

Totalsynthese von Ansatrienin B

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Master-Chemiker Dmitri Kachine
geboren am 12. Januar 1975 in Perm

2003

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 1999 bis Oktober 2003 unter der Leitung von Prof. Dr. Andreas Kirschning am Institut für Organische Chemie der TU Clausthal und der Universität Hannover angefertigt

Referent: Prof. Dr. A. Kirschning
Korreferent: Prof. Dr. Dr. h. c. E. Winterfeldt

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2003

Meinen Eltern gewidmet

Zusammenfassung

Dmitri Kachine

Totalsynthese von Ansatrienin B

Schlagwörter: Ansatrienine – Totalsynthese – Ringschluss-Metathese

In Rahmen dieser Dissertation und aufbauend auf Arbeiten, die in unserem Arbeitskreis durchgeführt wurden, konnte die Totalsynthese des Makrolactam-Antibiotikums (+)-Ansatrienin B erfolgreich abgeschlossen werden.

Hierzu wurden zwei Synthesestrategien verfolgt. Die benötigten Bausteine für die Verwirklichung der ersten Strategie konnten in guten Ausbeuten hergestellt werden. Für die Synthese der Stereotriade wurden die *Evans*-Aldolchemie sowie die Lewisäure-vermittelte Darstellung eines β -Ketoesters aus einem Aldehyd und Diazoessigester und seine weitere Umsetzung in der 1,3-*anti*-selektiven Reduktion eines δ -Hydroxy- β -ketoesters angewendet. Die Trieneinheit wurde durch eine *Horner-Emmons*-Reaktion zwischen einem Dienester-Phosphonat und einem Aldehyd aufgebaut. Das letzte Stereozentrum wurde durch die stereoselektiv verlaufende Acetaldolreaktion nach *Duthaler* generiert. Das Anknüpfen des Aromaten erfolgte durch direkte Amidbildung zwischen dem Ester und dem Amin. Allerdings war die für die Makrocyclisierung geplante Ringschluss-Metathese nicht erfolgreich, weshalb eine zweite Synthesestrategie entwickelt wurde.

Der Aufbau der Stereotriade wurde beibehalten, für den Aufbau der nun anwesenden *Z*-Doppelbindung wurde die Ringschluss-Metathese von einem Dialkyloxyallylboran angewendet. Das Generieren des Triens erfolgte nach wie vor mittels *Horner-Emmons*-Olefinierung, genauso wie die Einführung des C-2-Bausteines in der Acetaldolreaktion nach *Duthaler*. Der für die neue Synthesestrategie entsprechend modifizierte Aromat wurde durch die Alkylierung eines Sulfons mit einem Alkyljodid in die Ansa-Kette eingeführt. Nach dem Zusammenführen aller Bausteine erfolgte der Ringschluss mittels Makrolactamisierung nach *Mukaiyama*. Die Endphase der Synthese, die Schutzgruppenentfernung und der Aufbau der Seitenkette, wurde analog der bekannten Totalsynthesen von diversen Ansatrieninen durchgeführt.

Abstract

Total Synthesis of Ansatrienine B

Dmitri Kachine

Keywords: ansatrienins – total synthesis – ring-closing olefin metathesis

Based on knowledge previously elaborated in our group, the total synthesis of the macrolactam antibiotic ansatrienine B was successfully carried out in course of this Ph. D. thesis.

Two synthetic approaches were pursued. The building blocks needed to carry out the first synthetic route could be synthesized in good yields. *Evans* aldol chemistry and the Lewis acid mediated synthesis of a β -keto ester from an aldehyde and ethyl diazoacetate, followed by an 1,3-*anti* selective reduction of a δ -hydroxy β -keto ester have been utilized to establish the stereotriade. The triene unit was generated using a *Horner-Emmons* olefination between a diene ester phosphonate and an aldehyde. A stereoselective *Duthaler* acetate aldol reaction turned out suitable for building up the remaining stereogenic center. Introduction of the aromatic ring system was achieved by direct amid coupling between the corresponding ester and amine. Ring-closing olefin metathesis to close the macrocycle turned out to be unsuccessful, though. Therefore an alternate synthetic approach had to be developed.

Here, the stereotriade was constructed in a similar manner compared to the already established method, while ring-closing olefin metathesis of a dialkoxy allylborane served to introduce the required *Z*-configured double bond. Again, generation of the triene unit and incorporation of the C-2 building block were achieved as above, utilizing the *Horner-Emmons* olefination and the *Duthaler* acetate aldol protocol. The aromatic system, according to the altered strategy modified as a sulfone, was implemented into the ansa-chain by alkylation with a corresponding alkyl iodide. Having all building blocks at hand, ring-closing was carried out using the *Mukaiyama* macrolactamisation. Entering the final stage of the synthesis, cleavage of protective groups and assembly of the side chain were carried out in analogy to known total syntheses of several other ansatrienines.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	10
1.1	Antibakterielle Wirkstoffe – Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft.....	10
1.2	Ansamycin-Antibiotika und Ansatrienine.....	15
1.2.1	Biosynthese von Ansatrienine.....	21
1.2.2	Bereits publizierte Synthesen bzw. Syntheseveruche anderer Arbeitsgruppen zu den Ansatrieninen.....	23
1.2.3	Beiträge unserer Arbeitsgruppe.....	28
1.3	Ziel und Aufgabenstellung.....	31
2	Realisierung der ersten Retrosynthese.....	32
2.1	Synthese der Stereotriade.....	32
2.2	Synthese der Trieneinheit.....	35
2.3	Kupplung der Fragmente.....	37
2.3.1	Kupplung der Stereotriade mit der Trieneinheit.....	37
2.3.2	Anknüpfen des C-2-Bausteines.....	39
2.3.3	Anknüpfen des Aromaten.....	40
2.4	Versuche zu der Ringschlussmetathese.....	41
2.5	Zwischenbilanz zu den bisherigen Syntheseversuchen und Ausblick.....	44
3	Realisierung der zweiten Retrosynthese.....	46
3.1	Synthese des Aromaten.....	46
3.2	Aufbau der Z-Doppelbindung.....	48
3.2.1	Synthese von (Z)-konfigurierten Ester H und die Folgechemie.....	49
3.2.2	Aufbau der (Z)-Doppelbindung zwischen C14-C15-Atomen mittels Metathese.....	52
3.3	Synthese der Stereotriade.....	63
3.4	Kupplung der Fragmente.....	65
3.4.1	Kupplung der Stereotriade mit der Dieneinheit.....	65
3.4.2	Anknüpfen des C-2-Bausteines.....	66
3.4.3	Vorversuche zum Abschluß der Synthese.....	68
3.4.4	Anknüpfen des Aromaten.....	71
3.5	Makrolactamisierung.....	76
4	Diskussion der Ergebnisse und Ausblick.....	84
5	Experimenteller Teil.....	90

5.1 Allgemeines.....	90
5.1.1 Durchführung.....	90
5.1.2 Isolierung.....	90
5.1.3 Analytik.....	91
5.2 Darstellung der verwendeten Reagenzien.....	92
5.3 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 2.....	94
5.4 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3.....	121
6 Literatur.....	205

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Ac	Acetyl-
Ala	Alanin
Alloc	Allyloxycarbonyl-
Bn	Benzyl-
BOP	(Benzotriazol-1-yloxy)-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat
Bu	Butyl-
BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
CAN	Ammoniumcer(IV)nitrat
CSA	Camphersulfonsäure
DAGO	Diaceton- <i>D</i> -Glukose
de	Diastereomerenüberschuss
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
Dibal-H	<i>Diisobutyl</i>
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl-
Fmoc	9-Fluorenylmethyloxycarbonyl-
HMDS	Hexamethyldisilazan
IR	Infrarotspektroskopie
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
M	Molar
Me	Methyl-
MS	Massenspektrometrie
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid

NMR	nuclear magnetic resonance
Pyr	Pyridin
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl-
TES	Triethylsilyl-
Tf	Trifluormethylsulfonat
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl-
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Ts	<i>p</i> -Methylphenylsulfonat-

1 Einleitung

1.1 Antibakterielle Wirkstoffe - Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft

„...Zurzeit sind wir im Besitz von sehr wirkungsvollen Medikamenten, mit denen wir fast alle Infektionskrankheiten behandeln können. Mit zunehmender Resistenz gegen Antibiotika besteht aber die Gefahr, dass wir diese wertvollen Medikamente und damit die Möglichkeit, viele Infektionen in Schach zu halten, verlieren werden.“

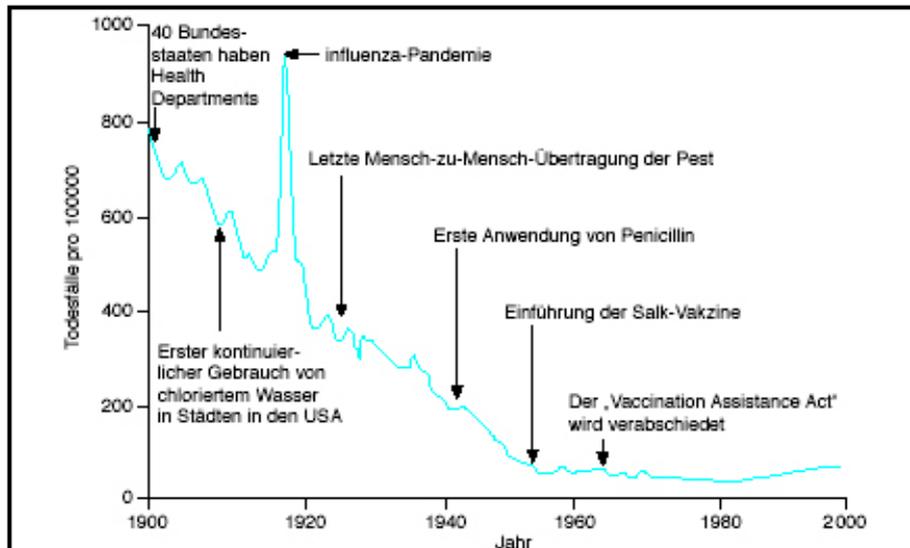
Gro Harlem Brundtland, WHO¹

Gleich nach der Entdeckung der Cholera- und Tuberkulose-Erreger durch Robert Koch vermeldete der Kasseler Arzt Moritz Alsberg auf der Naturforschertagung in Freiburg 1883 in Versform: "... Freunde, lasset mich Euch künden, wie Bacillen, Mikrokokken, Spirochaeten bald verschwinden...".² Diese optimistische Darstellung der Situation ist aus heutiger Sicht weit übertrieben, denn Infektionserreger stellen die Gesellschaft vor immer neue Probleme.

Seit dem 19. Jahrhundert ist es durch die Erkenntnisse über die Erreger von Infektionen und deren Übertragungen, die dadurch resultierende deutliche Verbesserung von Hygienemaßnahmen, die Entdeckung und Anwendung von Antibiotika sowie die Einführung eines universellen Impfprogrammes im Kindesalter gelungen, die Häufigkeit der Infektionen deutlich zu senken (*Abbildung 1*).³

Allerdings wird aus dieser Abbildung auch sichtbar, dass es einen Neuanstieg der infektionsbedingten Mortalität seit 1980 und fortgesetzt in die 90er Jahre gibt. Verantwortlich für diesen aktuellen Trend sind einerseits viele neue in den letzten 25 Jahren beschriebene Erreger wie *Legionella pneumophila* (1976), HI-Viren (1983), *Helicobacter pylori* (1983), *Vibrio cholera O139* (1992), Prionen (1996) oder der in der letzten Zeit für viele Schlagzeilen sorgende SARS-Virus (Severe Acute Respiratory Syndrome, 2003), zu deren Bekämpfung es geeignete Antibiotika zu suchen gilt.

Abbildung 1. Todesrate aufgrund von Infektionskrankheiten in den Vereinigten Staaten von 1900 bis 2000



Zahlreiche Tumorerkrankungen sind inzwischen als Virus-induziert charakterisiert worden, hierzu zählt das primäre Leberzellkarzinom, das Kaposi-Sarkom, das Burkitt-Lymphom, das Analkarzinom und das Zervixkarzinom. Weitere Erkrankungen mit weitgehend gekläarter infektiologischer Basis sind der Typ-1-*Diabetes mellitus* und auch die chronische Polyarthritis. Andere Erkrankungen wie multiple Sklerose, die Sarkoidose oder auch entzündliche Darmerkrankungen wie *Colitis ulcerosa* werden ebenfalls als möglicherweise mikrobiell verursacht diskutiert.³ Andererseits werden bekannte Erreger häufig resistent gegen die zur Verfügung stehenden Antibiotika. Bakterien sind erfinderisch; mit Erfolg wehren sie sich gegen Antibiotika, die der Mensch im Kampf gegen die Infektionserreger einsetzt.

Oft verlieren neue Medikamente ihre Wirksamkeit durch falschen Einsatz. Dr. Gro Harlem Brundtland, Generaldirektorin der Weltgesundheitsorganisation (WHO), appelierte im Jahresbericht 2000 an die 191 WHO-Mitgliedsstaaten, Medikamente klug und weise einzusetzen: „Vernünftig eingesetzt können die Medikamente, die uns zur Verfügung stehen, heute Infektionskrankheiten und morgen die drohende Katastrophe der Mikroben-Resistenz bekämpfen. Aber wenn die internationale Gemeinschaft versagt und es uns nicht gelingt, den Kampf gegen die Infektionskrankheiten zu intensivieren, dann droht uns die Medikamenten-Resistenz in das Vor-Antibiotika-Zeitalter zurückzuwerfen. Unsere Großeltern lebten in einer

Zeit ohne wirksame Antibiotika. Wir wollen nicht, dass unsere Enkelkinder die gleiche Situation erleben“.⁴

Tatsächlich zeichnet der WHO-Report ein düsteres Bild: In Teilen der früheren Sowjetunion und Chinas sind über zehn Prozent der Tuberkulose-Stämme resistent gegen die beiden stärksten Medikamente. In Thailand können die drei üblichen Malaria-Mittel nicht mehr eingesetzt werden. Rund 30 Prozent der Patienten reagieren nach einem Jahr bereits nicht mehr auf das neu-entwickelte Hepatitis-B-Produkt Lamivudin. In Indien können 60 Prozent der Menschen nicht mehr gegen bestimmte tropische Krankheiten behandelt werden.⁴

In den vergangenen zwei Jahrzehnten ist auch in Deutschland bei den meisten Bakteriengruppen eine kontinuierliche Zunahme von Resistenzen gegen Antibiotika beobachtet worden. *Streptococcus pyogenes*, der Pharyngitis und Wundinfektionen verursacht, oder *Streptococcus pneumoniae*, der für die Ateminfektionen, Meningitis oder Bakteriämien sorgt, werden in Deutschland zunehmend gegen die Makrolide Tetrazyklin, Erythromycin oder Penizillin resistent.^{5,6} Die Stämme von *Staphylococcus aureus*, der Erreger von Pyodermien, Hospitalismus, Tracheobronchitis, Meningitis, die besonders in den Krankenhäuser ein großes Problem darstellen, werden besorgniserregend gegen Methicillin, Aminoglycoside, Makrolide und Chinolone resistent.⁷

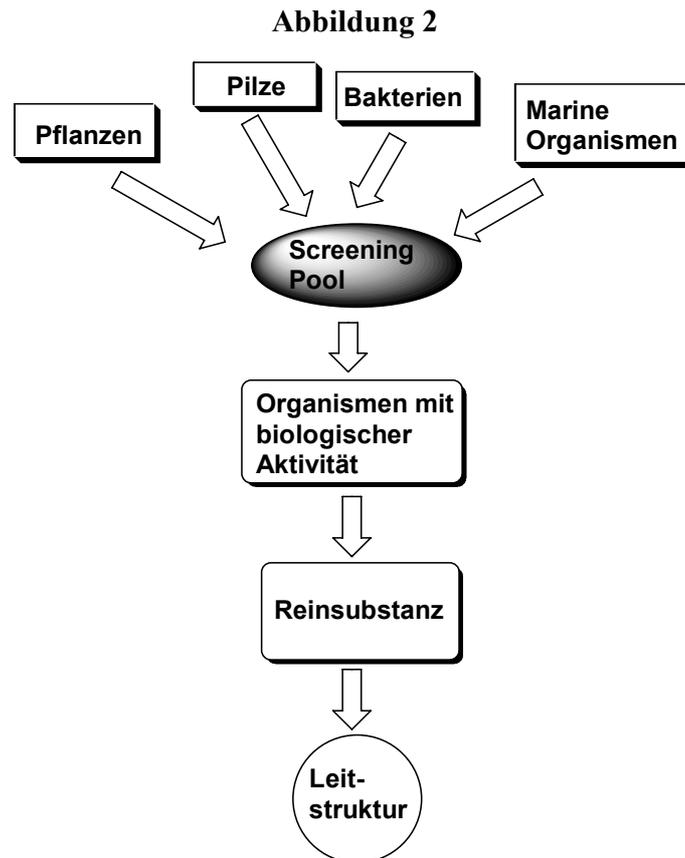
Die internationale Migration der Menschen, die Erwärmung der Kontinente sowie der Transport von Tieren, Nahrungsmittel und Waren haben deutlich zugenommen. Die Globalisierung betrifft auch die Verbreitung von Erregern, die Epidemien auslösen und darüber hinaus Resistenzinformationen gegen die verfügbaren Chemotherapeutika tragen können.³

Wenn es nicht gelingt, die Resistenzentwicklung von Bakterien gegen Antibiotika zu bremsen, könnte sich ein Desaster anbahnen. Deswegen ist die Entwicklung von neuen Wirkstoffen erforderlich.

Eine wichtige Quelle zur Leitstruktursuche neuer Medikamente bilden Synthetika, die in „Chemischen Bibliotheken“ und „Kombinatorischen Bibliotheken“ zum Testen im Hochdurchsatz-Screening (HTS) zur Verfügung stehen. Durch Verknüpfung von Automatisierung und simultaner Synthese können in sehr kurzer Zeit viele neue Stoffe erzeugt werden.

Die Entwicklung neuer Strukturen konnte jedoch nicht mit der Entwicklung von Modellen und Testsystemen für unterschiedliche Erkrankungen Schritt halten. Einen möglichen Ausweg stellt nach wie vor die strukturelle Vielfalt der Naturstoffe dar. Naturstoffe besitzen gegenüber

chemisch-synthetischen Verbindungen den Vorteil, dass sie komplexe Strukturen besitzen, die viel mehr Informationen tragen, synthetisch aber leider oft nur mit großem Aufwand hergestellt werden können. Die sie produzierenden Organismen werden hierbei über ein Screening mit biochemischen und molekularbiologischen Testsystemen ermittelt, das auf eine große Zahl von Extrakten aus natürlichen Quellen angewendet wird (Abbildung 2).⁸

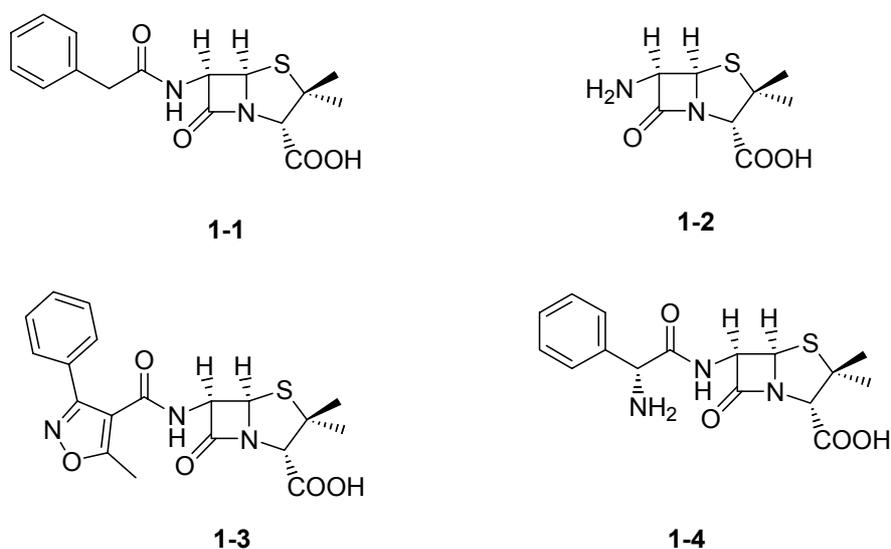


Bereits in früherer Zeit wurden Naturprodukte wie z. B. die Weidenrinde (Salicylsäure), die Chinarinde (Chinin) oder der chinesische Beifuß (Artemisinin) zur Therapie von Krankheiten eingesetzt. Durch Zufall wurden Ende der 30er Jahre Mikroorganismen als Sekundärstoffproduzenten von bedeutsamen Medikamenten wie den β -Lactamen (Penicillin G) und den Makrolidantibiotika (Erythromycin) entdeckt.⁹ In den letzten Jahren haben Naturstoffe ihren hohen therapeutischen Wert immer wieder unter Beweis gestellt, wie aus den Arzneimittelzulassungen zu ersehen ist. Prominente Beispiele sind Camptothecin, FK 506 und Acarbose sowie Taxol®, das aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*, Oregon) isoliert wurde und eines der vielversprechendsten Zytostatika der letzten 20 Jahre darstellt.

Taxol hat bereits gute Therapieerfolge für fortgeschrittene Eileiterkarzinome und maligne Melanome gezeigt.^{10,11}

Einen ähnlich hohen Stellenwert besitzen sicherlich partialsynthetische Modifikationen hochwirksamer Antiinfektiva aus altbekannten Substanzklassen wie den Penicillinen, Cephalosporinen, Tetracyclinen oder Glycopeptiden. Eine bedeutsame Weiterentwicklung wurde durch die Isolierung bzw. großtechnische Herstellung von 6-Aminopenicillansäure **1-2** mittels enzymatischer Spaltung von Benzylpenicillin **1-1** ermöglicht, durch Amidbildung zwischen 6-Aminopenicillansäure und den verschiedensten Säuren konnte eine Vielzahl neuer Penicilline partialsynthetisch hergestellt werden. Mit diesen halbsynthetischen Penicillinen ließen sich gewisse Nachteile von Penicillin G (Säureempfindlichkeit und damit hohe Resorptionsverluste bei oraler Gabe, Inaktivierung durch Penicillinasen, Unwirksamkeit gegen die meisten gramnegativen Keime) beseitigen. So ist Oxacillin **1-3** zum Bsp. stabil gegenüber der Penicillinase, und Ampicillin **1-4** besitzt ein erweitertes Wirkungsspektrum.¹²

Schema 1



Ein weiter aktueller Ansatz zur Erzeugung struktureller Diversität nutzt die Biosynthesewege der Bakterien für die Produktion von neuen Strukturen. Für die Synthese eines beliebigen Sekundärmetaboliten benötigt die Zelle etwa 30 Enzyme, wobei jedes Enzym das Produkt des Vorläuferenzym annimmt, verändert und dann weiterreicht. Werden nun gentechnisch einige frühe Enzyme der Reaktionskaskade ausgeschaltet und füttert man die Bakterien anschließend mit modifizierten Biosynthesevorläufern, so können diese anstatt der üblicherweise produzierten

Verbindungen eingebaut werden. Wird die gesamte Reaktionssequenz bis zum Ende durchlaufen, kann nach erfolgter Freisetzung des neuen Metaboliten durch die Zelle der modifizierte Baustein isoliert und untersucht werden.¹³

Aber auch die Totalsynthese ist eine effiziente Methode, um zusätzliche Informationen über den untersuchten Stoff zu gewinnen. Durch eine flexible Synthesestrategie besteht die Möglichkeit, Analoga zu generieren und ebenfalls auf ihre biologische Aktivität zu testen. So kann der Chemiker einen Überblick gewinnen, welche Gruppen für die gefundene Aktivität verantwortlich sind und möglicherweise Derivate mit günstigeren Eigenschaften (z.B. geringere Toxizität, bessere Löslichkeit, bessere Wirksamkeit) für eine klinische Anwendung herstellen.¹⁴

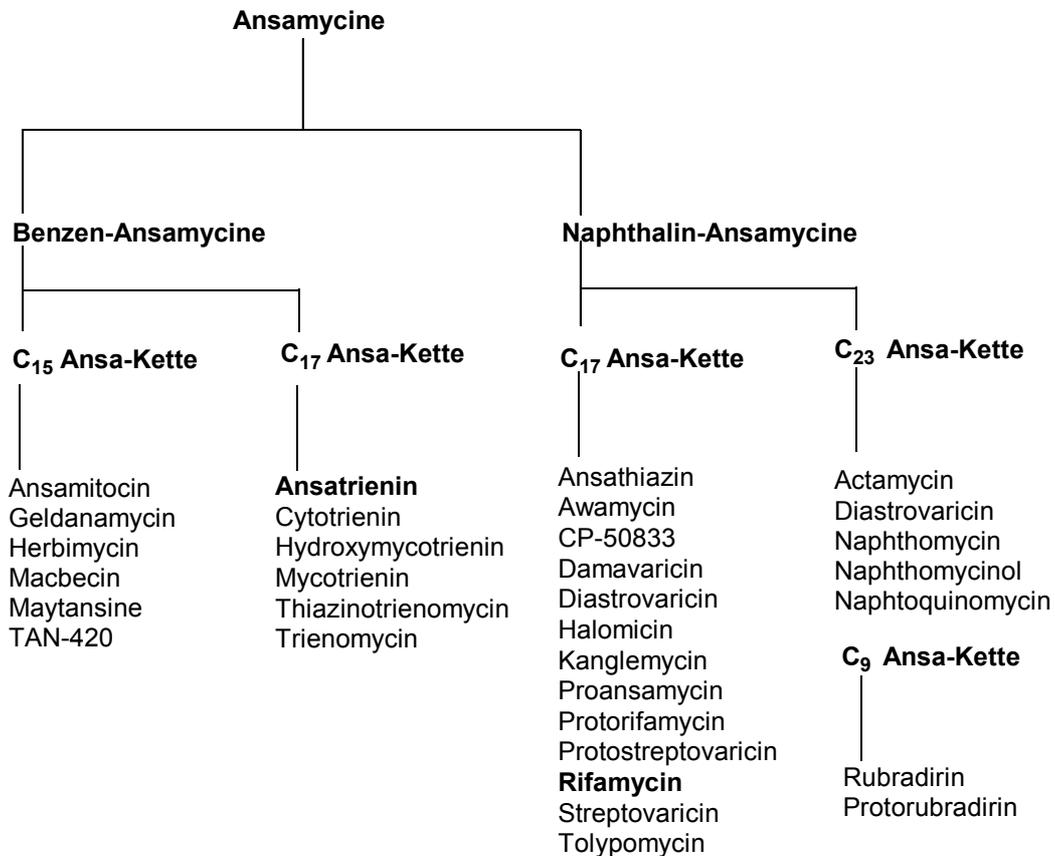
1.2 Ansamycin-Antibiotika und Ansatrienine

Ansamycin-Antibiotika sind eine große Gruppe, die neben anderen zu den Makrolactam-Antibiotika gehören.

Die Ansamycine sind durch eine zyklische Struktur charakterisiert, die aus einem aromatischen und einem aliphatischem System besteht. Die aliphatische Kette stellt eine Brücke zwischen zwei nichtbenachbarten Positionen des Aromaten dar, was *Prelog* und *Oppolzer* als "Handgriff" (lat. *ansa*) bezeichneten.¹⁵

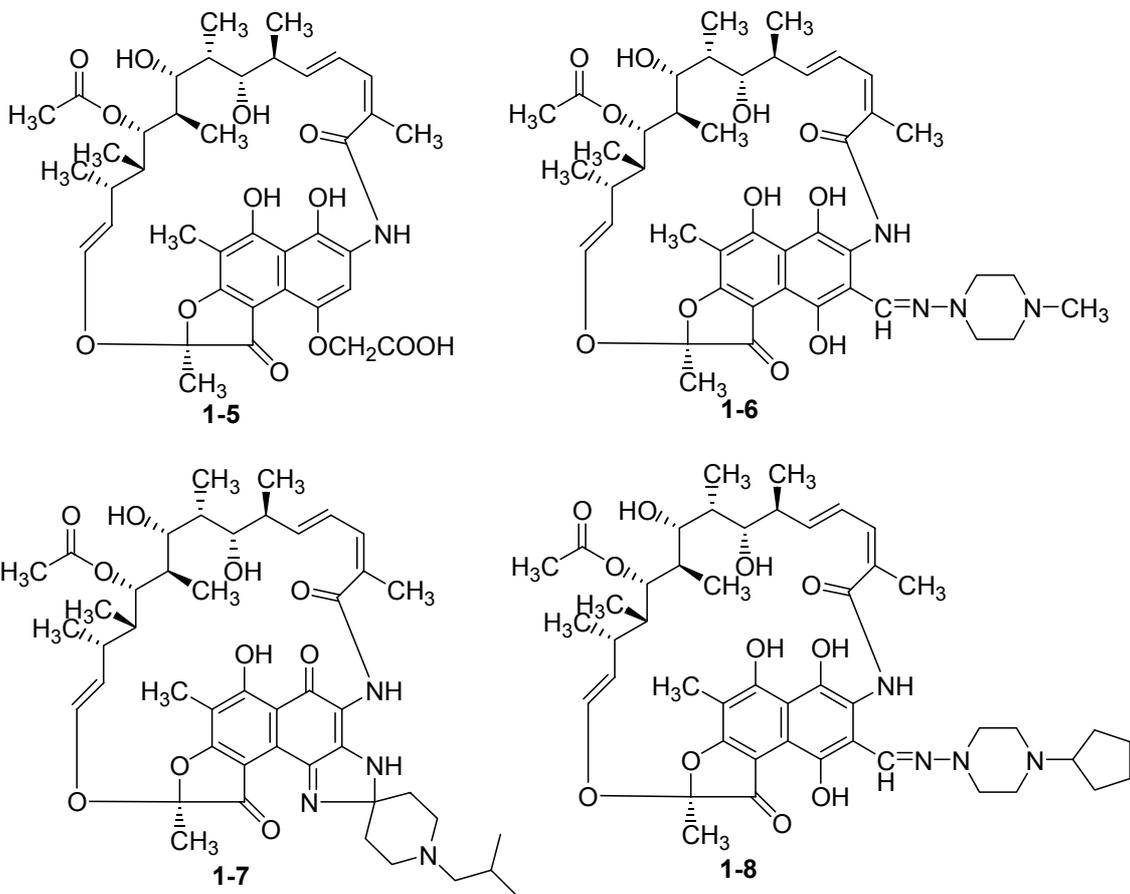
Die Klassifizierung der Ansamycine erfolgt über die Art des aromatischen Systems und die Länge der aliphatischen Kette an beiden Seiten der aromatischen Chromophore (*Schema 3*): Naphtalin-Ansamycine mit 23, 17 oder 9 C-Atomen und Benzen-Ansamycine mit 15 oder 17 C-Atomen.¹⁶

Schema 3



Das wohl bekannteste Ansamycin-Antibiotikum ist Rifamycin B **1-5**, das zu den Naphthalin-Ansamycinen mit 17 C-Atomen in der aliphatischen Kette gehört und als das erste Ansamycin-Antibiotikum Ende der 50er Jahre isoliert wurde. Bei niedriger Toxizität und hoher Wirksamkeit gegenüber Gram-positiven Bakterien und *Mycobacterium tuberculosis* wurde es zum Objekt großen Interesses. Sein partialsynthetischer Analog Rifampicin **1-6** gehört zurzeit zu den Antituberkulotika der 1. Wahl und ist in Deutschland unter den Handelsnamen Eremfat®, Rifa®, Rimactan® und Rifampicin-Hefa erhältlich. Rifabutin **1-7**, welches unter den Namen Mycobutin®, und Rifapentin **1-8**, welches unter dem Namen Priftin® vertrieben wird, sind auf dem Nordamerikanischen Markt vor allem für die Behandlung von Infektionen mit *Mycobacterium avium complex* (MAC, oder atypische Mykobakteriose) bei Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion indiziert.

Schema 4



Die Ansatrienine gehören zu den Benzen-Ansamycinen mit 17 C-Atomen in der aliphatischen Kette, die im Jahre 1981 von *Zähler, Zeck* und Mitarbeitern als Fermentationsprodukte des Pilzes *Streptomyces collinus* isoliert und beschrieben wurden.¹⁷ Die Konstitution der Verbindungen wurde im folgenden Jahr von *Zeck* aufgeklärt,¹⁸ die endgültige absolute Konfiguration allerdings erst 1990 bestimmt¹⁹ und 1996 durch die erste Totalsynthese bewiesen.²⁰ Für die Ansatrienine der A-Serie (**A-A₄**) **1-9** - **1-12** sind das 1,4-Benzochinon als aromatischer Kern, die aus 17 C-Atomen bestehende Ansa-Kette mit integrierter Trieneinheit und die peptidische (*R*)-Alanyl-Seitenkette an C-11, die vier verschiedene aliphatische zyklische oder offenkettige Alkylreste tragen kann, charakteristisch.²¹ Das bekannte Ansatrienin B²¹ **1-13** enthält im Vergleich zu Ansatrienin A ein Hydrochinon als aromatischen Kern. Unabhängig von den Ansatrieninen A und B wurden die identischen Mycotrienine I und II von japanischen Forschern in der Kulturbrühe von *Streptomyces rishiriensis* gefunden.^{22,23,24} Strukturell eng

verwandt sind die im Jahr 1985 und 1991 publizierten Trienomycine, die ein dreifach substituiertes aromatisches System besitzen.²⁵

Ansatrienine A und B üben stark fungizide Wirkung aus, aber ihre Aktivität gegenüber grampositiven Bakterien ist gering.²¹ Die verschiedenen Trienomycine A-E **1-14** besitzen *in vitro* eine starke zytotoxische Aktivität gegenüber HeLaS₃ Tumorzelllinien,²⁶ L-5178Y Leukämiezellen sowie humane PLC Häpatomzellen.^{27,28} Wie Struktur-Aktivitäts-Studien gezeigt haben, spielen der Aromat, die Trieneinheit sowie die peptidische Seitenkette eine große Rolle.^{21,26}

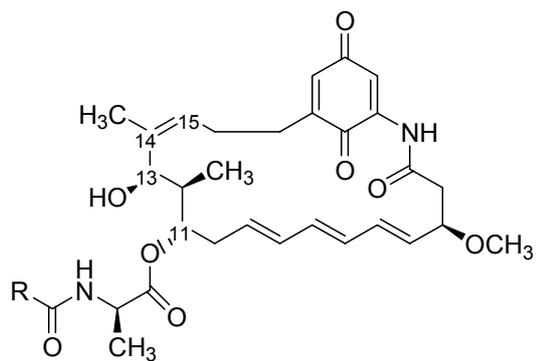
Im Jahr 1997 wurden die Cytotrienine **1-15** entdeckt, die als Seitenkette eine Aminocyclopropancarbonsäure tragen und schon in geringen Konzentrationen (7.7 nM) den Zelltod bei humanen HL-60 Leukämiezellen hervorrufen.²⁹

Die Ende der 90er Jahre entdeckten Hydroxymycotrienine **1-16**³⁰ und die Thiazinotrienomycine A-E **1-17** und **1-18**³¹ erwiesen sich als hoch potente Kanzerostatika. Die Thiazinotrienomycine sind in der Lage, in Konzentrationen von 1.5 – 200 ng/mL das Wachstum von Gebärmutterhalskrebs (HeLa-Zelllinien) zu inhibieren.

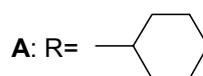
Die Untersuchungen zeigten, dass die Cytotoxizitäten der Thiazinotrienomycine auf einer Inhibierung des Membrantransports von Thymidin und Uridin beruht. Dem potentesten Thiazinotrienomycin B wird eine Wirkung auf den EGF-Rezeptor (EGF: epidermal growth factor) zugeschrieben, die zur Unterbrechung der Signalkaskade für das Zellwachstum führt.³² Es wird auch ein paralleler Wirkmechanismus diskutiert, der zum Abtöten der Zellen führt, ohne dass Thiazinotrienomycin DNA spaltet, an sie bindet oder die Mitose inhibiert.³³

Alles deutet darauf hin, dass nicht nur der aromatische Kern, sondern auch die Seitenkette der Ansatrienine von großer Bedeutung für ihre biologische Eigenschaften ist. Daher erscheint es umso interessanter, neue Zugänge zu Analoga zu finden, die Struktur-Aktivitäts-Studien ermöglichen und eventuell zu neuen Strukturen mit hervorragenden biologischen Eigenschaften führen werden. Die Ansatrienine stellen somit reizvolle Zielmoleküle für die Totalsynthese dar.

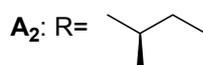
Schema 5



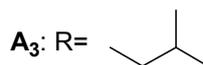
Ansatrienine A-A₄



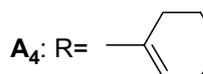
1-9



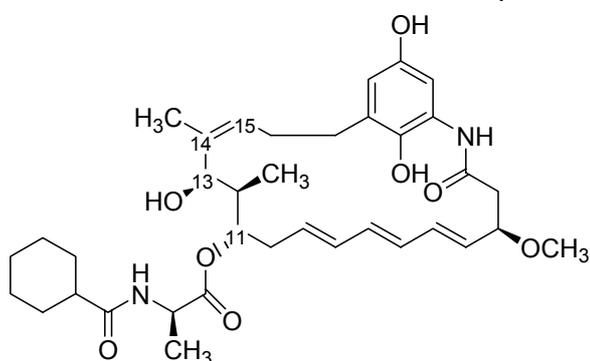
1-10



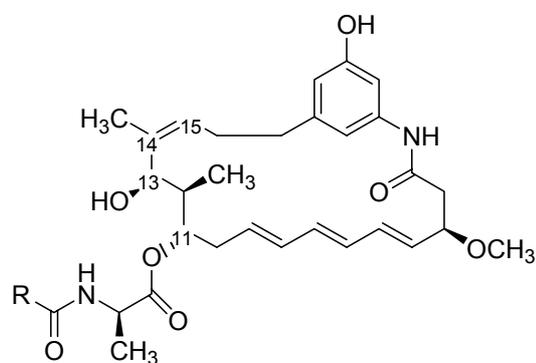
1-11



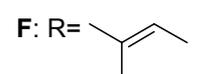
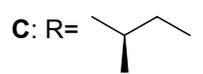
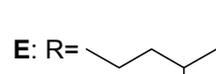
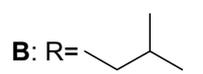
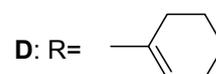
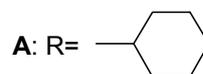
1-12



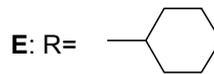
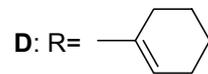
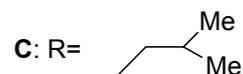
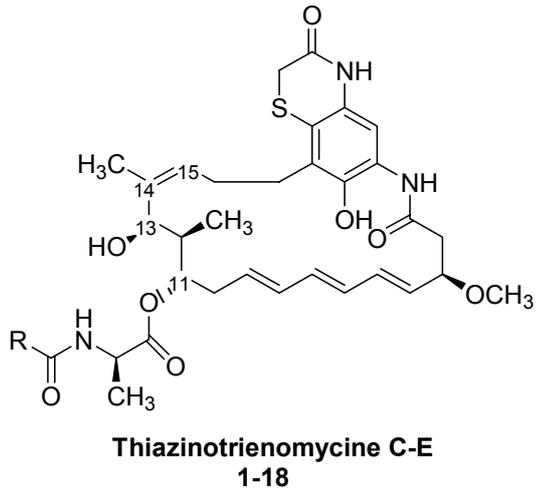
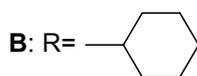
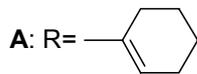
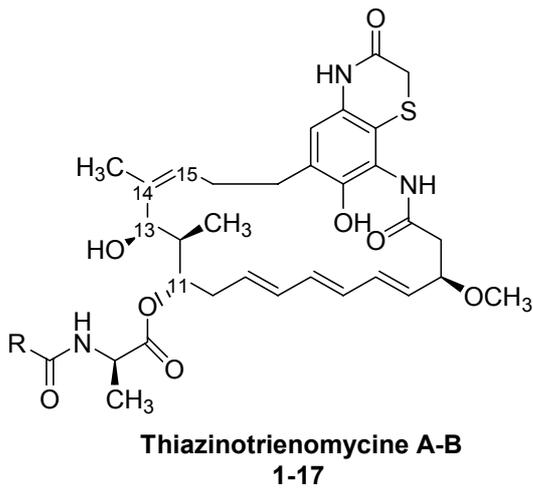
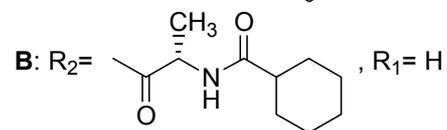
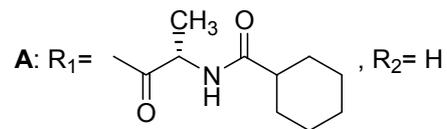
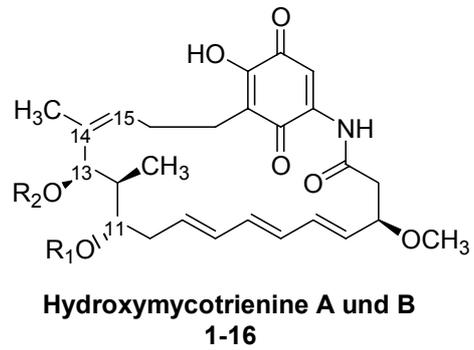
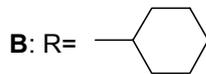
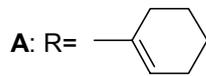
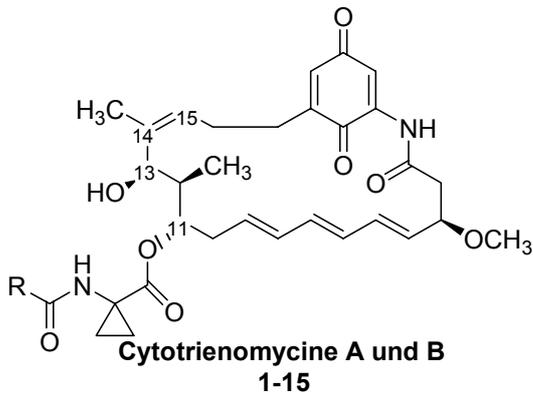
Ansatrienin B
1-13



Trienomycine A-F
1-14



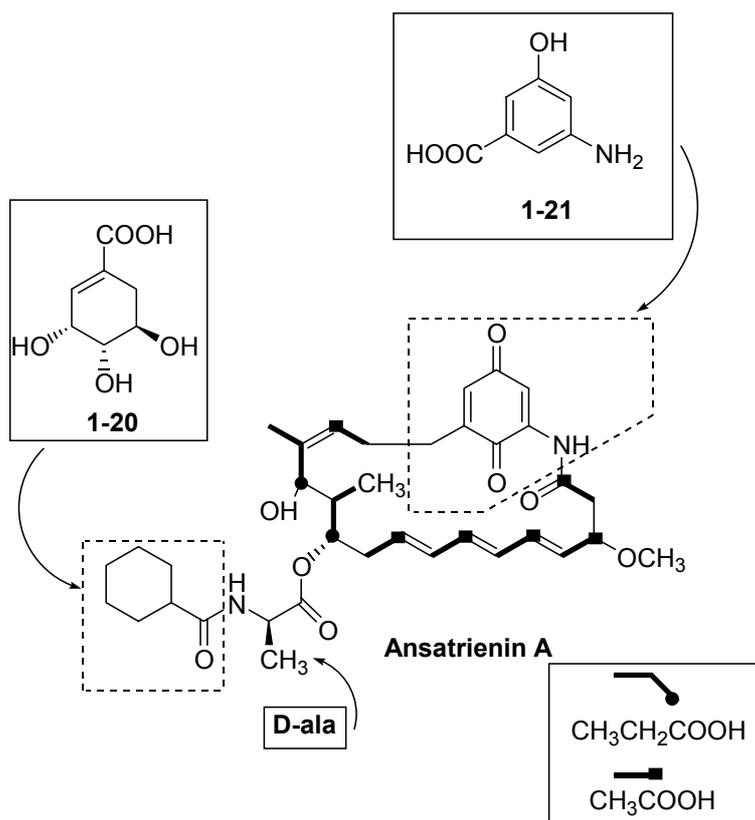
Schema 6



1.2.1 Biosynthese von Ansatrienine

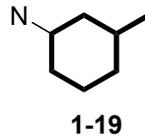
Der Biosyntheseweg der Ansatrienine ist von der Herkunft des Makrolactamrings bis hin zu späteren Transformationen umfassend aufgeklärt worden.^{34,35}

Schema 7



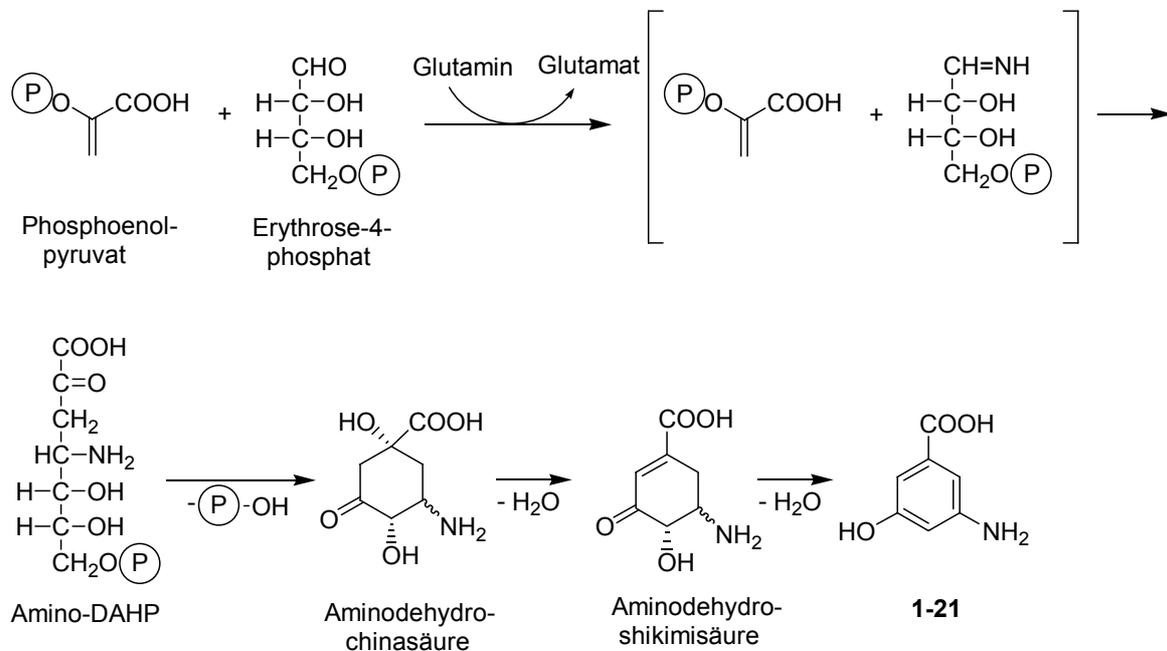
Die Beschreibung der Biosynthese von Ansamycinen kann in zwei Teile unterteilt werden, nämlich in die Biosynthese des aromatischen Kerns und die Biosynthese der Ansa-Kette. So fanden japanische Forscher schon zu Beginn der 80er Jahre heraus, dass der Aufbau der aliphatischen Kette auf dem Polyketid-Biosyntheseweg erfolgt. Durch Fütterungsexperimente mit ¹³C-markierten Verbindungen wurde ermittelt, dass eine Verknüpfung von sechs Acetat und zwei Propionat-Einheiten stattfindet.^{24,36} Als Starter für die Kettenbildung³⁷ ist eine so genannte mC₇N-Einheit **1-19** notwendig, welche aus einem sechsgliedrigen carbozyklischen Ring besteht und ein zusätzliches Kohlenstoffatom sowie ein Stickstoffatom in *meta*-Stellung aufweist (3-Amino-5-hydroxybenzoyl-Coenzym A).

Schema 8

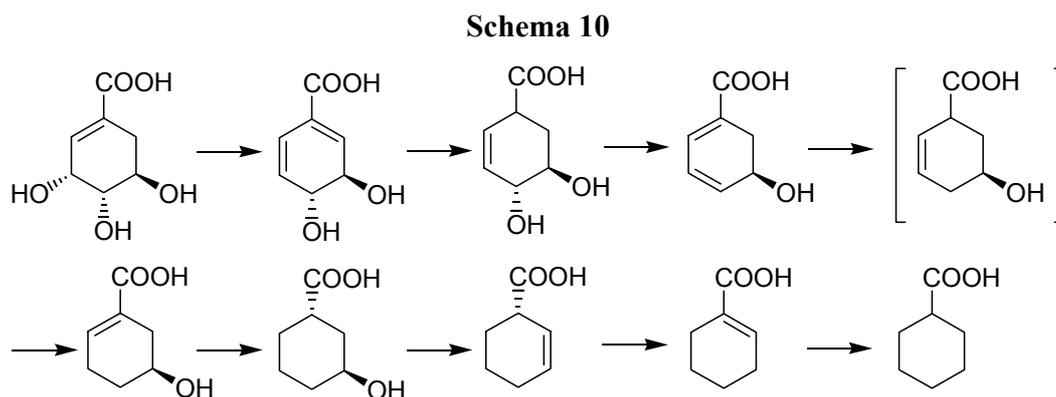


Durch intensive Tracer- und genetische Experimente konnten *Floss* und Mitarbeiter zeigen, dass diese Einheit über eine neu entdeckte Variante des Shikimisäure-Biosynthesewegs produziert wird.³⁸ Dabei wird nicht Shikimisäure **1-20** selbst oder der Vorläufer 3-Dehydrochinasäure in die *mC*₇N-Einheit inkorporiert, sondern es konnte 3-Amino-5-hydroxybenzoesäure (AHBA) **1-21** als unmittelbarer Vorläufer identifiziert werden. AHBA wiederum lässt sich auf 4-Amino-3,4-didesoxy-*D*-arabino-heptulosonsäure-7-phosphat (Amino-DAHP) zurückführen, ein Amino-Analogon des normalerweise im Shikimisäure-Biosyntheseweg vorkommenden DAHP.³⁹ Amino-DAHP wird durch Reaktion eines Imins aus Ammoniak (durch enzymatische Degradierung von Glutamin) und Erythrose-4-phosphat mit Phosphoenolpyruvat in der Zelle gebildet (*Schema 9*).^{35,40}

Schema 9

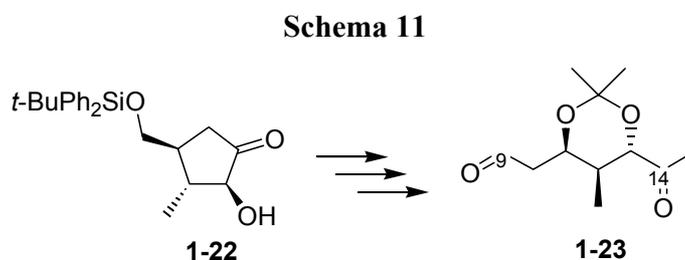


Die Synthese der Seitenkette des Hauptfermentationsproduktes Ansatrienin A₁ dagegen, eine Cyclohexancarbonsäure-Einheit, die über einen Alanin-Rest mit dem Aglycon verbunden ist, kann direkt vom Shikimisäure-Biosyntheseweg abgeleitet werden.⁴¹ Shikimisäure wird dazu durch eine Reihe von Dehydratisierungen und Reduktionen von Doppelbindungen in Cyclohexancarbonsäure überführt (*Schema 10*).



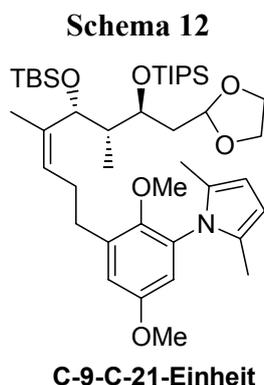
1.2.2 Bereits publizierte Synthesen bzw. Syntheserversuche anderer Arbeitsgruppen zu den Ansatrieninen

Bis zum Jahre 1996 war noch keine erfolgreiche Totalsynthese von Ansatrienin bekannt. Im Jahre 1990 wurde die Synthese eines Teilstücks (C-9 – C-14-Fragment), des Ketoaldehyds **1-23**, ausgehend von Lacton **1-22** zum Zwecke der Konfigurationsaufklärung der drei stereogenen Zentren an C-11, C-12 und C-13 von *Smith* und Mitarbeitern publiziert.^{19a} Es stellte sich aber bei dem Vergleich mit chemischen Abbauproduktion von Ansatrienin A heraus, dass das falsche Enantiomer synthetisiert worden war.

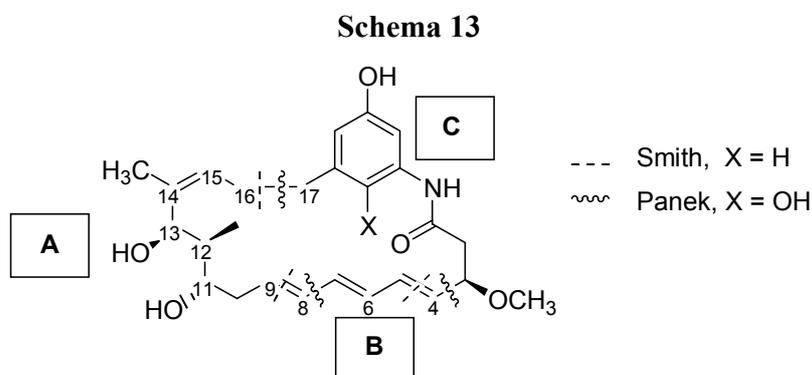


1. Einleitung

Einen weiteren Weg zur Darstellung der Trienomycine **1-14** gingen *Yadav* und Mitarbeiter,⁴² die das gleiche Fragment **1-23** in 17 Stufen synthetisieren konnten. Demgegenüber war die Arbeit der Gruppe um *Panek* im Jahre 1995 deutlich weiter fortgeschritten. Sie konnte als erste die Synthese der C-9 – C-21-N-Einheit vorweisen.⁴³

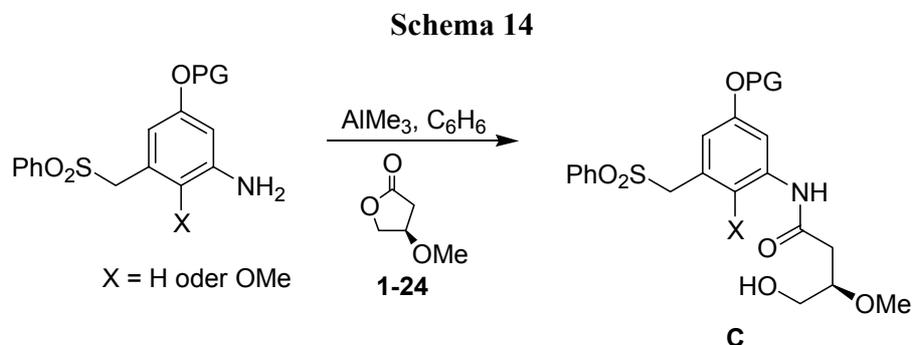


Der Sieger im Wettlauf um die erste Totalsynthese von Trienomycin A wurde allerdings *Smith*,⁴⁴ gefolgt von *Panek* im Jahre 1997 mit der Synthese von Ansatrienin A und im Jahre 1998 mit Trienomycin A⁴⁵.

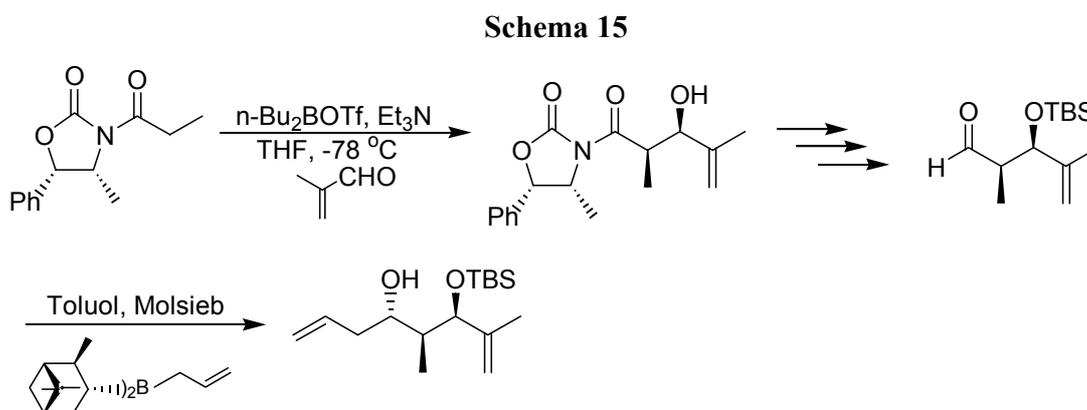


Auffallend bei der retrosynthetischen Analyse ist die Tatsache, dass beide Arbeitsgruppen nahezu identische Schnitte und somit Einzelbausteine sowie eine ähnliche Zyklisierungsstrategie für ihre Synthesen ausgewählt haben. Während *Smith* einen lediglich dreifach substituierten Aromaten benutzt, um zu den Trienomycinen **1-14** zu gelangen, verwendet *Panek* einen vierfach substituierten aromatischen Baustein, wie er in den Ansatrieninen A zu finden ist. Beide stellen

das Fragment **C** durch Öffnung eines aus (*R*)-Äpfelsäure darstellbaren Lactons **1-24** mit einem aromatischen Dimethylaluminiumamid dar (*Schema 14*).^{46,47}

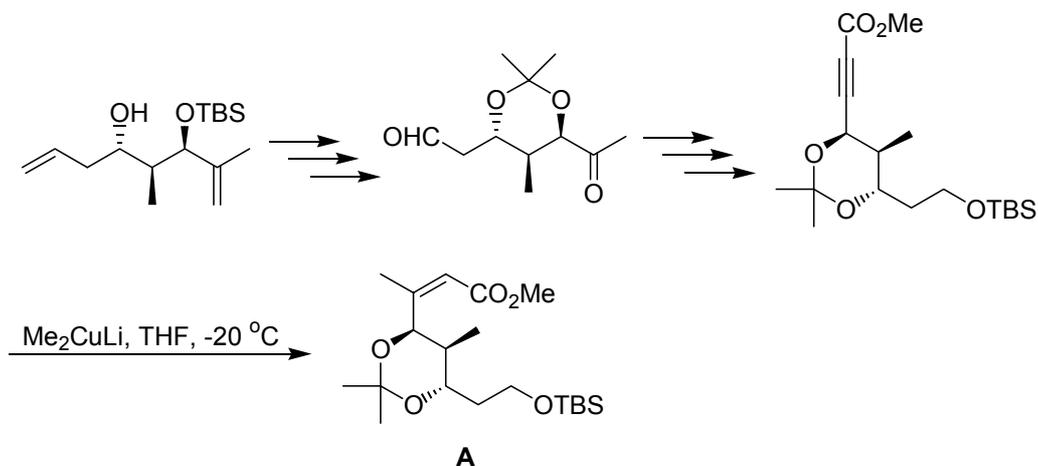


Zur Konstruktion von zwei der drei stereogenen Zentren von Fragment **A** benutzen *Smith* und Mitarbeiter bewährte asymmetrische Aldolchemie. Das dritte Zentrum wird durch Addition einer chiralen Allylborverbindung an den entsprechenden Aldehyd erhalten (*Schema 15*).



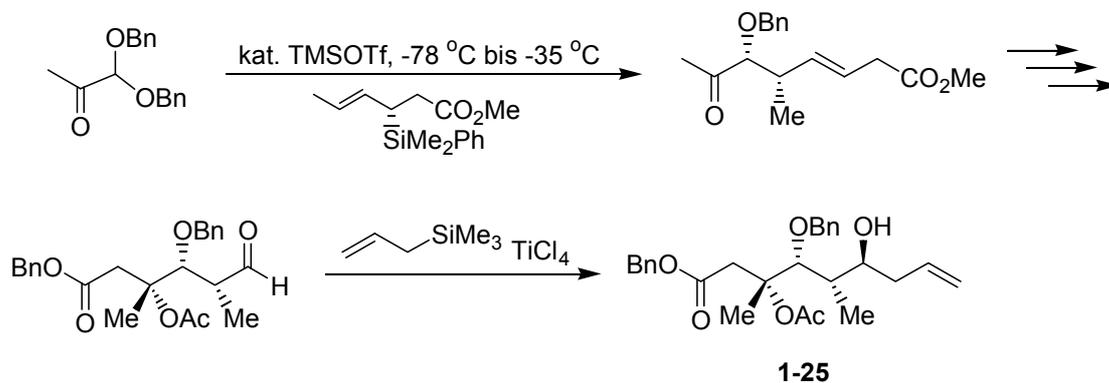
Für den Aufbau der *Z*-Doppelbindung zwischen C-14 und C-15 nutzt *Smith* die Kuprat-Chemie (*Schema 16*).

Schema 16



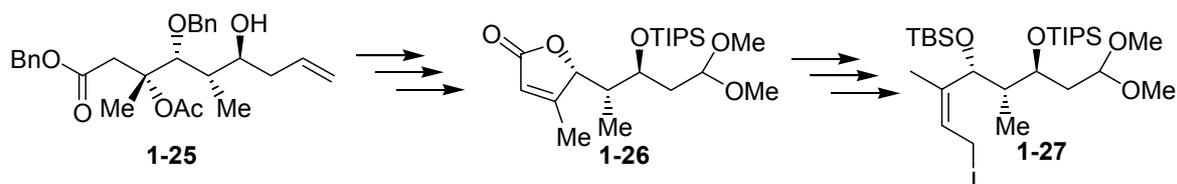
Panek kommt mit einer langen und sehr linearen Synthese durch Verwendung von chiralen Allylsilanen zu einem äquivalenten Baustein **1-27** (Schema 17 und 18).⁴⁸

Schema 17



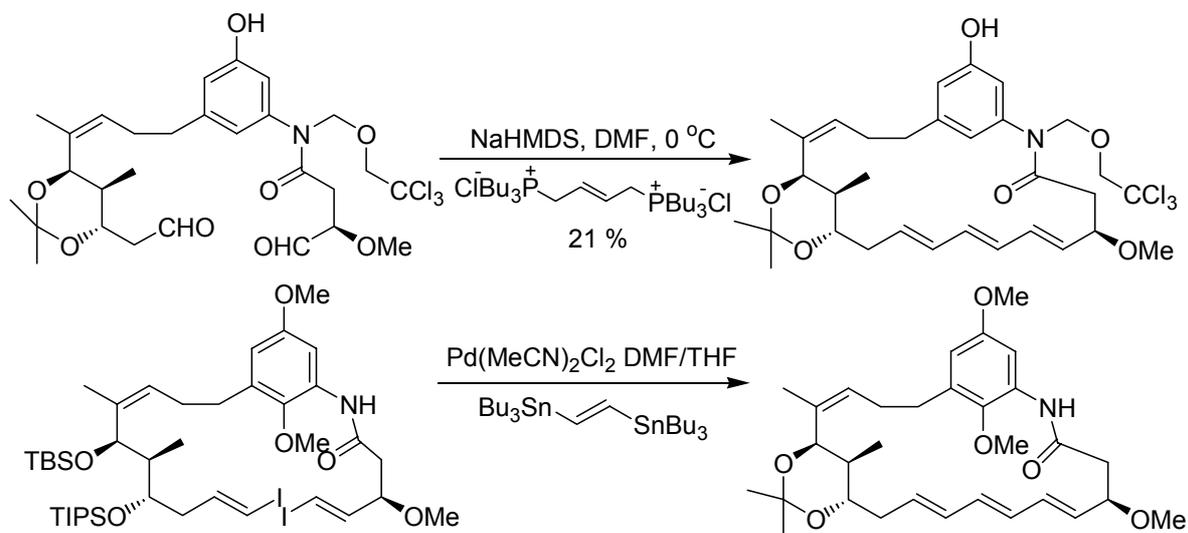
Nach einer Reihe von Umwandlungen erhält *Panek* aus dem Baustein **1-25** das Lacton **1-26**, das sich nach der Reduktion zum Alkohol in das Iodid **1-27** mit eingebauter *Z*-Doppelbindung überführen lässt.

Schema 18



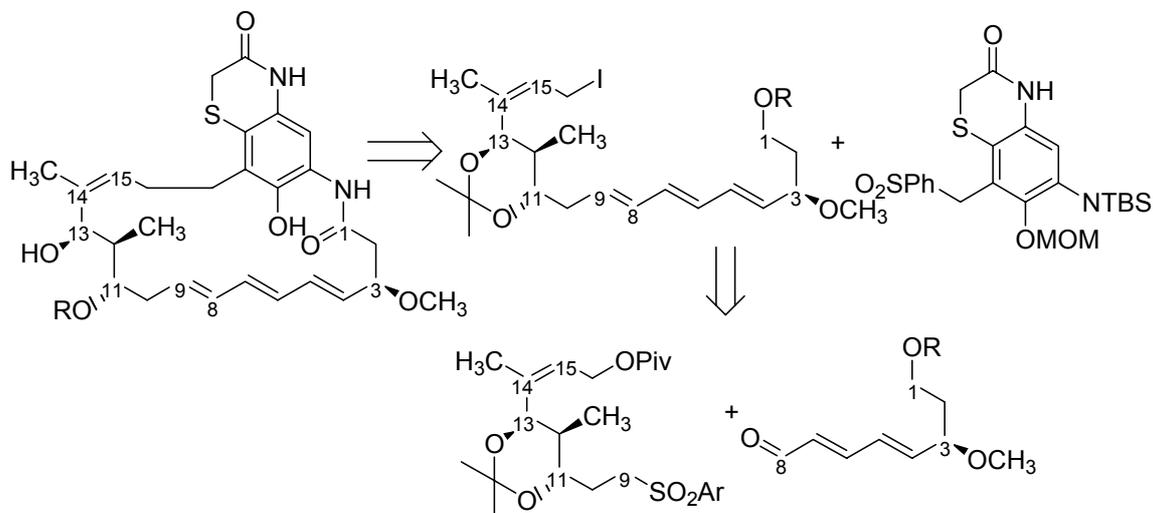
Die Alkylierung eines Sulfonylanions auf der Seite von C mit einem geeigneten Allylhalogenid führte bei beiden Synthesen zur Verknüpfung von A und C. *Smith* benutzte anschließend zum Ringschluss eine neuartige bis-Olefinierung mit einem bis-*Wittig*-Reagenz **B**,⁴⁹ während bei *Panek* eine Tandem-inter/intramolekulare *Stille*-Kupplung mit einem *bis*-Stannan zum Ziel führt.⁵⁰

Schema 19



Im Jahre 1999 veröffentlichte die Arbeitsgruppe von *A. B. Smith III* die erste Totalsynthese von Thiazinotrienomycin E,⁵¹ nachdem sie zuvor die Bestimmung der relativen und absoluten Konfiguration dieses Naturstoffes publizierten.⁵² Eine dieser Synthese ähnliche Strategie wurde auch in unserer Arbeitsgruppe verfolgt.⁵³

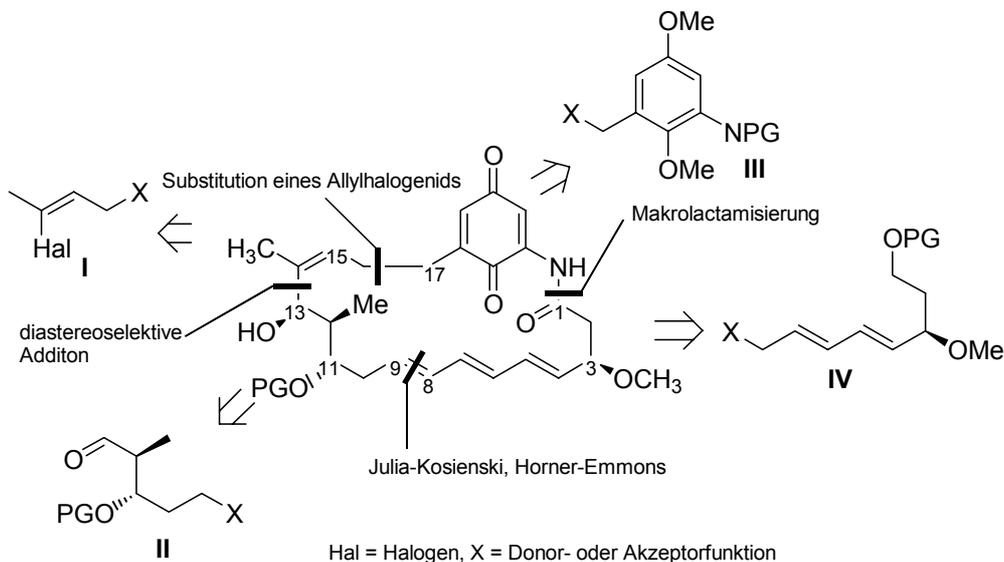
Schema 20



1.2.3 Beiträge unserer Arbeitsgruppe

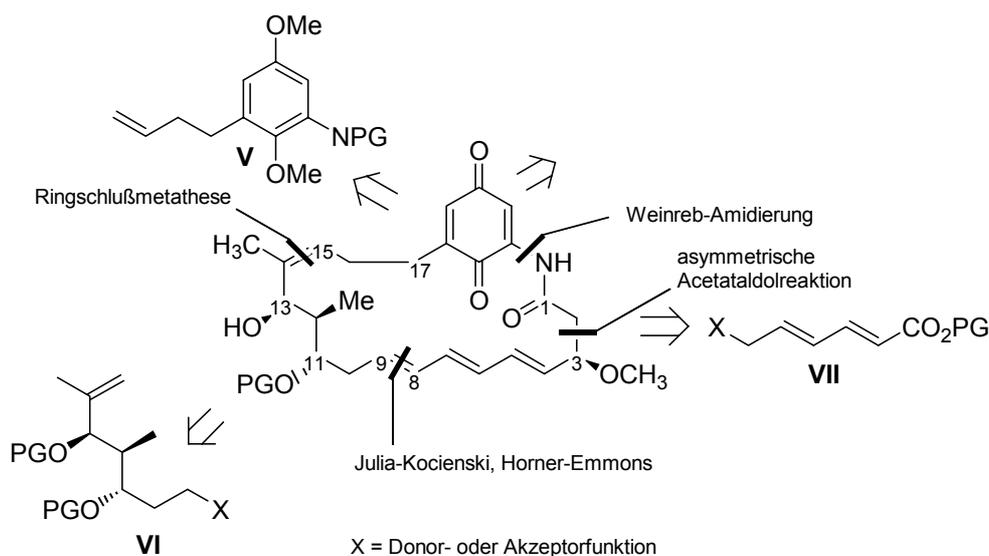
In der Dissertation von *K.-U. Schöning* wurden zwei alternative Retrosynthesen mit den zugehörigen Fragmentsynthesen erarbeitet. Bei der ersten Retrosynthese wird Ansatrienol in das C-14-C-16-Fragment **I** zerlegt, das die (*Z*)-Doppelbindung enthält und ein C-13-C-9-Fragment **II**, das zwei der drei Stereozentren der so genannten Stereotriade beinhaltet. Es wurde geplant, das stereogene Zentrum an C-13 mittels einer diastereoselektiven Addition einer Organometallspezies an einen α -chiralen Aldehyd zu generieren. Durch den Schnitt an der Amidbindung und der C-8-C-9-(*E*)-Doppelbindung wurden als nächste Fragmente der Aromat **III** und das Dien **IV** erhalten. Bei dem Aufbau der Doppelbindung zwischen C-8 und C-9 sollte eine *Horner-Emmons*-Reaktion⁵⁴ oder eine *Julia-Lythgoe*-Olefinierung⁵⁵ behilflich sein. Die am Ende der Synthese geplante Makrolactamisierung stellt eine große Zahl von Reagenzien zur Verfügung (*Schema 21*).⁵⁶

Schema 21

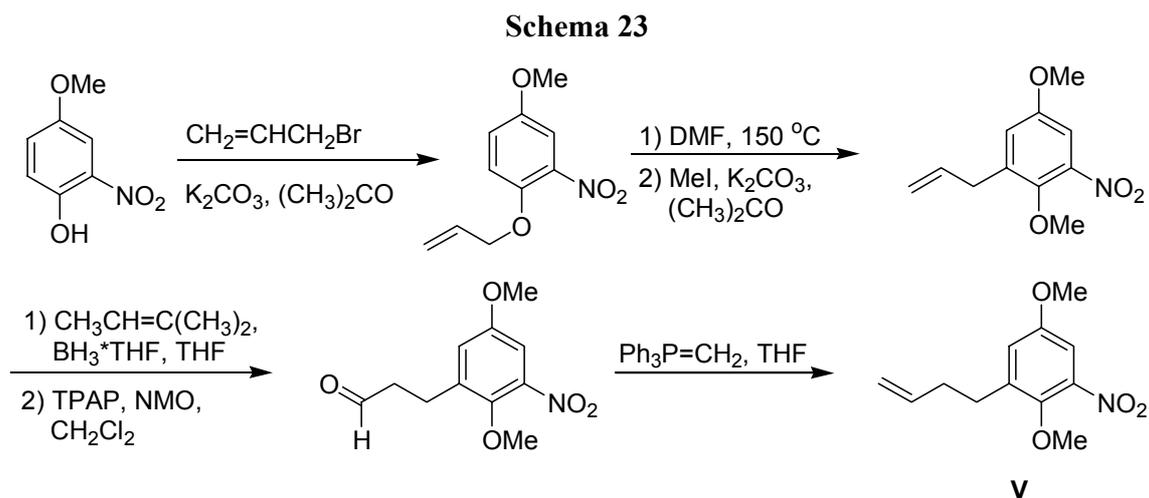


Die für die Synthese benötigten Äquivalente der Fragmente **I** und **IV** konnten in guten Ausbeuten zur Verfügung gestellt werden. Allerdings traten Probleme bei der Synthese des Aromaten **III** und der des chiralen Aldehyds **II** auf. Es ist auch nicht gelungen, die Bausteine zu knüpfen. Deswegen wurde von *R. Wittenberg* eine weitere Retrosynthese entwickelt, bei der eine Ringschlussmetathese zwischen C-14 und C-15 sowie eine *Horner-Emmons*-Olefinierung zwischen C-8 und C-9 die Schlüsselschritte darstellen (Schema 22).^{79b}

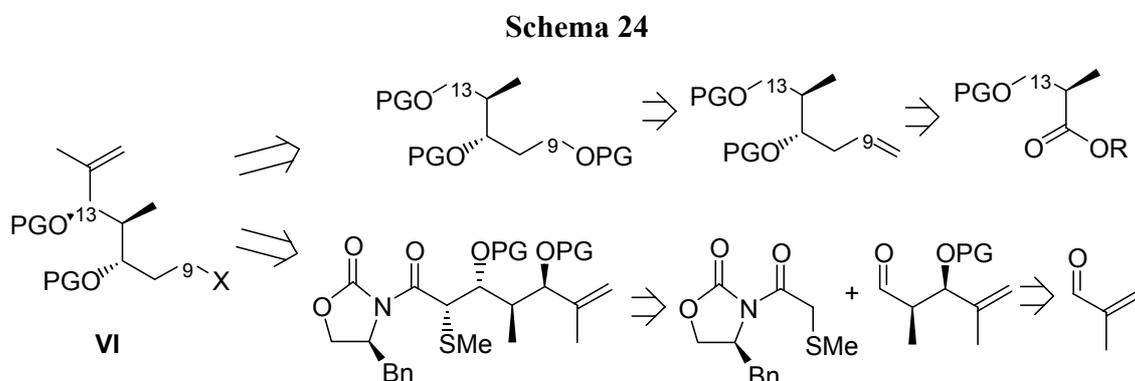
Schema 22



Die Synthesen zu den Fragmenten **V-VII** wurden entwickelt. Der Aromat **V** konnte in sechs Stufen mit 3 % Gesamtausbeute, ausgehend von 4-Methoxy-2-nitrophenol, hergestellt werden. Der Schlüsselschritt für den Einbau der Seitenkette ist eine *Claisen*-Umlagerung eines Allylphenylethers mit anschließender C₁-Kettenverlängerung durch eine Hydroborierungs-Oxidations-*Wittig*-Sequenz (*Schema 23*).⁵³

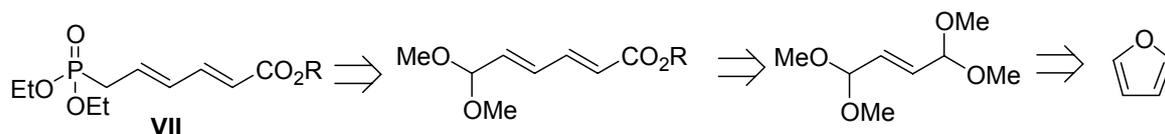


Die Stereotriade **VI** wurde auf zwei Wegen synthetisiert. Der erste nutzt eine diastereoselektive Addition eines Allylsilans an einen von β -Hydroxyisobuttersäure abgeleiteten Aldehyd zum Aufbau des Stereozentrums an C-11. Nach *Grignard*-Addition eines Vinyl-Bausteines an einen C-13-Aldehyd, nachfolgender Oxidation und Evans-Tishenko-Reduktion zum Aufbau der 1,3-*anti*-Diolstruktur⁵⁷ konnte Baustein **VI** erhalten werden. Der zweite Weg beruht auf der konsequenten Anwendung der *Evans*-Aldol-Chemie (*Schema 24*).⁵⁸



Die für die Synthese des Bausteins **VII** ausgewählte literaturbekannte Methode hat Furan als Ausgangspunkt. Oxidative Spaltung mit Brom in Methanol liefert das Succinaldehyd-bis-dimethylacetal, welches selektiv in den Monoaldehyd überführt wurde. Nachdem die Kette in einer *Horner-Emmons*-Reaktion um zwei Kohlenstoffatome verlängert wurde, konnte nach Manipulation der terminalen Acetalfunktion das zu **VII** korrespondierende Phosphonat dargestellt werden, welches in ersten Versuchen zur Kupplung mit **VI** eingesetzt wurde.

Schema 25



1.3 Ziel und Aufgabenstellung

Anhand der von *K.-U. Schöning* in seiner Dissertation entwickelten Retrosynthese und von *R. Wittenberg* in seiner Diplomarbeit und seiner Doktorarbeit durchgeführten Vorarbeiten sollte die Totalsynthese erfolgreich absolviert werden. Dafür wurden folgende Ziele angestrebt:

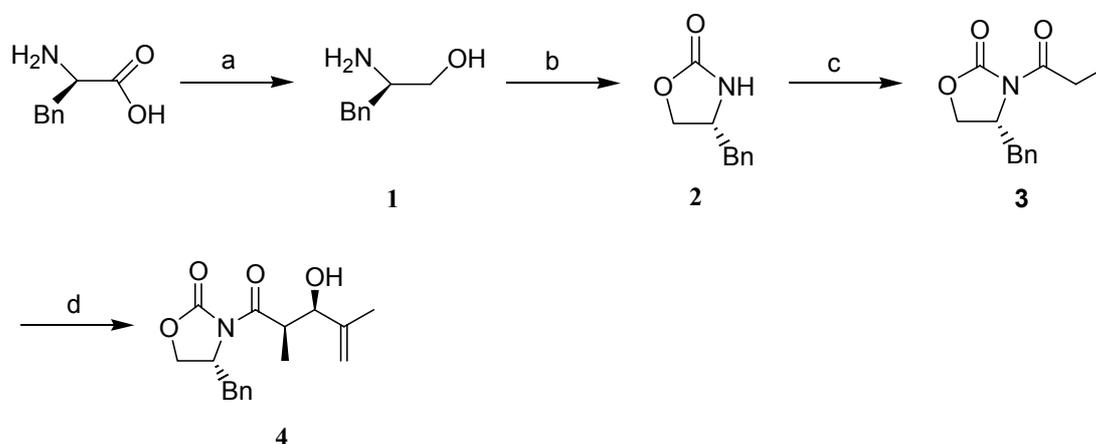
- die ausgewählte Synthesestrategie darf keine große Ähnlichkeit zu bereits publizierten Totalsynthesen aufweisen;
- die Synthese muss konvergent sein, um einen schnellen Zugang zu den Derivaten zu erlauben;
- die Synthese sollte den leichten Zugang zu im Aromatenbereich modifizierten Analoga erlauben.

2 Realisierung der ersten Retrosynthese (Siehe *Schema 22*)

2.1 Synthese der Stereotriade

Um die ersten zwei stereogenen Zentren des Zielmoleküls aufzubauen, sollte die *Evans*-Aldol-Chemie behilflich sein.⁵⁹ Als Ausgangsmaterial dafür diente das aus der Literatur bekannte chirale Auxiliär (*R*)-4-Benzyloxazolidinon **2**, das kommerziell erhältlich ist und auch ausgehend von (*R*)-Phenylalanin in guten Ausbeuten hergestellt werden kann (*Schema 26*).⁶⁰

Schema 26

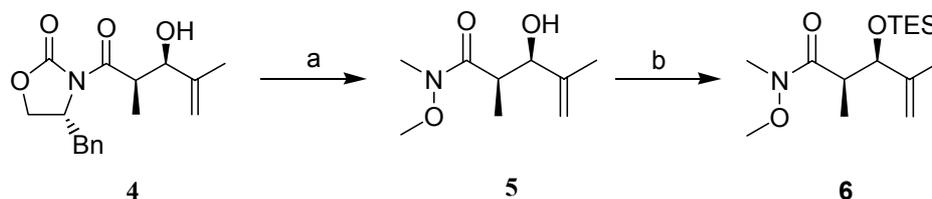


Reagenzien : a) LiBH_4 , Me_3SiCl , THF, 25 °C, 100 %; b) $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{CO}$, K_2CO_3 , 130 °C, 80 %; c) $n\text{-BuLi}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{COCl}$, THF, -78 °C, 94 %; d) $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$, Et_3N , Methacrolein, THF, -78 °C, 89 %.

(*R*)-Phenylalanin wurde mit Lithiumborhydrid reduziert und der so erhaltene Alkohol **1** mit Diethylcarbonat zu (*R*)-4-Benzyloxazolidinon **2** umgesetzt. Die Acylierung des (*R*)-4-Benzyloxazolidinons **2** mit Propionylchlorid lieferte das Oxazolidinon **3**, welches anschließend in einer Lewis-Säure-vermittelten Aldolreaktion zu Baustein **4** reagierte. Bei dem gebildeten und aus der Literatur bekanntem *syn*-Produkt **4** handelte es sich um eine diastereomerenreine Verbindung.⁶¹

Nach der Abspaltung des Auxiliars durch Umamidierung⁶² mit dem Aluminiumamid von *N*-Methoxy-*N*-methylamin zum *Weinreb*-amid **5** erfolgte die Silylierung der freien Hydroxygruppe mit Triethylsilylchlorid.

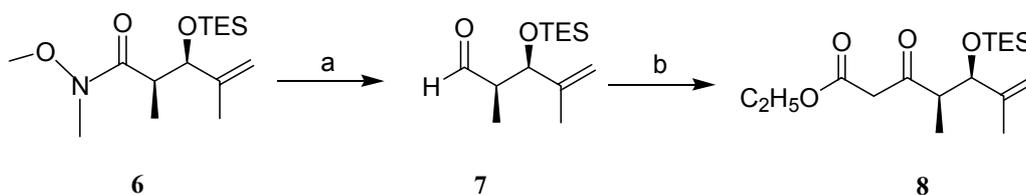
Schema 27



Reagenzien: a) $\text{CH}_3\text{ONHCH}_3 \cdot \text{HCl}$, Me_3Al in Heptan, 25°C ; b) Et_3SiCl , Imidazol, DMF, 0°C , 61 % über 2 Stufen.

Für den Aufbau des dritten stereogenen Zentrums sollte die Lewisäure-vermittelte Darstellung von β -Ketoestern aus Aldehyden und Diazoessigester⁶³ und deren weitere Umsetzung in 1,3-*anti*-selektiven Reduktionen⁶⁴ erfolgreich sein, eine Strategie, die sich bei vielen Totalsynthesen von Polyketiden bewährt hat. Dazu wurde das Weinrebamid **6** mit Diisobutylaluminiumhydrid selektiv zum Aldehyd **7** reduziert,⁶⁵ welcher dann mit Diazoessigester und Zinndichlorid in den korrespondierenden β -Ketoester **8** überführt wurde (*Schema 28*).

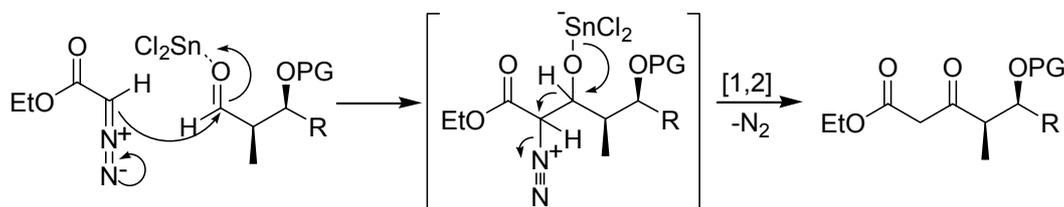
Schema 28



Reagenzien: a) Dibal-H, THF, -78°C ; b) $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$, SnCl_2 , CH_2Cl_2 , 25°C , 81 % über zwei Stufen.

Der mögliche Mechanismus dieser Semipinacol-Umlagerung wird auf folgende Weise dargestellt (*Schema 28.1*).¹⁷⁰

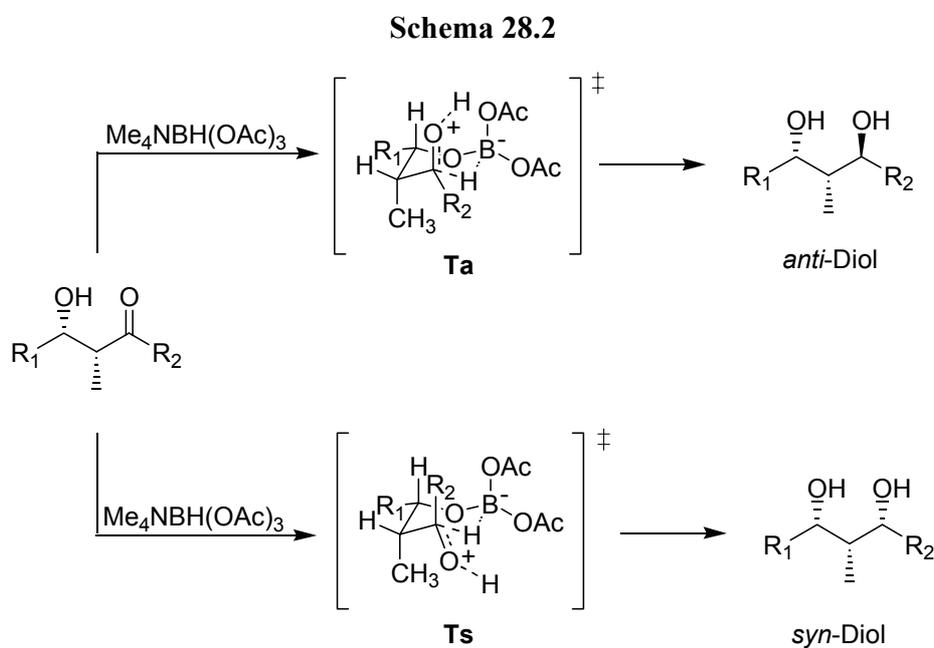
Schema 28.1



Zuerst erfolgte die Lewis-Säure vermittelte Addition des Diazoessigesters auf den Aldehyd mit nachfolgender [1,2]-Protonverschiebung bei gleichzeitiger Stickstoff-Eliminierung.

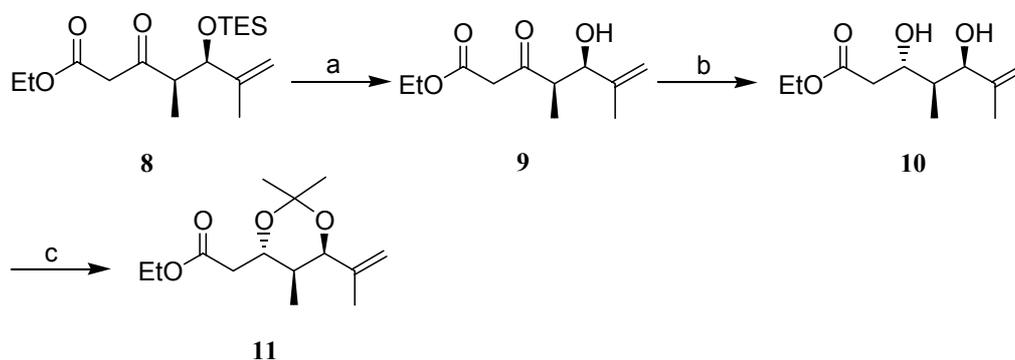
2. Realisierung der ersten Retrosynthese

Nach der Entschützung des Triethylsilylethers mit Essigsäure in einem Tetrahydrofuran-Wasser-Gemisch⁶⁶ erfolgte die *anti*-selektive Reduktion von Alkohol **9** mit Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid zum Diol **10** in guten Ausbeuten und mit guter Diastereoselektivität ($dr > 10:1$). In der Literatur werden für derartige Systeme sesselförmige diastereomere Übergangszustände **Ta** und **Ts** formuliert, die die Bedeutung der β -Hydroxy-Funktion für den diastereoselektiven Ausgang dieser Reduktion widerspiegeln (*Schema 28.2*). Die 1,3-diaxiale Wechselwirkung $R_2 \leftrightarrow OAc$ destabilisiert den Übergangszustand **Ts** stärker als die analoge 1,3-diaxiale Wechselwirkung $HO^+ \leftrightarrow OAc$ den Übergangszustand **Ta** destabilisiert, weshalb überwiegend das *anti*-Diol entsteht.^{64a}



Alternativ kann die Umsetzung auch mit Samariumdiodid durchgeführt werden,⁶⁷ was aber in diesem Fall nicht sehr erfolgreich war. Diol **10** wurde anschließend in der Reaktion mit 2,2-Dimethoxypropan in das Acetonid **11** überführt.

Schema 29



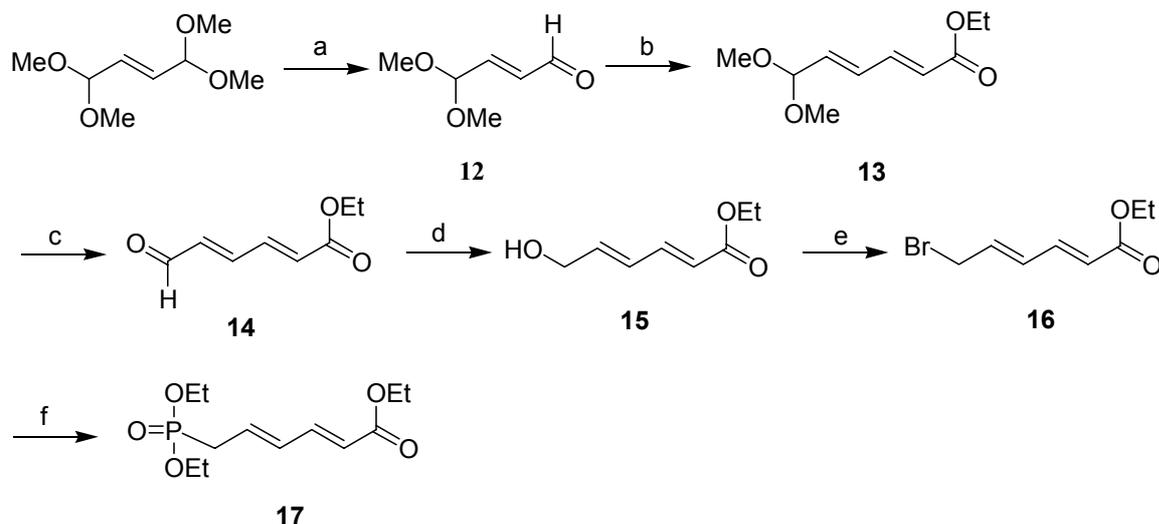
Reagenzien: a) CH_3COOH , H_2O , THF, $25\text{ }^\circ\text{C}$; b) $(\text{CH}_3)_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$, CH_3COOH , CH_3CN , $-40\text{ }^\circ\text{C}$; c) $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 73 % über 3 Stufen.

Es ist somit gelungen, den Ester **11** in guten Ausbeuten über acht Stufen, ausgehend von Oxazolidinon **3**, zu synthetisieren und für die weitere Synthese zur Verfügung zu stellen.

2.2 Synthese der Trieneinheit

Als Ausgangssubstanz der für die Totalsynthese erforderlichen Trieneinheit sollte Tetramethoxybuten dienen, welches kommerziell erhältlich ist und auch durch eine oxidative Spaltung von Furan mit Brom in Methanol leicht zugänglich ist.⁶⁸ Eine der beiden Acetalgruppen des hydrolyseempfindlichen Tetramethoxybutens konnte selektiv durch Erhitzen in Gegenwart von sechsprozentiger Phosphorsäure gespalten werden.⁶⁹ Der gebildete Aldehyd **12** wurde im Anschluß durch eine *Horner-Emmons*-Reaktion mit Triethylphosphonoacetat zum C-2-homologisierten Dien **13** umgesetzt. Die Spaltung des zweiten Acetals, Reduktion zum Alkohol **15** und Bromierung mit Phosphortribromid⁷⁰ bildeten die Grundlage für eine *Michaelis-Arbuzov*-Reaktion,⁷¹ die schließlich das Phosphonat **17** lieferte (*Schema 30*).

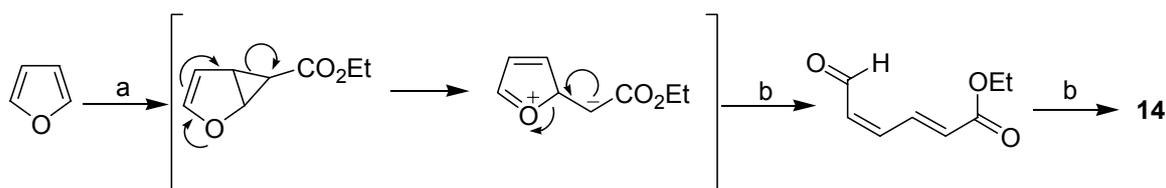
Schema 30



Reagenzien : a) 6 % H_3PO_4 , 100 °C, 1 Stunde; b) Triethylphosphonoacetat, NaH, THF, -10 °C, 37 % über zwei Stufen; c) HOAc, H_2O , NaOAc, 100 °C, 2.5 Stunden, 40 %; d) NaBH_4 , EtOH, 88 %; e) PBr_3 , Et_2O , 50 °C, 1 Stunde; f) $\text{P}(\text{OEt})_3$, 120 °C, 1 Stunde, 54 % über zwei Stufen.

Wie aus *Schema 30* ersichtlich, begleiten diesen Weg zu der Trieneinheit bestimmte Schwierigkeiten, die es nicht erlauben, das erwünschte Produkt in hohen Ausbeuten zu erhalten. Diese Schwierigkeiten werden durch einen kürzeren Weg zu dem Dien **17** umgangen. Dabei wird Furan mit Diazoessigester unter Rhodiumkatalyse umgesetzt,⁷² was direkt den Aldehyd **14** liefert, welcher analog zu den oben beschriebenen Verfahren umgesetzt werden kann.

Schema 31



Reagenzien: a) $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 25 °C; b) I_2 , CH_2Cl_2 über 2 Stufen 34 %.

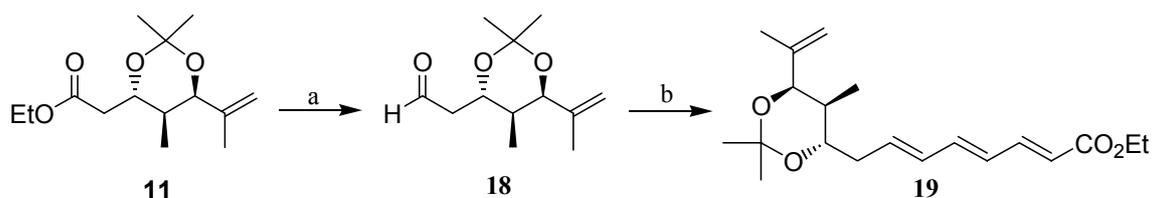
Auf diese Weise konnte der Baustein **17** in ausreichenden Mengen (etwa 35 g) für eine erfolgreiche Totalsynthese synthetisiert werden.

2.3 Kupplung der Fragmente

2.3.1 Kupplung der Stereotriade mit der Dieneinheit

Mit der Synthese der Stereotriade **11** und des Diens **17** war die Grundlage für das anstehende Zusammenknüpfen beider Bausteine gegeben, die analog zu *Moris* Totalsynthese von Roxaticin durchgeführt wurde.^{73a} Der aus dem Ester **11** durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid frisch hergestellte Aldehyd **18** wurde in einer *Horner-Emmons*-Reaktion mit durch Lithiumhexamethyldisilazid deprotoniertem Phosphonat **17** unter Lichtausschluß und bei tiefer Temperatur umgesetzt. Das Trien **19** ist auf diese Weise in guten Ausbeuten und mit guter Diastereoselektivität ($dr > 10:1$) zugänglich.

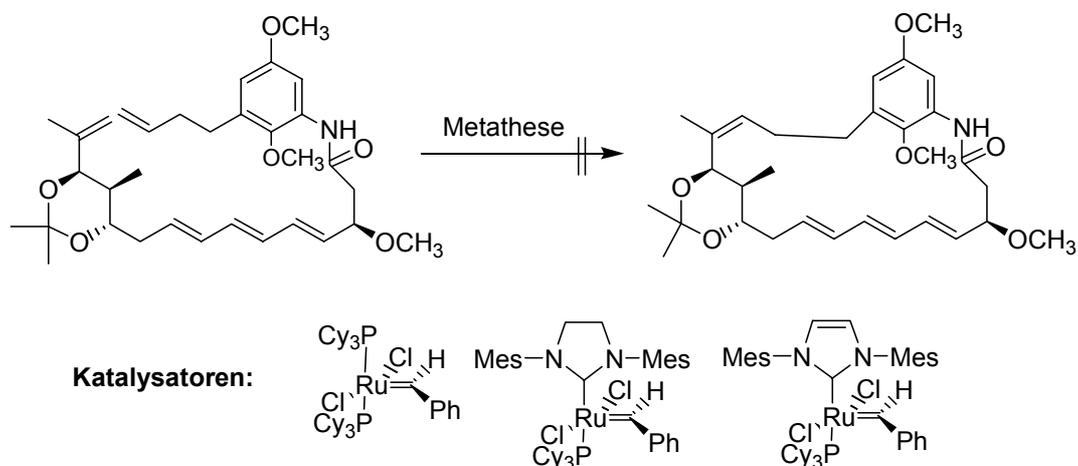
Schema 32



Reagenzien: a) Dibal-H, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; b) **17**, LiHMDS, THF, dann **18**, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 68 % über zwei Stufen.

Die parallel zu dieser Arbeit von *R. Wittenberg* durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass sich die Ringschlußmethatase als Schlüsselschritt der Synthese als ungeeignet erwies (*Schema 33*).^{79b}

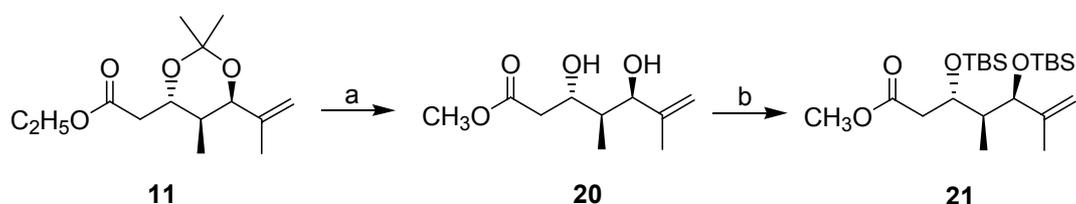
Schema 33



Ein Grund für die geringe Reaktivität scheint in der starren Konformation des in der Nähe zum Reaktionszentrum liegenden 1,3-Dioxans zu liegen. Deswegen wurde entschieden, die Schutzgruppe für das Diol **10** zu wechseln.

Das für die Freisetzung der beiden Hydroxygruppen verwendete Dowex-50 führte zum umgeesterten Diol **20**,^{73b} welches dann mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in Dimethylformamid zum Disilylether **21** umgewandelt wurde (Schema 34).

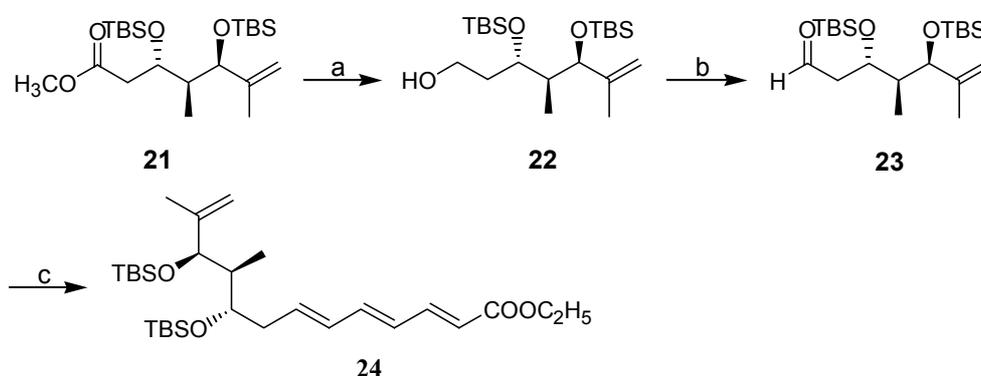
Schema 34



Reagenzien : a) Dowex-50, Methanol, RT, 48 Stunden; b) Imidazol, TBSCl, DMF, RT, 64 % über zwei Stufen.

Der Baustein **21** wurde anschließend den Umwandlungen unterworfen, die den beschriebenen für Ester **11** ähnlich sind (Schema 35). Allerdings ist es mißgelingen, den Ester **21** mit Diisobutylaluminiumhydrid selektiv zum Aldehyd zu reduzieren. Der auf diesem Weg erhaltene Alkohol **22** wurde durch Swern-Oxidation zum Aldehyd **23** umgewandelt,^{126a,74} welcher dann wie in der oben beschriebenen Horner-Emmons-Reaktion mit dem Phosphonat **17** umgesetzt wurde.

Schema 35



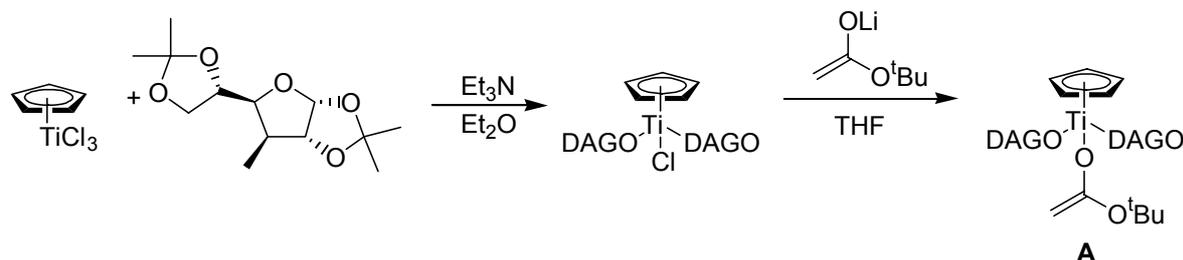
Reagenzien: a) Dibal-H, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, CH_2Cl_2 , 99 %; b) Oxalylehlorid, DMSO, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 1 Stunde, 85 %; c) HMDS, $n\text{-BuLi}$, **17**, dann **23**, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis RT, CH_2Cl_2 , 61 %.

Der Baustein **24** stellt die Ausgangsverbindung für die Verlängerung der Kette um zwei Kohlenstoffatome dar.

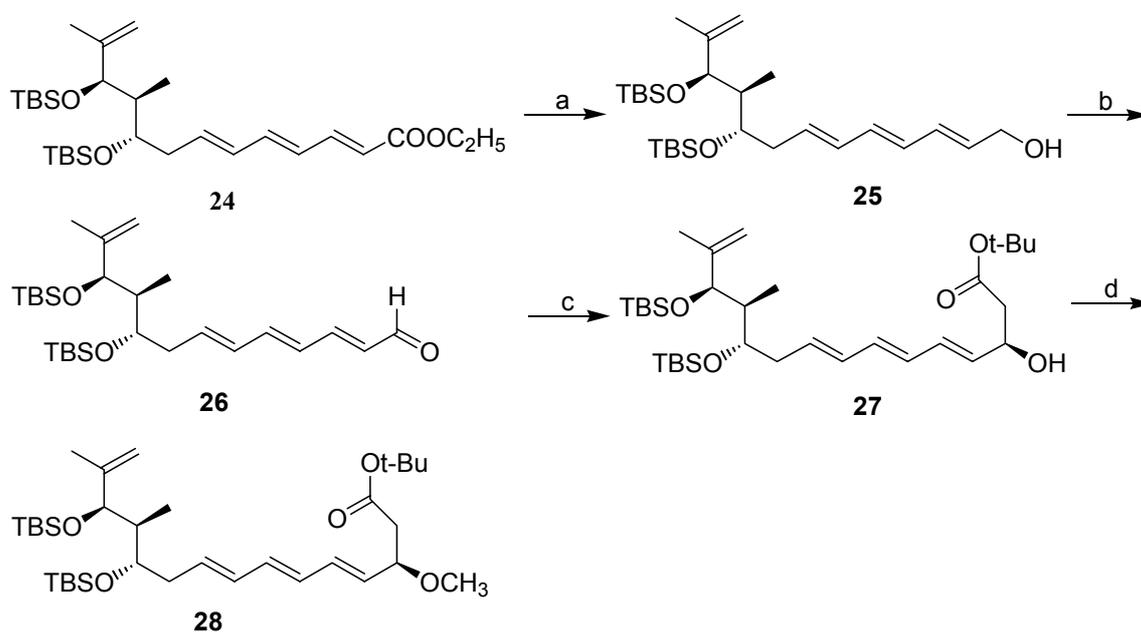
2.3.2 Anknüpfen des C-2-Bausteines

Für das Anknüpfen des C-2-Bausteines fiel die Wahl auf die Methode nach *Duthaler*,⁷⁵ die laut Literatur mit hervorragenden Diastereoselektivitäten verläuft und sich auch in der letzten Zeit bewährt hat.⁷⁶ Die *Duthaler*-Methode stellt ein Beispiel für eine Art der Acetat-Aldol-Reaktion dar. Der Komplex **A** wird *in situ* aus kommerziell erhältlichen Reagenzien hergestellt (*Schema 36*) und mit dem durch eine Reduktions-Oxidations-Sequenz aus dem Ester **24** zugänglichen Aldehyd **26** umgesetzt. Der bei der Reduktion mit *Diisobutylaluminiumhydrid* entstandene Allylalkohol **25** wurde mit Mangan(IV)oxid in einer Ausbeute von 72 % oxidiert (*Schema 37*).⁷⁷ Die Acetaldolreaktion lieferte in 94 % Ausbeute den gewünschten Alkohol **27**, der laut NMR-Spektroskopie diastereomerenrein vorlag. Dabei wurde die Zuordnung der Konfiguration des neu generierten Stereozentrums an C-3 über die bekannte Präferenz der *Duthaler*-Aldolreaktion vorgenommen.

Schema 36



Schema 37



Reagenzien: a) Dibal-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 96 %; b) MnO₂, CH₂Cl₂, RT, 72 %; c) **A**, dann **26**, Et₂O, -78 °C, 94 %; d) MeI, Ag₂O, CH₂Cl₂, 72 %.

Die durch die Aldol-Reaktion generierte freie Hydroxygruppe wurde anschließend mit Silber(I)oxid und Methyljodid unter basenfreien Bedingungen methyliert,⁷⁸ der damit erzeugte Baustein **28** ist der direkte Vorläufer zum Zusammenführen des gesamten Moleküls.

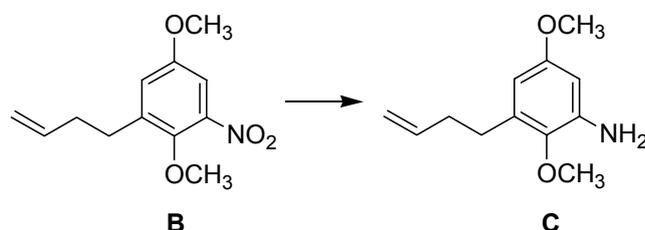
2.3.3 Anknüpfen des Aromates

Das Anknüpfen des Bausteines **28** mit dem *in situ* aus dem Aromat **B**^{79a} erzeugtem Amin **C** sollte durch direkte Amidbildung zwischen dem Ester und dem Amin verlaufen. Um die unzureichende Nukleophilie desamins zu erhöhen, wird Trimethylaluminium zugegeben, das

2. Realisierung der ersten Retrosynthese

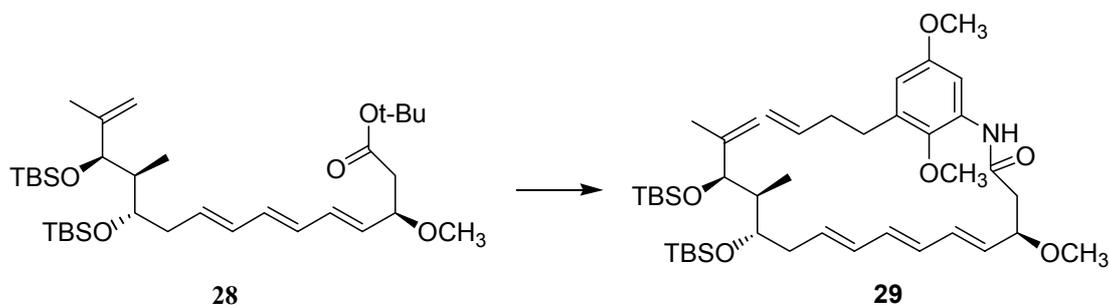
mit dem Amin ein Dimethylaluminiumamid bildet.⁸⁰ Ähnliche Vorgehensweisen in Totalsynthesen wurden von *Smith* und *Panek* an anderer Stelle angewendet.^{19a,45a}

Schema 38



Reagenzien: $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOAc, 70 °C, 2 Stunden.

Schema 39



Reagenzien: **C**, AlMe_3 , dann **28**, C_6H_6 , 25 °C, 56 %.

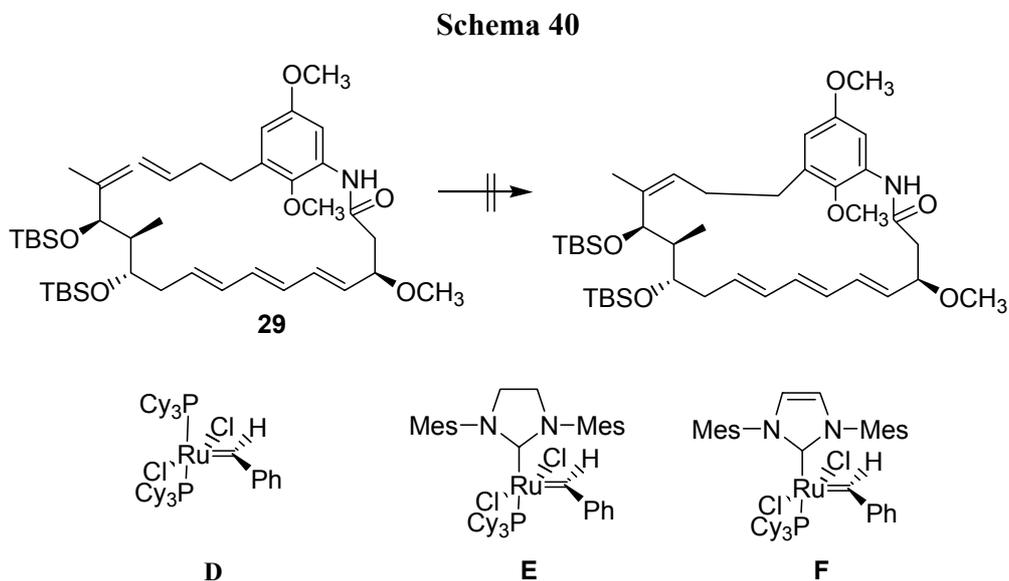
Trotz eines Überschusses an Aromat verlief die Reaktion nicht vollständig. Das gewünschte Amid **29** wurde in 53 % Ausbeute gewonnen. Es ist gelungen, sowohl das Amin **C** als auch den Ester **28** zu reisolieren. Ein Grund dafür könnte in der sterischen Hinderung des *tert*-Butylesters bei einem nukleophilen Angriff liegen.

2.4 Versuche zu der Ringschlussmetathese

Der Baustein **29** eignet sich nun für die geplante Ringschlußmetathese. Die Metathese hat sich in der letzten Zeit bei vielen Totalsynthesen von Naturstoffen für den Aufbau von Makrocyclen bewährt,⁸¹ für ihre Durchführung stehen verschiedene Katalysatoren zur Verfügung.⁸² Alle Versuche, einen Ringschluss in dem Substrat **29** zu erreichen, blieben erfolglos. Auch mit den *Grubbs*-Katalysatoren der zweiten Generation **F** oder **E**, die sogar zum Aufbau vierfach

2. Realisierung der ersten Retrosynthese

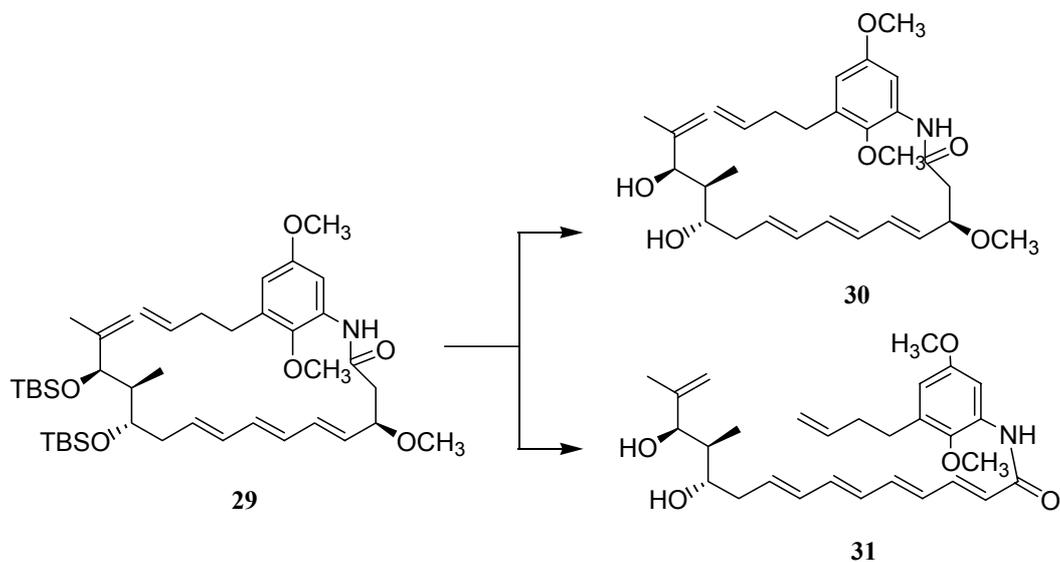
substituierter Doppelbindungen geeignet sind, konnte kein Ringschlussprodukt erhalten werden (Schema 40).



Reagenzien: **D**, **E** oder **F**, CH₂Cl₂ oder Benzol, 45 oder 80 °C.

Es ist zu bemerken, dass das Substrat **29** nicht reisoliert werden konnte. Dünnschichtchromatographisch war die Zersetzung des Amids **29** zu beobachten. Es ist bekannt,⁸⁴ dass Allylalkohole erfolgreich in der Metathese eingesetzt werden können. Deshalb wurde versucht, die in unmittelbarer Nähe zu dem Reaktionszentrum liegende Schutzgruppen zu entfernen, und so die Ringschlussmetathese mit dem Diol **30** durchzuführen. Leider gelang es nicht, passende Reaktionsbedingungen für die quantitative Entfernung beider *tert*-Butyldimethylsilylgruppen zu finden. Während unter neutralen Bedingungen keine Reaktion beobachten werden konnte, erfolgte schon unter schwach sauren oder basischen Bedingungen die partielle Eliminierung von Methanol aus dem Amid **29**, und damit die Bildung des thermodynamisch günstigen Tetraens **31** (siehe *Tabelle 1*).

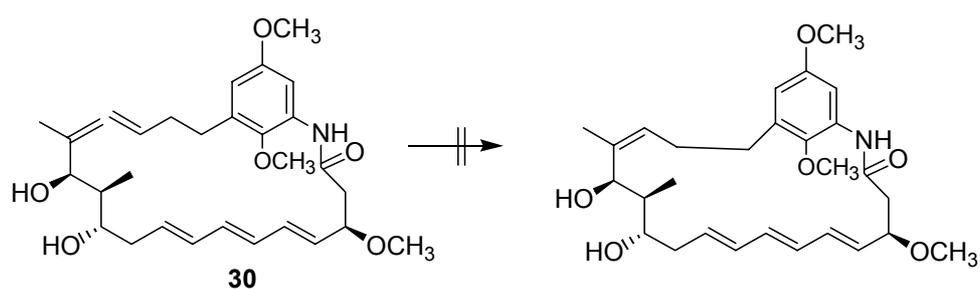
Schema 41



Reagenzien: siehe *Tabelle 1*

Die besten Ergebnisse bei der Hydrolyse des doppelt geschützten Diols **29** wurden in Methanol mit katalytischen Mengen von Pyridiniumtosylat erreicht,^{85a} was das gewünschte Diol **30** in einer Ausbeute von 35 % lieferte. Dabei konnten 27 % vom Edukt **29** reisoliert werden. Die Umsetzung des Diols **30** in der Ringschlussmetathese führte lediglich zur Zerstörung des Substrates.

Schema 42



Reagenzien: **D**, **E** oder **F**, CH₂Cl₂ oder C₆H₆, 45 oder 80 °C.

2. Realisierung der ersten Retrosynthese

Tabelle 1

N	Reagenz	Lösungsmittel	Andere Bedingungen	Ergebnis
1	Tetrabutylammoniumtriphenyldifluorosilicat ¹⁴⁷	Acetonitril	RT	Keine Reaktion
2	HF 48 % ¹¹⁹	Acetonitril	RT	Zerstörung
3	HF 48 % , Pyridin bis PH = 7	Acetonitril	RT	Keine Reaktion
4	Tetrabutylammoniumfluorid	Methanol	RT	Keine Reaktion
5	Tetrabutylammoniumfluorid	Methanol	50 °C	Demethoxylierung
6	Tetrabutylammoniumfluorid	THF	50 °C	Demethoxylierung
7	Tetrabutylammoniumfluorid, AcOH	THF	RT	Keine Reaktion
8	Tetrabutylammoniumfluorid, AcOH	THF	50 °C	Keine Reaktion
9	HF-Pyr, Pyr ^{85b}	THF	RT	Keine Reaktion
10	HF-Pyr, Polymergebunder	Methanol	RT	Keine Reaktion
11	HF-Pyr, Polymergebunder	Methanol	50 °C	Gemisch 30 und 31
12	HF-Pyr, Polymergebunder	Acetonitril	RT	Demethoxylierung
13	HF-Pyr, Polymergebunder, Pyridin bis PH=7	Acetonitril	RT	Keine Reaktion
14	HF-Pyr, Polymergebunder, Pyridin bis PH=7	Acetonitril	50 °C	Keine Reaktion
15	HF-Pyr, Polymergebunder	Acetonitril, Methanol	RT	Gemisch 30 und 31
16	AcOH:THF:Wasser = 3:1:1 ⁶⁶		RT	Keine Reaktion
17	Pyridiniumtosylat ⁸⁵	Methanol	RT	Gemisch 30 und 31

Ein Grund für den Misserfolg mag eine desaktivierende Komplexierung des Katalysators mit einem der zu dem Reaktionszentrum benachbarten Sauerstoffatome in den Substraten **29** bzw. **30** sein. Die Komplexierung von Ruthenium mit in der Nähe liegenden Sauerstoffatomen führt zur Stabilisierung des Katalysators, wie es von *Hoveyda* und *Blechert* festgestellt wurde.⁸⁶

2.5 Zwischenbilanz zu den bisherigen Syntheserversuchen und Ausblick

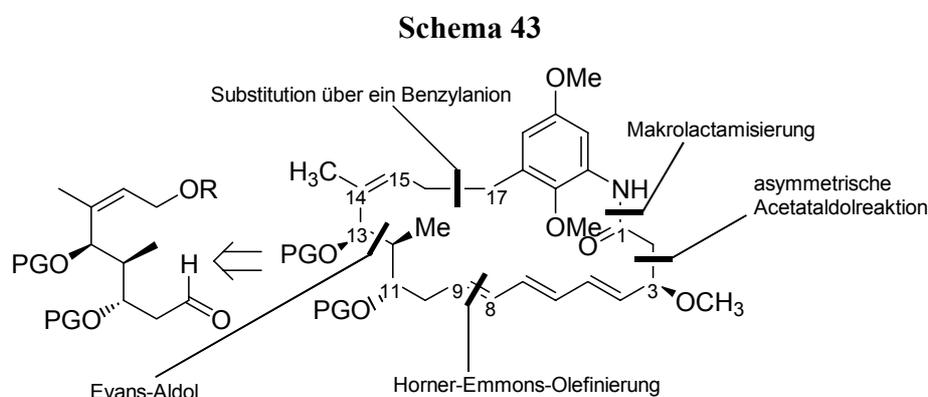
Basierend auf der in der Dissertation von *K.-U. Schöning* ausgearbeiteten Retrosynthese und in der Diplomarbeit und Doktorarbeit von *R. Wittenberg*^{79a,b} durchgeführten Weiterführung des

2. Realisierung der ersten Retrosynthese

Synthesekonzepts wurden die für die Totalsynthese erforderlichen Bausteine in ausreichenden Mengen synthetisiert und erfolgreich zusammengeknüpft. Allerdings gelang trotz zahlreicher Versuche die als Schlüsselschritt der Synthese geplante Ringschlussmetathese nicht. Unter diesen Umständen schien ein erfolgreiches Abschließen der Synthese auf diesem Wege unerreichbar.

Für ein erfolgreiches Beenden der Totalsynthese war damit die Abänderung der Synthesestrategie unverzichtbar. Auch die geänderte Strategie muss bestimmten Kriterien entsprechen. Sie soll die geringsten Abweichungen von dem schon beschrittenen Weg aufweisen, nach wie vor einen schnellen Zugang zu den Analoga liefern, und den Aromaten zu einem möglichst späten Zeitpunkt in das Molekül einführen.

Um diese Aufgaben zu erfüllen, musste die (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung zwischen den Atomen C-14 und C-15 des Zielmoleküls in einem früheren Schritt mittels Metathese oder auf einem anderen Wege in das Molekül inkorporiert und die Synthese des Aromaten auf eine für die vorgesehene Kupplung geeignete Weise modifiziert werden. Die Lösung der gestellten Aufgaben wird in dem nächsten Abschnitt diskutiert und ist nach dem auf der *Schema 43* abgebildeten Retrosynthese zu verwirklichen.



3 Realisierung der zweiten Retrosynthese

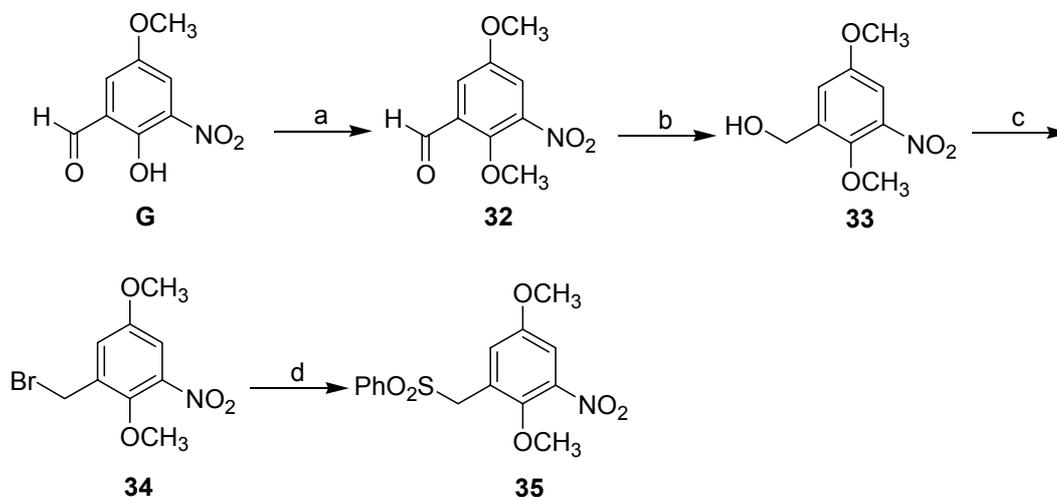
Bei dem zweiten Weg zu dem Zielmolekül gilt es vier Bausteine zu synthetisieren (*Schema 43*). Dann ist die Stereotriade mit inkorporierter *Z*-Doppelbindung mittels Horner-Emmons-Reaktion mit dem Phosphonat **17** zu knüpfen. Die C-2-Einheit ist es nach wie vor durch die *Duthaler*-Reaktion einzuführen. Nach dem Knüpfen des auf eine geeignete Weise modifizierten Aromaten ist die als Makroringschluss geplante Makrolactamisierung durchzuführen.

3.1 Synthese des Aromaten

Die Verknüpfung des Aromaten mit der *ansa*-Kette am Ende der Synthese ist durch Alkylierung eines sulfonierten Aromaten mit einem Alkyljodid realisierbar.⁸⁷

Als Vorläufer für den sulfonierten Aromaten wurde der Aldehyd **G** gewählt, der in zwei Schritten aus kommerziell erhältlichen 4-Methoxyphenol zugänglich ist und bereits früher in unserer Arbeitsgruppe synthetisiert wurde (*Schema 44*).⁵³ Nach der Methylierung der freien Hydroxygruppe mit Silber(I)oxid und Methyljodid wurde der so erhaltene Aldehyd **32** mit Natriumborhydrid in Methanol zum Alkohol **33** reduziert, welcher in einer Reaktion mit Tetrabromkohlenstoff und Triphenylphosphan in das Bromid **34** umgewandelt wird.⁸⁸ Nach der nukleophilen Substitution von Bromid mit Natrium-Benzolsulfonat in Dimethylformamid wurde das gewünschte Sulfon **35** erhalten.

Schema 44



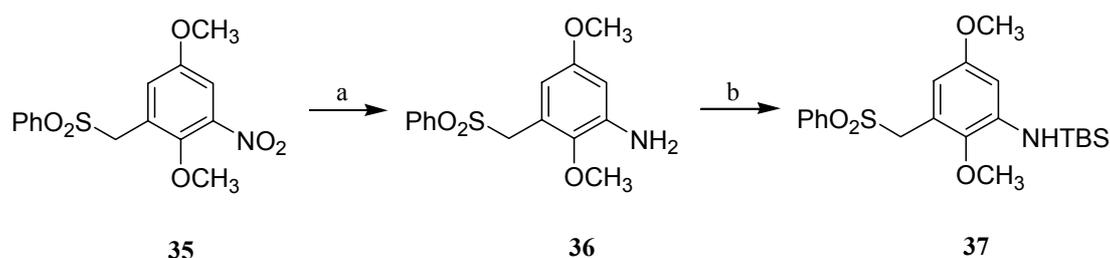
3. Realisierung der zweiten Retrosynthese

Reagenzien: a) CH_3I , Ag_2O , CH_2Cl_2 , $40\text{ }^\circ\text{C}$, 73 %; b) NaBH_4 , CH_3OH , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 92 %; c) PPh_3 , CBr_4 , THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$, dann RT, 86 %; d) PhSO_2Na , DMF , $50\text{ }^\circ\text{C}$, 85 %.

Die nächste Aufgabe im Rahmen der verfolgten Synthesestrategie bestand in der Suche einer geeigneten Schutzgruppe für die Aminofunktion im Aromaten, die am Ende der Synthese einfach entfernt werden kann. Bei der Auswahl muss berücksichtigt werden, dass in dem Molekül das empfindliche System aus konjugierten Doppelbindungen mit der benachbarten Methoxygruppe vorhanden ist, das sich stabilisiert, indem die Methoxygruppe schon unter schwach sauren oder schwach basischen Bedingungen abgespalten wird. Dabei entsteht das thermodynamisch stabilere System aus fünf konjugierten Doppelbindungen, eine Reaktion, die schon bei der Desilylierung des Disilylethers **29** beobachtet wurde (*Abschnitt 2.4*). Unter diesen Umständen schien die *tert*-Butyldimethylsilylgruppe geeignet, die sich unter sehr milden sauren Bedingungen entfernen lässt.

Das Sulfon **35** wurde katalytisch durch Palladium auf Aktiv-Kohle mit Wasserstoff reduziert und das so entstandene instabile Amin **36** mit *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat in einer Gesamtausbeuten von 99 % über zwei Stufen geschützt. Das Amin **37** ist ein farbloser luftstabiler Feststoff, der sich problemlos aufbewahren lässt (*Schema 45*).

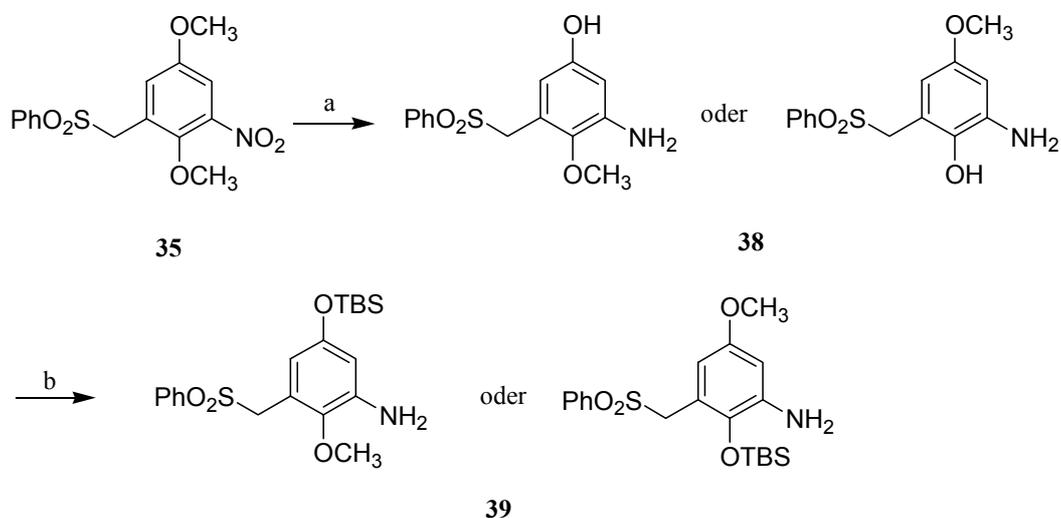
Schema 45



Reagenzien: a) Pd/C/H_2 , CH_3OH , RT; b) NEt_3 , TBSTf , DMF , RT, 99 % über 2 Stufen.

Zur Reduktion von **35** ist noch zu bemerken, dass sie mit Zinn(II)chlorid dihydrat in Essigester nicht erfolgreich war,⁸⁹ sondern eine Demethylierung des Aromaten beobachtet wurde. Es gelang, das Amin **39** zu isolieren, dessen Bildung mit der vorherigen Entschützung von **36** über **38** erklärt werden kann (*Schema 46*).

Schema 46

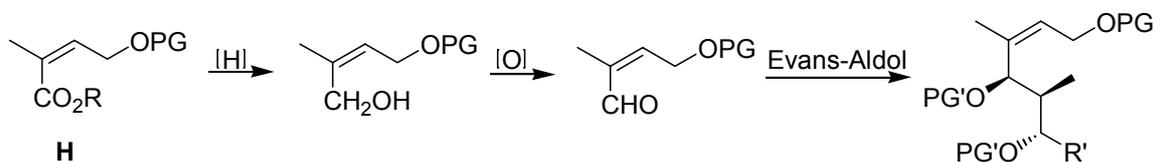


Reagenzien: a) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOAc , 80°C ; b) NEt_3 , TBSTf , DMF , RT

3.2 Aufbau der (Z)-konfigurierten Doppelbindung zwischen den Atomen C14-C15

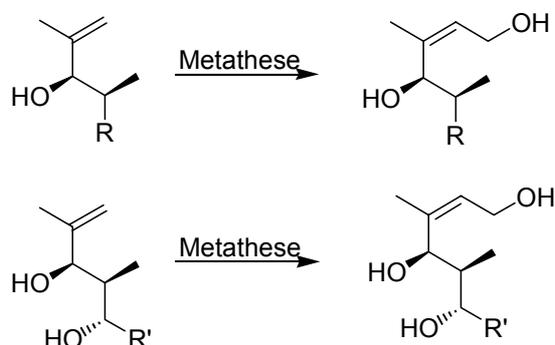
Für den Aufbau der (Z)-konfigurierten Doppelbindung standen mehrere Methoden zur Verfügung. Einer der möglichen Wege wäre die Herstellung des (Z)-konfigurierten ungesättigten Esters **H**, der dann in der schon bekannten *Evans*-Aldol-Reaktion umgesetzt werden könnte. Auch dafür gibt es mehrere Alternativen, die unten diskutiert werden.

Schema 47



Eine zweite Möglichkeit zum Aufbau der (Z)-Doppelbindung greift auf eine Metathesereaktion mit einem Substrat zurück, in welchem zwei oder mehrere Stereozentren schon vorhanden sind (*Schema 48*). Auch dafür gibt es verschiedene Zugänge, die in den nächsten Abschnitten geschildert werden.

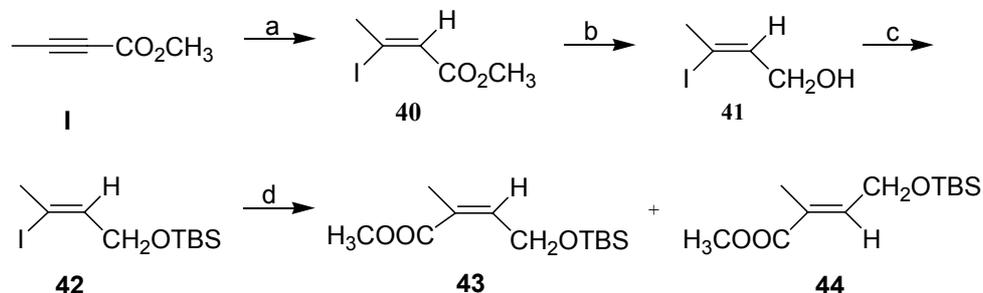
Schema 48



3.2.1 Synthese von (*Z*)-konfigurierten Ester **H** und die Folgechemie

Einer der kürzesten Wege, den gewünschten Ester zu gewinnen, startet mit dem kommerziell erhältlichen Acetylen **I**.⁹⁰ Die elektrophile Addition der *in situ* aus Natriumiodid und Eisessig erzeugten Iodwasserstoffsäure an die ungesättigte Dreifachbindung von Acetylen **I** liefert den (*Z*)-konfigurierten Ester **40**, welcher mit *Diisobutylaluminiumhydrid* zum Alkohol **41** reduziert wurde (Schema 49). Nach dem Schutz der Hydroxygruppe mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid wurde in einer Gesamtausbeute von 98 % der Silylether **42** erhalten. Alle Versuche, durch elektrophile Substitution an Chlorameisensäuremethylester mit einem aus dem Iodid **40** mit *tert*-Butyllithium erzeugten Anion zum gewünschten Ester **43** zu gelangen, waren erfolglos. Es konnten nur Spuren eines untrennbaren Gemisches der (*Z*)- und (*E*)-Diastereomeren **43** und **44** isoliert werden.

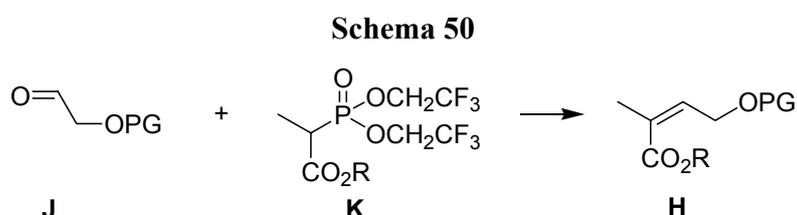
Schema 49



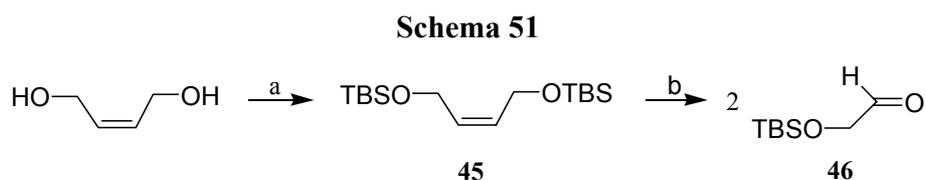
Reagenzien : a) Eisessig , NaI, 99 %; b) Dibal-H, CH₂Cl₂, -60 °C; c) Imidazol, TBSCl, Molsieb 4 Å, DMFA, 99 % über 2 Stufen; d) ClCO₂CH₃, *tert*-BuLi, Et₂O, -78 °C, 4 %.

3. Realisierung der zweiten Retrosynthese

Eine der Standardmethoden zur Synthese α,β -ungesättigter Ester mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindungen ist die *Still-Gennari*-Variante der *Horner-Emmons*-Reaktion.⁹¹ Mit ihrer Hilfe sollte es möglich sein, einen Aldehyd wie **J** in den gewünschten α,β -ungesättigten Ester **H** umzuwandeln (*Schema 50*).

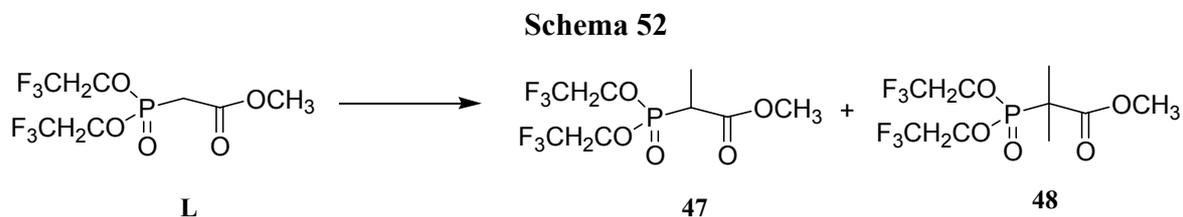


Der benötigte Aldehyd **46** ist aus But-2-en-1,4-diol durch die Ozonolyse seines disilylierten Aduktes **45** zugänglich (*Schema 51*).⁹²



Reagenzien: a) Imidazol, TBSCl, CH_2Cl_2 , RT, 99 %; b) O_3 , PPh_3 , -78°C , CH_2Cl_2 , 79 %.

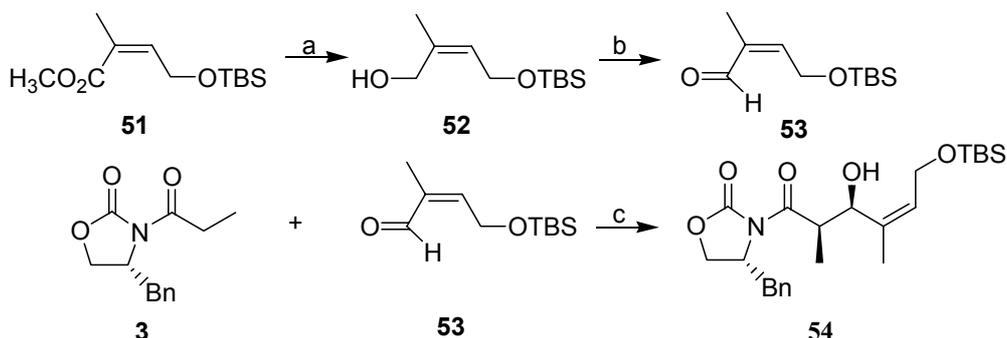
Der schnellste Weg zum gewünschten Phosphonat **47** ist die Methylierung von kommerziell erhältlichen *Bis*-Trifluoroethylphosphonoacetat **L** mit Methyljodid, was aber im Vergleich zur analogen Ethylierung⁹³ nicht erfolgreich war und zum untrennbaren Gemisch der beiden mono- und dimethylierten Produkte **47** und **48** führte (*Schema 52*).



Reagenzien: NaH, MeI, DMSO, RT, 48 Stunden.

Ein alternativer Weg lieferte das benötigte Phosphonat **47** in zufriedenstellender Ausbeute, wie im Folgenden beschrieben. Das durch zweifache nukleophile Substitution von

Schema 55



Reagenzien: a) Dibal-H, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 70 %; b) MnO_2 , CH_2Cl_2 , RT, 89 %; d) $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$, Et_3N , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 66 %

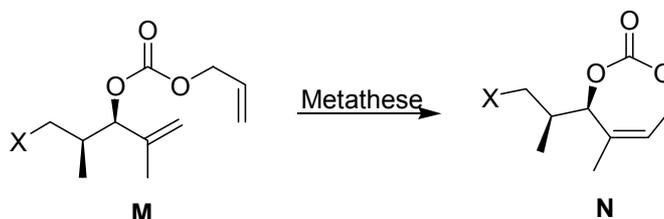
Die Synthese des (*Z*)-konfigurierten Olefins gelang jedoch nur einmal und konnte nicht reproduziert werden. Es ist bekannt, dass das (*E*)-Diastereomer von **53** problemlos in der *Evans*-Aldol-Addition-Reaktion umgesetzt werden kann.⁹⁵ Nach diesem Misserfolg wurde ein alternativer Syntheseweg beschrrieben.

3.2.2 Aufbau der (*Z*)-Doppelbindung zwischen C14-C15-Atomen mittels Metathese

Vor zwei Jahren wurden in unserer Arbeitsgruppe die Versuche vorgenommen, die (*Z*)-Doppelbindung zwischen C14-C15 des Zielmoleküls in einem frühen Stadium der Synthese mittels Metathese aufzubauen, falls sich die Ringschlussmetathese als ungeeignet erweisen sollte.

Als Erstes wurden Allyloxycarbonyl-geschützten Alkohole wie **M** für eine intramolekulare Metathese getestet. Die Entstehung sauerstoffhaltiger Zyklen wie **N** wurden in der Metathese schon beobachtet.⁹⁶

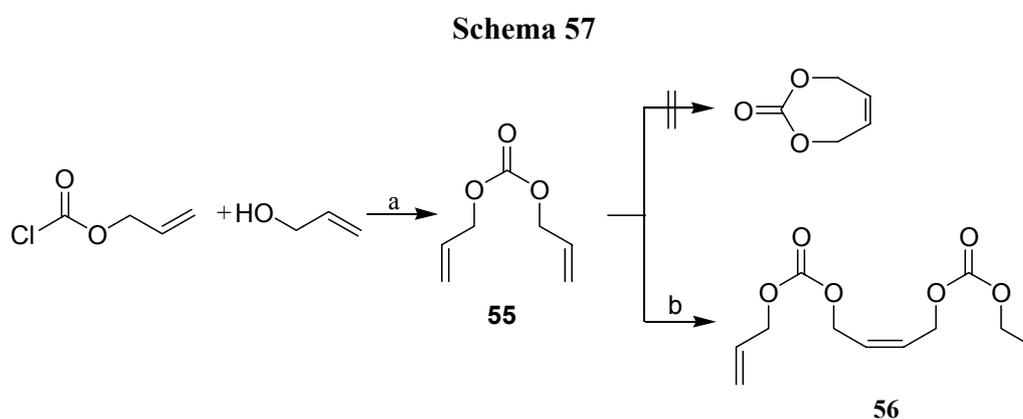
Schema 56



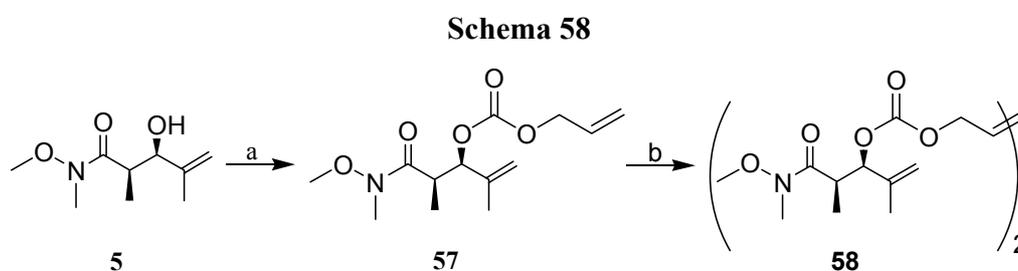
3. Realisierung der zweiten Retrosynthese

Die Metathese müsste als Produkt das zyklische Carbonat **N** liefern, das schon die richtige (*Z*)-Konfiguration an der olefinischen Doppelbindung aufweist und dann analog zu der oben beschriebenen Synthesestrategie eingesetzt werden könnte. Das zyklische Carbonat könnte bei dieser Reaktionssequenz auch als Schutzgruppe dienen. Es war allerdings zu vermuten, dass unter den basischen Bedingungen der Folgereaktionen das Carbonat zerstört wird, wobei sich dann aber die beiden Alkoholfunktionen leicht differenzieren lassen sollten.

Um diese Hypothese zu prüfen, wurde eine Modellreaktion durchgeführt (*Schema 56*). Aus Chlorameisensäureallylester und Allylalkohol wurde das Carbonat **55** synthetisiert und dann der Metathese unterworfen, die aber nicht das gewünschte Zyklisierungsprodukt, sondern das Dimer **56**, lieferte.



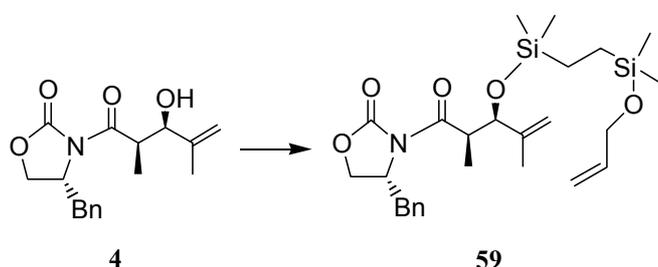
Trotz dieses Misserfolges wurden die Versuche mit Allylcarbonat fortgesetzt. Dafür wurde das bekannte Weinrebamid **5** in das Carbonat **57** überführt, welches in der Metathese mit dem *Grubbs*-Katalysator **D** aber auch nur das Dimer **58** bildete.



3. Realisierung der zweiten Retrosynthese

Nachdem sich alle Versuche, über die Allylcarbonate den gewünschten Ringschluss zu erreichen, als erfolglos erwiesen, wurden andere Möglichkeiten zum Aufbau der (Z)-Doppelbindung gesucht. In der Literatur gibt es Präzedenz für die Cyklisierung von Spiroketalen.^{97,98} Es wurde daher versucht, dieses Konzept auf unseren Baustein zu übertragen. Basierend auf der Tatsache, dass die Bildung von Ringen aus sieben Atomen in der Metathese nicht beobachtet wird, wurde versucht, einen Zyklus mit größerer Atomzahl zu synthetisieren. Dafür wurde das bekannte Oxazolidinon **4** mit 1,2-Bis-(chlordimethylsilyl)-ethan und nachfolgend mit Allylalkohol in das Spiroketal **59** umgewandelt (*Schema 59*).⁹⁹

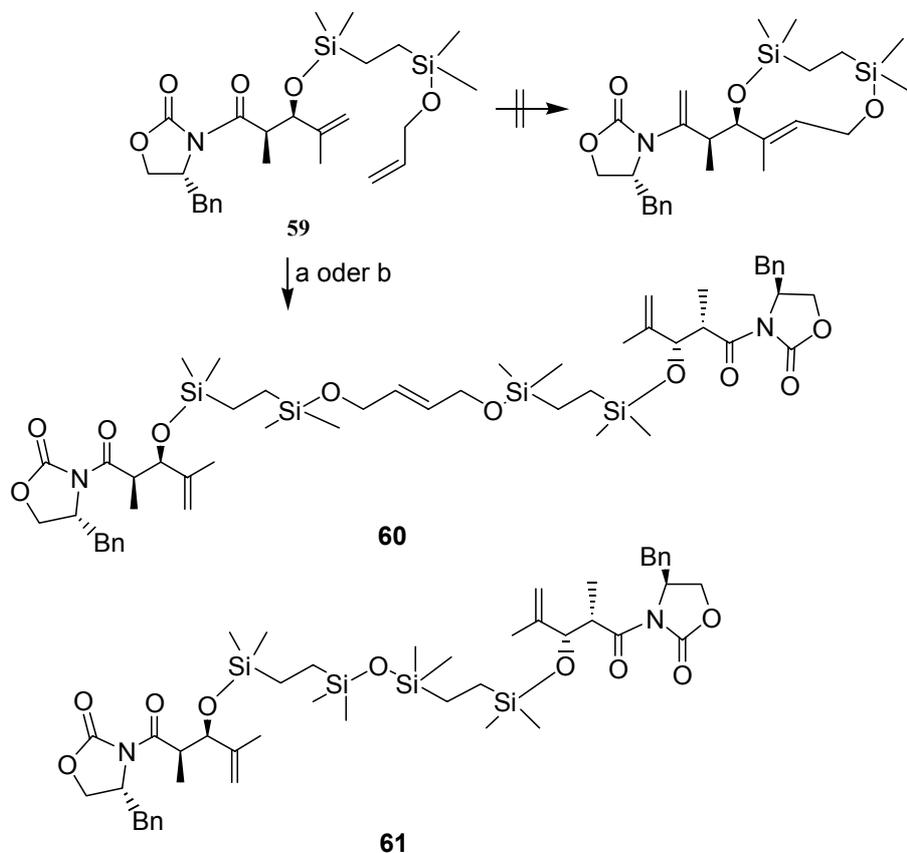
Schema 59



Reagenzien: Imidazol, 1,2-Bis-(Chlordimethylsilyl)-ethan, Allylalkohol, CH₂Cl₂, 25 °C, 17 %.

Aber auch mit dem Baustein **59** führte die Metathese nur zum Dimer **60**, wobei bei höheren Temperaturen die Bildung des Hydrolyseproduktes **61** beobachtet wurde (*Schema 60*).

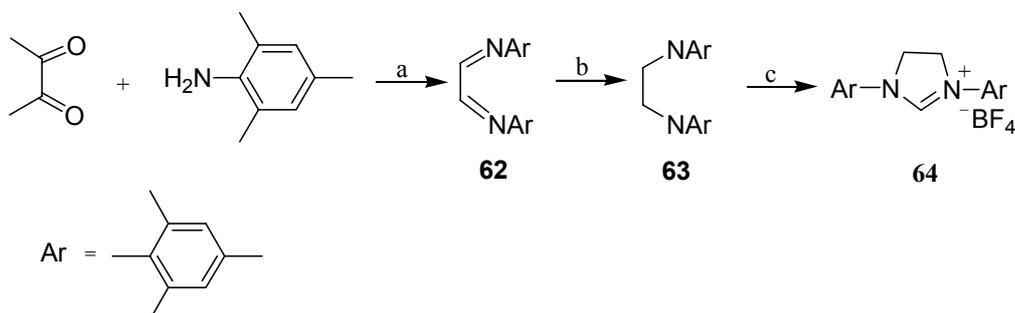
Schema 60



Reagenzien : a) **D**, CH₂Cl₂, 45 °C, 13 %; b) **D**, C₆H₆, 80 °C, 5 %.

Während der Arbeit an den oben beschriebenen Versuchen erschienen Publikationen über die Entwicklung von aktiveren Katalysatoren, den sogenannten *Grubbs*-Katalysatoren der zweiten Generation.¹⁰⁰ Mit dem Ziel, diese damals noch nicht kommerziell erhältlichen Katalysatoren mit unseren Bausteinen umzusetzen, wurde in drei Stufen der Ligand **64** synthetisiert (*Schema 61*).¹⁰¹ Die Kondensation von Glyoxal mit 2,4,6-Trimetylanilin in Toluol in Anwesenheit von katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure, gefolgt von der Reduktion der gebildeten Schiffschen Base **62** mit Natriumcyanoborhydrid in Methanol, lieferte das Produkt **63**. Dieses wurde nachfolgend mit Trimethylorthoformiat und Ammoniumtetrafluoroborat zum Ligand **64** umgewandelt.

Schema 61

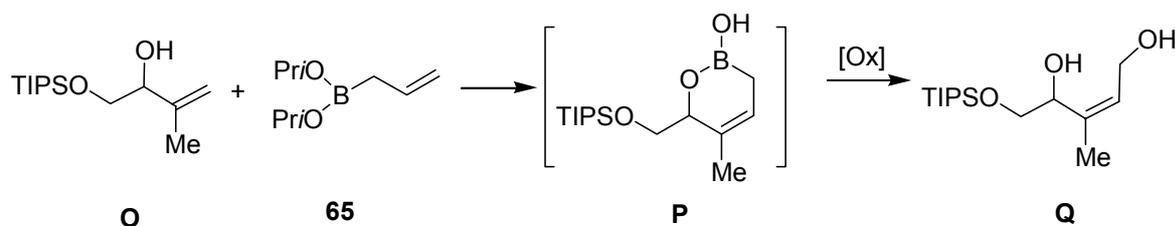


Reagenzien: a) *p*-TsOH, 110 °C, 99 %; b) NaBH₃CN, 5 N HCl, CH₃OH, 25 °C, 72 Stunden, 81 %; c) HC(OCH₃)₃, NH₄BF₄, 120 °C, 66 % (aus C₂H₅OH).

Die Versuche, den gewünschten Katalysator **E** nach der bekannten Methodik herzustellen,¹⁰² waren nicht erfolgreich, so dass keine Untersuchungen stattfinden konnten.

Jüngst wurde von *Micalizio* und *Schreiber* die Metathese zwischen dem Alkohol **O** und dem Allylboranat **65** mit dem *Grubbs*-Katalysator **E** beschrieben.¹⁰³ Dabei bildete sich nach Umesterung und Metathese das cyclische Boranat **P**, das nach Oxidation mit Wasserstoffperoxid unter alkalischen Bedingungen das Diol **Q** mit eingebauter *Z*-konfigurierten Doppelbindung lieferte (*Schema 62*).

Schema 62

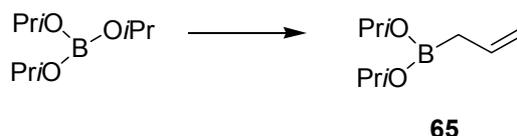


Diese der oben vorgestellten verwandte Sequenz erschien geeignet, um die bisherigen Versuche zur Metathese fortzusetzen. Ausgehend von Oxazolidinon **4** oder Weinrebamid **5** sollte die erforderliche Kettenverlängerung erreicht werden.

Das Allylboranat **65** ist durch Allylierung mit Allylmagnesiumbromid und nachfolgender Umesterung aus Trimethyl- oder Triisopropylborat zugänglich.^{104,105,106} Einfacher ist die direkte Allylierung von Triisopropylborat mit Allylmagnesiumbromid in Ether und anschließendem Abdestillieren des Produktes aus der Reaktionsmischung (*Schema 63*).¹⁰⁴

3. Realisierung der zweiten Retrosynthese

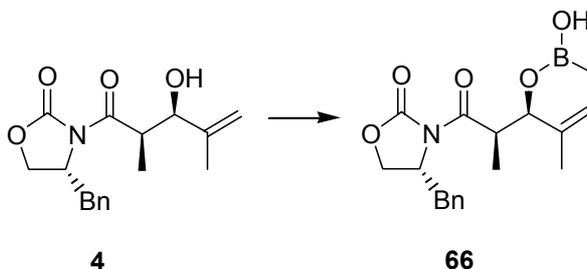
Schema 63



Reagenzien: Et₂O, AllylMgBr, -78 °C, dann RT, 3 Stunden, 52 %

Mit dem so erhaltenen Allylboronat **65** konnte die Metathese mit dem Katalysator **E** und dem Oxazolidinon **4** durchgeführt werden. Die Ausbeute an zyklischem Boronat **66** betrug 74 % nach chromatographischer Aufreinigung; das Produkt konnte allerdings nicht vollkommen rein erhalten werden.

Schema 64

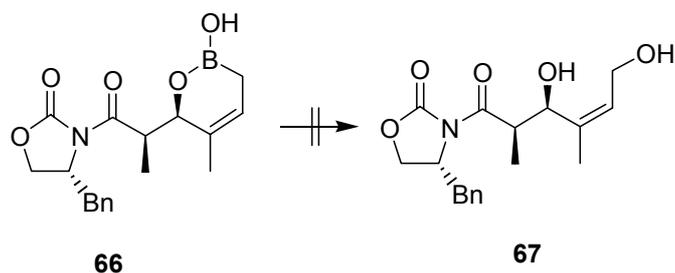


Reagenzien: **65** (2 Äquiv), CH₂Cl₂, dann **E** (12 mol %), 40 °C, 74 %.

Das Weinrebamid **5** konnte auf diese Weise nicht umgesetzt werden, lediglich das Edukt konnte in einer Ausbeute von 50 % zurückgewonnen werden. Die Reaktion in Benzol führte nicht zu besseren Ergebnissen.

Als problematisch erwies sich die Oxidation des Borans **66** zum Diol **67** (Schema 65). Die in Literatur beschriebene Oxidation des Boronats **P** mit dem System Wasserstoffperoxid/Natriumhydroxid (1 N) führte im vorliegenden Fall zur Zersetzung des Boronats.^{103 107,108} Es ist nicht gelungen, das gewünschte Diol **67** zu isolieren.

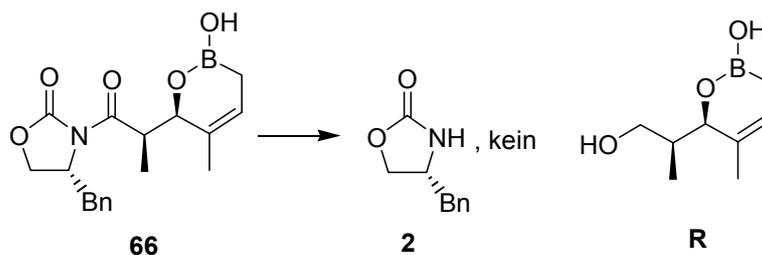
Schema 65



Reagenzien: THF, 1 N NaOH, 35 % H₂O₂, RT.

Parallel zur Suche nach einem geeigneten Oxidationsreagenz wurde versucht, das instabile Boronat **66** zuerst durch reduktive Spaltung vom Oxazolidinon-Auxiliar zu befreien. Als geeignetes Mittel dafür ist Lithiumaluminiumhydrid bekannt.¹⁰⁹⁻¹¹²

Schema 66



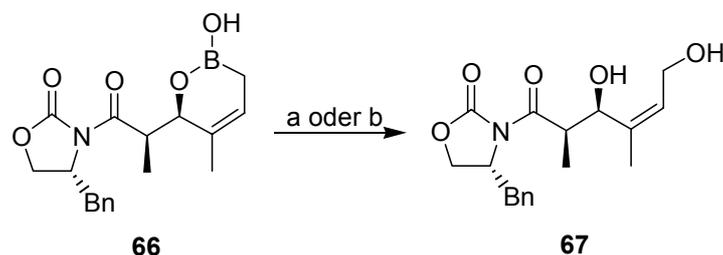
Reagenzien: THF, LiAlH₄, -78 °C.

Leider gelang es im Fall des Boronats **66** nicht, den gewünschten Alkohol **R** zu erhalten, was offensichtlich mit der besonderen Reaktivität von Lithiumaluminiumhydrid zu erklären ist, welches mit Boranen auf folgende Weise reagiert:¹¹³



Im Weiteren wurde daher nach einem geeigneten Oxidationsmittel für den Boronsäureester **66** gesucht. Natriumperborat ist als mildes Oxidationsreagenz für empfindliche Borane bekannt.^{114,115} Bei der Umsetzung des Boronats **66** in der Reaktion mit Natriumperborat wurde auch Zersetzung beobachtet; das gewünschte Diol **67** konnte allerdings in einer Ausbeute von 42 % erhalten werden.

Schema 67



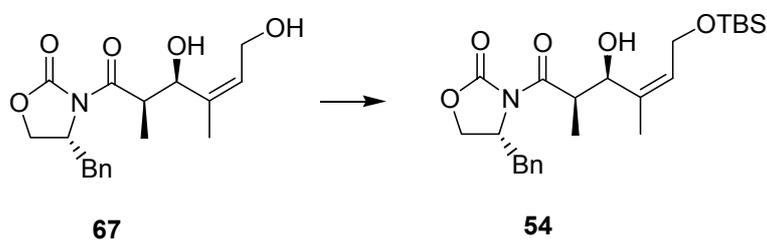
Reagenzien: a) $\text{Na}_2\text{BO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 42 %; b) H_2O_2 , Puffer pH= 8.8 in Dioxan/Wasser, 54 %.

Bessere Ergebnisse wurden bei der Oxidation mit Wasserstoffperoxid im Natriumhydroxid-Puffer bei pH= 8.8 erreicht.¹¹⁶ Die Reaktion führte zum Diol **67** in einer Ausbeute von 54 % ausgehend vom nicht ganz sauberen Edukt **66**. Allerdings brachte die Umsetzung des Oxazolidinons **4** in größeren Maßstäben geringere Ausbeuten (29 % nach zwei Stufen), ohne das Edukt reisoliert werden konnte. Der mögliche Grund dafür ist der Einfluß von vorhandenem in Alkohol **4** Oxazolidinon auf den Katalysator. Ähnliches gilt auch für das Weinrebamid **5**, das ebenfalls nicht reagierte.

Im Weiteren wurde versucht, die für Verbindung **5** ausgearbeitete Synthesestrategie auf das Diol **67** zu übertragen.

Zuerst wurde die primäre Hydroxygruppe im Diol **67** selektiv mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zum Silylether **54** geschützt.¹¹⁷ Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen der auf dem anderen Weg erhaltenen Silylether **54** überein, was als Beweis für die zugeschriebene Struktur herangezogen werden kann (Schema 68).

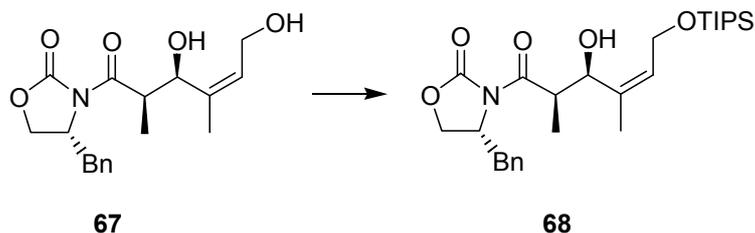
Schema 68



Reagenzien: DMAP 0.4 Äquiv., Imidazol 2.5 Äquiv., TBSCl 1.2 Äquiv., CH_2Cl_2 , RT, 99 %.

Für die geplante Synthese wurde alternativ die *Triisopropylsilyl*-Schutzgruppe probiert, die sich als stabiler unter basischen und sauren Bedingungen erweist (Schema 69).¹¹⁸

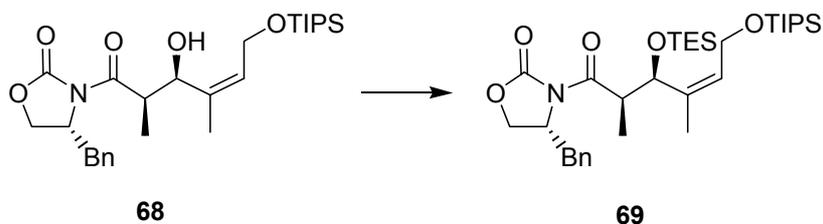
Schema 69



Reagenzien: DMAP 0.4 Äquiv., Imidazol 2.5 Äquiv., TIPSCl 1.2 Äquiv., CH₂Cl₂, RT, 99 %.

Danach erfolgte die Schützung der verbleibenden freien Hydroxygruppe mit Triethylsilyl-trifluormethansulfonat in Dimethylformamid (*Schema 69*).

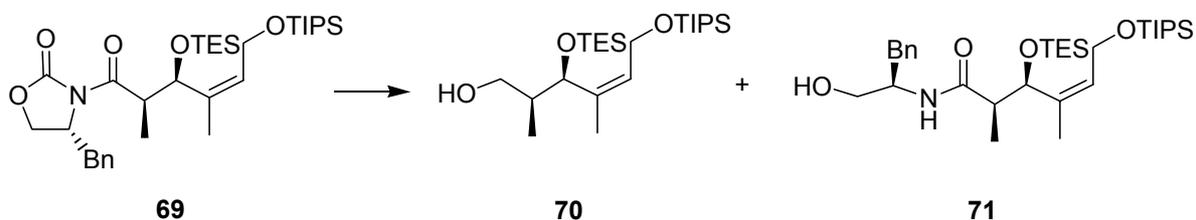
Schema 70



Reagenzien: DMF, TESOTf, NEt₃, RT, 99 %.

Als nächster Schritt der Synthese wurde die reduktive Abspaltung des Oxazolidinons aus dem Disilylether **69** angestrebt. Die literaturbekannten Methoden führten nur zu geringen Ausbeuten des gewünschten Alkohols **70** (*Tabelle 2*), was mit der Bildung des Amids **71** zu erklären ist, welches als Nebenprodukt aus der Reaktion des Oxazolidinons **69** mit Lithiumborhydrid isoliert werden konnte.

Schema 71

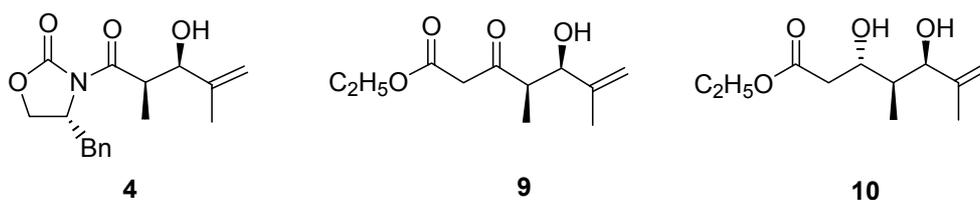


Reagenzien: LiBH₄, THF/CH₃OH, 0 °C, dann RT, **70** (65 %), **71** (15 %).

Tabelle 2

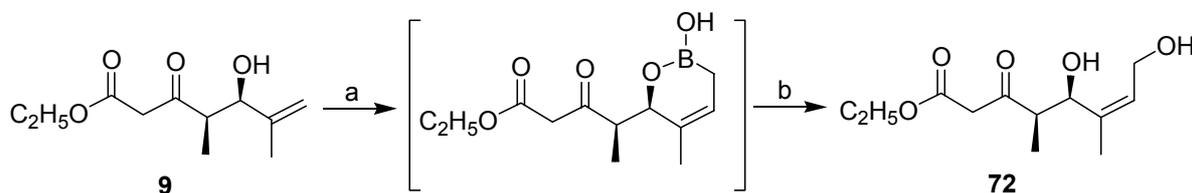
N	Reagenzien, Bedingungen	Ergebnisse(Ausbeute)
1	LiBH ₄ , THF, 0 °C→RT ^{119,120,121,112}	70 (45-48 %)
2	LiBH ₄ /CH ₃ OH, THF, 0 °C→RT ¹²²	70 (65 %), 71 (15 %)
3	NaBH ₄ /H ₂ O, THF	Keine Reaktion
4	NaBH ₄ /CH ₃ OH, THF	Zerstörung
5	Dibal-H, -78 °C→RT	Keine Reaktion

Die unbefriedigende Ausbeute bei der Metathese-Oxidations-Sequenz mit Substrat **4** (29 %) und die nachfolgenden Probleme bei der Auxiliarabspaltung aus dem Oxazolidinon **69** zwangen zur Suche nach einem geeigneteren Baustein für diese Sequenz. In erster Linie kamen hier die in ihren Synthesen weit fortgeschrittenen und schon aus dem *Kapitel 2* bekannten Ester **9** und **10** in Betracht.



Allerdings führte der Einsatz von Substrat **9** nur einmalig zum gewünschten Diol **72** in einer Gesamtausbeute von 10 % über beide Stufen (*Schema 72*).

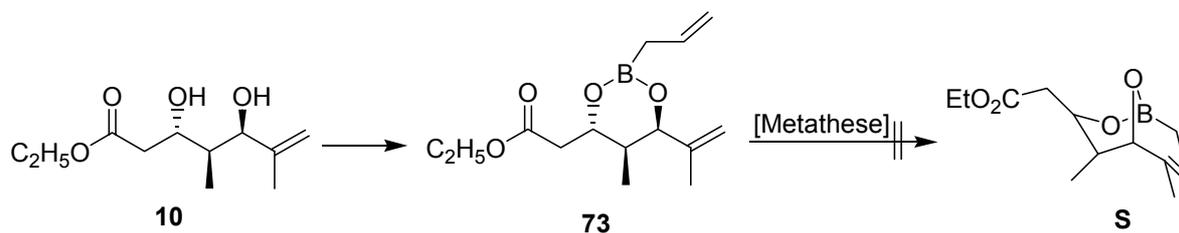
Schema 72



Reagenzien: a) **E** 12 mol %, **65** 2 Äquiv., 40 °C; b) H₂O₂/HO⁻ 10 % über zwei Stufen.

Die Umsetzung von Ester **10** gelang ebenfalls nicht. Wie zu erwarten, führte die Reaktion des Diols **10** mit Allyldiisopropoxyboran **65** zum Boronat **73**, das sich in der Metathese nicht zum gewünschten Produkt **S** umwandeln ließ (*Schema 73*).

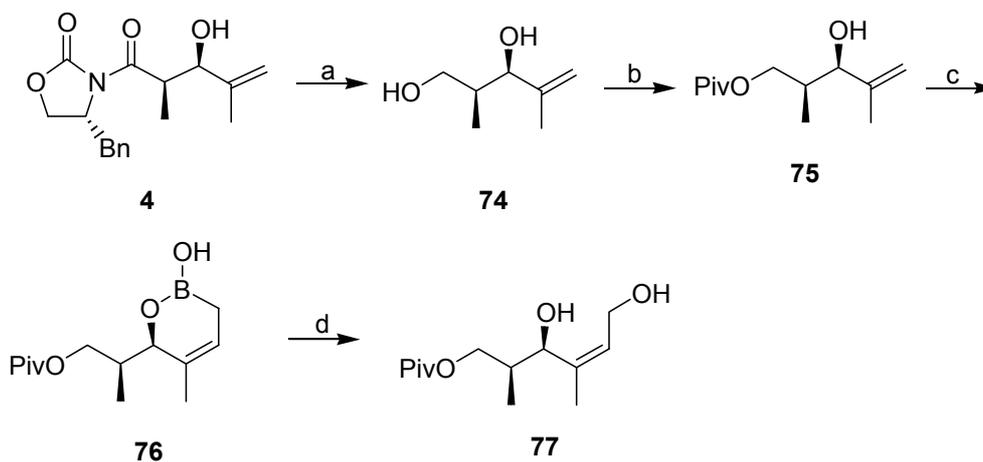
Schema 73



Reagenzien: **65** 3 Äquiv., CH_2Cl_2 , RT, 0.5 Stunden, 85 %.

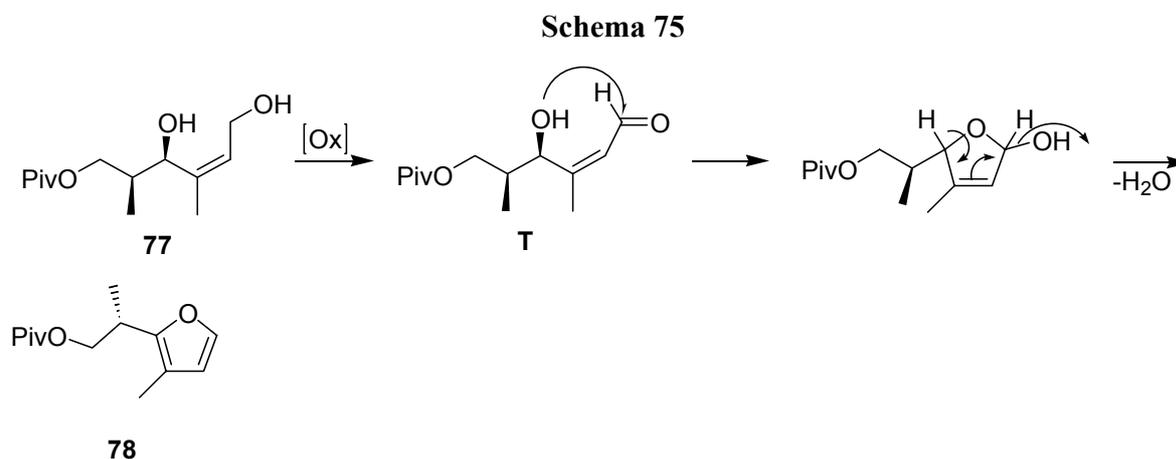
Als sehr erfolgreich erwies sich der Versuch, das Pivaloat **75** in der Metathese einzusetzen. Der Allylalkohol **75** ist in sehr guten Ausbeuten durch reduktive Auxiliar-Abspaltung aus dem *Evans*-Aldol-Produkt **4** und anschließender selektiven Schützung der primären Hydroxy-Gruppe des so erhaltenen Diols **74** mit Pivaloylchlorid in Dichlormethan erhältlich (Schema 74).¹²³ Die nachfolgende Sequenz aus Metathese und Oxidation lieferte das gewünschte Diol **77** in einer Gesamtausbeute von 81 % über beide Stufen. Außerdem benötigte die Metathese in diesem Fall nur 3 Mol-% Katalysator (im Vergleich zu 12 Mol-% bei *Schreiber*), was es erlaubte, den Baustein **77** in großen Mengen (etwa 20 g) effizient und relativ preisgünstig herzustellen.

Schema 74



Reagenzien: a) LiBH_4 , THF, 0°C , 2 Stunden, dann $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$, H_2O_2 , 90 %; b) $(\text{CH}_3)_3\text{COCl}$, Pyr, CH_2Cl_2 , -20°C , 96 %; c) CH_2Cl_2 , **65** 2 Äquiv., **E** 3 mol %, 45°C , 24 Stunden, dann H_2O ; d) $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HO}^-$, Dioxan/ H_2O , $-5-0^\circ\text{C}$, 12 Stunden, 81 % über zwei Stufen.

Bei der Oxidation des Borats **76** wurde die Bildung des Furans **78** beobachtet, dessen Entstehung vermutlich mit der Oxidation von Diol **77** zu Aldehyd **T**, nachfolgender 5-exo-trig-Cyklisierung und anschließender Wasserabspaltung zu erklären ist (*Schema 75*).



Es ist gelungen, die Bildung des Furans **78** fast vollständig zu unterdrücken, indem das Oxidationsmittel Wasserstoffperoxid sehr langsam zu einer gut gekühlten Lösung des Borats **76** gegeben wird.

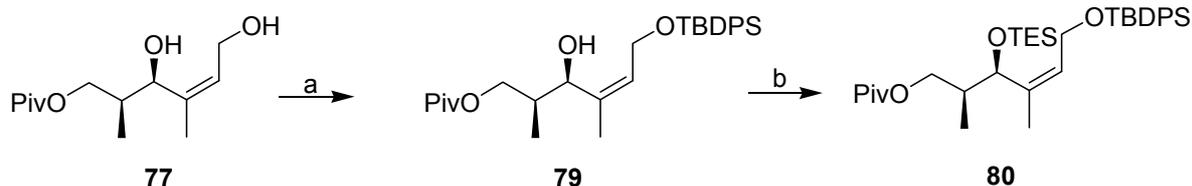
Wenn die Ausbeute bei der Metathese-Oxidations-Sequenz und die Menge an verwendetem *Grubbs*-Katalysator betrachtet werden, so zeigt sich der Einsatz des Alkohols **75** fast zwölf Mal effektiver als der des Oxazolidinons **4** (oder sechs Mal effektiver als der Einsatz von dem in der Literatur beschriebenen Baustein **O**).¹⁰³ Damit wurde die benötigte *Z*-Doppelbindung zwischen C-14 und C-15 sehr erfolgreich aufgebaut, was einen Durchbruch für die gesamte Synthese darstellt.

3.3 Synthese der Stereotriade

Nachdem das Diol **77** in großen Mengen erhalten wurde, war das Ziel der nächsten Experimente, die schon bekannte Strategie auf das neue Substrat zu übertragen.

Dafür wurde die primäre Hydroxygruppe in Diol **77** selektiv mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid in Dichlormethan und nachfolgend die verbleibende sekundäre Hydroxygruppe mit Triethylsilyltrifluormethansulfonat geschützt (*Schema 76*).¹²⁴

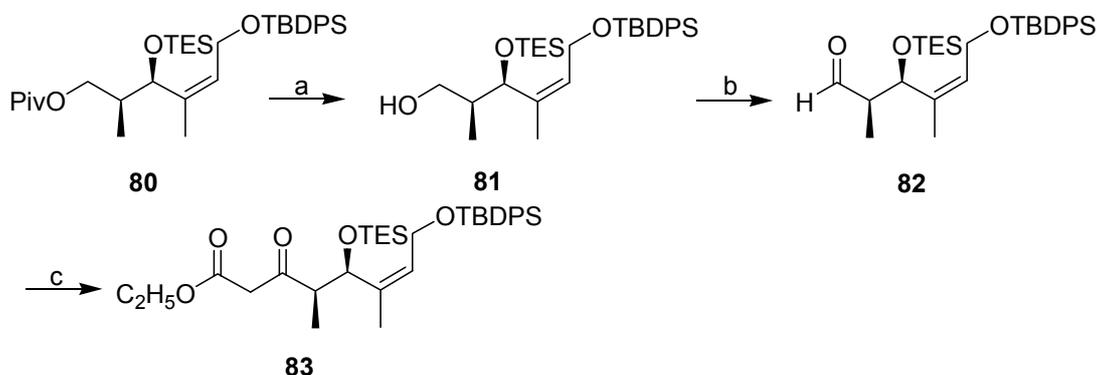
Schema 76



Reagenzien: a) TBDPSCI, Imidazol, DMAP, CH₂Cl₂, -5-0 °C, 10 Stunden, 99 %; b) NEt₃, TESTf, DMF, RT, 1 Stunde, 99 %

Nach Entfernung der Pivaloat-Schutzgruppe mit Diisobutylaluminiumhydrid bei -78 °C aus dem geschützten Triol **80**¹²⁵ wurde die primäre Hydroxygruppe des erhaltenen Alkohols **81** mit *Dess-Martin*-Periodinan zum Aldehyd **82** oxidiert,^{130,131} welcher ohne Reinigung in der nächsten Reaktion mit Diazoessigester zum β-Ketoester **83** umgesetzt wurde.⁶³ Die Ausbeute entsprach 85 % über zwei Stufen. Andere Methoden für die Oxidation zum Aldehyd, wie zum Beispiel die *Parikh-Doering*-Prozedur,¹²⁶ lieferten vergleichbare Ausbeuten, verlangten aber eine säulenchromatographische Reinigung, was zur Isomerisierung am α-Kohlenstoffatom im Aldehyd **82** führte (Schema 77).

Schema 77

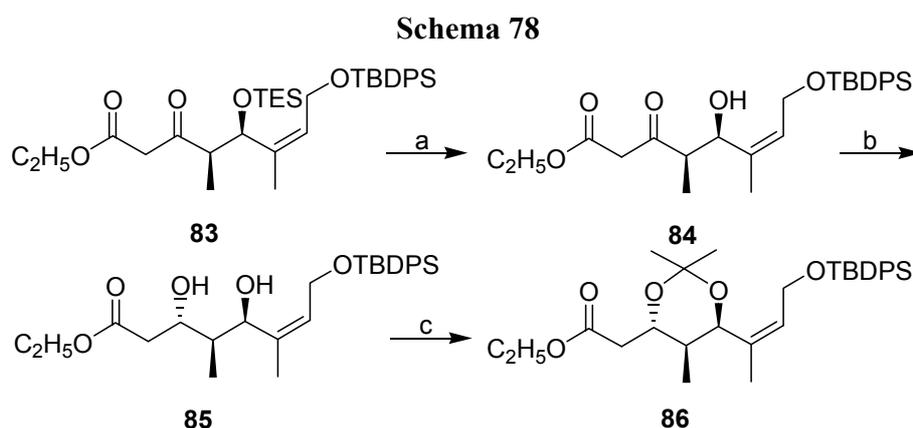


Reagenzien: a) Dibal-H, CH₂Cl₂, 98 %; b) DMP, CH₂Cl₂, RT; c) N₂CHCO₂Et, SnCl₂, CH₂Cl₂, RT, 85 % über zwei Stufen.

Im nächsten Schritt der Synthese erfolgte die selektive Freisetzung der sekundären Hydroxygruppe in Anwesenheit des primären Silylethers.¹²⁷ Obwohl die Hydrolyse im Wasser-Tetrahydrofuran-Gemisch mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzochinon befriedigende Ergebnisse lieferte,¹²⁸ wurde die Reinigung des Produktes durch die Bildung von gefärbten Nebenprodukten erschwert. Bessere Ergebnisse wurden durch die Desilylierung mit *p*-Toluolsulfonsäure

3. Realisierung der zweiten Retrosynthese

erreicht.¹²⁹ Der auf diesem Weg erhaltene β -Ketoester **84** wurde *anti*-selektiv mit Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid in guten Ausbeuten und sehr guten Diastereoselektivitäten ($dr = 30:1$) zum Diol **85** reduziert. Das Diol **85** wurde anschließend mit 2,2-Dimethoxypropan in das Acetonid **86** umgewandelt (*Schema 78*).



Reagenzien: a) THF/H₂O, *p*-TsOH, RT, 95 %; b) (CH₃)₃NBH(OAc)₃, CH₃CN/AcOH, 5 Tagen, 90 %; c) CH₃C(OCH₃)₂CH₃, *p*-TsOH, RT, 97 %.

Damit wurde die Synthese der gewünschten Stereotriade einschließlich des Aufbaus der (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung erfolgreich in dreizehn Stufen, ausgehend vom kommerziell erhältlichen Oxazolidinon **3**, mit sehr guten Ausbeuten absolviert. Das Acetonid **86** (etwa 25 g) stand damit für die Kupplung mit der Dieneinheit **17** zur Verfügung.

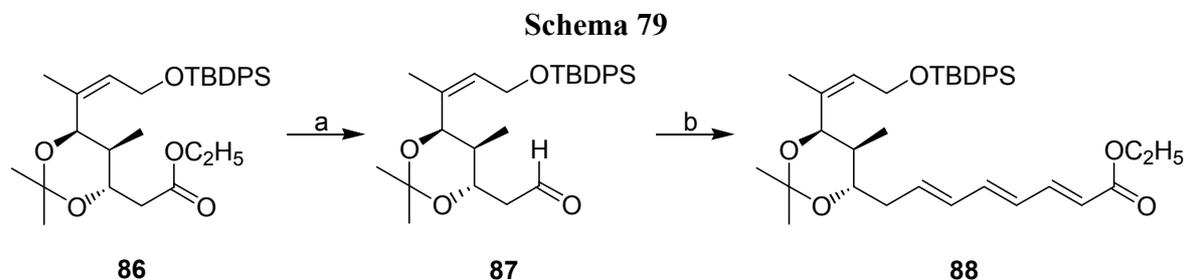
3.4 Kupplung der Fragmente

3.4.1 Kupplung der Stereotriade mit der Dieneinheit

Bei der Kupplung der Stereotriade **86** mit der Dieneinheit **17** mussten die schon aus *Kapitel 2* bekannten Wege besprochen werden (*Schema 79*).

Der Ester **86** wurde selektiv mit *Diisobutylaluminiumhydrid* zum Aldehyd **87** reduziert und unter Lichtausschluss bei niedrigen Temperaturen mit dem durch Lithiumhexamethyldisilazid deprotonierten Phosphonat **17** umgesetzt. Diese *Horner-Emmons*-Reaktion lieferte das gewünschte Trien **88** in 82 % Ausbeute und mit befriedigender Diastereoselektivität (*trans:cis* = 6:1). Die Diastereomere ließen sich an dieser Stelle nur schwer trennen. Der Versuch, das *cis*-

zum gewünschten *trans*-Isomer mit elementarem Iod bei Tageslicht umzuwandeln,^{73a} gelang nicht und führte zur Zersetzung des Triens.



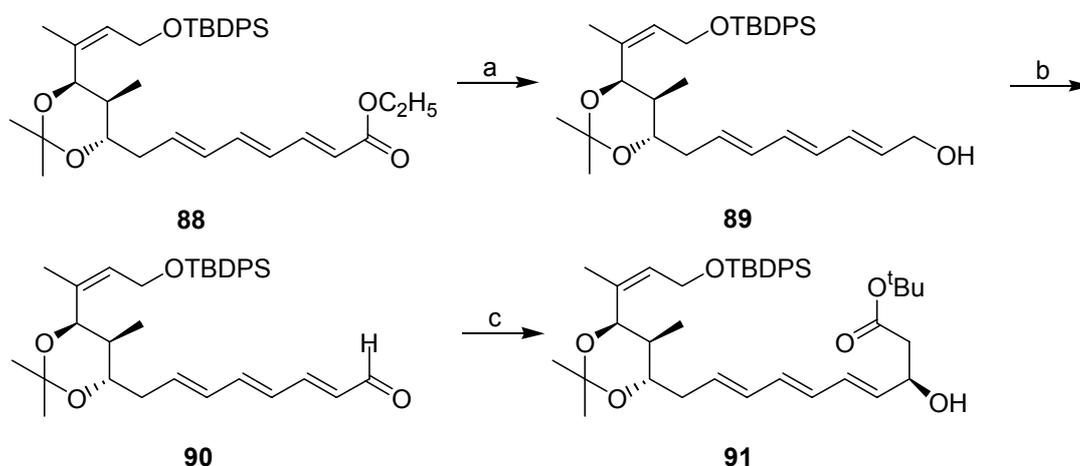
Reagenzien: a) Dibal-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 99 %; b) **17**, LiHMDS, dann **87**, -78 °C bis -10 °C, 82 %.

3.4.2 Anknüpfen des C-2-Bausteines

Nach der Synthese der Trieneinheit wurde die Tür für den nächsten und ebenfalls aus *Kapitel 2* bekannten Schritt zum Anknüpfen des C-2-Bausteines geöffnet.

Um das Substrat für die vorgesehene Acetat-Aldol-Reaktion nach *Duthaler*⁷⁵ vorzubereiten, wurde der Ester **88** zuerst mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Alkohol **89** reduziert und anschließend mit dem *Dess-Martin*-Periodinan zum Aldehyd **90** oxidiert (*Schema 80*).^{130,131} Es wurde auf die Verwendung von Mangan(IV)oxid als Oxidationsmittel verzichtet,⁷⁷ da diese Oxidation geringere Ausbeuten lieferte und bei größeren Ansätzen Schwierigkeiten wegen der Handhabung der großen Mengen des normalerweise im Überschuß eingesetzten Oxidationsmittels zu erwarten waren. Zudem ließ sich der Aldehyd säulenchromatographisch reinigen, wobei die fast vollständige Trennung der *trans-cis*-Isomeren gelang. Noch bessere Ergebnisse brachte die Oxidation mit Tetrapropylammoniumperruthenat,¹³² die nach Flash-Chromatographie das erforderliche reine Diastereomer in einer Ausbeute von 72 % lieferte. Die Umsetzung des Aldehyds **90** mit dem frisch hergestellten Titan-Enolat **A** in Diethylether lieferte den Alkohol **91** als einziges Diastereomer in 93 % Ausbeute.

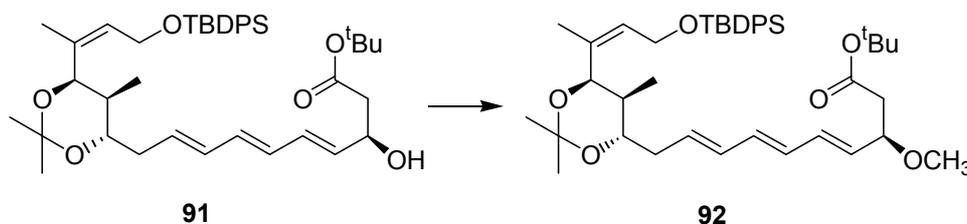
Schema 80



Reagenzien: a) Dibal-H, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 96 %; b) NMO, TPAP, CH_2Cl_2 , Molsieb 4 Å, RT, 72 %; c) CpTiCl_3 , Diaceton-D-glukose, LDA, *tert*- BuO_2CCH_3 , Et_2O , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$, 93 %.

Die Hydroxy-Gruppe in Alkohol **91** muss dem Synthesepfad zufolge methyliert werden. Das früher schon für ähnliche Systeme verwendete Methyljodid in Anwesenheit von Silber(I)oxid lieferte für Substrat **27** aus Kapitel 2 nur befriedigende Ergebnisse. Deswegen wurde versucht, ein neues effektiveres Methylierungsreagenz zu finden, wofür verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung standen. Beim Einsatz von Methyltrifluormethansulfonat in Anwesenheit von 2,6-Di-*tert*-butylpyridin gelang die Methylierung zum Ester **92** in nur 42 % Ausbeute.^{112,133} Bei der Verwendung von Trimethyloxoniumtetrafluoroborat und 1,8-Bis-(dimethylamino)-naphthalin konnte überhaupt kein gewünschtes Produkt isoliert werden.¹³⁴ Der Einsatz von Alkohol **91** in der schon bekannten Reaktion mit Methyljodid unter basenfreien Bedingungen mit Silber(I)oxid allerdings führte wieder erwarten zum methylierten Ester **92** in einer guten Ausbeute von 88 % (Schema 81).

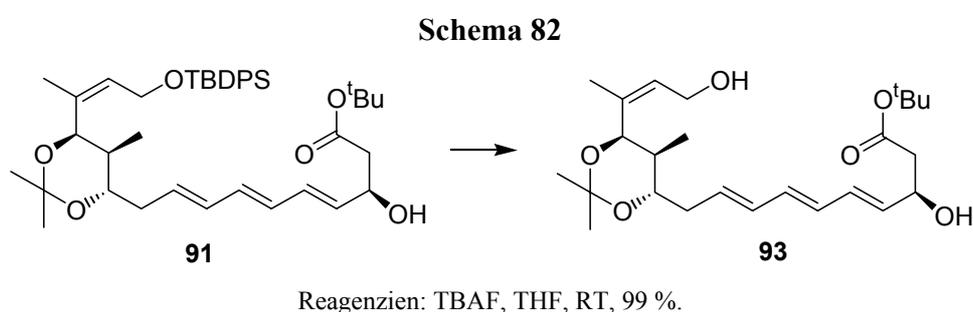
Schema 81



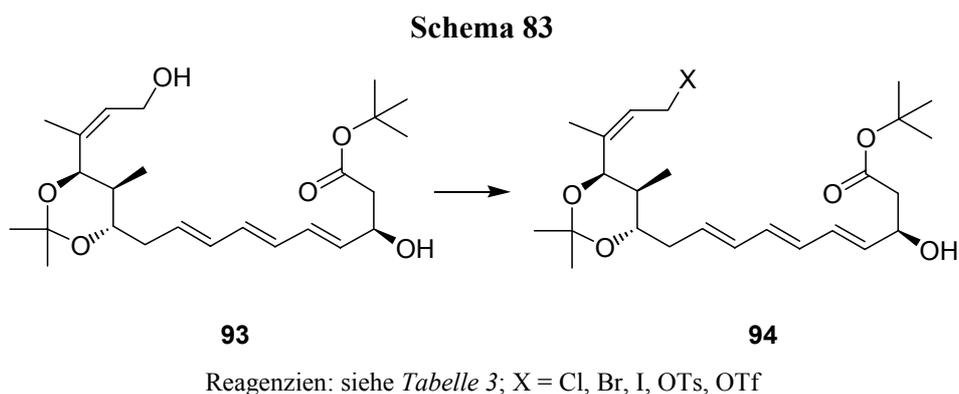
Reagenzien: CH_3I , Ag_2O , RT, 88 %.

3.4.3 Vorversuche zum Abschluß der Synthese

Bei der anstehenden Verknüpfung der *ansa*-Kette mit dem metalliertem Aromaten ist zu befürchten, dass die basischen Bedingungen zu einer Eliminierung von Methanol führten (siehe *Abschnitt 2.4*). Deswegen wurde entschieden, die Methylierung auf einen späteren Zeitpunkt der Synthese zu verschieben und zuerst die Kupplung mit dem Aromat zu verwirklichen. Die primäre Hydroxygruppe in Silylether **91** wurde glatt mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran befreit (*Schema 82*).



Aus dem so erhaltenen Diol wurde anschließend versucht, selektiv das Allyliodid herzustellen, um es in der Kupplungsreaktion mit dem Sulfon **37** umzusetzen (*Schema 83*).



3. Realisierung der zweiten Retrosynthese

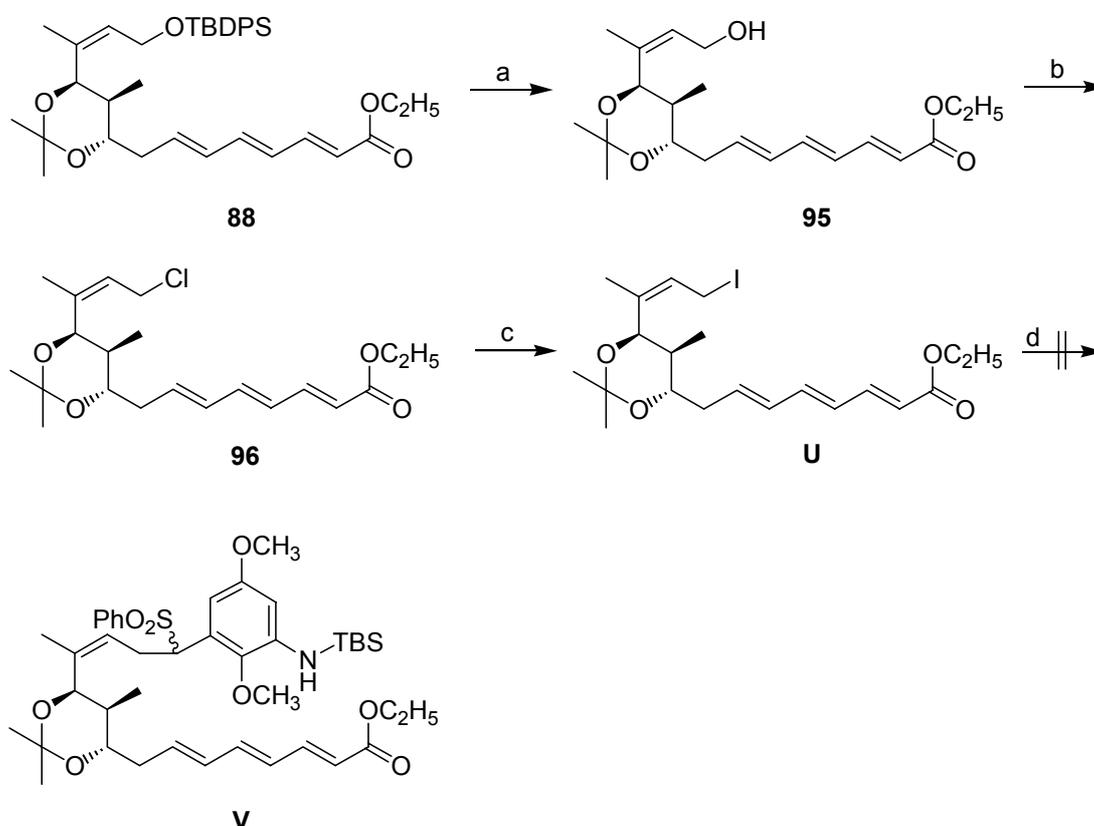
Tabelle 3

X	Reagenzien und Bedingungen	Ergebnis
I	PPh ₃ , I ₂ , Imidazol, CH ₂ Cl ₂ ¹³⁵	Eventuell wird das Produkt gebildet (dünn-schichtchromatographische Kontrolle), aber es lässt sich nicht isolieren
OTs	TsCl, Pyridin/CH ₂ Cl ₂ ¹³⁶	Keine Reaktion, 65 % Edukt
OTf	(TfO) ₂ O, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂	Kein Produkt, 28 % Edukt
Br	<i>N</i> -Bromsuccinimid, PPh ₃ , CH ₂ Cl ₂ ^{137,138}	Keine Reaktion, kein Edukt
Br	PPh ₃ , Br ₂ , Imidazol, CH ₂ Cl ₂ ¹³⁹	Zerstörung
Br	PPh ₃ , CBr ₄ ¹⁴⁰	Zerstörung
Cl	LiCl, MsCl, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ ¹⁴¹	Kein Produkt, teilweise Zerstörung
Cl	PPh ₃ ·Cl ₂ , DIPEA, CH ₃ CN ¹⁴²	Keine Reaktion, 73 % Edukt
Cl	<i>N</i> -Chlorsuccinimid, PPh ₃ , CH ₂ Cl ₂ ^{137,138}	94 11 %, Edukt 48 %

Alle Versuche, aus dem Diol **93** direkt das Iodid herzustellen, waren erfolglos. Nur in der Reaktion mit *N*-Chlorsuccinimid und Triphenylphosphan gelang es, in einer Ausbeute von 11 % das gewünschte primäre Chlorid **94** herzustellen.

Eine andere Möglichkeit, das oben bezeichnete Problem umzugehen, ist die Kupplung des Iodids **U** mit dem Sulfon **37** vor der *Duthaler*-Reaktion (*Schema 84*).

Schema 84



Reagenzien: a) TBAF, THF, 12 %; b) MsCl, 2,6-Lutidin, LiCl, RT, 76 %; c) NaI, Aceton; d) **37**, NaHMDS, dann **97**.

Allerdings führte die Desilylierung von **88** zur weitgehenden Zerstörung des Substrates.¹⁴³ Der gewünschte Alkohol **95** konnte nur in einer Ausbeute von 12 % gewonnen werden. Anschließend wurde der Alkohol **95** in einer Eintopfreaktion mit Methansulfonylchlorid und Lithiumchlorid in das Chlorid **96** umgewandelt. Die Reaktion zwischen dem Chlorid **96** und Natriumiodid lieferte dann das Iodid **U**, welches ohne Reinigung in der nächsten Reaktion mit dem durch Natriumhexamethyldisilazid deprotonierten Sulfon **37** eingesetzt wurde. Leider konnte auf diesem Weg das gewünschte Kupplungsprodukt **V** nicht gewonnen werden; auch diese Reaktion führte zur Zerstörung des Produkts. Diese Beobachtungen lassen auf die besondere Reaktivität des Esters **95** schließen, der ein konjugiertes *Michael*-System darstellt.

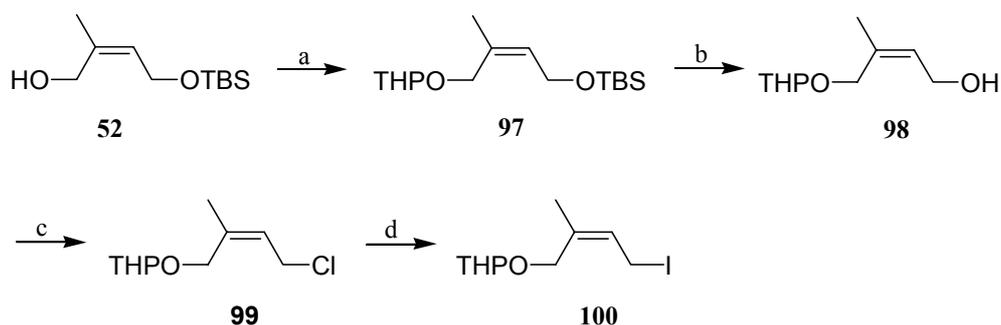
3.4.4 Anknüpfen des Aromaten

Nachdem alle möglichen Synthesewege getestet wurden, wurde zum Baustein **92** zurückgekehrt, welcher dem Syntheseplan zufolge mit dem Aromat **37** zusammengeführt werden musste.

Es erschien sinnvoll, diese Schlüsselreaktion der Synthese vorher zu testen, wofür der aus früheren Versuchen bekannte Baustein **52** mit eingebauter *Z*-Doppelbindung am geeignetsten erschien (*Schema 85*).

Die freie Hydroxygruppe in Alkohol **52** wurde mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran und Polymergebundenem Triphenylphosphoniumhydrobromid als Katalysator geschützt¹⁴⁴ und die zweite Hydroxygruppe anschließend mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran befreit. Behandlung des so erhaltenen Alkohols **98** mit Methansulfonylchlorid und Lithiumchlorid in Dimethylformamid lieferte das *Z*-konfigurierte Allylchlorid **99** in 99 % Ausbeute.¹⁴⁵

Schema 85

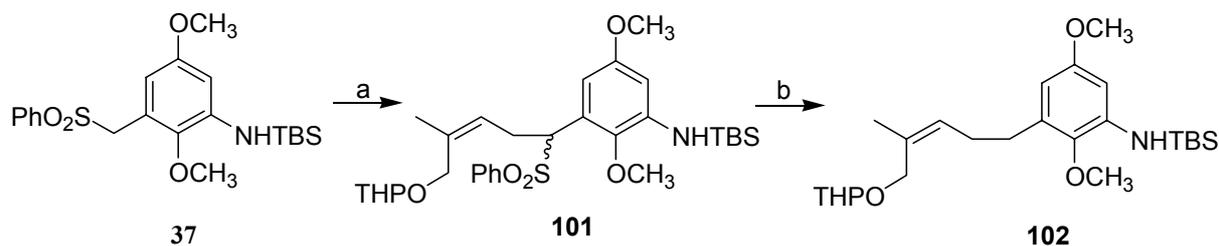


Reagenzien: a) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran, Polymergebundenes $\text{PPh}_3\cdot\text{HBr}$, CH_2Cl_2 , RT, 98 %; b) TBAF, THF, RT, 99 %; c) LiCl , 2,6-Lutidin, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, DMF, 99 %; d) NaI , 2,6-Di-*tert*-butylpyridin, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, RT, 80 %.

Das Iodid **100** stand nach *Finkelstein*-Reaktion für die Kupplung mit dem Sulfon **37** zur Verfügung, es neigt jedoch zur schnellen Isomerisierung. Deswegen verlangte es eine sofortige Umsetzung in der nächsten Reaktion.

Das nach der Deprotonierung mit Natriumhexamethyldisilazid in Tetrahydrofuran aus Sulfon **37** erhaltene Carbanion wurde mit dem frisch hergestellten Iodid **100** umgesetzt, was in einer Ausbeute von 86 % das Kupplungsaddukt **101** als Gemisch von Diastereomeren lieferte. Desulfonierung mit Natriumamalgam (5 %) in gepufferten Methanol ergab das gewünschte Kupplungsprodukt **102** (*Schema 86*).¹⁴⁶

Schema 86

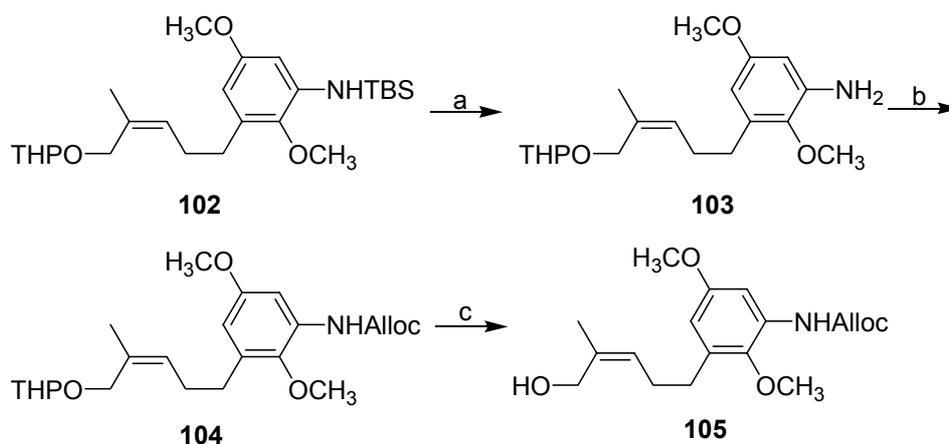


Reagenzien: a) NaHMDS, dann **37**, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 86 %; b) 5 % Na(Hg), Na_2HPO_4 , CH_3OH , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 91 %.

Zusätzlich war der Einsatz einer anderen Schutzgruppe für die aromatische Aminofunktion zu überlegen, falls sich der *tert*-Butyldimethylsilylaminoether als zu labil in den nachfolgenden Reaktionen erweisen sollte. Eine mögliche Schutzgruppe, die unter basischen als auch unter schwachen sauren Bedingungen stabil ist, ist die Allyloxycarbonylgruppe.¹⁴⁷ Außerdem ist sie unter reduktiven Bedingungen abspaltbar, ohne dass die im Zielmolekül vorhandenen Doppelbindungen reduziert werden, wie bereits frühere Untersuchungen von *Smith* und andere für (+)-Thiazinotrienomycin E gezeigt haben.^{51b}

Die Aminogruppe in Amin **102** wurde selektiv mit Polymer-gebundenem Triphenylphosphoniumhydrobromid als Katalysator befreit und mit Chlorameisensäureallylester und Kaliumcarbonat in Aceton geschützt.¹⁴⁷ Um einfacher zu interpretierende spektroskopische Daten des umgeschützte Amins **104** zu erhalten, wurde die Tetrahydropyran-geschützte Hydroxygruppe entschützt, wobei wieder der gleiche Polymer-gebundene Katalysator zum Einsatz kam (*Schema 87*).

Schema 87

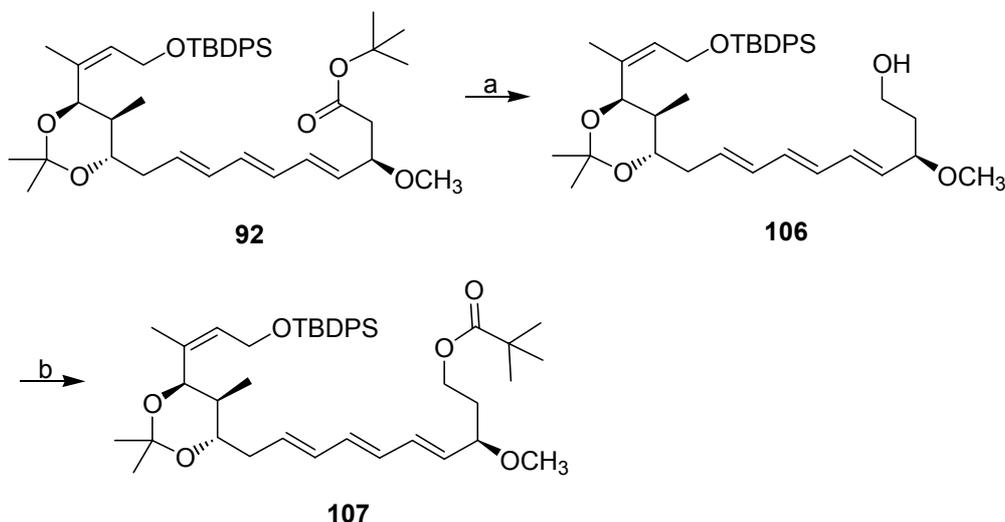


Reagenzien: a) CH_3OH , Polymer-gebundenes $\text{PPh}_3\cdot\text{HBr}$, RT, 10 min; b) Aceton, K_2CO_3 5 M, RT, 20 min, 95 % über zwei Stufen; c) CH_3OH , Polymer-gebundenes $\text{PPh}_3\cdot\text{HBr}$, RT, 30 Stunden, 90 %.

Nachdem die Modelreaktion erfolgreich getestet war, stand nun der Weg frei für das bevorstehende Zusammenführen des Süd- und des Nordfragments. Dabei musste die Tatsache berücksichtigt werden, dass das in Substrat **92** anwesende Triensystem sehr labil ist und sich durch die Eliminierung von Methanol stabilisiert. Diese Reaktion kann unterdrückt werden, indem die in der Nachbarschaft vorhandene Esterfunktion vorher reduziert wird, um die Bildung des Systems aus fünf konjugierten Doppelbindungen zu unterbinden.

Deswegen wurde der nach der *Duthaler*-Acetat-Aldol-Reaktion erhaltene *tert*-Butylester **92** mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **106** reduziert¹⁴⁸ und mit Pivaloylchlorid in Pyridin geschützt (*Schema 88*).¹⁴⁹ Der hier als Schutzgruppe benutzte räumlich anspruchsvolle Pivaloatester **107** sollte die Reaktion mit dem erzeugten Anion bei der Kupplung des südlichen Molekülfragmentes mit dem Sulfon **37** überstehen.

Schema 88



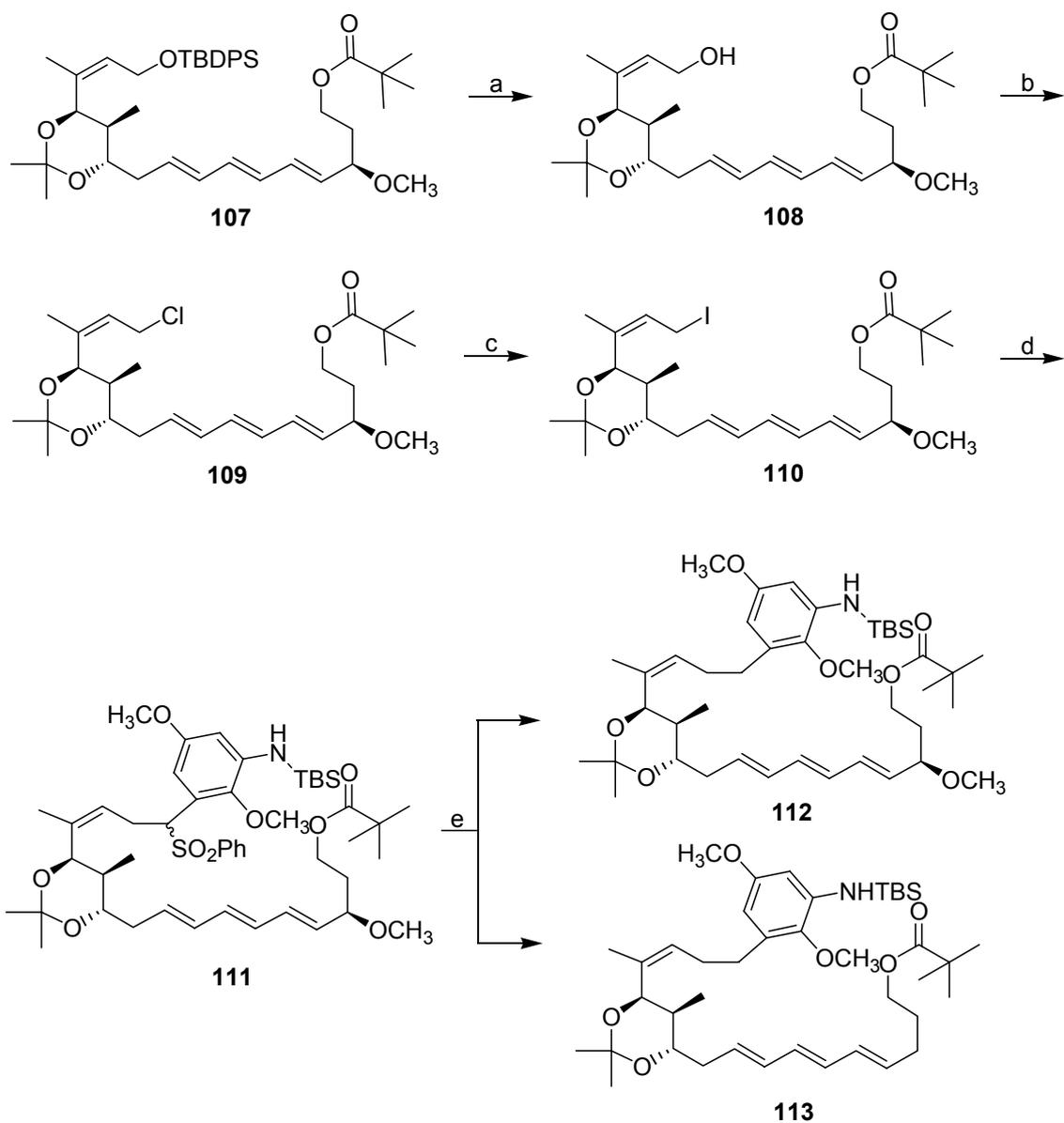
Reagenzien: a) LAH, Et₂O, RT, 93 %; b) PivCl, Pyr/CH₂Cl₂, 98 %.

Es wurde auch die Reduktion von Ester **92** mit Diisobutylaluminiumhydrid versucht,¹⁵⁰ sie konnte aber nicht erfolgreich durchgeführt werden, sondern führte zur selektiven Aldehydbildung und seiner nachfolgenden Zerstörung.

Nach der problemlosen Silyletherspaltung von **107** mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran erfolgte die Substitution der freien Hydroxygruppe in einer Eintopfreaktion mit Methansulfonylchlorid und Lithiumchlorid in Dimethylformamid zum Chlorid **109**. Das nachfolgende mit Natriumiodid in Aceton erzeugte Iodid **110** wurde sofort in der Kupplung mit dem Aromat **37** umgesetzt. Das entstandene Sulfon **111** wurde schließlich mit Natriumamalgam (5 %) im gepufferten Methanol reduziert. Das so erhaltene Produkt **112** konnte als einziges Diastereomer in einer Ausbeute von 77 % über drei Stufen isoliert werden.

Bei der Reduktion mit Natriumamalgam wurde die Entstehung in einer Ausbeute von bis zu 10 % nicht eindeutig zu charakterisierendes Gemisches von zwei Diastereomeren beobachtet, deren spektroskopische Analyse auf die formale Hydrierung der Methoxyeinheit am C-3 zu dem demethoxylierten Produkt **113** hindeuten. Bei Verminderung des normalerweise in großen Überschüssen eingesetzten Natriumamalgams gelingt es, die Bildung von Ester **113** fast vollständig zu unterdrücken.

Schema 89



Reagenzien: a) TBAF, THF, RT, 94 %; b) LiCl, 2,6-Lutidin, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, DMF, 79 %; c) NaI, 2,6-Di-*tert*-butylpyridin, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, RT; d) NaHMDS, dann **37**, THF, -78°C ; e) 5 % Na(Hg), Na_2HPO_4 , CH_3OH , 0°C , 77 % über drei Stufen.

Damit wurden alle Teilfragmente des Moleküls erfolgreich und in sehr guten Ausbeuten verknüpft, um die letzte in der Totalynthese durchzuführende Schlüsselreaktion, die Makrolactamisierung, durchzuführen.

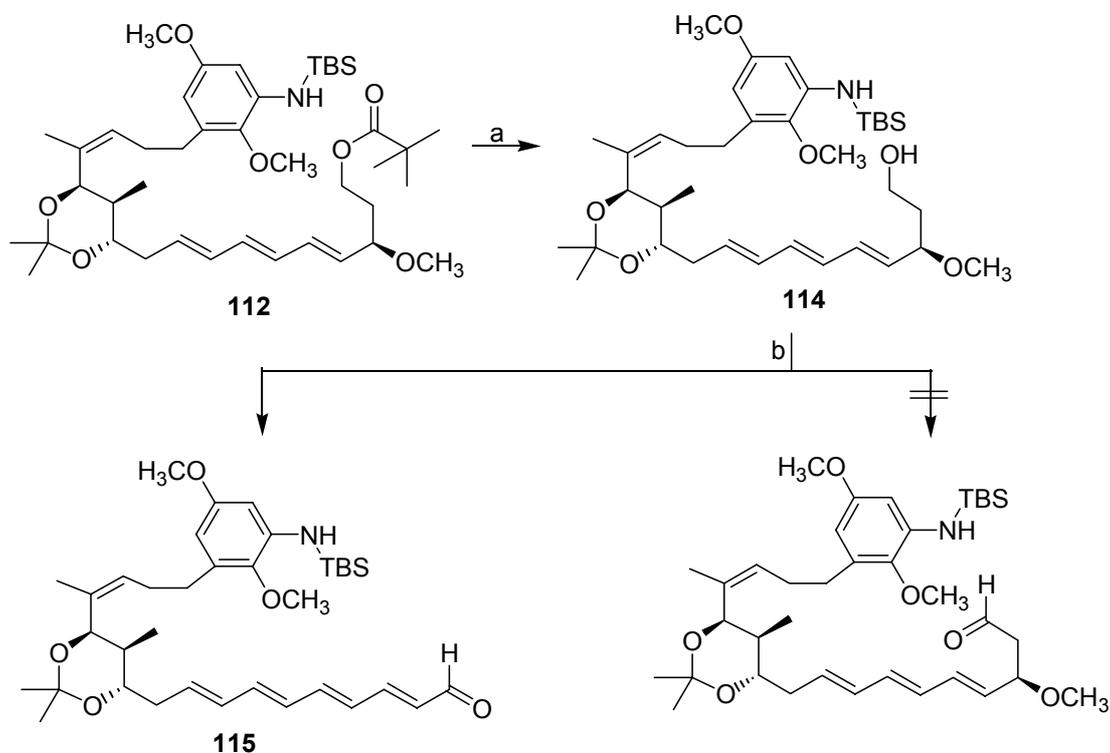
3.5 Makrolactamisierung

Vor der Makrolactamisierung musste zuerst die am C-1 liegende Hydroxygruppe zur Carbonsäure oxidiert werden.

Dabei ist zu beachten, dass der sehr labile Silylaminoether in den bevorstehenden Reaktionen nicht abgespaltet wird. Am Ende der Synthese und nach der Oxidation zur Säure, wenn im Molekül wieder das hochlabile Triensystem vorliegt, könnte die Aminoschutzgruppe unter sehr weichen Bedingungen entfernt werden. Um dieses Ziel zu erreichen, mussten alle vorliegenden Reaktionen unter basischen oder schwach basischen Bedingungen durchgeführt werden (*Schema 90*).

Die Befreiung der Hydroxygruppe aus dem Ester **112** verlief glatt mit Lithiumhydroxid in Methanol.¹⁵¹ Der so in 85 % Ausbeute erhaltene Alkohol **114** ließ sich allerdings nur zum demethoxylierten und sehr stabilen Aldehyd **115** oxidieren, der unter Standardbedingungen für die Oxidation von Aldehyden zur Säure unverändert blieb.¹⁵² Weitere Versuche, wie zum Beispiel die beschriebene direkte Oxidation vom Alkohol zur Säure mit Tetrapropylammoniumperruthenat und *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid in Aceton¹⁵³ oder Oxidationen nach *Döring-Parikh*, *Dess-Martin* zum Aldehyd waren erfolglos.

Schema 90

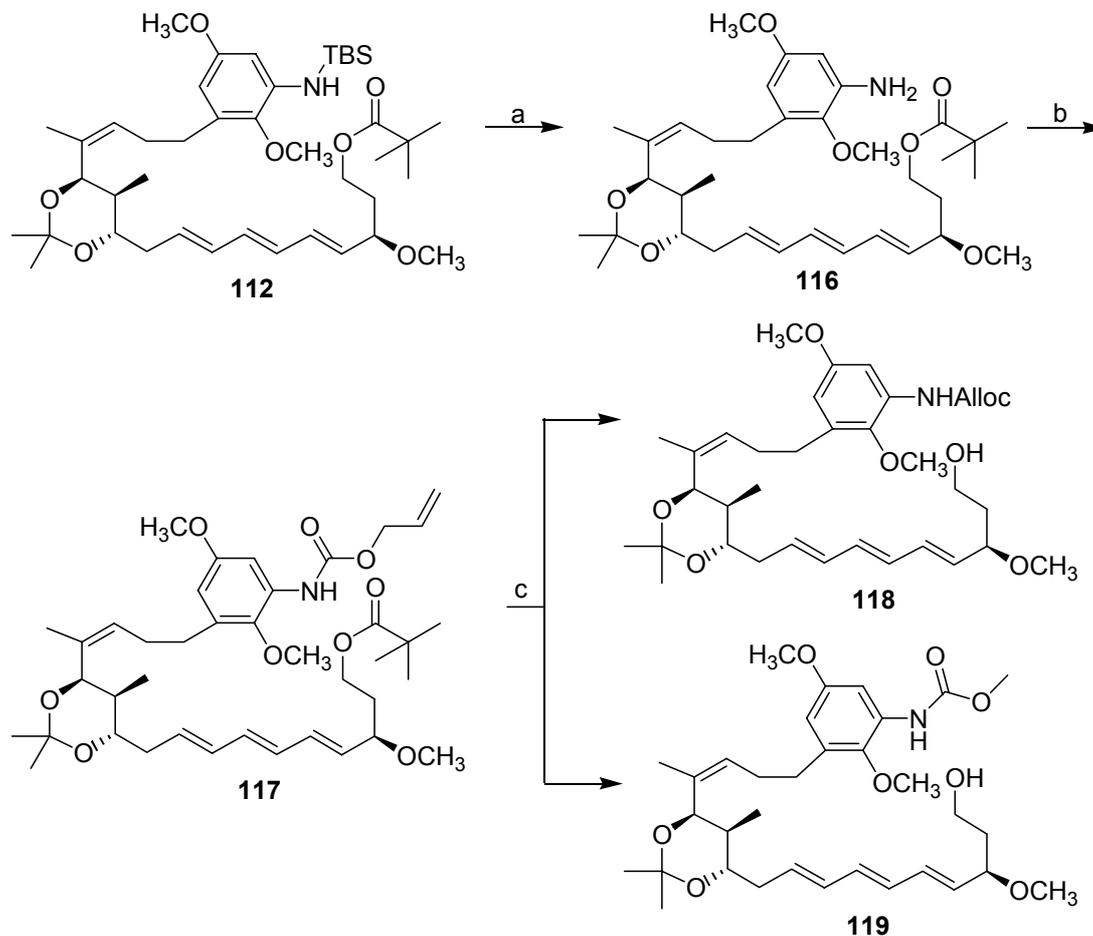


Reagenzien: a) CH_3OH , LiOH , RT, 85 %; b) NMO , TPAP , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, RT, 73 %.

An dieser Stelle musste die geplante Schutzgruppenstrategie geändert werden. Die Aminogruppe im Amin **112** wurde mit Polymer-gebundenem Triphenylphosphoniumhydrobromid als Katalysator befreit und im zweiten Schritt mit Chlorameisensäureallylester und Kaliumcarbonat in Aceton geschützt.¹⁴⁷ Die Ausbeute für das Allylcarbonat **117** waren 92 % über zwei Stufen (*Schema 91*). Der Versuch, den Pivaloatester analog dem Ester **112** durch die Hydrolyse mit Lithiumhydroxyd in Methanol zu entfernen, führte zum gewünschten Alkohol **118** in nur 20 % Ausbeute. Nebenbei bildete sich das umgeesterte Methylcarbonat **119**.

Keinen Erfolg brachte die Reduktion des Esters **117** mit folgenden Hydriden: Diisobutylaluminiumhydrid,¹⁵⁰ Lithiumtriethylborhydrid,^{154,155} Lithiumaluminiumhydrid^{156,157} oder Lithiumborhydrid.¹⁵⁸

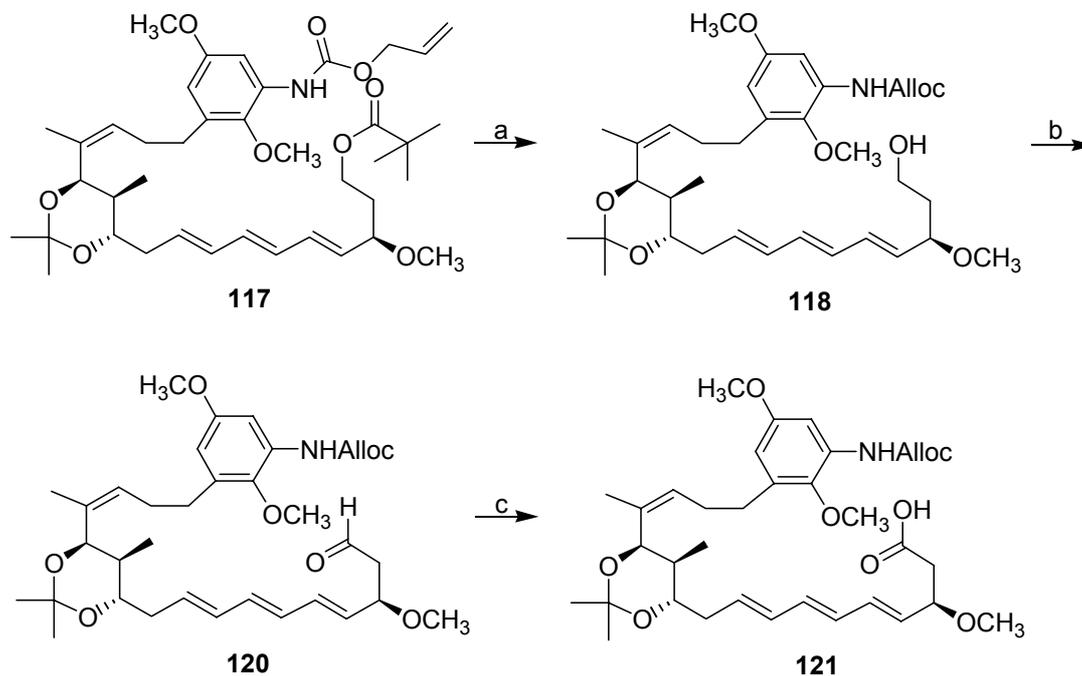
Schema 91



Reagenzien: a) CH_3OH , PG $\text{PPh}_3\cdot\text{HBr}$, RT, 30 min; b) Aceton, K_2CO_3 5 M, RT, 30 min, 92 % über zwei Stufen; c) CH_3OH , LiOH , RT, **118** 20 %, **119** 21 %.

Erfolgreich verlief die Hydrolyse des Esters **117** mit Lithiumhydroxyd in Allylalkohol. Diese erfolgte zwar langsam (5 Tage), aber der gewünschte Alkohol **118** wurde in befriedigender 86 % Ausbeute isoliert. Der so erhaltene Alkohol **118** wurde anschließend mit Tetrapropylammoniumperruthenat und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid in Aceton zum Aldehyd **120** oxidiert,¹⁵³ welcher unter Standardbedingungen im System Natriumchlorit/Natriumdihydrogenphosphat-monohydrat im Lösungsmittel-Gemisch *tert*-Butanol/Wasser/2-Methyl-2-Buten in die Säure **121** umgewandelt wurde (Schema 92).

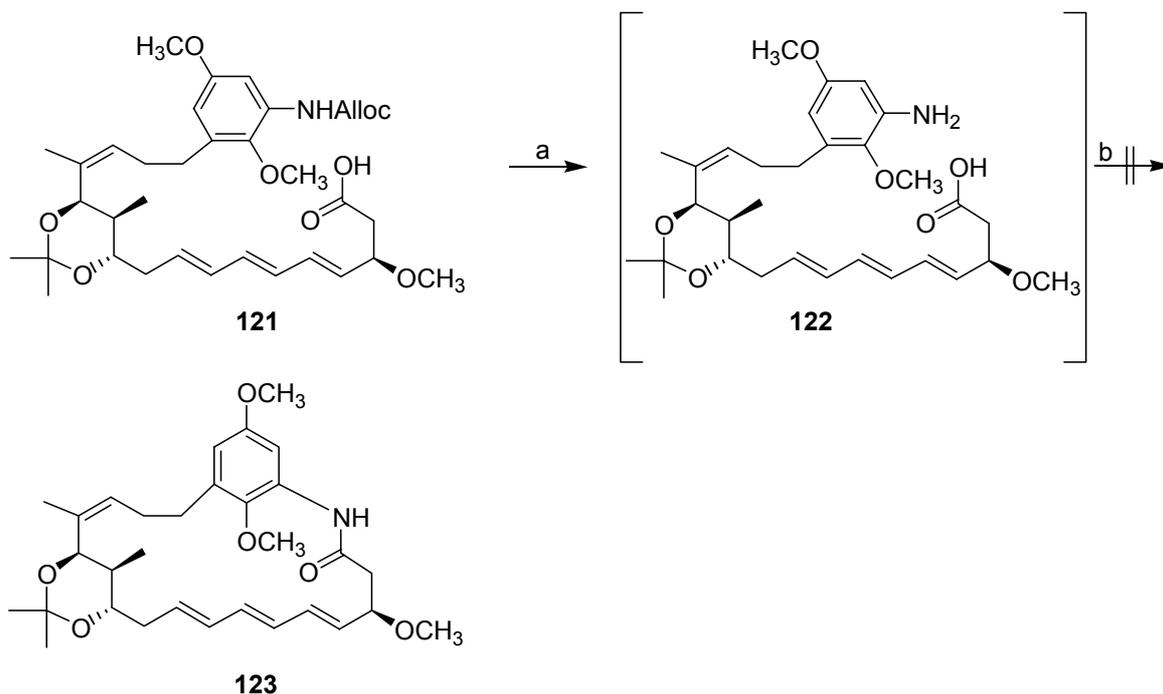
Schema 92



Reagenzien: a) LiOH, AllylOH, RT, 5 Tage, 86 %; b) TPAP, NMO, (CH₃)₂CO, RT, 78 %; c) NaClO₂, NaH₂PO₄·H₂O, *tert*-BuOH/H₂O/2-Methyl-2-Buten, RT, 82 %.

Beim nächsten Schritt der Synthese ist die Entschützung der Aminogruppe mit Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) und 5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexandion (Dimedon)¹⁵⁹ in Tetrahydrofuran geplant. Es gelang nicht, die gewünschte Säure **122** zu isolieren. Der Versuch, sie in der nächsten Reaktion mit 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid (Mukaiyama-Salz)¹⁶⁰ ohne Reinigung umzusetzen, war ebenfalls nicht erfolgreich. Auf diese Weise konnte das Lactam **123** nicht gewonnen werden (*Schema 93*).

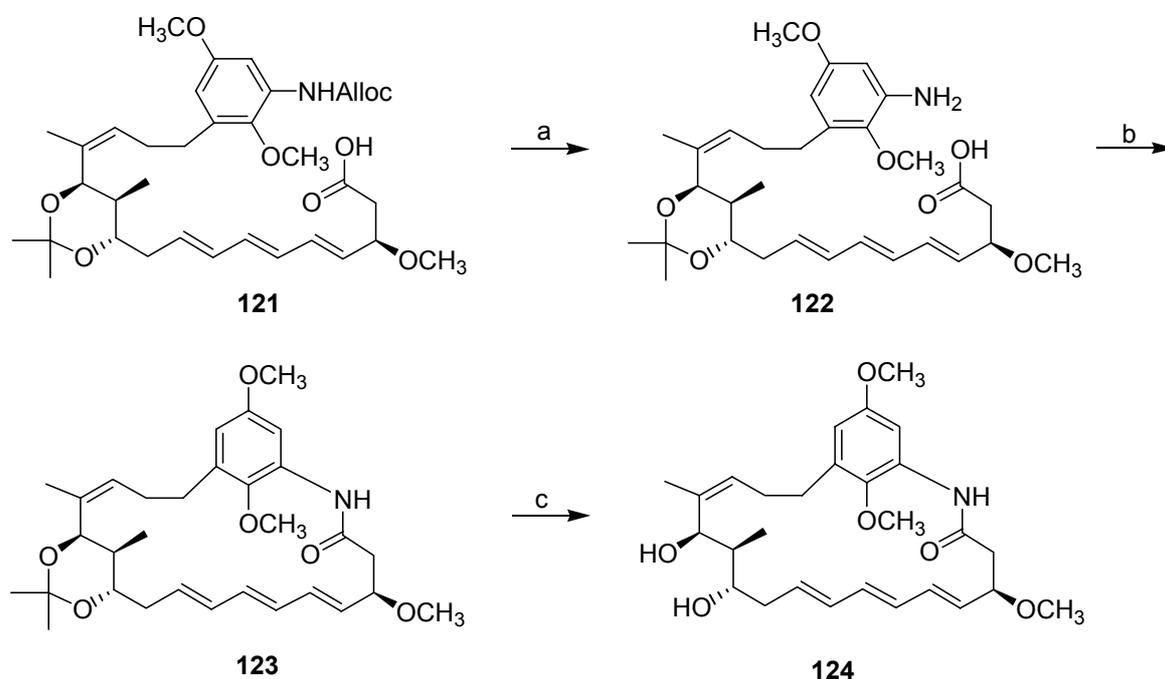
Schema 93



Reagenzien: a) Pd(PPh₃)₄, THF, Dimedon, RT; b) Mukaiyama-Salz, Toluol/THF, RT.

Erfolgreicher war die Umsetzung der geschützten Aminosäure **121** mit Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und Morpholin in Tetrahydrofuran.¹⁶¹ Nach der Isolierung wurde die gewünschte Säure **122** in der Makrolactamisierung umgesetzt, so wie oben beschrieben ist. Die Ausbeute des gewünschten Makrolactams **123** betrug 26 % über zwei Stufen. Es lag allerdings als ein Gemisch von zwei Diastereomeren im Verhältnis 6:1 vor, die sich auf dieser Stufe nicht trennen ließen. Nach der Entschützung des Acetonids mit Camphersulfonsäure in Methanol^{51b} gelang es, die Isomere flashchromatographisch fast vollständig zu trennen (*Schema 94*).

Schema 94



Reagenzien: a) Pd(PPh₃)₄, THF, Morpholin, RT; b) Mukaiyama-Salz, NEt₃, Toluol/THF, RT, 26 % über 2 Stufen; c) CSA, Methanol, 91 %.

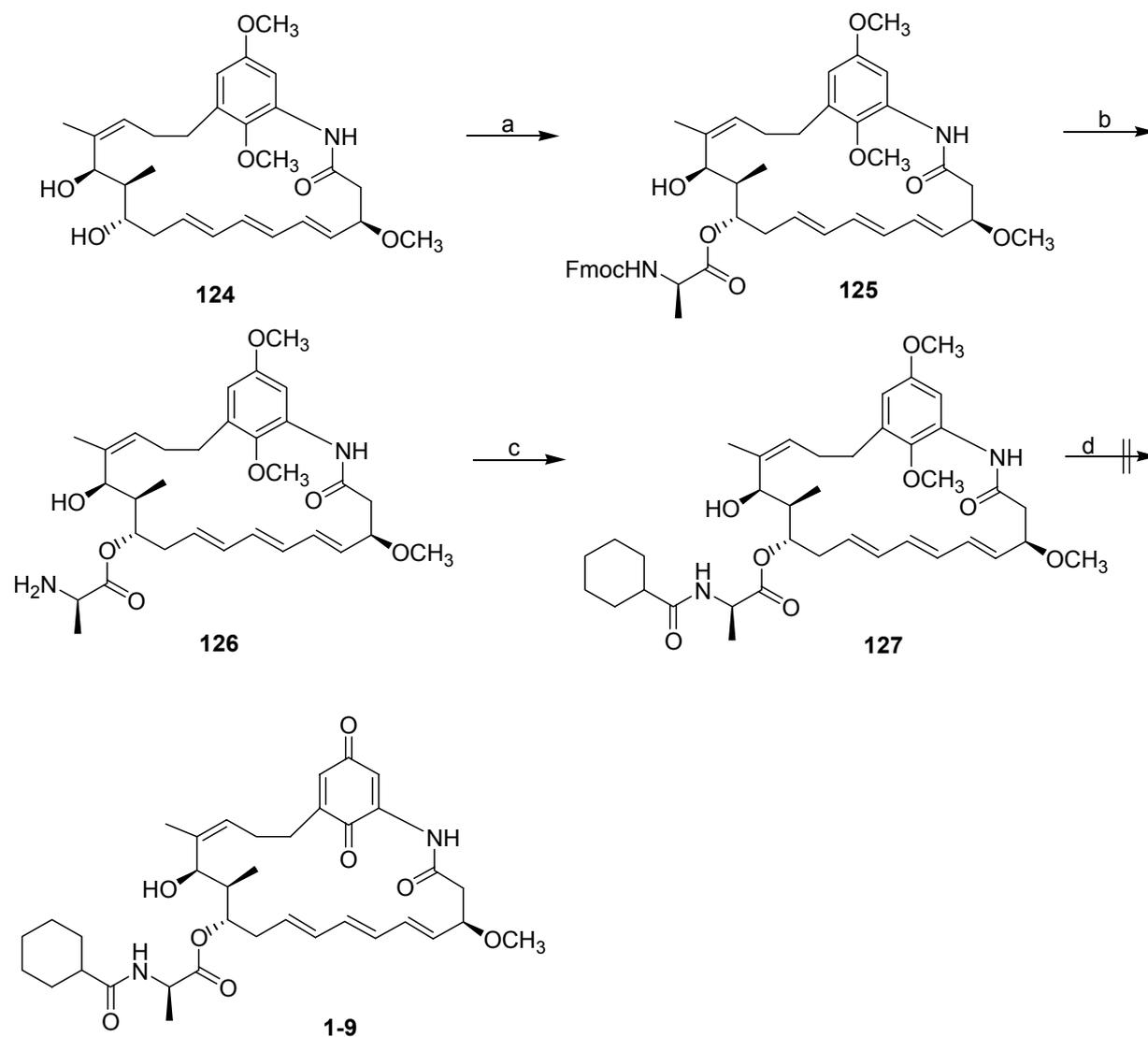
Nachdem das Diol **124** erhalten wurde, erfolgte die Einführung der Seitenkette an C-11 analog der Totalsynthese des Ansatrienins A von *Panek*^{45b} und wie es auch noch früher in der Literatur beschrieben war.¹⁶² Allerdings benutzte *Panek* eine andere Schutzgruppenstrategie, um die Regioselektivität zu kontrollieren. Die Veresterung erfolgte hier am C-13-OH-geschützten Alkohol. Aus der Totalsynthese von Trienomycin A **1-14** von *Smith* ist bekannt, dass die Acylierung in Anwesenheit der beiden freien Hydroxygruppen als Hauptisomer das Monoacylierungsprodukt an C-11 liefert.⁴⁴

Zu unserer Freude erfolgte die Acylierung mit Fmoc-*D*-Alaninanhidrid mit guter Regioselektivität an C-11-OH. Nach der Entschützung der Fmoc-Gruppe mit Diethylamin in Dichlormethan erfolgte die BOP-vermittelte Kupplung des primären Amins mit Cyclohexancarbonsäure, die das gewünschte Produkt **127** in einer Ausbeute von 32 % über 3 Stufen lieferte. Die oxidative Spaltung der Methylgruppen im Aromat mit Ammoniumcer(IV)nitrat¹⁶³ führte leider zur Zerstörung des Substrates (*Schema 95*). Auf diesem Weg schien den Zugang zu Ansatrienin A unmöglich. Erfolgreich war die Spaltung des Diarylethers **127** mit Bortribromid.¹⁶⁴ Die von uns synthetisierte Verbindung stellte laut der

3. Realisierung der zweiten Retrosynthese

masspektroskopischen Daten (Siehe S. 203) das zusammen mit Ansatrienin A vorkommende Analoga Ansatrienin B (Schema 96) dar. Leider gelang es aufgrund der unzureichenden Substanzmengen nicht, das aussagekräftige NMR-Spektrum zu bekommen. Damit wurde die erste Totalsynthese von (+)-Ansatrienin B abgeschlossen.

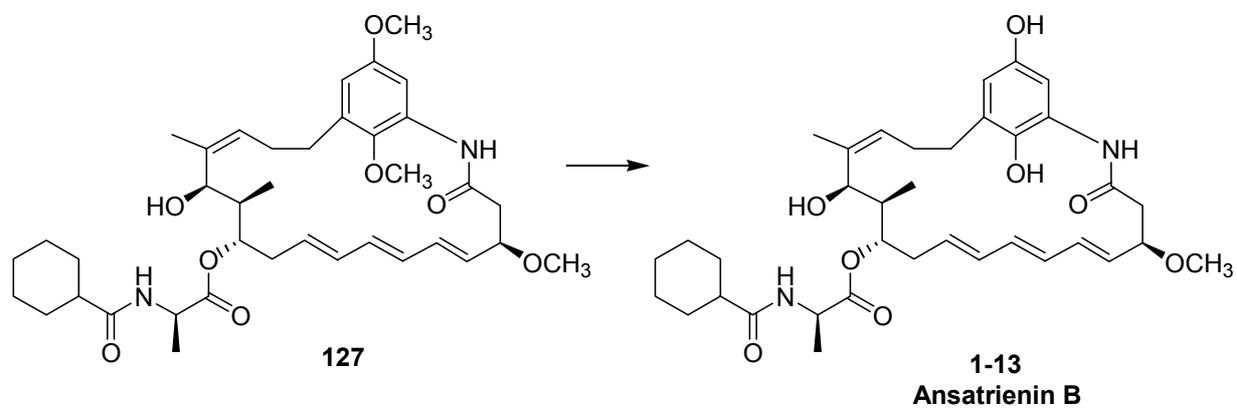
Schema 95



Reagenzien: a) (Fmoc-D-Ala)₂O, DMAP, CH₂Cl₂, -78 °C; b) Et₂NH/CH₂Cl₂ (1:1), RT; c) BOP, CH₂Cl₂, Et₃N, c-C₆H₁₁CO₂H, 19 %; d) CAN, THF/H₂O, 0 °C.

3. Realisierung der zweiten Retrosynthese

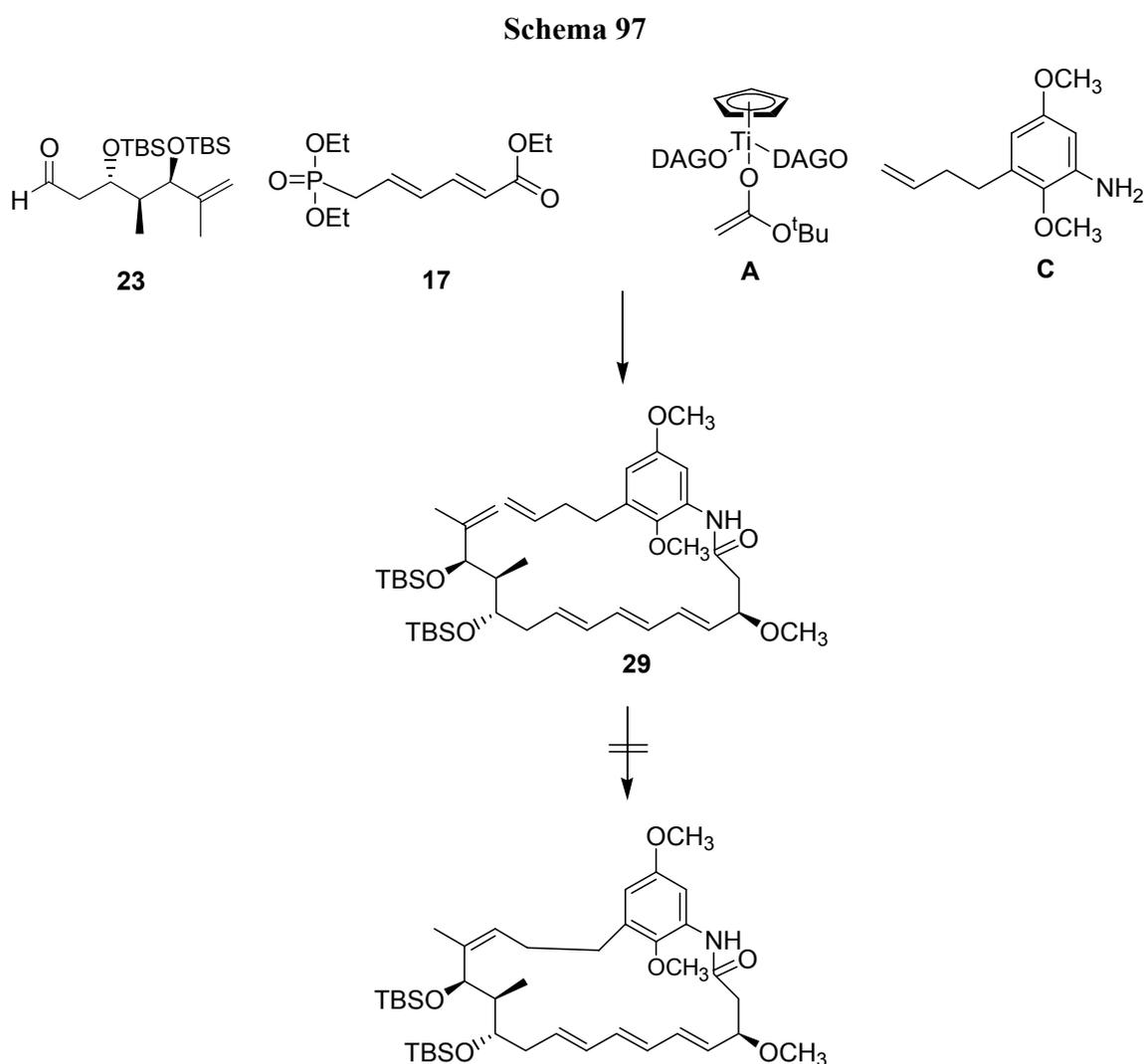
Schema 96



Reagenzien: BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78°C .

4 Diskussion der Ergebnisse und Ausblick

In Rahmen dieser Dissertation konnte die Totalsynthese von (+)-Ansatrienin B erfolgreich abgeschlossen werden. Es wurde dabei zwei Synthesestrategien verfolgt. Die erste Strategie schließt die Synthese der Stereotriade **23**, des Phosphonats **17** und des Aromats **C** sowie *in situ* die Erzeugung des Enolates **A** ein (Schema 97).

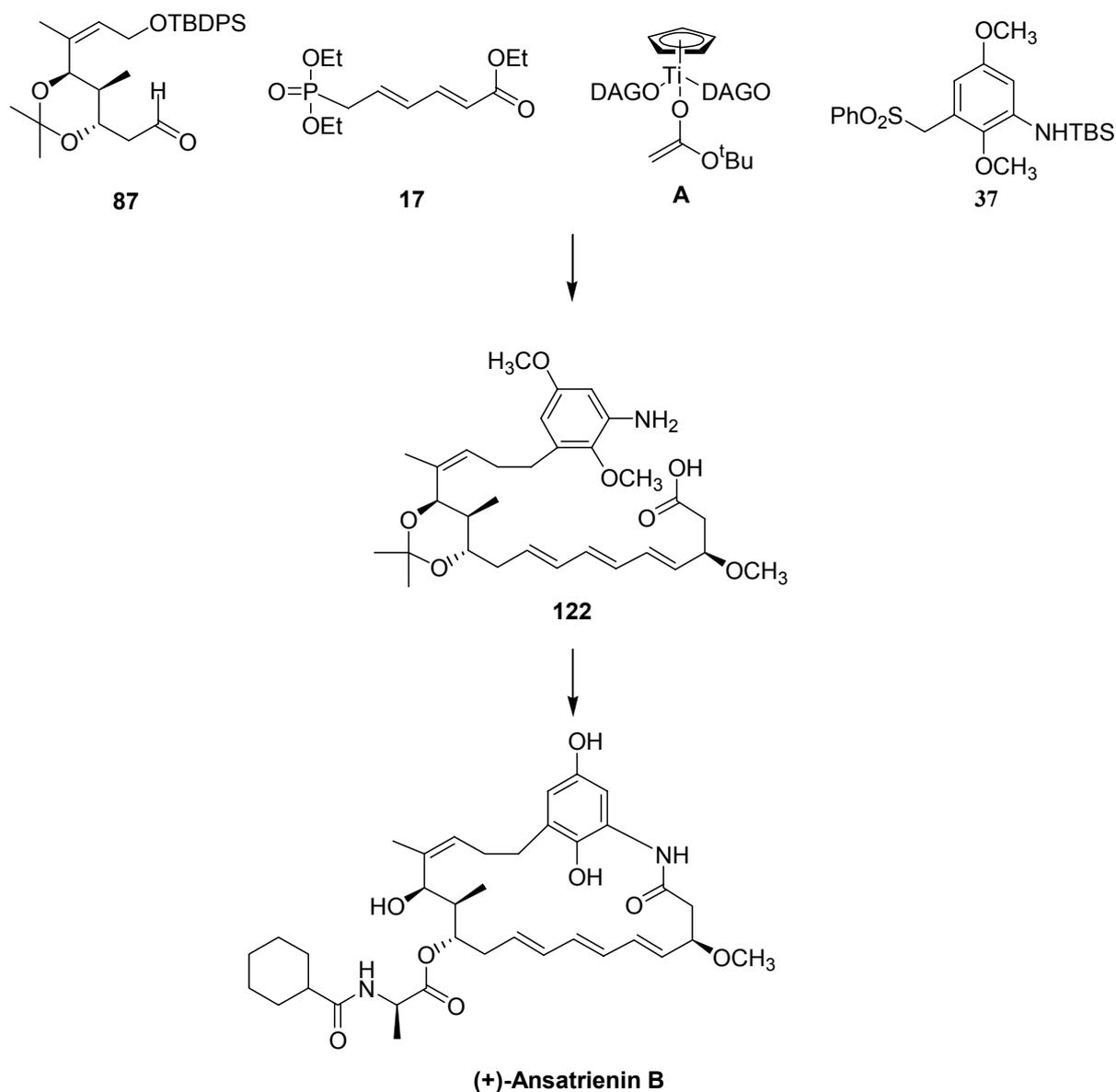


Für die Synthese der Stereotriade wurde die *Evans*-Aldol-Chemie sowie die Lewisäure-vermittelte Darstellung eines β -Ketoesters aus einem Aldehyd und Diazoessigester und seine weitere Umsetzung in einer 1,3-*anti*-selektiven Reduktion angewendet. Das Phosphonat konnte aus Furan in insgesamt 6 Stufen hergestellt werden. Dabei wurde zuerst Furan mit

Diazoessigester unter Rhodiumkatalyse zum Aldehyd umgesetzt. Nachdem die gewünschten Fragmente erhalten wurden, erfolgte ihre Zusammenführung. Für das Verknüpfen der Stereotriade **23** mit dem Phosphonat **17** wurde die *Horner-Emmons*-Reaktion angewendet. Danach erfolgte die diastereoselektiv verlaufende Acetat-Aldol-Reaktion nach *Duthaler* mit dem Enolat **A**, und nachfolgend das Anknüpfen des Aromates **C** durch direkte Amidbildung zwischen dem Ester und dem Amin. Allerdings war die für die Makrocyclusbildung geplante Ringschluß-Metathese nicht erfolgreich (*Schema 97*), weshalb eine zweite Synthesestrategie verfolgt wurde.

Dafür wurde die neue Stereotriade **87** analog der Syntheseroute für die Stereotriade **23** hergestellt. Für den Aufbau der *Z*-konfigurierte Doppelbindung wurde die Ringschluß-Metathese von einem Dialkyloxyallylboran angewendet. Die Aromateneinheit **37** wurde für die neue Synthesestrategie entsprechend modifiziert. Das Verknüpfen der Stereotriade **87** mit dem Phosphonat **17** erfolgte wiederum mittels einer *Horner-Emmons*-Reaktion, genauso wie die Einführung des C-2-Bausteines in der Acetat-Aldol-Reaktion nach *Duthaler*. Der Aromat **37** wurde durch die Alkylierung des aus dem Sulfon erzeugten Anions mit dem Alkyljodid aus **87** gekuppelt. Nach dem Zusammenführen aller Bausteine erfolgte die Makrolactamisierung unter Mukaiyama-Bedingungen. Die Endphase der Synthese - die Schutzgruppenentfernung und der Aufbau der Seitenkette - wurde analog der bekannten Totalsynthesen von Ansatrieninen durchgeführt (*Schema 98*).

Schema 98



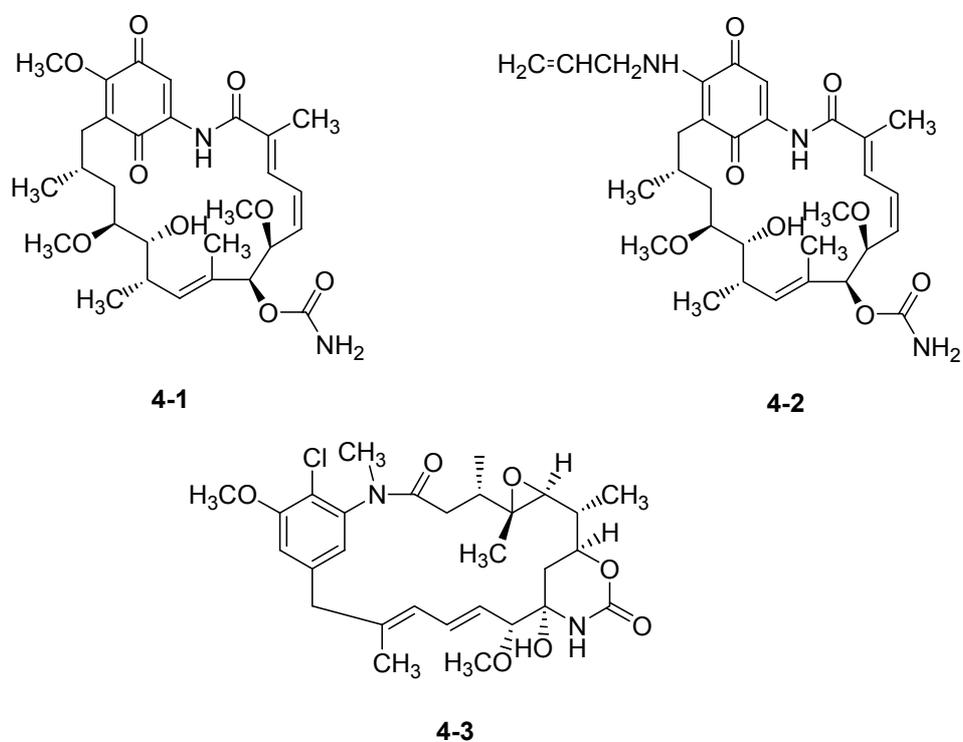
Die Synthesen aller Bausteine sowie ihre Zusammenföhren sind in sehr guten Ausbeuten verlaufen, allerdings sollte für die Aminogruppe am Aromat eine andere Schutzgruppenstrategie entwickelt werden. Es hat sich gezeigt, dass die Allyloxycarbonyl-Schutzgruppe für diese Zwecke wenig geeignet ist. Sie erfordert die Entschützung unter Pd(0)-Katalyse, was zur weitgehenden Zerstörung der Trieneinheit führt. Hier kommen eventuell die Fmoc- oder die Triisopropylsilyl-Schutzgruppe in Betracht. Die Fmoc-Gruppe besitzt ähnliche Elektronenakzeptor-Eigenschaften wie Allyloxycarbonyl, aber im Vergleich zu ihr ist sie unter

relativ milden basischen Bedingungen zu entfernen.¹⁶⁵ Die räumlich größere Triisopropylsilyl-Gruppe kann eventuell die basischen Eigenschaften der Aminogruppe am Aromat besser herabsetzen, als die *tert*-Butyldimethylsilyl-Gruppe, die sich bei der Oxidation des Alkohols **114** zum Aldehyd als ungeeignet erwiesen hat (*Schema 90*).

Es ist bekannt, dass nützliche biologische Eigenschaften von Ansamycinen, wie z. B. die Cytotoxizität oder die Inhibierung des Wachstums einer Krebszelllinie, weitgehend von der im Molekül anwesenden Aromateneinheit abhängig sind. Eine konvergente Synthesestrategie, welche die Aromateneinheit am Ende der Synthese einführt, ermöglicht daher die schnelle Synthese von Hybrid-Naturstoffen.

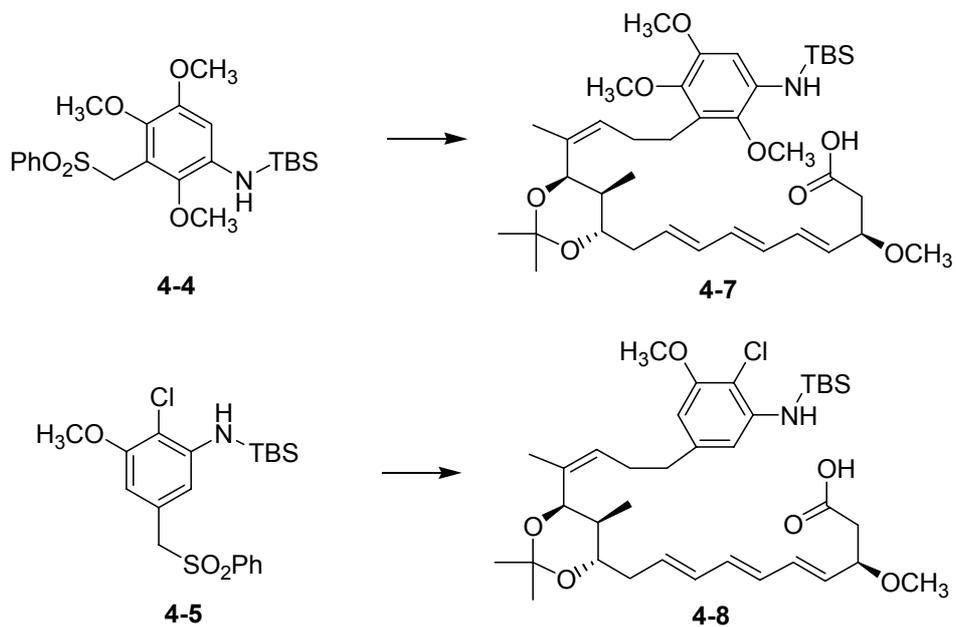
Die potentesten Vertreter in der Gruppe der Benzen-Ansamycin-Antibiotika sind Geldanamycin **4-1** und Maytansin **4-3**, die Antitumoraktivität gezeigt haben.¹⁶⁶ Ihre biologischen Eigenschaften hängen von der im Molekül anwesenden Aromateneinheit ab. Das halbsynthetische Derivat von Geldanamycin, 17-Allylamino17AAG **4-2**, zeigt eine dem Geldanamycin vergleichbare Antitumoraktivität, aber bessere toxische Eigenschaften und ist ein potenzieller Kandidat für klinische Studien.¹⁶⁷

Schema 99



A. Meyer konnte in Rahmen seiner Diplomarbeit¹⁶⁸ zeigen, dass unsere Synthesestrategie geeignet ist, um die Aromateneinheiten aus Maytansin und Geldanamycin mit der Ansakette der Ansatrienine zu verknüpfen. Dafür wurden die Aromaten 4-4 und 4-5 synthetisiert und mit der Ansakette aus Ansatrienine zu den Verbindungen 4-6 und 4-7 gekuppelt (Schema 100).

Schema 100



Die vollständige Synthese der Analoga von Ansatrienin A erscheint somit in greifbarer Nähe.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines

5.1.1 Durchführung

Lösungsmittel und Chemikalien wurden nach den üblichen Methoden gereinigt und getrocknet. Tetrahydrofuran und Diethylether wurden über Natrium mit Benzophenon als Indikator getrocknet und direkt vor Gebrauch destilliert. Dichlormethan wurde über Calciumhydrid absolutiert und nach Destillation über Molsieb aufbewahrt. Diisopropylamid, Triethylamin, Diisopropylamin (Hünig Base) und Pyridin wurden über Kaliumhydroxid, Ethanol und Toluol über Natrium absolutiert und nach der Destillation über Molsieb aufbewahrt. *N,N*-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und Benzol wurden absolut bei der Firma Fluka erworben. Alle Chemikalien, deren Darstellung nicht im Folgenden beschrieben ist, wurden bei der Firmen ABCR, Acros, Sigma-Aldrich, Fluka, Merck-Schuchardt oder Strem erworben. Bei allen Reaktionen, die in wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt wurden, diente hochreiner und zusätzlich über Natriumhydroxid und Blaugel getrockneter Stickstoff bzw. Argon der Firma Linde als Inertgas. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch auf Kieselgelplatten (PF₂₅₄, Firma Merck) oder Kieselgelfertigplatten (Sil G-25, UV 254 + 366 nm, Firma Macherey & Nagel) verfolgt. Die Detektion wurde optional durch:

- Löschung der UV-Absorption bei 254 nm
- Eintauchen in eine Anisaldehyd/Schwefelsäure/Ethanol-Lösung (1:40:160) und anschließendes Anfärben durch Erhitzen mit einem Heißluftgebläse
- Eintauchen in eine basische Kaliumpermanganatlösung (0.05 % in Wasser).

5.1.2 Isolierung

Die zur Aufarbeitung verwendeten wässrigen Lösungen von Ammoniumchlorid, Kaliumnatriumtartrat (Seignettesalz), Natriumchlorid, Natriumhydrogencarbonat und Natriumthiosulfat waren über Bodensatz gesättigt.

Die Reinigung der Rohprodukte erfolgte in der Regel durch Flash-chromatographie bei Drücken mit der Aquariumpumpe "Elite 801" (220 V, 50 Hz, 3 W, Luftleistung 1300 c.c./min.) an Kieselgel 60 (230-400 mesh, Firma Macherley & Nagel, bzw. J. T. Baker). Die verwendeten Laufmittelgemische bestanden aus Essigsäureethylester und Petrolether (Siedebereich 60-70 °C

bzw. 40-60 °C) oder Cyclohexan bzw. aus Dichlormethan und Methanol und wurden vor Gebrauch destilliert.

Kugelrohrdestillationen erfolgten mit einem Büchi GKR50 – Kugelrohröfen, die angegebenen Temperaturen beziehen sich auf das Luftbad.

5.1.3 Analytik

¹H-NMR-Spektroskopie: Verwendet wurden die Geräte AM-500 (500 MHz), AMX 400 (400 MHz) sowie DPX-200 (200 MHz) der Firma Bruker. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm. Sofern keine anderen Angaben gemacht werden, wurden die Messungen bei Raumtemperatur durchgeführt. Das verwendete Lösungsmittel und der interne Standard (das Restprotonensignal des Lösungsmittels) sind jeweils vor den spektroskopischen Daten angegeben. Die Kopplungskonstante J wird in Hertz angegeben. Die Spektren wurden nach 1. Ordnung ausgewertet, wobei folgende Abkürzungen verwendet werden: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multiplett), br (breit), ps (pseudo), dd (doppeltes Dublett) etc. Die Zuordnung der Signale korreliert mit der Nummerierung der abgebildeten Strukturen (zur Bezeichnung: 1-H steht für das/die Proton(en) an C-1, wobei ein ' (1-H') hinter einem Proton das zweite Proton einer Methylengruppe anzeigt).

¹³C-NMR-Spektroskopie: Verwendet wurden die Geräte AM-500 (125 MHz), AMX 400 (100 MHz) sowie DPX-200 (50 MHz) der Firma Bruker. Die Spektren wurden ¹H-breitbandentkoppelt aufgenommen. Das Lösungsmittel und der interne Standard sind jeweils bei den spektroskopischen Daten angegeben, wobei in Klammern das zugehörige C-Atom bzw. die funktionelle Gruppe angegeben ist. Die Anzahl der am jeweiligen Kern α -ständigen Wasserstoffatome wurde nach der APT-, DEPT-90-, DEPT-135- oder HSQC-Methode bestimmt. Die Kennzeichnung des Substitutionsgrades erfolgt durch: p (primär), s (sekundär), t (tertiär), q (quartär). Wenn nötig wurden für eine vollständige Interpretation ¹H-¹H- und ¹H-¹³C-COSY-Messungen durchgeführt.

Schmelzpunkte: unkorrigiert, Schmelzpunktbestimmungen (Smp.) wurden an einer Apparatur nach Dr. Tottoli (Firma Büchi) durchgeführt.

Siedepunkte: unkorrigiert, Angabe der bei der Destillation gefundenen Daten (Sdp_{mbar}).

Polarimetrie: Die Messung der Drehwertes $[\alpha]$ erfolgte in einer 10 cm Küvette bei einer Wellenlänge von 589 nm. Der Drehwert wird zusammen mit der Messtemperatur, dem

Lösungsmittel und der Konzentration in g/100 mL angegeben. Zur Anwendung kam das Polarimeter 243 B der Firma Perkin Elmer.

IR-Spektroskopie: FT-IR-Gerät Vector 22 der Firma Bruker. Die Aufnahme der Spektren erfolgte über eine ATR-Einheit oder bei flüssigen Substanzen zwischen Natriumchloridplatten (NaCl, Filmaufnahme), bei Feststoffen als Kaliumbromidpreßling (KBr). Die Lage der Schwingungsbanden wird als Wellenzahl in cm^{-1} angegeben, ihre Intensität wird durch vs (very strong), s (strong), m (medium), w (weak), b (broad) charakterisiert.

Elementaranalysen wurden mit dem Gerät CHN-Rapid der Fa. Heräus durchgeführt.

Massenspektren (MS und HRMS) wurden mit den Geräten Finnigan MAT 312 oder VG Autospec bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen. Es sind jeweils die m/z -Verhältnisse aufgeführt, wobei die Signalintensitäten in Prozent des Basispeaks angegeben sind.

Massenspektren (ESI) wurden mit dem Micromass LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in eine HPLC-Anlage der Firma Waters (Allience 2695).

Gaschromatogramme sind mit einem HP 6890-II der Firma Hewlett-Packard mit einer SE-54-Kapillarsäule (25 m, Firma Macherey-Nagel) und Flammenionisationsdetektor gemessen worden, wobei Stickstoff als Trägergas diente. Zum Einsatz kam das folgende Temperaturprogramm: 1 min. 50 °C, dann mit 20 °C/min. auf 300 °C, bei dieser Temperatur 6.5 min. halten.

5.2 Darstellung der verwendeten Reagenzien

Silberoxid

Äquimolare Lösungen von Silbernitrat (17.6 g, 0.1 mol in 75 ml Wasser) und Natronlauge (4.2 g, 0.1 mol in 75 ml Wasser) werden bei 80 °C zusammengegeben und anschließend ca. 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Während dieser Zeit ist die Bildung des Silberoxids aus dem Hydroxid optisch gut zu verfolgen. Der Feststoff wird über eine Fritte oder einen Büchner-Trichter abgetrennt und mit Wasser basenfrei gewaschen. Um das Wasser nachfolgend zu entfernen, kann das Silberoxid mit Ethanol und danach mit Aceton gewaschen werden. Der größte Teil der Lösungsmittel wird anschließend am Rotationsverdampfer entfernt, eine vollständige Trocknung kann durch mehrstündige Evakuierung des Kolbens im Vakuum einer Ölpumpe erreicht werden.

Mangan(IV)oxid

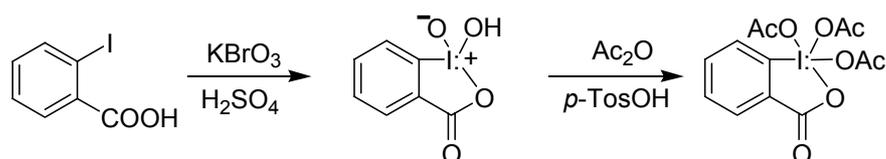
Zu einer Mangan(II)sulfat-Lösung (15.1 g in 287 mL Wasser) wird unter Rühren bei 60 °C eine Kaliumpermanganat-Lösung (10.5 g in 200 mL Wasser) gegeben. Die Suspension wird 1 Stunde bei 60 °C gerührt, der Feststoff abfiltriert und mit Wasser sulfatfrei gewaschen. Der Feststoff wird bei 60 °C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute: 12 g.

Puffer pH= 8.8 für die Oxidation von Boranen

3.73 g Kaliumchlorid, 3.10 g Borsäure und 39 mL Natriumhydroxid (0.1 N) werden in einem Messkolben mit wässrigem Dioxan (50 % Wasser) in einem Gesamtvolumen von 1000 mL gelöst.

Phosphat-Puffer pH=7

5.93 g Dinatriumhydrogenphosphat und 4.54 g Kaliumdihydrogenphosphat werden in einem Messkolben in Wasser gelöst (Gesamtvolumen 500 mL).

Dess-Martin-Periodinan**2-Iodbenzoesäure****IBX****Dess-Martin-Periodinan**

58.1 g (0.23 mol, 1 Äquiv.) 2-Iodbenzoesäure werden in 500 mL 0.73 M Schwefelsäure bei 55 °C suspendiert. Obwohl nach 2.5 Stunden nicht die ganze 2-Iodbenzoesäure gelöst ist, wird mit der Zugabe von Kaliumbromat begonnen. 50.8 g Kaliumbromat (0.30 mol, 1.3 Äquiv.) werden in kleinen Portionen über 30 Minuten zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Die dabei entstehenden Bromdämpfe werden über einen Ableitungsschlauch in den Abzugsschlacht geleitet. Nach der Zugabe des Kaliumbromates wird die Reaktionsmischung auf 68 °C erwärmt und noch weitere 3.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wird die Reaktionsmischung in einem Eisbad abgekühlt und der Niederschlag in Vakuum abfiltriert,

mit 500 mL Wasser, dann mit Ethanol (2x 35 mL) und anschließend mit absolutem Diethylether (2x 35 mL) gewaschen. Das erhaltene Zwischenprodukt IBX wird direkt weiter umgesetzt.

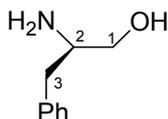
IBX: 59.1 g, 0.21 mol (90 %) ; **Allgemeine Daten:** Farbloser Feststoff, $C_7H_5IO_4$, MG = 280.02 g/mol.

59.1 g (0.21 mmol) IBX werden in 250 mL Acetanhydrid gelöst und mit 300 mg (0.5 %) *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf 80 °C erwärmt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wird die Reaktionsmischung in Eiswasser abgekühlt (etwa 1 Stunde), der Niederschlag im Vakuum abfiltriert, mit absolutem Diethylether (5x30 mL) gewaschen und über Nacht an der Vakuumpumpe getrocknet.

Dess-Martin-Periodinan: 61 g, 0.14 mol (68 %) ; **Allgemeine Daten:** Farbloser Feststoff, $C_{13}H_{13}IO_8$, MG = 424.14 g/mol.

5.3 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 2

(*R*)- Phenylalaninol 1

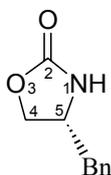


13.2 g Lithiumborhydrid (606 mmol, 2 Äquiv.) werden bei 0 °C in 300 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst (Vorsicht! Hohe Lösungsenthalpie!) und bei Raumtemperatur mit 154 mL Chlortrimethylsilan (1210 mmol, 4 Äquiv.) versetzt. Zu der weißen Suspension werden bei 0 °C 50 g (*R*)-Phenylalanin (303 mmol) innerhalb von 5 Minuten gegeben. Diese Mischung wird 1 Stunde bei 0 °C und weitere 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird vorsichtig mit 250 mL Methanol hydrolysiert (es ist dann ausreichend Methanol zugegeben, wenn aus dem Zweiphasensystem Methanol/Tetrahydrofuran eine Phase entsteht). Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt und der ölige Rückstand wird vorsichtig bei 0 °C mit 200 mL einer Kaliumhydroxid-Lösung (20 %) versetzt. Das Gemisch wird mit 125 mL Wasser und 100 mL Dichlormethan verdünnt, die Phasen werden anschließend getrennt und die wässrige Phase noch mit Dichlormethan (5x 200 mL) extrahiert.

Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

1 (roh): 44.2 g, 292 mmol (96 %); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 7.36-7.17 (m, 5 H, Ph), 3.64 (dd, J = 10.5 und 3.9 Hz, 1 H, 1-H), 3.38 (dd, J = 10.5 und 7.2 Hz, 1 H, 1-H'), 3.12 (dddd, J = 8.7, 7.2, 5.0 und 3.9 Hz, 1 H, 2-H), 2.80 (dd, J = 13.5 und 5.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.52 (dd, J = 13.5 und 8.7 Hz, 1 H, 3-H'), 1.77 (br s, 3 H, NH_2 und OH); **Allgemeine Daten:** Farbloser Feststoff, $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$, MG = 137.18 g/mol.

(4*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon **2**

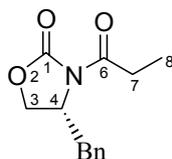


Das Rohprodukt aus dem vorhergehenden Versuch wird zusammen mit 6.05 g Kaliumcarbonat (43.8 mmol, 0.15 Äquiv.) und 74.3 mL Diethylcarbonat (613 mmol, 2.1 Äquiv.) auf 130 °C erhitzt. Das bei der Reaktion entstehende Ethanol wird über eine Vigreux-Kolonnen abdestilliert (ca. 1 Stunde). Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit 600 mL Essigester verdünnt und das Kaliumcarbonat abfiltriert. Die organische Phase wird mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2x 200 mL) und mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung (1x200 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer eingengt. Der leicht gefärbte Feststoff wird aus dem Gemisch Petrolether:Essigester = 1:1 umkristallisiert.

2: 41.4 g, 234 mmol (81 %); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 7.27 (m, 5 H, Ph), 6.01 (br s, 1 H, NH), 4.42 (m, 1 H, 5-H), 4.19-4.04 (m, 2 H, 4-H und 4-H'), 2.88 (m, 2 H, CH_2Ph); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 159.5 (q, C-2), 135.9 (q, Bn), 128.9 (t, Bn), 127.2 (t, Bn), 69.5 (s, C-5), 53.7 (t, C-4), 41.3 (s, Bn); **Allgemeine Daten:** Farbloser Feststoff, Smp. 88 °C, $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$, MG = 177.20 g/mol.

(4*R*)-3-(1-Oxopropyl)-4-phenylmethyl-2-oxazolidinon **3**

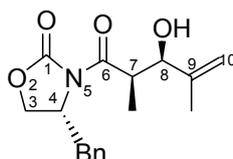
5. Experimenteller Teil



41.4 g (234 mmol) Oxazolidinon **2** werden in 720 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zu dieser Lösung werden 161 mL (257 mmol, 1.1 Äquiv.) n-Butyllithium (1.6 M in Hexan) getropft und nach ca. 20 Minuten werden 22.5 mL (257 mmol, 1.1 Äquiv.) Propionylchlorid zugegeben. Nach 30 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird für 1.5 Stunde auf Raumtemperatur erwärmt und schließlich mit 150 mL einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid hydrolysiert. Diese Mischung wird am Rotationsverdampfer eingengt und anschließend mit Dichlormethan (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt flashchromatographisch gereinigt (Petrolether:Essigester = 3:1).

3: 51.4 g, 220 mmol (94%); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 7.28 (m, 5 H, Ph), 4.68 (dddd, $J = 9.6, 6.8, 3.8$ und 3.2 Hz, 1 H, 4-H), 4.18 (m, 2 H, 3-H und 3-H'), 3.31 (dd, 1 H, $J = 13.4$ und 3.2 Hz, Bn), 2.99 (dq, $J = 10.8$ und 7.2 Hz, 1 H, 7-H), 2.93 (dd, $J = 10.8$ und 7.2 Hz, 1 H, 7-H'), 2.77 (dd, $J = 13.4$ und 9.6 Hz, 1 H, Bn), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 174.0 (q, C-6), 153.8 (q, C-2), 135.3 (q, Ph), 129.4 (t, Ph), 128.9 (t, Ph), 127.3 (t, Ph), 66.2 (s, C-3), 55.1 (t, C-4), 37.9 (s, Bn), 29.2 (s, C-7), 8.2 (p, C-8); **Allgemeine Daten**: Farbloser Feststoff, Smp. $41\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, MG = 233.26 g/mol.

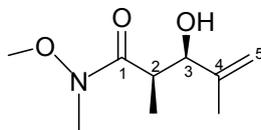
(4R)-3-[(2R,3R)-2,4-Dimethyl-3-hydroxy-4-pentenyl]-4-phenylmethyl-2-oxazolidinon **4**



5. Experimenteller Teil

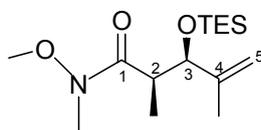
1.07 g Oxazolidinon **3** (4.6 mmol) werden in 20 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst und auf -78 °C gekühlt. Nach Zugabe von 1.9 mL (13.8 mmol, 3 Äquiv.) absolutem Triethylamin wird die Mischung noch 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, dann wird tropfenweise 12 mL (12 mmol, 2.6 Äquiv.) einer Di-n-butylboryltrifluormethansulfonat-Lösung (1 M in Dichlormethan) zugegeben und die Lösung 15 Minuten bei -78 °C gerührt, danach auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1.5 Stunden wird die Lösung erneut auf -78 °C gekühlt und mit 0.5 mL (6 mmol, 1.3 Äquiv.) frisch destilliertem Methacrolein versetzt. Die Reaktionsmischung wird 45 Minuten bei dieser Temperatur gehalten und dann auf 0 °C erwärmt. Nach 2 Stunden erfolgt Hydrolyse durch Zugabe von 20 mL Phosphatpuffer (pH= 7). Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase mit Diethylether (2x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden am Rotationsverdampfer entfernt, und der verbleibende Rückstand wird in 15 mL eines Gemisches aus Methanol/Wasser (1:1) gelöst. Bei 0 °C werden langsam 4.5 mL Wasserstoffperoxid (30 % in Wasser, 10 Äquiv.) zugegeben. Überschüssiges Wasserstoffperoxid wird nach einer Stunde bei dieser Temperatur durch vorsichtige Zugabe von ca. 11 mL Natriumhydrogensulfidlösung (38 %) reduziert (die Innentemperatur sollte 10-15 °C nicht überschreiten). Die wäßrige Phase wird mit Diethylether (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden einmal mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 6:1).

4: 1.24 g, 4.08 mmol (89 %); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 7.28 (m, 5 H, Ph), 5.13 (m, 1-H, 10-H), 4.99 (m, 1 H, 10-H'), 4.71 (dddd, *J*=9.2, 6.8, 4.0 und 3.2 Hz, 1 H, 4-H), 4.42 (br s, 1 H, 8-H), 4.21 (m, 2 H, 3-H und 3-H'), 3.97 (dq, *J*= 7.0 und 3.0 Hz, 1 H, 7-H), 3.27 (dd, *J*= 13.2 und 3.2 Hz, 1 H, Bn), 2.95 (d, *J*= 3.0 Hz, 1 H, OH), 2.80 (dd, *J*= 13.2 und 9.2 Hz, 1 H, Bn), 1.74 (m, 3 H, 9-CH₃), 1.19 (d, *J*= 7.0 Hz, 3 H, 7-CH₃); **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 177.0 (q, C-6), 152.9 (q, C-1), 143.6 (q, C-9), 135.0 (q, Bn), 129.4 (t, Bn), 128.9 (t, Bn), 111.8 (s, C-10), 73.9 (t, C-8), 66.2 (s, C-3), 55.2 (t, C-4), 40.0 (t, C-7), 37.7 (s, Bn), 19.4 (p, 9-CH₃), 10.0 (p, 7-CH₃); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₁₇H₂₁NO₄, MG = 303.35 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +28.0^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃), Lit.: +28.15 °(c = 1.07, CHCl₃).¹⁶⁹

(2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*,2,4-trimethyl-pentenylamid 5

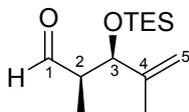
18.3 g (188 mmol, 3 Äquiv.) *N,O*-Dimethylhydroxylaminchlorid werden in 100 mL absolutem Tetrahydrofuran suspendiert und auf 0 °C gekühlt. 94 mL (188 mmol, 3 Äquiv.) Trimethylaluminium-Lösung (2 M in Heptan) werden über einen Zeitraum von 5-10 Minuten zugegeben und die Reaktionsmischung anschließend 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Die klare Lösung wird nachfolgend auf -15 °C gekühlt und eine Lösung von 19 g (62.6 mmol) Oxazolidinon 4 in 160 mL absolutem Tetrahydrofuran langsam zugegeben. Nach der Zugabe wird zunächst für einige Minuten auf -10 °C erwärmt, danach wird die Mischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Die Reaktionsmischung wird zur Hydrolyse in eine auf 0 °C gekühlte Mischung aus 450 mL Dichlormethan und 450 mL 0.5 N Salzsäure transferiert, und die Phasen werden intensiv bei Raumtemperatur vermischt. Nach einer Stunde werden die Phasen getrennt, und die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 400 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird der Rückstand noch dreimal mit Toluol codestilliert und ohne Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

5: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 5.17 (m, 1 H, 5-H), 4.99 (m, 1 H, 5-H'), 4.33 (m, 1 H, 3-H), 3.73 (s, 3 H, N-OCH₃), 3.22 (s, 3 H, N-CH₃), 3.07 (m, 1 H, 2-H), 1.72 (s, 3 H, 4-CH₃), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 2-CH₃); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 143.1 (q, C-4), 111.9 (s, C-5), 74.0 (t, C-3), 72.4 (p, OCH₃), 61.5 (t, C-2), 36.4 (p, N-CH₃), 19.6 (p, 4-CH₃), 9.8 (p, 2-CH₃); **HRMS (ESI)** : (M+ Na⁺ + CH₃CN) berechnet: 251.1372, gefunden: 251.1378; **Allgemeine Daten:** Farbloser Feststoff, C₉H₁₇NO₃, MG = 187.24 g/mol, **Smp.** = 76-77 °C, Lit.: 76-78 °C.¹⁶⁹

(2*R*,3*R*)-2,4-Dimethyl-3-triethylsilyloxy-pent-4-ensäuremethoxymethylamid 6

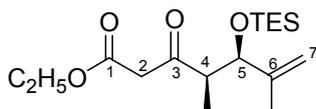
Das in der vorhergehenden Reaktion erhaltene Weinreb-Amid **5** (62.6 mmol) wird in 30 mL absolutem Dimethylformamid gelöst, mit 6.40 g (94 mmol, 1.5 Äquiv.) Imidazol versetzt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 15.8 mL (94 mmol, 1.5 Äquiv.) Triethylsilylchlorid zugegeben. Nach dem Ende der Reaktion wird die Reaktionsmischung mit 30 mL Diethylether verdünnt und mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Die wäßrige Phase wird mit Diethylether (3x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden je einmal mit Wasser und einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Rohprodukt wird flashchromatographisch gereinigt (Petrolether:Essigester = 7:1).

6: 11.5 g, 38.1 mmol (61 %) über zwei Stufen; ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 4.88 (m, 1 H, 5-H), 4.77 (m, 1 H, 5-H'), 4.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, 3-H), 3.66 (s, 3 H, N-OCH₃), 3.13 (s, 3 H, N-CH₃), 3.11 (m, 1 H, 2-H), 1.71 (br s, 3 H, 4-CH₃), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 2-CH₃), 0.94 (m, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.60 (m, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 175.8 (q, C-1), 146.0 (q, C-4), 112.7 (s, C-5), 78.2 (t, C-3), 61.4 (p, OCH₃), 40.5 (t, C-2), 32.0 (p, N-CH₃), 17.1 (p, 4-CH₃), 14.5 (p, 2-CH₃), 6.9 (p, SiCH₂CH₃), 4.8 (s, SiCH₂CH₃); **HRMS (ESI)** : (M + Na⁺ + CH₃CN) berechnet: 365.2236, gefunden: 365.2237; **Allgemeine Daten:** Farblose Flüssigkeit, C₁₅H₃₁NO₃Si, MG = 301.5 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = -9.3^\circ$ (c = 0.9, CHCl₃).

(2*R*,3*R*)-2,4-Dimethyl-3-triethylsilyloxy-pent-4-enaldehyd 7

11.5 g Weinreb-Amid **6** (38.1 mmol) werden in 170 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit 44.5 mL (53.4 mmol, 1.4 Äquiv.) Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (1.2 M in Toluol) versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (2 Stunden) wird die Reaktionsmischung in der Kälte (ca. $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$) durch Zugabe von Methanol hydrolysiert. Die Reaktionsmischung wird in eine gesättigte Kalium-Natriumtartrat-Lösung gegossen und die Phasen werden solange intensiv miteinander vermischt, bis die Aluminium-Verbindungen komplexiert in der wäßrigen Phase vorliegen (ca. 30 min.). Nach der Trennung der Phasen wird die wäßrige mit Essigester (3x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das so erhaltene Rohprodukt noch zweimal mit Toluol co-destilliert und ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

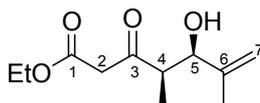
7: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26\text{ ppm}$) δ : 9.70 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1 H, 1-H), 4.98 (m, 1 H, 5-H), 4.91 (m, 1 H, 5-H'), 4.37 (d, $J = 5.0\text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 2.56-2.41 (m, 1 H, 2-H), 1.69 (s, 3 H, 4- CH_3), 0.98 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3 H, 2- CH_3), 0.86 (t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 9 H, 3 SiCH_2CH_3), 0.63-0.49 (m, 6 H, 3 SiCH_2CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.0\text{ ppm}$) δ : 204.6 (t, C-1), 144.8 (q, C-4), 112.7 (s, C-5), 75.7 (t, C-3), 50.4 (t, C-2), 18.3 (p, 4- CH_3), 8.2 (p, 2- CH_3), 6.8 (p, SiCH_2CH_3), 4.7 (s, SiCH_2CH_3); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$, MG = 286.48 g/mol.

(4*R*, 5*R*)-4,6-Dimethyl-3-oxo-5-triethylsilyloxy-hept-6-ensäureethylester 8

1.45 g Zinndichlorid (7.63 mmol, 0.2 Äquiv.) werden in 170 mL absolutem Dichlormethan suspendiert und mit 8.02 mL (76.3 mmol, 2 Äquiv.) Diazoessigsäureethylester versetzt. Zu diesem Gemisch wird der oben hergestellte Aldehyd **7** in 30 mL Dichlormethan gegeben. Die Reaktionsmischung wird über 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird in eine gesättigte Natriumchlorid-Lösung gegeben und intensiv vermischt. Nach der Trennung der Phasen wird die wäßrige mit Dichlormethan (3x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer evaporiert. Der verbleibende Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 25:1) gereinigt.

8: 10.2 g, 30.9 mmol (81 %), Keto-Enol-Tautomere, ca.65% liegen in der Keto-Form vor; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 12.06 (s, Enol-OH), 4.97 (s, 2-H, Enol), 4.93, 4.89, 4.87, 4.83 (4m, 7-H und 7-H', Keto+Enol), 4.23 (m, 1 H, 5-H, Keto+Enol), 4.19 (q, *J* = 7.0 Hz, OCH₂CH₃, Enol), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃, Keto), 3.47 (s, 2-H, Keto), 2.84 (ps qui, *J* = 6.8 Hz, 4-H, Keto+Enol), 1.69 (br s, 6-CH₃, Keto+Enol), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, OCH₂CH₃, Enol), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, OCH₂CH₃, Keto), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 4-CH₃, Keto), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 4-CH₃, Enol), 0.94 (m, SiCH₂CH₃, Keto), 0.92 (m, SiCH₂CH₃, Enol), 0.60 (m, SiCH₂CH₃, Keto), 0.58 (m, SiCH₂CH₃, Enol); **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 205.4 (q, C-3), 180.1 (q, C-1), 145.0 (q, C-6), 113.4 (s, C-7), 89.6 (t, C-5), 61.2 (s, OCH₂CH₃), 51.1 (t, C-4), 49.5 (s, C-2), 17.6 (p, 4-CH₃), 14.1 (p, 2-CH₃), 6.8 (p, SiCH₂CH₃), 4.7 (s, SiCH₂CH₃); **IR (Film):** 2958 (m), 2932 (m), 2858 (w), 1741 (m), 1712 (m), 1651 (w), 1265 (s), 909 (s), 735 (s); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₁₇H₃₂O₄Si, MG = 328.52 g/mol.

(4*R*,5*R*)-5-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-oxo-hept-6-ensäureethylester **9**

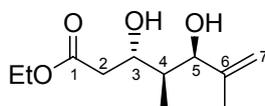


10 g (30.4 mmol) Silylether **8** werden in 30 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit 90 mL Wasser und 180 mL Eisessig versetzt. Nach dem Reaktionsende (etwa 1 Stunde) wird der

Ansatz direkt im Vakuum eingengt und der verbleibende Rückstand wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (Petrolether:Essigester = 4:1).

9: 6.52 g, 30.4 mmol (99 %), Keto-Enol-Tautomere, Angaben für Keto-Form: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 5.08 (m, 1-H, 7-H), 4.97 (m, 1 H, 7-H'), 4.47 (br s, 1 H, 5 H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.57 (br s, 2 H, 2-H), 2.87 (dq, *J* = 7.2 und 3.4 Hz, 1 H, 4-H), 2.48 (s, 1 H, OH), 1.70 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 4-CH₃); **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 206.8 (q, C-3), 182.4 (q, C-1), 143.7 (q, C-6), 112.0 (s, C-7), 73.6 (t, C-5), 61.5 (s, OCH₂CH₃), 48.6 (t, C-4), 48.1 (s, C-2), 19.3 (p, 6-CH₃), 14.1 (p, OCH₂CH₃), 9.1 (p, 4-CH₃); **HRMS (ESI)** : (M + Na⁺ + CH₃CN) berechnet: 278.1368, gefunden: 278.1375; **Allgemeine Daten**: Gelbes Öl, C₁₁H₁₈O₄, MG = 214.6 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +43.7^\circ$ (c = 0.94, CHCl₃).

(3*S*,4*S*,5*R*)-3,5-Dihydroxy-4,6-dimethylhept-6-ensäureethylester **10**



64.1 g (243 mmol, 8 Äquiv.) Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid (Me₄NBH(OAc)₃) werden in 150 mL absolutem Acetonitril gelöst und zusammen mit 150 mL Eisessig für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf -40 °C gekühlt und es werden 6.52 g des β-Ketoesters **9** in 60 mL absolutem Acetonitril zugegeben. Die Lösung wird über 48 Stunden bei -40 °C gerührt (KPG-Rührer) und nach dem Ende der Reaktion mit Kalium-Natriumtartrat-Lösung hydrolysiert. Die Mischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und mit Dichlormethan verdünnt. Nachdem die organische Phase einmal mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen wurde, wird die wäßrige Phase noch viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer im Vakuum eingengt. Das so erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

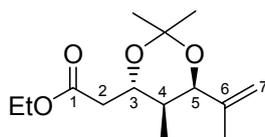
10: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) δ : 5.06 (m, 1 H, 7-H), 4.94 (m, 1 H, 7-H'), 4.44 (br s, 1 H, 5-H), 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4.12 (m, 1 H, 3-H), 3.57 (m, 1 H, 3-H), 2.60 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H, 2-H und 2-H'), 1.76 (m, 1 H, 4-H), 1.69 (s, 3 H, 6- CH_3), 1.29 (t, 3 H, OCH_2CH_3), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 4- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ : 173.1 (q, C-1), 145.6 (q, C-6), 110.4 (s, C-7), 73.7 (t, C-5), 71.2 (t, C-3), 60.8 (s, OCH_2CH_3), 39.6 (s, C-2), 39.4 (t, C-4), 19.7 (p, 6- CH_3), 14.1 (p, OCH_2CH_3), 9.7 (p, 4- CH_3); **HRMS (ESI)** : ($\text{M} + \text{Na}^+ + \text{CH}_3\text{CN}$) berechnet: 280.1525, gefunden: 280.1519; **Allgemeine Daten**: Farbloses Öl, $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$, $\text{MG} = 216.28$ g/mol, $[\alpha]_D^{20} = -60.4^\circ$ ($c = 0.8$, CHCl_3).

Alternativ kann die Umsetzung auch mit Samariumdiodid durchgeführt werden:

46 mg β -Hydroxyketon **9** (215 μmol) werden in 4.6 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit 50 μL (2.58 mmol, 12 Äquiv.) destilliertem Wasser versetzt. Diese Mischung wird auf 0°C gekühlt und es werden 6.45 mL (645 μmol , 3 Äquiv.) einer 0.1 M Lösung von Samariumdiodid in Tetrahydrofuran zugegeben.

10: 17.5 mg, 81 μmol (38 %); reisoliertes **9** : 21.5 mg, 0.1 mmol (48 %).

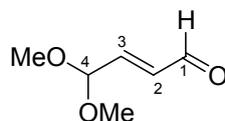
((4*S*,5*S*,6*R*)-6-Isoprenyl-2,2,5-trimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-essigsäureethylester **11**



Diol **10** wird in 65 mL (517 mmol, 17 Äquiv.) frisch destilliertem 2,2-Dimethoxypropan (Acetondimethylacetal) gelöst und mit einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach dem Ende der Reaktion wird die Reaktionsmischung mit Diethylether verdünnt und mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach der Trennung der Phasen wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum werden 7.82 g eines gelben Öls als Rohprodukt erhalten. Die Reinigung erfolgt flashchromatographisch (Petrolether:Essigester = 15:1).

11: 5.67 g, 22.1 mmol (73 % über 3 Stufen); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) δ : 5.00 (m, 1 H, 7-H), 4.87 (m, 1 H, 7-H'), 4.26 (br d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 5-H), 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.76 (ddd, $J = 8.0, 7.2$ und 6.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 2-H), 2.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H, 2-H'), 1.84 (ddq, $J = 8.0, 6.8$ und 5.2 Hz, 1 H, 4-H), 1.65 (br s, 3 H, 6-Me), 1.37 (s, 3 H, CCH_3), 1.33 (s, 3 H, CCH_3), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 0.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 4-Me); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ : 171.2 (q, C-1), 141.9 (q, C-6), 110.2 (s, C-7), 101.1 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 71.6 (t, C-3), 71.1 (t, C-5), 60.4 (s, OCH_2CH_3), 39.8 (s, C-2), 38.2 (t, C-4), 24.7 (p, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.7 (p, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 19.9 (p, 6- CH_3), 14.2 (p, OCH_2CH_3), 11.9 (p, 4- CH_3); **Allgemeine Daten:** Farbloser Feststoff, $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4$, $\text{MG} = 256.34$ g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +86.8^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

4,4-Dimetoxycrotonaldehyd 12

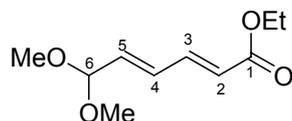


1 g (5.68 mmol) Dicaltal werden mit 0.11 mL Phosphorsäure (6 %) versetzt und 1 Stunde auf 100°C unter Entfernung des gebildeten Methanols erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Säure durch Zugabe von ca. 1 g Calciumcarbonat neutralisiert (1 Stunde Rühren), und die Suspension mit 10 mL Diethylether verdünnt. Nach der Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase mit Diethylether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird der Aldehyd sofort weiter umgesetzt.

12: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) δ : 9.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, 1-H), 6.65 (dd, $J = 15.8$ und 3.8 Hz, 1 H, 3-H), 6.37 (ddd, 1 H, $J = 15.8, 7.8$ und 1.2 Hz, 2-H), 5.06 (dd, 1 H, $J = 3.8$ und 1.2 Hz, 4-H), 3.48 (s, 6 H, 2 OCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ : 193.7 (t,

C-1), 150.9 (t, C-2), 134.6 (t, C-3), 100.9 (t, C-4), 53.5 (p, OCH₃); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₆H₁₀O₃, MG = 130.14 g/mol.

(2E,4E)-6,6-Dimethoxy-2,4-hexadiensäureethylester 13

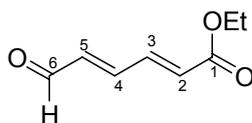


1.71 mL (8.62 mmol, 1.5 Äquiv. bezogen auf den Aldehyd **12**) Phosphonoessigsäuretriethylester werden in 20 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst und auf -10 °C heruntergekühlt. 205 mg (8.55 mmol) Natriumhydrid werden in kleinen Portionen zugegeben, und die Lösung wird nach der Zugabe 10 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Der Aldehyd **12** in 2 mL absolutem Tetrahydrofuran wird langsam zugetropft und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach ca. 45 Minuten wird die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid hydrolysiert. Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige mit Diethylether (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung flashchromatographisch (Petrolether:Essigester = 1:1).

13: 0.42 g, 2.1 mmol (37 % über zwei Stufen); ¹H-NMR (200 MHz, C₆H₆ = 7.16 ppm) δ: 7.44 (m, 1 H, 3-H), 6.45 (dd, *J* = 15.6 und 11.2 Hz, 1 H, 4-H), 6.00 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.48 (m, 1 H, 5-H), 4.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, 6-H), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.16 (s, 6 H, 2 OCH₃), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃); ¹³C-NMR (50 MHz, C₆H₆ = 128.0 ppm) δ: 166.2 (q, C-1), 143.2, 138.2 (t, C-4, C-3), 131.1 (t, C-2), 123.4 (t, C-5), 101.3 (t, C-6), 60.2 (s, OCH₂CH₃), 52.0 (p, OCH₃), 14.0 (p, OCH₂CH₃); **IR (Film):** 3445 (s), 2832 (m), 2280 (w), 1717 (s), 1620 (m), 1368 (s), 1269 (s), 1177 (s); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₁₀H₁₆O₄, MG = 200.23 g/mol.

(2E,4E)-Formyl-2,4-pentadiensäureethylester 14

5. Experimenteller Teil

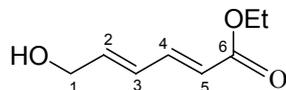


21 g (105 mmol) Acetal **13**, 7 mL Wasser, 11.2 g Natriumacetat und 102 mL Eisessig werden zusammengegeben und 2.5 Stunden auf 100 °C erhitzt. Nach dem Ende der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit 800 mL Eiswasser verdünnt und die wäßrige Phase sorgfältig mit Diethylether extrahiert. Die Etherphase wird anschließend vorsichtig (!) mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, bis die Kohlendioxid-Entwicklung nachläßt, dann mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 10:1) gereinigt.

14: 6.47 g, 42 mmol (40 %).

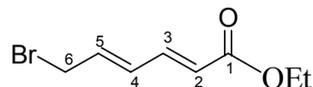
6 mg Rhodium(II)acetat-Dimer (0.01 mmol) werden in 8 mL Furan suspendiert und zu dieser Mischung 2.5 mL Diazoessigsäureethylester (20 mmol) in 2 mL Furan innerhalb von 18 Stunden bei Raumtemperatur gegeben. Nach dem Ende der Reaktion wird die Mischung durch Florisil filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt und zwei Kristalle von Iod werden in 15 mL absolutem Dichlormethan gelöst und die Mischung 6 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Nach dieser Zeit wird das Dichlormethan am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst und zuerst mit einer 10 % Natriumthiosulfat-Lösung, dann mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wird der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 10:1) gereinigt.

14: 1.74 g, 6.96 mmol (34 %); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 9.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.41 (dd, *J* = 15.3 und 11.3 Hz, 1 H, 4-H), 7.16 (dd, *J* = 15.3 und 11.3 Hz, 1 H, 3-H), 6.41 (dd, *J* = 15.3 und 7.8 Hz, 1 H, 5-H), 6.29 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 192.8 (q, C-6), 165.3 (q, C-1), 147.1 (t, C-4), 140.1 (t, C-3), 136.8 (t, C-5), 129.8 (t, C-2), 60.9 (s, OCH₂CH₃), 14.0 (p, OCH₂CH₃); **Allgemeine Daten**: Farbloses Öl, C₈H₁₀O₄, MG = 154.16 g/mol.

(2E,4E)-6-Ethoxycarbonyl-2,4-hexadienol 15

9.55 g (61.9 mmol) Aldehyd **14** werden in 150 mL absolutem Ethanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. 1.17 g (30.9 mmol) Natriumborhydrid werden zugesetzt, und die Mischung wird ca. 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wird der größte Teil des Ethanols am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 100 mL zweiprozentiger Salzsäure versetzt. Die wäßrige Phase wird intensiv mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das verbleibende Öl ohne Reinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

15: 8.5 g, 54.4 (88 %); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.29 (dd, *J* = 15.6 und 10.8 Hz, 1 H, 4-H), 6.41 (dd, *J* = 15.2 und 10.8 Hz, 1 H, 3-H), 6.23 (m, 1 H, 2-H), 5.88 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.29 (m, 2 H, 1-H und 1-H'), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167 (q, C-6), 143.7, 141.0 (t, C-4, C-3), 127.7 (t, C-5), 121.4 (t, C-2), 62.6 (s, C-1), 60.4 (s, OCH₂CH₃), 14.2 (p, OCH₂CH₃); **IR (Film):** 3425 (br), 2983(s), 1714 (s), 1647 (s), 1619 (s), 1447 (m), 1369 (s), 1322 (s), 1235 (s), 1139 (s); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₈H₁₂O₃, MG = 156.18 g/mol.

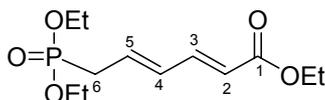
(2E,4E)-6-Brom-2,4-hexadiensäureethylester 16

Zu einer Lösung von 4.7 g (26.7 mmol) Alkohol **15** in 50 mL absolutem Diethylether werden bei 0 °C 1.55 mL (16.2 mmol) Phosphortribromid zugetropft. Die Lösung wird anschließend 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und in 200 mL Eiswasser gegeben. Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase noch mit Diethylether (3x 50 mL)

extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das erhaltene Produkt direkt weiter umgesetzt.

16: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{C}_6\text{H}_6 = 7.16$ ppm) δ : 7.26 (dd, $J = 15.2$ und 10.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.87 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H, 2-H), 5.69 (m, 2 H, 4-H und 5-H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 3.43 (m, 2 H, 6-H und 6-H'), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{C}_6\text{H}_6 = 128.0$ ppm) δ : 166.0 (q, C-1), 142.7, 136.6, 132.7, 123.4 (t, C-2, C-3, C-4, C-5), 60.3 (s, C-6), 31.2 (s, OCH_2CH_3), 14.3 (s, OCH_2CH_3); **IR (Film):** 2982 (br), 2631 (w), 2280 (w), 1712 (s), 1642 (s), 1445 (m), 1301 (s), 1147 (s); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrO}_2$, MG = 219.08 g/mol.

(2E,4E)-6-Diethylphosphono-2,4-hexadiensäureethylester 17

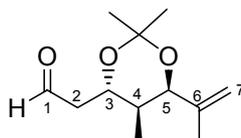


Eine Mischung von Bromid **20** aus der vorhergehenden Reaktion und 6.3 mL (36.7 mmol) Triethylphosphit wird unter Stickstoff in einen auf 120°C erwärmten Stickstoffkolben überführt und für 1 Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wird der Überschuss des Phosphits durch Vakuumdestillation bei 30°C (0.25 mbar) entfernt, die gesamte Reaktionsmischung auf eine Kieselgelsäule gegeben und das Produkt durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester=1:1) gereinigt.

17: 4.0 g, 14.5 mmol (54 % über zwei Stufen); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) δ : 7.23 (ddd, $J = 15.4, 8.8$ und 1.4 Hz, 1H, 3-H), 6.30 (ddd, $J = 15.2, 8.8$ und 4.8 Hz, 1 H, 4-H), 6.06 (dddd, $J = 15.2, 15.2, 15.2$ und 7.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.84 (dd, $J = 15.4$ und 2.2 Hz, 1 H, 2-H), 4.14 (m, 4 H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 2.70 (dd, $J = 23.2$ und 7.4 Hz, 2 H, 6-H und 6-H'), 1.30 (m, 9 H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ und OCH_2CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ : 167.3 (q, $J = 2$ Hz, C-1), 143.9 (t, $J = 4.6$ Hz, C-3 oder C-4), 133.2 (t, $J = 14.7$ Hz, C-3 oder C-4), 131.9 (t, $J = 12.9$ Hz, C-5), 121.6 (t, $J = 4.2$ Hz, C-2), 62.5 (s, $J = 6.2$ Hz,

OCH₂CH₃), 60.8 (s, CO₂CH₂CH₃), 31.6 (s, $J = 13.7$ Hz, C-6), 16.8 (p, $J = 5.9$ Hz, OCH₂CH₃), 14.7 (p, CO₂CH₂CH₃); **IR (Film)**: 2984 (s), 2908(m), 1713(s), 1617 (m), 1446 (m), 1254 (s), 1149 (s); **Allgemeine Daten**: Farbloses Öl, C₁₂H₂₁O₅P, MG = 276.26 g/mol.

((4*S*,5*S*,6*R*)-6-Isoprenyl-2,2,5-trimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-acetaldehyd 18

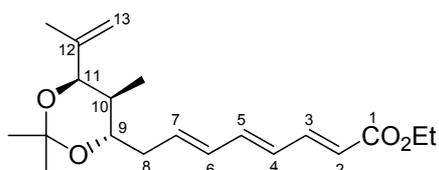


85 mg Ethylester **11** (0.33 mmol) werden in 1.5 mL absolutem Dichlormethan gelöst und bei -78 °C tropfenweise mit 0.4 mL *Diisobutylaluminiumhydrid* (1.5 Äquiv., 1.2 M in Toluol) versetzt. Nach ca. 60 Minuten wird die Reaktionsmischung mit Methanol hydrolysiert, auf eine konzentrierte Natrium-Kaliumtartrat-Lösung gegossen und für eine Stunde intensiv gerührt. Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase mit Dichlormethan (3x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Rohprodukt wird noch zweimal mit Toluol co-evaporiert. Der so erhaltene Aldehyd wird in der nächsten Reaktion sofort weiter umgesetzt.

18: 68 mg, 0.32 mmol; ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 9.77 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 1-H), 5.00 (m, 1 H, 7-H), 4.87 (m, 1 H, 7-H'), 4.26 (br d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 5-H), 3.76 (ddd, $J = 8.0, 7.2$ und 6.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 2-H), 2.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H, 2-H'), 1.84 (ddq, $J = 8.0, 6.8$ und 5.2 Hz, 1 H, 4-H), 1.65 (br s, 3 H, 6-Me), 1.37 (s, 3 H, CCH₃), 1.33 (s, 3 H, CCH₃), 0.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 4-Me); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 201.4 (t, C-1), 141.7 (q, C-6), 110.4 (s, C-7), 101.2 (q, C(CH₃)₂), 71.1 (t, C-3), 70.4 (t, C-5), 47.8 (s, C-2), 38.4 (t, C-4), 24.6 (p, CCH₃), 23.8 (p, CCH₃), 19.9 (p, 6-CH₃), 11.9 (p, 4-CH₃); **Allgemeine Daten**: Farbloses Öl, C₁₂H₂₀O₃, MG = 212.29 g/mol.

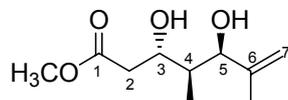
(2*E*,4*E*,6*E*)-8-[(4*S*,5*S*,6*R*)-(6-Isoprenyl-2,2,5-trimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)]-octa-2,4,6-triencarbonsäureethylester 19

5. Experimenteller Teil



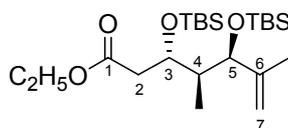
Zu einer Lösung von 0.24 mL Hexamethyldisilazan (1.17 mmol, 3.65 Äquiv.) in 5 mL absolutem Tetrahydrofuran werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 0.73 mL n-Butyllithium (1.17 mmol, 3.65 Äquiv., 1.6 M in Hexan) gegeben. Die entstehende Lösung wird für 5 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann für eine Stunde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und anschließend wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zu dem Gemisch wird eine Lösung des Phosphonats **17** (323 mg, 1.17 mmol, 3.65 Äquiv.) in 5 mL absolutem Tetrahydrofuran getropft. Die Mischung wird weitere 15 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in der Dunkelheit gerührt, anschließend wird eine Lösung des oben hergestellten Aldehyds **18** in 3 mL absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für weitere 30 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten und dann langsam (über 5 Stunden) auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Die Reaktionsmischung wird durch Zugabe einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid hydrolysiert und mit Ether (3x 10 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Wasser und einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum wird der verbleibende Rest mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 1:1) gereinigt.

19: 75 mg, 0.22 mmol (68 % über zwei Stufen); **$^1\text{H-NMR}$** (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 7.29 (m, 1 H, 3-H), 6.51 (dd, $J = 14.8$ und 10.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.21 (dd, $J = 14.8$ und 11.4 Hz, 1 H, 4-H), 6.11 (dd, $J = 15.4$ und 10.6 Hz, 1 H, 6-H), 5.86 (m, 2 H, 2-H und 7-H), 4.85 (m, 1 H, 13-H), 4.83 (m, 1 H, 13-H'), 4.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 3.80 (ps d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 11-H), 3.57 (m, 1 H, 9-H), 2.17 (m, 2 H, 8-H und 8-H'), 1.76 (m, 1 H, 10-H), 1.69 (s, 3 H, 12- CH_3), 1.29 (t, 3 H, $J = 7$ Hz, OCH_2CH_3), 1.37 (s, 3 H, CCH_3), 1.33 (s, 3 H, CCH_3), 0.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, 9- CH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (50 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 167.2 (q, C-1), 144.7 (q, C-12), 140.9, 139.6, 138.1, 130.1, 127.9, 120.1 (t, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6 und C-7), 103.8 (s, C-13), 100.0 (q, $\text{C}(\text{OCH}_3)_2$), 66.8 (t, C-9), 66.4 (t, C-11), 60.2 (s, OCH_2CH_3), 43.5 (t, C-10), 32.3 (s, C-8), 29.6 (p, CCH_3), 29.0 (p, CCH_3), 23.4 (p, 12- CH_3), 14.3 (p, OCH_2CH_3); **HRMS (ESI)** : ($\text{M} + \text{H}_2\text{O} + \text{CH}_3\text{CN} + \text{H}^+$) berechnet: 394.2593, gefunden: 394.2583; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$, $\text{MG} = 334.43$ g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +54.0^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl_3).

(3*S*,4*S*,5*R*)-3,5-Dihydroxy-4,6-dimethylhept-6-ensäuremethylester 20

0.1 g des Acetonids **11** (0.39 mmol) werden in 6 mL Methanol gelöst und mit aktiviertem Dowex 50x8 (0.1 g) versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Dowex 50x8 wird danach abfiltriert und mit Methanol sorgfältig gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, und das Produkt ohne Reinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

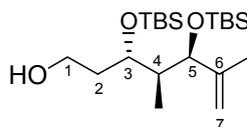
20: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 5.02 (m, 1 H, 7-H), 4.91 (m, 1 H, 7-H'), 4.40 (br s, 1 H, 5-H), 4.1 (m, 1 H, 3-H), 3.71 (s, 3 H, OCH_3), 3.65 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H, 5-OH), 2.78 (d, $J = 3.3$ Hz, 2 H, 2-H und 2-H'), 1.71 (m, 1 H, 4-H), 1.74 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 3-OH), 1.68 (s, 3 H, 6- CH_3), 0.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 4- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 173.4 (q, C-1), 145.7 (q, C-6), 110.4 (s, C-7), 73.7 (t, C-5), 71.1 (t, C-3), 51.8 (p, OCH_3), 39.3 (s, C-2), 39.3 (t, C-4), 19.7 (p, 6- CH_3), 9.7 (p, 4- CH_3); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$, MG = 202.25 g/mol.

(3*S*,4*S*,5*R*)-3,5-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4,6-dimethylhept-6-ensäure-ethylester 21

Das Diol **20** aus der vorhergehenden Reaktion wird in 2 mL absolutem Dimethylformamid gelöst, mit 51 mg (0.75 mmol, 2.3 Äquiv.) Imidazol versetzt und auf 0 °C heruntergekühlt. Dann wird die Lösung mit 113 mg (0.75 mmol, 2.3 Äquiv.) *tert*-Butyldimethylchlorsilan versetzt. Die Mischung wird 24 Stunden bei 50 °C gerührt und nach dem Ende der Reaktion direkt auf die Kieselgelsäule aufgetragen und mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan:Essigester = 8:1) gereinigt.

21: 109 mg, 0.25 mmol (64 % über zwei Stufen); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 4.87 (m, 1 H, 7-H), 4.82 (m, 1 H, 7-H'), 4.15-4.03 (m, 3 H, 3-H und OCH_2CH_3), 3.68 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, 5-H), 2.35 (dd, J = 14.7 und 9.4 Hz, 1 H, 2-H), 2.28 (dd, J = 14.7 und 2.8 Hz, 1 H, 2-H'), 1.86-1.78 (m, 1 H, 4-H), 1.71 (s, 3 H, 6- CH_3), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, 4- CH_3), 0.88 (s, 9 H, *tert*-Bu), 0.84 (s, 9 H, *tert*-Bu), 0.04, 0.03, -0.01, -0.02 (4 s, 12 H, 2 $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 172.3 (q, C-1), 146.0 (q, C-6), 113.0 (s, C-7), 79.4 (t, C-5), 70.1 (t, C-3), 60.1 (s, OCH_2), 43.1 (t, C-4), 37.6 (s, C-2), 25.8, 25.7 (p, *tert*-Bu), 18.2 (q, *tert*-Bu), 17.9 (q, *tert*-Bu), 16.8 (p, 6- CH_3), 14.2 (p, OCH_2CH_3), 9.7 (p, 4- CH_3), -4.6, -4.7, -5.0, -5.1 (p, 2 $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}_2$, MG = 430.80 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = -42.6^\circ$ ($c = 0.92$, CHCl_3).

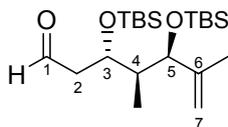
(3*S*,4*S*,5*R*)-3,5-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4,6-dimethylhept-6-enol 22



2.24 g Methyl ester **21** (5.19 mmol) werden in 20 mL absolutem Dichlormethan gelöst und bei -78 °C tropfenweise mit 13 mL Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (3 Äquiv., 1.2 M in Toluol) versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (1 Stunde) wird die Reaktionsmischung mit Methanol hydrolysiert, auf eine konzentrierte Kalium-Natriumtartrat-Lösung gegossen und für eine Stunde intensiv gerührt. Nach der Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Der so erhaltene Alkohol wird in der nächsten Reaktion sofort weiter umgesetzt.

22 (Roh): 2.06 g, 5.12 mmol (99 %); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{21}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}_2$, MG = 402.80 g/mol.

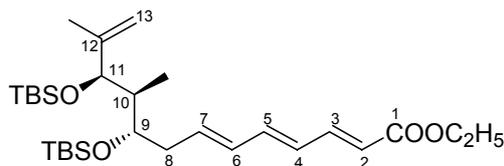
(3*S*,4*S*,5*R*)-3,5-bis-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4,6-dimethylhept-6-enaldehyd 23



0.18 mL (2.12 mmol, 2 Äquiv.) Oxalylchlorid werden in 10 mL absolutem Dichlormethan gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Das Gemisch wird mit 0.30 mL (4.24 mmol, 4 Äquiv.) absolutem Dimethylsulfoxid versetzt und zu dieser Mischung 0.41 g Alkohol **23** (1.06 mmol, 1 Äquiv.) in 10 mL absolutem Dichlormethan gegeben. Man läßt die Temperatur von $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb einer Stunde steigen. Dann wird die Reaktion mit 0.74 mL Triethylamin versetzt. Nach kurzem Rühren wird die Mischung mit Wasser hydrolysiert. Nach der Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Rohprodukt wird noch zweimal mit Toluol co-evaporiert. Der so erhaltene Aldehyd wird in der nächsten Reaktion sofort weiter umgesetzt.

23 (Roh): 0.35 g, 0.9 mmol (85 %); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 9.73 (dd, J = 3.3 und 1.7 Hz, 1 H, 1-H), 4.87 (m, 1 H, 7-H), 4.79 (m, 1 H, 7-H'), 4.11 (ddd, J = 9.3, 3.3 und 2.9 Hz, 1 H, 3-H), 3.66 (d, J = 8.7 Hz, 1 H, 5-H), 2.50 (ddd, J = 15.6, 9.3 und 3.3 Hz, 1 H, 2-H), 2.28 (ddd, J = 15.6, 2.9 und 1.7 Hz, 1 H, 2-H'), 1.86 (m, 1 H, 4-H), 1.71 (s, 3 H, 6- CH_3), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 4- CH_3), 0.88, 0.85 (m, 18 H, 2 *tert*-Bu), 0.07, 0.03, 0.02, -0.02 (m, 12 H, 2Si(CH_3)₂); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{21}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}_2$, MG = 400.80 g/mol.

(2E,4E,6E,9S,10S,11R)-9,11-Bis-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-10,12-dimethyltrideca-2,4,6,12-tetraencarbonsäureethylester 24

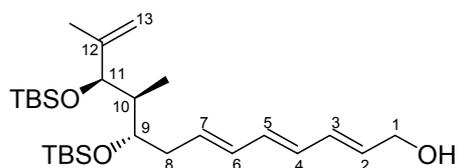


Zu einer Lösung von 0.7 mL Hexamethyldisilazan (3.3 mmol, 3.65 Äquiv.) in 10 mL absolutem Tetrahydrofuran werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2.1 mL n-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 1.17 mmol, 3.65 Äquiv.) gegeben. Die entstehende Lösung wird für 5 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann für eine Stunde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und anschließend wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zu dem Gemisch wird eine Lösung des Phosphonats **17** (910 mg, 3.3 mmol, 3.65 Äquiv.) in 5 mL absolutem Tetrahydrofuran getropft. Die Mischung wird weitere 15 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in der Dunkelheit gerührt und anschließend eine Lösung des oben hergestellten Aldehyds **23** in 5 mL absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für weitere 30 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten und dann langsam (über Nacht) auf $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Die Reaktionsmischung wird durch Zugabe einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid hydrolysiert und mit Ether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum wird der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 1:1) gereinigt.

24: 286 mg, 0.55 mmol (61 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 7.29 (dd, J = 15.0 und 11.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.50 (dd, J = 15.0 und 11.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.20 (dd, J = 15.0 und 11.4 Hz, 1 H, 4-H), 6.10 (dd, J = 15.0 und 11.0 Hz, 6-H), 5.85 (m, 2 H, 2-H und 7-H), 4.85 (m, 1 H, 13-H), 4.81 (m, 1 H, 13-H'), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 3.76 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 3.57 (m, 1 H, 9-H), 2.15 (m, 2 H, 8-H und 8-H'), 1.80 (m, 1 H, 10-H), 1.70 (s, 3 H, 12- CH_3), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, 10- CH_3), 0.88, 0.86 (m, 18 H, 2 *tert*-Bu), 0.07, 0.04, 0.01, -0.01, -0.04 (m, 12 H, 2 $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 167.2 (q, C-1), 146.5 (q, C-12), 144.8 (t, C-3), 141.0 (t, C-5), 138.5 (t, C-7), 131.5 (t, C-6), 127.9 (t, C-4), 120.1 (t, C-2), 112.7 (s, C-13), 79.5 (t, C-11), 72.6 (t, C-9), 60.2 (s, OCH_2CH_3), 43.6 (t, C-10), 35.2 (s, C-8), 25.81, 25.85 (p, *tert*-Bu), 18.2, 18.0 (q, *tert*-Bu), 16.7 (p, 12- CH_3), 14.3 (p, OCH_2CH_3), 10.0 (p, 9- CH_3), -4.3, -4.4, -4.6, -5.0 (p, 2 $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **HRMS (EI)** : (M^+) berechnet: 522.3561, gefunden: 522.3563; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Si}_2$, MG = 522.96 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = -15.5^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl_3).

(2E,4E,6E,9S,10S,11R)-9,11-Bis-(tert-butyldimethylsilyloxy)-10,12-dimethyltrideca-2,4,6,12-tetraenol 25

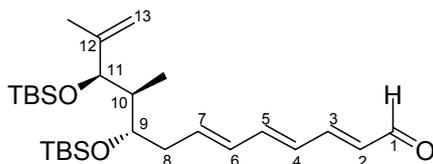
5. Experimenteller Teil



776 mg (1.58 mmol) Ester **24** werden in 15 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst und auf -78 °C gekühlt. Diese Lösung wird mit 3.95 mL (4.74 mmol, 3 Äquiv.) *Diisobutylaluminiumhydrid*-Lösung (1.2 M in Toluol) versetzt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach dem Ende der Reaktion (1 Stunde) wird das Reaktionsgemisch mit 1 mL Methanol hydrolysiert. Diese Mischung wird auf eine gesättigte Kalium-Natriumtartrat-Lösung gegeben und solange gerührt, bis die Aluminiumverbindungen komplexiert in der wässrigen Phase vorliegen. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige mit Essigester (3x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Der so erhaltene Alkohol wird in der nächsten Reaktion ohne weitere Reinigung umgesetzt.

25 (Roh): 725 mg, 1.51 mmol (96 %); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 7.38-7.14 (m, 1 H, Trien), 6.33-5.58 (m, 5 H, Trien), 4.84 (m, 1 H, 13-H), 4.81 (m, 1 H, 13-H'), 4.22-4.17 (m, 2 H, 1-H und 1-H'), 3.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, 11-H), 3.51 (ddd, *J* = 5.8, 5.8 und 3.8 Hz, 1 H, 9-H), 2.14-2.07 (m, 2 H, 8-H und 8-H'), 1.83-1.73 (m, 1 H, 10-H), 1.69-1.68 (s, 3 H, 12-CH₃), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 10-CH₃), 0.88, 0.86 (m, 18 H, 2 *tert*-Bu), 0.04, 0.00, -0.01, -0.04 (m, 12 H, 2 Si(CH₃)₂); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₂₇H₅₂O₃Si₂, MG = 480.92 g/mol.

(2E,4E,6E,9S,10S,11R)-9,11-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-10,12-dimethyltrideca-2,4,6,12-tetraenaldehyd **26**

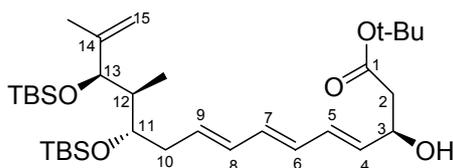


5. Experimenteller Teil

725 mg Alkohol **25** werden in 15 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit 2.75 g (31.6 mmol, 20 Äquiv.) frisch hergestelltem Mangan(IV)oxid versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, der Feststoff abfiltriert und mehrfach mit Dichlormethan gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der so erhaltene Aldehyd wird in der nächsten Reaktion sofort weiter umgesetzt.

26 (Roh): 520 mg, 1.1 mmol (72 %); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₂₇H₅₀O₃Si₂, MG = 478.90 g/mol.

(3R,4E,6E,8E,11S,12S,13R)-11,13-Bis-(tert-butylidimethylsilyloxy)-12,14-dimethyl-3-hydroxypentadeca-4,6,8,14-tetraencarbonsäure-tert-butylester 27



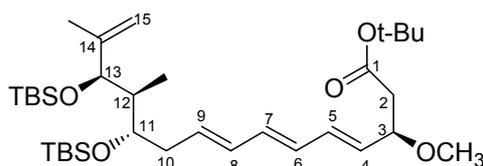
728 mg Cyclopentadienyltitantrichlorid (3.32 mmol, 2.1 Äquiv. bezogen auf den Aldehyd **26** werden in 27 mL absolutem Diethylether gelöst und mit 1.73 g (6.64 mmol, 4.2 Äquiv.) Diaceton-D-glukose versetzt. Dazu werden 1.32 mL absolutes Triethylamin (9.48 mmol, 6 Äquiv.) in 9 mL absolutem Diethylether getropft. Diese Mischung wird für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird das ausgefallene Triethylammoniumhydrochlorid unter Stickstoffatmosphäre abfiltriert. Das Filtrat wird für die nächste Reaktion aufbewahrt.

Zu einer Lösung von 1.5 mL Lithiumdiisopropylamid (3 mmol, 1.9 Äquiv., 2M Lösung) in 12 mL absolutem Diethylether werden bei -78 °C 0.4 mL (3 mmol, 1.9 Äquiv.) trockenes *tert*-Butylacetat in 3 mL absolutem Diethylether getropft. Nach 30 Minuten bei -78 °C wird die oben hergestellte Lösung des Titanreagenzes langsam zugetropft. Das so hergestellte Titan-Enolat wird 1 Stunde bei -78 °C gerührt, für 25 Minuten auf -30 °C erwärmt und nachfolgend erneut auf -78 °C gekühlt. Anschließend werden 520 mg (1.1 mmol) Aldehyd **26** in 10 mL absolutem Diethylether zugegeben und die Lösung wird über Nacht bei -65 °C gehalten. Zur Hydrolyse wird das Reaktionsgemisch mit 30 mL Tetrahydrofuran-Wassergemisch (1:1) versetzt und 1

Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Titanreste werden über Celite abfiltriert, das Filtrat wird mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und nach der Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether (2x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das verbleibende Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Cyclohexan:Essigester = 9:1).

27: 612 mg, 1.03 mmol (94 %); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 6.28 (ddd, J = 10.4, 4.8 und 2.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.17 (dd, J = 14.8 und 10.4 Hz, 1 H, 7-H), 6.07 (dd, 1 H, J = 14.8 und 10.4 Hz, 6-H), 6.00 (dd, J = 14.8 und 10.4 Hz, 8-H), 5.65 (m, 2 H, 4-H und 9-H), 4.84 (m, 1 H, 15-H), 4.81 (m, 1 H, 15-H'), 4.53 (m, 1 H, 3-H), 3.77 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, 13-H), 3.51 (m, 1 H, 11-H), 3.04 (m, 1 H, OH), 2.47 (m, 2 H, 2-H und 2-H'), 2.10 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.78 (m, 1 H, 12-H), 1.69 (s, 3 H, 14- CH_3), 1.45 (s, 9 H, *Otert*-Bu), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, 12- CH_3), 0.88 (s, 9 H, *Sitert*-Bu), 0.86 (s, 9 H, *Sitert*-Bu), 0.07, 0.04, 0.01, -0.01, -0.04 (m, 12 H, $2\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 171.7 (q, C-1), 146.6 (q, C-14), 133.87 (t, C-5), 133.81 (t, C-7), 132.6 (t, C-8), 131.8 (t, C-4), 131.1 (t, C-9), 129.5 (t, C-6), 112.7 (s, C-15), 81.4 (q, *Otert*-Bu), 79.5 (t, C-13), 72.7 (t, C-11), 68.8 (t, C-3), 43.6 (t, C-12), 42.4 (s, C-2), 35.0 (s, C-10), 28.1 (p, *Otert*-Bu), 25.9 (p, *Sitert*-Bu), 18.2, 18.0 (q, *Sitert*-Bu), 16.7 (p, 14- CH_3), 10.0 (p, 12- CH_3), -4.3, -4.5, -4.6, -5.0 (p, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **HRMS (ESI)** : ($\text{M} + \text{CH}_3\text{CN} + \text{Na}^+$) berechnet: 658.4299, gefunden: 658.4308; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{33}\text{H}_{62}\text{O}_5\text{Si}_2$, MG = 595.02 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = -28.1^\circ$ ($c = 0.63$, CHCl_3).

(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*,11*S*,12*S*,13*R*)-11,13-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-12,14-dimethyl-3-methoxypentadeca-4,6,8,14-tetraencarbonsäure-*tert*-butylester 28



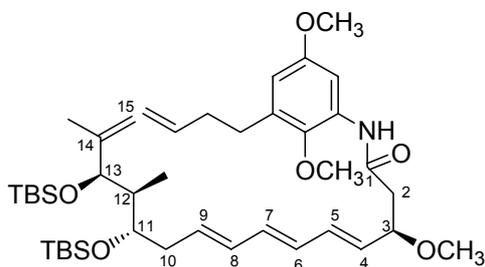
582 mg (0.98 mmol) Alkohol **27** werden in 25 mL absolutem Dichlormethan gelöst, mit 1.21 mL (19.6 mmol, 20 Äquiv.) Methyljodid und 4.53 g (19.6 mmol, 20 Äquiv.) frisch

5. Experimenteller Teil

hergestelltem Silberoxid versetzt. Nach 48 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der Feststoff abfiltriert und sorgfältig mit Dichlormethan gewaschen. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das verbleibende Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Cyclohexan:Essigester = 20:1).

28: 367 mg, 0.60 mmol (61 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 6.31-5.42 (m, 4 H, 7-H, 5-H, 6-H und 8-H), 5.74-5.42 (m, 2 H, 4-H und 9-H), 4.84 (m, 1 H, 15-H), 4.81 (m, 1 H, 15-H'), 4.01 (ps qui, 1 H, $J = 7$ Hz, 3-H), 3.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 13-H), 3.51 (m, 1 H, 11-H), 3.27 (s, 3 H, OCH_3), 2.54 (dd, $J = 14.6$ und 7.7 Hz, 1 H, 2-H), 2.36 (dd, $J = 14.6$ und 6.3 Hz, 1 H, 2-H'), 2.10 (br t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.77 (m, 1 H, 12-H), 1.69 (s, 3 H, 14- CH_3), 1.43 (s, 9 H, *Otert*-Bu), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 12- CH_3), 0.88 (s, 9 H, *Sitert*-Bu), 0.86 (s, 9 H, *Sitert*-Bu), 0.04, 0.00, -0.02, -0.04, -0.05 (m, 12 H, 2 $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 171.1 (q, C-1), 146.5 (q, C-14), 134.1 (t, Trien), 134.0 (t, Trien), 133.5 (t, Trien), 131.8 (t, Trien), 131.1 (t, Trien), 129.4 (t, Trien), 112.7 (s, C-15), 80.6 (q, *Otert*-Bu), 79.5 (t, C-3), 78.9 (t, C-13), 72.7 (t, C-11), 56.4 (p, OCH_3), 43.5 (t, C-12), 42.4 (s, C-2), 35.0 (s, C-10), 28.1 (p, *Otert*-Bu), 25.8 (p, *Sitert*-Bu), 18.2, 18.0 (q, *Sitert*-Bu), 16.7 (p, 14- CH_3), 10.0 (p, 12- CH_3), -4.3, -4.5, -4.6, -5.0 (p, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **HRMS (ESI):** ($\text{M} + \text{Na}^+ + \text{CH}_3\text{CN}$) berechnet: 672.4456, gefunden: 672.4487; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{O}_5\text{Si}_2$, MG = 609.05 g/mol; $[\alpha]_D^{20} = -23.1$ ($c = 0.77$, CHCl_3).

(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*,11*S*,12*S*,13*R*)-11,13-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-12,14-dimethyl-3-methoxypentadeca-4,6,8,14-tetraencarbonsäure-(3-but-3-enyl-2,5-dimethoxyphenyl)-amid 29



448 mg 1-But-3-enyl-2,5-dimethoxy-3-nitrobenzol **B** (1.88 mmol, 3 Äquiv.) werden in 10 mL Essigester gelöst und mit 2.12 g (9.4 mmol, 15 Äquiv.) Zinndichloridhydrat versetzt. Das Gemisch wird für ca. 1.5 Stunden bei 70 °C gehalten. Nach dem Abkühlen wird der pH-Wert

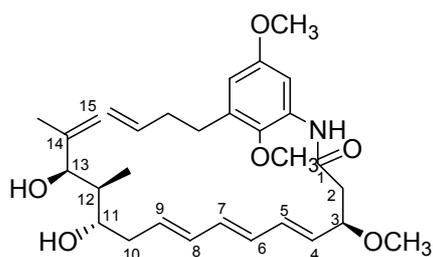
mit einer Kaliumcarbonat-Lösung (5 %) auf pH = 7-8 eingestellt und der Feststoff über Celite abfiltriert. Der Rest wird sorgfältig mit Essigester gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und das verbleibende Rohprodukt in 10 mL absolutem Benzol gelöst. Die Lösung wird bei 0 °C mit 1.15 mL Trimethylaluminium (3.6 Äquiv., 2 M in Heptan) versetzt und zu dieser Lösung Ester **28** in 5 mL absolutem Benzol gegeben. Die Reaktion wird 6 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Trotz unvollständigen Umsatzes wurde mit Diethylether verdünnt, dann durch Zugabe von 10 mL einer gesättigten Kalium-Natriumtartrat-Lösung hydrolysiert und solange gerührt, bis die Aluminiumverbindungen komplexiert in der wässrigen Phase vorliegen. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Petrolether:Essigester = 10:1).

28 (reisoliert): 100 mg, 0.16 mmol (22 %); **29**: 263 mg, 0.35 mmol (56 %); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 8.97 (s, 1H, N-H), 7.91 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H, Ar), 6.46 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, Ar), 6.28 (dd, *J* = 15.0 und 10.4 Hz, 1 H, 5-H), 6.20 (dd, 1 H, *J* = 15.0 und 10.4 Hz, 7-H), 6.08 (dd, *J* = 15.0 und 10.4 Hz, 1 H, 6-H), 6.01 (dd, *J* = 10.4 und 15.0 Hz, 1 H, 8-H), 5.87 (dddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.6 und 6.6 Hz, 1 H, CH₂=CH-CH₂-), 5.72 (ddd, *J* = 15.0, 7.1 und 7.1 Hz, 1 H, 9-H), 5.53 (dd, 1 H, *J* = 15.0 und 8.0 Hz, 4-H), 5.06 (ddd, *J* = 17.1, 3.5 und 1.6 Hz, 1 H, CH₂=CH-CH₂-), 5.02 und 4.99 (m, 1 H, CH₂=CH-CH₂-), 4.84 (m, 1 H, 15-H), 4.81 (m, 1 H, 15-H'), 4.07 (m, 1 H, 3-H), 3.77 (s, 3 H, OCH₃, Ar), 3.76 (m, 1 H, 13-H), 3.70 (s, 3 H, OCH₃, Ar), 3.51 (m, 1 H, 11-H), 3.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 3 H, OCH₃), 2.7 (m, 4 H, CH₂=CH-CH₂CH₂-), 2.36 (m, 2 H, 2-H und 2-H'), 2.11 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.78 (m, 1 H, 12-H), 1.69 (s, 3 H, 14-CH₃), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 12-CH₃), 0.88 (s, 9 H, *Sitert*-Bu), 0.86 (s, 9 H, *Sitert*-Bu), 0.04, 0.01, -0.01, -0.04 (m, 12 H, 2 Si(CH₃)₂); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 171.1 (q, C-1), 168.9 (q, Ar), 155.9 (q, Ar), 146.5 (q, C-14), 140.8 (q, Ar), 138.0 (q, Ar), 134.6 (t, C-5), 134.2 (t, C-7), 132.3 (t, C-8), 131.6 (t, C-4), 129.8 (t, C-9), 129.0 (t, C-6), 115.0 (s, CH₂=CH), 112.7 (s, C-15), 110.3 (t, Ar), 103.4 (t, Ar), 79.4 (t, C-13), 78.9 (t, C-3), 72.7 (t, C-11), 61.1 (p, OCH₃, Ar), 56.3 (p, OCH₃), 55.5 (p, OCH₃, Ar), 44.3 (s, CH₂=CH-CH₂CH₂-), 43.5 (t, C-12), 35.1 (s, C-10), 34.3 (s, C-2), 29.0 (s, CH₂=CH-CH₂CH₂-), 25.8 (p, *Sitert*-Bu), 18.2, 18.0 (q, *Sitert*-Bu), 16.7 (p, 14-CH₃), 10.0 (p, 12-CH₃), -4.3, -4.5, -4.6, -5.0 (p, Si(CH₃)₂);

5. Experimenteller Teil

HRMS (ESI): ($M + Na^+$) berechnet: 764.4718, gefunden: 764.4704; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $C_{43}H_{75}NO_6Si_2$, MG = 758.23 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = -6.3$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

(3R,4E,6E,8E,11S,12S,13R)-11,13-Dioxy-12,14-dimethyl-3-methoxypentadeca-4,6,8,14-tetraencarbonsäure-(3-but-3-enyl-2,5-dimethoxyphenyl)-amid 30

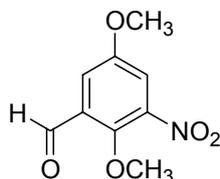


50 mg (66 μ mol) **1** werden in 12.5 mL Methanol gelöst und mit 500 mg Pyridiniumtosylat versetzt. Nach 48 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert und mit Diethylether (3x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt eine Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 2:1).

29: 13.3 mg (27 %); **30:** 12 mg, 23 μ mol (35 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$ = 7.26 ppm) δ : 8.95 (s, 1 H, N-H), 7.90 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, Ar), 6.46 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, Ar), 6.37-6.11 (m, 3 H, 5-H, 7-H und 8-H), 5.87 (dddd, $J = 17.2, 10.1, 6.6$ und 6.6 Hz, 1 H, $CH_2=CH-CH_2-$), 5.77 (m, 1H, 9-H), 5.59 (m, 1 H, 4-H), 5.06 (ddd, $J = 17.2, 3.6$ und 1.7 Hz, 1 H, $CH_2=CH-CH_2-$), 5.01 (m, 1 H, 15-H), 5.00 und 4.97 (m, 1 H, $CH_2=CH-CH_2-$), 4.94 (m, 1 H, 15-H'), 4.09 (m, 1 H, 3-H), 3.77 (s, 3 H, OCH_3 , Ar), 3.74 (m, 1 H, 13-H), 3.70 (s, 3 H, OCH_3 , Ar), 3.51 (m, 1 H, 11-H), 3.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 3 H, OCH_3), 2.67 (m, 4 H, $CH_2=CH-CH_2CH_2-$), 2.49-2.33 (m, 4 H, 2-H, 2-H', 10-H und 10-H'), 1.75 (m, 1 H, 12-H), 1.67 (s, 3 H, 14- CH_3), 0.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, 12- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $CDCl_3$ = 77.0 ppm) δ : 171.1 (q, C-1), 168.9 (q, Ar), 155.9 (q, Ar), 145.9 (q, C-14), 140.8 (q, Ar), 134.8 (q, Ar), 133.9 (t, C-5), 133.1 (t, C-7), 132.2 (t, C-8), 131.6 (t, C-4), 130.7 (t, C-9), 130.1 (t, C-6), 115.0 (s, $CH_2=CH-$), 110.3 (t, Ar), 110.2 (s, C-15), 103.5

5.4 Darstellung der Verbindungen aus Kapitel 3

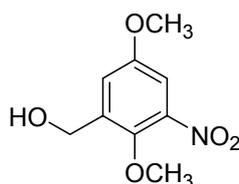
2,5-Dimethoxy-3-nitrobenzaldehyd 32



9.76 g (49.5 mmol) Phenol **G** werden in 50 mL absolutem Dichlormethan gelöst, mit 15.6 mL Methyljodid (250 mmol, 5 Äquiv.) versetzt und unter Rückfluß auf dem Ölbad erhitzt. Innerhalb von 2 Stunden werden 11.6 g (50 mmol, 1.01 Äquiv.) Silber(I)Oxid in kleinen Portionen zugegeben und das Reaktionsgemisch wird noch 1 Stunde weiter erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vom Silberoxid abfiltriert und der Rückstand auf dem Filter mit Dichlormethan gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 10:1).

32: 7.68 g, 36.3 mmol (73 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 10.36 (s, 1 H, CHO), 7.62 (d, J = 3.3 Hz, 1 H, Ar), 7.57 (d, J = 3.3 Hz, 1 H, Ar), 4.03 (s, 3 H, OCH_3), 3.88 (s, 3 H, OCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 187.4 (q, CHO), 155.5 (q, Ar), 150.0 (q, Ar), 131.8 (q, Ar), 117.1 (t, Ar), 116.8 (t, Ar), 65.7 (p, OCH_3), 56.3 (p, OCH_3). **HRMS (EI):** (M^+) berechnet: 211.0481, gefunden: 211.0472; **Allgemeine Daten:** Hell-gelber Feststoff; **Smp.** = 112-114 °C, $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_5$, MG = 211.17 g/mol.

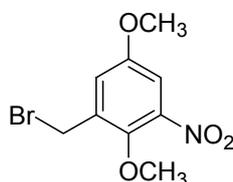
(2,5-Dimethoxy-3-nitro-phenyl)-methanol 33



7.68 g (36.3 mmol) Aldehyd **32** werden in 150 mL Methanol suspendiert und die auf 0 °C gekühlte Mischung mit 0.51 g Natriumborhydrid (0.37 Äquiv.) versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (1 Stunde) wird die Reaktionsmischung mit 0.5 N Salzsäure hydrolysiert und mit Diethylether (mindestens 3x 150 mL) extrahiert (dünnschichtchromatographische Kontrolle!). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 4:1, dann 1:1).

33: 7.12 g, 33.4 mmol (92 %); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 7.27 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H, Ar), 7.24 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H, Ar), 4.76 (s, 2 H, CH₂OH), 3.87 (s, 3 H, OCH₃), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 2.17 (s, 1 H, OH); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 155.4 (q, Ar), 144.8 (q, Ar), 138.2 (q, Ar), 119.6 (t, Ar), 108.6 (t, Ar), 62.9 (p, OCH₃), 60.1 (s, CH₂OH), 56.0 (p, OCH₃); **HRMS (EI):(M⁺)** berechnet: 213.0637, gefunden: 213.0638; **Allgemeine Daten**: Hellgelber Feststoff; **Smp.** = 50-52 °C, C₉H₁₁NO₅, MG = 213.19 g/mol.

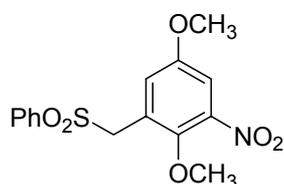
1-Brommethyl-2,5-dimethoxy-3-nitrobenzol **34**



7.11 g (33.35 mmol) Alkohol **33** werden in 300 mL Diethylether gelöst und die auf 0 °C gekühlte Mischung wird mit 13.1 g (50 mmol, 1.5 Äquiv.) Triphenylphosphin und 16.6 g (50 mmol, 1.5 Äquiv.) Tetrabromkohlenstoff versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde bei 0 °C, dann 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wird die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach der Trennung der Phasen wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 3:1).

34: 7.89 g, 33.4 mmol (92 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 7.32 (d, J = 3.1 Hz, 1 H, Ar), 7.18 (d, J = 3.1 Hz, 1 H, Ar), 4.53 (s, 2 H, CH_2), 3.97 (s, 3 H, OCH_3), 3.84 (s, 3 H, OCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 155.1 (q, Ar), 145.5 (q, Ar), 135.4 (q, Ar), 121.9 (t, Ar), 110.3 (t, Ar), 63.2 (p, OCH_3), 56.1 (p, OCH_3), 26.0 (s, CH_2Br); **HRMS (EI):**(M^+) berechnet: 274.9793, gefunden: 274.9890; **Allgemeine Daten:** Hell-gelber Feststoff; **Smp.** = 99.5-100.5 °C, $\text{C}_9\text{BrH}_{10}\text{NO}_4$, MG = 276.08 g/mol.

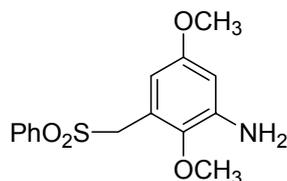
1-Phenylsulfonylmethyl-2,5-dimethoxy-3-nitrobenzol 35



7.89 g (28.6 mmol) Bromid **34** werden in 250 mL absolutem Dimethylformamid gelöst und mit 9.39 g (57.2 mmol, 2 Äquiv.) Natriumbenzolsulfonat versetzt. Das Gemisch wird 14 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wird die Reaktionsmischung mit 400 mL Diethylether verdünnt und mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach der Trennung der Phasen wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 4:1, dann 1:1).

35: 8.19 g, 24.3 mmol (85 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 7.76 (m, 2 H, PhSO_2), 7.65 (m, 1 H, PhSO_2), 7.53 (m, 2 H, PhSO_2), 7.33 (d, J = 3.3 Hz, 1 H, Ar), 7.10 (d, J = 3.3 Hz, 1 H, Ar), 4.43 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 3.67 (s, 3 H, OCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 154.6 (q, Ar), 146.3 (q, Ar), 143.5 (q, Ar), 138.4 (q, Ar), 134.1 (t, Ph), 129.2 (t, Ph), 128.4 (t, Ph), 125.4 (q, Ph), 122.5 (t, Ar), 111.2 (t, Ar), 63.1 (p, OCH_3), 56.0 (p, OCH_3), 55.8 (s, CH_2PhSO_2); **HRMS (EI):** (M^+) berechnet: 337.0620, gefunden: 337.0620; **Allgemeine Daten:** Gelber Feststoff; **Smp.** = 110-112 °C, $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}$, MG = 337.35 g/mol.

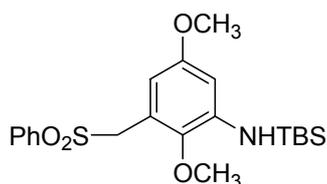
3-Benzolsulfonylmethyl-2,5-dimethoxy-phenylamin 36



50 mg (0.15 mmol) Nitrat **35** werden in 4 mL Methanol suspendiert und mit 5 mg Pd/C (10 %) versetzt. Die Mischung wird unter Wasserstoff-Atmosphäre 1 Stunde gerührt und über Celite abfiltriert. Der Filter wird sorgfältig mit Essigester gewaschen. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das so erhaltene Rohprodukt direkt in der nächsten Reaktion weiter umgesetzt.

36: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 7.79-7.45 (m, 5 H, SO_2Ph), 6.26 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, Ar), 6.06 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, Ar), 4.37 (s, 2 H, CH_2), 3.72 (br s, 2 H, NH_2), 3.62 (s, 3 H, OCH_3), 3.59 (s, 3 H, OCH_3); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$, $\text{MG} = 307.37$ g/mol.

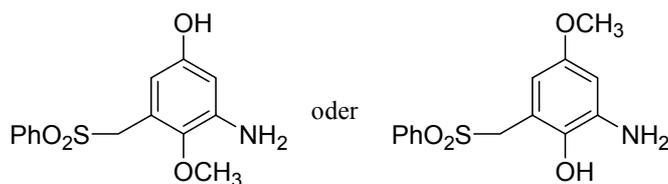
(3-Benzolsulfonylmethyl-2,5-dimethoxy-phenyl)-tert-butyldimethylsilylamin 37



Zur Lösung von 46 mg (0.15 mmol) frisch hergestelltem Anilin **36** in 2 mL absolutem Dimethylformamid werden 0.16 mL absolutes Triethylamin (1.13 mmol, 7.5 Äquiv.) und nachfolgend 0.17 mL *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (0.75 mmol, 5 Äquiv.) gegeben. Nach dem Ende der Reaktion (20 Minuten) wird das Reaktionsgemisch mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit Diethylether (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester: Triethylamin = 3:1:2 Vol.%).

37: 63.2 mg, 0.15 mmol (99 % über 2 Stufen); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6 = 7.20$ ppm) δ : 7.77-7.76 (m, 2 H, PhSO_2), 6.96-6.92 (m, 1 H, PhSO_2), 6.88-6.85 (m, 2 H, PhSO_2), 6.64 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, Ar), 6.23 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, Ar), 4.31 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 3.92 (s, 1 H, NH), 3.45 (s, 3 H, OCH_3), 3.37 (s, 3 H, OCH_3), 0.88 (s, 9 H, *tert*-Bu), 0.13 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.0$ ppm) δ : 156.6 (q, Ar), 142.7 (q, Ar), 142.2 (q, Ar), 140.1 (q, Ar), 132.6 (t, Ph), 129.0 (t, Ph), 128.7 (t, Ph), 122.3 (q, Ph), 104.0 (t, Ar), 103.8 (t, Ar), 60.4 (p, OCH_3), 57.0 (s, CH_2PhSO_2), 54.9 (p, OCH_3), 26.3 (p, *tert*-Bu), 17.9 (q, *tert*-Bu), -4.4 (p, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **Elementaranalyse:** für $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{SSi}$: berechnet C 59.82, H 7.41; gefunden C 59.78, H 7.16; **HRMS (EI):** (M^+) berechnet: 421.1743, gefunden: 421.1737; **Allgemeine Daten:** Farbloser Feststoff; **Smp.** = 89-91 °C, $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{SSi}$, MG = 421.63 g/mol.

3-Amino-5-benzolsulfonylmethyl-4-methoxy-phenol *oder* **2-Amino-6-benzolsulfonylmethyl-4-methoxy-phenol 38**

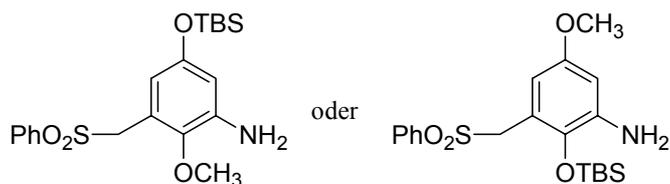


50 mg 3-Benzolsulfonylmethyl-2,5-dimethoxy-nitrobenzol **35** (15 mmol, 1 Äquiv.) werden in 2 mL Essigester gelöst und mit 170 mg (0.75 mmol, 5 Äquiv.) Zinndichloriddihydrat versetzt. Das Gemisch wird für ca. 1 Stunde bei 80 °C gehalten. Nach dem Abkühlen wird der pH-Wert mit einer Lösung von Kaliumcarbonat (5 %) auf 7-8 eingestellt und der Feststoff über Celite abfiltriert. Der Rest auf dem Filter wird sorgfältig mit Essigester gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und das verbleibende Rohprodukt direkt in der nächsten Reaktion umgesetzt.

38: Allgemeine Daten: Braunes Öl, $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$, MG = 293.34 g/mol.

3-Benzolsulfonylmethyl-5-*tert*-butyldimethylsilanyloxy-2-methoxy-phenylamin *oder* **3-Benzolsulfonylmethyl-2-*tert*-butyldimethylsilanyloxy-5-methoxy-phenylamin 39**

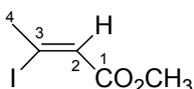
5. Experimenteller Teil



Zur Lösung von 46 mg (0.15 mmol) frisch hergestelltem Anilin **39** in 3 mL absolutem Dimethylformamid werden 0.31 mL absolutes Triethylamin (2.25 mmol, 15 Äquiv.) und 0.34 mL *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (1.5 mmol, 10 Äquiv.) gegeben. Nach dem Ende der Reaktion (18 Stunden) wird das Reaktionsgemisch mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung versetzt. Das Gemisch wird mit Diethylether (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester:Triethylamin = 3:1:1 Vol.%).

39: 10 mg, 25 μ mol (16 % über 2 Stufen); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ : 7.58-7.52 und 7.42-7.35 (m, 5 H, SO₂Ph), 6.23 (s, 2 H, Ar), 4.31 (s, 2 H, CH₂), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 3.42 (s, 2 H, NH₂), 0.92 (s, 9 H, *Sitert*-Bu), 0.08 (s, 6 H, Si(CH₃)₂); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₂₀H₂₉NO₄SSi, MG = 407.60 g/mol.

(*Z*)-3-Iod-but-2-ensäuremethylester **40**

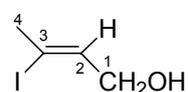


0.25 mL (2.54 mmol) 2-Butensäuremethylester werden unter Stickstoff in 1 mL Eisessig gelöst und mit 0.57 g (1.5 Äquiv.) Natriumiodid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei 70 °C erwärmt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 10 mL Dichlormethan und 5 mL Wasser verdünnt und durch vorsichtige Zugabe einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (abgedunkelte Säule, Cyclohexan:Essigester = 20:1) gereinigt.

40: 0.57g, 2.52 mmol (99 %); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 6.30 (q, J = 1.5 Hz, 1 H, 2-H), 3.75 (s, 3 H, CO_2CH_3), 2.74 (d, J = 1.5 Hz, 3 H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 164.7 (q, C-1), 125.1 (t, C-2), 113.8 (q, C-3), 51.5 (p, CO_2CH_3), 36.5 (p, C-4);
Allgemeine Daten: Farblose Flüssigkeit, $\text{C}_5\text{H}_7\text{IO}_2$, MG = 226.01 g/mol.

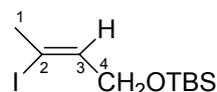
(Z)-Iod-2-Buten-4-ol 41



0.55 g (2.43 mmol) Ester **40** werden in 6 mL Dichlormethan gelöst und auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nach dem Zugabe von 5.6 mL Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (1.2 M in Toluol, 3 Äquiv.) wird das Gemisch über 2 Stunden bis auf ca. $-10\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und anschließend durch langsame Zugabe von Methanol hydrolysiert. Die Reaktionsmischung wird in eine gesättigte Kalium-Natriumtartrat-Lösung gegossen und die Phasen werden solange miteinander vermischt, bis die Aluminiumverbindungen komplexiert in der wässrigen Phase vorliegen (ca. 30 min). Nach der Trennung der Phasen wird die wässrige mit Dichlormethan (3x6 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.

41: Allgemeine Daten: Farbloses Öl, $\text{C}_4\text{H}_7\text{IO}$, MW = 198.00 g/mol.

(Z)-2-Iod-4-tert-butyldimethylsilyloxy-but-2-en 42

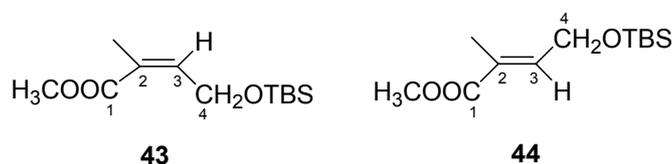


5. Experimenteller Teil

Der Alkohol **41** aus der vorhergehender Reaktion wird in 18 mL absolutem Dimethylformamid gelöst, mit 250 mg (3.65 mmol, 1.5 Äquiv.) Imidazol versetzt und auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von gepulvertem Molsieb 4 Å unter Lichtausschluß wird das Reaktionsgemisch mit 550 mg (3.65 mmol, 1.5 Äquiv.) *tert*-Butyldimethylchlorsilan versetzt. Die Mischung wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wird die Mischung mit Cyclohexan durch eine Filtersäule gepresst, um vom Imidazol, Imidazolhydrochlorid und Dimethylformamid zu trennen. Bei der Aufarbeitung sollten nur nieder siedende Lösungsmittel verwendet werden, weil das Produkt flüchtig ist (ab ca. 100 mbar, 40 °C).

42: 751 mg, 2.41 mmol (99 % über zwei Stufen); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 5.68 (ddq, *J* = 5.3, 5.3 und 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 4.18 (dq, *J* = 5.3 und 1.5 Hz, 2 H, 4-H und 4-H'), 2.51 (dq, *J* = 1.5 Hz, 3 H, CH₃), 0.91 (s, 9 H, *tert*-Bu), 0.09 (s, 6 H, Si(CH₃)₂); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 136.0 (q, C-2), 134.3 (q, C-3), 67.4 (s, C-4), 33.6 (p, C-1), 25.6 (p, *tert*-Bu), 18.3 (q, *tert*-Bu), -2.5 (p, Si(CH₃)₂), -4.3 (p, Si(CH₃)₂); **Allgemeine Daten:** Farblose Flüssigkeit, C₁₀H₂₁IOSi, MG = 312.26 g/mol.

(*Z*)- und (*E*)-2-Methyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxybut-2-ensäuremethylester **43**, **44**

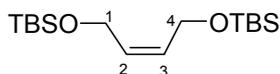


Zu der Lösung von 400 mg (1.28 mmol, 1 Äquiv.) Silylether **42** in 10 mL absolutem Ether wird bei -78 °C tropfenweise 1 mL *tert*-Butyllithium (15 %-ige Lösung in Pentan, 3.2 mmol, 2.5 Äquiv.) gegeben. Nach 30 Minuten wird die Mischung mit 0.44 mL (6.4 mmol, 5 Äquiv.) Chlorameisensäuremethylester in 2 mL absolutem Ether versetzt. Die Lösung wird über 3 Stunden auf 0 °C erwärmt. Nach dem Ende der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert, die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird anschließend mit Essigester extrahiert (3x 10 mL). Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer wird der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan:Essigester = 30:1) gereinigt.

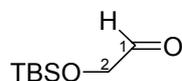
43, 44: 11 mg, 45 μmol (3.5 %), Gemisch der beiden *E/Z*-Isomere = 1:1; **43:** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) δ : 6.11 (tq, $J = 4.7$ und 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 4.60 (dq, 2 H, $J = 4.7$ und 1.8 Hz, 4-H und 4-H'), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 1.90 (dt, $J = 1.8$ und 1.6 Hz, 3 H, CH_3), 0.90 (s, 9 H, *tert*-Bu), 0.15 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **44:** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) δ : 6.19 (tq, $J = 7.2$ und 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 4.65 (dq, 2 H, $J = 7.2$ und 1.1 Hz, 4-H und 4-H'), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 1.85 (dt, $J = 1.5$ und 1.1 Hz, 3 H, CH_3), 0.89 (s, 9 H, *tert*-Bu), 0.07 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **43, 44:** $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ : 167.7, 155.7 (q, C-1), 141.0, 125.4 (q, C-2), 146.4, 135.8 (t, C-3), 67.6, 62.1 (s, C-4), 54.7, 51.4 (p, OCH_3), 26.7, 25.9 (p, *tert*-Bu), 26.4, 19.7 (p, CH_3), 18.3, 17.7 (q, *tert*-Bu), -4.0, -5.3 (p, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **MS (EI):** M^+ (%): 89 (100), 187 (76), 244 (1); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$, $\text{MG} = 244.4$ g/mol.

(*Z*)-Bis-[1,4-*tert*-butyldimethylsilyloxy]-but-2-enol 45



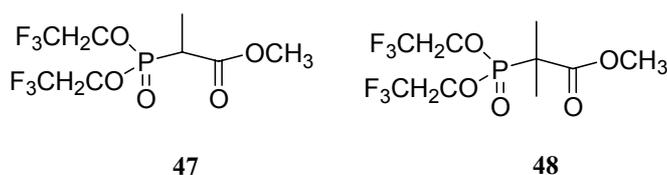
0.47 mL But-2-en-1,4-diol (5.67 mmol, 1 Äquiv.) werden in 5 mL absolutem Dichlormethan gelöst, mit 890 mg (13.1 mmol, 2.3 Äquiv.) Imidazol versetzt und auf 0 °C gekühlt. Dann wird die Lösung mit 1.97 g (13.1 mmol, 2.3 Äquiv.) *tert*-Butyldimethylchlorsilan versetzt. Die Mischung wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan:Essigester = 10:1) gereinigt.

45: 1.83 g, 5.61 mmol (99 %); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) δ : 5.55 (m, 1 H, 2-H), 4.22 (d, $J = 4.1$ Hz, 2 H, 1-H und 1-H'), 0.90 (s, 9 H, *tert*-Bu), 0.07 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}_2$, $\text{MG} = 316.63$ g/mol.

tert-Butyldimethylsilyloxyacetaldehyd 46

0.53 g (1.67 mmol, 1 Äquiv.) Silylether **45** werden in 20 mL absolutem Dichlormethan gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Es wird so lange Ozon durch die Reaktionsmischung geleitet, bis sie sich blau färbt, dann Sauerstoff, bis die Lösung wieder farblos wird. Daraufhin wird das Reaktionsgemisch mit 0.53 g (2.01 mmol, 1.2 Äquiv.) Triphenylphosphin versetzt und die Reaktion 1 Stunde bei Raumtemperatur gehalten. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan:Essigester = 10:1).

46: 0.49 g, 2.63 mmol (79 %); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 9.70 (t, $J = 0.9$ Hz, 1 H, 1-H), 4.21 (d, $J = 0.9$ Hz, 2 H, 2-H und 2-H'), 0.93 (s, 9 H, *tert*-Bu), 0.10 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Si}$, MG = 186.34 g/mol

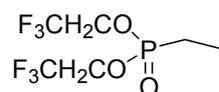
2-Methyl-2-[bis-(2,2,2-trifluoroethyl)-phosphono]methylpropionat 47 und 2,2-Dimethyl-2-[bis-(2,2,2-trifluoroethyl)-phosphono]methylpropionat 48

Zu der Suspension von Natriumhydrid (45 mg, 1.88 mmol, 1.2 Äquiv.) in 3 mL Dimethylsulfoxid wird bei Raumtemperatur unter Stickstoff tropfenweise 500 mg (1.57 mmol) kommerziell erhaltenes Bis(2,2,2-trifluorethyl)(methoxycarbonylmethyl)-phosphonat in 3 mL Dimethylsulfoxid gegeben. Die Mischung wird 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, mit 0.3 mL Methyljodid versetzt und noch 48 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Nach dem Ende der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit 1 mL einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid hydrolysiert und mit 50 mL Wasser versetzt. Die Phasen werden getrennt

und die wäßrige Phase mit Diethylether (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumthiosulfat-Lösung (10 %), danach mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan:Essigester = 1:1).

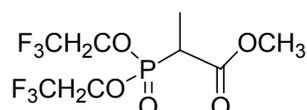
47, 48: 456 mg, Gemisch aus Mono- und Dimethylderivaten; **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 4.50-4.33 (m, 4 H, 2 OCH₂F₃ in **47** und **48**), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 3.21 (dq, *J* = 22.9 und 7.4 Hz, 0.6 H, 2-H), 1.52 (d, *J* = 17.7 Hz, 2 CH₃ in **48**), 1.51 (dd, *J* = 19.2 und 7.4 Hz, CH₃ in **47**); **Allgemeine Daten:** **47, 48:** Farbloses Öl, **47:** C₈H₁₁F₆O₅P, MW = 332.13 g/mol, **48:** C₉H₁₃F₆O₅P, MW = 346.16 g/mol.

Bis-(2,2,2-trifluoroethyl)-ethylphosphonat **49**



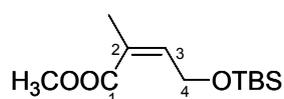
Zu dem Gemisch aus 2,2,2-Trifluorethanol (15.6 mL, 217 mmol, 2.2 Äquiv.) und Triethylamin (30.2 mL, 217 mmol, 2.2 Äquiv.) in 300 mL absolutem Tetrahydrofuran werden unter intensivem Rühren und bei 0 °C 14.5 g (97 mmol) Ethanphosphonsäuredichlorid in 50 mL absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Die resultierende Reaktionsmischung wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das in der Reaktion gebildete Triethylammoniumhydrochlorid wird abfiltriert und sorgfältig mit Tetrahydrofuran gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das so erhaltene Produkt in der nächsten Reaktion weiter umgesetzt.

49: 26.7 g, 97.3 mmol (99 %); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 4.23-4.44 (m, 4 H, OCH₂CF₃), 1.87 (dq, *J*_{HH} = 7.7 Hz, *J*_{PH} = 18.8 Hz, 2 H, PCH₂), 1.17 (dt, *J*_{HH} = 7.7 Hz, *J*_{PH} = 18.8 Hz, 3 H, CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 122.6 (dd, *J*_{FC} = 277.8 Hz, *J*_{PC} = 8 Hz, CF₃), 61.8 (dq, *J*_{FC} = 37.7 Hz, *J*_{PC} = 5.8 Hz, OCH₂), 28.9 (d, *J*_{PC} = 143.9 Hz, PCH₂), 5.66 (d, *J*_{PC} = 6.5 Hz, PCCH₃); **Allgemeine Daten:** Farblose Flüssigkeit, C₆H₉F₃O₃P, MG = 274.10 g/mol.

Bis-(2,2,2-trifluoroethyl)-2-methoxy-2-oxo-1-methyl-ethylphosphonat 47

Zu der Lösung von Hexamethyldisilazan 0.83 mL (3.93 mmol, 2.3 Äquiv.) in 5 mL absolutem Tetrahydrofuran werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2.46 mL n-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 3.93 mmol, 2.3 Äquiv.) gegeben. Die resultierende Mischung wird 1 Stunde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und dann mit 470 mg (1.71 mmol, 1 Äquiv.) Phosphonat **6** und 157 μL Methylchlorformiat (2.05 mmol, 1.2 Äquiv.) in 5 mL absolutem Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei dieser Temperatur 15 Minuten gehalten, dann auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und noch 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit verdünnter Salzsäure bis zu saurer Reaktion auf den universellen Indikator versetzt. Nach der Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt eine Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 2:1).

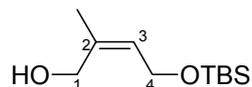
47: 390 mg, 1.17 mmol (69 % über 2 Stufen); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 4.42 (m, 4 H, OCH_2CF_3), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 3.19 (dq, $J_{\text{HH}} = 7\text{ Hz}$, $J_{\text{PH}} = 23\text{ Hz}$, 1 H, PCH), 1.49 (dd, $J_{\text{HH}} = 7\text{ Hz}$, $J_{\text{PH}} = 19\text{ Hz}$, 3 H, PCCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 169.1 (CO), 122.7 (dd, $J_{\text{FC}} = 277.3\text{ Hz}$, $J_{\text{PC}} = 8\text{ Hz}$, CF_3), 62.8 (dq, $J_{\text{FC}} = 38.2\text{ Hz}$, $J_{\text{PC}} = 5.5\text{ Hz}$, OCH_2), 53.1 (OCH_3), 39.5 (d, $J_{\text{PC}} = 140.4\text{ Hz}$, PCH), 11.7 (d, $J_{\text{PC}} = 6\text{ Hz}$, PCCH_3); **Allgemeine Daten:** Farblose Flüssigkeit, $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_6\text{O}_5\text{P}$, MG = 332.13 g/mol.

(Z)-4-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2-methyl-but-2-ensäure-methylester 51

Zur Lösung von 18-Krone-6 (54 g, 206 mmol, 5 Äquiv.) und Phosphonat **47** (13.7 g, 41.1 mmol, 1.1 Äquiv.) in 200 mL absolutem Tetrahydrofuran werden bei -78 °C tropfenweise zuerst Kaliumhexamethyldisilazid (1 M in THF, 82.2 mL, 41.1 mmol, 1.1 Äquiv.), dann Aldehyd **46** (7 g, 37.4 mmol) in 50 mL absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Bei der Reaktion wird mechanisches Rühren verwendet! Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit 30 mL einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid hydrolysiert und mit 200 mL Wasser verdünnt. Nach der Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether (3x 250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 20:1).

51: 6.45 g, 26.4 mmol (71 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 6.11 (tq, J = 4.7 und 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 4.60 (dq, 2 H, J = 4.7 und 1.8 Hz, 4-H und 4-H'), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 1.90 (dt, J = 1.8 und 1.6 Hz, 3 H, CH_3), 0.90 (s, 9 H, *tert*-Bu), 0.15 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$, MG = 244.4 g/mol.

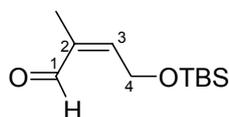
(Z)-4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-but-2-enol 52



0.93 g Methyl ester **51** (3.81 mmol) werden in 20 mL absolutem Dichlormethan gelöst und bei -78 °C tropfenweise mit 13 mL *Diisobutylaluminiumhydrid*-Lösung (4 Äquiv., 1.2 M in Toluol) versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (1 Stunde) wird die Reaktionsmischung mit Methanol hydrolysiert, auf eine konzentrierte Kalium-Natriumtartrat-Lösung gegossen und für eine Stunde intensiv gerührt. Nach der Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt eine Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 20:1, dann 6:1).

52: 0.61 g, 2.68 mmol (70 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) δ : 5.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H, 3-H), 4.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H, 4-H und 4-H'), 4.10 (d, $J = 5.0$ Hz, 2 H, 1-H und 1-H'), 2.30 (t, $J = 5.0$ Hz, 1 H, OH), 1.8 (s, 3 H, CH_3), 0.90 (s, 9 H, *Sitert*-Bu), 0.08 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ : 138.5 (q, C-2), 126.6 (t, C-3), 62.2 (s, C-1), 59.3 (s, C-4), 25.9 (p, Si *tert*-Bu), 21.7 (p, CH_3), 18.3 (q, *Sitert*-Bu), -5.2 (p, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$, MG = 216.39 g/mol.

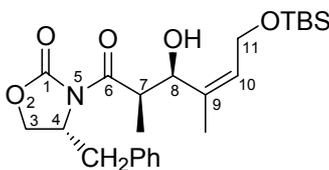
(Z)-4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methyl-but-2-enal 53



100 mg (0.46 mmol) Alkohol **52** werden in 3 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit 60 mg (6.90 mmol, 15 Äquiv.) frisch hergestelltem Mangan(IV)oxid versetzt. Die Mischung wird 0.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, der Feststoff abfiltriert und mehrfach mit Dichlormethan gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der so erhaltene Aldehyd wird in der nächsten Reaktion sofort weiter umgesetzt.

53: 88 mg, 0.41 mmol (89 %); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) δ : 10.14 (s, 1 H, 1-H), 6.51 (dq, $J = 6.2$ und 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 4.66 (dq, $J = 6.2$ und 1.4 Hz, 2 H, 4-H und 4-H'), 1.82 (dt, $J = 1.4$ und 1.3 Hz, 3 H, CH_3), 0.91 (s, 9 H, *Sitert*-Bu), 0.10 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **Allgemeine Daten:** Farblose Flüssigkeit, $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$, MG = 214.38 g/mol (Flüchtig! Druck beim Abdestillieren nur auf 100 mbar herabsetzen).

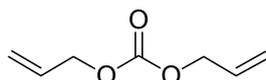
(4R)-4-Benzyl-3-[(Z,2R,3R)-6-tert-butyl dimethylsilanyloxy-3-hydroxy-2,4-dimethyl-hex-4-enyl]-oxazolidin-2-on 54



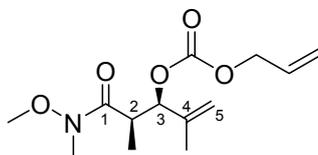
82 mg (0.35 mmol, 0.9 Äquiv.) Oxazolidinon **3** werden in 5 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nach der Zugabe von 60 μL (0.43 mmol, 1.1 Äquiv.) absoluten Triethylamin und 0.43 mL (0.43 mmol, 1.1 Äquiv.) Di-*n*-butylboryltrifluormethansulfonat-Lösung (1 M in THF, tropfenweise) wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1.5 Stunden wird die Lösung erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit dem oben hergestellten Aldehyd **53**, gelöst in Tetrahydrofuran, versetzt. Die Reaktionsmischung wird 17 Stunden bei dieser Temperatur gehalten und durch die Zugabe von 5 mL Phosphatpuffer (pH = 7) hydrolysiert. Nach der Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase mit Diethylether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden einmal mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 6:1).

54: 123 mg, 0.27 mmol (66 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26\text{ ppm}$) δ : 7.35-7.19 (m, 5 H, Ph), 5.46 (m, 1 H, 10-H), 4.65 (m, 3 H, 4-H, 3-H und 3-H'), 4.33 (ddd, $J = 13.3, 7.9$ und 1.0 Hz , 2 H, 5-H), 4.23-4.14 (m, 3 H, 5-H', 11-H und 11-H'), 3.25 (dd, 1 H, $J = 13.3$ und 3.3 Hz , CH_2Ph), 2.89 (s, 1 H, OH), 2.76 (dd, 1 H, $J = 13.3$ und 9.6 Hz , CH_2Ph), 1.74 (s, 3 H, 9- CH_3), 1.34 (d, 3 H, 7- CH_3), 0.90 (s, 9 H, *Sitert*-Bu), 0.08 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.0\text{ ppm}$) δ : 175.7 (q, C-6), 152.9 (q, C-1), 137.0 (q, C-9), 135.1 (q, Ph), 129.4 (t, Ph), 128.9 (t, Ph), 128.5 (t, C-10), 127.4 (t, Ph), 72.0 (t, C-8), 66.1 (s, C-3), 59.5 (s, C-11), 55.2 (t, C-4), 41.7 (t, C-7), 37.7 (s, CH_2Ph), 26.0 (p, *Sitert*-Bu), 19.6 (p, 9- CH_3), 18.3 (q, *Sitert*-Bu), 13.1 (p, 7- CH_3), -5.2 (p, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{Si}$, MG = 447.64 g/mol.

Diallylcarbonat **55**



3.2 mL Allylalkohol (47 mmol, 1 Äquiv.) und 5 mL Chlorameisensäureallylester (47 mmol, 1 Äquiv.) werden in 25 mL absolutem Diethylether gelöst und die Lösung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. 6.55 mL Triethylamin (47 mmol, 1 Äquiv.) wird zugegeben. Nach 2 Stunden bei dieser Temperatur

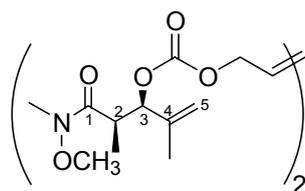
(2*R*,3*R*)-3-(*O*-Allylcarbonyl)-*N*-methoxy-*N*,2,4-trimethyl-pentenylamid 57

220 mg (1.2 mmol, 1 Äquiv.) Weinrebamid **5**, 140 mg Imidazol (2.4 mmol, 2 Äquiv.) und 40 mg *N,N*-Dimethylaminopyridin (0.3 mmol, 0.25 Äquiv.) werden nacheinander in 10 mL absolutem Dichlormethan gelöst und die Reaktionsmischung auf -78 °C gekühlt. 0.26 mL Chlorameisensäureallylester (2.4 mmol, 2 Äquiv.) wird langsam dazugegeben. Die Lösung wird 30 min bei dieser Temperatur gehalten, dann auf Raumtemperatur erwärmt. Nach dem Ende der Reaktion (24 Stunden) wird die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert und nach der Trennung der Phasen die wäßrige Phase mit Dichlormethan (4x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden einmal mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum wird der Rückstand flashchromatographisch gereinigt (Petrolether:Essigester = 3:1).

57: 236 mg, 0.87 mmol (73 %); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 5.94 (m, 1 H, -CH₂CH=CH₂), 5.39, 5.29, 5.26 (m, 2 H, -CH₂CH=CH₂), 5.07 (m, 1 H, 5-H), 4.97 (m, 1 H, 5-H'), 4.33 (m, 1 H, 3-H), 3.73 (s, 3 H, N-OCH₃), 3.22 (s, 3 H, N-CH₃), 3.07 (m, 1 H, 2-H), 1.72 (s, 3 H, 4-CH₃), 1.11 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, 2-CH₃); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 154.3 (q, O=C-OCH₂CH=CH₂), 141.3 (q, C-4), 131.6 (t, -CH₂CH=CH₂), 118.8 (s, -CH₂CH=CH₂), 114.9 (s, C-5), 81.6 (t, C-3), 68.4 (s, -CH₂CH=CH₂), 61.5 (t, C-2), 36.4 (p, N-CH₃), 18.7 (p, 4-CH₃), 13.4 (p, 2-CH₃); **HRMS (ESI):** (M + Na⁺ + CH₃CN) berechnet: 335.1583, gefunden: 335.1572; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₁₄H₂₁NO₅, MG = 271.32 g/mol.

Bis-*O,O'*-[carbonyl-(3-*O*-(2*R*,3*R*)-*N*-methoxy-*N*,2,4-trimethyl-pentenylamidyl)]-buten-2-diol 58

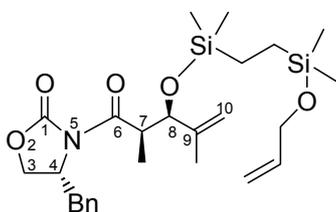
5. Experimenteller Teil



68 mg Allylcarbonat **57** (250 μmol , 1 Äquiv.) werden in 50 mL absolutem Trichlorethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 29 mg (25 μmol , 0.1 Äquiv.) Tricyclohexylphosphin-[1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-yliden] [benzyliden]-ruthenium(IV)dichlorid (Grubbs's-Katalysator **D**) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 24 Stunden bei 60 °C gehalten. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan:Essigester = 5:1) gereinigt.

57 (reisoliert): 25 mg, 92 μmol (37 %); **58**: 31 mg, 90 μmol (36 %); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ : 5.90 (m, 1 H, -OCH₂CH=), 5.26 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, 3-H), 5.06, 4.96 (m, 2 H, 5-H und 5-H'), 4.63 (m, 2 H, -OCH₂CH=), 3.69 (s, 3 H, N-OCH₃), 3.30 (m, 1 H, 2-H), 3.14 (s, 3 H, N-CH₃), 1.75 (s, 3 H, 4-CH₃), 1.20 (d, J = 6.90 Hz, 3 H, 2-CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ : 154.2 (q, O=C-OCH₂CH=), 141.2 (q, C-4), 128.0 (t, -CH₂CH=), 114.9 (s, C-5), 81.7 (t, C-3), 67.0 (s, -CH₂CH=CH₂), 61.4 (t, C-2), 38.3 (p, N-OCH₃), 29.7 (p, N-CH₃), 18.6 (p, 4-CH₃), 13.4 (p, 2-CH₃); **Allgemeine Daten**: Farbloses Öl, C₁₂H₃₈N₂O₈, MG = 338.47 g/mol.

(4R)-[(2R,3R)-3-(2,4-Dimethyl-3-[O-Allyl-O-(1,2-Bis-(Dimethylsilyl)-ethyl)]-4-pentenyl)]-4-phenylmethyl-2-oxazolidinon **59**



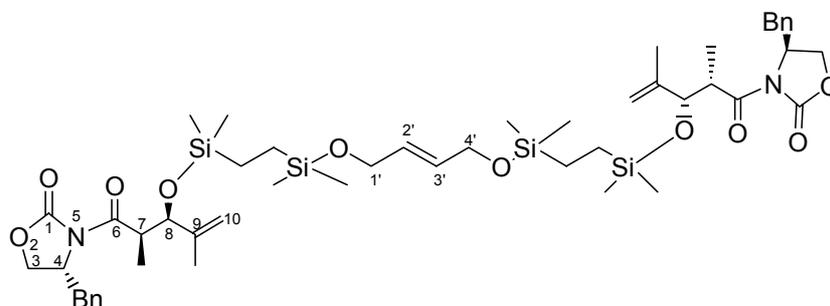
Zur Lösung von Imidazol (180 mg, 2.64 mmol, 4 Äquiv.) und 1,2-Bis-(Chlordimethylsilyl)-ethan (426 mg, 1.98 mmol, 3 Äquiv.) in 9 mL absolutem Dichlormethan wird unter Stickstoff

5. Experimenteller Teil

bei Raumtemperatur langsam (20 $\mu\text{L}/\text{min}$) eine Lösung des Oxazolidinons **4** (200 mg, 0.66 mmol., 1 Äquiv.) und Imidazol (180 mg, 2.64 mmol, 4 Äquiv.) in 10 mL absolutem Dichlormethan getropft. Nach etwa 18 h wird zur Reaktionsmischung 0.36 mL (5.28 mmol, 8 Äquiv.) Allylkohol gegeben. Nach dem Reaktionsende wird die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert und nach der Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase mit Dichlormethan (4x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden einmal mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum wird der Rückstand flashchromatographisch gereinigt (Petrolether:Essigester = 10:1).

59: 56 mg, 0.11 mmol (17 %); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 7.20 (m, 5 H, Ph), 5.80 (m, 1 H, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.17, 5.09, 5.01, 5, 95 (m, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.82 (m, 1-H, 10-H), 4.73 (m, 1 H, 10-H'), 4.46 (m, 1 H, 4-H), 4.24 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H, 8-H), 4.03 (m, 5 H, 3-H, 3-H', 7-H, und $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.18 (dd, $J = 13.2$ und 3.1 Hz, 1 H, Bn), 2.65 (dd, $J = 13.2$ und 9.8 Hz, 1 H, Bn), 1.61 (m, 3 H, 9- CH_3), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 7- CH_3), 0.39 (s, 4 H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$), -0.04 (m, 12 H, 2 $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 174.9 (q, C-6), 153.1 (q, C-1), 145.6 (q, C-9), 137.3 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.4 (q, Bn), 129.4 (t, Bn), 128.9 (t, Bn), 114.5 (s, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 112.5 (s, C-10), 66.0 (s, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 63.8 (s, C-3), 55.7 (t, C-4), 42.2 (t, C-7), 37.7 (s, Bn), 17.7 (p, 9- CH_3), 12.4 (p, 7- CH_3), 7.8, 7.6 (s, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$), -2.6 (p, SiCH_3); **Allgemeine Daten:** farbloses Öl, $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{Si}_2$, MG = 503.78 g/mol.

(2E)-1,4-Bis-O-[1,2-Bis-[Dimethylsilyl-ethyl-[3-O-[(2R,3R)-2,4-Dimethyl-3-hydroxy-4-pentenyl]-(4R)-4-phenylmethyl-2-oxazolidinonyl]]]-buten-2-diol **60**

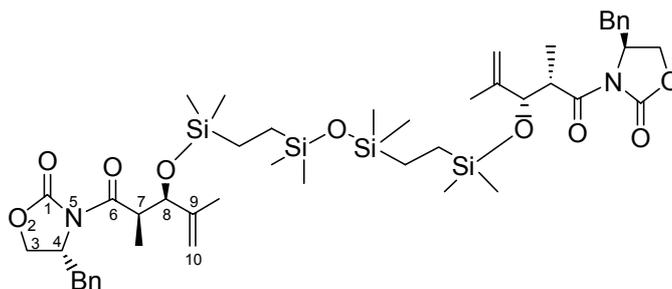


5. Experimenteller Teil

47 mg Oxazolidinon **59** (100 μmol , 1 Äquiv.) werden in 20 mL absolutem Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 8 mg (10 μmol , 0.1 Äquiv.) Bis-(tricyclohexylphosphin)-benzylidinderuthenium(IV)-dichlorid (Grubbs's-Katalysator **D**) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 18 Stunden refluxiert. Nach dem Ende der Reaktion wird das Lösungsmittel in Vakuum entfernt und das verbleibende Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Petrolether:Essigester = 15:1).

60: 13 mg, 13 μmol (13 %); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.20 (m, 5 H, Ph), 5.64 (m, 1 H, 2'-H), 4.82 (m, 1-H, 10-H), 4.73 (m, 1 H, 10-H'), 4.46 (m, 1 H, 4-H), 4.24 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H, 8-H), 4.03 (m, 5 H, 3-H, 3-H', 7-H, 1'-H und 1'-H), 3.18 (dd, 1 H, $J = 13.2$ und 3.1 Hz, Bn), 2.65 (dd, 1 H, $J = 13.2$ und 9.8, Bn), 1.61 (m, 3 H, 9- CH_3), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 7- CH_3), 0.39 (s, 4 H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), -0.04 (m, 12 H, 4 SiCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ : 174.9 (q, C-6), 153.1 (q, C-2), 145.6 (q, C-9), 137.3 (t, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 135.4 (q, Bn), 129.4 (t, Bn), 128.9 (t, Bn), 112.5 (s, C-10), 66.0 (s, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 63.8 (s, C-3), 55.7 (t, C-4), 42.2 (t, C-7), 37.7 (s, Bn), 17.7 (p, 9- CH_3), 12.4 (p, 7- CH_3), 7.8, 7.6 (s, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), -2.6 (p, SiCH_3); **Allgemeine Daten**: Farbloses Öl, $\text{C}_{50}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Si}_4$, $\text{MG} = 979.50$ g/mol.

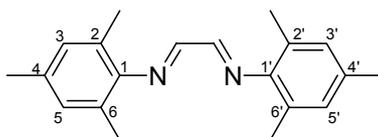
Di-[1,2-Bis-(Dimethylsilyl)-ethyl-[3-O-[(2*R*,3*R*)-2,4-Dimethyl-3-hydroxy-4-pentenyl]--(4*R*)-4-phenylmethyl-2-oxazolidinonyl]]-ether **61**



90 mg Oxazolidinon **59** (180 μmol , 1 Äquiv.) werden in 72 mL absolutem Benzol gelöst und bei Raumtemperatur mit 15 mg (18 μmol , 0.1 Äquiv.) Bis-(tricyclohexylphosphin)-benzylidinderuthenium(IV)dichlorid (Grubbs's-Katalysator **D**) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 18 Stunden refluxiert. Nach dem Ende der Reaktion wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan) gereinigt.

61: 8 mg, 8.8 μmol (5 %); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) δ : 7.20 (m, 5 H, Ph), 4.82 (m, 1-H, 10-H), 4.73 (m, 1 H, 10-H'), 4.46 (m, 1 H, 4-H), 4.24 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H, 8-H), 4.03 (m, 3 H, 3-H, 3-H' und 7-H), 3.18 (dd, $J = 13.2$ und 3.1 Hz, 1 H, Bn), 2.65 (dd, $J = 13.2$ und 9.8 Hz, 1 H, Bn), 1.61 (m, 3 H, 9- CH_3), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 7- CH_3), 0.39 (s, 4 H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), -0.04 (m, 12 H, 4 SiCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ : 174.9 (q, C-6), 153.1 (q, C-2), 145.6 (q, C-9), 135.4 (q, Bn), 129.4 (t, Bn), 128.9 (t, Bn), 112.5 (s, C-10), 63.8 (s, C-5), 55.7 (t, C-4), 42.2 (t, C-7), 37.7 (s, Bn), 17.7 (p, 9- CH_3), 12.4 (p, 7- CH_3), 7.8, 7.6 (s, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), -2.6 (p, SiCH_3); **HRMS (ESI):** ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$) berechnet: 931.4, gefunden: 931.9; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{46}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_9\text{Si}_4$, MG = 909.41 g/mol.

1,2-Di-(2,4,6-trimethylbenzolimino-)-ethan 62

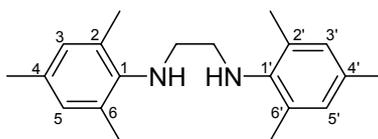


9.54 mL Glyoxal (83 mmol, 1 Äquiv.) werden mit 28 mL (199 mmol, 2.4 Äquiv.) frisch destilliertem 2,4,6-Trimetylanilin, 40 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 50 mL Toluol versetzt und am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Wird kein Reaktionswasser mehr abgeschieden, wird die Reaktionsmischung abgekühlt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und dreimal mit kaltem Petrolether gewaschen. Das so erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

62: 24.3 g, 83 mmol (99 %); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) δ : 8.10 (s, 2 H, $\text{N}=\text{CH}$), 6.90 (s, 4 H, 3-H, 3-H', 5-H und 5-H'), 2.28 (s, 6 H, 4- und 4'- CH_3), 2.16 (s, 12 H, 2-,6- und 2'-, 6'- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ : 163.4 (t, $\text{CH}=\text{N}$), 147.4 (q, Ar, C-1), 134.2 (q, Ar, C-2, C-6), 129.9 (t, Ar, C-3, C-5), 127.0 (q, Ar, C-4), 20.7 (p, CH_3), 18.2 (p, CH_3); **Allgemeine Daten:** Gelber Feststoff, $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2$, MG = 292.42 g/mol.

1,2-Di-(2,4,6-trimethylbenzolanino-)-ethan 63

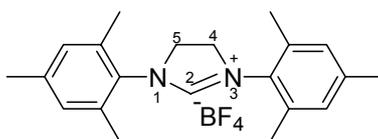
5. Experimenteller Teil



Eine Lösung von 14.7 g (50 mmol) des schiffschen Basen **62** in 200 mL absolutem Methanol wird bei 0 °C mit 7.1 mL (100 mmol, 2 Äquiv.) 5 N Salzsäure in Methanol und dann mit 6.3 g (100 mmol, 2 Äquiv.) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei 25 °C für 72 Stunden gerührt, dann das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rest mit 500 mL Kaliumhydroxid-Lösung (0.1 N) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum wird das Produkt in der nächsten Reaktion ohne Reinigung umgesetzt.

63: 12.1 g, 40.7 mmol (81 %); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 6.83 (s, 4 H, Ar), 3.16 (s, 4 H, CH_2CH_2), 2.28 (s, 12 H, CH_3), 2.23 (s, 6 H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 143.5 (q, Ar, C-1), 132.0 (q, Ar, C-2, C-6), 130.2 (q, Ar, C-4), 129.9 (t, Ar, C-3, C-5), 49.5 (s, CH_2CH_2), 21.0 (p, CH_3), 18.8 (p, CH_3); **Allgemeine Daten:** Braune Flüssigkeit, $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2$, MG = 296.45 g/mol.

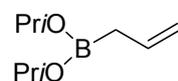
1,3-Di-(2,4,6-trimethylphenyl)-imidazoliumtetrafluoroborat **64**



Ein Gemisch aus Trimethylorthoformiat (5.1 mL, 46.5 mmol, 1.1 Äquiv.), Ethan **63** (12.9 g, 43.5 mmol, 1 Äquiv.) und Ammoniumtetrafluoroborat (4.86 g, 46.5 mmol, 1.1 Äquiv.) wird für 3 Stunden auf 120 °C erhitzt. Während der Reaktion entstehendes Methanol wird am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rest durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt.

64: 11.0 g, 28.8 mmol (66 %); ¹H-NMR (200 MHz, DMSO = 2.5 ppm) δ: 8.98 (s, 1 H, 2-H), 7.09 (s, 4 H, Ar), 4.43 (s, 4 H, 4-H, 4-H', 5-H und 5-H'), 2.34 (s, 12 H, CH₃), 2.29 (s, 6 H, CH₃); ¹³C-NMR (50 MHz, DMSO = 39.7 ppm) δ: 160.5 (t, C-2), 139.9 (q, Ar, C-1), 135.6 (q, Ar, C-2, C-6), 131.1 (q, Ar, C-4), 129.7 (t, Ar, C-3, C-5), 51.1 (s, C-4, C-5), 20.7 (p, CH₃), 17.4 (p, CH₃); **Allgemeine Daten:** Farbloser Feststoff, Smp. 275-277 °C, C₂₁H₂₇BF₄N₂, MG = 382.25 g/mol.

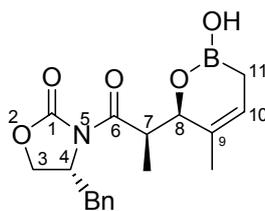
Allyldiisopropoxyboran 65



32.2 mL (139 mmol) Triisopropylborat werden in 360 mL absolutem Diethylether gelöst und auf -78 °C heruntergekühlt. Dann werden 150 mL (150 mmol, 1.08 Äquiv.) Allylmagnesiumbromid (1.0 M in Diethylether) langsam innerhalb von 1 Stunde zugegeben (KPG-Rührer!). Die Mischung wird noch eine halbe Stunde bei dieser Temperatur und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wird der Diethylether bei 100 mbar und Raumtemperatur weitestgehend abgezogen. Der Rückstand wird über eine Kugelrohrdestillation gereinigt (P = 20 mbar bei T = 80-120 °C).

65: 12.2 g, 71.7 mmol (52 %); ¹H-NMR (200 MHz, C₆D₆ = 7.2 ppm) δ: 6.19 (dddd, J = 17.1, 9.9, 7.4 und 7.4 Hz, 1 H, CH₂=CH-CH₂-), 5.10 (m, 2 H, CH₂=CH-CH₂-), 4.39 (ps qu, J = 6.1 Hz, 2 H, -CH(CH₃)₂), 1.79 (d, J = 7.4 Hz, 2 H, CH₂=CH-CH₂-), 1.14 (d, J = 6.1 Hz, 12 H, -CH(CH₃)₂); **Allgemeine Daten:** Farblose Flüssigkeit, Sdp. = 42 °C (22 mbar), C₉H₁₉O₂, MG = 170.06 g/mol.

(4R)-4-Benzyl-3-[(2R)-2-((6R)-2-hydroxy-5-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,2]oxaborinin-6-yl)-propionyl]-oxazolidin-2-on 66

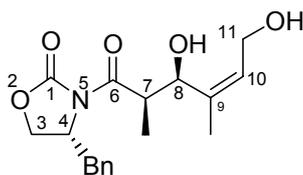


6.72 g Boran **65** (39.6 mmol, 2 Äquiv.) werden in 500 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit 6 g (19.8 mmol) Oxazolidinon **4** sowie 2 g Tricyclohexylphosphin[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-yliden] [benzyliden]-ruthenium (IV) dichlorid (Grubb's Katalysator **E**) (2.37 mmol, 0.12 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Ende der Reaktion wird die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach der Trennung der Phasen wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 2:1).

66: 4.69 g, 13.7 mmol (69 %); **66** ist leicht durch *Isopropoxyboran* verunreinigt; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 7.28 (m, 5 H, Ph), 5.65 (s, 1 H, 10-H), 4.90 und 4.85 (m, 1 H, 8-H), 4.68 (m, 1 H, 4-H), 4.20 (m, 2 H, 3-H und 3-H'), 4.09 (dq, *J* = 6.9 und 2.4 Hz, 7-H), 3.37 (dd, *J* = 13.2 und 3.1 Hz, 1 H, Bn), 2.78 (dd, *J* = 13.2 und 9.8 Hz, 1 H, Bn), 1.70 (s, 3 H, 9-CH₃), 1.42 (m, 2 H, 11-H und 11-H'), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 7-CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 173.73 und 173.34 (q, C-6), 153.53 und 153.47 (q, C-1), 135.50 und 135.45 (q, C-9), 132.02 und 131.85 (q, Bn), 129.40 (t, Ph), 128.91 (t, Ph), 127.28 und 127.26 (t, C-10), 123.01 und 122.91 (t, Ph), 78.03 und 77.75 (t, C-8), 66.28 (s, C-3), 56.10 und 56.06 (t, C-4), 42.03 und 41.96 (t, C-7), 37.61 (s, Bn), 19.10 (p, 9-CH₃), 7.88 und 7.77 (p, 7-CH₃); **HRMS (EI)**: (*M*⁺) berechnet: 343.1591, gefunden: 343.1592; **Allgemeine Daten**: Farbloses Öl, C₁₈BH₂₂NO₅, MG = 343.18 g/mol.

(4*R*)-4-Benzyl-3-[(*Z*,2*R*,3*R*)-3,6-dihydroxy-2,4-dimethyl-hex-4-enoyl]-oxazolidin-2-on **67**

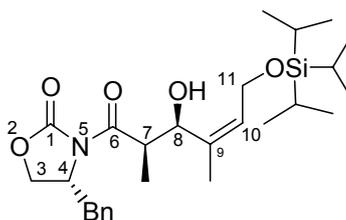
5. Experimenteller Teil



4.69 g Boran **66** (13.7 mmol) werden in 750 mL frischhergestelltem Puffer für die Oxidationen von Boranen (pH= 8.8) gelöst, und die auf 0 °C gekühlte Mischung wird mit 10 mL Wasserstoffperoxid (35 %) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine halbe Stunde bei dieser Temperatur und danach 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wird die Mischung mit 100 mL einer Lösung von Natriumhydrogensulfit (37 %) versetzt, womit der pH-Wert auf 7 eingestellt wird. Die wäßrige Phase wird mit Diethylether (3x 500 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 1:1).

67: 1.89 g, 5.67 mmol (42 %); **¹H-NMR** (400 MHz, CD₃OD = 4.78 ppm) δ: 7.18 (m, 5 H, Ph), 5.32 (t, 1 H, 10-H), 4.65 (m, 1 H, 4-H), 4.53 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H, 8-H), 4.16 (m, 3 H, 3-H, 11-H und 11-H'), 4.05 (dq, *J* = 9.4 und 6.8 Hz, 1 H, 7-H), 3.98 (ddd, *J* = 13.2, 5.8 und 1.2 Hz, 1 H, 3-H'), 3.00 (dd, *J* = 13.5 und 3.2 Hz, 1 H, Bn), 2.86 (dd, *J* = 13.5 und 8.0, 1 H, Bn), 1.62 (s, 3 H, 9-CH₃), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 7-CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CD₃OD = 49.3 ppm) δ: 176.9 (q, C-6), 155.2 (q, C-1), 139.3 (q, C-9), 137.0 (q, Bn), 131.0 (t, Ph), 130.0 (t, Ph), 129.1 (t, C-10), 128.5 (t, Ph), 72.2 (t, C-8), 67.9 (s, C-11), 59.3 (s, C-3), 56.8 (t, C-4), 43.2 (t, C-7), 38.5 (s, Bn), 18.7 (p, 9-CH₃), 15.5 (p, 7-CH₃); **HRMS (EI)** : (M⁺) berechnet: 356.1471, gefunden: 356.1488; **Allgemeine Daten**: Farbloser Feststoff; **Smp.** = 130-131 °C, C₁₈H₂₃NO₅, MG = 333.38 g/mol.

(4*R*)-4-Benzyl-3-[(*Z*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2,4-dimethyl-6-triisopropylsilyloxy-hex-4-enoyl]-oxazolidin-2-on **68**

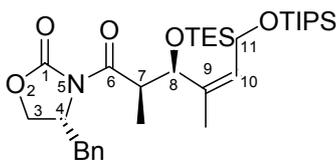


1.89 g (5.67 mmol) Diol **67** werden in 100 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit 965 mg (14.2 mmol, 2.5 Äquiv.) Imidazol und 138 mg (1.13 mmol, 0.2 Äquiv.) 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Zu dieser Mischung wird bei 0 °C 1.44 mL (6.80 mmol, 1.2 Äquiv.) Triisopropylchlorsilan gegeben. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Nach dem Ende der Reaktion (18 Stunden) wird die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Nach der Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 100 mL) extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 2:1).

68: 2.78 g, 5.67 mmol (99 %); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 7.27 (m, 5 H, Ph), 5.50 (m, 1 H, 10-H), 4.64 (m, 2 H, 4-H und 8-H), 4.40 (ddd, *J* = 13.2, 6.8 und 1.0 Hz, 1 H, 11-H), 4.27 (ddd, *J* = 13.2, 5.3 und 1.3 Hz, 1 H, 11-H'), 4.18 (m, 2 H, 3-H und 3-H'), 4.04 (ps t, *J* = 6.8 Hz, 7-H), 3.25 (dd, *J* = 13.3 und 3.3 Hz, 1 H, Bn), 2.84 (br s, 1 H, OH), 2.76 (dd, *J* = 13.3 und 9.6 Hz, 1 H, Bn), 1.74 (s, 3 H, 9-CH₃), 1.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 7-CH₃), 1.06 (m, 21 H, 3 Si(CH(CH₃)₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 175.7 (q, C-6), 152.9 (q, C-1), 136.8 (q, C-9), 135.1 (q, Bn), 129.4 (t, Ph), 128.93 (t, Ph), 128.90 (t, C-10), 127.4 (t, Ph), 72.1 (t, C-8), 66.1 (s, C-11), 59.7 (s, C-3), 55.3 (t, C-4), 41.6 (t, C-7), 37.7 (s, Bn), 19.5 (p, 9-CH₃), 18.0 (t, SiCH(CH₃)₂), 13.0 (p, 7-CH₃), 12.0 (p, SiCH(CH₃)₂); **Allgemeine Daten:** farbloses Öl, C₂₇H₄₃NO₅Si, MG = 489.72 g/mol.

(4*R*)-4-Benzyl-3-[(*Z*,2*R*,3*R*)-2,4-dimethyl-3-triethylsilyloxy-6-triisopropyl-silyloxy-hex-4-enoyl]-oxazolidin-2-on **69**

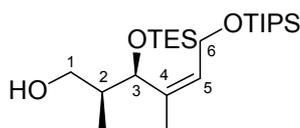
5. Experimenteller Teil



2.78 g (5.67 mmol) Silylether **68** werden in 30 mL absolutem Dimethylformamid gelöst und mit 2.39 mL (17.0 mmol, 3 Äquiv.) Triethylamin versetzt. Zu dieser Mischung wird bei 0 °C 2.56 mL (11.3 mmol, 2 Äquiv.) Triethylsilyltrifluormethansulfonat gegeben. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Nach dem Ende der Reaktion (0.5 Stunden) wird die Reaktionsmischung direkt auf eine Kieselgelsäule aufgetragen und durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 15:1) gereinigt.

69: 3.43 g, 5.67 mmol (99 %); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 7.33-7.18 (m, 5 H, Ph), 5.30 (m, 1 H, 10-H), 4.52 (m, 2 H, 4-H und 8-H), 4.41 (ddd, *J* = 13.3, 6.78 und 1.0 Hz, 1 H, 11-H), 4.31 (ddd, *J* = 13.3, 6.8 und 1.1 Hz, 1 H, 11-H'), 4.24-4.11 (m, 3 H, 3-H, 3-H' und 7-H), 3.23 (dd, *J* = 13.2 und 3.1 Hz, 1 H, Bn), 2.73 (ddd, *J* = 13.2, 9.8 und 1.9 Hz, 1 H, Bn), 1.69 (s, 3 H, 9-CH₃), 1.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 7-CH₃), 1.06 (m, 21 H, Si(CH₃)₃), 0.96 (m, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.62 (m, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 174.9 (q, C-6), 152.9 (q, C-1), 136.2 (q, C-9), 135.4 (q, Bn), 129.4 (t, Ph), 128.9 (t, Ph), 128.7 (t, C-10), 127.3 (t, Ph), 72.0 (t, C-8), 66.0 (s, C-11), 59.9 (s, C-3), 55.6 (t, C-4), 42.1 (t, C-7), 37.8 (s, Bn), 18.0 (p, 9-CH₃), 17.7 (t, SiCH(CH₃)₃), 15.1 (p, 7-CH₃), 12.3 (p, SiCH(CH₃)₃), 6.8 (p, Si(CH₂CH₃)₃), 0.62 (s, Si(CH₂CH₃)₃); **HRMS (ESI)**: (M+Na⁺) berechnet: 626.3673, gefunden: 626.3673; **Allgemeine Daten**: Farbloses Öl, C₃₃H₅₇NO₅Si₂, MG = 603.98 g/mol, [α]_D²⁰ = -15.0° (c = 0.96, CHCl₃).

(*Z*,2*R*,3*R*)-2,4-Dimethyl-3-triethylsilyloxy-6-triisopropylsilyloxyhex-4-en-1-ol **70**

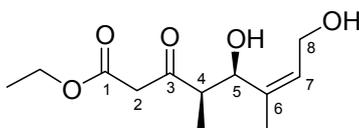


103 mg (0.17 mmol) Oxazolidinon **69** werden in 5 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit 28 µL (0.68 mmol, 4 Äquiv.) absolutem Methanol versetzt. Zu dieser Mischung werden bei

5. Experimenteller Teil

136.8 (q, Bn), 129.2 (t, Ph), 128.7 (t, Ph), 128.6 (t, C-8), 126.6 (t, Ph), 73.0 (t, C-6), 63.9 (s, C-9), 59.6 (s, C-1), 52.8 (t, C-2), 46.8 (t, C-5), 37.1 (s, Bn), 19.0 (p, 7-CH₃), 17.7 (p, SiCH(CH₃)₃), 14.3 (p, 5-CH₃), 12.0 (p, SiCH(CH₃)₃), 6.8 (p, Si(CH₂CH₃)₃), 4.7 (s, Si(CH₂CH₃)₃); **HRMS (ESI):** (M + Na⁺) berechnet: 600.3880, gefunden: 600.3861; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₃₂H₅₉NO₄Si₂, MG = 577.99 g/mol.

(*Z,4R, 5R*)-5,8-Dihydroxy-4,6-dimethyl-3-oxo-oct-6-ensäureethylester **72**

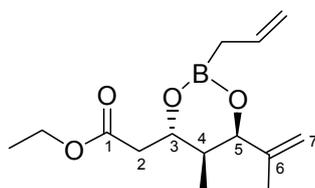


50 mg Ester **9** (0.23 mmol) werden in 10 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit 0.12 mL (0.58 mmol, 2.5 Äquiv.) Boran **65** versetzt. Die Mischung wird 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann werden 23 mg (28 µmol, 12 mol %) Tricyclohexylphosphin[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-yliden][benzyliden]-ruthenium(IV)dichlorid (Grubb's Katalysator **E**) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird danach gleich unter Rückfluß erhitzt. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit 10 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung hydrolysiert. Nach der Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase mit Dichlormethan (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung durch Filtrations-Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 4:1). Das erhaltene Produkt wird direkt in 5 mL frisch hergestelltem Puffer für die Oxidation von Boranen gelöst und bei 0 °C mit 50 µL Wasserstoffperoxid (30 %) versetzt. Nach dem Ende der Reaktion wird die Reaktionsmischung mit 1 mL Natriumhydrogensulfid-Lösung (38 %) versetzt, womit der pH-Wert auf schwach sauer eingestellt wird. Die wäßrige Phase wird mit Diethylether (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 1:1).

72: 5.4 mg, 24 µmol (10 %) über zwei Stufen, Keto-Enol-Tautomere, ca. 65 % liegen in der Keto-Form vor; ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 12.18 (s, Enol-OH), 5.61 (m, 1 H,

7-H, Keto+Enol), 4.99 (s, 2-H, Enol), 4.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 5-H, Keto), 4.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 5-H, Enol), 4.25-4.19 (m, 8-H, Keto+Enol, OCH_2CH_3 , Enol), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3 , Keto), 4.08 (dd, $J = 13.1$ und 7.3 Hz, 1 H, 8-H', Keto), 3.50 (s, 2-H, Keto), 2.98 (ps qui, $J = 7.0$ Hz, 4-H, Keto), 2.54-2.40 (m, 4-H, Enol), 2.40 (m, 5-OH, Keto+Enol), 1.75 (s, 6- CH_3 , Keto+Enol), 1.28 (m, OCH_2CH_3 , 4- CH_3), Keto+Enol); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5$, MG = 244.28 g/mol.

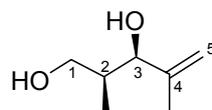
((4*S*,5*S*,6*R*)-2-Allyl-6-isopropenyl-5-methyl-[1,3,2]dioxaborinan-4-yl)-essigsäure-ethylester
73



50 mg (0.23 mmol) Diol **10** werden in 8 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit 145 μL (0.69 mmol, 3 Äquiv.) Boran **65** versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (etwa 0.5 Stunden) wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum eingengt. Danach erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 10:1).

73: 52 mg, 0.195 mmol (85 %); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) δ : 5.87 (dddd, $J = 17.2, 9.8, 7.5$ und 7.5 Hz, 1 H, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.07, 4.98, 4.89 und 4.84 (m, 4 H, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, 7-H und 7-H'), 4.41 (m, 1 H, 5-H), 4.26 (ddd, $J = 7.3, 6.6$ und 3.1 Hz, 1 H, 3-H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 2.67 (dd, $J = 14.9$ und 7.3 Hz, 1 H, 2-H), 2.54 (dd, $J = 14.9$ und 6.6 Hz, 1 H, 2-H'), 2.06-1.92 (m, 1 H, 4-H), 1.70 (s, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.66 (s, 3 H, 6- CH_3), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 0.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, 4- CH_3); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{BO}_4$, MG = 266.14 g/mol.

(2*R*, 3*R*)-2,4-Dimethyl-pent-4-en-1,3-diol 74

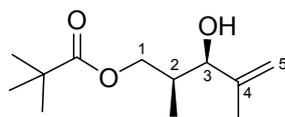


19.7 g (64.9 mmol) Oxazolidinon **4** werden in 250 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst und bei 0 °C mit 4.95 g (227 mmol, 3.5 Äquiv.) Lithiumborhydrid vorsichtig in kleinen Portionen innerhalb von 10 Minuten versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (1.5-2 Stunden) wird die Reaktionsmischung mit 300 mL einer gesättigten Kalium-Natriumtartrat-Lösung (1-1.5 Stunden) hydrolysiert. Nach der Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase mit Methyl-*tert*-Butylether (3x300 mL) extrahiert. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird der Rest in Methanol/Wasser (1:1) gelöst. Bei 0 °C werden langsam 20 mL Wasserstoffperoxid-Lösung (30 %) zugegeben. Dann wird die Reaktionsmischung auf die Raumtemperatur erwärmt. Nach dem Ende der Reaktion (0.5 Stunden) wird überschüssiges Wasserstoffperoxid bei 0 °C durch vorsichtige Zugabe von 60 mL Natriumhydrogensulfatlösung (38 %) zerstört. Die wäßrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (4x 300 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden einmal mit einer gesättigten Lösung von Natriumchlorid gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird der Rest in ein wenig Methyl-*tert*-butylether gelöst, wobei bis zu 60 % des abgespalteten Auxiliars ausfallen, die von der Lösung abfiltriert werden. Der auf dem Filter verbleibende Feststoff wird mit reichlich abgekühltem Methyl-*tert*-butylether gewaschen, so dass das Auxiliar mit exzellenter Reinheit zurückgewonnen wird. Der Methyl-*tert*-butylether wird am Rotationsverdampfer in Vakuum abdestilliert, der Rest wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Methyl-*tert*-butylether = 1:1) gereinigt.

74: 7.61 g, 58.4 mmol (90 %); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 4.99 (m, 1 H, 5-H), 4.92 (m, 1 H, 5-H'), 4.23 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H, 3-H), 3.70 (dd, *J* = 10.7 und 4.5 Hz, 1 H, 1-H), 3.66 (dd, *J* = 10.7 und 5.8 Hz, 1 H, 1-H'), 2.54 (br s, 2 H, 2 OH), 1.92-1.83 (m, 1 H, 2-H), 1.70 (s, 3 H, 4-CH₃), 0.86 (d, *J* = 7.0, 3 H, 2-CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 146.2 (q, C-4), 110.5 (s, C-5), 76.9 (t, C-3), 66.7 (s, C-1), 37.2 (t, C-2), 19.2 (p, 4-CH₃), 9.7 (p, 2-CH₃); **HRMS (EI):** (M⁺) berechnet: 130.0993, gefunden: 130.0991; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₇H₁₄O₂, MG = 130.18 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +18.7^\circ$ (c = 1.04, CHCl₃).

2,2-Dimethyl-propansäure-((2*R*, 3*R*)-3-hydroxy-2,4-dimethyl-pent-4-enyl)-ester **75**

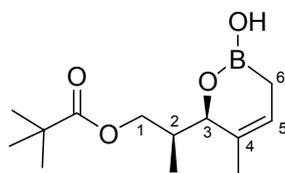
5. Experimenteller Teil



15 g (115 mmol) Diol **74** werden in 500 mL eines Gemisches aus absolutem Pyridin und absolutem Dichlormethan (1:1) gelöst und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 14.5 mL (118 mmol, 1.02 Äquiv.) Pivaloylchlorid langsam innerhalb 1 Stunde versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (2 Stunden) wird das Reaktionsgemisch mit 250 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Nach der Trennung der Phasen wird die wässrige Phase noch mit Dichlormethan (3x 250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 15:1).

75: 25.7 g, 120 mmol (96 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 4.99 (m, 1 H, 5-H), 4.92 (m, 1 H, 5-H'), 4.13 (dd, J = 11.0 und 7.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.03 (d, J = 4.8 Hz, 1 H, 3-H), 3.90 (dd, J = 11.0 und 5.9 Hz, 1 H, 1-H'), 2.06-1.97 (m, 1 H, 2-H), 1.87 (br s, 1 H, OH), 1.70 (s, 3 H, 4- CH_3), 1.20 (s, 9 H, *tert*-Bu), 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, 2- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 178.7 (q, Piv), 145.6 (q, C-4), 111.5 (s, C-5), 75.2 (t, C-3), 66.6 (s, C-1), 38.8 (q, *tert*-Bu), 35.4 (t, C-2), 27.2 (p, *tert*-Bu), 18.6 (p, 4- CH_3), 10.5 (p, 2- CH_3); **HRMS (EI):** (M^+) berechnet: 214.1569, gefunden: 214.1576; **Allgemeine Daten:** an der Luft zerfließende Kristalle, $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$, MG = 214.30 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = -3.3^{\circ}$ ($c = 1.04$, CHCl_3).

2,2-Dimethylpropansäure-[(2*R*)-2-((3*R*)-2-hydroxy-5-methyl-3,6-dihydro-2*H*-[1,2]oxaborin-6-yl)]-propylester **76**

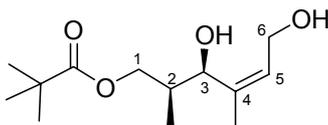


7.2 g (33.6 mmol) Alkohol **75** werden in 500 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit 14 mL (67.2 mmol, 2 Äquiv.) Boran **65** versetzt. Die Mischung wird 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann werden 0.86 g (1.1 mmol, 3 mol %) Tricyclohexylphosphin[1,3-

bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-yliden][benzyliden]-ruthenium(IV)dichlorid (Grubb's Katalysator) in kleinen Portionen unter intensivem Rühren innerhalb von 3-5 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird danach gleich unter Rückfluß erhitzt. Nach 20 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit 500 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung hydrolysiert. Nach der Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase noch mit Dichlormethan (2x 500 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung durch Filtrations-Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 8:1). Das erhaltene Produkt wird direkt in der nächsten Reaktion umgesetzt.

76: 8.52 g, 33.5 mmol, **76** ist leicht durch *Isopropyloxyboran* verunreinigt; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) δ : 5.61 (m, 1 H, 5-H), 4.56 (m, 1 H, 3-H), 4.11 (dd, $J = 10.7$ und 8.5 Hz, 1 H, 1-H), 4.01 (d, $J = 10.7$ und 6.5 Hz, 1 H, 1-H'), 4.20 (br s, 1 H, OH), 2.18-2.09 (m, 1 H, 2-H), 1.59 (m, 3 H, 4- CH_3), 1.46-1.33 (m, 2 H, 6-H und 6-H'), 1.21 (s, 9 H, *tert*-Bu), 0.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 2- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ : 178.4 (q, Piv), 132.7 (q, C-4), 122.0 (t, C-5), 77.2 (t, C-3), 66.1 (s, C-1), 38.8 (q, *tert*-Bu), 36.1 (t, C-2), 27.2 (p, *tert*-Bu), 19.6 (p, 4- CH_3), 8.8 (p, 2- CH_3); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{BO}_4$, MG = 254.13 g/mol.

2,2-Dimethyl-propansäure-((*Z*,2*R*,3*R*)-3,6-dihydroxy-2,4-dimethyl-hex-4-enyl)-ester **77**



Das Boran **76** aus der vorhergehenden Reaktion (8.52 g) wird in 1.5 L hergestelltem Puffer für die Oxidationen von Boranen gelöst und bei $-5 - 0$ °C sehr langsam innerhalb von 2 Stunden mit 12 mL Wasserstoffperoxid (30 %) versetzt. Nach 1 Stunde bei dieser Temperatur ist die Reaktion beendet, allerdings hängt die Menge an benötigter Wasserstoffperoxid-Lösung von der Reinheit des Borans **76** ab. Falls die Reaktion nach 1 Stunde noch nicht vollständig ist, wird je nach Bedarf noch Wasserstoffperoxid-Lösung zugegeben. Dabei soll der pH-Wert während der Reaktion immer im basischen Bereich (pH = 7.5-9) liegen (Indikator-Kontrolle!). Deswegen muß vor der Zugabe von weiterer Wasserstoffperoxid-Lösung je nach Bedarf 0.1 N NaOH

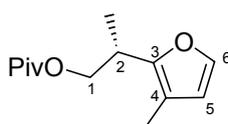
5. Experimenteller Teil

zugegeben werden. Nach dem Ende der Reaktion wird die Reaktionsmischung mit 100 mL Natriumhydrogensulfit-Lösung (38 %) versetzt. Damit wird auch der pH-Wert auf schwach sauer eingestellt. Die wäßrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3x 500 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 2:1).

77: 6.67 g, 27.3 mmol (81 %) über zwei Stufen; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 5.57 (m, 1 H, 5-H), 4.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 3-H), 4.18 (dd, *J* = 12.4 und 8.2 Hz, 1 H, 6-H), 4.09 (dd, *J* = 11.0 und 5.8 Hz, 1 H, 1-H), 4.06 (dd, *J* = 12.4 und 6.5 Hz, 1 H, 6-H'), 3.73 (dd, *J* = 11.0 und 5.6 Hz, 1 H, 1-H'), 2.64 (br s, 2 H, 2 OH), 2.02 (m, 1 H, 2-H), 1.75 (m, 3 H, 4-CH₃), 1.20 (s, 9 H, *tert*-Bu), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 2-CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 178.9 (q, Piv), 139.8 (q, C-4), 127.2 (s, C-5), 71.6 (t, C-3), 66.2 (s, C-1), 58.0 (s, C-6), 38.9 (q, *t*-Bu), 36.6 (t, C-2), 27.2 (p, *tert*-Bu), 19.1 (p, 4-CH₃), 12.7 (p, 2-CH₃); **HRMS (ESI):** (M⁺ + Na⁺ + CH₃CN) berechnet: 308.1838, gefunden: 308.1824; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₁₃H₂₄O₄, MG = 244.33 g/mol, [α]_D²⁰ = -16.4° (c = 1.03, CHCl₃).

Desweiteren konnte die bildung des folgenden Nebenproduktes beobachtet werden:

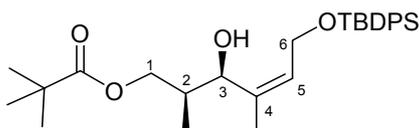
2,2-Dimethylpropansäure-((2*R*)-2-(3-methyl-furan-2-yl))-propylester 78



78: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 7.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 6-H), 6.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.15 (dd, *J* = 10.5 und 7.7 Hz, 1 H, 1-H), 4.10 (dd, *J* = 10.5 und 7.2 Hz, 1 H, 1-H'), 3.23 (ps sext, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 2-H), 1.98 (s, 3 H, 4-CH₃), 1.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 2-CH₃), 1.14 (s, 9 H, *tert*-Bu); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 178.3 (q, Piv), 150.7 (q, C-3), 140.2 (t, C-6), 114.5 (q, C-4), 112.7 (t, C-5), 67.1 (s, C-1), 38.7 (q, *t*-Bu), 30.9 (t, C-2), 27.1 (p, *t*-Bu), 15.5 (p, 2-CH₃), 9.7 (p, 4-CH₃); **HRMS(ESI):** (M⁺) berechnet: 224.1412, gefunden:

224.1412; **Allgemeine Daten:** Farblose Flüssigkeit, C₁₃H₂₀O₃, MG = 224.30 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +21.7^\circ$ (c = 0.98, CHCl₃).

2,2-Dimethylpropansäure-[(Z,2R,3R)-6-tert-butylidiphenylsiloxy-3-hydroxy-2,4-dimethylhex-4-enyl]-ester 79

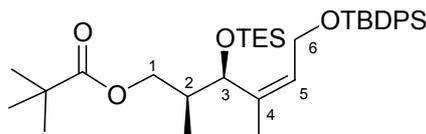


12.7 g (51.9 mmol) Diol **77** werden in 400 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit 5.3 g (78 mmol, 1.5 Äquiv.) Imidazol und 0.64 g (5.2 mmol, 0.1 Äquiv.) 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Zu dieser Mischung wird bei -5 - 0 °C innerhalb von 1 Stunde tropfenweise 14.0 mL (54.6 mmol, 1.05 Äquiv.) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird weiter bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion (10 Stunden) wird die Reaktionsmischung mit 400 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Nach der Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase noch mit Dichlormethan (3x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Filtration durch eine kurze Kieselgelschicht (Petrolether:Essigester = 10:1).

79: 24.9 g, 51.5 mmol (99 %); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 7.70-7.67 (m, 4 H, Ph), 7.46-7.36 (m, 6 H, Ph), 5.52 (m, 1 H, 5-H), 4.28 (dd, *J* = 12.7 und 8.0 Hz, 1 H, 6-H), 4.17-4.12 (m, 1 H, 6-H'), 4.03 (dd, *J* = 7.6 und 3.6 Hz, 1 H, 3-H), 3.99 (dd, *J* = 11.0 und 5.8 Hz, 1 H, 1-H), 3.58 (dd, *J* = 11.0 und 5.8 Hz, 1 H, 1-H'), 1.89 (ps sep, *J* = 6.7 Hz, 1 H, 2-H), 1.70 (m, 3 H, 4-CH₃), 1.51 (d, *J* = 3.6 Hz, 3-OH), 1.10 (s, 9 H, *tert*-Bu in Piv), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 2-CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 178.5 (q, Piv), 137.8 (q, C-4), 135.7 (t, Ph), 135.6 (t, Ph), 133.8 (q, Ph), 133.6 (q, Ph), 129.8 (t, Ph), 129.7 (t, Ph), 127.9 (t, C-5), 127.7 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 71.4 (t, C-3), 66.1 (s, C-1), 59.8 (s, C-6), 38.7 (q, *tert*-Bu, Piv), 36.6 (t, C-2), 27.1 (p, *tert*-Bu, Piv), 26.8 (p, *tert*-Bu, TBDPS), 19.1 (q, *tert*-Bu, TBDPS), 18.6 (p, 4-CH₃), 12.7 (p, 2-CH₃); **HRMS (ESI):** (M⁺ + Na⁺) berechnet:

505.2750, gefunden: 505.2757; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₂₉H₄₂O₄Si, MG = 482.73 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +1.4^\circ$ (c = 1.01, CHCl₃).

(Z)-(2R,3R)-2,2-Dimethylpropansäure-[(Z,2R,3R)-6-tert-butyldiphenylsiloxy-2,4-dimethyl-3-triethylsilyloxy-hex-4-enyl]-ester 80

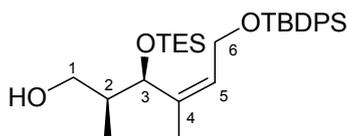


40 g (82.8 mmol) Silylether **79** werden in 500 mL absolutem Dimethylformamid gelöst und mit 23 mL Triethylamin (166 mmol, 2 Äquiv.) versetzt. Zu dieser Mischung wird bei 0 °C 22.5 mL (99.4 mmol, 1.2 Äquiv.) Triethylsilyltrifluormethansulfonat innerhalb von 40 Minuten getropft. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Nach dem Ende der Reaktion (1 Stunde) wird die Reaktionsmischung mit 300 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Nach der Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase mit Petrolether (3x 400 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 20:1).

80: 49 g, 82 mmol (99 %); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 7.68-7.67 (m, 4 H, Ph), 7.44-7.35 (m, 6 H, Ph), 5.47-5.44 (m, 1 H, 5-H), 4.36 (dd, *J* = 12.5 und 8.2 Hz, 1 H, 6-H), 4.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 3-H), 4.09-4.04 (m, 1 H, 6-H'), 3.94 (dd, *J* = 11.0 und 5.6 Hz, 1 H, 1-H), 3.58 (dd, *J* = 11.0 und 5.6 Hz, 1 H, 1-H'), 1.90-1.81 (m, 1 H, 2-H), 1.71 (m, 3 H, 4-CH₃), 1.06 (s, 9 H, *tert*-Bu in Piv), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.94-0.90 (m, 12 H, 2-CH₃, 3SiCH₂CH₃), 0.58-0.52 (m, 6 H, 3SiCH₂CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 178.3 (q, Piv), 137.9 (q, C-4), 135.6 (t, Ph), 133.8 (q, Ph), 133.7 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 129.5 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 127.5 (t, Ph), 127.3 (t, C-5), 71.6 (t, C-3), 66.0 (s, C-1), 59.9 (s, C-6), 38.7 (q, *tert*-Bu, Piv), 37.8 (t, C-2), 27.1 (p, *tert*-Bu, Piv), 26.8 (p, *tert*-Bu, TBDPS), 19.1 (q, *tert*-Bu, TBDPS), 18.6 (p, 4-CH₃), 13.1 (p, 2-CH₃), 6.8 (p, 3SiCH₂CH₃), 4.7 (s, 3SiCH₂CH₃); **HRMS**

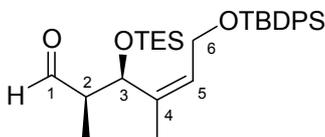
(ESI): ($M^+ + Na^+$) berechnet: 619.3615, gefunden: 619.3622; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $C_{35}H_{56}O_4Si_2$, MG = 596.99 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = -9.2^\circ$ (c = 1.01, $CHCl_3$).

(Z,2R,3R)-6-tert-Butyldiphenylsiloxy-2,4-dimethyl-3-triethylsiloxy-hex-4-en-1-ol 81



24.7 g (41.3 mmol, 1 Äquiv.) **80** werden in 500 mL absolutem Dichlormethan gelöst und bei $-78^\circ C$ tropfenweise innerhalb von 1 Stunde mit 86 mL (2.5 Äquiv., 1.2 M in Toluol) Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung versetzt. Nach dieser Zeit war die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird bei $-78^\circ C$ mit Methanol hydrolysiert, auf eine gesättigte Kalium-Natriumtartrat-Lösung gegossen und für eine Stunde intensiv gerührt. Nach der Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase noch mit Dichlormethan (3x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 15:1).

81: 20.8 g, 40.5 mmol (98 %); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ = 7.26 ppm) δ : 7.73-7.69 (m, 4 H, Ph), 7.47-7.38 (m, 6 H, Ph), 5.43 (m, 1 H, 5-H), 4.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 3-H), 4.29 (dd, $J = 12.0$ und 8.3 Hz, 1 H, 6-H), 4.29 (dd, $J = 12.0$ und 6.8 Hz, 1 H, 6-H'), 3.52 (dd, $J = 11.3$, 6.2 und 3.8 Hz, 1 H, 1-H), 3.43 (dd, $J = 11.3$, 6.2 und 4.8 Hz, 1 H, 1-H'), 2.78 (t, $J = 6.2$ Hz, 1 H, OH), 1.81-1.72 (m, 1 H, 2-H), 1.81 (m, 3 H, 4- CH_3), 1.05 (m, 12 H, 2- CH_3 und *tert*-Bu in TBDPS), 0.90 (t, $J = 7.8$ Hz, 9 H, 3Si CH_2CH_3), 0.52 (q, $J = 7.8$ Hz, 6 H, 3Si CH_2CH_3); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ = 77.0 ppm) δ : 141.5 (q, C-4), 135.7 (t, Ph), 135.6 (t, Ph), 133.4 (q, Ph), 133.3 (q, Ph), 129.8 (t, Ph), 129.7 (t, Ph), 127.8 (t, Ph), 127.7 (t, Ph), 125.3 (t, C-5), 72.4 (t, C-3), 64.7 (s, C-1), 59.6 (s, C-6), 40.3 (t, C-2), 26.7 (p, *tert*-Bu, TBDPS), 19.1 (q, *tert*-Bu, TBDPS), 18.4 (p, 4- CH_3), 13.8 (p, 2- CH_3), 6.8 (p, 3Si CH_2CH_3), 4.8 (s, 3Si CH_2CH_3); **HRMS (ESI):** ($M^+ + Na^+$) berechnet: 535.3040, gefunden: 535.3066; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $C_{30}H_{48}O_3Si_2$, MG = 512.87 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = -57.5^\circ$ (c = 1.05, $CHCl_3$).

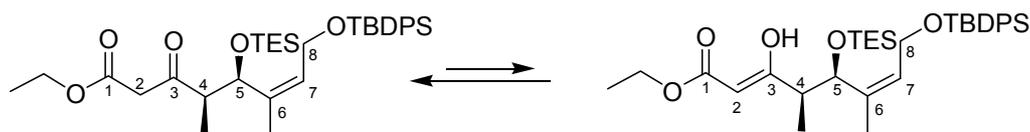
(Z,2R,3R)-6-tert-Butyldiphenylsiloxy-2,4-dimethyl-3-triethylsiloxy-hex-4-enal 82

1.92 g (3.73 mmol, 1 Äquiv.) Alkohol **81** werden in 22 mL absolutem Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 2.37 g (5.96 mmol, 1.5 Äquiv.) Dess-Martin-Periodinan in kleinen Portionen innerhalb von 5 Minuten versetzt. Der Ansatz wird aus dem Kühlbad genommen und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit 40 mL einer Mischung aus 25 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 15 mL einer gesättigten Lösung von Natriumthiosulfat hydrolysiert. Nach der Trennung der Phasen wird die organische Phase noch einmal mit dem obengenannten Gemisch gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit 40 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das so erhaltene Produkt direkt ohne Reinigung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

82 (Rohprodukt) : 1.91 g, 3.70 mmol (99 %); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 9.57 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 1-H), 7.73-7.62 (m, 4 H, Ph), 7.48-7.34 (m, 6 H, Ph), 5.52-5.45 (m, 1 H, 5-H), 4.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 3-H), 4.29 (dd, $J = 12.7$ und 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 4.09 (ddd, $J = 12.7$, 5.5 und 1.4 Hz, 1 H, 6-H'), 2.49 (d ps qui, $J = 6.8$ und 1.9 Hz, 1 H, 2-H), 1.70 (m, 3 H, 4- CH_3), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 2- CH_3), 0.89 (t, $J = 7.8$ Hz, 9 H, 3 SiCH_2CH_3), 0.54 (q, $J = 7.8$ Hz, 6 H, 3 SiCH_2CH_3); **Allgemeine Daten**: Farbloses Öl, $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}_2$, MG = 510.86 g/mol.

(Z,4R,5R)-8-tert-Butyldiphenylsiloxy-4,6-dimethyl-3-oxo-5-triethylsiloxy-oct-6-ensäure-ethylester 83

5. Experimenteller Teil

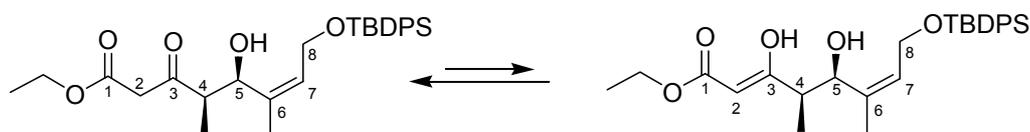


141 mg (0.75 mmol, 0.2 Äquiv.) Zinn-(II)-Chlorid werden in 20 mL absolutem Dichlormethan suspendiert und mit 0.77 mL Diazoessigester (7.46 mmol, 2 Äquiv.), dann mit 1.91 g (3.7 mmol) frisch hergestellten Aldehyd **82** in 8 mL absolutem Dichlormethan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wird die Reaktionsmischung mit 2 mL einer Kaliumcarbonat-Lösung (5 %) hydrolysiert und durch eine kurze Kieselgurschicht filtriert, die nachfolgend mit Dichlormethan gründlich gewaschen wird. Die organische Phase wird mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester:Triethylamin = 30:1:1 Vol.%).

83: 1.89 g, 3.17 mmol (85 %) über zwei Stufen; Keto-Enol-Tautomere, ca. 65 % liegen in der Keto-Form vor: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 11.85 (s, Enol-OH), 7.69-7.66 (m, 4 H, Ph, Keto+Enol), 7.45-7.36 (m, 6 H, Ph, Keto+Enol), 5.44-5.39 (m, 1 H, 7-H, Keto+Enol), 4.85 (s, 2-H, Enol), 4.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 5-H, Enol), 4.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 5-H, Keto), 4.33 (dd, *J* = 13.1 und 8.2 Hz, 1 H, 8-H, Keto+Enol), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃, Enol), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃, Keto), 3.38 (d, *J* = 15.7 Hz, 2-H, Keto), 3.33 (d, *J* = 15.7 Hz, 2-H', Keto), 2.90 (dq, *J* = 8.3 und 6.9 Hz, 4-H, Keto), 2.36-2.29 (m, 4-H, Enol), 1.71 (s, 6-CH₃, Keto), 1.68 (s, 6-CH₃, Enol), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃, Enol), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃, Keto), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 4-CH₃, Keto), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 4-CH₃, Enol), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu, Keto+Enol), 0.91 (t, *J* = 7.9 Hz, 9 H, 3SiCH₂CH₃, Keto+Enol), 0.55 (q, *J* = 7.9 Hz, 6 H, 3SiCH₂CH₃, Keto+Enol); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 205.0 (q, C-3, Keto), 179.4 (q, C-3, Enol), 172.6 (q, C-1, Enol), 167.0 (q, C-1, Keto), 136.8 (q, C-6, Enol), 136.4 (q, C-6, Keto), 135.59 (t, Ph, Enol), 135.56 (t, Ph, Keto), 133.92 (q, Ph, Enol), 133.91 (q, Ph, Enol), 133.81 (q, Ph, Keto), 133.80 (q, Ph, Keto), 129.5 (t, Ph, Keto+Enol), 128.1 (t, C-7, Keto+Enol), 127.6 (t, Ph, Keto+Enol), 89.3 (t, C-2, Enol), 72.1 (t, C-5, Enol), 71.9 (t, C-5, Keto), 61.2 (s, OCH₂CH₃, Keto), 60.1 (s, OCH₂CH₃, Enol), 59.91 (s, C-8, Keto), 59.87 (s, C-8, Enol), 51.1 (t, C-4, Keto), 50.2 (s, C-2, Keto), 45.1 (t, C-4, Enol), 26.8 (p, *tert*-Bu, Keto+Enol), 19.2 (q, *tert*-Bu,

Keto+Enol), 18.3 (p, 6-CH₃, Keto), 18.1 (p, 6-CH₃, Enol), 14.7 (p, 4-CH₃, Enol), 14.2 (p, OCH₂CH₃, Enol), 14.0 (p, OCH₂CH₃, Keto), 13.8 (p, 4-CH₃, Keto), 6.8 (p, 3SiCH₂CH₃), 4.8 (s, 3SiCH₂CH₃); **HRMS (ESI):** (M⁺ + Na⁺) berechnet: 619.3251, gefunden: 619.3249; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₃₄H₅₂O₅Si₂, MG = 596.94 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +2.5^\circ$ (c = 1.09, CHCl₃).

(Z,4R,5R)-8-tert-Butyldiphenylsiloxy-5-hydroxy-4,6-dimethyl-3-oxo-oct-6-ensäureethylester **84**

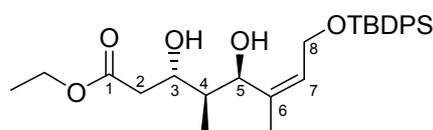


35.6 g (59.6 mmol, 1 Äquiv.) Disilylether **83** werden in 600 mL eines Gemisches aus 400 mL Wasser und 200 mL Tetrahydrofuran gelöst und mit 1.13 g *p*-Toluolsulfonsäure (5.96 mmol, 0.1 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die zu Beginn der Reaktion trübe Lösung wird klar. Nach dem Ende der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit 200 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Nach der Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase noch mit Methyl-*tert*-butylether (3x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 8:1).

84: 27.4 g, 56.7 mmol (95 %); Keto-Enol-Tautomere, ca. 80 % liegen in der Keto-Form vor: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 11.96 (s, Enol-OH), 7.70-7.66 (m, 4 H, Ph, Keto+Enol), 7.47-7.37 (m, 6 H, Ph, Keto+Enol), 5.51-5.43 (m, 1 H, 7-H, Keto+Enol), 4.86 (s, 2-H, Enol), 4.36 (d, *J* = 6.4 und 3.0 Hz, 5-H, Keto), 4.27 (dd, *J* = 13.2 und 7.8 Hz, 1 H, 8-H, Keto), 4.33-4.18 (m, 5-H und 8-H, Enol), 4.13 (dq, *J* = 7.1 und 1.9 Hz, OCH₂CH₃, Keto), 4.18-4.09 (m, 8-H', Keto+Enol, OCH₂CH₃, Enol), 3.39 (d, *J* = 15.7 Hz, 2-H, Keto), 3.35 (d, *J* = 15.7 Hz, 2-H', Keto), 2.78 (ps qui, *J* = 6.8 Hz, 4-H, Keto), 2.35-2.28 (m, 4-H, Enol), 2.02-2.01 (m, 5-OH, Keto+Enol), 1.68 (s, 6-CH₃, Keto), 1.65 (s, 6-CH₃, Enol), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃, Enol), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃, Keto), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 4-CH₃, Enol), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 4-CH₃, Keto), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu, Keto+Enol); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm)

δ : 205.4 (q, C-3, Keto), 179.3 (q, C-3, Enol), 172.6 (q, C-1, Enol), 167.0 (q, C-1, Keto), 136.8 (q, C-6, Enol), 135.8 (q, C-6, Keton), 135.7 (t, Ph, Keto+Enol), 135.6 (t, Ph, Keto+Enol), 133.9 (q, Ph, Enol), 133.8 (q, Ph, Keto), 133.7 (q, Ph, Enol), 133.6 (q, Ph, Keto), 129.7 (t, Ph, Keto), 129.6 (t, Ph, Enol), 128.1 (t, C-7, Enol), 127.9 (t, C-7, Keto), 127.68 (t, Ph, Keto), 127.66 (t, Ph, Enol), 127.6 (t, Ph, Keto), 127.5 (t, Ph, Enol), 89.2 (t, C-2, Enol), 71.7 (t, C-5, Enol), 71.0 (t, C-5, Keto), 61.3 (s, OCH₂CH₃, Keto+Enol), 60.01 (s, C-8, Enol), 59.96 (s, C-8, Keto), 50.2 (t, C-4, Keto), 48.6 (s, C-2, Keto), 43.6 (t, C-4, Enol), 26.8 (p, *tert*-Bu, Keto+Enol), 19.2 (q, *tert*-Bu, Keto+Enol), 19.1 (p, 6-CH₃, Keto), 18.2 (p, 6-CH₃, Enol), 14.21 (p, 4-CH₃, Enol), 14.19 (p, OCH₂CH₃, Enol), 14.1 (p, OCH₂CH₃, Keto), 11.8 (p, 4-CH₃, Keto); **HRMS (ESI):** ($M^+ + Na^+$) berechnet: 505.2386, gefunden: 505.2379; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₂₈H₃₈O₅Si, MG = 482.68 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +13.6^\circ$ (c = 1.06, CHCl₃).

(Z,3*S*,4*S*,5*R*)-8-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-3,5-dihydroxy-4,6-dimethyl-oct-6-ensäure-ethylester **85**

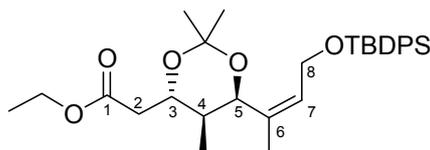


54 g (204 mmol, 8 Äquiv.) Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid (Me₄NBH(OAc)₃) werden in 200 mL absolutem Acetonitril gelöst und zusammen mit 200 mL Eisessig für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf -40 °C gekühlt, und es werden 12.3 g (25.5 mmol, 1 Äquiv.) β -Ketoester **84** in 125 mL absolutem Acetonitril zugegeben. Die Lösung wird über 48 Stunden bei -40 °C gerührt. Nach dieser Zeit wird zu der Reaktionsmischung noch 54 g (204 mmol, 8 Äquiv.) Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid gegeben. Nach dem Ende der Reaktion (5 Tage) wird das Reaktionsgemisch mit 200 mL einer gesättigten Kalium-Natriumtartrat-Lösung-Lösung hydrolysiert. Die Mischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und mit Dichlormethan verdünnt. Nachdem die organische Phase einmal mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen wurde, wird die wäßrige Phase noch mit Dichlormethan (4x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über

Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Danach erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 5:1).

85: 11.2 g, 23 mmol (90 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 7.70-7.67 (m, 4 H, Ph in TBDPS), 7.45-7.36 (m, 6 H, Ph in TBDPS), 5.49 (m, 1 H, 7-H), 4.48 (m, 1 H, 5-H), 4.27-4.19 (m, 2 H, 8-H und 8-H'), 4.14 (dq, $J = 7.2$ und 2.2 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 3.98-3.92 (m, 1 H, 3-H), 3.46 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, 5-OH), 2.84 (d, $J = 3.1$, 1 H, 3-OH), 2.44 (dd, $J = 16.1$ und 9.6 Hz, 1 H, 2-H), 2.34 (dd, $J = 16.1$ und 3.1 Hz, 1 H, 2-H'), 1.72 (s, 3 H, 6- CH_3), 1.64-1.60 (m, 1 H, 4-H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 4- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 173.0 (q, C-1), 139.1 (q, C-6), 135.7 (t, Ph), 135.6 (t, Ph), 133.6 (q, Ph), 129.67 (t, Ph), 129.65 (t, Ph), 127.7 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 126.3 (t, C-7), 71.9 (t, C-5), 71.3 (t, C-3), 60.7 (s, OCH_2CH_3), 60.1 (s, C-8), 41.8 (t, C-4), 39.2 (s, C-2), 26.8 (p, *tert*-Bu), 20.4 (p, 6- CH_3), 19.1 (q, *tert*-Bu), 14.1 (p, OCH_2CH_3), 11.1 (p, 4- CH_3); **HRMS (ESI)**: ($\text{M} + \text{Na}^+$) berechnet: 507.2543, gefunden: 507.2558; **Allgemeine Daten**: Farbloser Feststoff; **Smp.** = 89-90 °C, $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$, MG = 484.70 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = -17.6^\circ$ ($c = 1.09$, CHCl_3).

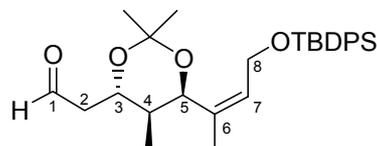
{(4*S*,5*S*,5*R*)-6-[(*Z*)-3-*tert*-Butyldiphenylsiloxy-1-methylpropenyl]-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl}-essigsäureethylester **86**



6.21 g (12.8 mmol) Diol **85** werden in 50 mL 2,2-Dimethoxypropan gelöst und mit 300 mg *p*-Toluolsulfonsäure bei Raumtemperatur versetzt. Nach dem Ende der Reaktion wird die Reaktionsmischung mit Diethylether verdünnt und mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Danach erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 20:1).

86: 6.52 g, 12.4 mmol (97 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) δ : 7.70-7.66 (m, 4 H, Ph in TBDPS), 7.44-7.36 (m, 6 H, Ph in TBDPS), 5.49 (m, 1 H, 7-H), 4.48 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H, 5-H), 4.29 (dd, $J = 13.1$ und 6.5 Hz, 1 H, 8-H), 4.21 (dd, $J = 13.1$ und 4.5 Hz, 1 H, 8-H'), 4.13 (dq, $J = 7.1$ und 2.8 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 3.73 (ddd, $J = 9.4, 9.0$ und 3.5 Hz, 1 H, 3-H), 2.43 (dd, $J = 15.4$ und 3.5 Hz, 1 H, 2-H), 2.36 (dd, $J = 15.4$ und 9.4 Hz, 1 H, 2-H'), 1.69 (s, 3 H, 6- CH_3), 1.65-1.60 (m, 1 H, 4-H), 1.25 (s, 3 H, CCH_3), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.22 (s, 3 H, CCH_3), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 4- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ : 171.2 (q, C-1), 135.5 (t, Ph), 134.5 (q, C-6), 134.0 (q, Ph), 133.9 (q, Ph), 129.5 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 126.6 (t, C-7), 100.8 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 71.3 (t, C-5), 69.9 (t, C-3), 60.6 (s, OCH_2CH_3), 60.4 (s, C-8), 40.3 (t, C-4), 39.5 (s, C-2), 26.8 (p, *tert*-Bu), 24.2 (p, CCH_3), 23.7 (p, CCH_3), 20.8 (p, 6- CH_3), 19.2 (q, *tert*-Bu), 14.2 (p, OCH_2CH_3), 12.1 (p, 4- CH_3); **HRMS (ESI)**: ($\text{M} + \text{Na}^+$) berechnet: 547.2856, gefunden: 547.2868; **Allgemeine Daten**: Farbloses Öl, $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}$, MG = 524.76 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +18.6^\circ$ ($c = 1.03$, CHCl_3).

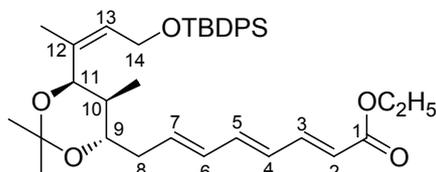
{{(4*S*,5*S*,5*R*)-6-[(*Z*)-3-*tert*-Butyldiphenylsiloxy-1-methylpropenyl]-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl}-acetaldehyd 87



3.10 g Ethylester **86** (5.91 mmol) werden in 45 mL absolutem Dichlormethan gelöst und bei -78°C tropfenweise mit 7.5 mL *Diisobutylaluminiumhydrid*-Lösung (1.5 Äquiv., 1.2 M in Toluol) versetzt. Nach dem Ende der Reaktion wird die Reaktionsmischung mit Methanol hydrolysiert, auf eine gesättigte Kalium-Natriumtartrat-Lösung gegossen und für eine Stunde intensiv gerührt. Nach der Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase mit Dichlormethan (3x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Petrolether:Essigester = 15:1). Der so erhaltene Aldehyd wird in der nächsten Reaktion sofort weiter umgesetzt.

87: 2.81 g, 5.85 mmol (99 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) δ : 9.70 (dd, $J = 2.6$ und 1.8 Hz, 1 H, 1-H), 7.70-7.66 (m, 4 H, Ph in TBDPS), 7.45-7.36 (m, 6 H, Ph in TBDPS), 5.51 (tq, $J = 5.3$ und 1.4 Hz, 1 H, 7-H), 4.52 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H, 5-H), 4.29 (dd, $J = 13.3$ und 6.8 Hz, 1 H, 8-H), 4.22 (dd, $J = 13.3$ und 5.3 Hz, 1 H, 8-H'), 3.78 (dt, $J = 8.8$ und 3.5 Hz, 1 H, 3-H), 2.49 (ddd, $J = 16.3, 9.1$ und 2.6 Hz, 1 H, 2-H), 2.42 (ddd, $J = 16.3, 3.5$ und 1.8 Hz, 1 H, 2-H'), 1.70 (m, 3 H, 6- CH_3), 1.70-1.62 (m, 1 H, 4-H), 1.26 (s, 3 H, CCH_3), 1.23 (s, 3 H, CCH_3), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.75 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 4- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ : 201.2 (t, C-1), 135.5 (t, Ph), 134.3 (q, C-6), 133.9 (q, Ph), 133.8 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 126.7 (t, C-7), 100.9 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 69.9 (t, C-5), 69.8 (t, C-3), 60.5 (s, C-8), 47.4 (s, C-2), 40.5 (t, C-4), 26.8 (p, *tert*-Bu), 24.2 (p, CCH_3), 23.8 (p, CCH_3), 20.8 (p, 6- CH_3), 19.2 (q, *tert*-Bu), 12.1 (p, 4- CH_3); **HRMS (ESI):** ($\text{M} + \text{Na}^+$) berechnet: 503.2594, gefunden: 503.2607; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$, $\text{MG} = 480.71$ g/mol; $[\alpha]_D^{20} = +16.6^\circ$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

(2E,4E,6E)-8-{(4S,5S,6R)-6-[(Z)-3-*tert*-Butyldiphenylsiloxy-1-methylpropenyl]-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl}-octa-2,4,6-triensäureethylester **88**

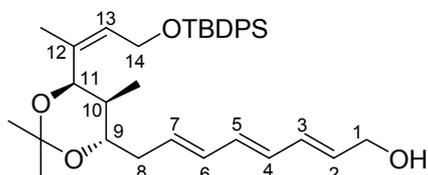


2.23 g Lithiumhexamethyldisilazid (13.3 mmol, 2.25 Äquiv.) werden in 260 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C abgekühlt. Zu dieser Lösung werden 4.08 g (13.3 mmol, 2.25 Äquiv.) des Phosphonats **17** in 20 mL absoluten Tetrahydrofuran tropfenweise in der Dunkelheit gegeben. Die Mischung wird weitere 30 Minuten bei -78°C in der Dunkelheit gerührt, dazu wird anschließend eine Lösung des oben hergestellten Aldehyds **87** in 35 mL absoluten Tetrahydrofuran innerhalb von 30 Minuten getropft. Die Reaktionsmischung wird für weitere 2 Stunden bei -78°C gehalten und dann langsam (über 10 Stunden) auf -10°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird durch Zugabe von 100 mL einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid hydrolysiert und mit Ether (3x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten

organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Danach erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 20:1).

88: 2.91 g, 4.82 mmol (82 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 7.70-7.66 (m, 4 H, Ph in TBDPS), 7.42-7.36 (m, 6 H, Ph in TBDPS), 7.28 (dd, J = 15.3 und 11.3 Hz, 1 H, 3-H), 6.49 (dd, J = 14.9 und 10.7 Hz, 1 H, 5-H), 6.19 (dd, J = 14.9 und 10.7 Hz, 1 H, 4-H), 6.15 (dd, J = 15.3 und 10.7 Hz, 1 H, 6-H), 5.89 (dt, J = 15.3 und 7.4 Hz, 1 H, 7-H), 5.84 (d, J = 15.3 Hz, 1 H, 2-H), 5.48 (m, 1 H, 13-H), 4.48 (d, J = 5.5 Hz, 1 H, 11-H), 4.32-4.27 (m, 1 H, 14-H), 4.25-4.21 (m, 1 H, 14-H'), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 3.29 (dt, J = 7.9 und 4.3 Hz, 1 H, 9-H), 2.34-2.20 (m, 2 H, 8-H und 8-H'), 1.68 (m, 3 H, 12- CH_3), 1.64-1.58 (m, 1 H, 10-H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.24 (s, 3 H, OCCH_3), 1.23 (s, 3 H, OCCH_3), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.73 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, 10- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 167.1 (q, C-1), 144.6 (t, C-3), 140.8 (t, C-5), 136.1 (t, C-7), 135.5 (t, Ph), 134.6 (q, C-12), 134.0 (q, Ph), 133.9 (q, Ph), 131.6 (t, C-6), 129.5 (t, Ph), 128.3 (t, C-4), 127.6 (t, Ph), 126.5 (t, C-13), 120.4 (t, C-2), 100.6 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 74.1 (t, C-9), 70.1 (t, C-11), 60.6 (s, C-14), 60.2 (s, OCH_2CH_3), 40.4 (t, C-10), 37.7 (s, C-8), 26.8 (p, *tert*-Bu), 24.6 (p, CCH_3), 23.9 (p, CCH_3), 20.9 (p, 12- CH_3), 19.2 (q, *tert*-Bu), 14.3 (p, OCH_2CH_3), 12.4 (p, 10- CH_3); **HRMS (ESI)**: ($\text{M} + \text{Na}^+$) berechnet: 625.3325, gefunden: 625.3354; **Allgemeine Daten**: Farbloses Öl, $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}$, MG = 602.88 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +8.2^\circ$ ($c = 1.06$, CHCl_3).

(2E,4E,6E)-8-[(4S,5S,6R)-6-[(Z)-3-*tert*-Butyldiphenylsiloxy-1-methylpropenyl]-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-octa-2,4,6-trien-1-ol 89

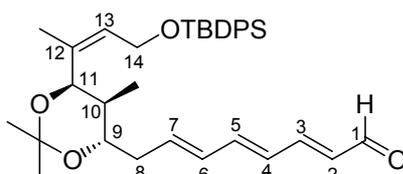


1.66 g (2.74 mmol, 1 Äquiv.) Ester **88** werden in 25 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C gekühlt. Diese Lösung wird mit 9.1 mL (11 mmol, 4 Äquiv.) Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (1.2 M in Toluol) tropfenweise versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (etwa 2 Stunden) wird das Reaktionsgemisch bei -78°C mit Methanol

hydrolysiert, auf eine gesättigte Kalium-Natriumtartrat-Lösung gegeben und solange gerührt, bis die Aluminiumverbindungen komplexiert in der wässrigen Phase vorliegen. Nach der Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Ether (3x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Danach erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 3:1).

89: 1.47 g, 2.63 mmol (96 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 7.69-7.66 (m, 4 H, Ph in TBDPS), 7.44-7.35 (m, 6 H, Ph in TBDPS), 6.28-6.05 (m, 4 H, 3-H, 4-H, 5-H und 6-H), 5.81 (dt, $J = 15.1$ und 6.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.70 (dt, $J = 14.9$ und 7.2 Hz, 1 H, 7-H), 5.47 (m, 1 H, 13-H), 4.48 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 11-H), 4.48 (dd, $J = 12.9$ und 6.5 Hz, 1 H, 14-H), 4.25-4.19 (m, 3 H, 14-H', 1-H und 1-H'), 3.29 (dt, $J = 7.7$ und 4.9 Hz, 1 H, 9-H), 2.29-2.17 (m, 2 H, 8-H und 8-H'), 1.68 (m, 3 H, 12- CH_3), 1.65-1.57 (m, 1 H, 10-H), 1.24 (s, 3 H, OCCH_3), 1.22 (s, 3 H, OCCH_3), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 10- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 135.6 (t, Ph), 134.6 (q, C-12), 134.1 (q, Ph), 134.0 (q, Ph), 133.4, 131.9, 131.7, 131.4, 130.1 (t, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6 und C-7), 129.5 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 126.5 (t, C-13), 100.5 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 74.4 (t, C-9), 70.1 (t, C-11), 63.5 (s, C-1), 60.7 (s, C-14), 40.3 (t, C-10), 37.7 (s, C-8), 26.9 (p, *tert*-Bu), 24.6 (p, CCH_3), 23.9 (p, CCH_3), 20.9 (p, 12- CH_3), 19.2 (q, *tert*-Bu), 12.4 (p, 10- CH_3); **MS (ES):** M^+ (%): 77 (52), 83 (50), 91 (42), 95 (50), 97 (42), 107 (43), 121 (50), 135 (57), 139 (96), 149 (42), 175 (43), 199 (100), 200 (49), 203 (44), 281 (64); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}$, MG = 560.84 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +7.6^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

(2E,4E,6E)-8-[(4S,5S,6R)-6-[(Z)-3-*tert*-Butyldiphenylsiloxy-1-methylpropenyl]-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-octa-2,4,6-trienal 90



5. Experimenteller Teil

Der Alkohol **89** (1.47 g, 2.63 mmol) wird in 30 mL absolutem Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 1.34 g (3.16 mmol, 1.2 Äquiv.) Dess-Martin-Periodinan in kleinen Portion innerhalb von 5 Minuten versetzt. Der Ansatz wird 1 Stunde bei 0 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit 40 mL einer Mischung aus 25 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 15 mL einer gesättigten Lösung von Natriumthiosulfat hydrolysiert. Nach der Trennung der Phasen wird die organische Phase noch einmal mit dem obengenannten Gemisch gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit Dichlormethan (2x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 20:1).

90: 0.79 g, 1.41 mmol (54 %);

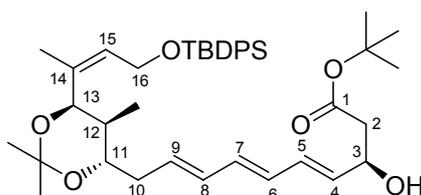
Alternativ kann die Oxidation mit dem System Tetrapropylammoniumper Ruthenat/*N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid durchgeführt werden, womit bessere Ausbeuten erreicht werden.

1.74 g (3.10 mmol) Alkohol **89**, 0.54 g (4.65 mmol, 1.5 Äquiv.) *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid und 1.55 g gepulvertes Molsieb 4 Å (500 mg/mol) werden in 20 mL absolutem Dichlormethan „gelöst“ und bei Raumtemperatur mit 54 mg Tetrapropylammoniumper Ruthenat versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (2 Stunden) wird die Reaktionsmischung durch eine kurze Silikagelschicht filtriert und mit Essigester sorgfältig gewaschen. Die Lösungsmittel werden verdampft und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Petrolether:Essigester = 20:1, Substanz (g):Silikagel (g) = 1:100). Der frisch hergestellte Aldehyd wird direkt in der nächsten Reaktion umgesetzt.

90: 1.24 g, 2.22 mmol (72 %); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 9.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 1-H), 7.70-7.66 (m, 4 H, Ph in TBDPS), 7.44-7.36 (m, 6 H, Ph in TBDPS), 7.09 (dd, *J* = 15.1 und 11.1 Hz, 1 H, 3-H), 6.61 (dd, *J* = 14.5 und 10.7 Hz, 1 H, 5-H), 6.32 (dd, *J* = 14.5 und 11.1 Hz, 1 H, 4-H), 6.20 (dd, *J* = 15.0 und 10.7 Hz, 1 H, 6-H), 6.13 (dd, *J* = 15.1 und 7.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.84 (dt, *J* = 15.0 und 7.3 Hz, 1 H, 7-H), 5.49 (m, 1 H, 13-H), 4.49 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H, 11-H), 4.30 (dd, *J* = 13.3 und 7.2 Hz, 1 H, 14-H), 4.22 (dd, *J* = 13.3 und 5.3 Hz, 1 H, 14-H'), 3.29 (dt, *J* = 8.0 und 4.1 Hz, 1 H, 9-H), 2.37-2.23 (m, 2 H, 8-H und 8-H'), 1.69 (m, 3 H, 12-

CH₃), 1.67-1.60 (m, 1 H, 10-H), 1.25 (s, 3 H, OCCH₃), 1.23 (s, 3 H, OCCH₃), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 10-CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 193.5 (q, C-1), 152.1 (t, C-3), 142.8 (t, C-5), 138.2 (t, C-7), 135.5 (t, Ph), 134.6 (q, C-12), 134.0 (q, Ph), 133.9 (q, Ph), 131.5 (t, C-6), 130.9 (t, C-2), 129.5 (t, Ph), 128.3 (t, C-4), 127.6 (t, Ph), 126.5 (t, C-13), 100.6 (q, C(CH₃)₂), 74.0 (t, C-9), 70.0 (t, C-11), 60.6 (s, C-14), 40.4 (t, C-10), 37.7 (s, C-8), 26.8 (p, *tert*-Bu), 24.5 (p, CCH₃), 23.9 (p, CCH₃), 20.9 (p, 12-CH₃), 19.2 (q, *tert*-Bu), 12.4 (p, 10-CH₃); **MS (ES):** M⁺ (%): **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₃₅H₄₆O₄Si, MG = 558.82 g/mol, [α]_D²⁰ = +9.2° (c = 1.0, CHCl₃).

(4*E*,6*E*,8*E*)-(3*R*)-10-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(*Z*)-3-*tert*-Butyldiphenylsiloxy-1-methylpropenyl]-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-hydroxy-deca-4,6,8-triensäure-*tert*-butyl-ester **91**



1.26 mg Cyclopentadienyltitantrichlorid (5.86 mmol, 2.1 Äquiv. bezogen auf die Ausbeute (90 %) der Oxidation vom Alkohol **89** zum Aldehyd **90**) werden in 40 mL absolutem Diethylether gelöst und mit 3.05 g (11.7 mmol, 4.2 Äquiv.) Diaceton-*D*-glukose versetzt. Dazu werden 2.4 mL absolutes Triethylamin (16.7 mmol, 6 Äquiv.) in 10 mL absolutem Diethylether getropft. Diese Mischung wird für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das ausgefallene Triethylammoniumhydrochlorid unter Argon abfiltriert. Das Filtrat wird für die nächste Reaktion aufbewahrt.

Zu einer Lösung von 2.7 mL (0.21 mmol, 1.9 Äquiv.) Lithiumdiisopropylamid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran/*n*-Heptan) in 20 mL absolutem Diethylether werden bei -78 °C 0.71 mL (5.3 mmol, 1.9 Äquiv.) trockenes *tert*-Butylacetat in 5 mL absolutem Diethylether getropft. Nach 30 Minuten bei -78 °C wird die oben hergestellte Lösung des Titanreagenzes langsam zugetropft. Das so hergestellte Titanenolat wird 1 Stunde bei -78 °C gerührt, während 30 Minuten auf -30 °C erwärmt, 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und nachfolgend erneut auf -78 °C gekühlt. Anschließend werden 1.24 g (2.22 mmol) Aldehyd **90** in 14 mL absolutem

5. Experimenteller Teil

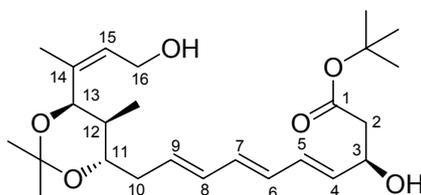
Diethylether zugegeben und die Lösung wird bei -65 °C über Nacht gerührt. Zur Hydrolyse wird mit 60 mL Tetrahydrofuran-Wasser-Gemisch (1:1) versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Titanreste werden über Celite abfiltriert, das Filtrat wird mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die wäßrige Phase mit Diethylether (2x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 8:1).

91: 1.39 g, 2.06 mmol (93 %); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 7.69-7.66 (m, 4 H, Ph in TBDPS), 7.44-7.35 (m, 6 H, Ph in TBDPS), 6.28 (dd, *J* = 15.1 und 10.4 Hz, 1 H, Trien), 6.18 (dd, *J* = 14.6 und 10.4 Hz, 1 H, Trien), 6.15-6.04 (m, 2 H, Trien), 5.69 (dt, *J* = 15.1 und 7.2 Hz, 1 H, 9-H), 5.66 (dd, *J* = 15.1 und 6.1 Hz, 1 H, 4-H), 5.47 (m, 1 H, 15-H), 4.54 (m, 1 H, 3-H), 4.47 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, 13-H), 4.30 (dd, *J* = 13.0 und 6.5 Hz, 1 H, 16-H), 4.23 (dd, *J* = 13.0 und 4.8 Hz, 1 H, 16-H'), 3.27 (dt, *J* = 7.7 und 4.8 Hz, 1 H, 11-H), 3.09 (t, *J* = 4.1 Hz, 1 H, 3-OH), 2.52-2.41 (m, 2 H, 2-H und 2-H'), 2.28-2.19 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.68 (m, 3 H, 14-CH₃), 1.60 (m, 1 H, 12-H), 1.49 (s, 9 H, *tert*-Bu), 1.23 (s, 3 H, OCCH₃), 1.22 (s, 3 H, OCCH₃), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 12-CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ: 171.7 (q, C-1), 135.5 (t, Ph), 134.6 (q, C-14), 134.0 (q, Ph), 133.9 (q, Ph), 133.6, 133.0, 131.9, 131.7, 130.9, 130.0 (t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und C-9), 129.5 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 126.4 (t, C-15), 100.5 (q, C(CH₃)₂), 81.5 (q, *tert*-Bu), 74.4 (t, C-11), 70.1 (t, C-13), 68.7 (t, C-3), 60.6 (s, C-16), 42.4 (s, C-2), 40.3 (t, C-12), 37.7 (s, C-10), 28.1 (p, *tert*-Bu), 26.8 (p, *tert*-Bu in TBDPS), 24.6 (p, CCH₃), 23.9 (p, CCH₃), 20.9 (p, 14-CH₃), 19.2 (q, *tert*-Bu in TBDPS), 12.4 (p, 12-CH₃); **HRMS (ESI):** (M + Na⁺) berechnet: 697.3900, gefunden: 697.3912; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₄₁H₅₈O₆Si, MG = 674.98 g/mol, [α]_D²⁰ = +13.4° (c = 0.97, CHCl₃).

(4E,6E,8E)-(3R)-10-[(4S,5S,6R)-6-[(Z)-3-*tert*-Butyldiphenylsiloxy-1-methylpropenyl] -2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-methoxy-deca-4,6,8-triensäure-*tert*-butylester 92

H), 4.22 (dd, $J = 13.0$ und 4.7 Hz, 1 H, 16-H'), 4.01 (dt, $J = 7.7$ und 5.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.26 (d, $J = 1.0$ Hz, 3 H, OCH₃), 3.27-3.25 (m, 1 H, 11-H), 2.53 (dd, $J = 14.9$ und 8.0 Hz, 1 H, 2-H), 2.36 (dd, $J = 14.9$ und 5.8 Hz, 1 H, 2-H'), 2.25-2.21 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.67 (m, 3 H, 14-CH₃), 1.65-1.59 (m, 1 H, 12-H), 1.43 (s, 9 H, *tert*-Bu), 1.23 (s, 3 H, CCH₃), 1.21 (s, 3 H, CCH₃), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 12-CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ : 170.1 (q, C-1), 135.5 (t, Ph), 134.6 (q, C-14), 134.0 (q, Ph), 133.9 (q, Ph), 133.7, 133.2, 131.9, 131.8, 131.4, 129.8 (t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und C-9), 129.5 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 126.4 (t, C-15), 100.5 (q, C(CH₃)₂), 81.5 (q, *tert*-Bu), 78.8 (t, C-3), 74.4 (t, C-11), 70.1 (t, C-13), 60.6 (s, C-16), 56.4 (p, OCH₃), 42.4 (s, C-2), 40.3 (t, C-12), 37.7 (s, C-10), 28.1 (p, *tert*-Bu), 26.8 (p, *tert*-Bu in TBDPS), 24.6 (p, CCH₃), 23.9 (p, CCH₃), 20.9 (p, 14-CH₃), 19.2 (q, *tert*-Bu in TBDPS), 12.4 (p, 12-CH₃); **HRMS (ESI):** (M + Na⁺) berechnet: 711.4057, gefunden: 711.4045; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₄₂H₆₀O₆Si, MG = 689.01 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +9.0^\circ$ (c = 0.97, CHCl₃).

(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-3-Hydroxy-10-[(4*S*,5*R*,6*R*)-6-((*Z*)-3-hydroxy-1-methylpropenyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-deca-4,6,8-triensäure-*tert*-butylester 93

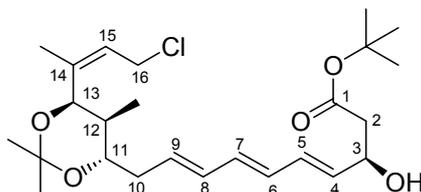


42 mg (62 μ mol, 1 Äquiv.) Silylether **91** werden in 5 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur mit 30 mg (93 μ mol, 1.5 Äquiv.) Tetrabutylammoniumfluorid versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (3 Stunden) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rest durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 3:1, dann 1:1) gereinigt.

93: 27 mg, 61 μ mol (99 %); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ : 6.28 (dd, $J = 15.1$ und 10.4 Hz, 1 H, Trien), 6.20 (dd, $J = 14.7$ und 10.4 Hz, 1 H, Trien), 6.14-6.07 (m, 2 H, Trien), 5.73 (dt, $J = 15.1$ und 7.3 Hz, 1 H, 9-H), 5.66 (dd, $J = 15.1$ und 6.1 Hz, 1 H, 4-H), 5.57-5.54 (m,

1 H, 15-H), 4.54 (m, 1 H, 3-H), 4.51 (d, $J = 5.3$ Hz, 13-H), 4.14 (dd, $J = 12.4$ und 6.8 Hz, 16-H), 4.07-4.02 (m, 1 H, 16-H'), 3.37 (dt, $J = 7.6$ und 4.9 Hz, 1 H, 11-H), 3.15 (d, $J = 3.6$ Hz, 3-OH), 2.51-2.40 (m, 2 H, 2-H und 2-H'), 2.37-2.27 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.82-1.74 (m, 1 H, 12-H), 1.65 (m, 3 H, 14-CH₃), 1.44 (s, 9 H, *tert*-Bu), 1.35 (s, 3 H, OCCH₃), 1.34 (s, 3 H, OCCH₃), 0.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 12-CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ : 171.6 (q, C-1), 136.7 (q, C-14), 133.4, 133.2, 132.2, 131.2, 130.8, 130.2 (t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und C-9), 126.2 (t, C-15), 101.0 (q, C(CH₃)₂), 81.4 (q, *tert*-Bu), 74.5 (t, C-11), 71.8 (t, C-13), 68.6 (t, C-3), 58.7 (s, C-16), 42.4 (s, C-2), 39.5 (t, C-12), 37.7 (s, C-10), 28.1 (p, *tert*-Bu), 24.8 (p, CCH₃), 23.9 (p, CCH₃), 21.7 (p, 14-CH₃), 12.5 (p, 12-CH₃); **HRMS (ESI):** (M + Na⁺) berechnet: 459.2723, gefunden: 459.2728; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₂₅H₄₀O₆, MG = 436.58 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +4.8^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-3-Hydroxy-10-[(4*S*,5*R*,6*R*)-6-((*Z*)-3-chlor-1-methylpropenyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-deca-4,6,8-triensäure-*tert*-butylester **94**

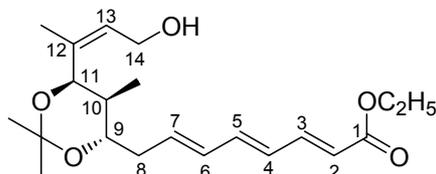


9.6 mg (72 μ mol, 1.2 Äquiv.) *N*-Chlorsuccinimid werden in 2 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur mit 18.9 mg (72 μ mol, 1.2 Äquiv.) Triphenylphosphan, gelöst in 1 mL absolutem Tetrahydrofuran, versetzt. Nach einer halben Stunde wird die so hergestellte Suspension bei -15 - -10 °C zu einer Lösung von Diol **93** (26 mg, 60 μ mol) in 4 mL absolutem Tetrahydrofuran langsam, innerhalb von einer halben Stunde, getropft. Nach 2 Stunden bei dieser Temperatur war die Reaktion noch nicht vollständig, daher wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C erwärmt. Nach 2 Stunden bei dieser Temperatur war die Reaktion noch immer nicht vollendet, weshalb noch 0.8 Äquiv. der vorher bereiteten Mischung aus *N*-Chlorsuccinimid und Triphenylphosphin zugegeben wurden. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei 0 °C gerührt, dann 48 Stunden bei Raumtemperatur. Obwohl nach dieser Zeit der Umsatz nicht vollständig war, wurde die Reaktion unterbrochen. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser gewaschen und

mit Diethylether (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 3:1, anschließend 2:1).

93 (reisoliertes): 12.4 mg, 28 μmol (47 %); **94**: 3 mg, 6.6 μmol (11 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 6.29 (dd, J = 15.1 und 10.4 Hz, 1 H, Trien), 6.23-6.08 (m, 2 H, Trien), 5.75 (dt, J = 14.9 und 7.3 Hz, 1 H, 9-H), 5.66 (dd, J = 15.1 und 6.1 Hz, 1 H, 4-H), 5.49-5.45 (m, 1 H, 15-H), 4.61 (d, J = 5.7 Hz, 13-H), 4.57-4.52 (m, 1 H, 3-H), 4.29-4.21 (m, 2 H, 16-H und 16-H'), 3.38 (dt, J = 7.6 und 4.6 Hz, 1 H, 11-H), 3.08 (d, J = 4.4 Hz, 3-OH), 2.50 (dd, J = 16.2 und 4.3 Hz, 1 H, 2-H), 2.44 (dd, J = 16.2 und 8.0 Hz, 1 H, 2-H'), 2.38-2.27 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.86-1.78 (m, 1 H, 12-H), 1.70 (m, 3 H, 14- CH_3), 1.46 (s, 9 H, *tert*-Bu), 1.34 (s, 6 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, 12- CH_3); **Allgemeine Daten**: Farbloses Öl, $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{ClO}_5$, MG = 455.03 g/mol.

(2E,4E,6E)-8-[(4S,5S,6R)-6-((Z)-3-Hydroxy-1-methylpropenyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-octa-2,4,6- triensäure-ethylester 95

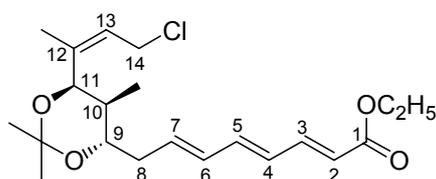


457 mg (0.758 mmol, 1 Äquiv.) Silylether **88** werden in 12 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur mit 360 mg (1.14 mmol, 1.5 Äquiv.) Tetrabutylammoniumfluorid versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (1.5 Stunden) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rest durch Flash-Chromatographie (Petrolether : Essigester = 3:1) gereinigt.

95: 33 mg, 0.089 mmol (12 %); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 7.29 (dd, J = 15.2 und 11.2 Hz, 1 H, 3-H), 6.54 (dd, J = 14.6 und 10.4 Hz, 1 H, 5-H), 6.29-6.14 (m, 2 H, 4-H und 6-H), 6.01-5.80 (m, 2 H, 2-H und 7-H), 5.56 (m, 1 H, 13-H), 4.53 (d, J = 5.5 Hz, 11-H), 4.19 (q,

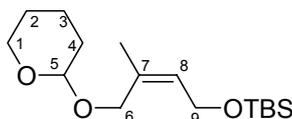
$J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4.15-4.00 (m, 2 H, 14-H und 14-H'), 3.44-3.35 (m, 1 H, 9-H), 2.52-2.32 (m, 2 H, 8-H und 8-H'), 2.25 (br s, 1 H, 14-OH), 1.84-1.74 (m, 1 H, 10-H), 1.66 (s, 3 H, 12- CH_3), 1.36 (s, 6 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 10- CH_3);); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5$, MG = 364.48 g/mol.

(2E,4E,6E)-8-[(4S,5S,6R)-6-((Z)-3-Chloro-1-methylpropenyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]di-oxan-4-yl]-octa-2,4,6-triensäure-ethylester **96**



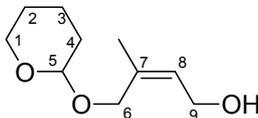
33 mg (0.089 mmol) Alkohol **95** werden in 5 mL absolutem Dimethylformamid gelöst und mit 19 mg (0.45 mmol, 5 Äquiv.) Lithiumchlorid versetzt. Die so erhaltene Suspension wird bis zur vollständigen Lösung von Lithiumchlorid gerührt. Dann wird die Mischung mit 38 μL (0.36 mmol, 4 Äquiv.) 2,6-Lutidin und 14 μL (0.18 mmol, 2 Äquiv.) Methansulfonylchlorid versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (1 Stunde) wird die Lösung auf 0 °C gekühlt und mit 3 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird mit Diethylether (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 20:1).

96: 26 mg, 0.068 mmol (76 %); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 7.60 (dd, $J = 15.3$ und 10.9 Hz, 1 H, 3-H), 6.26 (dd, $J = 14.6$ und 10.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.20-5.79 (m, 4 H, 2-H, 4-H, 6-H und 7-H), 5.45 (m, 1 H, 13-H), 4.72 (d, $J = 5.3$ Hz, 11-H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4.25-4.05 (m, 2 H, 14-H und 14-H'), 3.44-3.34 (m, 1 H, 9-H), 2.39-2.25 (m, 2 H, 8-H und 8-H'), 1.84-1.74 (m, 1 H, 10-H), 1.66 (s, 3 H, 12- CH_3), 1.40 (s, 3 H, OCCH_3), 1.37 (s, 3 H, OCCH_3), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 10- CH_3); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ClO}_4$, MG = 382.92 g/mol.

tert-Butyldimethyl-[(Z)-3-methyl-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-but-2-enyloxy]-silan 97

0.1 g (0.44 mmol) Alkohol **52** werden in 2 mL absolutem Dichlormethan gelöst und zuerst mit 48 μL (0.53 mmol, 1.2 Äquiv.) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran, dann mit 2 mg Polymer-gebundenem Triphenylphosphinhydrobromid versetzt. Nach 10 Minuten wird die Reaktionsmischung mit trockenem Amberlite-21 neutralisiert, das Lösungsmittel vom Harz abfiltriert und das Harz mit Methanol gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 6:1).

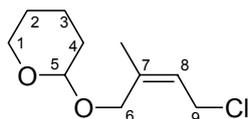
97: 0.13 g, 0.43 mmol (98 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) δ : 5.50 (t, $J = 6.4$ Hz, 1 H, 8-H), 4.57 (dd, $J = 3.8$ und 3.1 Hz, 1 H, 5-H), 4.23 (dq, $J = 6.4$ und 1.1 Hz, 2 H, 9-H und 9-H'), 4.11 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, 6-H), 4.04 (dd, $J = 11.7$ und 0.7 Hz, 1 H, 6-H), 3.89-3.83 (m, 1 H, 1-H), 3.54-3.48 (m, 1 H, 1-H'), 1.79 (dt, $J = 1.4$ und 1.3 Hz, 3 H, CH_3), 1.86-1.78, 1.73-1.47 (br m, 6 H, 2-H, 2-H', 3-H, 3-H', 4-H und 4-H'), 0.89 (s, 9 H, *Sitert*-Bu), 0.06 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ : 133.6 (q, C-7), 128.9 (t, C-8), 97.6 (t, C-5), 65.5 (s, C-6), 62.1 (s, C-1), 59.6 (s, C-9), 30.6 (s, C-4), 26.0 (p, *Sitert*-Bu), 25.5 (s, C-2), 21.6 (p, CH_3), 19.4 (s, C-3), 18.4 (q, *Sitert*-Bu), -5.1 (p, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{12}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$, MG = 300.51 g/mol.

(Z)-3-Methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-but-2-en-1-ol 98

130 mg (0.43 mmol) Silylether **97** werden in 2.5 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.2 g (0.65 mmol, 1.5 Äquiv.) Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat versetzt. Die Reaktionsmischung wird 0.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 1:1).

98: 81 mg, 0.42 mmol (99 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 5.74-5.68 (m, 1 H, 8-H), 4.64 (t, J = 3.1 Hz, 1 H, 5-H), 4.17 (dd, J = 12.4 und 7.5 Hz, 1 H, 9-H), 4.16 (dd, J = 11.8 und 0.8 Hz, 1 H, 6-H), 4.10 (d, J = 11.8 Hz, 1 H, 6-H'), 4.06 (dd, J = 12.4 und 7.1 Hz, 1 H, 9-H'), 3.87-3.81 (m, 1 H, 1-H), 3.57-3.51 (m, 1 H, 1-H'), 2.35 (br s, 1 H, OH), 1.80 (m, 3 H, CH_3), 1.86-1.75, 1.74-1.51 (br m, 6 H, 2-H, 2-H', 3-H, 3-H', 4-H und 4-H'); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 136.0 (q, C-7), 128.5 (t, C-8), 96.7 (t, C-5), 65.1 (s, C-6), 61.8 (s, C-1), 58.1 (s, C-9), 30.3 (s, C-4), 25.3 (s, C-2), 21.9 (p, CH_3), 19.4 (s, C-3); **Allgemeine Daten:** Farblose Flüssigkeit, $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$, $\text{MG} = 186.25$ g/mol.

2-((Z)-4-Chloro-2-methyl-but-2-enyloxy)-tetrahydropyran **99**

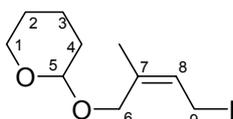


81 mg (0.43 mmol) Alkohol **98** werden in 5 mL absolutem Dimethylformamid gelöst und mit 92 mg (2.17 mmol, 5 Äquiv.) Lithiumchlorid versetzt. Die so erhaltene Suspension wird bis zur vollständigen Lösung von Lithiumchlorid gerührt. Dann wird die Mischung mit 0.2 mL (1.73 mmol, 4 Äquiv.) 2,6-Lutidin und 0.067 mL (0.87 mmol, 2 Äquiv.) Methansulfonylchlorid versetzt. Nach 1 Stunde wird die Lösung auf 0 °C gekühlt und mit 3 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird mit Diethylether (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 6:1).

99: 87.4 mg, 0.427 mmol (99 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 5.64-5.59 (m, 1 H, 8-H), 4.64 (dd, J = 3.9 und 2.9 Hz, 1 H, 5-H), 4.19-4.14 (m, 3 H, 6-H, 9-H und 9-H'), 4.12 (dd, J = 12.2 und 0.9 Hz, 1 H, 6-H'), 3.90-3.82 (m, 1 H, 1-H), 3.56-3.50 (m, 1 H, 1-H'), 1.83 (m, 3 H, CH_3), 1.86-1.78, 1.75-1.51 (br m, 6 H, 2-H, 2-H', 3-H, 3-H', 4-H und 4-H'); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 138.3 (q, C-7), 124.5 (t, C-8), 97.5 (t, C-5), 64.7 (s, C-6), 62.2

(s, C-1), 40.0 (s, C-9), 30.5 (s, C-4), 25.4 (s, C-2), 21.7 (p, CH₃), 19.4 (s, C-3); **Allgemeine Daten:** Hellgelbe Flüssigkeit, C₁₀H₁₇ClO₂, MG = 204.69 g/mol.

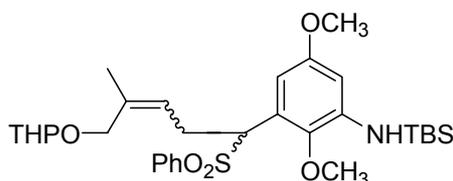
2-((Z)-4-Iodo-2-methyl-but-2-enyloxy)-tetrahydro-pyran **100**



83.3 mg (0.41 mmol) Chlorid **99** werden in 2 mL Aceton gelöst und mit 5 mg (0.024 mmol, 0.06 Äquiv.) 2,6-di-*tert*-Butyl-pyridin sowie 73.4 mg (0.49 mmol, 1.2 Äquiv.) Natriumiodid versetzt. Die Mischung wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann durch eine kurze Schicht von Aluminiumoxid (neutral) filtriert. Der Filter wird mit Aceton gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das so erhaltene Produkt eine Stunde im Ölpumpenvakuum getrocknet und sofort in der nächsten Reaktion umgesetzt.

100 (roh): 97 mg, 0.33 mmol (80 %); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 5.78-5.66 (m, 1 H, 8-H), 4.62-4.59 (m, 1 H, 5-H), 4.15-4.14 (m, 2 H, 9-H und 9-H'), 4.02-4.01 (m, 1 H, 6-H), 3.98-3.96 (m, 1 H, 6-H'), 3.93-3.83 (m, 1 H, 1-H), 3.61-3.50 (m, 1 H, 1-H'), 1.79 (s, 3 H, CH₃), 1.90-1.76, 1.73-1.48 (br m, 6 H, 2-H, 2-H', 3-H, 3-H', 4-H und 4-H'); **Allgemeine Daten:** Gelbe Flüssigkeit, C₁₀H₁₇IO₂, MG = 296.15 g/mol.

{3-[1-Benzolsulfonyl-4-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-3-enyl]-2,5-dimethoxyphenyl}-*tert*-butyldimethylsilanyl-amin **101**

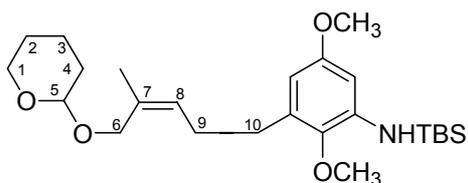


Zu der Lösung von 60 mg (0.14 mmol, 1 Äquiv.) Sulfon **37** in 4 mL absolutem Tetrahydrofuran werden bei -78 °C tropfenweise 0.35 mL (2.5 Äquiv.) Natriumhexamethyldisilazid (1 M in Pentan), und dann 50.3 mg (0.17 mmol, 1.2 Äquiv.) frisch hergestelltes Iodid **100** in 1 mL

absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Nach dem Ende der Reaktion (1.5 Stunden) wird das Reaktionsgemisch mit Methanol versetzt und mit 5 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit Diethylether (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester:Triethylamin = 4:1:Vol. 2 %).

101: 70 mg, 0.12 mmol (86 %); **101** liegt als Gemisch von 4 Diastereomeren vor, die sich nicht trennen lassen; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₃₁H₄₃NO₆ SSi, MG = 589.86 g/mol.

tert-Butyldimethylsilyl-}{2,5-dimethoxy-3-[(Z)-4-methyl-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-pent-3-enyl]-phenyl}-amin **102**

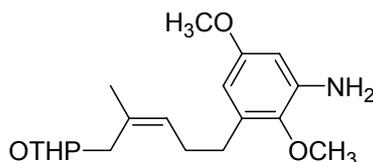


Eine Suspension aus Sulfon **37** (63 mg, 0.107 mmol), Dinatriumhydrogenphosphat (152 mg, 1.07 mmol, 10 Äquiv.) und wasserfreiem Methanol (5 mL) wird auf 0 °C gekühlt und mit 0.4 g 5%-igem Natriumamalgam (Überschuß) versetzt. Die Mischung wird 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt und dann durch eine kurze Silikagelschicht mit Ethylacetat als Laufmittel filtriert. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst, mit Wasser und einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester:Triethylamin = 15:1:Vol. 2 %).

102: 44 mg, 0.098 mmol (91 %); ¹H-NMR (200 MHz, C₆D₆ = 7.20 ppm) δ: 6.62 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H, Ar), 6.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H, Ar), 5.53 (m, 1 H, 8-H), 4.72-4.66 (m, 1 H, 5-H), 4.34-4.17 (m, 2 H, 6-H und 6-H'), 3.98-3.81 (m, 1 H, 1-H), 3.54 (s, 3 H, OCH₃), 3.50 (s, 3 H, OCH₃), 3.50-3.38 (m, 1 H, 1-H'), 2.84-2.73 (m, 2 H, 9-H und 9-H'), 2.66-2.49 (m, 2 H, 10-H und 10-

H'), 1.89 (m, 3 H, CH₃), 1.85-1.58, 1.47-1.16 (br m, 6 H, 2-H, 2-H', 3-H, 3-H', 4-H und 4-H'), 0.97 (s, 9 H, *tert*-Bu), 0.45 (s, 6 H, Si(CH₃)₂); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₂₅H₄₃NO₄Si, MG = 449.70 g/mol.

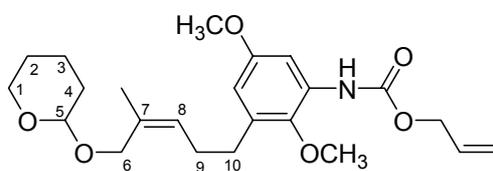
2,5-Dimethoxy-3-[(Z)-4-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-3-enyl]-phenyl-amin **103**



98 mg (0.22 mmol) Amin **102** werden in 5 mL trockenem Methanol gelöst und mit 1 mg Polymergebundenem Triphenylphosphinhydrobromid versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (10 Minuten) wird die Reaktionsmischung mit trockenem Amberlite-21 neutralisiert, das Lösungsmittel vom Harz abfiltriert und das Harz mit Methanol gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das so erhaltene Produkt in der nächsten Reaktion ohne Reinigung umgesetzt.

103: 74 mg, 0.22 mmol; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₁₉H₂₉NO₄, MG = 335.44 g/mol.

{2,5-Dimethoxy-3-[(Z)-4-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-3-enyl]-phenyl}-carbaminsäure allylester **104**

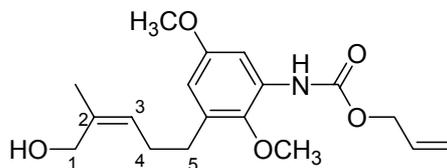


74 mg (0.22 mmol) Amin **103** werden in 5 mL Aceton gelöst und mit 1.6 mL einer 4.2 M Lösung von Kaliumcarbonat (0.94 mg, 30 Äquiv.) sowie 0.25 mL (10 Äquiv.) Chlorameisensäureallylester versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (20 min) wird mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit Diethylether (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem

Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 4:1).

104: 90 mg, 0.21 mmol (99 %); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 7.61 (s, 1 H, N-H), 7.22 (s, 1 H, Ar), 6.41 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H, Ar), 5.99 (dddd, *J* = 17.2, 10.4, 5.7 und 5.7 Hz, 1 H, -CH₂CH=CH₂), 5.38 (ddd, *J* = 17.2, 3.0 und 1.4 Hz, 1 H, -CH₂CH=CHH), 5.47-5.38 (m, 1 H, 8-H), 5.28 (dd, *J* = 10.5, 2.6 und 1.4 Hz, 1 H, -CH₂CH=CHH), 4.68 (dt, *J* = 5.7 und 1.4 Hz, 2 H, -CH₂CH=CH₂), 4.08 (m, 2 H, 6-H und 6-H'), 3.93-3.81 (m, 1 H, 1-H), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 3.69 (s, 3 H, OCH₃), 3.55-3.44 (m, 1 H, 1-H'), 2.69-2.58 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 2.42-2.34 (m, 2 H, 9-H und 9-H'), 1.77 (m, 3 H, 2-CH₃), 1.71-1.53 (m, 6 H, 2-H, 2-H', 3-H, 3-H', 4-H und 4-H'); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₂₃H₃₃NO₆, MG = 419.51 g/mol.

[3-((*Z*)-5-Hydroxy-4-methyl-pent-3-enyl)-2,5-dimethoxy-phenyl]-carbaminsäure-allylester
105



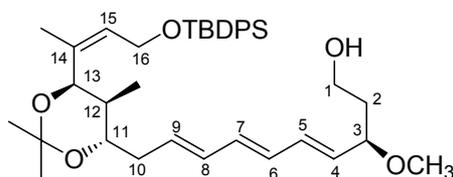
90 mg (0.21 mmol) Ester **104** werden in 5 mL trockenem Methanol gelöst und mit 1 mg Polymer-gebundenem Triphenylphosphinhydrobromid versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (30 Stunden) wird die Reaktionsmischung mit trockenem Amberlit-21 neutralisiert, das Lösungsmittel vom Harz abfiltriert und das Harz mit Methanol gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 2:1).

105: 64 mg, 0.19 mmol (90 %), **105** liegt als Gemisch (*Z*:*E* = 9:1) von Diastereomeren vor; spektroskopische Daten werden nur für das *Z*-Isomer angegeben; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ: 7.61 (s, 1 H, N-H), 7.20 (s, 1 H, Ar), 6.39 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, Ar), 5.98 (dddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.7 und 5.7 Hz, 1 H, -CH₂CH=CH₂), 5.37 (dd, *J* = 17.2 und 1.4 Hz, 1 H, -CH₂CH=CHH), 5.37 und 5.32 (m, 1 H, 3-H), 5.27 (dd, *J* = 10.5 und 1.4 Hz, 1 H, -CH₂CH=CHH), 4.68 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 H, -CH₂CH=CH₂), 4.05 (s, 2 H, 1-H und 1-H'), 3.77 (s, 3

5. Experimenteller Teil

H, OCH₃), 3.69 (s, 3 H, OCH₃), 2.63 (m, 2 H, 5-H und 5-H'), 2.35 (dd, $J = 15.0$ und 7.6 Hz, 2 H, 4-H und 4-H'), 1.77 (m, 3 H, 2-CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ : 156.1 (q, C=O), 153.1 (q, Ar), 140.4 (q, Ar), 135.4 (q, C-2), 134.9 (q, Ar), 132.4 (t, Ar), 131.9 (q, Ar), 127.2 (t, Ar), 118.3 (s, -CH₂CH=CH₂), 109.7 (t, C-3), 65.9 (s, -CH₂CH=CH₂), 61.5 (s, C-1), 61.1 (p, OCH₃), 55.5 (p, OCH₃), 30.1 (s, C-5), 28.3 (s, C-4), 21.2 (p, 2-CH₃); **HRMS (EI)** : (M^+) berechnet: 335.1733, gefunden: 335.1734; **Allgemeine Daten**: Farbloses Öl, C₁₈H₂₅NO₅, MG = 335.39 g/mol.

(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-10-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(*Z*)-3-*tert*-Butyldiphenylsiloxy-1-methylpropenyl]-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-methoxy-deca-4,6,8-trien-1-ol **106**

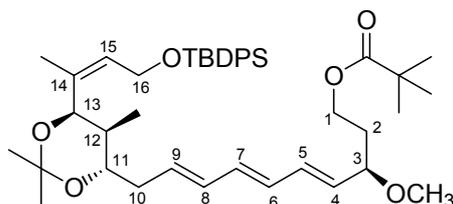


288 mg (0.418 mmol) Ester **92** werden in 10 mL Diethylether gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 32 mg (0.836 mmol, 2 Äquiv.) Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach einer halben Stunde wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur weiter gerührt. Nach dem Ende der Reaktion (3 Stunden) wird das Reaktionsgemisch mit einer gesättigten Kalium-Natriumtartrat-Lösung hydrolysiert und solange gerührt, bis die Aluminiumverbindungen komplexiert in der wässrigen Phase vorliegen. Nach der Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Ether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Danach erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 3:1).

106: 241 mg, 0.389 mmol (93 %); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ : 7.69-7.66 (m, 4 H, Ph), 7.44-7.35 (m, 6 H, Ph), 6.24-6.05 (m, 4 H, Trien), 5.71 (dt, $J = 14.8$ und 7.4 Hz, 1 H, 9-H), 5.53 (dd, $J = 15.4$ und 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.47 (m, 1 H, 15-H), 4.48 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H, 13-H), 4.30 (dd, $J = 13.4$ und 6.5 Hz, 1 H, 16-H), 4.23 (dd, $J = 13.4$ und 5.3 Hz, 1 H, 16-H'), 3.76 (dt, $J = 8.0$ und 4.4 Hz, 1 H, 3-H), 3.76 (m, 2 H, 1-H und 1-H'), 3.25 (s, 3 H, OCH₃), 3.27 (m, 1 H, 11-H), 2.51 (br s, 1 H, OH), 2.32-2.18 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.89-1.72 (m, H, 2-H und

2-H'), 1.68 (m, 3 H, 14-CH₃), 1.65-1.56 (m, 1 H, 12-H), 1.24 (s, 3 H, CCH₃), 1.22 (s, 3 H, CCH₃), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 12-CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ : 135.5 (t, Ph), 134.6 (q, C-14), 134.0 (q, Ph), 133.9 (q, Ph), 133.7, 133.0, 132.2, 132.0, 131.8, 129.8 (t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und C-9), 129.5 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 126.4 (t, C-15), 100.5 (q, C(CH₃)₂), 82.0 (t, C-3), 74.4 (t, C-11), 70.1 (t, C-13), 60.9 (s, C-1), 60.6 (s, C-16), 56.2 (p, OCH₃), 40.3 (t, C-12), 37.9 (C-2), 37.7 (s, C-10), 26.8 (p, *tert*-Bu in TBDPS), 24.6 (p, CCH₃), 23.9 (p, CCH₃), 20.9 (p, 14-CH₃), 19.2 (q, *tert*-Bu in TBDPS), 12.4 (p, 12-CH₃); **HRMS (ESI)**: (M + Na⁺) berechnet: 641.3638, gefunden: 641.3621; **Allgemeine Daten**: Farbloses Öl, C₃₈H₅₄O₅Si, MG = 618.92 g/mol; $[\alpha]_D^{20} = +19.7^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

2,2-Dimethylpropansäure-[(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-10-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(*Z*)-3-*tert*-butyldiphenylsiloxy-1-methylpropenyl]-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-methoxy-deca-4,6,8-trienyl]-ester 107

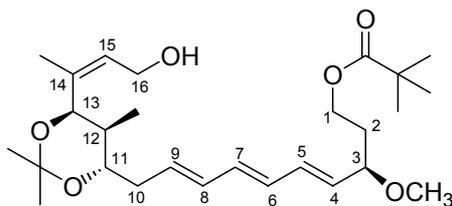


241 mg (0.389 mmol) Alkohol **106** werden in 10 mL eines Gemisches aus absolutem Pyridin und absolutem Dichlormethan (1:1) gelöst und bei 0 °C mit 0.1 mL (0.778 mmol, 2 Äquiv.) Pivaloylchlorid versetzt. Nach 10 Minuten wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur weiter gerührt. Nach dem Ende der Reaktion (1 Stunde) wird das Reaktionsgemisch mit 5 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Nach der Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase noch mit Petrolether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 15:1).

107: 268 mg, 0.381 mmol (98 %); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.26 ppm) δ : 7.70-7.66 (m, 4 H, Ph), 7.44-7.35 (m, 6 H, Ph), 6.22-6.05 (m, 4 H, Trien), 5.71 (dt, $J = 15.1$ und 7.5 Hz, 1 H, 9-

H), 5.49 (dd, $J = 15.1$ und 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.47 (m, 1 H, 15-H), 4.48 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 13-H), 4.30 (dd, $J = 13.5$ und 6.8 Hz, 1 H, 16-H), 4.23 (dd, $J = 13.5$ und 5.4 Hz, 1 H, 16-H'), 4.16 (ddd, $J = 11.0$, 7.2 und 6.2 Hz, 1 H, 1-H), 4.09 (ddd, $J = 11.0$, 6.2 und 6.2 Hz, 1 H, 1-H'), 3.68 (dt, $J = 8.0$ und 5.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.25 (d, $J = 1.0$ Hz, 3 H, OCH₃), 3.29-3.24 (m, 1 H, 11-H), 2.30-2.18 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.96-1.88 (m, 1 H, 2-H), 1.84-1.75 (m, 1 H, 2-H'), 1.68 (m, 3 H, 14-CH₃), 1.65-1.58 (m, 1 H, 12-H), 1.24 (s, 3 H, CCH₃), 1.22 (s, 3 H, CCH₃), 1.20 (s, 9 H, *tert*-Bu in Piv), 1.04 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBDPS), 0.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 12-CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm) δ : 178.4 (q, Piv), 135.5 (t, Ph), 134.6 (q, C-14), 134.0 (q, Ph), 133.9 (q, Ph), 133.6, 133.1, 132.4, 131.9, 131.8, 129.9 (t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und C-9), 129.5 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 126.4 (t, C-15), 100.5 (q, C(CH₃)₂), 79.0 (t, C-3), 74.4 (t, C-11), 70.1 (t, C-13), 61.0 (s, C-1), 60.6 (s, C-16), 56.2 (p, OCH₃), 40.3 (t, C-12), 38.7 (q, *tert*-Bu in Piv), 37.7 (s, C-10), 34.8 (s, C-2), 27.2 (p, *tert*-Bu in Piv), 26.8 (p, *tert*-Bu in TBDPS), 24.6 (p, CCH₃), 23.9 (p, CCH₃), 20.9 (p, 14-CH₃), 19.2 (q, *tert*-Bu in TBDPS), 12.4 (p, 12-CH₃); **HRMS (ESI)**: (M + Na⁺) berechnet: 725.4213, gefunden: 725.4210; **Allgemeine Daten**: Farbloses Öl, C₄₃H₆₂O₆Si, MG = 703.03 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = -4.9^\circ$ (c = 1.04, CHCl₃).

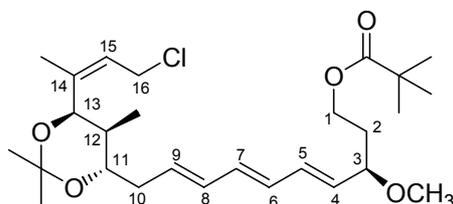
2,2-Dimethylpropansäure-[(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-10-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(*Z*)-3-oxy-1-methylpropenyl]-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-methoxy-deca-4,6,8-trienyl]-ester **108**



264 mg (0.376 mmol) Silylether **107** werden in 7 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit 237 mg (0.752 mmol, 2 Äquiv.) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, nach dem Ende der Reaktion durch eine kurze Kieselschicht filtriert und mit Essigester ausgewaschen. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 3:1).

108: 164 mg, 0.353 mmol (94 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm) δ : 6.25-6.10 (m, 4 H, Trien), 5.76 (dt, $J = 15.1$ und 7.4 Hz, 1 H, 9-H), 5.57 (m, 1 H, 15-H), 5.49 (dd, $J = 15.1$ und 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.52 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H, 13-H), 4.18-4.03 (m, 4 H, 1-H, 1-H', 16-H und 16-H'), 3.68 (dt, $J = 8.0$ und 5.8 Hz, 1 H, 3-H), 3.39 (dt, $J = 7.4$ und 4.9 Hz, 1 H, 11-H), 3.25 (s, 3 H, OCH_3), 2.40-2.28 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.95-1.87 (m, 1 H, 2-H), 1.84-1.75 (m, 2 H, 2-H' und 12-H), 1.66 (m, 3 H, 14- CH_3), 1.36 (s, 3 H, CCH_3), 1.35 (s, 3 H, CCH_3), 1.19 (s, 9 H, *tert*-Bu in Piv), 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 12- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm) δ : 178.4 (q, Piv), 136.8 (q, C-14), 133.4, 133.1, 132.5, 132.1, 131.5, 130.1 (t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und C-9), 126.2 (t, C-15), 100.1 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 79.1 (t, C-3), 74.5 (t, C-11), 71.9 (t, C-13), 60.1 (s, C-1), 58.7 (s, C-16), 56.3 (p, OCH_3), 39.4 (t, C-12), 38.7 (q, *tert*-Bu), 37.8 (s, C-10), 34.8 (s, C-2), 27.2 (p, *tert*-Bu), 24.8 (p, CCH_3), 23.8 (p, CCH_3), 21.7 (p, 14- CH_3), 12.5 (p, 12- CH_3); **HRMS (ESI):** ($\text{M} + \text{Na}^+$) berechnet: 487.3036, gefunden: 487.3043; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_6$, MG = 464.63 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = -7.2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

2,2-Dimethylpropansäure[(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-10-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(*Z*)-3-chlor-1-methylpropenyl]-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-methoxy-deca-4,6,8-trienyl]-ester 109

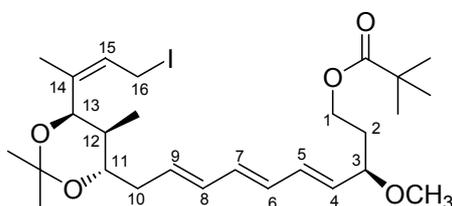


390 mg (0.84 mmol) Alkohol **108** werden in 10 mL absolutem Dimethylformamid gelöst und mit 178 mg (4.2 mmol, 5 Äquiv.) Lithiumchlorid versetzt. Die so erhaltene Suspension wird bis zur vollständigen Lösung von Lithiumchlorid gerührt. Dann wird die Mischung mit 0.39 mL (3.36 mmol, 4 Äquiv.) 2,6-Lutidin und 0.13 mL (1.68 mmol, 2 Äquiv.) Methansulfonylchlorid versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (1 Stunde) wird die Lösung auf 0°C gekühlt und mit 10 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die Phasen werden getrennt, und die wäßrige Phase wird mit Petrolether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 20:1).

109: 320 mg, 0.66 mmol (79 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6 = 7.26$ ppm) δ : 6.26-6.09 (m, 4 H, Trien), 5.88 (dt, $J = 14.6$ und 7.3 Hz, 1 H, 9-H), 5.49 (dd, $J = 14.5$ und 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.39 (t ps qui, $J = 8.0$ und 1.4 Hz, 1 H, 15-H), 4.52 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 13-H), 4.30 (ddd, $J = 10.9$, 6.9 und 6.7 Hz, 1 H, 1-H), 4.23 (dt, $J = 10.9$ und 6.3 Hz, 1 H, 1-H'), 4.14 (dd, $J = 11.4$ und 8.2 Hz, 1 H, 16-H), 4.07 (dd, $J = 11.4$ und 7.7 Hz, 1 H, 16-H'), 3.62 (dt, $J = 8.0$ und 5.3 Hz, 1 H, 3-H), 3.39 (dt, $J = 7.4$ und 4.8 Hz, 1 H, 11-H), 3.14 (d, $J = 1.4$ Hz, 3 H, OCH_3), 2.33-2.29 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.93 (dddd, $J = 13.9$, 13.9 , 6.2 und 1.0 Hz, 1 H, 2-H), 1.83-1.75 (m, 2 H, 2-H' und 12-H), 1.59 (m, 3 H, 14- CH_3), 1.35 (s, 3 H, CCH_3), 1.33 (s, 3 H, CCH_3), 1.22 (d, $J = 0.9$ Hz, 9 H, *tert*-Bu in Piv), 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 12- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6 = 128$ ppm) δ : 177.6 (q, Piv), 139.1 (q, C-14), 133.6, 133.5, 133.1, 132.8, 131.6, 130.7 (t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und C-9), 123.2 (t, C-15), 101.0 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 79.3 (t, C-3), 74.7 (t, C-11), 71.0 (t, C-13), 61.2 (s, C-1), 56.1 (p, OCH_3), 40.7 (s, C-16), 40.6 (t, C-12), 38.7 (q, *tert*-Bu), 38.1 (s, C-10), 35.4 (s, C-2), 27.3 (p, *tert*-Bu), 24.8 (p, CCH_3), 23.9 (p, CCH_3), 21.4 (p, 14- CH_3), 12.6 (p, 12- CH_3); **HRMS (ESI):** ($\text{M} + \text{Na}^+$) berechnet: 505.2697, gefunden: 505.2679; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{ClO}_5$, MG = 483.08 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +11.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

2,2-Dimethylpropansäure-[(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-10-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(*Z*)-3-iod-1-methylpropenyl]-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-methoxy-deca-4,6,8-trienyl]-ester 110



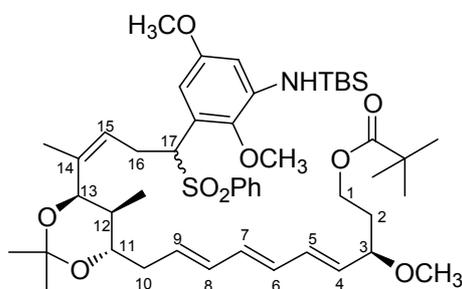
320 mg (0.66 mmol) Chlorid **109** werden in 10 mL Aceton gelöst und mit 13 mg (0.066 mmol, 0.1 Äquiv.) 2,6-di-*tert*-Butyl-pyridin sowie 148 mg (0.99 mmol, 1.5 Äquiv.) Natriumiodid versetzt. Die Mischung wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann durch eine kurze Schicht Aluminiumoxid (neutral) filtriert. Der Filter wird mit Aceton gewaschen. Nach dem

5. Experimenteller Teil

Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das so erhaltene Produkt eine Stunde in Ölpumpenvakuum getrocknet und sofort in der nächsten Reaktion umgesetzt.

110 (roh): 380 mg, 0.66 mmol (>99 %); **Allgemeine Daten:** Hell-gelbes Öl, C₂₇H₄₃IO₅, MG = 574.53 g/mol.

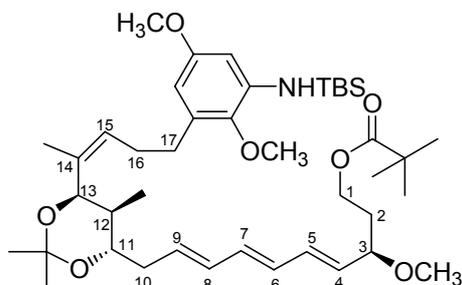
2,2-Dimethyl-propansäure-{(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-10-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-((*Z*)-4-benzolsulfonyl-4-{3-[(*tert*-butyl-dimethyl-silanyl)-amino]-2,5-dimethoxy-phenyl}-1-methyl-but-1-enyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-methoxy-deca-4,6,8-trienyl}-ester **111**



Zu der Lösung von 362 mg (0.86 mmol, 1.3 Äquiv.) Sulfon **37** in 12 mL absolutem Tetrahydrofuran werden bei -78 °C tropfenweise 0.3 mL (1.72 mmol, 2.6 Äquiv.) Natriumhexamethyldisilazid (2 M in Tetrahydrofuran) und nach 15 Minuten 380 mg (0.66 mmol, 1 Äquiv.) frisch hergestelltes Iodid **27** in 5 mL absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Nach dem Ende der Reaktion (1 Stunde) wird das Reaktionsgemisch mit Methanol versetzt und mit 10 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird mit Diethylether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester:Triethylamin = 10:1:Vol.2 %).

111: 608 mg, 0.66 mmol (> 100 %); es gelingt nicht, auf dieser Stufe den im Überschuß verwendeten Aromat abzutrennen; **HRMS (ESI):** (M + Na⁺) berechnet: 890.4673, gefunden: 890.4668; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₄₈H₇₃NO₉SSi, MG = 868.25 g/mol.

2,2-Dimethyl-propansäure-{(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-10-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-((*Z*)-4-{3-[(*tert*-butyl-dimethyl-silanyl)-amino]-2,5-dimethoxy-phenyl}-1-methyl-but-1-enyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-methoxy-deca-4,6,8-trienyl}-ester **112**

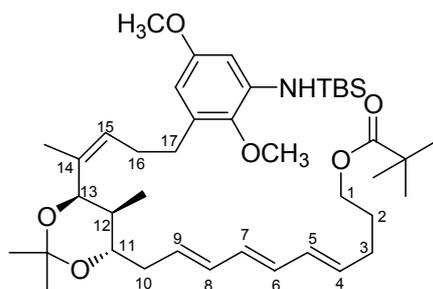


Eine Suspension aus Sulfon **111** (608 mg, 0.66 mmol), Dinatriumhydrogenphosphat (936 mg, 6.6 mmol, 10 Äquiv.) und wasserfreiem Methanol (20 mL) wird auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt (Aceton/Eis) und mit 1.42g 5%-em Natrium-amalgam (Überschuß) versetzt. Die Mischung wird 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt und dann durch eine kurze Silikagelschicht mit Ethylacetat (2 Vol% Triethylamin) als Laufmittel filtriert. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst, mit Wasser und einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester:Triethylamin = 10:1:Vol. 2 %).

112: 369 mg, 0.507 mmol (77 % über drei Stufen); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6 = 7.2\text{ ppm}$) δ : 6.60 (d, $J = 2.9\text{ Hz}$, 1 H, Ar), 6.31 (d, $J = 2.9\text{ Hz}$, 1 H, Ar), 6.26-6.07 (m, 4 H, Trien), 5.97-5.87 (m, 1 H, 9-H), 5.43 (dd, $J = 14.3\text{ und }8.0\text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 5.46-5.41 (m, 1 H, 15-H), 5.04 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1 H, 13-H), 4.33-4.21 (m, 2 H, 1-H und 1-H'), 4.21 (s, 1 H, NH), 3.62 (dt, $J = 7.8\text{ und }5.2\text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 3.55 (s, 3 H, OCH_3 , Ar), 3.50 (s, 3 H, OCH_3 , Ar), 3.50 (m, 1 H, 11-H), 3.14 (d, $J = 1.9\text{ Hz}$, 3 H, OCH_3), 2.83-2.69 (m, 2 H, 17-H und 17-H'), 2.59-2.46 (m, 2 H, 16-H und 16-H'), 2.42-2.29 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.98-1.86 (m, 5 H, 2-H, 12-H und 14- CH_3), 1.84-1.73 (m, 1 H, 2-H'), 1.43 (s, 3 H, CCH_3), 1.42 (s, 3 H, CCH_3), 1.22 (s, 9 H, *tert*-Bu in Piv), 0.96 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBS), 0.91 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3 H, 12- CH_3), 0.22 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.0\text{ ppm}$) δ : 177.6 (q, Piv), 157.1 (q, Ar), 142.0 (q, Ar), 141.6 (q, Ar), 135.2 (q, C-14), 134.9 (q, Ar), 133.9, 133.2, 133.1, 132.5, 132.3, 130.4 (t, C-4, C-5, C-6, C-7,

C-8 und C-9), 126.1 (t, C-15), 103.4 (t, Ar), 100.9 (t, Ar), 100.8 (q, $C(\text{CH}_3)_2$), 79.3 (t, C-3), 74.9 (t, C-11), 69.7 (t, C-13), 61.3 (s, C-1), 59.8 (p, OCH_3 , Ar), 56.0 (p, OCH_3), 54.9 (p, OCH_3 , Ar), 41.2 (t, C-12), 38.7 (q, *tert*-Bu), 38.3 (s, C-10), 35.4 (s, C-2), 31.1 (s, C-17), 29.6 (s, C-16), 27.3 (p, *tert*-Bu in Piv), 26.5 (p, *tert*-Bu in TBS), 24.9 (p, CCH_3), 24.3 (p, CCH_3), 21.3 (p, 14- CH_3), 17.9 (q, *tert*-Bu in TBS), 12.8 (p, 12- CH_3); **HRMS (ESI):** ($M + \text{Na}^+$) für $\text{C}_{36}\text{H}_{55}\text{NNaO}_7$ (ohne *tert*-BuSi) berechnet: 636.3876, gefunden: 636.3781; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{42}\text{H}_{69}\text{NO}_7\text{Si}$, MG = 728.09 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +19.3^\circ$ ($c = 0.88$, CHCl_3).

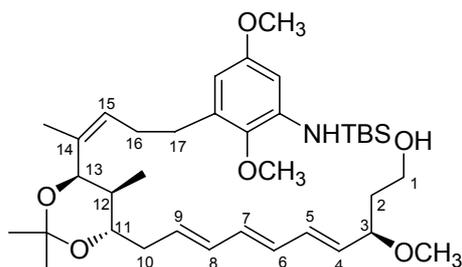
2,2-Dimethyl-propansäure-{(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-10-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-((*Z*)-4-{3-[(*tert*-butyl-dimethyl-silanyl-amino]-2,5-dimethoxy-phenyl)-1-methyl-but-1-enyl]-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-deca-4,6,8-trienyl}-ester 113



113: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6 = 7.2$ ppm) δ : 6.61 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, Ar), 6.31 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, Ar), 6.25-5.25 (m, 7 H, Trien, 15-H), 5.26 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H, 13-H), 4.22 (s, 1 H, NH), 4.05-4.01 (m, 2 H, 1-H und 1-H'), 3.54 (s, 3 H, OCH_3 , Ar), 3.50 (s, 3 H, OCH_3 , Ar) 3.50 (m, 1 H, 11-H), 2.91-2.68 (m, 4 H, 17-H, 17-H', 2-H und 2-H'), 2.61-2.46 (m, 2 H, 16-H und 16-H'), 2.41-2.27 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 2.25-2.13 (m, 2 H, 3-H und 3-H'), 2.08-1.90 (m, 4 H, 12-H und 14- CH_3), 1.44 (s, 3 H, CCH_3), 1.43 (s, 3 H, CCH_3), 1.23-1.21 (m, 9 H, *tert*-Bu in Piv), 0.97 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBS), 0.92-0.87 (m, 3 H, 12- CH_3), 0.23 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.0$ ppm) δ : 177.5 (q, Piv), 157.1 (q, Ar), 142.0 (q, Ar), 141.6 (q, Ar), 135.2 (q, C-14), 134.9 (q, Ar), 133.4-126.9 (t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und C-9), 126.1 (t, C-15), 103.5 (t, Ar), 101.0 (t, Ar), 100.8 (q, $C(\text{CH}_3)_2$), 75.0 (t, C-11), 69.8 (t, C-13), 63.6 (s, C-1), 59.8 (p, OCH_3 , Ar), 54.9 (p, OCH_3 , Ar), 41.2 (t, C-12), 38.8 (q, *tert*-Bu), 38.2 (s, C-10), 35.9 (s, C-2), 32.4 (s, C-3), 31.1 (s, C-17), 29.6 (s, C-16), 27.3 (p, *tert*-Bu in Piv), 26.5 (p, *tert*-Bu in TBS), 24.9 (p, CCH_3), 24.3 (p, CCH_3), 21.2 (p, 14- CH_3), 18.0 (q, *tert*-Bu in TBS), 12.9 (p, 12- CH_3);

HRMS (ESI): ($M + Na^+$) für $C_{35}H_{53}NNaO_6$ (ohne *tert*-BuSi) berechnet: 606.3771, gefunden: 606.3767; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $C_{41}H_{67}NO_6Si$, MG = 698.06 g/mol.

(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-10-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-((*Z*)-4-{3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-amino-2,5-dimethoxyphenyl}-1-methyl-but-1-enyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-methoxy-deca-4,6,8-trienol **114**



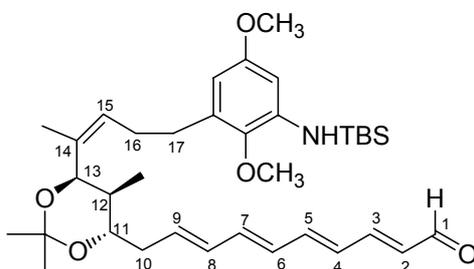
58 mg (79 μ mol) Ester **112** werden in 5 mL Methanol gelöst und mit 222 mg Lithiumhydroxid Monohydrat versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (14 Stunden) wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, und der Rückstand, suspendiert in Diethylether, durch eine kleine Silikagelschicht filtriert. Die Silikagelschicht wird sorgfältig mit Diethylether gewaschen. Nach dem Entfernen des Diethylethers im Vakuum erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 5:1).

114: 44 mg, 68 μ mol (86 %); 1H -NMR (400 MHz, C_6D_6 = 7.2 ppm) δ : 6.60 (d, J = 2.9 Hz, 1 H, Ar), 6.31 (d, J = 2.9 Hz, 1 H, Ar), 6.26-6.07 (m, 4 H, Trien), 5.93 (dt, J = 14.1 und 7.1 Hz, 1 H, 9-H), 5.49-5.41 (m, 2 H, 4-H und 15-H), 5.04 (d, J = 5.5 Hz, 1 H, 13-H), 4.22 (s, 1 H, NH), 3.77-3.62 (m, 3 H, 3-H, 1-H und 1-H'), 3.54 (s, 3 H, OCH₃, Ar), 3.50 (s, 3 H, OCH₃, Ar) 3.50 (m, 1 H, 11-H), 3.08 (s, 3 H, OCH₃), 2.83-2.69 (m, 2 H, 17-H und 17-H'), 2.61-2.43 (m, 2 H, 16-H und 16-H'), 2.42-2.30 (m, 2 H, 10-H und 10-H'), 1.92-1.79 (m, 5 H, 2-H, 12-H und 14-CH₃), 1.66-1.59 (m, 1 H, 2-H'), 1.43 (s, 3 H, CCH₃), 1.42 (s, 3 H, CCH₃), 0.97 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBS), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, 12-CH₃), 0.23 (s, 6 H, Si(CH₃)₂); ^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6 = 128.0 ppm) δ : 157.1 (q, Ar), 142.0 (q, Ar), 141.6 (q, Ar), 135.2 (q, C-14), 134.7 (q, Ar), 133.8, 133.3, 133.0, 132.6, 132.2, 130.5 (t, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und C-9), 126.1 (t, C-15), 103.5 (t, Ar), 100.9 (t, Ar), 100.8 (q, C(CH₃)₂), 81.5 (t, C-3), 74.9 (t, C-11), 69.7 (t, C-13), 60.3

5. Experimenteller Teil

(s, C-1), 59.8 (p, OCH₃, Ar), 56.0 (p, OCH₃), 54.9 (p, OCH₃, Ar), 41.2 (t, C-12), 38.7 (C-2), 38.3 (s, C-10), 31.1 (s, C-17), 29.5 (s, C-16), 26.5 (p, *tert*-Bu in TBS), 24.9 (p, CCH₃), 24.3 (p, CCH₃), 21.2 (p, 14-CH₃), 17.9 (q, *tert*-Bu in TBS), 12.8 (p, 12-CH₃); **HRMS (ESI):** (M + Na⁺) für C₃₁H₄₇NNaO₆ (ohne *tert*-BuSi) berechnet: 552.3301, gefunden: 552.3290; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₃₇H₆₁NO₆Si, MG = 643.97 g/mol.

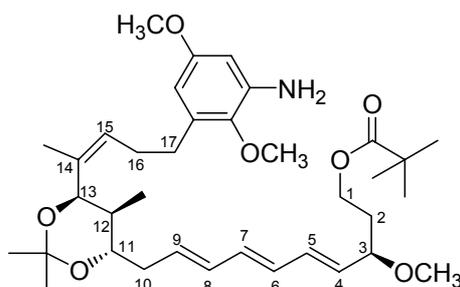
(2E,4E,6E,8E)-10-[(4S,5S,6R)-6-((Z)-4-{3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-amino-2,5-dimethoxyphenyl}-1-methyl-but-1-enyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-deca-2,4,6,8-tri-enal **115**



8.1 mg (13 μmol) Alkohol **114** werden in 2 mL Aceton gelöst und bei Raumtemperatur mit 8.9 mg (76 μmol, 6 Äquiv.) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid sowie mit 1.3 mg (3.8 μmol, 0.3 Äquiv.) Tetrapropylammoniumpererruthenat versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (1 Stunde) wird die Reaktionsmischung durch eine kurze Silikagelschicht filtriert, mit Essigester als Laufmittel sorgfältig gewaschen, die Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Petrolether:Essigester = 3:1).

115: 5.6 mg, 9.2 μmol (73 %); ¹H-NMR (200 MHz, C₆D₆ = 7.2 ppm) δ: 9.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 1-H^γ), 6.61 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H, Ar), 6.51 (dd, *J* = 15.1 und 11.2 Hz, 1 H, 3-H), 6.31 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H, Ar), 6.28-5.95 (m, 6 H, 2-H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H und 9-H), 5.90 (dd, *J* = 14.7 und 11.2 Hz, 1 H, 8-H^γ), 5.45-5.42 (m, 1 H, 15-H), 5.04 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H, 13-H), 4.21 (s, 1 H, NH), 3.54 (s, 3 H, OCH₃, Ar), 3.50 (s, 3 H, OCH₃, Ar) 3.50 (m, 1 H, 11-H), 2.83-2.69 (m, 2 H, 17-H und 17-H^γ), 2.59-2.43 (m, 2 H, 16-H und 16-H^γ), 2.40-2.30 (m, 2 H, 10-H und 10-H^γ), 1.93-1.89 (m, 4 H, 12-H und 14-CH₃), 1.44 (s, 3 H, CCH₃), 1.43 (s, 3 H, CCH₃), 0.96 (s, 9 H, *tert*-Bu in TBS), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 12-CH₃), 0.23 (s, 6 H, Si(CH₃)₂); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₃₆H₅₅NO₅Si, MG = 609.91 g/mol.

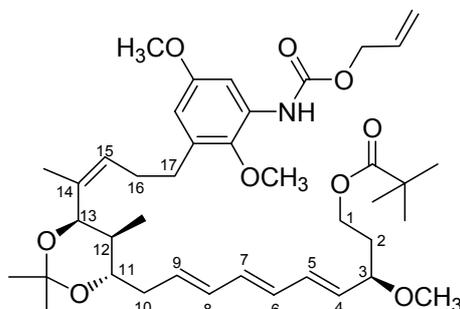
2,2-Dimethyl-propansäure-{(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-10-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-((*Z*)-4-{3-amino-2,5-dimethoxy-phenyl}-1-methyl-but-1-enyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-methoxy-deca-4,6,8-trienyl}-ester 116



69.7 mg (93 μmol) Ester **112** werden in 5 mL trockenem Methanol gelöst und mit 3 mg Polymer-gebundenem Triphenylphosphinhydrobromid versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (1 Stunde) wird die Reaktionsmischung mit trockenem Amberlite-21 neutralisiert, das Lösungsmittel vom Harz abfiltriert und das Harz mit Dichlormethan gewaschen. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das so erhaltene Produkt ohne Aufreinigung sofort in der nächsten Reaktion umgesetzt.

116: Allgemeine Daten: Farbloses Öl, $\text{C}_{36}\text{H}_{55}\text{NO}_7$, $\text{MG} = 613.82 \text{ g/mol}$.

2,2-Dimethyl-propansäure-{(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-10-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-((*Z*)-4-{3-[allyloxycarbonyl-amino]-2,5-dimethoxy-phenyl}-1-methyl-but-1-enyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-methoxy-deca-4,6,8-trienyl}-ester 117

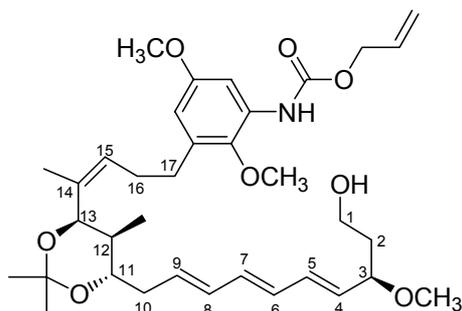


5. Experimenteller Teil

Das Amin **116** aus der vorhergehenden Reaktion wird in 4 mL Aceton gelöst, mit 0.56 mL (30 Äquiv.) Kaliumcarbonat-Lösung (5 M) und 0.1 mL (10 Äquiv.) Chlorameisensäureallylester versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (1 Stunde) wird die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit Essigester (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 5:1).

117: 60 mg, 86 μmol (92 % über zwei Stufen); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 7.60 (br s, 1 H, Ar), 7.20 (br s, 1 H, NH), 6.40 (d, J = 3.0 Hz, 1 H, Ar), 6.26-6.06 (m, 4 H, Trien), 5.98 (dddd, J = 11.5, 11.5, 10.5 und 5.7 Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.76 (dt, J = 14.8 und 7.4 Hz, 1 H, 9-H), 5.48 (dd, J = 15.1 und 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.37 (dq, J = 17.2 und 1.3 Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHH}$), 5.27 (dq, J = 10.5 und 1.3 Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHH}$), 5.27-5.24 (m, 1 H, 15-H), 4.69-4.67 (m, 3 H, 13-H und $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.18-4.05 (m, 2 H, 1-H und 1-H'), 3.77 (s, 3 H, OCH_3 , Ar), 3.69 (s, 3 H, OCH_3 , Ar), 3.69 (m, 1 H, 3-H), 3.37-3.32 (m, 1 H, 11-H), 3.24 (s, 3 H, OCH_3), 2.68-2.54 (m, 2 H, 17-H und 17-H'), 2.36-2.22 (m, 4 H, 16-H, 16-H', 10-H und 10-H'), 1.95-1.87 (m, 1 H, 2-H), 1.83-1.74 (m, 1 H, 2-H'), 1.74-1.65 (m, 1 H, 12-H), 1.68 (s, 3 H, 14- CH_3), 1.32 (s, 6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.19 (s, 9 H, *tert*-Bu), 0.77 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, 12- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 178.3 (q, Piv), 156.1 (q, Ar), 153.1 (q, $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 140.4 (q, Ar), 135.1 (q, C-14), 134.7 (q, Ar), 133.6, 133.1 (t, Trien), 132.5 (t, $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 132.4, 132.0 (t, Trien), 131.9 (q, Ar), 131.8, 129.8 (t, Trien), 125.3 (t, C-15), 118.2 (s, $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 109.8 (t, Ar), 101.9 (t, Ar), 100.6 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 79.1 (t, C-3), 74.4 (t, C-11), 69.4 (t, C-13), 65.8 (s, $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 61.1 (p, OCH_3 , Ar), 61.0 (s, C-1), 56.2 (p, OCH_3), 55.5 (p, OCH_3 , Ar), 40.7 (t, C-12), 38.7 (q, *tert*-Bu), 37.7 (s, C-10), 34.8 (s, C-2), 30.0 (s, C-17), 28.6 (s, C-16), 27.1 (p, *tert*-Bu), 24.6 (p, CCH_3), 24.1 (p, CCH_3), 20.1 (p, 14- CH_3), 12.5 (p, 12- CH_3); **HRMS (ESI)**: ($\text{M} + \text{Na}^+$) berechnet: 720.4088, gefunden: 720.4053; **Allgemeine Daten**: Farbloses Öl, $\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{NO}_9$, MG = 697.90 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +17.1^\circ$ ($c = 0.93$, CHCl_3).

(3R,4E,6E,8E)-10-[(4S,5S,6R)-6-((Z)-4-{3-allyloxycarbonylamino-2,5-dimethoxy-phenyl}-1-methyl-but-1-enyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-methoxy-deca-4,6,8-trienol **118**



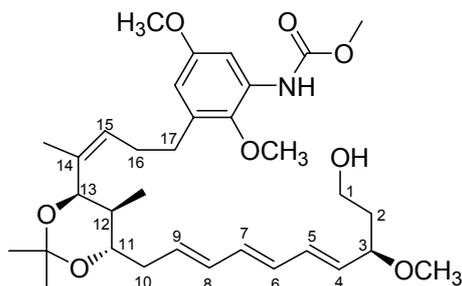
81 mg (0.116 mmol) Ester **117** werden in 50 mL Allylkohol gelöst und mit 2 g Lithiumhydroxid Monohydrat versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (5 Tage) wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer verdampft und der Rückstand, suspendiert in Diethylether, durch eine kleine Silikagelschicht filtriert. Die Silikagelschicht wird sorgfältig mit Diethylether gewaschen. Nach dem Entfernen des Diethylethers in Vakuum erfolgt die Reinigung des Restes mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 1:1).

32: 61 mg, 0.1 mmol (86 %); ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆ = 7.2 ppm) δ: 8.24 (br s, 1 H, Ar), 7.28 (s, 1 H, NH), 6.59 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H, Ar), 6.27-6.07 (m, 4 H, Trien), 5.94 (dt, *J* = 14.4 und 7.2 Hz, 1 H, 9-H), 5.80 (dddd, *J* = 11.5, 11.5, 10.3 und 5.7 Hz, 1 H, -OCH₂CH=CH₂), 5.46 (dd, *J* = 14.4 und 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.32 (m, 1 H, 15-H), 5.12 (dq, *J* = 17.2 und 1.3 Hz, 1 H, -OCH₂CH=CHH), 5.01 (dq, *J* = 10.4 und 1.3 Hz, 1 H, -OCH₂CH=CHH), 4.98 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H, 13-H), 4.56 (dt, *J* = 5.7 und 1.4 Hz, 2 H, -OCH₂CH=CH₂), 3.79-3.64 (m, 3 H, 3-H, 1-H und 1-H'), 3.50 (s, 3 H, OCH₃, Ar), 3.50-3.46 (m, 1 H, 11-H), 3.24 (s, 3 H, OCH₃, Ar), 3.09 (s, 3 H, OCH₃), 2.69-2.55 (m, 2 H, 17-H und 17-H'), 2.52-2.35 (m, 4 H, 16-H, 16-H', 10-H und 10-H'), 2.14 (br s, 1 H, OH), 1.90 (m, 1 H, 14-CH₃), 1.88-1.81 (m, 2 H, 2-H und 12-H), 1.69-1.61 (m, 1 H, 2-H'), 1.43 (s, 3 H, CCH₃), 1.42 (s, 3 H, CCH₃), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 12-CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆ = 77.0 ppm) δ: 157.0 (q, Ar), 153.1 (q, COOCH₂CH=CH₂), 140.8 (q, Ar), 135.3 (q, C-14), 135.1 (q, Ar), 133.7, 133.4, 133.0, 132.9 (t, Trien, COOCH₂CH=CH₂), 132.8 (q, Ar), 132.7, 132.0, 130.6 (t, Trien), 125.7 (t, C-15), 118.0 (s, COOCH₂CH=CH₂), 110.3 (t, Ar), 102.4 (t, Ar), 100.9 (q, C(CH₃)₂), 81.4 (t, C-3), 74.8 (t, C-11), 69.7 (t, C-13), 65.9 (s, COOCH₂CH=CH₂), 60.6 (p, OCH₃, Ar), 60.3 (s, C-1), 56.0 (p, OCH₃), 55.1 (p, OCH₃, Ar), 41.0 (t, C-12), 38.7 (s, C-2), 38.2 (s, C-10), 30.5 (s, C-17), 29.2 (s, C-16), 24.8 (p, CCH₃), 24.2 (p, CCH₃), 21.3 (p, 14-CH₃), 12.8 (p, 12-CH₃); **HRMS (ESI)**: (M + Na⁺) berechnet: 636.3512,

5. Experimenteller Teil

gefunden: 636.3510; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $C_{35}H_{51}NO_8$, MG = 613.78 g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +18.2^\circ$ ($c = 0.91$, $CHCl_3$).

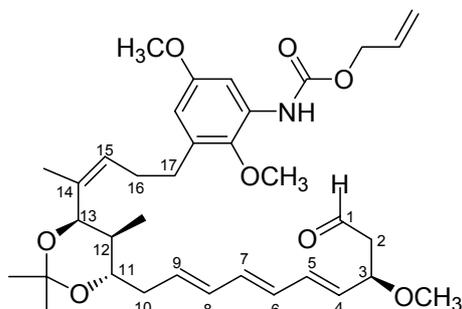
(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-10-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-((*Z*)-4-{3-methoxycarbonylamino-2,5-dimethoxy-phenyl}-1-methyl-but-1-enyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-methoxy-deca-4,6,8-trienol 119



11 mg (16 μ mol) Ester **117** werden in 3 mL Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 126 mg Lithiumhydroxid versetzt. Nach dem Ende der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Salzsäure (1 N) neutralisiert (bis pH = 7) und mit Diethylether (4x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 3:1, anschließend 1:1).

118: 2 mg, 3.3 μ mol (20 %); **119:** 2 mg, 3.4 μ mol (21 %); **1H -NMR** (200 MHz, $CDCl_3$ = 7.26 ppm) δ : 7.60 (s, 1 H, NH), 7.17 (s, 1 H, Ar), 6.40 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H, Ar), 6.29-6.01 (m, 4 H, Trien), 5.84-5.69 (m, 1 H, 9-H), 5.58-5.46 (m, 1 H, 4-H), 5.26 (m, 1 H, 15-H), 4.69 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 13-H), 3.90-3.72 (m, 3 H, 1-H, 1-H' und 3-H), 3.79 (s, 3 H, OCH_3 , Ar), 3.78 (s, 3 H, OCH_3 , Ar), 3.68 (s, 3 H, $NHCOOCH_3$), 3.42-3.32 (m, 2 H, 11-H und OH), 3.227 (s, 3 H, OCH_3), 2.68-2.48 (m, 2 H, 17-H und 17-H'), 2.33-2.22 (m, 4 H, 16-H, 16-H', 10-H und 10-H'), 1.84-1.64 (m, 6 H, 2-H, 2-H', 12-H und 14- CH_3), 1.32 (s, 6 H, $C(CH_3)_2$), 0.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 12- CH_3); **HRMS (ESI):** ($M + Na^+$) berechnet: 610.3356, gefunden: 610.3375; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $C_{33}H_{49}NO_8$, MG = 587.74 g/mol.

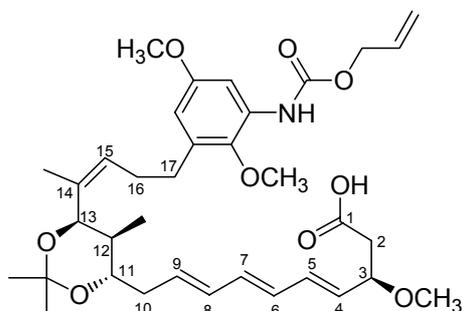
(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-10-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-((*Z*)-4-{3-allyloxycarbonylamino-2,5-dimethoxy-phenyl}-1-methyl-but-1-enyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-methoxy-deca-4,6,8-trienal 120



83.5 mg (136 μmol) Alkohol **118** werden in 5 mL Aceton gelöst und bei Raumtemperatur mit 48 mg (408 μmol , 3 Äquiv.) *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid sowie mit 5 mg (13.6 μmol , 0.1 Äquiv.) Tetrapropylammoniumper Ruthenat versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (1 Stunde) wird die Reaktionsmischung durch eine kurze Silikagelschicht filtriert und mit Essigester als Laufmittel sorgfältig gewaschen. Die Lösungsmittel werden verdampft und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Petrolether:Essigester = 3:1). Der so frisch hergestellte Aldehyd wird ohne Verzögerung in der nächsten Reaktion umgesetzt.

120: 65 mg, 106 μmol (78 %); **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{NO}_8$, $\text{MG} = 611.77$ g/mol.

(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-10-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-((*Z*)-4-{3-allyloxycarbonylamino-2,5-dimethoxy-phenyl}-1-methyl-but-1-enyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-methoxy-deca-4,6,8-triensäure 121

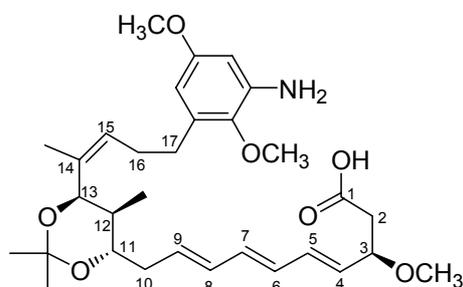


5. Experimenteller Teil

65 mg (13 μmol) Aldehyd **120** werden in 5 mL *tert*-Butanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 5 mL 2-Methyl-2-propen, 110 mg (800 μmol , 7.5 Äquiv.) Natriumdihydrogenphosphat in 5 mL Wasser und 96 mg (1.06 mmol, 10 Äquiv.) Natriumchlorit versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (1 Stunde) wird die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit Essigester (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan:Methanol = 30:1).

121: 56 mg, 89 μmol (84 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 7.60 (br s, 1 H, Ar), 7.22 (br s, 1 H, NH), 6.41 (d, J = 3.0 Hz, 1 H, Ar), 6.31-6.22 (m, 2 H, Trien), 6.16-6.07 (m, 2 H, Trien), 5.99 (dddd, J = 11.5, 11.5, 10.4 und 5.7 Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.79 (dt, J = 14.5 und 7.1 Hz, 1 H, 9-H), 5.50 (dd, J = 15.3 und 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.38 (dq, J = 17.2 und 1.3 Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHH}$), 5.28 (dq, J = 10.4 und 1.3 Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHH}$), 5.28-5.24 (m, 1 H, 15-H), 4.68 (dd, J = 5.7 und 2.8 Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.68 (d, J = 5.6 Hz, 1 H, 13-H), 4.09-4.04 (m, 1 H, 3-H), 3.78 (s, 3 H, OCH_3 , Ar), 3.69 (s, 3 H, OCH_3 , Ar), 3.41-3.35 (m, 2 H, 11-H und OH), 3.30 (s, 3 H, OCH_3), 2.68-2.50 (m, 4 H, 17-H, 17-H', 2-H und 2-H'), 2.36-2.20 (m, 4 H, 16-H, 16-H', 10-H und 10-H'), 1.75-1.65 (m, 4 H, 12-H und 14- CH_3), 1.32 (s, 6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.77 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, 12- CH_3); **HRMS (ESI)**: ($\text{M} + \text{Na}^+$) berechnet: 650.3305, gefunden: 650.3330; **Allgemeine Daten**: Farbloses Öl, $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{NO}_9$, $\text{MG} = 627.76$ g/mol.

(3*R*,4*E*,6*E*,8*E*)-10-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-((*Z*)-4-{3-amino-2,5-dimethoxy-phenyl}-1-methyl-but-1-enyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-3-methoxy-deca-4,6,8-triensäure **122**

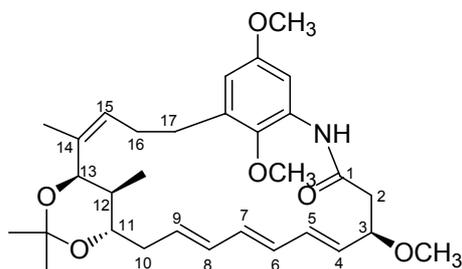


5. Experimenteller Teil

56 mg (89 μmol) Säure **120** werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 77 mg (890 μmol , 10 Äquiv.) Morpholin und 21 mg (18 μmol , 0.2 Äquiv.) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) versetzt. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionmischung mit einer Natriumdihydrogenphosphat-Lösung (10 %) versetzt, nach der Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Essigester (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan:Methanol = 20:1). Das so erhaltene nicht ganz saubere Produkt wird sofort in der nächsten Reaktion umgesetzt.

122: 34 mg, 63 μmol ; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{NO}_7$, MG = 543.69 g/mol.

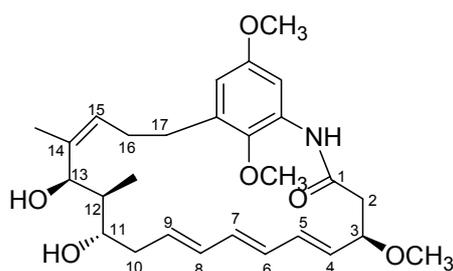
18,24,26-Trimethoxy-5,8,8,27-tetramethyl-7,9-dioxa-21-aza-tricyclo[20.3.1.1^{6,10}]heptacosan-1(26),4,12,14,16,22,24-heptaen-20-on 123



161 mg (630 μmol , 10 Äquiv.) 2-Chlor-1-methyl-pyridiniumiodid (Mukaiyama Salz) werden in 35 ml absolutem Toluol gelöst und mit 0.18 mL (1.26 mmol, 20 Äquiv.) Triethylamin versetzt. Zu diesem Gemisch werden langsam langsam, innerhalb von 2 Stunden, mittels einer Spritzenpumpe 15 mL einer Lösung der Aminosäure **122** (34 mg, 63 μmol) aus der vorherigen Reaktion, versetzt mit 0.13 ml (0.95 mmol, 15 Äquiv.) Triethylamin, gegeben. Die Reaktionsmischung wird nachher noch 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 3:1) gereinigt.

123: 12.3 mg, 23 μmol (26 % über zwei Stufen); **123** liegt als Gemisch von zwei Diastereomeren vor, die NMR-Angaben beziehen sich auf das Hauptisomer; **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6 = 7.2$ ppm) δ : 8.38 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, Ar), 7.32 (s, 1 H, NH), 6.05 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, Ar), 6.05 (dd, $J = 15.4$ und 10.8 Hz, 1 H, Trien), 5.90-5.73 (m, 3 H, Trien), 5.44-5.38 (m, 1 H, 9-H), 5.39 (dd, $J = 15.2$ und 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 5.29 (m, 1 H, 15-H), 4.99 (dd, $J = 6.3$ Hz, 1 H, 13-H), 4.24 (m, 1 H, 3-H), 3.61-3.55 (m, 1 H, 11-H), 3.43 (s, 3 H, OCH_3 , Ar), 3.42 (s, 3 H, OCH_3 , Ar), 3.12 (s, 3 H, OCH_3), 3.09-2.99 (m, 1 H, 2-H), 2.95 (dd, $J = 13.2$ und 3.3 Hz, 1 H, 2-H), 2.59-2.22 (m, 6 H, 10-H, 10-H', 16-H, 16-H', 17-H und 17-H'), 2.12-2.05 (m, 1 H, 12-H), 2.05 (m, 3 H, 14- CH_3), 0.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 12- CH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6 = 128$ ppm) δ : 167.6 (q, C-1), 158.8 (q, Ar), 141.8 (q, Ar), 135.6 (q, Ar), 135.2 (q, C-14), 133.9, 133.7, 133.6, 133.5 (t, Trien), 132.4 (q, Ar), 131.5, 130.6 (t, Trien), 125.8 (t, C-15), 111.5 (t, Ar), 105.9 (t, Ar), 101.0 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 80.2 (t, C-3), 73.4 (t, C-11), 69.5 (t, C-13), 62.1 (p, OCH_3 , Ar), 56.0 (p, OCH_3), 55.2 (p, OCH_3 , Ar), 45.9 (s, C-2), 37.2 (t, C-12), 36.2 (s, C-10), 31.4 (s, C-17), 30.5 (s, C-16), 24.3 (p, CCH_3), 24.2 (p, CCH_3), 20.5 (p, 14- CH_3), 12.4 (p, 12- CH_3); **HRMS (ESI)**: ($\text{M} + \text{Na}^+$) berechnet: 548.2988, gefunden: 548.2998; **Allgemeine Daten**: Farbloses Öl, $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_6$, $\text{MG} = 525.68$ g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +186^\circ$ ($c = 0.77$, CHCl_3).

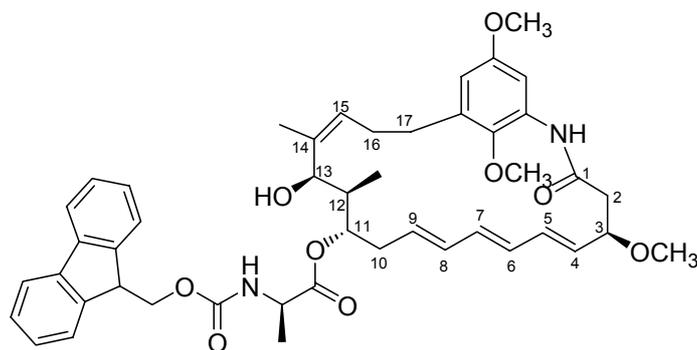
13,15-Dihydroxy-5,22,24-trimethoxy-14,16-dimethyl-2-aza-bicyclo[18.3.1]tetracosan-1(24),6,8,10,16,20,22-heptaen-3-on 124



12 mg (23 μmol) Acetonid **123** werden in 2 ml Methanol gelöst und mit 1.5 mg Camphersulfonsäure versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (2 Stunden) wird zu der Reaktionsmischung 0.1 mL Triethylamin gegeben, die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 1:2) gereinigt.

124: 10.2 mg, 21 μmol (91 %); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 7.89 (d, J = 3.0 Hz, 1 H, Ar), 7.87 (s, 1 H, NH), 6.39 (d, J = 3.0 Hz, 1 H, Ar), 6.18 (dd, J = 15.6 und 9.9 Hz, 1 H, Trien), 6.04-5.88 (m, 3 H, Trien), 5.68-5.60 (m, 1 H, 9-H), 5.57 (dd, J = 15.6 und 6.9 Hz, 1 H, 4-H), 5.28-5.24 (m, 1 H, 15-H), 4.82 (m, 1 H, 13-H), 4.15-4.11 (m, 1 H, 3-H), 3.78-3.69 (m, 1 H, 11-H), 3.78 (s, 3 H, OCH_3 , Ar), 3.63 (s, 3 H, OCH_3 , Ar), 3.39 (s, 3 H, OCH_3), 2.81 (dd, J = 13.2 und 3.3 Hz, 1 H, 2-H), 2.77-2.71 (m, 1 H, 17-H), 2.54 (dd, J = 13.2 und 9.3 Hz, 1 H, 2-H'), 2.52-2.34 (m, 5 H, 10-H, 10-H', 16-H, 16-H' und 17-H), 1.90 (m, 3 H, 14- CH_3), 1.70 (dt, J = 7.1 und 4.1 Hz, 1 H, 12-H), 0.92 (d, J = 7.0 Hz, 3 H, 12- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) δ : 168.2 (q, C-1), 155.8 (q, Ar), 140.5 (q, Ar), 137.6 (q, Ar), 134.9 (q, C-14), 134.0, 133.6, 132.6 (t, Trien), 132.0 (q, Ar), 130.7, 130.2, 129.1 (t, Trien), 125.5 (t, C-15), 110.5 (t, Ar), 103.1 (t, Ar), 78.9 (t, C-3), 73.2 (t, C-11), 69.9 (t, C-13), 61.2 (p, OCH_3 , Ar), 56.7 (p, OCH_3), 55.5 (p, OCH_3 , Ar), 44.8 (s, C-2), 40.0 (t, C-12), 36.5 (s, C-10), 31.0 (s, C-17), 29.0 (s, C-16), 20.2 (p, 14- CH_3), 10.8 (p, 12- CH_3); **HRMS (ESI):** ($\text{M} + \text{Na}^+$) berechnet: 508.2675, gefunden: 508.2662; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_6$, $\text{MG} = 485.61$ g/mol, $[\alpha]_D^{20} = +90.2^\circ$ ($c = 0.60$, CHCl_3).

2-(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-propansäure-[15-hydroxy-5,22,24-trimethoxy-14,16-dimethyl-3-oxo-2-aza-bicyclo[18.3.1]tetracos-1(24),6,8,10,16,20,22-heptaen-13-yl]-ester 125



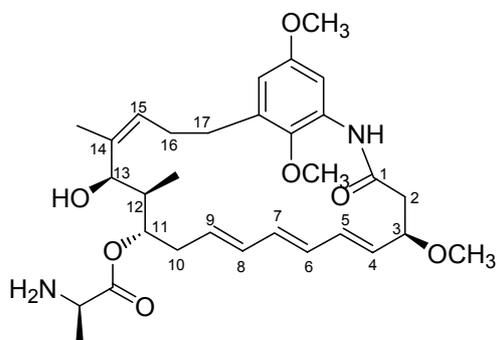
45 mg (144 μmol , 12 Äquiv.) Fmoc-*D*-Alanin werden in 3 mL absolutem Dichlormethan gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 15 mg (72 μmol , 6 Äquiv.) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei 0 °C, dann 30 Minuten bei Raumtemperatur

5. Experimenteller Teil

gerührt und der Feststoff abfiltriert. 6 mg (12 μmol) Diol **124** werden in 2 mL absolutem Dichlormethan gelöst und mit 2 mg (18 μmol , 1.5 Äquiv.) 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Die Mischung wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit der frisch hergestellten Lösung von Fmoc-*D*-Alaninanhydrid tropfenweise versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, dann bei dieser Temperatur mit 5 ml Phosphatpuffer pH = 7 versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan (3x5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 2:1).

125: 8 mg, 10.3 μmol ; die spektroskopische Charakterisierung ist durch untrennbare Nebenprodukten erschwert; **HRMS (ESI)**: ($M + \text{Na}^+$) berechnet: 801.3727, gefunden: 801.3754; **Allgemeine Daten**: $\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_9$, MG = 778.93 g/mol.

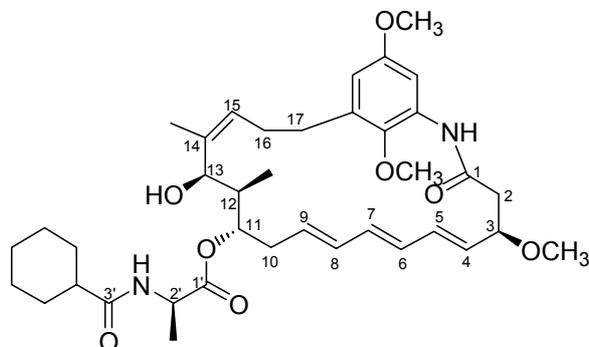
2-Amino-propansäure-[15-hydroxy-5,22,24-trimethoxy-14,16-dimethyl-3-oxo-2-aza-bicyclo[18.3.1]tetracos-1(24),6,8,10,16,20,22-heptaen-13-yl]-ester **126**



Der Ester **125** aus der vorherigen Reaktion wird in 1 ml Dichlormethan gelöst und mit 1 ml Diethylamin versetzt. Die Mischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das so erhaltene Produkt ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

126: **Allgemeine Daten**: $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7$, MG = 556.69 g/mol.

2-(Cyclohexancarbonyl-amino)-propansäure-[15-hydroxy-5,22,24-trimethoxy-14,16-dimethyl-3-oxo-2-aza-bicyclo[18.3.1]tetracos-1(24),6,8,10,16,20,22-heptaen-13-yl]-ester
127



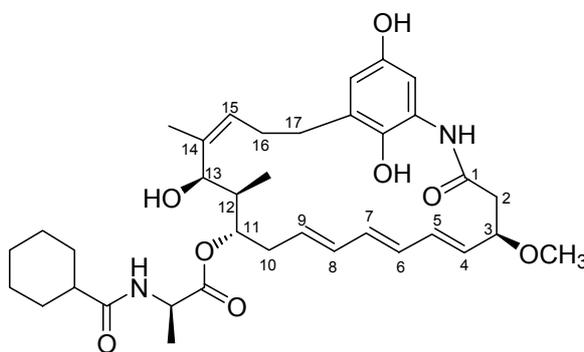
Das Amin **126** aus der vorherigen Reaktion wird in 2 ml Dichlormethan gelöst und mit 0.2 ml Triethylamin sowie 44 mg (100 μmol , 10 Äquiv.) (Benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorosphat und 22 mg (100 μmol , 20 Äquiv.) Cyclohexancarbonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit 5 mL Phosphatpuffer pH = 7 versetzt. Die Phasen werden getrennt, und die wäßrige Phase wird mit Essigester (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether:Essigester = 1:1).

127: 2.6 mg, 3.9 μmol (32 % über drei Stufen); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.26 ppm) δ : 7.86 (d, J = 3.0 Hz, 1 H, Ar), 7.84 (s, 1 H, NH, Ansa-Kette), 6.43 (d, J = 3.0 Hz, 1 H, Ar), 6.20-6.14 (m, 1 H, Trien), 6.05-5.92 (m, 3 H, Trien), 5.87 (d, J = 6.1 Hz, 1 H, NH, Seitenkette), 5.58 (dd, J = 15.4 und 7.3 Hz, 1 H, 4-H), 5.34 (m, 1 H, 9-H), 5.21 (m, 1 H, 15-H), 4.96-4.92 (m, 1 H, 11-H), 4.65 (m, 1 H, 13-H), 4.33 (ps qui, J = 6.69 Hz, 1 H, 2'-H), 4.14-4.09 (m, 1 H, 3-H), 3.79 (s, 3 H, OCH_3 , Ar), 3.62 (s, 3 H, OCH_3 , Ar), 3.38 (s, 3 H, OCH_3), 3.04 (br s, 1 H, OH), 2.85 (dd, J = 13.1 und 3.3 Hz, 1 H, 2-H), 2.74 (dt, J = 12.7 und 4.6 Hz, 1 H, 16-H), 2.56-2.22 (m, 6 H, 2-H', 10-H, 10-H', 16-H, 16-H' und 17-H), 2.14-1.18 (m, Zuordnung erschwert durch untrennbare Nebenprodukte), 0.86 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 12- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm) Aufgrund unzureichenden Substanzmengen wurde die Zuordnung im Spektrum durch schwache Sygnale erheblich erschwert δ : 168.1 (q, C-1), 140.9 (q, Ar), 135.2-129.3 (Trien und quartäre Zentren am Aromat), 110.5 (t, Ar), 103.5 (t, Ar), 79.2 (t, C-3), 75.4 (t, C-11), 68.4 (t,

5. Experimenteller Teil

C-13), 61.2 (p, OCH₃, Ar), 56.6 (p, OCH₃), 55.5 (p, OCH₃, Ar), 48.6 (t, C-2'), 44.9 (s, C-2), 45.0-20.0 (Zuordnung erschwert durch untrennbare Nebenprodukte), 9.9 (p, 12-CH₃); **HRMS (ESI):** (M + Na⁺) berechnet: 689.3778, gefunden: 689.3773; **Allgemeine Daten:** Farbloser Feststoff, C₃₈H₅₄N₂O₈, MG = 666.84 g/mol.

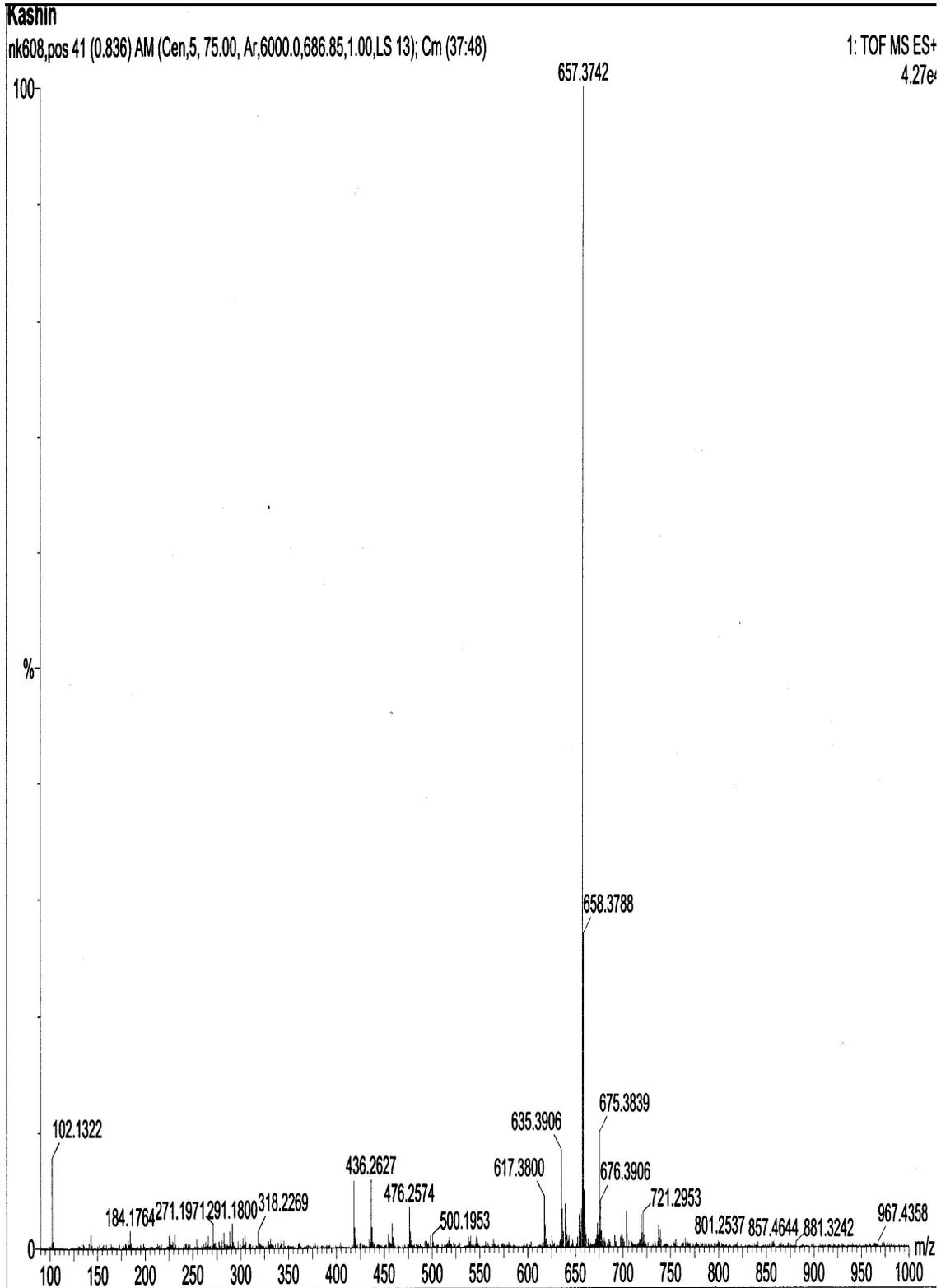
Ansatrienin B oder 2-(Cyclohexancarboxyl-amino)-propansäure-[15,22,24-hydroxy-5-methoxy-14,16-dimethyl-3-oxo-2-aza-bicyclo[18.3.1]tetracos-1(23),6,8,10,16,20(24),21-heptaen-13-yl]-ester 1-13



1.3 mg Ester **127** werden in 1.5 ml absolutem Dichlormethan gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit 0.03 ml (Überschuß) Bortribromid-Lösung (1 M in Dichlormethan) versetzt. Nach dem Ende der Reaktion (30 Minuten) wird die Reaktionmischung mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, und das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

127: HRMS (ESI): (M + H₂O + H⁺) berechnet: 657.3751, gefunden: 657.3742; **Allgemeine Daten:** Farbloses Öl, C₃₆H₅₀N₂O₈, MG = 638.79 g/mol.

5. Experimenteller Teil



6 Literatur

- 1 The World Health Report 2000, *World Health Organisation*, **2000**.
- 2 U. Holzgrabe, „Ketolide und Oxazolidinone auf dem Prüfstand“, *Pharmazeutische Zeitung*, **2002**, N. 18.
- 3 H. Lode, *Chemotherapie Journal*, **2000**, 9, 137-139.
- 4 „Neue Medikamente verlieren durch falschen Einsatz ihre Wirksamkeit“, *Ärzte Zeitung*, **2000**, 19. Juli.
- 5 „Resistenzentwicklung verzögern“, *Ärzte Zeitung*, **2001**, 7. Februar.
- 6 „Zunehmend Resistenz bei Makroliden“, *Ärzte Zeitung*, **2002**, 29. Januar.
- 7 „Häufigkeit von Antibiotika-Resistenzen nimmt zu“, *Ärzte Zeitung*, **2003**, 7. März.
- 8 V. Hellwig, „Mit chinesischer Medizin zu neuen Arzneimitteln“, *Chemie in unserer Zeit* **2002**, 36, 22-28.
- 9 K. U. Bindseil, Naturstoffchemie. Neue Wirkstoffe - neue Mechanismen, *BIOforum* **1996**, 9, 369-372.
- 10 W. Hartwig, T. Henkel, Bedeutung von Naturstoffen in der modernen Pharmaforschung, *BIOforum* **1994**, 17, 170-172.
- 11 C. Koch, T. Neumann, Der Naturstoff-Pool. Ein neuartiges Konzept zur Wirkstoffsuche bringt Wirtschaft und Wissenschaft zusammen. *Biospektrum* **1997**, 1, 43-45.
- 12 E. Mutschler, Arzneimittelwirkungen, **1996**.
- 13 *Science* **1997**, 277, 319 und 367.
- 14 A. T. Sneden, *Synlett* **1993**, 313-322.
- 15 V. Prelog, W. Oppolzer, *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 2279-2287.
- 16 S. Funayama, G. A. Cordell, *Studies in Natural Products Chemistry*, **2000**, 23, 51-106.
- 17 W. Weber, H. Zähner, M. Damberg, P. Russ, A. Zeeck, *Zbl. Bakt. Hyg., Abt. Orig. C 2* **1981**, 122.
- 18 A. Zeeck, M. Damberg, P. Russ, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 59-62.
- 19 a) A. B. Smith III, J. L. Wood, W. Wong, A. E. Gould, C. J. Rizzo, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7425-7426;
b) A. B. Smith, III, J. L. Wood, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 841-842.
- 20 A. B. Smith, III, J. L. Wood, W. Wong, A. E. Gould, C. J. Rizzo, J. Barbosa, K. Komiyama, S. Omura, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8308-8315.
- 21 H. Zähner, G. Lazar, *J. Antibiot.* **1983**, 36, 187-189.
- 22 a) T. S. Wu, J. Duncan, S. W. Tsao, C. J. Chang, P. J. Keller, H. G. Floss, *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 108; b) R. Casati, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 8102-8104.
- 23 M. Sugita, K. Furihata, H. Seto, N. Otake, T. Sasaki, *Agric. Biol. Chem.* **1982**, 46 (4), 1111.
- 24 a) M. Sugita, T. Sasaki, K. Furihata, H. Seto, N. Otake, *J. Antibiot.* **1982**, 35, 1467; b) M. Sugita, Y. Natori, N. Sueda, K. Furihata, H. Seto, N. Otake, *J. Antibiot.* **1982**, 35, 1474; c) M. Sugita, S. Hiramoto, C. Ando, T. Sasaki, K. Furihata, H. Seto, N. Otake, *J. Antibiot.* **1985**, 38, 799.
- 25 a) I. Umezawa, S. Funayama, K. Okada, K. Iwasaki, J. Satoh, K. Masuda, K. Komiyama, *J. Antibiot.* **1985**, 38, 699; b) S. Funayama, K. Okada, K. Komiyama, I. Umezawa, *J. Antibiot.* **1985**, 38, 1677; c) K. Takashi, H. Nomoto, S. Katsumata, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 479; d) A. B. Smith, III, J. L. Wood, A. E. Gould, S. Omura, K. Komiyama, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1627-1630.

6. Literatur

- 26 S. Funayama, Y. Anraku, A. Mita, Z.- B. Yang, K. Shibata, K. Komiyama, I. Umezawa, S. Omura, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1223.
- 27 S. Hiramoto, M. Sugita, N. Ando, T. Sasaki, K. Furihata, H. Seto, N. Otake, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1103.
- 28 K. Komiyama, Y. Hirokawa, H. Yamaguchi, S. Funayama, K. Masusa, Y. Anraku, I. Umezawa, S. Omura, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1768.
- 29 H. P. Zhang, H. Kakeya, H. Osada, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1789-1792.
- 30 N. Hosokawa, H. Naganawa, M. Hadama, T. Takeuchi, S. Ikeno, M. Hori, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 425.
- 31 N. Hosokawa, H. Naganawa, H. Iinuma, M. Hadama, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 471.
- 32 N. Hosokawa, S. Yamamoto, Y. Uehara, M. Hori, K. S.-Tsuchiya, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 485-490.
- 33 N. Hosokawa, H. Iinuma, T. Takeuchi, S. Sato, T. Yamori, K. S.-Tsuchiya, M. Hori, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 306-308.
- 34 U. Gräfe, *Biochemie der Antibiotika: Struktur – Biosynthese – Wirkmechanismus*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, New York **1992**, 155.
- 35 H. G. Floss, J. M. Beale, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 146.
- 36 J. A. McDonald, R. W. Rickards, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 1149-1152.
- 37 R. Thiericke, A. Zeeck, A. Nakagawa, S. Omura, R. E. Herrold, S. T. S. Wu, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3979-3987.
- 38 A. Kirschning, P. Bergon, J.-J. Wang, S. Breazeale, H. G. Floss, *Carbohydr. Res.* **1994**, *256*, 245.
- 39 U. Hornemann, J. H. Eggert, D. P. Honor, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1980**, 11-13.
- 40 R. Jiao, C. Liu, Z. Jin, X. Zhang, L. Ni, Z. Lu, *Sci. Sin. Ser. B (Engl. Ed.)* **1984**, *27*, 380.
- 41 a) R. Casati, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8102; b) B. S. Moore, H. Cho, R. Casati, E. Kennedy, K. A. Reynolds, U. Mocek, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5254-5266.
- 42 a) J. S. Yadav, T. K. Praveen Kumar, P. P. Maniyan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2965-2968; b) J. S. Yadav, T. K. Praveen Kumar, P. P. Maniyan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2969-2972.
- 43 J. C. Panek, M. Yang, J. Solomon, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1003-1006.
- 44 A. B. Smith, J. Barbosa, W. Wong, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8316-8328.
- 45 a) J. S. Panek, C. E. Masse, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8290-8291; b) C. E. Masse, M. Yang, J. Solomon, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4123-4134.
- 46 S. Saito, T. Hasegawa, M. Inaba, R. Nishida, T. Fudii, S. Nomizu, T. Moriwake, *Chem. Lett.* **1984**, 1389-1392.
- 47 M. P. Doyle, A. Van Oeveren, L. J. Westrum, M. N. Protopopova, T. W. Clayton, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8982-8984.
- 48 a) C. Masse, J. S. Panek, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293; b) R. T. Beresis, J. S. Solomon, M. G. Yang, N. F. Jain, J. S. Panek, *Org. Synth.* **1998**, 78-87
- 49 C. W. Spangler, R. K. McCoy, A. A. Dembeck, L. S. Sapochak, B. D. Gates, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 151.
- 50 Anwendung bei den Totalsynthesen von Rapamycin (a, b) und Dynemicin (c): a) K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, A. D. Piscopio, N. Minova, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419-4420; b) K. C.

6. Literatur

- Nicolaou, A. D. Piscopio, P. Bertinato, T. K. Chakraborty, N. Minowa, K. Koide, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318-333; c) M. D. Shair, T. Yoon, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3755-3757.
- 51 a) A. B. Smith III, Z. Wan, *Org. Lett.* **1999**, 1491-1494; b) A. B. Smith III, Z. Wan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3738-3753.
- 52 A. B. Smith III, J. Barbosa, N. Hosokawa, H. Naganawa, T. Takeuchi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2891-2894.
- 53 K.-U. Schöning, *Dissertation*, TU Clausthal **1998**.
- 54 a) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2208-2210; b) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4685-4696; c) D. Boschelli, T. Takemasa, Y. Nishitani, S. Masamuna, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5239-5242.
- 55 a) M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833-4836; b) P. J. Kocienski, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1978**, 829-834; c) J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175-1178; d) P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26-28; e) P. J. Kocienski, A. Bell, P. R. Blakemore, *Synlett* **2000**, 365-366; f) D. R. Williams, D. A. Brooks, M. A. Berliner, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4924-4925.
- 56 a) P. Wipf, Y. Kim, D. M. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11106-11112; b) D. L. Boger, J.-H. Chen, K. W. Salonz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1629-1644; c) T. Kurome, K. Inami, T. Inoue, K. Ikai, K. Takesako, I. Kato, T. Shiba, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4327-4346; d) K. J. Hale, L. Lazarides, *Chem. Comm.* **2002**, 1832-1833; e) K. C. Nicolaou, B. S. Safina, C. Funke, M. Zak, F. J. Zécri, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2017-2020; f) K. Kurosawa, T. Nagase, N. Chida, *Chem. Comm.* **2002**, 1280-1281; g) S. Lin, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 512-515; h) M. Nazaré, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3363-3376; i) T. Hu, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11368-11378.
- 57 K.-U. Schöning, R. K. Hayashi, D. R. Powell, A. Kirschning, *Tetrahedron Asym.* **1999**, *10*, 817-820.
- 58 K.-U. Schöning, R. Wittenberg, A. Kirschning, *Synlett* **1999**, 1624-1626.
- 59 a) D. A. Evans, J. Bartoli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129;
- 60 E. Nicolas, K. C. Russell, and V. J. Hruby, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 766-770.
- 61 D.A. Evans, D.M. Fitch, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 454-455.
- 62 a) J. L. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989; b) D.A. Evans, L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506.
- 63 a) C.R. Holmquist, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258-3260; b) S.D. Rychnovsky, D.E. Mickus, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2732-2736.
- 64 a) D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578; b) D. L. Boger, T. Curran, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2235-2244.
- 65 S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
- 66 J. A. Marshall, R. Sedrani, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5496-5498.
- 67 a) G. E. Keck, C. A. Wager, T. Sell, and T. T. Wager, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2172-2173; b) D. A. Evans und A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447-6449.
- 68 S. M. Makin, N. I. Telegina, *Übers. von J. Gen. Chem. USSR*, **1962**, *32*, 1082-1087.

6. Literatur

- 69 L. A. Janovskaya, B. A. Rudenko, V. F. Kucherov, R. N. Stepanova, G. A. Kogan, *Bull. Acad. USSR Div. Chem. Si.* **1962**, 2093-2099.
- 70 H. de Koning, K. E. C. Subramanian-Erhart, H. O. Huisman, *Synth. Commun.* **1973**, *3*, 25-27.
- 71 H. de Koning, G. N. Mallo, A. Springer-Fidder, K. E. C. Subramanian-Erhart, H. O. Huisman, *Recueil* **1973**, 683-688.
- 72 E. Wenkert, M. Guo, R. Lavilla, B. Porter, K. Ramachandran, and Jyh-H. Sheu, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6203-6214.
- 73 a) Y. Mori, M. Asai, J. Kawade, H. Furukawa, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5315-5330; b) P.-T. Ho, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1623-1626.
- 74 a) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis*, **1981**, 165-185; b) K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1651-1660.
- 75 a) M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 488-490; b) R. O. Duthaler, P. Herold, W. Lottenbach, K. Oertle, M. Riediker, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 490-491; c) R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807-832; d) R. O. Duthaler, P. Herold, S. Wyler-Helfer, M. Riediker, *Helv. Chim. Acta*, **1990**, *73*, 659-673.
- 76 Z. Wu, F. Zhang, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4679-4682; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *112*, 4679-4682.
- 77 A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1976**, *38*, 65.
- 78 a) J. F. Garden, R. H. Thomson, *J. Chem. Soc.* **1957**, 2483-2489; für Methylierung in verschiedenen Lösungsmitteln: b) A. G. Pepper, G. Procter, M. Voyle, *Chem. Comm.* **2002**, 1066-1067; c) R. Kuhn, H. Trischmann, I. Löw, *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 32; d) N. Finch, J. J. Fitt, I. H. S. Hsu, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 207-215; e) J. S. Panek, P. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11090-11097; f) A. E. Greene, C. L. Drian, P. Crabbé, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7584-7585; g) M. Murakata, H. Tsutsui, O. Hoshino, *Heterocycles*, **1997**, *46*, 517-522; h) S. V. Andurkar, J. P. Stables, H. Kohn, *Tetrahedron Assym.* **1988**, *9*, 3841-3854; i) C. G. Francisco, R. Freire, C. C. Gonzáles, E. I. León, C. Riesco-Fagundo, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1861-1866; j) L. Petterson, T. Frejd, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 789-800.
- 79 a) R. Wittenberg, *Diplomarbeit*, TU Clausthal, **1999**; b) R. Wittenberg, *Doktorarbeit*, Universität Hannover **2002**.
- 80 a) J. I. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989-993; b) A. G. M. Barret, D. Dhanak, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3327-3330.
- 81 a) A. Balog, D. F. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D. S. Su, E. J. Sorensen, S. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2976-2978; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2801-2803; b) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, J. Winssinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarabia, H. Vallberg, F. Roschangar, N. P. King, M. R. V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2181-2187; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2097-2103; c) S. F. Martin, J. M. Humphrey, A. Ali, M. C. Hillier, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866-867; d) S. H. Kim, I. Figueroa, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2601-2604; e) C. A. Dvorak, W. D. Schmitz, D. J. Poon, D. C. Pryde, J. P. Lawson, R. A. Amos, A. I. Myers, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1730-1732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1664-1666; f) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, T. Montagnon, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3410-3415.

6. Literatur

- 82 Neuere Reviewes über die Metathese: a) A. S. K. Hashmi, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 195-199; b) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124-2144; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2036-2056; c) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450; d) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3141-3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3042; e) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29 und darin zitierte Literaturstellen; über Mechanismus f) M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543-6554.
- 83 a) A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, H.-J. Schanz, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204; b) L. Ackermann, D. El Tom, A Fürstner, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2195-2202.
- 84 T. R. Hoye, H. Zhao, *Org. Lett.* **1999**, 1123-1125.
- 85 a) J. D. White, M. Kawasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4991-4993; b) D. A. Evans, S. W. Kaldor, T. K. Jones, J. Clardy, T. J. Stout, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001-7031.
- 86 a) J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799; b) H. Wakamatsu, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 832-834.
- 87 K. Kondo, E. Saito, D. Tunemoto, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *27*, 2275-2278.
- 88 a) D. Becker, T. Kimmel, R. Cyjon, I. Moore, M. Wysoki, H. J. Bestmann, H. Platz, K. Roth, O. Vostrowsky, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5505-5508; b) J. F. Carvalho, G. D. Prestwich, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1251-1258; c) C. A. Moustakis, J. Viala, J. Capdevilla, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5283-5285; d) J. G. Millar, E. W. Underhill, *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2427-2430; e) J. Viala, P. Munier, M. Santelli, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3347-3352.
- 89 F. D. Bellamy, K. Ou, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 839-842.
- 90 I. Marek, A. Alexakis, J.-F. Nortmant, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5329-5332.
- 91 W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405-4408.
- 92 G. E. Keck, C. A. Wager, T. T. Wager, K. A. Savin, J. A. Covel, M. D. McLaws, D. Krishnamurthy, V. J. Cee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 231-234.
- 93 Y. Morimoto, F. Matsuda, H. Shirahama, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10609-10630.
- 94 C. Patois, P. Savignac, *Synth. Comm.* **1991**, *21*, 2391-2396.
- 95 D. R. Williams, K. M. Werner, B. Feng, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6825-6828.
- 96 M. Delgado, J. D. Martín, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4798-4816.
- 97 T. R. Hoye, M. A. Promo, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1429-1432.
- 98 a) P. A. Evans, J. Cui, G. P. Buffone, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1776-1779; Beispiel aus einer Totalsynthese
b) P. V. de Weghe, D. Aoun, J.-G. Boiteau, J. Eustache, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4105-4108.
- 99 A. Schönberger, *Dissertation*, **2001**, TU Clausthal.
- 100 (a) S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3947-3975; (b) S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858; (c) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179-2181; (d) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.
- 101 a) S. Saba, A. M. Brescia, M. K. Kaloustian, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *38*, 5031-5034; b) R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *114*, 2897-2904.
- 102 M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *6*, 953-956.

6. Literatur

- 103 G. C. Micalizio, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 160-162.
- 104 H. C. Brown, U. S. Racherla, P. J. Pellechia, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1868-1874.
- 105 R. A. Batey, A. N. Thadani, D. V. Smil, A. J. Lough, *Synthesis*, **2000**, *7*, 990-998.
- 106 W. R. Roush, L. K. Hoong, M. A. J. Palmer, Y. C. Park, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4109-4117.
- 107 H. C. Brown, P. K. Jadhav, A. K. Mandal, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5074-5083.
- 108 H. C. Brown, M. C. Desai, P. K. Jadhav, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5065-5069.
- 109 D. A. Evans, M. DiMare, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2476-2478.
- 110 M. T. Crimmins, R. O'Mahony, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1157-1161.
- 111 A. B. Smith, III, M. Fukui, H. A. Vaccaro, J. R. Empfield, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2071-2092.
- 112 D. A. Evans, G. S. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5192-5194.
- 113 T. Wartik, H. I. Schlesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 835-839.
- 114 G. W. Kabalka, T. M. Shoup, N. M. Goudgaon, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5930-5933.
- 115 G. W. Kabalka, T. M. Shoup, N. M. Goudgaon, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *12*, 1483-1486.
- 116 D. J. Pasto, S. K. Arora, J. Chow, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1571-1583.
- 117 S. K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *2*, 99-102.
- 118 R. F. Cunico, L. Bedell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4797-4798.
- 119 D. A. Evans, M. DiMare, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2476-2478.
- 120 M. T. Crimmins, R. O'Mahony, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1157-1161.
- 121 A. B. Smith, III, M. Fukui, H. A. Vaccaro, J. R. Empfield, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2071-2092.
- 122 a) D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434-9453.; b) D. R. Williams, K. M. Werner, B. Feng, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6825-6828.
- 123 P. F. Schuda, M. R. Heimann, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4267.
- 124 a) S. Hanessian, P. Lavallee, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975-2977; b) K. K. Ogilvie, D. J. Iwacha, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 317-319.
- 125 K. C. Nicolau, S. E. Webber, *Synthesis*, **1986**, 453-461.
- 126 a) T. T. Tidwell, *Synthesis*, **1990**, 857-870; b) J. R. Parikh, W.E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507; c) G. A. Schiehser, J. D. White, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1864-1868; d) S. Hashimoto, S. Sakata, M. Sonogawa, S. Ikegami, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3670-3672; e) F. M. Hauser, P. Hewawasam, D. Mal, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2919-2924; f) K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6676-6682.
- 127 T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Synthesis*, **1996**, 1031-1069.
- 128 K. Tanemura, T. Suzuki, T. Horaguchi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1992**, 2997-2998.
- 129 W. R. Roush, A. D. Palkowitz, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3009-3011.
- 130 D. B. Dess, J.C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- 131 R. K. Boeckman, P. Shao, J. J. Mullins, *Organic Syntheses, Vol. 77*, 141.
- 132 S. V. Ley, J. Normann, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis*, **1994**, 639-666.
- 133 D. M. Walba, W. N. Thurmes, R. C. Haltiwanger, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1046-1056.
- 134 M. B. Andrus, E. L. Meredith, B. B. V. Soma Sekhar, *Organic Lett.* **2001**, *3*, 259-262.
- 135 J. Caregg, B. Samuelson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1980**, 2866-2869.

6. Literatur

- 136 J. C. Brimacombe, J. Da' Aboul, L. C. N. Tucker, *Carbohydr. Res.* **1971**, *19*, 276-280.
- 137 Z. Liu, T. Zhang, Y. Li, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 275-277.
- 138 A. K. Bose, B. Lal, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3937-3940.
- 139 a) E. Piers, C. L. Harrison, C. Zetina-Rocha, *Org. Lett.*, **2001**, *21*, 3245-3247 ; b) J. Sandri, J. Viala, *Synth. Comm.* **1992**, *22(20)*, 2945-2948.
- 140 J. Chiarello, M. M. Joullié, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 41-48.
- 141 P. G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, A. Casolari, S. Manfredini, G. P. Pollini, D. Simoni, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 1267-1272.
- 142 K. A. H. Chehado, D. A. Andres, H. Morimoto, H. P. Spielmann, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3027-3033.
- 143 A. Solladié-Cavallo, N. Khair, *Synth. Comm.* **1989**, *19*, 1335-1340.
- 144 J. Jaunzems, *Dissertation*, **2003**, Universität Hannover.
- 145 E. W. Collington, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3044-3045.
- 146 a) B. M. Trost, H. C. Arndt, P. E. Strege, T. R. Verhoeven, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3477-3478; b) S. C. Choudhry, L. Serico, J. Cupano, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3755-3757.
- 147 D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506-2526.
- 148 B. B. Snieder, F. He, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5453-5454.
- 149 a) H. Nagaoka, W. Rutsch, G. Schmid, H. Iio, M. R. Johnson, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7965-7967; b) N. Kato, H. Kataoka, S. Obuchi, S. Tanaka, H. Takeshita, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1988**, 354-356; c) M. J. Robins, S. D. Hawrelak, T. Kanai, J.-M. Siefert, R. Mengel, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1317-1322.
- 150 a) K. C. Nicolaou, K. Koide, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3667-3670; b) E. J. Corey, G. Wess, Y. B. Xiang, A. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4717-4718; c) H. Sdassi, G. Revial, M. Pfau, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 875-878; d) P. A. Wender, F. E. Mc Donald, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3691-3694; e) G. Solladie, C. Hamdouchi, *Synthesis*, **1991**, 979-982.
- 151 a) S. F. Martin, S. K. Davidsen, T. A. Pukette, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1962-1972; b) S. F. Martin, S. K. Davidsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6431-6433; c) J. G. Buchanan, J. Staddart, R. H. Wightman, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1989**, 823-824.
- 152 a) M. Sasaki, C. Tsukano, K. Tachibana, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1747-1750; b) T. Ling, E. Poupon, E. J. Rueden, S. H. Kim, E. A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12261-12267; c) H. Tanino, K. Fukuishi, M. Ushiyama, K. Okada, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2385-2388; d) D. L. J. Clive, S. Sun, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6267-6270; e) G. A. Kraus, M. J. Taschner, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175.
- 153 J. C. J. Benningshof, M. Ijsselstijn, S. R. Wallner, A. L. Koster, R. H. Blaauw, A. E. van Ginkel, J.-F. Brière, J. H. van Maarseveen, F. P. J. T. Rutjes, H. Hiemstra, **2002**, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2002, 1701-1713.
- 154 S. J. Danishefsky, D. M. Armistead, F. E. Winkott, H. G. Selnick, R. Himgate, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2967-2980.
- 155 Z. Y. Wang, G. Just, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1525-1528.
- 156 J. D. White, G. L. Bolton, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1626-1628.

6. Literatur

- 157 a) J. D. White, G. L. Bolton, A. P. Dantanarayana, C. M. J. Kox, R. N. Hiner, R. W. Jackson, K. Sakuma, U. S. Warriar, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1908-1939; b) Y. Koriyama, A. Nozawa, R. Hayakawa, M. Shimizu, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9621-9628.
- 158 Y. Hamada, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1193-1196.
- 159 H. Kunz, C. Unverzagt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 436; *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 426-427.
- 160 E. Bald, K. Saigo, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1975**, 1163-1166.
- 161 S. Friedrich-Bochnitschek, H. Waldmann, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 751-756.
- 162 A. B. Smith, III, J. L. Wood, W. Wong, A. E. Gould, S. Omura, K. Komiyama, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1627-1630.
- 163 M. Kawasaki, F. Matsuda, S. Terashima, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5713-5725.
- 164 a) E. H. Vickery, L. F. Pahler, E. J. Eisenbraun, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4445-4446; b) A. M. Felix, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1427-1429.
- 165 C. D. Chang, M. Waki, M. Ahmad, J. Meienhofer, E. O. Lundell, J. D. Haug, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1980**, *15*, 59.
- 166 J. Yang, J.-M. Yang, M. Iannone, W. J. Shih, Y. Lin, W. Hait, *Cancer Research* **2001**, *61*, 4010-4016.
- 167 T. W. Schulte, L. M. Neckers, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1998**, *42*, 273-279.
- 168 A. Meyer, *Diplomarbeit*, Universität Hannover **2003**.
- 169 L. C. Dias, R. Z. Bau, M. A. de Sousa, J. Zukerman-Schpector, *Org. Lett.* **2002**, *24*, 4325-4327.
- 170 R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum, **2003**, 608.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning für die Überlassung des interessanten Themas sowie für die stete Diskussionsbereitschaft, die großen Anteil am erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit hat.

Ich danke dem Ministerium für Wissenschaft und Kultur des Landes Niedersachsen für die großzügige Gewährung eines Graduierten-Stipendiums.

Bei Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. E. Winterfeldt bedanke ich mich für die Übernahme des Korreferats.

Bei allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises von Andreas Kirschning bedanke ich mich für die Diskussions- und Hilfsbereitschaft, die Bereitstellung zahlreicher Reagenzien und Lösungsmittel sowie die gute Zusammenarbeit im fachlichen und weniger fachlichen Bereich.

Den Mitarbeitern der Spektroskopie, Dr. Edgar Hofer, Monika Rettstadt und Dagmar Körtje, danke ich für ihre Hilfsbereitschaft.

Den Herren Dr. G. Dräger und Dipl.-Chem. C. Jasper danke ich für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Herrn Thomas Frenzel danke ich für seine Hilfsbereitschaft in allen alltäglichen Fragen.

Bei meinen Eltern bedanke ich mich für die fortwährende Anteilnahme und Unterstützung.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE INFORMATIONEN

Geburtsdatum: *12 Januar 1975, Perm, Rußland*
Familienstand: *ledig*
Staatsangehörigkeit: *russisch*

WERDEGANG

Oktober 1999-Juli 2000 **Institut für Organische Chemie,
Technische Universität Clausthal**
Beginn der Promotion in der organischen Chemie

August 2000-Oktober 2000 **Solvay Arzneimittel GmbH, Hannover**
Praktikum unter Führung von Dr. D. Jasserand

November 2000-Nov. 2003 **Institut für Organische Chemie, Universität Hannover**
Weiterführung der Promotion in der organischen Chemie

AUSBILDUNG

1982-1992 **Mittelschule N.129, Perm**

1992-1993 **Universität Perm**
Mechanisch-Mathematische Fakultät

1993-1997 **Universität Perm**
Chemische Fakultät
Bachelor mit Auszeichnung

1994-1999 **Pharmazeutische Akademie, Perm**

1997-1999 **Universität Perm**
Chemische Fakultät
Magistergrad mit Auszeichnung
Magisterarbeit: "Synthese, chemische Eigenschaften und biologische Aktivitäten der Amide von Arylpyrotraubensäuren und ihrer Derivate"