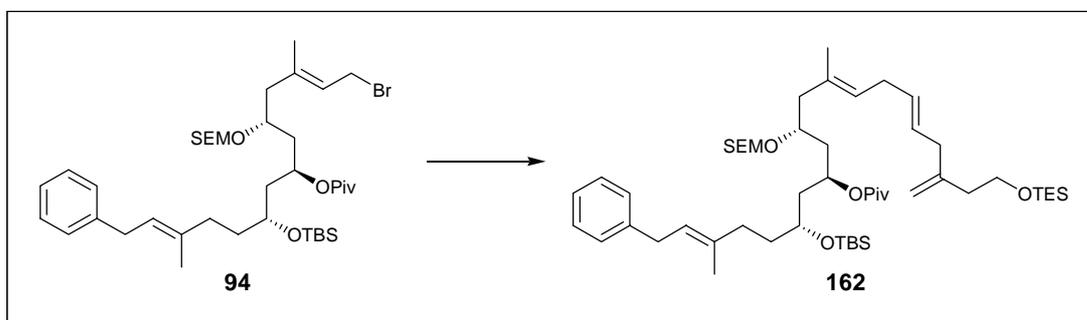
Alkohol **92** (30 mg, 43.5 μmol) und Lithiumchlorid (100 mg, 2.4 mmol) werden bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre in abs. THF (6 mL) vorgelegt. Es wird langsam DIPEA (300 μL, 1.8 mmol) und anschließend Methansulfonylchlorid (90 μL, 1.14 mmol) zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei 0°C wird die Reaktion auf RT erwärmt und nach 16 Stunden durch Zugabe einer ges. Ammoniumchlorid-Lsg. abgebrochen. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. und ges. Natriumchlorid-Lsg.

gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält das Produkt **164** (27.1 mg, 38.2 μmol , 88 % Ausbeute) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.01$ (s, 9H, SEM), 0.03 (s, 6H, TBS), 0.82 – 0.93 (m, 2H, SEM), 0.88 (s, 9H, TBS), 1.18 (s, 9H, Piv), 1.53 – 1.74 (m, 5H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.71 (s, 3H, 20-H), 1.74 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, C-19), 1.85 (ddd, $J = 13.8, 7.9, 5.3$ Hz, 1H, 6-H), 2.00 – 2.07 (m, 2H, 11-H), 2.24 (dd, $J = 13.7, 7.7$ Hz, 1H, 4-H), 2.35 (dd, $J = 13.7, 3.9$ Hz, 1H, 4-H'), 3.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 14-H), 3.50 – 3.63 (m, 2H, SEM), 3.63 – 3.74 (m, 2H, 9-H, 5-H), 4.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, 1-H), 4.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, SEM), 4.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, SEM), 5.02 (m, 1H, 7-H), 5.34 (dt, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 1H, 13-H), 5.51 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, 2-H), 7.14 – 7.21 (m, 3H, Ph), 7.23 – 7.31 (m, 2H, Ph) ppm.

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{39}\text{H}_{69}\text{ClO}_5\text{Si}_2$, MG = 709.59 g/mol.

Verbindung 162

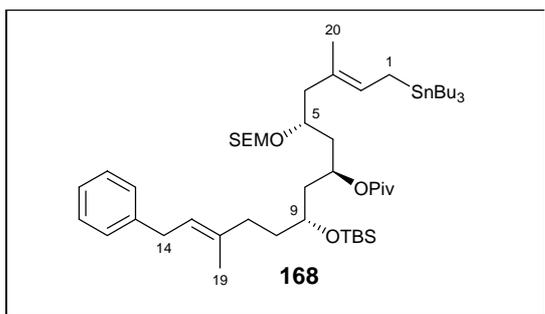


Alkin **160** (7 mg, 31 μmol) und PdCl_2dppf (2 mg, 2.5 μmol) werden bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre in 1 ml abs. THF vorgelegt. Innerhalb von 2 Stunden wird tropfenweise Tributylzinnhydrid (12 μl , 45 μmol) zugegeben und für 4 Stunden bei RT gerührt. Dann werden DIPEA (20 μl , 121 μmol), PdCl_2dppf (2 mg, 2.5 μmol) und das Allylbromid **94** (11 mg, 14.6 μmol), gelöst in 1 ml THF, zugegeben und für 4 Tage bei 40°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe einer wässrigen Phosphatpufferlösung (pH 7) abgebrochen und die wässrige Phase mehrfach mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 100:1 bis 20:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Nebenprodukt **168** (6 mg, 6.2 μmol , 43 % Ausbeute) als farbloses Öl sowie das Alken **167** (3 mg, 13.3 μmol). Das Produkt kann nur

massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

HRMS (ESI): m/z für $C_{52}H_{94}O_6NaSi_3$ $[M+Na]^+$, berechnet: 921.6256, gefunden: 921.6256.

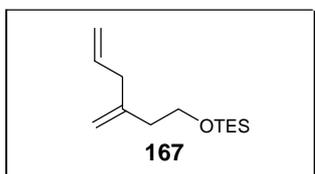
(2E,5R,7R,9R,12E)-9-(tert-Butyldimethyl-siloxy)-1-tributylstannyl-3,12-dimethyl-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)-14-phenyl-7-pivaloyl-tetradeca-2,12-dien (168)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.01 (s, 9H, SEM), 0.02 (s, 3H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS), 0.80 – 0.95 (m, 17H, SEM, SnBu₃), 0.88 (s, 9H, TBS), 1.18 (s, 9H, Piv), 1.23 – 1.34 (m, 6H, SnBu₃), 1.41 – 1.52 (m, 6H, SnBu₃), 1.53 – 1.83 (m, 8H, 1-H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.56 (s, 3H, 20-H), 1.71 (s, 3H, C-19), 1.99 – 2.07 (m, 2H, 11-H), 2.17 (dd, J = 13.7, 6.7 Hz, 1H, 4-H), 2.24 (dd, J = 13.7, 6.7 Hz, 1H, 4-H'), 3.34 (d, J = 7.2 Hz, 2H, 14-H), 3.50 – 3.71 (m, 4H, SEM, 5-H, 9-H), 4.65 (d, J = 1.7 Hz, 2H, SEM), 5.03 (m, 1H, 7-H), 5.30 – 5.39 (m, 2H, 2-H, 13-H), 7.14 – 7.20 (m, 3H, Ph), 7.24 – 7.30 (m, 2H, Ph) ppm; **HRMS (ESI):** m/z für $C_{51}H_{96}O_5NaSi_2Sn$ $[M+Na]^+$, berechnet: 987.5716, gefunden: 987.5768.

Allgemein: farbloses Öl, $C_{51}H_{96}O_5Si_2Sn$, MG = 964.19 g/mol.

1-(Triethylsiloxy)-3-methylen-hex-5-en (167)

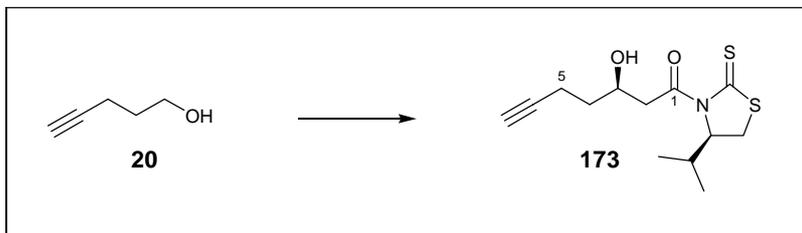


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.60 (q, J = 7.9 Hz, 6H, TES), 0.96 (t, J = 7.9 Hz, 9H, TES), 2.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H, 2-H), 2.78 (d, J = 6.8 Hz, 2H, 4-H), 3.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H, 1-H), 4.79 (s, 1H, $H_2C=C$), 4.81 (s, 1H, $H_2C=C$), 5.05 (d, J = 10.2 Hz, 1H, 6-H), 5.06 (d, J = 17.0 Hz, 1H, 6-H'), 5.81 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1H, 5-H) ppm.

Allgemein: gelbliches Öl, $C_{13}H_{26}OSi$, MG = 226.43 g/mol.

3.9 Synthese des Alkins 181

(*R*)-3-Hydroxy-1-[(*R*)-4-isopropyl-2-thioxothiazolidin-3-yl]-hept-6-in-1-on (**173**)



Oxalylchlorid (560 μL , 6.54 mmol) wird in 12 mL abs. CH_2Cl_2 unter Stickstoffatmosphäre bei -65°C vorgelegt. DMSO (928 μL , 13.07 mmol) wird langsam zugetropft und für 10 Minuten gerührt. Anschließend wird 5-Pentynol (**20**) (555 μL , 5.94 mmol) in 5 mL abs. CH_2Cl_2 langsam zugetropft und für weitere 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Triethylamin (3.76 mL, 26.73 mmol) wird 5 Minuten bei -65°C gerührt anschließend auf RT erwärmt. Es werden 25 mL Wasser zugegeben und die wässrige Phase mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N Salzsäure und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet und direkt in der Acetaldolreaktion eingesetzt.

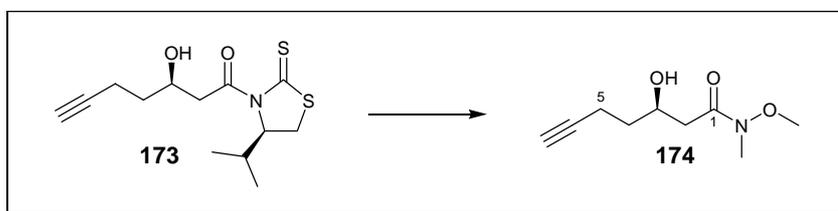
Titantetrachlorid (586 μL , 5.346 mmol) wird unter Stickstoff bei -50°C zu einer Lösung von (*R*)-3-Acetyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thion (**37**) (1.026 g, 5.049 mmol) in 20 mL abs. CH_2Cl_2 getropft. Nach 15 Minuten wird langsam Diisopropylethylamin (886 μL , 5.346 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf -40°C erwärmt. Nach 2 Stunden wird auf -78°C gekühlt und eine Lösung aus Pent-4-inal (**172**) (halber Ansatz der oben beschriebenen Swern-Oxidation, 2.97 mmol) in 5 mL abs. CH_2Cl_2 zugetropft. Die Reaktion wird nach 30 Minuten durch Zugabe in eine wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) gestoppt. Die wässrige Phase wird mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 8:1 bis 2:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **173** (411 mg, 1.44 mmol, 49 % Ausbeute) als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ = 0.98 (d, J = 6.9 Hz, *i*Pr), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, *i*Pr), 1.66 – 1.80 (m, 2H, 4-H), 1.9 (t, J = 2.6 Hz, 1H, 7-H), 2.30 – 2.40 (m, 3H, 5-H, *i*Pr), 2.75 (bs, 1H, OH), 3.03 (dd, J = 11.5, 1.1 Hz, 1H, CH_2S), 3.16 (dd, J = 17.7,

9.2 Hz, 1H, 2-H), 3.52 (dd, $J = 11.5, 7.9$ Hz, 1H, CH_2S), 3.64 (dd, $J = 17.7, 2.5$ Hz, 1H, 2-H'), 4.27 (dddd, $J = 9.2, 8.5, 4.5, 2.5$ Hz, 1H, 3-H), 5.16 (ddd, $J = 7.9, 6.3, 1.1$ Hz, 1H, CHN) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = 14.8$ (t, C-5), 17.8 (q, *iPr*), 19.0 (q, *iPr*), 30.5 (t, CH_2S), 30.8 (d, *iPr*), 34.7 (t, C-4), 45.3 (t, C-2), 66.6 (d, C-3), 68.7 (d, C-7), 71.3 (d, CHN), 83.8 (s, C-6), 172.8 (s, C-1), 203.0 (s, C=S) ppm. $[\alpha]_D^{20} = -339.8$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Allgemein: gelbes Öl, $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}_2$, MG = 285.43 g/mol.

(*R*)-3-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methylhept-6-inamid (174)



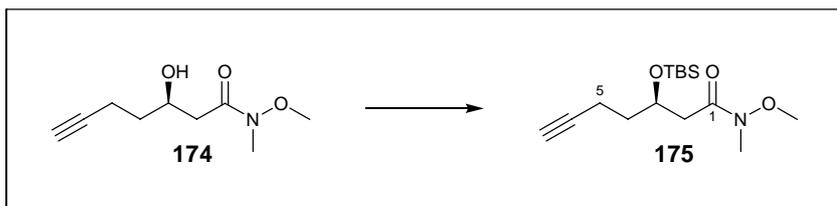
Trimethylaluminium (2M in Hexan, 21.3 mL, 42.6 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C zu einer Lösung von *N*-Methoxy-*N*-methylamin-hydrochlorid (4.15 g, 42.6 mmol) in 120 mL abs. CH_2Cl_2 zugetropft und 30 Minuten bei RT gerührt. Es wird auf -25°C gekühlt und eine Lösung von (*R*)-3-Hydroxy-1-[(*R*)-4-isopropyl-2-thioxothiazolidin-3-yl]-hept-6-in-1-on (**173**) (3.67 g, 14.2 mmol) in 60 mL abs. CH_2Cl_2 langsam zugetropft. Es wird für 16 Stunden bei RT gerührt und dann die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen Tartrat-Lsg. gestoppt. Die wässrige Phase wird mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 2:1 bis 1:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **174** (2.03 g, 11.0 mmol, 77 % Ausbeute) als gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta = 1.67$ (dtd, $J = 13.5, 7.8, 4.0$ Hz, 1H, 4-H), 1.76 (ddt, $J = 13.5, 8.9, 6.6$ Hz, 1H, 4-H'), 1.96 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, 7-H), 2.38 (ddd, $J = 7.8, 6.6, 2.7$ Hz, 2H, 5-H), 2.50 (dd, $J = 16.8, 9.4$ Hz, 1H, 2-H), 2.69 (dd, $J = 16.8, 2.5$ Hz, 1H, 2-H'), 3.20 (s, 3H, NMe), 3.70 (s, OMe), 3.84 (bs, 1H, OH), 4.17 (dddd, $J = 9.4, 8.9, 4.0, 2.5$ Hz, 1H, 3-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = 14.7$ (t, C-5), 31.8 (q, NMe), 35.0 (t, C-4), 37.9 (t, C-2), 61.2 (q, OMe), 66.5 (d, C-3), 68.5 (d, C-7), 84.0

(s, C-6), 173.5 (s, C-1) ppm. **HRMS (ESI):** m/z für $C_9H_{16}NO_3$, berechnet: 186.1130 $[M+H]^+$, gefunden: 186.1139; $[\alpha]_D^{20} = -33.8$ ($CHCl_3$, $c = 1$).

Allgemein: gelbliches Öl, $C_9H_{15}NO_3$, MG = 185.22 g/mol.

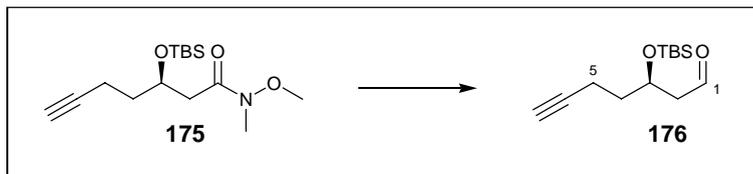
(R)-3-(tert-Butyl-dimethyl-siloxy)-N-methoxy-N-methylhept-6-inamid (175)



(R)-3-Hydroxy-N-methoxy-N-methylhept-6-inamid (**174**) (1.93 g, 10.43 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 20 mL abs. CH_2Cl_2 vorgelegt. Bei 0°C werden 2,6-Lutidin (2.66 mL, 22.84 mmol) und TBSOTf (3.6 mL, 15.64 mmol) langsam zugetropft. Nach zwei Stunden Rühren bei RT wird eine wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) zugegeben und die wässrige Phase mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 4:1 bis 2:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **175** (2.97 g, 9.92 mmol, 95 % Ausbeute) als gelbliches Öl.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS = 0 ppm): $\delta = 0.04$ (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.86 (s, 9H, TBS), 1.64 – 1.83 (m, 2H, 4-H), 1.97 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, 7-H), 2.22 – 2.30 (m, 2H, 5-H), 2.42 (dd, $J = 14.8, 6.1$ Hz, 1H, 2-H), 2.72 (dd, $J = 14.8, 6.8$ Hz, 1H, 2-H'), 3.16 (s, 3H, NMe), 3.68 (s, OMe), 4.31 (m, 1H, 3-H) ppm. **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.9$ (q, TBS), -4.7 (q, TBS), 14.3 (t, C-5), 18.0 (s, TBS), 25.8 (q, TBS), 31.9 (q, NMe), 36.4 (t, C-4), 39.5 (t, C-2), 61.3 (q, OMe), 68.1 (d, C-3), 68.4 (d, C-7), 84.2 (s, C-6), 171.9 (s, C-1) ppm. **HRMS (ESI):** m/z für $C_{15}H_{30}NO_3Si$, berechnet: 300.1995 $[M+H]^+$, gefunden: 300.2004; $[\alpha]_D^{20} = -11.4$ ($CHCl_3$, $c = 1$).

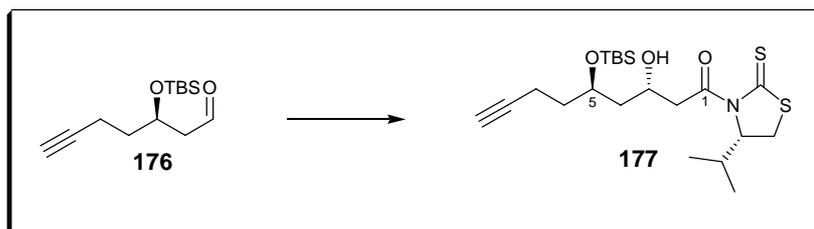
Allgemein: gelbliches Öl, $C_{15}H_{29}NO_3Si$, MG = 299.48 g/mol.

(R)-3-(tert-Butyl-dimethyl-siloxy)-hept-6-inal (176)

(*R*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-*N*-methoxy-*N*-methylhept-6-inamid (**175**) (1.20 g, 4.01 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 48 mL abs. Toluol vorgelegt. Bei -78°C wird langsam 1M DIBAL-H in Hexan (10.03 mL, 10.03 mmol) zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei -78°C werden langsam 2.5 mL Essigsäureethylester zugetropft und weitere 20 Minuten bei -78°C gerührt. Nach Zugabe einer wässrigen Tartrat-Lsg. wird 30 Minuten bei RT gerührt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **176** (0.89 g, 3.70 mmol, 92 % Ausbeute) als gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ = 0.07 (s, 3H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.87 (s, 9H, TBS), 1.67 – 1.82 (m, 2H, 4-H), 1.96 (t, J = 2.7 Hz, 1H, 7-H), 2.23 – 2.28 (m, 2H, 5-H), 2.56 (m, 2H, 2-H), 4.33 (m, 1H, 3-H), 9.82 (dd, J = 2.6, 2.1 Hz, 1H, 1-H) ppm.
 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77 ppm): δ = -4.7 (q, TBS), -4.6 (q, TBS), 14.4 (t, C-5), 17.9 (s, TBS), 25.7 (q, TBS), 36.0 (t, C-4), 50.7 (t, C-2), 66.6 (d, C-3), 68.9 (d, C-7), 83.6 (s, C-6), 201.6 (s, C-1) ppm. $[\alpha]_D^{20}$ = 24.1 (CHCl_3 , c = 1).

Allgemein: gelbliches Öl, $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$, MG = 240.41 g/mol.

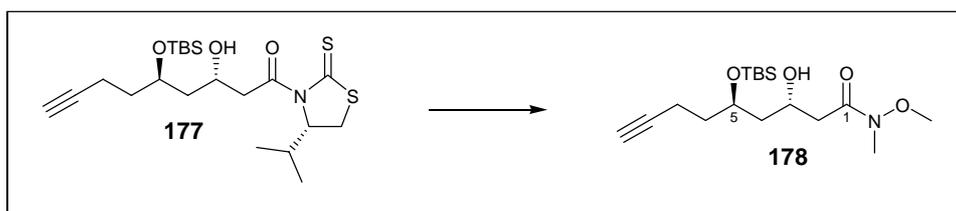
(3*S*,5*R*)-5-(tert-Butyl-dimethyl-siloxy)-3-hydroxy-1-((*S*)-4-isopropyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)non-8-in-1-on (177)

Titantetrachlorid (728 μL , 6.66 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre bei -50°C zu einer Lösung von (*S*)-3-Acetyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidin-2-thion (**50**) (1.28 g, 6.29 mmol) in 26 mL abs. CH_2Cl_2 getropft. Nach 20 Minuten wird langsam Diisopropylethylamin (1.10 mL, 6.66 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf -40°C erwärmt. Nach 2 Stunden wird die Reaktionslösung auf -78°C gekühlt und eine Lösung des Aldehyds **176** (0.89 g, 3.70 mmol) in 6 mL abs. CH_2Cl_2 zugetropft. Die Reaktion wird nach 30 Minuten durch Zugabe in eine wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) beendet. Die wässrige Phase wird mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis 6:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **177** (1.19 g, 2.69 mmol, 67 % Ausbeute) als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.08$ (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, *iPr*), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, *iPr*), 1.57 – 1.83 (m, 4H, 4-H, 6-H), 1.94 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, 9-H), 2.24 (td, $J = 7.5, 2.6$ Hz, 2H, 7-H), 2.35 (m, *iPr*, 1H), 3.03 (dd, $J = 11.5, 1.3$ Hz, 1H, CH_2S), 3.32 (dd, $J = 17.4, 3.4$ Hz, 1H, 2-H), 3.41 (bs, 1H, OH), 3.48 (dd, $J = 17.4, 8.5$ Hz, 1H, 2-H'), 3.51 (dd, $J = 11.5, 7.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2'\text{S}$), 4.04 (m, 1H, 5-H), 4.17 (m, 1H, 3-H), 5.17 (ddd, $J = 7.9, 6.5, 1.3$ Hz, 1H, CHN) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = 2x -4.5$ (q, TBS), 14.2 (t, C-7), 17.8 (q, *iPr*), 17.9 (s, TBS), 19.0 (q, *iPr*), 25.8 (q, TBS), 30.6 (t, CH_2S), 30.7 (d, *iPr*), 35.5 (t, C-6), 43.1 (t, C-4), 45.5 (t, C-2), 66.1 (d, C-3), 68.4 (d, C-9), 68.9 (d, C-5), 71.3 (d, CHN), 84.3 (s, C-8), 173.1 (s, C-1), 203.0 (s, CS_2) ppm. $[\alpha]_D^{20} = +229.8$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Allgemein: gelbes Öl, $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{S}_2\text{Si}$, MG = 443.74 g/mol.

(3*S*,5*R*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-3-hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methylnon-8-inamid (178)



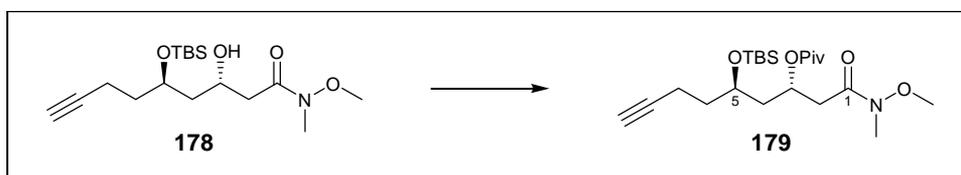
Trimethylaluminium (2M in Hexan, 135 μL , 270 μmol) wird unter Stickstoffatmosphäre

bei 0°C zu einer Lösung von *N*-Methoxy-*N*-methylamin-hydrochlorid (26 mg, 270 µmol) in 2 mL abs. CH₂Cl₂ zugetropft und 30 Minuten bei RT gerührt. Es wird auf -40°C gekühlt und eine Lösung des Alkins **177** (40 mg, 90 µmol) in 1 mL abs. CH₂Cl₂ langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird für 16 Stunden bei RT gerührt und dann wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen Tartrat-Lsg. abgebrochen. Die wässrige Phase wird mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 2:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **178** (26.3 mg, 78 µmol, 87 % Ausbeute) als gelbliches Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.10 (s, 3H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.56 (ddd, *J* = 14.0, 7.3, 2.6 Hz, 1H, 4-H), 1.64 (ddd, *J* = 14.0, 9.8, 3.7 Hz, 1H, 4-H'), 1.77 (m, 2H, 6-H), 1.93 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, 9-H), 2.24 (m, 2H, 7-H), 2.55 (m, 2H, 2-H), 3.18 (s, 3H, NMe), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, OH), 4.11 (m, 1H, 5-H), 4.25 (m, 1H, 3-H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = -4.7 (q, TBS), -4.6 (q, TBS), 14.2 (t, C-7), 18.0 (s, TBS), 25.9 (q, TBS), 31.8 (q, NMe), 36.0 (t, C-6), 39.0 (t, C-2), 42.6 (t, C-4), 61.2 (q, OMe), 64.6 (d, C-3), 68.4 (d, C-5), 68.4 (d, C-9), 84.3 (s, C-8), 173.4 (s, C-1) ppm.

Allgemein: gelbliches Öl, C₁₇H₃₃NO₄Si, MG = 343.53 g/mol.

**(3*S*,5*R*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-3-pivaloyl-*N*-methoxy-*N*-methylnon-8-inamid
(179)**



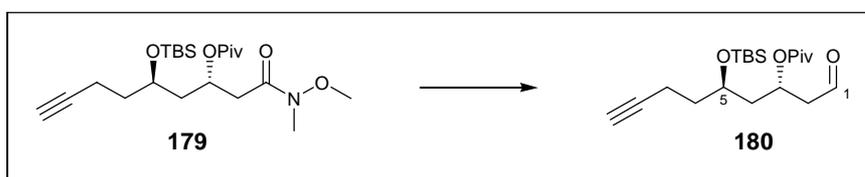
Eine Lösung des Alkohols **178** (578 mg, 1.68 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) wird unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C zu einer Lösung von Pivaloylchlorid (2 mL, 16 mmol), DMAP (30 mg, 0.25 mmol) und Pyridin (2.5 mL, 21 mmol) in 20 mL CH₂Cl₂ langsam zugetropft. Nach 3 Tagen Rühren bei RT wird eine wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) zugegeben und die wässrige Phase mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und

das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **179** (605 mg, 1.41 mmol, 84 % Ausbeute) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.02 (s, 3H, TBS), 0.04 (s, 3H, TBS), 0.86 (s, 9H, TBS), 1.16 (s, 9H, Piv), 1.68 (m, 2H, 6-H), 1.73 (ddd, *J* = 14.2, 7.4, 3.9 Hz, 1H, 4-H), 1.82 (ddd, *J* = 14.2, 8.8, 4.2 Hz, 1H, 4-H'), 1.89 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, 9-H), 2.20 (m, 2H, 7-H), 2.60 (dd, *J* = 14.4, 5.8 Hz, 1H, 2-H), 2.73 (dd, *J* = 14.4, 6.3 Hz, 1H, 2-H'), 3.13 (bs, 3H, NMe), 3.66 (s, 3H, OMe), 3.85 (m, 1H, 5-H), 5.21 (m, 1H, 3-H) ppm.
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = -4.7 (q, TBS), -4.4 (q, TBS), 14.0 (t, C-7), 17.9 (s, TBS), 25.8 (q, TBS), 27.1 (q, Piv), 32.1 (q, NMe), 36.4 (t, C-6), 37.5 (t, C-2), 38.6 (s, Piv), 41.5 (t, C-4), 61.2 (q, OMe), 67.7 (d, C-3), 68.4 (d, C-9), 68.4 (d, C-5), 84.3 (s, C-8), 170.8 (s, C-1), 177.7 (s, Piv) ppm. **HRMS (ESI)**: *m/z* für C₂₂H₄₂NO₅Si [M+H]⁺, berechnet: 428.2832, gefunden: 428.2832; [α]_D²⁰ = -8.9 (CHCl₃, c = 1).

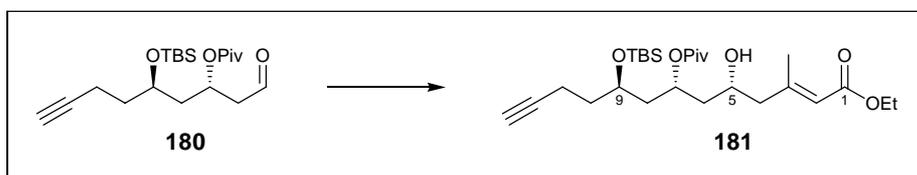
Allgemein: gelbliches Öl, C₂₂H₄₁NO₅Si, MG = 427.65 g/mol.

(3*S*,5*R*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-3-pivaloyl-non-8-inal (180)



Weinrebamid **179** (580 mg, 1.36 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 15 mL abs. THF vorgelegt. Bei -78°C wird langsam 1M DIBAL-H in Hexan (3 mL, 3 mmol) zugetropft. Nach 20 Minuten Rühren bei -78°C wird langsam Essigsäureethylester (0.4 mL) zugetropft und weitere 10 Minuten bei -78°C gerührt. Nach Zugabe von 5 mL wässriger Phosphatpufferlösung (pH 7) wird auf RT erwärmt und 50 mL einer wässrigen Tartrat-Lsg. zugegeben. Es wird 3 Stunden kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bei RT eingengt. Man erhält das Rohprodukt als farbloses Öl, welches direkt für die Aldolreaktion eingesetzt wird.

(2*E*,5*R*,7*S*,9*R*)-9-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-5-hydroxy-3-methyl-7-pivaloyl-tridec-2-en-12-insäureethylester (181**)**



Aldehyd **180** (max. 1.36 mmol), TBAI (30 mg, 81 μmol) und der (*R,R'*)-Denmark-Ligand **64** (40 mg, 48 μmol) werden unter Stickstoffatmosphäre in CH_2Cl_2 (3 mL) vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Dann werden nacheinander DIPEA (20 μL , 121 μmol), 1M SiCl_4 -Lsg. (in CH_2Cl_2 , 5 mL, 5 mmol) und das Ketenacetal **58** (1.5 g, 6.18 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktion wird 4 Tage bei -40°C gerührt und durch Zugabe einer 1:1-Mischung einer gesättigten Kaliumfluorid-Lsg. und Phosphatpufferlösung (pH 7) gestoppt. Es wird für 3 Stunden kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis 7:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **181** (238 mg, 479 μmol , 35 % Ausbeute) als farbloses Öl.

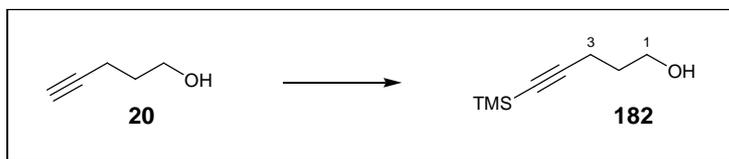
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.03$ (s, 3H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS), 0.87 (s, 9H, TBS), 1.19 (s, 9H, Piv), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OEt), 1.61 - 1.83 (m, 6H, 6-H, 8-H, 10-H), 1.92 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, 13-H), 2.13 - 2.29 (m, 3H, 11-H, 4-H), 2.16 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, 14-H), 2.33 (dd, $J = 13.1, 3.9$ Hz, 1H, 4-H'), 3.78 - 3.90 (m, 2H, 5-H, 9-H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OEt), 5.00 (m, 1H, 7-H), 5.70 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.7$ (q, TBS), -4.3 (q, TBS), 14.1 (t, C-11), 14.3 (q, OEt), 18.0 (s, TBS), 18.8 (q, C-14), 25.8 (q, TBS), 27.1 (q, Piv), 36.4 (t, C-10), 38.8 (s, Piv), 42.2 (t, C-8), 42.7 (t, C-6), 48.9 (t, C-4), 59.6 (t, OEt), 66.7 (d, C-5), 67.7 (d, C-7), 68.6 (d, C-13), 69.6 (d, C-9), 84.0 (s, C-12), 118.4 (d, C-2), 155.8 (s, C-3), 166.3 (s, C-1), 178.3 (s, C-1) ppm.

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{Si}$, MG = 496.75 g/mol.

3.10 Synthese des TMS-geschützten Alkins 191

5-Trimethylsilyl-4-pentanol (182)



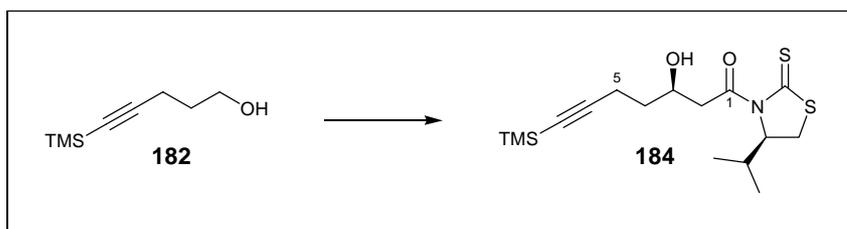
n-Buthyllithium (2.5 M, 21.8 mL, 54.5 mmol) in Hexan wird bei -78°C zu einer Lösung von 4-Pentanol (**20**) (2.08 g, 24.76 mmol) in abs. THF (50 mL) zugetropft. Nach 20 Minuten wird Chlortrimethylsilan (7.83 mL, 61.91 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung auf RT erwärmt. Nach 2 Stunden Rühren bei RT wird 3M Salzsäure (67 mL) zugegeben und für 4 Stunden gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **182** (3.48 g, 22.26 mmol, 90 % Ausbeute) als farblose Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.14$ (s, 9H, TMS), 1.61 (bt, $J = 4.9$ Hz, 1H, OH), 1.77 (tt, $J = 6.8, 5.9$ Hz, 2H, 3-H), 2.35 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, 3-H), 3.76 (td, $J = 5.9$ Hz, 4.9 Hz, 2H, 1-H) ppm.

Allgemein: farblose Flüssigkeit, $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{OSi}$, MG = 156.30 g/mol.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[149]

(*R*)-3-Hydroxy-1-[(*R*)-4-isopropyl-2-thioxothiazolidin-3-yl]-7-(trimethylsilyl)-hept-6-in-1-on (184)



¹⁴⁹ B. M. Trost, G. J. Tanoury, M. Lautens, C. Chan, D. T. MacPherson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4255-4267.

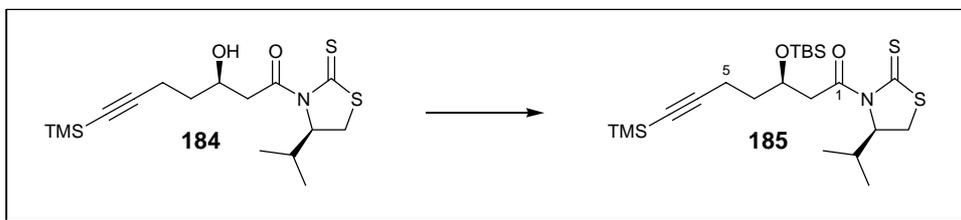
Oxalylchlorid (2.10 mL, 24.51 mmol) wird in 50 mL abs. CH₂Cl₂ unter Stickstoffatmosphäre bei -65°C vorgelegt. DMSO (3.48 mL, 49.02 mmol) wird langsam zugetropft und für 10 Minuten gerührt. Anschließend wird 5-Trimethylsilyl-4-pentanol (**182**) (2.64 g, 16.89 mmol) in 5 mL abs. CH₂Cl₂ langsam zugetropft und für weitere 30 Minuten bei -50°C gerührt. Nach Zugabe von Triethylamin (9.08 mL, 100.2 mmol) wird 5 Minuten bei -50°C gerührt anschließend auf RT erwärmt. Es werden 50 mL Wasser zugegeben und die wässrige Phase mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N Salzsäure und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und man erhält Aldehyd **183** (2.31 g, 14.97 mmol, 89 % Ausbeute), welcher direkt in der Acetaldolreaktion eingesetzt wird.

Titantetrachlorid (2.36 mL, 21.35 mmol) wird unter Stickstoff bei -50°C zu einer Lösung von (*R*)-3-Acetyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thion (**37**) (4.10 g, 20.16 mmol) in 83 mL abs. CH₂Cl₂ getropft. Nach 25 Minuten wird langsam Diisopropylethylamin (3.53 mL, 21.35 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf -40°C erwärmt. Nach 2 Stunden wird auf -78°C gekühlt und eine Lösung aus Aldehyd **183** (1.83 g, 11.86 mmol) in 15 mL abs. CH₂Cl₂ zugetropft. Die Reaktion wird nach 45 Minuten durch Zugabe in eine wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) gestoppt. Die wässrige Phase wird mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 12:1 bis 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt (2.99 g, 8.36 mmol, 70 % Ausbeute) als gelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.13 (s, 9H, TMS), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, *i*Pr), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, *i*Pr), 1.67 – 1.81 (m, 2H, 4-H), 2.31 – 2.42 (m, 3H, 5-H, *i*Pr), 2.91 (bs, 1H, OH), 3.03 (dd, *J* = 11.4, 1.2 Hz, 1H, CH₂S), 3.16 (dd, *J* = 17.8, 9.2 Hz, 1H, 2-H), 3.52 (dd, *J* = 11.4, 7.9 Hz, 1H, CH₂S), 3.64 (dd, *J* = 17.8, 2.7 Hz, 1H, 2-H'), 4.24 (m, 1H, 3-H), 5.16 (ddd, *J* = 7.9, 6.3, 1.2 Hz, 1H, CHN) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = 0.1 (q, TMS), 16.3 (t, C-5), 17.8 (q, *i*Pr), 19.0 (q, *i*Pr), 30.5 (t, CH₂S), 30.8 (d, *i*Pr), 35.0 (t, C-4), 45.3 (t, C-2), 66.9 (d, C-3), 71.3 (d, CHN), 85.1 (s, C-6), 106.6 (s, C-7), 172.8 (s, C-1), 203.0 (s, CS₂) ppm. **HRMS (ESI)**: *m/z* für C₁₆H₂₈NO₂S₂Si [M+H]⁺, berechnet: 358.1331, gefunden: 358.1328, [α]_D²⁰ = -280.8 (CHCl₃, c = 1).

Allgemein: gelbes Öl, C₁₆H₂₇NO₂S₂Si, MG = 357.61 g/mol.

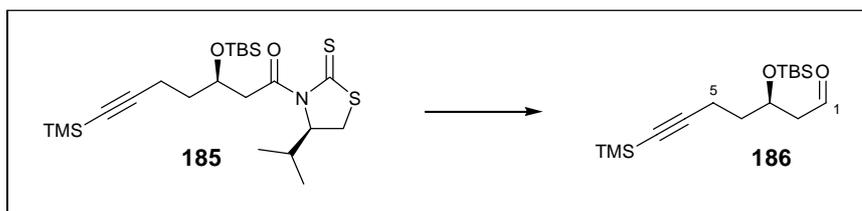
(R)-3-(tert-Butyl-dimethyl-siloxy)-1-[(R)-4-isopropyl-2-thioxothiazolidin-3-yl]-7-(trimethylsilyl)-hept-6-in-1-on (185)



Alkohol **184** (2.75 g, 7.69 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 20 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt. Bei 0°C werden 2,6-Lutidin (2.00 mL, 16.98 mmol) und TBSOTf (2.70 mL, 11.61 mmol) langsam zugetropft. Nach zwei Stunden Rühren bei RT wird eine wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) zugegeben und die wässrige Phase mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 20:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **185** (3.47 g, 7.35 mmol, 95 % Ausbeute) als gelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.01 (s, 3H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS), 0.15 (s, 9H, TMS), 0.86 (s, 9H, TBS), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *i*Pr), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *i*Pr), 1.66 – 1.82 (m, 2H, 4-H), 2.21 – 2.33 (m, 2H, 5-H), 2.38 (m, 1H, *i*Pr), 3.02 (dd, *J* = 11.2, 0.3 Hz, 1H, CH₂S), 3.19 (dd, *J* = 17.0, 4.6 Hz, 1H, 2-H), 3.47 (dd, *J* = 11.2, 7.7 Hz, 1H, CH₂S), 3.58 (dd, *J* = 17.0, 7.2 Hz, 1H, 2-H'), 4.40 (m, 1H, 3-H), 5.06 (m, 1H, CHN) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = -4.6 (q, TBS), -4.5 (q, TBS), 0.12 (q, TMS), 15.9 (t, C-5), 17.9 (q, *i*Pr), 18.0 (s, TBS), 19.1 (q, *i*Pr), 25.8 (q, TBS), 30.7 (t, CH₂S), 30.8 (d, *i*Pr), 36.3 (t, C-4), 45.4 (t, C-2), 67.8 (d, C-3), 71.6 (d, CHN), 84.9 (s, C-6), 106.8 (s, C-7), 171.5 (s, C-1), 202.8 (s, CS₂) ppm. HRMS (ESI): *m/z* für C₂₂H₄₂NO₂S₂Si₂ [M+H]⁺, berechnet: 472.2196, gefunden: 472.2192; [α]_D²⁰ = -219.9 (CHCl₃, c = 1).

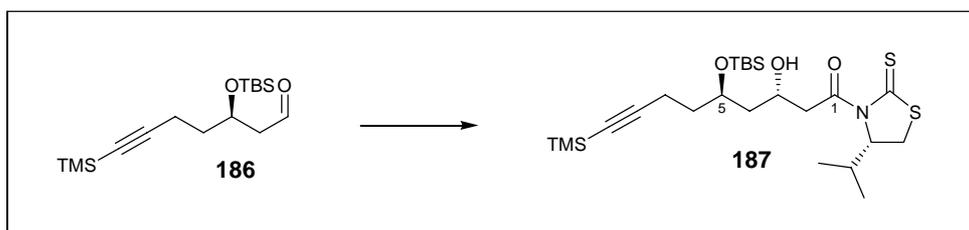
Allgemein: gelbes Öl, C₂₂H₄₁NO₂S₂Si₂, MG = 471.87 g/mol.

(R)-3-(tert-Butyl-dimethyl-siloxy)-7-(trimethylsilyl)-hept-6-inal (186)

Verbindung **185** (3.465 g, 7.35 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 50 mL abs. Toluol vorgelegt. Bei -78°C wird langsam 1M DIBAL-H in Hexan (18.4 mL, 18.4 mmol) zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei -78°C wird langsam 2 mL Essigsäureethylester zugegeben und weitere 20 Minuten bei -78°C gerührt. Nach Zugabe von wässriger Tartrat-Lsg. wird 30 Minuten bei RT gerührt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **186** (1.69 g, 5.41 mmol, 74 % Ausbeute) als gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.07$ (s, 3H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.14 (s, 9H, TMS), 0.87 (s, 9H, TBS), 1.59 – 1.82 (m, 2H, 4-H), 2.29 (m, 2H, 5-H), 2.52 (ddd, $J = 15.7, 5.8, 2.7$ Hz, 1H, 2-H), 2.59 (ddd, $J = 15.7, 5.2, 2.2$ Hz, 1H, 2-H'), 4.33 (m, 1H, 3-H), 9.81 (dd, $J = 2.7, 2.2$ Hz, 1H, 1-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.7$ (q, TBS), -4.6 (q, TBS), 0.1 (q, TMS), 15.9 (t, C-5), 18.0 (s, TBS), 25.7 (q, TBS), 36.2 (t, C-4), 50.7 (t, C-2), 66.8 (d, C-3), 85.4 (s, C-6), 106.3 (s, C-7), 201.7 (s, C-1) ppm. $[\alpha]_D^{20} = +22.1$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Allgemein: gelbliches Öl, $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}_2$, MG = 312.60 g/mol.

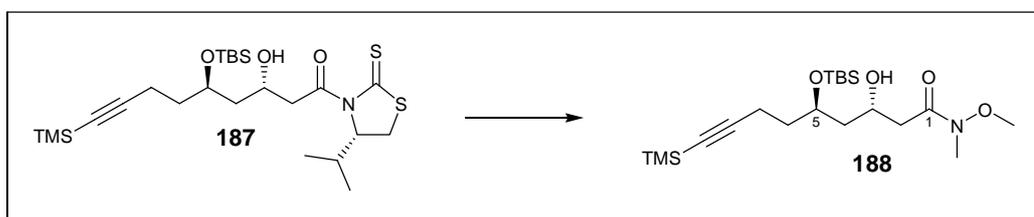
(3S,5R)-5-(tert-Butyl-dimethyl-siloxy)-3-hydroxy-1-[(S)-4-isopropyl-2-thioxothiazolidin-3-yl]-9-(trimethylsilyl)-non-8-in-1-on (187)

Titantetrachlorid (1.06 mL, 9.8 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre bei -50°C zu einer Lösung von (*S*)-3-Acetyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidin-2-thion **50** (1.87 g, 9.2 mmol) in 50 mL abs. CH_2Cl_2 getropft. Nach 20 Minuten wird langsam Diisopropylethylamin (1.62 mL, 9.8 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf -40°C erwärmt. Nach 2 Stunden wird die Reaktionslösung auf -78°C gekühlt und eine Lösung von Aldehyd **186** (1.69 g, 5.40 mmol) in 10 mL abs. CH_2Cl_2 zugetropft. Die Reaktion wird nach 30 Minuten durch Zugabe in eine wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) gestoppt. Die wässrige Phase wird mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 12:1 bis 6:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **187** (1.95 g, 3.78 mmol, 70 % Ausbeute) als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 0.10$ (s, 3H, TBS), 0.12 (s, 3H, TBS), 0.15 (s, 9H, TMS), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, *iPr*), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, *iPr*), 1.57 – 1.84 (m, 4H, 4-H, 6-H), 2.22 – 2.31 (m, 2H, 7-H), 2.38 (m, 1H, *iPr*), 3.02 (dd, $J = 11.5, 1.0$ Hz, 1H, CH_2S), 3.25 (dd, $J = 17.3, 8.9$ Hz, 1H, 2-H), 3.46 (dd, $J = 17.3, 2.7$ Hz, 1H, 2-H'), 3.51 (dd, $J = 11.5, 8.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2'\text{S}$), 4.13 (m, 1H, 5-H), 4.43 (m, 1H, 3-H), 5.15 (ddd, $J = 8.0, 6.1, 1.0$ Hz, 1H, *CHN*) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = -4.7$ (q, TBS), -4.6 (q, TBS), 0.1 (q, TMS), 16.0 (t, C-7), 17.7 (q, *iPr*), 18.0 (s, TBS), 19.1 (q, *iPr*), 25.8 (q, TBS), 30.6 (t, CH_2S), 30.9 (d, *iPr*), 35.2 (t, C-6), 41.6 (t, C-4), 46.2 (t, C-2), 64.8 (d, C-3), 69.3 (d, C-5), 71.5 (d, *CHN*), 85.0 (s, C-8), 106.7 (s, C-9), 172.3 (s, C-1), 202.9 (s, CS_2) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z für $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{NO}_3\text{S}_2\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet: 516.2458, gefunden: 516.2463; $[\alpha]_D^{20} = +182.1$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Allgemein: gelbes Öl, $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{S}_2\text{Si}_2$, MG = 515.92 g/mol.

(3*S*,5*R*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-3-hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methyl-9-(trimethylsilyl)-non-8-inamid (188**)**

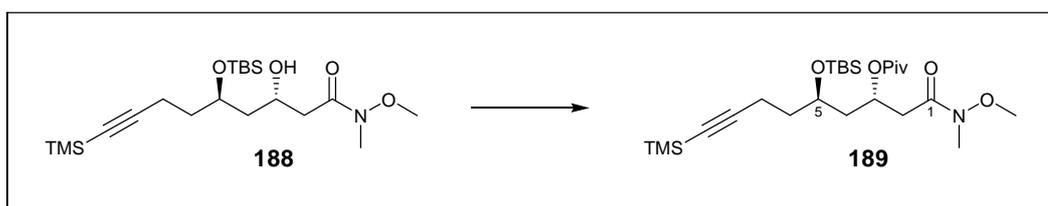


Trimethylaluminium (2M in Hexan, 5.7 mL, 11.4 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C zu einer Lösung von *N*-Methoxy-*N*-methylamin-hydrochlorid (1.11 g, 11.4 mmol) in 40 mL abs. CH₂Cl₂ zugetropft und 30 Minuten bei RT gerührt. Es wird auf -40°C gekühlt und eine Lösung von Thiazolidinthion **187** (1.95 g, 3.78 mmol) in 15 mL abs. CH₂Cl₂ langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird für 16 Stunden bei RT gerührt und dann die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen Tartrat-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wird mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 8:1 bis 4:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **188** (1.17 g, 2.81 mmol, 74 % Ausbeute) als gelbliches Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.10 (s, 3H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS), 0.13 (s, 9H, TMS), 0.88 (s, 9H, TBS), 1.59 (ddd, *J* = 14.0, 6.9, 3.0 Hz, 1H, 4-H), 1.66 (ddd, *J* = 14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1H, 4-H'), 1.77 (m, 2H, 6-H), 2.29 (m, 2H, 7-H), 2.58 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, 2-H), 3.18 (s, 3H, NMe), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.87 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, OH), 4.12 (m, 1H, 5-H), 4.26 (m, 1H, 3-H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = -4.7 (q, TBS), -4.6 (q, TBS), 0.1 (q, TMS), 15.8 (t, C-7), 18.0 (s, TBS), 25.9 (q, TBS), 31.8 (q, NMe), 35.9 (t, C-6), 39.0 (t, C-2), 42.5 (t, C-4), 61.2 (q, OMe), 64.6 (d, C-3), 68.6 (d, C-5), 84.7 (s, C-8), 107.1 (s, C-9), 173.3 (s, C-1) ppm.

Allgemein: gelbliches Öl, C₂₀H₄₁NO₄Si₂, MG = 415.71 g/mol.

(3*S*,5*R*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-3-pivaloyl-*N*-methoxy-*N*-methyl-9-(trimethylsilyl)-non-8-inamid (189**)**



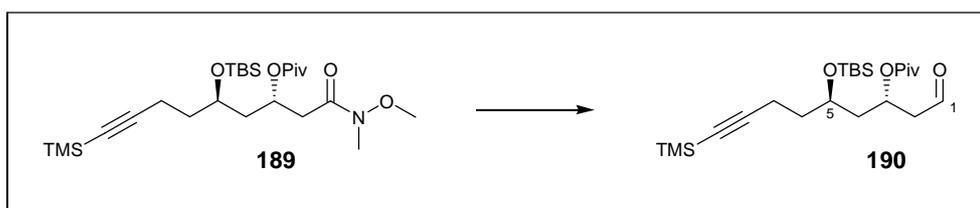
Eine Lösung des Alkohols **188** (1.17 g, 2.81 mmol) in 5 mL CH₂Cl₂ wird unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C zu einer Lösung von Pivaloylchlorid (3.44 mL, 28 mmol), DMAP (50 mg, 0.41 mmol) und Pyridin (3.42 mL, 42 mmol) in 27 mL CH₂Cl₂ langsam zugetropft. Nach 3 Tagen Rühren bei RT wird eine wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) zugegeben und die wässrige Phase mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **189** (1.04 g, 2.08 mmol, 74 % Ausbeute) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.04 (s, 3H, TBS), 0.06 (s, 3H, TBS), 0.12 (s, 9H, TMS), 0.87 (s, 9H, TMS), 1.18 (s, 9H, Piv), 1.67 (m, 2H, 6-H), 1.75 (ddd, *J* = 14.3, 7.9, 3.8 Hz, 1H, 4-H), 1.84 (ddd, *J* = 14.3, 9.0, 4.2 Hz, 1H, 4-H'), 2.15 – 2.34 (m, 2H, 7-H), 2.63 (dd, *J* = 14.2, 5.3 Hz, 1H, 2-H), 2.75 (dd, *J* = 14.2, 6.5 Hz, 1H, 2-H'), 3.14 (bs, 3H, NMe), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.85 (m, 1H, 5-H), 5.23 (m, 1H, 3-H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = -4.7 (q, TBS), -4.3 (q, TBS), 0.10 (q, TMS), 15.7 (t, C-7), 18.0 (s, TBS), 25.9 (q, TBS), 27.2 (q, Piv), 32.1 (q, NMe), 36.6 (t, C-6), 37.5 (t, C-2), 38.7 (s, Piv), 41.7 (t, C-4), 61.2 (q, OMe), 67.9 (d, C-3), 68.3 (d, C-5), 84.6 (s, C-8), 107.0 (s, C-9), 171.0 (s, C-1), 177.7 (s, Piv) ppm. **HRMS (ESI)**: *m/z* für C₂₅H₄₉NO₅NaSi₂ [M+Na]⁺, berechnet: 522.3047, gefunden: 522.3064; [α]_D²⁰ = -5.6 (CHCl₃, c = 1).

Allgemein: farbloses Öl, C₂₅H₄₉NO₅Si₂, MG = 499.83 g/mol.

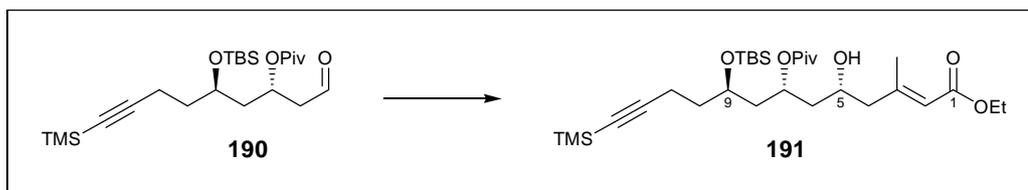
(3*S*,5*R*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-3-pivaloyl-9-(trimethylsilyl)-non-8-inal (190**)**



Weinrebamid **189** (500 mg, 1.00 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre in 15 mL abs. THF vorgelegt. Bei -78°C wird langsam 1M DIBAL-H in Hexan (3 mL, 3 mmol) zugetropft. Nach 20 Minuten Rühren bei -78°C wird langsam Essigsäureethylester (0.4 mL) zugetropft und weitere 10 Minuten bei -78°C gerührt. Nach Zugabe von 5 mL einer wässrigen Phosphatpufferlösung (pH 7) wird auf RT erwärmt und 50 mL einer wässrigen Tartrat-Lsg. zugegeben. Es wird 3 Stunden kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bei RT eingengt. Man erhält das Rohprodukt als farbloses Öl, welches direkt

für die Aldolreaktion eingesetzt wird.

(2*E*,5*R*,7*S*,9*R*)-9-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-5-hydroxy-3-methyl-9-(trimethylsilyl)-7-pivaloyl-tridec-2-en-12-insäureethylester (191**)**



Aldehyd **190** (max. 1.00 mmol), TBAI (30 mg, 81 μ mol) und der (*R,R'*)-Denmark-Ligand **64** (40 mg, 48 μ mol) werden unter Stickstoffatmosphäre in 3 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Dann werden nacheinander DIPEA (20 μ L, 121 μ mol), 1M SiCl₄-Lsg (in CH₂Cl₂, 5 mL, 5 mmol) und das Ketenacetal **58** (1,5 g, 6.18 mmol) langsam zutropft. Die Reaktion wird 4 Tage bei -40°C gerührt und durch Zugabe einer 1:1-Mischung einer gesättigten Kaliumfluorid- und Phosphatpufferlösung (pH 7) gestoppt. Es wird für 3 Stunden kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EE 10:1 bis 7:1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält das Produkt **191** (260 mg, 0.46 mol, 46 % Ausbeute) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 0.03 (s, 3H, TBS), 0.06 (s, 3H, TBS), 0.12 (s, 9H, TMS), 0.88 (s, 9H, TBS), 1.19 (s, 9H, Piv), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OEt), 1.54 - 1.84 (m, 6H, 6-H, 8-H, 10-H), 2.13 - 2.37 (m, 4H, 11-H, 4-H), 2.17 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, 14-H), 3.76 - 3.90 (m, 2H, 5-H, 9-H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OEt), 5.00 (m, 1H, 7-H), 5.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, 2-H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = -4.7 (q, TBS), -4.2 (q, TBS), 0.10 (q, TMS), 14.3 (q, OEt), 15.6 (t, C-11), 18.0 (s, TBS), 18.8 (q, C-14), 25.9 (q, TBS), 27.2 (q, Piv), 36.7 (t, C-10), 38.8 (s, Piv), 42.4 (t, C-8), 42.8 (t, C-6), 49.0 (t, C-4), 59.6 (t, OEt), 66.7 (d, C-5), 67.8 (d, C-7), 69.6 (d, C-9), 84.7 (s, C-12), 106.8 (s, C-13), 118.4 (d, C-2), 155.8 (s, C-3), 166.3 (s, C-1), 178.4 (s, C-1) ppm; $[\alpha]_D^{20}$ = -0.2 (CHCl₃, c = 1).

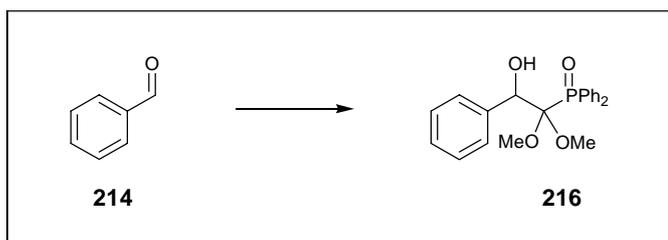
Allgemein: farbloses Öl, C₃₀H₅₆O₆Si₂, MG = 568.93 g/mol.

3.11 Formylierung

Allgemeine Versuchsdurchführung der Formylierung unter Barbier-Bedingungen:

Das Dimethoxymethyl-diphenyl-phosphinoxid (**197**) (1.15 g, 3.5 mmol) und das Elektrophil (1 mmol) werden in 20 mL abs. THF auf -70°C gekühlt und die Temperatur konstant gehalten. Mit einer Spritzenpumpe wird langsam das LDA (1.5 mL, 3.0 mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung 10 Minuten weiter gerührt wird, wird mit 20 mL Wasser hydrolysiert und auf RT erwärmt. Das THF wird im Vakuum entfernt und die wässrige Phase mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und das Produkt säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE: 1/1) gereinigt.

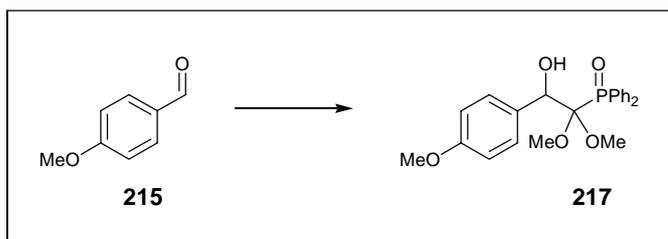
2-(Diphenyl-phosphinoyl)-2,2-dimethoxy-1-phenyl-ethanol (**216**)



Verbindung **216** wird analog zur oben beschriebenen Versuchsdurchführung bei -70°C in 66 % Ausbeute hergestellt.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[150]

2-(Diphenyl-phosphinoyl)-2,2-dimethoxy-1-(4-methoxyphenyl)-ethanol (**217**)



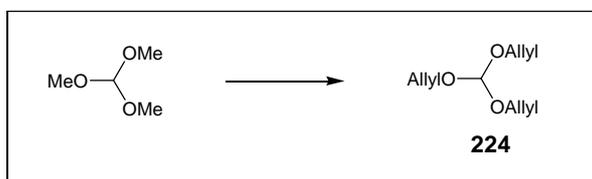
¹⁵⁰ H. Monenschein, G. Dräger, A. Jung, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2270-2280.

Verbindung **217** wird analog zur oben beschriebenen Versuchsdurchführung bei -60°C in 62 % Ausbeute hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ = 3.27 (s, 3H, OMe), 3.39 (s, 3H, OMe'), 3.68 (s, 3H, PhOCH_3), 5.01 (d, $J_{\text{P-H}}$ = 13.2 Hz, 1H, 1-H), 5.47 (bs, 1H, OH), 6.51 – 6.59 (m, 2H, Ph), 7.24 – 7.33 (m, 4H, Ph), 7.35 – 7.55b(m, 4H, Ph), 7.62 – 7.71 (m, 2H, Ph), 7.75 – 7.86 (m, 2H, Ph) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77 ppm): δ = 50.6 (dq, $J_{\text{P-C}}$ = 8.6 Hz, OMe), 52.8 (dq, $J_{\text{P-C}}$ = 4.0 Hz, OMe'), 55.1 (q, PhOCH_3), 75.7 (dd, $J_{\text{P-C}}$ = 12.5 Hz, C-1), 103.7 (ds, $J_{\text{P-C}}$ = 110.0 Hz, C-2), 112.7 (d, PhOMe), 128.0 (dd, $J_{\text{P-C}}$ = 11.5 Hz, PPh), 128.1 (dd, $J_{\text{P-C}}$ = 11.7 Hz, PPh'), 129.8 (d, PhOMe), 130.5 (ds, $J_{\text{P-C}}$ = 4.0 Hz, PhOMe), 131.2 (dd, $J_{\text{P-C}}$ = 2.9 Hz, PPh), 131.2 (ds, $J_{\text{P-C}}$ = 90.9 Hz, PPh), 131.6 (dd, $J_{\text{P-C}}$ = 8.8 Hz, PPh), 131.8 (dd, $J_{\text{P-C}}$ = 2.9 Hz, PPh'), 132.4 (ds, $J_{\text{P-C}}$ = 90.9 Hz, PPh'), 132.6 (dd, $J_{\text{P-C}}$ = 9.6 Hz, PPh'), 159.0 (s, PhOMe) ppm. **HRMS (ESI)**: m/z für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet: 413.1518, gefunden: 413.1508.

Allgemein: gelbliches Öl, $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{P}$, MG = 412.42 g/mol.

Triallylorthoformiat (**224**)



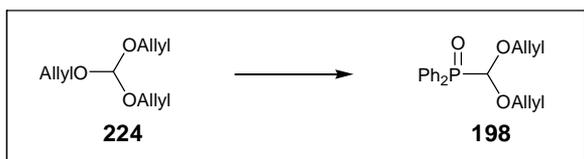
Trimethoxymethan (21.9 mL, 200 mmol), Allylkohol (54.4 mL, 800 mmol) und die *p*-Toluolsulfonsäure (0.38 g, 2 mmol) werden für 3 Stunden auf 100°C erhitzt, wobei das entstehende Methanol kontinuierlich abdestilliert wird. Bei der anschließenden fraktionierten Destillation wird das Produkt **224** als farblose Fraktion bei 20 mbar und $92-95^{\circ}\text{C}$ (17 g, 92.3 mmol, 46 % Ausbeute) destillativ gereinigt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ = 4.13 (dt, J = 5.6, 1.5 Hz, 6H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 5.19 (ddt, J = 10.4, 1.5, 1.5 Hz, 3H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 5.30 (s, 1H, $\text{CH}(\text{OAllyl})_3$), 5.32 (ddt, J = 17.2, 1.5, 1.5 Hz, 3H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 5.94 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 3H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77 ppm): δ = 65.0 (t, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 111.4 (d, $\text{CH}(\text{OAllyl})_3$), 116.9 (t, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 133.9 (d, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$) ppm.

Allgemein: farblose Flüssigkeit, C₁₀H₁₆O₃, MG = 184.23 g/mol.

Der Siedepunkt stimmt mit dem aus der Literatur überein.^[151]

Diallyloxymethyl-diphenyl-phosphinoxid (198)

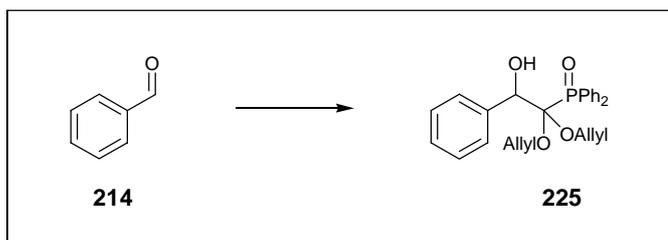


Unter N₂-Atmosphäre wird Chlordiphenylphosphin (6.0 mL, 33.6 mmol) zum Triallylorthoformiat (**224**) (9.17 g, 49.8 mmol) getropft. Die Lösung wird anschließend auf 100°C erhitzt und das entstehende Allylchlorid entgast. Beim Abkühlen auf RT bildet sich ein weißer Feststoff, der zerkleinert mit ca. 200 mL Petrolether (+1% Toluol) gewaschen wird.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ = 4.16 – 4.48 (m, 4H, OCH₂CHCH₂), 5.17 (ddt, *J* = 10.4, 1.5, 1.5 Hz, 2H, OCH₂CHCH₂), 5.18 (d, *J*_{P-H} = 7.7 Hz, 1H, 1-H), 5.22 (ddt, *J* = 17.2, 1.5, 1.5 Hz, 2H, OCH₂CHCH₂), 5.82 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.8 Hz, 2H, OCH₂CHCH₂), 7.31 – 7.60 (m, 6H, Ph), 7.86 – 7.98 (m, 4H, Ph) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = 71.0 (dt, *J*_{P-C} = 8.2 Hz, OCH₂CHCH₂), 101.7 (dd, *J*_{P-C} = 117.9 Hz, CH(OAllyl)₂), 118.1 (t, OCH₂CHCH₂), 128.3 (dd, *J*_{P-C} = 11.7 Hz, Ph), 130.2 (ds, *J*_{P-C} = 96.2 Hz, Ph), 132.0 (dd, *J*_{P-C} = 2.7 Hz, Ph), 132.1 (dd, *J*_{P-C} = 9.2 Hz, Ph), 133.4 (d, OCH₂CHCH₂) ppm. **HRMS (ESI):** *m/z* für C₁₉H₂₁O₃NaP [M+Na]⁺, berechnet: 351.1126, gefunden: 351.1119.

Allgemein: weißer Feststoff, C₁₉H₂₁O₃P, MG = 328.34 g/mol.

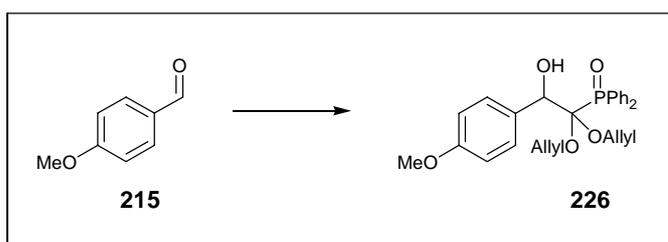
¹⁵¹ A. P. Molchanov, R. R. Kostikov, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1987**, 23, 60-62.

2-(Diphenyl-phosphinoyl)-2,2-diallyloxy-1-phenyl-ethanol (225)

Verbindung **225** wird analog der oben beschriebenen Vorschrift synthetisiert, nur unter Verwendung des Formylierungsbausteins **198**. Das Produkt wird dabei als gelbes Öl in einer Ausbeute von 41 % (177 mg, 0.41 mmol) isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ = 3.98 – 4.23 (m, 4H, OCH₂CHCH₂), 5.04 – 5.27 (m, 5H, OCH₂CHCH₂, 1-H), 5.64 (bs, 1H, OH), 5.80 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.1 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂), 5.84 (ddt, *J* = 16.2, 10.6, 5.3 Hz, 1H, OCH₂CH'CH₂), 7.00 – 7.11 (m, 3H, Ph), 7.22 – 7.31 (m, 2H, Ph), 7.32 – 7.55 (m, 6H, Ph), 7.64 – 7.74 (m, 2H, Ph), 7.78 – 7.90 (m, 2H, Ph) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = 63.9 (dt, *J*_{P-C} = 7.7 Hz, OCH₂CHCH₂), 65.8 (dt, *J*_{P-C} = 4.2 Hz, OCH₂CHCH₂), 76.8 (dd, *J*_{P-C} = 12.5 Hz, C-1), 103.2 (ds, *J*_{P-C} = 108.5 Hz, C-2), 116.3 (t, OCH₂CHCH₂), 116.5 (t, OCH₂CHCH₂), 127.2 (d, *PhCHOH*), 127.6 (d, *PhCHOH*), 128.1 (dd, *J*_{P-C} = 11.7 Hz, *PPh*), 128.2 (dd, *J*_{P-C} = 11.9 Hz, *PPh'*), 128.7 (d, *PhCHOH*), 131.0 (ds, *J*_{P-C} = 91.1 Hz, *PPh*), 131.5 (dd, *J*_{P-C} = 2.9 Hz, *PPh*), 131.7 (dd, *J*_{P-C} = 9.0 Hz, *PPh*), 131.9 (ds, *J*_{P-C} = 91.6 Hz, *PPh'*), 132.0 (dd, *J*_{P-C} = 2.9 Hz, *PPh'*), 132.7 (dd, *J*_{P-C} = 9.6 Hz, *PPh'*), 133.5 (d, OCH₂CHCH₂), 133.6 (d, OCH₂CHCH₂), 138.3 (ds, *J*_{P-C} = 4.2 Hz, *PhCHOH*) ppm. **HRMS (ESI)**: *m/z* für C₂₆H₂₇O₄NaP [M+Na]⁺, berechnet: 457.1545, gefunden: 457.1555.

Allgemein: gelbes Öl, C₂₆H₂₇O₄P, MG = 434.46 g/mol.

2-(Diphenyl-phosphinoyl)-2,2-diallyloxy-1-(4-methoxyphenyl)-ethanol (226)

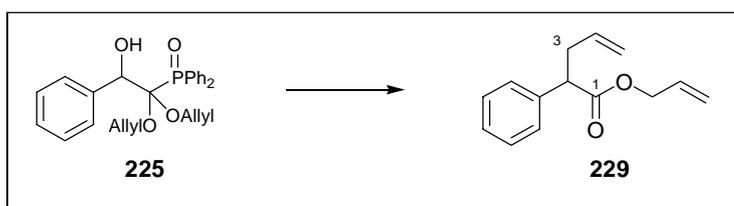
Verbindung **226** wird analog der oben beschriebenen Vorschrift synthetisiert, nur unter

Verwendung des Formylierungsbausteins **198**. Das Produkt wird dabei als gelbes Öl in einer Ausbeute von 46 % (214 mg, 0.46 mmol) isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ = 3.69 (s, 3H, PhOCH₃), 3.99 – 4.25 (m, 4H, OCH₂CHCH₂), 5.01 – 5.51 (m, 5H, OCH₂CHCH₂, 1-H), 5.51 (bs, 1H, OH), 5.80 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.1 Hz, OCH₂CHCH₂), 5.86 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.3 Hz, OCH₂CH'CH₂), 6.55 – 6.61 (m, 2H, Ph), 7.24 – 7.36 (m, 4H, Ph), 7.37 – 7.54 (m, 4H, Ph), 7.65 – 7.74 (m, 2H, Ph), 7.78 – 7.87 (m, 2H, Ph) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = 55.1 (q, OMe), 64.0 (dt, *J*_{P-C} = 7.9 Hz, OCH₂CHCH₂), 65.8 (dt, *J*_{P-C} = 3.8 Hz, OCH₂CHCH₂), 76.4 (dd, *J*_{P-C} = 12.7 Hz, C-1), 103.4 (ds, *J*_{P-C} = 108.7 Hz, C-2), 112.7 (d, PhOMe), 116.3 (t, OCH₂CHCH₂), 116.5 (t, OCH₂CHCH₂), 128.0 (dd, *J*_{P-C} = 11.9 Hz, PPh), 128.1 (dd, *J*_{P-C} = 11.9 Hz, PPh'), 129.9 (d, PhOMe), 130.4 (ds, *J*_{P-C} = 4.0 Hz, PhOMe), 131.0 (ds, *J*_{P-C} = 91.2 Hz, PPh), 131.4 (dd, *J*_{P-C} = 2.9 Hz, PPh), 131.7 (dd, *J*_{P-C} = 8.8 Hz, PPh), 131.9 (dd, *J*_{P-C} = 2.9 Hz, PPh'), 132.0 (ds, *J*_{P-C} = 91.4 Hz, PPh'), 132.7 (dd, *J*_{P-C} = 9.4 Hz, PPh'), 133.6 (d, OCH₂CHCH₂), 133.7 (d, OCH₂CHCH₂), 159.1 (s, PhOMe) ppm. **HRMS (ESI)**: *m/z* für C₂₇H₂₉O₅NaP [M+Na]⁺, berechnet: 487.1650, gefunden: 487.1662.

Allgemein: gelbes Öl, C₂₇H₂₉O₅P, MG = 464.49 g/mol.

2-Phenyl-4-pentensäure-allylester (**229**)

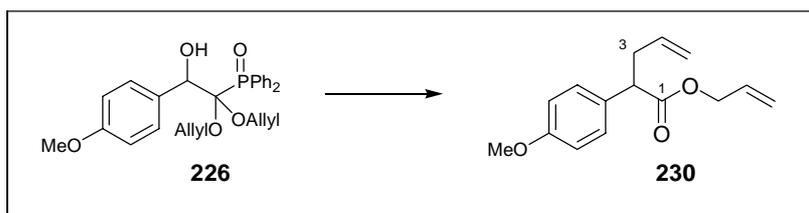


2-(Diphenyl-phosphinoyl)-2,2-diallyloxy-1-phenyl-ethanol (**225**) (108 mg, 0.249 mmol) wird in 5 mL abs. THF gelöst und bei 0°C mit KO^tBu (35 mg, 0.315 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 10 Minuten gerührt, wobei sich ein weißer Feststoff bildet. Das THF wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Toluol aufgenommen und anschließend 5 Stunden refluxiert. Mit PE wird auf einer kurzen Kieselgelsäule das Toluol eluiert. Das Produkt wird säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 30:1 bis 20:1) gereinigt und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält das Produkt **229** als gelbes Öl in einer Ausbeute von 91 % (49 mg, 0.226 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ = 2.56 (dddt, *J* = 14.4, 6.9, 6.8, 1.3 Hz, 1H, 3-H), 2.88 (dddt, *J* = 14.4, 8.5, 6.9, 1.3 Hz, 1H, 3-H'), 3.71 (dd, *J* = 8.5, 6.8 Hz, 1H, 2-H), 4.59 (ddt, *J* = 13.4, 5.6, 1.4 Hz, 1H, OCH₂), 4.61 (ddt, *J* = 13.4, 5.6, 1.4 Hz, 1H, OCH₂), 5.04 (ddt, *J* = 10.2, 1.8, 1.3 Hz, 1H, 5-H), 5.11 (ddt, *J* = 17.1, 1.8, 1.3 Hz, 1H, 5-H'), 5.20 (ddt, *J* = 10.4, 1.4, 1.4 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂), 5.24 (ddt, *J* = 17.1, 1.4, 1.4 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂), 5.76 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1H, 4-H), 5.88 (ddt, *J* = 17.1, 10.4, 5.6 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂), 7.25 - 7.44 (m, 5H, Ph) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ = 37.5 (t, C-3), 51.4 (d, C-2), 65.3 (t, OCH₂CHCH₂), 117.0 (t, C-5), 118.0 (t, OCH₂CHCH₂), 127.3 (d, Ph), 127.9 (d, Ph), 128.6 (d, Ph), 132.0 (d, C-4), 135.2 (d, OCH₂CHCH₂), 138.5 (s, Ph), 173.0 (s, C-1) ppm.

Allgemein: gelbes Öl, C₁₄H₁₆O₂, MG = 216.28 g/mol.

2-(4-Methoxy-phenyl)-4-pentensäure-allylester (230)



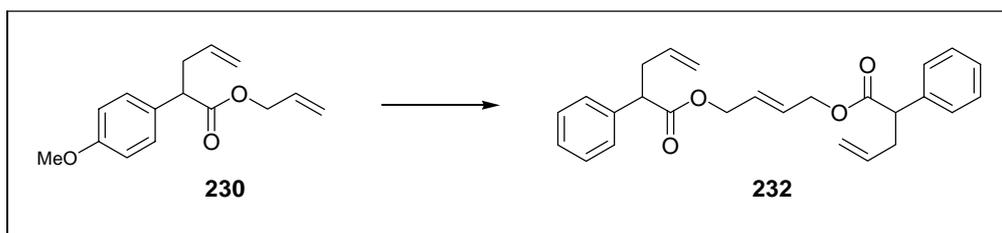
2-(Diphenyl-phosphinoyl)-2,2-diallyloxy-1-(4-methoxyphenyl)-ethanol (**226**) (214 mg, 0.460 mmol) wird in 10 mL abs. THF gelöst und bei 20°C mit KO^tBu (62 mg, 0.553 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 10 Minuten gerührt, wobei sich ein weißer Feststoff bildet. Das THF wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in 10 mL Toluol aufgenommen und anschließend 5 Stunden refluxiert. Mit PE wird auf einer kurzen Kieselgelsäule das Toluol eluiert. Das Produkt wird säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 30:1 bis 20:1) gereinigt und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält das Produkt als gelbes Öl in einer Ausbeute von 67 % (76 mg, 0.309 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ = 2.53 (m, 1H, 3-H), 2.84 (m, 1H, 3-H'), 3.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, 2-H), 3.81 (s, 3H, OMe), 4.56 (ddt, *J* = 13.4, 5.6, 1.4 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂), 4.56 (ddt, *J* = 13.4, 5.6, 1.4 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂), 5.03 (ddt, *J* = 10.2, 1.4, 1.4 Hz, 1H, 5-H), 5.10 (ddt, *J* = 17.2, 1.4, 1.4 Hz, 1H, 5-H'), 5.20 (ddt, *J* = 10.5, 1.4, 1.4 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂), 5.24 (ddt, *J* = 17.2, 1.4, 1.4 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂), 5.75 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.8 Hz, 1H, 4-H), 5.88 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.6 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂), 6.84

– 6.92 (m, 2H, Ph), 7.20 – 7.30 (m, 2H, Ph) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta = 37.5$ (t, C-3), 50.6 (d, C-2), 55.2 (q, OMe), 65.2 (t, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 114.0 (d, Ph), 116.9 (t, C-5), 117.9 (t, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 128.9 (d, Ph), 130.5 (s, Ph), 132.1 (d, C-4), 135.2 (d, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 158.8 (s, Ph), 173.2 (s, C-1) ppm.

Allgemein: gelbes Öl, $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$, MG = 246.30 g/mol.

Dimer 232



2-Phenyl-4-pentensäure-allylester (**230**) (25 mg, 116 μmol) und Grubbs-I-Katalysator (12 mg, 9.5 μmol) werden unter N_2 -Atmosphäre in 25 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und über Nacht bei 40°C gerührt. Am nächsten Tag wird durch die Lösung für 90 Minuten Luft geblasen. Das CH_2Cl_2 wird im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 20:1) gereinigt. Man erhält das Produkt **232** (6.6 mg, 16 μmol , 14 % Ausbeute) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta = 2.45 - 2.70$ (m, 2H), 2.75 – 2.98 (m, 2H), 3.50 - 3.80 (m, 2H), 4.45 - 4.70 (m, 4H), 4.97 – 5.38 (m, 4H), 5.50 – 6.02 (m, 4H), 7.22 – 7.50 (m, 10H) ppm. **HRMS (ESI):** m/z für $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet: 427.1885, gefunden: 427.1879;

Allgemein: farbloses Öl, $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_4$, MG = 404.50 g/mol.

7 Lebenslauf

Angaben zur Person

Geburtsdatum und -ort 02.05.1977, Freiburg
Familienstand ledig
Staatsangehörigkeit Deutsch

Werdegang

1983 - 1987 4 Jahre Grundschule
1987 - 1989 2 Jahre Orientierungsstufe
1989 - 1996 7 Jahre Gymnasium Misburg (Hannover)
1996 Abitur (Note 2,0)
1996 - 1997 9 Monate Wehrdienst in der Luftlandebrigade 31
seit 1997 Chemiestudium auf Diplom an der Universität Hannover
1999, Okt. Vordiplom (Note: sehr gut)
2000 - 2001 9 Monate Forschungsaufenthalt an der Stanford University (USA) im Rahmen eines DAAD-Stipendiums bei Prof. Trost
2002, Okt. Diplomprüfung (Note: sehr gut)
2002 - 2003 Diplomarbeit bei Prof. Kirschning am OCI der Universität Hannover: „Entwicklung einer allgemeinen Formylierungsstrategie für C-Elektrophile“
06 – 08 / 2003 Praktikum in der F+E bei Schering (Berlin)
seit 10/2003 Promotion im Arbeitskreis von Prof. A. Kirschning

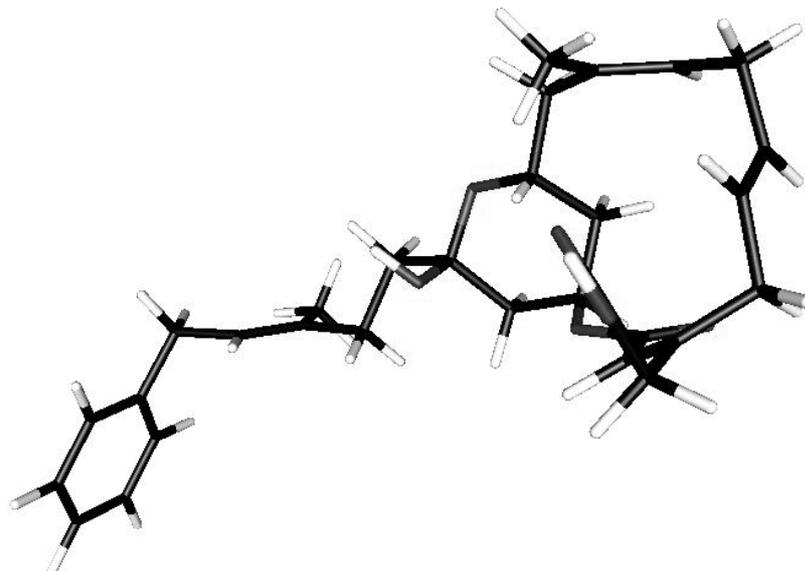
Veröffentlichungen

2002 “Polymer-Supported C₂-Symmetric Ligands for Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation Reactions”; B.M. Trost, Z. Pan, J. Zambrano, C. Kujat, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, Nr. 24, 4885 – 4887.
2004 „Acylation of Alkyl Halides and Amino Aldehydes with a Phosphane Oxide-Based d¹-Synthon“; M. Brünjes, C. Kujat, H. Monenschein, A. Kirschning, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *5*, 1149 – 1160.
2006 “Synthesis of the C1-C5 and C6-C24 fragments of the RNA polymerase inhibitors ripostatin A and B”; C. Kujat, M. Bock, A. Kirschning, *Synlett* **2006**, *3*, 419 – 422.
2007 „Small and versatile – Formyl Anion and Formyl Dianion Equivalents”, A. Kirschning, C. Kujat, S. Luiken, E. Schaumann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, akzeptiert.

Hannover, 21.03.2007

8 Anhang

E-Isomer:

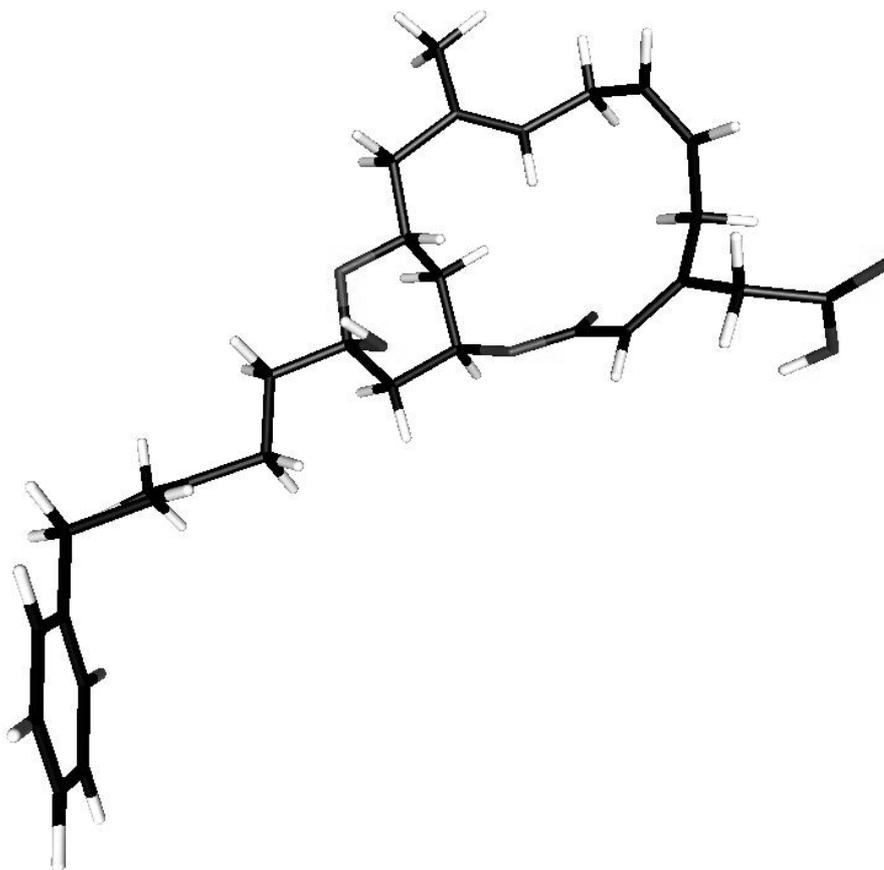


REMARK 1 PDB output from SCARECROW

REMARK 1 =====

ATOM	1	C1	C1	S	0	13.901	-4.855	4.813	0.00	0.00
ATOM	2	C2	C2	S	0	14.576	-3.659	5.048	0.00	0.00
ATOM	3	C3	C3	S	0	15.182	-3.430	6.284	0.00	0.00
ATOM	4	C4	C4	S	0	15.120	-4.397	7.297	0.00	0.00
ATOM	5	C5	C5	S	0	14.431	-5.594	7.052	0.00	0.00
ATOM	6	C6	C6	S	0	13.828	-5.822	5.813	0.00	0.00
ATOM	7	C7	C7	S	0	15.740	-4.135	8.649	0.00	0.00
ATOM	8	C8	C8	S	0	14.789	-3.423	9.570	0.00	0.00
ATOM	9	C9	C9	S	0	14.262	-3.849	10.737	0.00	0.00
ATOM	10	C10	C10	S	0	13.320	-2.941	11.505	0.00	0.00
ATOM	11	C11	C11	S	0	13.999	-2.327	12.734	0.00	0.00
ATOM	12	C12	C12	S	0	13.218	-1.157	13.363	0.00	0.00
ATOM	13	C13	C13	S	0	11.811	-1.593	13.817	0.00	0.00
ATOM	14	C14	C14	S	0	11.126	-0.580	14.743	0.00	0.00
ATOM	15	O1	O1	S	0	10.700	0.559	13.968	0.00	0.00
ATOM	16	C15	C15	S	0	9.870	1.440	14.585	0.00	0.00
ATOM	17	C16	C16	S	0	9.771	2.634	13.716	0.00	0.00
ATOM	18	C17	C17	S	0	14.510	-5.195	11.360	0.00	0.00
ATOM	19	O2	O2	S	0	14.006	-0.690	14.464	0.00	0.00
ATOM	20	C18	C18	S	0	12.107	-0.144	15.829	0.00	0.00
ATOM	21	O3	O3	S	0	9.321	1.288	15.662	0.00	0.00
ATOM	22	C19	C19	S	0	13.382	0.389	15.172	0.00	0.00
ATOM	23	C20	C20	S	0	14.370	0.978	16.199	0.00	0.00
ATOM	24	C21	C21	S	0	13.949	2.385	16.596	0.00	0.00
ATOM	25	C22	C22	S	0	13.166	2.577	17.679	0.00	0.00
ATOM	26	C23	C23	S	0	14.357	3.469	15.632	0.00	0.00
ATOM	27	C24	C24	S	0	12.417	3.832	18.034	0.00	0.00

ATOM	28	C25	C25	S	0	11.056	3.784	17.392	0.00	0.00
ATOM	29	C26	C26	S	0	10.715	4.477	16.292	0.00	0.00
ATOM	30	C27	C27	S	0	9.397	4.329	15.580	0.00	0.00
ATOM	31	C28	C28	S	0	9.569	3.903	14.132	0.00	0.00
ATOM	32	C29	C29	S	0	9.465	5.017	13.107	0.00	0.00
ATOM	33	C30	C30	S	0	10.720	5.863	13.027	0.00	0.00
ATOM	34	O4	O4	S	0	11.868	5.526	13.267	0.00	0.00
ATOM	35	O5	O5	S	0	10.461	7.108	12.576	0.00	0.00
ATOM	36	O6	O6	S	0	13.112	-0.118	12.396	0.00	0.00
ATOM	37	H1	H1	S	0	11.344	7.536	12.545	0.00	0.00
ATOM	38	H2	H2	S	0	14.021	0.058	12.103	0.00	0.00
ATOM	39	H3	H3	S	0	8.612	5.658	13.359	0.00	0.00
ATOM	40	H4	H4	S	0	9.280	4.620	12.103	0.00	0.00
ATOM	41	H5	H5	S	0	14.088	4.473	15.966	0.00	0.00
ATOM	42	H6	H6	S	0	13.891	3.314	14.654	0.00	0.00
ATOM	43	H7	H7	S	0	15.444	3.461	15.500	0.00	0.00
ATOM	44	H8	H8	S	0	15.066	-5.083	12.295	0.00	0.00
ATOM	45	H9	H9	S	0	15.078	-5.872	10.718	0.00	0.00
ATOM	46	H10	H10	S	0	13.559	-5.690	11.579	0.00	0.00
ATOM	47	H11	H11	S	0	13.297	-6.752	5.633	0.00	0.00
ATOM	48	H12	H12	S	0	13.425	-5.029	3.852	0.00	0.00
ATOM	49	H13	H13	S	0	14.628	-2.901	4.270	0.00	0.00
ATOM	50	H14	H14	S	0	14.356	-6.351	7.828	0.00	0.00
ATOM	51	H15	H15	S	0	15.697	-2.488	6.457	0.00	0.00
ATOM	52	H16	H16	S	0	16.631	-3.508	8.520	0.00	0.00
ATOM	53	H17	H17	S	0	16.113	-5.076	9.068	0.00	0.00
ATOM	54	H18	H18	S	0	14.519	-2.426	9.222	0.00	0.00
ATOM	55	H19	H19	S	0	12.433	-3.514	11.804	0.00	0.00
ATOM	56	H20	H20	S	0	12.953	-2.145	10.846	0.00	0.00
ATOM	57	H21	H21	S	0	15.383	1.005	15.778	0.00	0.00
ATOM	58	H22	H22	S	0	14.440	0.322	17.075	0.00	0.00
ATOM	59	H23	H23	S	0	12.914	1.717	18.299	0.00	0.00
ATOM	60	H24	H24	S	0	12.966	4.734	17.745	0.00	0.00
ATOM	61	H25	H25	S	0	12.302	3.889	19.122	0.00	0.00
ATOM	62	H26	H26	S	0	10.346	3.079	17.820	0.00	0.00
ATOM	63	H27	H27	S	0	11.438	5.162	15.855	0.00	0.00
ATOM	64	H28	H28	S	0	8.877	5.294	15.625	0.00	0.00
ATOM	65	H29	H29	S	0	8.735	3.632	16.106	0.00	0.00
ATOM	66	H30	H30	S	0	9.921	2.418	12.661	0.00	0.00
ATOM	67	H31	H31	S	0	12.348	-1.008	16.461	0.00	0.00
ATOM	68	H32	H32	S	0	11.651	0.617	16.466	0.00	0.00
ATOM	69	H33	H33	S	0	13.138	1.175	14.449	0.00	0.00
ATOM	70	H34	H34	S	0	10.243	-1.054	15.187	0.00	0.00
ATOM	71	H35	H35	S	0	14.998	-1.965	12.451	0.00	0.00
ATOM	72	H36	H36	S	0	14.172	-3.100	13.495	0.00	0.00
ATOM	73	H37	H37	S	0	11.896	-2.537	14.368	0.00	0.00
ATOM	74	H38	H38	S	0	11.171	-1.762	12.943	0.00	0.00

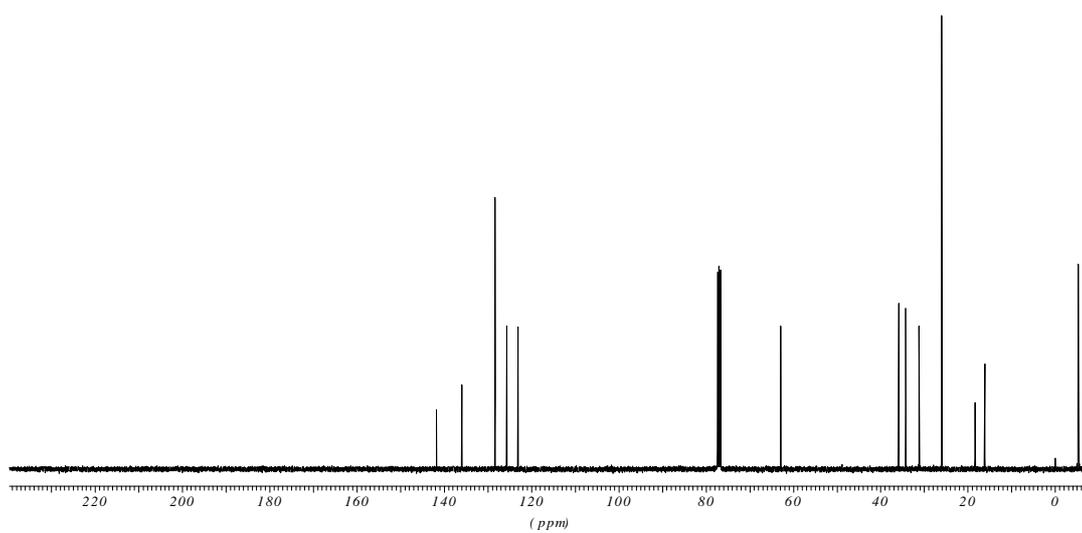
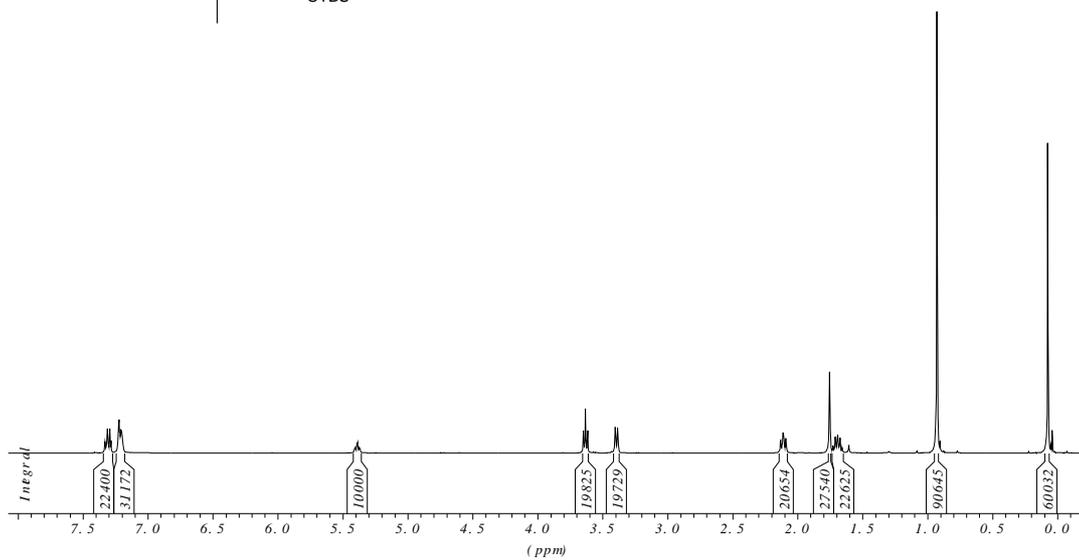
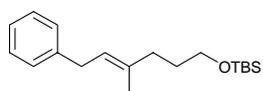
Z-Isomer:

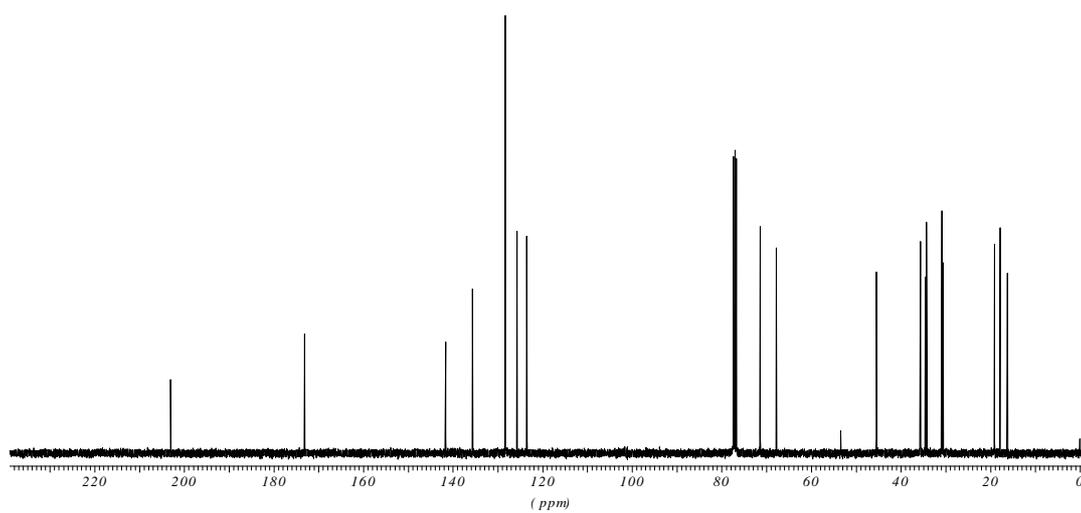
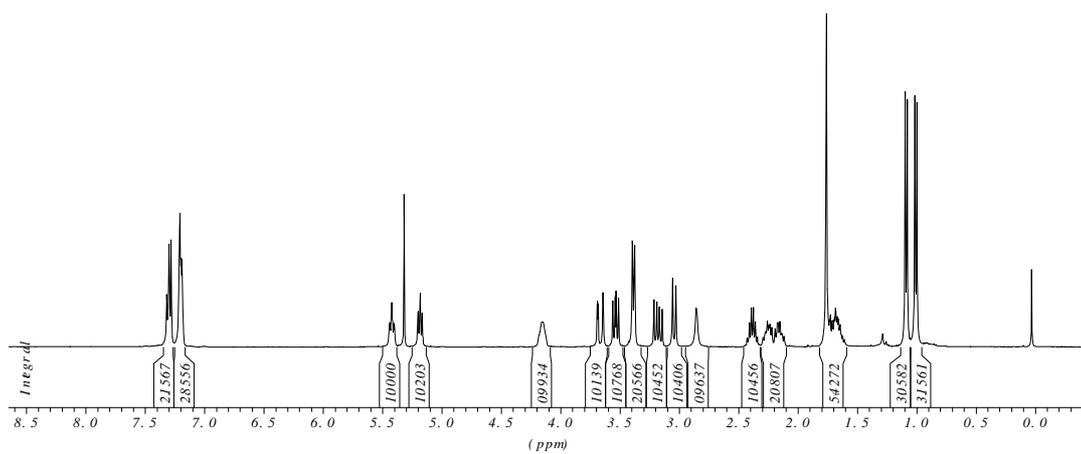
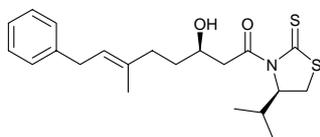
REMARK 1 PDB output from SCARECROW

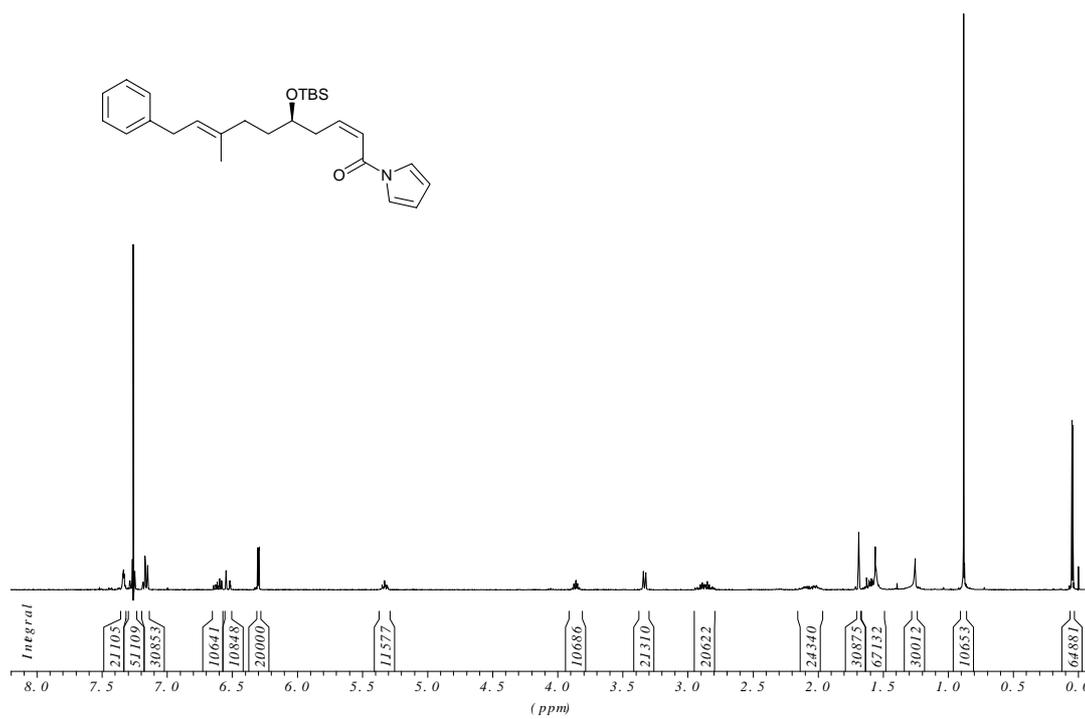
REMARK 1 =====

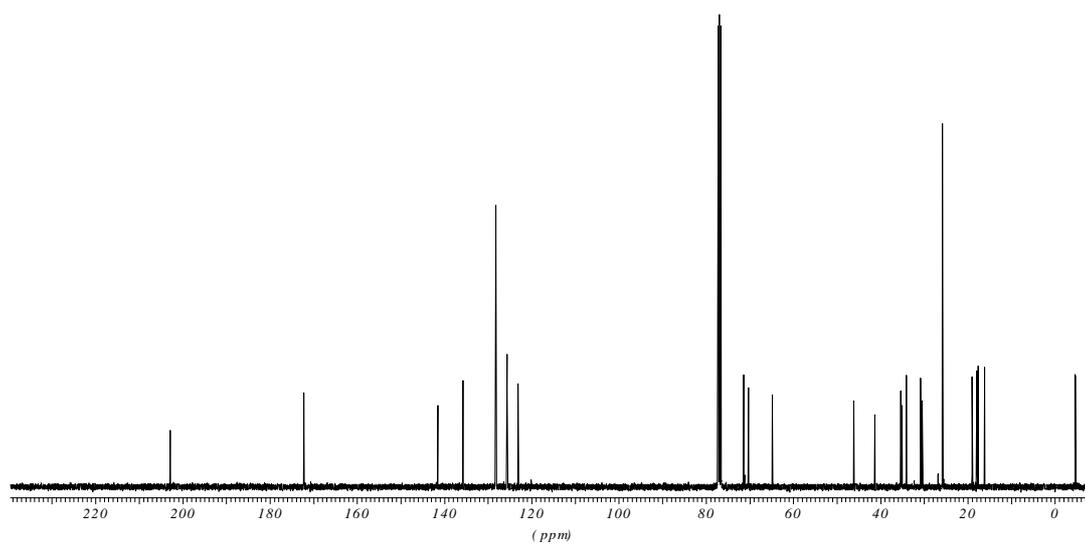
ATOM	1	C1	C1	S	0	-5.116	-6.686	4.429	0.00	0.00
ATOM	2	C2	C2	S	0	-5.081	-6.767	3.039	0.00	0.00
ATOM	3	C3	C3	S	0	-5.240	-5.616	2.267	0.00	0.00
ATOM	4	C4	C4	S	0	-5.436	-4.370	2.880	0.00	0.00
ATOM	5	C5	C5	S	0	-5.467	-4.299	4.280	0.00	0.00
ATOM	6	C6	C6	S	0	-5.309	-5.454	5.050	0.00	0.00
ATOM	7	C7	C7	S	0	-5.585	-3.121	2.042	0.00	0.00
ATOM	8	C8	C8	S	0	-4.264	-2.654	1.492	0.00	0.00
ATOM	9	C9	C9	S	0	-3.893	-2.506	0.204	0.00	0.00
ATOM	10	C10	C10	S	0	-2.490	-2.032	-0.126	0.00	0.00
ATOM	11	C11	C11	S	0	-2.466	-0.579	-0.611	0.00	0.00
ATOM	12	C12	C12	S	0	-1.047	0.000	-0.781	0.00	0.00
ATOM	13	C13	C13	S	0	-0.233	-0.803	-1.817	0.00	0.00
ATOM	14	C14	C14	S	0	1.042	-0.087	-2.272	0.00	0.00
ATOM	15	O1	O1	S	0	2.007	-0.141	-1.200	0.00	0.00
ATOM	16	C15	C15	S	0	3.272	0.247	-1.480	0.00	0.00
ATOM	17	C16	C16	S	0	4.025	0.244	-0.206	0.00	0.00
ATOM	18	C17	C17	S	0	-4.762	-2.811	-0.985	0.00	0.00
ATOM	19	O2	O2	S	0	-1.208	1.366	-1.183	0.00	0.00
ATOM	20	C18	C18	S	0	0.704	1.357	-2.632	0.00	0.00
ATOM	21	O3	O3	S	0	3.729	0.551	-2.567	0.00	0.00
ATOM	22	C19	C19	S	0	0.042	2.030	-1.428	0.00	0.00
ATOM	23	C20	C20	S	0	-0.215	3.530	-1.671	0.00	0.00
ATOM	24	C21	C21	S	0	1.000	4.457	-1.765	0.00	0.00
ATOM	25	C22	C22	S	0	2.247	4.071	-1.420	0.00	0.00

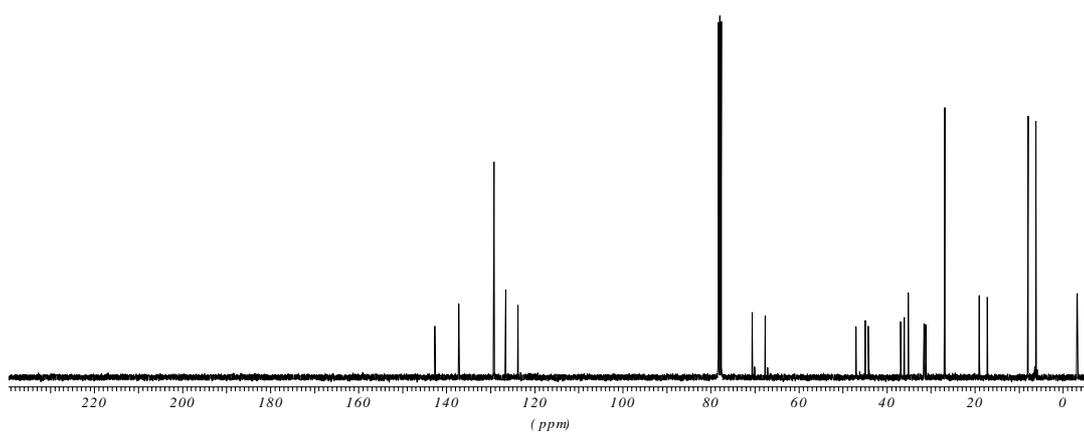
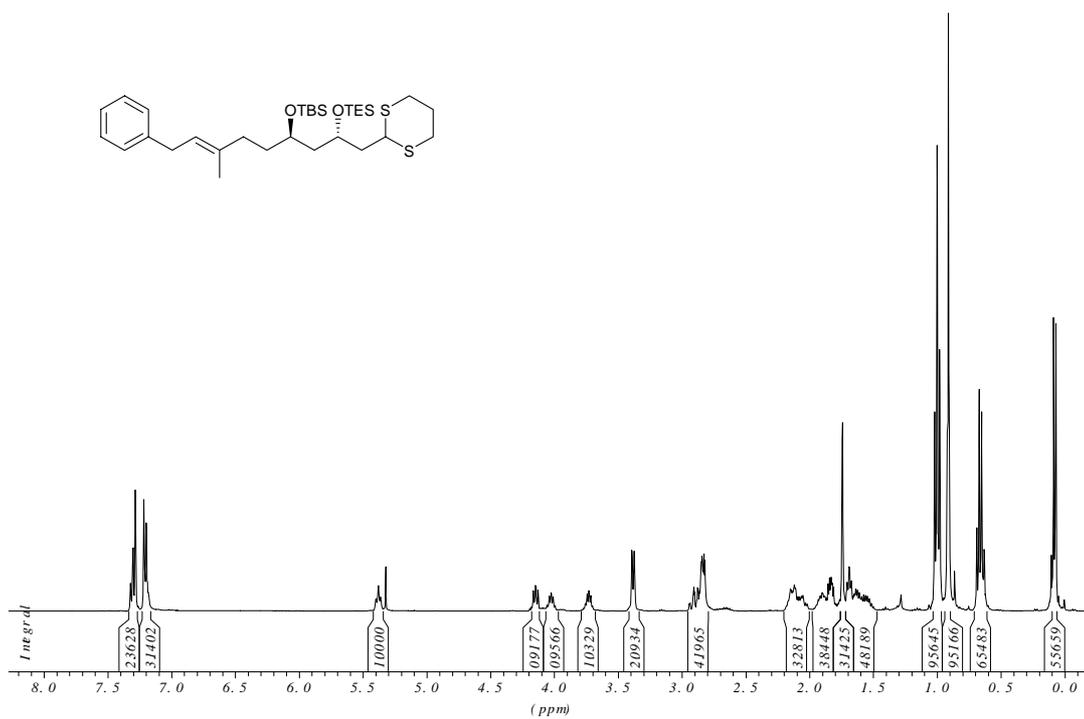
ATOM	26	C23	C23	S	0	0.658	5.825	-2.296	0.00	0.00
ATOM	27	C24	C24	S	0	4.352	4.678	-0.251	0.00	0.00
ATOM	28	C25	C25	S	0	5.144	3.654	0.116	0.00	0.00
ATOM	29	C26	C26	S	0	5.393	2.364	-0.628	0.00	0.00
ATOM	30	C27	C27	S	0	4.967	1.135	0.171	0.00	0.00
ATOM	31	C28	C28	S	0	5.667	0.926	1.507	0.00	0.00
ATOM	32	C29	C29	S	0	7.174	0.777	1.386	0.00	0.00
ATOM	33	O4	O4	S	0	7.968	1.349	2.119	0.00	0.00
ATOM	34	O5	O5	S	0	7.577	-0.087	0.426	0.00	0.00
ATOM	35	O6	O6	S	0	-0.389	-0.034	0.480	0.00	0.00
ATOM	36	C1	MET	S	0	3.550	4.812	-1.517	0.00	0.00
ATOM	37	H1	H1	S	0	6.847	-0.470	-0.097	0.00	0.00
ATOM	38	H2	H2	S	0	-1.004	0.383	1.107	0.00	0.00
ATOM	39	H3	H3	S	0	5.302	0.028	2.020	0.00	0.00
ATOM	40	H4	H4	S	0	5.453	1.767	2.174	0.00	0.00
ATOM	41	H5	H5	S	0	-0.093	6.298	-1.654	0.00	0.00
ATOM	42	H6	H6	S	0	0.246	5.744	-3.306	0.00	0.00
ATOM	43	H7	H7	S	0	1.513	6.502	-2.346	0.00	0.00
ATOM	44	H8	H8	S	0	-5.715	-3.275	-0.723	0.00	0.00
ATOM	45	H9	H9	S	0	-4.248	-3.504	-1.659	0.00	0.00
ATOM	46	H10	H10	S	0	-4.986	-1.894	-1.541	0.00	0.00
ATOM	47	H11	H11	S	0	-5.333	-5.389	6.134	0.00	0.00
ATOM	48	H12	H12	S	0	-4.990	-7.583	5.029	0.00	0.00
ATOM	49	H13	H13	S	0	-4.928	-7.728	2.553	0.00	0.00
ATOM	50	H14	H14	S	0	-5.612	-3.345	4.780	0.00	0.00
ATOM	51	H15	H15	S	0	-5.202	-5.690	1.182	0.00	0.00
ATOM	52	H16	H16	S	0	-6.004	-2.314	2.655	0.00	0.00
ATOM	53	H17	H17	S	0	-6.331	-3.309	1.264	0.00	0.00
ATOM	54	H18	H18	S	0	-3.537	-2.409	2.268	0.00	0.00
ATOM	55	H19	H19	S	0	-2.066	-2.698	-0.888	0.00	0.00
ATOM	56	H20	H20	S	0	-1.845	-2.139	0.755	0.00	0.00
ATOM	57	H21	H21	S	0	-0.866	3.906	-0.870	0.00	0.00
ATOM	58	H22	H22	S	0	-0.805	3.626	-2.593	0.00	0.00
ATOM	59	H23	H23	S	0	2.394	3.065	-1.041	0.00	0.00
ATOM	60	H24	H24	S	0	4.287	5.532	0.423	0.00	0.00
ATOM	61	H25	H25	S	0	5.689	3.773	1.052	0.00	0.00
ATOM	62	H26	H26	S	0	6.466	2.293	-0.846	0.00	0.00
ATOM	63	H27	H27	S	0	4.904	2.395	-1.604	0.00	0.00
ATOM	64	H28	H28	S	0	3.734	-0.568	0.456	0.00	0.00
ATOM	65	H29	H29	S	0	0.013	1.357	-3.485	0.00	0.00
ATOM	66	H30	H30	S	0	1.601	1.894	-2.946	0.00	0.00
ATOM	67	H31	H31	S	0	0.653	1.937	-0.523	0.00	0.00
ATOM	68	H32	H32	S	0	1.455	-0.615	-3.140	0.00	0.00
ATOM	69	H33	H33	S	0	-0.856	-0.968	-2.706	0.00	0.00
ATOM	70	H34	H34	S	0	0.041	-1.781	-1.402	0.00	0.00
ATOM	71	H35	H35	S	0	-3.015	0.047	0.106	0.00	0.00
ATOM	72	H36	H36	S	0	-3.010	-0.484	-1.560	0.00	0.00
ATOM	73	H1	MET	S	0	4.121	4.412	-2.362	0.00	0.00
ATOM	74	H2	MET	S	0	3.414	5.877	-1.722	0.00	0.00

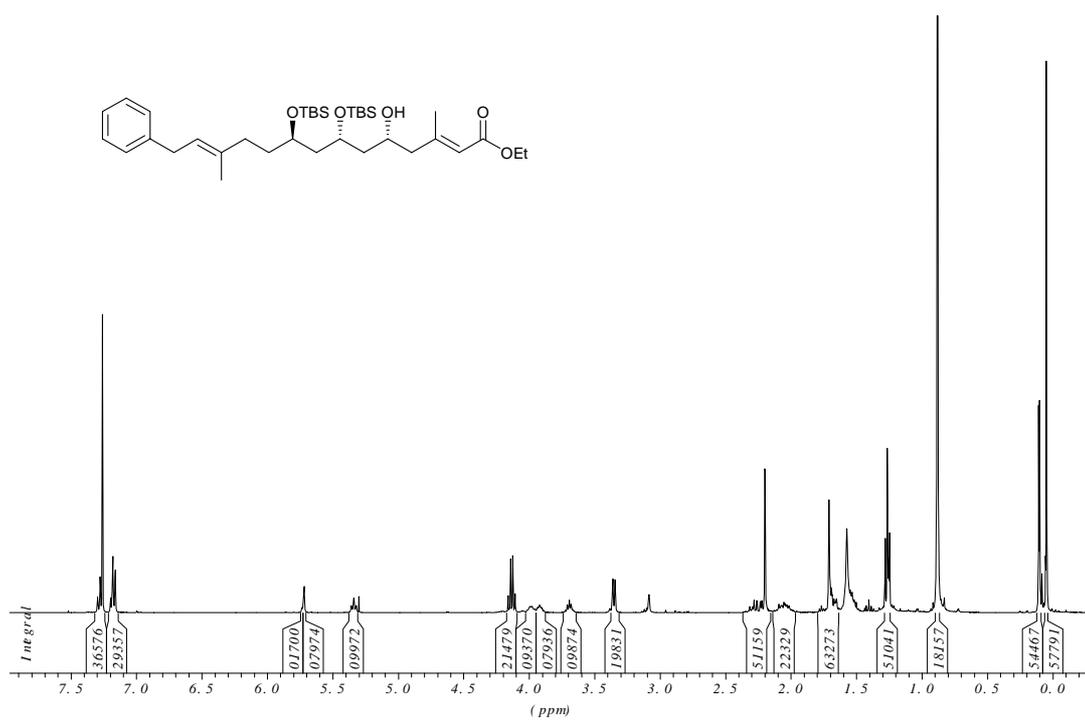


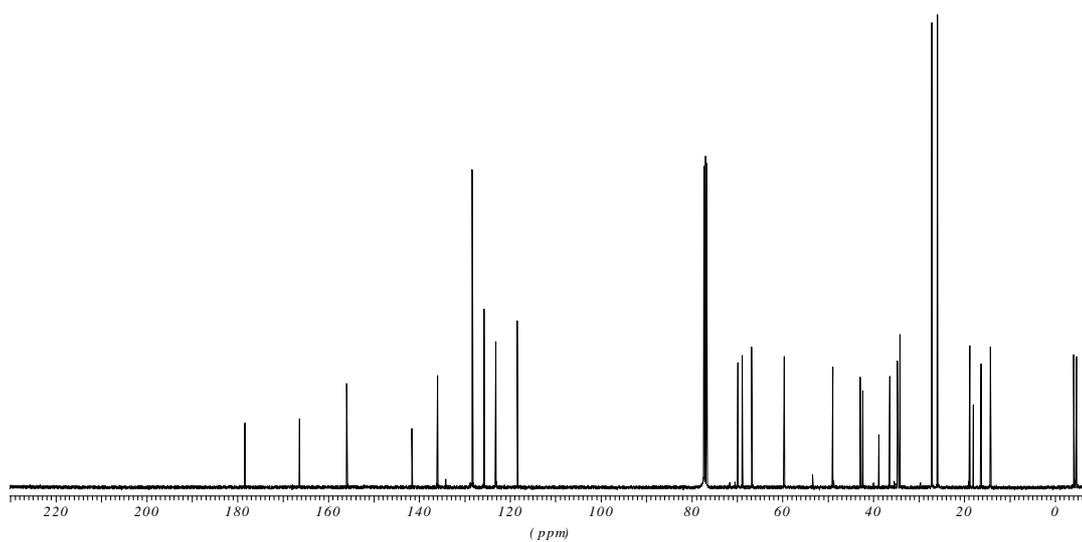
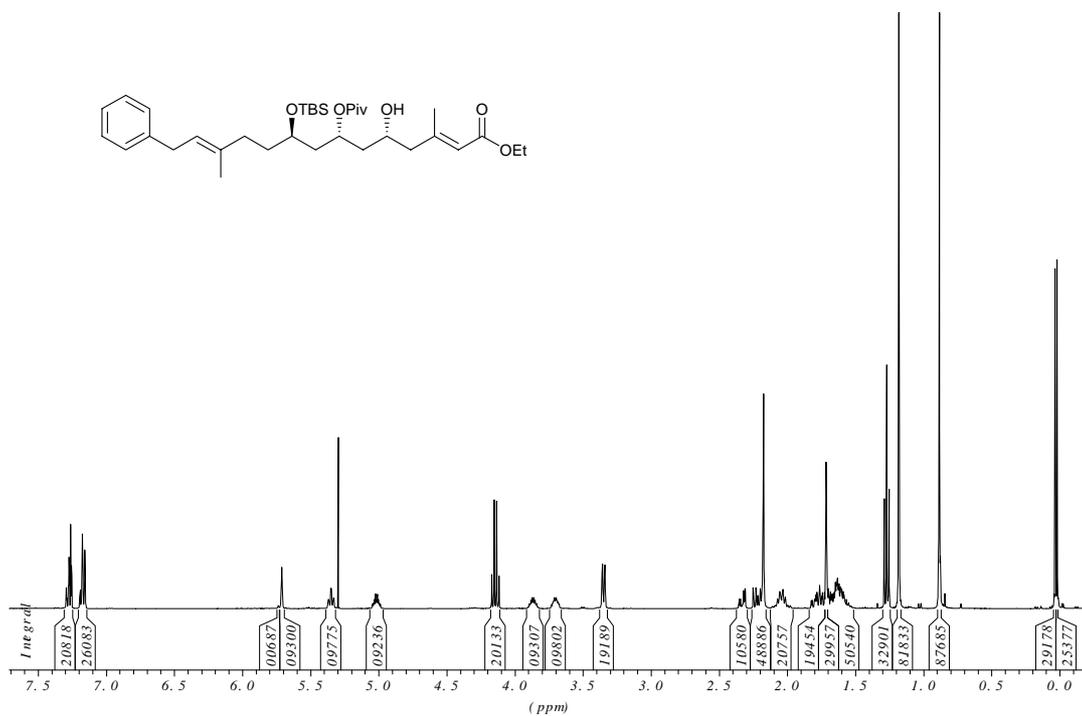


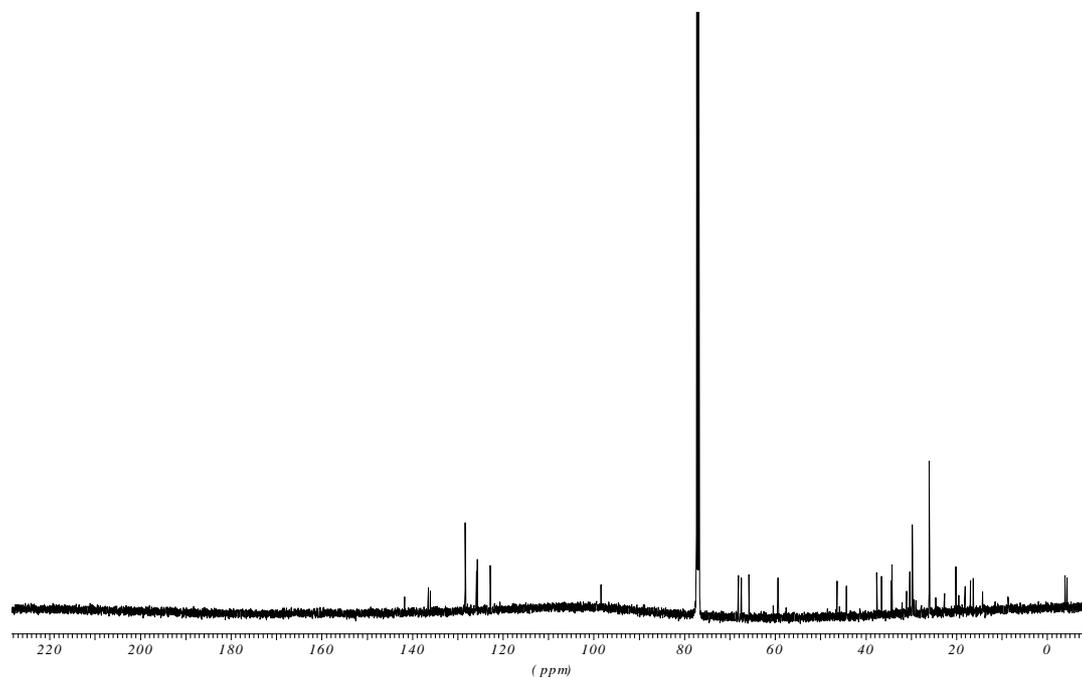
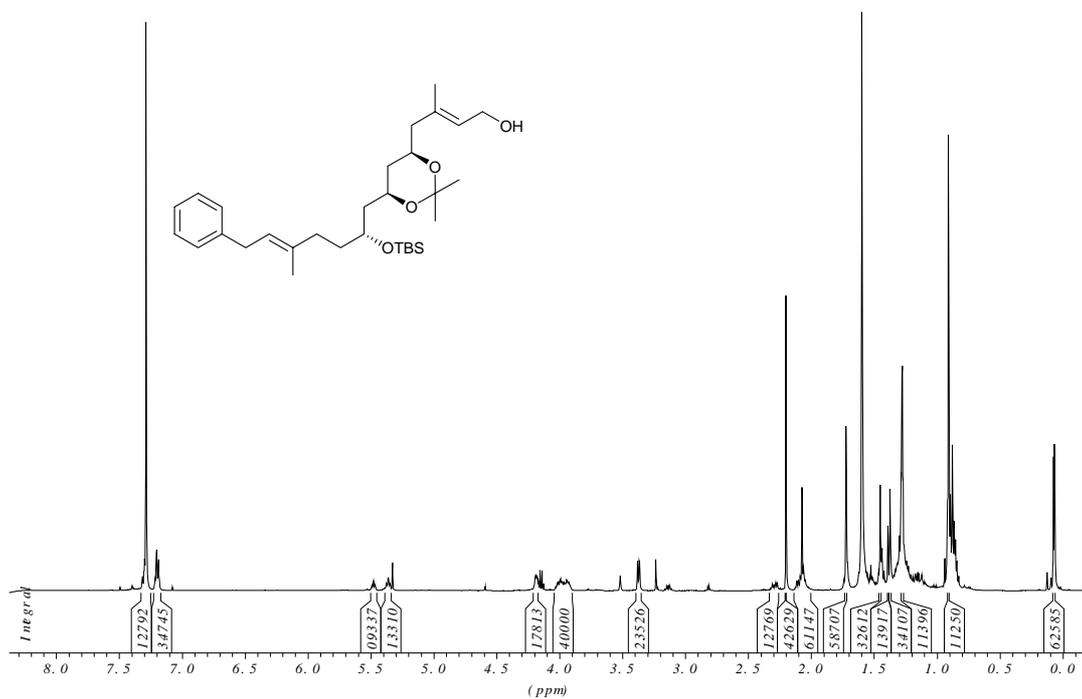


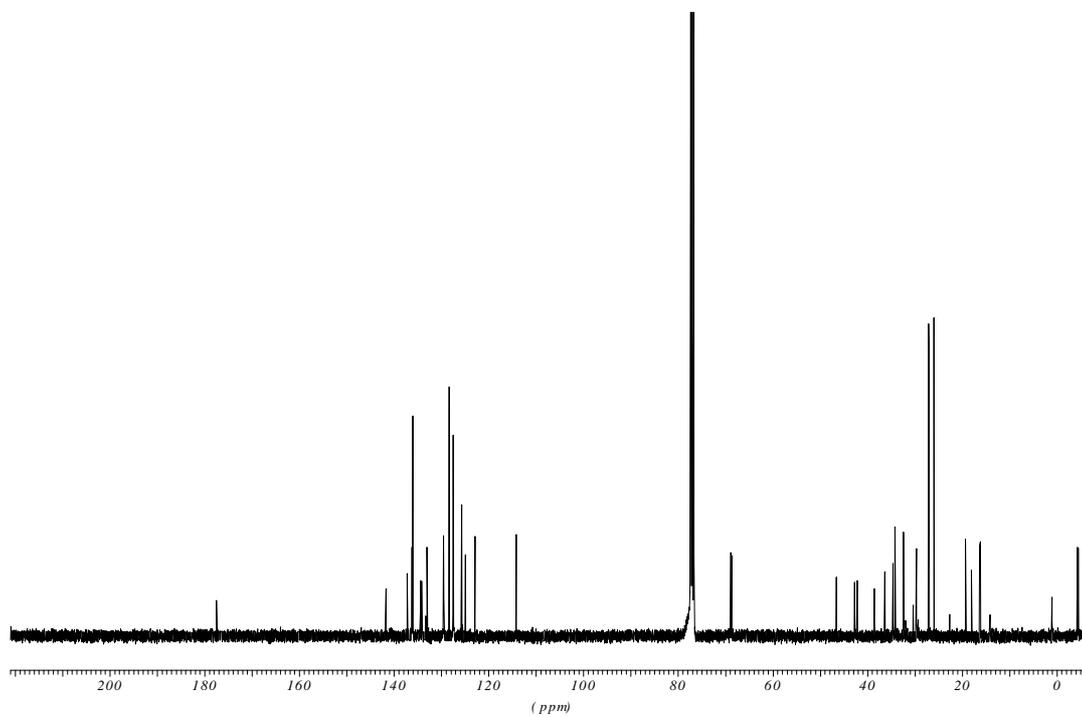
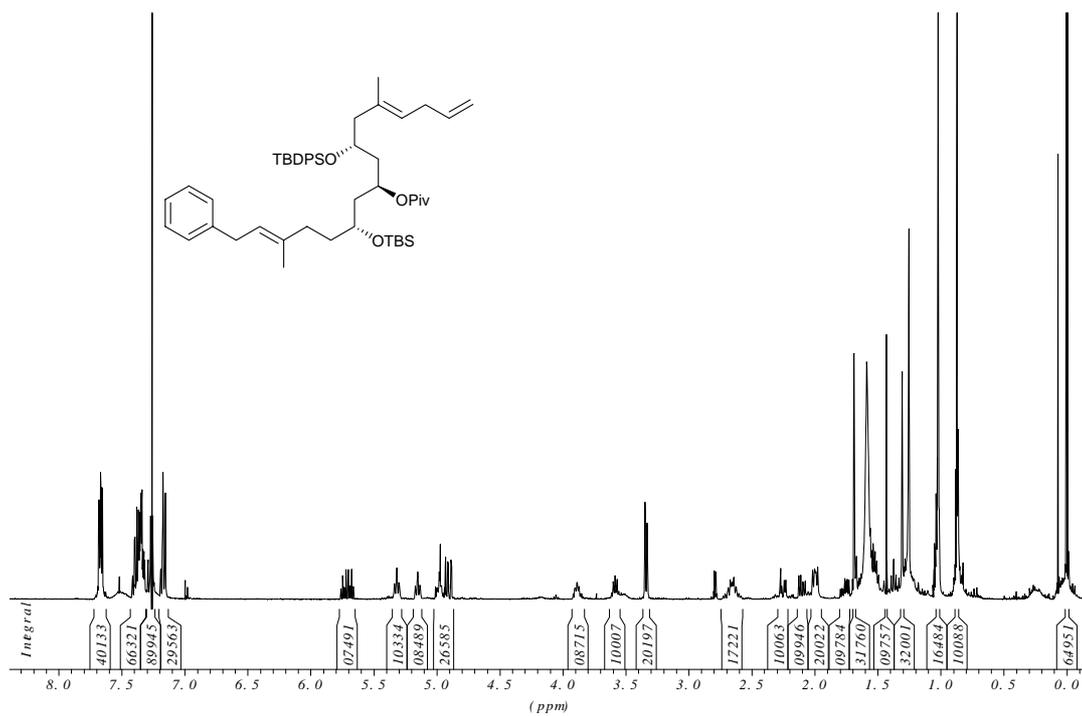


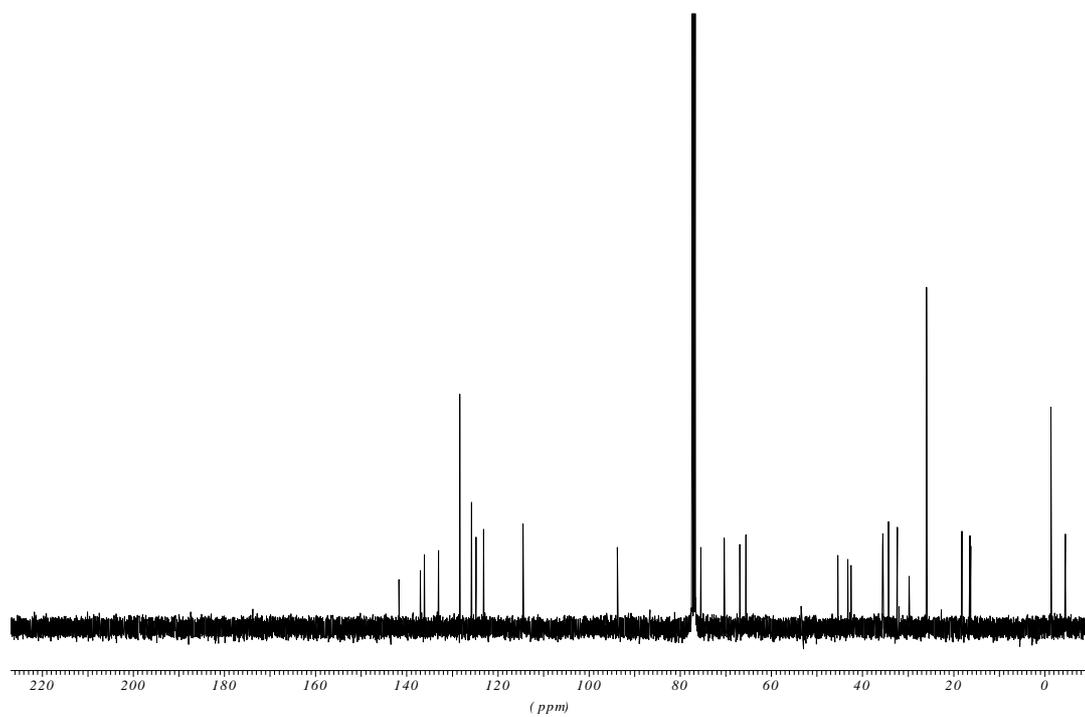
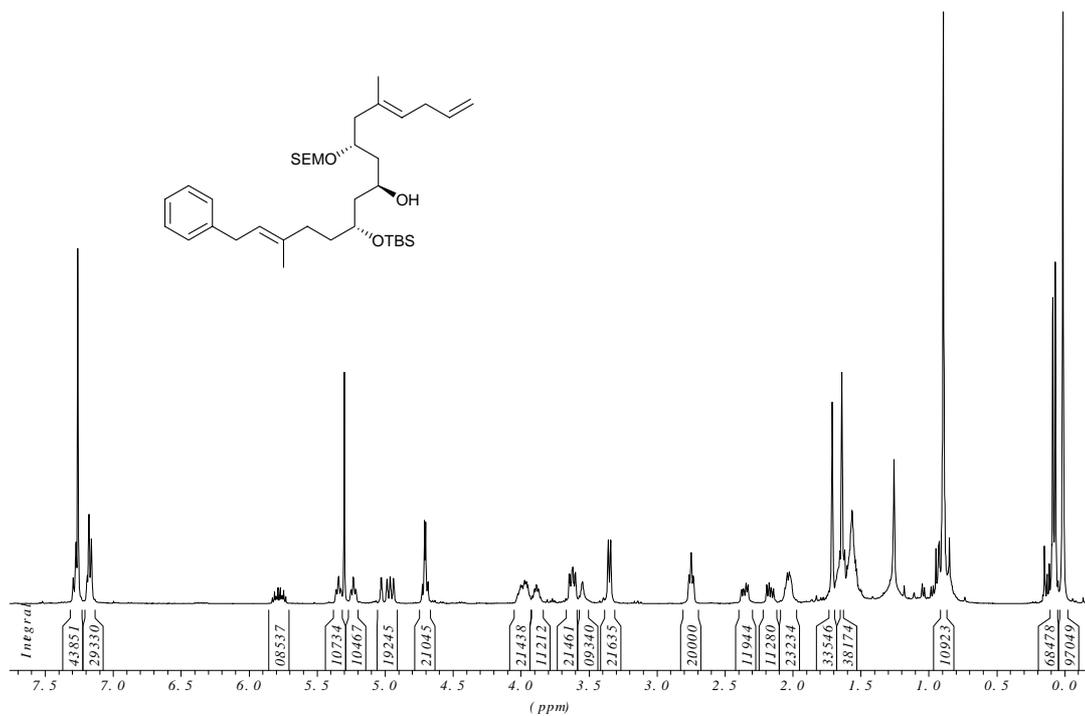


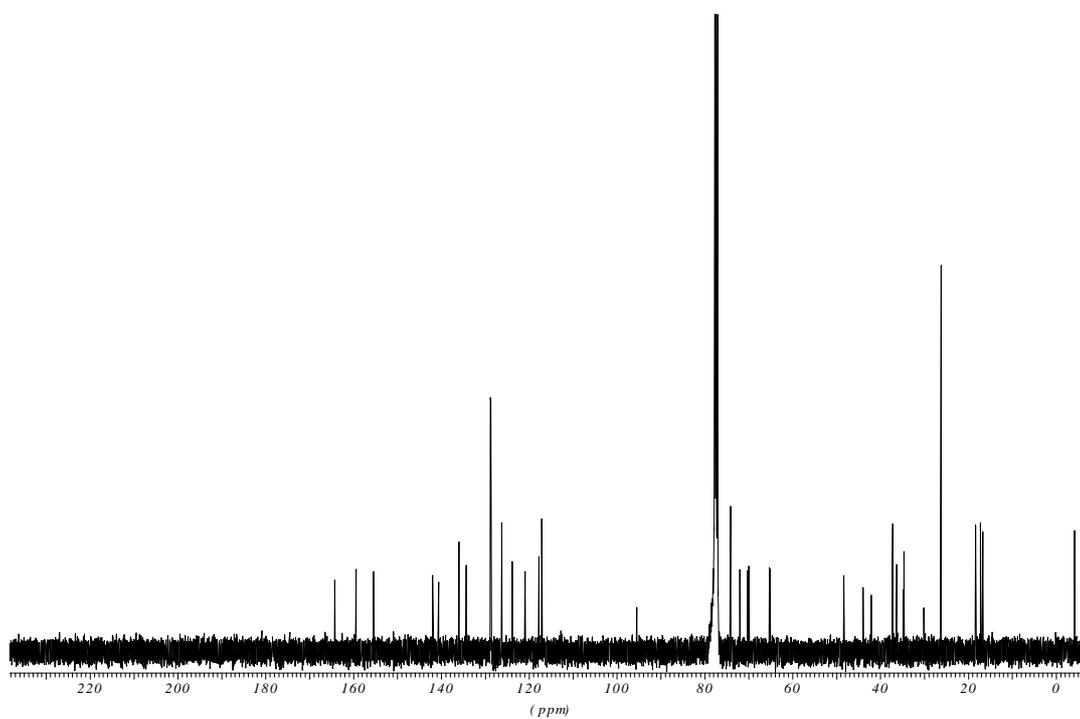
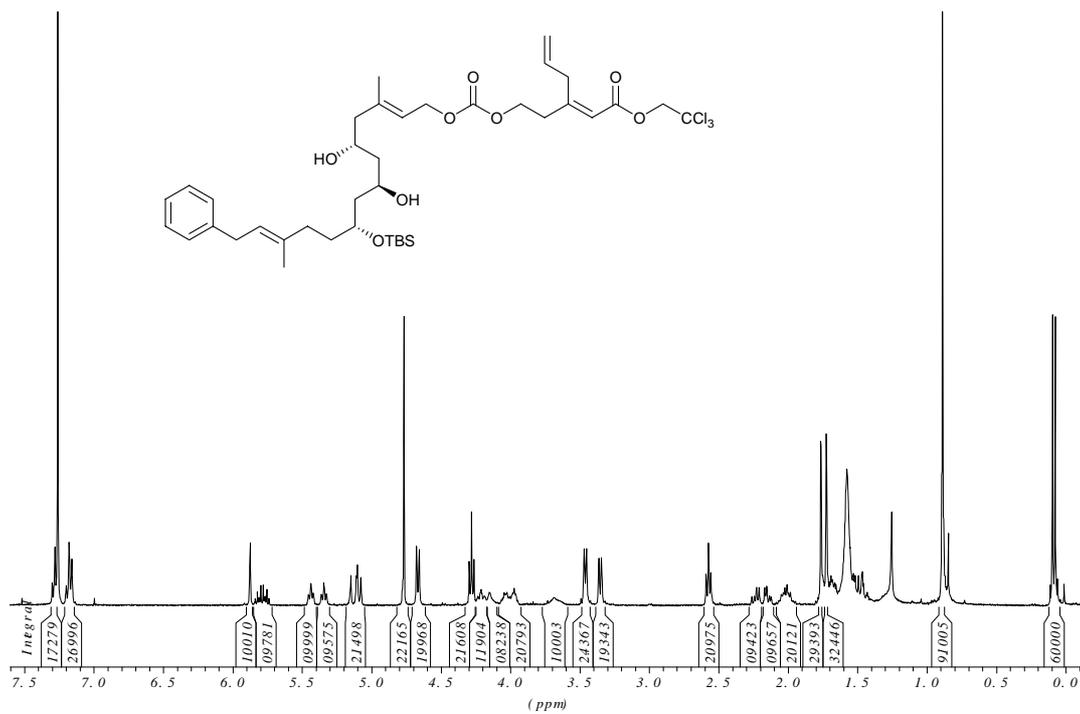


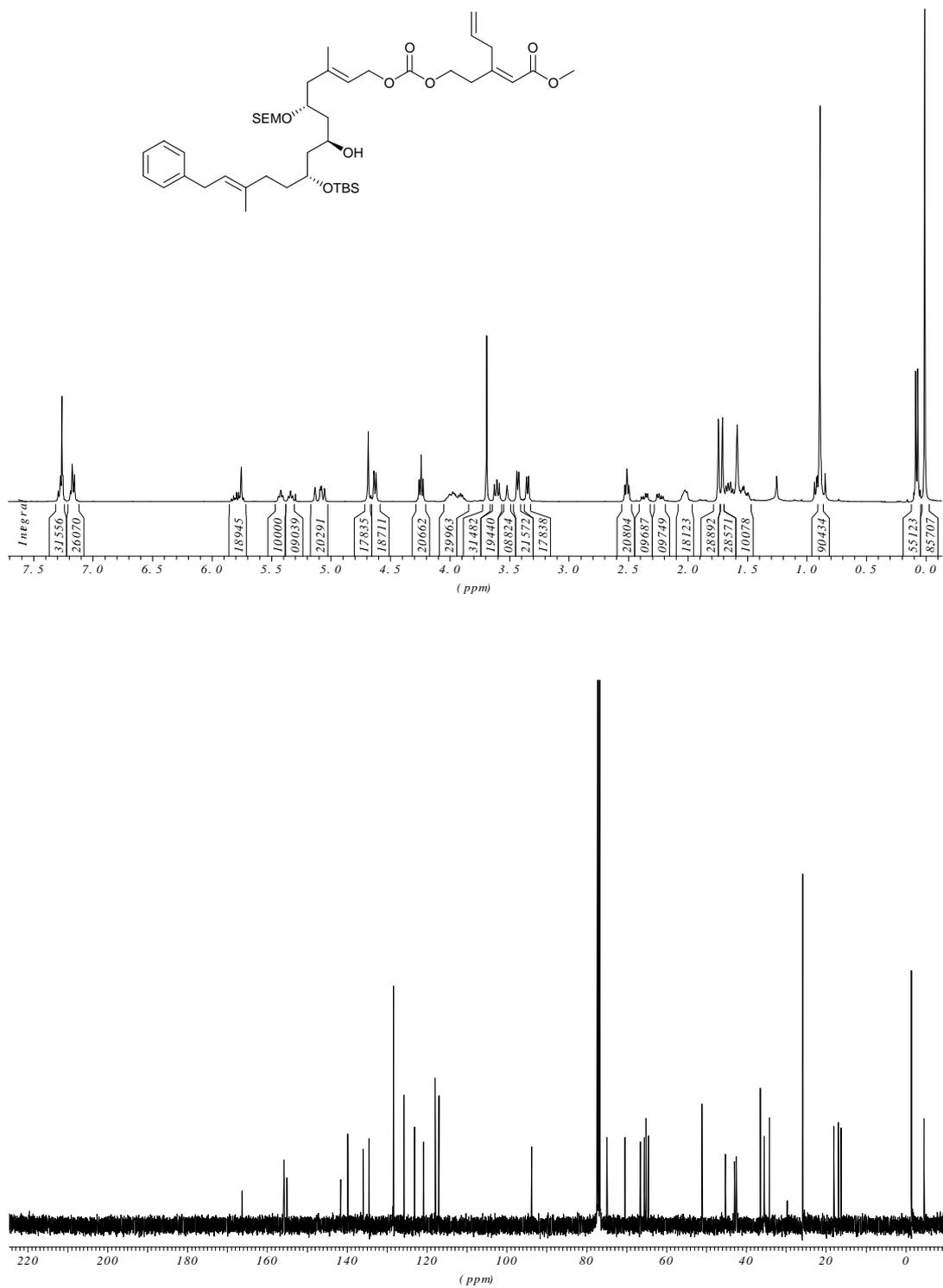


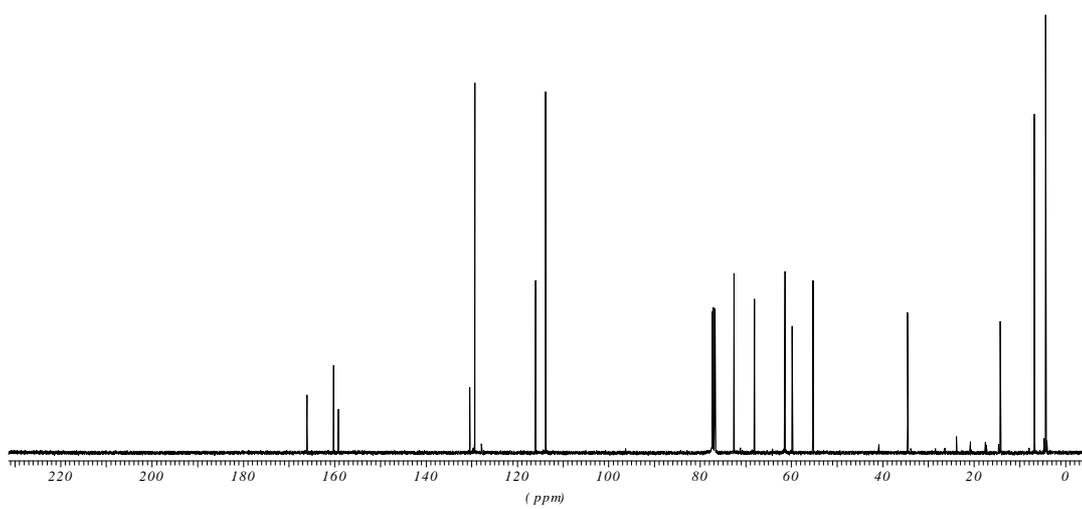
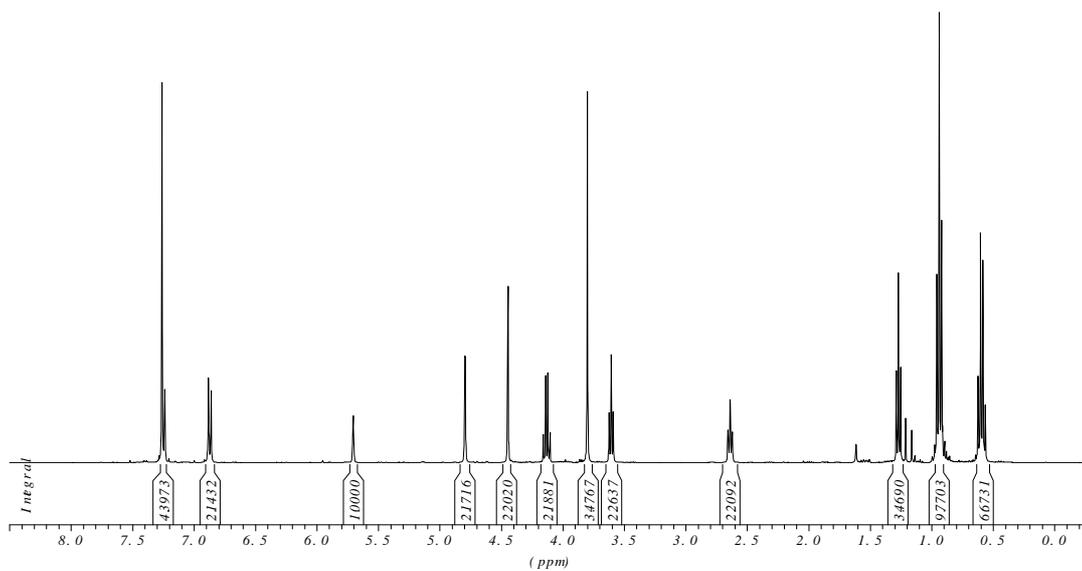
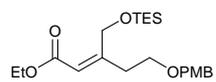


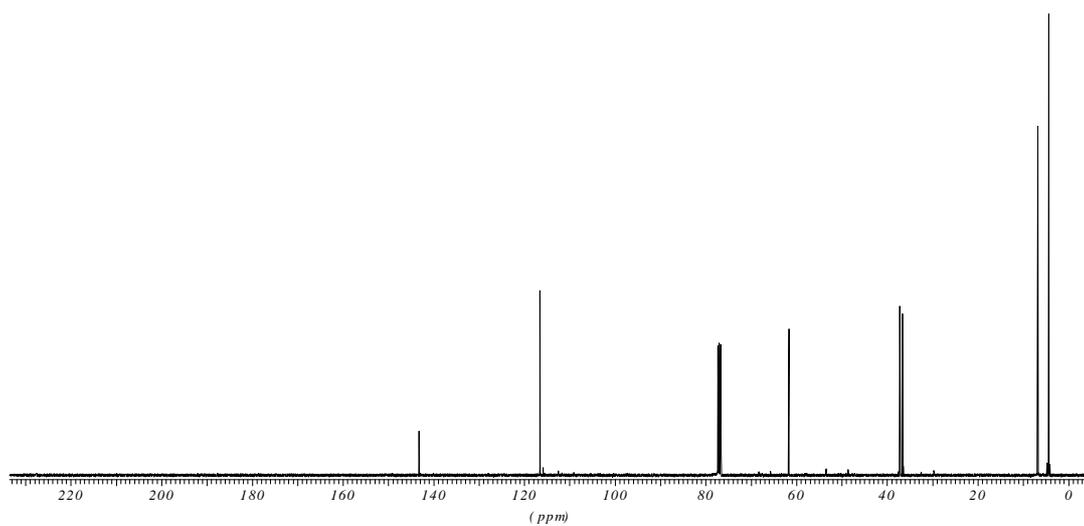
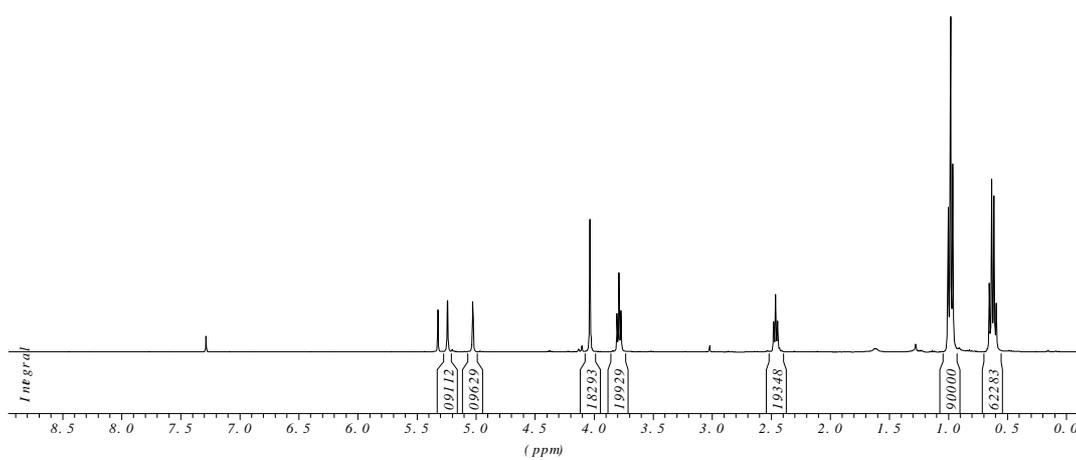
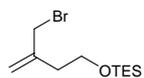


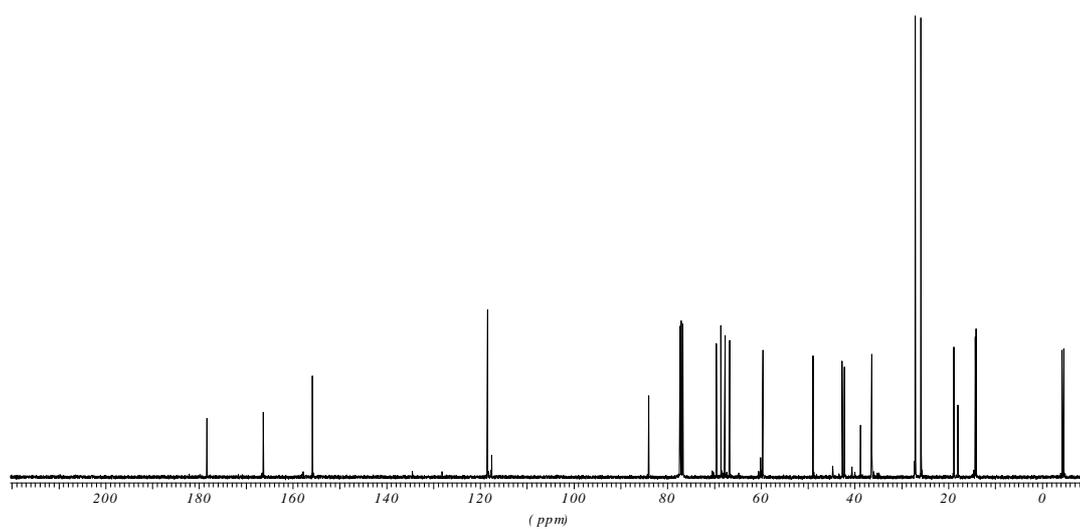


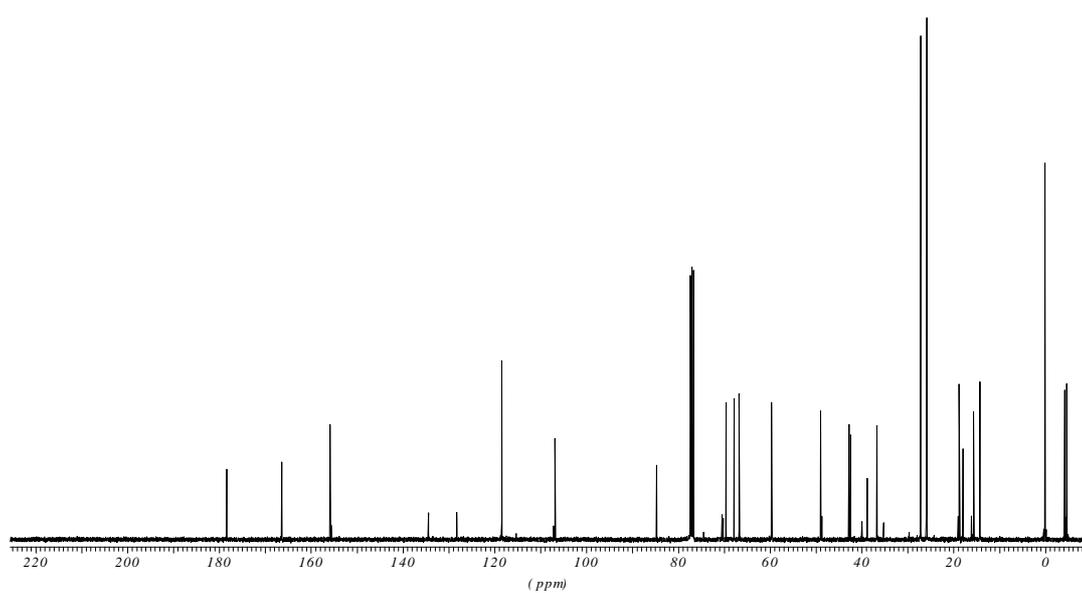
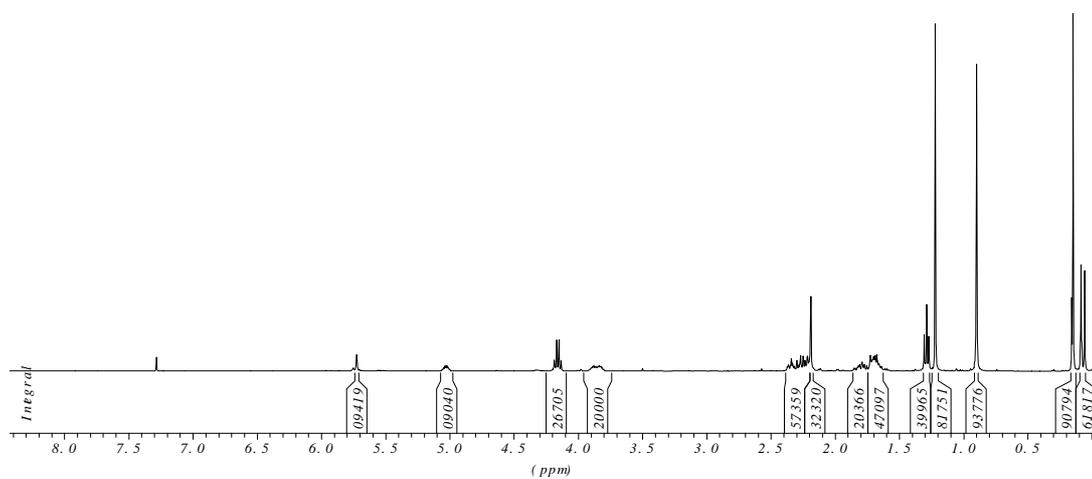
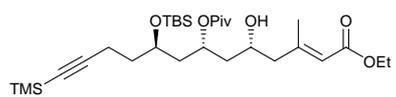












Danksagung

Zuerst möchte ich Prof. Dr. Andreas Kirschning für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die interessante Themenstellung, sowie die große Freiheit bei der Gestaltung und Durchführung des Projekts danken.

Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse danke ich für die Übernahme des Korreferats und viele interessante Anmerkungen und Hinweise, insbesondere im Bereich der stereo-elektronischen Effekte.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Mitgliedern des AK Kirschning für die gute Zusammenarbeit, das tolle Arbeitsklima und die nette Aufnahme in die Gruppe. Ganz besonderen Dank gilt natürlich dem Labor 129, in dem die gute Stimmung immer dazu beigetragen hat, dass die Arbeit auch mit viel Spaß und Freude verbunden war. Namentlich erwähnen möchte ich besonders Martin Bock, der mir bei den Fragmentsynthesen sehr geholfen hat, und Thomas Jöge, mit dem selbst das Säulen zu einer unterhaltsamen Tätigkeit wurde. Nicht zu vergessen sind außerdem unser ehemaliger Exil-Laborkollege Patrick Bröker, der immer durch einen verkorksten Spruch für Heiterkeit sorgte, sowie Katrin Kloth, die leider viel zu kurz etwas unbeschwerte Weiblichkeit in unser Labor brachte.

Axel Meyer und Silke Luiken danke ich für die netten Unterhaltungen, die die nachmittägliche Kaffeepause so angenehm und unterhaltsam gemacht haben.

Den Mitarbeitern der spektroskopischen Abteilung Dr. Dieter Albert und Dr. Edgar Hofer, aber ganz besonders herzlich Dagmar Körtje und Monika Rettstadt danke ich für Ihre Freundlichkeit, Hilfsbereitschaft und das Aufnehmen der NMR-Spektren. Dank auch an Rainer Nöthel für die prompte Bedienung in der massenspektrometrischen Abteilung und an das laute Sekretariat, dass einem immer bereitwillig mit Schreibmaterial oder nützlichen Hinweisen zur Verfügung stand.

Meiner Familie und Yvones Eltern möchte ich für die Unterstützung während des gesamten Studiums und der Promotion danken.

Ganz besonderer Dank gilt aber Yvonne Georgi, die mich jederzeit voll unterstützt hat und immer ein starker Rückhalt für mich war und ist. Ihre fröhliche und liebevolle Art ließen auch die weniger erfolgreichen Labortage schön zu Ende gehen. Danke !!!